

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28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美真一

平成29（2017）年3月

目 次

I．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	----	1
---------------------------	------	---

II．分担研究報告

日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の割合に関する 検討 宇佐美 真一・野口 佳裕	----	28
新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 <i>POU4F3</i> 遺伝子の大規模 解析 宇佐美 真一・野口 佳裕	----	42
日本人難聴患者におけるアッシャー症候群患者の割合に関する検討 岩崎 聡	----	56
突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて 小川 郁	----	69
突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて 羽藤 直人	----	73
突発性難聴と低音障害型感音難聴の疫学調査からの比較 曾根 三千彦	----	76
急性低音障害型感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて 佐藤 宏昭	----	80
外リンパ瘻の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて 池園 哲郎	----	85
ムンプス難聴の全国疫学調査 福田 諭	----	91
音響外傷の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて 原 晃	----	95
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 佐野 肇	----	97
薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて 山嵜 達也	----	100
難治性聴覚障害に関する調査研究 石川 浩太郎	----	105
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三報 高橋 晴雄	----	111
脊髄小脳変性症に伴う感音難聴 西崎和則	----	115

当施設における難治性聴覚障害の疫学的検討：難治性聴覚障害の診断 基準・診療ガイドライン策定に向けて 松永 達雄	----	120
中耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて 東野 哲也	----	124
内耳奇形の診断基準・重症度分類の現状と今後の方向性 内藤 泰	----	129
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 加我 君孝	----	136
耳硬化症患者の診療ガイドライン策定に向けて 疫学調査と解析結 果 武田 英彦	----	141
III．研究成果の刊行に関する一覧表	----	148

I. 総括研究報告

平成28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）
山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
佐野 肇（北里大学医療衛生学部）
岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科）
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）
伊藤 吏（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）
藤原 敬三（神戸私立医療センター神戸中央市民病院耳鼻咽喉科）
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、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。本研究では、指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病を中心に、その類縁疾患（関連疾患）である急性高度感音難聴（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 28 年度は、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の割合および遺伝子変異の種類と頻度を明らかにすることを目的に AMED 研究班と連携して遺伝子解析を進めるとともに、変異の見出された症例の臨床情報を収集し、その臨床的特徴を明らかにした。また、若年発症型両側性感音難聴を引き起こし得る新規の原因遺伝子候補として *POU4F3* 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における頻度、臨床的特徴を明らかにした。研究により得られた成果は次年度以降の診断基準の改定・診療ガイドラインの改定の際に反映する計画である。また、2016 年に刊行した「遺伝性難聴の診療の手引き」に関して、関連学会等で発表を行い普及啓発に向けた活動を行った。

アッシャー症候群に関しては、我が国における罹患者頻度の推計を目的に、日本人難聴患者のうち先天性重度感音難聴症例に絞って解析を行い、日本人における罹患者がおおよそ 10 万人に 1.7 人であることを明らかにした。また、変異を認めた症例では、独歩開始の遅れを認める場合が多く遺伝学的検査と組み合わせることで早期介入を行うための重要な情報になり得ることを明らかにした。

また、類縁疾患である急性感音難聴に関しては、前年度までに症例登録レジストリ・ソ

フトウェアを用いた症例登録を通じて集積した臨床情報の詳細な分析を行い、学術論文10編としてまとめて成果を報告した。

A. 研究目的

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質(QOL)の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病を中心に、その類縁疾患(関連疾患)である急性高度感音難聴(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）若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度の推計に関する研究

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の要件を診断基準に加え、より診断特異度を高めた疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、（1）遅発性かつ若年発症である（40歳未満の発症）。（2）両側性である。（3）遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている。と定義されており、両側性進行性の感音難聴を主な症状とする。若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度に関しては、各種論文等より推計値は明らかとなっていたものの、必ずしも十分なデータが得られていなかった。そこで、本研究では日本人難聴患者における若年発症型両

側性感音難聴患者の占める割合を明らかにすることを目的に、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMEDの臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により、日本人難聴患者1,120例の網羅的解析を行い、若年発症型両側性感音難聴の原因である7遺伝子（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子）に変異を認めた症例の頻度と臨床的特徴に関して検討を行った。また、2016年に刊行した「遺伝性難聴の診療の手引き」に関して、関連学会等で発表を行い普及啓発に向けた活動を行った。

（2）新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 *POU4F3* 遺伝子変異の臨床像に関する検討

若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子としては7遺伝子（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異）が診断基準に含まれているが、現在までに海外より両側性の進行性感音難聴を呈する原因遺伝子が複数見出され報告されており、日本人難聴患者においても同様の原因遺伝子が関与する可能性が考えられた。そこで、本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より構築していた日本人難聴遺伝子データベースを用いて、新規の若年発症型両側性感音難聴の候補である *POU4F3* 遺伝子変異症例の割合および臨床像を明らかにすること

を目的に遺伝子解析を行うとともに、*POU4F3* 遺伝子に変異を認めた症例の頻度と臨床的特徴に関して検討を行った。

(3) アッシャー症候群の罹患者頻度の推計に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となるため、日常生活に多大な支障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・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口 10 万人に対し 0.6 人～6.8 人とされており、希少な疾患であるため病態解明、治療法ともに研究が進んでいないのが現状である。本研究では、難聴患者としてフォローされている症例の中に含まれるアッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、日本人難聴患者 1,373 例のうち先天性の高度または重度難聴患者 227 例を対象に次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の網羅的解析を行った。また、既知アッシャー症候群原因遺伝子に変異を認めた症例の頻度と臨床的特徴に関して検討を行った。

(4) 症例登録レジストリを用いた急性感音難聴の疫学的研究

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。本年度は前年度までに臨床

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）に集積された臨床情報のうち、症例数が比較的多数収集された急性感音難聴を中心に分析を進めた。具体的には、診断基準を満たす症例を対象に後ろ向きに収集された、臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などの臨床情報を基に、疾患の原因に関する疫学的検討、重症度に影響を及ぼす要因の検討、治療介入手法の効果に関する検討、治療効果に影響を及ぼす要因に検討を行った。

（倫理面への配慮）

- ・当該疫学調査に関しては信州大学医学部および各施設の倫理委員会で承認を得ている。また、匿名化など疫学研究に関する倫理指針を遵守している。
- ・遺伝子診断に関しては信州大学医学部および各施設の遺伝子解析倫理委員会で承認を得ている。また、実施に当たりヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守している。また、外リンパ瘻 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。

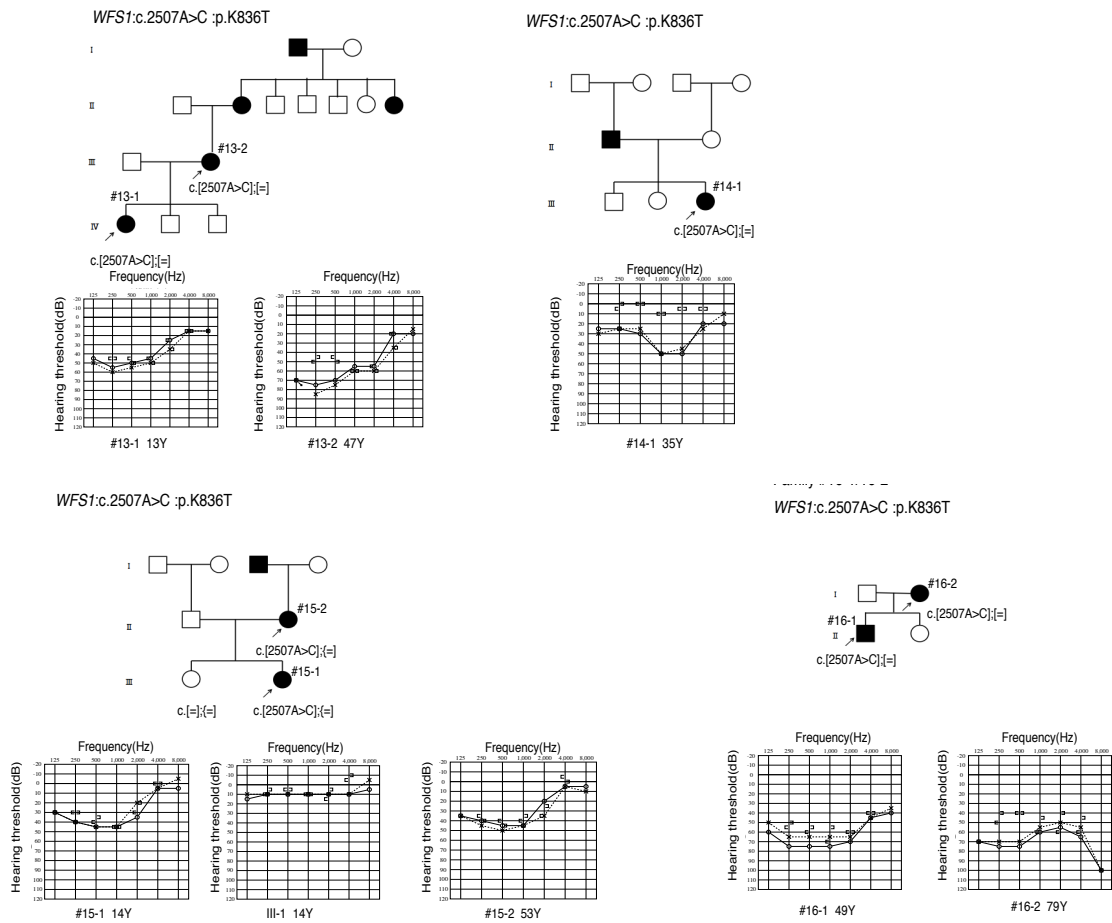


図1 *WFS1* 遺伝子変異症例の聴力像(典型例、非典型例)

WFS1 遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとる低音障害型難聴の原因として知られる。日本人難聴患者の大規模スクリーニング解析により見出された *WFS1* 遺伝子変異による難聴患者の詳細な聴力像の検討より、同一変異であっても典型的な低音障害型難聴呈する例(左側の2例)と、非典型的な聴力像を呈する例(右側の2例)があることが明らかとなった。(Kobayashi et al., submitted)

C. 研究結果

(1) 若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度の推計に関する研究

日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起こし得る遺伝子変異の種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者1,120例およびコン

トロール269例の合計1,389例を対象に既知難聴原因遺伝子(63遺伝子)の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。また、得られたデータより、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子である7遺伝子の変異(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1*

遺伝子変異)を有する症例をピックアップして、日本人難聴患者における頻度を明らかにすると共に、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の変異スペクトラム(変異の種類と頻度)に関して検討を行った。その結果、*ACTG* 遺伝子変異が2種類(4症例・0.35%)、*CDH23* 遺伝子変異が12種類(56症例・5%)、*COCH* 遺伝子変異が1種類(1症例・0.08%)、*KCNQ4* 遺伝子変異が1種類(8症例・0.71%)、*TECTA* 遺伝子変異が3種類(4症例・0.36%)、*TMPRSS3* 遺伝子変異が1種類(1症例・0.08%)、*WFS1* 遺伝子変異が6種類(7症例・0.62%)に見出された。*CDH23* 遺伝子に関しては遺伝子変異の見出された59例のうち19例(1.69%)が遅発性の難聴の原因遺伝子変異を有していた。したがって、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合は3.9%程度であることが明らかとなった。また、臨床像・遺伝形式に関しては概ね過去の報告と一致した臨床像を呈していたが、*TMPRSS3* 遺伝子変異例、*WFS1* 遺伝子変異例で過去の報告とは異なる臨床像を呈する症例があることが明らかとなった(図1)。今後さらに症例の集積を行い、より詳細な臨床像を明らかにするとともに、科学的エビデンスに基づいた介入手法の般化が必要である。

(2) 遺伝性難聴の診療の手引きの普及啓発に関する活動

研究班において策定した「遺伝性難聴の

診療の手引き」に関しては、関連学会(日本聴覚医学会および日本耳鼻咽喉科学会)による承認を得て、平成28年2月に日本耳鼻咽喉科学会 推薦、日本聴覚医学会 承認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。

本年度は出版された遺伝性難聴の診療の手引きの普及啓発に向けた活動として各種学会において教育講演、一般口演での発表を行った。

- ・塚田景大ら. 当科における指定難病(若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、アッシャー症候群)の現状と問題点. 第117回日本耳鼻咽喉科学会
- ・西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝子診断の臨床応用. 第78回耳鼻咽喉科臨床学会
- ・野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断—診療の手引きをふまえて. 第26回日本耳科学会
- ・宇佐美真一. 難聴医療従事者に必要な遺伝子診断の知識. 第61回日本聴覚医学会総会 ほか

また、和文論文として指定難病である若年発症型両側性感音難聴の総説を刊行し疾患概念および診断基準の普及に努めた。(西尾信哉、宇佐美真一「若年発症型両側性感音難聴」耳喉頭頸. 2016; 88: 224-232.)

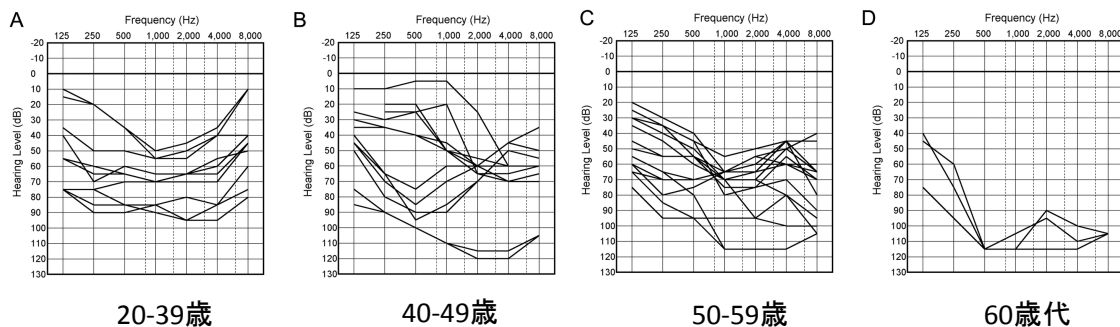


図2 *POU4F3* 遺伝子変異症例の聴力像
POU4F3 遺伝子変異が見出された症例の重ね合わせオーディオグラム。軽度～中等度の皿型難聴から高音部の難聴が徐々に進行し、高音障害型となる。(Kitano et al., PLoS One 2017)

(3) 新規若年発症型両側性感音難聴原因 遺伝子 *POU4F3* 遺伝子変異の臨床像に関する検討

本研究では、日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起し得る新規遺伝子の候補として *POU4F3* 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における *POU4F3* 遺伝子変異の種類と頻度（スペクトラム）を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者2549例の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMEDの臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により行った。遺伝子解析の結果より *POU4F3* 遺伝子に候補変異を認める家系を抽出し家系解析を行うとともに、臨床像を収集し難聴の進行に関し

て検討を行った。その結果、日本人難聴患者より検出された *POU4F3* 遺伝子変異（病的変異候補）は15家系12変異であった。変異の検出された家系はいずれも常染色体優性遺伝形式をとる家系であり、過去の報告に矛盾しない遺伝形式であった。また、罹患者頻度に関しては *POU4F3* 遺伝子変異の見出された症例は2549例中15例（0.58%）であり、希少な疾患であることが明らかとなった。遺伝子変異の認められた15家系より家系内罹患者の情報も含めた24例より詳細な臨床情報を収集した結果、発症年齢は3歳～54歳と幅広く、成人期以降に発症した症例が13例と約半数を占めていた。また、全例難聴の進行を自覚していた。また、聴力像に関しては若年期には皿型の聴力像を有するが高音部が進行し高音障害型となり重度難聴へといたる経過を取ることが世界で初めて明らかとなった（図2）。また、遺伝子変異の種類に

Sample no.	Present age (years)	Age at DNA sampling (months) ^a	Sex	Allele 1	Allele 2	Hereditary form	Age (months)	
							Walking	CP
<i>MYO7A</i>								
#3840	10	12	M	p.C705X	p.L2181P	Sporadic	17	12 (unilateral)
#4627	6	8	M	p.E1170K	p.T2184M	AR ^c	12	29, 42 (bilateral)
JHLB1637	2	23	M	p.Q1504X	c.5636+1G>T	Sporadic	24	23 (unilateral)
<i>CDH23</i>								
JHLB624	2	5	F	p.L697fs	p.L697fs	Sporadic	24	22 (unilateral)
<i>PCDH15</i>								
#4859	4	7	M	p.Q97X	p.R112X	Sporadic	31	21, 56 (bilateral)

^aAge at participation in this study.
^bAge at receiving cochlear implant(s) (CI).
^cAutosomal recessive.

表 1 日本人先天重度感音難聴227例から見出されたアッシャー症候群候補

日本人先天重度感音難聴患者227例の遺伝子解析により5家系よりアッシャー症候群の原因が同定された。見出された5家系のうち4家系は孤発例であり、1家系は常染色体劣性遺伝形式であった。また、5例中4例では独歩開始の遅れを認め前庭機能障害の合併を示唆する結果であった。

より難聴の進行の程度が異なることが明らかとなり、適切な医療の提供のための基盤情報が得られた。今後の診断基準の改定の際に、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子として追加することが適当である。(Kitano et al., PLoS One 2017)

(4) アッシャー症候群の罹患者頻度の推計に関する研究

本研究では、難聴患者としてフォローされている症例の中に含まれるアッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者1,373例を対象に既知Usher症候群原因遺伝子の網羅的解析を実施した。遺伝子解析に関してはAMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。

具体的には、アッシャー症候群のうち最も重症度の高いアッシャー症候群タイプ1症例の臨床像(先天性重度難聴+10歳前後より夜盲が出現)を念頭に、日本人難聴患者1,373例の中から、1)先天性(6歳以下の発症)、2)高度または重度難聴(PTA>70dB)、3)採血時の年齢が10歳未満の症例の3条件を満たす227例を選別し、既知アッシャー原因遺伝子を次世代シーケンサーにより解析した。その結果、アッシャー症候群タイプ1の原因遺伝子のうち3遺伝子(MYO7A、CDH23、PCDH15遺伝子)にアッシャー症候群の原因となり得る変異9変異が見出された。見出された9種類の遺伝子のうち7種類は新規変異であった。変異を認めた家系5家系について詳細に臨床情報の検討を行ったところ、ミスセンス変異とミスセンス変異の複合ヘテロ接合体を持つ1家系を除く4家系に独歩開始に遅

れが認められ、アッシャー症候群の特徴でもある前庭機能障害を合併することを強く示唆する結果であった(表1)。以上の結果より、我が国におけるアッシャー症候群の罹患者頻度は人口10万人あたり1.7人程度と推定され、先天性の重度感音難聴としてフォローされている児の1.76%がアッシャー症候群タイプ1症例である可能性を明らかにした。(Yoshimura et al., J Hum Genet 2016)

(5) 症例登録レジストリを用いた急性感音難聴の疫学的研究

本年度は前年度までに収集された症例登録レジストリのデータを用い、急性感音難聴(突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、ムンプス難聴、急性音響障害)に関して、疫学的解析を行い、重症度・治療効果に関連した因子を検討した。また、得られた結果を学術論文10編としてまとめて報告を行った。

①一側ろうおよび非対称性難聴の原因

2006年～2016年の間に信州大学病院を受診した難聴患者の聴力検査データから、一側ろう(罹患者側の平均聴力70dB以上、健聴側の平均聴力30dB以内で左右差が40dB以上の症例)および非対称性難聴(罹患者側の平均聴力70dB以上、健聴側の平均聴力30dB～55dBで左右差が25dB以上の症例)例を抽出し、その原因に関して検討を行った。その結果、小児一側ろうは216例、小児非対称性難聴は7例で

あった。また、成人一側ろうは172例、成人非対称性難聴は125例であった。興味深いことに小児一側ろうと成人一側ろうではその原因が大きく異なっており、小児例では蝸牛神経低形成の割合が高いのに対し、成人例では突発性難聴の占める割合が高いことが明らかとなった。(図3 Usami et al., 2017 in press.)

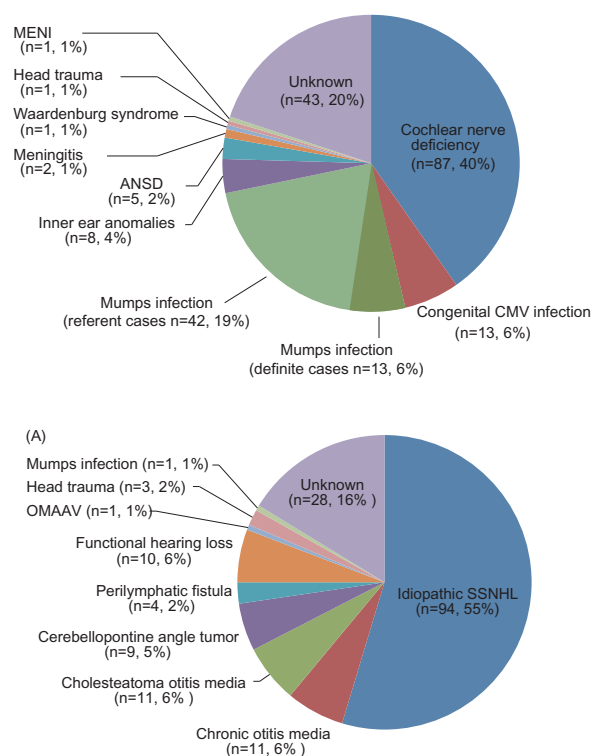


図3 小児、成人一側ろうの原因

小児、成人一側ろう症例の原因。小児例では蝸牛神経低形成が主な原因であるのに対し、成人例では突発性難聴が大部分であった。(Usami et al., 2017 in press)

②突発性難聴の重症度および予後に関連する因子

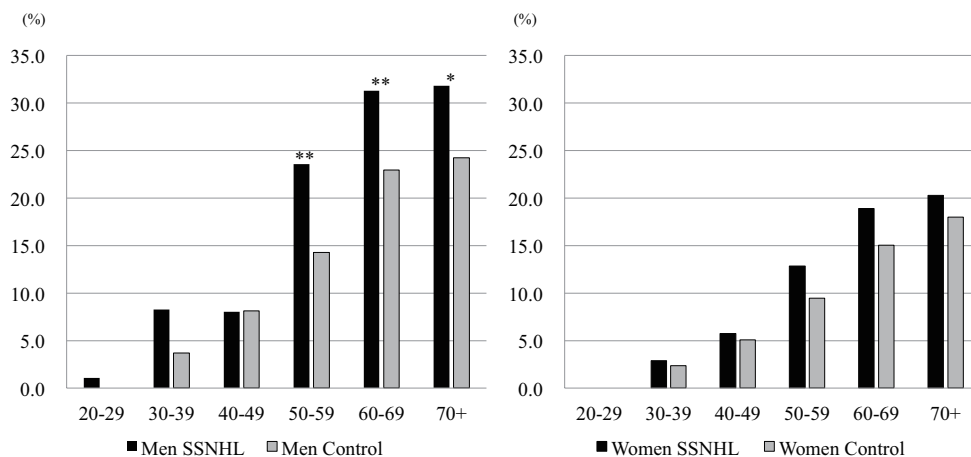


図4 突発性難聴に占める糖尿病患者の割合

国民健康栄養調査の一般母集団と比較すると、突発性難聴症例(男性)では糖尿病の罹患者の割合が有意に高く、疾患の発症と糖尿病の関連が明らかとなった。(Umesawa et al., 2017 in press)

症例登録レジストリにデータ収集のなされた突発性難聴3419例のデータを基に突発性難聴の重症度と治療効果に関連する因子に関する疫学的検討を行った。その結果、めまいの随伴、糖尿病の既往、脳梗塞の既往、心疾患の既往、高齢が重症症例に多く認められた。また、治療効果に関連する因子としては、めまいの随伴、高齢、心疾患の既往、治療開始の遅れ(7日以降)が治療効果不良と関連があることを見出した(Kitoh et al., 2017 in press)。また、国民健康栄養調査の一般母集団との比較より、突発性難聴症例では糖尿病の罹患者の割合が有意に高く、また、喫煙者の割合も有意に高いことが明らかとなった(図4 Umesawa et al., 2017 in press)。また、治療手法に関しては、ステロイド剤の全身投与が標準的治療として行われているが、その効果に関しては未確立である。本研究

ではステロイド剤単独群と、ステロイド剤とプロスタグランディン E1 製剤の併用群の比較検討が行われ、プロスタグランディン E1 製剤併用群のほうが良好な聴力改善を認めることを明らかにした。また、プロスタグランディン E1 製剤の併用効果は発症後3日以内に治療開始をした群で良好であり局所循環障害の改善による治療効果の増加である可能性が示唆される結果が得られた(表2 Okada et al., 2017 in press)

③急性低音障害型感音難聴の疫学的検討

急性低音障害型感音難聴は突発性難聴と類似の疾患ではあるが、低音部のみに障害が限局すること、治療効果が良好であることから別の疾患であることが提唱されているが、国際的には認知されておらず、突発性難聴と一連の疾患であると考えられている。本研究では、突発性難聴と急性低音障害型

Factor	Patients with good prognosis / Total (%)		Steroids + PGs vs Steroids		Average PTA recovery (dB)	
	Steroids	Steroids+PGs	Odds ratio	p-value	Steroids	Steroids+PGs
Gender						
Male	276/442 (62.4%)	126/183 (68.9%)	1.33	0.128	36.1 ± 23.9	39.3 ± 24.1
Female *	213/363 (58.7%)	120/175 (68.6%)	1.54	0.026	31.0 ± 23.9	34.9 ± 21.8
Affected side						
Right ear	250/391 (63.9%)	123/172 (71.5%)	1.42	0.080	35.3 ± 23.6	37.1 ± 23.1
Left ear	242/418 (57.9%)	125/188 (66.5%)	1.44	0.045	32.5 ± 24.4	37.2 ± 23.0
Age at onset						
Under 65	333/504 (66.1%)	178/251 (70.9%)	1.25	0.179	37.7 ± 24.5	39.5 ± 23.3
65 and over *	143/279 (51.3%)	67/105 (63.8%)	1.68	0.027	27.2 ± 21.6	31.4 ± 21.3
Vertigo						
Positive *	135/292 (46.2%)	80/136 (58.8%)	1.66	0.015	26.5 ± 21.7	31.5 ± 21.3
Negative	331/473 (70.0%)	163/218 (74.8%)	1.27	0.194	38.7 ± 24.3	40.5 ± 23.6
Diabetes mellitus						
Positive	80/133 (60%)	47/65 (72.3%)	1.73	0.093	32.2 ± 22.4	38.7 ± 21.9
Negative	391/617 (63.0%)	196/287 (68.3%)	1.24	0.148	35.4 ± 24.2	36.8 ± 23.3
Time from onset to start of treatment						
within 3 days *	307/527 (58.3%)	185/282 (65.6%)	1.56	0.005	33.1 ± 24.4	37.6 ± 22.7
4 to 7 days	179/261 (68.6%)	69/30 (69.7%)	1.21	0.457	35.2 ± 23.4	36.2 ± 24.0
Initial grade of hearing loss						
Grade 3	323/498 (64.9%)	168/230 (73.0%)	1.47	0.028	34.5 ± 23.0	38.2 ± 22.8
Grade 4	169/311 (54.3%)	80/130 (61.5%)	1.34	0.164	32.8 ± 25.6	35.4 ± 23.4
Tinnitus						
Positive	357/582 (61.3%)	187/271 (69.0%)	1.40	0.030	34.8 ± 24.4	36.9 ± 23.9
Negative	105/172 (61.0%)	49/71 (69.0%)	1.42	0.241	31.3 ± 22.7	39.1 ± 20.7
Hyperlipidemia						
Positive	44/79 (55.7%)	28/43 (65.1%)	1.48	0.312	30.5 ± 23.7	35.4 ± 24.2
Negative	401/617 (65.0%)	211/303 (69.6%)	1.24	0.160	36.1 ± 23.8	37.4 ± 22.8
Heart disease						
Positive	57/115 (49.6%)	15/28 (53.6%)	1.17	0.703	29.5 ± 22.9	31.8 ± 21.3
Negative	396/594 (66.7%)	225/319 (70.5%)	1.20	0.232	36.6 ± 23.7	37.7 ± 23.0
Brain infarction						
Positive	20/35 (57.1%)	5/11 (45.5%)	0.63	0.497	28.3 ± 20.9	31.9 ± 22.7
Negative	430/669 (64.3%)	235/336 (69.9%)	1.29	0.073	35.9 ± 23.9	37.3 ± 22.9

表2 ステロイド剤加療群とステロイド+PGE1 群の治療効果の比較
ステロイド+PGE1 はステロイド剤単独群よりも有意に治療効果が良好であった。詳細にみると、女性、65歳以上、めまい随伴、治療開始3日以内群で予後良好であった。(Okada et al., 2017 in press)

感音難聴の比較より、急性低音障害型感音難聴では、有意に若年者の割合が高く、また女性の比率も高いことが明らかとなり、別の疾患群である可能性が強く支持される結果を得た(図5 Yoshida et al., 2017 in press)。また、治療効果に関する検討も行われ突発性難聴と比較して予後が比較的良好であることが確かめられた(Sato et al., 2017 in press)

④外リンパ瘻 CTP 検査に関する検討
外リンパ瘻はダイビングや飛行機、鼻擤みなど何らかの誘引を機に発症する難聴とめまいを特徴とする疾患であると考えられてきたが、実際の診断では手術による瘻孔の確認以外に診断する手法が無いことより、その実態は必ずしも明確でなかった。本研究では中耳洗浄液中に含まれる内耳特異的タンパク質 CTP を検出する新しい検査手法の有効性や CTP 検査で検出される外リンパ瘻症例の特徴に関して検討を行った。そ

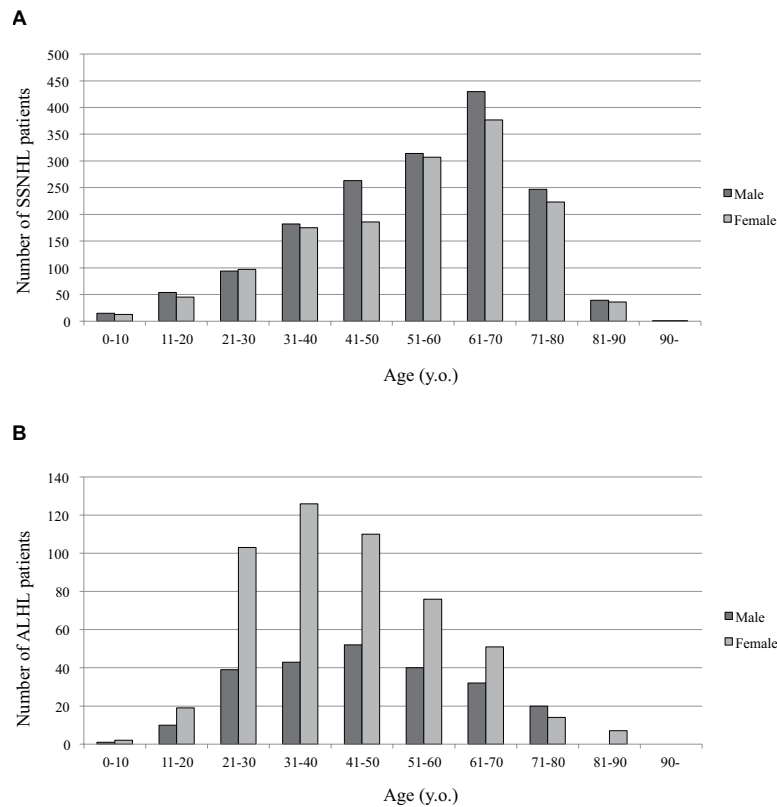


図5 突発性難聴と急性低音障害型感音難聴の発症年齢・性別の比較

突発性難聴は発症のピークが60歳代で性差を認めないのに対し、急性低音障害型感音難聴では発症のピークが30歳代と若年であり、また女性の比率が有意に高いことが明らかとなった。このことから、これら2疾患は別の疾患として取り扱うのが妥当である (Yoshida et al., 2017 in press)

の結果、中耳疾患等が起因となっている症例では 30 日以内に検査を実施したほうが CTP 陽性率が高いのに比し、ダイビングや飛行機、鼻擤みなどの誘引を有する例や誘引を有しない特発性の例では、検査時期と陽性率の間に相関を認められないことが明らかとなった。また、ダイビングや飛行機、鼻擤みなどの誘引を有する例や誘引を有しない特発性の例の比較において、誘引を有しない特発性の例でも誘引を有する例と同程度の CTP 陽性率が存在することが明らかとなり、従来突発性難聴と考えられていた

症例の中に外リンパ瘻による難聴症例が混在している可能性があることが明らかとなった。(Matsuda et al., 2017 in press)

