

- [24] Usami S. Screening Strategy for the Molecular Diagnosis of Deafness: From Social Health Insurance-Based Screening to Massively Parallel DNA Sequencing. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [25] Miyagawa M, Nishio S, Tsukada K, Moteki H, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identifies New Causative *TMPRSS3* Mutations in patients with EAS. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [26] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Usami S, Smith RJH. Comprehensive genetic Testing in a Japanese Hearing-Loss Population using Targeted Genomic Enrichment and Massively Parallel Sequencing. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [27] Nishio S, Miyagawa M, Naito T, Iwasa Y, Ichinose A, Usami S. Clinical Genetic Testing Based on Massively Parallel DNA Sequencing. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [28] 茂木英明、宇佐美真一: 日本人難聴患者に見出された STRC 遺伝子における Copy Number Variation(CNV). 第 59 回日本人類遺伝学会. 2014.11.19-22. タワーホール船堀、東京
- [29] 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: 日本人難聴遺伝子変異データベースの構築と臨床応用. 第 59 回日本人類遺伝学会. 2014.11.19-22. タワーホール船堀、東京
- [30] 宮川麻衣子、西尾信哉、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 59 回日本人類遺伝学会. 2014.11.19-22. タワーホール船堀、東京
- [31] 茂木英明、泉修司、窪田和、宇佐美真一: 次世代シーケンサー解析により見出された *POU3F4* 遺伝子変異による先天性高度感音難聴症例. 第 59 回日本聴覚医学会. 2014.11.27-28. 海峡メッセ下関
- [32] 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て見出された *TMPRSS3* 遺伝子変異症例—臨床像と残存聴力活用型人工内耳術後成績の検討—. 第 59 回日本聴覚医学会. 2014.11.27-28. 海峡メッセ下関
- [33] 鬼頭良輔、森健太郎、岩崎聡、宇佐美真一: 一側性高度感音難聴に対して人工内耳埋め込み術を施行した2症例. 第 59 回日本聴覚医学会. 海峡メッセ下関. 2014.11.27-28

- [34] 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：日本人難聴遺伝子変異データベースの構築と臨床応用. 第 59 回日本聴覚医学会. 2014.11.27-28. 海峡メッセ下関
- [35] 佐藤梨里子、鈴木伸嘉、工 穰、宇佐美真一: *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴患者の補聴器装用効果についての検討. 第 59 回日本聴覚医学会. 2014.11.27-28. 海峡メッセ下関

添付資料（巻末に添付）

- (1) 先天性難聴の遺伝子診断 診療指針（日本耳鼻咽喉科学会推薦（予定））
 - ・ 劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断基準（診療指針 P14～15 に掲載）
 - ・ 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断基準（診療指針 P16～17 に掲載）
 - ・ Pendred 症候群の診断基準（診療指針 P17～18 に掲載）
 - ・ Usher 症候群の診断基準（診療指針 P18～20 に掲載）
 - ・ 症候群性難聴（Alport 症候群、BOR 症候群、van der Hoeve 症候群、Waardenburg 症候群、Treacher Collins 症候群、NOG 遺伝子変異による難聴）の診断基準（診療指針 P20～20 および P89～101 に掲載）
 - ・ 重症度分類（診療指針 P26～27 に掲載）
- (2) 難治性聴覚障害に関する調査研究班臨床情報調査票
- (3) 難治性聴覚障害に関する調査研究 疫学調査にかかる倫理申請書の写し
- (4) 「難治性聴覚障害に関する調査研究」症例登録レジストリ ver. 1.0
簡易マニュアル
- (5) 「難治性聴覚障害に関する調査研究」症例登録レジストリ ver. 1.0
突発性難聴 症例登録レジストリソフトウェアのスクリーンショット
- (6) 「難治性聴覚障害に関する調査研究」症例登録レジストリ ver. 1.0
急性低音障害型感音難聴 症例登録レジストリソフトウェアの
スクリーンショット
- (7) 突発性難聴診断基準（改定案）
- (8) 急性低音障害型感音難聴診断基準（改訂案）
- (9) 騒音性難聴・音響外傷の診断基準（案）
- (10) 特発性両側性感音難聴の診断基準（改訂案）

(11) 若年発症型両側感音難聴の診断基準（案）

(12) サイトメガロウイルス感染による難聴の診断基準（案）

II. 分担研究報告

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）
分担研究報告書

突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 岡田 昌浩（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
小川 日出夫（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
藤原 崇志（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴は突然発症する感音難聴であり、日本においては1977年から10年ごとに全国疫学調査が行われている。従来の調査は病院を対象にしていたが、病院を受診していない診療所で診療が完遂している突発性難聴の存在から、これまでの疫学調査が必ずしも突発性難聴の全体像を反映していないことが指摘されていた。そこで本研究では2012年4月から1年間、愛媛県下の病院、診療所を受診した突発性難聴患者を対象に性別、年齢、発症日、聴力図について調査を行った。同期間に841名（男性324名、女性517名、平均年齢 56.1 ± 16.9 歳）の突発性難聴患者が病院、診療所を受診した。病院を受診した患者は診療所を受診した患者と比較してより高齢で、重症度が高い傾向にあった。

