

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27年度 総括研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成28（2016）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）	-----	1
・ 分担研究報告	-----	21
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	98

· 總括研究報告

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

- 研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
- 研究分担者 福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）
原 晃（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）
石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター）
池園 哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）
野口 佳裕（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）
加我 君孝（東京医療センター臨床研究センター）
松永 達雄（東京医療センター臨床研究センター）
小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
山岨 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
佐野 肇（北里大学医療衛生学部）
岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科）
内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院）
西崎 和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）
羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
中川 尚志（九州大学医学部耳鼻咽喉科）
東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）
高橋 晴雄（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学）
小橋 元（獨協大学医学部公衆衛生学講座）

研究協力者 原渕 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科）
森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
佐々木 亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
小林 由美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）
欠畑 誠治（山形大学医学部耳鼻咽喉科）
渡辺 知緒（山形大学医学部耳鼻咽喉科）
大森 孝一（京都大学医学部耳鼻咽喉科）
小川 洋（福島県立医科大学会津医療センター）
和田 哲郎（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）
松田 帆（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）
熊川 孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科）
南 修司郎（東京医療センター臨床研究センター）
神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
村田 考啓（群馬大学大学院医科学専攻高次機能統御系脳神経病態制御学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座）
將積 日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）
茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
宮川 麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
岩佐 陽一郎（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
古庄 知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）
武田 憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
伊藤 壽一（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
岡野 高之（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
北尻 真一郎（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
前田 幸英（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）
山下 裕司（山口大学医学部耳鼻咽喉科）
菅原 一真（山口大学医学部耳鼻咽喉科）
畑地 憲輔（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学）
松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

中島 崇博（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

我那覇 章（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。本研究では、急性高度感音難聴（突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、サイトメガロ難聴）を対象に、All Japanの研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施し、診断基準の改訂、重症度分類の改訂および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定を目的としている。

平成 27 年度は前年度までに引き続き、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を中心的に実施した。各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標にデータ収集を行い、罹患者頻度の比較的高い突発性難聴に関しては 3,149 例、急性低音障害型感音難聴は 1,052 例と遺伝性難聴に関しては 3,450 例と非常に多くの症例の詳細な臨床情報（家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータを収集することができた。また、症例数の比較的多い突発性難聴に関しては、治療効果に関する検討を行った。

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

A. 研究目的

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

疾患のひとつである。

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

い状況である。

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

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

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

また、各サブタイプに応じた適切な介入手法として、補聴器・人工内耳の有効性に

関する検討や適切な療育手法に関する検討を行う。特に近年進歩の著しい残存聴力活用型人工内耳や人工中耳、埋込型骨導補聴器といった新しい治療デバイスを取り入れた新しい診療ガイドラインの作成を目指す。

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

B . 研究方法

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来すため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。本研究では、各々の疾患の臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、All Japan の研究体制で全国から試料・臨床情報を収集するとともに、治療効果および介入法の検討を行い、客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的に下記の研究を実施した。

（１）臨床情報登録データベースの構築および症例登録

本研究の本研究の対象疾患では希少であるため、臨床情報の収集は全国的かつ継続的に実施する必要がある。本年度は臨床情報調査票を基に作成した臨床情報データベ

ース（症例登録レジストリ）を用いた症例情報の収集を進めた。

具体的には、診断基準を満たす症例を対象に臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などの臨床情報の調査を後ろ向き研究として実施した。また、遺伝性難聴や外リンパ瘻などの疾患では鑑別診断に遺伝子診断や CTP 検査が必須であるため、必要に応じて遺伝子診断や CTP 検査を実施しその結果も併せて収集を行った。

（２）適切な医学的介入手法に関する研究

収集された情報を基に、疾患のタイプ分類を進め、診断基準の改定、重症度分類の改定、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立を目指し検討を行った。

特に、遺伝子診断や CTP 検査を組み合わせた客観的な指標に基づく新しい診断基準を確立するとともに、近年進歩の著しい残存聴力活用型人工内耳（EAS）・人工中耳・埋込型骨導補聴器などの新しい治療デバイスを取り入れた診療ガイドラインを作成することで、患者の QOL を大きく向上を目指し検討を行った。

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

（倫理面への配慮）

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

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

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

C . 研究結果

（１）突発性難聴に関する研究成果

本年度は前年度までに引き続き、各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に、本事業で構築したレジストリ・ソフトウェアを用いて臨床データの収集を行った。2016 年 2 月末日の時点で 3,000 例を超える症例の臨床情報（重症度、治療方法、予後効果判定）のデータが収集された。

また、今年度収集された症例データのうち治療効果に関する臨床情報の揃っていた 2,938 例を対象に重症度・治療効果に関連した因子を検討した。

めまい症状の随伴

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

心疾患の既往

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

脳梗塞の既往

脳梗塞の既往を有する例は 82 例認められ、

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

糖尿病の既往

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

副腎皮質ステロイド治療

突発性難聴の治療法に関しては未だ確立し

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

表1 臨床情報レジストリより明らかとなった治療実態

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

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

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

その他の薬剤に関して

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

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

その結果、副腎皮質ステロイド剤の全身投

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

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

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

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

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

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

(2) 急性低音障害型感音難聴に関する研究成果

昨年度までに引き続き、各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に現在データを収集中であり、現時点で 1000 例を超

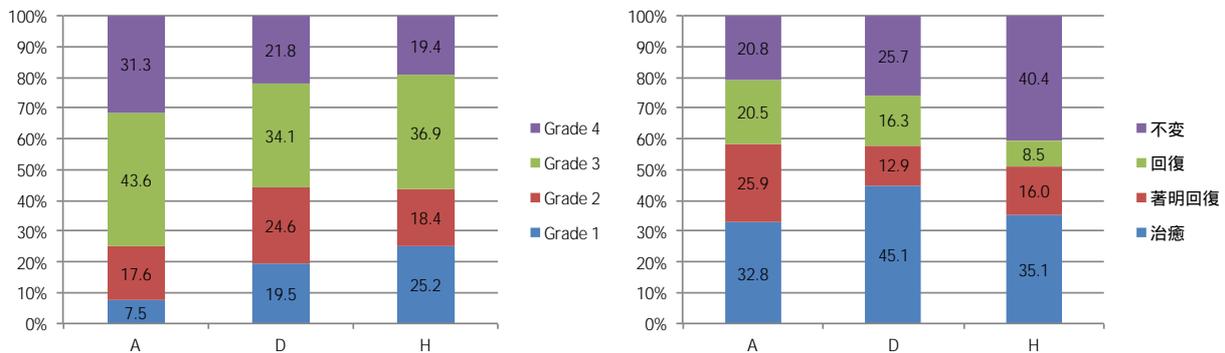


図1 臨床情報レジストリより明らかとなった治療実態別の重症度および治療効果

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

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

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

える症例の臨床情報（重症度、治療方法、予後効果判定）のデータが収集されている。今年度収集された情報を基に種々の分析を行い、昨来年度に治療法に関する検討を重点的に行う予定である。

(3) 遺伝性難聴に関する研究成果

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

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

また、「遺伝学的検査（先天性難聴）」を受診した症例の臨床データを中心にデータ

る症例の臨床情報（家族歴、聴力像、随伴症状、重症度、治療方法）のデータが収集されている。収集されたデータおよび DNA サンプルを基に、日本人難聴患者の遺伝的背景に関する検討を障害者対策総合研究事業「新しい難聴遺伝子診断システムの開発および臨床応用に関する研究」（代表：宇佐美真一）との連携により実施し、各原因遺伝子変異を持つ症例の臨床的特徴や治療法、治療効果に関してまとめた。また、各遺伝子変異による難聴に関するシステムティックレビューを実施し、治療法としての補聴器、人工内耳の効果に関する論文のレビューを実施した。以上の成果に関しても、前述「遺伝性難聴の診療の手引き 2016」に反映させた。

D. 考察

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

を実施した。突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に 3,000 例を超える症例の詳細な臨床情報(家族歴、聴力像、随伴症状、重症度)および治療実態(治療法とその効果)のデータが収集された。

また、突発性難聴では、本年度収集された情報より、重症度・治療効果に関連した因子を検討したところ、めまい症状、心疾患の既往、脳梗塞の既往が関連していることが明らかとなった。

治療法に関しては副腎皮質ステロイド剤が標準的治療として用いられており、全体の 89.9% にステロイド剤が投与されていることが明らかとなった。また、近年実施されるようになったステロイド鼓室内投与については、特に糖尿病を合併する患者において、全身状態の悪化を防ぐ目的で多く実施される傾向があった。初回治療としてのステロイド鼓室内投与の治療効果は比較的良好であることが示された。ステロイド鼓室内投与療法は、特に糖尿病の既往のある症例に対して全身の血糖コントロールの上でも有用であるため、今後さらに症例を収集してエビデンスを強固なものにし、診療ガイドラインに盛り込む計画である。

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

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

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

また、日本人難聴患者において、各原因遺伝子変異を持つ症例の臨床的特徴や治療法、治療効果に関してまとめた。さらに、各遺伝子変異による難聴に関するシステマティックレビューを実施し、治療法としての補聴器、人工内耳の効果に関する論文のレビューを実施した。以上の成果に関しても、前述「遺伝性難聴の診療の手引き 2016」に反映させた。この情報は発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。

E . 結論

平成 27 年度は当初計画通り、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録(臨床情報調査)に向けた基盤整備を中心に研究を行った。具体的には、症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を行い、効率的にデータを収集できている状況である。特に

突発性難聴と遺伝性難聴に関しては、共に現時点で 3,000 例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度) および治療実態(治療法とその効果)のデータが収集されており、非常に効率的に解析を行う基盤が整いつつある。

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

F . 研究発表

- [1] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. USH2 Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:123-128. 2015
- [2] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN1* Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:94-99. 2015
- [3] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:77-83. 2015
- [4] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:193-204. 2015
- [5] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:111-117. 2015
- [6] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:100-110. 2015
- [7] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi

- Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:118-122. 2015
- [8] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:135-141. 2015
- [9] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:129-134. 2015
- [10] Nishio S, Hattori M, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Naito T, Yoshimura H, Iwasa Y, Mori K, Shima Y, Sakuma N, Usami S. Gene Expression Profiles of Cochlea and Vestibular Endorgans: Localization and Function of Genes Causing Deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:6-48. 2015
- [11] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:177-183. 2015
- [12] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:142-147. 2015
- [13] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:49-60. 2015
- [14] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:84-93. 2015
- [15] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:184-192. 2015
- [16] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y,

- Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:169-176. 2015
- [17] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:158-168. 2015
- [18] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20(3):147-152. 2015
- [19] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:61-76. 2015
- [20] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:148-157. 2015
- [21] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Okamoto M, Kitamura K, Gyo K, Sato H, Nakashima T, Fukuda S, Fukushima K, Hara A, Yamasoba T, Usami S. SOD1 gene polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 136(5):465-469. 2016
- [22] Kitoh R, Moteki H, Nishio S, Shinden S, Kanzaki S, Iwasaki S, Ogawa K, Usami S. The effects of cochlear implantation in Japanese single-sided deafness patients: five case reports. *Acta Otolaryngol.* 136(5):460-464. 2016
- [23] Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, Shiba N, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S, Koike K. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol.* 55:52-57. 2016
- [24] 日本聴覚医学会編 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 金原出版 2016 東京
- [25] 鬼頭良輔, 森健太郎, 宇佐美真一. 突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討 *耳鼻臨床.* 108(4):267-272. 2015

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

学会発表

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

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

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

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

[5] 山内翔子、稲葉雄二、川崎洋一郎、本林

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

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

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

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

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

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

[11] 吉村豪兼、茂木英明、神田幸彦、西尾

- 信哉、岩崎聡、宇佐美真一：遺伝学的検査により早期診断された非症候群性難聴児に混在する Usher 症候群. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [12] 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一：難聴原因遺伝子の同定と共に別の遺伝子変異保因者であることが診断された 2 家系. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [13] 茂木英明、宇佐美真一：遺伝子コピー数変化 (Copy Number Variation) による先性感音難聴症例. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [14] 宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一：次世代シーケンサーによる人工内耳装用患者の原因遺伝子解析. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [15] 松田帆、杉崎一樹、新藤晋、柴崎修、井上智恵、伊藤彰紀、加瀬康弘、宇佐美真一. CTP 陽性症例の臨床的検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [16] 岩崎聡、岩佐陽一郎、宇佐美真一、加我君孝:人工中耳の適応と今後の可能性について. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [17] 鬼頭良輔、北野友裕、海沼和幸、宇佐美真一:当科におけるシスプラチンを用いた化学放射線療法の聴力変化の検討. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [18] 塚田景大、市瀬彩、宮川麻衣子、森健太郎、内藤泰、北尻真一郎、宇佐美真一:日本人に見出された *COCH* 遺伝子変異症例. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [19] 宮川麻衣子、工 穰、宇佐美真一:次世代シーケンサーにより見出された *BO* 症候群の性腺モザイク. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [20] 茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一:次世代シーケンサー解析にて *GPR98* 遺伝子変異を同定し、Usher 症候群 Type2 と診断した一家系. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [21] 宇佐美真一:次世代シーケンスの臨床応用～先天性難聴、遺伝性結合組織疾患のパネル解析を中心に～. 第 39 回日本

- 遺伝カウンセリング学術集会.
2015.6.26-28. 三井ガーデンホテル千葉
- [22] Usami SI, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H: Benefit of Genetic Testing for Cochlear Implantation Candidates. 2015 Annual CORLAS Meeting. 2015.8.24-26. Palace Hotel, San Francisco USA
- [23] 佐久間直子、茂木英明、高橋優宏、宮川麻衣子。荒井康裕、西尾信哉、井上真規、吉田高史、折立伸彦、宇佐美真一: 人工内耳埋込術を施行した *PTPRQ* 遺伝子変異による両側感音難聴の 1 例. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [24] 鬼頭良輔、茂木英明、宇佐美真一、岩崎聡: 一側性高度感音難聴に対して人工内耳埋め込み術を施行した 2 症例～術後経過と使用状況の関連性について. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [25] 野口佳裕、喜多村健: 全国調査における前庭水管拡大症の純音聴力検査所見の検討. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [26] 松田帆、新藤晋、柴崎修、井上智恵、荒木隆一郎、伊藤彰紀、加藤康弘、宇佐美真一、鈴木衛、池園哲郎: 外リンパ瘻疑似症例の CTP 測定値、臨床所見および内
- 耳窓閉鎖術の検討. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [27] 茂木英明、宇佐美真一: ミトコンドリア脳筋症家系に認められた *P2RX2* 遺伝子変異による進行性感音難聴. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [28] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一: 次世代シーケンサーを用いた日本人難聴患 1120 例の網羅的遺伝子解析. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [29] 宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、小林有美子、佐藤宏昭、渡辺知緒、内藤泰、押川千恵、宇佐美真一: 次世代シーケンサーを用いて見出された *MYO15A* 遺伝子変異症例—臨床像と CI 術後成績の検討—. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [30] 森健太郎、小林有美子、茂木英明、宮川麻衣子、佐藤宏昭、宇佐美真一: 次世代シーケンサーで同定された稀な遺伝子変異を原因とする難聴の臨床像. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [31] 吉村豪兼、宮川麻衣子、熊川孝三、西尾信哉、宇佐美真一: 先天性高度感音難

- 聴における Usher 症候群タイプ 1 原因遺伝子解析. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [32] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一: 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴 76 家系に対する遺伝学的解析. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [33] 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一: 遺伝子検査、CMV 検査を用いた非症候群性先天性難聴の原因診断. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [34] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一: 次世代シーケンサーを用いた日本人難聴患者 1120 例の網羅的遺伝子解析. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [35] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、長野誠、山口敏和: 次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝子診断～保険収載された遺伝学的検査への臨床応用～. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [36] 宮川麻衣子、西尾信哉、服部充、工 穰、宇佐美真一: 次世代シーケンサーにより見出された BO 症候群の性腺モザイク. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [37] 茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一: 次世代シーケンサーによる難聴遺伝子解析により眼症状発症前に Usher 症候群と診断し得た一家系. 第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [38] 宇佐美真一、宮川麻衣子、西尾信哉、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、高橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原 晃、福田諭、松永達雄、山嵜達也: 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴について. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [39] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一: 成人人工内耳装用者の遺伝的背景～若年発症型両側性感音難聴患者との関連性について～. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [40] 西尾信哉、宮川麻衣子、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、高橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川

- 尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原 晃、福田諭、松永達雄、山岨達也、宇佐美真一：特発性両側性感音難聴患者に対する遺伝学的検査～次世代シーケンサーを用いた検査～. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [41] 鬼頭良輔、西尾信哉、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、高橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原 晃、福田諭、松永達雄、山岨達也、宇佐美真一：臨床情報調査票を用いた突発性難聴の疫学調査～難治性聴覚障害に関する調査研究班. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [42] 小川郁、宇佐美真一：急性高度難聴の診断基準改訂について. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [43] 小林有美子、水川知子、嶋本記里人、平海晴一、佐藤宏昭、櫻井孝男、及川絵美子、村井盛子、森健太郎、宇佐美真一：LOXHD1 遺伝子変異が同定された兄弟症例. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [44] 岩崎聡、岩佐陽一郎、吉村豪兼、高橋優宏、宇佐美真一、加我君孝：一側性高度感音難聴に対する人工内耳症例の長期成績. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [45] 野口佳裕、喜多村健：全国調査における前庭水管拡大症 387 例の臨床所見の検討. 第 74 回 日本めまい平衡医学会総会. 2015.11.25-27. 長良川国際会議場、岐阜都ホテル

. 分担研究報告

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

臨床情報調査票を用いた突発性難聴の疫学調査
-突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて-

研究代表者：宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴は従来の特定期疾患（難病）に含まれ、患者の QOL を著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。種々のアプローチにより研究がなされているが、未だにメカニズムをはじめ不明な点が多いのが現状で、診断や治療について本邦での診療指針（あるいはガイドライン）が存在していないのが現状である。

本研究では、臨床情報調査票を用いて多くの研究分担施設から情報を集積し、疫学調査を行うことで、診断や治療についての一定の指針を作成することを目的としている。

本年度は治療について、特に従来から使用されることの多い副腎皮質ステロイドの使用方法や効果についてまとめを行った。

A．研究目的

突発性難聴は従来の特定期疾患（難病）に含まれ、患者の QOL を著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。種々のアプローチにより研究がなされているが、未だにメカニズムをはじめ不明な点が多いのが現状で、診断や治療について本邦での診療指針（あるいはガイドライン）が存在していないのが現状である。

本研究では、臨床情報調査票を用いて多

くの研究分担施設から情報を集積し、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ことを目的としている。本年度は特にステロイド治療を中心に解析を実施した。

