

#### 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介入が行われている。

#### 5. 予後

発症時期や程度は症例によって異なるが、変動しながら徐々に進行するケースが多い。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. 両側感音難聴を呈する。
2. 聴力変動をきたし、進行するケースが多い。
3. めまいを伴う場合もある。
4. 甲状腺腫を伴う（遅発性であることが多い）

##### B. 検査所見

1. 聴力検査において感音難聴を認める。聴力像は軽度～重度感音難聴まで多様である。低音域に気骨導差を呈する高音障害型難聴であることが多い。
2. 画像検査で前庭水管拡大を認める

##### C. 遺伝学的検査

SLC26A4 遺伝子変異を認めるケースが多い

### （4）Usher 症候群

#### 1. 概要

難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴まで幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

#### 2. 原因

Usher 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている。タイプ1はMYO7A, USHC, CDH23, PCDH15, USH1Gであり、タイプ2はUSH2A, GPR98, DFNB31、タイプ3はCLRN1である。

病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳（特に有毛細胞）と網膜（特に桿体細胞）の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患

発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されているが、その詳細は不明である。

### 3. 症状

症状の程度とその発症時期によって3つのタイプに分類されている。視覚症状は夜盲にはじまり、その後視野狭窄が進行していく経過をとる例がほとんどである。

#### (1) Usher 症候群 タイプ1

先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

#### (2) Usher 症候群 タイプ2

先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。

#### (3) Usher 症候群 タイプ3

進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期は様々である。

### 4. 治療法

#### (1) 難聴に対する治療法

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。

特に先天性の高度難聴を呈する Usher 症候群タイプ1 症例に対しては補聴器での聴取は困難でありその効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚情報を担保することが QOL 向上のために有用であると考えられる。

#### (2) 網膜色素変性症に対する治療法

網膜色素変性症に対する有効な治療法も確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑える事を期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

### 5. 予後

いずれのタイプにおいても根治的治療法が確立されておらず、重複障害により QOL が著しく低下する。

## 6. 診断基準（厚生労働科学研究 Usher 症候群に関する調査研究班 2012 年）

### A. 自覚症状

- ・夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害（網膜色素変性症）
- ・両側性感音難聴、めまいなどの耳症状（蝸牛・前庭症状）

### B. 臨床検査所見

- ・網膜色素変性症に関する所見
  - (1) 眼底所見：網膜血管狭小、粗造胡麻塩上網膜、骨小体様色素沈着、白点状
  - (2) 網膜電位の振幅低下、又は消失
  - (3) 蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光
- ・感音難聴に関する所見
  - (1) 純音聴力閾値検査（気導・骨導）の閾値上昇
  - (2) 中枢性疾患、Auditory Neuropathy、伝音難聴が否定できる

### C. 疾患のタイプ分類

タイプ 1：幼小児期より高度難聴を呈す。めまいを伴う例が多く、視覚症状は 10 歳前後より生じる。

タイプ 2：若年期より高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。めまいを伴わない例が多い。

タイプ 3：難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

### D. 遺伝学的検査

原因遺伝子としては現在までに 9 つが同定されている。タイプ 1 は *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G* であり、タイプ 2 は *USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*、タイプ 3 は *CLRN1* である。

## (5) 症候群性難聴

### 1. 概要

難聴に他の合併症を伴う疾患の総称であり、非常に多くの症候群が含まれており、種類毎に難聴の程度や予後、随伴症状が異なるため、鑑別には難聴の評価とともに合併症の精査が必要不可欠である。難聴の程度、随伴症状の程度ともばらつきが大きいが、難聴・随伴症状とも進行性の経過をたどるケースが多い。聴覚障害に関しては、根本的な治療法は確立されていないため、補聴器・人工内耳による対症療法が行われる。

## 2. 原因

症候群性難聴の大部分に遺伝子が関与することが示唆されているが、原因遺伝子の明らかとなっている疾患は少ない。以下に代表的疾患を示す。（Usher 症候群、Pendred 症候群は別途記載）

- ・ Alport 症候群：COL4A5, COL4A3, COL4A4 遺伝子
- ・ BOR 症候群：EYAI, SIX1, SIX5 遺伝子
- ・ van der Hoeve 症候群：COL1A1 遺伝子
- ・ Waardenburg 症候群：PAX3, MITF, SNA2, EDNRB, EDN3, SOX10 遺伝子
- ・ Treacher Collins 症候群：TCOF1 遺伝子
- ・ NOG 遺伝子変異による難聴：NOG 遺伝子

## 3. 症状

両側性の難聴を呈する。原因遺伝子、遺伝子変異の種類ごとに、難聴の程度、随伴症状の程度ともばらつきが大きい。進行性の経過をたどるケースが多い。また、原因遺伝子、変異の種類ごとに耳鳴・めまいなどの蝸牛症状を伴う

症候群ごとに随伴する症状（合併症）は大きく異なるため、鑑別には難聴の評価とともに合併症の精査が必要不可欠である。（詳細は各論を参照）

- ・ 白内障、腎障害（Alport 症候群）
- ・ 耳瘻孔、腎奇形（BOR 症候群）
- ・ 易骨折性、青色強膜（van der Hoeve 症候群）
- ・ 眼角隔離、色素異常（白色の前髪、虹彩異色、白斑）（Waardenburg 症候群）
- ・ 小顎症、小耳症（Treacher Collins 症候群）
- ・ 四肢末節骨の癒合（NOG 遺伝子変異による難聴） など

## 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。

また手術加療である程度の改善が見込める症候群（van der Hoeve 症候群、NOG 遺伝子変異に伴う伝音難聴など）も存在する。

## 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）

症候群ごとに異なる（各論に症候群毎に記載）

### 3 頻度・臨床的特徴

#### (1) 頻度：

疫学調査によると、 newborn児に占める両側性の先天性難聴の割合は1,000人に1人の頻度とされており、比較的頻度の高い障害である。従来、音への反応不良あるいは発語の遅れなどにより2～3歳で難聴が見出されるケースが多かったが、新生児聴覚スクリーニングの普及により、生後1週間以内に難聴を発見することが可能となってきた。

実際に長野県をモデルに調査を行った結果では、平成19年～24年までに産科施設において新生児聴覚スクリーニングの受験率がおおよそ97%と非常に高く、ほぼ全出生児を網羅する悉皆性の高い調査が行われた。その結果、新生児聴覚スクリーニングにより難聴が発見され、その後の精密検査により両側性感音難聴であることが確定診断される児は、おおよそ newborn児の0.07%であることが明らかとなった。0.07%という頻度は1,000人に1人(0.1%)という過去の報告と同程度であり、本邦においても同程度の罹患者頻度であることが確かめられた。

