

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

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

分担研究者：福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）
分担研究者：曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科）
共同研究者：藤原 圭志（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）
共同研究者：森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）

研究要旨

ムンプス難聴は片側性の高度感音難聴を特徴とし、大多数は回復困難であり、ワクチンによる予防が重要と考えられている。また、唾液腺腫脹などのムンプス特有の症状を呈さず難聴のみで発症する例があること、小児例においては片側性の難聴のため本人・家族とも発症を認知しにくいことなどがその疫学の正確な把握を困難にしている。ムンプス難聴の発生率は、ムンプス罹患患者20,000～30,000人に1人の頻度と考えられていたが、近年では1,000人に1人と従来よりも多く難聴を発症しているとする報告まで様々である。

本邦では旧厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班による診断基準が1987年より20年以上にわたって用いられてきたが、ムンプス酵素免疫法(EIA)・IgM抗体検査法の試薬の変更に伴い、2013年に改訂された。今後とも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・普及に向けて、ムンプス難聴に関する全国的な調査を施行し、臨床情報および科学的根拠の集積・分析を行う。

A. 背景

ムンプス難聴の発生率は、ムンプス罹患患者20,000～30,000人に1人と稀な疾患とされている一方で、近年においては1,000人に1人と従来よりも多く難聴を発症しているとする報告まで様々である¹⁾²⁾。約90%の大多数が一側性高度難聴を占め、日常生活上深刻な影響を与えることは少ないとされているものの³⁾、一側性高度難聴が後遺症として残存した場合においては、健聴者と比較して雑音下での聴取能や音源定位性が低下するためQOL（quality of life）に悪影響を及ぼす。また高度難聴が両側

性に起こったとする報告も散見され、その場合には補聴器装用効果が乏しく深刻なコミュニケーション障害が発生する⁴⁾。聴覚予後に関しては、軽度から中等度感音難聴を呈した症例の一部において、突発性難聴に準じた治療を行い、聴力の改善を認めたとする報告があるものの、一般的には予後不良であり効果的な治療法が確立されていない⁵⁾。そのため現時点では、ワクチン接種による予防対策の重要性が提唱されている⁶⁾。本邦においては、1989年から三種混合MMR（measles, mumps, rubella）ワクチン接種が義務付けられたが、接種後の無菌

性髄膜炎の発生が社会的問題となったことから、1993年に三種混合MMRワクチンの接種は中止された。ワクチン接種率低下に伴いムンプス難聴罹患者数の増加が懸念され、全国推定受療患者数は、1987年の調査で300人(95%信頼区間200~400人)、1993年で400人(95%信頼区間300~500人)、2001年で650人(95%信頼区間540~760人)とされている⁷⁾。2014年度現在においてもムンプスワクチン接種は任意であるため、今後もムンプスおよびムンプス難聴罹患者数の増加が予想される。

ムンプス難聴の診断基準としては、1987年に旧厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって診断基準が定められ、長年用いられてきた(表1)⁸⁾。しかしながら、実臨床においてペア血清を用いた診断は時間を要するという問題点や、ムンプス酵素免疫法(EIA)-IgM抗体検査法の普及に伴い、持続感染していないにも関わらず長期間IgM抗体が検出される例⁹⁾や健常成人においてもIgM抗体が非特異的に検出される¹⁰⁾ことがあり、臨床経過と一致させるためにムンプスEIA-IgM抗体検出試薬の特異度を高めることやカットオフ値の検討が求められた。このため、2009年12月よりデンカ生研は新しいキットを導入し、偽陽性率の低下と特異度が向上され、臨床経過とIgM抗体推移の相関が良好なものとなった¹¹⁾。それに伴い、20年以上用いられてきたムンプス難聴診断基準は、2013年に改訂されることとなった(表2)¹²⁾。文献的には、ムンプス難聴に関して海外の診断基準や治療方針を明確に示したものは渉猟しえた範囲では認められない。

B. 研究目的

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、ムンプス難聴に関する全国的な

調査を施行し、臨床情報および科学的根拠の集積・分析を行う。

C. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン

多施設共同観察研究による症例集積(前向きおよび後向き)

(2) 観察の対象となる調査方法

参加施設の耳鼻咽喉科において、過去および現在から3年の期間内に新規に確認されたムンプス難聴患者の臨床データを症例登録する。ムンプス難聴に関する全国統一の症例登録レジストリを構築する(症例登録票見本参照)。各参加施設の研究分担者が対象者を連結可能匿名化した後に所定の調査項目を入力する。対応表は各参加施設で厳重に管理し、施設外に個人情報を持ち出しは行わない。分担研究者はそのデータの利用・解析を行い、定期的に行われる「難聴性聴覚障害に関する調査研究班」による研究成果報告会で検討する。

