

201415067A

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

## 難治性聴覚障害に関する調査研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 宇佐美真一

平成 27 (2015) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

難治性聴覚障害に関する研究

宇佐美 真一（信州大学） ----- 3

### III. 分担研究報告

突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 25

突発性難聴臨床情報調査票を用いた全国疫学調査—第一報—

曾根 三千彦（名古屋大学耳鼻咽喉科） ----- 29

突発性難聴、急性低音障害型音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

西崎和則（岡山大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 31

難治性聴覚障害に関する調査研究

石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター） ----- 35

当科での難治性聴覚障害に関する調査研究についての第一報

高橋 晴雄（長崎大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 40

急性低音障害型感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科） ----- 44

医科歯科大学における突発性難聴、急性低音障害型感音難聴

野口 佳裕（東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 47



外リンパ瘻に関する調査研究

池園哲郎（埼玉医科大学） ----- 50

本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及  
および改正に向けて

福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学） --- 59

騒音性難聴・音響外傷の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

原 晃（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科） ----- 63

両側特発性感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

松永 達雄（国立病院機構東京医療センター臨床研究センター） ----- 66

特発性両側性感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

—過去の研究の振り返りからの提言—

岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 74

両側小耳症（外耳奇形）・外耳道閉鎖症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

加我 君孝（東京医療センター・臨床研究センター） ----- 77

内耳奇形の分類とその臨床的意義

内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院） ----- 81

中耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 87

耳硬化症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

熊川 孝三（虎の門病院 耳鼻咽喉科） ----- 91

薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 101

薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

中川 尚志（福岡大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 104

Ⅲ. 研究成果の刊行物一覧	-----	106
Ⅳ. 研究成果の刊行物一覧・別刷・別添資料	-----	115

# I. 総括研究報告

平成26年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究分担者 福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

原 晃（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）

石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター）

池園 哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

野口 佳裕（東京医科歯科大学医歯学総合研究科耳鼻咽喉科）

熊川 孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科）

加我 君孝（東京医療センター臨床研究センター）

松永 達雄（東京医療センター臨床研究センター）

小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

山唄 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

坂田 英明（目白大学保健医療学部言語聴覚学科）

岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）

曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科）

内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院）

西崎 和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）

羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

中川 尚志（福岡大学医学部耳鼻咽喉科）

東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

高橋 晴雄（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学）

小橋 元（独立行政法人放射線医学総合研究所）

研究協力者 原淵 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科）  
森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）  
佐々木 亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）  
小林 由美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）  
欠畑 誠治（山形大学医学部耳鼻咽喉科）  
渡辺 知緒（山形大学医学部耳鼻咽喉科）  
大森 孝一（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）  
小川 洋（福島県立医科大学会津医療センター）  
和田 哲郎（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）  
松田 帆（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）  
武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）  
南 修司郎（東京医療センター臨床研究センター）  
神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）  
佐野 肇（北里大学医学部耳鼻咽喉科）  
村田考啓（群馬大学大学院医科学専攻高次機能統御系脳神経病態制御学  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座）  
將積 日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）  
茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
宮川 麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
岩佐 陽一郎（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
古庄 知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）  
武田 憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）  
伊藤 壽一（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
岡野 高之（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
北尻 真一郎（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
前田 幸英（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）  
山下 裕司（山口大学医学部耳鼻咽喉科）  
菅原 一真（山口大学医学部耳鼻咽喉科）  
畑地 憲輔（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学）  
松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

中島 崇博（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

我那覇 章（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

## 研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。

しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、急性高度感音難聴（突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、サイトメガロ難聴）を対象に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施し、診断基準の改訂、重症度分類の改訂および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定を目的としている。

平成 26 年度は当初計画通り、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録（臨床情報調査）に向けた基盤整備を中心に研究を行った。具体的には、臨床調査項目の検討、症例登録票の作成、症例登録レジストリ・ソフトウェアの開発、各施設において倫理委員会承認のプロセスを経て症例登録を開始した。各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に現在データを収集中であり、効率的にデータを収集できている状況である。特に突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に現時点で 1,000 例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータが収集されており、当初の予定を上回るスピードで順調に進行している。今後、データの解析や遺伝学的検査の結果に基づくサブタイプ分類を進め、診療指針の改訂を目指す。