また、遺伝形式に関しては調査研究班のサンプルを含め信州大学医学部耳鼻咽喉科の管理する日本人難聴遺伝子バンクに登録されている1854例のうち家系内罹患者に関する情報のある1610例に関して頻度調査を実施したところ、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴(ミトコンドリア遺伝形式を含む)は351例(21%)であった。このうち明らかに優性遺伝形式であるものは、174例(10%)であった。一方、常染色体劣性遺伝形式(弧発例含む)は1166例(72%)であった。このうち弧発例は883例であり難聴患者全体の約55%が弧発例であることが明らかとなった。海外の報告では、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴は10%程度と報告されており(Kimberling 1999)、海外と同等かあるいはやや多い頻度であることが明らかとなった。一方、常染色体劣性遺伝形式あるいは弧発例は約80%と報告されており、こちらに関しても同程度であることが明らかとなった。

※ただし、本研究の母集団としては難聴の遺伝子検査の研究協力に同意している群を用いているため、家系内に難聴者が多く認められ遺伝性の難聴であることが分かりやすい優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者において遺伝子検査に協力する例が多く、実際の患者頻度よりも多めに集積される傾向があることが示唆される。分担研究機関がそれぞれ個別に実施した頻度調査では、難聴患者に占める優性遺伝形式をとる難聴患者の割合は岩手医大：763例中140例(18.3%)、群馬大学：84例中16例(19%)、宮崎大学：159例中7例(5%)と頻度にばらつきが認められるが概ね20%程度であった。

#### (2) 発症年齢：

従来、経験的に常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴では、難聴が先天性の重度難聴であり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では難聴の程度が比較的軽度であり、かつ進行性の難聴である場合が多いため、相対的に難聴発症年齢がおくることが指摘されていた。研究班の調査より、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴では先天性の難聴であると考えられる6歳未満に難聴が発見されたケースが全体の53%、6歳以降に難聴が発見されたケースが47%であった。一方、優性遺伝形式をとる難聴症例では、6歳未満に難聴が発見されたケースが全体の35%、6歳以降に難聴が発見されたケースが65%であった。以上より、常

染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴では、先天性難聴の割合が多いのに対して、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では有意に遅発性（あるいは、難聴の発見が遅れる）の症例が多いことが明らかとなった。次の項で述べるように、常染色体優性遺伝形式をとる難聴の場合、難聴の程度が比較的軽度であるとともに進行性の難聴であるケースが多いため、難聴の発見が遅れる傾向にあると考えられる。また、今回のデータは0歳から86歳までの難聴患者のデータを基に検討を行っているが、ここ10年ほどで、新生児聴覚スクリーニングが普及し難聴が早期に発見されるようになってきたため、今後は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴であっても、早期に発見され、年齢には徐々に早期化してくると考えられる。

### (3) 重症度：

前項にも記載したように、経験的に常染色体劣性遺伝形式をとる難聴は先天性の高度難聴が多いのに対して、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者は難聴の程度が比較的軽度であると考えられていたが、その実態は不明確であった。

実態調査の結果では、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の4分法の平均聴力は71.4dB (N=1161)であった。一方、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の平均値は55.9dB (N=351)であり、劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の方が有意に難聴の程度が重い

ことが明らかとなった。実態調査の結果、聴力の重症度に関しても、従来から経験的に類推されていたように常染色体劣性遺伝形式では重度難聴が多く、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の難聴の程度は中等難聴度であることが示された。しかし、詳細に見ていくと4分法で100dBを超えるような症例もあり、聴力の程度はかなり多様であることが改めて確かめられた。また、家系内に複数の罹患者が認められる場合には、家系内では聴力の型、聴力の程度とも比較的類似しており、遺伝子変異の種類により難聴の程度と相関が認められることが示された。

### (4) 進行性：

前項に記載したように、経験的に常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では難聴の程度が比較的軽度であり、かつ進行性の難聴である場合が多いと考えられていたが、進行性の患者の割合、進行の程度に関しては不明であった。

実態調査では進行の自覚に関する調査を行った結果、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴症例のうち難聴の進行を自覚していたのは53.3% (1038例中554例)であった。一方、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者では70.6% (300例中212例)が難聴の進行の自覚があった。以上の結果より、従来経験的に常染色体劣性遺伝形式をとる難聴は先天性の高度難聴が多いのに対して、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者は難聴の程度が比較的軽度であり、進行性の難聴が多いことが改めて確認された。ただし、難聴の進行の程度は非常にばらつきが大きく、症例によっては非常に早く進行する例もあることが明らかとなった。

### (5) 耳症状：

遺伝性難聴は、症候群性の難聴と非症候群性の難聴の2種に大別され、症候群性の難聴を呈する疾患としては各論に記載したように様々な随伴症状を有する。一方、非症候群性の難聴に関しては、難聴以外の随伴症状として「めまい」および「耳鳴」の耳症状を伴う例が報告

されている。本研究では問診票ベースの調査により遺伝性難聴患者のめまいおよび耳鳴の随伴の有無を調べた。その結果、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴症例では22%（1003例中225例）がめまいのエピソードがあった。常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群では26%（290例中76例）であり大きな差は認められなかった。

耳鳴に関しては、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の45.7%（979例中448例）が耳鳴の自覚があった。一方、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群では64.8%（293例中190例）であり、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の方が耳鳴を随伴する割合が高い傾向があることが明らかとなった。従来より、進行性の難聴のケースでは耳鳴を随伴する傾向があることが指摘されていたが、今回のデータにおいても、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群の方が進行性の割合が高く、また耳鳴を伴うケースが多いことが改めて示された。また、耳鳴と進行の合併率を調べるために、耳鳴の有る群と無い群のそれぞれで難聴の進行の有る患者の頻度と無い患者の頻度を比較した。

その結果、耳鳴の有る患者群では659例中507例（76.9%）に難聴の進行が認められたのに対して、耳鳴の無い患者群では、難聴の進行が663例中249例（37.5%）と有意に頻度が低く、進行性の難聴のケースでは耳鳴を随伴することが示された。

## 4 タイプ分類・重症度分類

### (1) 合併症状による分類

遺伝性難聴の分類には、しばしば、難聴以外の明確な臨床症状を有する「症候群性難聴 (syndromic hearing loss) と、難聴以外の臨床症状を有さない「非症候群性難聴 (non-syndromic hearing loss)」に分類される。疾患頻度としては非症候群性難聴が難聴全体の約 70% を占め、大多数はこのタイプの難聴である。

