厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性聴覚障害に関する調査研究

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　宇佐美　真一

令和４（２０２２）年　５月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性聴覚障害に関する調査研究

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　宇佐美　真一

令和４（２０２２）年　５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 ---------- 1
宇佐美　真一

II.　分担研究報告
１．当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討 ---------- 34
松原　篤
２．令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討 ---------- 38
佐藤　宏昭
３．当施設における STRC 遺伝子変異による難聴の検討 ---------- 42
和田　哲郎
４．難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 44
石川　浩太郎
５．両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例 ---- 49
池園　哲郎
６.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 -------- 53
武田　英彦
７.幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について-- 58
加我　君孝
８.遅発性内リンパ水腫難治例への対応 ---------- 61
大石　直樹
９.当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、
および鰓耳腎症候群症例の検討 ---------- 64
山岨　達也
１０.当施設における若年発症型両側性感音難聴の臨床情報の検討
及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討 ---------- 68
岩崎　聡
１１．*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴---------- 72
佐野　肇
１２.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）
將積　日出夫 ---------- 75
１３．*CDH23* 遺伝子多型例における聴力像の検討 ---------- 82
中西　啓
１４.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、
遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告
曾根　三千彦 ---------- 87
１５.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）
北原　糺 ---------- 92
１６.当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

内藤　泰 ---------- 100
１７.若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例 ---------- 107
前田　幸英
１８.当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況 ---------- 111
羽藤　直人
１９.若年発症型両側性感音難聴に関する遺伝子変異が検出された症例について
山下　裕司 ---------- 114
２０.難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 118
中川　尚志
２１.宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討 ---------- 121
東野　哲也
２２.島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告） ---------- 124
鈴木　幹男
２３.原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討 ---------- 128
吉村　豪兼

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 133

Ⅰ．総括研究報告

令和３年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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・特任教授）

研究分担者　松原　篤（弘前大学大学院医学研究科・教授）
佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部・教授）
和田　哲郎（筑波大学医学医療系・准教授）
野口　佳裕（信州大学医学部・特任教授）
石川　浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター・第二耳鼻咽喉科医長）
池園　哲郎（埼玉医科大学医学部・教授）
武田　英彦（虎の門病院・部長）
加我　君孝（東京医療センター臨床研究センター・名誉臨床研究センター長）
小川　郁（慶應義塾大学医学部・教授）
山岨　達也（東京大学医学部附属病院・教授）
岩崎　聡（国際医療福祉大学医学部・教授）
佐野　肇（北里大学医療衛生学部・教授）
將積　日出夫　（富山大学学術研究部医学系・教授）
村田　敏規（信州大学医学部・教授）
中西　啓（浜松医科大学医学部・助教）
曾根　三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）
北原　糺（奈良県立医科大学医学部・教授）
内藤　泰（神戸市立医療センター中央市民病院・参事）
前田　幸英（岡山大学病院・講師）
羽藤　直人（愛媛大学大学院医学系研究科・教授）
山下　裕司（山口大学大学院医学系研究科・教授）
中川　尚志（九州大学大学院医学研究院・教授）
東野　哲也（宮崎大学医学部・教授）
鈴木　幹男（琉球大学大学院医学研究科・教授）
小橋　元（獨協大学医学部・教授）
西尾　信哉（信州大学医学部・特任講師）
吉村　豪兼（信州大学学術研究院医学系・助教）

茂木　英明（信州大学医学部附属病院・特任准教授）
石倉　健司（北里大学医学部・教授）

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）
新谷　朋子（札幌医科大学耳鼻咽喉科）
小林　有美子（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）
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）
大上　麻由里（東海大学医学部耳鼻咽喉）
荒井　康裕（横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科）
佐久間　直子（日本医科大学耳鼻咽喉科）
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）
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（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
北尻　真一郎（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
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　祐子（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）
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）
高橋　晴雄（長崎大学病院聴覚・平衡センター）
松延　毅（日本医科大学耳鼻咽喉科学教室）
武田　憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
森本　千裕（奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群およびその類縁疾患について、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。

令和 3 年度は、前年度までの研究を継続し、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群の症例登録レジストリを管理・運営するとともに、全国の拠点医療機関に属する分担研究者および研究協力者より、患者の詳細な臨床情報および DNA 試料を収集し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）の詳細な検討を行なった。

若年発症型両側性感音難聴患者に関しては、前年度より登録症例数が 278 例増加し、合計で 1,177 例の詳細な臨床像が収集された。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く全体の 38%を占め、臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。遺伝学的検査が行われていた症例は全体の 81%で、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 19%（222 症例）を占めていたのに対し、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が 30%あった。前年度の診断基準改定で加えられた 4 遺伝子以外の原因遺伝子として、*MYH14* 遺伝子および *TMC1* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴に関与することを明らかにし論文として報告した。

アッシャー症候群に関しては、前年度より登録症例数が 27 例増加し、合計で 274 例の詳細な臨床像が収集された。また、全国疫学調査の結果を基に日本人における罹患者頻度および各サブタイプの頻度とその原因遺伝子に関して取りまとめ論文報告を行った。

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査 2 次調査を行い、詳細な臨床情報を収集した。また、症例登録レジストリに関しては前年度より登録症例数が 304 例増加し、合計で

476 例の詳細な臨床像が収集された。疫学的特徴として、確実例と疑い例がほぼ同等であること、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、原因不明、突発性難聴、ムンプスが原因であるケースが多かった。遅発性内リンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布していることが明らかとなった。

鰓耳腎症候群に関しては、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 87 例の登録が行われた。症状のみで診断されている例が 46%と多かったが、遺伝学的検査が活用され診断されている例も 25%に認めた。また、重症度や合併する各症候の詳細についても検討を行った。ワーデンブルグ症候群に関しても同様に、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 80 例の登録が行われた。また、臨床的特徴である色素異常等の症候の罹患者頻度に関して明らかとなってきた。登録された症例の中には部分しか症候を呈していない症例もあり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いため、遺伝学的検査の普及とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

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、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、また、②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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴および類縁疾患について患者の詳細な臨床情報を効率的に収集するためのデータベース（症例登録レジストリ）を構築し、All Japan の研究体制で臨床情報を収集するとともに、分析を行うことで、臨床的特徴や治療実態の把握および治療効果の解析を行い、エビデンスを確立することを目的としている。

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴およびワーデンブルグ症候群においては、遺伝子診断が客観的な診断基準となること、また疾患のサブタイプ分類にも重要な所見となることが明らかとなってきたため、症例登録レジストリに収集された症例を分析することを通して、疾患の自然経過（すなわち、難聴の進行の程度や視覚障害などの随伴症状の予後予測）の解明と、効果的な治療法の選択に有用であることなどが明らかとなってきた。本年度は前年度までの研究を継続するとともに、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群の予後と治療法を検討するために、レジストリに登録されている症例に関して原因遺伝子の種類ごとに難聴の進行や、人工内耳を主とした補聴装用効果の分析を行った。遅発性内リンパ水腫は、先行して難聴、のちにめまいを発症する難病であり、有効な治療法が確立していない。めまい発作を抑制する様々な

治療が選択されているが、治療法の有効性を含めた包括的な検討が必要である。前年度までの研究により、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患から、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなった。本年度は大幅に登録症例数が増加したので、改めて発症年齢を中心に本疾患の分析を行った。また、本調査研究と並行して全国疫学調査の２次調査を実施し詳細な臨床情報の収集および分析を行った。ワーデンブルグ症候群と鰓耳腎症候群に関しては昨年度開発した症例登録レジストリシステムの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、両疾患の臨床像を明らかにすることを目的に、疑い例も含めて収集した症例登録を進めた。

本研究を通して、各疾患についての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治療手法に関する新しい診療ガイドラインの作成を目指す計画である。これにより患者の QOL 向上に寄与すること期待される。

B．研究方法

本研究では、各々の疾患に関して臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群に関して症例登録レジストリを構築し、全国から臨床情報等を収集し、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症例登録レジストリおよび遺伝子解析

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こと（40 歳未満の発症)、(２）両側性であること、(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。元々の診断基準では、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たが、その後の研究により *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し希少な疾患である若年発症型両側性感音難聴に関して症例登録レジストリを用いた症例の詳細な臨床情報の収集を行うとともに、収集された臨床情報に基づき、遺伝子ごとの症例の臨床像、難聴の程度や、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症（RP）を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となり、長期に渡って日常生活に

多大な支障をきたすため、診断法・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人～6.8人とされる希少疾患であるため、病態解明、治療法ともに研究が進んでいない。臨床的にタイプ1、タイプ2、タイプ3のサブタイプに分類されており、原因遺伝子としてはタイプ1の原因として *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G* 遺伝子が、タイプ2の原因として *USH2A*、*ADGRV1*(*GPR98*)、*WHRN*(*DFNB31*)遺伝子が、タイプ3の原因として *CLRN1*、*HARS1* 遺伝子が知られている。しかしながら、希少な疾患であるため症例数が少なく、また進行性の経過を呈するため、臨床情報収集を行なった時期において重症度が異なるなどの課題があり、それぞれの遺伝子の頻度や遺伝子別の臨床像などは明らかにはなっていなかった。

そこで、本研究ではアッシャー症候群症例の各サブタイプ別の、頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、前年度までの研究を継続し症例登録レジストリを用いて詳細な臨床情報の収集をおこなった。また、収集された臨床情報に基づき、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。本年度は前年度までに実施した全国疫学調査1次調査で症例ありと回答した施設を対象に、全国疫学調査2次調査を実施、詳細な臨床情報の収集を行なった。また、全国疫学調査2次調査および症例登録レジストリシステムに収集された臨床情報の分析を行い、症例の臨床像や治療実態とその効果に関して検討を行った。

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、内眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例も知られているが、その頻度等に関しては未だ不明である。現在までに原因遺伝子として、*PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子が知られているが、それぞれの原因遺伝子の頻度およびそれぞれの遺伝子変異によるワーデンブルグ症候群症例の臨床的特徴は明らかとなっていない。そこで、本研究では前年度までに開発した症例登録レジストリの実運用を開始するとともに、全国の分担研究施設、研究協力施設よりワーデンブルグ症候群症例の詳細な臨床情報収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（５）鰓耳腎症候群に関する研究

鰓耳腎症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状を主な症候とする疾患であり指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがあるとされるが、その頻度等は明らかとなっていない。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、他に稀に *SIX1* 遺伝子変異による例が知られている。また、極めて低い頻度ではあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本年度は昨年度構築した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より詳細な臨床情報の収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（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に申請し承認を得て実施している。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。

また、遺伝子解析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、実施に当たり人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に関する倫理指針を遵守している。遺伝子解析に際しては、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 番号を付与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に関する研究

若年発症型両側性感音難聴の難病認定要件として、両側性の 40 歳未満での若年発症の難聴であるという症状以外に、7 遺伝子の変異（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1*）が同定されることとされているが、近年の遺伝子解析研究の成果により、*EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）には、元々の 7 遺伝子に加え、新たに追加となった 4 遺伝子、また遺伝子の変異が明らかではないものの臨床症状が診断基準に合致する「疑い例」も含めて情報収集および解析を行った。また、保険で検査が実施できるのが 7 遺伝子のみであるため、追加された 4 遺伝子および関与するその他の原因遺伝子を明らかにし、その種類と頻度（スペクトラム）を明らかにすることを目的に、次世代シークエンサーを用いて既知難聴原因遺伝子（63 遺伝子）の網羅的解析を行った。

その結果、本年度は症例登録レジストリに新たに 284 症例が追加で登録され合計 1177 症例となった。

1117 例の内訳として遺伝子まで同定されている確実例が 230 例で全体の 20%、臨床症状は満たすものの原因遺伝子が同定されていない例および 11 遺伝子以外の原因遺伝子が同定されている疑い例は 888 例で全

体の 75%であった（図１）。

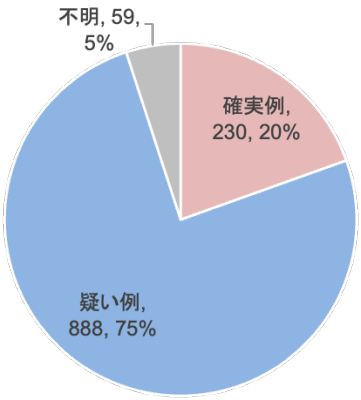


図1　登録された若年発症型両側性感音難聴症例と診断基準

罹患家族歴から推定される遺伝形式としては孤発例が 419 例（38%）と最も多く、次いで常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 381 例（35%）と多く認められた。他に常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式が 88 例（8%）、母系遺伝が 35 例（3%）に認められた（図２）。

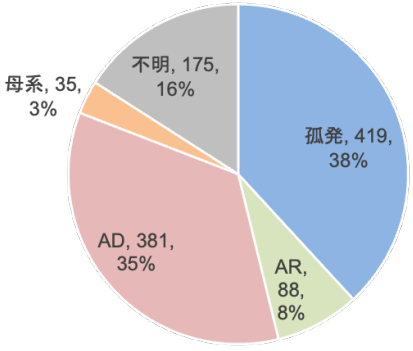


図2　登録された若年発症型両側性感音難聴症例の罹患家族歴から推定された遺伝形式

聴力に関しては、970 例（85%）の症例で難聴の進行が認められた（図 3）。また、聴力の変動を認める症例が 289 例（26%）に認められた（図４）。

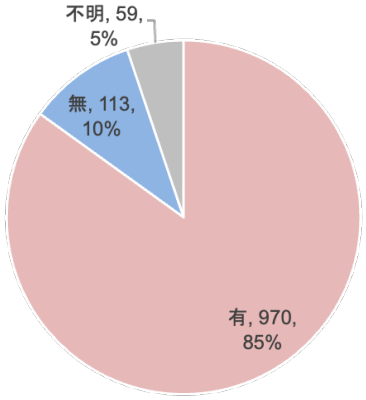


図3　若年発症型両側性感音難聴症例の難聴の進行の有無

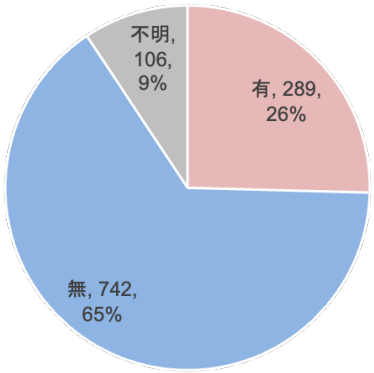


図4　若年発症型両側性感音難聴症例の聴力の変動

また、難聴以外の耳症状としては、耳鳴を有する症例が多く、667 例（59%）が耳鳴を自覚していた（図５）。めまいを随伴する症例は 212 例(19%)であった（図６）。

レジストリに登録された症例のうち、遺伝学的検査が行われていたものは全体の 81%（1,138 症例）であった（図 7）。
遺伝学的検査による原因遺伝子の解析結果に関して記載があった 822 例では、指定難病の要件となる 7 遺伝子に変異が同定され

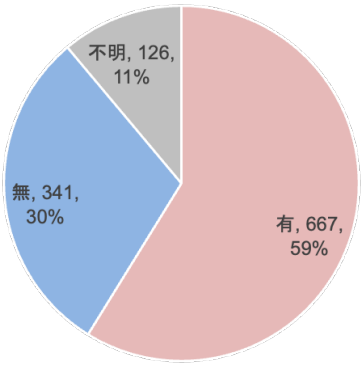


図5　若年発症型両側性感音難聴症例の耳鳴の合併

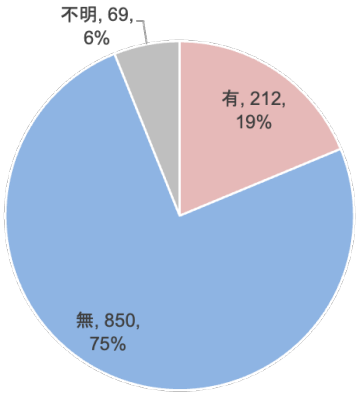


図6　若年発症型両側性感音難聴症例のめまいの合併

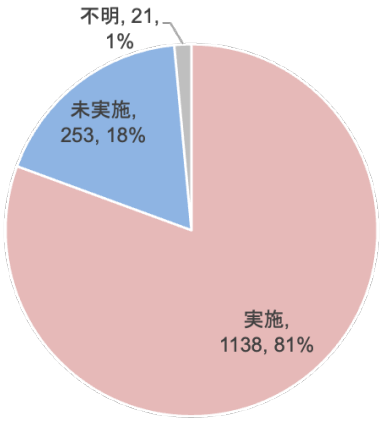


図6　若年発症型両側性感音難聴症例の遺伝学的検査の実施状況

た症例は全体の 222 症例(27%)であった。内訳としては *CDH23* 遺伝子変異による難聴が最も多く 70 例(8.5%)、次いで *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴が 60 例(7.3%)、*ACTG1* 遺伝子変異による難聴 26 例(3.2%)、*WFS1* 遺伝子変異による難聴 23 例(2.8%)、*COCH* 遺伝子変異による難聴 19 例(2.3%)、*TECTA* 遺伝子変異による難聴 18 例(2.2%)、*TMPRSS3* 遺伝子変異による難聴 6 例(0.7%)であった。また、2020 年に診断基準に追加された 4 遺伝子に変異が同定された症例は全体の 60 症例 (7.3%) であった。内訳としては *EYA4* 遺伝子変異による難聴が 14 例 (1.7%)、*MYO6* 遺伝子変異による難聴が 20 例(2.4%)、*MYO15A* 遺伝子変異による難聴 9 例(1.1%)、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴 17 例(2.1%)であった。また、遺伝子解析の結果、11 遺伝子以外の原因遺伝子に変異が同定されている症例が 122 例 (14.8%) に見られた。その他の遺伝子としては、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子等の遺伝子に変異が同定された。遺伝学的検査を実施したものの、現時点で原因遺伝子が判明していない症例が 418 症例と約半数 (50.9%) 認められた (図 8)。

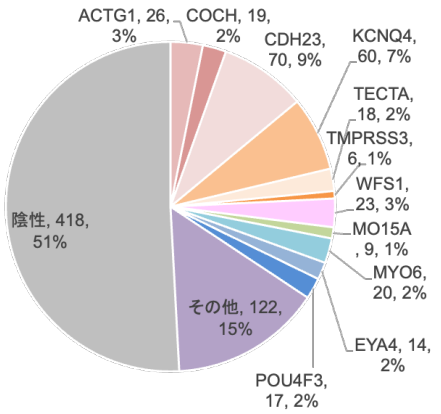


図8　若年発症型両側性感音難聴症例の原因遺伝子

本年度は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の一つである *CDH23* 遺伝子に関して、遺伝子変異の種類毎に発症年齢、聴力型の分析を行なった。その結果、日本人難聴患者に最も多く見られる p.P240L 変異、また p.E956K 変異では先天性の高度難聴を呈するのに対し、２番目に多い p.R1588W 変異、3 番目に多い p.R2029W 変異では遅発性の進行性難聴を呈することが明らかとなった。また、p.P240L のような先天性高度難聴型と p.R2029W のような遅発性の進行性難聴型の組み合わせの場合には、中間的な臨床像を呈し 10〜20 代発症の進行性の高障害型難聴を呈することが明らかとなった（図９、図 10）。また、*CDH23* 遺伝子変異による難聴の特徴を取りまとめて論文として報告を行なった（Usami et al., 2022）。

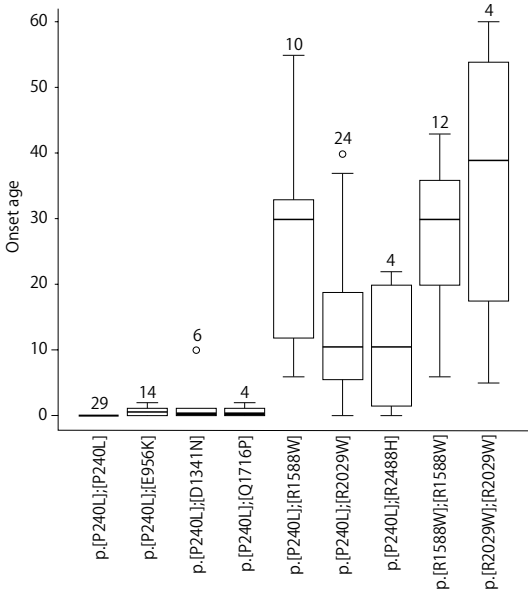
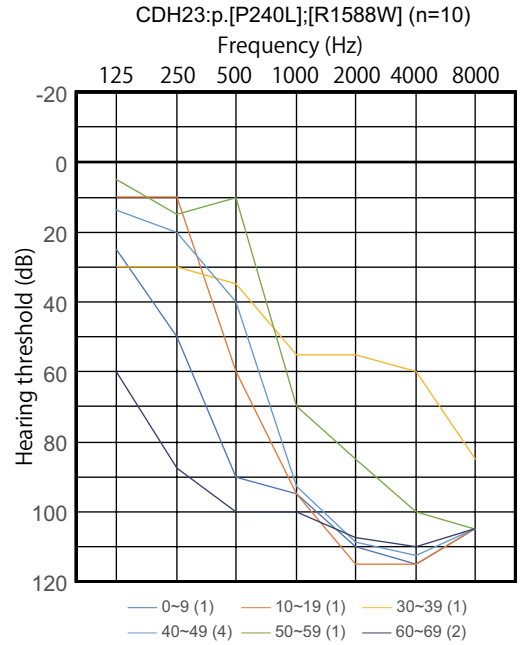


図9　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と発症年齢の関係



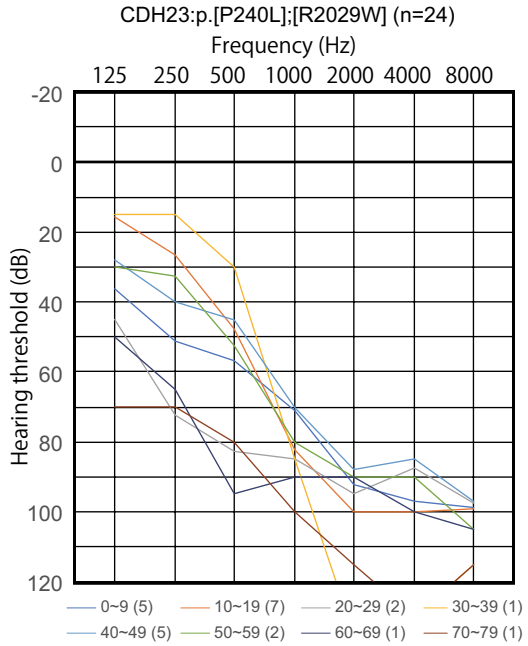


図 10　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と年代別の平均聴力

また、若年発症型両側性感音難聴を呈する新規の遺伝子として *MYH14* 遺伝子と *TMC1* 遺伝子の詳細な臨床像に関して分析を行った。

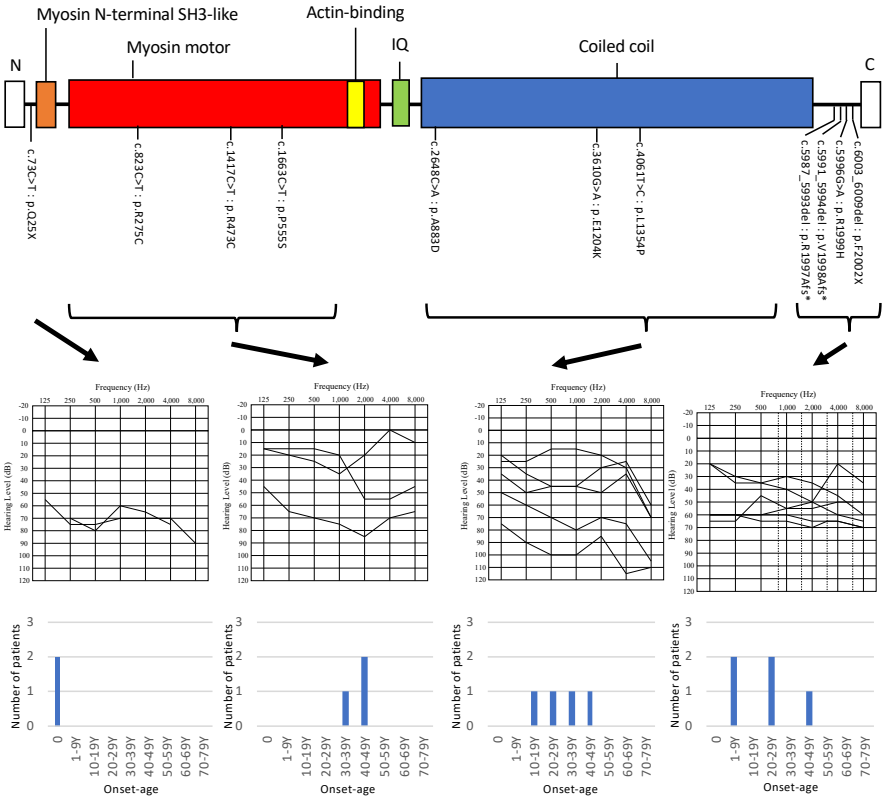


図 11　*MYH14* 遺伝子変異による難聴の変異部位と聴力像および発症年齢

*MYH14*遺伝子は常染色体顕性遺伝(優性遺伝）形式をとる難聴の原因遺伝子であり、比較的稀な原因遺伝である。臨床像的には 10 代から 40 代発症の進行性難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった（図 11、Hiramatsu et al., 2021）

TMC1 遺伝子は常染色体顕性遺伝（優性遺伝)形式をとる難聴と常染色体潜性遺伝(劣性遺伝）形式をとる難聴の両方の遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。臨床像的には常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる難聴の場合には 10 代発症の進行性の高音障害型難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった(図 12、Nishio & Usami 2022)。一方、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる難聴の場合には先天性重度難聴となることが明らかとなった。

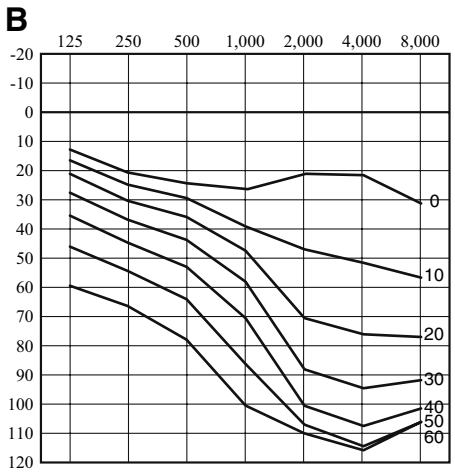


図 12　*TMC1* 遺伝子変異による難聴症例の年代別の聴力像

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴

本研究では、アッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に「疑い例」も含めて収集し、解析を行った。その結果、症例登録レジストリに新たに 27 症例追加され合計 245 症例の情報が収集された。

アッシャー症候群は診断基準上、１）臨床症状のみ（難聴+網膜色素変性症）、２）難聴+遺伝子、３）網膜色素変性症＋遺伝子の３つのカテゴリーにより診断がなされるが、現時点で遺伝学的検査が保険収載されていないこともあり、多くは１）の臨床症状のみで診断がなされており、全体の 78%を占めていた（図 13）。

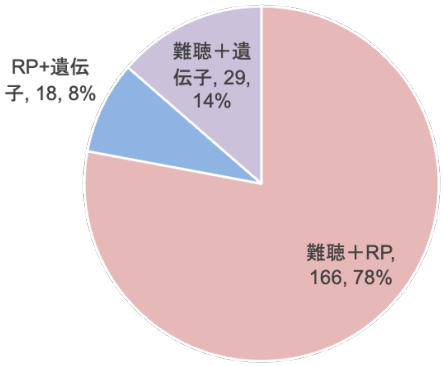


図 13　アッシャー症候群症例：診断カテゴリ

また、アッシャー症候群は臨床経過によりタイプ 1、2、3 に分類されるが、レジストリに登録された症例のうち、タイプ 1 が 43 症例（18%）、タイプ 2 が 67 症例（28%）、タイプ 3 が 52 症例（22%）、またタイプ不明が 78 症例（32%）であった（図 14）。

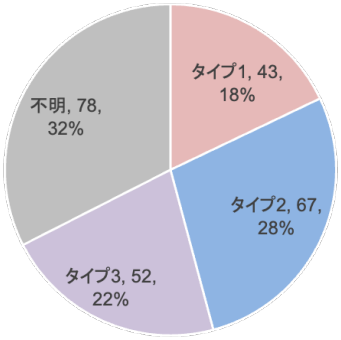


図 13　アッシャー症候群症例：タイプ分類

また、難聴、網膜色素変性症の診断時年齢に関しては、従来から言われている通り難聴は先天発症が多く、大部分の症例が 0-9 歳時に診断されていたのに対し、網膜色素変性症に関しては 10 代の診断が多いものの幅広い年齢で診断されていることが明らかとなった（図 14）

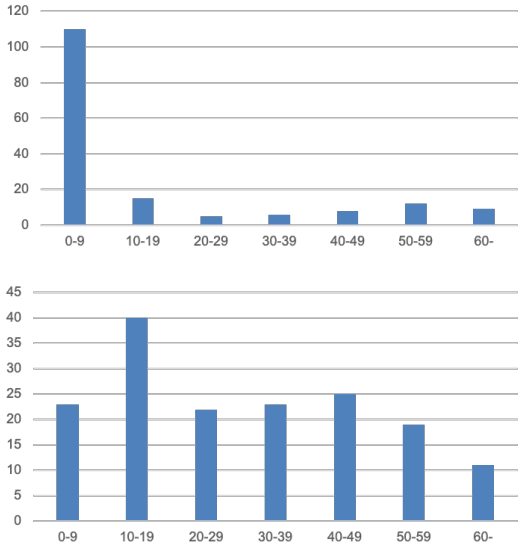


図 14　アッシャー症候群症例の各症状の診断時年齢の分布　上：難聴、下：網膜色素変性症

アッシャー症候群の遺伝形式については、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる

とされているが本研究の結果もそれを反映して、孤発例が 101 症例（45%）、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式が 40 症例(18%)で、全体の 63%を占めた。一方、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式は 9 症例（4%）であった（図 15)。

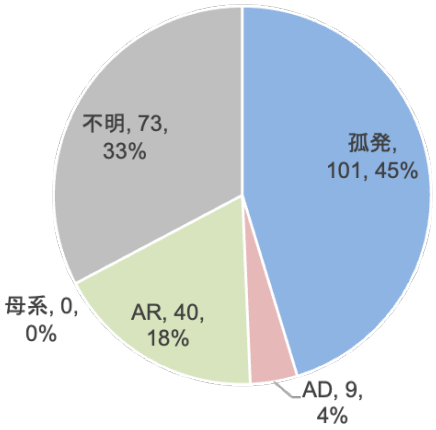


図 15 アッシャー症候群症例：遺伝形式

遺伝学的検査は、144 症例（59%）で実施されており、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった（図 16)。

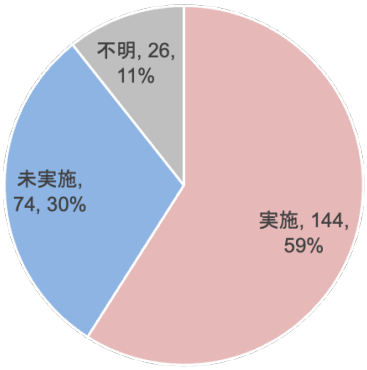


図 16 アッシャー症候群症例：遺伝学的検査実施状況

また、遺伝学的検査の結果としては、タイプ 1 では *MYO7A* 遺伝子変異症例が最も多く、次いで *CDH23* 遺伝子変異症例が多かった。一方、タイプ 2 では *USH2A* 遺伝子変異症例が大部分を占め、*ADGRV1* 遺伝子変異は比較的稀であることが明らかとなった。主たる原因遺伝子として検出された（図 17)。

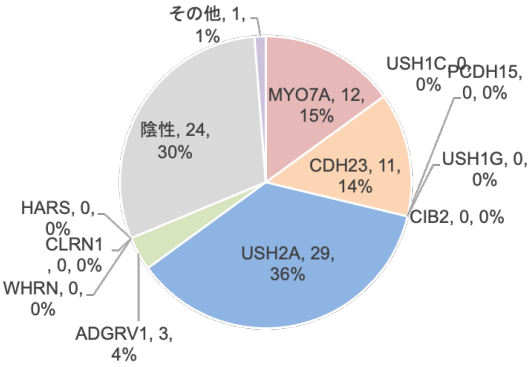


図 17 アッシャー症候群症例の原因遺伝子

難聴の程度としては、それぞれのタイプで異なるが、登録された症例のうちでは中等度難聴が最も多く 79 例(40%)を占めていた。また、高度難聴が 31 例(16%)、重度難聴が 48 例（25%）であった（図 18）

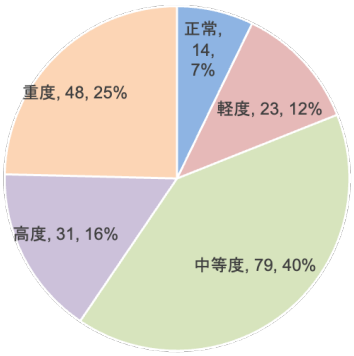


図 18 アッシャー症候群症例：難聴の程度

補聴状況としては難聴の程度に対応し補聴器・人工内耳を装用していることが明らか

となった（図 19）。

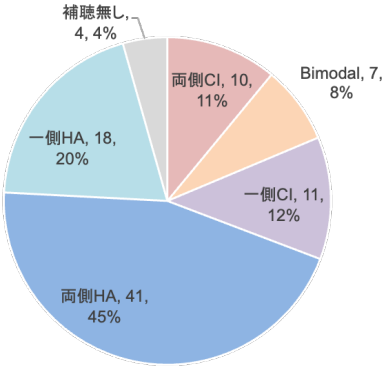


図 19 アッシャー症候群症例：補聴状況

アッシャー症候群の視覚症状としては夜盲、視野狭窄が広く知られているが各症状の発現率をまとめると表 1 のようになった。

表 1：アッシャー症候群の視覚症状

	有	無	不明
夜盲	156（69%）	24(11%)	46（20%）
視野狭窄	150（67%）	22（10%）	52（23%）
視力低下	149（67%）	35（16%）	37（17%）
羞明	71（33%）	35（16%）	110（51%）
白内障	70（32%）	69（32%）	78（36%）

また、眼底所見に関しても、診断基準に明記されている網膜血管狭小、骨小体様色素沈着を呈する症例が多いのに対し、多発白点はそれほど多く認められないことが明らかとなった（表 2）

表 2：アッシャー症候群の眼底所見

	有	無	不明
網膜血管狭小	97（48%）	21（10%）	84（42%）
骨小体様色素沈着	97（48%）	26（13%）	80（39%）
多発白点	28（14%）	85（42%）	88（44%）
視神経萎縮	46（23%）	66（33%）	88（44%）
黄斑変性	53（26%）	62（31%）	85（43%）

また眼科的検査としては診断基準に ERG、光干渉断層像、眼底自発蛍光が記載されているが、ERG が異常となる割合が最も高く、97%の症例で異常所見が認められている（図 20）

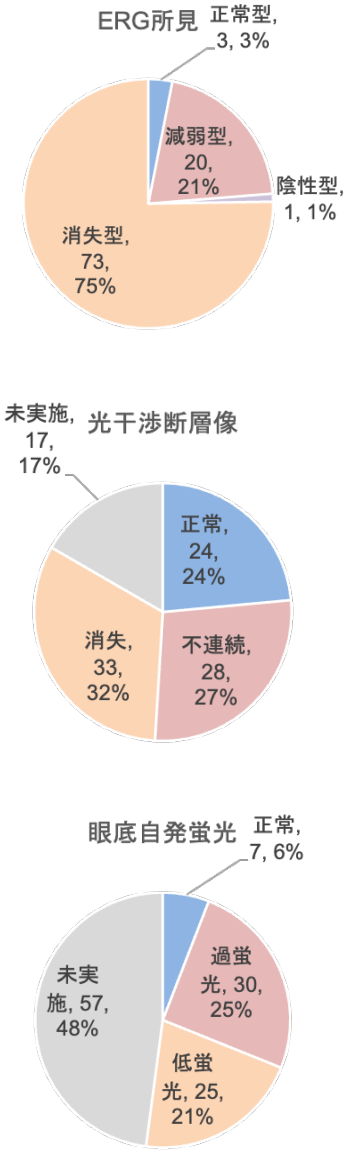


図 20：アッシャー症候群の眼科検査所見

また、アッシャー症候群の難病指定の状況としてはアッシャー症候群として申請されているケースが 26 例(11%)、RP のみで申請されているケースが 38 例(16%)であり、

約半数の 78 例(32%）は指定難病の申請がなされていなかった（図 21)。

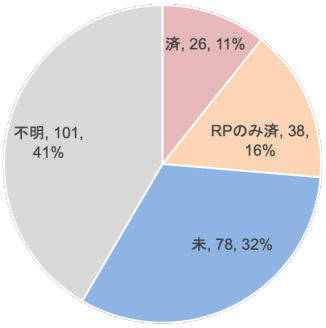


図 21:アッシャー症候群の難病指定の状況

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった結果、症例登録レジストリに新たに 68 例が登録された。また、並行して本疾患の全国疫学調査の 2 次調査が実施され 236 例の詳細な臨床情報を収集することができた。2 次調査の症例のデータも症例登録レジストリに登録し、昨年度と比較して 304 件のデータが増加し、合計で 476 例のデータを集積することができた。

遅発性内リンパ水腫症例登録レジストリに登録された症例のうち、診断基準に基づく確実例は 281 症例 (61%)、疑い例は 176 症例（39%）であった（図 22)。

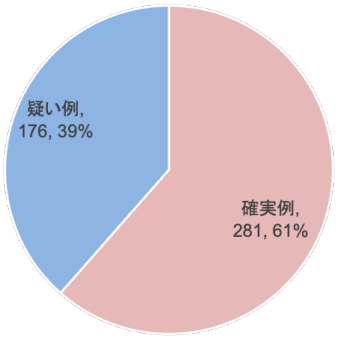


図 22:遅発性内リンパ水腫:診断基準

また、タイプ別に分類すると、同側型が 289 症例（65%)、対側型が 155 症例（35%）であった（図 23)。

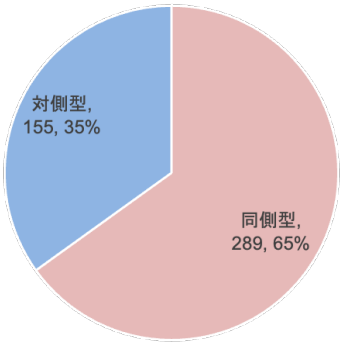


図 22:遅発性内リンパ水腫:タイプ

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の発症年齢は 0〜9 歳で最も頻度が高く、次いで 60 代が多かった。(図 23)。

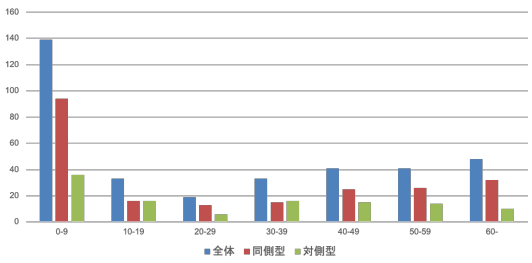


図 23 遅発性内リンパ水腫:先行する高度難聴の発症時期

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の原因としては原因不明が最も多く 121 例（38%）であり、次いで突発性難聴 120 例（37%)、ムンプス難聴 43 例（14%）が多く認められた（図 24)。

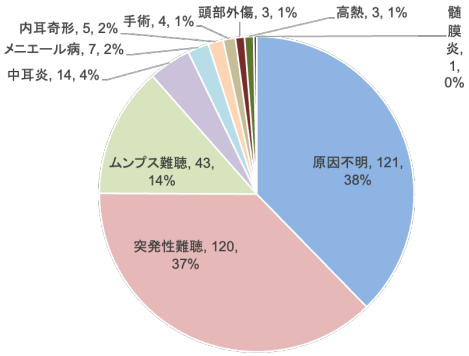


図 23 遅発性内リンパ水腫：先行する高度難聴の原因

遅発性内リンパ水腫では、高度難聴を発症した後にめまい発作を発症するのが特徴であるが、その時期は 0〜80 歳代までさまざまであった。同側型では 30 歳までの発症が多いのに対して、対側型は 60 歳代の発症が多くみられた（図 24)。

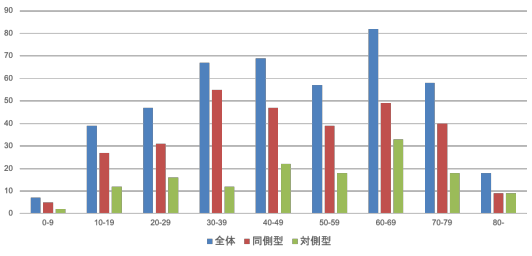


図 24 遅発性内リンパ水腫の発症年齢

遅発性難聴発症時期の分布のパターンより、遅発性難聴患者を 40 歳未満で発症した群と 40 歳以上で発症した群に分けて、先行する高度難聴の原因を比較したところ、どちらの年齢でも原因不明が最多であるが、40 歳未満の若年発症群ではムンプス難聴の割合が高く、40 歳以降発症の群では突発性難聴の割合が高いことが明らかとなった（図 25)。

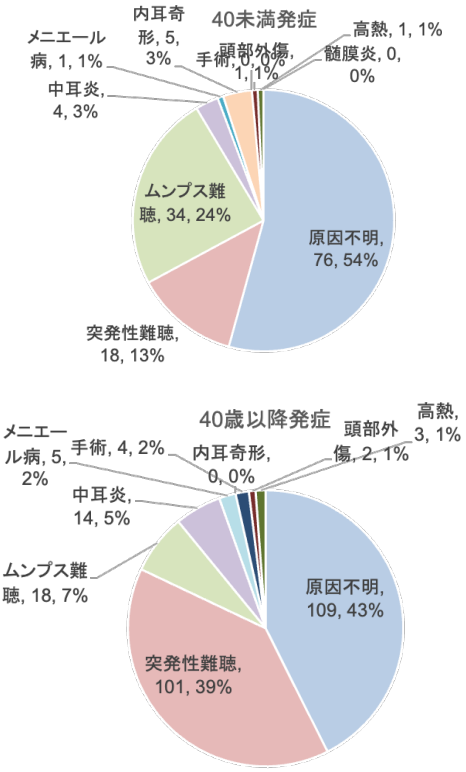


図 25 遅発性内リンパ水腫の発症年齢別に見た先行する高度難聴の原因、上：40 歳未満発症、下：40 歳以上発症

また、平衡機能障害の重症度に関しては、初診時の時点で軽症例が多く、224 例で全体の 52%を占めていた。また、中等度症例が 66 例（15%)、高度平衡機能障害は 21 例（5%)であった。また、治療後 6 ヶ月時点での平衡機能障害の重症度は正常が 152 例（47%)と増加しており、平衡機能に関しては治療による改善が認められる例が多いことが明らかとなった（図 26)。

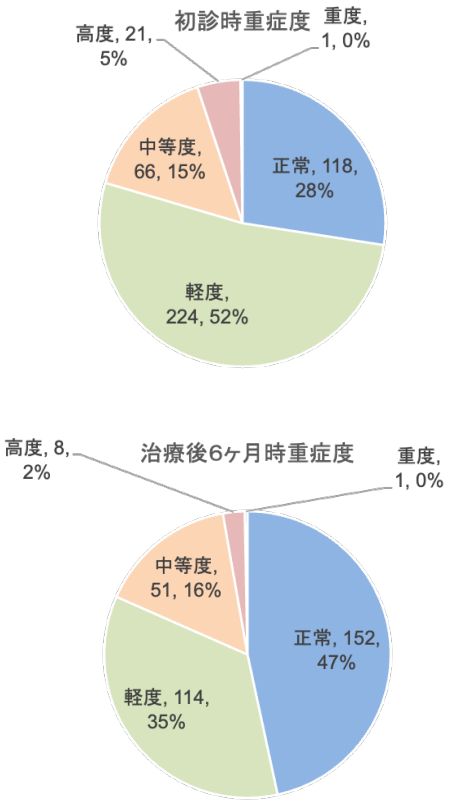


図 26 遅発性内リンパ水腫：平衡機能障害重症度、上：初診時、下：治療後6ヶ月時

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例もある。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 36 症例追加され合計 80 症例の情報が収集された。

症例登録レジストリに登録された 80 症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数は 64 例（84%）で大部分は臨床症状のみで診断がなされていたが、遺伝学的検査が活用されている症例も 12 例（16%）で認められた（図 27）。

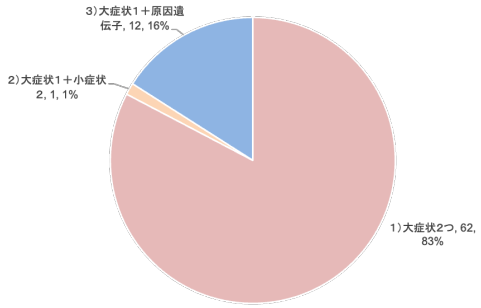


図 27 ワーデンブルグ症候群：診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、孤発例が 29 症例（40%）、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 26 症例（36%）、劣性遺伝形式が 2 症例（3%）、不明が 15 症例（21%）であった（図 28）。

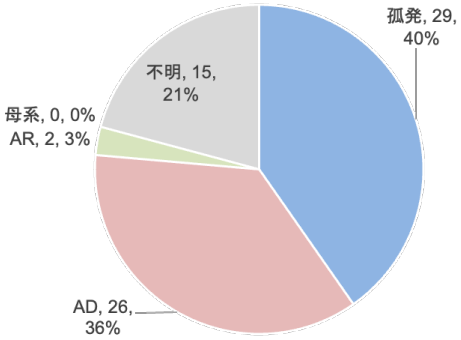


図 28 ワーデンブルグ症候群：遺伝形式

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、*PAX3* 遺伝子変異が 6 例（18%）、*SOX10* 遺伝子変異が 7 例（21%）、*MITF* 遺伝子変異が 8 例（23%）、*EDN3* 遺

伝子変異が 1 例（3%）、*EDNRB* 遺伝子変異が 3 例 (9%) に同定されていた (図 29)。

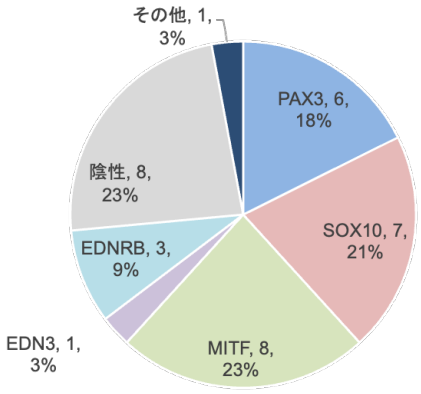


図 29 ワーデンブルグ症候群：原因遺伝子

ワーデンブルグ症候群による難聴は、さまざまなパターンをとることが知られているが、重症度としては重度難聴が最も多く、45 例（66%）に見られた。また、高度難聴症例が 9 例（13%）、中等度が 5 例（7%）軽度難聴が 3 例（5%）であった（図 30）。

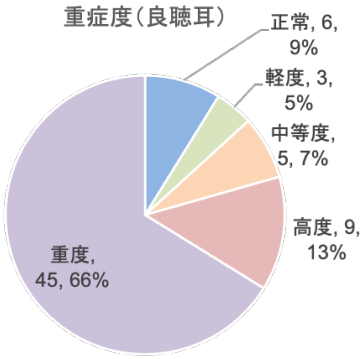


図 30 ワーデンブルグ症候群：難聴の程度

また、ワーデンブルグ症候群に伴う難聴の特徴として、両側性の難聴のみならず一側性難聴を呈する例があることも知られているため、聴力の左右差を検討した。その結果、多くの症例は左右差が 15dB 未満で両側性の難聴を呈していたが、15dB 以上の左右差を有する症例も 30%に認められた（図 31)。中には 60dB 以上の差を有する症例もおり、本研究においても一側性の重度難聴を呈する例がいることが確かめられた。

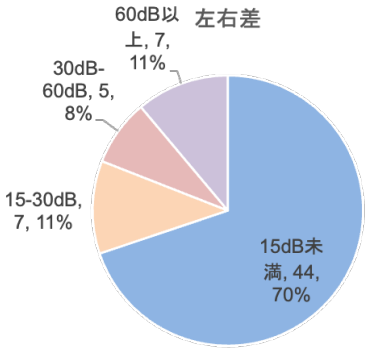


図 31 ワーデンブルグ症候群：聴力の左右差

また、内耳奇形を伴う難聴症例もワーデンブルグ症候群の特徴の一つとして知られているため奇形の有無に関しても調査を実施したところ、内耳奇形は 25%に認められた。奇形の種類としては蝸牛低形成が 13 例、蝸牛神経低形成が 2 例、半規管低形成が 9 例であった。＊複数の奇形を有する重複例を含む（図 32)。

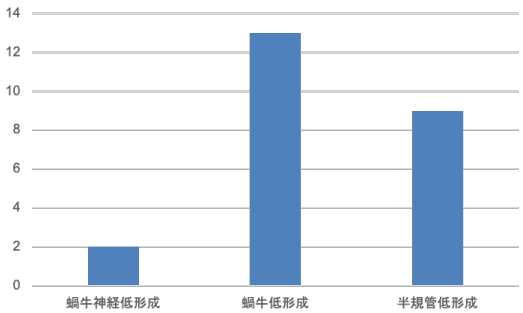


図 32 ワーデンブルグ症候群：内耳奇形

随伴症状としては、虹彩色素異常が最も多く認められ全体の 87%に見られた。虹彩色素異常の種類としては、完全虹彩異色が最

も多く 20 例に見られた。他に輝く青色虹彩、部分的虹彩異色、低形成の青色虹彩などの色素異常が認められた。＊複数の色素異常の重複例を含む（図 33）。

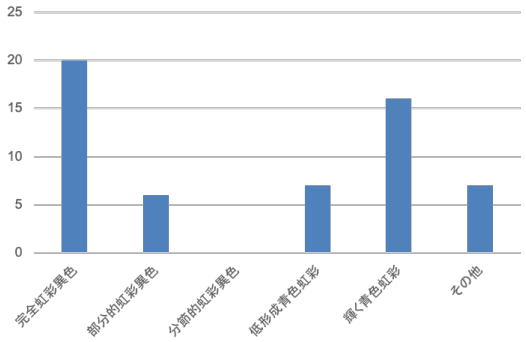


図 33 ワーデンブルグ症候群：虹彩色素異常

また、毛髪色素異常は全体の 32%に認められた。毛髪低色素の症例が 11 例と最も多く、次いで前頭部白髪束が 8 例に認められた（図 34）

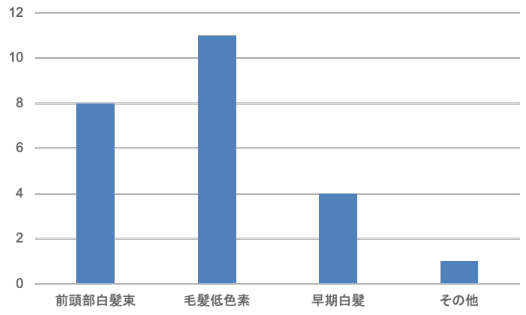


図 34 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

皮膚色素異常に関しては比較的少なく、全体の 8%に認められた。種類としては先天性白皮、雀卵斑がそれぞれ 3 例に認められ、部分白子症は 1 例のみであった（図 35）。

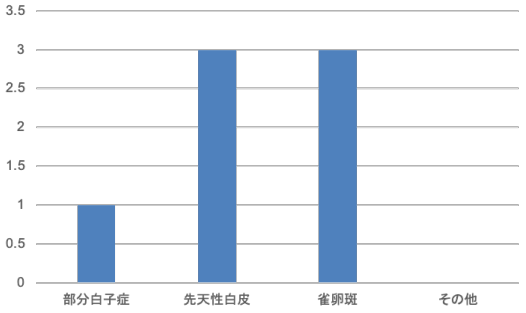


図 35 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

また、ワーデンブルグ症候群の特徴的な症候としては内眼角離開が 18 例（25%）、ヒルシュスプルング病が 7 症例（9%）に認められた。上肢の奇形を伴う症例は認められなかった。また、その他の症候としては精神運動発達遅滞が 8 例、広汎性発達障害が 4 例、二分脊椎が 1 例に認められた（図 36）。

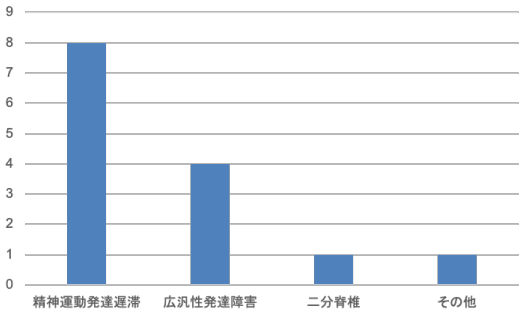


図 36 ワーデンブルグ症候群：その他の症候

（5）鰓腎耳症候群に関する研究

鰓耳腎（Branchio-oto-renal：BOR）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状をもつ指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがある。本疾患は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、稀に *SIX1* 遺伝子変異が認められる。また、他に極めて低い頻度で

はあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本症候群は先天性高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約 2 %を占めるとされ、鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまである。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 28 症例追加され合計 87 症例の情報が収集された。

鰓耳腎症候群の診断基準として、①家族歴のない患者では、主症状を 3 つ以上、または、主症状を 2 つ以上でかつ遺伝子診断された者、または②一親等に家族歴のある患者では、主症状を 1 つ以上かつ遺伝子診断された者と定められている。症例登録レジストリに登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例は 34 例 (46%) であった。一方、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例 (25%) であった (図 37)。

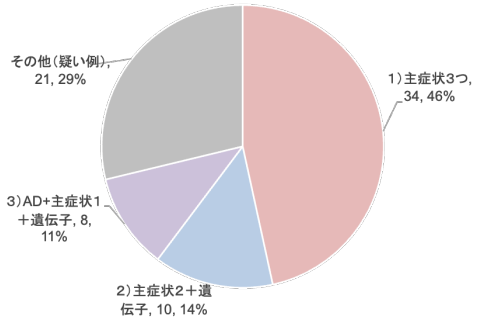


図 37 鰓耳腎症候群:診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) が 40 症例 (48%)、孤発が 12 症例 (15%)、母系遺伝形式が 2 症例 (2%)、不明が 29 症例であった (図 38)。

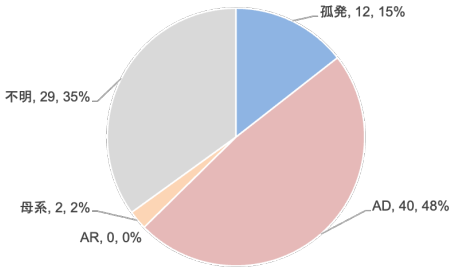


図 38 鰓耳腎症候群:遺伝形式

登録された症例のうち、40 症例で遺伝学的検査が実施されており、*EYA1* 遺伝子変異が 22 例(58%)、*SIX1* 遺伝子変異が 4 例(10%)であった (図 39)。

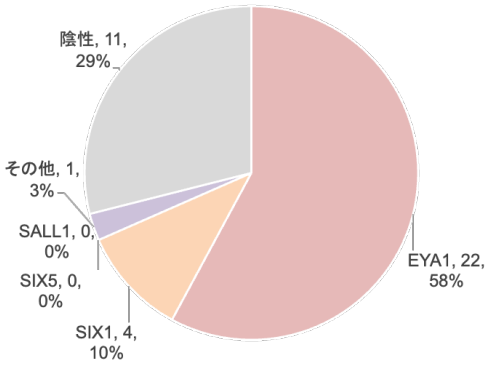


図 39 鰓耳腎症候群:原因遺伝子

鰓耳腎症候群において認められた難聴は、軽度～中等度難聴が多く、軽度難聴が 17 例 (21%)、中等度難聴が 38 例 (48%)、高度難聴が 6 例 (8%)、重度難聴が 8 例 (10%) を占めていた (図 40)。
また、鰓耳腎症候群の難聴の特徴として、伝音難聴を呈することが知られているため、聴力検査の気導骨導差に関しても検討を行なった。その結果、15dB 以上の気導骨導差

を有する症例が 50 例（79%）と全体の過半数を占めていることが明らかとなった（図 41）

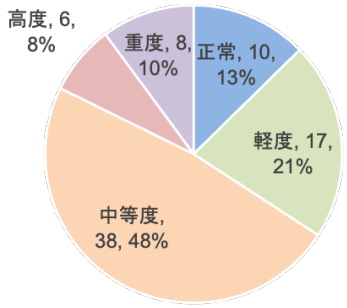


図 40 鰓耳腎症候群：難聴の程度

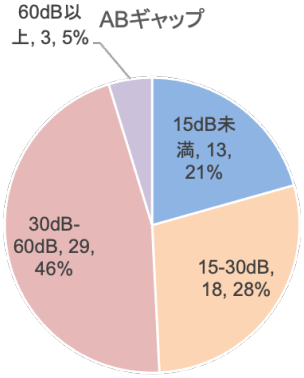


図 41 鰓耳腎症候群：気導骨導差

また、随伴する鰓原性奇形では、耳介奇形が 23 症例（35%）に認められた。耳介奇形の種類としては小耳が 7 例と最も多く、コップ耳が 6 例、耳介奇形、耳介低形成が 4 例、耳介低位が 3 例であった（図 42）

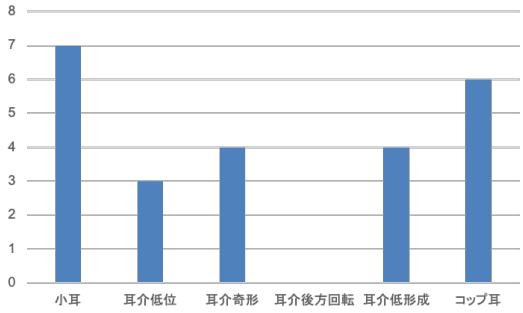


図 42 鰓耳腎症候群：耳介奇形

外耳奇形は 8 症例（10%）と比較的稀な症候であり、外耳道閉鎖が 3 例、外耳道狭窄が 5 例であった。

中耳の奇形は鰓耳腎症候群に比較的多く認められる奇形であり全体の 65%の症例で認められた。奇形の種類としては耳小骨の奇形が 31 例と最も多く、次いであぶみ骨固着が 21 例に認められた（図 43）。また、内耳奇形も比較的多く全体の 62%の症例に認めた。内訳としては蝸牛低形成が最も多く 29 例に見られ、他に前庭水管拡大や外側半規管低形成が見られた（図 44）

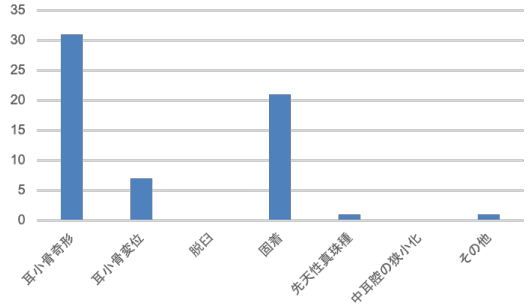


図 43 鰓耳腎症候群：中耳奇形

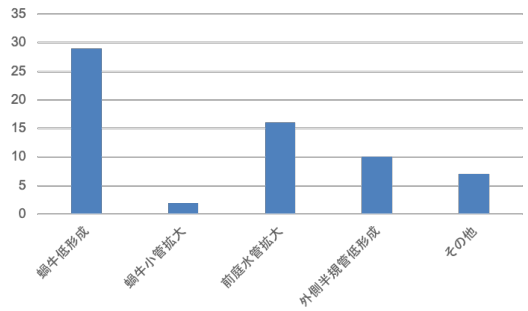


図 44 鰓耳腎症候群：内耳奇形

また、鰓原性奇形としては耳瘻孔・頸部瘻孔が多く 82%の症例に認められた。鰓溝性嚢胞は比較的稀で 13%の症例に、耳小窩は 1 症例のみに認められた（表 3）。

表3:鰓耳腎症候群:鰓原性奇形

	一側	両側	無
耳瘻孔・頸部瘻孔	14（18%）	49（64%）	14（18%）
鰓溝性嚢胞	3（6%）	4（7%）	48（87%）
耳小窩	0（0%）	1（2%）	44（98%）

また、鰓耳腎症候群に伴う腎奇形は、15 例（20%）に認められたが、耳鼻咽喉科ベースの調査で有るため、不明な症例が多くを占めた（図 45）。また、内訳としては腎低形成が多く見られた（図 46）

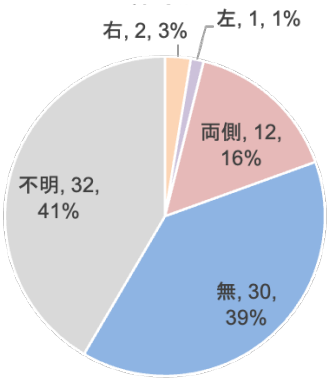


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形の有無

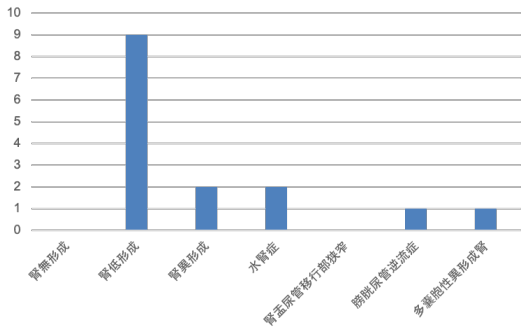


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形

D. 考察

本研究では、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関に属する分担研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。新たに、若年発症型両側性感音難聴は 284 症例増加し全体で 1,177 症例に、アッシャー症候群症例は 27 症例増加し全体で 245 症例、遅発性内リンパ水腫は 304 症例増加し全体で 476 症例、ワーデンブルグ症候群は 36 症例増加し全体で 80 症例、鰓耳腎症候群は 28 症例増加し全体 87 症例が登録された。聴力像や随伴症状など、今後さらに多くの症例の情報を集積し、疑い例含め詳細に検討していく必要があると考えられる。

若年発症型両側性感音難聴

症例登録レジストリに登録された若年発症型両側性感音難聴症例の家系情報から、遺伝形式としては孤発例が最も多いが、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる症例も多く、全体の 35%（381 症例）を占めることが明らかとなった。このことより、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。遺伝学的検査は保険収載されており、また 2018 年より株式会社ビーエムエルが受託検査項目として実施されていることもあり、全体の 81%（1,138 症例）で実施されていた。

原因遺伝子の解析結果では、元々の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%(222 症例)を占めていた。また、2020 年の診断基準改定で追加された *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子の 4 遺伝子に変異は同定される症例は 60 症例あり 7.3%を占めていた。また、その他の遺伝子が関与する例が 122 例（15%）に認められた。そのうち、*MYH14* 遺伝子変異による難聴および *TMC1* 遺伝子変異による難聴では、若年発症の進行性難聴を呈しこ

とが明らかとなったため、今後の診断基準改定の際に追加することが妥当であると考えている。難聴の程度は様々であったが、進行性難聴を呈する症例が多く、難聴の程度に応じて補聴器や人工内耳などが選択されていた。
これら遺伝子変異を含め収集された臨床情報のさらなる検討を行い、診断基準の改定・および診療ガイドラインの改定を計画している。

アッシャー症候群

本年度までにレジストリに登録されたアッシャー症候群のうちタイプ 1 が 18%、タイプ 2 が 28%とタイプ 2 の方が多いことが明らかとなり、欧米における頻度と類似していることが明らかとなった。一方、タイプ不明とされる症例が 32%に見られた。これは、アッシャー症候群が耳鼻咽喉科と眼科のふたつの診療科をまたぐ難病であるため、それぞれの専門でない症状に関して明確な診断ができないことが一因であると考えられる。
遺伝学的検査は過半数の 144 症例（59%）で実施されていたが、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった。遺伝学的検査を実施した症例では、70%で原因遺伝子が同定されていた。アッシャー症候群の遺伝学的検査は調査時点では保険収載されていないため、若年発症型両側性感音難聴と比べ実施割合が低いことが考えられ早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。
難聴の程度は従来の報告通りタイプ毎に大きく異なっていた。そのため補聴器や人工内耳などそのため補聴機器の選択もタイプ分類や原因遺伝子毎に検討されるべきであると考えられる。また、眼科的症候としては夜盲と視野狭窄、視力低下の割合が多かった。眼底所見では網膜血管狭小、骨小体様色素沈着が多かった。また検査所見では ERG の以上が最も多く全体の 97%で異常所見が見られており、アッシャー症候群の診断には ERG 検査が最も有用であることを改めて確認することができた。

遅発性内リンパ水腫

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査の 2 次調査を実施し 236 例分の症例の詳細な臨床情報が収集された。症例登録レジストリに集積された症例と合わせて、その疫学的特徴、臨床的特徴を検討した。
その結果、確実例が役 60%と多く、また同側型が全体の 2/3 を占めていた。先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、先行する高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順に多かった。遅発性内リンパ水腫のの発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが 30 代と 60 代にピークを持つ 2 峰性に分布していることが明らかとなった。また、発症年齢別に先行する難聴の原因に関して分析を行なったところ、40 歳未満発症の群では、ムンプス難聴の症例が多いのに対し、40 歳以降発症の群では突発性難聴が多いことが明らかとなった。
希少な疾患であること、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ため、今後、さらに症例を集積し疫学的・臨床的特徴を分析することが必要である。

ワーデンブルグ症候群

昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までレジストリに 80 症例の登録がなされた。診断基準としては臨床症状のみから診断されている症例が全体の 83%を占めており、遺伝学的検査が活用されている症例数は 16%であった。遺伝形式としては 36%が常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる家系であったが、孤発例も 40%に認められた。これら孤発例が生じる原因として、*de novo* 変異が比較的多く見つかることに加え、1 親等近親者が部分的にしか症状を有してなく、非罹患者と診断されている例が考えられるため、遺伝学的検査を行うことが重要である。

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、25 症例で原因遺伝子となる *PAX3*、*MITF*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子変異が同定されており、遺伝学的検査を行えば、本症候群患者の 2/3 に原因遺伝子が同定されると考えられる。また、本疾患で難聴に伴う随伴症状としては、虹彩色素異常が多く認められ、また、その他の随伴する色素異常ならびに奇形もある程度の頻度で認められた。加えて、精神運動発達遅滞や広範性発達障害を伴う症例も 15%程度に認められることが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群は特徴的な臨床症状があることから臨床的に診断される例が多いが、難聴・随伴症状ともに不完全浸透であり、随伴症状を伴わない例もあること、なおかつ原因遺伝子の検出率が比較的高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられた。

鰓耳腎症候群

ワーデンブルグ症候群と同様に、昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までに 87 症例の詳細な臨床情報が集積された。登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例が 34 例で約半数、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例（25%）であり、比較的高い頻度で遺伝学的検査が活用されていることがわかった。登録された 87 症例のうち、40 例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、26 症例で原因遺伝子となる *EYA1*、*SIX1* 遺伝子変異が同定されていた。また、本疾患において、鰓原性奇形や耳瘻孔・頸部瘻孔が高い頻度で認められたこと、中耳、内耳奇形が 60%異常の症例に認められることが明らかとなり、耳介奇形の頻度 35%と比して多くの症例が有する症候であることが明らかとなったため、今後、診断基準の改定・診療ガイドラインの改定、および指定難病認定取得のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

また、腎奇形に関して、本調査研究では耳鼻咽喉科ベースであったため情報が少なかったが、低形成腎の割合が高いことが明らかとなった。今後、小児科などの診療科と連携しながら調査・研究を進めていく必要性が明らかとなった。

E．結論

令和 3 年度は、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫に加え、ワーデンブルグ症候群（WS）、鰓耳腎（BOR）症候群ついて、臨床実態を効率的に把握することを目的に、患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジ

ストリ）を構築し、臨床情報を収集するとともに、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）に基づき臨床的特徴を解析した。その結果、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴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ができた。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のうち、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる原因遺伝子が多く、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、遺伝学的検査が行われていた症例は全体の81%で広く用いられていることが明らかとなった。原因遺伝子の解析結果では、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%を、2020 年に追加された 4 遺伝子が 7.3%を占めていたが、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が15%あった。この中で、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子の 2 遺伝子に関しては遅発性の進行性難聴を呈することが確認されたため、次年度以降診断基準改定時に追加する予定である。

アッシャー症候群に関しては、サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなり、難聴や視覚障害に対する今後の介入方法の検討に資する結果が得られた。アッシャー症候群は特徴的な臨床症状があり、なおかつ原因遺伝子の検出率が高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

遅発性内リンパ水腫の疫学的特徴として、確実例とが全体の 60%を占めており、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く原因としては、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順であることが明らかとなった。また遅発性ないリンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが、40 歳未満発症の症例ではムンプス難聴罹患例が多く、40 歳以降発症の症例では突発性難聴罹患例が多いことが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群および鰓耳腎症候群は、昨年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始した。両疾患ともに、難聴だけでなく特徴的な付随する症状（例えばワーデンブルグ症候群の色素異常や、鰓耳腎症候群の鰓原性奇形や腎奇形）があり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いことから、遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

本調査研究で運用している症例登録レジストリに集積されたデータに基づき、詳細な検討が行われることで得られた成果は、各疾患の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考えられ得る。

F．研究発表

1. 論文発表

[1] Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.

[2] Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai

R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.

[3] Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.

[4] Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.

[5] Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.

[6] Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.

[7] Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

[8] Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.

[9] Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.

[10] Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.

[11] Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC*-associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.

[12] Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss.Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.

[13] Uehara N, Fujita T, Yamashita D,

Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
[14]宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
[15]大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
[16] 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
[17] 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
[18] 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
[19] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
[20]宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
[21]宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.

2. 学会発表

[1] 石川浩太郎、宇佐美真一: 難聴遺伝学的検査で原因診断できた家族性難聴家系. 第 122 回日本耳鼻咽喉学会.2021.5.15. 国立京都国際会館
[2] 岡晋一郎、高橋優宏、古舘佐起子、小山田匠吾、岩崎聡、宇佐美真一: 当科における難聴遺伝子検査結果について. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[3] 春日麻里子、品川潤、吉村豪兼、工 穣、宇佐美真一: 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴の臨床経過に関する検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[4]宇佐美真一: シンポジウム 2 難聴遺伝子診断の進歩. 第 66 回日本人類遺伝学会. 2021.10.14. パシフィコ横浜
[5] 西尾信哉、宇佐美真一: *TMC1* 遺伝子変異による難聴患者とその臨床像. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[6] 佐久間直子、松延毅、鈴木宏隆、青木秀治、宇佐美真一、大久保公裕: 当科における難聴の遺伝学的検査の現状. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[7] 久保田江里、岩崎聡、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、北村寛志、高木嶺、植草智子、櫻井梓、渡邊佳奈、宇佐美真一: 一側性難聴の聴取における主観的評価ー突発性難聴例に対する全国アンケート調査より. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京
[8] 荒井康弘、森下大樹、和田昴、高田顕太郎、西尾信哉、宇佐美真一、折舘伸彦: 新規 *USH1C* ホモ接合体変異による非症候群性常染色体劣性遺伝 DFNB18 の 1 例. 第 31 回日本耳科学会学術講演会

2021.10.15. ヒルトン東京

[9] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査（第一次調査）. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京

[10] 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、宇佐美真一、佐藤宏昭: 岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[11] 西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 若年発症型両側性感音難聴の診断基準改定. 第 66 回 日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[12] 堀江理恵、相宗菜摘、小島憲、西尾信哉、宇佐美真一、伊藤壽一、和田敬仁: 若年発症型両側性感音難聴症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[13] 吉村豪兼、品川潤、西尾信哉、宇佐美真一、工　穣: 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[14] 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[15] 中西啓、喜夛淳哉、西尾信哉、宇佐美真一、三澤清: *TECTA* 遺伝子変異が同定された常染色体優性遺伝性難聴家系における聴力像の検討. 第 66 回　日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[16] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析. 第 80 回日本めまい平衡医学会学術講演会. 2021.11.11. JP タワーホール＆カンファレンス

G. 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

II. 分担研究報告

令和３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

当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討

研究分担者　松原　篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
佐々木　亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究「難治性聴覚障害に関する調査研究」において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。分担研究施設として本施設が今年度症例登録を行ったのは若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。今回はその症例の詳細について検討した。今後は症例の家族も聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大して登録症例を増やしていく予定である。

Ａ．研究目的

本研究班では、原因不明の難治性聴覚障害について、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っている。

今回は、当施設において令和３年度にレジストリに追加した症例について詳細に検討することを目的とする。

Ｂ．研究方法

2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日の間に弘前大学医学部附属病院耳鼻咽喉科、難聴専門外来を受診した症例についてカルテレビューを行い若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群 (branchio-oto-renal：BOR 症候群)、ワールデンブルグ症候群の症例を抽出した。症例の遺伝子検査の結果、病歴、聴力経過、家族歴等を検討した。

（倫理面への配慮）

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）について弘前大学倫理委員会の承認を得ている。

Ｃ．研究結果

研究対象期間中に当院難聴専門外来を受診しレジストリへの登録を行ったのは、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1

例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。下記に症例を提示する。

○症例 1

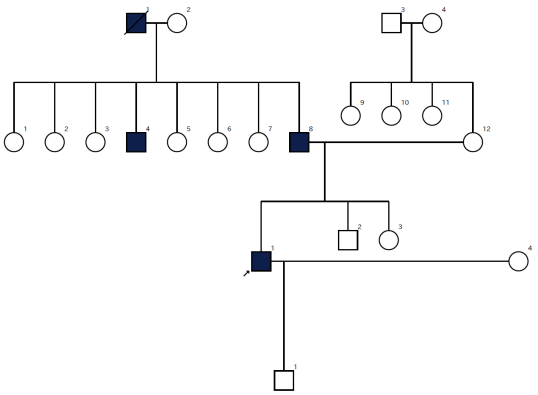
若年発症型両側性感音難聴　42 歳、男性

【現病歴】

30 歳の頃より両側難聴を自覚し、徐々に進行していった。近医を受診し、両側高度感音難聴を指摘され当科へ紹介となった。

【家族歴】

父、父の兄、父方の祖父に難聴あり。



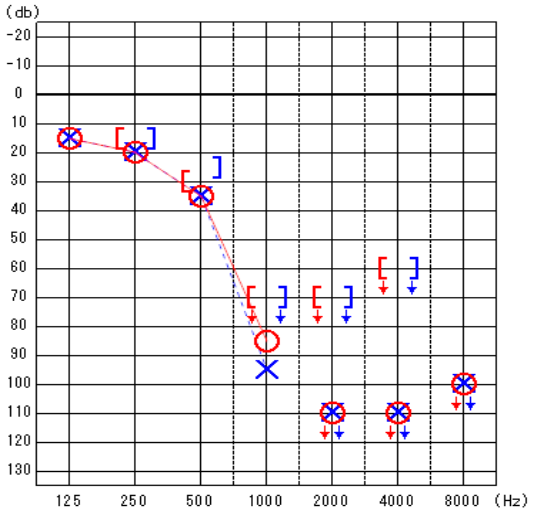
【遺伝学的検査】

KCNQ4 遺伝子変異（211 del C）。

【経過】

現時点では日常生活に不便は生じないということで補聴器装用の希望もなかった。しかし遺伝カウンセリングにて進行性難聴であることと、難聴の原因は内耳にあることから人工内耳の効果が期待されることを説明し、現在検討中である。また、オージオグラムは提示していないが父も難聴があり、人工内耳の適応と考えられた。

【純音聴力検査】



○症例 2

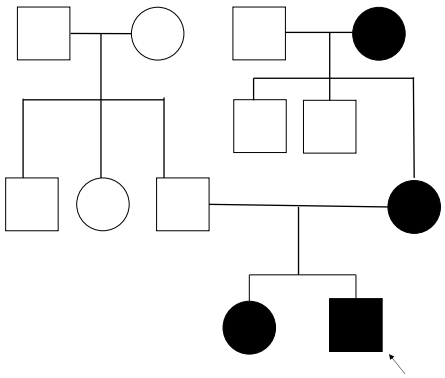
BOR 症候群　0 歳、男性

【現病歴】

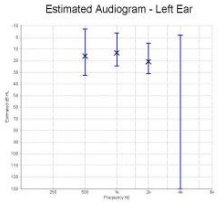
36 週 6 日、自然分娩で出生。新生児聴覚スクリーニングは pass。左耳瘻孔を認めた。BOR 症候群の家族歴があるため、聴力精査を目的に受診。

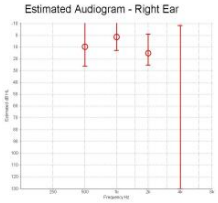
【家族歴】

姉および母に難聴と耳瘻孔、祖母に難聴を認め、遺伝子検査にて *SIX1* 遺伝子変異による BOR 症候群と診断されている（昨年度の分担研究報告書にて報告）。



【ASSR 検査】





【経過】

尿路奇形は明らかではないが左の水腎症が認められ、泌尿器科にて定期診察の方針となった。現時点では難聴は明らかではないが、遺伝子検査を行い、聴力の follow up を行っていく。

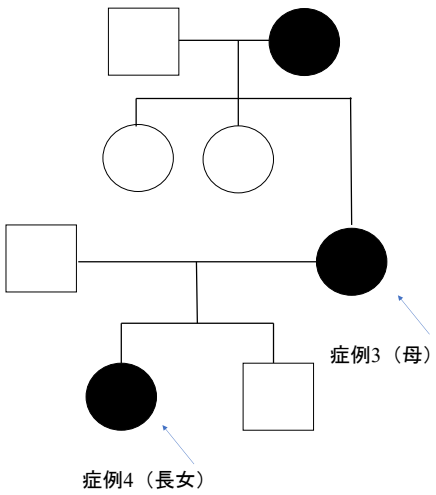
○症例 3　50 歳、女性（母）

○症例 4　20 歳、女性（長女）

ワールデンブルグ症候群

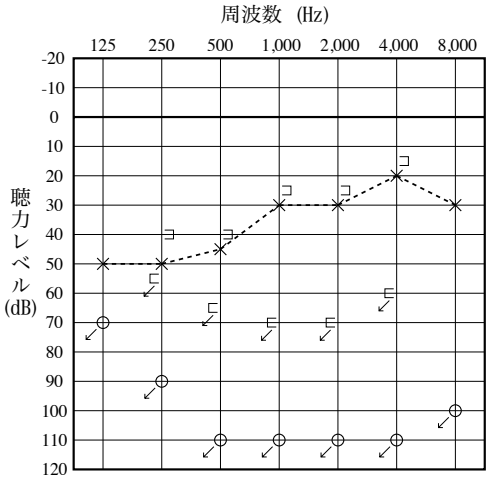
【現病歴】

母は出生時より右難聴があり、40 歳ごろより左難聴も自覚するようになった。左眼の虹彩色素異常を認め、10 歳代より白髪がみられていた。長女も出生時より左難聴及び左眼の虹彩色素異常があり、10 歳代より白髪がみられていた。聴力精査及び遺伝子検査を希望し受診。

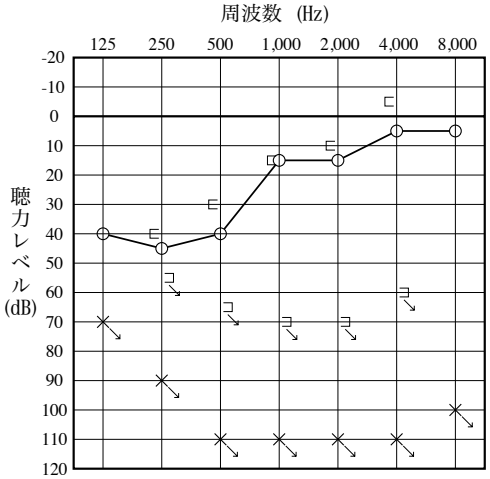


【純音聴力検査】

症例 3（母）



症例 4（長女）



【経過】

母、長女共に遺伝子検査を行った。検査結果は未着であり、定期診察中である。

D．考察

今年度に当施設において症例登録レジストリに登録できたのは 4 症例であった。

症例 1 は若年発症型両側性感音難聴であ

り、*KCNQ4*遺伝子変異が確認され、内耳に難聴の原因があることが考えられるため、今後は人工内耳の装用が考慮される。また、症例の父も高度難聴であり、遺伝子検査及び人工内耳手術をお勧めしている。

症例 2 は BOR 症候群であり、*SIX1* 遺伝子変異を持つ家系に出生した。難聴は現時点では明らかではなく遺伝子検査はまだ行っていないが、耳瘻孔を有しており症例登録を行った。昨年度報告した姉と共に外来における定期診察を行っていく予定である。

症例 3、4 はワールデンブルグ症候群の母娘である。遺伝子検査結果は未着であるが、難聴、白髪、虹彩色素異常がみられ、症例登録を行った。遺伝子検査結果が判明後に遺伝カウンセリングを行う予定である。

いずれの症例においても家系図により近親者の難聴等の症状が確認できてきているため、聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大することにより症例登録の増加が望めると考える。

Ｅ．結論

令和 3 年度に当施設の難聴専門外来を受診した症例について、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例をレジストリへ登録した。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. Miura S, Sasaki A, et al. J Human Genetics (2022) DOI: 10.1038/s10038-022-01011-6.

