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

難治性聴覚障害に関する調査研究

平成２６～２８年度　総合研究報告書

研究代表者　宇佐美真一

平成２９（２０１７）年3月

目　　次

Ⅰ．総合研究報告
難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------------------------- 1
宇佐美　真一

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----------------------------- 31

Ⅰ．　総合研究報告

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）

総合研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究代表者　宇佐美　真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究分担者　福田　諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

佐藤　宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

原　晃（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）

石川　浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター）

池園　哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

野口　佳裕（信州大学医学部人工聴覚器学講座）

武田　英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）

加我　君孝（東京医療センター臨床研究センター）

松永　達雄（東京医療センター臨床研究センター）

小川　郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

山岨　達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

佐野　肇（北里大学医療衛生学部）

岩崎　聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）

曾根　三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科）

内藤　泰（神戸市立医療センター中央市民病院）

西崎　和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）

羽藤　直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

中川　尚志（九州大学医学部耳鼻咽喉科）

東野　哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

髙橋　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。

本研究では、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録レジストリ・ソフトウエアを用いた症例登録を中心に研究を実施した。各施設過去 20 年分（電子カルテの導入時期により過去 10 年分）の臨床データの収集を目標に、罹患者の詳細な臨床データおよび治療成績の収集を行った。その結果、突発性難聴に関しては 3,149 例、急性低音障害型感音難聴は 1,052 例、遺伝性難聴に関しては 3,450 例と非常に多くの症例の詳細な臨床情報（家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータを収集することができた。また、集積されたデータを基に、罹患者頻度の推定、臨床実態の把握、治療介入手法の効果に関する検討が行われ、研究成果を遺伝性難聴の診療の手引きに反映させるとともに学術論文として公表した。特に、遺伝性難聴（指定難病の若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴を含む）に関しては、日本聴覚医学会のアドホック委員会との共同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て 2016 年 2 月に出版することができた。

A．研究目的

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、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たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。本研究では、各々の疾患の臨床像および治療実態の把握を行う

事を目的に、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、All Japanの研究体制で全国から試料・臨床情報を収集するとともに、治療効果および介入法の検討を行い、客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的に下記の研究を実施した。

（１）臨床情報登録データベースの構築および症例登録

本研究の本研究の対象疾患では希少であるため、臨床情報の収集は全国的かつ継続的に実施する必要がある。研究計画初年度と２年目には、臨床情報調査票を基に作成した臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を用いた症例情報の収集を進めた。

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

（２）適切な医学的介入手法に関する研究

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

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

また日本聴覚医学会のアドホック委員会との合同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会によるレビューを受け必要な改定作業を実施し、再申請を行い日本耳鼻咽喉科学会推薦の診療の手引きとして2016年2月に出版することができた。

（３）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。

（４）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。

（５）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クエ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。

（６）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。本研究では、臨床情報調査票を基に作成した臨床情報データベース

（症例登録レジストリ）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。

C．研究結果

<u>（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</u>

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、次世代シークエ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。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）遺伝性難聴に関する研究成果

「遺伝学的検査（先天性難聴）」を受診した症例の臨床データを中心にデータを収集中であり、現時点で 1,000 例を超える症例の臨床情報（家族歴、聴力像、随伴症状、重症度、治療方法）のデータが収集されている。収集されたデータおよび DNA サンプルを基に、日本人難聴患者の遺伝的背景に関する検討を障害者対策総合研究事業「新しい難聴遺伝子診断システムの開発および臨床応用に関する研究」（代表：宇佐美真一）との連携により実施した。その結果、日本人難聴患者においては、*GJB2*遺伝子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで*CDH23*、*SLC26A4*などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかにした。

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

（３）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。

　また、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ー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.)

（４）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、次世代シークエ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。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)**

（５）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、次世代シークエ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クエ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。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）

（6）各疾患毎に臨床情報収集のための調査項目の検討

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

（7）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

本研究で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。(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

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(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（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（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ろう症例の特徴に関して検討を行った。その結果、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 陽性例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

　本研究では、症例登録レジストリ・ソフトウエアを用いた症例登録を実施し、突発性難聴と遺伝性難聴に関しては 3,000 例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力

像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータが収集された。
また、集積されたデータを基に、罹患者頻度の推定、臨床実態の把握、治療介入手法の効果に関する検討が行われ、研究成果を遺伝性難聴の診療の手引きに反映させるとともに学術論文として公表した。特に、遺伝性難聴（指定難病の若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴を含む）に関しては、日本聴覚医学会のアドホック委員会との共同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て2016年2月に出版することができた。
また、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、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ならに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、本研究のために開発された症例登録レジストリ・ソフトウエ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、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

本研究では、症例登録レジストリ・ソフトウエアを用いた症例登録を実施し、All Japanの研究体制で大規模に詳細な臨床情報家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータが収集された。また、集積されたデータを基に、罹患者頻度の推定、臨床実態の把握、治療介入手法の効果に関する検討が行われ、研究成果を遺伝性難聴の診療の手引きに反映させるとともに学術論文として公表した。特に、遺伝性難聴（指定難病の若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴を含む）に関しては、日本聴覚医学会のアドホック委員会との共同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て2016年2月に出版することができた。

　また、類縁疾患である急性感音難聴に関しては、症例登録レジストリ・ソフトウエ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] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. USH2 Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:123-128. 2015

[2] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN*1 Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:94-99. 2015

[3] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:77-83. 2015

[4] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:193-204. 2015

[5] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:111-117. 2015

[6] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:100-110. 2015

[7] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:118-122. 2015

[8] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:135-141. 2015

[9] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:129-134. 2015

[10] Nishio S, Hattori M, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Naito T, Yoshimura H, Iwasa Y, Mori K, Shima Y, Sakuma N, Usami S.

