

図5 本児の全体的発達経過の概要

独歩が可能になると、制止のきかない、落ち着きのない行動が一段と目立ってきた。7歳に近付くと若干落ち着きは出てきたものの、マイペースな行動や、手にしたものをヒラヒラ常同的に振る、特定のものにこだわるといったASDに見られる行動特性は現在も続いている。本児には当初からジェスチャーや手話なども使ってコミュニケーションや言語指導を図ってきた。Schopler⁴⁾やHodgdon⁵⁾によると、ASD児の多くは聴覚的情報処理能力に比して視覚空間的処理能力の方が高い。しかし本児ではCI装着後半年位して名前を呼ぶと振り向くようになり、音楽にもリズムを取って反応する傾向が出てきた。現在CIがことばの理解や音楽を楽しむ上でも役立っていることに疑いはないが、言語表出はもっぱら手話に頼っている。これは現在では自動化された状態であり、本児が知的障害児であることを考えるとこの状態を今後も受け入れていきたい。手話による言語指導は言語発達のみならず、ことばの聴覚的理解や環境音並びに音楽の認知にも役立っているが、この点は筆者のトップダウン処理の原理⁶⁾で説明できる。しかし一方ではトイレの水洗音を嫌う(4:5)といった聴覚過敏症が出現し、一時CI装着を拒否する傾向も出てきた。聴覚過敏症は10歳半頃には消失し、現在CIは常用できている。聴覚過敏症はASDの子どもに比較的多くみられ、これが原因でCI装用不可能に至った例⁷⁾があっただけに油断できない。

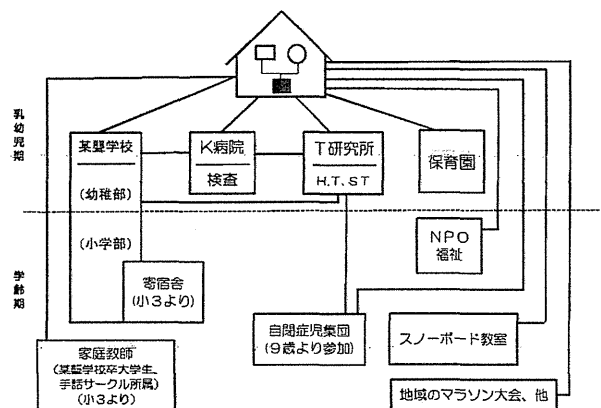


図6 本児の療育及び家族を支援してきた諸機関及び人との関係

言語発達に関しては、6歳に達する頃から簡単なことばによる指示が分かるようになり、7歳に近付くと「これ何?」の質問に手話で答えるようになった。コミュニケーション面では、3歳9ヵ月頃ジェスチャーを少し使うようになり、5歳3ヵ月頃には手話も交えるようになった。6歳3ヵ月頃になると、人の名前を最初の一文字を指文字で表わすまでになった。

両親は図6に示したように、聾学校及び寄宿舍のほか、努めて学校以外のNPO施設、Sクラブ、自閉症の集団、聾の家庭教師、更には地域のマラソン大会、スノーボードなど生活体験の場を広く求めて、いろいろな分野の人や子どもとの交流並びに社会的体験を豊かに積ませてきたが、その結果小学部

5年時の担任の評価(11:4)にもみる如く、情緒も安定し、人間的にも豊かに育ってきたという感を深くする。

ASD児の療育に関しては、Schopler¹⁾がTEACCHプログラムを提唱し、わが国では佐々木²⁾がこれを導入して実践と研究を広めてきた。このプログラムはASD児(者)とその家族を支援する制度の開発、整備などにわたる実践研究から構築されていて、ここでは「自閉症の文化」や「構造化された指導」が基本理念をなす¹⁾。佐々木²⁾によれば、自閉症の人は自閉症のままできるだけ自立的な活動をしながら我々一般の人間とどのように共生して生きるかを命題として追求する。このインクルージョンの哲学には筆者も大いに共鳴するところであり、我々が本児の発達支援に当って意図したところもまさにこの点にある。本児が聴覚過敏症によるCI拒否の危機を乗り越え得たのも、このような背景があった結果とも考えられる。

ところで、最近はいわゆる「発達障害」が増加した³⁾といわれる。事実筆者の外來を訪れるコミュニケーション障害児や聴覚障害児をみても「発達障害」に類する、または合併する子どもが増加したという印象を受ける。今回の報告例はASDに加えて重い難聴と知的障害を伴う重複障害児であるが、いずれにせよ、これらの子どもを診るにつけ、小児難聴を標榜する外來は単に難聴診断だけではすまされなくなっていることを痛感する。

ま と め

NIISで難聴が疑われ、難聴進行により3歳11ヵ月時にCIを装着させたASD及び重度知的障害を伴う難聴児の12歳までの経過を報告した。

我々が本児の発達支援に当って重視してきたことは、親子のコミュニケーションと情緒の安定であり、乳児期は五感を介してこれができるものの、歩行が可能になるとコミュニケーションは聴覚や視覚に頼る面が大きくなるだけに、HAやCIに期待するところは大きい。本児の場合は難聴及び知的発達の遅れに加えてASDがあり、これ自体もコミュニケーション障害の要因をなしていると考えて、対人関係ないし社会性を育てるために聾学校の集団や寄宿舎、更には自閉症児のグループのみならず、保育

園のような健聴児の集団への参加にも配慮してきた。

CIに関しては、聴覚過敏症のため一時装用を拒否する時期があったが、その後聴覚過敏症が克服されるに及んでCIは常用できている。

これまでの本児の発達経過を顧みて、ASDの行動特性は本質的に変わっていないものの、対人関係は改善しつつある。コミュニケーションは、本児は手話中心であるが、聴覚を介しての言語理解は本児なりに発達してきており、CIはコミュニケーションはもちろん言語習得にも役立っている。ここに至るまでには両親の熱意もさることながら、この家族を支援してきた地域の関係機関及び人との交流や協力の意義も見過ごすわけにはいかない。これらの支援がなければCI活用に至らなかった恐れもある。

Development of a deaf child with severe mental retardation and autism spectrum disorder who received cochlear implantation in early childhood

Yoshisato Tanaka^{1,2)}, Satoko Ashino¹⁾, Yumi Koyama³⁾, Yuko Yoshida¹⁾, Shigeko Harigai²⁾, Koza Kumakawa⁴⁾, Iidehiko Takeda⁴⁾

¹⁾Tanaka Yoshisato Institute of Education

²⁾Kamio Memorial Hospital

³⁾Kenkokai Sogo Tokyo Hospital

⁴⁾Department of Otolaryngology, Toranomom II Hospital

The patient is a 12-year-old boy who was suspected as having bilateral hearing loss at the newborn hearing screening. He was subsequently confirmed to have moderate hearing loss by behavioral and auditory brain stem response audiometry.

After participating in our home training program where he was given hearing aids, he was referred to a school for the deaf. He received language education by means of an auditory-oral method combined with manual communication, including gestures and sign language. When he was

three years and eleven months old, he received a cochlear implant for the left ear, because of extreme deterioration of the hearing loss. Six months later, he began to complain of hyperacusis to noise from a hair dryer, flushing of the toilet, etc. He refused to use his cochlear implant because of the hyperacusis, but fortunately, this crisis was overcome when he became 10 years old.

He began to walk alone at the age of one year and six months, but showed restless behavior and began to show difficulties in forming interpersonal relationships, as well as avoidance of eye contact. When he reached the age of six years, he began to acquire language by the use of hearing and sign language.

Currently, he is acquiring social skills with the support of many people including our staff, deaf students who had graduated from the same school for the deaf, teachers for autistic children, instructors of winter sports, etc. He can understand spoken words through his cochlear implant, although his expressions are mainly by means of sign language.

