

II. 分担研究報告

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）
分担研究報告書

若年発症型両側性感音難聴を呈した
ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異例、*LOXHDI* 遺伝子変異例

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

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴における指定難病登録の要件としては、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以外のミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異例および *LOXHDI* 遺伝子変異例について、その臨床経過を述べた。2症例とも人工内耳手術を施行しており、その効果は良好であった。

A. 研究目的

当施設における難聴専門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、現在までに同定されている代表的な原因遺伝子以外の遺伝子変異が見出された患者の臨床経過を追った。

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い2症例を抽出した。2症例の遺伝子検査の結果、病歴、聴力経過等を検討した。

（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。

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

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、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。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。

症例1 ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異例

37歳 女性

既往歴：31歳頃より糖尿病の加療を受けている。極端な痩せ型である。

現病歴：25歳頃、出産後より徐々に両側難聴が進行し、28歳時に近医耳鼻科を受診。両側感音難聴（図1）を指摘され、左耳へ補聴器を装用することとなった。その後難聴が進行したため、34歳時に同院を受診し両側重度難聴を指摘され当科へ紹介となった。当科初診時の聴力検査にて両側聾を確認した（図2）。画像検査（CT、MRI）では異常は認めなかった。35歳時に左人工内耳埋込術を施行。音入れ後6ヶ月での評価においては、左耳における単音節の聞き取りは75%（65dB SPL）、音場閾値は25~40dBであった（図3）。

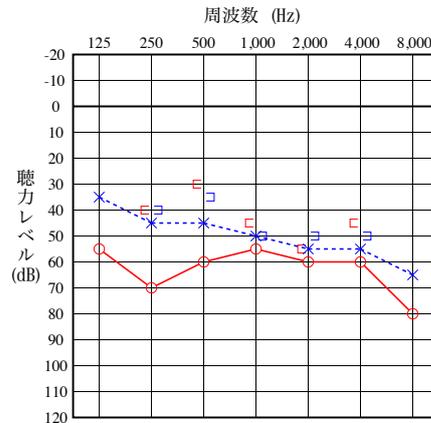


図1

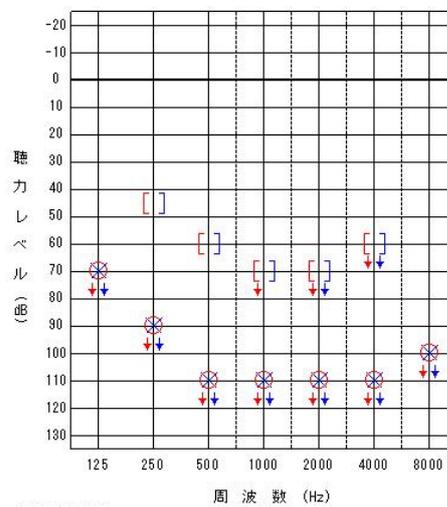


図2

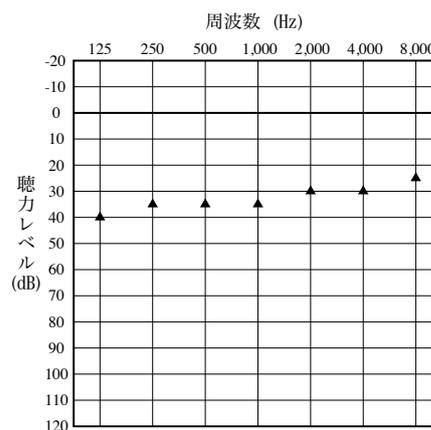


図3

症例2 LOXHD1 遺伝子変異例

50 歳 女性

既往歴：緑内障として加療中。

現病歴：32 歳頃より両側難聴を自覚しはじめ、36 歳の出産を契機に難聴が悪化した。42 歳時に当科を初診。両側感音難聴を認めた(図 4)。両耳に補聴器を装用していたが、その後も難聴が進行し(図 5)、46 歳時に右人工内耳埋込術を施行した。音入れ後 6 ヶ月での評価においては、左耳における単音節の聞き取りは 65% (65dB SPL)、音場閾値は 25~40dB であった(図 6)。

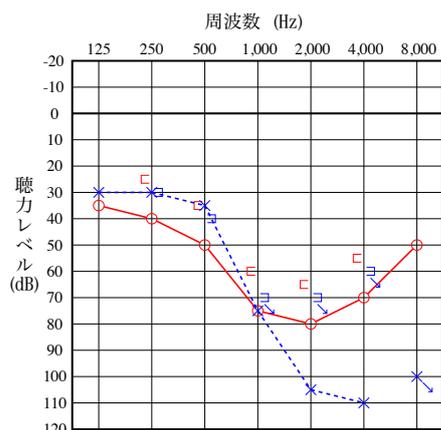


図 4

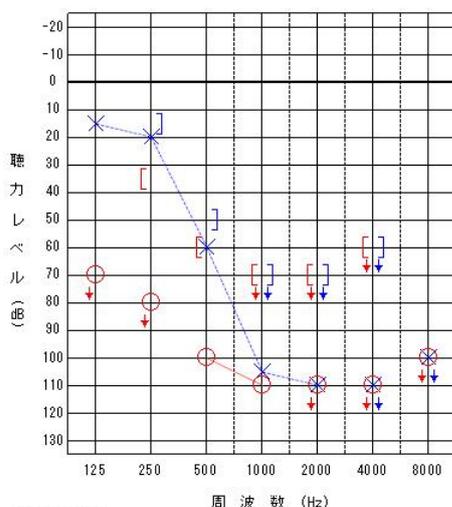


図 5

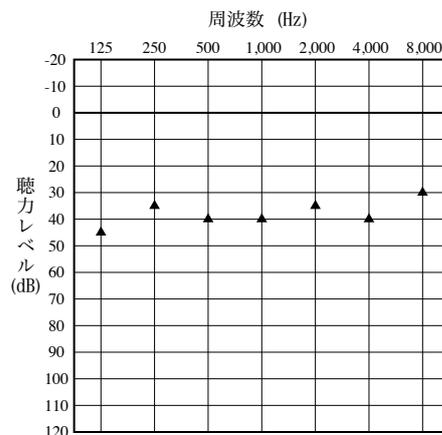


図 6

D. 考察

ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異はミトコンドリア脳筋症である MELAS (mitochondrial myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)において最も高頻度に見られる遺伝子変異である。また、感音難聴を伴う糖尿病の母系遺伝にも関係することが明らかになっている (van den Ouweland JMW, et al: 1992)。また、ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異による難聴の特徴としては、発症時期は成人以降の遅発性が多く、聴覚路において様々な部位が様々な程度で障害を受け多様な所見を呈するが、内耳が他の部位より影響を受けやすいことが予想されると報告されている (宮本俊輔、他：2003)。本症例は糖尿病を合併しており、難聴の発症は遅発性かつ進行性であった。人工内耳の効果は良好であり、内耳に主な難聴の原因があったことが予想された。

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。家族歴としては、両親、兄弟、子供に感音難聴は認められていない。

E. 結論

当科においては、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症例は12例でみられた。その中でミトコンドリア遺伝子3243A>G変異例および*LOXHD1*遺伝子変異例について、その臨床経過を述べた。いずれの症例も人工内耳は有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
1) Akira Sasaki, Tetsuo Ikezono, Han Matsuda, Ikuko Takeda, Atsushi Matsubara: 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).

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。

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）
分担研究報告書

岩手医科大学における若年発症型両側性感音難聴症例の検討

研究分担者 佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 小林 有美子（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

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2020年1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なかで、臨床症状から若年発症型両側性感音難聴と診断したものは36例であった。男女比では女性が22例、男性が14例と女性の相談が多かった。発症年齢は就学時期から20代までが最多であった。ほとんどが20～40代の就労年齢患者であり、難聴発症から本検査に至る病脳期間は10～30年間と、長期にわたり相談する機会がなかった患者が半数以上を占めた。相談、カウンセリング後人工内耳実施となった患者が変異同定にかかわらず7例おり、本検査・カウンセリングは若年発症の難聴者において重要な検査であると再認識された。

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。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性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、従来診断がつかず困窮しがちである本疾患の実態を調査する。

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2020年1月までの間に岩手医科大学附属病院耳鼻咽喉科で遺伝子診断を行い、臨床症状から若年発症型両側性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36例（男性14例、女性22例）であった。相談時年齢は30代が最多（18例）、次いで40代8例、20代5例であった。男女比では女性が22例、男性が14例と女性の相談が多かった。発症年齢は5～12歳10例、14～19歳15例、20～29歳8例、30～39歳3例であった。難聴発症から本相談までの病脳期間は発症から10～30年間で22例と最多を占めた。基本的にすべての症例で進行性を認めたと判断し診断を行ったが、ここでは過去のオーディオグラムや健診結果等で進行が確認できたものを進行

例、データは確認できないが本人申告のみ、または発症から数年未満のため他覚的に進行性が確認できていないものを不明例とすると、進行あり27例、不明9例であった。

遺伝形式は孤発19例、常染色体優性遺伝14例（*KCNQ4* 3例、*MYO7A* 1例、*COL4A3* 1例）、常染色体劣性遺伝3例（*CDH23* 2例、*MYO15A* 1例）であった。聴覚補償機器では使用なし12例、補聴器15例、人工内耳9例（変異同定者は*CDH23* 変異2例、*MYO15A* 変異1名、*KCNQ4* 変異1名）。人工内耳患者9名のうち7例（*CDH23* 2名、*MYO15A* 変異1名、陰性4名）が遺伝カウンセリング後に人工内耳手術を決定した。相談時聴力レベル（四分法）では30 dB未満（高音急墜含む）10例（うち高音急墜型4例）、30～70 dB未満18例、70 dB以上8例であった。

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。今回遺伝子検査及び遺伝カウンセリングに至った36例の相談時年齢は就労年齢である20～40代がほとんどであった。原因遺伝子の同定に至ったのは36例中8例（22.2%）であったが、結果の同定有無にかかわらず、若年発症の難聴者においては通常の耳鼻咽喉科外来ではないカウンセリング室で詳しく自

身の難聴について語る初めての機会となり、特に人工内耳を検討していた7患者(CDH23 2名, MYO15A 変異1名、陰性4名)においては、変異同定有無にかかわらずカウンセリング後手術実施となった。

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のは36例であった。ほとんどが20~40代の就労年齢患者であり、難聴発症から本検査に至る病脳期間は10~30年間と、長期にわたり相談する機会がなかった患者が半数以上を占めた。相談、カウンセリング後人工内耳実施となった患者が変異同定有無にかかわらず7例おり、本検査・カウンセリングは若年発症の難聴者において重要な検査であると再認識された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小林有美子: 無難聴性耳鳴. 5. 疾患と耳鳴・聴覚過敏 “特集 ビギナーのための耳鳴・聴覚過敏診療” JOHNS: 35 (1): 63-66、2019

- 2) 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(4): 307-314、2019

- 3) 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(11): 727-732、2019

2. 学会発表

- 1) 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年10月23~25日、富山国際会議場。
- 2) 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年11月6~8日、大阪国際会議場。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小林有美子	無難聴性耳鳴.	小川郁	JOHNS(35)	東京医学社	東京	2019	63-66

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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(4)	307-314	2019
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 (11)	727-732	2019

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）
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

臨床的に若年発症型両側性感音難聴に該当した症例について、遺伝子検査に同意した症例数と変異の検出率を調査した。一つの施設の症例数はわずかだが、研究班全体で症例が蓄積されていくことにより大きな知見が得られると考えられた。臨床的には若年発症型両側性感音難聴と判断される症例でも、現時点では遺伝子検査を希望する割合は高くなかった。また、遺伝子検査を施行した症例でも、保険適応の範囲では変異を認めない症例が少なくなき、更なる原因遺伝子究明の必要性が示唆された。

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、ミトコンドリア病等があげられるが、特に当施設を受診し、臨床的に若年発症型両側性感音難聴に該当した症例について、遺伝子検査に同意した割合と変異の検出率を調査する。

外的因子が除外された症例を「臨床的若年発症型両側性感音難聴」と定義し、症例数、年齢、性別、聴力型を集計した。これら症例には全例、遺伝子検査の説明を行い、本人の希望を確認の上、遺伝外来と協力してカウンセリングならびに検査を行っており、遺伝子検査を実施した症例数ならびに保険適応の検査で原因遺伝子が同定された割合を検討した。

B. 研究方法

当施設を2019年4月から2020年3月にかけて受診した症例の内（初診、再診を含む）、臨床的に若年発症型両側性感音難聴と診断された症例をretrospectiveに検討した。指定難病の診断基準に基づき、既知の

（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（H26-97）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。

C. 研究結果

2019年度に当院外来を受診した症例の内、遅発性かつ若年発症、両側性、既知の外的因子が除外された症例は14例であった。年齢は平均41.3±10.6歳(22~58歳)、男性5例、女性9例であった。聴力型は低音障害型0例、高音障害型4例、谷型3例、水平型6例、聾型1例であった。

遺伝検査実施症例数は8例(57.1%)であり、その他の症例は、現時点では検査を希望されなかった。

保険適応の19遺伝子154変異で陽性所見が得られたのは2例で、*CDH23*変異が1例、m.1555A>G変異が1例であった。その他の6例は原因遺伝子が同定されず、引き続き原因遺伝子検索が進められた。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴は指定難病の1つであり、施設毎の症例数は必ずしも多くない。今回、当施設の症例をまとめ、上記の結果が得られた。研究班全体で症例が蓄積されていくことにより、大きな知見が得られると考えられた。

臨床的に若年発症型両側性感音難聴と診断された症例に対し、遺伝外来と連携の下、外来主治医の病状説明と遺伝外来での遺伝カウンセリングを行う体制をとっているが、当施設受診者について、遺伝子検査を希望する割合は現時点では半数程度と必ずしも高くない現状が確認された。本人・家族へ

の説明は手を尽くしているが、加えて、遺伝子検査に対する心理的ハードルを下げる社会的な啓発が必要と考えられた。

また、明らかな家族歴を示しながらも、保険適応の範囲では原因となる変異が認められない症例もあり、更なる原因遺伝子の研究の必要性が示唆された。

E. 結論

当施設を受診した臨床的若年発症型両側性感音難聴14症例の内、遺伝子検査実施例は8例、原因遺伝子同定は2例であった。

正確な診断と病態把握のために、遺伝子検査拡大に向けて、社会的な啓発と更なる原因遺伝子の究明の必要性が示唆された。

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

特になし。

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）
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月から令和2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7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）、タイプ分類については、タイプ3が最も多く53%、次いでタイプ1が12%、タイプ2が6%だった。一方タイプ分類が困難な事例が29%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月から令和2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利益相反委員会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

これまで当センターでは先に示した対象期間を受診した 7 例を登録した。

1 例目は 4 世代にわたって難聴者の発生が確認され、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であった。発端者は初診時 6 歳の女兒。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き、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。父親は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。当院受診時は両側対称性の高度感音難聴を呈していた。また姉の初診時に 6 歳の弟は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。

2 例目は初診時 54 歳の女性。約 20 年前から左難聴を発症。徐々に悪化して左耳は聾となった。約 8 年前から右耳の難聴を発症。徐々に悪化したため当院受診。受診後も難聴は進行し、両側 100dB 以上となったため、

2019年6月に人工内耳手術を施行した。難聴遺伝学的検査を施行したが、原因遺伝子は同定できなかった。

3例目は初診時70歳の女性。中学時代から難聴を指摘され徐々に悪化。2004年に右難聴急性増悪、その2週間後には左側も増悪した。さらに2012年になり右が再増悪し右聾となった。その後左難聴も悪化して右スケールアウト、左70dBの聴力を示している。

4例目は初診時55歳の男性。1995年頃から難聴を自覚。徐々に進行したため、その都度耳鼻咽喉科を受診していた。補聴器装用を行うも使用していなかったが、当院でもう一度試してみたいと初診となった。聴力は右90dB、左80dBとなっている。

5例目は初診時54歳の女性。小学校3年生頃から学校健診で難聴を指摘され、耳鼻咽喉科受診し軽度難聴と診断された。その後、放置していたが、30歳代後半から難聴が増悪。初診の6年前から補聴器装用を開始した。聴力は右42.5dB、左48.8dBとなっている。

6例目は初診時55歳の女性。40歳頃から難聴と耳鳴を自覚。4年前から補聴器を装用開始。徐々に難聴が悪化するため補聴器の再調整を目的に当院を受診した。父、父方祖父、叔父にも難聴があり、常染色体優性遺伝形式と考えられる。まだ難聴遺伝学的検査は施行していない。聴力は右45dB、左47.5dBとなっている。

7例目は初診時51歳の女性。中学生から両側の耳鳴を自覚。高校の検診で難聴を指摘されるも経過観察のみとなった。その後、

難聴は進行し、1年前から補聴器を装用開始。経過観察目的で当院を初診となった。父と父の兄弟に難聴者がおり、遺伝性難聴の可能性はあるが、難聴遺伝学的検査は施行していない。聴力は右65dB、左67.5dBとなっている。

2. アッシャー症候群

これまで当センターでは先に示した対象期間を受診した18例（男性7例、女性11例）を登録し検討を行った。年齢は15歳から81歳まで（平均57.5歳）であった。難聴を自覚した年齢は10歳未満が8名と最も多く、それ以降は50歳代まで幅広く分布していた。良聴耳の最新聴力は中等度が最も多く41%、次いで重度の35%、高度が18%、軽度が6%だった。進行性難聴を示したのが83%、非進行性が17%だった。補聴器の装用開始年齢は10歳未満が5例で最も多く、その後は20歳代以降となっていた。補聴器装用していない症例が1例あった。人工内耳を使用しているのは2例だった。網膜色素変性症の診断年齢は最も早いものは10歳未満、最も遅いもので50歳代とばらつきが認められた。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50%と最も多く、次いで0.3以上が33%、0.1から0.3の間が17%であった。タイプ分類については、タイプ3が最も多く53%、次いでタイプ1が12%、タイプ2が6%だった。一方タイプ分類が困難な事例が29%あった。これは難聴発症時の病歴が不明なため、先天性難聴と確定できない事例や、

