

## 8. 遺伝子検査

現在、ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異の遺伝子検査は保険適応になっていないが、臨床検査の受託検査として外注検査が可能になっている。

## 9. 引用文献・参考資料

- 1) Usami S, Abe S, Kasai M, Shinkawa H, Moeller B, Kenyon JB, Kimberling WJ. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107: 483-490, 1997.
- 2) Usami S, Abe S, Akita J, Shinkawa H, Kimberling WJ. Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* 56: 203-211, 2000.
- 3) 南 吉昇, 根本聰彦: フロセマイドによると思われた難聴の症例. *日耳鼻* 88: 1193-1199, 1985.
- 4) Schweitzer VG: Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 759-789, 1993.
- 5) 斎藤武久: 抗悪性腫瘍薬による聴覚障害. *JOHNS* 22: 931-935, 2006.
- 6) Usami S, Abe S, Tono T, Komune S, Kimberling WJ, Shinkawa H. Isepamicin sulfate-induced sensorineural hearing loss in patients with the 1555 A→G mitochondrial mutation. *ORL* 60:164-169, 1998.
- 7) 原 晃: 薬剤による難聴の臨床. *日本醫事新報* 4140: 42-47, 2003.
- 8) 高山雅裕, 角南貴司子, 山根英雄: 利尿薬による聴覚障害. *JOHNS* 22: 937-939, 2006.
- 9) 喜連照夫, 青柳 優, 布施健生, 他: シスプラチンによる聴力障害について. *耳鼻臨床 (補)* 51: 57-63, 1991.
- 10) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114:153-160, 2005.
- 11) 立木 孝, 南 吉昇: 血管条性難聴の臨床的研究 (その 1) . 利尿薬の臨床. *Audiology Japan* 42: 697-703, 1999.
- 12) 山唄達也: サリチル酸化合物による聴覚障害. *JOHNS* 22: 941-944, 2006.
- 13) Hutchin T, Haworth I, Higashi K, Fischel-Ghodsian N, Stoneking M, Saha N, Arnos C, Cortopassi G. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21:4174-4179, 1993.
- 14) Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78: 27-30, 1994.
- 15) Hobbie SN, Bruell CM, Akshay S, Kalapala SK, Shcherbakov D, Böttger EC. Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 3244-3249, 2008.

- 16) Hobbie SN, Akshay S, Kalapala SK, Bruell CM, Shcherbakov D, Böttger EC. Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 20888-20893, 2008.
- 17) Schuknecht HF: Disorders of intoxication. In: Pathology of the ear, ed by Schuknecht HF. Harvard University Press, Massachusetts, 1974, pp273-290.
- 18) Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, Usami S, Abe S, Shinkawa H, Komune S. Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 19: 754-757, 1998.
- 19) 小山 悟, 加我君孝, 原 誠, 南風原英之: シスプラチン使用後難聴をきたした1症例の側頭骨病理所見—純音聴力検査とコクレアグラムとの比較—. *耳喉頭頸* 67: 510-514, 1995.
- 20) Perez de Moura LF, Hayden RC Jr : Salicylate ototoxicity: A human temporal bone report. *Arch Otolaryngol* 87: 368-372, 1968.
- 21) Pike D, Bosher SK : The time course of the stria changes produced by intravenous furosemide. *Hear Res* 3: 79-89, 1980.
- 22) Rybak LP, Whitworth C, Weberg A, Scott V : Effects of organic acid on the edema of the stria vascularis induced by furosemide. *Hear Res* 59: 75-84, 1992.
- 23) Rybak LP : Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 829-844, 1993.
- 24) Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 705-712, 1993.
- 25) Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, et al : Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 26: 3749-55, 2008.
- 26) Myers EN, Bernstein JM : Salicylate ototoxicity: A clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol* 82: 483-493, 1965.
- 27) Kapur YP : Ototoxicity of acetylsalicylic acid. *Arch Otolaryngol* 81: 134-138, 1965.
- 28) Quick CA, Hoppe W : Permanent deafness associated with furosemide administration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84: 94-101, 1975.
- 29) Usami S, Abe S, Shinkawa H, Inoue Y, Yamaguchi T. Rapid mass screening method and counseling for the 1555A->G mitochondrial mutation. *J Hum Genet* 44: 304-307, 1999.

