

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）

難治性聴覚障害に関する調査研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成27（2015）年 3月

目 次

・ 総括研究報告	
難治性聴覚障害に関する調査研究	
宇佐美真一（信州大学）	----- 5
・ 分担研究報告	-----23
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 106

· 總括研究報告

平成26年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

- 研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
- 研究分担者 福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）
原 晃（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）
石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター）
池園 哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）
野口 佳裕（東京医科歯科大学医歯学総合研究科耳鼻咽喉科）
熊川 孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科）
加我 君孝（東京医療センター臨床研究センター）
松永 達雄（東京医療センター臨床研究センター）
小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
山岨 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
坂田 英明（目白大学保健医療学部言語聴覚学科）
岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科）
内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院）
西崎 和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）
羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
中川 尚志（福岡大学医学部耳鼻咽喉科）
東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）
高橋 晴雄（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）
小橋 元（独立行政法人放射線医学総合研究所）

研究協力者 原渕 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科）
森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
佐々木 亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
小林 由美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）
欠畑 誠治（山形大学医学部耳鼻咽喉科）
渡辺 知緒（山形大学医学部耳鼻咽喉科）
大森 孝一（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）
小川 洋（福島県立医科大学会津医療センター）
和田 哲郎（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）
松田 帆（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）
武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）
南 修司郎（東京医療センター臨床研究センター）
神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
佐野 肇（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
村田考啓（群馬大学大学院医科学専攻高次機能統御系脳神経病態制御学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座）
將積 日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）
茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
宮川 麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
岩佐 陽一郎（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
古庄 知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）
武田 憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
伊藤 壽一（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
岡野 高之（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
北尻 真一郎（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
前田 幸英（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）
山下 裕司（山口大学医学部耳鼻咽喉科）
菅原 一真（山口大学医学部耳鼻咽喉科）
畑地 憲輔（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学）
松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

中島 崇博（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

我那覇 章（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。

しかしながら、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、急性高度感音難聴（突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、サイトメガロ難聴）を対象に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施し、診断基準の改訂、重症度分類の改訂および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定を目的としている。

平成 26 年度は当初計画通り、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録（臨床情報調査）に向けた基盤整備を中心に研究を行った。具体的には、臨床調査項目の検討、症例登録票の作成、症例登録レジストリ・ソフトウェアの開発、各施設において倫理委員会承認のプロセスを経て症例登録を開始した。各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に現在データを収集中であり、効率的にデータを収集できている状況である。特に突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に現時点で 1,000 例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータが収集されており、当初の予定を上回るスピードで順調に進行している。今後、データの解析や遺伝学的検査の結果に基づくサブタイプ分類を進め、診療指針の改訂を目指す。

また、遺伝性難聴の診断基準・重症度分類・診療指針について策定を行った。また、症候群性難聴のうち、Usher 症候群、Pendred 症候群、Alport 症候群、BOR 症候群、NOG 遺伝子変異による難聴、van der Hoeve 症候群、Waardenburg 症候群、Treacher Collins 症候群に関して診断基準を改訂した。さらに騒音性難聴、音響外傷、サイトメガロウイルス感染による難聴の診断基準を策定した。

A . 研究目的

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質(QOL)の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。

しかしながら、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、急性高度感音難聴(突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴)および、慢性高度難聴(遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、サイトメガロ難聴)を対象に、All Japanの研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施する計画である。

また、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、全国の拠点医療機関より患者データを収集するとともに、データベースより得られた臨床的所見(臨床像・随伴症状など)を基に、疾患毎の臨床的特徴を取りまとめ、適切な治療方針を示すための各疾患のサブタイプ分類を進める計画である。

特に、遺伝性難聴、症候群性難聴、特発性難聴などにおいては、遺伝子診断が客観

的な診断基準として重要な位置を占めるようになってきており、予後の予測や重症度の予測、効果的な治療法の選択に有用である。また、外リンパ特異的タンパク質であるCTPを検出する検査が、突発性難聴と外リンパ瘻の鑑別診断に有効であることが明らかとなってきたため、遺伝子診断やCTP検査などの新しい検査法を組み合わせた診断基準および診療ガイドラインを確立する事を目的とする。

また、各サブタイプに応じた適切な介入手法として、補聴器・人工内耳の有効性に関する検討や適切な療育手法に関する検討を行う。特に近年進歩の著しい残存聴力活用型人工内耳や人工中耳、埋込型骨導補聴器といった新しい治療デバイスを取り入れた新しい診療ガイドラインの作成を目指す。

本研究を通じて臨床実態の把握が進むとともに、医学的エビデンスに基づいた適切な介入手法が示される事で、患者のQOLを大きく向上させることが可能であると期待される。

B . 研究方法

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質(QOL)の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。本研究では、各々の疾患の臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、All Japanの研究

体制で全国から試料・臨床情報を収集するとともに、治療効果および介入法の検討を行い、客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的に下記の研究を実施した。

(1) 各疾患毎に臨床情報収集のための調査項目の検討

All Japan の体制で日本における罹患患者数・臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などを把握するためには、情報収集を行なう患者の選定基準と収集する臨床情報などを統一する必要がある。そこで、研究代表者および研究分担者（特に各疾患の担当者）が主体となって、各疾患毎に患者選定基準（案）および臨床情報調査票（案）を作成した。その後、各班員に配布し内容の検討を行い、最終的な患者選定基準および調査票を作成した。難聴の中には、進行性の難聴を呈するケースも多いため、レトロスペクティブに過去の聴力像や増悪時の加療とその治療効果などの臨床情報を収集するよう配慮を行った。

(2) 臨床情報登録データベースの構築および症例登録

本研究の本研究の対象疾患では希少であるため、臨床情報の収集は全国的かつ継続的に実施する必要がある。本年度は研究代表者が中心となり、(1)で決定した臨床情報調査票を基に臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築した。

上記で確定した患者選定基準を満たす患

者を対象に、十分な説明の上、書面で同意を得て臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などの臨床情報の調査を実施する。臨床情報収集に先立ち、研究協力機関にて匿名化を行い個人情報の保護を徹底した。また、遺伝性難聴や外リンパ瘻などの疾患では鑑別診断に遺伝子診断やCTP検査が必須であるため、必要に応じて遺伝子診断やCTP検査を実施しその結果も併せて収集を行った。初年度は突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の2疾患に関して重点的に調査を行い、分担研究者および研究協力者の所属施設から、突発性難聴に関しては2,400例、急性低音障害型感音難聴に関しては300例の症例登録が行われた。

(3) 適切な医学的介入手法に関する研究

収集された情報を基に、疾患のタイプ分類を進め科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立を目指し検討を行った。特に、遺伝子診断やCTP検査を組み合わせた客観的な指標に基づく新しい診断基準を確立するとともに、近年進歩の著しい残存聴力活用型人工内耳（EAS）・人工中耳・埋込型骨導補聴器などの新しい治療デバイスを取り入れた診療ガイドラインを作成することで、患者のQOLを大きく向上を目指し検討を行った。また、本年度重点的に調査の行われた突発性難聴に関して、治療法、治療効果や予後に関する検討を行った。

（倫理面への配慮）

・当該疫学調査に関しては信州大学医学部

および各施設の倫理委員会で承認を得ている。また、匿名化など疫学研究に関する倫理指針を遵守している。

・遺伝子診断に関しては信州大学医学部および各施設の遺伝子解析倫理委員会で承認を得ている。また、実施に当たりヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守している。また、外リンパ瘦 CTP 検査に関しては、埼玉医科大学および各施設の倫理委員会で承認を得ている。

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

C . 研究結果

(1) 突発性難聴に関する研究成果

当初の計画どおり、各施設過去 20 年分(電子カルテの導入時期により過去 10 年分)の臨床データの収集を目標に臨床データを収集中であり、現時点で 2,400 例を超える症例の臨床情報(重症度、治療方法、予後効果判定)のデータが収集された。また、今年度収集された情報を基に分析を行った結果、発症年齢は 54.0 ± 17.1 歳で、過去の疫学調査に比較してやや上昇していた(図 1)。

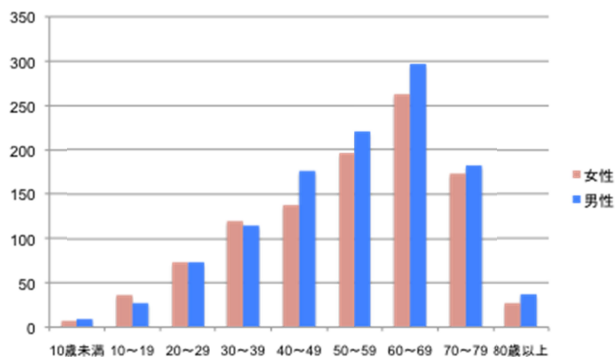


図 1 収集された突発性難聴症例の年齢と性別の分布

また重症度分類を用いた治療前聴力の評価では、Grade1:15%、Grade2:22%、Grade3:38%、Grade4:25%であり、過去の疫学調査に比較してやや重症例が多く見られた。これは研究機関が大学に偏っているため重症例が紹介などにより集積した結果を反映しているものと思われる。

また、重症度・治療効果に関連した因子を検討したところ、難聴の重症度についてはめまい症状、糖尿病、心疾患の既往、発症時年齢が(表 1)、治療効果については、めまい症状、高脂血症の有無、心疾患の既往、初診時聴力(重症度)、治療開始までの日数、発症時年齢がそれぞれ関連していることが明らかとなった。

		Grade1+2	Grade3+4	重症例の割合	χ^2 乗値	p	Odds ratio
めまい	あり	139	405	74%	40.24	<0.001	2.12
	なし	370	508	58%			
耳鳴	あり	406	718	64%	0.00	0.95	1.00
	なし	105	184	64%			
糖尿病	あり	65	170	72%	9.09	0.002	1.60
	なし	456	744	62%			
高脂血症	あり	53	107	67%	0.58	0.45	1.15
	なし	438	772	64%			
腎障害	あり	15	35	70%	0.75	0.39	1.31
	なし	472	840	64%			
脳梗塞	あり	6	25	81%	3.68	0.06	2.35
	なし	479	850	64%			
心疾患	あり	37	100	73%	4.88	0.03	1.56
	なし	449	780	63%			
喫煙	あり	79	158	67%	1.55	0.21	1.21
	なし	300	494	62%			
飲酒	あり	111	185	63%	0.15	0.70	0.95
	なし	259	456	64%			

表1 突発性難聴の重症度に影響を及ぼす要因

集積されたデータを基に解析を行った結果、突発性難聴の重症度に影響を及ぼす要因について検討を行ったところ、めまい症状の有無、糖尿病の有無、心疾患の既往、発症時年齢が有意に重症度に影響を及ぼすことが明らかとなった。(Kitoh et al., in preparation)

また、近年実施されるようになったステロイド鼓室内投与については、特に糖尿病を合併する患者において、全身状態の悪化を防ぐ目的で多く実施される傾向があった。また、初回治療としてのステロイド鼓室内投与の治療効果は比較的良好であることが示された(表2)。

(2) 急性低音障害型感音難聴に関する研究成果

当初の計画どおり、各施設過去20年分(電子カルテの導入時期により過去10年分)の臨床データの収集を目標に現在データを収集中であり、現時点で300例を超える症例の臨床情報(重症度、治療方法、予後効果判定)のデータが収集されている。今年度収集された情報を基に種々の分析を

行い、昨来年度に治療法に関する検討を重点的に行う予定である。

(3) 外リンパ瘻に関する研究成果

外リンパ瘻に関しては2013年に診断基準が改訂されたが、現時点で関連学会の承認を得ていないため、診断基準の学会承認(日本聴覚医学会および日本耳鼻咽喉科学会)を受ける手続きを行った。また、新しい診断手法であるCTP検査を行い臨床検体での有効性を検討している。また、薬事承認を見据えてPMDAの対面相談を実施した。現在、臨床研究プロトコルの検討を行っている。また、臨床情報調査項目の検討を行うとともに、CTP検査実施症例に関して臨床データの収集を開始した。

ステロイド投与方法	Grade1+2	Grade3+4	Grade3以上の割合	χ^2 乗値	p
全身+鼓室内(初期治療)	13	13	50%	10.143	0.017
全身+鼓室内(サルベージ)	67	161	71%		
全身投与のみ	273	446	62%		
鼓室内投与のみ	25	64	72%		

表2 突発性難聴の治療法による改善度合いの検討

集積されたデータを基に解析を行った結果、ステロイド剤の鼓室内投与(初回治療)ステロイド剤の全身投与と同等の治療効果を有していることが明らかとなった。ステロイド剤の鼓室内投与(初回治療)は特に糖尿病の既往のある症例に対して行われるケースが多かったが、糖尿病の既往のある症例に対しては全身の血糖コントロールに悪影響を及ぼさず同等の治療効果の得られる優れた治療法である可能性が示唆された。(Kitoh et al., in preparation)

(4) 遺伝性難聴に関する研究成果

遺伝性難聴の診断基準・重症度分類・診療指針について策定を行った。現在関連学会(日本聴覚医学会および日本耳鼻咽喉科学会)の承認手続き中である。(「先天性難聴の遺伝子診断 診療指針」に関しては12月に開催された日本耳鼻咽喉科学会の理事会で検討され、日本耳鼻咽喉科学会推薦の診療指針として出版する旨が話し合われた。現在出版に向けて、軽微な修正や書式の統一の作業を行っている状況である。)

また、「遺伝学的検査(先天性難聴)」を受診した症例の臨床データを中心にデータを収集中であり、現時点で1,000例を超える症例の臨床情報(家族歴、聴力像、随伴症状、重症度、治療方法)のデータが収集されている。収集されたデータおよびDNAサンプルを基に、日本人難聴患者の遺伝的背景に関する検討を障害者対策総合研究事業「新しい難聴遺伝子診断システムの開発および臨床応用に関する研究」(代表:宇佐美真一)との連携により実施した。その結果、日本人難聴患者においては、*GJB2* 遺伝

子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで *CDH23*, *SLC26A4* などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかにした(図2)。

また、従来、除外診断で特発性両側性感音難聴(原因不明・中途発症・進行性)とされた難聴症例のうち、遺伝子変異の見出された症例を若年発症型両側性感音難聴として診断基準を設け、難治性疾患として申請した(若年発症型両側性感音難聴は平成27年7月の追加疾患に選定された)。

D. 考察

平成26年度は当初計画通り、臨床調査項目の検討、症例登録票の作成、症例登録レジストリ・ソフトウェアの開発、各施設において倫理委員会承認のプロセスを経て症例登録を開始した。また、突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に現時点で1,000例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度)および治療実態(治療法とその効果)のデータが収集された。

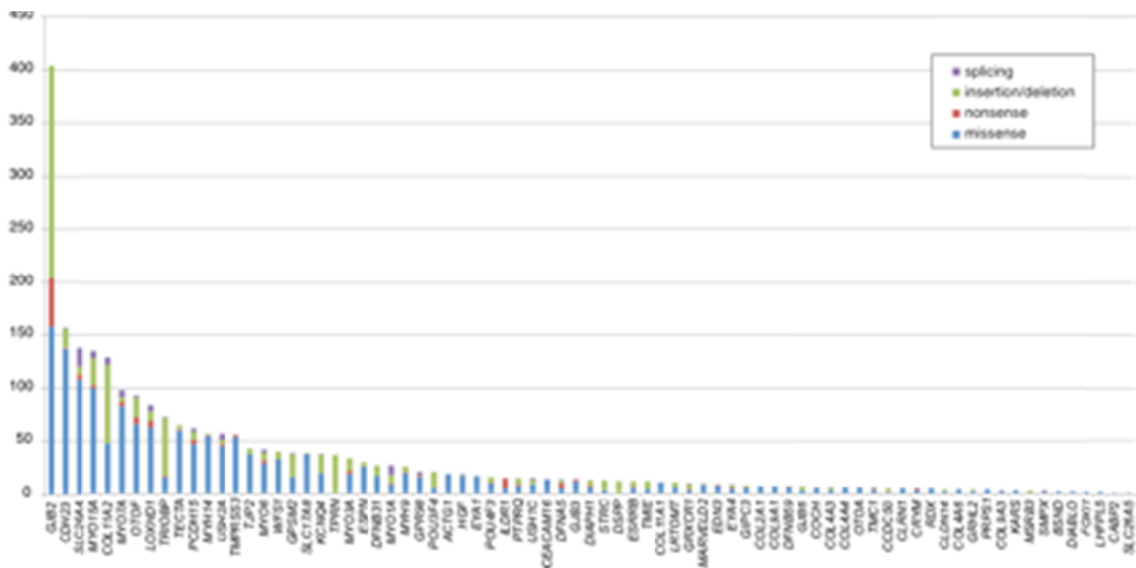


図2 日本人難聴患者の遺伝的背景

集積された DNA 試料を基に解析を行った結果、日本人難聴患者においては、*GJB2* 遺伝子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで *CDH23*、*SLC26A4* などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかになった。(Nishio et al., 2015)

特に、突発性難聴では、本年度収集された情報より、重症度・治療効果に関連した因子を検討したところ、難聴の重症度については めまい症状、糖尿病、心疾患の既往、発症時年齢が(表1)、治療効果については、めまい症状、高脂血症の有無、心疾患の既往、初診時聴力(重症度)、治療開始までの日数、発症時年齢がそれぞれ関連していることが明らかとなった。これらの項目の多くは局所循環障害による病態を示唆する結果であるため、今後、血圧やLDLコレステロール値、TGなどの指標に関してさらに2次調査を行う事で、より詳細なメカニズムに迫ることができると考えられる。

また、近年実施されるようになったステロイド鼓室内投与については、特に糖尿病を合併する患者において、全身状態の悪化

を防ぐ目的で多く実施される傾向があった。初回治療としてのステロイド鼓室内投与の治療効果は比較的良好であることが示された。ステロイド鼓室内投与療法は、特に糖尿病の既往のある症例に対して全身の血糖コントロールの上でも有用であるため、今後さらに症例を収集してエビデンスを強固なものにし、診療ガイドラインに盛り込む計画である。

また、日本人難聴患者においては、*GJB2* 遺伝子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで *CDH23*、*SLC26A4* などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかにした。この情報は発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。

E . 結論

平成 26 年度は当初計画通り、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録（臨床情報調査）に向けた基盤整備を中心に研究を行った。具体的には、臨床調査項目の検討、症例登録票の作成、症例登録レジストリ・ソフトウェアの開発、各施設において倫理委員会承認のプロセスを経て症例登録を開始した。各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に現在データを収集中であり、効率的にデータを収集できている状況である。特に突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に現時点で 1,000 例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータが収集されており、当初の予定を上回るスピードで順調に進行している。今後、データの解析や遺伝学的検査の結果に基づくサブタイプ分類を進め、診療指針の改訂を目指す。

また、遺伝性難聴の診断基準・重症度分類・診療指針について策定を行った。また、症候群性難聴のうち、Usher 症候群、Pendred 症候群、Alport 症候群、BOR 症候群、NOG 遺伝子変異による難聴、van der Hoeve 症候群、Waardenburg 症候群、Treacher Collins 症候群に関して診断基準を改訂した。さらに騒音性難聴、音響外傷、サイトメガロウイルス感染による難聴の診断基準を策定した。

F . 研究発表

- [1] Shearer AE, Eppsteiner RW, Booth KT, Ephraim SS, Gurrola J2nd, Simpson A, Black-Ziegelbein EA, Joshi S, Ravi H, Giuffre AC, Happe S, Hildebrand MS, Azaiez H, Bayazit YA, Erdai ME, Lopez-Escamez JA, Gazquez I, Tamayo ML, Gelvez NY, Leal GL, Jalas C, Ekstein J, Yang T, Usami S, Kahrizi K, Bazazzadegan N, Najmabadi H, Scheetz TE, Braun TA, Casavant TL, LeProust EM, Smith RJ. Utilizing ethnic-specific differences in minor allele frequency to recategorize reported pathogenic deafness variants. *Am J Hum Genet.* 95:445-453. 2014
- [2] Abe S, Nagano M, Nishio S, Kumakawa K, Usami S. High-frequency involved hearing loss Caused by Novel Mitochondrial DNA Mutation in 16S Ribosomal RNA Gene. *Otol Neurotol.* 35: 1087-1090. 2014
- [3] Ishikawa K, Naito T, Nishio S, Iwasa Y, Nakamura K, Usami S, Ichimura K. A Japanese family showing high-frequency hearing loss with *KCNQ4* and *TECTA* mutations. *Acta Otolaryngol.* 134:557-563. 2014
- [4] Yano T, Nishio S, Usami S, deafness gene study consortium. Frequency of mitochondrial mutation in non- syndromic hearing loss as well as possibly responsible

- variants found by whole mitochondrial genome screening. *J Hum Genet.* 59:100-106. 2014
- [5] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet.* 59: 262-268. 2014
- [6] Yoshimura Y, Iwasaki S, Nishio S, Kumakawa K, Tono T, Kobayasi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Facilitates Diagnosis of Patients with Usher Syndrome Type 1. *PLoS ONE.* 9:e90688. 2014
- [7] Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine.* 12:2-8. 2014
- [8] 工 穰: 単一遺伝子異常と疾患 難聴と眼の異常. *JOHNS.* 30:727-732. 2014
- [9] 西尾信哉, 宇佐美真一: 難聴における遺伝子医療の現状. *医学のあゆみ.* 250: 371-377. 2014
- [10] 宇佐美真一: 知っておきたい甲状腺診療 4 Pendred 症候群の診断と治療. *MB ENT.* 172: 53-58. 2014
- [11] Nishio S, Hayashi Y, Watanabe M, Usami S. Clinical Application of a Custom AmpliSeq Library and Ion Torrent PGM Sequencing to Comprehensive Mutation Screening for Deafness Genes. *Genet Test Mol Biomarkers.* 19: 1-9. 2015
- [12] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 193-204. 2015
- [13] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 100-110. 2015
- [14] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in

- a Family with BO Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 118-122. 2015
- [15] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:135-141. 2015
- [16] Mori K, Miyanochara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:129-134. 2015
- [17] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:177-183. 2015
- [18] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:142-147. 2015
- [19] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:49-60. 2015
- [20] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 84-93. 2015
- [21] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 184-192. 2015
- [22] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 169-176. 2015
- [23] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki

- H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 158-168. 2015
- [24] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20: 147-152. 2015
- [25] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 148-157. 2015
- [26] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. *USH2* Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:123-128. 2015
- [27] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN1* Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:94-99. 2015
- [28] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:77-83. 2015
- [29] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:111-117. 2015
- [30] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:61-76. 2015
- [31] 鬼頭良輔, 森健太郎, 宇佐美真一: 突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討. *耳鼻臨床.* 108:267-272. 2015
- 学会発表
- [1] Shin-ichi Usami. Etiological aspects of newborn hearing screening. The 4th East Asian Symposium on Otology. 2014.5.8-10 Shanghai, China

- [2] 岩佐陽一郎、森健太郎、吉村豪兼、市瀬彩、宮川麻衣子、宇佐美真一：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に対する次世代シーケンサーを用いた網羅的解析. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会 2014.5.14-17 ヒルトン福岡シーホーク
- [3] 鬼頭良輔、小川郁、岡本牧人、喜多村健、暁清文、佐藤宏明、中島務、福島邦博、福田聡、原 晃、山嵜達也、宇佐美真一：難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築～突発性難聴の候補遺伝子相関解析と臨床データの検討. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014.5.14-17. ヒルトン福岡シーホーク
- [4] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一：保険収載後の難聴遺伝子診断の現況. 第 9 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 2014.6.6-7 アクトシティ浜松
- [5] Shin-ichi Usami. Clinical application of genetic testing for cochlear implantation candidates. 13th International conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies. 2014.6.18-21 Munich, Germany
- [6] 宇佐美真一：保険診療としての先天性難聴遺伝子診断. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会 2014.6.26-27. 盛岡グランドホテル
- [7] 宮川麻衣子、宇佐美真一：次世代シーケンサーを用いて見出された *TMPRSS3* 遺伝子変異症例－臨床像とEAS術後成績の検討－. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2014.6.26-27. 盛岡グランドホテル
- [8] 森健太郎、志摩温、矢野卓也、宮川麻衣子、塚田景大、鈴木宏明、宇佐美真一：複数の原因遺伝子が同定された遺伝性難聴症例の検討. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2014.6.26-27. 盛岡グランドホテル
- [9] 宇佐美真一：難聴医療の進歩－残存聴力活用型人工内耳と遺伝子診断－. 第 15 回 日本言語聴覚学会. 2014.6.28-29 大宮ソニックシティ
- [10] 宇佐美真一：めまいと関連遺伝子. 第 31 回めまい平衡医師講習会. 2014.7.10-12. 秋田アトリオンビル
- [11] Shin-ichi Usami. Discovery of causative mutations in deafness genes. 8th International Symposium on Cochlear Implants. 2014.7.19 Soul, Korea
- [12] Shin-ichi Usami. Etiology of single sided deafness. Collegium ORLAS 2014.8.24-28. Istanbul, Turkey
- [13] Shin-ichi Usami. Molecular diagnosis of hereditary hearing loss and the individualized treatment. 7th Instructional Workshop of European Academy of Otolaryngology and Neuro-Otology. 2014.9.13-16.