A. 研究目的

突発性難聴は突然に発症する原因不明の感音難聴であり、通常、一側性に発症性、再発は極めて稀である。病因としてウイルス感染説や循環障害説、自己免疫説など様々な学説が提唱されているが、いまだ真因は明らかでない。厚生労働省では急性高度難聴研究班を組織し、本症の発症頻度や病態把握、病因解明などを目的として1970年代から約10年ごとに本症の全国疫学調査を施行してきた。これまでの4回の調査では病院を受診した患者数をもとに年間発

症頻度を推定してきたが、これには診療所を受診した患者数は含まれていない。しかし本症の患者の多くは診療所を受診し治療を受けている可能性が高く、実態把握には診療所の調査が欠かせない。そこで2012年から2013年にわたる1年間の間の愛媛県下の耳鼻咽喉科外来（病院、診療所を含む）を受診した突発性難聴患者について疫学調査を実施した。

B. 研究方法

2012年4月1日から2013年3月31日の

間に愛媛県下の耳鼻咽喉科外来を受診した突発性難聴患者を対象候補者とした。突発性難聴の診断は厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班 2012 年改訂を使用し、1. 突然発症（72 時間以内）、2. 高度感音難聴（隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上）、3. 原因不明、の 3 条件を全て満たすものとした。調査項目は対象患者の年齢、性別、イニシャル、発症日、初診日、聴力図（初診時気導聴力、最終気導聴力）とした。愛媛県下の大学病院 1 施設、病院 15 施設、診療所 66 施設に調査項目を記載したアンケート用紙を送付した。各施設の担当者が記入後、愛媛大学に返送してもらい解析を行った。患者の重複を避けるため、年齢、性別、イニシャルおよび発症日が同一の場合は同一患者として取り扱った。

突発性難聴の重症度判定（Grade）は、初診時の 5 周波数（250Hz、500Hz、1kHz、2kHz、4kHz）の平均聴力を用いて行った（Grade1：40dB 未満、Grade2：40dB 以上 60dB 未満、Grade3：60dB 以上 90dB 未満、Grade4：90dB 以上）。また、聴力予後の判定は同研究班の判定基準案を用いた（治癒：250Hz、500Hz、1kHz、2kHz、4kHz の患側平均聴力が 20dB 以内または患側が健側と同程度まで改善したとき、著明回復：上記 5 周波数の平均値が 30dB 以上改善した時、回復：上記 5 周波数の平均値が 10～30dB 改善した時、不変：上記 5 周波数の平均値が 10dB 未満の改善であった時）。

（倫理面への配慮）

収集したデータは患者の生年月日、イニシ

ヤル、性別であり、個人が特定できるものではないが、アンケート用紙は鍵付き金庫に保管し、解析に用いたパソコンはネットワークに接続せず、解析後は鍵付き金庫にデータを保存する、などの配慮を行った。

C. 研究結果

調査期間中のアンケート参加率は、大学病院が 1 施設中 1 施設（参加率 100%）、病院は 15 施設中 13 施設（参加率 86.7%）、診療所は 66 施設中 55 施設（参加率 83.3%）であった。アンケートに記載された患者数は 841 名（男性 324 名、女性 517 名、男女比 1：1.6）で、粗発症率は 60.0/10 万人であった。平均年齢は 56.1 歳（標準偏差 16.9 歳）、発症から初診日までの日数は中央値 3 日（平均 6.3 日、範囲 1～151 日）であった。年齢別の発症数では男女ともに 60 歳代にピークを認めた。

841 人を初診した施設で分けると、大学病院が 29 名、病院が 159 名、診療所が 653 名であった。診療所を受診した 653 名のうち 71 名がその後大学病院または病院を受診していた。また、病院を受診した 159 名中 2 名が大学病院を、大学病院を受診した 29 名のうち 1 名が病院を受診していた。病院または診療所を受診した人のうち、77 名は再診していない、もしくは再診時の聴力図がなく最終聴力図が不明であった。

病院（大学病院、病院）と診療所を受診した患者の背景を比較したところ、診療所を受診した患者では平均年齢 54.7±16.8 歳であり、病院患者群は 59.3±16.6 歳と 5

歳ほど高齢であった。重症度分類でも診療所では Grade1 が 582 人中 293 人と約半数 (50.3%) を占めていたが、病院では Grade3 以上の重症例が 44.4% を占め、より重症例が病院を受診していることが分かった。

最終聴力図が得られた 764 名のうち 99 名 (13.0%) で平均聴力 60dB 以上の難聴が残存した。また、Grade3 以上の重症例では 230 名中 89 名 (38.7%) に 60dB 以上の難聴が残存した。

D. 考察

突発性難聴は過去 4 回 (1971 年～1973 年、1987 年、1993 年、2001 年)、全国で疫学調査が行われている。これまでの調査で平均発症年齢は 1 回目が 37.1 歳、2 回目が 45.4 歳、3 回目が 49.3 歳、4 回目が 51.3 歳と徐々に高くなっている。今回の愛媛県の調査でも平均年齢 56.1 歳と高齢化の傾向を認めた。人口の高齢化の影響も考えられるが、突発性難聴の発症年齢が高齢化してきているのは事実であろう。

