

先天性難聴の遺伝子診断

診療指針

2014年12月

日本聴覚医学会 先天性難聴遺伝子診断に関するアドホック委員会

平成 24 ～ 25 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
遺伝性難聴および外耳・中耳・内耳奇形に関する調査研究班

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性聴覚障害に関する調査研究班

目次

| | |
|------------------------------|----|
| はじめに | 1 |
| 執筆者一覧 | 2 |
| | |
| I. 序論： | 4 |
| 1. 本診療指針作成の目的 | 4 |
| 2. 本診療指針の作成方法 | 9 |
| 3. 本診療指針に使用するエビデンスレベル・推奨グレード | 12 |
| 4. 本診療指針作成上の問題点とその対応 | 12 |
| | |
| II. 総論： | 13 |
| 1. 対象疾患 | 13 |
| 2. 疾患概要・診断基準 | 14 |
| 3. 頻度・臨床的特徴 | 22 |
| 4. タイプ分類・重症度分類 | 25 |
| 5. 診断・治療方針 | 29 |
| 5-1. 診断・聴覚検査・画像検査 | 30 |
| 4-2. 遺伝学的検査 | 32 |
| 4-3. 補聴器 | 43 |
| 4-4. 人工内耳 | 44 |
| 4-5. アブミ骨手術、耳瘻孔摘出術 | 48 |
| 4-6. 残存聴力活用型人工内耳 | 50 |
| 4-7. BAHA | 54 |
| 4-8. 人工中耳 | 56 |
| 5. 専門家による支援 | 58 |
| 5-1. 遺伝カウンセリング | 59 |
| 5-2. オーファンネットについて | 62 |
| 5-3. 超並列シークエンス解析について | 63 |
| | |
| III. 各論： | 64 |
| 1. <i>GJB2</i> 遺伝子変異による難聴 | 64 |
| 2. <i>SLC26A4</i> 遺伝子変異による難聴 | 68 |
| 3. <i>CDH23</i> 遺伝子変異による難聴 | 70 |
| 4. <i>OTOF</i> 遺伝子変異による難聴 | 71 |
| 5. Mitochondria 遺伝子変異による難聴 | 72 |
| 6. <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異による難聴 | 74 |
| 7. <i>TECTA</i> 遺伝子変異による難聴 | 75 |
| 8. <i>WFS1</i> 遺伝子変異による難聴 | 77 |

| | |
|------------------------------|----|
| 9. <i>COCH</i> 遺伝子変異による難聴 | 78 |
| 10. <i>MYO7A</i> 遺伝子変異による難聴 | 81 |
| 11. <i>CRYM</i> 遺伝子変異による難聴 | 83 |
| 12. 症候群性の難聴を伴う疾患 | 84 |
| 12-1. Usher 症候群 | 89 |
| 12-2. Alport 症候群 | 89 |
| 12-3. <i>EYAI</i> 遺伝子変異による難聴 | 90 |
| 12-4. <i>NOG</i> 遺伝子変異による難聴 | 92 |
| 12-5. van der Hoeve 症候群 | 94 |
| 12-6. Waardenburg 症候群 | 96 |
| 12-7. Treacher Collins 症候群 | 99 |

はじめに

執筆者一覧

日本聴覚医学会 先天性難聴遺伝子診断に関するアドホック委員会

委員長： 宇佐美真一 信州大学医学部耳鼻咽喉科
委員： 佐藤 宏昭 岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科
山下 裕司 山口大学大学院医学系研究科 情報解析医学系専攻
上皮情報解析医科学領域 耳鼻咽喉科学分野
内藤 泰 神戸市立医療センター中央市民病院
福島 邦博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科
馬場 俊吉 日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科

平成 24 ～ 25 年度

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班

研究代表者： 宇佐美真一 信州大学医学部耳鼻咽喉科
研究分担者： 工 穰 信州大学医学部耳鼻咽喉科
熊川 孝三 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター
東野 哲也 宮崎大学医学部耳鼻咽喉科
佐藤 宏昭 岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科
長井今日子 群馬大学大学院医学系研究科高次機能統御系
脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
岩崎 聡 信州大学医学部人工聴覚器学講座
石川浩太郎 国立障害者リハビリテーションセンター耳鼻咽喉科
池園 哲郎 埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科
内藤 泰 神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科
福島 邦博 岡山大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科
喜多村 健 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科耳鼻咽喉科
加我 君孝 独) 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
松永 達雄 独) 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
山唄 達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科
伊藤 壽一 京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科
小川 郁 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科
鈴木 衛 東京医科大学耳鼻咽喉科
松尾 洋孝 防衛医科大学校分子生体制御学
古庄 知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
坂田 英明 目白大学保健医療学部言語聴覚学科

| | | |
|--------|--------|-----------------------|
| 研究協力者： | 茂木 英明 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 塚田 景大 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 宮川麻衣子 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 内藤 武彦 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 矢野 卓也 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 岩佐陽一郎 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 吉村 豪兼 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 西尾 信哉 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 阿部 聡子 | 虎の門病院耳鼻咽喉科 |
| | 小林有美子 | 岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座 |
| | 村田 考啓 | 群馬大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 |
| | 野口 佳裕 | 東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 北尻 真一郎 | 京都大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 山崎 博司 | 神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科 |
| | 奥田 匠 | 宮崎大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 鍋倉 隆 | 宮崎大学医学部耳鼻咽喉科 |
| | 中島 崇博 | 鹿児島市立病院耳鼻咽喉科 |

