

E. 結論

優性遺伝形式と考えられる遺伝性難聴家系 16 家系の遺伝子検体採取と、家族歴、精密聴覚所見を中心とした臨床解析を行い、北関東エリアにおける遺伝性難聴家系の実態を確認した。合わせて遺伝子解析が進行し、高音急墜型難聴を呈する 3 家系から *KCNQ4* 遺伝子変異を同定し、その表現型の特徴や病態を解明した。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

F. 健康危険情報

- ・(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

石川浩太郎, 岩佐陽一郎, 茂木英明, 宇佐美真一, 市村恵一: *TECTA* 遺伝子変異が同定された優性遺伝高音急墜型難聴家系. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(新潟) 2012 年 5 月 9-12 日 日耳鼻会報 2012;115:398.

石川 浩太郎, 岩佐 陽一郎, 内藤 武彦, 茂木 英明, 宇佐美 真一, 市村 恵一: *KCNQ4* 遺伝子変異が同定された高音急墜型難聴 3 家系の臨床的検討. 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会(名古屋) 2012 年 10 月 4-6 日 Otol Jpn 2012;22(4):509

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

「難聴遺伝子COCHのトランスレショナルスタディー」に関する研究

研究協力者 池園哲郎 埼玉医科大学教授

研究要旨

内耳性難聴、めまいの多くは未だに原因不明であり、原因を特定し他疾患と鑑別、疾患特異的治療を行う事はすることは困難である。これに対して外リンパ瘻は原因に基づく診断名であり確定診断により根治が可能となる。今回我々は「新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討」に関する研究班、急性高度難聴調査研究班との横断的研究によって外リンパ瘻の診断基準の見直しを行なった。さらに受託検査企業と合同で全国の多施設共同研究を実施することでCTP検査の臨床的有用性を示した。

A. 研究目的

内耳リンパ腔と周囲臓器のあいだに瘻孔が生じ、生理機能が障害される疾患が外リンパ瘻 (perilymphatic fistula) である。外リンパ瘻の症候は多彩であり確定診断は容易でなかった。これまでは中耳所見を手術的に確認して外リンパ漏出の有無を判断していたが、この診断法はきわめて主観的で、外リンパの漏出を確認できるか、疑問視されていた。我々は新たな診断マーカーCTP (cochlin-tomoprotein) が外リンパ特異的蛋白であることを見だし、CTPは室温放置や凍結融解の影響を受けにくい安定した蛋白であり、診断マーカーとしては理想的な蛋白であることを報告してきた。

- 1) 今年度、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の班研究間の横断的研究によって、広く班員からの意見を募集し、外リンパ瘻の診断基準の見直しを行なった。
- 2) CTP検査が今後診断基準項目となることから検査へのアクセスをより容易にするた

め、受託検査企業と合同検査の試験運用を開始した。全国の検体を検査し検査の信頼性と有用性を再度検討した。

B. 研究方法

- 1) 1983年にはじめて厚生省特定疾患調査研究班により作成された外リンパ瘻の診断基準は、1990年に一度改訂され下記の通りである。

外リンパ瘻診断基準 (厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班、1990年度 改訂)

1. 確実例

手術 (鼓室開放術)、内視鏡などにより蝸牛窓・前庭窓のいずれか、または両者より外リンパ、あるいは髄液の漏出を確認できたもの。または瘻孔を確認できたもの。

2. 疑い例

髄液圧、鼓室圧の急激な変動を起こすような誘因の後に、難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などが生じた。註1：力み、重いものを持ち上げる、鼻かみ、努責、潜

水、飛行機旅行などの誘因がある。

註2：症状は全部揃わなくてもよい。いずれか一つのこともある。

註3：パチッという音（pop）を伴うことがある。

註4：再発することもある。

註5：感音難聴が数日間、数日かけて生じた。ときに変動する。

註6：急性発症の難聴があつて“水の流れるような耳鳴”あるいは“水の流れる感じ”がある。

註7：外耳・中耳の加圧・減圧などでめまいを訴える。または、眼振が記録できる。

註8：動揺感が持続し、患側下で頭位眼振がみられる。

今回、CTP が外リンパ瘻診断の有力な新規診断マーカーとして臨床応用が可能であることが明らかとなったことから、診断基準の見直しを行った。

2) CTP検査に関しては、平成21年より三菱化学メディエンスと共同開発したウェスタンブロット法で臨床検体の検査を開始した。平成24年4月より、(株)免疫生物研究所IBLと共同開発した高感度エライザでの検査を開始した。H21.4.1～H24.10.11の729検体を対象に検査のSOP標準業務手順を作成した。

また、H24.12.1～H25.1.11の期間に16登録施設から得られた226検体を多施設（前向き）検討した。検体は受託検査企業（(株)エスアールエルが回収し検査を実施した。結果は多施設検討実施責任者である池園を介さずに、直接担当医へ報告した。

これらの検体を用いてROC曲線による解析を行った。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもとで各研究を行った。

C. 研究結果

新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討に関する研究班で作成した診断基準原案を厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班において改訂した。

-----0-----0-----

1. 確実例

下記項目のうちいずれかを満たすもの。

(1) 顕微鏡、内視鏡などにより中耳と内耳の間に瘻孔を確認できたもの。瘻孔は蝸牛窓、前庭窓、骨折部、microfissure、奇形、炎症などによる骨迷路破壊部などに生じる。

(2) 中耳からCochlin-tomoprotein (CTP) が検出できたもの。

2. 疑い例

下記項目の外リンパ瘻の原因や誘因があり、難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などが生じたもの。

1) 側頭骨骨折などの外傷、中耳および内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙症候群など）の既往または合併、中耳または内耳手術など。

2) 外因性の圧外傷（爆風、ダイビング、飛行機搭乗など）

3) 内因性の圧外傷 (はなかみ, くしゃみ, 重量物運搬, 力みなど)