- Siena, Italy
- [14] Shin-ichi Usami. Instructional Course: An Update of Genetic Studies and its Translations. 7th Instructional Workshop of European Academy of Otolgy and Neuro-Otology. 2014.9.13-16. Siena, Italy
- [15] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一：次世代シーケンサーを用いた難聴遺伝子診断システムの開発と臨床応用. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [16] 茂木英明、宇佐美真一：次世代シーケンサー解析プラットフォーム OtoSCOPER を用いた難聴遺伝子解析. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [17] 宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、茂木英明、宇佐美真一：次世代シーケンサーを用いた残存聴力活用型人工内耳装用患者の遺伝子解析. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [18] 森健太郎、矢野卓也、宮川麻衣子、塚田景大、鈴木宏明、宇佐美真一：複数遺伝子に変異が認められた遺伝性難聴症例の検討. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [19] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宮川麻衣子、鈴木伸嘉、工 穰、宇佐美真一：次世代シーケンサーにより *COL11A2* 遺伝子変異が同定された Binder 症候群を伴う難聴家系の一例. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [20] 吉村豪兼、福島邦博、熊川孝三、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一：視聴覚障害例で鑑別すべき PHARC 病の 2 例. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [21] 中川隆之、熊川孝三、宇佐美真一、羽藤直人、田淵経司、高橋真理子、藤原敬三、佐々木亮、小宗静男、坂本達則、平海春一、山本典生、伊藤壽一：突発性難聴に対するゼラチンハイドロゲルを用いた IGF-1 局所投与の有効性. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [22] 佐久間直子、高橋優宏、宮川麻衣子、荒井康裕、西尾信哉、吉田高史、折館伸彦、宇佐美真一：*PTPRQ* 遺伝子変異が原因と考えられた両側進行性観音難聴の 1 例. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [23] 小林有美子、佐藤宏昭、村井盛子、宮川麻衣子、宇佐美真一：遺伝子検査が治療法選択の一助となった *CDH23* 変異陽性例. 第 24 回日本耳科学会. 2014.10.5-18. 朱鷺メッセ、新潟市
- [24] Usami S. Screening Strategy for the Molecular Diagnosis of Deafness: From

- Social Health Insurance-Based Screening to Massively Parallel DNA Sequencing. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [25] Miyagawa M, Nishio S, Tsukada K, Moteki H, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identifies New Causative *TMPRSS3* Mutations in patients with EAS. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [26] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Usami S, Smith RJH. Comprehensive genetic Testing in a Japanese Hearing-Loss Population using Targeted Genomic Enrichment and Massively Parallel Sequencing. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [27] Nishio S, Miyagawa M, Naito T, Iwasa Y, Ichinose A, Usami S. Clinical Genetic Testing Based on Massively Parallel DNA Sequencing. Inner Ear Biology Workshop. 2014.11.1-4. Kyoto, Japan
- [28] 茂木英明、宇佐美真一：日本人難聴患者に見出された STRC 遺伝子における Copy Number Variation(CNV). 第 59 回日本人類遺伝学会. 2014.11.19-22. タワーホール船堀、東京
- [29] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一：日本人難聴遺伝子変異データベースの構築と臨床応用. 第 59 回日本人類遺伝学会. 2014.11.19-22. タワーホール船堀、東京
- [30] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一：次世代シーケンサーを用いて見出された *TMPRSS3* 遺伝子変異症例－臨床像と EAS 術後成績の検討－ 第 59 回日本人類遺伝学会. 2014.11.19-22. タワーホール船堀、東京
- [31] 茂木英明、泉修司、窪田和、宇佐美真一：次世代シーケンサー解析により見出された *POU3F4* 遺伝子変異による先天性高度感音難聴症例. 第 59 回日本聴覚医学会. 2014.11.27-28. 海峡メッセ下関
- [32] 宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、茂木英明、宇佐美真一：次世代シーケンサーを用いて見出された *TMPRSS3* 遺伝子変異症例－臨床像と残存聴力活用型人工内耳術後成績の検討－. 第 59 回日本聴覚医学会. 2014.11.27-28. 海峡メッセ下関
- [33] 鬼頭良輔、森健太郎、岩崎聡、宇佐美真一：一側性高度感音難聴に対して人工内耳埋め込み術を施行した 2 症例. 第 59 回日本聴覚医学会. 海峡メッセ下関. 2014.11.27-28
- [34] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一：日本人難

聴遺伝子変異データベースの構築と臨床
応用. 第 59 回日本聴覚医学会.
2014.11.27-28. 海峡メッセ下関

真一: *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴患者
の補聴器装用効果についての検討. 第 59
回日本聴覚医学会. 2014.11.27-28. 海峡メ
ッセ下関

[35] 佐藤梨里子、鈴木伸嘉、工 穰、宇佐美

添付資料（巻末に添付）

- (1) 先天性難聴の遺伝子診断 診療指針（日本耳鼻咽喉科学会推薦（予定））
 - ・劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断基準（診療指針 P14～15 に掲載）
 - ・優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断基準（診療指針 P16～17 に掲載）
 - ・Pendred 症候群の診断基準（診療指針 P17～18 に掲載）
 - ・Usher 症候群の診断基準（診療指針 P18～20 に掲載）
 - ・症候群性難聴（Alport 症候群、BOR 症候群、van der Hoeve 症候群、Waardenburg 症候群、Treacher Collins 症候群、NOG 遺伝子変異による難聴）の診断基準（診療指針 P20～20 および P89～101 に掲載）
 - ・重症度分類（診療指針 P26～27 に掲載）
- (2) 難治性聴覚障害に関する調査研究班臨床情報調査票
- (3) 難治性聴覚障害に関する調査研究 疫学調査にかかる倫理申請書の写し
- (4) 「難治性聴覚障害に関する調査研究」症例登録レジストリ ver.1.0
簡易マニュアル
- (5) 「難治性聴覚障害に関する調査研究」症例登録レジストリ ver.1.0
突発性難聴 症例登録レジストリソフトウェアのスクリーンショット
- (6) 「難治性聴覚障害に関する調査研究」症例登録レジストリ ver.1.0
急性低音障害型感音難聴 症例登録レジストリソフトウェアの
スクリーンショット
- (7) 突発性難聴診断基準（改定案）
- (8) 急性低音障害型感音難聴診断基準（改訂案）
- (9) 騒音性難聴・音響外傷の診断基準（案）
- (10) 特発性両側性感音難聴の診断基準（改訂案）

(11) 若年発症型両側感音難聴の診断基準（案）

(12) サイトメガロウイルス感染による難聴の診断基準（案）

. 分担研究報告

平成26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

突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 岡田 昌浩（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
小川 日出夫（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
藤原 崇志（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴は突然発症する感音難聴であり、日本においては1977年から10年ごとに全国疫学調査が行われている。従来の調査は病院を対象にしていたが、病院を受診していない診療所で診療が完済している突発性難聴の存在から、これまでの疫学調査が必ずしも突発性難聴の全体像を反映していないことが指摘されていた。そこで本研究では2012年4月から1年間、愛媛県下の病院、診療所を受診した突発性難聴患者を対象に性別、年齢、発症日、聴力図について調査を行った。同期間に841名（男性324名、女性517名、平均年齢 56.1 ± 16.9 歳）の突発性難聴患者が病院、診療所を受診した。病院を受診した患者は診療所を受診した患者と比較してより高齢で、重症度が高い傾向にあった。

A．研究目的

突発性難聴は突然に発症する原因不明の感音難聴であり、通常、一側性に発症性、再発は極めて稀である。病因としてウイルス感染説や循環障害説、自己免疫説など様々な学説が提唱されているが、いまだ真因は明らかでない。厚生労働省では急性高度難聴研究班を組織し、本症の発症頻度や病態把握、病因解明などを目的として1970年代から約10年ごとに本症の全国疫学調査を施行してきた。これまでの4回の調査では病院を受診した患者数をもとに年間発

症頻度を推定してきたが、これには診療所を受診した患者数は含まれていない。しかし本症の患者の多くは診療所を受診し治療を受けている可能性が高く、実態把握には診療所の調査が欠かせない。そこで2012年から2013年にわたる1年間の間の愛媛県下の耳鼻咽喉科外来（病院、診療所を含む）を受診した突発性難聴患者について疫学調査を実施した。

B．研究方法

2012年4月1日から2013年3月31日の

間に愛媛県下の耳鼻咽喉科外来を受診した突発性難聴患者を対象候補者とした。突発性難聴の診断は厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班 2012 年改訂を使用し、1. 突然発症（72 時間以内）、2. 高度感音難聴（隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上）、3. 原因不明、の 3 条件を全て満たすものとした。調査項目は対象患者の年齢、性別、イニシャル、発症日、初診日、聴力図（初診時気導聴力、最終気導聴力）とした。愛媛県下の大学病院 1 施設、病院 15 施設、診療所 66 施設に調査項目を記載したアンケート用紙を送付した。各施設の担当者が記入後、愛媛大学に返送してもらい解析を行った。患者の重複を避けるため、年齢、性別、イニシャルおよび発症日が同一の場合は同一患者として取り扱った。

突発性難聴の重症度判定（Grade）は、初診時の 5 周波数（250Hz、500Hz、1kHz、2kHz、4kHz）の平均聴力を用いて行った（Grade1：40dB 未満、Grade2：40dB 以上 60dB 未満、Grade3：60dB 以上 90dB 未満、Grade4：90dB 以上）。また、聴力予後の判定は同研究班の判定基準案を用いた（治癒：250Hz、500Hz、1kHz、2kHz、4kHz の患側平均聴力が 20dB 以内または患側が健側と同程度まで改善したとき、著明回復：上記 5 周波数の平均値が 30dB 以上改善した時、回復：上記 5 周波数の平均値が 10～30dB 改善した時、不変：上記 5 周波数の平均値が 10dB 未満の改善であった時）。

（倫理面への配慮）

収集したデータは患者の生年月日、イニシ

ヤル、性別であり、個人が特定できるものではないが、アンケート用紙は鍵付き金庫に保管し、解析に用いたパソコンはネットワークに接続せず、解析後は鍵付き金庫にデータを保存する、などの配慮を行った。

C. 研究結果

調査期間中のアンケート参加率は、大学病院が 1 施設中 1 施設（参加率 100%）、病院は 15 施設中 13 施設（参加率 86.7%）、診療所は 66 施設中 55 施設（参加率 83.3%）であった。アンケートに記載された患者数は 841 名（男性 324 名、女性 517 名、男女比 1：1.6）で、粗発症率は 60.0/10 万人であった。平均年齢は 56.1 歳（標準偏差 16.9 歳）、発症から初診日までの日数は中央値 3 日（平均 6.3 日、範囲 1～151 日）であった。年齢別の発症数では男女ともに 60 歳代にピークを認めた。

841 人を初診した施設で分けると、大学病院が 29 名、病院が 159 名、診療所が 653 名であった。診療所を受診した 653 名のうち 71 名がその後大学病院または病院を受診していた。また、病院を受診した 159 名中 2 名が大学病院を、大学病院を受診した 29 名のうち 1 名が病院を受診していた。病院または診療所を受診した人のうち、77 名は再診していない、もしくは再診時の聴力図がなく最終聴力図が不明であった。

病院（大学病院、病院）と診療所を受診した患者の背景を比較したところ、診療所を受診した患者では平均年齢 54.7 ± 16.8 歳であり、病院患者群は 59.3 ± 16.6 歳と 5

歳ほど高齢であった。重症度分類でも診療所では Grade1 が 582 人中 293 人と約半数 (50.3%) を占めていたが、病院では Grade3 以上の重症例が 44.4% を占め、より重症例が病院を受診していることが分かった。

最終聴力図が得られた 764 名のうち 99 名 (13.0%) で平均聴力 60dB 以上の難聴が残存した。また、Grade3 以上の重症例では 230 名中 89 名 (38.7%) に 60dB 以上の難聴が残存した。

D . 考察

突発性難聴は過去 4 回 (1971 年～1973 年、1987 年、1993 年、2001 年) 全国で疫学調査が行われている。これまでの調査で平均発症年齢は 1 回目が 37.1 歳、2 回目が 45.4 歳、3 回目が 49.3 歳、4 回目が 51.3 歳と徐々に高くなっている。今回の愛媛県の調査でも平均年齢 56.1 歳と高齢化の傾向を認めた。人口の高齢化の影響も考えられるが、突発性難聴の発症年齢が高齢化してきているのは事実であろう。

これまでの全国疫学調査は診療所を含んだ調査が行われておらず、実態は把握できていなかった。2001 年の全国疫学調査による 10 万人あたりの発生率は 27.6 人であったが、1992 年に実施された奈良県の病院、診療所を対象とした疫学調査では 10 万人あたりの発生率は 50～60 人と全国調査との乖離が大きかった。今回の我々の調査では 10 万人あたりの発生率は 60.0 人程度であり、奈良県の結果とほぼ同様で、診療所を含めた疫学調査の妥当性が検証されたと

考えられる。ただし、発生率の調査はあくまでも受診患者数である点は注意が必要である。過去の疫学調査から突発性難聴の受診患者数は徐々に増加しているが、本症の社会的認知度の向上に伴い、軽症例の受診患者数が増加した可能性もある。実際、初診時の平均聴力は第 1 回の全国疫学調査では 73.0dB であったが、第 4 回では 57.4dB まで低下している。また、突発性難聴の診断基準が 2012 年に改訂された影響も加味する必要がある。ただ、今回の愛媛県下の調査では平均聴力は 56.1dB と第 4 回の全国疫学調査とほぼ同等の結果であり、受診患者層の極端な変化はあまりないと考えられ、相当数の突発性難聴患者が診療所で治療が完遂していることが示唆された。

奈良県の調査では、聴力レベルの調査は行われておらず、病院と診療所との聴力レベルは比較できない。今回の結果では病院受診群では Grade3 が最多であったが、診療所では Grade1 が最多であった。今回の調査により、多くの突発性難聴患者が診療所のみで治療を完遂しており、その大部分が軽症例であることがわかった。しかし、全体の約 1 割の患者で平均聴力レベル 60dB 以上の高度難聴が残存しており、特に Grade3 以上の重症例においては約 4 割が高度難聴を残すことは留意する必要がある。

E . 結論

今回の調査から過去の報告と同様、突発性難聴の発症年齢が徐々に高齢化する傾向を認めた。また相当数の患者が診療所で治

療を完遂しており、病院を受診している突発性難聴患者が必ずしも疾病の全体像を示していないことが分かった。Grade3以上の重症例では約4割で高度難聴が残存しており、本症の問題点であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

藤原崇志、岡田昌浩、吉田正、白馬伸洋、羽藤直人、暁清文．愛媛県下における突発性難聴の疫学調査．愛媛医学 33:182-186, 2014.

Hakuba N, Ikemune K, Okada M, Hato N. Use of ambulatory anesthesia with manually assisted ventilation for tympanic membrane regeneration therapy in children. Am J Otolaryngology 36:153-157, 2014.

Takagi T, Gyo K, Hakuba N, Hyodo J, Hato N. Clinical features, presenting symptoms and surgical results of congenital cholesteatoma based on Patsic's staging system. Acta Otolaryngol 134: 462-467, 2014.

Hakuba N, Tabata Y, Hato N, Fujiwara T, Gyo K. Gelatin hydrogel with basic fibroblast growth factor for tympanic membrane regeneration. Otol Neurotol 35: 540-544, 2014.

Okada M, Gyo K, Takagi T, Fujiwara T, Takahashi H, Hakuba N, Hato N. Air-bone gap in ears with a well-repaired tympanic membrane after Type III and Type IV

tympanoplasty. Auris Nasus Larynx 41: 153-159, 2014.

2. 学会発表

三瀬和代、白馬伸洋、田原康玄、羽藤直人．愛媛大学病院における抗加齢ドックおよび聴力ドック 聴力性差における騒音暴露歴と動脈硬化の影響．聴覚医学会 2014年

白馬伸洋、三瀬和代、羽藤直人．高齢者における鼓室形成術後の補聴器装用成績の検討．聴覚医学会 2014年

山田啓之、羽藤直人．当科で経験した側頭骨内髄膜脳瘤の2例．耳科学会 2014年

岡田昌浩、山田啓之、白馬伸洋、羽藤直人．ANCA関連血管炎性中耳炎の4例．耳科学会 2014年

白馬伸洋、山田啓之、岡田昌浩、羽藤直人．鼓室形成術I型における軟骨の有用性．耳科学会 2014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

平成 26 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

突発性難聴臨床情報調査票を用いた全国疫学調査 第一報

An epidemiological survey of sudden sensorineural hearing loss using survey sheets vol.1

分担研究者 曾根 三千彦（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者 吉田 忠雄（名古屋大学耳鼻咽喉科）

寺西 正明（名古屋大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴全国疫学調査は過去に 1970 年代、80 年代、90 年代、2000 年代、2010 年代の 5 回に渡って行われた。人口 10 万人あたりの年間受療者数は 1987 年は 16,700 人、1993 年は 24,000 人、2001 年は 35,000 人であった。2010 年代は三県での調査であったため全国推計受療者数を算出することはできなかったが過去の調査と比較して人口 10 万人あたりの年間受療者数は 60.9 人と多く突発性難聴罹患率は過去の報告より高いことが示唆された。調査票を用いて全国の突発性難聴症例の臨床情報を蓄積し今後の疫学調査さらには診療ガイドラインの作成、現在の治療法の再検討や新規治療法の基礎的情報として役立てることは今後の突発性難聴診療において非常に有用であると考えられる。

A. 研究目的

調査票を用いた全国の突発性難聴症例の蓄積はこれまで例がなく突発性難聴の疫学、治療法の検討、ガイドラインの作成のため非常に有用である。まずは当科の症例について過去の疫学調査とどのような関連があるか検討した。

院で突発性難聴と診断され、聴力の経過が得られた 369 例について調査票を記入しデータベースに登録した。

（倫理面への配慮）

症例の登録は、学内の倫理委員会の承認をえて、その方針のもとに行った。（承認番号：2014-0187）

B. 研究方法および倫理面への配慮

2007 年 1 月から 2014 年 6 月までに名大病

C. 研究結果

突発性難聴症例 369 例全体の初診時平均聴力は 69.8dB、固定時平均聴力は 47.8dB であった。初診時の突発性難聴重症度分類では Grade1 は 47 例 (12.9%)、Grade2 は 94 例 (25.8%)、Grade3 は 129 例 (35.3%)、Grade4 は 95 例 (26.0%) であった。治癒は 130 例 (35.6%)、著明回復は 53 例 (14.5%)、回復は 78 例 (21.4%)、不変は 104 例 (28.5%) であった。Grade4 症例では聴力固定時の Grade が 3~4 にとどまる症例が 82% 存在した。今回の調査は 2012 年愛知、岩手、愛媛三県疫学調査の症例も多数含まれているが、1972 年、2012 年の報告と同様に Grade4 の症例では治療成績が悪かった。

突発性難聴の治療成績

	Grade 1 終診時	Grade 2 終診時	Grade 3 終診時	Grade 4 終診時
Grade 2 初診時	80% 75% 59%	15% 23% 38%		
Grade 3 初診時	48% 45% 48%	23% 26% 21%	26% 26% 29%	
Grade 4 初診時	14% 21% 5%	16% 4% 14%	46% 46% 51%	24% 29% 31%

上段1972年調査、中段 2012年調査、下段 今回調査(2007年~2014年.6)

D. 考察

突発性難聴の過去の疫学調査は計 5 回行われている。(Nakashima T, et al. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1994, Nakashima T, et al. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000, Teranishi M, et al. *Acta Otolaryngol.* 2007, Nakashima T, et al. *Acta Otolaryngol.* 2014) 治療成績を振り返ると Grade4 の症例では固定時聴力が Grade 3 ~ 4 となった症例が 65% ~ 75% であった。今回の調査では大学病院を受診した症例に限定されているためやや高率に予後の悪い症例が含まれていたと考えられる。また過去 3 回の疫学調査では突発性難聴の治療法についてもデータが存在し、今後全国の症例が登録されると現

在の突発性難聴の治療法が検討可能になると考えられる。

E. 結論

臨床情報調査票を用いた突発性難聴疫学調査について検討した。Grade4 症例では聴力予後が悪かった。今後の疫学調査の進行で Grade4 症例の聴力予後に影響を与える因子の多角的検討、突発性難聴治療法の現況を調査する。

健康危険情報

なし

論文発表

Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Ménière's disease. Nakada T, Yoshida T, Suga K, Kato M, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Sugiura S, Kuno K, Pyykkö I, Naganawa S, Watanabe H, Sobue G, Nakashima T. *J Neurool* 261; 2079-2084:2014

Progress and prospects in human genetic research into age-related hearing impairment. Uchida Y, Sugiura S, Sone M, Ueda H, Nakashima T. *Biomed Res Int* 2014;390601:2014

Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, Teranishi M, Sone M, Fukunaga Y, Kobashi G, Takahashi K, Matsui S, Ogawa K. *Acta Otolaryngol* 134;1158-1163:2014

Patient with an SLC26A4 gene mutation who had low-frequency sensorineural hearing loss and endolymphatic hydrops. Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T.

J Laryngol Otol in press

学会発表

突発性難聴後のふらつきを主訴に来院された症例のMR画像と内耳機能検査所見

片山 直美、曾根 三千彦、加藤正大、加藤健、杉本賢文、大竹宏直、寺西正明、中島 務
第73回日本めまい平衡医学会総会 平成26年11月5～7日

温度眼振検査と内耳MRIとの関連について
第2報 加藤正大、片山直美、吉田忠雄、大竹宏直、加藤健、寺西正明、曾根 三千彦、中島務
第73回日本めまい平衡医学会総会 平成26年11月5～7日

一側性感音難聴症例における健側耳の内耳

MR画像所見の検討

加藤 健、吉田 忠雄、大竹 宏直、寺西 正明、朝日 清光、曾根 三千彦 第59回日本聴覚医学会総会、平成26年11月27～28日
突発性難聴における遺伝子多型の検討
寺西 正明、内田 育恵、加藤 健、大竹 宏直、吉田 忠雄、杉浦 彩子、曾根 三千彦、中島 務 第59回日本聴覚医学会総会、平成26年11月27～28日

知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 26 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

突発性難聴、急性低音障害型音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 西崎和則（岡山大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴、急性低音障害型音難聴はともに急性の蝸牛症状を主症状とする疾患である。現在一般的には聴力低下の病像から診断され、両者は重複する疾患概念とも考えられる。しかしながら、急性低音障害型感音難聴は比較的予後良好である。両側発症例がある、症状を反復する例があるといった点から、突発性難聴とは独立した疾患、病態を想定すべきとされ、両疾患の診断基準、診療ガイドライン策定が求められている。2007 年から 2014 年度までに当科を受診した突発性難聴、急性低音障害型感音難聴のカルテを後方視的に検討したところ突発性難聴の発症年齢は 60 歳代、急性低音障害型感音難聴では 30 歳代に明らかなピークを認め、治療後の回復率も前者は 75.7%、後者は改善以上が 87.8%であるなど、異なる疾患であることが明確となった。

A．研究目的

突発性難聴、急性低音障害型感音難聴の症状、治療法、予後などを集計することにより両者の病像をあきらかにする。診断基準、診療ガイドラインの策定に寄与することを目的とする。

B．研究方法

2007 年から 2014 年度までに当科を受診した突発性難聴、急性低音障害型感音難聴のカルテを後方視的に検討し、病像、行われた治療、予後を検討することにより両疾患がどの様に異なるか検討した。診断は旧急性高度難聴調査研究班の基準に準拠した。

（倫理面への配慮）

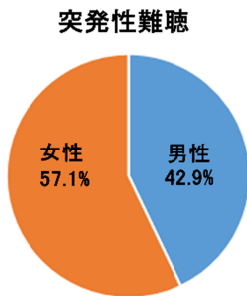
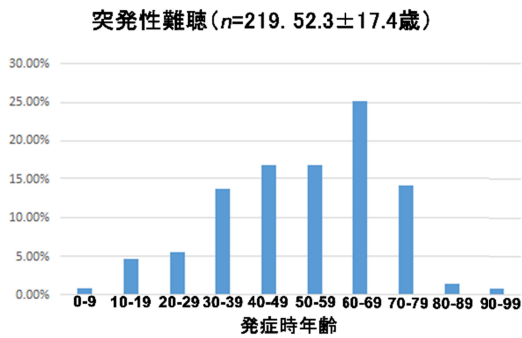
当研究は岡山大学倫理委員会の承認を経ておこなった。対象者には当研究（非侵襲的後ろ向き観察研究）を行うことをインターネットなどで報告した。個人情報法の保護は暗号化して厳重に行った。

C．研究結果

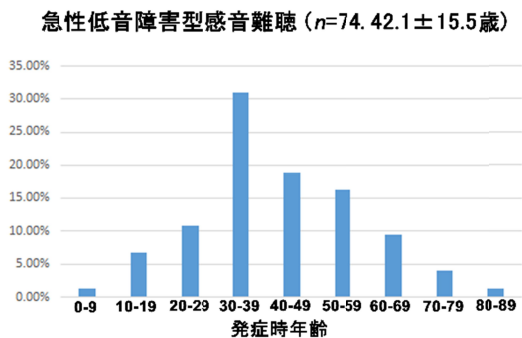
突発性難聴 219 例、急性低音障害型感音難聴 74 例（確実例 57 例、準確実例 17 例）について検討した。

発症時の年齢は突発性難聴では平均 52.3 歳 ± 17.4 歳、急性低音障害型感音難聴では 42.1 ± 15.5 歳であり、前者は 60 歳代に、後者は 30 歳代に発症のピークをみとめた。

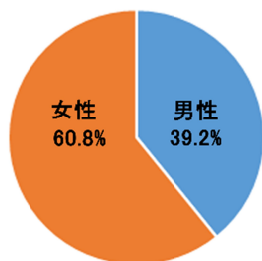
当科単独の検討では両者ともに女性にやや多かった。また突発性難聴、急性低音障害型感音難聴のめまい併発率は 24.7%および 14.9%。両側罹患率は 5.0, 16.9%であった。



突発性難聴の発症時年齢分布と性比

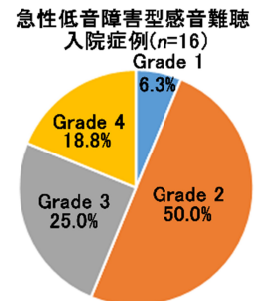
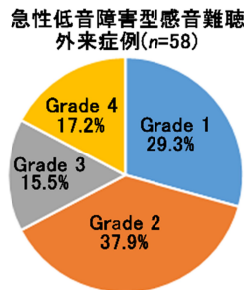
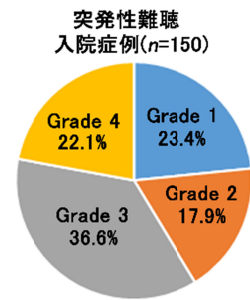
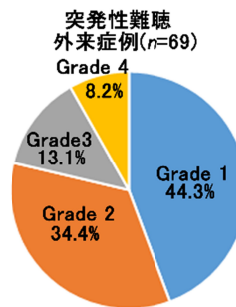


急性低音障害型感音難聴

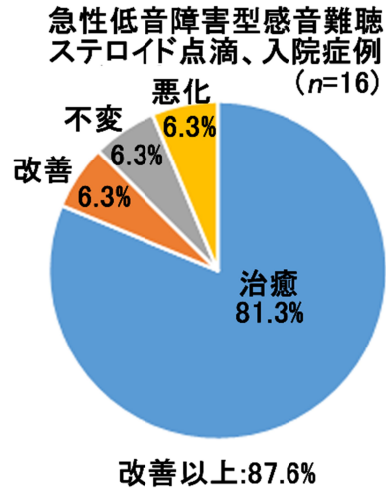
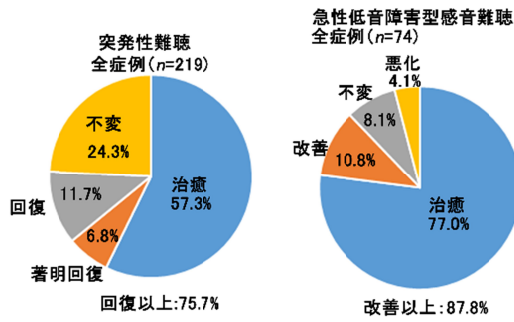


急性低音障害型感音難聴の発症時年齢分布と性比

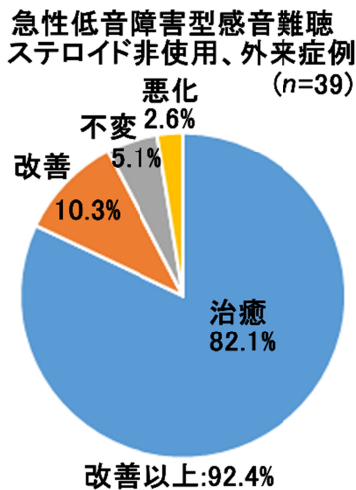
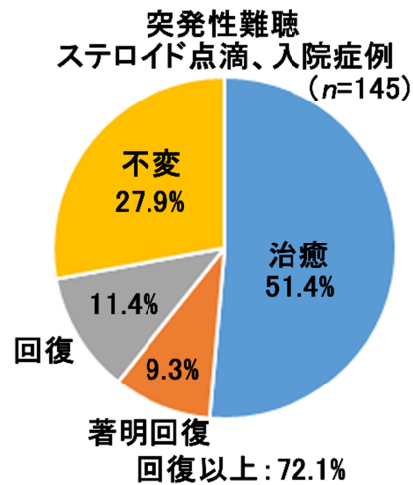
突発性難聴、急性低音障害型感音難聴の重症度(グレード)分類では下図の様に突発性難聴では入院症例でグレード 3 以上(重症例)が外来症例にくらべて多く、急性低音障害型感音難聴でも、外来ではグレード 1(軽症例)が多かった。両疾患ともに、重症例に対しては入院対応で、ステロイド点滴の治療が行われていた(下図)。



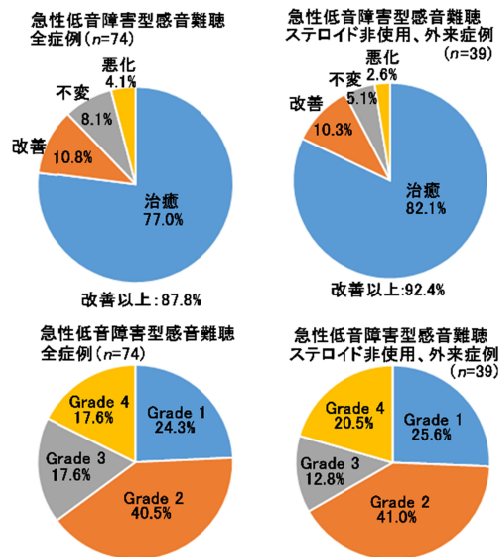
両疾患の治療後の予後については突発性難聴全症例で回復以上(対象となる周波数で平均 10dB 以上の改善)が 75.7%,急性低音障害型感音難聴では改善以上(同様に対象となる周波数で平均 10dB 以上の改善)が 87.8%であった(下図)。



治療内容については、急性低音障害型感音難聴の 47.3%の症例では外来でステロイドを用いずに治療されていたが、これらの症例でも改善以上が 92.4%と、高い改善率を認めた。急性低音障害型感音難聴で入院してステロイド点滴をおこなった症例では改善以上が 87.6%、突発性難聴で入院してステロイド点滴を行った場合でも回復以上は 72.1%となっており、ステロイド非使用例でも急性低音障害型感音難聴の予後は突発性難聴と比較して良好であった（下図）。



また、急性低音障害型感音難聴でステロイドを使用しなかった例について、軽症例がステロイドを使用せずに対応されているために予後良好と判断された可能性を考え、重症度を検討したが、急性低音障害型感音難聴全例に比べて、特に偏りはみとめなかった（下図）。



D. 考察

急性低音障害型感音難聴では発症時年齢のピークは30歳代と、突発性難聴の60歳代と比較して明らかに若く、両側罹患率も16.9%と高かった。予後については、治療後に、対象となる周波数で平均10dB以上の回復が見られた割合が87.8%と、突発性難聴の75.7%より高かった。急性低音障害型感音難聴の47.3%の症例では外来でステロイドを用いずに対応されていたが、これらの症例でも改善以上が92.4%であった。

E. 結論

突発性難聴と急性低音障害型感音難聴はその発症様式、予後において、異なる疾患であることが明らかとなった。治療法について、ステロイド全身投与は突発性難聴に対する選択肢ではあるが、急性低音障害型に対する適応にならない場合もある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Maeda Y, Nishizaki K, et al. Dexamethasone regulates cochlear expression of deafness-associated proteins myelin protein zero and heat shock protein 70, as revealed by iTRAQ proteomics. *Otol Neurotol* in Press. 2015.