また、遺伝性難聴の診断基準・重症度分類・診療指針について策定を行った。また、症候群性難聴のうち、Usher 症候群、Pendred 症候群、Alport 症候群、BOR 症候群、NOG 遺伝子変異による難聴、van der Hoeve 症候群、Waardenburg 症候群、Treacher Collins 症候群に関して診断基準を改訂した。さらに騒音性難聴、音響外傷、サイトメガロウイルス感染による難聴の診断基準を策定した。



## A. 研究目的

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。

しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、急性高度感音難聴（突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、サイトメガロ難聴）を対象に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施する計画である。

また、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関より患者データを収集するとともに、データベースより得られた臨床的所見（臨床像・随伴症状など）を基に、疾患毎の臨床的特徴を取りまとめ、適切な治療方針を示すための各疾患のサブタイプ分類を進める計画である。

特に、遺伝性難聴、症候群性難聴、特発性難聴などにおいては、遺伝子診断が客観

的な診断基準として重要な位置を占めるようになってきており、予後の予測や重症度の予測、効果的な治療法の選択に有用である。また、外リンパ特異的タンパク質である CTP を検出する検査が、突発性難聴と外リンパ瘻の鑑別診断に有効であることが明らかとなってきたため、遺伝子診断や CTP 検査などの新しい検査法を組み合わせた診断基準および診療ガイドラインを確立する事を目的とする。

また、各サブタイプに応じた適切な介入手法として、補聴器・人工内耳の有効性に関する検討や適切な療育手法に関する検討を行う。特に近年進歩の著しい残存聴力活用型人工内耳や人工中耳、埋込型骨導補聴器といった新しい治療デバイスを取り入れた新しい診療ガイドラインの作成を目指す。

本研究を通じて臨床実態の把握が進むとともに、医学的エビデンスに基づいた適切な介入手法が示される事で、患者の QOL を大きく向上させることが可能であると期待される。

## B. 研究方法

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。本研究では、各々の疾患の臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、All Japan の研究

体制で全国から試料・臨床情報を収集するとともに、治療効果および介入法の検討を行い、客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的に下記の研究を実施した。

#### (1) 各疾患毎に臨床情報収集のための調査項目の検討

All Japan の体制で日本における罹患患者数・臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などを把握するためには、情報収集を行なう患者の選定基準と収集する臨床情報などを統一する必要がある。そこで、研究代表者および研究分担者（特に各疾患の担当者）が主体となって、各疾患毎に患者選定基準（案）および臨床情報調査票（案）を作成した。その後、各班員に配布し内容の検討を行い、最終的な患者選定基準および調査票を作成した。難聴の中には、進行性の難聴を呈するケースも多いため、レトロスペクティブに過去の聴力像や増悪時の加療とその治療効果などの臨床情報を収集するよう配慮を行った。

#### (2) 臨床情報登録データベースの構築および症例登録

本研究の本研究の対象疾患では希少であるため、臨床情報の収集は全国的かつ継続的に実施する必要がある。本年度は研究代表者が中心となり、(1) で決定した臨床情報調査票を基に臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築した。

上記で確定した患者選定基準を満たす患

者を対象に、十分な説明の上、書面で同意を得て臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などの臨床情報の調査を実施する。臨床情報収集に先立ち、研究協力機関にて匿名化を行い個人情報の保護を徹底した。また、遺伝性難聴や外リンパ瘻などの疾患では鑑別診断に遺伝子診断や CTP 検査が必須であるため、必要に応じて遺伝子診断や CTP 検査を実施しその結果も併せて収集を行った。初年度は突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の 2 疾患に関して重点的に調査を行い、分担研究者および研究協力者の所属施設から、突発性難聴に関しては 2,400 例、急性低音障害型感音難聴に関しては 300 例の症例登録が行われた。

#### (3) 適切な医学的介入手法に関する研究

収集された情報を基に、疾患のタイプ分類を進め科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立を目指し検討を行った。特に、遺伝子診断や CTP 検査を組み合わせた客観的な指標に基づく新しい診断基準を確立するとともに、近年進歩の著しい残存聴力活用型人工内耳（EAS）・人工中耳・埋込型骨導補聴器などの新しい治療デバイスを取り入れた診療ガイドラインを作成することで、患者の QOL を大きく向上を目指し検討を行った。また、本年度重点的に調査の行われた突発性難聴に関して、治療法、治療効果や予後に関する検討を行った。

