

II. 分担研究報告

平成30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

当院における若年発症型両側性感音難聴の検討

研究分担者 松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
研究分担者 佐々木 亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を従来は「特発性両側性感音難聴」としていたが、加齢性変化との鑑別が容易ではなく、正確に鑑別診断を行うことができるように年齢要件が加えられ、指定難病登録となった。その要件としては、1) 遅発性かつ若年発症である（40歳未満の発症）、2) 両側性である、3) 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除外される、の3つが挙げられている。既知の遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の変異が同定されている。今回我々は当院難聴専門外来受診者における若年発症型両側性感音難聴症例について後ろ向きに調査した。40歳未満の遅発性かつ若年発症である両側性感音難聴は12例で認められた。うち上記の遺伝子変異に該当するのは3例で、いずれも *KCNQ4* 遺伝子変異の1家系であった。

A. 研究目的

本研究班では、指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病を中心に、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指している。

当施設では、難聴外来を受診した難聴患者における若年発症型両側性感音難聴症例について、その頻度、病態、遺伝子変異などを検討することを目的とした。

B. 研究方法

2017年4月1日～2018年3月31日の間に弘前大学医学部附属病院耳鼻咽喉科、難聴専門外来を受診した症例についてカルテレビューを行った。遺伝子検査は次世代シ

ークエンス法またはインベーター法による 19 遺伝子 154 変異の解析およびパネル解析による 63 遺伝子の解析を施行した。

(倫理面への配慮)

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) について弘前大学倫理委員会の承認を得ている。また、データは連結匿名化を行い厳重に保管している。

C. 研究結果

研究対象期間中に当院難聴専門外来を受診した症例は 603 名であった。この中で先天性難聴が否定された遅発性かつ 40 歳未満での若年発症である両側性感音難聴は 12 例でみられた。さらにこの 12 例中 10 例で遺伝子検査を行った。遺伝子変異は 6 例で認められ、*KCNQ4* 遺伝子変異：3 例、ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異：1 例、ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異：1 例、*LOXHD1* 遺伝子変異：1 例であった。4 例では遺伝子変異を認めなかった。このうち *KCNQ4* 遺伝子変異の 3 例は指定難病の登録を行っている。また、ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異例、ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異例、*LOXHD1* 遺伝子変異例と遺伝子変異を認めなかった 1 例の計 4 例は人工内耳手術を施行されている。

D. 考察

KCNQ4 遺伝子変異の 3 例は難聴家系であり遺伝子検査を行い変異が認められたが、聴力は比較的保たれており人工内耳手術に

は至っていない。本遺伝子変異による難聴は高音域の難聴から出現し、進行することが知られている。出生から乳児期に難聴を指摘されることは稀で、小児期や青年期になって症状を自覚することが多いとされている。低音域から中音域の聴力が保たれるため当初は補聴器も必要とならないことも多い。難聴が進行した場合には補聴器を用いることになるが、その装用効果は比較的良好であるとされている。難聴がさらに進行した場合には残存聴力活用型人工内耳 (EAS) の良い適応になると考えられる。

LOXHD1 遺伝子変異による難聴は、高音急墜型、高音漸傾型、皿型といった様々な聴力像を呈し、いずれも進行性であると報告されている。本遺伝子は内有毛細胞の細胞膜形成に関与するタンパクをコードしており、人工内耳が有用であることが予測される。本症例は高音急墜型の難聴が進行したために人工内耳手術を施行し経過は良好である。

また、今回の遺伝子検査にて変異が発見されなかった 4 症例でも今後の研究により新たに原因遺伝子が見出されることに期待する。

E. 結論

1 年間で当院難聴専門外来を受診した症例 603 名中、遅発性かつ若年発症で両側性感音難聴は 12 症例でみられ、既知の遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されたのは 3 例であった。この 3 例は *KCNQ4* 遺伝子変異を認める同一家系であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

1) 後藤真一、佐々木亮、木村 恵、阿部尚央、松原 篤、宇佐美真一：LOXHD1 遺伝子変異による難聴をきたした姉弟例. 第 63 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、2018. 10. 17-19 (神戸市).

2) 前田泰規、佐々木亮、後藤真一、宇佐美真一、松原 篤：岩木健康増進プロジェクトによる一般住民におけるミトコンドリア遺伝子(1555A>G、1494C>T)の頻度の検討. 第 63 回日本耳科学会総会・学術講演会、2018. 10. 3-6 (大阪市).

3) Akira Sasaki, Tetsuo Ikezono, Han Matsuda, Ikuko Takeda, Atsushi Matsubara:

A prospective study of Cochlin-tomoprotein detection test in sudden sensorineural hearing loss cases. 30th Bärány Society Meeting, 2018. 6. 10-13 (Uppsala, Sweden).

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

該当なし。

平成30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

岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴レジストリ登録症例の検討

研究分担者 佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

遅発性に発症する「言語習得後難聴」のうち40歳未満に発症する難聴の一部は遺伝子診断によって若年発症型両側性感音難聴と正確に診断されるようになり、指定難病登録となった。今回我々は成人難聴遺伝子検査症例として信州大学との共同研究「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））においてレジストリ登録を実施した症例について後ろ向きに調査研究を行ったので報告する。2012年5月から2018年8月までの間に岩手医科大学附属病院耳鼻咽喉科で難聴の遺伝子診断を行った124例のうち、臨床症状から若年発症型両側感音難聴と診断したものは25例であった。これらのうち遺伝子変異が同定されたのは6例（24%）で、指定難病を申請したのは2例であった。

A. 研究目的

本研究は、「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））の共同研究施設として参加したものである。指定難病である「若年発症型両側性感音難聴」等を対象に、All Japanの研究体制で調査研究を行う事により、疾患の罹患者頻度の把握、臨床実態および治療効果を把握することを目的に実施する後ろ向き観察研究のなかで、当院では臨床情報の収集・登録を行うことにより、当院で遺伝子診断を実施した症例のうち新たに難病となった若年発症型両側感音難聴に該当する臨床症状を持つ症例を検討する

ことによって、遺伝子変異同定率及び難病申請の現状を把握することを目的とする。

B. 研究方法

後ろ向き研究。
（倫理面への配慮）

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正）に従って本研究を実施する。

本施設は共同研究施設であり、対象となる被験者からの個別同意を得る代わりに本研究の実施についての情報をホームページ

などに公開し、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

また、難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル-倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き-に準拠し、所属長より情報提供の許可を得るとともに、オプトアウト文書に相当する「疫学調査に関する概要」の公開を行い、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

C. 研究結果

2012年5月から2018年8月までの間に岩手医科大学付属病院耳鼻咽喉科で遺伝子診断を行った124例のうち、臨床症状から若年発症型両側感音難聴と診断し信州大学との共同研究「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））においてレジストリ登録を行ったものは25例（男性11例、女性14例）であった。これらのうち遺伝子変異が同定されたのは6例（24%）で、変異の内訳は*CDH23*変異2例、*KCNQ4*変異2例、*MYO15A*変異1例、*MYO7A*変異1例であった。指定難病を申請したのは指定難病に該当する*CDH23*変異2例で、これらは遺伝子診断の後人工内耳植込み術を選択した。*KCNQ4*変異2例は聴力障害の程度が軽中等度のためそもそも該当しなかった。

D. 考察

今回対象となった若年発症型両側性感音難聴の臨床症状を持ち合わせるものは、従来原因不明とされ、難聴が顕著となるのが就学・就労年齢であることから本人の苦痛が大きいにも関わらず理解や福祉サービスが受けられない現状であった。本学で昨年報告した19歳以上の遺伝子診断実施症例では32例中変異が同定されたのは9例（28.1%）であったが、今年度改めてレジストリ登録のために若年発症型両側感音難聴の臨床症状を有する例に限定しても25例中6例（24%）と、大きく検出率に変わりはない。一方、難病申請に関しては該当する遺伝子変異（本研究では*CDH23*、*KCHQ4*変異）が6例中4例と非該当変異2例よりも頻度は多かったが、聴力レベルが軽度であるために半数が申請に至らなかった。しかし人工内耳手術を選択できた*CDH23*変異2例については、原因診断が障害受容と治療法選択に有用であった。

E. 結論

臨床症状から若年発症型両側感音難聴と診断し信州大学との共同研究「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））においてレジストリ登録した25例中、原因遺伝子が同定されたものは6例（24%）であった。一方、難病申請に関しては*CDH23*変異を有し高度難聴であった2例にとどまったが、これらは遺伝子診断によって原因が特定でき国が定める難病と判定されたことに

より障害受容と治療法選択が可能となった症例であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneshiro S, Hiraumi H, Shimamoto K, Sasamori K, Kobayashi Y, Sato H: Case report: Cochlear implant function in a patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome after defibrillation by countershock. *Auris Nasus Larynx* 45(4):890-893, 2018
2. Oikawa K, Kobayashi Y, Hiraumi H, Yonemoto K, Sato H: Body balance function of cochlear implant patients with and without sound conditions. *Clin Neurophysiol* 129(10):2112-2117, 2018
3. 小林有美子:保険診療で行われている難聴の遺伝子診断. 5 難聴の遺伝子診断 第2章 検査と診断 知っておきたい難聴・耳鳴-原因・診断・治療・予防・補聴器選びまで-, 佐藤宏昭編、日本医事新報社、東京、80-84、2018
4. 小林有美子:新たに指定難病となった若年発症型両側性感音難聴. トピックス 第2章 検査と診断 知っておきたい難聴・耳鳴-原因・診断・治療・予防・補聴器選びまで-, 佐藤宏昭編、日本医事新報社、東京、89-92、2018

2. 学会発表

1. 小林有美子、金城伸祐、佐藤宏昭、他: 成人難聴遺伝子検査症例の検討. 第4回 耳鳴・難聴研究会 平成30年7月14日(東京都)
2. 佐藤宏昭: 何で遺伝子を調べるの?-きこえと遺伝子-. 公開市民講座~気になる、がん、難聴、生活習慣病「いでんなの?」~ 岩手で出来る! いでん医療(講演) 平成30年9月1日(盛岡市)
3. 佐藤宏昭: 聴覚障害の最新治療と人工聴覚器の進歩. 第62回社会保険指導者講習会(講演) 平成30年10月3日(東京都)
4. 小林有美子、金城伸祐、佐藤宏昭、他: 遺伝的知識を盛り込んだ「いわて型聴覚障害児(者)支援」体制作りへの取り組み. 第62回日本人類遺伝学会 平成30年10月10-13日(横浜市)

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30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

当施設における難聴関連指定難病の動向調査

研究分担者 和田 哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
研究協力者 田淵 経司（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
廣瀬 由紀（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴の原因となる指定難病疾患として、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病等があげられるが、それら疾患を含む両側高度・重度難聴症例を確定診断につなげるために、外来受診症例に対し遺伝子検査の啓発を行った。今回、臨床的に上記3疾患が疑われ、遺伝子検査の同意が得られた症例数は、若年発症型両側性感音難聴：5例、アッシャー症候群：0例、ミトコンドリア病：1例であった。その内、原因遺伝子変異が確認されたのは、若年発症型両側性感音難聴の1例であった。

遺伝外来と協力して対応しており、徐々に検査希望者が増えている。今後、更なる情報発信、啓発活動を進めていく予定である。

A. 研究目的

難聴の原因となる指定難病疾患として、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病の当施設の受療状況を調査し、疫学的情報を収集する。

（倫理面への配慮）

筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て研究を行った。

遺伝子検査については情報を提供し、当院遺伝外来でカウンセリングをした上で実施する流れが確立されている。

B. 研究方法

当施設で2017年1月から2019年3月にかけて、難聴の遺伝子検査の情報提供を行い、遺伝子検査に同意した症例について、外来で上記3疾患が疑われた症例を抽出し、家族歴、遺伝子検査の結果を確認した。

C. 研究結果

検討期間に当院外来で、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病による難聴のいずれかが疑われ、遺伝カウンセリングを経て遺伝検査まで行った症例数は、若年発症型両側性感音難聴

疑い：5例、アッシュャー症候群疑い：0例、ミトコンドリア病疑い：1例であった。

家族歴は、若年発症型両側性感音難聴疑いの5例中3例（いずれも常染色体優性遺伝型）、ならびに、ミトコンドリア病疑いの1例で認められた。その他の2例は孤発例であった。

保険適応の検査で原因遺伝子が同定されたのは上記6例中、若年発症型両側性感音難聴の1例であった。

D. 考察

当院では遺伝子検査を希望する症例が少しずつ増加している。遺伝子検査を実施していることを情報提供し、カウンセリングも繰り返すことで、徐々に受け入れられてきているものと考えられる。

原因遺伝子の同定ならびに確定診断に至った症例は6例中1例と少なかったが、その症例は検査結果を前向きにとらえていた。その他の症例でも引き続き研究による原因遺伝子の探索が続けられており、その結果を待ちたい。

難聴の家族歴を認める症例も少なからず含まれており、本人ならびに血縁者に遺伝子検査の重要性をより啓発していき、原因

の特定に向けて進めていくことが重要と考えられた。

E. 結論

2017年以降に当院で遺伝子検査を施行した症例を検討した。指定難病の3疾患を臨床的に疑った症例では、6例の検査が行われ、1例で原因が同定できた。

F. 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

なし。

平成30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。今年度は耳鼻咽喉科領域の指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群を同定し、その実態を調査することを目的に研究を行った。平成25年4月から平成31年3月まで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受診した症例の中で、*WFS1* 遺伝子c.2590G>A (p.E864K) 変異が原因の1例を含む若年発症型両側性感音難聴3例を登録した。またアッシャー症候群は18例（男性7例、女性11例）について登録を行った。年齢は15歳から81歳まで（平均57.5歳）、タイプ1が5名、タイプ2が1名、タイプ3が11名、不明が1名であった。遺伝学的検査を行ったのは3例で、現時点で原因遺伝子は同定されていない。

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。当施設では耳鼻咽喉科領域の難聴を有する指定難病である若年発症型両側性

感音難聴とアッシャー症候群の症例を同定し、その実態を調査することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

平成25年4月から平成31年3月まで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受診した症例の中で、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群と考えられる症例について、臨床情報の収集を行い、同意が得られた症例については後で示す難聴遺伝

学的検査を行って、原因遺伝子解析を行った。また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を中心に作成された全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録を行った。

難聴原因遺伝子解析については、説明と研究参加への同意を行った後に、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クタ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学的検査が行われた。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学的解析を追加施行した。

(倫理面への配慮)

難治性聴覚障害に関する調査研究については、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ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査会から承認を得ており、また遺伝子解析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。本研究においても申告を行うべき利益相反はないことを国立障害者リハビリテーションセンターでの審査で確認している。

C. 研究結果

1. 若年発症型両側性感音難聴

家系調査から常染色体優性遺伝形式と考えられる進行性感音難聴を呈する家系(図1)で*WFS1*遺伝子変異を同定した。

発端者(IV-1)は2016年の時点で9歳の女児。新生児聴覚スクリーニングでは異常なし。3歳頃から音への反応が悪いことに気づいていたが様子を見ていた。就学前健診で難聴と診断され、当院に紹介受診した。初診時、低中音部を中心とした両側中等度感音難聴を呈していた。父親(III-2)は2016年時点で47歳の男性。難聴の発症時期は不明だが、学生時代から明らかに難聴があり、徐々に進行した。当院受診時は両側対称性の高度感音難聴を呈していた。また2016年時点で6歳の弟(IV-2)にも難聴が判明した。姉と同様に新生児聴覚スクリーニングでは異常を認めなかったが、就学前健診で難聴と診断された。難聴遺伝学的検査の結果、3人に*WFS1*遺伝子c.2590G>A(p.E864K)変異ヘテロ接合が同定された。難聴は今後も進行する可能性があること、聴力が70dBを超える場合は若年発症型進行性感音難聴の難病指定ができること、まれに眼症状が出る可能性があるため、念のため眼科で確認を

行っておくこと、などの説明を行った。現在も難聴を発症している父、発端者、弟の3人は当院で聴力の経過観察を行っている。

2例目は2019年時点で59歳の女性。2000年頃から左難聴を発症し、その後、徐々に悪化して左耳は聾となった。2011年から右耳の難聴を発症。その後、徐々に悪化し、2014年11月17日に初診となった。当院受診後も難聴は進行し、現在は右耳も100dB以上となったため、2019年6月に人工内耳手術を予定している。本症例は健康保険適応の若年発症型両側型感音難聴用の難聴遺伝学的検査を行った。しかし、原因遺伝子変異は同定されなかった。

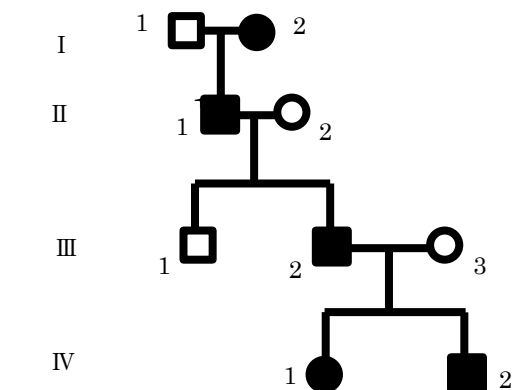


図1

3例目は2019年時点で75歳の女性。中学時代から難聴を指摘され、徐々に悪化した。2004年に右難聴急性増悪、その2週間には左側も増悪した。さらに2012年になり右が再増悪。ステロイド治療を行うも右聾となった。その後も左難聴はゆっくりと悪化していることを主訴に2014年1月に当院を初診した。その後は定期的に観察し、右スケールアウト、左70dBの聴力を示している。本

症例は、未だ難聴遺伝学的検査は行っていない。

2. アッシャー症候群

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で平成25年4月から平成31年3月までに診療を行ったアッシャー症候群症例18例（男性7例、女性11例）について検討を行った。年齢は15歳から81歳まで（平均57.5歳）であった。遺伝形式は孤発例が16例、常染色体劣性遺伝を疑う症例が2例となっていた。アッシャー症候群のタイプ分類については、タイプ1が4名、タイプ2が1名、タイプ3が11名、不明が1名であった。良聴耳の最新聴力で程度分類した時、軽度が1名、中等度が7名、高度が4名、重度が6名で、人工内耳を使用しているのは2例であった。遺伝学的検査を行ったのは3例で、現時点で原因遺伝子は同定されていない。最新の矯正視力が得られたものは12名で、良好側で見て0.1以下が6名、0.3以下が2名、それ以上が4名であった。

D. 考察

若年発症型両側感音難聴の1例目で同定された *WFS1* 遺伝子変異は Wolfram 症候群の原因として Inoue らが 1998 に報告している。一方、常染色体優性遺伝形式の *WFS1* 遺伝子変異による難聴では低音障害型を呈することが多いことが Fukuoka らによって報告されている。本家系においても低音・中音域の感音難聴が優位となっており、これまでの報告と同様の結果を示している。一方、

今回同定されたc. 2590G>A (p. E864K) 変異はEibergらが視神経萎縮症の発症との関連を報告している。本家系においても眼症状について確認を行ったが、難聴者3人共に眼症状の合併は認めなかった。また発症時期から考察するとIVの世代で難聴を有する2人は、新生児聴覚スクリーニングでは両側PASSであったにもかかわらず、後になって難聴を発症しており、進行性難聴であることが裏付けられている。父親(Ⅲ-2)についても発症時期は明確でないが、明らかに進行性を認めている。これらから、本家系の臨床症状は若年発症型両側性感音難聴に合致しており、平均聴力70dBを越えている父親(Ⅲ-2)は指定難病認定の対象となりうると考えられた。

2例目は急速に難聴が増悪し、両側重度難聴まで増悪した症例である。難聴の他に随伴症状はなく、全身性疾患に伴うものは否定的と考えられた。聴覚補償についてははじめ補聴器を使用して経過観察していたが、補聴器の装用効果には限界があり、本人の希望もあって人工内耳手術を2019年6月に予定している。原因検索、人工内耳装用効果予測および難病指定を考慮して、健康保険適応の若年発症型両側型感音難聴用の難聴遺伝学的検査を行った。しかし、原因遺伝子変異は同定されず、管理上の限界を感じさせられた症例であった。

アッシャー症候群については、現在のところ18例と予想よりも多くの症例が登録された。当センターでは網膜色素変性症によるロービジョン訓練のため眼科に来院する

症例が多いため、先に網膜色素変性症の診断がなされて、眼科に通院中の症例の中で、難聴を自覚していることを申告した者や、医師に難聴の存在を指摘されて、耳鼻咽喉科に紹介される事例が多く認められた。この傾向は、今回登録された症例のタイプ分類にも表れており、耳鼻咽喉科の専門領域である難聴が先に判明するタイプ1が4名と少ない中で、網膜色素変性症が先に発症し、後に難聴が確認されるタイプ2が1名、タイプ3が11名と多く認められた。これまで遺伝学的検査を行った3例では誰も原因遺伝子変異を同定されていないが、難聴遺伝学的検査の特性から考えると、おそらくタイプ1が少ないことも影響しているのではないかと推察された。当センターの状況から鑑みると、全国的にアッシャー症候群の実態をより正確に把握するためには、耳鼻咽喉科のみでの調査では、タイプ2、タイプ3を見逃す可能性があり、眼科医にアッシャー症候群の特徴やその重要性について、あらためて啓蒙活動を行って、症例の掘り起こしに協力を依頼することが重要であると考えられた。

E. 結論

当センターにおいて若年発症型両側感音難聴の症例を3例同定し、全国統一レジストリに登録を行った。このうち1例は*WFS1* 遺伝子c. 2590G>A (p. E864K) 変異が原因の常染色体優性遺伝形式遺伝性難聴家系であった。さらにもう1例、難聴遺伝学的検査を行ったが、原因遺伝子変異は同定されなかつ

た。またアッシャー症候群の症例を18例同定し、全国統一レジストリに登録を行った。3例に遺伝学的検査を行ったが原因遺伝子は同定されなかった。

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

なし

2. 学会発表

石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一: *TECTA* 遺伝子変異が同定された優性遺伝形式遺伝性難聴の1家系. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会, 大阪府大阪市, 2018-10-4.