非症候群性難聴の場合、難聴以外の臨床症状を伴わないため、臨床情報だけから原因を特定するのは困難である。また、遺伝以外の原因の除外が必ずしも容易では無いため、「遺伝性」の診断のためにはしばしば家族内での集積についての問診が必須である。ただし、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ため家族歴の無い場合でも『遺伝子』が原因である可能性を考える必要がある。その一方で症候群性難聴では、各種の特徴的な症候の組み合わせを有しているためその診断は容易である。本診療指針では、III. 各論で特に取り上げて議論している。

### (2) 難聴の種類による分類

難聴の種類は、純音聴力検査の結果から 1) 感音難聴、2) 伝音難聴、3) 混合性難聴に分類されるのが一般的である。感音難聴は、内耳あるいは聴神経から聴覚中枢に至る経路のいずれかに障害があり、純音聴力検査の結果として気導骨導差を示さない。感音難聴は根本的な治療を行うことは困難で、その慢性期には補聴器が用いられ、より高度な感音難聴に対しては人工内耳埋め込み術を行う。伝音難聴は外耳道・鼓膜・中耳 (耳小骨) の異常によって生じる疾患であり、遺伝性難聴では、外耳道閉鎖症、耳小骨奇形、アブミ骨固着症等が伝音難聴の原因となり得る。聴力検査上では正常な骨導聴力にも関わらず、気導聴力の低下を認める。鼓室形成術やアブミ骨手術の適応となる場合がある。混合性難聴は、気導・骨導聴力の両者にある程度の難聴を認め、かつ気導骨導差を認めるものである。ただし前庭水管拡張症などの例では、見かけ上の骨導聴力が良好な例が存在しうるので評価には注意が必要である。

### (3) 聴力のパターンによる分類

一般に気導聴力で聴力図の描く障害のパターンから、1) 水平型、2) 高音漸傾型、3) 高音急墜型、4) 低音障害型、5) 谷型、6) 皿形等に分類する方法がしばしば用いられる。遺伝性難聴では家族内で同様の聴力型をとることがしばしば報告されており、また同一の遺伝子変異がよく似た聴力像を示す遺伝子型—表現型の相関があることが報告されている。このように難聴以外に分類根拠に乏しい非症候群性難聴では聴力図による分類は極めて重要である。

### (4) 時間経過による分類

難聴の程度は、時間経過とともに次第に悪化してくる場合もあれば (進行性) ほとんど進行しない場合もあり (非進行性)、また聴力の改善と悪化を繰り返す場合もある (変動性)。非進行性の経過をたどっている様に見えて、短い時間経過の中で急速に聴力が低下する場合 (急性難聴) などの分類が存在する。聴力変化の急性期には突発性難聴に

準じた薬物療法が用いられる場合がある。

小児期に存在する難聴の場合、特に音声言語を習得する以前の年齢（1歳頃まで）から存在する難聴を「言語習得期前難聴 (prelingual hearing loss)」と呼び、逆に音声言語をいったん獲得した後に生じた難聴を「言語習得期後難聴 (postlingual hearing loss)」と呼ぶ。言語習得期前難聴の場合、適切な医学的介入を行わずに放置すると音声言語の獲得に影響が出るため、特に区別して議論する場合がある。

### (5) 重症度分類

難聴の程度による重症度分類については様々なものが提唱されており、また、その分類基準となる聴力レベルも報告者によって差異があるため注意が必要な状況である。特に、聴力検査は周波数毎に行うため、その代表値として平均値を用いるが、平均値を算出する方法に関して報告毎に大きな差異がある状況である。「日本聴覚医学会難聴対策委員会」ではこのような状況を踏まえて、国内外の論文報告等で用いられている重症度分類に関して検討を行い、学会としての一定の見解を示す事を目的に「難聴（聴覚障害）の程度分類」について検討を行っている。本診療指針では「日本聴覚医学会難聴対策委員会」の重症度分類に従って分類を行う事が、現時点ではもっとも妥当と考える。

【難聴（聴覚障害）の程度分類】 日本聴覚医学会難聴対策委員会 2014年7月

軽度難聴：	平均聴力レベル	25 dB 以上 - 40 dB 未満
中等度難聴：	平均聴力レベル	40 dB 以上 - 70 dB 未満
高度難聴：	平均聴力レベル	70 dB 以上 - 90 dB 未満
重度難聴：	平均聴力レベル	90 dB 以上

\*平均聴力レベル算出には4周波数（500 Hz、1000 Hz、2000 Hz、4000 Hz）の聴力レベルの算術平均（500 Hz + 1000 Hz + 2000 Hz + 4000 Hz）/4を用いることを推奨する。ただし、平均聴力レベルの算出において3分法（500 Hz + 1000 Hz + 2000 Hz）/3および4分法（500 Hz + 1000 Hz × 2 + 2000 Hz）/4を用いてもよい。いずれの場合でも、使用した平均聴力算出法を付記すること。

#### 補足説明

軽度難聴：mild hearing loss (impairment)

小さな声や騒音下での会話の聞き間違いや聞き取り困難を自覚する。会議などでの聞き取り改善目的では、補聴器の適応となることもある。

中等度難聴：moderate hearing loss (impairment)

普通の大きさの声の会話の聞き間違いや聞き取り困難を自覚する。補聴器の良い適応となる。

高度難聴：severe hearing loss (impairment)

非常に大きい声か補聴器を用いないと会話が聞こえない。しかし、聞こえても聞き取りには限界がある。

重度難聴：profound hearing loss (impairment)

補聴器でも、聞き取れないことが多い。人工内耳の装用が考慮される。

聴力閾値の代表値として国際的にもっとも良く用いられているのは4周波数平均聴力であり、これは(500Hzの聴力 + 1000Hzの聴力 + 2000Hzの聴力 + 4000Hzの聴力) ÷ 4から計算される。本診療指針においても前述の「難聴(聴覚障害)の程度分類」に従い、4周波数平均聴力において軽度難聴(25～40dBまで)、中等度難聴(40～70dB)、高度難聴(70～90dB)、重度難聴(90dB～)と定義するのが妥当であると考えられる。

また、本邦において良く用いられる代表値は4分法平均聴力で、これは(500Hzの聴力 + 1000Hzの聴力 × 2 + 2000Hzの聴力) ÷ 4から計算される。これは、行政による身体障害の等級の基準として用いられており、6級(両耳70dB以上、ないしは片耳50dB以上および片耳90dB以上)、4級(両耳80dB以上、ないしは語音明瞭度が50%未満)、3級(両耳90dB以上)、2級(両耳100dB以上)に分類される。基本的には6級と4級には高度難聴用補聴器が、また3級と2級には重度難聴用補聴器が交付される。