（倫理面への配慮）

・当該疫学調査に関しては信州大学医学部

および各施設の倫理委員会で承認を得ている。また、匿名化など疫学研究に関する倫理指針を遵守している。

・遺伝子診断に関しては信州大学医学部および各施設の遺伝子解析倫理委員会で承認を得ている。また、実施に当たりヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針を遵守している。また、外リンパ瘦 CTP 検査に関しては、埼玉医科大学および各施設の倫理委員会で承認を得ている。

・臨床情報の収集および遺伝子診断に際しては、研究協力者に対する十分な説明の後、書面で同意を得てから解析を行っている。また、サンプルには ID 番号を付加して匿名化することで個人情報の漏洩を防止する手順を遵守して行っている。

## C. 研究結果

### (1) 突発性難聴に関する研究成果

当初の計画どおり、各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に臨床データを収集中であり、現時点で 2,400 例を超える症例の臨床情報（重症度、治療方法、予後効果判定）のデータが収集された。また、今年度収集された情報を基に分析を行った結果、発症年齢は  $54.0 \pm 17.1$  歳で、過去の疫学調査に比較してやや上昇していた（図 1）。

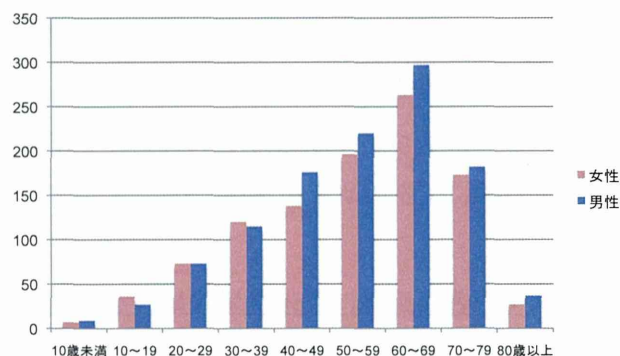


図 1 収集された突発性難聴症例の年齢と性別の分布

また重症度分類を用いた治療前聴力の評価では、Grade1:15%、Grade2:22%、Grade3:38%、Grade4:25%であり、過去の疫学調査に比較してやや重症例が多く見られた。これは研究機関が大学に偏っているため重症例が紹介などにより集積した結果を反映しているものと思われる。

また、重症度・治療効果に関連した因子を検討したところ、難聴の重症度については①めまい症状、②糖尿病、③心疾患の既往、④発症時年齢が（表 1）、治療効果については、①めまい症状、②高脂血症の有無、③心疾患の既往、④初診時聴力（重症度）、⑤治療開始までの日数、⑥発症時年齢がそれぞれ関連していることが明らかとなった。

		Grade1+2	Grade3+4	重症例の割合	$\chi^2$ 乗値	p	Odds ratio
めまい	あり	139	405	74%	40.24	<0.001	2.12
	なし	370	508	58%			
耳鳴	あり	406	718	64%	0.00	0.95	1.00
	なし	105	184	64%			
糖尿病	あり	65	170	72%	9.09	0.002	1.60
	なし	456	744	62%			
高脂血症	あり	53	107	67%	0.58	0.45	1.15
	なし	438	772	64%			
腎障害	あり	15	35	70%	0.75	0.39	1.31
	なし	472	840	64%			
脳梗塞	あり	6	25	81%	3.68	0.06	2.35
	なし	479	850	64%			
心疾患	あり	37	100	73%	4.88	0.03	1.56
	なし	449	780	63%			
喫煙	あり	79	158	67%	1.55	0.21	1.21
	なし	300	494	62%			
飲酒	あり	111	185	63%	0.15	0.70	0.95
	なし	259	456	64%			

表 1 突発性難聴の重症度に影響を及ぼす要因

集積されたデータを基に解析を行った結果、突発性難聴の重症度に影響を及ぼす要因について検討を行ったところ、①めまい症状の有無、②糖尿病の有無、③心疾患の既往、④発症時年齢が有意に重症度に影響を及ぼすことが明らかとなった。(Kitoh et al., in preparation)