Gene Expression Profiles of Cochlea and Vestibular Endorgans: Localization and Function of Genes Causing Deafness. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:6-48. 2015

[11] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:177-183. 2015

[12] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:142-147. 2015

[13] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:49-60. 2015

[14] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:84-93. 2015

[15] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:184-192. 2015

[16] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:169-176. 2015

[17] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:158-168. 2015

[18] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. Audiol Neurootol. 20(3):147-152. 2015

[19] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* snd *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:61-76. 2015

[20] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:148-157. 2015

[21] Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, Shiba N, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S, Koike K. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Neurol. 55:52-57. 2016

[22] 日本聴覚医学会編 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 金原出版 2016 東京

[23] 鬼頭良輔、森健太郎、宇佐美真一. 突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討 耳鼻臨床. 108 ⑷ :267-272. 2015

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

[25] 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.

[26] 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.

[27] 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.

[28] 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.

[29] 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.

[30] 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.

[31] 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.

[32] 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.

[33] 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.

[34] 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.

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

[36] 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.

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

[38] 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*.

[39] 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*.

[40] 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*.

[41] 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*.

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

[43] 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*.

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

[45] 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*.

[46] 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*.

[47] 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*.

[48] **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.

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

[50] **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.

[51] **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.

[52] **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.

[53] **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.

[54] **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] **本林光雄、稲葉雄二、山内翔子、川崎洋一郎、柴直子、井坂友一、矢野卓也、西尾信哉、茂木英明、岩崎聡、宇佐美真一、小池健一**:**先天性サイトメガロウイルス感染児の聴力・神経学的予後に関する前方視的臨床研究**. **第** 10 **回　日本小児耳鼻咽喉科学会総会**.2015.5.8-9.**軽井沢プリンスホテル**

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

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

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

[5] 山内翔子、稲葉雄二、川崎洋一郎、本林光雄、柴直子、宮川麻衣子、工　穣、宇佐美真一、小池健一:遺伝性難聴児における神経発達の検討. 第 10 回　日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル

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

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

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

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

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

[11] 吉村豪兼、茂木英明、神田幸彦、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一: 遺伝学的検査により早期診断された非症候群性難聴児に混在する Usher 症候群. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム

[12] 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一: 難聴原因遺伝子の同定と共に別の遺伝子変異保因者であることが診断された 2 家系. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム

[13] 茂木英明、宇佐美真一: 遺伝子コピー数変化（Copy Number Variation）による先天性感音難聴症例. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム

[14] 宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一: 次世代シーケンサーによる人工内耳装用患者の原因遺伝子解析. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム

[15] 松田帆、杉崎一樹、新藤晋、柴崎修、井上智恵、伊藤彰紀、加瀬康弘、宇佐美

真一. CTP 陽性症例の臨床的検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム

[16] 岩崎聡、岩佐陽一郎、宇佐美真一、加我君孝:人工中耳の適応と今後の可能性について. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松

[17] 鬼頭良輔、北野友裕、海沼和幸、宇佐美真一:当科におけるシスプラチンを用いた化学放射線療法の聴力変化の検討. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松

[18] 塚田景大、市瀬彩、宮川麻衣子、森健太郎、内藤泰、北尻真一郎、宇佐美真一: 日本人に見出された *COCH* 遺伝子変異症例. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松

[19] 宮川麻衣子、工　穣、宇佐美真一: 次世代シーケンサーにより見出された BO 症候群の性腺モザイク. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松

[20] 茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一: 次世代シーケンサー解析にて *GPR98* 遺伝子変異を同定し、Usher 症候群 Type2 と診断した一家系. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松

[21] 宇佐美真一:次世代シーケンスの臨床応用～先天性難聴、遺伝性結合組織疾患のパネル解析を中心に～. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学術集会. 2015.6.26-28. 三井ガーデンホテル千葉

[22] Usami SI, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H: Benefit of Genetic Testing for Cochlear Implantation Cadidates. 2015 Annual CORLAS Meeting. 2015.8.24-26. Palace Hotel, San Francisco USA

[23] 佐久間直子、茂木英明、髙橋優宏、宮川麻衣子。荒井康裕、西尾信哉、井上真規、吉田高史、折立伸彦、宇佐美真一: 人工内耳埋込術を施行した *PTPRQ* 遺伝子変異による両側感音難聴の１例. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール

[24] 鬼頭良輔、茂木英明、宇佐美真一、岩崎聡: 一側性高度感音難聴に対して人工内耳埋め込み術を施行した２症例～術後経過と使用状況の関連性について. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール

[25] 野口佳裕、喜多村健: 全国調査における前庭水管拡大症の純音聴力検査所見

の検討. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[26] **松田帆、新藤晋、柴崎修、井上智恵、荒木隆一郎、伊藤彰紀、加藤康弘、宇佐美真一、鈴木衛、池園哲郎**:**外リンパ瘻疑い症例の** CTP **測定値、臨床所見および内耳窓閉鎖術の検討**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[27] **茂木英明、宇佐美真一**: **ミトコンドリア脳筋症家系に認められた** *P2RX2* **遺伝子変異による進行性感音難聴**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[28] **西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一**: **次世代シーケンサーを用いた日本人難聴患**. 1120 **例の網羅的遺伝子解析**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[29] **宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、小林有美子、佐藤宏昭、渡辺知緒、内藤泰、押川千恵、宇佐美真一**: **次世代シーケンサーを用いて見出された** *MYO15A* **遺伝子変異症例ー臨床像と** CI **術後成績の検討ー**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[30] **森健太郎、小林有美子、茂木英明、宮川麻衣子、佐藤宏昭、宇佐美真一**: **次世代シーケンサーで同定された稀な遺伝子変異を原因とする難聴の臨床像**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[31] **吉村豪兼、宮川麻衣子、熊川孝三、西尾信哉、宇佐美真一**: **先天性高度感音難聴における** Usher **症候群タイプ１原因遺伝子解析**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[32] **岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一**: **優性遺伝形式をとる遺伝性難聴** 76 **家系に対する遺伝学的解析**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[33] **石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一**: **遺伝子検査、**CMV **検査を用いた非症候群性先天性難聴の原因診断**. **第** 25 **回日本耳科学会**. 2015.10.7-10. **長崎ブリックホール**

[34] **西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一**: **次世代シーケンサーを用いた日本人難聴患者** 1120 **例の網羅的遺伝子解析**. **第** 60 **回日本人類遺伝学会**. 2015.10.14-17. **京王プラザホテル、東京**

[35] **宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、長野誠、山口敏和**: **次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝子診断**
～保険収載された遺伝学的検査への臨

床応用～. **第 60 回日本人類遺伝学会**. 2015.10.14-17. **京王プラザホテル、東京**

[36] **宮川麻衣子、西尾信哉、服部充、工　穣、宇佐美真一**: **次世代シーケンサーにより見出された** BO **症候群の性腺モザイク**. **第** 60 **回日本人類遺伝学会**. 2015.10.14-17. **京王プラザホテル、東京**

[37] **茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一**: **次世代シーケンサーによる難聴遺伝子解析により眼症状発症前に** Usher **症候群と診断し得た一家系**. **第** 60 **回日本人類遺伝学会**. 2015.10.14-17. **京王プラザホテル、東京**

[38] **宇佐美真一、宮川麻衣子、西尾信哉、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、髙橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原　晃、福田諭、松永達雄、山岨達也**: **若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴について**. **第** 60 **回　日本聴覚医学会総会･学術講演会**. 2015.10.21-23. **京王プラザホテル、東京**

[39] **宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一**: 成人人工内耳装用者の遺伝的背景～**若年発症型両側性感音難聴患者との関連**性について～. **第** 60 **回　日本聴覚医学会総会･学術講演会**. 2015.10.21-23. **京王プラザホテル、東京**

[40] **西尾信哉、宮川麻衣子、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、髙橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原　晃、福田諭、松永達雄、山岨達也、宇佐美真一**: **特発性両側性感音難聴患者**に対する遺伝学的検査～次世代シーケンサーを用いた検査～. **第** 60 **回　日本聴覚医学会総会･学術講演会**. 2015.10.21-23. **京王プラザホテル、東京**

[41] **鬼頭良輔、西尾信哉、池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、髙橋晴雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、原　晃、福田諭、松永達雄、山岨達也、宇佐美真一**: **臨床情報調査票を用いた突**発性難聴の疫学調査～難治性聴覚障害**に関する調査研究班**. **第** 60 **回　日本聴覚医学会総会･学術講演会**. 2015.10.21-23. **京王プラザホテル、東京**

[42] **小川郁、宇佐美真一**: **急性高度難聴の診断基準改訂について**. **第** 60 **回　日本聴覚医学会総会･学術講演会**. 2015.10.21-23. **京王プラザホテル、東京**

[43] **小林有美子、水川知子、嶋本記里人、平海晴一、佐藤宏昭、櫻井孝男、及川絵美子、村井盛子、森健太郎、宇佐美真一**: LOXHD1 **遺伝子変異が同定された兄弟症例**. **第** 60 **回　日本聴覚医学会総会·学術講演会**. 2015.10.21-23. **京王プラザホテル、東京**

[44] **岩崎聡、岩佐陽一郎、吉村豪兼、高橋優宏、宇佐美真一、加我君孝**: **一側性高度感音難聴に対する人工内耳症例の長期成績**. **第** 60 **回　日本聴覚医学会総会·学術講演会**. 2015.10.21-23. **京王プラザホテル、東京**

[45] 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**

[46] 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**

[47] **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**

[48] **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**

[49] **野口佳裕、喜多村健**: **全国調査における前庭水管拡大症** 387 **例の臨床所見の検討**. **第** 74 **回　日本めまい平衡医学会総会**. 2015.11.25-27. **長良川国際会議場、岐阜都ホテル**

[50] **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**

[51] **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**

[52] **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**

[53] **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

[54] 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 Universiy of Hong Kong

[55] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S.. Comprehensive vestibular functions of hereditary hearing loss patiens with GJB2 mutations. 29th Barany Society Meeting 2016. 2016.6.5-8. Seoul, Korea