文 献

- 1) Argas MF: 非言語コミュニケーション。石丸正訳, 新潮社, 東京, 1987, P15
- 2) Montessori M: モンテッソリー・メソッド。阿部真美子, 白川容子訳, 明治図書, 東京, 1974, P34
- 3) 田中美郷, 進藤美津子, 加我君孝, 他: 乳児の聴覚発達検査とその臨床および難聴児早期スクリーニングへの応用。Audiology Japan **21**: 52-73, 1978
- 4) Mesibov GB, Shea V, Schopler E: 自閉症スペクトラム障害の人へのトータルアプローチ TEACCH とは何か。服巻智子, 服巻繁訳, エンパワメント研究所, 東京, 2007
- 5) Hodgdon IA: 自閉症スペクトラムと問題行動—視覚的支援による解決—。門真一郎, 長倉いのり訳, 星和書店, 東京, 2009
- 6) 田中美郷, 芦野聡子, 小山由美, 他: 我々の臨床における幼児人工内耳適応の考え方と療育指導の方法論について。Audiology Japan **49**: 178-183, 2006
- 7) 田中美郷, 芦野聡子, 小山由美, 他: 人工内耳装用児に見られた聴覚過敏症について。音声言語医学 **52**: 360-365, 2011
- 8) 佐々木正美監修, 小林信篤編著: TEACCH プログラムによる日本の自閉症療育。学習研究社, 東京, 2008, P.14
- 9) 岡田尊司: 発達障害と呼ばないで。幻冬新書 267, 幻冬舎, 東京, 2012
- 10) Kaga K, Tanaka Y: Auditory brainstem response and behavioral audiometry, Arch. Otolaryngol **106**: 564-566, 1980
(2012年12月28日受稿 2013年2月7日受理)

別冊請求先: 〒154-0021

東京都世田谷区豪徳寺1-32-8

田中美郷教育研究所

田中美郷

Yoshisato Tanaka

Tanaka Yoshisato Institute of Education

32-8, Gohtokuji 1-chome, Setagayaku, Tokyo, 154-0021, Japan

人工内耳埋め込み術を施行した蝸牛型耳硬化症 および van der Hoeve 症候群の長期成績と当院における治療戦略

三澤 建、熊川 孝三、加藤 央、武田 英彦
虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター

The long-term outcome of cases with cochlear implantation due to advanced otosclerosis and van der Hoeve syndrome

Takeru Misawa, Kozo Kumakawa, Hiromu Kato, Hidehiko Takeda
Department of Otolaryngology and hearing center, Toranomon hospital

Both of advanced cochlear otosclerosis and van der Hoeve syndrome (osteogenesis imperfecta) show similar progressive profound deafness and demineralization of the temporal bone surrounding the cochlear capsule. It has recently been reported that the association with *COL1A1* in these two diseases may cause similar demineralization. For those patients, cochlear implantation (CI) is the only promising treatment option. However, such Japanese patients are very rare and only a case study on CI insists of relatively poor speech perception result and complications of facial nerve stimulation or unstable T/C level.

Here we reported a long-term outcome in 12 patients with advanced cochlear otosclerosis and van der Hoeve syndrome. We evaluated the speech performance by using Fukuda VTR before 2003 and using by CI-2004 since 2004. As a result, the mean sentence perception score (91%) of 12 cases was better than that (78%) of CI cases with deafness by other causes. Facial nerve stimulation was elicited in only one of 12 cases. Therefore, we concluded that CI can be considered as a treatment option for deaf patients with advanced cochlear otosclerosis and van der Hoeve syndrome.

Furthermore, according to this conclusion, we proposed the strategy flow chart how to select the hearing aid, stapes surgery or CI for Japanese patients with advanced otosclerosis and van der Hoeve syndrome, based on the speech discrimination score, computed tomography classification and the air-bone gap.

Key words : stapes, speech discrimination score, temporal bone computed tomography, air-bone gap

和文キーワード : アブミ骨, 語音聴力検査, 側頭骨CT, 気導骨導差

論文要旨

進行した蝸牛型耳硬化症、あるいは van der Hoeve 症候群が原因で高度の難聴となり、人工内耳埋め込み術を施行した12症例の治療成績を報告した。12症例のCI-2004の文の平均正答率(91%)は、他の原因で人工内耳手術を施行した症例(78%)に比べ良好であった。また顔面痙攣の合併症は12症例中1例のみであった。以上より、両疾患で失聴した患者への人工内耳治療は有効であると思われる。この成績を踏まえ、さらにCTによる画像診断の分類、気導骨導差も加えて、補聴器、アブミ

骨手術、人工内耳手術の治療方針決定の流れを提案した。今後、わが国でも多施設からの日本語音声による評価成績を集めて、高度難聴を呈する両疾患に対する治療ガイドラインを作成することが望まれる。

はじめに

耳硬化症は海綿状変化がアブミ骨の輪状靭帯に波及し、アブミ骨底の硬化をきたし、伝音性難聴をきたす疾患である。好発部位は前庭窓前部であるが、海綿状変化が蝸牛軸に及ぶと、神経線維、ラセン神経節の退行変性

が起こり、感音性難聴を来し、この状態が蝸牛型耳硬化症と呼ばれている。蝸牛型耳硬化症では蝸牛周囲の endochondral layer の骨吸収が生じ、CT スキャン上でも double ring sign と呼ばれる内耳骨包周囲の骨脱灰像として観察される。

一方、van der Hoeve 症候群は、5 型ある骨形成不全症のうちの I 型に分類されるもので、1917 年に van der Hoeve と de Kleyn によって報告されている¹⁾。難聴、易骨折性、青色強膜を三主徴とし、主に COL1A1 遺伝子変異が原因とされており²⁾、常染色体優性遺伝形式をとる。蝸牛型耳硬化症と類似の側頭骨病変を呈し、高度の難聴となる例も存在する。

進行した蝸牛型耳硬化症、あるいは van der Hoeve 症候群に対して、当院で行った人工内耳症例 12 例の長期成績を検討した。併せて、この成績を踏まえて、進行した蝸牛型耳硬化症に対する補聴器、アブミ骨手術、人工内耳埋め込み術の選択の流れについても提案した。

対象と方法

1. 対象

1988 年から 2012 年の 25 年間に蝸牛性耳硬化症、または van der Hoeve 症候群と診断され、当科で人工内耳埋め込み術を施行した 12 例（蝸牛性耳硬化症が 10 例、van der Hoeve 症候群が 2 例）を retrospective に検討した。男女比は 7 : 5、失聴期間は 0 ~ 40 年（平均 7.2 年）、失聴時年齢 22 ~ 60 歳（平均 48.9 歳）。音入れ時期は術後 15 ~ 35 日（平均 22 日）、観察期間は 1 ~ 14 年（平均 6.5 年）であった。全例において、後鼓室開放によるアプローチで人工内耳埋め込み術が行われた。インプラント機種は CI22M が 1 例、CI24M が 3 例、Combi40+ が 1 例、CI24R (CS) が 3 例、CI24RE (CA) が 4 例であった。

2. 語音聴取成績の評価

2003 年以前は福田版 VTR 評価を使用し、単音節、単語、文の正答率を評価した。また、2004 年以降は CI-2004 を使い、子音、単音節、単語、文の正答率を求めた。副作用についても検討した。

3. CT 分類 (図 1)

蝸牛型耳硬化症の側頭骨 CT の評価方法として、Rotteveel ら³⁾ が提唱している脱灰像の位置と範囲による分類を採用した。この分類では、CT 画像を Grade1 から 3 に分類し、Grade1 は窓周囲のみに脱灰像が認められるもの、Grade2 は蝸牛を中心に周囲に脱灰像が認められるもの、Grade3 は海綿状変化が広範囲に癒合し、蝸牛形態が判然としない状態と定義されている。Grade2 はさらに A から C の 3 つのサブタイプに分類される。TypeA は周囲にリング状に脱灰像を認めるもの、TypeB は基底回転の狭窄を認めるもの、TypeC は A、B 両方の所見を認めるものとなっている。

結 果

1. 福田版 VTR による評価 (表 1)

福田版 VTR 評価をした症例は蝸牛型耳硬化症 3 例、van der Hoeve 症候群が 1 例であった。使用インプラントはすべて Cochlear 社の製品であり CI22M が 1 例、CI24M が 3 例であった。単音節、単語、文における正答率はそれぞれ 18% ~ 58% (平均 41%)、4% ~ 62% (平均 32.5%)、4% ~ 91% (平均 45%) となった。当院における日常会話文の平均は 34.8% であった。

2. CI-2004 による評価 (表 2)

CI-2004 評価をした症例は蝸牛型耳硬化症 7 例、van der Hoeve 症候群が 1 例であった。使用インプラントは Combi40+ が 1 例、CI24R (CS) が 3 例、CI24RE (CA) が 4 例であった。子音、単音節、単語、文、における正

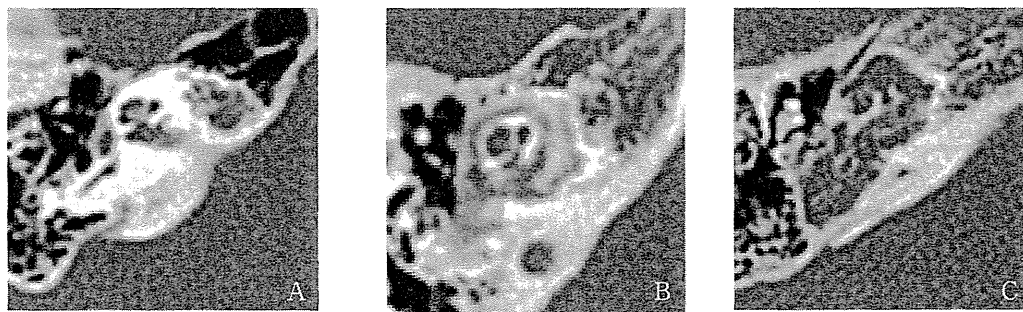


図 1 脱灰像の位置と範囲による蝸牛型耳硬化症の側頭骨 CT 分類

- (A) Grade 1 : 前庭窓周囲のみに脱灰像が認められる。
 (B) Grade2A : 蝸牛周囲にリング状に脱灰像が認められる。
 (C) Grade 3 : 海綿状変化が広範囲に癒合し、蝸牛形態が判然としない。表 1 の症例 10。