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30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

若年発症型両側性感音難聴が疑われ遺伝子変異を認めた症例の検討

研究分担者 池園 哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴は、1 遅発性かつ若年発症である（40 歳未満の発症）、2 両側性である、3 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除外される、の 3 つの条件を満たす場合に診断される。既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の変異が同定されている。遺伝子変異が明らかになった場合、難聴の進行や合併症の出現を予測することが可能になる。臨床経過および聴力検査所見が若年発症型両側性感音難聴の診断基準に該当し、難聴遺伝子変異を認めた症例を検討した

A. 研究目的

両側進行性難聴は社会生活・日常生活に支障をきたし、若年で発症した場合就学・就労に影響する可能性がある。また難聴の進行の有無が不明確な場合、患者の精神的負担はより大きくなると考える。さらに遺伝子変異による難聴の中には、全身合併症を来す変異も存在するため、難聴の原因を究明することが、精神的負担の軽減や合併症の対策につながる。早期の確定診断・治療介入を可能にするため、若年発症型両側性感音難聴診断基準の 1・2 を満たし、難聴遺伝子変異を認めた症例を検討した。

B. 研究方法

上記条件を満たした症例は 4 例であり、遺伝子変異の種類、臨床症状、遺伝的背景について検討を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査施行前に遺伝カウンセリングを行い当院遺伝子検査倫理規定に基づき十分な説明と同意を得た。

C. 研究結果

4 例のうち、*COCH* c. 263G>A 変異が 1 例、*TECTA* c. 1471C>T のヘテロ変異が 1 例、m3243A>G 変異が 2 例であった。

良聴耳の 500、1000、2000、4000Hz の聴力を用いた 4 周波平均聴力は、*COCH* c. 263G>A 変異を認めた症例は 81.3dB、*TECTA* c. 1471C>T のヘテロ変異を認めた症

例は 56.3dB であり、皿型の聴力像を示した。m3243A>G 変異を認めた 2 例は 63.8dB、105dB であった。

難聴の家族歴は、*COCH* 遺伝子変異および *TECTA* 遺伝子変異を認めた症例は、常染色体優性遺伝形式の家族歴を認めた。m3243A>G 変異を認めた 2 例はともに家族歴は認めなかった。

COCH 遺伝子変異を認めた症例は前庭症状の合併を認めた。m3243A>G 変異を認めた 2 例のうち 1 例は糖尿病を合併していた。

D. 考察

当科で遺伝子変異を認めた症例は 4 例であった。*COCH* c.263G>A 変異を認めた症例は、30 代後半で発症し、64 歳で遺伝子検査を施行し診断が得られた。前庭症状の合併もあり当初はメニエール病として加療されていたが、家族歴から遺伝子の関与が強く疑われた。現在のところ *COCH* 遺伝子変異に対する特異的な治療は存在しないが、症状の悪化に対する適切な説明のため、家族歴がある場合は早期の遺伝子検査が必要と思われる。

しかし *TECTA* c.1471C>T の遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式と報告 (Miyagawa, 2013) されており、変異が難聴の原因とは確定できなかった。ただし皿型の聴力像など臨床所見は既知の報告と合致しており、今後検査する遺伝子変異の種類が増加することにより原因が明らかになる可能性がある。

m3243A>G 変異を認めた 2 症例は、いずれも家族歴は認めなかった。1 例は糖尿病の

合併もなく臨床症状からは積極的に m3243A>G 変異を疑う所見は認めなかった。しかし患者は低身長 (145cm) であり、ミトコンドリア病診断の主症状に低身長が含まれているため、難聴以外の全身的特徴の確認を怠らないことが早期の診断につながる可能性があった。もう 1 例は糖尿病を合併していたが、糖尿病の罹患歴・投薬内容は不詳であった。ミトコンドリア糖尿病の場合、罹病期間に比して微小血管障害の進行が速いとされており、糖尿病罹患歴などの問診も重要である。さらに耳鼻科で遺伝子変異を確認できれば、糖尿病のコントロールの一助になる可能性もあり、同変異を念頭に入れることが重要である。

若年発症型両側性感音難聴の診断基準を満たしたのは *COCH* 変異の 1 症例であった。

E. 結論

若年発症の両側性感音難聴症例では、家族歴の問診が必須であるが、症候群性難聴の可能性もあり、合併症及び全身状態の確認が、早期の確定診断に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Deveze A, Matsuda H, Elziere M, Ikezono T: Diagnosis and Treatment of perilymphatic fistula, *Advances in Hearing Rehabilitation* (S. K. W. Loyd, :Editors), 133-145, KARGER, 2018/5

2. 学会発表

シンポジウム

Ikezono T. Vestibular Evaluation and Tests PERILYMPHATIC FISTULA (PLF): DIAGNOSIS AND TREATMENT. 6th East Asian Symposium on Otology (EASO 2018) (Seoul Korea), 2018/5/24-26

インストラクションコース

Ikezono T. Perilymphatic Fistula (PLF): Diagnosis and Treatment. EAONO 2018 9th EAONO instructional workshop (Copenhagen, Denmark)2018/6/20-23

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 【外国 米国】 発明の名称:ANTIBODY REACTING WITH NATIVE COCHLIN-TOMOPROTEIN (CTP) AND METHOD FOR MEASURING CTP USING SAME

出願人 : Saitama Medical University

発明者 : IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE, Satomi
特許番号 : US9458210 (2016年10月4日)

公開番号 : US2014030742 (A1) (2014年1月30日)

出願番号 : US 14/008,677 (2012年4月2日 : 優先日 : 2011年3月31日)

2. 【日本】 発明の名称 : 未変性 Cochlin-tomoprotein (CTP) に反応する抗体及びそれをを用いた CTP の測定方法

出願人 : 学校法人埼玉医科大学

発明者 : 池園哲郎、志風沙登美

特許番号 : 特許第 6000239 号 (2016年9月9日)

公開番号 : 再公表 2012-133898 (2014年7月28日)

出願番号 : 特願 2013-507843 (2012年4月2日 : 優先日 : 2011年3月31日)

3. 【外国 欧州 EP/DE (ドイツ)】

発明の名称 : ANTIBODY REACTING WITH NATIVE COCHLIN-TOMOPROTEIN (CTP) AND METHOD FOR MEASURING CTP USING SAME

出願人 : Saitama Medical University

発明者 : IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE, Satomi
特許番号 : 602012028315.7 (2017年2月21日)

公開番号 : EP2692735A1 (2014年2月5日)

出願番号 : 2012-763119 (2012年4月2日 : 優先日 : 2011年3月31日)

4. 【外国 欧州 EP/IT (イタリア)】

発明の名称 : ANTIBODY REACTING WITH NATIVE COCHLIN-TOMOPROTEIN (CTP) AND METHOD FOR MEASURING CTP USING SAME

出願人 : Saitama Medical University

発明者 : IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE, Satomi
特許番号 : 502017000023576 (2017年2月1日)

公開番号 : EP2692735A1 (2014年2月5日)

出願番号 : 2012-763119 (2012年4月2日 : 優先日 : 2011年3月31日)

平成30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

両側人工内耳埋込術を施行した若年発症型両側性感音難聴の1例

研究分担者 武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴の多くの例では、難聴の聴力型は高音急墜型や高音漸傾型の聴力像を呈することが多い。難聴が悪化し高度難聴となった場合、治療としては残存聴力活用型人工内耳埋込術の適応と言われている。症例は50歳代男性、30歳ごろ高音急墜型の両側性感音難聴と診断。その後徐々に難聴が進行し、残存聴力活用型人工内耳埋込術を施行した。術後10カ月頃より両耳聴力の悪化を認めた。聴力の悪化に対して残存聴力活用型人工内耳の調整で対応し、電極からの電気刺激は人工内耳と同様の刺激とした。残存聴力活用型人工内耳音入れ後2カ月と比較して良好な聴取成績であった。その後、反対側に通常の人工内耳埋込術を施行し徐々に両耳装用効果も認められるようになった。両側性感音難聴で難聴が進行して低音域の聴力が悪化する可能性がある症例では、術後の定期的聴力フォロー、リハビリによって聴力の変化に対応して治療方針を決めてゆくことが重要となる。

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。

難聴をきたす難治性疾患のなかで指定難病の一つである若年発症型両側性感音難聴は、従来から厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班を中心として調査および研究が推進されてきた。しかし、これらは希少疾患であることから症例の集積および高いエビデ

ンスレベルの研究が困難で、今後、全国から臨床情報を収集し、臨床情報データベースを構築し、臨床像・治療実態を把握することが期待される。

前回、厚生労働科学研究の研究課題「難治性聴覚障害に関する調査研究」として、調査対象となる期間に、指定難病である若年発症型両側性感音難聴の診断で虎の門病院耳鼻咽喉科に入院・通院した症例の臨床経過について報告した。今回は同症例の今年度の臨床経過について報告する。

B. 研究方法

若年発症型両側性感音難聴の診断で残存聴力活用型人工内耳(electric acoustic stimulation : EAS) を施行した症例についてその臨床経過、検査所見などについて retrospective に検討し、症例報告する。

C. 研究結果

50 歳代男性。小学校の検診では難聴は指摘されず。30 歳ごろに難聴を自覚、総合病院の耳鼻科受診し両側性感音難聴と診断される。聴力像は高音急墜型を呈し、4 分法平均聴力は右 62.5dB、左 60.0dB であった。その後、定期的に聴力検査のみ施行されてきた。

40 歳ごろから進行性の聴力悪化を自覚、50 歳時に難聴の治療につて前医を受診した際、難聴遺伝子検査では *TMPRSS3* 遺伝子変異が検出され、若年発症型両側性感音難聴が疑われた。その後、人工内耳治療目的で当院を紹介された。当院初診時の 4 分法平均聴力は右 96.3dB、左 92.5dB で、最高語音明瞭度 (67S) は右 40%、左 35% あった (図 1)。聴力像から EAS の方針となり、右 EAS 埋込術施行 (機器 : MEDEL CONCERTO Flex 24)。術中、術後は順調に経過。術後の聴力、装用効果について図 2 に示す。電極からの電気刺激の下限であるクロスオーバー周波数は 417Hz の状態。音入れ時 (術後 6 週) の聴力検査では残存聴力は若干悪化したものの Complete Hearing Preservation (89%) の聴力であった。音入れ後 2 か月の EAS 装用閾値は全周波数で 25~50dB であった。CI-2004 (単音節と成人文、

CD 音源 65dB SPL) では術前の両耳補聴器と比較して、75% (静寂下)、68% (雑音下 : SN10) と良好な結果であった。

しかし、術後 10 カ月頃より左補聴器の装用効果の低下に気づき、聴力検査で両耳聴力の悪化を認めた。ステロイド治療施行するも聴力の改善は認められなかった。術後 12 カ月の聴力検査では両側の顕著な聴力低下を認めた (図 3)。Partial Hearing Preservation (34%) の聴力であった。そこで、聴力の悪化に対して、EAS の調整で対応し、クロスオーバー周波数は 100Hz とし電極からの電気刺激は人工内耳と同様の刺激となった。音入れ後 18 か月の評価を (図 3) に示す。装用閾値は全周波数で 20~35dB であった。CI-2004 (単音節と成人文、CD 音源 65dB SPL) では EAS 音入れ後 2 カ月と比較して、単音節 61%、文 98% (静寂下)、80% (雑音下 : SN10) と良好な結果であった。

しかし、右と同様に左の低音域の聴力も悪化したこともあり、左耳への人工内耳手術を希望された。右 EAS 手術の 2 年 4 か月後に左人工内耳埋込術 (機器 : MEDEL Flex 28) を施行した。

左人工内耳音入れ後の経過、音入れ直後は低音域に違和感を認めたが左のみでも会話は可能であった。音入れ後 3 か月では右との音質違いによる違和感はあるものの、左人工内耳単独でも語音聴取は可能となった。右 EAS の音響刺激をはずすと左右の音質が近づくとのことであった。

音入れ後 4 か月の音場閾値は左右ともに 25~35dB でフラットであった (図 4)。

音入れ後 5 か月では左右の音質差はあるものの、左右の音圧差はなくなりバランスが良くなってきたとのこと。左右からの話掛にも対応可能となった。自覚的な両耳聴効果を認めた。

D. 考察

「若年発症型両側性感音難聴の診断基準」(宇佐美真一班代表)では、① 遅発性かつ若年発症(40歳未満の発症)、②両側性、③ 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている条件を3つすべて満たす感音難聴とされる。難聴を引き起こす原因遺伝子としては、これまで *ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の7遺伝子の遺伝子変異が同定されている。そして、これら原因遺伝子の多くの例では、難聴の聴力型については高音急墜型、高音漸傾型の聴力像で、進行性の難聴を呈すると言われている¹⁾。

今回の症例の *TMPRSS3* 遺伝子変異による難聴は、常染色体劣性遺伝形式をとり、蝸牛有毛細胞の変性が基底部から頂回転に進行し、難聴は高音域から徐々に進行する高音急墜型の聴力像を呈し、随伴症状として耳鳴りはあるが、めまいは認めないと言われている。また、治療としてはEASの良い適応であるが進行性の難聴を呈する症例が多いため定期的マッピングが必要と言われている²⁾。

当症例においてもEASの良い適応と判断さ

れ、手術後、残存聴力も活用されていたが、両側の聴力の悪化を認めた。難聴の進行によって残存聴力が悪化した以降はクロスオーバー周波数を低音域に下げ調整。音入れ後18か月ではクロスオーバー周波数は100Hzで電極からの刺激は人工内耳と同様の刺激となった。その状態での聴取能はEAS音入れ後2か月の結果と比較して良好であった。難聴が進行して低音域の聴力が悪化しても、同じ電極で人工内耳として刺激することによって十分な装用効果が得られたといえる。

その後、反対側に人工内耳が施行された。人工内耳刺激の両耳装用効果を得るためには、蝸牛の位置による周波数特異性を考慮すると、左右の耳で同じ電極が蝸牛の同じ位置を刺激する状態が最良と推測する。本症例では最初の手術でEAS電極が挿入され対側には人工内耳電極が挿入されているので電極の長さが若干異なる(約4ミリ長)。しかし、術後短期間の中に、左右の音質は異なるものの、左右の人工内耳からの音圧の違いによる自覚的な両耳聴効果を認められた。両耳聴効果の方向感覚は、両耳間音圧差、時間差によって得られるが、左右の音質の異なる場合であっても、両耳間音圧差(強度差)によって方向感覚を得ることが可能であることが示唆された。

E. 結論

若年発症型両側性感音難聴は高度難聴となった症例ではEASの良い適応と言われているが、聴力は進行性に悪化すると言われて

いる。今回、聴力悪化に伴い EAS 電極を人工内耳として使用し、更に反対側に人工内耳埋込術を施行し、両耳効果をみとめた症例を報告した。両側性感音難聴で難聴が進行して低音域の聴力が悪化する可能性がある症例では、術後の定期的聴力フォロー、リハビリによって聴力の変化に対応して治療方針を決めてゆくことが重要となる。両耳人工内耳症例では両耳間で音質の違いはあっても方向感覚が得られる可能性が示唆された。

参考文献

1. 西尾信哉, 宇佐美真一:【新しい指定難病制度を理解する】耳鼻咽喉科領域の指定難病 若年発症型両側性感音難聴. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88 巻 3 号:224-232, 2013.
 2. 一般社団法人日本聴覚医学会編. 遺伝性難聴の診断の手引 2016 年版 TMRSS3 遺伝子変異による難聴. 金原出版, 東京. 2016.
- F. 研究発表
1. 論文発表
1. Abe S, Takeda H, Nishio SY, Usami SI: Sensorineural hearing loss and mild cardiac phenotype caused by an *EYAA4* mutation. Hum Genome Var, 2018; 5: 23, 2018.
2. 学会発表
1. 森 安仁, 武田 英彦, 小林 万里菜, 三澤 建, 渡部 涼子, 渡辺 健太, 熊川 孝三: Vibrant Soundbridge 術後に修正手術を要した一例の臨床的検討. 第 119 日本耳鼻咽喉科学会総会, 2018. 5. 30-6. 2.

2. 森 安仁, 武田 英彦, 小林 万里菜, 三澤 建, 渡部 涼子, 阿部 聡子, 熊川 孝三, 西尾 信哉, 宇佐美 真一:

長期経過観察中に人工内耳埋込術を施行した Epstein 症候群の一例. 第 28 回日本耳科学会, 2018. 10. 3-6.

3. 射場 恵, 熊谷 文愛, 武田 英彦, 熊川 孝三: 人工内耳装用者の語音聴取評価検査「CI-2004(試案)」による聴取成績 呈示音圧と雑音負荷条件の検討. 第 63 回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19.

4. 熊川 孝三, 阿部 聡子, 武田 英彦: ミトコンドリア 3243 変異による難聴と全身症状 末梢血ヘテロプラスミーとの関連. 第 63 回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19.

5. 阿部 聡子, 西尾 信哉, 横田 陽, 茂木 英明, 熊川 孝三, 武田 英彦, 宇佐美 真一: アレイ CGH 解析により新規 *GJB2* 遺伝子欠失が見出された先天性高度難聴の一家系 *GJB2* 難聴の診断ピットフォーラム. 第 63 回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19.

6. 宮嶋 宏樹, 茂木 英明, 北尻 真一郎, 西尾 信哉, 村田 考啓, 池園 哲郎, 武田 英彦, 阿部 聡子, 岩崎 聡, 高橋 優宏, 内藤 泰, 山崎 博司, 神田 幸彦, 宇佐美 真一: *ACTG1* 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第 63 回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19.

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

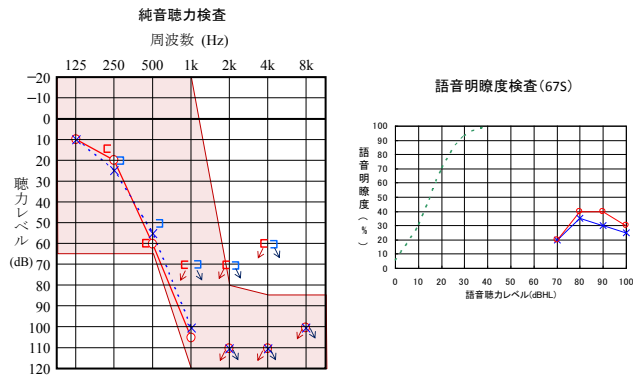


図1 純音聴力検査と語音明瞭度検査 (術前)

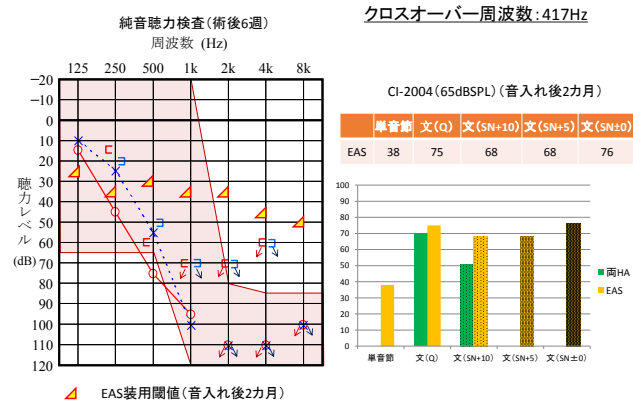


図2 純音聴力検査と EAS 装用効果 (術後)

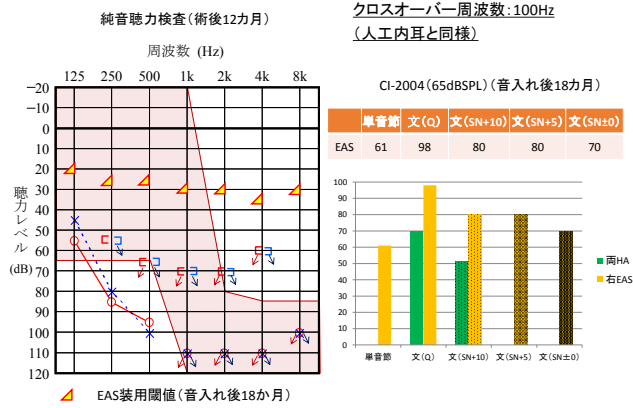


図3 純音聴力検査と EAS 装用効果 (術後 2)

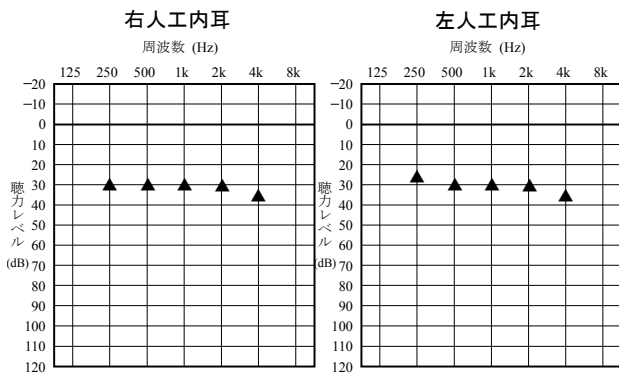


図4 人工内耳音場所閾値

平成30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

若年発症型両側感音難聴の Wolfram 症候群の 1 例の両側人工内耳埋込術後の経過について

研究分担者 加我 君孝（独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター）

研究要旨

若年発症型両側感音難聴の Wolfram 症候群の 1 例について、両側人工内耳埋込術の QOL の改善について調べた。本症例は現在 18 歳。糖尿病、進行する難聴、視神経萎縮による視覚障害、膀胱尿管逆流症がある。7 歳時に実施した遺伝子検査で *WFS1* 遺伝子に変異を認め、Wolfram 症候群と確定診断された。視覚障害も聴覚障害も成長とともに進行した。10 歳で左人工内耳埋込術、14 歳で右人工内耳埋込術を行った。視覚障害の進行のために盲学校で教育を受けた。聴覚障害は両側人工内耳を装用することで騒音下の聴き取りも音源定位も実現し、QOL の向上が視覚障害を助けることにつながった。高校卒業後 IT 技術者となるべく専門教育を受けている。もし人工内耳の装用がなければ、恐らく高等教育を受け、そのような進路には困難が生じたと考えられる。

A. 研究目的

WFS1 遺伝子変異により Wolfram 症候群と確定診断された若年発症型両側感音難聴症例の 1 例に対して、難聴の進行（図 1）と時期の異なる人工内耳埋込術による聴覚の改善が QOL にどのような影響があるか調べた。

B. 研究方法

Wolfram 症候群の聴覚障害の症例に両側人工内耳埋込術を実施した。症例は現在 18 歳男性。その結果どの程度聴覚が改善し、QOL の向上に貢献したか、難聴の進行のフォローアップによる観察と人工内耳埋込術

後の聴覚の向上の程度の両方について調べた。

（倫理面への配慮）

発表では匿名化し、東京医療センターの倫理規定に沿った。

C. 研究結果（症例報告）

症状：糖尿病、難聴、視覚障害、膀胱尿管逆流症

現病歴：生後間もなくから繰り返す尿路感染症および膀胱尿管逆流、3 歳時発症の糖尿病、6 歳頃より発症した難聴、7 歳時の遺伝子検査の結果 *WFS1* 遺伝子に変異を認め Wolfram 症候群と確定診断。10 歳頃から次

第に進行する視神経萎縮により視力低下。

人工内耳埋込術：10歳で左、14歳で右に実施した。

人工内耳埋込術後の聴力検査：純音聴力検査で平均聴力は右 30dB、左 35dB（図 2）。

日常会話：自由な音声による聴覚認知と会話が可能。

教育：盲学校の中・高等部で教育を受けた。

高等部卒業後は IT 技術者になるべく養成所で教育を受けている。

D. 考察

Wolfram 症候群は *WFS1* 遺伝子変異による難聴の進行と視神経萎縮により進行する視聴覚二重障害が生じるため、極めて深刻な若年発症型両側感音難聴で教育上も深刻である。しかしながら聴覚障害については本症例のように人工内耳埋込術で聴覚を再獲得し、両側に人工内耳を装用することで両耳聴が実現し、騒音下の聴き取りおよび方向感の再獲得により、現在の医療では改善できない視覚障害に伴う QOL の低下に対して補うべく大きな貢献をしている。本症例は聴覚によるコミュニケーションが人工内耳を通して可能になったため、高校卒業後 IT 技術者として再出発すべく専門的な教育を受けることを可能にした。Wolfram 症候群のような若年発症型両側感音難聴にはしばしば視覚障害を合併するため、補聴器の効果が不十分な場合は人工内耳埋込術の選択がその患者のその後の人生における QOL の向上に大きく貢献し得ることが明らかとなった。

E. 結論

Wolfram 症候群の 1 例について両側人工内耳埋込術が聴覚認知・音声コミュニケーション、両耳聴を実現し、QOL を著しく改善させた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 新正由紀子、南修司郎、竹腰英樹、加我君孝：難聴進行のため人工内耳埋込術を行った視覚障害合併小児と成人各 1 症例の術後の QOL の改善について。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2012. 5. 9-12、新潟市。
- 新正由紀子、南修司郎、加我君孝：Wolfram 症候群による視覚障害合併小児症例の両側人工内耳埋込術後の QOL の改善について。第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2015. 5. 20-23、千代田区。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