[56] 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）

[57] 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）

[58] 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）

[59] 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）

[60] 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）

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

[62] 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）

[63] 野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断ー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）

[64] 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）

[65] 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ー次世代シーケンサーの臨床応用ー. **第** 26 **回日本耳科学会**. 2016.10.5-8. **ホテル国際** 21**（長野市）**

[66] **佐久間直子、茂木英明、髙橋優宏、荒井康裕、西尾信哉、折舘伸彦、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）**

[67] **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）**

[68] **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）**

[69] **茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、工　穣、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）**

[70] **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）**

[71] **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）**

[72] **鈴木宏明、野口佳裕、茂木英明、工　穣、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 Soundbrdge**）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）**

[73] **髙橋晴雄、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）**

[74] **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）**

[75] **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）**

[76] **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）

[77] 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）

[78] 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）

[79] 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）

[80] 工　穣、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）

[81] 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　穣、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）

[82] 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）

[83] 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）

[84] 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

[85] 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

研究業績の一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

[1] Shearer AE, Eppsteiner RW, Booth KT, Ephraim SS, Gurrola J2nd, Simpson A, Black-Ziegelbein EA, Joshi S, Ravi H,Giuffre AC, Happe S, Hildebrand MS, Azaiez H, Bayazit YA, Erdai ME, Lopez-Escamez JA, Gazquez I, Tamayo ML, Gelvez NY, Leal GL, Jalas C, Ekstein J, Yang T, Usami S, Kahrizi K, Bazazzadegan N, Najmabadi H, Scheetz TE, Braun TA, Casavant TL, LeProust EM, Smith RJ. Utilizing ethnic-specific differences in minor allele frequency to recategorize reported pathogenic deafness variants. Am J Hum Genet. 95:445-453. 2014

[2] Abe S, Nagano M, Nishio S, Kumakawa K, Usami S. High-frequency involved hearing loss Caused by Novel Mitochondrial DNA Mutation in 16S Ribosomal RNA Gene. Otol Neurotol. 35: 1087-1090. 2014

[3] Ishikawa K, Naito T, Nishio S, Iwasa Y, Nakamura K, Usami S, Ichimura K. A Japanese family showing high-frequency hearing loss with *KCNQ4* and *TECTA* muations. Acta Otolaryngol. 134:557-563. 2014

[4] Yano T, Nishio S, Usami S, deafness gene study consortium. Frequency of mitochondrial mutation in non- syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. J Hum Genet. 59:100-106. 2014

[5] Miyagawa M, Nishio S,　Usami S. Mutation spectrum and genotype- phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese: a large cohort study. J Hum Genet. 59: 262-268. 2014

[6] Yoshimura Y, Iwasaki S, Nishio S, Kumakawa K, Tono T, Kobayasi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Facilitates Diagnosis of Patients with Usher Syndrome Type 1. PLoS ONE. 9:e90688. 2014

[7] Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refactory to systemic corticosteroid treatment. BMC Medicine. 12:2-8. 2014

[8] **工　穣**: **単一遺伝子異常と疾患　　難聴と眼の異常**. JOHNS. 30:727-732. 2014

[9] **西尾信哉、宇佐美真一**: **難聴における遺伝子医療の現状**. **医学のあゆみ**. 250: 371-377. 2014

[10] **宇佐美真一**: **知っておきたい甲状腺診療** 4　Pendred **症候群の診断と治療**. MB ENT. 172: 53-58. 2014

[11] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. USH2 Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:123-128. 2015

[12] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN*1 Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:94-99. 2015

[13] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:77-83. 2015

[14] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:193-204. 2015

[15] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:111-117. 2015

[16] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:100-110. 2015

[17] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:118-122. 2015

[8] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:135-141. 2015

[19] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:129-134. 2015

[20] Nishio S, Hattori M, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Naito T, Yoshimura H, Iwasa Y, Mori K, Shima Y, Sakuma N, Usami S. Gene Expression Profiles of Cochlea and Vestibular Endorgans: Localization and Function of Genes Causing Deafness. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:6-48. 2015

[21] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a

MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:177-183. 2015

[22] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:142-147. 2015

[23] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:49-60. 2015

[24] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:84-93. 2015

[25] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:184-192. 2015

[26] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:169-176. 2015

[27] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:158-168. 2015

[28] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. Audiol Neurootol. 20(3):147-152. 2015

[29] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* snd *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:61-76. 2015

[30] Miyagawa M, Nishio S, Kumakaa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. Ann Otol Rhinol Laryngol. 124:148-157. 2015

[31] Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, Shiba N, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S, Koike K. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection.