B．研究方法

臨床情報調査票を用いて研究分担施設にて

患者情報を登録。そのデータを集計する。

(倫理面への配慮)

各施設にて入力する段階で匿名化されており、データの集計時点で連結不能となっている。

C. 研究結果

- ・2016年3月までに突発性難聴については3073症例の臨床データが集積された
- ・1次調査では難聴の重症度について、めまい症状 糖尿病 心疾患 脳梗塞 年齢 が関連しているとの結果であり、また治療効果についてはめまい症状 心疾患 初診時聴力 治療開始までの日数 年齢が関連しているとの結果が得られた(昨年度報告)
- ・ステロイドの使用については、1)ステロイドは90%以上の突発性難聴患者で投与されて治療が行われている(図1) 2)ステロイド全身投与を行っている症例が中でも多い(鼓室内投与の併用を含む) 3)ステロイド治療自体の有効性はランダム化比較試験でないため正確には不明だが、全身投与そ実施した群はステロイド投与なしの群に比較して若干改善が良好であった(図2)
- 4)軽症例では外来治療でプレドニン、重症例では入院治療でプレドニンもしくはサクシゾンの投与例が多い
- 5)軽症例では外来・入院治療は同等の治療効果・重症例では入院での治療がやや有効であった(図3)
- 6)鼓室内投与(初回治療)は全身投与単

独治療に対して非劣性・糖尿病患者での治療の有用性が示された(昨年度報告)

D. 考察

今回の臨床情報調査票を用いた疫学調査では、多数例の詳細な調査情報が得られており、従来から実施されているステロイド全身投与や、近年実施されているステロイド鼓室内投与の有効性などについても検討できる有用なものと考えられる。

AAO-HNSにて2012年度にだされたClinical Practice Guideline: Sudden Hearing Lossでは、治療における副腎皮質ステロイドの投与は『Option』、Salvage therapyとしての鼓室内投与は『Recommendation』の扱いであるが、今回の検討ではやはり初期治療として大多数の症例でステロイドの投与が実施されていることが明らかとなった。

今回の臨床情報調査表では加えて、ステロイドの投与形式や薬剤の種別、それに応じた治療成績の検討が可能となっており、どのような症例にそのような治療を選択するか(推奨するか)といったサブグループ解析をより詳細に実施できることが示されたものと考えられる。

E. 結論

難治性聴覚障害に関する調査研究班の研究分担施設で集積された疫学データを集計し、本年度は特に突発性難聴の治療に関するまとめを行った。膨大な症例数が集積され、診療指針(ガイドライン)の作成の一助になることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

日本聴覚医学会 2015年(学会発表・東京)

含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を

図1) ステロイド投与の状況とその投与方法の詳細: 90%以上の症例でステロイドの投与が行われおり、また投与方法としては全身投与が中心であることが明らかとなった。

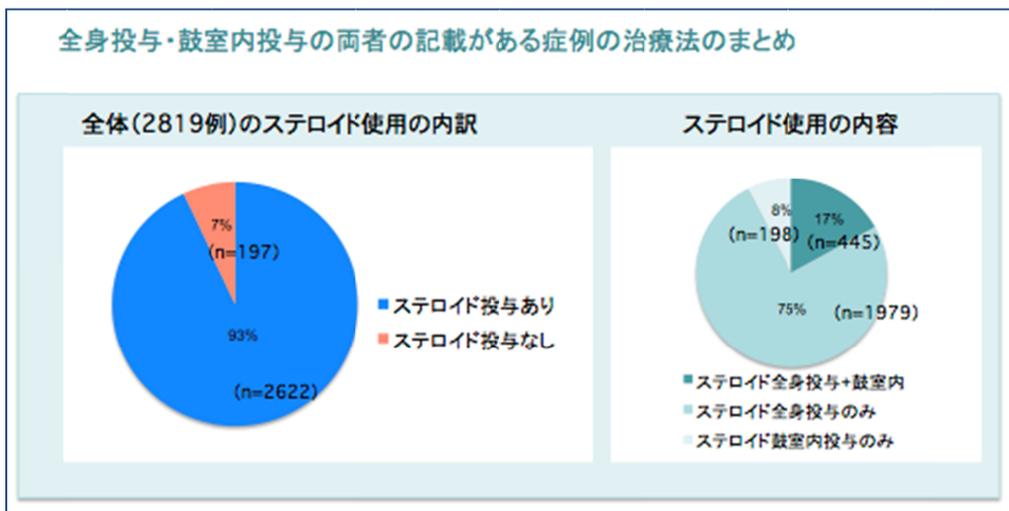


図2) 重症例におけるステロイド投与の効果: 一定以上の治療効果と考えられる著明回復以上の割合では、ステロイド全身投与を行った群で治療効果が良好な傾向がみられた。

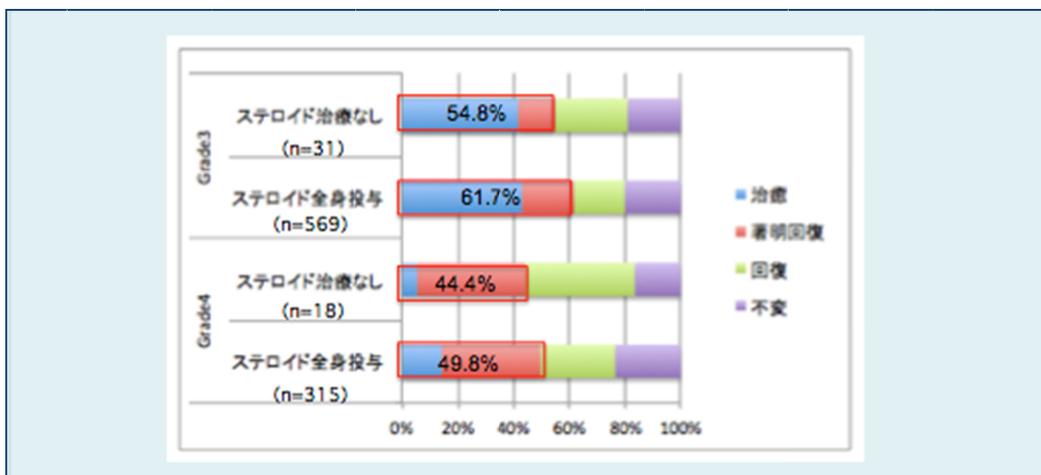
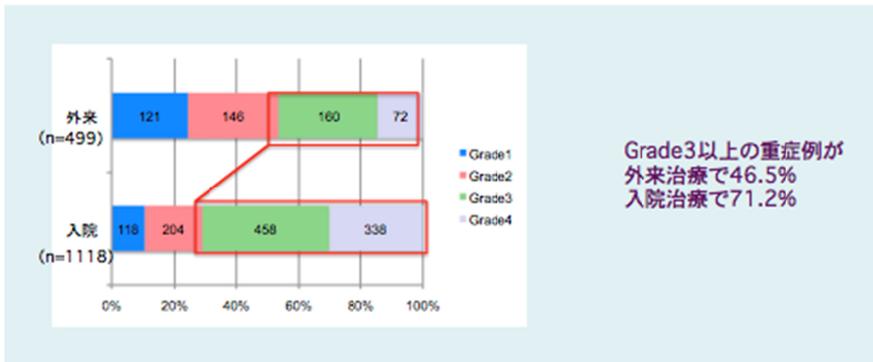


図3) 外来・入院の内訳(重症度別)と治療効果: Grade3以上の重症例では入院治療が選択されている場合が多く、また重症度別に見た場合には入院治療は重症例ではやや治療効果が良好な傾向を認めた。



1) 軽症例 (Grade1/2)			
	著明回復以上	回復以下	著明回復以上の割合(%)
入院(n=320)	188	132	58.75
外来(n=262)	156	106	59.54

2) 重症例 (Grade3/4)			
	著明回復以上	回復以下	著明回復以上の割合(%)
入院(n=796)	436	360	54.77
外来(n=227)	117	110	51.5

軽症例では差がないが
重症例では
入院治療のほうがやや良好

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究協力者 岡田 昌浩（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究要旨

突発性難聴は原因不明の疾患であり、想定されている原因（内耳虚血、ウイルス感染、膜迷路破綻など）に対してステロイド全身投与、鼓室内注入療法、循環改善薬などが投与されているのが現状である。重症例では予後不良の場合が多く、重症例の約 40% で 60dB 以上の難聴が残存するとされており、本疾患の課題である。本研究では、全国統一症例登録レジストリを用い、全国 30 施設から突発性難聴症例の治療実態や聴力予後を集積・解析することで、新たなエビデンスを見だし、突発性難聴の治療指針を作成することを目的とする。愛媛大学では、169 例 169 耳の突発性難聴症例の登録を行った。また、治療指針の作成に向けて、システマティックレビューの準備をすすめている。

A．研究目的

突発性難聴は、「明らかな原因やきっかけがなく、あるとき突然に感音難聴をきたす疾患」である。原因不明の疾患で、自然治癒する場合もあるが、難聴が治癒に至らない症例も多い。2012 年に愛知県、愛媛県、岩手県で行われた疫学調査では、罹患率は人口 10 万人あたり 60.9 人であり、2001 年に行われた疫学調査と比較すると増加傾向にあった。また、重症度別には Grade3 以上の重症例は約 30% と比較的少なかったが、重症例のうち、約 40% で 60dB 以上の難聴が残存することが判明した。今後、このよう

な重症例の聴力予後を改善していくことが重要であると考えられた。

そこで、本研究では、全国 30 施設を対象に、統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報（重症度、治療実態、治療効果など）の収集を行い、診断基準および治療指針の確立を目指すことを目的とした。

B．研究方法

全国 30 施設（信州大、北海道大、岩手医大、筑波大、国立リ八、埼玉医大、東京医科歯科大、虎の門病院、東京医療センター、

慶應大、東京大、北里大、三田病院、名古屋大、神戸市民病院、岡山大、愛媛大、福岡大、宮崎大、長崎大、旭川医大、弘前大、山形大、福島医大、群馬大、富山大、徳島大、山口大、琉球大)から統一の症例登録レジストリに登録された情報を集積した。愛媛大学では、1996年から2015年の間に入院治療を行った突発性難聴症例を対象とした。登録内容は、罹患側、性別、身長・体重、生年月日、発症年月日、発症年齢、発症から治療までの期間、随伴症状の有無、合併疾患、治療内容、初診時聴力、固定時聴力である。

また、治療指針の作成のため、クリニカルクエッションの設定や、その解答のためのシステムティックレビューを行う。

(倫理面への配慮)

本研究は愛媛大学において連結可能匿名化した後に調査項目を入力した。対応表は施設可能な保管庫に保管し、厳重に管理することで、個人情報保護に留意した。調査研究のため、患者に直接的な有害事象や不利益は生じない。本研究に関して、突発性難聴新規発症症例に対しては説明書に沿って説明した上で、研究に参加するかどうかを選択して頂いた。過去の発症症例に対しては、ホームページに本研究の目的や方法などを掲載し、研究対象となるものが研究対象となることを拒否できるようにした。本研究は愛媛大学臨床研究倫理診査委員会の承認を得ている。

C . 研究結果

愛媛大学では、169例169耳の突発性難聴症例をレジストリに登録した。その内訳は、男性80例、女性89例であった。重症度分類では、Grade1が10例(6%)、Grade2が34例(20.2%)、Grade3が79例(47.0%)、Grade4が45例(26.8%)であった。聴力予後は治癒38例(22.6%)、著明回復48例(28.6%)、回復49例(29.2%)、不変33例(19.6%)であった。

愛媛大学では2011年から2012年の突発性難聴の治療に関する論文を検索し、64本の英文論文、12本の日本語論文を抽出し、そのスタディデザインからエビデンスレベルの設定を行った。

D . 考察

突発性難聴は原因不明の疾患である。現在想定されている原因として、内耳虚血やウイルス感染、膜迷路破綻などが推定されているが、その推定された病態に対し、経験的にステロイド全身投与、鼓室内注入療法、循環改善薬投与などが行われているが、いまだ確立された治療法がないのが現状である。2012年に行われた疫学調査で、これまで想定された以上に罹患者が多く、軽症例が多いことが判明したが、それでも、重症例では高度の難聴が残存する症例が多く、本疾患の重要な課題と言える。本研究で、現在行われている全国の治療の実態や予後を集積し、新たなエビデンスを構築し、治療指針へ反映することが望まれる。また、治療指針の作成にあたって、過去の質の高い論文を抽出し、エビデンスレベルの高い

治療指針を作成することが望まれる。

E．結論

本研究において、全国から集積された突発性難聴患者の情報をもとに、突発性難聴に対する治療の現状、予後を明らかにし、新たなエビデンスを構築することができるかと予想される。また、これらの情報や過去の論文のシステマティックレビューなどから治療指針を作成している段階である。

F．研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

岡田昌浩、小川日出夫、高木大樹、山田啓之、羽藤直人。突発性難聴に対するステロイド鼓室内注入療法。日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（2015年5月）。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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 曾根 三千彦（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 吉田 忠雄（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）
杉本 賢文（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）
寺西 正明（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

過去に行われた突発性難聴全国疫学調査では、1972 年の作成以来 4 回同一基準が採用されてきた。最近の 2012 年調査と今回の研究事業調査では、国際的な基準を考慮して隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上と明記した 2012 年改訂案を用いた。しかし、この基準では低音障害型感音難聴例も含まれることがある。低音障害型感音難聴と突発性難聴では予後が異なり、その治療にあたって異なる対応が必要とされる。そのため、新たな発性難聴の診断基準では低音障害型感音難聴症例を省く必要がある。診療ガイドライン作成のために、突発性難聴のシステマティックレビューからスタディデザインやエビデンスレベルを整理して採択することが、今後の突発性難聴の診療に重要である。

A．研究目的

突発性難聴の診断基準や診療ガイドライン策定に向けて、今後の方向性を検討する。

事業調査を受けて名大病院で突発性難聴と診断され、電子カルテで聴力の経過が得られた調査を参考に、診断基準・重症度の現状と今後の方向性、診療ガイドライン作成にむけての海外との整合性に配慮した計画について検討を行った。その中で、低音障害型感音難聴例の解析結果を突発性難聴例と比較した。

B．研究方法

突発性難聴の診断基準は 1972 年の作成以来同一基準が採用されていたが、国際的な基準を考慮して、2012 年改訂案では難聴の程度として隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上と明記された。改訂案を基準に施行した 2012 年突発性難聴疫学調査と、今回の研究

（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受けて、その方針のもとに行った。（承認番

号：2014-0187)

C．研究結果

突発性難聴の多くは診療所を受診していることを考慮して、2012年の調査では耳鼻咽喉科医の在籍しているすべての医療施設を対象にして施行されている。その結果、突発性難聴の発症率は人口10万人あたり年間60.9人と推定され、重症度分類で最も重いグレード4は全体の8%であった。一方、今回名大病院を初診した369例の調査ではグレード4は26.0%を占めており、その治癒率はgrade 1, 2, 3, 4がそれぞれ68.1%, 46.8%, 37.2%, 6.3%であった。低音障害型感音難聴確実例では治癒率が62.2%、準確実例の治癒率は33.3%であった。ガイドライン作成では、突発性難聴のシステマティックレビューの対象となり得る論文は、症例報告なども含めると3500件以上に達することがわかった。

D．考察

一般診療所を含む医療施設全体と大学病院でグレード4の比率に大きな相違があることは、大学病院受診例に診療所での初期治療にて改善が乏しかった症例や高度難聴にて当初より大病院での加療を勧められた症例も多く含まれることを反映する結果と考えられ、重症度分類の不具合を示唆するものではないと考えられた。今回の調査には、隣り合う3周波数で各30dB以上であっても低音域3周波数の聴力レベルの合計が70dB以上で高音域3周波数の聴力レベル合

計が60dB以下の低音障害型感音難聴例も含まれることになった。最近の造影MRIによる検討では、低音障害型感音難聴例の蝸牛および前庭に内リンパ水腫が高率に描出されることが明らかになっている。低音障害型感音難聴と突発性難聴では予後が異なるため、治療にあたっては異なる対応が必要である。米国での突発性難聴の発症率は人工10万人あたり27人と報告されている。急性低音障害型感音難聴はその治癒率が高く、米国では専門医としての耳鼻咽喉科医の診療を受ける機会は少ないことが推定される。今後国際比較を行うためにも、突発性難聴の診断基準では低音障害型感音難聴例を省く必要がある。現状では、大規模なランダムイズドスタディーやメタアナリシスでの有効性が証明されている治療法はない。突発性難聴は自然治癒または軽快する疾患でもあり、治療法の有効性について客観的評価を困難にしている一因でもあるが、ガイドライン作成では、突発性難聴のシステマティックレビューから、症例報告等を除いて今後スタディデザインやエビデンスレベルを整理して採択する必要がある。

E．結論

突発性難聴の診断基準では低音障害型感音難聴例を除くべきであり、診療ガイドライン策定に向けてシステマティックレビューからスタディデザインやエビデンスレベルを整理していく必要がある。

F . 研究発表

論文発表

- 1.糖尿病と突発性難聴・変動性感音難聴寺西正明, 曾根三千彦. ENTONI 177:1-7; 2015.
- 2.EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療:突発性難聴に対する高気圧酸素療法のエビデンスは? 曾根 三千彦 59-6,2015 中外医学社
- 3.突発性難聴と急性低音障害型感音難聴. 下野真理子,曾根三千彦 ENTONI 183:8-13; 2015.
- 4.突発性難聴とその周辺疾患:突発性難聴の臨床. 曾根三千彦 耳鼻咽喉・頭頸部外科 87 : 574-578;2015.
5. Changes in endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease treated conservatively for more than 1 year. Suga K, Kato M, Yoshida T, Nishio N, Nakada T, Sugiura S, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Acta Otolaryngol. 2015 ;135:866-70.
- 6.Heavily T2-Weighted 3D-FLAIR Improves the Detection of Cochlear Lymph Fluid Signal Abnormalities in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Suzuki K, Iwano S, Satake H, Sone M, Ikeda M. Magn Reson Med Sci. 2016 11;15:203-11.
- 7.Endolymphatic hydrops in superior canal dehiscence and large vestibular aqueduct syndromes. Sone M, Yoshida T,