I

序 論

1 診療指針作成の目的

先天性難聴は新生児 1000 人に 1～2 人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。疫学調査の結果より、先天性難聴あるいは小児期発症の難聴の 60～70% に遺伝子が関与することが推測されており、疾患の主要な原因は遺伝子変異であると考えられる¹⁾。しかしながら、難聴の原因としては、100 種類ぐらいの遺伝子が関与することが示唆されているため、個々の遺伝子による難聴という視点で見た場合には、(1)罹患者数が少なく希少であり、(2)原因遺伝子変異の種類毎に臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は必ずしも確立されておらず、(3)多くの場合発症メカニズムは不明である。また、(4)長期に渡って生活面に支障を来たすことより、患者の心理的負担が非常に大きく、診断法・治療法の開発が期待されている。

平成 24～25 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班」では、遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形を伴う難聴を対象に、遺伝子解析を行うとともに、難聴の経過や随伴症状などの臨床情報および治療実態の調査を行いデータベース化することで、遺伝性難聴患者の実態把握と治療法確立のための基盤整備を目的としている。研究班では先端的な研究とともに、診療ガイドラインの作成と公表を行うことで、本疾患の診療水準の向上を通じて社会に貢献することが求められている。

近年、近年の遺伝子解析技術の発達により、従来原因不明であった遺伝性難聴の原因解明がすすみ、多数の原因遺伝子変異が報告されるようになってきた。また、原因遺伝子の種類により難聴のタイプや重症度、随伴症状などの臨床像が異なることが明らかとなってきた（表 1・表 2）。また、2012 年 4 月の保険点数改訂により、日本人難聴患者に高頻度で認められる 13 遺伝子 46 変異をインベーター法により網羅的にスクリーニングする検査が「遺伝学的検査（先天性難聴）」として保険収載され、日常の診断ツールとして利用可能となった。

本診療ガイドラインは、遺伝性難聴の診療を専門としない一般の医師向けに作成するものであり、遺伝性難聴の診断と治療に関する知見をまとめることで、今後の普及が期待される遺伝子診断の基盤を整え、本症の患者が最適な医療や遺伝カウンセリングを受けることができる体制を確立する一助となることを目的としている。

表1 非症候群性難聴の原因遺伝子
(Hereditary Hearing loss Homepage より引用 <http://hereditaryhearingloss.org>)

常染色体優性遺伝形式

| Locus (OMIM) | Gene (OMIM) | Reference |
|--------------------|--------------------|---|
| | <i>CRYM</i> | Abe et al., 2003 |
| <i>DFNA1</i> | <i>DIAPH1</i> | Lynch et al., 1997 |
| <i>DFNA2A</i> | <i>KCNQ4</i> | Kubisch et al., 1999 |
| <i>DFNA2B</i> | <i>GJB3</i> | Xia et al., 1998 |
| <i>DFNA3A</i> | <i>GJB2</i> | Kelsell et al., 1997 |
| <i>DFNA3B</i> | <i>GJB6</i> | Grifa et al., 1999 |
| <i>DFNA4</i> | <i>MYH14</i> | Donaudy et al., 2004 |
| | <i>CEACAM16</i> | Zheng et al., 2011 |
| <i>DFNA5</i> | <i>DFNA5</i> | Van Laer et al., 1998 |
| <i>DFNA6/14/38</i> | <i>WFS1</i> | Bespalova et al., 2001 ; Young et al., 2001 |
| <i>DFNA8/12</i> | <i>TECTA</i> | Verhoeven et al., 1998 |
| <i>DFNA9</i> | <i>COCH</i> | Robertson et al., 1998 |
| <i>DFNA10</i> | <i>EYA4</i> | Wayne et al., 2001 |
| <i>DFNA11</i> | <i>MYO7A</i> | Liu et al., 1997 |
| <i>DFNA13</i> | <i>COL11A2</i> | McGuirt et al., 1999 |
| <i>DFNA15</i> | <i>POU4F3</i> | Vahava et al., 1998 |
| <i>DFNA17</i> | <i>MYH9</i> | Lalwani et al., 2000 |
| <i>DFNA20/26</i> | <i>ACTG1</i> | Zhu et al., 2003 ; van Wijk et al., 2003 |
| <i>DFNA22</i> | <i>MYO6</i> | Melchionda et al., 2001 |
| <i>DFNA23</i> | <i>SIX1</i> | Salam et al., 2000 , Mosrati et al., 2011 |
| <i>DFNA25</i> | <i>SLC17A8</i> | Ruel et al., 2008 |
| <i>DFNA28</i> | <i>GRHL2</i> | Peters et al., 2002 |
| <i>DFNA36</i> | <i>TMC1</i> | Kurima et al., 2002 |
| <i>DFNA39</i> | <i>DSPP</i> | Xiao et al., 2001 |
| <i>DFNA41</i> | <i>P2RX2</i> | Blanton et al., 2002 , Yan et al., 2013 |
| <i>DFNA44</i> | <i>CCDC50</i> | Modamio-Hoybjor et al., 2007 |
| <i>DFNA48</i> | <i>MYO1A</i> | Donaudy et al., 2003 |
| <i>DFNA50</i> | <i>MIRN96</i> | Mencia et al., 2009 |
| <i>DFNA51</i> | <i>TJP2</i> | Walsh et al., 2010 |
| <i>DFNA56</i> | <i>TNC</i> | Zhao et al., 2013 |
| <i>DFNA64</i> | <i>SMAC/DIABLO</i> | Chen et al., 2011 |