⑤ムンプス難聴の疫学調査

ムンプス難聴はムンプス発症数日後に片側の難聴を呈する疾患であり、ムンプスに伴う後遺症として頻度の高い症状である。本研究では全国の共同研究施設より集積された67例を対象にワクチン接種の有無、重症度、治療効果に関する検討が行われた。その結果、ムンプス難聴を発症した症例の

大部分はワクチン未接種あるいは不明であった。また、重症度に関しては重度難聴となる例が大部分であり、治療効果もほとんど見られず96.6%が治療無効例であることが明らかとなった。以上の結果より、ムンプス難聴は症状が出現すると重症となる例がほとんどであり、また治療効果も期待できないことが明らかとなったため、ワクチン接種による予防活動の重要性が明らかとなった。(Morita et al., 2017 in press)

④急性音響外傷に関する検討

急性音響外傷は強大音響暴露後に発症する難聴であり、銃火器の使用によるものや花火等の爆裂によるものと、コンサート等で大音響暴露後に発症するものがあるが、その2群の間の差異に関しては必ずしも明らかとなっていなかった。本研究では全国より集積された54症例のデータを分析するとともに論文レビューを実施し、銃火器の使用によるものや花火等の爆裂によるものと、コンサート等で大音響暴露後に発症するものの比較を行った。その結果、前者では治療効果はほとんど見られなかったのに対して、コンサート等の大音響暴露後の難聴では有意に治療効果良好であることが明らかとなり、これら2つの疾患は治療効果の有無からも異なる病態である可能性が示唆された(Wada et al., 2017 in press)。

D. 考察

平成28年度は、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の割合および遺

伝子変異の種類と頻度を明らかにすることを目的にAMED研究班と連携して遺伝子解析を進めるとともに、変異の見出された症例の臨床情報を収集し、その臨床的特徴を明らかにした。その結果、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合は3.9%程度であることが明らかとなった。また、臨床像・遺伝形式に関しては概ね過去の報告と一致した臨床像を呈していたが、*TMPRSS3* 遺伝子変異例、*WFS1* 遺伝子変異例で過去の報告とは異なる臨床像を呈する症例があることが明らかとなった。特に各遺伝子変異症例の臨床像に関しては、罹患者数が少なく希少であることから、必ずしも典型的な臨床的特徴をとらなれば非典型例が多く存在することが示唆されるため、今後、さらに解析対象を増やし広く症例を集積していくことが必要であろう。また、若年発症型両側性感音難聴を引き起こし得る新規の原因遺伝子候補として*POU4F3* 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における頻度、臨床的特徴を明らかにした。*POU4F3* 遺伝子変異による難聴症例の中には遅発性の発症と考えられる症例も多く、また全例進行の自覚を有していたことから、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子であると考えられる。今後さらに症例の集積を行い臨床像や効果的な治療法に関して明らかにしていくとともに、本研究により得られた成果は次年度以降の診断基準の改定・診療ガイドラインの改定の際に反映する計画である。

また、アッシャー症候群に関しては、我

が国における罹患者頻度の推計を目的に、日本人難聴患者のうち先天性重度感音難聴症例に絞って解析を行い、日本人における罹患者がおおよそ10万人に1.7人であることを明らかにした。また、変異を認められた症例では、独歩開始の遅れを認める場合が多く遺伝学的検査と組み合わせることで早期介入を行うための重要な情報になり得ることを明らかにした。

また、類縁疾患である急性感音難聴に関しては、前年度までに症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を通じて集積した臨床情報の詳細な分析を行い、学術論文10編としてまとめて成果を報告した。

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、めまい症状の随伴、心疾患の既往、脳梗塞の既往、糖尿病の既往が関連していることが明らかとなった。また、治療法に関しては大部分の症例で副腎皮質ステロイド剤が標準的治療として用いられていた。また、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、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、急性音響外傷、ムンプス難聴に関しても症例登録レジストリに集積されたデータを基に詳細な検討が行われ、日本発となる学術的に重要な情報が得られた。本研究により得られた成果は、発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。

また、2016年に刊行した「遺伝性難聴の診療の手引き」に関して、関連学会等で発表を行い普及啓発に向けた活動を行った。

E. 結論

平成28年度は、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の割合および遺伝子変異の種類と頻度を明らかにすることを目的に遺伝子解析を進め、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合は3.9%程度であることを明らかにした。また、臨床像・遺伝形式に関しては概ね過去の報告と一致した臨床像を呈していたが、一部症例で過去の報告とは

異なる臨床像を呈する非典型例があることを明らかにした。また、若年発症型両側性感音難聴を引き起こし得る新規の原因遺伝子候補として *POU4F3* 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における頻度、臨床的特徴を明らかにした。また、2016年に刊行した「遺伝性難聴の診療の手引き」に関して、関連学会等で発表を行い普及啓発に向けた活動を行った。

アッシャー症候群に関しては、我が国における罹患者頻度の推計を目的に、日本人難聴患者のうち先天性重度感音難聴症例に絞って解析を行い、日本人における罹患者がおおよそ10万人に1.7人であることを明らかにした。また、変異を認めた症例では、独歩開始の遅れを認める場合が多く遺伝学的検査と組み合わせることで早期介入を行うための重要な情報になり得ることを明らかにした。

また、類縁疾患である急性感音難聴に関しては、前年度までに症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を通じて集積した臨床情報の詳細な分析を行い、疾患の原因に関する疫学調査を行うとともに、重症度や予後と関連する因子を明らかにした。また、治療法としてステロイド剤＋プロスタンディン製剤の有効性に関して明らかにした。以上の結果を学術論文10編としてまとめて成果を報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Yoshimura H, Miyagawa M, Kumakawa K,

Nishio S, Usami S. Frequency of Usher syndrome type 1 in deaf children by massively parallel DNA sequencing. *J Hum Genet.* 2016; 61: 419-422.

[2] 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.* 2016; 136: 460-464.

[3] Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Okamura 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.* 2016; 136: 465-469.

[4] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. A Comprehensive Study on the Etiology of Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol.* 2016; 37: e126-134.

[5] Sakuma N, Moteki H, Takahashi M, Nishio S, Arai Y, Yamashita Y, Oridate N, Usami S. An effective screening strategy for deafness in combination with a next-generation sequencing platform: a consecutive analysis. *J Hum Genet.* 2016; 61: 162230-261.

[6] Moteki H, Azaiez H, Booth K.T, Shearer A.E, Sloan C.M, Kolbe D.L, Nishio S, Hattori

- M, Usami S, Smith R.J.H. Comprehensive genetic testing with ethnic-specific filtering by allele frequency in a Japanese hearing-loss population. *Clin Genet.* 2016; 89: 466-472.
- [7] Moteki H, Azaiez H, Sloan-Heggen CM, Booth K, Nishio S, Wakui K, Yamaguchi T, Kolbe DL, Iwasa Y, Shearer AE, Fukushima Y, Smith RJ, Usami S. Detection and Confirmation of Deafness-Causing Copy Number Variations in the STRC Gene by Massively Parallel Sequencing and Comparative Genomic Hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016; 125:918-923.
- [8] Mori K, Moteki H, Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes Efficiently Identified Causative Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162230.
- [9] Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio S, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami S, Saito N, Kitajiri S. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. *EMBO Molecular Medicine* 2016; 8: 1310-1324.
- [10] Moteki H, Nishio S, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami S. Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Otolaryngol.* 2016; 17: 1-6.
- [11] Iwasa Y, Nishio S, Usami S. Comprehensive Genetic Analysis of Japanese Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0166781.
- [12] Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Hum Mutat.* 2017; 38: 252-259.
- [13] Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [14] Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*

- [15] Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.
- [16] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.
- [17] Wada T, Sano H, Nishio SY, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga k, matsubara A, Matsunaga T, Murata T, naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami SI. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.
- [18] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.
- [19] Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.
- [20] Usami SI. Acute sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.
- [21] Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, Saito S, Shindo S, Fukushima K, Nishio SY, Kitoh R, Shibasaki O, Ito A, Araki R, Usami SI, Suzuki M, Ogawa K, Hasegawa T, Hagiwara Y, Kase Y, Ikezono T. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.
- [22] Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone

sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol.2017 *in press*.

[23] Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, kaga K, kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. Acta Otolaryngol.2017 *in press*.

[24] 西尾信哉、宇佐美真一:若年発症型両側性感音難聴. 耳喉頭頸. 2016; 88: 224-232.

[25] 宇佐美真一:聴覚障害と遺伝. Medical Science Digest. 2016; 42:166-169.

[26] 宇佐美真一:人工聴覚器手術 人工内耳手術ー残存聴力型人工内耳ー. JOHNS 2016; 32: 1282-1284.

[27] 茂木英明、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における内耳機能温存. Otol Jpn. 2016; 26: 149-153.

[28] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝子診断とその臨床応用. 耳鼻臨床. 2016; 109:

828-829.

[29] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝学的検査の現状と展望. 医学のあゆみ. 2017; 261: 337-339.

[30] 宇佐美真一、塚田景大 進行性難聴、変動する難聴. MB ENT. 2017; 205: 1-5 .

2. 学会発表

[1] Nishio S, Usami S. Deafness gene variations in a 1,120 nonsyndromic hearing loss cohort: Molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. 第13回国際人類遺伝学会. 2016.4.3-7. 京都国際会館

[2] Usami S. Massively parallel DNA sequencing for deafness applied to social health insurance-based genetic testing. 第13回国際人類遺伝学会. 2016.4.3-7. 京都国際会館

[3] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子. 小児に対する残存聴力活用型人工内耳. 第117回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21.名古屋国際会議場

[4] 茂木英明、宮川麻衣子、宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝子診断における遺伝子コピー数変化 (Copy Number Variation) 同定の試み. 第117回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21.名古屋国際会議場

- [5] 塚田景大、宮川麻衣子、吉村豪兼、岩佐陽一郎、宇佐美真一. 当科における指定難病（若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、アッシャー症候群）の現状と問題点. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21.名古屋国際会議場
- [6] 鬼頭良輔、茂木英明、新田清一、神崎晶、岩崎聡、小川郁、宇佐美真一. 一側性高度感音難聴に対する人工内耳埋め込み術～多施設共同臨床研究における 5 症例の結果のまとめ. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21.名古屋国際会議場
- [7] 小林正史、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って見出された日本人難聴患者における WFS1 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21.名古屋国際会議場
- [8] 北野友裕、宮川麻衣子、茂木英明、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における POU4F3 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21.名古屋国際会議場
- [9] Usami S. The Effects of Cochlear Implantation in Japanese Single-Sided deafness Patients:Five Case Reports. Asian Consensus in Management of Ear Diseases 2016.5.27-29. The Chinese University of Hong Kong
- [10] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S.. Comprehensive vestibular functions of hereditary hearing loss patients with GJB2 mutations. 29th Barany Society Meeting 2016. 2016.6.5-8. Seoul, Korea
- [11] 西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝子診断の臨床応用. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）
- [12] 笹森かおり、金城信祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 若年発症型進行性感音難聴を呈した *TMPRSS3* 遺伝子変異例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）
- [13] 小林有美子、嶋本紀里人、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 当科における小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）
- [14] 石川浩太郎、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一. 保存臍帯で診断し人工内耳埋込術を行った先天性 CMV 感染による小児難聴の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）
- [15] 小林有美子、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 11 回 日本小児耳鼻咽喉科学会. 2016.6.30-7.1. ホテルクレメント徳島（徳島）

市)

[16] Usami S. EAS in children-with special reference to etiology. Collegium 2016. 2016.8.28-31. Bordeaux, France.

[17] 宇佐美真一. 内耳研究に魅せられて：形態学から遺伝子研究まで. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[18] 野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断—診療の手引きをふまえて. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[19] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. HOXA2 変異によるアブミ骨奇形を呈する常染色体優性遺伝性混合性難聴. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[20] 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝学的検査—次世代シーケンサーの臨床応用—. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[21] 佐久間直子、茂木英明、高橋優宏、荒井康裕、西尾信哉、折館伸彦、宇佐美真一. 難聴に対する遺伝学的診断の検討. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[22] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一. 当

科データベースにおける次世代シーケンサーを用いた *OTOF* 遺伝子の変異解析. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[23] 吉村豪兼、宇佐美真一. 全エキソーム解析で見出された新規難聴原因遺伝子と考えられる *CDC14A* 遺伝子変異症例. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[24] 茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における残存聴力と聴取成績. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[25] 鬼頭良輔、西尾信哉、宇佐美真一. 突発性難聴の治療効果と関連する遺伝子多型の検討—難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクト—. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[26] 岩崎聡、岩佐陽一郎、鈴木伸嘉、宇佐美真一、加我君孝. BONEBRIDGE を実施した外耳道閉鎖症の1例. 第26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際21(長野市)

[27] 鈴木宏明、野口佳裕、茂木英明、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 当科における鼓室形成術、外耳道形成術後の人工中耳 VSB (Vibrant Soundbridge) 適応症例の検討. 第

26回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際
21 (長野市)

[28] 高橋晴雄、野口圭裕. 各種人工聴覚器手術 (人工内耳、人工中耳、植込型骨導補聴器). 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[29] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一. 人工内耳装用患者の遺伝学的背景とその装用成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[30] 森健太郎、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーをベースにした 19 遺伝子 154 変異の難聴遺伝学的検査. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[31] 北野友裕、宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、野口佳裕、宇佐美真一. 次世代シーケンサーにより見出された *POU4F3* 遺伝子変異症例の臨床像. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[32] 出浦美智恵、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーを用いた日本人症候群性難聴の遺伝子解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[33] 宇佐美真一. 難聴医療従事者に必要な遺伝子診断の知識. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル

(盛岡市)

[34] 山口智也、岡野高之、山本典行、山崎博司、西尾信哉、宇佐美真一、山口忍、近藤香菜子、石田愛、大森孝一. 人工内耳埋め込み術を行った *CDH23* 複合ヘテロ接合体変異を有する同胞 2 例. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[35] 工 穰、森健太郎、鈴木宏明、宇佐美真一. 骨導閾値上昇例に対する骨道インプラントと人工中耳の効果と適応について. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[36] 杉山健二郎、岡晋一郎、宮川麻衣子、鈴木宏明、鬼頭良輔、茂木英明、工 穰、野口佳裕、岩崎聡、宇佐美真一. 成人中途失聴者に対する人工内耳症例の検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[37] 鬼頭良輔、西尾信哉、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～治療内容についての検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[38] 藤原敬三、内藤泰、宇佐美真一、道田哲彦. 当科で施行した先天性難聴の遺伝学的検査に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル

(盛岡市)

際会議場

[39] 塚田景大、小林正史、森健太郎、宮川麻衣子、宇佐美真. *SLC26A4* 遺伝子変異症例における平衡障害の検討. 第75回日本めまい平衡医学会総会. 2016.10.27-28. 大阪国

[40] 北野友裕、塚田景大、森健太郎、小林正史. 小児人工内耳症例における術後平衡機能の検討. 第75回日本めまい平衡医学会総会. 2016.10.27-28. 大阪国際会議場

II. 分担研究報告

平成28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

日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の割合に関する検討

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学学術研究院医学系耳鼻咽喉科学）

研究分担者 野口 佳裕（信州大学医学部人工聴覚器学講座）

研究協力者 西尾 信哉（信州大学学術研究院医学系耳鼻咽喉科学）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の要件を加え、より診断特異度を高めた疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、（1）遅発性かつ若年発症である（40歳未満の発症）。（2）両側性である。（3）遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている。と定義されており、両側性進行性感音難聴を主な症状とする疾患である。若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度に関しては、各種論文等より推計値は明らかとなっていたものの、必ずしも十分なデータが得られていなかった。そこで、本研究では日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合を明らかにすることを目的に、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により、日本人難聴患者1,120例の網羅的解析を行った。その結果、若年発症型両側性感音難聴の原因である7遺伝子（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子）に変異を認めた症例は44症例であり、若年発症型両側性感音難聴患者の頻度は人口10万人あたり4人程度であることが明らかとなった。

A. 研究目的

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の

要件を加え、より診断特異度を高めた疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、（1）遅発性かつ若年発症である（40歳

未満の発症)。(2) 両側性である。(3) 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている。と定義されており、両側性進行性の感音難聴を主な症状とする疾患である。

特発性両側性感音難聴の罹患者頻度としては、平成5年に厚生労働省調査研究班により実施された疫学研究では、年間人口100万人あたり5.6人(年間受療者数700人)と罹患者頻度の低い希少な疾患であることが推定されていたが、若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度に関しては必ずしも十分なデータが得られていなかった。また、希少な疾患であるため、十分なサンプル数を用いた大規模な解析が困難であることより、その発症メカニズムや詳細な臨床像に関しては必ずしも明らかとなっていない状況であった。

そこで、本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より構築していた日本人難聴遺伝子データベースを用いて、若年発症型両側性難聴の罹患者頻度および各遺伝子の占める割合および臨床像を明らかにすることを目的とした。

従来、このようなスクリーニング解析は難聴の原因遺伝子として100種類ぐらいの遺伝子の関与が報告されていることより、効率的に解析する事が困難であったが、次世代シーケンサー(超並列シーケンサー)が実用化され、多数の原因遺伝子を網羅的に解析することが可能となってきた。本研究では解析はAMEDの難治性疾患実用

化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により遺伝子解析を進めた。

B. 研究方法

本研究では、日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起こし得る遺伝子変異の種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者1,120例およびコントロール269例の合計1,389例を対象に既知難聴原因遺伝子(63遺伝子)の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。また、その結果および臨床像を日本人難聴遺伝子データベースに登録した。

得られたデータより、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子である7遺伝子の変異(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異)を有する症例をピックアップして、日本人難聴患者における頻度を明らかにすると共に、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の変異スペクトラム(変異の種類と頻度)に関して検討を行った。また、変異を有する症例の臨床情報に関して詳細に検討を行い、各遺伝子変異における臨床的特徴に関して検討を行った。

(倫理面への配慮)

・当該疫学調査に関しては信州大学医学部および各施設の倫理委員会で承認を得てい

常染色体優性遺伝形式

遺伝子	種類	アレル数
<i>ACTG1</i>	3変異	8アレル
<i>COCH</i>	1変異	2アレル
<i>COL11A2</i>	1変異	1アレル
<i>CRYM</i>	1変異	3アレル
<i>EYA1</i>	3変異	9アレル
<i>GJB2</i>	3変異	4アレル
<i>GJB3</i>	1変異	1アレル
<i>KCNQ4</i>	4変異	34アレル
<i>MYH9</i>	1変異	1アレル
<i>MYO6</i>	1変異	1アレル
<i>SIX1</i>	1変異	1アレル
<i>TECTA</i>	4変異	6アレル
<i>WFS1</i>	6変異	14アレル
合計	30変異	140アレル

常染色体劣性遺伝形式

遺伝子	種類	アレル数
<i>CDH23</i>	20変異	222アレル
<i>DFNB31</i>	1変異	1アレル
<i>GJB2</i>	24変異	660アレル
<i>LOXHD1</i>	2変異	3アレル
<i>MARVELD2</i>	1変異	1アレル
<i>MYO15A</i>	3変異	4アレル
<i>MYO6</i>	1変異	3アレル
<i>MYO7A</i>	13変異	27アレル
<i>OTOF</i>	4変異	42アレル
<i>SLC26A4</i>	27変異	175アレル
<i>STRC</i>	1変異	1アレル
<i>TMC1</i>	1変異	1アレル
<i>TMIE</i>	1変異	1アレル
<i>TMPRSS3</i>	1変異	1アレル
<i>USH1C</i>	1変異	1アレル
<i>USH2A</i>	6変異	15アレル
<i>WFS1</i>	2変異	3アレル
	109変異	1161アレル

表 1 日本人難聴患者 1120 例より見出された過去に報告のある難聴原因遺伝子変異

若年発症型両側性感音難聴の原因である *ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異の種類と頻度が明らかとなった。

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。

・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

日本人難聴患者 1,120 例およびコントロール 269 例の合計 1,389 例を対象に次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子（63 遺伝子）の網羅的解析を行った結果、日本人難聴患者およびコントロール 1,389 例より検出された変異は 8,376 種類の合計 409,835 変異であった。検出された変異のうちタンパク質に影響を及ぼす変異は 3,646 種類であった。さらに、1,000 人ゲノムのデータベース・6500 エクソームのデータベースにおいて 1% 以上のアレル頻度で認められ、多型と考えられる変異を除くと 3,17

変異	Allele Freq. HGVD	過去の報告 (病原性)	疾患	症例数
ACTG1:NM_001199954:c.353A>T:p.K118M		Pathogenic	NSHL-Dominant	3
ACTG1:NM_001199954:c.721G>A:p.E241K		Pathogenic	NSHL-Dominant	1
CDH23:NM_022124:c.4249C>T:p.R1417W	0.001255	Pathogenic	NSHL-Recessive	6
CDH23:NM_022124:c.5131G>A:p.V1711I	0.001247	Pathogenic	NSHL-Recessive	2
CDH23:NM_022124:c.5147A>C:p.Q1716P		Pathogenic	NSHL-Recessive	4
CDH23:NM_022124:c.5627G>A:p.S1876N	0.003179	Pathogenic	NSHL-Recessive	6
CDH23:NM_022124:c.6085C>T:p.R2029W	0.002271	Pathogenic	NSHL-Recessive	19
CDH23:NM_022124:c.6389C>T:p.A2130V		Pathogenic	NSHL-Recessive	2
CDH23:NM_022124:c.6861T>G:p.N2287K		Pathogenic	NSHL-Recessive	1
CDH23:NM_022124:c.719C>T:p.P240L	0.002725	Pathogenic	NSHL-Recessive	39
CDH23:NM_022124:c.902G>A:p.R301Q		Pathogenic	NSHL-Recessive	2
CDH23:NM_022124:c.C9127T:p.R3043W		Pathogenic	Usher syndrome-Recessive	1
CDH23:NM_022124:c.G2866A:p.E956K		Pathogenic	NSHL-Recessive	2
COCH:NM_001135058:c.263G>A:p.G88E		Pathogenic	NSHL-Dominant	1
KCNQ4:NM_004700:c.546C>G:p.F182L	0.006579	Pathogenic	NSHL-Dominant	8
TECTA:NM_005422:c.4198C>T:p.H1400Y	0.00271	Pathogenic	NSHL-Dominant	2
TECTA:NM_005422:c.5372C>G:p.P1791R		Pathogenic	NSHL-Dominant	1
TECTA:NM_005422:c.5597C>T:p.T1866M		Pathogenic	NSHL-Dominant	1
TMPRSS3:NM_032404:c.535G>A:p.A179T	0.002058	Pathogenic	NSHL-Recessive	1
WFS1:NM_001145853:c.1846G>T:p.A616S	0.003411	Pathogenic	NSHL-Dominant	1
WFS1:NM_001145853:c.2051C>T:p.A684V		Pathogenic	Wolfram-like syndrome	1
WFS1:NM_001145853:c.2146G>A:p.A716T		Pathogenic	NSHL/Wolfram-like syndrome	1
WFS1:NM_001145853:c.2507A>C:p.K836T		Pathogenic	NSHL-Dominant	1
WFS1:NM_001145853:c.2590G>A:p.E864K		Pathogenic	Wolfram-like syndrome	2

NSHL: Non-syndromic hearing loss

表2 日本人難聴患者 1120 例より見出された若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異

日本人難聴患者の大規模スクリーニング解析により若年発症型両側性感音難聴の原因である *ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異の種類と頻度が明らかとなった。見出された遺伝子としては、*CDH23* 遺伝子の頻度がもっとも高く、次いで *KCNQ4* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子変異の順であった。

2 種類であった。さらに、HGVD (日本人 1, 200 人のエクソームデータベース) およびコントロール 269 例に 1% 以上のアレール頻度で認められる変異を除くと最終的に 2,631 種類の変異が認められた。見出された変異のうち、さらにコンピューター予測プログラムにより病的の可能性が示唆される遺伝子変異に関して詳細に検討を行った。見出された遺伝子変異のうち、

過去に難聴の原因遺伝子変異として報告のあるものは 27 遺伝子 139 変異であった (表 1)。

さらに、見出された遺伝子変異のうち若年発症型両側性感音難聴を起し得る遺伝子変異の候補として、1) 過去に報告のある難聴の原因遺伝子変異であり、なおかつ 2) 両側性、進行性の感音難聴を呈し得る遺伝子変異に関して、その種類と頻度を調べた。

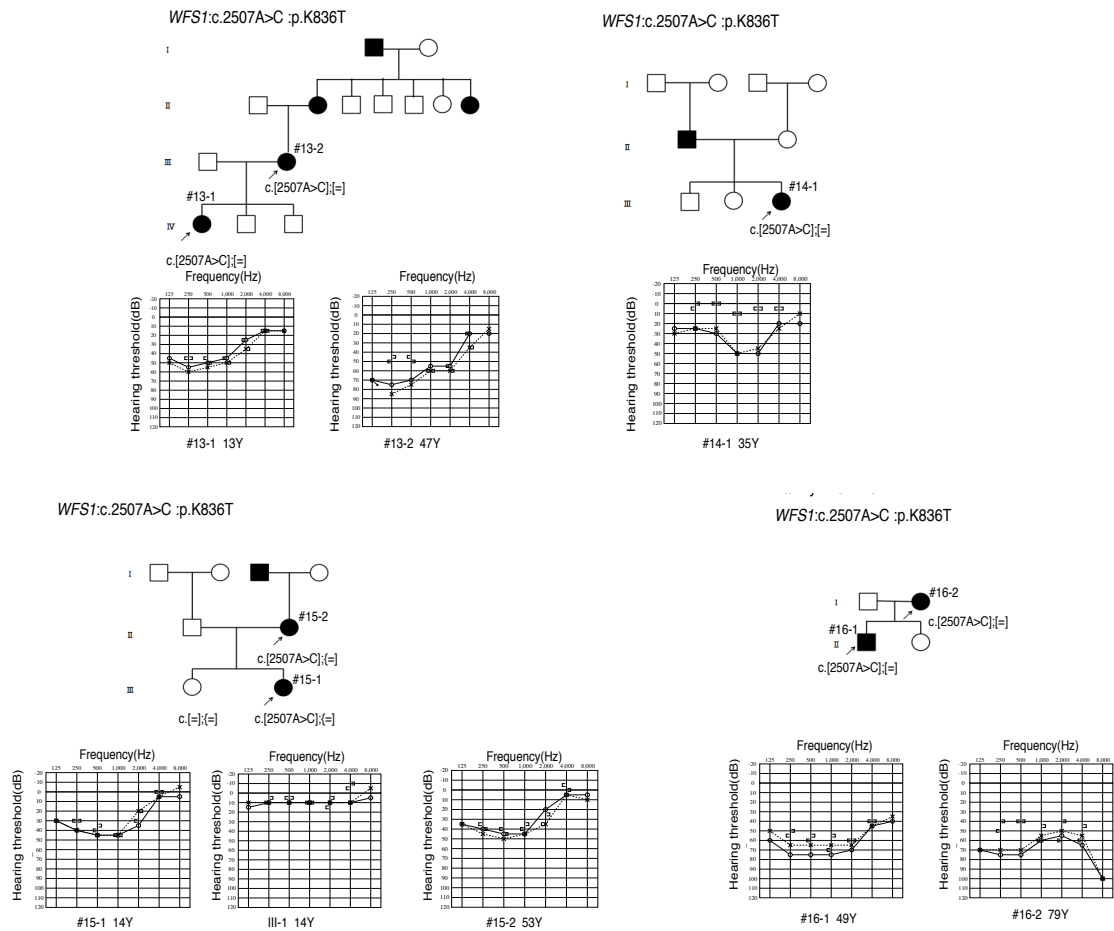


図1 WFS1 遺伝子変異症例の聴力像(典型例、非典型例)

WFS1 遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとる低音障害型難聴の原因として知られる。日本人難聴患者の大規模スクリーニング解析により見出された WFS1 遺伝子変異による難聴患者の詳細な聴力像の検討より、同一変異であっても典型的な低音障害型難聴呈する例(左側の2例)と、非典型的な聴力像を呈する例(右側の2例)があることが明らかとなった。(Kobayashi et al., submitted)

その結果、ACTG 遺伝子変異が2種類(4症例・0.35%)、CDH23 遺伝子変異が12種類(56症例・5%)、COCH 遺伝子変異が1種類(1症例・0.08%)、KCNQ4 遺伝子変異が1種類(8症例・0.71%)、TECTA 遺伝子変異が3種類(4症例・0.36%)、TMPRSS3 遺伝子変異が1種類(1症例・0.08%)、WFS1 遺伝子変異が6種類(7症例・0.62%)に見出された

(表2)。CDH23 遺伝子に関しては遺伝子変異の見出された59例のうち19例(16.9%)が遅発性の難聴の原因遺伝子変異を有していた。したがって、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合は3.9%程度であることが明らかとなった。日本人難聴患者の罹患者頻度が1000人に1人程度と考えられていることより、若年発症型両側性感音難聴

患者の頻度は人口10万人あたり4人程度に認められることが明らかとなった。また、臨床像・遺伝形式に関しては概ね過去の報告と一致した臨床像を呈していたが、*TMPRSS3* 遺伝子変異例、*WFS1* 遺伝子変異例で過去の報告とは異なる臨床像を呈する症例があることが明らかとなった(図1)。今後さらに症例の集積を行い、より詳細な臨床像を明らかにするとともに、科学的エビデンスに基づいた介入手法の般化が必要である。

D. 考察

本研究では日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合および遺伝子変異の種類と頻度を明らかにすることを目的に、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により、日本人難聴患者1,120例およびコントロール269例の合計1,389例を対象に次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子(63遺伝子)の網羅的解析を行った。その結果、若年発症型両側性感音難聴の原因である7遺伝子(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子)に変異を認めた症例は44症例であることが明らかとなった。日本人難聴患者の罹患者頻度が1000人に1人程度であることより、若年発症型両側性感音難聴患者の頻度は人口10万人あたり4人程度であることが明らかとなった。

ただし、本研究で用いた日本人難聴遺伝

子データベースに参加した母集団は、遺伝学的検査を希望した母集団であるため、通常の難聴患者よりも家族歴を有する症例の割合が高いことが明らかとなっている(通常の難聴患者における常染色体優性遺伝形式をとる難聴患者の割合は10%程度であるのに比し、本研究の母集団では約20%であり、家族歴を有する症例の割合が高い)。若年発症型両側性感音難聴の原因となっている7遺伝子のうち5遺伝子(*ACTG1*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1* 遺伝子)は常染色体優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子であり家族歴を有する家系から認める割合が高いことから、本研究で得られた症例の罹患者頻度は、実際の罹患者頻度よりも多少高めになっていると考えられる。

また、臨床像に関しては原因遺伝子毎に異なる臨床像を有することが改めて明らかとなった。しかしながら、詳細に見ていくと、過去の報告とは異なる臨床像を有する非典型例があることが明らかとなってきた。また、当初の予測のとおり遺伝子毎に見ると罹患者が非常に少なく希少であり、今後さらに症例を集積することが、臨床像を明らかにするとともに、科学的エビデンスに基づいた医学的介入手法を確立するためには必要不可欠であることが明らかとなった。

E. 結論

日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の割合を明らかにすることを目的に日本人難聴患者1,120例およびコントロール269例の合計1,389

例を対象に次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子（63遺伝子）の網羅的解析を行った。その結果、若年発症型両側性感音難聴の原因である7遺伝子（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子）に変異を認めた症例は44症例であることが明らかとなった。また変異の検出された症例の臨床的特徴を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Yoshimura H, Miyagawa M, Kumakawa K, Nishio S, Usami S. Frequency of Usher syndrome type 1 in deaf children by massively parallel DNA sequencing. *J Hum Genet.* 2016; 61: 419-422.

[2] 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.* 2016; 136: 460-464.

[3] Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Okamura 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.* 2016; 136: 465-469.

[4] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. A Comprehensive Study on the Etiology of

Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol.* 2016; 37: e126-134.

[5] Sakuma N, Moteki H, Takahashi M, Nishio S, Arai Y, Yamashita Y, Oridate N, Usami S. An effective screening strategy for deafness in combination with a next-generation sequencing platform: a consecutive analysis. *J Hum Genet.* 2016; 61: 162230-261.

[6] Moteki H, Azaiez H, Booth K.T, Shearer A.E, Sloan C.M, Kolbe D.L, Nishio S, Hattori M, Usami S, Smith R.J.H. Comprehensive genetic testing with ethnic-specific filtering by allele frequency in a Japanese hearing-loss population. *Clin Genet.* 2016; 89: 466-472.

