

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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美真一

平成30（2018）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

当科成人難聴遺伝子診断患者における若年発症型両側性感音難聴の 検討 佐藤 宏昭	----	26
当施設における難聴関連指定難病の動向調査 原 晃	----	30
難治性聴覚障害に関する調査研究 石川 浩太郎	----	32
若年発症型両側性感音難聴症例の遺伝子検査結果、聴覚・前庭機能障 害の検討 池園 哲郎	----	37
残存聴力活用型人工内耳埋込術を施行した若年発症型両側性感音難 聴の1例 武田 英彦	----	41
ミトコンドリア脳筋症（Leigh脳症）を伴う1例の難聴の経過 加我 君孝	----	47
東京大学における若年発症型感音難聴症例の検討 山嵜 達也	----	50
若年発症型両側性感音難聴、ミトコンドリア難聴、アッシャー症候群 の臨床的検討 佐野 肇	----	53
当科における若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群、ミトコン ドリア難聴の検討 岩崎 聡	----	56
当施設における若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の症例 報告 曾根 三千彦	----	60
難治性聴覚障害に関する調査研究：当科におけるUsher症候群および ミトコンドリア病による高度難聴に対する人工内耳手術効果の検討 内藤 泰	----	64
岡山大学病院耳鼻咽喉科におけるミトコンドリア3243A>G変異症例 の検討 西崎 和則	----	70
当科でUsher症候群の原因遺伝子が同定された症例の臨床的特徴につ いて 山下 裕司	----	75

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 のレジストリについて 羽藤 直人	----	79
難治性聴覚障害に関する調査研究 中川 尚志	----	82
宮崎大学人工内耳症例における指定難病3疾患の検討 東野 哲也	----	84
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四報 高橋 晴雄	----	88
難治性聴覚障害に関する調査研究 鈴木 幹男	----	93
当院におけるアッシャー症候群タイプ1の臨床所見の検討 中西 啓	----	95
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----	99

## · 總括研究報告

平成29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 松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

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）

野口 佳裕（国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科）

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）

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）

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）

村田 敏規（信州大学医学部眼科）

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）

山下 裕司（山口大学医学部耳鼻咽喉科）

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）

鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

小橋 元（獨協大学医学部公衆衛生学講座）

茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究協力者 片田 彰博（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）  
新谷 朋子（札幌医科大学耳鼻咽喉科）  
小林 由美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）  
佐藤 輝幸（秋田大学医学部耳鼻咽喉科）  
欠畑 誠治（山形大学医学部耳鼻咽喉科）  
宮崎 浩充（東北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）  
阿部 聡子（虎の門病院耳鼻咽喉科）  
西山 信宏（東京医科大学耳鼻咽喉科）  
白井 杏湖（東京医科大学耳鼻咽喉科）  
高橋 優宏（国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科）  
大神 麻由里（東海大学医学部耳鼻咽喉科）  
荒井 康裕（横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科）  
佐久間 直子（横浜市立大学市民医療センター）  
中村 好一（自治医科大学公衆衛生学部門）  
牧野 伸子（自治医科大学公衆衛生学部門）  
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）  
藤阪実千郎（富山大学医学部耳鼻咽喉科）  
古庄 知己（信州大学医学部遺伝医学講座）  
宮川 麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
北尻 真一郎（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
江崎 友子（あいち小児保健医療総合センター）  
竹内 万彦（三重大学医学部耳鼻咽喉科）  
中山 潤（滋賀医科大学耳鼻咽喉科）  
岡野 高之（京都大学医学部耳鼻咽喉科）  
西村 洋（国立病院機構大阪医療センター耳鼻咽喉科）  
太田 有美（大阪大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

石野 岳志（広島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
益田 慎（県立広島病院耳鼻咽喉科）  
宮之原 郁代（鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
片岡 裕子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）  
菅谷 明子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）  
武田 憲昭（徳島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）  
神田 幸彦（神田 ENT 医院耳鼻咽喉科）  
松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）  
我那覇 章（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

## 研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。本研究では、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、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 29 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臨床的特徴と重症度および遺伝子変異の種類とその特徴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 *EYA4* 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とその臨床的特徴について、各施設における症例数と臨床像を調査した。疑い例を含め 47 症例が挙げられ、難聴のみと思われていた症例の中に、アッシャー症候群が潜在していると思われた。

また、若年発症型感音難聴およびアッシャー症候群に関する疫学調査、詳細な臨床情報を収集するため、Web ベースの症例登録レジストリ・ソフトウェアを採用し、簡便な症例登録と、高い情報セキュリティでの症例集積可能なシステムの開発および本運用を開始した。今後、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ることで得られた成果は、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。

### A．研究目的

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期

に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の

中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、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、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、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

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臨床的特徴、重症度分類に関する研究

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もの、と定義されている。現在の診断基準では、7遺伝子(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子)について病的変異が認められたものとされている。これらの原因遺伝子変異による難聴は、論文などの症例報告から、

両側性で、かつ進行性の感音難聴を呈することが知られているが、希少な疾患であるため、どの程度の進行を示すか、また聴力に関する重症度などは、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について、比較的頻度の高い原因遺伝子から順にその臨床像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5,564例の網羅的解析を行った。具体的には、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子のうち、比較的頻度が高いと考えられる *KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1*、*ACTG1* に関して、重症度および進行性に関して分析を行った。

### (2) 新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 *EYA4* 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。しかし、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 *EYA4* 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、*EYA4* 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、および臨床的特徴に関して

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とした。各施設に通院中の難聴患者について、疑い例も含めてピックアップし、可能な症例については、原因遺伝子の探索を行い、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状に関して検討を行った。

### (4) 若年発症型感音難聴とアッシャー症候群に関する疫学調査に関して

若年発症型感音難聴やアッシャー症候群は希少疾患であるため、罹患者頻度、詳細な臨床情報をはじめとした重症度などを収集するのは容易ではない。また限定的な地域での調査では偏りが生じる可能性が高い。そのため、All Japan 体制での症例の収集をより強力に推進するため、詳細な臨床情報のフォーマットを統一した形式で入力可能な Web ベースのシステムを開発するとともに本運用を開始した。

#### (5) 急性感音難聴診療の手引き

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。

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

## **C . 研究結果**

### (1) 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴、重症度分類に関する研究

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 5,564 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」班および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。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）のうち、比較的頻度が高いと考えられる *KCNQ4*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*

に関して、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、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、日本人難聴家系のうち、常染色体優性遺伝形式をとる1,322家系から、*KCNQ4* 遺伝子変異は79症例（24種類）（頻度6.6%）、*TECTA* 遺伝子変異は35症例（30種類）（頻度2.7%）、*WFS1* 遺伝子変異は19症例（13種類）（頻度1.7%）、*ACTG* 遺伝子変異が2種類（4症例・0.35%）に見出された。*KCNQ4* 遺伝子変異では、c.211delC:p.Q71fs が約半数に認められ、日本人に非常に頻度の高い原因であることが明らかとなった。*KCNQ4* 遺伝子変異による難聴の臨床的な特徴に関しては、高音部の難聴をきたす症例が多いが、変異部位により皿型や高音漸傾型の聴力像を呈するケースがあることが明らかとなった。また同様に *TECTA* 遺伝子変異に関しては、c.5597C>T:p.T1866M が複数の家系に認め

られた。この変異は全く異なる人種（オランダ、韓国）からも難聴の原因として報告があり、本遺伝子における Mutation hot spot と考えられた（図1）。

また、*TECTA* 遺伝子変異に関しては、その変異の種類により、聴力像が異なることが明らかとなり、これは従来、症例報告では示されていたものを裏付けるものとなった（図2）。

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患者に関して、頻度の高い遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとることが明らかとなった。そのうち、*KCNQ4* 遺伝子と *TECTA* 遺伝子に関しては高頻度に同じ変異が原因となることが示唆された。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、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。

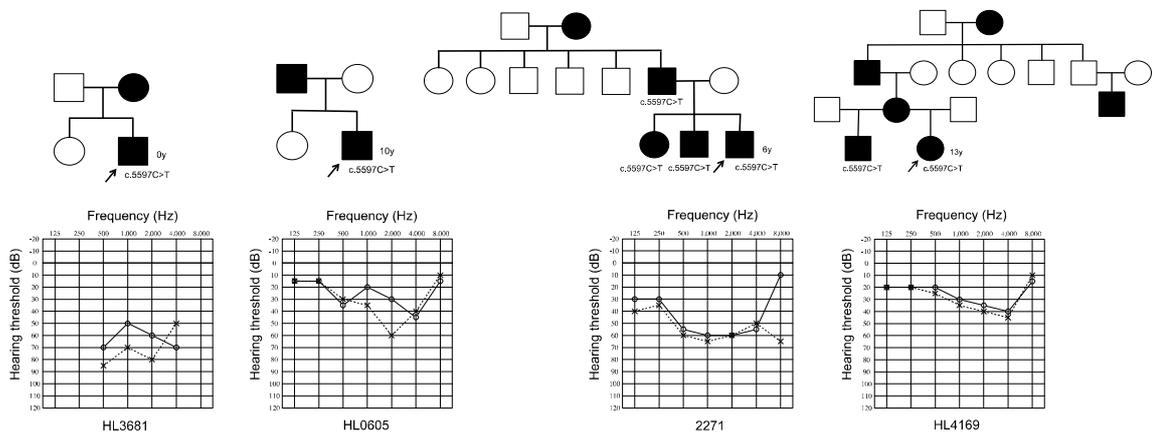


図1 同一の *TECTA* 遺伝子変異が見出された家系とその聴力像  
いずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系。いずれも中音域に難聴を示す「皿型」中等度難聴。本変異は海外からも報告があり Mutation hot spot と考えられる。

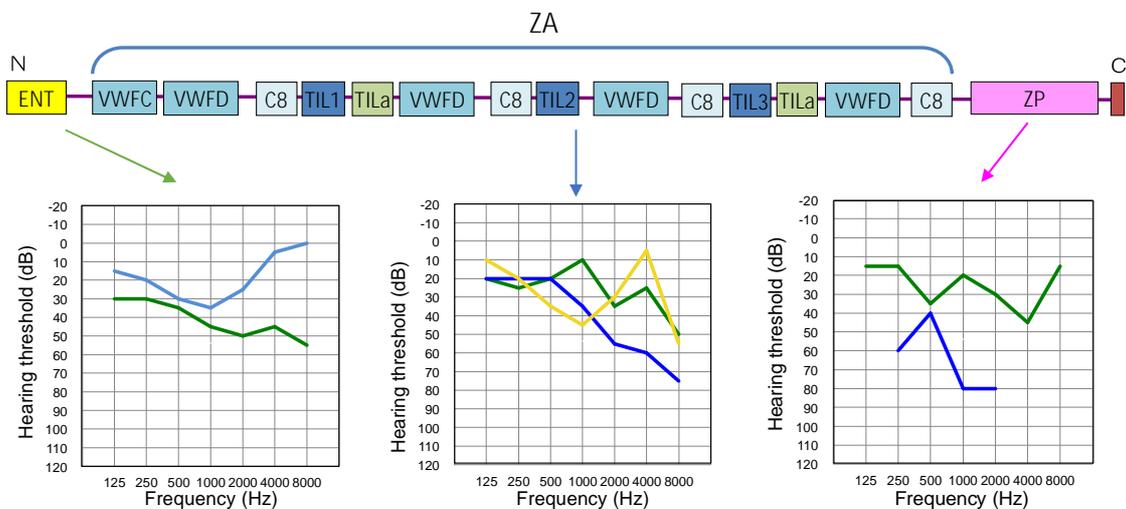


図2 TECTA 遺伝子変異の位置と聴力像

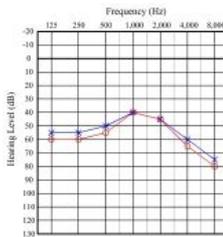
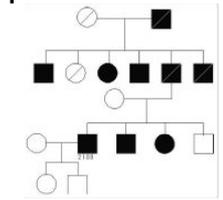
それぞれの変異の位置により、N 末(図左側)に近いと高音部の難聴をきたす傾向があり、C 末端(図右側)の ZP ドメインにおける変異では皿型の難聴を示す傾向が認められる。

## ( 2 ) 新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 EYA4 遺伝子変異の臨床像に関する検討

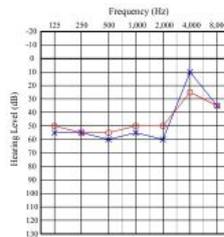
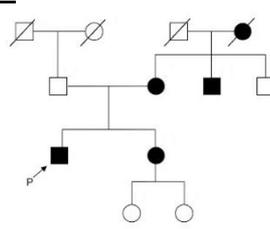
本研究では、日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起こし得る新規遺伝子の候補として EYA4 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における EYA4 遺伝子変異の種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者 5,564 例の網羅的解析を、AMED の難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMED の臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により行った。遺伝子解析の結果より EYA4 遺伝子に候補変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 EYA4 遺伝子変異(病的変異候補)は 10 家系 10 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、従来の報告と同様の遺伝形式であった。また、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴のなかでも EYA4 遺伝子変異による難聴は比較的希少と考えられており、今回の研究でも、常染色体優性遺伝家系の 1,322 家系中その頻度は 10 例(0.7%)と頻度としては少なく、希少な難聴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症例の臨床情報から、その多くが 20 歳前後に難聴を発症しており、進行性の中等度難聴を示していた(図 3)。遺伝子変異の種類(ミスセンスまたはナンセンス変異)や、変異の遺伝子上の箇所による難聴の程度には明らかな相関は認められなかった。これらの結果から、EYA4 遺伝子変異による難聴に対して、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、

#1



#2



#3

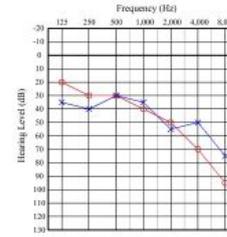
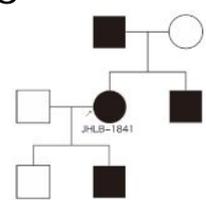


図3 EYA4 遺伝子変異症例の聴力像の3症例

いずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系。中等度難聴であり、いずれも自覚的に難聴の進行が認められた。

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と考えられる。(論文投稿準備中)

### (3) アッシャー症候群の罹患者頻度、および臨床的特徴に関して

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とした。各施設に通院中の難聴患者について、疑い例も含めてピックアップし、可能な症例については、原因遺伝子の探索を行い、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状に関して検討を行った。各分担研究施設からの集計では、疑い例を含め47症例が挙げられ、そのうち約10症例については遺伝子解析により既知のアッシャー症候群の原因遺伝子変異が確認された。各施設に

とその結果や、眼症状を含めた詳細な臨床情報が得られており、今後の適切な介入方法の策定に関する基盤情報が得られつつある。また疑い例に関しては、今後遺伝学的検査も含め、耳、眼症状に関する精査がなされる予定である。

### (4) 若年発症型感音難聴とアッシャー症候群に関する疫学調査に関して

前述のアッシャー症候群と同様に、若年発症型感音難聴に関しても、疑い例も含めた症例の集積されてきている。これらは希少疾患であるため、All Japan 体制での症例の収集をより強力に推進するため、詳細な臨床情報を集積すべく、統一したフォーマットで入力可能な Web ベースのシステムを開発するとともに、本運用を開始した。これは各分担、協力施設でフォーマットに入力、インターネット経由で送信される方式であ

り、そのためのログイン ID、パスワードで入力者を限定し、非常に高度なセキュリティ対策が講じられた暗号化送信方式を用いている。この Web ベースの調査基盤を構築することで、従来行われていた紙媒体による郵送などにかかる時間的ロスを軽減し、また誤配送や紛失に伴う個人情報の漏洩の危険性を最小限にすることが可能になった。臨床情報入力に関わる労力を低減することで、より多くの症例を集積しやすくなり、これらを解析することで、正確な罹患者数、頻度、重症度などを含めた詳細な臨床情報、補聴器や人工内耳などの介入方法のアウトカムが得られつつある。

#### (5) 急性感音難聴診療の手引き

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。

#### **D. 考察**

平成 29 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について、頻度の高い遺伝子、およびそれら変異の種類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、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、*KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1* 遺伝子変異が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に高頻度に見出される占めることが明らかとなった。また、遺伝形式に関しては、常染色体優性遺伝形式をとる症例が多く、実臨床における診断において、家族歴の聴取が重要であることが示された。常染色体優性遺伝形式をとる若年発症型感音難聴のうち、これら 3 つの遺伝子が原因となるものが 10% 程度を占めており、難聴の進行の程度などの臨床的な特徴を重点的に検討する必要があると思われた。*KCNQ4* 遺伝子が高音部の難聴を特徴とするのに対し、*TECTA* 遺伝子の場合には遺伝子変異の場所によって聴力像に違いがあり、特に *TECTA* 遺伝子変異では、臨床てきには稀な谷～皿型のオージオグラムを呈する、中音域の難聴が見られることが確認され、過去の報告を裏付けるものとなった。両遺伝子とも、異なる難聴家系から同一の遺伝子変異が複数見出されていることも重要な知見であると考えられた。その他の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、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 *EYA4* 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。*EYA4* 遺伝子変異による難聴症例の多くは 20 歳後に難聴を発症し、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。今回の研究では、稀な原因とは思われたが、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必要があると思われる。

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を明らかにするべく、各分担施設における症例のピックアップを中心に、その臨床的な特徴を調査した。難聴のみと思われていた症例の中に、その時点では眼症状が現れていないアッシャー症候群の症例の存在が示唆され、これらの症例の詳細な検討をもとに、確定診断に結びつけば、より正確な疫学調査結果が得られるものと思われる。本成果は次年度の全国疫学調査につながる成果であり、罹患者数の把握だけでなく、詳細な臨床情報、介入方法の策定へ向けた大きなデータベース構築の基礎となるとと思われる。

また、Web ベースの症例登録レジストリ・ソフトウェアを開発・本格運用を開始した。本レジストリを用いた症例登録により、簡便な症例登録と、高い情報セキュリティでの症例集積が可能と思われる。また、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ることで得られた成果は、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 29 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臨床的特徴と難聴の重症度、原因となる遺伝子変異の種類とその特徴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うち、常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く、実地臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。また、高頻度に認められる原因遺伝子別に、難聴の臨床像が異なること、また進行性の難聴を呈することが明らかとなった。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 *EYA4* 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、難聴のみと思われていた症例の中に、その時点では眼症状が現れていないアッシャー症候群の症例の存在が示唆され、疑い例を含め多くの症例が潜在していると思われた。次年度の症例登録レジストリで、より正確な罹患者数を把握できると思われた。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ることで得られた成果は、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。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Nishio S, Oridate N, Usami SI. (2017) Compound heterozygous dominant and recessive *GJB2* mutations cause deafness with palmoplantar keratoderma. *Acta Oto-Laryngologica Case Reports* 2(1): 137-140
- 2) Ikezono T, Matsumura T, Matsuda H, Shikaze S, Saitoh S, Shindo S, Hasegawa S, Seung Ha Oh, Hagiwara Y, Ogawa Y, Ogawa H, Sato H, Tono T, Araki R, Maeda Y, Usami SI, Kase Y (2018) The diagnostic performance of a novel ELISA for human CTP (Cochlin-tomoprotein) to detect perilymph leakage. *PLoS One* 29;13(1): e0191498
- 3) Iwasaki S, Usami SI, Takahashi H, Kanda Y, Tono T, Doi K, Kumakawa K, Gyo K, Naito Y, Kanzaki S, Yamanaka N, Kaga K. (2017) Round Window Application of an Active Middle Ear Implant: A Comparison With Hearing Aid Usage in Japan. *Otology and Neurotology* 38(6): e145-e151
- 4) Kaneshiro S, Hiraumi H, Shimamoto K, Sasamori K, Kobayashi Y, Sato H (2018) Cochlear implant function in a patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome after defibrillation by countershock. *Auris Nasus Larynx* 45(4): 890-893
- 5) Kitano T, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Oda K, Ohyama K, Miyazaki H, Hidaka H, Nakamura KI, Murata T, Matsuoka R, Ohta Y, Nishiyama N, Kumakawa N, Furutate S, Iwasaki S, Yamada T, Ohta Y, Uehara N, Noguchi Y, Usami SI (2017) POU4F3 mutation screening in Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis identified novel variants associated with autosomal dominant hearing loss. *PLoS One* 17;12(5): e0177636
- 6) Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. (2017) Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S24-S29
- 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, 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, (2017) Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S8-S16
- 8) Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MA, Lustig LR, Usami SI, Boudewyns AN. (2017) Congenital hearing loss. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 16094
- 9) Maeda Y, Takao S, Sugaya A, Kataoka Y, Kariya S, Tanaka S, Nagayasu R, Nakagawa A, Nishizaki K. (2018) Relationship between pure-tone audiogram findings and speech perception among older Japanese persons. *Acta Oto-Laryngologica* 138(2): 140-144
- 10) 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. (2017) A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S53-S59
- 11) Morita S, Fujiwara K, 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 (2017) The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S44-S47
- 12) Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami SI. (2017) Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Oto-Laryngologica* 137(5): 516-521
- 13) Nagato S, Sugahara K, Hirose Y, Takemoto Y, Hashimoto M, Fujii H, Yamashita H (2018) Oral

- administration of geranylgeranylacetone to protect vestibular hair cells. *Auris Nasus Larynx* 45(3): 412-416
- 14) Nishio SY, Usami SI. (2017) Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Oto-Laryngologica* 137(7): 730-742
- 15) Nishio SY, Usami SI. (2017) The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Human Mutation* 38(3): 252-259
- 16) Nishio SY, Takumi Y, Usami SI (2017) Laser-capture micro dissection combined with next-generation sequencing analysis of cell type-specific deafness gene expression in the mouse cochlea. *Hearing Research* 348: 87-97
- 17) Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Hara A, Nakashima T, Ogawa K, Okamoto M, Sato H, Usami S, Yamasoba T, Yokoyama T, Kitamura K (2017) A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. *Auris Nasus Larynx* 44(1): 33-39
- 18) 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 S, 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 (2017) The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S30-S33
- 19) Omae K, Kanemaru S, Nakatani E, Kaneda H, Nishimura T, Tona R, Naito Y, Kawamoto A, Fukushima M (2017) Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. *Auris Nasus Larynx* 44(6): 664-671
- 20) 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 S,