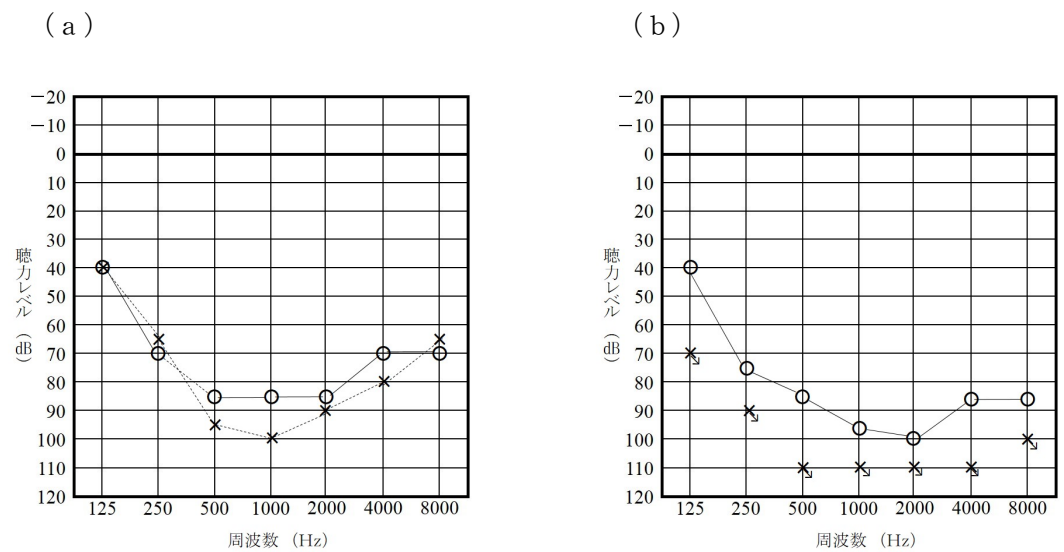


図 1. 初診時 (9 歳) (a) および 14 歳時 (b) のオーディオグラム

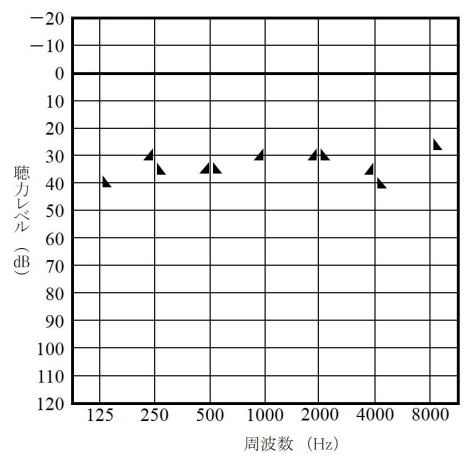


図 2. 両側人工内耳装用 (18 歳 / 現在)

平成30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

当院における若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群症例

研究分担者 小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

遺伝性難聴を疑った症例に対し、慶應義塾大学病院臨床遺伝センターで遺伝カウンセリングを行い、難聴遺伝子検査を施行した症例に関して、若年発症型両側性感音難聴ないしアッシャー症候群と診断された症例を後方視的に検討した。若年発症型両側性感音難聴と診断された症例は7症例あり、変異が同定された遺伝子の内訳は、*CDH23* 遺伝子1例、*KCNQ4* 遺伝子2例、*TECTA* 遺伝子変異4例であった。アッシャー症候群と診断された症例は *CDH23* 遺伝子変異の一例だったが、本症例では眼底所見において典型的な網膜色素変性症の確定診断は得られなかった。当院では、難聴遺伝子検査で確定診断のついた全症例について、同病院耳鼻咽喉科難聴遺伝外来ないし難聴耳鳴外来において、聴覚管理を含めた定期的な経過観察を行い、これと同時に聴力を含む臨床症候の自然経過の情報を蓄積している

A. 研究目的

難聴は音声言語コミュニケーション障害を引き起こし、日常生活や社会生活の質(QOL)の低下のみならず、高齢者のうつ病や認知症発症の危険因子であることが知られている。そのため超高齢化社会に突入した本邦において、難聴の診断法・治療法の開発は喫緊の課題である。今回は、稀少難治性疾患として指定難病とされている若年発症型両側性感音難聴（指定難病304）、アッシャー症候群（指定難病303）の疾患の臨床実態および治療効果の把握を目的として、当院で両疾患の確定診断がついた症例を検討した。

B. 研究方法

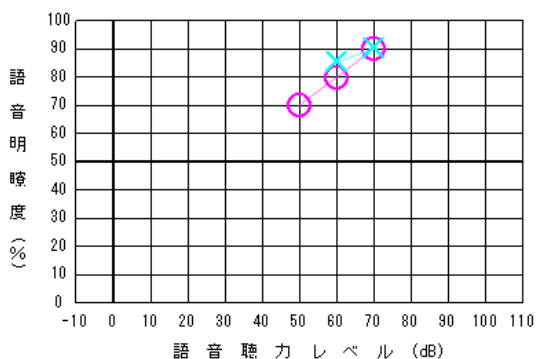
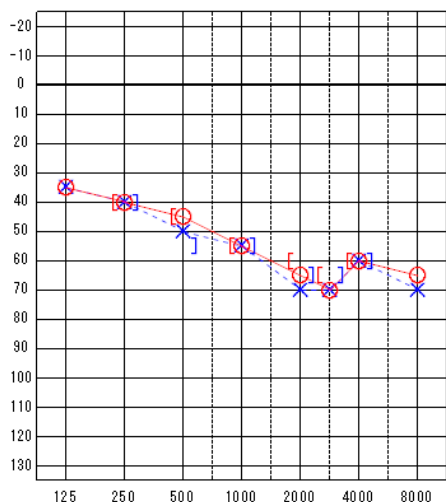
遺伝性難聴を疑った症例に対し、慶應義塾大学病院臨床遺伝センターで遺伝カウンセリングを行い、難聴遺伝子検査を施行した症例に関して、若年発症型特発性難聴ないしアッシャー症候群と診断された症例を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会にて承認を受けた（承認番号20150235「ヒト全遺伝子あるいはその一部を対象とした難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」）。

C. 研究結果

若年発症型特発性難聴と診断された症例は7症例あり、変異が同定された遺伝子の内訳は、*CDH23*遺伝子1例、*KCNQ4*遺伝子2例、*TECTA*遺伝子変異4例であった。以下に代表的と思われた *TECTA* 遺伝子変異例1例 (*TECTA* c.1471 C>T) の聴力図を示す。本症例では純音聴力検査上は浅い皿形を呈し、最高語音明瞭度は保たれている症例で、補聴器装用の効果も良好であり、本遺伝子変異の臨床像として矛盾のないものであった。



D. 考察

19 遺伝子 154 箇所を検査する保険収載検査により多くの確定診断が可能となり、解析技術の加速度的な発展により、さらに多

数の新規変異や新規候補遺伝子が報告されるようになった。その一方で、新規遺伝子や新規変異に対する遺伝学的キュレーションには、複雑な過程を経た慎重な判断が必要とされる。遺伝学と細胞生物学を結びつける効率のよかつ科学的合理性の高い研究手法の確立が診断・治療の両面から求められていると考える。

今回、アッシャー症候群と診断された症例は、自覚症状及び臨床検査所見での感音難聴に関する要件を満たし、*CDH23* 遺伝子変異を認めたことから、眼症状は自覚的に極めて軽く、眼底症状では典型的な網膜色素変性症の確定診断は得られなかったものの、アッシャー症候群の診断基準に合致した。このような症例においては遺伝子診断の占めるウェイトが特に大きく、慎重な遺伝カウンセリングを要する。本症例においても十分な説明とカウンセリングを行った上で、今後のさらなる視力低下の可能性を念頭に、現在経過観察中である。

E. 結論

若年発症型特発性難聴と診断された症例は7症例と、アッシャー症候群1症例を経験した。難聴遺伝子検査の実用化により、慢性感音難聴、聴覚障害という原因の異なる多くの疾患が混在する病態に、少しずつ解明の光が当たりつつあり、今後も地道な症例の蓄積をたゆまず進めていくことが肝要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPS cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K *Regen Ther.* 2018 Dec 17;10:54-63. doi: 10.1016/j.reth.2018.11.001.
2. 学会発表
 - 1) 疾患 iPS 細胞でのプロテオミクスが明らかにした Pendred 症候群の新規病態メカニズム 佐伯翼、細谷誠、芝田晋介、小川郁、藤岡正人、岡野栄之 第 18 回日本再生医療学会 2019/3/23 兵庫県神戸市
 - 2) 幹細胞医学を応用した内耳再生医療創薬 藤岡正人 神戸再生医療勉強会 2019/3/20 兵庫県神戸市 (招待口演)
 - 3) コモンマーモセット蝸牛における老人性難聴遺伝子 *RAP1A*、*XKRA* の発現パターン 野口勝、藤岡正人 第 8 回日本マーモセット研究会大会 2019/2/6-7 東京都中央区
 - 4) EYA4 遺伝子変異難聴 4 症例の聴力像とその経過 松崎佐栄子、藤岡正人、吉浜佳祐、野口 勝、大石直樹、神崎 晶、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、西尾信哉、山田浩之、阿部聡子、宇佐美真一、松永達雄、小川 郁 第 63 回日本聴覚医学会・学術講演会 2018/10/17-18 兵庫県神戸市
- 5) 遺伝性難聴 Pendred 症候群/DFNB4 に対する疾患 iPS 創薬研究 藤岡正人、細谷誠、佐伯翼、三枝智香、廣井有香、岡野栄之、小川郁 第 63 回日本人類遺伝学大会 2018/10/11-13 神奈川県横浜市
- 6) 幹細胞生物学を応用した内耳性難聴治療法の開発研究 藤岡正人 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演 2018/10/3 大阪府大阪市
- 7) 低用量ラパマイシン経口投与はマウス蝸牛外らせん溝細胞においてオートファジーを誘導する 三枝智香、細谷誠、佐伯翼、藤岡正人、小川郁 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演 2018/10/3 大阪府大阪市
- 8) ヒト iPS 細胞由来内耳蝸牛外らせん溝細胞における PENDING 相互作用因子の同定 佐伯翼、細谷誠、三枝智香、藤岡正人、小川郁 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演 2018/10/3 大阪府大阪市
- 9) ヒト iPS 細胞の内耳病態研究への応用と未来への展望～その長所・短所と位置付け～ 細谷誠、藤岡正人、小川郁 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演 2018/10/3 大阪府大阪市
- 10) 低用量ラパマイシン経口投与はマウス蝸牛外らせん溝細胞においてオートファジーを誘導する 三枝智佳・細谷誠・佐伯翼・藤岡正人・小川郁 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演

- | | |
|--|---|
| <p>2018/10/3 大阪府大阪市</p> <p>11) コモンマーモセット蝸牛におけるミトコンドリアの観察 鈴木成尚、佐伯翼、藤岡正人、細谷誠、三枝智香、神崎晶、大石直樹、西山崇経、野口勝、小川郁 第28回日本耳科学会総会・学術講演 2018/10/3 大阪府大阪市</p> | <p>介、小川 郁、藤岡 正人、岡野 栄之 第39回日本炎症・再生医学 2018/7/11-12 東京都新宿区</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）</p> <p>1. 特許取得
なし</p> |
| <p>12) 疾患 iPS 細胞を用いた難聴の創薬研究～動物モデル不在の病気へのチャレンジ～ 藤岡正人 第39回日本炎症・再生医学 2018/7/11-12 東京都新宿区（招待口演）</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他</p> |
| <p>13) ヒト iPS 細胞由来内耳蝸牛外らせん溝細胞における PENDRIN 相互作用因子の同定 佐伯 翼, 細谷 誠, 芝田 晋</p> | <p>特になし</p> |

平成30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

当科における若年発症型感音難聴患者及びアッシャー症候群患者の検討

研究分担者 山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

当科難聴外来を受診した2017年1月から2017年12月までの1年間に認めた若年発症型感音難聴患者を検索しその経過を検討した。当科難聴外来初診患者数は1年間で163名おり、うち6名の若年発症型感音難聴疑いの症例が存在した。4例は遺伝学的な精査では各診断に至らなかった。2例は同意が得られず遺伝学的検査は試行していない。聴力レベルはいずれも軽度から中等度にとどまっている。次に、当科において2017年12月までに人工内耳を施行した456件うちアッシャー症候群と診断された2例について人工内耳の術後成績を検討した。いずれの症例も術後経過は良好でそれぞれ67s肉声単音節聴取能で100%、95%の成績が得られていた。

A. 研究目的

本邦における若年発症型感音難聴及びアッシャー症候群の発症率・経過を明らかにする。

（倫理面への配慮）

検討にあたっては、東京大学倫理委員会の承認を得ている。

B. 研究方法

レジストリ登録のために、2017年1月から12月にかけて当科難聴外来を新規に受診した患者で若年発症型感音難聴がうたわれる症例を抽出し、難聴発症時期・現在の聴力レベルを検討した。

当科で人工内耳を施行した患者をRetrospectiveに観察し、USHER症候群と診断された症例を抽出、人工内耳の術後成績について検討を行った。

C. 研究結果

若年発症型感音難聴疑いの患者は6例存在した。以下症例を報告する。

症例1. 9歳男児 新生児聴覚スクリーニングPass。5歳ごろ聞き返しが多いとこのことで難聴を指摘。8歳時より補聴器装用開始。当科初診時左右対称4分法32.5dBの高温漸傾型感音難聴を認めた。遺伝学的検査では特に遺伝子異常は検出されなかった。
症例2. 16歳男児 新生児聴覚スクリーニング未施行。10歳ごろ学校検診で初め

て難聴を指摘された。近医で高音部の難聴を指摘されていた。15歳時難聴の悪化を自覚、近医にて進行を確認された。精査目的に当科受診。前医にて遺伝学的な精査を行うも異常は指摘されなかった。初診時左右対称4分法35dB高音急墜型感音難聴を認めた。

症例 3. 50歳女性 31歳に難聴を指摘。47歳時に難聴の進行を自覚。精査目的に当科受診。初診時左右対称4分法40dB水平型感音難聴を認めた。遺伝学的な精査では異常を指摘されなかった。

症例 4. 31歳女性 幼少時から検診で難聴を指摘されていた。26歳時に右耳鳴を契機に耳鼻科受診。右有意の難聴を指摘された。その後聴力が悪化しステロイド治療を繰り返した。精査目的に当科受診。初診時水平型右43.75dB、左32.5dB山型感音難聴を認めた。遺伝学的な精査では異常を指摘されなかった。

症例 5. 36歳女性 中学生ごろから難聴を自覚。34歳時に近医受診、高音部の難聴を指摘。36歳時両側の耳閉感を認め聴力の悪化を指摘され、当科を受診。初診時左右対称4分法12.5dB高音急墜型感音難聴を認めた(4kHz, 8kHzは70dB以上)。遺伝学的な精査は希望しておらず施行していない。

症例 6. 30歳女性 高校3年ごろから難聴を指摘。以後右の聴力の変動を自覚。27歳時健康診断にて両側難聴を指摘。30歳時に聴力悪化自覚、両側の難聴進行を認め、当科紹介受診。初診時左右対称性36.7dB谷型感音難聴を認めた。本人の希望で遺伝学

的な精査は行っていない。

当科で人工内耳手術を施行した症例は459名であり、内2名がUsher症候群と診断された。以下症例の経過を示す。

症例 1. 9歳女児 新生児スクリーニング未施行。3か月健診の際に難聴を疑い ABRにて両側重度難聴を指摘。4か月時より補聴器開始、補聴器装用効果に乏しいため1歳10か月時に右人工内耳施行。術後両側網膜色素変性症を指摘され遺伝学的精査でUsher症候群の診断に至った。4歳2か月時に左人工内耳手術を施行した。術後経過は良好で現在67s肉声で両耳人工内耳装用下100%の聴取が得られており、普通小学校に通学中である。

症例 2. 9歳4か月 男児 新生児聴覚スクリーニングRefer。7か月より補聴開始補聴効果がなく、当初90dBであった聴力が1歳半時に110dBに悪化。2歳6か月時に右人工内耳手術施行。その後遺伝学的検査にて*MYO7A*のhomozygousな変異指摘。眼底所見で網膜色素変性指摘された。5歳1か月時に左人工内耳埋め込み術施行。術後経過良好。現在67s単音節95%の聴取が得られている。現在聾学校小学部通学中。

D. 考察

当科で経験した若年発症型感音難聴疑いの6症例及びUsher症候群2症例を検討した。6症例はいずれも軽度から中等度難聴で高度難聴症例は認めなかった。また、遺伝学的検査を行った4症例いずれも若年発症型感音難聴に合致する異常は検出されな

かった。今後全エクソーム解析など更なる検討が必要と考えられる。また、今後の聴力経過を長期的に観察する必要がある。

Usher 症候群に対する人工内耳の成績は良好であった。将来的に視覚障害をきたす可能性を考慮すると両側人工内耳を行い、聴覚入力を最大限に生かせる環境を構築することが重要であると考えられた。

E. 結論

2017 年度に経験した若年発症型感音難聴疑いの患者は 6 症例存在した。これまでに人工内耳施行した 459 名中 2 名に Usher 症候群を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 山嵜 達也 【わかりやすい感覚器疾患】
感覚器症候のみかた 聴覚・平衡覚 難聴
(解説/特集) 日本医師会雑誌 2018, 147
S100-S101

2. 学会発表

1. 能動的な運動が老人性難聴に及ぼす影響についての検討, 木下 淳, 鴨頭 輝, 樫尾 明憲, 吉川 弥生, 近藤 健二, 岩崎 真一, 山嵜 達也, 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会 2018/10/4-6

2. *TECTA* 遺伝子変異と *GJB2* 遺伝子変異が判明した先天性かつ進行性感音難聴人工内耳症例 坂田 阿希, 浦中 司, 星 雄二郎, 樫尾 明憲, 尾形 エリカ, 赤松 裕介, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第 63 回日本聴覚

医学会総会・学術講演会 2018/10/17-19

3. 当院における *GJB2* 変異例による聴力像の検討 關口 美咲, 樫尾 明憲, 尾形 エリカ, 赤松 裕介, 浦中 司, 星 雄二郎, 安達 のどか, 坂田 阿希, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第 63 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2018/10/17-19

4. 人工内耳装用小児例における聴覚処理能力の発達変容の分析 赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 星 雄二郎, 樫尾 明憲, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第 63 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2018/10/17-19

5. 小児人工内耳装用例の幼児期雑音下聴取能力の検討 : 尾形 エリカ, 赤松 裕介, 星 雄二郎, 樫尾 明憲, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第 63 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2018/10/17-19

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

平成30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

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の臨床的検討

研究分担者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）

研究協力者 牧 敦子、古木省吾、栗岡隆臣（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴の診断基準①の「遅発性かつ若年発症（40歳未満）」については、遅発性を証明する検査結果を入手することが困難なことが多いためそれを支持する条件として、40歳未満で難聴が確認され進行したもの、という説明が加えられている。今回はその条件に合致する7症例を抽出しその臨床的特徴を分析した。7例中2例に優性遺伝形式が認められ難聴遺伝子検査が実施されていたが結果は陰性であった。残りの5例中4例では難聴の進行度合いが大きく、2例は重度難聴、1例は高度難聴に進行していた。この5例については遺伝学的検査が実施されていなかったが同検査を含め原因の究明を進めて行く必要があると思われた。アッシャー症候群についてすでに臨床的に診断がなされている症例についてその臨床像を調査した。

A. 研究目的

若年発症型両側性感音難聴の診断基準は、①遅発性かつ若年発症（40歳未満）、②両側性、③難聴の原因遺伝子が同定されている、である。診断の手順としてはまず①と②の条件を確認した上で遺伝学的検査を行うことになると思われる。その際にまず問題となるのは①の遅発性の確認であろう。幼児期、学童期の健診による聴覚検査の結果を保有していることはほとんどないので、結局問診で確認する以外に方法はない。問診による確認では一定の割合で先天性の難

聴が含まれてしまう可能性がある。そこで遅発性かつ若年発症を示唆する臨床的特徴として、40歳未満で難聴が診断され観察期間中に聴力の進行が認められた、という条件が診断基準の解説として記載されている。今回はその条件に合致する症例を抽出しその臨床的特徴を捉えることを研究目的とした。

アッシャー症候群についてはすでに臨床的に診断がなされている症例についてその臨床像の特徴を検討することとした。

B. 研究方法

1) 若年発症型両側性感音難聴について

当科難聴外来を受診し経過を観察している症例で若年発症型両側性感音難聴の診断基準①②を満たす可能性がある症例を拾い出す。そのための条件として診断基準①の解説に示された条件を基に(1)40歳未満で初診して純音聴力検査を実施し難聴が確認されている、(2)経過中に両側性感音難聴をきたしている、(3)経過観察中に聴力の進行を認める(3分法平均で少なくとも片側が10dB以上の進行)、(4)既知の外的原因がない、の4条件を満たす症例を見出しその臨床的特徴を検討する。

2) アッシャー症候群について

臨床症状から診断されている症例について臨床像を調査する。

(倫理面への配慮)

本研究で実施する疫学的調査内容については北里大学倫理委員会の承認を得ている。

遺伝学的検査の実施については、北里大学ヒトゲノム研究審査委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

1) 若年発症型両側性感音難聴について

上記(1)から(4)の4条件を満たす症例は7例が見出された。性別は男性4例、女性3例であった。初診時年齢は27歳から38歳であった。難聴出現の年齢を病歴から調査すると、中学校の健診で指摘されたものが2例、それ以外の5例では26歳から

37歳の間であった。初診時の聴力(3分法平均)は良聴耳では10から75dBHL、悪聴耳で23から80dBHLであった。左右差はみられない症例が多かったが最大で20dBの差が認められた。経過観察期間は8年から13年であった。初診時から経過中に示された聴力型は高音漸傾型が4例、高音急墜型が3例であった。このうち高音急墜型の1例は聾型へと進行していた。進行は左右ほぼ同程度に認められた症例が多かった。3分法平均聴力で最小9dB、最大52dBの進行が認められた。2例に優性遺伝形式の家族歴が認められ難聴遺伝子の検査が施行されていたが病的変異は検出されなかった。他の5例には遺伝子検査は施行されていなかった。

2) アッシャー症候群

確定診断がなされ経過を観察している1症例が存在した。調査時年齢16歳の女兒である。2歳時に発語がなく他院で難聴と診断され聾学校で補聴、療育を開始されていた。兄1名を含め家族歴は認めなかった。4歳時に当科を初診し両側120dB以上の難聴を認め左に人工内耳挿入術が施行された。6歳過ぎより弱視の診断を受け11歳時に視野狭窄が出現し他院にて網膜色素変性症と診断された。数か月前に遺伝学的検査が実施されているが結果はまだ確認できていない。1か月前に当院眼科で眼底の網膜変性所見、視野計による輪状狭窄、網膜電位の振幅消失より網膜色素変性症の確定診断がなされた。

D. 考察

若年発症型両側感音難聴の診断基準①②を満たすと考えられる 7 症例について検討した。その結果 7 例中 5 例は家族歴を有していなかった。この要因としては家族歴を正確に把握できていない可能性、劣性遺伝の可能性、遺伝以外の要因による可能性が考えられる。家族歴のなかった 5 例中 4 例の進行度合いは大きく、2 例は重度難聴、1 例は高度難聴に進行していた。したがってこの 5 例については今後遺伝学的検査を含め原因の究明を進めて行く必要があると思われる。

今回検討したアッシャー症候群症例は type 1 と考えられる。本症例の経験より非症候群性の先天性重度難聴と判断されている症例の中にアッシャー症候群 type1 の症例が含まれていることを考慮した上で難聴の原因検索としての遺伝学的診断を行う重要性が示唆された。アッシャー症候群と診断された場合には将来の視覚障害の発生を考慮した上で聴覚補償の手段を選択していく必要がある。

E. 結論

若年発症型両側感音難聴については、まず診断の手順を確立することが必要である。また現時点では遺伝学的検査を行っても確定診断が得られない症例が少なからず存在する可能性があり今後の課題と思われる。アッシャー症候群 type1 への対策としてアッシャー症候群の遺伝学的検査を非症候群性難聴の遺伝学的診断に含めて行うこと、

遺伝学的に診断がなされた場合には将来視覚障害が出現することを想定して聴覚補償に対する介入を行っていくことが重要である。

F. 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30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

当施設における若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の臨床情報の検討
及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討

研究分担者 岩崎 聡（国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴（聴覚障害）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。難聴を来す疾患としては様々な原因・病態が考えられるが、本研究は複数の疾患を対象に、罹患者頻度、臨床実態および治療効果を把握することを目的とする。特に、共同研究施設との連携により全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、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目的とする。

