

I. 総括研究報告

令和1年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究分担者 松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）
野口 佳裕（国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科）
和田 哲郎（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）
石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター）
池園 哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）
武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）
加我 君孝（東京医療センター臨床研究センター）
小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
佐野 肇（北里大学医療衛生学部）
岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科）
村田 敏規（信州大学医学部眼科）
内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院）
西崎 和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）
山下 裕司（山口大学医学部耳鼻咽喉科）
羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
中川 尚志（九州大学医学部耳鼻咽喉科）
東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）
鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
小橋 元（獨協大学医学部公衆衛生学講座）
中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

將積 日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）
北原 糺（奈良県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究協力者 片田 彰博（旭川医科大学耳鼻咽喉科）
森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
新谷 朋子（札幌医科大学耳鼻咽喉科）
小林 有美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）
佐藤 輝幸（秋田大学医学部耳鼻咽喉科）
欠畑 誠治（山形大学医学部耳鼻咽喉科）
宮崎 浩充（東北大学医学部耳鼻咽喉科）
小川 洋（福島県立医科大学会津医療センター）
阿部 聡子（虎の門病院耳鼻咽喉科）
西山 信宏（東京医科大学耳鼻咽喉科）
白井 杏湖（東京医科大学耳鼻咽喉科）
高橋 優宏（国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科）
大上 麻由里（東海大学医学部耳鼻咽喉科）
荒井 康裕（横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科）
佐久間 直子（横浜市立大学市民医療センター）
中村 好一（自治医科大学公衆衛生学部門）
牧野 伸子（自治医科大学公衆衛生学部門）
藤阪 実千郎（富山大学医学部耳鼻咽喉科）
古庄 知己（信州大学医学部遺伝医学講座）
宮川 麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
北尻 真一郎（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
江崎 友子（あいち小児保健医療総合センター）
竹内 万彦（三重大学医学部耳鼻咽喉科）
中山 潤（滋賀医科大学耳鼻咽喉科）
岡野 高之（京都大学医学部耳鼻咽喉科）
西村 洋（国立病院機構大阪医療センター耳鼻咽喉科）
太田 有美（大阪大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
石野 岳志（広島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
益田 慎（県立広島病院耳鼻咽喉科）

宮之原 郁代（鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
片岡 祐子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）
菅谷 明子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）
菅原 一真（山口大学医学部耳鼻咽喉科）
神田 幸彦（神田 ENT 医院耳鼻咽喉科）
松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）
我那覇 章（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）
高橋 晴雄（長崎大学病院聴覚・平衡センター）
松延 毅（日本医科大学耳鼻咽喉科学教室）
武田 憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
森本 千裕（奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来すため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①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、②各疾患の患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。本研究では、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、遅発性内リンパ水腫について、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施し、診断基準の改訂、重症度分類の改訂および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定を目的としている。

令和 1（平成 31）年度は、全国の拠点医療機関に属する分担研究者協力研究者によって収集された若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ならびに遅発性内リンパ水腫の患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）の詳細な検討を行なった。若年発症型両側性感音難聴に関しては、症例登録レジストリに 794 症例が登録された。症例の家系情報から、遺伝形式としては常染色体優性遺伝形式をとる難聴症例が多く認められた。原因遺伝子の解析結果では、現在の指定難病の要件である 7 遺伝子に変異が同定されている症例は 22%であった。一方、その他の原因遺伝子に変異が同定されている症例が 16%あった。登録された症例のうち中等度難聴までが 75%を占めており、指定難病の重症度判定とされる 70dB 以上の高度～重度難聴は 25%であった。

アッシャー症候群は、204 症例が症例登録レジストリに登録された。臨床症状から解析したサブタイプ分類では、タイプ 1、2、3 がそれぞれ同程度の頻度であった。原因となる遺伝子変異に関しては、従来の報告と同様に、タイプ 1 症例より、*MYO7A*、*CDH23* 遺伝子変異、タイプ 2 では *USH2A* 遺伝子変異が多く同定された。ただし、遺伝学的検査を行っている症例が約半数であり、また、指定難病認定が済んでいる症例が約 25%程度であることから、遺伝学的検査の拡充と指定難病申請に関する啓蒙が必要である。

遅発性内リンパ水腫に関しては 90 症例の臨床情報が収集され、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患から、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなった。今後さらなる検討が必要である。

レジストリに集積されたデータを基に詳細な検討を行い得られた成果は、発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。

A. 研究目的

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①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、②疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、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、遅発性内リンパ水腫について All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、これら希少な疾患の臨床実態の把握を効率的に実施することを目的に、患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）に基づき臨床的特徴を解析した。

特に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群においては、遺伝子診断が客観的な診断基準となること、また疾患のサブタイプ分類にも重要な所見となることから、今後の病状、すなわち難聴の進行の程度や、アッシャー症候群における視覚障害などの予後予測や、効果的な治療法の選択に有用である。また、遅発性内リンパ水腫は、先行して難聴が、のちにめまいを発症する難病であり、患者の QOL を著しく低下させる疾患である。有効な治療法が確立さ

れておらず、現在めまい発作を抑制する様々な治療が選択されているが、治療法の有効性を含めた包括的な検討が必要である。

本研究により各難病についての臨床実態の把握が進むとともに、医学的エビデンスに基づいた適切な治療手法に関する新しい診療ガイドラインの作成を目指す計画である。これを通して、患者の QOL を大きく向上させることが可能であると期待される。

B. 研究方法

本研究では、各々の疾患に関して臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、All Japan の研究体制で全国から臨床情報等を収集し、治療効果および介入法の検討を行い客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的に下記の研究を実施した。

（1）若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴、重症度分類に関する研究

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の要件を診断基準に加え、より診断特異度を高めた疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、（1）遅発性かつ若年発症であること（40 歳未満の発症）、（2）両側性であること、（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、と定義されている。現在の診断基準では、7 遺伝子 (*ACTG1*, *CDH23*, *COCH*, *KCNQ4*, *TECTA*, *TMPRSS3*, *WFS1* 遺伝子) について病的変異が認められたものとされている。これらの原因遺伝子変異による難聴は、論文などの症例報告から、両側性で、かつ進行性の感音難聴を呈することが知られているが、希少な疾患であるため、どの程度の進行を示すか、またどの程度の重症度かなどは、必ずしも十分なデータが得られていなかった。そこで、本研究では若年発症型両側性感音難聴患者について、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関に属する分担研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。

(2) アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症 (RP) を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となるため、長期に渡って日常生活に多大な支障をきたすため、診断法・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口 10 万人に対し 0.6 人～6.8 人とされる希少疾患であるため、病態解明、治療法ともに研究が進んでいない。本研究ではアッシャー症候群症例の各サブタイプ別の、頻度と臨床像を明らかにすることを目的とし、各分担・協力研究施設に通院中の症例について、疑い例も含めてピックア

ップし、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、臨床情報を収集、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状に関して検討を行った。

(3) 遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。

本研究では、全国統一の症例登録レジストリシステムを開発するとともに、Web サーバー上でデータ収集を行い、収集されたデータの分析を行なった。症例登録レジストリでは、診断基準、タイプ分類、疫学的調査項目（性別、年齢、身長、体重）、問診調査項目（先行する高度難聴の発症年齢、めまいの発症年齢、めまい発作の頻度、耳鳴、耳閉感、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、飲酒、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内罹患者）、検査結果（聴覚検査、前庭機能検査（カロリック、VEMP、重心動揺検査、画像検査等））を収集した。また、治療実態とその効果に関して検証を行うために、詳細な治療内容と 6 ヶ月後の検査結果等の情報についても調査を行なった。

(倫理面への配慮)

当該疫学調査に関しては信州大学医学部および各施設の倫理委員会に申請し承認を得て実施している。また、匿名化など疫学研究に関する倫理指針を遵守している。

また、遺伝子解析に関しては信州大学医学部および各施設の遺伝子解析倫理委員会で承認を得ている。また、実施に当たりヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針を遵守している。

遺伝子解析に際しては、研究協力者に対する十分な説明の後、書面で同意を得てから解析を行っている。また、サンプルにはID番号を付与して匿名化することで個人情報の漏洩を防止する手順を遵守して行っている。

C. 研究結果

(1) 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴、重症度分類に関する研究

若年発症型両側性感音難聴の難病認定要件として、両側性の40歳未満での若年発症の難聴であるという症状以外に、7遺伝子の変異 (*ACTG1*, *CDH23*, *COCH*, *KCNQ4*, *TECTA*, *TMPRSS3*, *WFS1*) が同定されることとされているが、近年の遺伝子解析研究の成果により、これらの原因遺伝子以外の遺伝子変異でも、同様の症状を来すことが明らかになってきている。このため、臨床情報データベース (症例登録レジストリ) では、上記の7遺伝子の変異が明らかではないものの臨床症状が診断基準に合致する、疑い例も含めて情報収集を行い、解析を行った。また、7遺伝子以外の原因遺伝子を明らかにし、そ

の種類と頻度 (スペクトラム) を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて既知難聴原因遺伝子 (63 遺伝子) の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。

その結果、症例登録レジストリに794症例 (昨年度より247症例追加) が登録された。794症例のうち、13症例 (2%) が指定難病認定済み、657症例 (83%) が未認定、124症例 (15%) は認定の有無が不明であった。

遺伝形式としては孤発 (31%) と常染色体優性遺伝 (29%) の症例が多く、全体の60% (474症例) を占めた。他に劣性遺伝形式も6% (49症例) 認められた (図1)。また、レジストリに登録された症例のうち、遺伝学的検査が行われていたものは全体の75% (593症例) であった (図2)。

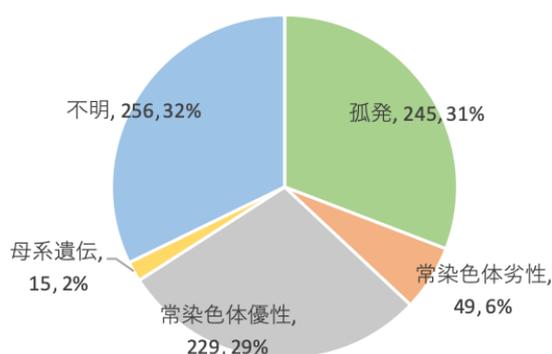


図1 若年発症型両側性感音難聴の遺伝形式
孤発、常染色体優性遺伝形式で60%を占める。

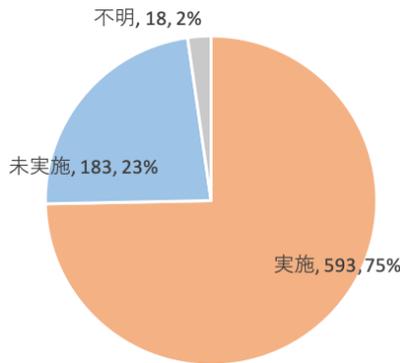


図 2 レジストリ内の症例で遺伝学的検査が行われている症例の割合

遺伝学的検査による原因遺伝子の解析結果では、指定難病の要件となる 7 遺伝子に変異が同定された症例は 22% (128 症例) であった。一方、他の原因遺伝子に変異が同定されている症例が 16% (89 症例) であった。また、現時点の遺伝子解析では原因遺伝子が判明していない症例が 352 症例と半数以上 (62%) 存在した (図 3)。