2) Maeda Y, Nishizaki K, et al. Steroid-dependent sensorineural hearing loss in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease showing auditory neuropathy. *Auris Nasus Larynx* 2014 Epub ahead of print.

2. 学会発表

前田幸英、西崎和則 他
蝸牛でのステロイド薬理作用のプロテオーム解析。日本耳科学会総会 平成26年10月15日-18日 新潟市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

厚生労働科学研究費補助金（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。本年度は全国統一の症例登録レジストリを用いて、当施設における過去 10 年間の突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の調査をおこなった。また以前から継続している先天性難聴の原因検索について、疫学的立場から遺伝子検査及び先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染検査の当院における結果の検討を行った。当センターにおける突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は、他施設のデータと比較して極めて症例数が少なく、軽・中等症が多い傾向にあり、治療の奏効率も、突発性難聴が 60%、急性低音障害型感音難聴が 80%であった。難聴遺伝子解析では、27.8%の家系で難聴遺伝子変異が同定され、*GJB2* 遺伝子変異が最も多く、ホモ接合が 1 家系、複合ヘテロ接合が 2 家系、ヘテロ接合 1 つのみが 1 家系同定された。*SLC26A4* 遺伝子では複合ヘテロ接合が 1 家系同定された。先天性 CMV 感染検査では 5 例中、非症候群性難聴の 1 例で同定されたが、今後、症例数を増やしていく必要がある。

A. 研究目的

この研究班では、原因不明で治療方法が確立しておらず、日常生活に長期間にわたって支障をきたす様々な難治性の聴覚障害について、全国統一の方法を用いて症例を集めて、まずその実態を把握し、疫学的な調査を実施する。その結果を受けて診断基準や重症度分類を見直し、最終的に診療ガイドラインの作成を目的にしている。当施設でも、この目的を達成するため、受診した難治性聴覚障害疾患症例の実態把握を行うた

めに患者データの整理を行い、全国統一の症例登録レジストリが届いた疾患について調査を行った。また以前から継続している先天性難聴の原因検索について、疫学的立場から遺伝子検査及び先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染検査の当院における検査結果の検討を行った。

B. 研究方法

1. 全国統一の症例登録レジストリが完成し、全国各共同研究施設に配布された 突発性難聴、急性低音

障害型感音難聴について平成16年1月1日から現在までの過去10年間に国立障害者リハビリテーションセンター病院耳鼻咽喉科外来を初診となった症例について、レジストリに基づいて症例の登録を行った。登録データは全国統計のため、研究責任者である信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室の宇佐美真一教授に送付した。また当センターにおける患者重症度、治療効果などの統計を行った。

2. 難聴遺伝子解析については、遺伝子倫理審査が承認された平成25年7月8日から現在までに、当センター病院耳鼻咽喉科外来を受診した、遺伝性難聴や遺伝性の外耳、中耳、内耳奇形を疑わせる症状、および家族歴のある症例、先天性難聴の原因診断として難聴遺伝子解析が有用と考えられた症例の18家系51人に対して、説明と研究参加への同意を行った後に、詳細な家系情報、病歴聴取、精密聴覚検査などを行い、臨床情報の蓄積を行った。また通常の採血と同様な方法で、20ml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ータ法による健康保険適応の遺伝子解析が行われた。さらに検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科へ送付して、保険診療の項目に含まれない研究レベルでの難聴遺伝子解析を依頼した。

3. 先天性CMV感染検査については、倫理

審査が承認された平成26年2月24日以降から現在までに当センター病院耳鼻咽喉科外来を受診した先天性もしくは乳幼児期に発症した難聴症例5例に対して、説明と研究参加への同意を行った後に施行した。難聴遺伝子解析と同様に臨床情報の蓄積を行った上、保存臍帯(へその緒)を一部採取し、検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科に送付して、CMVのDNAの有無を検出した。

(倫理面への配慮)

難治性聴覚障害に関する調査研究全般については、国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会に、研究計画書、患者説明書、同意書などの資料を提出し、承認を得ている。加えて利益相反委員会に資料を提出し、問題が無いことの確認を得ている。

難聴遺伝子解析については、国立障害者リハビリテーションセンター遺伝子解析研究倫理審査会に、先天性CMV検査については、倫理審査委員会に研究計画書、患者説明書、同意書などの資料を提出し、承認を得ている。遺伝子解析、CMV検査を行う信州大学も同様に倫理委員会の承認を得ており、難聴遺伝子解析に関する覚書の取り交わしも行われている。患者の個人情報漏洩しないように、国立障害者リハビリテーションセンターから検体を送付する際は、匿名化が行われている。

C . 研究結果

1. 全国統一レジストリによる疫学的検討

家系番号	年齢	性別	原因遺伝子	アレル1	アレル2	父遺伝子型	母遺伝子型
1	1	男	GJB2	235delC	R143W	235delC/WT	p.R143W/WT
2	17	女	GJB2	G45E, Y136X	235delC	G45E, Y136X/WT	235delC/WT
2	25	女	GJB2	G45E, Y136X	235delC	G45E, Y136X/WT	235delC/WT
3	5	女	GJB2	176_191del	176_191del	176_191del/WT	176_191del/WT
4	6	女	GJB2	235delC	WT	検査中	検査中
5	10	女	SLC26A4	H723R	V659L	H723R/WT	V659L/WT

突発性難聴

当センターはリハビリテーションセンターであり、急性期医療は基本的に対応していないため、10年間の症例が、全10症例と極めて少ない結果であった。患者の年齢は8歳から79歳、平均47.2歳であった。患側の初診時聴力平均値は46.6dB、治療後固定時の聴力平均値は29.3dBで、治療効果平均は17.3dBであった。重症度の内訳はGrade1が3名、Grade2が4名、Grade3が3名で、Grade4はいなかった。治療効果判定では、治癒が5名、著明回復が1名で、不変が4名であった。

急性低音障害型感音難聴

急性低音障害型感音難聴においても突発性難聴と同じ理由で、10年間の症例が、全6症例と極めて少ない結果であった。患者の年齢は20歳から58歳、平均41.8歳であった。重症度の内訳はGrade1が5名、Grade2が1名で、Grade3、4はいなかった。治療効果判定では、治癒が4名、不変が1名であった。

2. 難聴遺伝子検査

検査を施行した18家系のうち、難聴原因遺伝子が確定できた家系が4家系(22.2%)、ヘテロ接合体のみが同定された家系が1家

系(5.5%)であった。難聴原因遺伝子が確定できた4家系の内訳をみると、GJB2遺伝子ホモ接合が1家系、GJB2遺伝子複合ヘテロ接合が2家系、SLC26A4遺伝子複合ヘテロ接合が1家系であった。また、ヘテロ接合体のみが同定された1家系はGJB2遺伝子235delC変異ヘテロ接合であった。二次検査の直接シーケンス法においても、もうひとつのアレルの変異は同定できなかった。各家系の発端者および両親の遺伝子型の結果は表1に示した(表1)

3. 先天性CMV感染検査

検査した5例のうち、1例のみ(20%)でCMVが同定された。症例は1歳女児で難聴は先天発症であった。他の合併症は認めていない。同時に難聴遺伝子検査を施行しているが、インベータ法による保険診療検査(先天性難聴の遺伝子診断)では、難聴原因遺伝子は、同定されていない。

D. 考察

1. 全国統一レジストリによる疫学的検討 突発性難聴

当センターは10年間で10例と、極端に症例数が少ないため、このデータのみで特徴を述べるのは難しく、全国集計データによ

る疫学的考察の結果に委ねたい。当センターでは基本的に突発性難聴の入院治療は行っていないため、外来で対応できる比較的軽症の症例が多かったと考えられる。このため、最重症のGrade4の患者はいなかったと考えられる。一方で治療の奏成功率は、治癒と著明回復を合わせると60%で、これまでの報告と大きな差は無かった。

急性低音障害型感音難聴

急性低音障害型感音難聴においても10年間の症例が全6症例と極めて少なく、個別施設データとしては、あまり重要な意味を見出すことはできない。と同様の理由で、軽症患者のGrade1が80%であったと考えられる。これに伴い、治療効果判定でも、治癒が80%と高い奏成功率になっているが、他の文献と比較するのは難しい状況である。

2. 難聴遺伝子検査

これまでの報告によるとインベータ法による保険診療検査によって、約30%に難聴遺伝子変異が同定されるとあるが、今回の我々の結果においても、27.8%の家系で難聴遺伝子変異が同定されており、これまでの報告とほぼ同様の結果となった。また先天性難聴の原因遺伝子としては、*GJB2*遺伝子変異が最も多く、続いて*SLC26A4*遺伝子が多いと報告されているが、我々のデータでも同様の結果となった。また日本人の*GJB2*遺伝子変異では235delC変異が最も多いと言われているが、これも同様の結果となった。*GJB2*遺伝子変異による重度難聴

は人工内耳装用効果が高いという報告が出ている。これを理由に当院での検査結果、および他院で施行した遺伝子検査結果をもとに遺伝カウンセリングを行い、2名の患者で人工内耳手術を行い、マッピングとハビリテーションを継続している。

3. 先天性CMV感染検査

先天性難聴症例の約1割が先天性CMV感染によるものと言われている。当施設では検査した5例のうち、1例でCMVが同定され、同定率は20%ということになるが、現時点で5例しか検査を施行しておらず、今後の症例の積み重ねが重要と考えられる。今回同定した症例は、難聴のほかに合併症状のない非症候群性難聴であり、症状が難聴のみであったとしても、先天性CMV感染に対する検査を施行することで、難聴の原因が同定できることを示すことができたと考ええる。

E. 結論

当センターにおける突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は、他施設のデータと比較して、軽・中等症が多い傾向にあり、治療の奏成功率は、突発性難聴が60%、急性低音障害型感音難聴が80%であった。難聴遺伝子解析では、27.8%の家系で難聴遺伝子変異が同定され、*GJB2*遺伝子変異が最も多く同定された。先天性CMV感染検査では非症候群性難聴の1例で同定されたが、今後、症例数を増やしていく必要がある。

F . 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G . 研究発表

1. 論文発表

Kotaro Ishikawa, Takehiko Naito, Shin-ya Nishio, Yoh-ichiro Iwasa, Ken-ichi Nakamura, Shin-ichi Usami, Keiichi Ichimura: A Japanese family showing high frequency hearing loss with KCNQ4 and TECTA mutations. Acta otol, 2014 Jun;134(6):557-63.

Chizu Saito, Kotaro Ishikawa, Ken-ichi Nakamura, Akifumi Fujita Michio Shimizu, Noriyoshi Fukushima, Hiroshi Nishino, Keiichi Ichimura. A Melanocytic Lesion Extending From the Right Ear to the Nasopharynx in a Pediatric Patient: A Case Report. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015 Feb 12. pii: 0003489415573071. [Epub ahead of print]

石川浩太郎 : 【疾患と病態生理】 壊死性外耳道炎 . JOHNS 2015;31(2):253-256.

2. 学会発表

石川浩太郎:当センターにおける難聴遺伝子検査症例の検討. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(福岡)2014年5月14-17日、日耳鼻会報2014;117:471.

石川浩太郎:先天性難聴の遺伝学的検査の位置づけ. 第24回日本耳科学会総会・学術

講演会(新潟)2014年10月15-18日、Otol Jpn 2014;24(4):340.

石川浩太郎:遺伝子診断の実際と問題点 3. 難聴. 第28回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会(横浜)2014年11月22-23日

石川浩太郎、渡司 雅代、北 義子、大畑 秀央、小林 美穂、角田 航平: CE-Chirp音を用いた小児の聴性定常反応、聴性脳幹反応の有用性の検討. 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会(下関)2014年11月27-28日、Audiol Jpn 2014;57:549-550.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成26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

当科での難治性聴覚障害に関する調査研究についての第一報

研究分担者 高橋 晴雄（長崎大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴は音声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QOLの低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障をきたすことが多い。そのため、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と考えられているが、現状は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、各疾患の患者数が少なく希少なため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない。

本研究では、急性高度感音難聴（突発性難聴、急性低音障害型難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、先天性サイトメガロウイルス感染による難聴）を対象に、All Japanの研究体制で調査研究を行うことにより、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施する計画である。

A．研究目的

本研究では各疾患の臨床像および治療効果の把握を行うために、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、All Japanの研究体制で診療・臨床情報を収集するとともに、治療効果および介入方法の検討を行い、客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的としている。なお、ガイドライン作成については、関連学会（日本耳鼻咽喉科学会、日本耳科学会、日本聴覚医学会など）と連携して作成する。

B．研究方法

本研究は多施設共同研究であり、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築するため、共同研究施設である当科からも匿名化した臨床情報を登録する。症例は基本的に前方視で登録を行っていくが、症例の中には進行性の難聴を呈する場合があり、後方視での臨床情報を登録する場合もある。今回、当科外来に2005年1月から2014年12月まで受診された患者を対象とした第一報を報告する。更に今後症例の登録を行うとともに、各疾患の治療法とその効

果について検討を行い、客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた新しい診療ガイドラインの作成を行う。

(倫理面への配慮)

研究対象となる個人の人権擁護について

- 1) 本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に従って実施する。
- 2) 被検者のデータの取り扱いについては、被検者のプライバシーの保護に配慮する。
- 3) 原資料の閲覧によって知り得た被検者のプライバシーに関する情報は無作為に番号を振ることにより匿名化し、第三者に漏洩しない。研究終了後は消去・廃棄する。
- 4) 本研究によって得られた結果は学会などで母集団の中のひとつの値として発表されるのみで個人を特定できるような情報は一切公表しない。

C . 研究結果

2005年1月から2014年12月までの疾患毎登録数を以下に示す。

突発性難聴 183 例、低音障害型感音難聴 72 例、外リンパ瘻 18 例、自己免疫性難聴 5 例、ムンプス難聴 28 例、音響外傷 38 例、薬剤性難聴 0 例、遺伝性難聴 32 例、特発性難聴 7 例、症候群性難聴 6 例、外耳・中耳・内耳奇形 44 例、耳硬化症 74 例、先天性サイトメガロウイルス感染による難聴 21 名

D . 考察

過去 10 年間の当科受診症例を調査した結果、診断基準が明確である疾患と、明確でない疾患が存在することに改めて気がついた。突発性難聴や低音障害型感音難聴など比較的症例数の多い疾患では診断基準案が改訂を繰り返されており、より明確な診断基準となっていると思われたが、自己免疫性難聴や特発性両側性難聴など症例数が少ない疾患の診断基準を確認すると、診断する医師によって解釈が分かれるような案になっているように感じ、今後症例を収集、解析し、より明確な診断基準が作成することが重要と考える。

E . 結論

希少な疾患のより明確な診断基準を作成するために、All Japan の体制で疾患の収集、解析が必要かつ急務であると考えます。

F . 研究発表

1. 論文発表

下記発表について論文発表予定のものがある。

2. 学会発表

1 . Kihara C, Kanda Y, Takahashi H : Cochlear implantation on a patient with usher syndrome (typel)by the MYO7A gene variation-a case report. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.

2 . Takahashi H : 3-D reconstruction and

measurements of cochlea and surrounding structures relating to CI. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.

3 . Hara M, Takahashi H : Outcomes of cochlear implantation in Jaonese children with malformation of the cochlea and /or cochlear nerve. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.

4 . Watanabe T, Takahashi H : Cochlear implantation on a patient with sudden-onset deafness due to otitis media with ANCA-associated vasculitis-a case report. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.

5 . Kitaoka K, Kanda Y, Takahashi H : The effect of the cochlear implantation in teenagers with progressive hearing loss . the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.

6 . 北岡杏子、神田幸彦、高橋晴雄、他 : 長崎県先天性サイトメガロウイルス感染症対策プロジェクト(案)について . 第76回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、2014年6月28日、於盛岡市 .

7 . 畑地憲輔、高橋晴雄、他 : Med-EL 製人工内耳システム (VSB) の経験例 : 張力改

善不成功例の検討 . 第76回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、2014年6月29日、於盛岡市 .

8 . 原稔、高橋晴雄、他 : 遺伝子診断と人工内耳 . 日本聴覚医学会第6回難聴遺伝子研究会、2014年7月5日、於東京都 .

9 . 原稔、畑地憲輔、高橋晴雄、他 : Incomplete partition type2 と前庭水管拡大症の病態 - 画像所見と聴力から - . 第24回耳科学会総会・学術講演会、2014年10月19日、於新潟市 .

10 . 畑地憲輔、高橋晴雄、他 : 本邦における人口中耳 (V i b r a n t S o u n d b r i d g e) の臨床治験 - 静寂下、雑音下の語源聴取成績 - . 第24回耳科学会総会・学術講演会、2014年10月19日、於新潟市 .

11 . Kitaoka K, Kanda Y, Takahashi H : The Effect of the Cochlear Implantation in Teenagers with Progressive Hearing Loss. Inner Ear Biology Workshop 2014, Kyoto, on November 4, 2014.

12 . Takahashi H, Hara M, Kanda Y, Hatachi K : Evening Seminar -Mystery of Inner Ear Anomaly - Incomplete Partition Type II with Large Vestibular Aqueduct. Inner Ear Biology Workshop 2014, Kyoto, on November 2, 2014

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特記事項なし。

2. 実用新案登録
特記事項なし。

3. その他
特記事項なし。

平成 26 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

急性低音障害型感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究協力者 大塚 尚志（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究要旨

2000 年に厚生労働省急性高度難聴に関する調査研究班により急性低音障害型感音難聴の診断基準（試案）が設けられた。この基準に基づいた多くの報告がなされ、同研究班の疫学調査で発症頻度は突発性難聴やメニエール病に比べはるかに高いことが明らかにされた。しかし、2013 年の突発性難聴の診断基準改定に伴い、本疾患の一部は突発性難聴に含まれることになった。急性低音障害型感音難聴の診療ガイドライン作成に向けて、新たに重症度分類を設け、現在進行中の多施設共同観察研究のデータを用い、突発性難聴との重複率、重症度分類の妥当性について検証を行う予定である。

A．研究目的

1) 重症度分類

急性低音障害型感音難聴の重症度分類を作成し、その妥当性を多施設共同研究にて検証する。

2) 改訂診断基準に基づく疫学調査

厚生労働省急性高度難聴研究班は 2013 年に海外の診断基準との整合性を図るため、突発性難聴の診断基準に「隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上の難聴が 72 時間以内に生じた感音難聴」という基準が追加された。これにより低音部 3 周波数が各 30dB 以上の急性低音障害型感

音難聴は、突発性難聴の中にも含まれることになった。改訂された診断基準により、突発性難聴と急性低音障害型難聴の重複がどの程度みられるかを調査する。

B．研究方法

1) 2013 年に改訂された急性低音障害型感音多施設共同観察研究による症例集積(前向きおよび後ろ向き)

2) 調査方法

全国統一の症例登録レジストリを用い、参加各施設の過去 20 年間の急性低音障害型感音難聴の登録（問診調査項目、治療内

容、聴力検査結果)を行う。

(倫理面への配慮)

本調査は岩手医科大学倫理委員会の承認(HGH26-9)を受けた。

C. 研究結果

1) 重症度分類

急性低音障害型感音難聴の重症度分類を行った過去の文献をもとに、別添資料に示した重症度分類を作成した。

2) 改訂診断基準に基づく疫学調査

2013年に改訂された突発性難聴の診断基準を用い、愛知県、岩手県、愛媛県の三県で行った疫学調査では、23%が急性低音障害型感音難聴であった(論文2)。全国統一の症例登録レジストリにより現在、症例の集積を行っている状況である。

D. 考察

本疾患は突発性難聴と同様に原因不明な急性感音難聴であること、病因として内リンパ水腫が想定されていること、などから一般的に副腎皮質ステロイド薬、イソソルピド、代謝賦活薬(ATP)、ビタミン薬などの薬剤が用いられているが、無作為比較試験の報告はわずかで偽薬を用いた無作為比較試験は皆無である。また、無作為比較試験の対象症例数も少なく有効な治療のエビデンスはない。本調査は後ろ向き研究であるが、大規模な疫学調査になるため、突発性難聴との重複率、重症度分類の妥当性だ

けでなく、治療法の選択に有益な情報も得られる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato H, Kawagishi K: Detection of labyrinthine artery in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(3):455-459, 2014
2. Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, Teranishi M, Sone M, Fukunaga Y, Kobashi G, Matsui S, Ogawa K: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol* 134:1158-1163, 2014
3. Mizukawa A, Sato H, Nakasato T: Limited detection of the internal auditory artery by 3-T MRI. *J Iwate Med Assoc* 66(5):209-215, 2014

2. 学会発表

1. Sato H, Kawagishi K: Detection rate of the labyrinthine artery in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. 15th Korea Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul, Korea, April 3-5, 2014
2. Nishimura M, Kuwashima S, Sato H, et al: Comparison of the vestibular aqueduct between acute low-tone sensorineural hearing loss and

Meniere's disease. AAO-HNS 2014

Annual Meeting & OTO-EXP, Orlando,
FL, USA, September 21-24, 2014

3. 小川 郁、宇佐美真一、岡本牧人、喜
多村健、暁 清文、佐藤宏昭、中島 務、
原 晃、福島邦博、福田 諭、山岨達也：
急性高度難聴の新しい診断基準． 第 59
回日本聴覚医学会 平成 26 年 11 月 27-28
日（下関市）

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

別添資料

診断基準

主症状

1. 急性あるいは突発性に耳症状（耳閉塞感、耳鳴、難聴など）が発症
2. 低音障害型感音難聴
3. めまいは伴わない
4. 原因不明

参考事項

1. 難聴：標準純音聴力検査で
低音域 3 周波数（0.125kHz, 0.25kHz, 0.5kHz）の聴力レベルの合計が 70dB 以上
高音域 3 周波数（2kHz, 4kHz, 8kHz）の聴力レベルの合計が 60dB 以下
2. 蝸牛症状が反復する例がある
3. 反復症例に聴力レベルが診断基準に合致しない例がある
4. メニエール病に移行する例がある
5. 軽いめまい感を訴える例がある
6. 時に両側性の例がある

確実例：主症状のすべて、および難聴基準、をみたすもの

準確実例：主症状のすべて、および難聴基準をみたし、かつ高音域 3 周波数の聴力レベルが健側と同程度のもの

平成26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

医科歯科大学における突発性難聴、急性低音障害型感音難聴

研究分担者 野口 佳裕（東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 川島 慶之（東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 高橋 正時（東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

A．研究目的

難治性聴覚障害研究班では、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関からの患者データを解析し、新しい診断基準や診療ガイドラインを確立することを目的の1つとして掲げている。

本研究では、当施設において症例登録レジストリに登録した突発性難聴と急性低音障害型感音難聴症例の臨床データを解析し、利点・欠点を検討することを目的とした。

B．研究方法

2012年1月から2014年3月までの間に東京医科歯科大学医学部附属病院を受診した突発性難聴と急性低音障害型感音難聴症例を対象とした。

診療録から得られた情報を FileMaker Pro にて作成された各疾患の症例登録レジストリ（ver. 1.0）に入力し、臨床データ

を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に則り行われた。また、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認（1927番）のもとに行われた。

C．研究結果

1) 突発性難聴

登録症例は66例（男性37例、女性29例；年齢11～81歳）であり、罹患側は右34例、左32例であった。随伴症状として、めまいを24例（36.4%）、耳鳴を47例（71.2%）に認めた。合併症は、心疾患が15例と最も多く、次に高脂血症9例、糖尿病6例、腎疾患4例、脳梗塞1例の順であった。

初診時の5周波数平均聴力レベルは、平均77.7dBであった。難聴の程度はGrade 1が6例（9.1%）、Grade 2が13例（19.7%）、Grade 3が22例（33.3%）、Grade 4が25例

(37.9%)であり、Grade 3と4が約70%を占めた。一方、固定時の平均聴力レベルは、46.9dBであった。聴力予後は、治癒27例(40.9%)、著明回復17例(25.8%)、回復10例(15.2%)、不変12例(18.2%)であり、治癒と著明回復が約65%を占めた。

治療として、副腎皮質ステロイドの全身投与が63例に行われていた。ステロイド全身投与を施行しなかった3例中1例は、初回治療として鼓室内ステロイド療法が行われ治癒した。他の1例は妊娠中でありビタミンB12製剤のみが投与されていたが治癒となった。一方、鼓室内ステロイド療法は7例に施行されていたが、6例はサルベージ治療であった。6例中5例は初診時に80dB以上の難聴を有したが全例著明回復を示し、41dBの難聴を有した別の1例は不変であった。ステロイド以外の治療として、ビタミンB12製剤が62例、ATP製剤が61例、プロスタグランジン製剤が9例に使用されていた。