(3) 観察および検査項目

- ①背景情報：現病歴、家族歴、既往歴、ワクチン接種歴、生活歴、年齢、性別
- ②初診時および最終受診日の自覚的聴力検査または他覚的聴力検査
- ③初診時および最終受診日の平衡機能検査
- ④ムンプスIgMおよびIgG抗体値の推移
- ⑤治療内容
- ⑥補聴器や人工内耳など補装具装用の有無
- ⑦CT・MRIなどの画像所見

D. 展望

- ・WHOによると世界各国でワクチン2回定期接種が普及しており、ムンプス罹患者が激減している。そのため海外においては、ムンプス難聴が極めて稀な疾患であるため、皮肉なことにワクチンが任意接種である本邦以外にムンプス難聴の検討は期待できない。
- ・2013年に改訂されたムンプス難聴診断基準の妥当性を検討する。

- ・近年における全国推定受療患者数を把握し、ムンプスワクチン接種による予防法の啓蒙・普及に努める。

E. 健康危険情報

なし

F. 知的財産権の出願・登録情報

なし

G. 参考文献

- 1) Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957; 48: 379-403.
- 2) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H et al. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 173-175.
- 3) 小田 恂. ムンプス難聴—流行性耳下腺炎に伴う聴力障害—. *耳喉頭頸* 2000; 72: 199-202.
- 4) 坂 直樹、足達 治、奥中 美恵子ら. 両側ムンプス聾例. *耳鼻臨床* 2004; 97 :197～200.
- 5) Vuori M, Lahikainen EA and Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps; a study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Otolaryngol* 1962; 55: 231-236.
- 6) 福田 諭. ムンプス難聴と予防接種—難聴予防の立場から—. *日耳鼻専門医通信* 1999; 60: 6-7.
- 7) Kawashima Y, et al. Epidemiological study of mumps deafness in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32: 125-128.
- 8) 野村 恭也. 総括研究報告 厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班昭和 62 年度研究報告書 1988:10.
- 9) 福田 諭. 非特異的経過を呈したムンプス難聴症例の検討. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 1/2 冊 2004:41-43.
- 10) 内田 真哉、鈴木 敏弘、久 育男. 健常人及び急性感音性難聴患者の抗ムンプス IgM 抗体陽性率. *Audiology Japan* 2003; 46:

291-292.

- 11) 庵原 俊昭、中野 貴司、落合 仁、渡辺 正博. 改良されたムンプス酵素免疫法 (EIA)-IgM 抗体検査法の臨床評価. *小児感染免疫* 2011; 23: 123-129.
- 12) 小川 郁. 診断基準改定案. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 2014:17-18.

表 1. 1987 年厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって作成されたムンプス難聴診断基準⁸⁾

1. 確実例

(1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹発現4日前より発現後18日以内に発症した急性高度感音難聴の症例

(この場合必ずしも血清学的検査は必要ではない)

(2) 臨床的にムンプスが明らかでない症例で、急性高度感音難聴発症直後から2~3週間後にかけて血清ムンプス抗体価が有意の上昇を示した症例

注1：(1)においては、はじめの腫脹側からの日をいう

注2：(2)において有意とは、同時に同一キットを用い測定して4倍以上になったものをいう

注3：難聴の程度は必ずしも高度でない症例もある

2. 準確実例

急性高度感音難聴発症後3ヵ月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例

3. 参考例

臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例

注1：家族・友人にムンプス罹患があった症例など

注2：確実例(1)における日数と差のあった症例

表 2. 2013 年厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって改訂されたムンプス難聴診断基準¹²⁾

1. 確実例

(1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹出現4日前より出現後18日以内に発症した急性高度難聴の症例

(2) 臨床的にムンプスが明らかでない症例で、急性高度難聴発症直後から3ヵ月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例

2. 参考例

臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例

(1) 家族・友人にムンプス罹患があった症例

(2) 確実例(1)における日数と差のあった症例

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

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

研究分担者 原 晃（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）、
岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 和田哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
佐野 肇（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

音響外傷・騒音性難聴とも診断基準が確立されておらず一施設当たりの症例数も必ずしも多くない。海外の基準は参考にはなるが、国外の銃火器を中心とした強大音が原因の報告と国内の症例では背景が同等ではないことに配慮が必要である。本研究では両疾患の診断、治療、予防までを包括した診療ガイドラインの策定をめざし、その第1段階として、診断基準案の作成を行った。特に騒音性難聴では労災との関連で精度の高い診断が求められ、診断基準の確立は極めて重要と考えられた。