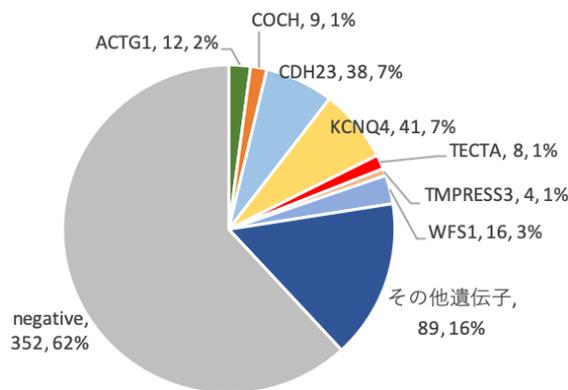


図 3 若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子現在の診断基準の 7 遺伝子以外にも同様の症状をきたす遺伝子が同定された。

若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴を明らかにするために、難聴の聴力像、難聴の程度、重症度の検討を行った。その結

果、聴力像に関しては高音障害型難聴から、全周波数で難聴を来す水平型、低音部の難聴と、非常に多様であり、それぞれの原因遺伝子による難聴の特徴を反映していると考えられた (図 4)。難聴の重症度に関しては、500Hz、100Hz、2000Hz、4000Hz の平均聴力で解析したところ、正常～中等度難聴までが 75% を占めており、指定難病の重症度基準である 70dB 以上の高度～重度難聴は、168 症例 (25%) だった (図 5)。

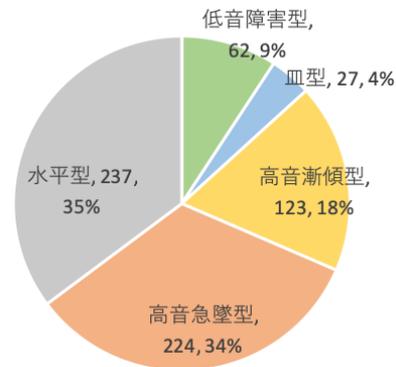


図 4 若年発症型両側性感音難聴の聴力像高音、中音、低音障害と様々なタイプの難聴を呈する。

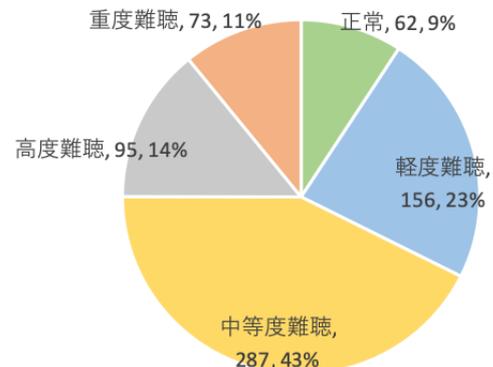


図 5 若年発症型両側性感音難聴の重症度中等度難聴が多く、指定難病の重症度要件を満たす症例は少なかった。

今回の調査によって、明らかとなった若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子ごとの聴力像を以下に示す。

ACTG1 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

ACTG1 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる進行性難聴の原因遺伝子である。この遺伝子変異による難聴は、高音域から徐々に進行し高音急墜型難聴となることが明らかとなった。同一家系内で同じ遺伝子変異をもつ患者であっても、難聴の程度や発症年齢が異なる例が認められた。また、耳鳴りを伴う例が報告されている。本研究では ACTG1 遺伝子変異が認められた例は 12 症例あり、全例とも高音急墜型難聴であった(図 6)。また、耳鳴りを伴う症例が 6 例があった。

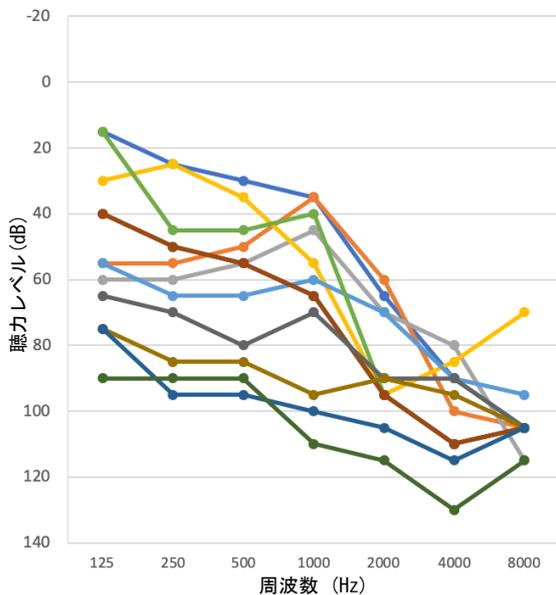


図 6 ACTG1 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の聴力像

CDH23 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

CDH23 遺伝子は、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子であり、低音部に残

存聴力を有する高音障害型難聴を呈することが知られている。難聴は高音域から徐々に進行し高音急墜型難聴となり、さらに低音域にも進行し重度難聴に至るとされている。本研究で得られた CDH23 遺伝子変異による難聴症例の多くは、高音障害型難聴であるが、他の難聴のタイプも認められた(図 7)。

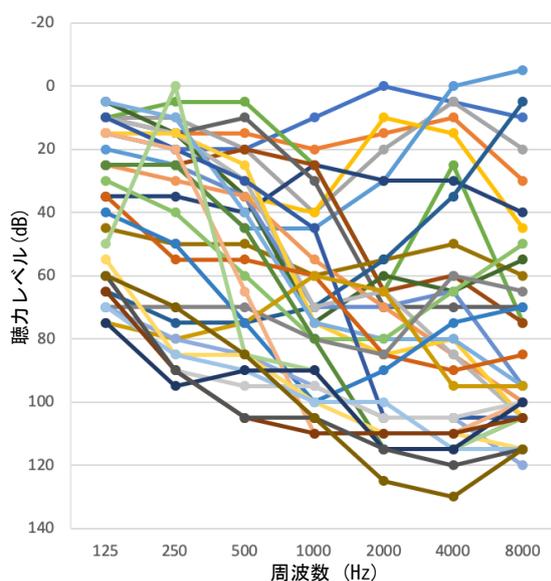


図 7 CDH23 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の聴力像

KCNQ4 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

KCNQ4 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。KCNQ4 遺伝子変異による難聴は、一般的に高音域の難聴から出現し進行すること、耳鳴りを伴うことが報告されている。本研究でレジストリに登録された KCNQ4 遺伝子変異は 41 症例に認められ、高音急墜型難聴が多く(図 8)、また、26 症例で耳鳴りを伴っていた。

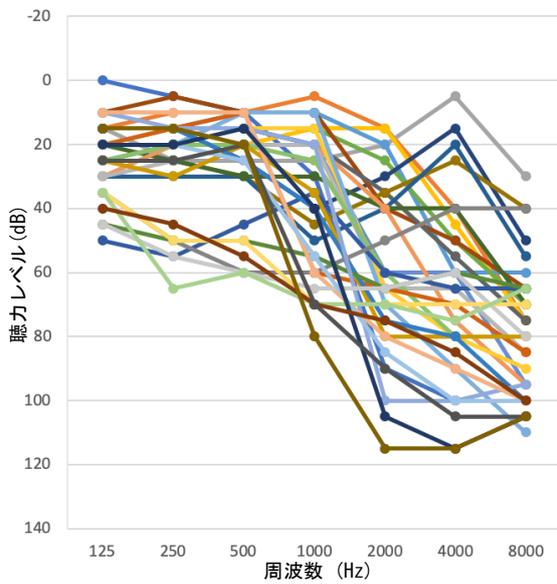


図8 *KCNQ4*遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の聴力像

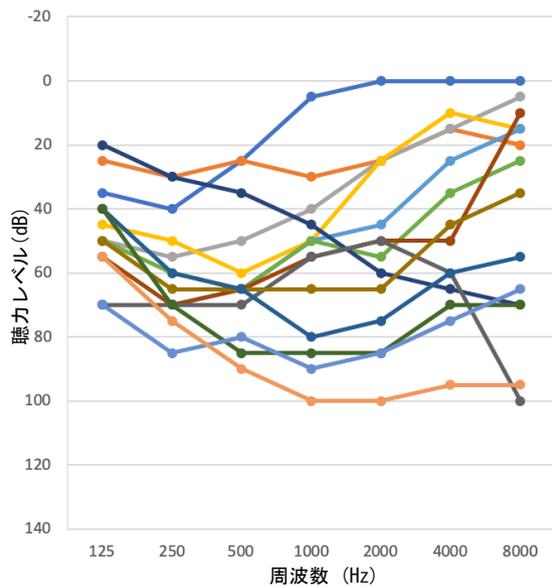


図9 *WFS1* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の聴力像

WFS1 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

WFS1 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴のほか Wolfram 症候群の原因遺伝子として知られる。非症候群性難聴の場合、発症初期は低音障害型難聴を呈するが、のちに難聴症状が進行することが報告されている。本研究で収集された *WFS1* 遺伝子変異を伴う難聴症例は、そのほとんどが低音障害型難聴症例であった (図9)。

(2) アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

本研究では、アッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、臨床情報データベース (症例登録レジストリ) を用いて、疑い例も含めて収集し、解析を行った。アッシャー症候群は、臨床症状によりタイプ1、2、3に分類されるが、い

ずれのタイプでも難聴が先行して、思春期以降に網膜色素変性症 (RP) の症状を示す (表1)。

アッシャー症候群におけるサブタイプは、臨床症状以外にも、原因遺伝子により分類可能な場合もあるため、可能な症例については、原因遺伝子の探索を行い、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状に関して検討を行った。