3. 参考

(1) 明らかな原因、誘因が無い例 (idiopathic)がある。

(2) 下記の症候や検査所見が認められる場合がある。

1. 「水の流れるような耳鳴」または「水の流れる感じ」がある。

2. 発症時にパチンなどという膜が破れるような音 (pop音) を伴う。

3. 外耳、中耳の加圧または減圧でめまいを訴える。または眼振を認める。

4. 画像上、迷路気腫、骨迷路の瘻孔など外リンパ瘻を示唆する所見を認める。

5. 難聴、耳鳴、耳閉塞感の経過は急性、進行性、変動性、再発性などであるが、聴覚異常を訴えずめまい・平衡障害が主訴の場合がある。

-----0-----0-----

2) SOP作成においては再現性 (施設間、日間、同時)、標品測定基準曲線の至適数学的処理法について検討し、Log-Log法より、4-parameter法が優れていた。MELの希釈倍率に関しては0.3mlに統一することとした。

次に外リンパ瘻確実例 (definite-PLF症例; 人工内耳やアブミ骨手術症例) と外リンパ瘻ではない症例 (non-PLF症例; 試験的鼓室開放などの正常中耳、外リンパ瘻を疑わせる所見のない真珠腫や慢性中耳炎など中耳に慢性炎症が存在する症例の中耳洗浄液) 合計97検体を用いてROC曲線による解析

を行い、カットオフ値の検討を実施した (図1)。カットオフは0.4か0.7を示唆する結果となった。

AUCが0.90以上であり異常と正常を十分分離できることが判明した。

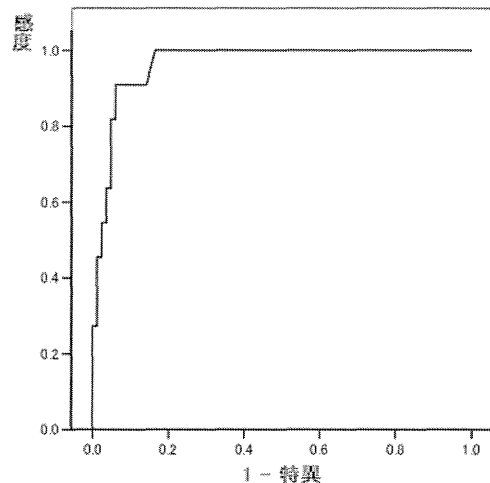


図1. ROC曲線 (受信者動作特性曲線)

D. 考察

1) CTP蛋白を用いた外リンパ瘻確定診断法は、突発性難聴やメニエール病など、特発性疾患が主であった内耳性難聴・めまいの「病因診断」を可能とし、その病態解明、原因に基づく治療を可能とする。この診断マーカーが臨床の現場で使用可能な検査であるかどうかを検討し、外リンパ瘻に関する用語や分類についても検討を加えてきた。そして平成2年に改定された外リンパ瘻診断基準について検討を加え改定作業を進めている。

CTP蛋白を用いた外リンパ瘻確定診断法は、突発性難聴やメニエール病など、特発性疾患が主であった内耳性難聴・めまいの「病因診断」を可能とし、その病態解明、

原因に基づく治療を可能とする。また、今まではウェスタンブロット法による検査をおこなってきたが、より客観的な判定が可能となるエライザ法が開発された。これらの検査法の進歩によって、めまいを主訴とする外リンパ瘻の存在が改めて明らかにされた。

2) CTP検査の暫定的なカットオフとして正常中耳洗浄液の平均値+3SDから算出した値0.5ng/mlを用いてきた。今回の検討では、中耳洗浄液という今までにない新たな検体にまつわる問題、特に炎症を伴う症例の中耳洗浄液もあわせてROC曲線を用いて検討しより科学的なカットオフ値が算出できた。

またAUCの値と検査の正確性については下記とされている。

AUC 0.9 - 1.0	High accuracy
AUC 0.9 - 0.7	Moderate accuracy
AUC 0.5 - 0.7	Low accuracy

CTP検査のAUCは0.90以上であり異常と正常を十分分離できることが示され、臨床検査として十分な精度である。

E. 結論

今回の2012年改訂外リンパ瘻診断基準を今後広く発表していく予定である。

客観的診断法が確立され、確定診断症例に対して手術による根治治療が可能なことから、不要な検査、入院加療が抑制され、医療費の削減が期待される。

今後さらに多施設検討を進展させていき、医師主導治験や先進医療申請を実施予定で

ある。外リンパ瘻の研究が最も進んでいる日本からの情報発信が、世界の患者さんにとってより良い診療に結び付くことが期待されている。

F. 健康危険情報について

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文
原著

1. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Oct 17.
2. Cochlin expression in the rat perilymph during postnatal development. Shiiba K, Shindo S, Ikezono T, Sekine K, Matsumura T, Sekiguchi S, Yagi T, Okubo K. *Acta Otolaryngol*. 2012 Nov;132(11):1134-9.

日本語
原著

1. Perilymphatic oozerが疑われたCTP陽性の耳性髄液漏症例 福田 潤弥, 合田 正和, 藤本 知佐, 池園 哲郎, 中川 尚志, 日比野 浩, 北村 嘉章, 阿部 晃治, 田村 公一, 武田 憲昭 *Otology Japan* 22巻3号 Page274-279 (2012)

総説

1. 疾患と病態生理 外リンパ瘻 新藤 晋, 池園 哲郎 *JOHNS* 28巻5号 Page823-826 (2012)
2. 注意すべき急性感音難聴の鑑別診断 外リンパ瘻

