

両側性特発性感音難聴と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Cochlear implantation is a therapeutic option for superficial siderosis patients with sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2016 Apr;130(4):408-11. Epub ahead of Print.

2) Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Characteristics of audiogram configuration in multiple-system atrophy C and cortical cerebellar atrophy. *Acta Otolaryngol.* 2016 Mar;136(3):266-70. Epub ahead of Print.

3) Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Outcomes of consonant-vowel monosyllable perception and word recognition after cochlear implantation in elderly Japanese patients. *Acta otolaryngol* 2015;135(11):1108-12.

2. 学会発表

1) 前田幸英、西崎和則

Pharmacological action of steroids on spiral nerve axon of the cochlea: a hypothesis based on basic and clinical evidence. 30th Politzer Society Meeting. 平成27年6月30日-7月3日 新潟市

2) 前田幸英、西崎和則 他 蝸牛におけるステロイド作用機序—Charcot-Marie-Tooth neuropathy 関連蛋白、Myelin protein zero の制御—。日本耳科学会総会 平成27年10月7日-10日 長崎市

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

平成 27 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

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。今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 年間の患者調査を行い、騒音性難聴 1 例、ムンプス難聴 1 例、特発性進行性感音難聴 2 例、先天性外耳道閉鎖および中耳奇形 20 例（うち中耳奇形単独例は 4 例）、先天性サイトメガロウィルス（CMV）感染症 6 例（うち難聴のみの症例は 2 例）を登録した。また以前から継続している先天性難聴の原因検索の当院における結果では難聴遺伝子検査を今年度施行した 7 例のうち、GJB2 遺伝子複合ヘテロ接合が 1 例、GJB2 遺伝子ホモ接合が 1 例、SLC26A4 遺伝子複合ヘテロ接合が 1 例同定された。さらに 2 例で原因難聴遺伝子変異の有力な候補遺伝子が同定されており、現在、確定のための検査を続行中である。保存臍帯を用いた CMV 検査では、今年度施行した 5 例すべてで感染は確認できなかった。一方、昨年度末に検査を実施し陽性と判明した 1 例において、本年度に人工内耳埋込術を行い、現在、言語聴覚訓練を行っている。

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遺伝子検査及び先天性サイトメガロウィルス（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騒音性難聴、②ムンプス難聴、③特発性進行性感

音難聴、④先天性外耳道閉鎖および中耳奇形⑤先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症による難聴の症例を、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。当センターは電子カルテ化されていないため、既存の紙媒体のカルテを点検しながら登録作業を行う方法を取った。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、今年度新た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7例に対して、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、12ml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ダ法や次世代シーケンサーによる健康保険適応の難聴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追加施行した。

3. 先天性 CMV 感染検査については、今年度新た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、サイトメガロウイルスの DNA の有無を検出した。

（倫理面への配慮）

難聴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① 騒音性難聴

当センターに過去 10 年間で明らかな騒音性難聴と診断でき、今回の調査で確定できたのは 1 例のみであった。受診時 59 歳の男性でチェーンソー作業やトラック運転などの騒音環境で従事し、1 か月前からの高い耳鳴を主訴に受診した。聴力は左右対称性で、低・中音部は正常聴力、4000Hz と 8000Hz のみ 60dB まで聴力閾値の上昇を認められた。

②ムンプス難聴

当センターに過去 10 年間で明らかなムンプス難聴と診断でき、今回の調査で確定できたのは 1 例のみであった。受診時 4 歳の男児で、年末にムンプスに罹患、2 月になって左難聴に気づき受診した。初診時、右は正常聴力、左はスケールアウトであった。17 歳まで経過観察を行っており、最終受診時の聴力は平均聴力（4 分法）で右 3.8dB、左 101.3dB の重度難聴を呈し、聴力回復は認められなかった。

③特発性進行性感音難聴

過去 10 年間で明らかな特発性進行性感音難聴と今回の調査で確定できたのは 2 例のみであった。1 例は発症時 50 歳の女性で、はじめ左急性難聴の診断でステロイド薬点滴投与を施行された。その後も両側の難聴が徐々に進行し、治療抵抗性であった。経過を追っている 2010 年当時は平均聴力で右 12.5dB、左 46.3dB であったが、最新の 2016 年データでは、右 60dB、左 133.8dB と

難聴は大幅に進行した。もう 1 例は発症時 12 歳の女性で、両側の難聴が徐々に進行し、治療抵抗性のため、70 歳で補聴器装用の相談のため、当院に受診している。2014 年から 2016 年まで当院で経過を診ているが、この間では難聴の進行は認めず、平均聴力で右 121.3dB、左 68.8dB であった。