表1 アッシャー症候群のサブタイプ分類

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
難聴	先天性 重度	先天性 高音障害型 (中等度~高度)	進行性
前庭機能障害	あり	なし	さまざま
視覚症状	10歳前後	思春期以降	思春期以降
原因遺伝子	<i>MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, CIB2</i>	<i>USH2A, GPR98, DFNB31</i>	<i>CLRN1</i>

その結果、疑い例を含め 204 症例が症例登録レジストリに報告された。報告された症例のうち、24 症例 (12%) が指定難病認

定済み、27 症例 (13%) が RP のみ指定難病認定済み、60 症例 (29%) が未認定、93 症例 (46%) は認定の有無が不明であった。登録された症例の問診情報をまとめると、難聴の先行に続き網膜色素変性症の診断がされていた (図 10、11)。

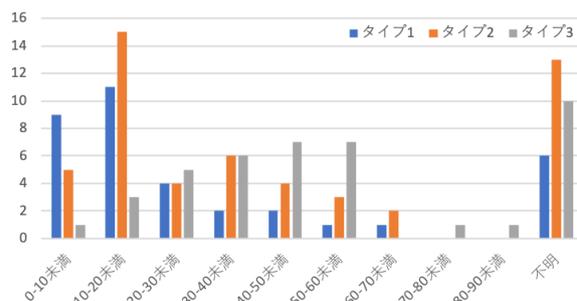


図 10 アッシャー症候群症例タイプ別における網膜色素変性症が診断された年代の頻度分布
横軸と縦軸の単位はそれぞれ年齢と症例数。

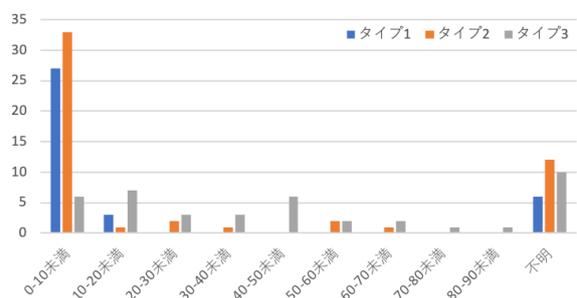


図 11 アッシャー症候群症例タイプ別における難聴が診断された年代の頻度分布
横軸と縦軸の単位はそれぞれ年齢と症例数。

アッシャー症候群の遺伝形式については、常染色体劣性遺伝形式とされているが本研究の結果もそれを反映して、孤発例の症例が 90 症例 (44%)、常染色体劣性遺伝形式が 35 症例 (17%) で、全体の 61% を占めた。常染色体優性遺伝形式はわずか 4 症例 (2%) であった。

臨床症状から解析したサブタイプ分類では、タイプ 1 が 36 症例 (18%)、タイプ 2

が 52 症例 (25%)、タイプ 3 が 41 症例 (20%) で、タイプ不明とされる症例が 75 症例 (37%) であった。

遺伝学的検査は、114 症例 (56%) が実施、65 症例 (32%) で未実施、25 症例 (12%) は実施の有無が不明であった。遺伝学的検査が実施された 114 症例のうち、61 症例で原因遺伝子が同定された (図 12)。同定された原因遺伝子のうち、タイプ 1 では従来の報告と同様に、*MYO7A*、*CDH23* における遺伝子変異、タイプ 2 では *USH2A* 遺伝子変異が多く同定された。しかし、臨床症状で区別することが難しいタイプ 3 に関しては、原因遺伝子が同定された症例は 5 症例と少数にとどまった。また、タイプ分類で不明であった症例の中では、*MYO7A* が 6 症例、*USH2A* 遺伝子変異が 17 症例含まれていた。

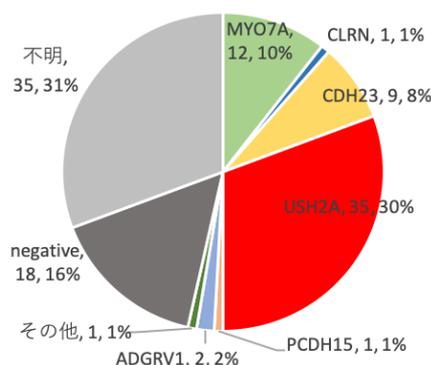


図 12 アッシャー症候群の原因遺伝子タイプ 1、2 の原因遺伝子が多く同定された。

今回の調査によって、アッシャー症候群の原因遺伝子として同定され遺伝子ごとの聴力像を以下に示す。

MYO7A 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

MYO7A 遺伝子変異は、一般的に先天性の重

度難聴を呈し、10歳前後から視覚症状が生じるアッシャー症候群タイプ1の原因とされている。本研究では、12症例より *MYO7A* 遺伝子変異が同定された。報告された症例の難聴の程度は様々であるが(図13)、難聴ならびに網膜色素変性症と診断された年齢は10歳未満であった。

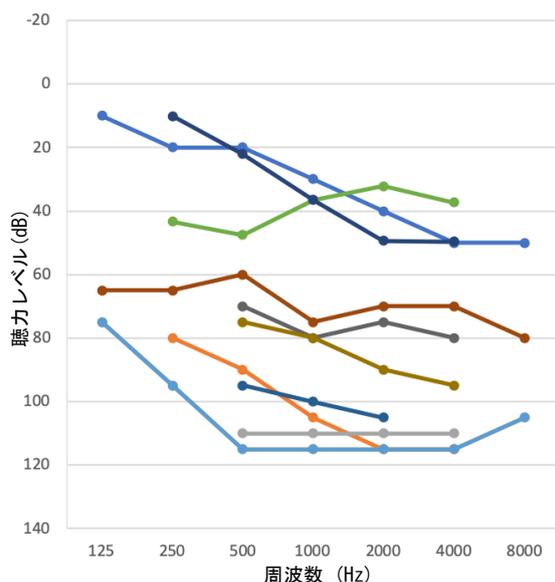


図13 *MYO7A* 遺伝子変異が原因のアッシャー症候群症例の聴力像

CDH23 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

CDH23 遺伝子変異は、先天性の難聴を呈し、10歳前後から視覚症状が生じるアッシャー症候群タイプ1の原因とされている。本研究では、9症例より *CDH23* 遺伝子変異が同定された(図14)。

USH2A 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

USH2A 遺伝子変異は、先天性の高音障害型難聴を呈し、思春期以降に視覚症状が生じるアッシャー症候群タイプ2の原因遺伝子

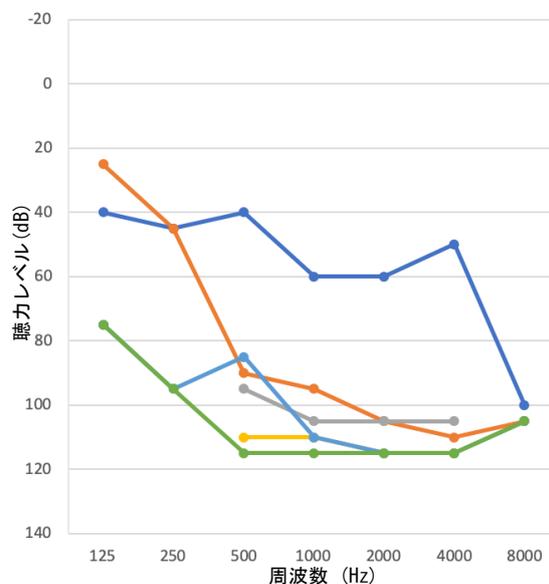


図14 *CDH23* 遺伝子変異が原因のアッシャー症候群症例の聴力像

とされる。本研究において、最も多い35症例より *USH2A* 遺伝子変異が同定された。今回報告されたこの変異を持つ症例の大部分は高音障害型難聴であった(図15)。またRP診断年齢に関しては、3/4が思春期に発症・診断されていた。

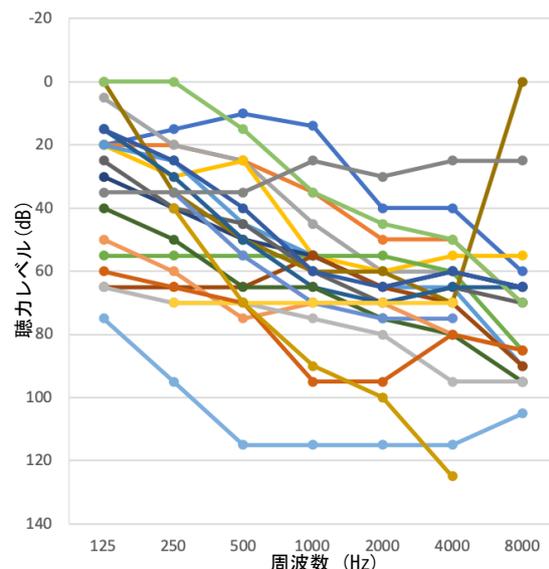


図15 *USH2A* 遺伝子変異が原因のアッシャー症候群症例の聴力像

(3) 遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。本年度は症例登録レジストリシステムを完成させるとともに全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった。その結果、90 例の詳細な臨床情報が収集された。

先行する高度難聴の発症年齢・原因等

前述のように、遅発性内リンパ水腫は先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられるが、その差がどのように生じているかは明らかとなっていなかった。そこで、まずは各タイプの先行する高度難聴の発症年齢、先行する高度難聴の原因、内リンパ水腫の発症年齢が同側型と対側型で異なるかに関して検討を行なった。

その結果、先行する高度難聴の発症年齢 (図 16) に関しては、同側型、対側型ともに 0 歳から 9 歳までの発症が最も多く、同側型では 50 例中 27 例 (54%)、対側型では 22 例中 10 例 (45%) の症例が 9 歳までの発症であった。特に 0 歳発症の高度難聴症例は、同側型では 50 例中 7 例 (14%)、対側型

では 22 例中 5 例 (22%) を占めており、先天性から小児期発症の高度難聴が、遅発性内リンパ水腫の主要な原因となっている可能性が示唆された。また、分布全体は 0-9 歳と 40-50 歳にピークが認められる印象であり、遅発性内リンパ水腫の原疾患として先天性から小児期発症のものと、40-50 代発症のもの 2 群が存在する可能性が示唆された。