2.　学会発表

1) 青森県における新生児聴覚スクリーニングの現状. 後藤真一、手島絢乃、佐々木亮、木村恵、松原　篤. 2021.10.21-10.22;第 65 回日本聴覚医学会総会、東京都。

2) SIX1 遺伝子変異による BO 症候群の難聴家族例.　後藤真一、佐々木亮、松原篤、宇佐美真一. 2021.7.8-7.9;第 16 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会、大阪市。

3) ミトコンドリア DNA ハプログループと聴覚との関連　岩木健康増進プロジェクトにおける検討.　三浦栞、佐々木亮、後藤真一、前田泰規、葛西崇、松原篤. 2021.5.12-5.15;第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会、京都市。

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。

令和３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

令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討

研究分担者　佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究は、「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））の共同研究施設として参加したもので、当院では臨床情報の収集・登録を行う。今回、令和３年度に当院で実施した遺伝カウンセリング（以下 GC）症例について検討する。新規に保険診療における遺伝子検査を実施したものが 18 例、過去に保険診療による検査を実施し、信州大学による追加解析結果報告をもとに GC を実施したものが 23 例であった。追加解析結果には新規変異や病的意義が不明な変異も含まれており、GC 前に内容を事前に協議したうえで慎重な GC を実施するようにしている。

Ａ．研究目的

本研究は、「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）の共同研究施設として参加したものである。当院では臨床情報の収集・登録を行う。研究代表施設による追加解析報告がまとまって到着するようになり、その GC 経験も増加してきたため、今回、令和３年度に遺伝カウンセリングを実施した症例について検討する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き研究。2021 年 4 月～2022 年 4 月までに当院臨床遺伝学科で難聴の遺伝学的検査（保険診療）を実施した 18 症例、およびこの期間に信州大学から到着した追加解析報告をもとに遺伝カウンセリングを実施した 23 例を対象として、診療録をもとに検討した。

（倫理面への配慮）
本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施する。

本施設は共同研究施設であり、対象となる被験者からの個別同意を得る代わりに本研究の実施についての情報をホームページ

などに公開し、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

また、難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル-倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き-に準拠し、所属長より情報提供の許可を得るとともに、オプトアウト文書に相当する「疫学調査に関する概要」の公開を行い、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

C．研究結果

保険収載で遺伝子検査および GC を実施した 18 例（以下保険収載 GC 群）の一次解析結果では 4 例（22%）で原因遺伝子を同定した。その内訳は *GJB2* 遺伝子複合ヘテロ 2 例、*SLC26A4* 複合ヘテロ 2 例で、4 例とも遺伝形式は AR であった。一方、追加解析 GC23 症例では多彩な遺伝子変異が見られ、GC 後の転帰では *MYO15A* 変異 1 名が人工内耳手術を選択、アッシャー症候群原因遺伝子である *USA2A* 遺伝子変異２症例は眼科紹介となった（表１）。追加解析で判明した 15 遺伝子変異の遺伝形式は AR が８遺伝子，AD が６遺伝子、X 連鎖が１遺伝子であった（表１）。

保険収載 GC 群を更に発症年齢で分けると生下時から難聴のある先天性難聴群 8 例、および言語習得から 40 歳までの若年発症群 9 例、その他 1 例であった。先天性難聴群における 1 次解析結果は 4 例（*GJB2* 複合ヘテロ２，*SLC26A4* 複合ヘテロ２）、50%で遺伝子変異が同定された。これに対し若年発症群では 1 次検査で何らかの遺伝子変異が同定された例はいなかった。

追加解析 GC 群を発症年齢でわけると先天性 16 例、若年発症 5 例、進行性（NHS は未受検だが少なくとも乳幼児～学童期から観察し進行性を確認出来ている)2 例であった。先天性 16 例に見られた追加解析報告遺伝子は *OTOG* 3 例、*USA２A* 2 例、*ACTG1* 2 例、*OTOF*、*SMPX*、*CDH23*、*GJB2*、*OTOA*、*PDZD7*、*MYH9*、*EDNRB*、*MYO15A* 各 1 例であった。若年発症では *KCNQ4* 2 例、*CRYM*、*MYO15A*、*COCH* 各 1 例であった。進行性の 2 例はどちらも *MYO15A* であった。

追加解析 GC 群は全例認定遺伝カウンセラーとともに報告書の内容確認及び文献検索を行い変異の病原性等を十分協議の上慎重な GC を行うが、特に注意を要したものは 8 例であった。協議事項の内訳は新規変異 5 例、変異の病的意義不明 2 例、複数の候補遺伝子重複 2 例、その他 1 例（重複あり）であった。

遺伝子変異 (GC 後転帰)	遺伝形式	(例)
MYO15A (1 名 CI 希望)	AR	4
*OTOG**	AR	3*
USA2A (2 名眼科紹介)	AR	2
ACTG1	AD	2

KCNQ4	AD	2
OTOF	AR	1
SMPX	X-linked	1
CDH23	AR	1
GJB2	AR	1
OTOA	AR	1
CRYM, SIX1	AD	1
PDZD7	AR	1
MYH9	AD	1
COCH	AD	1
EDNRB	AD	1
計		23

（表１　追加解析結果及び GC 後の転帰。＊：*OTOG* 変異の 1 例は家系内で原因遺伝子重複が疑われ現在追加解析中）

Ｄ．考察

保険収載 19 遺伝子（2022.4 現在）の陽性率は先天性難聴群、AR で高く若年発症群、AD では低いが、対象遺伝子を 63 遺伝子に拡充することによって（今回の報告における、追加解析）候補遺伝子の同定率が上がることは、共同研究代表施設である信州大学による「令和３年度　厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業)「難治性聴覚障害に関する調査研究班」班会議報告」等で報告されている。今回我々の施設でも同様の結果となった。しかしあくまでも難聴の遺伝子検査は網羅的解析であること、今回の症例でも 2 例に複数の候補遺伝子が報告されるケースがあったことから、毎回慎重な GC が必要であると思われた。

令和 3 年度の 1 年間のみをみても、難聴 GC のクライエントは先天性難聴、若年発症など幅広い年齢層であった。また追加解析 GC を契機として、例えば *MYO15A* 変異患者では人工内耳を選択したり、*USA2A* 変異患者では網膜色素変性症発症前に眼科紹介が出来たり等さまざまな意思決定を支援することが出来た。

Ｅ．結論

対象遺伝子数を拡充した追加解析では、保険収載 19 遺伝子でヒットしづらい若年発症タイプ、AD のタイプでも候補遺伝子が見つかることが分かった。しかし網羅的解析である難聴遺伝子検査の GC は保険収載、追加報告ともに十分事前協議を行い、慎重な GC が求められると考えられた。

また難聴 GC のクライエントは家族・当事者含め幅広い年齢層が対象である。耳鼻咽喉科診療のみでは成長とともに支援が途切れがちになることが良く経験されるが、GC 外来ではその切れ目を埋めることが出来る可能性があるように思われる。そのことを考慮すると、難聴の GC とは患者自身や家族が発端者の聴覚障がいと向き合い、良く理解し、その情報をもとに自らの健康管理を行ったり、何らかの支援を求めたり聴覚補償手段を選択したりする際の自己意思決定を行うための支援を担う医療であることを意識することが求められると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1.佐藤宏昭:突発性難聴.「私の治療　2021-22 年度版」　日本医事新報　5058:39-40、2021

2.亀井昌代、佐藤宏昭、上澤梨沙、米本　清、小田島葉子:国際音声試験信号(ISTS)を用いた補聴器特性の検討. Audiology Japan 64 (4):308-314、2021

3. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, Yonemoto K: Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study . Plos One Oct 13;16(10):e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590. eCollection 2021.

4.佐藤宏昭:第 2 章　Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか?　患者さん向け耳鳴診療 Q&A、金原出版、東京、20-21、2021

5.小林有美子:小児急性感音難聴概要。急性感音難聴診療の新展開. 佐藤宏昭編。第 122 回日本耳鼻咽喉科学会　宿題報告モノグラフ.　河北印刷、2021

2.　学会発表

1. 菅野智子、小林有美子、桑島　秀、松岡るみ子、三上愛佳、八重樫恵子、佐藤宏昭、大津　修、小笠原敏浩、細井一浩:岩手県におけるオンライン医療システムを活用した多職種による難聴児支援の試み.　第 24 回日本遠隔医療学会・第 25 回国際遠隔医療学会

2. 和田哲郎、鈴木秀明、佐藤宏昭、鈴鹿有子、杉尾雄一郎、杉原三郎、福與和正、田渕経司、原　　晃:騒音の作業環境測定における留意点　作業者とともに騒音発生源が移動する場合の個人ばく露との乖離.　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

3. 佐藤宏昭:急性感音難聴診療の新展開. 宿題報告 1　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

4. 菅野智子、小林有美子、金城伸祐、三上愛佳、松岡るみ子、八重樫恵子、後藤愛美、佐藤宏昭:岩手県における軽度・中等度難聴児の補聴器装用の臨床経過. 第 66 回日本聴覚医学会

5. 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討(追加解析症例). 第 66 回日本聴覚医学会

6. 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、佐藤宏昭:岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会

7. 亀井昌代、佐藤宏昭、米本　清、上澤梨紗、小田島葉子:補聴器の雑音抑制の客観的評価に関する研究-2　日本聴覚医学会第 43 回補聴研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3.その他

無し。

令和３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 STRC 遺伝子変異による難聴の検討

研究分担者　和田　哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
研究協力者　田渕　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
当院では、昨年度の STRC 遺伝子変異症例の確認後、続けて複数例の STRC 変異症例を経験した。STRC 遺伝子変異は軽・中等度難聴の原因遺伝子として、日本では GJB2 変異に次いで 2 番目に多いことが報告されているが、これまでは保険適応となる 19 遺伝子には含まれておらず、診断できていなかった可能性がある。検査対象遺伝子の拡大に伴い診断率の向上が期待される。また、この変異症例では男性不妊を合併する可能性が高く、診療科横断的に対応できる体制整備に着手した。

Ａ．研究目的

先天性難聴は出生 1,000 人あたり 1～2 人に発症し、少なくとも半数以上に遺伝子が関与していることが明らかにされている。しかし、臨床利用可能な遺伝子解析結果を得られるのは、未だ一部の遺伝子に限られ、診断できていなかった症例も少なくないと思料される。

従来の保険適応 19 遺伝子には含まれておらず、近年、診断がつけられるようになった遺伝子の１つとして STRC が挙げられる。この遺伝子変異については、頻度が高いこと、および男性不妊に関わる CATSPER2 遺伝子も同時に欠失することが特徴であり、遺伝カウンセリングを含め慎重な配慮が必要となる。本年度はこの疾患に着目する。

Ｂ．研究方法

当施設で難聴の遺伝子診断を実施した症例の中で、STRC 遺伝子欠失が原因であった症例をレビューし、今後の対応について、関連診療科と協議、情報共有を行った。

（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（H26-97）を得て研究を行った。

Ｃ．研究結果

昨年度までに診断された STRC 遺伝子異常は 1 例、今年度診断されたのが 4 例あった。2 例は女性、3 例は男性であった。

合併する将来の男性不妊についても、適切な時期に情報を提供し本人の自立を支援するために関連診療科で協議し、15 歳あるいは 18 歳を目安に本人の疾患理解を進め、自立支援に取り組むこととした。

Ｄ．考察

難聴の遺伝子診断率は、検査対象遺伝子数の増加と共に上昇しており、荒井ら（Otol Jpn 31:131-6, 2021）によれば、従来の保険適用の 19 遺伝子 154 変異の検査での診断率が 29.5%であったのに対し、63 遺伝子を対象としたパネル解析によって診断率が 41.5%に上昇したとされる。このように新たに診断できるようになった難聴遺伝子の代表が STRC 遺伝子である。この遺伝子変化による難聴は、日本では軽・中等度難聴の原因因遺伝子として 2 番目に多いことが Yokota らによって報告（Sci Rep 9:4408, 2019）され、今後より多くの症例が診断されるようになると予想される。

この遺伝子変化（欠失）の場合、近傍に存在する CATSPER2 遺伝子があわせて欠失していることが少なくなく、結果として精子の運動性に異常をきたし男性不妊を合併することが特徴となる。今回、当院で診断された STRC 遺伝子変異による難聴の症例の内、3 例は男児であり、難聴の遺伝カウンセリングに加えて、将来の不妊についても専門診療科と連携して対応していく必要がある。当院では遺伝診療部、泌尿器科生殖外来担当医、耳鼻咽喉科で連携して対応することとした。

まだ小児期の患者本人には理解の難しい内容であり、今後時間をかけ、本人の成長・発達を確認し、それに合わせた適切な情報を提供し、本人の疾患の理解を高め、自己決定ができていくように自立支援を進めていくことが重要と考えられた。

Ｅ．結論

難聴の原因として STRC 遺伝子欠失の症例を経験した。通常の遺伝カウンセリングに加えて、将来の男性不妊についても専門診療科と連携して適切な時期に情報を提供し、本人の自立を支援する移行期医療の体制を整備した。

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

特になし。

令和３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いんこう科）

研究要旨：
本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。今年度はアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群を中心に、これらの疾患患者を同定し、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月から令和4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、アッシャー症候群は18例（男性7例、女性11例）、若年発症型両側性感音難聴10例（男性2例、女性8例）、ワールデンブルグ症候群5例（男性4例、女性1例）を登録した。今年度の実績としては、若年発症型両側感音難聴を2例、ワールデンブルグ症候群2例を新規に登録した。若年発症型両側感音難聴では1例は中等度、もう1例は左右差のある高度難聴で、どちらも原因遺伝子は同定されなかった。ワールデンブルグ症候群では1例はヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、発達障害を伴う重度難聴、もう1例は先天性重度難聴で人工内耳を装用しており、原因遺伝子はSOX10遺伝子と同定されていた。

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。全国的に統一して、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群の症例を同定し、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月から令和4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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群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。また全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録を行った。

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10mlを採血し、検体を（株）ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に保険診療で認められているインベーダ法や次世代シークエ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人工聴覚器学講座へ送付して、保険診療の項目に含まれない研究レベルでの難聴遺伝学的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。本研究において申告を行うべき利益相反はないことを国立障害者リハビリテーションセンター利益相反委員会での審査で確認している。

C．研究結果

1．アッシャー症候群

昨年度までに18例（男性7例、女性11例）を登録し検討を行っていたが、令和3年度には新規に登録した症例はなかった。年齢は15歳から81歳まで（平均57.5歳）、難聴を自覚した年齢は10歳未満が8名と最も多く、それ以降は50歳代まで幅広く分布していた。良聴耳の最新聴力は中等度が最も多く41%、次いで重度の35%、高度が18%、軽度が6%だった。進行性難聴を示したのが83%、非進行性が17%だった。補聴器の装用開始年齢は10歳未満が5例で最も多く、その後は20歳代以降となっていた。補聴器装用していない症例が1例あった。人工内耳を使用しているのは2例だった。網膜色素変性症の診断年齢は最も早いものは10歳未満、最も遅いもので50歳代とばらつきが認められた。最新の矯正視力が得られたものは12名で、良好側で見て0.1以下が50%と最も多く、次いで0.3以上が33%、0.1から0.3の間が17%であった。当センターで遺伝学的検査を行った

のは3例で、現時点で原因遺伝子は同定されていない。なお遺伝形式は孤発例が16例、常染色体劣性遺伝を疑う症例が2例となっていた。

2.若年発症型両側性感音難聴

昨年度までに8例（男性2例、女性6例）を登録したが、今年度は新たに2例の追加登録を行った。

1例目はデータ登録時25歳の女性。小学校高学年から難聴を自覚。その後、学校検診では毎年異常を指摘されていた。家庭的に複雑なため、耳鼻咽喉科には受診していなかった。大学に入学後、補聴器を装用開始。今回、初めて耳鼻咽喉科受診に至った。平均聴力は左右共に50dB台の中等度難聴で、左右対称性であった。難聴遺伝学的検査を実施したが、原因遺伝子は同定できなかった。

2例目はデータ登録時57歳の女性。40歳頃から難聴を自覚。近医に受診し、感音難聴の診断。MRI検査を行うも異常なし。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行した。10年前から補聴器を装用している。現在は3年前に購入した耳あな式補聴器を両耳装用している。聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈しており、左右差がある。この患者についても難聴遺伝学的検査を行ったが、原因遺伝子は同定できなかった。

３．ワールデンブルグ症候群

昨年度までに3例（男性3例）を登録したが、今年度新たに2例を追加登録した。

1例目はデータ登録時23歳の男性。出生後、ヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、難聴が認められたため、ワールデンブルグ症候群と診断。2歳で当院に紹介され、補聴器適合、言語聴覚訓練を実施した。右は生下時から重度難聴。左は残存聴力が認められたが、2016年には重度難聴となった。発達障害の合併があり、当科と児童精神科で経過観察を行っている。難聴遺伝学的検査は実施していないが、ヒルシュスプルング病の合併があり、臨床的に4型と考えられる。

2例目はデータ登録時23歳の女性。1か月検診時に虹彩色素の異常を指摘され、国立小児病院で精査し、両側重度難聴と合わせてワールデンブルグ症候群の診断となり、当院に紹介された。補聴器を装用して言語聴覚訓練を実施した。その後、東海大学病院に移り、平成12年に左人工内耳植込術を施行され、以後は人工内耳を装用して音声言語を使用してコミュニケーションをしている。遺伝学的検査は他院で実施されており、*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定されたと説明を受けているが、詳細は不明である。現在は聴力の経過観察と人工内耳マッピングのため定期通院している。両親、弟や家系内に難聴者はおらず、孤発例である。

４.遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群は症例の登録がなかった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴は、今年度新たに2例を加えて、合計10例を登録した。1例目は小学校高学年から難聴で平均聴力は左右

共に50dB台の左右対称性中等度難聴であった。兄や叔父に難聴があったが、難聴遺伝学的検査で原因遺伝子は同定できなかった。2例目は40歳頃から難聴を自覚。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行し、聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈している。難聴の進行速度は速いことが推測されたが、原因遺伝子は同定できなかった。

当院で登録された10例を見ると初診時年齢は50歳代が最も多いが、20歳代の症例も見られた。難聴の発症年齢は小学生時代から30歳代までと幅広く分布していた。難聴の程度は中等度難聴が最も多かったが、高度難聴が3例、重度難聴が1例いた。重度難聴となった症例は人工内耳手術を施行し、経過は良好である。その他は、補聴器を利用している。10例中4例で難聴遺伝学的検査を行ったが原因遺伝子を同定できたのは1例のみで、その他の3例は原因遺伝子を同定できず、検査の限界を感じさせられた。

ワールデンブルグ症候群のレジストリ登録は令和2年度からが開始され、今年度新たに2例を加えて、合計5例を登録した。　1例目と2例目は兄弟例で、母親にも青色虹彩と先天性難聴が認められ、常染色体優性遺伝形式が疑われた。なお、父親と他の兄弟（兄2人）にはこれらの症状は見られていない。難聴遺伝学的検査は患者が希望しなかった。療育に関しては、まず補聴器を装用し、言語聴覚訓練を実施。家族からは人工内耳植込術の希望はなく、ろう学校へ進学し、そこで教育や療育を継続している。本例は内眼角乖離も認められた。3例目は孤発例で先天性重度難聴、青色虹彩があり診断された。両側人工内耳植込術が施行され、難聴遺伝学的検査が他院で行われ、*MITF*遺伝子の病的バリアントが同定された。父親も同じバリアントが同定されているが難聴を発症しておらず、浸透率の違いが明らかとなった。4例目は先に結果で述べたとおり、ヒルシュスプルング病と発達障害を合併する4型を疑う症例であった。5例目は他院での難聴遺伝学的検査で*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定された先天性難聴症例で人工内耳を装用している。

アッシャー症候群については、今年度の新たな登録はなく、18例が登録されている。当センターでは先に網膜色素変性症の診断がなされて、眼科に通院中の症例の中で、難聴を自覚していることを申告した者や、医師に難聴の存在を指摘されて、耳鼻咽喉科に紹介される事例が多く認められた。しかし、約2年半の間は新規の登録症例は認められず、短期間に絞った場合は、それほど発症頻度は高くない可能性が示唆された。

Ｅ．結論

当センターにおいて、今年度新たに、若年発症型両側感音難聴を2例とワールデンブルグ症候群2例とを同定し、全国統一レジストリに追加登録を行い、各症例の検討を行った。これまで登録してきた症例と合わせて、アッシャー症候群18例、若年発症型両側感音難聴10例、ワールデンブルグ症候群5例について、臨床症状や難聴遺伝学的解析結

果の検討を行った。

Ｆ．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一：：【次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用】　アッシャー症候群. Otol Jpn 2021;31(2):142-147.

2.　学会発表

石川浩太郎、宇佐美真一：難聴遺伝学的検査で診断できた家族性難聴家系.　第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，京都府京都市，2021-5-15.

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

令和３年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例

研究分担者　池園　哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

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。難聴以外に前庭症状が出現しやすい遺伝子変異もあり、難聴に対しては高度難聴に至った場合人工内耳が適応となるが、前庭障害に対する評価、治療は不十分になることがある。前庭障害も QOL 低下につながるため、その評価は必要である。また遺伝子変異が明らかになった場合、難聴の進行や合併症の出現を予見することが可能になる。臨床経過および聴力検査所見が若年発症型両側性感音難聴の診断基準に該当し、vHIT で両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴は、前庭障害を合併する症例もある。難聴は、軽度～中等度の障害の場合は補聴器による対応、高度難聴に至った症例では人工内耳の適応となり、その効果はおおむね良好と報告されている。一方前庭障害は、聴力と異なり精密検査を行っていることは少ない。また検査上は前庭機能障害を認めても、症状が出現していない可能性もある。前庭機能障害は、前庭リハビリテーション（前庭リハ）などの施行することで症状の改善につながる。難聴とめまいの出現のタイミング、進行の程度に関連があるかを明らかにするため、臨床的に若年発症型両側性感音難聴に該当し、両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ｂ．研究方法

上記条件を満たした症例の難聴およびめまい症状の出現時期、遺伝子変異の有無、遺伝的背景ついて検討を行った。

（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。

C．研究結果

当科で若年発症型両側性感音難聴診断基準の 1・2 を満たした症例は 15 例であり、そのうち 6 例でめまいを認めた。vHIT で前庭機能低下を認めた症例は、6 例中 2 例であった。症例①は 39 歳で難聴発症後、比較的早期からめまい発作を繰り返し、難聴、めまいとも徐々に悪化し、63 歳時に人工内耳埋め込み術を施行した。症例②は、30 歳で片側の難聴発症後、50 歳ころに対側の難聴を発症し、52 歳で人工内耳埋め込み術を施行した。50 代後半から歩行時のふらつきが出現し、徐々に悪化した。vHIT では 2 例とも高度の両側半規管機能低下を認めた。2 症例とも前庭リハを行い、症例②は歩行時のふらつきが軽減した。

遺伝子検査では、症例①は COCH c.263G>A 変異を認めた。症例②は遺伝子検査を希望されなかった。

難聴の家族歴は、症例①は、常染色体優性遺伝形式の家族歴を認め、症例②は母親に難聴を認めた。

症例	難聴	めまい	遺伝子検査
①	39 歳	40 歳	COCH
②	30 歳	56 歳	未検査

（年齢は発症時）

D．考察

若年発症型両側性感音難聴の診断基準に記載のある原因遺伝子では、COCH 遺伝子変異でめまいの合併が報告されている。また今後 EYA4、MYO6、MYO15、POU4F3 遺伝子変異も追加になる予定であり、MYO6 変異では高度難聴例で前庭機能が障害されることが報告されている。本報告の COCH 遺伝子変異を認めた症例①でも、難聴発症後比較的早期からめまい症状が出現していた。難聴に関しては人工内耳埋め込み術を施行し、良好な聴取が得られている。一方めまいに関しては、前庭リハを行っているが、著明な改善は得られていない。症例②は、難聴発症後長期間めまいの自覚は無かった。難聴発症後 25 年以上経過してからめまいが出現し、歩行時のふらつきが悪化していた。症例②は前庭リハにより症状の改善が得られている。2 症例はいずれも高度難聴を呈していたが、難聴出現からめまいの発症までの期間は異なる。難聴発症から長期間経過後にめまいが出現する可能性もあり、前庭障害の有無も定期的に検査し、異常を認めた場合早期に介入した方が良いと考える。また前庭症状が出現するリスクを把握するため、遺伝子検査の重要性を説明することが重要と考える。

E．結論

臨床的若年発症型両側性感音難聴症例で、両側前庭機能低下を認めた 2 症例を検討した。めまい出現時期は症例ごとに異なるため、定期的に前庭機能検査を行うことで、

早期介入が可能になると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban.
Third Window Syndrome.
Front.Neurol.12:704095.doi:10.3389/fneur.2021.704095.eCollection2021.
2021/6/18

Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A.
Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience
Auris Nasus Larynx.2021 Jun;48(3):525-529. doi:10.1016/j.anl.2021.01.006. Epub 2021 Jan 9.

2.　学会発表

Symposium
Tetsuo Ikezono
Otologic Surgical Innovation in Japan
125th AAO-HNSF 2021 Annual Meeting & OTO Experience (Los angeles USA 2021. Oct 5th)

Invited lecture
Tetsuo Ikezono
Diagnostic criteria & a NEW Biochemical test of PLF
Simposios 72 Congreso Nacional SEORL-CCC Edición　(Barcellona Spain 16-Oct.-21)

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-TOMO-PROTEIN (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)

令和３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

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（electric acoustic stimulation：以下 EAS）の適応と言われている．症例は 40 歳代女性，30 歳ごろ高音域の難聴と診断．その後徐々に難聴が進行し，聴力検査では片耳が EAS の適応聴力よりも悪かったことにより，非良聴耳に人工内耳（cochlear implant：以下 CI）埋込術を施行し良好な結果を得ている．
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，その点を考慮して治療法を検討してゆくことが必要とされる．

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．

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非良聴耳に人工内耳埋込術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．

Ｃ．研究結果

【症例】

40代女性．小学生の際の学校検診は中耳炎を繰り返していたものの，中学から大学においての学校検診では難聴は指摘されていなかった．20代で耳鳴を自覚し，近医耳鼻科を受診するも純音聴力検査で異常は指摘されなかった．聞き返しが多くなり30歳で耳鼻科を受診し，高音部の閾値上昇を指摘された．その後，徐々に言葉の聞き取りが悪化し，電話ができなくなったため31歳で両耳補聴器を装用し，同時期に身障4級を取得した．35歳まではあまり難聴は変化なかったが，その後，更に難聴が悪化した．経過中めまいは認めなかった．遺伝学的採血およびEAS施行目的に40歳時当院紹介受診となった．

遺伝学的採血の結果，*CDH23*複合ヘテロ接合体変異を認めた．当院初診時の純音聴力検査結果は4分法で右81dB，左106dBの両側高音急墜型感音難聴を認め，純音聴力検査においては左500Hzが80dBでEASの適応基準は満たさなかった．最高語音明瞭度（67S）は右50%，左10%であった．補聴器装用下での最高語音明瞭度は右60%，左45%であった（図1）．遺伝学的採血の結果で進行性の難聴である可能性が高いことが示唆されため左CIの方針となった．

41歳時，左CI埋込術施行（機器：Cochlear社，CI622）．術後は順調に経過し，音入れ後2か月でのCI装用閾値は全周波数で20-30dBで良好．音入れ後3か月の聴力検査で左低音域の聴力の悪化を認めた．

術後半年で施行したCI-2004（65dBSPL呈示）では左CIで子音82%，単音節88%，単語（静寂下）100%，単語（S/N比+5dB）76 %，日常会話文（静寂下）100%，日常会話文（S/N+5dB）95%であった．

日常会話文の術前後の比較については，術前の右補聴器で88%，術前の左補聴器で43%であったが，術後左CIで100%と良好な結果を認めた．

人工内耳装用患者として良好な聴取成績であった．

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，① 遅発性かつ若年発症（40歳未満の発症），②両側性，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 *CDH23* 遺伝子変異による難聴は，常染色体劣性遺伝形式をとり，遺伝子変異による有毛細胞レベルの構造変化による難聴である．臨床的特徴としては先天性難聴を呈することが多いが，変異の種類によっては高齢発症の場合があり，高音障害型もしくは高音急墜型難聴を呈するが，徐々に進行し重度難聴に至る場合があると言われている．治療としては，先天性高度難聴の原因遺伝子としては，*GJB2* 遺伝子，*SLC26A4* 遺伝子に次いで 3 番目に頻度が高く，早期人工内耳手術が望ましく，術後成績も良好であると報告されている．また，幼児期は高音障害型難聴であっても，低音域の難聴が進行することが多く，定期的な経過観察を要すると言われている 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たわけで，その経過の中では，EAS の適応聴力であった時期もあったと推測する．もし，そのときに EAS を施行されていたら，EAS の電極による影響もしくは難聴の進行によって EAS の音響刺激は効果がなくなり電気刺激は通常人工内耳同様に使用することになったものと推測する．また，今回の症例は初診時の聴力が EAS の適応外であったが，遺伝子検査結果からも両側ともに難聴がさらに悪化してゆく可能性があるとも推測された．

これまで我々は若年発症型両側性感音難聴に右 EAS を施行した症例で術後しばらくは右 EAS と左補聴器で経過良好であったが，術後 10 カ月頃より左補聴器の装用効果の低下に気付き，聴力検査で両耳聴力の悪化を認めた症例を経験した．急激な難聴の進行に対するステロイド治療施行するも聴力の改善は認められず，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．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．その後は良好な聴取結果を得ていた．

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可能性，また EAS 手術によって聴力の悪化を来す可能性について考慮する必要がある．人工内耳適応基準の改訂によって，EAS と CI の適応聴力が近接したことからも，将来の聴力の変化を予測，考慮して補聴機器や治療方針の選択をすることが重要である．

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 の適応外であった症例に CI 治療を施行して良好な成績を得た．当疾患のように，進行の可能性が高い難聴においては，それを考慮して治療を選択することが重要となる．

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　*CDH23*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. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI : Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics,Sep,18,2021.

2.　学会発表

1.　佐原利人, 武田 英彦: 人工内耳を施行した OTOF 遺伝子変異症例の検討　術前経過を中心に. 第 16 回小児耳鼻咽喉科学会総会, 2021.7.8-9.

2.　寺村 侑, 武田 英彦, 小林 万里菜, 三澤 建, 渡部 涼子, 熊川 孝三:唯一聴耳に生じた聴神経腫瘍に対して同側人工内耳治療を実施した症例. 第 31 回日本耳科学会総会, 2021.10.13-16.

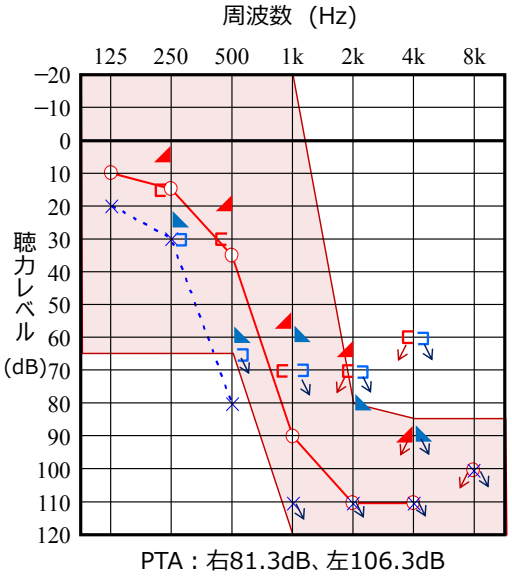
3.　三澤　建　武田英彦　鈴木光也: 側方注視による音像定位変化の年齢による影響. 第第 66 回日本聴覚医学会総会, 2021.10.20-22.

Ｈ. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む.）

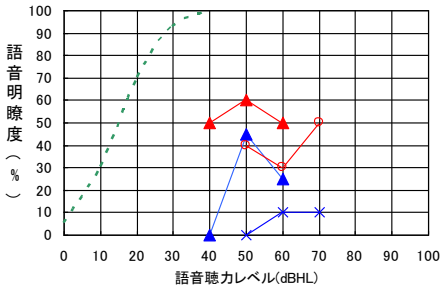
1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

図1 ：術前、裸耳および補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、語音明瞭度、文検査）

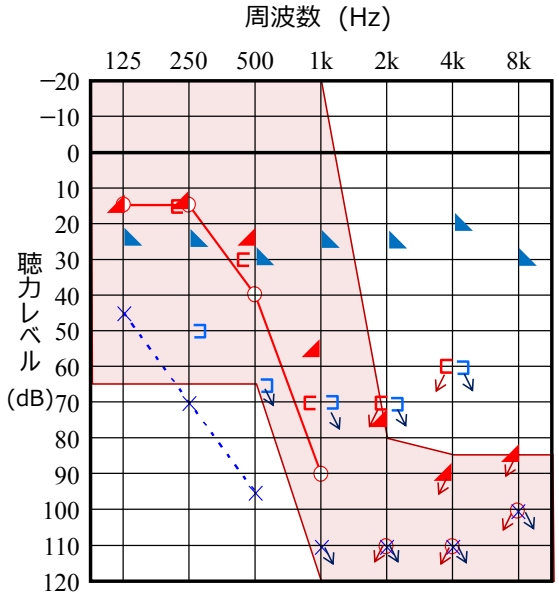


PTA：右81.3dB、左106.3dB



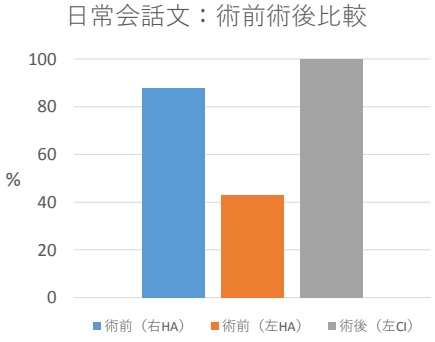
CI-2004 成人用日常会話文
右HA：88％
左HA：43％
両HA：91％（裸耳：76％）

図2：術後、裸耳および人工内耳・補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、CI-2004）



PTA：右83.8dB、左110.0dB

CI-2004 （65dBSPL呈示）
子音：82％
単音節：88％
単語：100
単語（S/N+5dB）：76％
日常会話文：100％
日常会話文（S/N+5dB）：95％



令和３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

幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について

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・臨床研究センター）

研究要旨
若年発症型感音難聴の診断基準は、①遅発性かつ若年発症である（41 歳未満の発症）、②両側である、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、認知の外的因子によるものが除かれている、以上①～③に分類される。幼児期発症の８例について、原因遺伝子、聴覚補償は補聴器か人工内耳か、教育は普通学校教育かろう学校かを調査した。①原因遺伝子は *CDH23* 遺伝子 5 例、*TMPRSS3* 遺伝子 1 例、*WFS1* 遺伝子 1 例、*SOX10* 遺伝子 1 例であった。②聴覚補償は現在の年齢で補聴器 3 例、人工内耳 5 例であった。療育・教育は普通小・中学校 3 例、ろう学校 2 例、盲学校 1 例、ろう学校幼稚部 1 例、クリニック外来小児難聴センター1 例であった。幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像については、現在のところ統一的なイメージは本研究によりまだ手がかりが得られた段階にすぎない。今後の多施設共同研究の成果に期待したい。

Ａ．研究目的

幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像は明らかではない。東京医療センターおよび関連施設で診断基準に合致する 8 例について、①遺伝子変異のタイプ分類、②聴覚補償が補聴器か人工内耳か、あるいは視覚言語か、③教育が普通小・中学校かろう学校か、発達障害の特別支援学校かを調べることでその実態像を明らかにすることを目的とした。

Ｂ．研究方法

対象は東京医療センターの幼小児難聴外来および関連施設での長期フォローアップを実施している８例。

方法は以下のとおりである。

① 難聴診断法：自覚的検査は COR、純音聴力検査、語音聴力検査、他覚的検査は DPOAE、ABR、ASSR を組み合わせて総合的に診断した。
② 難聴遺伝子は東京医療センターの難聴遺伝子外来にて同定された中で、若年発症型感音難聴の診断基準に合致した症例を本研究の対象とした。
③ 聴覚補償は補聴器か人工内耳か視覚言語かの 3 つに分類した。
④ 学校教育は普通学校教育か、ろう学校か、発達障害を中心とする特別支援学校かの 3 つに分類した。

（倫理面への配慮）

症例は全て匿名化し、東京医療センターの研究倫理委員会の臨床研究倫理規程に沿って実施した。

Ｃ．研究結果

症例 1：2011 年生まれの男子。幼児期に難

聴に気づかれ、その後進行。難聴児通園施設で療育。遺伝子検査で TMPRSS3。平均聴力左右とも 85dB､ABR の閾値は左右とも 100dB、補聴器装用下に普通小学校で教育を受けている。
症例 2：2000 年生まれ男子。糖尿病、尿路感染あり。3 歳ころ発症の進行性難聴。10 歳ころより視神経萎縮による視覚障害出現。2010 年の平均聴力は右 85dB、左 96.3dB、WFS1 遺伝子変異による Wolfram 症候群と診断。補聴器装用後、人工内耳手術を 10 歳で左､14 歳で右に実施。盲学校で教育を受け、高等部を卒業後、視覚障害者のためのパーソナルコンピュータの職業訓練を受け、現在企業に就職。
症例 3：2009 年生まれ女子。NHS パス。1 歳の時に突発性発疹とともに難聴出現。その後進行。平均聴力右 52.5dB,左 61.3dB、DPOAE､COR､ABR により Auditory Neuropathy の診断。CDH23 遺伝子変異。補聴下の教育の後 7 歳の時に右に人工内耳手術。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 4：2006 年生まれ女子。幼児期に難聴が気づかれ、その後進行。2012 年の平均聴力は右 85dB、左 88.5dB。その後の平均聴力は左右とも 105dB。難聴遺伝子検査で SOX10. 両耳補聴下に市立ろう学校で教育を受けている。
症例 5：2014 年生まれ女子。NHS でパス。3 歳 5 か月まで 3 語文、3 歳児健診で難聴を指摘された。平均聴力右 30dB、左 42dB、ABR の閾値は 100dB、DPOAE（－)、その後難聴が進行し 2019 年平均聴力は右 96.3dB、左 100dB。難聴遺伝子検査で CDH23。人工内耳手術を 5 歳 2 か月で右、5 歳 11 か月で左に実施。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 6：2016 年生まれ男子。1 歳半健診で異常なし。始語も普通、2 歳半頃より言葉が増えず、2 語文なし。構音下明瞭、3 歳児健診でささやき声検査不可。難聴遺伝子検査で CDH23 複合ヘテロ変異。2020 年の平均聴力右 92.5dB、左 93.8dB。4 歳で両側人工内耳手術。現在難聴児通園施設で療育を受けている。
症例 7：2012 年生まれ男児。4 歳まで難聴の指摘なし。4 歳で言葉の遅れを指摘。大学病院で精査し DPOOAE 無反応。ABR の閾値は左右とも 60dB､ASSR の閾値は左右とも 90dB、Play Audio で 70dB（以上 2017 年)。その後難聴が進行し、2020 年に 85dB。両耳補聴器装用。難聴遺伝子は CDH23. 教育はろう学校。
症例 8：2017 年生まれ女児。NHS（OAE）は両側パス。1 歳 7 か月の時に大きな音に対する反応が乏しいと指摘。COR は 20～30dB、大学病院での ASSR が 90dB～スケールアウト、2 歳 2 か月で補聴器装用。2020 年の COR は 100dB。2020 年両耳人工内耳手術実施。難聴遺伝子は CDH23 ヘテロ結合性。教育はクリニックでの外来小児難聴センター。

Ｄ．考察

われわれが検討した 8 例は幼児期に発症している。若年発症型感音難聴は、幼児期発症型、思春期発症型、成人期発症型の 3 つのタイプに再分類することを提案する。

幼児期発症型の 8 例では遺伝子変異は CDH23 が 5 例と 2/3 を占め、それ以外は SOX10、WSF1、TMPRESS3 であった。幼児期発症が存在することは新生児聴覚スクリーニングで初めてわかった。発見後難聴が進行したため人工内耳手術を受けた症例が 5 例であった。8 例中ろう学校で教育を受けたのは 2 例であった。それ以外は就学前は通園時難聴施設やクリニックの外来難聴センター、就学後は普通学校教育を受けていることが判明した。視覚障害を合併した Walf 症候群では、両耳人工内耳装用下に盲学校で教育を受けた後、社会人としてコンピュータプログラマーとして活躍している。

幼少期発症型感音難聴の研究は今後の研究課題である。

Ｅ．結論

幼児期発症型感音案張の 8 例では、CDH23 遺伝子が半分以上を占めた。人工内耳手術例が半分を占め、普通学校教育を受ける症

例が半分を占めた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

Matsuda S, Kaga K: Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol, 2021;42(6):e635-e642.

Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K: Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL, Volume 146, July 2021, 110739.

木村優介、加我君孝：Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn, 2021;31(2):161-167.

富澤晃文、坂田英明、加我君孝：先天性auditory neuropathy spectrum disorder5症例の長期経過―タイプ鑑別と感覚補償について―.　教育オーディオロジー研究、2021;15:1-12.

加我君孝：先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア．JOHNS、2021;37(4):384-388.

加我君孝：特集 小児難聴を究める！ 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚、2021;93(8):582-587.

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。

令和３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

遅発性内リンパ水腫難治例への対応

研究分担者　　大石　直樹（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者　　西山　崇経（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
　　細谷　　誠（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
2012 年度～2019 年度における当科外来受診症例において、診断病名と経過、および聴力検査所見から遅発性内リンパ水腫に矛盾のない症例は 21 症例であることを以前報告したが、2021 年度の臨床情報調査表に登録し得た症例は３症例であった。その３症例のうち、1 症例は難治性の経過をたどっており、難治例への対応を検討した。

症例： 50 歳代女性

【遅発性内リンパ水腫の診断基準に則した臨床経過】

Ａ．症状

１．聞こえの状態：5 歳頃の発熱、頭痛を生じた際に、急性難聴となった。その後、右聾であることが近医での聴力検査にて確認された。左は耳鳴や耳閉塞感を生じることがあるが、純音聴力検査上の聴力変動は認められたことはない。

２．反復性めまい症状：15 年ほど前からめまい症状を反復するようになり、近く総合病院のめまい外来に通院。その後、別大学病院のめまい専門外来にも通院した後に、当科を 7 年前に初診となった。

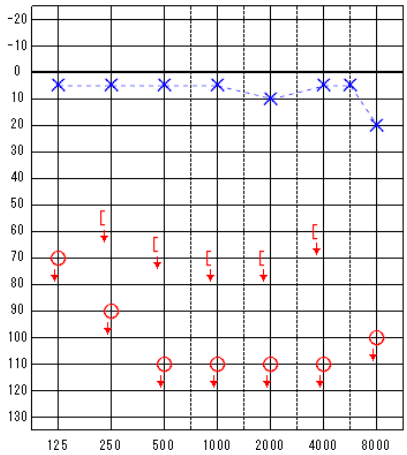
３．めまい症状に伴う聴覚症状の有無：めまいに関連のない重症耳鳴や耳閉塞感の自覚はあるものの、めまい発作との一定の関連はみられていない。

４．他の脳神経症状：特に見られず。

Ｂ．検査所見

１．純音聴力検査

図のとおりに右聾、左正常聴力である。



２．平衡機能検査
以前、他院での平衡機能検査（カロリックテスト）にて、めまいが遷延化し回復までにかなり時間がかかったとのことで、検査を受けたくないという希望が強く、新たに半規管麻痺を確認するための検査を行うことができていない。
３．めまい発作に関連した眼振所見
めまいの有症状時、水平回旋混合性眼振を認める。
４．めまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の神経症状：特に認めず。
５．他疾患の除外
頭部ＭＲＩにて中枢性病変は認められず。その他、外リンパ瘻や内耳梅毒を疑う所見も見られず。
Ｃ．鑑別診断
上記の疾患除外の他、経過からめまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎の診断基準は満たさない。

上記から、診断カテゴリーとしては、本症例は Probable の遅発性内リンパ水腫と診断される。

【当院での臨床経過】
7 年前の初診後、一般的な抗めまい薬の投薬（メリスロン、アデホスコーワ顆粒など）により症状は比較的落ち着いていたが、2 年ほど前より不眠、不安症状が強くなり、ほぼ同時期からめまい発作の頻度が高くなった。イソバイドの投与や抗不安薬、睡眠導入剤の投与などを行いながら経過を見たが、生活が大きく制限されるめまい発作を繰り返した。そのため、中耳加圧療法を導入したものの、加圧後に耳の圧迫感が両耳ともに強くなり継続できないとのことで、２か月ほどで中止となった。
その後、新たに頭痛症状や聴覚過敏症状が出現し、頭痛のコントロールもかなり不良となった。近医脳神経外科での画像診断では頭痛の原因は見られず、当院神経内科では偏頭痛疑いとの診断となり、偏頭痛関連めまい症状の可能性も否定できない臨床経過となった。
不安、不眠、偏頭痛などの併存疾患のコントロールが不良であり、めまいの対処療法や中耳加圧療法ではめまいのコントロールが困難な状態が続いている。ゲンタマイシン鼓室内投与や外科的治療に対する希望はなく、対処療法を継続せざるを得ない状況が続いている。
今後は併存疾患への治療を強化する必要性が高いと思われ、耳鼻咽喉科領域の対処療法のみでは改善が難しい遅発性内リンパ水腫の難治例と考えられた。引き続き、今後も臨床経過を追っていく予定である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表
本研究に関連する論文発表なし。

2.　学会発表
本研究に関連する学会発表なし。

本研究に関連するものなし。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

2．実用新案登録

本研究に関連するものなし。

1．特許取得

令和３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性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、および鰓耳腎症候群症例の検討

研究分担者　山岨　達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎症候群症例について検討した。

2014 年 1 月から 2021 年 12 月までの間に 50 名の若年発症型両側性感音難聴疑いの症例が存在した。29 例で遺伝学的な精査が施行され、TMPRSS3 陽性が 1 例、CDH23 陽性が 1 例おり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行していない。１年以上の経過で聴力の変化を追うことができた 12 例の平均聴力変化は年 3.2dB であり、うち 5dB 以上の変化を認めたのは 3 例であった。遅発性内リンパ水腫が疑われる症例は対象期間中に 28 例存在し、難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。鰓耳腎症候群は 1 症例のみで、症例は進行例であり、人工内耳手術施行したが、術後 1 年経過時点の人工内耳成績は良好である。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎(BOR)症候群のレジストリー登録に従って収集した当科におけるデータを用い、若年発症型両側性感音難聴疑い症例の初診時聴力とその後の経過、遅発性内リンパ水腫症例の初診時聴力と病型および症状､BOR 症候群における人工内耳の成績を検討した。

Ｂ．研究方法

I.若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来を新規に受診した患者で若年発症型両側性感音難聴が疑われる症例を抽出し、難聴外来新患人数に占める頻度・発症

年齢・当科初診時の年齢・遺伝子学的検査の有無・その結果・聴力レベル（４分法・両側の平均値）を検討した。なお、新生児聴覚検査、１歳半健診、３歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がなく、50歳未満発症の 25dBHL 以上の両側感音難聴症例を若年発症型感音難聴が疑われる症例として抽出した。

Ⅱ．　遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来またはめまい外来を新規に受診した患者で遅発性内リンパ水腫が疑われる症例を抽出し、年齢、性別、難聴側の聴力障害の程度、病側の種類（同側型または対側型）、めまいおよび進行の有無を検討した。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年～2021 年までで当科で人工内耳を施行し BOR 症候群の確定診断が得られた 1 例について、遺伝子変異の種類、聴力レベル、人工内耳埋込術後の成績を検討した。

（倫理面への配慮）

検討にあたっては、東京大学倫理委員会の承認を得ている。

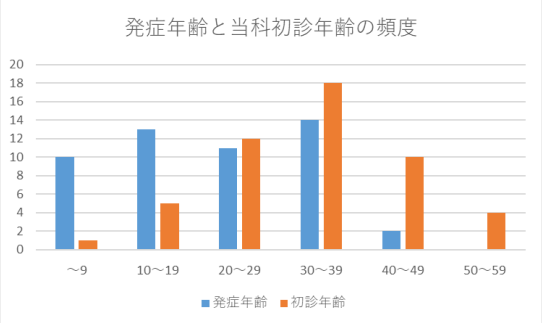
C．研究結果

I．　若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来を受診した新患症例 1368 例のうち、若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 例存在した(表)。

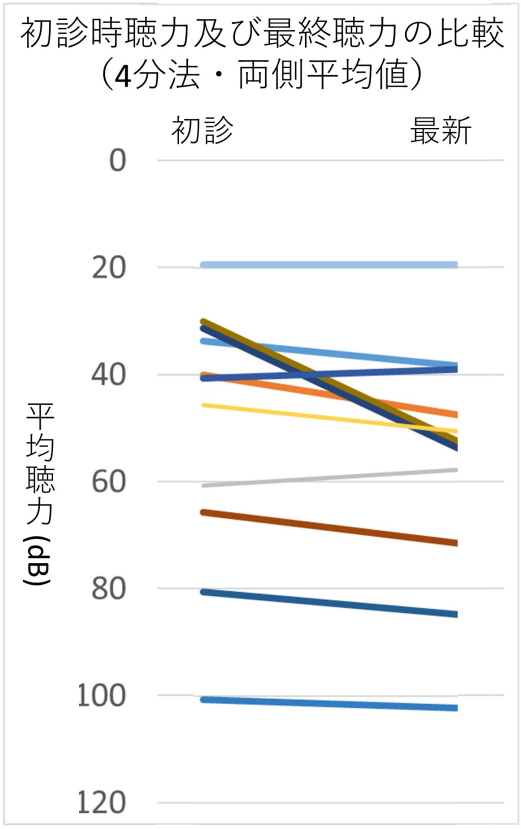
	若年発症型両側性感音難聴疑い	難聴外来新患数
2014年	2	164
2015年	2	177
2016年	1	184
2017年	6	170
2018年	1	218
2019年	11	180
2020年	16	136
2021年	11	139
合計	50	1368

29 例で遺伝学的な精査が施行され、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行されなかった。また、10 例は遺伝学的検査の説明がなされておらず、遺伝学的検査は施行されていなかった。40 歳未満で満遍なく発症を認め（図）、全年齢層で、本人に難聴の自覚がなく健康診断で指摘された症例が散見された。



1 年以上経過をおえた症例は 13 例いた。全 50 症例での初診時平均聴力は 51.2dB ±25.0dB、1 年以上経過をおえた 12 例の最終フォロー時の平均聴力は 60.4±21.7dB であった。12 例での初診時の聴力及び最終フォロー時の聴力レベルを下図に示す。１年以上経過をおえた 12 例の年間平均聴力変化は 3.2±4.1dB（0.0dB～11.3 dB）であっ

た。3 例で年間 5dB 以上の変化を認めた。



Ⅱ．遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来またはめまい外来を受診した新患症例のうち、遅発性内リンパ水腫症例は 28 例存在した。

初診時の平均年齢は 49.3 歳(24 歳-78 歳)であり、男性 12 例、女性 16 例であった。難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年から 2021 年に当科で人工内耳埋込術を施行した患者のうち、1 例に BOR 症候群を認めた。

症例は現在 4 歳 5 ヶ月の男児。胎生・出生時に問題なく、NHS(OAE)にて両側難聴指摘。ABR にて左右 50dB であった。両側耳瘻孔、右側頚瘻、左側水腎症を認め、父も片側難聴、両側耳瘻孔、側頚瘻を認めるとのことで、BOR 症候群が疑われた。2 か月時に BOR 症候群診断、EYA1 遺伝子変異を認めた。軽度難聴であったため、経過観察を行っていたが、2 歳時より難聴進行認め、2 歳 4 ヶ月時に ABR 両側 90dB 無反応となり HA 装用開始。その後も補聴器装用効果乏しく、3 歳 3 ヶ月時に左人工内耳埋込術施行した。

術後の装用閾値は良好であり、術後約 1 年で MAIS 16 (術前 2)，MUSS 7 (術前 2)、CI2004 (3 語文) の A+V 評価で 62.5%の正答率を認め、CI による聴覚活用を認めている。

D．考察

当科で経験した若年発症型感音難聴疑いの 50 症例を検討した。遺伝学的検査を行った 29 症例のうち、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め、27 例では若年発症型感音難聴に合致する異常は検出されなかった。今後全エクソーム解析など更なる検討が必要と考えられる。また、今後の聴力経過を長期的に観察する必要があると考えられる。本人の難聴の自覚が乏しく、検診で指摘され難聴の発見に至った症例も散見され、健康診断での聴力検査の有用性が示唆された。初診時からの聴力変化は比較的

少ないが、まだ短期的なフォローにとどまっており今後の検討が必要である。

遅発性内リンパ水腫においては、全例中等度以上の難聴を認め、多くは高度および重度難聴症例であり、同側型が多く認められた。また、1例ではあるものの、難聴が進行した例を認めた。主にめまいが主訴となることが多い疾患ではあるが、本疾患においても、とくに残存聴力を認める例においては、注意深い聴覚管理が必要と考えられた。

BOR 症候群1例の人工内耳成績を検討した。本検討における症例は進行例であり、定期的な聴覚管理の重要性が示された。術後 1 年の段階で良好な人工内耳活用を認めているが、継続した評価が必要と考えられた。

Ｅ．結論

2014 年から 2021 年に当科で経験した若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 症例存在した。そのうち若年発症型両側性感音難聴の診断基準に含まれる遺伝子変異を認めた症例は 2 例のみであった。2014 年から 2021 年に当科で経験した遅発性内リンパ水腫の患者は 28 例存在した。中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。1999 年から 2021 年までに BOR 症候群 1 例に対し、人工内耳埋込術を施行した。術後経過 1 年時点での人工内耳の成績は良好である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 63 巻 1 号 34-42

Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel). 2022 Mar 26;12(4):482.

Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel). 2022 Apr 6;12(4):543.

2.　学会発表

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。

令和３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の臨床情報の検討及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討

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）

研究要旨
難聴（聴覚障害）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。難聴を来す疾患としては様々な原因・病態が考えられるが、本研究は複数の疾患を対象に、罹患者頻度、臨床実態および治療効果を把握することを目的とする。特に、共同研究施設との連携により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する。

Ａ．研究目的

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」、「ミトコンドリア難聴」、「遅発性内リンパ水腫」の４疾患に加え、「突発性難聴」、「急性低音障害型感音難聴」、「外リンパ瘻」、「自己免疫性難聴」、「ムンプス難聴」、「騒音性難聴」、「音響外傷」、「騒音性難聴」、「薬剤性難聴」、「遺伝性難聴」、「特発性両側性感音難聴」、「症候群性難聴」、「外耳・中耳・内耳奇形を伴う難聴」、「耳硬化症」、「先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴」、「メニエール病」を対象に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、疾患の罹患者頻度の把握、臨床実態および治療効果を把握することを目的に実施する後ろ向き観察研究である。

本研究では、特に、共同研究施設との連携により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する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き観察研究(生体試料を用いない探索的研究)。難治性聴覚障害に関する症例登録レジストリを構築し（信州大学に設置)、Web ベースで症例の登録を行う。本施設および共同研究施設の研究者が ID およびパスワードを用いてアクセスし、各施設において匿名化した(個人情報を削除した)後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。研究代表者および研究分担者は収集したデータの解析を行い、疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに効果的な治療法に関する検討を行う。また研究の成果は「難治性聴覚障害に関する調査研究班」で検討を行い、診療ガイドライン等に反映する。

（倫理面への配慮）

各施設において匿名化した（個人情報を削除した）後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。

Ｃ．研究結果

・若年発症型両側性感音難聴

当施設で若年発症型両側性感音難聴としてレジストリに登録した症例は 19 例であった。うち、難聴の原因となる遺伝子変異が検出された症例が 7 症例であった。同定された原因遺伝子のうちわけは *MYO6* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*STRC* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子がそれぞれ 1 症例ずつであった。

19 症例のうち 17 例は 40 歳以下の若年発症であった。残り 2 例のうち 1 例は *MYH14* 遺伝子変異が検出されたが、確認された病歴では先天性難聴であるとのことだった。またもう 1 例は *MYO6* 遺伝子変異が検出されたが、この症例は 43 歳頃の発症とのことだが軽度難聴である間には難聴を自覚されず、進行して初めて難聴を発症したとされるケースが多数含まれていると思われる。

また、今回レジストリに登録した 19 症例のうち 13 例では進行性の訴えがあり、4 例が進行性不明､2 例が進行性なしとなっている。

遺伝形式としては孤発例が 4 例、常染色体優性遺伝形式が 12 例、常染色体劣性遺伝形式が 3 例であった。聴力像は 30dB 程度の軽度難聴から両側 100dB 以上の重度難聴まで様々な症例を含んでいる。補聴器を装用している症例が 8 例、人工内耳を用いている症例が 1 例であり、いずれの症例も補聴器もしくは人工内耳装用下での聴力閾値および語音聴取能の向上を認めている。

・また、本年度のレジストリ登録症例ではないが、本研究に関連して同定された *MYO6* 遺伝子変異を有する症例について簡単に報告する(論文として投稿中)。

症例：65 歳男性

病歴：40 歳頃までは難聴の自覚はなかったが 42 歳頃から両側難聴を自覚し始め、52 歳時から補聴器の装用を開始した。52 歳時

に当科を初診した。

経過:当科初診時、両側高音急墜型感音難聴を認めた。遺伝学的検査にて原因と考えられる *MYO6* 遺伝子変異が同定された。4 分法では右 68.8dB、左 55.0dB、最高語音明瞭度が両側とも 30%(90dB)であり、残存聴力活用型人工内耳（EAS）の適応と考えられ、右 EAS を施行した。術後は非術側も含め徐々に聴力の悪化を認めているが、人工内耳の装用効果は良好（単音節評価：CI2004 にて 83%）である。

また、類似した高音障害型感音難聴の娘にも同一の変異が同定され、当科にて定期的な聴力検査フォロー及び補聴器調整を行なっている。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴について、遺伝子検査の項目を満たす例が 19 例中 7 例で認められた。遺伝学的検査にて原因と思われる遺伝子変異が同定されたケースでも発症年齢や進行性については必ずしも診断基準を満たさないこともあり、臨床的には幅を持たせて遺伝学的検査を行なうことで診断の可能性が高まると考えられた。

聴力等の介入においても、若年発症型両側性感音難聴（疑い症例含む）19 例中 8 例で補聴器もしくは人工内耳装用中であり、今後の難聴の進行性などを踏まえ適切な治療を提供する上でもデータベース構築は有用であると考えられる。

E．結論

病歴、合併症などの臨床情報から若年発症型両側性感音難聴が疑われた症例もしくは多少発症年齢や進行性などに幅があってもそれを否定できない症例については遺伝学的検査を行うことが有用であると考えられた。

また、今後共同研究施設での研究を含めたデータベースの構築が進むことで、より多くの臨床情報が得られるようになると考えられる。

補聴器もしくは人工内耳の介入のある症例については聴取能の向上が認められ、こうした聴覚に対する適切な介入を推進する上でも大規模な検討は有効であると考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

１．植草智子、岩崎　聡、久保田江里、櫻井　梓、古館佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、高橋優宏：両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学　62：328-333、2021.

２．　渡辺佳奈、岩崎　聡、高橋優宏、小山田匠吾、古舘佐起子、岡晋一郎、久保田江里、櫻井　梓、植草智子：人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 31（１）：66-72、2021.

３．高橋優宏、岩崎　聡、古館佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一：若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケ

ンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 31:137-141、2021.

2. 学会発表

１． Iwasaki S: How do you think about criteria of CI for the adult patients with prelingual deafenss? Late-Implanted Prelingually Deaf and Central Plasticity. The Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Scientces 2021, 2021,12,10 (Austoralia)

２．岡晋一郎、高橋優宏、古館佐起子、小山田匠吾、岩崎　聡、宇佐美真一：当科における難聴遺伝子検査結果について. 第122回日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会　2021、5、15（京都、国立京都国際会館）

３．高木　嶺、岡晋一郎、岩崎　聡、高橋優宏、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳が奏功した MYO6 遺伝子変異による難聴の一例. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

４．岡晋一郎、西尾信哉、岩崎　聡、北尻真一郎、宇佐美真一：MYO6遺伝子変異による遅発性進行性難聴の臨床的特徴と in vitro 解析. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3.その他

令和３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

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴

研究分担者　佐野　肇（北里大学医療衛生学部）
研究協力者　新田　義洋（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
古木　省吾（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴と診断された 2 症例について、当科での臨床経過を検討した。いずれも若年で難聴を自覚し、難聴が進行するスピードは異なるが難聴の進行を認めた。遺伝学的検査で *CDH23* の病的多型が確認され若年発症型感音難聴と診断された。両症例共に高音障害型の感音難聴を呈し補聴器を装用して経過観察を行っているが、一例は重度難聴まで進行した。*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴では、難聴が進行する可能性が高く、補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性もあることを考慮しながら定期的な聴力経過観察を行う必要がある。

Ａ．研究目的

当科で経過観察を行っている *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について、その臨床経過を検討することにより今後の同疾患の診療にあたっての注意点を見出すことを目的に研究を実施した。

Ｂ．研究方法

診療記録から、*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について臨床経過を調査した。

（倫理面への配慮）

個人を特定しうる情報は削除し、個人情報の推定につながる情報も可能な限り削除した。

Ｃ．研究結果

症例１

経過および検査所見

症例は 33 歳男性。20 歳頃から難聴を自覚していた。26 歳時に耳鳴と難聴の増悪を認めたため、近医耳鼻咽喉科を受診した。両側感音難聴と診断されステロイド加療を受けたが、聴力は改善せずに当院を紹介さ

れ受診した（初診時年齢：27 歳）。初診時の平均聴力(4 分法)は右 65.0dB､左 50.0dB(両側谷型)の感音難聴であった。鼓膜所見は正常であり､MRI 検査で内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、経過観察を行っていたが、難聴の進行を認めたため補聴器装用を開始した。兄と妹に難聴の家族歴があったため、遺伝学的検査を希望され実施した。その結果、*CDH23* の compound heterozygous 病的多型が確認されたため、若年発症型感音難聴と診断された。現在､平均聴力（4 分法）が右 100.0dB、左 101.3dB（高音急墜型）の感音難聴に進行したため、人工内耳埋込み術を提示している。

症例２

経過および検査所見

症例は 42 歳女性。10 代の頃から難聴を自覚し、37 歳頃から難聴が進行したため、近医耳鼻咽喉科より当院を紹介され受診した（初診時年齢：39 歳）。初診時の平均聴力（4 分法）は右 62.5ｄB、左 50.0ｄB（両側高音漸傾型）の感音難聴であった。鼓膜所見は正常で､MRI 検査上も内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、補聴器装用を開始した。難聴の家族歴はなかった。難聴の原因精査のため、遺伝学的検査を希望され、*CDH23* の homozygous 病的多型が認められ若年発症型感音難聴の診断に至った。

現在、平均聴力（4 分法）は右 72.5dB、左 68.8dB（両側高音漸傾型）の感音難聴に進行しており、補聴器調整を定期的に行うことで聴覚によるコミュニケーションが可能である。

Ｄ．考察

両症例はいずれも *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の症例であるが、診療経過を見返すと、いくつかの共通点を確認できる。いずれも若年発症型感音難聴の診断基準である 40 歳未満で発症し高音障害型の感音難聴を呈していた。難聴が進行するスピードは異なっていたが、いずれも明らかな難聴の進行を認め、補聴器装用を要していた。また、症例１では両側重度難聴となり、人工内耳の適応となるまでの難聴の進行を認めた。これらの症例から、難聴が進行する可能性が高いこと、難聴が進行した場合には補聴器装用が必要になり、さらに進行すれば人工内耳埋込み術の適応になる可能性もあることを考慮に入れて経過を観察していく必要があると考えられた。遺伝学的検査を行うことは、難聴の原因を確定させ的確に予後が予測できるようになり、適切な治療介入に至る可能性が高まる点で有意義であったと思われた。

Ｅ．結論

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴では、高音障害型感音難聴を示し、難聴が進行する可能性が高い。難聴が進行した場合は補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性があることを想定しがら定期的な聴力経過観察を行っていく必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）

研究分担者　將積　日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の疫学的特徴を検討した。DEH では、確実例および同側型が全体の 6 割、一側例が殆ど、女性に多い、普通体重に多い、先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、聴覚症状では耳鳴の合併が半数にみられる、高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、喫煙・飲酒習慣は 1 割程度、家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。今後、登録症例を重ね、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価していく必要がある。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復、音や圧刺激によりめまいが誘発される。先行する高度難聴耳と同側に内リンパ水腫ができる同側型、対側にできる対側型に分けられる。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究

者の施設からの新たなデータの登録が開始された。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までにレジストリに登録されたDEH患者の疫学的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準（確実例or疑い例）、(4)疫学的調査項目（タイプ（同側型・対側型）、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因）、(5) 臨床的調査項目：治療内容、平衡機能検査、画像検査、聴覚検査、前庭機能検査結果、重症度分類（mRS）、重症度分類（聴覚障害）、平衡障害から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、先の(1)～(4)までに示した疫学的調査項目を中心にDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、診断基準で確実例は281例（59.3%）、疑い例は176例（37.1%）、回答なしが17例（3.6%）と確実例が多いものの、疑い例が4割を占めた。タイプでは同側型が289例(61.0%)、対側例が154例(32.5%)、回答なしが31例（6.5%）であり、同側型が全体の6割を占めていた。DEHの患側では右側が198例(41.8%)、左側が220例(46.4%)、両側が39例(8.2%)、回答なしが31例(6.5%)であり、一側例が約9割を占めた。性別では男性が202例（42.6%）、女性が265例（56.0%）、回答なしが7例（1.5%）と若干女性が多い結果であった。身長と体重から肥

満度を表す体格指数であるBMI（Body Mass Index）が算出可能であった315例に関して、WHO基準に準じて体型をやせ、普通、肥満に分けると、それぞれ27例（8.6%）、208例（66.0%）、80例（25.4%）となり、普通体重の割合が高かった。

先行する高度難聴の発症年齢の項目には354例が回答を得られ、0歳が48例(13.6%)、1歳～9歳が91例（25.7%）、10歳～19歳が33例(9.3%)、20歳～29歳が19例(5.4%)、30歳～39歳が33例（9.3%）、40歳～49歳が41例（11.6%）、50歳～59歳が41例（11.6%）、60歳～69歳が37例（10.5%）、70歳以上が11例（3.1%）であり、10歳未満が全体の3割と最も多い結果となったが、0歳から70歳台にかけて幅広く分布を示していた。

DEHの発症年齢の項目では445例において回答を得られ、0歳～9歳が8例(1.8%)、10歳～19歳が39例（8.8%）、20歳～29歳が47例（10.6%）、30歳～39歳が67例（15.1%）、40歳～49歳が69例（15.5%）、50歳～59歳が57例（12.8%）、60歳～69歳が82例（18.4%）、70歳～79歳が58例（13.0%）、80歳以上が18例（4.0%）であり、10歳台から70歳台まで広く分布していた。

先行する高度難聴の原因の項目は421例で回答が得られ、原因不明が最も多く200例（47.5%）、続いて突発性難聴が124例（29.5%）、ムンプス難聴が53例（12.6%）、中耳炎が18例（4.3%）の順であった。その他少数例の原因としては内耳奇形5例、手術4例、頭部外傷4例、高熱4例、アミノ配糖体抗菌薬および髄膜炎ではそれぞれ1例が報告された。

問診調査項目のうち聴覚症状では、耳鳴はありが236例（51.4%）、なしが149例（32.5%）、不明が74例（16.1%）、耳閉塞感はありが156例（33.8%）、なしが199例（43.1%）、不明が107例（23.2%）、自声強調はありが36例（7.8%）、なしが273例（59.3%）、不明が151例（32.8%）、聴覚過敏はありが43例（9.3%）、なしが273例（59.2%）、不明が145例（31.5%）であり、DEH患者の半数に耳鳴症状の合併がみられた。

既往歴では、高血圧はありが90例（19.7%）、なしが322例（70.3%）、不明が46例(10.0%)、糖尿病はありが33例(7.2%)、なしが381例(83.0%)、不明が45例(9.8%)、頭痛はありが76例（16.7%）、なしが268例（58.8%）、不明が112例（24.6%）、高脂血症はありが42例（9.2%）、なしが359例（78.2%）、不明が58例（12.6%）であり、既往歴はいずれも20%未満と少なかった。

嗜好歴では、喫煙習慣はありが58例（12.6%）、なしが285例（62.0%）、不明が117例（25.4%）、飲酒習慣はありが54例（11.8%）、なしが279例（60.8%）、不明が126例（27.5%）であり、どちらも1割程度に止まった。

環境要因では、ストレスはありが105例（22.9%）、なしが94例(20.5%)、不明が260例（56.6%）、過労はありが77例（16.8%）、なしが117例(25.5%)、不明が264例(57.6%)、

睡眠不足はありが 75 例(16.3%)、なしが 115 例 (25.1%)、不明が 269 例 (58.6%) であり、不明が多い結果となった。

家族内発症はありが 2 例 (0.4%)、なしが 259 例 (57.3%)、不明が 191 例 (42.3%) であり、家族内発症は殆どなく、遺伝的要因の関与は明らかではなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

DEH の診断基準は 2017 年に改定され、確実例と疑い例に分類された。疑い例は、①片側または両耳が高度難聴ないし全聾、②難聴発症より数年～数 10 年経過した後に、持続時間が 10 分程度から数時間程度の発作性の回転性めまいを誘因なく反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において片耳または両耳が高度難聴ないし全聾、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前値障害の所見を認める、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。DEH の医療費助成対象者は、確実例と診断され、重症度分類の 3 項目が全て 4 点以上と定められている。今後、確実例と疑い例の間で重症度分類の比較をすることで、医療費助成の対象者に疑い例も含まれるかどうかあきらかにする必要がある。

DEH のタイプには、先行する高度難聴に続発して高度難聴耳に内リンパ水腫が生ずる同側型と先行する高度難聴耳とは対側の良聴耳に内リンパ水腫が生ずる対側型に分けられている。対側型については、先行する高度難聴とは関係なく対側の良聴耳に生じたメニエール病と鑑別が困難なこともあり、独立した疾患であるかについての異論がある。今後、同側型と対側型との間で重症度を比較するは、医療費助成の対象として対側型も同側型と同等に扱う必要があるかどうかの判断に役立つものとのと考えられる。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について DEH 臨床的の臨床的特徴を検討した。DEH の臨床的特徴として、確実例と同側型が全体の約 6 割を占め、一側例が殆どで両側例は 8.2%のみであることが明らかとなった。さらに、DEH の疫学的特徴として、①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は 1 割程度、⑨家族内発症はごく僅かであるこ

とが明らかとなった。同じ内リンパ水腫疾患であるメニエール病では、厚労省メニエール病調査研究班ならびに前庭機能異常調査研究班の疫学調査により女性が全体の約6割という調査結果が出おり、今回のDEH患者においても同様の傾向で確認されたが、メニエール病の発症年齢が 40 歳台から 50 歳台にピークを認めるのに対し、DEH では 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布している点では相違が確認された

Ｅ．結論

DEH症例登録レジストリにて、令和元年度に登録された 474 例の解析からその疫学的特徴を検討した。DEHでは①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は10歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は1割程度、⑨家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。次年度も登録症例を重ねることで、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価することができると考える。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

1. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y. Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops: A prospective study. Acta Otolaryngol. 2021;141(10):907-14.
2. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-83.
3. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere’s disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021; 48:15-22.
4. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical

vestibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols. 2(4):e0064, April 2021.

5. 浅井正嗣、上田直子、將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の基準値測定の試み. Equilibrium Res. 2021;80(3): 167-73.

2. 学会発表

1. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 将積日出夫. 重心動揺検査における外周面積ロンベルグ率 1 未満の検討. 第 36 回耳鼻咽喉科情報処理研究会. 2021/01/16, 富山 (オンライン).
2. 將積日出夫.「日本初の新規医療」難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する中耳加圧装置による中耳加圧治療の開発と短期成績. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
3. 髙倉大匡, 將積日出夫. 視覚・回転同時刺激によって生じる主観的感覚の強さと関連する大脳皮質領域の検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
4. 赤荻勝一, 大井祐太朗, 將積日出夫. フレンツェル眼鏡用小型無線赤外線カメラシステムの使用経験 (第三報). 2021/05/12-15, 京都.
5. 滝井康司, 山田貴裕, 大井祐太朗, 伊東伸祐, 髙倉大匡, 將積日出夫, 宮本康裕, 肥塚 泉. 慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討 (第二報) ーAMED「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の有用性に関する研究班」多施設共同研究. 第 38 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2021/08/21, 秋田 (オンライン).
6. 伊東伸祐, 伊東伸祐, 將積日出夫他. 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査 (第一次調査). 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京(オンライン).
7. 赤荻勝一, 將積日出夫 他. Ocular flutter の一例. 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京 (オンライン).
8. 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh, 和田佳郎, 浅井正嗣, 將積日出夫. 難治性慢性めまい患者に対する感覚代行刺激を用いた体平衡訓練効果と大脳皮質活動に及ぼす影響の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
9. 伊東伸祐, 將積日出夫, 北原 糺, 宇佐美真一, 難治性聴覚障害に関する調査研究班. 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析.