これまでの全国疫学調査は診療所を含んだ調査が行われておらず、実態は把握できていなかった。2001 年の全国疫学調査による 10 万人あたりの発生率は 27.6 人であったが、1992 年に実施された奈良県の病院、診療所を対象とした疫学調査では 10 万人あたりの発生率は 50～60 人と全国調査との乖離が大きかった。今回の我々の調査では 10 万人あたりの発生率は 60.0 人程度であり、奈良県の結果とほぼ同様で、診療所を含めた疫学調査の妥当性が検証されたと

考えられる。ただし、発生率の調査はあくまでも受診患者数である点は注意が必要である。過去の疫学調査から突発性難聴の受診患者数は徐々に増加しているが、本症の社会的認知度の向上に伴い、軽症例の受診患者数が増加した可能性もある。実際、初診時の平均聴力は第 1 回の全国疫学調査では 73.0dB であったが、第 4 回では 57.4dB まで低下している。また、突発性難聴の診断基準が 2012 年に改訂された影響も加味する必要がある。ただ、今回の愛媛県下の調査では平均聴力は 56.1dB と第 4 回の全国疫学調査とほぼ同等の結果であり、受診患者層の極端な変化はあまりないと考えられ、相当数の突発性難聴患者が診療所で治療が完遂していることが示唆された。

奈良県の調査では、聴力レベルの調査は行われておらず、病院と診療所との聴力レベルは比較できない。今回の結果では病院受診群では Grade3 が最多であったが、診療所では Grade1 が最多であった。今回の調査により、多くの突発性難聴患者が診療所のみで治療を完遂しており、その大部分が軽症例であることがわかった。しかし、全体の約 1 割の患者で平均聴力レベル 60dB 以上の高度難聴が残存しており、特に Grade3 以上の重症例においては約 4 割が高度難聴を残すことは留意する必要がある。

E. 結論

今回の調査から過去の報告と同様、突発性難聴の発症年齢が徐々に高齢化する傾向を認めた。また相当数の患者が診療所で治

療を完遂しており、病院を受診している突発性難聴患者が必ずしも疾病の全体像を示していないことが分かった。Grade3以上の重症例では約4割で高度難聴が残存しており、本症の問題点であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

藤原崇志、岡田昌浩、吉田正、白馬伸洋、羽藤直人、暁清文. 愛媛県下における突発性難聴の疫学調査. 愛媛医学 33:182-186, 2014.

Hakuba N, Ikemune K, Okada M, Hato N. Use of ambulatory anesthesia with manually assisted ventilation for tympanic membrane regeneration therapy in children. Am J Otolaryngology 36:153-157, 2014.

Takagi T, Gyo K, Hakuba N, Hyodo J, Hato N. Clinical features, presenting symptoms and surgical results of congenital cholesteatoma based on Potsic's staging system. Acta Otolaryngol 134: 462-467, 2014.

Hakuba N, Tabata Y, Hato N, Fujiwara T, Gyo K. Gelatin hydrogel with basic fibroblast growth factor for tympanic membrane regeneration. Otol Neurotol 35: 540-544, 2014.

Okada M, Gyo K, Takagi T, Fujiwara T, Takahashi H, Hakuba N, Hato N. Air-bone gap in ears with a well-repaired tympanic membrane after Type III and Type IV

tympanoplasty. Auris Nasus Larynx 41: 153-159, 2014.

2. 学会発表

三瀬和代、白馬伸洋、田原康玄、羽藤直人. 愛媛大学病院における抗加齢ドックおよび聴力ドック 聴力性差における騒音暴露歴と動脈硬化の影響. 聴覚医学会 2014年

白馬伸洋、三瀬和代、羽藤直人. 高齢者における鼓室形成術後の補聴器装用成績の検討. 聴覚医学会 2014年

山田啓之、羽藤直人. 当科で経験した側頭骨内髄膜脳瘤の2例. 耳科学会 2014年

岡田昌浩、山田啓之、白馬伸洋、羽藤直人. ANCA関連血管炎性中耳炎の4例. 耳科学会 2014年

白馬伸洋、山田啓之、岡田昌浩、羽藤直人. 鼓室形成術I型における軟骨の有用性. 耳科学会 2014年

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。

3. その他

なし

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）
分担研究報告書

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—

An epidemiological survey of sudden sensorineural hearing loss using survey sheets vol.1

分担研究者 曾根 三千彦（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者 吉田 忠雄（名古屋大学耳鼻咽喉科）
寺西 正明（名古屋大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴全国疫学調査は過去に1970年代、80年代、90年代、2000年代、2010年代の5回に渡って行われた。人口10万人あたりの年間受療者数は1987年は16,700人、1993年は24,000人、2001年は35,000人であった。2010年代は三県での調査であったため全国推計受療者数を算出することはできなかったが過去の調査と比較して人口10万人あたりの年間受療者数は60.9人と多く突発性難聴罹患率は過去の報告より高いことが示唆された。調査票を用いて全国の突発性難聴症例の臨床情報を蓄積し今後の疫学調査さらには診療ガイドラインの作成、現在の治療法の再検討や新規治療法の基礎的情報として役立てることは今後の突発性難聴診療において非常に有用であると考えられる。