また、近年実施されるようになったステロイド鼓室内投与については、特に糖尿病を合併する患者において、全身状態の悪化を防ぐ目的で多く実施される傾向があった。また、初回治療としてのステロイド鼓室内投与の治療効果は比較的良好であることが示された(表2)。

## (2) 急性低音障害型感音難聴に関する研究成果

当初の計画どおり、各施設過去 20 年分(電子カルテの導入時期により過去 10 年分)の臨床データの収集を目標に現在データを収集中であり、現時点で 300 例を超える症例の臨床情報(重症度、治療方法、予後効果判定)のデータが収集されている。今年度収集された情報を基に種々の分析を

行い、昨来年度に治療法に関する検討を重点的に行う予定である。

## (3) 外リンパ瘻に関する研究成果

外リンパ瘻に関しては 2013 年に診断基準が改訂されたが、現時点で関連学会の承認を得ていないため、診断基準の学会承認(日本聴覚医学会および日本耳鼻咽喉科学会)を受ける手続きを行った。また、新しい診断手法である CTP 検査を行い臨床検体での有効性を検討している。また、薬事承認を見据えて PMDA の対面相談を実施した。現在、臨床研究プロトコルの検討を行っている。また、臨床情報調査項目の検討を行うとともに、CTP 検査実施症例に関して臨床データの収集を開始した。



ステロイド投与方法	Grade1+2	Grade3+4	Grade3以上の割合	$\chi^2$ 乗値	p
全身+鼓室内(初期治療)	13	13	50%	10.143	0.017
全身+鼓室内(サルベージ)	67	161	71%		
全身投与のみ	273	446	62%		
鼓室内投与のみ	25	64	72%		

表2 突発性難聴の治療法による改善度合いの検討

集積されたデータを基に解析を行った結果、ステロイド剤の鼓室内投与（初回治療）、ステロイド剤の全身投与と同等の治療効果を有していることが明らかとなった。ステロイド剤の鼓室内投与（初回治療）は特に糖尿病の既往のある症例に対して行われるケースが多かったが、糖尿病の既往のある症例に対しては全身の血糖コントロールに悪影響を及ぼさず同等の治療効果の得られる優れた治療法である可能性が示唆された。(Kitoh et al., in preparation)

#### (4) 遺伝性難聴に関する研究成果

遺伝性難聴の診断基準・重症度分類・診療指針について策定を行った。現在関連学会（日本聴覚医学会および日本耳鼻咽喉科学会）の承認手続き中である。（※「先天性難聴の遺伝子診断 診療指針」に関しては12月に開催された日本耳鼻咽喉科学会の理事会で検討され、日本耳鼻咽喉科学会推薦の診療指針として出版する旨が話し合われた。現在出版に向けて、軽微な修正や書式の統一の作業を行っている状況である。）

また、「遺伝学的検査（先天性難聴）」を受診した症例の臨床データを中心にデータを収集中であり、現時点で1,000例を超える症例の臨床情報（家族歴、聴力像、随伴症状、重症度、治療方法）のデータが収集されている。収集されたデータおよびDNAサンプルを基に、日本人難聴患者の遺伝的背景に関する検討を障害者対策総合研究事業「新しい難聴遺伝子診断システムの開発および臨床応用に関する研究」（代表：宇佐美真一）との連携により実施した。その結果、日本人難聴患者においては、*GJB2* 遺伝

子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで *CDH23*、*SLC26A4* などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかにした（図2）。

また、従来、除外診断で特発性両側性感音難聴（原因不明・中途発症・進行性）とされた難聴症例のうち、遺伝子変異の見出された症例を若年発症型両側性感音難聴として診断基準を設け、難治性疾患として申請した（若年発症型両側性感音難聴は平成27年7月の追加疾患に選定された）。

#### D. 考察

平成26年度は当初計画通り、臨床調査項目の検討、症例登録票の作成、症例登録レジストリ・ソフトウェアの開発、各施設において倫理委員会承認のプロセスを経て症例登録を開始した。また、突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に現時点で1,000例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータが収集された。