Pediatr Neurol. 55:52-57. 2016
[32] 日本聴覚医学会編 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 金原出版 2016 東京
[33] 鬼頭良輔、森健太郎、宇佐美真一. 突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討 耳鼻臨床. 108 ⑷ :267-272. 2015
[34] 西尾信哉、鬼頭良輔、宇佐美真一. 突発性難聴の遺伝的背景. MB ENT. 183:58-67. 2015
[35] 寺西正明,曾根三千彦. 糖尿病と突発性難聴・変動性感音難聴 ENTONI 177:1-7. 2015.
[36] 曾根 三千彦. EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療:突発性難聴に対する高気圧酸素療法のエビデンスは？59-6,2015 中外医学社
[37] 下野真理子,曾根三千彦. 突発性難聴と急性低音障害型感音難聴. ENTONI 183:8-13; 2015.
[38] 曾根三千彦. 突発性難聴とその周辺疾患：突発性難聴の臨床. 耳鼻咽喉・頭頸部外科 87：574-578;2015.
[39] Suga K, Kato M, Yoshida T, Nishio N, Nakada T, Sugiura S, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Changes in endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease treated conservatively for more than 1 year. Acta Otolaryngol. 2015 ;135:866-70.
[40] Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Suzuki K, Iwano S, Satake H, Sone M, Ikeda M. Heavily T2-Weighted 3D-FLAIR Improves the Detection of Cochlear Lymph Fluid Signal Abnormalities in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. Magn Reson Med Sci. 2016 11;15:203-11.
[41] Sone M, Yoshida T, Morimoto K, Teranishi M, Nakashima T, Naganawa S. Endolymphatic hydrops in superior canal dehiscence and large vestibular aqueduct syndromes. Laryngoscope. in press
[42] 佐藤宏昭：急性感音難聴. 今日の治療指針 2015 年版 医学書院、東京、1409-1410. 2015
[43] 佐藤宏昭：急性低音障害型感音難聴の治療法のエビデンスは？ 4. 感音難聴 EBM 耳鼻咽喉科－頭頸部腫瘍の治療 2015-2016 中外医学社、東京、67-69. 2015
[44] 福田宏治、佐藤宏昭：急性低音障害型感音難聴の治療とインフォームドコンセント. 耳鼻喉科診療スキルアップ 32－私のポイント－ ENTONI 192：29-35. 2016
[45] Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T, Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T. Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. Auris Nasus Larynx in press.
[46] Kinoshita M, Kikkawa Y, Sakamoto T, Kondo K, Ishihara K, Konno T, Pawsey N, Yamasoba T. Safety, reliability, and operability of cochlear implant electrode arrays coated with biocompatible polymer. Acta oto-laryngologica. 135: 320-327, 2015

[47] Kamogashira T, FujimotoC, Yamasoba T. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. BioMed research international. 617207, 2015

[48] Sakamoto T, Yamasoba T. Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss. J Clin Exp Pathol5 (250), 2161-0681.1000250

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

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

[51] 山岨達也 : 老人性難聴:疫学。病態、治療戦略. 都耳鼻会報 146:34-38. 2015

[52] 和田哲郎. 職域に生かす耳鼻咽喉科の最新知識 騒音性難聴①. 産業医学ジャーナル 38:77-82, 2015.

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

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

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

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

[57] 石川浩太郎. 【障がい者が東京の街を歩けるか-2020 年東京パラリンピック開催に向けて-】聴覚障がい 聴覚障がい者の生理機能と病態像と ADL 上の注意事項.MB Med Reha 187:55-61. 2015

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

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

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

[61] 永井遼斗、松永達雄. 図説シリーズ「目で見る遺伝医学」ー難聴の遺伝医学, 国立医療学会誌「医療」, 70(3): 160-166, 2016.

[62] 松永達雄、山本修子、村山圭. 指定難病制度を踏まえたミトコンドリア病の診療, 耳鼻咽喉

科･頭頸部外科, 88(3):240-247, 2016.

[63] Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K et al., Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: a retrospective observational study. Auris Nasus Larynx 12. 2015

[64] 熊川孝三、神崎　晶、宇佐美真一、岩崎　聡、山中　昇、土井勝美、内藤　泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄、神田幸彦: 本邦における人工中耳（Vibrant Soundbridge ®）臨床治験ーアンケートによる自覚的評価結果についてー. 日本耳鼻咽喉科学会会報 118:1309-318, 2015.

[65] 土井　勝美、神崎　晶、熊川　孝三、宇佐美真一、岩崎　聡、山中　昇、内藤　泰、暁清文、東野　哲也、高橋　晴雄、神田　幸彦. VIBRANT SOUNDBRIDGE ®国内臨床治験の有効性と安全性の評価。日本耳鼻咽喉科学会会報　118:1449-1458, 2015.

[66] 熊川孝三：人工聴覚機器の進歩　ー聴性脳幹インプラント（Auditory brainstemimplant）ー. 日耳鼻　118, 809-815, 2015.

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

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

[69] 岸本逸平, 内藤　泰: 内耳奇形の分類と人工内耳手術. MB ENT　181: 45-50.

[70] 内藤　泰: 内耳奇形の画像診断. 日耳鼻　専門医通信　118: 1080-1081.

[71] Kishimoto I, Moroto S, Fujiwara K, Harada H, Kikuchi M, Suehiro A, Shinohara S, Naito Y: Bilateral dupulicationof the internal auditory canal: A case with successful cochlear implantation. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology　79: 1595-1598. 2015

[72] 内藤　泰: 耳鼻咽喉科疾患の最新画像診断ー側頭骨.　日耳鼻　118: 1169-1181. 2015

[73] Tona R, Naito Y, Moroto S, Yamamoto R, Fujiwara K, Yamazaki H, Shinohara S, Kikuchi M: Audio-visual integration during speech perception in prelingually deafened Japanese children revealed by the McGurk effect. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 79: 2072-2078. 2015

[74] Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T, Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T: Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss.　Auris Nasus Larynx, 2015. [Epub ahead of print]

[75] 内藤　泰: 小児側頭骨 CT の読み方. 小児耳　36: 246-250.