発症が思春期前であっても、進行性が強い
ため、タイプ2と3で判断が迷う事例が認
められた。今回の検討で臨床学的所見や病
歴のみではタイプ分類が難しいことが浮き
彫りになった。そこでより正確なタイプ分
類を行うには遺伝学的検査が有効と考えら
れるが、当センターで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。なお遺伝形式は孤発例が16
例、常染色体劣性遺伝を疑う事例が2例と
なっていた。

D. 考察

若年発症型両側感音難聴は7例登録した。
1例目はWFS1遺伝子変異を原因とする家系
で、発端者は就学時検診で発見され、受診
によって診断が確定した。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おり、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
果を示した。この家系では発端者兄弟は受
診時、6歳と低年齢であるが、いずれも新生
児聴覚スクリーニングで両側PASSであり、
後天発症の進行性難聴であることが裏付け
られた。

2例目から7例目までは1例を除いて初
診時年齢が50歳代となった。難聴の発症年
齢は学生時代から30歳代と幅広く分布し
ていた。難聴の程度は中等度難聴が最も多
く、高度難聴が2例、重度難聴が1例であ
った。重度難聴となった2例目は発症後、

急速に難聴が増悪した。人工内耳手術を
2019年6月に施行し、リハビリテーション
を行っているが、経過は良好である。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が原因遺伝子変
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。その他の症例は補聴
器装用でコミュニケーションをとっている
が、今後の難聴進行によっては、人工内耳
手術も考慮する必要があると考えられる。

アッシャー症候群については、現在のと
ころ18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。一方、ここ半年間は新規
の登録症例は認められず、短期間に絞った
場合は、それほど発症頻度は高くない可能
性も示唆された。

今回の検討で注目すべきは、臨床症状の
みでのタイプ分類の難しさである。今回登
録した症例においても、タイプ分類が困難
な症例が約30%認められた。例をあげると、
現在、重度難聴で補聴器を装用して生活し
ているが、補聴器装用は6歳で、幼児期は
特に言語訓練を受けていないにも関わらず、
構音や言語発達に特に問題がなく、タイプ
1なのか2なのか分類が難しい症例があっ
た。他にも5歳から補聴器を装用している
が、以後、難聴は進行し32歳で人工内耳手

術を受けている症例もある。また症例によっては、網膜色素変性症に、何らかの別の原因で感音難聴が合併した、真のアッシャー症候群ではない事例も混在している可能性があり、厳密な診断の難しさが明らかとなった。これを解決する方法の一つとして、難聴遺伝学的検査が挙げられるが、現在の検査で「原因遺伝子が同定されなかったものはアッシャー症候群ではない。」とは言い切れず、対応の難しさが表れている。

今後も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、耳鼻咽喉科と眼科が共同してその特徴や重要性を理解し、あらためて啓蒙活動を行って、症例の掘り起こしに協力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 7 例同定し、全国統一レジストりに登録を行い、各症例の検討を行った。またアッシャー症候群の症例を 18 例同定し、全国統一レジストりに登録を行った。臨床症状のみでタイプ分類を行うことの難しさが明らかとなった。また 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：当科で診療を行ったアッシャー症候群 17 例の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 大阪府大阪市, 2019-5-10.

石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一：MY015A 遺伝子変異による小児難聴症例の聴力経過. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会, 山形県山形市, 2019-10-11.

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

令和元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

臨床的若年発症型両側性感音難聴に対する人工内耳埋め込み症例

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。若年発症型両側性感音難聴は、難聴が高度になった場合人工内耳埋め込み術の適応となりうる。また臨床上は、1, 2 を満たすが、3 を満たさない症例であっても、同様に人工内耳埋め込み術の適応となる。遺伝子変異が明らかな症例の場合、人工内耳の効果が推定できる場合があるが、遺伝子変異が明らかで無い場合は、その効果を術前から予見することが難しい。今回 1, 2 を満たすが、3 を満たさない症例の人工内耳の効果を評価するため、該当症例の臨床所見、家族歴、術後聴取能を検討した。

A. 研究目的

若年発症型両側性感音難聴の診断基準を満たす症例で人工内耳埋め込み術の適応となった場合、装用効果がある程度高いと見込まれる症例が多い。しかしながら、40 歳未満で難聴を発症し高度難聴を来す症例でも、遺伝子変異を認めない、もしくは遺伝子検査を施行しない症例も多数存在する。

そこで今回、若年発症型両側性感音難聴診断基準の 1・2 を満たし、人工内耳埋め込み術を施行した症例（片側のみ施行例に限定）のうち、遺伝子変異を認めなかった症

例、遺伝子検査を施行しなかった症例を検討した。

B. 研究方法

上記条件を満たした症例は 6 例であり、臨床症状、遺伝的背景、音入れ後 6 カ月目の CI-2004 の正答率（単音節、単語、文）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を行い、同意が得られた患者で検査を施行した。

C. 研究結果（症例の詳細は表に記載）

発症年齢は 15～35 歳、手術時の年齢は 22～49 歳であった。難聴の家族歴は 6 例中 4 例で認め、常染色体優性遺伝形式（AD）を示した症例が 3 例、母親に難聴を認めた症例が 1 例であった。母親に難聴を認めた症例で糖尿病の合併を認め、1 例はうつ病の合併を認めた。4 例では合併症を認めなかった。遺伝子検査で変異を認めなかった症例は 3 例（症例③、④、⑥）で、3 例は検査を施行しなかった。良聴耳の 500、1000、2000Hz の聴力を用いた平均聴力は 70～105dB、不良聴耳は 83.8～105dB であった。術後 6 カ月目に施行した CI-2004 の正答率は、単音節が 35～80%、単語が 44～100%、文が 45～100% であった。

症例	手術時	発症時	家族歴	合併症
①	22 歳	18 歳	無	無
②	27 歳	15 歳	無	無
③	30 歳	15 歳	AD	無
④	46 歳	31 歳	AD	うつ病
⑤	48 歳	30 歳	母親	糖尿病
⑥	49 歳	35 歳	AD	無

CI-2004 正答率

症例	単音節	単語	文
①	80%	92%	98%
②	35%	68%	88%
③	68%	100%	97%
④	35%	44%	45%
⑤	75%	92%	95%
⑥	63%	76%	100%

D. 考察

難聴の発症時期は 10 代、30 代が 3 例ずつで、10 代で発症した 3 例の方が人工内耳に至る年齢も 20～30 代と若年であった。発症してから人工内耳までの期間は 4～18 年と比較的短く、発症年齢から考慮すると学業や仕事に多大な影響が出る年齢である。そのため、患者の社会的背景を考慮しつつ、診療に当たることが重要と思われる。

遺伝子検査を施行して陰性であった 3 例はいずれも常染色体優性遺伝形式の家族歴を認めており、臨床的には遺伝性難聴が強く疑われる。そのため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。また母に難聴を認め、糖尿病を合併している症例は、臨床的にはミトコンドリア遺伝子変異の可能性もある。他の合併症出現の可能性や、その治療のために遺伝子検査をすることを勧めたが、希望されなかった。また合併症が無い症例も多かったが、症候性難聴の可能性もあり、今後合併症の出現の有無にも注意しながらフォローアップする必要がある。

術後の CI-2004 では、5 例が単語で 60%以上、文で 80%以上の正答率であり、比較的良好な結果であった。しかしながら 1 例では、単語 44%、文 45%と正答率が低かった。うつ病のため術後の精神症状の変化が大きく、人工内耳装用時間が短い傾向にあったため、CI-2004 の結果に影響した可能性もある。

E. 結論

今回の対象症例では、一定以上の人工内耳装用効果を認めた症例が多かった。遺伝子変異が明らかではない原因不明例でも人工内耳の効果が得られやすい事を術前に説明することで、手術への不安を軽減できる可能性がある。

(参考文献)

1. Usami, et al. Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Otolaryngol* 2012; 132: 377-384.
2. Vermeire, et al. Good speech recognition and quality of life scores after cochlear implantation in patients with *DFNA9*. *Otol Neurotol* 2006; 27: 44-49.

F. 研究発表

1. 学会発表

- パネル Ikezono T: Diagnosis and Treatment of PLF, Lessons from Dehiscence Syndrome Studies; 32nd Politzer Society Meeting (Warsaw, Poland), 2019/5/28-6/1(2019/5/29)
- Ikezono T, New methods on evaluating vestibular system: Vertico academy international. (Minsk, Belarus) 2019/4/25-28(2019/4/26)

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 COCHLINTOMOPROTEIN (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 COCHLINTOMOPROTEIN (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)

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）
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、反対側に通常的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。両耳装用効果として音の方向感覚の改善、雑音下での語音明瞭度の改善があげられる、今回、音像定位法による方向感検査を行った。その方法と結果について報告する。

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。今回は同症例の両耳聴機能評価として行った方向感検査について報告する。

B. 研究方法

1. 臨床経過

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、その後反対側にも人工内耳手術を施行し両側人工内耳となった症例について、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。

2. 方向感検査方法 (図1)

方向感検査は防音室でリオン社製、オーディオメータ AA-H1 で施行した。方向感検査では検査音(刺激音)には500Hz1/3オクターブバンドノイズ(以下BN)とスピーチノイズ(以下SpN)の2種類の検査音を用いた。検査は自記法によって両耳間強度差音像移動弁別閾値(IID)と両耳時間差音像移動弁別閾値(ITD)を測定した。両耳装用した人工内耳サウンドプロセッサのマイク的位置にヘッドホンレシーバの中央が来るようにヘッドホンレシーバを装着した。ヘッドホンレシーバは遮音カップヘッドバンドタイプのレシーバを使用した。

両耳にヘッドホンから閾値上30~35dB快適レベルの検査音を与え、音像が頭蓋正中に感じられるように設定した状態から、被検者には「頭の正中で聞こえている音が少しでも正中から右にずれたら右手のボタンを、少しでも正中から左にずれたら左手のボタンを押してください。頭の正中を基準にして、少しでも移動したと感じたら押してください。」と指示した。両耳間強度差音像定位検査では2.5dB/secの速度で右側

レシーバ音圧を変化させ、両耳間時間差音像定位検査では100 μ sec/secの一定速度で両耳間時間差は連続的に変化させた。被検者の応答により音像は一定の速度で左右交互に移動し、鋸歯状波が記録される。検査時間は100秒間行い、記録された鋸歯状波の「安定し連続した」波形の振幅の平均を音像移動弁別閾値(IID、ITD)とした。なお、方向感検査は後迷路機能検査として保険診療の聴力検査として行われている。

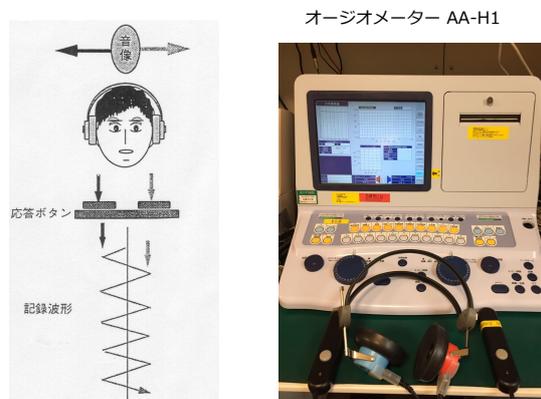


図1 方向感検査(音像定位検査)

C. 研究結果

1. 症例の経過

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。

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。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。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。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 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。

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。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。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。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。自覚的に音の方向感の改善を認め両耳聴効果を認めた。

2. 方向感検査結果(図 2)

1) 音像の正中定位について

500HzBN 刺激では右 75dB(閾値上 35dB)、左 80dB で正中に定位し、SpN 刺激では右 45dB(閾値上 30dB)、左 50dB で正中に定位した。

2) 両耳間強度差音像定位検査

音像の移動は認識可能であり、IID は 500HzBN 刺激では 15.5dB、SpN 刺激では 16.5dB であった。

3) 両耳間時間差音像定位検査

いずれの刺激音でも音像移動の認識は不可能であった。

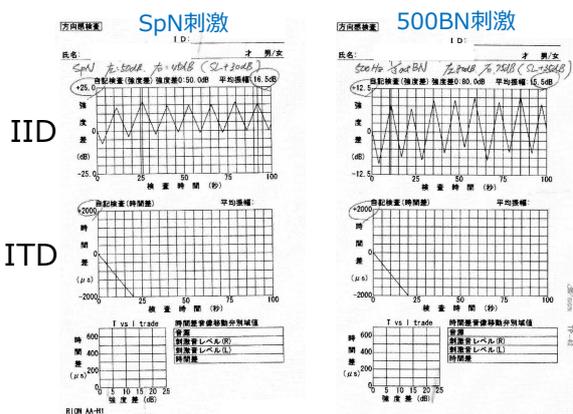


図2 方向感検査結果

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、術後短期間の間に、左右の音質は異なるものの、左右の人工内耳装用によって自覚的な音の方向感覚として両耳聴効果を認められた。

両耳聴効果の水平面における音の方向感覚は、両耳間強度差、時間差によって得られる。しかし、人工内耳着用者においては、蝸牛に挿入された電極の違い、蝸牛における音刺激部位の左右差、刺激方法の違いな

どによって、内耳レベルでの左右差が生じると思われ、両耳機能への影響が推測される。

方向感検査は両耳聴検査の一つであり、聴空間における音源の位置を認知する音源定位検査(sound localization test)と実験的に両耳のヘッドホンにより音源を聴取することによって頭蓋内に生じる音像を認知する音像定位検査(sound lateralization test)に分類される。音源定位検査は無響室でスピーカーからの音源によって施行され、両耳における時間差と強度差、頭部の回折効果や耳介の集音効果による音のスペクトルの変化、そして頭や音源の動きによって生じた変化などが音源の知覚される方向に影響を与える。一方、音像定位検査ではヘッドホンにより両耳間音響量の差の精密な調整を可能にし、任意に両耳間の時間差または強度差を調整することによって音像の位置を変化させることができる。また検査には無響室を必要としないため臨床検査として有用である。本邦において切替ら³⁾により東大式ITD(Interchannel Time Difference)調整装置が開発され、設楽⁴⁾によって臨床的有用性が報告された。その後、佐藤らによってコンピューターを利用したハンディな検査装置の開発がなされ⁵⁾、方向感検査装置TD-01(リオン社製)として防音室における検査が可能となった。その後、方向感検査装置はオーディオメータに方向感検査として搭載されている。同検査装置による両耳間時間差音像定位検査は臨床的に脳幹交叉よ

り中枢で障害を有する後迷路難聴の診断に有用とされてきた。その後、聴神経腫瘍症例における両耳間時間差音像定位の異常についても報告され、脳幹交叉より末梢の蝸牛神経、蝸牛神経核の障害でも影響を受けることが報告された⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

これまでの報告では強度差は障害されにくく、時間差が障害されやすく、特に時間差音像定位検査で後迷路機能を評価するためには、聴力レベルは軽度難聴で聴力の左右差も20dB以内である必要があると言われてきた。つまり感音難聴でも両耳間時間差音像定位が悪化するため、その場合は後迷路機能の評価が困難になると言われてきた。悪化の原因として、①内耳の障害により臨界帯域幅が拡大し音像の輪郭が不鮮明になり、音像移動の弁別が困難になる。②位相同期の精度が低下し正確な時間情報が減少することなどが考えられる。

今回の両側人工内耳の症例において両耳間時間差による音像移動の弁別が認識できなかったが、内耳蝸牛レベルにおける刺激の左右差が原因と推測する。左右電極による刺激部位の左右差があると、特徴周波数を有する蝸牛神経、蝸牛神経核を経由して上オリーブ核で行われる両耳性入力の間渉も困難になると推測する。また、自覚的にも音色の左右差が生じ、定位した音像は不明確な音像となると推測する。

一方、両耳間強度差音像定位については内耳機能や蝸牛神経の機能の影響を受けにくく、今回の人工内耳装用状態でも音像の移動の弁別は可能であった。電極による刺

激部位の左右差があり、自覚的に音色の左右差があったとしても、強度差(音圧差)による音像の移動の弁別は可能であると思われた。

両耳人工内耳装用者の水平面における音の方向感覚については主に両耳間強度差によって認識されていると推測する。

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。また、人工内耳両耳装用下で試行した音像定位法による方向感検査では強度差による音像移動の弁別は可能であった。両耳人工内耳症例では両耳間で音質の違いはあっても主に両耳間の強度差によって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 TMPRSS3 遺伝子変異による難聴. 金原出版, 東京. 2016.
3. 切替一郎, 設楽哲也, 竹尾康男, 寺尾彬, 佐藤恒正: 音像成立機転に関する基礎的研

究と臨床的応用. *Audiology Japan* 7: 1-6, 1964.

4. 設楽哲也: 方向感検査法および一側歪語音検査法による感音性難聴の細別診断. *日耳鼻* 69: 補冊 3 号, 51-69. 1966.

5. 佐藤恒正, 鈴木秀明, 八幡則子, 阿波野安幸: 新しい方向感検査装置及びその応用. *Audiology Japan* 26: 659-666, 1983.

6. 八幡則子: 自動記録装置による方向感機能の研究. *日耳鼻* 90: 376-390. 1987.

7. 山田勝士, 加我君孝: 聴神経、脳幹障害者の両耳間時間差音像定位と ABR 波形異常の検討. *Audiology Japan* 34: 238-243. 1991.

8. 佐藤恒正, 飯塚尚久, 下田雄丈, 野原忍, 長谷川達哉, 他: 方向感検査による小脳橋角部腫瘍の早期診断. *耳鼻臨床* 87: 1; 9-22. 1994.

9. 武田英彦, 熊川孝三, 加我君孝: 聴神経腫瘍における時間差および強度差による音像定位検査.

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 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 日本耳鼻咽喉科学会総会, 2019. 5. 8-11.

2. 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.

3. 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.

4. 甲田研人、檜尾明憲、浦中司、星雄二郎、竹内成夫、松本有、岩崎真一、山嵜達也: 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.

5. 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.

6. Kento Koda, Akinori Kashio, Tsukasa Uranaka, Yujiro Hoshi, Shigeo Takenouchi, Yu Matsumoto, Shinichi Iwasaki, Tatsuya Yamasoba: 2 cases of cochlear implant magnet dislocation caused by 1.5T MRI. APSCI 2019, 2019. 11. 27-30.