第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

10. 大井祐太朗, 將積日出夫, 池田卓生, 渡辺行雄, 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh. ENG と VOG の眼振解析システムの比較検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
11. 滝井康司, 將積日出夫, 髙倉大匡, 藤坂実千郎, 大野秀晃. 改良型 BPPV 治療練習用頭部模型による Epley 法―現行模型との比較. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
12. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. 重心動揺検査ロンベルグ率 1 未満の出現率と加齢との関係. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
13. 山田貴裕, 髙倉大匡, 將積浩子, 將積日出夫. 左鎖骨下動脈盗血症候群の一例. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
14. 上田直子, 浅井正嗣, 政二 慶, Do Tram Anh, 前田千尋, 將積日出夫. 重心動揺検査への機械学習の利用. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
15. Do Tram Anh, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. Research on the application of machine learning in vestibular disease diagnosis. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
16. 吉村裕一郎, 大井祐太朗, 池田卓生, 將積日出夫. 画像解析のための AI を用いた眼振運動解析手法の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

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。

令和３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

CDH23 遺伝子多型例における聴力像の検討

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
CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例において聴力経過を検討した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

A．研究目的

先天性難聴は､1～2/1000 児に認められる最も頻度が高い先天性疾患の 1 つであり、その約 50～60%は遺伝的要因による遺伝性難聴であると考えられている。遺伝性難聴は、他疾患の合併の有無により、症候群性遺伝性難聴と非症候群性遺伝性難聴に分類され、さらに非症候群性遺伝性難聴は遺伝形式により、DFNA(常染色体優性遺伝)、DFNB(常染色体劣性遺伝)、DFNX(X 連鎖性遺伝)に分類される。DFNB の原因遺伝子として、現在までに約 70 種が同定されており、本邦では、*SLC26A4* 遺伝子や *CDH23* 遺伝子に遺伝子多型が同定されることが多い。特に *CDH23* 遺伝子は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の 1 つで、*CDH23* 遺伝子変異例では、難聴は徐々に進行することが多いと報告されている。今回われわれは、*CDH23* 遺伝子に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験したので、臨床像を報告するとともに聴力経過について検討した。

B. 症例提示

症例１：15 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。

家族歴：両親と弟には難聴を認めず。
現病歴:6 歳時に受けた就学時検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、12 歳時に両耳に耳かけ型補聴器の装用を開始した。その後も徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で右高度/左重度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=83.3dB HL、左耳=91.7dB HL）を認めた（図 1A)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=55%(90dB HL)、左耳=25%(80dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例２：21 歳、男性
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：17 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され総合病院耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=41.7dB HL、左耳=66.7dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=95%(80dB HL)、左耳=85%(90dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例３：17 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：10 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=51.7dB HL、左耳=40.0dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=85%(80dB HL)、左耳=95%(50dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。
上記の 3 症例において難聴の原因精査のため遺伝学的検査を施行することとした。症例 1 では 12 年、症例 2 では 5 年、症例 3 では 8 年にわたって聴力経過を追うことができたので、聴力経過を解析した。

Ｂ．研究方法

遺伝学的検査は、「難聴の遺伝学的検査（NGS 法：対象は 19 遺伝子 154 変異)、株式会社ビー・エム・エル」にて 1 次スクリーニングをおこない、2 次スクリーニングは信州大学との共同研究で行った。また、難

聴の進行度を算出するため､3 分法による平均聴力閾値を経時的にプロットして散布図を作成し、近似直線を描き（Microsoft Excel for Mac® 2016 を使用)、近似直線の傾きを難聴の進行度（dB HL/年）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、浜松医科大学と信州大学の研究倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析を行う前に、患者に遺伝学的検査について十分に説明し、インフォームド・コンセントを得た後、末梢血を採血した。

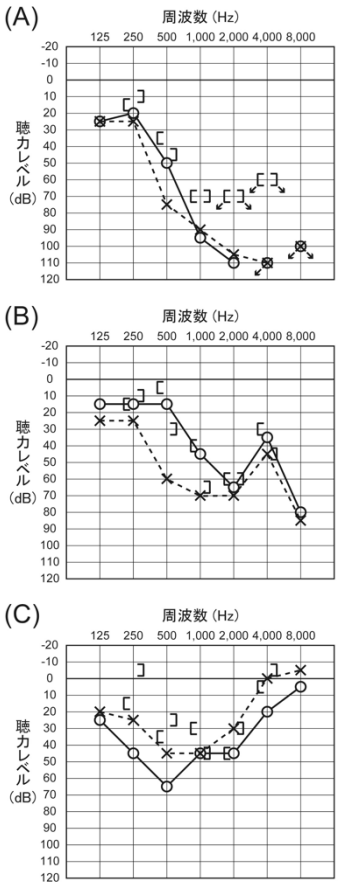


図 1 初診時のオージオグラム（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3)

Ｃ．研究結果

遺伝学的検査について

症例 1 には、*CDH23* に:p.P240L (c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.G1799W (c.5395G>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 2 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.R2029W (c.6085C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 3 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.A25Pfs*29 (c.71delA) ヘテロ接合型のフレームシフト多型が同定された。

聴力について

オージオグラムは、症例 1 では左右対称であったが（図 1A)、症例 2 と症例 3 では左右差を認めた(図 1B、1C)。散布図を作成すると、症例 1 と症例 2 では聴力の変動はほとんどなく経時的に徐々に難聴が進行していたが（図 2A、2B)、症例 3 では聴力がかなり変動していた(図 2C)。難聴の進行度は、症例 1 では､右耳=1.4dB HL/年､左耳=0.7dB HL/年、症例 2 では、右耳=1.2dB HL/年、左耳=2.4dB HL/年、症例 3 では、右耳=1.5dB HL/年、左耳=-0.7dB HL/年であった。

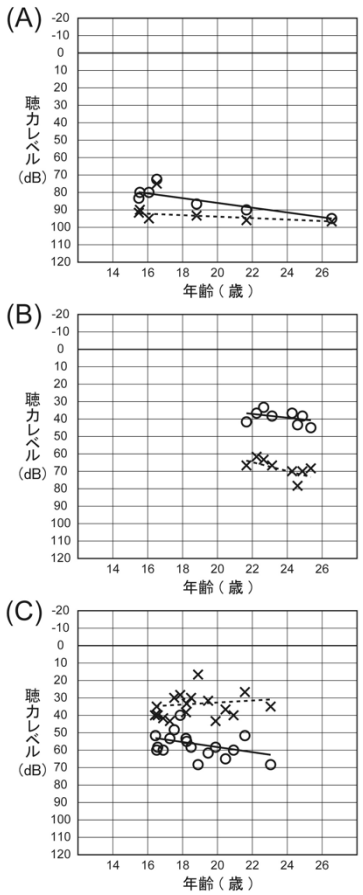


図２　平均聴力閾値を経時的にプロットして作製した散布図と近似曲線（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3）○は右耳の平均聴力閾値、×は左耳の平均聴力閾値、実線は右耳の近似曲線、破線は左耳の近似曲線を示す。

D．考察

CDH23 遺伝子は、非症候群性常染色体劣性遺伝性難聴(DFNB12)およびアッシャー症候群タイプ 1D (USH1D) の原因遺伝子である。*CDH23* 遺伝子多型と、DFNB12/USH1D の発症には、遺伝型-表現型相関があることが知られている。*CDH23* 遺伝子多型を、蛋白質合成が途中で中断される Truncating 多型(T 多型)と、蛋白質合成が途中で中断されない Non-truncating 多型 (NT 多型) に分類したとき、T 多型/T 多型では USH1D になることが多く、T 多型/NT 多型、NT 多型/ NT 多型では DFNB12 を呈することが多いとされている。今回の 3 症例の中で、症例 1 と 2 は NT 多型/ NT 多型、症例 3 は T 多型/NT 多型で DFNB12 を発症しており、これまでの報告と同様であった。

CDH23 遺伝子多型によって生じる難聴は、先天性から 20 歳頃までに発症し、徐々に進行することが多いと報告されている。高音漸傾型のオージオグラムを呈することが多く、若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈することもある。症例 1 は 6 歳、症例 2 は 17 歳、症例 3 は 10 歳で難聴を指摘され徐々に難聴が進行しており、3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に難聴が進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度にも左右差を認め、非典型例と思われた。

E．結論

CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。聴力経過について解析したところ、症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるも

のの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 31, 377-382, 2021.

2）中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 64, 270-276, 2021.

3）中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 114, 347-352, 2021.

4）中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床, 補冊 156, 47-50, 2021.

5）増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 156: 16-20, 2021.

6）大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 156: 21-25, 2021.

7）喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸.　軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 156:　56-60, 2021.

2. 学会発表

1）中西啓, 喜夛淳哉, 新村大地, 別所佑樹, 細川久美子, 水田邦博, 三澤清. 当院耳硬化症例における術前 CT 所見と聴力像の検討 . 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会: 2021.10.14-16, ダイワロイネットホテル東京有明.

2）中西啓, 喜夛淳哉, 西尾信哉, 宇佐美真一, 三澤清. *TECTA* 遺伝子変異が同定された非症候群性難聴家系における聴力象の検討. 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会: 2021.10.21-22, 昭和大学上條記念館.

H. 知的財産権出願・登録状況（予定を含む。）

令和 3 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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告

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）
研究協力者　杉本　賢文　（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）の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す疾患である。アッシャー症候群（指定難病 303）は難聴に網膜色素変性症を伴い、視覚聴覚二重障害を呈する疾患である。タイプ 1、タイプ 2、タイプ 3 の 3 種類に分類されており、それぞれの原因遺伝子として 9 種類（MYO7A、USH1C、CDH23、PCDH15、USH1G、USH2A、GPR98、DFNB31、CLRN1）が報告されている。遅発性内リンパ水腫（指定難病 305）は、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。重度のめまい症状のため日常生活が困難となることもある。鰓耳腎症候群（指定難病 190）は頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を 3 主徴とし常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。現在でも約半数で原因遺伝子が不明である。ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴、虹彩の色素異常、前頭部白髪、眉毛の合流などを特徴とした常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。原因遺伝子として 6 種類（PAX3、SOX10、MITF、EDNRB、EDN3、SNAI2）が報告されており、症状や遺伝学的な特徴から 4 つの型に分類されている。いずれの疾患においても、病態の解明、原因遺伝子のさらなる同定、治療法の開発が必要であり研究の加速が期待されている。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例のレジストリ登録症例につき詳細を検討する。

Ｂ．研究方法

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、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫症、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群例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）

Ｃ．研究結果

（若年発症型両側性感音難聴代表例）

症例　44 歳　男性

現病歴:3 歳時に両側耳鳴症状を発症し近医受診した際、両側の軽度難聴を指摘された。難聴は徐々に悪化し 41 歳時に当院を紹介受診された。当院受診時には両側 40dB 程度（4 分法）の高温漸傾型の聴力型であった。画像検査では明らかな中内耳異常は認めず、明らかな難聴家族歴は認めなかった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

（アッシャー症候群代表例）

症例　20 歳　女性　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症状あり。3 歳時に ABR にて難聴の診断を受け補聴器装用開始。その後徐々に聴力悪化し、現在は両側 70dB 程度（4 分法）の聴力レベルである。先天性難聴に対する遺伝子検査では異常を認めなかった。（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を受ける。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。

（遅発性内リンパ水腫代表例）

症例　19 歳　女性

現病歴：11 歳時にムンプスにて左耳聴力を失聴。18 歳になり聴力変動を呈さない回転性めまい発作が頻発するようになったため当院を紹介受診。左方向への自発性眼振を呈しており、聴力検査では右耳正常聴力であったが、左耳に重度難聴を認めた。造影 MRI にて内リンパ水腫評価を行ったところ、右耳には水腫は認めなかったが、左耳では前庭・蝸牛に著明な内リンパ水腫を認めた。エアーカロリックテストでは半規管麻痺所見は認めなかったが、cVEMP では左側の低下傾向を認めた。以上を総合し、左遅発性内リンパ水腫と診断した。

（鰓耳腎症候群代表例）

症例　18 歳　女性

現病歴：母親、妹 2 人が他院にて鰓耳腎症候群症候群と確定診断を受けている方。排

膿を繰り返すため幼少期に耳瘻孔手術、頸部瘻孔手術を実施。言語発達の遅滞傾向も認めるため 3 歳時に小児難聴児専門施設を初診し聴覚管理を受けておられた。その後、当院を初診。右耳は 40dB 程度（4 分法）の混合性難聴、左耳は 70dB 程度（4 分法）の伝音成分主体の混合性難聴を呈しており、CT で精査したところ両耳共に内耳道嚢状拡張、蝸牛神経管拡張、蝸牛軸低形成、蝸牛回転発育不全、ツチ骨・キヌタ骨の形成不全および等を認めた。補聴器装用を行い経過観察を続けている。

（ワーデンブルグ症候群代表例）

症例　1 歳　男性

父親は先天性高度難聴と右青色虹彩、母親は先天性高度難聴の家族歴あり。本児にも両側 100dB 以上の先天性難聴、右青色虹彩、毛髪色素異常を認め、気管支軟化症を併発し CPAP 使用していた。ワーデンブルグ症候群を疑い遺伝子検査を行ったところ MITF 遺伝子に変異を認め確定診断を行った。CT・MRI では中内耳に明らかな異常所見は認めなかった。1 歳 1 ヶ月時に両側人工内耳植込術を実施。聴覚療育を併用し言語訓練を実施している。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴登録例の難聴の程度は中等度から重度までと幅広く、進行速度も様々であった。診断には遺伝子検査が必須であるため、当院でも積極的に遺伝子検査を提案しているが、検査を希望されない患者さんも多く、疑い例としての登録が増える結果となった。難聴が進行するまで医療機関を受診されない例が散見され、本疾患啓蒙の必要性を感じた。レジストリ登録のデータを活用することにより、若年発症型両側性感音難聴発症に関わる新たな遺伝子が同定や、進行に関与するリスクファクターの解析などが期待されている。

網膜色素変性症の患者に感音難聴を認めた場合、アッシャー症候群（タイプ 3）と診断すべきか、網膜色素変性症に既知の感音難聴が合併したものと診断すべきか苦慮することが多い。既知のアッシャー症候群（タイプ 3）遺伝子は少なく、遺伝子検索を行っても解決しないことが多い。レジストリ登録データの活用によりアッシャー症候群（タイプ 3)の原因遺伝子が新規に同定されることが期待される。

鰓耳腎症候群は常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症が多い。当院にて登録を行った症例も家族歴を有していることが多く比較的容易に診断が行えた。家族歴が無い症例では確定診断に難渋する症例もある。外耳奇形に耳瘻孔を伴う症例などでは、本疾患の可能性を考え対応が必要となる。また、予後に大きく関わるのは腎障害であるため腎臓内科との連携が欠かせない。

当院では内リンパ水腫に対する造影 MRI を用いた評価を続けている。今回登録を行った全ての症例において造影を用いた内リンパ水腫評価を行っており、全例にて内リンパ水腫の存在を確認している。一側性の高度難聴を呈してから、めまい所見を呈す

るまでに 20 年以上経過している例も多く存在した。レジストリ登録により、めまい症状発症に関わる因子の同定などが期待される。

ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴と共に、虹彩の色素異常や前頭部白髪など特徴的な所見を呈する上、常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症も多い事もあり比較的診断が行いやすい。当院にて登録を行った症例は先天性の高度難聴により人工内耳適応となった症例が多く存在した。全国的にレジストリ登録例が少ない中、当院を含めた東海地方からの登録数が多く、関連遺伝子の地域差が示唆された。

Ｅ．結論

若年発症型両側性感音難聴 10 例、アッシャー症候群の 6 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 5 例、ワーデンブルグ症候群 10 例について報告した。本レジストリ登録により、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

Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.

Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.

Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.

Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.

Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T,

Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、曾根三千彦 Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討 Otol Jpn 32:136-142,2022

2. 学会発表

第 80 回 めまい平衡医学会総会学術講演会 令和 3 年 11 月 10 日～11 月 12 日 MRI にて観察された卵円窓への球形嚢接触を伴う著明前庭内リンパ水腫症例の前庭所見の特徴. 杉本賢文、片山直美、吉田忠雄、寺西正明、曾根三千彦

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

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）

研究分担者　北原　糺（奈良県立医大耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、発作頻度は月 1 回以上が約半数、薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、有酸素運動や水分摂取療法は 3 割で実施、保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは 1 割未満、平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たず、内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、重症度分類 3 項目いずれも正常から軽症例が多く、今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ねて、重症例と対象外の軽症例との疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復する。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設からの新たなデータの登録が開始さ

れた。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までに登録されたDEH患者の臨床的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準、(4)疫学的調査項目（タイプ、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因)、(5) 臨床的調査項目：治療内容（保存的治療（有酸素運動、水分摂取療法、イソソルビド、ATP製剤、ビタミンB12製剤、抗不安薬、ステロイド全身投与、ステロイド鼓室内投与、中耳活療法、内リンパ嚢開放術、選択庭前低機能破壊術（前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与)）の有無)、平衡機能検査（温度刺激検査（半規管麻痺（CP）の有無)、cVEMP（反応低下または無反応)、内リンパ水腫推定検査（フロセミドVOR、グリセロールcVEMP、フロセミドcVEMP))、画像検査（内耳造影MRI検査)、聴覚検査（純音聴力検査、グリセロールテスト、蝸電図)、重症度分類(mRS)、重症度分類(聴覚障害)、重症度分類（平衡障害）から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、めまい発作の頻度と先の(5)に示した初診時の臨床的調査項目をDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、発作頻度が一定せずが189例（41.5%)と最多であり、月1回が138例(30.3%)、週1回が74例(16.3%)、年1回が54例（11.9%）の順であり、約半数で発作頻

度が月 1 回以上であった。

保存的治療法については、有酸素運動は実施ありが 123 例（29.4%）、なしが 296 例（70.6%）、水分摂取療法の実施はありが 140 例（33.3%）、なしが 281 例（66.7%）、イソソルビドの使用ありが 270 例（61.1%）、なしが 172 例（38.9%）、ATP 製剤の使用ありが 218 例（50.1%）、なしが 217 例（49.9%）、ビタミン B_{12} 製剤の使用ありが 164 例（38.0%）、なしは 268 例（62.0%）、抗不安薬の使用ありが 49 例（11.7%）、なしが 371 例（88.3%）、副腎皮質ステロイド薬の全身投与ありが 64 例（14.7%）、なしが 367 例（84.6%）、不明が 3 例（0.7%）であった。また、副腎皮質ステロイド薬の全身投与のうち点滴によるものが 27 例（42.2%）、内服によるものが 37 例（57.8%）であった。副腎皮質ステロイド薬の鼓室内投与はありが 13 例（3.0%）、なしが 424 例（96.8%）、不明が 1 例（0.2%）、中耳加圧治療は実施ありが 19 例（4.3%）、なしが 420 例（95.7%）であり、保存的治療法ではイソソルビドと ATP 製剤の使用頻度が高い結果となった。

保存的治療以外の治療法では、内リンパ嚢開放術は実施ありが 21 例（4.8%）、なしが 412 例（95.2%）、選択的前庭神経切断術は実施ありが 1 例（0.2%）、なしが 432 例（99.5%）、不明が 1 例（0.2%）、ゲンタマイシン鼓室内投与は実施ありが 6 例（1.4%）、なしが 427 例（98.4%）、不明が 1 例（0.2%）であり、DEH に対するこれらの治療法の実施頻度は保存的治療の各種薬剤に比べて低率であった。

次に臨床検査項目の結果を示す。前庭機能検査では温度刺激検査は施行率 40.3%であり、施行例 191 例中 CP が 145 例（75.9%）、正常が 46 例（24.1%）、前庭誘発筋電位（Vestibular evoked myogenic potential：VEMP）は施行率 22.4%であり、施行例 106 例中反応減弱が 36 例（34.0%）、無反応が 39 例（36.8%）、正常が 31 例（29.2%）であった。蝸牛系の内リンパ水腫推定検査ではグリセロールテストは施行率 8.9%であり、施行例 42 例中陽性が 21 例（50.0%）、陰性が 21 例（50.0%）、蝸電図は施行率 8.2%であり、施行例 39 例中異常-SP が 16 例（41.0%）、正常が 23 例（59.0%）であった。前庭系内リンパ水腫推定検査ではグリセロール VEMP、フロセミドテスト、フロセミド VOR、フロセミド VEMP の施行率がそれぞれ 0.4%、3.8%、3.2%、4.4%に止まった。前庭機能検査に比して内リンパ水腫推定検査の施行率は低く、いずれも施行率が 1 割未満であった。

内リンパ水腫を可視化可能な内耳造影 MRI 検査は施行率が 20.5%であり、施行例 97 例中水腫ありが 85 例（87.6%）、水腫なしが 12 例（12.4%）であり陽性率が高い結果であった。

めまいによる日常生活における障害度を測る質問紙検査である DHI（Dizziness Handicap Inventory）は 80 例（16.9%）で施行されており、合計点の平均点が 42.7（標準偏差 23.0）であり、重症とされる 46 点以上を 36 例（45.0%）に認めた。各評価尺度については身体面（DHI-P）が平均点 10.8（標準偏差 7.4）、感情面（DHI-E）が平均点 15.5

（標準偏差 9.2）、機能面（DHI-F）が平均点 16.1（標準偏差 10.7）であった。

聴力検査では、数値データが入力された 457 例について解析を行い、平均値（標準偏差）を算出した。初診時患側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力はそれぞれ 67.4dB（29.2）、77.7dB（35.0）、74.8dB（36.6）であった。また初診時患側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴が約 6 割を占めていた。

一方、初診時対側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力は、それぞれ 43.6dB(34.2)、50.9dB(40.6)、46.6dB（41.5）であった。また初診時対側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴は約 3 割であった。

次に初診時の重症度分類の結果を示す。mRS は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 21 例（4.8%）、1 点が 234 例（53.9%）、2 点が 135 例（31.1%）、3 点が 27 例（6.2%）、4 点が 17 例（3.9%）であり、比較的軽症な例が多く、平均点は 1.5 点（標準偏差 0.8）であった。平衡機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 118 例（27.4%）、1 点が 224 例（52.1%）、2 点が 66 例（15.3%）、3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）であり、こちらも比較的軽症な例が多く、平均点は 1.0 点（標準偏差 0.8）であった。聴覚機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 220 例（50.8%）、1 点が 74 例（17.1%）、2 点が 68 例（15.7%）、3 点が 28 例（6.5%）、4 点が 43 例（9.9%）であり、同様に比較的軽症な例が多くみられたが、重症である 4 点の例が他の 2 項目に比べ多い結果となった。平均点は 1.1 点（標準偏差 1.3）であった。今回、重症度分類 3 項目すべてで重症となる医療費助成該当者は確認することができなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について臨床的特徴の検討を行った。DEH の初診時の臨床的特徴として、発作頻度が月 1 回以上は約半数を占め、治療法としては、薬物治療が主体であり、中でもイソソルビドと ATP 製剤の使用例が比較的多いことが明らかとなった。また、有酸素運動や水分摂取療法は全体の 3 割程度で行われていた。これに対して、保存的治療に抵抗を示し、めまい発作を繰り返す難治例に対して推奨されている治療法（中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与）については、実施例はそれぞれ 19 例、21 例、1 例、6 例であり、合計 47 例（9.9%）であった。これらの治療法の集計結果より、今回登録された 474 例の殆どが保存的治療のみでめまい発作が制御された比較的軽症例か、対側型で聴力変動のみでめまい発作を伴わない症例であった可能性が示唆された。

臨床検査結果のうち平衡機能検査では、

温度刺激検査は 4 割の症例で実施されていたが、前庭誘発筋電位の施行率は 2 割程度であり、末梢前庭障害の診断法として前者の方が一般的であることが明らかとなったが、いずれも半数に満たなかった。

今回、症例レジストリに登録された 474 例のうち約 4 割は疑い例であった。DEH は、2017 年に改定された診断基準により確実例と疑い例に分類され、疑い例は、①片側または両耳が高度難聴（全聾）、②難聴発症に続発するメニエール病様発作を反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において高度難聴（全聾）の確認、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前庭障害の所見を確認、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。めまい発作時の眼振が観察できない症例も少なくないため、平衡機能検査による前庭障害所見は検者所見②を満たすために貴重な情報となる。今回、温度刺激検査や前庭誘発電位の実施率が過半数に満たなかったことは、疑い例の登録が多くなった原因の一つではないかと推定される。

内リンパ水腫推定検査では、グリセロールテスト、蝸電図、フロセミドテスト、グリセロール VEMP、フロセミド VEMP、フロセミド VOR が行われたが、施行率はいずれも 1 割未満と低く、内耳造影 MRI 検査も約 2 割の例でしか実施されていなかった。内リンパ水腫推定検査は、内リンパ水腫耳の診断のために行われる。そのため、片側性と診断されている症例の中に存在する両側性内リンパ水腫の検出に役立つ可能性がある。内リンパ水腫の両側化と重症度との関係を明らかにするためにより導入することが望ましいと考えられる。

初診時の重症度については mRS、平衡障害、聴覚障害のいずれの項目においても正常～軽症例が多い結果となった。平衡障害の重症度では 3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）と少なく、それが難治例に対して行われる中耳加圧治療以降の段階的治療の実施例が少なかった理由ではないかと考えられる。また今回の調査では重症度分類 3 項目すべてで重症となり医療費助成の対象となる患者は登録を確認することができなかった。今後、登録症例を重ねることで、該当者と非該当者の差異について検討していく必要がある。

E．結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和元年度から令和 3 年度末までに登録された 474 例の解析からその初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、①発作頻度は月 1 回以上が約半数、②薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、③有酸素運動

や水分摂取療法は3割で実施、④保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは1割未満、⑤平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たない、⑥内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、⑦初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、⑦重症度分類3項目いずれも正常から軽症例が多い、⑧今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった、ことが明らかとなった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ね、重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

6. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H: Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 11: e17191, 2021.
7. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T: Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol. 12: e656157, 2021.
8. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K: Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease. Front. Neurol. 12: e722217, 2021.
9. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S: Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg. 8: e671624, 2021.
10. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N: Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci. 11: e360, 2021.
11. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the

posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol. 141: 671-677, 2021a.

12. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol. 141: 1033-1037, 2021b.
13. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T: Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 48: 400-407, 2021.
14. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T: Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 17: 121-126, 2021.
15. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T: Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 17: 536-540, 2021.

2. 学会発表

17. 北原　糺、田浦晶子: めまいの診断と治療：手術治療. 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・教育講演, 2021.05, 京都
18. 西川大祐、植田景太、伊藤妙子、乾　洋史、北原　糺: 原因不明のめまい症として紹介された症例の結果と考察. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
19. 藤田裕人、小泉敏三、伊藤妙子、乾洋史、北原　糺: めまい・難聴を繰り返す疾患と内耳造影 MRI による内リンパ水腫陽性率. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
20. 北原　糺: めまいの手術. 第31回日本耳科学会・教育セミナー, 2021.10, 東京
21. 藤田裕人、伊藤妙子、塩崎智之、大山寛毅、乾　洋史、山中敏彰、北原　糺: 一側性メニエール病患者におけるストレスと水腫の関係性について. 第80回日本めまい平衡医学会, 2021.11, 東京
22. 北原　糺: 難治性めまいに対する手術治療とリハビリテーション. 第80回日本めまい平衡医学会・教

育セミナー，2021.11，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

特になし。

2．実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。

令和 3 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

当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

研究協力者　道田　哲彦（神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科）
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）
研究協力者　山崎　博司（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、アッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴と診断された症例を報告する。アッシャー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ため、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。中等度難聴例でも今後の聴力経過次第では人工内耳適応となる可能性があり、長期的なフォローアップが必要である。若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患であり、発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なるが、長期の療養が必要な疾患と認識し対応する必要がある。

A．研究目的

本研究は、当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の臨床像を検討し、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

アッシャー症候群に関しては眼科（神戸アイセンター病院）で網膜色素変性症と診断され、書面による同意を得て行った網膜変性の遺伝子検査の結果、アッシャー症候群と診断された症例、および既知の原因遺伝子の変異は同定されていないが、網膜色素変性症と両側性感音難聴、めまいなどの耳症状を有し、臨床的にアッシャー症候群と診断した症例を対象とした。近年で該当する患者は 17 例であったが、そのうち 2021 年に当科を受診された 3 症例を報告する。若年発症型両側性感音難聴に関しては 2021 年に当科を受診され診断確定された 3 例を報告する。

（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、個人情報の保護、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うえで行われている。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うえで認める旨、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

＜アッシャー症候群＞

3 症例を報告する。

症例 1： 20 歳男性。未熟児で出生も難聴の指摘はなかった。軽度の言語発達遅滞の指摘はあった。小学生の頃に夜に物が見えにくい、視野が狭いのに気づく。中学 3 年時の健診で難聴を指摘され補聴器装用を開始。めまいは無いが、難聴は進行している。19 歳時に網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。当院の純音聴力検査(4 分法)では右 62.5dB、左 70dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。

症例 2： 38 歳男性。左耳は生後より難聴があった。右耳は 27 歳頃から悪化あり。29 歳頃から補聴器装用を開始するも徐々に難聴が進行した。33 歳頃から夜盲を自覚し網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。純音聴力検査(4 分法)は右 58.75dB、左 82.5dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。妹は難聴はないが網膜色素変性症と診断されている。

症例 3： 24 歳男性。12 歳頃から難聴があり徐々に進行したため近医より紹介となった。問診で夜盲症、視野狭窄の症状があり眼科受診をすすめたところ網膜色素変性症と診断された。当院受診時の純音聴力検査（4 分法）は右 51.25dB、左 48.75dB であった。遺伝学的検査はまだ実施していない。

＜若年発症型両側性感音難聴＞

2021 年に当科を受診された患者のうち、確定診断に至った 3 例を報告する。

症例 1： 70 歳女性。38 歳頃に右突発性難聴、耳鳴発症あり投薬加療で改善しなかった。55 歳頃に左にも同症状が出現し、補聴器装用を試みるも頭痛のため断念された。当院初診時聴力（4 分法）は右が 110ｄB、左が 67.5ｄB であり、最高語音明瞭度は右は 0%（100dB）左は 40%（80ｄB）であった。遺伝子検査で CDH23 の遺伝子変異が同定された。左残存聴力はあったため 63 歳時に左に残存聴力活用型人工内耳手術を施行した。その後の聴覚閾値は 40dB 前後である。

症例 2：57 歳女性。30 代後半から難聴を主訴に近医耳鼻科を受診。その後難聴が進行し、48 歳頃より補聴器装用併用するも効果は乏しく当院へ紹介。当院初診時聴力（4 分法）は右 76.25ｄB、左 76.25ｄB であった。補聴器装用下での語音聴取成績が 25%（70ｄB）と悪く、人工内耳手術適応と考え、55 歳時に左人工内耳手術を、56 歳時に右人工内耳手術を行った。装用閾値はともに 40ｄB 程度で語音聴取成績も右 90%、左 80%（ともに 65ｄB）と良好である。遺伝子検査では WFS1 の遺伝子変異が同定された。難病申請も行っている。優性遺伝形式の遺伝子変異であるが、これまで血縁者に難聴者はいない。

症例 3：30 歳女性。10 歳頃から難聴を指摘されている。難聴の進行があり、当院へ紹介となった。当院初診時聴力（4 分法）は右 105ｄB、左 106.25ｄB と重度難聴であった。29 歳時に左人工内耳手術を行っている。装用閾値は 30ｄB 程度、語音聴取成績も 90%（65ｄB）と良好である。遺伝子検査では TMPRSS3 の遺伝子変異が同定された。姉も難聴あり、残存聴力活用型人工内耳手術を行っている。

Ｄ．考察

アッシャー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ため、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。今回の検討ではいずれの症例も中等度から高度難聴であり、補聴器装用で会話は可能であったことから人工内耳適応患者はいなかったが、今後の聴力経過次第では適応例もでてくる可能性があるため長期的なフォローアップは必要と考える。また、今後視覚・視野障害が悪化する可能性も念頭に眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患である。今回、診断確定された症例は 3 例で、いずれも人工内耳手術を行い、術後の装用効果は良好であった。難聴の発症時期、経過、進行の程度もそれぞれ異なっており個々の症例に応じた対応が必要がある。症例 2 は家族歴は無かったものの、優性遺伝形式の遺伝子が同定されたため、今後血縁者も含めて経過をみていく必要があると考えられた。症例 3 に関しては、同定された遺伝子変異からはさらに聴力が進行する可能性があるため、今後も定期的なマッピングが必要である。遺伝子検査が未施行あるいは陰性例で、必ずしも診断基準に合致していなくとも、長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患と認識し対応する必要はある。

Ｅ．結論

当科で 2021 年に診療を行ったアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴に関してその症例報告を行った。

アッシャー症候群に関しては現時点では聴覚障害の程度が重くなくとも今後の経過で悪化する可能性があり人工内耳手術の適応時期を適切に判断する必要がある。また視覚・視野障害に関しても眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴に関しては、個々の症例により発症時期や程度、進行の程度も異なることを認識する必要があり、診断のためにも必要ではあるが、遺伝子検査が予後を予測する上で有力な情報となる。遺伝子検査未施行例、陰性例も含め長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患として対応する必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

1.　山崎博司：残存聴力活用型人工内耳

（EAS）と人工内耳のシームレス化に向けて（学術セミナー）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13

2. 山崎博司，内藤泰，藤原敬三，篠原尚吾，竹林慎治，濵口清海，道田哲彦，池永直，戸部陽太，濱本文美，安本眞美：当院の EAS 症例における残存聴力の長期経過．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13
3. 内藤　泰：耳科領域のサブスペシャルティ選択について（パネルディスカッション/パネリスト）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
4. 山崎博司：人工内耳（手術手技研修・インストラクター)．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
5. 大江健吾，山崎博司，平塚康之，渡邉佳紀，吉田尚生，草野純子，田口敦士，岡村佳奈，田中千智，藤川詩織：外耳・中耳奇形を認めた Fraser 症候群の一例．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
6. 山崎博司：人工内耳装用者における聴覚関連脳機能検査．神戸市立医療センター中央市民病院　部長会，神戸市，2021.5.28
7. 諸頭三郎：人工内耳小児のマッピング（講演）．第三回コクレア プロフェッショナルウェビナー，リモート，2021.6.4
8. 諸頭三郎：学校生活と人工内耳のトラブル（講演）．兵庫県立こばと聴覚支援学校職員研修会，西宮市，2021.6.15
9. 諸頭三郎：内耳・内耳道奇形小児の人工内耳医療―マッピングを中心に―（講演）．日本コクレア社人工内耳マッピング研修会，博多市，2021.6.26
10. 安本眞美，藤原敬三，山崎博司，道田哲彦，篠原尚吾，濵口清海，池永直，戸部陽太，濱本文美，上田啓史，山元智子，諸頭三郎，山崎朋子，玉谷輪子，藤井直子，前川圭子，内藤泰：人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討．第 196 回 日耳鼻兵庫県地方部会（耳鼻咽喉科・ 頭頚部外科学会），　神戸市/ハイブリッド，2021.7.11
11. 内藤　泰：きこえと脳のはたらき（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
12. 藤井直子：成人の人工内耳－きこえとリハビリテーション－（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
13. 諸頭三郎：人工内耳装用児のインクルージョン－保育所．幼稚園に伝えておくこと－ .神戸難聴サロン，神戸市/WEB，2021.7.27
14. 山崎博司：難聴の原因と人工内耳の適応．第 23 回 Web 神戸難聴サロン，神戸市，2021.9.28

15. 前川圭子: professional singer の音声障害に対する音声治療（イブニングセミナー）. 第 66 回日本音声言語医学会, WEB, 2021.10.8
16. 藤原敬三, 上田啓史, 安本眞美, 戸部陽太, 道田哲彦, 山崎博司, 濵口清海, 内藤泰: 当科における小児真珠腫症例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
17. 安本眞美, 藤原敬三, 山崎博司, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 上田啓史, 内藤泰: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
18. 戸部陽太, 山崎博司, 内藤泰, 濵口清海, 道田哲彦, 安本眞美, 上田啓史: 人工内耳術前に鼓膜換気チューブ留置術を施行した乳幼児例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
19. 上田啓史, 山崎博司, 藤原敬三, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 安本眞美, 内藤泰: 後天的に高位裂開性頸静脈球が形成された小児の 1 例. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
20. 山崎博司: 包括的な聴覚関連他覚的検査を用いた次世代の人工内耳医療の開発を目指して. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
21. 山崎博司: コクレア人工内耳の電極ポートフォリオ　電極選択の悩み解消セミナー. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
22. 山崎朋子: 小児人工内耳～候補患者の適応評価とカウンセリング～(ランチョンセミナー). 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
23. 内藤 泰, 藤原敬三, 山崎博司, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 宇佐美真一, 茂木英明, 森 壽子: 先天性高度難聴小児のコミュニケーションモードと脳機能. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
24. 玉谷輪子, 山崎博司, 山崎朋子, 藤井直子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 内藤 泰: Custom Sound® Pro を使用した人工内耳の患者在宅遠隔マッピング. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.22
25. 諸頭三郎: 人工内耳小児や軽・中等度難聴児の課題～学童期以降の聞こえと教科学習について～. 姫路聴覚特別支援学校と東播地区難聴学級担当者会議, 姫路市, 2021.11.19
26. 諸頭三郎: 聴神経形成不全小児のマッピング. 日本コクレア第 4 回プロフェッショナルウェビナー, 大阪市/リモート, 2021.11.27
27. 安本眞美: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
28. 内藤　泰: 耳科領域（ワーキンググループ報告）. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
29. 前川圭子: 音声治療について. 第 17 回神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カ

ンファレンス, WEB, 2021.12.9

30. 内藤　泰: 総合聴覚センターの創設とその役割. 第17回神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カンファレンス, WEB, 2021.12.9
31. Naito Y, Fujiwara K, Yamazaki H, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Usami S, Moteki H, Mori T: Cortical network for speech reading in prelingually deafened children develops differently depending on their primary communication mode. The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
32. Yamazaki H: Objective measurements of auditory nerve responses in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
33. Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N: Measurement of auditory cortical responses using fNIRS in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
34. Naito Y, Yamazaki H, Fujiwara K, SMoroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Shinohara S: Predicting outcomes in children - including need for early intervention (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.10
35. 藤原敬三, 内藤　泰, 篠原尚吾, 濵口清海, 山崎博司, 道田哲彦, 池永直, 戸部陽太, 濱本文美, 安本眞美, 上田啓史, 山元智子: 鼓膜穿孔に対する手術治療について. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
36. 内藤　泰, 山崎博司, 藤原敬三, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子: 人工内耳小児のコミュニケーションモード選択. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
37. 前川圭子: ことばの発達に対する支援（講演）. 袋井市子ども早期療育支援センター　職員研修会, 静岡県, 2021.12.22
38. 山崎朋子: 人工内耳装用児の学校生活と受験～中高生に向けて～（講話）. 神戸難聴患者サロン.2022.2.22, オンライン, 2022.2.22
39. 山崎博司: 難聴の原因と人工内耳の適応. 第23回神戸難聴サロン, WEB, 2021.9.28

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）　なし

令和３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

若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例

研究分担者　前田　幸英（岡山大学病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨
耳鼻咽喉・頭頚部外科領域の指定難病の一つである遅発性内リンパ水腫は、高度感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがってその定義上も若年者には少ない。今回岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、若年者に遅発性内リンパ水腫を発症した症例を報告する。これらの症例では、病歴および内リンパ水腫造影 MRI によって、遅発性内リンパ水腫と確定診断ができた。これらの症例についての考察から、１側の高度難聴を発症したあとに、内リンパ水腫を生じるメカニズム自体は、若年者であっても、中高年者と共通であると推測される。また両症例とも、自閉症スペクトラム障害や、心因性めまいの発症といった、メンタル面の関与を示唆しており、これも中高齢者で一般にみられる患者像と一致する。

Ａ．研究目的

遅発性内リンパ水腫の発症のプロセスやその症状について考察するために、岡山大学病院を受診した遅発性内リンパ水腫の患者のうち、若年に発症した症例について呈示・考察する。若年者の症例ではどの様な病歴をへて、遅発性内リンパ水腫の診断が確定されたのか、またその症状はいかなるものであったかといった点を考察する。

Ｂ．研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、遅発性内リンパ水腫の診断をうけている症例のカルテ情報から、その病歴や検査所見について検討した。

（倫理面への配慮）

当報告書の内容については、症例報告であるので、特に倫理委員会等の承認はうけていない。

Ｃ．研究結果

症例１（診断確定時１４歳女性）

現病歴・経過中の検査：

８歳時に学校検診で左難聴を指摘され、近医耳鼻咽喉科を受診した。滲出性中耳炎・急性中耳炎の反復があったものの、左の高度感音難聴も指摘されて、９歳０ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診した。左は

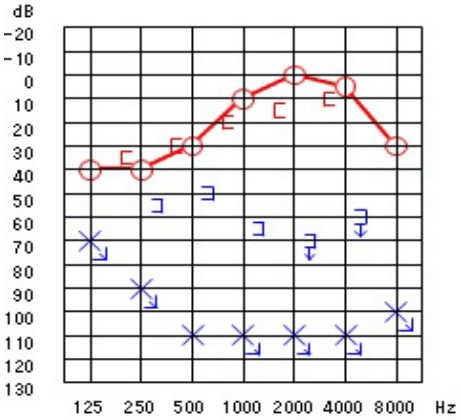
高度感音難聴で、初診時より右の低音部にも難聴をみとめた。耳音響放射では左は反応なく、アブミ骨筋反射も左側刺激に対し両側とも反応がなかった。以上より、すくなくとも左側は器質的な高度難聴があると診断した。

その後近医耳鼻咽喉科でフォローされていたが、１４歳３ヵ月時に、良聴耳である右の難聴が進行したために、岡山大学病院耳鼻咽喉科へ再紹介された。この際図の様に右の難聴の進行をみとめた。１４歳４ヵ月時に右側へ補聴器を適合し装用を開始した。平衡機能に関しては、当科再受診時にはDizziness Handicap Inventory ０点とめまいの自覚はなく、重心動揺計でも開眼時外周面積：2.31cm^2、閉眼時外周面積1.84cm^{2}とふらつきもなかった。しかしその後１４歳５ヵ月時にめまい発作を経験し、発作時には左向き水平性眼振をみとめた。また、１４歳４ヵ月時の内リンパ水腫造影MRIでは両側蝸牛･前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（対側型）と診断した。その後五苓散や苓桂朮甘湯を処方し、フォローしている。

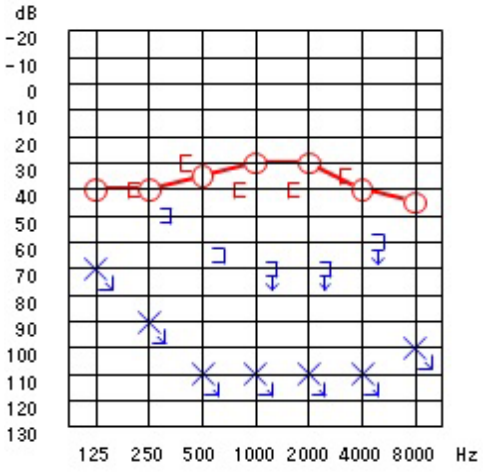
難聴以外の身体所見・家族歴：

自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動症あり。支援学級へ通学している。

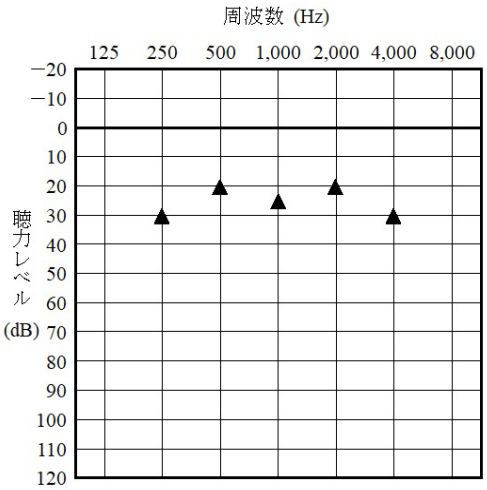
９歳０か月時の聴力



14歳３か月時の聴力



１４歳９か月時の補聴器装用閾値（音場）



内リンパ水腫造影ＭＲＩ（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）

症例 2(診断確定時２１歳女性)

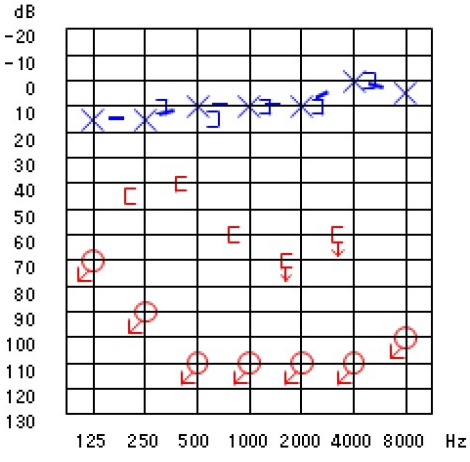
現病歴・経過中の検査：

右耳は幼少時に流行性耳下腺炎にかかってから、高度難聴となった。２０歳ころから回転性めまい発作を経験する様になった。発作を反復し、著しい時期には２－３日に１度程度回転性めまい発作を経験した。岡山市内のめまい専門クリニックをへて、２１歳６ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科へ紹介された。当科初診時には右聴力は聾であったが左聴力は正常であった。Dizziness Handicap Inventory で７０点とめまいの自覚症状は強かったが、Hospital Anxiety and Depression Scale では、不安や抑うつはなかった。カロリックテストは右２０度刺激で反応がなかった。左２０度刺激では反応をみとめた。また視運動眼振検査や視標追跡検査では中枢性の平衡障害はなく、右前庭障害によるめまい発作を経験していると考えられた。発作間歇期の重心動揺は開眼時外周面積：1.39cm^2、閉眼時外周面積 2.11cm^2 とふらつきはなかった。また、内リンパ水腫造影 MRI で右蝸牛・前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（同側型）と診断した。イソバイド・ジアゼパム・眠剤（エスゾピクロン）を処方してフォローした。この患者は医療関係の専門学校に通っていたが、めまい発作のため通学不能となった。経過中のめまい発作の際に、眼振を認めない場合もあるなど、心因も関与していると推察された。専門学校を中退して、自宅療養する様になってからは、症状は著明に改善し、めまい発作を経験することもなくなった。

難聴以外の身体所見・家族歴：

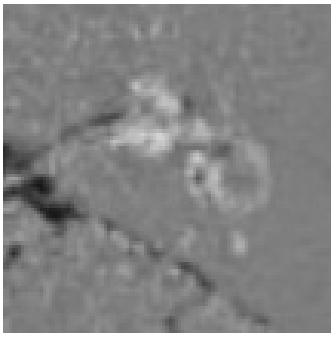
特記事項なし

２１歳６ヵ月時の聴力



内リンパ水腫造影 MRI（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）



D．考察

遅発性内リンパ水腫は、感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがって小児には少なく、たとえば水越らの報告では遅発性内リンパ水腫５４例のうち３例(5.6%)のみが小児例であった。

水越らは小児の遅発性内リンパ水腫の３例について報告している。うち１例は先天性難聴、２例は後天性難聴に続くもので、先行する難聴の発症後３、８、１３年後に遅発性内リンパ水腫を発症していた。２例は同側型遅発性内リンパ水腫で、１例は対側型遅発性内リンパ水腫であった。

われわれの症例でも先行する難聴の６年後、および１０年以上経過してからめまい発作を起こす様になっており、若年者であっても、先行する難聴と内リンパ水腫の発症の間に数年から１０年以上の期間があり、中高齢者と同様の病態を経て内リンパ水腫を発症すると考えられる。またわれわれの症例でも内リンパ水腫は、先行する難聴の同側・対側・あるいは両者に起こりえることや、精神的ストレスが症状に関与することがしめされた。

水越らの報告では、グリセオールテスト・蝸電図・フロセミドテストにて内リンパ水腫の存在を推測しているが、現在では我々の症例の様に、内リンパ水腫造影 MRI による画像診断が可能である。なお、いずれの症例も、難病指定については重症度の基準をみたしていないために、認定は受けていない。

参考文献：Mizukoshi et al, Ménière’s Disease and Delayed Endolymphatic Hydrops in Children. Acta Otolaryngol 2001; Suppl 545: 6-9.

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

令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況

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　寺岡　正人（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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群などの疾患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。
今回当施設で経験した難治性聴覚障害を呈する疾患の臨床情報を収集し、レジストリを行ったので、その概要について報告する。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。

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いだし、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。

Ｂ．研究方法

全国統一症例登録レジストリとして当施設で経験した対象疾患の臨床経過について臨床情報を収集し、それぞれの疾患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

前年度と併せて、若年発症型両側性感音難聴 16 例、アッシャー症候群 1 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 7 例、ワーデンブルグ症候群 3 例のレジストリを行った。

遅発性内リンパ水腫は新たに 3 例追加し、計 12 例を登録した。登録時の年齢は 29 歳～83 歳（平均 60.1 歳）男性 8 例、女性 4 例と男性に多くみられた。同側型が 4 例、対側型が 8 例であり、先行する高度難聴の原因疾患は突発性難聴が最も多く 5 例、手術後 2 例、中耳炎 1 例、髄膜炎 1 例、ムンプス難聴 1 例、原因不明 2 例であった。先行する難聴発症から症状出現までの期間は 4 年～37 年（平均 16.2 年）であった。

鰓耳腎症候群は 3 家系、7 例を登録した。いずれも遺伝子検査を施行され、1 家系は EYA1 遺伝子が同定されたが、2 家系は未検出のため疑い例とした。大部分で主症状 3 つを伴っていたが、遺伝子検査では異常は指摘されず、確定診断には至らなかった。画像検査では中耳奇形および内耳奇形を伴う例が多く、1 例は進行性難聴の経過を呈した。聴力型は症例により様々だが、混合性難聴を呈する例が多くみられた。

ワーデンブルグ症候群 3 例を新たに登録した。いずれも先天性高度難聴例で人工内耳植え込み術を施行した。2 例は小児科で遺伝子検査を施行され、それぞれ PAX3、SOX10 遺伝子変異が同定され、1 例は複数の大症状があり、診断に至った。

Ｄ．考察

遅発性内リンパ水腫では診断基準を満たす確実例は 1 例のみで、残り 11 例はいずれも疑い例であり、確定診断の難しさが示唆された。臨床経過はメニエール病と類似しており、対側型においてはその鑑別が困難な例がみられた。鰓耳腎症候群 3 家系はいずれも遺伝子検査を行ったが、2 家系については未検出であった。臨床的には強く疑う例でも確定診断には遺伝子検査の同定が必須であり、今後診断基準見直しの検討も必要と思われた。ワーデンブルグ症候群では症候が多岐にわたり、聴力以外の臨床情報の収集が難しかった。今後は疾患の個々の臨床情報をどのように収集していくかが課題と思われた。

Ｅ．結論

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。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

令和 3 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に関する遺伝子変異が検出された症例について

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
若年発症型両側性感音難聴の診断を得るには，原因となる遺伝子変異が同定される必要がある。今回，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が追加され，11 遺伝子の変異が本疾患の原因遺伝子とされている。本研究では，遺伝子解析を行われた当院の難聴患者 195 検体の中で 14 症例よりこれらの遺伝子が検出された。

Ａ．研究目的

難聴に対する遺伝子解析が行われるようになり，以前は特発性両側性感音難聴とされていた疾患の中に遺伝子変異が関与する疾患があることが明らかにされてきた（宇佐美　2018)。また，難病の患者に対する医療等に関する法律の制定に伴い若年発症型両側性感音難聴が指定難病と認定された（武田　2017)。これまでは，ACTG1，CDH23，COCH ，KCNQ4，TECTA，TEMPRSS3，WFS1 の 7 遺伝子の変異が同定されることが必要であったが，その後の研究の進展により，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が診断基準に追加された（西尾，他　2021)。そこで，今回は信州大学と共同研究として遺伝子解析を行った症例の中で，11 遺伝子の変異が同定できた症例について，検討を行った。

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 2021 年 12 月までで 195 検体である。今年度の研究では，この 195 検体を対象とした。若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が認められた症例の臨床的特徴について検討した。

（倫理面への配慮）

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，H2019-024)。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，同意を取得した。

Ｃ．研究結果

これまで当科で検査を行った 2007 年 11 月より 2021 年 12 月までで 195 検体の中で難聴の原因遺伝子が同定されたものは 70 検体（35.9%）存在した。現時点で指定難病として認められるには若年発症型両側性難聴として発症し，原因遺伝子が同定されることが必要である。我々の検討の中で，これらの遺伝子変異を認めたものは 14 症例であり，同定された原因遺伝子は CDH23 が 4 例，TECTA が 4 例，WFS1 が 3 例，ACTG1 が 2 例，MYO6 が 1 例の 5 種類であった（表)。今回，追加された遺伝子変異では MYO6 の遺伝子変異を同定された症例が含まれていた。

症例	検査時年齢	性別	発症年齢	進行性	めまい	聴力像	補聴手段	遺伝子解析結果	合併症
1	1	女	0	なし	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
2	4	男	3	なし	なし	重度	補聴器	CDH23	なし
3	9	女	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
4	0	男	0	なし	なし	中等度	補聴器	TECTA	なし
5	7	男	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
6	43	女	10	あり	なし	中等度	補聴器	WFS1	なし
7	16	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
8	10	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
9	3	女	3	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
10	41	女	30	あり	あり	中等度	なし	ACTG1	なし
11	26	女	19	あり	なし	中等度	補聴器	MYO6	なし
12	9	女	8	あり	なし	軽度	なし	ACTG1	なし
13	37	男	30	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
14	8	女	8	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし

Ｄ．考察

若年発症型両側性感音難聴は，従来原因不明の進行性の感音難聴として診断されていた特発性両側性感音難聴について，加齢性の難聴を除外するために年齢要件が加えられたものである。診断基準として遅発性かつ若年発症であること，両側性であること，遅発性難聴の原因となる遺伝子変異が同定され既知の外的因子が除外されていることの 3 条件が必要と定義されている。実際に指定難病として登録されるのは良聴耳の平均聴力レベルが 70 dB 以上の高度難聴，重度難聴が対象となる。今回の研究では，遺伝子解析より本疾患の原因遺伝子変異が同定された症例について検討したため，指定難病に登録可能なものは，症例 2，3，5 の 3 症例であった。また，2 例については，新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘されており，先天性難聴としての特徴を有していた。他の症例については，難聴が進行することがあれば，将来，指定難病に登録できる可能性があり，結果説明時の遺伝カウンセリングの中で説明している。

Ｅ．結論

当科で遺伝子解析を行った難聴患者で若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が同定された症例について検討した。軽度難聴，中等度難聴が多く，指定難病に登録可能なものは少数であった。通院中の特発性両側性感音難聴患者の中に指定難病に登録可能な症例が多いと考えられたので，引き続き患者への啓蒙が必要と考えた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

橋本　誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション．JOHNS.37(1)：88-92，2021.

菅原一真. 「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か?. 「よく聞こえない」ときの耳の本. 68, 2021.
菅原一真, 山下裕司. 《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(4) : 344-346, 2021.
橋本　誠, 山下裕司. シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状, そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research.80(2) : 57-62, 2021.
山本陽平, 菅原一真, 橋本　誠, 岩本文, 松浦貴文, 沖中洋介, 坂本めい, 山下裕司. 当科で経験した小児の外耳道軟骨腫. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(6) : 456-461, 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司. リアルタイム三次元解析可能な Videooculography. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報.124(8) : 1135-1138, 2021.
Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon.7(2) : 2021.

2.　学会発表
沖中洋介, 橋本　誠, 菅原一真, 藤井博則, 山下裕司 : 三次元 videooculography によるガルバニック前庭刺激で誘発された眼球運動所見の解析　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 橋本智子, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司 : videooculography における眼振の定量化精度向上への課題　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
岩本　文, 樽本俊介, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成に ついて 第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
菅原一真, 山本陽平, 橋本　誠, 狩野有加莉, 山下裕司 : 鼓膜再生治療薬が有効であった鼓膜再穿孔症例について　第 31 回 日本耳科学会総会・学術講演会 東京 2021.
福田　彩, 中津愛子, 橋本　誠, 菅原一真, 大田　勇, 山下裕司 : 地域で集団保育を受ける人工内耳装用児に対する支援の実態 第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
山本陽平, 菅原一真, 山下裕司 : 診断に苦慮した Cogan 症候群の 1 例　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
岩本　文, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成について　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 菅原一真,

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

令和３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こす主な原因である。難聴により、日常生活や社会生活の質の低下が起こり、長期にわた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、各疾患の患者数が非常に少なく、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、難治性難聴のうち、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、昨年同様に症例の収集と登録を行っていく。

Ａ．研究目的

本研究は、難治性難聴のうち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。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

患者データベースへの登録疾患として、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．

ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫　の確実例および疑い例を、全国統一の症例登録レジストリ（主幹研究施設作成）に追加登録する。また、これまでレジストリに登録された患者の臨床像をカルテ記載より追跡調査する。

Ｃ．研究結果

当院倫理委員会の承認に基づき（許可番号 28-406 許可期間 平成 29 年 2 月 21 日～平成 31 年 3 月 31 日/ 許可番号 2019-124 令和元年 6 月 5 日～令和 6 年 3 月 4 日/許可番号 2020-672 許可期間 令和３年２月３日～令和６年３月４日)、令和３年度までに当院を受診された、対象疾患症例の症例登録レジストリへの登録を試みた。

本年度の登録症例の内訳は､Usher 症候群レジストリに０症例、若年発症型両側性感音難聴レジストリに２症例、遅発性内リンパ水腫レジストリに２症例､BOR 症例レジストリに２症例、突発性難聴レジストリに０症例、ワーデンブルグ症候群は１例であった。

若年発症型両側性感音難聴レジストリに登録できた症例の総数は２症例で、その内訳は女性１症例、男性１症例であった。２例とも診断基準から疑い例であった。若年発症型感音難聴を強く疑われる症例であっても、遺伝子検査を希望する症例はまだ少ないのが現状であるが、２症例とも遺伝子解析まで施行可能であった。遺伝子検査結果はレジストリ登録時点で結果はまだ未報告であった。

レジストリに登録できた遅発性内リンパ水腫症例の総数は２症例で、いずれも確実例であった。２例とも男性であり対側型であった。いずれも保存的加療がメインで、中耳加圧療法や内リンパ嚢開放及び前庭神経切断などの侵襲的治療介入は認めなかった。

BOR 症候群レジストリに登録できた症例は２症例であった。性別は男性１例で女性１例であった。遺伝学的検査は未施行であった。両児とも耳介奇形と腎低形成と認めていた。当科では現在、外来聴力フォローのみを行っている。

ワーデンベルグ症候群レジストリには１症例の登録を行った。男児であり、周産期に異常はなかった。出生後の AABR で両側 refer であり、精査の結果、両側高度感音難聴を認めた。１歳７ヶ月時に右人工内耳植え込み術を施行している。遺伝子検査は実施されているが、PAX3, SOX10,MITF,EDN3,EDNR8, SNA12 の遺伝子異常は同定されていない。

D-E. 考察と結論

本年度も、レジストリ登録を継続して行った。大学病院の特性上、突発性難聴症例は１例も登録がなかった。初診時の予約がとりにくく、初診日を待っていると治療介入が遅れること、また、関連病院でも治療内容が変わらないこと等が原因で大学附属病院での治療が少ないと考えられる。

ワーデンブルグ症候群の患者は、１症例

登録可能であった。BOR 症例は、２症例登録可能であった。Usher、 BOR、さらにはワーデンブルグといった症候群性難聴の患者は、当科で新規に診断される割合よりも、小児科や眼科、内科等からの聴力精査依頼による受診で診断される方が明らかに多い。そのため、適切な時期に聴覚補償介入するためには、他科との密な連携をとっていく必要があると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

特になし

2.　学会発表

特になし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特記事項なし

令和３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

宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討

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
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、疾患自体も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。
本共同研究において、分担研究施設として参加し、本年度より対象に追加されたBOR症候群、突発性難聴、ワーデンブルグ症候群を含めて、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群､遅発性内リンパ水腫､BOR症候群、突発性難聴、Waardenburg症候群）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

今年度に当科を受診した症例のうち、対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集および症例登録を行う。
（倫理面への配慮）
本学倫理委員会の承認 (G-0030)を得て実施している。

Ｃ．研究結果

分担研究施設として、本年度は若年発症型両側感音難聴5例（累計22例)、アッシャー症候群0例（累計9例)、遅発性内リンパ水腫 2例（累計7例)、BOR症候群0例（累計 5例)、Waardenburg症候群 0例(累計2例)、突発性難聴 13例（累積 53例）を症例登録した。
若年発症型両側感音難聴の3例に対して遺伝子解析を行い、1例において

TECTA 遺伝子変異が同定された。本年度はアッシャー症候群の新規登録は無かったがこれまでに登録した 9 例中 5 例において遺伝子解析を行い、1 例において USH2A 遺伝子変異が同定されている。アッシャー症候群においては、8 例中、4 例において人工内耳が行われており、今年度の経過観察期間においても、人工内耳の効果単音節 (67S)で 80%以上の語音弁別で良好であった。BOR 症候群は本年度の新規登録は無かったが、これまでに登録した 5 例のうち、画像精査が行われた 3 例全例に内耳奇形と耳小骨奇形を認め、聴力レベルは軽度から高度まで様々な混合難聴を呈していた。Waardenburg 症候群はこれまでに登録した 2 例のうち、その後の聴覚精査にて本年度に 2 例とも高度から重度難聴であることが判明した。突発性難聴の重症度分類では Grade 1 が 3%、Grade 2 が 29%、Grade 3 が 50%、Grade 4 が 18%であった。いずれの症例もステロイド加療が行われていた。予後は、治癒が 43%、著明回復が 23%、回復が 8%、不変が 26%であった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴においては、遺伝子解析を行った 11 例中原因遺伝子変異を同定したのは累積で 2 例のみであったが、今後は検査対象遺伝子を拡充した遺伝子診断による診断率向上が期待される。

アッシャー症候群 (タイプ 2 または 3)の人工内耳を行った 4 例では人工内耳を行っており、タイプ 2, 3 例でも長期的には重度難聴に至り補聴器での聴覚補償が困難になると考えられた。また、アッシャー症候群の人工内耳の効果は長期的に安定していると考えられた。

遅発性内リンパ水腫例はこれまでに登録し 7 例中、確実例は 2 例のみであり、今後も追加精査および臨床経過の確認が必要である。

BOR は本年度の新規登録は無かったが、これまでに画像精査を行った 3 例全例で中耳および内耳奇形を認めていた。聴力レベルはいずれも混合難聴で軽度難聴から高度難聴まで様々であった。内耳奇形や耳小骨奇形の程度が関連していると考えられた。本経過中の明らかな難聴進行は認めなかった。1 例において中耳手術が行われているが聴力改善不良であり、内耳奇形合併例では中耳手術の適応は慎重に考慮すべきと考えられた。

Waardenburg 症候群は本年度の新規登録は無かったが、本年度の経過観察より聴力レベルが断定されていなかった 1 例も高度難聴であることが判明した。今後症例の蓄積が必要である。

突発性難聴は Grade 2 と 3 で約 80%を占め、治癒と著明回復が 66%であった。全例初期治療としてステロイド投与が行われているが不変例も 26%認め、予後予測因子や、Grade に応じた推奨治療の確立等が必要と考えられた。

E．結論

若年発症型両側感音難聴では解析対象

遺伝子の追加が必要である。アッシャー症候群の聴覚補償手段としての人工内耳効果は良好かつ長期的にも安定と考えられ、積極的適応である。遅発性内リンパ水腫、Waardenburg 症候群は追加精査と症例のリクルートが必要である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告）

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)の低下をもたらす。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、難聴そのものは多いが、一つ一つの疾患は希少疾患であるため病因に応じた効果的な診断、治療法は確立していない。沖縄県地域は離島環境にあり人的移動が少なく、founder effect が見られやすく、全国の他地域、近隣諸外国とも異なる遺伝子異常による難聴が観察される。本多施設共同研究において、分担研究施設として参加し、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、本邦における多様性を有した難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。また難聴を診断するだけでは、患者のメリットは少ない。このため、難聴者の治療・相談・フォローアップなどを行う「きこえの支援センター」を立ち上げたためその成果についても報告する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、突発性難聴）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

当科を受診した症例のうち、過去 1 年間の対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集を行う。全例に難聴遺伝子変異について説明を行い、実施を勧めた。ここで遺伝子変異を調べたが現時点で判明していないものは確認されずとし、遺伝子変異の同意が得られなかったものは遺伝子変異未調査として記載した。

（倫理面への配慮）
本学の倫理委員会の承認を得ている。オプトアウト文書をホームページに掲載した。

Ｃ．研究結果

今年度、若年発症型両側感音難聴を 1 例、遅発性内リンパ水腫 3 例、鰓耳腎症候群 3 例、突発性難聴 14 例を症例レジストリに登録した。

若年発症型両側性感音難聴（1 例）においては COCH 遺伝子変異が検出された。高校生の時から間欠的な難聴を自覚。20 歳時に出産後から軽度難聴、耳鳴あり。30 歳代後半から耳鳴増強。43 歳時より日常生活に影響を及ぼす程度の難聴へ進行し、44 歳時に当科初診となった。めまい発作の随伴はなし。標準純音聴力検査では右 62.5dB、左 71.3dB(4 分法)で両側高音漸傾型感音難聴、標準語音聴力検査で最高語音明瞭度　右 80％（80ｄB)、左 45％（90ｄB）であった。家族歴では、父親、兄弟（男性、女性）がそれぞれ 40 歳頃から進行性難聴を示した。CT、MRI では奇形や線維化を認めなかった。受診後より右補聴器装用を開始。また遺伝子検査結果から難病指定を手続き中である。
補聴器装用効果に関しては装用下語音 85％（60ｄB)、装用下閾値 30－40ｄB と比較的良好な状態である。引き続きめまいの出現や難聴進行を観察している。

遅発性内リンパ水腫症例は 3 例あり、いずれも遺伝子検査は未施行。突発性難聴（63 歳）後の対側型、小児期難聴後の同側型、先天性風疹症候群による両側聾の繰り返すめまい発作の 3 例である。回転性めまい発作は年数回であり、保存的に経過観察中である。

鰓耳腎症候群は 3 例あり、いずれも鰓耳症候群で、腎病変を認めなかった。遺伝子検査は全例行ったが変異遺伝子は同定できなかった。2 例は親子である。この 2 例では、頸部瘻孔はないが、耳瘻孔と小児期からの難聴があり、外耳奇形はなかった。子では、自閉症スペクトラムを合併していた。両側補聴器装用を開始し、装用下域値は 30-50dB で、言語訓練とともに画像検査を進めている。父親は 12 歳ごろに難聴の指摘を受け、21 歳時に左右の中耳奇形に対し両耳のアブミ骨手術を受けていた。右 38.8dB、左 32.5dB で高音急墜型感音難聴を示した。定期的な聴力管理を実施している。3 症例目は、8 歳ごろから難聴自覚し、その後悪化したため受診（18 歳)。めまいはなし。母親、本人に耳瘻孔、頸部瘻孔、難聴あり。聴力は右 83.8dB、左 70.8dB（4 分法）で左右とも低音優位の混合難聴。CT では左右とも蝸牛の低形成、外側半規管低形成を認めた。また左右とも耳小骨奇形を認めた。補聴器を勧めたが希望せず、聴覚管理のみ実施している。

突発性難聴は 14 例を登録した。

きこえの支援センター設立について

難聴に関する乳幼児の環境は、人工内耳埋め込み術が確立されるとともに大きく変化してきた。現在重度の先天性難聴児であっても、早期人工内耳埋め込み術実施と術後のハビリテーションによって、限界はあるものの音声によるコミュニケーションを用いて社会参加が可能になっている。しかし、島嶼環境下では、医療へのアクセスに制限があるために十分な療育を受けられな

い児、人工内耳術後のハビリテーションに制限がある児が存在する。聴覚伝導路のネットワーク形成には臨界期があり、臨界期(3-4 歳）以降に聴覚刺激を与えても十分な聴覚伝導路は形成されないため、新生児聴覚スクリーニング(新スク）による難聴の早期発見と教育が重要である。沖縄県新スクの受検率は全国平均に近づいているが、refer 児に対する保健師の戸別訪問などの支援を行っている自治体は県内全市町村の29.3%と全国平均（78.1%）と比べ大きく遅れている。沖縄県では 2017 年から新生児聴覚検査整備事業協議会が立ち上がり、2020 年に沖縄県全域の聴覚障害児（疑いを含む）と保護者や関係者への支援拠点として、琉球大学病院耳鼻咽喉科内に『きこえの支援センター』を設置した。倫理審査を受け、各医療機関、市町村などの行政組織、聾学校などの教育機関からの情報を集積し、連携を進め、難聴児が社会からこぼれ落ちないように支援を行っている。さらに検査結果がでるまでの保護者の不安を軽減できるように窓口を設置し、対応できるよう体制を整えている。離島や遠隔地に居住している児については、大学病院と居住地域の病院または自宅をネットワークでつなぎ、人工内耳の調整を行う遠隔マッピングの試みを開始している。

D．考察

対象症例について蓄積を進めているが、遺伝子検査を希望しない例も多いため、全体像を単施設で明らかにするのには限界がある。多施設研究の蓄積された解析結果が待たれる。沖縄県では鰓耳腎症候群が比較的多く見つかる。今回は遺伝子検査を行ったがいずれも有意の所見を認めずさらなる解析が必要である。

きこえの支援センターについては、開設したばかりであるが、県からの支援を受け小児科、産婦人科、保健所、療育機関とも連携を深めている。

E．結論

島嶼環境下で人的移動が少ない地域であるが、新生児聴覚スクリーニング体制の整備、難聴者の聴覚管理が医療資源が乏しいことから十分でない。難聴の診断、治療に加え、各種相談やドロップアウトしないような支援が必要である。。

F．研究発表

1.　論文発表

1)鈴木幹男、与座要、兼本怜子、親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、平川　仁：乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 80:709-714, 2021.

2)比嘉輝之、我那覇　章、近藤俊輔、親川仁貴、安慶名信也、平川　仁、鈴木幹男：癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術. 耳鼻臨床 114:909-916, 2021.

3)近藤俊輔、比嘉輝之、親川仁貴、平川　仁、我那覇　章、鈴木幹男：中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例. 耳鼻と臨床 67:175-182, 2021.

4) 兼本怜子、与座要、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男：「きこえの支援センター」立ち上げへの思い. 沖縄の小児保健 48:54-56, 2021.

5) 島袋拓也、真栄田裕行、近藤俊輔、比嘉輝之、赤澤幸則、鈴木幹男：両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例. 耳鼻と臨床 68:26-31, 2022.

2. 学会発表

1) 親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、鈴木幹男. 当科で経験した前提水管拡大症例の臨床経過について. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

2) 中村雄、我那覇　章、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. ワイドバンドティンパノ目とリーを用いた前庭水管拡大症の診断. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

3) 我那覇　章、山田悠祐、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. 核酸クロマトグラフィーを用いた沖縄版ペンドレッド症候群迅速遺伝子診断法. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

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。

令和３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

原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討

研究分担者　吉村　豪兼（信州大学医学部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」は診断基準に遺伝学的検査により原因遺伝子変異が同定されていることが含まれている。今回我々は当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例を対象に臨床データ、および原因遺伝子解析結果の検討を行い、実態把握に加え、遺伝学的検査を行うことについての意義について考察した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要であると思われた。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査であり、診断基準に含まれることの意義は大きいと考えられた。

Ａ．研究目的

従来原因不明の両側性に難聴が進行する疾患は「特発性両側性感音難聴」と呼称されていたが、加齢性変化との鑑別が容易ではなく、正確に鑑別診断を行うことができるように年齢要件が加えられ､2015 年に｢若年発症型両側性感音難聴」として指定難病登録となった。その要件としては、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、明らかな外的因子（騒音・外傷・薬剤・急性ウイルス感染など）によるものが除外される、の 3 つが挙げられている。診断基準策定に伴い、遺伝性難聴に対して従来の「先天性難聴の遺伝子解析」に加え、2018 年より「若年発症型両側性感音難聴の遺伝子検査（D006-4, 処理が極めて複雑なもの 8000 点）」も保険収載され、原因遺伝子として明らかとなっている 7 遺伝子が次世代シーケンサーにより解析されている。しかし、決して安価ではない遺伝学的検査を提案するには検査の必要性に対する丁寧な説明が必要と思われる。よって本報告では当科における若年発症型両側性感音難聴例の表現型、および遺伝子型の特徴、および治療介入の内容について検討した上で、“原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義”について議論したい。

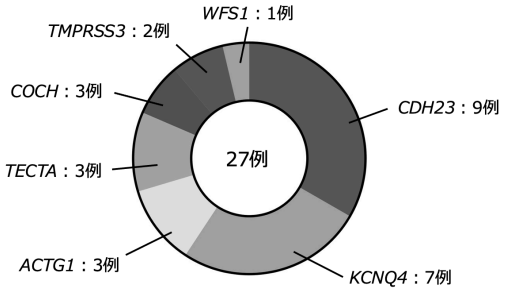
B．研究方法

2008 年から 2020 年の 12 年間に当科を受診し、先述の若年発症型両側性感音難聴の診断基準を満たした 27 例を対象とした。年齢は平均 34 歳（2〜59 歳）、性別は男性 12 例、女性 15 例であった。検討項目は原因遺伝子、遺伝形式、純音聴力検査の経過（一部小児例は条件詮索反応聴力検査）、補聴器もしくは人工内耳（残存聴力活用型人工内耳 EAS を含む）の介入の有無とした。

なお、遺伝学的検査は患者本人、または患者家族に対して検査のメリット、費用、匿名化などにつき十分に説明を行い、同意を得た後に施行した。

C．研究結果

原因遺伝子は *ACTG1* 遺伝子が 3 例、*CDH23* 遺伝子が 9 例、*COCH* 遺伝子が 2 例、*KCNQ4* 遺伝子が 7 例、*TECTA* 遺伝子が 3 例、*TMPRSS3* 遺伝子が 2 例、*WFS1* 遺伝子が 1 例であった。

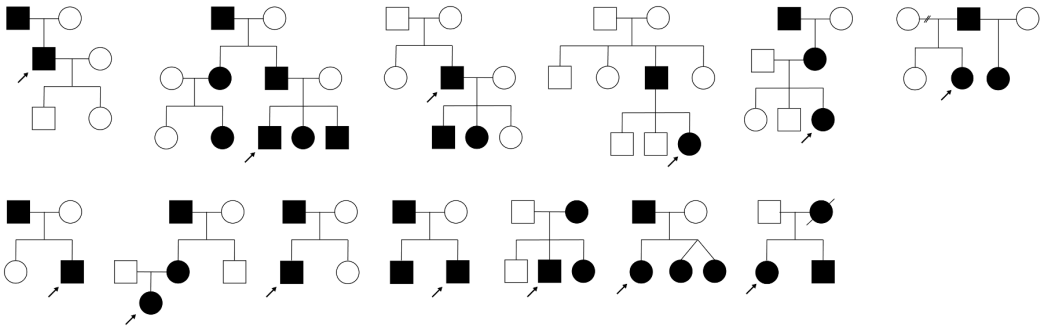


遺伝形式は判断困難な家系を除いて *ACTG1*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA* 遺伝子変異例はいずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系であった。一方で、*CDH23*、*TMPRSS3* 遺伝子変異例は孤発例が多数であった。低音障害型難聴を呈した *WFS1* 遺伝子変異例などを除くと、高音障害型難聴に始まり、低音部も含め全周波数で聴力レベルの閾値上昇がみられるケースがほとんどであった。治療介入は他院でのフォローアップ例を除いて、補聴器が 1 例、人工内耳が 12 例（EAS の 5 例を含む）であった。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴は 7 つの原因遺伝子のうち、5 つが常染色体優性遺伝形式をとる難聴を呈するため正確な家系図作成が重要と考えられる。特に発端者の前の世代は加齢性難聴との区別が聴取だけでは困難なことも多いため、当科ではできるだけ一緒に受診してもらい聴力検査、ならびに遺伝学的検査を実施するようにしている。若年発症型両側性感音難聴（疑い例を含む）に対する遺伝学的検査は単に“診断基準を満たすため”に実施されるものではなく、メリットの多い検査と思われる。例えば、若年発症型両側性感音難聴例は発端者自身が次世代につき検討している場合も多く、遺伝学的検査より再発率を含んだ詳細な遺伝カウンセリングを提供できる可能性がある。また高音障害型難聴の場合は補聴器フィッティングが困難な例が少なくなく、治療選択肢が乏しいことから耳鼻咽喉科への足が遠のき、その後かなり進行してようやく再診となるケースがある。遺伝子診断により定期的に聴力評価を行う必要性を示すことで受診を促すことが可能となり、適切なタイミングでの治療介入が実現できる。さらに *CDH23* 遺伝子変異例など将来的に低

常染色体優性遺伝形式　*ACTG1*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*WFS1*遺伝子



✓ 判断困難な例（3例）を除いた13例は家系図より常染色体優性遺伝形式とる難聴であった

音部の進行が予想される EAS 例では、インプラントの選択において低音部もカバーできる電極を検討する根拠にもつながる。現時点では報告症例数に限りがあるが、今後検査数とともに診断例が増えることにより提供できる情報が更に深まり、原因遺伝子に基づいた適切なフォローアップと治療介入につながっていくと期待される。

Ｅ．結論

当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例につき報告した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要である。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

16. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一：アッシャー症候群. Otol Jpn 31(2):142-147, 2021
17. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI; Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol 27:1-6, 2021 Epub ahead of print. doi: 10.1080/00016489.2021.1966500.
18. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T,

Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Correction to: Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):993-995. doi: 10.1007/s00439-021-02392-y. Erratum for: Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):865-875. PMID: 34727261.

19. Matsuura K, Yoshimura H, Shinagawa J, Kurozumi M, Takumi Y. Audiological Features in 63 Patients With Cochlear Nerve Deficiency. Otol Neurotol. 2022 Jan 1;43(1):23-28. doi: 10.1097/MAO.0000000000003365. PMID: 34538855.＃corresponding author

20. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021 Dec;141(12):1038-1043. doi: 10.1080/00016489.2021.2000638. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825622.

21. Yoshimura H, Takahashi M, Iwasaki S, Shinagawa J, Takashimizu I, Nagai F, Yotsuyanagi T, Usami SI. Vibrant soundbridge implantation prior to auricular reconstruction with unilateral microtia-atresia. Clin Case Rep 16;9(8):e04408, 2021 doi: 10.1002/ccr3.4408.

22. 高橋 優宏, 岩崎 聡, 吉村 豪兼, 古舘 佐起子, 岡 晋一郎, 西尾 信哉, 宇佐美 真一:一側伝音・混合性難聴に対する人工中耳(Vibrant Soundbridge:VSB)装用効果の検討. Otology Japan(0917-2025)32 巻 1 号 Page129-135(2022.02)

23. Yoshimura H, Nishio SY, Usami SI. Milestones toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Aug 10;6(5):958-967. doi: 10.1002/lio2.633.

2. 学会発表

1. 遺伝子治療実験のためのマウス内耳解剖とホールマウント作製，吉村豪兼,国立京都会館,2021/5/12-15，国内，口頭.
2. 成体マウスを用いた内耳研究のための解剖・手技，吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
3. 遺伝性難聴モデルとしてのC57BL/6マウスの検証,吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
4. 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義，吉村豪兼，上條記念館，2021/10/20-22，国内，口頭.
5. Milestone toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss，Hidekane Yoshimura，online，2022/3/24-26，国外，口頭.

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。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. 佐藤宏昭．突発性難聴．猿田 享男．私の治療　2021-22 年度版　日本医事新報　東京都　2021;39-40.
2. 佐藤宏昭．第 2 章 Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか？．日本聴覚医学会．患者さん向け耳鳴診療 Q&A　金原出版　東京都 2021;16-17.
3. 小林有美子．小児急性感音難聴概要．佐藤宏昭．急性感音難聴診療の新展開．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告モノグラフ　河北印刷　盛岡市　2021;114-117.

雑誌

1. Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.
2. Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.
3. Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.
4. Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.
5. Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.
6. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T,　Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.
7. Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

8. Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.
9. Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.
10. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.
11. Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC* -associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.
12. Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.
13. Uehara N, Fujita T, Yamashita D, Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
14. 宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
15. 大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
16. 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
17. 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
18. 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
19. 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
20. 宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
21. 宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.
22. Miura S, Sasaki A, et al. Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. J Human Genetics 2022;67(6) :369-375.
23. 亀井昌代,佐藤宏昭ほか 国際音声試験信号（ISTS）を用いた補聴器特性の検討.

Audiology Japan 2021;64(4):308-314.

24. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, et al. Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study. Plos One 2021;16(10): e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590.
25. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一.「次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用」アッシャー症候群. Otol Jpn 2021; 31(2):142-147.
26. P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban. Third Window Syndrome. Front.Neurol 2021;12:704095.
27. Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A. Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience. Auris Nasus Larynx 2021;48(3):525-529.
28. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics 2021.
29. Matsuda S, Kaga K. Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol 2021;42(6):e635-e642.
30. Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K. Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL 2021; 146:110739.
31. 木村優介, 加我君孝. Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn 2021;31(2):161-167.
32. 富澤晃文, 坂田英明, 加我君孝. 先天性 auditory neuropathy spectrum disorder5 症例の長期経過—タイプ鑑別と感覚補償について—. 教育オーディオロジー研究 2021;15:1-12
33. 加我君孝. 先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア. JOHNS 2021;37(4):384-388.
34. 加我君孝. 特集 小児難聴を究める! 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚 2021;93(8):582-587.
35. 赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 2022;63(1):34-42.

36. Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel) 2022;12(4):482.
37. Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel) 2022;12(4):543.
38. 植草智子, 岩崎　聡, 久保田江里, 櫻井　梓, 古館佐起子, 岡晋一郎, 小山田匠吾,高橋優宏 両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学 2021;62：328-333.
39. 渡辺佳奈, 岩崎　聡, 高橋優宏, 小山田匠吾, 古舘佐起子, 岡晋一郎, 久保田江里, 櫻井梓, 植草智子. 人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 2021; 31(１):66-72.
40. 高橋優宏, 岩崎　聡, 古館佐起子, 岡晋一郎, 西尾信哉, 宇佐美真一. 若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 2021;31:137-141.
41. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y.
Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops.:A prospective study. Acta Otolaryngol 2021;141(10):907-914.
42. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-983.
43. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021;48:15-22.
44. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical estibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols 2021;2(4):e0064.
45. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の

基準値測定の試み. Equilibrium Res 2021;80(3):167-173
46. 中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 2021;31:377-382.
47. 中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 2021;64:270-276.
48. 中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 2021;114: 347-352.
49. 中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床,補冊 2021;156:47-50.
50. 増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二,峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 2021;156: 16-20.
51. 大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 2021;156: 21-25.
52. 喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸. 軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 2021;156: 56-60.
53. Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.
54. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.
55. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.
56. Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.
57. Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.
58. Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.
59. Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T, Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise

from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

60. 小林万純，吉田忠雄，杉本賢文，曾根三千彦． Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討. Otol Jpn 2022;32:136-142.
61. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H.Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 2021;11: e17191.
62. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T. Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol 2021 ; 12: e656157.
63. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K. Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease.Front. Neurol 2021 ;12: e722217.
64. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S. Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg 2021 ;8: e671624.
65. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N. Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci 2021 ;11: e360.
66. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol 2021a;141: 671-677.
67. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol 2021b ;141: 1033-1037.
68. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T. Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 2021 ;48: 400-407.
69. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T. Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 2021;17: 121-126.
70. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T. Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 2021;17: 536-540.
71. 橋本 誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション. JOHNS 2021;37(1)：88-92.
72. 菅原一真．「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か？．「よく聞こえない」ときの耳の本. 2021;68.

73. 菅原一真，山下裕司．《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(4)：344-346.
74. 橋本　誠，山下裕司．シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状，そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research 2021;80(2)：57-62.
75. 山本陽平，菅原一真，橋本　誠，岩本　文，松浦貴文，沖中洋介，坂本めい，山下裕司．当科で経験した小児の外耳道軟骨腫．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(6)：456-461.
76. 橋本　誠，沖中洋介，菅原一真，池田卓生，山下裕司．リアルタイム三次元解析可能な Videooculography．日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 2021;124(8)：1135-1138.
77. Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon2021;7(2).
78. 鈴木幹男，与座要，兼本怜子，親川仁貴，近藤俊輔，比嘉輝之，平川　仁．乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 2021;80:709-714.
79. 比嘉輝之，我那覇　章，近藤俊輔，親川仁貴，安慶名信也，平川　仁，鈴木幹男．癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術.耳鼻臨床 2021;114:909-916.
80. 近藤俊輔，比嘉輝之，親川仁貴，平川　仁，我那覇　章，鈴木幹男．中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例．耳鼻と臨床 2021;67:175-182.
81. 兼本怜子，与座要，比嘉輝之，近藤俊輔，鈴木幹男.「きこえの支援センター」立ち上げへの思い.沖縄の小児保健 2021;48:54-56.
82. 島袋拓也，真栄田裕行，近藤俊輔，比嘉輝之，赤澤幸則，鈴木幹男．両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例．耳鼻と臨床 2022;68:26-31.

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性聴覚障害に関する調査研究

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　宇佐美　真一

令和４（２０２２）年　５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 ---------- 1
宇佐美　真一

II.　分担研究報告
１．当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討 ---------- 34
松原　篤
２．令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討 ---------- 38
佐藤　宏昭
３．当施設における STRC 遺伝子変異による難聴の検討 ---------- 42
和田　哲郎
４．難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 44
石川　浩太郎
５．両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例 ---- 49
池園　哲郎
６.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 -------- 53
武田　英彦
７.幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について-- 58
加我　君孝
８.遅発性内リンパ水腫難治例への対応 ---------- 61
大石　直樹
９.当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、
および鰓耳腎症候群症例の検討 ---------- 64
山岨　達也
１０.当施設における若年発症型両側性感音難聴の臨床情報の検討
及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討 ---------- 68
岩崎　聡
１１．*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴---------- 72
佐野　肇
１２.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）
將積　日出夫 ---------- 75
１３．*CDH23* 遺伝子多型例における聴力像の検討 ---------- 82
中西　啓
１４.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、
遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告
曾根　三千彦 ---------- 87
１５.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）
北原　糺 ---------- 92
１６.当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

内藤　泰 ---------- 100
１７.若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例 ---------- 107
前田　幸英
１８.当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況 ---------- 111
羽藤　直人
１９.若年発症型両側性感音難聴に関する遺伝子変異が検出された症例について
山下　裕司 ---------- 114
２０.難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 118
中川　尚志
２１.宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討 ---------- 121
東野　哲也
２２.島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告） ---------- 124
鈴木　幹男
２３.原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討 ---------- 128
吉村　豪兼

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 133

Ⅰ．総括研究報告

令和３年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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・特任教授）

研究分担者　松原　篤（弘前大学大学院医学研究科・教授）
佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部・教授）
和田　哲郎（筑波大学医学医療系・准教授）
野口　佳裕（信州大学医学部・特任教授）
石川　浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター・第二耳鼻咽喉科医長）
池園　哲郎（埼玉医科大学医学部・教授）
武田　英彦（虎の門病院・部長）
加我　君孝（東京医療センター臨床研究センター・名誉臨床研究センター長）
小川　郁（慶應義塾大学医学部・教授）
山岨　達也（東京大学医学部附属病院・教授）
岩崎　聡（国際医療福祉大学医学部・教授）
佐野　肇（北里大学医療衛生学部・教授）
將積　日出夫　（富山大学学術研究部医学系・教授）
村田　敏規（信州大学医学部・教授）
中西　啓（浜松医科大学医学部・助教）
曾根　三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）
北原　糺（奈良県立医科大学医学部・教授）
内藤　泰（神戸市立医療センター中央市民病院・参事）
前田　幸英（岡山大学病院・講師）
羽藤　直人（愛媛大学大学院医学系研究科・教授）
山下　裕司（山口大学大学院医学系研究科・教授）
中川　尚志（九州大学大学院医学研究院・教授）
東野　哲也（宮崎大学医学部・教授）
鈴木　幹男（琉球大学大学院医学研究科・教授）
小橋　元（獨協大学医学部・教授）
西尾　信哉（信州大学医学部・特任講師）
吉村　豪兼（信州大学学術研究院医学系・助教）

茂木　英明（信州大学医学部附属病院・特任准教授）
石倉　健司（北里大学医学部・教授）

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）
新谷　朋子（札幌医科大学耳鼻咽喉科）
小林　有美子（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）
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）
大上　麻由里（東海大学医学部耳鼻咽喉）
荒井　康裕（横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科）
佐久間　直子（日本医科大学耳鼻咽喉科）
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）
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（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
北尻　真一郎（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
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　祐子（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）
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）
高橋　晴雄（長崎大学病院聴覚・平衡センター）
松延　毅（日本医科大学耳鼻咽喉科学教室）
武田　憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
森本　千裕（奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群およびその類縁疾患について、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。

令和 3 年度は、前年度までの研究を継続し、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群の症例登録レジストリを管理・運営するとともに、全国の拠点医療機関に属する分担研究者および研究協力者より、患者の詳細な臨床情報および DNA 試料を収集し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）の詳細な検討を行なった。

若年発症型両側性感音難聴患者に関しては、前年度より登録症例数が 278 例増加し、合計で 1,177 例の詳細な臨床像が収集された。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く全体の 38%を占め、臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。遺伝学的検査が行われていた症例は全体の 81%で、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 19%（222 症例）を占めていたのに対し、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が 30%あった。前年度の診断基準改定で加えられた 4 遺伝子以外の原因遺伝子として、*MYH14* 遺伝子および *TMC1* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴に関与することを明らかにし論文として報告した。

アッシャー症候群に関しては、前年度より登録症例数が 27 例増加し、合計で 274 例の詳細な臨床像が収集された。また、全国疫学調査の結果を基に日本人における罹患者頻度および各サブタイプの頻度とその原因遺伝子に関して取りまとめ論文報告を行った。

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査 2 次調査を行い、詳細な臨床情報を収集した。また、症例登録レジストリに関しては前年度より登録症例数が 304 例増加し、合計で

476 例の詳細な臨床像が収集された。疫学的特徴として、確実例と疑い例がほぼ同等であること、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、原因不明、突発性難聴、ムンプスが原因であるケースが多かった。遅発性内リンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布していることが明らかとなった。

鰓耳腎症候群に関しては、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 87 例の登録が行われた。症状のみで診断されている例が 46%と多かったが、遺伝学的検査が活用され診断されている例も 25%に認めた。また、重症度や合併する各症候の詳細についても検討を行った。ワーデンブルグ症候群に関しても同様に、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 80 例の登録が行われた。また、臨床的特徴である色素異常等の症候の罹患者頻度に関して明らかとなってきた。登録された症例の中には部分しか症候を呈していない症例もあり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いため、遺伝学的検査の普及とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

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、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、また、②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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴および類縁疾患について患者の詳細な臨床情報を効率的に収集するためのデータベース（症例登録レジストリ）を構築し、All Japan の研究体制で臨床情報を収集するとともに、分析を行うことで、臨床的特徴や治療実態の把握および治療効果の解析を行い、エビデンスを確立することを目的としている。

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴およびワーデンブルグ症候群においては、遺伝子診断が客観的な診断基準となること、また疾患のサブタイプ分類にも重要な所見となることが明らかとなってきたため、症例登録レジストリに収集された症例を分析することを通して、疾患の自然経過（すなわち、難聴の進行の程度や視覚障害などの随伴症状の予後予測）の解明と、効果的な治療法の選択に有用であることなどが明らかとなってきた。本年度は前年度までの研究を継続するとともに、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群の予後と治療法を検討するために、レジストリに登録されている症例に関して原因遺伝子の種類ごとに難聴の進行や、人工内耳を主とした補聴装用効果の分析を行った。遅発性内リンパ水腫は、先行して難聴、のちにめまいを発症する難病であり、有効な治療法が確立していない。めまい発作を抑制する様々な

治療が選択されているが、治療法の有効性を含めた包括的な検討が必要である。前年度までの研究により、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患から、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなった。本年度は大幅に登録症例数が増加したので、改めて発症年齢を中心に本疾患の分析を行った。また、本調査研究と並行して全国疫学調査の２次調査を実施し詳細な臨床情報の収集および分析を行った。ワーデンブルグ症候群と鰓耳腎症候群に関しては昨年度開発した症例登録レジストリシステムの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、両疾患の臨床像を明らかにすることを目的に、疑い例も含めて収集した症例登録を進めた。

本研究を通して、各疾患についての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治療手法に関する新しい診療ガイドラインの作成を目指す計画である。これにより患者の QOL 向上に寄与すること期待される。

B．研究方法

本研究では、各々の疾患に関して臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群に関して症例登録レジストリを構築し、全国から臨床情報等を収集し、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症例登録レジストリおよび遺伝子解析

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こと（40 歳未満の発症)、(２）両側性であること、(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。元々の診断基準では、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たが、その後の研究により *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し希少な疾患である若年発症型両側性感音難聴に関して症例登録レジストリを用いた症例の詳細な臨床情報の収集を行うとともに、収集された臨床情報に基づき、遺伝子ごとの症例の臨床像、難聴の程度や、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症（RP）を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となり、長期に渡って日常生活に

多大な支障をきたすため、診断法・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人～6.8人とされる希少疾患であるため、病態解明、治療法ともに研究が進んでいない。臨床的にタイプ1、タイプ2、タイプ3のサブタイプに分類されており、原因遺伝子としてはタイプ1の原因として *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G* 遺伝子が、タイプ2の原因として *USH2A*、*ADGRV1*(*GPR98*)、*WHRN*(*DFNB31*)遺伝子が、タイプ3の原因として *CLRN1*、*HARS1* 遺伝子が知られている。しかしながら、希少な疾患であるため症例数が少なく、また進行性の経過を呈するため、臨床情報収集を行なった時期において重症度が異なるなどの課題があり、それぞれの遺伝子の頻度や遺伝子別の臨床像などは明らかにはなっていなかった。

そこで、本研究ではアッシャー症候群症例の各サブタイプ別の、頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、前年度までの研究を継続し症例登録レジストリを用いて詳細な臨床情報の収集をおこなった。また、収集された臨床情報に基づき、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。本年度は前年度までに実施した全国疫学調査1次調査で症例ありと回答した施設を対象に、全国疫学調査2次調査を実施、詳細な臨床情報の収集を行なった。また、全国疫学調査2次調査および症例登録レジストリシステムに収集された臨床情報の分析を行い、症例の臨床像や治療実態とその効果に関して検討を行った。

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、内眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例も知られているが、その頻度等に関しては未だ不明である。現在までに原因遺伝子として、*PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子が知られているが、それぞれの原因遺伝子の頻度およびそれぞれの遺伝子変異によるワーデンブルグ症候群症例の臨床的特徴は明らかとなっていない。そこで、本研究では前年度までに開発した症例登録レジストリの実運用を開始するとともに、全国の分担研究施設、研究協力施設よりワーデンブルグ症候群症例の詳細な臨床情報収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（５）鰓耳腎症候群に関する研究

鰓耳腎症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状を主な症候とする疾患であり指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがあるとされるが、その頻度等は明らかとなっていない。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、他に稀に *SIX1* 遺伝子変異による例が知られている。また、極めて低い頻度ではあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本年度は昨年度構築した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より詳細な臨床情報の収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（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に申請し承認を得て実施している。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。

また、遺伝子解析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、実施に当たり人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に関する倫理指針を遵守している。遺伝子解析に際しては、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 番号を付与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に関する研究

若年発症型両側性感音難聴の難病認定要件として、両側性の 40 歳未満での若年発症の難聴であるという症状以外に、7 遺伝子の変異（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1*）が同定されることとされているが、近年の遺伝子解析研究の成果により、*EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）には、元々の 7 遺伝子に加え、新たに追加となった 4 遺伝子、また遺伝子の変異が明らかではないものの臨床症状が診断基準に合致する「疑い例」も含めて情報収集および解析を行った。また、保険で検査が実施できるのが 7 遺伝子のみであるため、追加された 4 遺伝子および関与するその他の原因遺伝子を明らかにし、その種類と頻度（スペクトラム）を明らかにすることを目的に、次世代シークエンサーを用いて既知難聴原因遺伝子（63 遺伝子）の網羅的解析を行った。

その結果、本年度は症例登録レジストリに新たに 284 症例が追加で登録され合計 1177 症例となった。

1117 例の内訳として遺伝子まで同定されている確実例が 230 例で全体の 20%、臨床症状は満たすものの原因遺伝子が同定されていない例および 11 遺伝子以外の原因遺伝子が同定されている疑い例は 888 例で全

体の 75%であった（図１）。

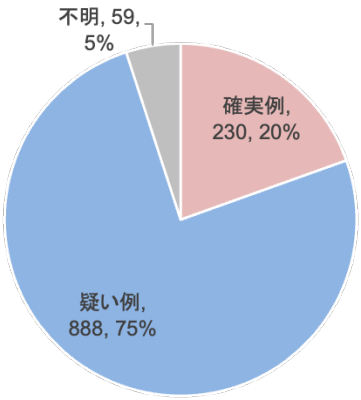


図1　登録された若年発症型両側性感音難聴症例と診断基準

罹患家族歴から推定される遺伝形式としては孤発例が 419 例（38%）と最も多く、次いで常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 381 例（35%）と多く認められた。他に常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式が 88 例（8%）、母系遺伝が 35 例（3%）に認められた（図２）。

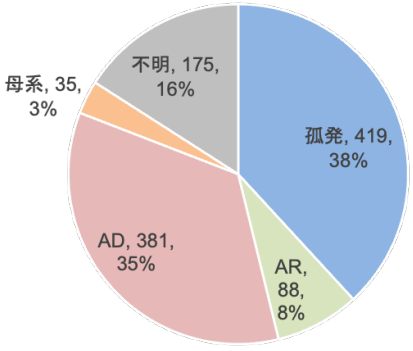


図2　登録された若年発症型両側性感音難聴症例の罹患家族歴から推定された遺伝形式

聴力に関しては、970 例（85%）の症例で難聴の進行が認められた（図 3）。また、聴力の変動を認める症例が 289 例（26%）に認められた（図４）。

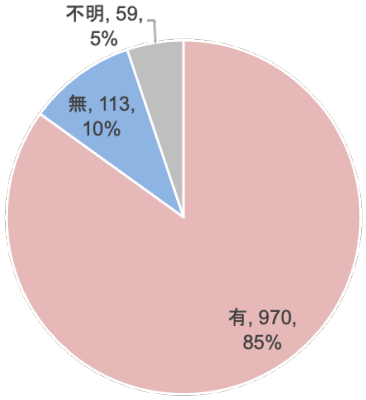


図3　若年発症型両側性感音難聴症例の難聴の進行の有無

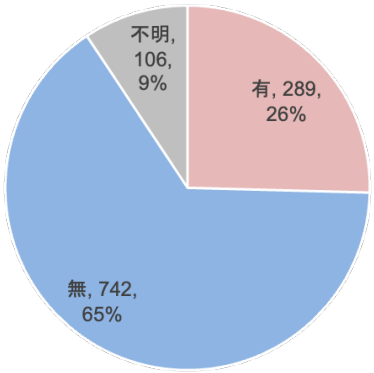


図4　若年発症型両側性感音難聴症例の聴力の変動

また、難聴以外の耳症状としては、耳鳴を有する症例が多く、667 例（59%）が耳鳴を自覚していた（図５）。めまいを随伴する症例は 212 例(19%)であった（図６）。

レジストリに登録された症例のうち、遺伝学的検査が行われていたものは全体の 81%（1,138 症例）であった（図 7）。
遺伝学的検査による原因遺伝子の解析結果に関して記載があった 822 例では、指定難病の要件となる 7 遺伝子に変異が同定され

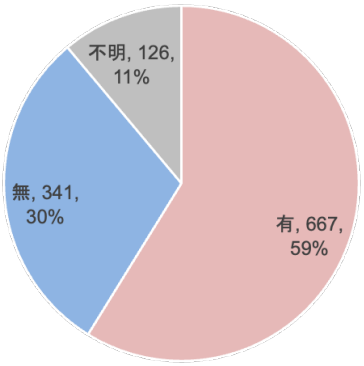


図5　若年発症型両側性感音難聴症例の耳鳴の合併

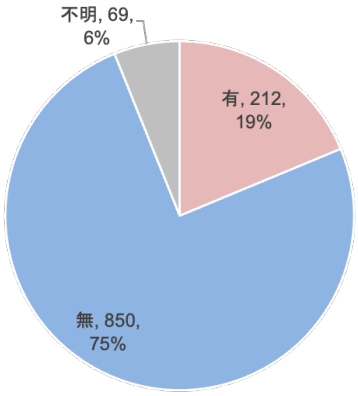


図6　若年発症型両側性感音難聴症例のめまいの合併

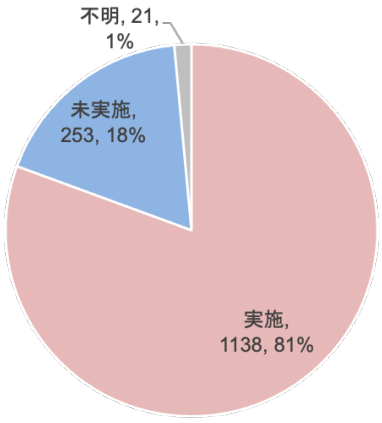


図6　若年発症型両側性感音難聴症例の遺伝学的検査の実施状況

た症例は全体の 222 症例(27%)であった。内訳としては *CDH23* 遺伝子変異による難聴が最も多く 70 例(8.5%)、次いで *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴が 60 例(7.3%)、*ACTG1* 遺伝子変異による難聴 26 例(3.2%)、*WFS1* 遺伝子変異による難聴 23 例(2.8%)、*COCH* 遺伝子変異による難聴 19 例(2.3%)、*TECTA* 遺伝子変異による難聴 18 例(2.2%)、*TMPRSS3* 遺伝子変異による難聴 6 例(0.7%)であった。また、2020 年に診断基準に追加された 4 遺伝子に変異が同定された症例は全体の 60 症例 (7.3%) であった。内訳としては *EYA4* 遺伝子変異による難聴が 14 例 (1.7%)、*MYO6* 遺伝子変異による難聴が 20 例(2.4%)、*MYO15A* 遺伝子変異による難聴 9 例(1.1%)、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴 17 例(2.1%)であった。また、遺伝子解析の結果、11 遺伝子以外の原因遺伝子に変異が同定されている症例が 122 例 (14.8%) に見られた。その他の遺伝子としては、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子等の遺伝子に変異が同定された。遺伝学的検査を実施したものの、現時点で原因遺伝子が判明していない症例が 418 症例と約半数 (50.9%) 認められた (図 8)。

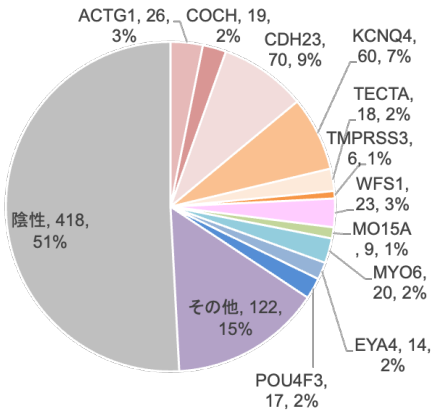


図8　若年発症型両側性感音難聴症例の原因遺伝子

本年度は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の一つである *CDH23* 遺伝子に関して、遺伝子変異の種類毎に発症年齢、聴力型の分析を行なった。その結果、日本人難聴患者に最も多く見られる p.P240L 変異、また p.E956K 変異では先天性の高度難聴を呈するのに対し、２番目に多い p.R1588W 変異、3 番目に多い p.R2029W 変異では遅発性の進行性難聴を呈することが明らかとなった。また、p.P240L のような先天性高度難聴型と p.R2029W のような遅発性の進行性難聴型の組み合わせの場合には、中間的な臨床像を呈し 10〜20 代発症の進行性の高障害型難聴を呈することが明らかとなった（図９、図 10）。また、*CDH23* 遺伝子変異による難聴の特徴を取りまとめて論文として報告を行なった（Usami et al., 2022）。

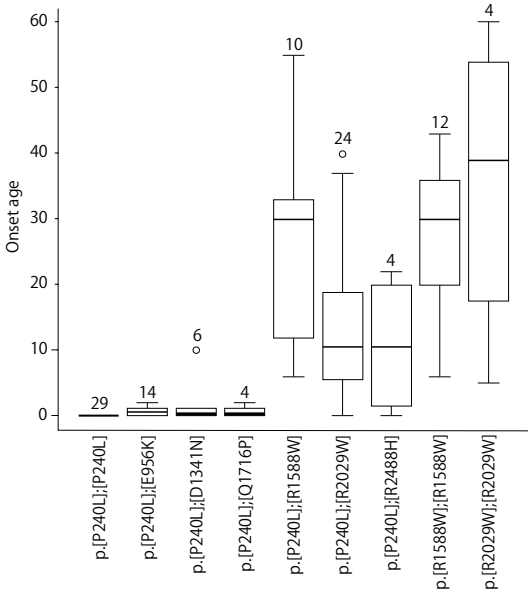
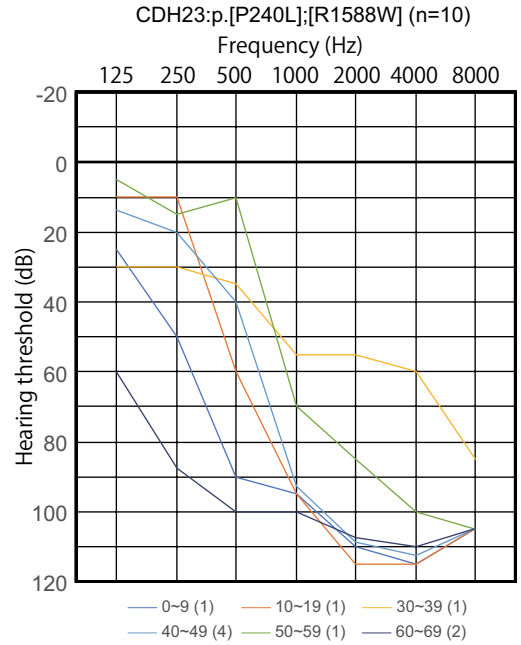


図9　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と発症年齢の関係



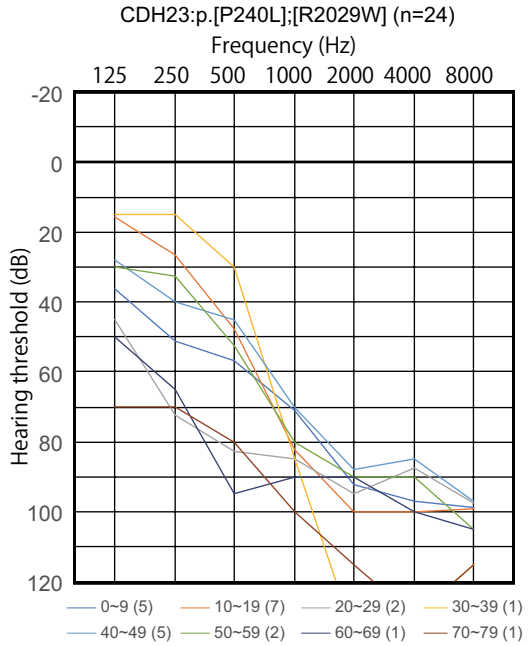


図 10　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と年代別の平均聴力

また、若年発症型両側性感音難聴を呈する新規の遺伝子として *MYH14* 遺伝子と *TMC1* 遺伝子の詳細な臨床像に関して分析を行った。

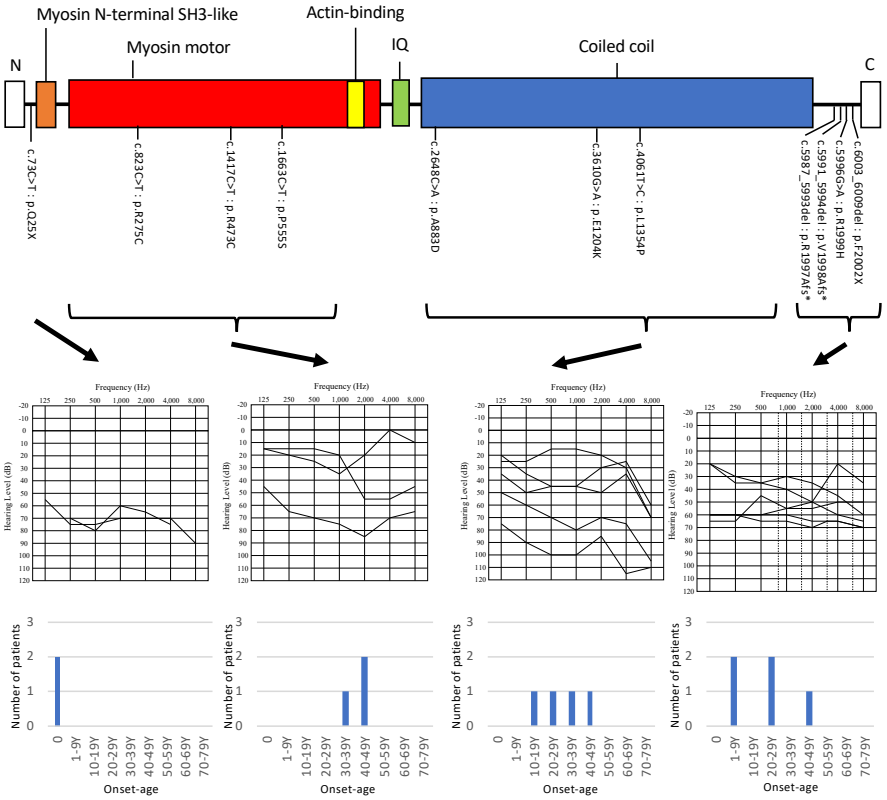


図 11　*MYH14* 遺伝子変異による難聴の変異部位と聴力像および発症年齢

*MYH14*遺伝子は常染色体顕性遺伝(優性遺伝）形式をとる難聴の原因遺伝子であり、比較的稀な原因遺伝である。臨床像的には 10 代から 40 代発症の進行性難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった（図 11、Hiramatsu et al., 2021）

TMC1 遺伝子は常染色体顕性遺伝（優性遺伝)形式をとる難聴と常染色体潜性遺伝(劣性遺伝）形式をとる難聴の両方の遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。臨床像的には常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる難聴の場合には 10 代発症の進行性の高音障害型難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった(図 12、Nishio & Usami 2022)。一方、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる難聴の場合には先天性重度難聴となることが明らかとなった。

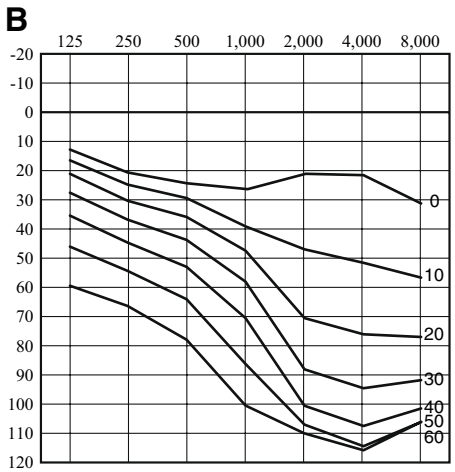


図 12　*TMC1* 遺伝子変異による難聴症例の年代別の聴力像

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴

本研究では、アッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に「疑い例」も含めて収集し、解析を行った。その結果、症例登録レジストリに新たに 27 症例追加され合計 245 症例の情報が収集された。

アッシャー症候群は診断基準上、１）臨床症状のみ（難聴+網膜色素変性症）、２）難聴+遺伝子、３）網膜色素変性症＋遺伝子の３つのカテゴリーにより診断がなされるが、現時点で遺伝学的検査が保険収載されていないこともあり、多くは１）の臨床症状のみで診断がなされており、全体の 78%を占めていた（図 13）。

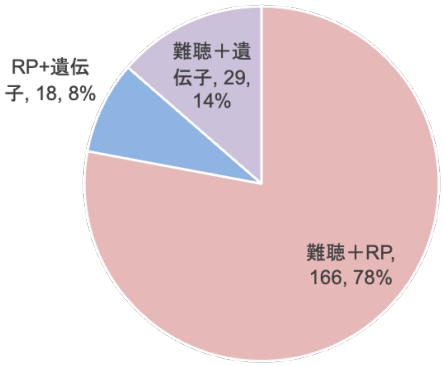


図 13　アッシャー症候群症例：診断カテゴリ

また、アッシャー症候群は臨床経過によりタイプ 1、2、3 に分類されるが、レジストリに登録された症例のうち、タイプ 1 が 43 症例（18%）、タイプ 2 が 67 症例（28%）、タイプ 3 が 52 症例（22%）、またタイプ不明が 78 症例（32%）であった（図 14）。

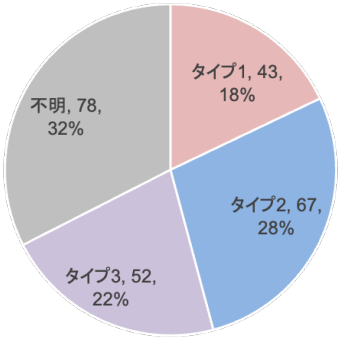


図 13　アッシャー症候群症例：タイプ分類

また、難聴、網膜色素変性症の診断時年齢に関しては、従来から言われている通り難聴は先天発症が多く、大部分の症例が 0-9 歳時に診断されていたのに対し、網膜色素変性症に関しては 10 代の診断が多いものの幅広い年齢で診断されていることが明らかとなった（図 14）

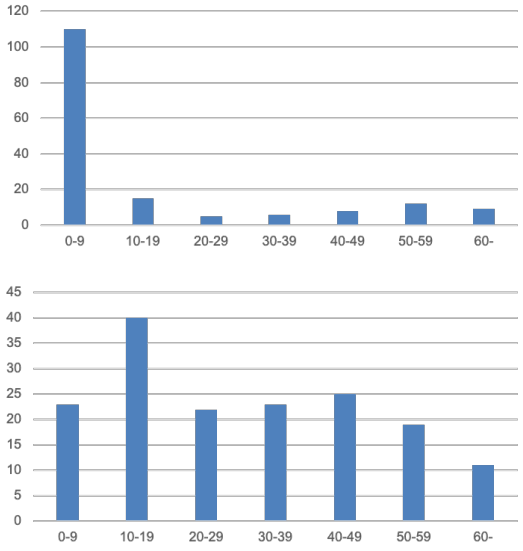


図 14　アッシャー症候群症例の各症状の診断時年齢の分布　上：難聴、下：網膜色素変性症

アッシャー症候群の遺伝形式については、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる

とされているが本研究の結果もそれを反映して、孤発例が 101 症例（45%）、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式が 40 症例(18%)で、全体の 63%を占めた。一方、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式は 9 症例（4%）であった（図 15)。

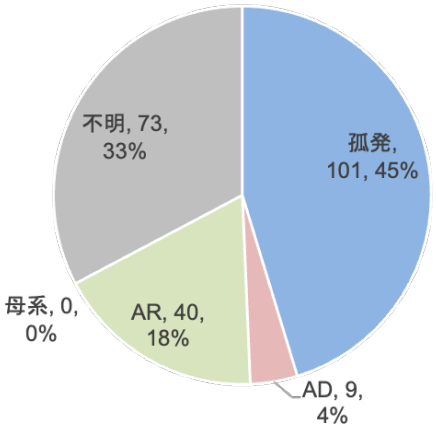


図 15 アッシャー症候群症例：遺伝形式

遺伝学的検査は、144 症例（59%）で実施されており、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった（図 16)。

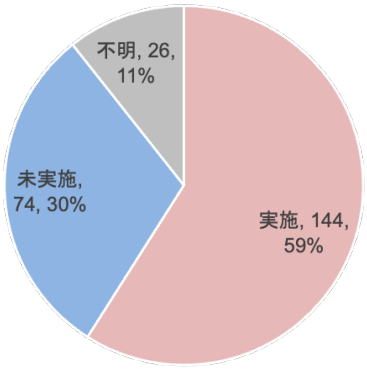


図 16 アッシャー症候群症例：遺伝学的検査実施状況

また、遺伝学的検査の結果としては、タイプ 1 では *MYO7A* 遺伝子変異症例が最も多く、次いで *CDH23* 遺伝子変異症例が多かった。一方、タイプ 2 では *USH2A* 遺伝子変異症例が大部分を占め、*ADGRV1* 遺伝子変異は比較的稀であることが明らかとなった。主たる原因遺伝子として検出された（図 17)。

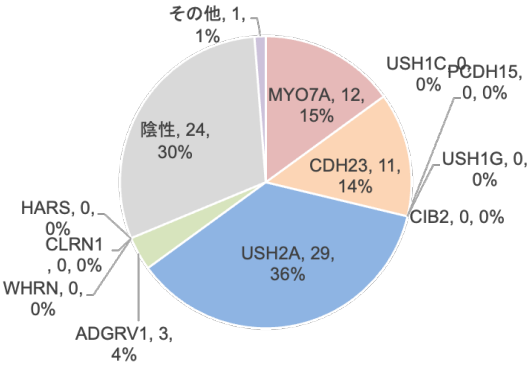


図 17 アッシャー症候群症例の原因遺伝子

難聴の程度としては、それぞれのタイプで異なるが、登録された症例のうちでは中等度難聴が最も多く 79 例(40%)を占めていた。また、高度難聴が 31 例(16%)、重度難聴が 48 例（25%）であった（図 18）

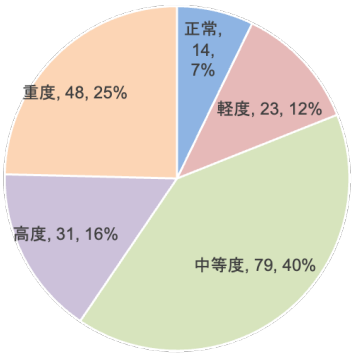


図 18 アッシャー症候群症例：難聴の程度

補聴状況としては難聴の程度に対応し補聴器・人工内耳を装用していることが明らか

となった（図 19）。

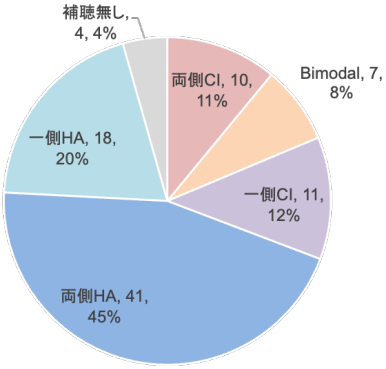


図 19 アッシャー症候群症例：補聴状況

アッシャー症候群の視覚症状としては夜盲、視野狭窄が広く知られているが各症状の発現率をまとめると表 1 のようになった。

表 1：アッシャー症候群の視覚症状

	有	無	不明
夜盲	156（69%）	24(11%)	46（20%）
視野狭窄	150（67%）	22（10%）	52（23%）
視力低下	149（67%）	35（16%）	37（17%）
羞明	71（33%）	35（16%）	110（51%）
白内障	70（32%）	69（32%）	78（36%）

また、眼底所見に関しても、診断基準に明記されている網膜血管狭小、骨小体様色素沈着を呈する症例が多いのに対し、多発白点はそれほど多く認められないことが明らかとなった（表 2）

表 2：アッシャー症候群の眼底所見

	有	無	不明
網膜血管狭小	97（48%）	21（10%）	84（42%）
骨小体様色素沈着	97（48%）	26（13%）	80（39%）
多発白点	28（14%）	85（42%）	88（44%）
視神経萎縮	46（23%）	66（33%）	88（44%）
黄斑変性	53（26%）	62（31%）	85（43%）

また眼科的検査としては診断基準に ERG、光干渉断層像、眼底自発蛍光が記載されているが、ERG が異常となる割合が最も高く、97%の症例で異常所見が認められている（図 20）

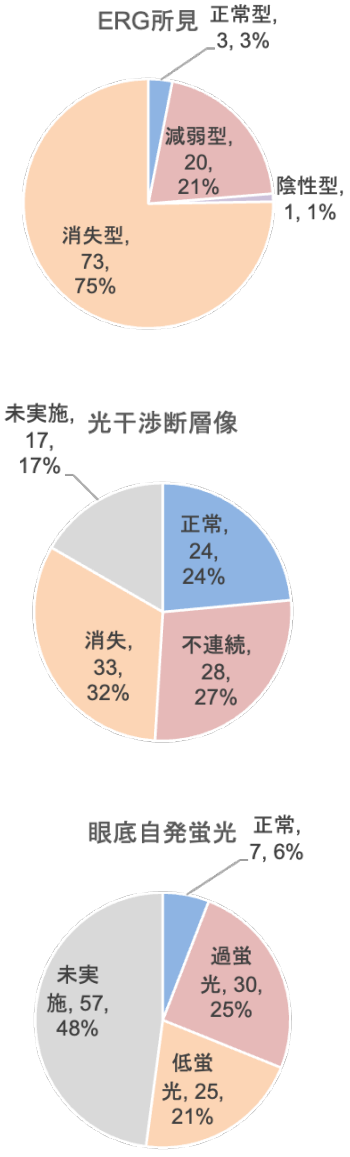


図 20：アッシャー症候群の眼科検査所見

また、アッシャー症候群の難病指定の状況としてはアッシャー症候群として申請されているケースが 26 例(11%)、RP のみで申請されているケースが 38 例(16%)であり、

約半数の 78 例(32%）は指定難病の申請がなされていなかった（図 21)。

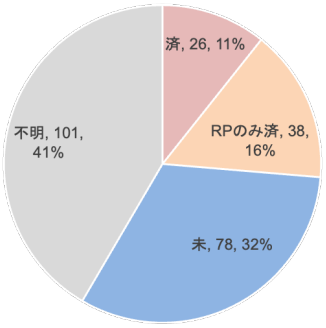


図 21:アッシャー症候群の難病指定の状況

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった結果、症例登録レジストリに新たに 68 例が登録された。また、並行して本疾患の全国疫学調査の 2 次調査が実施され 236 例の詳細な臨床情報を収集することができた。2 次調査の症例のデータも症例登録レジストリに登録し、昨年度と比較して 304 件のデータが増加し、合計で 476 例のデータを集積することができた。

遅発性内リンパ水腫症例登録レジストリに登録された症例のうち、診断基準に基づく確実例は 281 症例 (61%)、疑い例は 176 症例（39%）であった（図 22)。

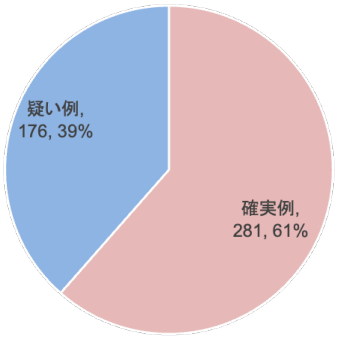


図 22:遅発性内リンパ水腫:診断基準

また、タイプ別に分類すると、同側型が 289 症例（65%)、対側型が 155 症例（35%）であった（図 23)。

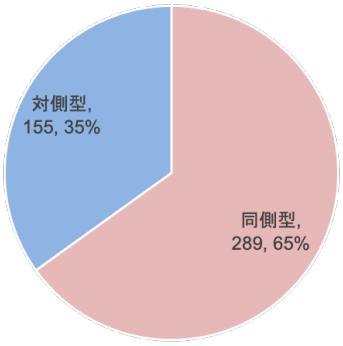


図 22:遅発性内リンパ水腫:タイプ

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の発症年齢は 0〜9 歳で最も頻度が高く、次いで 60 代が多かった。(図 23)。

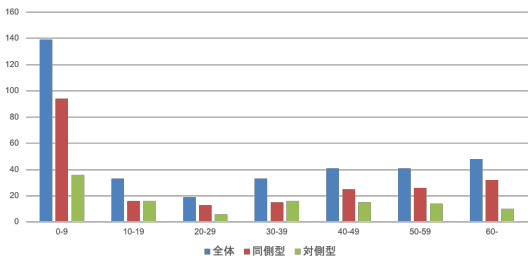


図 23 遅発性内リンパ水腫:先行する高度難聴の発症時期

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の原因としては原因不明が最も多く 121 例（38%）であり、次いで突発性難聴 120 例（37%)、ムンプス難聴 43 例（14%）が多く認められた（図 24)。

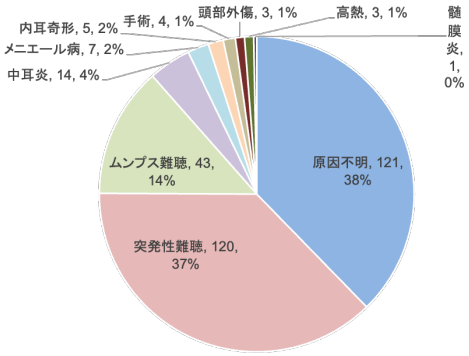


図 23 遅発性内リンパ水腫：先行する高度難聴の原因

遅発性内リンパ水腫では、高度難聴を発症した後にめまい発作を発症するのが特徴であるが、その時期は 0〜80 歳代までさまざまであった。同側型では 30 歳までの発症が多いのに対して、対側型は 60 歳代の発症が多くみられた（図 24)。

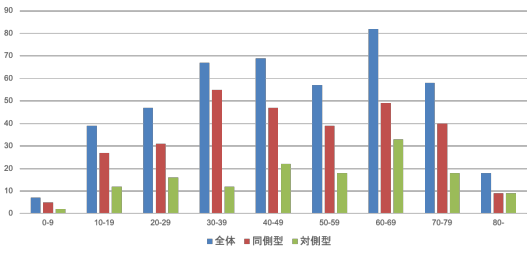


図 24 遅発性内リンパ水腫の発症年齢

遅発性難聴発症時期の分布のパターンより、遅発性難聴患者を 40 歳未満で発症した群と 40 歳以上で発症した群に分けて、先行する高度難聴の原因を比較したところ、どちらの年齢でも原因不明が最多であるが、40 歳未満の若年発症群ではムンプス難聴の割合が高く、40 歳以降発症の群では突発性難聴の割合が高いことが明らかとなった（図 25)。

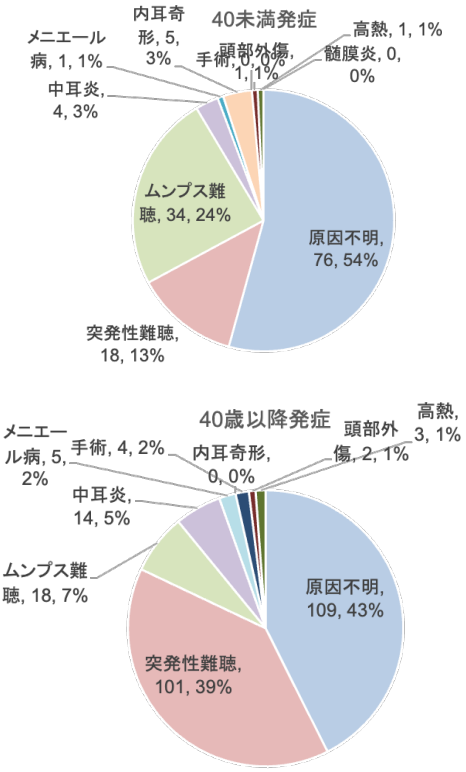


図 25 遅発性内リンパ水腫の発症年齢別に見た先行する高度難聴の原因、上：40 歳未満発症、下：40 歳以上発症

また、平衡機能障害の重症度に関しては、初診時の時点で軽症例が多く、224 例で全体の 52%を占めていた。また、中等度症例が 66 例（15%)、高度平衡機能障害は 21 例（5%)であった。また、治療後 6 ヶ月時点での平衡機能障害の重症度は正常が 152 例（47%)と増加しており、平衡機能に関しては治療による改善が認められる例が多いことが明らかとなった（図 26)。

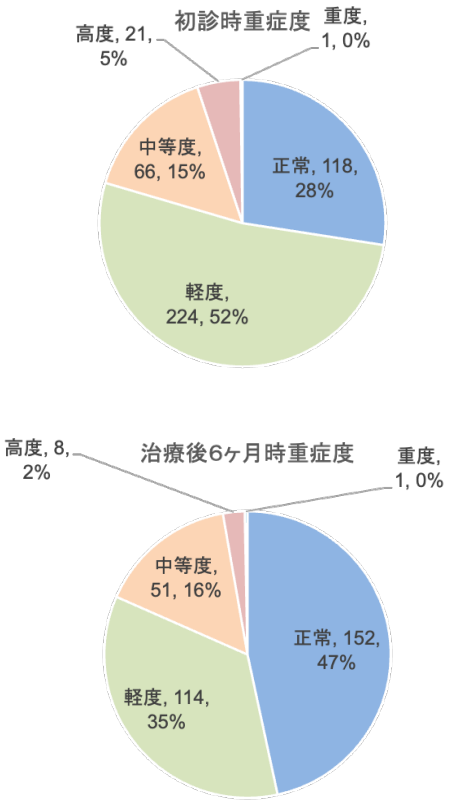


図 26 遅発性内リンパ水腫：平衡機能障害重症度、上：初診時、下：治療後6ヶ月時

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例もある。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 36 症例追加され合計 80 症例の情報が収集された。

症例登録レジストリに登録された 80 症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数は 64 例（84%）で大部分は臨床症状のみで診断がなされていたが、遺伝学的検査が活用されている症例も 12 例（16%）で認められた（図 27）。

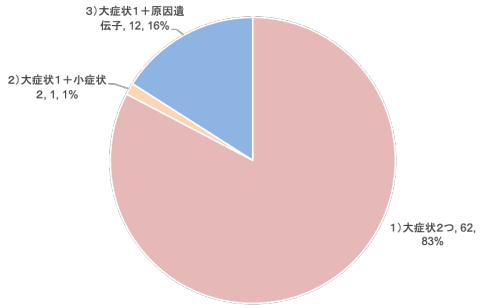


図 27 ワーデンブルグ症候群：診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、孤発例が 29 症例（40%）、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 26 症例（36%）、劣性遺伝形式が 2 症例（3%）、不明が 15 症例（21%）であった（図 28）。

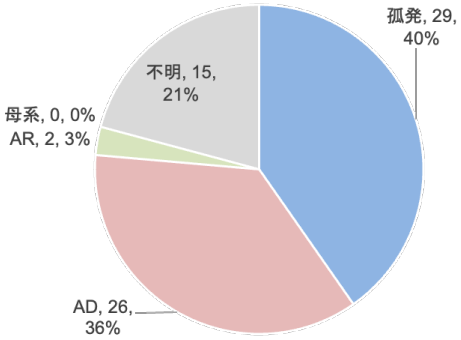


図 28 ワーデンブルグ症候群：遺伝形式

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、*PAX3* 遺伝子変異が 6 例（18%）、*SOX10* 遺伝子変異が 7 例（21%）、*MITF* 遺伝子変異が 8 例（23%）、*EDN3* 遺

伝子変異が 1 例（3%）、*EDNRB* 遺伝子変異が 3 例 (9%) に同定されていた (図 29)。

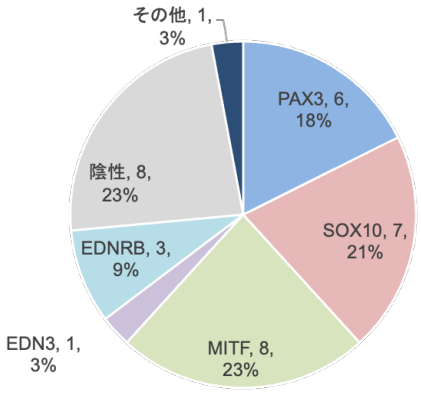


図 29 ワーデンブルグ症候群：原因遺伝子

ワーデンブルグ症候群による難聴は、さまざまなパターンをとることが知られているが、重症度としては重度難聴が最も多く、45 例（66%）に見られた。また、高度難聴症例が 9 例（13%）、中等度が 5 例（7%）軽度難聴が 3 例（5%）であった（図 30）。

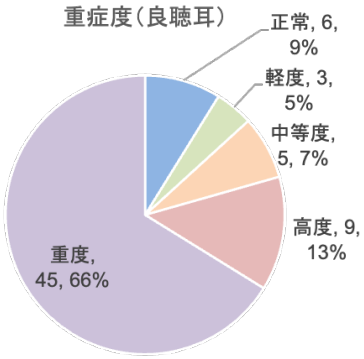


図 30 ワーデンブルグ症候群：難聴の程度

また、ワーデンブルグ症候群に伴う難聴の特徴として、両側性の難聴のみならず一側性難聴を呈する例があることも知られているため、聴力の左右差を検討した。その結果、多くの症例は左右差が 15dB 未満で両側性の難聴を呈していたが、15dB 以上の左右差を有する症例も 30%に認められた（図 31)。中には 60dB 以上の差を有する症例もおり、本研究においても一側性の重度難聴を呈する例がいることが確かめられた。

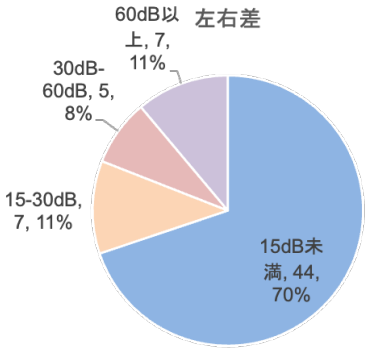


図 31 ワーデンブルグ症候群：聴力の左右差

また、内耳奇形を伴う難聴症例もワーデンブルグ症候群の特徴の一つとして知られているため奇形の有無に関しても調査を実施したところ、内耳奇形は 25%に認められた。奇形の種類としては蝸牛低形成が 13 例、蝸牛神経低形成が 2 例、半規管低形成が 9 例であった。＊複数の奇形を有する重複例を含む（図 32)。

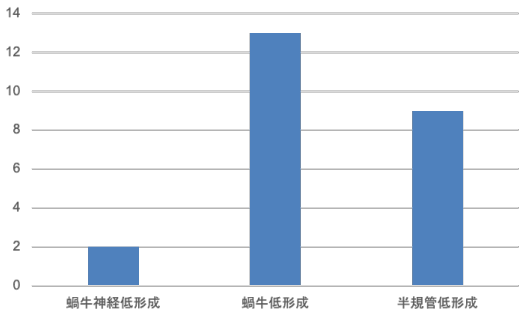


図 32 ワーデンブルグ症候群：内耳奇形

随伴症状としては、虹彩色素異常が最も多く認められ全体の 87%に見られた。虹彩色素異常の種類としては、完全虹彩異色が最

も多く 20 例に見られた。他に輝く青色虹彩、部分的虹彩異色、低形成の青色虹彩などの色素異常が認められた。＊複数の色素異常の重複例を含む（図 33）。

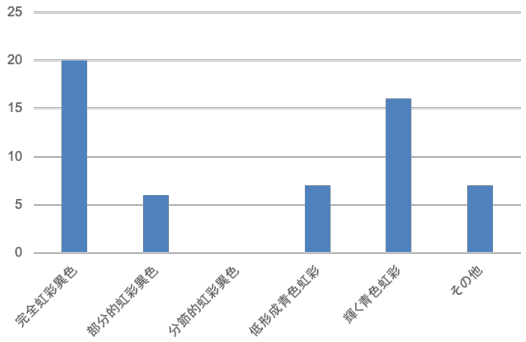


図 33 ワーデンブルグ症候群：虹彩色素異常

また、毛髪色素異常は全体の 32%に認められた。毛髪低色素の症例が 11 例と最も多く、次いで前頭部白髪束が 8 例に認められた（図 34）

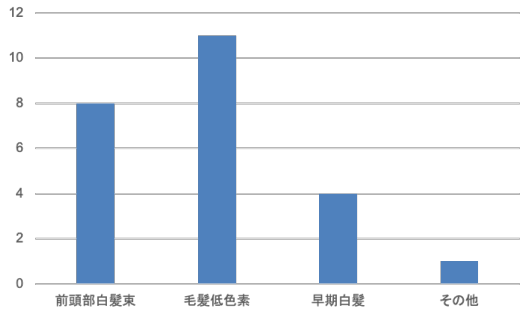


図 34 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

皮膚色素異常に関しては比較的少なく、全体の 8%に認められた。種類としては先天性白皮、雀卵斑がそれぞれ 3 例に認められ、部分白子症は 1 例のみであった（図 35）。

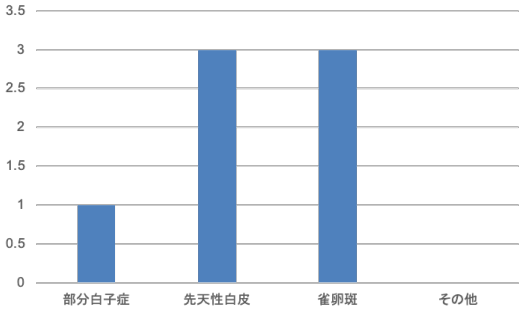


図 35 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

また、ワーデンブルグ症候群の特徴的な症候としては内眼角離開が 18 例（25%）、ヒルシュスプルング病が 7 症例（9%）に認められた。上肢の奇形を伴う症例は認められなかった。また、その他の症候としては精神運動発達遅滞が 8 例、広汎性発達障害が 4 例、二分脊椎が 1 例に認められた（図 36）。

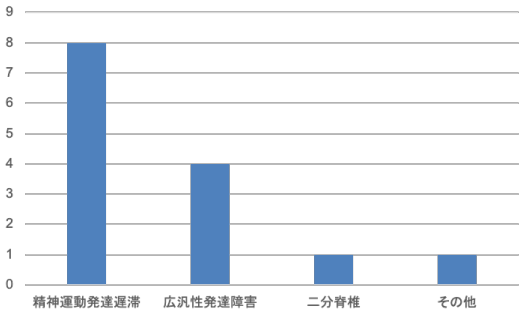


図 36 ワーデンブルグ症候群：その他の症候

（5）鰓腎耳症候群に関する研究

鰓耳腎（Branchio-oto-renal：BOR）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状をもつ指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがある。本疾患は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、稀に *SIX1* 遺伝子変異が認められる。また、他に極めて低い頻度で

はあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本症候群は先天性高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約 2 %を占めるとされ、鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまである。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 28 症例追加され合計 87 症例の情報が収集された。

鰓耳腎症候群の診断基準として、①家族歴のない患者では、主症状を 3 つ以上、または、主症状を 2 つ以上でかつ遺伝子診断された者、または②一親等に家族歴のある患者では、主症状を 1 つ以上かつ遺伝子診断された者と定められている。症例登録レジストリに登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例は 34 例 (46%) であった。一方、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例 (25%) であった (図 37)。

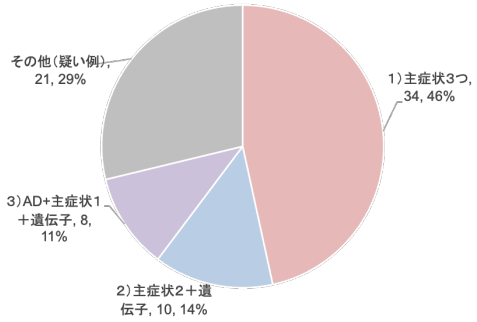


図 37 鰓耳腎症候群:診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) が 40 症例 (48%)、孤発が 12 症例 (15%)、母系遺伝形式が 2 症例 (2%)、不明が 29 症例であった (図 38)。

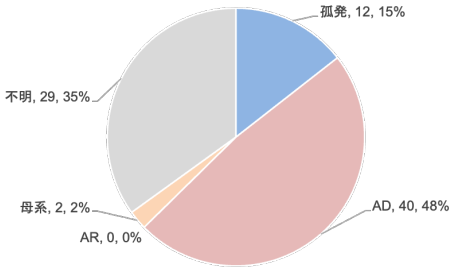


図 38 鰓耳腎症候群:遺伝形式

登録された症例のうち、40 症例で遺伝学的検査が実施されており、*EYA1* 遺伝子変異が 22 例(58%)、*SIX1* 遺伝子変異が 4 例(10%)であった (図 39)。

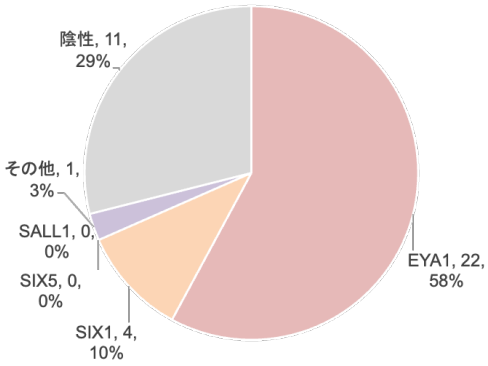


図 39 鰓耳腎症候群:原因遺伝子

鰓耳腎症候群において認められた難聴は、軽度～中等度難聴が多く、軽度難聴が 17 例 (21%)、中等度難聴が 38 例 (48%)、高度難聴が 6 例 (8%)、重度難聴が 8 例 (10%) を占めていた (図 40)。
また、鰓耳腎症候群の難聴の特徴として、伝音難聴を呈することが知られているため、聴力検査の気導骨導差に関しても検討を行なった。その結果、15dB 以上の気導骨導差

を有する症例が 50 例（79%）と全体の過半数を占めていることが明らかとなった（図 41）

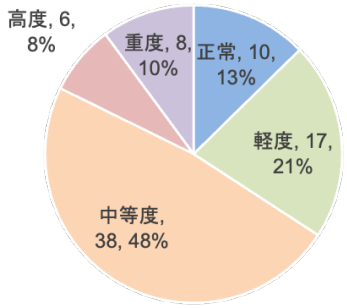


図 40 鰓耳腎症候群：難聴の程度

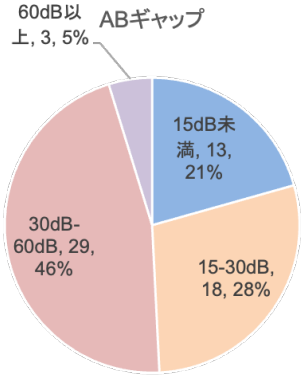


図 41 鰓耳腎症候群：気導骨導差

また、随伴する鰓原性奇形では、耳介奇形が 23 症例（35%）に認められた。耳介奇形の種類としては小耳が 7 例と最も多く、コップ耳が 6 例、耳介奇形、耳介低形成が 4 例、耳介低位が 3 例であった（図 42）

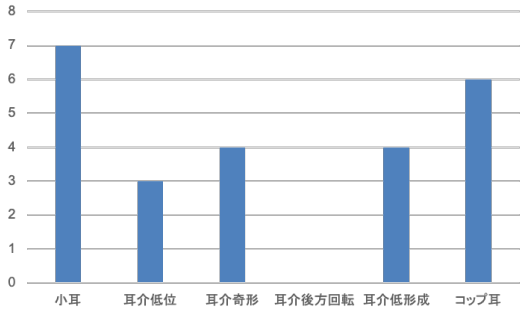


図 42 鰓耳腎症候群：耳介奇形

外耳奇形は 8 症例（10%）と比較的稀な症候であり、外耳道閉鎖が 3 例、外耳道狭窄が 5 例であった。

中耳の奇形は鰓耳腎症候群に比較的多く認められる奇形であり全体の 65%の症例で認められた。奇形の種類としては耳小骨の奇形が 31 例と最も多く、次いであぶみ骨固着が 21 例に認められた（図 43）。また、内耳奇形も比較的多く全体の 62%の症例に認めた。内訳としては蝸牛低形成が最も多く 29 例に見られ、他に前庭水管拡大や外側半規管低形成が見られた（図 44）

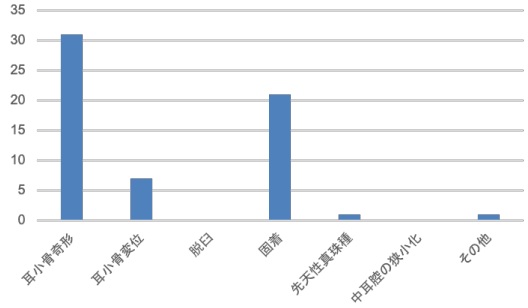


図 43 鰓耳腎症候群：中耳奇形

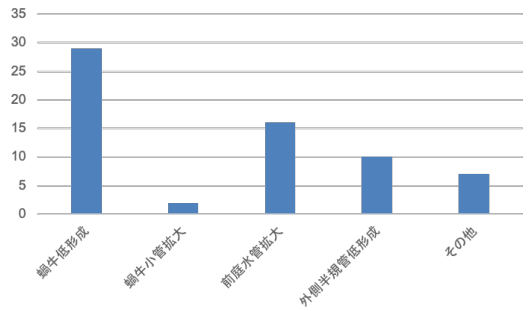


図 44 鰓耳腎症候群：内耳奇形

また、鰓原性奇形としては耳瘻孔・頸部瘻孔が多く 82%の症例に認められた。鰓溝性嚢胞は比較的稀で 13%の症例に、耳小窩は 1 症例のみに認められた（表 3）。

表3:鰓耳腎症候群:鰓原性奇形

	一側	両側	無
耳瘻孔・頸部瘻孔	14（18%）	49（64%）	14（18%）
鰓溝性嚢胞	3（6%）	4（7%）	48（87%）
耳小窩	0（0%）	1（2%）	44（98%）

また、鰓耳腎症候群に伴う腎奇形は、15 例（20%）に認められたが、耳鼻咽喉科ベースの調査で有るため、不明な症例が多くを占めた（図 45）。また、内訳としては腎低形成が多く見られた（図 46）

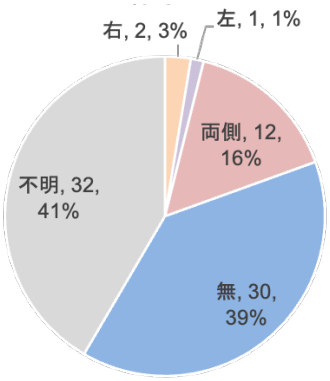


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形の有無

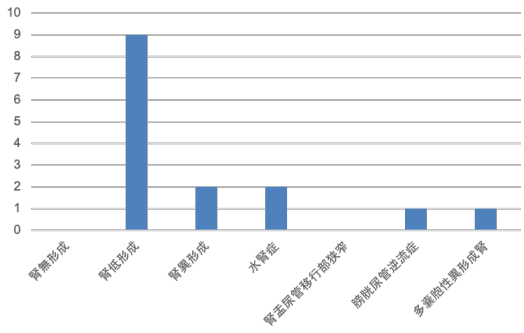


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形

D. 考察

本研究では、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関に属する分担研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。新たに、若年発症型両側性感音難聴は 284 症例増加し全体で 1,177 症例に、アッシャー症候群症例は 27 症例増加し全体で 245 症例、遅発性内リンパ水腫は 304 症例増加し全体で 476 症例、ワーデンブルグ症候群は 36 症例増加し全体で 80 症例、鰓耳腎症候群は 28 症例増加し全体 87 症例が登録された。聴力像や随伴症状など、今後さらに多くの症例の情報を集積し、疑い例含め詳細に検討していく必要があると考えられる。

若年発症型両側性感音難聴

症例登録レジストリに登録された若年発症型両側性感音難聴症例の家系情報から、遺伝形式としては孤発例が最も多いが、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる症例も多く、全体の 35%（381 症例）を占めることが明らかとなった。このことより、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。遺伝学的検査は保険収載されており、また 2018 年より株式会社ビーエムエルが受託検査項目として実施されていることもあり、全体の 81%（1,138 症例）で実施されていた。

原因遺伝子の解析結果では、元々の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%(222 症例)を占めていた。また、2020 年の診断基準改定で追加された *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子の 4 遺伝子に変異は同定される症例は 60 症例あり 7.3%を占めていた。また、その他の遺伝子が関与する例が 122 例（15%）に認められた。そのうち、*MYH14* 遺伝子変異による難聴および *TMC1* 遺伝子変異による難聴では、若年発症の進行性難聴を呈しこ

とが明らかとなったため、今後の診断基準改定の際に追加することが妥当であると考えている。難聴の程度は様々であったが、進行性難聴を呈する症例が多く、難聴の程度に応じて補聴器や人工内耳などが選択されていた。
これら遺伝子変異を含め収集された臨床情報のさらなる検討を行い、診断基準の改定・および診療ガイドラインの改定を計画している。

アッシャー症候群

本年度までにレジストリに登録されたアッシャー症候群のうちタイプ 1 が 18%、タイプ 2 が 28%とタイプ 2 の方が多いことが明らかとなり、欧米における頻度と類似していることが明らかとなった。一方、タイプ不明とされる症例が 32%に見られた。これは、アッシャー症候群が耳鼻咽喉科と眼科のふたつの診療科をまたぐ難病であるため、それぞれの専門でない症状に関して明確な診断ができないことが一因であると考えられる。
遺伝学的検査は過半数の 144 症例（59%）で実施されていたが、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった。遺伝学的検査を実施した症例では、70%で原因遺伝子が同定されていた。アッシャー症候群の遺伝学的検査は調査時点では保険収載されていないため、若年発症型両側性感音難聴と比べ実施割合が低いことが考えられ早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。
難聴の程度は従来の報告通りタイプ毎に大きく異なっていた。そのため補聴器や人工内耳などそのため補聴機器の選択もタイプ分類や原因遺伝子毎に検討されるべきであると考えられる。また、眼科的症候としては夜盲と視野狭窄、視力低下の割合が多かった。眼底所見では網膜血管狭小、骨小体様色素沈着が多かった。また検査所見では ERG の以上が最も多く全体の 97%で異常所見が見られており、アッシャー症候群の診断には ERG 検査が最も有用であることを改めて確認することができた。

遅発性内リンパ水腫

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査の 2 次調査を実施し 236 例分の症例の詳細な臨床情報が収集された。症例登録レジストリに集積された症例と合わせて、その疫学的特徴、臨床的特徴を検討した。
その結果、確実例が役 60%と多く、また同側型が全体の 2/3 を占めていた。先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、先行する高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順に多かった。遅発性内リンパ水腫のの発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが 30 代と 60 代にピークを持つ 2 峰性に分布していることが明らかとなった。また、発症年齢別に先行する難聴の原因に関して分析を行なったところ、40 歳未満発症の群では、ムンプス難聴の症例が多いのに対し、40 歳以降発症の群では突発性難聴が多いことが明らかとなった。
希少な疾患であること、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ため、今後、さらに症例を集積し疫学的・臨床的特徴を分析することが必要である。

ワーデンブルグ症候群

昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までレジストリに 80 症例の登録がなされた。診断基準としては臨床症状のみから診断されている症例が全体の 83%を占めており、遺伝学的検査が活用されている症例数は 16%であった。遺伝形式としては 36%が常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる家系であったが、孤発例も 40%に認められた。これら孤発例が生じる原因として、*de novo* 変異が比較的多く見つかることに加え、1 親等近親者が部分的にしか症状を有してなく、非罹患者と診断されている例が考えられるため、遺伝学的検査を行うことが重要である。

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、25 症例で原因遺伝子となる *PAX3*、*MITF*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子変異が同定されており、遺伝学的検査を行えば、本症候群患者の 2/3 に原因遺伝子が同定されると考えられる。また、本疾患で難聴に伴う随伴症状としては、虹彩色素異常が多く認められ、また、その他の随伴する色素異常ならびに奇形もある程度の頻度で認められた。加えて、精神運動発達遅滞や広範性発達障害を伴う症例も 15%程度に認められることが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群は特徴的な臨床症状があることから臨床的に診断される例が多いが、難聴・随伴症状ともに不完全浸透であり、随伴症状を伴わない例もあること、なおかつ原因遺伝子の検出率が比較的高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられた。

鰓耳腎症候群

ワーデンブルグ症候群と同様に、昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までに 87 症例の詳細な臨床情報が集積された。登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例が 34 例で約半数、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例（25%）であり、比較的高い頻度で遺伝学的検査が活用されていることがわかった。登録された 87 症例のうち、40 例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、26 症例で原因遺伝子となる *EYA1*、*SIX1* 遺伝子変異が同定されていた。また、本疾患において、鰓原性奇形や耳瘻孔・頸部瘻孔が高い頻度で認められたこと、中耳、内耳奇形が 60%異常の症例に認められることが明らかとなり、耳介奇形の頻度 35%と比して多くの症例が有する症候であることが明らかとなったため、今後、診断基準の改定・診療ガイドラインの改定、および指定難病認定取得のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

また、腎奇形に関して、本調査研究では耳鼻咽喉科ベースであったため情報が少なかったが、低形成腎の割合が高いことが明らかとなった。今後、小児科などの診療科と連携しながら調査・研究を進めていく必要性が明らかとなった。

E．結論

令和 3 年度は、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫に加え、ワーデンブルグ症候群（WS）、鰓耳腎（BOR）症候群ついて、臨床実態を効率的に把握することを目的に、患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジ

ストリ）を構築し、臨床情報を収集するとともに、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）に基づき臨床的特徴を解析した。その結果、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴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ができた。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のうち、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる原因遺伝子が多く、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、遺伝学的検査が行われていた症例は全体の81%で広く用いられていることが明らかとなった。原因遺伝子の解析結果では、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%を、2020 年に追加された 4 遺伝子が 7.3%を占めていたが、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が15%あった。この中で、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子の 2 遺伝子に関しては遅発性の進行性難聴を呈することが確認されたため、次年度以降診断基準改定時に追加する予定である。

アッシャー症候群に関しては、サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなり、難聴や視覚障害に対する今後の介入方法の検討に資する結果が得られた。アッシャー症候群は特徴的な臨床症状があり、なおかつ原因遺伝子の検出率が高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

遅発性内リンパ水腫の疫学的特徴として、確実例とが全体の 60%を占めており、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く原因としては、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順であることが明らかとなった。また遅発性ないリンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが、40 歳未満発症の症例ではムンプス難聴罹患例が多く、40 歳以降発症の症例では突発性難聴罹患例が多いことが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群および鰓耳腎症候群は、昨年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始した。両疾患ともに、難聴だけでなく特徴的な付随する症状（例えばワーデンブルグ症候群の色素異常や、鰓耳腎症候群の鰓原性奇形や腎奇形）があり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いことから、遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

本調査研究で運用している症例登録レジストリに集積されたデータに基づき、詳細な検討が行われることで得られた成果は、各疾患の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考えられ得る。

F．研究発表

1. 論文発表

[1] Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.

[2] Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai

R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.

[3] Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.

[4] Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.

[5] Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.

[6] Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.

[7] Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

[8] Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.

[9] Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.

[10] Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.

[11] Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC*-associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.

[12] Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss.Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.

[13] Uehara N, Fujita T, Yamashita D,

Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
[14]宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
[15]大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
[16] 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
[17] 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
[18] 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
[19] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
[20]宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
[21]宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.