表1 対象患者

症例	性別	失聴原因	難聴期間 (年)	失聴時 年齢(歳)	失聴期間 (手術側)	音入れ日	電極
1	男	蝸牛型耳硬化症	42	22	42	1998/10/27	CI22M
2	男	蝸牛型耳硬化症	12	34	12	2000/4/26	CI24M
3	男	蝸牛型耳硬化症	22	46	22	2002/2/12	CI24M
4	女	蝸牛型耳硬化症	3	60	20	2004/5/7	Combi40+
5	男	蝸牛型耳硬化症	25	58	3	2008/2/20	CI24R (CS)
6	女	蝸牛型耳硬化症	32	50	13	2009/3/11	CI24R (CS)
7	男	蝸牛型耳硬化症	14	52	8	2009/6/25	CI24RE (CA)
8	女	蝸牛型耳硬化症	25	53	8	2010/1/5	CI24RE (CA)
9	男	蝸牛型耳硬化症		残聴あり	20	2011/6/15	CI24RE (CA)
10	男	蝸牛型耳硬化症		残聴あり	5	2012/8/28	CI24RE (CA)
11	女	Van der Hoeve症候群	51	30	51	2003/4/2	CI24M
12	女	Van der Hoeve症候群	10	24	5	2008/2/29	CI24R (CS)

表2 症例毎の福田版 VTR、CI-2004 による評価結果

症例	音入れ日	挿入 電極数	使用 電極数	CI-2004			福田版 VTR					
				単音節	単語	文	子音	単音節	単語	単語 (noise下)	文	文 (noise下)
1	1998/10.	22	17	18%	4%	4%						
2	2000/4.	22	18	44%	32%	51%						
3	2002/2.	22	22	58%	62%	91%						
4	2004/5.	12	12		80%	81%	96%	76%	96%	86%		
5	2008/2.	22	20		76%	63%	92%	60%	100%	81%		
6	2009/3.	22	22		87%	61%	64%	60%	90%	58%		
7	2009/6.	22	21		73%	62%	80%	28%	100%	73%		
8	2010/1.	22	22		55%	73%	48%	12%	85%	8%		
9	2011/6.	22	20		58%	40%	64%	24%	73%	21%		
10	2012/8.	22	22		データなし			データなし				
11	2003/4.	22	20	44%	32%	34%	データなし					
12	2008/2.	22	22	データなし			91%	91%	100%	100%	95%	88%

答率はそれぞれ55%~91% (平均74%)、61%~91% (平均67%)、48%~100% (平均78%)、70%~100% (平均91%)であった。

なお、対照群として2003年11月~2012年12月までの他の原因で失聴し、人工内耳埋め込み術を受けた症例の子音、単音節、単語、文、における正答率はそれぞれ57% (n=104)、53% (n=108)、65% (n=108)、78% (n=108)、であった。すなわち、12症例の平均値は対照群の語音聴取成績を全て上回った。

3. 電極トラブルと副作用

症例1では音質不良、違和感により当初より使用電極は17電極であった。症例2ではチャンネル(以下ch)1、2は音質違和感により音入れ時より不使用であり、使用電極は20電極であった。また、音入れより9年後にch17~20のCレベルで顔面痙攣が出現した。顔面神経刺激は12例中1例のみであった。

4. 各症例のCT所見

当院における人工内耳埋め込み術を施行した12例の

側頭骨CTの分類はRotteveelら³⁾が提唱している分類に従うと、Grade2Aが7例、Grade2Bが1例、Grade2Cが2例、Grade3が2例であった。Grade3となったのは症例9と症例10であった。当院での人工内耳症例ではGrade1の症例は認めなかった。

症例10のCTスキャン上(図1c)で認められた蝸牛周囲のpericochlear low densityに相当する部位は、術中、広範にスポンジ状に軟化しており、浸出液で満たされているようであった。鼓室階の狭窄が認められたため、前庭階を開窓し、電極を全て挿入した。蝸牛周囲の骨病理組織は図2に示したように骨がモザイク模様を呈しており、セメントラインの乱れが認められ、耳硬化症に矛盾しない所見であった。

考 察

1. 両疾患の側頭骨病変の類似性について

蝸牛型耳硬化症は、臨床的にアブミ骨の硬化を認め、CT画像において図1のように蝸牛周囲の脱灰像を呈する。同様にアブミ骨の固着、側頭骨病変を認める疾患としてvan der Hoeve症候群が知られている⁴⁾。van der Hoeve症候群の原因は、I型コラーゲン蛋白をコードする遺伝子であるCOL1A1、COL1A2の変異であるとされているが、Chen⁵⁾らはCOL1A1のハプロタイプの耳硬化症への関連を報告しており、変異遺伝子がコラーゲン $\alpha 1$ を増加させ、異常な骨を形成させていると考えられている。同様にCOL1A1の耳硬化症への影響を示した文献は、McKennaら^{6),7)}、Rodriguezら⁸⁾、Khalfallahら⁹⁾によって報告されている。

また、Schrauwenら¹⁰⁾は1998年から2011年の間に報告されたベルギー人、オランダ人、スイス人合わせて734名(コントロール733名)のCOL1A1の耳硬化症に

対する関連性を調べた文献のメタ解析を行っており、14の単一ヌクレオチド多型のうち、rs11327935 (Pcoll)とrs2586498 (Int5)の2つで耳硬化症との有意な関連があったと報告している。

これらの報告からアブミ骨輪状靭帯への海綿状変化、蝸牛周囲への海綿状変化はともに、COL1A1変異によって引き起こされるために、両疾患が類似の側頭骨吸収病変を呈するものと考えられる。

2. 人工内耳の有用性

福田版VTRによる評価では蝸牛型耳硬化症で人工内耳埋め込み術を受けた4症例の日常会話文の正答率平均は45%であり、他の原因により失聴した症例の平均正答率34.8%を上回った。また、CI-2004による評価においても、8症例での平均正答率は91%であり、他の原因により失聴した症例の平均正答率78%を上回った。したがって、蝸牛性耳硬化症により失聴した、または失聴のリスクが高度に認められる症例に対しては人工内耳治療が有効であると思われる。

CI-2004における雑音は加重不規則雑音であり、語音に含まれる周波数帯域をカバーする。症例8、9では子音の聴取能がそれぞれ55%、58%と他の症例に比べて最も低い。子音は母音に比べてエネルギーが小さいため、2症例では雑音負荷により子音の弁別がさらに悪化し、単語、文の聴取成績もさらに低下したものと考えられる。

3. T/Cレベルの変動

蝸牛性耳硬化症が原因で人工内耳埋め込み術を施行した症例の術後マッピングでは、他疾患により失聴した症例に比べると、各電極間でT/Cレベルのバラつきが大きい傾向が認められた。特に12症例中7症例(症例5~10、症例12)では顕著であった。図3に症例10のT/Cレベルを示すが、各チャンネル間でのバラつきが目

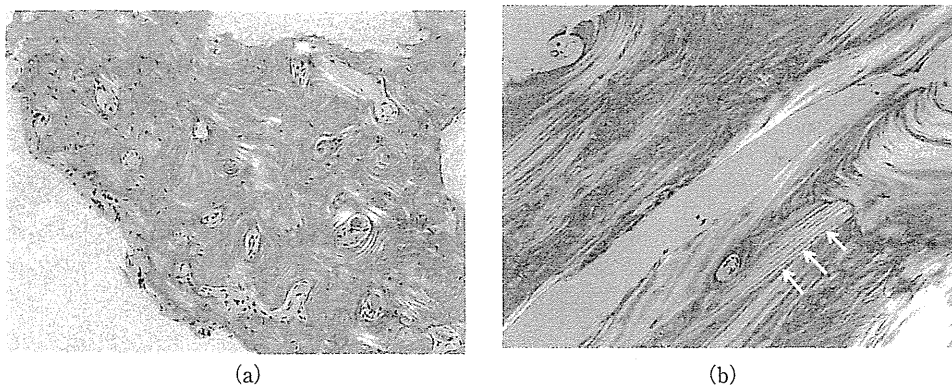


図2 症例10の蝸牛周囲骨の病理組織所見(HE染色、簡易偏光レンズ使用)

- (a) 蝸牛骨周囲の骨病理写真。骨はモザイク模様を呈しており、セメントラインが乱れている。
 (b) 対比のために同症例の正常部分の骨組織を示す。セメントラインを矢印で示す。