A. 研究目的

本研究では、指定難病である「若年発症型両側性感音難聴」、「アッシャー症候群」、「ミトコンドリア難聴」、「遅発性内リンパ水腫」の4疾患に加え、「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」、「騒音性難聴」、「音響外傷」、「騒音性難聴」、「薬剤性難聴」、「遺伝性難聴」、「特発性両側性感音難聴」、「症候群性難聴」、「外耳・中耳・内耳奇形を伴う難聴」、「耳硬化症」、「先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴」、「メニエール病」を対象に、All Japanの研究体制で調査研究を行う事により、疾

患の罹患者頻度の把握、臨床実態および治療効果を把握することを目的に実施する後ろ向き観察研究である。

本研究では、特に、共同研究施設との連携により全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、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目的とする。

B. 研究方法

後ろ向き観察研究（生体試料を用いない探索的研究）。難治性聴覚障害に関する症例

登録レジストリを構築し（信州大学に設置予定）、Web ベースで症例の登録を行う。本施設および共同研究施設の研究者が ID およびパスワードを用いてアクセスし、各施設において匿名化した（個人情報削除した）後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコルを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。研究代表者および研究分担者は収集したデータの解析を行い、疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに効果的な治療法に関する検討を行う。また研究の成果は「難治性聴覚障害に関する調査研究班」で検討を行い、診療ガイドライン等に反映する。

（倫理面への配慮）

各施設において匿名化した（個人情報削除した）後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコルを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。

C. 研究結果

①若年発症型両側性感音難聴

当施設で若年発症型両側性感音難聴としてレジストリに登録した症例は 27 例であった。うち、難聴の原因となる遺伝子変異が検出された症例が 10 症例であった。27 症例はすべて 40 歳以下の若年発症であり、25 症例では進行性を訴えている。遺伝形式としては孤発例が 7 例、常染色体優性遺伝形式が 13 例、常染色体劣性遺伝形式が 5 例、

母系遺伝が 2 例であった。聴力像は 20～30dB 程度の軽度難聴から両側 100dB 以上の重度難聴まで様々である。補聴器もしくは人工内耳を用いている症例は 12 例であり、いずれの症例も補聴器もしくは人工内耳装用下での聴力閾値および語音聴取能の向上を認めている。

②アッシャー症候群

同様に当施設で登録した症例は 6 例であった。40 代発症の 1 例を除き、難聴は 10 代までの若年発症であった。また全例で 20 歳までに夜盲の自覚があり、その後網膜色素変性症の診断となっている。遺伝子検査では 1 例で *CDH23*、1 例で *USH2A* の遺伝子変異を認めた。難聴の程度は 5 例で中等度以上の難聴であった。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴について、遺伝子検査の項目を満たす確実例が 27 例中 10 例で認められた。また、アッシャー症候群症例でも 6 例中 2 例で原因となる遺伝子変異が検出されている。このことから、臨床的に上記疾患が疑われる場合には遺伝子検査を行うことでより確実に診断できる可能性が高くなると考えられる。

聴力等の介入においても、若年発症型両側性感音難聴 27 例中 12 例、アッシャー症候群 6 例中 2 例で補聴器もしくは人工内耳装用中であり、今後の難聴の進行性などを踏まえ適切な治療を提供する上でもデータベース構築は有用であると考えられる。

E. 結論

病歴、合併症などの臨床情報から若年発症型両側性感音難聴やアッシャー症候群が疑われた症例については遺伝子検査を行うことで診断および今後の経過や治療に対する重要な情報が得られる可能性がある。

また、今後共同研究施設での研究を含めたデータベースの構築が進むことで、より多くの臨床情報が得られるようになると考えられる。

補聴器もしくは人工内耳の介入のある症例については聴取能の向上が認められ、こうした聴覚に対する適切な介入を推進する上でも大規模な検討は有効であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1、 Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Motobayashi M, Nishio SY, Ohira S, Yano T, Iwasaki S, Shinozawa T, Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Koike K, Usami SI: A rational approach to identifying newborns with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection by dried blood spot screening. *Acta Otolaryngol* 7:1-5, 2018.
- 2、 高橋優宏、岩崎 聡、西尾信哉、鬼頭良輔、新田清一、神崎 晶、小川 郁、宇佐美真一：一側聾に対する人工内耳の装用効果. *Audiology Japan* 61 : 270-276、2018

- 3、 久保田江里、櫻井 梓、高橋優宏、古館佐起子、品川 潤、岩崎 聡：聴力レベルによる補聴器と人工内耳の比較 (第1報) *Audiology Japan* 61 : 531-537、2018
 - 4、 古館佐起子、岩崎 聡、高橋優宏、品川 潤、岡野光博：肺結核から診断された結核性中耳炎の1例. *耳喉頭頸* 90 : 679-683、2018
 - 5、 高橋優宏、岩崎 聡：就学時健診で片耳がまったく聞こえないと言われました。大丈夫でしょうか？患者・家族への説明ガイド。編集 小川 郁 *医学書院* 24-25、2018
 - 6、 高橋優宏、岩崎 聡：40歳代から補聴器が必要になりました。こどもは大丈夫でしょうか？患者・家族への説明ガイド。編集 小川 郁 *医学書院* 26-27、2018
 - 7、 岩崎 聡：人工中耳. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針。編集 大森孝一、藤枝重治、小島博己、猪原秀典. *医学書院* 623-624、2018.
- ### 2. 学会発表
1. 高橋優宏、岩崎 聡、岡野光博、野口佳裕、古館佐起子、品川 潤、折館伸彦、宇佐美真一：人工内耳術後の残存聴力温存予測因子の検討. 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会 2018、5、31 (パソフィコ横浜)
 2. 古館佐起子、岩崎 聡、岡野光博、高橋優宏、品川 潤、野口佳裕、加我君

- 孝：当科で経験した結核性中耳炎の一
例．第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会
2018、5、31（パソフィコ横浜）
3. 高橋優宏、岩崎 聡、野口佳裕、古館
佐起子、前川カルナ：両側外耳道閉鎖
症に対して卵円窓留置法を用いた人工
中耳（Vibrant Soundbridge：VSB）症
例．第 5 回鈴木式鼓室形成術セミナー
2018、8、25（帝京大学霞ヶ関キャンパ
ス）
 4. 高橋優宏、岩崎 聡、古館佐起子、野
口佳裕、岡野光博、宇佐美真一：一側
混合性難聴に対する人工中耳（Vibrant
Soundbridge）の 1 症例（第 2 報） 第
28 回日本耳科学会総会 2018、10、4（大
阪、大阪国際会議場）
 5. 岩崎 聡、高橋優宏、古館佐起子、野
口佳裕、久保田江里：人工内耳と補聴
器による平均聴力レベルと語音明瞭度
の比較 第 28 回日本耳科学会総会
2018、10、5（大阪、大阪国際会議場）
 6. 久保田江里、高橋優宏、古館佐起子、
櫻井 梓、植草智子、岡野光博、野口
佳裕、岩崎 聡：聴力レベルによる補
聴器と人工内耳の比較 第 2 報-閾値
と単語の聴取による検討- 第 63 回日
本聴覚医学会総会 2018、10、18（神
戸、神戸国際会議場）
 7. 櫻井 梓、高橋優宏、古館佐起子、久
保田江里、植草智子、岡野光博、野口
佳裕、岩崎 聡：当科で施行した人工
中耳 VSB 症例と術後成績 第 63 回日本
聴覚医学会総会 2018、10、18（神戸、
神戸国際会議場）
 8. 高橋優宏、岩崎 聡、古館佐起子、久
保田江里、植草智子、櫻井 梓、岡野
光博、野口佳裕：高齢者の人工内耳装
用者における聴取成績と認知機能につ
いて 第 63 回日本聴覚医学会総会
2018、10、19（神戸、神戸国際会議場）
 9. 宮嶋宏樹、茂木英明、北尻真一、西尾
信哉、村田孝啓、池園哲郎、武田英彦、
阿部聡子、岩崎 聡、高橋優宏、内藤
泰、山崎博司、神田幸彦、宇佐美真一：
ACTG1 遺伝子変異による難聴をきたし
た姉弟例 第 63 回日本聴覚医学会総
会 2018、10、19（神戸、神戸国際会
議場）
- 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

平成30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

当施設における若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の症例報告

研究分担者 曾根 三千彦（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 吉田 忠雄（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 杉本 賢文（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴（指定難病 304）は若年（40 歳未満）で発症する両側性感音難聴である。原因不明の特発性両側性感音難聴の中で遺伝子（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子）関与が明らかになった症例と規定される。若年発症型両側性感音難聴は進行性で結果として両側重度難聴となる場合も多く、社会生活や日常生活に支障を来し、病態の解明や治療法の開発が期待される分野である。またミトコンドリア病（指定難病 21）は網膜色素変性症に感音難聴を伴う症例があり、深刻な QOL の低下を招く疾患である。本研究では難聴が軽度であるものも含めてその分布を明らかにするために本研究班のレジストリ登録した症例について検討を行った。

A. 研究目的

当施設における若年発症型両側性感音難聴およびアッシャー症候群のレジストリ登録症例につき詳細を検討する。

員会の承認を得て、その方針のもとに行った。（承認番号：2014-0187、2017-0217）

B. 研究方法

2017 年 4 月から 2019 年 3 月までに当科受診歴のある難聴症例の中で若年発症型両側性感音難聴またはアッシャー症候群および疑い例を抽出し、経過および聴力歴を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委

C. 研究結果

症例 1 44 歳、女性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：少なくとも 22 歳頃までは聴力検査で正常であった。39 歳頃、低い音が聞き取りづらいことを自覚し、その後徐々に聴力が悪化。42 歳時に近医にて感音難聴を指摘された。総合病院を経て 44 歳時に精査目的に当院受診となる。両側ともに 40dB 程度（4 分法）のなだらかな谷型の聴力型であった。

画像検査では明らかな中内耳異常は認めなかった。母親は70歳頃から難聴症状を認めていた。先天性難聴に対する遺伝子検査では異常を認めなかった。

症例2 29歳、女性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：10歳時に音楽が聞き取りにくいことに気づき近医受診。その後、徐々に聴力悪化し13歳時には両耳ともに平均40dB程度（4分法）であった。19歳時には右補聴器装用。当院初診時には両側65dB程度（4分法）の高音漸傾型の聴力型であった。画像検査では明らかな中内耳異常は認めなかった。弟も中学生から難聴の進行あり。先天性難聴に対する遺伝子検査では異常を認めなかった。

症例3 42歳、男性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：23歳時に両側耳鳴症状を発症した際、近郊の耳鼻咽喉科医院を受診したところ両側の軽度難聴を指摘された。その後、両耳共に聴力は徐々に悪化した。41歳時にさらに聴力が悪化したため当院紹介受診。当院受診時には両側40dB程度（4分法）の高音漸傾型の聴力型であった。画像検査では明らかな中内耳異常は認めず、明らかな難聴家族歴は認めなかった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

症例4 30歳、女性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：保育園の頃より難聴の指摘があり。補聴不要な程度の聴力レベルであったため、以降、耳鼻咽喉科にて経過観察されていた。近年増悪傾向を認めるため精査目的に30歳時に当院紹介受診となる。当院受診時には両側40dB程度（4分法）の低中音域感音難聴を示していた。画像検査では明らかな中内耳異常は認めず、明らかな難聴家族歴は認めなかった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

症例5 39歳、男性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：小児期に両側の難聴が指摘され、以後、両側特発性難聴として耳鼻咽喉科にて定期フォローアップされていた。難聴は進行性であった。近年は耳鼻咽喉科受診されず過ごされていたが、より難聴が悪化したため39歳時に当院受診。当院受診時には低音域に50dB程度の残聴を認める両側100dB程度（4分法）の感音難聴を認めた。画像検査では明らかな中内耳異常は認めず、明らかな難聴家族歴は認めなかった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

症例6 27歳、女性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：7歳頃より難聴を認め、徐々に難聴は進行した。25歳になり両耳補聴を開始。27歳時に難聴が進行したため当院紹介受診。当院受診時には低音域に60dB程度の残聴を認める、両側90dB程度（4分法）の感音難聴を認めたため左人工内耳植込術を実施

した。画像検査では明らかな中内耳異常は認めなかった。母方の祖母の妹に難聴家族歴あり。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

症例7 18歳、女性

診断：アッシャー症候群（タイプ1）の疑い

現病歴：（聴力の経過）10ヶ月時に鈴の音に反応しない症状あり。3歳時には3語文の発語あり。3歳半時にABRにて難聴の診断、補聴器装用開始。その後徐々に聴力悪化し、現在は両側70dB程度（4分法）の聴力レベルである。先天性難聴に対する遺伝子検査では異常を認めなかった。

（視力の経過）幼稚園時、夜間見えづらい症状あり。小学2年時にボールをキャッチできないエピソードにて受診し、網膜色素変性症の診断を受ける。中学1年時、視覚障害にて身体障害者2級を申請。網膜色素変性症の家族歴あり。

症例8 55歳、女性

診断：アッシャー症候群（タイプ3）の疑い

現病歴：（視力の経過）20代から夜間見えづらい症状は自覚していた。はっきりと視覚異常を認識したのは40代半ばであった。その後も視力悪化が続き、40代後半で網膜色素変性症と診断を受けた。父親に網膜色素変性症の家族歴あり。

（聴力の経過）52歳ごろから両難聴の自覚あり。当院受診時の聴力検査結果では両高

音域に軽度の難聴を認めた。53歳頃から平衡感覚が少し悪くなった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

症例9 30歳、男性

診断：アッシャー症候群（タイプ3）の疑い

現病歴：（視力の経過）母親は3歳頃から本人の眼の悪さを疑っていた。小学校入学時健診にて視力の悪さを初めて指摘された。以後、徐々に視覚障害は進み、21歳時に網膜色素変性症と診断され指定難病認定を受けた。網膜色素変遷症に対する遺伝子検査では明らかな異常は認めなかった。明らかな家族歴は認めない。

（聴力の経過）27歳時に耳鼻咽喉科を受診した際、偶然8kHzのみの両側難聴を指摘された。4kHz以下は概ね正常聴力であることもあり、難聴感の自覚は無い。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴登録例の2例は重度難聴を呈していたが、4例は軽度から中等度難聴であった。症例により難聴の進行速度は様々であり、進行性ではあるが、高度難聴には至っていない症例も多く存在すると考えられる。レジストリ登録のデータを活用することにより、今後の聴力の経過をfollowし若年発症型両側性感音難聴の自然経過や遺伝子を含むリスクファクターを解析することが可能となると考えられる。アッシャー症候群登録例の2例は網膜

色素変性症と診断を受けている方に軽度の難聴を伴った例であった。網膜色素変性症を有する患者であったとしても、難聴の自覚が乏しければ、聴覚評価が行われないケースも多く存在すると考えられる。各施設でのレジストリ登録により、アッシャー症候群（タイプ 3）の実態がより詳細に判明することが考えられる。

E. 結論

若年発症型両側性感音難聴 6 例、アッシャー症候群の 3 例について報告した。本レジストリ登録により、疫学的な見地からの解析や将来的には病態の解明、治療法の開発などに役立つデータが得られると考える。

F. 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
なし

平成30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：

当科における Usher 症候群およびミトコンドリア病例の検討

研究分担者 内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）

研究協力者 藤原敬三（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）

研究協力者 道田哲彦（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）

研究要旨

当科で診療を行い、難聴遺伝子検査の結果、Usher 症候群（難聴を伴う CDH23 遺伝子変異例を含む）およびミトコンドリア病（MELAS: Mitochondrial encephalopathy with acidosis and stroke-like episodes を含む）と診断された症例の臨床像について検討した。Usher 症候群およびミトコンドリア病による重度難聴では人工内耳による聴覚再獲得が有効であるが、単一診療科で経過観察されている場合、すべての症状について十分な検査がなされていない例も見られた。診療科横断的な連携の必要性が再確認された。

A. 研究目的

本研究は、当科におけるミトコンドリア病および Usher 症候群による難聴患者の臨床像を検討し、これらの疾患の適切な診断、治療に資することを目的とした。

による難聴の治療効果について検討した。
（倫理面への配慮）

当施設で行っている難聴遺伝子検査は、その意義、個人情報保護の保護、同意の撤回が随時可能であること、等について十分な説明と同意を得た上で行われている。特に、その結果の学問的検討、公表についても、個人が特定されないよう配慮した上で認める旨、個々の患者、未成年の場合にはその保護者から書面による同意を得ている。

B. 研究方法

当科で診療を行い、書面による同意を得て行った難聴遺伝子検査の結果、Usher 症候群（難聴を伴う CDH23 遺伝子変異例を含む）およびミトコンドリア病（MELAS: Mitochondrial encephalopathy with acidosis and stroke-like episodes を含む）と診断された症例の臨床像と人工内耳

C. 研究結果

1. Usher 症候群（難聴を伴う CDH23 遺伝子変異例を含む）について

昨年度は当院耳鼻咽喉科で Usher 症候群および *CDH23* 遺伝子変異による高度難聴で人工内耳植え込み術を行った患者について報告した。今年度は当院眼科（神戸アイセンター）で経過観察されている網膜色素変性症例について、その実態を調査した。当院眼科で網膜色素変性症により遺伝子検査を受けた患者のうち 17 名において *USH2A* 遺伝子変異が認められたが、このうち難聴が確認され Usher 症候群と診断された患者は 7 名であり、他の 10 名では聴力検査の結果が確認されず、難聴の有無を確かめることができなかった。本疾患は症状の変化が緩徐であるため診療間隔が長く、再診時に関連診療科の受診と検査が実施されない例では疾患の全体像が把握できないまま長期間が経過している。

2. ミトコンドリア病 (MELAS を含む) について

MELAS の 4 例のうち 4 例ではいずれも片耳に人工内耳植え込み術を行った。人工内耳装用による語音聴取成績は各々 70%、80%、70%、検査結果得られず、であった。予後については、1 例が転居のため他病院に紹介転院、他の 3 例は MELAS 悪化により死亡している。中等度難聴で人工内耳手術に至っていない 1 例では、進行性感音難聴が認められ、脳神経内科と当科で経過観察中である。

D. 考察

Usher 症候群では聴覚と視覚がともに障

害され日常生活の QOL 確保に聴覚の果たす役割が大きいと、難聴単独障害の場合よりは積極的な人工内耳手術適応検討が必要である。今回の検討では人工内耳による語音聴取良好例が多かったが、人工内耳の術後成績には術時年齢だけでなく、難聴増悪の経過や補聴効果など、複数要因の関与が考えられる。

難聴を伴うミトコンドリア病のうち MELAS は重度難聴で人工内耳による聴覚確保が必要となる例が多いが、我々の経験でも分かる通り、一般に予後不良の経過をたどる。他の併存症の状況も勘案し、適応ありと判断される場合には、生存中の QOL 確保のために早期の人工内耳手術を考えるべきである。

E. 結論

当科で診療を行った Usher 症候群およびミトコンドリア病による重度難聴例では人工内耳による聴覚再獲得が有効であったが、単一の診療科で経過観察されている場合、病態の全体像が必ずしも把握されていない例が見られる。診療科横断的な連携の必要性が再確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表等

1. 内藤 泰：手術のための画像診断．耳鼻咽喉・頭頸部手術アトラス上巻，岸本誠司，村上信五，春名眞一 編，第 2 版，医学書院，東京，12-21，2018
2. 内藤 泰：わかりやすい感覚器疾患[V

- 感覚器疾患の治療]聴覚・平衡覚/6 中枢聴覚・前庭疾患. 日本医師会雑誌 147; 特別号 1: 275-276, 2018
3. 山崎朋子, 内藤 泰: 聴覚検査 中枢性聴覚検査. *JOHNS* 34; 7: 867-870, 2018
 4. 内藤 泰: 第 8 脳神経. 「イラスト」めまいの検査, 一般社団法人日本めまい平衡医学会 編, 第 3 版, 診断と治療社, 東京, 92-93, 2018
 5. 内藤 泰: 錐体部真珠腫. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針, 大森孝一, 藤枝重治, 小島博己, 猪原秀典 編, 第 4 版, 医学書院, 東京, 190-192, 2018
 6. 内藤 泰: 「人工内耳」は、聴こえを取り戻す有力な治療選択肢です. 週刊朝日 MOOK 「よく聞こえない」ときの耳の本. 28-31, 2018.
 7. 山崎朋子, 内藤 泰: 特集 人工内耳 人工内耳の適応と術前の準備. *Rehabilitation Engineering* 33; 4: 126-129, 2018.
 8. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Yamazaki T: First Implant-Induced Changes in Rostral Brainstem Impair Second Implant Outcomes in Sequential Bilateral Cochlear Implant Children With Long Inter-Implant Delay. *Otol Neurotol*. 2019 Feb 27. doi: 10.1097/MAO.0000000000002130. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
 1. 内藤 泰: めまいと難聴の画像診断と手術 (特別講演). 愛知県耳鼻咽喉科医会三河地区研修会, 岡崎市. 2018. 4. 21
 2. 内藤 泰: 高度・重度難聴治療における人工内耳の役割と将来像 (ランチョンセミナー). 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 横浜市. 2018. 5. 30-6. 2
 3. 内藤 泰: 治療 手術 耳鳴検査表示法の改訂 (シンポジウム). 日本聴覚医学会 第 4 回耳鳴・難聴研究会, 東京. 2018. 7. 14
 4. Naito Y: Local experience 2 - Bilateral CI in children. Auditory implant workshop in Osaka 2018, 大阪市. 2018. 10. 7
 5. 藤井直子, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤原敬三, 内藤 泰: 良聴耳聴力レベルが 70dB 以上 90dB 未満の成人人工内耳症例の検討. 第 63 回日本聴覚医学会, 神戸市. 2018. 10. 17-19
 6. 山崎朋子, 諸頭三郎, 玉谷輪子, 藤井直子, 藤原敬三, 内藤 泰: 両側人工内耳装用児の方向感機能について. 第 63 回日本聴覚医学会, 神戸市. 2018. 10. 17-19
 7. 玉谷輪子, 山崎朋子, 藤井直子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 内藤 泰: 両側小耳症と外耳道閉鎖症を合併した伝音難聴 2 例に対する 人工中耳の留意点と術後成績. 第 63 回日本聴覚医学会, 神

- 戸市. 2018. 10. 17-19
8. 道田哲彦, 内藤泰, 藤原敬三, 宇佐美真一: 先天性難聴を有する同胞間で原因遺伝子が異なる症例. 第 63 回日本聴覚医学会, 神戸市. 2018. 10. 17-19
9. 水野敬介, 重安将志, 大村佳大, 池永直, 齋田浩二, 道田哲彦, 濱口清海, 竹林慎治, 藤原敬三, 篠原尚吾, 内藤泰: 頸部ガラス異物により椎骨動脈損傷をきたした一症例. 第 190 回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市. 2018. 12. 2
10. 内藤 泰: 人工内耳・前庭水管拡大症・難聴に伴うめまい (講演). 神戸市聴こえとことばの教室専門研修, 神戸市. 2019. 1. 31
11. 藤原敬三, 内藤 泰, 篠原尚吾, 竹林慎司, 濱口清海, 道田哲彦, 齋田浩二, 水野敬介: . 第 191 回日耳鼻兵庫県地方部会: 鼓室形成術の既往のない鼓膜真珠腫 9 症例. 第 191 回日耳鼻兵庫県地方部会, 神戸市. 2019. 3. 24
12. 道田哲彦, 内藤 泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 竹林慎治, 濱口清海, 齋田浩二, 水野敬介: 急性中耳炎と髄膜炎により人工内耳の摘出と再手術を行った common cavity 奇形例. 第 191 回日耳鼻兵庫県地方部会, 神戸市. 2019. 3. 24
- 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30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

当科で経験した *WFS1* 遺伝子変異による若年発症型両側性感音難聴の2家系例

研究分担者 西崎 和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科）
研究協力者 片岡 祐子（岡山大学病院 耳鼻咽喉科）
研究協力者 前田 幸英（岡山大学病院 耳鼻咽喉科）
研究協力者 菅谷 明子（岡山大学病院 耳鼻咽喉科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴は40歳未満で発症する進行性の感音難聴で、難聴の程度は軽度から高度まで様々である。近年の分子遺伝学の進歩により、種々の遺伝子変異の関与が明らかとなっており、その1つに *WFS1* 遺伝子変異がある。*WFS1* 遺伝子は、1998年に常染色体劣性遺伝形式を呈するWolfram症候群(DIDMOAD症候群)の原因遺伝子として報告された。この症候群は、糖尿病、視神経萎縮、感音難聴を主症状とし、様々な神経症状を呈することが知られている。その後、低音障害型感音難聴を呈する常染色体優性(AD)遺伝形式をとるDFNA6/14/38の原因遺伝子座が *WFS1* 遺伝子と同領域にあることが判明し、解析を進めた結果、本遺伝子がDFNA6/14/38の原因となっていることが報告された。*WFS1* 遺伝子変異(AD)による難聴は進行性で、初期には低音部のみの障害であることが多く、難聴の診断時期が遅くなる傾向があるが、中には視神経萎縮をきたすこともあるために、経過に注意が必要である。今回、当科で *WFS1* 遺伝子変異による若年発症型両側性感音難聴の2家系を経験したのでその臨床像について報告する。

A. 研究目的

聴覚医療および難聴遺伝外来で対応された *WFS1* 遺伝子変異を有する難聴者の臨床像（聴力像、家族歴など）および、難聴以外にどのような症状を呈し、診断にいたったか等を、明らかにする。

岡山大学病院耳鼻咽喉科もしくは児童発達支援センター岡山かなりや学園を受診し、難聴の遺伝学的検査の結果、*WFS1* 遺伝子変異による難聴の診断を受けた患者の病歴、聴力検査結果を検討した。

（倫理面への配慮）

当報告の遺伝学的検査はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年

B. 研究方法

文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守して行った。

C. 研究結果

家系 1.