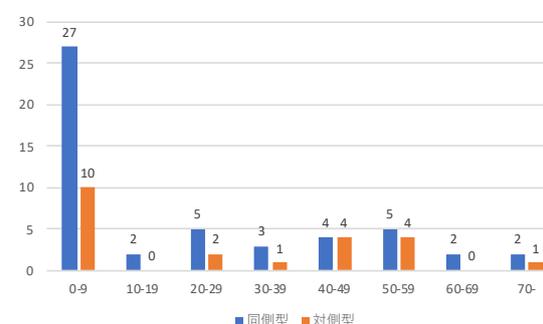


図 16 遅発性内リンパ水腫症例の先行する高度難聴の発症年齢

次に先行する高度難聴の原因 (図 17) に関して検討を行なったところ、同側型、対側型のいずれも原因不明が最も多く、同側型では 45 例中 20 例 (44%)、対側型では 21 例中 10 例 (48%) が原因不明の難聴であった。次いで突発性難聴が同側型では 45 例中 13 例 (29%)、対側型では 21 例中 5 例 (24%)、ムンプス難聴が 45 例中 11 例 (24%)、対側型では 21 例中 2 例 (10%) を占めていた。

内リンパ水腫の発症年齢 (図 18) に関しては、同側型と対側型で若干分布が異なっており、同側型では 10 代、30 代、70 代にピークにもつ三峰性の分布であるのに対して、対側型では 10 代と 60 代にピークを持つ二峰性の

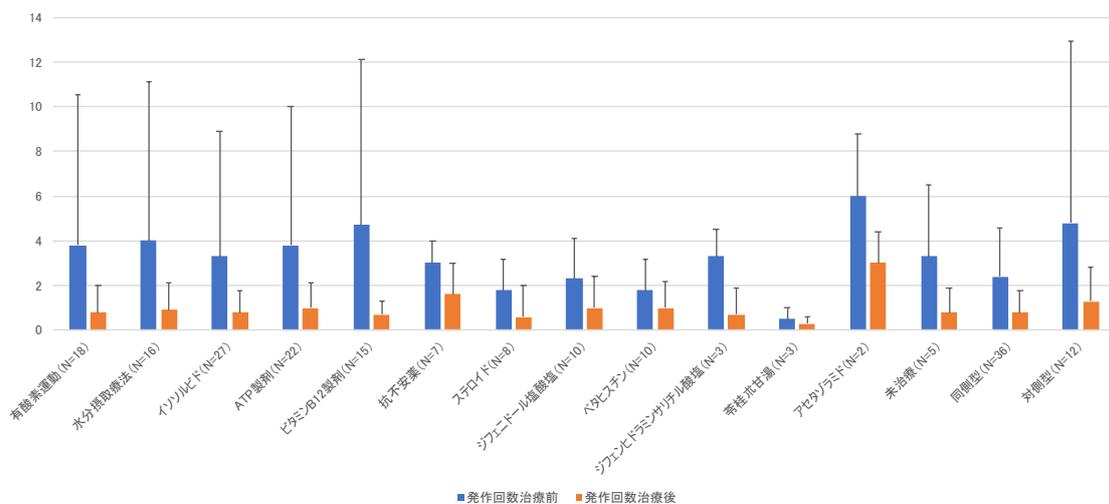


図 20 遅発性内リンパ水腫の治療と月あたりの発作回数(回/月)の変化

認めるもののどの治療法でも良好に軽減していることが明らかとなった。また、未治療の群においても発作回数は軽減しており、自然経過で発作回数自体は軽減する可能性があるという結果となった。

また、同様にめまい係数についても分析を行なったところ(図 21)、発作回数と同様にどの治療法であっても比較的良好にめまいの抑制効果があることが明らかとなった。

次に、各種治療法の平衡障害の重症度および mRS による重症度の変化に関して検討を行なった。平衡障害の重症度に関しては初診時と 6 ヶ月後の両方のデータの揃っている 64 例を元に分析を行なった(図 22)。今回症例登録レジストリに登録された症例は軽症例が多く 64 例すべて重症度は 0-2 の症例であった。治療法の効果を見ていくと重症度 2 の「不可逆の軽度平衡障害」の症

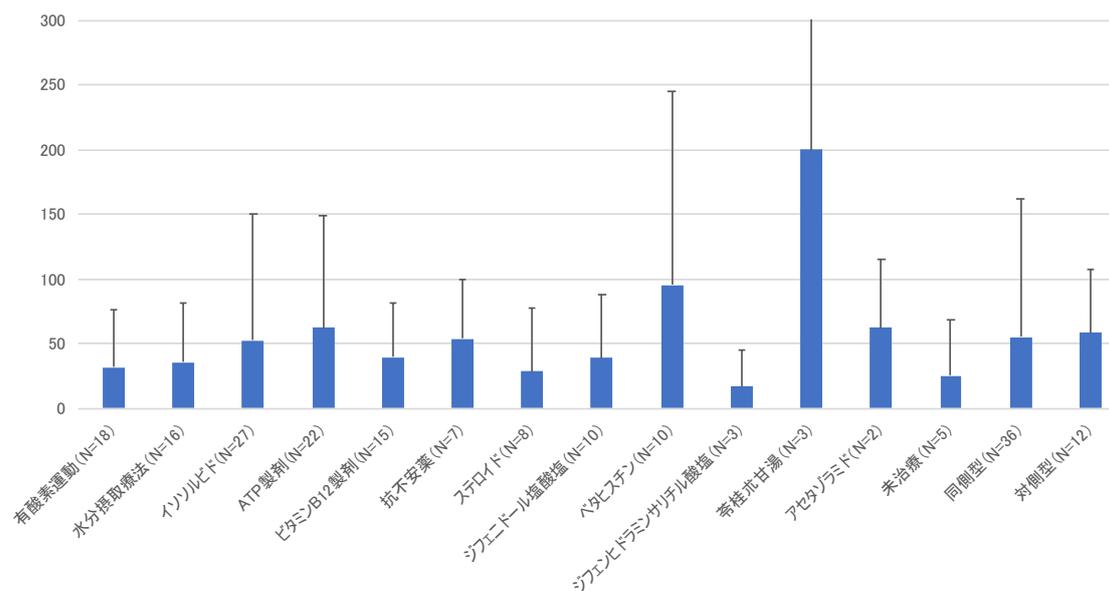


図 21 遅発性内リンパ水腫の治療とめまい係数

例では、不可逆であるという基準からも推定されるとおり、治療による重症度の変化は認められない症例が大部分であった。一方、重症度1の「可逆性の平衡障害」を有する症例では、治療により重症度0の「正常」に回復する症例が治療後に増加していることが見て取れた。また、平衡障害に対する治療効果は無いと考えられる抗不安薬や未治療の群では重症度の変化が見られず、各種治療に一定の有効性があることを支持するデータが得られた。

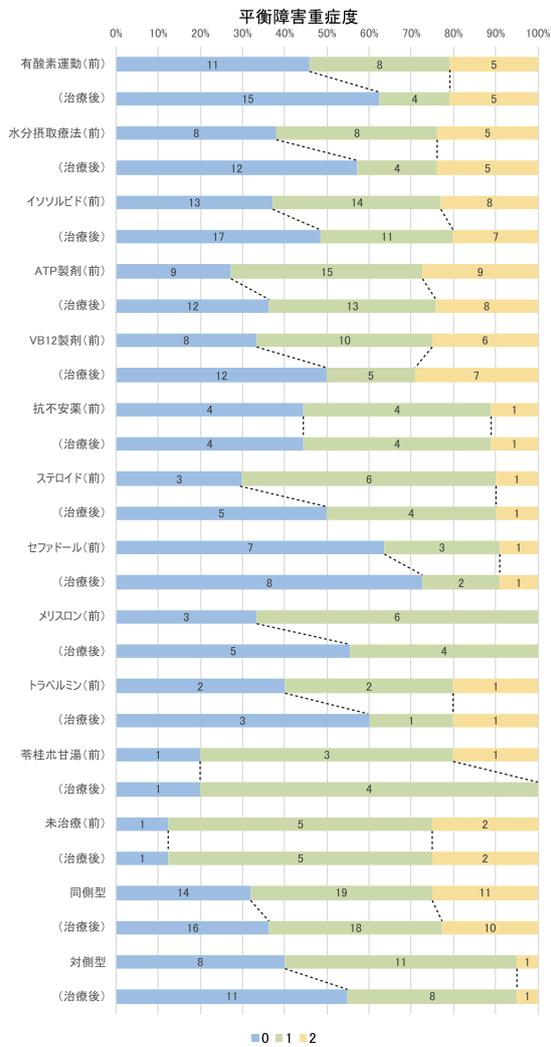


図 22 遅発性内リンパ水腫の治療と平衡障害の重症度の変化

一方、他の指定難病と同一の重症度指標として活用が検討されている mRS(modified Rankin Scale) についても同様に各種治療法の効果に関して検討を行なった(図 23)。その結果、各種治療法により重症度の軽減が認められた。特に、先ほど平衡障害の重症度では効果の認められなかった抗不安薬や未治療の群においても重症度の軽減が認められた。

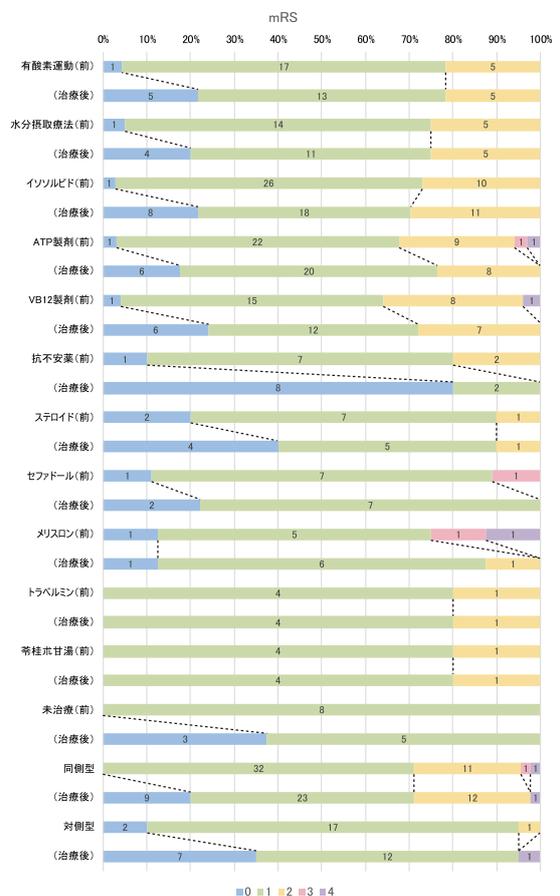


図 23 遅発性内リンパ水腫の治療と mRS 重症度の変化

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴

臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関に属

する分担研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。また、AMED 研究班と連携して遺伝子解析を進めるとともに、症例の臨床情報を収集し、その臨床的特徴を明らかにした。