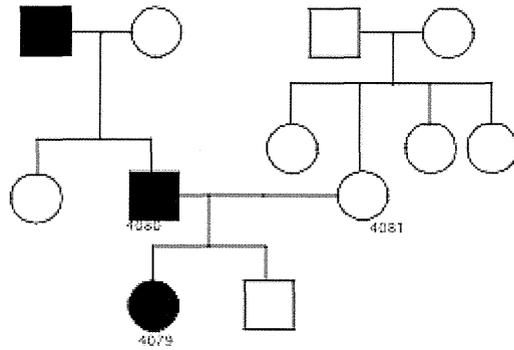
このように、国際的に用いられる重症度分類における代表値の算出法と、本邦でよく用いられる重症度分類における代表値の算出法(特に身体障害者の等級基準として用いられる重症度分類における代表値の算出法)が異なる状況であるため、重症度分類に関して報告等を行う場合には使用した平均聴力算出法を付記することが必須である。

#### (6) 遺伝形式・遺伝子による分類

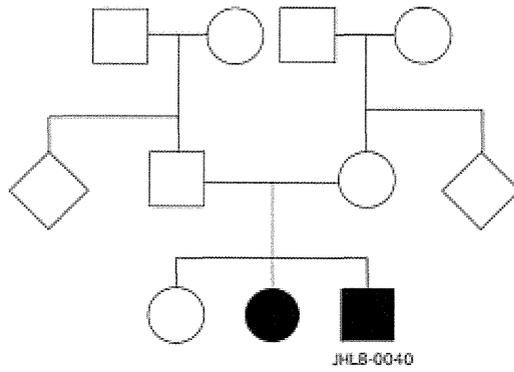
遺伝性難聴に関しては、常染色体上に存在する1対の遺伝子両方に変異がある場合に発症する「常染色体劣性遺伝形式」、常染色体上に存在する1対の遺伝子の一方に変異があれば発症する「常染色体優性遺伝形式」、X染色体に存在する遺伝子変異によって発症する「伴性遺伝形式」、ミトコンドリアの遺伝子変異によって発症する「ミトコンドリア遺伝形式」と多彩な遺伝形式が報告されている。遺伝性難聴の診療において家系内の罹患者情報を聴取することは遺伝形式を推定し、原因となる遺伝子を特定する上で重要である。「常染色体劣性遺伝形式」では両親に難聴が無く、罹患者の同胞に類似の聴力像を呈する難聴者いるという場合が一般的だが、近年の少子化により同胞に罹患者の認められない「孤発例」となっている場合がむしろ多い。一方、「常染色体優性遺伝形式」の場合には、両親のいずれかが罹患者と類似の聴力像を呈する難聴となっている場合が多い。しかしながら、やはり少子化の影響で家系内罹患者が少ないこと、また優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、進行性の難聴を呈する場合が多く、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場合もあるため留意が必要である。また、ミトコンドリア遺伝子変異による難聴や、劣性遺伝形式を取る遺伝性難聴の患者と遺伝子変異の保因者との婚姻による「シュード・ドミナント」家系が含まれる可能性もあるため、確定診断には遺伝学的検査が必要である。

また、難聴の原因遺伝子に関しては、表1、表2に示すように、おおよそ100種類の遺伝子が関与しており、「遺伝的異質性」の高い疾患であることが知られている。特に非症候群性の難聴のケースでは難聴以外の臨床的特徴を有さないため、確定診断には遺伝子診断が必要である。遺伝性難聴に関して詳細に見ていくと難聴の程度や聴力像、進行性、随伴症状などが原因遺伝子変異ごとに大きく異なることが、ある程度明らかになっている。本診療指針では各遺伝子の詳細は各論で述べるものとする。

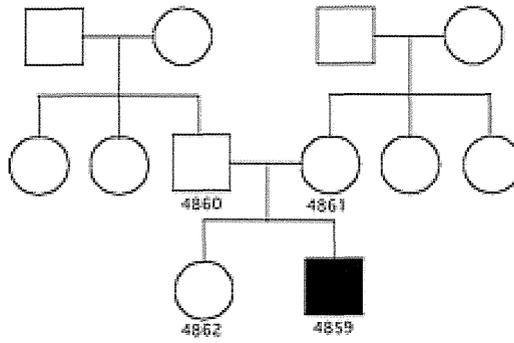
1) 常染色体優性遺伝形式



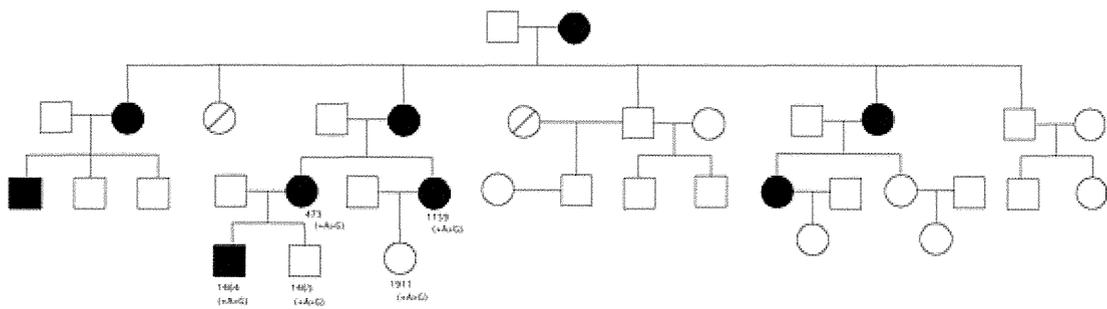
2) 常染色体劣性遺伝形式



3) 孤発例



4) ミトコンドリア遺伝



## 5 診断・治療方針

難聴は外耳、中耳、内耳、聴神経、聴覚中枢のいずれの障害でも起こり、さまざまな原因疾患からなる。特に外耳、中耳に原因がある「伝音難聴」、内耳、聴神経、聴覚中枢に原因がある「感音難聴」では治療的介入方法が大きく異なるため区別し取り扱う必要がある。遺伝性難聴の診断のためには、1) 問診による聴取、2) 聴覚検査、3) 画像検査、4) 遺伝学的検査を組み合わせを行い総合的に判断する必要がある。

1) 問診としては、新生児聴覚スクリーニング検査受検の有無とその結果、周産期リスクの有無とその詳細（胎児仮死、出生児仮死、低出生体重、重症黄疸などの有無）、家族歴（家系内罹患者）の有無、難聴以外の症状の有無について詳細に聴き取りを行うことが重要である。2) 聴覚検査に関しては、純音聴力検査を行い聴力像、気骨導差の有無に関して検討を行う。幼少児の場合には、純音聴力検査は困難であるため、聴性脳幹反応（acoustic brainstem response、ABR）、聴性定常反応（acoustic steady state response、ASSR）、条件詮索反応（conditioned orientation reflex audiometry、COR）、耳音響放射（otoacoustic emission、OAE）などの複数の聴覚検査を組み合わせる必要がある。