[7] Moteki H, Azaiez H, Sloan-Heggen CM, Booth K, Nishio S, Wakui K, Yamaguchi T, Kolbe DL, Iwasa Y, Shearer AE, Fukushima Y, Smith RJ, Usami S. Detection and Confirmation of Deafness-Causing Copy Number Variations in the STRC Gene by Massively Parallel Sequencing and Comparative Genomic Hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016; 125:918-923.

[8] Mori K, Moteki H, Miyagawa M, Nishio

- SY, Usami S. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes Efficiently Identified Causative Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162230.
- [9] Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio S, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami S, Saito N, Kitajiri S. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. *EMBO Molecular Medicine* 2016; 8: 1310-1324.
- [10] Moteki H, Nishio S, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami S. Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Otolaryngol.* 2016; 17: 1-6.
- [11] Iwasa Y, Nishio S, Usami S. Comprehensive Genetic Analysis of Japanese Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0166781.
- [12] Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Hum Mutat.* 2017; 38: 252-259.
- [13] Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [14] Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [15] Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [16] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K,

Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[17] Wada T, Sano H, Nishio SY, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami SI. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[18] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[19] Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H,

Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[20] Usami SI. Acute sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[21] Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, Saito S, Shindo S, Fukushima K, Nishio SY, Kitoh R, Shibasaki O, Ito A, Araki R, Usami SI, Suzuki M, Ogawa K, Hasegawa T, Hagiwara Y, Kase Y, Ikezono T. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[22] Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in*

press.

[23] Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, kaga K, kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*

[24] 西尾信哉、宇佐美真一:若年発症型両側性感音難聴. 耳喉頭頸. 2016; 88: 224-232.

[25] 宇佐美真一:聴覚障害と遺伝. *Medical Science Digest.* 2016; 42:166-169.

[26] 宇佐美真一:人工聴覚器手術 人工内耳手術—残存聴力型人工内耳—. *JOHNS* 2016; 32: 1282-1284.

[27] 茂木英明、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における内耳機能温存. *Otol Jpn.* 2016; 26: 149-153.

[28] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝学診断とその臨床応用. *耳鼻臨床.* 2016; 109: 828-829.

[29] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝学的検査の現状と展望. *医学のあゆみ.* 2017; 261: 337-339.

[30] 宇佐美真一、塚田景大 進行性難聴、変動する難聴. *MB ENT.* 2017; 205: 1-5.

2. 学会発表

[1] Nishio S, Usami S. Deafness gene variations in a 1,120 nonsyndromic hearing loss cohort: Molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. 第13回国際人類遺伝学会. 2016. 4. 3-7. 京都国際会館

[2] Usami S. Massively parallel DNA sequencing for deafness applied to social health insurance-based genetic testing. 第13回国際人類遺伝学会. 2016. 4. 3-7. 京都国際会館

[3] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子. 小児に対する残存聴力活用型人工内耳. 第117回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[4] 茂木英明、宮川麻衣子、宇佐美真一. 先

天性難聴の遺伝子診断における遺伝子コピー数変化 (Copy Number Variation) 同定の試み. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[5] 塚田景大、宮川麻衣子、吉村豪兼、岩佐陽一郎、宇佐美真一. 当科における指定難病 (若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、アッシャー症候群) の現状と問題点. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[6] 鬼頭良輔、茂木英明、新田清一、神崎晶、岩崎聡、小川郁、宇佐美真一. 一側性高度感音難聴に対する人工内耳埋め込み術～多施設共同臨床研究における 5 症例の結果のまとめ. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[7] 小林正史、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って見出された日本人難聴患者における *WFS1* 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[8] 北野友裕、宮川麻衣子、茂木英明、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における *POU4F3* 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[9] Usami S. The Effects of Cochlear Implantation in Japanese Single-Sided

deafness Patients: Five Case Reports. Asian Consensus in Management of Ear Diseases 2016. 5. 27-29. The Chinese University of Hong Kong

[10] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S.. Comprehensive vestibular functions of hereditary hearing loss patients with GJB2 mutations. 29th Barany Society Meeting 2016. 2016. 6. 5-8. Seoul, Korea

[11] 西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝子診断の臨床応用. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル (鹿児島)

[12] 笹森かおり、金城信祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 若年発症型進行性感音難聴を呈した *TMPRSS3* 遺伝子変異例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル (鹿児島)

[13] 小林有美子、嶋本紀里人、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 当科における小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル (鹿児島)

[14] 石川浩太郎、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一. 保存臍帯で診断し人工内耳埋込術を行った先天性 CMV 感染による小児難聴の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会.

2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル (鹿児島)

[15] 小林有美子、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 11 回 日本小児耳鼻咽喉科学会. 2016. 6. 30-7. 1. ホテルクレメント徳島 (徳島市)

[16] Usami S. EAS in children-with special reference to etiology. Collegium 2016. 2016. 8. 28-31. Bordeaux, France.

[17] 宇佐美真一. 内耳研究に魅せられて: 形態学から遺伝子研究まで. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[18] 野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断—診療の手引きをふまえて. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[19] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. HOXA2 変異によるアブミ骨奇形を呈する常染色体優性遺伝性混合性難聴. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[20] 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝学的検査—次世代シーケンサーの臨床応用—. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[21] 佐久間直子、茂木英明、高橋優宏、荒井康裕、西尾信哉、折館伸彦、宇佐美真一. 難聴に対する遺伝学的診断の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[22] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一. 当科データベースにおける次世代シーケンサーを用いた *OTOF* 遺伝子の変異解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[23] 吉村豪兼、宇佐美真一. 全エクソーム解析で見出された新規難聴原因遺伝子と考えられる *CDC14A* 遺伝子変異症例. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[24] 茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における残存聴力と聴取成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[25] 鬼頭良輔、西尾信哉、宇佐美真一. 突発性難聴の治療効果と関連する遺伝子多型の検討—難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクト—. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[26] 岩崎聡、岩佐陽一郎、鈴木伸嘉、宇佐

美真一、加我君孝. BONEBRIDGE を実施した外耳道閉鎖症の 1 例. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[27] 鈴木宏明、野口佳裕、茂木英明、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 当科における鼓室形成術、外耳道形成術後の人工中耳 VSB (Vibrant Soundbridge) 適応症例の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[28] 高橋晴雄、野口圭裕. 各種人工聴覚器手術 (人工内耳、人工中耳、植込型骨導補聴器). 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[29] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一. 人工内耳装用患者の遺伝学的背景とその装用成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[30] 森健太郎、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーをベースにした 19 遺伝子 154 変異の難聴遺伝学的検査. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[31] 北野友裕、宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、野口佳裕、宇佐美真一. 次世代シーケンサーにより見出された *POU4F3* 遺伝子変異症例の臨床像. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[32] 出浦美智恵、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーを用いた日本人症候群性難聴の遺伝子解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

[33] 宇佐美真一. 難聴医療従事者に必要な遺伝子診断の知識. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[34] 山口智也、岡野高之、山本典行、山崎博司、西尾信哉、宇佐美真一、山口忍、近藤香菜子、石田愛、大森孝. 人工内耳埋め込み術を行った *CDH23* 複合ヘテロ接合体変異を有する同胞 2 例. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[35] 工 穰、森健太郎、鈴木宏明、宇佐美真一. 骨導閾値上昇例に対する骨道インプラントと人工中耳の効果と適応について. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[36] 杉山健二郎、岡晋一郎、宮川麻衣子、鈴木宏明、鬼頭良輔、茂木英明、工 穰、野口佳裕、岩崎聡、宇佐美真一. 成人中途失聴者に対する人工内耳症例の検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[37] 鬼頭良輔、西尾信哉、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～治療内容についての検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[38] 藤原敬三、内藤泰、宇佐美真一、道田哲彦. 当科で施行した先天性難聴の遺伝学的検査に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[39] 塚田景大、小林正史、森健太郎、宮川麻衣子、宇佐美真. *SLC26A4* 遺伝子変異症例における平衡障害の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016. 10. 27-28.

大阪国際会議場

[40] 北野友裕、塚田景大、森健太郎、小林正史. 小児人工内耳症例における術後平衡機能の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016. 10. 27-28. 大阪国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成28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

新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 *POU4F3* 遺伝子の大規模解析

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学学術研究院医学系耳鼻咽喉科学）

研究分担者 野口 佳裕（信州大学医学部人工聴覚器学講座）

研究協力者 西尾 信哉（信州大学学術研究院医学系耳鼻咽喉科学）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の要件を加え、より診断特異度を高めた疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、（1）遅発性かつ若年発症である（40歳未満の発症）。（2）両側性である。（3）遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれており、と定義されており、両側性進行性の感音難聴を主な症状とする疾患である。若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子としては7遺伝子（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異）が診断基準に含まれているが、現在までに海外より進行性、両側性の感音難聴を呈する原因遺伝子が複数見出され報告されており、日本人難聴患者においても同様の原因遺伝子が関与する可能性が考えられる。そこで、本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より構築していた日本人難聴遺伝子データベースを用いて、新規若年発症型両側性感音難聴の候補である *POU4F3* 遺伝子変異症例の割合および臨床像を明らかにすることを目的とした。その結果、若年発症型両側性感音難聴の原因と考えられる *POU4F3* 遺伝子変異が15家系12変異認められた。変異を認めた症例は全例常染色体優性遺伝形式をとる進行性感音難聴症例であった。また、難聴のタイプが若年期には皿型の聴力像を有するが高音部が進行し高音障害型となり重度難聴へといたる経過を取ることが明らかとなった。また、遺伝子変異の種類により難聴の進行の程度が異なることが明らかとなり、適切な医療の提供のための基盤情報が得られた。

A. 研究目的

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の要件を加え、より診断特異度を高めた疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、(1) 遅発性かつ若年発症である(40歳未満の発症)。(2) 両側性である。(3) 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれており、と定義されており、両側性進行性の感音難聴を主な症状とする疾患である。現在までに若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子としては7遺伝子(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異)が診断基準に含まれているが、現在までに海外より進行性、両側性の感音難聴を呈する原因遺伝子が複数見出され報告されており、日本人難聴患者においても同様の原因遺伝子が関与する可能性が考えられる。そこで、本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より構築していた日本人難聴遺伝子データベースを用いて、新規若年発症型両側性難聴の候補である *POU4F3* 遺伝子変異症例の割合および臨床像を明らかにすることを目的とした。なお、遺伝子解析はAMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMEDの臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床

ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により実施した。

B. 研究方法

本研究では、日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起こし得る新規遺伝子の候補として *POU4F3* 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における *POU4F3* 遺伝子変異の種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者2549例(平均年齢22歳、常染色体優性遺伝形式またはミトコンドリア遺伝形式602例、常染色体劣性遺伝形式または孤発例1577例、不明370例)を対象に既知難聴原因遺伝子(63遺伝子)の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMEDの臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により行った。遺伝子解析の結果より *POU4F3* 遺伝子に候補変異を認める家系を抽出し家系解析を行うとともに、臨床像を収集し難聴の進行に関して検討を行った。

(倫理面への配慮)

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

Family No.	Patient No.	Amino Acid Change	HL			Pure-tone audiometry					Intervention
			Onset	Progression	Vertigo/dizziness	Tested age (y)	PTA (R/L)	Severity (R/L)	Audiometric configuration (R/L)	Vestibular function (R/L)	
1	III-2	p.His25fs	20 y	Yes	No	49	112.5/110	profound/profound	HF/HF		CI
	II-3		20's	Yes	No	67	105/106.3	profound/profound	DE/DE		HA
2	IV-1	p.Asp64Val	30's	Yes	No	53	91.3/61.3	severe/moderate	MF/NC	abnormal/normal	HA
	III-1		10's	Yes	No	77	115.0/115.0	profound/profound	DE/DE		HA
3	III-1	p.Ile123fs	40 y	Yes	No	51	62.5/58.8	moderate/moderate	MF/MF	normal/normal	HA
	II-1		40's	Yes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		HA
4	IV-1	p.Gln143Ter	3y	N/A	N/A	8	47.5/58.8	moderate/moderate	MF/MF		HA
5	III-3	p.Glu192Ter	30's	Yes	No	54	63.8/58.8	moderate/moderate	MF/MF		N/A
	IV-1		17 y	Yes	No	21	45.0/41.3	moderate/moderate	MF/MF		N/A
6	III-4	p.Phe194Tyr	20 y	Yes	No	43	60.0/65.0	moderate/moderate	MF/MF		N/A
7	II-2	p.Phe194Tyr	10's	Yes	No	53	67.5/67.5	moderate/moderate	HF/HF		HA
8	III-1	p.Ser222Leu	6 y	Yes	Yes	46	56.3/53.8	moderate/moderate	HF/HF		N/A
	III-2		6 y	Yes	No	45	43.8/23.8	moderate/mild	HF/HF		N/A
9	II-2	p.Thr227fs	N/A	Yes	No	59	80.0/65.0	severe/moderate	HF/MF		N/A
	III-2		infant	Yes	No	34	88.8/90.0	severe/severe	MF/MF		N/A
	III-3		infant	Yes	No	33	61.3/66.3	moderate/moderate	MF/MF		N/A
10	III-2	p.Asn240Tyr	6 y	Yes	Yes	20	66.3/68.8	moderate/moderate	MF/MF		HA
11	III-1	p.Ile281Val	54 y	Yes	No	59	67.5/70.0	moderate/moderate	HF/HF		HA
	III-2		50 y	Yes	No	75	115.0/115.0	profound/profound	DE/DE		CI*
12	II-6	p.Pro299Leu	27 y	Yes	Yes	59	106.3/110.0	profound/profound	HF/HF	normal/normal	CI
	III-4		26 y	Yes	Yes	35	50.0/85.0	moderate/severe	MF/flat		N/A
13	III-2	p.Pro299Leu	41 y	Yes	No	47	75.0/75.0	severe/severe	MF/MF		N/A
14	III-3	p.Arg326Ter	childhood	Yes	No	54	48.8/52.5	moderate/moderate	HF/HF		None
15	II-1	p.Arg326Ter	childhood	Yes	No	41	47.5/47.5	moderate/moderate	HF/HF		N/A

Abbreviations: y, year(s) old; R, right ear; L left ear; HL, hearing loss; DE, deaf; HF, high-frequency hearing loss; MF, mid-frequency hearing loss; NC: not classified; CI, cochlear implant; HA, hearing aid; N/A, not available
*preparing for CI surgery

表1 日本人難聴患者より見出された *POU4F3* 遺伝子変異症例の臨床像

日本人難聴患者の大規模スクリーニング解析により若年発症型両側性感音難聴の原因隣得る *POU4F3* 遺伝子変異症例が15家系24例の臨床像。発症年齢は3歳から54歳と幅広いが遅発性の症例も多く認められた。また、全例が難聴の進行を自覚しており進行性の難聴を呈することが特徴であることが明らかとなった。

発症年齢は3歳～54歳と幅広く、成人期以降に発症した症例が13例と約半数を占めていた。また、全例難聴の進行を自覚しており発症後に徐々に聴力が低下していく

ことが明らかとなった。難聴の程度は中等度～重度難聴と様々であった。難聴の方に関しては、高音障害型の感音難聴例が多いとされていたが、今回の検討では中音域が

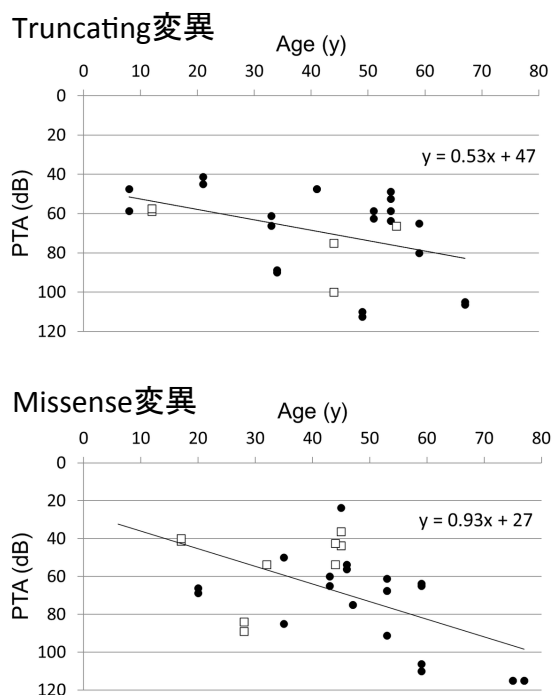


図3 POU4F3 遺伝子変異の種類と難聴の進行の相関

遺伝子変異の種類別に見た POU4F3 遺伝子変異症例の平均聴力の変化。truncating 変異では、難聴の発症が早く進行が緩徐であるのに対して、non-truncating 変異では発症は遅発性の症例が多く、進行はやや急速であることが明らかとなった。

障害される皿型の症例の割合も比較的高いことが明らかとなった。

難聴が進行性であることと、聴力像にバリエーションを認めたことより、24例の聴力データを収集し、年代別に重ね合わせオーディオグラムを作成したところ、発症後若年期には皿型の聴力像を呈するのが、その後高音部から徐々に障害され、高音障害型の聴力像となり、さらに悪化して平坦型

の聴力像となるという経過をたどる可能性が明らかとなった。

また、遺伝子型と表現型の相関に関して検討を行うことを目的に、見出された変異を truncating 変異 (nonsense 変異、splicing 変異、frame shift 変異) と non-truncating 変異 (missense 変異) に分けて平均聴力閾値の変化を検討したところ、truncating 変異では、難聴の発症が早く進行が緩徐であるのに対して、non-truncating 変異では発症は遅発性の症例が多く、進行はやや急速であることが明らかとなった (図3)。

めまいの既往に関しては24例中4例に認めるものの、大部分の症例ではめまいの随伴を認めなかった。また、24例中3例に前庭機能検査が施行されており、その結果が得られたが、うち2例は両側とも正常であり、1例は片側の機能低下を認めるという結果であり、POU4F3 遺伝子変異において前庭機能障害の随伴は稀であることが示唆される結果が得られた。

また、治療に関しては大部分の症例が補聴器を装着しており、1例のみ人工内耳を装着していた。人工内耳の装着効果は良好であった。

D. 考察

本研究では日本人難聴患者における新規の若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子として POU4F3 遺伝子変異の種類と頻度を明らかにすることを目的に日本人難聴患者2549例を対象に次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子 (63遺伝子)

の網羅的解析を行った。その結果、15家系より若年発症型両側性感音難聴の原因と考えられる遺伝子変異12変異を同定した。

また、臨床像に関して詳細な検討を行った結果、全例進行性の難聴を呈しており、若年期は皿型の聴力像であったものが、高音部が進行することで高音障害型の聴力像をとり、さらに進行して平坦型となることが明らかとなった。また、遺伝子型と表現型の相関に関して検討を行うことを目的に、見出された変異を truncating 変異と non-truncating 変異に分けて平均聴力閾値の変化を検討したところ、truncating 変異では、難聴の発症が早く進行が緩徐であるのに対して、non-truncating 変異では発症は遅発性の症例が多く、進行はやや急速であることが明らかとなった。*POU4F3* 遺伝子は内耳における音刺激のセンサーである有毛細胞の分化と維持に関与することが知られている。今回、変異の種類によって発症時期が異なるという結果が得られたが、これは、それぞれの変異が、分化、維持の異なる時期に重要な影響を及ぼした結果を反映している可能性が考えられ、今後さらなる症例の蓄積により病態解明の手がかりが得られると期待される。また、治療として24例中1例が人工内耳装用しており、人工内耳の装用効果は良好であったが、この結果も *POU4F3* 遺伝子変異による障害部位が内耳有毛細胞に局限しており、聴神経等の聴覚伝導路は障害されていないという仮説を裏付ける結果であると考えられる。今後さらに症例を集積して難聴の進行の度合

いに関して詳細な情報を得るとともに、補聴器、人工内耳の効果を集積することで、科学的エビデンスに基づいた治療法の確立が可能であると期待される。

また、マウス等のモデル動物において、末梢前庭器の有毛細胞においても、*POU4F3* 遺伝子の発現が認められることより、前庭機能障害の合併の可能性も考えられたが、めまいを合併する例は少数であり、前庭機能検査の実施された症例においても前庭機能障害を認めない例が多かったことから、前庭における *POU4F3* 遺伝子の機能に関しては不明な点が残る結果であった。今後さらに症例を集積するとともに前庭機能に関してもより詳細な情報収集をしていくことが必要である。

E. 結論

日本人難聴患者における新規の若年発症型両側性感音難聴の候補として *POU4F3* 遺伝子変異による難聴患者の割合と臨床像を明らかにすることを目的に日本人難聴患者2549例を対象に次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子(63遺伝子)の網羅的解析を行った。その結果、若年発症型両側性感音難聴の原因と考えられる *POU4F3* 遺伝子変異が15家系12変異認められた。変異を認めた症例は全例常染色体優性遺伝形式をとる進行性感音難聴症例であった。また、難聴のタイプが若年期には皿型の聴力像を有するが高音部が進行し高音障害型となり重度難聴へといたる経過を取ることが明らかとなった。また、遺伝子

変異の種類により難聴の進行の程度が異なることが明らかとなり、適切な医療の提供のための基盤情報が得られた。今後診断基準の改定を経て若年発症型両側性感音難聴の原因として認知・啓発活動を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Yoshimura H, Miyagawa M, Kumakawa K, Nishio S, Usami S. Frequency of Usher syndrome type 1 in deaf children by massively parallel DNA sequencing. *J Hum Genet.* 2016; 61: 419-422.

[2] 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.* 2016; 136: 460-464.

[3] Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Okamura 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.* 2016; 136: 465-469.

[4] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. A Comprehensive Study on the Etiology of Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol.*

2016; 37: e126-134.

[5] Sakuma N, Moteki H, Takahashi M, Nishio S, Arai Y, Yamashita Y, Oridate N, Usami S. An effective screening strategy for deafness in combination with a next-generation sequencing platform: a consecutive analysis. *J Hum Genet.* 2016; 61: 162230-261.

[6] Moteki H, Azaiez H, Booth K.T, Shearer A.E, Sloan C.M, Kolbe D.L, Nishio S, Hattori M, Usami S, Smith R.J.H. Comprehensive genetic testing with ethnic-specific filtering by allele frequency in a Japanese hearing-loss population. *Clin Genet.* 2016; 89: 466-472.

[7] Moteki H, Azaiez H, Sloan-Heggen CM, Booth K, Nishio S, Wakui K, Yamaguchi T, Kolbe DL, Iwasa Y, Shearer AE, Fukushima Y, Smith RJ, Usami S. Detection and Confirmation of Deafness-Causing Copy Number Variations in the STRC Gene by Massively Parallel Sequencing and Comparative Genomic Hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016; 125:918-923.

[8] Mori K, Moteki H, Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes

Efficiently Identified Causative Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162230.

[9] Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio S, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami S, Saito N, Kitajiri S. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. *EMBO Molecular Medicine* 2016; 8: 1310-1324.

[10] Moteki H, Nishio S, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami S. Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Otolaryngol.* 2016; 17: 1-6.

[11] Iwasa Y, Nishio S, Usami S. Comprehensive Genetic Analysis of Japanese Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0166781.

[12] Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Hum Mutat.* 2017; 38: 252-259.

[13] Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*

[14] Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*

[15] Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*

[16] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Sato H,

- Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [17] Wada T, Sano H, Nishio SY, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami SI. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [18] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [19] Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [20] Usami SI. Acute sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [21] Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, Saito S, Shindo S, Fukushima K, Nishio SY, Kitoh R, Shibasaki O, Ito A, Araki R, Usami SI, Suzuki M, Ogawa K, Hasegawa T, Hagiwara Y, Kase Y, Ikezono T. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [22] Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [23] Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio

- SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, kaga K, kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [24] 西尾信哉、宇佐美真一:若年発症型両側性感音難聴. 耳喉頭頸. 2016; 88: 224-232.
- [25] 宇佐美真一:聴覚障害と遺伝. *Medical Science Digest.* 2016; 42:166-169.
- [26] 宇佐美真一:人工聴覚器手術 人工内耳手術—残存聴力型人工内耳—. *JOHNS* 2016; 32: 1282-1284.
- [27] 茂木英明、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における内耳機能温存. *Otol Jpn.* 2016; 26: 149-153.
- [28] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝子診断とその臨床応用. *耳鼻臨床.* 2016; 109: 828-829.
- [29] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝学的検査の現状と展望. *医学のあゆみ.* 2017; 261: 337-339.
- [30] 宇佐美真一、塚田景大 進行性難聴、変動する難聴. *MB ENT.* 2017; 205: 1-5.
2. 学会発表
- [1] Nishio S, Usami S. Deafness gene variations in a 1,120 nonsyndromic hearing loss cohort: Molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. 第13回国際人類遺伝学会. 2016. 4. 3-7. 京都国際会館
- [2] Usami S. Massively parallel DNA sequencing for deafness applied to social health insurance-based genetic testing. 第13回国際人類遺伝学会. 2016. 4. 3-7. 京都国際会館
- [3] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子. 小児に対する残存聴力活用型人工内耳. 第117回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場
- [4] 茂木英明、宮川麻衣子、宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝子診断における遺伝子コピー数変化 (Copy Number Variation) 同定の試み. 第117回日本耳鼻咽喉科学会.

2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[5] 塚田景大、宮川麻衣子、吉村豪兼、岩佐陽一郎、宇佐美真一. 当科における指定難病（若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、アッシャー症候群）の現状と問題点. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会.

2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[6] 鬼頭良輔、茂木英明、新田清一、神崎晶、岩崎聡、小川郁、宇佐美真一. 一側性高度感音難聴に対する人工内耳埋め込み術～多施設共同臨床研究における 5 症例の結果のまとめ. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会.

2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[7] 小林正史、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って見出された日本人難聴患者における WFS1 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[8] 北野友裕、宮川麻衣子、茂木英明、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における POU4F3 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会.

2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[9] Usami S. The Effects of Cochlear Implantation in Japanese Single-Sided deafness Patients: Five Case Reports. Asian Consensus in Management of Ear Diseases 2016. 5. 27-29. The Chinese University of Hong Kong

[10] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S.. Comprehensive vestibular functions of hereditary hearing loss patients with GJB2 mutations. 29th Barany Society Meeting 2016. 2016. 6. 5-8. Seoul, Korea

[11] 西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝子診断の臨床応用. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[12] 笹森かおり、金城信祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 若年発症型進行性感音難聴を呈した *TMPRSS3* 遺伝子変異例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[13] 小林有美子、嶋本紀里人、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 当科における小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[14] 石川浩太郎、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一. 保存臍帯で診断し人工内耳埋込術を行った先天性 CMV 感染による小児難聴の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[15] 小林有美子、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真

- 一. 小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 11 回 日本小児耳鼻咽喉科学会. 2016. 6. 30-7. 1. ホテルクレメント徳島 (徳島市)
- [16] Usami S. EAS in children-with special reference to etiology. Collegium 2016. 2016. 8. 28-31. Bordeaux, France.
- [17] 宇佐美真一. 内耳研究に魅せられて : 形態学から遺伝子研究まで. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [18] 野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断—診療の手引きをふまえて. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [19] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. HOXA2 変異によるアブミ骨奇形を呈する常染色体優性遺伝性混合性難聴. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [20] 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝学的検査—一次世代シーケンサーの臨床応用—. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [21] 佐久間直子、茂木英明、高橋優宏、荒井康裕、西尾信哉、折館伸彦、宇佐美真一. 難聴に対する遺伝学的診断の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [22] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一. 当科データベースにおける次世代シーケンサーを用いた *OTOF* 遺伝子の変異解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [23] 吉村豪兼、宇佐美真一. 全エキソーム解析で見出された新規難聴原因遺伝子と考えられる *CDC14A* 遺伝子変異症例. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [24] 茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における残存聴力と聴取成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [25] 鬼頭良輔、西尾信哉、宇佐美真一. 突発性難聴の治療効果と関連する遺伝子多型の検討—難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクト—. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [26] 岩崎聡、岩佐陽一郎、鈴木伸嘉、宇佐美真一、加我君孝. BONEBRIDGE を実施した外耳道閉鎖症の 1 例. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)

- [27] 鈴木宏明、野口佳裕、茂木英明、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 当科における鼓室形成術、外耳道形成術後の人工中耳 VSB (Vibrant Soundbridge) 適応症例の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [28] 高橋晴雄、野口佳裕. 各種人工聴覚器手術 (人工内耳、人工中耳、植込型骨導補聴器). 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [29] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一. 人工内耳装用患者の遺伝学的背景とその装用成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [30] 森健太郎、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーをベースにした 19 遺伝子 154 変異の難聴遺伝学的検査. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [31] 北野友裕、宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、野口佳裕、宇佐美真一. 次世代シーケンサーにより見出された *POU4F3* 遺伝子変異症例の臨床像. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [32] 出浦美智恵、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーを用いた日本人症候群性難聴の遺伝子解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [33] 宇佐美真一. 難聴医療従事者に必要な遺伝子診断の知識. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [34] 山口智也、岡野高之、山本典行、山崎博司、西尾信哉、宇佐美真一、山口忍、近藤香菜子、石田愛、大森孝. 人工内耳埋め込み術を行った CDH23 複合ヘテロ接合体変異を有する同胞 2 例. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [35] 工 穰、森健太郎、鈴木宏明、宇佐美真一. 骨導閾値上昇例に対する骨道インプラントと人工中耳の効果と適応について. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [36] 杉山健二郎、岡晋一郎、宮川麻衣子、鈴木宏明、鬼頭良輔、茂木英明、工 穰、野口佳裕、岩崎聡、宇佐美真一. 成人中途失聴者に対する人工内耳症例の検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [37] 鬼頭良輔、西尾信哉、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～治療内容についての検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[38] 藤原敬三、内藤泰、宇佐美真一、道田哲彦. 当科で施行した先天性難聴の遺伝学的検査に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[39] 塚田景大、小林正史、森健太郎、宮川麻衣子、宇佐美真. *SLC26A4* 遺伝子変異症例における平衡障害の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016. 10. 27-28. 大阪国際会議場

北野友裕、塚田景大、森健太郎、小林正史. 小児人工内耳症例における術後平衡機能の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016. 10. 27-28. 大阪国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成28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

日本人難聴患者におけるアッシャー症候群患者の割合に関する検討

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学学術研究院医学系耳鼻咽喉科学）

研究分担者 岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）

研究協力者 西尾 信哉（信州大学学術研究院医学系耳鼻咽喉科学）

研究要旨

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となるため、日常生活に多大な支障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・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人～6.8人とされており、希少な疾患であるため病態解明、治療法ともに研究が進んでいないのが現状である。本研究では、難聴患者としてフォローされている症例の中に含まれるアッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、日本人難聴患者1,373例のうち先天性の高度または重度難聴患者227例を対象に次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、5家系にアッシャー症候群の原因となり得る遺伝子変異を認めた。変異の検出された症例のうち4家系は独歩開始の遅れを認めアッシャー症候群である可能性が高いと考えられた。また、難聴患者に占める割合より、我が国におけるアッシャー症候群タイプ1は人口10万人あたり1.7人程度と推定された。

A. 研究目的

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となるため、日常生活に多大な支障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・治療法の確立が期待され

ている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人～6.8人とされており、希少な疾患であるため病態解明、治療法ともに研究が進んでいないのが現状である。

アッシャー症候群は、難聴の程度や経過、前庭機能障害の有無より臨床的3つのタイプに分類されている。アッシャー症候群タイプ1は、先天性の高度～重度難聴を呈することが特徴であり両側前庭機能障害を伴う例が多い。また視覚症状の出現もタイプ2、3と比較して早く、10歳前後より生じると報告されている。アッシャー症候群タイプ2は先天性の高音障害型難聴を呈することが特徴であり、難聴の程度は中等度難聴のケースが多い。タイプ2では視覚症状は思春期以降に生じることが多く、また前庭機能は正常である例が多い。アッシャー症候群タイプ3では、進行性の難聴を呈することが特徴であり、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期は様々であるとされる。また、アッシャー症候群の原因遺伝子としては、現在までに11遺伝子が同定されている。臨床的サブタイプと原因遺伝子の種類の間には明確な遺伝子型-臨床型の相関があることが知られている。アッシャー症候群タイプ1の原因遺伝子としては、*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *SANS*, *CIB2*の6遺伝子が報告されている。また、タイプ2では*USH2A*, *ADGRV1*, *WHRN*の3遺伝子が、タイプ3では*CLRN1*および*HARS*の2遺伝子が報告されている。

アッシャー症候群ではいずれのタイプにおいても難聴が網膜色素変性症よりも早く出現するため、10歳程度になって夜盲が出現するまでは他の症状をとみなわない非症候群性難聴としてフォローされている場合が多い。

そこで、本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より構築していた日本人難聴遺伝子データベースを用いた遺伝子解析および臨床像の詳細な検討を行い、日本人難聴患者におけるアッシャー症候群の罹患者頻度および臨床像を明らかにすることを目的とした。なお、本研究における遺伝子解析はAMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により遺伝子解析を進めた。

B. 研究方法

本研究では、難聴患者としてフォローされている症例の中に含まれるアッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者1,373例を対象に既知Usher症候群原因遺伝子の網羅的解析を実施した。遺伝子解析に関してはAMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。具体的には、アッシャー症候群のうち最も重症度の高いアッシャー症候群タイプ1症例の臨床像（先天性重度難聴+10歳前後より夜盲が出現）を念頭に、日本人難聴患者1,373例の中から、1）先天性（6歳以下の発症）、2）高度または重度難聴（PTA > 70 dB）、3）採血時の年齢が10歳未満の症例の3条件を満たす227例を選別し、既知アッシャー原因遺伝子を次世代シーケンサーにより解析した。

Sample no.	Present age (years)	Age at DNA sampling (months) ^a	Sex	Allele 1	Allele 2	Hereditary form	Age (months)	
							Walking	C/P
<i>MYO7A</i>								
#3840	10	12	M	p.C705X	p.L2181P	Sporadic	17	12 (unilateral)
#4627	6	8	M	p.E1170K	p.T2184M	AR ^c	12	29, 42 (bilateral)
JHLB1637	2	23	M	p.Q1504X	c.5636+1G>T	Sporadic	24	23 (unilateral)
<i>CDH23</i>								
JHLB624	2	5	F	p.L697fs	p.L697fs	Sporadic	24	22 (unilateral)
<i>PCDH15</i>								
#4859	4	7	M	p.Q97X	p.R112X	Sporadic	31	21, 56 (bilateral)

^aAge at participation in this study.
^bAge at receiving cochlear implant(s) (CI).
^cAutosomal recessive.