Morimoto K, Teranishi M, Nakashima T, Naganawa S. Laryngoscope. in press

学会発表

- 1.低音障害型感音難聴に内リンパ水腫を伴った SLC26A4 遺伝子変異症例.吉田忠雄、大竹宏直、寺西正明、曾根三千彦、中島務. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会 平成 27 年 6 月 25~26 日
- 2.一側性と両側性メニエール病における内リンパ水腫の検討.森本京子、吉田忠雄、曾根 三千彦、寺西正明、杉浦彩子、加藤健、中島務. 第 25 回日本耳科学会総会、平成 27 年 10 月 8-10 日
- 3.メニエール病と非耳疾患症例の内リンパ腔画像評価.吉田忠雄、大竹宏直、寺西正明、曾根 三千彦. 第 25 回日本耳科学会総会、平成 27 年 10 月 8-10 日
- 4.メニエール病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、西尾直樹、曾根 三千彦、杉浦彩子、中島務. 第 25 回日本耳科学会総会、平成 27 年 10 月 8-10 日
- 5.Patologic third window lesion 症例の MRI 内リンパ水腫評価.曾根 三千彦、吉田忠雄、寺西正明、中島務. 第 25 回日本耳科学会総会、平成 27 年 10 月 8-10 日
- 6.めまい感とふらつき感を訴えて受診した60歳以上の高齢者における重心動揺検査結果.片山直美、杉本賢文、吉田忠雄、大竹宏直、寺西正明、曾根 三千彦 第 74 回日本めまい平衡医学会総会 平成 27 年 11 月 25~27 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 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

急性低音障害型感音難聴の診療の手引き策定に向けて

研究分担者 佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 桑島 秀（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

急性低音障害型感音難聴の診断基準を一部改訂し、新たに重症度分類を作成・追加し、本疾患の診療の手引き作成の土台となる各項目につき検討し診療の手引きのアウトラインを作成した。

A．研究目的

急性低音障害型感音難聴の診療の手引きを作成する。

不明または不確実であるが、近年その病態として内リンパ水腫の関与が指摘されている。自覚症状は、耳閉塞感が最も多く、その他、耳鳴、難聴、自声強調などがある。また、聴力予後は比較的良好なことが報告されている。

B．研究方法

これまでに厚生労働省急性高度難聴に関する調査研究班が行ってきた多施設共同疫学調査の結果と診断基準、重症度分類に関する検討結果をもとに急性低音障害型感音難聴診療の手引きのアウトラインを作成した。

1) 罹患頻度：2005 年の厚生労働省急性高度難聴に関する調査研究班の疫学研究から発症頻度は人口 10 万人あたり 40 人～60 人（2005 年の厚生労働省急性高度難聴に関する調査研究班の疫学研究（川島慶之、他 *Audiology Japan* 49:373-380, 2006）。

C．研究結果

1. 疾患概念：急性低音障害型感音難聴は、急性あるいは突発性に蝸牛症状（耳閉塞感、耳鳴、難聴など）が発症する疾患のうち、障害が低音域に限定された感音難聴を呈する疾患である。多くの場合、難聴の原因は

2) 病因：メニエール病と同様にグリセロールテスト陽性となるケースが多いことから、内リンパ水腫がその病態の 1 つである可能性も考えられているが、急性音響外傷や外リンパ瘻などにおいても同様の低音障

害型難聴を呈する場合があります。多くの場合、原因は不明である。メニエール病（特にめまいを伴わない蝸牛型メニエール病）の初期と急性低音障害型感音難聴の鑑別は難しく、またメニエール病へと移行する症例もあることから、類似の原因の関与が示唆されている。

3) 主な症状：

1. 急性あるいは突発性に蝸牛症状（耳閉塞感、耳鳴、難聴など）が発症する
2. 難聴は低音障害型感音難聴である
3. 難聴の原因は不明または不確実である
4. めまいを伴わない

4) 治療法：内リンパ水腫に対する治療としての効果を期待して浸透圧利尿薬を投与するのが一般的である。また、突発性難聴に準じてステロイド剤を用いることも多い。これらの投薬で早期に聴力が回復する症例の予後は一般に良好であるが、発作的に症状を反復することや、進行性に難聴が悪化することもあり経過の観察には注意が必要である。特にめまい発作を繰り返す場合にはメニエール病との鑑別が重要となる。

5) 予後：早期に聴力改善を認める例の予後は一般に良好であるが、効果の乏しい例も認められる。発作的に症状を反復することや、進行性に難聴が悪化することもある。改善の乏しい例では長期の療養が必要となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器を装用しても正常聴力にはならないため、QOLの低下は免れない。

3. 診断基準

2000年の診断基準試案から2回の改訂作

業を経て最終的な診断基準を作成した（表1）治療効果判定基準は従来の基準を踏襲し（表2）、重症度分類は低音域3周波数（0.125kHz、0.25kHz、0.5kHz）の合計D. 考察

メニエール病と同様にグリセロールテストで反応が認められるケースが多いことから、内リンパ水腫がその病態の1つである可能性も考えられているが、急性音響外傷や外リンパ瘻などにおいても同様の低音障害型難聴を呈する場合があります。多くの場合、原因は不明である。

メニエール病（特にめまいを伴わない蝸牛型メニエール病）の初期と急性低音障害型感音難聴の鑑別は難しく、またメニエール病へと移行する症例もあることから、類似の原因の関与が示唆されている。

内リンパ水腫に対する治療としての効果を期待して浸透圧利尿薬を投与するのが一般的である。また、突発性難聴に準じてステロイド剤を用いることも多い。これらの投薬で早期に聴力が回復する症例の予後は一般に良好であるが、発作的に症状を反復することや、進行性に難聴が悪化することもあり経過の観察には注意が必要である。特にめまい発作を繰り返す場合にはメニエール病との鑑別が重要となる。

2. 診断基準

診断基準、重症度分類、治療効果判定基準を改訂、作成した（表1, 2, 3）。

3. 治療方針

本疾患の治療には突発性難聴と同様急性発症の感音難聴であること、メニエール病と

類似の内リンパ水腫が想定されていることなどからステロイドや浸透圧利尿剤が用いられるが、偽薬を用いた無作為比較試験がないためエビデンスはない。また、本調査版による疫学調査で若年女性に多いことが判明しており、今後妊娠女性への治療方針を含めた clinical question を作成し、システマティックレビューを行う予定である。

E . 結論

急性低音障害型感音難聴の診療の手引き作成のためのアウトラインを作成し、今後追加が必要な検討項目につき検討した。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐藤宏昭：急性感音難聴．今日の治療指針 2015 年版 医学書院、東京、1409-1410、2015。
- 2) 佐藤宏昭：急性低音障害型感音難聴の治療法のエビデンスは？ 4 .感音難聴 EBM 耳鼻咽喉科 - 頭頸部腫瘍の治療 2015-2016 中外医学社、東京、67-69、2015。
- 3) 福田宏治、佐藤宏昭：急性低音障害型感音難聴の治療とインフォームドコンセント .

耳鼻咽喉科診療スキルアップ 32 - 私のポイント - ENTONI 192 : 29-35、2016。

2 . 学会発表

- 1) Sato H, Kuwashima S, Nakasato T: Measurement of the vestibular aqueduct in the prediction of developing Meniere ' s disease from acute low-tone sensorineural hearing loss. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head & Neck Surgery (Symposium), Tokyo, Japan, December 3-4, 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

表1 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. めまいを伴わない
4. 原因不明

参考事項

1. 難聴（純音聴力検査による聴力レベル）
低音域3周波数（0.125 kHz、0.25 kHz、0.5 kHz）の聴力レベルの合計が70dB以上
高音域3周波数（2、4、8Hz）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. 反復発症時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. 時に両側性がある
7. チンパノメトリー、耳管機能検査測定装置などで耳管狭窄症、耳管開放症などの中耳疾患を否定する

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

表2 重症度分類

- Grade 1 : LT3合計が100dB未満
- Grade 2 : LT3合計が100dB以上、130dB未満
- Grade 3 : LT3合計が130dB以上、160dB未満
- Grade 4 : LT3合計が160dB以上

表3 治療効果判定基準

1. 治癒 (全治)

- (1) 低音3周波数(0.125、0.25、0.5kHz)の聴力レベルがいずれも20dB 以内に戻ったもの.
- (2) 健側聴力が安定と考えられれば、患側がそれと同程度まで回復したもの

2. 改善

低音3周波数の平均聴力レベルが10dB以上回復し、かつ治癒に至らないもの.

3. 不変

低音3周波数の平均聴力レベルの改善が10dB未満のもの.

4. 悪化

上記1、2、3以外のもの.

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

外リンパ瘻の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 池園 哲郎（埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科）

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、診療手引きの作成に向けてスコープの作成、システマティックレビューチームを編成した。全国規模でCTP検査を実施することで、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た。今後は、診療手引き作成に向けて治療の有効性についての検討を行うこと、またシステマティックレビューから得られる特徴と合わせて、診断基準、診療手引きを作成する。

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だし、CTPは室温放置や凍結融解の影響を受けにくい安定

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。

本研究事業では外リンパ瘻の診断基準・診療の手引きを作成することを目的とするが、下記のように2つの大きな課題がある。

ひとつは、外リンパ瘻の診断はCTPが発見されるまで手術で瘻孔もしくは外リンパ液の漏出を確認することのみで診断していた。一方現在は、CTPが中耳から検出された場合、外リンパ瘻と診断することが可能になった。そのため手術で診断した症例とCTP検出検査で診断した症例で、臨床的特徴、治療効果などに相違が出る可能性がある

る。

もう一つは、本邦では外リンパ瘻が難聴をきたす疾患と認識されているが、海外では慢性めまいをきたす疾患と認識されている。そのため外リンパ瘻を疑う症例が本邦とは違うことが予想される。また海外には外リンパ瘻の診断基準、ガイドラインは存在しない。

今回の研究ではこの2つの事項に留意しながら、適正な外リンパ瘻診断基準・診療手引きの作成を行うことを目的とする。

B．研究方法

手引き作成に向けて疾患の特徴、対象とする症例の範囲の規定、システムティックレビューを行う。またそこから重要臨床課題（key clinical issues）とクリニカルクエシション（CQ）の作成を行う。

外リンパ瘻は先述した課題があるため、海外の報告、手術で診断した報告、CTP 検出検査で診断した報告を、ある程度整合性が取れるよう検討し KCI、CQ を作成する必要がある。CTP 検出検査で診断した症例は、2014年4月から2015年3月に検査した377症例の検討をする。

今年度は CTP 検出検査から明らかになってきた臨床的特徴を報告する。まず昨年度同様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。

*このうち、従来の本邦の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

まず対象年齢は原則15歳以上とし、対象患者はカテゴリー2、3、4の聴覚障害を主に扱うが、海外との整合性をとるため、めまいが「主訴」の症例も対象とする（例、突発性難聴後のめまい持続例）。

小児例、カテゴリー1（中耳疾患罹患、奇形、直達外傷、手術後など原因が明らかな例）、遺伝子異常が明らかな例は対象外とする。

外リンパ瘻における KCI は以前の外リンパ瘻研究班で作成し報告しており、外リンパ瘻の診断基準、保存的治療の有効性、外科的治療の有効性、の3つを課題とした。

これらの KCI を元にして CQ を作成した：

外リンパ瘻の診断基準

- ・特徴的な自覚症状は？
- ・問診、標準純音聴力検査、眼振検査、鼓膜所見、CTP 検査、画像診断は有用か？

保存的治療の有効性

- ・治療の開始時期は？
- ・保存的治療に何があるか？
- ・有用性が示されている保存的治療は？
- ・安静、ベッドアップ、ステロイド、血流改善剤は有用か？

外科的治療の有効性

- ・手術適応は？
- ・手術時期は？
- ・内耳窓閉鎖術、中耳ブラッドパッチは有効か？
- ・内耳窓閉鎖術で使用する閉鎖材料は？

また CQ 作成に必要となる外リンパ瘻の臨床的特徴を検討するため、CTP 検出検査を施行した 377 症例から下記の結果が得られた。

カテゴリー別割合：今年度検討した 377 症例の内訳はカテゴリー が 25%、カテゴリー が 7%、カテゴリー が 19%、カテゴリー が 48% だった。カテゴリー の idiopathic 例が半数近くであり、これは過去の報告と同様であった。

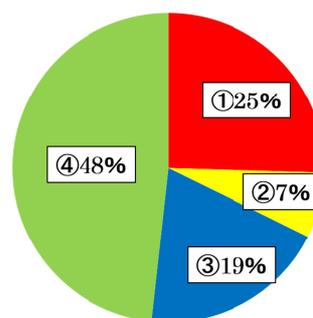
カテゴリー ①：外傷、中耳・内耳疾患

カテゴリー ②：外因性の圧外傷

カテゴリー ③：内因性の圧外傷

カテゴリー ④：明らかな誘因なし

(idiopathic)



カテゴリー別 CTP 陽性症例率：今後手引きの対象とするカテゴリー ①、②、③ の 281 症例について検討した。カテゴリー別の陽性率は 12～26% で、全症例の陽性率は 22% だった。カテゴリー間の陽性率に有意差は無かった。

疫学的調査としては、今回の結果では 61 症例が CTP 陽性であった。これは全国約 70 施設で施行した結果であり、全国の病院数が約 8500 施設であることを考えると、年間発症数は多く見積もって 7000 人程度と推定される。学会調査と DPC 統計では、内耳窓閉鎖術はおおよそ約 100 件行われている。手術適応は 5% 程度であり、年間発症総数は 2000 人程度と推定される。

この結果からは、外リンパ瘻の年間発症総数は数千人と推定される。

カテゴリー	0.8 CTP	0.4 CTP < 0.8	CTP < 0.4
26例	12%	15%	73%
73例	26%	19%	55%
182例	22%	19%	59%
~ 281例	22%	19%	59%

カテゴリー ~ 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を検討した。流水様耳鳴のみ陽性症例で有意に多く認めた（回二乗検定：p=0.01）。

難聴			めまい			眼振		
	陽性	陰性		陽性	陰性		陽性	陰性
有り	58	156	有り	39	102	有り	35	80
無し	3	11	無し	21	63	無し	23	77

陽性尤度比：1.02 陽性尤度比：1.05 陽性尤度比：1.18
陰性尤度比：0.75 陰性尤度比：0.92 陰性尤度比：0.81
P値：0.64 P値：0.66 P値：0.22

瘻孔症状			Pop音			流水様耳鳴		
	陽性	陰性		陽性	陰性		陽性	陰性
有り	1	9	有り	4	6	有り	13	14
無し	50	119	無し	51	149	無し	44	136

陽性尤度比：0.28 陽性尤度比：1.88 陽性尤度比：2.44
陰性尤度比：1.05 陰性尤度比：0.96 陰性尤度比：0.85
P値：0.18 P値：0.31 P値：0.01

D. 考察

本年度の検討では、カテゴリー2、3、4での陽性率は2割程度と予想以上の陽性率であった。さらに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22%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。

難聴はほぼ全例に認めたが、3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。海外での認識同様、外リンパ瘻が慢性めまいの原因になっていることが本邦でも明らかになった。今後は難聴を認めない症例を蓄積することが重要と考える。

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）は低かった。今回は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。

保存的治療の有効性・外科的治療の有効性に関するCQに対する答えを作成するため、今後CTP検査を施行した症例の治療効果を検討する必要がある。

今後はシステマティックレビューによっても外リンパ瘻の臨床的特徴を検討する必要がある。その際に最も留意する点は、それぞれのレビューが、外リンパ瘻のどのカテゴリーを対象としているか確認することである。なぜならば、海外では外リンパ瘻が特に頭部外傷後にめまいを引き起こす疾患と考えられているため、対象にカテゴリー1が多数含まれていることが考えられる。科学的議論にはカテゴリー分類が必須と考えるため、カテゴリーに注意して手引き作成を行う。

E . 結論

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。今後は診療手引き作成上必要となる治療効果の検

討も行う。またシステマティックレビューから得られた結果とともに、診療の手引きを作成する。

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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そのほとんどが陳旧症例であり、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 6 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

った。

C．研究結果

2010年より2015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11名であった。原因薬剤は抗がん剤5名(白金製剤4名、シクロホスファミド1名)、抗結核治療薬4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ものから投薬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く、いずれも陳旧例であった。アミノ配糖体については現在使用がかなり制限されており、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、本邦では困難と思われる。一方で、抗がん剤(特に白金製剤)については現在も多くの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は大

きな乖離が存在した。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える。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り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

Shotaro Karino, Shin-ichi Usami, Kozo Kumakawa, Haruo Takahashi, Tetsuya Tono, Yasushi Naito, Katsumi Doi, Ken Ito, Mitsuya Suzuki, Hideaki Sakata, Yutaka Takumi, Satoshi Iwasaki, Akinobu Kakigi, Tatsuya Yamasoba. Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx* in press.

Makoto Kinoshita, Yayoi S Kikkawa, Takashi

Sakamoto, Kenji Kondo, Kazuhiko Ishihara, Tomohiro Konno, Nick Pawsey, Tatsuya Yamasoba. Safety, reliability, and operability of cochlear implant electrode arrays coated with biocompatible polymer. *Acta oto-laryngologica*. 135: 320-327, 2015

T Kamogashira, C Fujimoto, T Yamasoba. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. *BioMed research international*. 617207, 2015

T Sakamoto, T Yamasoba. Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss. *J Clin Exp Pathol* 5 (250), 2161-0681.1000250

Yamasoba T. Interventions to Prevent Age-Related Hearing Loss. Josef Mille, Colleen G Le Prell, Leonard Rybak (Eds) *Free Radicals in ENT Pathology*. Springer International Publishing 335-349, 2015

山岨達也 感覚器領域の機能評価と加齢変化に対するサプリメントの効果. *FOOD STYLE* 21 222:48-51,2015

山岨達也 : 老人性難聴 : 疫学、治療戦略. *都耳鼻会報* 146:34-38,2015

2. 学会発表

山岨達也. 老人性難聴 ~ 臨床所見、疫学、発症機序。対策 ~ 千葉市医師会学術講演会 2015.6.17 千葉

Yamasoba T. Prevention of cochlear damage due to GeO₂-induced mitochondrial dysfunction by antioxidants. *CORLAS annual meeting* 2015.8.23-26 San Francisco

Yamasoba T. The effect of mitochondrial damage on hearing loss Gwangju Otology & Neurotology Symposium 2015.11.1 Gwaungju, Korea

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27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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。今回、当科症例において、試薬変更後の急性感音難聴症例のムンプスIgM陽性率について検討を行った。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性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⁾。2015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⁾。これまで、急性感音難聴症例の5-7%にムンプスIgMが陽性となる、と報告されている¹³⁻¹⁵⁾。試薬変更後の2009年以降、当科の急性感音難聴症例38例においてムンプスIgMを測定したところ、36例が陰性、2例が判定保留であり、陽性例は認められなかった。特異度の向上による感度の低下、ムンプス流行の周期の影響も考えられるが、従来よりは不顕性感染によるムンプス難聴の頻度は低い可能性も考えられる。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乏しい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。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、施設外に個人情報の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

・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. 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 serviceman 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 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 .
- 13) Nomura Y, et al. Sudden deafness and asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1988; 456: 9-11.
- 14) Okamoto M, et al. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1994; 514:45-48.
- 15) Fukuda S, et al. An anti-mumps IgM antibody level in the serum of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 28 (Suppl) 2001: 3-5.