発端者：56歳女性

幼少時より難聴を指摘され、当科初診時(32歳)には左右とも60-70dB程度の低音障害型の聴力像であった。その後徐々に難聴が進行し、右は聾、左が90dB程度の高度難聴を示した。父親にも難聴があったが、詳細は不明である。

以前から眼鏡を装用していたが、42歳頃から視力低下を指摘され眼科を受診、視神経萎縮および視機能の低下の指摘を受けている。尚、血液検査では糖尿病、尿崩症など内分泌学的異常は認めなかった。視力・聴力低下以外の神経学的所見は明らかではなく、神経伝導速度も正常範囲内だった。

56歳時に当科にて人工内耳埋め込み術を施行した。術前の内耳3DMRIでは右蝸牛の閉塞を認めたため、左耳に手術を行った。現在の装用閾値は良好で、音声言語によるコミュニケーションは保たれている。一方で、夜間の運転が困難であるなど、視神経萎縮によるADL低下を認めている。難聴遺伝子検査の希望はなく、検査は施行していない。(発端者の聴力像は図1)

発端者の長女：34歳女性

就学後に言語発達遅滞で精査を受け、7歳時に両側中等度難聴と診断され、補聴器両耳装用中である。

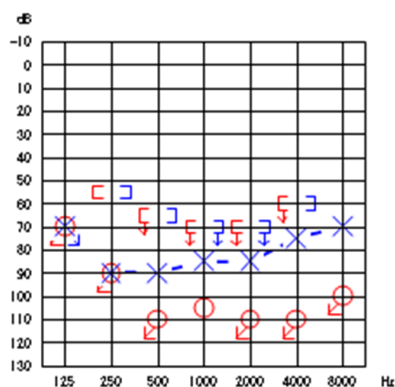


図1

視力、視野に関して自覚症状はないが、発端者の病状を契機に眼科を受診したところ、同様に視神経萎縮の指摘を受け、経過観察中である(発端者の長女の聴力像は図2)。

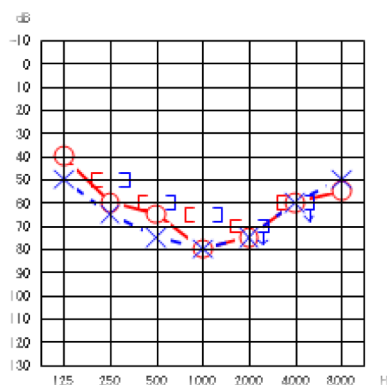


図2

発端者の次女：29歳女性

姉同様言語発達遅滞で精査を受け、3歳時に両側高度難聴と診断された。補聴器両耳装用の上、療育を受けていたが、難聴の進行に伴い、21歳時に右人工内耳埋込術を施行された。

視力、視野に関しては姉と同様、自覚症状はないが、眼科で視神経萎縮の指摘を受け、経過観察中である。聾家系出身の男性と結婚し、2人の娘がいる(発端者の次女

の聴力像は図3)。

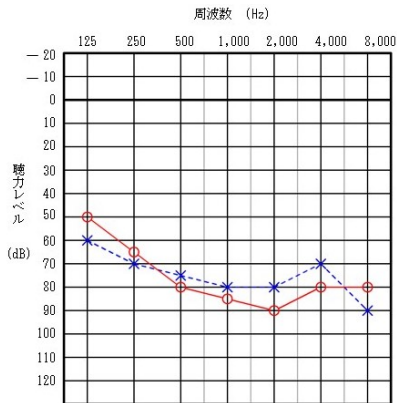


図3

難聴遺伝子検査

この家系では、発端者の長女および次女が遺伝学的検査を希望され、十分な遺伝カウンセリングを行って検査を行い、*WFS1* 遺伝子変異 E864K ヘテロ接合体が検出された。尚、発端者は検査を希望されず、現在、当科外来にてフォローを継続している。

家系 2.

発端者：4 歳女兒

在胎 38 週 3768g にて出生、NHS は両側 pass であった。その後、通園していた保育園にて難聴の疑いを指摘され、精査した結果、両側難聴を認めたため、2 歳 3 ヶ月より難聴幼児通園施設にて補聴器装用を開始し、療育を受けている。同胞二人（男児）は正常聴力だが、母親、母親の祖母とその妹、さらには母方の曾祖母（現在は死去）に難聴を認めた。家系内の難聴者はいずれも進行性の経過であり発端者、祖母および曾祖母は身体障害者手帳を所持し、補聴器装用している。聴力像は皿型で、視力や視野の異常、糖尿病や神経学的な異常所見は

みられていない（発端者の聴力像は図4）。

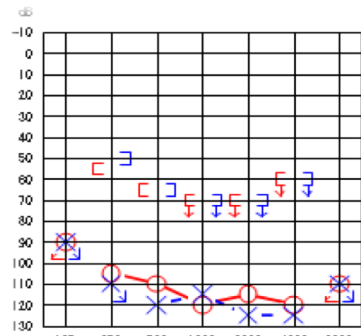


図4

難聴遺伝子検査

家族への遺伝カウンセリングの後に発端者の採血を行ったところ、*WFS1* 遺伝子変異 (NM_006005:c.2051C>T:p.A684V) のヘテロ接合体が検出された。発端者と母親は眼科では視神経萎縮などは指摘されていない。また、上の世代は遺伝学的検査を希望されず、現在経過をフォローアップしている。発端者は、地域の小学校に進学し、通級で難聴学級を利用しているが、音声言語を用いたコミュニケーションも良好である。

D. 考察

家系 1 では、発端者の父親、娘世代、および孫世代の各世代に発症がみられること、難聴と視神経萎以外には神経学的、内分泌学的な異常は認められないことから、AD 形式をとる Dominant optic atrophy plus syndrome あるいは Wolfram like syndrome を疑ったが、十分な遺伝カウンセリングを行った上で遺伝子検査を施行し、*WFS-1* 遺伝子変異による難聴が明らかとなった。

また、本家系については盲聾症候群を念頭においた治療的介入を行う必要があり、高度難聴となった発端者および発端者の次

女に人工内耳埋め込み術を行った。

今回、発端者のように蝸牛閉塞が起きる危険性がある場合には、手術のタイミングは重要な問題であると言える。今回、遺伝カウンセリングを行った際に、1)疾患についての説明、2)遺伝形式と再発率、3)疾患の予後、4)今後必要な介入方法、について十分な理解が得られるまで説明した。

本家系例のように、将来社会的失明を来す危険が高い場合、可能なうちに両側人工内耳を実施し、音の方向感覚を確保する事は、患者のQOLを担保するためにも必要な処置であると考ええる。

家系2については、家系図からは常染色体優性遺伝(AD)形式もしくはミトコンドリア遺伝形式が考えられた。しかし、遺伝学的検査により *WFS1* 遺伝子変異(AD)による難聴の可能性が考えられる結果となり、発端者およびその上の世代には、1)補聴器が有効であるが、進行性の経過を示すこともあるため定期的な聴力フォローが欠かせないこと、2)視神経萎縮の報告もあるために、眼科受診が必要であること、3)基本的には50%の確率で次世代に変異が遺伝することを伝えた。このように、本症例では今後の予後予測や発端者の将来についての遺伝カウンセリングが可能となった。

E. 結論

難聴の遺伝学的検査により *WFS1* 遺伝子変異が同定された若年発症型両側性感音難聴の2家系例について報告した。いずれの症例についても、臨床像の十分な把握に加

え、遺伝学的検査による変異の確認を行うことで、診断や治療方針の決定に有効であったと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi M, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Fujikawa T, Ohyama K, Sakaguchi H, Miyanohara I, Sugaya A, Naito Y, Morita SY, Kanda Y, Takahashi M, Ishikawa K, Nagano Y, Tono T, Oshikawa C, Kihara C, Takahashi H, Noguchi Y, Usami SI. *WFS1* mutation screening in a large series of Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193359.

菅谷明子, 片岡祐子, 峠 和美, 假谷 伸, 前田幸英, 大道亮太郎, 佐藤吏江, 西崎和則. 次世代シーケンサーを併用した難聴の遺伝学的検査が有用であった小児難聴の3例. *日本遺伝カウンセリング学会誌*, 39, 145-150, 2018.

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

なし

平成30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

当科で若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子が同定された症例の臨床的特徴について

研究分担者 山下 裕司（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

研究協力者 菅原 一真（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴は、従来の特発性両側性感音難聴に加齢性の難聴を除外するために年齢要件が加えられたものである。本年度は当院で難聴に対して遺伝子解析された症例を対象に、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子が同定された症例について検討を行った。9症例に対する検討では7例が遅発性であり、40歳未満で発症、進行していた。通院中の進行性難聴患者にも本疾患に該当するものが含まれる可能性が高く、今後も検討を継続する予定である。

A. 研究目的

難聴に対する遺伝子解析が行われるようになり、以前は特発性両側性感音難聴とされていた疾患の中に遺伝子変異が関与する疾患があることが明らかにされてきた(宇佐美 2018)。また、難病の患者に対する医療等に関する法律の制定に伴い若年発症型両側性感音難聴が指定難病と認定された(武田 2017)。

本研究では、信州大学医学部耳鼻咽喉科と共同研究として、先天性難聴の遺伝子解析を行った患者の中で、若年発症型両側性感音難聴の原因と報告されている遺伝子変異を同定できた患者について、検討を行った。

B. 研究方法

当院において難聴の対する遺伝子解析を行った症例は、臨床研究として施行された症例を含めると、2007年11月より2019年3月までで161検体である。今年度の研究では、この161検体を対象とした。若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が認められた症例の臨床的特徴について検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析並びに本研究は山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認のもとに行った（管理番号H27-048, H29-131）。また、全ての対象症例に対して遺伝子解析を行う前に遺伝カウンセリングを行った上で、同意を取得した。

C. 研究結果

これまで当科で検査を行った2007年11月より2019年3月までで161検体の中で難聴の原因遺伝子が同定されたものは59検体(36.6%)存在した。現時点で指定難病として認められるには若年発症型両側性難聴として発症し、原因遺伝子として *ACTG1*, *CDH23*, *COCH*, *KCNQ4*, *TECTA*, *TEMPRSS3*, *WFS1* 遺伝子の変異が同定されることが必要である。我々の検討の中で、これらの遺伝子変異を認めたものは9症例であり、同定された原因遺伝子は *CDH23* が4例, *TECTA* が2例, *WFS1* が3例の3種類であった(表)。

症例	検査時年齢	性別	難聴の発症年齢	進行性	めまい	聴力像	補聴手段	遺伝子解析結果	合併症
1	1	女	0	なし	なし	重度	人工内耳	<i>CDH23</i>	なし
2	4	男	3	なし	なし	重度	補聴器	<i>CDH23</i>	なし
3	9	女	5	あり	なし	重度	人工内耳	<i>CDH23</i>	なし
4	0	男	0	なし	なし	中等度	補聴器	<i>TECTA</i>	なし
5	7	男	5	あり	なし	重度	人工内耳	<i>CDH23</i>	なし
6	43	女	10	あり	なし	中等度	補聴器	<i>WFS1</i>	なし
7	16	女	10	不明	なし	軽度	なし	<i>WFS1</i>	なし
8	10	女	10	不明	なし	軽度	なし	<i>WFS1</i>	なし
9	3	女	3	あり	なし	軽度	なし	<i>TECTA</i>	なし

この中で *CDH23* 遺伝子変異が同定された症例1と症例4は先天性難聴として精査されたが、その他の症例は進行性の難聴として精査される中で遺伝子変異が同定されていた。難聴の程度は、*CDH23* 遺伝子変異が同定された症例は、最終的に重度難聴となっており、4例中3例は人工内耳を使用していた。*CDH23* 遺伝子は Usher 症候群の原因遺伝子として知られているが、これらの4症例に網膜色素変性症を発症しているもの

は、現時点では認めなかった。*TECTA* 遺伝子変異, *WFS1* 遺伝子変異が同定された症例は中等度から軽度難聴であり、補聴器装用中の症例が2例、補聴手段を使用していない症例が4例であった。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴は、従来原因不明の進行性の感音難聴として診断されていた特発性両側性感音難聴について、加齢性の難聴を除外するために年齢要件が加えられたものである。診断基準として遅発性かつ若年発症であること、両側性であること、遅発性難聴の原因となる遺伝子変異が同定され既知の外的因子が除外されていることの3条件が必要と定義されている。実際に指定難病として登録されるのは良聴耳の平均聴力レベルが70 dB以上の高度難聴、重度難聴が対象となる。今回の研究では、遺伝子解析より本疾患の原因遺伝子変異が同定された症例について検討したため、指定難病に登録可能なものは、症例2, 3, 5の3症例にとどまった。他の症例で先天性でないものについては、難聴が進行することがあれば、将来、指定難病に登録できる可能性があることを遺伝カウンセリングの中で説明することになっている。

一方、従来の特発性両側性感音難聴として難聴外来に通院している患者はある程度存在する。可能な限り指定難病について説明をするようにしているが、遺伝子解析が必要なことを説明すると、希望されない症例も多い印象がある。若年発症型両側性感

音難聴について広く啓蒙がなされれば、登録を希望される患者も増加する可能性があり、引き続き説明を行っていく予定である。

E. 結論

当科で遺伝子解析を行った難聴患者で若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が同定された症例について検討した。軽度難聴，中等度難聴が多く，指定難病に登録可能なものは半数以下にとどまった。通院中の特発性両側性感音難聴患者の中に指定難病に登録可能な症例が多いと考えられたので，引き続き患者への啓蒙が必要と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hironori Fujii, Makoto Hashimoto, Kazuma Sugahara, Takuo Ikeda, Yoshinobu Hirose, Hiroshi Yamashita. Quantitative Analysis of Smooth Pursuit Eye Movement Using Video-Oculography. Arch Otolaryngol Rhinol. 4(1) : 30-34, 2018.

Takeshi Hori, Kazuma Sugahara, Junko Tsuda, Yoshinobu Hirose, Makoto Hashimoto, Yosuke Takemoto, Shunsuke Tarumoto, Hiroshi Yamashita. Oral administration of an herbal medicine to prevent progressive hearing loss in a mouse model of diabetes. Auris Nasus Larynx. in press.

山下裕司. めまい・平衡障害をきたす疾患の概観 末梢前庭系疾患 前庭神経炎. イ

ラストめまいの検査 : 106-107, 2018.

山下裕司. 突発性難聴. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 : 238-239, 2018.

菅原一真, 山下裕司. 薬剤性難聴.

JOHNS. 35(1) : 56-58, 2019.

2. 学会発表

Hiroshi Yamashita : Astaxanthin Nano-Emulsion Can Protect Hair Cells Against the Ototoxicity of Aminoglycosides 6th East Asian Symposium on Otology Seoul (Korea) 2018. 5. 24

Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita : EXPRESSION OF AGES IN THE COCHLEA OF METABOLIC SYNDROME MODEL MICE 6th East Asian Symposium on Otology Seoul (Korea) 2018. 5. 24

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

菅原一真. 聞こえの低下を防ぐには？耳にいい生活習慣. 週刊朝日 MOOK「よく聞こえない」ときの耳の本 : 36-41, 2018.

菅原一真. おすすめ難聴予防法. 朝日脳活マガジン ハレやか : 13-16, 2019.

平成30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

当施設で経験した若年発症型両側性感音難聴の臨床経過

研究分担者 羽藤 直人（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究協力者 岡田 昌浩（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴は難治性聴覚障害を呈する希少な疾患であるが、その発症頻度など疫学的な詳細や聴力経過、予後等は明らかにされていない。その理由として、疾患頻度が低いため全国の耳鼻咽喉科施設ごとの症例が少なく、まとまったデータの収集が困難なことが挙げられる。本研究では全国統一症例登録レジストリを用い、全国の関連施設から各疾患の発症頻度や臨床経過を集積・解析することで、新たなエビデンスを見だし、希少な難治性聴覚障害に対する治療指針を作成することを目的とする。

A. 研究目的

我々は当施設で経験した若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。

従来から原因不明で両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、①40歳未満の発症、②両側性、③遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれているものを「若年発症型両側性感音難聴」として指定難病に指定された。診断には、遺伝学的検査により、*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TEMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子のうちいずれかの変異が同定されることが必要である。

本研究では当施設で経験した若年発症型両側性感音難聴の詳細について報告し、全国統一症例登録レジストリを行うことで、新たなエビデンスを見だし、希少な症例に対する新たなエビデンスを構築することを目的とする。

B. 研究方法

全国統一症例登録レジストリとして当施設で経験した若年発症型両側性感音難聴の臨床経過について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は愛媛大学において連結可能匿名化した後に調査項目を入力した。対応表は施錠可能な保管庫に保管し、厳重に管理する

ことで、個人情報保護に留意した。調査研究のため、患者に直接的な有害事象や不利益は生じない。過去の発症症例に対して、ホームページに本研究の目的や方法などを掲載し、研究対象となるものが研究対象となることを拒否できるようにした。

本研究は愛媛大学臨床研究倫理診査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

症例1は17歳女性。小学校5年生の学校健診で両側難聴を指摘された。前医初診時より両側高音急墜型の感音難聴を認め、緩徐進行性の経過であり、若年発症型両側性感音難聴と診断した。純音聴力検査は右23.8dB、左28.8dB（高音急墜型）最高語音明瞭度は右80%、左65%であり、両耳補聴器装用中である。

症例2は42歳女性。35歳時に近医で両側難聴を指摘された。両側とも緩徐進行性の経過を示し、若年発症型両側性感音難聴と診断した。純音聴力検査は右35.0dB、左26.3dB（高音急墜型）であり、補聴器装用を検討中である。

症例3は19歳女性。学校健診で難聴を指摘され、近医で中低音域の感音難聴を指摘された。両側とも緩徐進行性の経過を示し、若年発症型両側性感音難聴と診断した。純音聴力検査は右26.3dB、左38.8dB（皿型）であり、現在定期的に聴力検査を行っている。

症例4は7歳女児。新生児聴覚スクリーニングは異常なし。学校健診で両側高音閾の

異常を指摘され前医を受診し、聴力検査で両側高音急墜性感音難聴を指摘された。両側とも緩徐進行性の経過を示し、若年発症型両側性感音難聴と診断した。純音聴力検査は右28.8dB、左36.3dB（高音急墜型）であり、現在定期的に聴力検査を行っている。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴に対する根本的な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳、残存聴力活用型人工内耳による補聴が対症的に行われている。進行性の難聴が本疾患の特徴であることから定期的に聴力の評価を行い、補聴器、人工内耳の調整を行うことが重要である。本疾患は希少な疾患であり、聴力の経過や治療効果についての情報を幅広く収集し、治療指針を作成することが望まれる。本検討では、4症例とも聴力は両側緩徐進行性の経過を呈し、4例中3例が高音急墜型の感音難聴を認めた。今後も定期的に聴力の経過を観察し、聴力に応じた適切な対応を行う必要がある。

E. 結論

若年発症型両側性感音難聴の4例について報告した。本研究において、全国から集積された患者情報をもとに、各疾患の疫学や臨床経過に関する、新たなエビデンスを構築することができるかと予想される。

F. 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

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし

平成30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 中川 尚志（九州大学医学部耳鼻咽喉科）

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を引起す主な原因である。難聴により、日常生活や社会生活の質の低下が引き起こされ、長期に渡って生活面に支障を来たす。難治性難聴の診断法・治療法の開発は、重要な課題である。しかし、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、疾患毎の患者数が非常に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のが状況である。本研究では、発病の機構が明らかではなく、治療法が確立していない希少な疾病で長期の療養を必要とする疾患を対象としている。信州大学を主幹研究施設として、全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、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目的としている。本研究施設は、本研究の研究分担を行い、症例の収集と登録を行っていく。

A. 研究目的

疾病の機構が明らかではなく、治療法が確立していない希少な疾病で長期の療養を必要とする疾患を対象としている。信州大学を主幹研究施設として、全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、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目的としている。平成30年度は、当施設では主に、Usher 症候群（指定難病 303）と若年発症型

両側性感音難聴（指定難病 304）の当院受診歴のある患者の臨床情報の収集を行い、症例レジストリへの登録を行っていく。

B. 研究方法

分担研究施設である九州大学病院耳鼻咽喉科を受診した患者のうち、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の臨床実態の把握および疫学調査のため、平成30年度までに当院を受診された罹患患者の臨床情報を収集して、全国統一の症例登録レジストリ（主幹研究施設作成）に登録した。

また、2017年1月1日から12月31日の間に、当診療科における上記2疾患の受診患者数を信州大学へ報告し（1次調査）、その後、上記期間で新たに確定診断し得た患者数と臨床像についての調査を行い、結果を信州大学へ報告した（2次調査）。

C. 研究結果

当院倫理委員会の承認に基づき（許可番号 28-406 許可期間 平成29年2月21日～平成31年3月31日）、平成30年度までに当院を受診され、調査研究への参加に同意いただいた症例を、症例登録レジストリへ登録した。アッシャー症候群用レジストリには当院より5症例、若年発症型両側性感音難聴レジストリには12症例登録した。

1次調査で報告することができた（つまり2017年1月1日から12月31日の間に当科を受診した）患者Usher症候群は5症例、若年発症性感音難聴は9症例登録した。そのうち2017年に確定診断に至った症例は両疾患ともみとめなかった。

レジストリに登録できたアッシャー症候群の総数は5症例であり、その内訳は、男性1名、女性4名であった。いずれも研究期間内で新規に診断された患者ではなく、以前確定診断され当院眼科にて外来フォローしている症例であった。検出できた遺伝子変異は、*MYO7A* 1症例、*PCDH15* 1症例であり、他3症例は遺伝子検査を以前施行しているが、結果は不明であった（カルテから情報を取得できなかった）。