2) 急性低音障害型感音難聴

登録症例は64例(男性24例、女性40例、年齢13~87歳)であり、確実例50例、準確実例14例であった。罹患側は右が19例、左が44例、両側同時が2例、両側異時が1例であった。蝸牛症状として、耳鳴を36例(56.3%)、耳閉塞感を51例(79.7%)に認めしたが、自声強聴は5例(7.8%)、聴覚過敏は1例(1.6%)と少なかった。合併症、生活習慣等として、高血圧を5例、喫煙歴を4例、アルコール歴を5例、妊娠・出産を2

例に認めた。

初診時の低音3周波数平均聴力レベルは、平均39.5dBであった。重症度分類では、Grade 1が19例(29.7%)、Grade 2が24例(37.5%)、Grade 3が12例(18.8%)、Grade 4が9例(14.1%)であった。一方、固定時の平均聴力レベルは、23.2dBであった。聴力予後は、治癒が44例(77.2%)と75%以上を示し、不変12例(21.1%)、悪化1例(1.8%)となった。

治療は全例が外来にて行われていた。最も使用頻度が高かった薬剤はATP製剤の60例とビタミンB12製剤の58例であり、次にイソソルビド34例、ステロイド(全身投与)20例の順であった。ステロイドの全身投与が行われず、鼓室内投与が施行された症例が1例存在した。その他の治療薬剤として、柴苓湯、抗不安剤、カルジノゲナーゼが使用されていた。

D. 考察

症例登録レジストリを使用することで、従来の紙媒体と比較して容易に患者の臨床データを解析することが可能であった。更に、本レジストリが半永久的なデータベースとなりうることから、次世代の難治性聴覚障害研究者においても受け継がれ、今後より多くの知見が得られることが期待できる。

今回は、診療録より後方視的に臨床データを入力した。しかし、自声強聴、聴覚過敏などの聴覚症状、高脂血症、腎疾患などの合併症などの有無は必ずしも聴取されておらず診療録に記載されていなかった。今

後は、新たに受診した症例に対して、前方視的視野から初診時の問診時に本レジストリを登録するなどにより、より正確なデータベースが構築されるものと考えられた。

E．結論

今回の症例登録レジストリは、難治性聴覚障害を使用することで、従来の紙媒体と比較して容易に患者の臨床データを解析することが可能であった。

F．研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
野口佳裕	感覚器疾患 29. 難聴	泉 孝英	ガイドライン 外 来診療2014	日経メディ カル開発	東京	2014	559-562

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
Kawashima Y, Noguchi Y, et al	Bilateral hearing impairment as the initial symptom of sympathetic ophthalmia	Am J Otolaryngol			In press
Honda K, Noguchi Y, et al	Ex vivo visualization of the mouse otoconial layer compared to micro-computed tomography	Otol Neurotol	36	311-317	2015
澤田 光毅、野口 佳裕、他	補聴器適合検査の指針(2010)を用いた補聴器適合評価	Audiology Jpn			印刷中
丸山絢子、野口佳裕、他	ELISA法によるCTP検査で診断された外リンパ嚢腫確実例	Otology Jpn	24	123-128	2014
野口佳裕	【新しい治療機器】BAHA	耳喉頭頸	87	17-20	2015
野口佳裕、他	蝸電図検査、聴性脳幹反応検査、ASSR検査	MB ENT	169	42-47	2014
野口佳裕	加齢と伝音難聴	MB ENT	165	9-15	2014

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

「外リンパ嚢に関する調査研究」

池園哲郎 埼玉医科大学教授

研究要旨：内耳性難聴・めまいの多くは未だに原因不明である。様々な蝸牛・前庭症候を呈する外リンパ瘻は、内耳特異的蛋白バイオマーカーCTP によって生化学的確定診断が可能となった。

今年度は、難病法施行にともなう一連の作業で示された診断基準作成の指針に従って外リンパ瘻の診断基準の見直しを行い、さらに重症度分類の作成を行った。

全国規模でCTP 検査を実施することで、班研究で作成した診断基準や原因・誘因カテゴリー分類の普及に寄与した。

CTP 検査の普及により外リンパ瘻症例の検討からその特徴が明らかになってきており、今後は、前向き検討を行う必要がある。CTP 検査は診断確定と手術治療による根治治療を可能にするばかりではなく、不要な検査・治療・入院を省き、医療費削減にも貢献すると考える。

A．研究目的

内耳リンパ腔と周囲臓器のあいだに瘻孔が生じ、生理機能が障害される疾患が外リンパ瘻（perilymphatic fistula）である。外リンパ瘻の症候は多彩であり確定診断は容易でなかった。これまでは中耳所見を手術的に確認して外リンパ漏出の有無を判断していたが、この診断法はきわめて主観的で、外リンパの漏出を確認できるか、疑問視されていた。我々は新たな診断マーカーCTP（cochlin-tomoprotein）が外リンパ特異的蛋白であることを見いだした。CTP は室温放置や凍結融解の影響を受けない安定した蛋白であり、診断マーカーとしては理想的な蛋白であることを報告してきた。

1) 外リンパ瘻診断基準改訂

広く班員からの意見を募集し、外リンパ瘻の診断基準の見直し、重症度分類の作成を行った。

2) 全国規模のELISA 法CTP 検査の実施

我々はエライザ法を導入し、より特異度・感度を上げた検査を全国規模で実施している。今年度は受託検査会社の協力で210 検体を検査し、症例レジストリを進めている。外リンパ瘻の症状、検査所見を明らかにするため、CTP 検出によって外リンパ瘻と診断した症例の臨床的特徴を検討した。

さらにCTP 検査のカットオフ値を検討し改定した。

B．研究方法

1) 外リンパ瘻診断基準改訂

厚生省特定疾患調査研究班により1983年に初めて作成された外リンパ瘻の診断基準は、1990年に一度改訂されている。

-----0-----0-----

外リンパ瘻診断基準（厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班、1990年度（平成2年）改訂）

1．確実例

手術（鼓室開放術）、内視鏡などにより蝸牛窓・前庭窓のいずれか、または両者より外リンパ、あるいは髄液の漏出を確認できたもの。または瘻孔を確認できたもの。

2．疑い例

髄液圧、鼓室圧の急激な変動を起こすような誘因の後に、難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などが生じた。
註1：力み、重いものを持ち上げる、鼻かみ、努責、潜水、飛行機旅行などの誘因がある。

註2：症状は全部揃わなくてもよい。いずれか一つのこともある。

註3：パチツという音（pop）を伴うことがある。

註4：再発することもある。

註5：感音難聴が数日間、数日かけて生じた。ときに変動する。

註6：急性発症の難聴があって“水の流れるような耳鳴”あるいは“水の流れる感じ”がある。

註7：外耳・中耳の加圧・減圧などでめまいを訴える。または、眼振が記録できる。

註8：動揺感が持続し、患側下で頭位眼振がみられる。

-----0-----0-----

2012年度に、CTP が外リンパ瘻診断の有力な新規診断マーカーとして臨床応用が可能であることが明らかとなったことから、診断基準の見直しが行われた。さらに今年度書式の改訂や見直しを行った。

2) 全国規模のELISA 法CTP 検査の実施

外リンパ瘻の検査に関しては、平成21年より三菱化学メディエンスと共同開発したウェスタンブロット法で臨床検体の検査を開始した。平成24年4月より、（株）免疫生物研究所IBLと共同開発した高感度エライザでの検査を開始した。

2009年4月から2014年1月に受領した検体で、ELISA法でCTP検出法での再検査が可能な検体は1300検体であった。そのうち、人工内耳、血液など基礎的検討検体を除いた573症例745検体をレトロスペクティブに検査した結果を昨年報告した。さらに今年度検査した症例のうち、カテゴリー2、3、4に属する症例105症例について検討を行った。

外リンパ瘻の科学的議論に必須となるカテゴリー分類の普及を図るため、臨床的な外リンパ瘻の誘因・原因分類（下記カテゴリー1～4）に基づき症例を分類した。さらにCTP検査陽性率、陽性症例の症状、検査所見の検討を行った。

カテゴリー1：外傷、中耳・内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙隙など）、中耳・内耳手術など。
 カテゴリー2：外因性の圧外傷、すなわち、爆風、ダイビング、飛行機搭乗など。
 カテゴリー3：内因性の誘因、すなわち、はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど。
 カテゴリー4：明らかな原因、誘因がないもの。
 *1990年度版外リンパ瘻診断基準が対象としたのは、カテゴリー2、3、4である。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもとで各研究を行った。

C. 研究結果

1) 外リンパ瘻診断基準改訂

前バージョンを改定し、外リンパ瘻診断基準(案)を作成した。

-----0-----0-----

外リンパ瘻診断基準案 平成 26 年 2 月

1. 確実例

下記項目のうちいずれかを満たすもの。

（1）顕微鏡検査・内視鏡検査

顕微鏡、内視鏡などにより中耳と内耳の間に瘻孔を確認できたもの。瘻孔は蝸牛窓、前庭窓、骨折部、microfissure、奇形、炎症などによる骨迷路破壊部などに生じる。

（2）生化学的検査

中耳から外リンパ特異的蛋白が検出できたもの*。

（*）エライザ法による外リンパ特異的蛋白 Cochlin-tomoprotein (CTP) の検出法

総量0.3ccの生理食塩水を用いて中耳を3回洗浄し回収する。ポリクローナル抗体によるエライザ法で洗浄液内の蛋白濃度を測定する。カットオフ値は以下の通りである。

0.8 ng/mL以上が陽性
 0.4以上、0.8 ng/mL未満が疑陽性
 0.4 ng/mL未満が陰性

2. 疑い例

下記項目の外リンパ瘻の原因や誘因があり、難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などが生じたもの。

（1）側頭骨骨折などの外傷、中耳および内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙隙症候群など）の既往または合併、中耳または内耳手術など。

（2）外因性の圧外傷（爆風、ダイビング、飛行機搭乗など）

（3）内因性の圧外傷（はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど）

3. 参考

（1）明らかな原因、誘因が無い例(idiopathic)がある。

（2）下記の症候や検査所見が認められる場合がある。

a. 「水の流れるような耳鳴」または「水の流れる感じ」がある。

b. 発症時にパチッなどという膜が破れるような音（pop音）を伴う。

c. 外耳、中耳の加圧または減圧でめまいを訴える。または眼振を認める。

d. 画像上、迷路気腫、骨迷路の瘻孔など外リンパ瘻を示唆する所見を認める。

e. 難聴、耳鳴、耳閉塞感の経過は急性、進行性、変動性、再発性などであるが、聴覚異常を訴えずめまい・平衡障害が主訴の場合がある。

4. 鑑別除外診断

他の原因が明らかな難聴、めまい疾患、すなわち、ウィルス性難聴、遺伝性難聴、聴神経腫瘍を除外する。さらに機能性難聴、心因性めまい症などの除外も必要となる。

<重症度分類>

重症度は、正常 軽度 中等度 高度 重度と分類する。A,Bいずれか重症の方を総合的重症度とする。

重症度は最悪時で判定する。

A. 難聴*

正常： 25dB 未満

軽度： 25 dB 以上 40dB 未満

中等度： 40 dB 以上 60dB 未満

高度： 60 dB 以上 90dB 未満

重度： 90 dB 以上

B. めまいによる日常活動の制限

正常： めまい無し

軽度： めまいはあるが日常生活には支障がない

中等度：日常生活に影響がある

高度：日常生活に大きな支障がある

重度：日常生活がほぼ不可能

ここでいう日常生活とは、就労・家事・育児・送迎・介護・社会生活などその人のそれまでの生活の中で通常

必要とされてきた、あるいは現在も必要とされている、すべての行為を含める。

-----0-----0-----

2) 全国規模の ELISA 法 CTP 検査の実施

今回、多数例の検査結果を検討した結果、カットオフ値の改訂が必要と判断した。先ず、従来のカットオフ値の設定法について解説する。現有エライザキットの検量線作成のための基準蛋白量の最低濃度値は 0.2ng/mL であるが、検量線をさらに延長させて測定したところ、正常中耳洗浄液の平均値は 0.10 ng/mL、SD は 0.11 であった。平均値に 3 SD を加えた値の数値 0.43 ng/mL の前後の値である 0.4 と 0.5 ng/mL をカットオフ値とし、判定基準を下記の通り報告してきた。

- 0.5 ng/mL 以上が陽性
- 0.4 以上、0.5 ng/mL 未満が疑陽性
- 0.4 ng/mL 未満が陰性

その後の検討で、0.2-0.5 付近までは検量線の丁度開始付近であり、エライザの性能から考えると安定的に測定が可能な数値はもう少し上が望ましいことが明らかになってきた。さらに ROC 曲線解析を行った結果も加味して新規基準を下記の通りとした。

- 0.8 ng/mL 以上が陽性
- 0.4 以上、0.8 ng/mL 未満が疑陽性
- 0.4 ng/mL 未満が陰性

正常中耳では殆どの検体で検出下限以下 (0.2 以下) であり、0.4 以上であれば CTP が存在すると考えて良いが、蛋白濃度が低いものから非常に高いものまでバラエティに富む中耳洗浄液をサンプルとした検査で、確実に CTP 陽性と言うためには 0.8 ng/mL 以上とするのが妥当であると判断した。ただし、改めて言うまでも無いが今後の検査キット、抗体の改定によってカットオフは変更される可能性がある。

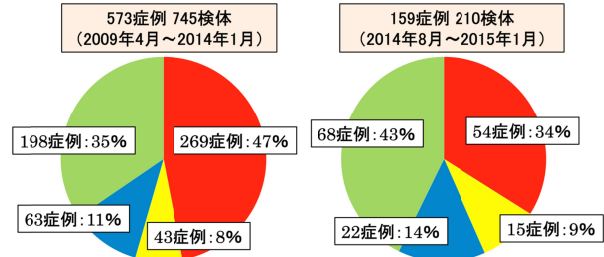
次に検査結果の概要を記載する。

カテゴリ別割合：今年度検討した 159 症例 210 検体の内訳はカテゴリ 1 が 34%、カテゴリ 2 が 9%、カテゴリ 3 が 14%、カテゴリ 4 が 43% だった。昨年度報告した過去 4 年間の統計 (以下昨年度報告と記載) ではカテゴリ 1 が 47%、カテゴリ 2 が 8%、カテゴリ 3 が 11%、カテゴリ 4 が 35% であり、従来の傾向と同等であった。この統計結果をみるとカテゴリ 4 の idiopathic 例が意外と多い。これは 1983 年に初めて作成され、改訂されてきた厚労研究班診断基準の普及によって、本

邦においては、誘因が無い症例においても臨床所見から外リンパ瘻を疑う医師が多い事を示している。

カテゴリ別割合

- カテゴリ①：外傷、中耳・内耳疾患 (真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙など)、中耳・内耳手術など。
- カテゴリ②：外因性の庄外傷、すなわち、爆風、ダイビング、飛行機搭乗など。
- カテゴリ③：内因性の誘因、すなわち、はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、カミなど。
- カテゴリ④：明らかな原因、誘因がないもの。(idiopathic)



カテゴリ別 CTP 陽性症例率：カテゴリ 1 については原因が細分化されているため省略する。カテゴリ 2, 3, 4 について、新規カットオフ基準を用いて解析しづき昨年度報告との比較を行った。症例数の違いから単純な比較はできないが、おおむね同等の陽性率であった。

カテゴリ別検査結果

2009年4月～2014年1月			2014年8月～2015年1月		
カテゴリ	0.4以上 (%)	0.8以上 (%)	カテゴリ	0.4以上 (%)	0.8以上 (%)
②:43例	29%	17%	②:15例	20%	7%
③:63例	44%	13%	③:22例	50%	27%
④:198例	35%	18%	④:68例	37%	21%
②～④ 304例	36%	17%	②～④ 105例	37%	20%

カテゴリ 2, 3, 4 症例の症候：昨年度報告で CTP が 0.4 以上の症例 (110 例) の症候は、難聴 97%、めまい 79%、眼振を 65% に認めた (各症候の有無の記載がないもの、確認できなかったものは症例数から除外した)。

今年度の 105 症例についての検討結果をカテゴリ別、CTP 測定値別に記載する。

カテゴリー②～④: 105例

陰性			疑陽性(intermediate)			陽性		
CTP<0.4	有	無	0.4≤CTP<0.8	有	無	0.8≤CTP	有	無
難聴	61	5	難聴	18	0	難聴	20	1
めまい	40	26	めまい	10	8	めまい	14	6
眼振	31	34	眼振	10	7	眼振	13	7
瘻孔症状	6	46	瘻孔症状	4	12	瘻孔症状	0	18
Pop音	2	57	Pop音	1	15	Pop音	2	17
流水様耳鳴	8	50	流水様耳鳴	4	12	流水様耳鳴	5	15

- ・陽性症例では、めまい・眼振を認める症例が多くなる
- ・陽性症例で瘻孔症状を認めた症例は無かった

「特徴的症状」の診断能：カテゴリー2～4の症例を対象に外リンパ瘻の「特徴的症状」と従来から指摘されている症状の診断能について検討した。昨年度報告では、瘻孔症状の感度は22%、特異度は81%、陽性尤度比は1.19、陰性尤度比は0.96だった。Pop音の感度は10%、特異度は97%、陽性尤度比は2.88、陰性尤度比は0.93だった。流水様耳鳴の感度は26%、特異度は81%、陽性尤度比は1.32、陰性尤度比は0.92だった。

今年度は0.4 CTP<0.8のintermediate例を除いて検討し、その結果を表に示す。

カテゴリー②～④ 各症候の診断能 0.4≤CTP<0.8 intermediate例を除く

	難聴		めまい		眼振	
	疾患あり CTP ≥0.8	疾患無し CTP <0.4	疾患あり CTP ≥0.8	疾患無し CTP <0.4	疾患あり CTP ≥0.8	疾患無し CTP <0.4
陽性	20	61	14	40	13	31
無し	1	5	6	26	7	34

感度: 95% 特異度: 8% 陽性的中率: 25% 陰性的中率: 83% 陽性尤度比: 1.03 陰性尤度比: 0.63	感度: 70% 特異度: 39% 陽性的中率: 26% 陰性的中率: 81% 陽性尤度比: 1.16 陰性尤度比: 0.76	感度: 65% 特異度: 52% 陽性的中率: 30% 陰性的中率: 83% 陽性尤度比: 1.36 陰性尤度比: 0.67
--	---	---

カテゴリー②～④ 各症候の診断能 0.4≤CTP<0.8 intermediate例を除く

	瘻孔症状		Pop音		流水様耳鳴	
	疾患あり CTP ≥0.8	疾患無し CTP <0.4	疾患あり CTP ≥0.8	疾患無し CTP <0.4	疾患あり CTP ≥0.8	疾患無し CTP <0.4
有り	0	6	2	2	5	8
無し	18	46	17	57	15	50

感度: 0% 特異度: 88% 陽性的中率: 0% 陰性的中率: 72% 陽性尤度比: 0.00 陰性尤度比: 1.13	感度: 11% 特異度: 97% 陽性的中率: 50% 陰性的中率: 77% 陽性尤度比: 3.11 陰性尤度比: 0.93	感度: 25% 特異度: 86% 陽性的中率: 38% 陰性的中率: 77% 陽性尤度比: 1.81 陰性尤度比: 0.87
---	---	---

聴力とめまい・眼振について：昨年度報告ではCTP陽性症例(110例)のうち突発性が32%、突発進行性が7例、再発性・反復性が13%、進行性が16%、変動性が15%、聴力の経過が不明であった症例が15%、難聴を認めなかった症例が3%だった。

今年度のCTP陽性例の検討では、以下の表の通りとなった。

CTP ≥ 0.8 症例 (21 症例) の聴力

難聴発症様式

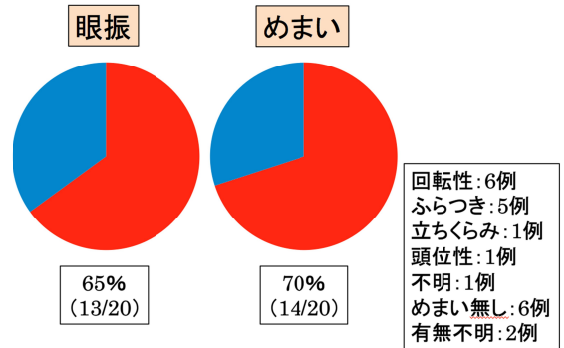
- 突発性: 9例
- 突発進行性: 3例
- 再発性・反復性・再発変動性: 3例
- 進行性: 2例
- 変動性: 1例
- 伝音難聴: 1例
- 不明: 1例
- 難聴無し: 1例

聴力型

- 水平型: 9例
- 高音障害型: 3例
- 高音漸傾型: 3例
- 壘・壘型: 2例
- 山型: 1例
- 伝音難聴: 1例
- 不詳: 1例
- 難聴無し: 1例

突発性難聴と診断される可能性のある突発性・突発進行性の症例が多い

CTP ≥ 0.8 症例 (21 症例) の眼振・めまい



D. 考察

1) 外リンパ瘻診断基準改訂

CTP 蛋白を用いた外リンパ瘻確定診断法は、突発性難聴やメニエール病など、特異性疾患が主であった内耳性難聴・めまいの「病因診断」を可能とし、その病態解明、原因に基づく治療を可能とする。この診断マーカーが、研究室レベルではなく臨床の現場で使用可能な検査であるかどうかを検討した。外リンパ瘻に関する用語や分類についても検討を加えてきた。そして1990年に改定された外リンパ瘻診断基準について検討を加え改定作業を進めている。

今回の改訂のポイントを列記する。

・「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」施行にともなう一連の作業で示された診断基準改定の書式と下記指針に従って改訂した。

1) 検査の方法を明確に定義する、2) 検査の数値を明確に定義する、3) 除外診断の基準も明確にする
・CTP 値判定基準に用いた「疑」陽性は陽性に近い値であり intermediate を示す。false positive を示す「偽」陽性とは区別して使用した。

・重症度分類に関して、聴力閾値の平均値算出法と重症度・グレード分類には、現在、日本聴覚医学会難聴対策委員会報告「難聴(聴覚障害)の程度分類について」に記載のものもあるが、今回は従来の厚労省研究は作成の突発性難聴重症度分類に準じた。正常聴力については未だ議論されているが、今回は 25dB 未満とした。

2) 全国規模の ELISA 法 CTP 検査の実施

外リンパ瘻は瘻孔閉鎖術によって完治できる可能性がある疾患であるため、その正確な診断は重要である。急性感音難聴患者に内耳窓閉鎖を行った症例で、難聴が改善した報告もある。外リンパ瘻の症候、検査所見の特徴を明らかにすることが、今後の外リンパ瘻早期診断・治療につながる。

カットオフ値の再検討を行い、陽性と判断する濃度を 0.8 とした。この基準で CTP 陽性、すなわち外リンパ瘻と診断された 21 症例の検討を行った。

カテゴリー別での陽性率をみると、カテゴリー 2, 3, 4 では 2-3 割程度と、我々の予想以上の陽性率であった。全く誘因が認められないカテゴリー 4 の idiopathic 症例でも陽性率が 20% という結果は、誘因が無いからと言って外リンパ瘻を除外できないことを示している。

しかしながら、本検討結果は「日常臨床において診察する内耳性難聴やめまいの 2-3 割が外リンパ瘻である」という意味ではない。なぜなら今回の検討症例には、「担当医が外リンパ瘻を疑った症例」という選択バイアスがかかっている。本邦の医師は、従来の厚労省難聴班の研究成果を臨床に取り入れており、外リンパ瘻を疑う臨床力に長けていると言える。

上記の選択バイアスがかかっていることを前提にして、CTP 陽性症例の検討結果を報告した。

難聴はほぼ全例に認めしたが、1例ではめまいのみを自覚しており、難聴が無い場合も外リンパ瘻は否定できない。難聴の経過は従来は進行性、変動性、再発性などの症例において外リンパ瘻を疑うとされてきたが、実際には急性発症の突発性の経過であっても陽性例が 9 例認められた。

また 1990 年の外リンパ瘻診断基準に記載がある、瘻孔症状、pop 音、流水様耳鳴について検討してみると、いずれも診断能(陽性、陰性尤度比)は低いことを報告した。

今年度は 0.4 CTP < 0.8 の intermediate 例を除いて検討したが、ある程度の診断有用性を示す陽性尤度比 5 以上もしくは陰性尤度比 0.2 以下を示す症候は無かった。

今後は、突発性難聴、メニエール病などでの前向き検討を行うことによって、選択バイアスの無い外リンパ瘻の疫学を確立していきたい。

E. 結論

1) 外リンパ瘻診断基準改訂

本研究では厚生労働省難治性疾患克服研究事業「急性高度難聴に関する調査研究班」との横断的研究によって外リンパ瘻の診断基準の見直しを行った。最終案を検証して外リンパ瘻診断基準として発表した。

2) 全国規模の ELISA 法 CTP 検査の実施

全国規模で CTP 検査を実施することで、本研究で作成した診断基準や原因・誘因カテゴリー分類の普及に寄与した。

CTP 検査を施行した症例の検討で外リンパ瘻の特徴が明らかになってきた。今後は、前向き検討を行う必要がある。

CTP 検査は診断確定と手術治療による根治治療を可能にするばかりではなく、不要な検査・治療・入院を省き、医療費削減にも貢献すると考える。

外リンパ瘻の研究が最も進んでいる日本からの情報発信が、世界の患者さんにとってより良い診療に結び付くことが期待されている。

原著

1. Kondo M, Kiyomizu K, Goto F, Kitahara T, Imai T, Hashimoto M, Shimogori H, Ikezono T, Nakayama M, Watanabe N, Akechi T. Analysis of vestibular-balance symptoms according to symptom duration: dimensionality of the Vertigo Symptom Scale-short form. Health Qual Life Outcomes 13 (1).2015
2. Yoshimura H, Iwasaki S, Nishio SY, Kumakawa K, Tono T, Kobayashi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S. Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1. PLoS One 9(3) .2014

- 丸山 絢子, 野口 佳裕, 池園 哲郎, 西尾 綾子, 本田 圭司, 高橋 正時, 鈴木 康弘, 喜多村 健
ELISA 法による CTP 検査で診断された外リンパ瘻
Otology Japan 24(2):123-128 . 2014.
- 坂本 圭, 小淵 千絵, 城間 将江, 松田 帆, 関 恵美子, 荒木 隆一郎, 池園 哲郎
人工内耳装用者の聴覚的時間情報処理に関する研究
倍速音声に対する統語修復の効果
Audiology Japan 57(1):92-98 . 2014.
- 新藤 晋, 杉崎 一樹, 伊藤 彰紀, 柴崎 修, 水野 正浩, 松田 帆, 井上 智恵, 加瀬 康弘, 池園 哲郎
新しい半規管機能検査法 video Head Impulse Test
Equilibrium Research 73(1):22-31 . 2014.