- 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 (2017) Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S34-S37
- 21) Takemoto Y, Hirose Y, Sugihara K, Hashimoto M, Hara H, Yamashita H (2018) Protective effect of an astaxanthin nanoemulsion against neomycin-induced hair-cell damage in zebrafish. *Auris Nasus Larynx* 45(1): 20-25
- 22) Van de Heyning P, Távora-Vieira D, Mertens G, Van Rompaey V, Rajan GP, Müller J, Hempel JM, Leander D, Polterauer D, Marx M, Usami SI, Kitoh R, Miyagawa M, Moteki H, Smilsky K, Baumgartner WD, Keintzel TG, Sprinzi GM, Wolf-Magele A, Arndt S, Wesarg T, Zirn S, Baumann U, Weissgerber T, Rader T, Hagen R, Kurz A, Rak K, Stokroos R, George E, Polo R, Medina M, Henkin Y, Hilly O, Ulanovski D, Rajeswaran R, Kameswaran M, Di Gregorio MF, Zernotti ME. (2017) Towards a Unified Testing Framework for Single-Sided Deafness Studies: A Consensus Paper. *Audiology and Neurotology* 21(6): 391-398
- 23) 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 (2017) Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S17-S23
- 24) Usami SI (2017) Acute sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S1
- 25) Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. (2017) Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S2-S7

- 26) 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 (2017) Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S48-S52
- 27) Yamamoto R, Naito Y, Tona R, Tamaya R, Moroto S, Fujiwara K, Shinohara S, Takebayashi S, Kikuchi M, Michida T (2017) Audio-visual speech perception in prelingually deafened Japanese children following sequential bilateral cochlear implantation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 102: 160-168
- 28) 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 (2017) 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* 137(sup565): S38-S43
- 29) 藤井直子、諸頭三郎、大西晶子、内藤泰 (2017) 残存聴力活用型人工内耳の小児例における有用性：5 症例の検討 - . *小児耳鼻咽喉科* 38(2): 116-125
- 30) 藤原敬三、内藤泰 (2017) 中耳腫瘍性病変. *Monthly Book ENTONI* 205: 31-37
- 31) 南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、山本修子、細谷誠、若林毅、利國桂太郎、松永達雄、加我君孝 (2017) 当医療センターで初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育先およびその後の就学状況調査. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 89(3): 265-269
- 32) 諸頭三郎、内藤泰 (2017) 聴覚リハビリテーション. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 89(9) 672-681
- 33) 諸頭三郎、内藤泰 (2017) 小児の人工内耳手術と療育に関するトピックスは？. *JOHNS* 33(10): 1403-1408
- 34) 茂木英明、宇佐美真一 (2017) 人工内

- 耳適応の難聴. Monthly Book ENTONI 208: 61-65
- 35) 茂木英明、宇佐美真一 (2017) 難聴医療の進歩-遺伝子診断、人工内耳の将来展望-. 信州医学 65(6): 343-353
- 36) 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 先天性難聴の遺伝学的検査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-. *Ontology Japan* 27(2): 135-140
- 37) 内藤泰 (2017) 内耳奇形. *JOHNS* 33(9): 1365-1373
- 38) 中西啓、遠藤志織、大和谷崇、峯田周幸 (2017) *EYA1* 遺伝子変異による Branchio-Oto 症候群例. 耳鼻咽喉科臨床 110(9): 629-635
- 39) 中西啓、岩崎聡、遠藤志織、大和谷崇、水田邦博、峯田周幸 (2017) 当院におけるアッシャー症候群タイプ1の臨床初見の検討. *Audiology Japan* 60(6): 484-491
- 40) 西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 難聴の遺伝学的検査の現状と展望. 医学のあゆみ 261(4): 337-339
- 41) 西尾信哉、宇佐美真一 (2017) アッシャー症候群の特徴と診断基. 新薬と臨床 66(5): 690-695
- 42) 笹森かおり、金城伸祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏昭、西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 中低音障害型感音難聴を呈した *TMPRSS3* 遺伝子変異例. 耳鼻咽喉科臨床 110(9): 575-579
- 43) 宇佐美真一 (2017) 内耳研究に魅せられて: 形態学から遺伝子研究まで. *Ontology Japan* 27(1): 1-10
- 44) 宇佐美真一 (2017) 先天性難聴診療の実際. 外来小児科 20(3): 335-338
- 45) 宇佐美真一、塚田景大 (2017) 進行性難聴、変動する難聴. Monthly Book ENTONI 205: 1-5
2. 学会発表
- 1) 西尾信哉. 次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第2回次世代シーケンス解析講習会. 2017.1.21-22. 信州大学医学部第1臨床講堂(松本市)
- 2) 北野友裕. 日本人難聴患者における *POU4F3* 遺伝子変異の頻度とスペクトラム. 第2回次世代シーケンス解析講習会. 2017.1.21-22. 信州大学医学部第1臨床講堂(松本市)
- 3) 小林正史. 日本人難聴患者における

- WFS1 遺伝子変異の頻度とスペクトラム. 第2回次世代シーケンス解析講習会. 2017.1.21-22. 信州大学医学部第1臨床講堂(松本市)
- 4) 宇佐美真一. 耳鼻咽喉科領域の遺伝子診断(学術セミナー). 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 5) 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一. WFS1 遺伝子変異が同定された優性遺伝形式遺伝性難聴の家系. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 6) 野口佳裕、西尾信哉、和佐野浩一郎、宇佐美真一. 外耳、中耳奇形例に対する *HOXA2* 遺伝子解析. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 7) 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. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 8) 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、矢野卓也、岩崎聡、宇佐美真一. 先天性サイトメガロウイルス感染による難聴-長野県新生児9,000名に対するスクリーニングプロジェクト. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 9) Usami SI. Single-sided deafness: evaluation and management. ENT WORLD CONGRESS (IFOS) 2017. 2017.6.24-28 (Paris)
- 10) Usami SI. Genetics of deafness. ENT WORLD CONGRESS (IFOS) 2017. 2017.6.24-28 (Paris)
- 11) 茂木英明、杉山健二郎、塚田景大、宮川麻衣子、野口佳裕、宇佐美真一. 両側同時人工内耳埋め込みを行った症例の検討. 第79回耳鼻咽喉科臨床学会・学術講演会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ下関(下関市)
- 12) 塚田景大、小林正史、宮川麻衣子、宇佐美真一. *SLC26A4* 遺伝子変異症例における聴力・めまいの長期経過. 第79回耳鼻咽喉科臨床学会・学術講演会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ下関(下関市)
- 13) 杉山健二郎、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一. 日本人難聴患

- 者における *POU3F4* 遺伝子変異の検討.  
第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会・学術講演  
会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ下関(下関市)
- 14) 品川潤、茂木英明、西尾信哉、宇佐美  
真一. 次世代シーケンサーを用いた日  
本人難聴患者における *EYA4* 遺伝子変  
異の検討. 第 79 回耳鼻咽喉科臨床学  
会・学術講演会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ  
下関(下関市)
- 15) 鬼頭良輔. 突発性難聴の疫学調査およ  
び遺伝子多型 (SNPs) が突発性難聴の  
予後に及ぼす影響. 日本聴覚医学会第  
3 回耳鳴り難聴研究会. 2017.7.8. 慶応  
大学(東京)
- 16) 宇佐美真一. 難聴とミトコンドリア遺  
伝子変異. ミトコンドリアシンポジウ  
ム. 2017.8.28. AMED201 会議室(東京)
- 17) Iwasa Y, Tsukada K, Fukuoka H, Usami SI.  
Evaluation of Delayed Endolymphatic  
Hydrops Using 3T MRI (poster).  
AAO-HNSF ENT Annual Meeting.  
2017.9.10-13. (CHICAGO)
- 18) Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M,  
Tsukada K, Noguchi Y, Usami SI.  
Acoustic Stimulation in Cases with Less  
Residual Hearing (poster). AAO-HNSF  
ENT Annual Meeting. 2017.9.10-13.  
(CHICAGO)
- 19) Nishio SY, Usami SI. NGS-Based Genetic  
Testing for Deafness (poster). AAO-HNSF  
ENT Annual Meeting. 2017.9.10-13.  
(CHICAGO)
- 20) Shinagawa J, Moteki H, Nishio SY, Usami  
SI. Novel Mutations in *EYA4* Lead to  
Progressive hearing Loss (poster).  
AAO-HNSF ENT Annual Meeting.  
2017.9.10-13. (CHICAGO)
- 21) Ito Y, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY,  
Usami SI. SPEECH PERCEPTION  
OUTCOMES AND SOUND  
LOCALIZATION IMPROVEMENT  
AFTER COCHLEAR IMPLANTATION  
IN SINGLE-SIDED DEAFNESS  
PATIENTS (poster). APCSLH 2017.  
2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キ  
ャンパス(成田市)
- 22) Tsushima Y, Moteki H, Miyagawa M,  
Nishio SY, Usami SI. IMPROVEMENT  
IN JAPANESE MONOSYLLABLE  
PERCEPTION IN EAS PATIENTS  
(poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19.  
国際医療福祉大学成田キャンパス(成  
田市)
- 23) Suzuki K, Miyagawa M, Moteki H, Nishio  
SY, Usami SI. IMPROVEMENT IN  
MUSIC PERCEPTION AFTER  
COCHLEAR IMPLANTATION AND

- EAS (poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キャンパス (成田市)
- 24) Murohisa S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI. HEARING PRESERVATION AND OUTCOMES OF EAS USING LONGER ELECTRODES (poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キャンパス (成田市)
- 25) Gonda A, Miyagawa M, Moteki H, Usami SI. RELATIONSHIP BETWEEN ETIOLOGY AND EARLY AUDITORY DEVELOPMENT AFTER PEDIATRIC COCHLEAR IMPLANTATION (poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キャンパス (成田市)
- 26) Iwasaki S, Usami SI, Takahashi H, Tono T, Doi K. ROUND WINDOW APPLICATION OF VIBRANT SOUNDBRIDGE: A COMPARISON WITH HEARING AID USAGE IN JAPAN. APSCI 2017. 2017.9.19-22. Turkish Republic of Noethern Cyprus (Famagusta)
- 27) Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Noguchi Y, Usami SI. FEASIBILITY OF HEARING PRESERVATION WITH CONVENTIONAL COCHLEAR IMPLANT AND ACOUSTIC STIMULATION FOR RESIDUAL HEARING. APSCI 2017. 2017.9.19-22. Turkish Republic of Noethern Cyprus (Famagusta)
- 28) 伊藤嘉彦、鬼頭良輔、宇佐美真一. 当院における一側性難聴患者に対する音源定位評価. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 29) 鬼頭良輔、茂木英明、宇佐美真一. 一側性高度感音難聴患者における人工内耳術後の騒音下語音・方向感の長期経過について. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 30) 茂木英明、権田綾子、伊藤嘉彦、宇佐美真一. 人工内耳術後に内耳リンパ液が消失した一例. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 31) 権田綾子、宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一. 小児人工内耳装用児における初期聴性行動の発達について. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 32) 野口佳裕、宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一. ヌーナン症候群および類縁疾患における人工内耳. 第 62 回日本聴

- 覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 33) 茂木英明、杉山健二郎、塚田景大、宮川麻衣子、宇佐美真一. 小児両側同時人工内耳埋め込み術に関する検討. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 34) 宇佐美真一. 難治性聴覚障害に関する調査研究班 厚労省研究班レジストリから得られた急性感音難聴に関する新知見. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 35) 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（2014-2016年度のまとめ）. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 36) 梅澤光政、小橋元、鬼頭良輔、西尾信哉、宇佐美真一. 突発性難聴の発症及び重症度に及ぼす生活習慣の影響. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 37) 和田哲郎、佐野肇、西尾信哉、鬼頭良輔、中馬越真理子、中山雅博、廣瀬由紀、西村文吾、田中秀峰、田淵経司、大久保英樹、宇佐美真一、原晃. 難治性聴覚障害に関する調査研究班 狭義の音響外傷とその他の急性音響性難聴の治療経過. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 38) 森田真也、西尾信哉、鬼頭良輔、宇佐美真一. ムンプス難聴の臨床的特徴と予後. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 39) 横田陽、茂木英明、西尾信哉、宮崎浩充、日高浩史、大山健二、宇佐美真一. *STRC* 遺伝子 Copy Number Variation (CNV)による感音難聴の2症例. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 40) 岡晋一郎、岩佐陽一郎、西尾信哉、茂木英明、宇佐美真一. *COL11A2* 遺伝子変異による Stickler 症候群3型の2症例. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 41) 大上麻由里、追川陽子、塚原桃子、清水福子、鈴木典子、大川智恵、大上研二、飯田正弘、西尾信哉、宇佐美真一. *USH2A* 遺伝子変異が同定された両中等度難聴3兄妹例. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 42) 安川梨香、平松憲、茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一. 日本人難聴患者 6004例における *TECTA* 遺伝子変異-難聴遺

- 伝子データベースの解析から. 第 62 回  
日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. ア  
クロス福岡 (福岡市)
- 43) 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一. 当  
科における *GJB2* 遺伝子変異による難  
聴症例の検討. 第 62 回日本聴覚医学会  
総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡 (福  
岡市)
- 44) 荒井康裕、宇佐美真一、高橋優宏、佐  
久間直子、西尾信哉. *GJB2* 遺伝子変異  
による常染色体優性遺伝形式を呈する  
掌 角化症を伴う先天性感音難聴の一  
家系. 第 62 回日本聴覚医学会総会.  
2017.10.18-20. アクロス福岡 (福岡市)
- 45) Usami SI. Hearing Preservation Rate and  
EAS Using FLEX28 Electrodes. XVI  
Hearing and Structure Preservation  
Workshop. 2017.11.2-5. Perth, Australia
- 46) 西尾信哉. 遺伝性難聴を対象とした臨  
床ゲノムデータベースの構築. 第 7 回  
東北大学感覚器コアセンター講演会.  
2017/11/6. 東北大学 (仙台市)
- 47) Miyagawa M. Mutation spectrum and  
genotype-phenotype correlation of  
hearingloss patients caused by *SLC26A4*  
mutations in the Japanese: a large cohort  
study. 第 62 回日本人類遺伝学会.  
2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 48) 野口佳裕、西尾信哉、和佐野浩一郎、  
藤川太郎、木村彰方. *HOXA2* 重複変異  
は常染色体優性非症候群性混合性難聴  
と中耳奇形を引き起こす(A duplication  
mutation in *HOXA2* causes autosomal  
dominant nonsyndromic mixed hearing  
loss and middle ear anomaly). 第 62 回日  
本人類遺伝学会. 2017.11.15-18.神戸国  
際会議場 (神戸市)
- 49) 西尾信哉、宇佐美真一. 遺伝性難聴患  
者を対象とした臨床ゲノムデータベ  
ースの構築 (Clinical next-generation  
sequencing database of deafness: unified  
management tool of clinical and genetic  
information). 第 62 回日本人類遺伝学会.  
2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 50) 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、  
西尾信哉. 保険収載された難聴の遺伝  
学的検査の現状 (Current status of social  
health based genetic testing for deafness ).  
第 62 回日本人類遺伝学会 .  
2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 51) 茂木英明、横田陽、岡晋一郎、西尾信  
哉、山口智美、涌井敬子、宇佐美真一.  
*STRC* 遺伝子におけるコピー数変化に  
よる難聴 (Copy number variants in the  
*STRC* gene are a common cause of  
moderate hearing loss in a Japanese  
population)(ポスター発表). 第 62 回日

- 本人類遺伝学会. 2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 52) 西尾信哉. 遺伝性難聴患者を対象とした臨床ゲノムデータベースの構築. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 53) 茂木英明. エビデンスに基づく人工内耳の適応拡大. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 54) 宇佐美真一. 低侵襲の人工内耳手術とその先にあるもの(イブニングセミナー). 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 55) 茂木英明. 通常人工内耳とEASのシームレス化に向けて~FLEX28電極を用いたEAS~両側同時人工内耳のメリットと注意すべきポイント 人工内耳装用者に対するMRIの経験(イブニングセミナー). 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 56) 出浦美智恵, 西尾信哉, 宇佐美真一. Waardenburg 症候群日本人患者の遺伝子変異と臨床症状について. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 57) 阿部聡子, 三澤建, 武田英彦, 西尾信哉, 宇佐美真一. *EYA4* 遺伝子変異による遺伝生感音難聴の1家系. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 58) 松崎佐栄子, 藤岡正人, 細谷誠, 佐伯翼, 阿部聡子, 西尾信哉, 松永達雄, 宇佐美真一, 小川郁. *EYA4* 遺伝子変異特異的疾患 ips 細胞の樹立. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 59) 神崎晶, 西尾信哉, 武田英彦, 岡田昌浩, 藤岡正人, 寺西正明, 伊藤吏, 菅原一真, 内田育恵, 狩野章太郎, 小川洋, 鬼頭良輔, 曾根三千彦, 羽藤直人, 小川郁, 宇佐美真一. 突発性難聴の治療に関するシステムティックレビュー. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 60) 北野友裕, 塚田景大, 小林正史, 宇佐美真一. *POU4F3* 遺伝子変異症例における平衡機能障害の検討(ポスター発表). 第76回日本めまい平衡医学会. 2017.11.29-12.1. 軽井沢プリンスホテル(軽井沢町)



. **分担研究報告**

平成29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

当科成人難聴遺伝子診断患者における若年発症型両側性感音難聴の検討

研究分担者 佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 小林 有美子（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

遅発性に発症する「言語習得後難聴」のうち40歳未満に発症する難聴の一部は遺伝子診断によって若年発症型両側性感音難聴と正確に診断されるようになり、指定難病登録となった。今回我々は成人難聴遺伝子検査症例における若年発症型両側性感音難聴症例について後ろ向きに調査した。2012年5月から2017年12月までの5年7か月間に岩手医科大学付属病院耳鼻咽喉科・臨床遺伝学科で先天性難聴の遺伝子診断を行った19歳以上の32例（男性18例、女性14例、年齢19-68歳（平均41.2歳））のうち変異が同定されたのは9例（28.1%）で、変異の内訳はMt3243変異3例、CDH23複合ヘテロ2例、GJB2複合ヘテロ2例、KCNQ4 2例、CRYM1例であった。このうち指定難病の説明をうけ申請を行ったのは4例であった。

A．研究目的

先天性疾患のなかには遅発性に発症するものが知られているが、難聴では遅発性に発症する「言語習得後難聴」のうち40歳未満に発症する難聴の一部は遺伝子診断によって若年発症型両側性感音難聴と正確に診断されるようになってきた。我々の施設では信州大学との共同研究において難聴の遺伝学的検査を、また難聴の遺伝子検査が保険収載となって以降は遺伝カウンセリング実施をセットにした診療を行っている。平成25年から現在までに成人難聴者32例に対し遺伝子検査を行った症例について調査

したので報告する。

B．研究方法

診療録を基にした後ろ向き研究  
2012年5月から2017年12月までの5年7か月間に岩手医科大学付属病院耳鼻咽喉科・臨床遺伝学科で先天性難聴の遺伝子診断を行った105例のうち、19歳以上の32例（男性18例、女性14例、年齢19-68歳（平均41.2歳））を対象とした。遺伝子解析は保険診療による19遺伝子（2016年8月までインベーター法による13遺伝子）スクリーニング、及び信州大学における追加

解析を行った。

(倫理面への配慮)

調査対象者については平成 29 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)について岩手医科大学付属病院倫理委員会の承認が得られた説明文書で十分に説明を受け同意を取得する。本研究に関わる研究者は、個人情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念のもと厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、プライバシー保護に努める。

#### C . 研究結果

32 例のうち変異が同定されたのは 9 例(28.1%)であった。変異の内訳は Mt3243 変異 3 例、CDH23 複合ヘテロ 2 例、GJB2 複合ヘテロ 2 例、KCNQ4 2 例、CRYM1 例であった。難聴の発症年齢をみると 20 代が最も多く 11 例、次いで 30 代の 7 例、10 代が 5 例、就学前後と 40 代が同数で 4 例であった。このうち指定難病の説明をうけ申請を行ったのは CDH23 複合ヘテロの 2 例(若年発症型両側性感音難聴)、Mt3243 変異の 2 例(ミトコンドリア病)であった。

#### D . 考察

当科で実施した成人遺伝子検査症例のうち、厚生労働省による若年発症型両側性感音難聴診断のカテゴリーの 3 条件を満たすものは 4 例であったが、実際に説明を受け申請したのは半数であった。逆に要件 3(遺伝子変異)は陰性だが 1, 2(40 代未満発

症で両側性)を満たす例が 17 例(53.1%)存在した。

#### E . 結論

成人以降に遺伝相談に訪れた 32 症例で遺伝子検査を実施した結果、9 例、28.1%に原因遺伝子を特定できた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kaneshiro S, Hiraumi H, Shimamoto K, Sasamori K, Kobayashi Y, Sato H: Cochlear implant function in a patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome after defibrillation by countershock. *Auris Nasus Larynx*. 45(4): 890-893, 2018

2) 笹森 かおり, 金城 伸祐, 小林 有美子, 平海 晴一, 佐藤 宏昭, 西尾 信哉, 宇佐美 真一: 中低音障害型感音難聴を呈した TMRSS3 遺伝子変異例. *耳鼻咽喉科臨床* 110:575-579, 2017

3) Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Hara A, Nakashima T, Ogawa K, Okamoto M, Sato H, Usami S, Yamasoba T, Yokoyama T, Kitamura K: A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. *Auris Nasus Larynx* 44(1): 33-39, 2017

##### 2. 学会発表

1) 小林有美子、及川(笹森)かおり、平海晴一、佐藤宏昭: 岩手県における先天性難聴支援のための多職種グループワークの試み. 第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会. 平成 29 年 7 月 6-7 日(下関市)

2) 小林有美子、八重樫恵子、熊谷花の子、及川かおり、金城伸祐、嶋本記里人、平海晴一、佐藤宏昭: 当科における発達障害を伴った人工内耳装用症例. 第 62 回日本聴覚医学会総会・学術講演会平成 29 年 10 月 18-20 日 (福岡市)

3) Kobayashi Y, Sato H, Oikawa K, Kaneshiro S, Hiraumi H: Educational and employment achievement in adult cochlear implant recipients; exploratory study in Iwate Prefecture . 14th Japan-Taiwan Conference on