2. 学会発表

[1] 石川浩太郎、宇佐美真一: 難聴遺伝学的検査で原因診断できた家族性難聴家系. 第 122 回日本耳鼻咽喉学会.2021.5.15. 国立京都国際会館
[2] 岡晋一郎、高橋優宏、古舘佐起子、小山田匠吾、岩崎聡、宇佐美真一: 当科における難聴遺伝子検査結果について. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[3] 春日麻里子、品川潤、吉村豪兼、工 穣、宇佐美真一: 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴の臨床経過に関する検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[4]宇佐美真一: シンポジウム 2 難聴遺伝子診断の進歩. 第 66 回日本人類遺伝学会. 2021.10.14. パシフィコ横浜
[5] 西尾信哉、宇佐美真一: *TMC1* 遺伝子変異による難聴患者とその臨床像. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[6] 佐久間直子、松延毅、鈴木宏隆、青木秀治、宇佐美真一、大久保公裕: 当科における難聴の遺伝学的検査の現状. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[7] 久保田江里、岩崎聡、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、北村寛志、高木嶺、植草智子、櫻井梓、渡邊佳奈、宇佐美真一: 一側性難聴の聴取における主観的評価ー突発性難聴例に対する全国アンケート調査より. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京
[8] 荒井康弘、森下大樹、和田昴、高田顕太郎、西尾信哉、宇佐美真一、折舘伸彦: 新規 *USH1C* ホモ接合体変異による非症候群性常染色体劣性遺伝 DFNB18 の 1 例. 第 31 回日本耳科学会学術講演会

2021.10.15. ヒルトン東京

[9] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査（第一次調査）. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京

[10] 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、宇佐美真一、佐藤宏昭: 岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[11] 西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 若年発症型両側性感音難聴の診断基準改定. 第 66 回 日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[12] 堀江理恵、相宗菜摘、小島憲、西尾信哉、宇佐美真一、伊藤壽一、和田敬仁: 若年発症型両側性感音難聴症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[13] 吉村豪兼、品川潤、西尾信哉、宇佐美真一、工　穣: 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[14] 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[15] 中西啓、喜夛淳哉、西尾信哉、宇佐美真一、三澤清: *TECTA* 遺伝子変異が同定された常染色体優性遺伝性難聴家系における聴力像の検討. 第 66 回　日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[16] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析. 第 80 回日本めまい平衡医学会学術講演会. 2021.11.11. JP タワーホール＆カンファレンス

G. 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

II. 分担研究報告

令和３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

当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討

研究分担者　松原　篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
佐々木　亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究「難治性聴覚障害に関する調査研究」において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。分担研究施設として本施設が今年度症例登録を行ったのは若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。今回はその症例の詳細について検討した。今後は症例の家族も聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大して登録症例を増やしていく予定である。

Ａ．研究目的

本研究班では、原因不明の難治性聴覚障害について、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っている。

今回は、当施設において令和３年度にレジストリに追加した症例について詳細に検討することを目的とする。

Ｂ．研究方法

2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日の間に弘前大学医学部附属病院耳鼻咽喉科、難聴専門外来を受診した症例についてカルテレビューを行い若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群 (branchio-oto-renal：BOR 症候群)、ワールデンブルグ症候群の症例を抽出した。症例の遺伝子検査の結果、病歴、聴力経過、家族歴等を検討した。

（倫理面への配慮）

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）について弘前大学倫理委員会の承認を得ている。

Ｃ．研究結果

研究対象期間中に当院難聴専門外来を受診しレジストリへの登録を行ったのは、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1

例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。下記に症例を提示する。

○症例 1

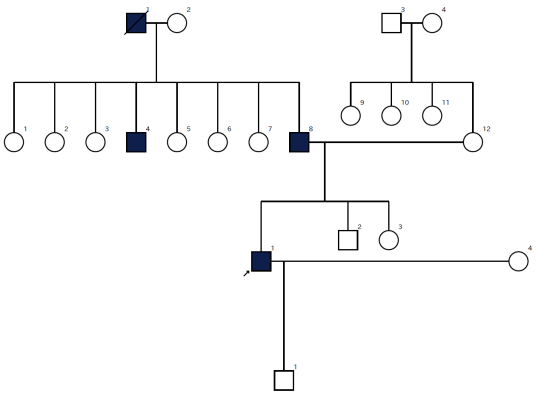
若年発症型両側性感音難聴　42 歳、男性

【現病歴】

30 歳の頃より両側難聴を自覚し、徐々に進行していった。近医を受診し、両側高度感音難聴を指摘され当科へ紹介となった。

【家族歴】

父、父の兄、父方の祖父に難聴あり。



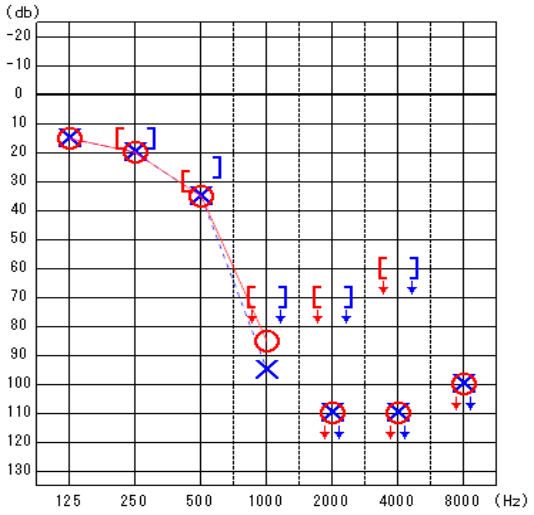
【遺伝学的検査】

KCNQ4 遺伝子変異（211 del C）。

【経過】

現時点では日常生活に不便は生じないということで補聴器装用の希望もなかった。しかし遺伝カウンセリングにて進行性難聴であることと、難聴の原因は内耳にあることから人工内耳の効果が期待されることを説明し、現在検討中である。また、オージオグラムは提示していないが父も難聴があり、人工内耳の適応と考えられた。

【純音聴力検査】



○症例 2

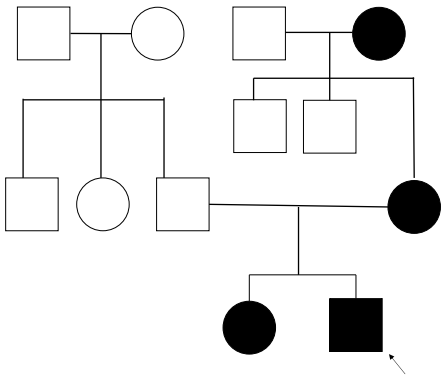
BOR 症候群　0 歳、男性

【現病歴】

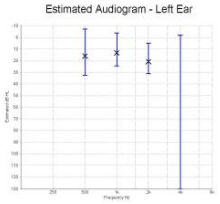
36 週 6 日、自然分娩で出生。新生児聴覚スクリーニングは pass。左耳瘻孔を認めた。BOR 症候群の家族歴があるため、聴力精査を目的に受診。

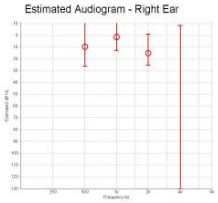
【家族歴】

姉および母に難聴と耳瘻孔、祖母に難聴を認め、遺伝子検査にて *SIX1* 遺伝子変異による BOR 症候群と診断されている（昨年度の分担研究報告書にて報告）。



【ASSR 検査】





【経過】

尿路奇形は明らかではないが左の水腎症が認められ、泌尿器科にて定期診察の方針となった。現時点では難聴は明らかではないが、遺伝子検査を行い、聴力の follow up を行っていく。

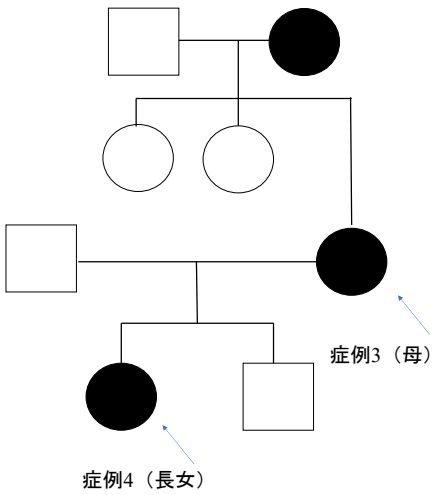
○症例 3　50 歳、女性（母）

○症例 4　20 歳、女性（長女）

ワールデンブルグ症候群

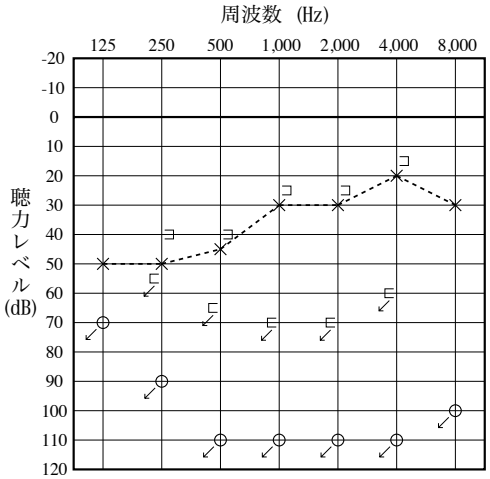
【現病歴】

母は出生時より右難聴があり、40 歳ごろより左難聴も自覚するようになった。左眼の虹彩色素異常を認め、10 歳代より白髪がみられていた。長女も出生時より左難聴及び左眼の虹彩色素異常があり、10 歳代より白髪がみられていた。聴力精査及び遺伝子検査を希望し受診。

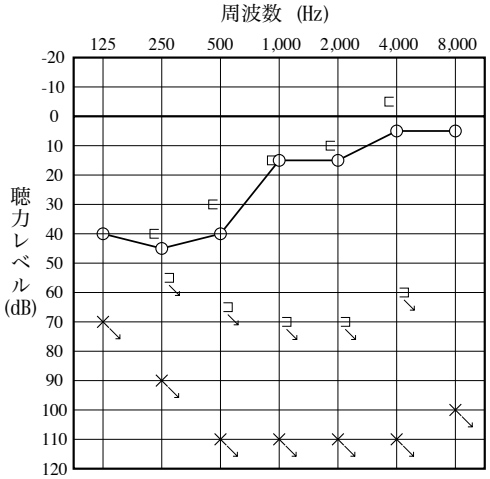


【純音聴力検査】

症例 3（母）



症例 4（長女）



【経過】

母、長女共に遺伝子検査を行った。検査結果は未着であり、定期診察中である。

D．考察

今年度に当施設において症例登録レジストリに登録できたのは 4 症例であった。

症例 1 は若年発症型両側性感音難聴であ

り、*KCNQ4*遺伝子変異が確認され、内耳に難聴の原因があることが考えられるため、今後は人工内耳の装用が考慮される。また、症例の父も高度難聴であり、遺伝子検査及び人工内耳手術をお勧めしている。

症例 2 は BOR 症候群であり、*SIX1* 遺伝子変異を持つ家系に出生した。難聴は現時点では明らかではなく遺伝子検査はまだ行っていないが、耳瘻孔を有しており症例登録を行った。昨年度報告した姉と共に外来における定期診察を行っていく予定である。

症例 3、4 はワールデンブルグ症候群の母娘である。遺伝子検査結果は未着であるが、難聴、白髪、虹彩色素異常がみられ、症例登録を行った。遺伝子検査結果が判明後に遺伝カウンセリングを行う予定である。

いずれの症例においても家系図により近親者の難聴等の症状が確認できてきているため、聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大することにより症例登録の増加が望めると考える。

Ｅ．結論

令和 3 年度に当施設の難聴専門外来を受診した症例について、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例をレジストリへ登録した。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. Miura S, Sasaki A, et al. J Human Genetics (2022) DOI: 10.1038/s10038-022-01011-6.

2.　学会発表

1) 青森県における新生児聴覚スクリーニングの現状. 後藤真一、手島絢乃、佐々木亮、木村恵、松原　篤. 2021.10.21-10.22;第 65 回日本聴覚医学会総会、東京都。

2) SIX1 遺伝子変異による BO 症候群の難聴家族例.　後藤真一、佐々木亮、松原篤、宇佐美真一. 2021.7.8-7.9;第 16 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会、大阪市。

3) ミトコンドリア DNA ハプログループと聴覚との関連　岩木健康増進プロジェクトにおける検討.　三浦栞、佐々木亮、後藤真一、前田泰規、葛西崇、松原篤. 2021.5.12-5.15;第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会、京都市。

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。

令和３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

令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討

研究分担者　佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究は、「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））の共同研究施設として参加したもので、当院では臨床情報の収集・登録を行う。今回、令和３年度に当院で実施した遺伝カウンセリング（以下 GC）症例について検討する。新規に保険診療における遺伝子検査を実施したものが 18 例、過去に保険診療による検査を実施し、信州大学による追加解析結果報告をもとに GC を実施したものが 23 例であった。追加解析結果には新規変異や病的意義が不明な変異も含まれており、GC 前に内容を事前に協議したうえで慎重な GC を実施するようにしている。

Ａ．研究目的

本研究は、「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）の共同研究施設として参加したものである。当院では臨床情報の収集・登録を行う。研究代表施設による追加解析報告がまとまって到着するようになり、その GC 経験も増加してきたため、今回、令和３年度に遺伝カウンセリングを実施した症例について検討する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き研究。2021 年 4 月～2022 年 4 月までに当院臨床遺伝学科で難聴の遺伝学的検査（保険診療）を実施した 18 症例、およびこの期間に信州大学から到着した追加解析報告をもとに遺伝カウンセリングを実施した 23 例を対象として、診療録をもとに検討した。

（倫理面への配慮）
本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施する。

本施設は共同研究施設であり、対象となる被験者からの個別同意を得る代わりに本研究の実施についての情報をホームページ

などに公開し、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

また、難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル-倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き-に準拠し、所属長より情報提供の許可を得るとともに、オプトアウト文書に相当する「疫学調査に関する概要」の公開を行い、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

C．研究結果

保険収載で遺伝子検査および GC を実施した 18 例（以下保険収載 GC 群）の一次解析結果では 4 例（22%）で原因遺伝子を同定した。その内訳は *GJB2* 遺伝子複合ヘテロ 2 例、*SLC26A4* 複合ヘテロ 2 例で、4 例とも遺伝形式は AR であった。一方、追加解析 GC23 症例では多彩な遺伝子変異が見られ、GC 後の転帰では *MYO15A* 変異 1 名が人工内耳手術を選択、アッシャー症候群原因遺伝子である *USA2A* 遺伝子変異２症例は眼科紹介となった（表１）。追加解析で判明した 15 遺伝子変異の遺伝形式は AR が８遺伝子，AD が６遺伝子、X 連鎖が１遺伝子であった（表１）。

保険収載 GC 群を更に発症年齢で分けると生下時から難聴のある先天性難聴群 8 例、および言語習得から 40 歳までの若年発症群 9 例、その他 1 例であった。先天性難聴群における 1 次解析結果は 4 例（*GJB2* 複合ヘテロ２，*SLC26A4* 複合ヘテロ２）、50%で遺伝子変異が同定された。これに対し若年発症群では 1 次検査で何らかの遺伝子変異が同定された例はいなかった。

追加解析 GC 群を発症年齢でわけると先天性 16 例、若年発症 5 例、進行性（NHS は未受検だが少なくとも乳幼児～学童期から観察し進行性を確認出来ている)2 例であった。先天性 16 例に見られた追加解析報告遺伝子は *OTOG* 3 例、*USA２A* 2 例、*ACTG1* 2 例、*OTOF*、*SMPX*、*CDH23*、*GJB2*、*OTOA*、*PDZD7*、*MYH9*、*EDNRB*、*MYO15A* 各 1 例であった。若年発症では *KCNQ4* 2 例、*CRYM*、*MYO15A*、*COCH* 各 1 例であった。進行性の 2 例はどちらも *MYO15A* であった。

追加解析 GC 群は全例認定遺伝カウンセラーとともに報告書の内容確認及び文献検索を行い変異の病原性等を十分協議の上慎重な GC を行うが、特に注意を要したものは 8 例であった。協議事項の内訳は新規変異 5 例、変異の病的意義不明 2 例、複数の候補遺伝子重複 2 例、その他 1 例（重複あり）であった。

遺伝子変異 (GC 後転帰)	遺伝形式	(例)
MYO15A (1 名 CI 希望)	AR	4
*OTOG**	AR	3*
USA2A (2 名眼科紹介)	AR	2
ACTG1	AD	2

KCNQ4	AD	2
OTOF	AR	1
SMPX	X-linked	1
CDH23	AR	1
GJB2	AR	1
OTOA	AR	1
CRYM, SIX1	AD	1
PDZD7	AR	1
MYH9	AD	1
COCH	AD	1
EDNRB	AD	1
計		23

（表１　追加解析結果及び GC 後の転帰。＊：*OTOG* 変異の 1 例は家系内で原因遺伝子重複が疑われ現在追加解析中）

Ｄ．考察

保険収載 19 遺伝子（2022.4 現在）の陽性率は先天性難聴群、AR で高く若年発症群、AD では低いが、対象遺伝子を 63 遺伝子に拡充することによって（今回の報告における、追加解析）候補遺伝子の同定率が上がることは、共同研究代表施設である信州大学による「令和３年度　厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業)「難治性聴覚障害に関する調査研究班」班会議報告」等で報告されている。今回我々の施設でも同様の結果となった。しかしあくまでも難聴の遺伝子検査は網羅的解析であること、今回の症例でも 2 例に複数の候補遺伝子が報告されるケースがあったことから、毎回慎重な GC が必要であると思われた。

令和 3 年度の 1 年間のみをみても、難聴 GC のクライエントは先天性難聴、若年発症など幅広い年齢層であった。また追加解析 GC を契機として、例えば *MYO15A* 変異患者では人工内耳を選択したり、*USA2A* 変異患者では網膜色素変性症発症前に眼科紹介が出来たり等さまざまな意思決定を支援することが出来た。

Ｅ．結論

対象遺伝子数を拡充した追加解析では、保険収載 19 遺伝子でヒットしづらい若年発症タイプ、AD のタイプでも候補遺伝子が見つかることが分かった。しかし網羅的解析である難聴遺伝子検査の GC は保険収載、追加報告ともに十分事前協議を行い、慎重な GC が求められると考えられた。

また難聴 GC のクライエントは家族・当事者含め幅広い年齢層が対象である。耳鼻咽喉科診療のみでは成長とともに支援が途切れがちになることが良く経験されるが、GC 外来ではその切れ目を埋めることが出来る可能性があるように思われる。そのことを考慮すると、難聴の GC とは患者自身や家族が発端者の聴覚障がいと向き合い、良く理解し、その情報をもとに自らの健康管理を行ったり、何らかの支援を求めたり聴覚補償手段を選択したりする際の自己意思決定を行うための支援を担う医療であることを意識することが求められると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1.佐藤宏昭:突発性難聴.「私の治療　2021-22 年度版」　日本医事新報　5058:39-40、2021

2.亀井昌代、佐藤宏昭、上澤梨沙、米本　清、小田島葉子:国際音声試験信号(ISTS)を用いた補聴器特性の検討. Audiology Japan 64 (4):308-314、2021

3. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, Yonemoto K: Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study . Plos One Oct 13;16(10):e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590. eCollection 2021.

4.佐藤宏昭:第 2 章　Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか?　患者さん向け耳鳴診療 Q&A、金原出版、東京、20-21、2021

5.小林有美子:小児急性感音難聴概要。急性感音難聴診療の新展開. 佐藤宏昭編。第 122 回日本耳鼻咽喉科学会　宿題報告モノグラフ.　河北印刷、2021

2.　学会発表

1. 菅野智子、小林有美子、桑島　秀、松岡るみ子、三上愛佳、八重樫恵子、佐藤宏昭、大津　修、小笠原敏浩、細井一浩:岩手県におけるオンライン医療システムを活用した多職種による難聴児支援の試み.　第 24 回日本遠隔医療学会・第 25 回国際遠隔医療学会

2. 和田哲郎、鈴木秀明、佐藤宏昭、鈴鹿有子、杉尾雄一郎、杉原三郎、福與和正、田渕経司、原　　晃:騒音の作業環境測定における留意点　作業者とともに騒音発生源が移動する場合の個人ばく露との乖離.　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

3. 佐藤宏昭:急性感音難聴診療の新展開. 宿題報告 1　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

4. 菅野智子、小林有美子、金城伸祐、三上愛佳、松岡るみ子、八重樫恵子、後藤愛美、佐藤宏昭:岩手県における軽度・中等度難聴児の補聴器装用の臨床経過. 第 66 回日本聴覚医学会

5. 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討(追加解析症例). 第 66 回日本聴覚医学会

6. 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、佐藤宏昭:岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会

7. 亀井昌代、佐藤宏昭、米本　清、上澤梨紗、小田島葉子:補聴器の雑音抑制の客観的評価に関する研究-2　日本聴覚医学会第 43 回補聴研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3.その他

無し。

令和３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 STRC 遺伝子変異による難聴の検討

研究分担者　和田　哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
研究協力者　田渕　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
当院では、昨年度の STRC 遺伝子変異症例の確認後、続けて複数例の STRC 変異症例を経験した。STRC 遺伝子変異は軽・中等度難聴の原因遺伝子として、日本では GJB2 変異に次いで 2 番目に多いことが報告されているが、これまでは保険適応となる 19 遺伝子には含まれておらず、診断できていなかった可能性がある。検査対象遺伝子の拡大に伴い診断率の向上が期待される。また、この変異症例では男性不妊を合併する可能性が高く、診療科横断的に対応できる体制整備に着手した。

Ａ．研究目的

先天性難聴は出生 1,000 人あたり 1～2 人に発症し、少なくとも半数以上に遺伝子が関与していることが明らかにされている。しかし、臨床利用可能な遺伝子解析結果を得られるのは、未だ一部の遺伝子に限られ、診断できていなかった症例も少なくないと思料される。

従来の保険適応 19 遺伝子には含まれておらず、近年、診断がつけられるようになった遺伝子の１つとして STRC が挙げられる。この遺伝子変異については、頻度が高いこと、および男性不妊に関わる CATSPER2 遺伝子も同時に欠失することが特徴であり、遺伝カウンセリングを含め慎重な配慮が必要となる。本年度はこの疾患に着目する。

Ｂ．研究方法

当施設で難聴の遺伝子診断を実施した症例の中で、STRC 遺伝子欠失が原因であった症例をレビューし、今後の対応について、関連診療科と協議、情報共有を行った。

（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（H26-97）を得て研究を行った。

Ｃ．研究結果

昨年度までに診断された STRC 遺伝子異常は 1 例、今年度診断されたのが 4 例あった。2 例は女性、3 例は男性であった。

合併する将来の男性不妊についても、適切な時期に情報を提供し本人の自立を支援するために関連診療科で協議し、15 歳あるいは 18 歳を目安に本人の疾患理解を進め、自立支援に取り組むこととした。

Ｄ．考察

難聴の遺伝子診断率は、検査対象遺伝子数の増加と共に上昇しており、荒井ら（Otol Jpn 31:131-6, 2021）によれば、従来の保険適用の 19 遺伝子 154 変異の検査での診断率が 29.5%であったのに対し、63 遺伝子を対象としたパネル解析によって診断率が 41.5%に上昇したとされる。このように新たに診断できるようになった難聴遺伝子の代表が STRC 遺伝子である。この遺伝子変化による難聴は、日本では軽・中等度難聴の原因因遺伝子として 2 番目に多いことが Yokota らによって報告（Sci Rep 9:4408, 2019）され、今後より多くの症例が診断されるようになると予想される。

この遺伝子変化（欠失）の場合、近傍に存在する CATSPER2 遺伝子があわせて欠失していることが少なくなく、結果として精子の運動性に異常をきたし男性不妊を合併することが特徴となる。今回、当院で診断された STRC 遺伝子変異による難聴の症例の内、3 例は男児であり、難聴の遺伝カウンセリングに加えて、将来の不妊についても専門診療科と連携して対応していく必要がある。当院では遺伝診療部、泌尿器科生殖外来担当医、耳鼻咽喉科で連携して対応することとした。

まだ小児期の患者本人には理解の難しい内容であり、今後時間をかけ、本人の成長・発達を確認し、それに合わせた適切な情報を提供し、本人の疾患の理解を高め、自己決定ができていくように自立支援を進めていくことが重要と考えられた。

Ｅ．結論

難聴の原因として STRC 遺伝子欠失の症例を経験した。通常の遺伝カウンセリングに加えて、将来の男性不妊についても専門診療科と連携して適切な時期に情報を提供し、本人の自立を支援する移行期医療の体制を整備した。

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

特になし。

令和３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いんこう科）

研究要旨：
本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。今年度はアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群を中心に、これらの疾患患者を同定し、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月から令和4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、アッシャー症候群は18例（男性7例、女性11例）、若年発症型両側性感音難聴10例（男性2例、女性8例）、ワールデンブルグ症候群5例（男性4例、女性1例）を登録した。今年度の実績としては、若年発症型両側感音難聴を2例、ワールデンブルグ症候群2例を新規に登録した。若年発症型両側感音難聴では1例は中等度、もう1例は左右差のある高度難聴で、どちらも原因遺伝子は同定されなかった。ワールデンブルグ症候群では1例はヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、発達障害を伴う重度難聴、もう1例は先天性重度難聴で人工内耳を装用しており、原因遺伝子はSOX10遺伝子と同定されていた。

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。全国的に統一して、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群の症例を同定し、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月から令和4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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群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。また全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録を行った。

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10mlを採血し、検体を（株）ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に保険診療で認められているインベーダ法や次世代シークエ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人工聴覚器学講座へ送付して、保険診療の項目に含まれない研究レベルでの難聴遺伝学的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。本研究において申告を行うべき利益相反はないことを国立障害者リハビリテーションセンター利益相反委員会での審査で確認している。

C．研究結果

1．アッシャー症候群

昨年度までに18例（男性7例、女性11例）を登録し検討を行っていたが、令和3年度には新規に登録した症例はなかった。年齢は15歳から81歳まで（平均57.5歳）、難聴を自覚した年齢は10歳未満が8名と最も多く、それ以降は50歳代まで幅広く分布していた。良聴耳の最新聴力は中等度が最も多く41%、次いで重度の35%、高度が18%、軽度が6%だった。進行性難聴を示したのが83%、非進行性が17%だった。補聴器の装用開始年齢は10歳未満が5例で最も多く、その後は20歳代以降となっていた。補聴器装用していない症例が1例あった。人工内耳を使用しているのは2例だった。網膜色素変性症の診断年齢は最も早いものは10歳未満、最も遅いもので50歳代とばらつきが認められた。最新の矯正視力が得られたものは12名で、良好側で見て0.1以下が50%と最も多く、次いで0.3以上が33%、0.1から0.3の間が17%であった。当センターで遺伝学的検査を行った

のは3例で、現時点で原因遺伝子は同定されていない。なお遺伝形式は孤発例が16例、常染色体劣性遺伝を疑う症例が2例となっていた。

2.若年発症型両側性感音難聴

昨年度までに8例（男性2例、女性6例）を登録したが、今年度は新たに2例の追加登録を行った。

1例目はデータ登録時25歳の女性。小学校高学年から難聴を自覚。その後、学校検診では毎年異常を指摘されていた。家庭的に複雑なため、耳鼻咽喉科には受診していなかった。大学に入学後、補聴器を装用開始。今回、初めて耳鼻咽喉科受診に至った。平均聴力は左右共に50dB台の中等度難聴で、左右対称性であった。難聴遺伝学的検査を実施したが、原因遺伝子は同定できなかった。

2例目はデータ登録時57歳の女性。40歳頃から難聴を自覚。近医に受診し、感音難聴の診断。MRI検査を行うも異常なし。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行した。10年前から補聴器を装用している。現在は3年前に購入した耳あな式補聴器を両耳装用している。聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈しており、左右差がある。この患者についても難聴遺伝学的検査を行ったが、原因遺伝子は同定できなかった。

３．ワールデンブルグ症候群

昨年度までに3例（男性3例）を登録したが、今年度新たに2例を追加登録した。

1例目はデータ登録時23歳の男性。出生後、ヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、難聴が認められたため、ワールデンブルグ症候群と診断。2歳で当院に紹介され、補聴器適合、言語聴覚訓練を実施した。右は生下時から重度難聴。左は残存聴力が認められたが、2016年には重度難聴となった。発達障害の合併があり、当科と児童精神科で経過観察を行っている。難聴遺伝学的検査は実施していないが、ヒルシュスプルング病の合併があり、臨床的に4型と考えられる。

2例目はデータ登録時23歳の女性。1か月検診時に虹彩色素の異常を指摘され、国立小児病院で精査し、両側重度難聴と合わせてワールデンブルグ症候群の診断となり、当院に紹介された。補聴器を装用して言語聴覚訓練を実施した。その後、東海大学病院に移り、平成12年に左人工内耳植込術を施行され、以後は人工内耳を装用して音声言語を使用してコミュニケーションをしている。遺伝学的検査は他院で実施されており、*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定されたと説明を受けているが、詳細は不明である。現在は聴力の経過観察と人工内耳マッピングのため定期通院している。両親、弟や家系内に難聴者はおらず、孤発例である。

４.遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群は症例の登録がなかった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴は、今年度新たに2例を加えて、合計10例を登録した。1例目は小学校高学年から難聴で平均聴力は左右

共に50dB台の左右対称性中等度難聴であった。兄や叔父に難聴があったが、難聴遺伝学的検査で原因遺伝子は同定できなかった。2例目は40歳頃から難聴を自覚。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行し、聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈している。難聴の進行速度は速いことが推測されたが、原因遺伝子は同定できなかった。

当院で登録された10例を見ると初診時年齢は50歳代が最も多いが、20歳代の症例も見られた。難聴の発症年齢は小学生時代から30歳代までと幅広く分布していた。難聴の程度は中等度難聴が最も多かったが、高度難聴が3例、重度難聴が1例いた。重度難聴となった症例は人工内耳手術を施行し、経過は良好である。その他は、補聴器を利用している。10例中4例で難聴遺伝学的検査を行ったが原因遺伝子を同定できたのは1例のみで、その他の3例は原因遺伝子を同定できず、検査の限界を感じさせられた。

ワールデンブルグ症候群のレジストリ登録は令和2年度からが開始され、今年度新たに2例を加えて、合計5例を登録した。　1例目と2例目は兄弟例で、母親にも青色虹彩と先天性難聴が認められ、常染色体優性遺伝形式が疑われた。なお、父親と他の兄弟（兄2人）にはこれらの症状は見られていない。難聴遺伝学的検査は患者が希望しなかった。療育に関しては、まず補聴器を装用し、言語聴覚訓練を実施。家族からは人工内耳植込術の希望はなく、ろう学校へ進学し、そこで教育や療育を継続している。本例は内眼角乖離も認められた。3例目は孤発例で先天性重度難聴、青色虹彩があり診断された。両側人工内耳植込術が施行され、難聴遺伝学的検査が他院で行われ、*MITF*遺伝子の病的バリアントが同定された。父親も同じバリアントが同定されているが難聴を発症しておらず、浸透率の違いが明らかとなった。4例目は先に結果で述べたとおり、ヒルシュスプルング病と発達障害を合併する4型を疑う症例であった。5例目は他院での難聴遺伝学的検査で*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定された先天性難聴症例で人工内耳を装用している。

アッシャー症候群については、今年度の新たな登録はなく、18例が登録されている。当センターでは先に網膜色素変性症の診断がなされて、眼科に通院中の症例の中で、難聴を自覚していることを申告した者や、医師に難聴の存在を指摘されて、耳鼻咽喉科に紹介される事例が多く認められた。しかし、約2年半の間は新規の登録症例は認められず、短期間に絞った場合は、それほど発症頻度は高くない可能性が示唆された。

Ｅ．結論

当センターにおいて、今年度新たに、若年発症型両側感音難聴を2例とワールデンブルグ症候群2例とを同定し、全国統一レジストリに追加登録を行い、各症例の検討を行った。これまで登録してきた症例と合わせて、アッシャー症候群18例、若年発症型両側感音難聴10例、ワールデンブルグ症候群5例について、臨床症状や難聴遺伝学的解析結

果の検討を行った。

Ｆ．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一：：【次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用】　アッシャー症候群. Otol Jpn 2021;31(2):142-147.

2.　学会発表

石川浩太郎、宇佐美真一：難聴遺伝学的検査で診断できた家族性難聴家系.　第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，京都府京都市，2021-5-15.

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

令和３年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例

研究分担者　池園　哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

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。難聴以外に前庭症状が出現しやすい遺伝子変異もあり、難聴に対しては高度難聴に至った場合人工内耳が適応となるが、前庭障害に対する評価、治療は不十分になることがある。前庭障害も QOL 低下につながるため、その評価は必要である。また遺伝子変異が明らかになった場合、難聴の進行や合併症の出現を予見することが可能になる。臨床経過および聴力検査所見が若年発症型両側性感音難聴の診断基準に該当し、vHIT で両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴は、前庭障害を合併する症例もある。難聴は、軽度～中等度の障害の場合は補聴器による対応、高度難聴に至った症例では人工内耳の適応となり、その効果はおおむね良好と報告されている。一方前庭障害は、聴力と異なり精密検査を行っていることは少ない。また検査上は前庭機能障害を認めても、症状が出現していない可能性もある。前庭機能障害は、前庭リハビリテーション（前庭リハ）などの施行することで症状の改善につながる。難聴とめまいの出現のタイミング、進行の程度に関連があるかを明らかにするため、臨床的に若年発症型両側性感音難聴に該当し、両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ｂ．研究方法

上記条件を満たした症例の難聴およびめまい症状の出現時期、遺伝子変異の有無、遺伝的背景ついて検討を行った。

（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。

C．研究結果

当科で若年発症型両側性感音難聴診断基準の 1・2 を満たした症例は 15 例であり、そのうち 6 例でめまいを認めた。vHIT で前庭機能低下を認めた症例は、6 例中 2 例であった。症例①は 39 歳で難聴発症後、比較的早期からめまい発作を繰り返し、難聴、めまいとも徐々に悪化し、63 歳時に人工内耳埋め込み術を施行した。症例②は、30 歳で片側の難聴発症後、50 歳ころに対側の難聴を発症し、52 歳で人工内耳埋め込み術を施行した。50 代後半から歩行時のふらつきが出現し、徐々に悪化した。vHIT では 2 例とも高度の両側半規管機能低下を認めた。2 症例とも前庭リハを行い、症例②は歩行時のふらつきが軽減した。

遺伝子検査では、症例①は COCH c.263G>A 変異を認めた。症例②は遺伝子検査を希望されなかった。

難聴の家族歴は、症例①は、常染色体優性遺伝形式の家族歴を認め、症例②は母親に難聴を認めた。

症例	難聴	めまい	遺伝子検査
①	39 歳	40 歳	COCH
②	30 歳	56 歳	未検査

（年齢は発症時）

D．考察

若年発症型両側性感音難聴の診断基準に記載のある原因遺伝子では、COCH 遺伝子変異でめまいの合併が報告されている。また今後 EYA4、MYO6、MYO15、POU4F3 遺伝子変異も追加になる予定であり、MYO6 変異では高度難聴例で前庭機能が障害されることが報告されている。本報告の COCH 遺伝子変異を認めた症例①でも、難聴発症後比較的早期からめまい症状が出現していた。難聴に関しては人工内耳埋め込み術を施行し、良好な聴取が得られている。一方めまいに関しては、前庭リハを行っているが、著明な改善は得られていない。症例②は、難聴発症後長期間めまいの自覚は無かった。難聴発症後 25 年以上経過してからめまいが出現し、歩行時のふらつきが悪化していた。症例②は前庭リハにより症状の改善が得られている。2 症例はいずれも高度難聴を呈していたが、難聴出現からめまいの発症までの期間は異なる。難聴発症から長期間経過後にめまいが出現する可能性もあり、前庭障害の有無も定期的に検査し、異常を認めた場合早期に介入した方が良いと考える。また前庭症状が出現するリスクを把握するため、遺伝子検査の重要性を説明することが重要と考える。

E．結論

臨床的若年発症型両側性感音難聴症例で、両側前庭機能低下を認めた 2 症例を検討した。めまい出現時期は症例ごとに異なるため、定期的に前庭機能検査を行うことで、

早期介入が可能になると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban.
Third Window Syndrome.
Front.Neurol.12:704095.doi:10.3389/fneur.2021.704095.eCollection2021.
2021/6/18

Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A.
Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience
Auris Nasus Larynx.2021 Jun;48(3):525-529. doi:10.1016/j.anl.2021.01.006. Epub 2021 Jan 9.

2.　学会発表

Symposium
Tetsuo Ikezono
Otologic Surgical Innovation in Japan
125th AAO-HNSF 2021 Annual Meeting & OTO Experience (Los angeles USA 2021. Oct 5th)

Invited lecture
Tetsuo Ikezono
Diagnostic criteria & a NEW Biochemical test of PLF
Simposios 72 Congreso Nacional SEORL-CCC Edición　(Barcellona Spain 16-Oct.-21)

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-TOMO-PROTEIN (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)

令和３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

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（electric acoustic stimulation：以下 EAS）の適応と言われている．症例は 40 歳代女性，30 歳ごろ高音域の難聴と診断．その後徐々に難聴が進行し，聴力検査では片耳が EAS の適応聴力よりも悪かったことにより，非良聴耳に人工内耳（cochlear implant：以下 CI）埋込術を施行し良好な結果を得ている．
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，その点を考慮して治療法を検討してゆくことが必要とされる．

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．

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非良聴耳に人工内耳埋込術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．

Ｃ．研究結果

【症例】

40代女性．小学生の際の学校検診は中耳炎を繰り返していたものの，中学から大学においての学校検診では難聴は指摘されていなかった．20代で耳鳴を自覚し，近医耳鼻科を受診するも純音聴力検査で異常は指摘されなかった．聞き返しが多くなり30歳で耳鼻科を受診し，高音部の閾値上昇を指摘された．その後，徐々に言葉の聞き取りが悪化し，電話ができなくなったため31歳で両耳補聴器を装用し，同時期に身障4級を取得した．35歳まではあまり難聴は変化なかったが，その後，更に難聴が悪化した．経過中めまいは認めなかった．遺伝学的採血およびEAS施行目的に40歳時当院紹介受診となった．

遺伝学的採血の結果，*CDH23*複合ヘテロ接合体変異を認めた．当院初診時の純音聴力検査結果は4分法で右81dB，左106dBの両側高音急墜型感音難聴を認め，純音聴力検査においては左500Hzが80dBでEASの適応基準は満たさなかった．最高語音明瞭度（67S）は右50%，左10%であった．補聴器装用下での最高語音明瞭度は右60%，左45%であった（図1）．遺伝学的採血の結果で進行性の難聴である可能性が高いことが示唆されため左CIの方針となった．

41歳時，左CI埋込術施行（機器：Cochlear社，CI622）．術後は順調に経過し，音入れ後2か月でのCI装用閾値は全周波数で20-30dBで良好．音入れ後3か月の聴力検査で左低音域の聴力の悪化を認めた．

術後半年で施行したCI-2004（65dBSPL呈示）では左CIで子音82%，単音節88%，単語（静寂下）100%，単語（S/N比+5dB）76 %，日常会話文（静寂下）100%，日常会話文（S/N+5dB）95%であった．

日常会話文の術前後の比較については，術前の右補聴器で88%，術前の左補聴器で43%であったが，術後左CIで100%と良好な結果を認めた．

人工内耳装用患者として良好な聴取成績であった．

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，① 遅発性かつ若年発症（40歳未満の発症），②両側性，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 *CDH23* 遺伝子変異による難聴は，常染色体劣性遺伝形式をとり，遺伝子変異による有毛細胞レベルの構造変化による難聴である．臨床的特徴としては先天性難聴を呈することが多いが，変異の種類によっては高齢発症の場合があり，高音障害型もしくは高音急墜型難聴を呈するが，徐々に進行し重度難聴に至る場合があると言われている．治療としては，先天性高度難聴の原因遺伝子としては，*GJB2* 遺伝子，*SLC26A4* 遺伝子に次いで 3 番目に頻度が高く，早期人工内耳手術が望ましく，術後成績も良好であると報告されている．また，幼児期は高音障害型難聴であっても，低音域の難聴が進行することが多く，定期的な経過観察を要すると言われている 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たわけで，その経過の中では，EAS の適応聴力であった時期もあったと推測する．もし，そのときに EAS を施行されていたら，EAS の電極による影響もしくは難聴の進行によって EAS の音響刺激は効果がなくなり電気刺激は通常人工内耳同様に使用することになったものと推測する．また，今回の症例は初診時の聴力が EAS の適応外であったが，遺伝子検査結果からも両側ともに難聴がさらに悪化してゆく可能性があるとも推測された．

これまで我々は若年発症型両側性感音難聴に右 EAS を施行した症例で術後しばらくは右 EAS と左補聴器で経過良好であったが，術後 10 カ月頃より左補聴器の装用効果の低下に気付き，聴力検査で両耳聴力の悪化を認めた症例を経験した．急激な難聴の進行に対するステロイド治療施行するも聴力の改善は認められず，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．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．その後は良好な聴取結果を得ていた．

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可能性，また EAS 手術によって聴力の悪化を来す可能性について考慮する必要がある．人工内耳適応基準の改訂によって，EAS と CI の適応聴力が近接したことからも，将来の聴力の変化を予測，考慮して補聴機器や治療方針の選択をすることが重要である．

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 の適応外であった症例に CI 治療を施行して良好な成績を得た．当疾患のように，進行の可能性が高い難聴においては，それを考慮して治療を選択することが重要となる．

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　*CDH23*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. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI : Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics,Sep,18,2021.

2.　学会発表

1.　佐原利人, 武田 英彦: 人工内耳を施行した OTOF 遺伝子変異症例の検討　術前経過を中心に. 第 16 回小児耳鼻咽喉科学会総会, 2021.7.8-9.

2.　寺村 侑, 武田 英彦, 小林 万里菜, 三澤 建, 渡部 涼子, 熊川 孝三:唯一聴耳に生じた聴神経腫瘍に対して同側人工内耳治療を実施した症例. 第 31 回日本耳科学会総会, 2021.10.13-16.

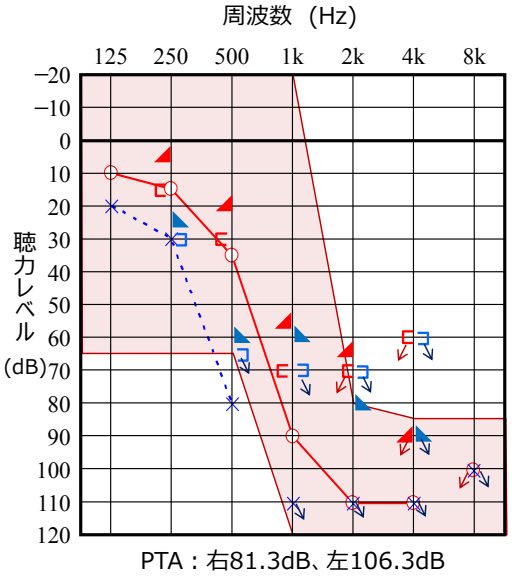
3.　三澤　建　武田英彦　鈴木光也: 側方注視による音像定位変化の年齢による影響. 第第 66 回日本聴覚医学会総会, 2021.10.20-22.

Ｈ. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む.）

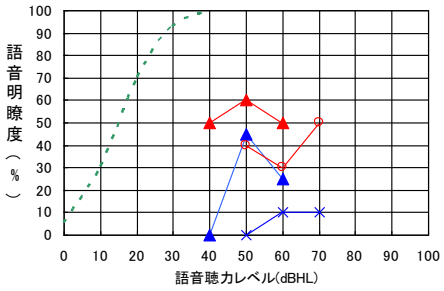
1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

図1 ：術前、裸耳および補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、語音明瞭度、文検査）

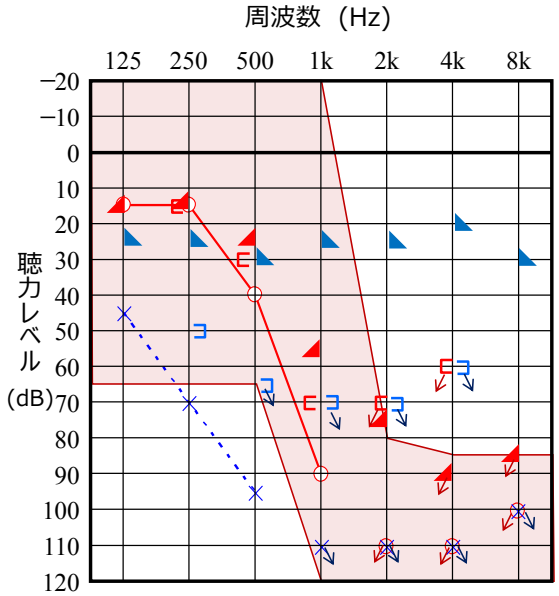


PTA：右81.3dB、左106.3dB



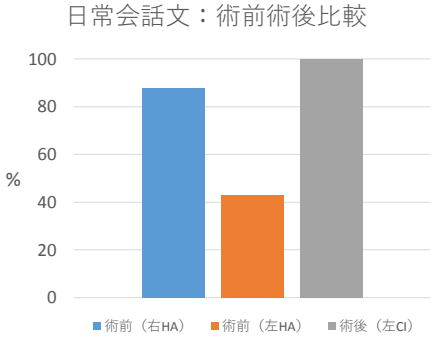
CI-2004 成人用日常会話文
右HA：88％
左HA：43％
両HA：91％（裸耳：76％）

図2：術後、裸耳および人工内耳・補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、CI-2004）



PTA：右83.8dB、左110.0dB

CI-2004 （65dBSPL呈示）
子音：82％
単音節：88％
単語：100
単語（S/N+5dB）：76％
日常会話文：100％
日常会話文（S/N+5dB）：95％



令和３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

幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について

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・臨床研究センター）

研究要旨
若年発症型感音難聴の診断基準は、①遅発性かつ若年発症である（41 歳未満の発症）、②両側である、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、認知の外的因子によるものが除かれている、以上①～③に分類される。幼児期発症の８例について、原因遺伝子、聴覚補償は補聴器か人工内耳か、教育は普通学校教育かろう学校かを調査した。①原因遺伝子は *CDH23* 遺伝子 5 例、*TMPRSS3* 遺伝子 1 例、*WFS1* 遺伝子 1 例、*SOX10* 遺伝子 1 例であった。②聴覚補償は現在の年齢で補聴器 3 例、人工内耳 5 例であった。療育・教育は普通小・中学校 3 例、ろう学校 2 例、盲学校 1 例、ろう学校幼稚部 1 例、クリニック外来小児難聴センター1 例であった。幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像については、現在のところ統一的なイメージは本研究によりまだ手がかりが得られた段階にすぎない。今後の多施設共同研究の成果に期待したい。

Ａ．研究目的

幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像は明らかではない。東京医療センターおよび関連施設で診断基準に合致する 8 例について、①遺伝子変異のタイプ分類、②聴覚補償が補聴器か人工内耳か、あるいは視覚言語か、③教育が普通小・中学校かろう学校か、発達障害の特別支援学校かを調べることでその実態像を明らかにすることを目的とした。

Ｂ．研究方法

対象は東京医療センターの幼小児難聴外来および関連施設での長期フォローアップを実施している８例。

方法は以下のとおりである。

① 難聴診断法：自覚的検査は COR、純音聴力検査、語音聴力検査、他覚的検査は DPOAE、ABR、ASSR を組み合わせて総合的に診断した。
② 難聴遺伝子は東京医療センターの難聴遺伝子外来にて同定された中で、若年発症型感音難聴の診断基準に合致した症例を本研究の対象とした。
③ 聴覚補償は補聴器か人工内耳か視覚言語かの 3 つに分類した。
④ 学校教育は普通学校教育か、ろう学校か、発達障害を中心とする特別支援学校かの 3 つに分類した。

（倫理面への配慮）

症例は全て匿名化し、東京医療センターの研究倫理委員会の臨床研究倫理規程に沿って実施した。

Ｃ．研究結果

症例 1：2011 年生まれの男子。幼児期に難

聴に気づかれ、その後進行。難聴児通園施設で療育。遺伝子検査で TMPRSS3。平均聴力左右とも 85dB､ABR の閾値は左右とも 100dB、補聴器装用下に普通小学校で教育を受けている。
症例 2：2000 年生まれ男子。糖尿病、尿路感染あり。3 歳ころ発症の進行性難聴。10 歳ころより視神経萎縮による視覚障害出現。2010 年の平均聴力は右 85dB、左 96.3dB、WFS1 遺伝子変異による Wolfram 症候群と診断。補聴器装用後、人工内耳手術を 10 歳で左､14 歳で右に実施。盲学校で教育を受け、高等部を卒業後、視覚障害者のためのパーソナルコンピュータの職業訓練を受け、現在企業に就職。
症例 3：2009 年生まれ女子。NHS パス。1 歳の時に突発性発疹とともに難聴出現。その後進行。平均聴力右 52.5dB,左 61.3dB、DPOAE､COR､ABR により Auditory Neuropathy の診断。CDH23 遺伝子変異。補聴下の教育の後 7 歳の時に右に人工内耳手術。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 4：2006 年生まれ女子。幼児期に難聴が気づかれ、その後進行。2012 年の平均聴力は右 85dB、左 88.5dB。その後の平均聴力は左右とも 105dB。難聴遺伝子検査で SOX10. 両耳補聴下に市立ろう学校で教育を受けている。
症例 5：2014 年生まれ女子。NHS でパス。3 歳 5 か月まで 3 語文、3 歳児健診で難聴を指摘された。平均聴力右 30dB、左 42dB、ABR の閾値は 100dB、DPOAE（－)、その後難聴が進行し 2019 年平均聴力は右 96.3dB、左 100dB。難聴遺伝子検査で CDH23。人工内耳手術を 5 歳 2 か月で右、5 歳 11 か月で左に実施。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 6：2016 年生まれ男子。1 歳半健診で異常なし。始語も普通、2 歳半頃より言葉が増えず、2 語文なし。構音下明瞭、3 歳児健診でささやき声検査不可。難聴遺伝子検査で CDH23 複合ヘテロ変異。2020 年の平均聴力右 92.5dB、左 93.8dB。4 歳で両側人工内耳手術。現在難聴児通園施設で療育を受けている。
症例 7：2012 年生まれ男児。4 歳まで難聴の指摘なし。4 歳で言葉の遅れを指摘。大学病院で精査し DPOOAE 無反応。ABR の閾値は左右とも 60dB､ASSR の閾値は左右とも 90dB、Play Audio で 70dB（以上 2017 年)。その後難聴が進行し、2020 年に 85dB。両耳補聴器装用。難聴遺伝子は CDH23. 教育はろう学校。
症例 8：2017 年生まれ女児。NHS（OAE）は両側パス。1 歳 7 か月の時に大きな音に対する反応が乏しいと指摘。COR は 20～30dB、大学病院での ASSR が 90dB～スケールアウト、2 歳 2 か月で補聴器装用。2020 年の COR は 100dB。2020 年両耳人工内耳手術実施。難聴遺伝子は CDH23 ヘテロ結合性。教育はクリニックでの外来小児難聴センター。

Ｄ．考察

われわれが検討した 8 例は幼児期に発症している。若年発症型感音難聴は、幼児期発症型、思春期発症型、成人期発症型の 3 つのタイプに再分類することを提案する。

幼児期発症型の 8 例では遺伝子変異は CDH23 が 5 例と 2/3 を占め、それ以外は SOX10、WSF1、TMPRESS3 であった。幼児期発症が存在することは新生児聴覚スクリーニングで初めてわかった。発見後難聴が進行したため人工内耳手術を受けた症例が 5 例であった。8 例中ろう学校で教育を受けたのは 2 例であった。それ以外は就学前は通園時難聴施設やクリニックの外来難聴センター、就学後は普通学校教育を受けていることが判明した。視覚障害を合併した Walf 症候群では、両耳人工内耳装用下に盲学校で教育を受けた後、社会人としてコンピュータプログラマーとして活躍している。

幼少期発症型感音難聴の研究は今後の研究課題である。

Ｅ．結論

幼児期発症型感音案張の 8 例では、CDH23 遺伝子が半分以上を占めた。人工内耳手術例が半分を占め、普通学校教育を受ける症

例が半分を占めた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

Matsuda S, Kaga K: Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol, 2021;42(6):e635-e642.

Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K: Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL, Volume 146, July 2021, 110739.

木村優介、加我君孝：Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn, 2021;31(2):161-167.

富澤晃文、坂田英明、加我君孝：先天性auditory neuropathy spectrum disorder5症例の長期経過―タイプ鑑別と感覚補償について―.　教育オーディオロジー研究、2021;15:1-12.

加我君孝：先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア．JOHNS、2021;37(4):384-388.

加我君孝：特集 小児難聴を究める！ 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚、2021;93(8):582-587.

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。

令和３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

遅発性内リンパ水腫難治例への対応

研究分担者　　大石　直樹（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者　　西山　崇経（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
　　細谷　　誠（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
2012 年度～2019 年度における当科外来受診症例において、診断病名と経過、および聴力検査所見から遅発性内リンパ水腫に矛盾のない症例は 21 症例であることを以前報告したが、2021 年度の臨床情報調査表に登録し得た症例は３症例であった。その３症例のうち、1 症例は難治性の経過をたどっており、難治例への対応を検討した。

症例： 50 歳代女性

【遅発性内リンパ水腫の診断基準に則した臨床経過】

Ａ．症状

１．聞こえの状態：5 歳頃の発熱、頭痛を生じた際に、急性難聴となった。その後、右聾であることが近医での聴力検査にて確認された。左は耳鳴や耳閉塞感を生じることがあるが、純音聴力検査上の聴力変動は認められたことはない。

２．反復性めまい症状：15 年ほど前からめまい症状を反復するようになり、近く総合病院のめまい外来に通院。その後、別大学病院のめまい専門外来にも通院した後に、当科を 7 年前に初診となった。

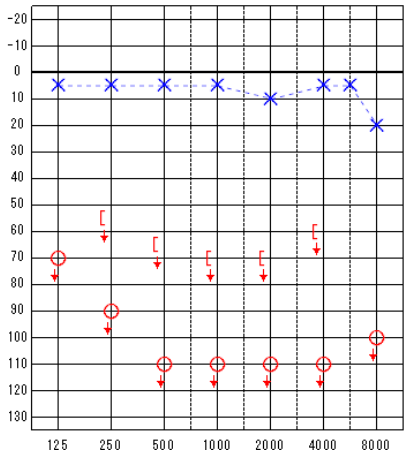
３．めまい症状に伴う聴覚症状の有無：めまいに関連のない重症耳鳴や耳閉塞感の自覚はあるものの、めまい発作との一定の関連はみられていない。

４．他の脳神経症状：特に見られず。

Ｂ．検査所見

１．純音聴力検査

図のとおりに右聾、左正常聴力である。



２．平衡機能検査
以前、他院での平衡機能検査（カロリックテスト）にて、めまいが遷延化し回復までにかなり時間がかかったとのことで、検査を受けたくないという希望が強く、新たに半規管麻痺を確認するための検査を行うことができていない。
３．めまい発作に関連した眼振所見
めまいの有症状時、水平回旋混合性眼振を認める。
４．めまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の神経症状：特に認めず。
５．他疾患の除外
頭部ＭＲＩにて中枢性病変は認められず。その他、外リンパ瘻や内耳梅毒を疑う所見も見られず。
Ｃ．鑑別診断
上記の疾患除外の他、経過からめまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎の診断基準は満たさない。

上記から、診断カテゴリーとしては、本症例は Probable の遅発性内リンパ水腫と診断される。

【当院での臨床経過】
7 年前の初診後、一般的な抗めまい薬の投薬（メリスロン、アデホスコーワ顆粒など）により症状は比較的落ち着いていたが、2 年ほど前より不眠、不安症状が強くなり、ほぼ同時期からめまい発作の頻度が高くなった。イソバイドの投与や抗不安薬、睡眠導入剤の投与などを行いながら経過を見たが、生活が大きく制限されるめまい発作を繰り返した。そのため、中耳加圧療法を導入したものの、加圧後に耳の圧迫感が両耳ともに強くなり継続できないとのことで、２か月ほどで中止となった。
その後、新たに頭痛症状や聴覚過敏症状が出現し、頭痛のコントロールもかなり不良となった。近医脳神経外科での画像診断では頭痛の原因は見られず、当院神経内科では偏頭痛疑いとの診断となり、偏頭痛関連めまい症状の可能性も否定できない臨床経過となった。
不安、不眠、偏頭痛などの併存疾患のコントロールが不良であり、めまいの対処療法や中耳加圧療法ではめまいのコントロールが困難な状態が続いている。ゲンタマイシン鼓室内投与や外科的治療に対する希望はなく、対処療法を継続せざるを得ない状況が続いている。
今後は併存疾患への治療を強化する必要性が高いと思われ、耳鼻咽喉科領域の対処療法のみでは改善が難しい遅発性内リンパ水腫の難治例と考えられた。引き続き、今後も臨床経過を追っていく予定である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表
本研究に関連する論文発表なし。

2.　学会発表
本研究に関連する学会発表なし。

本研究に関連するものなし。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

2．実用新案登録

本研究に関連するものなし。

1．特許取得

令和３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性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、および鰓耳腎症候群症例の検討

研究分担者　山岨　達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎症候群症例について検討した。

2014 年 1 月から 2021 年 12 月までの間に 50 名の若年発症型両側性感音難聴疑いの症例が存在した。29 例で遺伝学的な精査が施行され、TMPRSS3 陽性が 1 例、CDH23 陽性が 1 例おり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行していない。１年以上の経過で聴力の変化を追うことができた 12 例の平均聴力変化は年 3.2dB であり、うち 5dB 以上の変化を認めたのは 3 例であった。遅発性内リンパ水腫が疑われる症例は対象期間中に 28 例存在し、難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。鰓耳腎症候群は 1 症例のみで、症例は進行例であり、人工内耳手術施行したが、術後 1 年経過時点の人工内耳成績は良好である。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎(BOR)症候群のレジストリー登録に従って収集した当科におけるデータを用い、若年発症型両側性感音難聴疑い症例の初診時聴力とその後の経過、遅発性内リンパ水腫症例の初診時聴力と病型および症状､BOR 症候群における人工内耳の成績を検討した。

Ｂ．研究方法

I.若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来を新規に受診した患者で若年発症型両側性感音難聴が疑われる症例を抽出し、難聴外来新患人数に占める頻度・発症

年齢・当科初診時の年齢・遺伝子学的検査の有無・その結果・聴力レベル（４分法・両側の平均値）を検討した。なお、新生児聴覚検査、１歳半健診、３歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がなく、50歳未満発症の 25dBHL 以上の両側感音難聴症例を若年発症型感音難聴が疑われる症例として抽出した。

Ⅱ．　遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来またはめまい外来を新規に受診した患者で遅発性内リンパ水腫が疑われる症例を抽出し、年齢、性別、難聴側の聴力障害の程度、病側の種類（同側型または対側型）、めまいおよび進行の有無を検討した。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年～2021 年までで当科で人工内耳を施行し BOR 症候群の確定診断が得られた 1 例について、遺伝子変異の種類、聴力レベル、人工内耳埋込術後の成績を検討した。

（倫理面への配慮）

検討にあたっては、東京大学倫理委員会の承認を得ている。

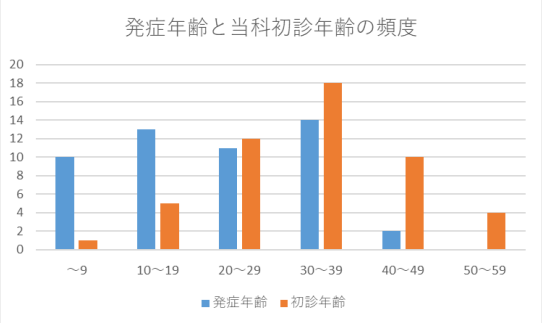
C．研究結果

I．　若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来を受診した新患症例 1368 例のうち、若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 例存在した(表)。

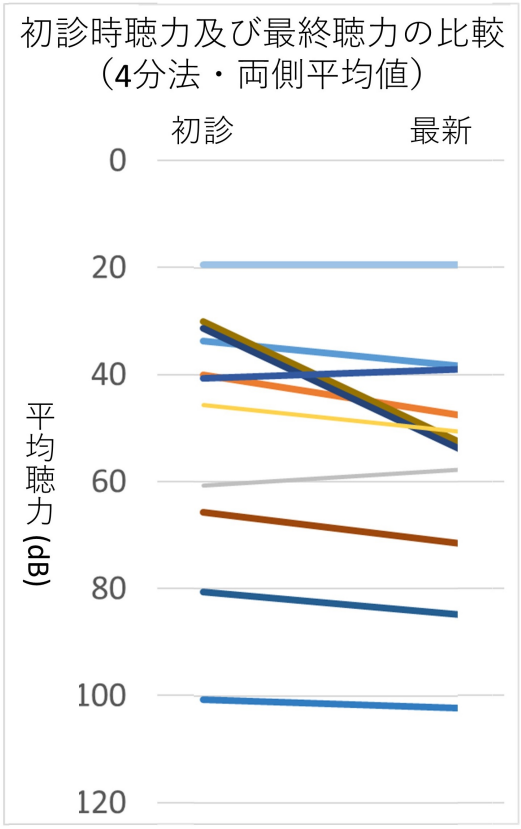
	若年発症型両側性感音難聴疑い	難聴外来新患数
2014年	2	164
2015年	2	177
2016年	1	184
2017年	6	170
2018年	1	218
2019年	11	180
2020年	16	136
2021年	11	139
合計	50	1368

29 例で遺伝学的な精査が施行され、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行されなかった。また、10 例は遺伝学的検査の説明がなされておらず、遺伝学的検査は施行されていなかった。40 歳未満で満遍なく発症を認め（図）、全年齢層で、本人に難聴の自覚がなく健康診断で指摘された症例が散見された。



1 年以上経過をおえた症例は 13 例いた。全 50 症例での初診時平均聴力は 51.2dB ±25.0dB、1 年以上経過をおえた 12 例の最終フォロー時の平均聴力は 60.4±21.7dB であった。12 例での初診時の聴力及び最終フォロー時の聴力レベルを下図に示す。１年以上経過をおえた 12 例の年間平均聴力変化は 3.2±4.1dB（0.0dB～11.3 dB）であっ

た。3 例で年間 5dB 以上の変化を認めた。



Ⅱ．遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来またはめまい外来を受診した新患症例のうち、遅発性内リンパ水腫症例は 28 例存在した。

初診時の平均年齢は 49.3 歳(24 歳-78 歳)であり、男性 12 例、女性 16 例であった。難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年から 2021 年に当科で人工内耳埋込術を施行した患者のうち、1 例に BOR 症候群を認めた。

症例は現在 4 歳 5 ヶ月の男児。胎生・出生時に問題なく、NHS(OAE)にて両側難聴指摘。ABR にて左右 50dB であった。両側耳瘻孔、右側頚瘻、左側水腎症を認め、父も片側難聴、両側耳瘻孔、側頚瘻を認めるとのことで、BOR 症候群が疑われた。2 か月時に BOR 症候群診断、EYA1 遺伝子変異を認めた。軽度難聴であったため、経過観察を行っていたが、2 歳時より難聴進行認め、2 歳 4 ヶ月時に ABR 両側 90dB 無反応となり HA 装用開始。その後も補聴器装用効果乏しく、3 歳 3 ヶ月時に左人工内耳埋込術施行した。

術後の装用閾値は良好であり、術後約 1 年で MAIS 16 (術前 2)，MUSS 7 (術前 2)、CI2004 (3 語文) の A+V 評価で 62.5%の正答率を認め、CI による聴覚活用を認めている。

D．考察

当科で経験した若年発症型感音難聴疑いの 50 症例を検討した。遺伝学的検査を行った 29 症例のうち、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め、27 例では若年発症型感音難聴に合致する異常は検出されなかった。今後全エクソーム解析など更なる検討が必要と考えられる。また、今後の聴力経過を長期的に観察する必要があると考えられる。本人の難聴の自覚が乏しく、検診で指摘され難聴の発見に至った症例も散見され、健康診断での聴力検査の有用性が示唆された。初診時からの聴力変化は比較的

少ないが、まだ短期的なフォローにとどまっており今後の検討が必要である。

遅発性内リンパ水腫においては、全例中等度以上の難聴を認め、多くは高度および重度難聴症例であり、同側型が多く認められた。また、1例ではあるものの、難聴が進行した例を認めた。主にめまいが主訴となることが多い疾患ではあるが、本疾患においても、とくに残存聴力を認める例においては、注意深い聴覚管理が必要と考えられた。

BOR 症候群1例の人工内耳成績を検討した。本検討における症例は進行例であり、定期的な聴覚管理の重要性が示された。術後 1 年の段階で良好な人工内耳活用を認めているが、継続した評価が必要と考えられた。

Ｅ．結論

2014 年から 2021 年に当科で経験した若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 症例存在した。そのうち若年発症型両側性感音難聴の診断基準に含まれる遺伝子変異を認めた症例は 2 例のみであった。2014 年から 2021 年に当科で経験した遅発性内リンパ水腫の患者は 28 例存在した。中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。1999 年から 2021 年までに BOR 症候群 1 例に対し、人工内耳埋込術を施行した。術後経過 1 年時点での人工内耳の成績は良好である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 63 巻 1 号 34-42

Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel). 2022 Mar 26;12(4):482.

Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel). 2022 Apr 6;12(4):543.

2.　学会発表

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。

令和３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の臨床情報の検討及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討

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）

研究要旨
難聴（聴覚障害）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。難聴を来す疾患としては様々な原因・病態が考えられるが、本研究は複数の疾患を対象に、罹患者頻度、臨床実態および治療効果を把握することを目的とする。特に、共同研究施設との連携により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する。

Ａ．研究目的

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」、「ミトコンドリア難聴」、「遅発性内リンパ水腫」の４疾患に加え、「突発性難聴」、「急性低音障害型感音難聴」、「外リンパ瘻」、「自己免疫性難聴」、「ムンプス難聴」、「騒音性難聴」、「音響外傷」、「騒音性難聴」、「薬剤性難聴」、「遺伝性難聴」、「特発性両側性感音難聴」、「症候群性難聴」、「外耳・中耳・内耳奇形を伴う難聴」、「耳硬化症」、「先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴」、「メニエール病」を対象に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、疾患の罹患者頻度の把握、臨床実態および治療効果を把握することを目的に実施する後ろ向き観察研究である。

本研究では、特に、共同研究施設との連携により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する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き観察研究(生体試料を用いない探索的研究)。難治性聴覚障害に関する症例登録レジストリを構築し（信州大学に設置)、Web ベースで症例の登録を行う。本施設および共同研究施設の研究者が ID およびパスワードを用いてアクセスし、各施設において匿名化した(個人情報を削除した)後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。研究代表者および研究分担者は収集したデータの解析を行い、疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに効果的な治療法に関する検討を行う。また研究の成果は「難治性聴覚障害に関する調査研究班」で検討を行い、診療ガイドライン等に反映する。

（倫理面への配慮）

各施設において匿名化した（個人情報を削除した）後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。

Ｃ．研究結果

・若年発症型両側性感音難聴

当施設で若年発症型両側性感音難聴としてレジストリに登録した症例は 19 例であった。うち、難聴の原因となる遺伝子変異が検出された症例が 7 症例であった。同定された原因遺伝子のうちわけは *MYO6* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*STRC* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子がそれぞれ 1 症例ずつであった。

19 症例のうち 17 例は 40 歳以下の若年発症であった。残り 2 例のうち 1 例は *MYH14* 遺伝子変異が検出されたが、確認された病歴では先天性難聴であるとのことだった。またもう 1 例は *MYO6* 遺伝子変異が検出されたが、この症例は 43 歳頃の発症とのことだが軽度難聴である間には難聴を自覚されず、進行して初めて難聴を発症したとされるケースが多数含まれていると思われる。

また、今回レジストリに登録した 19 症例のうち 13 例では進行性の訴えがあり、4 例が進行性不明､2 例が進行性なしとなっている。

遺伝形式としては孤発例が 4 例、常染色体優性遺伝形式が 12 例、常染色体劣性遺伝形式が 3 例であった。聴力像は 30dB 程度の軽度難聴から両側 100dB 以上の重度難聴まで様々な症例を含んでいる。補聴器を装用している症例が 8 例、人工内耳を用いている症例が 1 例であり、いずれの症例も補聴器もしくは人工内耳装用下での聴力閾値および語音聴取能の向上を認めている。

・また、本年度のレジストリ登録症例ではないが、本研究に関連して同定された *MYO6* 遺伝子変異を有する症例について簡単に報告する(論文として投稿中)。

症例：65 歳男性

病歴：40 歳頃までは難聴の自覚はなかったが 42 歳頃から両側難聴を自覚し始め、52 歳時から補聴器の装用を開始した。52 歳時

に当科を初診した。

経過:当科初診時、両側高音急墜型感音難聴を認めた。遺伝学的検査にて原因と考えられる *MYO6* 遺伝子変異が同定された。4 分法では右 68.8dB、左 55.0dB、最高語音明瞭度が両側とも 30%(90dB)であり、残存聴力活用型人工内耳（EAS）の適応と考えられ、右 EAS を施行した。術後は非術側も含め徐々に聴力の悪化を認めているが、人工内耳の装用効果は良好（単音節評価：CI2004 にて 83%）である。

また、類似した高音障害型感音難聴の娘にも同一の変異が同定され、当科にて定期的な聴力検査フォロー及び補聴器調整を行なっている。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴について、遺伝子検査の項目を満たす例が 19 例中 7 例で認められた。遺伝学的検査にて原因と思われる遺伝子変異が同定されたケースでも発症年齢や進行性については必ずしも診断基準を満たさないこともあり、臨床的には幅を持たせて遺伝学的検査を行なうことで診断の可能性が高まると考えられた。

聴力等の介入においても、若年発症型両側性感音難聴（疑い症例含む）19 例中 8 例で補聴器もしくは人工内耳装用中であり、今後の難聴の進行性などを踏まえ適切な治療を提供する上でもデータベース構築は有用であると考えられる。

E．結論

病歴、合併症などの臨床情報から若年発症型両側性感音難聴が疑われた症例もしくは多少発症年齢や進行性などに幅があってもそれを否定できない症例については遺伝学的検査を行うことが有用であると考えられた。

また、今後共同研究施設での研究を含めたデータベースの構築が進むことで、より多くの臨床情報が得られるようになると考えられる。

補聴器もしくは人工内耳の介入のある症例については聴取能の向上が認められ、こうした聴覚に対する適切な介入を推進する上でも大規模な検討は有効であると考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

１．植草智子、岩崎　聡、久保田江里、櫻井　梓、古館佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、高橋優宏：両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学　62：328-333、2021.

２．　渡辺佳奈、岩崎　聡、高橋優宏、小山田匠吾、古舘佐起子、岡晋一郎、久保田江里、櫻井　梓、植草智子：人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 31（１）：66-72、2021.

３．高橋優宏、岩崎　聡、古館佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一：若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケ

ンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 31:137-141、2021.

2. 学会発表

１． Iwasaki S: How do you think about criteria of CI for the adult patients with prelingual deafenss? Late-Implanted Prelingually Deaf and Central Plasticity. The Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Scientces 2021, 2021,12,10 (Austoralia)

２．岡晋一郎、高橋優宏、古館佐起子、小山田匠吾、岩崎　聡、宇佐美真一：当科における難聴遺伝子検査結果について. 第122回日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会　2021、5、15（京都、国立京都国際会館）

３．高木　嶺、岡晋一郎、岩崎　聡、高橋優宏、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳が奏功した MYO6 遺伝子変異による難聴の一例. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

４．岡晋一郎、西尾信哉、岩崎　聡、北尻真一郎、宇佐美真一：MYO6遺伝子変異による遅発性進行性難聴の臨床的特徴と in vitro 解析. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3.その他

令和３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

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴

研究分担者　佐野　肇（北里大学医療衛生学部）
研究協力者　新田　義洋（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
古木　省吾（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴と診断された 2 症例について、当科での臨床経過を検討した。いずれも若年で難聴を自覚し、難聴が進行するスピードは異なるが難聴の進行を認めた。遺伝学的検査で *CDH23* の病的多型が確認され若年発症型感音難聴と診断された。両症例共に高音障害型の感音難聴を呈し補聴器を装用して経過観察を行っているが、一例は重度難聴まで進行した。*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴では、難聴が進行する可能性が高く、補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性もあることを考慮しながら定期的な聴力経過観察を行う必要がある。

Ａ．研究目的

当科で経過観察を行っている *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について、その臨床経過を検討することにより今後の同疾患の診療にあたっての注意点を見出すことを目的に研究を実施した。

Ｂ．研究方法

診療記録から、*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について臨床経過を調査した。

（倫理面への配慮）

個人を特定しうる情報は削除し、個人情報の推定につながる情報も可能な限り削除した。

Ｃ．研究結果

症例１

経過および検査所見

症例は 33 歳男性。20 歳頃から難聴を自覚していた。26 歳時に耳鳴と難聴の増悪を認めたため、近医耳鼻咽喉科を受診した。両側感音難聴と診断されステロイド加療を受けたが、聴力は改善せずに当院を紹介さ

れ受診した（初診時年齢：27 歳）。初診時の平均聴力(4 分法)は右 65.0dB､左 50.0dB(両側谷型)の感音難聴であった。鼓膜所見は正常であり､MRI 検査で内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、経過観察を行っていたが、難聴の進行を認めたため補聴器装用を開始した。兄と妹に難聴の家族歴があったため、遺伝学的検査を希望され実施した。その結果、*CDH23* の compound heterozygous 病的多型が確認されたため、若年発症型感音難聴と診断された。現在､平均聴力（4 分法）が右 100.0dB、左 101.3dB（高音急墜型）の感音難聴に進行したため、人工内耳埋込み術を提示している。

症例２

経過および検査所見

症例は 42 歳女性。10 代の頃から難聴を自覚し、37 歳頃から難聴が進行したため、近医耳鼻咽喉科より当院を紹介され受診した（初診時年齢：39 歳）。初診時の平均聴力（4 分法）は右 62.5ｄB、左 50.0ｄB（両側高音漸傾型）の感音難聴であった。鼓膜所見は正常で､MRI 検査上も内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、補聴器装用を開始した。難聴の家族歴はなかった。難聴の原因精査のため、遺伝学的検査を希望され、*CDH23* の homozygous 病的多型が認められ若年発症型感音難聴の診断に至った。

現在、平均聴力（4 分法）は右 72.5dB、左 68.8dB（両側高音漸傾型）の感音難聴に進行しており、補聴器調整を定期的に行うことで聴覚によるコミュニケーションが可能である。

Ｄ．考察

両症例はいずれも *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の症例であるが、診療経過を見返すと、いくつかの共通点を確認できる。いずれも若年発症型感音難聴の診断基準である 40 歳未満で発症し高音障害型の感音難聴を呈していた。難聴が進行するスピードは異なっていたが、いずれも明らかな難聴の進行を認め、補聴器装用を要していた。また、症例１では両側重度難聴となり、人工内耳の適応となるまでの難聴の進行を認めた。これらの症例から、難聴が進行する可能性が高いこと、難聴が進行した場合には補聴器装用が必要になり、さらに進行すれば人工内耳埋込み術の適応になる可能性もあることを考慮に入れて経過を観察していく必要があると考えられた。遺伝学的検査を行うことは、難聴の原因を確定させ的確に予後が予測できるようになり、適切な治療介入に至る可能性が高まる点で有意義であったと思われた。

Ｅ．結論

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴では、高音障害型感音難聴を示し、難聴が進行する可能性が高い。難聴が進行した場合は補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性があることを想定しがら定期的な聴力経過観察を行っていく必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）

研究分担者　將積　日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の疫学的特徴を検討した。DEH では、確実例および同側型が全体の 6 割、一側例が殆ど、女性に多い、普通体重に多い、先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、聴覚症状では耳鳴の合併が半数にみられる、高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、喫煙・飲酒習慣は 1 割程度、家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。今後、登録症例を重ね、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価していく必要がある。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復、音や圧刺激によりめまいが誘発される。先行する高度難聴耳と同側に内リンパ水腫ができる同側型、対側にできる対側型に分けられる。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究

者の施設からの新たなデータの登録が開始された。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までにレジストリに登録されたDEH患者の疫学的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準（確実例or疑い例）、(4)疫学的調査項目（タイプ（同側型・対側型）、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因）、(5) 臨床的調査項目：治療内容、平衡機能検査、画像検査、聴覚検査、前庭機能検査結果、重症度分類（mRS）、重症度分類（聴覚障害）、平衡障害から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、先の(1)～(4)までに示した疫学的調査項目を中心にDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、診断基準で確実例は281例（59.3%）、疑い例は176例（37.1%）、回答なしが17例（3.6%）と確実例が多いものの、疑い例が4割を占めた。タイプでは同側型が289例(61.0%)、対側例が154例(32.5%)、回答なしが31例（6.5%）であり、同側型が全体の6割を占めていた。DEHの患側では右側が198例(41.8%)、左側が220例(46.4%)、両側が39例(8.2%)、回答なしが31例(6.5%)であり、一側例が約9割を占めた。性別では男性が202例（42.6%）、女性が265例（56.0%）、回答なしが7例（1.5%）と若干女性が多い結果であった。身長と体重から肥

満度を表す体格指数であるBMI（Body Mass Index）が算出可能であった315例に関して、WHO基準に準じて体型をやせ、普通、肥満に分けると、それぞれ27例（8.6%）、208例（66.0%）、80例（25.4%）となり、普通体重の割合が高かった。

先行する高度難聴の発症年齢の項目には354例が回答を得られ、0歳が48例(13.6%)、1歳～9歳が91例（25.7%）、10歳～19歳が33例(9.3%)、20歳～29歳が19例(5.4%)、30歳～39歳が33例（9.3%）、40歳～49歳が41例（11.6%）、50歳～59歳が41例（11.6%）、60歳～69歳が37例（10.5%）、70歳以上が11例（3.1%）であり、10歳未満が全体の3割と最も多い結果となったが、0歳から70歳台にかけて幅広く分布を示していた。

DEHの発症年齢の項目では445例において回答を得られ、0歳～9歳が8例(1.8%)、10歳～19歳が39例（8.8%）、20歳～29歳が47例（10.6%）、30歳～39歳が67例（15.1%）、40歳～49歳が69例（15.5%）、50歳～59歳が57例（12.8%）、60歳～69歳が82例（18.4%）、70歳～79歳が58例（13.0%）、80歳以上が18例（4.0%）であり、10歳台から70歳台まで広く分布していた。

先行する高度難聴の原因の項目は421例で回答が得られ、原因不明が最も多く200例（47.5%）、続いて突発性難聴が124例（29.5%）、ムンプス難聴が53例（12.6%）、中耳炎が18例（4.3%）の順であった。その他少数例の原因としては内耳奇形5例、手術4例、頭部外傷4例、高熱4例、アミノ配糖体抗菌薬および髄膜炎ではそれぞれ1例が報告された。

問診調査項目のうち聴覚症状では、耳鳴はありが236例（51.4%）、なしが149例（32.5%）、不明が74例（16.1%）、耳閉塞感はありが156例（33.8%）、なしが199例（43.1%）、不明が107例（23.2%）、自声強調はありが36例（7.8%）、なしが273例（59.3%）、不明が151例（32.8%）、聴覚過敏はありが43例（9.3%）、なしが273例（59.2%）、不明が145例（31.5%）であり、DEH患者の半数に耳鳴症状の合併がみられた。

既往歴では、高血圧はありが90例（19.7%）、なしが322例（70.3%）、不明が46例(10.0%)、糖尿病はありが33例(7.2%)、なしが381例(83.0%)、不明が45例(9.8%)、頭痛はありが76例（16.7%）、なしが268例（58.8%）、不明が112例（24.6%）、高脂血症はありが42例（9.2%）、なしが359例（78.2%）、不明が58例（12.6%）であり、既往歴はいずれも20%未満と少なかった。

嗜好歴では、喫煙習慣はありが58例（12.6%）、なしが285例（62.0%）、不明が117例（25.4%）、飲酒習慣はありが54例（11.8%）、なしが279例（60.8%）、不明が126例（27.5%）であり、どちらも1割程度に止まった。

環境要因では、ストレスはありが105例（22.9%）、なしが94例(20.5%)、不明が260例（56.6%）、過労はありが77例（16.8%）、なしが117例(25.5%)、不明が264例(57.6%)、

睡眠不足はありが 75 例(16.3%)、なしが 115 例 (25.1%)、不明が 269 例 (58.6%) であり、不明が多い結果となった。

家族内発症はありが 2 例 (0.4%)、なしが 259 例 (57.3%)、不明が 191 例 (42.3%) であり、家族内発症は殆どなく、遺伝的要因の関与は明らかではなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

DEH の診断基準は 2017 年に改定され、確実例と疑い例に分類された。疑い例は、①片側または両耳が高度難聴ないし全聾、②難聴発症より数年～数 10 年経過した後に、持続時間が 10 分程度から数時間程度の発作性の回転性めまいを誘因なく反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において片耳または両耳が高度難聴ないし全聾、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前値障害の所見を認める、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。DEH の医療費助成対象者は、確実例と診断され、重症度分類の 3 項目が全て 4 点以上と定められている。今後、確実例と疑い例の間で重症度分類の比較をすることで、医療費助成の対象者に疑い例も含まれるかどうかあきらかにする必要がある。

DEH のタイプには、先行する高度難聴に続発して高度難聴耳に内リンパ水腫が生ずる同側型と先行する高度難聴耳とは対側の良聴耳に内リンパ水腫が生ずる対側型に分けられている。対側型については、先行する高度難聴とは関係なく対側の良聴耳に生じたメニエール病と鑑別が困難なこともあり、独立した疾患であるかについての異論がある。今後、同側型と対側型との間で重症度を比較するは、医療費助成の対象として対側型も同側型と同等に扱う必要があるかどうかの判断に役立つものとのと考えられる。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について DEH 臨床的の臨床的特徴を検討した。DEH の臨床的特徴として、確実例と同側型が全体の約 6 割を占め、一側例が殆どで両側例は 8.2%のみであることが明らかとなった。さらに、DEH の疫学的特徴として、①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は 1 割程度、⑨家族内発症はごく僅かであるこ

とが明らかとなった。同じ内リンパ水腫疾患であるメニエール病では、厚労省メニエール病調査研究班ならびに前庭機能異常調査研究班の疫学調査により女性が全体の約6割という調査結果が出おり、今回のDEH患者においても同様の傾向で確認されたが、メニエール病の発症年齢が 40 歳台から 50 歳台にピークを認めるのに対し、DEH では 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布している点では相違が確認された

Ｅ．結論

DEH症例登録レジストリにて、令和元年度に登録された 474 例の解析からその疫学的特徴を検討した。DEHでは①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は10歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は1割程度、⑨家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。次年度も登録症例を重ねることで、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価することができると考える。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

1. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y. Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops: A prospective study. Acta Otolaryngol. 2021;141(10):907-14.
2. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-83.
3. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere’s disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021; 48:15-22.
4. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical

vestibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols. 2(4):e0064, April 2021.

5. 浅井正嗣、上田直子、將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の基準値測定の試み. Equilibrium Res. 2021;80(3): 167-73.

2. 学会発表

1. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 将積日出夫. 重心動揺検査における外周面積ロンベルグ率 1 未満の検討. 第 36 回耳鼻咽喉科情報処理研究会. 2021/01/16, 富山 (オンライン).
2. 將積日出夫.「日本初の新規医療」難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する中耳加圧装置による中耳加圧治療の開発と短期成績. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
3. 髙倉大匡, 將積日出夫. 視覚・回転同時刺激によって生じる主観的感覚の強さと関連する大脳皮質領域の検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
4. 赤荻勝一, 大井祐太朗, 將積日出夫. フレンツェル眼鏡用小型無線赤外線カメラシステムの使用経験 (第三報). 2021/05/12-15, 京都.
5. 滝井康司, 山田貴裕, 大井祐太朗, 伊東伸祐, 髙倉大匡, 將積日出夫, 宮本康裕, 肥塚 泉. 慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討 (第二報) ーAMED「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の有用性に関する研究班」多施設共同研究. 第 38 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2021/08/21, 秋田 (オンライン).
6. 伊東伸祐, 伊東伸祐, 將積日出夫他. 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査 (第一次調査). 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京(オンライン).
7. 赤荻勝一, 將積日出夫 他. Ocular flutter の一例. 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京 (オンライン).
8. 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh, 和田佳郎, 浅井正嗣, 將積日出夫. 難治性慢性めまい患者に対する感覚代行刺激を用いた体平衡訓練効果と大脳皮質活動に及ぼす影響の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
9. 伊東伸祐, 將積日出夫, 北原 糺, 宇佐美真一, 難治性聴覚障害に関する調査研究班. 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析.

