

# 難聴の遺伝医学

永井 遼斗<sup>†1)</sup> 松永 達雄<sup>1)2)3)</sup>

IRYO Vol. 70 No. 3 (160–166) 2016

【キーワード】遺伝子, 症候群性難聴, 非症候群性難聴, 遺伝カウンセリング,  
言語聴覚リハビリテーション

## はじめに

遺伝子解析技術の進歩と遺伝医学研究体制の普及にともない、数々の疾患で遺伝的要因の解明が進んでおり、難聴の分野においても単一遺伝子疾患を中心として遺伝学的原因の解明と診療への活用が進んでいる。本稿では、われわれの施設での難聴の遺伝医療への取り組みから得られた知見も含めて現在の遺伝性難聴の研究と臨床の概略について記す。

## 難聴の分類

音は伝音系・感音系の聴覚機構を通じて認知される(図1a, 図1b)。難聴は聴覚機構の中の障害部位によって分類され、外・中耳の異常は伝音難聴、内耳・神経・脳の異常は感音難聴、両者の異常は混合性難聴となる。大部分の遺伝性難聴は内耳の障害であり感音難聴である。難聴の程度による分類もあり(図2a), 標準純音聴力検査による500Hz–2,000Hzの各周波数の聴力レベルの平均が、0–20dBを

正常, 21–40dBを軽度難聴, 41–70dBを中等度難聴, 71–100dBを高度難聴, それ以上を重度難聴とする<sup>1)</sup>。治療において聴力回復を図る場合には聴力レベル30dBを目安とすることが多い、30dB以内であれば社会適応性ありと判断される。遺伝性難聴は難聴のみを呈する非症候群性難聴、難聴以外の症状も合併する症候群性難聴に分類される。それぞれの代表的な遺伝子と疾患を図に示した(図2b)。原因遺伝子によって、それぞれ難聴の程度、進行の有無、発症時期、聴力型、合併症にある程度の特徴がある。

## 遺伝性難聴の疫学

先天性高度感音難聴の発生頻度は1,000人に1人とされ、先天性疾患の中では最も高頻度に認められる疾患の1つであり、そのうち約70%が遺伝性難聴である<sup>3)4)</sup>。遺伝性難聴は先天性難聴以外に後天性に難聴を発症する場合も多く、その発症時期は新生児期から成人以後までさまざまである。先天性難聴の

1) 国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科 2) 同 臨床研究センター(感覚器センター)

3) 同 臨床遺伝センター †医師

著者連絡先: 松永達雄 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター(感覚器センター)