常染色体劣性遺伝形式

| Locus (OMIM) | Gene (OMIM) | Reference(OMIM) |
|--------------|---------------------|---|
| DFNB1A | <i>GJB2</i> | Kelsell et al., 1997 |
| DFNB1B | <i>GJB6</i> | Del Castillo et al., 2002 |
| DFNB2 | <i>MYO7A</i> | Liu et al., 1997 ; Weil et al., 1997 |
| DFNB3 | <i>MYO15A</i> | Wang et al., 1998 |
| DFNB4 | <i>SLC26A4</i> | Li et al., 1998 |
| DFNB6 | <i>TMIE</i> | Naz et al., 2002 |
| DFNB7/11 | <i>TMC1</i> | Kurima et al., 2002 |
| DFNB8/ 10 | <i>TMPRSS3</i> | Scott et al., 2001 |
| DFNB9 | <i>OTOF</i> | Yasunaga et al., 1999 |
| DFNB12 | <i>CDH23</i> | Bork et al., 2001 |
| DFNB15/72/95 | <i>GIPC3</i> | Ain et al., 2007 ; Rehman et al., 2011 ; Charizopoulou et al., 2011 |
| DFNB16 | <i>STRC</i> | Verpy et al., 2001 |
| DFNB18 | <i>USH1C</i> | Ouyang et al., 2002 ; Ahmed et al., 2002 |
| DFNB21 | <i>TECTA</i> | Mustapha et al., 1999 |
| DFNB22 | <i>OTOA</i> | Zwaenepoel et al., 2002 |
| DFNB23 | <i>PCDH15</i> | Ahmed et al., 2003 |
| DFNB24 | <i>RDX</i> | Khan et al., 2007 |
| DFNB25 | <i>GRXCR1</i> | Schraders et al., 2010 |
| DFNB28 | <i>TRIOBP</i> | Shahin et al., 2006 ; Riazuddin et al., 2006 |
| DFNB29 | <i>CLDN14</i> | Wilcox et al., 2001 |
| DFNB30 | <i>MYO3A</i> | Walsh et al., 2002 |
| DFNB31 | <i>WHRN</i> | Mburu et al., 2003 |
| DFNB32/82 | <i>GPSM2</i> | Masmoudi et al., 2003 ; Walsh et al., 2010 |
| DFNB35 | <i>ESRRB</i> | Collin et al., 2008 |
| DFNB36 | <i>ESPN</i> | Naz et al., 2004 |
| DFNB37 | <i>MYO6</i> | Ahmed et al., 2003 |
| DFNB39 | <i>HGF</i> | Schultz et al., 2009 |
| DFNB42 | <i>ILDR1</i> | Borck et al., 2011 |
| DFNB44 | <i>ADCY1</i> | Ansar et al., 2004 ; Santos-Cortez et al., 2014 |
| DFNB48 | <i>CIB2</i> | Ahmad et al., 2005 |
| DFNB49 | <i>MARVELD2</i> | Riazuddin et al., 2006 |
| DFNB53 | <i>COL11A2</i> | Chen et al., 2005 |
| DFNB59 | <i>PJVK</i> | Delmaghani et al., 2006 |
| DFNB61 | <i>SLC26A5</i> | Liu et al., 2003 |
| DFNB63 | <i>LRTOMT/COMT2</i> | Ahmed et al., 2008 ; Du et al., 2008 |
| DFNB66/67 | <i>LHFPL5</i> | Tlili et al., 2005 ; Shabbir et al., 2006 ; Kalay et al., 2006 |
| DFNB73 | <i>BSND</i> | Riazuddin et al., 2009 |
| DFNB74 | <i>MSRB3</i> | Waryah et al., 2009 ; Ahmed et al., 2011 |
| DFNB76 | <i>SYNE4</i> | Horn et al., 2013 |
| DFNB77 | <i>LOXHD1</i> | Grillet et al., 2009 |
| DFNB79 | <i>TPRN</i> | Rehman et al., 2010 ; Li et al., 2010 |
| DFNB82 | <i>GPSM2</i> | Walsh et al., 2010 |
| DFNB84 | <i>TPRQ</i> | Schraders et al., 2010 |
| DFNB86 | <i>TBC1D24</i> | Ali et al., 2012, Rehman et al., 2014 |
| DFNB88 | <i>ELMOD3</i> | Jaworek et al., 2013 |
| DFNB89 | <i>KARS</i> | Basit et al., 2011 |
| DFNB91 | <i>SERPINB6</i> | Sirmaci et al., 2010 |
| DFNB93 | <i>CABP2</i> | Tabatabaieifar et al., 2011 |
| DFNB98 | <i>TSPEAR</i> | Delmaghani et al., 2012 |
| DFNB101 | <i>GRXCR2</i> | Imtiaz et al., 2014 |