A. 研究目的

調査票を用いた全国の突発性難聴症例の蓄積はこれまで例がなく突発性難聴の疫学、治療法の検討、ガイドラインの作成のため非常に有用である。まずは当科の症例について過去の疫学調査とどのような関連があるか検討した。

B. 研究方法および倫理面への配慮

2007年1月から2014年6月までに名大病院で突発性難聴と診断され、聴力の経過が得られた369例について調査票を記入しデータベースに登録した。

（倫理面への配慮）

症例の登録は、学内の倫理委員会の承認をえて、その方針のもとに行った。（承認番号：2014-0187）

C. 研究結果

突発性難聴症例369例全体の初診時平均聴力は69.8dB、固定時平均聴力は47.8dBであった。初診時の突発性難聴重症度分類ではGrade1は47例（12.9%）、Grade2は94例（25.8%）、Grade3は129例（35.3%）、Grade4は95例（26.0%）であった。治癒は130例

(35.6%)、著明回復は53例(14.5%)、回復は78例(21.4%)、不変は104例(28.5%)であった。Grade4症例では聴力固定時のGradeが3~4にとどまる症例が82%存在した。今回の調査は2012年愛知、岩手、愛媛三県疫学調査の症例も多数含まれているが、1972年、2012年の報告と同様にGrade4の症例では治療成績が悪かった。

突発性難聴の治療成績

	Grade 1 終診時	Grade 2 終診時	Grade 3 終診時	Grade 4 終診時
Grade 2 初診時	80% 75% 59%	15% 23% 38%		
Grade 3 初診時	48% 45% 48%	23% 26% 21%	26% 26% 29%	
Grade 4 初診時	14% 21% 5%	16% 4% 14%	46% 46% 51%	24% 29% 31%

上段1972年調査、中段 2012年調査、下段 今回調査(2007年~2014年.6)

D. 考察

突発性難聴の過去の疫学調査は計5回行われている。(Nakashima T, et al. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1994, Nakashima T, et al. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000, Teranishi M, et al. *Acta Otolaryngol.* 2007, Nakashima T, et al. *Acta Otolaryngol.* 2014) 治療成績を振り返るとGrade4の症例では固定時聴力がGrade3~4となった症例が65%~75%であった。今回の調査では大学病院を受診した症例に限定されているためやや高率に予後の悪い症例が含まれていたと考えられる。また過去3回の疫学調査では突発性難聴の治療法についてもデータが存在し、今後全国の症例が登録されると現在の突発性難聴の治療法が検討可能になると考えられる。

E. 結論

臨床情報調査票を用いた突発性難聴疫学調査について検討した。Grade4症例では聴力

予後が悪かった。今後の疫学調査の進行でGrade4症例の聴力予後に影響を与える因子の多角的検討、突発性難聴治療法の現況を調査する。

健康危険情報

なし

論文発表

Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Ménière's disease. Nakada T, Yoshida T, Suga K, Kato M, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Sugiura S, Kuno K, Pyykkö I, Naganawa S, Watanabe H, Sobue G, Nakashima T. *J Neurol* 261; 2079-2084:2014

Progress and prospects in human genetic research into age-related hearing impairment. Uchida Y, Sugiura S, Sone M, Ueda H, Nakashima T. *Biomed Res Int* 2014;390601:2014

Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, Teranishi M, Sone M, Fukunaga Y, Kobashi G, Takahashi K, Matsui S, Ogawa K. *Acta Otolaryngol* 134;1158-1163:2014

Patient with an SLC26A4 gene mutation who had low-frequency sensorineural hearing loss and endolymphatic hydrops. Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T.

J Laryngol Otol in press

学会発表

突発性難聴後のふらつきを主訴に来院された症例のMR画像と内耳機能検査所見
片山 直美、曾根 三千彦、加藤正大、加藤健、杉本賢文、大竹宏直、寺西正明、中島 務

第 73 回日本めまい平衡医学会総会 平成 26 年 11 月 5～7 日

温度眼振検査と内耳 MRI との関連について第 2 報 加藤正大、片山直美、吉田忠雄、大竹宏直、加藤健、寺西正明、曾根 三千彦、中島務第 73 回日本めまい平衡医学会総会 平成 26 年 11 月 5～7 日

一側性感音難聴症例における健側耳の内耳 MR 画像所見の検討

加藤 健、吉田 忠雄、大竹 宏直、寺西 正明、朝日 清光、曾根 三千彦 第 59 回日本

聴覚医学会総会、平成 26 年 11 月 27～28 日
突発性難聴における遺伝子多型の検討

寺西 正明、内田 育恵、加藤 健、大竹 宏直、吉田 忠雄、杉浦 彩子、曾根 三千彦、中島 務 第 59 回日本聴覚医学会総会、平成 26 年 11 月 27～28 日

知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
分担研究報告書

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

研究分担者 西崎和則（岡山大学大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴、急性低音障害型音難聴はともに急性の蝸牛症状を主症状とする疾患である。現在一般的には聴力低下の病像から診断され、両者は重複する疾患概念とも考えられる。しかしながら、急性低音障害型感音難聴は比較的予後良好である。両側発症例がある、症状を反復する例があるといった点から、突発性難聴とは独立した疾患、病態を想定すべきとされ、両疾患の診断基準、診療ガイドライン策定が求められている。2007年から2014年度までに当科を受診した突発性難聴、急性低音障害型感音難聴のカルテを後方視的に検討したところ突発性難聴の発症年齢は60歳代、急性低音障害型感音難聴では30歳代に明らかかなピークを認め、治療後の回復率も前者は75.7%、後者は改善以上が87.8%であるなど、異なる疾患であることが明確となった。