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

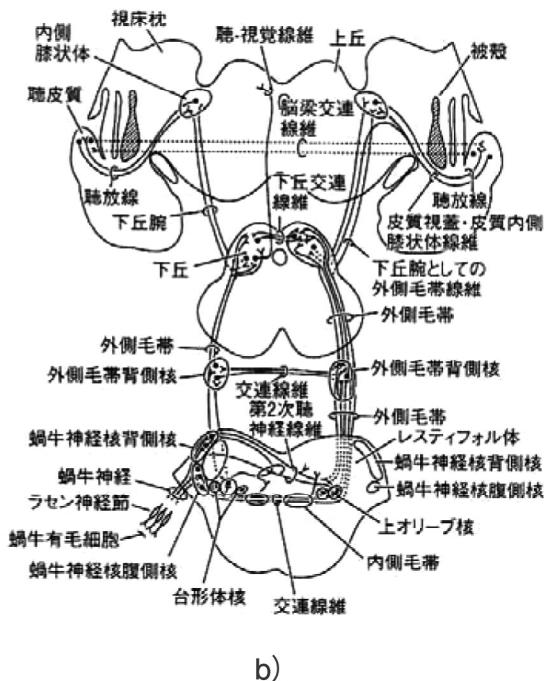
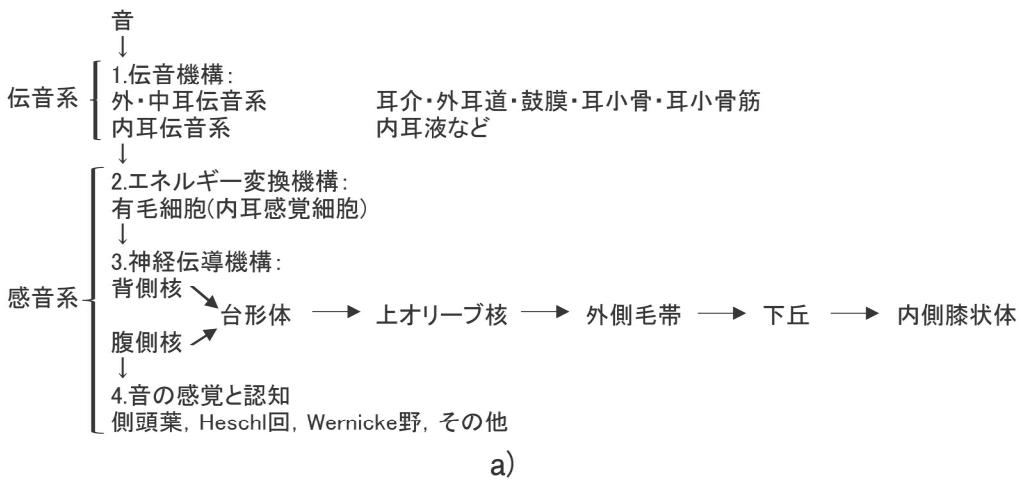
e-mail: matsunagatatsuo@kankakuki.go.jp

(平成27年11月18日受付、平成28年1月8日受理)

Medical Genetics of Hearing Loss

Ryoto Nagai<sup>†1)</sup> and Tatsuo Matsunaga<sup>1)2)3)</sup>, 1) NHO Tokyo Medical Center, Department of Otolaryngology, 2) NHO Tokyo Medical Center, National Institute of Sensory Organs, 3)NHO Tokyo Medical Center, Medical Genetics Center  
(Received Nov. 18, 2015, Accepted Jan. 8, 2016)

Key Words: gene, syndromic hearing loss, non-syndromic hearing loss, genetic counseling, speech-language-hearing rehabilitation



遺伝形式は常染色体劣性遺伝が60–70%，常染色体優性遺伝が20–30%，X連鎖遺伝およびミトコンドリア遺伝が2%とされている（図3）。

## ● 遺伝性難聴の診断

遺伝性難聴が診断されるきっかけとしては、小児の場合は新生児聴覚スクリーニング、1歳6カ月児健康診査・3歳児健康診査や、両親や教師による言葉の発達の遅れや音への反応不良の発見が多い。軽度・中等度難聴では発見が遅れやすいので注意が必要である。成人の場合には徐々に進行する場合が多く、難聴が進行して初めて自覚することも多い。加齢性難聴よりも早期（50歳代前半まで）に難聴を発

図1

a) 聴覚の機構（文献<sup>1)</sup>より改変）

聴覚は伝音系と感音系に分けられる。音は伝音機構を通じて、蝸牛に存在する有毛細胞に到達する。ここで音は機械的振動から神経伝達物質の放出に変換される。その後神経伝導機構を通じて大脳皮質に到達し音として認知される。