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

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）
分担研究報告書

CDH23 遺伝子変異による若年発症型両側感音難聴の小児の2例の
人工内耳手術後の聴覚獲得について

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を伴う CDH23 遺伝子変異を呈した女児2例の難聴の発見、その後の進行、人工内耳手術による聴覚の獲得レベルについて追跡調査を実施した。症例1は現在11歳、新生児聴覚スクリーニングは両耳パス。2歳頃より両耳の難聴に気づかれ、6歳の時に聴覚検査により両側の進行性難聴の診断。難聴遺伝子検査で CDH23 が同定された。8歳の時に右人工内耳手術を施行。術後1年6か月の検査で単音節55%、単語48%、文章25%の聞き取りが可能となる。症例2は現在6歳。新生児聴覚スクリーニングで両耳パス、3歳児聴覚検診で軽・中等度難聴に気づかれる。その後難聴が進行し重度難聴となった。難聴遺伝子検査で CDH23 と判明。5歳で右人工内耳手術施行。現在術後3か月を過ぎたにすぎないが、人工内耳を活用し日常会話が可能になった。

A. 研究目的

若年発症型両側感音難聴を伴う CDH23 遺伝子変異を呈した2例の女児の新生児聴覚スクリーニングの結果、難聴の発見とその後の難聴の進行、人工内耳手術によってどの程度の聴覚が獲得されたか、その後の学校教育の選択について長期追跡をした結果を報告することを目的とする。

に至るまでの聴力の悪化および語音聴力検査による最高明瞭度、他覚的聴力検査の変化を調べる。②聴覚の獲得のために人工内耳手術を施行し、術中の EABR の波形、術後の純音聴力検査の成果および単音節、単語、文章の聴取能の到達レベルを調べる。③人工内耳手術の術前と術後の学校の選択について調べる。

（倫理面への配慮）

B. 研究方法

2例について①新生児聴覚スクリーニングでの結果、難聴の初期から人工内耳手術

発表内容では症例は匿名化し、かつ両親よりインフォームド コンセントを得た。

C. 研究結果 (症例報告)

症例1：現在11歳。生下時は特別な問題なし。新生児聴覚スクリーニングで両耳パス。2歳のときに発熱、その2日後に意識障害、筋緊張低下。解熱後発疹が生じたため“突発性発疹関連脳症”と診断された。発症2か月後より体幹機能障害のためリハビリテーションを開始。6歳、1年6か月前より徐々に聞こえが悪くなったため受診。2～3歳頃より聞こえが悪化し、怒らないと聞こえなくなったという。質問に対し、名前と年齢、「さようなら」は正しく答えることができた。

■聴覚検査 6歳

- ① COR：40～50dBの閾値
- ② DPOAE：右正常、左無反応
- ③ ABR：右無反応、左105dBの閾値
- ④ 語音明瞭度検査：右55%、左45%
- ⑤ 難聴遺伝子検査：CDH23遺伝子変異が同定された
- ⑥ MRI：脳萎縮なし。両側視神経の軽度萎縮を認めた

■人工内耳術前検査 8歳

- ①純音聴力検査：平均聴力 右52.5dB、左61.3dB
- ②語音明瞭度検査：左右とも0%
- ③両耳補聴器装用下のfunctional gain：250Hz (40dB)、500Hz (80dB)、1kHz (45dB)、2kHz (45dB)、4kHz (50dB)
- ④平衡障害：回転椅子眼振検査は左右回転とも正常範囲

■人工内耳手術 8歳

右耳に対しMED-EL Concerto Flex28を移植。スピーチプロセッサ SONET 使用。EABRは正常波形

■右人工内手術後1年6か月

左補聴器装用

- ① CI2004：単音節55%、単語48%、文75%の正答率
 - ② 右人工内耳のfunctional gain：125Hz (30dB)、250Hz (30dB)、500Hz (35dB)、1kHz (80dB)、2kHz (30dB)、4kHz (30dB)、8kHz (15dB)
- 術前も術後も普通小学校へ通学している。

症例2：現在5歳。生下時は特別な問題なし。

新生児聴覚スクリーニングで両耳パス。

1歳：ワンワンなどの有意語あり

3歳：3語文で話す。3歳児聴覚検診で難聴を指摘

■精密聴力検査 3歳

- ①遊戯聴力検査：右4分法で43.8dB。左は実施できず
- ② DPOAE：左右ともノイズレベルの反応
- ③ ABR：左右とも100dBの閾値

■精密聴力検査 4歳

①遊戯聴力検査

1月：右40dB、左30dB

6月：右74dB、左92dB

12月：右96.3dB、左100dB

②語音聴力検査

10月：裸耳5%、補聴器装用下15%

12月：右20%、左25%

③CI2004による聴覚認知

10月：単語36%、文章13%

④両耳補聴器装用下の functional gain:

250Hz (30dB)、500Hz (45dB)、1kHz

(50dB)、2kHz (55dB)、4kHz (75dB)

⑤WPPSI-III：VCI101、PRI143、FSIQ12.0

⑥聴遺伝子検査：CDH23 遺伝子変異が同定された

⑦平衡障害なし。回転椅子眼振検査未施行。

■人工内耳手術 5歳

右耳にMED-EL Synchrony Flex24を移植。

EABR：正常波形

人工内耳装用下の functional gain

250Hz (30dB)、500Hz (30dB)、1kHz

(80dB)、2kHz (30dB)、4kHz (35dB)、

8kHz (25dB)

術前も術後も普通幼稚園に通っている。

D. 考察

若年発症型両側感音難聴の診断基準は、

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かれている(日本聴覚医学会編：遺伝性難聴の診療の手引き2016年版)に当てはめると、

①新生児聴覚スクリーニングでパスであり、難聴が気付かれたのも3歳前後であること、②2例とも両側性の感音難聴であるが、オーディオグラムは症例1が平坦な中等度感音難聴であることは共通しているが語音聴力検査は成功明瞭度が0%、症例2は

高音障害型である、③原因遺伝子は2症例ともCDH23が同定されていることから3つの診断基準に合致している。

CDH23 遺伝子は常染色体劣性遺伝形式をとる非症候性難聴DFNM12原因遺伝子であると同時に、視覚障害のUsher症候群タイプ1の原因遺伝子でもあり、先天性の高度～重度難聴を呈し前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じると分類されている。症例1は幼児期より視神経のneuropathyとauditory neuropathyが見出されているが回転椅子眼振検査正常。症例2は現在5歳であるが平衡障害は認めない。

CDHはCadherinを略した名称でCDH23は3.354のアミノ酸をコードし蝸牛では内外有毛細胞に発現し有毛細胞同士を結び付けるtip linkの構造蛋白として機能していると考えられており、この遺伝子変異によりtip linkの構造が変化し難聴が起きると考えられている。一方、前庭半規管の感覚細胞にはtip link構造がないので、その障害は別の原因であることを示唆している。今回の2症例の場合は前庭水管に問題を認めていない。

E. 結論

人工内耳手術により、2症例とも術前の単音節や単語や分の聴取能がほとんど失われていたのに対し、術後は日常会話が可能になるまで獲得されている。この事実は、CDH23による難聴は内外有毛細胞そのもの、あるいはそのシナプスに障害が存在

し、蝸牛神経そのものの障害ではないことを強く示唆している。

F. 研究発表

1. 論文発表

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*, 2019;139(4):361-366.

Kaga K, Minami S and 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*, 2020; 140(1):14-21.

加我君孝: Auditory Neuropathy. *JOHNS*, 2020;36(1):61-66.

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*, 2019;122:1118-1126.

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaga K, et al	Development of vestibular ocular reflex and gross motor function in infants with common cavity as a type of inner ear malformation.	Acta Otolaryngol	139(4)	361-366	2019
Kaga K, et al	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(1)	14-21	2020
加我君孝	Auditory Neuropathy	JOHNS	36(1)	61-66	2020
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

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）
分担研究報告書

当科における遅発性内リンパ水腫症例

研究分担者 小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
 神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 藤岡 正人（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

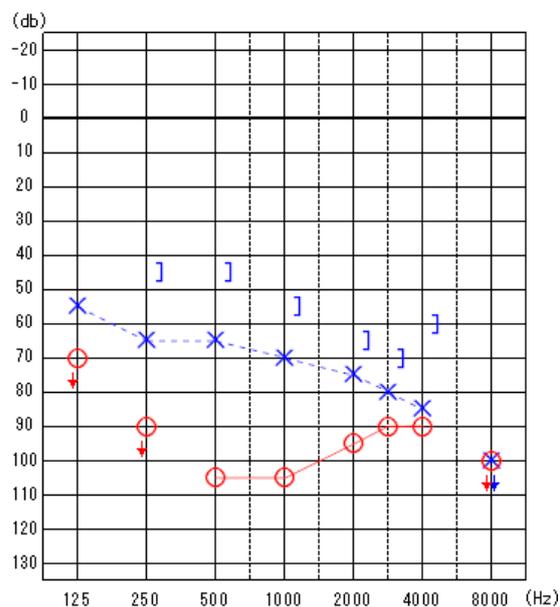
研究要旨

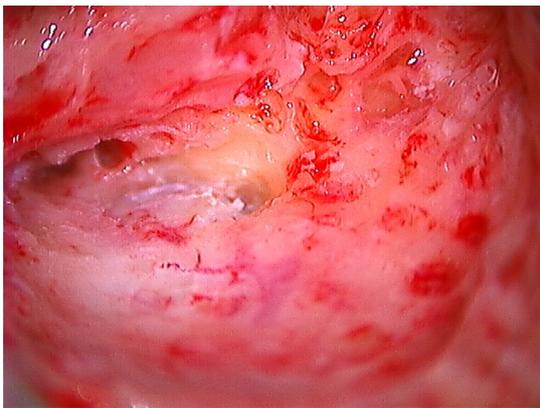
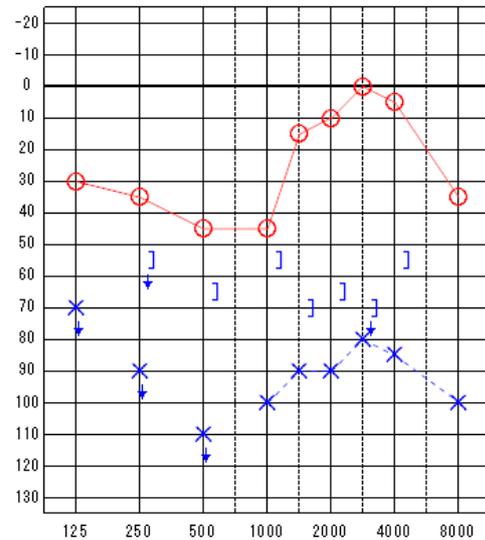
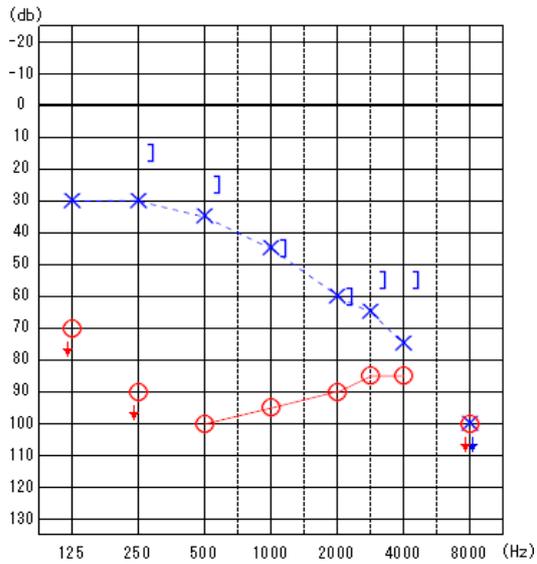
当科における遅発性内リンパ水腫症例を、診療録から後方視的に検討した。2012年度～2019年度における当科外来受診症例において、診断病名と経過、および聴力検査所見から遅発性内リンパ水腫に矛盾のない症例は21症例であった。もっとも最近に診断がなされた3症例について以下に提示する。

症例1：68歳男性

対側型DLH症例。グリセオールテストにて陽性を認めたため、内リンパ水腫であることが疑われ、めまいや難聴の進行・経過から診断した。めまい発作がつづくこともあったこと、中耳加圧療法が当院に導入される以前であったこと、ゲンタマイシン鼓室内注入術では難聴のリスクがあったこと、以上から内リンパ嚢開放術の適応として手術を施行した（図）。術中に内リンパ嚢は容易に発見され開放し、ステロイドジェルフォームを装入した。

術後、めまい発作回数は軽減したが、難聴が進行しており、人工内耳植え込み術を検討中である。

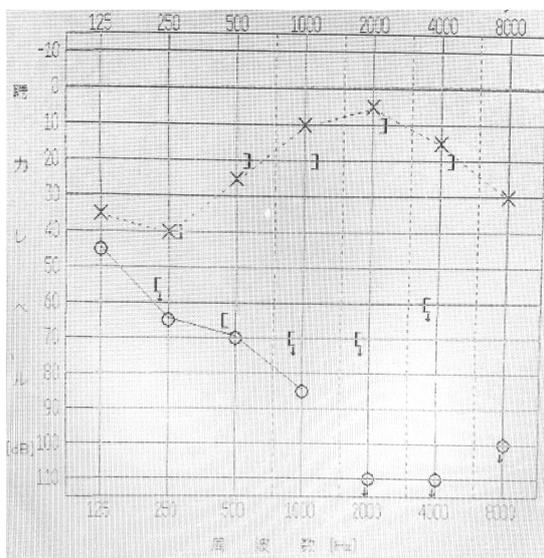
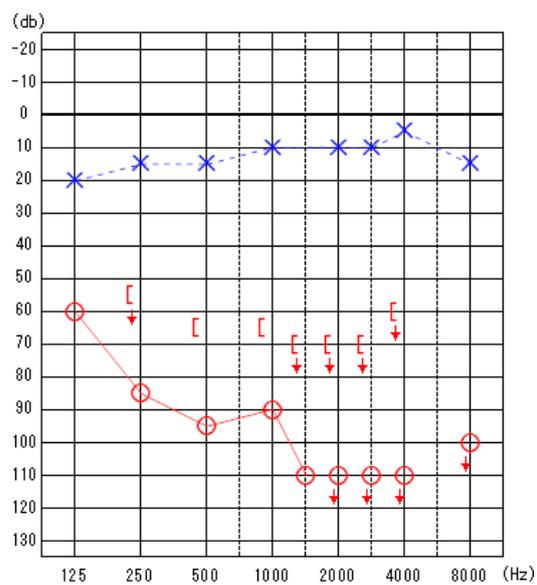




症例 2 : 40 代女性 一侧に耳小骨奇形があり、そのあと感音難聴を合併してほぼ聾になり、そのあと 10 年以上経過して反対側も難聴が進行した。同側型対側型 DLH を考えている。イソバイド (利尿剤)、ステロイドなどで改善もないが悪化もなく経過観察中である。

症例 3 : 60 歳女性

28 歳時に右突発性難聴の既往のある対側型 DLH 症例。自己免疫性疾患の既往はない。58 歳時に対側の難聴発作初発。その後約月 1 回のペースで左難聴の増悪と寛解を繰り返すようになり、近医で漢方薬やイソバイド (利尿剤) を中心に内服処方。増悪時には経口ステロイド投与をしていたが、1 年の経過を経て昨年秋頃から反応しなくなったため当科紹介受診。内耳造影 MRI にて両側前庭と右蝸牛に優位な水腫を認め、末梢血で抗核抗体 40 倍 (均質型/斑紋型)、Fng-C 358。以上の当院の結果を踏まえ、近医で自己免疫性内耳炎に準じてプレドニンを緩徐漸減し、左難聴は改善し再増悪することなく 3 ヶ月経過、経過良好である。



F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関連する論文発表なし。

2. 学会発表

本研究に関連する学会発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

本研究に関連するものなし。

2. 実用新案登録

本研究に関連するものなし。

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）
分担研究報告書

当科における若年発症型両側性感音難聴及びアッシャー症候群症例の検討

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

2014年1月から2019年12月までの間に当科難聴外来を受診した若年発症型感音難聴疑いの症例を抽出し、頻度・発症年齢・当科初診時の年齢・遺伝子学的検査結果などを検討した。当科難聴外来初診患者数は6年間で1,093名おり、うち23名の若年発症型感音難聴疑いの症例が存在した。12例で遺伝学的な精査が施行され、1例はTMPRSS3陽性であり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、11例は確定診断に至らなかった。残りの11例は同意が得られず遺伝学的検査は施行していない。1年以上の経過で聴力の変化を追うことができた12例の平均聴力変化は年0～6.9dBであり、うち10dB以上の変化を認めたのは3例であった。

当科で確定診断を受けたアッシャー症候群2症例について人工内耳の成績を検討した。両症例ともMY07A変異であり、先天性の重度難聴であった。両者とも逐次両側人工内耳埋込術を施行されており、それぞれ1歳10ヶ月及び2歳7ヶ月時に初回人工内耳手術を施行され、術後聴取能はそれぞれ単音節聴取能77%及び77%（両耳）で良好である。

A. 研究目的

若年発症型感音難聴及びアッシャー症候群のレジストリー登録に従って収集した当科におけるデータを用い、若年発症型感音難聴疑い症例の初診時聴力とその後の経過、アッシャー症候群における人工内耳の成績を検討した。

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疑われる症例を抽出し、難聴外来新患人数に占める頻度・発症年齢・当科初診時の年齢・遺伝子学的検査の有無・その結果・聴力レベル（4分法・両側の平均値）を検討した。なお、新生児聴覚検査、1歳半健診、3歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がなく、40歳未満発症の25dBHL以上の両側感音難聴症例を若年発症型感音難聴が疑われる症例として抽出した。

B. 研究方法

I. 若年発症型感音難聴の検討

2014年1月から2019年12月にかけて当

II. アッシャー症候群の検討

1999年～2019年までで当科で人工内耳を施行しアッシャー症候群の確定診断が得られた2例について、遺伝子変異の種類、聴力レベル、人工内耳埋込術後の成績を検討した。