3) 画像検査に関しては、側頭骨高分解能CT、MRIにより内耳奇形の有無、蝸牛神経低形成の有無を評価する必要がある。遺伝性難聴の診断は、これら3つの検査に「遺伝学的検査」を組み合わせを行い総合的に判断することが求められる。

前項でも述べたように、症候群性難聴の場合には、難聴以外に随伴する臨床症状から疾患の確定診断を行う事は比較的容易であるが、非症候群性難聴の場合には難聴以外の症状を有していないため、その確定診断には遺伝子診断が必要である。しかしながら、非症候群性難聴の原因遺伝子は表1、表2に示すように、おおよそ100種類の遺伝子が関与するとされており臨床症状から原因遺伝子を推定するのは必ずしも容易ではない。本邦では平成24年の保険点数改訂によりインベーター法により日本人難聴患者の原因として頻度の高い13遺伝子46変異を網羅的にスクリーニングする「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、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。

遺伝子診断を行った後の治療法としては、聴覚の補償が基本となるが、感音難聴患者に対する治療法としての第一選択肢は補聴器であり、補聴器での効果が不十分である場合には人工内耳の適応となる。また、近年、高音急墜型難聴に対する新しい治療法として残存聴力活用型人工内耳が臨床応用されており、難聴患者に対する治療法の選択肢が増えつつある。また、伝音難聴では、外耳道閉鎖症、耳小骨奇形、アブミ骨固着症等が伝音難聴の原因となり、聴力検査上では正常な骨導聴力にも関わらず気導聴力の低下を認める。このような場合には、鼓室形成術やアブミ骨手術の適応となる場合がある。また、伝音難聴に関してもBAHAや人工中耳などの新しい治療デバイスが臨床応用されてきており、その有用性が明らかとなってきている。

## 5 - 1 診断・聴覚検査・画像検査

### 遺伝性難聴の診断の流れ

遺伝性難聴の診断のためには、1) 問診による聴取、2) 聴覚検査、3) 画像検査、4) 遺伝学的検査を組み合わせを行い総合的に判断する必要がある。

#### 1) 問診

前項でも述べたが遺伝性難聴には、難聴以外の明確な臨床症状を有する「症候群性難聴 (syndromic hearing loss) と、難聴以外の臨床症状を有さない「非症候群性難聴 (non-syndromic hearing loss)」に大別される。

遺伝性難聴のうち30%は症候群性難聴であるため、難聴以外の症状に関して問診を行い、合併症状を見逃さないようにすることが重要である。一方、70%を占める非症候群性難聴の場合、100種類程度の遺伝子が関与するとされるが、難聴以外の臨床症状を伴わないため臨床情報だけから原因遺伝子を特定するのは困難である。また、非症候群性難聴の場合遺伝以外の原因の除外が必ずしも容易では無いため、周産期リスクの有無について問診するとともに家系内罹患者の問診が必須である。

#### 【問診項目】

- ・ 新生児聴覚スクリーニング検査受検の有無とその結果
- ・ 周産期リスクの有無とその詳細 (胎児仮死、出生児仮死、低出生体重、重症黄疸などの有無、先天性感染症の有無)
- ・ 頭頸部奇形の有無
- ・ 家族歴 (家系内罹患者) の有無と遺伝形式・家系図
- ・ 難聴以外の症状の有無
  - 夜盲、網膜色素変性症 (Usher 症候群)
  - 耳瘻孔、頸部瘻孔、腎形成不全 (Branchio-Oto-Renal [BOR] 症候群)
  - 前庭水管拡大、甲状腺腫 (Pendred 症候群)
  - 四肢末節骨の癒合、半円柱状外鼻、遠視、アブミ骨固着 (NOG-SSD)
  - 易骨折性、青色強膜 (van der Hoeve 症候群)
  - 部分白子症、内眼角離解、鼻根部過形成 (Waardenburg 症候群)
  - 特徴的な顔貌 (眼瞼の形成異常、頬骨部の陥凹、小顎症、口蓋裂)、外耳奇形 (Treacher Collins 症候群)
  - 水晶体異常、白内障、血尿 (Alport 症候群)
- ・ 小児科受診の有無 (その他の既往)
- ・ 歩行開始時期、定頸の時期、運動、認知の発達の経過

#### 問診のポイント

- i) 新生児聴覚スクリーニング検査受検の有無とその結果に関しては、難聴が進行性か否かを判断する重要な材料となる。また、オーデイトリニューロパチーによる難聴の場合には、OAE で実施している新生児聴覚スクリーニングをパスする場合は有るため、新生児聴覚スクリーニング検査の種類 (OAE か自動 ABR か) に関しても問診を行うと良い。

ii) 周産期リスク（胎児仮死、出生児仮死、低出生体重、重症黄疸など）を伴う児の場合には、経過とともに難聴が改善する場合もあるため、総合的な発達の評価とともに頻回の聴力検査を行うことが必要である。

iii) 家系内罹患者の有無は遺伝形式を推定する上で重要な情報である。しかし、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。難聴の原因の少なくとも50%は遺伝子変異が原因であるため、両側性の難聴を呈する場合には、家族歴の有無、周産期リスクの有無にかかわらず『遺伝子変異』が原因である可能性を考える必要がある。

iv) 非症候群性難聴の場合は、難聴以外の症状が診断のポイントとなるため、随伴する症状を見逃さないように必要な診察（耳瘻孔・頸部瘻孔の有無、頭頸部奇形の有無など）、検査（血液検査、尿検査など）を実施する。

v) 歩行開始時期、定頸の時期、運動、認知の発達の経過より、平衡機能障害や広汎性発達障害などの合併について検討を行う。

## 2) 診察、検査

鼓膜所見（鼓膜穿孔・中耳疾患の有無）

純音聴力検査（重症度・聴力像・伝音難聴、混合難聴、感音難聴の鑑別）

補充現象検査（自記オージオメトリー、SISI, ABLB）

耳音響放射（otoacoustic emission, OAE）

ティンパノメトリー

※幼少児の場合には純音聴力検査が行えないため、聴性脳幹反応（acoustic brain stem response, ABR）、聴性定常反応（acoustic steady state response, ASSR）、条件詮索反応（conditioned orientation reflex audiometry, COR）など複数の検査を組み合わせで行う。