表 1 日本人先天重度感音難聴227例から見出されたアッシャー症候群候補

日本人先天重度感音難聴患者227例の遺伝子解析により5家系よりアッシャー症候群の原因が同定された。見出された5家系のうち4家系は孤発例であり、1家系は常染色体劣性遺伝形式であった。また、5例中4例では独歩開始の遅れを認め前庭機能障害の合併を示唆する結果であった。

(倫理面への配慮)

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

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

・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

日本人難聴患者1,373例のうち、

1) 先天性(6歳以下の発症)、2) 高度または重度難聴(PTA>70dB)、3) 採血時の年齢が10歳未満の症例の3条件を満たす227例を選別した。選別された227例は男児127例、女児100例であった。また、遺伝形式は常染色体優性遺伝形式が22例、常染色体劣性遺伝形式が21例、孤発例が184例であった。

選別された227例を対象に既知アッシャー症候群原因遺伝子の網羅的解析を行った結果、アッシャー症候群タイプ1の原因遺伝子のうち3遺伝子(MYO7A、CDH23、PCDH15遺伝子)にアッシャー症候群の原因となり得る変異9変異が見出された。見出された9種類の遺伝子のうち7種類は新規変異であった(表1)。

変異を認めた家系5家系について詳細に臨床情報の検討を行ったところ、5家系中1家系は同胞に罹患者を有する常染色体劣

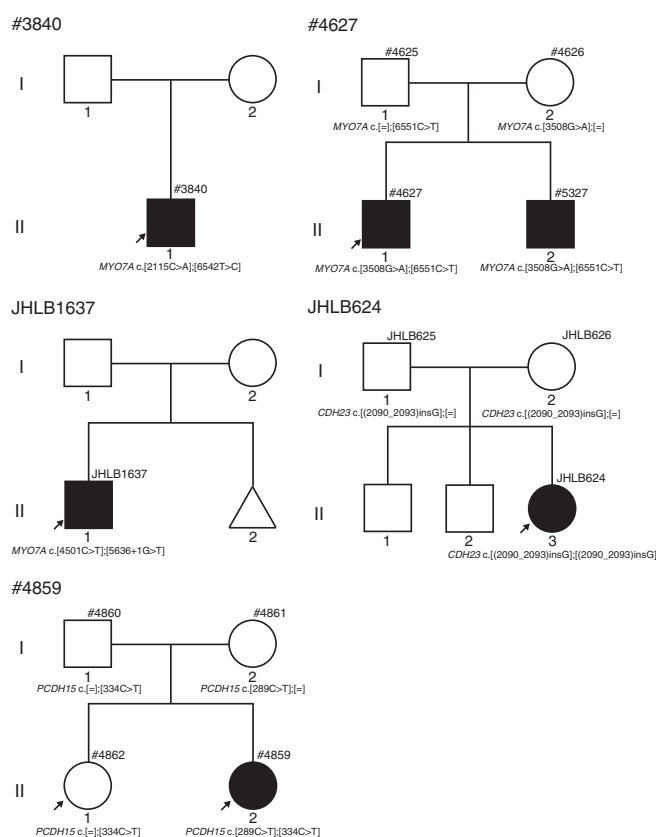


図 1 日本人先天重度感音難聴227例から見出されたアッシャー症候群候補

日本人先天重度感音難聴患者227例の遺伝子解析により5家系よりアッシャー症候群の原因が同定された。見出された5家系のうち4家系は孤発例であり、1家系は常染色体劣性遺伝形式であった。

性遺伝形式で、残り4家系は孤発例であった(図1)。また、独歩開始の時期に関して検討を行ったところ、ミスセンス変異とミスセンス変異の複合ヘテロ接合体を持つ1家系を除く4家系に独歩開始が遅れが認められ、アッシャー症候群の特徴でもある前庭機能障害を合併することを強く示唆する結果であった(表1)。興味深いことに truncating 変異 (nonsense 変異、splicing 変異、frame shift 変異) の複合ヘテロ例では独歩開始が20ヶ月以降であり、前庭機能障害の合併が強く疑われる初見であった。

また、難聴に対する治療としては、全例人工内耳を装着しており、うち2例は両側人工内耳装着を行っていた。以上の結果より、見出された5家系のうち4家系はアッシャー症候群である可能性が高く、難聴患者から推計した罹患者頻度は、日本人難聴患者の0.29%であり、先天性の重度難聴としてフォローされている症例の1.76%がアッシャー症候群タイプ1症例である可能性を明らかにした。先天性の高度～重度難聴患者の頻度が1000名に1名程度であることを考慮すると、我が国におけるア

アッシャー症候群タイプ1の罹患者頻度は人口10万人あたり1.7人程度と推定された。

D. 考察

本研究では日本人難聴患者のうち、先天性重度難聴患者に焦点を当てアッシャー症候群の占める割合を明らかにすることを目的に、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により検討を行った。その結果、5家系よりアッシャー症候群を起こしうる遺伝子変異を見出した。見出された遺伝子変異は3遺伝子9変異であり、うち7変異は過去に報告の無い新規遺伝子変異であった。

アッシャー症候群の原因遺伝子として報告されている遺伝子の多くは非症候群性難聴の原因遺伝子としても知られており、変異の種類・部位のみから、非症候群性難聴の原因か、アッシャー症候群の原因であることを判別するのは困難である場合が多い。数少ない例外として、*CDH23* 遺伝子では genotype-phenotype correlation があることが報告されており、truncating 変異のホモ接合体変異あるいは truncating 変異 + truncating 変異の複合ヘテロ接合体変異ではアッシャー症候群となるのに対し、ミスセンス変異のホモ接合体、複合ヘテロ接合体の場合と、ミスセンス変異 + truncating 変異の複合ヘテロ接合体変異の場合には非症候群性難聴となることが報告されている。この現象はマウスモデルでも証明されてお

り、アッシャー症候群型のモデルマウスは先天重度難聴に加え前庭機能障害を呈するのに対して、非症候群性難聴のモデルマウスは前庭機能障害を呈さないことが報告されている。本研究においても、アッシャー症候群の原因となり得る遺伝子変異を認め、5症例のうち4症例に関しては独歩開始に遅れを認めることより、前庭機能障害を有する可能性が考えられる。特に、truncating 変異のホモ接合体変異あるいは truncating 変異 + truncating 変異の複合ヘテロ接合体変異では、独歩開始が20ヶ月以上となっていた。

以上のことから、先天性の重度難聴があり独歩開始に遅れを認める例では、積極的に遺伝学的検査を行うとともに、アッシャー症候群の候補遺伝子変異が同定された場合には眼科での精査とフォローアップを開始する、両側人工内耳装用を行うなどの早期介入が可能となることが期待される。

E. 結論

日本人難聴患者におけるアッシャー症候群症例の割合を明らかにすることを目的に、日本人難聴患者1,373例のうち先天性の高度または重度難聴患者227例を対象に次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、5家系にアッシャー症候群の原因となり得る遺伝子変異を認めた。変異の検出された症例のうち4家系は独歩開始の遅れを認めアッシャー症候群である可能性が高いと考えられた。また、難聴患者に占める割合より、

我が国におけるアッシャー症候群タイプ1は人口10万人あたり1.7人程度と推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Yoshimura H, Miyagawa M, Kumakawa K, Nishio S, Usami S. Frequency of Usher syndrome type 1 in deaf children by massively parallel DNA sequencing. *J Hum Genet.* 2016; 61: 419-422.

[2] 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.* 2016; 136: 460-464.

[3] Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Okamura 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.* 2016; 136: 465-469.

[4] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. A Comprehensive Study on the Etiology of Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol.* 2016; 37: e126-134.

[5] Sakuma N, Moteki H, Takahashi M, Nishio S, Arai Y, Yamashita Y, Oridate N, Usami S. An effective screening strategy for deafness in combination with a next-generation sequencing platform: a consecutive analysis. *J Hum Genet.* 2016; 61: 162230-261.

[6] Moteki H, Azaiez H, Booth K.T, Shearer A.E, Sloan C.M, Kolbe D.L, Nishio S, Hattori M, Usami S, Smith R.J.H. Comprehensive genetic testing with ethnic-specific filtering by allele frequency in a Japanese hearing-loss population. *Clin Genet.* 2016; 89: 466-472.

[7] Moteki H, Azaiez H, Sloan-Heggen CM, Booth K, Nishio S, Wakui K, Yamaguchi T, Kolbe DL, Iwasa Y, Shearer AE, Fukushima Y, Smith RJ, Usami S. Detection and Confirmation of Deafness-Causing Copy Number Variations in the STRC Gene by Massively Parallel Sequencing and Comparative Genomic Hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016; 125:918-923.

[8] Mori K, Moteki H, Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes Efficiently Identified Causative

- Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162230.
- [9] Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio S, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami S, Saito N, Kitajiri S. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. *EMBO Molecular Medicine* 2016; 8: 1310-1324.
- [10] Moteki H, Nishio S, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami S. Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Otolaryngol.* 2016; 17: 1-6.
- [11] Iwasa Y, Nishio S, Usami S. Comprehensive Genetic Analysis of Japanese Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0166781.
- [12] Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Hum Mutat.* 2017; 38: 252-259.
- [13] Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [14] Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [15] Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [16] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda

- H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [17] Wada T, Sano H, Nishio SY, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami SI. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [18] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [19] Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [20] Usami SI. Acute sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [21] Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, Saito S, Shindo S, Fukushima K, Nishio SY, Kitoh R, Shibasaki O, Ito A, Araki R, Usami SI, Suzuki M, Ogawa K, Hasegawa T, Hagiwara Y, Kase Y, Ikezono T. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [22] Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press.*
- [23] Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S,

- Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, kaga K, kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [24] 西尾信哉、宇佐美真一:若年発症型両側性感音難聴. 耳喉頭頸. 2016; 88: 224-232.
- [25] 宇佐美真一:聴覚障害と遺伝. *Medical Science Digest.* 2016; 42:166-169.
- [26] 宇佐美真一:人工聴覚器手術 人工内耳手術—残存聴力型人工内耳—. *JOHNS* 2016; 32: 1282-1284.
- [27] 茂木英明、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における内耳機能温存. *Otol Jpn.* 2016; 26: 149-153.
- [28] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝子診断とその臨床応用. *耳鼻臨床.* 2016; 109: 828-829.
- [29] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝学的検査の現状と展望. *医学のあゆみ.* 2017; 261: 337-339.
- [30] 宇佐美真一、塚田景大 進行性難聴、変動する難聴. *MB ENT.* 2017; 205: 1-5.
2. 学会発表
- [1] Nishio S, Usami S. Deafness gene variations in a 1,120 nonsyndromic hearing loss cohort: Molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. 第13回国際人類遺伝学会. 2016. 4. 3-7. 京都国際会館
- [2] Usami S. Massively parallel DNA sequencing for deafness applied to social health insurance-based genetic testing. 第13回国際人類遺伝学会. 2016. 4. 3-7. 京都国際会館
- [3] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子. 小児に対する残存聴力活用型人工内耳. 第117回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場
- [4] 茂木英明、宮川麻衣子、宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝子診断における遺伝子コピー数変化 (Copy Number Variation) 同定の試み. 第117回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[5] 塚田景大、宮川麻衣子、吉村豪兼、岩佐陽一郎、宇佐美真一. 当科における指定難病（若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、アッシャー症候群）の現状と問題点. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[6] 鬼頭良輔、茂木英明、新田清一、神崎晶、岩崎聡、小川郁、宇佐美真一. 一側性高度感音難聴に対する人工内耳埋め込み術～多施設共同臨床研究における 5 症例の結果のまとめ. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[7] 小林正史、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って見出された日本人難聴患者における WFS1 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[8] 北野友裕、宮川麻衣子、茂木英明、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における POU4F3 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016. 5. 18-21. 名古屋国際会議場

[9] Usami S. The Effects of Cochlear Implantation in Japanese Single-Sided deafness Patients: Five Case Reports. Asian Consensus in Management of Ear Diseases 2016. 5. 27-29. The Chinese University of Hong Kong

[10] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S.. Comprehensive vestibular functions of hereditary hearing loss patients with GJB2 mutations. 29th Barany Society Meeting 2016. 2016. 6. 5-8. Seoul, Korea

[11] 西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝子診断の臨床応用. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[12] 笹森かおり、金城信祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 若年発症型進行性感音難聴を呈した *TMPRSS3* 遺伝子変異例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[13] 小林有美子、嶋本紀里人、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 当科における小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[14] 石川浩太郎、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一. 保存臍帯で診断し人工内耳埋込術を行った先天性 CMV 感染による小児難聴の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016. 6. 23-24. 城山観光ホテル（鹿児島）

[15] 小林有美子、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 小児残存聴力活用型人工内耳植込み術

- 2 症例. 第 11 回 日本小児耳鼻咽喉科学会. 2016. 6. 30-7. 1. ホテルクレメント徳島 (徳島市)
- [16] Usami S. EAS in children-with special reference to etiology. Collegium 2016. 2016. 8. 28-31. Bordeaux, France.
- [17] 宇佐美真一. 内耳研究に魅せられて: 形態学から遺伝子研究まで. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [18] 野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断—診療の手引きをふまえて. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [19] 野口佳裕, 西尾信哉, 宇佐美真一. HOXA2 変異によるアブミ骨奇形を呈する常染色体優性遺伝性混合性難聴. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [20] 茂木英明, 西尾信哉, 宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝学的検査—一次世代シーケンサーの臨床応用—. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [21] 佐久間直子, 茂木英明, 高橋優宏, 荒井康裕, 西尾信哉, 折館伸彦, 宇佐美真一. 難聴に対する遺伝学的診断の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [22] 岩佐陽一郎, 西尾信哉, 宇佐美真一. 当科データベースにおける次世代シーケンサーを用いた *OTOF* 遺伝子の変異解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [23] 吉村豪兼, 宇佐美真一. 全エキソーム解析で見出された新規難聴原因遺伝子と考えられる *CDC14A* 遺伝子変異症例. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [24] 茂木英明, 宮川麻衣子, 西尾信哉, 塚田景大, 工 穰, 岩崎聡, 宇佐美真一. 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における残存聴力と聴取成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [25] 鬼頭良輔, 西尾信哉, 宇佐美真一. 突発性難聴の治療効果と関連する遺伝子多型の検討—難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクト—. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [26] 岩崎聡, 岩佐陽一郎, 鈴木伸嘉, 宇佐美真一, 加我君孝. BONEBRIDGE を実施した外耳道閉鎖症の 1 例. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [27] 鈴木宏明, 野口佳裕, 茂木英明, 工 穰,

- 岩崎聡、宇佐美真一. 当科における鼓室形成術、外耳道形成術後の人工中耳 VSB (Vibrant Soundbridge) 適応症例の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [28] 高橋晴雄、野口圭裕. 各種人工聴覚器手術 (人工内耳、人工中耳、植込型骨導補聴器). 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [29] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一. 人工内耳装用患者の遺伝学的背景とその装用成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [30] 森健太郎、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーをベースにした 19 遺伝子 154 変異の難聴遺伝学的検査. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [31] 北野友裕、宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、野口佳裕、宇佐美真一. 次世代シーケンサーにより見出された *POU4F3* 遺伝子変異症例の臨床像. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [32] 出浦美智恵、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーを用いた日本人症候群性難聴の遺伝子解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016. 10. 5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [33] 宇佐美真一. 難聴医療従事者に必要な遺伝子診断の知識. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [34] 山口智也、岡野高之、山本典行、山崎博司、西尾信哉、宇佐美真一、山口忍、近藤香菜子、石田愛、大森孝. 人工内耳埋め込み術を行った CDH23 複合ヘテロ接合体変異を有する同胞 2 例. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [35] 工 穰、森健太郎、鈴木宏明、宇佐美真一. 骨導閾値上昇例に対する骨道インプラントと人工中耳の効果と適応について. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [36] 杉山健二郎、岡晋一郎、宮川麻衣子、鈴木宏明、鬼頭良輔、茂木英明、工 穰、野口佳裕、岩崎聡、宇佐美真一. 成人中途失聴者に対する人工内耳症例の検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [37] 鬼頭良輔、西尾信哉、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～治療内容についての検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[38] 藤原敬三、内藤泰、宇佐美真一、道田哲彦. 当科で施行した先天性難聴の遺伝学的検査に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016. 10. 19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)

[39] 塚田景大、小林正史、森健太郎、宮川麻衣子、宇佐美真. *SLC26A4* 遺伝子変異症例における平衡障害の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016. 10. 27-28. 大阪国際会議場

北野友裕、塚田景大、森健太郎、小林正史.

小児人工内耳症例における術後平衡機能の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016. 10. 27-28. 大阪国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成28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 小川郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 神崎晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴のシステマティックレビューに基づき、クリニカルクエスションとてびきを作成した。システマティックレビューでは、Pubmedで idiopathic sensorineural hearing loss and therapy という単語で検索し241件の論文が検出された。ステロイド薬、循環改善薬には一部効果がある報告がある。ステロイドの局所投与である鼓室内投与は全身投与とほぼ同等の効果があることが報告されており、今後期待される治療である。

A. 研究目的

突発性難聴のシステマティックレビューに基づき、クリニカルクエスションとてびきを作成する。

1日から2016年12月31日まで、のうち、「英論文」「human」で検索し241件の論文を抽出した。これに基づきレビューを完成させた。さらに、ステロイド薬、循環改善薬、抗ウイルス薬、高圧酸素治療、ステロイド鼓室内投与などの治療別にエビデンスレベルと推奨度を作成した(表1)。

B. 研究方法

PubMedより検索しシステマティックレビューを作成する。

(倫理面への配慮)

文献検索と臨床上の問題点を記載するだけであり、倫理的な問題はなかった。

それによればステロイド、循環改善薬(バトロキシピン、プロスタグランジン E1)を使用した論文では

D. 考察

C. 研究結果

Pubmed上で idiopathic sensorineural hearing loss and therapy で1985年1月

突発性難聴は無治療でも自然治癒例があるといわれている。しかしながら、無治療を対照とした臨床治験・研究をデザインす

ることは倫理的に困難である。さらに突発性難聴は、無治療でも30%強は自然治癒することが知られているが、多くの治療薬も効果が30%くらいであるという報告が多く、治療薬の効果を立証することが難しい。

ステロイドの鼓室内投与はステロイド静注（全身投与）と比較して非劣勢であり、今後も全身投与が効果的でなければ鼓室内投与に移行していくことになるだろう。

E. 結論

突発性難聴、特に治療についてのシステムティックレビューをまとめ、治療薬について考察した。効果が立証されている治療方法がなく、今後新しい治療薬の開発が期待される。そのうち鼓室内投与が特に期待される方法である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] 神崎晶:(総説)急性感音難聴の新しい治療戦略. 日耳鼻. 2016; 119:937-940.

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

表 1

報告者	年	薬剤群(症例数)	対照群(症例数)	結果
Wilson et al	1980	Steroid(33)	Placebo(34)	有意差有 (中等度難聴)
Kubo et al	1988	Batroxobin(82)	Steroid(80)	有意差有
Desloovere et al	1988	Pentoxifylin + Hydroxytarch(54)	Placebo(48)	NS
Beutter et al	1990	Trimetazidine + Hemodilution(21)	Hemodilution (21)	NS
Michel et al	1991	Prostacyclin(11)	Placebo(11)	NS
Kronenberg et al	1992	Procaine + Dextran(13)	Placebo(14)	NS
Poser et al	1992	Naftidrofuryl + Dextran(40)	Dextran(40)	有意差有
Probst et al	1992	Pentoxifylin + Hydroxytarch(53) Pentoxifylin(64)	Placebo(67)	NS
Meier et al	1993	Flunarizine(37)	Placebo(67)	NS
Stokroos et al	1998	Acyclovir + Steroid (22)	Steroid(21)	NS
Cinamon et al	2001	Carbogen (11)	Room air (9)	NS
Cinamon et al	2001	Steroid (10)	Placebo(11)	NS
Ogawa et al	2002	PGE1+ Steroid (29)	Steroid(28)	有意差有(高音域)
Tucci et al	2002	Valacyclovir + Steroid (39)	Steroid(29)	NS
Suckfull et al	2002	Fibrinogen + LDL apheresis	Steroid+Pentoxifylin + Hydroxytarch(67)	有意差有
Joachim et al	2003	Vitamine E +Steroid + Magnesium sulfate + Carbogen(33)	Steroid + Magnesium sulfate + Carbogen(33)	有意差有
Westerlaken et al	2003	Acyclovir + Steroid (37)	Steroid (33)	NS

Ni et al	2004	Carbogen + drug (26) (drug 内容 : 点滴 dexamethasone + vitamin B + low-molecular weight dextran + salvisc miltiorrhiaze + 経口 vitamin C + vitamin E	drug only (26)	有意差有
Nageris et al	2005	Magnesium asparate + Steroid(14)	Steroid (14)	有意差有
Ahn et al	2005	lipo-PGE1 + Steroid(64)	Steroid(64)	NS
Klemm et al	2007	Hydroxytarch(158)	Glucose (52)	NS
Nosrati-Zarenoe et al	2012	Steroid(51)	Placebo(52)	NS

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 岡田 昌浩（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴の診療ガイドラインの策定のために、全国30施設を対象とし、突発性難聴症例の情報を集積し、その初期治療の効果について解析を行った。対象は登録された3419例の突発性難聴患者のうち、発症7日以内に治療を開始し、Grade3以上の重症例で、Salvage治療を行わなかった1305例である。治療内容より①ステロイド全身投与群（Steroids群）、②ステロイド全身投与とプロスタグランジン投与群（Steroids+PG群）、③ステロイド鼓室内注入群（ITS群）、④ステロイド投与を行わなかった群（No steroids群）に分けて、その聴力成績について解析を行った。著明回復以上の聴力予後良好の割合は、Steroids+PG群で最も高く、Steroids群、No steroids群と有意差を認めた。また、最終聴力や聴力変化量も同様の結果であった。突発性難聴の初期治療として、ステロイド全身投与とPG製剤の併用が有効であることが示唆された。

A. 研究目的

突発性難聴の初期治療には、現在、ステロイド全身投与が広く用いられているが、その治療効果についてのエビデンスは少ない。また、プロスタグランジン製剤も併用されることが多いが、その治療効果についても明確なエビデンスがないのが現状である。そこで、突発性難聴の診療ガイドライン・手引きの策定に向けて、日本における突発性難聴の診療実態を把握するとともに、その治療方法、治療成績を明らかにす

る。得られた結果を診療の手引きに反映することを目的とした。

B. 研究方法

全国30施設の突発性難聴患者を対象とし、その年齢、性別、発症から治療開始までの期間、めまいの有無、糖尿病などの合併症の有無、治療方法、初診時・最終聴力図を調査した。本研究では、初期治療の治療効果を明らかにするために、発症7日以内に治療を開始、Grade3以上の重症例を対

象とし、Salvage 治療を行った症例は除外した。治療内容により、ステロイド全身投与のみを行った群 (Steroids 群)、ステロイド全身投与およびプロスタグランジン製剤の投与を行った群 (Steroids+PG 群)、ステロイド鼓室内注入を行った群 (ITS 群)、ステロイド投与を行わなかった群 (No steroids 群) の 4 群に分け、その聴力成績を解析した。

(倫理面への配慮)

氏名、住所、カルテ番号などの個人が特定できる情報は記載せず、連結可能匿名化した状態で情報を収集した。本研究は、後ろ向きおよび前向き研究であるため、インフォームドコンセントが得られる患者に対しては、同意を得て行った。また、情報公開文書を WEB に掲載した。

C. 研究結果

3419 例の登録症例のうち、上記の対象となった症例は 1305 例であった。Steroids 群は 795 例、Steroids+PG 群は 375 例、ITS 群は 70 例、No steroids 群は 65 例であった。ITS 群、No steroids 群で年齢が高く、糖尿病合併例が多かった。著明回復以上の聴力予後良好の割合は、Steroids+PG 群で高く、Steroids 群、No steroids 群と比較すると有意差を認めた (図 1)。最終聴力や聴力変化量も同様の結果であった (図 2)。一方、Steroids 群と No steroids 群の比較では有意差は認めなかった。Steroids+PG 群のサブ解析では、女性で 65 歳以上の高齢者で、めまいを合併し、発症 3 日以内にス

テロイド全身投与および PG 投与を行った症例で、治療効果が高かった。

図 1：治療成績

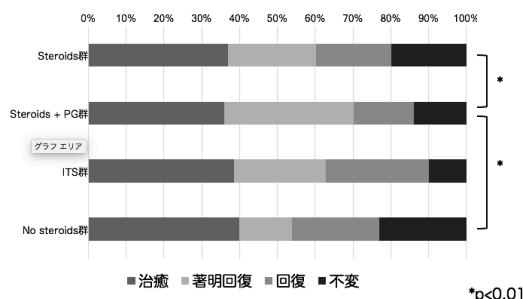
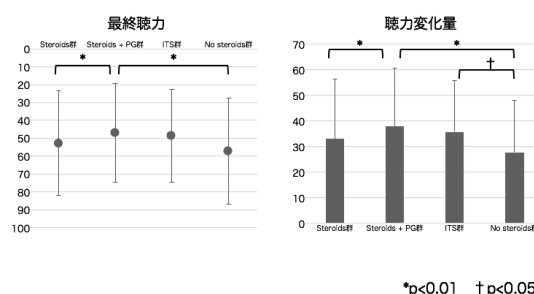


図 2：最終聴力、聴力変化量



D. 考察

現在、突発性難聴の治療として、ステロイド全身投与が広く使用されている。今回の検討では、Steroids 群と No steroids 群で有意差はなく、過去のシステマティックレビューと同様の結果となった。ただし、著明回復以上の聴力予後良好の割合は、No steroids 群よりも Steroids 群、ITS 群の方が高い傾向にあり、ステロイド全身投与の有効性については、今後も検討する必要があると考えられた。

一方、PG 製剤は、これまで治療効果に関する報告が少なかった。今回の検討では、PG 製剤の併用が他群より有意に聴力予後が改善しており、特に高齢者で、めまいの合併があり、発症早期に治療開始できた症例で効果があったことが判明した。

E. 結論

突発性難聴の初期治療の解析を行い、ステロイド全身投与と PG 製剤の併用が有効であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okada M, Hato N, Nishio SY, et al. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. Acta Otolaryngol. 2017 (in press)。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

平成28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

突発性難聴と低音障害型感音難聴の疫学調査からの比較

分担研究者 曾根 三千彦（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者 吉田 忠雄（名古屋大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴と急性低音障害型感音難聴はともに感音難聴を引き起こす疾患として知られている。現在の診断基準では突発性難聴と急性低音障害型感音難聴の一部については重なりがある。急性低音障害型感音難聴は低音域の難聴や耳鳴を特徴とするが、過去の報告では内リンパ水腫やメニエール病との関連が指摘されており突発性難聴と臨床的特徴が異なる可能性がある。今回、30の大学病院と医療施設から登録されたレジストリーから突発性難聴と急性低音障害型感音難聴の臨床的特徴の相違点について調査を行った。

疫学的特徴において、突発性難聴と急性低音障害型感音難聴では男女比、年齢分布、治療開始までの期間が異なっていた。急性低音障害型感音難聴は突発性難聴に比較して女性が多い、若年者が多い、治療開始までの期間が長いという特徴があった。治療について突発性難聴はほとんどの症例でステロイドが使用されていたのに対し、急性低音障害型感音難聴ではステロイドと利尿薬が半数ずつ使用されている状況であった。突発性難聴と急性低音障害型感音難聴は臨床的特徴に相違点のある疾患であり、異なる内耳性疾患として取り扱われるべきであることが示唆された。

A. 研究目的

調査票を用いた全国の難治性聴覚障害症例を用いて突発性難聴と急性低音障害型感音難聴の臨床的特徴、聴覚障害の程度、聴力予後、

実臨床での治療の相違点を検討する。

B. 研究方法および倫理面への配慮

2014年4月から2016年3月までに30の大

学病院および医療施設にて難治性聴覚障害調査票データベースに登録された突発性難聴および急性低音障害型感音難聴を比較した。

(倫理面への配慮)

症例の登録は、学内の倫理委員会の承認をえて、その方針のもとに行った。(承認番号：2014-0187) 他施設も同様に該当施設の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

突発性難聴の診断に含まれる急性低音障害型感音難聴の症例は突発性難聴から除外した。103 例が両群の診断基準を満たしており、67 例が急性低音障害型感音難聴確実例、36 例が急性低音障害型感音難聴疑い例であった。3316 例 (男性 1719 例、女性 1556 例) の突発性難聴症例と 931 例 (男性 241 例、女性 523 例) の急性低音障害型感音難聴について検討した。急性低音障害型感音難聴症例の女性の割合は男女比は 1:2.17 であったのに対し突発性難聴では 1:0.91 であった。また突発性難聴では発症年齢のピークが男女ともに 60 代であったのに対して急性低音障害型感音難聴では女性で 30 代、男性で 40 代であった。(fig. 1a, 1b) 全症例の平均の聴力型の比較では突発性難聴

では聴力固定時の高音域の閾値が高い傾向にあった。急性低音障害型感音難聴では固定時は低音域も 30dB 以下まで改善を認めた。治療については突発性難聴では鼓室内ステロイド投与も含め、ほとんどの症例でステロイドが使用されていたのに対し、急性低音障害型感音難聴ではステロイドと利尿薬がほぼ同数に使用され、ステロイドも利尿薬も使用されない症例も認めた。

D. 考察

突発性難聴と急性低音障害型感音難聴では臨牀的、疫学的に相違点を認めた。突発性難聴ではウイルス感染や血流障害が原因との仮説があるが、急性低音障害型感音難聴では内リンパ水腫の関連が示唆される報告が多い。当調査でも過去に報告されている疫学的特徴と一致するものであり、改めて 2 つの内耳性難聴疾患を区別する必要があると考えられた。さらなる病態の解明が期待される。

E. 結論

臨牀情報調査票を用いて突発性難聴と急性低音障害型感音難聴の臨牀的、疫学的特徴の相違点を検討した。男女比、年齢分布、聴力予後、治療について相違点を認め、異なる疾患として

取り扱われる必要があると考えられた。

F. 研究発表

MRIにて観察された著明前庭内リンパ水腫症例の聴力所見の特徴. 杉本賢文、曾根 三千彦、吉田忠雄、大竹宏直、寺西正明第61回聴覚医学学会総会 H28年10月19日～21日

著明内リンパ水腫症例VEMP波形のグリセオール点滴による変化. 片山直美、杉本賢文、吉田忠雄、寺西正明、大竹宏直、曾根 三千彦 第75回日本めまい平衡医学会総会 平成28年10月27～28日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Fig. 1a 突発性難聴症例の男女別年齢分布