A. 研究目的

音響外傷・騒音性難聴とも診断基準が確立されておらず、一施設当たりの症例数も必ずしも多くない。明確な診断基準を作成し、それに基づき多施設からの症例を集積することで最終的には両疾患の診療ガイドラインの策定を目指す。

疾患の診療ガイドラインの策定に取り掛かることを目指す。

研究1年目の本年は診断基準の作成を行った。

（倫理面への配慮）

施設の倫理委員会の承認を得て研究を進めた。データはすべて匿名とし、個人のプライバシーに十分配慮した。

B. 研究方法

診断基準を研究班で作成し日本聴覚医学会の承認を申請する。その診断基準に従って症例登録シートを整備し、参加施設から症例を集める。蓄積された症例を検討し、診断・治療から予防までを包括的に含む両

C. 研究結果

別紙の診断基準を作成した。必要な検査および検査結果の評価等、コンセンサスが
必要な課題を明らかにし研究班で議論した。

D. 考察

両疾患とも典型例では診断に迷うことはないが、中には判断が難しい症例が存在する。海外の報告を参考にすることは大切だが、国内の症例とは条件が異なる場合もある。例えば、国外の銃火器を中心とした強大音が原因の音響外傷の報告や軍隊の隊員を対象とした報告と国内の多くの症例では背景が同等ではなく、そのような点に十分配慮が必要と考えられた。

また、騒音性難聴では労災との関連で精度の高い診断が求められ、診断基準の確立は極めて重要と考えられた。

E. 結論

音響外傷・騒音性難聴の診断基準案を作成した。これを基にした今後の症例の集積が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

和田哲郎. 騒音性難聴. 耳鼻臨床. 2014 ; 107 : 660-661

2. 学会発表

和田哲郎、他. 騒音性難聴、急性音響外傷診療ガイドラインの策定に向けて難治性聴覚障害に関する調査研究 研究成果報告会

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

特になし。

騒音性難聴 診断基準（案）

* 確実例

（１）慢性的に騒音環境下で労働などに従事する者に起こった感音難聴で、ほぼ左右差のない4kHz dip (high frequency dip) を認めるもの

（２）慢性の騒音暴露があり、両側4kHz dipではないが、高音漸傾型など騒音性難聴の進行様式からみて逸脱しない聴力像を示しているもの

* 準確実例

（３）上記（１）（２）のうち、暴露騒音レベル（85 dB(A)）、あるいは暴露歴（通常5～15年）が必ずしも十分とはいえないもの

（４）上記（１）（２）を満たすが、徐々に進行したのではなく、比較的短期間に難聴をきたしたもの（いわゆる騒音性突発性難聴を含む）

* 参考例

（５）上記（１）（２）のうち、頭部外傷、中毒性内耳障害など他の原因の関与が否定できないもの

（６）上記（１）（２）のうち、騒音環境から離脱後も聴力の悪化、変動を認めるもの

音響外傷 診断基準（案）

* 確実例

爆発音やコンサートなどにより強大音に暴露された後、速やかに難聴を発症したものの聴力型、難聴の程度、片側性あるいは両側性は問わない

* 準確実例

上記のうち、爆発による外傷性鼓膜穿孔などを伴い感音難聴の存在が確定できないもの

* 参考例

上記のうち圧力変化による外リンパ瘻が否定できないもの

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

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

研究分担者 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・臨床遺伝センター）

研究要旨

両側特発性感音難聴の臨床像・治療実態の把握は十分でない。本研究では、発症年齢が16歳以上39歳以下の当施設の症例を対象として、疫学情報、臨床情報を検討した。過去5年間に研究分担者らによって本疾患が疑われ抽出が可能であった20症例の中で、診断基準に該当した症例は13例（確実例4例、参考例9例）であった。本疾患の診断には診断基準との照合が大切であり、聴力検査を5年以上継続する必要があると考えられた。13例中の10例で難聴の家族歴が認められたことから、遺伝要因の関与が大きいと予測された。13例中の11例は軽～中等度の難聴であり、若年成人でこの程度の難聴を認めた場合は、本疾患の可能性を考慮した診療の継続が大切と考えられた。発症年齢は中間値が20歳、中高音障害型と高音急墜型の頻度が極めて高いことを早期診断の参考とすべきである。