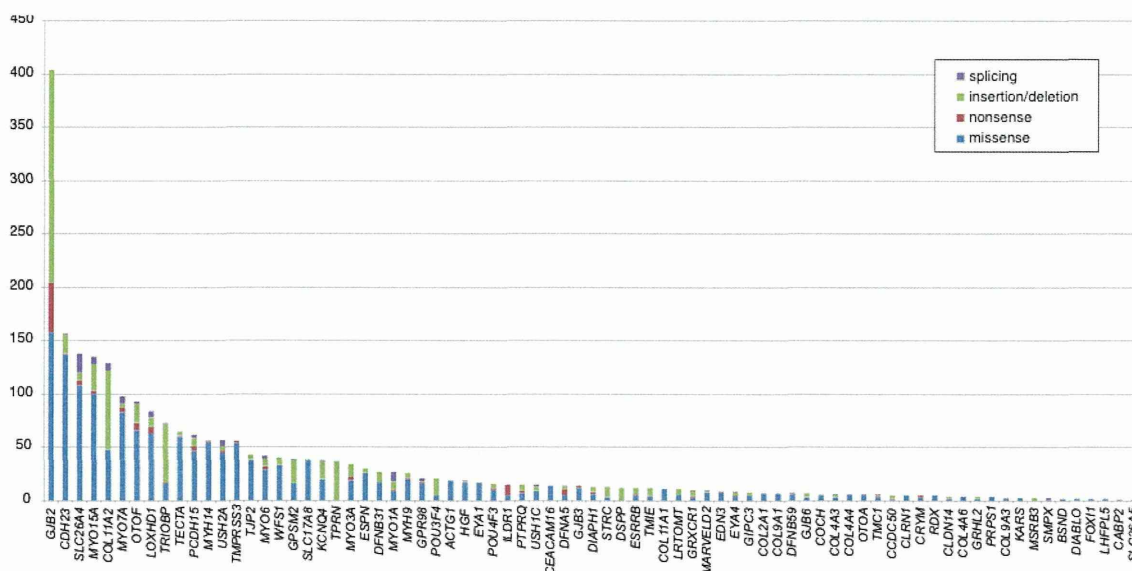


図2 日本人難聴患者の遺伝的背景

集積されたDNA試料を基に解析を行った結果、日本人難聴患者においては、*GJB2* 遺伝子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで *CDH23*、*SLC26A4* などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかになった。(Nishio et al., 2015)

特に、突発性難聴では、本年度収集された情報より、重症度・治療効果に関連した因子を検討したところ、難聴の重症度については ①めまい症状、②糖尿病、③心疾患の既往、④発症時年齢が(表1)、治療効果については、①めまい症状、②高脂血症の有無、③心疾患の既往、④初診時聴力(重症度)、⑤治療開始までの日数、⑥発症時年齢がそれぞれ関連していることが明らかとなった。これらの項目の多くは局所循環障害による病態を示唆する結果であるため、今後、血圧やLDLコレステロール値、TGなどの指標に関してさらに2次調査を行う事で、より詳細なメカニズムに迫ることができると考えられる。

また、近年実施されるようになったステロイド鼓室内投与については、特に糖尿病を合併する患者において、全身状態の悪化

を防ぐ目的で多く実施される傾向があった。初回治療としてのステロイド鼓室内投与の治療効果は比較的良好であることが示された。ステロイド鼓室内投与療法は、特に糖尿病の既往のある症例に対して全身の血糖コントロールの上でも有用であるため、今後さらに症例を収集してエビデンスを強固なものにし、診療ガイドラインに盛り込む計画である。

また、日本人難聴患者においては、*GJB2* 遺伝子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで *CDH23*、*SLC26A4* などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかにした。この情報は発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。



## E. 結論

平成 26 年度は当初計画通り、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録（臨床情報調査）に向けた基盤整備を中心に研究を行った。具体的には、臨床調査項目の検討、症例登録票の作成、症例登録レジストリ・ソフトウェアの開発、各施設において倫理委員会承認のプロセスを経て症例登録を開始した。各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に現在データを収集中であり、効率的にデータを収集できている状況である。特に突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に現時点で 1,000 例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータが収集されており、当初の予定を上回るスピードで順調に進行している。今後、データの解析や遺伝学的検査の結果に基づくサブタイプ分類を進め、診療指針の改訂を目指す。