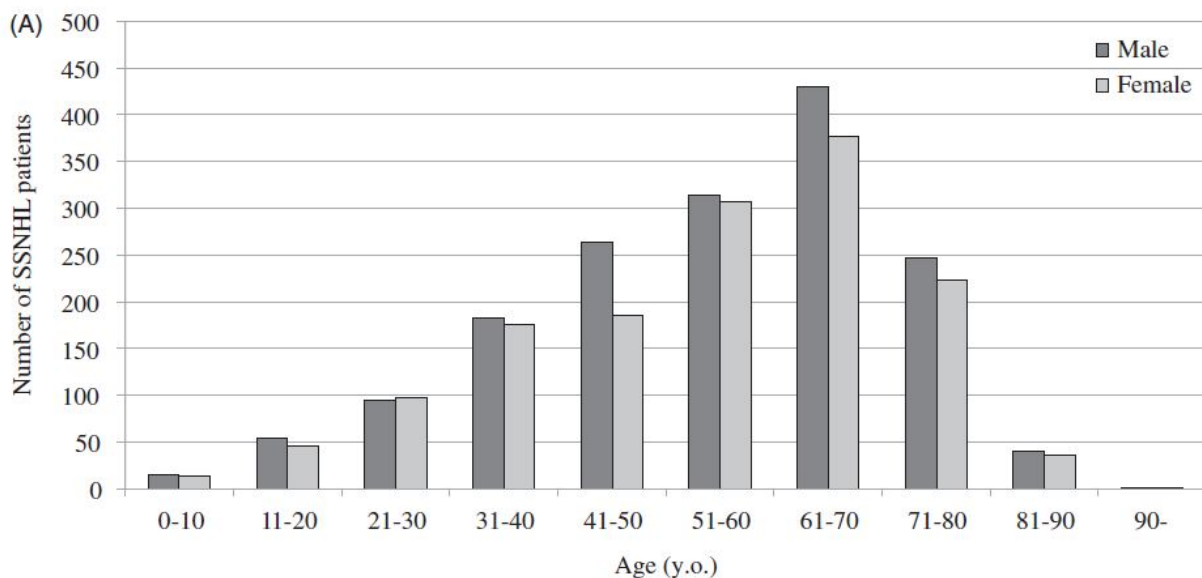
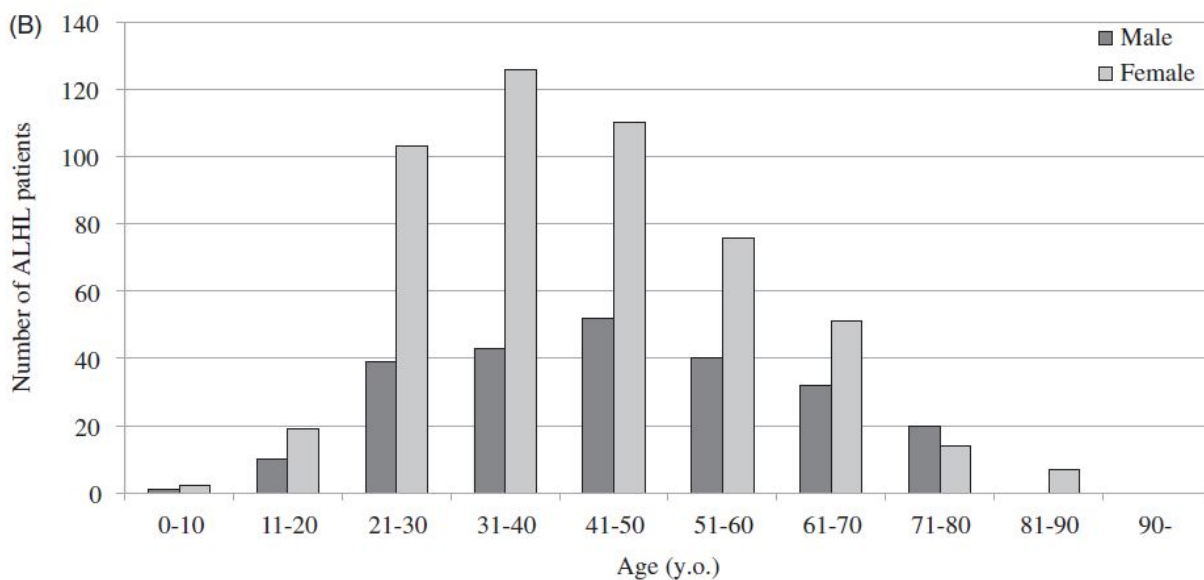


Fig. 1b 急性低音障害型感音難聴症例の男女別年齢分布



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

急性低音障害型感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

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

症例登録レジストりに登録された急性低音障害型感音難聴 642 例を対象として、予後と相関する因子の解析を行った。突発性難聴と同様に年齢が若く、難聴が軽いほど、また治療開始までの期間が短いほど予後は良好であった。また、確実例は準確実例よりも予後良好で、性差（女性が男性より予後良好）が本疾患の特徴と考えられた。さらに、治療内容に関するシステマティックレビューを行った結果、エビデンスレベルはⅡ～Ⅳa、推奨グレードC1と評価した。

A. 研究目的

急性低音障害型感音難聴の診療ガイドライン作成のため、全国 23 施設より登録された急性低音障害型感音難聴 624 例を対象として疫学的特徴、予後と相関する因子を解析し、さらにシステマティックレビューを行いエビデンスレベルと推奨レベルを設定する。

B. 研究方法

①疫学調査

全国 23 施設より登録された急性低音障害型感音難聴 931 例のうち、基本的な背景因子の記載が不十分な症例を除外し、抽出された 624 例を対象として疫学的特徴や予

後と相関する因子を解析した。解析は t 検定、 χ^2 検定、ロジスティック回帰分析を用い、5%未満を有意と判定した。急性低音障害型感音難聴の診断基準は 2015 年改定の基準のうち、参考事項の 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」、7. 「他覚的聴力検査またはそれに相当する検査で機能性難聴を除外する」を削除し、すでに英語文献に用いられている 2011 年の基準とした²⁾。

②システマティックレビュー

- 1) 使用したデータベース：PubMed、医学中央雑誌 Web version5 を使用した。
- 2) 検索期間：1983 年～2016 年出版文献でデータベースにて検索可能であつ

た文献を対象とした。

- 3) 採択基準：ランダム化比較試験のシステマティックレビュー、個々のランダム化比較試験の文献を優先し、それがない場合はコホート研究、ケースコントロール研究などの観察研究の文献も含め、総説および動物実験や基礎的な知見に関する文献は除外した。

4) 採択法

- ① PubMed ではキーワード「Acute low-tone sensorineural hearing loss OR Acute low-frequency hearing loss AND Acute low-frequency hearing loss AND English[la]」にて検索。56 文献のうち急性低音障害型感音難聴に関係のない文献と総説および動物実験や基礎的な知見に関する文献を除外し、27 文献を抽出した。このうち「治療」に関する文献を抽出し、ケースシリーズ研究の文献を除外し抽出された 7 編を対象とした。

- ② 医学中央雑誌ではキーワード「急性低音障害型感音難聴」にて検索。289 文献より原著論文 99 編を抽出した。「治療」に関する文献は 37 編あり、これらの中から検索式(急性低音障害型感音難聴/AL) and (PT=原著論文 and RD=ランダム化比較試験)でランダム化比較試験 2 編を抽出した。さらに後

ろ向きコホート研究 2 編を追加し、4 編を抽出した。

(倫理面への配慮)

症例登録レジストリには匿名化された疫学データのみが登録されており、参加施設はすべて所属施設の倫理委員会にて本研究に関する倫理審査を受け承認されている。

C. 研究結果

- ①疫学調査：642 例の年齢分布は 8 歳から 87 歳、平均年齢 43.8 歳、男性：女性＝205：433 と性差を認めた。 χ^2 検定、ロジスティック回帰分析いずれも有意差を認めた因子は性別、年齢、難聴の程度、発症から予後までの期間、確実例であった。すなわち 1) 女性であること、2) 年齢が若いこと、3) 難聴の程度が軽いこと、4) 治療開始までの期間が短いこと、5) 準確実例ではなく確実例であること、が予後と相関した²⁾。

- ②システマティックレビュー：で抽出された 11 文献のサマリーを表 1 に示した。

D. 考察

急性低音障害型感音難聴の診断基準は 2015 年改定の基準のうち、参考事項の 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」、7. 「他覚的聴力検査またはそれに相当する検査で機能性難聴を除外する」を削除した理由は、すでに 2011 年の基準が英語文献に使われていること、機能性難聴を否定するための低音域の他覚

的聴力検査がないためであり、今回の検討には表2の診断基準を用いた。

システマティックレビューの対象文献はエビデンスレベルⅡ9編、Ⅳb2編と少なく、偽薬を用いた二重盲検比較試験は一つも認められず、推奨グレードはC1と評価した。

E. 結論

急性低音障害型感音難聴においても突発性難聴と同様に若く、難聴が軽いほど、また治療開始までの期間が短いほど予後は良好で、異なる点は性差（女性が男性より予後良好）であった。また、システマティックレビューの結果、エビデンスレベルはⅡ～Ⅳa、推奨グレードC1と評価した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐藤宏昭：メニエール病と急性低音障害型感音難聴. 特集「女性と耳鼻咽喉科-診療のポイント」 耳喉頭頸 89 (3) : 204-206、2017

2) Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R,

Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojyaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami S: Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica*, DOI: 10.1080/00016489.2017.1297538

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 システマティックレビューのサマリー (ALHL: 急性低音障害型感音難聴)

	筆頭著者	論文タイトル	抄録
1	Kitajiri S	Is corticosteroid therapy effective for sudden-onset sensorineural hearing loss at lower frequencies? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:365-367, 2002	後ろ向きコホート研究 IVb ATP+カリジノゲナーゼ+Vt. B ₁₂ (36例)、ステロイド+ATP+カリジノゲナーゼ+Vt. B ₁₂ (42例)の治療成績を比較検討。両群の改善率に有意差はなくステロイドの効果は無いと結論。
2	木谷芳晴	急性低音障害型感音難聴の検討。耳鼻臨 95:999-1004,2002	後ろ向きコホート研究 IVb ALHL131例132耳を対象としてステロイド使用群(64耳)と非使用群(45耳)を比較した結果、両群の成績に有意差なし。
3	真鍋恭弘	急性低音障害型感音難聴に対する異なるステロイド剤による効果の相違について。Audiology Japan 45: 176-181, 2002	後ろ向きコホート研究 IVb プレドニゾロン60mg投与群(45例)、デキサメサゾン10mg投与群(38例)の治療成績を比較。プレドニゾロン投与群では治療経過中に聴力が悪化する例が見られたが、治癒・改善例はそれぞれ82%、73%で有意差はみられなかった。
4	真鍋恭弘	急性低音障害型感音難聴の治療薬剤について-ステロイド剤とイソソルビドの比較-。耳鼻臨床 98: 9-14, 2005	ランダム化比較試験 II ALHL178例をデキサメサゾン(3mg 33例、10mg 38例)、プレドニゾロン(30mg 37例、60mg 42例)、イソソルビド90mg(28例)の5群に割り付け成績を検討。ステロイドの種類による差はなく通常量の投与が有意に良好。
5	Suzuki M	Effect of corticosteroids or diuretics in low-tone sensorineural hearing loss. ORL68:170-176,2006	後ろ向きコホート研究 IVb ALHL225例を対象として治療内容と成績を多変量解析で検討。ステロイドあり(145例)はなし(80例)に比べ有意に良好。
6	鳥谷龍三	急性低音障害型感音難聴の初期治療-ステロイド剤使用の是非について-。耳鼻 52: 271-277, 2006	多施設ランダム化比較試験 II ALHL120例でATP単独(58例)とATP+プレドニゾロン(30mg)併用(62例)の4週間投与の比較。治療効果に差はなくステロイドの使用は不要。
7	Morita S	A comparison of the short-term outcome in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss. ORL 72:295-299, 2010	後ろ向きコホート研究 IVb ALHL156例を対象としてステロイド+イソソルビド群(46例)、ステロイド単独群(49例)、イソソルビド単独群(40例)、Vt. B ₁₂ +ATP群(21例)の8週後の成績を比較。ステロイド+イソソルビド群は他の3群に比べ有意に良好。
8	Okada K	Trial of Chinese medicine WuWu-Ling-San for acute low-tone hearing loss. ORL J Otorhinolarungol Relat Spec. 74: 158-163, 2012	後ろ向きコホート研究 IVb ALHL178例を対象として五苓散+ステロイド(30例)、イソソルビド(39例)、ステロイド(30例)、五苓散(29例)、ステロイド+イソソルビド(48例)の成績を比較。五苓散+ステロイドの成績は他の治療群に比し有意に良好。
9	Jung AR	Clinical characteristics and prognosis of low frequency sensorineural hearing loss without vertigo. Acta Otolaryngol 136:159-163, 2016	後ろ向きコホート研究 IVb ALHL50例でステロイドの経口群(29例)、鼓室内注入群(8例)、経口+鼓室内注入群(13例)の成績を比較。各群の成績に有意差なし。
10	Morita S	The short- and long- term outcome of intratympanic steroid therapy as a salvage treatment for acute low-tone sensorineural hearing loss without episodes of vertigo. Audiol Neurotol 21:132-140, 2016	後ろ向きコホート研究 IVb ステロイドによる一次治療で聴力改善の得られなかったALHL90例を対象として、二次治療の治療成績を比較。ステロイド鼓室内注入群(27例)は1か月、1年いずれにおいてもイソソルビド群(39例)、二次治療なしのコントロール群(24例)に比べ有意に良好。
11	Chang J	Short-term outcomes of acute low-tone sensorineural hearing loss according to treatment modality. J Audiol Otol 20: 47-52, 2016	後ろ向きコホート研究 IVb 急 ALHL47例を対象としてステロイド単独群(12例)とステロイド+ヒドロクロロチアジド群(35例)の成績を比較した結果、両群の成績に有意差なし。

表 2 参考事項を一部改訂した急性低音障害型感音難聴の診断基準

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）
 - ① 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
 - ② 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. メニエール病に移行する例がある
4. 軽いめまい感を訴える例がある
5. 時に両側性がある

確実例：主症状のすべて、および難聴基準①、②をみたすもの

準確実例：主症状のすべて、および難聴基準①をみたし、かつ高音域 3 周波数の聴力レベルが健側と同程度のもの

平成28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：外リンパ瘻の蝸牛・前庭症候は、発症様式、重症度、症状の持続期間などが症例によって様々であり診断が容易ではない。そのうえ外リンパ瘻と鑑別を要する内耳性難聴・めまいの多くが未だに原因不明であり、生化学的診断や画像診断が可能な疾患は非常に少ない。そのため症候学的に外リンパ瘻とその他の疾患を鑑別することは困難である。診療ガイドライン作成には、他覚的検査に基づく臨床症状、検査所見が必要であるが、これまで発表された外リンパ瘻の報告は、術中に視診で判断した症例の検討のみであり、他覚的な診断がなされていなかった。そこで今年度は外リンパ瘻の臨床症状を明らかにするため、2014年から2015年の間に全国のCTP検査共同研究施設から提出された症例レジストリの結果を検討した。

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。

今回の研究では、これまで提出された症例レジストリの統計学的検討を行い、外リンパ瘻の臨床的特徴を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

2014年4月から2015年9月までに症例レジストリが提出されCTP検出検査で診断した497症例の検討をした。現在CTP検査結果の判定基準は、 $CTP \geq 0.8$ が陽性、 $0.8 > CTP \geq 0.4$ が擬陽性、 $0.4 > CTP$ が陰性である（単位：ng/ml）。

まず症例を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）に基づき分類した。また瘻孔が自然閉鎖し、CTP検出検査の結果に影響を与えたと考え、症例

を発症から検査までの日数によって、2群に分けた。症例数を検討し、30日以内に検査を施行した症例と31日以降に検査した症例に分類し、カテゴリ1で発症30日以内に検査を施行した症例をGroupA、31日以降に検査した症例をGroupB、カテゴリ2-4で発症30日以内に検査を施行した症例をGroupC、31日以降に検査を施行した症例をGroupDとした（従来の本邦の外リンパ瘻診断基準が対象としたのが、カテゴリ2、3、4であるため、同一グループとした）。

次いでグループごとにCTP検査陽性率、臨床症状、検査所見の検討を行った。

今回の検討では、発症から検査までの日数が不明な症例は除外した

カテゴリ1：外傷、中耳・内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙など）、中耳・内耳手術など。

カテゴリ2：外因性の圧外傷、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4：明らかな原因、誘因がないもの。

統計学的解析については、Fisherの正確確率検定（JMP pro version12.1.0）を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

本研究は埼玉医科大学病院IRB委員会の承認のもとで行った。

C. 研究結果

497症例中75例は発症日が不明だったため除外した。発症日が判明している422症例のカテゴリ別割合は、①が125症例、カテゴリ②が28症例、カテゴリ③が77症例、カテゴリ④が192例だった。カテゴリ④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1に関しては、疾患ごとの細分類を行ったところ、真珠腫性中耳炎、内耳奇形、中耳手術後の症例は、発症から検査までの日数がそれぞれ30日以内もしくは31日以降のみだったため、あぶみ骨外傷、頭部外傷、交通外傷、耳管通気後の症例をGroupAとGroupBに分類した。GroupAの陽性率は48%（13/27例）、GroupBの陽性率は19%（6/32例）だった。GroupAとGroupBのCTP陽性率を比較したところ、GroupAの陽性率が有意に高かった（ $p=0.0249$ ）（図1）。

GroupAの臨床症状、検査所見を検討したところ、CTP陽性症例で眼振（ $p=0.0017$ ）、瘻孔症状（ $p=0.018$ ）が多い結果だった。GroupBでは有意差を認めた症状・所見は無かった（表1）。

カテゴリ2-4では、GroupCの陽性率は18%（34/185例）、GroupDの陽性率は21%（23/112例）だった。GroupCとGroupDの陽性率の差は認めなかった（ $p=0.65$ ）。またカテゴリ間での陽性率にも有意差は認めなかった（表2）。

GroupCの臨床症状、検査所見を検討したところ、CTP陽性症例で流水様耳鳴（ $p=0.035$ ）が多い結果だった。GroupDでは有意差を認めた症状・所見は無かった（表3）。

図 1

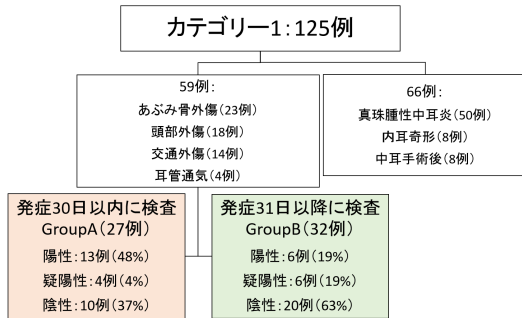


表 1

Group A	陽性		擬陽性		陰性		合計
前庭症状	9/13	69%	3/4	75%	6/10	60%	18/27 67%
眼振	11/12	92%	1/4	25%	3/10	50%	15/26 58%
瘻孔症状	4/8	50%	0/4	0%	0/7	0%	4/19 21%
pop音	1/9	11%	0/3	0%	0/8	0%	1/20 5%
流水様耳鳴	0/10	0%	0/3	0%	2/9	22%	2/22 9%
Group B	陽性		擬陽性		陰性		合計
前庭症状	4/6	67%	4/6	67%	15/20	75%	23/32 72%
眼振	3/5	60%	2/6	33%	11/18	61%	16/29 55%
瘻孔症状	0/4	0%	1/6	17%	5/17	29%	6/27 22%
pop音	0/5	0%	0/4	0%	1/15	7%	1/24 4%
流水様耳鳴	0/6	0%	0/5	0%	3/18	17%	3/29 10%

表 2

	Group C		Group D		合計	
カテゴリー2	陽性	2 11%	2 20%	2 20%	4 14%	
	擬陽性	4 22%	0 0%	4 14%		
	陰性	12 67%	8 80%	20 71%		
小計		18	10	28		
カテゴリー3	陽性	11 23%	7 24%	18 23%		
	擬陽性	8 17%	6 21%	14 18%		
	陰性	29 60%	16 55%	45 58%		
小計		48	29	77		
カテゴリー4	陽性	21 18%	14 19%	35 18%		
	擬陽性	27 23%	14 19%	41 21%		
	陰性	71 60%	45 62%	116 60%		
小計		119	73	192		
カテゴリー2-4	陽性	34 18%	23 21%	57 19%		
	擬陽性	39 21%	20 18%	59 20%		
	陰性	112 61%	69 62%	181 61%		
合計		185	112	297		

表 3

Group C	陽性		擬陽性		陰性		合計
前庭症状	17/34	50%	22/39	56%	62/112	55%	101/185 55%
眼振	19/34	56%	20/39	51%	54/110	49%	93/183 51%
瘻孔症状	0/30	0%	2/33	6%	5/99	5%	7/162 4%
pop音	1/31	3%	3/38	8%	5/107	5%	9/176 5%
流水様耳鳴	8/32	25%	3/38	8%	11/103	11%	22/173 13%
Group D	陽性		擬陽性		陰性		合計
前庭症状	18/23	78%	19/20	95%	55/69	80%	92/112 82%
眼振	15/21	71%	13/20	65%	36/65	55%	64/106 60%
瘻孔症状	1/18	6%	4/17	24%	3/50	6%	8/85 9%
pop音	3/21	14%	1/17	6%	2/62	3%	6/100 6%
流水様耳鳴	4/22	18%	4/17	24%	7/61	11%	15/100 15%

D. 考察

カテゴリー1では発症30日以内で検査した症例が陽性率高く、これは瘻孔が自然閉鎖し、漏出した外リンパが耳管を通じて排出されるという考えに矛盾しない。一方カテゴリー2-4では、発症30日以内と以降では陽性率に差を認めなかった。この正確な要因は不明だが、明らかな外傷などの誘因が無い場合は、microfissures、minor anomaly、老化など漏出を引き起こしやすい状態が存在し、漏出が間歇的である、もしくは再発し、そのため発症から検査までに日数が長い場合でも陽性率が低くならなかった可能性がある。

またカテゴリー4の症例でも、圧外傷を契機に発症した症例とCTP陽性率に差が無く、誘因が無い症例でも、外リンパ瘻を念頭に置く必要があることが改めて証明された。

今回の研究では、臨床的特徴を明らかにすることが目的であり詳細に検討を行った。カテゴリー1の発症30日以内では眼振、瘻孔症状を認める症例で外リンパ瘻をより強く疑う必要があるという結果だった。発症30日以降ではこれらの特徴は無く、瘻孔の自然閉鎖により症状が改善する可能性があることを示唆している。またカテゴリー2-4の発症30日以内の症例では、CTP陽性症例で流水様耳鳴を多く認めた。感度は高くないが、特徴的な症状であり、外リンパ瘻を疑う症状として重要であると考えられる。

E. 結論

今回の結果から、カテゴリーにもよるが、発症 30 日以内では、眼振、瘻孔症状、流水様耳鳴などが外リンパ瘻を疑う症候として重要であり、また誘因が無い外リンパ瘻が少ないなどの知見が得られた。ただし本研究はセレクションバイアスがある症例での検討であり、さらに外リンパ瘻の特徴を明らかにするためには前向き研究が必要である。また CTP 検査は中耳洗浄液という新規の検体を利用していること、そして ELISA 検査そのものの限界による偽陽性・偽陰性を考慮しつつ、研究を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, et al: A nationwide multi-center study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical charac-

teristics of perilymphatic fistula cases. Acta Otolaryngol Suppl, in press

池園哲郎, 伊藤彰紀, 武田憲昭, 中村正, 浅井正嗣, 池田卓生, 今井貴夫, 重野浩一郎, 高橋幸治, 武井泰彦, 山本昌彦, 渡辺 行雄, 診断基準化委員会: 平衡機能検査の基準化のための資料 III 迷路刺激検査 1 温度刺激検査 2016 年改定. Equilibrium Research 75(4):241-245, 2016

池園哲郎:【私はこうしている-耳科手術編】内耳手術 外リンパ瘻に対する手術.

JOHNS32(9):1247-1250, 2016

池園哲郎:【外リンパ瘻診療の新しい展開】外

リンパ瘻の診断基準. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88(10):722-727, 2016 山本光, 濱田昌史, 村上知聡, 関根基樹, 飯田政弘, 池園哲郎: ダイビング後に生じためまい症例 内耳型減圧症と外リンパ瘻の鑑別について.

Equilibrium Research 76(1):26-31, 2017

前田幸英, 池園哲郎: メニエール病診断基準 日米欧の基準を比較して. Equilibrium Research 76(1):8-16, 2017

近藤真前, 清水謙祐, 五島史行, 北原紘, 今井貴夫, 橋本誠, 下郡博明, 池園哲郎, 中山明峰: めまい症状尺度短縮版 (Vertigo Symptom Scale-short form) 日本語版の使用経験. Equilibrium Research 75(6):489-497, 2016

2. 学会発表

【海外】

1. Symposium. Ikezono T, Shindo S, Sugizaki K, Inoue T, Itoh A: Video head impulse test, Japan experience. 29th Barany Society Meeting (Seoul, Korea). 2016/6/5-8

2. The Round Table Session on 'Labyrinthine problems in chronic ears'. Ikezono T: Staging method for cholesteatoma-induced semicircular canal fistula using CTP (Cochlin tomo-protein), as a diagnostic marker. 10th International conference on

- cholesteatoma and ear surgery(Edinburgh, UK). 2016/6/5-8
3. Japan Otology Society Symposium.
Ikezono T: Novel biomarker to detect perilymph leakage, CTP(Cochlin tomo-protein, an isoform of Cochlin). 10th International conference on cholesteatoma and ear surgery(Edinburgh, UK). 2016/6/5-8
 4. Ikezono T, Matsuda H, Matsumura T, Usami S, Suzuki M, Ogawa K: Biomarker for dizziness and hearing loss. -CTP will help us better understand inner ear diseases. 29th Barany Society Meeting(Seoul, Korea). 2016/6/5-8
 5. Shindo S, Inoue T, Ito A, Mizuno M, Shibasaki O, Matsuda H, Ikezono T: Video head impulse test in the patients with inner ear malformations 29th Barany Society Meeting(Seoul, Korea). 2016/6/5-8
 6. Inoue T, Shindo S, Ito A, Mizuno M, Shibasaki, O, Matsuda H, Ikezono T: Otoneurological study of bilateral vestibular function loss. 29th Barany Society Meeting (Seoul, Korea). 2016/6/5-8
 7. Matsuda H, Matsumura T, Saitoh S, Kase Y, Araki R, Ikezono T: Analysis of the characteristics of hearing loss of PLF cases . 10th International conference on cholesteatoma and ear surgery(Edinburgh, UK). 2016/6/5-8
 8. Sakamoto K, Obuchi C, Shiroma M, Matsuda H, Araki R, Shindou S, Ikezono T: Effect of speaking rate on recognition of natural fast speech by cochlear implant users. . 10th International conference on cholesteatoma and ear surgery (Edinburgh, UK). 2016/6/5-8
- 一般演題
- 【国内】
1. 池園哲郎 テーマセッション
突発性難聴の診断と治療の新展開
第26回日本耳科学会総会(長野県長野市)
2016/10/5-8
 2. 池園哲郎
外リンパ瘻疾患概念の国際的な比較と今後の展望
第26回日本耳科学会総会(長野県長野市)
2016/10/5-8
 3. 池園哲郎 シンポジウム
「めまい疾患の診断基準 - 日本めまい平衡医学会の新診断基準と Barany Society の新診断基準」
第75回日本めまい平衡医学会総会(大阪府大阪市) 2016/10/27-28

(2017/2/1)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

検査法に関する新規特許を取得した。

特許登録番号（登録日）

米国 9458210 (2016/10/4)

欧州 2692735 (2017/2/1)

日本 特許第 6000239 号 (2016/9/9)

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

出願人：Saitama Medical University

発明者：IKEZONO, Tetsuo, SHIKAZE, Satomi

特許番号：無し

公開番号：US2014030742 (A1) (2014年1月30日)

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

特許登録番号（登録日）米国 9458210 (2016/10/4)

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

出願人：Saitama Medical University

発明者：IKEZONO, Tetsuo, SHIKAZE, Satomi

特許番号：無し

公開番号：EP2692735A1(2014年2月5日)

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

特許登録番号（登録日）欧州 2692735

【日本】発明の名称：未変性Cochlin-tomoprotein (CTP) に反応

する抗体及びそれを用いたCTPの測定方法

出願人：学校法人埼玉医科大学

発明者：池園哲郎、志風沙登美

特許番号：無し

公開番号：再公表 2012-133898(2014年7月28日)

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

特許登録番号（登録日）日本特許第 6000239 号 (2016/9/9)

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

平成28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

ムンプス難聴の全国疫学調査

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

ムンプス難聴の疫学調査を行うために統一レジストリを使用して、全国19施設から1987年から2016年までの間のムンプス難聴の症例登録を行った。ムンプス難聴確実例67例（男性35名、女性32名、年齢は1歳から54歳、中央値は9.5歳）において検討を行った。63例が片側性、4例が両側性、71例中64耳が重度難聴であった。治癒したのは1例1耳のみでそれ以外の症例では難聴が残存し、両側性の4症例では人工内耳植込術が施行された。ほとんどの症例ではムンプスワクチンの接種歴はなかった。今回の検討では過去の報告と同様に、ムンプス難聴の大部分は片側性の高度難聴で、治療を行っても改善しないものが多かった。ムンプス難聴に対しては、ワクチンによる予防が唯一の手段であると考えられた。

A. 背景

ムンプスの合併症として、無菌性髄膜炎や膵炎などと共に、感音難聴が知られている。ムンプスに伴う難聴は、片側性の高度、急性発症で、突発性難聴に準じた治療が行われているが一般的に聴力予後は不良とされている¹⁻³⁾。一方、軽症例での自然回復も報告されており⁴⁾、軽症例では十分な耳科学的評価が行われなまま病院へ受診していない可能性がある。以上より、ムンプス難聴の詳細な臨床経過は未だ明らかになっていない。

ムンプスに有効な特定の抗ウイルス治療薬はなく、ワクチンの有効性が世界的に広く認められている。世界保健機関（WHO）は、ムンプスの流行を防ぐために、人口の90%以上のワクチン接

種を推奨している⁵⁾。世界的には三種混合 MMR（measles, mumps, rubella）ワクチンが広く用いられているが、日本ではワクチン接種後の無菌性髄膜炎が社会問題となり、1993年以降定期接種は行われておらず、任意接種となっている。そのため、日本においてはムンプス感染は数年周期での流行を繰り返しており、ムンプス難聴患者も増加することが懸念される。

B. 研究目的

本邦におけるムンプス難聴の臨床像および治療成績を把握するために、全国的な調査を行い、臨床情報および科学的根拠の集積・分析を行い、診療ガイドライン策定を目指す。

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) 症例

全国 19 施設における、1987 年から 2016 年までのムンプス難聴症例を統一レジストリにて登録した。ムンプス難聴の診断は 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案⁶⁾（表 1）に基づいて行った。各症例の病歴、耳科学的診察結果、純音聴力検査、語音聴力検査、インピーダンスオーディオメトリー、歪成分耳音響放射、平衡機能検査、血清ムンプスウイルス抗体価、CT/MRI などの画像検査が登録され、年齢、難聴重症度、ウイルス抗体価、ワクチン接種歴、治療内容及び治療効果について解析を行った。本研究は全国各施設の倫理委員会の承認を得て行われた。観察研究であり、倫理面の問題はないと判断された。

難聴の評価は厚労省急性高度難聴調査研究班による突発性難聴重症度基準に従い、純音聴力検査の 250、500、1000、2000、4000Hz の 5 周波数の閾値の平均から Grade 1(40dB 未満)、Grade 2(40dB 以上 60dB 未満)、Grade 3(60dB 以上 90dB 未満)、Grade 4(90dB 以上) の 4 群に分けられた。治療効果判定は厚労省急性高度難聴調査研究班の突発性難聴・聴力回復の判定基準（表 2）を用いて、治癒、著明回復、回復、不変の 4 群に分け、治癒および著明回復を回復群とした。

D. 研究結果

101 例のムンプス難聴患者が登録されたが、参考例は除外し、67 例のムンプス難聴確実例において検討を行った。患者の背景を表 3 に示す。男性 35 例、女性 32 例で、年齢は 1-54 歳（中央値 9.5 歳）であった。67 例のうち 63 例が片側性、4

例が両側性であり、71 耳中 65 耳が Grade 4 の重度難聴を呈した。15 例がウイルス抗体価により不顕性のムンプス感染と診断され、21 例に平衡障害、14 例に眼振を認めた。

治療に関しては、ステロイドが用いられた症例が 36 例、ビタミン B₁₂ および ATP 製剤が 10 例、高圧酸素療法が 4 例であった。ステロイドで治療された 36 例のうち、治療前後での聴力評価が可能であった 29 例において、改善がみられたのが Grade 3 の 1 例 (3.4%) のみであり、残りの 28 例 (96.6%) は不変であった。片側性難聴の 1 例は埋め込み型骨導補聴器により音源定位および騒音下の聞き取りが改善し、両側性難聴の 4 例には人工内耳植込術が施行され、良好な言語聴取能が得られた。

ワクチン接種歴に関しては、3 例で接種歴を認めたが、37 例は未接種、27 例は接種歴不明であった。

E. 考察

今回の研究で、ムンプス難聴の大部分は片側性高度難聴で、ステロイド、血管拡張薬などの様々な治療に抵抗性で、これは過去の報告¹⁻³⁾と同様であった。その一方、Grade 3 の 1 例で聴力の改善がみられた。軽症例の自然回復例の報告⁴⁾もあり、十分な耳鼻科的評価が行われていない症例では、ムンプス難聴が見過ごされている可能性もある。

数は少ないが、両側性のムンプス難聴は大きく QOL を下げる。ムンプス難聴後のコルチ器・血管条の変性⁷⁾や外リンパからのムンプスウイルスの分離⁸⁾が報告されており、ムンプス難聴の障害部位は内耳と考えられ、人工内耳の装用効果が期待できる。本研究の両側性の 4 症例はいずれも人工内耳が有用であった。一方、人工内耳植込後も言語聴取が良好とならなかった例も報告されており⁹⁾、髄膜炎や脳炎など中枢の関与も否定でき

ない。

ムンプスワクチンに関しては、今回のムンプス難聴患者においてワクチン接種歴が確認されたのはわずか3例のみであった。ムンプス難聴に有効な治療薬はないので、これまで以上にワクチンによる予防の重要性を啓蒙すべきである。

F. 参考文献

- 1) Kawashima Y, Ihara K, Nakamura M, et al. Epidemiological study of mumps deafness in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2005;32:125-8.
- 2) Yanagita N, Murahashi K. A comparative study of mumps deafness and idiopathic profound sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol* 1986;243:197-9.
- 3) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:173-5.
- 4) Vuori M, Lahikainen EA, Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps. A study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Otolaryngol* 1962;55:231-6.
- 5) Galazka AM, Robertson SE, Kraighter A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ* 1999;77:3-14.
- 6) 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.
- 7) Lindsay JR. Histopathology of deafness due to postnatal viral disease. *Arch Otolaryngol* 1973;98:258-64.
- 8) Westmore GA, Pickard BH, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *Br Med J* 1979;1:14-5.
- 9) Noda T, Kakazu Y, Komune S. Cochlear implants for mumps deafness: two paediatric

cases. *J Laryngol Otol* 2015;129:38-41.