A. 研究目的

両側特発性感音難聴とは1977年厚生労働省班研究の診断基準で以下のように定義されている。主症状として1) 進行性であること、2) 原因不明であること、3) 両側性であること。確実例は主症状の全項目を満たすもの、参考例は明らかな進行性を訴えるもので進行前のオーディオグラムがないものとされている。除外基準としては1) めまい発作をくりかえすもの、2) 典型的突発性難聴、3) ひんぱんに発作性聴力変動を繰り返すもの、とされている。1993年の厚生労働省特定疾患調査研究班の疫学調

査では本疾患の全国受療者数は人口10万人あたり1.1人と希少である。このため、臨床像・治療実態の把握が十分でない。このため本研究では、今後の診療ガイドラインの策定・改訂に役立てる事を目的として当施設における両側特発性感音難聴の疫学的検討および臨床情報の収集と検討を行った。

B. 研究方法

過去5年間に当施設で研究分担者らによって両側性特発性感音難聴が疑われ抽出が可能であった20症例から本疾患の診断基

準に合った症例を選出し、その詳細な臨床像を検討した。現在、両側性特発性感音難聴の診断に発症年齢の定義はないため、今回の検討では発症年齢が16歳以上39歳以下の症例を対象とした。この理由としては、新生児、乳幼児、小児の時期に発症する場合は先天性難聴、小児難聴、遺伝性難聴などとして両側性特発性感音難聴と分けて取り扱われることもあり、一方で老人性難聴は両側性特発性感音難聴と異なる疾患であるため、両側性特発性感音難聴の診断が最も適していると考えられる発症年齢に限定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究開始に先立ち当院の倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

C. 研究結果

診断：

両側性特発性感音難聴が疑われた20症例の中で診断基準に該当した症例は13例であった。このうち確実例は4例、参考例は9例であった。診断基準に該当しなかった症例としては進行性を確認できなかった症例、突発性難聴の発症様式を呈した症例、症候群の診断が疑われた症例があった。診断基準に該当した13例の個別のデータは表1、表2に記した。以下に概要をまとめた。

性別：

男性4例、女性9例であった。

登録時年齢：

20歳—72歳 (中間値37歳)

家族歴・遺伝形式：

3例は孤発例、10例に難聴の家族歴を認めた。劣性1例、優性5例、優性または母系4例であった。孤発例の1例は両親が血縁者間の婚姻であった。

難聴の種類：

13例全例が感音難聴であった。

難聴の程度：

Hereditary Hearing Loss Homepage (<http://hereditaryhearingloss.org>) の基準で判定して、中等度6例、軽度5例、高度1例、重度1例であった。

聴力型：

各症例の各耳に対して複数選択可能(2項目まで)として、中高音障害型19耳、高音急墜型が15耳、水平型8耳、谷型4耳、水平・低音障害型2耳、高音漸傾型1耳であった。

発症年齢：

16—35歳 (中間値20歳)

診断年齢：

16—39歳 (中間値26歳)