- 池園 哲郎 JOHNS 28巻5号 Page733-736 (2012)
3. めまい診療NAVI 外リンパ瘻・脳脊髄液減少症
池園 哲郎(埼玉医科大学 耳鼻咽喉科), 戸田 茂樹 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 84巻5号 Page87-93 (2012)
 2. 学会発表
 1. 堤内亮博, 中嶋博史, 八木聡明, 松田帆, 杉崎一樹, 林崇弘, 和田伊佐雄, 柴崎修, 新藤晋, 中嶋正人, 加瀬康弘, 池園哲郎
聴力変動およびめまいの症状を伴わなかった正円窓からの特発性髄液耳漏の一例 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市) 2012. 5. 10-12
発表年月日2012. 5. 10 発表場所 新潟コンベンションセンター (朱鷺メッセ)
 2. 松田帆, 池園哲郎, 新藤晋, 杉崎一樹, 堤内亮博, 中嶋正人, 和田伊佐雄, 林崇弘, 柴崎修, 伊藤彰紀, 加瀬康弘
ELISA法によるCTP蛋白検出検査 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市) 2012. 5. 10-12
発表年月日2012. 5. 10 発表場所 新潟コンベンションセンター (朱鷺メッセ)
 3. 武市紀人, 今井聡, 福田篤, 福田諭, 池園哲郎
CTP検査が唯一の陽性所見であった持続性漿液性耳漏を呈する外リンパ瘻の一例 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市) 2012. 5. 10-12
発表年月日2012. 5. 10 発表場所 新潟コンベンションセンター (朱鷺メッセ)
 4. 佐藤伸矢, 池園哲郎, 東野哲也
内耳特異的タンパク質CTP蛋白検出により診断できた外リンパ瘻症例 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市) 2012. 5. 10-12
発表年月日2012. 5. 10 発表場所 新潟コンベンションセンター (朱鷺メッセ)
 5. Ikezono T: Round table discussion. Decision making in tympanoplasty. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery (Nagasaki Japan, June, 2012) 2012. 6. 3-7 発表年月日 2012. 6 発表場所 長崎ブリックホール
 6. Ikezono T: Lecture. Novel Biochemical diagnosis of perilymphatic fistula. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery (Nagasaki Japan, June, 2012) 2012. 6. 3-7 発表年月日 2012. 6 発表場所 長崎ブリックホール
 7. 池園哲郎, 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 柴崎修, 中嶋正人, 新藤晋, 伊藤彰紀, 水野正浩, 加瀬康弘
外リンパ瘻の新しい検査法と診断基準について : 第111回日耳鼻埼玉県地方部会学術講演会 (埼玉県さいたま市) 2012. 6. 10
発表年月日 2012. 6. 10 発表場所 埼玉県県民健康センター
 8. 松田帆, 池園哲郎, 堤内亮博, 杉崎一樹, 柴崎修, 中嶋正人, 新藤晋, 伊藤彰紀, 水野正浩, 加瀬康弘
CTP検査法で判明した外リンパ瘻の症状と病態 : 第111回日耳鼻埼玉県地方部会学術講演会 (埼玉県さいたま市) 2012. 6. 10
発表年月日 2012. 6. 10 発表場所 埼玉県県民健康センター
 9. 池園哲郎
突発性難聴の鑑別診断としての外リンパ瘻 : 第57回日本聴覚医学会総会 (京都府京都市) 2012. 10. 10-12
発表年月日 2012. 10. 10 発表場所 国立京都国際会館
 10. 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 中嶋正人, 柴崎修, 伊藤彰紀, 新藤晋, 加瀬康弘, 池

- 園哲郎
CTP蛋白の定量検査法の開発：第22回日本耳科学会総会（愛知県名古屋市）2012. 10. 4-6
発表年月日 2012. 10 発表場所 名古屋国際会議場
11. 堤内亮博, 中嶋正人, 松田帆, 杉崎一樹, 坂本圭, 加瀬康弘, 新藤晋, 池園哲郎
受傷から2年3ヵ月経過後に外リンパ瘻閉鎖術を施行した耳かき外傷による迷路気腫の1症例：第22回日本耳科学会総会（愛知県名古屋市）2012. 10. 4-6
発表年月日 2012. 10 発表場所 名古屋国際会議場
12. 永井知幸, 池園哲郎
内耳窓閉鎖術を行った10例のCTP(コクリントモ蛋白)の検査結果：第22回日本耳科学会総会（愛知県名古屋市）2012. 10. 4-6
発表年月日 2012. 10 発表場所 名古屋国際会議場
13. 櫛原崇宏, 萩森伸一, 森京子, 金沢敦子, 河田了, 池園哲郎
ELISA法による内耳関連蛋白(CTP)陽性例の臨床的特徴について：第22回日本耳科学会総会（愛知県名古屋市）2012. 10. 4-6
発表年月日 2012. 10 発表場所 名古屋国際会議場
14. 池園哲郎 公募インストラクションコース
外リンパ瘻の診断と治療Update 新しい検査体制と診断基準改定について：第22回日本耳科学会総会（愛知県名古屋市）2012. 10. 4-6
発表年月日 2012. 10 発表場所 名古屋国際会議場
15. 福田潤弥, 合田正和, 藤本知佐, 池園哲郎, 中川尚志, 日比野浩, 北村嘉章, 阿部晃治, 田村公一, 武田 憲昭
Perilymphatic oozerが疑われたCTP陽

性の耳性髄液漏症例：第22回日本耳科学会総会（愛知県名古屋市）2012. 10. 4-6
発表年月日 2012. 10 発表場所 名古屋国際会議場

16. 前田幸英, 結縁晃治, 假谷伸, 池園哲郎, 西崎和則
当科でCTP検査を行った外リンパ瘻疑いの5例6耳：第71回日本めまい平衡医学会総会（東京都千代田区）
発表年月日 2012. 11. 30 発表場所 学術総合センター
17. 池園哲郎, 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 柴崎修, 新藤晋, 水野正浩, 伊藤彰紀
難治性のめまいと外リンパ瘻：第71回日本めまい平衡医学会総会（東京都千代田区）
発表年月日 2012. 11. 30 発表場所 学術総合センター

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
1. 【日本】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法
特許権者：学校法人埼玉医科大学
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号：特許第4172777号（2008年8月22日）
公開番号：特開2004-85552（2004年3月18日）
出願番号：特願2003-182860（2003年6月26日）
2. 【外国 中国】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法
特許権者：学校法人埼玉医科大学
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号：ZL03815172. 3（2007年9月5日）
公告番号：CN100335502-C（2007年9月5日）
出願番号：03815172. 3（2003年6月26日）

3. 【外国 オーストラリア】 発明の名称：外リンパ瘻の検出方法
特許権者：学校法人埼玉医科大学
Saitama Medical University
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
出願番号：2003243985（2003年6月26日）
特許番号：2003243985（2009年7月3日）