総説

- 神崎 晶(慶応義塾大学 医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学教室), 大石 直樹, 稲垣 洋三, 若林 聡子, 山田 浩之, 渡部 高久, 本村 朋子, 土橋 奈々, 池園 哲郎, 小川 郁
内視鏡を用いた外リンパ瘻の診断と治療
Otology Japan 23(5): 889-892.2013
- 池園 哲郎, 松原 篤
外リンパ瘻の診断における CTP 検査の実際
日本医事新報 473:57-58 . 2015
- 池園 哲郎
専門医に必要な検査 Up to date 内耳特異的蛋白による外リンパ瘻診断
日本耳鼻咽喉科学会 117(8):1154-1156 . 2014
- 鈴木 衛, 池園 哲郎, 伊藤 壽一, 柿木 章伸, 北原 紘, 肥塚 泉, 將積 日出夫, 高橋 克昌, 工田 昌也, 武田 憲昭, 土井 勝美, 山下 裕司, 青木 光広, 宇佐美 真一, 高橋 正紘, 長沼 英明, 渡辺 行雄,
メニエール病難治例の診療指針 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業前庭機能異常に関する調査研究班(2011-2013 年度)
Equilibrium Research 73(2):80-89 . 2014

国際学会

- Instruction Course

Ikezono T, Matsumura T, Matsuda H, Saitoh S, Usami S, Suzuki M, Ogawa K
Perilymphatic fistula, clinical characteristics revealed by novel biochemical diagnostic marker : 7th Instructional workshop of European Academy of Otology and Neuro-Otology(Siena,Italy)2014.9-13-16.

- Instruction Course
Ikezono T, Matsuda H, Shindo S, Matsumura T, Sekine K, Saitoh S, Usami S
Proteomics and the inner ear. -Insights to cochlin function and identification of a novel biomarker for deafness and dizziness- : 7th Instructional workshop of European Academy of Otology and Neuro-Otology(Siena,Italy)2014.9-13-16
- Ikezono T, Shindo S, Sugizaki K, Matsuda H, Shibasaki O, Inoue T, Ushio M, Mizuno M, Itoh A
HIT and vHIT in Japan
Joint Meeting of Japan Society for Equilibrium Research and The Korean Balance Society, (in The 73rd Annual Meeting of the Japan society for Equilibrium Research) (2014.11.16) Yokohama, Japan
- Satellite Mini-symposium.
Ikezono T
vHIT and Caloric Test.
Annual meeting of the Korean Balance Society 2014. (Seoul, Korea) 2014.12.5
- Satellite Mini-symposium.
Ikezono T
Dose PROTEOMICS contribute to the understanding of DEAFNESS AND DIZZINESS ?
Annual meeting of the Korean Balance Society 2014. (Seoul, Korea) 2014.12.5
- Special Lecture
Ikezono T
Biomarker For Dizziness and Hearingloss. - CTP will help us better understand inner ear diseases -
Annual meeting of the Korean Balance Society 2014. (Seoul, Korea) 2014.12.6

国際学会一般演題

第 14 回日本抗加齢医学会総会（大阪府大阪市）
2014.06.07

1. Ikezono.T , Matsumura.T, Matsuda.H, Saito.S,
Usami.S, Suzuki.M, Ogawa.K
Perilymphatic Fistula Diagnostic Criteria of
Japan
15th KOREA JAPAN joint meeting of
Otorhinolaryngology-Head and Neck
Surgery(Seoul,Korea)2014.4.3-5
2. Matsumura T , Matsuda H , Saito S , Usami S,
Suzuki M , Ogawa K, Ikezono T
Evaluation of diagnostic accuracy of ELISA based
CTP detection test for Perilymphatic Fistula
15th KOREA JAPAN joint meeting of
Otorhinolaryngology-Head and Neck
Surgery(Seoul,Korea)2014.4.3-5
3. Matsuda H, Matsumura T, Saitoh S, Ikezono T,
Usami S, Suzuki M, Ogawa K
The clinical characteristics of the definitive PLF
cases diagnosed by CTP test
15th KOREA JAPAN joint meeting of
Otorhinolaryngology-Head and Neck
Surgery(Seoul,Korea)2014.4.3-5
4. Matsuda.H, Shindo.S, Sugizaki.K, Itoh.A,
Shibasaki.O, Mizuno.M, Inoue.T, Kase.Y,
Ikezono.T
Comparative study of monothermal cool caloric
test and video head impulse test : 7th Instructional
workshop of European Academy of Otolology and
Neuro-Otolology(Siena,Italy) 2014.9-13-16
5. Sakamoto.K, Matsuda.H, Matsumura.T, Saitoh.S,
Itoh.A, Sibasaki.O, Kase.Y, Ikezono.T
The characteristics of the hearing loss of the
definitive PLF : 7th Instructional workshop of
European Academy of Otolology and
Neuro-Otolology(Siena,Italy) 2014.9-13-16

国内学会

シンポジウム

1. 佐々木 亮 , 池園 哲郎
耳鼻咽喉科領域のアンチエイジング治療戦略 内耳
窓の加齢性変化はあるか 突発性難聴症例に対する
CTP 検査

国内学会 一般演題

1. 小林 泰輔, 伊藤 広明, 小森 正博, 兵頭 政光, 池
園 哲郎, 池田 卓生
当科における外リンパ瘻手術例の検討
第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会（福岡県福岡市）
2014.5.14-17
2. 吉村 豪兼, 岩崎 聡, 宇佐美 真一, 熊川 孝三, 東
野 哲也, 佐藤 宏昭, 長井 今日子, 石川 浩太郎,
池園 哲郎, 内藤 泰, 福島 邦博, 中西 啓
次世代シーケンサーによる Usher 症候群の原因遺
伝子解析
第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会（福岡県福岡市）
2014.5.14-17
3. 杉崎一樹, 新藤晋, 池園哲郎, 伊藤彰紀, 柴崎修,
水野正浩, 井上智恵, 加瀬康弘
Video Head Impulse Test を用いた網羅的前庭機能
評価の試み
第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会（福岡県福岡市）
2014.5.14-17
4. 池園哲郎
外リンパ瘻確定診断法 - CTP 検査の生化学的信頼
性 -
第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会（福岡県福岡市）
2014.5.14-17
新藤晋, 杉崎一樹, 池園哲郎, 伊藤彰紀, 柴崎修,
水野正浩, 井上智恵, 加瀬康弘
Video Head Impulse Test を用いた動的前庭代償の
評価
第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会（福岡県福岡市）
2014.5.14-17
5. 山本 典生, 池園 哲郎, 平海 晴一, 坂本 達則, 伊
藤 壽一
真珠腫性中耳炎半規管瘻孔症例における CTP 検査
所見
第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会（岩手県盛岡市）
2014.6.26-27
6. 池園哲郎, 松田帆, 杉崎一樹, 新藤晋, 柴崎修, 伊
藤彰紀, 加瀬康弘

- CTP 検査から明らかになった外リンパ瘻の臨床所見
第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会(岩手県盛岡市)
2014.6.26-27
7. 松田 帆, 坂本 圭, 杉崎 一樹, 新藤 晋, 池園 哲郎, 加瀬 康広
外耳道後壁削除・再建型鼓室形成術による中耳真珠腫手術例の検討
第 24 回耳科学会総会(新潟県新潟市)2014.10.15-18
8. 武田育子, 佐々木亮, 松原篤, 池園哲郎, 松田帆,
CTP 陽性であった再発性多発軟骨炎の一症例 2
第 24 回耳科学会総会(新潟県新潟市)2014.10.15-18
9. 佐々木亮, 池園哲郎, 武田育子, 松田帆, 松原篤
CTP 検査による急性感音難聴症例における外リンパ瘻の可能性
第 24 回耳科学会総会(新潟県新潟市)2014.10.15-18
10. 小川恭生, 河野淳, 白井杏湖, 池園哲郎, 鈴木衛
人工内耳植え込み手術時 cochlin-tomoprotein の検討
第 24 回耳科学会総会(新潟県新潟市)2014.10.15-18
11. 近藤 真前, 清水 謙祐, 五島 史行, 北原 紘, 今井 貴夫, 橋本 誠, 下郡 博明, 池園 哲郎, 中山 明峰
Vertigo Symptom Scale-short form 日本語版の妥当性・信頼性の検証
第 73 回日本めまい平衡医学会(神奈川県横浜市)
2014.11.5-7
12. 山本 光, 浜田 昌史, 村上 知聡, 関根 基樹, 飯田 政弘, 池園 哲郎
ダイビング後に生じためまいの 2 例 外リンパ瘻と内耳型減圧症(会議録/症例報告)
第 73 回日本めまい平衡医学会(神奈川県横浜市)
2014.11.5-7
13. 沼倉 茜, 新藤 晋, 杉崎 一樹, 伊藤 彰紀, 柴崎 修, 水野 正浩, 池園 哲郎
vHIT で興味ある前庭機能の経過を把握し得たハント症候群の 1 例(会議録/症例報告)
第 73 回日本めまい平衡医学会(神奈川県横浜市)
2014.11.5-7
14. 杉崎 一樹, 新藤 晋, 沼倉 茜, 伊藤 彰紀, 柴崎 修, 水野 正浩, 池園 哲郎
半規管麻痺患者における video Head Impulse Test を用いた経時的評価の有用性
第 73 回日本めまい平衡医学会(神奈川県横浜市)
2014.11.5-7
15. 木原 彩子(神尾記念病院 耳鼻咽喉科), 新藤 晋, 池園 哲郎, 五島 史行
当科における video head impulse test(vHIT)による水平半規管機能の評価の経験
第 73 回日本めまい平衡医学会(神奈川県横浜市)
2014.11.5-7
16. 新藤 晋, 杉崎 一樹, 伊藤 彰紀, 柴崎 修, 水野 正浩, 沼倉 茜, 池園 哲郎
当科における video Head Impulse Test の検討
第 73 回日本めまい平衡医学会(神奈川県横浜市)
2014.11.5-7
17. 坂本 圭, 小淵 千絵, 城間 将江, 松田 帆, 関 恵美子, 荒木 隆一郎, 池園 哲郎
難聴者の倍速音声聴取に関する検討 補聴器装用者と人工内耳装用者の比較から
第 59 回日本聴覚医学会総会 2014.11-27-28
18. 齋藤 志ほ, 松村 智裕, 松田 帆, 折茂 英生, 池園 哲郎
ヒト内耳特異的 Cochlin tomo-protein の高感度検出による内耳窓瘻孔診断の検討
第 87 回日本生化学会大会 (京都府京都市)
2014.10.15-18
- 特許取得申請状況
1. 特許取得
(特許取得)
1. 【日本】発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法
特許権者: 学校法人埼玉医科大学
発明者: 池園哲郎、八木聡明、大森彬
特許番号: 特許第4172777号(2008年8月22日)
公開番号: 特開2004-85552(2004年3月18日)
出願番号: 特願2003-182860(2003年6月26日)
2. 【外国 中国】発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法
特許権者: 学校法人埼玉医科大学
発明者: 池園哲郎、八木聡明、大森彬
特許番号: ZL03815172.3(2007年9月5日)
公告番号: CN100335502-C(2007年9月5日)

出願番号：03815172.3（2003年6月26日）

3. 【外国 オーストラリア】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University

発明者：池園哲郎、八木聡明、大森彬

出願番号：2003243985（2003年6月26日）

特許番号：2003243985（2009年7月3日）

4. 【外国 米国】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University

発明者：池園哲郎、八木聡明、大森彬

特許番号：US 7,863,005 B2（2011年1月4日）

公開番号：US 2006/246516 A1（2006年11月2日）

出願番号：10/517,778（2003年6月26日）

5. 【外国 欧州 EP/IT(イタリア)、EP/GB(イギリス)】

発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University

発明者：池園哲郎、八木聡明、大森彬

特許番号：EP 1533319 B1（2011年1月12日）

公開番号：EP 1533319 A1（2005年5月25日）

出願番号：03736265.4（2003年6月26日）

6. 発明の名称：眼振誘発装置

出願番号：特願2005-179515 出願日：2005年6月20日

公開番号：特開2006-346346 公開日：2006年12月28日

特許番号：特許第4625973号 登録日：2010年11月19日

発明者：加藤政利、新藤晋、野原秀明、池園哲郎、八木聡明

特許権者：学校法人日本医科大学

特許満了予定日：2025年6月20日

（特許申請中）

【PCT】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：無し

公開番号：W0/2012/133898（2012年10月4日）

出願番号：PCT/JP2012/058988（2012年4月2日：優先日：2011年3月31日）

2. 実用新案登録なし

3. その他なし

H. 健康危険情報について
なし

平成26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

**本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及および改正
に向けて**

分担研究者：福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）
分担研究者：曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科）
共同研究者：藤原 圭志（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）
共同研究者：森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）

研究要旨

ムンプス難聴は片側性の高度感音難聴を特徴とし、大多数は回復困難であり、ワクチンによる予防が重要と考えられている。また、唾液腺腫脹などのムンプス特有の症状を呈さず難聴のみで発症する例があること、小児例においては片側性の難聴のため本人・家族とも発症を認知しにくいことなどがその疫学の正確な把握を困難にしている。ムンプス難聴の発生率は、ムンプス罹患患者 20,000～30,000 人に 1 人の頻度と考えられていたが、近年では 1,000 人に 1 人と従来よりも多く難聴を発症しているとする報告まで様々である。

本邦では旧厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班による診断基準が 1987 年より 20 年以上にわたって用いられてきたが、ムンプス酵素免疫法(EIA)-IgM 抗体検査法の試薬の変更に伴い、2013 年に改訂された。今後とも本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及に向けて、ムンプス難聴に関する全国的な調査を施行し、臨床情報および科学的根拠の集積・分析を行う。

A. 背景

ムンプス難聴の発生率は、ムンプス罹患患者 20,000～30,000 人に 1 人と稀な疾患とされている一方で、近年においては 1,000 人に 1 人と従来よりも多く難聴を発症しているとする報告まで様々である¹⁾²⁾。約 90%の大多数が一側性高度難聴を占め、日常生活上深刻な影響を与えることは少ないとされているものの³⁾、一側性高度難聴が後遺症として残存した場合においては、健聴者と比較して雑音下での聴取能や音源定位性が低下するため QOL (quality of life) に悪影響を及ぼす。また高度難聴が両側に起こったとする報告も散見され、その場合

には補聴器装用効果が乏しく深刻なコミュニケーション障害が発生する⁴⁾。聴覚予後に関しては、軽度から中等度感音難聴を呈した症例の一部において、突発性難聴に準じた治療を行い、聴力の改善を認めたとする報告があるものの、一般的には予後不良であり効果的な治療法が確立されていない⁵⁾。そのため現時点では、ワクチン接種による予防対策の重要性が提唱されている⁶⁾。本邦においては、1989 年から三種混合 MMR (measles, mumps, rubella) ワクチン接種が義務付けられたが、接種後の無菌性髄膜炎の発生が社会的問題となったことから、1993 年に三種混合 MMR ワクチンの接種

は中止された。ワクチン接種率低下に伴いムンプス難聴罹患者数の増加が懸念され、全国推定受療患者数は、1987年の調査で300人(95%信頼区間200~400人)、1993年で400人(95%信頼区間300~500人)、2001年で650人(95%信頼区間540~760人)とされている⁷⁾。2014年度現在においてもムンプスワクチン接種は任意であるため、今後もムンプスおよびムンプス難聴罹患者数の増加が予想される。

ムンプス難聴の診断基準としては、1987年に旧厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって診断基準が定められ、長年用いられてきた(表1)⁸⁾。しかしながら、実臨床においてペア血清を用いた診断は時間を要するという問題点や、ムンプス酵素免疫法(EIA)-IgM抗体検査法の普及に伴い、持続感染していないにも関わらず長期間IgM抗体が検出される例⁹⁾や健常成人においてもIgM抗体が非特異的に検出される¹⁰⁾ことがあり、臨床経過と一致させるためにムンプスEIA-IgM抗体検出試薬の特異度を高めることやカットオフ値の検討が求められた。このため、2009年12月よりデンカ生研は新しいキットを導入し、偽陽性率の低下と特異度が向上され、臨床経過とIgM抗体推移の相関が良好なものとなった¹¹⁾。それに伴い、20年以上用いられてきたムンプス難聴診断基準は、2013年に改訂されることとなった(表2)¹²⁾。文献的には、ムンプス難聴に関して海外の診断基準や治療方針を明確に示したものは渉猟しえた範囲では認められない。

B. 研究目的

本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及および改正に向けて、ムンプス難聴に関する全国的な調査を施行し、臨床情報および科学的根拠の集積・分析を行う。

C. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン

多施設共同観察研究による症例集積(前向きおよび後向き)

(2) 観察の対象となる調査方法

参加施設の耳鼻咽喉科において、過去および現在から3年の期間内に新規に確認されたムンプス難聴患者の臨床データを症例登録する。ムンプス難聴に関する全国統一の症例登録レジストリを構築する(症例登録票見本参照)。各参加施設の研究分担者が対象者を連結可能匿名化した後に所定の調査項目を入力する。対応表は各参加施設で厳重に管理し、施設外に個人情報を持ち出しは行わない。分担研究者はそのデータの利用・解析を行い、定期的に行われる「難聴性聴覚障害に関する調査研究班」による研究成果報告会で検討する。

(3) 観察および検査項目

背景情報：現病歴、家族歴、既往歴、ワクチン接種歴、生活歴、年齢、性別
初診時および最終受診日の自覚的聴力検査または他覚的聴力検査
初診時および最終受診日の平衡機能検査
ムンプスIgMおよびIgG抗体値の推移
治療内容
補聴器や人工内耳など補装具装用の有無
CT・MRIなどの画像所見

D. 展望

- ・WHOによると世界各国でワクチン2回定期接種が普及しており、ムンプス罹患者が激減している。そのため海外においては、ムンプス難聴が極めて稀な疾患であるため、皮肉なことにワクチンが任意接種である本邦以外にムンプス難聴の検討は期待できない。
- ・2013年に改訂されたムンプス難聴診断基準の妥当性を検討する。
- ・近年における全国推定受療患者数を把握し、

ムンプスワクチン接種による予防法の啓蒙・普及に努める。

E . 健康危険情報

なし

F . 知的財産権の出願・登録情報

なし

G . 参考文献

- 1) Everberg G. Deafness following mumps. Acta Otolaryngol 1957; 48: 379-403.
- 2) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H et al. An office-based prospective study of deafness in mumps. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 173-175.
- 3) 小田 恂 . ムンプス難聴 流行性耳下腺炎に伴う聴力障害 . 耳喉頭頸 2000; 72: 199-202 .
- 4) 坂 直樹、足達 治、奥中 美恵子ら . 両側ムンプス聾例 . 耳鼻臨床 2004; 97 :197 ~ 200 .
- 5) Vuori M, Lahikainen EA and Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps; a study of 298 servicemen suffering from mumps. Acta Otolaryngol 1962; 55: 231-236.
- 6) 福田 諭 . ムンプス難聴と予防接種 難聴予防の立場から . 日耳鼻専門医通信 1999; 60: 6-7 .
- 7) Kawashima Y, et al. Epidemiological study of mumps deafness in Japan. Auris Nasus Larynx 2005; 32: 125-128.
- 8) 野村 恭也 . 総括研究報告 厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班昭和 62 年度研究報告書 1988:10 .
- 9) 福田 諭 . 非特異的経過を呈したムンプス難聴症例の検討 . 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 1/2 冊 2004:41-43 .
- 10) 内田 真哉、鈴木 敏弘、久 育男 . 健常人及び急性感音性難聴患者の抗ムンプス IgM 抗体陽性率 . Audiology Japan 2003; 46: 291-292 .

11) 庵原 俊昭、中野 貴司、落合 仁、渡辺 正博 . 改良されたムンプス酵素免疫法 (EIA)-IgM 抗体検査法の臨床評価 . 小児感染免疫 2011; 23: 123-129 .

12) 小川 郁 . 診断基準改定案 . 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 2014:17-18 .

表 1 . 1987 年厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって作成されたムンプス難聴診断基準⁸⁾

1 . 確実例

- (1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹発現4日前より発現後18日以内に発症した急性高度感音難聴の症例
(この場合必ずしも血清学的検査は必要ではない)
- (2) 臨床的にムンプスが明らかでない症例で、急性高度感音難聴発症直後から2～3週間後にかけて血清ムンプス抗体価が有意の上昇を示した症例

注1：(1)においては、はじめの腫脹側からの日をいう

注2：(2)において有意とは、同時に同一キットを用い測定して4倍以上になったものをいう

注3：難聴の程度は必ずしも高度でない症例もある

2 . 準確実例

急性高度感音難聴発症後3ヵ月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例

3 . 参考例

臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例

注1：家族・友人にムンプス罹患があった症例など

注2：確実例(1)における日数と差のあった症例

表 2 . 2013 年厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって改訂されたムンプス難聴診断基準¹²⁾

1 . 確実例

- (1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹出現4日前より出現後18日以内に発症した急性高度難聴の症例
- (2) 臨床的にムンプスが明らかでない症例で、急性高度難聴発症直後から3ヵ月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例

2 . 参考例

臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例

(1) 家族・友人にムンプス罹患があった症例

(2) 確実例(1)における日数と差のあった症例

平成26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

騒音性難聴・音響外傷の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 原 晃（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 和田哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
佐野 肇（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

音響外傷・騒音性難聴とも診断基準が確立されておらず一施設当たりの症例数も必ずしも多くない。海外の基準は参考にはなるが、国外の銃火器を中心とした強大音が原因の報告と国内の症例では背景が同等ではないことに配慮が必要である。本研究では両疾患の診断、治療、予防までを包括した診療ガイドラインの策定をめざし、その第1段階として、診断基準案の作成を行った。特に騒音性難聴では労災との関連で精度の高い診断が求められ、診断基準の確立は極めて重要と考えられた。

A．研究目的

音響外傷・騒音性難聴とも診断基準が確立されておらず、一施設当たりの症例数も必ずしも多くない。明確な診断基準を作成し、それに基づき多施設からの症例を集積することで最終的には両疾患の診療ガイドラインの策定を目指す。

疾患の診療ガイドラインの策定に取り掛かることを目指す。

研究1年目の本年は診断基準の作成を行った。

（倫理面への配慮）

施設の倫理委員会の承認を得て研究を進めた。データはすべて匿名とし、個人のプライバシーに十分配慮した。

B．研究方法

診断基準を研究班で作成し日本聴覚医学会の承認を申請する。その診断基準に従って症例登録シートを整備し、参加施設から症例を集める。蓄積された症例を検討し、診断・治療から予防までを包括的に含む両

C．研究結果

別紙の診断基準を作成した。必要な検査および検査結果の評価等、コンセンサスが
必要な課題を明らかにし研究班で議論した。

D．考察

両疾患とも典型例では診断に迷うことはないが、中には判断が難しい症例が存在する。海外の報告を参考にすることは大切だが、国内の症例とは条件が異なる場合もある。例えば、国外の銃火器を中心とした強大音が原因の音響外傷の報告や軍隊の隊員を対象とした報告と国内の多くの症例では背景が同等ではなく、そのような点に十分配慮が必要と考えられた。

また、騒音性難聴では労災との関連で精度の高い診断が求められ、診断基準の確立は極めて重要と考えられた。

E．結論

音響外傷・騒音性難聴の診断基準案を作成した。これを基にした今後の症例の集積が期待される。

F．研究発表

1. 論文発表

和田哲郎．騒音性難聴．耳鼻臨床．2014；
107：660-661

2. 学会発表

和田哲郎、他．騒音性難聴、急性音響外傷診療ガイドラインの策定に向けて
難治性聴覚障害に関する調査研究 研究成果報告会

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。

騒音性難聴 診断基準（案）

* 確実例

（１）慢性的に騒音環境下で労働などに従事する者に起こった感音難聴で、ほぼ左右差のない4kHz dip (high frequency dip) を認めるもの

（２）慢性の騒音暴露があり、両側 4kHz dip ではないが、高音漸傾型など騒音性難聴の進行様式からみて逸脱しない聴力像を示しているもの

* 準確実例

（３）上記（１）（２）のうち、暴露騒音レベル（85 dB(A)）、あるいは暴露歴（通常 5～15 年）が必ずしも十分とはいえないもの

（４）上記（１）（２）を満たすが、徐々に進行したのではなく、比較的短期間に難聴をきたしたもの（いわゆる騒音性突発性難聴を含む）

* 参考例

（５）上記（１）（２）のうち、頭部外傷、中毒性内耳障害など他の原因の関与が否定できないもの

（６）上記（１）（２）のうち、騒音環境から離脱後も聴力の悪化、変動を認めるもの

音響外傷 診断基準（案）

* 確実例

爆発音やコンサートなどにより強大音に暴露された後、速やかに難聴を発症したものの聴力型、難聴の程度、片側性あるいは両側性は問わない

* 準確実例

上記のうち、爆発による外傷性鼓膜穿孔などを伴い感音難聴の存在が確定できないもの

* 参考例

上記のうち圧力変化による外リンパ瘻が否定できないもの

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

両側特発性感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 松永 達雄（国立病院機構東京医療センター臨床研究センター・臨床遺伝センター）

研究要旨

両側特発性感音難聴の臨床像・治療実態の把握は十分でない。本研究では、発症年齢が 16 歳以上 39 歳以下の当施設の症例を対象として、疫学情報、臨床情報を検討した。過去 5 年間に研究分担者らによって本疾患が疑われ抽出が可能であった 20 症例の中で、診断基準に該当した症例は 13 例（確実例 4 例、参考例 9 例）であった。本疾患の診断には診断基準との照合が大切であり、聴力検査を 5 年以上継続する必要があると考えられた。13 例中の 10 例で難聴の家族歴が認められたことから、遺伝要因の関与が大きいと予測された。13 例中の 11 例は軽 - 中等度の難聴であり、若年成人でこの程度の難聴を認めた場合は、本疾患の可能性を考慮した診療の継続が大切と考えられた。発症年齢は中間値が 20 歳、中高音障害型と高音急墜型の頻度が極めて高いことを早期診断の参考とすべきである。

A．研究目的

両側特発性感音難聴とは 1977 年厚生労働省班研究の診断基準で以下のように定義されている。主症状として 1) 進行性であること、2) 原因不明であること、3) 両側性であること。確実例は主症状の全項目を満たすもの、参考例は明らかな進行性を訴えるもので進行前のオーディオグラムがないものとされている。除外基準としては 1) めまい発作をくりかえすもの、2) 典型的突発性難聴、3) ひんぱんに発作性聴力変動を繰り返すもの、とされている。1993 年の厚生労働省特定疾患調査研究班の疫学調

査では本疾患の全国受療者数は人口 10 万人あたり 1.1 人と希少である。このため、臨床像・治療実態の把握が十分でない。このため本研究では、今後の診療ガイドラインの策定・改訂に役立てる事を目的として当施設における両側特発性感音難聴の疫学的検討および臨床情報の収集と検討を行った。

B．研究方法

過去 5 年間に当施設で研究分担者らによって両側性特発性感音難聴が疑われ抽出が可能であった 20 症例から本疾患の診断基

準に合った症例を選出し、その詳細な臨床像を検討した。現在、両側性特発性感音難聴の診断に発症年齢の定義はないため、今回の検討では発症年齢が 16 歳以上 39 歳以下の症例を対象とした。この理由としては、新生児、乳幼児、小児の時期に発症する場合は先天性難聴、小児難聴、遺伝性難聴などとして両側性特発性感音難聴と分けて取り扱われることもあり、一方で老人性難聴は両側性特発性感音難聴と異なる疾患であるため、両側性特発性感音難聴の診断が最も適していると考えられる発症年齢に限定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究開始に先立ち当院の倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

C . 研究結果

診断：

両側性特発性感音難聴が疑われた 20 症例の中で診断基準に該当した症例は 13 例であった。このうち確実例は 4 例、参考例は 9 例であった。診断基準に該当しなかった症例としては進行性を確認できなかった症例、突発性難聴の発症様式を呈した症例、症候群の診断が疑われた症例があった。診断基準に該当した 13 例の個別のデータは表 1、表 2 に記した。以下に概要をまとめた。