(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。

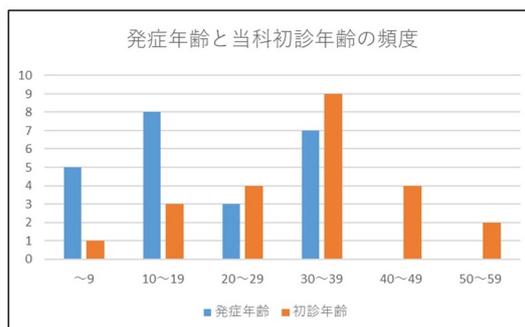
C. 研究結果

I. 若年発症型感音難聴の検討

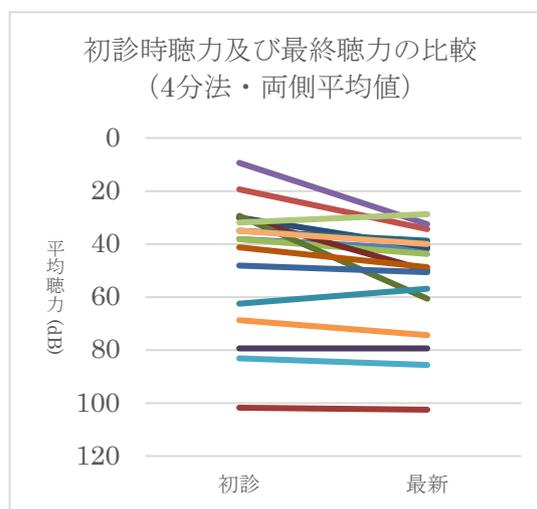
2014年1月から2019年12月の6年の間に当科難聴外来を受診した新患症例1,093例のうち、若年発症型感音難聴疑いの患者は23例存在した(表)。

	若年発症型両側性感音難聴疑い	難聴外来新患数
2014年	2	164
2015年	2	177
2016年	1	184
2017年	6	170
2018年	1	218
2019年	11	180
合計	23	1093

12例で遺伝学的な精査が施行され、1例は *TMPRSS3* 陽性であり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、11例は確定診断に至らなかった。7例は同意が得られず遺伝学的検査は施行されなかった。また、4例は遺伝学的検査の説明がなされておらず、遺伝学的検査は施行されていなかった。発症年齢は20歳未満の症例が多く(右上図)、全年齢層で、本人に難聴の自覚がなく健康診断で指摘された症例が散見された。



初診時の聴力及び最終フォロー時の聴力レベルを下図に示す。



初診時平均聴力は $51.9\text{dB} \pm 25.4\text{dB}$ 、最終の平均聴力は $53.5 \pm 20.7\text{dB}$ であった。1年以上の経過をおえた12例の年間平均聴力変化は $3.5 \pm 2.2\text{dB}$ ($0\text{dB} \sim 6.9\text{dB}$) であった。3例で年間10dB以上の変化を認めた。

II. アッシャー症候群の検討

当科で経験したアッシャー症候群の遺伝子変異は両症例とも MY07A 遺伝子変異であり、1例はナンセンス変異/ナンセンス変異のホモ接合性変異(症例1)、1例はミスセンス変異/ナンセンス変異の複合ヘテロ接合性変異であった(症例2)。症例1は4か月時のABRで両側105dB無反応、CORでも重度

難聴を示し、補聴器装用閾値も 100dB であったため 1 歳 10 ヶ月時及び 4 歳 3 ヶ月時に人工内耳埋込術を施行した。症例 2 は 5 か月時の ABR で両側無反応、COR も重度難聴を示し、補聴器装用閾値も 105dB のため人工内耳埋込術を 2 歳 7 ヶ月時、5 歳 2 ヶ月時に施行した。症例 1 は眼症状はないものの遺伝学的検査結果により 4 歳時で Usher 症候群疑われ当院網膜外来受診し、網膜色素変性が認められた。症例 2 は 5 歳の時に他院で他の眼疾患で眼科を受診した際に網膜色素変性を指摘された。網膜色素変性症以外の随伴症状は認めない。

人工内耳埋込術後の経過は良好で、症例 1 は、単音節聴取能 (CI 2004 70dB SPL) で両耳 77%、PVT-R 11 であり、現在は普通小学校に通学中である。症例 2 は、単音節聴取能 (CI 2004 70dB SPL) で両耳 77%、PVT-R 9 であり、現在は聴覚支援学校小学部に通学中である。

D. 考察

当科で経験した若年発症型感音難聴疑いの 23 症例を検討した。遺伝学的検査を行った 12 症例では 1 例のみ *TMPRSS3* 遺伝子変異を認め、11 例では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と考えられる。本人に難聴の自覚が乏しいが検診で指摘され難聴の発見に至った症例も散見され、健康診断での聴力検査の有用性が示唆された。初

診時からの聴力変化は比較的少ないが、まだ短期的なフォローにとどまっており今後の検討が必要である。

アッシャー症候群 2 例の人工内耳の成績を検討した。術後経過は良好であり、網膜色素変性症による視力障害のリスクを考慮すると早期に両側人工内耳を行うことが推奨される。

E. 結論

2014 年度から 2019 年度に当科で経験した若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 23 症例存在した。そのうち若年発症型両側性感音難聴の診断基準に含まれる遺伝子変異を認めた症例は 1 例のみであった。1999 年から 2019 年までにアッシャー症候群確定診断例 2 例に対して人工内耳を施行した。術後成績は良好であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- Aki Sakata, Akinori Kashio, Tsukasa Uranaka, Yujiro Hoshi, Erika Ogata, Shnichi Iwasaki, Tatsuya Yamasoba. Cochlear Implantation in patients with *CDH23* mutations. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences. Nov. 29, 2019. Tokyo
- Misaki Sekiguchi, Akinori Kashio, Erika Ogata, Yusuke Akamatsu,

Tsukasa Uranaka, Nodoka Adachi, Aki Sakata, Shinichi Iwasaki, Tatsuya Yamasoba. Association between genotype and the extent of hearing impairment in patients with *GJB2* mutations. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences. Nov. 29, 2019. Tokyo

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。

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）
分担研究報告書

若年発症型両側性感音難聴およびアッシャー症候群症例の臨床的検討

研究分担者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）
研究協力者 古木省吾（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 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遅発性かつ若年発症、②両側性、の2条件を満たし、かつ突発または急性に発症していた4症例について検討した。そのうち2症例は初診後10年以内に難聴が段階的に進行し両側重度難聴から聾に至り人工内耳埋め込み術を施行されていた。また初診後速やかに遺伝学的検査を実施し診断基準の①②③のすべてを満たし診断が確定した1症例について検討した。病歴や検査所見には特徴が乏しく、遺伝学的検査が診断に有用な症例であった。アッシャー症候群の1例について、その後の経過を検討した。人工内耳を装着しているが、活用が不十分であり今後の課題が見出された。

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、の3条件である。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。①の遅発性の確認に関しては、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少なく、緩徐に進行する難聴では発症時期の正確な確認が困難な場合が多い。一方、突発または急性に発症する難聴では、難聴の発症時期がかなり正確に同定されやすい。本年は初診時または病歴中に突発または急

速な発症をきたしていた症例について検討した。また、初診後速やかに遺伝学的検査を実施し診断が確定した1症例についても検討することとした。

アッシャー症候群については昨年報告した症例のその後の経過について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、40歳未満で難聴が突発または急性に発症した病歴があり、少なくとも経過観察中に両側性感音難聴が確認できた症例を

抽出しその臨床像を検討する。また、遺伝学的検査にて若年発症型両側感音難聴をきたす原因が同定され確定診断に至った症例についても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

臨床症状から診断が確定されている症例について臨床経過を調査する。

(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

突発または急性の難聴の発症が認められ、かつ経過観察中に両側難聴が認められた症例は4例存在した。性別は、男性2例、女性2例であった。初診時年齢は21歳から38歳であった。難聴発症は、3例は初診時と同一であったが、1例は10年前に両側の突発性難聴と診断された病歴を有していた。後者の1例は初診時36歳の男性で、初診時平均聴力(3分法)は右20dBHL、左53dBHLであったが、その後段階的に急速な悪化をきたし、左は5年後、右は8年後に聾に至り、その後両側に人工内耳埋め込み術が施行された。家族歴はなく、現時点で遺伝学的検査は施行されていない。人工内耳に至った例がもう1例存在した。この例は急速に進行した両側の難聴を訴えて24歳時に初診した女性である。初診時平均聴力は右

73dBHL、左50dBHLで高音部の聴力が比較的良好な聴力型を示していた。一時めまい症状を伴い、聴力の改善や再悪化を認めたためメニエール病の可能性を考えて外来で治療を継続していたが、その後徐々に進行し7年後に両側聾に至り人工内耳埋め込み術を施行された。

残りの2例のうち1例は左突発性難聴(平均聴力67dBHL)で21歳に初診した男性で、治療するもほとんど改善なかった。初診から1年半後に対側の右の突発性難聴をきたしたが治療を実施し高音部の難聴を残して改善した。もう1例は、左突発性難聴(平均聴力48dBHL)で21歳時に初診した女性である。治療実施後改善したが高音部に難聴が残った。その後急速な悪化は認めなかったが、右側に高音部に漸傾する緩徐な難聴の進行があり、21年の観察期間を経て3分法平均聴力で15dBの悪化が認められた。

遺伝学的診断で確定した症例は、初診時39歳の女性であった。10歳代より難聴を自覚していた。家族歴は認めない。平均聴力は右60dBHL、左47dBHLで、語音弁別能は右50%、左75%、SISI両側陽性、Metz test両側陽性であった。MRIでは異常所見はみられなかった。本人の希望もあり初診後1か月後遺伝カウンセリングを実施し遺伝学的検査を行い、*CDH23*に複合ヘテロの変異が認められた。今後補聴器装用を行っていく予定である。

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症例について臨床経過を検討した。調査時

年齢 17 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。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た。16 歳時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を認め網膜色素変性症の確定診断がなされた。遺伝学的検査が実施されたが、現時点では原因となる変異は同定されていない。

D. 考察

若年発症型両側感音難聴の診断基準①②を満たし、突発または急性に難聴が発症していた 4 症例について検討した。4 症例中 2 例は 10 年以内に両側聾に至り、人工内耳埋め込み術が施行されていた。両側に急性悪化をきたす症例では重度難聴に陥る可能性が比較的高いことが示唆され、今後の臨床において注意する必要があると思われた。

CDH23 変異による難聴症例では、特に特徴を有さない内耳性の両側性難聴であった。速やかに遺伝学的検査を行うことによって原因が同定され、今後の治療方針がより明確に計画しやすくなった症例であった。

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。この症例は現在人工内耳の活用が不十分で手話に依存している。眼科、学校とも連携をとりながら今後のコミュニケーション手段の方向性を指導していく必要があると思われた。

E. 結論

若年発症型両側感音難聴については、突発または急性に発症する難聴で受診した場合、数年で重度難聴に進行する症例が存在するため注意が必要である。遺伝学的検査は、難聴の診断と治療方針の計画のために有用であり、積極的に施行していくべきである。

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。

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）
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、遅発性内リンパ水腫
の臨床情報の検討

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）
岡晋一郎（国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科）
高橋優宏（国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

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ために、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。今回我々は指定難病である「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」の3疾患で2019年度に当病院で登録した症例の検討を行った。若年発症型両側性感音難聴が39例あったが、アッシャー症候群と遅発性内リンパ水腫の登録症例はなかった。39例全例に遺伝子検査を実施したが、8例（20.5%）に遺伝子変異が確認された。その内訳は*KCNQ4*遺伝子変異が3例、ミトコンドリア*3243*遺伝子変異が2例、ミトコンドリア*1555*遺伝子変異が1例、*COCH*遺伝子変異が1例、*SLC26A4*遺伝子変異が1例であった。26例（66,7%）が補聴器や人工内耳の介入を受け、良好な語音聴取成績の向上が認められた。

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、「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」の3疾患に関して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）として、Webベースで症例の登録を行った。IDおよびパスワードを用いてアクセスし、匿名化した（個人情報を削除した）後に、所定の調査項目を入力した。情報の通信はSSLなどの暗号化プロトコールを利用し、対応表は施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理した。対象疾患の臨床データを収集し、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った。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）

匿名化した（個人情報を削除した）後に、所定の調査項目を入力した。情報の通信はSSLなどの暗号化プロトコールを利用し、対応表は施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理した。

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39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8例であった。39症例（男性17例、女性22例）はすべて40歳以下の若年発症であり、発症年齢の平均は21.4歳であった。34症例（87.2%）で進行性難聴を認めた。遺伝形式としては孤発例が15例（38.5%）、常染色体優性遺伝形式が20例（51.3%）、常染色体劣性遺伝形式が2例（5.1%）、母系遺伝が1例（2.6%）、不明が1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った。介入方法として補聴器もしくは人工内耳を用いた症例は26例（66.7%）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。難聴の発症形態としては、1例が両側突発難聴で発症し、3例が検診で指摘されていた。

②アッシャー症候群

③遅発性内リンパ水腫

本年、本施設において新規②、③症例は認めなかった。

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症例が39例中8例で認められた。このうち指定難聴の原因遺伝子として指定されている7遺伝子の内、*KCNQ4*と*COCH*この遺伝子の2つ、3症例で確認された。またミトコンドリア難聴に含まれるミトコンドリア1555変異と3243変

異の3症例も確認され、臨床症状では若年発症型両側性感音難聴とミトコンドリア難聴の鑑別は難しい。さらに指定難聴の遺伝子には指定されていない *SLC26A4* 遺伝子変異症例が1例認められた。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39例中26例で補聴器もしくは人工内耳装用者であり、良好な語音聴取成績が認められている。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た。

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などの遺伝性難聴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) 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* 16;14(5):e0215931, 2019.
- 2) Takahashi M, Iwasaki S: A postimplant cholesteatoma after modified radical mastoidectomy. *International J of Otolaryngology H and N surgery*. 10.4236/ijohns.2019.81004, 2019
- 3) 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, Miyano-hara I, Ganaha A, Usami SI.: Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients

- in Japan. *Sci Rep* 19, 9(1):11976, 2019.
- 4) 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* 10(10), pii: E735. doi:10. 3390, 2019
- 5) 櫻井 梓、久保田江里、高橋優宏、古館佐起子、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
- 6) 高橋優宏、岩崎 聡、古館佐起子、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
- 7) 高橋優宏、岩崎 聡、古館佐起子、久保田絵里、岡野光博、野口佳裕、宇佐美真一: 一側混合性難聴に対する人工中耳 (Vibrant Soundbridge®: VSB) 埋込み症例. *Otol Jpn* 投稿中 201
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) 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.
2. 学会発表
- 1) 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 ウィンクあいち)
- 2) 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、ホテルメトロポリタン山形)
- 3) 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、ホテルメトロポリタン山形)
- 4) 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、ホテルメトロポリタン山形)
- 5) 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、ホテルメトロポリタン山形)
- 6) 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、大阪国際会議場)

- 7) 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 2019、11、8 (大阪、大阪国際会議場)
- 8) 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、大阪国際会議場)
- 9) 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、大阪国際会議場)
- 10) Iwasaki S.: Experience with middle ear implant for unilateral profound conductive hearing loss by meatal atresia. 15th Japan-Tiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2019, 12, 6 (Centennial Hall, Kyushu University School of Medicine, Fukuoka)
- 11) 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 (Keio Plaza Hotel, Tokyo)
- 12) 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 (Keio Plaza Hotel, Tokyo)
- 13) 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、ホテルメトロポリタン山形)
- 14) 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、ホテルメトロポリタン山形)
- 15) 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 (山形、2019.10)
- 16) 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 (山形、2019.10)
- 17) Takahashi M, Iwasaki S: Cochlear volume as a predictive factor for

hearing preservation after EAS surgery Hearing Workshop in Russia (サンクトペテルブルグ 2019.6)	H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
18) <u>Takahashi M</u> , <u>Iwasaki S</u> : Hearing Implant for Congenital Aural Atresia (CAA) Hakuba Meeting (軽井沢 2019.12)	1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録 なし 3. その他 なし

令和元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、
遅発性内リンパ水腫症例の報告

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。

アッシャー症候群（指定難病 303）は難聴に網膜色素変性症を伴い、視覚聴覚二重障害を呈する疾患である。タイプ 1、タイプ 2、タイプ 3 の 3 種類に分類されており、それぞれの原因遺伝子として 9 種類が報告されている（*MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G*、*USH2A*、*GPR98*、*DFNB31*、*CLRN1*）。進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、及び視覚症状の発症時期は様々であるものがタイプ 3 とされており、進行性難聴が故に難聴の自覚が少なく、診断に至らない例も多いことが予想されている。原因遺伝子のさらなる同定を含め、研究の加速が期待されている。

遅発性内リンパ水腫（指定難病 305）は、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。同じ内リンパ水腫関連のメニエール病と比較し、多症例での検討がなされておらず、レジストリ形式にて全国的に症例を集積し研究することで、病態解明や QOL 維持のための介入方法の検討などが期待されている。

A. 研究目的

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、遅発性内リンパ水腫症例のレジストリ登録症例につき詳細を

検討する。

B. 研究方法

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、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫症例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)

C. 研究結果

(若年発症型両側性感音難聴代表例)

症例 44 歳 女性

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。

(アッシャー症候群代表例)

症例 30 歳 男性 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 8 kHz のみの両側難聴を指摘された。4 kHz 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。

(遅発性内リンパ水腫代表例)

症例 18 歳 女性

現病歴：11 歳時にムンプスにて左耳聴力を失聴。18 歳になり聴力変動を呈さない回転性めまい発作が頻発するようになったため当院を紹介受診された。左方向への自発性眼振を呈しており、聴力検査では右耳正常、左耳重度難聴を認めた。内リンパ水腫評価目的に造影 MRI を施行したところ、右耳には水腫は認めなかったが、左耳では前庭・蝸牛に著明な内リンパ水腫を認めた。エアーカロリックテストでは半規管麻痺所見は認めなかったが、cVEMP では左側の低下傾向を認めた。以上を総合し、左遅発性内リンパ水腫と確定診断した。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴登録例の難聴の程度は中等度から重度までと幅広く、進行速度も様々であった。高度難聴に至った例では人工内耳適応として基幹病院へ紹介を受けることが多いと思われるが、難聴の進行が緩徐な例は近郊の耳鼻咽喉科医院で

フォローアップを受けている例も多く存在していると考えられ、遺伝子検査の有用性などの啓蒙活動が必要である。レジストリ登録のデータを活用することにより、若年発症型両側性感音難聴進行に関するリスクファクターの解析などが期待できる。

