

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20791194
 研究課題名（和文） 小児進行性・遅発性難聴の遺伝子解析
 研究課題名（英文） Genetic analysis of progressive or delayed onset hearing loss in early childhood.

研究代表者

片岡 祐子（KATAOKA YUKO）
 岡山大学・岡山大学病院・助教
 研究者番号：10362972

研究成果の概要（和文）：小児期早期の進行性難聴、遅発性難聴を分類、また遺伝子解析、サイトメガロウイルス感染症の有無の検出、auditory neuropathy 症例の遺伝子解析を行い、難聴児の聴力フォローアップのポイントについて検討した。進行性難聴例では前庭水管拡大症が多数みられ、遺伝子検査でも SLC26A4 変異をみとめた児もあり、また先天性サイトメガロウイルス感染症と診断した児もあった。また、リスク因子を有しない児でも乳幼児期早期に難聴が進行した児もみられた。auditory neuropathy 例では OTOF 遺伝子の変異はみとめなかった。当院でのインバーダー法による難聴遺伝子スクリーニングは平成 21 年 12 月に開始されたばかりであり、今後症例を増やして更に検討を進める必要がある。

研究成果の概要（英文）：We classified progressive or delayed onset hearing loss in the early childhood. We investigated deafness gene mutation and congenital cytomegalovirus infection of progressive or delayed onset hearing loss children, and in addition, analyzed OTOF of a child with auditory neuropathy. Some of them had enlarged vestibule aqueduct, and one of them had SLC26A4 mutation. There were children who had diagnosis of congenital cytomegalovirus infection, but someone deteriorate their hearing in early childhood without any risk factors. A case with auditory neuropathy didn't have OTOF gene mutation. We started the screening of deafness gene mutation by the invader method in our hospital in December, 2009, and we need to increase cases and investigate them more in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード： 進行性難聴、遅発性難聴、難聴遺伝子、前庭水管拡大症、先天性サイトメガロウイルス感染症

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究の位置づけ

言語習得期前感音難聴は、聴覚障害という一次障害だけでなく、言語発達障害を続発し、それによって様々な社会参加の障害を引き起こす。その頻度は、約 1000 人の出生につき一人の割合で生じるとされており、先天性神経系疾患のうちでは最も頻度の高いものの一つである。昨今、新生児聴覚スクリーニングの発達によって生下時にすでに存在する難聴はきわめて早期に発見が可能になっている。その一方で、0 歳から 1 歳代までに急速に進行する遅発性・進行性感音難聴や、スクリーニングに際して偽陰性を示しうる auditory neuropathy 例が存在しうることは、現時点においても診断上の大きな問題となっている。

(2) これまでの研究成果とその発展

我々のグループでは今までに、生下時にすでに存在している難聴には、GJB2 変異例が多いことは報告してきたが、こうした 1) 遅発性・進行性難聴例や、2) auditory neuropathy 例ではどのような遺伝子が関与しているかについては世界的にみてもほとんど報告がない。岡山県では、新生児聴覚スクリーニングが発達しているために、多くの臨床情報が蓄積されており、すでに auditory neuropathy 兄弟例、進行性難聴遅発性難聴例の経験があり、こうした結果を元に遺伝子解析などの様々な方法でより高精度な診断システムをレトロスペクティブに検討するための準備が整っている。

2. 研究の目的

乳幼児期早期に難聴が進行しているケースをピックアップし、こうした症例についての遺伝子解析を行うことによって、原因となっている遺伝子変異を同定する。これにより、「乳幼児期早期に見られることのある進行性難聴を、遺伝子診断によって正しく診断するための基礎的な研究」を行うのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 乳児期ないしは幼児期早期に進行性難聴を来たしたグループを臨床形態から細分類する。

乳児期早期に進行性難聴を来たした、あるいは生下時には聴力が正常であったにもかかわらず遅発性に難聴を発症した症例を選別し、臨床情報、検査データを整理する。

(2) インベーター法による遺伝子のスクリーニング

必要なケースについては、採血を行い、原因遺伝子の検索を行う。すでに信州大学と BML によって確立されているインベーター法による難聴遺伝子変異スクリーニングパネルを用いて、本邦で既に発見されている 47 遺伝子変異の有無について検討する。インベーター法による難聴遺伝子検査を、先進医療として当院へ導入し、進行性難聴児に対して実施する。