### 検査のポイント

i) 純音聴力検査を行い、難聴の程度（重症度）、難聴の型（聴力像）を明らかにする。特に伝音難聴、混合難聴、感音難聴の鑑別はその後の治療方針決定に必須である。また、難聴以外に分類根拠に乏しい非症候群性難聴では難聴の程度・聴力像は極めて重要な情報である。聴力の代表値である4周波数平均聴力において重症度分類を行うのが一般的であり、軽度難聴(40dBまで)、中等度難聴(40～70dB)、高度難聴(70～90dB)、重度難聴(90dB～)に分類する。また、原因遺伝子により特徴的な聴力像を呈する場合がある（例、高音障害：*KCNQ4* 遺伝子、低音障害型：*WFS1* 遺伝子、皿型：*TECTA* 遺伝子、など）。

ii) 幼少児の場合にはABR、ASSR、CORなどの複数の検査を組み合わせ難聴の程度や聴力像を確定する必要がある。

iii) OAEを実施しAuditory Neuropathy Spectram Disorder（ANSO）との鑑別を行う。

- iv) 難聴の予後を予測することは困難であり、定期的に聴力検査を行い聴力の変化をフォローすることで予測するのが一般的であるが、遺伝子診断により原因が明らかになった場合には予め予後の予測が可能となる。常染色体劣性遺伝形式を取る難聴の場合、先天性で高度難聴の場合が多いのに比し、常染色体優性遺伝形式を取る難聴の場合、遅発性（あるいは発見が遅れる）で進行性難聴を呈する場合が多い。

### 3) 画像検査

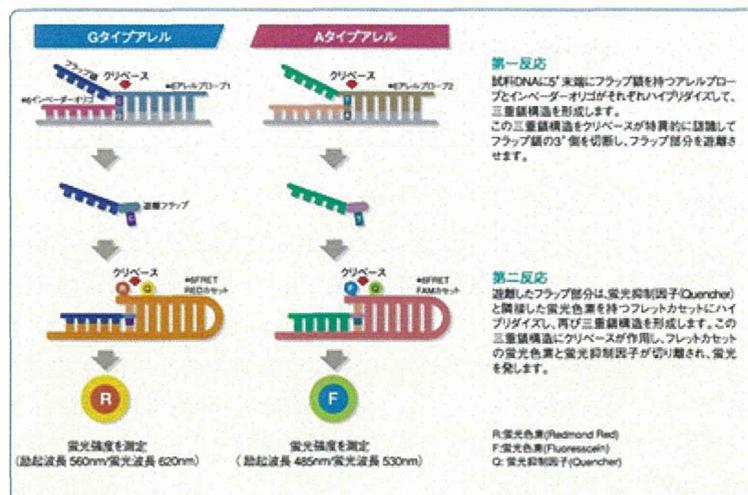
画像検査（側頭骨高分解能 CT、MRI）を行い、中耳、内耳奇形の有無、蝸牛神経低形成の有無に関して精査を行う。中耳や内耳奇形の有無はその後の治療方針の決定に際し有用な情報となる。また、前庭水管拡大を伴う難聴の場合には、その主要な原因として *SLC26A4* 遺伝子変異が知られているため画像検査が有用である。

## 5 - 2 遺伝学的検査

『難聴の遺伝子診断』の手法に関しては、直接シーケンス法、PCR-RFLP 法、インベーター法、TaqMan Genotyping 法、マイクロアレイ法、超並列シーケンス法（次世代シーケンス法）などの様々な方法が用いられている。

本邦では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手法が、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、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。遺伝子診断を行う事により難聴の原因が特定されれば、1) 正確な診断、2) 予後の推測（難聴の進行、変動、随伴症状の予測）、3) 治療法の選択、4) 難聴の予防、5) 遺伝カウンセリングに有用な情報が得られることより、その後の医学的介入、フォローアップのために有用である。

### (1) インベーター法



インベーター法は、既知遺伝子変異の有無を調べる検査法として「国際 HapMap プロジェクト」など様々なプロジェクトにおいて採用された、正確性の高い遺伝子検査手法であり、等温での反応、蛍光を測定するだけで検査可能といった特性を持つため、臨床研究、遺伝子診断として多くの検査に利用されている。また、本邦において平成 24 年の保険点数改訂により保険収載された「遺伝学的検査（先天性難聴）」もインベーター法を利用して 13 遺伝子 46 変異を検出している。

原理としては、患者由来の DNA 試料にフラップを持つアレル特異的プローブ（シグナルプローブ）とインベーターオリゴの 3 者を混合し、60℃でハイブリッド形成を行う。その結果、患者由来の DNA 試料と同じ遺伝子型を持つ場合に 3 者がハイブリッドを形成し部分 3 重鎖構造を作る。この部分 3 重鎖構造を認識して切断する酵素（クリベース）がシグナルプローブのフラップ部を切断する（第一段階反応）。続いて切断されたフラップがフレットプローブとハイブリッド形成し再び部分 3 重鎖構造を形成する。フレットプローブの 5' 末端付近は、蛍光色素（Fuluroseoin あるいは Redmond Red）と蛍光抑制因子（Quencher）により標識されている。この状態では蛍光抑制因子が蛍光色素の近傍に存在するため、励起光を照射しても蛍光を発しない。第一段階反応により切断されたフラップ部がフレットプローブに特異的に（遺伝子型に応じて）ハイブリッド形成し再び 3 重鎖構造を形成する。部分 3 重鎖構造が形成された場合には、クリベースが第一段階反応と同様に認識し、フレットプローブの蛍光色素と蛍光抑制因子の間を切り離す。その結果、蛍光色素が遊離しアレル特異的な蛍光（赤色あるいは緑色）を発する。2 種類の蛍光シグナルの比を測定し、その比を計算することで、簡便かつ正確性の高い遺伝子型の判定が可能な検査手法である。

反応は上述のように 2 段階反応ではあるが、実際の反応は 1 本のチューブの中で同時に起こるため、簡便であり、また等温での反応であるため PCR 装置のような装置を必要としない。また、アレルごとの蛍光の強度を測定することでミトコンドリア遺伝子変異のようにヘテロプラスミーのある変異であっても定量的に変異アレルを測定可能であり、2% 程度のヘテロプラスミーであっても検出可能である。

