論 説

難聴と遺伝カウンセリング

伊 藤 壽 一

Counseling for Congenital Hearing Loss

Juichi Ito

(Kyoto University)

Since the development of clinical genetic medicine, we have needed the knowledge and ability to provide genetic counseling in the Department of Otolaryngology.

Genetic counseling for congenital hearing loss plays an especially important role in medicine. We have encountered more than 40 such cases in our hospital. Counseling for congenital hearing loss is very complex. Even if both parents are affected by deafness, the risk of their children developing deafness is around 10 per cent, which is very low compared with other genetic disorders. Before the discovery of the genes responsible for hearing loss, it was possible to predict hearing loss in the next child only on the basis of previous data. However, in the past 10 years, many genes responsible for congenital hearing loss have been identified. In fact genetic diagnosis of hearing loss is possible using molecular techniques. Thus, genetic counseling is more complicated than that for other diseases. As is the case for other diseases, ethical problems are deeply involved. We discuss not only the molecular technique but also the importance of genetic counseling for the happiness of the patient.

Key words : counseling, congenital hearing loss, gene, deaf mutism, syndromic deafness, non-syndromic deafness

はじめに

近年の分子遺伝学の進歩により、従来遺伝傾向があるといわれてきたさまざまな遺伝性疾患の原因遺伝子が同定されてきた。感音難聴もそのなかの1つで、この10年間に相次いで先天性・進行性感音難聴の原因となる遺伝子が発見された。こうしたニュースは医療従事者だけでなく広く国民の知るところとなり、耳鼻咽喉科臨床、特に聴覚を専門としている医療機関には「先天性難聴者同士の結婚」・「先天性難聴の子供を持つ健常な両親からの次子の出産の相談」・「両親のどちらかが進行性の感音難聴を持ち、子供が最近学校の聴力検査で異常を指摘された」などさまざまな難聴の遺伝相談を受けることがある。医学の進歩に伴いこうした相談は従来の遺伝相談とは異

なり、遺伝医学・心理学などの要素を併せ持つ「遺伝カウンセリング」と呼ばれている。本稿では難聴の遺伝カウンセリングについて解説を加える。

感音難聴と遺伝子の関係

感音難聴は大きく先天性難聴と後天性の進行性感音難聴に分けられる。先天性難聴の頻度は出生1000人につき1～1.5人と推定されているが、その原因は図1に示すように、子宮内のウイルス感染や生後早期の感染症、酸素不足、高ビリルビン血症などの環境要因が40%を占め、残りの60%が遺伝要因と考えられる。60%の遺伝要因のうち18%が、400種を超すといわれる他の先天異常を伴う症候性の難聴で、42%が非症候性の難聴である。近年

先天性感音難聴の頻度（出生の 1/1000 人）

図 1 先天性難聴の原因

の分子遺伝学の進歩に伴い、10 以上の症候性難聴で原因遺伝子が発見され、非症候性難聴でも相次いで原因遺伝子が発見されている。これらは常染色体優性遺伝の難聴（DFNA）、常染色体劣性遺伝の難聴（DFNB）、X 連鎖性遺伝難聴（DFN）と分類され、各々の責任遺伝子座を発見された順番に番号をつけ整理されている。1999 年 11 月現在、DFNA では 27 の遺伝子座が同定され 11 個の遺伝子が報告されている。DFNB では 26 の遺伝子座と 6 個の遺伝子が、DFN では 5 個の遺伝子座と 2 個の遺伝子が報告されている。非症候性の先天性感音難聴で特筆すべき点は、その大部分は常染色体劣性遺伝の形式をとることである。この形式では、両親のどちらかがキャリアで、両親の血族にも先天性難聴の患者は 1 人もいないというケースが大部分である。そのため、以前は孤発例と考えられていた。しかしその反面、第一子が先天性難聴であれば次子の難聴の確率が高いことは、経験的に知られており（疫学的調査でも健常な両親から先天性難聴の子供が生まれた場合、次の子の先天性難聴の確率は 10%前後）、これらの大部分は常染色体劣性遺伝の形式の遺伝子異常によるものだということが近年の定説となっている。図 2 にさまざまな遺伝パターンによる難聴を示す。