b) 聴覚感音系伝導路（文献<sup>15)</sup>より改変）

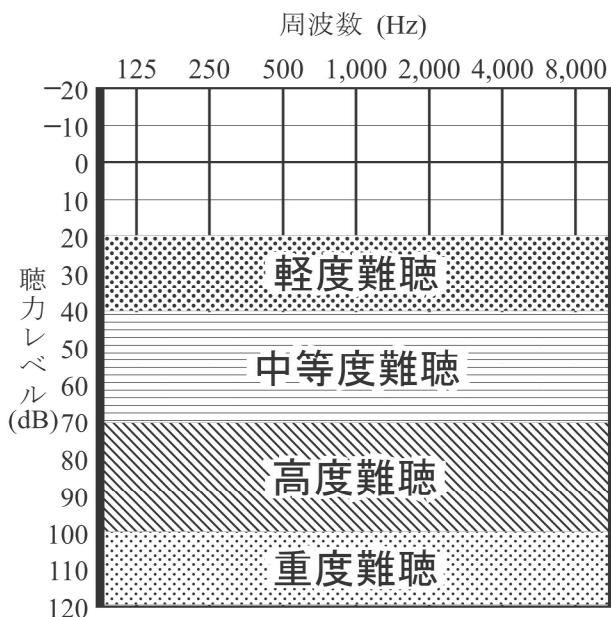
各中継路の解剖学的部位を示す。

症する場合に遺伝性難聴を疑う。

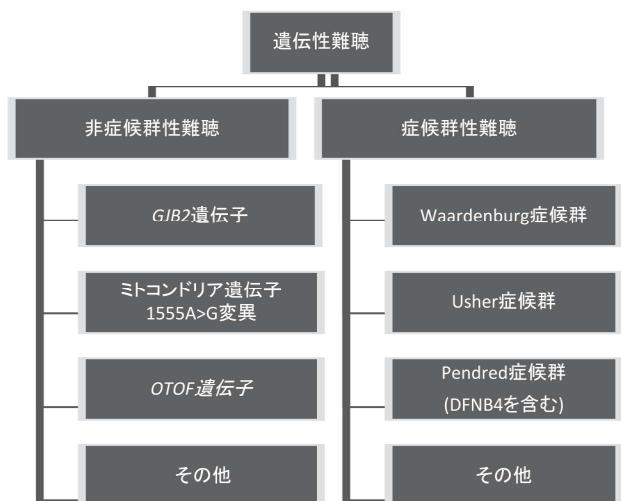
遺伝性難聴の診断では、初診時に病歴の聴取、身体所見の確認をまず行う。精査には標準純音聴力検査・語音聴力検査に加え、耳音響反射（OAE）・聴性脳幹反応（ABR）などの他覚的聴力検査、CT・MRIなどによる聴器・脳神経の画像検査、そして適応があれば末梢血DNAを用いた遺伝子検査を行う（図4）。

## ● 遺伝子検査と遺伝カウンセリング<sup>5)6)</sup>

遺伝子検査と遺伝カウンセリングの流れを図5に示す。難聴の遺伝子検査は原因を同定して難聴の特徴を理解し、適切かつ正確な診療・カウンセリング



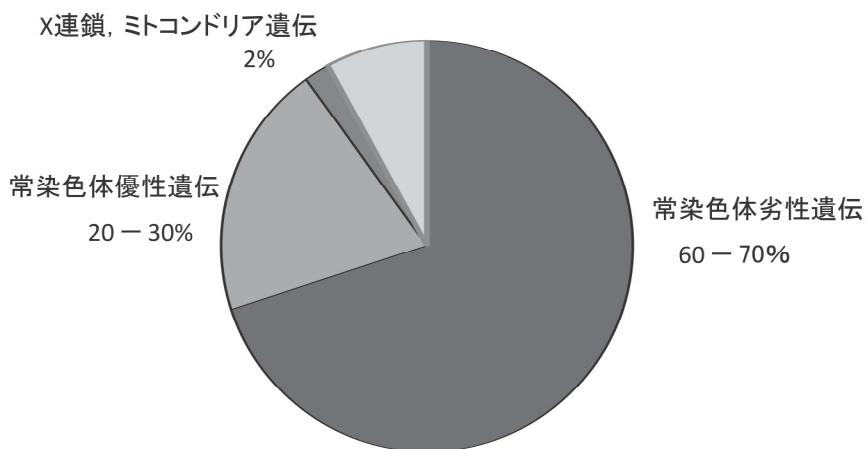
a)



b)

