

琉球大学学術リポジトリ

[総説] アミノ配糖体難聴遺伝学的背景ならびにその 予防と治療の現状

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): aminoglycoside-induced deafness, mitochondrial mutation, genetic analysis, sensorineural hearing loss, cochlear implantation 作成者: 東野, 哲也, Tono, Tetsuya メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016122

アミノ配糖体難聴 遺伝学的背景ならびにその予防と治療の現状

東野哲也

琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科

Updates in Aminoglycoside-induced deafness

Tetsuya Tono

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
University of the Ryukyus, Faculty of Medicine

ABSTRACT

Recent genetic studies have shown that hereditary susceptibility to aminoglycoside antibiotics is caused by the 1555 A->G mitochondrial mutation. We found the 1555 A->G mutation in 5.9% (4/68) of postlingually deaf patients, and 50% (4/8) of aminoglycoside-induced deaf patients. All the patients developed bilateral profound hearing loss due to aminoglycosides, i.e., Streptomycin in 3 cases and isepamicin sulfate in one case. The most characteristic clinical feature in patients with the 1555 mutation is that the pedigrees of the probands show a maternally inherited hearing loss. Genetic analysis of this mutation is clinically significant since any maternal relatives of the patient may have hypersensitivity to aminoglycosides. We have not seen any maternal relatives with a known history of no aminoglycoside exposure, suffered deafness as severe as the probands observed in this study, indicating that the avoidance of aminoglycosides is extremely important for them. Cochlear implantation is a valuable choice of therapy for the patient with the profound hearing loss caused by this mutation. The excellent auditory performance with a cochlear implant suggests that the hearing loss is primarily caused by insult to the cochlear tissue containing rich mitochondria, and not to the cochlear nerve and its central connections. *Ryukyu Med. J.*, 23(3) 79~83, 2004

Key words: aminoglycoside-induced deafness, mitochondrial mutation, genetic analysis, sensorineural hearing loss, cochlear implantation

はじめに

ストレプトマイシン (SM) をはじめとするアミノ配糖体系抗生物質は、副作用としての耳毒性や腎毒性のために、我が国での臨床使用頻度は以前よりかなり減少した。しかし、抗結核作用、抗緑膿菌作用、抗MRSA作用などの広い抗菌スペクトルを有し、比較的安価であることから、実地臨床において未だ重要な役割を担っている。このことは副作用の少ない新世代のアミノ配糖体構成物質が開発されてきた最近の経緯からも明らかである。Table1 に現在本邦で使用されているアミノ配糖体系抗生物質の一覧を示す。

本剤の副作用として医薬品集には必ず第8 脳神経障害

と明記されているが、アミノ配糖体による聴覚障害部位は蝸牛や前庭の感覚細胞が中心で、神経障害というよりは、末梢性(内耳)障害とすべきである。内耳の機能障害として蝸牛障害(難聴)と前庭障害(めまい・平衡障害)があるが、どちらの障害を生じやすいかはアミノ配糖体系抗生物質の種類によって差がある。蝸牛障害のつよいジヒドロストレプトマイシンは今日では使用されなくなり、代わって現在使用されている硫酸ストレプトマイシンは前庭系への作用が強い。

本稿では、内耳障害のなかでも蝸牛障害(難聴)を中心に、アミノ配糖体に対する感受性を規定する遺伝的因子や難聴発症の予防策、人工内耳による治療の現状など、著者の経験に基づいて解説する。

Table 1 本邦で現在使用されているアミノ配糖体抗生物質（商品名）

硫酸ストレプトマイシン（硫酸ストレプトマイシン）
硫酸カナマイシン（カナマイシン）
硫酸アミカシン（ビクリン，アミカマイシン）
硫酸ゲンタマイシン（ゲンタマイシン）
硫酸ベカナマイシン（カネンドマイシン）
硫酸リボスタマイシン（ビスタマイシン）
硫酸ジベカシン（パニマシン）
トブラマイシン（トブラシン）
硫酸シソマイシン（シセプチン）
硫酸マイクロマイシン（サガミシン）
硫酸フォーチミシン（フォーチミシン）
硫酸アストロマイシン（チネリン，ベクタシン）
硫酸イセパマイシン（イセパシン，エクサシン）
硫酸アリベカシン（ハベカシン）
硫酸フラジオマイシン（フラジオマイシン）