X連鎖性

| Locus (OMIM) | Gene (OMIM) | Reference |
|--------------|---------------|---|
| DFNX1 (DFN2) | <i>PRPS1</i> | Liu et al., 2010 |
| DFNX2 (DFN3) | <i>POU3F4</i> | De Kok et al., 1995 |
| DFNX4 (DFN6) | <i>SMPX</i> | Schraders et al., 2011 ; Huebner et al., 2011 |
| DFNA64 | <i>COL4A6</i> | Rost et al., 2013 |

表2 症候群性難聴の原因遺伝子

Alport Syndrome

| Location | Gene | References | OMIM entry |
|----------|----------------------|------------------------|------------|
| Xq22 | <i>COL4A5</i> | Barker et al., 1990 | 301050 |
| 2q36-q37 | <i>COL4A3 COL4A4</i> | Mochizuki et al., 1994 | 203780 |

Branchio-oto-renal Syndrome

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|-------|---------------|-------------|--------------------------------------|------------|
| BOR1 | 8q13.3 | <i>EYA1</i> | Abdelhak et al., 1997 | 113650 |
| BOR2 | 19q13.3 | <i>SIX5</i> | Hoskins et al., 2007 | 610896 |
| | 1q31 | unknown | Kumar et al., 2000 | |
| BOS3 | 14q21.3-q24.3 | <i>SIX1</i> | Ruf et al., 2003 Ruf et al., 2004 | 608389 |

CHARGE Syndrome

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|-------|----------|---------------|----------------------|------------|
| | 7q21.11 | <i>SEMA3E</i> | Lalani et al., 2004 | 214800 |
| | 19q13.3 | <i>CHD7</i> | Vissers et al., 2004 | 214800 |

Jervell & Lange-Nielsen Syndrome

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|-------|---------------|--------------|---|------------|
| JLNS1 | 11p15.5 | <i>KCNQ1</i> | Neyroud et al., 1997 | 192500 |
| JLNS2 | 21q22.1-q22.2 | <i>KCNE1</i> | Tyson et al., 1997 ; Schulze-Bahr et al., 1997 | 176261 |

Norrie Disease

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|-------|----------|------------|---|------------|
| NDP | Xp11.3 | <i>NDP</i> | Berger et al., 1992 ; Chen et al., 1992 | 310600 |

Pendred Syndrom

| Locus | Location | Gene | References |
|-------|----------|----------------|----------------------|
| PDS | 7q21-34 | <i>SLC26A4</i> | Everett et al., 1997 |
| PDS | 5q35.1 | <i>FOXI1</i> | Yang et al., 2007 |
| PDS | 1q23.2 | <i>KCNJ10</i> | Yang et al., 2009 |

Stickler Syndrome

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|-------|----------------|----------------|-----------------------|------------|
| STL1 | 12q13.11-q13.2 | <i>COL2A1</i> | Ahmad et al., 1991 | 108300 |
| STL2 | 1p21 | <i>COL11A1</i> | Richards et al., 1996 | 604841 |
| STL3 | 6p21.3 | <i>COL11A2</i> | Vikkula et al., 1995 | 184840 |
| | 6q13 | <i>COL9A1</i> | Van Camp et al., 2006 | |
| | 1p34.2 | <i>COL9A2</i> | Baker et al., 2011 | |

Treacher Collins Syndrome

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|--------|------------|---------------|-----------------------|------------|
| TCOF1 | 5q32-q33.1 | <i>TCOF1</i> | Dixon et al., 1996 | 154500 |
| POLR1D | 13q12.2 | <i>POLR1D</i> | Dauwerse et al., 2010 | 613717 |
| POLR1C | 6p21.1 | <i>POLR1C</i> | Dauwerse et al., 2010 | 248390 |

Usher Syndrome

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|-------|----------------|---------------|---|------------------|
| USH1A | (14q32) | non existent | Kaplan et al., 1992 ; Gerber et al., 2006 | 276900 |
| USH1B | 11q13.5 | <i>MYO7A</i> | Weil et al., 1995 | 276903 |
| USH1C | 11p15.1 | <i>USH1C</i> | Smith et al., 1992 ; Verpy et al., 2000 ; Bitner-Glindzicz et al., 2000 | 276904 |
| USH1D | 10q22.1 | <i>CDH23</i> | Wayne et al., 1996 ; Bork et al., 2001 ; Bolz et al., 2001 | 601067 |
| USH1E | 21q21 | Unknown | Chaib et al., 1997 | 602097 |
| USH1F | 10q21-22 | <i>PCDH15</i> | Ahmed et al., 2001 ; Alagramam et al., 2001 | 602083 |
| USH1G | 17q24-25 | <i>SANS</i> | Mustapha et al., 2002 ; Weil et al., 2003 | 606943 |
| USH1H | 15q22-23 | Unknown | Ahmed et al., 2009 | 612632 |
| USH1J | 15q23-q25.1 | <i>CIB2</i> | Riazuddin et al., 2012 | 614869 |
| USH1K | 10p11.21-q21.1 | Unknown | Jaworek et al., 2012 | 614990 |
| USH2A | 1q41 | <i>USH2A</i> | Kimberling et al., 1990 ; Eudy et al., 1998 | 276901 |
| USH2B | 3p23-24.2 | Unknown | Hmani et al., 1999 | |
| USH2C | 5q14.3-q21.3 | <i>VLGR1</i> | Pieke-Dahl et al., 2000 ; Weston et al., 2004 | 605472 |
| USH2D | 9q32 | <i>WHRN</i> | Ebermann et al., 2007 | 611383 |
| USH3 | 3q21-q25 | <i>CLRN1</i> | Sankila et al., 1995 ; Joensuu et al., 2001 | 276902 606397 |
| | 10q24.31 | <i>PDZD7</i> | Ebermann et al., 2010 | |