また、遺伝性難聴の診断基準・重症度分類・診療指針について策定を行った。また、症候群性難聴のうち、Usher 症候群、Pendred 症候群、Alport 症候群、BOR 症候群、NOG 遺伝子変異による難聴、van der Hoeve 症候群、Waardenburg 症候群、Treacher Collins 症候群に関して診断基準を改訂した。さらに騒音性難聴、音響外傷、サイトメガロウイルス感染による難聴の診断基準を策定した。

## F. 研究発表

- [1] Shearer AE, Eppsteiner RW, Booth KT, Ephraim SS, Gurrola J2nd, Simpson A, Black-Ziegelbein EA, Joshi S, Ravi H, Giuffre AC, Happe S, Hildebrand MS, Azaiez H, Bayazit YA, Erdai ME, Lopez-Escamez JA, Gazquez I, Tamayo ML, Gelvez NY, Leal GL, Jalas C, Ekstein J, Yang T, Usami S, Kahrizi K, Bazazzadegan N, Najmabadi H, Scheetz TE, Braun TA, Casavant TL, LeProust EM, Smith RJ. Utilizing ethnic-specific differences in minor allele frequency to recategorize reported pathogenic deafness variants. *Am J Hum Genet.* 95:445-453. 2014
- [2] Abe S, Nagano M, Nishio S, Kumakawa K, Usami S. High-frequency involved hearing loss Caused by Novel Mitochondrial DNA Mutation in 16S Ribosomal RNA Gene. *Otol Neurotol.* 35: 1087-1090. 2014
- [3] Ishikawa K, Naito T, Nishio S, Iwasa Y, Nakamura K, Usami S, Ichimura K. A Japanese family showing high-frequency hearing loss with *KCNQ4* and *TECTA* mutations. *Acta Otolaryngol.* 134:557-563. 2014
- [4] Yano T, Nishio S, Usami S, deafness gene study consortium. Frequency of mitochondrial mutation in non- syndromic

- hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. *J Hum Genet.* 59:100-106. 2014
- [5] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet.* 59: 262-268. 2014
- [6] Yoshimura Y, Iwasaki S, Nishio S, Kumakawa K, Tono T, Kobayasi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Facilitates Diagnosis of Patients with Usher Syndrome Type 1. *PLoS ONE.* 9:e90688. 2014
- [7] Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine.* 12:2-8. 2014
- [8] 工 穰: 単一遺伝子異常と疾患 難聴と眼の異常. *JOHNS.* 30:727-732. 2014
- [9] 西尾信哉、宇佐美真一: 難聴における遺伝子医療の現状. *医学のあゆみ.* 250: 371-377. 2014
- [10] 宇佐美真一: 知っておきたい甲状腺診療 4 Pendred 症候群の診断と治療. *MB ENT.* 172: 53-58. 2014
- [11] Nishio S, Hayashi Y, Watanabe M, Usami S. Clinical Application of a Custom AmpliSeq Library and Ion Torrent PGM Sequencing to Comprehensive Mutation Screening for Deafness Genes. *Genet Test Mol Biomarkers.* 19: 1-9. 2015
- [12] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 193-204. 2015
- [13] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 100-110. 2015
- [14] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M,

- Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 118-122. 2015
- [15] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:135-141. 2015
- [16] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCRI* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:129-134. 2015
- [17] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:177-183. 2015
- [18] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:142-147. 2015
- [19] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:49-60. 2015
- [20] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 84-93. 2015
- [21] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 184-192. 2015
- [22] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 169-176. 2015

- [23] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 158-168. 2015
- [24] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20: 147-152. 2015
- [25] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 148-157. 2015
- [26] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. *USH2* Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:123-128. 2015
- [27] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN1* Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:94-99. 2015
- [28] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:77-83. 2015
- [29] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:111-117. 2015
- [30] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:61-76. 2015
- [31] 鬼頭良輔、森健太郎、宇佐美真一：突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討. *耳鼻臨床.* 108:267-272. 2015  
学会発表
- [1] Shin-ichi Usami. Etiological aspects of newborn hearing screening. The 4th East Asian Symposium on Otology. 2014.5.8-10