Table 2 ミトコンドリア1555変異例へのカウンセリング

-
- (1) 母系遺伝する
 - (2) 症状は難聴のみである（現在他の症状の報告はない）
 - (3) 必ずしも難聴になるとは限らない
 - (4) アミノ配糖体抗生物質に感受性が強い
 - (5) アミノ配糖体投与を避けることで難聴発症を防ぐことができる
 - (6) 他の原因（強大音）もあり得るので定期検診が好ましい
 - (7) 難聴の機序は不明で根本的な治療法は確立していない
 - (8) 難聴に対して補聴器は有効である
 - (9) 補聴効果のない高度難聴者では人工内耳が有効である
-

I アミノ配糖体耳毒性による難聴

アミノ配糖体系抗生物質による難聴は、初期には高音域に局限した両側性感音難聴を示すが、投与を続けると徐々に中～低音域が障害されて高度難聴に至る。従って、発症初期に自覚される耳鳴に注意することが、高度難聴への進行を防ぐ意味で重要な意味をもつ。アミノ配糖体のターゲットとなる蝸牛有毛細胞は、蝸牛基底回転から順に上方に障害が波及していくことが動物実験でも証明されており、臨床像と良く一致する。有毛細胞は一度傷害されると再生しないので、難聴は非可逆的である。有毛細胞に続いて聴覚の1次ニューロンであるらせん神経節細胞が変性するが、高度難聴になった後もかなりの数の神経節細胞が生存することが知られている¹⁾。多くのSM聾患者に人工内耳が奏効する理由もそこにある。人工内耳は有毛細胞消失後に残存する神経節細胞を電気刺激することにより聴覚を得る装置だからである。

II アミノ配糖体耳毒性発現の遺伝的要因

Tsuikiら²⁾は、ジヒドロストレプトマイシンによる

難聴が家族内に発症した16家系を報告し、アミノ配糖体に感受性の高い家系があることを明らかにした。また、これらの難聴者が母系遺伝することから、SMに対する易受傷性にはミトコンドリア遺伝子が関与していることが示唆されていた³⁾。最近の分子遺伝学の進歩により、SM聾患者のミトコンドリア遺伝子を解析することが可能となり、1555A->G変異の頻度が優位に高いことが明らかになった^{4,5)}。当初、この変異はアジアの人種を中心に報告があいついだが、最近ではギリシャ、イギリス、イタリア、メキシコ、プエルトリコ人などからも同様の変異が報告されている⁶⁾。近年の本邦症例の臨床的研究により、本遺伝子異常は必ずしもSM難聴のみでなく、非症候群性感音難聴として発現し得ることが明らかになってきており、数ある難聴遺伝子の中でもユニークな位置付けにあると云える⁷⁾。

III ミトコンドリア遺伝子1555変異による難聴の機序

1555部位近傍は細菌から哺乳類まで強く保存されている構造であり、アミノ配糖体抗生物質の結合部位の一

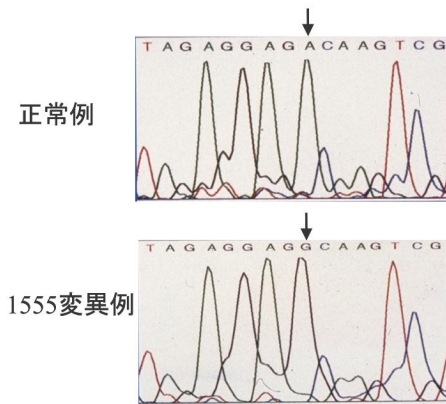


Fig. 1 直接シーケンス法によるミトコンドリア遺伝子1555 A->G変異の同定
正常では1555位がA（アデニン）であるが，変異例ではG（グアニン）に変化している．

つとされている．細菌におけるこの部位の突然変異がアミノ配糖体抗生物質の耐性をもたらす例が知られているが，ヒトの場合にはもともと耐性であり，1555変異個体の方が感受性だとも考えられる．つまり，1555位の塩基がAからGに変化することにより，細菌と類似した立体構造となり，アミノ配糖体抗生物質への結合性が強くなると言う仮説である⁸⁾．

蝸牛の音受容において機械的信号を電気的信号に変換する外有毛細胞や，蝸牛内リンパ腔に80 mVの静止電位とカリウムが豊富なイオン環境を生み出す血管条細胞には，ミトコンドリアが豊富に存在する．ミトコンドリアはこれらの細胞機能に必要なエネルギーを産生する細胞内小器官であり，ミトコンドリア遺伝子はその中で電子伝達系の酵素群をコードしている．アミノ配糖体の作用を受けたミトコンドリアは，タンパク合成の障害により電子伝達系の酵素が損なわれ，ATPの欠乏は