[76] **松田圭二，東野哲也，神崎晶，熊川孝三，宇佐美真一，岩崎聡，山中昇，土井勝美，内藤　泰，暁清文，高橋晴雄，神田幸彦：伝音・混合性難聴に対する EMT 正円窓留置による VIBRANT SOUNDBRIDGE®の効果．日耳鼻 119：37-45，2016．**

[77]**内藤　泰：人工内耳－その大いなる成功と未来展望．Clinical Neuroscience 34: 224-229．**

[78] **岩崎聡，宇佐美真一，熊川孝三，佐藤宏昭，髙橋晴雄，土井勝美，東野哲也，内藤泰，羽藤直人：人工内耳 VSB(Vibrant Soundbridge®)の手引き（マニュアル）．Otol Jpn 2：29-36．**

[79] 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.

[80] 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.

[81] 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.

[82] 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.

[83] 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.

[84] 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.

[85] 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.

[86] 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.

[87] 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.

[88] 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.

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

[90] 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.

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

[92] 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*.

[93] 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*.

[94] 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*.

[95] 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*.

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

[97] 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*.

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

[99] 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*.

[100] 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*.

[101] 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*.

[102] **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.

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

[104] **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.

[105] **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.

[106] **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.

[107] **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.

[108] **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.

[109] **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．**

[110] 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

[111] 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

[112] 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

[113] 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

[114] 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

[115] 近藤真前, 清水謙祐, 五島史行, 北原糺, 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

[116] 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

[117] 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

[118] 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.

[119] 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..

[120] 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.

[121] 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.

[122] 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. 耳喉頭頸 2016;88(6):373-378

[123] 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.

[124] 船曳和雄, 内藤　泰: めまい. Medicina 53; 4 増刊号: 152-160, 2016.

[125] 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

[126] 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.

[127] 内藤　泰: リンパ廔とはー疾患概念と病態 Perilympha fistula-diseaes concept and pathophysiology. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88; 10: 716-720, 2016.

[128] 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.

[129] 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.

[130] 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

[131] 内藤　泰: 小児人工内耳ー最近の話題. 小児科 58; 1: 55-62, 2017.

[132] 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。

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

[134] 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

[135] 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

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

[137] 加我君孝：『2 つの耳』ー左右の耳の形と聴こえの改善手術ー　第 9 集　2015. 第 10 回青空

の会、第 9 回 TC の会.

[138] 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

[139] 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.

[140] 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.

平成26～28年度 厚生労働科学研究費補助金　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

①診断基準（改定）

（１）突発性難聴

突発性難聴診断基準

（厚生省特定疾患B 突発性難聴調査研究班C　1973 年）

（厚生労働省B 難治性聴覚障害に関する研究班C　2015 年改訂）

主症状

1．突然発症
2．高度感音難聴
3．原因不明

参考事項

1．難聴（標準純音聴力検査での隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上の難聴が 72 時間以内に生じた）
  （１）急性低音障害型感音難聴と診断される例を除外する
  （２）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
  （３）文字どおり即時的な難聴、または朝、目が覚めて気づくような難聴が多いが、数日をかけて悪化する例もある
  （４）難聴の改善·悪化の繰り返しはない
  （５）一側性の場合が多いが、両側性に同時罹患する例もある
2．耳鳴
  難聴の発生と前後して耳鳴を生ずることがある
3．めまい、および吐気·嘔吐
  難聴の発生と前後してめまい、および吐気·嘔吐を伴うことがあるが、めまい発作を繰り返すことはない
4．第８脳神経以外に顕著な神経症状を伴うことはない

診断の基準　：主症状の全事項をみたすもの

突発性難聴の重症度分類

（厚生省特定疾患「急性高度難聴調査研究班」　1998 年）

重症度	初診時聴力レベル
Grade１	40dB 未満
Grade２	40dB 以上、60dB 未満
Grade３	60dB 以上、90dB 未満
Grade４	90dB 以上

注１　標準純音聴力検査における 0.25kHz、0.5kHz、1kHz、2kHz、4kHz の 5 周波数の閾値の平均とする。

注２　この分類は発症後２週間までの症例に適用する。

注３　初診時めまいのあるものでは a を、ないものでは b を付けて区分する(例：Grade３a、Grade４b)

突発性難聴・聴力回復の判定基準

（厚生省特定疾患「急性高度難聴調査研究班会議）　1984 年）

治癒（全治）

1. 0.25kHz、0.5kHz、1kHz、2kHz、4kHz の聴力レベルが 20dB 以内に戻ったもの
2. 健側聴力が安定と考えられれば、患側がそれと同程度まで改善したとき