その結果、症例登録レジストリに若年発症型両側性感音難聴 794 症例が登録され、症例の家系情報から、遺伝形式としては孤発症例とともに常染色体優性遺伝形式をとる症例が多く、全体の 29% (229 症例) を占めることが明らかとなった。このことより、実臨床における診断において、家族歴の聴取が重要であることが示された。また、原因遺伝子の解析結果では、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 22% (128 症例) を占めていたものの、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が 16% (89 症例) あった。若年発症型両側性感音難聴を引き起こし得る新規の原因遺伝子候補として、これらの遺伝子を対象に加える必要があると考えられる。また、現時点での遺伝子解析では原因遺伝子が判明していない症例が 352 症例と半数以上 (62%) 存在したため、WES (Whole Exome Sequence) を含めた解析が必要だと考えられた。

難聴の症状、程度に関しては、原因遺伝子の表現型を反映し、*ACTG1* 遺伝子や、*KCNQ4* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子では高音障害型難聴、*TECTA* 遺伝子では様々なバリエーション、*WFS1* 遺伝子では低音域と、原因遺伝子ごとに特徴的な難聴を呈することが明らかになった。難聴の程度に関して、指定難病の重

症度要件を満たす、高度～重度難聴症例は、168 症例で全体の 25%にとどまった。さらにこのうち、現在の 7 遺伝子変異が同定されている「確実例」は 93 症例であった。

一方、指定難病認定済みの症例がわずかに 13 症例 (2%) であったことから、今後診断基準に原因遺伝子を追加すること、難病認定に向けた啓蒙活動も必要であることが示唆された。

若年発症型両側性感音難聴は罹患者数が少なく希少であることから、今後さらに解析対象を増やし広く症例を集積していくことが必要であると考えている。昨年度の報告では、新規候補遺伝子として *EYAA* 遺伝子変異による難聴症例を挙げたが、本年度の解析を通してこれと同等程度の頻度で *MYO6* 遺伝子なども検出された。今後さらなる症例集積を行い、他の候補遺伝子に関しても、明らかにしていくとともに、本研究により得られた成果を次年度以降の診断基準の改定・診療ガイドラインの改定の際に反映する必要があると考えられる。

アッシャー症候群

アッシャー症候群に関しても、臨床情報データベース (症例登録レジストリ) を構築し、その臨床的特徴を分析した。登録されたアッシャー症候群のうちタイプ不明とされる症例が 75 症例 (37%) であった。これは、アッシャー症候群が耳鼻咽喉科と眼下のふたつの診療科をまたぐ難病であるため、それぞれの専門でない症状に関して明確な診断ができないことが一因であると考

えられる。

遺伝学的検査は、114 症例 (56%) で実施されていたが、65 症例 (32%) で未実施、25 症例 (12%) で実施の有無が不明であった。遺伝学的検査を実施した 114 症例中、半数以上の 61 症例で原因遺伝子が同定されている。一方、報告された症例のうち、153 症例 (75%) は指定難病認定されていないことが明らかとなった。アッシャー症候群は特徴的な臨床症状であり、なおかつ原因遺伝子の検出率が高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充と難病への申請のための啓蒙活動が必要だと考えられる。

本研究を通して、難聴のみと思われていた症例の中に、その時点では眼症状が現れていないアッシャー症候群の症例が存在することが明らかとなった。これらの症例では、早期に眼科にて精査を行い、確定診断に結びつけば、適切な介入方法の開発にもつながるものと期待される。また、アッシャー症候群における補聴器や人工内耳などの聴覚管理とその結果や、眼症状を含めた詳細な臨床情報が得られており、今後の適切な介入方法の策定に関する基盤情報が得られたと考えている。

遅発性内リンパ水腫

先行する高度難聴の発症年齢・原因等について

遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成さ

れ、難治性のめまいが反復する疾患である。内リンパ水腫という病態は明らかになっているものの、どのようなメカニズムで発症するかは不明であり治療法も未確立である。本研究では、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患、内リンパ水腫の発症年齢に関して検討を行なったところ、先行する高度難聴の発症年齢に関しては先天性から 9 歳までの発症が多く、約半数の症例を占めることが明らかとなった。また、原因疾患としては原因不明が最も多く、次いで突発性難聴、ムンプス難聴が主要な原因であることを明らかにした。

信州大学耳鼻咽喉科に受信している小児一側性難聴、成人一側性難聴患者の原因に関して検討を行なった結果では (図 24 : Usami et al., 2017)、小児期発症の一側性難聴の主要な原因としてムンプス難聴が 25% を占めることを明らかにしている。一方成人発症の一側性難聴患者の原因としては突発性難聴が最も多く 55% の症例を占めることを明らかにしている。

今回、全国の症例登録レジストリを用いた調査から、遅発性内リンパ水腫症例の約半数が先天性～小児期発症であること、ムンプス難聴が原因として比較的多数例に見つかることが明らかとなったことより、遅発性内リンパ水腫の主要な病態にムンプス感染症による内耳障害が関与する可能性が明らかとなった。

日本耳鼻咽喉科学会が実施した、「2015-2016 年にかけて発症したムンプス難聴の大規模全国調査」では、2 年間で少なくとも

348 例がムンプス難聴となり、そのうち 274

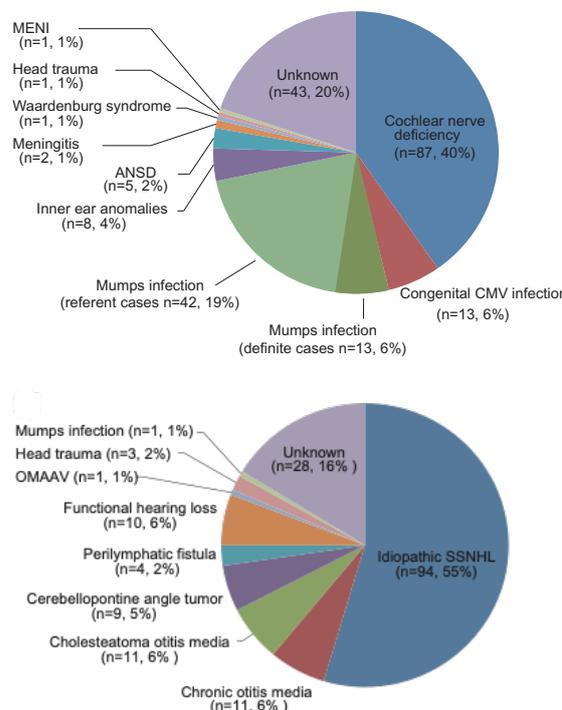


図 24 先天性から小児期発症の一側性難聴の原因(上)および成人発症の一側性難聴の原因(下) (Usami et al., 2017 より)

例に高度難聴が残存することを明らかにしている (http://www.jibika.or.jp/members/jynews/info_mumps.pdf)。

ワクチン接種により予防できる難聴であることから、ワクチン接種が推奨されているが、今回実施した検討によりムンプス難聴が難聴だけでなく、その後遅発性内リンパ水腫を引き起こす可能性が示唆され

たため、ワクチン接種によりムンプス難聴を予防することで遅発性内リンパ水腫の発症を抑制可能である可能性が示唆された。

また、遅発性内リンパ水腫の発症年齢に関しては、同側型と対側型で若干分布が異なっており、同側型では 10 代、30 代、70 代にピークにもつ三峰性の分布であるのに対して、対側型では 10 代と 60 代にピークを持つ二峰性の分布であった。同側型に見られる 10 代、30 代のピークおよび対側型の 10 代のピークにはムンプス難聴症例が比較的多いのに対し、同側型に見られる 70 代のピークおよび対側型の 60 代のピークには突発性難聴の症例が多い傾向があった。信州大学において遅発性内リンパ水腫症例を対象に、3T-MRI を用いた内リンパ水腫の画像検査を行なった結果では、同側型では難聴側の前庭に水腫が認められる症例は 100% であり、反対側の前庭に水腫を認める症例は 9% であった。一方、対側型の場合には難聴の無い側の内耳においても水腫が認められ (蝸牛は 100%、前庭は 50%) たことより、実際には対側型ではなく両側罹患しているものの症状に左右差があることで生じているのが対側型だと推定している (表 2 : Iwasa et al., 2018)。

Table 2. Prevalence of endolymphatic hydrops (ELH) in the cochlea and vestibule of each ear.

Type of DEH	Presence of ELH			
	Precedent hearing loss ear		Contralateral ear	
	cochlea	vestibule	cochlea	vestibule
Ipsi	8/9 (88.9%)	11/11 (100%)	0/11 (0%)	1/11 (9.1%)
Contra	2/6 (33.3%)	4/7 (57.1%)	8/8 (100%)	4/8 (50%)

Ipsi, ipsilateral type; Contra, contralateral type

表 2 遅発性内リンパ水腫患者の画像診断 (Iwasa et al., 2018)

今回、発症年齢において同側型に見られた 30 代のピークが対側型で見られなかったのは、ムンプスによる両側の内耳障害が進行して発現するのは 10 代までの比較的早期に発症するためであり、30 代のピークが見られなかったという可能性が考えられるが、今後さらに症例数を増加させて検討を行う必要がある。

遅発性内リンパ水腫の治療内容と効果

遅発性内リンパ水腫に関しては、原因・発症メカニズムが不明であることより、標準的な治療法は確立しておらず、メニエール病に準じて浸透圧利尿剤やめまい治療薬、突発性難聴に準じてステロイド剤、ATP 製剤、VB12 製剤などが用いられる。また、有酸素運動や水分摂取療法なども実施されているが、その治療実態および治療効果に関しては必ずしも明確になっていなかった。今回の調査により、遅発性内リンパ水腫の治療には決まった治療プロトコルが存在しておらず、個々の症例に合わせ様々な治療が行われていることが明らかとなった。

また、治療効果に関しては、現在までに明確な効果判定指標が確立していないことより、本研究ではめまい発作の頻度、めまい係数、平衡障害の重症度、mRS の重症度に関して分析を行なった。その結果、めまい発作の回数に関しては、未治療群も含めて軽減しており、自然経過によりある程度、発作回数の低減が期待できる可能性があることが明らかとなった。同様に日常生活の不自由度を評価する mRS の重症度に関しても