常染色体劣性遺伝（DFNB）をする疾患は、小児の代謝異常をはじめいくつかの疾患があるが、先天性難聴は表 1 に示すように頻度はきわめて高く、その早期発見の必要性が論議されている。

一方、後天性の進行性感音難聴も日常診療でしばしば遭遇する。臨床的には 1) 進行は緩徐で幼少時には正常な聴力を有するが、本人も難聴の進行を自覚していることが多い、2) オーディオグラムでは両耳が対称性の聴力図になることが多い、という特徴がある。遺伝形式は常染色体優性遺伝（DFNA）をとることが多く、常染色体優性遺伝の場合はこれらの特徴に加え、両親のどちらかが難聴を示しており、子供は両親より難聴は軽度であるが類似のオーディオグラムである。年長の兄弟の方が聴力が悪く、健常な兄弟も存在することが多い。

また常染色体遺伝とは異なり、X 連鎖性難聴（DFN）や、母系遺伝するものもある。母系遺伝する場合は、核以外の細胞質中のミトコンドリアの遺伝子変異によるものである。受精卵には精子からはミトコンドリアは伝えられず、卵子由来のミトコンドリアしか伝えられないため、母からのみ子供に遺伝する母系遺伝の形式をとる。ミトコンドリア遺伝するさまざまな疾患が今日同定されているが、耳鼻科領域では 1555A → G 変異（ミトコンドリア DNA 中の塩基の 1 つアデニン（A）がグアニン（G）に変異した点変異）と 3243A → G 変異がトピックになっている。1555A → G 変異は当初ストマイ難聴の家系から発見され、アミノグリコシド系抗生物質を投与することで特定の家系の人に難聴が起こることを証明した遺伝子変異であるが、アミノグリコシド系の抗生物質の投与がない症例でも後天性に感音難聴を呈するケースがあり、

図2 さまざまな遺伝パターンによる難聴

表1 常染色体劣性遺伝する頻度が高い疾患

先天性難聴	約 21000 ~ 2500 人に 1 人
フェニルケトン尿症	約 15000 人に 1 人
色素性乾皮症	約 19000 人に 1 人
小口症	約 20000 人に 1 人
全身性白皮症	約 21000 人に 1 人
小頭症	約 38000 人に 1 人

原因不明の両側性感音難聴の約 3%にこの遺伝子異常がみられたという報告がある。また 3243A → G 変異は感音難聴とともに糖尿病を引き起こすことが知られており、今日 700 万人以上といわれる糖尿病患者の約 1%にこの遺伝子異常を認めるとの報告もあり、後天性の進行性感音難聴の原因遺伝子として脚光を浴びている。

遺伝カウンセリングとは

以上のように、遺伝性の感音難聴にはさまざまな遺伝形式がある。また、五感の1つである聴覚の障害は患者本人や両親にとって心理的なダメージも大きく、それが遺伝する可能性があるということを知って相談に訪れた場合、医療従事者には遺伝医学の知識とともにカウンセリング技術も必要とされることは想像に難くない。