性別：

男性 4 例、女性 9 例であった。

登録時年齢：

20 歳 - 72 歳 (中間値 37 歳)

家族歴・遺伝形式：

3 例は孤発例、10 例に難聴の家族歴を認めた。劣性 1 例、優性 5 例、優性または母系 4 例であった。孤発例の 1 例は両親が血縁者間の婚姻であった。

難聴の種類：

13 例全例が感音難聴であった。

難聴の程度：

Hereditary Hearing Loss Homepage (<http://hereditaryhearingloss.org>) の基準で判定して、中等度 6 例、軽度 5 例、高度 1 例、重度 1 例であった。

聴力型：

各症例の各耳に対して複数選択可能 (2 項目まで) として、中高音障害型 19 耳、高音急墜型が 15 耳、水平型 8 耳、谷型 4 耳、水平・低音障害型 2 耳、高音漸傾型 1 耳であった。

発症年齢：

16 - 35 歳 (中間値 20 歳)

診断年齢：

16 - 39 歳 (中間値 26 歳)

発症状況：

健診で指摘5例、聞こえにくさを自覚7例、
耳鳴1例

経過：

全例で難聴の変動はなく、進行を認めた。

ABR：

1例で実施して純音聴力検査と合致する反応であった。

OAE：

6例で実施して内耳障害による感音難聴として純音聴力検査と合致する反応であった。

耳鳴：

問診で確認した11例全て耳鳴ありであっ

た。

めまい：

問診で確認した12例中1例でふらつきの訴えがあった。

側頭骨CT：

撮影した10例で明らかな奇形を認めなかった。

内耳、内耳神経MRI：

撮影した5例全て異常を認めなかった。

合併症：

60歳台からの甲状腺機能低下と右目の網膜黄斑変性症が1例、22歳からのわずかな甲状腺腫が1例であった。

表1 ID	性別	年齢	遺伝形式1	遺伝形式2	遺伝形式3	難聴の種類: 左	難聴の種類: 右	難聴の程度: 左 純音 (PTA)	難聴の程度: 右 純音 (PTA)	オーディオグラム型		オーディオグラム型	
										左1	左2	右1	右2
1	女	27歳11ヶ月	劣性			感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
2	男	37歳2ヶ月	優性			感音	感音	軽度	軽度	谷型に近い	水平・低音障害型	谷型に近い	水平・低音障害型
3	女	72歳0ヶ月	優性	ミトコンドリア		感音	感音	高度	高度	水平型		高音漸傾型	水平型
4	女	51歳0ヶ月	優性	ミトコンドリア		感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
5	女	27歳9ヶ月	孤発			感音	感音	軽度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音漸傾型	中高音障害型
6	女	38歳2ヶ月	優性			感音	感音	中度	中度	水平型	中高音障害型	水平型	中高音障害型
7	女	46歳2ヶ月	優性	ミトコンドリア	孤発	感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
8	男	32歳4ヶ月	優性			感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
9	男	54歳6ヶ月	優性			感音	感音	中度	中度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
10	男	20歳8ヶ月	孤発	優性		感音	感音	中度	軽度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	中高音障害型
11	女	27歳1ヶ月	優性			不明	不明	軽度	軽度	高音急墜型	中高音障害型	高音急墜型	
12	女	24歳9ヶ月	優性	ミトコンドリア		感音	感音	軽度	軽度	谷型に近い	水平型に近い	谷型に近い	水平型に近い
13	女	65歳2ヶ月	劣性	孤発		感音	感音	重度	重度	水平型	中高音障害型	水平型	中高音障害型

表2 ID	発症年齢	診断年齢	難聴の発症/気づき/発見	平衡障害	運動発達遅滞	耳CT	MRI		難聴と関連する合併症
							脳	耳	
1	24	24	24歳の健診で軽度難聴と指摘	なし	なし	正常	不明	正常	なし
2	25	39	20代後半の健診から左耳低音域が境界域と指摘	不明	不明	不明	不明	不明	なし
3	20	20	20歳頃より難聴を自覚	なし	なし	正常	正常	正常	60代から甲状腺機能低下、右目黄斑変性あり
4	35	不明	35歳から難聴自覚、それ以前は指摘なし	なし	なし	不明	不明	不明	なし
5	21	27	21歳から徐々に難聴	なし	なし	正常	正常	正常	なし
6	23	38	23歳の頃から	なし	なし	正常	不明	不明	なし
7	20	20	20歳の時耳鳴りで受診したときに高音域の低下を指摘	なし	なし	正常	不明	不明	なし
8	20	27	20歳ころから難聴、5年前に検診で指摘	なし	なし	正常	不明	不明	なし
9	19	19	19歳頃健康診断の聴力検査で指摘される	なし	不明	正常	不明	不明	なし
10	16	16	高校生のころに健診で指摘	なし	不明	不明	不明	正常	なし
11	17	26	17歳頃からひそひそ話が聞こえなくなった 23歳くらいから検診で難聴指摘 26歳初めて受診	なし	不明	正常	不明	正常	なし
12	17	17	17歳頃から難聴自覚、近医で指摘	あり	なし	正常	不明	不明	22歳頃に甲状腺腫、治療なし
13	35	35	35歳で耳鳴り・難聴自覚	なし	不明	正常	不明	不明	なし

D . 考察

診療の場で両側性特発性感音難聴が疑われた症例について個別に臨床的特徴を診断基準と照合したところ、別の疾患として取り扱う難聴が含まれていた。今後、診療ガイドライン策定に向けての検討においては、診断基準に沿って適正な症例を収集することの重要性が確認された。また、進行前のオーディオグラムが無い症例が多いために、確実例が4例で参考例は9例となった。2-3年の経過観察ではほとんどの症例で進行を確定できず、正確な診断には5年以上の経過観察が重要であることが示された。

両側性特発性感音難聴13例中の10例で難聴の家族歴が認められたことから、本疾患には遺伝要因の関与が大きいことが予測された。また、13例中の11例は軽度あるいは中等度の難聴であった。これには、登録時の年齢が比較的若い(中間値37歳)ことが関係していると考えられた。進行性の難聴であるため、多くの症例で難聴の程度が今後悪化することが予測される。若年成人で軽度あるいは中等度の難聴を認めた場合は、本疾患の可能性を考慮して診療を継続していくことが大切と考えられた。

発症年齢は中間値が20歳と早く、全て特別の誘因はなく気付いたり、健診で指摘されたりという状況であった。聴力型の特徴として中高音障害型と高音急墜型の頻度が極めて高いことが判明し、早期診断の参考とすべきである。一方で他覚的聴覚検査や画像検査では特徴を認めず、合併症に

も特別の特徴はないため、これらの検査や臨床所見による鑑別診断は困難であると考えられた。

E . 結論

両側性特発性感音難聴の正確な診断には診断基準との照合が大切であり、聴力検査を5年以上継続する必要がある。原因として遺伝の関与が疑われ、聴力検査の経過と聴力型には特徴があり、診断と医学的管理の参考になる。

F . 研究発表

1. 論文発表

松永達雄

よくわかる遺伝子 単一遺伝子異常と疾患 難聴と内分泌の異常

JOHNS : 東京 2014; 30(6):741-744

松永達雄

難聴の遺伝子診断・遺伝子治療

脳 21 : 東京 2014;17(3):290-292

Masuda S, Namba K, Mutai H, Usui S, Miyanaga Y, Kaneko H, Matsunaga T. A Mutation in the Heparin-Binding Site of Noggin as a Novel Mechanism of Proximal Symphalangism and Conductive Hearing Loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447(3):496-502

大友章子、南修司郎、永井遼斗、松永達雄、榎本千江子、坂田英明、藤井正人、加我君

孝

Waardenburg 症候群 2 型に対する、人工内
耳埋め込み術後の聴覚・言語発達について
耳鼻咽喉科・頭頸部外科
2015:87(2):173-175

2. 学会発表

Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Fujioka
M, Kaga K.

Genetic diagnosis of an isolated case
with congenital hearing loss by using
targeted gene capture and
next-generation sequencing.

The 61th CORLAS Meeting, Istanbul,
Turkey

2014 年 8 月 24-28 日

松永達雄、杉内智子、南修司郎、加我君孝
CDH23 遺伝子 / PCDH15 遺伝子の二重ヘテ
ロ接合が次世代シーケンス解析で同定
された 1 難聴家系

第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講
演会

福岡市 2014 年 5 月 14 - 17 日

南修司郎、松永達雄、阪本浩一、加我君孝
次世代シーケンシングで LOXHD1 遺伝子
変異が認められた先天性難聴 1 家系の報
告

第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講
演会

福岡市 2014 年 5 月 14 - 17 日

森田訓子、安井拓也、伊藤健、松永達雄
当初 GJB2 遺伝子変異と思われていた
SLC26A4 遺伝子変異による難聴症例の検討
第 9 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術
講演会

浜松市 2014 年 6 月 6 - 7 日

貫野彩子、岡本康秀、小川郁、松永達雄
内耳道拡大と蝸牛奇形を示した 5 家系

日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会
第 204 回学術講演会

新宿区 2014 年 7 月 19 日

松永達雄、務台英樹、難波一徳、益田慎、
加我君孝

複数要因が疑われる難聴家系における次
世代シーケンサーを用いた遺伝子解析

第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会

新潟市 2014 年 10 月 15 日 - 18 日

増田正次、務台英樹、有本友季子、仲野敦
子、甲能直幸、松永達雄

COCH フレームシフト変異の分子病態と遺
伝子診断に関する考察

第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会

新潟市 2014 年 10 月 15 日 - 18 日

貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、小河原昇、
杉内智子、松永達雄

POU3F4 遺伝子変異 5 家系の臨床遺伝学的
検討

第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会

新潟市 2014 年 10 月 15 日 - 18 日

和佐野浩一郎、務台英樹、難波一徳、小淵千絵、増田佐和子、松永達雄、小川郁
常染色体劣性遺伝を示した KCNQ4 変異に伴う遺伝性難聴
日本人類遺伝学会 第 59 回大会
江戸川区 2014 年 11 月 19 日 - 22 日

笠倉奈津子、増田正次、増田佐和子、阪本浩一、小河原昇、三澤逸人、甲能直幸、松永達雄
両側性低音障害型感音難聴の分子遺伝学的検討
第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

松永達雄、守本倫子、鈴木法臣、原真理子、土橋奈々
次世代シーケンス解析で外有毛細胞モーター蛋白 prestin 遺伝子に変異が同定された 1 難聴家系
第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

仲野敦子、有本友季子、松永達雄、高橋典子、斎藤伸子、工藤典代
補聴器装用での療育指導が有効であった Auditory neuropathy spectrum disorder の一症例 新生児聴覚スクリーニング後 5 年の経過
第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

和佐野浩一郎、松永達雄、小川郁
先天性血小板減少と進行性難聴により発見された MYH9 異常症の 1 家系
第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄
遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過
第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
下関市 2014 年 11 月 27 日 - 28 日

松永達雄
先天性難聴児の遺伝子変異の新しい動向
第 59 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 シンポジウム
福岡市 2014 年 10 月 9 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成26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

特発性両側性感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて
過去の研究の振り返りからの提言

研究分担者 岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）、牧 敦子（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
中川貴仁（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

特発性両側性感音難聴は若年発症型と成人発症型がある。前者では先天性難聴との鑑別が求められ、遺伝子検査や感染症検査が必要である。成人発症型は老人性難聴や突発性難聴、メニエール病との鑑別を要する。そのためには経過観察が必要で、難聴の進行速度、進行様式（急性悪化型か緩徐進行型か）、難聴の程度、めまいの性状などが鑑別のポイントとなる。いずれにしても両側重度難聴に至る疾患であり、上記の点を中心に診断基準および重症度分類を見直すのが良いと考えられた。

A．研究目的

あらたに難治性疾患の選定が求められる中、耳鼻咽喉科疾患の中から特発性両側性感音難聴（以下、特難）が候補に上がっている。昭和48年の突発性難聴調査研究班以来続いて来た原因不明の難聴研究の中から特難に関する重要な報告を振り返り、今後の方向性を考える資料としたい。また、それに基づき多施設からの症例を集積することで診療ガイドラインの策定を目指すことが最終目的である。

B．研究方法

過去の報告書のレビューから、若年発症と成人発症を検討する。成人発症で指摘された、老人性難聴との鑑別のポイントについて検討する。

当科で集積された特難の診断に至るまでの経緯について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は主として文献レビューと疫学調査であるが、北里大学倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

若年発症型と成人発症型では後者の方が

多い。しかし、年間発生数では突発性難聴の1%以下に過ぎない。

若年発症特難については、先天性難聴、とくにその遅発発症型が含まれる可能性がある。その鑑別疾患としては 遺伝性難聴

妊娠時感染症(産道感染を含む)がある。このため、遺伝子検査や主な感染症検査(梅毒血清反応、サイトメガロウイルス感染その他のウイルス検査)が必要となる。こうした検査はできれば統一を図ることが重要で、鑑別のための診断基準を作成することが必要となる。もちろん、時期や材料(たとえば臍帯検査)によっては画一的に検査できないこともあるが、それらを含めて適切な診断基準を作ることが望ましい。

遺伝性難聴あるいは遺伝子異常がある場合、それで原因が解明されたとすべきか、それとも遺伝子異常がどのような機序で難聴を発症するかが解明されるまでは原因不明とすべきかも次年度以降の課題となる。

成人発症型特難について、老人性難聴との鑑別が困難であるという意見については耳鼻咽喉科医としてはむしろ「なぜ」と思うところである。しかし、他科の医師が1枚のオーディオグラムをみて臨床的に鑑別が難しいというなら、それも当然である。それを避けるために1978年特難の診断基準を作成したときに、オーディオグラムは1時点での判断でなく、進行を2時点以上で確認できた場合としている。もちろん老人性難聴も加齢とともに進行するが、老人性難聴は特難のようにろうになることはない。進行速度も以前の報告で、老人性難聴は年

0.25dB、特難は緩徐進行型でも1.5dBであり、2時点以上で進行速度を計測すれば容易に鑑別できる。このことは逆にいうと、2時点以上の観測が必要で、そのために確定診断までに時間を要することになる。また、周波数も重要で、特難は全周波数が悪化するのに対し、老人性難聴は高音域、とくに8kHz、次いで4kHzの悪化が特徴的である。そういう点からも、詳細な経過観察の出来る耳鼻咽喉科でないとの確な診断はできない。このほか、もともと一側に難聴のある健側耳が突発性難聴に罹患した場合やメニエール病との鑑別も必要である。突発性難聴に関しては、発作が終息する4か月以降は悪化することはないので、その後の変動が無ければ突発性難聴、変動するようであれば特難の可能性を考えてさらに経過を追う。メニエール病はめまいを反復するが、めまいの性状が典型的でない場合は特難の可能性も考えて経過を追う。

以上の点を中心に診断基準や重症度分類を見直すのが良いと考える。

E. 結論

特難はろうに至る可能性のある疾患であり、聴覚コミュニケーションの障害により著しいQOLの低下を来す。若年発症型だけでなく、成人発症の特難も頻度は少なく、治療法として補聴器や人工内耳しかないことを考えると、難病指定が望まれる状況と思われる。

F. 参考文献

小野雄一、佐野 肇、上條貴裕、猪 健志、
牧野寛之、岡本牧人：特発性両側性感音難
聴の検討 進行様式の差による検討
AUDIOLOGY JAPAN 53(2)142-149. 2010.4
上條貴裕、佐野肇、小野雄一、猪健志、牧
野寛之、岡本牧人：長期観察した特発性両
側性感音難聴の検討 . AUDIOLOGY JAPAN
53(2)158-163. 2010.4
小野雄一、岡本牧人、佐野肇、鐵田晃久：
高齢突発性難聴者の検討。Audiology Japan
43: 409-410,2000.
岡本牧人：特発性両側性難聴と加齢 .
Audiology Japan 39: 122-129,1996.
岡本牧人、設楽哲也、佐野 肇、古沢慎一、
平山方俊：同一個人の 5 年間の聴力経過か
ら み た 加 齢 変 化 . 日 耳 鼻
95:1035-1041,1992.

G . 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を 含む。）

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
特になし。

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

両側小耳症（外耳奇形）・外耳道閉鎖症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 加我 君孝（東京医療センター・臨床研究センター）

松永 達雄（東京医療センター・臨床研究センター）

研究協力者 朝戸 裕貴（獨協医科大学形成外科）

研究要旨

両側小耳症・外耳道閉鎖症は、両側小耳症については基本的には Marx の分類を用いて 度、度、度に分ける。両側外耳道閉鎖症については Schuknecht の分類を用いて Type A～D に分ける。Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせるが、この他に Treacher Collins 症候群、Pierre Robin 症候群のような他の合併奇形の有無を大枠として診断基準に追加する。治療は 2 つの流れがあり、耳介形成術と外耳道形成術を行う場合と、埋込型骨導補聴システム手術と耳介にはプロテーゼ（人工物）を使用する場合があります、どちらを選ぶかは、患者が選択することになる。診断基準の Marx の分類と Schuknecht の分類は海外でも用いられている。治療は海外では埋込型骨導システムが多く行われているが、わが国では少ない。この理由は、海外での人工聴覚器へのこだわりのなさや整容的なものに対する感覚、美学の違いあるいはわが国の手術によって健常者に近く形も機能も取り戻したいという感性が関係しているのかもしれない。

A．研究目的

両側小耳症・外耳道閉鎖症の 1)診断基準、重症度分類の現状と今後の方向性について検討する。2)診療ガイドラインの作成に向けての計画を検討する。3)診断基準・診療ガイドラインに関する海外の状況について検討する。4)われわれの施設における疫学的検討の結果を明らかにする。

B．研究方法

1)両側小耳症・外耳道閉鎖疾患について、a)獨協医科大学形成外科と 2000 年より現在に至る 15 年間の手術例と、b)現在骨導補聴器を使用し、手術を待機している症例、および c)埋込型骨導システムの手術を受けた症例の 3 群を対象とする。両側小耳症・外耳道閉鎖症は、両側小耳症については基本的には Marx の分類を用いて 度、度、

度に分ける(図1、表1)。両側外耳道閉鎖症については Schuknecht の分類を用いて Type A ~ D に分ける(図2、表2)。Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせるが、この他に Treacher Collins 症候群、Pierre Robin 症候群のような他の合併奇形の有無を大枠として診断基準に追加する。

(倫理面への配慮)

東京医療センターの倫理審査委員会に本研究を申請中である。

C . 研究結果

両側小耳症・外耳道閉鎖症は、既に a) 両側耳介形成・外耳道形成手術を行った症例は 25 例で、全例 Marx の分類で Type C である。Treacher Collins 症候群 2 例が含まれる。b) 手術待機症例は 9 歳から 0 歳まで 45 例で、そのうち Treacher Collins 症候群が 5 例含まれる。c) 埋込型骨導システム手術を受けた症例は 2 例。1 例はコクレア社の Baha を両側に手術を行い、耳介はプロテーゼを使用している。もう 1 例は既に両側耳介形成・外耳道形成手術を過去に行ったが、術後使用した耳穴型補聴器が咀嚼とともにハウリングするため、骨導補聴器を 40 年近く使用してきた症例で、MED-EL 社の Bonebridge の移植手術を行った。

D . 考察

1) 診断基準・重症度分類の現状と今後の方向性について

両側小耳症・外耳道閉鎖症は、両側小耳症については基本的には Marx の分類を用

いて 度、度、度に分ける。両側外耳道閉鎖症については Schuknecht の分類を用いて Type A ~ D に分ける。Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせるが、この他に Treacher Collins 症候群、Pierre Robin 症候群のような他の合併奇形の有無を大枠として診断基準に追加する。

2) 診療ガイドラインの作成と計画について
治療は 2 つの流れがあり、どちらを選ぶかは、患者が選択することになる。

両耳の耳介形成術、外耳道形成術、鼓室形成術を行い、その後両耳にカナル型補聴器を装着させ、両耳聴を実現する。これは形成外科医と耳科医の共同手術によって行われる。

の手術は行わず、Baha あるいは Bonebridge のような手術により埋込型骨導システムを用い、耳介についてはプロテーゼを使用する。両耳に埋め込むことで両耳聴が実現できる。

3) 診断基準と診療ガイドラインに関する海外の状況について

診断基準の Marx の分類と Schuknecht の分類は海外でも用いられている。診療ガイドラインの方は、海外では埋込型骨導システムが多く行われている。わが国では少ない。この理由は、海外での人工聴覚器へのこだわりのなさや整容的なものに対する感覚、美学の違いあるいはわが国の手術によって健常者に近く形も機能も取り戻したいという感性が関係しているのかもしれない。

4)疫学的検討について

両側小耳症・外耳道閉鎖症例は、東は秋田県、西は滋賀県・奈良県より受診のために来院しており、人工対比の疫学的把握は困難である。従来から推察されている、片側小耳症・外耳道閉鎖症は1万人の出生に対して1人程度と見なされている。これを基に推察すると、われわれが手術あるいは手術を待機してフォローアップしている症例は全国の20～30%を占めるものと推定される。

E . 結論

両側小耳症・外耳道閉鎖症について

- 1) 診断基準は耳介奇形については Marx 分類、外耳道閉鎖症については Shuknecht の分類を用いているが、今後も同じ方向で良い。
- 2) 診療ガイドラインの作成については、耳介形成術と外耳道形成術を行う場合と、埋込型骨導補聴システム手術と、耳介についてはプロテーゼ(人工物)を使用する2つに分けて、診療ガイドラインを作成する方向を今後選択する。
- 3) 海外については、診断基準については1)が用いられ、診療ガイドラインについては2)が新しい動向である。
- 4) 疫学的には、従来から報告されているように10万人の出生に1人、すなわち全国的に毎年10～20例が出生すると見込まれる。

F . 研究発表

1. 論文発表

Kaga K, Asato H ed: Microtia and atresia combined approach by plastic and otologic surgery. KARGER, Switzerland, 2013

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

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

2. 学会発表

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

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

フレイ社と超磁歪型骨導補聴器の共同開発を行っており、特許の準備中である。

図1：Marxの耳介形成の分類



表1：Marxの分類

			無耳
耳介構成成分が かなり識別できるもの	耳介構成成分が 一部残存するもの	単なる皮膚の隆起に とどまるもの	

図2：外耳道閉鎖のShuknechtの分類

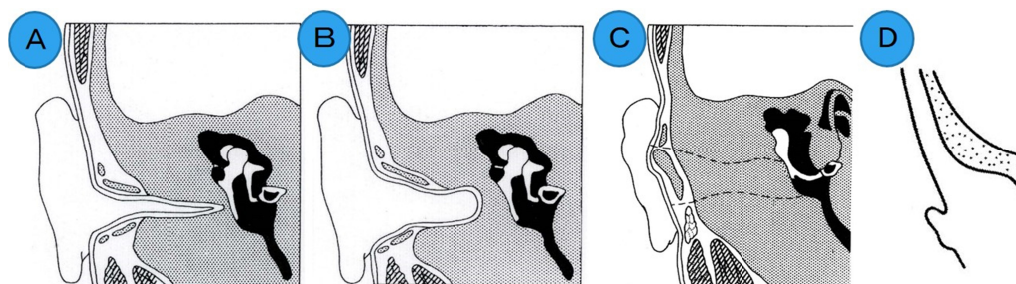


表2：Shuknechtの分類

Type A	Type B	Type C	Type D
軟骨部の狭窄。その内側に真珠腫 canal cholesteatoma が存在する	軟骨部、骨部とも狭窄し、彎曲がいちじるしい。鼓膜、ツチ骨の異常がみられる	鎖耳：キヌタ骨は融合しており、ツチ骨柄と鼓膜は欠損している。アブミ骨は可動性を示す	鎖耳：含気がわるい。耳小骨奇形は高度。顔面神経しばしば aberrant

平成26年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

耳硬化症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 熊川 孝三（虎の門病院 耳鼻咽喉科）

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部 耳鼻咽喉科）

研究要旨

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

A．研究目的

耳硬化症の概要

耳硬化症は海綿状変化がアブミ骨の輪状靭帯に波及し、アブミ骨底の硬化をきたし、伝音性・混合性難聴をきたす疾患である。好発部位は前庭窓前部であるが、海綿状変化が蝸牛軸に及ぶと、神経線維、ラセン神経節の退行変性が起こり、感音性難聴を来し、この状態が蝸牛型耳硬化症と呼ばれている。両側罹患80%が多いが片側例20%もある。

難聴発症のピークは30～40歳代で、女性にやや多く、妊娠・出産・子育ての時期に重なることが多い。

迷路骨包全体に病変が拡大すると、蝸牛障害が加わって混合難聴となる。まれに高度難聴（中途失聴）に至る例もある。

聴力検査では2000ヘルツの骨導聴力レベルが上昇するカルハルトノッチが特徴である。耳硬化症の難聴は進行性であり、比較的若年期より発症し、徐々に進行、アブミ骨が完全固着することで伝音難聴は固定する。耳硬化症における難聴の進行率は2～3dB/年と考えられている。

蝸牛型耳硬化症では蝸牛周囲のendochondral layerの骨吸収が生じ、CTスキャン上でもdouble ring signと呼ばれる内耳骨包周囲の骨脱灰像として観察される。蝸牛型耳硬化症の側頭骨CTの評価方法として、Rotteveelら¹⁾が提唱している脱灰像の位置と範囲による

分類を採用した。この分類では、CT 画像を Grade1 から 3 に分類し、Grade1 は窓周囲のみに脱灰像が認められるもの、Grade2 は蝸牛を中心に周囲に脱灰像が認められるもの、Grade3 は海綿状変化が広範に蝸牛周囲へ癒合し、蝸牛形態が判然としない状態と定義されている。Grade2 はさらに A から C の 3 つのサブタイプに分類される。Type A は周囲にリング状に脱灰像を認めるもの、Type B は基底回転の狭窄を認めるもの、Type C は A,B 両方の所見を認めるものとなっている。

B．研究方法

これらの耳硬化症の診断基準を作成した(表1)。

Merkus ら²⁾は語音弁別能、側頭骨 CT 所見、気導骨導差を評価因子とした進行した蝸牛型耳硬化症の治療ガイドラインを提唱した。当院での人工内耳の長期成績が良好であったことを踏まえて、このガイドラインに沿って日本語を母国語とした蝸牛型耳硬化症患者に対する補聴器、アブミ骨手術、人工内耳埋め込み手術の治療方針を提案する(図4)。

C．考察

1．耳硬化症における高度難聴患者の治療指針

我々は当院での人工内耳の長期成績が良好であったことを踏まえて、Merkus ら²⁾のガイドラインに沿って日本語を母国語とした蝸牛型耳硬化症患者に対する補聴器、アブミ骨手術、人工内耳埋め込み手術の治療方針を提案した³⁾(図4)。

その流れは以下のようなものである。現在の人工内耳の適応ガイドラインを満たし、補聴器装用下で CI-2004 による両側の語音聴力検査(単音節、単語、日常会話文)が 30%未満であれば不良聴耳側に人工内耳を勧める。語音聴力検査が 30%~50%であり、CT 所見で高度の脱灰像が認められれば、より蝸牛周囲の破壊や蝸牛回転の狭窄の少ない側に人工内耳を勧める。この理由は最近の細く短い残存聴力活用型人工内耳電極の保険承認、術中・術後のステロイド投与および正円窓膜からの挿入技術による聴力の保存術式の広がりにより、聴力を悪化させるリスクが減ったことを踏まえて、電極挿入の手技が困難になる前に埋め込み手術を終了しておくのがより良いと考えるからである。手術を希望しない場合は補聴器で経過観察とする。

脱灰像が高度でない場合は気導骨導差が 30dB 以上ある場合はアブミ骨手術を勧め、30dB 未満であれば補聴器を勧める。補聴器装用下で CI-2004 による語音聴力検査がそれぞれ 50%以上で、気導骨導差が 30dB 以上あればアブミ骨手術を勧め、気導骨導差が 30dB 未満であれば補聴器で経過観察とする、というものである。

D. 研究結果

添付の耳硬化症診断および診療ガイドライン（表 1、図 1 , 2 , 3 , 4 ）を作成した。

参考論文

- 1 . Rotteveel LJ, Proops DW, Ramsden RT, et al.: Cochlear implantation in 53 patients with otosclerosis: demographics, computed tomographic scanning, surgery, and complications. *OtolNeurotol*25:943-952, 2004.
2. Merkus P, van Loon MC, Smit CF, et al: Decision making in advanced otosclerosis: an evidence-based strategy. *Laryngoscope*. 2011 Sep;121(9):1935-41.
3. 三澤建、熊川孝三、加藤央、武田英彦：人工内耳埋め込み術を施行した蝸牛型耳硬化症および van der Hoeve 症候群の長期成績と当院における治療戦略。
Otol Japan 23:841-87, 2013.