未治療群も含めて改善が認められた。一方、平衡障害の重症度に関しては、抗不安薬、未治療群では重症度の軽減が見られなかった。

この結果より、平衡機能障害に関しては積極的治療を行わなければ改善しないものの、めまい発作の頻度や自覚的な重症度に関しては、時間とともに軽減する可能性があることが明らかとなってきた。めまいなどの症状に関しては、平衡機能が障害された当初はめまい症状を呈するものの、その後、中枢代償により平衡機能の低下に適應することで、症状自体は軽減することが広く知られており、今回の抗不安薬、未治療群で見られた差も、中枢代償により生じている可能性が考えられた。

E. 結論

令和元（平成 31）年度は、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴と難聴の重症度、原因となる遺伝子変異の種類とその特徴を明らかにすることを目的に遺伝子解析を進め、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者のうち、常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く、臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。また、現在の診断基準にある 7 遺伝子以外にも、同様の難聴をきたす原因遺伝子があることが示唆された。加えて、若年発症型両側性感音難聴は進行性の難聴を呈するため、遺伝子検査の時点では重症度要件を満たさないものの、その後進行して要件を満たす例がいる

ことが明らかとなった。今後は、診断基準の見直しや原因遺伝子の追加が必要になることが示唆された。

アッシャー症候群に関しては、サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなり、難聴や視覚障害に対する今後の介入方法の検討に資する結果が得られた。遅発性内リンパ水腫では、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなりムンプスワクチンの接種が推奨されるという結果が得られた

レジストリに集積されたデータを基に詳細な検討が行われることで得られた成果は、発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto S, Maeda Y, Obuchi C, Uchida Y, Harashima T, Nishizaki K. Clinical feasibility of auditory processing tests in Japanese older adults: a pilot study. *Acta Otolaryngol.* 139:625-631, 2019
- 2) Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Tono T, Higa T, Suzuki M. Clinical characteristics with long-term follow-up of four Okinawan families with moderate hearing loss caused by an OTOG variant. *Hum Genome Var.* 6:37, 2019
- 3) Hori T, Sugahara K, Tsuda J, Hirose Y, Hashimoto M, Takemoto Y, Tarumoto S, Yamashita H. Oral administration of an herbal medicine to prevent progressive hearing loss in a mouse model of diabetes. *Auris Nasus Larynx.* 46 : 703-708, 2019
- 4) Ide S, Ganaha A, Tono T, Goto T, Nagai N, Matsuda K, Azuma M, Hirai T. Value of DW-MRI in the preoperative evaluation of congenital cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 124: 34-38, 2019
- 5) Ideura M, Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, Miyagawa M, Sato T, Kobayashi Y, Ohyama K, Oda K, Matsui T, Ito T, Suzumura H, Nagai K, Izumi S, Nishiyama N, Komori M, Kumakawa K, Takeda H, Kishimoto Y, Iwasaki S, Furutate S, Ishikawa K, Fujioka M, Nakanishi H, Nakayama J, Horie R, Ohta Y, Naito Y, Kakudo M, Sakaguchi H, Kataoka Y, Sugahara K, Hato N, Nakagawa T, Tsuchihashi N, Kanda Y, Kihara C, Tono T, Miyanohara I, Ganaha A, Usami SI. Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan. *Sci Rep.* 19,9:11976, 2019
- 6) 伊東伸祐, Nguyen Trong Nghia, 将積

- 日出夫, 他. 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 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 30:10-2, 2019
- 7) Ito T, Inui H, Miyasaka T, Shiozaki T, Hasukawa A, Yamanaka T, Kichikawa K, Kitahara T. Endolymphatic space volume in patients with Meniere' s disease and healthy controls: three-dimensional analysis with magnetic resonance imaging. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 4: 653-658, 2019
- 8) Ito T, Inui H, Miyasaka T, Shiozaki T, Fujita H, Yamanaka T, Kichikawa K, Kitahara T. Relationship between changes in hearing function and volumes of endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage. *Acta Otolaryngol.* 139: 739-746, 2019
- 9) Ito T, Inui H, Sakamoto T, Miyasaka T, Shiozaki T, Matsuyama S, Yamanaka T, Kichikawa K, Kitahara-T. Three-dimensional magnetic resonance imaging reveals the relationship between the control of vertigo and decreases in endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage with steroids for Meniere' s disease. *Front. Neurol.* 10: e46, 2019
- 10) Ito T, Tatsumi K, Takimoto Y, Imai T, Yamanaka T, Takeda N, Wanaka A, Kitahara T. Vestibular compensation after vestibular dysfunction induced by arsanic acid in mice. *Brain Sci.* 9: e329, 2019
- 11) Iwasa Y, Nishio S, Sugaya A, Kataoka Y, Kanda Y, Taniguchi M, Nagai K, Naito Y, Ikezono T, Horie R, Sakurai Y, Matsuoka R, Takeda H, Abe S, Kihara C, Ishino T, Morita S, Iwasaki S, Takahashi M, Ito T, Arai Y, Usami S. *OTOF* mutation analysis with massively parallel DNA sequencing in 2265 Japanese sensorineural hearing loss patients. *PLoS One.* 14: e0215931, 2019
- 12) 岩崎聡. 人工内耳埋め込み術 耳科手術におけるインフォームド・コンセント. *JOHNS.* 35:180-181, 2019
- 13) 岩崎聡. 一側性難聴の QOL. 一側性難聴の現状とその対応. *耳喉頭頸.* 91: 208-211, 2019
- 14) 岩崎聡, 高橋優宏. 先天性外耳道閉鎖症に対する人工中耳手術: 術式の選択とその手技について. *Otol Jpn.* 29: 39-43, 2019

- 15) 加我君孝. Auditory Neuropathy. JOHNS. 36: 61-66, 2020
- 16) Kaga K, Kimura Y, Minami S. Development of vestibular ocular reflex and gross motor function in infants with common cavity as a type of inner ear malformation. Acta Otolaryngol. 139: 361-366, 2019
- 17) Kaga K, Minami S, Enomoto C. Electrically evoked ABR during cochlear implantation and postoperative development of speech and hearing abilities in infants with common cavity deformity as a type of inner ear malformation. Acta Otolaryngol. 140: 14-21, 2020
- 18) Kamakura T, Kitahara T, Kondo M, Horii A, Handa Y, Takimoto Y, Ishida Y, Nakamura Y, Imai T, Inohara, H, Shimada S. Rat model of Ménière's attack: intratympanic injection of potassium chloride produces direction-changing spontaneous nystagmus and hearing changes. Audiol. Neurootol. 24: 217-223, 2019
- 19) 亀井昌代, 佐藤宏昭, 米本清, 小田島葉子. 補聴器の周波数変換処理機能の検討. Audiology Japan. 62: 307-314, 2019
- 20) 川岸和朗, 平海晴一, 嶋本記里人, 水川知子, 佐藤宏昭. 人工内耳手術中のCSF-gusher に対して FORM 電極を用いた 2 例. 耳鼻臨床. 112: 727-732, 2019
- 21) 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. Otology & Neurotology. 40; 4: 364-372, 2019
- 22) Kitahara T, Sakagami M, Ito T, et al. Meniere's disease with unremitting floating sensation is associated with canal paresis, gravity sensitive dysfunction, mental illness, and bilaterality. Auris Nasus Larynx. 46: 186-192, 2019
- 23) 小林有美子. 疾患と耳鳴・聴覚過敏 難聴性耳鳴. JOHNS. 35: 63-66, 2019
- 24) 近藤玄樹, 中西啓, 鈴木克佳, 袴田桂, 細川誠二, 峯田周幸, 岡村純. HDR 症候群例の長期聴力経過. 耳鼻咽喉科臨床. 112: 359-363, 2019
- 25) Maeda Y, Kariya S, Fujimoto S, Sugaya A, Kataoka Y, Nakagawa A, Tanaka S, Hosokawa N, Nishizaki K. Progression of hearing loss and choice of hearing aids by patients

- in their 60s, 70s, and 80s and older: experience in the Japanese super-aged era. *Acta Otolaryngol.* 139: 1077-1082, 2019
- 26) Maekawa K, Nishio S, Abe S, Goto S, Honkura Y, Iwasaki S, Kanda Y, Kobayashi Y, Oka S, Okami M, Oshikawa C, Sakuma N, Sano H, Shirakura M, Uehara N, Usami S. Mutational spectrum and clinical features of patients with *LOXHD1* variants identified in an 8074 hearing loss patient cohort. *Genes.* 735: genes10100735, 2019
- 27) 諸頭三郎, 内藤泰. 人工聴覚器のマッピング. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科.* 92: 58-65, 2019
- 28) Nakanishi H, Prakash P, Ito T, Kim HJ, Harrow D, Roux I, Hosokawa S, Griffith AJ. Genetic hearing loss associated with autoinflammation. *Front Neurol.* 141: fneur.2020.00141, 2020.
- 29) 大政遥香, 神崎晶, 高橋真理子, 佐藤宏昭, 和田哲郎, 川瀬哲明, 内藤泰, 村上信五, 原晃, 小川郁. Tinnitus handicap inventory 耳鳴苦痛度質問票改訂版の信頼性と妥当性に関する検討. *Audiology Japan.* 62: 607-614, 2019
- 30) Oka SI, Day TF, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Morita S, Izumi S, Ikezono T, Abe S, Nakayama J, Hyogo M, Okamoto N, Uehara N, Oshikawa C, Kitajiri SI, Usami SI. Clinical Characteristics and In Vitro Analysis of *MYO6* Variants Causing Late-Onset Progressive Hearing Loss. *Genes* 11: 273, 2020
- 31) Sakagami M, Ouji Y, Kawai N, Misu M, Yoshikawa M, Kitahara T. Differentiation of embryonic stem cells into inner ear vestibular hair cells using vestibular cell derived-conditioned medium. *Biochem Biophys Rep.* 19: e100649, 2019
- 32) 櫻井梓, 久保田江里, 高橋優宏, 古舘佐起子, 岩崎聡. 高齢者の人工内耳装用効果について-術後3ヶ月での評価-. *音声言語医学.* 60 : 23-29, 2019
- 33) Shinagawa J, Moteki H, Nishio SY, Ohyama K, Otsuki K, Iwasaki S, Masuda S, Oshikawa C, Ohta Y, Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Abe S, Sakurai Y, Sakaguchi H, Ishino T, Uehara N, Usami SI. Prevalence and Clinical Features of Hearing Loss Caused by *EYA4* Variants. *Sci Rep.* 10: 3662, 2020
- 34) Shirane M, Ganaha A, Nakashima T, Shimoara S, Yasunaga T, Ichihara S, Kageyama S, Matsuda Y, Tono T. Comprehensive hearing care network for early identification and intervention in children with