レジストリに登録できた若年発症型両側

性感音難聴症例の総数は12症例であり、その内訳は、女性5症例、男性7症例であった。5症例で遺伝子検索に同意を取得できたため施行した。2症例は、現時点で報告は帰ってきていない。他3症例では、*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異はいずれも認めなかった。そのため、いずれの症例も、疑い例であり、確定診断に至っている症例は認めず、難病指定も受けてはいない。聴力像は、皿型が3症例、水平型が4症例、高音漸減型が4症例、残りの1症例は、右側が高音漸減型で左側が皿型であった。聴力低下を日常生活で自覚した時期は、幼少期が1症例、10歳台からが3症例、20歳台から1名、30歳台からが2症例、40歳台からが4症例、不明が1症例であった。聴力低下が進行して、人工内耳までに至った症例は1症例であり、64歳時に人工内耳植込み術を施行されていた。

D-E. 考察と結論

昨年度の、症例の情報収集のための当院内で構築した情報収集システムに基づき、症例登録レジストリに登録した。当院では、H29年およびH30年に、新規で診断されるusher症候群の患者は0名であった。

Usher症候群は、人口10万人あたり約6.7人程度と非常に稀であり、当科での新患患者が平成29-30年の2年間に1症例もないことは、矛盾しない。

若年発症性感音難聴の診断基準を満たす新患患者も同様に1名もいなかったが、本

施設からの登録症例 12 名は明らかに疑い例であり、今後新規の原因遺伝子が同定される可能性がある。聴力の悪化は、両側同時に悪化するわけではなく、左右別々の聴力像を示す症例があり、過去の報告とも矛盾しない結果であった。人工内耳装用まで聴力が悪化した症例が 1 症例あり、人工内耳後は日常生活の音声コミュニケーション再獲得により患者 QOL が大きく向上している。

Usher および若年発症型感音難聴患者は、非常に稀な疾患であるが、耳鼻咽喉科による定期的な聴覚フォローと、適切な治療介入が、患者の QOL 維持のためには必要であると考えられた。

F. 研究発表

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

平成30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

宮崎大学における若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群の臨床情報の検討

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

難聴は音声言語コミュニケーションの障害となり、長期にわたり、生活の質(QOL)の低下を引き起こす。また、難聴は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、疾患自体も希少疾患であるため効果的な診断、治療法は確立していない。本多施設共同研究において、分担研究施設として参加し、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。

A. 研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする

B. 研究方法

当科を受診した症例のうち、過去20年間の対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集を行う。
(倫理面への配慮)

本学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

分担研究施設として、若年発症型両側感

音難聴が4例、アッシャー症候群5例の症例を症例レジストリに登録した。聴覚補償については、若年発症型両側性感音難聴の全例において、補聴器装用による聴覚補償を行っていた。アッシャー症候群においては、5例中、3例において人工内耳（うち、1例は両耳人工内耳）が行われており、人工内耳の効果は全例良好であった。遺伝子解析については、若年発症型両側性感音難聴の1例、アッシャー症候群の3例において、保険による19遺伝子164変異の診断を実施したが原因遺伝子を特定できなかった。

D. 考察

過去20年の対象疾患数は結果に記載した通りであった。若年発症型両側性感音難聴およびアッシャー症候群における原因遺伝

子変異は特定できなかった。人工内耳を行ったアッシャー症候群（タイプ 2 または 3)の 3 例では人工内耳を行っており、タイプ 2, 3 例でも長期的には重度難聴に至り補聴器での聴覚補償が困難になると考えられた。また、アッシャー症候群の人工内耳の効果を良好であり、難聴増悪時の聴覚補償手段として積極的に選択して良いと考えられた。今後、Usher 症候群など、併発症状を認めるものは、関連科との連携によるさらなる対象疾患のリクルートを行う予定である。

E. 結論

若年発症型両側感音難聴 4 例、アッシャー症候群が 5 例をレジストリ登録した。アッシャー症候群の人工内耳の効果は良好で

あった。今後も症例のリクルートを継続し臨床情報の集積を継続する。

F. 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
なし

平成30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 鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの障害となり、長期にわたり、生活の質(QOL)の低下を引き起こす。また、難聴は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、疾患自体も希少疾患であるため効果的な診断、治療法は確立していない。本多施設共同研究において、分担研究施設として参加し、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。

A. 研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

B. 研究方法

当科を受診した症例のうち、過去1年間の対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集を行う。（倫理面への配慮）

本学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

分担研究施設として、若年発症型両側感音難聴が5例、アッシャー症候群2例（タイプ2: 1例、タイプ3: 1例）の症例を症例レジストリに登録した。若年発症型両側感音難聴においては5例中、2例において原因となる遺伝子変異を同定した（親子、*KCNQ4*）。アッシャー症候群においては、タイプ2では遺伝子変異は見つからず、タイプ3では遺伝子検査は希望しなかった。また、聴覚補償においては、若年発症型両側感音難聴の5例中4例に補聴器装用、1例に人工内耳による聴覚補償を行っていた。人工内耳装用による聴覚補償は良好であったが、補聴器を装用している4例中2例で難聴が進行し聴覚補償は十分でなかった。人工内耳手術を勧めている。アッシャー症候群のタイプ3例において人工内耳が行わ

れており、装用効果は良好である。

D. 考察

本学がおかれている島嶼環境から劣性遺伝疾患の集積も考えられたが、過去1年の対象疾患数は結果に記載した通りであった。過去13年間では、若年発症型両側感音難聴は25家系40例、アッシャー症候群は4家系4例(今回報告例含む、タイプ2、2例;タイプ3、2例)を経験した。原因遺伝子変異の特定は若年発症型両側感音難聴家系32%(*DIAPH12*, *CCDC50*, *KCNQ4*, *MYO15A*, *CDH23*, *MYH9*, *OTOG*)、アッシャー症候群33%(1例は検査せず)であった。本土とは異なる遺伝学的背景が原因遺伝子変異の同定率が低い原因として考えられる。若年発症型両側感音難聴は人工内耳を行った症例はなかった、アッシャー症候群の2例では人工内耳を行っており、タイプ2, 3例でも長期的には重度難聴に至り補聴器での聴覚補償が困難になると考えられた。今後、Usher症候群など、併発症状を認めるものは、関連科との連携によるさらなる対象疾患のリ

クルートも必要と考える。

E. 結論

若年発症型両側感音難聴5例、アッシャー症候群2例をレジストリ登録した。今後も症例のリクルートを継続し臨床情報の集積を継続する。

F. 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
なし

平成30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

アッシャー症候群タイプ2症例における聴力経過の検討

研究分担者 中西啓（浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究要旨

臨床症状よりアッシャー症候群タイプ2と診断し、遺伝学的検査にてUSH2Aに変異を同定することができた患者の中で、10年以上にわたって聴力評価をおこなうことができた3人において聴力経過を解析した。12歳～22歳まで聴力評価をおこなうことができたC237では2.5 dB/年で難聴が進行していたが、25歳～47歳まで聴力評価をおこなうことができたC644では難聴の進行度は0.2 dB/年とほとんど進行していなかった。5歳～35歳まで聴力評価をおこなうことができたC696では、20歳までは2.5 dB/年で難聴は進行していたが、20歳以降は0.5 dB/年と難聴はほとんど進行していなかった。このように今回の解析では、20歳頃まで難聴が進行し、それ以降は難聴がほとんど進行しない傾向が示唆された。USH2A 遺伝子変異例では難聴が進行することもあり、その場合には20歳頃までに難聴が進行する可能性があるため、臨床経過に注意する必要があると思われた。

A. 研究目的

アッシャー症候群 (Usher syndrome: USH) は、感音難聴に網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに、難聴に視覚障害を合併する疾患は約40種類知られているが、本疾患は全患者数の約半数（5/10万人）を占める最多の疾患である。USHは難聴の程度と前庭機能障害の有無などの臨床症状により、タイプ1 (USH1) からタイプ3 (USH3) の3つのタイプに分類され、さらに原因遺伝子がマッピングまたはクローニングされたものはサブタイプに分類されている。現在までに、タイプ1B (U

SH1B) ～1H, 1J, 1K, タイプ2A, 2C, 2D, タイプ3Aの13のサブタイプが知られている。

USH2は、中等度～高度感音難聴を示し、前庭機能障害は合併しないことが特徴である。USH2の原因遺伝子として、USH2A, ADGR VI, WHRN の3種が同定されているが、これまでににおこなわれ遺伝子解析研究では、ほとんどの症例においてUSH2A に遺伝子変異が同定されている。USH2A に変異が同定された患者においては、難聴は進行しないことが多いとされているが、長期間にわたって聴力評価をおこなった報告は少ない。われわれは、臨床症状よりUSH2と診断し、遺

伝学的検査にてUSH2Aに変異を同定することができた患者の中で、3人において10年以上にわたって聴力評価をおこなうことができた。そこで、その3人の耳鼻科的・眼科的臨床所見および聴力経過について報告する。

B. 研究方法

臨床症状よりUSH2と診断し、遺伝学的検査にてUSH2Aに変異を同定することができた患者の中で、10年以上にわたって聴力評価をおこなうことができた3人の患者を対象とした。耳鼻科的臨床所見を評価するために、耳鏡検査、純音聴力検査、ティンパノメトリー、温度刺激検査を行い、難聴と診断された年齢について問診した。眼科的臨床所見を評価するために、前眼部検査、視力検査、視野検査、眼底検査、網膜電図検査を行い、網膜色素変性症と診断された年齢について問診した。聴力経過はオーディオグラムを用いて解析した。良聴耳の平均聴力（3分法）を経時的にプロットして散布図を作成し、Microsoft Excel for Mac® 2016を使用して近似直線を描いて、近似直線の傾きを難聴の進行度（dB/年）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会にて承認されており、遺伝学的検査はインフォームド・コンセントを取得した後におこなった。

C. 研究結果

遺伝学的検査結果について

10年以上にわたって聴力評価をおこなう

ことができた3人の患者は、遺伝学的検査でUSH2Aに遺伝子変異が同定されている。C237はc. 8559-2A>Gとp. Trp3150Xの複合ヘテロ接合変異、C696はp. Cys4236Xのホモ接合変異、C644はc. 1840+1G>Aと p. Tyr3776Xの複合ヘテロ接合変異が同定された。

耳鼻科的臨床症状について

3人の患者は6歳までに難聴と診断されており（表1）、診断後すぐに補聴器装用を開始していた。当院で施行した耳鏡検査では外耳道や鼓膜に異常所見を認めず、ティンパノメトリーは全員がA型であった。純音聴力検査では、C237とC696は高度、C644中等度感音難聴であり、オーディオグラムはほぼ左右対称であった。温度刺激検査を施行したところ、3人とも基準値内であった。

眼科的臨床症状について

3人の患者は、16歳～27歳で網膜色素変性症と診断されていた（表1）。当院の眼科にて精査していただいたところ、全員の水晶体に白内障が認められた。矯正視力は0.06～0.7であり、視野検査にて高度視野狭窄を認めた。眼底検査では、骨小体様色素沈着や網膜動脈の狭細化などの網膜色素変性症に特徴的な所見を認め、網膜電図検査は全員が無反応であった。一般的に、網膜色素変性症患者は、年齢とともに視野狭窄が進行し、それに伴って矯正視力も低下してくること

表1. USH2患者の臨床症状

患者	年齢	診断年齢		難聴の 程度	温度刺激 検査	視力		視野
		難聴	PR			右眼	左眼	
C237	22歳	3歳	16歳	高度	基準値内	0.6	0.7	<5° (V/4e)
C696	35歳	3歳	20歳	高度	基準値内	0.4	0.5	30-80° (III/4e)
C644	47歳	6歳	27歳	中等度	基準値内	0.07	0.06	10° (V/4e)

が多い。C696は他の患者と比較して、年齢のわりに視野が比較的保たれていた。

聴力経過について

C237では12歳～22歳まで、C696では5歳～35歳まで、C644では25歳～47歳まで純音聴力検査で聴力経過を評価することができた。良聴耳の平均聴力（3分法）を経時的にプロットして散布図を作成して難聴の進行度を算出すると、C237では2.5 dB/年、C696では0.7 dB/年（図1Bの黒色破線）、C644では0.2 dB/年であった（図1）。C696の散布図を観察すると、5歳～20歳までは難聴が進行しているが、20歳～35歳まではほとんど難聴が進行しない傾向があるよう思われた。そこで、5歳～20歳までと、20歳～35歳までに分けて散布図を作成して難聴の進行度を算出したところ、20歳までは2.5 dB/年であったが、20歳以降は0.5 dB/年であった（図1Bの灰色破線）。

D. 考察

USH2 は、中等度～高度感音難聴を示し、前庭機能障害は合併しないことが特徴である。C237、C696、C644の3人とも、中等度～高度感音難聴を呈しており、聴力にはほぼ左右差はなかった。難聴と診断された年齢は3～6歳であったが、両親によると幼少時から音への反応が悪かったとのことであり、難聴は幼少時からあったと思われる。温度刺激検査は3人とも基準値内であったが、年齢とともにふらつきを強く感じるようになってきたとのことであった。これは、年齢と

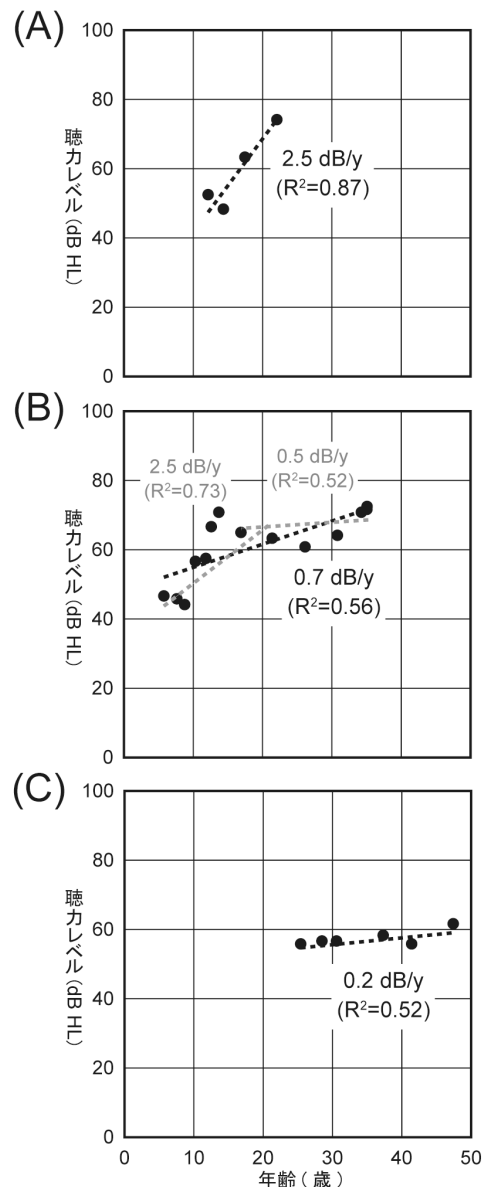


図1 C237 (A), C696 (B), C644 (C) の良聴耳の平均聴力(3分法)の経時的変化

ともに網膜色素変性症による視力低下や視野狭窄が進行するため、平衡維持に重要な視機能が低下するためと思われた。また、年齢とともに言葉の聞き取りが悪くなってきたとの訴えもあったが、これも視機能低下により読唇が困難になってくることと関連していると思われた。このように、年齢と

ともに網膜色素変性症が進行すると、平衡維持や言葉の聞き取りにも影響が出ることはUSHの特徴であり、必ずしも前庭機能低下や難聴の進行によるものというわけではないことに留意する必要がある。

USH2A 変異が同定された患者においては、難聴は進行しないことが多いとされている。今回、臨床症状よりUSH2と診断し、遺伝学的検査にてUSH2Aに変異を同定することができた患者の中で、10年以上にわたって聴力評価をおこなうことができた3人において聴力経過を解析した。その結果、C237では2.5 dB/年で難聴が進行していたが、C644では難聴の進行度は0.2 dB/年とほとんど進行していなかった。C696については、5歳～35歳までで近似直線を描くと難聴の進行度は0.7 dB/年であったが、20歳で分けて近似直線を描くと、20歳までは2.5 dB/年と難聴は進行していたが、20歳以降は0.5 dB/年と難聴はほとんど進行していなかった。このように今回の解析では、20歳頃までに難聴が進行しており（C237とC696）、それ以降は難聴がほとんど進行しない（C696とC644）傾向が示唆された。USH2A遺伝子変異例では難聴が進行することもあり、その場合には20歳頃までに難聴が進行する可能性があるため、臨床経過に注意する必要があると思われた。

E. 結論

臨床症状よりUSH2と診断し、遺伝学的検査にて*USH2A* に変異を同定することができた患者の中で、10年以上にわたって聴力評

価をおこなうことができた3人において聴力経過を解析した。12歳～22歳まで聴力評価をおこなうことができたC237では2.5 dB/年で難聴が進行していたが、25歳～47歳まで聴力評価をおこなうことができたC644では難聴の進行度は0.2 dB/年とほとんど進行していなかった。5歳～35歳まで聴力評価をおこなうことができたC696では、20歳までは2.5 dB/年で難聴は進行していたが、20歳以降は0.5 dB/年と難聴はほとんど進行していなかった。このように今回の解析では、20歳頃までに難聴が進行し、それ以降は難聴がほとんど進行しない傾向が示唆された。*USH2A* 遺伝子変異例では難聴が進行することもあり、その場合には20歳頃までに難聴が進行する可能性があるため、臨床経過に注意する必要があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakanishi H, Kawashima Y, Kurima K, Muskett JA, Kim HJ, Brewer CC, Griffith AJ. Gradual symmetric progression of DFNA34 hearing loss caused by an NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation. *Otol Neurotol* 39: e181-e185, 2018.

2) Nakanishi H, Kurima K, Pan B, Wangemann P, Fitzgerald TS, Géléoc GS, Holt JR, Griffith AJ. *Tmc2* expression partially restores auditory function in a mouse model of DFNB7/B11 deafness caused by loss of *Tmc1* function. *Sci Rep* 1

4: 12125, 2018.

3) 中西啓, 遠藤志織, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸. 診断に難渋した中耳放線菌症例. 耳鼻臨床 111: 669-674, 2018.

4) Endo S, Mizuta K, Yamatodani T, Nakanishi H, Hosokawa K, Misawa K, Hosokawa S, Mineta H. A case of improved hearing with cochlear implantation in Gaucher disease type 1. *Auris Nasus Larynx* 45: 603-607, 2018.

5) Hosokawa S, Hosokawa K, Takahashi G, Sugiyama K, Nakanishi H, Takebayashi S, Mineta H. Hyperbaric Oxygen Therapy as Concurrent Treatment with Systemic Steroids for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Comparison of Three Different Steroid Treatments. *Audiol Neurootol* 233:145-151, 2018.

2. 学会発表

1) Nakanishi H, Kurima K, Pan B, Wangemann P, Fitzgerald TS, Holt JR, Griffith AJ. Transgenic *Tmc2* expression partially rescues auditory function in a mouse model of DFNB7/B11 deafness. *ARO*

41th Annual MidWinter Meeting: 2018. 2. 9-14, Manchester Grand Hyatt.

2) 中西啓, 峯田周幸. *PAX3* 遺伝子変異にて発症したWaardenburg 症候群例. 第13回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会: 2018. 7. 12-13, ワークピア横浜.

3) 中西啓, 川島慶之, 峯田周幸. 非症候群性難聴DFNA34 の原因遺伝子同定および病態解. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会: 2018. 10. 4-6, 大阪国際会議場.

4) Nakanishi H, Mineta H, Griffith AJ. NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss DFNA34. 日本人類遺伝学会第63回大会: 2018. 10. 11-13, パシフィコ横浜.

H. 知的財産権出願・登録状況(予定を含む。) 該当なし。

平成30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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析

研究分担者 將積 日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

指定難病となった遅発性内リンパ水腫について医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を評価するため、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力することを目的として、市販のデータベースソフトウェアであるFileMaker Proにより症例登録レジストリを新たに構築した。マニュアル病診療ガイドライン2011年版、難治性平衡機能障害に関する調査研究班の報告書などを参考に67項目の疫学的・臨床的調査項目を設定した。入力項目の大半は選択肢を設け入力時の負担を軽減させた。発症年月日や純音聴力閾値等では手入力が必要だが、発症年齢や平均聴力が自動的に計算され、オーディオグラム形式で自動表示されるため、円滑に作業する手助けをさせた。多施設からのデータ収集方法は、分担研究者および協力研究者の施設からインターネットで直接あるいは個々の施設で入力されたデータをまとめて郵送する方式がとられている。研究者毎にパソコンの習熟度は異なるため、それにも配慮してレジストリを開発した。

A. 研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復、音や圧刺激によりめまいが誘発される。先行する高度難聴耳と同側に内リンパ水腫ができる同側型、対側にできる対側型に分けられる。DEH患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を評価するためには、同一の症例登録レジ

ストリを用いて国内多施設からデータを収集することは重要である。そこで本研究では、調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設でのデータ入力を目的として、データベースソフトウェアであるFileMaker ProによりDEHの症例登録レジストリを新たに構築した。

B. 研究方法

DEHの症例登録レジストリは、同じ内リンパ水腫疾患であり、疫学的・臨床的特徴が類似していると考えられるマニュアル病

の症例登録レジストリ（難治性平衡機能障害に関する調査研究班作成）を参考として開発が行われた。調査項目設定時には、メニエール病診療ガイドライン2011年版、難治性平衡機能障害に関する調査研究班の報告書などを参考として、DEHとメニエール病の相違点を洗い出した。

DEH、メニエール病ともめまいに難聴を合併する内耳内リンパ水腫疾患である。いずれも女性が男性より多く、過労、精神的ストレス、睡眠不足が発作の誘因と推定されている。メニエール病とは異なり、DEHでは高度難聴が先行しめまいが続発する。高度難聴の原因は、原因不明が最も多く、突発性難聴、流行性耳下腺炎など多岐にわたる。高度発症時期は生下時から高齢者まで幅が広い。めまい発症は高度難聴発症から数年から数十年後であり、発症までの期間は高度難聴の原因と関連性があるのではないかと推定されている。DEHの重症化とこれらの項目との関係ははっきりとは分かっていない。

DEHのこれら諸問題を検討するため、67項目の疫学的調査項目と臨床調査項目が選択され、DEH症例登録レジストリの開発が行われた。開発終了後に模擬患者10例のデータを入力し、データベースとしての有用性についても検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行

った。

C. 研究結果

FileMaker Pro を用いて DEH の臨床情報調査票が開発された。

フィールドの項目としては、以下のような疫学的・臨床的調査項目を使用した。

(1) 疫学的調査項目

DEHの病型（同側型・対側型）、先行する高度難聴耳（右、左、両側）、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因）の有無

(2) 臨床的調査項目

①治療内容

実施期間、使用薬剤は1日投与量もしくは投与総量、保存的治療（有酸素運動、水分摂取療法、イソソルビド、ATP製剤、ビタミンB12製剤、抗不安薬、ステロイド全身投与、ステロイド鼓室内投与、中耳活療法、内リンパ嚢開放術、選択庭前低機能破壊術（前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与）の有無、

②平衡機能検査

実施日（初回と再検査時で比較）、検査項目（温度刺激検査（半規管麻痺（CP）の有無、CP%）、cVEMP検査（反応低下または無反応）、重心動揺検査（開眼時および閉眼時の総軌跡長および外周面積）、内リンパ水腫推定検

査（グリセロール cVEMP、フロセミド温度刺激検査、フロセミド VOR、フロセミド cVEMP）

③画像検査

内耳造影 MRI 検査（内リンパ水腫の有無）

④聴覚検査

実施日（初診時と 6 ヶ月後）、左右別の純音聴力閾値（125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz、8000Hz）、内リンパ水腫推定検査（グリセロールテスト、蝸牛図）

⑤前庭機能検査結果

月平均発作回数（初診時と 6 ヶ月後）、Dizziness Handicap Inventory (DHI)