(3) 原因不明の進行性難聴についての原因遺伝子の検索・臨床像の整理

外因の明らかでない進行性難聴で、かつ既知の遺伝子変異が検出されないケースについては臨床的な特徴から候補遺伝子がある場合には、その遺伝子についての全ゲノムシーケンスを行い、変異の同定を行う。Auditory neuropathy 症例については、OTOFなどの候補遺伝子についての全ゲノムシーケンスを行う。臨床的な特徴が明らかでなく、かつ既知の遺伝子変異が検出されないケースでは、もう一度臨床像にもどって共通する事象の有無について検討する。

(4) 採血と臍帯からのDNA抽出

特にサイトメガロウイルス感染のリスクがありうるグループに関しては、臍帯からのDNA抽出を行い、サイトメガロウイルス感染症についての検討も行う。

4. 研究成果

(1) 乳児期ないしは幼児期早期に進行性難聴・遅発性難聴を来したグループを臨床形態から細分類する。

岡山大学耳鼻咽喉科で人工内耳埋込み術を施行した小児例のうち、retrospectiveな解析によって進行性・遅発性難聴と診断された例についてその臨床像を調査した。1) 進行性難聴の臨床的リスク因子を持つ群と持たない群、2) 画像所見から前庭水管拡張症や、Gusherの所見の有無、3) 肝脾腫などのCMV感染の明らかなリスクの有無、4) 難聴発見後のOAEでの反応の有無などの軸によって、それぞれのケースを分類し、聴力経過なども含め、臨床情報を整理した。

平成10年4月以降平成19年3月までに出生した岡山県在住の小児のうち、補聴を必要とした難聴児は199例であった。このうち、平成20年4月までに岡山大学病院耳鼻咽喉科で人工内耳埋込み術を行った、対象年齢の小児は45例であったが、その中で遅発性・進

行性難聴の経過が確認できたのは、10例であり、人工内耳装用児中の22.2%、難聴児全体のうちの5.0%であった。難聴の進行がみられる前に臨床経過のみからリスクファクターの存在が明らかであった例は4例であった。4例のリスク因子は、それぞれ球状赤血球症による新生児黄疸、横隔膜ヘルニアにて人工呼吸管理の施行、髄膜炎、進行性難聴の家族歴を有する例であった。難聴の進行する以前に、リスクファクターが明らかでなかったのは6例であった。性別は男児3例、女児3例、この6例での手術時年齢は3歳8.2か月(2歳7ヶ月より6歳0ヶ月)であった。新生児聴覚スクリーニングを受けていた児は6例中5例で、2例は両側リファー、1例は片耳でリファーであった。2例は両側パスであった。6例中3例は、難聴進行後に画像検査にて前庭水管拡大症の存在が明らかとなった。

他3例は病歴からも、画像からも原因が究明できなかった。先天性サイトメガロウイルス感染症を疑う所見を有した児はいなかった。この3例中、2例は新生児聴覚スクリーニングにて両耳ともパスしており、また、言語発達の経過からは遅発性難聴を疑わせる児であった。

この結果より、一見して特にリスクをもたないと考えられる児に関しても、適切な精査による評価を早期に行う必要があると思われる。精査のポイントとしては、難聴と診断された場合、早期の側頭骨CT撮影による前庭水管拡大症の有無を確認することは不可欠であり、将来的にはサイトメガロウイルス感染や特定の遺伝子変異の検索が可能になることが望まれる。また、乳幼児では他覚的に聴力低下を判断しがたいことが多いため、新生児聴覚スクリーニングで要精密検査であった児においては、就学前までは定期的な聴力フォローを行うことが望ましい。加えて、

新生児聴覚スクリーニングでパスした児でも乳幼児期早期に遅発性難聴となることを念頭に、自治体の検診等による聴力、言語発達の確認、また難聴が疑われる場合には精密検査を行うことが必要だと思われる。