4. 【外国 米国】 発明の名称：外リンパ瘻の検出方法
特許権者：学校法人埼玉医科大学
Saitama Medical University
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号：US 7,863,005 B2（2011年1月4日）
公開番号：US 2006/246516 A1（2006年11月2日）
出願番号：10/517,778（2003年6月26日）

5. 【外国 欧州 EP/IT（イタリア）、EP/GB（イギリス）】
発明の名称：外リンパ瘻の検出方法
特許権者：学校法人埼玉医科大学
Saitama Medical University
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号：EP 1533319 B1（2011年1月12日）
公開番号：EP 1533319 A1（2005年5月25日）
出願番号：03736265.4（2003年6月26日）

6. 発明の名称：眼振誘発装置
出願番号：特願2005-179515 出願日：2005年6月20日
公開番号：特開2006-346346 公開日：2006年12月28日
特許番号：特許第4625973号 登録日：2010年11月19日
発明者：加藤政利、新藤晋、野原秀明、池園哲郎、八木聰明
特許権者：学校法人日本医科大学
特許満了予定日：2025年6月20日

（特許申請中）

【PCT】 発明の名称：未変性Cochlin-tomoprotein (CTP) に反応する抗体及びそれを用いたCTPの測定方法
出願人：学校法人埼玉医科大学
発明者：池園哲郎、志風沙登美
特許番号：無し
公開番号：W0/2012/133898（2012年10月4日）
出願番号：PCT/JP2012/058988（2012年4月2日；優先日：2011年3月31日）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

当科におけるUsher症候群、 遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形例の検討

研究分担者 岸本逸平²⁾ 内藤 泰^{1, 2)}

神戸市立医療センター中央市民病院 副院長¹⁾、耳鼻咽喉科²⁾

研究要旨

当科を受診したUsher症候群例は10家系10名であり、type2が7名、type3が1名、type1は認めなかった。遺伝子変異が同定された症例はtype2の2名（USA2A）であった。Usher症候群の臨床徴候の把握と正確な診断のためには、聴力検査のみならず、前庭機能検査、CT・MRI検査、遺伝子検査の施行率を上げることが必要である。

当科を受診した難聴患者のうち、難聴遺伝子検査を施行したのは43家系73名であり、遺伝子変異が特定された症例が12家系14名、遺伝子変異が同定されなかった症例が16家系18名、検査結果待ちの段階にある症例が21家系39名であった。頻度の高い46変異に対する一括検査を施行した例数は29家系30名で、このうち10家系11名について遺伝子変異部位が同定され、同定率は約38%であり、諸家の報告と同様であった。

当科で診療を行った内耳・内耳道奇形例は46名であり、39名に人工内耳が施行され、3名に施行が予定であり、4名は補聴器または手話を用いて意思疎通を行う方針となった。

A. 研究目的

Usher症候群は網膜色素変性症と感音難聴を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。臨床経過から3つのサブタイプ分類が存在し¹⁾、それぞれの原因遺伝子が一部同定されている²⁾。今回の研究では、当科でのUsher症候群患者の臨床所見や遺伝子検査結果を検討し、同症候群の臨床像や遺伝子変異が同定される頻度等を調べた。また、難聴患者に対する遺伝子変異検査の実施状況、変異遺伝子の同定率等についても検討を加えた。さらに、内耳・内耳道奇形症例の画像による分類を行い、その内訳、奇形の

タイプと人工内耳装用効果との関係、手術方法等についても、当科での結果を概括した。

B. 研究方法

1. Usher症候群例

当院および他院眼科で網膜色素変性症と診断され、臨床的にUsher症候群と診断され、平成25年2月24日現在当科でフォローアップ中の10家系10名を対象に、サブタイプ分類、難聴やめまいの発症形態、聴覚・平衡機能検査結果、CTまたはMRI検査結果、遺伝子検査の施行の有無、人工内耳装用効果に

ついて検討した。また、当初、Usher症候群と考えられたが、精査の結果Usher1症候群ではないと判明した症例も呈示し、考察を加える。

2. 難聴遺伝子検査結果

平成16年4月から平成25年2月までに、当科を受診し、臨床経過から遺伝性難聴が疑われ、難聴遺伝子検査を施行した43家系73名を対象に、その検査結果をまとめる。

3. 内耳・内耳道奇形症例

平成16年4月から平成25年2月までに当科を受診し、側頭骨CTで内耳・内耳道奇形が確認された46症例について、Sennarogluらの分類3, 4) に従って内耳・内耳道奇形を分類するとともに、人工内耳埋め込み術や補聴器装用、手話などの治療方法についてまとめる。

なお、難聴遺伝子検査は患者本人または患者家族に対して、得られる利点、欠点を十分に説明し、同意を得た後に施行した。

C. 研究結果

1. Usher症候群例

①Usher症候群のサブタイプ

10家系10名の概略を表1に示す。サブタイプ分類の内訳は、type 2が7名、type 3が3名であり、type 1は認めなかった。

②難聴やめまいの発症状況

難聴の発症時期は、type 2については生下時から55歳まで、type 3については幼少

時から20歳頃までであった。めまいの自覚を認めた症例は症例1と症例10の計2名であった。

③聴覚・平衡機能検査結果

各症例の、当科受診時の検査結果を表2に示す。type 2についてはいずれの症例も聴覚閾値が70dB以下で、最良語音明瞭度が7名中6名で左右とも80%以上であったのに対し、type 3ではいずれも聴覚閾値が90 dB以上であり、最良語音明瞭度は0~20%であった。前庭機能検査は10名中8名について、カロリックテストまたはVEMPのいずれかが施行され、前庭機能低下を認めた症例は、めまいのあった症例10のみであった。めまいの自覚があった症例1については、VEMPで左右差を認め、カロリックテストでは異常を認めなかった。

