

· 總括研究報告

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）
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（信州大学医学部人工聴覚器学講座）

武田 英彦（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）

山岨 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

佐野 肇（北里大学医療衛生学部）

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（九州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（獨協大学医学部公衆衛生学講座）

研究協力者 原渕 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（京都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）
熊川 孝三（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）
岡本 牧人（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、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、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 27 年度は前年度までに引き続き、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レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を中心的に実施した。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データ収集を行い、罹患者頻度の比較的高い突発性難聴に関しては 3,149 例、急性低音障害型感音難聴は 1,052 例と遺伝性難聴に関しては 3,450 例と非常に多くの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）のデータを収集することができた。また、症例数の比較的多い突発性難聴に関しては、治療効果に関する検討を行った。

また、遺伝性難聴に関しては前年度より作業を進めていた「診療の手引き」に関して日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て 2016 年 2 月に出版することができた。

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、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、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

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）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。本年度は臨床情報調査票を基に作成した臨床情報データベ

ース（症例登録レジストリ）を用いた症例情報の収集を進めた。

具体的には、診断基準を満たす症例を対象に臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などの臨床情報の調査を後ろ向き研究として実施した。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。

（２）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、診断基準の改定、重症度分類の改定、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、本年度は前年度までに作成を行っていた「遺伝性難聴の診療の手引き」に関して、日本耳鼻咽喉科学会によるレビューを受け必要な改定作業を実施し、再申請を行い日本耳鼻咽喉科学会推薦の診療の手引きとして2016年2月に出版することができた。

（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研究に関する倫理指針を遵守している。また、外リンパ瘻 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

本年度は前年度までに引き続き、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、本事業で構築したレジストリ・ソフトウェアを用いて臨床データの収集を行った。2016年2月末日の時点で3,000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、今年度収集された症例データのうち治療効果に関する臨床情報の揃っていた2,938例を対象に重症度・治療効果に関連した因子を検討した。

めまい症状の随伴

めまい症状を有する例は 973 例認められ、全体の約 1 / 3 の症例がめまい症状の随伴を認めることが明らかとなった。重症度に関しては、突発性難聴患者全体では Grade1～2 の比較的軽症の症例が 1,077 例(38.7%)であったのに対し、めまいを有する群では 241 例(26%)とめまいを随伴する症例では重症例の割合が多いことが明らかとなった。また治療効果に関しては、突発性難聴患者全体では治癒および著明回復のした症例が 1,559 例(57.1%)であったのに対し、めまいを有する群では 404 例(44.3%)と治療効果不良例が多いことが明らかとなった。

心疾患の既往

心疾患の既往を有する例は 296 例認められ、全体の約 10%の症例に心疾患の既往を認めることが明らかとなった。重症度に関しては、突発性難聴患者全体では Grade1～2 の比較的軽症の症例が 1,077 例(38.7%)であったのに対し、心疾患の既往の有する群では 77 例(27%)と心疾患の既往の有する症例では重症例の割合が多いことが明らかとなった。また治療効果に関しては、突発性難聴患者全体では治癒および著明回復のした症例が 1,559 例(57.1%)であったのに対し、心疾患の既往の有する群では 134 例(47.5%)と治療効果不良例が多いことが明らかとなった。

脳梗塞の既往

脳梗塞の既往を有する例は 82 例認められ、

全体の約 2.8%の症例に脳梗塞の既往を認めることが明らかとなった。重症度に関しては、突発性難聴患者全体では Grade1～2 の比較的軽症の症例が 1,077 例(38.7%)であったのに対し、脳梗塞の既往の有する群では 19 例(23.7%)と脳梗塞の既往の有する症例では重症例の割合が多いことが明らかとなった。また治療効果に関しては、突発性難聴患者全体では治癒および著明回復のした症例が 1,559 例(57.1%)であったのに対し、心疾患の既往の有する群では 42 例(52.5%)であり、治療前の重症度が高い割には、治療効果は突発性難聴全体と大きな差を認めないことが明らかとなった。