Otolaryngology Head and Neck Surgery, Dec 1-2, 2017, Kaohsiung, Taiwan

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

平成29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

当施設における難聴関連指定難病の動向調査

研究分担者 原 晃（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）  
研究協力者 和田 哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）  
田淵 経司（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）  
廣瀬 由紀（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴の原因となる指定難病疾患として、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴等があげられるが、それら疾患を含む両側高度・重度難聴の当施設の受療状況を把握するために、まず人工内耳手術実施症例についてカルテレビューを行った。今回の検討では、調査期間中に遺伝子検査に至った症例はなく、上記いずれかの疾患の確定診断ならびに難病指定に至った症例も認められなかった。遺伝外来と協力してカウンセリングならびに検査実施体制は整えられており、今後、更なる情報発信、啓発活動を進めていく必要が考えられた。

A．研究目的

難病の原因となる指定難病疾患として、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴の当施設の受療状況を調査し、疫学的情報を収集する。

（倫理面への配慮）

筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て研究を行った。

遺伝子検査については情報を提供し、当院遺伝外来でカウンセリングをした上で実施する流れが確立されている。

B．研究方法

当施設で2017年1月から2018年3月にかけて、人工内耳手術を行った症例のカルテをレビューし原因疾患、家族歴、内耳奇形の有無、遺伝子検査の有無を確認した。

C．研究結果

検討期間に当院で人工内耳手術を施行した症例は24例27耳であった。原因疾患の内訳は先天性難聴13例、進行性難聴4例、

特発性難聴 3 例、若年発症型両側性感音難聴（遺伝検査未）1 例、髄膜炎 1 例、先天性サイトメガロ感染症 1 例、原因不明 1 例であった。

家族歴があったのは 4 例 3 家系で、2 家系は常染色体劣性、1 家系は常染色体優性遺伝が考えられた。内耳奇形を認めた症例は 4 例で、Mondini 型蝸牛低形成が 3 例、内耳道狭小が 1 例であった。

遺伝子検査は原則として情報提供を行っているが、現時点では検査に至った症例はいなかった。

#### D．考察

当院では成人例、小児例ともに人工内耳実施件数は増加傾向にあるが、遺伝子検査を施行した例は現時点では認めなかった。

家族歴を認める症例も含まれており、遺伝子検査の重要性をより啓発していき、原因の特定に向けて進めていくことが重要と考えられた。

#### E．結論

2017 年以降に当院で人工内耳手術を施行した症例を検討した。遺伝子検査は、遺伝外来と協力して実施体制を取っているにもかかわらず、現時点では実施に至った症例がなく、今後の課題と考えられた。

#### F．研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

#### H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

平成29年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究分担者 石川 浩太郎

（国立障害者リハビリテーションセンター病院第二耳鼻咽喉科医長）

研究要旨

本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。今年度、当施設では耳鼻咽喉科領域の難聴を有する指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病に伴う感音難聴症例を同定し、その実態を調査することを目的に研究を行った。平成25年4月から平成30年3月までに国立障害者リハビリテーションセンター病院耳鼻咽喉科外来を受診した症例の中で、*WFS1* 遺伝子 c.2590G>A (p.E864K) 変異が原因の若年発症型両側性感音難聴1例を含む常染色体優性遺伝形式遺伝性難聴家系1家系、ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異が原因のミトコンドリア病による母系遺伝形式の遺伝性難聴家系1家系、アッシャー症候群が強く疑われる16例が同定された。

A．研究目的

この研究班では、原因不明で治療方法が確立しておらず、日常生活に長期間にわたって支障をきたす様々な難治性の聴覚障害について、全国統一の方法を用いて症例を集めて、まずその実態を把握し、疫学的な調査を実施する。その結果を受けて診断基準や重症度分類を見直し、最終的に診療ガイドラインの作成を目的にしている。当施設では耳鼻咽喉科領域の難聴を有す

る指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病に伴う感音難聴症例を同定し、その実態を調査することを目的に研究を行った。

B．研究方法

平成25年4月から平成30年3月までに国立障害者リハビリテーションセンター病院耳鼻咽喉科外来を受診した症例の中で、若年発症型両側性感音難聴、アッ

シャー症候群、ミトコンドリア病と考えられる症例について、臨床情報の収集を行い、同意が得られた症例については後で示す難聴遺伝学的検査を行って、原因遺伝子解析を行った。また研究責任者である信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室の宇佐美真一教授を中心に作成された全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録ができるように準備を行った。

難聴原因遺伝子解析については、説明と研究参加への同意を行った後に、通常の採血と同様な方法で12mlを採血し、検体を(株)ピー・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ダ法や次世代シーケンサーによる健康保険適応の難聴遺伝学的検査が行われた。さらに検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科へ送付して、保険診療の項目に含まれない研究レベルでの難聴遺伝子解析を追加施行した。

(倫理面への配慮)

難治性聴覚障害に関する調査研究全般については、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ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査会から承認を得ており、また遺伝子解析を行う信州大学も同様に倫理委員会の承認を得ており、難聴

遺伝子解析に関する覚書の取り交わしも行われている。患者の個人情報が漏洩しないように、国立障害者リハビリテーションセンターから検体を送付する際は、匿名化が行われている。

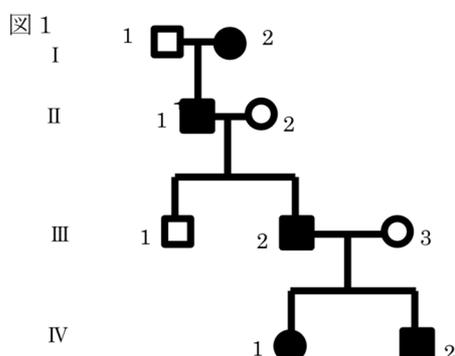
## C. 研究結果

### 1. 若年発症型両側性感音難聴

家系調査から常染色体優性遺伝形式と考えられる進行性感音難聴を呈する家系(図1)で *WFS1* 遺伝子変異を同定した。

発端者(-1)は2016年現在、9歳の女児。新生児聴覚スクリーニングでは異常を認めなかった。3歳頃から音への反応が悪いことに気づいていたが様子を見ていた。就学前健診で難聴と診断され、当院に紹介受診した。初診時、低中音部を中心とした両側中等度感音難聴を呈していた。家族歴を聴取すると父親をはじめ父方親族に代々難聴者が認められた。父親(-2)は2016年現在47歳の男性。難聴の発症時期は不明だが、学生時代から明らかに難聴があり、徐々に進行したことを自覚している。当院受診時は両側対称性の高度感音難聴を呈していた。また発端者の初診後3年たって、2016年現在6歳の弟(-2)にも難聴が発症していることが判明した。弟も姉と同様に新生児聴覚スクリーニングでは異常を認めなかったが、就学前健診で難聴と診断された。難聴遺伝学的検査の結果、*WFS1* 遺伝子 c.2590G>A (p.E864K) 変異ヘテロ接合が同定された。これまでもこの変異により同様の難聴を呈することが報告されている

ことから、この変異を難聴の原因遺伝子と考え説明した。難聴は今後も進行する可能性があること、平均聴力が70dBを超える場合は若年発症型進行性感音難聴の難病指定ができること、まれに眼症状が出る可能性があること、念のため眼科で確認を行っておくこと、などの説明を行った。現在も難聴を発症している父、発端者、弟の3人は当院で聴力の経過観察を行っている。また発端者と弟は当院で補聴器の適合を行い、言語聴覚士による言語聴覚訓練を継続して実施した。



## 2. ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異

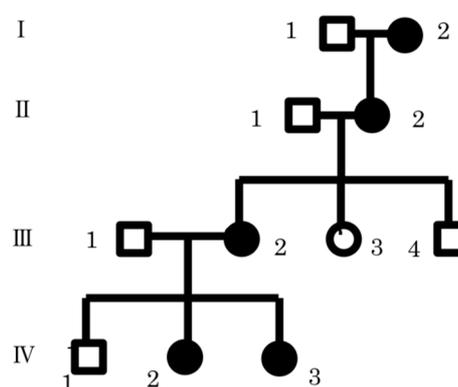
家系調査から常染色体優性または母系遺伝形式と考えられる進行性感音難聴を呈する家系(図2)でミトコンドリア遺伝子3243A>G変異を同定した。

発端者(-2)は2016年現在、41歳の女性。30歳から難聴を自覚し、一度、補聴器を試用している。30歳代後半から難聴が悪化し、聞き返しが多くなった。2017年9月から補聴器を装用。今回、難聴の精査のため、当院を初診となった。母親(-2)は2016年現在66歳女性。50歳頃から難聴が明らかとなり、徐々に進行した。50歳代

後半から補聴器の装用を開始している。糖尿病を併発して内服治療を行っている。発端者(-2)と共に受診した。補聴器を装用しても音は聞こえるが言葉が聞き取れないため、補聴器の限界を感じている。他の治療方法は無いかと相談を求めてきた。発端者の妹(-3)は北海道に在住の女性。2016年現在、31歳。20歳代後半から耳鳴と難聴を自覚している。

難聴遺伝学的検査の結果、ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異が同定された。この変異を難聴の原因遺伝子と考え説明を行った。この遺伝子は難聴の他にも様々な症状を合併することが知られており、特に糖尿病と難聴を合併することが多く、母親(-2)の糖尿病の原因もこの遺伝子変異の可能性が高いこと、母系遺伝形式を説明し母親から遺伝情報が次世代に引き継がれること、遺伝子変異を引き継いでも発症の有無や症状の重症度は個々によって異なること、難聴は今後も進行する可能性があること、難聴が重度化した場合は人工内耳が効果的であること、などの説明を行った。

図2



### 3. アッシャー症候群

平成30年3月末段階で把握できたアッシャー症候群を強く疑う症例は16例であった。年齢は11歳から81歳まで多岐に渡っていた。現在、各症例の臨床情報を収集しており、全国統一レジストリに登録できるよう準備中である。

#### D. 考察

*WFS1* 遺伝子変異は Wolfram 症候群の原因として Inoue らが 1998 に報告している。一方、常染色体優性遺伝形式の *WFS1* 遺伝子変異による難聴では低音障害型を呈することが多いことが Fukuoka らによって報告されている。本家系においても低音・中音域の感音難聴が優位となっており、これまでの報告と同様の結果を示している。一方、今回同定された c.2590G>A (p.E864K) 変異は Eiberg らが視神経萎縮症の発症との関連を報告している。本家系においても眼症状について確認を行ったが、難聴者3人共に眼症状の合併は認めなかった。また発症時期から考察すると、この世代で難聴を有する2人は、新生児聴覚スクリーニングでは両側 PASS であったにもかかわらず、後になって難聴を発症しており、進行性難聴であることが裏付けられている。父親 (-2) についても発症時期は明確でないが、明らかに進行性を認めている。これらから、本家系の臨床症状は若年発症型両側性感音難聴に合致しており、平均聴力 70dB を越えている父親 (-2) は指定難病認定の対象となりうると考えられた。

ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異は 1990 年に Kobayashi らが、ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) の原因遺伝子変異として報告された。その後、難聴と糖尿病との合併 (MIDD) や非症候群性難聴の原因遺伝子変異としても報告されている。多彩な臨床症状や、家系内での症状のばらつきについてはヘテロプラスミーの比率が影響していると言われており、今回の家系についても、発端者 (-2) や妹 (-3) は難聴のみを呈しているが母親 (-2) は糖尿病の合併を認めており、家系内での症状の差が認められた。一般的に本変異による難聴では後天発症、両側対称性、進行性、高音漸傾型が多いと言われていたが、本家系においても同様の所見が認められた。なお母親 (-2) には人工内耳手術についてミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異による難聴においては人工内耳の効果が比較的良好であることを説明したが、ご本人の希望が得られなかった。

アッシャー症候群については現在、データを取りまとめているところである。眼科の協力が不可欠であり、現在、眼科データの収集を主に行っている。当センターは網膜色素変性症によるロービジョン訓練に来院される症例が多いため、他院よりも数多く症例がいる可能性が考えられるため、積極的に掘り起こしを行っているところである。

#### E. 結論

当センターにおいて *WFS1* 遺伝子

c.2590G>A ( p.E864K ) 変異が原因の若年発症型両側性感音難聴 1 例を含む常染色体優性遺伝形式遺伝性難聴家系、ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異が原因のミトコンドリア病による母系遺伝形式の遺伝性難聴家系 1 家系、アッシャー症候群が強く疑われる 16 例が同定された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし。

##### 2. 学会発表

- 1) 石川浩太郎,西尾信哉,宇佐美真一 . //FS 1 遺伝子変異が同定された優性遺伝形式遺伝性難聴の 1 家系 . 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 広

島県広島市, 2017-5-18 .

- 2) 石川浩太郎,西尾信哉,宇佐美真一 . 当科における *GJB2* 遺伝子変異による難聴症例の検討 . 第 62 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 福岡県福岡市, 2017-5-20 .

H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

若年発症型両側性感音難聴症例の遺伝子検査結果、聴覚・前庭機能障害の検討

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

若年発症型両側性感音難聴は、1 遅発性かつ若年発症である（40 歳未満の発症）、2 両側性である、3 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除外される、の 3 つの条件を満たす場合に診断される。既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、ACTG1 遺伝子、CDH23 遺伝子、COCH 遺伝子、KCNQ4 遺伝子、TECTA 遺伝子、TMPRSS3 遺伝子、WFS1 遺伝子の変異が同定されている。原因遺伝子の一つである COCH 遺伝子変異による難聴は経時的に進行することが多いが、急速に進行したり変動することもある。また前庭機能も難聴と同様に進行性に障害され、難聴の発症と同時期もしくは難聴の進行よりも早期から障害が生じると考えられている。COCH 遺伝子変異を認め、若年発症型両側性感音難聴の診断基準に該当しうる症例に施行した聴覚・前庭機能検査の結果を検討した。

#### A．研究目的

COCH 遺伝子変異では、反復するめまい、進行性の感音難聴を認め、前庭機能障害は、難聴の発症と同時期もしくは難聴の進行よりも早い時期から障害がおこると考えられている。難聴の障害程度と前庭機能障害の程度を明らかにするため、COCH 遺伝子変異を認め、若年発症型両側性感音難聴の診断基準に該当する症例に対して聴覚・前庭機能検査を施行し検討した。

進行性難聴およびめまいを主訴として受診し、COCH 遺伝子の p.G88E 変異を認めた症例の聴力および平衡機能検査を検討した。聴力は、純音聴力検査、語音明瞭度検査、平衡機能は注視眼振検査、頭位眼振検査、video head impulse test（vHIT）で評価した。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査施行前に遺伝カウンセリングを行い当院遺伝子検査倫理規定に基づき十分な説明と同意を得た。

#### B．研究方法

## C . 研究結果

症例：65 歳男性

現病歴：30 代後半頃から左難聴を自覚し、その後急激に進行しステロイドの投与を行ったが改善を認めなかった。さらに 40 代半ばから平衡障害も出現した。40 代後半には右難聴を自覚し徐々に悪化、50 歳頃から暗所での強いふらつきを自覚するようになり、歩行時の動揺視を認めた。浸透圧利尿剤の投薬でも改善を認めず精査加療目的で当科を受診した。54 歳時に他院で施行した純音聴力検査の気導聴力閾値は右 40dB、左 55dB（4 分法）であった。

家族歴：母および母方の祖母に難聴を認める。

初診時所見：両側鼓膜正常、純音聴力検査の気導聴力閾値は右 67.5dB、左 100dB（4 分法）であった。注視眼振検査、頭位眼振検査ともに眼振を認めなかった。

語音明瞭度検査：右耳は 100dB で 40%、左耳は 100dB で 0%であった。

vHIT：両側の全半規管で catch up saccade を認めた。また両側の外側および後半規管の VORgain の低下を認めた。

VORgain	右耳	左耳
外側半規管	0.56	0.39
前半規管	0.86	0.83
後半規管	0.31	0.46

ロンベルグ徴候は陽性であった。。

## D . 考察

54 歳、65 歳時の純音聴力検査を比較する

と、進行性に増悪していた。一方前庭機能障害に関しては、50 歳頃には暗所でする増悪ふらつき（動揺視）を自覚していたことから、すでに前庭機能障害が高度であった可能性もある。この結果は、前庭機能障害の方が、難聴よりも早期に進行するという従来の報告と一致する。また聴覚障害は左耳の方が高度であったが、vHIT 検査の結果では前庭機能障害の明らかな左右差は認めなかった。今回の vHIT 検査の結果はカロリック検査では両側廃絶程度に相当すると考えられる。

現在右耳の聴力は残存しているが、今後左耳同様高度難聴に進行する可能性がある。また vHIT 検査では、両側全半規管で catch up saccade は認めるものの、両側前半規管の VORgain は保たれていた。難聴と同様に進行性にさらに悪化する可能性もあり、聴力検査、前庭機能検査を経時的に施行していく必要がある。

## E . 結論

COCH 遺伝子変異症例では、早期に前庭機能障害が出現し、進行性に難聴が増悪する。難病認定にあたっては、難聴のみならず、前庭機能障害への対応、治療も必要と考えられる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ikezono T, Matsumura T, Matsuda H, Shikaze S, Saitoh S, Shindo S, Hasegawa S, Seung Ha Oh, Hagiwara Y,

- Ogawa Y, Ogawa H, Sato H, Tono T, Araki R, Maeda Y, Usami S, Kase Y: The diagnostic performance of a novel ELISA for human CTP (Cochlin-tomoprotein) to detect perilymph leakage. PLoS One. 29;13(1):e0191498 (2018).
- 2) 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 Otolaryngology. 137(sup565): S53-S59 (2017).
2. 学会発表
- 1) Ikezono T.: Perilymphatic Fistula (PLF): Novel Biomarker CTP (Cochlin tomo-protein). IFOS ENT WORLD CONGRESS PARIS 2017 (Paris France)2017/6/24-28 (Round Table discussion)
- 2) Fujita T, Kobayashi T, Saito K, Seo T, Ikezono T, Doi K.: Confirmation of congenital otic capsule deficiency by Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test. 14th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery (Kaohsiung Taiwan)2017/12/1-2
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
1. 【外国 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：US9458210 (2016年10月4日)  
公開番号：US2014030742 (A1) (2014年1月30日)  
出願番号：US 14/008,677 (2012年4月2日)：優先日：2011年3月31日)
2. 【日本】発明の名称：未変性 Cochlin-tomoprotein (CTP) に反応する抗体及びそれを用いた CTP の測定方法  
出願人：学校法人埼玉医科大学  
発明者：池園哲郎、志風沙登美  
特許番号：特許第 6000239 号 (2016年9月9日)  
公開番号：再公表 2012-133898(2014年7月28日)  
出願番号：特願 2013-507843 (2012年4月2日)：優先日：2011年3月31日)
3. 【外国 欧州 EP/DE (ドイツ)】  
発明の名称：ANTIBODY REACTING WITH NATIVE 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：602012028315.7（2017年2月21日）  
公開番号：EP2692735A1(2014年2月5日)  
出願番号：2012-763119(2012年4月2日)  
優先日：2011年3月31日)

4.【外国 欧州 EP/IT(イタリア)】  
発明の名称：ANTIBODY REACTING WITH NATIVE COCHLIN-TOMOPROTEIN (CTP) AND METHOD FOR MEASURING CTP USING SAME  
出願人：Saitama Medical University  
発明者：IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE, Satomi  
特許番号：502017000023576（2017年2月1日）  
公開番号：EP2692735A1(2014年2月5日)  
出願番号：2012-763119(2012年4月2日)  
優先日：2011年3月31日)

5.【外国 欧州 EP/FR(フランス)】  
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：2692735（2017年2月1日）  
公開番号：EP2692735A1(2014年2月5日)  
出願番号：2012-763119(2012年4月2日)  
優先日：2011年3月31日)

6.【外国 欧州 EP/GB(イギリス)】  
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：2692735（2017年2月1日）  
公開番号：EP2692735A1(2014年2月5日)  
出願番号：2012-763119(2012年4月2日)  
優先日：2011年3月31日)

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

平成29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

残存聴力活用型人工内耳埋込術を施行した若年発症型両側性感音難聴の1例

研究分担者 武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）

研究協力者 熊川 孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

指定難病の一つである若年発症型両側性感音難聴の多くの例では、難聴の聴力型は高音急墜型や高音漸傾型の聴力像を呈することが多い。難聴が悪化し高度難聴となった場合、治療としては残存聴力活用型人工内耳埋込術の適応とされている。症例は50歳代男性、30歳ごろ高音急墜型の両側性感音難聴と診断。その後徐々に難聴が進行し、残存聴力活用型人工内耳埋込術を施行した。音入れ後経過良好であったが、術後10カ月頃より両耳聴力の悪化を認めた。聴力の悪化に対して、聴力活用型人工内耳の調整で対応し、電極からの電気刺激は人工内耳と同様の刺激とした。聴力活用型人工内耳音入れ後2カ月と比較して良好な聴取成績であった。若年発症型両側性感音難聴では難聴が進行して低音域の聴力が悪化する可能性があり、術後の定期的聴力フォロー、リハビリによって聴力の変化に対応することが重要である。

### A．研究目的

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

難聴をきたす難治性疾患のなかで指定難病の一つである若年発症型両側性感音難聴は、従来から厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班を中心として調査および研究が

推進されてきた。しかし、これらは希少疾患であることから症例の集積および高いエビデンスレベルの研究が困難で、今後、全国から臨床情報を収集し、臨床情報データベースを構築し、臨床像・治療実態を把握することが期待される。

今回、厚生労働科学研究の研究課題「難治性聴覚障害に関する調査研究」として、調査対象となる期間に、指定難病である若年発症型両側性感音難聴の診断で虎の門病院耳鼻咽喉科に入院・通院した症例の臨床

経過について報告する。

## B．研究方法

若年発症型両側性感音難聴の診断で残存聴力活用型人工内耳(electric acoustic stimulation: EAS)を施行した症例についてその臨床経過、検査所見などについて retrospective に検討し、症例報告する。

(倫理面への配慮)

研究課題を遂行するにあたって、連結可能匿名化した後に調査項目を入力した。対応表は施錠可能な保管庫に保管し、厳重に管理することで、個人情報の保護に留意した。調査研究のため、患者に直接的な有害事象や不利益は生じない。