第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

10. 大井祐太朗, 將積日出夫, 池田卓生, 渡辺行雄, 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh. ENG と VOG の眼振解析システムの比較検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
11. 滝井康司, 將積日出夫, 髙倉大匡, 藤坂実千郎, 大野秀晃. 改良型 BPPV 治療練習用頭部模型による Epley 法―現行模型との比較. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
12. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. 重心動揺検査ロンベルグ率 1 未満の出現率と加齢との関係. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
13. 山田貴裕, 髙倉大匡, 將積浩子, 將積日出夫. 左鎖骨下動脈盗血症候群の一例. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
14. 上田直子, 浅井正嗣, 政二 慶, Do Tram Anh, 前田千尋, 將積日出夫. 重心動揺検査への機械学習の利用. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
15. Do Tram Anh, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. Research on the application of machine learning in vestibular disease diagnosis. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
16. 吉村裕一郎, 大井祐太朗, 池田卓生, 將積日出夫. 画像解析のための AI を用いた眼振運動解析手法の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

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。

令和３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

CDH23 遺伝子多型例における聴力像の検討

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
CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例において聴力経過を検討した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

A．研究目的

先天性難聴は､1～2/1000 児に認められる最も頻度が高い先天性疾患の 1 つであり、その約 50～60%は遺伝的要因による遺伝性難聴であると考えられている。遺伝性難聴は、他疾患の合併の有無により、症候群性遺伝性難聴と非症候群性遺伝性難聴に分類され、さらに非症候群性遺伝性難聴は遺伝形式により、DFNA(常染色体優性遺伝)、DFNB(常染色体劣性遺伝)、DFNX(X 連鎖性遺伝)に分類される。DFNB の原因遺伝子として、現在までに約 70 種が同定されており、本邦では、*SLC26A4* 遺伝子や *CDH23* 遺伝子に遺伝子多型が同定されることが多い。特に *CDH23* 遺伝子は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の 1 つで、*CDH23* 遺伝子変異例では、難聴は徐々に進行することが多いと報告されている。今回われわれは、*CDH23* 遺伝子に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験したので、臨床像を報告するとともに聴力経過について検討した。

B. 症例提示

症例１：15 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。

家族歴：両親と弟には難聴を認めず。
現病歴:6 歳時に受けた就学時検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、12 歳時に両耳に耳かけ型補聴器の装用を開始した。その後も徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で右高度/左重度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=83.3dB HL、左耳=91.7dB HL）を認めた（図 1A)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=55%(90dB HL)、左耳=25%(80dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例２：21 歳、男性
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：17 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され総合病院耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=41.7dB HL、左耳=66.7dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=95%(80dB HL)、左耳=85%(90dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例３：17 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：10 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=51.7dB HL、左耳=40.0dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=85%(80dB HL)、左耳=95%(50dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。
上記の 3 症例において難聴の原因精査のため遺伝学的検査を施行することとした。症例 1 では 12 年、症例 2 では 5 年、症例 3 では 8 年にわたって聴力経過を追うことができたので、聴力経過を解析した。

Ｂ．研究方法

遺伝学的検査は、「難聴の遺伝学的検査（NGS 法：対象は 19 遺伝子 154 変異)、株式会社ビー・エム・エル」にて 1 次スクリーニングをおこない、2 次スクリーニングは信州大学との共同研究で行った。また、難

聴の進行度を算出するため､3 分法による平均聴力閾値を経時的にプロットして散布図を作成し、近似直線を描き（Microsoft Excel for Mac® 2016 を使用)、近似直線の傾きを難聴の進行度（dB HL/年）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、浜松医科大学と信州大学の研究倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析を行う前に、患者に遺伝学的検査について十分に説明し、インフォームド・コンセントを得た後、末梢血を採血した。

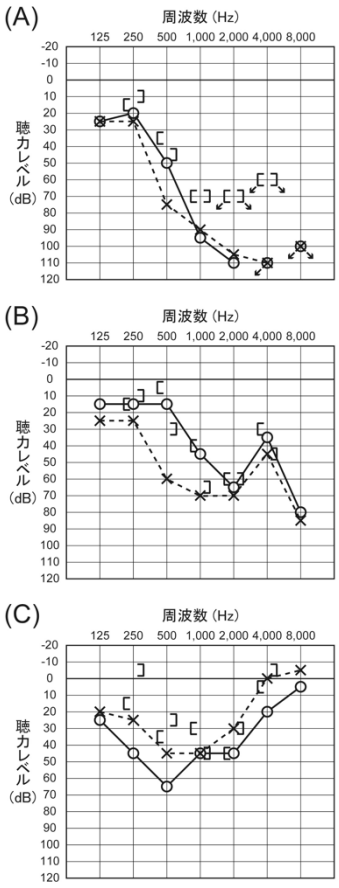


図 1 初診時のオージオグラム（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3)

Ｃ．研究結果

遺伝学的検査について

症例 1 には、*CDH23* に:p.P240L (c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.G1799W (c.5395G>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 2 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.R2029W (c.6085C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 3 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.A25Pfs*29 (c.71delA) ヘテロ接合型のフレームシフト多型が同定された。

聴力について

オージオグラムは、症例 1 では左右対称であったが（図 1A)、症例 2 と症例 3 では左右差を認めた(図 1B、1C)。散布図を作成すると、症例 1 と症例 2 では聴力の変動はほとんどなく経時的に徐々に難聴が進行していたが（図 2A、2B)、症例 3 では聴力がかなり変動していた(図 2C)。難聴の進行度は、症例 1 では､右耳=1.4dB HL/年､左耳=0.7dB HL/年、症例 2 では、右耳=1.2dB HL/年、左耳=2.4dB HL/年、症例 3 では、右耳=1.5dB HL/年、左耳=-0.7dB HL/年であった。

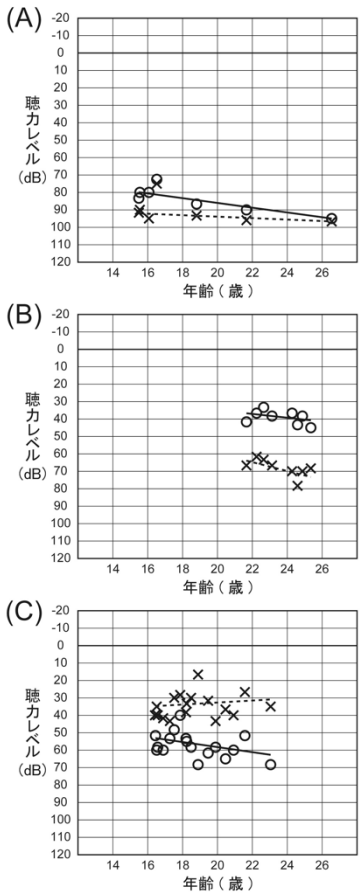


図２　平均聴力閾値を経時的にプロットして作製した散布図と近似曲線（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3）○は右耳の平均聴力閾値、×は左耳の平均聴力閾値、実線は右耳の近似曲線、破線は左耳の近似曲線を示す。

D．考察

CDH23 遺伝子は、非症候群性常染色体劣性遺伝性難聴(DFNB12)およびアッシャー症候群タイプ 1D (USH1D) の原因遺伝子である。*CDH23* 遺伝子多型と、DFNB12/USH1D の発症には、遺伝型-表現型相関があることが知られている。*CDH23* 遺伝子多型を、蛋白質合成が途中で中断される Truncating 多型(T 多型)と、蛋白質合成が途中で中断されない Non-truncating 多型 (NT 多型) に分類したとき、T 多型/T 多型では USH1D になることが多く、T 多型/NT 多型、NT 多型/ NT 多型では DFNB12 を呈することが多いとされている。今回の 3 症例の中で、症例 1 と 2 は NT 多型/ NT 多型、症例 3 は T 多型/NT 多型で DFNB12 を発症しており、これまでの報告と同様であった。

CDH23 遺伝子多型によって生じる難聴は、先天性から 20 歳頃までに発症し、徐々に進行することが多いと報告されている。高音漸傾型のオージオグラムを呈することが多く、若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈することもある。症例 1 は 6 歳、症例 2 は 17 歳、症例 3 は 10 歳で難聴を指摘され徐々に難聴が進行しており、3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に難聴が進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度にも左右差を認め、非典型例と思われた。

E．結論

CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。聴力経過について解析したところ、症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるも

のの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 31, 377-382, 2021.

2）中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 64, 270-276, 2021.

3）中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 114, 347-352, 2021.

4）中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床, 補冊 156, 47-50, 2021.

5）増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 156: 16-20, 2021.

6）大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 156: 21-25, 2021.

7）喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸.　軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 156:　56-60, 2021.

2. 学会発表

1）中西啓, 喜夛淳哉, 新村大地, 別所佑樹, 細川久美子, 水田邦博, 三澤清. 当院耳硬化症例における術前 CT 所見と聴力像の検討 . 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会: 2021.10.14-16, ダイワロイネットホテル東京有明.

2）中西啓, 喜夛淳哉, 西尾信哉, 宇佐美真一, 三澤清. *TECTA* 遺伝子変異が同定された非症候群性難聴家系における聴力象の検討. 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会: 2021.10.21-22, 昭和大学上條記念館.

H. 知的財産権出願・登録状況（予定を含む。）

令和 3 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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告

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）
研究協力者　杉本　賢文　（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）の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す疾患である。アッシャー症候群（指定難病 303）は難聴に網膜色素変性症を伴い、視覚聴覚二重障害を呈する疾患である。タイプ 1、タイプ 2、タイプ 3 の 3 種類に分類されており、それぞれの原因遺伝子として 9 種類（MYO7A、USH1C、CDH23、PCDH15、USH1G、USH2A、GPR98、DFNB31、CLRN1）が報告されている。遅発性内リンパ水腫（指定難病 305）は、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。重度のめまい症状のため日常生活が困難となることもある。鰓耳腎症候群（指定難病 190）は頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を 3 主徴とし常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。現在でも約半数で原因遺伝子が不明である。ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴、虹彩の色素異常、前頭部白髪、眉毛の合流などを特徴とした常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。原因遺伝子として 6 種類（PAX3、SOX10、MITF、EDNRB、EDN3、SNAI2）が報告されており、症状や遺伝学的な特徴から 4 つの型に分類されている。いずれの疾患においても、病態の解明、原因遺伝子のさらなる同定、治療法の開発が必要であり研究の加速が期待されている。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例のレジストリ登録症例につき詳細を検討する。

Ｂ．研究方法

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、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫症、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群例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）

Ｃ．研究結果

（若年発症型両側性感音難聴代表例）

症例　44 歳　男性

現病歴:3 歳時に両側耳鳴症状を発症し近医受診した際、両側の軽度難聴を指摘された。難聴は徐々に悪化し 41 歳時に当院を紹介受診された。当院受診時には両側 40dB 程度（4 分法）の高温漸傾型の聴力型であった。画像検査では明らかな中内耳異常は認めず、明らかな難聴家族歴は認めなかった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

（アッシャー症候群代表例）

症例　20 歳　女性　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症状あり。3 歳時に ABR にて難聴の診断を受け補聴器装用開始。その後徐々に聴力悪化し、現在は両側 70dB 程度（4 分法）の聴力レベルである。先天性難聴に対する遺伝子検査では異常を認めなかった。（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を受ける。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。

（遅発性内リンパ水腫代表例）

症例　19 歳　女性

現病歴：11 歳時にムンプスにて左耳聴力を失聴。18 歳になり聴力変動を呈さない回転性めまい発作が頻発するようになったため当院を紹介受診。左方向への自発性眼振を呈しており、聴力検査では右耳正常聴力であったが、左耳に重度難聴を認めた。造影 MRI にて内リンパ水腫評価を行ったところ、右耳には水腫は認めなかったが、左耳では前庭・蝸牛に著明な内リンパ水腫を認めた。エアーカロリックテストでは半規管麻痺所見は認めなかったが、cVEMP では左側の低下傾向を認めた。以上を総合し、左遅発性内リンパ水腫と診断した。

（鰓耳腎症候群代表例）

症例　18 歳　女性

現病歴：母親、妹 2 人が他院にて鰓耳腎症候群症候群と確定診断を受けている方。排

膿を繰り返すため幼少期に耳瘻孔手術、頸部瘻孔手術を実施。言語発達の遅滞傾向も認めるため 3 歳時に小児難聴児専門施設を初診し聴覚管理を受けておられた。その後、当院を初診。右耳は 40dB 程度（4 分法）の混合性難聴、左耳は 70dB 程度（4 分法）の伝音成分主体の混合性難聴を呈しており、CT で精査したところ両耳共に内耳道嚢状拡張、蝸牛神経管拡張、蝸牛軸低形成、蝸牛回転発育不全、ツチ骨・キヌタ骨の形成不全および等を認めた。補聴器装用を行い経過観察を続けている。

（ワーデンブルグ症候群代表例）

症例　1 歳　男性

父親は先天性高度難聴と右青色虹彩、母親は先天性高度難聴の家族歴あり。本児にも両側 100dB 以上の先天性難聴、右青色虹彩、毛髪色素異常を認め、気管支軟化症を併発し CPAP 使用していた。ワーデンブルグ症候群を疑い遺伝子検査を行ったところ MITF 遺伝子に変異を認め確定診断を行った。CT・MRI では中内耳に明らかな異常所見は認めなかった。1 歳 1 ヶ月時に両側人工内耳植込術を実施。聴覚療育を併用し言語訓練を実施している。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴登録例の難聴の程度は中等度から重度までと幅広く、進行速度も様々であった。診断には遺伝子検査が必須であるため、当院でも積極的に遺伝子検査を提案しているが、検査を希望されない患者さんも多く、疑い例としての登録が増える結果となった。難聴が進行するまで医療機関を受診されない例が散見され、本疾患啓蒙の必要性を感じた。レジストリ登録のデータを活用することにより、若年発症型両側性感音難聴発症に関わる新たな遺伝子が同定や、進行に関与するリスクファクターの解析などが期待されている。

網膜色素変性症の患者に感音難聴を認めた場合、アッシャー症候群（タイプ 3）と診断すべきか、網膜色素変性症に既知の感音難聴が合併したものと診断すべきか苦慮することが多い。既知のアッシャー症候群（タイプ 3）遺伝子は少なく、遺伝子検索を行っても解決しないことが多い。レジストリ登録データの活用によりアッシャー症候群（タイプ 3)の原因遺伝子が新規に同定されることが期待される。

鰓耳腎症候群は常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症が多い。当院にて登録を行った症例も家族歴を有していることが多く比較的容易に診断が行えた。家族歴が無い症例では確定診断に難渋する症例もある。外耳奇形に耳瘻孔を伴う症例などでは、本疾患の可能性を考え対応が必要となる。また、予後に大きく関わるのは腎障害であるため腎臓内科との連携が欠かせない。

当院では内リンパ水腫に対する造影 MRI を用いた評価を続けている。今回登録を行った全ての症例において造影を用いた内リンパ水腫評価を行っており、全例にて内リンパ水腫の存在を確認している。一側性の高度難聴を呈してから、めまい所見を呈す

るまでに 20 年以上経過している例も多く存在した。レジストリ登録により、めまい症状発症に関わる因子の同定などが期待される。

ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴と共に、虹彩の色素異常や前頭部白髪など特徴的な所見を呈する上、常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症も多い事もあり比較的診断が行いやすい。当院にて登録を行った症例は先天性の高度難聴により人工内耳適応となった症例が多く存在した。全国的にレジストリ登録例が少ない中、当院を含めた東海地方からの登録数が多く、関連遺伝子の地域差が示唆された。

Ｅ．結論

若年発症型両側性感音難聴 10 例、アッシャー症候群の 6 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 5 例、ワーデンブルグ症候群 10 例について報告した。本レジストリ登録により、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

Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.

Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.

Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.

Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.

Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T,

Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、曾根三千彦 Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討 Otol Jpn 32:136-142,2022

2. 学会発表

第 80 回 めまい平衡医学会総会学術講演会 令和 3 年 11 月 10 日～11 月 12 日 MRI にて観察された卵円窓への球形嚢接触を伴う著明前庭内リンパ水腫症例の前庭所見の特徴. 杉本賢文、片山直美、吉田忠雄、寺西正明、曾根三千彦

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

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）

研究分担者　北原　糺（奈良県立医大耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、発作頻度は月 1 回以上が約半数、薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、有酸素運動や水分摂取療法は 3 割で実施、保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは 1 割未満、平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たず、内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、重症度分類 3 項目いずれも正常から軽症例が多く、今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ねて、重症例と対象外の軽症例との疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復する。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設からの新たなデータの登録が開始さ

れた。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までに登録されたDEH患者の臨床的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準、(4)疫学的調査項目（タイプ、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因)、(5) 臨床的調査項目：治療内容（保存的治療（有酸素運動、水分摂取療法、イソソルビド、ATP製剤、ビタミンB12製剤、抗不安薬、ステロイド全身投与、ステロイド鼓室内投与、中耳活療法、内リンパ嚢開放術、選択庭前低機能破壊術（前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与)）の有無)、平衡機能検査（温度刺激検査（半規管麻痺（CP）の有無)、cVEMP（反応低下または無反応)、内リンパ水腫推定検査（フロセミドVOR、グリセロールcVEMP、フロセミドcVEMP))、画像検査（内耳造影MRI検査)、聴覚検査（純音聴力検査、グリセロールテスト、蝸電図)、重症度分類(mRS)、重症度分類(聴覚障害)、重症度分類（平衡障害）から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、めまい発作の頻度と先の(5)に示した初診時の臨床的調査項目をDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、発作頻度が一定せずが189例（41.5%)と最多であり、月1回が138例(30.3%)、週1回が74例(16.3%)、年1回が54例（11.9%）の順であり、約半数で発作頻

度が月 1 回以上であった。

保存的治療法については、有酸素運動は実施ありが 123 例（29.4%）、なしが 296 例（70.6%）、水分摂取療法の実施はありが 140 例（33.3%）、なしが 281 例（66.7%）、イソソルビドの使用ありが 270 例（61.1%）、なしが 172 例（38.9%）、ATP 製剤の使用ありが 218 例（50.1%）、なしが 217 例（49.9%）、ビタミン B_{12} 製剤の使用ありが 164 例（38.0%）、なしは 268 例（62.0%）、抗不安薬の使用ありが 49 例（11.7%）、なしが 371 例（88.3%）、副腎皮質ステロイド薬の全身投与ありが 64 例（14.7%）、なしが 367 例（84.6%）、不明が 3 例（0.7%）であった。また、副腎皮質ステロイド薬の全身投与のうち点滴によるものが 27 例（42.2%）、内服によるものが 37 例（57.8%）であった。副腎皮質ステロイド薬の鼓室内投与はありが 13 例（3.0%）、なしが 424 例（96.8%）、不明が 1 例（0.2%）、中耳加圧治療は実施ありが 19 例（4.3%）、なしが 420 例（95.7%）であり、保存的治療法ではイソソルビドと ATP 製剤の使用頻度が高い結果となった。

保存的治療以外の治療法では、内リンパ嚢開放術は実施ありが 21 例（4.8%）、なしが 412 例（95.2%）、選択的前庭神経切断術は実施ありが 1 例（0.2%）、なしが 432 例（99.5%）、不明が 1 例（0.2%）、ゲンタマイシン鼓室内投与は実施ありが 6 例（1.4%）、なしが 427 例（98.4%）、不明が 1 例（0.2%）であり、DEH に対するこれらの治療法の実施頻度は保存的治療の各種薬剤に比べて低率であった。

次に臨床検査項目の結果を示す。前庭機能検査では温度刺激検査は施行率 40.3%であり、施行例 191 例中 CP が 145 例（75.9%）、正常が 46 例（24.1%）、前庭誘発筋電位（Vestibular evoked myogenic potential：VEMP）は施行率 22.4%であり、施行例 106 例中反応減弱が 36 例（34.0%）、無反応が 39 例（36.8%）、正常が 31 例（29.2%）であった。蝸牛系の内リンパ水腫推定検査ではグリセロールテストは施行率 8.9%であり、施行例 42 例中陽性が 21 例（50.0%）、陰性が 21 例（50.0%）、蝸電図は施行率 8.2%であり、施行例 39 例中異常-SP が 16 例（41.0%）、正常が 23 例（59.0%）であった。前庭系内リンパ水腫推定検査ではグリセロール VEMP、フロセミドテスト、フロセミド VOR、フロセミド VEMP の施行率がそれぞれ 0.4%、3.8%、3.2%、4.4%に止まった。前庭機能検査に比して内リンパ水腫推定検査の施行率は低く、いずれも施行率が 1 割未満であった。

内リンパ水腫を可視化可能な内耳造影 MRI 検査は施行率が 20.5%であり、施行例 97 例中水腫ありが 85 例（87.6%）、水腫なしが 12 例（12.4%）であり陽性率が高い結果であった。

めまいによる日常生活における障害度を測る質問紙検査である DHI（Dizziness Handicap Inventory）は 80 例（16.9%）で施行されており、合計点の平均点が 42.7（標準偏差 23.0）であり、重症とされる 46 点以上を 36 例（45.0%）に認めた。各評価尺度については身体面（DHI-P）が平均点 10.8（標準偏差 7.4）、感情面（DHI-E）が平均点 15.5

（標準偏差 9.2）、機能面（DHI-F）が平均点 16.1（標準偏差 10.7）であった。

聴力検査では、数値データが入力された 457 例について解析を行い、平均値（標準偏差）を算出した。初診時患側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力はそれぞれ 67.4dB（29.2）、77.7dB（35.0）、74.8dB（36.6）であった。また初診時患側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴が約 6 割を占めていた。

一方、初診時対側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力は、それぞれ 43.6dB(34.2)、50.9dB(40.6)、46.6dB（41.5）であった。また初診時対側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴は約 3 割であった。

次に初診時の重症度分類の結果を示す。mRS は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 21 例（4.8%）、1 点が 234 例（53.9%）、2 点が 135 例（31.1%）、3 点が 27 例（6.2%）、4 点が 17 例（3.9%）であり、比較的軽症な例が多く、平均点は 1.5 点（標準偏差 0.8）であった。平衡機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 118 例（27.4%）、1 点が 224 例（52.1%）、2 点が 66 例（15.3%）、3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）であり、こちらも比較的軽症な例が多く、平均点は 1.0 点（標準偏差 0.8）であった。聴覚機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 220 例（50.8%）、1 点が 74 例（17.1%）、2 点が 68 例（15.7%）、3 点が 28 例（6.5%）、4 点が 43 例（9.9%）であり、同様に比較的軽症な例が多くみられたが、重症である 4 点の例が他の 2 項目に比べ多い結果となった。平均点は 1.1 点（標準偏差 1.3）であった。今回、重症度分類 3 項目すべてで重症となる医療費助成該当者は確認することができなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について臨床的特徴の検討を行った。DEH の初診時の臨床的特徴として、発作頻度が月 1 回以上は約半数を占め、治療法としては、薬物治療が主体であり、中でもイソソルビドと ATP 製剤の使用例が比較的多いことが明らかとなった。また、有酸素運動や水分摂取療法は全体の 3 割程度で行われていた。これに対して、保存的治療に抵抗を示し、めまい発作を繰り返す難治例に対して推奨されている治療法（中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与）については、実施例はそれぞれ 19 例、21 例、1 例、6 例であり、合計 47 例（9.9%）であった。これらの治療法の集計結果より、今回登録された 474 例の殆どが保存的治療のみでめまい発作が制御された比較的軽症例か、対側型で聴力変動のみでめまい発作を伴わない症例であった可能性が示唆された。

臨床検査結果のうち平衡機能検査では、

温度刺激検査は 4 割の症例で実施されていたが、前庭誘発筋電位の施行率は 2 割程度であり、末梢前庭障害の診断法として前者の方が一般的であることが明らかとなったが、いずれも半数に満たなかった。

今回、症例レジストリに登録された 474 例のうち約 4 割は疑い例であった。DEH は、2017 年に改定された診断基準により確実例と疑い例に分類され、疑い例は、①片側または両耳が高度難聴（全聾）、②難聴発症に続発するメニエール病様発作を反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において高度難聴（全聾）の確認、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前庭障害の所見を確認、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。めまい発作時の眼振が観察できない症例も少なくないため、平衡機能検査による前庭障害所見は検者所見②を満たすために貴重な情報となる。今回、温度刺激検査や前庭誘発電位の実施率が過半数に満たなかったことは、疑い例の登録が多くなった原因の一つではないかと推定される。

内リンパ水腫推定検査では、グリセロールテスト、蝸電図、フロセミドテスト、グリセロール VEMP、フロセミド VEMP、フロセミド VOR が行われたが、施行率はいずれも 1 割未満と低く、内耳造影 MRI 検査も約 2 割の例でしか実施されていなかった。内リンパ水腫推定検査は、内リンパ水腫耳の診断のために行われる。そのため、片側性と診断されている症例の中に存在する両側性内リンパ水腫の検出に役立つ可能性がある。内リンパ水腫の両側化と重症度との関係を明らかにするためにより導入することが望ましいと考えられる。

初診時の重症度については mRS、平衡障害、聴覚障害のいずれの項目においても正常～軽症例が多い結果となった。平衡障害の重症度では 3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）と少なく、それが難治例に対して行われる中耳加圧治療以降の段階的治療の実施例が少なかった理由ではないかと考えられる。また今回の調査では重症度分類 3 項目すべてで重症となり医療費助成の対象となる患者は登録を確認することができなかった。今後、登録症例を重ねることで、該当者と非該当者の差異について検討していく必要がある。

E．結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和元年度から令和 3 年度末までに登録された 474 例の解析からその初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、①発作頻度は月 1 回以上が約半数、②薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、③有酸素運動

や水分摂取療法は3割で実施、④保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは1割未満、⑤平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たない、⑥内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、⑦初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、⑦重症度分類3項目いずれも正常から軽症例が多い、⑧今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった、ことが明らかとなった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ね、重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

6. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H: Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 11: e17191, 2021.
7. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T: Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol. 12: e656157, 2021.
8. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K: Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease. Front. Neurol. 12: e722217, 2021.
9. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S: Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg. 8: e671624, 2021.
10. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N: Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci. 11: e360, 2021.
11. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the

posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol. 141: 671-677, 2021a.

12. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol. 141: 1033-1037, 2021b.
13. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T: Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 48: 400-407, 2021.
14. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T: Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 17: 121-126, 2021.
15. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T: Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 17: 536-540, 2021.

2. 学会発表

17. 北原　糺、田浦晶子: めまいの診断と治療：手術治療. 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・教育講演, 2021.05, 京都
18. 西川大祐、植田景太、伊藤妙子、乾　洋史、北原　糺: 原因不明のめまい症として紹介された症例の結果と考察. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
19. 藤田裕人、小泉敏三、伊藤妙子、乾洋史、北原　糺: めまい・難聴を繰り返す疾患と内耳造影 MRI による内リンパ水腫陽性率. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
20. 北原　糺: めまいの手術. 第31回日本耳科学会・教育セミナー, 2021.10, 東京
21. 藤田裕人、伊藤妙子、塩崎智之、大山寛毅、乾　洋史、山中敏彰、北原　糺: 一側性メニエール病患者におけるストレスと水腫の関係性について. 第80回日本めまい平衡医学会, 2021.11, 東京
22. 北原　糺: 難治性めまいに対する手術治療とリハビリテーション. 第80回日本めまい平衡医学会・教

育セミナー，2021.11，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

特になし。

2．実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。

令和 3 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

当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

研究協力者　道田　哲彦（神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科）
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）
研究協力者　山崎　博司（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、アッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴と診断された症例を報告する。アッシャー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ため、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。中等度難聴例でも今後の聴力経過次第では人工内耳適応となる可能性があり、長期的なフォローアップが必要である。若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患であり、発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なるが、長期の療養が必要な疾患と認識し対応する必要がある。

A．研究目的

本研究は、当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の臨床像を検討し、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

アッシャー症候群に関しては眼科（神戸アイセンター病院）で網膜色素変性症と診断され、書面による同意を得て行った網膜変性の遺伝子検査の結果、アッシャー症候群と診断された症例、および既知の原因遺伝子の変異は同定されていないが、網膜色素変性症と両側性感音難聴、めまいなどの耳症状を有し、臨床的にアッシャー症候群と診断した症例を対象とした。近年で該当する患者は 17 例であったが、そのうち 2021 年に当科を受診された 3 症例を報告する。若年発症型両側性感音難聴に関しては 2021 年に当科を受診され診断確定された 3 例を報告する。

（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、個人情報の保護、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うえで行われている。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うえで認める旨、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

＜アッシャー症候群＞

3 症例を報告する。

症例 1： 20 歳男性。未熟児で出生も難聴の指摘はなかった。軽度の言語発達遅滞の指摘はあった。小学生の頃に夜に物が見えにくい、視野が狭いのに気づく。中学 3 年時の健診で難聴を指摘され補聴器装用を開始。めまいは無いが、難聴は進行している。19 歳時に網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。当院の純音聴力検査(4 分法)では右 62.5dB、左 70dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。

症例 2： 38 歳男性。左耳は生後より難聴があった。右耳は 27 歳頃から悪化あり。29 歳頃から補聴器装用を開始するも徐々に難聴が進行した。33 歳頃から夜盲を自覚し網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。純音聴力検査(4 分法)は右 58.75dB、左 82.5dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。妹は難聴はないが網膜色素変性症と診断されている。

症例 3： 24 歳男性。12 歳頃から難聴があり徐々に進行したため近医より紹介となった。問診で夜盲症、視野狭窄の症状があり眼科受診をすすめたところ網膜色素変性症と診断された。当院受診時の純音聴力検査（4 分法）は右 51.25dB、左 48.75dB であった。遺伝学的検査はまだ実施していない。

＜若年発症型両側性感音難聴＞

2021 年に当科を受診された患者のうち、確定診断に至った 3 例を報告する。

症例 1： 70 歳女性。38 歳頃に右突発性難聴、耳鳴発症あり投薬加療で改善しなかった。55 歳頃に左にも同症状が出現し、補聴器装用を試みるも頭痛のため断念された。当院初診時聴力（4 分法）は右が 110ｄB、左が 67.5ｄB であり、最高語音明瞭度は右は 0%（100dB）左は 40%（80ｄB）であった。遺伝子検査で CDH23 の遺伝子変異が同定された。左残存聴力はあったため 63 歳時に左に残存聴力活用型人工内耳手術を施行した。その後の聴覚閾値は 40dB 前後である。

症例 2：57 歳女性。30 代後半から難聴を主訴に近医耳鼻科を受診。その後難聴が進行し、48 歳頃より補聴器装用併用するも効果は乏しく当院へ紹介。当院初診時聴力（4 分法）は右 76.25ｄB、左 76.25ｄB であった。補聴器装用下での語音聴取成績が 25%（70ｄB）と悪く、人工内耳手術適応と考え、55 歳時に左人工内耳手術を、56 歳時に右人工内耳手術を行った。装用閾値はともに 40ｄB 程度で語音聴取成績も右 90%、左 80%（ともに 65ｄB）と良好である。遺伝子検査では WFS1 の遺伝子変異が同定された。難病申請も行っている。優性遺伝形式の遺伝子変異であるが、これまで血縁者に難聴者はいない。

症例 3：30 歳女性。10 歳頃から難聴を指摘されている。難聴の進行があり、当院へ紹介となった。当院初診時聴力（4 分法）は右 105ｄB、左 106.25ｄB と重度難聴であった。29 歳時に左人工内耳手術を行っている。装用閾値は 30ｄB 程度、語音聴取成績も 90%（65ｄB）と良好である。遺伝子検査では TMPRSS3 の遺伝子変異が同定された。姉も難聴あり、残存聴力活用型人工内耳手術を行っている。

Ｄ．考察

アッシャー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ため、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。今回の検討ではいずれの症例も中等度から高度難聴であり、補聴器装用で会話は可能であったことから人工内耳適応患者はいなかったが、今後の聴力経過次第では適応例もでてくる可能性があるため長期的なフォローアップは必要と考える。また、今後視覚・視野障害が悪化する可能性も念頭に眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患である。今回、診断確定された症例は 3 例で、いずれも人工内耳手術を行い、術後の装用効果は良好であった。難聴の発症時期、経過、進行の程度もそれぞれ異なっており個々の症例に応じた対応が必要がある。症例 2 は家族歴は無かったものの、優性遺伝形式の遺伝子が同定されたため、今後血縁者も含めて経過をみていく必要があると考えられた。症例 3 に関しては、同定された遺伝子変異からはさらに聴力が進行する可能性があるため、今後も定期的なマッピングが必要である。遺伝子検査が未施行あるいは陰性例で、必ずしも診断基準に合致していなくとも、長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患と認識し対応する必要はある。

Ｅ．結論

当科で 2021 年に診療を行ったアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴に関してその症例報告を行った。

アッシャー症候群に関しては現時点では聴覚障害の程度が重くなくとも今後の経過で悪化する可能性があり人工内耳手術の適応時期を適切に判断する必要がある。また視覚・視野障害に関しても眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴に関しては、個々の症例により発症時期や程度、進行の程度も異なることを認識する必要があり、診断のためにも必要ではあるが、遺伝子検査が予後を予測する上で有力な情報となる。遺伝子検査未施行例、陰性例も含め長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患として対応する必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

1.　山崎博司：残存聴力活用型人工内耳

（EAS）と人工内耳のシームレス化に向けて（学術セミナー）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13

2. 山崎博司，内藤泰，藤原敬三，篠原尚吾，竹林慎治，濵口清海，道田哲彦，池永直，戸部陽太，濱本文美，安本眞美：当院の EAS 症例における残存聴力の長期経過．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13
3. 内藤　泰：耳科領域のサブスペシャルティ選択について（パネルディスカッション/パネリスト）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
4. 山崎博司：人工内耳（手術手技研修・インストラクター)．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
5. 大江健吾，山崎博司，平塚康之，渡邉佳紀，吉田尚生，草野純子，田口敦士，岡村佳奈，田中千智，藤川詩織：外耳・中耳奇形を認めた Fraser 症候群の一例．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
6. 山崎博司：人工内耳装用者における聴覚関連脳機能検査．神戸市立医療センター中央市民病院　部長会，神戸市，2021.5.28
7. 諸頭三郎：人工内耳小児のマッピング（講演）．第三回コクレア プロフェッショナルウェビナー，リモート，2021.6.4
8. 諸頭三郎：学校生活と人工内耳のトラブル（講演）．兵庫県立こばと聴覚支援学校職員研修会，西宮市，2021.6.15
9. 諸頭三郎：内耳・内耳道奇形小児の人工内耳医療―マッピングを中心に―（講演）．日本コクレア社人工内耳マッピング研修会，博多市，2021.6.26
10. 安本眞美，藤原敬三，山崎博司，道田哲彦，篠原尚吾，濵口清海，池永直，戸部陽太，濱本文美，上田啓史，山元智子，諸頭三郎，山崎朋子，玉谷輪子，藤井直子，前川圭子，内藤泰：人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討．第 196 回 日耳鼻兵庫県地方部会（耳鼻咽喉科・ 頭頚部外科学会），　神戸市/ハイブリッド，2021.7.11
11. 内藤　泰：きこえと脳のはたらき（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
12. 藤井直子：成人の人工内耳－きこえとリハビリテーション－（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
13. 諸頭三郎：人工内耳装用児のインクルージョン－保育所．幼稚園に伝えておくこと－ .神戸難聴サロン，神戸市/WEB，2021.7.27
14. 山崎博司：難聴の原因と人工内耳の適応．第 23 回 Web 神戸難聴サロン，神戸市，2021.9.28

15. 前川圭子: professional singer の音声障害に対する音声治療（イブニングセミナー）. 第 66 回日本音声言語医学会, WEB, 2021.10.8
16. 藤原敬三, 上田啓史, 安本眞美, 戸部陽太, 道田哲彦, 山崎博司, 濵口清海, 内藤泰: 当科における小児真珠腫症例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
17. 安本眞美, 藤原敬三, 山崎博司, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 上田啓史, 内藤泰: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
18. 戸部陽太, 山崎博司, 内藤泰, 濵口清海, 道田哲彦, 安本眞美, 上田啓史: 人工内耳術前に鼓膜換気チューブ留置術を施行した乳幼児例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
19. 上田啓史, 山崎博司, 藤原敬三, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 安本眞美, 内藤泰: 後天的に高位裂開性頸静脈球が形成された小児の 1 例. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
20. 山崎博司: 包括的な聴覚関連他覚的検査を用いた次世代の人工内耳医療の開発を目指して. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
21. 山崎博司: コクレア人工内耳の電極ポートフォリオ　電極選択の悩み解消セミナー. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
22. 山崎朋子: 小児人工内耳～候補患者の適応評価とカウンセリング～(ランチョンセミナー). 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
23. 内藤 泰, 藤原敬三, 山崎博司, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 宇佐美真一, 茂木英明, 森 壽子: 先天性高度難聴小児のコミュニケーションモードと脳機能. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
24. 玉谷輪子, 山崎博司, 山崎朋子, 藤井直子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 内藤 泰: Custom Sound® Pro を使用した人工内耳の患者在宅遠隔マッピング. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.22
25. 諸頭三郎: 人工内耳小児や軽・中等度難聴児の課題～学童期以降の聞こえと教科学習について～. 姫路聴覚特別支援学校と東播地区難聴学級担当者会議, 姫路市, 2021.11.19
26. 諸頭三郎: 聴神経形成不全小児のマッピング. 日本コクレア第 4 回プロフェッショナルウェビナー, 大阪市/リモート, 2021.11.27
27. 安本眞美: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
28. 内藤　泰: 耳科領域（ワーキンググループ報告）. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
29. 前川圭子: 音声治療について. 第 17 回神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カ

ンファレンス, WEB, 2021.12.9

30. 内藤　泰: 総合聴覚センターの創設とその役割. 第17回神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カンファレンス, WEB, 2021.12.9
31. Naito Y, Fujiwara K, Yamazaki H, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Usami S, Moteki H, Mori T: Cortical network for speech reading in prelingually deafened children develops differently depending on their primary communication mode. The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
32. Yamazaki H: Objective measurements of auditory nerve responses in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
33. Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N: Measurement of auditory cortical responses using fNIRS in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
34. Naito Y, Yamazaki H, Fujiwara K, SMoroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Shinohara S: Predicting outcomes in children - including need for early intervention (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.10
35. 藤原敬三, 内藤　泰, 篠原尚吾, 濵口清海, 山崎博司, 道田哲彦, 池永直, 戸部陽太, 濱本文美, 安本眞美, 上田啓史, 山元智子: 鼓膜穿孔に対する手術治療について. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
36. 内藤　泰, 山崎博司, 藤原敬三, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子: 人工内耳小児のコミュニケーションモード選択. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
37. 前川圭子: ことばの発達に対する支援（講演）. 袋井市子ども早期療育支援センター　職員研修会, 静岡県, 2021.12.22
38. 山崎朋子: 人工内耳装用児の学校生活と受験～中高生に向けて～（講話）. 神戸難聴患者サロン.2022.2.22, オンライン, 2022.2.22
39. 山崎博司: 難聴の原因と人工内耳の適応. 第23回神戸難聴サロン, WEB, 2021.9.28

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）　なし

令和３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

若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例

研究分担者　前田　幸英（岡山大学病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨
耳鼻咽喉・頭頚部外科領域の指定難病の一つである遅発性内リンパ水腫は、高度感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがってその定義上も若年者には少ない。今回岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、若年者に遅発性内リンパ水腫を発症した症例を報告する。これらの症例では、病歴および内リンパ水腫造影 MRI によって、遅発性内リンパ水腫と確定診断ができた。これらの症例についての考察から、１側の高度難聴を発症したあとに、内リンパ水腫を生じるメカニズム自体は、若年者であっても、中高年者と共通であると推測される。また両症例とも、自閉症スペクトラム障害や、心因性めまいの発症といった、メンタル面の関与を示唆しており、これも中高齢者で一般にみられる患者像と一致する。

Ａ．研究目的

遅発性内リンパ水腫の発症のプロセスやその症状について考察するために、岡山大学病院を受診した遅発性内リンパ水腫の患者のうち、若年に発症した症例について呈示・考察する。若年者の症例ではどの様な病歴をへて、遅発性内リンパ水腫の診断が確定されたのか、またその症状はいかなるものであったかといった点を考察する。

Ｂ．研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、遅発性内リンパ水腫の診断をうけている症例のカルテ情報から、その病歴や検査所見について検討した。

（倫理面への配慮）

当報告書の内容については、症例報告であるので、特に倫理委員会等の承認はうけていない。

Ｃ．研究結果

症例１（診断確定時１４歳女性）

現病歴・経過中の検査：

８歳時に学校検診で左難聴を指摘され、近医耳鼻咽喉科を受診した。滲出性中耳炎・急性中耳炎の反復があったものの、左の高度感音難聴も指摘されて、９歳０ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診した。左は

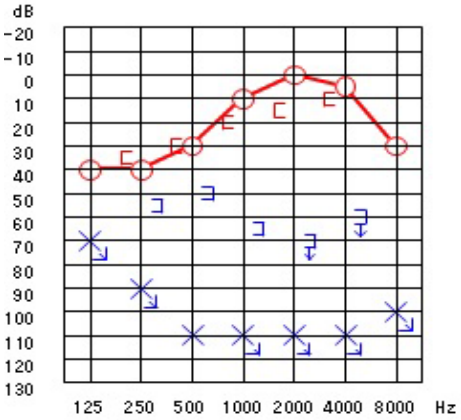
高度感音難聴で、初診時より右の低音部にも難聴をみとめた。耳音響放射では左は反応なく、アブミ骨筋反射も左側刺激に対し両側とも反応がなかった。以上より、すくなくとも左側は器質的な高度難聴があると診断した。

その後近医耳鼻咽喉科でフォローされていたが、１４歳３ヵ月時に、良聴耳である右の難聴が進行したために、岡山大学病院耳鼻咽喉科へ再紹介された。この際図の様に右の難聴の進行をみとめた。１４歳４ヵ月時に右側へ補聴器を適合し装用を開始した。平衡機能に関しては、当科再受診時にはDizziness Handicap Inventory ０点とめまいの自覚はなく、重心動揺計でも開眼時外周面積：2.31cm^2、閉眼時外周面積1.84cm^{2}とふらつきもなかった。しかしその後１４歳５ヵ月時にめまい発作を経験し、発作時には左向き水平性眼振をみとめた。また、１４歳４ヵ月時の内リンパ水腫造影MRIでは両側蝸牛･前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（対側型）と診断した。その後五苓散や苓桂朮甘湯を処方し、フォローしている。

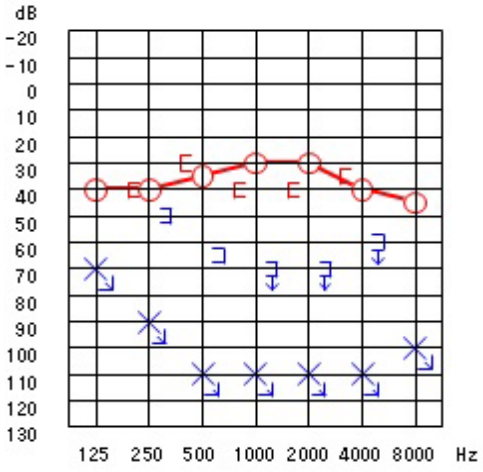
難聴以外の身体所見・家族歴：

自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動症あり。支援学級へ通学している。

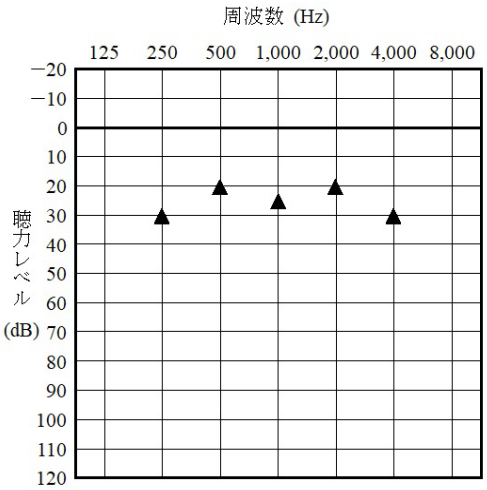
９歳０か月時の聴力



14歳３か月時の聴力



１４歳９か月時の補聴器装用閾値（音場）



内リンパ水腫造影ＭＲＩ（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）

症例 2(診断確定時２１歳女性)

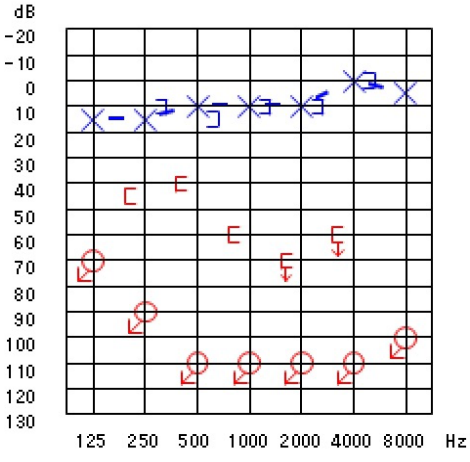
現病歴・経過中の検査：

右耳は幼少時に流行性耳下腺炎にかかってから、高度難聴となった。２０歳ころから回転性めまい発作を経験する様になった。発作を反復し、著しい時期には２－３日に１度程度回転性めまい発作を経験した。岡山市内のめまい専門クリニックをへて、２１歳６ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科へ紹介された。当科初診時には右聴力は聾であったが左聴力は正常であった。Dizziness Handicap Inventory で７０点とめまいの自覚症状は強かったが、Hospital Anxiety and Depression Scale では、不安や抑うつはなかった。カロリックテストは右２０度刺激で反応がなかった。左２０度刺激では反応をみとめた。また視運動眼振検査や視標追跡検査では中枢性の平衡障害はなく、右前庭障害によるめまい発作を経験していると考えられた。発作間歇期の重心動揺は開眼時外周面積：1.39cm^2、閉眼時外周面積 2.11cm^2 とふらつきはなかった。また、内リンパ水腫造影 MRI で右蝸牛・前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（同側型）と診断した。イソバイド・ジアゼパム・眠剤（エスゾピクロン）を処方してフォローした。この患者は医療関係の専門学校に通っていたが、めまい発作のため通学不能となった。経過中のめまい発作の際に、眼振を認めない場合もあるなど、心因も関与していると推察された。専門学校を中退して、自宅療養する様になってからは、症状は著明に改善し、めまい発作を経験することもなくなった。

難聴以外の身体所見・家族歴：

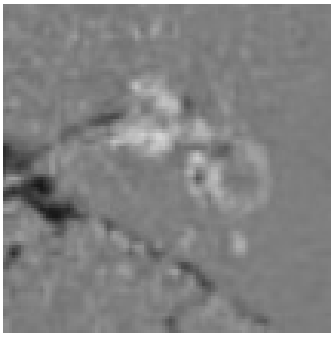
特記事項なし

２１歳６ヵ月時の聴力



内リンパ水腫造影 MRI（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）



D．考察

遅発性内リンパ水腫は、感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがって小児には少なく、たとえば水越らの報告では遅発性内リンパ水腫５４例のうち３例(5.6%)のみが小児例であった。

水越らは小児の遅発性内リンパ水腫の３例について報告している。うち１例は先天性難聴、２例は後天性難聴に続くもので、先行する難聴の発症後３、８、１３年後に遅発性内リンパ水腫を発症していた。２例は同側型遅発性内リンパ水腫で、１例は対側型遅発性内リンパ水腫であった。

われわれの症例でも先行する難聴の６年後、および１０年以上経過してからめまい発作を起こす様になっており、若年者であっても、先行する難聴と内リンパ水腫の発症の間に数年から１０年以上の期間があり、中高齢者と同様の病態を経て内リンパ水腫を発症すると考えられる。またわれわれの症例でも内リンパ水腫は、先行する難聴の同側・対側・あるいは両者に起こりえることや、精神的ストレスが症状に関与することがしめされた。

水越らの報告では、グリセオールテスト・蝸電図・フロセミドテストにて内リンパ水腫の存在を推測しているが、現在では我々の症例の様に、内リンパ水腫造影 MRI による画像診断が可能である。なお、いずれの症例も、難病指定については重症度の基準をみたしていないために、認定は受けていない。

参考文献：Mizukoshi et al, Ménière’s Disease and Delayed Endolymphatic Hydrops in Children. Acta Otolaryngol 2001; Suppl 545: 6-9.

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

令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況

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　寺岡　正人（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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群などの疾患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。
今回当施設で経験した難治性聴覚障害を呈する疾患の臨床情報を収集し、レジストリを行ったので、その概要について報告する。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。

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いだし、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。

Ｂ．研究方法

全国統一症例登録レジストリとして当施設で経験した対象疾患の臨床経過について臨床情報を収集し、それぞれの疾患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

前年度と併せて、若年発症型両側性感音難聴 16 例、アッシャー症候群 1 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 7 例、ワーデンブルグ症候群 3 例のレジストリを行った。

遅発性内リンパ水腫は新たに 3 例追加し、計 12 例を登録した。登録時の年齢は 29 歳～83 歳（平均 60.1 歳）男性 8 例、女性 4 例と男性に多くみられた。同側型が 4 例、対側型が 8 例であり、先行する高度難聴の原因疾患は突発性難聴が最も多く 5 例、手術後 2 例、中耳炎 1 例、髄膜炎 1 例、ムンプス難聴 1 例、原因不明 2 例であった。先行する難聴発症から症状出現までの期間は 4 年～37 年（平均 16.2 年）であった。

鰓耳腎症候群は 3 家系、7 例を登録した。いずれも遺伝子検査を施行され、1 家系は EYA1 遺伝子が同定されたが、2 家系は未検出のため疑い例とした。大部分で主症状 3 つを伴っていたが、遺伝子検査では異常は指摘されず、確定診断には至らなかった。画像検査では中耳奇形および内耳奇形を伴う例が多く、1 例は進行性難聴の経過を呈した。聴力型は症例により様々だが、混合性難聴を呈する例が多くみられた。

ワーデンブルグ症候群 3 例を新たに登録した。いずれも先天性高度難聴例で人工内耳植え込み術を施行した。2 例は小児科で遺伝子検査を施行され、それぞれ PAX3、SOX10 遺伝子変異が同定され、1 例は複数の大症状があり、診断に至った。

Ｄ．考察

遅発性内リンパ水腫では診断基準を満たす確実例は 1 例のみで、残り 11 例はいずれも疑い例であり、確定診断の難しさが示唆された。臨床経過はメニエール病と類似しており、対側型においてはその鑑別が困難な例がみられた。鰓耳腎症候群 3 家系はいずれも遺伝子検査を行ったが、2 家系については未検出であった。臨床的には強く疑う例でも確定診断には遺伝子検査の同定が必須であり、今後診断基準見直しの検討も必要と思われた。ワーデンブルグ症候群では症候が多岐にわたり、聴力以外の臨床情報の収集が難しかった。今後は疾患の個々の臨床情報をどのように収集していくかが課題と思われた。

Ｅ．結論

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。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

令和 3 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に関する遺伝子変異が検出された症例について

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
若年発症型両側性感音難聴の診断を得るには，原因となる遺伝子変異が同定される必要がある。今回，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が追加され，11 遺伝子の変異が本疾患の原因遺伝子とされている。本研究では，遺伝子解析を行われた当院の難聴患者 195 検体の中で 14 症例よりこれらの遺伝子が検出された。

Ａ．研究目的

難聴に対する遺伝子解析が行われるようになり，以前は特発性両側性感音難聴とされていた疾患の中に遺伝子変異が関与する疾患があることが明らかにされてきた（宇佐美　2018)。また，難病の患者に対する医療等に関する法律の制定に伴い若年発症型両側性感音難聴が指定難病と認定された（武田　2017)。これまでは，ACTG1，CDH23，COCH ，KCNQ4，TECTA，TEMPRSS3，WFS1 の 7 遺伝子の変異が同定されることが必要であったが，その後の研究の進展により，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が診断基準に追加された（西尾，他　2021)。そこで，今回は信州大学と共同研究として遺伝子解析を行った症例の中で，11 遺伝子の変異が同定できた症例について，検討を行った。

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 2021 年 12 月までで 195 検体である。今年度の研究では，この 195 検体を対象とした。若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が認められた症例の臨床的特徴について検討した。

（倫理面への配慮）

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，H2019-024)。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，同意を取得した。

Ｃ．研究結果

これまで当科で検査を行った 2007 年 11 月より 2021 年 12 月までで 195 検体の中で難聴の原因遺伝子が同定されたものは 70 検体（35.9%）存在した。現時点で指定難病として認められるには若年発症型両側性難聴として発症し，原因遺伝子が同定されることが必要である。我々の検討の中で，これらの遺伝子変異を認めたものは 14 症例であり，同定された原因遺伝子は CDH23 が 4 例，TECTA が 4 例，WFS1 が 3 例，ACTG1 が 2 例，MYO6 が 1 例の 5 種類であった（表)。今回，追加された遺伝子変異では MYO6 の遺伝子変異を同定された症例が含まれていた。

症例	検査時年齢	性別	発症年齢	進行性	めまい	聴力像	補聴手段	遺伝子解析結果	合併症
1	1	女	0	なし	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
2	4	男	3	なし	なし	重度	補聴器	CDH23	なし
3	9	女	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
4	0	男	0	なし	なし	中等度	補聴器	TECTA	なし
5	7	男	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
6	43	女	10	あり	なし	中等度	補聴器	WFS1	なし
7	16	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
8	10	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
9	3	女	3	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
10	41	女	30	あり	あり	中等度	なし	ACTG1	なし
11	26	女	19	あり	なし	中等度	補聴器	MYO6	なし
12	9	女	8	あり	なし	軽度	なし	ACTG1	なし
13	37	男	30	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
14	8	女	8	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし

Ｄ．考察

若年発症型両側性感音難聴は，従来原因不明の進行性の感音難聴として診断されていた特発性両側性感音難聴について，加齢性の難聴を除外するために年齢要件が加えられたものである。診断基準として遅発性かつ若年発症であること，両側性であること，遅発性難聴の原因となる遺伝子変異が同定され既知の外的因子が除外されていることの 3 条件が必要と定義されている。実際に指定難病として登録されるのは良聴耳の平均聴力レベルが 70 dB 以上の高度難聴，重度難聴が対象となる。今回の研究では，遺伝子解析より本疾患の原因遺伝子変異が同定された症例について検討したため，指定難病に登録可能なものは，症例 2，3，5 の 3 症例であった。また，2 例については，新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘されており，先天性難聴としての特徴を有していた。他の症例については，難聴が進行することがあれば，将来，指定難病に登録できる可能性があり，結果説明時の遺伝カウンセリングの中で説明している。

Ｅ．結論

当科で遺伝子解析を行った難聴患者で若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が同定された症例について検討した。軽度難聴，中等度難聴が多く，指定難病に登録可能なものは少数であった。通院中の特発性両側性感音難聴患者の中に指定難病に登録可能な症例が多いと考えられたので，引き続き患者への啓蒙が必要と考えた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

橋本　誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション．JOHNS.37(1)：88-92，2021.

菅原一真. 「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か?. 「よく聞こえない」ときの耳の本. 68, 2021.
菅原一真, 山下裕司. 《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(4) : 344-346, 2021.
橋本　誠, 山下裕司. シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状, そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research.80(2) : 57-62, 2021.
山本陽平, 菅原一真, 橋本　誠, 岩本文, 松浦貴文, 沖中洋介, 坂本めい, 山下裕司. 当科で経験した小児の外耳道軟骨腫. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(6) : 456-461, 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司. リアルタイム三次元解析可能な Videooculography. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報.124(8) : 1135-1138, 2021.
Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon.7(2) : 2021.

2.　学会発表
沖中洋介, 橋本　誠, 菅原一真, 藤井博則, 山下裕司 : 三次元 videooculography によるガルバニック前庭刺激で誘発された眼球運動所見の解析　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 橋本智子, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司 : videooculography における眼振の定量化精度向上への課題　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
岩本　文, 樽本俊介, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成に ついて 第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
菅原一真, 山本陽平, 橋本　誠, 狩野有加莉, 山下裕司 : 鼓膜再生治療薬が有効であった鼓膜再穿孔症例について　第 31 回 日本耳科学会総会・学術講演会 東京 2021.
福田　彩, 中津愛子, 橋本　誠, 菅原一真, 大田　勇, 山下裕司 : 地域で集団保育を受ける人工内耳装用児に対する支援の実態 第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
山本陽平, 菅原一真, 山下裕司 : 診断に苦慮した Cogan 症候群の 1 例　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
岩本　文, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成について　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 菅原一真,

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

令和３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こす主な原因である。難聴により、日常生活や社会生活の質の低下が起こり、長期にわた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、各疾患の患者数が非常に少なく、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、難治性難聴のうち、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、昨年同様に症例の収集と登録を行っていく。

Ａ．研究目的

本研究は、難治性難聴のうち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。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

患者データベースへの登録疾患として、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．

ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫　の確実例および疑い例を、全国統一の症例登録レジストリ（主幹研究施設作成）に追加登録する。また、これまでレジストリに登録された患者の臨床像をカルテ記載より追跡調査する。

Ｃ．研究結果

当院倫理委員会の承認に基づき（許可番号 28-406 許可期間 平成 29 年 2 月 21 日～平成 31 年 3 月 31 日/ 許可番号 2019-124 令和元年 6 月 5 日～令和 6 年 3 月 4 日/許可番号 2020-672 許可期間 令和３年２月３日～令和６年３月４日)、令和３年度までに当院を受診された、対象疾患症例の症例登録レジストリへの登録を試みた。

本年度の登録症例の内訳は､Usher 症候群レジストリに０症例、若年発症型両側性感音難聴レジストリに２症例、遅発性内リンパ水腫レジストリに２症例､BOR 症例レジストリに２症例、突発性難聴レジストリに０症例、ワーデンブルグ症候群は１例であった。

若年発症型両側性感音難聴レジストリに登録できた症例の総数は２症例で、その内訳は女性１症例、男性１症例であった。２例とも診断基準から疑い例であった。若年発症型感音難聴を強く疑われる症例であっても、遺伝子検査を希望する症例はまだ少ないのが現状であるが、２症例とも遺伝子解析まで施行可能であった。遺伝子検査結果はレジストリ登録時点で結果はまだ未報告であった。

レジストリに登録できた遅発性内リンパ水腫症例の総数は２症例で、いずれも確実例であった。２例とも男性であり対側型であった。いずれも保存的加療がメインで、中耳加圧療法や内リンパ嚢開放及び前庭神経切断などの侵襲的治療介入は認めなかった。

BOR 症候群レジストリに登録できた症例は２症例であった。性別は男性１例で女性１例であった。遺伝学的検査は未施行であった。両児とも耳介奇形と腎低形成と認めていた。当科では現在、外来聴力フォローのみを行っている。

ワーデンベルグ症候群レジストリには１症例の登録を行った。男児であり、周産期に異常はなかった。出生後の AABR で両側 refer であり、精査の結果、両側高度感音難聴を認めた。１歳７ヶ月時に右人工内耳植え込み術を施行している。遺伝子検査は実施されているが、PAX3, SOX10,MITF,EDN3,EDNR8, SNA12 の遺伝子異常は同定されていない。

D-E. 考察と結論

本年度も、レジストリ登録を継続して行った。大学病院の特性上、突発性難聴症例は１例も登録がなかった。初診時の予約がとりにくく、初診日を待っていると治療介入が遅れること、また、関連病院でも治療内容が変わらないこと等が原因で大学附属病院での治療が少ないと考えられる。

ワーデンブルグ症候群の患者は、１症例

登録可能であった。BOR 症例は、２症例登録可能であった。Usher、 BOR、さらにはワーデンブルグといった症候群性難聴の患者は、当科で新規に診断される割合よりも、小児科や眼科、内科等からの聴力精査依頼による受診で診断される方が明らかに多い。そのため、適切な時期に聴覚補償介入するためには、他科との密な連携をとっていく必要があると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

特になし

2.　学会発表

特になし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特記事項なし

令和３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

宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討

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
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、疾患自体も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。
本共同研究において、分担研究施設として参加し、本年度より対象に追加されたBOR症候群、突発性難聴、ワーデンブルグ症候群を含めて、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群､遅発性内リンパ水腫､BOR症候群、突発性難聴、Waardenburg症候群）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

今年度に当科を受診した症例のうち、対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集および症例登録を行う。
（倫理面への配慮）
本学倫理委員会の承認 (G-0030)を得て実施している。

Ｃ．研究結果

分担研究施設として、本年度は若年発症型両側感音難聴5例（累計22例)、アッシャー症候群0例（累計9例)、遅発性内リンパ水腫 2例（累計7例)、BOR症候群0例（累計 5例)、Waardenburg症候群 0例(累計2例)、突発性難聴 13例（累積 53例）を症例登録した。
若年発症型両側感音難聴の3例に対して遺伝子解析を行い、1例において

TECTA 遺伝子変異が同定された。本年度はアッシャー症候群の新規登録は無かったがこれまでに登録した 9 例中 5 例において遺伝子解析を行い、1 例において USH2A 遺伝子変異が同定されている。アッシャー症候群においては、8 例中、4 例において人工内耳が行われており、今年度の経過観察期間においても、人工内耳の効果単音節 (67S)で 80%以上の語音弁別で良好であった。BOR 症候群は本年度の新規登録は無かったが、これまでに登録した 5 例のうち、画像精査が行われた 3 例全例に内耳奇形と耳小骨奇形を認め、聴力レベルは軽度から高度まで様々な混合難聴を呈していた。Waardenburg 症候群はこれまでに登録した 2 例のうち、その後の聴覚精査にて本年度に 2 例とも高度から重度難聴であることが判明した。突発性難聴の重症度分類では Grade 1 が 3%、Grade 2 が 29%、Grade 3 が 50%、Grade 4 が 18%であった。いずれの症例もステロイド加療が行われていた。予後は、治癒が 43%、著明回復が 23%、回復が 8%、不変が 26%であった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴においては、遺伝子解析を行った 11 例中原因遺伝子変異を同定したのは累積で 2 例のみであったが、今後は検査対象遺伝子を拡充した遺伝子診断による診断率向上が期待される。

アッシャー症候群 (タイプ 2 または 3)の人工内耳を行った 4 例では人工内耳を行っており、タイプ 2, 3 例でも長期的には重度難聴に至り補聴器での聴覚補償が困難になると考えられた。また、アッシャー症候群の人工内耳の効果は長期的に安定していると考えられた。

遅発性内リンパ水腫例はこれまでに登録し 7 例中、確実例は 2 例のみであり、今後も追加精査および臨床経過の確認が必要である。

BOR は本年度の新規登録は無かったが、これまでに画像精査を行った 3 例全例で中耳および内耳奇形を認めていた。聴力レベルはいずれも混合難聴で軽度難聴から高度難聴まで様々であった。内耳奇形や耳小骨奇形の程度が関連していると考えられた。本経過中の明らかな難聴進行は認めなかった。1 例において中耳手術が行われているが聴力改善不良であり、内耳奇形合併例では中耳手術の適応は慎重に考慮すべきと考えられた。

Waardenburg 症候群は本年度の新規登録は無かったが、本年度の経過観察より聴力レベルが断定されていなかった 1 例も高度難聴であることが判明した。今後症例の蓄積が必要である。

突発性難聴は Grade 2 と 3 で約 80%を占め、治癒と著明回復が 66%であった。全例初期治療としてステロイド投与が行われているが不変例も 26%認め、予後予測因子や、Grade に応じた推奨治療の確立等が必要と考えられた。

E．結論

若年発症型両側感音難聴では解析対象

遺伝子の追加が必要である。アッシャー症候群の聴覚補償手段としての人工内耳効果は良好かつ長期的にも安定と考えられ、積極的適応である。遅発性内リンパ水腫、Waardenburg 症候群は追加精査と症例のリクルートが必要である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告）

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)の低下をもたらす。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、難聴そのものは多いが、一つ一つの疾患は希少疾患であるため病因に応じた効果的な診断、治療法は確立していない。沖縄県地域は離島環境にあり人的移動が少なく、founder effect が見られやすく、全国の他地域、近隣諸外国とも異なる遺伝子異常による難聴が観察される。本多施設共同研究において、分担研究施設として参加し、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、本邦における多様性を有した難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。また難聴を診断するだけでは、患者のメリットは少ない。このため、難聴者の治療・相談・フォローアップなどを行う「きこえの支援センター」を立ち上げたためその成果についても報告する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、突発性難聴）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

当科を受診した症例のうち、過去 1 年間の対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集を行う。全例に難聴遺伝子変異について説明を行い、実施を勧めた。ここで遺伝子変異を調べたが現時点で判明していないものは確認されずとし、遺伝子変異の同意が得られなかったものは遺伝子変異未調査として記載した。

（倫理面への配慮）
本学の倫理委員会の承認を得ている。オプトアウト文書をホームページに掲載した。

Ｃ．研究結果

今年度、若年発症型両側感音難聴を 1 例、遅発性内リンパ水腫 3 例、鰓耳腎症候群 3 例、突発性難聴 14 例を症例レジストリに登録した。

若年発症型両側性感音難聴（1 例）においては COCH 遺伝子変異が検出された。高校生の時から間欠的な難聴を自覚。20 歳時に出産後から軽度難聴、耳鳴あり。30 歳代後半から耳鳴増強。43 歳時より日常生活に影響を及ぼす程度の難聴へ進行し、44 歳時に当科初診となった。めまい発作の随伴はなし。標準純音聴力検査では右 62.5dB、左 71.3dB(4 分法)で両側高音漸傾型感音難聴、標準語音聴力検査で最高語音明瞭度　右 80％（80ｄB)、左 45％（90ｄB）であった。家族歴では、父親、兄弟（男性、女性）がそれぞれ 40 歳頃から進行性難聴を示した。CT、MRI では奇形や線維化を認めなかった。受診後より右補聴器装用を開始。また遺伝子検査結果から難病指定を手続き中である。
補聴器装用効果に関しては装用下語音 85％（60ｄB)、装用下閾値 30－40ｄB と比較的良好な状態である。引き続きめまいの出現や難聴進行を観察している。

遅発性内リンパ水腫症例は 3 例あり、いずれも遺伝子検査は未施行。突発性難聴（63 歳）後の対側型、小児期難聴後の同側型、先天性風疹症候群による両側聾の繰り返すめまい発作の 3 例である。回転性めまい発作は年数回であり、保存的に経過観察中である。

鰓耳腎症候群は 3 例あり、いずれも鰓耳症候群で、腎病変を認めなかった。遺伝子検査は全例行ったが変異遺伝子は同定できなかった。2 例は親子である。この 2 例では、頸部瘻孔はないが、耳瘻孔と小児期からの難聴があり、外耳奇形はなかった。子では、自閉症スペクトラムを合併していた。両側補聴器装用を開始し、装用下域値は 30-50dB で、言語訓練とともに画像検査を進めている。父親は 12 歳ごろに難聴の指摘を受け、21 歳時に左右の中耳奇形に対し両耳のアブミ骨手術を受けていた。右 38.8dB、左 32.5dB で高音急墜型感音難聴を示した。定期的な聴力管理を実施している。3 症例目は、8 歳ごろから難聴自覚し、その後悪化したため受診（18 歳)。めまいはなし。母親、本人に耳瘻孔、頸部瘻孔、難聴あり。聴力は右 83.8dB、左 70.8dB（4 分法）で左右とも低音優位の混合難聴。CT では左右とも蝸牛の低形成、外側半規管低形成を認めた。また左右とも耳小骨奇形を認めた。補聴器を勧めたが希望せず、聴覚管理のみ実施している。

突発性難聴は 14 例を登録した。

きこえの支援センター設立について

難聴に関する乳幼児の環境は、人工内耳埋め込み術が確立されるとともに大きく変化してきた。現在重度の先天性難聴児であっても、早期人工内耳埋め込み術実施と術後のハビリテーションによって、限界はあるものの音声によるコミュニケーションを用いて社会参加が可能になっている。しかし、島嶼環境下では、医療へのアクセスに制限があるために十分な療育を受けられな

い児、人工内耳術後のハビリテーションに制限がある児が存在する。聴覚伝導路のネットワーク形成には臨界期があり、臨界期(3-4 歳）以降に聴覚刺激を与えても十分な聴覚伝導路は形成されないため、新生児聴覚スクリーニング(新スク）による難聴の早期発見と教育が重要である。沖縄県新スクの受検率は全国平均に近づいているが、refer 児に対する保健師の戸別訪問などの支援を行っている自治体は県内全市町村の29.3%と全国平均（78.1%）と比べ大きく遅れている。沖縄県では 2017 年から新生児聴覚検査整備事業協議会が立ち上がり、2020 年に沖縄県全域の聴覚障害児（疑いを含む）と保護者や関係者への支援拠点として、琉球大学病院耳鼻咽喉科内に『きこえの支援センター』を設置した。倫理審査を受け、各医療機関、市町村などの行政組織、聾学校などの教育機関からの情報を集積し、連携を進め、難聴児が社会からこぼれ落ちないように支援を行っている。さらに検査結果がでるまでの保護者の不安を軽減できるように窓口を設置し、対応できるよう体制を整えている。離島や遠隔地に居住している児については、大学病院と居住地域の病院または自宅をネットワークでつなぎ、人工内耳の調整を行う遠隔マッピングの試みを開始している。

D．考察

対象症例について蓄積を進めているが、遺伝子検査を希望しない例も多いため、全体像を単施設で明らかにするのには限界がある。多施設研究の蓄積された解析結果が待たれる。沖縄県では鰓耳腎症候群が比較的多く見つかる。今回は遺伝子検査を行ったがいずれも有意の所見を認めずさらなる解析が必要である。

きこえの支援センターについては、開設したばかりであるが、県からの支援を受け小児科、産婦人科、保健所、療育機関とも連携を深めている。

E．結論

島嶼環境下で人的移動が少ない地域であるが、新生児聴覚スクリーニング体制の整備、難聴者の聴覚管理が医療資源が乏しいことから十分でない。難聴の診断、治療に加え、各種相談やドロップアウトしないような支援が必要である。。

F．研究発表

1.　論文発表

1)鈴木幹男、与座要、兼本怜子、親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、平川　仁：乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 80:709-714, 2021.

2)比嘉輝之、我那覇　章、近藤俊輔、親川仁貴、安慶名信也、平川　仁、鈴木幹男：癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術. 耳鼻臨床 114:909-916, 2021.

3)近藤俊輔、比嘉輝之、親川仁貴、平川　仁、我那覇　章、鈴木幹男：中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例. 耳鼻と臨床 67:175-182, 2021.

4) 兼本怜子、与座要、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男：「きこえの支援センター」立ち上げへの思い. 沖縄の小児保健 48:54-56, 2021.

5) 島袋拓也、真栄田裕行、近藤俊輔、比嘉輝之、赤澤幸則、鈴木幹男：両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例. 耳鼻と臨床 68:26-31, 2022.

2. 学会発表

1) 親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、鈴木幹男. 当科で経験した前提水管拡大症例の臨床経過について. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

2) 中村雄、我那覇　章、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. ワイドバンドティンパノ目とリーを用いた前庭水管拡大症の診断. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

3) 我那覇　章、山田悠祐、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. 核酸クロマトグラフィーを用いた沖縄版ペンドレッド症候群迅速遺伝子診断法. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

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。

令和３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

原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討

研究分担者　吉村　豪兼（信州大学医学部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」は診断基準に遺伝学的検査により原因遺伝子変異が同定されていることが含まれている。今回我々は当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例を対象に臨床データ、および原因遺伝子解析結果の検討を行い、実態把握に加え、遺伝学的検査を行うことについての意義について考察した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要であると思われた。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査であり、診断基準に含まれることの意義は大きいと考えられた。

Ａ．研究目的

従来原因不明の両側性に難聴が進行する疾患は「特発性両側性感音難聴」と呼称されていたが、加齢性変化との鑑別が容易ではなく、正確に鑑別診断を行うことができるように年齢要件が加えられ､2015 年に｢若年発症型両側性感音難聴」として指定難病登録となった。その要件としては、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、明らかな外的因子（騒音・外傷・薬剤・急性ウイルス感染など）によるものが除外される、の 3 つが挙げられている。診断基準策定に伴い、遺伝性難聴に対して従来の「先天性難聴の遺伝子解析」に加え、2018 年より「若年発症型両側性感音難聴の遺伝子検査（D006-4, 処理が極めて複雑なもの 8000 点）」も保険収載され、原因遺伝子として明らかとなっている 7 遺伝子が次世代シーケンサーにより解析されている。しかし、決して安価ではない遺伝学的検査を提案するには検査の必要性に対する丁寧な説明が必要と思われる。よって本報告では当科における若年発症型両側性感音難聴例の表現型、および遺伝子型の特徴、および治療介入の内容について検討した上で、“原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義”について議論したい。

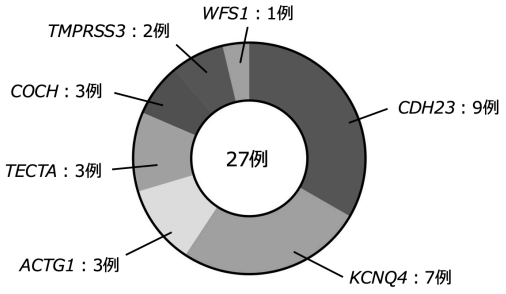
B．研究方法

2008 年から 2020 年の 12 年間に当科を受診し、先述の若年発症型両側性感音難聴の診断基準を満たした 27 例を対象とした。年齢は平均 34 歳（2〜59 歳）、性別は男性 12 例、女性 15 例であった。検討項目は原因遺伝子、遺伝形式、純音聴力検査の経過（一部小児例は条件詮索反応聴力検査）、補聴器もしくは人工内耳（残存聴力活用型人工内耳 EAS を含む）の介入の有無とした。

なお、遺伝学的検査は患者本人、または患者家族に対して検査のメリット、費用、匿名化などにつき十分に説明を行い、同意を得た後に施行した。

C．研究結果

原因遺伝子は *ACTG1* 遺伝子が 3 例、*CDH23* 遺伝子が 9 例、*COCH* 遺伝子が 2 例、*KCNQ4* 遺伝子が 7 例、*TECTA* 遺伝子が 3 例、*TMPRSS3* 遺伝子が 2 例、*WFS1* 遺伝子が 1 例であった。

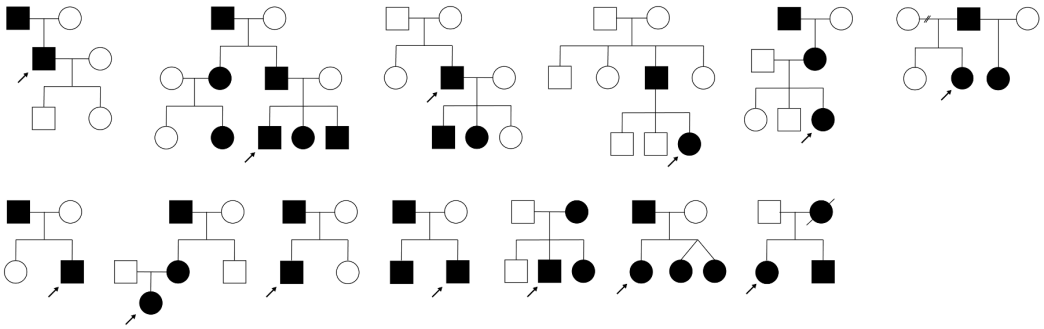


遺伝形式は判断困難な家系を除いて *ACTG1*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA* 遺伝子変異例はいずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系であった。一方で、*CDH23*、*TMPRSS3* 遺伝子変異例は孤発例が多数であった。低音障害型難聴を呈した *WFS1* 遺伝子変異例などを除くと、高音障害型難聴に始まり、低音部も含め全周波数で聴力レベルの閾値上昇がみられるケースがほとんどであった。治療介入は他院でのフォローアップ例を除いて、補聴器が 1 例、人工内耳が 12 例（EAS の 5 例を含む）であった。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴は 7 つの原因遺伝子のうち、5 つが常染色体優性遺伝形式をとる難聴を呈するため正確な家系図作成が重要と考えられる。特に発端者の前の世代は加齢性難聴との区別が聴取だけでは困難なことも多いため、当科ではできるだけ一緒に受診してもらい聴力検査、ならびに遺伝学的検査を実施するようにしている。若年発症型両側性感音難聴（疑い例を含む）に対する遺伝学的検査は単に“診断基準を満たすため”に実施されるものではなく、メリットの多い検査と思われる。例えば、若年発症型両側性感音難聴例は発端者自身が次世代につき検討している場合も多く、遺伝学的検査より再発率を含んだ詳細な遺伝カウンセリングを提供できる可能性がある。また高音障害型難聴の場合は補聴器フィッティングが困難な例が少なくなく、治療選択肢が乏しいことから耳鼻咽喉科への足が遠のき、その後かなり進行してようやく再診となるケースがある。遺伝子診断により定期的に聴力評価を行う必要性を示すことで受診を促すことが可能となり、適切なタイミングでの治療介入が実現できる。さらに *CDH23* 遺伝子変異例など将来的に低

常染色体優性遺伝形式　*ACTG1*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*WFS1*遺伝子



✓ 判断困難な例（3例）を除いた13例は家系図より常染色体優性遺伝形式とる難聴であった

音部の進行が予想される EAS 例では、インプラントの選択において低音部もカバーできる電極を検討する根拠にもつながる。現時点では報告症例数に限りがあるが、今後検査数とともに診断例が増えることにより提供できる情報が更に深まり、原因遺伝子に基づいた適切なフォローアップと治療介入につながっていくと期待される。

Ｅ．結論

当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例につき報告した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要である。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

16. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一：アッシャー症候群. Otol Jpn 31(2):142-147, 2021
17. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI; Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol 27:1-6, 2021 Epub ahead of print. doi: 10.1080/00016489.2021.1966500.
18. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T,

Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Correction to: Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):993-995. doi: 10.1007/s00439-021-02392-y. Erratum for: Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):865-875. PMID: 34727261.

19. Matsuura K, Yoshimura H, Shinagawa J, Kurozumi M, Takumi Y. Audiological Features in 63 Patients With Cochlear Nerve Deficiency. Otol Neurotol. 2022 Jan 1;43(1):23-28. doi: 10.1097/MAO.0000000000003365. PMID: 34538855.＃corresponding author

20. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021 Dec;141(12):1038-1043. doi: 10.1080/00016489.2021.2000638. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825622.