A. 研究目的

突発性難聴、急性低音障害型感音難聴の症状、治療法、予後などを集計することにより両者の病像をあきらかにする。診断基準、診療ガイドラインの策定に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

2007年から2014年度までに当科を受診した突発性難聴、急性低音障害型感音難聴のカルテを後方視的に検討し、病像、行われた治療、予後を検討することにより両疾患がどの様に異なるか検討した。診断は旧急性高度難聴調査研究班の基準に準拠した。

（倫理面への配慮）

当研究は岡山大学倫理委員会の承認を経たおこなった。対象者には当研究（非侵襲的後ろ向き観察研究）を行うことをインターネットなどで報告した。個人情報法の保護は暗号化して厳重に行った。

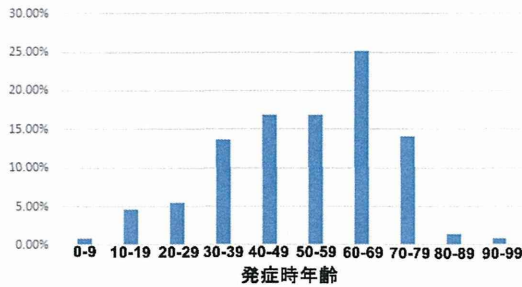
C. 研究結果

突発性難聴 219 例、急性低音障害型感音難聴 74 例（確実例 57 例、準確実例 17 例）について検討した。

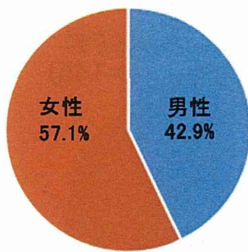
発症時の年齢は突発性難聴では平均 52.3 歳±17.4 歳、急性低音障害型感音難聴では 42.1±15.5 歳であり、前者は 60 歳代に、後者は 30 歳代に発症のピークをみとめた。

当科単独の検討では両者ともに女性にやや多かった。また突発性難聴、急性低音障害型感音難聴のめまい併発率は 24.7%および 14.9%。両側罹患率は 5.0, 16.9%であった。

突発性難聴 (n=219, 52.3±17.4歳)

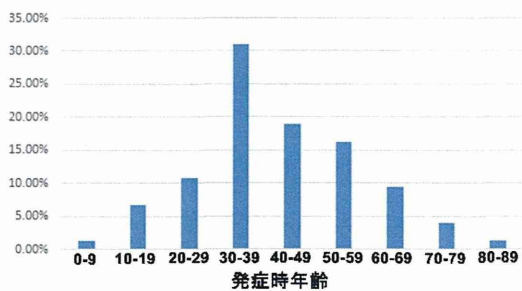


突発性難聴

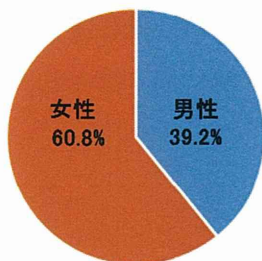


突発性難聴の発症時年齢分布と性比

急性低音障害型感音難聴 (n=74, 42.1±15.5歳)



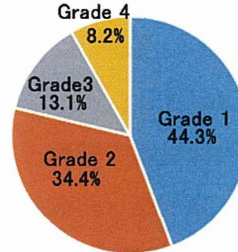
急性低音障害型感音難聴



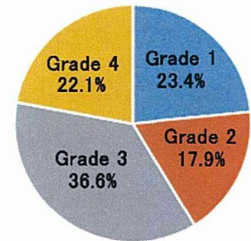
急性低音障害型感音難聴の発症時年齢分布と性比

突発性難聴、急性低音障害型感音難聴の重症度（グレード）分類では下図の様に突発性難聴では入院症例でグレード 3 以上（重症例）が外来症例にくらべて多く、急性低音障害型感音難聴でも、外来ではグレード 1（軽症例）が多かった。両疾患ともに、重症例に対しては入院対応で、ステロイド点滴の治療が行われていた（下図）。

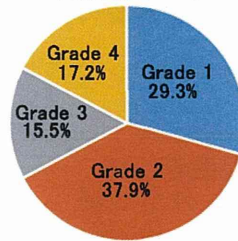
突発性難聴
外来症例 (n=69)



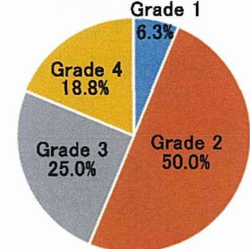
突発性難聴
入院症例 (n=150)