発症状況：

健診で指摘5例、聞こえにくさを自覚7例、
耳鳴1例

経過：

全例で難聴の変動はなく、進行を認めた。

ABR：

1例で実施して純音聴力検査と合致する反応であった。

OAE：

6例で実施して内耳障害による感音難聴として純音聴力検査と合致する反応であった。

耳鳴：

問診で確認した11例全て耳鳴ありであった。

た。

めまい：

問診で確認した12例中1例でふらつきの訴えがあった。

側頭骨CT：

撮影した10例で明らかな奇形を認めなかった。

内耳、内耳神経MRI：

撮影した5例全て異常を認めなかった。

合併症：

60歳台からの甲状腺機能低下と右目の網膜黄斑変性症が1例、22歳からのわずかな甲状腺腫が1例であった。

表1 ID	性別	年齢	遺伝形式1	遺伝形式2	遺伝形式3	難聴の種類: 左	難聴の種類: 右	難聴の程度: 左 純音 (PTA)	難聴の程度: 右 純音 (PTA)	オーディオグラム型		オーディオグラム型	
										左1	左2	右1	右2
1	女	27歳11ヶ月	劣性			感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
2	男	37歳2ヶ月	優性			感音	感音	軽度	軽度	谷型に近い	水平・低音障害型	谷型に近い	水平・低音障害型
3	女	72歳0ヶ月	優性	ミトコンドリア		感音	感音	高度	高度	水平型		高音漸傾型	水平型
4	女	51歳0ヶ月	優性	ミトコンドリア		感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
5	女	27歳9ヶ月	孤発			感音	感音	軽度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音漸傾型	中高音障害型
6	女	38歳2ヶ月	優性			感音	感音	中度	中度	水平型	中高音障害型	水平型	中高音障害型
7	女	46歳2ヶ月	優性	ミトコンドリア	孤発	感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
8	男	32歳4ヶ月	優性			感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
9	男	54歳6ヶ月	優性			感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
10	男	20歳8ヶ月	孤発	優性		感音	感音	中度	軽度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
11	女	27歳1ヶ月	優性			不明	不明	軽度	軽度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	
12	女	24歳9ヶ月	優性	ミトコンドリア		感音	感音	軽度	軽度	谷型に近い	水平型に近い	谷型に近い	水平型に近い
13	女	65歳2ヶ月	劣性	孤発		感音	感音	重度	重度	水平型	中高音障害型	水平型	中高音障害型

表2 ID	発症年齢	診断年齢	難聴の発症/気づき/発見	平衡障害	運動発達遅滞	耳CT	MRI		難聴と関連する合併症
							脳	耳	
1	24	24	24歳の健診で軽度難聴と指摘	なし	なし	正常	不明	正常	なし
2	25	39	20代後半の健診から左耳低音域が境界域と指摘	不明	不明	不明	不明	不明	なし
3	20	20	20歳頃より難聴を自覚	なし	なし	正常	正常	正常	60代から甲状腺機能低下、右目黄斑変性あり
4	35	不明	35歳から難聴自覚、それ以前は指摘なし	なし	なし	不明	不明	不明	なし
5	21	27	21歳から徐々に難聴	なし	なし	正常	正常	正常	なし
6	23	38	23歳の頃から	なし	なし	正常	不明	不明	なし
7	20	20	20歳の時耳鳴りで受診したときに高音域の低下を指摘	なし	なし	正常	不明	不明	なし
8	20	27	20歳ころから難聴、5年前に検診で指摘	なし	なし	正常	不明	不明	なし
9	19	19	19歳頃健康診断の聴力検査で指摘される	なし	不明	正常	不明	不明	なし
10	16	16	高校生のころに健診で指摘	なし	不明	不明	不明	正常	なし
11	17	26	17歳頃からひそひそ話が聞こえなくなった 23歳くらいから検診で難聴指摘 26歳初めて受診	なし	不明	正常	不明	正常	なし
12	17	17	17歳頃から難聴自覚、近医で指摘	あり	なし	正常	不明	不明	22歳頃に甲状腺腫、治療なし
13	35	35	35歳で耳鳴・難聴自覚	なし	不明	正常	不明	不明	なし

D. 考察

診療の場で両側性特発性感音難聴が疑われた症例について個別に臨床的特徴を診断基準と照合したところ、別の疾患として取り扱う難聴が含まれていた。今後、診療ガイドライン策定に向けての検討においては、診断基準に沿って適正な症例を収集することの重要性が確認された。また、進行前のオーディオグラムが無い症例が多いために、確実例が4例で参考例は9例となった。2-3年の経過観察ではほとんどの症例で進行を確定できず、正確な診断には5年以上の経過観察が重要であることが示された。

両側性特発性感音難聴13例中の10例で難聴の家族歴が認められたことから、本疾患には遺伝要因の関与が大きいことが予測された。また、13例中の11例は軽度あるいは中等度の難聴であった。これには、登録時の年齢が比較的若い(中間値37歳)ことが関係していると考えられた。進行性の難聴であるため、多くの症例で難聴の程度が今後悪化することが予測される。若年成人で軽度あるいは中等度の難聴を認めた場合は、本疾患の可能性を考慮して診療を継続していくことが大切と考えられた。

発症年齢は中間値が20歳と早く、全て特別の誘因はなく気付いたり、健診で指摘されたりという状況であった。聴力型の特徴として中高音障害型と高音急墜型の頻度が極めて高いことが判明し、早期診断の参考とすべきである。一方で他覚的聴覚検査や画像検査では特徴を認めず、合併症に

も特別の特徴はないため、これらの検査や臨床所見による鑑別診断は困難であると考えられた。

E. 結論

両側性特発性感音難聴の正確な診断には診断基準との照合が大切であり、聴力検査を5年以上継続する必要がある。原因として遺伝の関与が疑われ、聴力検査の経過と聴力型には特徴があり、診断と医学的管理の参考になる。