## C．研究結果

### 【症例】

50歳代男性。小学校の検診では難聴は指摘されず。30歳ごろにポケットベルの音が聞き取りづらいのとことで難聴を自覚、総合病院の耳鼻科受診し両側性感音難聴と診断される。聴力像は高音急墜型を呈し、4分法平均聴力は右 62.5dB、左 60.0dBであった。その後、定期的に聴力検査のみ施行されてきた。

40歳ごろから進行性の聴力悪化を自覚していたが、これまで聴力検査のみで、補聴器装用はしてこなかった。過去に施行された頭部MRIでは異常は指摘されなかった。50歳時、難聴の治療につて前医を受診した際、難聴遺伝子検査では *TMPRSS3* 遺伝子変異が検出され、若年発症型両側性感音難聴

が疑われた。その後、人工内耳治療目的で当院を紹介された。当院初診時の4分法平均聴力は右 96.3dB、左 92.5dB で、最高語音明瞭度(67S)は右 40%、左 35%あった(図1)。めまい、耳鳴り症状なし。前庭機能検査(カロリック検査)は正常。耳の症状以外の随伴症状はなく、既往歴もなかった。家族歴では妹、母、祖母に難聴を認めた。聴力像からEASの方針となった。

当院受診後、両耳HA装用を開始した。補聴器の装用効果については、補聴器装用閾値、補聴器装用語音明瞭度(67S) CI-2004(成人文、CD音源 65dB SPL)を図2に示す。装用閾値は500~2kHz間では40~65dBであった。最高語音明瞭度(67S)は右 40%、左 40%あった。CI-2004(成人文、CD音源 65dB SPL)では右 55%、左 60%、両耳(静寂下)70%、両耳(雑音下: SN10)51%であった。

その後、右EAS埋込術施行(機器: MEDEL CONCERTO Flex 24)。術中、術後は順調に経過。術後の聴力、装用効果について図3に示す。電極からの電気刺激の下限であるクロスオーバー周波数は417Hzの状態。音入れ時(術後6週)の聴力検査では残存聴力は若干悪化したもの Complete Hearing Preservation(89%)の聴力であった。音入れ後2か月のEAS装用閾値は全周波数で25~50dBであった。CI-2004(単音節と成人文、CD音源 65dB SPL)では術前の両耳補聴器と比較して、75%(静寂下)、68%(雑音下: SN10)と良好な結果であった。

その後、日常生活においては右EAS、左

補聴器を装用し経過順調であったが、術後10カ月頃より左補聴器の装用効果の低下に気づき、聴力検査で両耳聴力の悪化を認めた。急激な難聴の進行に対するステロイド治療として、プレドニン30mgから漸減治療（経口投与）施行するも聴力の改善は認められなかった。術後12カ月の聴力検査では両側の顕著な聴力低下を認めた（図4）。Partial Hearing Preservation(34%)の聴力であった。そこで、聴力の悪化に対して、EASの調整で対応し、クロスオーバー周波数は100Hzとし電極からの電気刺激は人工内耳と同様の刺激となった。音入れ後18か月の評価を（図4）に示す。装用閾値は全周波数で20~35dBであった。CI-2004（単音節と成人文、CD音源65dB SPL）ではEAS音入れ後2か月と比較して、単音節61%、文98%（静寂下）80%（雑音下：SN10）と良好な結果であった。現在はこの状態で装用している。

#### D. 考察

「若年発症型両側性感音難聴の診断基準」（宇佐美真一班代表）では、遅発性かつ若年発症（40歳未満の発症）、両側性、遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている条件を3つすべて満たす感音難聴とされる。難聴を引き起こす原因遺伝子としては、これまで *ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の7遺伝子の遺伝子変異が同定されてい

る。そして、これら原因遺伝子の多くの例では、難聴の聴力型については高音急墜型、高音漸傾型の聴力像で、進行性の難聴を呈すると言われている1）。

今回の症例の *TMPRSS3* 遺伝子変異による難聴は、常染色体劣性遺伝形式をとり、蝸牛有毛細胞の変性が基底部から頂回転に進行し、難聴は高音域から徐々に進行する高音急墜型の聴力像を呈し、随伴症状として耳鳴りはあるが、めまいは認めないと言われている。また、治療としてはEASの良い適応であるが進行性の難聴を呈する症例が多いため定期的マッピングが必要と言われている2）。

当症例においても30歳ごろ高音域の難聴から発症し、徐々に難聴が進行し40歳ごろに難聴の悪化を自覚、50歳で当科受診した際にEASの良い適応と判断された。手術後、残存聴力も活用されていたが、対側の聴力も悪化し、両側の聴力の悪化を認めた。音入れ後2か月のEASの聴取成績については、まだ術後経過も短く電極からの刺激になかなか慣れない状況であったと推測する。難聴の進行によって残存聴力が悪化した以降はクロスオーバー周波数を低音域に下げて調整。音入れ後18か月ではクロスオーバー周波数は100Hzで電極からの刺激は人工内耳と同様の刺激となった。その状態での聴取能はEAS音入れ後2か月の結果と比較して良好であった。

EAS音入れ後2か月での評価は時間がたっていないときの評価であることは確かであり、今回のように聴力が悪化しなければ

EAS の装用効果は更に改善していたと思われる。また、難聴が進行して低音域の聴力が悪化しても、同じ電極で人工内耳として刺激することによって十分な装用効果が得られたといえる。

若年発症型両側性感音難聴で高度難聴となった症例では低音域の残存聴力を認め、EAS の適応となる症例が多いと言える。ただし、難聴が進行して低音域の聴力が悪化する、また EAS 手術によって聴力の低下を来す可能性について考慮する必要がある。これらの原因による聴力悪化に伴って音響刺激の効果が少なくなり、EAS 電極を人工内耳として使用する可能性が生じることを手術前に説明することは必要である。

#### E . 結論

若年発症型両側性感音難聴は高度難聴となった症例では EAS の良い適応と言われているが、聴力は進行性に悪化すると言われている。今回、聴力悪化に伴い EAS 電極を人工内耳として使用することによって良好な聴取成績を得た症例を報告した。術前に聴力悪化の可能性を説明し、EAS 術後の定期的聴力フォロー、リハビリによって聴力の変化に対応することが重要である。

#### 参考文献

1. 西尾信哉, 宇佐美真一:【新しい指定難病制度を理解する】耳鼻咽喉科領域の指定難病 若年発症型両側性感音難聴.耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88 巻 3 号:224-232, 2013.
2. 一般社団法人日本聴覚医学会編. 遺伝

性難聴の診断の手引 2016 年版 *TMPRSS3* 遺伝子変異による難聴.金原出版,東京.2016.

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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, 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.* 2017,137(sup565),8-16

2. 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.* 2017,137(sup565),38-43.

3. 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.* 2017,137(sup565),17-23.

4. 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.* 2017,137(sup565),30-33.

## 2. 学会発表

1. 三澤建、武田英彦、小林万里奈、森安仁、渡部涼子、渡辺健太：アブミ骨手術手技の選択と術後聴力成績の評価．第 118 日本耳鼻咽喉科学会総会、2017.5.17-20.

2. 武田英彦、三澤建、小林万里菜、小山一、渡部涼子、渡辺健太、熊川孝三：人工

内耳手術における耳後切開の検討．第 118 日本耳鼻咽喉科学会総会、2017.5.18-20.

3. 射場 恵、熊谷文愛、武田英彦、熊川孝三：人工内耳装用者の聴取傾向～ 語音聴取評価検査「CI-2004( 試案 )」を用いて～ ．第 62 回日本聴覚医学会、2017.10.18-20.

4. 三澤建、武田英彦、小林万里奈、森安仁：CT 上の顔面神経走行異常から病態が推測されたアブミ骨奇形の 2 症例 ．第 27 回日本耳科学会、2017.11.22-24.

5. 森安仁、武田英彦、小林万里菜、三澤建、渡部涼子、熊川孝三：人工内耳術後の耳処置によって再手術に至った 3 例の臨床的検討 ．第 27 回日本耳科学会、2017.11.22-24.

6. 熊川孝三、武田英彦、東野哲也、高橋晴雄、曾根三千彦、小川郁、鈴木幹男、西崎和則、宇佐美真一、池園哲郎：耳硬化症の疫学調査と解析結果 ．第 27 回日本耳科学会、2017.11.22-24.

7. 阿部聡子、三澤建、武田英彦、西尾信哉、宇佐美真一：EYA4 遺伝子変異による遺伝性感音難聴の 1 家系 ．第 27 回日本耳科学会、2017.11.22-24.

8. 小林万里菜、武田英彦、森安仁、三澤建、渡部涼子、熊川孝三：蝸牛型耳硬化症における人工内耳埋め込み術の治療方針の決定について ．第 27 回日本耳科学会、2017.11.22-24.

9. 神崎晶、西尾信哉、武田英彦、岡田昌浩、藤岡正人、寺西正明、伊藤吏、菅原一真、内田育恵、狩野章太郎、小川洋、鬼頭良輔、曾根三千彦、羽藤直人、小川郁、宇

佐美真一：突発性難聴の治療に関するシステムティックレビュー .第 27 回日本耳科学会，2017.11.22-24.	含む。) 1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録
H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を	なし

平成 29 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

ミトコンドリア脳筋症（Leigh 脳症）を伴う 1 例の難聴の経過

研究分担者 加我 君孝（独立行政法人国立病院機構東京医療センター 名誉臨床研究センター長）

研究協力者 加我 牧子（東京都立東部療育センター 院長）

研究要旨

ミトコンドリア脳筋症の小児の 1 タイプの Leigh 脳症の 1 例について、合併する重度難聴についてフォローアップし聴覚管理を行い Q.O.L の改善に取り組んだ。本症例は 2006 年生まれの女児で現在に至るまで 12 年間継続して取り組んでいる。症状は難治性てんかん、精神運動発達遅滞、視神経萎縮による視力障害に加えて進行する重度難聴がある。原因は mtDNA 異常で、Leigh 脳症と診断された。難聴は生後 4 か月に見いだされ、就学前は難聴通園の療育施設で補聴下の聴能訓練が行われた。しかし就学年齢になって難聴が進行し補聴器装用が困難となった。視覚・聴覚が全く生かせないために超磁歪型骨導補聴システムを使用したところ、Q.O.L の向上があり、現在に至る約 5 年間、音楽や音声を感じさせる目的で、振動覚を利用している。振動覚は視覚・聴覚二重障害児に対する Q.O.L の改善に期待できる。

A．研究目的

ミトコンドリア脳筋症の 2006 年生まれの女子の 1 例について、1 歳から 2018 までの 12 年間、聴覚管理のためフォローアップした結果についてその経験を報告することで参考資料とする。

B．研究方法

11 年間の難聴に対する補聴が可能な期間と補聴が無効となって以後の対処の工夫について調査した。

（倫理面への配慮）

発表内容は匿名化し、かつ両親より informed consent を得た。

C．研究結果

症状：てんかん、精神運動発達遅滞、難聴、視力障害

現病歴：2006 年 40 週 2870g で出生。生後 1 か月時の ABR で左右とも 90 dB クリック刺激で無反応ため難聴と診断。2007 年、音および視覚刺激に対する反応低下。筋緊張低下、

四肢に舞踏運動様の不随運動あり。有意語なし。

脳の MRI：前頭葉全体で脳溝拡大。大脳基底核 T2W1 高信号、T1W1 低信号

脳波および聴覚・視覚誘発電位検査：脳波では右後頭葉と聴波高振幅徐波を認める。ABR は 105 dB 刺激で著しく延長した 波を認めるが、90 dB で反応なし。VEMP は潜時が延長

眼底検査：両側視神経乳頭萎縮。網膜正常

血清・髄液検査：乳酸・ビリルビン酸上界

診断：Leigh 脳症

精神運動発達遅滞の原因、検査所見、DNA 検査より Leigh 脳症と診断された。

家族歴：母方の祖母の姉に 2 型糖尿病。母方の曾祖父に糖尿病あり。

結果：

(小児科) Leigh 脳症に伴う難治性てんかんと不随運動、不眠、退行のため寝たきり状態にある。現在に至る 12 年間、入退院を繰り返し、治療が続けられている。

(耳鼻科) 先天難聴に対して生後 4 か月より難聴療育施設において補聴器装用下に聴能訓練を開始。3 歳児の条件詮索反射聴力検査(図 1)では著しい閾値上界を示した。

5 歳頃より全身の退行とてんかん発作のための聴能訓練のための通所が困難となる。就学年齢になって音に対する反応消失。以後超磁歪骨導システムを用いて乳突部の振動による音刺激を与えるようにした。このシステムは本人の表情から観察すると音楽

を骨導刺激で与えていると楽しむ様子がうかがえ、現在に至るまで毎回用いている。耳鼻科の診療では、頭部・頸部・手・足を検者の両手でタッチすることで表情に微笑を誘うことが多く、タッチあるいは振動刺激が聴覚刺激の代行をしている。視覚刺激に対する反応は消失している。

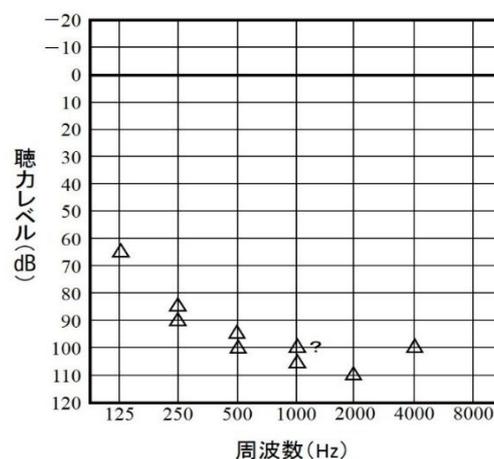


図 1 . 乳幼児聴力検査 (COR)

#### D . 考察

ミトコンドリア脳筋症は母親を介して次世代に伝わる母性遺伝で、三大病型として Kearns Sayre 症候群すなわち外眼筋麻痺、網膜色素変性症、心伝導ブロックを呈する mtDNA 欠失が原因、 MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy、lactic acidosis and stroke-like episodes) は脳卒中様発作を主徴とする。mtDNA、tRNA の点突然変異が原因、 MERRF (myoclonus epilepsy with associated regged-red fiber, 主に mtDNA、tRNA の点突然変異が知られている。これらの他のミトコンドリア脳筋症として、小児の Leigh encephalopathy や Leber 's hereditang

optic neuropathy が知られている（以上、南山堂、医学英語辞典 20 版、2015）

筆者らはミトコンドリア症による難聴として MELAS（耳鼻咽喉科臨床 85：873-879、1992）と姉妹のミトコンドリア点変異（IJPOL 68:1115-1119, 2004）を報告した。しかし本症例報告の Leigh 脳症に伴う寝たままでんかかんを繰り返す重度重複障害に伴う視覚障害、難聴の聴覚管理は初めての経験であった。しかしそのような困難な状態でも Q.O.L を少しでも向上させる工夫を試みた。

筆者らは全く新しい高音域が超音波領域まで出力可能な超磁歪型骨導システムを音楽や会話に導入を試みたところ、両親の観察によってわずかではあるが反応が向上することがわかり、5 年以上日常的に利用されている。

#### E．結論

難聴を伴う重複障害に対する聴覚補償のために何ができるかは今後の大きな課題で

ある。本症例のように視覚障害も合併している場合、他の維持されている 5 感覚のうち体性感覚（振動覚、触覚）や味覚や嗅覚を Q.O.L を生かすことが期待される。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

南修司郎、松永達雄、加我君孝他：当医療センターで初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育先およびその後の就学状況調査．耳喉頭頸、2017;89(3):265-269.

##### 2. 学会発表

該当なし。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。

平成 29 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

東京大学における若年発症型感音難聴症例の検討

研究分担者 山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

東京大学耳鼻咽喉科を受診した患者の中で遺伝子検査を施行した症例から、若年発症型感音難聴の症例を抽出した。当科では 2014 年 1 月から 2018 年 3 月までに次世代シーケンス法またはインベーター法（BML）による 19 遺伝子、154 種類の解析を 151 症例に施行した。その中で若年発症型感音難聴に該当する症例は 2 例存在し、1 例は TECTA、もう一例は KCNQ4 に遺伝子異常を認めた。

A．研究目的

当科難聴外来を受診した難聴患者において遺伝子検査を行い、若年発症型感音難聴に該当した症例について、病歴、聴力像を解析することを目的とした。

B．研究方法

当科では 2014 年 1 月から 2018 年 3 月までの間に、次世代シーケンス法またはインベーター法（BML）による 19 遺伝子、154 種類解析を 151 例に施行した。このうち若年発症型感音難聴に該当する遺伝子異常を 2 症例に認めたので、その病歴や病像を検討した。

（倫理面への配慮）

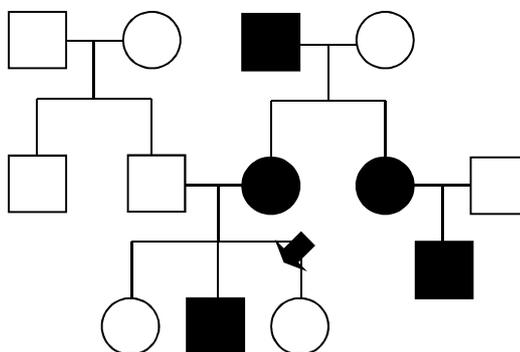
本研究は東京大学倫理委員会から承認を得て施行している。

C．研究結果

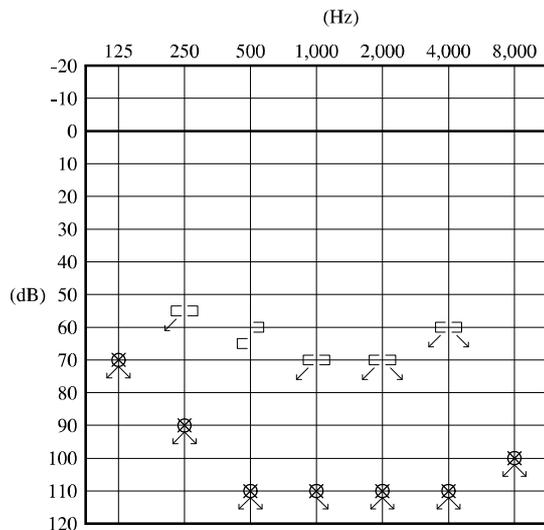
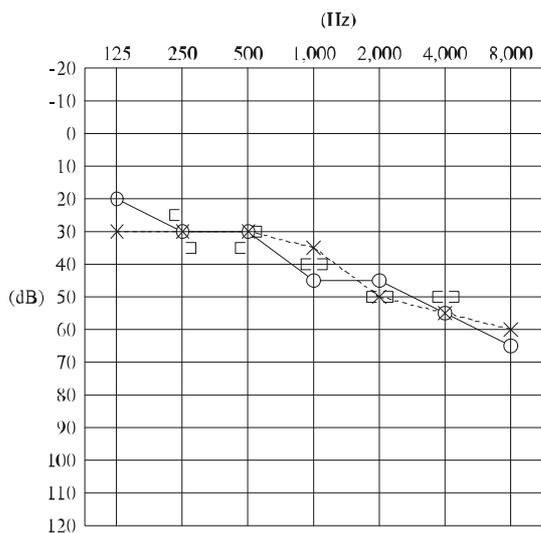
症例 1． 29 歳 男性

小学校入学時には難聴の指摘はなかった。高校時代から両側難聴自覚しており、徐々に進行した。耳鳴・眩暈は特に自覚していなかった。会社の健診で難聴指摘されたのを機会に当科紹介受診。

家族歴：



現症：鼓膜所見は正常であり、聴力は下図のごとく高音漸傾型感音難聴を認めた。  
 遺伝子検査：本症例に対して遺伝子検査を施行したところ、KCNQ4 c.808T>C:p.Y270H のヘテロ変異を認めた。家系図からも常染色体優性遺伝形式が確認でき、この遺伝子変異に伴う難聴と診断した。



現症：初診時聴力は両側重度難聴を認めた（上図）。補聴器装用下での短音節聴取能は両側ともに0%であった。カロリックおよびc VEMP検査にて右の平衡機能低下を認めた。本人の希望があり、左耳に人工内耳埋め込み術を施行した。

遺伝子検査：TECTA c.4198C>T:p.H1400Y ヘテロ変異およびGJB2 c.427C>T:p.R143W およびGJB2 c.235delC:p.L79fs ヘテロ変異を認めた。難聴の家族歴がないことよりTECTA De novo 変異による難聴を疑っている。

## 症例2 . 63歳 女性

周産期異常は特になかったが、1歳時に音の反応が悪かったため精査を受け、右聾を指摘された。3歳時に左耳に補聴器装用を開始した。3歳児に身体障害者6級と認定されている。その後難聴の進行を認め、2017年には身体障害者3級の認定に至った。

2017年9月難聴の進行に伴い補聴器での会話が困難となったため当科初診となった。  
 家族歴：特記すべきことなし(難聴なし)

## D . 考察

症例1はKCNQ4異常であり、青年期より発症の高音障害型難聴で、これまでの報告症例と合致したものであった。現時点では低音域優位に聴力が残存しており、補聴器は使用していない。今後の経過によっては補聴器またEAS人工内耳の適応となるため、経過観察中である。

症例2はTECTA遺伝子変異による難聴が疑われる症例である。c.4198C>Tはすでに

本邦においても報告を認めており、多くの症例では言語獲得期以降に診断され、軽度から中等度の難聴を呈するとされている。本症例は言語獲得期以前からの難聴で、早期に進行して聾に至るという特徴を呈した。この遺伝子変異に対して人工内耳の効果は一般的に良好といわれている。本症例は人工内耳手術直後でまだ聴取能の評価がなされていないが、今後その効果につき検討予定である。

#### E . 結論

当科を受診し難聴遺伝子解析を行った151 症例中、若年発症型進行性感音難聴に該当する遺伝子異常が判明した2 症例について検討を行った。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 星 雄二郎, 榎尾 明憲, 尾形 エリカ,

赤松 裕介, 狩野 章太郎, 岩崎 真一, 山  
嵜 達也 RRM2B 遺伝子変異によるミトコン  
ドリア病に対して人工内耳埋め込み術を施  
行した一例 第 62 回日本聴覚医学会総会  
福岡