Waardenburg Syndrome

| Type | Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|----------|-------|---------------|--------------|--------------------------------------|------------|
| type I | WS1 | 2q35 | <i>PAX3</i> | Tassabehji et al., 1992 | 193500 |
| type IIA | WS2A | 3p14.1-p12.3 | <i>MITF</i> | Tassabehji et al., 1994 | 193510 |
| type IIB | WS2B | 1p21-p13.3 | unknown | Am J Hum Genet 55 (suppl): A14, 1994 | 600193 |
| type IIC | WS2C | 8p23 | unknown | Selicorni et al., 2001 | 606662 |
| type IID | WS2D | 8q11 | <i>SNAL2</i> | Sanchez-Martin et al., 2002 | 608890 |
| type III | WS3 | 2q35 | <i>PAX3</i> | Hoth et al., 1993 | 148820 |
| type IV | WS4 | 13q22 | <i>EDNRB</i> | Attie et al., 1995 | 131244 |
| type IV | WS4 | 20q13.2-q13.3 | <i>EDN3</i> | Edey et al., 1996 | 131242 |
| type IV | WS4 | 22q13 | <i>SOX10</i> | Pingault et al., 1998 | |

Perrault syndrome

| Locus | Location | Gene | References | OMIM entry |
|--------|----------|----------------|------------------------|------------|
| | 5q23.1 | <i>HSD17B4</i> | Pierce et al., 2011 | 233400 |
| | 5q31.3 | <i>HARS2</i> | Pierce et al., 2011 | 614926 |
| DFNB81 | 19p13.3 | <i>CLPP*</i> | Jenkinson et al., 2013 | 614926 |
| | 3p21.31 | <i>LARS2</i> | Pierce et al., 2013 | 614926 |

2 本診療指針の作成方法

本診療指針は、日本聴覚医学会「先天性難聴遺伝子診断に関するアドホック委員会」、「遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班」の研究代表者、研究分担者および研究協力者（執筆者一覧）が共同で作成した。平成 24～25 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班」は平成 24～25 年度の期間に、遺伝性難聴症例の臨床実態および治療実態の把握を進めるとともに、その遺伝子解析を進めており、研究で得られた成果を取りまとめて診療指針に反映した。

また、本診療指針策定にあたり、平成 21 年度より平成 23 年度の期間に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班」（研究代表者：宇佐美真一）の研究成果として平成 24 年 4 月に策定された「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン（試案）」をベースに、優性以外の遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する記述を加えるとともに、優性遺伝形式を取る遺伝性難聴に関しては、最新の知見を反映させる形で改定を行って策定を行い策定した。

なお、本診療指針の策定に関しては以下の方針で作成した。

(1) 遺伝性難聴では、原因遺伝子の種類により大きく臨床像が異なることより、本ガイドラインでは総論に引き続き各論を設け、主要な原因遺伝子による疾患のサブタイプ分類ごとに

診断・治療に関する診療指針を作成することで、今後の遺伝子診断の発展に応じて適切な治療と遺伝カウンセリングを実施する基盤を整える事を目指した。本診療指針で取り扱うサブタイプとして下記を取り上げた。

非症候群性の難聴

1. *GJB2* 遺伝子変異による難聴
2. *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴
3. *CDH23* 遺伝子変異による難聴
4. *OTOF* 遺伝子変異による難聴
5. Mitochondria 遺伝子変異による難聴
6. *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴
7. *TECTA* 遺伝子変異による難聴
8. *WFS1* 遺伝子変異による難聴
9. *COCH* 遺伝子変異による難聴
10. *MYO7A* 遺伝子変異による難聴
11. *CRYM* 遺伝子変異による難聴

症候群性の難聴

1. Usher 症候群
2. Alport 症候群
3. *EYAI* 遺伝子変異による難聴 (BOR 症候群)
4. *NOG* 遺伝子変異による難聴
5. van der Hoeve 症候群
6. Waardenburg 症候群
7. Treacher Collins 症候群

(2) 総論では疾患の臨床的特徴を示すとともに、全体的な傾向・治療実態を記載するにとどめ、各論において①疾患の概説(病態、臨床所見、疫学など)、②診断(臨床的特徴に基づく診断および遺伝子診断)、③治療(治療方法とその有効性)を取り上げた。また、治療の項ではエビデンスレベル・推奨グレードをつけ客観性を持たせるように配慮を行った。また、総論の遺伝子診断の項に関しては平成24年度から保険収載された「遺伝学的検査(先天性難聴)」に関して概説するとともに、現在、研究として実施されている超並列シーケンサーを用いた解析についても概説した。