F. 研究発表

1. 論文発表

松永達雄

よくわかる遺伝子 単一遺伝子異常と疾患 難聴と内分泌の異常

JOHNS : 東京 2014; 30(6):741-744

松永達雄

難聴の遺伝子診断・遺伝子治療

脳 21 : 東京 2014;17(3):290-292

Masuda S, Namba K, Mutai H, Usui S, Miyanaga Y, Kaneko H, Matsunaga T. A Mutation in the Heparin-Binding Site of Noggin as a Novel Mechanism of Proximal Symphalangism and Conductive Hearing Loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447(3):496-502

大友章子、南修司郎、永井遼斗、松永達雄、榎本千江子、坂田英明、藤井正人、加我君

孝

Waardenburg 症候群 2 型に対する、人工内
耳埋め込み術後の聴覚・言語発達について
耳鼻咽喉科・頭頸部外科
2015:87(2):173-175

2. 学会発表

Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Fujioka
M, Kaga K.

Genetic diagnosis of an isolated case
with congenital hearing loss by using
targeted gene capture and
next-generation sequencing.

The 61th CORLAS Meeting, Istanbul,
Turkey

2014 年 8 月 24-28 日

松永達雄、杉内智子、南修司郎、加我君孝
CDH23 遺伝子/PCDH15 遺伝子の二重ヘテ
ロ接合が次世代シーケンス解析で同定
された 1 難聴家系

第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講
演会

福岡市 2014 年 5 月 14-17 日

南修司郎、松永達雄、阪本浩一、加我君孝
次世代シーケンシングで LOXHD1 遺伝子
変異が認められた先天性難聴 1 家系の報
告

第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講
演会

福岡市 2014 年 5 月 14-17 日

森田訓子、安井拓也、伊藤健、松永達雄

当初 GJB2 遺伝子変異と思われていた
SLC26A4 遺伝子変異による難聴症例の検討
第 9 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術
講演会

浜松市 2014 年 6 月 6-7 日

貫野彩子、岡本康秀、小川郁、松永達雄
内耳道拡大と蝸牛奇形を示した 5 家系

日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会
第 204 回学術講演会

新宿区 2014 年 7 月 19 日

松永達雄、務台英樹、難波一徳、益田慎、
加我君孝

複数要因が疑われる難聴家系における次
世代シーケエンサーを用いた遺伝子解析

第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会

新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

増田正次、務台英樹、有本友季子、仲野敦
子、甲能直幸、松永達雄

COCH フレームシフト変異の分子病態と遺
伝子診断に関する考察

第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会

新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、小河原昇、
杉内智子、松永達雄

POU3F4 遺伝子変異 5 家系の臨床遺伝学的
検討

第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会

新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

和佐野浩一郎、務台英樹、難波一徳、小淵千絵、増田佐和子、松永達雄、小川郁
常染色体劣性遺伝を示した KCNQ4 変異に伴う遺伝性難聴

日本人類遺伝学会 第 59 回大会

江戸川区 2014 年 11 月 19 日 - 22 日

笠倉奈津子、増田正次、増田佐和子、阪本浩一、小河原昇、三澤逸人、甲能直幸、松永達雄

両側性低音障害型感音難聴の分子遺伝学的検討

第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

松永達雄、守本倫子、鈴木法臣、原真理子、土橋奈々

次世代シーケンス解析で外有毛細胞モーター蛋白 prestin 遺伝子に変異が同定された 1 難聴家系

第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

仲野敦子、有本友季子、松永達雄、高橋典子、斎藤伸子、工藤典代

補聴器装用での療育指導が有効であった Auditory neuropathy spectrum disorder の一症例—新生児聴覚スクリーニング後 5 年の経過

第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

和佐野浩一郎、松永達雄、小川郁

先天性血小板減少と進行性難聴により発見された MYH9 異常症の 1 家系

第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄

遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過

第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

松永達雄

先天性難聴児の遺伝子変異の新しい動向

第 59 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 シンポジウム

福岡市 2014 年 10 月 9 日

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

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—

研究分担者 岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）、牧 敦子（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
中川貴仁（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

特発性両側性感音難聴は若年発症型と成人発症型がある。前者では先天性難聴との鑑別が求められ、遺伝子検査や感染症検査が必要である。成人発症型は老人性難聴や突発性難聴、メニエール病との鑑別を要する。そのためには経過観察が必要で、難聴の進行速度、進行様式（急性悪化型か緩徐進行型か）、難聴の程度、めまいの性状などが鑑別のポイントとなる。いずれにしても両側重度難聴に至る疾患であり、上記の点を中心に診断基準および重症度分類を見直すのが良いと考えられた。