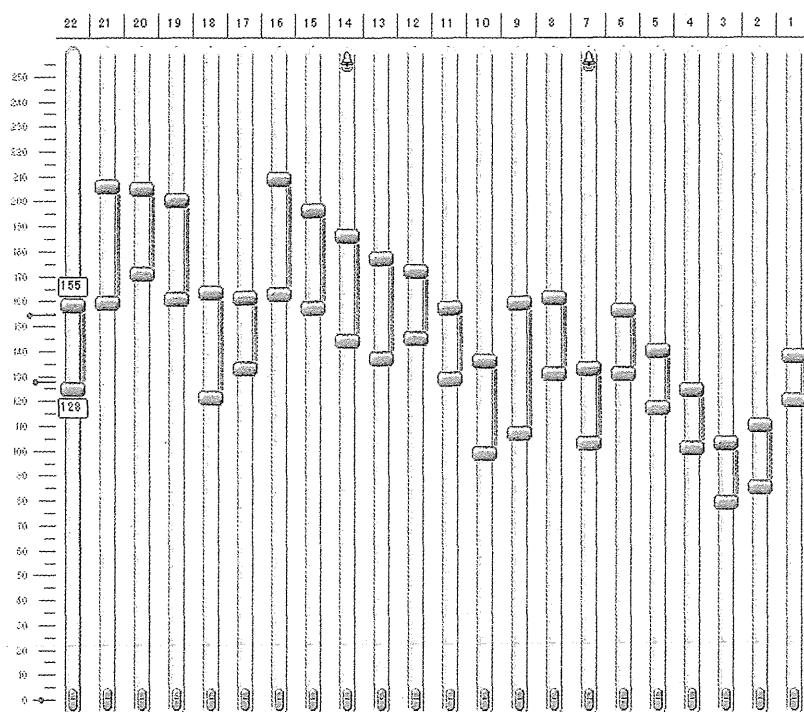


図3 症例10のmap

各電極間でT/Cレベルのバラつき、ダイナミックレンジの狭小化が認められる。

立つ。さらに、CT分類において高度の脱灰像を呈した症例ほどバラつきが大きい傾向が見られた。この原因として、蝸牛周囲の海綿状変化による電極毎のインピーダンスの変化、ラセン神経節の減少が考えられた。Psillasら¹¹⁾による報告では、CTスキャン上で海綿状変化の程度が高度になるとT/Cレベルの上昇を認めるとされている。

しかし、結果的に、適切なマップ作成を行えば良い言語聴取成績が得られるものとする。中長期的観察において音入れ時と比べ電極毎のT/Cレベルの上昇が明らかであったのは症例2（観察期間：8年7か月）のみであり、観察期間が10年7か月（症例3）に及ぶ症例では観察期間中の閾値上昇は認められなかった。また、12症例に関して現在のところ人工内耳使用中止例は存在していない。

4. 合併症について

蝸牛型耳硬化症で、両側高度感音難聴に至った症例の聴力再獲得に人工内耳は有効であるとの報告は多い^{12)~14)}。しかし、考慮すべきいくつかの合併症も報告されている。Sainzら¹⁵⁾によると、蝸牛型耳硬化症に対し人工内耳埋め込み術（Med-El Combi 40+ device、スタンダード電極使用）を施行した症例において、顔面神

経刺激、耳鳴り、眩暈、頭痛などの出現が報告された。

Ramsdenら¹⁶⁾の報告によると、非耳硬化症例における人工内耳埋め込み術後の顔面神経刺激の出現頻度は0.9~14.5%であるのに対し、蝸牛型耳硬化症例では25~75%と高率に認められるという。この原因として、耳硬化症例では内耳骨包の海綿状変化に伴う骨インピーダンスの低下もあり、電流短絡路が形成されやすい¹³⁾と考えられている。また、人工内耳電極が蝸牛軸から離れて、顔面神経迷路部に近づくことで、より顔面神経に電気刺激が起こりやすくなると考えられる。そこで、蝸牛軸により近づくように設計された蝸牛軸近接型人工内耳の電極を挿入することで顔面神経刺激の副作用を軽減することができると考えられている¹⁶⁾。

しかし、当院では顔面神経刺激の副作用が生じたのは12症例中1例のみ（8.3%）であり、2006年以降、蝸牛軸近接型Contour電極を使用開始してからは顔面神経刺激の副作用は生じおらず、電極の選択によって解決できると考える。

5. 両疾患による高度難聴患者の治療指針

Merkusら¹⁷⁾は語音弁別能、側頭骨CT所見、気導骨導差を評価因子とした進行した蝸牛型耳硬化症の治療ガイドラインを提唱した。当院での人工内耳の長期成績が

良好であったことを踏まえて、このガイドラインに沿って日本語を母国語とした蝸牛型耳硬化症患者に対する補聴器、アブミ骨手術、人工内耳埋め込み手術の治療方針を提案する(図4)。

その流れは以下のようなものである。現在の人工内耳の適応ガイドラインを満たし、補聴器装用下でCI-2004による両側の語音聴力検査(単音節、単語、日常会話文)が30%未満であれば不良聴耳側に人工内耳を勧める。語音聴力検査が30%~50%であり、CT所見で高度の脱灰像が認められれば、より蝸牛周囲の破壊や蝸牛回転の狭窄の少ない側に人工内耳を勧める。この理由は最近の細く短い残存聴力活用型人工内耳電極の保険承認、術中・術後のステロイド投与および正円窓膜からの挿入技術による聴力の保存術式の広がりにより、聴力を悪化させるリスクが減ったことを踏まえて、電極挿入の手技が困難になる前に埋め込み手術を終了しておくのがより良いと考えるからである。手術を希望しない場合は補聴器で経過観察とする。

脱灰像が高度でない場合は気導骨導差が30dB以上ある場合はアブミ骨手術を勧め、30dB未満であれば補聴器を勧める。補聴器装用下でCI-2004による語音聴力検査がそれぞれ50%以上で、気導骨導差が30dB以上あればアブミ骨手術を勧め、気導骨導差が30dB未満であれば補聴器で経過観察とする、というものである。

結 論

進行した蝸牛型耳硬化症、あるいは van der Hoeve 症

候群が原因で高度の難聴となり、人工内耳埋め込み術を施行した12症例の治療成績を報告した。12症例のCI-2004の文の平均正答率(91%)は、他の原因で人工内耳手術を施行した症例(78%)にくらべ良好であった。顔面痙攣の合併症は12症例中1例のみであった。以上より、両疾患で失聴した患者への人工内耳治療は有効であると思われる。この成績を踏まえ、さらにCTによる画像診断の分類、気導骨導差も加えて、補聴器、アブミ骨手術、人工内耳手術の治療選択の流れを提案した。今後、わが国でも多施設からの日本語音声による評価成績を集めて、高度難聴を呈する両疾患に対する治療ガイドラインを作成することが望まれる。

本論文の要旨は第22回日本耳科学会において発表した。

本研究は厚生労働省科研費の補助を受けた。当科の射場恵、熊谷文愛言語聴覚士に深謝します。

参考文献

- 1) Van der Hoeve J, de kleyn A : BlauwSclerae, Knochenbruechigkeit und Schwerhoerigkeit. Albrecht van Grafe's Arch KlimOphthalmol 195 : 81-93, 1918.
- 2) Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, et al. : Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type 1 collagen loci : COL1A1 and COL1A2. Am J Hum Gene 46 : 293-307, 1990.
- 3) Rotteveel LJ, Proops DW, Ramsden RT, et al. :