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。網膜色素変性症の患者に感音難聴を認めた場合、アッシャー症候群(タイプ3)と診断すべきか、網膜色素変性症に既知の感音難聴が合併したものと診断すべきか苦慮することが多い。レジストリ登録のデータの活用や、原因遺伝子の同定を進める事により、診断の線引きがより容易になり、特異的な難聴治療が開発されることを期待したい。

当院では内リンパ水腫に対する造影MRIを用いた評価を続けている。今回登録を行った8例はいずれも造影MRIにより内リンパ水腫評価を行っており、いずれの症例でも内リンパ水腫の存在を確認している。一側性の高度難聴を呈してから、めまい所見を呈するまでに20年以上経過している例が多く存在した。レジストリ登録により、

めまいの重症度に関する因子の同定などが期待される。

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、遅発性内リンパ水腫8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

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）
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、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫の臨床的検討

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 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 山崎博司（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、Usher 症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫と診断された症例の臨床像について検討した。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ため、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。中等度難聴例でも今後の聴力経過次第では人工内耳適応となる可能性があり、長期的なフォローアップが必要である。臨床的タイプ分類として type1、type2、type3 あり、それぞれの原因遺伝子が同定されているが、原因遺伝子が判明した症例において、その臨床症状がかならずしも臨床的タイプ分類に一致しない例がある。今後、蝸牛・前庭機能検査に基づいたより詳細な分類方法を確立する必要がある。若年発症型両側性感音難聴に関しては診断基準を満たす症例はなかったが、すでに重度難聴を来し、人工内耳手術を施行している症例があった。今後診断が確定する可能性もあり、長期的なフォローアップが必要である。遅発性内リンパ水腫に関しては診断確定された症例は 1 例のみであったが、疑い例も含め保存的治療で日常生活に支障はなかった。今後も経過観察を行い、疑い例に関しては精査をすすめる必要がある。

A. 研究目的

本研究は、当科における Usher 症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫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。

B. 研究方法

Usher 症候群に関しては眼科（神戸アイセンター病院）で網膜色素変性症と診断され、書面による同意を得て行った網膜変性の遺伝子検査の結果、Usher 症候群と診断された

症例、および遺伝子検査は実施されていないが、網膜色素変性症と両側性感音難聴、めまいなどの耳症状を有し、臨床的に Usher 症候群と診断した症例を対象とした。近年で該当する患者は 10 例であったが、そのうち 2019 年に当科を受診された 7 症例を対象に、視力障害・難聴の発症時期と経過、めまいの有無を聴取するとともに、蝸牛機能検査として純音聴力検査、語音弁別能検査、DPOAE 検査を、前庭機能検査としてカロリックテスト、VEMP テストを施行し、臨床像に関して検討した。若年発症型両側性感音難聴に関しては 2019 年に当科を受診され、臨床像から該当する症例を対象としたが、診断確定例は無く、疑い例のみで 13 例であったため今後の検討が必要である。遅発性内リンパ水腫に関しては 2019 年に当科を受診され、臨床像から該当する症例は 3 例であったが、診断確定例は 1 例のみであった。その症例を提示する。

C. 研究結果

<Usher 症候群>

1. 難聴と蝸牛機能検査 (表 1)

7 例中 4 例が低年齢 (幼少期もしくは生下時) から難聴を認めた。中等度難聴は 7 例中 6 例 11 耳で認め、高度難聴は 1 例 1 耳で認め、人工内耳手術適応となるような重度難聴は認めなかった。網膜色素変性症および遺伝子検査の結果から type2 と診断された Pt3 に関しては、DPOAE 検査で高音域の反応不良を認めたが、難聴の自覚症状は無く、純音聴力検査で 4 分法の聴力レベルは

正常範囲であった。DPOAE 検査は 7 例中 6 例で施行し、Pt3 を除く 5 例で両側とも反応が不良であった。語音聴力検査は 7 例中 5 例で施行し、最高語音明瞭度は 65-100% で裸耳もしくは補聴器装用下で十分会話は可能であった。

2. めまいと前庭機能 (表 2)

7 例中 Pt5 のみでめまいの自覚を認めた。カロリックテストでは右 CP24.7% と右前庭機能低下がみられた。Pt7 はめまい症状は無いがカロリックテストでは右 CP21.2% と右の前庭神経機能低下の所見であった。

3. Usher 症候群の subtype と遺伝子検査 (表 2)

眼科で遺伝子検査を施行された 3 例は *USH2A* が同定され type2 と診断された。残りの 4 例に関しては難聴の発症時期や経過、視力障害の発症時期から推測した。Pt1 および Pt7 は難聴、視覚症状ともに思春期以降に発症し、緩徐に進行していることから type3 と判断した。Pt5 および Pt6 は難聴の発症時期が幼少期もしくは生下時であること、視覚症状が思春期以降で生じたことから type2 と判断したが Pt5 では前庭機能の異常を認めた。

<若年発症型両側性感音難聴>

13 例いずれも診断基準を満たさなかった。遅発性かつ若年発症の両側性感音難聴を呈するが遺伝子検査を施行していない例は 13 例中 11 例であった、遺伝子検査を施行した 2 例に関しては原因遺伝子が同定されなかった。高度あるいは重度難聴で人工内耳手

術を施行した例は4例で、いずれも低音域に残存聴力を有し、2例はEAS（残存聴力活用型人工内耳植え込み術）を施行した。残りの9例のうち軽度難聴は1例で中等度難聴7例、重度難聴が1例で今後2例の人工内耳手術を予定している。

<遅発性内リンパ水腫>

当科を受診された3例のうち2例は平衡機能検査が実施できておらず疑い例となった。診断確定を得た1例は83歳の女性で58

歳時に右突発性難聴を来し、右聾となった。約23年経過した時点から年に2-3回の頻度で回転性めまいを生じるようになった。カロリックテストで右CP33.7%であり、眼振は頭位により変わらない右向き水平回旋混合性眼振を呈していた。めまい以外の神経症状は無かった。他疾患の可能性も除外され確定診断とした。内服治療で症状は軽快し、重症には該当せず、経過観察としている。

表1

	性別	難聴発症時期	右聴力 (dB)	右最高語音明瞭度 (%)	右DPOAEの反応	左聴力 (dB)	左最高語音明瞭度 (%)	左DPOAEの反応	補聴器装用の有無
Pt1	男	52歳頃	40	未施行	不良	45	未施行	不良	無
Pt2	男	幼少期	60	75	未施行	58.8	80	未施行	有
Pt3	女	未発症	11.3	未施行	高音域のみ不良	13.8	未施行	高音域のみ不良	無
Pt4	男	幼少期	63.8	65	不良	73.8	75	不良	有
Pt5	女	幼少期	53.8	90	不良	57.5	90	不良	有
Pt6	女	生下時	60	85	不良	62.5	85	不良	有
Pt7	男	35歳頃	45	90	不良	43.3	100	不良	有

表2

	当科初診時年齢 (歳)	めまい	カロリックテスト	VEMP	視力障害発症時期	Usher subtype	同定遺伝子
Pt1	54	なし	未施行	未施行	若年時	type3 (疑い)	未施行
Pt2	60	なし	反応良好	未施行	不詳	type2	USH2A
Pt3	53	なし	反応良好	未施行	20代後半	type2	USH2A
Pt4	64	なし	未施行	未施行	10歳頃	type2	USH2A
Pt5	49	あり	右反応低下	未施行	15歳頃	type2 (疑い)	未施行
Pt6	47	なし	反応良好	反応良好	30歳頃	type2 (疑い)	未施行
Pt7	51	なし	右やや低下	反応良好	35歳頃	type3 (疑い)	未施行

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 type1 が含まれておらず、いずれの症例も補聴器装用で会話は可能であったことから人工内耳適応患者はいなかったが、今後の聴力経過次第では適応例もでてくる可能性があるため長期的なフォローアップは必要と考える。

前庭機能検査は未施行例もあり今後の検査が望まれる。Pt3 に関しては眼科で type2 と診断されながらも聴力は正常であり、現行の Usher 症候群分類方法ではその臨床症状を正確にとらえられているとはいえず、今後さらに多くの症例の内耳機能を検討し、その臨床像に基づいてより詳細な分類方法を考案する必要がある。さらに、各症例に関して原因遺伝子を同定し、臨床像と原因遺伝子の関連を解析することによって、遺伝子診断結果から今後の聴力像が予想できるかを検討することが重要である。

若年発症型両側性感音難聴は診断確定例はおらず、今後の検討が望まれる。

遅発性内リンパ水腫は 1 例のみであり、さらなる症例検討が必要である。診断確定した 1 例に関しては幸い保存的治療で対応できている。

E. 結論

当科で 2019 年に診療を行った Usher 症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内

リンパ水腫患者に関してその臨床像を検討した。Usher 症候群に関しては type1 症例は無く、中等度難聴例がほとんどであった。今後の聴力経過次第では人工内耳適応となる可能性があり、長期的なフォローアップが必要である。また、現行の Usher 症候群の分類は患者の臨床像を正確にとらえるには不十分であり、遺伝子検査、蝸牛・前庭機能検査に基づいたより詳細な分類方法を確立する必要がある。

若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫に関しては症例が少なく臨床像を検討することは困難であった。長期的なフォローアップを行い、疑い例に関しては精査をすすめる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表、一般誌での情報発信

1. 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
2. Ideura M, Nishio S, 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, Furutake S, Ishikawa K,

- Fujioka M, Nakanishi H, Nakayama J, Horie R, Ohta Y, Naito Y, Kakudo M, Sakaguchi H, Kataoka Y, Kazuma S, Hato N, Nakagawa T, Tsuxhihashi N, Kanda Y, Kihara C, Tono T, Miyahara I, Ganaha A, Usami S: Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan. *Sci Rep* 9: 11976, 2019
3. 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
 4. 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; 1: 58-65, 2019
 5. 内藤 泰: 高度難聴 (補聴器、人工内耳). 今日の治療指針 2020 年度, 福井次夫, 高木 誠 編, 医学書院, 第 1 版, 東京, 1614-1615, 2020 年
 6. 内藤 泰: より低侵襲で明瞭な聞こえが期待される新型人工内耳が登場. 週刊朝日 MOOK 手術でわかるいい病院. 423 頁, 東京都, 佐々木広人編, 朝日新聞出版, 2020. 3. 10
 2. 学会発表
 1. 内藤 泰: 内耳奇形の診断と治療 (学術講演). 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会, 大阪, 2019. 5. 11
 2. 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, 名古屋市, 2019. 6. 27
 3. 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, 名古屋市, 2019. 6. 27
 4. 内藤 泰: 加齢による難聴の傾向と対策 (講演). KOBE 健康くらぶ 土曜健康科学セミナー, 神戸市, 2019. 6. 8
 5. 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, 神戸市, 2019. 7. 20
 6. 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, 山形市, 2019. 10. 11
 7. 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, 山形市, 2019. 10. 10
 8. 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, 富山市, 2019. 10. 24
9. 内藤 泰: AUDITORY IMPLANTS, Pediatric bilateral cochlear implant (特別企画, Chair/Panelist) . 第 29 回日本耳科学会, 山形市, 2019. 10. 10
10. 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, 山形市, 2019. 10. 12
11. 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 (講演) . 近畿ブロック身体障害者更生相談所長協議会, 神戸市, 2019. 12. 10
12. 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— (講演) . 第 25 回難聴と人工内耳の勉強会, 神戸市, 2019. 12. 14
13. 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, 大阪市, 2019. 11. 8
14. 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, 大阪市, 2019. 11. 8
15. 内藤 泰: 人工内耳術後のリハビリテーション (教育セミナー) . 第 64 回日本聴覚医学会, 大阪市, 2019. 11. 7
16. Naito Y: Indication criteria for child CI & current status (Workshop). Hearing implant workshop, St. Petersburg, Russia. 2019. 6. 13
17. Naito Y: Surgeon Group Live Surgery (Commentator). Hearing implant workshop, St. Petersburg, Russia. 2019. 6. 14
18. 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), Tokyo, 2019. 11. 28
19. 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), Tokyo, 2019. 11. 28
20. Naito Y: Central Processing (Symposium, Moderator). 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019), Tokyo, 2019. 11. 29
21. Naito Y: Bilateral CI 1 (Symposium, Moderator). 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences

- | | |
|--|---|
| <p>(APSCI2019), Tokyo, 2019.11.29</p> <p>22. Naito Y: Sequential and simultaneous bilateral CI in children (Symposium / Presenter / Bilateral CI 1). 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019), Tokyo, 2019.11.29</p> <p>23. Naito Y: Brain function of cochlear implant users (講演). Grand Rounds Distinguished Speaker Series, Department of Otolaryngology-Head and Neck</p> | <p>Surgery, UCLA, Los Angeles, 2020.1.8</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>2. 実用新案登録
なし。</p> <p>3. その他
なし。</p> |
|--|---|

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者 名	書籍名	出版社 名	出版 地	出版 年	ページ
内藤 泰	高度難聴 (補聴器、 人工内耳)	福井次夫, 高木 誠 編	今日の 治療指 針2020 年度	医学書 院	東京	2020	1614- 1615
内藤 泰	より低侵襲 で明瞭な聞 こえが期待 される新型 人工内耳が 登場	佐々木広 人	週刊朝 日MOOK 手術で わかる いい病 院	朝日新 聞出版	東京	2020	423

雑誌

発表者氏名	論文 タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	364-372	2019年
Ideura M, Nishio S, 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, Furutake S, Ishikawa K, Fujioka M, Nakanishi H, Nakayama J, Horie R, Ohta Y, Naito Y, Kakudo M, Sakauchi H, Kataoka Y, Kazuma S, Hato N, Nakagawa T, Tsukihashi N, Kanda Y, Kihara C, Tono T, Miyanohara I, Ganaha A, Usami S	Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan	Scientific Reports	9	11976	2019年
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年
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年

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）
分担研究報告書

当科で経験したアッシャー症候群疑い例および遅発性内リンパ水腫の1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 教授）
研究協力者 片岡祐子（岡山大学病院 耳鼻咽喉科 講師）
菅谷明子（岡山大学病院 耳鼻咽喉科 助教）

研究要旨

指定難病とは患者数が本邦において一定の人数に達しない疾患で、客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立していることが要件となる。耳鼻咽喉科領域では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、BOR 症候群などの難聴疾患が指定難病に認定されているが、その全体像は未だ明らかではない。

アッシャー症候群は難聴に加えて網膜色素変性症による視覚障害を合併するいわゆる盲聾症候群を呈するが、視覚障害の治療が現時点では困難であるため、聴覚管理が重要である。本症候群は耳鼻咽喉科や眼科で診断されることが多いが、耳鼻咽喉科としては、本疾患の臨床像を正確に把握し、遺伝学的検査などでの適切な診断が重要である。また、聴覚管理としては補聴器の装用や、人工内耳の適応について検討する必要がある。

遅発性内リンパ水腫は、高度感音難聴に引き続いて内リンパ水腫が出現し、めまい発作を反復する疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行した後にめまい発作を反復することが特徴で、診断には平衡機能検査を行うが、近年では内耳造影 MRI 検査の有効性が提唱されている。

当科で経験したアッシャー症候群の1家族例および遅発性内リンパ水腫の1例について検証した。

A. 研究目的

当科において、指定難病であるアッシャー症候群疑いの難聴および網膜色素変性を認めた父娘の1家系例、および遅発性内リンパ水腫の1症例を経験した。これらの疾患の臨床像を把握する目的で各症例につい

て診療カルテより後方視的に検討を行い、報告を行う。

B. 研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科で経験した1) アッシャー症候群疑いの家族例および2)

造影 MRI 検査を施行し診断が確定した遅発性内リンパ水腫の 1 例について、診療カルテより聴力像、家系図、画像検査などを検討した。

(倫理面への配慮)

今回は症例報告であり、個人情報が入り込めない形での発表であり、倫理面では問題ない。1. での遺伝学的検査は倫理委員会の承認を受けており、2. での内耳造影 MRI は臨床ベースで実施している。

C. 研究結果

1. Usher 症候群疑いの家族例

症例 1

40 歳男性。症例 2 の父。

【現病歴】10 歳頃から両耳難聴があり、放置していた。難聴は次第に増悪し、職場も含めた日常生活での聞き取りが不良となったため、35 歳時当院を受診した。

【既往歴】

視力障害があり、次第に進行している。夜間は特に見えにくい。

【家族歴】

実母、第 1 子：難聴、視力障害

第 2 子、第 3 子は異常なし

【経過】

初診時右 56.3dB、左 62.5dB (4kHz、8kHz は比較的良好) の感音難聴をみとめ、最高語音明瞭度は両耳とも 75%であった。両耳に補聴器装用を開始した。現時点では聴力は右 71.3dB、左 67.5dB であり、若干進行をみとめている。

症例 2

11 歳女兒。

【現病歴】新生児聴覚スクリーニングは両耳パス。6 歳時、学校検診で難聴と視力以上を指摘されたため、当院を受診した。

【既往歴】

視力障害、斜視

【経過】

初診時右 28.8dB、左 31.3dB (4kHz、8kHz は比較的良好) の感音難聴をみとめた。聞き返し、聞き間違いも多いため、両耳に補聴器装用を開始した。現時点では聴力は右 52.5dB、左 58.8dB と進行をみとめている。

【遺伝学的検査】

症例 1、2 ともに難聴の遺伝学的検査を希望され、2015 年保険収載での遺伝学的検査を実施したが、病的変異はみとめなかった。2018 年研究レベルでの検査に提出したが、現時点では変異の報告はない。

2. 造影 MRI 検査を施行し診断が確定した遅発性内リンパ水腫の 1 例

症例 46 歳女性

両難聴を主訴に約 4 年前に当科を初診。左耳は小学生の頃より高度難聴を認めている。右耳は 1999 年、2009 年、2015 年に感音難聴を発症しており、時々めまい発作も出現。聴力像は図 1 の通りで、右耳に補聴器のフィッティングを行い、経過をみていた。めまいの精査を希望されたため、精密平衡機能検査および内耳造影 MRI 検査を施行した。

精密平衡機能検査では眼振の出現はみられず、ETT、OKP も異常なかった。カロリックテストで右は 20°C で最大緩徐相速度 14° /s と低下を認め、左は 20°C、4°C で反応を認めなかった。

内耳造影 MRI では左右とも蝸牛に内リンパ水腫の所見を認めた。また、右は前庭水腫も認めている。(図 2)