図2 難聴の分類

- a) 難聴の程度による分類（文献<sup>1)</sup>より改変） b) 合併症状と遺伝的原因による分類  
遺伝性難聴は難聴のみを呈する非症候群性難聴と難聴以外の症状も合併する症候群性難聴に分けられる。それぞれ代表的な疾患を記す。

図3 先天性難聴の遺伝形式別頻度（文献<sup>1)</sup>より改変）

の実施をするのに有用である。また遺伝子検査は必ず遺伝カウンセリングとセットで行う。遺伝カウンセリングにおいて重要な点は、患者の意見を最大限に尊重して支援することである。遺伝カウンセリングは遺伝子検査開始前から行い、検査の目的、必要性、予測される結果などの説明を行うとともに、治療・療育・社会的支援についても情報提供を行う。本邦においては2012年4月より日本人難聴患者に特徴的で高頻度の13遺伝子46変異の遺伝子検査が保険

適応となり、現在の保険検査では20-30%の患者で原因遺伝子変異の同定が可能とされている。これに加え、遺伝子診断の確定率を高めるために研究検査を追加する場合もある。

## ● 治療

遺伝性難聴に対する根本的な治療は現時点では存在しないため、聴覚を補助する機器を用いた言語聴

新生児聴覚スクリーニング  
1歳6ヶ月児・3歳児健康診査  
難聴の自覚、周囲からの指摘

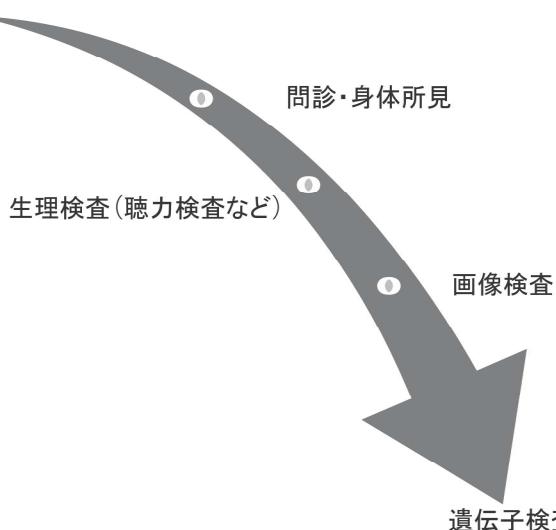
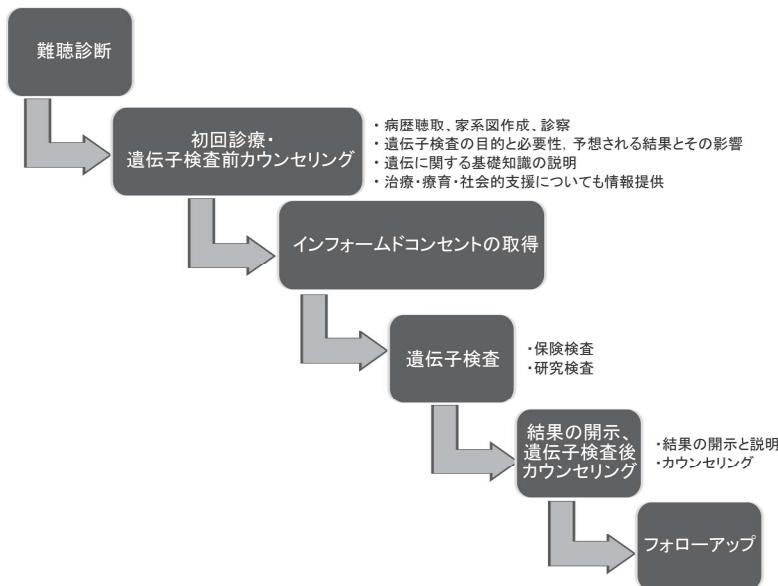