④CT、MRI検査結果

CTまたはMRIを施行された症例は10名中7名で、いずれにおいても内耳に形態的異常を認めなかった。

⑤遺伝子検査結果

遺伝子検査は10名中6名で施行され、残り4名は今後施行予定である。検査結果がでた6名の結果の内訳は、2名がUSH2A変異でいずれもtype 2であり、2名が遺伝子変異を特定できず、残り2名が結果待ちの状況である。

⑥人工内耳装用効果

人工内耳埋め込み術は、type 3の症例8と症例9に施行された。症例8は失聴後1年に

施行され、聴力閾値は20 dB台、語音弁別能は左右とも80%以上であった。症例9は失聴後20年に施行され、聴力閾値は約50 dBで語音弁別能は45%であった。

⑦Usher症候群ではないと判明した症例

患者は2歳7ヵ月と10ヵ月の兄弟で、出生時からの両側高度難聴を認め、人工内耳の

適応判断で当科紹介受診となった。前医でCDH23の遺伝子変異を指摘され、「Usher症候群 type 1であるため将来的には視覚障害も出現する」との説明を受けていたが、当科で変異箇所を再検討した結果、視覚障害を伴わない変異であることが判明した (CDH23 P240L2VS 48ds + 1G >A変異ヘテロコンパウンド)。

表 1

症例番号	年齢	性別	耳症状		視覚障害の発症時期	タイプ分類	遺伝子検査	治療
			難聴の発症時期	めまい				
1	51	女	30歳ごろ	+	40歳ごろ	type 2	眼科でhitせず	補聴器
2	47	女	幼少時	-	30歳ごろ		今後施行予定	なし
3	37	女	幼少時	-	15歳ごろ		USH2A	補聴器
4	61	女	55歳ごろ	-	20歳ごろ		hitせず	なし
5	58	男	13歳	-	13歳		USH2A	補聴器
6	24	女	生下時	-	13歳ごろ		結果待ち	補聴器
7	49	男	42歳	-	35歳		今後施行予定	なし
8	23	男	6歳ごろ	-	20歳ごろ	type 3	今後施行予定	人工内耳
9	65	男	幼少時	-	45歳ごろ		今後施行予定	人工内耳
10	50	女	20歳ごろ	+	23歳ごろ		結果待ち	なし (補聴効果なし)

表 2

症例番号	年齢	性別	タイプ分類	聴力検査				前庭機能検査		画像検査	
				右		左		caloric test	VEMP	CT	MRI
				PTA (dB)	最良語音明瞭度 (%)	PTA (dB)	最良語音明瞭度 (%)				
1	51	女	type 2	47.5	90	48.8	95	良好	左右差あり	未	異常なし
2	47	女		60	85	62.5	85	良好	正常	未	未
3	37	女		61.3	85	66.3	85	良好	未	未	未
4	61	女		35	100	45	100	良好	未	異常なし	未
5	58	男		58.3	30	66.3	30	良好	未	異常なし	異常なし
6	24	女		70	90	67.5	80	良好	未	異常なし	未
7	49	男		46.3	90	41.3	90	未	未	未	未
8	23	男	type 3	115	0	115	0	未	未	異常なし	異常なし
9	65	男		91.3	20	91.3	5	良好	正常	異常なし	異常なし
10	50	女		105	0	105	0	両側低下	未	異常なし	異常なし

2. 難聴遺伝子検査結果

検査を行った43家系73名の結果の内訳は、

遺伝子変異が特定された症例が12家系14名、

遺伝子変異が同定されなかった症例が16家

系18名、検査結果待ちの段階にある症例が21家系39名であった。同定された遺伝子変異はGJB2が9名、SLC26が2名、USH2Aが2名、WFS1が1名である。また、頻度の高い46変異に対する一括検査を施行した人数は29家系30名で、このうち10家系11名について遺伝子変異部位が同定され、同定率は約38%であった。

3. 内耳・内耳道奇形症例

内耳・内耳道奇形の分類結果を表に示す(表3)。IP2が12名と最多であり、次いでIP1、蝸牛神経管狭窄がそれぞれ9名であった。

内耳・内耳道奇形46例のうち、39名に人工内耳が施行され、3名に施行が予定されている。残りの4名は補聴器または手話を用いて意思疎通を行っていた。この4名について、補聴器または手話を選んだ理由は、3名が内耳の形態的に人工内耳が困難であり、残り1名が両親の希望によるものであった。

表 3

奇形の分類	症例数	
内耳奇形	Cochlea aplasia	2 (いずれも他奇形合併)
	CC	5
	IP-I	9 (2例は他側が別奇形)
	IP-II	12
	IP-III	1
	CH-I	1 (他側はIP-1)
	CH-II	1
	CH-III	3
	LVAS	1
	既存分類なし	1 (Waardenburg 症候群疑い)
内耳道奇形	内耳道狭窄	6 (5例が他奇形合併)
	蝸牛神経管狭窄	9 (6例が他奇形合併)

D. 考察

1. Usher症候群例

これまでの報告によると、Usher症候群のサブタイプ分類の割合は、type1が33~44%

である5)が、今回の当科の検討ではtype1患者は10名中1人も認めなかった。総症例数が10例と少ないので、一般的な頻度と比較するには不十分であるが、今回の場合は、網膜色素変性症患者会の講演聴取をきっかけに受診した患者が多かったため、重度難聴の患者ではなく、残存聴力のある成人例としてtype2, type3の症例が多くなったものとする。本邦におけるタイプ分類別の患者頻度を明らかにするには、より広範で継続的調査が必要である。

難聴の発症時期について、type2は個々の症例間でのばらつきを認めたが、これはtype2の聴力が会話音域においては中等度難聴に留まるものが多く、また徐々に進行しうる場合がある1, 6) ためと推測される。

Usher症候群の前庭機能障害は基本的に末梢性であり、聴覚障害とは異なり、中枢での代償機序が働き、めまいやふらつきの症状が現れにくい。Usher症候群患者の病状評価だけでなく、本症の病態や症候の把握という観点からも、カロリックテストやVEMP検査、もしくは両者よりもより簡易なVOR検査等の客観的検査所見を集積することが必要である。