A. 研究目的

あらたに難治性疾患の選定が求められる中、耳鼻咽喉科疾患の中から特発性両側性感音難聴（以下、特難）が候補に上がっている。昭和48年の突発性難聴調査研究班以来続いて来た原因不明の難聴研究の中から特難に関する重要な報告を振り返り、今後の方向性を考える資料としたい。また、それに基づき多施設からの症例を集積することで診療ガイドラインの策定を目指すことが最終目的である。

過去の報告書のレビューから、若年発症と成人発症を検討する。成人発症で指摘された、老人性難聴との鑑別のポイントについて検討する。

当科で集積された特難の診断に至るまでの経緯について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は主として文献レビューと疫学調査であるが、北里大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

若年発症型と成人発症型では後者の方が

B. 研究方法

多い。しかし、年間発症数では突発性難聴の1%以下に過ぎない。

若年発症特難については、先天性難聴、とくにその遅発症型が含まれる可能性がある。その鑑別疾患としては①遺伝性難聴②妊娠時感染症(産道感染を含む)がある。このため、遺伝子検査や主な感染症検査(梅毒血清反応、サイトメガロウイルス感染その他のウイルス検査)が必要となる。こうした検査はできれば統一を図ることが重要で、鑑別のための診断基準を作成することが必要となる。もちろん、時期や材料(たとえば臍帯検査)によっては画一的に検査できないこともあるが、それらを含めて適切な診断基準を作ることが望ましい。

遺伝性難聴あるいは遺伝子異常がある場合、それで原因が解明されたとすべきか、それとも遺伝子異常がどのような機序で難聴を発症するかが解明されるまでは原因不明とすべきかも次年度以降の課題となる。

成人発症型特難について、老人性難聴との鑑別が困難であるという意見については耳鼻咽喉科医としてはむしろ「なぜ」と思うところである。しかし、他科の医師が1枚のオーディオグラムをみて臨床的に鑑別が難しいというなら、それも当然である。それを避けるために1978年特難の診断基準を作成したときに、オーディオグラムは1時点での判断でなく、進行を2時点以上で確認できた場合としている。もちろん老人性難聴も加齢とともに進行するが、老人性難聴は特難のようにろうになることはない。進行速度も以前の報告で、老人性難聴は年

0.25dB、特難は緩徐進行型でも1.5dBであり、2時点以上で進行速度を計測すれば容易に鑑別できる。このことは逆にいうと、2時点以上の観測が必要で、そのために確定診断までに時間を要することになる。また、周波数も重要で、特難は全周波数が悪化するのに対し、老人性難聴は高音域、とくに8kHz、次いで4kHzの悪化が特徴的である。そういう点からも、詳細な経過観察の出来る耳鼻咽喉科でないとの的確な診断はできない。このほか、もともと一側に難聴のある健側耳が突発性難聴に罹患した場合やメニエール病との鑑別も必要である。突発性難聴に関しては、発作が終息する4か月以降は悪化することはないので、その後の変動が無ければ突発性難聴、変動するようであれば特難の可能性を考えてさらに経過を追う。メニエール病はめまいを反復するが、めまいの性状が典型的でない場合は特難の可能性も考えて経過を追う。

以上の点を中心に診断基準や重症度分類を見直すのが良いと考える。

E. 結論

特難はろうに至る可能性のある疾患であり、聴覚コミュニケーションの障害により著しいQOLの低下を来す。若年発症型だけでなく、成人発症の特難も頻度は少なく、治療法として補聴器や人工内耳しかないことを考えると、難病指定が望まれる状況と思われる。

F. 参考文献

小野雄一、佐野 肇、上條貴裕、猪 健志、
 牧野寛之、岡本牧人：特発性両側性感音難
 聴の検討—進行様式の差による検討—
 AUDIOLOGY JAPAN 53(2)142-149. 2010.4
 上條貴裕、佐野肇、小野雄一、猪健志、牧
 野寛之、岡本牧人：長期観察した特発性両
 側性感音難聴の検討. AUDIOLOGY JAPAN
 53(2)158-163. 2010.4
 小野雄一、岡本牧人、佐野肇、鐵田晃久：
 高齢突発性難聴者の検討。Audiology Japan
 43： 409-410, 2000.
岡本牧人：特発性両側性難聴と加齢。
 Audiology Japan 39： 122-129, 1996.
岡本牧人、設楽哲也、佐野 肇、古沢慎一、
 平山方俊：同一個人の5年間の聴力経過か
 らみた加齢変化。日耳鼻
 95:1035-1041, 1992.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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
特になし。