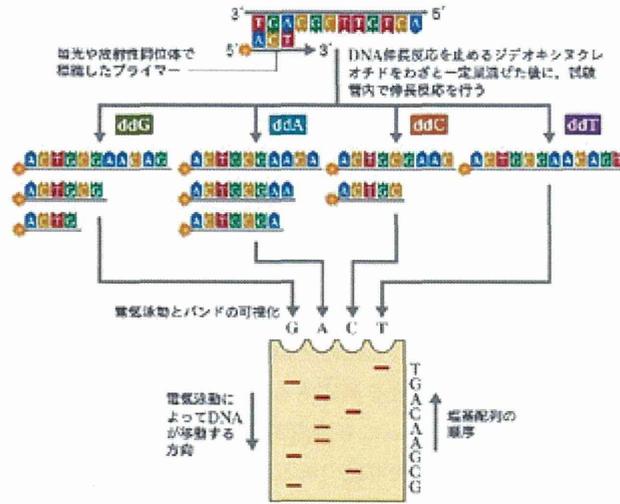
非常に優れた検査手法ではあるが、予め遺伝子変異部位に対応したオリゴヌクレオチドを設計する必要があるため、新規の遺伝子変異を検出することは出来ない。従って、スクリーニング検査に適しているが、劣性遺伝形式をとる遺伝子変異のヘテロ接合体変異が検出されたような場合には直接シーケンス法などの新規遺伝子変異を検出する方法を組み合わせて用いることが必要である。

## (2) 直接シーケンス法

直接シーケンス法は、最も一般的な遺伝子解析手法であり、超並列シーケンサーが登場するまでは標準的な遺伝子解析手法として、ヒトゲノム計画など多くの研究で用いられてきた手法である。1977 年にフレデリック・サンガーが発表したジデオキシ法がベースとなっているため、「サンガー法」、「サンガーシーケンス」と呼ばれることも多い。現在用いられている直接シーケンス法の大部分は、PCR 装置を用いて蛍光標識されたジデオキシヌクレオチド（ddNTP）による鎖伸張停止を行い、キャピラリー電気泳動により分離・解析する手法である。

原理としては、患者由来の DNA（あるいはその PCR 増幅産物）、高度高熱菌の DNA 複製酵素である Taq DNA ポリメラーゼ、プライマー（配列を読み始めたい位置に相補的なオリゴヌクレオチド）、通常の DNA の材料であるデオキシヌクレオチド 3 リン酸（dATP、dGTP、dCTP、dTTP）、また、微量の蛍光標識ジデオキシヌクレオチド 3 リン酸（ターミネーター）を加えて反応させる。ターミネーターは 4 種類の蛍光色素でそれぞれ標識を行った 4 種のジデオキシヌクレオチド（ddATP・ddGTP・ddCTP・ddTTP）を用いている。Taq DNA 合成酵素による DNA 合成の際に、通常の dNTPs を取り込んで DNA 鎖が伸張していくが、ときどき鋳型 DNA 配列に対応するターミネーターが取り込まれる。ターミネーターは通常のデオキシヌクレオチドと異なり 3 位の OH 基が H となっているため、次の塩基との間のホスホジエステル結合をつくることが出来ない。従って、ターミネーターが取り込まれた場合に伸張反応がそこで停止する。従って、反応の結果、それぞれの塩基の位置で蛍光標識ターミネーターに対応する様々な長さの DNA 断片が生じることになる。この DNA 断片をキャピラリー電気泳動により DNA 鎖長で分離すると、末端の取り込まれた ddNTP の種類に応じて異なる蛍光が観察されることになる。この蛍光を読み取り、蛍光の種類に応じて自動的に ATGC の並びに変換することで DNA の配列を決定する自動シーケンサーが広く用いられている。

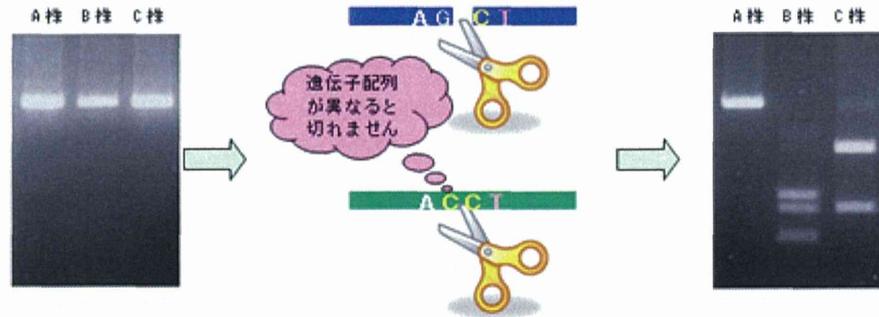
新規遺伝子変異を検出可能な検査手法であり広く用いられている非常に優れたまた信頼性の高い検査手法であるが、検査コストが高く、またエクソン数の多い遺伝子などでは検査に時間がかかる。また、変異の定量検出がやや難しく、ミトコンドリアのヘテロプラスミー変異の検出は困難である場合があるため留意が必要である。



### (3)PCR-RFLP

PCR-RFLP は、特定の遺伝子変異を含む領域を PCR 法により増幅し、その遺伝子変異部位（あるいは領域）を認識する制限酵素により PCR 産物を切断する事によって生じる制限酵素断片長多型 RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) すなわち、DNA 断片の長さの差によって遺伝子変異を検出する手法である。遺伝子変異が有る場合に制限酵素認識部位が新たに生じるような場合には、制限酵素反応後、変異を有する場合に短い断片が生じる。得られた DNA 断片は、電気泳動によって既知の断片長の DNA（サイズマーカー）と比較して変異の有無を調べる事が可能である。

遺伝子変異の検出感度が非常に高く、非常に割合の低いミトコンドリアのヘテロプラスミー変異なども検出可能である。一方、予め遺伝子変異部位に対応したオリゴヌクレオチド・酵素を選択する必要があるため、新規の遺伝子変異を検出することは出来ない。