⑥重症度分類（Modified Rankin Scale: mRS）

0: まったく症候がない、1: 症候はあっても明らかな障害はない、日常の勤めや活動は行える、2: 軽度の障害、発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える、3: 中等度の障害、何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える、4: 中等度から高度の障害、歩行や身体的要求には介助が必要である、5: 重度の障害、寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする、6: 死亡

⑦重症度分類（聴覚障害）

良聴耳の聴力で 5 段階に分類。

0: 正常（25dBHL 未満）、1: 軽度難聴（25dB 以上 40dBHL 未満）、2: 中等度難聴（40dB 以上 70dBHL 未満）、3: 高度難聴（70dB 以上 90dBHL 未満）、4: 重度難聴（90dBHL 以上）

⑧平衡障害

5 段階に分類。

0: 正常、1: 可逆性の平衡障害（日常生活が時に障害）、2: 不可逆性軽度平衡障害（日常生活がしばしば障害）、3: 不可逆性高度平衡障害（日常生活が常に障害、身体障害者 5 級に該当）、4: 不可逆性両側性高度平衡障害（身体障害者 3 級に該当）

次に、レイアウトの作成時には、まず、2017 年に改訂された DEH の診断基準の簡易版を調査票の始めに表示させた（図 1）。

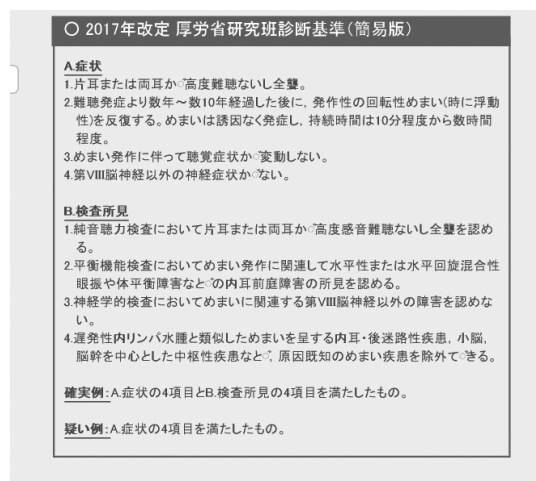


図 1 調査票の DEH の診断基準（簡易版）

次に、入力者の負担を出来るだけ軽減するために、年齢、身長、体重、生年月日、実施日、発症日、CP%、重心動揺検査、純音聴力閾値、発作回数、DHI 以外のフィールドは選択肢を設定して入力を簡易化した（図 2）。

純音聴力域値および発症年月日の入力時には、それぞれ数値を入力すると自動的に平均聴力（低音 3 周波数、高音 3 周波数、5 周波数、4 分法）および発症年齢が表示される。聴力検査結果は、初診時と 6 ヶ月後

図2 入力形式 黒クロ矢印項目：手入力
黒丸の項目：選択肢をチェック

の2回入力することで、治療効果（低音3周波数平均聴力、5周波数平均聴力、4分法平均聴力、突発性難聴に準じた治療効果判定）が自動的に表示される。さらに、初診時と6ヶ月後の気導聴力検査結果は自動的にオーディオグラムとしても表示される（図3）。

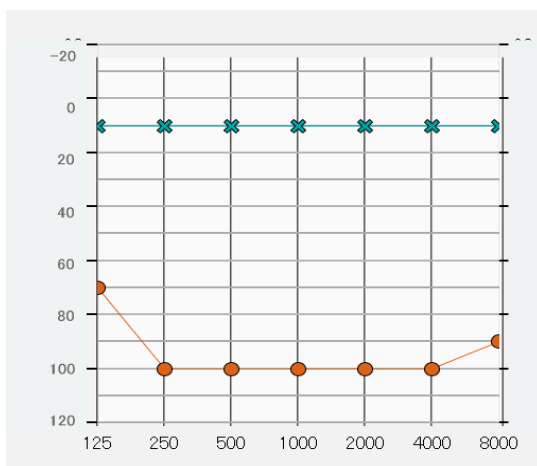


図3 気導純音聴力検査結果

初診時と6ヶ月後の検査結果が左右に表示されるため視覚的に比較が容易

平衡機能検査では、初診時と6ヶ月後で諸検査の結果を比較するため、左右に同一の入力項目が配置されていた。月平均発作回数の比較から日本めまい平衡医学会のめまいに対する治療効果判定基準案（1993）に準拠して

$$\text{めまい係数} = (\text{治療後6ヶ月の発作回数}) \div (\text{初診時の発作回数}) \times 100$$

の公式にしたがって算出される。めまい係数の計算結果にしたがって、0：著明改善、1-40：改善、41-80：軽度改善、81-120：不変、121-：悪化と自動的に評価が表示される。

入力した全症例のデータは、調査票の最下段の集計セクションでまとめて表示される。罹患側平均聴力（125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz、8000Hz）、聴力改善（改善、著明回復、回復、不変の症例数および治療効果3周波数と5周波数集計）、めまい発作の頻度（初診時平均、6ヶ月後平均、めまい係数）、重症度分類（初診時および6ヶ月後のmRS、平衡障害重症度、聴覚障害重症度の内訳）が表示項目である（次項、図4）。

症例登録レジストリでは、レイアウト形式で調査票にデータを入力するが、FileMaker Proの機能として表形式に表示することが可能である。表形式ではエクセルのワークシートとして表示することができ、入力したデータの統計学的な処理が比較的容易に実施することができる（次項、図5）。

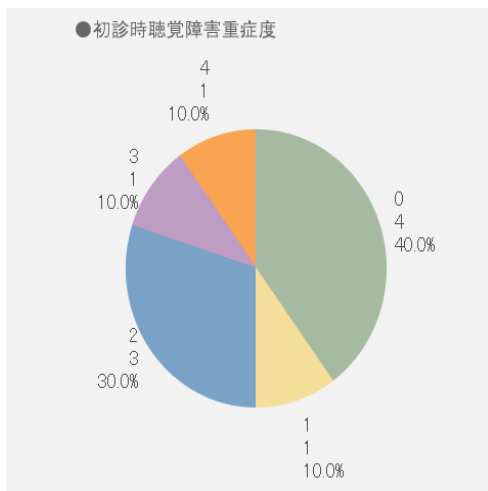


図4 初診時聴覚障害重症度の重症度別の円グラフ（上から順に重症度、症例数、全体にしめる割合が円グラフの外側に表示されている）

	A	B	C	D	E	F
	匿名化ID	施設名	調査年	調査月	調査日	罹患例
1						
2		1 T 病院	2019	3	9 左	
3		2 T 病院	2019	3	9 左	
4		3 T 病院	2019	3	9 左	
5		4 T 病院	2019	3	9 左	
6		5 T 病院	2019	3	10 左	
7		6 T 病院	2019	3	10 左	
8		7 T 病院	2019	3	10 左	
9		8 T 病院	2019	3	14 左	
10		9 T 病院	2019	3	14 左	
11		10 T 病院	2019	3	14 左	
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						

図5 表形式での表示（エクセルのワークシート形式で表示される）

調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設での DEH の症例登録レジストリによるデータの収集は 2 種類の方法を採用する。1 番目は信州大学耳鼻咽喉科に設置された難治性聴覚障害に関する調査研究班のサーバーにインターネットを介して直接アクセスしてデータ入力を行う方法である。2 番目は難治性聴覚障害に関する調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設毎

に設置されたパソコンでデータ入力を行い、入力結果をまとめて郵送する方法である。研究者毎にパソコンの習熟度は異なるため、本研究では、いずれの方法に対しても対応可能である。

D. 考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。高度難聴の原因は、原因不明が最多で、突発性難聴、流行性耳下腺炎の順に頻度が下がる。DEH の頻度はメニエール病の 1/10 であり、DEH の重症化に係わる因子を明らかにするためには、多数施設を対象とした調査が不可欠である。本研究班の症例登録レジストリによるデータ収集方法には、分担研究者および協力研究者の施設からインターネットで直接あるいは個々の施設で入力されたデータをまとめて郵送する方式がとられている。FileMaker Pro は Excel との互換性があるため、入力時には研究者は使い慣れた Excel での入力を選択することも可能である。研究者毎にパソコンの習熟度は異なるため、それに配慮した方式が取られている点で優れていると思われる。

DEH の症例登録レジストリでは、疫学的調査項目と臨床的調査項目は計 67 項目となった。前者では、高血圧、高脂血症などの既往歴を含んだ生物学的要因、喫煙習慣、飲酒習慣などの習慣、嗜好を含んだ社会的要因により疫学的特性を明らかにすることが目的とされる。後者では、メニエール病

診療ガイドライン 2011 年版で採用された内リンパ水腫疾患に対する段階的治療の概念をもとに、薬物治療を含む保存的治療、内リンパ嚢開放術、選択的前庭機能破壊術、といった従来の治療法に加えて、保存的治療に抵抗する難治例に対して外科的前庭機能破壊的治療に移行する前に考慮しうる中耳加圧治療が加えられた。これら多数の項目を含んだ平衡機能系疾患に関する調査票は、厚生書特定疾患マニュアル病調査研究班および厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班がマニュアル病に対して 1970 年代から 1990 年までに行った調査票以来であり、900 例近いデータが集計され、我が国のマニュアル病の疫学的・臨床的特徴が明らかとされた。DEH に対しては初めての多数項目の調査となり、今回の DEH 症例登録レジストリによる多数での調査結果により重症例と軽症例の特徴の差異が明らかになることが期待される

DEH の診断基準は 2017 年に日本めまい平衡医学会にて改訂された。新しい基準では、DEH 確実例は症状の 4 項目と検査所見の 4 項目を満たしたものとされ、検査所見には純音聴力検査と眼振検査等の平衡機能検査が必須である。一方、症状 4 項目のみでは疑い例と診断される。指定難病の対象は DEH 確実例のみであるが、耳鼻咽喉科以外の診療科では検査装置がないため、確実例と診断できない。疑い例の中でも重症例が存在する可能性があるため、今回の DEH 症例登録レジストリでは確実例、疑い例の両者を対象として入力する事となった。

今回の DEH 症例登録レジストリでは、入力項目の大半は選択肢を設け、入力時の負担を少しでも軽減化する工夫が施されている。一方、発症年月日および純音聴力閾値は手入力が必要だが、発症年齢および平均聴力が自動的に計算され、オーディオロジーオグラム形式で表示されるようになっている。自分で計算する、オーディオグラム上に記入する手間が省かれ、円滑に作業する手助けをしている。

今回の DEH 症例登録レジストリでは、重症度に関する入力項目は指定難病の臨床調査個人票とは異なったものを採用した。臨床調査個人票では、A 平衡障害・日常生活の障害、B 聴覚障害、C 病態の進行度に分けられ、指定難病に申請が可能な患者は、A 平衡障害・日常生活の障害では、不可逆性の両側性高度平衡障害（日常生活が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難な場合、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合）、B 聴覚障害では両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴、純音聴力検査で平均聴力が 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合）、C 病態の進行度では、不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める、以上がそろった場合である。

DEH 症例登録レジストリでは、平衡障害では、日常生活の障害は 3 段階（時に障害、しばしば障害、常に障害）に分類され、常に障害ではと不可逆性高度平衡障害および不可逆性両側性高度平衡障害はそれぞれ身体障害者 5 級および 3 級に該当するとしている。臨床症状個人票で必須である温度刺

激検査による半規管麻痺の評価が不要であり、特別な装置を必要としない点が特徴である。

次に聴覚障害では、純音聴力検査の平均聴力を用いて、正常、軽度難聴、中等度難聴、高度難聴、重度難聴の5段階に単純に評価する方式がとられた。臨床調査個人票では低音部に限局した可逆性難聴、高音部の不可逆性難聴が項目としてあるが、聴力型は考慮せず、平均聴力のみで評価する点が簡便である。

最後に、本症例登録レジストリでは、まず脳卒中患者の機能自立度を評価するための指標として世界的に用いられている評価指標である Modified Rankin Scale(mRS)が採用された。0~5点までの6段階評価で患者や家族への質問により評価するため、特別な検査環境がいらぬ。

本症例登録レジストリでは重症度分類に関する項目が臨床症状個人票と大きく異なっている。今後、症例を蓄積することで、現在の調査票での評価との比較を行っていく必要がある。

E. 結論

指定難病となった遅発性内リンパ水腫について医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を評価するため、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力することを目的として、市販のデータベースソフトウェアである FileMaker Pro により症例登録レジストリを新たに構築した。メニエール病

診療ガイドライン 2011年版、難治性平衡機能障害に関する調査研究班の報告書などを参考に67項目の疫学的・臨床的調査項目を設定した。入力項目の大半は選択肢を設け入力時の負担を軽減させた。発症年月日や純音聴力閾値等では手入力が必要だが、発症年齢や平均聴力が自動的に計算され、オーディオグラム形式で自動表示されるため、円滑に作業する手助けをさせた。多施設からのデータ収集方法は、分担研究者および協力研究者の施設からインターネットで直接あるいは個々の施設で入力されたデータをまとめて郵送する方式がとられている。また、FileMaker Pro は Excel との互換性があるため、入力時には研究者は使い慣れた Excel での入力を選択することも可能である。研究者毎にパソコンの習熟度は異なるため、それにも配慮してレジストリを開発した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 將積日出夫. 今日の治療指針 2018年版. 福井次矢編. 東京:医学書院;2018 Jan. 25. 耳鼻咽喉科疾患, メニエール病; p. 1532-3.
2. 將積日出夫. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第四版. 大森孝一他編. 東京:医学書院;2018 Jun. シェロング検査; p. 115-6.
3. 將積日出夫. 「イラスト」めまいの検査 改定第三版. 一般社団法人日本めまい平衡医学会編. 東京:診断と治療

- 社 ; 2018 Jun. IV迷路刺激検査, 8 前庭誘発筋電位 (cVEMP, oVEMP); p. 64-5.
4. Yamamoto M, Ishikawa K, Aoki M, Mizuta K, Ito Y, Asai M, Shojaku H, et al. Japanese standard for clinical stabilometry assessment: Current status and future directions. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(2):201-6.
 5. Fushiki H, Maruyama M, Shojaku H. Adaptation of the vertical vestibulo-ocular reflex in cats during low-frequency vertical rotation. *Auris Nasus Larynx*. 2018; 45(2):242-7.
 6. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. Microsoft Excel による重心動揺検査解析ソフトウェアの作成. *Equilibrium Res*. 2018 Apr ; 77(2) : 88-98.
 7. 伊東伸祐, Nguyen Trong Nghia, 中西亮人, 館野宏彦, 阿部秀晴, 高倉大匡, 石田正幸, 藤坂実千郎, 將積日出夫. フリーソフトを用いた前庭動眼反射の教育用ツール開発. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス*. 2018 May;32:15-7.
 8. 將積日出夫. 平衡機能検査. *日本医師会雑誌 わかりやすい感覚器疾患(生涯教育シリーズ 94)*. 2018 Jun ; 147 特別号(1) : 214-5.
 9. 將積日出夫. 眼振検査と瘻孔症状検査. *JOHNS*. 2018 Jul ; 34(7) : 874-6.
 10. 將積日出夫. 指定難病 遅発性内リンパ水腫. *日耳鼻*. 2018 Oct ; 121(10) : 1243-9.
2. 学会発表
 1. Takakura H, Shojaku H, Watanabe Y, Tsubota M, Fujisaka M, Suzuki M, Takeda N. Epidemiological characteristics of Meniere ' s disease in Japan -update-. 17th Korea Japan Joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery; 2018 Apr 6-8; Gwang-ju, Korea.
 2. Shojaku H, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Watanabe Y. Intermittent pressure therapy of intractable Meniere ' s disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic membrane massage device: Long-term result. 30th Barany Society Meeting; 2018 Jun 10-13; Uppsala, Sweden.
 3. Nakanishi A, Shojaku H. Estimating the prevalence of benign paroxysmal positional vertigo using a questionnaire: a pilot study. 30th Barany Society Meeting; 2018 Jun 10-13; Uppsala, Sweden.
 4. Shojaku H, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Watanabe Y, Aoki M, Ito Y, Tsubota M. Intermittent pressure therapy of intractable Meniere ' s disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic

- massage device. 第 77 回日本めまい平衡医学会日韓めまい合同カンファレンス ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
5. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫 : Microsoft Excel による重心動揺解析ソフトの作成. 第 16 回姿勢と歩行研究会 ; 2018 Mar 10 ; 東京
 6. 高倉大匡, 伊東伸祐, 館野宏彦, 將積日出夫. 感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳皮質血流応答 健常人と一側前庭障害患者との比較. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会 ; 2018 May 30-Jun 2 ; 横浜.
 7. 伊東伸祐, Nguyen Nghia Trong, 將積日出夫, 赤荻勝一, 中里 瑛, 牛島良介, 田里 博, 芦澤雄三. フレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムの開発. 第 36 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会 ; 2018 Aug 25 ; 大阪.
 8. 中西亮人, 藤坂実千郎, 西島由美, 將積日出夫. 耳鳴、めまいで発症した脳脊髄液漏出症の一例. 第 63 回日本聴覚医学会 ; 2018 Oct 18-19 ; 神戸.
 9. 將積日出夫, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 渡辺行雄, 上田直子, 坪田雅仁: 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧治療の治療期間の検討. 第 77 回日本めまい平衡医学会 ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
 10. 藤坂実千郎, 高倉大匡, 伊東伸祐, 上田直子, 浅井正嗣, 將積日出夫. 当科における内リンパ水腫推定のための内耳造影 MRI と神経耳科学的検査. 第 77 回日本めまい平衡医学会 ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
 11. 高倉大匡, Nguyen Trong Nghia, 上田直子, 將積日出夫. 回転加速度刺激中の感覚混乱に対する大脳皮質血流応答の解析. 第 77 回日本めまい平衡医学会 ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
 12. 伊東伸祐, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 赤荻勝一, 將積日出夫, 渡辺行雄, 鈴木 衛, 武田憲昭. 対側型遅発性内リンパ水腫の疫学的検討. 第 77 回日本めまい平衡医学会 ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
 13. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫 : 重心動揺検査速度ベクトルの時間的变化の観察. 第 77 回日本めまい平衡医学会 ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
 14. 上田直子, 浅井正嗣, 將積日出夫. 心因性めまい患者の単位面積軌跡長—精神科的疾患名を有する症例について—. 第 77 回日本めまい平衡医学会 ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
 15. Nguyen Trong Nghia*, Takakura H, Naoko U, Shojaku H. Simultaneous recordings of fNIRS and EEG during air caloric stimulation. 第 77 回日本めまい平衡医学会 ; 2018 Nov 29-30 ; 山口.
 16. 將積日出夫. 指定難病 遅発性内リンパ水腫. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会ランチョンセミナー ; 2018 Jun 2 ; 横浜.
 17. 將積日出夫. 中耳加圧療法. 第 80 回耳鼻咽喉科臨床学会シンポジウムメニエール病の最前線 ; 2018 Jul

29-30 ; 横浜.

18. 將積日出夫. めまいの診断と治療－メニエール病を中心に－. 耳鼻科医療連携交流会 ; 2018 Jan 11 ; 佐倉.
19. 將積日出夫. メニエール病の治療－中耳加圧治療を中心に－. 第 17 回埼玉県めまい・難聴研究会 ; 2018 Feb 8 ; さいたま.
20. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治療－最近の動向を踏まえて－. 第 16 回山梨県めまい・難聴・耳鳴研究会 ; 2018 Apr 19 ; 甲府.
21. 將積日出夫. 指定難病 遅発性内リンパ水腫について. 第 297 回富山県聴覚障害研究会 ; 2018 May 16 ; 富山.
22. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治療－Up-to-date－. 第 71 回川崎市耳鼻咽喉科セミナー ; 2018 Jun 7 ; 川

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

崎.

23. 將積日出夫. めまいの漢方治療. 富山大学和漢薬研究所第 23 回夏期セミナー ; 2018 Aug 8 ; 富山.
24. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治療－最近の話題－. 第 41 回香川県めまい講習会 ; 2018 Sep 6 ; 高松.
25. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治療－Update－. 第 8 回北摂感覚器疾患講習会 ; 2018 Nov 1 ; 高槻.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし。

平成30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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析

研究分担者 北原 紘（奈良県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

厚生労働省難治性前庭機能異常に関する調査研究班などによる遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的調査データベースから富山大学耳鼻咽喉科と奈良県立医科大学耳鼻咽喉科で2006年から2017年まで登録されたDEHの疫学的・臨床的特徴を検討した。DEHの同側型と対側型に類似する疫学的・臨床的項目は、女性が男性より多く、患者年齢、高度難聴耳、良聴耳の平均聴力レベル、高度難聴の原因は原因不明、突発性難聴の順、高度難聴耳、DEHの平均発症年齢、難聴発症からDEH発症までの平均期間、めまいの性状が回転性、浮動性が多数、発症誘因であった。難治性内リンパ水腫疾患に対する低侵襲な治療である中耳加圧治療と内リンパ嚢開放術の実態調査を富山大学と奈良県立医科大学で行った。両治療法ともDEH患者に対して著効例が認められ、中耳加圧治療では全体の1/6、内リンパ嚢開放術では1/20の頻度で行われていることが明らかとなった。疫学的・臨床的の項目とDEHの重症化との関係、低侵襲な治療法の有用性は未だ明らかでない。新しいDEHの症例登録レジストリの項目として設定して検討する必要がある。

A. 研究目的

遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、1971年に亀井他が乳幼児期に発症したと推定される原因不明の一側聾、いわゆる若年性一側聾において思春期以降にメニエール病様のめまい発作が続発することを最初に報告した。1975年にWofson & LeibermanやNadol et al.が突発性難聴、ムンプス、中耳炎、頭部外傷後にも類似の病態がおこることを発表した。1978年にSchucknechtによりDEH

と命名され、先行する高度難聴耳と同側に内リンパ水腫が発生する同側型DEHと対側耳（良聴耳）に発生する対側型DEHに分類された。DEHは、メニエール病に比べて頻度は1/10程度と少なく、DEHの重症例の実態や重症化に影響する要因について依然明らかではない。多数の疫学的・臨床的項目を網羅した同じ調査票で多施設調査を行い、本邦のDEHの疫学的・臨床的特徴を評価することは、DEH重症化の要因等を解明するためには必要である。本研究では、調査票と

して File Maker Pro を用いた症例登録レジストリの開発に当たり、これまで厚生労働省難治性前庭機能異常に関する調査研究班などで行われた疫学的・臨床的調査で富山大学、奈良県立医科大学から集計された DEH の疫学的・臨床的特徴を検討し、新しいレジストリに用いる調査項目を選定する基礎資料とした。

B. 研究方法

1) DEH の疫学的・臨床的調査データベースの解析

厚生労働省難治性前庭機能異常に関する調査研究班などで行われた DEH の疫学的・臨床的調査のデータベース（富山大学耳鼻咽喉科で管理）より 2006 年から 2017 年までに富山大学耳鼻咽喉科、奈良県立医科大学耳鼻咽喉科から登録された調査結果を抽出した。DEH の診断は、1988 年に発表された日本めまい平衡医学会の遅発性内リンパ水腫診断基準にしたがって行われた。調査項目は同側型では 24 項目（患側、性別、年齢、初診年、初診時年齢、診療期間、初診時日常活動の制限、初診時自覚的苦痛度、平均聴力レベル（高度難聴耳）、平均聴力レベル（良聴耳）、一側高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症年齢、難聴発作からめまい発作までの期間、めまいの発症年齢、めまい性状、めまい程度、平均的めまい反復性、平均的めまい持続時間、めまい発症時に高度難聴耳の自覚症状の有無、めまい発作誘因、最終診時点での状況、めまい発作感覚延長に対する最も有効であった治療

法）、対側型では 27 項目（患側、性別、初診年、初診時年齢、治療継続期間、平均聴力レベル（良聴耳）、難聴発症時期、難聴発症年齢、難聴発作からめまい発作までの期間、発症年齢、良聴耳聴力変動時のめまいの有無、めまい性状、めまい程度、平均的めまい持続時間、めまい随伴症状、めまい発作誘因または蝸牛症状増悪誘因、聴力変動の平均回数、最大聴力変動幅、最終診時点での状況（難聴）、最終時点で状況（めまい）、聴力変動のする最も有効であった治療法）であった。これらの調査項目の検討結果から、両大学での特徴を評価することで新しいレジストリに用いる調査項目について検討した。