イオンポンプの機能を低下させ，さらには細胞内イオン環境維持機構の破綻を引き起こすプロセスが想定される．

IV 自験例の遺伝子解析結果と人工内耳治療成績

1. 対象と方法

1996年6月～1997年8月までに宮崎医大耳鼻咽喉科を受診した高度難聴難聴成人のうち，遺伝子検索について同意が得られた68人（男28人，女39人）を対象とした．全例，両耳とも十分な補聴器効果がなく，人工内耳候補者として登録された言語習得後失聴者である．ミトコンドリア遺伝子1555変異の検出は制限酵素を用いた方法と蛍光式自動DNAシーケンサーによる塩基配列同定により行った（Fig.1）⁹⁾．

2. 結果

ミトコンドリア遺伝子1555変異を認めたものは68例中4例（男1人，女3人）で，今回対象とした言語習得後失聴者の5.9%に相当する．また難聴発症にアミノ配糖体が関わった症例が8例（男2例，女6例）あったが，1555変異の4例は全てこの中に含まれていた．すなわち，アミノ配糖体聾の50%に1555変異が検出されたことになる．1555変異を認めた自験例4症例の臨床像と家系図（Fig.2）を提示する．

3. 変異例の臨床像

症例1：50歳 男性．家族歴：家系内にSM難聴4名を含む難聴者が13名おり，母系遺伝していた．現病歴：昭和41年（20歳時），肺結核のためSM,INHで治療6カ月後に両耳鳴（ジージー），難聴を来したためEB,CSに変更された．しかし肺結核が再燃したため再度SM投与を受けたところ，急激に難聴が進行した．補聴器を左耳に使用してきたが，45歳時には補聴器効果がなくなった．

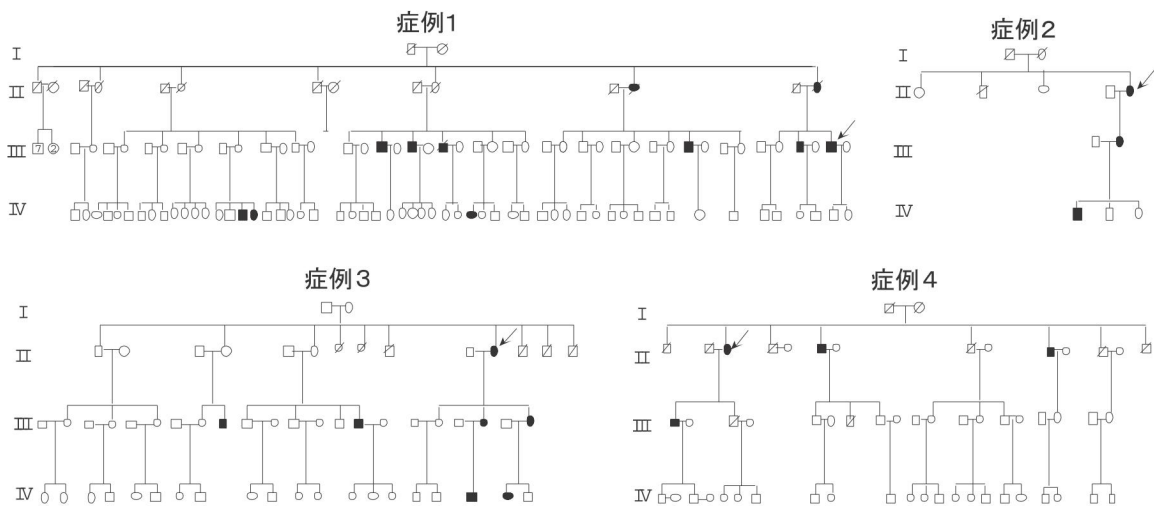


Fig. 2 ミトコンドリア遺伝子1555変異を伴う高度難聴例4家系の家系図
黒シンボル：難聴者；矢印：発端者

Table 3 アミノ配糖体投与にあたっての注意点

投与前:	ハイリスク患者を見つけ出す. 難聴・耳鳴の自覚はないか. 可能なら聴力検査. ストマイ難聴の家族歴・母系に難聴者はないか. 同意あれば遺伝子検査(ミトコンドリア1555遺伝子). 腎機能障害はないか.
投与中:	聴覚症状について頻繁に問診する. 耳閉感、耳鳴、難聴の訴えあれば中止して聴覚検査. 難聴に対する有効な治療はない.