(3) 作成手順

1) 執筆担当者

- I. 序論(宇佐美真一)
- II. 総論:
 1. 対象疾患(宇佐美真一)
 2. 頻度・臨床的特徴(宇佐美真一・西尾信哉)
 3. タイプ分類・重症度分類(福島邦博)

4. 診断・治療方針（宇佐美真一）
 - 4-1. 聴覚検査・画像検査（宇佐美真一・西尾信哉）
 - 4-2. 遺伝学的検査（宇佐美真一・西尾信哉）
 - 4-3. 補聴器（長井今日子）
 - 4-4. 人工内耳（内藤 泰）
 - 4-5. アブミ骨手術、耳瘻孔摘出術（東野哲也）
 - 4-6. 残存聴力活用型人工内耳（宇佐美真一・茂木英明）
 - 4-7. BAHA（工 穰）
 - 4-8. 人工中耳（岩崎 聡）
5. 専門家による支援
 - 5-1. 遺伝カウンセリング（熊川孝三・阿部聡子）
 - 5-2. オープンネットについて（宇佐美真一）

Ⅲ. 各論：

1. *GJB2* 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・塚田景大）
2. *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・宮川麻衣子）
3. *CDH23* 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・宮川麻衣子）
4. *OTOF* 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・岩佐陽一郎）
5. Mitochondria 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・矢野卓也）
6. *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・内藤武彦）
7. *TECTA* 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・茂木英明）
8. *WFS1* 遺伝子変異による難聴（宇佐美真一・福岡久邦）
9. *COCH* 遺伝子変異による難聴（池園哲郎）
10. *MYO7A* 遺伝子変異による難聴（石川浩太郎）
11. *CRYM* 遺伝子変異による難聴（阿部聡子）
12. 症候群性の難聴を伴う疾患
 - 12-1. Usher 症候群（岩崎聡・吉村豪兼）
 - 12-2. Alport 症候群（宇佐美真一・宮川麻衣子）
 - 12-3. *EYAI* 遺伝子変異による難聴（武市紀人）
 - 12-4. *NOG* 遺伝子変異による難聴（東野哲也）
 - 12-5. van der Hoeve 症候群（佐藤宏昭）
 - 12-6. Waardenburg 症候群（福島邦博）
 - 12-7. Treacher Collins 症候群（福島邦博）

執筆は担当者を中心に原稿を作成し、研究班事務局が原稿を取りまとめて研究班全体に配布した。研究代表者、研究分担者、研究協力者は原稿を閲覽し訂正・追記などの意見を事務局に提出し、事務局では意見を踏まえて原稿の加筆修正を行った。

研究班事務局では、全ての修正原稿をまとめ最終原稿を作成後に「遺伝性難聴診療指針（案）」を作成した。作成された「遺伝性難聴診療指針（案）」に関しては、平成26年5月17日に開催された日本聴覚医学会 先天性難聴遺伝子診断に関するアドホック委員会で内容の検討が行われ、必要な加筆修正が行われた。

3 本診療指針に使用するエビデンスレベル・推奨グレード

本診療指針に使用するエビデンスレベル・推奨グレードは『Minds 診療ガイドライン作成手引き 2007』を参考に下記を用いた。ただし、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴が希少な疾患であることより、エビデンスレベル、推奨グレードとも比較的低い場合が多いが、今後の症例の増加により高いエビデンスレベルの報告が増えていくことが期待される。

エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー／RCT のメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV a 分析疫学的研究（コホート研究）
- IV b 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
- V 記述的研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

（参考文献）

福井次矢、吉田雅博、山口直人. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院；2007.

4 本診療指針作成上の問題点とその対応

(1) 保険診療外の検査の取り扱いについて

平成 24 年の保険点数改訂により、先天性難聴の遺伝子診断が「遺伝学的検査（先天性難聴）」として保険収載され、一般的な診療として難聴の遺伝子診断が実施可能となった。しかしながら、遺伝性難聴の場合、100 種類程度の遺伝子が関与することが示されており、スクリーニング検査において遺伝子変異を検出出来ないケースもある。本診療指針では、保健診療の範囲に含まれていない遺伝子診断に関しては、注釈としてそれを明示することにした。

(2) 研究の資金源および利益相反について

本診療指針は、平成 24～25 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班」の研究成果を基に、研究班の研究代表者および分担研究者、日本聴覚医学会先天性難聴遺伝子診断に関するアドホック委員会のメンバーにより作成された。本研究班の研究代表者・研究分担者は、研究実施前にあらかじめ各施設の利益相反委員会に利益相反に関する自己申告を行い承認を得て研究を実施した。

II

総論

1 対象疾患

本診療指針で取り扱う「遺伝性難聴」は、先天性難聴の原因の少なくとも50～60%を占めるとされており、最も可能性の高い難聴の原因である。遺伝性難聴は遺伝的異質性が高い疾患であり、100種類程度の原因遺伝子が関与すると考えられている。また、その遺伝形式に関しても、常染色体優性遺伝形式、常染色体劣性遺伝形式、X連鎖遺伝形式、母系遺伝形式と多様性に富んでいる。また、主として難聴のみを症状として呈する非症候群性難聴と、難聴以外に種々の症状を随伴する症候群性難聴の2つに分類される。このように、遺伝性難聴という疾患の中には、実際には非常に幅広い原因による複数の疾患が混在している状況である。