2 . Yujiro Hoshi, Akinori Kashio, Aki  
Sakata, Shotaro Karino, Erika Ogata,  
Yusuke Akamatsu, Shinichi Iwasaki,  
Tatsuya Yamasoba. COCHLEAR IMPLANTATION  
IN A PATIENT WITH A8296G MITOCHONDRIAL  
DNA MUTATION 11th Asia Pacific  
Symposium on Cochlear Implants and  
Related Sciences CYPRUS

H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を  
含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

平成29年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

若年発症型両側性感音難聴、ミトコンドリア難聴、アッシャー症候群の臨床的検討

研究分担者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）

研究協力者 牧 敦子、中川貴仁、古木省吾（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に分けられている。前者の一部は若年発症型両側性感音難聴として難病に指定されたが、その診断には遺伝学的検査が必要である。遺伝学的検査は可能性のある患者すべてに対して網羅的に行うことは困難であるので、ある程度候補者を絞る必要があると思われる。その際にまず鑑別すべき疾患として突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻などが挙げられた。次いで若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的診断以外の条件を満たす症例を拾い出す計画案を作成した。アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴については、すでに臨床的に診断がなされている症例についてその臨床像を調査した。

#### A．研究目的

若年発症型両側性感音難聴の診断基準は、遅発性かつ若年発症（40歳未満）両側性、難聴の原因遺伝子が同定されている、となっている。診断の手順としてはまずと の条件を確認した上で遺伝学的検査を行うことになるとと思われる。その際にまず問題となるのは の遅発性の確認であろう。幼児期、学童期の健診による聴覚検査の結果を保有していることはほぼあり得ないので、結局問診で確認する以外に方法はない。問診による確認では一定の割合で先天性の難聴が含まれてしまう可能性があ

る。しかし診断を行う上では の遺伝学的診断を行うことによりそのほとんどは除外できると思われる。したがってどのような症例に遺伝学的検査を進めるか、という条件が問題になるとと思われる。今年度はまず遺伝学的検査に進めるべき条件の設定を行うことを目的に研究を実施した。またすでに臨床的にミトコンドリア難聴、アッシャー症候群と診断されている症例についてその臨床像の概略について検討することとした。

#### B．研究方法

1) 若年発症型両側性感音難聴について  
当科難聴外来を受診し経過を観察している症例で、40歳未満で初診した症例について、診断基準のとを満たす条件を見出すために一部症例の臨床経過を調査する。

2) ミトコンドリア難聴について  
すでに診断が確定している症例について臨床像を調査する。

3) アッシャー症候群について  
臨床症状から診断されている症例について臨床像を調査する。遺伝学的検査の実施状況、遺伝学的検査を未施行の症例に対して検査を進めていく。

(倫理面への配慮)

本研究で実施する疫学的調査内容については北里大学倫理委員会の承認を得ている。

遺伝学的検査の実施については、北里大学ヒトゲノム研究審査委員会にて承認を得ている。

## C. 研究結果

1) 若年発症型両側性感音難聴について  
40歳未満で発症し両側の感音難聴が進行していく経過は多様であった。両側ほぼ対称性の難聴で進行していくもの、片側で発症してから両側に移行するもの、聴力型では高音障害、低音障害、水平型、谷型、山型など様々であった。鑑別すべき疾患としては突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻などが挙げられた。メニエール病は臨床症状の経過より、外リンパ瘻はCTPの検出等により確定診断が可能であるが、突発性難聴の異時性発症例は鑑別が困難であった。

以上の検討より、遺伝学的検査を行うことを考慮する対象の条件として以下のように定めた。

(1) 40歳未満で初診し純音聴力検査で感音難聴が認められた症例。難聴は少なくとも一つの周波数で25dB以上であること。発症時においては片側のみの罹患も含める。

(2) 難聴の進行が認められ観察最終時点で両側に感音難聴があり、良聴時の4分法平均聴力が40dB以上である。

(3) メニエール病、外リンパ瘻の確定診断がついていないこと。

以上の3条件を満たしている症例について、まずその臨床像を調査し鑑別疾患の可能性をさらに検討した上で遺伝学的検査を進めていくこととした。

2) ミトコンドリア難聴について

すでに診断が確定しているミトコンドリア難聴症例の臨床像は多様であった。難聴はすべて両側性で程度は中等度から重度、聾まで存在した。人工内耳手術を施行した症例が一例あった。重度難聴以上であっても他の合併症状が重く人工内耳手術の適応にならない症例も存在した。

3) アッシャー症候群

幼少～学童期に診断されている症例と比較的高齢になって診断(疑いを含む)されている症例が存在した。遺伝学的検査で診断が確認されている症例は多くなかった。

## D. 考察

若年発症型両側感音難聴については、(1)(2)(3)の条件を満たした症例について

改めてその臨床像を検討する予定である。その上で鑑別疾患の診断および遺伝的検査を進めて最終診断に至った症例についてさらに検討していく。ミトコンドリア難聴についてはその診断確定の前提が遺伝学的検査になっていたため、診断について問題になることはないと考えられた。臨床経過の予測および補聴や人工内耳を中心とした治療が今後の課題となる。アッシャー症候群については今後遺伝学的診断を進めていく必要が考えられたが、成人以降に発症した例では遺伝学的検査で診断できる割合が低いことが予想され課題が残る可能性がある。

#### E．結論

若年発症型両側感音難聴については、まず診断を確定していく手順を確立することが必要である。ミトコンドリア難聴については、補聴や人工内耳などの対処法につい

て検討を進める必要がある。アッシャー症候群は小児では遺伝学的診断による早期診断を進めるべきであるが、遅発発症の例では確定診断にまだ課題を残している。

#### F．研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

#### H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特になし。

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

当科における若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴の検討

研究分担者 岩崎 聡（国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科）

研究協力者 高橋 優宏（国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科）

#### 研究要旨

過去 3 年間（2015 年 1 月～2017 年 12 月）で臨床症状からアッシャー症候群と診断され遺伝子検査を実施した 7 名、難聴遺伝子検査でミトコンドリア遺伝子変異が確認され遺伝カウンセリングを実施した 7 名、20～40 歳で難聴を指摘され難聴遺伝子検査を実施した 56 名を対象にした。それぞれの疾患において男女、検査時年齢、発症年齢、難聴の程度、遺伝形式、進行性の有無、耳鳴の有無、めまいの有無、遺伝子変異について検討した。アッシャー症候群 7 名のうち遺伝子変異が確認できたのは 1 名と少なく、タイプ 1 の方の病院受診率を高める方策が必要である。ミトコンドリア難聴 7 名のうち 5 名が Mit3243 変異であったが、指定難病に指定される高度難聴以上は 2 名と少なく、長期経過観察が必要である。若年発症型両側感音難聴が疑われる 20～40 歳で両側難聴で受診した 56 名のうち指定難聴に指定される高度難聴以上は 16 名、33%であり、遺伝子変異が確認できた者は 15 例、27%であった。遺伝子変異が確認された高度難聴者は 5 名と少なかった。また今回の検討で、指定難聴には指定されない原因不明の難聴の方も多く存在することが強く疑われた。

#### A．研究目的

難聴に関連する指定難病として若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴が指定されている。それぞれの疾患ともに遺伝子検査による遺伝子変異の確定が必要な条件の 1 つになっている。指定難病にはさらに 70dB 以上の高度難聴が条件になるが、今回はそれより軽い難聴も含めて当科における過去 3 年間の現状に

ついて検討したので、その結果を報告する。

#### B．研究方法

過去 3 年間（2015 年 1 月～2017 年 12 月）で臨床症状からアッシャー症候群と診断され遺伝子検査を実施した 7 名、難聴遺伝子検査でミトコンドリア遺伝子変異が確認され遺伝カウンセリングを実施した 7 名、20～40 歳で難聴を指摘され難聴遺伝子検査を

実施した 56 名を対象にした。それぞれの疾患において男女、検査時年齢、発症年齢、難聴の程度、遺伝形式、進行性の有無、耳鳴の有無、めまいの有無、遺伝子変異について検討した。

(倫理面への配慮)

研究課題「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」として当院の倫理委員会の承認を得て、実施した。

### C . 研究結果

アッシャー症候群に関しては男性 5 名、女性 2 名、難聴発症時年齢は 2 歳～52 歳 (平均 11.6 歳)、遺伝子検査実施時年齢は 11 歳～55 歳 (平均 33.3 歳)、難聴の程度は重度が 2 名、高度が 2 名、中等度が 2 名、軽度が 1 名、遺伝形式は孤発例が 4 名、常染色体劣性遺伝が 2 名、不明が 1 名、難聴の進行があった者が 6 名、なかった者が 1 名、耳鳴の自覚があった者が 3 名、なかった者が 4 名、めまいの自覚があった者は 0 名であった。遺伝子検査で CDH23 ヘテロ変異が確認された者が 1 名おり、難聴の発症年齢が 3 歳で検査実施時年齢は 32 歳で、高度難聴であった。遺伝形式は孤発例で、進行性難聴を認めた。

ミトコンドリア遺伝子変異が確認された難聴者 7 名に関しては男性 2 名、女性 5 名、難聴発症時年齢は先天性から 40 歳 (平均 18.9 歳)、遺伝子検査実施時年齢は 1 歳から 61 歳 (平均 39 歳)、難聴の程度は重度が 1 名、高度が 1 名、中等度が 5 名、難聴の進行を自覚していた者は 3 名で、していな

かった者が 4 名、耳鳴の自覚があった者は 5 名、めまいの自覚があった者は 1 名であった。遺伝子変異は Mit3243 A>G 変異が 5 名で heteroplasmy は 11% から 60%、平均 33.8% であった。Mit1555 A>G 変異が 2 名であった。

両側感音難聴で 20 から 40 歳で難聴遺伝子検査を受けた 56 名に関しては男性 30 名、女性 25 名、難聴発症時年齢は 0 歳から 40 歳 (平均 14 歳)、遺伝子検査実施時年齢は 20 歳から 40 歳 (平均 34 歳)、難聴の程度は重度が 8 名、高度が 8 名、中等度が 19 名、軽度が 8 名、高音急墜型 12 名であった。難聴の進行ありが 40 名、無いが 16 名、耳鳴ありが 35 名、無いが 21 名、めまいありが 5 名、無いが 51 名であった。遺伝子形式は常染色体優性遺伝形式が 14 名、常染色体劣性遺伝形式が 12 名、母系遺伝形式が 1 名、孤発例が 15 名、不明が 14 名であった。難聴遺伝子検査で変異が見つかったのは GJB2 ホモが 2 例、GJB2 ヘテロが 3 例、SLC26A4 ホモが 1 例、ヘテロが 1 例、CDH23 ヘテロが 4 例、KCNQ4 ヘテロが 1 例、TMPRESS23 が 1 例、Mit3243 変異が 2 例であった。

### D . 考察

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症を伴う疾患で、人口 10 万人に対し 3～7 人とされており、臨床症状により 3 つのタイプに分けられている。2015 年に指定難病に指定された。高度難聴以上が指定難病に指定されるので、タイプ 1 もしくは進行性のタイプ 3 が対象になる。臨床症状だけで

は高度難聴以上が 58%と高かった。難聴遺伝子検査実施年齢が平均 33 歳と高めであった点と遺伝子変異が確認できたのが 15% (1 名)と低かった点から今回の対象者はタイプ 1 が少なく、進行性難聴のタイプ 3 が多かったと推測できる。先天性難聴で 10 歳前後で視症状が出現し、原因遺伝子が多く見ついているタイプ 1 の病院受診率を高める努力が必要と思われた。

ミトコンドリア病として 2015 年に指定難病に指定され、Mit3243,1555 変異により難聴を伴うミトコンドリア難聴がその中に含まれる。Mit3243 変異は症候群として、Mit1555 変異はアミノグリコシド系抗生物質の投与がきっかけに難聴が発症する特徴があり、診断しやすい。一般的に進行性が多いが、今回の対象者では難聴の進行を自覚していた者は 43%であったため指定難病に指定される高度難聴以上は 29%と低かった。この疾患も長期的フォローが必要であると思われた。

若年発症型両側感音難聴は遅発性かつ若年発症(40 歳未満)が特徴で、ACTG1, CDH23, COCH, KCNQ4,TECTA, TMPRESS3, WFS1 遺伝子が原因遺伝子とされ、2015 年に指定難病に指定された。56 名中遺伝子変異が確認されたのは 27%であったが、指定された遺伝子の変異が確認できたのは CDH23、TMPRESS、KCNQ4 の 5 例、9%であった。高度難聴以上であった 16 名中遺伝子変異が確認できたのは 5 名、32%、指定された遺伝子変異が確認できたのは CDH23 の 2 例、13%と大変低い頻度であった。難聴の進行を自覚し

ていた者が 72%と高い割には遺伝子変異が不明な者が多く、今後さらなる原因遺伝子の調査研究が必要であると考えられた。

## E . 結論

アッシャー症候群 7 名のうち遺伝子変異が確認できたのは 1 名と少なく、その理由はタイプ 1 の受診率が低く、タイプ 2 や 3 が疑われる方の受診率が高かったと考えられた。タイプ 1 の方の病院受診率を高める方策が必要である。

ミトコンドリア難聴 7 名のうち 5 名が Mit3243 変異であったが、指定難病に指定される高度難聴以上は 2 名と少なく、難聴の進行を自覚している者も 3 名と半数以下であったのが関与していると思われた。

若年発症型両側感音難聴が疑われる 20～40 歳で両側難聴で受診した 56 名のうち指定難病に指定される高度難聴以上は 16 名、33%であり、遺伝子変異が確認できた者は 15 例、27%であった。遺伝子変異が確認された高度難聴者は 5 名と少なかった。

以上より、指定難病候補者が病院受診しているが、長期的フォローによって指定難病指定される方も増加すると考える。また今回の検討で、指定難病には指定されない原因不明の難聴の方も多く存在することが強く疑われた。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kitano T, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Oda K, Ohyama K, Miyazaki

H, Hidaka H, Nakamura KI, Murata T, Matsuoka R, Ohta Y, Nishiyama N, Kumakawa N, Furutate S, Iwasaki S, Yamada T, Ohta Y, Uehara N, Noguchi Y, Usami SI: POU4F3 mutation screening in Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis identified novel variants associated with autosomal dominant hearing loss. PLoS One May 17;12(5):e0177636, 2017.

- II. 中西 啓、岩崎 聡、遠藤志織、大和谷崇、水田邦博、峯田周幸：当院におけるアッシャー症候群タイプ1の臨床初見の検討 .Audiology Japan 60:484-491、2017 .
2. 学会発表
  1. 岩崎 聡：Usher 症候群の遺伝子解析 .平成 28 年厚生労働科学研究費補助

金難治性疾患等政策研究事業「難治性聴覚障害に関する調査研究班」研究成果報告会 . 2017、3、18 (ビジョンセンター東京)

2. 岩崎 聡：指定難病 (アッシャー症候群) の疫学調査と症例報告 .平成 29 年度難治性疾患等政策事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」班 第 2 回研究打ち合わせ会 2017、8、27 (ビジョンセンター東京)

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

当施設における若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の症例報告

研究分担者 曾根 三千彦（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 吉田 忠雄（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

若年発症型両側性感音難聴（指定難病 304）は若年（40 歳未満）で発症する両側性感音難聴である。原因不明の特発性両側性感音難聴の中で遺伝子（ACTG1、CDH23、COCH、KCNQ4、TECTA、TMPRSS3、WFS1 遺伝子）関与が明らかになった症例と規定される。若年発症型両側性感音難聴は進行性で結果として両側重度難聴となる場合も多く、社会生活や日常生活に支障を来し、病態の解明や治療法の開発が期待される分野である。またミトコンドリア病（指定難病 21）は網膜色素変性症に感音難聴を伴う症例があり、深刻な QOL の低下を招く疾患である。本研究では難聴が軽度であるものも含めてその分布を明らかにするために本研究班のレジストリ登録を予定している症例について検討を行う。

#### A．研究目的

当施設における若年発症型両側性感音難聴およびアッシャー症候群のレジストリ登録予定症例につき詳細を検討する。

員会の承認を得て、その方針のもとに行った。（承認番号：2014-0187、2017-0217）

#### B．研究方法

2017 年 4 月から 2018 年 3 月までに当科受診歴のある難聴症例の中で若年発症型両側性感音難聴またはアッシャー症候群および疑い例を抽出し、経過および聴力歴を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委

#### C．研究結果

症例 1 41 歳、男性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：35 歳時に両側耳鳴で近医受診。両側高音域に軽度難聴を認めた。（図 1a）その後徐々に耳鳴悪化し、40 歳時に再診。当院へ精査のため紹介受診。初診時の聴力検査で 35 歳時からの聴力悪化を認めた。（図 1b）遺伝子検査を希望され今後予定している。

#### 症例2 29歳、女性

診断：若年発症型両側性感音難聴

現病歴：10歳時に音楽が聞き取りにくいことに気づき近医受診。その後、徐々に聴力悪化し13歳時には両耳ともに平均40dB程度（4分法）であった。19歳時には右補聴器装用。（図2a）当院初診時には両側高音域に聴力閾値の上昇を認めた。（図2b）弟も中学生から難聴の進行あり。

#### 症例3 18歳、女性

診断：アッシャー症候群（タイプ1）の疑い

現病歴：（聴力の経過）10ヶ月時に鈴の音に反応しないことに気付かれた。発語はあり。3歳時には3語文の発語あり。3歳半時にABRにて難聴の診断、補聴器装用開始。その後徐々に聴力悪化した。（図3）

（視力の経過）幼稚園時、夜間見えづらい症状あり。小学2年時にボールをキャッチできないエピソードにて受診し、網膜色素変性症の診断。中学1年時、視覚障害にて身体障害者2級を申請。網膜色素変性症の家族歴あり。

#### 症例4 30歳、男性

診断：アッシャー症候群（タイプ3）の疑い

現病歴：22歳時、視力低下あり受診、網膜色素変性症の診断。28歳時、両側耳閉感あり総合病院耳鼻咽喉科受診。両側高音域の閾値上昇を認めた。（図4）

#### D. 考察

若年発症型両側性感音難聴の2例は軽度から中等度難聴であった。このような進行性ではあるが、高度難聴には至っていない症例も多く存在すると考えられる。レジストリ登録のデータを活用することにより、今後の聴力の経過をfollowし若年発症型両側性感音難聴の自然経過や遺伝子を含むリスクファクターを解析することが可能となると考えられる。

#### E. 結論

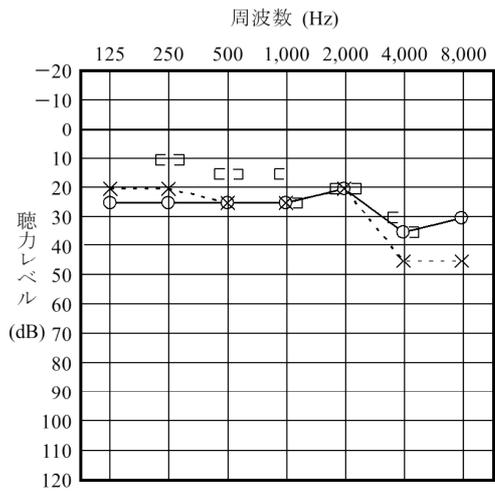
若年発症型両側性感音難聴2例、ミトコンドリア病疑いの2例について報告した。今後の遺伝子検査結果も含めてレジストリ登録を行い、疫学的な見地からの解析や将来的には病態の解明、治療法の開発などに役立つデータが得られると考える。

#### F. 研究発表

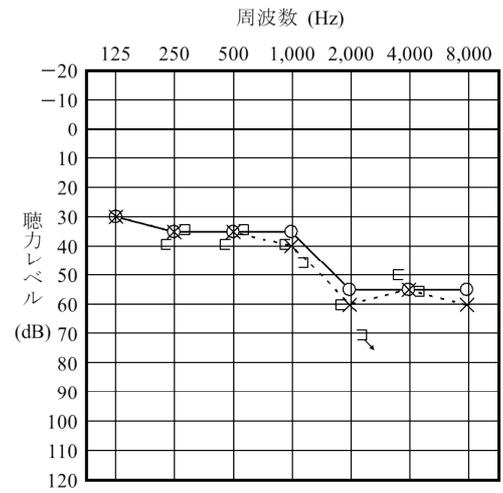
1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

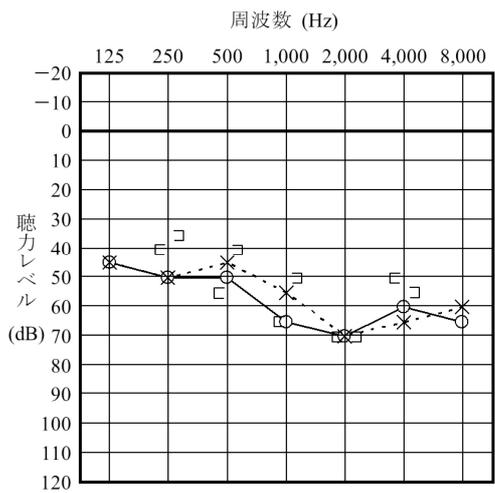


1 a

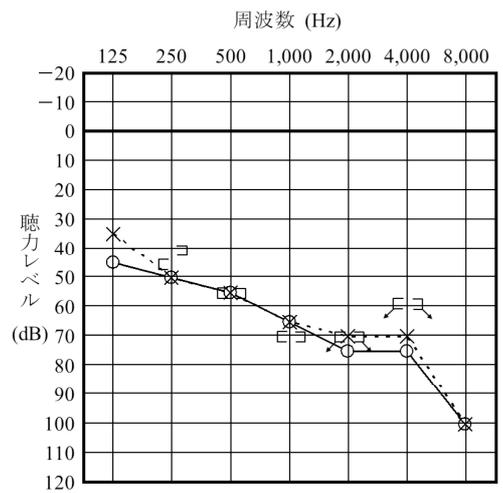


1 b

図1



2 a



2 b

図2

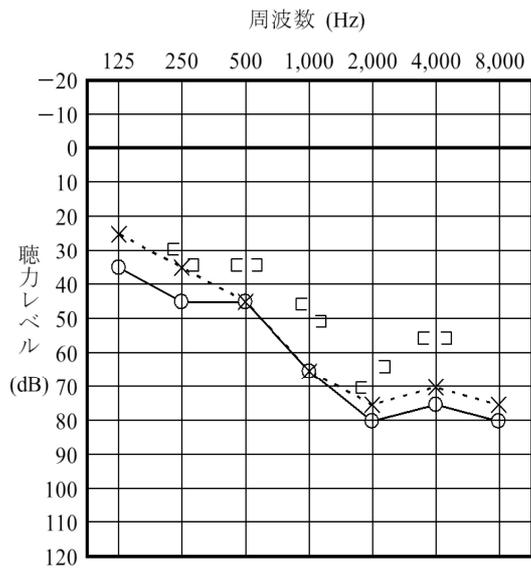


図3

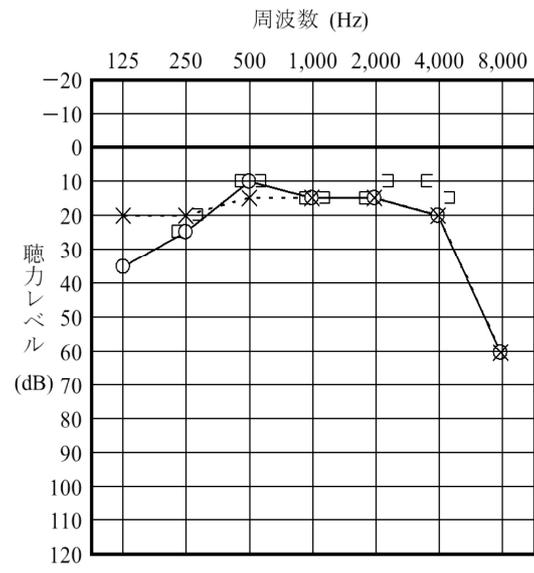


図4

平成29年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究：当科における Usher 症候群およびミトコンドリア病による高度難聴に対する人工内耳手術効果の検討