ここで先天性難聴の子供を持つ母親から次子の出産についての相談を受けたケースを紹介する。この母親は過

去に複数の医師に同様の相談をしている。ある医師からは「残念ですが、あなたが聴覚に異常を持つ子供を産む危険の確率は普通の人よりかなり高いのは事実です。」と説明され、別の医師からは「聴覚の異常な子供の出産の危険性をそんなに心配することはありません。あなたは健常な子供を出産する確率の方が高いと思います。」との説明を受けた。一見正反対に感じる意見を聞いた相談者は困惑して当科の難聴外来を受診した。先天性難聴の第二子への再発率は先述のように約 10%で、一般の頻度は 1000 分の 1 であり、両方の医師の発言は医学的に間違ったものではない。しかし遺伝カウンセリングの立場では以下の 2 点への配慮が必要であったと考えられる。第 1 番目は表現の問題で「聴覚の異常」、「出産の危険」という言葉である。子供に何らかの障害を持つ場合、その告知や受容に際し、両親は異常・奇形・出産の危険という言葉に心傷つき、悲しんできたことが多い。異常や危険という表現は両親に心理的フラッシュバックを起こすので避けるのが好ましい。また、これらは治療不可能なイメージが付きまとうが、先天性難聴の場合には人工内耳という治療法も存在し、悲観的なイメージを両親に植え付けないことが望ましい。第 2 番目に正確な情報を客観的に伝達する必要がある。前者の説明は相対危険度が 100 倍になる点を強調し相談者に否定的に受け止められ、後者の場合は再発率の 10%を強調し、ほぼ大丈夫と肯定的

に受け止められているが、10%という値は決して低い値ではない。客観的なデータを具体的な数字で示すことが望ましい。

こうした遺伝相談は近年「遺伝カウンセリング」として行うことが推奨されている。遺伝カウンセリングとは、厚生労働省などの「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」によれば、「遺伝医学に関する知識およびカウンセリングの技法を用いて、対話と情報提供を繰り返しながら遺伝性疾患をめぐり生じ得る医学的または心理的諸問題の解消または緩和を目指し、支援し、または援助すること」であると定義されている。つまり、医師が疾患についての遺伝的な説明を行うことだけでなく、遺伝情報を知ることによって被るさまざまな心理的問題（結婚や次子の出産、将来の職業選択など）の解決も包含した概念である。遺伝カウンセリングは欧米で遺伝クリニックとして1940年代に始まった。日本でも1977年、日本家族計画協会のなかに遺伝相談センターが開設され、相談とともにカウンセラーの養成が開始された。以後、医学研究機関よりは保健所や小児科、産科診療のなかで遺伝に関するさまざまな悩みに応える形で続けられてきたが、近年の分子遺伝学の進歩に伴い、その領域は全科に広がっている。遺伝カウンセリングは以下の手順で進められる。

- 1) 相談内容の問題点とその背景を認識し、それを共感することで理解する。
- 2) 問題となっている疾患の原因、病態、経過、診断法、治療法などの把握。
- 3) 家系図の作成（家系の理解）。
- 4) 遺伝形式、再発（発症）確率の評価。
- 5) とり得る選択肢の把握とそれぞれの影響の理解。
- 6) カウンセラーの自律的決定とその実現への支援。
- 7) 継続的支援とフォロー・アップ。

また遺伝カウンセリングは、カウンセリングという名前がつくが、いわゆる「心理カウンセリング」の一分野ではない。それは、遺伝医学という高度な専門性の占める割合が高いからである。しかし、実際に心理カウンセリングに近いことが必要になるケースも存在する。心理職・看護職と役割分担を行い、チームで対応するのが望ましい。特別な「心理カウンセリング」の技術が必要というわけではないが、その精神は重要である。遺伝カウンセリングに必要な「カウンセリングマインド」とは、患者の訴えをよく聞いて、たとえそれが誤った事実に基づ

づくものや不必要な情報であったとしても、いったんはそれを受け入れる「受容的態度」が必要であり、「共感的理解」をすることから始まる。これらは、通常の診療でも当然、望まれることであるが、患者・家族のバックグラウンドや心情をより正確に把握し、複雑な問題の解決に結びつける必要のある遺伝カウンセリングには欠かせない。

また遺伝カウンセリングでは、正確な情報による適切な対応、プライバシー、選択の責任、優性思想等の観点から、来談者の「自律性」を尊重することが重要である。アドバイスは短期的な対応を決めるのには役立つかもしれないが、長期的な適切な対応は、来談者自身が自律的に決定し、それにより自分自身に自信を持つことからしか生まれない。