21. Yoshimura H, Takahashi M, Iwasaki S, Shinagawa J, Takashimizu I, Nagai F, Yotsuyanagi T, Usami SI. Vibrant soundbridge implantation prior to auricular reconstruction with unilateral microtia-atresia. Clin Case Rep 16;9(8):e04408, 2021 doi: 10.1002/ccr3.4408.

22. 高橋 優宏, 岩崎 聡, 吉村 豪兼, 古舘 佐起子, 岡 晋一郎, 西尾 信哉, 宇佐美 真一:一側伝音・混合性難聴に対する人工中耳(Vibrant Soundbridge:VSB)装用効果の検討. Otology Japan(0917-2025)32 巻 1 号 Page129-135(2022.02)

23. Yoshimura H, Nishio SY, Usami SI. Milestones toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Aug 10;6(5):958-967. doi: 10.1002/lio2.633.

2. 学会発表

1. 遺伝子治療実験のためのマウス内耳解剖とホールマウント作製，吉村豪兼,国立京都会館,2021/5/12-15，国内，口頭.
2. 成体マウスを用いた内耳研究のための解剖・手技，吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
3. 遺伝性難聴モデルとしてのC57BL/6マウスの検証,吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
4. 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義，吉村豪兼，上條記念館，2021/10/20-22，国内，口頭.
5. Milestone toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss，Hidekane Yoshimura，online，2022/3/24-26，国外，口頭.

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。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. 佐藤宏昭．突発性難聴．猿田 享男．私の治療　2021-22 年度版　日本医事新報　東京都　2021;39-40.
2. 佐藤宏昭．第 2 章 Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか？．日本聴覚医学会．患者さん向け耳鳴診療 Q&A　金原出版　東京都 2021;16-17.
3. 小林有美子．小児急性感音難聴概要．佐藤宏昭．急性感音難聴診療の新展開．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告モノグラフ　河北印刷　盛岡市　2021;114-117.

雑誌

1. Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.
2. Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.
3. Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.
4. Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.
5. Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.
6. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T,　Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.
7. Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

8. Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.
9. Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.
10. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.
11. Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC* -associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.
12. Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.
13. Uehara N, Fujita T, Yamashita D, Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
14. 宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
15. 大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
16. 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
17. 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
18. 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
19. 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
20. 宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
21. 宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.
22. Miura S, Sasaki A, et al. Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. J Human Genetics 2022;67(6) :369-375.
23. 亀井昌代,佐藤宏昭ほか 国際音声試験信号（ISTS）を用いた補聴器特性の検討.

Audiology Japan 2021;64(4):308-314.

24. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, et al. Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study. Plos One 2021;16(10): e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590.
25. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一.「次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用」アッシャー症候群. Otol Jpn 2021; 31(2):142-147.
26. P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban. Third Window Syndrome. Front.Neurol 2021;12:704095.
27. Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A. Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience. Auris Nasus Larynx 2021;48(3):525-529.
28. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics 2021.
29. Matsuda S, Kaga K. Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol 2021;42(6):e635-e642.
30. Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K. Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL 2021; 146:110739.
31. 木村優介, 加我君孝. Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn 2021;31(2):161-167.
32. 富澤晃文, 坂田英明, 加我君孝. 先天性 auditory neuropathy spectrum disorder5 症例の長期経過—タイプ鑑別と感覚補償について—. 教育オーディオロジー研究 2021;15:1-12
33. 加我君孝. 先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア. JOHNS 2021;37(4):384-388.
34. 加我君孝. 特集 小児難聴を究める! 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚 2021;93(8):582-587.
35. 赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 2022;63(1):34-42.

36. Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel) 2022;12(4):482.
37. Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel) 2022;12(4):543.
38. 植草智子, 岩崎　聡, 久保田江里, 櫻井　梓, 古館佐起子, 岡晋一郎, 小山田匠吾,高橋優宏 両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学 2021;62：328-333.
39. 渡辺佳奈, 岩崎　聡, 高橋優宏, 小山田匠吾, 古舘佐起子, 岡晋一郎, 久保田江里, 櫻井梓, 植草智子. 人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 2021; 31(１):66-72.
40. 高橋優宏, 岩崎　聡, 古館佐起子, 岡晋一郎, 西尾信哉, 宇佐美真一. 若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 2021;31:137-141.
41. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y.
Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops.:A prospective study. Acta Otolaryngol 2021;141(10):907-914.
42. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-983.
43. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021;48:15-22.
44. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical estibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols 2021;2(4):e0064.
45. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の

基準値測定の試み. Equilibrium Res 2021;80(3):167-173
46. 中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 2021;31:377-382.
47. 中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 2021;64:270-276.
48. 中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 2021;114: 347-352.
49. 中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床,補冊 2021;156:47-50.
50. 増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二,峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 2021;156: 16-20.
51. 大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 2021;156: 21-25.
52. 喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸. 軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 2021;156: 56-60.
53. Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.
54. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.
55. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.
56. Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.
57. Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.
58. Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.
59. Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T, Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise

from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

60. 小林万純，吉田忠雄，杉本賢文，曾根三千彦． Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討. Otol Jpn 2022;32:136-142.
61. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H.Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 2021;11: e17191.
62. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T. Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol 2021 ; 12: e656157.
63. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K. Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease.Front. Neurol 2021 ;12: e722217.
64. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S. Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg 2021 ;8: e671624.
65. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N. Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci 2021 ;11: e360.
66. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol 2021a;141: 671-677.
67. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol 2021b ;141: 1033-1037.
68. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T. Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 2021 ;48: 400-407.
69. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T. Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 2021;17: 121-126.
70. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T. Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 2021;17: 536-540.
71. 橋本 誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション. JOHNS 2021;37(1)：88-92.
72. 菅原一真．「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か？．「よく聞こえない」ときの耳の本. 2021;68.

73. 菅原一真，山下裕司．《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(4)：344-346.
74. 橋本　誠，山下裕司．シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状，そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research 2021;80(2)：57-62.
75. 山本陽平，菅原一真，橋本　誠，岩本　文，松浦貴文，沖中洋介，坂本めい，山下裕司．当科で経験した小児の外耳道軟骨腫．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(6)：456-461.
76. 橋本　誠，沖中洋介，菅原一真，池田卓生，山下裕司．リアルタイム三次元解析可能な Videooculography．日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 2021;124(8)：1135-1138.
77. Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon2021;7(2).
78. 鈴木幹男，与座要，兼本怜子，親川仁貴，近藤俊輔，比嘉輝之，平川　仁．乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 2021;80:709-714.
79. 比嘉輝之，我那覇　章，近藤俊輔，親川仁貴，安慶名信也，平川　仁，鈴木幹男．癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術.耳鼻臨床 2021;114:909-916.
80. 近藤俊輔，比嘉輝之，親川仁貴，平川　仁，我那覇　章，鈴木幹男．中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例．耳鼻と臨床 2021;67:175-182.
81. 兼本怜子，与座要，比嘉輝之，近藤俊輔，鈴木幹男.「きこえの支援センター」立ち上げへの思い.沖縄の小児保健 2021;48:54-56.
82. 島袋拓也，真栄田裕行，近藤俊輔，比嘉輝之，赤澤幸則，鈴木幹男．両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例．耳鼻と臨床 2022;68:26-31.

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性聴覚障害に関する調査研究

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　宇佐美　真一

令和４（２０２２）年　５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 ---------- 1
宇佐美　真一

II.　分担研究報告
１．当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討 ---------- 34
松原　篤
２．令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討 ---------- 38
佐藤　宏昭
３．当施設における STRC 遺伝子変異による難聴の検討 ---------- 42
和田　哲郎
４．難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 44
石川　浩太郎
５．両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例 ---- 49
池園　哲郎
６.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 -------- 53
武田　英彦
７.幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について-- 58
加我　君孝
８.遅発性内リンパ水腫難治例への対応 ---------- 61
大石　直樹
９.当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、
および鰓耳腎症候群症例の検討 ---------- 64
山岨　達也
１０.当施設における若年発症型両側性感音難聴の臨床情報の検討
及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討 ---------- 68
岩崎　聡
１１．*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴---------- 72
佐野　肇
１２.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）
將積　日出夫 ---------- 75
１３．*CDH23* 遺伝子多型例における聴力像の検討 ---------- 82
中西　啓
１４.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、
遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告
曾根　三千彦 ---------- 87
１５.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）
北原　糺 ---------- 92
１６.当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

内藤　泰 ---------- 100
１７.若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例 ---------- 107
前田　幸英
１８.当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況 ---------- 111
羽藤　直人
１９.若年発症型両側性感音難聴に関する遺伝子変異が検出された症例について
山下　裕司 ---------- 114
２０.難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 118
中川　尚志
２１.宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討 ---------- 121
東野　哲也
２２.島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告） ---------- 124
鈴木　幹男
２３.原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討 ---------- 128
吉村　豪兼

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 133

Ⅰ．総括研究報告

令和３年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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・特任教授）

研究分担者　松原　篤（弘前大学大学院医学研究科・教授）
佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部・教授）
和田　哲郎（筑波大学医学医療系・准教授）
野口　佳裕（信州大学医学部・特任教授）
石川　浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター・第二耳鼻咽喉科医長）
池園　哲郎（埼玉医科大学医学部・教授）
武田　英彦（虎の門病院・部長）
加我　君孝（東京医療センター臨床研究センター・名誉臨床研究センター長）
小川　郁（慶應義塾大学医学部・教授）
山岨　達也（東京大学医学部附属病院・教授）
岩崎　聡（国際医療福祉大学医学部・教授）
佐野　肇（北里大学医療衛生学部・教授）
將積　日出夫　（富山大学学術研究部医学系・教授）
村田　敏規（信州大学医学部・教授）
中西　啓（浜松医科大学医学部・助教）
曾根　三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）
北原　糺（奈良県立医科大学医学部・教授）
内藤　泰（神戸市立医療センター中央市民病院・参事）
前田　幸英（岡山大学病院・講師）
羽藤　直人（愛媛大学大学院医学系研究科・教授）
山下　裕司（山口大学大学院医学系研究科・教授）
中川　尚志（九州大学大学院医学研究院・教授）
東野　哲也（宮崎大学医学部・教授）
鈴木　幹男（琉球大学大学院医学研究科・教授）
小橋　元（獨協大学医学部・教授）
西尾　信哉（信州大学医学部・特任講師）
吉村　豪兼（信州大学学術研究院医学系・助教）

茂木　英明（信州大学医学部附属病院・特任准教授）
石倉　健司（北里大学医学部・教授）

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）
新谷　朋子（札幌医科大学耳鼻咽喉科）
小林　有美子（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）
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）
大上　麻由里（東海大学医学部耳鼻咽喉）
荒井　康裕（横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科）
佐久間　直子（日本医科大学耳鼻咽喉科）
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）
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（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
北尻　真一郎（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
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　祐子（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）
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）
高橋　晴雄（長崎大学病院聴覚・平衡センター）
松延　毅（日本医科大学耳鼻咽喉科学教室）
武田　憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
森本　千裕（奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群およびその類縁疾患について、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。

令和 3 年度は、前年度までの研究を継続し、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群の症例登録レジストリを管理・運営するとともに、全国の拠点医療機関に属する分担研究者および研究協力者より、患者の詳細な臨床情報および DNA 試料を収集し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）の詳細な検討を行なった。

若年発症型両側性感音難聴患者に関しては、前年度より登録症例数が 278 例増加し、合計で 1,177 例の詳細な臨床像が収集された。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く全体の 38%を占め、臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。遺伝学的検査が行われていた症例は全体の 81%で、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 19%（222 症例）を占めていたのに対し、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が 30%あった。前年度の診断基準改定で加えられた 4 遺伝子以外の原因遺伝子として、*MYH14* 遺伝子および *TMC1* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴に関与することを明らかにし論文として報告した。

アッシャー症候群に関しては、前年度より登録症例数が 27 例増加し、合計で 274 例の詳細な臨床像が収集された。また、全国疫学調査の結果を基に日本人における罹患者頻度および各サブタイプの頻度とその原因遺伝子に関して取りまとめ論文報告を行った。

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査 2 次調査を行い、詳細な臨床情報を収集した。また、症例登録レジストリに関しては前年度より登録症例数が 304 例増加し、合計で

476 例の詳細な臨床像が収集された。疫学的特徴として、確実例と疑い例がほぼ同等であること、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、原因不明、突発性難聴、ムンプスが原因であるケースが多かった。遅発性内リンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布していることが明らかとなった。

鰓耳腎症候群に関しては、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 87 例の登録が行われた。症状のみで診断されている例が 46%と多かったが、遺伝学的検査が活用され診断されている例も 25%に認めた。また、重症度や合併する各症候の詳細についても検討を行った。ワーデンブルグ症候群に関しても同様に、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 80 例の登録が行われた。また、臨床的特徴である色素異常等の症候の罹患者頻度に関して明らかとなってきた。登録された症例の中には部分しか症候を呈していない症例もあり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いため、遺伝学的検査の普及とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

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、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、また、②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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴および類縁疾患について患者の詳細な臨床情報を効率的に収集するためのデータベース（症例登録レジストリ）を構築し、All Japan の研究体制で臨床情報を収集するとともに、分析を行うことで、臨床的特徴や治療実態の把握および治療効果の解析を行い、エビデンスを確立することを目的としている。

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴およびワーデンブルグ症候群においては、遺伝子診断が客観的な診断基準となること、また疾患のサブタイプ分類にも重要な所見となることが明らかとなってきたため、症例登録レジストリに収集された症例を分析することを通して、疾患の自然経過（すなわち、難聴の進行の程度や視覚障害などの随伴症状の予後予測）の解明と、効果的な治療法の選択に有用であることなどが明らかとなってきた。本年度は前年度までの研究を継続するとともに、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群の予後と治療法を検討するために、レジストリに登録されている症例に関して原因遺伝子の種類ごとに難聴の進行や、人工内耳を主とした補聴装用効果の分析を行った。遅発性内リンパ水腫は、先行して難聴、のちにめまいを発症する難病であり、有効な治療法が確立していない。めまい発作を抑制する様々な

治療が選択されているが、治療法の有効性を含めた包括的な検討が必要である。前年度までの研究により、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患から、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなった。本年度は大幅に登録症例数が増加したので、改めて発症年齢を中心に本疾患の分析を行った。また、本調査研究と並行して全国疫学調査の２次調査を実施し詳細な臨床情報の収集および分析を行った。ワーデンブルグ症候群と鰓耳腎症候群に関しては昨年度開発した症例登録レジストリシステムの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、両疾患の臨床像を明らかにすることを目的に、疑い例も含めて収集した症例登録を進めた。

本研究を通して、各疾患についての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治療手法に関する新しい診療ガイドラインの作成を目指す計画である。これにより患者の QOL 向上に寄与すること期待される。

B．研究方法

本研究では、各々の疾患に関して臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群に関して症例登録レジストリを構築し、全国から臨床情報等を収集し、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症例登録レジストリおよび遺伝子解析

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こと（40 歳未満の発症)、(２）両側性であること、(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。元々の診断基準では、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たが、その後の研究により *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し希少な疾患である若年発症型両側性感音難聴に関して症例登録レジストリを用いた症例の詳細な臨床情報の収集を行うとともに、収集された臨床情報に基づき、遺伝子ごとの症例の臨床像、難聴の程度や、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症（RP）を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となり、長期に渡って日常生活に

多大な支障をきたすため、診断法・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人～6.8人とされる希少疾患であるため、病態解明、治療法ともに研究が進んでいない。臨床的にタイプ1、タイプ2、タイプ3のサブタイプに分類されており、原因遺伝子としてはタイプ1の原因として *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G* 遺伝子が、タイプ2の原因として *USH2A*、*ADGRV1*(*GPR98*)、*WHRN*(*DFNB31*)遺伝子が、タイプ3の原因として *CLRN1*、*HARS1* 遺伝子が知られている。しかしながら、希少な疾患であるため症例数が少なく、また進行性の経過を呈するため、臨床情報収集を行なった時期において重症度が異なるなどの課題があり、それぞれの遺伝子の頻度や遺伝子別の臨床像などは明らかにはなっていなかった。

そこで、本研究ではアッシャー症候群症例の各サブタイプ別の、頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、前年度までの研究を継続し症例登録レジストリを用いて詳細な臨床情報の収集をおこなった。また、収集された臨床情報に基づき、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。本年度は前年度までに実施した全国疫学調査1次調査で症例ありと回答した施設を対象に、全国疫学調査2次調査を実施、詳細な臨床情報の収集を行なった。また、全国疫学調査2次調査および症例登録レジストリシステムに収集された臨床情報の分析を行い、症例の臨床像や治療実態とその効果に関して検討を行った。

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、内眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例も知られているが、その頻度等に関しては未だ不明である。現在までに原因遺伝子として、*PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子が知られているが、それぞれの原因遺伝子の頻度およびそれぞれの遺伝子変異によるワーデンブルグ症候群症例の臨床的特徴は明らかとなっていない。そこで、本研究では前年度までに開発した症例登録レジストリの実運用を開始するとともに、全国の分担研究施設、研究協力施設よりワーデンブルグ症候群症例の詳細な臨床情報収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（５）鰓耳腎症候群に関する研究

鰓耳腎症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状を主な症候とする疾患であり指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがあるとされるが、その頻度等は明らかとなっていない。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、他に稀に *SIX1* 遺伝子変異による例が知られている。また、極めて低い頻度ではあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本年度は昨年度構築した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より詳細な臨床情報の収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（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に申請し承認を得て実施している。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。

また、遺伝子解析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、実施に当たり人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に関する倫理指針を遵守している。遺伝子解析に際しては、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 番号を付与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に関する研究

若年発症型両側性感音難聴の難病認定要件として、両側性の 40 歳未満での若年発症の難聴であるという症状以外に、7 遺伝子の変異（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1*）が同定されることとされているが、近年の遺伝子解析研究の成果により、*EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）には、元々の 7 遺伝子に加え、新たに追加となった 4 遺伝子、また遺伝子の変異が明らかではないものの臨床症状が診断基準に合致する「疑い例」も含めて情報収集および解析を行った。また、保険で検査が実施できるのが 7 遺伝子のみであるため、追加された 4 遺伝子および関与するその他の原因遺伝子を明らかにし、その種類と頻度（スペクトラム）を明らかにすることを目的に、次世代シークエンサーを用いて既知難聴原因遺伝子（63 遺伝子）の網羅的解析を行った。

その結果、本年度は症例登録レジストリに新たに 284 症例が追加で登録され合計 1177 症例となった。

1117 例の内訳として遺伝子まで同定されている確実例が 230 例で全体の 20%、臨床症状は満たすものの原因遺伝子が同定されていない例および 11 遺伝子以外の原因遺伝子が同定されている疑い例は 888 例で全

体の 75%であった（図１）。

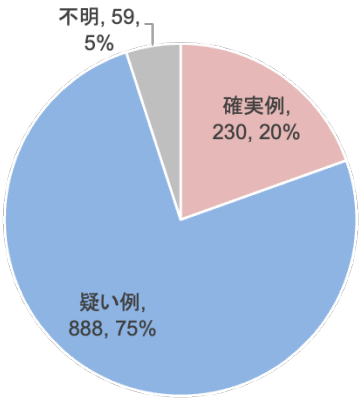


図1　登録された若年発症型両側性感音難聴症例と診断基準

罹患家族歴から推定される遺伝形式としては孤発例が 419 例（38%）と最も多く、次いで常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 381 例（35%）と多く認められた。他に常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式が 88 例（8%）、母系遺伝が 35 例（3%）に認められた（図２）。

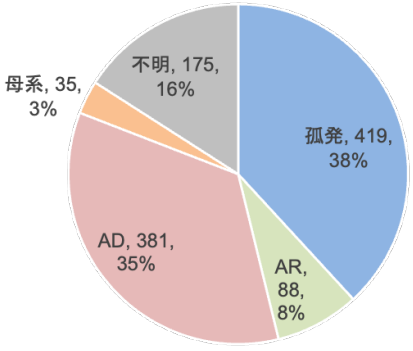


図2　登録された若年発症型両側性感音難聴症例の罹患家族歴から推定された遺伝形式

聴力に関しては、970 例（85%）の症例で難聴の進行が認められた（図 3）。また、聴力の変動を認める症例が 289 例（26%）に認められた（図４）。

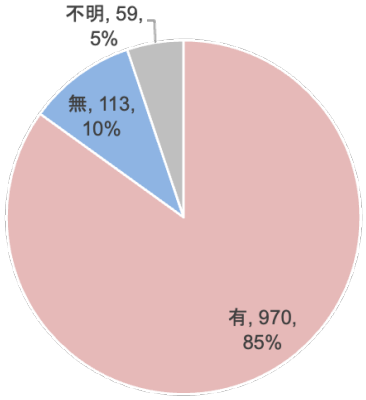


図3　若年発症型両側性感音難聴症例の難聴の進行の有無

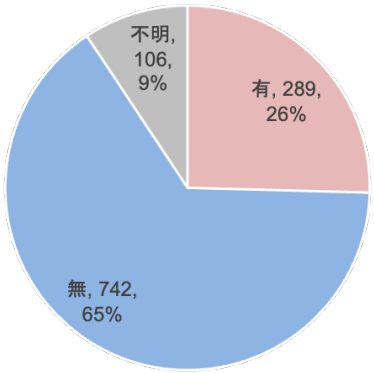


図4　若年発症型両側性感音難聴症例の聴力の変動

また、難聴以外の耳症状としては、耳鳴を有する症例が多く、667 例（59%）が耳鳴を自覚していた（図５）。めまいを随伴する症例は 212 例(19%)であった（図６）。

レジストリに登録された症例のうち、遺伝学的検査が行われていたものは全体の 81%（1,138 症例）であった（図 7）。
遺伝学的検査による原因遺伝子の解析結果に関して記載があった 822 例では、指定難病の要件となる 7 遺伝子に変異が同定され

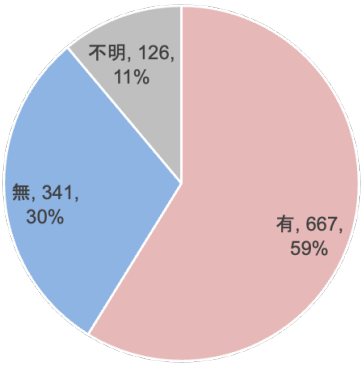


図5　若年発症型両側性感音難聴症例の耳鳴の合併

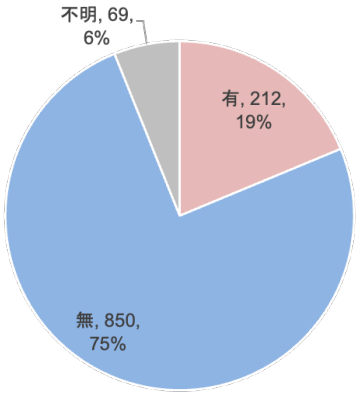


図6　若年発症型両側性感音難聴症例のめまいの合併

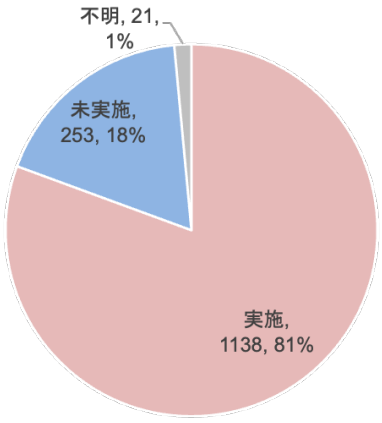


図6　若年発症型両側性感音難聴症例の遺伝学的検査の実施状況

た症例は全体の 222 症例(27%)であった。内訳としては *CDH23* 遺伝子変異による難聴が最も多く 70 例(8.5%)、次いで *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴が 60 例(7.3%)、*ACTG1* 遺伝子変異による難聴 26 例(3.2%)、*WFS1* 遺伝子変異による難聴 23 例(2.8%)、*COCH* 遺伝子変異による難聴 19 例(2.3%)、*TECTA* 遺伝子変異による難聴 18 例(2.2%)、*TMPRSS3* 遺伝子変異による難聴 6 例(0.7%)であった。また、2020 年に診断基準に追加された 4 遺伝子に変異が同定された症例は全体の 60 症例 (7.3%) であった。内訳としては *EYA4* 遺伝子変異による難聴が 14 例 (1.7%)、*MYO6* 遺伝子変異による難聴が 20 例(2.4%)、*MYO15A* 遺伝子変異による難聴 9 例(1.1%)、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴 17 例(2.1%)であった。また、遺伝子解析の結果、11 遺伝子以外の原因遺伝子に変異が同定されている症例が 122 例 (14.8%) に見られた。その他の遺伝子としては、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子等の遺伝子に変異が同定された。遺伝学的検査を実施したものの、現時点で原因遺伝子が判明していない症例が 418 症例と約半数 (50.9%) 認められた (図 8)。

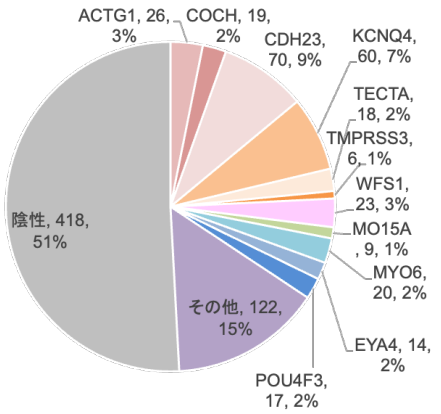


図8　若年発症型両側性感音難聴症例の原因遺伝子

本年度は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の一つである *CDH23* 遺伝子に関して、遺伝子変異の種類毎に発症年齢、聴力型の分析を行なった。その結果、日本人難聴患者に最も多く見られる p.P240L 変異、また p.E956K 変異では先天性の高度難聴を呈するのに対し、２番目に多い p.R1588W 変異、3 番目に多い p.R2029W 変異では遅発性の進行性難聴を呈することが明らかとなった。また、p.P240L のような先天性高度難聴型と p.R2029W のような遅発性の進行性難聴型の組み合わせの場合には、中間的な臨床像を呈し 10〜20 代発症の進行性の高障害型難聴を呈することが明らかとなった（図９、図 10）。また、*CDH23* 遺伝子変異による難聴の特徴を取りまとめて論文として報告を行なった（Usami et al., 2022）。

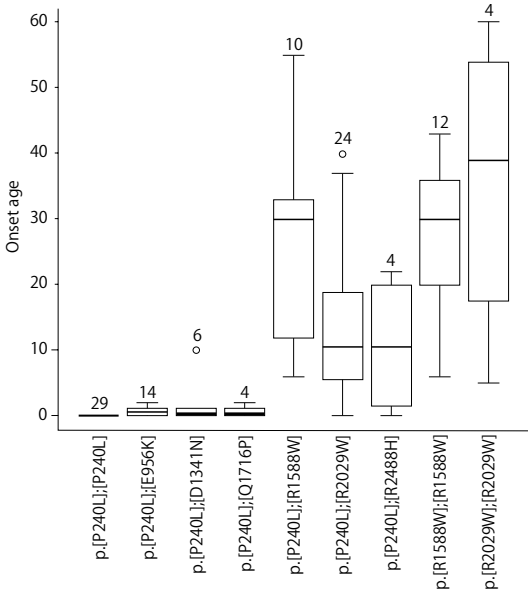
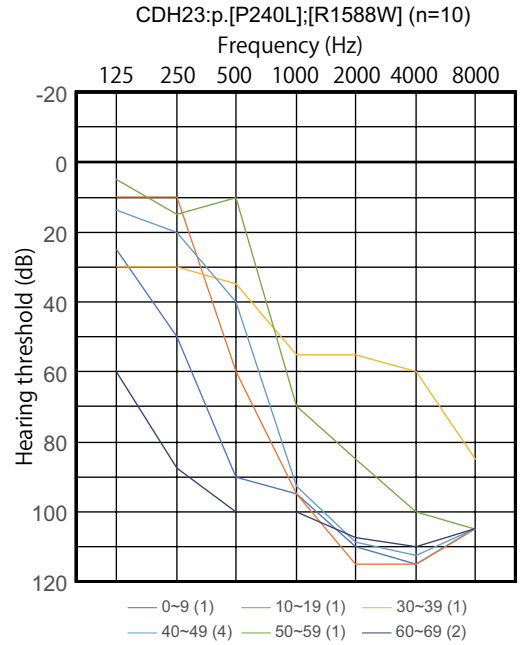


図9　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と発症年齢の関係



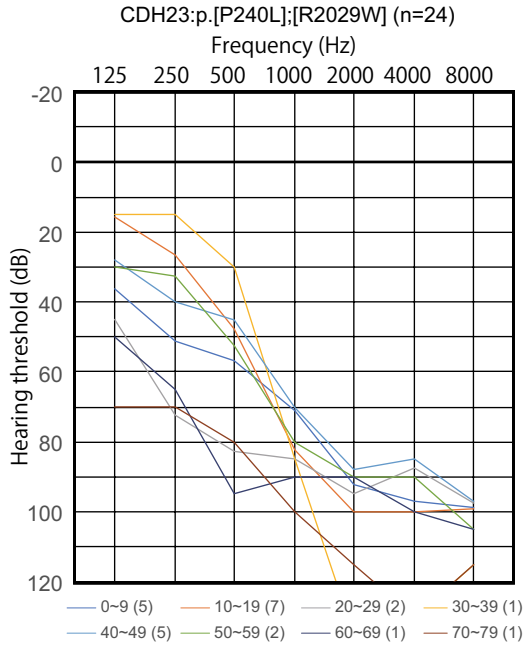


図 10　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と年代別の平均聴力

また、若年発症型両側性感音難聴を呈する新規の遺伝子として *MYH14* 遺伝子と *TMC1* 遺伝子の詳細な臨床像に関して分析を行った。

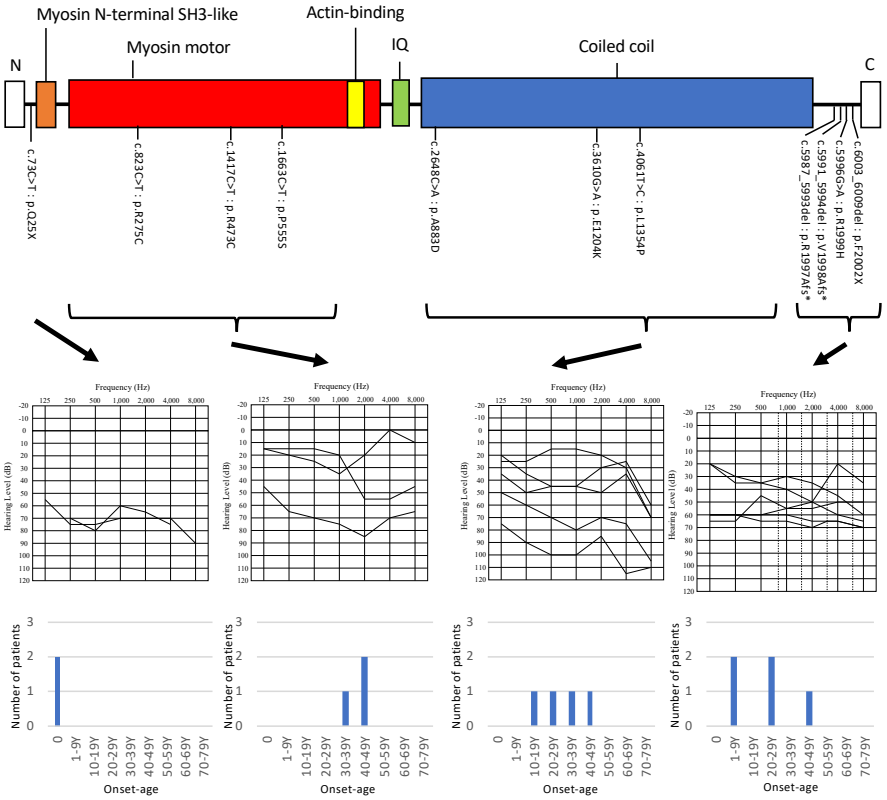


図 11　*MYH14* 遺伝子変異による難聴の変異部位と聴力像および発症年齢

*MYH14*遺伝子は常染色体顕性遺伝(優性遺伝）形式をとる難聴の原因遺伝子であり、比較的稀な原因遺伝である。臨床像的には 10 代から 40 代発症の進行性難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった（図 11、Hiramatsu et al., 2021）

TMC1 遺伝子は常染色体顕性遺伝（優性遺伝)形式をとる難聴と常染色体潜性遺伝(劣性遺伝）形式をとる難聴の両方の遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。臨床像的には常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる難聴の場合には 10 代発症の進行性の高音障害型難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった(図 12、Nishio & Usami 2022)。一方、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる難聴の場合には先天性重度難聴となることが明らかとなった。

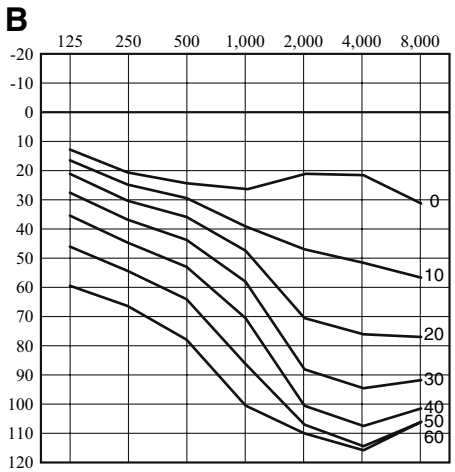


図 12　*TMC1* 遺伝子変異による難聴症例の年代別の聴力像

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴

本研究では、アッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に「疑い例」も含めて収集し、解析を行った。その結果、症例登録レジストリに新たに 27 症例追加され合計 245 症例の情報が収集された。

アッシャー症候群は診断基準上、１）臨床症状のみ（難聴+網膜色素変性症）、２）難聴+遺伝子、３）網膜色素変性症＋遺伝子の３つのカテゴリーにより診断がなされるが、現時点で遺伝学的検査が保険収載されていないこともあり、多くは１）の臨床症状のみで診断がなされており、全体の 78%を占めていた（図 13）。

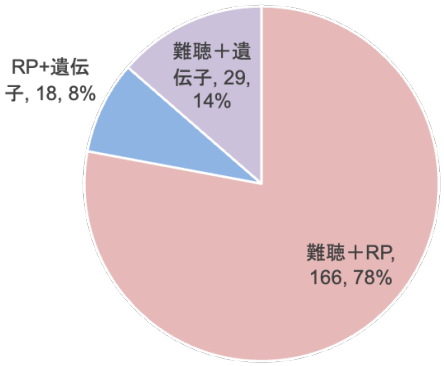


図 13　アッシャー症候群症例：診断カテゴリ

また、アッシャー症候群は臨床経過によりタイプ 1、2、3 に分類されるが、レジストリに登録された症例のうち、タイプ 1 が 43 症例（18%）、タイプ 2 が 67 症例（28%）、タイプ 3 が 52 症例（22%）、またタイプ不明が 78 症例（32%）であった（図 14）。

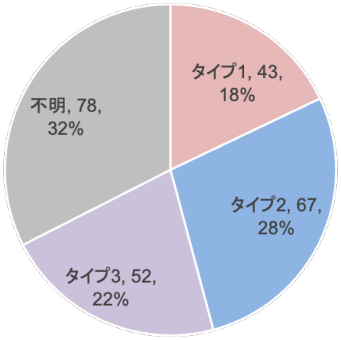


図 13　アッシャー症候群症例：タイプ分類

また、難聴、網膜色素変性症の診断時年齢に関しては、従来から言われている通り難聴は先天発症が多く、大部分の症例が 0-9 歳時に診断されていたのに対し、網膜色素変性症に関しては 10 代の診断が多いものの幅広い年齢で診断されていることが明らかとなった（図 14）

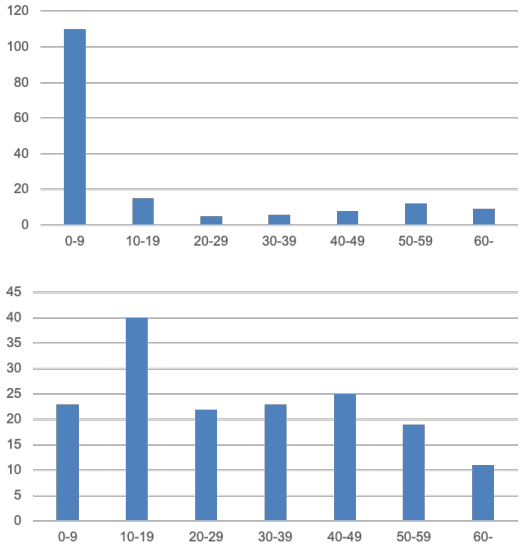


図 14　アッシャー症候群症例の各症状の診断時年齢の分布　上：難聴、下：網膜色素変性症

アッシャー症候群の遺伝形式については、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる

とされているが本研究の結果もそれを反映して、孤発例が 101 症例（45%）、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式が 40 症例(18%)で、全体の 63%を占めた。一方、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式は 9 症例（4%）であった（図 15)。

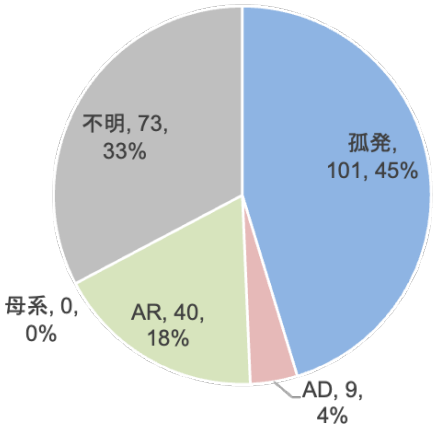


図 15 アッシャー症候群症例：遺伝形式

遺伝学的検査は、144 症例（59%）で実施されており、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった（図 16)。

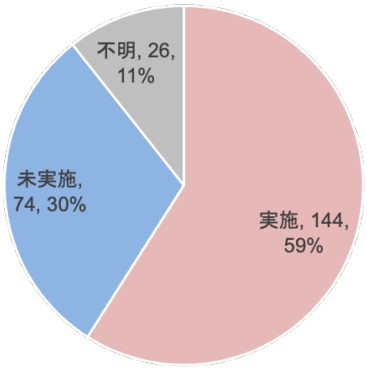


図 16 アッシャー症候群症例：遺伝学的検査実施状況

また、遺伝学的検査の結果としては、タイプ 1 では *MYO7A* 遺伝子変異症例が最も多く、次いで *CDH23* 遺伝子変異症例が多かった。一方、タイプ 2 では *USH2A* 遺伝子変異症例が大部分を占め、*ADGRV1* 遺伝子変異は比較的稀であることが明らかとなった。主たる原因遺伝子として検出された（図 17)。

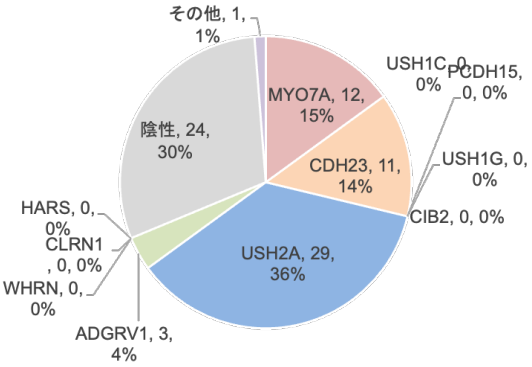


図 17 アッシャー症候群症例の原因遺伝子

難聴の程度としては、それぞれのタイプで異なるが、登録された症例のうちでは中等度難聴が最も多く 79 例(40%)を占めていた。また、高度難聴が 31 例(16%)、重度難聴が 48 例（25%）であった（図 18）

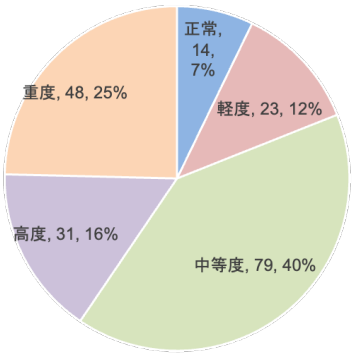


図 18 アッシャー症候群症例：難聴の程度

補聴状況としては難聴の程度に対応し補聴器・人工内耳を装用していることが明らか

となった（図 19）。

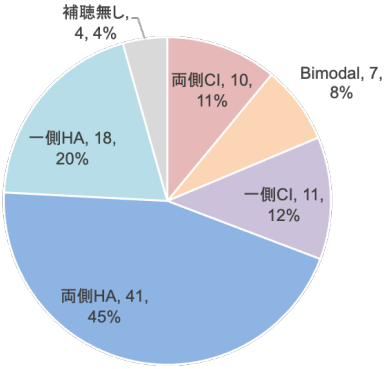


図 19 アッシャー症候群症例：補聴状況

アッシャー症候群の視覚症状としては夜盲、視野狭窄が広く知られているが各症状の発現率をまとめると表 1 のようになった。

表 1：アッシャー症候群の視覚症状

	有	無	不明
夜盲	156（69%）	24(11%)	46（20%）
視野狭窄	150（67%）	22（10%）	52（23%）
視力低下	149（67%）	35（16%）	37（17%）
羞明	71（33%）	35（16%）	110（51%）
白内障	70（32%）	69（32%）	78（36%）

また、眼底所見に関しても、診断基準に明記されている網膜血管狭小、骨小体様色素沈着を呈する症例が多いのに対し、多発白点はそれほど多く認められないことが明らかとなった（表 2）

表 2：アッシャー症候群の眼底所見

	有	無	不明
網膜血管狭小	97（48%）	21（10%）	84（42%）
骨小体様色素沈着	97（48%）	26（13%）	80（39%）
多発白点	28（14%）	85（42%）	88（44%）
視神経萎縮	46（23%）	66（33%）	88（44%）
黄斑変性	53（26%）	62（31%）	85（43%）

また眼科的検査としては診断基準に ERG、光干渉断層像、眼底自発蛍光が記載されているが、ERG が異常となる割合が最も高く、97%の症例で異常所見が認められている（図 20）

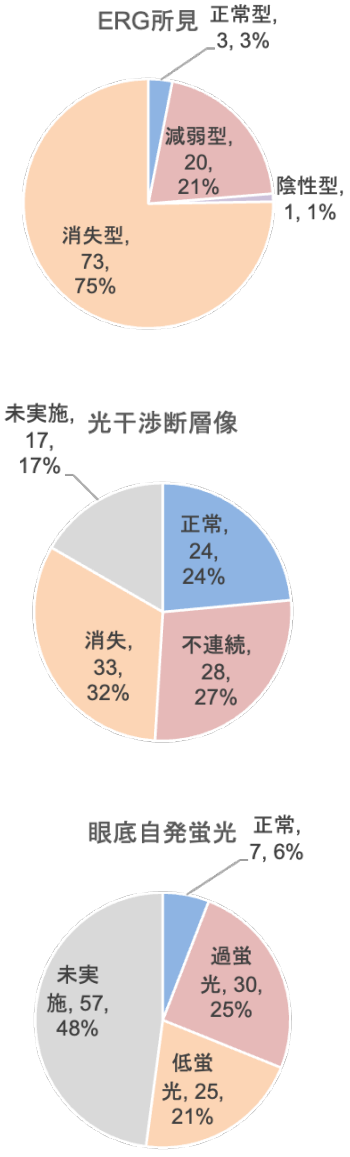


図 20：アッシャー症候群の眼科検査所見

また、アッシャー症候群の難病指定の状況としてはアッシャー症候群として申請されているケースが 26 例(11%)、RP のみで申請されているケースが 38 例(16%)であり、

約半数の 78 例(32%）は指定難病の申請がなされていなかった（図 21)。

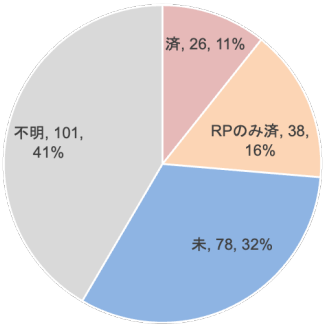


図 21:アッシャー症候群の難病指定の状況

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった結果、症例登録レジストリに新たに 68 例が登録された。また、並行して本疾患の全国疫学調査の 2 次調査が実施され 236 例の詳細な臨床情報を収集することができた。2 次調査の症例のデータも症例登録レジストリに登録し、昨年度と比較して 304 件のデータが増加し、合計で 476 例のデータを集積することができた。

遅発性内リンパ水腫症例登録レジストリに登録された症例のうち、診断基準に基づく確実例は 281 症例 (61%)、疑い例は 176 症例（39%）であった（図 22)。

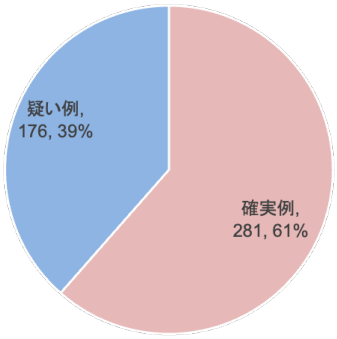


図 22:遅発性内リンパ水腫:診断基準

また、タイプ別に分類すると、同側型が 289 症例（65%)、対側型が 155 症例（35%）であった（図 23)。

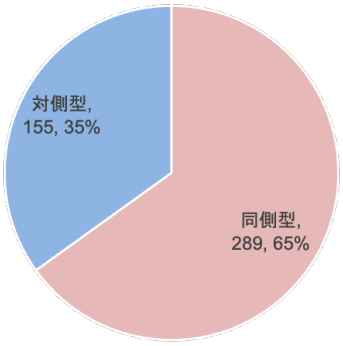


図 22:遅発性内リンパ水腫:タイプ

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の発症年齢は 0〜9 歳で最も頻度が高く、次いで 60 代が多かった。(図 23)。

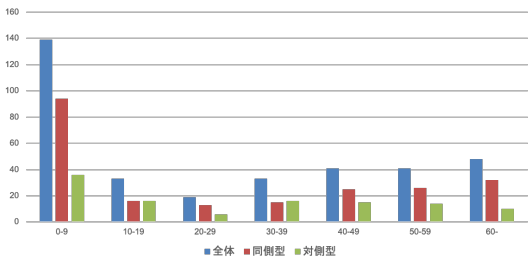


図 23 遅発性内リンパ水腫:先行する高度難聴の発症時期

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の原因としては原因不明が最も多く 121 例（38%）であり、次いで突発性難聴 120 例（37%)、ムンプス難聴 43 例（14%）が多く認められた（図 24)。

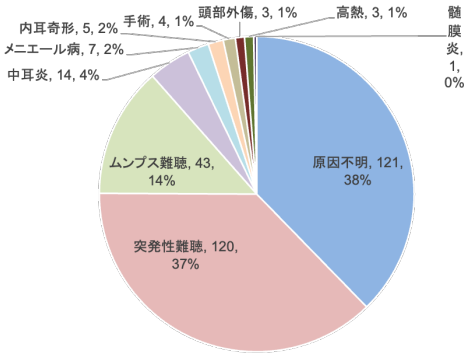


図 23 遅発性内リンパ水腫：先行する高度難聴の原因

遅発性内リンパ水腫では、高度難聴を発症した後にめまい発作を発症するのが特徴であるが、その時期は 0〜80 歳代までさまざまであった。同側型では 30 歳までの発症が多いのに対して、対側型は 60 歳代の発症が多くみられた（図 24)。

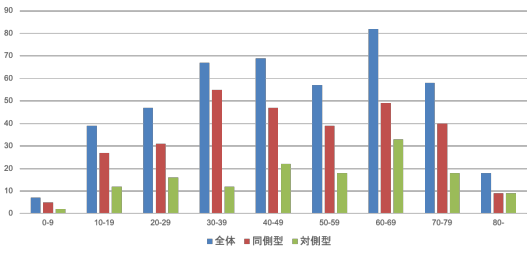


図 24 遅発性内リンパ水腫の発症年齢

遅発性難聴発症時期の分布のパターンより、遅発性難聴患者を 40 歳未満で発症した群と 40 歳以上で発症した群に分けて、先行する高度難聴の原因を比較したところ、どちらの年齢でも原因不明が最多であるが、40 歳未満の若年発症群ではムンプス難聴の割合が高く、40 歳以降発症の群では突発性難聴の割合が高いことが明らかとなった（図 25)。

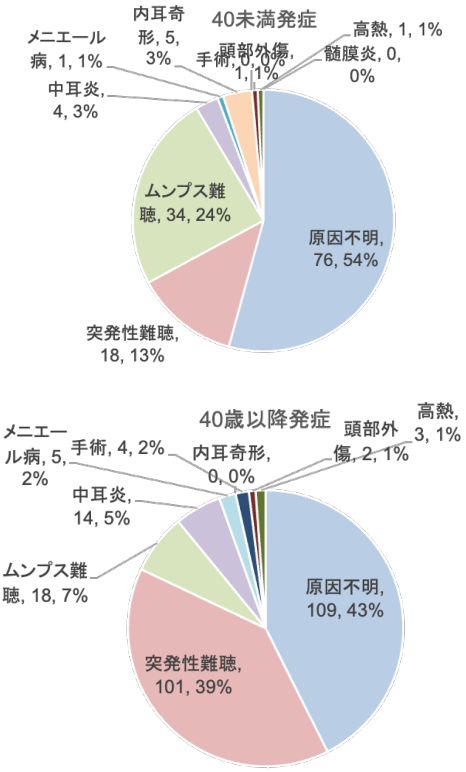


図 25 遅発性内リンパ水腫の発症年齢別に見た先行する高度難聴の原因、上：40 歳未満発症、下：40 歳以上発症

また、平衡機能障害の重症度に関しては、初診時の時点で軽症例が多く、224 例で全体の 52%を占めていた。また、中等度症例が 66 例（15%)、高度平衡機能障害は 21 例（5%)であった。また、治療後 6 ヶ月時点での平衡機能障害の重症度は正常が 152 例（47%)と増加しており、平衡機能に関しては治療による改善が認められる例が多いことが明らかとなった（図 26)。

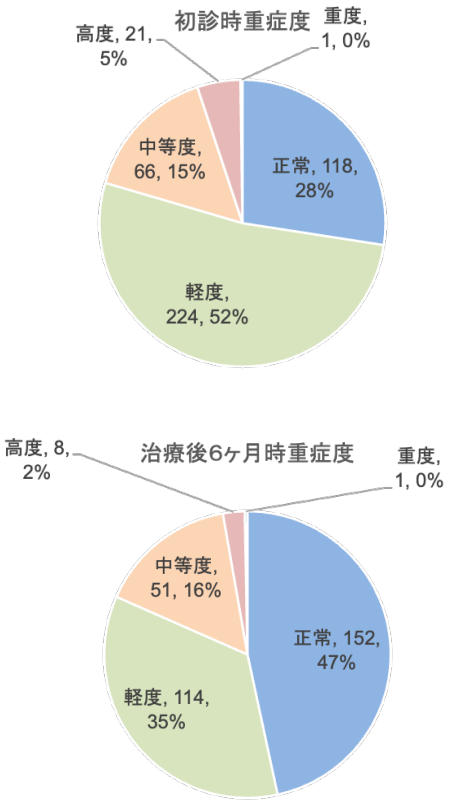


図 26 遅発性内リンパ水腫：平衡機能障害重症度、上：初診時、下：治療後6ヶ月時

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例もある。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 36 症例追加され合計 80 症例の情報が収集された。

症例登録レジストリに登録された 80 症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数は 64 例（84%）で大部分は臨床症状のみで診断がなされていたが、遺伝学的検査が活用されている症例も 12 例（16%）で認められた（図 27）。

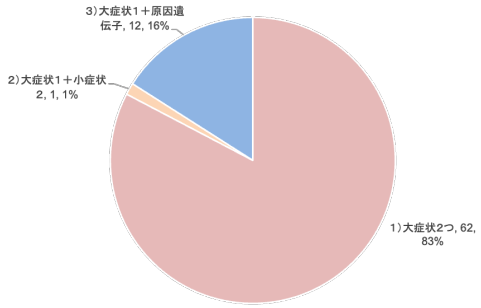


図 27 ワーデンブルグ症候群：診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、孤発例が 29 症例（40%）、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 26 症例（36%）、劣性遺伝形式が 2 症例（3%）、不明が 15 症例（21%）であった（図 28）。

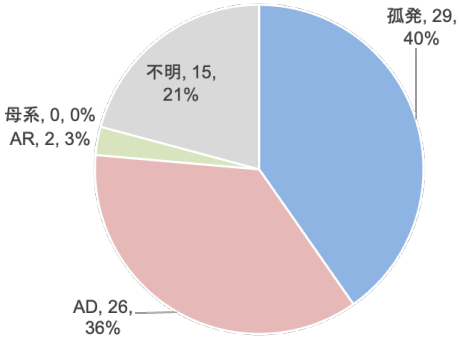


図 28 ワーデンブルグ症候群：遺伝形式

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、*PAX3* 遺伝子変異が 6 例（18%）、*SOX10* 遺伝子変異が 7 例（21%）、*MITF* 遺伝子変異が 8 例（23%）、*EDN3* 遺

伝子変異が 1 例（3%）、*EDNRB* 遺伝子変異が 3 例 (9%) に同定されていた (図 29)。

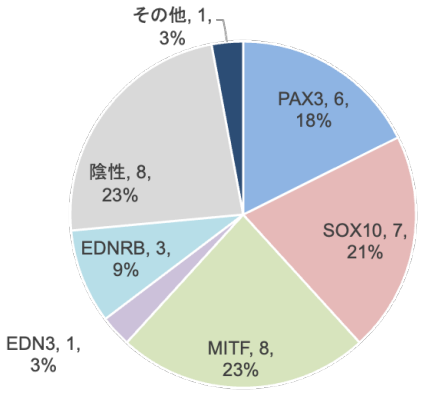


図 29 ワーデンブルグ症候群：原因遺伝子

ワーデンブルグ症候群による難聴は、さまざまなパターンをとることが知られているが、重症度としては重度難聴が最も多く、45 例（66%）に見られた。また、高度難聴症例が 9 例（13%）、中等度が 5 例（7%）軽度難聴が 3 例（5%）であった（図 30）。

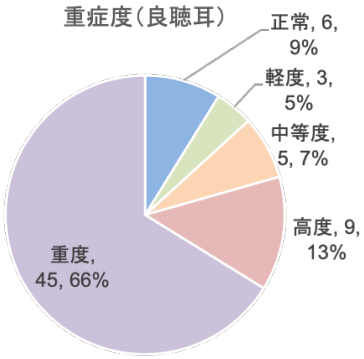


図 30 ワーデンブルグ症候群：難聴の程度

また、ワーデンブルグ症候群に伴う難聴の特徴として、両側性の難聴のみならず一側性難聴を呈する例があることも知られているため、聴力の左右差を検討した。その結果、多くの症例は左右差が 15dB 未満で両側性の難聴を呈していたが、15dB 以上の左右差を有する症例も 30%に認められた（図 31)。中には 60dB 以上の差を有する症例もおり、本研究においても一側性の重度難聴を呈する例がいることが確かめられた。

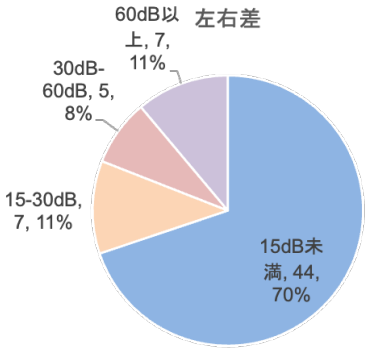


図 31 ワーデンブルグ症候群：聴力の左右差

また、内耳奇形を伴う難聴症例もワーデンブルグ症候群の特徴の一つとして知られているため奇形の有無に関しても調査を実施したところ、内耳奇形は 25%に認められた。奇形の種類としては蝸牛低形成が 13 例、蝸牛神経低形成が 2 例、半規管低形成が 9 例であった。＊複数の奇形を有する重複例を含む（図 32)。

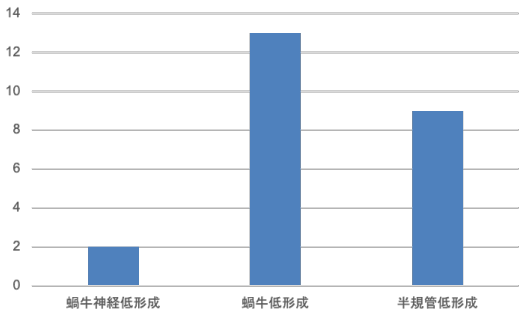


図 32 ワーデンブルグ症候群：内耳奇形

随伴症状としては、虹彩色素異常が最も多く認められ全体の 87%に見られた。虹彩色素異常の種類としては、完全虹彩異色が最

も多く 20 例に見られた。他に輝く青色虹彩、部分的虹彩異色、低形成の青色虹彩などの色素異常が認められた。＊複数の色素異常の重複例を含む（図 33）。

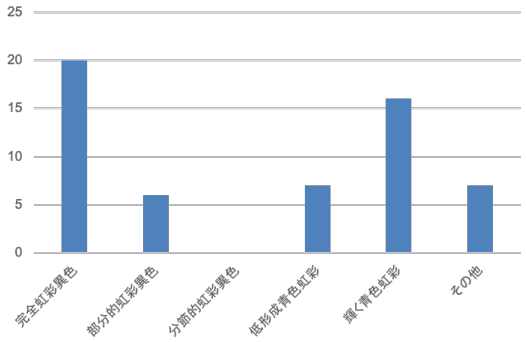


図 33 ワーデンブルグ症候群：虹彩色素異常

また、毛髪色素異常は全体の 32%に認められた。毛髪低色素の症例が 11 例と最も多く、次いで前頭部白髪束が 8 例に認められた（図 34）

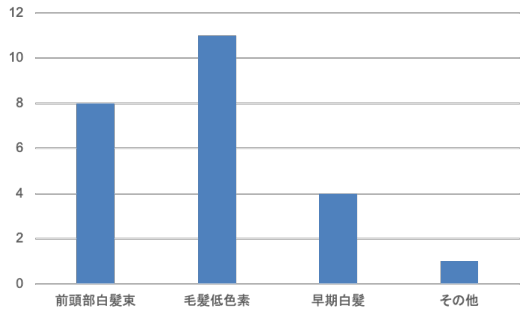


図 34 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

皮膚色素異常に関しては比較的少なく、全体の 8%に認められた。種類としては先天性白皮、雀卵斑がそれぞれ 3 例に認められ、部分白子症は 1 例のみであった（図 35）。

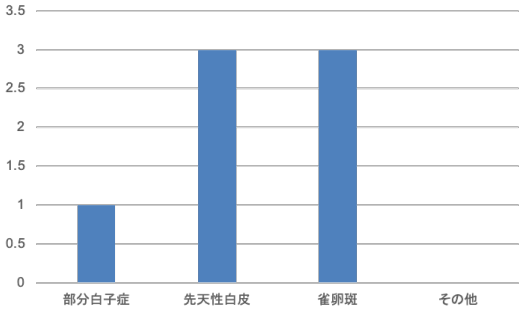


図 35 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

また、ワーデンブルグ症候群の特徴的な症候としては内眼角離開が 18 例（25%）、ヒルシュスプルング病が 7 症例（9%）に認められた。上肢の奇形を伴う症例は認められなかった。また、その他の症候としては精神運動発達遅滞が 8 例、広汎性発達障害が 4 例、二分脊椎が 1 例に認められた（図 36）。

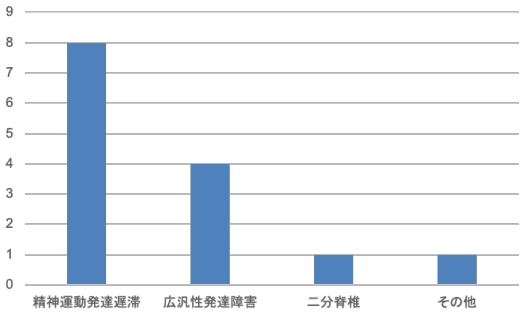


図 36 ワーデンブルグ症候群：その他の症候

（5）鰓腎耳症候群に関する研究

鰓耳腎（Branchio-oto-renal：BOR）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状をもつ指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがある。本疾患は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、稀に *SIX1* 遺伝子変異が認められる。また、他に極めて低い頻度で

はあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本症候群は先天性高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約 2 %を占めるとされ、鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまである。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 28 症例追加され合計 87 症例の情報が収集された。

鰓耳腎症候群の診断基準として、①家族歴のない患者では、主症状を 3 つ以上、または、主症状を 2 つ以上でかつ遺伝子診断された者、または②一親等に家族歴のある患者では、主症状を 1 つ以上かつ遺伝子診断された者と定められている。症例登録レジストリに登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例は 34 例 (46%) であった。一方、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例 (25%) であった (図 37)。

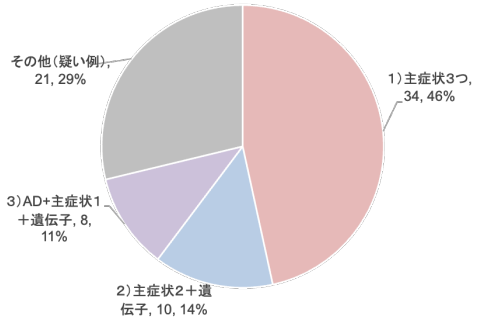


図 37 鰓耳腎症候群:診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) が 40 症例 (48%)、孤発が 12 症例 (15%)、母系遺伝形式が 2 症例 (2%)、不明が 29 症例であった (図 38)。

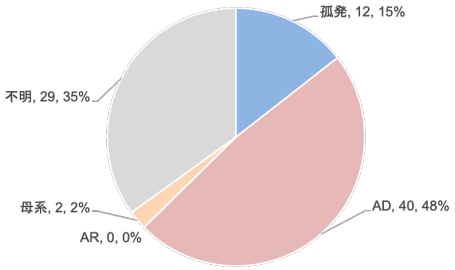


図 38 鰓耳腎症候群:遺伝形式

登録された症例のうち、40 症例で遺伝学的検査が実施されており、*EYA1* 遺伝子変異が 22 例(58%)、*SIX1* 遺伝子変異が 4 例(10%)であった (図 39)。

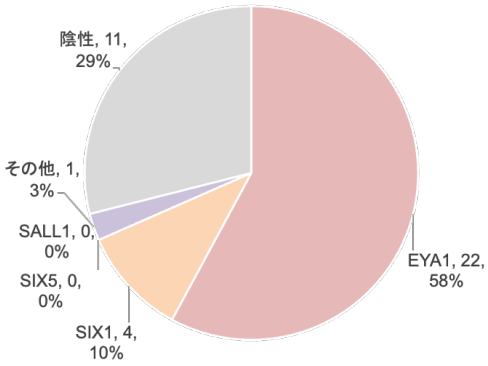


図 39 鰓耳腎症候群:原因遺伝子

鰓耳腎症候群において認められた難聴は、軽度～中等度難聴が多く、軽度難聴が 17 例 (21%)、中等度難聴が 38 例 (48%)、高度難聴が 6 例 (8%)、重度難聴が 8 例 (10%) を占めていた (図 40)。
また、鰓耳腎症候群の難聴の特徴として、伝音難聴を呈することが知られているため、聴力検査の気導骨導差に関しても検討を行なった。その結果、15dB 以上の気導骨導差

を有する症例が 50 例（79%）と全体の過半数を占めていることが明らかとなった（図 41）

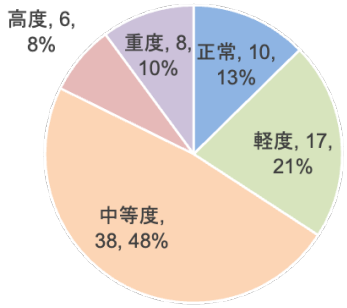


図 40 鰓耳腎症候群：難聴の程度

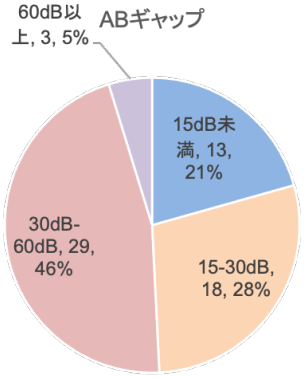


図 41 鰓耳腎症候群：気導骨導差

また、随伴する鰓原性奇形では、耳介奇形が 23 症例（35%）に認められた。耳介奇形の種類としては小耳が 7 例と最も多く、コップ耳が 6 例、耳介奇形、耳介低形成が 4 例、耳介低位が 3 例であった（図 42）

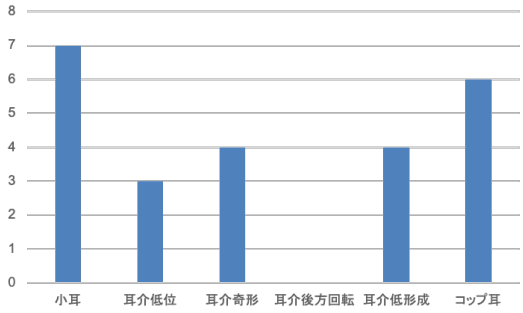


図 42 鰓耳腎症候群：耳介奇形

外耳奇形は 8 症例（10%）と比較的稀な症候であり、外耳道閉鎖が 3 例、外耳道狭窄が 5 例であった。

中耳の奇形は鰓耳腎症候群に比較的多く認められる奇形であり全体の 65%の症例で認められた。奇形の種類としては耳小骨の奇形が 31 例と最も多く、次いであぶみ骨固着が 21 例に認められた（図 43）。また、内耳奇形も比較的多く全体の 62%の症例に認めた。内訳としては蝸牛低形成が最も多く 29 例に見られ、他に前庭水管拡大や外側半規管低形成が見られた（図 44）

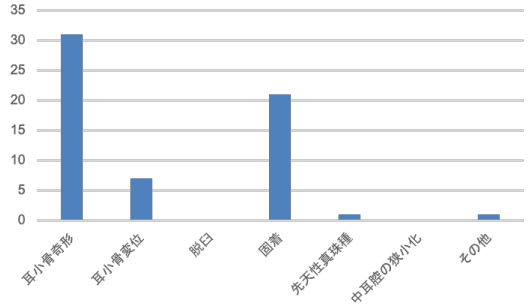


図 43 鰓耳腎症候群：中耳奇形

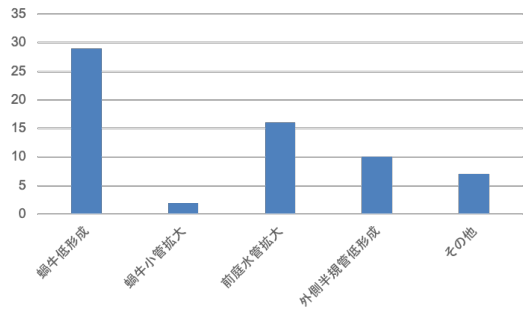


図 44 鰓耳腎症候群：内耳奇形

また、鰓原性奇形としては耳瘻孔・頸部瘻孔が多く 82%の症例に認められた。鰓溝性嚢胞は比較的稀で 13%の症例に、耳小窩は 1 症例のみに認められた（表 3）。

表3:鰓耳腎症候群:鰓原性奇形

	一側	両側	無
耳瘻孔・頸部瘻孔	14（18%）	49（64%）	14（18%）
鰓溝性嚢胞	3（6%）	4（7%）	48（87%）
耳小窩	0（0%）	1（2%）	44（98%）

また、鰓耳腎症候群に伴う腎奇形は、15 例（20%）に認められたが、耳鼻咽喉科ベースの調査で有るため、不明な症例が多くを占めた（図 45）。また、内訳としては腎低形成が多く見られた（図 46）

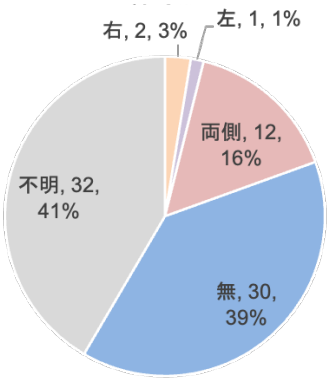


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形の有無

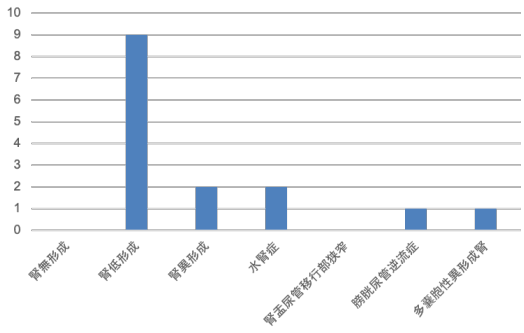


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形

D. 考察

本研究では、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関に属する分担研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。新たに、若年発症型両側性感音難聴は 284 症例増加し全体で 1,177 症例に、アッシャー症候群症例は 27 症例増加し全体で 245 症例、遅発性内リンパ水腫は 304 症例増加し全体で 476 症例、ワーデンブルグ症候群は 36 症例増加し全体で 80 症例、鰓耳腎症候群は 28 症例増加し全体 87 症例が登録された。聴力像や随伴症状など、今後さらに多くの症例の情報を集積し、疑い例含め詳細に検討していく必要があると考えられる。

若年発症型両側性感音難聴

症例登録レジストリに登録された若年発症型両側性感音難聴症例の家系情報から、遺伝形式としては孤発例が最も多いが、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる症例も多く、全体の 35%（381 症例）を占めることが明らかとなった。このことより、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。遺伝学的検査は保険収載されており、また 2018 年より株式会社ビーエムエルが受託検査項目として実施されていることもあり、全体の 81%（1,138 症例）で実施されていた。

原因遺伝子の解析結果では、元々の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%(222 症例)を占めていた。また、2020 年の診断基準改定で追加された *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子の 4 遺伝子に変異は同定される症例は 60 症例あり 7.3%を占めていた。また、その他の遺伝子が関与する例が 122 例（15%）に認められた。そのうち、*MYH14* 遺伝子変異による難聴および *TMC1* 遺伝子変異による難聴では、若年発症の進行性難聴を呈しこ

とが明らかとなったため、今後の診断基準改定の際に追加することが妥当であると考えている。難聴の程度は様々であったが、進行性難聴を呈する症例が多く、難聴の程度に応じて補聴器や人工内耳などが選択されていた。
これら遺伝子変異を含め収集された臨床情報のさらなる検討を行い、診断基準の改定・および診療ガイドラインの改定を計画している。

アッシャー症候群

本年度までにレジストリに登録されたアッシャー症候群のうちタイプ 1 が 18%、タイプ 2 が 28%とタイプ 2 の方が多いことが明らかとなり、欧米における頻度と類似していることが明らかとなった。一方、タイプ不明とされる症例が 32%に見られた。これは、アッシャー症候群が耳鼻咽喉科と眼科のふたつの診療科をまたぐ難病であるため、それぞれの専門でない症状に関して明確な診断ができないことが一因であると考えられる。
遺伝学的検査は過半数の 144 症例（59%）で実施されていたが、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった。遺伝学的検査を実施した症例では、70%で原因遺伝子が同定されていた。アッシャー症候群の遺伝学的検査は調査時点では保険収載されていないため、若年発症型両側性感音難聴と比べ実施割合が低いことが考えられ早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。
難聴の程度は従来の報告通りタイプ毎に大きく異なっていた。そのため補聴器や人工内耳などそのため補聴機器の選択もタイプ分類や原因遺伝子毎に検討されるべきであると考えられる。また、眼科的症候としては夜盲と視野狭窄、視力低下の割合が多かった。眼底所見では網膜血管狭小、骨小体様色素沈着が多かった。また検査所見では ERG の以上が最も多く全体の 97%で異常所見が見られており、アッシャー症候群の診断には ERG 検査が最も有用であることを改めて確認することができた。

遅発性内リンパ水腫

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査の 2 次調査を実施し 236 例分の症例の詳細な臨床情報が収集された。症例登録レジストリに集積された症例と合わせて、その疫学的特徴、臨床的特徴を検討した。
その結果、確実例が役 60%と多く、また同側型が全体の 2/3 を占めていた。先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、先行する高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順に多かった。遅発性内リンパ水腫のの発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが 30 代と 60 代にピークを持つ 2 峰性に分布していることが明らかとなった。また、発症年齢別に先行する難聴の原因に関して分析を行なったところ、40 歳未満発症の群では、ムンプス難聴の症例が多いのに対し、40 歳以降発症の群では突発性難聴が多いことが明らかとなった。
希少な疾患であること、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ため、今後、さらに症例を集積し疫学的・臨床的特徴を分析することが必要である。

ワーデンブルグ症候群

昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までレジストリに 80 症例の登録がなされた。診断基準としては臨床症状のみから診断されている症例が全体の 83%を占めており、遺伝学的検査が活用されている症例数は 16%であった。遺伝形式としては 36%が常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる家系であったが、孤発例も 40%に認められた。これら孤発例が生じる原因として、*de novo* 変異が比較的多く見つかることに加え、1 親等近親者が部分的にしか症状を有してなく、非罹患者と診断されている例が考えられるため、遺伝学的検査を行うことが重要である。

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、25 症例で原因遺伝子となる *PAX3*、*MITF*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子変異が同定されており、遺伝学的検査を行えば、本症候群患者の 2/3 に原因遺伝子が同定されると考えられる。また、本疾患で難聴に伴う随伴症状としては、虹彩色素異常が多く認められ、また、その他の随伴する色素異常ならびに奇形もある程度の頻度で認められた。加えて、精神運動発達遅滞や広範性発達障害を伴う症例も 15%程度に認められることが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群は特徴的な臨床症状があることから臨床的に診断される例が多いが、難聴・随伴症状ともに不完全浸透であり、随伴症状を伴わない例もあること、なおかつ原因遺伝子の検出率が比較的高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられた。

鰓耳腎症候群

ワーデンブルグ症候群と同様に、昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までに 87 症例の詳細な臨床情報が集積された。登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例が 34 例で約半数、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例（25%）であり、比較的高い頻度で遺伝学的検査が活用されていることがわかった。登録された 87 症例のうち、40 例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、26 症例で原因遺伝子となる *EYA1*、*SIX1* 遺伝子変異が同定されていた。また、本疾患において、鰓原性奇形や耳瘻孔・頸部瘻孔が高い頻度で認められたこと、中耳、内耳奇形が 60%異常の症例に認められることが明らかとなり、耳介奇形の頻度 35%と比して多くの症例が有する症候であることが明らかとなったため、今後、診断基準の改定・診療ガイドラインの改定、および指定難病認定取得のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

また、腎奇形に関して、本調査研究では耳鼻咽喉科ベースであったため情報が少なかったが、低形成腎の割合が高いことが明らかとなった。今後、小児科などの診療科と連携しながら調査・研究を進めていく必要性が明らかとなった。

E．結論

令和 3 年度は、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫に加え、ワーデンブルグ症候群（WS）、鰓耳腎（BOR）症候群ついて、臨床実態を効率的に把握することを目的に、患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジ

ストリ）を構築し、臨床情報を収集するとともに、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）に基づき臨床的特徴を解析した。その結果、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴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ができた。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のうち、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる原因遺伝子が多く、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、遺伝学的検査が行われていた症例は全体の81%で広く用いられていることが明らかとなった。原因遺伝子の解析結果では、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%を、2020 年に追加された 4 遺伝子が 7.3%を占めていたが、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が15%あった。この中で、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子の 2 遺伝子に関しては遅発性の進行性難聴を呈することが確認されたため、次年度以降診断基準改定時に追加する予定である。

アッシャー症候群に関しては、サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなり、難聴や視覚障害に対する今後の介入方法の検討に資する結果が得られた。アッシャー症候群は特徴的な臨床症状があり、なおかつ原因遺伝子の検出率が高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

遅発性内リンパ水腫の疫学的特徴として、確実例とが全体の 60%を占めており、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く原因としては、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順であることが明らかとなった。また遅発性ないリンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが、40 歳未満発症の症例ではムンプス難聴罹患例が多く、40 歳以降発症の症例では突発性難聴罹患例が多いことが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群および鰓耳腎症候群は、昨年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始した。両疾患ともに、難聴だけでなく特徴的な付随する症状（例えばワーデンブルグ症候群の色素異常や、鰓耳腎症候群の鰓原性奇形や腎奇形）があり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いことから、遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

本調査研究で運用している症例登録レジストリに集積されたデータに基づき、詳細な検討が行われることで得られた成果は、各疾患の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考えられ得る。

F．研究発表

1. 論文発表

[1] Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.

[2] Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai

R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.

[3] Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.

[4] Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.

[5] Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.

[6] Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.

[7] Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

[8] Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.

[9] Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.

[10] Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.

[11] Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC*-associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.

[12] Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss.Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.

[13] Uehara N, Fujita T, Yamashita D,

Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
[14]宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
[15]大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
[16] 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
[17] 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
[18] 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
[19] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
[20]宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
[21]宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.