④先天性外耳道閉鎖および中耳奇形

今回、登録した症例は 20 例で、このうち 4 例は先天性外耳道閉鎖を伴わない中耳奇形単独の症例で、残り 16 例は先天性外耳道閉鎖および中耳奇形を合併する症例であった。16 例の中に 3 例のトリーチャーコリンズ症候群を含んでいる。中耳奇形単独の 4 例はすべて手術が施行されている。このうちの 3 例では術後聴力が著明に改善している。残り 1 例は手術によっても聴力が改善されず補聴器を使用している。一方、先天性外耳道閉鎖・中耳奇形合併例では 1 例のみ手術が施行された。他院での手術で詳細な記載はなく、術後も補聴器を装着している。

⑤先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

今回、登録した症例は 6 例で、このうち 4 例は難聴以外の症状から先天性 CMV 感染症の診断がなされた症例であった。このうち 2 例は妊娠中の胎児発育不全から診断され、1 例は妊娠中にガンマグロブリンが、もう 1 例は出産後に抗ウイルス薬が投与された。残り 2 例は出産後の脳内石灰化、肝腫大、血小板減少などから診断された症例である。

これらに対し残りの2例が難聴のみが症状であり、後に述べる保存臍帯を用いて診断が得られた症例であった。難聴のみの症例は、1例は新生児聴覚スクリーニングで両側PASSであったにもかかわらず、1歳で発語なし、1歳半で音への反応が悪いと判断され受診と言うように、明らかに生後の進行性難聴を疑わせる所見であった。もう1例も新生児聴覚スクリーニングは受けていないが、一度発語があったにも関わらず、その後、音への反応が悪くなり、同様に進行性難聴を疑わせる所見であった。この症例は診断に基づき、人工内耳埋込術が施行された。

2. 難聴遺伝子検査

検査を施行した7例のうち、GJB2 遺伝子複合ヘテロ接合が1例、GJB2 遺伝子ホモ接合が1例、SLC26A4 遺伝子複合ヘテロ接合が1例同定された。さらに2例で原因難聴遺伝子変異の有力な候補遺伝子が同定されており、現在、確定のための検査を続行中である。

3. 先天性CMV感染検査

検査した5例すべてでサイトメガロウィルス感染は確認できなかった。一方、昨年度末に検査を実施し、陽性と判明した1例において、本年度に人工内耳埋込術を行い、現在、言語聴覚訓練を行っている。

D. 考察

1. 全国統一レジストリによる疫学的検討

①騒音性難聴と②ムンプス難聴については当センターにおいては、典型的な1例のみのため、疫学的検討は難しい状況である。全国の集計データから得られる情報と今後、比較していく予定である。

③特発性進行性感音難聴についても当センターでは2例のみであった。1例は当センターの追跡で、難聴の進行が確認でき、もう1例は病歴からは難聴の進行が確認できたが、当センターでの経過観察期間が短く、当センター受診中の進行は確認できなかった。原因が同定されておらず、今後も経過観察していくと共に、原因検索についても患者に説明し進めていく方針である。全国的な解析データの到着を待って、進行速度や対処法について、確認をしていきたい。

④先天性外耳道閉鎖および中耳奇形は20例の症例が登録された。4例の先天性外耳道閉鎖を伴わない中耳奇形単独の症例はすべて手術が施行され、3例で聴力改善している。伝音難聴の場合、積極的に画像診断等で、その原因検索を行い、治療を実施するのが適切と考えられる。一方、16例の先天性外耳道閉鎖と中耳奇形の合併例で手術が施行されたのは1例のみであった。現在、埋め込み型骨導補聴器などの人工聴覚臓器が発達しており、今後も形成外科的な対処のみで、聴力回復を目的とした外耳道再建術は減少するものと予測される。

⑤先天性サイトメガロウィルス感染症は6例登録された。このうち2例は難聴のみの症例で、先天性ではなく、出生後比較的早期に発症した進行性難聴であった。このよ

うな症例では合併症を有する症例と比較して診断が難しく、後で述べる保存臍帯を用いた診断が、重要であることが再認識させられた。

2. 難聴遺伝子検査

今年度の検査においても、2家系で GJB2 遺伝子変異が、1家系で SLC26A4 遺伝子変異が同定され、過去の報告と同様の結果となった。一方で、まだ確定診断には至っていないものの、比較的まれな難聴原因遺伝子変異の存在が疑われている家系が2家系存在し、保険診療検査のみならず、研究検査を含めた網羅的な解析が必要であることが改めて感じられた。