ご本人には結果を説明し、両側の内リンパ水腫が考えられることを説明した。引き続き当科外来にてフォローアップ予定としている。

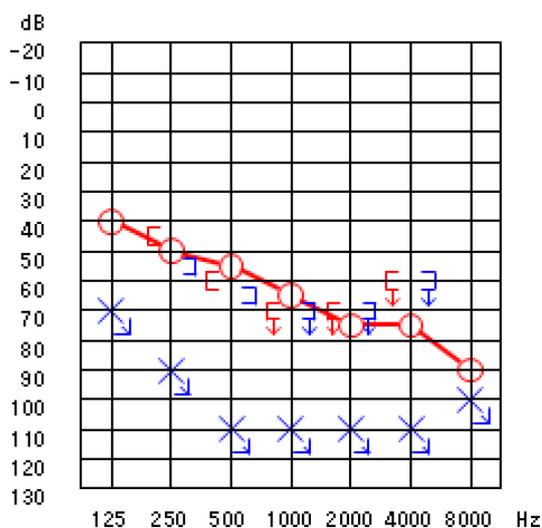


図 1 標準純音聴力検査

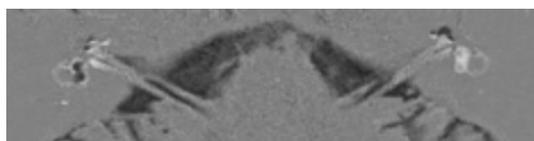


図 2 内リンパ水腫造影 MRI

D. 考察

視覚、聴覚重複障害の原因遺伝子としては、*MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G*、

WFS1 などが同定されているそれぞれの遺伝子で臨床症状や予後に若干差がある。今回はまだ検査結果が明らかではなく、今後の検討が必要である。視覚、聴覚障害患者では特に、予後を予測した上で介入を検討することは非常に重要であり、保険収載範囲での遺伝学的検査の拡大が望まれる。

内リンパ水腫には従来から行われている平衡機能検査に加えて、内耳造影 MRI が診断に有効と考えられた。

E. 結論

指定難病であるアッシャー症候群および遅発性内リンパ水腫の症例について報告した。臨床像の十分な把握に加えて遺伝学的検査や内耳造影 MRI などが診断確定に必要な情報となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2019 Dec;139(12):1077-1082.
- 2) 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

- | | |
|--|---|
| <p>achievement among school-aged hearing-impaired children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019 Nov;126:109619.</p> <p>3) 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. 2019 Jul;139(7):625-631.</p> <p>3. 学会発表</p> | <p>なし</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>2. 実用新案登録
なし。</p> <p>3. その他
なし。</p> |
|--|---|

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）
分担研究報告書

若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子 WFS1 の変異を同定できた家系の
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

従来から特発性両側性感音難聴として原因不明の難聴疾患が知られていたが、最近の研究によって原因となる遺伝子変異が同定されるものが明らかにされ、一部は若年発症型両側性感音難聴として指定難病とされている。本研究では、本疾患の原因遺伝子である WFS1 遺伝子に変異を認めた家系について報告する。患者は44歳女性で小学生頃より徐々に進行する難聴を自覚しており、当院を受診した。低音障害型の感音難聴を認め、遺伝子解析を行った。2名の娘にも軽度の感音難聴を認め、同時に遺伝子解析を行った。その結果 WFS1 遺伝子変異が原因遺伝子として明らかになった。遺伝診療部と共同で慎重に遺伝カウンセリングを行った。

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して報告されている遺伝子

WFS1 の変異を同定できた患者について報告し、遺伝カウンセリングを行う際の注意点について検討した。

B. 研究方法

症例：44歳女性。

主訴：両側難聴。

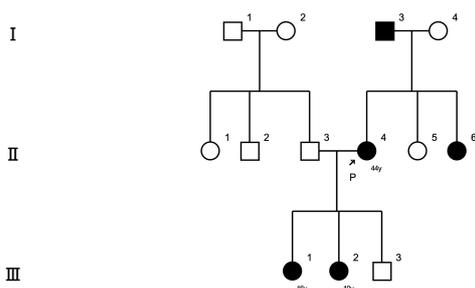
現病歴：小学校4年生頃より難聴を自覚するようになった。20歳頃に職場の健康診断で初めて難聴を指摘された。その後、近医耳鼻咽喉科で時々聴力検査を受けていたが、徐々に難聴が進行するため、当院を紹介された。

父親に難聴があることから、遺伝の関与を心配し、娘2名を連れて受診した。

既往歴：特記すべきこと無し。

家族歴：父親、妹、娘2名に難聴あり。(図1：家系図)

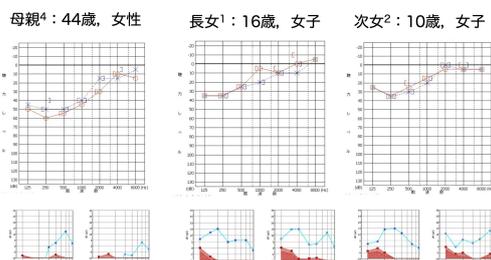
図1：家系図



耳内所見には異常は認めなかった。

受診した3名の聴力像を図2に示す。低音障害型の両側感音難聴を認めた。耳音響放射検査(DPOAE)でも中低音で反応の低下を認めた。2名の娘も軽度の低音障害性感音難聴を認めた。頭部MRI検査では異常所見は認めなかった。

図2：聴力像



原因検索のため先天性難聴に対する遺伝子解析を行った。保険診療で行われたスクリーニング検査では原因は明らかにならなかったが、信州大学との共同研究として行われた次世代シーケンスによる解析で

WFS1遺伝子に難聴の原因と考えられる変異

(c. 2108G>A)が同定された。WFS1遺伝子は、若年発症型両側性感音難聴や Wolfram 症候群の原因遺伝子として報告されており、遺伝カウンセリングの中で結果を説明した。患者は現在も近医で定期的に通院中である。

(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, H2019-024)。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

本症例の遺伝カウンセリングは、当院遺伝診療部にて、遺伝診療部医師(臨床遺伝専門医)、主治医(耳鼻咽喉科医)、臨床検査部技師、看護師にて行われた。カウンセリングの項目としては、予想される難聴のメカニズム、難聴の予後、遺伝子型・表現型の相関、随伴症状、治療法、遺伝形式、次子の再発率、次世代の再発率、難病指定について順次行われた。

家系図からは常染色体優性遺伝が疑われたため、遺伝形式や再発率について慎重に説明を行った。また、常染色体優性遺伝形式であることから、難聴のみを発症する可能性が高いと考えられたが、希に優性遺伝形式でも Wolfram 症候群に類似して、糖尿病や視神経萎縮を伴う症例が報告されていることから、糖尿病についての検査もすす

めた。後日、糖尿病・内分泌内科にて精査が行われたが糖尿病の合併は否定された。

D. 考察

WSFI 遺伝子は 1998 年 Wolfram 症候群の原因遺伝子として報告されたが、その後の研究により非症候性遺伝性難聴 DFNA6, DFNA14, DFNA38 の原因となっていることも明らかにされた。蛋白質 Wolframin をコードする遺伝子で、小胞体ストレスに関与するとされている。遺伝カウンセリングを通じて、明らかになった難聴の原因についても説明したが、患者からの反応は大きいものはないように見受けられた。ただ、難聴の予後として、今後緩徐に進行することはあっても重度に至る可能性は少ないことについては、安心されているようであった。常染色体優性遺伝であることから、未検査の兄弟の存在や娘の次世代に難聴者が出現する可能性についても慎重に説明した。説明については理解して聞いておられたが、それ以上の質問はなかった。必要があれば、将来、再度遺伝カウンセリングを行うこともお話しして、納得されている。

E. 結論

当科で経験した若年発症型両側性難聴の原因遺伝子 *WSFI* の変異を同定できた家系について報告した。今後、結果説明を含めた、遺伝カウンセリングを行うにあたり、注意点について検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 46(5) : 703-708, 2019.
 - 2) Shunsuke Tarumoto, Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Yoshinobu Hirose, Junko Tsuda, Yosuke Takemoto, Hironori Fujii, Takafumi Matsuura, Hiroaki Shimogori, Junji Ohgi, Hiroshi Yamashita. Effect of preservation on the physical and chemical properties of the temporal fascia. *Auris Nasus Larynx*. in press.
 - 3) 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(2) : 102-105, 2019.
 - 4) 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.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Hiroshi Yamashita : Inner ear research using lateral line hair cells of zebrafish-Drug screening

and models of congenital deafness.

Otology Seoul (Korea) 2019. 5. 24

58th Korean Otological Society

Seoul 2019. 4. 6

2) Kazuma Sugahara, Junko Tsuda, Yuki

Kobayashi, Hiroshi Yamashita : A

Case of Cryopyrin-Associated

Periodic Syndrome with Improved

Hearing by Human IgG Monoclonal

Antibody Targeting IL-1 β . 1st

International Joint Conference on

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

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）
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・頭頸部外科学）
研究協力者 寺岡 正人（愛媛大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科）
研究協力者 岡田 昌浩（愛媛大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科）

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

昨年に引き続き、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、個人情報への保護に留意した。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審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

症例 5 は 6 歳女性。就学児健診で両側難聴を指摘された。前医初診時よりやや変動のある軽度感音難聴を認め、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 47.5dB、左 46.3dB (高音漸傾型) であり、両耳補聴器装用中である。

症例 6 は 39 歳女性。36 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 55.0dB、左 56.3dB、最高語音明瞭度は両耳とも 85% (90dB) であり、補聴器装用中である。

症例 7 は 36 歳女性。高校生のときの学校健診で初めて難聴を指摘され、25 歳頃から補聴器装用を開始した。遺伝子検査では原因遺伝子は特定されなかったが、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 60.0dB、左 47.5dB であり、現在定期的に聴力検査を行っている。

症例 8 は 5 歳女兒。新生児聴覚スクリーニングは異常なし。3 歳頃から聞き取りの悪さや言葉の遅れがあり前医を受診し、聴力検査で両側中等度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 63.8dB、左 66.3dB (高音漸傾型) であり、両耳補聴器装用中である。

症例 9 は 18 歳女性。小学生のころから徐々に難聴の進行を自覚。特に高音域の進行が顕著で純音聴力検査は右 70.0dB、左 82.5dB (高音急墜型)、最高語音明瞭度は右 50%、左 30% であり、残存聴力活用型人工内耳について検討中である。

症例 10 は 18 歳男性。小学生のころから徐々に難聴の進行あり、若年発症型両側性感音難聴と診断し、経過観察中である。純音聴力検査は右 42.5dB、左 45.0dB (高音漸傾型) であり、補聴器装用を検討中である。

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、6症例とも聴力は両側緩徐進行性の経過を呈していた。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6例について新たに報告した。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

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）
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こす主な原因である。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、各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、難治性難聴のうち、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、昨年同様に、症例の収集と登録を行っていく。

A. 研究目的

本研究は、難治性難聴のうち、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。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た。今年度（平成31年度/令和1年度）は、登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録をおこなっていく計画とした。

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31年度（令和1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）に登録する。また、レジストリに登録された患者の臨床像をカルテ記載より追跡調査する。

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/ 許可番号 2019-124 令和元年6月5日～令和6年3月4日）、平成31年度（令和1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の症例登録レジストリへの登録を試みた。しかし、平成31年3月31日以降で当院を新たに受診し、今回の観察研究に同意いただいた上でデータベースへ登録することのできた、アッシャー症候群および若年発症型両側性感音難聴の患者は1例もいなかった。

平成30年度までに登録できた症例は、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症例登録していたため、本症例の臨床経過をフォローアップした。

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）。5症いずれも、平成30年度に聴力精査をして以降に、当科外来での聴力フォローアップを希望されず、聴力像の変化を確認できていなかった。一方、眼科のフォローアップは毎年予定されており、カルテ上では令和1年度再来時に難聴の進行を訴える症例は認めなかった。

レジストリに登録できた若年発症型両側性感音難聴疑い症例の総数は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。若年発症型両側性感音難聴を強く疑われる症例であっても、遺伝子検査を希望する症例はまだ少なく、また、遺伝子検査を施行しても、原因遺伝子である *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た症例は1例も認めなかった。そのため当院では、令和1年度にあらたに確定診断が可能であった若年発症型両側性感音難聴は1例も認めず、難病指定できた症例は1例もなかった。前年度登録時より、難聴の進行をほとんどの症例で認めたが（3例のみ悪化は認めなかった）、聴覚障害認定6級にも該当しない症例もあり、そのために難聴への聴覚補償介入への補助が受けられずに、日常の音声コミュニケーション障害を患っている症例も見られた。1症例は、難聴が進行したために人工内耳植込み術を予定していたが、脳動脈瘤のフォローアップを優先する希望が強く、人工

内耳植込み術を断念され補聴器による聴覚補償を行う方針となった。

D-E. 考察と結論

一昨年度の、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、昨年度に、症例登録レジストリに該当症例を登録した。当院では、H29年およびH31年に、新規で診断される usher 症候群の患者は0名であった。また、同期間に、若年発症型両側性感音難聴の確定診断に至る症例も0名であった。

当科でレジストリ登録した5症例の Usher 症候群は、当科での聴力フォローアップを積極的には望まなかったため、昨年度の以降の聴力をフォローできていなかった。聴力フォローに関しては、必ずしも大学病院でのフォローを望まない症例もあり、関連施設や眼科との連携が重要と考えられた。

若年発症型両側性感音難聴の確定診断に至る症例は0名であったが、難聴が進行する症例が半数以上であり、定期的な聴力フォローと、適切な聴覚保証介入が必要と考えられた。また、今後、診断基準が改定され原因遺伝子が追加される可能性もあるため、適切な時期に、難病申請のための再精査を検討していく必要があると考えられた。若年性両側性感音難聴(疑い)の患者の中には、

難病指定の基準も満たさず、さらに、身体障害者6級にも該当しないが、内耳性難聴のため、日常生活での音声コミュニケーション障害を認める症例が散見された。そのため、そのような症例にたいする適切な聴覚補償介入が可能になる制度制定が必要であると考えられた。

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

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
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
特記事項なし

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）
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、アッシャー症候群と遅発性内リンパ水腫の
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、対象に追加された遅発性内リンパ水腫を含めて、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、遅発性内リンパ水腫）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

今年度に当科を受診した症例のうち、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、本年度は若年発症型両側性感音難聴3例（累計7例）、アッシャー症候群3例（累計8例）、遅発性内リンパ水腫2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1例において人工内耳埋込み術を行い、残りの7例は補聴器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、8例中、4例において人工内耳（本年度、人工内耳例は1例追加）が行われており、人工内耳の効果は全例良好（80%以上の語音弁別）であった。遅発性内リンパ水腫例はいずれも片側の重度難聴後に対側高度～重度難聴に至り2例とも人工内耳を行っていた。最近のめまい症状はほとんど出現していな

かった。遺伝子解析については、若年発症型両側感音難聴の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。アッシャー症候群の1例においては追加遺伝子解析により(*USH2A*):c.10712C>T, p.T4337M のホモ接合が同定された。

D. 考察

本年度までの累積対象症例数は結果に記載した通りであった。アッシャー症候群の1例において確認されたバリエーションはpathogenicityについて追加解析中である。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4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は良好であり、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。遅発性内リンパ水腫例はめまい発作はほとんど訴えなくなっていたが、いずれも65歳以上の高齢者であり、長期経過との関連も考えられた。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

本年度は、若年発症型両側感音難聴3例(累計7例)、アッシャー症候群が3例(累計8例)、遅発性内リンパ水腫2例をレジス

トリ登録した。アッシャー症候群の人工内耳効果は全例良好であった。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

- 1) 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.* 2020 Apr;131:109881.
- 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.* 2019 Aug 13;6:37.
- 3) 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.* 2019 Sep; 124: 34-38, 2019.

2. 学会発表

- 1) 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, November 27-30, 2019, Tokyo
- 2) Ganaha A, Matsuda K, Kajihara K, Goto T, Nakamura T, Miyanaga N, Tono T: VSB implantation in a NF1 patient with multiple bony defects in the temporal bones and the skull. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, November 27-30, 2019, Tokyo
- 3) Goto T, Kawabata T, Okuda T, Ganaha A, Matsuda K, Tono T: Feasibility of retrofacial approach to the sinus tympani in patients with aural atresia: a CT study. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, November 27-30, 2019, Tokyo
- 4) 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, November 27-30, 2019, Tokyo
- 5) 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, November 27-30, 2019, Tokyo
- 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

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ganaha A, Kaname T, Yanagisawa K, Tono T, Higashimura 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		2019
Shirane M, Ganaha A, Nakashima T, Shimomura 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		2020

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）
分担研究報告書

島嶼環境下の難治性聴覚障害

研究分担者 鈴木幹男（琉球大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座）

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。沖縄県地域は離島環境にあり人的移動が少なく、founder effectが見られやすく、全国の他地域、近隣諸外国とも異なる遺伝子異常による難聴が観察される。

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。全例に難聴遺伝子変異について説明を行い、実施を勧めた。ここで遺伝子変異を調べた

が現時点で判明していないものは確認されずとし、遺伝子変異の同意が得られなかったものは遺伝子変異未調査として記載した。（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、これまで若年発症型両側感音難聴を7例、アッシャー症候群1例（タイプ2、遺伝子変異確認されず）、若年発症型両側性感音難聴（確実例2例、疑い例5例）、遅発性内リンパ水腫6例（確実例2例、疑い例4例）を症例レジストリに登録した。

アッシャー症候群では遺伝子変異は確認

されず、聴力は右 55dB、左 61.3dB、高音漸傾型（初診 2017 年、終診 2019 年）であった。観察期間に難聴進行はなかった。両耳補聴器装用し、装用下語音明瞭度は 50dB では 65%、60dB では 85%であった。

若年発症型両側性感音難聴においては確実例 2 例で *KCNQ4* 変異が見られた（母児）。母親は 20 歳代から両側難聴が発症し進行性で右 63.8dB、左 65dB（2008 年、水平型）でその後約 10dB 程度の難聴進行を認めた（2020 年）。両耳に補聴器装用し、50dB で 60%、60dB で 85%の明瞭度であった。児は 6 歳時から難聴を発症している。疑い例 5 例中、3 例に遺伝子検査を実施したが変異は確認されなかった。2 例では同意を得られていない。

遅発性内リンパ水腫では遺伝子検査は行われていない。確実例 2 例中 1 例に内リンパ嚢開放術を行い、大発作は抑制され就労可能となっている。先行する難聴発症原因は 5 例中 3 例にムンプス難聴の既往を認めた。他の 3 例では詳細な時期、原因は不明であった。回転性めまいは先行難聴から 9 年以上経過してから発症していた。全て対側型であった。

D. 考察

アッシャー症候群については、眼科を受診し診断がついているケースが多く、難聴は中等度から高度難聴であり補聴器装用により比較的良好であった。若年発症型両側性感音難聴は補聴器装用、人工内耳手術が行われていたが、医療機関での聴覚管理か

らドロップアウトする例も多く、今後の課題と推定された。遅発性内リンパ水腫ではムンプス難聴を原因とする症例が多く、ムンプス難聴のどの程度に遅発性内リンパ水腫を発症するのか検討課題である。

E. 結論

島嶼環境下で人的移動が少ない地域であるが、現在のところ今回調査の 3 疾患・症候群では新たな遺伝子変異は見つかっていない。今後引き続き症例レジストリに登録するとともに検査を実施してゆく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2019 Aug 13;6:37. doi: 10.1038/s41439-019-0068-4.
- 2) Kondo S, Higa T, Akazawa Y, Suzuki M: Suprameatal cochlear implantation in a patient with CHARGE syndrome. *APSCI2019 TOKYO*, 11/27~30, 2019.