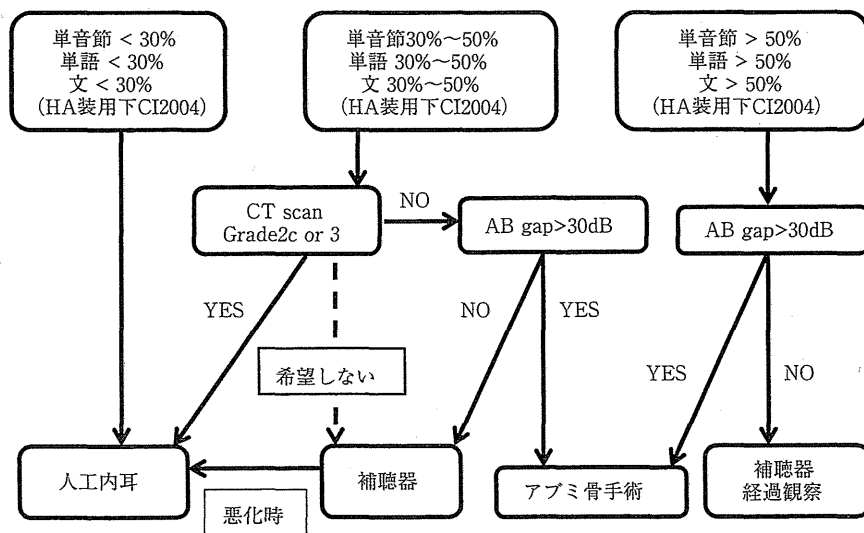


図4 当科における進行した蝸牛型耳硬化症に対する治療方針の流れ

補聴器装用下におけるCI-2004による語音聴取成績、側頭骨CTにおける蝸牛周囲の脱灰程度、気導骨導差、の3つの因子で治療方針を決定する。

- Cochlear implantation in 53 patients with otosclerosis: demographics, computed tomographic scanning, surgery, and complications. *OtolNeurotol* 25 : 943-952, 2004.
- 4) 小川 郁、神崎 仁、小川茂雄、他 : van der Hoeve症候群. *OtolJpn* 1 : 29-33, 1991.
- 5) Chen W, Meyer NC, Pfister M : Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *ClinGenet* 71 (5) : 406-414, 2007.
- 6) McKenna MJ, Kristiansen AG, Bartley ML, et al. : Association of COL1A1 and otosclerosis: Evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. *Am J Otol* 19 : 604-610, 1998.
- 7) McKenna MJ, Nguyen-Huynh AT, Kristiansen AG, et al. : Association of otosclerosis with Sp1 binding site polymorphism in COL1A1 gene: Evidence for a shared genetic etiology with osteoporosis. *OtolNeurotol* 25 : 447-450, 2004.
- 8) Rodriguez L, Rodriguez S, Hermida J, et al. : Proposed association between the COL1A1 and COL1A2 genes and otosclerosis is not supported by a case-control study in Spain. *Am J Med Genet Part A* 128A : 19-22, 2004.
- 9) Khalfallah A, Schrauwen I, Mnaja M, et al. : Replication of the association of Single nucleotide polymorphisms in the COL1A1 and TGFBI genes with otosclerosis in the Tunisian population. *Ann Hum Genet* 75 : 598-604, 2011.
- 10) Schrauwen I, Khalfallah A, Ealy M, et al. : COL1A1 association and otosclerosis: A meta-analysis. *Am J Med Genet Part A* 158A : 1066-1070, 2011.
- 11) Psillas G, Kyriafinis M, Constantinidis J, et al. : Far-advanced otosclerosis and cochlear implantation. *B-ENT* 3 : 67-71, 2007.
- 12) 青木光広、安藤健一、伊藤八次、他 : 蝸牛耳硬化症例に対する人工内耳の問題. *日耳鼻* 110 : 752-757, 2007.
- 13) Mosnier I, Bouccara D, Ambert-Dahan E, et al. : Cochlear implantation and far-advanced otosclerosis. *AdvOtorhinolaryngol* 65 : 323-327, 2007.
- 14) Manuel Sainz, Juan Garcia-Valdecasas, Jose Manuel Ballesteros : Complications and pitfalls of cochlear implantation in otosclerosis: A 6-years follow-up cohort study. *Otol Neurotol* 30 : 1044-1048, 2009.
- 15) Ramsden R, Rotteveel L, Proops D, et al. : Cochlear implantation in otosclerotic deafness. *AdvOtorhinolaryngol* 65 : 328-334, 2007.
- 16) Rayner MG, King T, Djalilian HR, et al. : Resolution of facial stimulation in otosclerotic cochlear implants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129 : 475-480, 2003.
- 17) Merkus P, van Loon MC, Smit CF, et al. : Decision making in advanced otosclerosis: An evidence-based strategy. *Laryngoscope* 121 : 1935-1941, 2012.

論文受付 25年4月5日
論文受理 25年8月12日

別刷請求先 : 〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2
虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター 三澤 建

原 著

GJB2 変異例における進行性難聴の特徴と 遺伝子型の検討

今井 直子^{1,2)}, 熊川 孝三^{1,3)}, 安達のどか⁴⁾, 浅沼 聡⁴⁾,
大橋 博文⁵⁾, 坂田 英明⁶⁾, 山嵜 達也⁷⁾, 宇佐美真一⁸⁾

- 1) 虎の門病院耳鼻咽喉科
- 2) 社会保険中央総合病院耳鼻咽喉科
- 3) 公益財団法人冲中記念成人病研究所
- 4) 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科
- 5) 埼玉県立小児医療センター遺伝科
- 6) 目白大学保健医療学部言語聴覚学科
- 7) 東京大学医学部耳鼻咽喉科
- 8) 信州大学医学部耳鼻咽喉科

【目的と方法】

先天性難聴の原因として最も頻度が高いのは GJB2 遺伝子変異であり、一般的に非進行性難聴を呈するとされる。今回我々は GJB2 変異97例について遺伝子型と難聴の進行の有無について検討した。

【結果】

遺伝子型は従来アジア人に多いとされている235 delC が最も多く、欧米人に多い35 delG は認められなかった。当初からの重度難聴例を除いた41例のうち、1年以上の間隔で聴力が2回以上測定されている症例は32例であった。明らかな難聴の進行例は1例、進行疑い例は3例であったが、遺伝子型の特定の傾向は認められなかった。

【結論】

GJB2 変異においては難聴の進行は稀であり、進行性難聴を呈する特定の遺伝子型は指摘できなかった。しかし乳幼児では特に難聴の程度が言語発達に大きく影響を与えるため、GJB2 遺伝子変異例であっても稀に難聴が進行するということをふまえて注意深く難聴の経過を追う必要がある。

キーワード : GJB2 変異, コネキシン26, 進行性難聴, 遺伝子型, 先天性難聴

はじめに

先天性難聴は出生約1000人に1人の割合で

発生すると言われており、原因のうち遺伝子要因が占める割合は、少ない報告で40%¹⁾, 多い報告では50%以上^{2,3)}と言われる。遺伝性難聴

のうち約70%が非症候性難聴であり、そのうち約80%は常染色体劣性遺伝形式である。これらの約半数を占めており、遺伝性難聴で最多の原因となっているものが GJB2 変異である²⁾。

GJB2 遺伝子は、コネキシン26をコードする遺伝子である。蝸牛においてコネキシン26はその他のコネキシンタンパクと共にギャップジャンクションチャンネルを形成しており、細胞間のカリウムイオンの誘導的な通路となることで蝸牛内電位を維持しており、有毛細胞の興奮と機能に不可欠である⁴⁾。そのため、GJB2 遺伝子に変異が生じると、生成されるタンパクの変性の度合によって軽度～高度難聴を呈する。現在世界で100種類以上の GJB2 変異が報告されており、遺伝子型によって難聴の程度が決まると言われる³⁾。

GJB2 変異例では一般的には出生時から難聴が存在し、非進行性であると考えられているが、文献的には難聴が進行する症例の報告も散見される。特に乳幼児期における聴力の程度は、言語獲得に大きな影響を与えうるため、難聴の進行の有無は非常に重要である。今回我々の施設で経験した GJB2 変異例について、遺伝子型による難聴の程度、難聴の進行の有無について検討したので報告する。

方法と対象

(1) 対象

虎の門病院耳鼻咽喉科 (2009年～2012年)、埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科 (2003年～2012年) を受診した難聴患者において、GJB2 変異の有無について遺伝子解析を行い、GJB2 変異が認められた97例 (女性57例、男性40例、成人例9例 (21歳～77歳、平均38.3歳)、小児例88例 (0歳～13歳、平均5.9歳)) について後方視的に遺伝子型と難聴の程度、難聴の進行の有無について検討した。本研究は、虎の門病院では同ヒトゲノム倫理委員会において2009年3月31日に承認され、先進医療として行われた。埼玉県立小児医療センターでは臨床研究としての臨床的検査として2003年7月

29日付で倫理委員会で承認を受けた。

(2) 遺伝解析

GJB2 変異の解析は虎の門病院では、連結可能匿名化を行い、患者の血液からDNAを抽出した。既知の難聴遺伝子変異として高頻度であることが分かっている13遺伝子46変異を用いた Abe ら⁵⁾が開発した Invader matrix を用いて図1のフローに従って解析した。埼玉県立小児医療センターの症例については GJB2 遺伝子について蛋白翻訳領域全長 (681塩基) をPCRで増幅後に direct sequence を行った⁶⁾。Connexin Deafness Homepage に記載のある GJB2 変異の複合ヘテロ、またはホモ接合体を認めた場合、GJB2 変異による難聴と判断した。

(3) 聴力評価

乳幼児においては聴性脳幹反応検査 (ABR)、聴性定常反応検査 (ASSR)、条件詮索反応聴力検査 (COR) を測定し、結果から総合的に判断して左右の聴力レベルを判定した。小児と成人においては標準純音聴力検査または遊戯聴力検査を行い、4分法 ((500 Hz + 1000 Hz × 2 + 2000 Hz) / 4) で聴力レベルを決定した。難聴の程度は21-40 dBHL を軽度難聴、41-55 dBHL を中等度難聴、56-70 dBHL を中等度高度難聴、71-90 dBHL を高度難聴、91 dBHL 以上を重度難聴として分類した。左右の聴力で差がある場合は良聴耳の聴力で分類した。