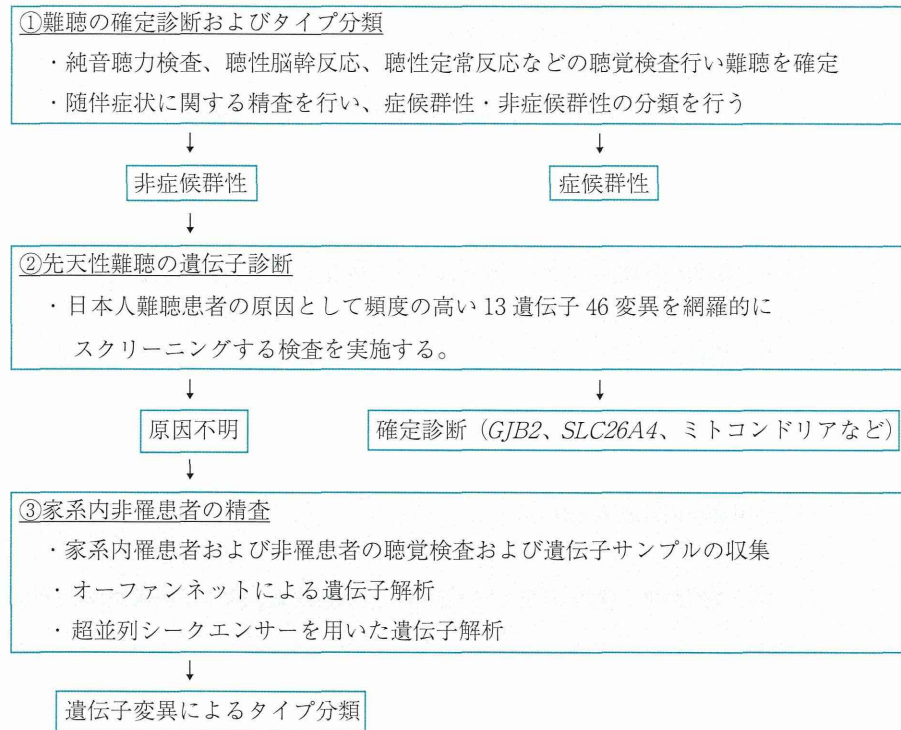
本疾患の主たる診断基準を定義するならば、「家系内に類似の聴力像を呈する難聴者が存在する難聴」ということになるが、①劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、近年の少子化に伴い同胞に罹患者が認められず、孤発例となっているケースが多い。また、②進行性の難聴の場合には、若年者では難聴が発症していない、あるいは難聴に自覚していないことも多いため、必ずしも家系情報だけから遺伝性難聴を推定するのは困難な場合も多い。従って、本疾患の確定診断には家族歴の有無に関わらず『遺伝子診断』が必要不可欠である。

難聴の『遺伝子診断』に関しては、本邦では「先天性難聴の遺伝子診断」が平成20年に先進医療として認められ臨床応用が開始された。また平成24年の保険点数改訂により「遺伝学的検査（先天性難聴）」として保険収載され、健康保険での検査が可能となり、全国の大学病院などで日常の臨床検査ツールとして定着しつつある。「遺伝学的検査（先天性難聴）」は日本人難聴患者1,500症例の遺伝子変異スペクトラムを基に、日本人難聴患者の原因として頻度の高い13遺伝子46変異をインベーター法により網羅的にスクリーニングする検査であり、先天性難聴症例のうち約40%より何らかの遺伝子変異を見出す事ができる有用なスクリーニング検査である（Usami et al. 2012）。本検査は日本人難聴患者に比較的高頻度に認められる遺伝子変異を網羅しているため、前述①劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴であるが、同胞に罹患者が認められず孤発例となっているケースの診断に非常に有効な検査である。遺伝子診断を行い難聴の原因を同定する事により、難聴の型や重症度の予測、予後の予測、随伴症状の予測などが可能となることより、その後の医学的介入やフォローアップのために有用である。一方、既知の遺伝子変異の有無をスクリーニングする検査であるため、家系ごとに原因遺伝子変異が異なる優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合や、スクリーニング検査に含まれていない遺伝子変異に関しては原因を特定できない。

このような場合に、確定診断のためのツールとしては、従来、家系が大きい場合には連鎖解析による原因遺伝子のマッピングあるいは候補遺伝子解析しか手法が確立していなかったが、近年、超並列シーケンサーを用いた解析により多くの原因遺伝子を同時に解析することが可能となってきた。これらの検査手法は解析に非常に専門的な知識を有し、ルーチンでの臨床検査としての実施は困難な状況である。

このような状況をふまえ、調査研究班の研究代表者らのグループでは平成21年より、希少疾患の遺伝子解析を受託して実施するNPO法人オーファンネット・ジャパン (<http://onj.jp/index.html>) の運営する遺伝学的検査項目として複数の遺伝子解析を登録して確定診断の支援を行っている状況であり、本疾患の確定診断の向上が期待される。また、超並列シーケンサーを用いた原因遺伝子の網羅的解析に関しては本研究班が中心となり継続的に解析を行っている状況であるため、検査を希望される場合にはご連絡頂きたい。