また昨年度検査を行った2家系において、今年度に入って一つの難聴原因遺伝子（GJB2 遺伝子変異、SLC26A4 遺伝子）の他に、別の難聴を引き起こす可能性がある遺伝子変異の保因者（OTOF 遺伝子変異、MYO15A 遺伝子変異）でもある2症例が同定された。今後、次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析が進め中で、今回のように複数の難聴原因遺伝子変異が同定される家系が増えることが予想され、その結果の解釈に臨床遺伝専門医とも連携し、慎重に対応する必要がありと考えられる。

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。当施設ではこれまで検査した10例のうち、2例で CMV が同定され、同定率は20%ということにな

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る。特に新生児聴覚スクリーニング検査で両側 PASS であっても、その後難聴が発症したと考えられる症例に対しては積極的に検査を施行し、診断を試みる必要があると考えられる。

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。

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

石川浩太郎. 先天性難聴の遺伝子検査の位置づけ. *Oto1 Jpn*2015;25(2):135-139.

石川浩太郎. 【障がい者が東京の街を歩けるか-2020年東京パラリンピック開催に向け

て-】聴覚障がい 聴覚障がい者の生理機能と病態像と ADL 上の注意事項. MB Med Reha 2015;187:55-61.

石川浩太郎. 遺伝子診断の実際と問題点 — 難聴 — . 日耳鼻会報 2015;118:1263-1267.

石川浩太郎. 小児耳鼻咽喉科領域における遺伝子医療 難聴 —非症候群性難聴を中心に—. 小耳鼻 2015;36(3):291-294

石川浩太郎. 質疑応答プロからプロへ 難聴遺伝子検査の方法と有用性. 日本医事新報 4796;54.

2. 学会発表

石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一：難聴原因遺伝子の同定と共に別の遺伝子変異保因者であることが診断された 2 家系. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演

会（東京）2015 年 5 月 20-23 日、日耳鼻会報 2014;118:494.

石川浩太郎：先天性難聴の遺伝学的検査の位置づけ. 第 25 回日本耳科学会総会・学術講演会（長崎）2015 年 10 月 7-10 日、Otol Jpn 2015;25(4):768.

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 27 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聴覚・平衡覚研究部）

研究要旨

両側性特発性感音難聴の患者は極めて少なく、このため原因、頻度、難聴の特徴、治療法とその効果は、まだ明らかでない。2015 年に提唱された両側性特発性感音難聴の診断基準（案）は従来の診断基準に大きな変更があるため、新しい診断基準に沿って本疾患の臨床像を解明していく必要がある。このため、本研究ではパイロットスタディーとして、新しい診断基準を満たした 8 症例の臨床像を検討した。判明した重要な点としては、糖尿病の合併が多いこと、発症年齢が 50 歳前半までであること、大部分の症例では聴力に左右差がある症例では良聴耳の進行が速い場合があること、家族歴を有する場合が多いことであった。このように、本疾患の病態、診断、経過観察に関する新たな知見が得られたことから、新しい診断基準に沿った本疾患の臨床像を、今後も解明していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

両側性特発性感音難聴の患者は極めて少なく、このため原因、頻度、難聴の特徴、治療法とその効果は、まだ明らかでない。今後、有効性の高い診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを確立していくためには、本疾患を持つ患者の詳細な臨床像の解析が不可欠である。2015 年に提唱された両側性特発性感音難聴の診断基準（案）は、それまで用いられた 1977 年厚生労働省班研究の診断基準に大きく変更があり、新しい診断基準に沿って本疾患の臨床像を解明していく必要が生じた。このため、本研究では

過去に当院で診療を受けて、新しい両側性特発性感音難聴の診断基準を満たした患者について、その臨床像の詳細を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当院で過去 15 年間に診療を受けた患者で、2015 年に提唱された両側性特発性感音難聴の診断基準を満たした 8 症例について、その臨床像を検討した。診断基準としては、2015 年厚生省研究班診断基準（案）に記された、1）進行性である、2）両側性である、3）原因不明である、4）若年発症型