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

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）
佐野 肇（北里大学医療衛生学部）
研究協力者 和田哲郎（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）

研究要旨

本研究では、急性音響性聴器障害（広義の音響外傷）の診断、治療、予防までを包括した診療ガイドライン（手引き）の策定をめざす。昨年、音響外傷の診断基準を作成し、それに合致する症例の集積を各施設で開始した。この疾患における診療ガイドラインは海外でもまだ整備されていないことに加えて、海外の報告の多くは軍隊など銃火器関連の強大音による音響外傷について述べたものであり、日本国内とは事情が異なる。国内の症例集積に基づいたガイドラインの策定は極めて重要と考えられた。

A．研究目的

音響外傷では、これまで明確な診断基準がなく、一施設当たりの症例数も限られていることから、適切な治療法の確立や聴力経過の予測が困難であった。国内の多施設からの症例を基に診療ガイドライン（手引き）の策定をめざす。

ティックレビューの体制を構築する。

（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

研究班で作成した診断基準に基づき症例登録シートを整備し、参加施設から症例集積を開始する。蓄積された症例を検討する。診断・治療から予防までを包括的に含む診療ガイドラインの策定に向けて、システマ

C．研究結果

爆発音などで瞬間的に難聴になる狭義の音響外傷とコンサートなどで一定の暴露時間の後に生じる急性音響性難聴を含んだ概念として音響外傷の診断基準を作成した。症例集積を開始し、数多くの症例が登録されてきている。この疾患におけるクリニカ

ルクエスチョンを整理し、システマティックレビューを行う準備を進めた。

D．考察

銃火器類の影響の少ない日本における音響外傷発症頻度等の解析は日本でなければ得難いデータになると推測される。一般に銃火器による場合には負荷音圧が強く、それらが中心となる海外からの報告は必ずしも日本の症例の参考にならない。全国の多施設からのデータ集積は非常に貴重なものと考えられる。

クリニカルクエスチョンとしては、受傷性に関与する因子や望ましい治療法が挙げられ、今後レビューを進めることとした。

E．結論

音響外傷の診断基準を作成し、症例集積を開始し、システマティックレビューの準備を進めた。これらを基にした今後の解析が期待される。

F．研究発表

1. 論文発表

和田哲郎．職域に生かす耳鼻咽喉科の最新知識 騒音性難聴 ．産業医学ジャーナル 38：77-82，2015．

2. 学会発表

和田哲郎、他．音響外傷の診断基準・診療の手引き作成に向けて 難治性聴覚障害に関する調査研究 研究成果報告会 2016年3月

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 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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

研究分担者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）

研究協力者 岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科） 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。前者の一部は若年発症型特発性両側性感音難聴として難病に指定された。成人発症型では老人性難聴や突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻などとの鑑別を要する。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ことが望ましいと考えられた。

A．研究目的

新たに難病の中に若年発症型特発性両側性感音難聴が指定された。この疾患の診断基準の中には 40 歳未満で発症し難聴の原因遺伝子が同定されているという条件が含まれており、原因不明の特発性両側性感音難聴からその一部が独立した形になった。残された特発性両側性感音難聴（以下「特難」とする）の中には、若年発症だが原因遺伝子が同定されていない症例と 40 歳以上で難聴が発症した症例とが含まれることになる。今回は 40 歳以上で発症する特難について、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関連する重要な報告を振り返り、診断基準の修正あるいは補充と重症度分類の策定に向けた検討を行うことを目的とした。

B．研究方法

過去の報告書のレビューから、成人発症の特難で問題となる他の疾患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

40歳以降に発症する両側の感音難聴では、突発性難聴に類似した急性悪化を反復する例とそれほど急速な悪化ではないものの比較的急速な進行をきたす例とが含まれる。前者の場合は突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻などとの鑑別が必要になる。突発性難聴に関しては発症後4か月で聴力は固定しその後変動しないことより、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。外リンパ瘻の場合には症状経過からの診断のみでは鑑別が困難であることが多いが、中耳腔洗浄液からのCTP検出検査が可能になったことによって確定診断できる確率が高まっている。

急性悪化を示さない症例の場合には老人性難聴との鑑別が問題になる可能性がある。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重度難聴に至ることはない。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鑑別できる可能性

がある。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。結論として進行の速度や最終時の難聴の程度について具体的数値を示すことが望ましいと思われた。

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。治療法として補聴器や人工内耳しかないことからより明確な診断基準および重症度分類を作成し対応を行うことが望まれる。

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.

なし

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.

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。

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

岡山大学耳鼻咽喉科における両側性特発性感音難聴の検討

研究分担者 西崎和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学）

研究要旨

両側性特発性感音難聴は成人以降に発症し、両側に徐々に進行する、感音難聴を呈する原因不明の疾患である。従来は両側性に特発性に進行する感音難聴一般を両側性特発性感音難聴と呼称していたが、平成 27 年度には該当する疾患群から 40 歳以下に発症する症例が若年発症型両側性感音難聴と定義され、医療費助成の対象疾患として認められた。これらの症例に関しては遺伝子変異が同定されていても、若年発症型両側性感音難聴と認められることになる。また、発症年齢を 40 歳以下と定義したのは、両側性特発性感音難聴症例のなかでも、徐々に進行して、人工内耳埋め込み術の対象になる症例を意識したものとも考えられる。これらの視点から、両側性特発性感音難聴についても診断基準、診療ガイドライン策定が求められている。当研究では 2007 年から 2014 年度までに当科を受診した両側性特発性感音難聴のカルテを後方視的に検討した。また 1992 年から 2014 年までの成人の人工内耳埋め込み術患者のカルテも後方視的に検討した。両側性特発性感音難聴では 50 歳代から高度難聴を呈する症例も多い一方で、10 年以上の長期経過の末に重度難聴を呈するようになる症例もある。これらの症例はいずれも、人工内耳埋め込み術のよい適応となると考えられる。

A．研究目的

両側性特発性感音難聴の症状、治療法、予後などを検討することにより病像を明らかにする。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。

した両側性特発性感音難聴患者のカルテを後方視的に検討した。また 1992 年から 2014 年までの成人の人工内耳埋め込み術患者のカルテも後方視的に検討した。これにより両側性特発性感音難聴で受診している患者の病像、進行の経過、人工内耳患者に閉める割合、成人人工内耳患者の予後を検討した。診断は 2015 年厚生労働省研究班診断基

B．研究方法

2007 年から 2014 年度までに当科を受診

準（案）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

両側性特発性感音難聴の病名で外来受診
している 23 名、および当科で人工内耳埋め
込み術を行った成人 137 症例。そのうち両
側性特発性感音難聴と考えられる 83 名、に
ついて検討した。

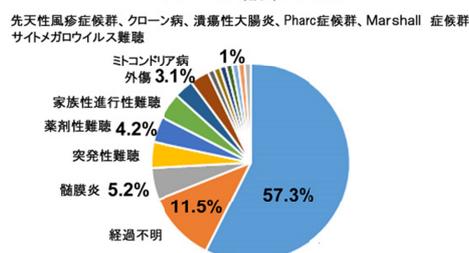
外来受診時の年齢は両側性特発性感音難
聴では平均 56.9 歳 ± 8.4 歳であった（若年
発症型両側性感音難聴患者を除く）。外来受
診時の両側平均聴力はすでに 79.8 ± 16.8
dBnHL と高度難聴を呈していた。両側性特
発性感音難聴患者では加齢性難聴とは明ら
かに異なり、50 歳代ですでに高度難聴を呈
する傾向があること、また段階的に聴力が
悪化するという病歴の後に、両側性特発性
感音難聴の診断が行われていると考えられ
た。

またこれらの症例の 34.8%では増悪時に
ステロイド全身投与が行われことがカルテ
上で確認できた。

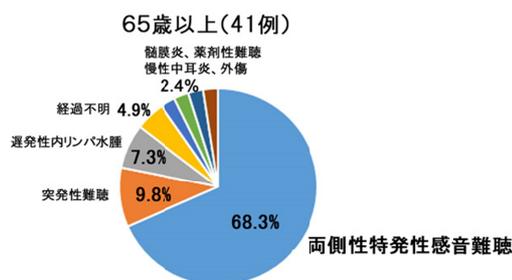
当科における成人の人工内耳埋め込み術
症例のうち、埋め込み時の年齢が 64 歳以下
の症例のうち 57.3%が両側性特発性感音難
聴患者であった。また埋め込み時の年齢が
65 歳以上の症例の 68.3%が両側性特発性感

音難聴患者であった。年齢が高齢になるに
従い、両側性特発性感音難聴患者の割合が
増加し、全患者の 7 割にいたる背景には、
両側性特発性感音難聴が次第に増悪し、比
較的長期の経過をもって、人工内耳埋め込
み術が行われる症例が多いことが示唆され
る。（下図）

成人人工内耳埋め込み術対象者の失聴原因
18-64歳(96例)



人工内耳埋め込み前補聴器装着: 66.7%
装着期間: 14.7 ± 10.3年



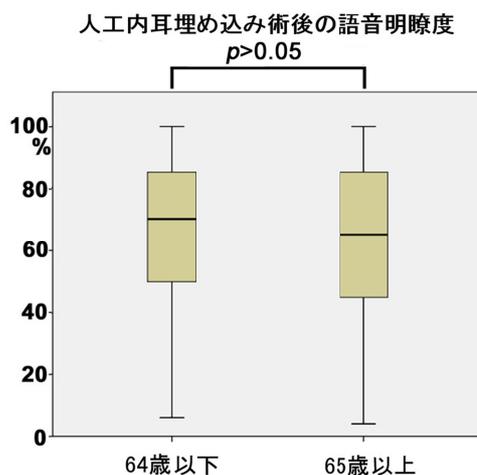
人工内耳埋め込み前補聴器装着: 82.9%
装着期間: 13.0 ± 12.1年

(Nishizaki et al. Acta Otolaryngol.
2015 より改変)

これらの症例の術前の聴力経過の指標と
して、補聴器の使用状況を検討した。埋め
込み時の年齢が 64 歳以下の症例のうち
66.7%が術前に補聴器を使用していた。また
埋め込み時の年齢が 65 歳以上の症例の
82.9%が補聴器を使用していた、補聴器使用
期間は 64 歳以下の症例では 14.7 ± 10.3 年
間、65 歳以上の症例では 13.0 ± 12.1 年間

であった。補聴器を装用していた期間、つまり難聴のため日常生活に困難をきたしていた期間は、個人差が大きい。10年以上の長期間にわたって補聴器を装用し、次第に聴力が悪化して人工内耳埋め込み術が行われる例も多いと考えられる。これらの症例では急性に高度難聴をきたすわけではないため、単に“失聴期間”を決定し、失聴期間の長さから人工内耳の適応を判断することは難しい。次に10年以上の長期間にわたって、徐々に難聴をきたした症例の人工内耳埋め込み術後の成績を評価するため、当科での成人症例を対象に埋め込み術 64歳以下の症例と、65歳以上の症例で、語音明瞭度と単語の聞き取りの成績を比較した。

語音明瞭度には64歳以下の症例と(65.9 ± 24.8%)、65歳以上の症例(61.4 ± 25.5%)で有意差を認めなかった。(Mann-Whitney U-test, $p > 0.05$) (下図)

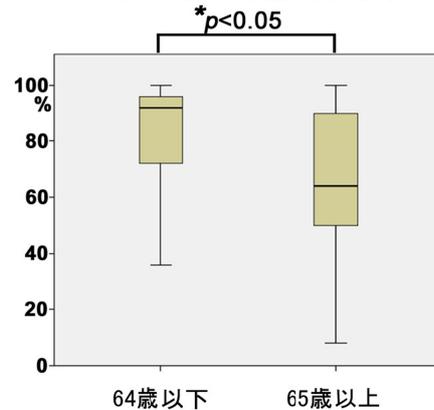


(Nishizaki et al. Acta Otolaryngol. 2015 より改変)

単語の聞き取りは64歳以下の症例よりも(80.4 ± 25.9%)、65歳以上の症例(64.3

± 28.1%)で有意に悪かった。(Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$) (下図)

人工内耳埋め込み術後の単語の聞き取り(CI2004)



(Nishizaki et al. Acta Otolaryngol. 2015 より改変)

D. 考察

両側性特発性感音難聴では50歳代から高度難聴を呈する症例も多かったが、10年以上の長期経過の末に重度難聴を呈するようになる症例もある。術後語音明瞭度の観点からはこれらの症例は、人工内耳埋め込み術のよい適応となると考えられる。単語の聞き取りの成績は、難聴が進行する期間が長くなり、高齢になるに従って悪くなるが、これは中枢聴覚路の機能低下によると考えられる。

E. 結論

両側性特発性感音難聴では50歳代から高度難聴となる例も多いが、10年以上の経過を経て重度難聴となる例もある。これらはいずれも人工内耳埋め込み術のよい適応と考えられる。当科では65歳以上で人工内耳埋め込み術をおこなった症例の68.3%

両側性特発性感音難聴と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1)Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al.
Cochlear implantation is a therapeutic
option for superficial siderosis
patients with sensorineural hearing loss.
J Laryngol Otol. 2016 Apr;130(4):408-11.
Epub ahead of Print.

2)Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al.
Characteristics of audiogram
configuration in multiple-system
atrophy C and cortical cerebellar
atrophy. Acta Otolaryngol. 2016
Mar;136(3):266-70. Epub ahead of Print.

3)Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al.
Outcomes of consonant-vowel
monosyllable perception and word
recognition after cochlear implantation
in elderly Japanese patients. Acta
otolaryngol 2015;135(11):1108-12.

2. 学会発表

1) 前田幸英、西崎和則

Pharmacological action of steroids on
spiral nerve axon of the cochlea: a
hypothesis based on basic and clinical
evidence. 30th Politzer Society Meeting.
平成 27 年 6 月 30 日-7 月 3 日 新潟市

2)前田幸英、西崎和則 他 蝸牛における
ステロイド作用機序
Charcot-Marie-Tooth neuropathy 関連蛋
白、Myelin protein zero の制御 . 日本
耳科学会総会 平成 27 年 10 月 7 日-10 日
長崎市

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究分担者 石川 浩太郎

国立障害者リハビリテーションセンター病院第二耳鼻咽喉科医長

研究要旨：本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。今年度は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 年間の患者調査を行い、騒音性難聴 1 例、ムンプス難聴 1 例、特発性進行性感音難聴 2 例、先天性外耳道閉鎖および中耳奇形 20 例（うち中耳奇形単独例は 4 例）、先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症 6 例（うち難聴のみの症例は 2 例）を登録した。また以前から継続している先天性難聴の原因検索の当院における結果では難聴遺伝子検査を今年度施行した 7 例のうち、GJB2 遺伝子複合ヘテロ接合が 1 例、GJB2 遺伝子ホモ接合が 1 例、SLC26A4 遺伝子複合ヘテロ接合が 1 例同定された。さらに 2 例で原因難聴遺伝子変異の有力な候補遺伝子が同定されており、現在、確定のための検査を続行中である。保存臍帯を用いた CMV 検査では、今年度施行した 5 例すべてで感染は確認できなかった。一方、昨年度末に検査を実施し陽性と判明した 1 例において、本年度に人工内耳埋込術を行い、現在、言語聴覚訓練を行っている。

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 騒音性難聴、ムンプス難聴、特発性進行性感

音難聴、先天性外耳道閉鎖および中耳奇形 先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症による難聴の症例を、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。当センターは電子カルテ化されていないため、既存の紙媒体のカルテを点検しながら登録作業を行う方法を取った。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、今年度新た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7例に対して、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、12mlを採血し、検体を(株)ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に保険診療で認められているインベータ法や次世代シーケンサーによる健康保険適応の難聴遺伝子解析が行われた。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追加施行した。

3. 先天性 CMV 感染検査については、今年度新た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、サイトメガロウイルスの 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。患者の個人情報が漏洩しないように、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 騒音性難聴

当センターに過去 10 年間で明らかな騒音性難聴と診断でき、今回の調査で確定できたのは 1 例のみであった。受診時 59 歳の男性でチェーンソー作業やトラック運転などの騒音環境で従事し、1 か月前からの高い耳鳴を主訴に受診した。聴力は左右対称性で、低・中音部は正常聴力、4000Hz と 8000Hz のみ 60dB まで聴力閾値の上昇を認めた。

ムンプス難聴

当センターに過去 10 年間で明らかなムンプス難聴と診断でき、今回の調査で確定できたのは 1 例のみであった。受診時 4 歳の男児で、年末にムンプスに罹患、2 月になって左難聴に気づき受診した。初診時、右は正常聴力、左はスケールアウトであった。17 歳まで経過観察を行っており、最終受診時の聴力は平均聴力（4 分法）で右 3.8dB、左 101.3dB の重度難聴を呈し、聴力回復は認められなかった。

特発性進行性感音難聴

過去 10 年間で明らかな特発性進行性感音難聴と今回の調査で確定できたのは 2 例のみであった。1 例は発症時 50 歳の女性で、はじめ左急性難聴の診断でステロイド薬点滴投与を施行された。その後も両側の難聴が徐々に進行し、治療抵抗性であった。経過を追っている 2010 年当時は平均聴力で右 12.5dB、左 46.3dB であったが、最新の 2016 年データでは、右 60dB、左 133.8dB と

難聴は大幅に進行した。もう 1 例は発症時 12 歳の女性で、両側の難聴が徐々に進行し、治療抵抗性のため、70 歳で補聴器装用の相談のため、当院に受診している。2014 年から 2016 年まで当院で経過を診ているが、この間では難聴の進行は認めず、平均聴力で右 121.3dB、左 68.8dB であった。

先天性外耳道閉鎖および中耳奇形

今回、登録した症例は 20 例で、このうち 4 例は先天性外耳道閉鎖を伴わない中耳奇形単独の症例で、残り 16 例は先天性外耳道閉鎖および中耳奇形を合併する症例であった。16 例の中に 3 例のトリーチャーコリンズ症候群を含んでいる。中耳奇形単独の 4 例はすべて手術が施行されている。このうちの 3 例では術後聴力が著明に改善している。残り 1 例は手術によっても聴力が改善されず補聴器を使用している。一方、先天性外耳道閉鎖・中耳奇形合併例では 1 例のみ手術が施行された。他院での手術で詳細な記載はなく、術後も補聴器を装用している。