- congenital and late-onset/acquired hearing loss: 8 years' experience in Miyazaki. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 131:109881, 2020
- 35) 菅原一真, 山下裕司. 内耳保護を目標とした薬物スクリーニング研究. *Equilibrium Research.* 78: 102-105, 2019
- 36) Sugaya A, Fukushima K, Takao S, Kasai N, Maeda Y, Fujiyoshi A, Kataoka Y, Kariya S, Nishizaki K. Impact of reading and writing skills on academic achievement among school-aged hearing-impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 126: 109619, 2019
- 37) 将積日出夫. メニエール病—臨床像と疫学的特徴—. *ENTONI.* 234:1-4, 2019
- 38) 将積日出夫. 中耳加圧装置による難治性メニエール病の治療. *日耳鼻専門医通信.* 122: 916-918, 2019
- 39) 将積日出夫. Meniere 病. *内科.* 124: 1856-1858, 2019
- 40) 将積日出夫. メニエール病の診断と治療. *日耳鼻.* 122: 1191-1197, 2019
- 41) Tarumoto S, Sugahara K, Hashimoto M, Hirose Y, Tsuda J, Takemoto Y, Fujii H, Matsuura T, Shimogori H, Ohgi J, Yamashita H. Effect of preservation on the physical and chemical properties of the temporal fascia. *Auris Nasus Larynx.* (in press)
- 42) Takahashi M, Iwasaki S. A postimplant cholesteatoma after modified radical mastoidectomy. *International J of Otolaryngology H and N surgery.* 8: 25-31, 2019
- 43) 高橋優宏, 岩崎聡, 古舘佐起子, 岡野光博, 野口佳裕. 局所麻酔鎮静下に施工した人工内耳手術例. *Otol Jpn.* 29: 239-244, 2019
- 44) 樽本俊介, 浅岡洋一, 菅原一真, 広瀬敬信, 竹本洋介, 清木誠, 山下裕司. *LOXHD1b* 遺伝子 knockout ゼブラフィッシュの作成について. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス.* 33: 29-31, 2019
- 45) Umehara T, Hosokawa S, Kita JY, Takahashi G, Okamura J, Nakanishi H, Hosokawa K, Kyou K, Hayashi Y, Mineta H. Risk factors and prognostic factors of hearing impairment in neonatal intensive care unit-treated infants. *Audiol Neurootol.* 24 :84-89, 2019
- 46) 山本修子, 加我君孝他. 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討. *日耳鼻.* 122: 1118-1126, 2019
- 47) Yamatodani T, Misawa K, Endo S, Nakanishi H, Hosokawa S, Mineta H. An ameloblastoma in the middle ear. *J Int Adv Otol.* 15: 173-176, 2019
- 48) Yasukawa R, Moteki H, Nishio SY, Ishikawa K, Abe S, Honkura Y,

- Hyogo M, Mihashi R, Ikezono T, Shintani T, Ogasawara N, Shirai K, Yoshihashi H, Ishino T, Otsuki K, Ito T, Sugahara K, Usami SI. The Prevalence and Clinical Characteristics of *TECTA*-Associated Autosomal Dominant Hearing Loss. *Genes* 10: 744, 2019
2. 学会発表
- 1) 阿部秀晴, 藤永悠, NguyenTrong Nghia, 上田直子, 將積日出夫, 他. oVEMP 記録時の眼位評価システムの試作. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25(富山)
 - 2) 藤坂実千郎, 將積日出夫. 内耳造影 MRI における内リンパ水腫評価のための画像処理について. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25(富山)
 - 3) 藤原敬三, 内藤泰, 篠原尚吾, 竹林慎治, 濱口清海, 道田哲彦, 齊田浩二, 水野敬介, 戸部陽太. 外耳道腫瘍の検討 — 診断に至る過程について —. 第 192 回日耳鼻兵庫県地方部会, 2019. 7. 20(神戸)
 - 4) 藤原敬三, 内藤泰, 竹林慎治, 濱口清海, 道田哲彦, 水野敬介. 外科的切除を行った外耳道良性腫瘍の検討. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 11(山形)
 - 5) 我那覇章, 山田悠祐, 東野哲也, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 近藤俊輔, 鈴木幹男. OTOG 遺伝子変異による軽中等度難聴. 日本耳鼻咽喉科学会総会, 2019
 - 6) Ikezono T. Diagnosis and Treatment of PLF, Lessons from Dehiscence Syndrome Studies. 32nd Politzer Society Meeting, 2019. 5. 28-6. 1(Warasw, Poland)
 - 7) Ikezono T. New methods on evaluating vestibular system. Vertico academy international, 2019. 4. 25-28(Minsk, Belarus)
 - 8) 乾洋史, 伊藤妙子, 山中敏彰, 北原紘. 内耳造影 MRI による内リンパ腔容積の測定—メニエール病確実例とメニエール病非定型例(蝸牛型)—. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 10-12(山形)
 - 9) 乾洋史, 勝部愉可, 伊藤妙子, 阪本剛, 山中敏彰, 北原紘. 内耳造影 MRI による内リンパ腔容積の測定(第 7 報)—急性低音障害型感音難聴—. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25(富山)
 - 10) 伊東伸祐, 將積日出夫, 西尾信哉, 宇佐美真一. 遅発性内リンパ水腫に関する全国調査と新たな症例登録レジストリの構築. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25(富山)
 - 11) 岩崎聡, 古館佐起子. 先天性外耳道閉鎖症に対する人工中耳 VSB 術式の考察. 第 81 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2019. 6. 28(名古屋)
 - 12) 岩崎聡. 三田病院における EAS 手術. EAS 誕生 20 周年記念ワークショップ. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10. 11(山形)

- 13) 岩崎 聡. Middle ear implant and auditory brainstem implant. AUDITORY IMPLANTS, 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10. 12 (山形)
- 14) 岩崎聡. 一側性伝音・混合性難聴に対する VSB 症例. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10. 12 (山形.)
- 15) Iwasaki S. Experience with bone conductive implant and middle ear implant for SSD. Symposium 4: Single Side Deafness and Asymmetric HL. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2019. 11. 28 (Tokyo)
- 16) Iwasaki S. Comparison of outcomes between VSB and HA. Symposium 15: Middle Ear Implant/BC Implant 1. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2019. 11. 29 (Tokyo)
- 17) Iwasaki S. Experience with middle ear implant for unilateral profound conductive hearing loss by meatal atresia. 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2019. 12. 6 (Fukuoka)
- 18) 北原 紘. Isaacson B. Meniere's disease: MRI for hydrops/Treatment modality. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 10-12 (山形)
- 19) Kitahara T. Changes in vertigo frequency and endolymphatic volumes after endolymphatic sac drainage surgery. 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery in Fukuoka, 2019. 11 (Fukuoka)
- 20) 北原紘, 伊藤妙子, 乾洋史, 他. 内リンパ嚢開放術前後における内耳造影 MRI の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2019. 5. 8-11 (大阪)
- 21) 北原紘, 伊藤妙子, 乾洋史, 他. 内リンパ嚢開放術のめまい長期成績と内耳造影 MRI 検査所見の推移. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 10-12 (山形)
- 22) 北原紘, 北野公一, 伊藤妙子, 他. 温度刺激検査と vHIT の結果乖離への内リンパ水腫画像検査による考察. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25 (富山)
- 23) 小林万里菜, 阿部聡子, 森安仁, 三澤建, 渡部涼子, 渡辺健太, 武田英彦, 西尾信哉, 宇佐美真一. 次世代シーケンス解析で MYO15A 変異が認められた成人重度難聴症例に対し、人工内耳埋め込み術を施行した 1 例. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2019. 5. 8-11. (大阪)
- 24) 小林万里菜, 阿部聡子, 武田英彦, 西尾信哉, 宇佐美真一. 当院における MYO6 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第 64 回日本人類遺伝学会, 2019. 11. 6-9 (長崎)
- 25) 小林有美子, 佐藤宏昭. 耳鼻咽喉科を受診した小児めまい症例の検討. 第 78 回めまい平衡医学会学術講演会, 2019.

10. 23-25 (富山国際会議場)
- 26) 小林有美子, 佐藤宏昭, 細井一浩, 石川敬. 岩手県立療育センターにおける小児聴力検査症例の検討. 第 64 回日本聴覚医学会学術講演会, 2019. 11. 6-8 (大阪国際会議場)
- 27) 甲田研人, 櫻尾明憲, 浦中司, 星雄二郎, 竹内成夫, 松本有, 岩崎真一, 山唄達也. 1.5T MRI 撮影により体内受信器のマグネットが逸脱した人工内耳装用 2 症例. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 9-12 (山形)
- 28) Koda K, Kashio A, Uranaka T, Hoshi Y, Takenouchi S, Matsumoto Y, Iwasaki S, Yamasoba T. 2 cases of cochlear implant magnet dislocation caused by 1.5T MRI. APSCI2019, 2019. 11. 27-30 (東京)
- 29) Kondo S, Higa T, Akazawa Y, Suzuki M. Suprameatal cochlear implantation in a patient with CHARGE syndrome. APSCI2019 2019. 11. 27-30 (東京)
- 30) 久保田江里, 高橋優宏, 植草智子, 櫻井梓, 古館佐起子, 岡晋一郎, 野口佳裕, 岡野光博, 岩崎聡. 成人人工内耳装用者における聴取成績の継時的変化-聴力レベルによる術後成績と影響を及ぼす因子の検討. 第 64 回日本聴覚医学会総会, 2019. 11. 8 (大阪)
- 31) 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. 各種ロンベルグ率の異常検出率. 第 78 回 めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25 (富山)
- 32) 道田哲彦, 内藤泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 濱口清海, 齊田浩二, 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 81 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2019. 6. 27 (名古屋)
- 33) 水野敬介, 藤原敬三, 道田哲彦, 濱口清海, 竹林慎治, 内藤泰. 鼓室形成術の既往のない鼓膜真珠腫 9 症例. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 10 (山形)
- 34) 水野敬介, 内藤泰, 船曳和雄, 濱口清海. 人工内耳植込術を行った小児例における術前後の眼振所見の検討. 第 78 回日本めまい平衡医学会, 2019. 10. 24 (富山)
- 35) 水野敬介, 内藤泰, 齊田浩二, 道田哲彦, 濱口清海, 竹林慎治, 藤原敬三, 篠原尚吾. 経乳突法で治療した側頭骨内髄膜脳瘤を伴う成人型特発性耳性髄液漏の 1 例. 第 81 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2019. 6. 27 (名古屋)
- 36) 森安仁, 武田英彦, 小林万里菜, 三澤建, 渡部涼子, 渡辺健太. 急性高度難聴による失聴を伴って発症した Good 症候群に対して人工内耳埋込術を施行した 1 例. 第 120 日本耳鼻咽喉科学会総会, 2019. 5. 8-11 (大阪)
- 37) 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 藤原敬三, 戸部陽太, 内藤泰. 小児内耳奇形例の人工内耳術後成績. 第 64 回日本聴覚医学会, 2019. 11. 8