糖尿病の既往

糖尿病の既往を有する例は 468 例認められ、全体の約 15.9%の症例に糖尿病の既往を認めることが明らかとなった。重症度に関しては、突発性難聴患者全体では Grade1～2 の比較的軽症の症例が 1,077 例(38.7%)であったのに対し、心疾患の既往の有する群では 123 例(26.9%)と糖尿病の既往の有する症例では重症例の割合が多いことが明らかとなった。また治療効果に関しては、突発性難聴患者全体では治癒および著明回復のした症例が 1,559 例(57.1%)であったのに対し、糖尿病の既往の有する群では 277 例(62%)と治療効果は突発性難聴全体と大きな差を認めないことが明らかとなった。

副腎皮質ステロイド治療

突発性難聴の治療法に関しては未だ確立し

Group	ステロイド(全身)	プロスタニン	ビタミンB12	ATP	症例数
A					658
B				-	2
C			-		11
D		-			1525
E			-	-	24
F		-			37
G		-	-		59
H		-	-	-	120

表1 臨床情報レジストリより明らかとなった治療実態

本研究により収集された症例の治療実態。副腎皮質ステロイド剤の全身投与を基礎治療とした際に、ビタミンB12 製剤、ATP 製剤を併用薬として投与されていた症例が 1,525 例(62.6%)と最も多く、次いでプロスタニン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用していた群が 658 例(27%)、併用薬無しが 120 例(4.9%)であった。

ておらず、AAO-HNS にて 2012 年度に出された Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss では、副腎皮質ステロイドの投与は『Option』、Salvage therapy としての鼓室内投与は『Recommendation』の扱いである。今回の調査において、ステロイドの全身投与が行われていた症例が 2,436 例(82.9%)、ステロイドの鼓室内投与の行われた症例が 646 例(21.9%) (うち、439 例は全身投与も実施されており、サルベージ治療の可能性が考えられる)であった。全体でみると全身あるいは鼓室内投与のいずれかでステロイド剤を用いている症例は 2,643 例(89.9%)であり、大部分の症例に関して副腎皮質ステロイド剤が用いられていた。

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。

その他の薬剤に関して

突発性難聴の発症機序に関しては、局所循環障害やウイルスによる炎症反応など様々な病態が推定されており、推定病態から副腎皮質ステロイド剤に加えて、プロスタニン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤が用いられている。平成 3 年～5 年に急性高度難聴に関する調査研究班により実施された単剤比較試験では、ATP、PGI₂、PGE₁、Hydrocortisone、amidotrizoate、Betamethasone の各群において治療効果に有意差は認められないという結果であった。そこで、本研究では症例登録レジストリに集積された情報をもとに、実際の薬剤投与実態の把握とその治療効果に関して検討を行った。

前項に示すように、今回収集された症例の大部分の症例に副腎皮質ステロイド剤の全身投与が行われていたことより、基礎治療として副腎皮質ステロイド剤の全身投与に加えて、投与されていた薬剤の組み合わせに関してまとめた(表1)。

その結果、副腎皮質ステロイド剤の全身投

Group	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	治癒	著明回復	回復	不変
A	48	113	280	201	209	165	131	133
B	0	1	0	1	1	0	0	1
C	0	2	4	4	2	4	1	2
D	285	361	500	319	654	187	236	373
E	3	2	7	7	3	4	7	5
F	7	5	12	11	11	7	6	10
G	6	17	19	15	25	3	10	17
H	26	19	38	20	33	15	8	38

表2 臨床情報レジストリより明らかとなった治療実態別の重症度および治療効果
本研究により収集された症例の治療実態別の重症度および治療効果。各グループは表1参照

与を基礎治療とした際に、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用薬として投与されていた症例が 1,525 例（62.6%）と最も多く、次いでプロスタンディン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用していた群が 658 例（27%）、併用薬無しの群が 120 例（4.9%）であった。