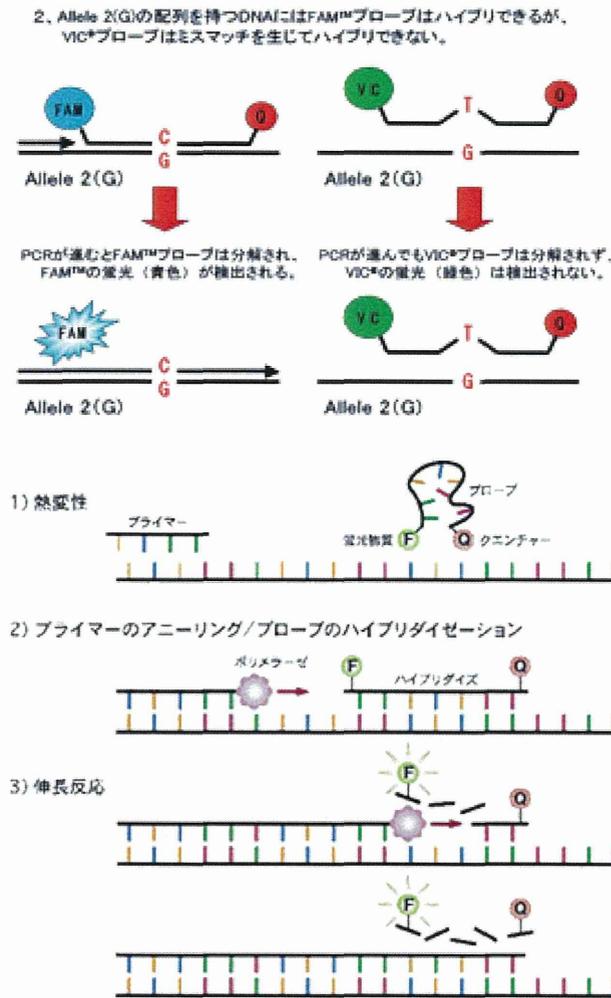


#### (4) TaqMan Genotyping 法

TaqMan Genotyping 法は定量 PCR 解析で良く用いられる TaqMan 法を遺伝子型解析に応用した手法であり、スループットの良い優れた変異検出法である。

原理としては、患者由来の DNA、高度高熱菌の DNA 複製酵素である Taq DNA ポリメラーゼ、プライマー (forward および reverse)、通常の DNA の材料であるデオキシヌクレオチド 3 リン酸 (dNTPs) に TaqMan プローブを加えて通常の PCR 反応を行う。TaqMan プローブは、5' 末端を蛍光物質 (FAM あるいは VIC) で、3' 末端を蛍光抑制因子 (Quencher) で修飾したオリゴヌクレオチドであり、そのままの状態では、蛍光抑制因子が蛍光色素の近傍に存在するため、励起光を照射しても蛍光を発しない。異なる蛍光色素で標識された 2 種類の TaqMan プローブは検出したい遺伝子変異/野生型とそれぞれ相補的な配列を有しており、PCR のアニーリングステップで鋳型 DNA と遺伝子型特異的にハイブリダイズする。続いて、PCR 反応の DNA 鎖伸長反応ステップのときに、Taq DNA ポリメラーゼのもつ 5' → 3' エキソヌクレアーゼ活性により、鋳型 DNA にハイブリダイズした TaqMan プローブが分解されると、蛍光色素がプローブから遊離し蛍光が発せられる。PCR 反応終了後に、FAM と VIC の 2 種類の蛍光シグナルの比を測定し、その比を計算することで、簡便かつ正確性の高い遺伝子多型の判定が可能な検査手法である。また、アレルごとの蛍光の強度を測定することでミトコンドリア遺伝子変異のようにヘテロプラスミーのある変異であっても定量的に変異アレルを測定可能であり、5% 程度のヘテロプラスミーであっても検出可能である。

インベーター法と同様、予め遺伝子変異部位に対応したオリゴヌクレオチドを設計する必要があるため、新規の遺伝子変異を検出することは出来ないため、スクリーニング検査に適しているが、劣性遺伝形式をとる遺伝子変異のヘテロ症例のような場合には直接シーケンシング法などの新規遺伝子変異を検出する方法を組み合わせることが必要である。



(5) 超並列シーケンス法（次世代シーケンス法 ※）

超並列シーケンサーは、従来型のサンガー法による蛍光キャピラリーシーケンサーと比較して、シーケンス反応を超並列に行う事で膨大なデータを産出する手法として現在最も注目されている遺伝子解析技術である。最初の超並列シーケンサーは DNA 合成時に放出されるピロリン酸を基質にルシフェラーゼ・ルシフェリンによる発光として検出するパイロシーケンスを応用し、2005年に454LifeSciences社から販売された。現在、米国を中心に多くの企業が技術開発を行っており、多くの機種が販売されているが、その原理・性能とも様々である。また、超並列シーケンス法に用いる DNA 調整（ライブラリ調整）の方法も多様であるため、本診療指針では、現時点での普及度合いを踏まえて主要な手法に関してのみ概説するにとどめる。

※従来のサンガーシーケンス法と対比する用語として「次世代シーケンサー」という用語がよく用いられるが、1) 現状、研究用として普及しており次世代という用語は適切ではない、2) 原理的に様々な方法によるシーケンサーが混在しているため、本診療指針では「超並列シーケンサー」という用語を用いることとした。

ライブラリ調整の方法

超並列シーケンサーを用いて解析を行う場合、現在の機器の性能および費用対効果から考えて、ゲノム配列の全てを決定するよりも、遺伝子をコードする領域のみを解析するエクソーム解析、あるいは候補遺伝子のみを解析するターゲット・リシーケンシング解析が効果的である。このように、ゲノム DNA の一部領域のみをシーケンシング解析するためには、ゲノム配列中の目的とする領域のみを濃縮（エンリッチメント）する必要がある。臨床診断への応用という面から見ると、現在までに報告されている難聴の原因遺伝子を全て網羅的に解析するターゲット・リシーケンシング解析が特に有用である。今までに報告されている難聴の原因遺伝子の全エクソン領域の長さを合わせると、おおよそ 0.5M ~ 0.6Mbp となる。この領域を濃縮する方法としては SureSelect などのシーケンシングキャプチャーによるもの、IonAmpliSeq などの超マルチプレックス PCR によるものが多く用いられている。

Agilent 社の SureSelect による調整は、予め対象遺伝子領域を網羅的にカバーする合成 RNA ライブラリー（ベイトライブラリー）と患者由来 DNA 試料のヘテロ 2 重鎖形成を活用している。具体的には、患者由来の DNA 試料を超音波により、次世代シーケンサーで読み取り可能な約 200bp の長さになるように断片化を行う。次に、予め濃縮したい領域と相補対を形成するように設計した合成 RNA（ベイト）と混合して、ハイブリダイゼーションを行い、DNA-RNA のヘテロ 2 重鎖を形成させる。合成 RNA の末端はビオチンにより標識されているため、ストレプトアビジン磁性化ビーズと混合し、磁石によりビーズに結合した DNA-RNA のヘテロ 2 重鎖を回収することで、ターゲット領域の DNA 断片のみを回収することが可能である。最後に水酸化ナトリウムによるアルカリ処理を行い、RNA を分解することで目的 DNA 断片を濃縮し、超並列シーケンシング解析に用いる。一方、IonAmpliSeq などの超マルチプレックス PCR を用いる場合は、患者由来の DNA 試料を鋳型に目的領域を挟む形で設計されたプライマーを用いて DNA を増幅する通常の PCR 法を行う。しかしながら、対象とする遺伝子の領域が広いと、PCR チューブに ~ 3000 ペアのプライマーを入れて、PCR を行い ~ 3000 箇所を一度に増幅する点が異なっている。