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

今回、登録した症例は 6 例で、このうち 4 例は難聴以外の症状から先天性 CMV 感染症の診断がなされた症例であった。このうち 2 例は妊娠中の胎児発育不全から診断され、1 例は妊娠中にガンマグロブリンが、もう 1 例は出産後に抗ウイルス薬が投与された。残り 2 例は出産後の脳内石灰化、肝腫大、血小板減少などから診断された症例である。

これらに対し残りの2例が難聴のみが症状であり、後に述べる保存臍帯を用いて診断が得られた症例であった。難聴のみの症例は、1例は新生児聴覚スクリーニングで両側PASSであったにもかかわらず、1歳で発語なし、1歳半で音への反応が悪いと判断され受診と言うように、明らかに生後の進行性難聴を疑わせる所見であった。もう1例も新生児聴覚スクリーニングは受けていないが、一度発語があったにも関わらず、その後、音への反応が悪くなり、同様に進行性難聴を疑わせる所見であった。この症例は診断に基づき、人工内耳埋込術が施行された。

2. 難聴遺伝子検査

検査を施行した7例のうち、GJB2遺伝子複合ヘテロ接合が1例、GJB2遺伝子ホモ接合が1例、SLC26A4遺伝子複合ヘテロ接合が1例同定された。さらに2例で原因難聴遺伝子変異の有力な候補遺伝子が同定されており、現在、確定のための検査を続行中である。

3. 先天性CMV感染検査

検査した5例すべてでサイトメガロウィルス感染は確認できなかった。一方、昨年度末に検査を実施し、陽性と判明した1例において、本年度に人工内耳埋込術を行い、現在、言語聴覚訓練を行っている。

D. 考察

1. 全国統一レジストリによる疫学的検討

騒音性難聴とムンプス難聴については当センターにおいては、典型的な1例のため、疫学的検討は難しい状況である。全国の集計データから得られる情報と今後、比較していく予定である。

特発性進行性感音難聴についても当センターでは2例のみであった。1例は当センターの追跡で、難聴の進行が確認でき、もう1例は病歴からは難聴の進行が確認できたが、当センターでの経過観察期間が短く、当センター受診中の進行は確認できなかった。原因が同定されておらず、今後も経過観察していくと共に、原因検索についても患者に説明し進めていく方針である。全国的な解析データの到着を待って、進行速度や対処法について、確認をしていきたい。

先天性外耳道閉鎖および中耳奇形は20例の症例が登録された。4例の先天性外耳道閉鎖を伴わない中耳奇形単独の症例はすべて手術が施行され、3例で聴力改善している。伝音難聴の場合、積極的に画像診断等で、その原因検索を行い、治療を実施するのが適切と考えられる。一方、16例の先天性外耳道閉鎖と中耳奇形の合併例で手術が施行されたのは1例のみであった。現在、埋め込み型骨導補聴器などの人工聴覚臓器が発達しており、今後も形成外科的な対処のみで、聴力回復を目的とした外耳道再建術は減少するものと予測される。

先天性サイトメガロウィルス感染症は6例登録された。このうち2例は難聴のみの症例で、先天性ではなく、出生後比較的早期に発症した進行性難聴であった。このよ

うな症例では合併症を有する症例と比較して診断が難しく、後で述べる保存臍帯を用いた診断が、重要であることが再認識させられた。

2. 難聴遺伝子検査

今年度の検査においても、2家系で GJB2 遺伝子変異が、1家系で SLC26A4 遺伝子変異が同定され、過去の報告と同様の結果となった。一方で、まだ確定診断には至っていないものの、比較的まれな難聴原因遺伝子変異の存在が疑われている家系が2家系存在し、保険診療検査のみならず、研究検査を含めた網羅的な解析が必要であることが改めて感じられた。

また昨年度検査を行った2家系において、今年度に入って一つの難聴原因遺伝子（GJB2 遺伝子変異、SLC26A4 遺伝子）の他に、別の難聴を引き起こす可能性がある遺伝子変異の保因者（OTOF 遺伝子変異、MYO15A 遺伝子変異）でもある2症例が同定された。今後、次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析が進め中で、今回のように複数の難聴原因遺伝子変異が同定される家系が増えることが予想され、その結果の解釈に臨床遺伝専門医とも連携し、慎重に対応する必要があると考えられる。

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。当施設ではこれまで検査した10例のうち、2例で CMV が同定され、同定率は20%ということにな

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る。特に新生児聴覚スクリーニング検査で両側 PASS であっても、その後難聴が発症したと考えられる症例に対しては積極的に検査を施行し、診断を試みる必要があると考えられる。

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

石川浩太郎 . 先天性難聴の遺伝子検査の位置づけ. *Otol Jpn*2015;25(2):135-139.

石川浩太郎 .【障がい者が東京の街を歩けるか-2020 年東京パラリンピック開催に向け

て-】聴覚障がい 聴覚障がいの生理機能と病態像と ADL 上の注意事項.MB Med Reha 2015;187:55-61.

石川浩太郎. 遺伝子診断の実際と問題点 難聴 . 日耳鼻会報 2015;118:1263-1267.

石川浩太郎. 小児耳鼻咽喉科領域における遺伝子医療 難聴 非症候群性難聴を中心に . 小耳鼻 2015;36(3):291-294

石川浩太郎. 質疑応答プロからプロへ 難聴遺伝子検査の方法と有用性. 日本医事新報 4796;54.

2. 学会発表

石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一：難聴原因遺伝子の同定と共に別の遺伝子変異保因者であることが診断された 2 家系. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演

会（東京）2015 年 5 月 20-23 日、日耳鼻会報 2014;118:494.

石川浩太郎：先天性難聴の遺伝学的検査の位置づけ. 第 25 回日本耳科学会総会・学術講演会（長崎）2015 年 10 月 7-10 日、Otol Jpn 2015;25(4):768.

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 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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聴覚・平衡覚研究部）

研究要旨

両側性特発性感音難聴の患者は極めて少なく、このため原因、頻度、難聴の特徴、治療法とその効果は、まだ明らかでない。2015 年に提唱された両側性特発性感音難聴の診断基準（案）は従来の診断基準に大きな変更があるため、新しい診断基準に沿って本疾患の臨床像を解明していく必要がある。このため、本研究ではパイロットスタディーとして、新しい診断基準を満たした 8 症例の臨床像を検討した。判明した重要な点としては、糖尿病の合併が多いこと、発症年齢が 50 歳前半までであること、大部分の症例では聴力に左右差がある症例では良聴耳の進行が速い場合があること、家族歴を有する場合が多いことであった。このように、本疾患の病態、診断、経過観察に関する新たな知見が得られたことから、新しい診断基準に沿った本疾患の臨床像を、今後も解明していく必要があると考えられた。

A．研究目的

両側性特発性感音難聴の患者は極めて少なく、このため原因、頻度、難聴の特徴、治療法とその効果は、まだ明らかでない。今後、有効性の高い診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを確立していくためには、本疾患を持つ患者の詳細な臨床像の解析が不可欠である。2015 年に提唱された両側性特発性感音難聴の診断基準（案）は、それまで用いられた 1977 年厚生労働省班研究の診断基準に大きく変更があり、新しい診断基準に沿って本疾患の臨床像を解明していく必要が生じた。このため、本研究では

過去に当院で診療を受けて、新しい両側性特発性感音難聴の診断基準を満たした患者について、その臨床像の詳細を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

当院で過去 15 年間に診療を受けた患者で、2015 年に提唱された両側性特発性感音難聴の診断基準を満たした 8 症例について、その臨床像を検討した。診断基準としては、2015 年厚生省研究班診断基準（案）に記された、1）進行性である、2）両側性である、3）原因不明である、4）若年発症型

両側性感音難聴を除く（40歳までに発症する症例は除外）という条件を用いた。

（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。

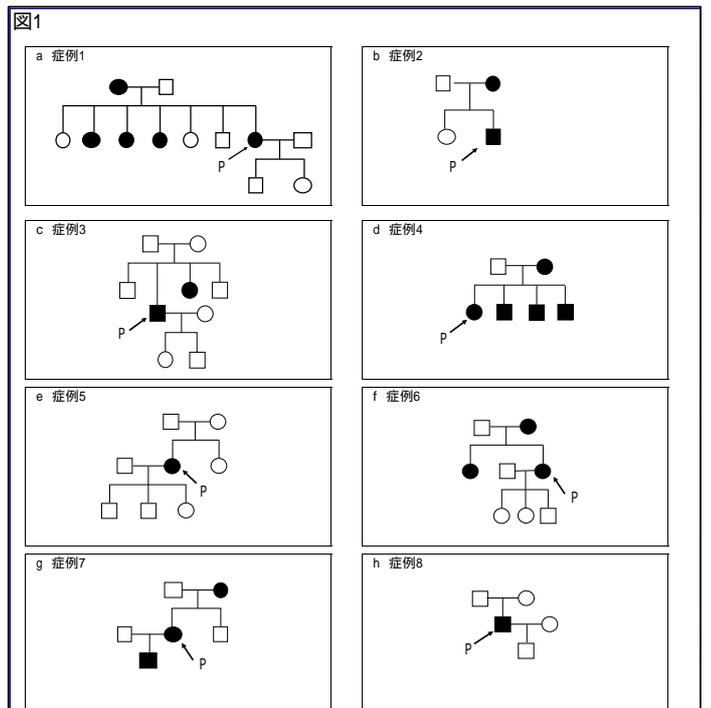
C. 研究結果

罹患耳は全例両側であった。性別は男性3例、女性5例であった。発症年齢は41歳-53歳、平均45.9歳であった。めまいは有りが3例、無しが5例であった。耳鳴は有りが5例、無しが1例、不明が2例であった。家系内罹患者は有りが6例、無しが2例であった。糖尿病の合併は有りが3例、無しが5例であった。高脂血症の合併は有りが1例、不明が7例であった。腎疾患、脳梗塞、心疾患は全例で無しであった。治療としてのステロイド全身投与は2例で実施され、6例で未実施であった。実施2例はどちらも外来での実施で、使用されたステロイドはプレドニン、投与総量・期間・方法は195mg・12日間・30mg/日から3日ずつ漸減（30 20 10 5 0）と130mg・8日間・30mg/日から2日ずつ漸減（30 20 10 5）であった。ステロイド鼓室内投与、プロスタンディン製剤、その他の薬剤投与はなかった。初診時聴力と固定時聴力を表1に示した。観察期間は平均2年9ヶ月であり、症例5を除いては、全例で全ての周波数でほとんどが10dB以内の悪化であった。

症例5は初診時は左右差が大きく、固定後に良聴耳の聴覚が悪化して左右差がなくなった。家族歴を図1a-hに示した。孤発例は2例のみで、他の症例は優性遺伝、劣性遺伝、ミトコンドリア遺伝を疑わせる家族歴が認められた。

表1

初診時聴力(上段気導、下段骨導)																
症例	右耳								左耳							
	125	250	500	1000	2000	4000	8000		125	250	500	1000	2000	4000	8000	
1	10	15	25	50	40	40	45	20	10	15	40	45	35	25		
2	30	40	40	40	30	35	65	35	45	40	30	25	25	50		
3	50	60	60	65	70	70	75	55	60	55	50	60	65	75		
4	55	70	65	65	65	50	100	40	50	55	55	60	55	90		
5	45	65	100	115	115	115	105	25	40	50	55	55	85	85		
6	40	45	45	60	60	75	100	35	45	45	60	65	70	100		
7	35	45	50	50	65	50	65	40	50	55	55	60	55	95		
8	75	95	115	115	115	115	105	75	75	75	75	75	70	70		
固定時聴力(上段気導、下段骨導)																
症例	右耳								左耳							
	125	250	500	1000	2000	4000	8000		125	250	500	1000	2000	4000	8000	
1	15	20	35	55	55	50	40	25	25	30	45	50	45	50		
2	25	40	45	45	30	35	75	30	40	45	40	30	25	55		
3	55	60	60	65	75	70	95	50	60	55	55	60	70	80		
4	70	90	80	70	70	65	105	50	60	70	65	65	60	95		
5	75	85	110	115	115	115	105	75	95	110	115	115	115	105		
6	45	55	60	60	60	70	105	35	45	45	65	65	75	105		
7	40	45	60	55	60	55	65	45	55	60	60	60	55	65		
8	75	95	115	115	115	115	105	75	80	80	80	75	70	65		



D. 考察

本研究は、2015年の両側性特発性感音難聴の診断基準(案)を満たす患者の臨床像を解明した初めての研究である。従来の診断基準(1977年厚生労働省班研究の診断基準)では、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。新しい診断基準では、1)-3)までは同じであるが、4)若年発症型両側性感音難聴を除く(40歳までに発症する症例は除外)という点が加わった。このため、従来は両側性特発性感音難聴と診断されていた多くの患者が除外されるため、本疾患の臨床像も大きく変化することが予測される。つまり、本研究は、今後の本疾患の疫学研究のパイロットスタディーとして位置づけられる。

今回の研究で判明した特に重要な点としては、糖尿病の合併が多いこと、発症年齢が50歳前半までであることが上げられる。これらは診断において本疾患を疑う参考となる。また、大部分の症例では難聴の進行が緩徐であるが、左右差がある症例では、良聴耳の進行が速い場合があることが判明し、本疾患の経過観察において重要な知見である。さらに、家族歴を有する場合が多いことは、遺伝的要因が関与する可能性が

高いことを示しており、病態の理解に重要な知見である。

E. 結論

2015年に提唱された新しい両側性特発性感音難聴の診断基準(案)を満たす症例の臨床像の検討(パイロットスタディー)により、本疾患の病態、診断、経過観察に関する新たな知見が得られたことから、今後のさらなる臨床像の解明が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 永井遼斗、松永達雄.
図説シリーズ「目で見る遺伝医学」-難聴の遺伝医学, 国立医療学会誌「医療」, 70(3): 160-166, 2016.
- 2) 松永達雄、山本修子、村山圭.
指定難病制度を踏まえたミトコンドリア病の診療, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 88(3):240-247, 2016.

2. 学会発表

- 1) 西尾信哉、宮川麻衣子、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、高橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原晃、福田諭、松永達雄、山岨達也、宇佐美真一.

特発性両側性感音難聴患者に対する遺伝学的検査～次世代シーケンサーを用いた検

査～、第60回日本聴覚医学会総会・学術講演会、東京都新宿区 2015.10.21 - 23.

2) Matsunaga T

Promises and challenges of next generation sequencing in personalized medicine for sensorineural hearing loss.

Symposium11: Sensorineural Hearing Loss.

13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery,

東京都千代田区, 2015.12.3 - 4.

3) Matsunaga T

Increasing contribution of genetic tests for hearing loss to patient care.

Symposium6: Genetics in Otolaryngology.

16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, 2016.3.28 - 30, Tokyo, Japan.

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 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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 20 世紀前半より用いられている 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 20 世紀後半に発表された Schuknecht の分類を用いて Type A～D に分ける。本研究では Marx の分類と Schuknecht の分類を組み合わせる。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。21 世紀になって治療は 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。現在の治療は海外では埋込型骨導システム（Baha あるいは Bonebridge）の埋込術が多く行われているがわが国では少ない。この理由は西欧とわが国の美的なものに対するこだわりの違いと考える。海外では機能回復を第一に考え人工聴覚器へのこだわりは少ない。わが国では整容的手術によって健常者に近い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 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。診療ガイドラインの作成に向けての計画を検討する。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。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

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 16 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）。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）。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（表1）。
（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し2015年5月に認可された。

C. 研究結果

2000年～2015年に両側小耳症・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31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。ただ待機症例のTreacher Collins症候群症例はBahaを好まず、Bonebridgeを期待しているが健康保険に採用されていないため手術対象にできなかった。

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。海外でも同様である。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および両親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（図3）。両耳聴は方向感検査によって実現することが証明できた。

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BahaあるいはBonebridgeを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数万件と多く行われている。わが国では少ない。この理由は、欧米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限りなく健常者に近く形も機能も取り戻したいという伝統的な感性が関係しているのであろう。

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。これに対し両側小耳症は10万に1人程度、すなわち毎年の出生数は約110万人であるので11人程度生まれるものと推測される。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、今後も同じ方針とするのが妥当である。
- 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考えている。
- 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海外では2)- が新しい動向である。わが国では2)- 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約11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 eds: Microtia and atresia combined approach by plastic and
 図1: Marxの耳介形成の分類

microtia 1度	microtia 2度	microtia 3度 peanut ear
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
		

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

Kaga K, Asato H: Sound lateralization test in patients with unilateral microtia and atresia after reconstruction surgery of the auricle and external canal and fitting of a canal-type hearing aids. CORLAS 2015. 2015.8.25 San Francisco

加我君孝、岩佐陽一郎、岩崎聡: 40年間骨導補聴器装用後、埋込型骨導補聴システム Bonebridge に切り換えた両側小耳症・外耳道閉鎖症術後の1成人例. 第208回日耳鼻東京都地方部会 2015.7.18 新宿区

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

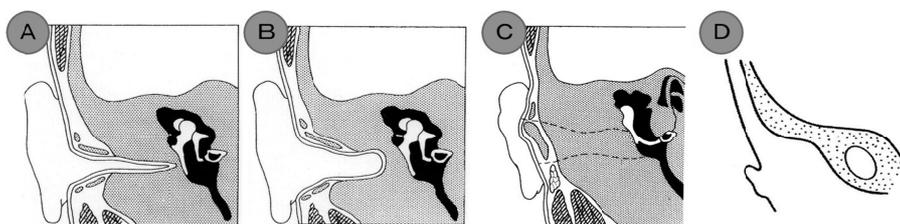
2. 実用新案登録

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2：外耳道閉鎖のShuknechtの分類



- Type A 軟骨部の狭窄. その内側に真珠腫 canal cholesteatoma が存在する.
 Type B 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.
 Type C 鎖耳: ツチ骨, 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.
 Type D 鎖耳: 含気化がわるい. 耳小骨奇形は高度. 顔面神経はしばしば aberrant.