両側性感音難聴を除く（40歳までに発症する症例は除外）、という条件を用いた。

（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

罹患耳は全例両側であった。性別は男性3例、女性5例であった。発症年齢は41歳-53歳、平均45.9歳であった。めまいは有りが3例、無しが5例であった。耳鳴は有りが5例、無しが1例、不明が2例であった。家系内罹患者は有りが6例、無しが2例であった。糖尿病の合併は有りが3例、無しが5例であった。高脂血症の合併は有りが1例、不明が7例であった。腎疾患、脳梗塞、心疾患は全例で無しであった。治療としてのステロイド全身投与は2例で実施され、6例で未実施であった。実施2例はどちらも外来での実施で、使用されたステロイドはプレドニン、投与総量・期間・方法は195mg・12日間・30mg/日から3日ずつ漸減（30→20→10→5→0）と130mg・8日間・30mg/日から2日ずつ漸減（30→20→10→5）であった。ステロイド鼓室内投与、プロスタンディン製剤、その他の薬剤投与はなかった。初診時聴力と固定時聴力を表1に示した。観察期間は平均2年9ヶ月であり、症例5を除いては、全例で全ての周波数でほとんどが10dB以内の悪化であった。

症例5は初診時は左右差が大きく、固定後に良聴耳の聴覚が悪化して左右差がなくなった。家族歴を図1a-hに示した。孤発例は2例のみで、他の症例は優性遺伝、劣性遺伝、ミトコンドリア遺伝を疑わせる家族歴が認められた。

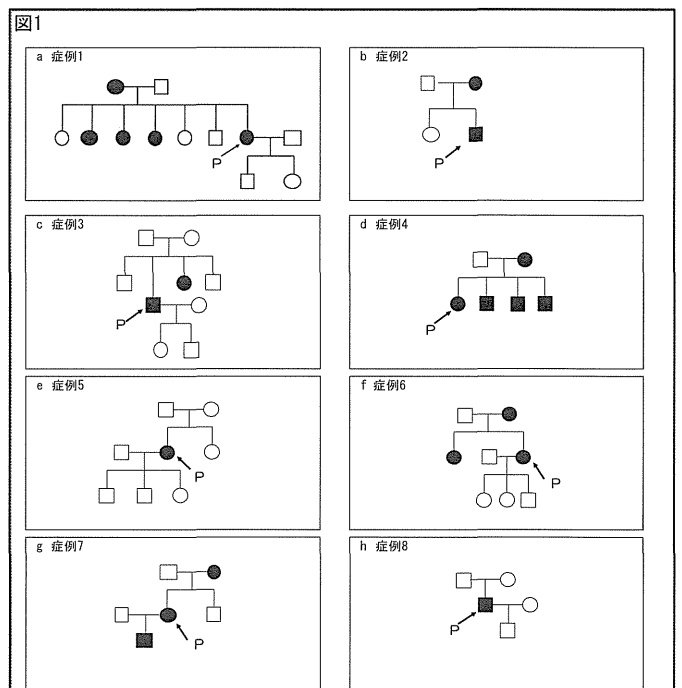
表1

●初診時聴力 (右段音道、下段音道)

症例	周波数 (Hz)	右耳							左耳						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000	125	250	500	1000	2000	4000	8000
1	10	15	25	50	40	40	40	45	20	10	15	40	45	35	25
		0	10	45	45	30			0	0	35	45	30		
2	30	40	40	40	30	35	65	35	45	40	30	25	25	50	
		40	40	45	30	30			35	45	35	20	25		
3	50	60	60	65	70	70	75	55	60	55	50	60	65	75	
		55	55	60	70	60			45	45	55	60	55		
4	55	70	65	65	65	50	100	40	50	55	55	55	35	90	
		60	70	70	75	45			60	60	55	65	35		
5	45	65	100	115	115	115	105	25	40	50	55	55	85	85	
6	40	45	45	60	60	75	100	35	45	45	60	65	70	100	
		45	50	55	65	60			45	45	60	75	65		
7	35	45	50	50	65	50	65	40	50	55	55	60	55	95	
		45	60	60	65	50			40	65	60	60	50		
8	75	95	115	115	115	115	105	75	75	75	75	75	70	70	
		55	65	70	75	65			55	65	75	75	65		

●固定時聴力 (右段音道、下段音道)

症例	周波数 (Hz)	右耳							左耳						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000	125	250	500	1000	2000	4000	8000
1	15	20	35	55	55	50	40	40	25	25	30	45	50	45	50
		20	45	55	45	50			20	15	40	50	40		
2	25	40	45	45	30	35	75	75	30	40	45	40	30	25	55
3	55	60	60	65	75	70	95	95	50	60	55	55	60	70	80
		55	60	65	70	60			50	50	50	65	60		
4	70	90	80	70	70	65	105	105	50	60	70	65	65	60	95
		60	70	75	70	55			60	65	65	75	55		
5	75	85	110	115	115	115	105	105	75	95	110	115	115	115	105
		60	70	75	75	65			85	110	115	115	115		
6	45	55	60	60	60	70	105	105	35	45	45	65	65	75	105
		45	55	50	60	60			45	50	55	65	65		
7	40	45	60	55	60	55	65	65	45	55	60	60	55	65	
		45	65	55	65	50			45	60	60	60	50		
8	75	95	115	115	115	115	105	105	75	80	80	80	75	70	65
		55	65	70	75	65			55	65	70	75	60		