2) DEH の治療実態に関する検討

マニュアル病診療ガイドライン 2011 年版では、DEH の同側型では、高度難聴耳に対する選択的前庭機能破壊術の適応が増加すると示されている。しかしながら、特に高齢者や中枢障害合併者においては、術後に運動性の不安定感、ふらつき、暗所歩行障害などの症状が副障害として長期にわたり残り、患者に苦痛を与えることが少なくない。侵襲性の高い選択的前庭機能破壊術は安易に選択すべきでないとして述べている。一方、DEH の対側型では、良聴耳に対する聴力低下の可能性がある侵襲性の高い治療は極めて慎重に行うべきであると記載されている。以上より、診療ガイドライン上、DEH では病型にかかわらず侵襲性の低い治療をまず選択すべきと結論づけられている。

メニエール病の治療として保存的治療、中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術、前庭機能破壊術がある。メニエール病診療ガイドライン 2011 年版では、保存的治療から開始し、有効性が確認されない場合には次のステップの治療に進むという段階的治療選択が記述されている。保存的治療に抵抗する難治例に対する低侵襲の治療法として、中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術が知られている。

中耳加圧治療は 1970 年代からスウェーデンを中心に開始されたメニエール病に対する治療方法の 1 つである。中耳圧を陽圧にして内耳への加圧治療をおこなうことでメニエール病患者のめまいが改善することが報告された。当初は、減圧室という大規模施設が必要であったが、1990 年代に携帯型中耳加圧装置 (Meniett®) が開発され、1999 年に米国の食品医療局 (FDA) の許可を得て、欧米では販売されている。富山大学耳鼻咽喉科では 2001 年より倫理審査委員会の承認を得て臨床研究が行われた。同大学では、さらに本邦で使用されていた鼓膜マッサージ機を中耳加圧治療器として使用する臨床研究も倫理審査委員会の承認を得て 2007 年より開始している。平成 24 年経済産業省課題解決型医療機器等開発事業の受託研究で富山大学を中心として開発された中耳加圧治療器は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の承認審査を経て、2018 年に中耳加圧装置として薬事承認され、2019 年に保険収載された。これらの経緯から、富山大学耳鼻咽喉科は DEH を含む難治

性内リンパ水腫疾患に対して中耳加圧治療について国内有数の症例数を持っている。

内リンパ嚢開放術は内耳機能温存さらなる改善を意図した手術である。低侵襲であるため両側罹患例、対側型遅発性内リンパ水腫、高齢者に対して施行することがある。1927 年に Portman によって発表された原法は、壁外壁切開双を乳突腔に開放してやる内リンパ嚢-乳突腔シャント術である。これに対して嚢内壁切開創を髄液腔に開放する内リンパ嚢-髄液腔シャント術がある。

内リンパ嚢-乳突洞シャント術は術者により嚢切開後の処理は千差万別である。奈良県立医科大学耳鼻咽喉科ではめまい発作抑制のみならず聴力改善を目指して、嚢開放に加えて嚢内外に高濃度ステロイドを挿入留置する方法を考案し数多くの症例に対して実践している。

以上、富山大学耳鼻咽喉科では中耳加圧治療、奈良県立医科大学では内リンパ嚢開放術が数多く行われ、それぞれの治療における国内有数の施設であるといえる。本研究では DEH の難治例に対して両大学で行われている低侵襲治療の実態を調査し、DEH の症例レジストリの調査項目としてこれらの治療法の選択が適しているかを検討した。(倫理面への配慮)

本研究は、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号) および臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守して行った。中耳加圧治療については Meniett20 による内リンパ水腫疾患の治療効果判定、

鼓膜マッサージ機による内リンパ水腫疾患の治療効果判定、難治性メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対する中耳加圧療法の治療効果の3種類の臨床研究が富山大学附属病院 臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会で承認されている（承認番号 83、臨認 19-9 および臨認 27-49）。

C. 研究結果

1) DEH の疫学的・臨床的調査データベースの解析

富山大学耳鼻咽喉科と奈良県立医科大学耳鼻咽喉科より 2006 年から 2017 年までに富山大学耳鼻咽喉科で管理する DEH の疫学的・臨床的調査のデータベースに登録されたのは、同側型 37 例、対側 61 例であった。

性別では、同側型では男 15 例、女 22 例であり、女性の全体に占める割合は 59.4%であった。一方、対側型では男 8 例、女 14 例であり、女性の割合は 63.6%であった。

患者年齢は同側型では 58.2 歳（標準偏差 (SD) 16.8 歳）、対側型では 49.4 歳 (SD 19.4 歳) であった。高度難聴耳の平均聴力レベルは同側型で 98.1dB (SD 12.6dB)、対側型では 102.9dB (SD 6.9dB)、良聴耳の平均聴力レベルは同側型で 28.6dB (SD 25.0dB)、対側型で 36.8dB (SD 20.4dB) であった。

先行する一側高度難聴の原因では、同側型で不明が 27 例（含む原因不明の若年性一側聾 11 例）、突発性難聴 7 例であり、全体に占める割合は 73.0% (29.7%)、18.9%であった。一方、対側型では不明が 13 例（含む若年性一側聾 6 例）、突発性難聴 5 例、流行性

耳下腺炎 1 例であり、それぞれ全体の 59.1% (27.3%)、22.7%、4.5%であった。

先行する高度難聴の発症年齢は、同側型では不明な 5 例を除いた平均 (SD) は 23.3 歳 (22.8 歳) であった。対側型では不明な 3 例を除いた平均 (SD) は 14.7 歳 (19.8 歳) であった。難聴から発症までの期間の平均 (SD) は、同側型では不明な 6 例を除き 27.3 歳 (18.5 歳)、対側型では不明の 7 例を除き 23.2 歳 (17.3 歳) であった。DEH 発症年齢の平均 (SD) は、同側型では 50.6 歳 (17.0 歳)、対側型では 40.9 歳 (16.0 歳) であった。

めまいの性状は、同側型では回転性のみは 27 例 (73.0%)、浮動性のみは 6 例 (16.3%)、回転性と浮動性の両者は 3 例 (8.2%) であった。対側型では回転性のみは 10 例 (45.5%)、浮動性のみは 4 例 (18.2%)、両者は 4 例 (18.3%) であり、聴力変動のみでめまいを伴わないものは 3 例 (13.6%) しかなかった。

めまいの程度は、同側型では大いに問題ありは 6 例 (16.2%)、受容可能は 20 例 (54.1%)、全く問題なしは 2 例 (5.4%) であった。対側型では大いに問題ありは 0 例、受容可能は 10 例 (45.5%)、全く問題ないは 4 例 (18.2%) であった。不明を除いた 3 種類のめまいの程度の頻度を比べると χ^2 検定で差を認め、同側型な対側型に比べてめまいの程度が強いことが明らかとなった ($p < 0.05$)。

同側型では、めまいの程度が大いに問題ありと回答した場合、内リンパ嚢開放術 (3

例)、中耳加圧治療 (1 例)、ストレプトマイシン (SM) 鼓室内投与術(1 例)が行われていた。中耳加圧治療と SM 鼓室内投与術の患者年齢はそれぞれ 63 歳と 40 歳だった。受容可能と回答した場合、イソソルビドが 8 例と最も頻用されていた。全く問題なしと回答した 2 例のうち 1 例で手術、1 例でアデホス、メチコバルが有効な治療法であった。治療法の未回答例は、同側型で 7 例 (18.9%)、対側型で 10 例(45.5%)であった。

発作の誘因については精神的苦痛、肉体的苦痛、睡眠不足がみられたが、未回答例が過半数以上を占めていた。

2) DEH の治療実態に関する検討

1) 中耳加圧治療

富山大学耳鼻咽喉科における DEH に対する中耳加圧治療の症例と中耳加圧治療に占める DEH の割合の実態調査結果を報告する。

症例：24 歳、男性

現病歴：3 歳より原因不明の右難聴。3 年前 1 週間に 1～2 回の頻度でめまい発作を繰り返すため、当院を紹介受診。めまいは疲労時、寝不足の後に好発した。

外来診察時所見：

眼振所見：自発頭位頭位変換眼振なし

純音聴力 4 分法(250、500、1k、2k の平均)：

右 115.0dB、左 36.3dB (図 1)

温度刺激検査 (ENG による冷温交互通風法)：右 CP39%、陽性

中耳加圧治療：

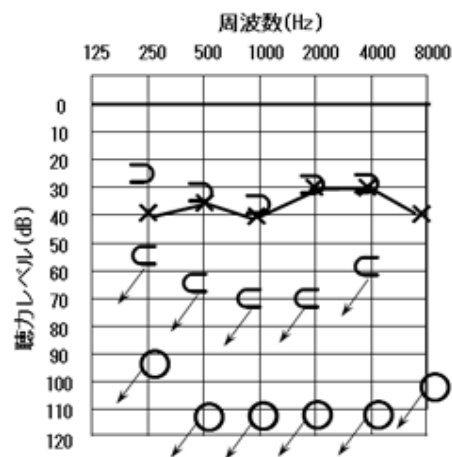


図 1 純音聴力検査結果 右聾を示した。

薬物療法に抵抗してめまい発作を繰り返すため、初診から 12 ヶ月後に左鼓膜換気チューブ挿入術を施行。回転性めまいは全く変化を認めないため、1 ヶ月後から Meniett®の使用を開始した (図 2)。



図 2 Meniett®外観

1 回 5 分、1 日 2 回の加圧治療を実施

使用開始前 6 ヶ月の発作回数は 37 回。

Meniett®使用直後に耳閉塞感が改善、1 週間後に耳閉塞感が消失した。使用開始から 2 ヶ月が経過したが、めまいが消失する日もあり、めまい重症度は改善傾向であった。使用開始 3 ヶ月で加圧治療を修了。治療開

始後 12 ヶ月のめまい発作回数は 17 回。13～24 ヶ月は 0 回であった。日本めまい平衡医学会のめまいに対する治療効果判定基準に準拠して月平均めまい発作の頻度を治療前 6 ヶ月と治療後 18～24 ヶ月で比較するとめまい係数=0 著明改善と判定された。聴力は治療後 18～24 ヶ月で 20dB であり、改善と判定された。

DEH を含む難治性内リンパ水腫疾患に対して中耳加圧治療 (Meniett®および鼓膜マッサージ機 (図 3)) を行った 25 例のうちメニエール病は 19 例、DEH は 6 例であった。



図 3 鼓膜マッサージ機 1 回 3 分、1 日 2 回加圧治療を実施

(2)内リンパ嚢開放術

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科における DEH に対する内リンパ嚢開放術の症例と内リンパ嚢開放術に占める DEH 患者の割合の実態調査結果を報告する。

症例：28 歳、男性、コンサルタント会社勤務。

現病歴：幼少時に mumps に罹患した際、右高度難聴を来した。当時、めまい症状は認めず。24 歳で会社に就職するも、回転性め

まい発作を発症。

内服治療で一旦、めまい発作は収まるものの、半年前から発作頻度が月平均 4-5 回となり、手術加療を希望して来院。

外来診察時現症：

眼振所見：頭振り検査で左水平性眼振認める。

純音聴力 4 分法 (250、500、1k、2k の平均)：右 90.0dB、左 16.3dB (図 4)。

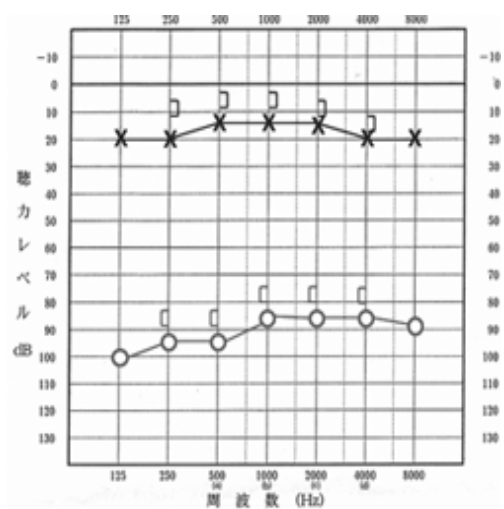


図 4 純音聴力検査結果 右高度感音難聴を示した。

温度刺激検査 (ENG による冷温交互注水法)：右 CP25.0%、陽性。

内耳造影 MRI：右水腫陽性、左水腫陰性 (図 5)。

診断：右同側型遅発性内リンパ水腫、難治性手術所見：

術式の詳細を簡記すると、全身麻酔下に広く乳突洞を削開し、S 状静脈洞前方の後頭蓋窩脳硬膜を後半規管後下方まで十分露出し、内リンパ嚢を明視下に置いた。嚢後下縁に沿っ

て切開を加え、嚢を乳突腔に開放し(図6)、20mg 水溶性プレドニゾロン塊を嚢内腔に挿入溶解させた。ついで、一端を扇状、他端をフィブリン糊で棒状に固定した短冊状ゼルフイルム5枚重ねの束を作成し、一方の扇状端を内リンパ嚢内腔に挿入し、その間隙と嚢周辺に32mg/4ml 高濃度デキサメタゾン加ゼルスポンジを留置し、その長期徐放効果を期待しつつ周囲をフィブリン糊にて被覆固定した。他方のゼルフイルム束棒状端は乳突洞削開前縁にフィブリン糊で固定した。乳突洞創腔には術後感染予防のため抗生剤加ゼルスポンジを置き、皮膚切開を縫合し、手術を終えた。

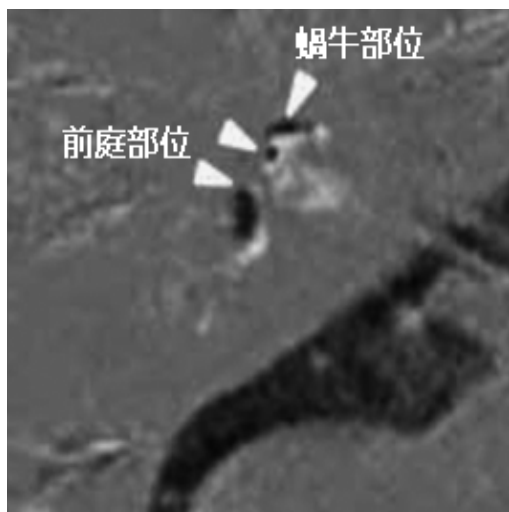


図5 内耳造影MRI
右前庭および蝸牛に造影欠損像を認め、内リンパ水腫が観察された。

術後経過：術後2年が経過し、回転性めまい発作は完全消失。聴力は左右とも不変。内服に関して、月数回の浮動感の自覚時にめまい止めの頓服のみとなっている。

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科にて行われ

た内リンパ嚢開放術91例中88例がメニエール病、5例がDEHであった。

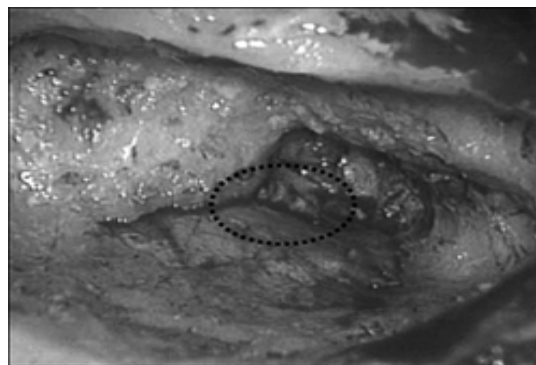


図6 内リンパ嚢開放術中所見 破線部分が開放した内リンパ嚢

D. 考察

本研究では、DEHの症例登録レジストリに用いる疫学的・臨床的調査項目を選定するため、富山大学耳鼻咽喉科と奈良県立医科大学耳鼻咽喉科での2種類の実態調査を検討した。

1) DEHの疫学的・臨床的調査データベースの解析

日本めまい平衡医学会によりDEHの診断基準は2017年に改訂された。新しい基準では、A症状 1. 片耳または両側が高度難聴ないし全聾。2. 難聴発症より数年～数10年経過した後に、発作性の回転性めまい(時に浮動性)を反復する。3. めまい発作に伴った聴覚症状が変動しない、4. 第VIII脳神経以外の神経症状がない。B検査所見 1. 純音聴力検査において片耳または両耳が高度感音難聴ないし全聾を認める。2. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの

内耳前庭障害の所見を認める。3. 神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない。4. 遅発性内リンパ水腫と類似しためまいを呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知のめまい疾患を除外できる、が示され、A 症状の 4 項目、B 検査所見の 4 項目を満たしたものが遅発性内リンパ水腫の確実例と診断される。

Schucknecht の報告以来、DEH は同側型と対側型の 2 種類あるが、この新しい診断基準では、A 症状の 2 と 3 から、高度難聴の対側耳にめまいを伴わない聴力変動またはめまいを伴う聴力変動を主徴とする対側型は含まれていない。それは先行する高度難聴とは関連なく対側の良聴耳に発症したメニエール病と鑑別できないことがあることを念頭におかれたものである。指定難病の診断にあたっては新しい診断基準を用いるため、対側型患者はたとえ日常生活に大きな問題があっても指定難病の申請の対象外となる。本研究ではめまいの程度について検討した。同側型では、めまいの程度が大いに問題ありは全体の 1/6 存在していた。一方、対側型では受容可能、全く問題なしのみで大いに問題ありと回答したものは 22 例中 1 例もみられなかった。結果として対側型は同側型に比べて軽症である可能性が示唆された。めまいの程度は重症度の尺度の 1 つであると考えられる。新しいレジストリにおいても DEH の対側型の重症度を評価して、指定難病の対象外としていかどうかを確認することは重要なことと思われ

る。

めまいの程度が大いに問題ありと回答した場合、めまいの性状はすべて回転性で、それに対する治療法としては内リンパ嚢開放術が 3 例と最も多く、中耳加圧治療、SM 鼓室内投与術がそれぞれ 1 例ずつであった。メニエール病診療ガイドライン 2011 年版では、侵襲性の低い治療が推奨されており、本研究でも高齢者を含む 4 例で低侵襲治療がおこなわれていた。SM 鼓室内投与術患者の年齢は 40 歳であり、選択的前庭機能破壊後の副障害を避けるために慎重に年齢が考慮されたと考えられる。

その他の多くの調査項目では、同側型と対側型で明らかな差を認めることはできなかった。DEH での共通した特徴は、性別では女性に多く、患者年齢、先行する高度難聴の発症年齢、難聴から DEH 発症までの期間および DEH の発症年齢の平均はそれぞれ 40~50 歳台、10~20 歳台、20 数年および 40~50 歳台であった。

2) DEH の治療実態に関する検討

本研究では、中耳加圧治療は富山大学耳鼻科、内リンパ嚢開放術は奈良県立医科大学耳鼻咽喉科での実態調査を行った。

まず、中耳加圧治療では、薬物療法に抵抗してめまい発作を繰り返す対側型 DEH に対して Meniett[®]治療がおこなわれた症例が提示された。中耳加圧治療後 13 ヶ月以降めまいは完全に制御され、聴力にも改善がみられた。中耳加圧治療全体に占める割合ではメニエール病は 76%、DEH は 24%であった。DEH の患者数はメニエール病の 1/10 と

報告されている。本研究により DEH に対して中耳加圧治療がより積極的に利用されている実態が明らかとなった。

内リンパ嚢開放術では、薬物療法に抵抗するめまい発作が群発化した同側型 DEH に対して内リンパ嚢開放術がおこなわれた症例が提示された。長期経過後もめまいは消失し、聴力悪化がなく、投薬量も減少した。内リンパ嚢開放術全体に占める割合ではメニエール病が 95%、DEH は 5%であり、メニエール病と同様に DEH に対しても内リンパ嚢開放術が施行されている実態が判明した。

E. 結論

厚生労働省難治性前庭機能異常に関する調査研究班などによる遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的調査データベースから富山大学耳鼻咽喉科と奈良県立医科大学耳鼻咽喉科で 2006 年から 2017 年まで登録された DEH の疫学的・臨床的特徴を検討した。DEH は同側型と対側型に分けられる。2 つの病型で類似する疫学的・臨床的特徴は、に、女性が男性より多く、患者年齢、高度難聴耳、良聴耳の平均聴力レベル、高度難聴の原因は原因不明、突発性難聴の順、高度難聴耳、DEH の平均発症年齢、難聴発症から DEH 発症までの平均期間、めまいの性状が回転性、浮動性が多数、発症誘因であった。

難治性内リンパ水腫疾患に対する低侵襲な治療である中耳加圧治療と内リンパ嚢開放術の実態調査を富山大学と奈良県立医科大学で行った。両治療とも DEH 患者に対して著効例が認められ、中耳加圧治療では全

体の 1/6、内リンパ嚢開放術では 1/20 の頻度で行われていることが明らかとなった。

中耳加圧治療については 2018 年に保険収載されており、今後、DEH の治療例が増えることが予想される。

疫学的・臨床的の項目と DEH の重症化との関係、低侵襲な治療法の有用性は未だ明らかでない。新しい DEH の症例登録レジストリの項目として設定して検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 北原 紘：総説：メニエール病の治療. 日耳鼻 121: 1056-1062, 2018
2. 北原 紘、宇佐美真一、内藤 泰、室伏利久：めまい平衡リハビリテーションの実態に関するアンケート調査. Equilibrium Res. 77: 43-46, 2018
3. 阪上雅治、北原 紘、伊藤妙子、西村忠己、和田佳郎、山中敏彰：当院めまいセンターにおけるめまい疾患統計およびめまい検査異常検出率. Equilibrium Res. 77: 136-142, 2018
4. 伊藤妙子、乾 洋史、西村忠己、和田佳郎、山中敏彰、北原 紘：当院めまいセンターにおけるメニエール病内リンパ水腫陽性率の検討. Equilibrium Res. 77: 158-164, 2018
5. 北原 紘：指定難病最前線 遅発性内

- リンパ水腫の診断と治療. 新薬と臨床
67: 58-62, 2018
6. 北原 糺: メニエール病. 今日の
耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針
(第4版): 医学書院、pp215-217,
2018
7. 北原 糺: めまいに対する手術:内リ
ンパ嚢開放術. 耳鼻咽喉・頭頸部手術
アトラス(第2版): 医学書院、
pp200-202, 2018
8. Kitahara-T: Evidence of
surgical treatments for
intractable Meniere's disease
- review -. *Auris Nasus Larynx*
45: 393-398, 2018
9. Nevoux-J, Barbara-M, Dornhoffer-J,
Gibson-W, Kitahara-T, Darrouzet-V:
International consensus (ICON) on
treatment of Ménière's disease. *Eur.*
Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck
Dis. 135(S): S29-S32, 2018
2. 学会発表
1. 北原 糺: メニエール病の治療. 第
119回日本耳鼻咽喉科学会総会・教育
セミナー「メニエール病の診断と治
療」、H30.05
2. 北原 糺: メニエール病難治例に対
する内リンパ嚢開放術. 第80回耳鼻
咽喉科臨床学会・シンポジウム「メニ
エール病の最前線」、H30.06
3. Ito-T, Inui-H, Inoue-T, Katsube-Y,
Sakamoto-T, Yamanaka-T, Kasahara-M,
Kitahara-T: New strategy for
diagnosis of Meniere's disease
-volumetric measurement of
endolymphatic space using three
dimensional MRI-. 30th Barany
Society Meeting in Uppsala, June,
2018
4. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T,
Kitahara-T: MR volumetric
measurement of endolymphatic space
in patients without vertigo or
hearing loss. 30th Barany Society
Meeting in Uppsala, June, 2018
5. Kitahara-T, Yamanaka-T: Effects of
the intra-endolymphatic sac
application of steroids for
intractable Meniere's disease.
Annual Meeting of Collegium ORLAS
in Beijing, China, September, 2018
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を
含む。)
1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。