図4 遺伝性難聴の診断の流れ

新生児聴覚スクリーニング、健康診査、難聴の自覚や周囲の指摘が受診契機となる。その後さまざまな診療・検査を踏まえ、遺伝性難聴が疑われるとき遺伝子検査を考慮する。

図5 遺伝子検査と難聴遺伝カウンセリングの流れ（文献<sup>2)</sup>より改変）

初回診療・遺伝前カウンセリングを踏まえ、適応があれば遺伝子検査を行う。  
その後結果の開示・検査後カウンセリングを行い、フォローアップを行う。

覚リハビリテーションが中心となる（図6）。一部の軽度難聴および中等度以上の難聴であれば補聴器装用による言語聴覚リハビリテーションを行い、重度難聴であれば人工内耳埋め込み術を考慮する<sup>1)</sup>（図7a・図7b）。近年、人工内耳の適応が拡大し、乳幼児にも埋め込み術がされ始めている。遺伝子検

査から得られる情報は、治療法の選択の参考になる。

## ● 非症候群性難聴の代表的疾患

<GJB2遺伝子><sup>3)</sup>

遺伝形式：ほとんどの症例は常染色体劣性遺伝で、

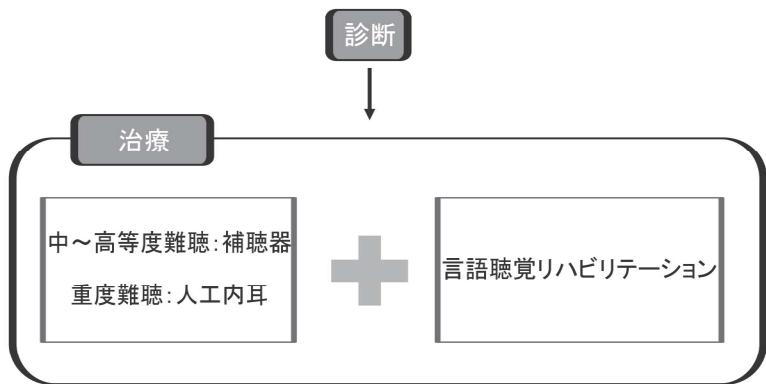


図6 遺伝性難聴の治療

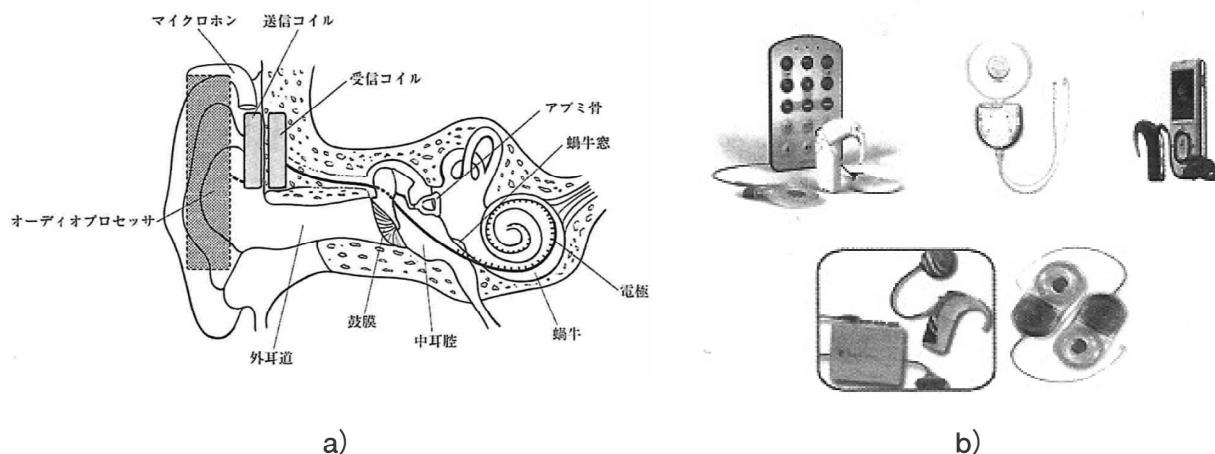


図7 人工内耳の説明

a) 人工内耳のシステム (文献<sup>1)</sup>より引用)