(4) 進行性難聴の評価

1年以上の間をあけて2回以上の聴力検査を施行されている症例については難聴の進行の有無について検討した。両側にて4分法で1 dB/年以上の進行がある場合を進行例と判断した。

結 果

(1) 遺伝子型と難聴の程度

GJB2 変異 (複合ヘテロあるいはホモ接合体) を認めた97例のうち、軽度難聴例は1例、中等度難聴例は10例、中等度高度難聴例は14例、高度難聴例は12例、重度難聴例は56例、進行例は1例、進行疑い例は3例であった。それぞれの聴力における遺伝子型を表にまとめ

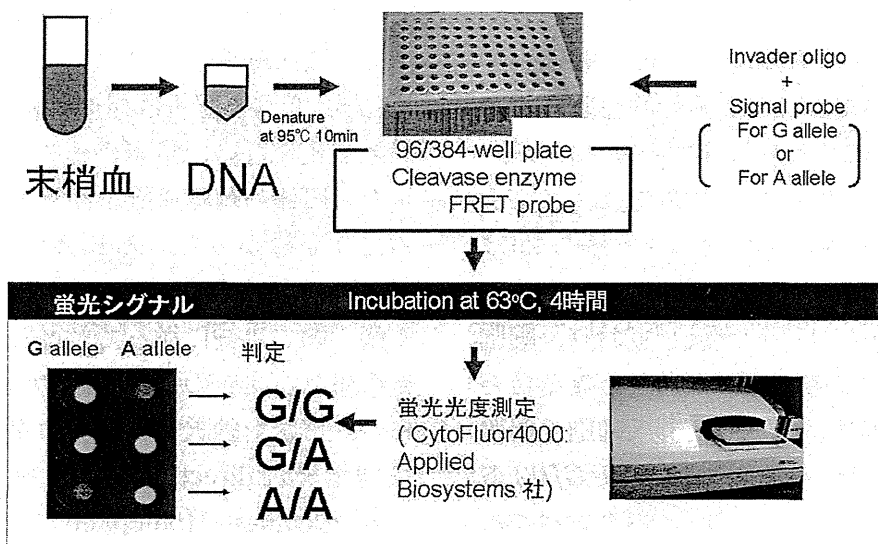


図1 Invader 法測定フロー

た。なお、進行・進行疑い例では最終聴力で分類した (表 1, 2)。

(2) 進行性難聴を呈した症例

当初から重度難聴であった56例を除いた41例のうち、32例で1年以上の期間をあけて2回以上の聴力検査が施行されていた。成人例が3例 (31歳~70歳, 平均50.0歳, 追跡期間72~288カ月, 平均176カ月), 小児例が29例 (1歳~13歳, 平均6.3歳, 追跡期間12カ月~116カ月) であった。このうち明らかに難聴が進行したと考えられる症例は1例であり、3例においては、聴力の変化が比較的小さく「進行疑い例」とした (表3)。

以下に、進行例1例を提示する。

症例：70歳女性

既往歴：2型糖尿病

難聴の家族歴：父母、8人兄弟のうち本人以外に難聴者なし

現病歴：

幼少期の難聴歴は詳細不明であるが、37歳頃より耳鳴、めまいをはっきり自覚するようになった。徐々に難聴が進行し、45歳時より左補聴器装用を開始した。58歳時には右55 dB, 左70 dBと言われていたが、その後66歳時に左耳失聴、70歳時に右耳失聴となったため、虎の門病院耳鼻咽喉科を紹介初診となった。遺伝

子解析にて *GJB2* 変異 (R143W, 235delC の複合ヘテロ接合体) を認めた。ミトコンドリア 3243変異も認められなかった。

聴力所見：右耳は6年間で62.5 dB, 左耳は6年間で47.5 dB の難聴の進行を認めた (図2)。

70歳時に左人工内耳埋め込み術を施行され、経過良好である。

考 察

1. 人種による *GJB2* 変異の遺伝子型

GJB2 変異はこれまでに100種類以上の遺伝子型が発見されており、人種によって遺伝子型の頻度が異なる。35 delG はアラブ民族・白色人種で最多^{2,7,8)}であり、167 delT はアッシュケナージ系ユダヤ人に多い²⁾。アジア民族では235 delC, V37Iが多いと言われている^{2,9)}。

Tsukada ら⁹⁾は日本人における *GJB2* 変異について1511家系の3056名を対象に大規模調査を行っており、日本人においてはその他のアジア民族と同様に235 delG が最多であり、次いでV37Iが多かったと報告している。また、Abe ら¹⁰⁾による日本人の非症候性男性遺伝性両側感音難聴25家系の調査によると *GJB2* 変異では235 delG のほか、Y136X, R143W が多く、白色人種に多い35 delG 変異例は認めなかった。

表1 各聴力における遺伝子型

難聴の程度	遺伝子型	例数(例)
軽度	V37I/F191L	1
中等度	235delC/235delC	3
	235delC/299-300delAT	2
	G45E/Y136X/235delC	1
	176-191del16/235delC	1
	T86R/T86R	1
	R143W/V37I	1
	G45E/G45E/Y136X/Y136X	1
中等度高度	235delC/235delC	5
	G45E/Y136X/235delC	3
	176-191del16/T86R	1
	235delC/T86R	1
	235delC/299-300delAT	1
	235delC/R143W	1
	299-300delAT/R143W	1
	G45E/Y136X/T86R	1
	G45E/Y136X/R143W	1
高度	235delC/235delC	5
	235delC/299-300delAT	3
	G45E/Y136X/235delC	2
	235delC/R143W	2
	176-191del16/235delC	1
	G45E/Y136X/299-300delAT	1
重度	G45E/Y136X/235delC	13
	235delC/235delC	11
	235delC/R143W	10
	235delC/T86R	5
	176-191del16/235delC	4
	G45E/Y136X/R143W	3
	235delC/299-300delAT	3
	R143W/605ins46	1
	V37I/R143W	1
	T86R/299-300delAT	1
	299-300delAT/R	1
	43W1235delC/V37I	1
	R143W/R143W	1
	G45E/Y136X/T86R	1
G45E/299-300delAT/Y136X	1	

表2 各遺伝子型の頻度

遺伝子型	検出数
235delC	102
G45E/Y136X	29
R143W	24
299_300delAT	14
T86R	12
176-191del(16)	7
V37I	4
605ins46	1
F191L	1

今回の検討においても235 delC が最も多く認められ、次いで G45E/Y136X, R143W という順に多かった(表1)。Abe らの検討と同様、35 delG は皆無であった。

2. GJB2 変異における難聴の程度と遺伝子型

GJB2 変異においては遺伝子型によって難聴の程度が決まるとされている。フレームシフトを起こす変異であるナンセンス変異, 欠失変異, 挿入変異, 重複変異やスプライス部位の変異を truncating mutation, アミノ酸置換や in-frame deletion などの変異を nontruncating mutation と分類すると難聴の程度は truncating mutation のホモ接合体, truncating/nontruncating mutation の複合ヘテロ, nontruncating mutation のホモ接合体の順に軽くなると報告されている^{2,11)}。また, 遺伝子型で見ると M34T, V37I, L90P は比較的軽度(平均25~40 dB)の難聴になると言われる^{2,11,12)}。欠失変異のホモ接合体は一般に高度難聴になるが, 35 delG / R143W, 35 delG / del (GJB6-D13S1830) の2つの複合ヘテロに関しては35 delG ホモ接合体よりさらに重度になると報告されている²⁾。Tsukada ら⁹⁾の報告においても235 delC を含む変異の中では235 delC/R143W が最も重度の難聴を示す傾向を認めており, R143W を含む変異は他の GJB2 遺伝子変異と比較して高度の難聴になる傾向があると考えら

表3 進行例・進行疑い例の遺伝子型と聴力変化

	進行例		進行疑い例					
	症例1		症例2		症例3		症例4	
年齢(歳)	70		12		49		31	
genotype	235delC deletion R143W missense 複合ヘテロ		235delC deletion R143W missense 複合ヘテロ		235delC deletion 235delC deletion ホモ		176-191del16 deletion T86R missense 複合ヘテロ	
患側	右	左	右	左	右	左	右	左
初診時聴力 (dB) (4分法)	61.3	78.8	80.0	80.0	71.3	63.8	66.0	61.0
最終聴力 (dB) (4分法)	123.8	126.3	110.0	83.8	75.0	75.0	83.8	68.8
初診時からの聴力変化 (dB)	62.5	47.5	30.0	3.8	3.7	11.2	17.8	7.8
観察年数(年)	6	6	8.0	8.0	14	14	24.0	24.0
難聴進行開始年齢(推定)	37	37	4.0			33	4.0	
難聴進行速度 (dB/年)	10.4	7.9	1.3	0.2	0.26	0.8	0.7	0.3