研究分担者 内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科）

研究協力者 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

当科で診療を行い、難聴遺伝子検査の結果、Usher 症候群（難聴を伴う CDH23 遺伝子変異例を含む）およびミトコンドリア病（MELAS: Mitochondrial encephalopathy with acidosis and stroke-like episodes を含む）と診断された症例の臨床像と人工内耳による治療効果について検討した。Usher 症候群およびミトコンドリア病による重度難聴では人工内耳による聴覚再獲得が有効であるが、その適応判断と期待できる効果については未だ十分な知見が集積していないため、多施設共同研究による多数例の分析に基づいた適切な医療方針の策定が望まれる。

#### A．研究目的

本研究は、当科におけるミトコンドリア病および Usher 症候群による難聴患者の臨床像を検討し、これらの疾患の適切な診断、治療に資することを目的とした。

#### B．研究方法

当科で診療を行い、書面による同意を得て行った難聴遺伝子検査の結果、Usher 症候群（難聴を伴う CDH23 遺伝子変異例を含む）およびミトコンドリア病（MELAS: Mitochondrial encephalopathy with acidosis and stroke-like episodes を含

む）と診断された症例の臨床像と人工内耳による難聴の治療効果について検討した。

（倫理面への配慮）

当施設で行っている難聴遺伝子検査は、その意義、個人情報保護、同意の撤回が随時可能であること、等について十分な説明と同意を得た上で行われている。特に、その結果の学問的検討、公表についても、個人が特定されないよう配慮した上で認める旨、個々の患者、未成年の場合にはその保護者から書面による同意を得ている。

#### C．研究結果

## 1. Usher 症候群（難聴を伴う CDH23 遺伝子変異例を含む）について

Usher 症候群 2 名はいずれも男性で両側に重度（平均聴力レベル 90 dB 以上）の感音難聴を認めた。この内、1 例では 66 歳時に、他の 1 例では 25 歳時に片側の人工内耳植え込み術を行った。人工内耳の装用閾値（4 分法平均値）は前者が 68.8 dB、後者が 33.8 dB で、語音聴取成績（単音節、67S 語表、CD によるスピーク法、以下同様）は、前者では 30%にとどまったが、後者では 100%であった。

CDH23 遺伝子変異を認めた症例 4 名のうち、3 名はヘテロ接合性変異で、難聴発症原因は確定されていない。1 名は他院での検査で詳細が不明である。4 名とも両耳に人工内耳植え込み術を施行しており、術後経過は順調である。

## 2. ミトコンドリア病（MELAS を含む）について

MELAS の確定診断例 4 例、遺伝子検査でミトコンドリア遺伝子変異が検出された 2 例（1 例は m.3243 変異、1 例は m.1555 変異が確認されている）において人工内耳植え込み術を行った。このうち、m.1555 変異症例では、同時に側頭骨 CT で内耳の IP-II 奇形が認められているが SLC26A4 遺伝子変異は確認されていない。

MELAS の 4 例ではいずれも片耳に人工内耳植え込み術を行った。手術時年齢は 39 歳、47 歳、59 歳、68 歳で、人工内耳装用による語音聴取成績は各々 70%、80%、70%、

検査結果得られず、であった。予後については、1 例が転居のため他病院に紹介転院、他の 3 例は MELAS 悪化により死亡している。

## D. 考察

Usher 症候群では聴覚と視覚がともに障害され日常生活の QOL 確保に聴覚の果たす役割が大きいと、難聴単独障害の場合よりは積極的な人工内耳手術適応検討が必要である。今回の検討では 66 歳時手術例に比して 25 歳手術例の方が人工内耳による語音聴取が良好であったが、人工内耳の術後成績には術時年齢だけでなく、難聴増悪の経過や補聴効果など、複数要因の関与が考えられるため、多施設、多数例の検討による要因分析が望まれる。

難聴を伴うミトコンドリア病のうち MELAS は重度難聴で人工内耳による聴覚確保が必要となる例が多いが、我々の経験でも分かる通り、一般に予後不良の経過をたどる。他の併存症の状況も勘案し、適応ありと判断される場合には、生存中の QOL 確保のために早期の人工内耳手術を考えるべきであると考え。しかし、個々の患者において人工内耳がどのような役割を果たすかについては未だ十分な分析と統一的な方針が策定されておらず、ここにおいても多施設、多数例での検討が必要である。

## E. 結論

当科で診療を行った Usher 症候群およびミトコンドリア病による重度難聴例では人工内耳による聴覚再獲得が有効であったが、

その適応判断と期待できる効果については未だ十分な知見が集積していないため、多施設共同研究による多数例の分析に基づいた適切な医療方針の策定が望まれる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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. doi: 10.1080/00016489.2017.1297538. [Epub ahead of print]
2. 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. doi: 10.1080/00016489.2017.1297539. [Epub ahead of print]
3. 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. doi: 10.1080/00016489.2017.1297898. [Epub ahead of print]
4. 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, 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. doi:  
10.1080/00016489.2017.1297537.  
[Epub ahead of print]
5. 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 Apr. doi: 10.1080/00016489.2017.1297899. [Epub ahead of print]
  6. Yamamoto R, Naito Y, Tona R, Tamaya R, Moroto S, Fujiwara K, Shinohara S, Takebayashi S, Kikuchi M, Michida T: Audio-visual speech perception in prelingually deafened Japanese children following sequential bilateral cochlear implantation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 102: 160-168, 2017.
  7. Omae K, Kanemaru S, Nakatani E, Kaneda H, Nishimura T, Tona R, Naito Y, Kawamoto A, Fukushima M: Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. *Auris Nasus Larynx* 44; 6: 664-671, 2017. DOI: 10.1016/j.anl.2016.12.005
  8. 内藤 泰: 人工内耳医療の歴史と現在の機器の基本構成. 小児耳鼻咽喉科, 日本耳鼻咽喉科学会 編, 第2版, 金原出版, 東京, 397-404, 2017 全500頁
  9. 諸頭三郎, 内藤 泰: 聴覚リハビリテーション. *耳鼻頭頸* 89; 9: 672-681, 2017
  10. 内藤 泰: 内耳奇形. *JOHNS* 33; 9: 1365-1373, 2017
  11. 諸頭三郎, 内藤 泰: 小児の人工内耳手術と療育に関するトピックスは?. *JOHNS* 33; 10: 1403-1408, 2017.
  12. 藤井直子, 諸頭三郎, 大西晶子, 内藤 泰: 残存聴力活用型人工内耳の小児例における有用性: 5症例の検討 - . *小児耳鼻咽喉科* 38; 3: 116-125, 2017.
  13. 内藤 泰: 人工内耳と中枢聴覚情報処理. *JOHNS* 34; 3: 313-322, 2018.
2. 学会発表
    1. Naito Y, Kawase T, Hara A: Standard audiogram description of tinnitus: a proposal from Japan Audiological Society. IFOS ENT world congress Paris 2017. Paris, France. 2017.6.24-28
    2. Yamamoto R, Naito Y: Audio-visual speech perception in prelingually deafened Japanese children with bilateral cochlear implantation. IFOS ENT world congress Paris 2017. Paris, France. 2017.6.24-28

3. 山本亮介, 内藤 泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 竹林慎治, 原田博之, 道田哲彦, 林 一樹, 齊田浩二: 小児両側人工内耳使用者の視聴覚統合機能に関する McGurk 効果を用いた検討. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会, 広島市. 2017.5.17-20
4. 内藤 泰: めまいの手術・人工中耳の手術(特別講演). 第 86 回北海道耳鼻咽喉科懇話会. 旭川市. 2017.6.10
5. 藤原敬三, 内藤 泰, 篠原尚吾, 竹林慎治, 原田博之, 道田哲彦, 山本亮介, 林 一樹, 齊田浩二: 術前診断が困難であった鼓室内赤色腫瘍症例. 第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会, 下関市. 2017.7.6-7
6. 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, 水野敬介, 篠原尚吾, 内藤 泰: 鼓室階骨化のため前庭階に人工内耳電極を挿入した 1 例. 第 186 回日耳鼻兵庫県地方部会, 神戸市. 2017.7.22
7. 山本亮介, 水野敬介, 齊田浩二, 林 一樹, 道田哲彦, 菊地正弘, 竹林慎治, 藤原敬三, 篠原尚吾, 内藤 泰: CHARGE 症候群に対する人工内耳の成績. 第 186 回日耳鼻兵庫県地方部会, 神戸市. 2017.7.22
8. 山本亮介, 藤原敬三, 内藤 泰: 当院での鼓膜穿孔への対応. 東北耳科研究会, 岩手県盛岡市. 2017.9.11
9. 山崎朋子, 諸頭三郎, 玉谷輪子, 大西晶子, 藤井直子, 内藤 泰: 両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の装用効果の比較. 第 62 回日本聴覚医学会, 福岡市. 2017.10.18-20
10. 山本亮介, 内藤 泰, 道田哲彦, 藤原敬三: CHARGE 症候群に対する人工内耳の成績. 第 62 回日本聴覚医学会, 福岡市. 2017.10.18-20
11. 道田哲彦, 内藤 泰, 藤原敬三, 竹林慎治, 山本亮介: 中頭蓋窩法による耳科手術 11 例の検討. 第 27 回日本耳科学会, 横浜市. 2017.11.22-24
12. 藤原敬三, 竹林慎治, 道田哲彦, 山本亮介, 内藤 泰: 高齢者に対する鼓室形成術. 第 27 回日本耳科学会, 横浜市. 2017.11.22-24
13. 山本亮介, 藤原敬三, 道田哲彦, 竹林慎治, 内藤 泰: 後天性外耳道閉鎖症と扁平苔癬の関連の検討. 第 27 回日本耳科学会, 横浜市. 2017.11.22-24
14. 内藤 泰: 神戸市民病院症例における人工内耳適応拡大の有用性(ポストコングレス・ワークショップ). 第 27 回日本耳科学会, 横浜市. 2017.11.22-24
15. 内藤 泰: テーマセッション 5「めまいの画像診断: 内リンパ水腫関連疾患から中枢性疾患まで」Keynote lecture: 中枢性めまいの画像診断. 第 76 回日本めまい平衡医学会, 軽井沢町. 2017.11.30-12.1
16. Naito Y: Round table -Bilateral CI- sequential or simultaneous? Sequential and simultaneous CI in

- children. The 9th Siebold Memorial Symposium on Hearing Implants, Yokohama. 2017.12.3
17. 内藤 泰: 側頭骨の画像診断と手術 (講演). 第27回側頭骨解剖実習, 京都. 2017.12.12
- 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。
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

岡山大学病院耳鼻咽喉科におけるミトコンドリア 3243A>G 変異症例の検討

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

研究要旨

ミトコンドリア病は現在指定難病の一つである。その兆候は多彩な中枢神経系の症状を中心に診断されることが多いが、骨格筋、心臓、肝臓、腎臓、膵臓（糖尿病）、血液、皮膚、大腸、小腸、内分泌腺、眼、そして内耳にも症状を呈することが知られる。治療法は各症状に応じた適切な対象療法であり、難聴を呈した場合には補聴器や人工内耳による聴覚保償が必要である。特に、ミトコンドリア 3243A>G 変異は感音難聴を伴い、MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) と呼ばれる症候群を呈することが知られる。岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診した、ミトコンドリア 3243A>G 変異症例 3 例の症状、病歴について考察した。いずれも 10 代～成人期に発症した難聴を契機として受診しており、既往歴に糖尿病があり、インスリンの投与をうけていた。1 例では心筋障害があり、臨床症状を呈してフォローされていた。2 例では頭部 MRI での脳萎縮を認めたが、臨床的神経徴候は呈していなかった。2 例では、糖尿病、感音難聴の家族歴をみとめた。以上の症例は、いずれも、感音難聴を主訴として岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診しており、補聴器（2 例）または人工内耳（1 例）での聴覚補償を受けていた。

A．研究目的

耳鼻咽喉科を受診し、聴覚医療の対応を受けている、ミトコンドリア 3243A>G 変異の臨床像を明らかにする。難聴以外にどのような症状を呈し、ミトコンドリア病の診断にいたったか等を、明らかにする。

B．研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、ミトコンドリア 3243A>G 変異による難聴の診断を受けている患者の、病歴、検査結果を検討した。

（倫理面への配慮）

当報告の遺伝学的検査はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示

第1号)を遵守しておこなった。また、当報告は症例報告であるので、特に倫理委員会の承認は受けていない。

### C. 研究結果

症例1：64歳男性

現病歴(難聴に関する病歴)：

40歳代後半から難聴を自覚、職場の同僚に難聴を指摘され、かかりつけ医を受診。

岡山大学耳鼻咽喉科を受診し、補聴器装用を開始。補聴器店で定期的に補聴器適合をうけている。徐々に聴力低下が進行しているため、岡山大学耳鼻咽喉科で、身体障害者6級の申請を行い、フォローしている。遺伝子検査については、下記の様に、循環器内科で検査を行い、難聴遺伝外来への受診は希望していない。

既往歴：

2型糖尿病があり、インスリンを使用している。腎機能障害もあり。64歳時に夜間の呼吸苦をきっかけに、循環器内科を受診。左室機能低下を指摘され、進行性であった。心筋生検をおこなったところ、電子顕微鏡検査で筋原繊維やミトコンドリアの増生を伴う肥大心筋が認められた。ミトコンドリアの機能障害を生じ、心筋繊維の壊死が進んでいると考えられた。遺伝子検査ではミトコンドリア 3243A>G 変異が認められた。ミトコンドリア病の症状改善を目的として、コエンザイム Q10 療法、タウリン大量療法をうけている。

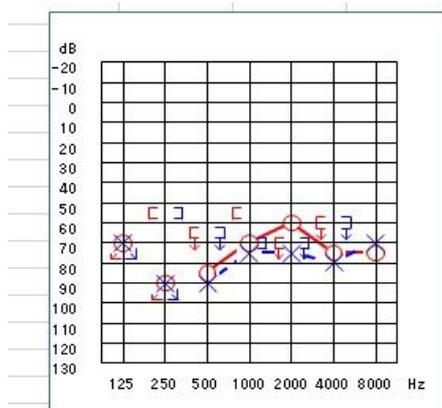
家族歴：

難聴の家族歴はない。兄に糖尿病があり、

インスリンを使用している。

聴力像

64歳時



AA78 BC masking70dB BN

最高語音明瞭度(63歳時)

右 85% 左 85%

症例2：54歳女性

現病歴(難聴に関する病歴)：

小児期には特に聞こえに問題は感じなかった。30歳ころから次第に聴力が低下。30歳代前半からは補聴器を使用するようになった。難聴は進行し、40歳頃には身体障害者4級を所持するようになった。41歳時に聴力の悪化が顕著になったため、岡山大学耳鼻咽喉科を初診した。初診時の聴力は下記の通りで、頭部MRIでは小脳の萎縮を認めた。その後岡山大学耳鼻咽喉科で聴力フォローを続けており、難聴は緩徐進行性であった。48歳時に聴力の急性増悪を呈したため、入院の上ステロイド点滴で治療されたが、聴力は改善しなかった。その3ヶ月後に、左人工内耳埋め込み術を受けた。人工内耳埋め込み後の67S表語音明瞭度は90%と、聴取能は良好である。

既往歴：

30歳代前半より糖尿病を指摘されている。聴力の急性増悪の際にステロイド投与を受け、その際に糖尿病を指摘された。内服糖尿病薬および、インスリン投与によりコントロールされている。

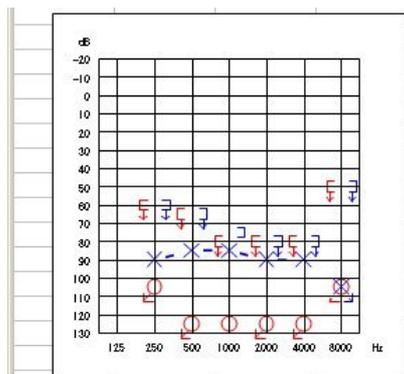
岡山大学耳鼻科受診後に、神経徴候の検索目的で神経内科も受診しており、その際の遺伝学的検査でミトコンドリア 3243A G 変異を指摘されている。てんかん発作などの症状は出現していない。

家族歴：

難聴・糖尿病の家族歴は明らかではない。

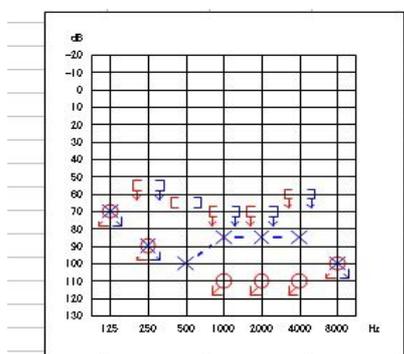
聴力像

41歳時



DANAC31 BC maskingなし

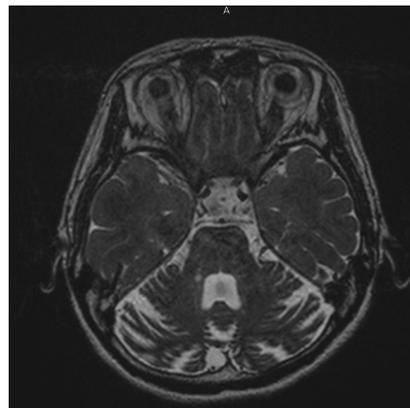
48歳時



AA-74ACBC no masking

41歳時頭部MRI

小脳皮質の萎縮を認める。



症例3：47歳女性

現病歴（難聴に関する病歴）：

中学生のころから、検診の聴力検査で難聴を指摘されることはあったが、日常生活では難聴の自覚はなかった。30歳代で結婚した後に、夫から難聴を指摘されたが、軽度であったため、耳鼻科を受診して経過観察していた。40歳前後から日常会話等で難聴を自覚する様になり、仕事（事務職）に支障をきたす様になったため、44歳時に岡山大学耳鼻咽喉科を受診した。当科初診時に、下記の様な難聴を認めたため、補聴器の適合をおこなった。また、頭部MRIで小脳皮質の萎縮をみとめた。岡山大学病院耳鼻咽喉科難聴遺伝外来で遺伝学検査およびカウンセリングを行い、ミトコンドリア 3243A>G 変異を認めた。

既往歴：

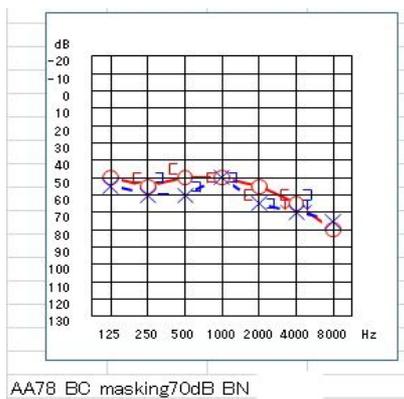
糖尿病があり、インスリン注射によりコントロールされている。神経内科を受診したが、現在のところ、神経系の臨床徴候は出現していない。

家族歴：

母に50歳代からの難聴あり。母、母方の祖父に糖尿病あり。

聴力像

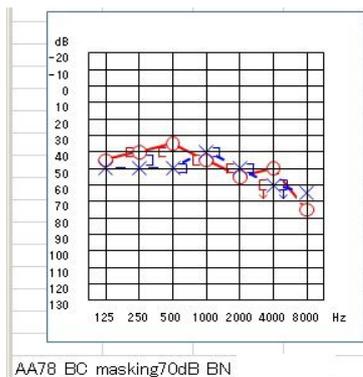
44歳時



裸耳最高語音明瞭度右 90% 左 70%

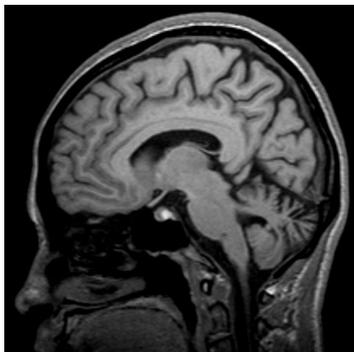
両耳に補聴器装用下音場明瞭度 95%

47歳時



44歳時頭部MRI

小脳皮質の萎縮を認める。



D．考察

当科のミトコンドリア 3243A G 変異による難聴症例では、いずれも10歳代～成人期に発症する難聴を主訴とし、糖尿病の既往があった。2例ではMRIで脳萎縮を認めたが、当科初診した段階では神経徴候は出現していなかった。また3例とも補聴器、人工内耳で、適切に対応が可能であった。

E．結論

成人発症の感音難聴で、糖尿病の既往や、家族歴がある場合は、ミトコンドリア病を鑑別することが必要である。これらの症例では補聴器、人工内耳による対応が可能である。

F．研究発表

1. 論文発表

Relationship between pure-tone audiogram findings and speech perception among older Japanese persons.