F . 研究発表

論文発表

1. Hidekane Yoshimura¹, Satoshi Iwasaki, Shin-ya Nishio¹, Kozo Kumakawa, Tetsuya Tono, Yumiko Kobayashi, Hiroaki Sato, Kyoko Nagai, Kotaro Ishikawa, Tetsuo Ikezono, Yasushi Naito, Kunihiro Fukushima,
Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1
PLoS ONE 9(3) e90688 Published: March 11, 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0090688
2. Takayuki Nakagawa, Kozo Kumakawa, Shin-Ichi Usami, Naohito Hato, Keiji Tabuchi, Mariko Takahashi, Keizo Fujiwara, Akira Sasaki, Shizuo Komune, Tatsunori Sakamoto, Norio Yamamoto, Shiro Tanaka, Harue Tada, Michio Yamamoto, Atsushi Yonezawa, Toshiko Ito-Ihara, Takafumi Ikeda, Akira Shimizu, Yasuhiko Tabata, Juichi Ito:
A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine* 11/2014; 12:219.
3. Abe S¹, Nagano M, Nishio SY, Kumakawa K, Usami S.
High-frequency involved hearing loss caused by novel mitochondrial DNA mutation in 16S ribosomal RNA gene.
Otol Neurotol. 2014 Jul;35(6):1087-90.

4 . 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、阿倍聡子、三澤建、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪江、宇佐美真一：遺伝学的検査が有用であった小児の残存聴力活用型人工内耳症例。Audiology Japan 57:135-142, 2014.

5 . 熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦：アブミ骨手術時の floating footplate への対処法と予後

Otol Japan 24: 209-214, 2014.

6 . 射場恵、熊谷文愛、熊川孝三、三澤建、武田英彦：片側高度難聴における植込型骨導補聴器（BAHA）の装用効果 伝音難聴と感音難聴、それぞれの効果と有用な評価法について

耳鼻臨床 107:675-683, 2014.

総説

7 . 熊川孝三、武田英彦：小児難聴と人工内耳 耳喉頭頸 86: 147-153, 2014.

8 . 熊川孝三：特集 よくわかる遺伝子 遺伝子検査と遺伝子診断。JOHNS 30:677-682, 2014.

,学会発表

1.Kozo Kumakawa: Histological study of the cochlear nerve in a case implanted salvage ABI after CI. 13th International Conference on Cochlear Implants and other Implanted Auditory Technologies. Munich Germany June 18-21, 2014.

2.Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Shin-ichi Usami: EAS and residual hearing with positive genetic background. 13th International Conference on Cochlear Implants and other Implanted Auditory Technologies. Munich Germany June 18-21, 2014.

3.Takeru Misawa, Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Megumi Iba, Fumiai Kumagai: The long-term outcome of cases with cochlear implantation due to advanced otosclerosis and Van der Hoeve syndrome.

13th International Conference on Cochlear Implants and other Implanted Auditory

Technologies.Munich Germany June 18-21, 2014.

4.Kozo Kumakawa, Shin-ichi Usami:Hearing preservation for the patients with the mitochondrial 3243A>G mutation. 13th Hearing and Structural Preservation Workshop. Tokyo Japan, 2014.

5.岩崎聡^{*}、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄:本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験 - 適応と対象者について - .第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2014.5.15.

^{*} 国際医療福祉大学 三田病院

6. 松野圭二^{*}、東野哲也、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、高橋晴雄:本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験 - 静寂下、雑音下の語音聴取成績 - . 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2014.5.15.

^{*} 宮崎大学

7. 土井勝美^{*}、岩崎聡、宇佐美真一、熊川孝三、神崎晶、山中昇、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄:本邦における人工中耳MVS(Vibrant Soundbridge)臨床治験 - 中耳疾患に対するMVS手術の実際 - .第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2014.5.15.

^{*} 近畿大学

8. 熊川孝三、神崎晶、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄:本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)の臨床治験 - アンケートによる自覚的評価結果について - .第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2014.5.15.

9. 中川隆之^{*}、坂本達則、平海晴一、山本典生、熊川孝三、宇佐美真一、羽藤直人、田淵経司、村上信五、内藤泰、佐々木亮、小宗静男、伊藤壽一:突発性難聴に対するIGF1局所投与有効性に関するランダム化対照試験.第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2014.5.15.

^{*} 京都大学大学院

10. 吉村豪兼^{*}、岩崎聡、宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、長井今日子、石川浩太郎、池園哲郎、内藤泰、福島邦博、中西啓:次世代シーケンサーによるUsher症候群の原

因遺伝子解析.第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2014.5.15.

* 信州大学

11. 大多和優里、熊川孝三、松田絵美、眞岩智道、加藤央、武田英彦、阿部聡子、宇佐美真一:ミトコンドリア 8296A>G 変異を認めた高度難聴の一家系について. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2014.5.15.

12. 武田英彦、久田真弓、三澤建、大多和優里、加藤央、熊川孝三:人工内耳埋め込み術後に診断された脳表へモジデリン沈着症の一例. 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会,2014.10.16.

13. 熊川孝三、久田真弓、三澤建、大多和優里、加藤央、武田英彦:小児の両側人工内耳埋め込み手術の問題点とその対処法. 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会,2014.10.17.

14. 吉村豪兼*、福島邦博、熊川孝三、西尾信哉、工穰、岩崎聡、宇佐美真一:視聴覚障害例で鑑別すべき PHARC 病の 2 例. 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会,2014.10.17.

* 信州大学

15. 中川隆之*、熊川孝三、宇佐美真一、羽藤直人、田淵経司、高橋真理子、藤原敬三、佐々木亮、小宗静男、坂本達則、平海晴一、山本典生、伊藤壽一:突発性難聴に対するゼラチンハイドロゲルを用いた IGF-1 局所投与の有効性. 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会,2014.10.18.

* 京都大学大学院

16. 塚田景大*、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、工穰、岩崎聡、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、神田幸彦、東野哲也、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳(EAS)30例(32耳)の術後成績について. 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会,2014.10.18.

* 信州大学

17. 松田圭二*、東野哲也、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、高橋晴雄:先天性外耳道閉鎖症への VSB 手術 - Subfacial approach による FMT の正円窓留置 -. 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会,2014.10.18.

* 宮崎大学

18.熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦、中川隆之、伊藤壽一:randomized study による突発性難聴に対する IGF1、デキサメサゾン鼓室内投与療法の比較.第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2014.11.27.

19.岩崎聡*、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄、神田幸彦:人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 臨床治験の概要と安全性について.第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2014.11.28.

*国際医療福祉大学三田病院

20.熊谷文愛、射場恵、熊川孝三、武田英彦、神崎晶、宇佐美真一、岩崎聡、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄、神田幸彦:本邦における人工中耳 (Vibrant Soundbridge)臨床治験 - フィッティング手技について - .第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2014.11.28.

21.松田圭二*、東野哲也、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、高橋晴雄:本邦における人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 臨床治験 - アンケートによる自覚的評価結果について - .第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2014.11.28.

*宮崎大学

22.神田幸彦*、高橋晴雄、宇佐美真一、土井勝美、熊川孝三、東野哲也、内藤泰、暁清文、小川郁、岩崎聡、加我君孝:本邦で実施した人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 臨床治験における補聴器と人工中耳の比較検討.第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2014.11.28.

*神田 E・N・T 医院

23.土井勝美*、神崎晶、岩崎聡、熊川孝三、宇佐美真一、山中昇、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄、神田幸彦:人工中耳 MVS の伝音難聴・混合性難聴に対する有効性・安全性の検証試験 - 静寂下および雑音下の語音聴取成績 - .第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2014.11.28.

*近畿大学

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

内耳奇形の分類とその臨床的意義

研究協力者 岸本逸平

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

研究要旨

当研究は、内耳奇形の診療ガイドラインの策定を念頭に置き、同疾患の分類とその臨床的意義について把握することを目的とした。平成16年4月から平成27年2月まで当科で診療を行い、難聴の程度が人工内耳手術適応基準に達していた先天性高度難聴患児281名のうち、内耳奇形例は51名、18%を占めた。奇形の内訳ではIP-I、IP-II、Common cavityの3種が大部分を占めており、内耳奇形に対する人工内耳手術を考える場合、まず、それらの3タイプに対する手術方法の把握が重要と考えられた。これらの3タイプの術後成績は概ね良好であるが、他方、内耳道狭窄、蝸牛神経管狭窄が存在する例の術後成績は相対的に不良であった。内耳奇形に対する個別の治療指針は現時点では本邦において存在せず、人工内耳の適応が拡大しつつある現状を踏まえるとその必要性は高まりつつあり、早期の策定が望まれる。今後は、疾患頻度、遺伝子検査による診断の導入、人工内耳の推奨電極形態とその臨床的根拠の提示などの各課題について検討しつつ、具体的な原案の作成を行っていくことが必要である。

A. 研究目的

内耳奇形の診療ガイドラインの策定を念頭に置き、同疾患の分類とその臨床的意義について把握することを目的とした。

B. 研究方法

平成16年4月から平成27年2月までに当院を受診し、側頭骨CTで内耳奇形が確認された51例について、表1に示すSennarogluらの

	ミシェル奇形(Michel deformity)	迷路の完全な無形成	
蝸牛の奇形	蝸牛の無形成		
	Common Cavity	蝸牛・前庭の未分化な囊状奇形	
	Incomplete Partition	type I	蝸牛・前庭の低形成
		type II	Mondini 奇形
		type III	蝸牛軸なし、X連鎖性遺伝
	Cochlear Hypoplasia (小さな蝸牛)	type I	小さな囊状蝸牛
		type II	囊状低形成蝸牛、蝸牛軸なし
type III		2回転未満の蝸牛、蝸牛軸あり	
前庭系の奇形	前庭の拡張		
	半規管の奇形		
	内耳道の奇形		
前庭水管と蝸牛水管の奇形	前庭水管の奇形		
	蝸牛水管の奇形		

Sennaroglu L. et al. Laryngoscope 2002 / Sennaroglu L. Cochlear Implants Int 2010

表1 Sennaroglu の分類

分類[1, 2]に従って内耳奇形を分類するとともに、各奇形タイプの手術方法や術後成績についてまとめた。また、これまでの報告を参考にしながら、本邦における内耳奇形の診療ガイドライン策定にむけての現時点での課題を挙げた。

C. 結果

当科で診療を行い、難聴の程度が人工内耳手術適応基準に達していた先天性高度難聴患児 281 名のうち、内耳奇形例は 51 名、18%を占めていた。当院における内耳奇形の分類別頻度を表に示す(表2)。

奇形の分類	症例数
ミシェル(Michel)奇形	0
蝸牛の無形成	1
Common cavity	7(3)
IP-I	12(1)
IP-II	12
IP-III	1
CH-I	1(1)
CH-II	0
CH-III	4(3)
LVAS	5
既存分類なし	1
内耳道・蝸牛神経管の奇形	7(5)
内耳道狭窄	7(5)
蝸牛神経管狭窄	11(3)

括弧内の数字は複数種の奇形を有する患者数

表2 当院での内耳奇形の内訳

各奇形は必ずしもそれぞれが独立して見られるわけではなく、蝸牛奇形、前庭系奇形、前庭水管等の奇形は 1 患者に混在する場合もあり、左右の奇形タイプが異なる例も見られた。蝸牛奇形に関しては IP-I、IP-II、Common cavity の 3 タイプを合わせると 31 例であり蝸牛奇形の過半数を占めた。

全 51 例のうち、蝸牛の無形成性 1 例を除く残りの 50 症例で人工内耳埋め込み術が施行された。それぞれの蝸牛奇形タイプ別の術後語音聴取成績を表に示す(表3, 4, 5)。CI-2004(単語)、67-S、CAP score のいずれ

においても、IP-I や IP-II 症例では聴取能力が比較的良好であるのに対し、内耳道・蝸牛神経管狭窄症例では相対的に不良であった。

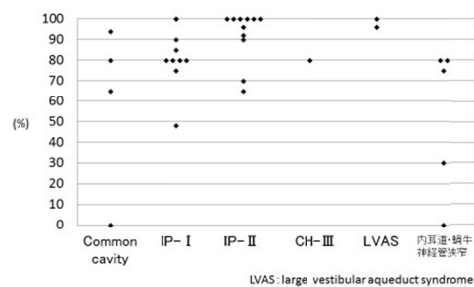


表3 術後成績: CI-2004(単語)

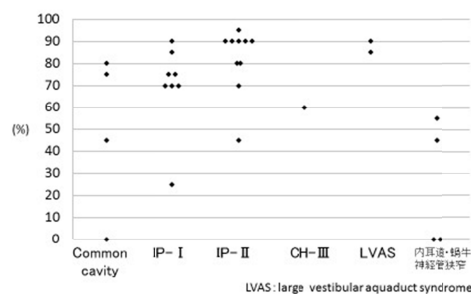


表4 術後成績: 67-S(単音節)

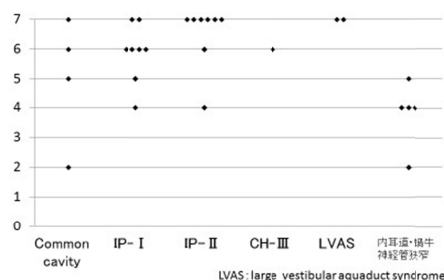


表5 術後成績: CAP score

D. 考察

内耳奇形は、先天的な内耳の形態学的異常で、一般的に蝸牛、前庭、半規管のみならず、内耳

道、前庭水管、蝸牛小管の異常も含まれる[1, 3]。内耳奇形の分類については、Sennaroglu [1, 2]の提唱したものが臨床に即しており用いやすく、今回の研究でも同分類に従って当院の症例を検討した。

一般に、内耳奇形は先天性高度難聴の約5～20%に見られるとされる[3, 4]。また人工内耳症例の約35%であったとの報告もある[5]。当院においては人工内耳施行小児例の約18%とやや低値であった。このように、人工内耳症例における内耳奇形の頻度が報告によって異なるのは、人工内耳の適応基準や社会的位置づけ、医療機関における手術適応の考え方等が均一でないためと考えられる。

内耳奇形症例では補聴器装用効果の乏しい高度難聴である場合が多く、治療としては人工内耳が主な選択肢となるが、実際の手術に際しては、通常の内耳形態での手術と異なり、顔面神経麻痺やGusherなどのリスクが相対的に高く、また挿入する電極アレーの形態も、各蝸牛奇形タイプに応じた選択が必要である。当院での内訳ではIP-I、IP-II、Common cavityの3種が大部分

を占めており、内耳奇形に対する人工内耳手術を考える場合、まず、それらの3タイプに対する手術方法の習熟が重要である。IP-IIでは基底回転とその部分の蝸牛軸は存在し、蝸牛神経の位置も正常と同様であるため、正常形態症例と同様の電極選択、手術法が可能である。IP-Iでは基底回転は存在するが蝸牛神経の分布状況が確定できないため、ストレート電極を挿入するのが好ましい。Common cavityでは蝸牛と前庭が一体となっているため、蝸牛に相当すると考えられる部分へのストレート電極の敷設を行う工夫が必要である。

術後成績においては、上記3タイプでは比較的良好な手術成績が得られており、特にIP-IIでは良好であった。IP-IIを主体とした蝸牛奇形群と、正常形態群とで術後成績は同等であるとの報告もある[6]。一方、重度の蝸牛奇形、内耳道狭窄、蝸牛神経管狭窄が存在する症例では術後成績は相対的に不良である[5, 7]。術後成績は、蝸牛奇形に規定されるよりむしろ内耳道・蝸牛神経の奇形に影響されて不良である場合が多い。

E. 結論

内耳奇形に対する個別の治療指針は現時点では本邦において存在しない。人工内耳の適応が拡大しつつある現状を踏まえるとその必要性は今後高まると考えられ、早期の策定が望まれる。策定における現時点での課題としては、

1. 難病としての疾患頻度の算定
2. 中耳奇形の診断基準との関係の明確化
3. 遺伝子検査による診断手法の追加
4. 奇形診断における計測値導入の検討
5. 前庭機能評価の位置付けの検討
6. 補聴器・人工内耳・残存聴力保存人工内耳の選択基準の提示
7. 人工内耳の推奨電極形態と、推奨の臨床的根拠の提示

が挙げられる。今後はこれらの各項目について、具体的な原案の作成を行っていくことが必要である。

参考文献

1. Sennaroglu, L. and I. Saatci, A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope*, 2002. 112(12): p.

2230-41.

2. Sennaroglu, L., Cochlear implantation in inner ear malformations--a review article. *Cochlear Implants Int*, 2010. 11(1): p. 4-41.

3. Jackler, R.K., W.M. Luxford, and W.F. House, Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope*, 1987. 97(3 Pt 2 Suppl 40): p. 2-14.

4. Van Wermeskerken, G.K., et al., Audiological performance after cochlear implantation: a 2-year follow-up in children with inner ear malformations. *Acta Otolaryngol*, 2007. 127(3): p. 252-7.

5. Papsin, B.C., Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy. *Laryngoscope*, 2005. 115(1 Pt 2 Suppl 106): p. 1-26.

6. Bille, J., V. Fink-Jensen, and T. Ovesen, Outcome of cochlear implantation in children with cochlear malformations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015. 272(3): p. 583-9.

7. Mylanus, E.A., L.J. Rotteveel, and R.L. Leeuw, Congenital

malformation of the inner ear and pediatric cochlear implantation. Otol Neurotol, 2004. 25(3): p. 308-17.

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

学会発表

1. Naito Y: Symposium (1) How to preserve cochlea? "Hearing preservation surgery using CI422 electrode array" (Speaker). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
2. Naito Y: Panel (1) Hearing preservation surgery (Panelist). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
3. Naito Y: Symposium (2) Partial deafness treatment. "Patient selection and surgical outcomes of EAS surgery" (Speaker). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
4. Naito Y: Panel (2) How to treat partial deafness (Panelist). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
5. 内藤 泰: 側頭骨の画像診断(ランチョンセミナー). 第115回日本耳鼻咽喉科学会, 福岡市, 2014.5.14-17
6. 岩崎 聡, 神崎 晶, 熊川孝三, 宇佐美真一, 山中 昇, 土井勝美, 内藤 泰, 暁 清文, 東野哲也, 高橋晴雄: 本邦で実施した人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験について. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会, 盛岡市, 2014.6.26-27
7. 藤原敬三, 内藤 泰, 篠原尚吾, 菊地正弘, 金沢佑治, 十名理紗, 岸本逸平, 原田博之: 両側先天性外耳道閉鎖症に対して人工中耳(MVS)手術を行った1症例. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会, 盛岡市, 2014.6.26-27
8. 内藤 泰: 人工内耳と脳機能(教育講演). 長野県地方部会 第195回例会, 松本市, 2014.6.8
9. 金沢佑治, 内藤 泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 十名理紗, 岸本逸平, 原田博之, 伊藤壽一: 錐体部の骨折を伴った小児の側頭骨骨折例. 第118回日耳鼻京滋合同地方部会, 京都市, 2014.7.5
10. 山崎博司, 内藤 泰, 伊藤壽一: 蝸牛神経低形成症例におけるMRI・EABR所見と人工内耳装用効果の関連. 第24回日本耳科学会, 新潟市, 2014.10.15-18
11. 岸本逸平, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 十名理紗, 原田博之, 内藤 泰: 両側人工内耳埋め込み症例に対する術中EABR結果の検討. 第24回日本耳科学会, 新潟市, 2014.10.15-18
12. 内藤 泰: 人工内耳両耳装用児の最近の結果 - 小児適応基準の変更を経て (Medel Hearing Implant in 2014, ランチョンセミナー). 第59回日本音声言語医学会, 福岡, 2014.10.9-10
13. Naito Y: Brain Functional Imaging of Cochlear Implant Patients(Speaker). XIII Hearing and Structure Preservation Workshop. Tokyo, 2014.10.2-5
14. Kishimoto I, Yamazaki H, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Suehiro A, Tona R, Harada H, Kuwata F, Moroto S, Yamamoto R, Naito Y: Evaluation of Intraoperative Electrically Evoked Auditory Brainstem Response Findings in Patients with Bilateral Cochlear Implants. Inner Ear Biology Workshop 2014 in Kyoto, Kyoto, 2014.11.1-4
15. 諸頭三郎, 玉谷輪子, 大西晶子, 十名理紗, 岸本逸平, 藤原敬三, 篠原尚吾, 内藤 泰: 内耳奇形を伴う小児人工内耳例のマップの特徴と語音聴取成績. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
16. 岩崎 聡, 神崎 晶, 熊川孝三, 宇佐美真一, 土井勝美, 内藤 泰, 暁 清文, 東野哲也, 高橋晴雄, 神田幸彦: 人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験の概要と安全性について. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
17. 熊谷文愛, 射場恵, 熊川孝三, 武田英彦, 神崎 晶, 宇佐美真一, 岩崎 聡, 土井勝美, 内藤 泰, 暁 清文, 東野哲也, 高橋晴雄, 神田幸彦: 本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験 - フィッティング手技について - . 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
18. 松田圭二, 東野哲也, 神崎 晶, 熊川孝三, 宇佐美真一, 岩崎 聡, 山中 昇, 土井勝美, 内藤 泰, 暁 清文, 高橋晴雄: 本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験 - アンケートによる自覚的評価結果について - . 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
19. 神田幸彦, 高橋晴雄, 宇佐美真一, 土井勝美, 熊川孝三, 東野哲也, 内藤 泰, 暁 清文, 小川郁, 岩崎 聡, 加我君孝: 本邦で実施した人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験における補聴器と人工中耳の比較検討. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
20. 土井勝美, 神崎 晶, 岩崎 聡, 熊川孝三, 宇佐美真一, 山中 昇, 内藤 泰, 暁 清文, 東野哲也, 高橋晴雄, 神田幸彦: 人工中耳MVS の伝音

難聴・混合性難聴に対する有効性・安全性の検証試験—静寂下および雑音下の語音聴取成績. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28

21. 内藤 泰: 側頭骨(耳鼻咽喉科疾患の最新画像診断)(講演). 第28回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会, 横浜市. 2014.11.22-23

22. 内藤 泰: 聴力保存を目指した人工内耳手術—聴力保存に重要な因子は何か?. 第25回日本頭頸部外科学会イブニングセミナー, 大阪市, 2015.1.29

23. 岸本逸平, 内藤 泰: 内耳奇形の分類とその臨床的意義. 平成26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)難治性聴覚町外に関する調査研究 研究成果報告会, 東京, 2015.2.15

24. 内藤 泰: 人工内耳 - その大いなる成功と未来展望(講演). 第120回日本解剖学会・第92回日本生理学会合同大会ランチオンセミナー6, 神戸市, 2015.3.21

論文発表

1. Kanazawa Y, Naito Y, Tona R, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Yamazaki H, Kishimoto I, Harada H: Predictive value of middle ear aeration before second-stage operation in staged tympanoplasty with soft-wall reconstruction. *Acta Otol* 134: 135-139, 2014
2. 内藤 泰: 高度難聴(補聴器、人工内耳) severe to profound hearing loss (cochlear implant, hearing aid). 今日の治療指針2014年版, 山口 徹・北原光夫 監修, 福井次矢・高木 誠・小室一成 編, 第1刷, 医学書院, 東京, 1371-1372, 2014(全2014頁)
3. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Tona R, Harada H: Clinical features of rapidly progressive bilateral sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 134: 58-65, 2014.
4. Yoshimura H, Iwasaki S, Nishio SY, Kumakawa K, Tono T, Kobayashi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S: Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with usher syndrome type 1. *PLOS One* 11:9(3):e90688, 2014
5. 岸本逸平, 内藤 泰: 内耳・その他 先天

性高度感音難聴 - 内耳奇形. 子どもを診る 高齢者を診る 耳鼻咽喉科外来診療マニュアル, 山岨達也 編, 第1版, 株式会社中山書店, 東京, 95-104, 2014.