症例2: 62歳 女性. 家族歴: 娘とその息子が軽い難聴. 現病歴: 昭和32年(22歳時)肺結核のためSM投与され, 2ヶ月後に両耳鳴(ジジジ)と難聴を自覚した. 右耳に補聴器を使用して小学校の教師は続けていたが, 30歳時には補聴器効果が低下したため教職を退職, 日常会話は筆談と読唇に頼ってきた.

症例3: 76歳 女性. 家族歴: 難聴自覚者はないが, 娘2人に高音域障害型感音難聴を認める. 既往歴: 慢性腎炎のため67歳頃より腎機能低下のため食事療法中. 現病歴: 平成3年(70歳時)頃よりカラオケに熱中し演歌や民謡をヘッドフォンで聞き始めた頃から難聴を自覚するようになった. 74歳時より左耳に補聴器を装着し日常生活は可能であったが, 平成8年5月23日肺炎のため某病院に入院し, エクサシン400mgを4日間点滴されたところ, ふらつきと両耳鳴(ザーザー)とともに急激に難聴が進行し補聴器効果もなくなった. 初診時腎機能検査ではBUN 68, クレアチニン 6.1であった.

症例4: 75歳 女性. 家族歴: 弟2人と息子に高音域障害型感音難聴を認める(難聴自覚者なし). 現病歴: 昭和42年(45歳時)顔面頬部に皮疹が出現し近医でSMを投与され, その1週間後に両難聴を自覚した. 難聴は徐々に進行していたが, 昭和61年頃, 息子の交通事故死による心労でさらに難聴が進行した.

4. 神経耳科学的所見と人工内耳治療成績

上記の4症例はすべて聾型の聴力像を示し, ABRは無反応, 補聴器装着効果も認められなかった. 温度眼振検査による前庭機能は症例4で軽度の半規管麻痺を示した以外は正常範囲であり, 蝸牛障害が高度なわりには前庭機能が保たれる傾向が認められた. これは1555変異に基づくSM受傷性が前庭よりも蝸牛に強いことを示している. 他の聴覚学的特徴は別稿に詳説した¹⁰⁾.

4症例すべての例に人工内耳埋込み術を施行したが, 術後成績は概して良好であった. 症例1は, 本遺伝子異常による難聴例に対して人工内耳効果を確認した世界初の報告例となった⁹⁾.

V ミトコンドリア遺伝子1555変異例の頻度

アミノ配糖体により高度難聴に至った例の半数に

1555変異が認められたことは, 「SM聾」における本遺伝子異常の役割がいかに重要かを示している. 多施設共同で行われた頻度調査では, 外来を訪れる感音難聴患者の約3%と, かなりの頻度で変異例が認められており¹¹⁾, アミノ配糖体抗生物質に対するハイリスク例はかなりの多いものと推定される. 我々の4症例中1例では副作用を軽減するために新しく開発されたエクサシンにより難聴が悪化しており, 易受傷性はSMのみに限らないことを再認識する必要がある¹²⁾. 特に高齢者や腎機能障害を伴う例に対するアミノ配糖体抗生物質の投与は極めて慎重に行うべきと思われる.

VI 難聴の特徴とカウンセリング (Table2)

上述の4例とも家族歴で母系遺伝形式が確認されており, ミトコンドリア遺伝子の遺伝学的特徴と合致する. 受精の際に精子由来のミトコンドリアが特異的に排除されるため, 母親由来のミトコンドリアDNAのみが子に伝えられるからである. 難聴発症の特徴は, 少量投与あるいは少ない投与回数で急速に難聴が進行する点である. いずれにしても本遺伝子異常により発症する症状は難聴のみであり, アミノ配糖体投与を受けない限り難聴を発症しないか, 発症しても軽度であることがポイントである. これは, 本遺伝子異常を有する個人が, アミノ配糖体投与を回避することで, 難聴発症を予防できることを意味している. 希望者には医療施設を受診するに提示するカード(アミノ配糖体抗生物質への感受性が高いことを明記したもの)を携帯させるよう指導している.

また, 本遺伝子変異により音響受傷性なども高い可能性(症例3でもヘッドフォンによる音楽聴取が契機になっている.)があるので, 騒音や強大音はさけるよう指導するとともに, 定期的な聴力検査を勧める. 以上のことは, たとえ難聴がなくとも, 患者の母系親族全員に当てはまることであることを説明しておく必要がある.