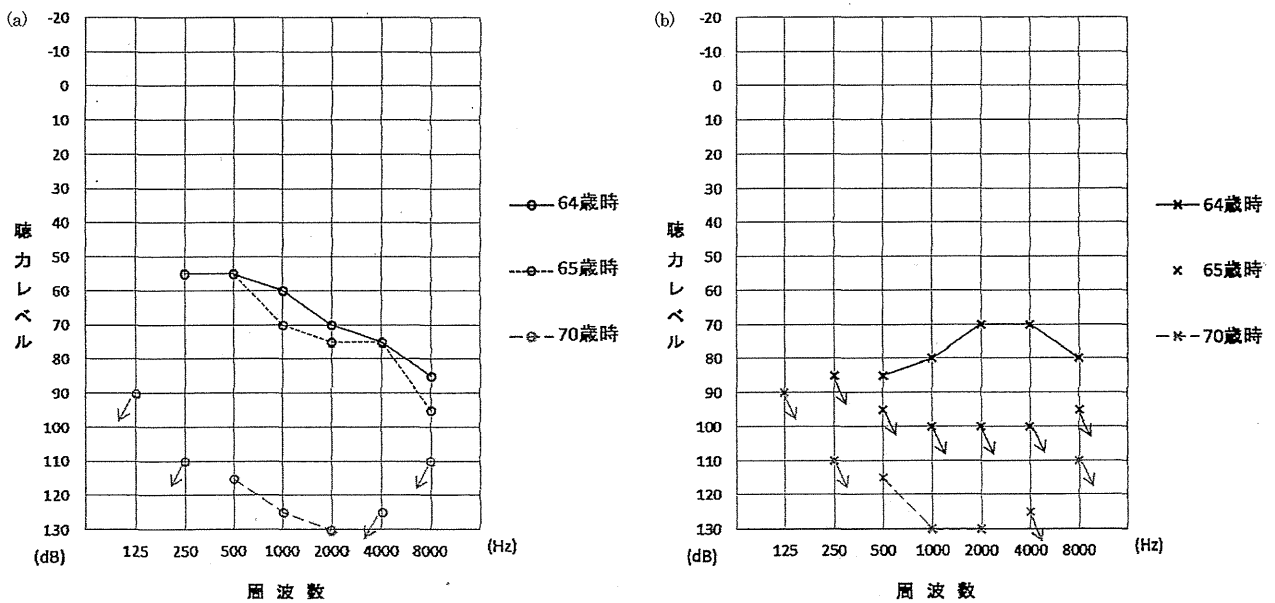


図2 症例1 聴力の推移(a)右聴力, (b)左聴力

れている。

本研究の結果でも R143W を含まない non-truncating mutation のみの複合ヘテロ例は2例のみであったが軽度, 中等度難聴であり, 難聴の程度は軽かった。重度難聴例59例のうち, 57例では truncating mutation を含んでおり, これらを含んでいない2例はともに R143W を含む変異であった。

3. GJB2 変異において難聴の進行を示す割合と遺伝子型

今回認められた難聴の進行例, 進行疑い例においては明らかな遺伝子型の傾向は認められず, 難聴の進行開始年齢もさまざまであった。これまでの GJB2 変異における進行性難聴についての報告 (表4) から, 現在のところ進行性難聴を示す GJB2 変異の遺伝子型は明確にはなっておらず, 難聴の進行時期も乳幼児期から

表 4

著者	年	症例数	進行の基準	進行例	進行様式	進行例の追跡年数	進行開始年齢	進行例の遺伝子型
Denoyelle F, et al. ¹³⁾	1999	16	4周波数気導聴力平均で10年で10 dB以上	2	緩徐	10年以上	不明	不明
Janecke AR, et al. ¹²⁾	2002	15		3	2例: 突発性難聴 1例: 緩徐に進行	10年以上	1例は15歳以降に突発性難聴を反復 1例は13歳で突発性難聴を起こすも回復 1例は20年の経過で進行	突発性難聴例2例は35delG/L90P 緩徐例はL90P/314del14
Santos RL, et al. ⁸⁾	2005	5		0		7~22.7年(平均15.2年)		35delG ホモ接合体
Marlin S, et al. ¹⁴⁾	2005	93	4周波数の気導聴力平均で10年以上離れた2回で15 dB以上, または5年以上離れた2回で8 dB以上	23	緩徐	5年以上	不明	nontruncating mutationが1つ以上含まれている症例においては truncating mutation のみの症例より進行しやすい
Pagarkar W, et al. ¹⁵⁾	2006	2		2	注1	1例: 1年4カ月 1例: 8カ月	1例2歳8カ月, 1例6カ月以降	2例とも35delG ホモ接合体
Orzan E, et al. ¹⁶⁾	2007	79	少なくとも4年で閾値が10-15 dB 上昇	7		4年以上		
Gopalarbo D, et al. ¹⁷⁾	2008	7	3周波数平均で1.5 dB/年以上	3	緩徐	3~12年	進行例の初回の聴力検査は2歳6カ月, 1歳10カ月, 1歳4カ月	全例 35delG ホモ接合体
Kokotas H, et al. ¹⁸⁾	2008		1例: 右29.3 dB 1例: 右14.2 dB, 左13.4 dB	2	1例: 突発性難聴 1例: 徐々に進行	1例: 10年 1例: 6年	1例: 8歳で難聴発症, 23歳で突発性難聴 1例: 2歳で難聴発症	35delG ホモ接合体
Kenna MA, et al. ¹¹⁾	2010	84	2周波数以上で10 dB以上または1周波数以上で15 dB以上	47 ^{注2)}	46例は緩徐, 1例は急速	平均13カ月		一定の傾向なし
Tsukada K, et al. ⁹⁾	2010	26		4 ^{注3)}		2年以上		

注1 1例: 2歳8カ月時には左右とも audiometric sweep test をパス。(20 dB) 4歳2カ月で右86.3 dB, 左100 dB
1例: 6カ月時の ABR パス (30 dB) 14カ月時に90 dB no response

注2 47例中3例は難聴の進行に寄与する他疾患あり

注3 2例は片側の進行

成人後までさまざまであり, 進行速度についても突発性難聴を呈するものから緩徐に年単位で進行するものまでと考えられている。これらの報告では Kenna らの報告¹¹⁾を除いてはそれぞれの進行性難聴の症例数は少数であり, 基本的には GJB2 変異による難聴は非進行性であり, 稀に進行する場合があると考えるのが妥当

であろう。

しかし, GJB2 遺伝子変異による難聴と診断しても, 一部には進行性を呈するものがあることを前提に経過観察していくことが重要と思われる。

また, 現在報告されている GJB2 遺伝子変異例における難聴の進行については他の遺伝子や

環境因子, 薬剤などが関与している可能性も否定はできない。今後は *GJB2* 変異以外の遺伝子変異についてもさらなる検索が進むことが望まれる。

結 論

GJB2 変異による難聴症例について遺伝子型, 難聴の程度, 進行の有無について検討した。遺伝子型は従来よりアジア人に多いと言われている235 delC が最も多く, G45E/Y136X, R143W がそれに続いていた。欧米人に多い35 delC は認めなかった。*GJB2* 変異においては従来言われているように通常は非進行性難聴を呈すると考えられるが, 本論文で提示したように稀に難聴の進行を認める場合があり, 特に難聴の程度が言語発達に大きく影響する乳幼児においては定期的に聴力検査を施行することは重要であろう。