- (大阪)
- 38) 茂木英明, 横田陽, 熊川孝三, 武田英彦, 阿部聡子, 宇佐美真一. X染色体ゲノム構造変化による難聴症例. 第120日本耳鼻咽喉科学会総会, 2019. 5. 8-11(大阪)
- 39) 長井今日子, 高橋優宏, 岩崎聡, 久保田江里, 中島恭子, 新井豊, 木暮由季, 中島明人, 小原透, 廣田栄子, 古屋信彦. リオン型人工中耳抜去後に人工中耳 VSB を実施した1例. 第64回日本聴覚医学会総会, 2019. 11. 8 (大阪)
- 40) 内藤泰. 内耳奇形の診断と治療. 第120回日本耳鼻咽喉科学会, 2019. 5. 11 大阪
- 41) 内藤泰. 加齢による難聴の傾向と対策. KOBE 健康くらぶ 土曜健康科学セミナー, 2019. 6. 8(神戸)
- 42) Naito Y. Indication criteria for child CI & current status. Hearing implant workshop, 2019. 6. 13(St. Petersburg, Russia)
- 43) Naito Y. Surgeon Group Live Surgery. Hearing implant workshop, 2019. 6. 14 (St. Petersburg, Russia)
- 44) 内藤泰. AUDITORY IMPLANTS, Pediatric bilateral cochlear implant. 第29回日本耳科学会, 2019. 10. 10(山形)
- 45) 内藤泰. 人工聴覚器ワーキンググループ報告「人工聴覚器の適応拡大に向けて」小児に対する人工内耳(1歳未満の人工内耳, 両側 同時人工内耳) . 第29回日本耳科学会, 2019. 10. 12(山形)
- 46) 内藤泰. 人工内耳術後のハビリテーション. 第64回日本聴覚医学会, 2019. 11. 7(大阪)
- 47) 内藤泰. 人工内耳の適応と検査: 小児編 (Education Program for Japanese 1). 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019), 2019. 11. 28(東京)
- 48) Naito Y. Central Processing. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019), 2019. 11. 29(東京)
- 49) Naito Y. Bilateral CI 1. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019), 2019. 11. 29(東京)
- 50) Naito Y. Sequential and simultaneous bilateral CI in children. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019), 2019. 11. 29(東京)
- 51) 内藤泰. 小児人工内耳の適応・リハビリテーションと長期経過. 近畿ブロック身体障害者更生相談所長協議会, 2019. 12. 10(神戸)
- 52) 内藤泰. 人工内耳と難聴関連遺伝子について—遺伝子の仕組みを正しく理解する—. 第25回難聴と人工内耳の勉強会, 2019. 12. 14(神戸)

- 53) Naito Y. Brain function of cochlear implant users. Grand Rounds Distinguished Speaker Series, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2020.1.8 (UCLA, Los Angeles)
- 54) Nakamura T, Tono T, Shimoara S, Matsuda Y, Nakashima T. Benefit of hearing preservation during cochlear implantation in patients with OMAAV. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2019. 11.27-30 (Tokyo)
- 55) Nakanishi H, Mineta H, Griffith AJ. *NLRP3* mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss DFNA34. 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2019. 12. 6-7 (FUKUOKA)
- 56) 中西啓, 峯田周幸. マウス蝸牛有毛細胞における *Tmc1* と *Tmc2* の機能解析. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2019. 5. 9-11 (大阪)
- 57) 中西啓, 峯田周幸. 当院における先天性耳小骨形態異常症例の検討. 第 14 回小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2019. 5. 23-24 (福岡)
- 58) 中西啓, 峯田周幸. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10. 10-12 (山形)
- 59) Nguyen Trong Nghia, 高倉大匡, 上田直子, 將積日出夫. Cortical responses to the sensory conflict between visual and rotary stimulus by fNIRS (2nd report) 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25 (富山)
- 60) Nguyen Trong Nghia, 上田直子, 和田佳郎, 將積日出夫. The comparison between the head tilt-subjective visual vertical test and the VEMP (2nd report) 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25 (富山)
- 61) 大井祐太郎, 將積日出夫, 中里瑛, 赤荻勝一. フレンツェル眼鏡用小型赤外線カメラシステムの使用経験. 第 37 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2019. 8. 24 (大阪)
- 62) 大井祐太郎, 將積日出夫, 中里瑛, 赤荻勝一. 診療用フレンツェル眼鏡用小型赤外線カメラシステムの使用経験, 第 78 回めまい平衡医学会 2019. 10. 23-25 (富山)
- 63) 岡晋一郎, 岩崎聡. 両側同時人工内耳手術症例の検討. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10. 10 (山形)
- 64) 小山田匠吾, 岩崎聡. 局所麻酔鎮静下にて施行した人工内耳症例. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10. 11 (山形)
- 65) Sakata A, Kashio A, Uranaka T, Hoshi Y, Ogata E, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation

- in patients with *CDH23* mutations. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2019. 11.29 (Tokyo)
- 66) 櫻井梓, 高橋優宏, 古館佐起子, 岡晋一郎, 久保田江里, 植草智子, 野口佳裕, 岡野光博, 岩崎聡. 学齢期以降に人工内耳手術を受けた装用例の聴取成績について. 第 64 回日本聴覚医学会総会, 2019. 11. 8 (大阪)
- 67) Sasaki A, Ikezono T, Matsuda H, Takeda I, Matsubara A. A prospective study of CTP detection test in Sudden deafness cases. 32nd Politzer Society Meeting/ 2nd World Congress of Otology, 2019. 5. 28-6. 1 (Warsaw, Poland).
- 68) Sekiguchi M, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Uranaka T, Adachi N, Sakata A, Iwasaki S, Yamasoba T. Association between genotype and the extent of hearing impairment in patients with *GJB2* mutations. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2019. 11. 29 (Tokyo)
- 69) 塩崎智之, 伊藤妙子, 和田佳郎, 山中敏彰, 北原紘. 前庭リハビリテーション開始初期の活動性の変化がリハビリテーションの効果に及ぼす影響. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25 (富山)
- 70) 塩崎智之, 和田佳郎, 伊藤妙子, 乾洋史, 山中敏彰, 北原紘. 内リンパ嚢開放術直後のめまい回復期における自覚的視性垂直位検査所見の推移. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 10-12 (山形)
- 71) Shirane M, Ganaha A, Nakashima T, Shimoara S, Yasunaga T, Ikenoue A, Tono T. Establishment of a comprehensive medical service network for children's hearing loss in Miyazaki. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2019. 11. 27-30 (Tokyo)
- 72) 将積日出夫. メニエール病の診断と治療. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会, 2019. 5. 8-11 (大阪)
- 73) 将積日出夫. メニエール病の段階的治療. 第 29 回日本耳科学会, 2019. 10. 10-12 (山形)
- 74) Sugahara K, Tsuda J, Kobayashi Y, Yamashita H. A Case of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome with Improved Hearing by Human IgG Monoclonal Antibody Targeting Il-1 β . 1st International Joint Conference on Otology, 2019. 5. 24 (Seoul Korea)
- 75) 高橋優宏, 岩崎聡. 先天性外耳道閉鎖症に対する人工中耳 VSB 症例の検討. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10. 10 (山形)
- 76) 高橋優宏. ネクストジェネレーションセッション 10: 補聴器および人工聴覚

- 器の適応の考え方のコンセンサス：人工中耳 VSB. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10 (山形)
- 77) 高橋優宏. : テーマセッション 10 : AUDITORY IMPLANTS : Cochlear volume as a predictive factor for hearing preservation after EAS surgery. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2019. 10 (山形)
- 78) Takahashi M, Iwasaki S. Cochlear volume as a predictive factor for hearing preservation after EAS surgery Hearing Workshop in Russia. 2019. 6 (サンクトペテルブルグ)
- 79) Takahashi M, Iwasaki S. Hearing Implant for Congenital Aural Atresia (CAA). Hakuba Meeting, 2019. 12(軽井沢)
- 80) 高倉大匡, 将積日出夫. 回転加速度刺激と視覚刺激の不一致が大脳皮質血流応答に及ぼす影響. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会, 2019. 5. 8-11(大阪)
- 81) 滝井康司, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 将積日出夫, 他. 慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25, (富山)
- 82) Tono T. Replacement of the Rion device with VSB in an only hearing ear: Role of Baha as a backup device. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2019. 11 27-30(Tokyo)
- 83) 上田直子, 浅井正嗣, 将積日出夫. 100 Hz サンプリングによる重心動揺検査基準値. 第 78 回めまい平衡医学会, 2019. 10. 23-25(富山)
- 84) 植草智子, 高橋優宏, 古館佐起子, 岡晋一郎, 久保田江里, 櫻井梓, 野口佳裕, 岡野光博, 岩崎聡. 両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の短期成績の比較. 第 64 回日本聴覚医学会総会, 201. 11. 8 (大阪)
- 85) Yamashita H. Inner ear research using lateral line hair cells of zebrafish-Drug screening and models of congenital deafness. 58th Korean Otological Society, 2019. 4. 6 (Seoul)
- 86) Yamazaki H, Kishimoto I, Naito Y, Moroto S, Yamazaki T. First CI-induced maturation of rostral brainstem impairs 2nd CI outcomes in sequential bilateral CI. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019), 2019. 11. 28(Tokyo)
- 87) 山崎朋子, 諸頭三郎, 玉谷輪子, 藤井直子, 藤原敬三, 内藤泰. 小児両側同時人工内耳症例の術後成績. 第64回日本聴覚医学会, 2019. 11. 8 (大阪)
- F. 知的財産権の出願・登録状況**
- 1) 藤坂実千郎, 将積日出夫, 他. 耳介皮膚欠損部の植皮補償・緩衝部材 特願 2019-095664

- 2) 將積日出夫, 他. 額帯用撮像装置の画像制御方法 特願 2019-141922
- 3) 藤坂実千郎, 將積日出夫, 他. 良性発作性頭位めまい症の検査治療器具 特願 2019-231700