D. 考察

本研究は、2015年の両側性特発性感音難聴の診断基準（案）を満たす患者の臨床像を解明した初めての研究である。従来の診断基準（1977年厚生労働省班研究の診断基準）では、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。新しい診断基準では、1）－3）までは同じであるが、4）若年発症型両側性感音難聴を除く（40歳までに発症する症例は除外）という点が変わった。このため、従来は両側性特発性感音難聴と診断されていた多くの患者が除外されるため、本疾患の臨床像も大きく変化することが予測される。つまり、本研究は、今後の本疾患の疫学研究のパイロットスタディーとして位置づけられる。

今回の研究で判明した特に重要な点としては、糖尿病の合併が多いこと、発症年齢が50歳前半までであることが上げられる。これらは診断において本疾患を疑う参考となる。また、大部分の症例では難聴の進行が緩徐であるが、左右差がある症例では、良聴耳の進行が速い場合があることが判明し、本疾患の経過観察において重要な知見である。さらに、家族歴を有する場合が多いことは、遺伝的要因が関与する可能性が

高いことを示しており、病態の理解に重要な知見である。

E. 結論

2015年に提唱された新しい両側性特発性感音難聴の診断基準（案）を満たす症例の臨床像の検討（パイロットスタディー）により、本疾患の病態、診断、経過観察に関する新たな知見が得られたことから、今後のさらなる臨床像の解明が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 永井遼斗、松永達雄.
図説シリーズ「目で見る遺伝医学」－難聴の遺伝医学，国立医療学会誌「医療」，70(3)：160-166，2016.
- 2) 松永達雄、山本修子、村山圭.
指定難病制度を踏まえたミトコンドリア病の診療，耳鼻咽喉科・頭頸部外科，88(3)：240-247，2016.

2. 学会発表

- 1) 西尾信哉、宮川麻衣子、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、高橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原晃、福田諭、松永達雄、山嵜達也、宇佐美真一.

特発性両側性感音難聴患者に対する遺伝学的検査～次世代シーケンサーを用いた検

査～、第 60 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、東京都新宿区 2015. 10. 21－23.

2) Matsunaga T

Promises and challenges of next generation sequencing in personalized medicine for sensorineural hearing loss.

Symposium11: Sensorineural Hearing Loss.

13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 東京都千代田区, 2015. 12. 3－4.

3) Matsunaga T

Increasing contribution of genetic tests for hearing loss to patient care.

Symposium6: Genetics in Otolaryngology.

16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, 2016. 3. 28－30, Tokyo, Japan.

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 27 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、①両側小耳症については 20 世紀前半より用いられている Marx の分類を用いて I 度、II 度、III 度に分ける。②両側外耳道閉鎖症については 20 世紀後半に発表された Schuknecht の分類を用いて Type A～D に分ける。本研究では①Marx の分類と②Schuknecht の分類を組み合わせる。③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。21 世紀になって治療は 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。現在の治療は海外では埋込型骨導システム（Baha あるいは Bonebridge）の埋込術が多く行われているがわが国では少ない。この理由は西欧とわが国の美的なものに対するこだわりの違いと考える。海外では機能回復を第一に考え人工聴覚器へのこだわりは少ない。わが国では整容的手術によって健常者に近い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

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 16 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。①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）。②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）。Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせるが、③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
(表 1)。

(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し 2015 年 5 月に認可された。

C. 研究結果

2000 年～2015 年に両側小耳症・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 31 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。ただ待機症例の Treacher Collins 症候群症例は Baha を好まず、Bonebridge を期待しているが健康保険に採用されていないため手術対象にできなかった。

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、①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。②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。海外でも同様である。この他に③Treacher

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および両親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 (図 3)。両耳聴は方向感検査によって実現することが証明できた。

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 Baha あるいは Bonebridge を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数万件と多く行われている。わが国では少ない。この理由は、欧米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限りなく健常者に近く形も機能も取り戻したいという伝統的な感性が関係しているのであろう。

4) 疫学的検討について

両側小耳症・外耳道閉鎖症例は、東は秋田県、西は滋賀県・奈良県より受診のため

に来院しており、人工対比の疫学的把握は困難である。従来から推察されている片側小耳症・外耳道閉鎖症は1万人の出生に対して1人程度と見なされている。これに対し両側小耳症は10万に1人程度、すなわち毎年の出生数は約110万人であるので11人程度生まれるものと推測される。これを基に推察すると、われわれが手術あるいは手術を待機してフォローアップしている症例は全国の20～30%を占めるものと推定される。