2. 学会発表

- 1) 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 年)

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。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	13;6:	37. eCollection 2019.	2019

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）
分担研究報告書

非典型的な臨床症状を呈した *USH2A* 遺伝子変異例における修飾遺伝子の検討

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 *USH2* と診断した患者を対象に *USH2A* の遺伝子解析をおこない、c. 8559-2A>G、p. Trp3150X 変異をヘテロ接合体で同定した。本患者は、進行性難聴を認め、*USH2* と異なる臨床症状を示す非典型的 *USH2A* 遺伝子変異例と思われた。このような症例では、*USH2A* 遺伝子変異に加えて修飾遺伝子の関与が示唆されているため、*MYO7A*、*CDH23*、*USH3A* を修飾遺伝子の候補と考えて遺伝子解析をおこなった。遺伝子解析で、同遺伝子に変異を同定することはできなかったが、*USH2A* 遺伝子変異例の中にも非典型的な臨床症状を示す症例が存在することは、遺伝学的検査を臨床応用する際に大変重要であり、今後、このような患者の発症機序を解明することが必要であると思われた。

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（USH1B）～1D、1F、1G、タイプ2A、2D、タイプ3Aの

8つ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*、*WHRN* の2種が同定されているが、これまでにこの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、われわれは遺伝学的検査にて *USH2A* に変異を同定することができた患者において、難聴が進行する非典型的な臨床症状を示した症例を経験した。このような非典型的な症例では、*USH2A* 遺伝子変異のほかに、環境因子や修飾遺伝子が関与して

いると考えられている。本症例では、臨床症状に影響を与えるような環境因子は存在しなかったため、修飾遺伝子が関与している可能性が高いと思われた。そこで、修飾遺伝子の候補として、USH2A 以外の USH の原因遺伝子である MYO7A (タイプ 1B の原因遺伝子)、CDH23 (タイプ 1D)、USH3A (タイプ 3A) を考え遺伝子解析を行ったので報告する。

B. 症例提示

症 例：21 歳、男性

主 訴：難聴、網膜色素変性症

既往歴：特記事項なし

家族歴：兄に難聴、網膜色素変性症あり

現病歴：運動発達は正常で、1 歳時には自立歩行可能であった。3 歳時に後方からの呼びかけに対して反応が悪いことに両親が気づき、近医耳鼻咽喉科を受診して両側難聴と診断された。13 歳時から夜盲を自覚していたが放置、16 歳時に視野狭窄を合併してきたため、総合病院眼科を受診して網膜色素変性症と診断された。21 歳時に、USH の遺伝子検査目的にて当院を受診した。難聴に影響を与える内耳毒性のある薬剤の服用歴や騒音曝露歴、網膜色素変性症に影響を与える紫外線曝露歴等は認めなかった。

耳鼻科的検査所見：外耳道・鼓膜には異常所見を認めず、ティンパノグラムは両側 A 型であった。純音聴力検査で、両側高度感音難聴(3 分法での平均聴力は右耳=75.0dB、左耳=80.0dB)を認めた(図 1A)。温度刺激検査(20° C、5 ml)における最大緩徐相速度

は、両側とも 20° /s 以上であった。

眼科的検査所見：前眼部に異常所見はなく、白内障も認めなかった。矯正視力は、右眼=0.6、左眼=0.9 であった。眼底検査で、網膜血管の狭細化・骨小体様色素沈着を認め、網膜電図は両眼とも non-recordable であった。Goldmann 視野計による視野測定にて V/4e イソプターが 5° 以下であり、年齢と比較して求心性視野狭窄は非常に高度であった(同年齢では、V/4e イソプターは 30° 以上のことが多い)。

(研究方法)

本患者では、6 歳から 22 歳まで 5 回にわたって純音聴力検査が施行されていた。良聴耳の経時的なオーディオグラムを図 1B に示す。難聴が急速に進行していることが示唆されたため、難聴の進行度について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。

遺伝学的検査は、MYO7A、CDH23、USH2A、USH3A の全エキソンを PCR ダイレクトシーケンス法で解析した。

(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いる。遺伝子解析をおこなう前に、患者に十分な説明をおこない、インフォームド・コンセントを得た後におこなった。

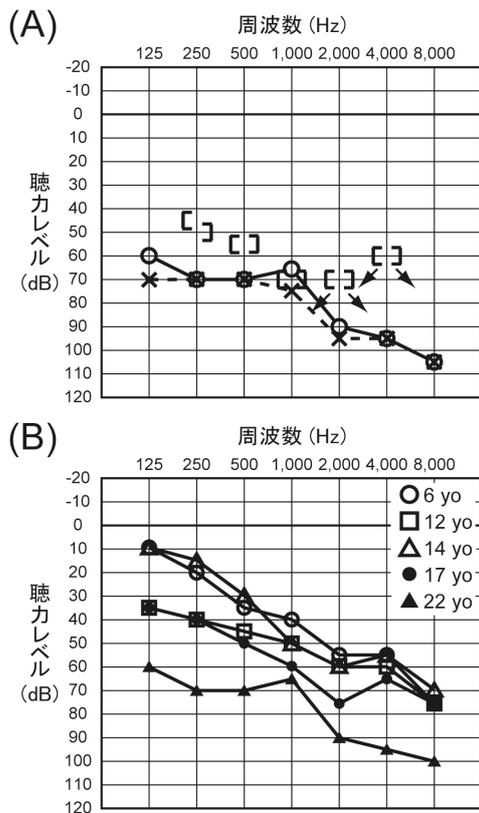


図1 21歳時のオージオグラム (A) と良聴耳の経時的なオージオグラム (B)

MYO7A、*CDH23*、*USH3A* の遺伝子解析結果：
*MYO7A*に16種、*CDH23*に44種、*USH3A*に2種の塩基変化を同定した。これらの塩基変化は、多型としてすでに報告されている塩基変化であった。

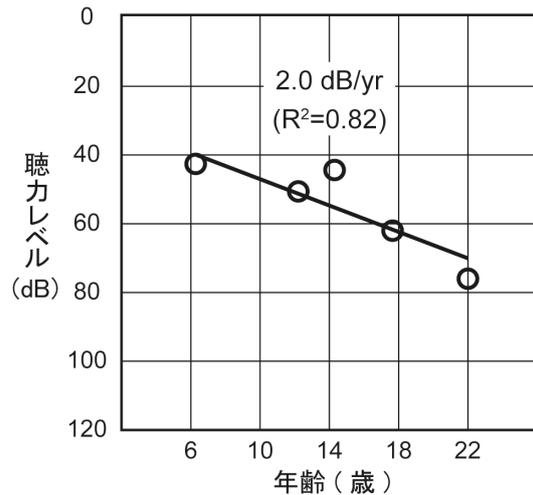


図2 良聴耳の平均聴力 (3分法) を経時的にプロットして散布図と近似直線

C. 研究結果

難聴の進行度について

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、2.0dB/年で難聴が進行していた(図2)。

遺伝学的検査について

USH2A の遺伝子解析結果：*USH2A* のイントロン 42 に c.8559-2A>G、エキソン 48 に p.Trp3150X (c.9449G>A) 変異をヘテロ接合体で認めた。両変異とも疾患原因変異としてすでに報告されている変異であるため、c.8559-2A>G、p.Trp3150X 変異により発症した *USH2* と診断した。

D. 考察

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、*USH1*~*3* の3つのタイプに分類されている。*USH1* は重度難聴に前庭機能障害を合併するもの、*USH2* は中等度~高度難聴を認めるが前庭機能は正常なもの、*USH3* は難聴が進行するもの(前庭機能障害の有無はさまざま)と定義されている。本患者では、純音聴力検査で高度感音難聴を示し、歩行開始年齢やカロリックテストから高度前庭機能障害は否定的であったことは、*USH2* の臨床症状に合致していた。一方で、難聴の進行度を計算すると2.0dB/年で難聴が進行しており、*USH2* の典

型的な臨床症状とは異なっていた。このように、*USH2A* 遺伝子変異例の中にも、難聴が進行する非典型的な臨床症状を示す症例が存在することは、遺伝カウンセリングの際に留意する点と思われた。つまり、現時点では、遺伝学的検査のみから臨床症状を予測することには限界があることを、必ず患者に説明する必要がある。

このような非典型的な臨床症状を示す症例では、*USH2A* 遺伝子変異に加えて修飾遺伝子の関与が示唆されている。修飾遺伝子の候補として、難聴・網膜色素変性症の原因遺伝子、遺伝子発現に関与する遺伝子などさまざまな遺伝子が考えられる。本症例では、①難聴（進行性難聴）と網膜色素変性症（高度視野狭窄）の両症状に影響が出ていること、② *USH2A* の産物蛋白質は有毛細胞の不動毛に発現し、他の *USH* 原因遺伝子の産物蛋白質と相互作用していること（一般的に原因遺伝子と修飾遺伝子の産物蛋白質は相互作用することが多い）から、*USH2A* 以外の *USH* 原因遺伝子が修飾遺伝子として有力であると考えた。また、本症例では難聴が進行することが特徴であり、難聴の進行と関連している遺伝子が修飾遺伝子である可能性が高い。*USH* 原因遺伝子の中で、*USH3A* は難聴が進行することを特徴とする *USH3* の原因遺伝子である。さらに、*USH1* の原因遺伝子である *MYO7A*、*CDH23* は、中等度～高度感音難聴を示し難聴が進行する非典型的な症例の原因遺伝子としても報告されている。そこで、修飾遺伝子の候補として、*MYO7A*、*CDH23*、*USH3A* を考えた。*MYO7A*、*CDH23*、*USH3A*

の遺伝子解析をおこない、*MYO7A* に 16 種、*CDH23* に 44 種、*USH3A* に 2 種の塩基変化を同定したが、臨床症状に影響を与えるような変異を同定することはできなかった。PCRダイレクトシーケンス法では、大きな欠失・挿入変異を同定することは困難であるため、本方法による限界もあると思われた。また、*MYO7A*、*CDH23*、*USH3A* 以外の *USH* の原因遺伝子や、*USH* 以外の原因遺伝子の関与も考えられた。

E. 結論

臨床症状より *USH2* と診断した患者を対象に *USH2A* の遺伝子解析をおこない、c. 8559-2A>G, p. Trp3150X 変異をヘテロ接合体で同定した。本患者は、進行性難聴を認め、*USH2* と異なる臨床症状を示す非典型的な *USH2A* 遺伝子変異例と思われた。このような症例では、*USH2A* 遺伝子変異に加えて修飾遺伝子の関与が示唆されているため、*MYO7A*、*CDH23*、*USH3A* を修飾遺伝子の候補と考えて遺伝子解析をおこなった。遺伝子解析で、同遺伝子に変異を同定することはできなかったが、*USH2A* 遺伝子変異例の中にも非典型的な臨床症状を示す症例が存在することは、遺伝学的検査を臨床応用する際に大変重要であり、今後、このような患者の発症機序を解明することが必要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakanishi H, Prakash P, Ito T, Kim HJ, Harrow D, Roux I, Hosokawa S,

- Griffith AJ. Genetic hearing loss associated with autoinflammation. *Front Neurol* 11: 141, 2020.
- 2) 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, Miyanochara I, Ganaha A, Usami SI. Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan. *Sci Rep* 9: 11976, 2019.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
2. 学会発表
- 1) 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, 九州大学医学部百年講堂.
- 2) 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. 大阪国際会議場.
- 3) 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, 福岡国際会議場.
- 4) 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, 山形テルサ・ホテルメトロポリタン山形.
- H. 知的財産権出願・登録状況(予定を含む。) 該当なし。

令和元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（疫学的特徴の検討）

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、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ため平成30年度に構築された症例登録レジストリに、令和元年度に登録された90例から、DEHの疫学的特徴を検討した。DEHでは、確実例と疑い例がほぼ同等、同側型が全体の2/3、一側例が殆ど、男性に多い、普通体重に多い、先行する高度難聴は10歳未満に多い、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、聴覚症状では耳鳴の合併が比較的多い、高血圧、糖尿病、頭痛、家族内発症はごく僅か、高脂血症と喫煙習慣は10数%であることが明らかとなった。今後、登録症例を重ね、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・臨床的特徴をさらに評価していく必要がある。

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・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが昨年度に構築

された。令和元年(2019年)度から構築されたDEH症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設からの新たなデータの登録が開始された。そこで本研究では、令和元年度に登録されたDEHの疫学的特徴を検討した。

B. 研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準（確実例 or 疑い例）、(4)疫学的調査項目（タイプ（同側型・対側型）、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）、(5) 臨床的調査項目：治療内容、平衡機能検査、画像検査、聴覚検査、前庭機能検査結果、重症度分類 (mRS)、重症度分類 (聴覚障害)、平衡障害から構築される。令和元年度には、調査研究班の分担研究者と協力研究員の計 15 施設から 90 症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、先の(1)～(4)までに示した疫学的調査項目を中心に DEH の 90 症例全体の疫学的特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

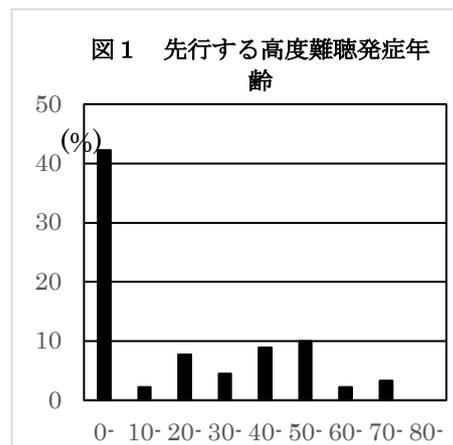
本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）および臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守して行った。

C. 研究結果

症例登録レジストリに登録された DEH の 90 症例中、診断基準で確実例は 43 例 (47.8%)、疑い例は 45 例 (50.0%) とほぼ同等であった。タイプでは、同側型は 62 例 (68.9%)、対側例は 27 例 (30.0%) であり、同側型が全体の 2/3 を占めていた。DEH の

患側では、右側は 38 例 (47.8%)、左側は 46 例 (51.1%)、両側は 4 例 (4.4%) であった。性別では、男性は 54 例 (60%)、女性は 36 例 (40%) で男性患者数が過半数を占めていた。登録元の施設の所在地を日本の地区区分に分けて集計すると、北海道は 2 例 (2.2%)、東北は 5 例 (5.6%)、関東は 1 例 (1.1%)、中部は 37 例 (41.1%)、関西は 34 例 (37.8%)、九州・沖縄は 11 例 (12.2%) であり、中部と関西を合わせると全体の約 8 割を占めていた。身長と体重から肥満度を表す体格指数である BMI (Body Mass Index) を求めて、WHO の基準に合わせて体型をやせ、普通、肥満に分けると、それぞれ 4 例 (4.4%)、52 例 (57.8%)、13 例 (14.4%) となり、普通体重が過半数であった。

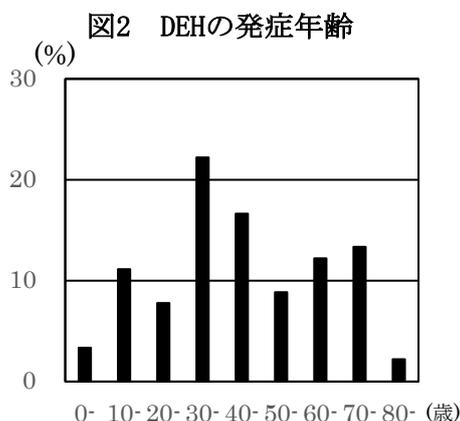
先行する高度難聴耳の発症年齢では、0 歳は 13 例 (14.4%)、1 歳～9 歳は 25 例 (27.8%)、10 歳～19 歳は 2 例 (2.2%)、20 歳～29 歳は 7 例 (7.8%)、30 歳～39 歳は 4 例 (4.4%)、



40 歳～49 歳は 8 例 (8.9%)、50 歳～59 歳は 9 例 (10%)、60 歳～69 歳は 2 例 (2.2%)、70 歳以上は 3 例 (3.3%)、未記入は 17 例 (18.9%) であり、10 歳未満が全体の 4 割と最も多く、

10歳台から70歳台にかけて広く患者年齢が分布を示していた(図1)。

DEHの発症年齢では、0歳～9歳は3例(3.3%)、10歳～19歳は10例(11.1%)、20歳～29歳は7例(7.8%)、30歳～39歳は20例(22.2%)、40歳～49歳は15例(16.7%)、50歳～59歳は8例(8.9%)、60歳～69歳は11例(12.2%)、70歳～79歳は12例(13.3%)、80歳以上は2例(2.2%)、未記入は2例(2.2%)であり、10歳台から70歳台まで広く分布していた(図2)。