Shanghai, China

- [2] 岩佐陽一郎、森健太郎、吉村豪兼、市瀬彩、宮川麻衣子、宇佐美真一：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に対する次世代シーケンサーを用いた網羅的解析. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会 2014.5.14-17 ヒルトン福岡シーホーク
- [3] 鬼頭良輔、小川郁、岡本牧人、喜多村健、暁清文、佐藤宏明、中島務、福島邦博、福田聡、原 晃、山唄達也、宇佐美真一：難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築～突発性難聴の候補遺伝子相関解析と臨床データの検討. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014.5.14-17. ヒルトン福岡シーホーク
- [4] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一：保険収載後の難聴遺伝子診断の現況. 第 9 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 2014.6.6-7 アクトシティ浜松
- [5] Shin-ichi Usami. Clinical application of genetic testing for cochlear implantation candidates. 13<sup>th</sup> International conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies. 2014.6.18-21 Munich, Germany
- [6] 宇佐美真一：保険診療としての先天性難聴遺伝子診断. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会 2014.6.26-27. 盛岡グランドホテル
- [7] 宮川麻衣子、宇佐美真一：次世代シーケンサーを用いて見出された *TMPRSS3* 遺伝子変異症例—臨床像とEAS術後成績の検討—. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2014.6.26-27. 盛岡グランドホテル
- [8] 森健太郎、志摩温、矢野卓也、宮川麻衣子、塚田景大、鈴木宏明、宇佐美真一：複数の原因遺伝子が同定された遺伝性難聴症例の検討. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2014.6.26-27. 盛岡グランドホテル
- [9] 宇佐美真一：難聴医療の進歩—残存聴力活用型人工内耳と遺伝子診断—. 第 15 回 日本言語聴覚学会. 2014.6.28-29 大宮ソニックシティ
- [10] 宇佐美真一：めまいと関連遺伝子. 第 31 回めまい平衡医師講習会. 2014.7.10-12. 秋田アトリオンビル
- [11] Shin-ichi Usami. Discovery of causative mutations in deafness genes. 8<sup>th</sup> International Symposium on Cochlear Implants. 2014.7.19 Soul, Korea
- [12] Shin-ichi Usami. Etiology of single sided deafness. Collegium ORLAS 2014.8.24-28. Istanbul, Turkey
- [13] Shin-ichi Usami. Molecular diagnosis of hereditary hearing loss and the individualized treatment. 7<sup>th</sup> Instructional

- Workshop of European Academy of Otolology and Neuro-Otology. 2014.9.13-16. Siena, Italy
- [14] Shin-ichi Usami. Instructional Course: An Update of Genetic Studies and its Translations. 7<sup>th</sup> Instructional Workshop of European Academy of Otolology and Neuro-Otology. 2014.9.13-16. Siena, Italy
- [15] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一: 次世代シーケンサーを用いた難聴遺伝子診断システムの開発と臨床応用. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [16] 茂木英明、宇佐美真一: 次世代シーケンサー解析プラットフォームOtoSCOPERを用いた難聴遺伝子解析. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [17] 宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、茂木英明、宇佐美真一: 次世代シーケンサーを用いた残存聴力活用型人工内耳装用患者の遺伝子解析. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [18] 森健太郎、矢野卓也、宮川麻衣子、塚田景大、鈴木宏明、宇佐美真一: 複数遺伝子に変異が認められた遺伝性難聴症例の検討. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [19] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宮川麻衣子、鈴木伸嘉、工 穰、宇佐美真一: 次世代シーケンサーにより *COL11A2* 遺伝子変異が同定された Binder 症候群を伴う難聴家系の一例. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [20] 吉村豪兼、福島邦博、熊川孝三、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一: 視聴覚障害例で鑑別すべき PHARC 病の2例. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [21] 中川隆之、熊川孝三、宇佐美真一、羽藤直人、田淵経司、高橋真理子、藤原敬三、佐々木亮、小宗静男、坂本達則、平海春一、山本典生、伊藤壽一: 突発性難聴に対するゼラチンハイドロゲルを用いた IGF-1 局所投与の有効性. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [22] 佐久間直子、高橋優宏、宮川麻衣子、荒井康裕、西尾信哉、吉田高史、折館伸彦、宇佐美真一: *PTPRQ* 遺伝子変異が原因と考えられた両側進行性観音難聴の1例. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [23] 小林有美子、佐藤宏昭、村井盛子、宮川麻衣子、宇佐美真一: 遺伝子検査が治療法選択の一助となった *CDH23* 変異陽性例. 第24回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市