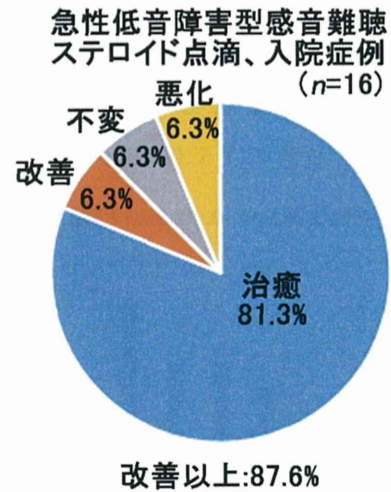
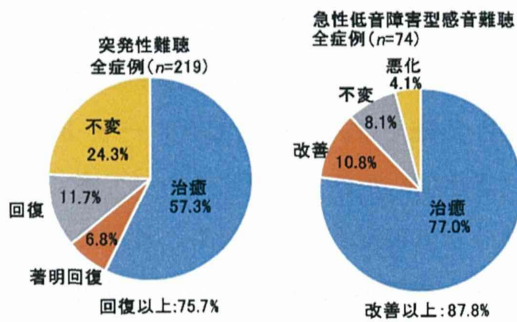
急性低音障害型感音難聴
外来症例 (n=58)



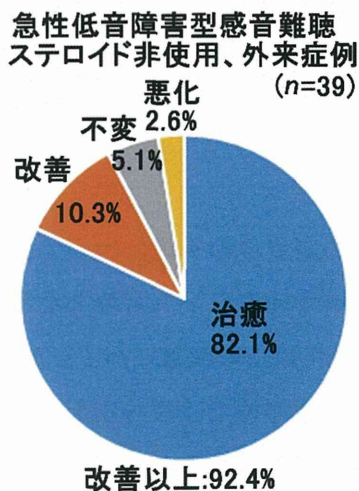
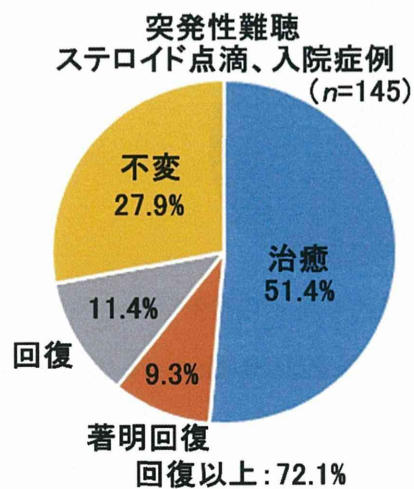
急性低音障害型感音難聴
入院症例 (n=16)



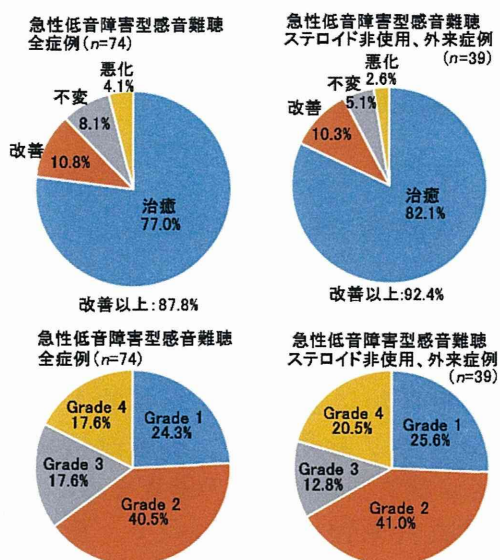
両疾患の治療後の予後については突発性難聴全症例で回復以上（対象となる周波数で平均 10dB 以上の改善）が 75.7%、急性低音障害型感音難聴では改善以上（同様に対象となる周波数で平均 10dB 以上の改善）が 87.8%であった（下図）。



治療内容については、急性低音障害型感音難聴の 47.3%の症例では外来でステロイドを用いずに治療されていたが、これらの症例でも改善以上が 92.4%と、高い改善率を認めた。急性低音障害型感音難聴で入院してステロイド点滴をおこなった症例では改善以上が 87.6%、突発性難聴で入院してステロイド点滴を行った場合でも回復以上は 72.1%となっており、ステロイド非使用例でも急性低音障害型感音難聴の予後は突発性難聴と比較して良好であった（下図）。



また、急性低音障害型感音難聴でステロイドを使用しなかった例について、軽症例がステロイドを使用せずに対応されているために予後良好と判断された可能性を考え、重症度を検討したが、急性低音障害型感音難聴全例に比べて、特に偏りはみとめなかった（下図）。



D. 考察

急性低音障害型感音難聴では発症時年齢のピークは30歳代と、突発性難聴の60歳代と比較して明らかに若く、両側罹患率も16.9%と高かった。予後については、治療後に、対象となる周波数で平均10dB以上の回復が見られた割合が87.8%と、突発性難聴の75.7%より高かった。急性低音障害型感音難聴の47.3%の症例では外来でステロイドを用いずに対応されていたが、これらの症例でも改善以上が92.4%であった。

E. 結論

突発性難聴と急性低音障害型感音難聴はその発症様式、予後において、異なる疾患であることが明らかとなった。治療法について、ステロイド全身投与は突発性難聴に対する選択肢ではあるが、急性低音障害型に対する適応にならない場合もある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Maeda Y, Nishizaki K, et al. Dexamethasone regulates cochlear expression of deafness-associated proteins myelin protein zero and heat shock protein 70, as revealed by iTRAQ proteomics. *Otol Neurotol* in Press. 2015.