今回の検討ではCTまたMRIなどの画像検査の実施率は70%であった。遺伝子検査で診断のついている2名を除く8名については、主に臨床的にUsher症候群と診断されている。難聴の原因となり得る中耳や内耳の形態的異常を除外し、より正確な診断に結びつけるためにも、Usher症候群が疑われる患者では画像検査はすべてに行うことが望ま

しい。

Usher症候群の原因として現在判明している遺伝子変異はtype 1で5種類、type 2で3種類、type 3で1種類である。Usher症候群が疑われる症例での遺伝子検査の実施は、正確な臨床診断のために重要である。

Usher症候群例の人工内耳の装用効果については、症例8は極めて良好であったのに対し、症例9の装用効果は相対的に不良であり、その原因として失聴期間の長さが考えられる。

2. 遺伝子検査結果

遺伝子変異は先天性難聴の60～70%を占める最も多い原因である。それぞれの原因遺伝子の変異の状態に応じて臨床像が異なり、その検査結果は難聴の進行性、変動、聴覚以外の随伴症状についての予測に役立てることができる。遺伝子検査を行うことにより、従来の聴覚検査、画像検査では得られない情報が得られ、聴覚障害に対する介入法の選択（補聴器か人工内耳か）に有用な情報が提供される場合も少なくない7)。

難聴遺伝子検査を行う際には、得られるメリットとデメリットを患者または患者家族に十分説明する必要がある。正確な情報提供と正確な診断ができてはじめて遺伝子検査が有用となると考えられる。当院で難聴患者に対して難聴遺伝子検査を行う際には、①患者の臨床経過から難聴の発生において、遺伝子異常の関与の可能性が考えられること②患者または患者家族に対する検査説明を行い、メリットとデメリットの双

方に対する理解を十分に得た上で、患者側が検査の施行を希望すること、の2つの条件を満たすことを確認している。

本研究で得られた同定率は約38%であり、他施設からの報告と同様の傾向であった。また、当院で同定された遺伝子異常のうちGJB2が最多であり、SLC26A4 が2番目に多く認められた。これも本邦で既に報告されている結果と一致している。

3. 内耳・内耳道奇形

内耳・内耳道奇形の分類については、Sennaroglu の提唱したもの3、4) が、現在最も広い支持を集めており、今回の研究でも同分類に従って当院の症例を検討した。

表1のごとく、左右の内耳形態が異なり、複数種の奇形タイプを持つ患者が多く認められ、これらの症例では内耳・内耳道奇形の形態異常を特定の遺伝子変異のみで説明するのは困難であり、発生の途中段階での分化停止や遅延等の機序も考慮する必要がある。ただし、この中でIP2奇形は蝸牛、前庭、前庭水管に極めて類型的な形態異常があり、原則としてSLC26A4の変異を伴っている。内耳や内耳道奇形の原因解明のためには、より多数例での詳細な形態評価と遺伝子変異の検索が必要である。

今回の症例では、少数の例外的な重症例を除けば、人工内耳で有効な聴覚獲得が可能であった。ただし、その効果は奇形のタイプによる相違があり8)、個々の患者に対しての適切な形態評価、装用効果の予測を行ったうえで、慎重かつ早期の施行が重要

である。

E. 結論

耳鼻咽喉科において、Usher症候群の臨床徴候の把握と正確な診断のためには、聴力検査のみならず、前庭機能検査、CT・MRI検査、遺伝子検査の実施率を上げることが必要である。また、遺伝子検査の実施や結果の取り扱いには慎重さと正確さ、倫理的配慮が不可欠である。内耳・内耳道奇形患者に対する主要な治療は人工内耳であり、奇形の各タイプに応じた事前の説明と術式選択が重要である。

文献

1. Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, Keats BJ, Kimberling WJ, Lewis RA, Möller CG, Pelias MZ, Tranebjaerg L: Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. Am J Med Genet 50:32-8, 1994
2. Kremer H, van Wijk E, Märker T, Wolfrum U, Roepman R: Usher syndrome: molecular links of pathogenesis, proteins and pathways. Hum Mol Genet 15 Spec No 2: R262-70, 2006
3. Sennaroglu L, Saatci I: A new classification for cochleovestibular malformations. Laryngoscope 112:2230-41, 2002
4. Sennaroglu L: Cochlear implantation in inner ear malformations—a review article. Cochlear Implants Int 11:4-41, 2010
5. Petit C: Usher syndrome: from genetics to pathogenesis. Annu Rev Genomics Hum Genet 2:271-97, 2001
6. Kumar A, Fishman G, Torok N: Vestibular and auditory function in Usher's syndrome. Ann Otol Rhinol

Laryngol 93:600-8, 1984

7. Yoshida H, Takahashi H, Kanda Y, Usami SI: Long term speech perception after cochlear implant in pediatric patients with GJB2 mutations. Auris Nasus Larynx [Epub ahead of print] 2013
8. 諸頭三郎, 山崎博司, 内藤泰, 眞鍋朋子, 山本輪子, 藤原敬三, 篠原尚吾: 内耳奇形を伴う小児人工内耳症例の術後成績. Audiology Japan 55: 68-76, 2012

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

【著書・公的報告等】

1. 内藤 泰: 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究 平成23年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 107-110頁、2012.
2. 内藤 泰: 人工内耳. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン (試案) 2012. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究. 平成23年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 18-21頁、2012.
3. 内藤 泰: Usher症候群に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. Usher症候群に関する調査研究 平成23年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 54-58頁、2012.
4. 内藤 泰: 前庭水管拡大に伴う難聴と

めまい. ENT臨床フロンティア めまいを見分ける・治療する. (内藤 泰編). 261-264頁, 中山書店, 2012.