また、治療効果に関しては、それぞれの群の初診時の重症度と治療効果に関しては表 2 に示す。治療方法に関して症例数の多かったビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用群（Group D）、プロスタンディン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用群（Group A）、併用薬無しの群（Group H）に関して比較を行うと、治療前の重症度に関しては Group D では Grade1~2 の比較的軽症の症例が 646 例（44.1%）、Group H では 45 例（43.7%）であったのに対し、Group A では 161 例（25.1%）と軽症例の割合が低く、重症度の高い症例に対してプロスタンディン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用が行なわれていることが明らかとなった。また治療効果に関しては、Group D では治癒および著明回復のした症例が 841 例（58.0%）

Group A が 374 例（58.6%）であったのに対し、Group H では 48 例（51.1%）と著明に回復した症例の割合がやや低いことが明らかとなった。

以上のことより、副腎皮質ステロイドの投与を基礎治療とした際に、プロスタンディン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用薬として用いた群では、プロスタンディン製剤を用いなかった群よりも、初診時の重症度が高いにもかかわらず、同等の治療成績となることが比較的多数の症例の検討により明らかになり（図 1）、今後のさらに大規模な集団で検討を行うことにより、重症度の高い症例に対する治療法としてのエビデンスを確立することで、診療ガイドラインへの記載に値するデータがえられることが期待される。

(2) 急性低音障害型感音難聴に関する研究成果

昨年度までに引き続き、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 1000 例を超

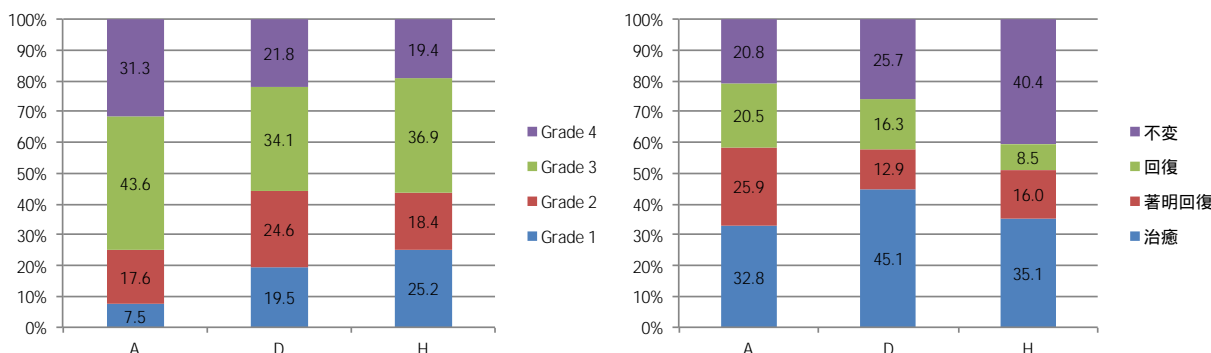


図1 臨床情報レジストリより明らかとなった治療実態別の重症度および治療効果

本研究により収集された症例の治療実態別の重症度および治療効果。各グループは表1参照。

左)重症度に関しては、グループ A の重症度が他の2グループよりも高く、重症度の高い症例に対する副腎皮質ステロイド剤の併用薬としてプロスタンディン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤の3剤併用療法が用いられる傾向にあった。

右)治療効果に関しては、グループ A、グループ D における治癒、著名回復の割合が高く、グループ H の治療効果がやや不良であることが明らかとなった。

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) 遺伝性難聴に関する研究成果

遺伝性難聴に関しては、昨年度までに作業を行った診療の手引きに関して、関連学会（日本聴覚医学会および日本耳鼻咽喉科学会）の承認のためのレビューを受けた。

日本耳鼻咽喉科学会によるレビューにおいて指摘事項に関する加筆修正を行い、修正版を再度、日本耳鼻咽喉科学会に提出し承認を得て、平成 28 年 2 月に日本耳鼻咽喉科学会 推薦を受けて一般社団法人 日本聴覚医学会 編にて「遺伝性難聴の診療の手引き 2016」として出版を行った。