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

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

研究分担者 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）

研究協力者 朝戸 裕貴（獨協医科大学形成外科）

研究要旨

両側小耳症・外耳道閉鎖症は、両側小耳症については基本的には Marx の分類を用いて I 度、II 度、III 度に分ける。両側外耳道閉鎖症については Schuknecht の分類を用いて Type A～D に分ける。Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせるが、この他に Treacher Collins 症候群、Pierre Robin 症候群のような他の合併奇形の有無を大枠として診断基準に追加する。治療は 2 つの流れがあり、耳介形成術と外耳道形成術を行う場合と、埋込型骨導補聴システム手術と耳介にはプロテーゼ（人工物）を使用する場合があります、どちらを選ぶかは、患者が選択することになる。診断基準の Marx の分類と Schuknecht の分類は海外でも用いられている。治療は海外では埋込型骨導システムが多く行われているが、わが国では少ない。この理由は、海外での人工聴覚器へのこだわりのなさや整容的なものに対する感覚、美学の違いあるいはわが国の手術によって健常者に近く形も機能も取り戻したいという感性が関係しているのかもしれない。

A. 研究目的

両側小耳症・外耳道閉鎖症の 1) 診断基準、重症度分類の現状と今後の方向性について検討する。2) 診療ガイドラインの作成に向けての計画を検討する。3) 診断基準・診療ガイドラインに関する海外の状況について検討する。4) われわれの施設における疫学的検討の結果を明らかにする。

B. 研究方法

1) 両側小耳症・外耳道閉鎖疾患について、a) 獨協医科大学形成外科と 2000 年より現在に至る 15 年間の手術例と、b) 現在骨導補聴器を使用し、手術を待機している症例、および c) 埋込型骨導システムの手術を受けた症例の 3 群を対象とする。両側小耳症・外耳道閉鎖症は、両側小耳症については基本的には Marx の分類を用いて I 度、II 度、

Ⅲ度に分ける（図 1、表 1）。両側外耳道閉鎖症については Schuknecht の分類を用いて Type A～D に分ける（図 2、表 2）。Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせるが、この他に Treacher Collins 症候群、Pierre Robin 症候群のような他の合併奇形の有無を大枠として診断基準に追加する。

（倫理面への配慮）

東京医療センターの倫理審査委員会に本研究を申請中である。

C. 研究結果

両側小耳症・外耳道閉鎖症は、既に a)両側耳介形成・外耳道形成手術を行った症例は 25 例で、全例 Marx の分類で Type C である。Treacher Collins 症候群 2 例が含まれる。b)手術待機症例は 9 歳から 0 歳まで 45 例で、そのうち Treacher Collins 症候群が 5 例含まれる。c)埋込型骨導システム手術を受けた症例は 2 例。1 例はコクレア社の Baha を両側に手術を行い、耳介はプロテーゼを使用している。もう 1 例は既に両側耳介形成・外耳道形成手術を過去に行ったが、術後使用した耳穴型補聴器が咀嚼とともにハウリングするため、骨導補聴器を 40 年近く使用してきた症例で、MED-EL 社の Bonebridge の移植手術を行った。

D. 考察

1)診断基準・重症度分類の現状と今後の方向性について

両側小耳症・外耳道閉鎖症は、両側小耳症については基本的には Marx の分類を用

いて I 度、II 度、Ⅲ度に分ける。両側外耳道閉鎖症については Schuknecht の分類を用いて Type A～D に分ける。Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせるが、この他に Treacher Collins 症候群、Pierre Robin 症候群のような他の合併奇形の有無を大枠として診断基準に追加する。

2)診療ガイドラインの作成と計画について
治療は 2 つの流れがあり、どちらを選ぶかは、患者が選択することになる。

①両耳の耳介形成術、外耳道形成術、鼓室形成術を行い、その後両耳にカナル型補聴器を装着させ、両耳聴を実現する。これは形成外科医と耳科医の共同手術によって行われる。

② ①の手術は行わず、Baha あるいは Bonebridge のような手術により埋込型骨導システムを用い、耳介についてはプロテーゼを使用する。両耳に埋め込むことで両耳聴が実現できる。

3)診断基準と診療ガイドラインに関する海外の状況について

診断基準の Marx の分類と Schuknecht の分類は海外でも用いられている。診療ガイドラインの方は、海外では埋込型骨導システムが多く行われている。わが国では少ない。この理由は、海外での人工聴覚器へのこだわりのなさや整容的なものに対する感覚、美学の違いあるいはわが国の手術によって健常者に近く形も機能も取り戻したいという感性が関係しているのかもしれない。