表1：合併奇形

第1 鰓弓症候群 first arch syndromes (8型)

- (Mckenzie 1958, 1966)
- 1) Treacher Collins syndrome
 - 2) Pierre Robin syndrome
 - 3) Mandibular dysostosis (Francheschetti-Klen syndrome)
 - 4) Deformities of the external and middle ear
 - 5) congenital deaf-mutism
 - 6) cleft lip and cleft palate
 - 7) hypertelorism
 - 8) hypertelorism with dea-mutism

第1・2 鰓弓症候群 first and second branchial arch syndromes

- 1) hemifacial microsomia (lateral facial dysplasia)
- 2) oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar症候群)

図3：小耳症・外耳道閉鎖症の段階的合手術（形成外科+耳科）



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、中耳奇形に関する疫学検討を行なった。昨年度の診断基準案の再考し修正案を提示した。また、過去 20 年の中耳奇形症例 90 耳について、現在汎用されている船坂および Teunissen 分類を検討した。ツチ・キヌタ固着の評価、アブミ骨固着に合併した奇形分類で修正の余地があると思われ、既存の分類を踏まえた新しい分類案を提示した。

A．研究目的

中耳奇形は多彩な病態を示す難治性聴覚障害の一つであるが、病態によっては手術療法が有効であり、従来より種々の検討がなされてきた。その分類法として、本邦では船坂分類(1979)が、欧米では Teunissen 分類(1993)がよく引用される。前者は発生学的見地を踏まえ、後者は主に手術介入の観点から、3 つないし 4 つのカテゴリーに分けられており、多数の文献に引用されている。

ところで本疾患の問題点を振り返ると、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難点があった。また、伝音難聴に対する手術介入は、連鎖再建術における手術機器や人工耳小骨の改良のみでは手術成績向上に限界があった。しかしながら、近年の

骨導インプラントや人工中耳などの新しい人工聴覚器の発展は、混合性難聴も含めた難治性聴覚障害に対する新しい治療介入をもたらしている。また、難聴遺伝子解析に伴う症候群性難聴の解明、高分解能 CT やコンビーム CT の普及など、中耳奇形に対する診断、治療方法は進展をみせている。

本研究では、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」研究班の再編に伴い、平成 26 年度から発足した「難治性聴覚障害に関する調査研究」の対象疾患のうち、中耳奇形について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

昨年度に引き続き多施設共同観察研究による症例集積を継続する。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、手術所見等を検討した。

なお、症例登録レジストリは宮崎大学耳鼻咽喉科にて作成したが、本年度よりレジストリの集積は信州大学にて行われている。集積されたデータの解析は最終年度に行われる予定である。

(倫理面への配慮)

本研究に関するすべての情報は、個人情報情報の漏えい、盗難、紛失などが起こらないよう参加施設および症例集積施設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)および人を対象とする医学系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した。

C . 研究結果

現在参加各施設より症例登録レジストリに基づき症例集積施設へと集積中であり、全体の解析は最終年に行われるため、ここでは宮崎大学のデータを提示する。1994 年から 2014 年の間に手術にて確認した中耳

奇形 99 耳について、船坂分類、Teunissen 分類に則した集計を表 1 に示す。

表 1 分類結果

船坂分類	Teunissen	耳数(n=99)
	3B	2
	3A	31
	1	12 ¹
	4	13
+	3A+B	6
+	2	4
+		24
+		4
+	+	4
上鼓室以外でのツチ / キヌ タ固着 ²		3

1: アブミ骨底板以外でのアブミ固着症例

2 耳を含む。

2: 船坂分類では上鼓室壁との固着、Teunissen では epitympanic fixation であり、何れの分類も上鼓室壁以外でのツチ / キヌタ固着は含まない。

D . 考察

. 診断基準について

過去の文献に共通するのは、非進行性伝音難聴で、手術にて奇形所見が確認された症例であり、除外項目に反復性中耳炎の既往、耳硬化症と鑑別困難な症例などが挙げられることである。昨年度は、手術未実施で画像診断にて中耳形態異常が明らかな症例にも対応できるよう、確実例や疑い例を規定した平成 26 年度診断基準案を立

案した。この案では、奇形症候群など中耳奇形の合併が明らかな難聴で、手術時の異常所見が軽微（耳小骨の不完全固着など）なものと、炎症機転のあるものを疑い例として同列に扱うのはどうかといった問題点が出てきた。そこで、参考例を加えた修正案を作成した（表2）。今回の集計は手術確認例と疑い例を含むことになる。本案では同じ難聴家系でも所見の程度で確実例と疑い例に分かれる可能性があるが、浸透度の違いとしてとらえて矛盾しないと思われる。

表2 診断基準案

確実例	手術所見 ± 伝音障害
	画像所見 ± 伝音障害
疑い例	上記が軽微だが遺伝学的背景が明確（家族歴 / 遺伝子変異）
	上記が軽微だが内耳 / 外耳奇形を伴う
参考例	炎症 / 耳管機能障害の関与が否定できない
	先天性真珠腫合併
	小児後天性進行性伝音難聴（耳硬化症と鑑別困難）

・分類について

ここで扱う分類はいわゆる mild malformation(Koesling et al, 1997)であり、その目的は、連鎖再建術やアブミ骨手術の適否とその術式選択の判断材料とすることである。このような手術が困難と判断された場合に人工聴覚器等が検討されるが、

その手術適否の判断には、CT 所見に基づいて側頭骨全体を評価したスコアリングシステムが汎用されている(Jahrsdoerfer et al, 1992, Siegert et al, 1996)。

本邦では船坂分類以降もいくつかの報告がなされている。永尾ら(1995)は奇形の要素に関する多変量解析というアプローチをしているが、その他は基本的に船坂分類を修正するような形で、狩野ら(1996)はアブミ形態を細分化し 6 型に、Hashimoto ら(2002)、福留ら(2004)はそれぞれ 4 型に分類し報告している。船坂分類におけるキヌタアブミ関節（以下 IS）形成不全の取り扱いについては、離断と変形に分けるべきという意見（岡野ら, 2003）があり、形態異常の多様性に応じた術式選択が要求される（中島ら, 2014）。船坂分類は発生学を基礎としているが、近年では、神経堤由来という概念からの分類提唱（小島ら, 2014（会議録））や、鰓弓由来の分類について再考を提起した報告（Yamamoto et al, 2014）も認められる。海外では術式に基づいた Teunissen 分類（1993）が一般的で、この分類を基にアブミ骨に焦点を絞った分類（Parks et al, 2007）や、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。

両分類の問題点として、船坂分類では底板固着と前庭窓閉鎖の区分をしておらず、Teunissen 分類ではアブミ骨固着に合併した奇形は 1 つのカテゴリーしかないため、術式との対応という点で不十分と思われる。また、いずれもツチ / キヌタ骨固着を上鼓

室壁との関係のみで規定している。

以上を踏まえて、過去の文献との整合性があり、術式との関係がわかりやすくなるよう、船坂分類や Teunissen 分類と比較が容易であり、臨床的に簡便で術式に相関するような分類試案を検討した(表3)。本案は Teunissen 分類を基本に group3 の亜分類を3つ(A, B, A+B)とし他の群にも拡張したものである。また、3AのIS discontinuityを離断に限定せず変形等も含めた形成異常とし、3Bのツチノキヌタ骨固着は固着部位を上鼓室に限定しないものとした。今後この案と従来分類との間で術式、術後成績を検討する。

表3 分類案

カテゴリー		n=99
stapes ankylosis		12
stapes ankylosis with	A: IS abnormality	24
	B: M/I fixation	4
	C: both A and B	4
mobile stapes with	A: IS abnormality	31
	B: M/I fixation	5
	C: both A and B	6
OW/RW atresia/dysplasia		13

診断基準、分類案策定に当たり今後の課題は、中耳奇形分類の画像評価をどのように規定するか、顔面神経や耳管など耳小骨

以外の中耳・耳管形態異常をどのように評価するか、解析結果から伝音再建術と人工聴覚器の使い分けをどう考えていくか、等が考えられる。今回の疫学研究の知見を基に検討をすすめる。

E. 結論

診断基準について再考を加え、一施設のみのデータであるが、これまでの分類と新たな分類案の比較を行なった。多施設集計にあたっては前述の課題を踏まえ、診断および治療の手引きとなるような解析を進めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

Nakashima T, Kajihara K, Nakanishi H, et al.: Clinical classification of middle ear anomaly based on surgical findings of 109 cases in University of Miyazaki Hospital. 30th Polizer society meeting, Niigata, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特許取得、実用新案登録、その他
該当事項なし。

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 武田 英彦（虎の門病院 耳鼻咽喉科）
研究協力者 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した。

A．研究目的

耳硬化症の概要

1．臨床的特徴

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。病態の好発部位は前庭窓前部である。主な症状である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し、その進行率は2～3dB/年と考えられている。80%は両側性に罹患し、65～85%は耳鳴りを、25%はめまいを伴う。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。また、10%でSchwartz signを認める。更に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る。このように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。

2．疫学的特徴

男女比は1:2で女性に多い。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、妊娠・出産・子育ての時期に重なることが多い。白人、アジア人、黒人の順で高頻度に認める。白人成人では約10%に、黒人では1%に何らかの耳硬化症が認められる。伝音難聴になるのはそのうちの10%のみである。また、日本人では1/10,000人の頻度である。

3．原因

原因としては遺伝的な要因があり、遺伝的素因をもつ患者においては、麻疹ウイルス

が誘発的役割を果たすことがある。他に内分泌的要因や自己免疫 type collagen も挙げられる。

4．診療の全体的な流れ

治療としてはアブミ骨手術により良好な聴力改善が得られる。しかし、手術を希望しない症例、あるいは初期の状態です手術適応とならない場合は補聴器装用も有効である。純音聴力検査による障害程度に基づく進展度は、伝音難聴として進行する段階と、迷路骨包への病変進展により混合難聴として進行する段階 (advanced otosclerosis) に分類される。混合難聴例には語音弁別能や補聴器装効果の評価し、高度難聴例 (far advanced otosclerosis) には人工内耳を含めた治療法を検討する必要がある。

5．蝸牛型耳硬化症の画像診断

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 Grade3 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．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。

D．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。

E . 結論

今後の重要臨床課題としては、診断基準に
ついてさらに検討を重ねてゆく必要があると
考える。そのためには日本人についての疫
学を明らかにすることや、アブミ骨手術を
含めた外科的治療の有効性について検討す
ることが重要である。

更に人工中耳・EAS・人工内耳などの人工聴
覚治療の適応基準作成に有用なデータを提
供することも検討する。

F . 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.

G . 研究発表

. 論文発表

1. Shotaro Karino, Shin-ichi Usami, Kozo Kumakawa, Haruo Takahashi, Tetsuya Tono, Yasushi Naito, Katsumi Doi, Ken Ito, Mitsuya Suzuki, Hideaki Sakata, Yutaka Takumi, Satoshi Iwasaki, Akinobu Kakigi , Tatsuya Yamasoba : Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2015 Nov 19. pii: S0385-8146(15)00228-X. doi: 10.1016/j.anl.2015.10.003.
2. Takayuki Nakagawa , Michio Yamamoto , Kozo Kumakawa, Shin-ichi Usami, Naohito Hato, Keiji Tabuchi, Mariko Takahashi, Keizo Fujiwara, Akira Sasaki, Shizuo Komune, Norio Yamamoto, Harukazu Hiraumi, Tatsunori

Sakamoto, Akira Shimizu, Juichi Ito:

Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: a retrospective observational study.

Auris Nasus Larynx 12/2015

3. 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、神田 幸彦:

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—。日本耳鼻咽喉科学会会報 118:1309-318, 2015.

4. 土井 勝美、神崎 晶、熊川 孝三、宇佐美真一、岩崎 聡、山中 昇、内藤 泰、暁 清文、東野 哲也、高橋 晴雄、神田 幸彦 .

VIBRANT SOUNDBRIDGE®国内臨床治験の有効性と安全性の評価。日本耳鼻咽喉科学会会報 118:1449-1458, 2015.

5. 熊川孝三: 人工聴覚機器の進歩 - 聴性脳幹インプラント (Auditory brainstem implant) — . 日耳鼻 118, 809-815, 2015.

6. 熊川孝三: 人工内耳医療における遺伝学的検査の意義。MB ENT 181:52-59, 2015.

7. 熊川孝三: 特集 先天性重度難聴児はどのように補聴するか? - 人工内耳による立場から — . JOHNS 31: 1729-1731, 2015.

. 学会発表

1. 小山 一、二藤隆春、上羽瑠美、溜箭紀子、山岨達也: 成長に伴い夜間喘鳴が出現した喉頭狭窄症の1例. 第10回小児耳鼻咽喉科学会, 2015.5.8-9.

2. 三澤 建、小林 万里菜、久田真弓、大多和 優里、加藤 央、武田英彦、熊川孝三: 20年後に電極入れ替え手術を行った成人人工内耳症例とその術後成績. 第116回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2015.5.20-23.

3. 熊川孝三、加藤 央、小林 万里菜、三澤 建、久田真弓、大多和 優里、武田英彦、小松崎 篤: 神経線維腫症第2型および聴神経腫瘍症例における人工内耳治療の成績. 第116回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2015.5.20-23.

4. 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. 第77回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会, 2015.6.25-26.

5. 三澤 建、武田英彦、小山 一、大多和 優里、渡部 涼子、熊川孝三、小林 万里菜: 人工内耳再手術症例の検討. 第25回日本耳科学会, 2015.10.7-10.

6. 小山 一、武田 英彦、三澤 建、大多和 優里、渡部 涼子、熊川孝三、石川 浩太郎: レシーバースティミュレーターの下方回転術を施行した小児人工内耳の1例. 第25回日本耳科学会, 2015.10.7-10.

7. 武田英彦、三澤 建、小林 万里菜、小山 一、大多和 優里、渡部 涼子、熊

川孝三: 人工内耳再手術での戦略 人工内耳再手術の経験と工夫. 第25回日本耳科学会, 2015.10.7-10.

8. 熊川 孝三、小山 一、三澤 建、大多和 優里、渡部 涼子、加藤 央、小林 万里菜、武田 英彦: アブミ骨手術後に片側高度難聴となった症例における人工内耳治療の経験. 第25回日本耳科学会, 2015.10.7-10.

9. 射場 恵、熊谷 文愛、熊川 孝三、武田 英彦: 片側高度感音難聴(Single-Sided Deafness)に対する人工内耳の聴取成績と他の補聴機器との比較. 第60回日本聴覚医学会総会, 2015.10.21-23.

10. 熊川 孝三、射場 恵、熊谷 文愛、武田 英彦: アブミ骨術後に一側聾となった症例における人工内耳の語音聴取能. 第60回日本聴覚医学会総会, 2015.10.21-23.

11. 宇佐美 真一、宮川 麻衣子、西尾 信哉、池園 哲郎、石川 浩太郎、岩崎 聡、岡本 牧人、小川 郁、加我 君孝、熊川 孝三、小橋 元、坂田 英明、佐藤 宏昭、佐野 肇、曾根 三千彦、高橋 晴雄、武田 英彦、東野 哲也、内藤 泰、中川 尚志、西崎 和則、野口 佳裕、羽藤 直人、原 晃、福田 諭、松永 達雄、山岨 達也: 特発性両側性感音難聴患者に対する遺伝学的検査 次世代シーケンサーを用いた検査. 第60回日本聴覚医学会総会, 2015.10.21-23.

12. 鬼頭 良輔、西尾 信哉、池園 哲郎、石川 浩太郎、岩崎 聡、岡本 牧人、小川 郁、加我 君孝、熊川 孝三、小橋 元、坂田 英明、佐藤 宏昭、佐野 肇、曾根 三千彦、高

橋 晴雄、武田 英彦、東野 哲也、内藤 泰、中川 尚志、西崎 和則、野口 佳裕、羽藤 直人、原 晃、福田 諭、松永 達雄、山岨 達也、宇佐美 真一: 臨床情報調査票を用いた突発性難聴の疫学調査 難治性聴覚障害に関する調査研究班. 第60回日本聴覚医学会総会, 2015.10.21-23.

13. Hajime Koyama, Akinori Kashio, Yusuke Akamatsu, Erika Ogata, Tatsuya Yamasoba: The assessment of the ability of hearing in noise, music perception, and QOL with new processor. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2015.12.4-5.

14. Takeda H, Misawa T, Kobayashi M, Koyama H, Watanabe R, Watanabe K, Kumakawa K.: Surgical technique for reduction of complication rate in cochlear implantation. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2015.12.4-5.