5. 内藤 泰: めまい, 平衡障害 vertigo and disequilibrium. 今日の治療指針 2013年版 (Volume 55). (山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 編). 1310-1311頁, 医学書院, 2013.
6. 内藤 泰: 第6章 脳の高次機能. 8. 言語. 脳神経科学 イラストレイテッド-分子・細胞から実験技術まで, 真鍋俊也, 森 寿, 渡辺雅彦, 岡野栄之, 宮川 剛 編, 269-276頁, 第3版, 羊土社, 東京, 2013

(英文)

Yasushi Naito: Pediatric Ear Diseases - Diagnostic Imaging Atlas and Case Reports. Karger, Basel, 2013, 169 pages

【総説】

1. 内藤 泰: 補聴 (補聴器・人工内耳) と高次聴覚機能. 音声言語医学 53: 138-143, 2012.
2. 内藤 泰: 人工内耳と高次脳機能. 日耳鼻 専門医通信 115: 562-563, 2012.
3. 内藤 泰: 高度難聴者における皮質言語機構の再編成. 耳鼻臨床 補132: 32-37, 2012.

【原著】

1. 岩崎聡, 吉村豪兼, 武市紀人, 佐藤宏昭, 石川浩太郎, 加我君孝, 熊川孝三, 長井今日子, 古屋信彦, 池園哲郎, 中西 啓, 内藤 泰, 福島邦博, 東野哲也, 君付 隆, 西尾信哉, 工 穰, 宇佐美真一: Usher 症候群の臨床的タイプ分類の問題点. 日本耳鼻咽喉科学会会報 115: 894-901, 2012.

(英文)

1. Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Fujiwara K, Nakai M, Ito J, Naito Y: Cochlear implantation in

children with congenital cytomegalovirus infection accompanied by psycho-neurological disorders. Acta Oto-Laryngologica 132: 420-427, 2012.

2. 学会発表

(I) 国際学会

1. Naito Y: Canal wall-down procedure with soft wall reconstruction for treatment of middle ear cholesteatoma (panelist). Panel Discussion -Cholesteatoma- . A Clinical and Surgical Roadtrip). The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.
2. Naito Y, Kanazawa Y, Fujiwara K, Kikuchi M, Shinohara S: Panel Discussion: Synthetic prosthesis and autologous tissue used in ossiculoplasties. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.
3. Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Naito Y: HRCT-based prediction for CI outcomes of cases with inner ear / Internal auditory canal malformations. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.
4. Kurihara R, Naito Y, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Yamazaki H, Kishimoto I, Harada H: Epidural abscess due to foreign-body insertion into the external auditory canal in autism. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.
5. Kurihara R, Naito Y, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki H, Fujiwara K, Kikuchi M, Shinohara S:

Auditory-visual integration during speech perception in prelingually deafened children revealed by McGurk effect. COLLEGIUM Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum. Roma, Italy, 2012. 8. 26-29.

6. Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara Y, Naito Y: Outcomes of cases with temporal bone malformations. AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO EXPO in Washington, DC, U.S.A. 2012. 9. 9-12.
7. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kurihara R: Etiology of 26 cases with progressive bilateral SNHL. AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO EXPO in Washington, DC, U.S.A. 2012. 9. 9-12.

(II)国内学会

1. 岸本逸平、山崎博司、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、栗原理紗、原田博之: 両側亜急性進行性感音難聴の26例. 第170回日耳鼻兵庫県地方部会. 尼崎市. 2012. 4. 1.
2. 岸本逸平: 両側亜急性進行性感音難聴の26例. 第20回京都耳鼻咽喉科研究会. 京都市. 2012. 4. 7.
3. 岸本逸平、山崎博司、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、栗原理紗、原田博之、内藤 泰: 急速に進行した両側感音難聴の23例. 第74回耳鼻咽喉科臨床学会. 東京都. 2012. 7. 5-6.
4. 藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平、原田博之、角谷 聡: 中耳手術から50年後に耳後部瘻孔を来した一症例. 第171回日耳鼻兵庫県地方部会. 神戸市. 2012. 7. 14.
5. 原田博之、藤原敬三、菊地正弘、篠原尚吾、山崎博司、栗原理紗、岸本逸平、角谷 聡、内藤 泰: 当科で施行した外耳道閉鎖 11名11耳の臨床的検討. 第171回日耳鼻兵庫県地方部会. 神戸市. 2012. 7. 14.
6. 内藤 泰: 治療の観点から見た耳疾患の画像診断. (ランチョンセミナー、講演). 第42回日本耳鼻咽喉科感染症研究会、第36回日本医用エアロゾル研究会. 下関市. 2012. 9. 7-8.
7. 内藤 泰: 小児の耳科・神経耳科画像診断 —基本知識と症例検討—. (公募インストラクションコース). 第22回日本耳科学会. 名古屋市. 2012. 10. 4-6.
8. 原田博之、藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平: 当科で施行した外耳道閉鎖11名11耳の臨床的検討. 第22回日本耳科学会. 名古屋市. 2012. 10. 4-6.
9. 藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平、原田博之: 中耳手術後50年が経過してから耳後部ろう孔を来した一症例. 第22回日本耳科学会. 名古屋市. 2012. 10. 4-6.
10. 諸頭三郎、山崎博司、山本輪子、眞鍋朋子、藤原敬三、篠原尚吾、内藤 泰: 小児内耳・内耳道奇形例の人工内耳マッピングにおけるEABRの有用性. 第57回日本聴覚医学会. 京都市. 2012. 10. 11-12..
11. 栗原理紗、内藤 泰、山本輪子、諸頭三郎、藤原敬三、篠原尚吾、山崎博司: 先天性高度難聴小児における聴覚・視覚統合のMcGurk効果を用いた評価. 第57回日本聴覚医学会. 京都市. 2012. 10. 11-12..
12. 内藤 泰: めまいの保存的および外科的治療—最近の知見 (ランチョンセミナー). 第23回日本頭頸部外科学会. 鹿児島市. 2013. 1. 24.
13. 岸本逸平、内藤 泰: 当科におけるUsher症候群、遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究の検討. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等克服研究事業) 「遺

伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班」「Usher症候群に関する調査研究班」 合同研究成果報告会。 東京、2013. 2. 24