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成19年度	難聴 (片耳難聴も含む。)	フロセミド	6
		シクロスポリン	3
		ペグインターフェロン アルファ-2b	2
		塩酸バンコマイシン	2
		塩酸アミトリプチリン	1
		メシル酸イマチニブ	1
		硫酸ストレプトマイシン	1
		クエン酸シルデナフィル	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		メシル酸パズフロキサシン	1
		シスプラチン	1
		テオフィリン	1
		アレンドロン酸ナトリウム水和物	1
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	1
		カルバマゼピン	1
		塩酸バラシクロビル	1
	合計	25	
平成20年度	難聴 (片耳難聴も含む。)	フロセミド	8
		シクロスポリン	2
		メチルドパ	1
		アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	1
		塩酸バンコマイシン	1
		ザナミビル水和物	1

	テイコプラニン	1
	メシル酸デフェロキサミン	1
	ドセタキセル水和物	1
	レボドパ・カルビドパ	1
	パクリタキセル	1
	塩酸ミノサイクリン	1
	硫酸アミカシン	1
	硫酸ストレプトマイシン	1
	硫酸フラジオマイシン・メチルプレドニゾロン	1
	ボリコナゾール	1
	メシル酸イマチニブ	1
	リネゾリド	1
	ジクロフェナクナトリウム	1
	塩酸テルビナフィン	1
	合計	28

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.12.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記には「難聴」を含むMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。なお、MedDRAではHLT (高位用語) に「難聴」があるので、このHLTの下位のPTを検索に利用することも可能である。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) には、「聴覚障害 (SMQ)」があり、これを利用すればMedDRAでコーディングされたデータから包括的な症例検索を実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 一過性難聴	Deafness transitory
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 一過性完全難聴 一過性虚血性難聴 一過性部分的難聴 可逆性難聴	Deafness transitory total Transient ischaemic deafness Deafness transitory partial Deafness reversible
○PT：基本語 (Preferred Term) 永久難聴	Deafness permanent
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 永久完全難聴 永久部分的難聴	Total permanent deafness Deafness permanent partial
○PT：基本語 (Preferred Term) 外傷性難聴	Deafness traumatic
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 音響性外傷 外傷性難聴 (騒音性) 耳の音響性外傷 (爆発性) 騒音性難聴	Acoustic trauma Traumatic deafness (noise induced) Acoustic trauma (explosive) to ear Noise-induced hearing loss
○PT：基本語 (Preferred Term) 感音性難聴	Deafness neurosensory
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 感音難聴 高音障害型感音難聴 詳細不明の感音性難聴 神経性難聴 中枢性難聴 内耳性難聴 蝸牛機能障害 蝸牛神経損傷 蝸牛神経難聴	Sensorineural hearing loss High tone sensori-neuronal hearing loss Sensorineural hearing loss, unspecified Neural hearing loss Central hearing loss Deafness labyrinthine Cochlear function disorder Cochlear nerve damage Cochlear nerve deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 混合性難聴	Mixed deafness

○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 伝音および感音、混合性難聴	Mixed conductive and sensorineural deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 職業性難聴	Deafness occupational
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ボイラー製造工難聴	Boiler maker's deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 先天性難聴	Deafness congenital
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 遺伝性難聴	Hereditary deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 伝音難聴	Conductive deafness
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 外耳性伝音難聴 鼓膜性伝音難聴  詳細不明の伝音性難聴 中耳型難聴 中耳性伝音難聴 中耳難聴 伝音難聴 (耳硬化症を除く) 部分的伝音難聴	Conductive hearing loss, external ear Conductive hearing loss, tympanic membrane Conductive hearing loss, unspecified Deafness middle ear type Conductive hearing loss, middle ear Deafness middle ear Conductive deafness (excl otosclerosis) Partial conductive deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 突発難聴	Sudden hearing loss
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 急性難聴 詳細不明の突発難聴 突発難聴NOS	Acute deafness Sudden hearing loss, unspecified Sudden hearing loss NOS
○PT：基本語 (Preferred Term) 難聴	Deafness
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ろう 完全ろう 高音障害型難聴 詳細不明の難聴 低音障害型難聴 難聴NOS	No hearing Deafness total High frequency deafness Unspecified deafness Low frequency deafness Deafness NOS
○PT：基本語 (Preferred Term) 片耳難聴	Deafness unilateral
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 右耳難聴 左耳難聴	Deafness right ear Deafness left ear
○PT：基本語 (Preferred Term) 両耳難聴	Deafness bilateral
○PT：基本語 (Preferred Term) 老人性難聴	Presbycusis