マイクロホンで集められた音は送信コイルを通じて受信コイルに伝えられて電気信号に変換後、蝸牛の中に埋め込んだ電極から聴神経を介して脳に送られ音として認識される。

b) 各メーカーの人工内耳機種 (文献<sup>10)</sup>より改変)

保険医療で受けられる人工内耳機種の一例を示す。

一部は常染色体優性遺伝である。

分子病態: *GJB2*はギャップ結合蛋白（コネキシン26）をコードする遺伝子である。コネキシン26は内耳支持細胞～血管条、蝸牛外側壁線維細胞に多く発現し、主にK<sup>+</sup>イオンのリサイクルに働いている。

頻度: 日本人先天難聴の約20%に認められ、最も高頻度に検出される原因遺伝子である。

臨床像: 軽度～重度まで程度はさまざま、幼児期以後はほぼ進行しない。

<ミトコンドリアDNA 1555A>G 変異<sup>7)</sup>

遺伝形式: 母系遺伝である。

分子病態: 内耳の易受傷性が病態とされるが詳細不明である。

頻度: 外来受診する両側性感音難聴患者の約3%にみられる。

臨床像: 両側性、対称性、高音障害型の難聴を呈し、耳鳴をともなうことが多い。本遺伝子変異を持つ人は、たとえ少量のアミノ配糖体抗菌薬（ストレプトマイシンなど）の投与でも難聴を発症することがあるため、できるだけ本薬剤投与を避ける。

<*OTOF* 遺伝子><sup>8)-10)</sup>

遺伝形式: 劣性遺伝である。

分子病態: 内有毛細胞からの神経伝達物質の放出が障害されている。

頻度: 先天性難聴における Auditory Neuropathy (蝸牛外有毛細胞は正常だが、脳幹へ音信号が正確

に伝わらない難聴)の頻度は5-15%で、その50-70%で*OTOF*遺伝子変異が認められる。

臨床像：平均純音聴力閾値に比して最高語音明瞭度が低い（言葉の聞き取りが悪い）。そのため補聴器の装用効果に乏しいが、聴神経を直接電気刺激する人工内耳の装用効果は高い。

## ● 症候群性難聴の代表的疾患

<Waardenburg症候群><sup>11)12)</sup>

症状：難聴、色素異常（白髪、虹彩異色、白斑）、顔貌異常、四肢奇形、Hirschsprung病がある。

遺伝形式：主として常染色体優性である。

頻度：10万人あたり3.3人である。

原因遺伝子：*PAX3, MITF, SNAI2, EDNRB, EDN3, SOX10*が知られている。

臨床像：内眼角乖離があればⅠ型、内眼角乖離がなければⅡ型、Ⅰ型に四肢奇形をともなうものはⅢ型、Ⅱ型にHirschsprung病をともなうものはⅣ型に分類される。*SOX10*変異を持つ患者では脳神経症状を呈することがあるため、診療において注意が必要である。

<Usher症候群><sup>3)13)</sup>

症状：感音難聴、視覚障害（網膜色素変性症）がある。

遺伝形式：常染色体劣性である。

頻度：出生10万人あたり3.0-6.7人である。

原因遺伝子：*MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, USH2A, GPR98, WHRN, USH3A*が知られている。

臨床像：臨床的特徴から3タイプに分かれる。タイプ1は幼少期から高度難聴を呈し、視覚症状は10歳前後より生じる。タイプ2は出生時より中等度難聴となり、視覚症状は思春期以後に生じる。タイプ3は難聴・視覚症状とともに思春期以後に生じ進行する。本症候群では視覚障害も合併するため、早期に聴覚活用によるリハビリテーションを行うことが望ましい。