G. 研究発表

1. 論文発表

The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan.

Shinya Morita, Keishi Fujiwara, Atsushi Fukuda, Satoshi Fukuda, Shin-ya Nishio, Ryosuke Kitoh, Naohito Hato, Tetsuo Ikezono, Kotaro Ishikawa, Kimitaka Kaga, Atsushi Matsubara, Tatsuo Matsunaga, Takaaki Murata, Yasushi Naito, Kazunori Nishizaki, Kaoru Ogawa, Hajime Sano, Hiroaki Sato, Michihiko Sone, Mikio Suzuki, Haruo Takahashi, Tetsuya Tono, Hiroshi Yamashita, Tatsuya Yamasoba & Shin-ichi Usami

Acta Otolaryngol 2017 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 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⁶⁾

-
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
-

表 2. 突発性難聴・聴力回復の判定基準 (1984 年厚生省特定疾患突発性難聴研究班)¹²⁾

- I. 治癒 1) 0.25, 0.5, 1, 2, 4 kHzの聴力レベルが20 dB以内に戻ったもの
 または
 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改善したとき
- II. 著明回復 上記5周波数の算術平均値が30 dB以上改善したとき
- III. 回復 上記5周波数の算術平均値が10 dB以上30 dB未満改善したとき
- IV. 不変 上記5周波数の算術平均値が10 dB未満の変化(増悪を含む)
-

表 3. ムンプス難聴確実例の患者背景

症例数	67例
年齢	1-54歳 中央値9.5歳
性別	男性35例 (52.2%) 女性32例 (47.8%)
障害耳	片側63例 (94.0%) 両側4例 (6.0%)
重症度	Grade 1 0例 (0%)、Grade 2 2例 (2.8%)、Grade 3 4例 (5.6%)、Grade 4 65例 (91.5%)
不顕性感染	15例 (22.4%)
平衡障害	21例 (31.3%)
眼振	14例 (20.9%)

平成28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（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 和田哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）

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、治療について診療ガイドライン（手引き）の作成をめざす。一昨年、音響外傷の診断基準を作成し、それに合致する症例を参加施設から集積し検討した。また、過去の論文を検索しシステマティックレビューを行った。過去の報告は狭義の音響外傷に偏っており、聴力の回復は不良とされていた。症例の検討では、比較的暴露音圧レベルが低い急性音響性難聴では有意な回復が認められ、音響外傷とその他の急性音響性難聴を区別することの重要性が示唆された。

A. 研究目的

音響外傷は症例ごとの暴露音圧レベルの特定が難しく、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予後の予測が困難であった。国内の多施設からの症例を集積し、診療ガイドライン（手引き）の作成を目指す。

B. 研究方法

本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、参加施設から症例を集積、検討した。

過去の英文論文のシステマティックレビューを行い、急性音響性聴器障害の治療法と治療効果を検討した。

（倫理面への配慮）

各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。

C. 研究結果

銃火器や爆発音等で瞬間的に難聴になる例を狭義の音響外傷と定義し、コンサート等の原因音響に一定時間暴露された後に生じるその他の急性音響性難聴と区別し、両者を比較した。音響外傷の回復は不良であるのに対し、急性音響性難聴では有意な回復を認めた。

これまでの論文では治療効果が乏しいという結論がほとんどであったが、対象症例

が音響外傷に偏っていたことが確認された。

D. 考察

海外からの報告は軍隊や銃火器の使用など、極めて強大な音により瞬間的に難聴をきたす狭義の音響外傷を対象としていることがほとんどであった。本研究では、銃火器類の少ない日本において、多施設から症例を集積し、その他の急性音響性難聴の聴力予後を検討することができた。

音響外傷と異なり、急性音響性難聴では聴力の有意な回復が認められ、障害発生の機序と回復の可能性から、原因音響によって両者を区別することが大切と考えられた。

E. 結論

音響外傷に比べ急性音響性難聴では回復が認められ、両者を区別して対応することが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wada T, et al. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. Acta oto-laryngologica 2017 Epub: P1-5

2. 学会発表

和田哲郎、他、音響外傷. 平成28年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性聴覚障害に関する調査研究班」報告会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

平成28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 牧 敦子、渡辺裕之、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。特に人口の高齢化に伴い高齢者の難聴が増えており老人性難聴との鑑別が重要になっている。今回高齢の両側性感音難聴症例についての調査を行い、難聴の程度、聴力の左右差、聴力型、急性悪化の既往の有無、語音弁別能の悪化度等が両者の鑑別のポイントになると思われる。高齢の特発性両側性感音難聴においては老人性難聴との鑑別点を含めた診断基準を作成することが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

難病の中に指定された若年発症型特発性両側性感音難聴の診断基準は、40歳未満で発症し難聴の原因遺伝子が同定されている、となっており従来の特発性両側性感音難聴の概念から原因が特定できた一部の症例が独立した形になっている。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。今回は比較的高齢で発症する特難について、老人性難聴との鑑別点を探るために過去の文献

のレビューと当施設における症例の検討を行った。

B. 研究方法

1) 過去の文献のレビューから高齢の難聴者の特徴をとらえ、老人性難聴と特難との鑑別点を検討する。

2) 当科を受診した高齢の両側性感音難聴者について、難聴の特徴を分析し同様に老人性難聴と特難の鑑別をどのようにすればよいかを検討する。

（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、疫学調査については北里大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

高齢者の両側感音難聴症例としては老人性難聴が大部分を占めると思われる。文献のレビューでも当科の症例の解析でも老人性難聴の特徴はおおむね共通であり以下の通りであった。

オーディオグラムでは両側対称性の高音障害あるいは高音漸傾型感音難聴が典型であるが、水平型、山型（低音も悪い）を呈することもある。また両側対称性であることが多いがある程度の左右差を有する場合もある。閾値上昇の程度は個人差が大きく、最も障害が現われやすい高音部の聴力レベルの範囲は正常から 80dB 程度の間まで幅広く分布している。語音明瞭度は若年者の同じレベルの感音難聴者より集団の平均値としては明らかに悪い。しかしばらつきはやはり大きく、正常レベルに保たれているものから 30%以下に低下しているものまでが存在する。補充現象は多くの症例で陽性である。方向感検査などの両耳機能を評価した論文では低下が顕著であることが報告されている。

当科の症例の中には聴力障害の程度が重いもの、聴力の左右差が大きいもの、突発性難聴の既往があるものなどが散見され、そうした症例では特難と鑑別を要すると思われる症例も存在した。また語音弁別能の左右差が大きい症例も比較的多く認められ、それは必ずしも聴力の左右差とは一致して

いなかった。

以上の検討より高齢者の難聴から老人性難聴ではなく特難と診断する可能性を考慮する条件として下記の点が考えられた。

- 1) 難聴の程度が高度である。
- 2) 左右差が大きい。
- 3) 聴力型が非典型的
- 4) 急性悪化の既往がある。
- 5) 語音弁別能の悪化が著しい。

以上の点を中心に診断基準や重症度分類を見直す検討を進める必要があると考えられた。

E. 結論

高齢者の難聴の中に特難と診断すべき症例が含まれている可能性がある。特難は高度から重度の難聴に至る疾患であり、聴覚コミュニケーションの障害により著しい QOL の低下や認知機能の悪化を来す可能性がある。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

岡本牧人：老人性難聴の特徴。 JHNS 5:55-59, 1989

山唄達也、越智 篤：聴覚に関わる社会医学的諸問題「加齢に伴う聴覚障害」 Audiology Japan 57, 52-62, 2014

下田雄丈：老年者における聴覚の研究 日耳鼻 98, 1426-1439, 1995

岡本康秀、神崎 晶、貫野彩子、他：老人性難聴における時間分解能測定 Audiology Japan 57, 694-702, 2014

- 小野雄一、佐野 肇、上條貴裕、猪 健志、
 牧野寛之、岡本牧人：特発性両側性感音難
 聴の検討—進行様式の差による検討—
 AUDIOLOGY JAPAN 53(2)142-149. 2010.4
- 上條貴裕、佐野肇、小野雄一、猪健志、牧
 野寛之、岡本牧人：長期観察した特発性両
 側性感音難聴の検討. AUDIOLOGY JAPAN
 53(2)158-163. 2010.4
- 小野雄一、岡本牧人、佐野肇、鐵田晃久：
 高齢突発性難聴者の検討。Audiology Japan
 43： 409-410, 2000.
- 岡本牧人：特発性両側性難聴と加齢。
 Audiology Japan 39： 122-129, 1996
- 岡本牧人、設楽哲也、佐野 肇、古沢慎一、
 平山方俊：同一個人の5年間の聴力経過か
 らみた加齢変。日耳鼻 95:1035-1041, 1992
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
 含む。）
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
特になし。

平成 28 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 檜尾 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

を目的とした。

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

B. 研究方法

過去 7 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行った。

C. 研究結果

2010年より2016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者は13名であった。原因薬剤は抗がん剤7名(白金製剤6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れる。文献を詳細に検討すると、難聴は観察されるもの日常生活に影響の無い症例も多く、その場合難聴を訴えることをせず検査がなされていないという可能性がある。また、抗がん剤治療の対象となる患者の多くは老人性難聴も合併しており、難聴があっても薬剤に起因するものかどうか評価が困難である点なども一因であろう。これについては、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繁に施行されているが、施設においては聴力検査を行うこともできない場合もある。重症度分類・ガイドラインを作成することは訴訟の問題へとも発生する危険性をはらんでおり、慎重に行う必要がある。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Oto-Laryngologica* (Stockholm) 2016;136:465-9.

2. Karino S, Usamai SI, 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* 2016;43:269-80
3. Kamogashira T, Akamatsu Y, Kashio A, Ogata E, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Development of auditory skills after cochlear implantation in children with inner ear malformations. *Acta Oto-Laryngologica* (Stockholm) 2016;136:78-82
4. Koyama H, Kashio A, Sakata A, Tsutsumiuchi K, Matsumoto Y, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. The hearing outcomes of cochlear implantation in Waardenburg syndrome. *Biomed Research International*. 2016:2854736.
5. Ochi A, Yamasoba T, Furukawa S. Contributions of Coding Efficiency of Temporal-Structure and Level Information to Lateralization Performance in Young and Early-Elderly Listeners. *Adv Exp Med Biol*. 2016;894:19-28..
6. Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Hara A, Nakashima T, Ogawa K, Okamoto M, Sato H, Usami SI, Yamasoba T, Yokoyama T, Kitamura K. A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44:33-39
7. Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Takehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* in press
8. Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Takehata S, Matsubara A,

- Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* in press.
9. Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* in press
 10. Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.* in press
 11. Okada M, Hato N, Nishio SY, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* in press
 12. Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* in press
2. 学会発表
 1. Age-Related Hearing Loss: Epidemiology, Possible Mechanistic Pathways, and Interventions. Tatsuya Yamasoba. 100th Scientific Congress of the Taiwan Otolaryngological Society. 2016.5 Kaohsiung, Taiwan
 2. 老人性難聴の疫学・病態・対応 山嵜達也 静岡県耳鼻咽喉科医会学術講演会 2016.6 静岡
 3. 加齢に伴う聴覚障害と機序・予防・治療戦略 山嵜達也 第16回日本抗加齢医学会総会 2016.6 横浜
 4. 人工内耳・人工中耳について 山嵜達也 大阪人工内耳・中耳フォーラム 2016 2016.8 大阪
 5. 老人性難聴の特徴と予防・治療 山嵜達也 東京都港区医師会学術講演会 2016.9 東京
 6. 高齢期の人工内耳装用後初期の聴取能改善経過に関する検討 勝然 昌子, 尾形 エリカ, 赤松 裕介, 樫尾 明憲, 狩野 章太郎, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第61回日本聴覚医学会 2016.10 岩手
 7. 高齢期の人工内耳装用後初期の聴取能改善経過に関する検討 尾形 エリカ

- (東京大学 医学部耳鼻咽喉科学教室), 赤松 裕介, 檜尾 明憲, 狩野 章太郎, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第 61 回日本聴覚医学会 2016.10 岩手
8. 遺伝学的探索を行った Waardenburg 症候群の人工内耳症例 坂田 阿希, 檜尾 明憲, 狩野 章太郎, 柿木 章伸, 尾形 エリカ, 赤松 裕介, 山嵜 達也 第 61 回日本聴覚医学会 2016.10 岩手
 9. 両側人工内耳装用児における音声処理能力の検討 赤松 裕介(東京大学 医学部耳鼻咽喉科学教室), 尾形 エリカ, 檜尾 明憲, 狩野 章太郎, 岩崎 真一, 廣田 栄子, 山嵜 達也 第 61 回日本聴覚医学会 2016.10 岩手
 10. 適応境界領域にある人工内耳 3 症例の経験 檜尾 明憲, 尾形 エリカ, 赤松 裕介, 狩野 章太郎, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第 11 回日本小児耳鼻咽喉科学会 2016.6 徳島
 11. 典型発達聴覚例と小児人工内耳装用例の聴性・発話行動の発達的変容の分析 赤松 裕介, 尾形 エリカ, 檜尾 明憲, 狩野 章太郎, 岩崎 真一, 山嵜 達也 第11回日本小児耳鼻咽喉科学会 2016.6 徳島
 12. 小児人工内耳装用例における質問紙評価を用いた発達変容の検討 尾形 エリカ, 赤松 裕介, 檜尾 明憲, 狩野 章太郎, 岩崎 真一, 山嵜 達也 日本小児耳鼻咽喉科学会 2016.6 徳島
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究分担者 石川 浩太郎

国立障害者リハビリテーションセンター病院第二耳鼻咽喉科医長

研究要旨：本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。昨年度から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（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（難聴のみは2例）を登録した。また継続している先天性難聴の原因検索の当院における実施状況は、今年度新たに8家系21人に実施し、GJB2遺伝子複合ヘテロ接合が2家系、CDH23遺伝子ヘテロ接合が2家系、ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異が1家系同定された。保存臍帯を用いたCMV検査では、今年度施行した4症例に対して実施し、すべての症例で感染は確認できなかった。原因が判明した症例については、それに基づいて補聴器適合、人工内耳調整、合併症検索などを行い、検査結果を有効に活用している。

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①騒音性難聴、②ムンプス難聴、③特発性進行性感音難聴、④先天性外耳道閉鎖および中耳奇形⑤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8家系21人に対して、説明と研究参加への同意を行った後に、詳細な家系情報、病歴聴取、精密聴覚検査などを行い、臨床情報の蓄積を行った。また通常の採血と同様な方法で、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4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、サイトメガロウィルスの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① 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、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。

②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。

③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、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、70歳で補聴器装用の相談のため、当院に受診。平均聴力で右121.3dB、左68.8dBであった。

④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た。中耳奇形単独の4例はすべて手術が施行された。このうちの3例では術後聴力が著明に改善した。

⑤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。残りの2例が難聴のみが症状であり、保存臍帯を用いて診断が得られた症例であった。

2. 難聴遺伝子検査

今年度新たに8家系21人に対して難聴遺伝子検査を実施した。その結果、*GJB2*遺伝子複合ヘテロ接合が2家系、*CDH23*遺伝子ヘテロ接合が2家系、ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異が1家系同定された。残りの3家系については、現在も希少原因遺伝子変異の有無を検索中である。

*GJB2*遺伝子c.235delC, p.G45E, p.Y136X変異複合ヘテロ接合が同定されたのは11か月の男児で、聴力はASSR検査で両側とも45dBであった。現在は補聴器適合を行ったうえで言語聴覚訓練を継続中である。

*GJB2*遺伝子p.G45E, p.T86R, p.Y136X変異複合ヘテロ接合が同定されたのは2歳の女児で、聴力はCOR検査で85dBであった。補

聴器適合を行ったうえで言語聴覚訓練を継続中である。

*CDH23*遺伝子p. 6085C>T変異ヘテロ接合が同定されたのは3歳の女児で、聴力はASSR検査で右81.3dB、左100dBであった。補聴器適合を行ったうえで言語聴覚訓練を継続中である。

*CDH23*遺伝子c. 4762C>T変異ヘテロ接合が同定されたのは2歳の男児と38歳の母親で、男児の聴力はASSR検査で両側とも91.3dB、母親は右40dB、左45dBであった。男児は補聴器適合を行うも、良好な反応が得られず、現在、人工内耳手術に向け準備中である。母親は補聴器を試聴したが、現在は使用を見合わせている。

ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異が同定されたのは66歳と41歳の親子（共に女性）で、母親は糖尿病の合併を認めた。母の聴力は右127.5dB、左130dBの重度難聴、娘は右46.3dB、左55dBの中等度難聴である。母親は補聴器の効果が乏しく、現在、人工内耳装用を勧めている。

3. 先天性CMV感染検査

検査した4例すべてでサイトメガロウイルス感染は確認できなかった。

D. 考察

1. 全国統一レジストリによる疫学的検討

①騒音性難聴と②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った。③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、1例は当センターの追

跡で、難聴の進行が確認できたが、もう1例は病歴のみから難聴の進行が疑われたのみであった。④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た。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た。⑤先天性サイトメガロウイルス感染症は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、2家系で*CDH23*遺伝子変異、1家系でミトコンドリア遺伝子3243A>G変異が同定された。これらはすべて健康保険で対象となる19遺伝子154変異の検索で同定されたもので、その検出率は今年度は62.5%と高値となった。残りの3家系についても、研究検査による希少遺伝子変異の検索が進んでおり、原因不明の感音難聴においては遺伝子検査が、原因検索のため有効なツールであることが裏付けられた。

また今年度検査を行って原因が判明した*CDH23*遺伝子変異1家系と、ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異1家系においては、補聴

器での聞き取りが十分でない事から、遺伝子検査結果もふまえて、人工内耳手術へ向けての方針が進められている。患者が治療方針を納得する上でも、難聴遺伝子検査が非常に有用であることが示された。

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。当施設では平成26年度からの3年間に15例の検査を施行した。その結果、2例でCMVが同定され、同定率は13.3%ということになった。これまで同定した症例は、難聴のほかに合併症状のない非症候群性難聴であり、原因不明の先天性もしくは乳児期早期発症の感音難聴の原因検索として、先天性CMV感染を行うことは有意義であることが証明できた。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（中耳奇形単独例は4例）、先天性サイトメガロウィルス（CMV）感染6例の登録を終了した。また難聴遺伝子解析では、62.5%の家系で難聴遺伝子変異が同定され、*GJB2*遺伝子変異、*CDH23*遺伝子変異、ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異が同定された。先天性CMV感染検査では、今年度は

4例中では確認されなかったが、過去3年間で13.3%の症例で、先天性CMV感染が同定された。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

石川浩太郎. 【いまさら聞けない聴覚検査のABC】 純音聴力検査とマスキング. 耳咽喉頭頸 2016;88(6):373-378

2. 学会発表

Kotaro Ishikawa, Shin-ya Nishio, Shin-ichi Usami. Two Japanese patients with two genes mutations, showing congenital sensorineural hearing loss. 第13回国際人類遺伝学会学術講演会ICHG2016（京都）2016年4月3-7日.

石川浩太郎、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一：保存臍帯で診断し人工内耳埋込術を行った先天性CMV感染による小児難聴の1例. 第78回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会（鹿児島）2016年6月23-24日、耳鼻臨床 2016;146:92.

石川浩太郎、岩崎聡：一卵性双生児に共通して生じた両側先天性耳小骨奇形の手術例. 第26回日本耳科学会総会・学術講演会（長

野) 2016年10月6-8日 Otol Jpn

2016;26(4):513

石川浩太郎、渡司 雅代、北 義子、大畑 秀央、小林 美穂、角田 航平：新生児聴覚スクリーニングでPASSを示した小児難聴症例の検討. 第61回日本聴覚医学会総会・学術講演会（盛岡）2016年10月21-22日 Audiol Jpn 2016;59:575-576.

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 28 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三報

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①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患の患者数が少なく希少なため、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。前回までに、当科外来を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、第二報として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。今回は第三報として、2016年1月から12月までの症例を追加登録し、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のデータベースにした。

(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2016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 266 例、低音障害型感音難聴 99 例、外リンパ瘻 13 例、ムンプス難聴 27 例、音響外傷 14 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 35 例、耳硬化症 93 例、先天性サイトメガロウイルス感染による難聴 26 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 Jaoanese children with malformation of the cochlea and /or cochlear nerve. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.
4. Watanabe T, Takahashi H : Cochlear implantation on a patient with sudden-onset deafness due to otitis media with ANCA-associated vasculitis—a case report. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.
5. Kitaoka K, Kanda Y, Takahashi H : The effect of the cochlear implantation in teenagers with progressive hearing loss . the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.
6. 北岡杏子、神田幸彦、高橋晴雄、他 : 長崎県先天性サイトメガロウイルス感染症対策プロジェクト (案) について. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、2014 年 6 月 28 日、於盛岡市.
7. 畑地憲輔、高橋晴雄、他 : Med-EL 製人工内耳システム (VSB) の経験例 : 張力改善不成功例の検討. 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、2014 年 6 月 29 日、於盛岡市.
8. 原稔、高橋晴雄、他 : 遺伝子診断と人工内耳. 日本聴覚医学会第 6 回難聴遺伝子研究会、2014 年 7 月 5 日、於東京都.
9. 原稔、畑地憲輔、高橋晴雄、他 : Incomplete partition type2 と前庭水管拡大症の病態—画像所見と聴力から—. 第 24 回耳科学会総会・学術講演会、2014 年 10 月 19 日、於新潟市.
10. 畑地憲輔、高橋晴雄、他 : 本邦における人口中耳 (V i b r a n t S o u n d b r i d g e) の臨床治験—静寂下、雑音下の語源聴取成績—. 第 24 回耳科学会総会・学術講演会、2014 年 10 月 19 日、於新潟市.
11. Kitaoka K, Kanda Y, Takahashi H : The Effect of the Cochlear Implantation in Teenagers with Progressive Hearing Loss. Inner Ear Biology Workshop 2014, Kyoto, on November 4, 2014.
12. Takahashi H, Hara M, Kanda Y, Hatachi K : Evening Seminar -Mystery of Inner Ear Anomaly - Incomplete Partition Type II with Large Vestibular Aqueduct. Inner Ear Biology Workshop 2014, Kyoto, on November 2, 2014
13. Hara M, Kanda Y、Takahashi H : Pathophysiology of Hearing Loss in Patients with Incomplete Partition Type II . 10th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Science,

Beijing, on April 30, 2015

14. 吉田晴郎、神田幸彦、高橋晴雄、他：当施設における人工内耳小児の学校進路状況～通常学校進学率と進学のための良好な因子を探る～. 第10回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術研究会、2015年5月7日、於軽井沢市.

15. 高橋晴雄：Difficult cases for VSB. 第7回シーボルト記念人工聴覚器シンポジウム、2015年10月10日、於長崎市.

16. 原稔、神田幸彦、高橋晴雄：蝸牛高度奇形児に対する人工内耳と聴覚活用教育・音楽療法の効果について. 第60回日本聴覚医学会・学術講演会、2015年10月22日、於東京都.

17. 北岡杏子、吉田晴郎、高橋晴雄、他：長崎県先天性サイトメガロウイルス感染予防・早期発見・早期治療プロジェクト：設立の経緯と第一次報告. 第11回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2016年6月30日、於徳島市.

18. 吉田晴郎、北岡杏子、高橋晴雄、他：先天性サイトメガロウイルス感染症小児への人工内耳. 第25回日本耳科学会総会・学術講演会、2016年10月5日、於長野市.

19. 北岡杏子、吉田晴郎、高橋晴雄、他：長崎県における先天性サイトメガロウイルス感染症予防と早期発見プロジェクト第25回日本耳科学会総会・学術講演会、2016年10月5日、於長野市.

20. 北岡杏子、高橋晴雄、他：当院におけるアブミ骨手術の術後聴力経過. 第27回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会、2017年2月2日、於東京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
特記事項なし。
2. 実用新案登録
特記事項なし。
3. その他
特記事項なし。

平成28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

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

脊髄小脳変性症は、小脳、脳幹の進行性変性疾患である。脊髄小脳変性症のうち、多系統萎縮症は、小脳失調を主徴とするタイプ(Multiple System Atrophy Predominated in Cerebellar ataxia, MSA-C)、パーキンソニズムを主徴とするタイプ(Multiple System Atrophy Predominated in Parkinsonism, MSA-P)、そして自律神経症状を主徴とするもの(Shy-Drager Syndrome)に分類される。また、皮質性小脳萎縮症(Cortical Cerebellar Atrophy, CCA)では小脳失調のみを呈する。脊髄小脳変性症では、感音難聴を呈することがあるが、その多くは成人後に進行性に生じる為に、加齢性の感音難聴との区別が問題になる。加齢性の難聴では、一般に、高音部の難聴をきたす。そこで本研究では、MSA-CおよびCCAの患者群を対象に、低音部の難聴に注目して聴覚症状の検討をおこなった。低音部の感音難聴の出現頻度はMSA-Cの患者群で、コントロール群に比べて有意に高かった。またCCAにおいても同様に、低音部の難聴の出現頻度が多い傾向を認めた。遺伝性脊髄小脳変性症では感音難聴を伴い、小脳失調を主徴とするものもみられる。本研究のデータは、若年発症型両側性感音難聴や、アッシャー症候群等、進行性の感音難聴をきたす指定難病の鑑別疾患として、脊髄小脳変性症に伴う感音難聴を考察する上で有用である。

A. 研究目的

当研究は若年発症型両側性感音難聴や、アッシャー症候群といった、厚生労働省指定難病の鑑別疾患として、脊髄小脳変性症に伴う進行性難聴の臨床像を明らかにすることを目的とする。

脊髄小脳変性症は、小脳および脳幹を障害する神経変性疾患である。脊髄小脳変性症の治療法は確立されておらず、かつ慢性に経過する疾患である。脊髄小脳変性症のうち、多系統萎縮症は小脳障害が中心の型

(Multiple System Atrophy Predominated in Cerebellar ataxia, MSA-C)、パーキンソニズムが中心の型(Multiple System Atrophy Predominated in Parkinsonism, MSA-P)、そして自律神経症状を主徴とするもの(Shy-Drager Syndrome)に分類される。また、皮質性小脳萎縮症(Cortical Cerebellar Atrophy, CCA)は小脳失調のみを呈するタイプの脊髄小脳変性症である。

これらの疾患の臨床症状は小脳失調、脳神経症状、錐体外路症状、自律神経症状と

いったもので、成人以降に、年齢とともに進行することが多いが、経過中に感音難聴を呈することもある。西日本に多いとされる遺伝性脊髄小脳変性症の一つ、Spinocerebellar Ataxia 36 (SCA36) でも感音難聴を呈することが報告されているが、SCA36の主症状は小脳失調である。

以上の考察に基づき、小脳症状を中心とする脊髄小脳変性症である、MSA-C および CCA について、その聴覚症状を検討した。

B. 研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科および神経内科を2006年から2014年の間に受診し、MSA-C または CCA の診断をうけ、聴力検査を受けた患者のカルテを後方視的に検討し、その聴力像を集計した。対象群では、耳鏡検査を行い、中耳疾患および伝音難聴のある症例は除外した。

全周波数の平均聴力を、疾患群とコントロール群の間で比較した。

また、Demeester らの聴力型分類基準にしたがって、オーディオグラムの聴力型を、各周波数の閾値に基づき、低音障害型、水平型、高音障害型、山型、皿型に分類した。加えて、言語聴覚士、耳鼻咽喉科医三名によりオーディオグラムの聴力型を同様に分類し、集計した。125、250、500Hz の平均聴力閾値が25dB nHL より大きく、聴力型のパターンが低音障害型、山型を満たすとき、低音部の難聴が存在すると判断し、その出現頻度を疾患群とコントロール群の間で比較した。

(倫理面への配慮)

当研究は岡山大学病院の倫理委員会の承認を受けて行われた(承認番号1505-013)。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。なお当研究では、脊髄小脳変性症の診断に関係する、遺伝子情報の収集・解析は行っていない。

C. 研究結果

MSA-C 群の平均年齢は 61.6 ± 8.9 歳(平均±標準偏差)、男23名女24名であった。CCA 群の平均年齢は 62.8 ± 9.5 歳、男7名女9名であった。コントロール群の平均年齢は 62.5 ± 10.7 歳、男女合計169名であった。

疾患群とコントロール群ともに、右耳あるいは左耳の平均聴力に男女差は認めなかった。(疾患群、右耳、男性： 36.9 ± 17.7 dBnHL、疾患群、右耳、女性： 32.8 ± 17.5 dBnHL、コントロール群、右耳、男性： 36.5 ± 12.9 dBnHL、コントロール群、右耳、女性： 34.2 ± 14.7 dBnHL、疾患群、左耳、男性： 36.9 ± 14.5 dBnHL、疾患群、左耳、女性： 33.1 ± 17.4 dBnHL、コントロール群、左耳、男性： 37.2 ± 14.3 dBnHL、コントロール群、左耳、女性： 36.1 ± 14.3 dBnHL)

MSA-C、CCA、コントロール群の平均聴力閾値を Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney *U*-test で比較したところでは、疾患群とコントロール群の間で有意差を認めなかった。