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

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

内耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）
研究協力者 岸本逸平（先端医療振興財団先端医療センター病院 耳鼻咽喉科）
藤原敬三（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）
山崎博司（京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科）

研究要旨

当施設で内耳奇形による高度難聴のために人工内耳手術を行った症例 72 耳（59 名）について集計を行い、その特徴、人工内耳の効果、特異例の所見をまとめ、報告した。その頻度から見ると主要な 3 分類、すなわち common cavity, incomplete partition type I, incomplete partition type II（前庭水管拡大）が多いが、その他にも種々の類型があり、形態的異常は多岐にわたる。また、内耳道狭窄あるいは蝸牛神経管狭窄が 9 耳あり、蝸牛神経の低形成が 6 耳で観察された。また特定の遺伝子変異では従来の形態分類に当てはまらない SLC26A4 変異例や、内耳奇形はないが auditory neuropathy を呈する例 4 名 8 耳のうち 2 名（4 耳）で OTOF 遺伝子変異が確認された。耳奇形の診療ガイドライン策定に当たっては、その形態的異常の的確な分類、人工内耳などの治療効果の観点に加えて遺伝子変異も勘案する必要がある。

A．研究目的

本研究の目的は内耳奇形症例を集計し、その分類、特徴、治療効果、遺伝子変異などを勘案して、診療ガイドラインを策定することにある。

について集計を行い、その特徴、人工内耳の効果、人工内耳マップ所見、特異例の所見をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究は神戸市立医療センター中央市民病院の治験・臨床研究倫理審査委員会で審議され承認を受けている。

B．研究方法

当施設で内耳奇形による高度難聴のために人工内耳手術を行った症例 72 耳（59 名）

C . 研究結果

当科では現在までに内耳と内耳道奇形を有する高度難例 72 耳、59 名において人工内耳手術を行った。その形態分類一覧を表 1 に示す。

表 1 当科の内耳・内耳道奇形症例

	耳数	人数		
CC	10	10	CND なし	7
			CND あり	3
IP-I	13	11	特異例	1
IP-II	18	14	特異例	1
EVA	9	7		
CH-III	2	1	特異例	
CVH	5	4	内耳道狭窄	3
			蝸牛神経管狭窄	1
Down 症	1	1		
半規管低形成	1	1		
内耳道狭窄	3	2		
蝸牛神経管狭窄	6	6		
CND	3	2		
合計	72	59		

CC: common cavity anomaly

IP-I: incomplete partition type I

IP-II: incomplete partition type II

EVA: enlarged vestibular aqueduct

CH-III: cochlear hypoplasia type III

CVH: cochlea vestibular hypoplasia

CND: cochlear nerve deficiency

この内、人工内耳術後 1 年以上経過し、人工内耳装用閾値、語音聴力検査、語音表

出検査が可能であった 27 耳の結果を表 2 に示す。ここでは、内耳奇形のない小児人工内耳例で難聴原因が GJB 遺伝子変異と確定している 22 耳を対照群として比較に使用した。

表 2 内耳奇形人工内耳例の概括

変異群	術後月齢 (月)	CND 合併症	使用電極	観察期間 (月)	人工内耳装用開始 (歳)	術後成績			
						聴覚閾値 (dB)	言語聴覚成績 (CAP)	聴覚法術と聴覚的判定 (SIR)	
変異群 (22 耳)	32.8 ± 18.3	0 耳	C124R (CS): 1 耳 C124R (CA): 20 耳 S9K: 1 耳	37.7 ± 13.9	28.4 ± 1.7	89.5 ± 5.5	95.3 ± 5.5	6.4 ± 0.5	4.6 ± 0.6
CC (CC7 耳)	30.4 ± 6.1	2 耳	C124M: 1 耳 C124R (ST): 4 耳 C124R (CA): 2 耳	35.8 ± 9.8	41.1 ± 3.9	47.1 ± 34.0	54.3 ± 37.7	4.5 ± 1.9	3.0 ± 1.5
IP-I (9 耳)	32.5 ± 20.4	0 耳	C124R (ST): 8 耳 C124R (CA): 1 耳	35.4 ± 9.1	34.9 ± 4.1	70.5 ± 15.1	82.2 ± 12.3	5.7 ± 0.9	4.0 ± 1.0
IP-II (11 耳)	71.1 ± 55.8	0 耳	C124M: 2 耳 C124R (CS): 3 耳 C124R (CA): 3 耳 S9K: 1 耳	35.8 ± 9.1	30.3 ± 4.1	87.3 ± 8.8	93.7 ± 7.2	6.4 ± 0.8	4.8 ± 0.4

変異群の聴覚的判定群例: CC, common cavity; IP-I, incomplete partition type I; IP-II, incomplete type II
聴覚的判定人工内耳装用開始: 聴覚的判定閾値 < 1000 Hz 聴覚 = 1000 Hz 聴覚 + 2000 Hz 聴覚 + 4000 Hz 聴覚 / 4
言語聴覚成績: 自由音場、静寂下で得られたスピーチ・レベルで検査実施、検査音圧レベル 70 dB
CAP: categories of auditory performance
SIR: speech intelligibility rating

各群の人工内耳装用閾値分布を図 1 に示す。CC 群の装用閾値が最も高く、IP-I 群、IP-II 群がこれに次ぐ。IP-II 群は奇形のない対照群と有意差を認めない。

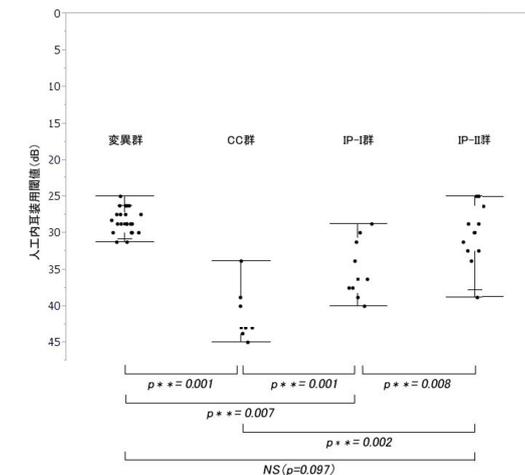


図 1 各群の人工内耳装用閾値

変異群: 対照群で GJB2 遺伝子変異症例

次に、単音節 (図 2) および単語 (図 3) の弁別能を示す。ここでも装用閾値と同様の傾向が見られ、CC 群の弁別能が最も低く、IP-I 群、IP-II 群がそれぞれ有意に高くな

り。IP-II 群は奇形のない対照群と有意差を認めない。特に単語の理解では IP-I、IP-II いずれも 70-90% に達し、日常生活で音声言語を使用できるレベルに達している。一方、CC 群では語音聴取が良好な例と不良な例が混在し、人工内耳の効果を術前に予測するためにはさらに詳細な情報が必要である。

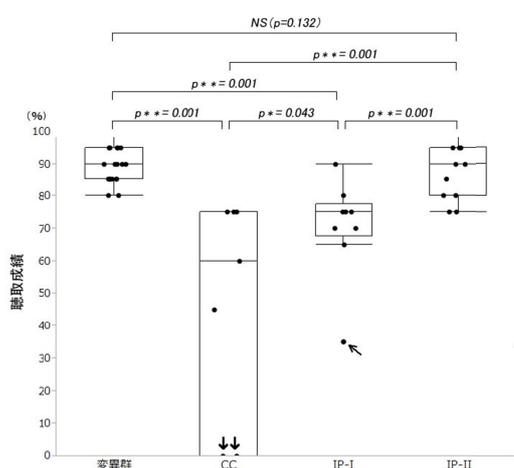


図2 人工内耳使用による単音節弁別能
図中の \square は蝸牛神経低形成の合併、 \blacktriangle は直線型ではなく湾曲型電極アレーを使用した例である。

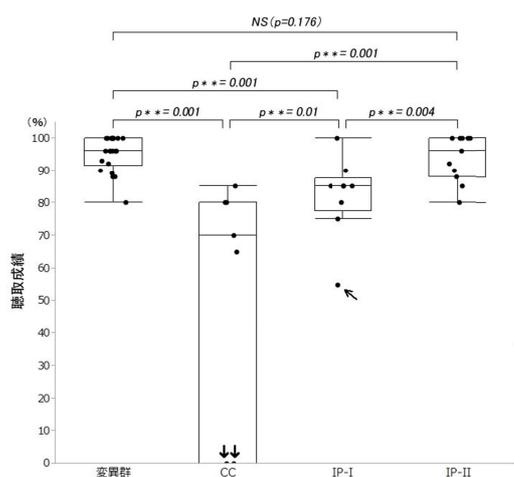


図3 人工内耳使用による単語弁別能

さらに、対象の言語力を概括的に把握するため、聴覚活用に関しては CAP

(categories of auditory performance)、言語表出の他者からの理解度に関しては SIR(the speech intelligibility rating scale)のスコアを指標にして各群を比較した。いずれも CC、IP-I、IP-II の順に成績が良くなる傾向があり、その差は推計学的に有意である。

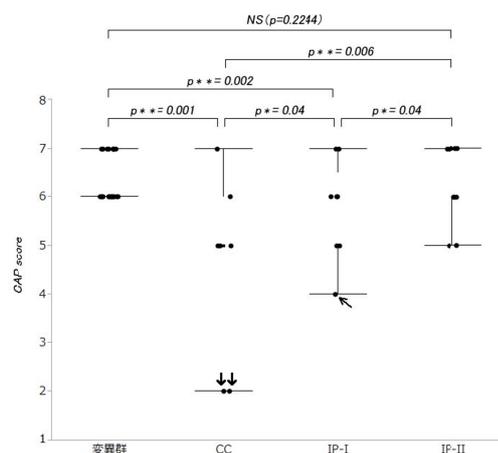


図4 各群の CAP スコア分布

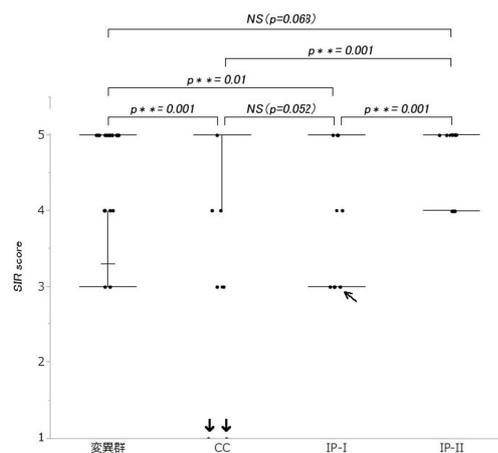


図5 各群の SIR スコア分布

D. 考察

今回は主に内耳形態の分類とその治療成績の相関を検討したが、ここで使用した現行の分類は、治療効果とも良好な相関があ

り、適切な方法と言える。しかし、CC例は治療効果に大きなばらつきがあり、腔の大きさや第8脳神経、などさらに詳細な観察点が必要と考えられる。また、今回は遺伝子変異や内耳道奇形との関係についての検討を示していないが、これも治療効果を大きく左右するので、診療ガイドラインの策定に当たってはさらに検討を要する。

E. 結論

耳奇形の診療ガイドライン策定に当たっては、その形態的異常の的確な分類、人工内耳などの治療効果の観点に加えて遺伝子変異も勘案する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文

1. 岸本逸平, 内藤 泰: 内耳奇形の分類と人工内耳手術. MB ENT 181: 45-50.
2. 内藤 泰: 内耳奇形の画像診断. 日耳鼻 専門医通信 118: 1080-1081.
3. Kishimoto I, Moroto S, Fujiwara K, Harada H, Kikuchi M, Suehiro A, Shinohara S, Naito Y: Bilateral duplication of the internal auditory canal: A case with successful cochlear implantation. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79: 1595-1598.
4. 内藤 泰: 耳鼻咽喉科疾患の最新画像診断 - 側頭骨. 日耳鼻 118: 1169-1181.

5. Tona R, Naito Y, Moroto S, Yamamoto R, Fujiwara K, Yamazaki H, Shinohara S, Kikuchi M: Audio-visual integration during speech perception in prelingually deafened Japanese children revealed by the McGurk effect. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.09.016. [Epub ahead of print] 79: 2072-2078.
6. Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T, Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T: Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. Auris Nasus Larynx, 2015. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.anl.2015.10.003.
7. 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, 神田幸彦: 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 -. 日耳鼻 118: 1309-1318, 2015.
8. 土井勝美, 神崎晶, 熊川孝三, 宇佐美真一, 岩崎聡, 山中昇, 内藤 泰, 暁清文, 東野哲也, 高橋晴雄, 神田幸彦: VIBRANT SOUNDBRIDGE®国内臨床治験の有効性と安全性の評価. 日耳鼻

- 118: 1449-1458.
9. 内藤 泰: 小児側頭骨 CT の読み方. 小児耳 36: 246-250.
 10. 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, 曉清文, 高橋晴雄, 神田幸彦: 伝音・混合性難聴に対する EMT 正円窓留置による VIBRANT SOUNDBRIDGE® の効果. 日耳鼻 119: 37-45, 2016.
 11. 内藤 泰: 人工内耳 - その大いなる成功と未来展望. Clinical Neuroscience 34: 224-229.
 12. 岩崎聡, 宇佐美真一, 熊川孝三, 佐藤宏昭, 高橋晴雄, 土井勝美, 東野哲也, 内藤 泰, 羽藤直人: 人工内耳 VSB(Vibrant Soundbridge®) の手引き (マニュアル). Otol Jpn 2: 29-36.
 13. 宇佐美真一, 佐藤宏昭, 山下裕司, 内藤 泰, 福島邦博, 馬場俊吉, 工穰, 熊川孝三, 東野哲也, 長井今日子, 岩崎聡, 石川浩太郎, 池園哲郎, 喜多村健, 加賀君孝, 松永達雄, 山岨達也, 伊藤壽一, 小川郁, 鈴木衛, 松尾洋孝, 古庄知己, 坂田英明, 茂木英明, 塚田景大, 宮川麻衣子, 内藤武彦, 矢野卓也, 岩佐陽一郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 阿部聡子, 小林有美子, 村田考啓, 野口佳裕, 北尻真一郎, 山崎博司, 奥田匠, 鍋倉隆, 中島崇博, 福田諭, 原晃, 武田英彦, 松永達雄, 岡本牧人, 佐野肇, 曾根三千彦, 西崎和則, 羽藤直人, 中川尚志, 高橋晴雄, 小橋元): 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 年版. 一般社団法人 日本聴覚医学会 編, 第 1 版, 金原出版株式会社, 東京, 全 148 頁, 2016.
- ## 2. 学会発表
1. 内藤 泰: 小児側頭骨 CT の読み方(教育セミナー). 第 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会, 長野県北佐久郡軽井沢町, 2015.5.8-9
 2. 岸本逸平, 内藤 泰, 諸頭三郎: 小児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 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会, 長野県北佐久郡軽井沢町, 2015.5.8-9
 3. 内藤 泰: 各先進医療実施施設からの症例報告と Q&A(II)(セミナー). 第 5 回 EAS 講習会, 東京, 2015.5.23
 4. 藤原敬三, 内藤 泰, 篠原尚吾, 菊地正弘, 末廣 篤, 岸本逸平, 脇坂仁美, 原田博之, 桑田文彦: 人工内耳手術後の残存聴力保存成績. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会, 浜松市, 2015.6.25-26
 5. 内藤 泰: 耳～難聴～(テレビ出演). MBS 毎日放送 医のココロ, 2015.7.11
 6. 岸本逸平, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 末廣 篤, 原田博之, 林 一樹, 山本亮介, 内藤 泰: 有効な人工内耳装用効果を認めた両側重複内耳道の一例. 第 180 回日耳鼻兵庫県地方部会, 神戸市, 2015.7.11
 7. 山本亮介, 藤原敬三, 岸本逸平, 林 一樹, 桑田文彦, 原田博之, 末廣 篤,

- 篠原尚吾, 内藤 泰: 残存聴力活用型人工内耳埋め込み後に機能性難聴を来した一例. 第 180 回日耳鼻兵庫県地方部会, 神戸市, 2015.7.11
8. 内藤 泰: 人工内耳再手術での戦略 (パネルディスカッション・司会). 第 25 回日本耳科学会. 長崎市, 2015.10.7-10
9. 内藤 泰: 新しい人工聴覚機器による補聴 (シンポジウム・座長). 第 60 回日本聴覚医学会, 東京都, 2015.10.21-23
10. 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, 高橋晴雄, 神田幸彦: 伝音・混合性難聴に対す FMT 正円窓留置による VIBRANT SOUND BRIDGE の効果疾患別の有効性について. 第 60 回日本聴覚医学会, 東京都, 2015.10.21-23
11. 大西晶子, 諸頭三郎, 玉谷輪子, 藤井直子, 岸本逸平, 藤原敬三, 内藤 泰: 人工内耳装用小児の術時年齢による語音聴取成績の検討. 第 60 回日本聴覚医学会, 東京都, 2015.10.21-23
12. 宇佐美真一, 宮川麻衣子, 西尾信哉, 池園哲郎, 石川浩太郎, 岩崎聡, 岡本牧人, 小川郁, 加我君孝, 熊川孝三, 小橋 元, 坂田英明, 佐藤宏昭, 佐野肇, 曾根三千彦, 高橋晴雄, 武田英彦, 東野哲也, 内藤 泰, 中川尚志, 西崎和則, 野口佳裕, 羽藤直人, 原 晃, 福田 諭, 松永達雄, 山岨達也: 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴について. 第 60 回日本聴覚医学会, 東京都, 2015.10.21-23
13. 石川浩太郎, 岩崎 聡, 岡本牧人, 小川郁, 加我君孝, 熊川孝三, 小橋 元, 坂田英明, 佐藤宏昭, 佐野肇, 曾根三千彦, 高橋晴雄, 武田英彦, 東野哲也, 内藤 泰, 中川尚志, 西崎和則, 野口佳裕, 羽藤直人, 原 晃, 福田 諭, 松永達雄, 山岨達也, 宇佐美真一: 特発性両側性感音難聴患者に対する遺伝学的検査 ~ 次世代シーケンサーを用いた検査 ~. 第 60 回日本聴覚医学会, 東京都, 2015.10.21-23
14. 鬼頭良輔, 西尾信哉, 池園哲郎, 石川浩太郎, 岩崎 聡, 岡本牧人, 小川 郁, 加我君孝, 熊川孝三, 小橋 元, 坂田英明, 佐藤宏昭, 佐野肇, 曾根三千彦, 高橋晴雄, 武田英彦, 東野哲也, 内藤泰, 中川尚志, 西崎和則, 野口佳裕, 羽藤直人, 原 晃, 福田 諭, 松永達雄, 山岨達也, 宇佐美真一: 臨床情報調査票を用いた突発性難聴の疫学調査 ~ 難治性聴覚障害に関する調査研究班. 第 60 回日本聴覚医学会, 東京都, 2015.10.21-23
15. 岸本逸平, 藤原敬三, 内藤 泰: 中途失聴者の人工内耳術後成績. 第 60 回日本聴覚医学会, 東京都, 2015.10.21-23
16. 岸本逸平, 藤原敬三, 原田博之, 内藤泰: 小児人工内耳埋め込み術後のめまいの検討. 第 74 回日本めまい平衡医

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>学会，岐阜市，2015.11.25-27</p> <p>17. 内藤 泰：人工内耳医療 - お父さん、お母さんからの質問に答えて - . 第13回難聴と人工内耳に関する勉強会.神戸市，2015.12.6</p> | <p>泰：残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric acoustic stimulation)の小児例 5 例の術後成績. 第 182 回日耳鼻兵庫県地方部会，西宮市，2016.3.27</p> |
| <p>18. 大西晶子，諸頭三郎，藤井直子，前川圭子，岸本逸平，藤原敬三，篠原尚吾，内藤 泰：両側人工内耳装用小児における語音聴取成績の検討. 第 182 回日耳鼻兵庫県地方部会，西宮市，2016.3.27</p> | <p>H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3.その他
なし</p> |
| <p>19. 藤井直子，諸頭三郎，大西晶子，前川圭子，藤原敬三，篠原尚吾，内藤</p> | |

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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二報

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、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（両側性特発性感音難聴、中耳奇形、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。前回、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した。今回は2015年1月から12月までの1年間と2005年1月からの追加症

例を登録した。今後も症例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2015年12月までの症例疾患毎登録数を以下に示す。

突発性難聴 262 例、低音障害型感音難聴 93 例、外リンパ瘻 11 例、ムンプス難聴 26 例、音響外傷 13 例、騒音性難聴 11 例、薬剤性難聴 0 例、両側性特発性感音難聴 11 例、中耳奇形 31 例、耳硬化症 89 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 (type1) 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 Japanese 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：聴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(Vibrant Soundbridge)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。

研究成果の刊行に関する一覧表

- [1] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. USH2 Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:123-128. 2015
- [2] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN1* Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:94-99. 2015
- [3] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:77-83. 2015
- [4] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:193-204. 2015
- [5] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:111-117. 2015
- [6] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:100-110. 2015
- [7] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:118-122. 2015
- [8] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:135-141. 2015
- [9] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:129-134. 2015
- [10] Nishio S, Hattori M, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Naito T, Yoshimura H, Iwasa Y, Mori K, Shima Y, Sakuma N, Usami S. Gene Expression Profiles of Cochlea and Vestibular Endorgans: Localization and Function of Genes Causing Deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:6-48. 2015