図1 遺伝性難聴診断のためのフローチャート



2 疾患概要・診断基準

(1) 劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴

1. 概要

「劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴」は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患であり、主たる症状として両側感音難聴、随伴する症状としてめまいや耳鳴がある。

従来は原因不明と考えられていた難聴の多くが遺伝子変異によるものであり、遺伝子診断が重要である。原因遺伝子ごとに臨床経過が異なり、治療法は未だ確立しておらず、多くの場合、発症メカニズムは不明である。

2. 原因

現在までに劣性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子として日本人に報告されているのは、*GJB2*

SLC26A4, *CDH23*, *TECTA*, *MYO15A* 遺伝子などであるが、これ以外にも、約 40 種類以上の原因遺伝子が報告されている。ただし、詳細な発症機序は不明である。

3. 症状

(1) 両側感音難聴

- ・先天性もしくは遅発性の両側感音難聴を呈する。
- ・難聴の程度は軽度～重度難聴までバリエーションに富んでいる。また、聴力像も水平型、低音障害型、高音障害型など多様である。
- ・難聴の進行性は様々である。

(2) 随伴症状

- ・めまいや耳鳴、耳閉感などの症状を伴う場合がある。

4. 治療法

- ・現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。
- ・難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

5. 予後

発症時期や程度は原因遺伝子によって異なる。症状の改善は期待できないため、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOLの低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

6. 診断基準 (厚生労働科学研究 難治性聴覚障害に関する調査研究班 2014 年)

A. 症状

1. 両側性難聴を認める
2. 孤発もしくは常染色体劣性遺伝形式の難聴の家族歴を有する
3. めまい・耳鳴を伴うことがある

B. 検査所見

標準純音聴力検査、ABR（聴性脳幹反応）などの聴力検査において両側性感音難聴を認める

C. 遺伝学的検査

遺伝学的検査により常染色体劣性遺伝形式をとる難聴遺伝子の変異（現在までに 40 種類以上の変異が原因として同定されている）をホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体として認める

(2) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴

1. 概要

「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴」は常染色体優性遺伝形式をとる疾患であり、主たる症状として両側感音難聴、随伴する症状としてめまいや耳鳴がある。

従来は原因不明と考えられていた難聴の多くが遺伝子変異によるものであり、遺伝子診断が重要である。原因遺伝子ごとに臨床経過が異なり、治療法は未だ確立しておらず、多くの場合、発症メカニズムは不明である。

次の世代（子）が発症する確率は50%であり、患者の心理的負担は大きく、遺伝カウンセリングを始めとした患者へのサポート体制が求められている。

2. 原因

現在までに優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子として日本人に報告されているのは、*KCNQ4*, *WFS1*, *TECTA* 遺伝子などであるが、これ以外にも、約30種類以上の原因遺伝子が報告されている。ただし、詳細な発症機序は不明である。

3. 症状

先天性、および遅発性に発症する両側性の難聴である。「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴」の場合、難聴が発症した時点では比較的軽度の難聴であっても、その後聴力が悪化するケースが多い。幼小児期には明らかでなかっためまいや耳鳴の症状が、後に出現する場合もある。原因遺伝子により、難聴の程度、進行性が異なることが明らかになっている。

4. 治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

5. 予後

発症時期や程度は原因遺伝子によって異なる。症状の改善は期待できないため、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOLの低下は免れない。

さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

6. 診断基準（厚生労働科学研究 難治性聴覚障害に関する調査研究班 2014年）

A. 症状

1. 両側性の難聴を認める
2. 常染色体優性遺伝形式の難聴の家族歴を有する
3. めまい・耳鳴を伴うことがある

B. 検査所見

標準純音聴力検査、ABR（聴性脳幹反応）などの聴力検査において両側性難聴を認める

C. 遺伝学的検査

遺伝学的検査により常染色体優性遺伝形式をとる難聴遺伝子の変異（現在までに約30遺伝子が候補）を認める

（3）Pendred 症候群

1. 概要

Pendred 症候群は先天性難聴と甲状腺腫を合併する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。全例に前庭水管拡大という内耳奇形を認め、蝸牛に Mondini 型の内耳奇形を認める例も多い。

2. 原因

前庭水管拡大を伴う感音難聴のうち、80%に *SLC26A4* 遺伝子変異を認める。*SLC26A4* 遺伝子以外に *FOXI* 遺伝子等の関与も報告されている。

また、前庭水管拡大を伴う感音難聴のうち、甲状腺腫を発症する症例が10～20%程度あり、Pendred 症候群と診断される。難聴の程度、甲状腺腫の合併等の臨床症状と変異の種類の間に関連はないことが報告されている。(Miyagawa et al., 2014)

3. 症状

(1) 両側感音難聴

- ・先天性の両側感音難聴を呈する。
- ・難聴が変動・進行することが多い。
- ・難聴の程度は軽度～高度難聴までバリエーションに富んでいる。また、聴力像は低音部に AB gap を伴う高音障害型が多い。

(2) 随伴症状

- ・めまいを伴うことが多い。
- ・甲状腺腫を伴う（遅発性の場合が多い）