3. その他
なし

(III) 講演・講義等・オープンカンファレンス等

1. 内藤 泰： めまいの画像診断（講演）。第38回日耳鼻夏期講習会。 長野県、2012. 7. 7-8.
2. 内藤 泰： 側頭骨画像診断（インストラクター）。 第16回京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 公開側頭骨手術解剖実習セミナー。 京都市、2012. 7. 10.
3. 内藤 泰： めまいに手術はどこまで有効か。 第3回福岡若手めまい研究会。 福岡市、2012. 9. 14.
4. 内藤 泰： 難聴、めまいの診断と治療。 武庫川女子大学薬学講座「身近な疾病の診断と治療（最近のトピックスを含めて）」、西宮市、2012. 10. 13.
5. 内藤 泰： 難聴と人工内耳（講義）。 神戸市きこえとことばの教室難聴研修会。 神戸市、2012. 10. 30.
6. 内藤 泰： 耳鼻咽喉科領域の脳機能イメージング（講演）。 第67回山形県耳鼻咽喉科疾患研究会。 山形市、2012. 12. 9.
7. 内藤 泰： CI422 for a common cavity case (シンポジウム)。 “Thirty Years Of Sound” Evening Symposium. コクレア社セミナー。 東京都、2013. 1. 26
8. 内藤 泰： 脳機能画像による聴覚中枢の評価 難聴と耳鳴の影響(講演)。 第2回長崎耳鳴研究会。 長崎市、2013. 2. 2
本小児耳鼻咽喉科学会（予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（関連が深い論文のみ）

学術論文・著書

1. Iwasaki S, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Fukushima K, Kasai N, Usami S. Language development in Japanese children who receive cochlear implant and/or hearing aid. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76: 433-438. 2012
2. Iwasaki S, Suzuki H, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S. Experience with the Vibrant Soundbridge RW-Coupler for round window Vibroplasty with tympanosclerosis *Acta Otolaryngol.* 132: 676-682. 2012
3. Usami S, Nishio S, Nagano M, Abe S, Yamaguchi T, Simultaneous Screening of Multiple Mutations by Invader Assay Improves Molecular Diagnosis of Hereditary Hearing Loss: A Multicenter Study. *PLoS ONE* 7: e31276. 2012
4. Usami S, Abe S, Nishio S, Sakurai Y, Kojima H, Tono T, Suzuki N. Mutations in the *NOG* gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. *Clin Genet.* 2012
5. Usami S, Miyagawa M, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Suzuki M, Kitano Y, Iwasaki S. Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutations are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Otolaryngol.* 132: 377-384. 2012
6. Moteki H, Nishio S, Hashimoto S, Takumi Y, Iwasaki S, Takeichi N, Fukuda S, Usami S. *TECTA* mutations in Japanese with mid-Frequency hearing loss affected by zona pellucida domain protein secretion. *J Hum Genet.* 57: 587-592. 2012
7. Miyagawa M, Nishio S, Usami S. Prevalence and Clinical Features of Hearing Loss Patients with *CDH23* Mutations: A Large Cohort Study. *PLoS ONE.* 7: e40366. 2012
8. Oguchi T, Suzuki N, Hashimoto S, Chaudhry G.A, Chaudhry F.A, Usami S, Ottersen O.P. Inner hair cells of mice express the glutamine transporter *SAT1*. *Hear Res.* 292: 59-63. 2012
9. Ogawa A, Shimizu K, Yoshizaki A, Sato S, Kanda Y, Kumagami H, Takahashi H, Usami S. A case of palmoplantar lichen planus in a patient with congenital sensorineural deafness. *Clin Exp Dermatol.* in press 2012
10. Yoshimura H, Iwasaki S, Kanda Y, Nakanishi H, Murata T, Iwasa Y, Nishio S, Takumi Y, Usami S. An Usher syndrome type 1 patient diagnosed before the appearance of visual symptoms by *MYO7A* mutation analysis. *Int J Ped Otorhinolar.*

in press 2012

11. 宮川麻衣子、茂木英明、工 穰、宇佐美真一: 人工内耳埋め込み術を行った *CDH23* 遺伝子変異による難聴症例 耳喉頭頸 84: 59-63. 2012
12. 宇佐美真一: 難聴遺伝子はどこまで解明されたのか *JOHNS* 28: 292-293. 2012
13. 宇佐美真一: 両側性特発性感音難聴 *JOHNS* 28: 775-778. 2012
14. 宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) ~低侵襲手術、聴力保存成績、術後聴取能、遺伝的背景について~ 耳鼻臨床 132: 3-12. 2012
15. 宇佐美真一編 「きこえと遺伝子2—難聴の遺伝子診断 ケーススタディ集—」 金原出版 (東京都) 2012
16. Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Oct 17. [Epub ahead of print]
17. Shiiba K, Shindo S, Ikezono T, Sekine K, Matsumura T, Sekiguchi S, Yagi T, Okubo K. Cochlin expression in the rat perilymph during postnatal development. *Acta Otolaryngol*. 2012 Nov;132(11):1134-9.
18. 福田 潤弥, 合田 正和, 藤本 知佐, 池園 哲郎, 中川 尚志, 日比野 浩, 北村 嘉章, 阿部 晃治, 田村 公一, 武田 憲: 昭 Perilymphatic oozer が疑われた CTP 陽性の耳性髄液漏症例 *Otology Japan* 22 卷 3 号 Page274-279
19. 新藤 晋, 池園 哲郎: 疾患と病態生理 外リンパ瘻 *JOHNS(0910-6820)*28 卷 5 号 Page823-826
20. Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T. Cochlear nerve deficiency and associated clinical features in patients with bilateral and unilateral hearing loss. *Otol Neurotol* (in press)
21. Masuda S, Usui S, Matsunaga T. High prevalence of inner-ear and/or internal auditory canal malformations in children with unilateral sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (in press)
22. Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Morita N, Masuda S. Genetic analysis of *PAX3* for diagnosis of Waardenburg syndrome type I. *Acta Otolaryngol* (in press)
23. Taiji H, Morimoto N, Matsunaga T. Unilateral cochlear nerve hypoplasia in children with mild to moderate hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(11):1160-7
24. Matsunaga T, Mutai H, Kunishima S, Namba K, Morimoto N, Shinjo Y, Arimoto Y, Kataoka Y, Shintani T, Morita N, Sugiuchi T, Masuda S, Nakano A, Taiji H, Kaga K.