Maeda Y, Takao S, Sugaya A, Kataoka Y, Kariya S, Tanaka S, Nagayasu R, Nakagawa A, Nishizaki K. Acta

Oto-laryngologica. 2018 Feb;138(2):

140-144.

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 29 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 Usher 症候群の原因遺伝子が同定された症例の臨床的特徴について

研究分担者 山下 裕司（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

研究協力者 菅原 一真（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

#### 研究要旨

Usher 症候群は視覚障害と聴覚障害が重複，進行することで患者の QOL が障害される疾患である。比較的稀少な疾患であることから，その病態は十分に明らかにされたとはいえない。今回，我々は当科外来で遺伝子解析を行った難聴患者 96 症例の中で，Usher 症候群の原因遺伝子に変異を同定できた 7 症例について検討した。同定された原因遺伝子は，MYO7A が 4 例，CDH23 が 2 例，USH2A が 1 例であった。Usher 症候群タイプ 1 と 2 の原因遺伝子として報告されている遺伝子であるが，今回検討した症例には眼症状を発症しているものは認めなかった。原因として 6 症例では眼症状を発症するとされる思春期年齢に達していないことが考えられた。思春期年齢移行に眼症状が出現する可能性については，全症例に説明しており，今後も定期的な眼科での評価が必要と考えた。

#### A．研究目的

Usher 症候群は 1858 年に von Graefe らが最初に報告した遺伝性疾患であり，感音難聴と網膜色素変性症による視力障害を特徴とする。臨床症状より 3 タイプに分類されているが，いずれも程度の違いはあるが，進行して視覚障害と聴覚障害が重複することで，患者の QOL が障害される疾患である。本研究では，信州大学医学部耳鼻咽喉科と共同研究として，先天性難聴の遺伝子解析を行った患者の中で，Usher 症候群の原因と報告されている遺伝子変異を同定できた

患者について，検討を行ったので，報告する。

#### B．研究方法

当院において難聴の対する遺伝子解析を行った症例は，臨床研究として施行された症例を含めると，2007 年 11 月より 2018 年 5 月までで 96 症例である。その中で，現在までに難聴の原因遺伝子が同定されたものは 33 症例（34.4%）存在する。33 症例を検討したところ Usher 症候群の原因遺伝子として報告されている遺伝子変異を認めた

ものは7症例(表1)であった。これらの症例の臨床的特徴について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析並びに本研究は山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認のもとに行った(管理番号 H27-048, H29-131)。また、全ての対象症例に対して遺伝子解析を行う前に遺伝カウンセリングを行った上で、同意書所得した。

### C. 研究結果

今回検討した7症例で同定された原因遺伝子は、MYO7Aが4例、CDH23が2例、USH2Aが1例であった。症例2と3が小学生時より難聴を発症していたが、その他の症例は新生児聴覚スクリーニングで難聴を疑われ、その後の難聴の精査目的に遺伝子解析が行われた症例であった。今回検討した7症例で、めまい症状を認めたものはなかった。

症例	1	2	3	4	5	6	7
年齢	7	43	13	11	7	4	2
性別	男	男	女	男	男	男	男
難聴の発症時期	0	5	5	0	0	0	0
進行性	なし	あり	あり	なし	あり	あり	不明
めまい	なし	なし	なし	なし	なし	なし	不明
聴力像	重度難聴	高度難聴	重度難聴	重度難聴	重度難聴	中等度難聴	軽度難聴
補聴手段	人工内耳	補聴器	人工内耳	補聴器	人工内耳	補聴器	補聴器
遺伝子解析結果	CDH23	MYO7A	CDH23	MYO7A	USH2A	MYO7A	MYO7A
視力異常	なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	未検査	未検査
眼底所見	異常なし	未検査	異常なし	異常なし	異常なし	未検査	未検査

聴力像は重度難聴のものがほとんどで、最初から重度難聴であった症例を除くと、全ての症例で難聴の進行を示す結果であった。補聴手段として、全症例で補聴器ないしは人工内耳を装着していた。今回検討した7症例の中には、現時点で眼症状を認めるものはなかった。

### D. 考察

Usher 症候群は感音難聴と網膜色素変性症を伴う疾患である。原因遺伝子として、これまでに10遺伝子(MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, C1B2, USH2A, GPR98, DFNB31, CLRN1)が同定されている。症状の程度と発症時期から3タイプに分類されている。症例5で同定されたUSH2Aはタイプ2、それ以外で同定されたCDH23, MYO7Aはタイプ1の原因遺伝子として報告されているが、今回の検討では眼症状を出現している症例は認めなかった。その原因として、症例2, 3以外は早期に難聴を発症し、遺伝子解析を受けた症例がほとんどであり、タイプ1やタイプ2で眼症状が出現してくるとされる思春期年齢に到達した症例がないことが原因と考えられた。思春期年齢移行に眼症状が出現する可能性については、全症例に説明しており、今後も定期的な眼科での評価が必要と考えられる。

また、本研究の予備調査として、当科外来に受診している外来患者で視聴覚の聴覚障害を認める患者について調査を行ったが、その中にはUsher 症候群患者は存在しなかった。岩崎らが報告している有病率から考

えると、当院の患者における Usher 症候群患者は非常に少ないことになる。症状を自覚していても、軽症であれば医療機関を受診していない可能性もあり、今後も本疾患について啓蒙していく必要性が明らかにされた。

#### E . 結論

当科でこれまでに遺伝子解析を行った症例について、その特徴を検討した。難聴の原因解析の目的で遺伝子解析が行われているので、今回検討した症例には、現時点で眼症状を示す症例は認めなかったが、今後、眼症状が出現する可能性もあり、引き続きの経過観察が必要である。また、当科の眼科等で網膜色素変性症として通院している症例の中には Usher 症候群が含まれている可能性があり、疾患の概念について広く啓蒙していく必要性が考えられた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shinpei Nagato, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, et al. Oral administration of geranylgeranylacetone to protect vestibular hair cells. *Auris Nasus Larynx*.45(3) : 412-416, 2018.
2. Yosuke Takemoto, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, et al. Protective effect of an astaxanthin nanoemulsion against neomycin-induced hair-cell damage

in zebrafish. *Auris Nasus*

*Larynx*.45(1) : 20-25, 2018.

3. Shinya Morita, Hiroshi Yamashita, et al. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* .137(sup565) : s44-s47, 2017.
4. Ryosuke Kitoh, Hiroshi Yamashita, et al. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* .137(sup565) : s8-s16, 2017.
5. Hiroaki Sato, Hiroshi Yamashita, et al. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* .137(sup565) : s34-s37, 2017.
6. Tadao Yoshida, Hiroshi Yamashita, 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* .137(sup565) : s38-s43, 2017.
7. Mitsumasa Umesawa, Hiroshi

- Yamashita, et al. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Oto-Laryngologica* .137(sup565): s17-s23, 2017.
8. Tetsuo Wada, Hiroshi Yamashita, 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* .137(sup565): s48-s52, 2017.
9. 菅原一真, 山下裕司. 生活習慣と耳鼻咽喉科疾患 血糖異常. *JOHNS* 33(8) : 963-966, 2017.
10. 菅原一真, 山下裕司. 抗加齢医学の観点から見た老人性難聴. *ENTONI* 211 : 44-48, 2017.
2. 学会発表
- Hiroshi Yamashita : The Otoprotection Against the Metabolic Syndrome Related to Aging 12th Oto-neurotology symposium Seoul ( Korea ) 2017.9.8.
- Shunsuke Tarumoto , Kazuma Sugahara , Hiroshi Yamashita, et al. : Expression of LOXHD1b gene in the Hair Cell Bundles of Zebrafish 41st ARO Annual MidWinter Meeting San Diego ( USA ) 2018.2.10.
- 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  
菅原一真, 山下裕司. 機能性表示食品 DATA BOOK【第3版】(日本抗加齢協会編集, メディカルレビュー社): 238-243, 2017.

平成29年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴のレジストリについて

研究分担者 羽藤 直人（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
研究協力者 岡田 昌浩（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

### 研究要旨

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴は難治性聴覚障害を呈する希少な疾患であるが、その発症頻度など疫学的な詳細や聴力経過、予後等は明らかにされていない。その理由として、疾患頻度が低いため全国の耳鼻咽喉科施設ごとの症例が少なく、まとまったデータの収集が困難なことが挙げられる。本研究では全国統一症例登録レジストリを用い、全国の関連施設から各疾患の発症頻度や臨床経過を集積・解析することで、新たなエビデンスを見だし、希少な難治性聴覚障害に対する治療指針を作成することを目的とする。

#### A．研究目的

我々は当施設で経験した若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。アッシャー症候群は、難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴までと幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。アッシャー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患で、原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている。本研究では当

施設で経験したアッシャー症候群例の詳細について報告し、全国統一症例登録レジストリを行うことで、新たなエビデンスを見だし、希少な症例に対する新たなエビデンスを構築することを目的とする。

#### B．研究方法

全国統一症例登録レジストリの代表例として、当施設で経験したアッシャー症候群の1例の臨床経過の詳細について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は愛媛大学において連結可能匿名化した後に調査項目を入力した。対応表は施

錠可能な保管庫に保管し、厳重に管理することで、個人情報の保護に留意した。調査研究のため、患者に直接的な有害事象や不利益は生じない。過去の発症症例に対して、ホームページに本研究の目的や方法などを掲載し、研究対象となるものが研究対象となることを拒否できるようにした。

本研究は愛媛大学臨床研究倫理診査委員会の承認を得ている。

### C．研究結果

症例は34歳女性。3歳頃に難聴に気づき、4歳時に近医耳鼻咽喉科で両側の軽度感音難聴と診断され、不定期に経過観察されていた。その後眼症状が出現し、眼科で網膜色素変性症と診断された。難聴と網膜色素変性症の合併から、アッシャー症候群が疑われ、専門医療施設で遺伝子検査を行い、原因遺伝子の特定には至らなかったが、臨床経過からアッシャー症候群タイプ2との診断に至った。当院初診時（14歳時）の聴力検査では右36.3dB、左30.0dBの高音漸傾型の感音難聴を認め、経過中徐々に難聴の進行あり、最終受診時（34歳時）の聴力は右46.3dB、左40.0dBであった。今後も定期的に聴力フォローを行っていく方針である。

### D．考察

アッシャー症候群は症状の程度とその発症時期によって3つのタイプに分類されている。タイプ1は先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多

く、視覚症状は10歳前後より生じる。タイプ2は先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。タイプ3は進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、及び視覚症状の発症時期は様々である。本症例は遺伝子検査では原因の特定はできなかったが、その臨床像からアッシャー症候群タイプ2と診断した。経過中に聴覚障害は徐々に進行している。難聴の程度に応じて補聴器の装用、さらに難聴が悪化した場合には人工内耳埋込み術の有効性が報告されており、適切な対応が望まれる。

### E．結論

アッシャー症候群の1例について報告した。本研究において、全国から集積された患者情報をもとに、各疾患の疫学や臨床経過に関する、新たなエビデンスを構築することができるかと予想される。

### F．研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

### H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
特になし。
2. 実用新案登録  
特になし。

3.その他  
特になし。

平成29年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究分担者 中川 尚志（九州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害を引起す主な原因である。難聴により、日常生活や社会生活の質の低下が引き起こされ、長期に渡って生活面に支障を来す。難治性難聴の診断法・治療法の開発は、重要な課題である。しかし、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患毎の患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていないのが状況である。本研究では、発病の機構が明らかではなく、治療法が確立していない希少な疾病で長期の療養を必要とする疾患を対象としている。信州大学を主幹研究施設として、全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、診断基準・重症度分類・および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及および改正等を行うことを目的としている。本研究施設は、本研究の研究分担を行い、症例の収集と登録を行っていく。

A．研究目的

疾病の機構が明らかではなく、治療法が確立していない希少な疾病で長期の療養を必要とする疾患を対象としている。信州大学を主幹研究施設として、全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、診断基準・重症度分類・および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及および改正等を行うことを目的としている。

B．研究方法

分担研究施設である九州大学病院耳鼻咽喉科を受診した患者のうち、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、Waardenburg症候群の臨床実態の把握および疫学調査のため、罹患患者の臨床情報を収集して、全国統一の症例登録レジストリ（主幹研究施設作成）に登録していく。（倫理面への配慮）

当院での当研究分担のため、九州大学病院臨床倫理委員会を通して、前年度に「難治性聴覚疾患に関する調査研究（許可期間平成29年2月21日～平成31年3月3

1日、 許可番号：28-406) という課題名で認可を頂いている。

#### C . 研究結果

H29年度は、当院での症例収集の手順を策定し、メディカルスタッフおよびコメディカルスタッフへ周知した。また、アッシャー症候群に関しては、眼科との診療連携を必要とするため、協力を依頼した。

#### D - E . 考察と結論

本年度は、症例の情報収集のための、当施設内のシステムの構築を行った。来年度から臨床症例収集を行っていく予定である。

#### F . 研究発表

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。

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

宮崎大学人工内耳症例における指定難病 3 疾患の検討

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

平成 26 年度事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」の分担研究の継続課題として、耳鼻科領域の指定難病 3 疾患（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）について、宮崎大学での人工内耳症例 340 例における疫学検討を行なった。若年発症型両側性感音難聴疑い症例は 18 例あったものの遺伝学検査により確定診断に至った症例は無く、アッシャー症候群は 2 例、ミトコンドリア病は 8 例であった。

A．研究目的

耳鼻科領域の指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病はいずれも進行性感音難聴を来し最終的には人工内耳適応となることもある。いずれも人工内耳成績は比較的良好とされており、平成 29 年の成人人工内耳適応基準改定と相まって早期診断の重要性は増したと考えられる。まずこれまでの人工内耳症例における本疾患の頻度、成績などを検討し、早期診断の意義を考察した。

B．研究方法

対象は 1994 年以降に宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を受診した人工内耳患

者のうち、耳鼻科関連の指定難病 3 疾患（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）の診断基準（疑いを含む）を満たす症例である。これらについて患者背景、難聴の経緯、難聴の重症度、人工内耳術後成績を検討した。診断基準は難病情報センターホームページ（<http://www.nanbyou.or.jp/>）に掲載されているものを用いた。（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情報管理者を定めて適切に保管している。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、宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認を得て実施された。

### C. 研究結果

人工内耳手術総数 367 耳の内訳は、症例数 340 例( 両側手術 24 例、再手術 3 例)、平均年齢 41.5 歳で年代別では 10 歳未満と 60 歳代にピークを認めた。

#### . 若年発症型両側性感音難聴

診断基準 1 及び 2 を満たす可能性のあるものは 18 例認めたが、難聴増悪の経過がデータとして残っているものは 2 例のみであった。いずれも難聴遺伝子検査を実施していないため、指定難病の基準を満たす症例は今回の対象中には認めなかった。

#### . アッシャー症候群

2 例を認めた。1 例は遺伝子検査にてミトコンドリア変異を伴っており、もう 1 例は両側人工内耳を施行した。いずれも当科受診時の純音聴力検査は 105dB で補聴器効果を認めず、術後の人工内耳装用下語音明瞭度検査は 48%、85%、90% (2 例 3 耳) と両側例で良好であった。

#### . ミトコンドリア病

遺伝子検査にて変異が確認されたものは 8 例( の 1 例を含めると 9 例)あり、1555A>G 変異の 1 例を除いて 3243A>G 変異であった。80 ~ 90dB とわずかな残聴を認める 2 例以外は聾であり、補聴器効果も 0% から 52% と不良であった。経過を追えた 7 例の術後人工内耳装用成績は装用下語音明瞭度 80% 以上が 3 例、40 ~ 50% 程

度が 2 例、25% 未満が 2 例と成績に差を認めた。

### D. 考察

若年発症型両側性感音難聴の確定診断には難聴遺伝子検査にて特定の遺伝子変異が同定されていることが必須であるため、臨床像が合致する症例であっても疑いにとどまることが多く、難聴遺伝子検査実施例においても保険診療の範囲内では遺伝子変異同定には至らなかった。人工内耳症例全体でみると、診断基準に該当する 7 遺伝子変異のうち COCH 遺伝子変異 2 例が同定されている。難治性聴覚障害研究班の大規模調査では難聴者全体の 0.14% ~ 1.9% 程度とされており、頻度的には矛盾しない。

アッシャー症候群は 2 例で、いずれも進行性難聴を呈しておりタイプ 3 に分類される。1 例は両側人工内耳手術を施行し、対側手術までの間隔が 13 年あったもののセカンドインプラントも効果良好であった。本例は聾症例であったが、残聴がある場合でも将来的に社会的失明となることを考慮して早期に両側人工内耳をすることは、QOL 向上のために有意義であると思われた。

ミトコンドリア遺伝子変異については今回の検討対象ではほとんど 3243A>G 変異であった。ヘテロプラスミーは末梢血で 12-18%、心筋生検したものでは 90% 以上と検体による差が大きく、過去の報告同様難聴の程度とは関連しなかった。

本研究期間の人工内耳症例では 1555A>G 変異は 1 例のみであったが、病歴上は他に 11 例のストマイ難聴を認めた。この 11 例の遺伝子変異の有無は未確認であり、この中にも 1555A>G 変異が含まれる可能性がある。

今回の検討は人工内耳症例を対象として検討した。したがって、症例のほとんどが改訂前の人工内耳適応基準である両側 90dB 以上の重度難聴例であった。しかしながら、指定難病認定は 70dBHL の高度難聴以上であり、この数値は身体障害者福祉法に基づく聴覚障害 6 級に相当する。平成 29 年の成人人工内耳適応基準では 90dB の重度難聴に加えて、補聴効果の不良な、70dB 以上 90dB 未満の感音難聴が加えられ、人工内耳適応の幅は広がっている。今回対象としていない、難聴遺伝子検査を実施した全難聴症例のなかには、若年発症型両側性感音難聴の確定診断に必要な WFS1 遺伝子変異、KCNQ 遺伝子変異が見つかり、難聴の経過を丹念に追うことで早期に難病認定と治療介入開始が可能であり、進行性感音難聴に対する難聴遺伝子検査の意義は大きいと思われる。

## E . 結論

人工内耳症例中の耳鼻科関連難病 3 疾患の頻度、人工内耳成績等を検討した。若年発症型両側性感音難聴の確定診断例は無く、アッシャー症候群 2 例、ミトコンドリア DNA3243A>G 変異が 8 例であった。

本研究期間中の難聴遺伝子検査症例全体でみると WFS1 遺伝子や KCNQ 遺伝子などいくつかの難聴遺伝子変異が見つかり、早期からの進行性感音難聴に対する遺伝学的アプローチは今後さらなる積極的な取り組みが必要と考えられる。人工内耳適応基準が改訂され、早期治療介入の点からもその重要性はさらに増してきたと思われる。また、アッシャー症候群タイプ 3 のようにまだ軽・中等度難聴で耳鼻科を受診していない症例があると考えられ、眼科など関連診療科との連携を図り、早期介入による患者 QOL 向上が望ましいと思われた。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakashima T, Matsuda K, Hirahara S, Tono T. (2017) Use of the Bonebridge™ for the Percutaneous BAHA user with Skin Complications: A Case Report. Clin of Otorhinolaryngology. 2(1): 016.
- 2) Ganaha A, Tono T, Kaname T, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Maeda H, Suzuki M. (2017) Suprameatal Cochlear Implantation in a CHARGE Patient With a Novel CHD7 Variant and KALLMANN Syndrome Phenotype: A Case Report. Otol Neurotol. 38(7): 990-995.
- 3) 近藤香菜子, 中島崇博, 奥田 匠, 東野 哲也. (2017) 術後 2 年以降に聴力増悪をきたした残存聴力活用型人工内耳

(Electric Acoustic Stimulation:EAS)

例 . 耳鼻臨床 110(9): 581-585.

2. 学会発表

なし

を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

何れも該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定

平成29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四報

研究分担者 高橋 晴雄（長崎大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴は音声コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活のQOLの低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障をきたすことが多い。そのため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつと考えられているが、現状は聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患の患者数が少なく希少なため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない。本研究では、急性高度感音難聴（突発性難聴、急性低音障害型難聴、外リンパ瘻、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（両側性特発性感音難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、先天性サイトメガロウイルス感染による難聴、遺伝性難聴）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2016年12月まで受診した患者を登録し(第一報～第三報)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。今回は2011年5月から2018年3月の期間に難聴の遺伝学的検査を受診して原因遺伝子が同定され、若年発症型両側性感音難聴、ミトコンドリア難聴と診断された症例について検討した。

(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

2011年5月から2018年3月の期間に難聴の遺伝学的検査を受診して原因遺伝子が同定されたもののうち、若年発症型両側性感音難聴は1例、ミトコンドリア病は6例であった。

若年発症型両側性感音難聴の1例は、両側低音障害型難聴を呈しTECTA遺伝子変異が同定されている。診断年齢が5才と若く、

観察期間が3年と短いためか現在のところ難聴の進行は認められない。低音障害は現在軽度であるが言語発達遅滞や吃音の合併があり、補聴器装用のもとで言語訓練を行っている。

ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異が同定された6例では、難聴の程度は軽度から高度まで様々であった。全例が糖尿病を合併していた。高度難聴の3例で人工内耳手術を施行し、2例は術後に語音聴取能が著明改善したが、脳卒中様発作既往のある1例では読唇の併用が必要であった。人工内耳手術を行った3例中2例で術後脳卒中様発作を発症し、発作後に語音聴取能の低下や失語症の合併により会話が困難となった。

### D. 考察

今回、当施設で若年発症型両側性感音難聴と診断された症例は1例にとどまった。診断基準に原因遺伝子同定の項目があり、今後研究をすすめる上で臨床情報の収集とともにDNA試料の収集が重要であると考えられる。

当施設で経験したミトコンドリア難聴症例では、脳卒中様発作の既往の有無で人工内耳の効果異なる傾向がみられた。人工内耳手術により音声コミュニケーションが改善しても、術後脳卒中様発作の合併によりQOLが著しく低下する症例もあった。

今後症例を登録、蓄積して臨床情報データベースが構築されることにより、診断から治療、治療後のリハビリテーションなど診療ガイドラインの整備が期待される。

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

下記発表について論文発表予定のものがある。

### 2. 学会発表

1 . Kihara C, Kanda Y, Takahashi H : Cochlear implantation on a patient with usher syndrome (type1) by the MYO7A gene variation-a case report. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.