著明回復

上記 5 周波数の算術平均が 30dB 以上改善したとき

回復（軽度回復）

上記 5 周波数の算術平均が 10～30dB 改善したとき

不変（悪化を含む）

上記 5 周波数の算術平均が 10dB 未満の改善のとき

（２）急性低音障害型感音難聴

急性低音障害型感音難聴の診断基準

（厚生省「急性高度性難聴に関する調査研究班」　2000 年）

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年改訂）

主症状

１．急性あるいは突発性に耳症状（耳閉塞感、耳鳴、難聴など）が発症

２．低音障害型感音難聴

３．めまいは伴わない

４．原因不明

参考事項

１．難聴：標準純音聴力検査で

①低音域 3 周波数(0.125kHz, 0.25kHz, 0.5kHz）の聴力レベルの合計が 70dB 以上

②高音域 3 周波数（ 2kHz, 4kHz, 8kHz）の聴力レベルの合計が 60dB 以下

２．蝸牛症状が反復する例がある

３．反復症例に聴力レベルが診断基準に合致しない例がある

４．メニエール病に移行する例がある

５．軽いめまい感を訴える例がある

６．時に両側性の例がある

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

８．チンパノメトリー、耳管機能検査測定装置により耳管狭窄症、耳管開放症などの中耳疾患が否定される

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

急性低音障害型感音難聴の重症度分類

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

Grade　１　：　LT3 合計が 100dB 未満

Grade　２　：　LT3 合計が 100dB 以上、130dB 未満

Grade　３　：　LT3 合計が 130dB 以上、160dB 未満

Grade　４　：　LT3 合計が 160dB 以上

注１　LT3 は標準純音聴力検査における 0.125kHz、0.25kHz、0.5kHz の 3 周波数の閾値の平均とする。

急性低音障害型感音難聴・聴力回復の判定基準

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

１.治癒　（全治）

⑴ 低音３周波数（0.125 kHz、0.25 kHz、0.5 kHz）の聴力レベルが 20dB 以内に戻ったもの

⑵ 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もの

２.改善

低音３周波数の平均聴力レベルが 10dB 以上改善し、かつ治癒に至らないもの

３.不変

低音３周波数の平均聴力レベルの改善が 10dB 未満のもの

４. 悪化

上記１、２、３以外のもの

（３）外リンパ瘻

外リンパ瘻診断基準

（厚生労働省特定疾患「急性高度難聴に関する調査研究班」　2012 年）

１．確実例

下記項目のうちいずれかを満たすもの。

（１）顕微鏡検査・内視鏡検査

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

（２）生化学的検査

中耳から外リンパ特異的蛋白が検出できたもの*。

＊外リンパ特異的蛋白 Cochlin-tomoprotein（CTP）の検出法

中耳に 0.3cc の生理食塩水を入れ、シリンジ内で 3 回出し入れし、中耳洗浄液を回収する。

ポリクローナル抗体によるエライザ法で蛋白を検出する。

カットオフ値は以下の通りである。

0.8 ng/mL 以上が陽性

0.4 以上、0.8 ng/mL 未満が擬陽性

0.4 ng/mL 未満が陰性

2.疑い例

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

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

（２）外因性の圧外傷（爆風，ダイビング，飛行機搭乗など）

（３）内因性の圧外傷（はなかみ，くしゃみ，重量物運搬，力みなど）

鑑別除外診断

他の原因が明らかな難聴、めまい疾患（ウィルス性難聴、遺伝性難聴、聴神経腫瘍など）

3. 参考

（１）明らかな原因、誘因が無い例(idiopathic)がある。

（２）下記の症候や検査所見が認められる場合がある。

1.「水の流れるような耳鳴」または「水の流れる感じ」がある。
2. 発症時にパチッなどという膜が破れるような音（pop 音）を伴う。
3. 外耳、中耳の加圧または減圧でめまいを訴える。または眼振を認める。
4. 画像上、迷路気腫、骨迷路の瘻孔など外リンパ瘻を示唆する所見を認める。
5. 難聴、耳鳴、耳閉塞感の経過は急性、進行性、変動性、再発性などであるが、聴覚異常を訴えずめまい・平衡障害が主訴の場合がある。

外リンパ瘻重症度分類

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

正常　軽度　中等度　高度　重度と分類する

A. 難聴*

正　常：25dB 未満

軽　度: 25 dB 以上 40dB 未満

中等度: 40 dB 以上 70dB 未満

高　度: 70 dB 以上 90dB 未満

重　度: 90 dB 以上

B. めまいによる日常活動の制限

正　常：　めまい無し

軽　度：　めまいはあるが日常生活には支障がない

中等度：日常生活に影響がある

高　度：　日常生活に大きな支障がある

重　度：　日常生活や仕事がほぼ不可能

ここでいう日常生活とは、就労・家事・育児・送迎・介護・社会生活などその人のそれまでの生活の中で通常必要とされてきた、あるいは現在も必要とされている、すべての行為を含める。

A,B いずれか重症の方を総合的重症度とする。重症度は最悪時で判定する。

*平均聴力レベル算出には 4 周波数(0.5 kHz、1 kHz、2 kHz、4 kHz)の聴力レベルの算術平均(0.5 kHz +1 kHz +2 kHz +4 kHz)/4 を用いることを推奨する。
（日本聴覚医学会難聴対策委員会 難聴対策委員会報告 - 難聴(聴覚障害)の程度分類について - 2014.7.1 による）