E. 結論

両側小耳症・外耳道閉鎖症について

- 1) 診断基準は耳介奇形については Marx 分類、外耳道閉鎖症については Shuknecht の分類を用いているが、今後も同じ方針とするのが妥当である。
- 2) 診療ガイドラインの作成については、①耳介形成術と外耳道形成術を行う場合と、②埋込型骨導補聴システム手術と、耳介についてはプロテーゼ（人工物）を使用する2つに分けて、診療ガイドラインを作成する方向を考えている。
- 3) 海外については、診断基準については1)が用いられ、診療ガイドラインについては海外では2)-②が新しい動向である。わが国では2)-①である。
- 4) 疫学的には、従来から報告されているように10万人の出生に1人、すなわち全国的に毎年約11例が出生すると見込まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kaga K, Asato H eds: Microtia and atresia combined approach by plastic and

otologic surgery. KARGER, Switzerland, 2013

加我君孝：『2つの耳』—左右の耳の形と聴こえの改善手術— 第8集 2014. 第9回青空の会、第8回TCの会。

加我君孝：『2つの耳』—左右の耳の形と聴こえの改善手術— 第9集 2015. 第10回青空の会、第9回TCの会。

2. 学会発表

Kaga K, Asato H: Bilateral microtia and atresia combined reconstruction surgery for shape and functions by plastic surgeon and otologist. IFOS June 2, 2013, Seoul, KOREA

Kaga K, Asato H: Sound lateralization test in patients with unilateral microtia and atresia after reconstruction surgery of the auricle and external canal and fitting of a canal-type hearing aids. CORLAS 2015. 2015.8.25 San Francisco
加我君孝、岩佐陽一郎、岩崎聡：40年間骨導補聴器装用後、埋込型骨導補聴システム Bonebridge に切り換えた両側小耳症・外耳道閉鎖症術後の1成人例。第208回日耳鼻東京都地方部会 2015.7.18 新宿区

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

フレイ社と超磁歪型骨導補聴器の共同開発を行っており、特許の準備中である。



症候群 first arch syndromes (8型)
 er Collins syndrome (Mckenzie 1958, 1966)
 Robin syndrome
 ular dysostosis (Francheschetti-Klen syndrome)
 nities of the external and middle ear
 itial deaf-mutism
 o and cleft palate
 elorism
 elorism with dea-mutism

症候群 first and second branchial arch syndromes
 acial microsomia (lateral facial dysplasia)
 uriculovertebral dysplasia (Goldenhar症候群)

Type D 鎖耳：含気化がわるい。耳小骨奇形は高度。顔面神経はしばしば aberrant.

図2：外耳道閉鎖のShuknechtの分類

表1：合併奇形

図3：小耳症・外耳道閉鎖症の段階的合手術（形成外科+耳科）

平成 27 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

中耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

平成 26 年度事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」の分担研究として、中耳奇形に関する疫学検討を行なった。昨年度の診断基準案の再考し修正案を提示した。また、過去 20 年の中耳奇形症例 90 耳について、現在汎用されている船坂および Teunissen 分類を検討した。ツチ・キヌタ固着の評価、アブミ骨固着に併発した奇形分類で修正の余地があると思われ、既存の分類を踏まえた新しい分類案を提示した。

A. 研究目的

中耳奇形は多彩な病態を示す難治性聴覚障害の一つであるが、病態によっては手術療法が有効であり、従来より種々の検討がなされてきた。その分類法として、本邦では船坂分類（1979）が、欧米では Teunissen 分類（1993）がよく引用される。前者は発生的見地を踏まえ、後者は主に手術介入の観点から、3 つないし 4 つのカテゴリーに分けられており、多数の文献に引用されている。

ところで本疾患の問題点を振り返ると、もともと希少疾患であるがゆえ、単施設では十分な疫学的・臨床的検討ができないという難点があった。また、伝音難聴に対する手術介入は、連鎖再建術における手術機器や人工耳小骨の改良のみでは手術成績向

上に限界があった。しかしながら、近年の骨導インプラントや人工中耳などの新しい人工聴覚器の発展は、混合性難聴も含めた難治性聴覚障害に対する新しい治療介入をもたらしている。また、難聴遺伝子解析に伴う症候群性難聴の解明、高分解能 CT やコンビーム CT の普及など、中耳奇形に対する診断、治療方法は進展をみせている。