6. Yamazaki H, Kikuchi M, Shinohara S, Naito Y, Fujiwara K, Kanazawa Y, Tona R: Intra-arterial administration of antibiotics for refractory skull base osteomyelitis. *Auris Nasus Larynx* 41: 380-383, 2014.
7. 内藤 泰, 諸頭三郎: 方向感・両耳聴検査. *Monthly Book ENTONI* 169: 49-54, 2014.
8. 内藤 泰, 玉谷輪子: 純音聴力レベルに比べて語音明瞭度が極めて低い!. *JOHNS* 30: 9; 1095-1097, 2014.
9. 内藤 泰: 人工内耳と脳機能. 日本耳鼻咽喉科学会長野県地方部会 会報長野99: 4-5, 2014.
10. Tona R, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Kishimoto I, Harada H, Naito Y : Risk factors for retropharyngeal cellulitis in Kawasaki disease. *Auris Nasus Larynx* 41; 5: 455-458, 2014.
11. Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Tamaya R, Yamazaki T, Fujiwara K, Ito J: SLC26A4 p.Thr410Met homozygous mutation in a patient with a cystic cochlea and an enlarged vestibular aqueduct showing characteristic features of incomplete partition type I and II. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 78(12): 2322-2326, 2014.
12. 内藤 泰: 耳鼻咽喉科の最新画像診断 2)側頭骨. 日本耳鼻咽喉科学会第28回専門医講習会テキスト123-127頁, 2014.
13. 内藤 泰: 科学技術の進歩と聴覚医学「聴覚と脳機能画像」. *Audiology Japan* 57: 6; 659-669, 2014.
14. 内藤 泰: 電気信号を用いた神経機能再建 人工内耳(cochlear implant). *脳* 21 18: 1; 71-75, 2015.
15. 内藤 泰: 難聴. 今日の診療のためにガイドライン外来診療2015, 泉 孝英 編, 第15版, 日経メディカル開発, 東京, 561-564, 2015.
16. 内藤 泰: 側頭骨の画像診断. *日耳鼻* 118:182-191, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

中耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

平成 26 年度事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」の分担研究として、中耳奇形に関する多施設共同研究を施行した。参加 17 施設による過去 20 年の中耳奇形症例の観察研究で、平成 27 年 3 月現在 3 施設のデータが集積された。現在汎用されている船坂および Teunissen 分類を検討すると、上鼓室以外でのツチ・キヌタ固着症例や、キヌタ骨長脚からアブミ骨上部構造にかけての分類で問題点が挙げられた。両分類の整合性や、その他の分類法など文献的考察を行なった。

A．研究目的

中耳奇形の分類には船坂分類（1979）および Teunissen & Cremers 分類（1993）がよく用いられるが、いずれも再検討の余地がある。もともと希少疾患であるがゆえ、単施設では十分な疫学的・臨床的検討ができないという問題があった。近年、伝音難聴に対する手術法は、従来の術式や機器の改良だけでなく、骨導インプラントや人工中耳などの人工聴覚器の導入により著しい進歩を見せている。したがって、昨今の多彩な治療法選択に対応出来る、より詳細な発生病態学分類を再検討する必要性が生じてきた。

そこで、平成 24 年度厚生労働省難治性疾

患等克服研究事業「遺伝性難聴および外耳・中耳・内耳奇形に関する調査研究」研究班の分担研究として、「我が国における遺伝性伝音難聴とくに中耳奇形分類法確立に向けた多施設共同研究」が発足した。研究班の再編に伴い、平成 26 年度から「難治性聴覚障害に関する調査研究」の対象疾患として外耳、中耳及び内耳奇形が含まれる形で研究継続中である。本研究では、臨床情報の収集および分析を行ない、診断基準・重症度分類・および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及および改正等を行うことを最終的な目的とする。

B . 研究方法

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

(倫理面への配慮)

本研究に関するすべての情報は、個人情報漏えい、盗難、紛失などが起こらないよう宮崎大学耳鼻咽喉科において適切に保管する。新たなコード番号を記載し、連結可能匿名化とする。コード番号は各施設で付され、対応表が無ければ個人を特定できないよう配慮する。本研究はヘルシンキ宣言(世界医師会)および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)を遵守して施行され、参加各施設倫理委員会の承認を得て実施する。

C . 研究結果

平成 24 年度開始時の参加 17 施設中、平成 27 年 3 月までで 3 施設から登録票送付があった。船坂分類と対応する Teunissen 分類、それぞれの群の耳数を表 1 に示す。

表 1 分類結果

船坂分類	Teunissen	耳数(n=121)
	3b	5
	3a or 1	54
	1	12
+	3	4
+	2	1
+	2 or 4	39
+ +	2 or 4	3
分類不能	分類不能	3

D . 考察

1. 診断基準について

過去の報告のほとんどは、非進行性難聴、反復性中耳炎の既往が無い、手術にて形態異常等の奇形所見が確認された症例について検討されている。本研究も原則的にこれに則っているが、この基準では側頭骨 CT にて明らかな中耳奇形を認める非手術症例は含まれない。耳小骨奇形に対する側頭骨ターゲット CT の有用性は多数報告されており、320 列 CT など機器の精度も向上している。固着病変の評価は困難という画像診断の限界を考慮しつつ、今後の更なる症例集積と、手術所見や聴覚所見との整合性の分析を進め、診断基準策定へ反映させる必要があると思われる。

2. 分類について

中耳奇形に関する分類は本邦では船坂分類(1979)以後、狩野ら(1996)、Hashimoto et al (2002)などの報告があるが、現在まで船坂分類が最も頻用されている。発生学

的考察から、ツチ・キヌタ固着、キヌタアブミ関節形成不全、及びアブミ骨底板固着の単独あるいは複合奇形として分類したものである。臨床的に理解しやすく分類が容易な一方、本分類では 上鼓室壁以外でのツチ・キヌタ骨固着の分類が出来ない(表1の3行目)、キヌタアブミ関節形成不全の群に離断、変形、固着など多彩な病態が全て含まれる(表1の9行目)等の問題点がある。は malleus bar やツチ・キヌタ関節癒合などの奇形である。これに対して、近年の発生学的見地から、耳小骨が神経堤由来であることを考慮した新しい分類の提唱(小島ら, 2014(会議録))などがある。また、鰓弓に基づく分類の再考を提起した報告(Yamamoto et al, 2014)も認められる。ではキヌタ骨長脚からアブミ骨上部構造に至る種々の形態異常が含まれ(中島ら, 2014)対応する術式を複雑にしている。これを整理するためにキヌタアブミ関節形成不全を離断と変形に分けるべきとする意見(岡野ら, 2003)がある。また、耳小骨のみでなく鼓室側の形態異常に起因する伝音障害(アブミ骨筋腱骨化や顔面神経管との固着など)もあり、術式も考慮した、鼓室全体を含めた評価法が望まれる。

海外の分類としては Teunissen 分類(1993)が一般的で、より術式に配慮された分類となっている。この分類を基にアブミ骨に焦点を絞った分類も提唱されている(Parks et al, 2007)。この Teunissen 分類にも前述した の問題点が当てはまる。改善策として の病態のひとつであるアブ

ミ上部構造固着に対して細分類を提唱した報告(Nandapalan, 1997)がある。

船坂分類と Teunissen 分類を比較した場合、前者はアブミ骨底板固着と前庭窓閉鎖を明確に分けておらず、術式を反映した分類とは言えない。この部分を改善することで両者の整合性を図ることは可能と思われる。いずれも共通の問題点があり、それを踏まえた分類案策定が必要である。

以上の形態学的分類のほか、中耳奇形を含めた聴器奇形全般に対する手術適否の重症度分類として、Siegert-Mayer-Weerda の CT 所見によるスコアリングシステムがある。満点を 28 点として伝音再建の適否を判断するもので、Jahrsdoerfer のスコアリングシステムを拡張したものである。骨導インプラントや人工中耳の進歩により治療の選択肢は拡大しており、単純なスコアリングの数値による手術適否ではなく、項目も考慮した術式の選択手段という、スコアリングシステムの新しい利用法が出来るかも知れない。

3. 診断基準案、分類案に向けて

前述の考察をもとに、表2のような診断基準を立案した。画像診断による確実例を設け、小児などの手術待機例や混合性難聴への骨導インプラント適応症例など、鼓室開放をしない症例にも適応できるよう配慮した。先天性難聴に対する遺伝子検査は、中耳奇形を合併する症候群性難聴や若年性耳硬化症など、鑑別が困難であった伝音障害を診断できる可能性がある。これらを疑い例に含むことで中耳奇形の病態を遺伝性

難聴の側面からも把握できるようにした。
これら項目について集積症例を検討するとともに、分類案の策定を進めていく。

表2 診断基準案

確実例	手術確認例:伝音障害+手術所見
	画像確認例:伝音障害+画像所見
疑い例	手術確認例で
	炎症機転や先天性真珠腫の関与
	不完全固着例
	小児後天性進行性伝音難聴
	先天性伝音難聴の家族歴

E. 結論

船坂分類、Teunissen 分類とも鼓室側の形態異常との関連で問題点が残る。発生学的見地、人工聴覚器の進歩、画像診断の進歩を踏まえて、診断基準、分類法の改訂が必要と考えられる。外耳および内耳奇形との関連については今後の検討課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

後藤隆史、東野哲也、松田圭二．耳小骨奇形を伴った乳突洞限局性先天性真珠腫の一例．Otol Jpn, 2014:24(1);34-38.

中島崇博、東野哲也．先天性アブミ骨固着症の難聴病態と手術．Otol Jpn, 2014:24(5);829-833.

2. 学会発表

中島崇博、福留真二、松田圭二、東野哲也．先天性アブミ骨固着症におけるアブミ骨上部構造固着の検討．Otol Jpn, 2014:24(4);680.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

平成26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

薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 櫻尾 明憲（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

アミノ配糖体や白金製剤による薬剤性難聴は臨床的にも動物実験的にも知られているが、本邦における全国的な実態調査はされていない。今回東大病院における症例の検討と文献レビューから全国調査として必要な項目、問題点を検討した。アミノ配糖体による薬剤性難聴の症例は母集団も少なく調査は困難と考えられた。白金製剤による難聴検索には化学療法施行前後の聴力評価が必要と考えられた。白金製剤の投与総量・放射線の併用の有無・年齢・他剤併用の有無重点的調査項目として全国調査を行うことが必要と考えられた。

A．研究目的

抗生剤の一種であるアミノ配糖体や抗がん剤の一種である白金製剤などは内耳障害をきたすことが臨床的にも動物実験的にも知られている。しかしながら、本邦における薬剤性難聴の実態の詳細はまだ明らかとなっていない。今後、本邦における薬剤性難聴の実態を調査し、難聴の発生頻度・重症度などを検討することが必要である。本研究では東大病院における過去の薬剤性難聴症例を検討するとともに、白金製剤による難聴の文献的レビューを行い、今後全国的な調査として必要な項目を検討することを目的とした。

B．研究方法

過去5年間に東大病院難聴外来を受診し、

薬剤性難聴と診断された症例の聴力型、難聴原因、難聴発生の時期、進行の有無を検討した。また過去の文献報告を渉猟し、白金製剤に伴う難聴の出現率・リスク因子などを調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は東大病院倫理委員会の承認を得て施行した。個人の情報は匿名化を行い、資料は鍵のかかる場所に保管管理を行った。発表に際しては個人が特定できない形で行った。

C．研究結果

2010年より2014年に当科難聴外来を受診して薬剤性難聴の診断を受けた物は8名であった。原因薬剤は抗がん剤4名(白金製剤3名、シクロホスファミド1名)、抗結核

治療薬 2 名 (ストレプトマイシン・カナマイシン各 1 名)、心臓術後感染に対するアミカシン 1 名、原因不明熱に対するストレプトマイシン 1 名であった。聴力型の多くは高音漸傾型を呈したが、一部水平、谷型聴力も存在した。アミノ配糖体による薬剤性難聴は心臓術後感染を除いて全例 20 年以上前に投薬された陳旧例であった。抗がん剤による難聴者は薬剤投与後 2 日と比較的短期に発症したのから投薬 2 ヶ月後に難聴を自覚したものもあり、発症までの期間は多岐にわたった。

D . 考察

東大病院における薬剤性難聴の症例数は非常に少なかった。アミノ配糖体については現在使用ようとも制限されており、母集団が少ないためと予想される。従って、アミノ配糖体における難聴の詳細な評価は、本邦では困難ことが予想される。一方で、抗がん剤 (特に白金製剤) については現在も多く患者に使用されている。文献的には白金製剤による難聴の出現率は、24% ~ 79% に生じるとも報告されており (Theunissen et. al. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014)、当院における症例数と大きな開離が存在した。この原因としては当科では化学療法を施行する患者に対して、ルーチンでの聴力評価がなされていなかった点が考えられる。文献を詳細に検討すると、難聴は観察されるもの日常生活に影響の無い症例も多く、その場合難聴を訴えることをせず検査がなされていないという可能性がある。また、抗がん剤治療の対象と

なる患者の多くは老人性難聴も合併しており、難聴があっても薬剤に起因するものかどうか評価が困難である点なども一因であろう。これらについては、多施設からのデータの解析を待つ必要があると思われる。

白金製剤に伴う難聴の危険因子は白金製剤の投与総量・放射線の併用の有無・年齢・多剤併用の有無 (Yasui N, et al. J. Pediatr Hematol Oncol. 2014) などが挙げられており、今後全国的な調査で重点的に調査する必要があると考えられた。また、白金製剤使用中止後も進行することも報告されている (Einarsson EJ, et al. Int J Audiol. 2010)。当科における症例も発症時期が多岐にわたっており同様の傾向がうかがわれ、長期の経時的聴力経過観察が必要だと考えられた。

薬剤耳毒性の重症度分類基準については Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4 (CTCAEv4) や、the American Speech Language Hearing Association (ASHA) system が海外では提唱されている。しかしながら、聴力閾値による分類であり、日常生活における QOL の低下は反映されていない。抗がん剤投与中止は生命予後に影響を及ぼすので、聴力レベルよりも QOL の低下の重症度という面からの重症度分類を検討するべきであると考えられる。

抗がん剤の使用は耳鼻咽喉科以外でも頻繁に施行されているが、施設においては聴力検査を行うこともできない場合もある。重症度分類・ガイドラインを作成すること

は訴訟の問題へとも発生する危険性をはらんでおり、慎重に行う必要がある。

E . 結論

東京大学耳鼻咽喉科における薬剤性難聴症例の検討と文献的レビューから、今後全国調査を行う点での問題点を検討した。アミノ配糖体による薬剤性難聴は母集団も少なく、調査は困難と思われた。白金製剤による難聴検索には化学療法施行前後の聴力評価が必要と考えられた。白金製剤の投与総量・放射線の併用の有無・年齢・多剤併用の有無重点的調査項目として全国調査を行うことが必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Suzuki M, Sakamoto T, Kashio A, Yamasoba T.

Age-related morphological changes in the basement membrane in the stria vascularis of C57BL/6 mice. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology in press.

Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. Oxid Med Cell Longev. 2014;582849.

山嵜達也、越智 篤：聴覚に関わる社会医学的諸問題「加齢に伴う聴覚障害」. Audiology Japan 571: 52-62, 2014

山嵜達也. 耳鼻咽喉科のアンチエイジング. 老人性難聴の予防. Therapeutic Research 35:808-810,2014

山嵜達也. 聴覚のアンチエイジング. 女性の聴覚を保つには. Modern Physician 34:1287-1290,2014

山嵜達也. 難聴の基礎と臨床, Anti-aging medicine 10:916-924,2014

Ochi A, Furukawa S, Yamasoba T. Factors that account for inter-individual variability of lateralization performance revealed by correlations of performance among multiple psychoacoustical tasks. Frontiers in Neuroscience ; 2014 eCollection

Ichikawa K, Kashio A, Mori H, Ochi A, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T.A New Computed Tomography Method to Identify Meningitis-Related Cochlear Ossification and Fibrosis before Cochlear Implantation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014; 150:646-53.

2. 学会発表

山嵜達也. 加齢に伴う聴覚障害. 第 59 回日本聴覚医学会 11.27-28, 2014. 下関

山嵜達也. 老人性難聴の予防と治療. ラジオ日経「医学講座」 12.18, 2014

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

平成26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

薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 中川 尚志（福岡大学医学部耳鼻咽喉科）

A．研究目的

難治性疾患等政策研究事業の一環として、薬剤による聴力障害の臨床像を明らかにする。

B．研究方法

薬剤性難聴の臨床情報データベースを作成し、本事業の研究分担者、研究協力者が所属する医療機関より患者データを収集する。本年度は臨床情報データベースを作成するために、臨床および動物を用いた基礎実験で対象になるであろう文献の検索を行う。

（倫理面への配慮）

福岡大学病院臨床研究審査委員会に研究案を提出、承認を得た（整理番号 14-11-08）。

C．研究結果

過去に動物実験で内耳毒性が報告されている薬剤は、消毒薬としてはグルコン酸クロールヘキシジンとポピドンヨード、ブロー液、ゲンチアナバイオレットがあった。それぞれ薬物濃度と投与時間に依存していた。抗生剤としてはアミノ配糖体とマクロ

ライド系抗菌薬の文献があった。マクロライド系抗菌薬の内耳毒性は一過性であった。アミノ配糖体抗菌薬は薬剤の種類によって蝸牛および前庭と障害の程度が異なった。また腎機能障害や騒音曝露後、高齢、併存する難聴によって毒性が増強し、特に利尿剤との併用で内耳毒性が発現しやすくなる。抗がん剤としてはシスプラチンをはじめとする白金製剤が聴力障害を生じることが報告されており、シスプラチンでは総投与量は $200\text{mg}/\text{m}^2$ を超えるときに聴力障害が発現する危険性が高くなり、不可逆性となりやすいとの臨床データが示されていた。

D．考察

薬剤性内耳障害には投与薬剤の濃度、総投与量、投与期間もしくは時間を記載することが必要である。また前庭を含めた関連する症状と患者背景、併用薬の情報が障害の程度を評価する情報として有用である。薬剤性難聴のデータベースを作成するときは留意する必要がある。

E．結論

薬剤性難聴の臨床情報データベースの作成を行った。作成に必要な項目や因子の文献検索を行い、作成に反映させた。

F．研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

- [1] Shearer AE, Eppsteiner RW, Booth KT, Ephraim SS, Gurrola J2nd, Simpson A, Black-Ziegelbein EA, Joshi S, Ravi H, Giuffre AC, Happe S, Hildebrand MS, Azaiez H, Bayazit YA, Erdai ME, Lopez-Escamez JA, Gazquez I, Tamayo ML, Gelvez NY, Leal GL, Jalas C, Ekstein J, Yang T, Usami S, Kahrizi K, Bazazzadegan N, Najmabadi H, Scheetz TE, Braun TA, Casavant TL, LeProust EM, Smith RJ. Utilizing ethnic-specific differences in minor allele frequency to recategorize reported pathogenic deafness variants. *Am J Hum Genet.* 95:445-453. 2014
- [2] Abe S, Nagano M, Nishio S, Kumakawa K, Usami S. High-frequency involved hearing loss Caused by Novel Mitochondrial DNA Mutation in 16S Ribosomal RNA Gene. *Otol Neurotol.* 35: 1087-1090. 2014
- [3] Ishikawa K, Naito T, Nishio S, Iwasa Y, Nakamura K, Usami S, Ichimura K. A Japanese family showing high-frequency hearing loss with *KCNQ4* and *TECTA* mutations. *Acta Otolaryngol.* 134:557-563. 2014
- [4] Yano T, Nishio S, Usami S, deafness gene study consortium. Frequency of mitochondrial mutation in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. *J Hum Genet.* 59:100-106. 2014
- [5] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet.* 59: 262-268. 2014
- [6] Yoshimura Y, Iwasaki S, Nishio S, Kumakawa K, Tono T, Kobayashi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Facilitates Diagnosis of Patients with Usher Syndrome Type 1. *PLoS ONE.* 9:e90688. 2014
- [7] Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine.* 12:2-8. 2014
- [8] 工 穰: 単一遺伝子異常と疾患 難聴と眼の異常. *JOHNS.* 30:727-732. 2014
- [9] 西尾信哉、宇佐美真一: 難聴における遺伝子医療の現状. *医学のあゆみ.* 250: 371-377. 2014
- [10] 宇佐美真一: 知っておきたい甲状腺診療 4 Pendred 症候群の診断と治療. *MB ENT.* 172: 53-58. 2014

- [11] Nishio S, Hayashi Y, Watanabe M, Usami S. Clinical Application of a Custom AmpliSeq Library and Ion Torrent PGM Sequencing to Comprehensive Mutation Screening for Deafness Genes. *Genet Test Mol Biomarkers*. 19: 1-9. 2015
- [12] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 193-204. 2015
- [13] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124: 100-110. 2015
- [14] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124: 118-122. 2015
- [15] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:135-141. 2015
- [16] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124:129-134. 2015
- [17] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124:177-183. 2015
- [18] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124:142-147. 2015
- [19] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124:49-60. 2015
- [20] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124: 84-93. 2015
- [21] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*

124: 184-192. 2015

- [22] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 169-176. 2015
- [23] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 158-168. 2015
- [24] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20: 147-152. 2015
- [25] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124: 148-157. 2015
- [26] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. *USH2* Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:123-128. 2015
- [27] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN1* Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:94-99. 2015
- [28] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:77-83. 2015
- [29] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:111-117. 2015
- [30] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:61-76. 2015
- [31] 鬼頭良輔、森健太郎、宇佐美真一：突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討。耳鼻臨床。108:267-272. 2015
- [32] 藤原崇志、岡田昌浩、吉田正、白馬伸洋、羽藤直人、暁清文。愛媛県下における突発性難聴の疫学調査。愛媛医学 33:182-186, 2014.
- [33] Hakuba N, Ikemune K, Okada M, Hato N. Use of ambulatory anesthesia with manually assisted ventilation for tympanic membrane regeneration therapy in children. *Am J Otolaryngology*

- 36:153-157, 2014.
- [34] Takagi T, Gyo K, Hakub N, Hyodo J, Hato N. Clinical features, presenting symptoms and surgical results of congenital cholesteatoma based on Patsic's staging system. *Acta Otolaryngol* 134: 462-467, 2014.
- [35] Hakuba N, Tabata Y, Hato N, Fujiwara T, Gyo K. Gelatin hydrogel with basic fibroblast growth factor for tympanic membrane regeneration. *Otol Neurool* 35: 540-544, 2014.
- [36] Okada M, Gyo K, Takagi T, Fujiwara T, Takahashi H, Hakuba N, Hato N. Air-bone gap in ears with a well-repaired tympanic membrane after Type III and Type IV tympanoplasty. *Auris Nasus Larynx* 41: 153-159, 2014.
- [37] Yoshida T, Suga K, Kato M, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Sugiura S, Kuno K, Pyykkö I, Naganawa S, Watanabe H, Sobue G, Nakashima T. Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Ménière's disease. *Nakada T, J Neurol* 261; 2079-2084:2014
- [38] Uchida Y, Sugiura S, Sone M, Ueda H, Nakashima T. Progress and prospects in human genetic research into age-related hearing impairment. *Biomed Res Int* 2014;390601:2014
- [39] Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, Teranishi M, Sone M, Fukunaga Y, Kobashi G, Takahashi K, Matsui S, Ogawa K. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol* 134;1158-1163:2014
- [40] Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Patient with an *SLC26A4* gene mutation who had low-frequency sensorineural hearing loss and endolymphatic hydrops. *J Laryngol Otol* in press
- [41] Maeda Y, Nishizaki K, et al. Dexamethasone regulates cochlear expression of deafness-associated proteins myelin protein zero and heat shock protein 70, as revealed by iTRAQ proteomics. *Otol Neurotol* in Press.2015.
- [42] Maeda Y, Nishizaki K, et al. Steroid-dependent sensorineural hearing loss in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease showing auditory neuropathy. *Auris Nasus Larynx* 2014 Epub ahead of print.
- [43] Chizu Saito, Kotaro Ishikawa, Ken-ichi Nakamura, Akifumi Fujita, Michio Shimizu, Noriyoshi Fukushima, Hiroshi Nishino, Keiichi Ichimura. A Melanocytic Lesion Extending From the Right Ear to the Nasopharynx in a Pediatric Patient: A Case Report. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015
- [44] 石川浩太郎 :【疾患と病態生理】 壊死性外耳道炎 . *JOHNS* 2015;31(2):253-256.
- [45] Sato H, Kawagishi K: Detection of labyrinthine artery in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(3):455-459, 2014
- [46] Nakashima T, Sato H , Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, Teranishi M, Sone M, Fukunaga Y, Kobashi G, Matsui S, Ogawa K: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta*

- Otolaryngol 134 : 1158-1163, 2014
- [47] Mizukawa A, Sato H, Nakasato T: Limited detection of the internal auditory artery by 3-T MRI. J Iwate Med Assoc 66 (5): 209-215, 2014
- [48] Kondo M, Kiyomizu K, Goto F, Kitahara T, Imai T, Hashimoto M, Shimogori H, Ikezono T, Nakayama M, Watanabe N, Akechi T. Analysis of vestibular-balance symptoms according to symptom duration: dimensionality of the Vertigo Symptom Scale-short form. Health Qual Life Outcomes 13 (1).2015
- [49] 丸山 絢子, 野口 佳裕, 池園 哲郎, 西尾 綾子, 本田 圭司, 高橋 正時, 鈴木 康弘, 喜多村 健: ELISA 法による CTP 検査で診断された外リンパ瘻確実例. Otolology Japan 24(2):123-128 . 2014.
- [50] 坂本 圭 , 小淵 千絵, 城間 将江, 松田 帆, 関 恵美子, 荒木 隆一郎, 池園 哲郎: 人工内耳装用者の聴覚的時間情報処理に関する研究 倍速音声に対する統語修復の効果. Audiology Japan 57(1):92-98 . 2014.
- [51] 新藤 晋 , 杉崎 一樹, 伊藤 彰紀, 柴崎 修, 水野 正浩, 松田 帆, 井上 智恵, 加瀬 康弘, 池園 哲郎 新しい半規管機能検査法 video Head Impulse Test Equilibrium Research 73(1):22-31 . 2014.
- [52] 和田哲郎: 騒音性難聴 . 耳鼻臨床 . 2014 ; 107 : 660-661
- [53] 松永達雄: よくわかる遺伝子 単一遺伝子異常と疾患 難聴と内分泌の異常 JOHNS : 東京 2014; 30(6):741-744
- [54] 松永達雄: 難聴の遺伝子診断・遺伝子治療. 脳 21 : 東京 2014;17(3):290-292
- [55] Masuda S, Namba K, Mutai H, Usui S, Miyanaga Y, Kaneko H, Matsunaga T. A Mutation in the Heparin-Binding Site of Noggin as a Novel Mechanism of Proximal Sympalangism and Conductive Hearing Loss. Biochem Biophys Res Commun 2014; 447(3):496-502
- [56] 大友章子、南修司郎、永井遼斗、松永達雄、榎本千江子、坂田英明、藤井正人、加我君孝 Waardenburg 症候群 2 型に対する、人工内耳埋め込み術後の聴覚・言語発達について.耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 2015;87(2):173-175
- [57] 加我君孝 : 『2 つの耳』 —左右の耳の形と聴こえの改善手術— 第 8 集 2014 . 第 9 回青空の会、第 8 回 TC の会 .
- [58] 加我君孝 : 『2 つの耳』 —左右の耳の形と聴こえの改善手術— 第 9 集 2015 . 第 10 回青空の会、第 9 回 TC の会 .
- [59] 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、阿倍聡子、三澤建、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪江、宇佐美真一 : 遺伝学的検査が有用であった小児の残存聴力活用型人工内耳症例。 Audiology Japan 57:135-142, 2014.

- [60] 熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦：アブミ骨手術時の floating footplate への対処法と予後. *Otol Japan* 24: 209-214, 2014.
- [61] 射場恵、熊谷文愛、熊川孝三、三澤建、武田英彦：片側高度難聴における植込型骨導補聴器 (BAHA) の装用効果—伝音難聴と感音難聴、それぞれの効果と有用な評価法について—耳鼻臨床 107:675-683, 2014.
- [62] 後藤隆史、東野哲也、松田圭二．耳小骨奇形を伴った乳突洞限局性先天性真珠腫の一例．*Otol Jpn*, 2014;24(1);34-38.
- [63] 中島崇博、東野哲也．先天性アブミ骨固着症の難聴病態と手術．*Otol Jpn*, 2014;24(5);829-833.
- [64] Suzuki M, Sakamoto T, Kashio A, Yamasoba T. Age-related morphological changes in the basement membrane in the stria vascularis of C57BL/6 mice. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* in press.
- [65] Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;582849.
- [66] 山嵜達也、越智 篤：聴覚に関わる社会医学的諸問題「加齢に伴う聴覚障害」. *Audiology Japan* 571: 52-62, 2014
- [67] 山嵜達也. 耳鼻咽喉科のアンチエイジング. 老人性難聴の予防. *Therapeutic Research* 35:808-810,2014
- [68] 山嵜達也. 聴覚のアンチエイジング. 女性の聴覚を保つには. *Modern Physician* 34:1287-1290,2014
- [69] 山嵜達也. 難聴の基礎と臨床, *Anti-aging medicine* 10:916-924,2014
- [70] Ochi A, Furukawa S, Yamasoba T. Factors that account for inter-individual variability of lateralization performance revealed by correlations of performance among multiple psychoacoustical tasks. *Frontiers in Neuroscience* ; 2014 eCollection
- [71] Ichikawa K, Kashio A, Mori H, Ochi A, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T. A New Computed Tomography Method to Identify Meningitis-Related Cochlear Ossification and Fibrosis before Cochlear Implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150:646-53.

・ 研究成果の刊行物・別刷