本研究は厚生労働省科学研究費, 文部科学省科学研究費, 冲中記念成人病研究所の研究費助成によって行われた。

文 献

- 1) Korver AM, Admiraal RJ, Oudesluys-Murphy AM, et al., DECIBEL-collaborative study group: Causes of permanent childhood hearing impairment. *Laryngoscope* 2011; 121: 409-416.
- 2) Snoeckx RL, Huygen PL, Van Camp G, et al.: *GJB2* mutations and degree of hearing loss: multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77(6): 945-957.
- 3) 宇佐美真一: 難聴の遺伝子診断. *日本臨牀* 2011; 69(2): 357-367.
- 4) Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, et al.: Gap junctions in the rat cochlear: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol (Berl)* 1995; 191(2): 101-118.
- 5) Abe S, Yamaguchi T, Usami S: Application of deafness diagnosis screening panel based on deafness mutation gene database using invader assay. *Genetic Testing* 2007; 11: 333-340.
- 6) 三井規雅ら: 先天性難聴児における *GJB2* (コネキシン26) 遺伝子解析. *医学検査* 2008; 57(5): 849-853.
- 7) Gasparini P, Rabionet R, Estivill X, et al.: High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. *Genetic Analysis Consortium of *GJB2* 35 delG*. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(1): 19-23.
- 8) Santos RL, Aulchenko YS, Cremers CW, et al.: Hearing impairment in Dutch patients with connexin 26 (*GJB2*) and connexin 30 (*GJB6*) mutations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(2): 165-174.
- 9) Tsukada K, Nishio S, Usami S: Deafness Gene Study Consortium.: A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 2010; 78(5): 464-470.
- 10) Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al.: Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000; 37: 41-43.
- 11) Kenna MA, Feldman HA, Rehm HL, et al.: Audiologic phenotype and progression in *GJB2* (Connexin 26) hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(1): 81-87.
- 12) Janecke AR, Hirst-Stadlmann A, Nekahm-Heis D, et al.: Progressive hearing loss, and recurrent sudden sensorineural hearing loss associated with *GJB2* mutations--phenotypic spectrum and frequencies of *GJB2* mutations in Austria. *Hum Genet* 2002; 111(2): 145-153.
- 13) Denoyelle F, Marlin S, Petit C, et al.: Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999; 353(9161): 1298-1303.
- 14) Marlin S, Feldmann D, Denoyelle F, et al.: *GJB2* and *GJB6* mutations: genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing-impaired patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(6): 481-487.
- 15) Pagarkar W, Bitner-Glindzicz M, Knight J, et al.: Late postnatal onset of hearing loss due to *GJB2* mutations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(6): 1119-1124.
- 16) Orzan E, Murgia A.: Connexin 26 deafness is not always congenital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 501-507.
- 17) Gopal Rao D, Kimberling WJ, Cohn ES, et al.: Is hearing loss due to mutations in the Connexin 26 gene progressive? *Int J Audiol* 2008; 47(1): 11-20.
- 18) Kokotos H, Theodosiou M, Korres S, et al.: Sudden hearing loss in a family with *GJB2* related progressive deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1735-1740.

原稿受理日 2013年9月20日

別刷請求先:

〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1

社会保険中央総合病院耳鼻咽喉科 今井直子

Characteristics and genotype of GJB2 mutation with progressive hearing loss

Naoko Imai^{1,2)}, Kozo Kumakawa^{1,3)}, Nodoka Aadachi⁴⁾, Satoshi Asanuma⁴⁾, Hirofumi Ohashi⁵⁾, Hideaki Sakata⁶⁾, Tatsuya Yamasoba⁷⁾, Shin-ichi Usami⁸⁾

- 1) Department of Otorhinolaryngology, Toranomon Hospital
- 2) Department of Otorhinolaryngology, Social Insurance Chuo General Hospital
- 3) Okinaka Memorial Institute for Medical Research
- 4) Department of Otorhinolaryngology, Saitama Children's Medical Center
- 5) Department of Medical Genetics, Saitama Children's Medical Center
- 6) Department of Speech, Language and Hearing Therapy, Faculty of Health Science, Mejiro University
- 7) Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, University of Tokyo
- 8) Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine

GJB2 gene mutations are the most common cause of congenital hearing loss. These mutations generally cause non-progressive hearing loss. In the present study, we examined the relationship between genotypes and progressive hearing loss in 97 patients diagnosed with *GJB2* mutations. The genotype 235 delC, common among Asians, was the most frequent, while no 35 delG, common among Westerners, was observed. Of 41 patients, excluding those presenting with severe hearing loss from the beginning, hearing was measured twice or more at 1-year or longer intervals in 32. One apparent case and three suspected cases of advanced hearing loss were identified. No specific trend in genotypes was observed. Progressive hearing loss is rarely seen in patients with *GJB2* mutations. No specific genotype causing progressive hearing loss was identified. However, severe hearing loss significantly affects language development in infants. Hearing loss should be carefully followed up, given that it progresses in some cases with *GJB2* gene mutations.

Key words: *GJB2* mutation, connexin 26, progressive hearing loss, genotype, congenital hearing loss

○神田幸彦¹⁾、吉田晴郎²⁾、木原千春²⁾、伊藤亜紀子¹⁾、中田朱香¹⁾、
若杉千春¹⁾、林田幸子¹⁾、田中英雄¹⁾、高橋晴雄²⁾

1) 神田 E・N・T 医院、長崎ベルヒアリングセンター、

2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

【はじめに】

小児における両側人工内耳は海外ではすでに多くの報告がありその効果も広く伝わっている医療である。当施設では5年前に両側人工内耳を希望された9歳児のケースを皮切りに両側人工内耳の小児例が少しずつ増加、その効果を近くで見た一側人工内耳装用児やその保護者たちが更に希望するという現象が生じている。昨年我々は、両側人工内耳小児19例の語音聴取能について報告し、雑音下での聴取能および対側耳(Second CI)側からの聴取能に有意差を認め binaural summation (加重効果)、head shadow effect (頭部陰影)、binaural squelch (両耳スケルチ機能) に極めて効果的に作用し、騒音環境下の多い小児での有効性を示した¹⁾。今回は症例が増加した36症例において検討し、小児における両側人工内耳の効果、および良好となる因子について検討し報告する。

【対象】

1997年～2013年5月長崎大学医学部附属病院における人工内耳症例数は380症例でそのうち小児は258例(67.9%)。この中で両側人工内耳を行った小児は71症例(小児の27%)である。その中で、Second CI術後1年以上経過した小児が46名で、言語獲得し検査が可能であった36名について検討を行った。36名の初回人工内耳(first CI)の手術時期は1歳9ヶ月～15歳5ヶ月で、second CIの手術時期は2歳6ヶ月～15歳10ヶ月である。疾患の内訳としてはGJB2遺伝子変異:4名、MYO7A遺伝子変異:1名、Waardenburg症候群:1名、先天性サイトメガロウイルス感染症:6名、前庭水管拡大症:1名、mondini奇形:2名、家族性:5名、原因不明16名である。

【方法】

上記36名についてsecond CIの時期により、second CIが7歳未満の21名とsecond CIが7歳以上の15名に分けて検討した。また、first CI以後の対側耳の補聴器非装用期間が3年以上の8名と1年未満の28名に分けて検討した。聴覚医学的評価については語音明瞭度検査(SDS:67-S式を使用)、単語了解度検査(WRS:TY-89、3音節)、雑音下語音明瞭度検査(SDSおよびWRS)を施行した。SDSにおいては提示音圧を変えながら、また提示スピーカーを左右変えながら行った。検査室は無響室(等価騒音レベル:21.6dB(A)、残響時間:0.05s、RASTI値:0.96)を用いて行った。

【結果】

両側人工内耳での両耳聴が一側での聴取よりも全ての検査で成績が良かった。特に一側の

みの聴取よりも両耳聴において有意な差があった検査結果の主なものは、second CI側のスピーカーから1mの距離でのSDS、WRSそして雑音下SDS (S/N=80/70)、雑音下WRS (S/N=80/70)であった。これらはbinaural summation (加重効果)、head shadow effect (頭部陰影)、binaural squelch (両耳スケルチ機能)などの両耳聴効果を示していた。どの年齢においてもsecond CIは有効であったが、7歳未満で施行した群 (n=21) と7歳以上で施行した群 (n=15) を比較した場合、7歳未満で施行した群がsecond CIの聴取能：WRS (70 dB SPL)、SDS (70 dB SPL)、雑音下SDS (S/N=80/70) およびWRS (S/N=80/70) において有意な差がみられた (それぞれ $p=0.005$ 、 0.003 、 0.03 、 0.0003 : t検定)。さらにfirst CIの手術時期の影響を鑑みる為にfirst CIを3歳未満に施行した症例に限定した場合においても結果は同様で、second CIの聴取能：WRS (70 dB SPL)、SDS (70 dB SPL)、雑音下SDS (S/N=80/70) およびWRS (S/N=80/70) において有意な差がみられた (それぞれ $p=0.002$ 、 0.007 、 0.04 、 0.0002 : t検定)。また、first CI以後の対側耳の補聴器非装用期間に関する検討では、補聴器非装用が1年未満においてsecond CIの聴取能：WRS (70 dB SPL)、SDS (70 dB SPL)、雑音下SDS (S/N=80/70) およびWRS (S/N=80/70) が良く、雑音下WRS (S/N=80/70) において有意差がみられた ($p=0.04$)。second CI手術まで、できるだけ補聴器装用を続けた児の方が成績が良かった事をあらわしている。発表時間に余裕があれば、更に、良好となる因子がないかどうか、それぞれのデバイスの種類や術前術後の療育方針についても検討を加えて報告予定である。

1) Y. Kanda, H. Kumagami, M. Hara, et al : Bilateral cochlear implantation for children in Nagasaki, Japan. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol.5, Suppl1 : 24-31, April 2012

なお遺伝子変異は信州大学耳鼻咽喉科 (主任：宇佐美真一教授) との共同研究である。