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

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、各原因遺伝子変異を持つ症例の臨床的特徴や治療法、治療効果に関してまとめた。また、各遺伝子変異による難聴に関するシステムティックレビューを実施し、治療法としての補聴器、人工内耳の効果に関する論文のレビューを実施した。以上の成果に関しても、前述「遺伝性難聴の診療の手引き 2016」に反映させた。

D. 考察

平成 27 年度は当初計画通り、症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録

を実施した。突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に 3,000 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。

また、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、めまい症状、心疾患の既往、脳梗塞の既往が関連していることが明らかとなった。

治療法に関しては副腎皮質ステロイド剤が標準的治療として用いられており、全体の 89.9% にステロイド剤が投与されていることが明らかとなった。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。

さらに、副腎皮質ステロイド剤との併用薬剤に関して検討を行ったところ、副腎皮質ステロイドに加え、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用薬として用いる例が全体の 6 割程度を占め、プロスタンディン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用薬として用いる例が全体の 3 割を占めることが明らかとなった。また、プロスタンディン製剤を

併用した群では、併用しなかった群よりも、初診時の重症度が高いにもかかわらず、同等の治療成績となることが比較的多数の症例の検討により明らかになった。

今回の調査はその対象が大学病院であることより一般的な患者集団より重症例が多いことが特徴であるが、今後のさらに大規模な集団で検討を行うことにより、重症度の高い症例に対する治療法としてのエビデンスを確立することで、診療ガイドラインへの記載に値するデータが得られることが期待される非常に重要なデータが得られたと考えられる。

また、日本人難聴患者において、各原因遺伝子変異を持つ症例の臨床的特徴や治療法、治療効果に関してまとめた。さらに、各遺伝子変異による難聴に関するシステマティックレビューを実施し、治療法としての補聴器、人工内耳の効果に関する論文のレビューを実施した。以上の成果に関しても、前述「遺伝性難聴の診療の手引き 2016」に反映させた。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 27 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、症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を行い、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 3,000 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、非常に効率的に解析を行う基盤が整いつつある。

このうち、突発性難聴に関しては重症度や治療効果に影響を及ぼす要因に関して明らかにするとともに、我が国における治療実態と併用薬剤別に見た治療前の重症度と治療効果に関して検討を行い、プロスタンディン製剤を併用した群では、併用しなかった群よりも、初診時の重症度が高いにもかかわらず、同等の治療成績となることが比較的多数の症例の検討により明らかになった。今後これらのエビデンスを確立し診療ガイドラインへと反映させる計画である。また、遺伝性難聴に関しては前年度より作業を進めていた「診療の手引き」に関して日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て 2016 年 2 月に出版することができた。

F . 研究発表

- [1] 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
- [2] 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
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:129-134. 2015
- [10] Nishio S, Hattori M, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Naito T, Yoshimura H, Iwasa Y, Mori K, Shima Y, Sakuma N, Usami S. Gene Expression Profiles of Cochlea and Vestibular Endorgans: Localization and Function of Genes Causing Deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:6-48. 2015
- [11] 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
- [12] 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
- [13] 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
- [14] 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
- [15] 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 *PTRPQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:184-192. 2015
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20(3):147-152. 2015
- [19] 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
- [20] 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
- [21] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Okamoto M, Kitamura K, Gyo K, Sato H, Nakashima T, Fukuda S, Fukushima K, Hara A, Yamasoba T, Usami S. SOD1 gene polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 136(5):465-469. 2016
- [22] Kitoh R, Moteki H, Nishio S, Shinden S, Kanzaki S, Iwasaki S, Ogawa K, Usami S. The effects of cochlear implantation in Japanese single-sided deafness patients: five case reports. *Acta Otolaryngol.* 136(5):460-464. 2016
- [23] Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, Shiba N, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S, Koike K. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol.* 55:52-57. 2016
- [24] 日本聴覚医学会編 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 金原出版 2016 東京
- [25] 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(4):267-272. 2015