<Pendred症候群

(非症候群性難聴DFNB4を含む)><sup>14)</sup>

症状：感音難聴、甲状腺腫、ヨード有機化障害がある（難聴のみを呈する場合はDFNB4という）。

遺伝形式：常染色体劣性遺伝である。

頻度：出生10万人あたり7.5人、小児難聴の4-10%

である（遺伝性難聴では*GJB2*に次いで多い）。

原因遺伝子：*SLC26A4*が知られている。

臨床像：難聴は先天性あるいは生後数年以内に発症し、前庭水管拡大という内耳奇形をともなう。難聴の程度や変動はさまざま頭部打撲などで急性増悪することもある。甲状腺腫は10歳前後より後から、かなりの患者では成人後に発症する。しかし、甲状腺正常で難聴のみを呈する場合もある(DFNB4)。難聴の増悪予防として頭部への衝撃を避けるように説明する。

## ● まとめ

難聴と遺伝との関わりは深く、遺伝子について理解して診療に当たることは、患者に適したより高い効果のある治療、リハビリテーションにつながると考える。そのためには、とくに遺伝子検査、遺伝カウンセリングを適切に実施することが大切である。

**謝辞** 本稿はNHOネットワーク共同研究（感覚器）の支援を受けた研究成果を基に記した。

**著者の利益相反**：本論文発表内容に関連して申告なし。

### [文献]

- 1) 加我君孝、山崎達也、水野正浩ほか. 耳科学・神経耳科学. In: 加我君孝編. 新耳鼻咽喉科学. 改訂11版. 東京: 南山堂; 2013: p 3-229.
- 2) 斎藤加代子. 遺伝カウンセリング. In: 福嶋義光編. 遺伝医学やさしい系統講義18講. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013: p269-86.
- 3) 工穂、宇佐美真一. 先天性高度感音難聴—遺伝性難聴. In: 山崎達也編. 子どもを診る 高齢者を診る耳鼻咽喉科外来臨床マニュアル. 東京: 中山書店; 2014: p78-86.
- 4) Morton CC, Nance WE. Newborn Hearing Screening A Silent Revolution. N Engl J Med 2006; 354: 2151-64.
- 5) 松永達雄. 難聴の遺伝子診断・遺伝子治療. 脳21 2014; 17: 28-32.
- 6) 福嶋義光、宇佐美真一. 難聴の遺伝カウンセリング. In: 宇佐美真一編. きこえと遺伝子—難聴の遺伝子診断と遺伝カウンセリング. 東京: 金原出

- 版；2012：p33–41.
- 7) Usami S, Abe S, Akita J et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 2000；37：38–40.
  - 8) 松永達雄. Auditory Neuropathy Spectrum Disorders. In：加我君孝編. 新生児・幼小児の難聴—遺伝子診断から人工内耳手術、療育・教育まで. 東京：診断と治療社；2014：p26–9.
  - 9) Kaga K, Nakamura M, Shinogamia M et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 1996；25：233–8.
  - 10) Starr A, Picton TW, Sininger Y et al. Auditory neuropathy. *Brain* 1996；119：741–53.
  - 11) 副島英伸, 新川詔夫. Warrdenburg 症候群タイプ I. In：神崎仁, 喜多村健編. 遺伝子異常と耳疾患. 東京：メジカルビュー社；1996：p72–81.
  - 12) 橋正芳. Warrdenburg 症候群タイプ II. In：神崎仁, 喜多村健編. 遺伝子異常と耳疾患. 東京：メジカルビュー社；1996：p82–95.
  - 13) Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik J et al. Clinical diagnosis of the Usher syndrome. *Am J Med Genet* 1994；50：32–8.
  - 14) 松永達雄, 藤岡正人, 細谷誠ほか. Pendred 症候群研究の現況と展望. *日臨* 2013；71：2215–22.
  - 15) 山下大介. II 聽覚のメカニズム. In：小川郁編. よくわかる聽覚障害－難聴と耳鳴のすべて－. 東京：永井書店；2010：p18
  - 16) 岩崎聰. V 聽覚支援機器のしくみ. 2. 人工内耳. In：加我君孝編. 新生児・幼小児の難聴—遺伝子診断から人工内耳手術、療育・教育まで. 東京：診断と治療社；2014：p82