2) Maeda Y, Nishizaki K, et al. Steroid-dependent sensorineural hearing loss in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease showing auditory neuropathy. *Auris Nasus Larynx* 2014 Epub ahead of print.

2. 学会発表

前田幸英、西崎和則 他
蝸牛でのステロイド薬理作用のプロテオーム解析。日本耳科学会総会 平成26年10月15日-18日 新潟市

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
3. その他なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究分担者 石川 浩太郎

国立障害者リハビリテーションセンター病院第二耳鼻咽喉科医長

研究要旨：本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。本年度は全国統一の症例登録レジストリを用いて、当施設における過去 10 年間の突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の調査をおこなった。また以前から継続している先天性難聴の原因検索について、疫学的立場から遺伝子検査及び先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染検査の当院における結果の検討を行った。当センターにおける突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は、他施設のデータと比較して極めて症例数が少なく、軽・中等症が多い傾向にあり、治療の奏成功率は、突発性難聴が 60%、急性低音障害型感音難聴が 80%であった。難聴遺伝子解析では、27.8%の家系で難聴遺伝子変異が同定され、*GJB2* 遺伝子変異が最も多く、ホモ接合が 1 家系、複合ヘテロ接合が 2 家系、ヘテロ接合 1 つのみが 1 家系同定された。*SLC26A4* 遺伝子では複合ヘテロ接合が 1 家系同定された。先天性 CMV 感染検査では 5 例中、非症候群性難聴の 1 例で同定されたが、今後、症例数を増やしていく必要がある。

A. 研究目的

この研究班では、原因不明で治療方法が確立しておらず、日常生活に長期間にわたって支障をきたす様々な難治性の聴覚障害について、全国統一の方法を用いて症例を集めて、まずその実態を把握し、疫学的な調査を実施する。その結果を受けて診断基準や重症度分類を見直し、最終的に診療ガイドラインの作成を目的にしている。当施設でも、この目的を達成するため、受診した難治性聴覚障害疾患症例の実態把握を行うた

めに患者データの整理を行い、全国統一の症例登録レジストリが届いた疾患について調査を行った。また以前から継続している先天性難聴の原因検索について、疫学的立場から遺伝子検査及び先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染検査の当院における検査結果の検討を行った。

B. 研究方法

1. 全国統一の症例登録レジストリが完成し、全国各共同研究施設に配布された①突発性難聴、②急性低音

障害型感音難聴について平成16年1月1日から現在までの過去10年間に国立障害者リハビリテーションセンター病院耳鼻咽喉科外来を初診となった症例について、レジストリに基づいて症例の登録を行った。登録データは全国統計のため、研究責任者である信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室の宇佐美真一教授に送付した。また当センターにおける患者重症度、治療効果などの統計を行った。

2. 難聴遺伝子解析については、遺伝子倫理審査が承認された平成25年7月8日から現在までに、当センター病院耳鼻咽喉科外来を受診した、遺伝性難聴や遺伝性の外耳、中耳、内耳奇形を疑わせる症状、および家族歴のある症例、先天性難聴の原因診断として難聴遺伝子解析が有用と考えられた症例の18家系51人に対して、説明と研究参加への同意を行った後に、詳細な家系情報、病歴聴取、精密聴覚検査などを行い、臨床情報の蓄積を行った。また通常の採血と同様な方法で、20mlを採血し、検体を（株）ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に保険診療で認められているインベータ法による健康保険適応の遺伝子解析が行われた。さらに検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科へ送付して、保険診療の項目に含まれない研究レベルでの難聴遺伝子解析を依頼した。

3. 先天性CMV感染検査については、倫理

審査が承認された平成26年2月24日以降から現在までに当センター病院耳鼻咽喉科外来を受診した先天性もしくは乳幼児期に発症した難聴症例5例に対して、説明と研究参加への同意を行った後に施行した。難聴遺伝子解析と同様に臨床情報の蓄積を行った上、保存臍帯（へその緒）を一部採取し、検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科に送付して、CMVのDNAの有無を検出した。

（倫理面への配慮）

難治性聴覚障害に関する調査研究全般については、国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会に、研究計画書、患者説明書、同意書などの資料を提出し、承認を得ている。加えて利益相反委員会に資料を提出し、問題が無いことの確認を得ている。

難聴遺伝子解析については、国立障害者リハビリテーションセンター遺伝子解析研究倫理審査会に、先天性CMV検査については、倫理審査委員会に研究計画書、患者説明書、同意書などの資料を提出し、承認を得ている。遺伝子解析、CMV検査を行う信州大学も同様に倫理委員会の承認を得ており、難聴遺伝子解析に関する覚書の取り交わしも行われている。患者の個人情報漏洩しないように、国立障害者リハビリテーションセンターから検体を送付する際は、匿名化が行われている。

C. 研究結果

1. 全国統一レジストリによる疫学的検討

家系番号	年齢	性別	原因遺伝子	アレル1	アレル2	父遺伝子型	母遺伝子型
1	1	男	GJB2	235delC	R143W	235delC/WT	p.R143W/WT
2	17	女	GJB2	G45E, Y136X	235delC	G45E, Y136X/WT	235delC/WT
2	25	女	GJB2	G45E, Y136X	235delC	G45E, Y136X/WT	235delC/WT
3	5	女	GJB2	176_191del	176_191del	176_191del/WT	176_191del/WT
4	6	女	GJB2	235delC	WT	検査中	検査中
5	10	女	SLC26A4	H723R	V659L	H723R/WT	V659L/WT