先行する高度難聴の原因は、不明は42例(46.7%)と最も多く、突発性難聴は18例(20.0%)、ムンプスは13例(14.4%)と続いていた。

問診調査項目のうち聴覚症状では、耳鳴は、ありは38例(42.2%)、なしは35例(38.9%)、不明は16例(17.8%)、耳閉塞感は、ありは20例(22.2%)、なしは50例(55.6%)、不明は19例(21.1%)、自声強調は、ありは4例(4.4%)、なしは59例(65.6%)、不明は27例(30.0%)であり、耳鳴の合併が比較的かった。

既往歴では、高血圧は、ありは5例(5.6%)、

なしは70例(77.8%)、不明は14例(15.6%)、糖尿病は、ありは6例(6.7%)、なしは79例(87.8%)、不明は5例(5.6%)、頭痛は、ありは4例(5.6%)、なしは59例(65.6%)、不明は27例(30.0%)、高脂血症は、ありは13例(14.4%)、なしは29例(32.2%)、不明は45例(50.0%)であり、既往歴は殆どが10%未満と少なかった。

嗜好では、喫煙習慣は、ありは16例(17.8%)、なしは29例(32.2%)、不明は45例(50.0%)であり、家族内発症は、ありは1例(1.1%)、なしは62例(68.9%)、不明は26例(52.2%)であり、男性が全体の6割を占めるために喫煙ありが20%近くあったが、家族内発症は殆どなく、遺伝的要因の関与は明らかではなかった。

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。症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された90例の検討から、確実例と疑い例がほぼ同等であり、同側型が全体の2/3を占め、一側例が殆どで両側例4%のみであることが明らかとなった。

DEHの診断基準は2017年に改定され、確実例と疑い例に分類された。疑い例は、①片側または両耳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、持続時間が10分程度から数時間程度の発作性の回転性めまいを誘因なく反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がな

い、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという4項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状4項目に検査所見として、①純音聴力検査において片耳または両耳が高度難聴ないし全聾、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または体平衡障害など内耳前値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、④DEHと類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見4項目の全てを満たした場合に診断される。DEHの医療費助成対象者は、確実例と診断され、重症度分類の3項目が全て4点以上と定められている。今後、確実例と疑い例の間に重症度分類の比較をすることで、医療費助成の対象者に疑い例も含まれるかどうかあきらかにする必要がある。

DEHのタイプには、先行する高度難聴に続発して高度難聴耳に内リンパ水腫が生ずる同側型と先行する高度難聴耳とは対側の良聴耳に内リンパ水腫が生ずる対側型に分けられている。対側型については、先行する高度難聴とは関係なく対側の良聴耳に生じたメニエール病と鑑別が困難なこともあり、独立した疾患であるかについての異論がある。今後、同側型と対側型との間で重症度を比較するは、医療費助成の対象として対側型も同側型と同等に扱う必要があるかどうかの判断に役立つものとのと考えられる。

本研究からDEHの疫学的特徴は、さらに、①男性に多い、②普通体重に多い、③先行

する高度難聴は10歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では耳鳴の合併が比較的多い、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、家族内発症はごく僅か、⑧高脂血症と喫煙習慣は10数%、であることが明らかとなった。同じ内リンパ水腫疾患であるメニエール病では、厚労省メニエール病調査研究班ならびに前庭機能異常調査研究班の疫学調査により女性が全体の約6割という調査結果が出ている。DEHとメニエール病との間に性差の特徴で差異があるかどうかは今後とも継続して調査する必要がある。

本研究では、登録元の施設の所在地から、DEHの登録患者数は、中部、関西、九州・沖縄の順であった。この結果は、調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設分布数の差を表すものか、実際の患者の発生を表しているかは、さらに症例数を重ねた結果から判断する必要がある。

E. 結論

DEH症例登録レジストリにて、令和元年度に登録された90例の解析からその疫学的特徴を検討した。DEHでは、①確実例と疑い例がほぼ同等、②同側型が全体の2/3、③一側例が殆どで両側例4%のみ、④女性より男性に多い、⑤普通体重に多く、やせに少ない、⑥先行する高度難聴は10歳未満に多い、⑦高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑧DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑨聴

覚症状では耳鳴の合併が比較的多い、⑩高血圧、糖尿病、頭痛、家族内発症はごく僅か、⑪高脂血症と喫煙習慣は10数%であることが明らかとなった。次年度も登録症例を重ねることで、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・臨床的特徴をさらに評価することができると思う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 将積日出夫. メニエール病—臨床像と疫学的特徴— ENTONI 2019;234:1-4
2. 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 2019;122:916-8
3. 将積日出夫. 前庭誘発筋電位 (VEMP) 日本めまい平衡医学会第49回平衡機能検査技術講習会テキスト 2019;pp97-102
4. 将積日出夫. 目で見える Epley 法(1)(2) 日本耳鼻咽喉科学会第33回専門医講習会テキスト 2019;pp90-1
5. 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 2019;30:10-2
6. 将積日出夫. 良性発作性頭位めまい症 今日の治療指針 2019 年版, 医学書院, 2019, pp1557-8

7. 将積日出夫. Meniere 病 内科 2019;124:1856-8
8. 将積日出夫. メニエール病の診断と治療 日耳鼻 2019;122:1191-7
9. 将積日出夫. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 メニエール病 医事新報, 2019;4980, 48

2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 大井祐太郎, 将積日出夫, 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
4. 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
5. 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 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
6. 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
 7. 大井祐太郎, 將積日出夫, 中里 瑛, 赤荻勝一. 診療用フレンチ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
 8. 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
 9. 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
 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. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 上田直子, 浅井正嗣, 將積日出夫. 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
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
 1. 藤坂実千郎, 將積日出夫, 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
 2. 実用新案登録

特になし。
 3. その他

特になし。

令和元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（臨床的特徴の検討）

研究分担者 北原 糺（奈良県立医大耳鼻咽喉科）

研究要旨

指定難病となった遅発性内リンパ水腫(DEH)について、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ため平成30年度に構築された症例登録レジストリに、令和元年度に登録された90例から、DEHの初診時の臨床的特徴を検討した。本年度の登録例では、発作頻度は月1回以上が多く、薬物治療が主体で、有酸素運動や水分摂取療法も併用され、保存的治療に抵抗して侵襲性の高い治療を実施したのは少なく、平衡機能検査では温度刺激検査が一般的、初診時の患側聴力は高度～重度難聴、対側聴力は正常～軽度難聴が多く、初診時の重症度は、modified Rankin Scaleで4点は1例、聴覚障害では4点は15例であったが、平衡障害では4点は認めなかった。次年度は、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ねて、重症例と対象外の軽症例との疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

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する。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・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが昨年度に構築された。令和元年(2019年)度から構築されたDEH症例登録レジストリに対して調査研究班

の研究分担者および協力研究者の施設からの新たなデータの登録が開始された。そこで本研究では、令和元年度に登録されたDEHの臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準、(4)疫学的調査項目(タイプ、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)、(5) 臨床的調査項目：治療内容(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、中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、選択的庭前機能破壊術(前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与))の有無)、平衡機能検査(温度刺激検査(半規管麻痺(CP)の有無)、cVEMP(反応低下または無反応)、内リンパ水腫推定検査(フロセミド VOR、グリセロール cVEMP、フロセミド cVEMP))、画像検査(内耳造影 MRI 検査)、聴覚検査(純音聴力検査、グリセロールテスト、蝸電図)、重症度分類(mRS)、重症度分類(聴覚障害)、重症度分類(平衡障害)から構築される。

令和元年度には、調査研究班の分担研究者と協力研究員の計 15 施設から 90 症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、めまい発作の頻度と先の(5)に示した初診時の臨床的調査項目を DEH の 90 症例全体の疫学的特徴を検討した。

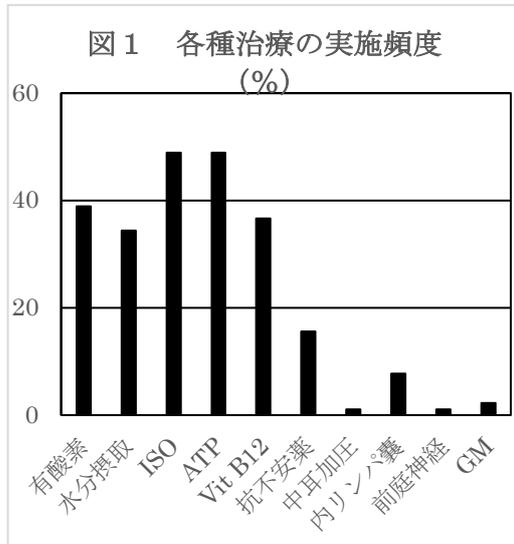
(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

症例登録レジストリに登録された DEH の 90 症例中、発作頻度が月 1 回は 32 例(35.6%)と最多であり、一定せずは 24 例(26.7%)、週 1 回は 20 例(22.2%)、年 1 回は 11 例(12.2%)の順であった。治療法については、有酸素運動は実施ありが 35 例(26.7%)、なしが 48 例(53.3%)、水分摂取療法の実施はありが 31 例(34.4%)、なしが 51 例(56.7%)、イソソルビドの使用ありが 44 例(48.9%)、なしが 40 例(44.4%)、ATP 製剤の使用ありが 44 例(48.9%)、なしが 39 例(43.3%)、ビタミン B12 製剤の使用ありが 33 例(36.7%)、なしは 49 例(54.4%)、抗不安薬の使用ありが 14 例(15.6%)、なしが 69 例(76.7%)、副腎皮質ステロイド薬の全身投与ありが 12 例(13.3%)、なしが 71 例(78.9%)であった。副腎皮質ステロイド薬の鼓室内投与ありは 0 例、中耳加圧治療の実施ありは 1 例(1.1%)、内リンパ嚢開放術の実施ありは 7 例(7.8%)、選択的前庭神経切断術実施ありは 1 例(1.1%)、ゲンタマイシン鼓室内投与の実施ありは 2 例(2.2%)であり、DEH に対するこれらの治療法の実施頻度は保存的治療の各種薬剤に比べて低率であった(図 1)。

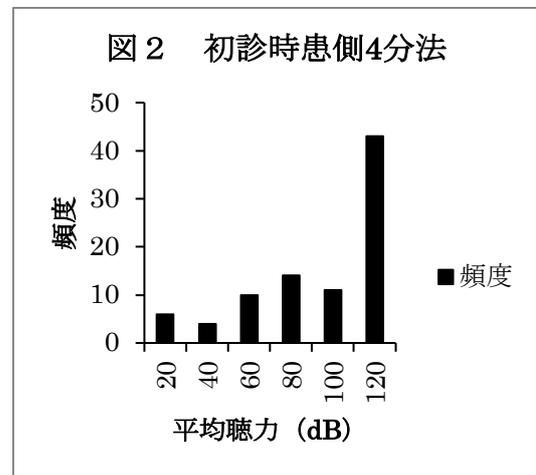


臨床検査結果については、温度刺激検査では CP は 36 例 (40.0%)、正常は 19 例 (21.1%)、未施行は 30 例 (33.3%) であった。前庭誘発筋電位 (Vestibular evoked myogenic potential: VEMP) では反応減弱は 18 例 (20.0%)、無反応は 6 例 (6.7%)、正常は 11 例 (12.2%) であり、未施行は 50 例 (55.6%) と過半数であった。グリセロールテストでは陽性は 8 例 (8.9%)、陰性は 10 例 (11.1%)、未施行は 67 例 (74.4%)、蝸電図では異常-SP は 30 例 (33.3%)、未施行は 55 例 (61.1%) であり、蝸牛系の内リンパ水腫推定検査では蝸電図の使用頻度が比較的高かった。前庭系の内リンパ水腫推定検査であるグリセロール VEMP、フロセミドテスト、フロセミド VOR、フロセミド VEMP では、未施行が 77 例～86 例 (85.6%～95.6%) であった。

内リンパ水腫を可視化可能な内耳造影 MRI 検査では、水腫ありが 39 例 (43.3%)、水腫なしが 0 例と検査実施例の全てで水腫ありと判定された。内耳造影 MRI 未施行は

45 例 (50.0%) であった。

聴力検査では、未記入であった 2 例を除いた 88 例で平均値 (標準偏差) を計算した。初診時患側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力はそれぞれ 75.8dB (23.6dB)、86.7dB (30.8dB)、85.3dB (32.8dB) であった。初診時患側 4 分法での平均聴力は 7.5dB～115dB に分布しており、高度難聴～重度難聴が大多数を占めていた (図 2)。



一方、初診時対側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力は、それぞれ 40.8dB (31.9dB)、47.1dB (39.7dB)、43.2dB (40.3dB) であった。初診時対側 4 分法での平均聴力は 2.5dB～115dB に分布しており、正常～軽度難聴で約 6 割を占めていた。

初診時の重症度分類では、mRS、平衡障害、聴覚障害の平均点 (標準偏差) は、それぞれ 1.22 (0.56)、0.87 (0.69)、1.36 (1.58) であった。初診時の mMS は 0 点～4 点まで分布し、1 点が 67 例 (77%) と最も高く、歩行・身体的要求に解除が必要とされる中等

度から重度の障害(4点)は僅かに1例のみであった。初診時の平衡障害は、0点が26例(30.6%)、1点が44例(51.8%)、2点かと15例(17.6%)であり、3点以上の症例は見られなかった。初診時の聴覚障害は、0点が42例(49.4%)、1点が8例(9.4%)、2点が12例(14.1%)、3点が8例(9.4%)、4点が15例(17.6%)で高度難聴と重度難聴でと約3割を占めていた。

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。症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された90例の検討から、DEHの初診時の臨床的特徴として、発作頻度が月1回以上は約半数を占め、治療法としては、薬物治療が主体であり、中でもイソソルビドとATP製剤の使用例が比較的多いことが明らかとなった。また、有酸素運動や水分摂取療法は全体の3割程度で行われていた。これに対して、保存的治療に抵抗を示し、めまい発作を繰り返す難治例に対して推奨されている治療法(中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与)については、実施例はそれぞれ1例、7例、1例、2例であり、合計12例(13.6%)であった。これらの治療法の集計結果より、今回登録された90例の殆どが保存的治療のみでめまい発作が制御された比較的軽症例か、対側型で聴力変動のみでめまい発作を伴わない症例であっ

た可能性が示唆された。

臨床検査結果のうち平衡機能検査では、温度刺激検査は7割近い症例で実施されていたが、前庭誘発筋電位の未実施率は過半数を超え、末梢前庭障害の診断法として前者の方が一般的であることが明らかとなった。

今回、症例レジストリに登録された90例のうち約半数は疑い例であった。DEHは、2017年に改定された診断基準により確実例と疑い例に分類され、疑い例は、①片側または両耳が高度難聴(全聾)、②難聴発症に続発するメニエール病様発作を反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという4項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状4項目に検査所見として①純音聴力検査において高度難聴(全聾)の確認、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または体平衡障害など内耳前庭障害の所見を確認、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、④DEHと類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見4項目の全てを満たした場合に診断される。めまい発作時の眼振が観察できない症例も少なくないため、平衡機能検査による前庭障害所見は検者所見②を満たすために貴重な情報となる。今回、温度刺激検査や前庭誘発電位で異常を示したのは、36例(40.0%)と24例(26.7%)であり、過半数を超えていなかったことは、

疑い例の登録が多くなった原因の一つではないかと推定される。

内リンパ水腫推定検査では、グリセロールテスト、蝸電図、フロセミドテスト、グリセロール VEMP、フロセミド VEMP、フロセミド VOR が行われたが、未施行例が 55 例～86 例 (61.1%～95.6%) であった。内耳造影 MRI 検査でも 6 割程度に検査が行われていなかった。内リンパ水腫推定検査は、内リンパ水腫耳の診断のために行われる。そのため、片側性と診断されている症例の中に存在する両側性内リンパ水腫の検出に役立つ可能性がある。内リンパ水腫の両側化と重症度との関係を明らかにするためにより導入することが望ましいと考えられる。

初診時の重症度で 4 点以上がみられたのは、聴覚障害の 15 例 (17.8%) と mRS の 1 例 (1.1%) であった。平衡障害の重症度は 0 点～2 点と正常～軽度平衡障害であり、それが難治例に対して行われる中耳加圧治療以降の段階的治療の実施例が少なかった理由ではないかと考えられる。一方、平衡障害の重症度では医療費助成の対象となる 4 点 (不可逆性の両側性高度平衡障害) はみられなかったため、医療費助成の該当者の登録を確認することができなかった。今後、登録症例を重ねることで、該当者と非該当者の差異について検討していく必要がある。

平衡

E. 結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和元年度に登録された 90 例の解析からその初診

時の臨床的特徴を検討した。DEH では、①発作頻度は月 1 回以上が過半数、②薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、③有酸素運動や水分摂取療法は 3 割で実施、④保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは 1/7、⑤平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP が前庭障害の診断に用いられ、⑥初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、⑦初診時の mRS の重症度では 4 点 (中等度から重度の障害) は 1 例、⑧初診時の平衡障害の重症度は 0～2 点 (正常～軽度障害) のみ、⑨初診時の聴覚障害の重症度は 3～4 点 (高度から重度難聴) が約 3 割、⑩今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった、ことが明らかとなった。次年度は、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ね、重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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 Res Commun* 19: e100649, 2019
 3. Ito-T, Tatsumi-K, Takimoto-Y, Imai-T, Yamanaka-T, Takeda-N, Wanaka-A, Kitahara-T. Vestibular compensation after vestibular dysfunction induced by arsenic acid in mice. *Brain Sci* 9: e329, 2019
 4. 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
 5. Kamakura-T, Kitahara-T, Kondo-M, et al. 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
 6. 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
 7. 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
2. 学会発表
 1. 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
 2. 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
 3. 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

- パ囊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
4. 北原 糺, 伊藤妙子, 乾 洋史, 他. 内リンパ囊開放術のめまい長期成績と内耳造影 MRI 検査所見の推移, 2019/10/10-12, 山形
 5. 北原 糺, Isaacson-B. Meniere's disease: MRI for hydrops/Treatment modality. 第 29 回日本耳科学会テーマセッション. 2019/10/10-12, 山形
 6. 北原 糺, 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
 7. 乾 洋史, 勝部愉可, 伊藤妙子, 阪本 剛, 山中敏彰, 北原 糺. 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
 8. 塩崎智之, 伊藤妙子, 和田佳郎, 山中敏彰, 北原 糺. 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
 9. 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, December, 2019
- 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。