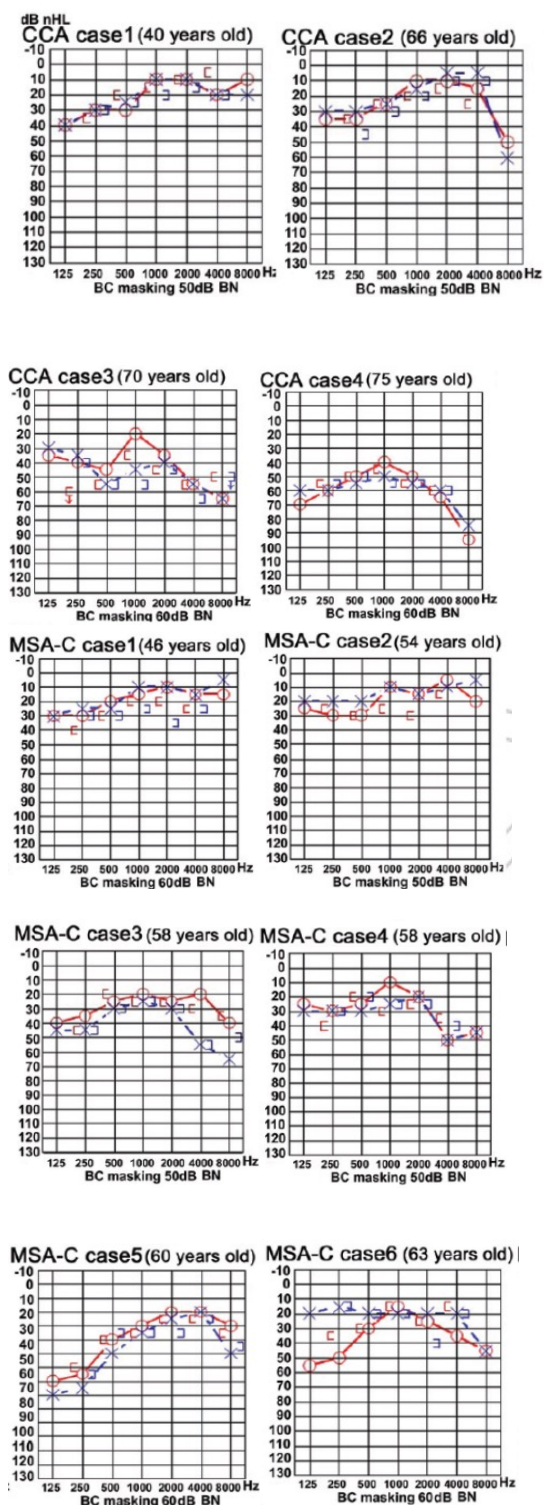
一方、Demeester らの基準にしたがって分類した、低音障害型および山型の聴力像

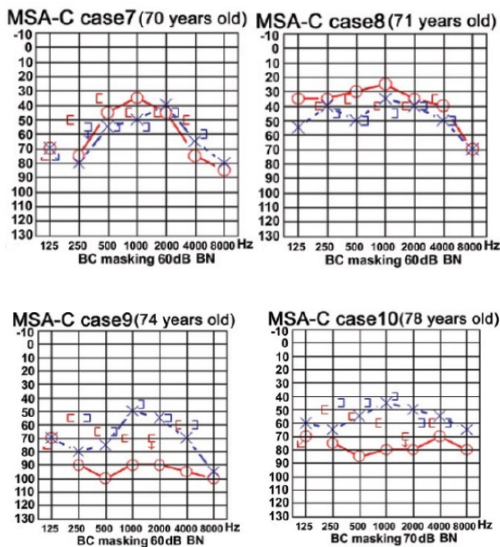
の出現頻度のオッズ比は、MSA-Cとコントロール群で 2.492、(95%信頼区間：1.208-5.139)、CCAとコントロール群で 2.194 (95%信頼区間：0.709-6.795)であった。ピアソンのカイ二乗検定では前者の比較での有意確率は $p=0.015 < 0.05$ 、後者の比較では $p > 0.05$ であった。

聴力型の判定を、“上記の判断基準に加えて、3名の言語聴覚士および耳鼻咽喉科医が一致して低音障害型または山型と判定すること”としたところ、低音障害型および山型の聴力の出現頻度のオッズ比はMSA-Cとコントロール群で 3.243、(95%信頼区間：1.320-7.969)、CCAとコントロール群で 3.692 (95%信頼区間：1.052-12.957)であった。ピアソンのカイ二乗検定では前者の比較での有意確率は $p=0.014 < 0.05$ 、後者の比較では $p=0.054$ であった。

以上の様に、難聴を全周波数の平均閾値で評価した場合には、疾患群とコントロール群の間で有意差を検出しなかったが、低音部の難聴、つまり低音障害型または山型の聴力型の出現頻度で評価した場合には、MCA-C群でコントロール群よりも難聴の出現頻度が有意に高く、CCAについても、同様の傾向を認めた。

図：低音障害型難聴を呈した症例の聴力図
(参考文献2より改変)





D. 考察

脊髄小脳変性症の症状の多くは成人以降に進行性に経過する、したがって、脊髄小脳変性症に伴う難聴が明らかになる時期には、その背景に加齢性の感音難聴が存在することとなる。一般に加齢性の感音難聴はオーディオグラム上、高音部の障害をきたす。したがって当研究では、脊髄小脳変性症と関連した、病的意義のある感音難聴を検出するために、低音部の難聴に着目した。その結果、小脳失調を主症状とする、MSA-C および CCA において、コントロール群よりも、低音部の難聴を高頻度にとめることがしめされた。

当研究では、脊髄小脳変性症の患者群において、純音聴力検査結果を検討した。脊髄小脳変性症の感音難聴を評価する日常診療において、このようなデータは有用と思われる。しかしながら、脊髄小脳変性症の患者において、なぜ低音障害型の感音難聴を呈するのかについては、不明である。この点については今後、聴性脳幹反応、聴性定

常反応、PET、fMRI 等による中枢聴覚路の研究が必要である。当研究のデータでは、脊髄小脳変性症患者において、感音難聴の進行は、他の中枢神経症状の進行にともなうものであった。従って、感音難聴の発症には、少なくとも部分的に中枢聴覚路の障害が関わっていると考えられる。当研究では臨床的に、神経変性疾患にともなう病的感音難聴を評価する際、低音部の難聴に注目することが有用であると示した。

E. 結論

脊髄小脳変性症のうち、MSA-C および CCA の患者群で、低音障害型の感音難聴の出現頻度が、コントロール群よりも高いことをしめた。以上の知見は、進行性難聴を呈する指定難病の鑑別疾患として、脊髄小脳変性症の難聴を診断する上で有用である。

参考文献

- 1) Demeester K, et al. Audiometric Shape and Presbycusis. *Int. J. Audiol.* 2009;48:222-232.
- 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.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Maeda Y, Nishizaki K, et al. Subjective hearing-related quality-of-life is a major factor in the decision to continue using hearing aids among older persons. *Acta Otolaryngol.* 2016 Sep;136(9):919-922

2) Maeda Y, Nishizaki K, et al. Pediatric central auditory processing disorder showing elevated threshold on pure tone audiogram. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Oct;43(5):570-4

2. 学会発表

1) 前田幸英、西崎和則

急性感音難聴モデルマウスへのステロイド投与後の内耳遺伝子発現-RNA-seq と DNA マイクロアレイを用いた解析—
日本耳科学会総会 平成 28 年 10 月 5 日～
10 月 8 日 長野市

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28年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当施設における難治性聴覚障害の疫学的検討：難治性聴覚障害の診断基準・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耳鼻咽喉科）

研究協力者 山本 修子（国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科）

研究要旨

難治性聴覚障害の臨床像及び治療実態を把握し、治療効果及び介入法を検討することを目的とした。本報告では、本研究班で実施された多施設共同研究において、我々の施設からレジストリーを行った臨床疫学データについて検討した。本研究班の診断基準に合う症例を過去10年間で検索した結果、急性低音障害型感音難聴3例、外リンパ瘻0例、薬剤性難聴0例、音響外傷2例、騒音性難聴2例、ムンプス難聴3例、中耳奇形2例、耳硬化症2例、先天性CMV感染症3例の合計17例あった。我々の症例での検討から気づいた代表的な特徴としては、急性低音障害型感音難聴では、治療法としてステロイドの使用は必須ではない可能性が考えられた。音響外傷では、4kdip型の音響外傷は比較的治療に反応しやすい可能性が考えられた。ただし、いずれも当院におけるごく少人数の患者データでの特徴であり、症例数を増やした上での検討が必要である。

A. 研究目的

難治性聴覚障害は言語発達、コミュニケーションの障害により、教育、日常生活や社会生活の質の低下を引き起こし、長期にわたって患者の活動に支障をきたす。このため、本聴覚障害に対する診断基準・診療ガイドライン策定が必要とされている。難聴の原疾患には、突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、中耳奇形、症候群性難聴など、多くの疾患が混在しており、各々の効果的な診断・治療法はまだ確

立されていないのが現状である。そして、これまで大規模集団を用いた検討がなく、実態把握が進んでいなかった。そこで、各々の疾患の臨床像及び治療実態を把握し、治療効果及び介入法を検討することを目的に、今回の多施設共同研究が行われた。本報告では、この多施設共同研究において、我々の施設からレジストリーを行った難治性聴覚障害の疫学的データについて検討した。

B. 研究方法

急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、薬剤性難聴、音響外傷、騒音性難聴、ムンプス難聴、中耳奇形、耳硬化症、先天性 CMV 感染症の 9 疾患の当院の患者情報を収集するため、下記のように検索を行った。当院電子カルテシステムにて、病名に各疾患名の登録がある患者を抽出した。急性低音障害型感音難聴に関しては、メニエール病と登録してある可能性も考慮し、メニエール病の登録がある患者も抽出した。抽出後は各患者カルテの詳細を確認し、各疾患の診断基準と照らし合わせ、診断基準を満たす症例について、診断・治療に関わるデータをレトロスペクティブに電子カルテから収集し、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に登録した。また、当施設での各疾患の臨床像や治療実態・効果を分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、当施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。個人情報の漏洩を防止するため、臨床情報データベースに登録する際にカルテ番号とは異なる ID を付加し、匿名化した。データベース登録後の各疾患の分析も匿名化 ID を用いて行った。以上より、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

本研究の診断基準に合う症例を過去 10 年間で検索した結果、急性低音障害型感音難聴 3 例、外リンパ瘻 0 例、薬剤性難聴 0 例、音響外傷 2 例、騒音性難聴 2 例、ムンプス難聴 3 例、中耳奇形 2 例、耳硬化症 2

例、先天性 CMV 感染症 3 例の合計 17 例あった。

急性低音障害型感音難聴 3 例中、2 例が確実例、1 例が準確実例であった。確実例は 2 例とも 40 代女性の片耳で、糖尿病の合併無く、発症 10 日以内に受診していた。そのうち 1 例はステロイド内服とイソバイド、1 例はイソバイドのみで経過を見られたが、いずれも 1 ヶ月以内に左右差がないまでに完全に回復した。準確実例は 70 代男性で、加齢性難聴で高音域が左右とも閾値上昇しており準確実例であった。発症から 30 日経過してからステロイド内服で治療開始したが、125-500Hz の閾値上昇は完全には回復しなかった。

音響外傷 2 例はいずれも確実例だった。10 代と 40 代の男性で、共に発症 2 日後からステロイドおよび PG 製剤の点滴を開始していた。1 例は 4kdip 型、1 例は低音障害型の聴力像で、4kdip 型は 5 日後には完全に回復していたが、低音障害型は 3 ヶ月経過時点でわずかに低音部の閾値上昇が残存していた。

騒音性難聴 2 例のうち 1 例は工事騒音への暴露歴 27 年の 40 代男性の確実例で、1 例は大音量の音楽への暴露歴 6 年の 10 代男性の参考例であった。いずれも両耳とも C5dip ではなく高音漸傾型で、眩暈も伴っていた。特に治療は行っていない。

ムンプス難聴 3 例のうち 2 例は小児、1 例は成人であった。難聴の発症は、3 例とも唾液腺の腫脹開始日から 7～8 日後であった。3 例とも片耳の重度難聴で、ステロ

イド投薬するも全く改善を認めていない。3例中2例で眩暈症状有り、眼振も認めた。

中耳奇形は、両側外耳道狭窄とキヌタ骨長脚欠損の症例で、左右とも同様の奇形で、右手術後左も手術を行った。術前45dB程度の気導閾値であったが、術後は10dB以内に改善した。

耳硬化症は2例ともに40代女性で、発症は16歳と30歳であった。いずれもCTで異常所見は認めなかった。2例ともに手術を行っている。1例は固着に加えて下方に斜傾もあり、stapedectomyとなったが、気導聴力は術前50dBが手術1年後には15dBにまで改善していた。1例は固着のみで、stapedotomyをし、気導聴力は術前70dBが手術1年後には35dBにまで改善した。

先天性CMV感染症は、3例すべて正確実例であった。出生は在胎38-39週で体重2500-2600gと正常範囲内で、いずれも難聴のみの症例であった。抗ウイルス薬は投薬しておらず、聴力は全例両耳高度～重度難聴であった。いずれも乾燥臍帯で診断がついた症例であった。

D. 考察

急性低音障害型感音難聴では、性別年齢や受診までの期間などの背景が極めて類似した2例のうち1例はステロイド内服無しで、もう1例はステロイド内服有りて治療したが、2例とも完治しており、ステロイドの使用は必須ではなく、isoniazidが効果的である可能性が考えられた。

音響外傷では、治療開始時期や治療法が

ほぼ同じ2例で、4kdip型患者は速やかに改善したが低音障害型患者は完全には回復しなかった。4kdip型の音響外傷は比較的治療に反応しやすい可能性が考えられた。

騒音性難聴はいずれも眩暈を伴っており、騒音が前庭機能にも影響する可能性が示唆された。

ムンプス難聴はいずれも重度難聴でステロイド投与にも全く反応がなく、眼振を伴う眩暈も出現していた。ムンプス難聴は以前から指摘されていた通り、予後不良であることが確認された。

中耳奇形および耳硬化症は、いずれも手術所見は術前評価と一致しており、期待通りの聴力レベル改善が認められた。

先天性CMV感染症は、症状が難聴のみの症例が多く、その場合は生後3週以内に採血等で診断を付けることは難しいため、保管乾燥臍帯を用いてPCR法による検査が有用であった。

以上はいずれも当院におけるごく少人数の患者データからの考察であり、症例数を増やした上での検討が必要であると考えられる。

E. 結論

当院で確認できた症例は、急性低音障害型感音難聴3例、外リンパ瘻0例、薬剤性難聴0例、音響外傷2例、騒音性難聴2例、ムンプス難聴3例、中耳奇形2例、耳硬化症2例、先天性CMV感染症3例の合計17例であった。急性低音障害型感音難聴では、治療法としてステロイドの使用は必須ではない可能性が考えられた。音響外傷では、

4kdip 型の音響外傷は比較的治療に反応しやすい可能性が考えられた。しかしながら、いずれもごく少人数の患者データからの推察であり、症例数を増やした上での検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, et.al. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; [Epub ahead of print] PMID: 28394652

Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, et.al. Relationships among habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; [Epub ahead of print] PMID: 28366076

Okada M, Hato N, Nishio S, et.al. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; [Epub ahead of print] PMID: 28359220

Sato H, Kuwashima S, Nishio S, et.al. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; [Epub ahead of print] PMID: 28366042

Yoshida T, Sone M, Kitoh R, et.al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; [Epub ahead of print] PMID: 28366083

Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, et.al. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; [Epub ahead of print] PMID: 28338374

Wada T, Sano H, Nishio S, et.al. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; [Epub ahead of print] PMID: 28394667

2. 学会発表

臼井智子、増田佐和子、松永達雄. 当科における先天性サイトメガロウイルス感染症症例. 第 11 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 徳島県徳島市 2016 年 6 月 30-7 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし。

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

中耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

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を再考し修正案を提示した。多施設集計による中耳奇形症例177耳について、現在汎用されている船坂およびTeunissen分類を行ない、141耳の術後成績について昨年の分類試案で検討した。

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り、従来から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る。また、伝音難聴に対する手術介入は多彩な手技が要求され、病態によって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した。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。

症例登録レジストリは信州大学に集積され、分担研究者の施設にてデータ解析が行われた。

(倫理面への配慮)

本研究に関するすべての情報は、個人情報漏えい、盗難、紛失などが起こらないよう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

レジストリ登録 224 耳から再手術、非手術例を除き、手術所見記載のある 177 耳について船坂分類を行なった（表 1）。キヌタアブミ関節（IS）異常が半数以上を占め、アブミ固着を伴うものは 3 分の 1 程度であった。さらに鼓室試開例を除き術後 1 年以上の成績があるもの 141 耳について術後成

績を検討した（表 2）。IS 異常に対する連鎖再建術は概ね良好で、底板固着に対するアブミ骨手術も良好であった。

表 1 船坂分類に基づいた形態分類

群	形態	耳数(n=177)
1	キヌタアブミ離断	95
2	ツチ/キヌタ固着	4
3	アブミ底板固着	14
1+2	上記の組み合わせ	10
1+3		43
2+3		3
1+2+3		8

表 2 術後成績

群 (船坂)	形態 (耳数)	気骨導差	
		術前	術後
1	(72)	37.4	14.9
	長脚異常 (27)	35.0	13.5
	長脚異常+上部構造異常 (31)	40.0	14.3
	その他 (14)	36.1	19.0
2	(4)	35.3	13.8
3	(11)	33.2	6.4
1+2	(8)	46.6	23.6
1+3	(36)	39.9	14.9
	底板固着 (26)	43.1	3.8
	前庭閉鎖 (10)	36.9	25.0
2+3	(3)	28.5	9.6
1+2+3	(7)	40.7	26.0

D. 考察

I. 診断基準について

過去の文献に共通するものとして、①非

進行性伝音難聴で、②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。一方で、高分解能側頭骨 CT 所見から明らかに形態異常を認めるなど、手術所見が無くとも奇形と判断させる症例や、難聴遺伝子解析の進展に伴い中耳奇形を伴う症候群性難聴も明らかになっている。これを踏まえて、昨年度は表 3 に示すような基準案を作成した。

表 3 診断基準案（昨年度）

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）

この基準案を再考すると、画像診断と伝音難聴をもって確実例と判断することは、形態の評価に限界があること、画像による固着の評価は困難な場合があること、過去の報告と整合性がとりにくい点から検討の余地があると思われ、疑い例に変更が妥当と考えられた。明確な遺伝学的背景という点を見ると、遺伝子変異の同定されている症候群性難聴の中には、診断基準項目に中耳奇形を含むものもあれば、先天性アブミ

骨固着を合併する一方で進行性難聴を呈するものもある。進行性難聴という病態は中耳奇形の一般概念である非進行性難聴にそぐわない。必ずしも（先天性アブミ骨固着＝中耳奇形）とはならないことに留意が必要と思われた。

II. 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検討必要と思われる。

表2を術後成績との関連からみると、最もnの多いIS異常群(船坂1群)で、形態異常が長脚のみか上部構造異常も合併しているかは、あまり術後成績に影響しない。

Ⅲ型にするかⅣ型にするかの判断や人工耳小骨の選択においては重要な情報ではあるが、Teunissen 分類のように一つのカテゴリーとしても過去の文献との比較に支障はないと思われる。底板固着と前庭閉鎖の術後成績は明確な差があり、別のカテゴリーに分けることが望ましいと思われる。

以上を踏まえて昨年、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を試みた(表4)。本案は Teunissen 分類 (T) 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/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。

表4 分類案

分類		n		
		船坂	T	141
stapes ankylosis		3	1	11
stapes ankylosis with	A: IS abnormality	13	2	26
	B: M/I fixation	23		3
	C: both A and B	123		7
mobile stapes with	A	1	3A	72
	B	2	3B	4
	C	12	3AB	8
0/RW atresia/dysplasia			4	10

表5 分類案と成績

		気骨導差	
		術前	術後
stapes ankylosis		33.2	6.4
stapes ankylosis with	A: IS 異常	43.1	3.8
	B: M/I 固着	28.5	9.6
	C: both A and B	40.7	26.0
mobile stapes with	A	37.4	14.9
	B	35.3	13.8
	C	46.6	23.6
0/RW atresia/dysplasia		36.9	25.0

表4の分類案に沿って成績を見ると(表5)、アブミ骨固着の複合奇形が必ずしも成績不良では無く、むしろアブミ骨固着の有

無に関わらずツチ・キヌタ固着が成績に影響していることが示唆される。ツチ・キヌタ固着のみの成績は悪くなく、複合奇形においては術中ツチ・キヌタ固着が過小評価されている可能性も否定できない。

今後の課題は、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、症候群性難聴の位置づけをどうするか、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

診断基準と分類について多施設集計デー

タから検討し、これまでの分類と新たな分類案の比較を行なった。手術症例について検討した分類試案は他分類との整合性、成績との整合性が保たれていると思われ、前述の課題を踏まえ論文作成中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

平成28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・重症度分類の現状と今後の方向性

研究分担者 内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）

研究協力者 藤原敬三（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）

研究要旨

本年度の研究では、当科で人工内耳手術を行った内耳奇形例の内耳形態と人工内耳術後のマップ、聴覚、語音聴取能などの聴覚生理機能との関連を分析し、内耳奇形の診断基準・重症度分類の今後の方向性について考察した。奇形の型別の頻度では、IP-II 奇形（SLC24A 遺伝子変異）が最も多く、IP-I と Common cavity 奇形（CC）がこれに次いだ。また、内耳道奇形も、内耳道そのものの狭窄、蝸牛神経管狭窄が観察された。対照群を内耳奇形がない GJB2 遺伝子変異による重度難聴例として、CC 群、IP-I 群、IP-II 群と人工内耳の術後成績を比較した。音節語音の聴取成績は IP-II 群が最も良好で対照群と有意差を認めなかった。IP-I 群がこれに次ぎ、CC 群が最も不良であったが、CC 群の成績は IP-II に匹敵する例から内耳道奇形を伴う最不良例までばらつき多く、CC 例はさらに精緻な分類が必要と考えられた。今後は内耳だけでなく内耳道形態も加味し、内耳の定量的計測値、遺伝子変異情報も組み合わせた診断と重症度分類が必要になると考える。

A. 研究目的

内耳奇形は先天性難聴の主要な原因疾患の一つで、先天性難聴の約 20%を占める。本疾患の診断と分類は側頭骨病理組織標本の検討から始まったが、1980 年代以降の側頭骨画像検査の高度化と一般臨床への普及に伴い、臨床画像所見に基づく方法に発展した。その後、内耳奇形を惹起するいくつかの遺伝子変異が報告され、内耳の先天的形態異常の分子生物学的機序についても研

究が進められている。

一方、1980 年代後半から重度難聴例での聴覚獲得に人工内耳が用いられるようになった。その適応は通常の内耳から始まって、奇形のある内耳へと拡大され、現在、重度難聴を伴う内耳奇形例に対しても人工内耳は標準的な医療となっている。内耳奇形例において人工内耳によって得られる聴覚・語音聴取の効果は、内耳形態異常の様態と程度により大きく異なるため、内耳奇形の

診断と重症度分類には、人工内耳による治療効果の観点も反映させる必要がある。

本年度の研究では、当科で診療を行った内耳奇形例の内耳形態と人工内耳術後のマップ、聴覚、語音聴取能などの聴覚生理機能との関連を分析し、内耳奇形の診断基準・重症度分類の今後の方向性について考察した。

B. 研究方法

当科で診療を行った内耳奇形例は 57 名 69 耳を対象とした。奇形の型別の頻度では、IP-II 奇形が最も多く、IP-I と Common cavity 奇形（以下 CC）がこれに次いだ。また、内耳道奇形も 9 耳で見られ、内耳道そのものの狭窄が 3 耳、蝸牛神経管狭窄が 6 耳であった（表 1）。

anomalies		Number of ears	Number of patients
Innere ear	Common cavity *1	10	10
	IP- I	13	11
	IP- II	18	14
	EVA	9	7
	CH- III *2	6	3
	Lateral canal hypoplasia	1	1
unclassifiable *3		3	3
Internal auditory canal	IAC stenosis	3	2
	CNC stenosis	6	6
total		69	57

CC: common cavity, IP: incomplete partition, EVA: enlarged vestibular aqueduct, CH: cochlear hypoplasia, IAC: internal auditory canal, CNC: cochlear nerve canal. *1: 5 ears were with cochlear nerve deficiency. *2: Two patients had CHARGE syndrome, 3 ears with IAC stenosis, 1 ear with CNC stenosis and 2 ears with duplicate IACs. *3: Waardenburg syndrome, CHARGE syndrome and Down syndrome with inner ear anomaly

表 1

（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。

C. 研究結果

疾患頻度が高かった CC、IP-I、IP-II に

ついて分析を行った。平均術時年齢は CC が 30.4 か月、IP-I が 32.5 か月であったのに対し、IP-II は 71.1 か月と遅かったが、これは IP-II 例に補聴器が有効な残存聴力があり、その悪化後に手術を行ったためである。CC のうち、2 耳に蝸牛神経管狭窄の合併が見られた。

今回は、内耳奇形がなく、難聴の病因が均一で内耳以外に異常がない GJB2 遺伝子変異による重度難聴例（22 名 22 耳）を対照群として、CC 群、IP-I 群、IP-II 群と人工内耳の術後成績を比較した。

音節語音の聴取成績（図 1）は IP-II 群が最も良好で対照群と有意差を認めなかった。IP-I 群がこれに次ぎ、CC 群が最も不良であったが、その成績には IP-II に匹敵する例から内耳道奇形を伴う最不良例までばらつき多く、CC 例はさらに精緻な分類が必要と考えられた。

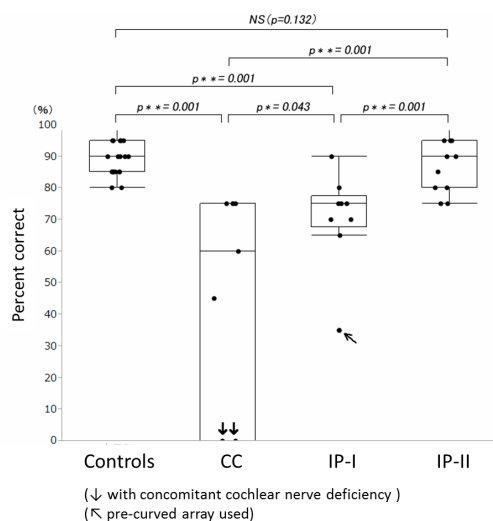


図 1

単語の聴取についても同様の結果が得られたが、対象と IP-I、IP-II 間の差は頼ん

設より小さくなっている。CC 群のばらつき
 が大きいのは単音節と同様である (図 2)。

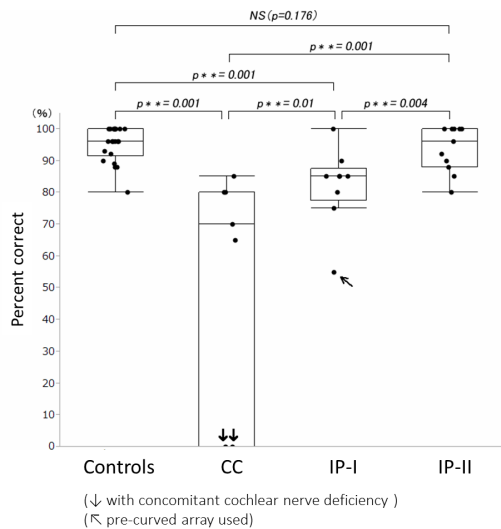


図 2

次に、日常生活における音声言語発達の
 指標として CAP スコア (Categories of
 auditory performance) (図 3)、言語表出
 能の指標として SIR スコア (the speech
 intelligibility rating) (図 4) を用いて
 各群の成績を比較したが、大まかな結果の
 傾向は単音節、単語聴取能と同様であった。

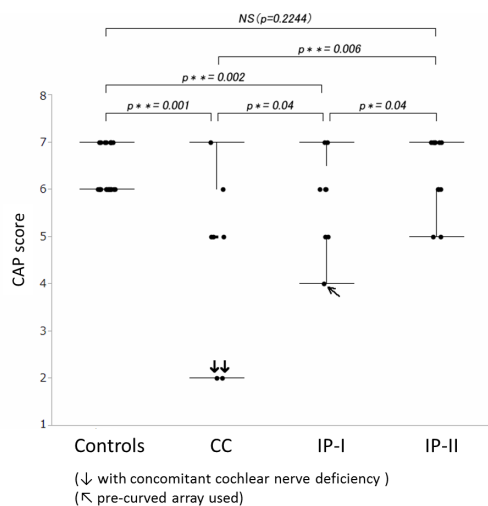


図 3

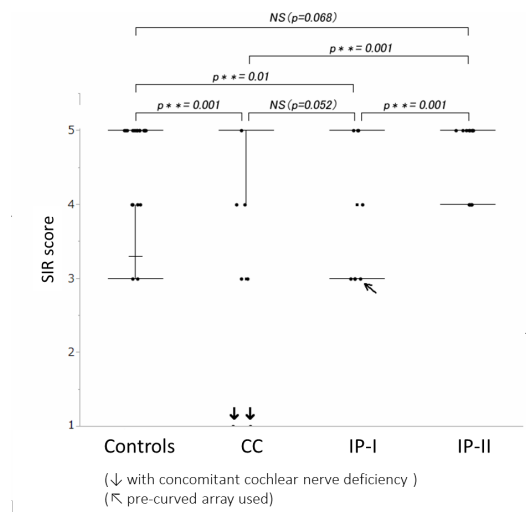


図 4

CC 例の人工内耳手術中に行った EABR 検
 査結果では、CC 内腔の前下方領域に位置す
 る電極で聴性反応が観察され、第 8 脳神経
 が蝸牛神経と前庭神経に分離していない場
 合でも、内耳腔には一定の神経支配の分離
 があり聴覚の神経は腔の前下方、前庭覚の
 神経は後上方に分布していることが分かっ
 た (図 5、6)。

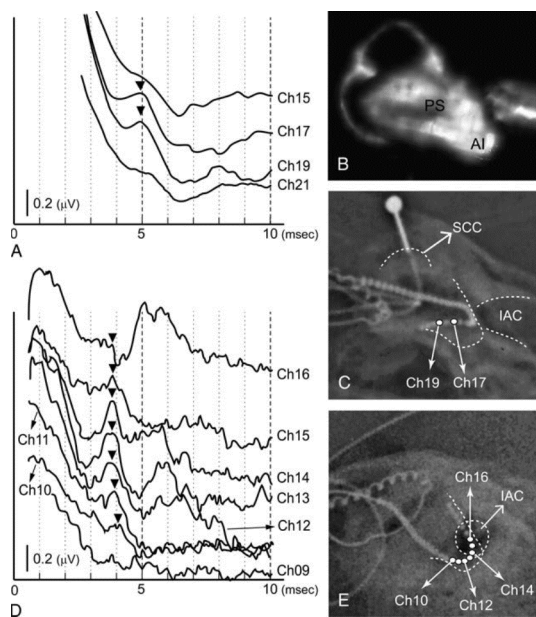


図 5

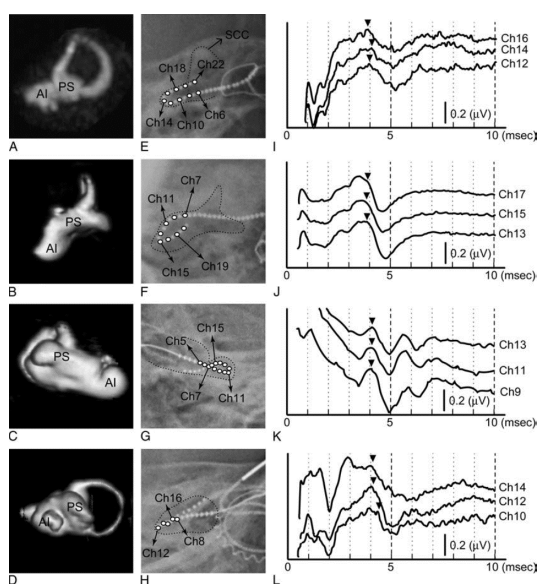


図 6

また、小脳橋角部で観察できる第 8 脳神経の状態については、これが顔面神経より太く (図 7 B)、術中の EABR で反応が確認される場合に人工内耳でより良い術後成績が得られる (図 8) ことが分かった。

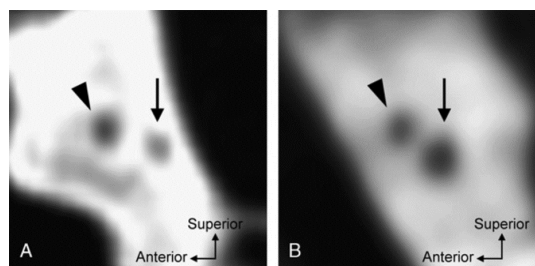


図 7

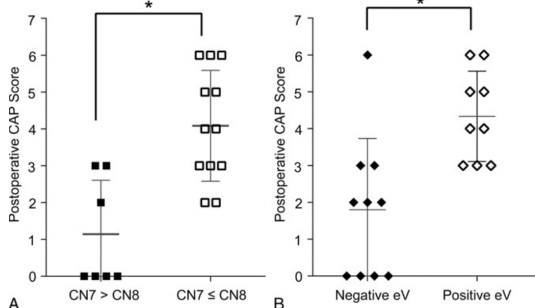


図 8

D. 考察

奇形の型別の頻度では、IP-II 奇形

(SLC24A 遺伝子変異) が最も多く、IP-I と Common cavity 奇形 (CC) がこれに次いだ。また、内耳道奇形も 9 耳で見られ、内耳道そのものの狭窄が 3 耳、蝸牛神経管狭窄が 6 耳であった。対照群を GJB2 遺伝子変異による重度難聴例として、CC 群、IP-I 群、IP-II 群と人工内耳の術後成績を比較すると、術後成績は IP-II 群が最も良好で対照群と有意差を認めず、IP-I 群がこれに次ぎ、CC 群が最も不良であったが、その成績には IP-II に匹敵する例から内耳道奇形を伴う最不良例までばらつき多く、CC 例はさらに精緻な分類が必要と考えられた。

E. 結論

今後、内耳奇形の診断と重症度分類では、内耳だけでなく内耳道形態も加味し、定量的計測値や遺伝子変異情報も組み合わせた評価が必要になると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 船曳和雄, 内藤 泰: めまい. *Medicina* 53; 4 増刊号: 152-160, 2016.
2. Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tonoe T, Naito Y, Doi K, Itoh 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*: 43: 3: 269-280, 2016.