①突発性難聴

当センターはリハビリテーションセンターであり、急性期医療は基本的に対応していないため、10年間の症例が、全10症例と極めて少ない結果であった。患者の年齢は8歳から79歳、平均47.2歳であった。患側の初診時聴力平均値は46.6dB、治療後固定時の聴力平均値は29.3dBで、治療効果平均は17.3dBであった。重症度の内訳はGrade1が3名、Grade2が4名、Grade3が3名で、Grade4はいなかった。治療効果判定では、治癒が5名、著明回復が1名で、不変が4名であった。

②急性低音障害型感音難聴

急性低音障害型感音難聴においても突発性難聴と同じ理由で、10年間の症例が、全6症例と極めて少ない結果であった。患者の年齢は20歳から58歳、平均41.8歳であった。重症度の内訳はGrade1が5名、Grade2が1名で、Grade3、4はいなかった。治療効果判定では、治癒が4名、不変が1名であった。

2. 難聴遺伝子検査

検査を施行した18家系のうち、難聴原因遺伝子が確定できた家系が4家系(22.2%)、ヘテロ接合体のみが同定された家系が1家

系(5.5%)であった。難聴原因遺伝子が確定できた4家系の内訳をみると、GJB2遺伝子ホモ接合が1家系、GJB2遺伝子複合ヘテロ接合が2家系、SLC26A4遺伝子複合ヘテロ接合が1家系であった。また、ヘテロ接合体のみが同定された1家系はGJB2遺伝子235delC変異ヘテロ接合であった。二次検査の直接シーケンス法においても、もうひとつのアレルの変異は同定できなかった。各家系の発端者および両親の遺伝子型の結果は表1に示した(表1)

3. 先天性CMV感染検査

検査した5例のうち、1例のみ(20%)でCMVが同定された。症例は1歳女児で難聴は先天発症であった。他の合併症は認めていない。同時に難聴遺伝子検査を施行しているが、インベータ法による保険診療検査(先天性難聴の遺伝子診断)では、難聴原因遺伝子は、同定されていない。

D. 考察

1. 全国統一レジストリによる疫学的検討

①突発性難聴

当センターは10年間で10例と、極端に症例数が少ないため、このデータのみで特徴を述べるのは難しく、全国集計データによ

る疫学的考察の結果に委ねたい。当センターでは基本的に突発性難聴の入院治療は行っていないため、外来で対応できる比較的軽症の症例が多かったと考えられる。このため、最重症のGrade4の患者はいなかったと考えられる。一方で治療の奏成功率は、治癒と著明回復を合わせると60%で、これまでの報告と大きな差は無かった。

②急性低音障害型感音難聴

急性低音障害型感音難聴においても10年間の症例が全6症例と極めて少なく、個別施設データとしては、あまり重要な意味を見出すことはできない。①と同様の理由で、軽症患者のGrade1が80%であったと考えられる。これに伴い、治療効果判定でも、治癒が80%と高い奏成功率になっているが、他の文献と比較するのは難しい状況である。

2. 難聴遺伝子検査

これまでの報告によるとインベータ法による保険診療検査によって、約30%に難聴遺伝子変異が同定されるとあるが、今回の我々の結果においても、27.8%の家系で難聴遺伝子変異が同定されており、これまでの報告とほぼ同様の結果となった。また先天性難聴の原因遺伝子としては、*GJB2*遺伝子変異が最も多く、続いて*SLC26A4*遺伝子が多いと報告されているが、我々のデータでも同様の結果となった。また日本人の*GJB2*遺伝子変異では235delC変異が最も多いと言われているが、これも同様の結果となった。*GJB2*遺伝子変異による重度難聴

は人工内耳装用効果が高いという報告が出ている。これを理由に当院での検査結果、および他院で施行した遺伝子検査結果をもとに遺伝カウンセリングを行い、2名の患者で人工内耳手術を行い、マッピングとハビリテーションを継続している。

3. 先天性CMV感染検査

先天性難聴症例の約1割が先天性CMV感染によるものと言われている。当施設では検査した5例のうち、1例でCMVが同定され、同定率は20%ということになるが、現時点で5例しか検査を施行しておらず、今後の症例の積み重ねが重要と考えられる。今回同定した症例は、難聴のほかに合併症状のない非症候群性難聴であり、症状が難聴のみであったとしても、先天性CMV感染に対する検査を施行することで、難聴の原因が同定できることを示すことができたと考ええる。

E. 結論

当センターにおける突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は、他施設のデータと比較して、軽・中等症が多い傾向にあり、治療の奏成功率は、突発性難聴が60%、急性低音障害型感音難聴が80%であった。難聴遺伝子解析では、27.8%の家系で難聴遺伝子変異が同定され、*GJB2*遺伝子変異が最も多く同定された。先天性CMV感染検査では非症候群性難聴の1例で同定されたが、今後、症例数を増やしていく必要がある。