2 . Takahashi H : 3-D reconstruction and measurements of cochlea and surrounding structures relating to CI. the 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies, Munich, on June 22, 2014.

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

Munich, on June 22, 2014.

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

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

6 . 北岡杏子、神田幸彦、高橋晴雄、他 : 長崎県先天性サイトメガロウィ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 . 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29年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

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

研究協力者 我那覇 章（琉球大学医学部附属病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの障害となり、長期にわたり、生活の質(QOL)の低下を引き起こす。また、難聴は同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、若年発症型両側性難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴は希少疾患であるため効果的な診断、治療法は確立していない。難治性聴覚障害に関する調査研究に分担研究施設として参加し、症例の臨床情報を蓄積し、診断、治療法の確立に貢献した。

A．研究目的

難治性聴覚障害のとして若年発症型両側性難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴をとりあげ、難聴の予後や随伴症状などの臨床情報及び治療実態を集積する。これにより難治性聴覚障害患者の実態把握と治療法確立のための基盤整備が可能になる。

B．研究方法

外来診療にて診断した若年発症型両側性難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴を診断する。文書による同意を得た上で血液採取を行い、ゲノム解析を実施する。また、これらの症例の定期診療、補聴の効果について検討を行う。

（倫理面への配慮）

琉球大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査を受け、承認を得て実施した。

C．研究結果

若年発症型両側感音難聴3例、Usher症候群2例、ミトコンドリア病2例を診断し、解析をおこなった。

若年発症型感音難聴3例は、それぞれ発症年齢は、生下時から（女性）、13歳（女性）、4歳（男性）であった。表に臨床像を示す。

性別	聴力像	遺伝形式	発症年齢	遺伝子変異
F	重度難聴	AR	Congenital	CDH23
F	中等度～高度感音難聴	AD	13	KCNQ4
M	中等度感音難聴	AD	4	KCNQ4

症例1は両側人工内耳手術、25 - 30 dBの装用域値を得た。症例2、3は両耳補聴器装用し会話可能である。

Usher症候群は2例認めた。表に臨床像を示す。

性別	聴力像	遺伝形式	発症年齢	遺伝子変異
M	重度感音難聴	AR	小学生時	USH2A
F	重度難聴	AR	5	USH2A

症例1は左人工内耳手術を行い、聴取能は単語84%、文章67%（クローズドセット）、装用下域値は25 - 35 dBであった。症例2も人工内耳手術を行い、聴取能は良好である。

ミトコンドリア難聴は例であった。表に臨床像を示す。

性別	遺伝形式	遺伝形式	遺伝子変異
F	重度感音難聴	Mit	Mit1555A>G

薬剤性難聴（SM）の臨床像をとり、人工内耳手術を実施した。人工内耳装用域値は

30 - 40 dBで比較的良好な聴覚を獲得した。

#### D. 考察

今後、Usher症候群、ミトコンドリア難聴など、併発する症状を認めるものは、関連科との連携による対象疾患のリクルートも必要と考える。

#### E. 結論

若年発症型両側感音難聴3例、Usher症候群2例、ミトコンドリア難聴1例を診断し、臨床像を報告した。今後も症例のリクルートを継続し臨床情報の集積を継続する。

#### F. 研究発表

1. 論文発表なし。
2. 学会発表なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得なし。
2. 実用新案登録なし。
3. その他なし。

平成 29 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

当院におけるアッシャー症候群タイプ 1 の臨床所見の検討

研究分担者 中西啓（浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究要旨

アッシャー症候群（USH）は、感音難聴に網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。われわれはUSHタイプ1（USH1）の原因遺伝子である *MYO7A* または *CDH23* に疾患原因変異を同定することができた5家系6人において臨床症状を検討した。全ての患者は、1～3歳で重度感音難聴と診断され補聴器装用を開始したが、口話を獲得できたものはおらず、全員が意思伝達のために手話・筆談を用いていた。USH1患者では、年齢とともに網膜色素変性症による視覚障害が進行するため、手話・筆談による意思伝達が困難となり、接近手話や触読手話を用いている患者がいた。将来的には、さらに意思伝達が難しくなると思われ、このような患者を支援する社会的な体制作りが急務である。特にUSH1患者では、視覚情報に頼らない口話獲得が将来的に重要であり、そのためにもUSH1の早期診断・人工内耳埋込術が必要であると思われた。

A．研究目的

アッシャー症候群（Usher syndrome: USH）は、感音難聴に網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに、難聴に視覚障害を合併する疾患は約40種類知られているが、本疾患は全患者数の約半数（5/10万人）を占める最多の疾患である。USHは難聴の程度と前庭障害の有無などの臨床症状により、タイプ1（USH1）からタイプ3（USH3）の3つのタイプに分類され、さらに原因遺伝子がマッピングまたはクローニングされたものはサブタイプ

に分類されている。現在までに、タイプ1B（USH1B）～1H, 1J, 1K, タイプ2A, 2C, 2D, タイプ3Aの13のサブタイプが知られている。

USH1は、タイプ1～3の中で最も重篤なタイプであり、重度感音難聴と高度前庭機能障害を呈することが特徴である。欧米ではUSHの遺伝子解析が進んでおり、USH1患者の約70～80%は*MYO7A*または*CDH23*に遺伝子変異が同定されることが報告されていた。われわれは、臨床症状よりUSH1と診断された6家系7人を対象として*MYO7A*と

CDH23の遺伝学的検査を行い、5家系6人に疾患原因変異を同定した。この疾患原因変異を同定することができた5家系6人の患者において、耳鼻科的・眼科的臨床所見を検討したので報告する。

## B．研究方法

MYO7A または CDH23 に遺伝子変異を同定することができた5家系6人の患者において、耳鼻科的・眼科的臨床所見について評価した。耳鼻科的臨床所見を評価するために、耳鏡検査、純音聴力検査、ティンパノメトリー、温度刺激検査を行い、歩行開始年齢や難聴と診断された年齢について問診した。眼科的臨床所見を評価するために、前眼部検査、視力検査、視野検査、眼底検査、網膜電図検査を行い、網膜色素変性症と診断された年齢について問診した。

(倫理面への配慮)

本研究は、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会にて承認されており、研究はインフォームド・コンセントを取得した後におこなった。

## C．研究結果

遺伝学的検査結果について

5家系6人の中で3家系4人(C720, C756, C931, C517)はCDH23に、2家系2人(C312, C103)はMYO7Aに変異が同定された。CDH23に変異が同定された3家系4人の変異の組み合わせは、2家系3人(C720, C931, C517)がTruncating変異 + Truncating変異, C756がナンセンス変異

+ ミスセンス変異であった。MYO7Aに変異が同定された2家系2人の変異の組み合わせは、C312がナンセンス変異 + ミスセンス変異、C103は1つのアリルにミスセンス変異が同定されたが、もう1つのアリルに変異は同定されなかった。

耳鼻科的臨床症状について

変異を同定することができた5家系6人の患者は、全員が3歳までに難聴と診断されており(表1)、診断後すぐに補聴器装用を開始していた。当院で施行した耳鏡検査では外耳道や鼓膜に異常所見を認めず、ティンパノメトリーは全員がA型であった。純音聴力検査では全員が重度感音難聴であったが、人工内耳埋込術を受けている患者はいなかった。意思伝達的手段として口話を用いているものはおらず、全員が手話や筆談を用いていた。C931とC517は、数年前より視覚障害が進んできたため、触読手話や接近手話を用いていた。

眼科的臨床症状について

変異を同定することができた5家系6人の患者は、3歳~27歳で網膜色素変性症と診断されていた。一般的に、網膜色素変性症は夜盲が出現する10歳以降に診断されることが多いが、C756, C931, C517は5歳以下で診断されていた。C756は1歳頃に重度難聴と診断され補聴器装用を開始するとともに、聾学校(現在の聴覚特別支援学校)に定期的に通学するようになった。その聴覚特別支援学校の先生から、「不意に物にぶつかって転倒することが多い」との指摘を受け、5歳時に眼科を受診したところ網膜

色素変性症と診断された。C931 と C517 は同胞であり、それぞれ1歳時と2歳時に難聴と診断され補聴器装用を開始するとともに、聴覚特別支援学校に定期的に通学するようになった。C931 は先天性眼振があり、聴覚特別支援学校の先生から眼科受診を勧められ、4歳時に網膜色素変性症と診断された。C517 には先天性眼振はなかったが、兄に眼疾患があったため念のため3歳時に眼科を受診したところ、網膜色素変性症と診断された。

当院の眼科にて精査していただいたところ、全員の水晶体に白内障が認められた。矯正視力は0.1～0.7であり、視野検査にて高度視野狭窄を認めた(表2)。眼底検査では、骨小体様色素沈着や網膜動脈の狭細化などの網膜色素変性症に特徴的な所見を認め、網膜電図検査は全員が無反応であった。一般的に、網膜色素変性症患者は、年齢とともに視野狭窄が進行し、それに伴って矯正視力も低下してくることが多い。C103 は他の患者と比較して、年齢のわりに視力や視野が比較的保たれていた。

表1. USH1患者の耳鼻科的臨床症状

患者	年齢	原因遺伝子	歩行開始	難聴診断	難聴の程度	温度刺激検査
C720	13歳	CDH23	24ヶ月	2歳	重度	半規管麻痺
C756	17歳	CDH23	22ヶ月	1歳	重度	半規管麻痺
C931*	24歳	CDH23	24ヶ月	1歳	重度	半規管麻痺
C517*	26歳	CDH23	22ヶ月	2歳	重度	半規管麻痺
C312	36歳	MYO7A	24ヶ月	2歳	重度	半規管麻痺
C103	39歳	MYO7A	18ヶ月	3歳	重度	半規管麻痺

\*C517とC931は同胞

表2. USH1患者の眼科的臨床症状

患者	年齢	原因遺伝子	PR診断	視力		視野(V/4e)
				右眼	左眼	
C720	13歳	CDH23	12歳	0.7	0.6	10～15°
C756	17歳	CDH23	5歳	0.3	0.3	10～20°
C931*	24歳	CDH23	4歳	0.1	0.1	5～10°
C517*	26歳	CDH23	3歳	0.1	0.1	5～10°
C312	36歳	MYO7A	10歳	0.5	0.7	5°
C103	39歳	MYO7A	27歳	0.4	0.3	15～20°

\*C517とC931は同胞

## D. 考察

**USH1 は、先天性重度感音難聴を呈するこ**  
**とが特徴であり、**言語獲得のためには人工内耳埋込術が必要である。しかし、変異を同定することができた5家系6人の患者は人工内耳埋込術を受けておらず、全員が補聴器装用にとどまっていた。そのため、意思伝達的手段として口話を用いているものはおらず、全員が手話・筆談を使用していた。特に手話・筆談を意思伝達的手段として用いているUSH1患者で問題となるのは、年齢とともに網膜色素変性症が進行することにより、視覚からの情報が徐々に制限されてくることである。それにともない、手話・筆談でのコミュニケーションも困難となり、触読手話や接近手話でないと意思伝達が困難となる。意思伝達的手段として点字なども選択肢となるが、現状では視聴覚障害者に点字を教えてくれる施設は限られている。そのため、口話・筆談しか用いることができないUSH1患者の多くは、徐々に意思伝達手段が制限されていくことに不安を感じながら、しかし何もできない焦燥感に苛まれて生活を送っている。患者さんからこのような話を聞くたびに、御苦労している患者さんを支援する社会的な体制作りが急務であると痛感する。

USH1 患者では、年齢とともに視覚からの情報が徐々に制限されてくるため、視覚に頼らない意思伝達手段の獲得が重要であると思われる。そのためには、難聴の早期診断とともに人工内耳埋込術が必要である。C720 は新生児聴覚スクリーニング検査を未受験であったが、2 歳までに重度難聴と診断され、担当医から人工内耳埋込術を勧められていた。そのときは、人工内耳埋込術ではなく補聴器装用を選択したが、もしその時点でこれから視覚障害が出現してくることが分かっていたら(つまり USH1 であることが分かっていたら)、間違いなく人工内耳埋込術を受けていたとのことであった。今でも人工内耳埋込術を受けなかったことを後悔しているとの両親の言葉が、大変印象に残っている。本症例は、難聴に対する治療法を選択する際に、その原因によって患者が異なった治療法を選択する可能性を示唆している。新生児聴覚スクリーニング検査により難聴を早期診断することが可能となったが、遺伝学的検査などにより難聴の原因疾患を同定することが、治療法の実施上も大変重要であると思われる。

#### E . 結論

変異を同定することができた 5 家系 6 人の患者は、全員が 3 歳までに難聴と診断されていたが、人工内耳埋込術を受けているものはおらず、意思伝達手段として手話・筆談を用いていた。網膜色素変性症が進行した患者では、手話・筆談によるコミュニ

ケーションも困難となり触読手話や接近手話を用いていた。USH1 患者では、年齢とともに視覚からの情報が制限されてくるため手話・筆談でのコミュニケーションが困難となってくる。このような患者を支援する体制作りが急務であるとともに、USH1 患者では視覚に頼らない口話の獲得が、生活の質を維持する上で重要であると思われる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 中西啓, 遠藤 志織, 大和谷 崇, 峯田 周幸 . *EYA1* 遺伝子変異による Branchio-Oto 症候群例 . 耳鼻臨床 110: 629-635, 2017.
- 2) 中西啓, 岩崎聡, 遠藤志織, 大和谷崇, 水田邦博, 峯田周幸 . 当院におけるアッシャー症候群タイプ 1 の臨床所見の検討 . *Audiol Jpn* 60: 484 -491, 2017.

##### 2. 学会発表

- 1) 中西啓, 遠藤志織, 大和谷崇, 峯田周幸 . Branchio-Oto 症候群例 . 第 12 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 : 2017.6.2-3, 栃木県総合文化センター .
- 2) 中西啓, 遠藤志織, 大和谷崇, 峯田周幸 . *TECTA* 遺伝子変異により発症した非症候群性難聴家系における聴力像の検討 . 第 62 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 : 2017.10.19-20, アクロス福岡 .

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Nishio S, Oridate N, Usami SI. (2017) Compound heterozygous dominant and recessive *GJB2* mutations cause deafness with palmoplantar keratoderma. *Acta Oto-Laryngologica Case Reports* 2(1): 137-140
- 2) Ikezono T, Matsumura T, Matsuda H, Shikaze S, Saitoh S, Shindo S, Hasegawa S, Seung Ha Oh, Hagiwara Y, Ogawa Y, Ogawa H, Sato H, Tono T, Araki R, Maeda Y, Usami SI, Kase Y (2018) The diagnostic performance of a novel ELISA for human CTP (Cochlin-tomoprotein) to detect perilymph leakage. *PLoS One* 29;13(1): e0191498
- 3) Iwasaki S, Usami SI, Takahashi H, Kanda Y, Tono T, Doi K, Kumakawa K, Gyo K, Naito Y, Kanzaki S, Yamanaka N, Kaga K. (2017) Round Window Application of an Active Middle Ear Implant: A Comparison With Hearing Aid Usage in Japan. *Otology and Neurotology* 38(6): e145-e151
- 4) Kaneshiro S, Hiraumi H, Shimamoto K, Sasamori K, Kobayashi Y, Sato H (2018) Cochlear implant function in a patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome after defibrillation by countershock. *Auris Nasus Larynx* 45(4): 890-893
- 5) Kitano T, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Oda K, Ohyama K, Miyazaki H, Hidaka H, Nakamura KI, Murata T, Matsuoka R, Ohta Y, Nishiyama N, Kumakawa N, Furutate S, Iwasaki S, Yamada T, Ohta Y, Uehara N, Noguchi Y, Usami SI (2017) POU4F3 mutation screening in Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis identified novel variants associated with autosomal dominant hearing loss. *PLoS One* 17;12(5): e0177636
- 6) Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. (2017) Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S24-S29

- 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, 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, (2017) Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S8-S16
  
- 8) Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MA, Lustig LR, Usami SI, Boudewyns AN. (2017) Congenital hearing loss. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 16094
  
- 9) Maeda Y, Takao S, Sugaya A, Kataoka Y, Kariya S, Tanaka S, Nagayasu R, Nakagawa A, Nishizaki K. (2018) Relationship between pure-tone audiogram findings and speech perception among older Japanese persons. *Acta Oto-Laryngologica* 138(2): 140-144
  
- 10) 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. (2017) A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S53-S59
  
- 11) Morita S, Fujiwara K, 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 (2017) The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S44-S47
  
- 12) Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami SI. (2017) Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in

patients with residual low frequency hearing. *Acta Oto-Laryngologica* 137(5): 516-521

- 13) Nagato S, Sugahara K, Hirose Y, Takemoto Y, Hashimoto M, Fujii H, Yamashita H (2018) Oral administration of geranylgeranylacetone to protect vestibular hair cells. *Auris Nasus Larynx* 45(3): 412-416
- 14) Nishio SY, Usami SI. (2017) Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Oto-Laryngologica* 137(7): 730-742
- 15) Nishio SY, Usami SI. (2017) The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Human Mutation* 38(3): 252-259
- 16) Nishio SY, Takumi Y, Usami SI (2017) Laser-capture micro dissection combined with next-generation sequencing analysis of cell type-specific deafness gene expression in the mouse cochlea. *Hearing Research* 348: 87-97
- 17) Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Hara A, Nakashima T, Ogawa K, Okamoto M, Sato H, Usami S, Yamasoba T, Yokoyama T, Kitamura K (2017) A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. *Auris Nasus Larynx* 44(1): 33-39
- 18) 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 (2017) The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S30-S33

- 19) Omae K, Kanemaru S, Nakatani E, Kaneda H, Nishimura T, Tona R, Naito Y, Kawamoto A, Fukushima M (2017) Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. *Auris Nasus Larynx* 44(6): 664-671
- 20) 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 (2017) Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S34-S37
- 21) Takemoto Y, Hirose Y, Sugihara K, Hashimoto M, Hara H, Yamashita H (2018) Protective effect of an astaxanthin nanoemulsion against neomycin-induced hair-cell damage in zebrafish. *Auris Nasus Larynx* 45(1): 20-25
- 22) Van de Heyning P, Távora-Vieira D, Mertens G, Van Rompaey V, Rajan GP, Müller J, Hempel JM, Leander D, Polterauer D, Marx M, Usami SI, Kitoh R, Miyagawa M, Moteki H, Smilsky K, Baumgartner WD, Keintzel TG, Sprinzl GM, Wolf-Magele A, Arndt S, Wesarg T, Zirner S, Baumann U, Weissgerber T, Rader T, Hagen R, Kurz A, Rak K, Stokroos R, George E, Polo R, Medina M, Henkin Y, Hilly O, Ulanovski D, Rajeswaran R, Kameswaran M, Di Gregorio MF, Zernotti ME. (2017) Towards a Unified Testing Framework for Single-Sided Deafness Studies: A Consensus Paper. *Audiology and Neurootology* 21(6): 391-398
- 23) 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 (2017) Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S17-S23

- 24) Usami SI (2017) Acute sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S1
- 25) Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. (2017) Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S2-S7
- 26) 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 (2017) Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S48-S52
- 27) Yamamoto R, Naito Y, Tona R, Tamaya R, Moroto S, Fujiwara K, Shinohara S, Takebayashi S, Kikuchi M, Michida T (2017) Audio-visual speech perception in prelingually deafened Japanese children following sequential bilateral cochlear implantation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 102: 160-168
- 28) 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 (2017) 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* 137(sup565): S38-S43
- 29) 藤井直子、諸頭三郎、大西晶子、内藤泰 (2017) 残存聴力活用型人工内耳の小児例における有用性 : 5 症例の検討 - . *小児耳鼻咽喉科* 38(2): 116-125
- 30) 藤原敬三、内藤泰 (2017) 中耳腫瘍性病変. *Monthly Book ENTONI* 205: 31-37

- 31) 南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、山本修子、細谷誠、若林毅、利國桂太郎、松永達雄、加我君孝 (2017) 当医療センターで初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育先およびその後の就学状況調査. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 89(3): 265-269
- 32) 諸頭三郎、内藤泰 (2017) 聴覚リハビリテーション. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 89(9) 672-681
- 33) 諸頭三郎、内藤泰 (2017) 小児の人工内耳手術と療育に関するトピックスは?. JOHNS 33(10): 1403-1408
- 34) 茂木英明、宇佐美真一 (2017) 人工内耳適応の難聴. Monthly Book ENTONI 208: 61-65
- 35) 茂木英明、宇佐美真一 (2017) 難聴医療の進歩-遺伝子診断、人工内耳の将来展望-. 信州医学 65(6): 343-353
- 36) 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 先天性難聴の遺伝学的検査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-. Ontology Japan 27(2): 135-140
- 37) 内藤泰 (2017) 内耳奇形. JOHNS 33(9): 1365-1373
- 38) 中西啓、遠藤志織、大和谷崇、峯田周幸 (2017) EYA1 遺伝子変異による Branchio-Oto 症候群例. 耳鼻咽喉科臨床 110(9): 629-635
- 39) 中西啓、岩崎聡、遠藤志織、大和谷崇、水田邦博、峯田周幸 (2017) 当院におけるアッシャー症候群タイプ 1 の臨床初見の検討. Audiology Japan 60(6): 484-491
- 40) 西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 難聴の遺伝学的検査の現状と展望. 医学のあゆみ 261(4): 337-339
- 41) 西尾信哉、宇佐美真一 (2017) アッシャー症候群の特徴と診断基. 新薬と臨床 66(5): 690-695

- 42) 笹森かおり、金城伸祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏昭、西尾信哉、宇佐美真一 (2017)  
中低音障害型感音難聴を呈した TMPRSS3 遺伝子変異例. 耳鼻咽喉科臨床 110(9):  
575-579
- 43) 宇佐美真一 (2017) 内耳研究に魅せられて：形態学から遺伝子研究まで. *Ontology  
Japan* 27(1): 1-10
- 44) 宇佐美真一 (2017) 先天性難聴診療の実際. *外来小児科* 20(3): 335-338
- 45) 宇佐美真一、塚田景大 (2017) 進行性難聴、変動する難聴. *Monthly Book ENTONI* 205:  
1-5