- DOI:10.1016/j.anl.2015.10.003
3. 内藤 泰: 残存聴力がない例の人工内耳でも正円窓アプローチによる保存的手術に意味があるか? ENT 臨床フロンティア Next 耳鼻咽喉科イノベーションー最新の治療・診断・疾患概念, 小林俊光、高橋晴雄、浦野正美 編, 初版, 中山書店, 東京, 86-88, 2016. 全 276 頁
 4. 藤原敬三, 内藤 泰: 人工聴覚器手術人工内耳手術ー内耳奇形の場合ー. JOHNS 32; 9: 1285-1290, 2016.
 5. 内藤 泰: リンパ瘻とはー疾患概念と病態 Perilympha fistula-diseases concept and pathophysiology. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88; 10: 716-720, 2016.
 6. 内藤 泰: 人工内耳に使用する電極は現在どのように選択しますか?. JOHNS 32; 12: 1688-1690, 2016.
 7. 内藤 泰: 小児人工内耳の大いなる成功と最近のトピックス. 小児耳 37; 3: 295-299, 2016.
 8. Naito Y, Moroto S, Yamazaki H, Kishimoto I: Speech and hearing after cochlear implantation in children with inner ear malformation and cochlear nerve deficiency. Cochlear Implantation in Children with Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency. Kaga K (ed), Published by Springer. Singapore, pp 147-165, 2017 全 169 頁
 9. 内藤 泰: 小児人工内耳ー最近の話題. 小児科 58; 1: 55-62, 2017.
 10. 内藤 泰, 諸頭三郎: 乳幼児聴力検査. 聴覚検査の実際. 日本聴覚医学会 編, 第 4 版, 南山堂, 東京, 139-152, 2017. 全 232 頁。
2. 学会発表
 1. 山本亮介, 内藤 泰, 林 一樹, 桑田文彦, 原田博之, 岸本逸平, 末廣 篤, 藤原敬三, 篠原尚吾: 小児両側人工内耳の成績. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会, 名古屋市, 2016. 5. 18-21
 2. 藤原敬三, 内藤 泰, 篠原尚吾, 末廣篤, 岸本逸平, 原田博之, 桑田文彦, 山本亮介: 反復性髄膜炎を内耳窓閉鎖術により制御しえた common cavity 奇形の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会, 鹿児島市, 2016. 6. 23-24
 3. 内藤 泰: 小児人工内耳ー大いなる成功と最近のトピックス (ランチオンセミナー). 第 11 回日本小児耳鼻咽喉科学会, 徳島市, 2016. 6. 30-7. 1
 4. 藤井直子, 諸頭三郎, 大西晶子, 岸本逸平, 内藤 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 11 回日本小児耳鼻咽喉科学会, 徳島市, 2016. 6. 30-7. 1
 5. 道田哲彦, 内藤 泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 竹林慎治, 原田博之, 林 一樹, 山本亮介, 齊田浩二: 小児両側同時人工内耳埋め込み術の経験. 第 183 回日

- 耳鼻兵庫県地方部会, 神戸市,
2016. 7. 9
6. Naito Y, Kishimoto I, Moroto S, Sasaki I, Fujiwara K: Electrically evoked brainstem responses of prelingually deafened children who underwent sequential bilateral cochlear implantation. 2016 Annual CORLAS meeting, Bordeaux, France, 2016. 8. 28-31
 7. 内藤 泰: 耳科手術から見た側頭骨画像所見読影のポイント (日耳鼻領域講習講演). 富山県呉西地区耳症例研究会, 高岡市, 2016. 9. 15
 8. 道田哲彦, 内藤 泰, 藤原敬三, 竹林慎治, 原田博之: 小児両側同時人工内耳埋め込み術—自験例の検討. 第 26 回日本耳科学会, 松本市, 2016. 10. 5-8
 9. 内藤 泰, Claude J: 人工内耳における低侵襲手術—術者の視点から(ランチョンセミナー). 第 26 回日本耳科学会, 松本市, 2016. 10. 5-8
 10. 藤原敬三, 内藤 泰, 竹林慎治, 原田博之, 道田哲彦: 中耳疾患の診療において撮影された MRI 拡散強調画像の検討(テーマセッション). 第 26 回日本耳科学会, 松本市, 2016. 10. 5-8
 11. Naito Y: Two cases with novel vestibular aqueduct anomalies who underwent successful cochlear implantation. New trends in hearing implant sciences 2016 -Hakuba meeting in OKUSHIGA-, 長野県下高井郡, 2016. 10. 8-10
 12. 道田哲彦, 藤原敬三, 内藤 泰: 音響性聴器障害の非対称性に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会, 盛岡市, 2016. 10. 19-21
 13. 大西晶子, 諸頭三郎, 前川圭子, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 藤原敬三, 内藤 泰: データロギング機能を用いた人工内耳装用小児の装用状況と音環境の検討. 第 61 回日本聴覚医学会, 盛岡市, 2016. 10. 19-21
 14. 藤原敬三, 内藤 泰, 宇佐美真一, 道田哲彦: 当科で施行した先天性難聴の遺伝学的検査に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会, 盛岡市, 2016. 10. 19-21
 15. 齊田浩二, 藤原敬三, 竹林慎治, 原田博之, 道田哲彦, 林 一樹, 山本亮介, 篠原尚吾, 内藤 泰: 中耳腺腫の 1 例. 第 184 回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2016. 11. 27
 16. 内藤 泰: これからの難聴小児の医療について. 神戸市立総合療育センター難聴児通園施設難聴児クラス保護者勉強会, 神戸市, 2016. 12. 2
 17. 内藤 泰: 髄膜炎・内耳奇形 (講演・シンポジウム). 第 27 回日本頭頸部外科学会総会, 東京, 2017. 2. 2-3
 18. 内藤 泰: 言語習得前失聴小児の言語到達における視聴覚統合の脳機能 (講演). 第 23 回東大・慶大ジョイントカンファレンス, 東京, 2017. 2. 9

19. 内藤 泰：人工内耳と難聴の医療について（講演）．第17回人工内耳と難聴に関する勉強会(人工内耳親の会)，神戸市，2017.3.4
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
なし。

平成28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、1) 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I度、II度、III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。2) 本研究では片側あるいは両側外耳道の外耳道形成術後の両耳聴機能の改善のレベルについても診療ガイドラインを加える。

A. 研究目的

両側小耳症・外耳道閉鎖症の①診断基準、重症度分類の現状と今後の方向性について検討する。②診療ガイドラインの作成に向けての計画を検討する。③診断基準・診療ガイドラインに関する海外の状況について検討する。④われわれの施設における疫学的検討の結果を明らかにする。⑤外耳道形成術後の両耳聴機能の改善についても診断ガイドラインを検討する。

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。①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I度、II度、III度に分ける（図1）。②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、③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)。④外耳道形成術後の補聴下の両耳聴検査の診断ガイドラインを示す。

(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～2016 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 32 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。

両耳聴機能については片側症例 18 例に対して片側耳穴式補聴器、両側症例 8 例に対して両耳に耳穴式補聴器を装着させ、音像定位法を用いて時間差と音圧差に分けて検査したところ、両耳聴が実現することが

わかった。しかしその両耳聴機能の到達レベルはさまざまである。

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、①両側小耳症については基本的には Marx の分類を用いて I 度、II 度、III 度に分ける。②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③Treacher 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。

① 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。

② ①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 両耳聴機能の実現の程度についてレーザー法による方向感検査を行いその実現程度がさまざまのため脳の発達期の可塑性の視点から今後の研究が必要で

ある。

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。海外では方向感検査の応用はされていない。

4) 疫学的検討について

両側小耳症・外耳道閉鎖症例は、東は秋田県、西は滋賀県・奈良県より受診のために来院しており、人工対比の疫学的把握は困難である。従来から推察されている片側小耳症・外耳道閉鎖症は 1 万人の出生に対して 1 人程度と見なされている。これ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 Schuknecht 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、①耳介形成術と外耳道形成術を行う場合と、②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)-②が新しい動向である。わが国では 2)-①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。
- 5) 片側症例も両側症例も両耳聴機能について方向感検査を行う。時間差も音圧差も実現する。しかしその程度はさまざまであり、その原因は脳の発達期の可塑性の視点から今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

Kaga K, Asato H: Sound lateralization test in patients with unilateral microtia and atresia after reconstruction of the auricle and external canal and fitting of canal-type hearing aids. Acta Otolaryngol, 136(4):368-72, 2016

Kaga K, Asato H: Sound lateralization ability of patients with bilateral microtia and atresia after bilateral reconstruction of auricles and external auditory canals and fitting of new canal-type hearing aids

to replace a bone conduction hearing aid.
Acta Otolaryngol, 137(4):370-4, 2017

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.

加我君孝：小耳症・外耳道閉鎖症に対する外耳道形成術. JOHNS, 33(2):257-8,2017

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, USA.

Kaga K, Asato H: Sound lateralization ability of patients with bilateral microtia and atresia after bilateral reconstruction of auricles and external auditory canals and fitting of new canal-type hearing aids to replace a bone conduction hearing aid. CORLAS 2016. 2016.8.31 Bordeaux, FRANCE

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

加我君孝：両側小耳症・外耳道閉鎖症と両耳聴について～両耳骨導補聴器から両耳気導補聴器へ. 第11回青空の会、第10回TCの会.2016.11.27、千代田区

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

フレエイ社と超磁歪型骨導補聴器の共同開発を行っており、特許の準備中である。

図 1 : Marxの耳介形成の分類

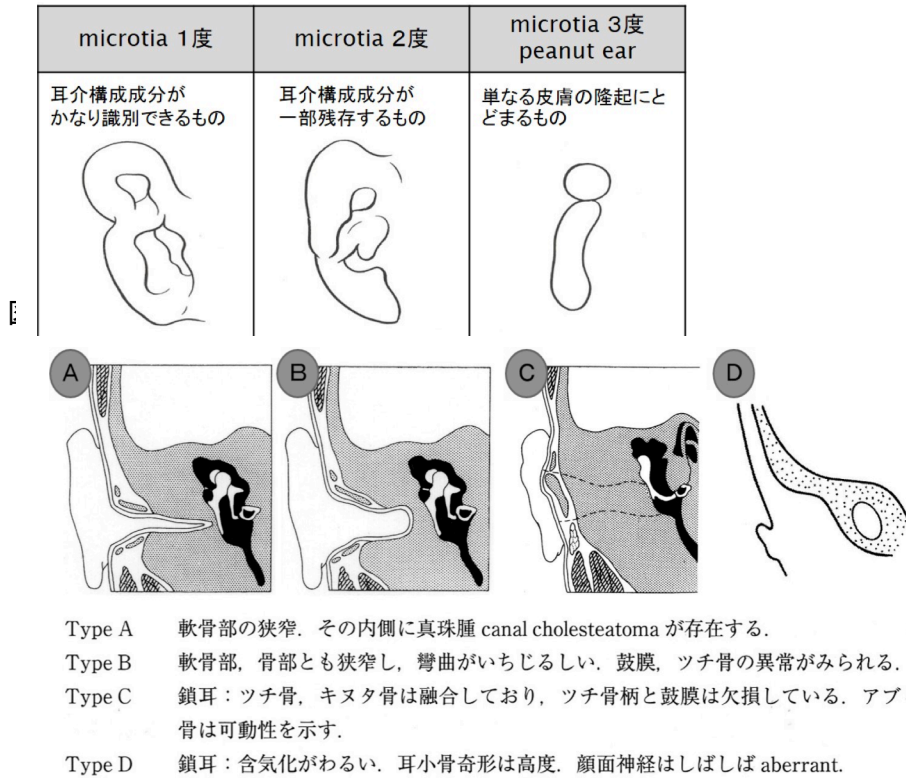


表1: 合併奇形

第1鰓弓症候群 first arch syndromes (8型)
1) Treacher Collins syndrome (Mckenzie 1958, 1966) 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)



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

耳硬化症患者の診療ガイドライン策定に向けて—疫学調査と解析結果—

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、これまで、耳硬化症に関する診断基準、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。今回は疫学調査のために、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登録プログラムを完成し、実際に研究班で登録を行った。

全国の20施設から計336耳の登録があり、この解析を行った。耳硬化症の少ないわが国で大規模な疫学的研究がなされたことは皆無であり、またアブミ骨手術のみならず、高度感音難聴となり人工内耳が行われた多数例の登録がなされた。これらの解析によって、治療指針上、有用な結果が得られた。特に、蝸牛周囲の骨吸収の程度が進行するのに一致して、骨導平均値も有意に上昇することが判明した。耳硬化症における蝸牛周囲の骨吸収像を呈する高度感音難聴患者の治療戦略として、人工内耳が有用であろうと結論された。

A. 研究目的

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

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。これまで、耳硬化症における骨導聴力レベルと海綿状骨変化を評価する CT 所見との関連では、明らかな関連は認められないという報告があったが、アブミ骨手術の対象となる症例では、元来、骨導値の上昇が少ないものが多く、人工内耳の適応となる高度混合・感音難聴例はわが国では少ないためか、解析対象に含まれていなかったと考えられる。今回、本登録には、人工内耳例も相当

数含まれていたことから、一般的な疫学調査に加えて、骨導聴力レベルと CT 所見の相関についても解析を行った。

B. 研究方法

これらの耳硬化症の登録用ファイルをファイルメーカープロを用いて作成した。20施設から登録があったが、登録内容が十分に評価可能な耳数は 336 例であった。

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 画像を図 1、2 のように Grade1 から 3 に分類し、Grade1 は窓周囲のみに脱灰像が認められるもの、Grade2 は蝸牛を中心に周囲に脱灰像が認められるもの、Grade3 は海綿状変化が広範に蝸牛周囲へ癒合し、蝸牛形態が判然としない状態と定義されている。Grade2 はさらに A から C の 3 つのサブタイプに分類される。Type A は周囲にリング状に脱灰像を認めるもの、Type B は基底回転の狭窄を認めるもの、Type C は A, B 両方の所見を認めるものとなっている。

C. 結果

1. 一般的な疫学調査結果

結果はすべて耳数で示す。

336 耳中、女性 245、男性 91 であった。家族歴ありは 19 例であった。アブミ骨筋反射については逆向き反射ありが 40、on-off 反応が 1、その他は反射無しであった。

行われた術式については、小開窓アブミ骨手術 Stapedotomy、部分的開窓アブミ骨術 Partial stapedectomy、全アブミ骨切除術 Total stapedectomy、アブミ骨可動術

Stapes mobilization、人工内耳埋め込み術 CI のいずれに該当するかを調べた。その結果、表 1 に示すように、Stapedotomy が 62.5% を占めた。Partial stapedectomy 57 耳 17%、Total stapedectomy 50 耳 15%、Stapes Mobilization 5 耳、工内耳埋め込み術 CI 14 耳であった。術後の成績について有意差は認められなかった。

アブミ骨底板開窓に用いられた器具については、表 2 に示すように、レーザーは 19 と少なく、スキータードリルと手もみドリルが 83 耳で同数であった。残りの回答は無く、%は明らかではないが、まだ、レーザーを採用する施設は少ないと言える。

使用されたピストンについては、表 3 に示すように、Teflon piston が 159 耳で約半数を占めた。次いで、Teflon wire piston が 89 耳、その他はチタンあるいはセラミクスと考えられる。

2. CT 所見と骨導聴力レベル

術前骨導値はアブミ骨底板の固着に伴う内耳振動の障害があり、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生じるため、術後骨導値 3 分法の平均値を採用した。Rotteveel ら 1) が提唱している脱灰像の位置と範囲による分類ごとに平均骨導値を求め、表 4 に示した。この結果、CT 正常では 26.1 ± 9.2 、Grade 1 では 26.5 ± 8.5 、Grade 2A では 37.4 ± 13.2 、Grade 2B では 65.0 ± 0.0 、Grade 2C では 70.5 ± 3.0 、Grade 3 では 70.0 ± 4.1 であり、明らかに grade が上がる、すなわち蝸牛周囲の骨吸収が進行するのに関連して骨導値も上昇していた。正常 CT 群との比較では、Grade1 以外の群ではす

べて骨導値は極めて有意に上昇していた。

D. 考察

1. 一般疫学調査

耳硬化症は女性に多く、その比はほぼ 3 : 1 であった。また家族歴を有する例も 5.4% に認められたことから、遺伝性因子の関与が考えられた。Stapedotomy および partial stapedectomy が 80% を占め、わが国でも世界的な趨勢に一致した小侵襲術式が選択されていることが分った。

アブミ骨底板開窓に用いられた器具については、レーザーは 19 と少なく、スキータードリルと手もみドリルが 83 耳で同数であった。まだ、高価なレーザーを採用する施設は少ないと言える。

使用されたピストンについては、MRI compatible な Teflon piston が 159 耳で約半数を占めた。次いで、Teflon wire piston が 89 耳、その他はチタンあるいはセラミクスと考えられる。高磁場 MRI の普及に伴ってこの傾向は進むものと考えられた。

2. 耳硬化症における高度難聴患者の治療指針

蝸牛周囲の骨吸収が進行するのに関連して骨導値も上昇していた。正常 CT 群との比較では、Grade1 以外の群ではすべて有意な骨導値の上昇であった。この疫学的解析を踏まえて、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図 3 に提唱する。

その流れは以下のようなものである。現在の人工内耳の適応ガイドラインを満たし、補聴器装用下で CI-2004 による両側の語音聴力検査（単音節、単語、日常会話文）が 30%

未満であれば不良聴耳側に人工内耳を勧める。語音聴力検査が 30%~50% であり、CT 所見で高度の脱灰像が認められれば、より蝸牛周囲の破壊や蝸牛回転の狭窄の少ない側に人工内耳を勧める。

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 QOL のためにも良いと考える。

参考文献

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. 三澤建、熊川孝三、加藤央、武田英彦：人工内耳埋め込み術を施行した蝸牛型耳硬化症および van der Hoeve 症候群の長期成績と当院における治療戦略。 *Otol Japan* 23:841-87, 2013.

F. 研究発表

I 論文発表

1. Shotaro Karino a,*, Shin-ichi Usami b, Kozo Kumakawa c, Haruo Takahashi d, Tetsuya Tono e, Yasushi Naito f, Katsumi Doi g, Ken Ito h, Mitsuya Suzuki i, Hideaki Sakata j, Yutaka Takumi b, Satoshi Iwasaki k, Akinobu Kakigi a, 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.

Oct 6.

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

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

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 ·

Auris Nasus Larynx. 2016 Oct;43(5):489-94. doi: 10.1016/j.anl.2015.12.004. Epub 2015 Dec 29.

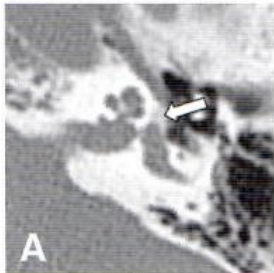
3. Wester JL, Merna C, Peng KA, Lewis R, Sepahdari AR, Ishiyama G, Hosokawa K, Kumakawa , Ishiyama A. : Facial nerve stimulation following cochlear implantation for X-linked stapes gusher syndrome leading to identification of a novel POU3F4 mutation,

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Dec;91:121-123. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.10.003. Epub 2016

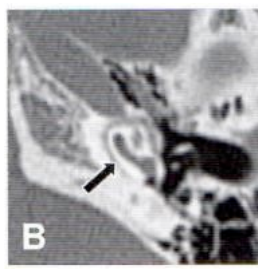
図1 側頭骨 CT の評価方法 脱灰像の位置と範囲による

Grade1

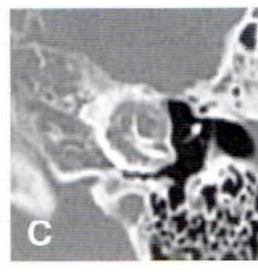


A
窓周囲のみに脱灰像
を認めるもの。

Grade



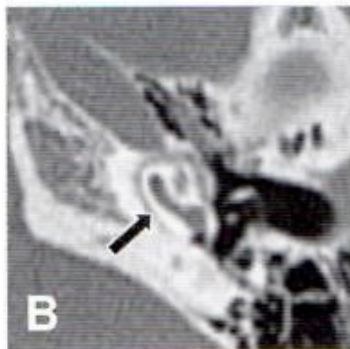
Grade3



C
海綿状変化が広範に適合し、
蝸牛に含有された状態。
CT上では、蝸牛との識別が困難。

Rotteveel ら : Otol Neurotol 2

図2 Grade2 の sub 分類



- 2A □
蝸牛周囲にリング状に脱灰像
(double ring sign) を認めるもの
- 2B □
基底回転の狭窄を認めるもの
- 2C □
2A、2Bの両方の所見を認めるもの

表 1 行われた術式

Stapedotomy	210
Partial stapedectomy	57
Total stapedectomy	50
Stapes Mobilization	5
人工内耳埋め込み術 CI 14	
計	336

表 2 開窓に用いられた手術器具

レーザー	19
スキューター——ドリル	83
手もみドリル	83
計	185

表 3 使用されたピストン

Teflon wire piston	89
Teflon piston	159
その他	52
人工内耳電極	14
計	336

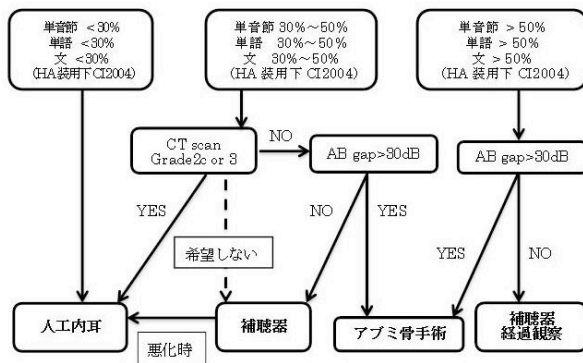
表 4 CT 所見と術後骨導聴力レベル

骨導聴力レベル
(術後 3 分法平均値)

正常	174dB)	26.1±9.2				
Grade 1	104	26.5±8.5]]]]
Grade 2A	25	37.4±13.2]]]
2B	2	65.0±0.0]]
2C	5	70.5±3.0]
Grade 3	6	70.0±4.1]

* P<0.05, † P<0.01, ‡ P<0.005, § P<0.001

図3 耳硬化症の診療ガイドライン



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.

研究成果の刊行に関する一覧表

- [1] Yoshimura H, Miyagawa M, Kumakawa K, Nishio S, Usami S. Frequency of Usher syndrome type 1 in deaf children by massively parallel DNA sequencing. *J Hum Genet.* 2016; 61: 419-422.
- [2] 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.* 2016; 136: 460-464.
- [3] Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Okamura 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.* 2016; 136: 465-469.
- [4] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. A Comprehensive Study on the Etiology of Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol.* 2016; 37: e126-134.
- [5] Sakuma N, Moteki H, Takahashi M, Nishio S, Arai Y, Yamashita Y, Oridate N, Usami S. An effective screening strategy for deafness in combination with a next-generation sequencing platform: a consecutive analysis. *J Hum Genet.* 2016; 61: 162230-261.
- [6] Moteki H, Azaiez H, Booth K.T, Shearer A.E, Sloan C.M, Kolbe D.L, Nishio S, Hattori M, Usami S, Smith R.J.H. Comprehensive genetic testing with ethnic-specific filtering by allele frequency in a Japanese hearing-loss population. *Clin Genet.* 2016; 89: 466-472.
- [7] Moteki H, Azaiez H, Sloan-Heggen CM, Booth K, Nishio S, Wakui K, Yamaguchi T, Kolbe DL, Iwasa Y, Shearer AE, Fukushima Y, Smith RJ, Usami S. Detection and Confirmation of Deafness-Causing Copy Number Variations in the STRC Gene by Massively Parallel Sequencing and Comparative Genomic Hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016; 125:918-923.
- [8] Mori K, Moteki H, Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes Efficiently Identified Causative Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162230.

- [9] Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio S, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami S, Saito N, Kitajiri S. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. *EMBO Molecular Medicine* 2016; 8: 1310-1324.
- [10] Moteki H, Nishio S, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami S. Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Otolaryngol.* 2016; 17: 1-6.
- [11] Iwasa Y, Nishio S, Usami S. Comprehensive Genetic Analysis of Japanese Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0166781.
- [12] Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Hum Mutat.* 2017; 38: 252-259.
- [13] Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [14] Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [15] Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.
- [16] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H,

Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[17] Wada T, Sano H, Nishio SY, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga k, matsubara A, Matsunaga T, Murata T, naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami SI. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[18] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[19] Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[20] Usami SI. Acute sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[21] Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, Saito S, Shindo S, Fukushima K, Nishio SY, Kitoh R, Shibasaki O, Ito A, Araki R, Usami SI, Suzuki M, Ogawa K, Hasegawa T, Hagiwara Y, Kase Y, Ikezono T. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[22] Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[23] Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, kaga K, kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito

Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[24] 西尾信哉、宇佐美真一:若年発症型両側性感音難聴. 耳喉頭頸. 2016; 88: 224-232.

[25] 宇佐美真一:聴覚障害と遺伝. *Medical Science Digest.* 2016; 42:166-169.

[26] 宇佐美真一:人工聴覚器手術 人工内耳手術—残存聴力型人工内耳—. *JOHNS* 2016; 32: 1282-1284.

[27] 茂木英明、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における内耳機能温存. *Otol Jpn.* 2016; 26: 149-153.

[28] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝子診断とその臨床応用. *耳鼻臨床.* 2016; 109: 828-829.

[29] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝学的検査の現状と展望. *医学のあゆみ.* 2017; 261: 337-339.

[30] 宇佐美真一、塚田景大 進行性難聴、変動する難聴. *MB ENT.* 2017; 205: 1-5.

[31] 神崎晶:(総説)急性感音難聴の新しい治療戦略. *日耳鼻.* 2016; 119:937-940.

[32] 佐藤宏昭:メニエール病と急性低音障害型感音難聴. 特集「女性と耳鼻咽喉科-診療のポイント」 耳喉頭頸 89(3):204-206, 2017

[33] 池園哲郎, 伊藤彰紀, 武田憲昭, 中村正, 浅井正嗣, 池田卓生, 今井貴夫, 重野浩一郎, 高橋幸治, 武井泰彦, 山本昌彦, 渡辺 行雄, 診断基準化委員会:平衡機能検査の基準化のための資料 III 迷路刺激検査 1 温度刺激検査 2016年改定. *Equilibrium Research* 75(4):241-245, 2016

[34] 池園哲郎:【私はどうしている-耳科手術編】内耳手術 外リンパ瘻に対する手術.

JOHNS32(9):1247-1250, 2016

- [35] 池園哲郎:【外リンパ瘻診療の新しい展開】外リンパ瘻の診断基準.耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88(10):722-727, 2016 山本光, 濱田昌史, 村上知聡, 関根基樹, 飯田政弘, 池園哲郎:ダイビング後に生じためまい症例 内耳型減圧症と外リンパ瘻の鑑別について. *Equilibrium Research* 76(1):26-31, 2017
- [36] 前田幸英, 池園哲郎:メニエール病診断基準 日米欧の基準を比較して. *Equilibrium Research* 76(1):8-16, 2017
- [37] 近藤真前, 清水謙祐, 五島史行, 北原紘, 今井貴夫, 橋本誠, 下郡博明, 池園哲郎, 中山明峰:めまい症状尺度短縮版(Vertigo Symptom Scale-short form)日本語版の使用経験. *Equilibrium Research* 75(6):489-497, 2016
- [38] Karino S, Usamai SI, 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* 2016;43:269-80
- [39] Kamogashira T, Akamatsu Y, Kashio A, Ogata E, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Development of auditory skills after cochlear implantation in children with inner ear malformations. *Acta Oto-Laryngologica (Stockholm)* 2016;136:78-82
- [40] Koyama H, Kashio A, Sakata A, Tsutsumiuchi K, Matsumoto Y, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. The hearing outcomes of cochlear implantation in Waardenburg syndrome. *Biomed Research International*. 2016:2854736.
- [41] Ochi A, Yamasoba T, Furukawa S. Contributions of Coding Efficiency of Temporal-Structure and Level Information to Lateralization Performance in Young and Early-Elderly Listeners. *Adv Exp Med Biol*. 2016;894:19-28..
- [42] Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Hara A, Nakashima T, Ogawa K, Okamoto M, Sato H, Usami SI, Yamasoba T, Yokoyama T, Kitamura K. A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44:33-39.

- [43] 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.
- [44] 石川浩太郎. 【いまさら聞けない聴覚検査の ABC】 純音聴力検査とマスクング. 耳喉頭頸 2016;88(6):373-378
- [45] 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.
- [46] 船曳和雄, 内藤 泰: めまい. Medicina 53; 4 増刊号: 152-160, 2016.
- [47] 内藤 泰: 残存聴力がない例の人工内耳でも正円窓アプローチによる保存的手術に意味があるか? ENT 臨床フロンティア Next 耳鼻咽喉科イノベーション - 最新の治療・診断・疾患概念, 小林俊光、高橋晴雄、浦野正美 編, 初版, 中山書店, 東京, 86-88, 2016.全 276 頁
- [48] 藤原敬三, 内藤 泰: 人工聴覚器手術 人工内耳手術 - 内耳奇形の場合 - . JOHNS 32; 9: 1285-1290, 2016.
- [49] 内藤 泰: リンパ瘻とは—疾患概念と病態 Perilymphe fistula-diseases concept and pathophysiology. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88; 10: 716-720, 2016.
- [50] 内藤 泰: 人工内耳に使用する電極は現在どのように選択しますか? . JOHNS 32; 12: 1688-1690, 2016.
- [51] 内藤 泰: 小児人工内耳の大いなる成功と最近のトピックス. 小児耳 37; 3: 295-299, 2016.
- [52] Naito Y, Moroto S, Yamazaki H, Kishimoto I: Speech and hearing after cochlear implantation in children with inner ear malformation and cochlear nerve deficiency. Cochlear Implantation in Children with Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency. Kaga K (ed), Published by Springer. Singapore, pp 147-165, 2017 全 169 頁
- [53] 内藤 泰: 小児人工内耳 - 最近の話題. 小児科 58; 1: 55-62, 2017.

- [54] 内藤 泰, 諸頭三郎: 乳幼児聴力検査. 聴覚検査の実際. 日本聴覚医学会 編, 第4版, 南山堂, 東京, 139-152, 2017. 全 232 頁。
- [55] Kaga K, Asato H eds: Microtia and atresia combined approach by plastic and otologic surgery. KARGER, Switzerland, 2013
- [56] Kaga K, Asato H: Sound lateralization test in patients with unilateral microtia and atresia after reconstruction of the auricle and external canal and fitting of canal-type hearing aids. *Acta Otolaryngol*, 136(4):368-72, 2016
- [57] Kaga K, Asato H: Sound lateralization ability of patients with bilateral microtia and atresia after bilateral reconstruction of auricles and external auditory canals and fitting of new canal-type hearing aids to replace a bone conduction hearing aid. *Acta Otolaryngol*, 137(4):370-4, 2017
- [58] 加我君孝: 『2 つの耳』 左右の耳の形と聴こえの改善手術 第8集 2014. 第9回青空の会、第8回TCの会.
- [59] 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.
- [60] 加我君孝: 小耳症・外耳度閉鎖症に対する外耳道形成術. *JOHNS*, 33(2):257-8, 2017
- [61] Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Yamamoto N, Hiraumi H, Sakamoto T, Shimizu A, Ito J. 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*. 2016 Oct;43(5):489-94.
- [62] Wester JL, Merna C, Peng KA, Lewis R, Sepahdari AR, Ishiyama G, Hosokawa K, Kumakawa K, Ishiyama A. Facial nerve stimulation following cochlear implantation for X-linked stapes gusher syndrome leading to identification of a novel POU3F4 mutation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Dec;91:121-123.