（４）騒音性難聴・音響外傷

騒音性難聴　診断基準

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

確実例

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

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

準確実例

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

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

参考例

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

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

音響外傷　診断基準

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

確実例

　爆発音やコンサートなどにより強大音に暴露された後、速やかに難聴を発症したもの

　聴力型、難聴の程度、片側性あるいは両側性は問わない

準確実例

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

参考例

　上記のうち圧力変化による外リンパ瘻が否定できないもの

（５）ムンプス難聴

ムンプス難聴診断基準

（厚生労働省特定疾患「急性高度難聴調査研究班」　2012 年）

1．確実例

⑴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

⑵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

⑴家族・友人にムンプス罹患があった症例

⑵確実例⑴における日数と差のあった症例

（６）特発性両側性感音難聴

特発性両側性感音難聴診断基準（案）

（厚生省特発性両側性感音難聴調査研究班、1977 年）

（厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2015 年改訂）

次の３条件を満たす感音難聴のことである

１．進行性である

２．両側性である

３．原因不明である

４．若年発症型両側性感音難聴を除く

解説

１．進行性について

進行性はオージオグラムによって追跡確認されたものである。進行の速度は問わないが、かなり急速に進行するもの、またはその時期をもったものを対象とする。また、時期によって多少の変動を繰り返すものでも全体として悪化の傾向を示すものは含まれる。年齢変化によると思われるものは除く。

２．両側性について

両側性とは常に両側が同様な病像を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

３．原因不明について

原因不明とはその発症に明らかな時期的因果関係をもって難聴原因としての既知の外的因子(例えば騒音、外傷、中毒など、発現機構の明らかなもの）および内的因子（難聴原因遺伝子など）が関与していないという意味である。他疾患に合併したと思われるものでも、その因果関係が明瞭でないものは含まれる。

４．若年発症型両側性感音難聴を除く

40 歳までに発症する若年発症型両側性感音難聴は別の診断基準で診断されるので除外する。

若年発症型両側性感音難聴　診断基準

（厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2015 年）

次の３条件を満たす感音難聴のことである

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

解説

1. 遅発性の若年発症について

（１）４０歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は 125Hz, 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000Hz, 8000Hz の全周波数にわたり 55 歳未満では 20dB 未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は５５歳以降に認められる。したがって４０歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考える事が妥当である。

（２）遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

・新生児聴覚検査、１歳半健診、３歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが確認できるもの。

・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが確認できたもの。

2. 両側性について

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

3. 原因について

（１）既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されている

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1*

遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の変異が同定されている。これらの遺伝子変異が同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子変異による難聴者の占める割合は、難聴者全体（加齢性難聴は除く）の 0.14%～1.9%程度であることが明らかとなっている。

（２）既知の外的因子が除外されているもの。

例えば純音聴力検査で 4000Hz の閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT 検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルス IgM 抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など外的因子が明らかなものは除く。

若年発症型両側性感音難聴　重症度分類

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

日本聴覚医学会による聴力障害の重症度分類を用いて、長期の療養が必要となる「良聴耳中等度以上」を対象とする。

日本聴覚医学会による聴力障害の重症度分類

平均聴力レベル（500、1000、2000Hz の平均）

軽度：26～40dB 未満

中等度：40～70dB 未満

高度：70～90dB 未満

重度：90dB 以上

（６）特発性両側性感音難聴

両側小耳症・外耳道閉鎖症 診断基準（案）

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

Ⅰ．診断基準

Marx の分類

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

朝戸・加我の分類

A. 耳垂型	B. 小耳甲介型	C. 耳甲介型	D. 非典型型	E. 無耳症
耳垂のみが 残存するタイプ。 最も頻度が高い	小さな耳甲介が 残存する タイプ	主に上半分の欠 損で耳甲介が残 存する タイプ	A から C までにあ てはまらない部 分が残存するタ イプ	痕跡的な残存部 のみ。頻度は極め て稀

Ⅱ．外耳道閉鎖症の分類

Shuchnecht の分類　（側頭骨 CT を用いる）

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

Ⅲ．診療指針（ガイドライン）

１）　聴力検査

２）　耳介形成術

３）　外耳道形成術

４）　義耳の装用

５）　埋込型骨導補聴器の手術

６）　耳穴型補聴器装用

（７）サイトメガロ難聴

先天性 CMV 感染症による難聴　診断基準

（厚生労働省「難治性聴覚障害に関する研究班」　2015 年）

次の条件を満たす感音難聴のことである

１．参考事項１に示した検査法で先天性 CMV 感染症と診断された。

２．先天性もしくは４～5 歳までに遅発性・進行性の難聴として診断される。

３．既知の因子によるものを除く。

解説

１．参考事項１：妊娠中の妊婦の CMV IgG が陽性で、出生 2 週間以内の新生児の尿もしくは唾液、保存臍帯のいずれかで CMV DNA PCR 検査で陽性と診断されたもの。

２．難聴は両側性、一側性の場合がある。症候性、非症候性の先天性 CMV 感染症においても難聴の発症はある。

３．先天性 CMV 感染症だからと言って必ずしも難聴を発症するわけではない。難聴遺伝子検査、他の感染症、出生児の外傷など難聴発症機構の明らかなものが除外されている。

先天性 CMV 感染症による難聴　重症度分類（案）

（厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2015 年）

日本聴覚医学会による聴力障害の重症度分類を用いて、長期の療養が必要となる「良聴耳中等度以上」を対象とする。

日本聴覚医学会による聴力障害の重症度分類

平均聴力レベル（500、1000、2000Hz の平均）

軽度：26～40dB 未満

中等度：40～70dB 未満

高度：70～90dB 未満

重度：90dB 以上