耳鼻科診療と遺伝子診療部

（遺伝カウンセリング部門）の連携

京都大学医学部附属病院では平成8年、それまで各診療科単位で行っていた遺伝病・遺伝子検査にかかわる診療を病院として統一して行うため「遺伝子診療相談室」を設置した。従来の遺伝相談（遺伝カウンセリング）は産科・小児科領域が主であったが、遺伝医学に対応する部門が設置されたことにより、生活習慣病や多くの診療科にまたがるさまざまな疾患に関する遺伝相談が増加した。患者数は平成12年度は156人、平成13年は9月末現在250人の相談があり、年々増加し、平成13年3月より院内措置により「遺伝子診療部」となった。外来は人類遺伝学会・遺伝カウンセリング学会の認定医師5名が担当し、臨床心理士も遺伝カウンセリングに同席するシステムをとっている。耳鼻咽喉科領域でも頻度の高い感音難聴には遺伝の専門外来を設け、遺伝子診療部と協力して遺伝カウンセリングを行っている。先天性難聴の子供を持つ両親のケースや、将来の難聴の進行を心配する思春期の患者などには心理的なサポートも必要で、臨床心理士が同席しカウンセリングを行っている。遺伝カウンセリングの情報については遺伝子診療部が管理運営している「いでんネット (<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idenmet>)」を参照されたい。遺伝子治療施設の情報など臨床遺伝医学に必要な情報をすべて提供することをめざしているサイトである。

参考文献

- 1) Harper PS : Deafness. Practical Genetic Counseling. pp 235 ~ 240, Butterworth Heinemann, Oxford, 1999.
- 2) Fujimura S, Ito J, Enomoto T, et al. : Genetic counseling for hearing loss. Medical Journal of Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center 17 : 93 ~ 99, 2001.
- 3) 藤田 潤, 富和清隆, 小杉真司 : 遺伝カウンセリング. 最新医学 283 : 2307 ~ 2314, 2001.
- 4) 藤村 聡 : 聴覚障害者の遺伝カウンセリング. JIM 9 : 1016 ~ 1017, 1999.
- 5) Di Palma F, Holme RH, Bryda EC, et al. : Mutations in Cdh23, encoding a new type of cadherin, cause stereocilia disorganization in waltzer, the mouse model for Usher syndrome type 1D. Nat Genet 27 : 103 ~ 107, 2001.
- 6) Khetarpal U : DFNA9 is a progressive audiovestibular dysfunction with a microfibrillar deposit in the inner ear. Laryngoscope 110 : 1379 ~ 1384, 2000.
- 7) Griffith AJ, Chowdhry AA, Kurima K, et al. : Autosomal recessive nonsyndromic neurosensory deafness at DFNB1 not associated with the compound-heterozygous GJB2 (connexin 26) genotype M34T/167delT. Am J Hum Genet 67 : 745 ~ 749, 2000.
- 8) Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, et al. : Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. Am J Hum Genet 62 : 792 ~ 799, 1998.
- 9) Zelante L, Gasparini P, Estivill X, et al. : Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. Hum Mol Genet 6 : 1605 ~ 1609, 1997.
- 10) Gasparini P, Estivill X, Volpini V, et al. : Linkage of DFNB1 to non-syndromic neurosensory autosomal-recessive deafness in Mediterranean families. Eur J Hum Genet 5 : 83 ~ 88, 1997.
- 11) Veske A, Oehlmann R, Younus F, et al. : Autosomal recessive non-syndromic deafness locus (DFNB8) maps on chromosome 21q22 in a large consanguineous kindred from Pakistan. Hum Mol Genet 5 : 165 ~ 168, 1996.

別刷請求先 : 伊藤壽一

〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科感覚運動系病態学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学