本研究では、平成 24 年度厚生労働省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」研究班の再編に伴い、平成 26 年度から発足した「難治性聴覚障害に関する調査研究」の対象疾患のうち、中耳奇形について臨床情報の収集および分析を行ない、診断基準・重症度分類・および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普

及および改正等を行うことを最終的な目的とする。

B. 研究方法

昨年度に引き続き多施設共同観察研究による症例集積を継続する。対象症例は、参加施設の耳鼻咽喉科で過去 20 年および本研究期間内に新規に確認された、中耳奇形症例及び明確な形態異常のない先天性伝音難聴症例とした。これらについて、病歴、聴力検査、CT、手術所見等を検討した。

なお、症例登録レジストリは宮崎大学耳鼻咽喉科にて作成したが、本年度よりレジストリの集積は信州大学にて行われている。集積されたデータの解析は最終年度に行われる予定である。

(倫理面への配慮)

本研究に関するすべての情報は、個人情報情報の漏えい、盗難、紛失などが起こらないよう参加施設および症例集積施設において適切に保管する。新たなコード番号を記載し、連結可能匿名化とする。コード番号は各施設で付され、対応表が無ければ個人を特定できないよう配慮する。本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行され、参加各施設倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

現在参加各施設より症例登録レジストリに基づき症例集積施設へと集積中であり、全体の解析は最終年に行われるため、ここ

では宮崎大学のデータを提示する。1994 年から 2014 年の間に手術にて確認した中耳奇形 99 耳について、船坂分類、Teunissen 分類に則した集計を表 1 に示す。

表 1 分類結果

船坂分類	Teunissen	耳数 (n=99)
I	3B	2
II	3A	31
III	1	12 ^{※1}
	4	13
I + II	3A+B	6
I + III	2	4
II + III		24
I + II + III		4
上鼓室以外でのツチ／キヌタ固着 ^{※2}		3

※1: アブミ骨底板以外でのアブミ固着症例 2 耳を含む。

※2: 船坂分類では上鼓室壁との固着、Teunissen では epitympanic fixation であり、何れの分類も上鼓室壁以外でのツチ／キヌタ固着は含まない。

D. 考察

I. 診断基準について

過去の文献に共通するのは、①非進行性伝音難聴で、②手術にて奇形所見が確認された症例であり、除外項目に反復性中耳炎の既往、耳硬化症と鑑別困難な症例などが挙げられることである。昨年度は、手術未実施で画像診断にて中耳形態異常が明らか

な症例にも対応できるよう、確実例や疑い例を規定した平成 26 年度診断基準案を立案した。この案では、奇形症候群など中耳奇形の合併が明らかな難聴で、手術時の異常所見が軽微（耳小骨の不完全固着など）なものと、炎症機転のあるものを疑い例として同列に扱うのはどうかといった問題点が出てきた。そこで、参考例を加えた修正案を作成した（表 2）。今回の集計は手術確認例と疑い例を含むことになる。本案では同じ難聴家系でも所見の程度で確実例と疑い例に分かれる可能性があるが、浸透度の違いとしてとらえて矛盾しないと思われる。

表 2 診断基準案

確実例	手術所見±伝音障害
	画像所見±伝音障害
疑い例	上記が軽微だが遺伝学的背景が明確（家族歴／遺伝子変異）
	上記が軽微だが内耳／外耳奇形を伴う
参考例	炎症／耳管機能障害の関与が否定できない
	先天性真珠腫合併
	小児後天性進行性伝音難聴（耳硬化症と鑑別困難）

II. 分類について

ここで扱う分類はいわゆる mild malformation (Koesling et al, 1997) であり、その目的は、連鎖再建術やアブミ骨手術の適否とその術式選択の判断材料とする

ことである。このような手術が困難と判断された場合に人工聴覚器等が検討されるが、その手術適否の判断には、CT 所見に基づいて側頭骨全体を評価したスコアリングシステムが汎用されている (Jahrsdoerfer et al, 1992, Siegert et al, 1996)。

本邦では船坂分類以降もいくつかの報告がなされている。永尾ら (1995) は奇形の要素に関する多変量解析というアプローチをしているが、その他は基本的に船坂分類を修正するような形で、狩野ら (1996) はアブミ形態を細分化し 6 型に、Hashimoto ら (2002)、福留ら (2004) はそれぞれ 4 型に分類し報告している。船坂分類におけるキヌタアブミ関節（以下 IS）形成不全の取り扱いについては、離断と変形に分けるべきという意見（岡野ら, 2003）があり、形態異常の多様性に応じた術式選択が要求される（中島ら, 2014）。船坂分類は発生学を基礎としているが、近年では、神経堤由来という概念からの分類提唱（小島ら, 2014（会議録））や、鰓弓由来の分類について再考を提起した報告（Yamamoto et al, 2014）も認められる。海外では術式に基づいた Teunissen 分類 (1993) が一般的で、この分類を基にアブミ骨に焦点を絞った分類 (Parks et al, 2007) や、アブミ上部構造固着に対して細分類を提唱した報告 (Nandapalan, 1997) がある。