- [11] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:177-183. 2015
- [12] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:142-147. 2015
- [13] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:49-60. 2015
- [14] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:84-93. 2015
- [15] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:184-192. 2015
- [16] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:169-176. 2015
- [17] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:158-168. 2015
- [18] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20(3):147-152. 2015
- [19] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:61-76. 2015
- [20] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:148-157. 2015
- [21] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Okamoto M, Kitamura K, Gyo K, Sato H, Nakashima T, Fukuda

- S, Fukushima K, Hara A, Yamasoba T, Usami S. SOD1 gene polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 136(5):465-469. 2016
- [22] Kitoh R, Moteki H, Nishio S, Shinden S, Kanzaki S, Iwasaki S, Ogawa K, Usami S. The effects of cochlear implantation in Japanese single-sided deafness patients: five case reports. *Acta Otolaryngol.* 136(5):460-464. 2016
- [23] Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, Shiba N, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S, Koike K. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol.* 55:52-57. 2016
- [24] 日本聴覚医学会編 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 金原出版 2016 東京
- [25] 鬼頭良輔, 森健太郎, 宇佐美真一. 突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討 耳鼻臨床. 108(4):267-272. 2015
- [26] 西尾信哉, 鬼頭良輔, 宇佐美真一. 突発性難聴の遺伝的背景. *MB ENT.* 183:58-67. 2015
- [27] 寺西正明, 曾根三千彦. 糖尿病と突発性難聴・変動性感音難聴 *ENTONI* 177:1-7. 2015.
- [28] 曾根 三千彦. EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療:突発性難聴に対する高気圧酸素療法のエビデンスは? 59-6,2015 中外医学社
- [29] 下野真理子, 曾根三千彦. 突発性難聴と急性低音障害型感音難聴. *ENTONI* 183:8-13; 2015.
- [30] 曾根三千彦. 突発性難聴とその周辺疾患:突発性難聴の臨床. 耳鼻咽喉・頭頸部外科 87: 574-578;2015.
- [31] Suga K, Kato M, Yoshida T, Nishio N, Nakada T, Sugiura S, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Changes in endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease treated conservatively for more than 1 year. *Acta Otolaryngol.* 2015 ;135:866-70.
- [32] Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Suzuki K, Iwano S, Satake H, Sone M, Ikeda M. Heavily T2-Weighted 3D-FLAIR Improves the Detection of Cochlear Lymph Fluid Signal Abnormalities in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Magn Reson Med Sci.* 2016 11;15:203-11.
- [33] Sone M, Yoshida T, Morimoto K, Teranishi M, Nakashima T, Naganawa S. Endolymphatic hydrops in superior canal dehiscence and large vestibular aqueduct syndromes. *Laryngoscope.* in press
- [34] 佐藤宏昭:急性感音難聴. 今日の治療指針 2015 年版 医学書院、東京、1409-1410. 2015
- [35] 佐藤宏昭:急性低音障害型感音難聴の治療法のエビデンスは? 4. 感音難聴 EBM 耳鼻咽喉科 - 頭頸部腫瘍の治療 2015-2016 中外医学社、東京、67-69. 2015

- [36] 福田宏治, 佐藤宏昭: 急性低音障害型感音難聴の治療とインフォームドコンセント. 耳鼻咽喉科診療スキルアップ 32 - 私のポイント - ENTONI 192:29-35. 2016
- [37] Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T, Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T. Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx* in press.
- [38] Kinoshita M, Kikkawa Y, Sakamoto T, Kondo K, Ishihara K, Konno T, Pawsey N, Yamasoba T. Safety, reliability, and operability of cochlear implant electrode arrays coated with biocompatible polymer. *Acta oto-laryngologica*. 135: 320-327, 2015
- [40] Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. *BioMed research international*. 617207, 2015
- [41] Sakamoto T, Yamasoba T. Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss. *J Clin Exp Pathol* 5 (250), 2161-0681.1000250
- [42] Yamasoba T. Interventions to Prevent Age-Related Hearing Loss. Josef Mille, Colleen G Le Prell, Leonard Rybak (Eds) *Free Radicals in ENT Pathology*. Springer International Publishing 335-349, 2015
- [43] 山岨達也 感覚器領域の機能評価と加齢変化に対するサプリメントの効果. *FOOD STYLE* 21 222:48-51. 2015
- [44] 山岨達也 : 老人性難聴:疫学, 病態, 治療戦略. *都耳鼻会報* 146:34-38. 2015
- [45] 和田哲郎. 職域に生かす耳鼻咽喉科の最新知識 騒音性難聴 . *産業医学ジャーナル* 38: 77-82 , 2015.
- [46] Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Cochlear implantation is a therapeutic option for superficial siderosis patients with sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2016 Apr;130(4):408-11. Epub ahead of Print.
- [47] Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Characteristics of audiogram configuration in multiple-system atrophy C and cortical cerebellar atrophy. *Acta Otolaryngol*. 2016 Mar;136(3):266-70. Epub ahead of Print.
- [48] Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Outcomes of consonant-vowel monosyllable perception and word recognition after cochlear implantation in elderly Japanese patients. *Acta otolaryngol* 135(11):1108-12. 2015
- [49] 石川浩太郎. 先天性難聴の遺伝子検査の位置づけ. *Otol Jpn*. 25(2):135-139. 2015
- [50] 石川浩太郎. 【障がい者が東京の街を歩けるか-2020年東京パラリンピック開催に向けて-】 聴覚障がい 聴覚障がい者の生理機能と病態像と ADL 上の注意事項. *MB Med Reha* 187:55-61. 2015

- [51] 石川浩太郎. 遺伝子診断の実際と問題点 難聴 . 日耳鼻会報 118:1263-1267. 2015
- [52] 石川浩太郎. 小児耳鼻咽喉科領域における遺伝子医療 難聴 非症候群性難聴を中心に . 小耳鼻 36(3):291-294. 2015
- [53] 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. 2015
- [54] 永井遼斗、松永達雄. 図説シリーズ「目で見る遺伝医学」- 難聴の遺伝医学, 国立医療学会誌「医療」, 70(3): 160-166, 2016.
- [55] 松永達雄、山本修子、村山圭. 指定難病制度を踏まえたミトコンドリア病の診療, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 88(3):240-247, 2016.
- [56] Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K et al., Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: a retrospective observational study. *Auris Nasus Larynx* 12. 2015
- [57] 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、神田幸彦: 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 . 日本耳鼻咽喉科学会会報 118:1309-318, 2015.
- [58] 土井 勝美、神崎 晶、熊川 孝三、宇佐美真一、岩崎 聡、山中 昇、内藤 泰、暁清文、東野 哲也、高橋 晴雄、神田 幸彦. VIBRANT SOUND BRIDGE®国内臨床治験の有効性と安全性の評価. 日本耳鼻咽喉科学会会報 118:1449-1458, 2015.
- [59] 熊川孝三:人工聴覚機器の進歩 - 聴性脳幹インプラント(Auditory brainstem implant) - . 日耳鼻 118, 809-815, 2015.
- [60] 熊川孝三:人工内耳医療における遺伝学的検査の意義. *MB ENT* 181:52-59, 2015.
- [61] 熊川孝三:特集 先天性重度難聴児はどのように補聴するか? - 人工内耳による立場から - . *JOHNS* 31: 1729-1731, 2015.
- [62] 岸本逸平、内藤 泰: 内耳奇形の分類と人工内耳手術. *MB ENT* 181: 45-50.
- [63] 内藤 泰: 内耳奇形の画像診断. *日耳鼻 専門医通信* 118: 1080-1081.
- [64] Kishimoto I, Moroto S, Fujiwara K, Harada H, Kikuchi M, Suehiro A, Shinohara S, Naito Y: Bilateral duplication of the internal auditory canal: A case with successful cochlear implantation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79: 1595-1598. 2015
- [65] 内藤 泰: 耳鼻咽喉科疾患の最新画像診断 - 側頭骨. *日耳鼻* 118: 1169-1181. 2015
- [66] Tona R, Naito Y, Moroto S, Yamamoto R, Fujiwara K, Yamazaki H, Shinohara S, Kikuchi M: Audio-visual integration during speech perception in prelingually deafened Japanese children revealed by the McGurk effect. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 79: 2072-2078. 2015

- [67] Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T, Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T: Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, 2015.
[Epub ahead of print]
- [68] 内藤 泰: 小児側頭骨 CT の読み方. *小児耳* 36: 246-250.
- [69] 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, 曉清文, 高橋晴雄, 神田幸彦: 伝音・混合性難聴に対する EMT 正円窓留置による VIBRANT SOUNDBRIDGE® の効果. *日耳鼻* 119: 37-45, 2016.
- [70] 内藤 泰: 人工内耳 - その大いなる成功と未来展望. *Clinical Neuroscience* 34: 224-229.
- [71] 岩崎聡, 宇佐美真一, 熊川孝三, 佐藤宏昭, 高橋晴雄, 土井勝美, 東野哲也, 内藤 泰, 羽藤直人: 人工内耳 VSB(Vibrant Soundbridge®) の手引き (マニュアル). *Otol Jpn* 2: 29-36.

論文別刷

研究成果の刊行に関する一覧表

- [1] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. USH2 Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:123-128. 2015
- [2] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN1* Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:94-99. 2015
- [3] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:77-83. 2015
- [4] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:193-204. 2015
- [5] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:111-117. 2015
- [6] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:100-110. 2015
- [7] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:118-122. 2015
- [8] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:135-141. 2015
- [9] Mori K, Miyahara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:129-134. 2015
- [10] Nishio S, Hattori M, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Naito T, Yoshimura H, Iwasa Y, Mori K, Shima Y, Sakuma N, Usami S. Gene Expression Profiles of Cochlea and Vestibular Endorgans: Localization and Function of Genes Causing Deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:6-48. 2015

- [11] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:177-183. 2015
- [12] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:142-147. 2015
- [13] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:49-60. 2015
- [14] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:84-93. 2015
- [15] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:184-192. 2015
- [16] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:169-176. 2015
- [17] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:158-168. 2015
- [18] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20(3):147-152. 2015
- [19] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:61-76. 2015
- [20] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:148-157. 2015
- [21] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Okamoto M, Kitamura K, Gyo K, Sato H, Nakashima T, Fukuda

- S, Fukushima K, Hara A, Yamasoba T, Usami S. SOD1 gene polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 136(5):465-469. 2016
- [22] Kitoh R, Moteki H, Nishio S, Shinden S, Kanzaki S, Iwasaki S, Ogawa K, Usami S. The effects of cochlear implantation in Japanese single-sided deafness patients: five case reports. *Acta Otolaryngol.* 136(5):460-464. 2016
- [23] Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, Shiba N, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S, Koike K. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol.* 55:52-57. 2016
- [24] 日本聴覚医学会編 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 金原出版 2016 東京
- [25] 鬼頭良輔, 森健太郎, 宇佐美真一. 突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討 耳鼻臨床. 108(4):267-272. 2015
- [26] 西尾信哉, 鬼頭良輔, 宇佐美真一. 突発性難聴の遺伝的背景. *MB ENT.* 183:58-67. 2015
- [27] 寺西正明, 曾根三千彦. 糖尿病と突発性難聴・変動性感音難聴 *ENTONI* 177:1-7. 2015.
- [28] 曾根 三千彦. EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療:突発性難聴に対する高気圧酸素療法のエビデンスは? 59-6,2015 中外医学社
- [29] 下野真理子, 曾根三千彦. 突発性難聴と急性低音障害型感音難聴. *ENTONI* 183:8-13; 2015.
- [30] 曾根三千彦. 突発性難聴とその周辺疾患:突発性難聴の臨床. 耳鼻咽喉・頭頸部外科 87: 574-578;2015.
- [31] Suga K, Kato M, Yoshida T, Nishio N, Nakada T, Sugiura S, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Changes in endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease treated conservatively for more than 1 year. *Acta Otolaryngol.* 2015 ;135:866-70.
- [32] Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Suzuki K, Iwano S, Satake H, Sone M, Ikeda M. Heavily T2-Weighted 3D-FLAIR Improves the Detection of Cochlear Lymph Fluid Signal Abnormalities in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Magn Reson Med Sci.* 2016 11;15:203-11.
- [33] Sone M, Yoshida T, Morimoto K, Teranishi M, Nakashima T, Naganawa S. Endolymphatic hydrops in superior canal dehiscence and large vestibular aqueduct syndromes. *Laryngoscope.* in press
- [34] 佐藤宏昭:急性感音難聴. 今日の治療指針 2015 年版 医学書院、東京、1409-1410. 2015
- [35] 佐藤宏昭:急性低音障害型感音難聴の治療法のエビデンスは? 4. 感音難聴 EBM 耳鼻咽喉科 - 頭頸部腫瘍の治療 2015-2016 中外医学社、東京、67-69. 2015

- [36] 福田宏治, 佐藤宏昭:急性低音障害型感音難聴の治療とインフォームドコンセント. 耳鼻咽喉科診療スキルアップ 32 - 私のポイント - ENTONI 192:29-35. 2016
- [37] Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T, Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T. Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx* in press.
- [38] Kinoshita M, Kikkawa Y, Sakamoto T, Kondo K, Ishihara K, Konno T, Pawsey N, Yamasoba T. Safety, reliability, and operability of cochlear implant electrode arrays coated with biocompatible polymer. *Acta oto-laryngologica*. 135: 320-327, 2015
- [40] Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. *BioMed research international*. 617207, 2015
- [41] Sakamoto T, Yamasoba T. Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss. *J Clin Exp Pathol* (250), 2161-0681.1000250
- [42] Yamasoba T. Interventions to Prevent Age-Related Hearing Loss. Josef Mille, Colleen G Le Prell, Leonard Rybak (Eds) *Free Radicals in ENT Pathology*. Springer International Publishing 335-349, 2015
- [43] 山岨達也 感覚器領域の機能評価と加齢変化に対するサプリメントの効果. *FOOD STYLE* 21 222:48-51. 2015
- [44] 山岨達也 : 老人性難聴:疫学, 病態, 治療戦略. *都耳鼻会報* 146:34-38. 2015
- [45] 和田哲郎. 職域に生かす耳鼻咽喉科の最新知識 騒音性難聴 . *産業医学ジャーナル* 38: 77-82 , 2015.
- [46] Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Cochlear implantation is a therapeutic option for superficial siderosis patients with sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2016 Apr;130(4):408-11. Epub ahead of Print.
- [47] Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Characteristics of audiogram configuration in multiple-system atrophy C and cortical cerebellar atrophy. *Acta Otolaryngol*. 2016 Mar;136(3):266-70. Epub ahead of Print.
- [48] Omichi R, Maeda Y, Nishizaki K, et al. Outcomes of consonant-vowel monosyllable perception and word recognition after cochlear implantation in elderly Japanese patients. *Acta otolaryngol* 135(11):1108-12. 2015
- [49] 石川浩太郎. 先天性難聴の遺伝子検査の位置づけ. *Otol Jpn*. 25(2):135-139. 2015
- [50] 石川浩太郎. 【障がい者が東京の街を歩けるか-2020年東京パラリンピック開催に向けて-】聴覚障がい 聴覚障がい者の生理機能と病態像と ADL 上の注意事項.MB Med Reha 187:55-61. 2015

- [51] 石川浩太郎. 遺伝子診断の実際と問題点 難聴 . 日耳鼻会報 118:1263-1267. 2015
- [52] 石川浩太郎. 小児耳鼻咽喉科領域における遺伝子医療 難聴 非症候群性難聴を中心に . 小耳鼻 36(3):291-294. 2015
- [53] 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 . 2015
- [54] 永井遼斗、松永達雄. 図説シリーズ「目で見る遺伝医学」 - 難聴の遺伝医学, 国立医療学会誌「医療」, 70(3): 160-166, 2016.
- [55] 松永達雄、山本修子、村山圭. 指定難病制度を踏まえたミトコンドリア病の診療, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 88(3):240-247, 2016.
- [56] Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K et al., Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: a retrospective observational study. *Auris Nasus Larynx* 12. 2015
- [57] 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、神田幸彦: 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 . 日本耳鼻咽喉科学会会報 118:1309-318, 2015.
- [58] 土井 勝美、神崎 晶、熊川 孝三、宇佐美真一、岩崎 聡、山中 昇、内藤 泰、暁清文、東野 哲也、高橋 晴雄、神田 幸彦. VIBRANT SOUNDBRIDGE®国内臨床治験の有効性と安全性の評価。日本耳鼻咽喉科学会会報 118:1449-1458, 2015.
- [59] 熊川孝三:人工聴覚機器の進歩 - 聴性脳幹インプラント(Auditory brainstemimplant) - . 日耳鼻 118, 809-815, 2015.
- [60] 熊川孝三:人工内耳医療における遺伝学的検査の意義。MB ENT 181:52-59, 2015.
- [61] 熊川孝三:特集 先天性重度難聴児はどのように補聴するか? - 人工内耳による立場から - . JOHNS 31: 1729-1731, 2015.
- [62] 岸本逸平、内藤 泰: 内耳奇形の分類と人工内耳手術. MB ENT 181: 45-50.
- [63] 内藤 泰: 内耳奇形の画像診断. 日耳鼻 専門医通信 118: 1080-1081.
- [64] Kishimoto I, Moroto S, Fujiwara K, Harada H, Kikuchi M, Suehiro A, Shinohara S, Naito Y: Bilateral duplication of the internal auditory canal: A case with successful cochlear implantation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79: 1595-1598. 2015
- [65] 内藤 泰: 耳鼻咽喉科疾患の最新画像診断 - 側頭骨. 日耳鼻 118: 1169-1181. 2015
- [66] Tona R, Naito Y, Moroto S, Yamamoto R, Fujiwara K, Yamazaki H, Shinohara S, Kikuchi M: Audio-visual integration during speech perception in prelingually deafened Japanese children revealed by the McGurk effect. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 79: 2072-2078. 2015

- [67] Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T, Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T: Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, 2015.
[Epub ahead of print]
- [68] 内藤 泰: 小児側頭骨 CT の読み方. *小児耳* 36: 246-250.
- [69] 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, 曉清文, 高橋晴雄, 神田幸彦: 伝音・混合性難聴に対する EMT 正円窓留置による VIBRANT SOUNDBRIDGE® の効果. *日耳鼻* 119: 37-45, 2016.
- [70] 内藤 泰: 人工内耳 - その大いなる成功と未来展望. *Clinical Neuroscience* 34: 224-229.
- [71] 岩崎聡, 宇佐美真一, 熊川孝三, 佐藤宏昭, 高橋晴雄, 土井勝美, 東野哲也, 内藤 泰, 羽藤直人: 人工内耳 VSB(Vibrant Soundbridge®) の手引き (マニュアル). *Otol Jpn* 2: 29-36.