[26] 西尾信哉、鬼頭良輔、宇佐美真一. 突
発性難聴の遺伝的背景. MB ENT.
183:58-67. 2015

学会発表

[1] 本林光雄、稲葉雄二、山内翔子、川崎洋
一郎、柴直子、井坂友一、矢野卓也、西
尾信哉、茂木英明、岩崎聡、宇佐美真一、
小池健一:先天性サイトメガロウイルス
感染児の聴力・神経学的予後に関する前
方視的臨床研究. 第 10 回 日本小児耳
鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリ
ンスホテル

[2] 小林有美子、水川知子、佐藤宏昭、宇佐
美真一:岩手医科大学における先天性難
聴遺伝子検査症例の検討. 第 10 回 日本
小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽
井沢プリンスホテル

[3] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一:次世
代シーケンサーによる人工内耳装用患
者の遺伝子解析. 第 10 回 日本小児耳
鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プ
リンスホテル

[4] 茂木英明、宇佐美真一:先天性サイトメ
ガロウイルス (CMV) 感染による難聴.
第 10 回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会.
2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル

[5] 山内翔子、稲葉雄二、川崎洋一郎、本林

光雄、柴直子、宮川麻衣子、工 穰、宇
佐美真一、小池健一:遺伝性難聴児におけ
る神経発達の検討. 第 10 回 日本小児
耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢
プリンスホテル

[6] 宮川麻衣子、宇佐美真一:「小児人工内耳
適応基準 (2014) をめぐって」遺伝子診
断との関連について. 第 10 回 日本小児
耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢
プリンスホテル

[7] Usami S. Importance of Genetic Testing for
Cochlear Implantation Candidates. 10th
APSCI 2015. 2015.4.30-5.3. 北京、中国

[8] Miyagawa M, Usami S. Etiology of
SingleSided Deafness and Cochlear
Implantation. 10th APSCI 2015.
2015.4.30-5.3. 北京、中国

[9] 宇佐美真一:難聴の遺伝子診断とその社
会的貢献. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会
総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム

[10] 岩崎聡、岩佐陽一郎、吉村豪兼、高橋
優宏、鬼頭良輔、宇佐美真一、加我君孝:
一側性高度感音難聴に対して人工内耳
埋込術を施行した 1 症例. 第 116 回日本
耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京
国際フォーラム

[11] 吉村豪兼、茂木英明、神田幸彦、西尾

- 信哉、岩崎聡、宇佐美真一：遺伝学的検査により早期診断された非症候群性難聴児に混在する Usher 症候群. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [12] 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. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [13] 茂木英明、宇佐美真一：遺伝子コピー数変化 (Copy Number Variation) による先性感音難聴症例. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [14] 宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一：次世代シーケンサーによる人工内耳装用患者の原因遺伝子解析. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [15] 松田帆、杉崎一樹、新藤晋、柴崎修、井上智恵、伊藤彰紀、加瀬康弘、宇佐美真一. CTP 陽性症例の臨床的検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [16] 岩崎聡、岩佐陽一郎、宇佐美真一、加我君孝:人工中耳の適応と今後の可能性について. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [17] 鬼頭良輔、北野友裕、海沼和幸、宇佐美真一:当科におけるシスプラチンを用いた化学放射線療法の聴力変化の検討. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [18] 塚田景大、市瀬彩、宮川麻衣子、森健太郎、内藤泰、北尻真一郎、宇佐美真一:日本人に見出された *COCH* 遺伝子変異症例. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [19] 宮川麻衣子、工 穰、宇佐美真一:次世代シーケンサーにより見出された *BO* 症候群の性腺モザイク. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [20] 茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一:次世代シーケンサー解析にて *GPR98* 遺伝子変異を同定し、Usher 症候群 Type2 と診断した一家系. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [21] 宇佐美真一:次世代シーケンスの臨床応用～先天性難聴、遺伝性結合組織疾患のパネル解析を中心に～. 第 39 回日本