両分類の問題点として、船坂分類では底板固着と前庭窓閉鎖の区分をしておらず、Teunissen 分類ではアブミ骨固着に合併した奇形は 1 つのカテゴリーしかないため、

術式との対応という点で不十分と思われる。また、いずれもツチ／キヌタ骨固着を上鼓室壁との関係のみで規定している。

以上を踏まえて、過去の文献との整合性があり、術式との関係がわかりやすくなるよう、船坂分類や Teunissen 分類と比較が容易であり、臨床的に簡便で術式に相關するような分類試案を検討した（表 3）。本案は Teunissen 分類を基本に group3 の亜分類を 3 つ（A, B, A+B）とし他の群にも拡張したものである。また、3A の IS discontinuity を離断に限定せず変形等も含めた形成異常とし、3B のツチ／キヌタ骨固着は固着部位を上鼓室に限定しないものとした。今後この案と従来の分類との間で術式、術後成績を検討する。

表 3 分類案

カテゴリー	n=99	
stapes ankylosis	12	
stapes ankylosis with	A:IS abnormality	24
	B:M/I fixation	4
	C:both A and B	4
mobile stapes with	A:IS abnormality	31
	B:M/I fixation	5
	C:both A and B	6
OW/RW atresia/dysplasia	13	

診断基準、分類案策定に当たり今後の課題は、中耳奇形分類の画像評価をどのよう

に規定するか、顔面神経や耳管など耳小骨以外の中耳・耳管形態異常をどのように評価するか、解析結果から伝音再建術と人工聴覚器の使い分けをどう考えていくか、等が考えられる。今回の疫学研究の知見を基に検討をすすめる。

E. 結論

診断基準について再考を加え、一施設のみのデータであるが、これまでの分類と新たな分類案の比較を行なった。多施設集計にあたっては前述の課題を踏まえ、診断および治療の手引きとなるような解析を進めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

Nakashima T, Kajihara K, Nakanishi H, et al.: Clinical classification of middle ear anomaly based on surgical findings of 109 cases in University of Miyazaki Hospital. 30th Polizer society meeting, Niigata, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特許取得、実用新案登録、その他
該当事項なし。

平成27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

耳硬化症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 武田 英彦（虎の門病院 耳鼻咽喉科）
研究協力者 熊川 孝三（虎の門病院 耳鼻咽喉科）
研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部 耳鼻咽喉科）

研究要旨

難治性聴覚障害のうち、耳硬化症に関する調査研究を目的として、診断基準、重症度分類を作成し、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成を目指した。疫学調査のために、他施設で入力可能な調査票を作成した。これに基づいて、ファイルメーカーでの登録プログラムを完成し、研究班での登録を開始した。

A. 研究目的

耳硬化症の概要

1. 臨床的特徴

耳硬化症は海綿状変化がアブミ骨の輪状靭帯に波及し、アブミ骨底の硬化をきたし、伝音性・混合性難聴をきたす疾患である。病態の好発部位は前庭窓前部である。主な症状である難聴は進行性であり、比較的若年期より発症し徐々に進行し、その進行率は2～3dB/年と考えられている。80%は両側性に罹患し、65～85%は耳鳴りを、25%はめまいを伴う。聴力検査では2000ヘルツの骨導聴力レベルが上昇するカルハルトノッチが特徴である。また、10%でSchwartz signを認める。更に海綿状変化が蝸牛軸に及ぶと、神経線維、ラセン神経節の退行変性が

起こり、感音性難聴を来し、この状態が蝸牛型耳硬化症と呼ばれる。このように迷路骨包全体に病変が拡大すると、蝸牛障害が加わって混合難聴となる。まれに高度難聴（中途失聴）に至る例もある。

2. 疫学的特徴

男女比は1:2で女性に多い。両側罹患（80%）が多いが片側例（20%）もある。難聴発症のピークは30～40歳代で、妊娠・出産・子育ての時期に重なることが多い。白人、アジア人、黒人の順で高頻度に認める。白人成人では約10%に、黒人では1%に何らかの耳硬化症が認められる。伝音難聴になるのはそのうちの10%のみである。また、日本人では1/10,000人の頻度である。

3. 原因