この遺伝子変異の診断は, 上述の特徴的な臨床像から推定可能であるが, 最終的には遺伝子診断に委ねられる. 最近では臨床検査の一つ(株ビー・エム・エル: 受託検査項目)として検査が可能となっている.

VII 難聴に対する治療の現状

本遺伝子変異に伴う難聴は感音難聴であるので根本的な治療はなく、補聴器による聴覚管理が中心である。ただ、不用意なアミノ配糖体投与により難聴が重症化し、両耳ともに補聴器装用効果がなくなると、音声言語による社会生活は極めて困難となる。このような中途失聴者に対する医療手段として、1994年から保健医療に組み込まれた技術が人工内耳である。この人工内耳が1555変異を伴った高度難聴例における聴覚再獲得に極めて有効性が高いことは、本遺伝子変異を有する難聴家系にとっては福音である⁹⁾。最近のテクノロジーの進歩により人工内耳の性能もかなり向上しており、言語聴取能の改善は著しい¹⁰⁾。ただ、音楽聴取、両耳聴、騒音下での言語聴取など、人工内耳だけで完全な聴覚回復は困難なのが現状である。今後は再生医療などを併用した、さらなる難聴治療の進歩が期待される。

おわりに

ミトコンドリア遺伝子1555変異を有した患者に、家族歴の確認や耳鳴の訴えを無視して漫然とアミノ配糖体抗生物質を投与したために難聴が進行し患者・家族が病院側を訴え、病院側が非を認めた事例も新聞報道されている。アミノ配糖体抗生物質を投与する場合には患者の遺伝的背景に十分注意する義務があることは今や常識となった。アミノ配糖体抗生物質投与による重篤な副作用(難聴)を避けるためのポイントをTable3に示して稿を結ぶ。

文 献

- 1) Nadol J.B., Young Y. and Glynn R.J.: Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: Implications for cochlear implantation. *Ann. Otol. Rhinol Laryngol* 98: 411-416, 1989.
- 2) Tsuiki T. and Murai S.: Familial incidence of streptomycin hearing loss and hereditary weakness of the cochlea. *Audiology* 10: 315-322, 1971.
- 3) Higashi K.: Unique inheritance of streptomycin-induced deafness. *Clinical Genetics* 35:433-436, 1989.
- 4) Hutchin T., Haworth J., Higashi K., Fischel-Ghodsian N., Stoneking M., Saha N., Arnos C. and Cortopassi G.: A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21:4174-4179, 1993.
- 5) Prezant T.R., Agapian J.V., Bohlman M.C., Bu X., Oztas S., Qui W.Q., Arnos K.S., Cortopassi, G.A., Jaber L., Rotter J.I., Shohat M. and Fischel-Ghodsian N.: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4:289-293,1993.
- 6) Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Chaltraw W., Wendt K., Nelson R., Arnos K.S. and Falk R.: Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am. J. Otolaryngol* 18: 173-178, 1997.
- 7) Usami S., Abe S., Shinkawa S., Moeller B., Kenyon J.B. and Kimberling W.J.: Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 1997;107:483-90.
- 8) Cortopassi G. and Hutchin T.: A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 1994; 78: 27-30.
- 9) Tono T., Ushisako Y., Kiyomizu K., Usami S., Abe S., Shinkawa S. and Komune S.: Cochlear implantation in a profound hearing loss patient with the A 1555 G mitochondrial mutation. *Am. J. Otol.* 1998; 19: 754-757.
- 10) Tono T., Kiyomizu K., Matsuda K., Komune S., Usami S., Abe S. and Shinkawa H.: Different clinical characteristics of aminoglycoside-induced profound deafness with and without the 1555 A->G mitochondrial mutation *ORL* 63: 25-30, 2001
- 11) Usami S., Abe S., Akita J., Namba A., Shinkawa H., Ishii M., Iwasaki S., Hoshino T., Ito J., Doi K., Kubo T., Nakagawa T., Komiyama S., Tono T. and Komune S.: Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J. Med. Genet* 37: 38-40, 2000.
- 12) Usami S., Abe S., Tono T., Komune S., Kimberling W.J. and Shinkawa H.: Isepamicin sulfate-induced sensorineural hearing loss in patients with the 1555 A->G mitochondrial mutation. *ORL* 1998; 60: 164-169.
- 13) 東野哲也: 人工内耳手術の現状: 耳鼻咽喉・頭頸部外科 76: 102-107, 2004.