- 遺伝カウンセリング学術集会.
2015.6.26-28. 三井ガーデンホテル千葉
- [22] Usami SI, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H: Benefit of Genetic Testing for Cochlear Implantation Candidates. 2015 Annual CORLAS Meeting. 2015.8.24-26. Palace Hotel, San Francisco USA
- [23] 佐久間直子、茂木英明、高橋優宏、宮川麻衣子。荒井康裕、西尾信哉、井上真規、吉田高史、折立伸彦、宇佐美真一: 人工内耳埋込術を施行した *PTPRQ* 遺伝子変異による両側感音難聴の 1 例. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [24] 鬼頭良輔、茂木英明、宇佐美真一、岩崎聡: 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～術後経過と使用状況の関連性について. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [25] 野口佳裕、喜多村健: 全国調査における前庭水管拡大症の純音聴力検査所見の検討. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [26] 松田帆、新藤晋、柴崎修、井上智恵、荒木隆一郎、伊藤彰紀、加藤康弘、宇佐美真一、鈴木衛、池園哲郎: 外リンパ瘻疑似症例の CTP 測定値、臨床所見および内
- 耳窓閉鎖術の検討. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [27] 茂木英明、宇佐美真一: ミトコンドリア脳筋症家系に認められた *P2RX2* 遺伝子変異による進行性感音難聴. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [28] 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日本人難聴患 1120 例の網羅的遺伝子解析. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [29] 宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、小林有美子、佐藤宏昭、渡辺知緒、内藤泰、押川千恵、宇佐美真一: 次世代シーケンサーを用いて見出された *MYO15A* 遺伝子変異症例—臨床像と CI 術後成績の検討—. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [30] 森健太郎、小林有美子、茂木英明、宮川麻衣子、佐藤宏昭、宇佐美真一: 次世代シーケンサーで同定された稀な遺伝子変異を原因とする難聴の臨床像. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [31] 吉村豪兼、宮川麻衣子、熊川孝三、西尾信哉、宇佐美真一: 先天性高度感音難

- 聴における Usher 症候群タイプ 1 原因遺伝子解析. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [32] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一: 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴 76 家系に対する遺伝学的解析. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [33] 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一: 遺伝子検査、CMV 検査を用いた非症候群性先天性難聴の原因診断. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [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: 次世代シーケンサーを用いた日本人難聴患者 1120 例の網羅的遺伝子解析. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [35] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、長野誠、山口敏和: 次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝子診断～保険収載された遺伝学的検査への臨床応用～. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [36] 宮川麻衣子、西尾信哉、服部充、工 穰、宇佐美真一: 次世代シーケンサーにより見出された BO 症候群の性腺モザイク. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [37] 茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一: 次世代シーケンサーによる難聴遺伝子解析により眼症状発症前に Usher 症候群と診断し得た一家系. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [38] 宇佐美真一、宮川麻衣子、西尾信哉、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: 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴について. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [39] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一: 成人人工内耳装用者の遺伝的背景～若年発症型両側性感音難聴患者との関連性について～. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [40] 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、山岨達也、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. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [41] 鬼頭良輔、西尾信哉、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、山岨達也、宇佐美真一：臨床情報調査票を用いた突発性難聴の疫学調査～難治性聴覚障害に関する調査研究班. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [42] 小川郁、宇佐美真一：急性高度難聴の診断基準改訂について. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [43] 小林有美子、水川知子、嶋本記里人、平海晴一、佐藤宏昭、櫻井孝男、及川絵美子、村井盛子、森健太郎、宇佐美真一：LOXHD1 遺伝子変異が同定された兄弟症例. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [44] 岩崎聡、岩佐陽一郎、吉村豪兼、高橋優宏、宇佐美真一、加我君孝：一側性高度感音難聴に対する人工内耳症例の長期成績. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [45] 野口佳裕、喜多村健：全国調査における前庭水管拡大症 387 例の臨床所見の検討. 第 74 回 日本めまい平衡医学会総会. 2015.11.25-27. 長良川国際会議場、岐阜都ホテル