現在、本研究は、論文「小児期早期に発症した遅発性および進行性難聴症例の検討」として日本耳鼻咽喉科学会投稿中である。

(2) 難聴遺伝子解析の先進医療申請・導入

すでに信州大学とBMLによって確立されているインベーター法による難聴遺伝子変異スクリーニングパネルを用いて、既知の遺伝子変異の有無について検討した。難聴遺伝子解析を開始する上で、平成20年9月、院内先進医療専門委員会の承認を経て、院内処料金規定を改定し、中国四国厚生局に届出、平成21年12月1日岡山大学において先進医療として算定開始された。現在のところ難聴児もしくはその家族5例に、インベーター法による解析を行った。前庭水管拡大症の5歳男児では、SLC26A4遺伝子 IVS7-2 G>A のヘテロ接合変異、SLC26A4遺伝子 H723R のヘテロ接合変異が検出された。auditory neuropathy の7歳女児と児の母には遺伝子変異はみとめなかった。先天性高度難聴で人工内耳埋込み術を受けた1歳女児、進行性難聴の成人女性でも変異はみとめなかった。

他に3例（進行性難聴小児1例、成人2例）で、現在検査を行っている。

今後、更に症例を増やして検討を行う予定である。ただ、先進医療であるため保険適応外であり、個人負担金額が50,600円発生する。患者にとって負担が大きいため、希望者が少ないのが現状の問題である。

(3) auditory neuropathy 例の遺伝子解析

これまでのところ、auditory neuropathy 例

の本邦での報告は極めて少ない。当院では姉弟例を経験しており、この姉弟例第1子に対して、auditory neuropathy 原因遺伝子であるOTOF遺伝子変異の有無の解析を行ったが、OTOF遺伝子の変異はみとめなかった。

(4) サイトメガロウイルス感染症の検出

進行性難聴を呈した児の中で、経過からサイトメガロウイルス感染症を疑う児に関し、既感染の有無の検査を施行する。9歳女児において検査を行った。本症例は6歳時に難聴が発見され、次第に進行しており、低出生体重、精神運動発達の軽度遅延といった先天性サイトメガロウイルスを疑う所見がみられた。まず、血清CMV IgM、IgGを測定、IgM陰性、IgG陽性であった。臍帯を用いて定量的PCRを施行、サイトメガロウイルスDNAを検出したところ、陽性であり、先天性サイトメガロウイルス感染症の可能性が高いと考えられた。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計3件)

① Fukushima K, Kawasaki A, Kataoka Y (8人中7番目): Developmental dysgraphia with profound hearing impairment: Intervention by auditory methods enabled by cochlear implant. *Auris Nasus Larynx* 35, 250-254, 2008.

〔学会発表〕(計10件)

① 片岡祐子, 福島邦博, 他: 軽度・中等度難聴児に対する補聴器購入費用助成に向けての取り組み, 第35回日本耳鼻咽喉科学会中国地方部会連合学会, 2009年12月13日, 宇部

② 片岡祐子, 福島邦博, 他: 両側に人工内耳埋込み術を行った2症例の検討, 第71回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会,

2009年7月3日，旭川

③ 片岡祐子，平井美紗都，他：人工内耳の患者アンケートのデンドログラム解析，第3回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2008年6月21日，鹿児島

④ 片岡祐子，福島邦博，他：重複障害をもつ小児人工内耳症例の術後言語発達の評価，第109回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2008年5月15日，大阪府大阪市

〔図書〕（計2件）

① 片岡祐子，川崎聡大：小児の聴覚情報処理障害の臨床像，小児の中等度難聴ハンドブック，金原出版，147-152，2009.

② Fukushima K, Kataoka Y (10人中2番目), Maeda Y: Cochlear implantation for children with auditory neuropathy among Japanese users. Neuropathies of the Auditory and Vestibular Eighth Cranial Nerves, Kaga, Staw (eds), 71-75, 2008.

〔その他〕

平成21年9月，「軽度および中等度難聴児に対する補聴器購入費用助成の要望」を「岡山県難聴児を支援する会(代表：片岡祐子)」から岡山県議会に対して陳情し，採択された。平成22年4月より岡山県内の全市町村にて助成が開始された。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 祐子 (KATAOKA YUKO)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：10362972