2. 学会発表

[1] 石川浩太郎、宇佐美真一: 難聴遺伝学的検査で原因診断できた家族性難聴家系. 第 122 回日本耳鼻咽喉学会.2021.5.15. 国立京都国際会館
[2] 岡晋一郎、高橋優宏、古舘佐起子、小山田匠吾、岩崎聡、宇佐美真一: 当科における難聴遺伝子検査結果について. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[3] 春日麻里子、品川潤、吉村豪兼、工 穣、宇佐美真一: 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴の臨床経過に関する検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[4]宇佐美真一: シンポジウム 2 難聴遺伝子診断の進歩. 第 66 回日本人類遺伝学会. 2021.10.14. パシフィコ横浜
[5] 西尾信哉、宇佐美真一: *TMC1* 遺伝子変異による難聴患者とその臨床像. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[6] 佐久間直子、松延毅、鈴木宏隆、青木秀治、宇佐美真一、大久保公裕: 当科における難聴の遺伝学的検査の現状. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[7] 久保田江里、岩崎聡、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、北村寛志、高木嶺、植草智子、櫻井梓、渡邊佳奈、宇佐美真一: 一側性難聴の聴取における主観的評価ー突発性難聴例に対する全国アンケート調査より. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京
[8] 荒井康弘、森下大樹、和田昴、高田顕太郎、西尾信哉、宇佐美真一、折舘伸彦: 新規 *USH1C* ホモ接合体変異による非症候群性常染色体劣性遺伝 DFNB18 の 1 例. 第 31 回日本耳科学会学術講演会

2021.10.15. ヒルトン東京

[9] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査（第一次調査）. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京

[10] 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、宇佐美真一、佐藤宏昭: 岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[11] 西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 若年発症型両側性感音難聴の診断基準改定. 第 66 回 日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[12] 堀江理恵、相宗菜摘、小島憲、西尾信哉、宇佐美真一、伊藤壽一、和田敬仁: 若年発症型両側性感音難聴症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[13] 吉村豪兼、品川潤、西尾信哉、宇佐美真一、工　穣: 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[14] 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[15] 中西啓、喜夛淳哉、西尾信哉、宇佐美真一、三澤清: *TECTA* 遺伝子変異が同定された常染色体優性遺伝性難聴家系における聴力像の検討. 第 66 回　日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[16] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析. 第 80 回日本めまい平衡医学会学術講演会. 2021.11.11. JP タワーホール＆カンファレンス

G. 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

II. 分担研究報告

令和３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

当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討

研究分担者　松原　篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
佐々木　亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究「難治性聴覚障害に関する調査研究」において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。分担研究施設として本施設が今年度症例登録を行ったのは若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。今回はその症例の詳細について検討した。今後は症例の家族も聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大して登録症例を増やしていく予定である。

Ａ．研究目的

本研究班では、原因不明の難治性聴覚障害について、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っている。

今回は、当施設において令和３年度にレジストリに追加した症例について詳細に検討することを目的とする。

Ｂ．研究方法

2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日の間に弘前大学医学部附属病院耳鼻咽喉科、難聴専門外来を受診した症例についてカルテレビューを行い若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群 (branchio-oto-renal：BOR 症候群)、ワールデンブルグ症候群の症例を抽出した。症例の遺伝子検査の結果、病歴、聴力経過、家族歴等を検討した。

（倫理面への配慮）

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）について弘前大学倫理委員会の承認を得ている。

Ｃ．研究結果

研究対象期間中に当院難聴専門外来を受診しレジストリへの登録を行ったのは、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1

例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。下記に症例を提示する。

○症例 1

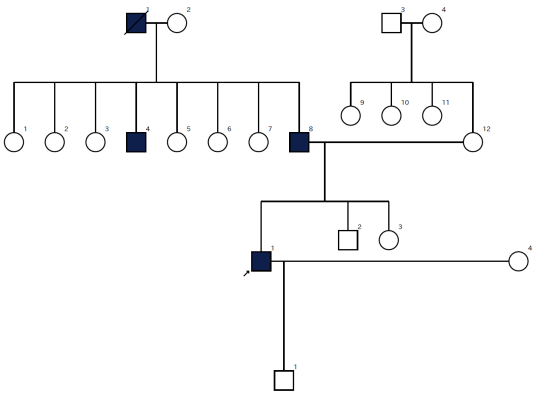
若年発症型両側性感音難聴　42 歳、男性

【現病歴】

30 歳の頃より両側難聴を自覚し、徐々に進行していった。近医を受診し、両側高度感音難聴を指摘され当科へ紹介となった。

【家族歴】

父、父の兄、父方の祖父に難聴あり。



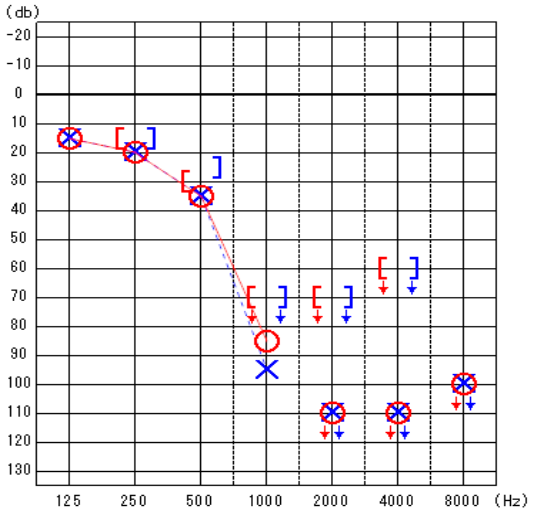
【遺伝学的検査】

KCNQ4 遺伝子変異（211 del C）。

【経過】

現時点では日常生活に不便は生じないということで補聴器装用の希望もなかった。しかし遺伝カウンセリングにて進行性難聴であることと、難聴の原因は内耳にあることから人工内耳の効果が期待されることを説明し、現在検討中である。また、オージオグラムは提示していないが父も難聴があり、人工内耳の適応と考えられた。

【純音聴力検査】



○症例 2

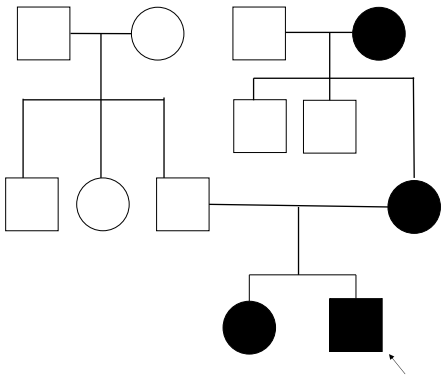
BOR 症候群　0 歳、男性

【現病歴】

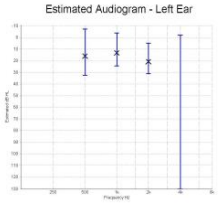
36 週 6 日、自然分娩で出生。新生児聴覚スクリーニングは pass。左耳瘻孔を認めた。BOR 症候群の家族歴があるため、聴力精査を目的に受診。

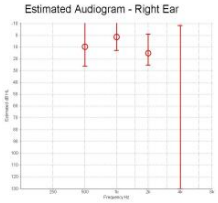
【家族歴】

姉および母に難聴と耳瘻孔、祖母に難聴を認め、遺伝子検査にて *SIX1* 遺伝子変異による BOR 症候群と診断されている（昨年度の分担研究報告書にて報告）。



【ASSR 検査】





【経過】

尿路奇形は明らかではないが左の水腎症が認められ、泌尿器科にて定期診察の方針となった。現時点では難聴は明らかではないが、遺伝子検査を行い、聴力の follow up を行っていく。

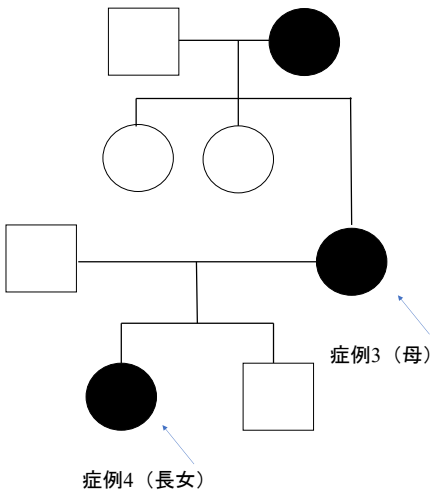
○症例 3　50 歳、女性（母）

○症例 4　20 歳、女性（長女）

ワールデンブルグ症候群

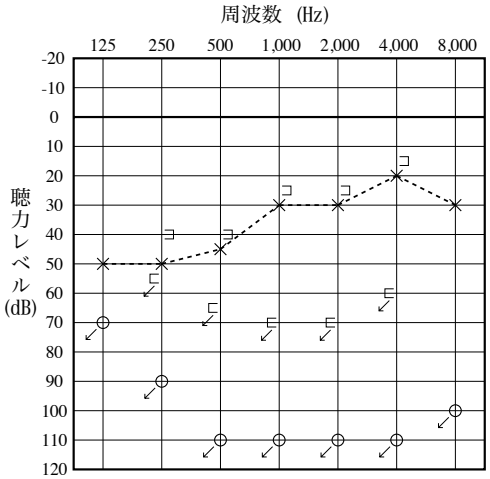
【現病歴】

母は出生時より右難聴があり、40 歳ごろより左難聴も自覚するようになった。左眼の虹彩色素異常を認め、10 歳代より白髪がみられていた。長女も出生時より左難聴及び左眼の虹彩色素異常があり、10 歳代より白髪がみられていた。聴力精査及び遺伝子検査を希望し受診。

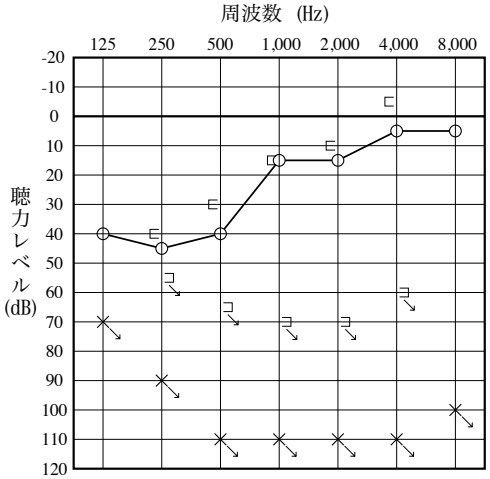


【純音聴力検査】

症例 3（母）



症例 4（長女）



【経過】

母、長女共に遺伝子検査を行った。検査結果は未着であり、定期診察中である。

D．考察

今年度に当施設において症例登録レジストリに登録できたのは 4 症例であった。

症例 1 は若年発症型両側性感音難聴であ

り、*KCNQ4*遺伝子変異が確認され、内耳に難聴の原因があることが考えられるため、今後は人工内耳の装用が考慮される。また、症例の父も高度難聴であり、遺伝子検査及び人工内耳手術をお勧めしている。

症例 2 は BOR 症候群であり、*SIX1* 遺伝子変異を持つ家系に出生した。難聴は現時点では明らかではなく遺伝子検査はまだ行っていないが、耳瘻孔を有しており症例登録を行った。昨年度報告した姉と共に外来における定期診察を行っていく予定である。

症例 3、4 はワールデンブルグ症候群の母娘である。遺伝子検査結果は未着であるが、難聴、白髪、虹彩色素異常がみられ、症例登録を行った。遺伝子検査結果が判明後に遺伝カウンセリングを行う予定である。

いずれの症例においても家系図により近親者の難聴等の症状が確認できてきているため、聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大することにより症例登録の増加が望めると考える。

Ｅ．結論

令和 3 年度に当施設の難聴専門外来を受診した症例について、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例をレジストリへ登録した。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. Miura S, Sasaki A, et al. J Human Genetics (2022) DOI: 10.1038/s10038-022-01011-6.

2.　学会発表

1) 青森県における新生児聴覚スクリーニングの現状. 後藤真一、手島絢乃、佐々木亮、木村恵、松原　篤. 2021.10.21-10.22;第 65 回日本聴覚医学会総会、東京都。

2) SIX1 遺伝子変異による BO 症候群の難聴家族例.　後藤真一、佐々木亮、松原篤、宇佐美真一. 2021.7.8-7.9;第 16 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会、大阪市。

3) ミトコンドリア DNA ハプログループと聴覚との関連　岩木健康増進プロジェクトにおける検討.　三浦栞、佐々木亮、後藤真一、前田泰規、葛西崇、松原篤. 2021.5.12-5.15;第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会、京都市。

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。

令和３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

令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討

研究分担者　佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究は、「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））の共同研究施設として参加したもので、当院では臨床情報の収集・登録を行う。今回、令和３年度に当院で実施した遺伝カウンセリング（以下 GC）症例について検討する。新規に保険診療における遺伝子検査を実施したものが 18 例、過去に保険診療による検査を実施し、信州大学による追加解析結果報告をもとに GC を実施したものが 23 例であった。追加解析結果には新規変異や病的意義が不明な変異も含まれており、GC 前に内容を事前に協議したうえで慎重な GC を実施するようにしている。

Ａ．研究目的

本研究は、「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）の共同研究施設として参加したものである。当院では臨床情報の収集・登録を行う。研究代表施設による追加解析報告がまとまって到着するようになり、その GC 経験も増加してきたため、今回、令和３年度に遺伝カウンセリングを実施した症例について検討する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き研究。2021 年 4 月～2022 年 4 月までに当院臨床遺伝学科で難聴の遺伝学的検査（保険診療）を実施した 18 症例、およびこの期間に信州大学から到着した追加解析報告をもとに遺伝カウンセリングを実施した 23 例を対象として、診療録をもとに検討した。

（倫理面への配慮）
本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施する。

本施設は共同研究施設であり、対象となる被験者からの個別同意を得る代わりに本研究の実施についての情報をホームページ

などに公開し、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

また、難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル-倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き-に準拠し、所属長より情報提供の許可を得るとともに、オプトアウト文書に相当する「疫学調査に関する概要」の公開を行い、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

C．研究結果

保険収載で遺伝子検査および GC を実施した 18 例（以下保険収載 GC 群）の一次解析結果では 4 例（22%）で原因遺伝子を同定した。その内訳は *GJB2* 遺伝子複合ヘテロ 2 例、*SLC26A4* 複合ヘテロ 2 例で、4 例とも遺伝形式は AR であった。一方、追加解析 GC23 症例では多彩な遺伝子変異が見られ、GC 後の転帰では *MYO15A* 変異 1 名が人工内耳手術を選択、アッシャー症候群原因遺伝子である *USA2A* 遺伝子変異２症例は眼科紹介となった（表１）。追加解析で判明した 15 遺伝子変異の遺伝形式は AR が８遺伝子，AD が６遺伝子、X 連鎖が１遺伝子であった（表１）。

保険収載 GC 群を更に発症年齢で分けると生下時から難聴のある先天性難聴群 8 例、および言語習得から 40 歳までの若年発症群 9 例、その他 1 例であった。先天性難聴群における 1 次解析結果は 4 例（*GJB2* 複合ヘテロ２，*SLC26A4* 複合ヘテロ２）、50%で遺伝子変異が同定された。これに対し若年発症群では 1 次検査で何らかの遺伝子変異が同定された例はいなかった。

追加解析 GC 群を発症年齢でわけると先天性 16 例、若年発症 5 例、進行性（NHS は未受検だが少なくとも乳幼児～学童期から観察し進行性を確認出来ている)2 例であった。先天性 16 例に見られた追加解析報告遺伝子は *OTOG* 3 例、*USA２A* 2 例、*ACTG1* 2 例、*OTOF*、*SMPX*、*CDH23*、*GJB2*、*OTOA*、*PDZD7*、*MYH9*、*EDNRB*、*MYO15A* 各 1 例であった。若年発症では *KCNQ4* 2 例、*CRYM*、*MYO15A*、*COCH* 各 1 例であった。進行性の 2 例はどちらも *MYO15A* であった。

追加解析 GC 群は全例認定遺伝カウンセラーとともに報告書の内容確認及び文献検索を行い変異の病原性等を十分協議の上慎重な GC を行うが、特に注意を要したものは 8 例であった。協議事項の内訳は新規変異 5 例、変異の病的意義不明 2 例、複数の候補遺伝子重複 2 例、その他 1 例（重複あり）であった。

遺伝子変異 (GC 後転帰)	遺伝形式	(例)
MYO15A (1 名 CI 希望)	AR	4
*OTOG**	AR	3*
USA2A (2 名眼科紹介)	AR	2
ACTG1	AD	2

KCNQ4	AD	2
OTOF	AR	1
SMPX	X-linked	1
CDH23	AR	1
GJB2	AR	1
OTOA	AR	1
CRYM, SIX1	AD	1
PDZD7	AR	1
MYH9	AD	1
COCH	AD	1
EDNRB	AD	1
計		23

（表１　追加解析結果及び GC 後の転帰。＊：*OTOG* 変異の 1 例は家系内で原因遺伝子重複が疑われ現在追加解析中）

Ｄ．考察

保険収載 19 遺伝子（2022.4 現在）の陽性率は先天性難聴群、AR で高く若年発症群、AD では低いが、対象遺伝子を 63 遺伝子に拡充することによって（今回の報告における、追加解析）候補遺伝子の同定率が上がることは、共同研究代表施設である信州大学による「令和３年度　厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業)「難治性聴覚障害に関する調査研究班」班会議報告」等で報告されている。今回我々の施設でも同様の結果となった。しかしあくまでも難聴の遺伝子検査は網羅的解析であること、今回の症例でも 2 例に複数の候補遺伝子が報告されるケースがあったことから、毎回慎重な GC が必要であると思われた。

令和 3 年度の 1 年間のみをみても、難聴 GC のクライエントは先天性難聴、若年発症など幅広い年齢層であった。また追加解析 GC を契機として、例えば *MYO15A* 変異患者では人工内耳を選択したり、*USA2A* 変異患者では網膜色素変性症発症前に眼科紹介が出来たり等さまざまな意思決定を支援することが出来た。

Ｅ．結論

対象遺伝子数を拡充した追加解析では、保険収載 19 遺伝子でヒットしづらい若年発症タイプ、AD のタイプでも候補遺伝子が見つかることが分かった。しかし網羅的解析である難聴遺伝子検査の GC は保険収載、追加報告ともに十分事前協議を行い、慎重な GC が求められると考えられた。

また難聴 GC のクライエントは家族・当事者含め幅広い年齢層が対象である。耳鼻咽喉科診療のみでは成長とともに支援が途切れがちになることが良く経験されるが、GC 外来ではその切れ目を埋めることが出来る可能性があるように思われる。そのことを考慮すると、難聴の GC とは患者自身や家族が発端者の聴覚障がいと向き合い、良く理解し、その情報をもとに自らの健康管理を行ったり、何らかの支援を求めたり聴覚補償手段を選択したりする際の自己意思決定を行うための支援を担う医療であることを意識することが求められると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1.佐藤宏昭:突発性難聴.「私の治療　2021-22 年度版」　日本医事新報　5058:39-40、2021

2.亀井昌代、佐藤宏昭、上澤梨沙、米本　清、小田島葉子:国際音声試験信号(ISTS)を用いた補聴器特性の検討. Audiology Japan 64 (4):308-314、2021

3. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, Yonemoto K: Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study . Plos One Oct 13;16(10):e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590. eCollection 2021.

4.佐藤宏昭:第 2 章　Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか?　患者さん向け耳鳴診療 Q&A、金原出版、東京、20-21、2021

5.小林有美子:小児急性感音難聴概要。急性感音難聴診療の新展開. 佐藤宏昭編。第 122 回日本耳鼻咽喉科学会　宿題報告モノグラフ.　河北印刷、2021

2.　学会発表

1. 菅野智子、小林有美子、桑島　秀、松岡るみ子、三上愛佳、八重樫恵子、佐藤宏昭、大津　修、小笠原敏浩、細井一浩:岩手県におけるオンライン医療システムを活用した多職種による難聴児支援の試み.　第 24 回日本遠隔医療学会・第 25 回国際遠隔医療学会

2. 和田哲郎、鈴木秀明、佐藤宏昭、鈴鹿有子、杉尾雄一郎、杉原三郎、福與和正、田渕経司、原　　晃:騒音の作業環境測定における留意点　作業者とともに騒音発生源が移動する場合の個人ばく露との乖離.　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

3. 佐藤宏昭:急性感音難聴診療の新展開. 宿題報告 1　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

4. 菅野智子、小林有美子、金城伸祐、三上愛佳、松岡るみ子、八重樫恵子、後藤愛美、佐藤宏昭:岩手県における軽度・中等度難聴児の補聴器装用の臨床経過. 第 66 回日本聴覚医学会

5. 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討(追加解析症例). 第 66 回日本聴覚医学会

6. 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、佐藤宏昭:岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会

7. 亀井昌代、佐藤宏昭、米本　清、上澤梨紗、小田島葉子:補聴器の雑音抑制の客観的評価に関する研究-2　日本聴覚医学会第 43 回補聴研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3.その他

無し。

令和３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 STRC 遺伝子変異による難聴の検討

研究分担者　和田　哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
研究協力者　田渕　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
当院では、昨年度の STRC 遺伝子変異症例の確認後、続けて複数例の STRC 変異症例を経験した。STRC 遺伝子変異は軽・中等度難聴の原因遺伝子として、日本では GJB2 変異に次いで 2 番目に多いことが報告されているが、これまでは保険適応となる 19 遺伝子には含まれておらず、診断できていなかった可能性がある。検査対象遺伝子の拡大に伴い診断率の向上が期待される。また、この変異症例では男性不妊を合併する可能性が高く、診療科横断的に対応できる体制整備に着手した。

Ａ．研究目的

先天性難聴は出生 1,000 人あたり 1～2 人に発症し、少なくとも半数以上に遺伝子が関与していることが明らかにされている。しかし、臨床利用可能な遺伝子解析結果を得られるのは、未だ一部の遺伝子に限られ、診断できていなかった症例も少なくないと思料される。

従来の保険適応 19 遺伝子には含まれておらず、近年、診断がつけられるようになった遺伝子の１つとして STRC が挙げられる。この遺伝子変異については、頻度が高いこと、および男性不妊に関わる CATSPER2 遺伝子も同時に欠失することが特徴であり、遺伝カウンセリングを含め慎重な配慮が必要となる。本年度はこの疾患に着目する。

Ｂ．研究方法

当施設で難聴の遺伝子診断を実施した症例の中で、STRC 遺伝子欠失が原因であった症例をレビューし、今後の対応について、関連診療科と協議、情報共有を行った。

（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（H26-97）を得て研究を行った。

Ｃ．研究結果

昨年度までに診断された STRC 遺伝子異常は 1 例、今年度診断されたのが 4 例あった。2 例は女性、3 例は男性であった。

合併する将来の男性不妊についても、適切な時期に情報を提供し本人の自立を支援するために関連診療科で協議し、15 歳あるいは 18 歳を目安に本人の疾患理解を進め、自立支援に取り組むこととした。

Ｄ．考察

難聴の遺伝子診断率は、検査対象遺伝子数の増加と共に上昇しており、荒井ら（Otol Jpn 31:131-6, 2021）によれば、従来の保険適用の 19 遺伝子 154 変異の検査での診断率が 29.5%であったのに対し、63 遺伝子を対象としたパネル解析によって診断率が 41.5%に上昇したとされる。このように新たに診断できるようになった難聴遺伝子の代表が STRC 遺伝子である。この遺伝子変化による難聴は、日本では軽・中等度難聴の原因因遺伝子として 2 番目に多いことが Yokota らによって報告（Sci Rep 9:4408, 2019）され、今後より多くの症例が診断されるようになると予想される。

この遺伝子変化（欠失）の場合、近傍に存在する CATSPER2 遺伝子があわせて欠失していることが少なくなく、結果として精子の運動性に異常をきたし男性不妊を合併することが特徴となる。今回、当院で診断された STRC 遺伝子変異による難聴の症例の内、3 例は男児であり、難聴の遺伝カウンセリングに加えて、将来の不妊についても専門診療科と連携して対応していく必要がある。当院では遺伝診療部、泌尿器科生殖外来担当医、耳鼻咽喉科で連携して対応することとした。

まだ小児期の患者本人には理解の難しい内容であり、今後時間をかけ、本人の成長・発達を確認し、それに合わせた適切な情報を提供し、本人の疾患の理解を高め、自己決定ができていくように自立支援を進めていくことが重要と考えられた。

Ｅ．結論

難聴の原因として STRC 遺伝子欠失の症例を経験した。通常の遺伝カウンセリングに加えて、将来の男性不妊についても専門診療科と連携して適切な時期に情報を提供し、本人の自立を支援する移行期医療の体制を整備した。

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

特になし。

令和３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いんこう科）

研究要旨：
本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。今年度はアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群を中心に、これらの疾患患者を同定し、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月から令和4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、アッシャー症候群は18例（男性7例、女性11例）、若年発症型両側性感音難聴10例（男性2例、女性8例）、ワールデンブルグ症候群5例（男性4例、女性1例）を登録した。今年度の実績としては、若年発症型両側感音難聴を2例、ワールデンブルグ症候群2例を新規に登録した。若年発症型両側感音難聴では1例は中等度、もう1例は左右差のある高度難聴で、どちらも原因遺伝子は同定されなかった。ワールデンブルグ症候群では1例はヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、発達障害を伴う重度難聴、もう1例は先天性重度難聴で人工内耳を装用しており、原因遺伝子はSOX10遺伝子と同定されていた。

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。全国的に統一して、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群の症例を同定し、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月から令和4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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群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。また全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録を行った。

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10mlを採血し、検体を（株）ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に保険診療で認められているインベーダ法や次世代シークエ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人工聴覚器学講座へ送付して、保険診療の項目に含まれない研究レベルでの難聴遺伝学的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。本研究において申告を行うべき利益相反はないことを国立障害者リハビリテーションセンター利益相反委員会での審査で確認している。

C．研究結果

1．アッシャー症候群

昨年度までに18例（男性7例、女性11例）を登録し検討を行っていたが、令和3年度には新規に登録した症例はなかった。年齢は15歳から81歳まで（平均57.5歳）、難聴を自覚した年齢は10歳未満が8名と最も多く、それ以降は50歳代まで幅広く分布していた。良聴耳の最新聴力は中等度が最も多く41%、次いで重度の35%、高度が18%、軽度が6%だった。進行性難聴を示したのが83%、非進行性が17%だった。補聴器の装用開始年齢は10歳未満が5例で最も多く、その後は20歳代以降となっていた。補聴器装用していない症例が1例あった。人工内耳を使用しているのは2例だった。網膜色素変性症の診断年齢は最も早いものは10歳未満、最も遅いもので50歳代とばらつきが認められた。最新の矯正視力が得られたものは12名で、良好側で見て0.1以下が50%と最も多く、次いで0.3以上が33%、0.1から0.3の間が17%であった。当センターで遺伝学的検査を行った

のは3例で、現時点で原因遺伝子は同定されていない。なお遺伝形式は孤発例が16例、常染色体劣性遺伝を疑う症例が2例となっていた。

2.若年発症型両側性感音難聴

昨年度までに8例（男性2例、女性6例）を登録したが、今年度は新たに2例の追加登録を行った。

1例目はデータ登録時25歳の女性。小学校高学年から難聴を自覚。その後、学校検診では毎年異常を指摘されていた。家庭的に複雑なため、耳鼻咽喉科には受診していなかった。大学に入学後、補聴器を装用開始。今回、初めて耳鼻咽喉科受診に至った。平均聴力は左右共に50dB台の中等度難聴で、左右対称性であった。難聴遺伝学的検査を実施したが、原因遺伝子は同定できなかった。

2例目はデータ登録時57歳の女性。40歳頃から難聴を自覚。近医に受診し、感音難聴の診断。MRI検査を行うも異常なし。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行した。10年前から補聴器を装用している。現在は3年前に購入した耳あな式補聴器を両耳装用している。聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈しており、左右差がある。この患者についても難聴遺伝学的検査を行ったが、原因遺伝子は同定できなかった。

３．ワールデンブルグ症候群

昨年度までに3例（男性3例）を登録したが、今年度新たに2例を追加登録した。

1例目はデータ登録時23歳の男性。出生後、ヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、難聴が認められたため、ワールデンブルグ症候群と診断。2歳で当院に紹介され、補聴器適合、言語聴覚訓練を実施した。右は生下時から重度難聴。左は残存聴力が認められたが、2016年には重度難聴となった。発達障害の合併があり、当科と児童精神科で経過観察を行っている。難聴遺伝学的検査は実施していないが、ヒルシュスプルング病の合併があり、臨床的に4型と考えられる。

2例目はデータ登録時23歳の女性。1か月検診時に虹彩色素の異常を指摘され、国立小児病院で精査し、両側重度難聴と合わせてワールデンブルグ症候群の診断となり、当院に紹介された。補聴器を装用して言語聴覚訓練を実施した。その後、東海大学病院に移り、平成12年に左人工内耳植込術を施行され、以後は人工内耳を装用して音声言語を使用してコミュニケーションをしている。遺伝学的検査は他院で実施されており、*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定されたと説明を受けているが、詳細は不明である。現在は聴力の経過観察と人工内耳マッピングのため定期通院している。両親、弟や家系内に難聴者はおらず、孤発例である。

４.遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群は症例の登録がなかった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴は、今年度新たに2例を加えて、合計10例を登録した。1例目は小学校高学年から難聴で平均聴力は左右

共に50dB台の左右対称性中等度難聴であった。兄や叔父に難聴があったが、難聴遺伝学的検査で原因遺伝子は同定できなかった。2例目は40歳頃から難聴を自覚。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行し、聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈している。難聴の進行速度は速いことが推測されたが、原因遺伝子は同定できなかった。

当院で登録された10例を見ると初診時年齢は50歳代が最も多いが、20歳代の症例も見られた。難聴の発症年齢は小学生時代から30歳代までと幅広く分布していた。難聴の程度は中等度難聴が最も多かったが、高度難聴が3例、重度難聴が1例いた。重度難聴となった症例は人工内耳手術を施行し、経過は良好である。その他は、補聴器を利用している。10例中4例で難聴遺伝学的検査を行ったが原因遺伝子を同定できたのは1例のみで、その他の3例は原因遺伝子を同定できず、検査の限界を感じさせられた。

ワールデンブルグ症候群のレジストリ登録は令和2年度からが開始され、今年度新たに2例を加えて、合計5例を登録した。　1例目と2例目は兄弟例で、母親にも青色虹彩と先天性難聴が認められ、常染色体優性遺伝形式が疑われた。なお、父親と他の兄弟（兄2人）にはこれらの症状は見られていない。難聴遺伝学的検査は患者が希望しなかった。療育に関しては、まず補聴器を装用し、言語聴覚訓練を実施。家族からは人工内耳植込術の希望はなく、ろう学校へ進学し、そこで教育や療育を継続している。本例は内眼角乖離も認められた。3例目は孤発例で先天性重度難聴、青色虹彩があり診断された。両側人工内耳植込術が施行され、難聴遺伝学的検査が他院で行われ、*MITF*遺伝子の病的バリアントが同定された。父親も同じバリアントが同定されているが難聴を発症しておらず、浸透率の違いが明らかとなった。4例目は先に結果で述べたとおり、ヒルシュスプルング病と発達障害を合併する4型を疑う症例であった。5例目は他院での難聴遺伝学的検査で*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定された先天性難聴症例で人工内耳を装用している。

アッシャー症候群については、今年度の新たな登録はなく、18例が登録されている。当センターでは先に網膜色素変性症の診断がなされて、眼科に通院中の症例の中で、難聴を自覚していることを申告した者や、医師に難聴の存在を指摘されて、耳鼻咽喉科に紹介される事例が多く認められた。しかし、約2年半の間は新規の登録症例は認められず、短期間に絞った場合は、それほど発症頻度は高くない可能性が示唆された。

Ｅ．結論

当センターにおいて、今年度新たに、若年発症型両側感音難聴を2例とワールデンブルグ症候群2例とを同定し、全国統一レジストリに追加登録を行い、各症例の検討を行った。これまで登録してきた症例と合わせて、アッシャー症候群18例、若年発症型両側感音難聴10例、ワールデンブルグ症候群5例について、臨床症状や難聴遺伝学的解析結

果の検討を行った。

Ｆ．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一：：【次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用】　アッシャー症候群. Otol Jpn 2021;31(2):142-147.

2.　学会発表

石川浩太郎、宇佐美真一：難聴遺伝学的検査で診断できた家族性難聴家系.　第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，京都府京都市，2021-5-15.

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

令和３年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例

研究分担者　池園　哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

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。難聴以外に前庭症状が出現しやすい遺伝子変異もあり、難聴に対しては高度難聴に至った場合人工内耳が適応となるが、前庭障害に対する評価、治療は不十分になることがある。前庭障害も QOL 低下につながるため、その評価は必要である。また遺伝子変異が明らかになった場合、難聴の進行や合併症の出現を予見することが可能になる。臨床経過および聴力検査所見が若年発症型両側性感音難聴の診断基準に該当し、vHIT で両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴は、前庭障害を合併する症例もある。難聴は、軽度～中等度の障害の場合は補聴器による対応、高度難聴に至った症例では人工内耳の適応となり、その効果はおおむね良好と報告されている。一方前庭障害は、聴力と異なり精密検査を行っていることは少ない。また検査上は前庭機能障害を認めても、症状が出現していない可能性もある。前庭機能障害は、前庭リハビリテーション（前庭リハ）などの施行することで症状の改善につながる。難聴とめまいの出現のタイミング、進行の程度に関連があるかを明らかにするため、臨床的に若年発症型両側性感音難聴に該当し、両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ｂ．研究方法

上記条件を満たした症例の難聴およびめまい症状の出現時期、遺伝子変異の有無、遺伝的背景ついて検討を行った。

（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。

C．研究結果

当科で若年発症型両側性感音難聴診断基準の 1・2 を満たした症例は 15 例であり、そのうち 6 例でめまいを認めた。vHIT で前庭機能低下を認めた症例は、6 例中 2 例であった。症例①は 39 歳で難聴発症後、比較的早期からめまい発作を繰り返し、難聴、めまいとも徐々に悪化し、63 歳時に人工内耳埋め込み術を施行した。症例②は、30 歳で片側の難聴発症後、50 歳ころに対側の難聴を発症し、52 歳で人工内耳埋め込み術を施行した。50 代後半から歩行時のふらつきが出現し、徐々に悪化した。vHIT では 2 例とも高度の両側半規管機能低下を認めた。2 症例とも前庭リハを行い、症例②は歩行時のふらつきが軽減した。

遺伝子検査では、症例①は COCH c.263G>A 変異を認めた。症例②は遺伝子検査を希望されなかった。

難聴の家族歴は、症例①は、常染色体優性遺伝形式の家族歴を認め、症例②は母親に難聴を認めた。

症例	難聴	めまい	遺伝子検査
①	39 歳	40 歳	COCH
②	30 歳	56 歳	未検査

（年齢は発症時）

D．考察

若年発症型両側性感音難聴の診断基準に記載のある原因遺伝子では、COCH 遺伝子変異でめまいの合併が報告されている。また今後 EYA4、MYO6、MYO15、POU4F3 遺伝子変異も追加になる予定であり、MYO6 変異では高度難聴例で前庭機能が障害されることが報告されている。本報告の COCH 遺伝子変異を認めた症例①でも、難聴発症後比較的早期からめまい症状が出現していた。難聴に関しては人工内耳埋め込み術を施行し、良好な聴取が得られている。一方めまいに関しては、前庭リハを行っているが、著明な改善は得られていない。症例②は、難聴発症後長期間めまいの自覚は無かった。難聴発症後 25 年以上経過してからめまいが出現し、歩行時のふらつきが悪化していた。症例②は前庭リハにより症状の改善が得られている。2 症例はいずれも高度難聴を呈していたが、難聴出現からめまいの発症までの期間は異なる。難聴発症から長期間経過後にめまいが出現する可能性もあり、前庭障害の有無も定期的に検査し、異常を認めた場合早期に介入した方が良いと考える。また前庭症状が出現するリスクを把握するため、遺伝子検査の重要性を説明することが重要と考える。

E．結論

臨床的若年発症型両側性感音難聴症例で、両側前庭機能低下を認めた 2 症例を検討した。めまい出現時期は症例ごとに異なるため、定期的に前庭機能検査を行うことで、

早期介入が可能になると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban.
Third Window Syndrome.
Front.Neurol.12:704095.doi:10.3389/fneur.2021.704095.eCollection2021.
2021/6/18

Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A.
Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience
Auris Nasus Larynx.2021 Jun;48(3):525-529. doi:10.1016/j.anl.2021.01.006. Epub 2021 Jan 9.

2.　学会発表

Symposium
Tetsuo Ikezono
Otologic Surgical Innovation in Japan
125th AAO-HNSF 2021 Annual Meeting & OTO Experience (Los angeles USA 2021. Oct 5th)

Invited lecture
Tetsuo Ikezono
Diagnostic criteria & a NEW Biochemical test of PLF
Simposios 72 Congreso Nacional SEORL-CCC Edición　(Barcellona Spain 16-Oct.-21)

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-TOMO-PROTEIN (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)

令和３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

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（electric acoustic stimulation：以下 EAS）の適応と言われている．症例は 40 歳代女性，30 歳ごろ高音域の難聴と診断．その後徐々に難聴が進行し，聴力検査では片耳が EAS の適応聴力よりも悪かったことにより，非良聴耳に人工内耳（cochlear implant：以下 CI）埋込術を施行し良好な結果を得ている．
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，その点を考慮して治療法を検討してゆくことが必要とされる．

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．

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非良聴耳に人工内耳埋込術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．

Ｃ．研究結果

【症例】

40代女性．小学生の際の学校検診は中耳炎を繰り返していたものの，中学から大学においての学校検診では難聴は指摘されていなかった．20代で耳鳴を自覚し，近医耳鼻科を受診するも純音聴力検査で異常は指摘されなかった．聞き返しが多くなり30歳で耳鼻科を受診し，高音部の閾値上昇を指摘された．その後，徐々に言葉の聞き取りが悪化し，電話ができなくなったため31歳で両耳補聴器を装用し，同時期に身障4級を取得した．35歳まではあまり難聴は変化なかったが，その後，更に難聴が悪化した．経過中めまいは認めなかった．遺伝学的採血およびEAS施行目的に40歳時当院紹介受診となった．

遺伝学的採血の結果，*CDH23*複合ヘテロ接合体変異を認めた．当院初診時の純音聴力検査結果は4分法で右81dB，左106dBの両側高音急墜型感音難聴を認め，純音聴力検査においては左500Hzが80dBでEASの適応基準は満たさなかった．最高語音明瞭度（67S）は右50%，左10%であった．補聴器装用下での最高語音明瞭度は右60%，左45%であった（図1）．遺伝学的採血の結果で進行性の難聴である可能性が高いことが示唆されため左CIの方針となった．

41歳時，左CI埋込術施行（機器：Cochlear社，CI622）．術後は順調に経過し，音入れ後2か月でのCI装用閾値は全周波数で20-30dBで良好．音入れ後3か月の聴力検査で左低音域の聴力の悪化を認めた．

術後半年で施行したCI-2004（65dBSPL呈示）では左CIで子音82%，単音節88%，単語（静寂下）100%，単語（S/N比+5dB）76 %，日常会話文（静寂下）100%，日常会話文（S/N+5dB）95%であった．

日常会話文の術前後の比較については，術前の右補聴器で88%，術前の左補聴器で43%であったが，術後左CIで100%と良好な結果を認めた．

人工内耳装用患者として良好な聴取成績であった．

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，① 遅発性かつ若年発症（40歳未満の発症），②両側性，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 *CDH23* 遺伝子変異による難聴は，常染色体劣性遺伝形式をとり，遺伝子変異による有毛細胞レベルの構造変化による難聴である．臨床的特徴としては先天性難聴を呈することが多いが，変異の種類によっては高齢発症の場合があり，高音障害型もしくは高音急墜型難聴を呈するが，徐々に進行し重度難聴に至る場合があると言われている．治療としては，先天性高度難聴の原因遺伝子としては，*GJB2* 遺伝子，*SLC26A4* 遺伝子に次いで 3 番目に頻度が高く，早期人工内耳手術が望ましく，術後成績も良好であると報告されている．また，幼児期は高音障害型難聴であっても，低音域の難聴が進行することが多く，定期的な経過観察を要すると言われている 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たわけで，その経過の中では，EAS の適応聴力であった時期もあったと推測する．もし，そのときに EAS を施行されていたら，EAS の電極による影響もしくは難聴の進行によって EAS の音響刺激は効果がなくなり電気刺激は通常人工内耳同様に使用することになったものと推測する．また，今回の症例は初診時の聴力が EAS の適応外であったが，遺伝子検査結果からも両側ともに難聴がさらに悪化してゆく可能性があるとも推測された．

これまで我々は若年発症型両側性感音難聴に右 EAS を施行した症例で術後しばらくは右 EAS と左補聴器で経過良好であったが，術後 10 カ月頃より左補聴器の装用効果の低下に気付き，聴力検査で両耳聴力の悪化を認めた症例を経験した．急激な難聴の進行に対するステロイド治療施行するも聴力の改善は認められず，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．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．その後は良好な聴取結果を得ていた．

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可能性，また EAS 手術によって聴力の悪化を来す可能性について考慮する必要がある．人工内耳適応基準の改訂によって，EAS と CI の適応聴力が近接したことからも，将来の聴力の変化を予測，考慮して補聴機器や治療方針の選択をすることが重要である．

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 の適応外であった症例に CI 治療を施行して良好な成績を得た．当疾患のように，進行の可能性が高い難聴においては，それを考慮して治療を選択することが重要となる．

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　*CDH23*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. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI : Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics,Sep,18,2021.

2.　学会発表

1.　佐原利人, 武田 英彦: 人工内耳を施行した OTOF 遺伝子変異症例の検討　術前経過を中心に. 第 16 回小児耳鼻咽喉科学会総会, 2021.7.8-9.

2.　寺村 侑, 武田 英彦, 小林 万里菜, 三澤 建, 渡部 涼子, 熊川 孝三:唯一聴耳に生じた聴神経腫瘍に対して同側人工内耳治療を実施した症例. 第 31 回日本耳科学会総会, 2021.10.13-16.

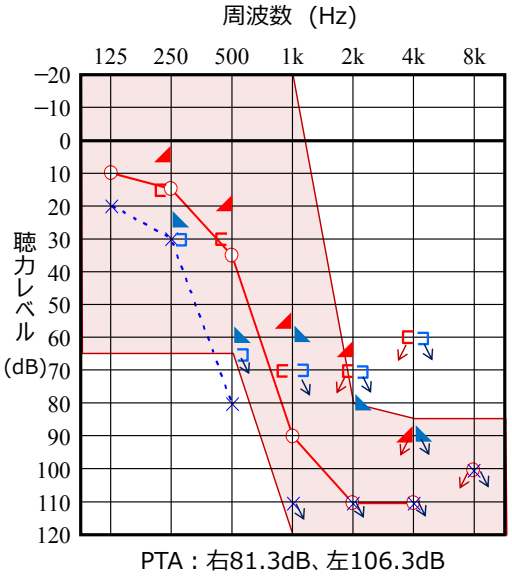
3.　三澤　建　武田英彦　鈴木光也: 側方注視による音像定位変化の年齢による影響. 第第 66 回日本聴覚医学会総会, 2021.10.20-22.

Ｈ. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む.）

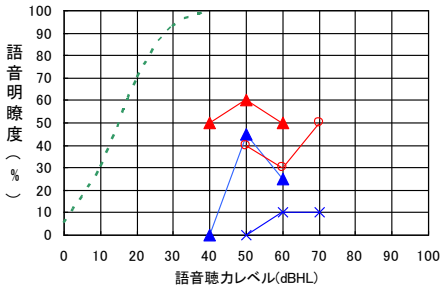
1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

図1 ：術前、裸耳および補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、語音明瞭度、文検査）

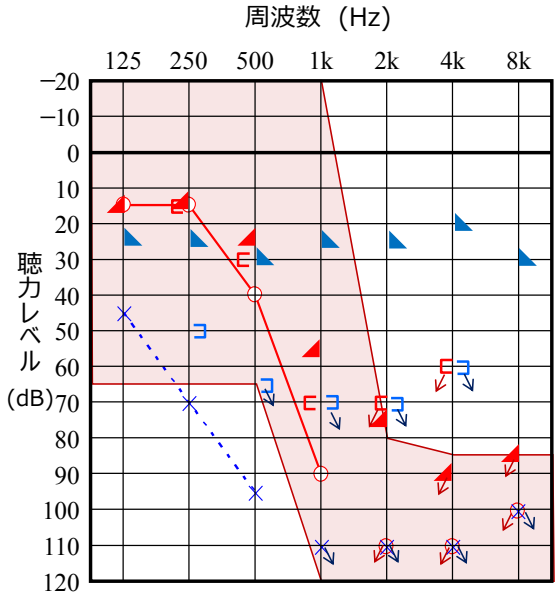


PTA：右81.3dB、左106.3dB



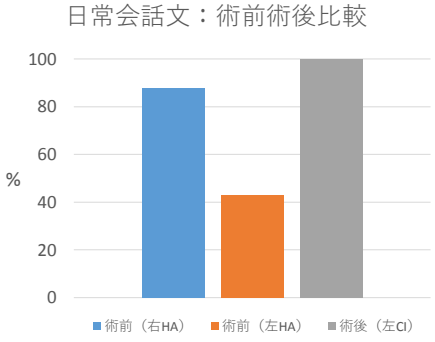
CI-2004 成人用日常会話文
右HA：88％
左HA：43％
両HA：91％（裸耳：76％）

図2：術後、裸耳および人工内耳・補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、CI-2004）



PTA：右83.8dB、左110.0dB

CI-2004 （65dBSPL呈示）
子音：82％
単音節：88％
単語：100
単語（S/N+5dB）：76％
日常会話文：100％
日常会話文（S/N+5dB）：95％



令和３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

幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について

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・臨床研究センター）

研究要旨
若年発症型感音難聴の診断基準は、①遅発性かつ若年発症である（41 歳未満の発症）、②両側である、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、認知の外的因子によるものが除かれている、以上①～③に分類される。幼児期発症の８例について、原因遺伝子、聴覚補償は補聴器か人工内耳か、教育は普通学校教育かろう学校かを調査した。①原因遺伝子は *CDH23* 遺伝子 5 例、*TMPRSS3* 遺伝子 1 例、*WFS1* 遺伝子 1 例、*SOX10* 遺伝子 1 例であった。②聴覚補償は現在の年齢で補聴器 3 例、人工内耳 5 例であった。療育・教育は普通小・中学校 3 例、ろう学校 2 例、盲学校 1 例、ろう学校幼稚部 1 例、クリニック外来小児難聴センター1 例であった。幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像については、現在のところ統一的なイメージは本研究によりまだ手がかりが得られた段階にすぎない。今後の多施設共同研究の成果に期待したい。

Ａ．研究目的

幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像は明らかではない。東京医療センターおよび関連施設で診断基準に合致する 8 例について、①遺伝子変異のタイプ分類、②聴覚補償が補聴器か人工内耳か、あるいは視覚言語か、③教育が普通小・中学校かろう学校か、発達障害の特別支援学校かを調べることでその実態像を明らかにすることを目的とした。

Ｂ．研究方法

対象は東京医療センターの幼小児難聴外来および関連施設での長期フォローアップを実施している８例。

方法は以下のとおりである。

① 難聴診断法：自覚的検査は COR、純音聴力検査、語音聴力検査、他覚的検査は DPOAE、ABR、ASSR を組み合わせて総合的に診断した。
② 難聴遺伝子は東京医療センターの難聴遺伝子外来にて同定された中で、若年発症型感音難聴の診断基準に合致した症例を本研究の対象とした。
③ 聴覚補償は補聴器か人工内耳か視覚言語かの 3 つに分類した。
④ 学校教育は普通学校教育か、ろう学校か、発達障害を中心とする特別支援学校かの 3 つに分類した。

（倫理面への配慮）

症例は全て匿名化し、東京医療センターの研究倫理委員会の臨床研究倫理規程に沿って実施した。

Ｃ．研究結果

症例 1：2011 年生まれの男子。幼児期に難

聴に気づかれ、その後進行。難聴児通園施設で療育。遺伝子検査で TMPRSS3。平均聴力左右とも 85dB､ABR の閾値は左右とも 100dB、補聴器装用下に普通小学校で教育を受けている。
症例 2：2000 年生まれ男子。糖尿病、尿路感染あり。3 歳ころ発症の進行性難聴。10 歳ころより視神経萎縮による視覚障害出現。2010 年の平均聴力は右 85dB、左 96.3dB、WFS1 遺伝子変異による Wolfram 症候群と診断。補聴器装用後、人工内耳手術を 10 歳で左､14 歳で右に実施。盲学校で教育を受け、高等部を卒業後、視覚障害者のためのパーソナルコンピュータの職業訓練を受け、現在企業に就職。
症例 3：2009 年生まれ女子。NHS パス。1 歳の時に突発性発疹とともに難聴出現。その後進行。平均聴力右 52.5dB,左 61.3dB、DPOAE､COR､ABR により Auditory Neuropathy の診断。CDH23 遺伝子変異。補聴下の教育の後 7 歳の時に右に人工内耳手術。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 4：2006 年生まれ女子。幼児期に難聴が気づかれ、その後進行。2012 年の平均聴力は右 85dB、左 88.5dB。その後の平均聴力は左右とも 105dB。難聴遺伝子検査で SOX10. 両耳補聴下に市立ろう学校で教育を受けている。
症例 5：2014 年生まれ女子。NHS でパス。3 歳 5 か月まで 3 語文、3 歳児健診で難聴を指摘された。平均聴力右 30dB、左 42dB、ABR の閾値は 100dB、DPOAE（－)、その後難聴が進行し 2019 年平均聴力は右 96.3dB、左 100dB。難聴遺伝子検査で CDH23。人工内耳手術を 5 歳 2 か月で右、5 歳 11 か月で左に実施。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 6：2016 年生まれ男子。1 歳半健診で異常なし。始語も普通、2 歳半頃より言葉が増えず、2 語文なし。構音下明瞭、3 歳児健診でささやき声検査不可。難聴遺伝子検査で CDH23 複合ヘテロ変異。2020 年の平均聴力右 92.5dB、左 93.8dB。4 歳で両側人工内耳手術。現在難聴児通園施設で療育を受けている。
症例 7：2012 年生まれ男児。4 歳まで難聴の指摘なし。4 歳で言葉の遅れを指摘。大学病院で精査し DPOOAE 無反応。ABR の閾値は左右とも 60dB､ASSR の閾値は左右とも 90dB、Play Audio で 70dB（以上 2017 年)。その後難聴が進行し、2020 年に 85dB。両耳補聴器装用。難聴遺伝子は CDH23. 教育はろう学校。
症例 8：2017 年生まれ女児。NHS（OAE）は両側パス。1 歳 7 か月の時に大きな音に対する反応が乏しいと指摘。COR は 20～30dB、大学病院での ASSR が 90dB～スケールアウト、2 歳 2 か月で補聴器装用。2020 年の COR は 100dB。2020 年両耳人工内耳手術実施。難聴遺伝子は CDH23 ヘテロ結合性。教育はクリニックでの外来小児難聴センター。

Ｄ．考察

われわれが検討した 8 例は幼児期に発症している。若年発症型感音難聴は、幼児期発症型、思春期発症型、成人期発症型の 3 つのタイプに再分類することを提案する。

幼児期発症型の 8 例では遺伝子変異は CDH23 が 5 例と 2/3 を占め、それ以外は SOX10、WSF1、TMPRESS3 であった。幼児期発症が存在することは新生児聴覚スクリーニングで初めてわかった。発見後難聴が進行したため人工内耳手術を受けた症例が 5 例であった。8 例中ろう学校で教育を受けたのは 2 例であった。それ以外は就学前は通園時難聴施設やクリニックの外来難聴センター、就学後は普通学校教育を受けていることが判明した。視覚障害を合併した Walf 症候群では、両耳人工内耳装用下に盲学校で教育を受けた後、社会人としてコンピュータプログラマーとして活躍している。

幼少期発症型感音難聴の研究は今後の研究課題である。

Ｅ．結論

幼児期発症型感音案張の 8 例では、CDH23 遺伝子が半分以上を占めた。人工内耳手術例が半分を占め、普通学校教育を受ける症

例が半分を占めた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

Matsuda S, Kaga K: Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol, 2021;42(6):e635-e642.

Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K: Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL, Volume 146, July 2021, 110739.

木村優介、加我君孝：Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn, 2021;31(2):161-167.

富澤晃文、坂田英明、加我君孝：先天性auditory neuropathy spectrum disorder5症例の長期経過―タイプ鑑別と感覚補償について―.　教育オーディオロジー研究、2021;15:1-12.

加我君孝：先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア．JOHNS、2021;37(4):384-388.

加我君孝：特集 小児難聴を究める！ 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚、2021;93(8):582-587.

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。

令和３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

遅発性内リンパ水腫難治例への対応

研究分担者　　大石　直樹（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者　　西山　崇経（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
　　細谷　　誠（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
2012 年度～2019 年度における当科外来受診症例において、診断病名と経過、および聴力検査所見から遅発性内リンパ水腫に矛盾のない症例は 21 症例であることを以前報告したが、2021 年度の臨床情報調査表に登録し得た症例は３症例であった。その３症例のうち、1 症例は難治性の経過をたどっており、難治例への対応を検討した。

症例： 50 歳代女性

【遅発性内リンパ水腫の診断基準に則した臨床経過】

Ａ．症状

１．聞こえの状態：5 歳頃の発熱、頭痛を生じた際に、急性難聴となった。その後、右聾であることが近医での聴力検査にて確認された。左は耳鳴や耳閉塞感を生じることがあるが、純音聴力検査上の聴力変動は認められたことはない。

２．反復性めまい症状：15 年ほど前からめまい症状を反復するようになり、近く総合病院のめまい外来に通院。その後、別大学病院のめまい専門外来にも通院した後に、当科を 7 年前に初診となった。

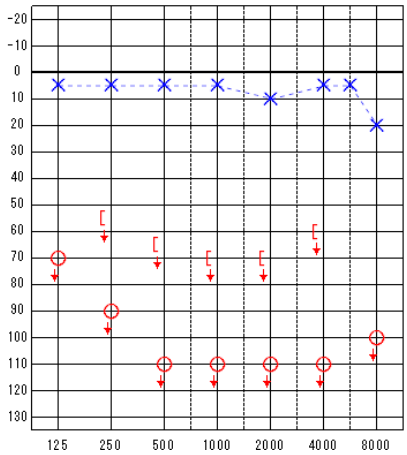
３．めまい症状に伴う聴覚症状の有無：めまいに関連のない重症耳鳴や耳閉塞感の自覚はあるものの、めまい発作との一定の関連はみられていない。

４．他の脳神経症状：特に見られず。

Ｂ．検査所見

１．純音聴力検査

図のとおりに右聾、左正常聴力である。



２．平衡機能検査
以前、他院での平衡機能検査（カロリックテスト）にて、めまいが遷延化し回復までにかなり時間がかかったとのことで、検査を受けたくないという希望が強く、新たに半規管麻痺を確認するための検査を行うことができていない。
３．めまい発作に関連した眼振所見
めまいの有症状時、水平回旋混合性眼振を認める。
４．めまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の神経症状：特に認めず。
５．他疾患の除外
頭部ＭＲＩにて中枢性病変は認められず。その他、外リンパ瘻や内耳梅毒を疑う所見も見られず。
Ｃ．鑑別診断
上記の疾患除外の他、経過からめまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎の診断基準は満たさない。

上記から、診断カテゴリーとしては、本症例は Probable の遅発性内リンパ水腫と診断される。

【当院での臨床経過】
7 年前の初診後、一般的な抗めまい薬の投薬（メリスロン、アデホスコーワ顆粒など）により症状は比較的落ち着いていたが、2 年ほど前より不眠、不安症状が強くなり、ほぼ同時期からめまい発作の頻度が高くなった。イソバイドの投与や抗不安薬、睡眠導入剤の投与などを行いながら経過を見たが、生活が大きく制限されるめまい発作を繰り返した。そのため、中耳加圧療法を導入したものの、加圧後に耳の圧迫感が両耳ともに強くなり継続できないとのことで、２か月ほどで中止となった。
その後、新たに頭痛症状や聴覚過敏症状が出現し、頭痛のコントロールもかなり不良となった。近医脳神経外科での画像診断では頭痛の原因は見られず、当院神経内科では偏頭痛疑いとの診断となり、偏頭痛関連めまい症状の可能性も否定できない臨床経過となった。
不安、不眠、偏頭痛などの併存疾患のコントロールが不良であり、めまいの対処療法や中耳加圧療法ではめまいのコントロールが困難な状態が続いている。ゲンタマイシン鼓室内投与や外科的治療に対する希望はなく、対処療法を継続せざるを得ない状況が続いている。
今後は併存疾患への治療を強化する必要性が高いと思われ、耳鼻咽喉科領域の対処療法のみでは改善が難しい遅発性内リンパ水腫の難治例と考えられた。引き続き、今後も臨床経過を追っていく予定である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表
本研究に関連する論文発表なし。

2.　学会発表
本研究に関連する学会発表なし。

本研究に関連するものなし。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

2．実用新案登録

本研究に関連するものなし。

1．特許取得

令和３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性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、および鰓耳腎症候群症例の検討

研究分担者　山岨　達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎症候群症例について検討した。

2014 年 1 月から 2021 年 12 月までの間に 50 名の若年発症型両側性感音難聴疑いの症例が存在した。29 例で遺伝学的な精査が施行され、TMPRSS3 陽性が 1 例、CDH23 陽性が 1 例おり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行していない。１年以上の経過で聴力の変化を追うことができた 12 例の平均聴力変化は年 3.2dB であり、うち 5dB 以上の変化を認めたのは 3 例であった。遅発性内リンパ水腫が疑われる症例は対象期間中に 28 例存在し、難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。鰓耳腎症候群は 1 症例のみで、症例は進行例であり、人工内耳手術施行したが、術後 1 年経過時点の人工内耳成績は良好である。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎(BOR)症候群のレジストリー登録に従って収集した当科におけるデータを用い、若年発症型両側性感音難聴疑い症例の初診時聴力とその後の経過、遅発性内リンパ水腫症例の初診時聴力と病型および症状､BOR 症候群における人工内耳の成績を検討した。

Ｂ．研究方法

I.若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来を新規に受診した患者で若年発症型両側性感音難聴が疑われる症例を抽出し、難聴外来新患人数に占める頻度・発症

年齢・当科初診時の年齢・遺伝子学的検査の有無・その結果・聴力レベル（４分法・両側の平均値）を検討した。なお、新生児聴覚検査、１歳半健診、３歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がなく、50歳未満発症の 25dBHL 以上の両側感音難聴症例を若年発症型感音難聴が疑われる症例として抽出した。

Ⅱ．　遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来またはめまい外来を新規に受診した患者で遅発性内リンパ水腫が疑われる症例を抽出し、年齢、性別、難聴側の聴力障害の程度、病側の種類（同側型または対側型）、めまいおよび進行の有無を検討した。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年～2021 年までで当科で人工内耳を施行し BOR 症候群の確定診断が得られた 1 例について、遺伝子変異の種類、聴力レベル、人工内耳埋込術後の成績を検討した。

（倫理面への配慮）

検討にあたっては、東京大学倫理委員会の承認を得ている。

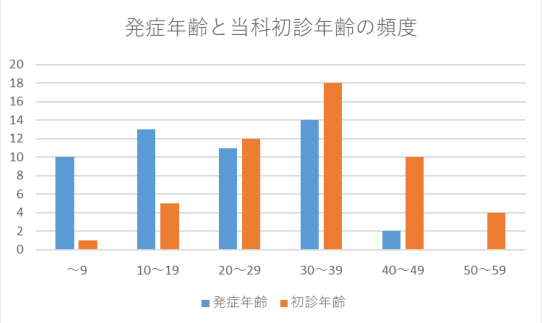
C．研究結果

I．　若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来を受診した新患症例 1368 例のうち、若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 例存在した(表)。

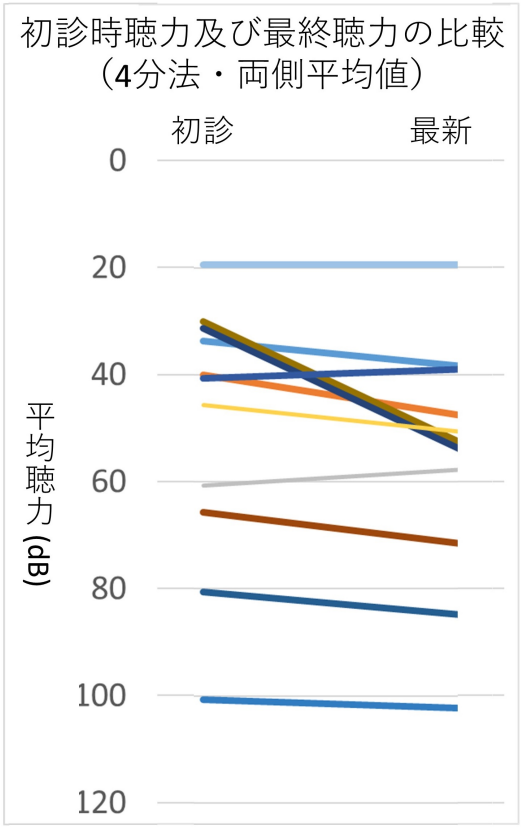
	若年発症型両側性感音難聴疑い	難聴外来新患数
2014年	2	164
2015年	2	177
2016年	1	184
2017年	6	170
2018年	1	218
2019年	11	180
2020年	16	136
2021年	11	139
合計	50	1368

29 例で遺伝学的な精査が施行され、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行されなかった。また、10 例は遺伝学的検査の説明がなされておらず、遺伝学的検査は施行されていなかった。40 歳未満で満遍なく発症を認め（図）、全年齢層で、本人に難聴の自覚がなく健康診断で指摘された症例が散見された。



1 年以上経過をおえた症例は 13 例いた。全 50 症例での初診時平均聴力は 51.2dB ±25.0dB、1 年以上経過をおえた 12 例の最終フォロー時の平均聴力は 60.4±21.7dB であった。12 例での初診時の聴力及び最終フォロー時の聴力レベルを下図に示す。１年以上経過をおえた 12 例の年間平均聴力変化は 3.2±4.1dB（0.0dB～11.3 dB）であっ

た。3 例で年間 5dB 以上の変化を認めた。



Ⅱ．遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来またはめまい外来を受診した新患症例のうち、遅発性内リンパ水腫症例は 28 例存在した。

初診時の平均年齢は 49.3 歳(24 歳-78 歳)であり、男性 12 例、女性 16 例であった。難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年から 2021 年に当科で人工内耳埋込術を施行した患者のうち、1 例に BOR 症候群を認めた。

症例は現在 4 歳 5 ヶ月の男児。胎生・出生時に問題なく、NHS(OAE)にて両側難聴指摘。ABR にて左右 50dB であった。両側耳瘻孔、右側頚瘻、左側水腎症を認め、父も片側難聴、両側耳瘻孔、側頚瘻を認めるとのことで、BOR 症候群が疑われた。2 か月時に BOR 症候群診断、EYA1 遺伝子変異を認めた。軽度難聴であったため、経過観察を行っていたが、2 歳時より難聴進行認め、2 歳 4 ヶ月時に ABR 両側 90dB 無反応となり HA 装用開始。その後も補聴器装用効果乏しく、3 歳 3 ヶ月時に左人工内耳埋込術施行した。

術後の装用閾値は良好であり、術後約 1 年で MAIS 16 (術前 2)，MUSS 7 (術前 2)、CI2004 (3 語文) の A+V 評価で 62.5%の正答率を認め、CI による聴覚活用を認めている。

D．考察

当科で経験した若年発症型感音難聴疑いの 50 症例を検討した。遺伝学的検査を行った 29 症例のうち、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め、27 例では若年発症型感音難聴に合致する異常は検出されなかった。今後全エクソーム解析など更なる検討が必要と考えられる。また、今後の聴力経過を長期的に観察する必要があると考えられる。本人の難聴の自覚が乏しく、検診で指摘され難聴の発見に至った症例も散見され、健康診断での聴力検査の有用性が示唆された。初診時からの聴力変化は比較的

少ないが、まだ短期的なフォローにとどまっており今後の検討が必要である。

遅発性内リンパ水腫においては、全例中等度以上の難聴を認め、多くは高度および重度難聴症例であり、同側型が多く認められた。また、1例ではあるものの、難聴が進行した例を認めた。主にめまいが主訴となることが多い疾患ではあるが、本疾患においても、とくに残存聴力を認める例においては、注意深い聴覚管理が必要と考えられた。

BOR 症候群1例の人工内耳成績を検討した。本検討における症例は進行例であり、定期的な聴覚管理の重要性が示された。術後 1 年の段階で良好な人工内耳活用を認めているが、継続した評価が必要と考えられた。

Ｅ．結論

2014 年から 2021 年に当科で経験した若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 症例存在した。そのうち若年発症型両側性感音難聴の診断基準に含まれる遺伝子変異を認めた症例は 2 例のみであった。2014 年から 2021 年に当科で経験した遅発性内リンパ水腫の患者は 28 例存在した。中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。1999 年から 2021 年までに BOR 症候群 1 例に対し、人工内耳埋込術を施行した。術後経過 1 年時点での人工内耳の成績は良好である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 63 巻 1 号 34-42

Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel). 2022 Mar 26;12(4):482.

Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel). 2022 Apr 6;12(4):543.

2.　学会発表

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。

令和３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の臨床情報の検討及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討

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）

研究要旨
難聴（聴覚障害）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。難聴を来す疾患としては様々な原因・病態が考えられるが、本研究は複数の疾患を対象に、罹患者頻度、臨床実態および治療効果を把握することを目的とする。特に、共同研究施設との連携により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する。

Ａ．研究目的

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」、「ミトコンドリア難聴」、「遅発性内リンパ水腫」の４疾患に加え、「突発性難聴」、「急性低音障害型感音難聴」、「外リンパ瘻」、「自己免疫性難聴」、「ムンプス難聴」、「騒音性難聴」、「音響外傷」、「騒音性難聴」、「薬剤性難聴」、「遺伝性難聴」、「特発性両側性感音難聴」、「症候群性難聴」、「外耳・中耳・内耳奇形を伴う難聴」、「耳硬化症」、「先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴」、「メニエール病」を対象に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、疾患の罹患者頻度の把握、臨床実態および治療効果を把握することを目的に実施する後ろ向き観察研究である。

本研究では、特に、共同研究施設との連携により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する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き観察研究(生体試料を用いない探索的研究)。難治性聴覚障害に関する症例登録レジストリを構築し（信州大学に設置)、Web ベースで症例の登録を行う。本施設および共同研究施設の研究者が ID およびパスワードを用いてアクセスし、各施設において匿名化した(個人情報を削除した)後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。研究代表者および研究分担者は収集したデータの解析を行い、疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに効果的な治療法に関する検討を行う。また研究の成果は「難治性聴覚障害に関する調査研究班」で検討を行い、診療ガイドライン等に反映する。

（倫理面への配慮）

各施設において匿名化した（個人情報を削除した）後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。

Ｃ．研究結果

・若年発症型両側性感音難聴

当施設で若年発症型両側性感音難聴としてレジストリに登録した症例は 19 例であった。うち、難聴の原因となる遺伝子変異が検出された症例が 7 症例であった。同定された原因遺伝子のうちわけは *MYO6* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*STRC* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子がそれぞれ 1 症例ずつであった。

19 症例のうち 17 例は 40 歳以下の若年発症であった。残り 2 例のうち 1 例は *MYH14* 遺伝子変異が検出されたが、確認された病歴では先天性難聴であるとのことだった。またもう 1 例は *MYO6* 遺伝子変異が検出されたが、この症例は 43 歳頃の発症とのことだが軽度難聴である間には難聴を自覚されず、進行して初めて難聴を発症したとされるケースが多数含まれていると思われる。

また、今回レジストリに登録した 19 症例のうち 13 例では進行性の訴えがあり、4 例が進行性不明､2 例が進行性なしとなっている。

遺伝形式としては孤発例が 4 例、常染色体優性遺伝形式が 12 例、常染色体劣性遺伝形式が 3 例であった。聴力像は 30dB 程度の軽度難聴から両側 100dB 以上の重度難聴まで様々な症例を含んでいる。補聴器を装用している症例が 8 例、人工内耳を用いている症例が 1 例であり、いずれの症例も補聴器もしくは人工内耳装用下での聴力閾値および語音聴取能の向上を認めている。

・また、本年度のレジストリ登録症例ではないが、本研究に関連して同定された *MYO6* 遺伝子変異を有する症例について簡単に報告する(論文として投稿中)。

症例：65 歳男性

病歴：40 歳頃までは難聴の自覚はなかったが 42 歳頃から両側難聴を自覚し始め、52 歳時から補聴器の装用を開始した。52 歳時

に当科を初診した。

経過:当科初診時、両側高音急墜型感音難聴を認めた。遺伝学的検査にて原因と考えられる *MYO6* 遺伝子変異が同定された。4 分法では右 68.8dB、左 55.0dB、最高語音明瞭度が両側とも 30%(90dB)であり、残存聴力活用型人工内耳（EAS）の適応と考えられ、右 EAS を施行した。術後は非術側も含め徐々に聴力の悪化を認めているが、人工内耳の装用効果は良好（単音節評価：CI2004 にて 83%）である。

また、類似した高音障害型感音難聴の娘にも同一の変異が同定され、当科にて定期的な聴力検査フォロー及び補聴器調整を行なっている。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴について、遺伝子検査の項目を満たす例が 19 例中 7 例で認められた。遺伝学的検査にて原因と思われる遺伝子変異が同定されたケースでも発症年齢や進行性については必ずしも診断基準を満たさないこともあり、臨床的には幅を持たせて遺伝学的検査を行なうことで診断の可能性が高まると考えられた。

聴力等の介入においても、若年発症型両側性感音難聴（疑い症例含む）19 例中 8 例で補聴器もしくは人工内耳装用中であり、今後の難聴の進行性などを踏まえ適切な治療を提供する上でもデータベース構築は有用であると考えられる。

E．結論

病歴、合併症などの臨床情報から若年発症型両側性感音難聴が疑われた症例もしくは多少発症年齢や進行性などに幅があってもそれを否定できない症例については遺伝学的検査を行うことが有用であると考えられた。

また、今後共同研究施設での研究を含めたデータベースの構築が進むことで、より多くの臨床情報が得られるようになると考えられる。

補聴器もしくは人工内耳の介入のある症例については聴取能の向上が認められ、こうした聴覚に対する適切な介入を推進する上でも大規模な検討は有効であると考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

１．植草智子、岩崎　聡、久保田江里、櫻井　梓、古館佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、高橋優宏：両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学　62：328-333、2021.

２．　渡辺佳奈、岩崎　聡、高橋優宏、小山田匠吾、古舘佐起子、岡晋一郎、久保田江里、櫻井　梓、植草智子：人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 31（１）：66-72、2021.

３．高橋優宏、岩崎　聡、古館佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一：若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケ

ンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 31:137-141、2021.

2. 学会発表

１． Iwasaki S: How do you think about criteria of CI for the adult patients with prelingual deafenss? Late-Implanted Prelingually Deaf and Central Plasticity. The Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Scientces 2021, 2021,12,10 (Austoralia)

２．岡晋一郎、高橋優宏、古館佐起子、小山田匠吾、岩崎　聡、宇佐美真一：当科における難聴遺伝子検査結果について. 第122回日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会　2021、5、15（京都、国立京都国際会館）

３．高木　嶺、岡晋一郎、岩崎　聡、高橋優宏、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳が奏功した MYO6 遺伝子変異による難聴の一例. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

４．岡晋一郎、西尾信哉、岩崎　聡、北尻真一郎、宇佐美真一：MYO6遺伝子変異による遅発性進行性難聴の臨床的特徴と in vitro 解析. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3.その他

令和３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

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴

研究分担者　佐野　肇（北里大学医療衛生学部）
研究協力者　新田　義洋（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
古木　省吾（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴と診断された 2 症例について、当科での臨床経過を検討した。いずれも若年で難聴を自覚し、難聴が進行するスピードは異なるが難聴の進行を認めた。遺伝学的検査で *CDH23* の病的多型が確認され若年発症型感音難聴と診断された。両症例共に高音障害型の感音難聴を呈し補聴器を装用して経過観察を行っているが、一例は重度難聴まで進行した。*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴では、難聴が進行する可能性が高く、補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性もあることを考慮しながら定期的な聴力経過観察を行う必要がある。

Ａ．研究目的

当科で経過観察を行っている *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について、その臨床経過を検討することにより今後の同疾患の診療にあたっての注意点を見出すことを目的に研究を実施した。

Ｂ．研究方法

診療記録から、*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について臨床経過を調査した。

（倫理面への配慮）

個人を特定しうる情報は削除し、個人情報の推定につながる情報も可能な限り削除した。

Ｃ．研究結果

症例１

経過および検査所見

症例は 33 歳男性。20 歳頃から難聴を自覚していた。26 歳時に耳鳴と難聴の増悪を認めたため、近医耳鼻咽喉科を受診した。両側感音難聴と診断されステロイド加療を受けたが、聴力は改善せずに当院を紹介さ

れ受診した（初診時年齢：27 歳）。初診時の平均聴力(4 分法)は右 65.0dB､左 50.0dB(両側谷型)の感音難聴であった。鼓膜所見は正常であり､MRI 検査で内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、経過観察を行っていたが、難聴の進行を認めたため補聴器装用を開始した。兄と妹に難聴の家族歴があったため、遺伝学的検査を希望され実施した。その結果、*CDH23* の compound heterozygous 病的多型が確認されたため、若年発症型感音難聴と診断された。現在､平均聴力（4 分法）が右 100.0dB、左 101.3dB（高音急墜型）の感音難聴に進行したため、人工内耳埋込み術を提示している。

症例２

経過および検査所見

症例は 42 歳女性。10 代の頃から難聴を自覚し、37 歳頃から難聴が進行したため、近医耳鼻咽喉科より当院を紹介され受診した（初診時年齢：39 歳）。初診時の平均聴力（4 分法）は右 62.5ｄB、左 50.0ｄB（両側高音漸傾型）の感音難聴であった。鼓膜所見は正常で､MRI 検査上も内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、補聴器装用を開始した。難聴の家族歴はなかった。難聴の原因精査のため、遺伝学的検査を希望され、*CDH23* の homozygous 病的多型が認められ若年発症型感音難聴の診断に至った。

現在、平均聴力（4 分法）は右 72.5dB、左 68.8dB（両側高音漸傾型）の感音難聴に進行しており、補聴器調整を定期的に行うことで聴覚によるコミュニケーションが可能である。

Ｄ．考察

両症例はいずれも *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の症例であるが、診療経過を見返すと、いくつかの共通点を確認できる。いずれも若年発症型感音難聴の診断基準である 40 歳未満で発症し高音障害型の感音難聴を呈していた。難聴が進行するスピードは異なっていたが、いずれも明らかな難聴の進行を認め、補聴器装用を要していた。また、症例１では両側重度難聴となり、人工内耳の適応となるまでの難聴の進行を認めた。これらの症例から、難聴が進行する可能性が高いこと、難聴が進行した場合には補聴器装用が必要になり、さらに進行すれば人工内耳埋込み術の適応になる可能性もあることを考慮に入れて経過を観察していく必要があると考えられた。遺伝学的検査を行うことは、難聴の原因を確定させ的確に予後が予測できるようになり、適切な治療介入に至る可能性が高まる点で有意義であったと思われた。

Ｅ．結論

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴では、高音障害型感音難聴を示し、難聴が進行する可能性が高い。難聴が進行した場合は補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性があることを想定しがら定期的な聴力経過観察を行っていく必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）

研究分担者　將積　日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の疫学的特徴を検討した。DEH では、確実例および同側型が全体の 6 割、一側例が殆ど、女性に多い、普通体重に多い、先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、聴覚症状では耳鳴の合併が半数にみられる、高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、喫煙・飲酒習慣は 1 割程度、家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。今後、登録症例を重ね、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価していく必要がある。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復、音や圧刺激によりめまいが誘発される。先行する高度難聴耳と同側に内リンパ水腫ができる同側型、対側にできる対側型に分けられる。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究

者の施設からの新たなデータの登録が開始された。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までにレジストリに登録されたDEH患者の疫学的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準（確実例or疑い例）、(4)疫学的調査項目（タイプ（同側型・対側型）、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因）、(5) 臨床的調査項目：治療内容、平衡機能検査、画像検査、聴覚検査、前庭機能検査結果、重症度分類（mRS）、重症度分類（聴覚障害）、平衡障害から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、先の(1)～(4)までに示した疫学的調査項目を中心にDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、診断基準で確実例は281例（59.3%）、疑い例は176例（37.1%）、回答なしが17例（3.6%）と確実例が多いものの、疑い例が4割を占めた。タイプでは同側型が289例(61.0%)、対側例が154例(32.5%)、回答なしが31例（6.5%）であり、同側型が全体の6割を占めていた。DEHの患側では右側が198例(41.8%)、左側が220例(46.4%)、両側が39例(8.2%)、回答なしが31例(6.5%)であり、一側例が約9割を占めた。性別では男性が202例（42.6%）、女性が265例（56.0%）、回答なしが7例（1.5%）と若干女性が多い結果であった。身長と体重から肥

満度を表す体格指数であるBMI（Body Mass Index）が算出可能であった315例に関して、WHO基準に準じて体型をやせ、普通、肥満に分けると、それぞれ27例（8.6%）、208例（66.0%）、80例（25.4%）となり、普通体重の割合が高かった。

先行する高度難聴の発症年齢の項目には354例が回答を得られ、0歳が48例(13.6%)、1歳～9歳が91例（25.7%）、10歳～19歳が33例(9.3%)、20歳～29歳が19例(5.4%)、30歳～39歳が33例（9.3%）、40歳～49歳が41例（11.6%）、50歳～59歳が41例（11.6%）、60歳～69歳が37例（10.5%）、70歳以上が11例（3.1%）であり、10歳未満が全体の3割と最も多い結果となったが、0歳から70歳台にかけて幅広く分布を示していた。

DEHの発症年齢の項目では445例において回答を得られ、0歳～9歳が8例(1.8%)、10歳～19歳が39例（8.8%）、20歳～29歳が47例（10.6%）、30歳～39歳が67例（15.1%）、40歳～49歳が69例（15.5%）、50歳～59歳が57例（12.8%）、60歳～69歳が82例（18.4%）、70歳～79歳が58例（13.0%）、80歳以上が18例（4.0%）であり、10歳台から70歳台まで広く分布していた。

先行する高度難聴の原因の項目は421例で回答が得られ、原因不明が最も多く200例（47.5%）、続いて突発性難聴が124例（29.5%）、ムンプス難聴が53例（12.6%）、中耳炎が18例（4.3%）の順であった。その他少数例の原因としては内耳奇形5例、手術4例、頭部外傷4例、高熱4例、アミノ配糖体抗菌薬および髄膜炎ではそれぞれ1例が報告された。

問診調査項目のうち聴覚症状では、耳鳴はありが236例（51.4%）、なしが149例（32.5%）、不明が74例（16.1%）、耳閉塞感はありが156例（33.8%）、なしが199例（43.1%）、不明が107例（23.2%）、自声強調はありが36例（7.8%）、なしが273例（59.3%）、不明が151例（32.8%）、聴覚過敏はありが43例（9.3%）、なしが273例（59.2%）、不明が145例（31.5%）であり、DEH患者の半数に耳鳴症状の合併がみられた。

既往歴では、高血圧はありが90例（19.7%）、なしが322例（70.3%）、不明が46例(10.0%)、糖尿病はありが33例(7.2%)、なしが381例(83.0%)、不明が45例(9.8%)、頭痛はありが76例（16.7%）、なしが268例（58.8%）、不明が112例（24.6%）、高脂血症はありが42例（9.2%）、なしが359例（78.2%）、不明が58例（12.6%）であり、既往歴はいずれも20%未満と少なかった。

嗜好歴では、喫煙習慣はありが58例（12.6%）、なしが285例（62.0%）、不明が117例（25.4%）、飲酒習慣はありが54例（11.8%）、なしが279例（60.8%）、不明が126例（27.5%）であり、どちらも1割程度に止まった。

環境要因では、ストレスはありが105例（22.9%）、なしが94例(20.5%)、不明が260例（56.6%）、過労はありが77例（16.8%）、なしが117例(25.5%)、不明が264例(57.6%)、

睡眠不足はありが 75 例(16.3%)、なしが 115 例 (25.1%)、不明が 269 例 (58.6%) であり、不明が多い結果となった。

家族内発症はありが 2 例 (0.4%)、なしが 259 例 (57.3%)、不明が 191 例 (42.3%) であり、家族内発症は殆どなく、遺伝的要因の関与は明らかではなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

DEH の診断基準は 2017 年に改定され、確実例と疑い例に分類された。疑い例は、①片側または両耳が高度難聴ないし全聾、②難聴発症より数年～数 10 年経過した後に、持続時間が 10 分程度から数時間程度の発作性の回転性めまいを誘因なく反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において片耳または両耳が高度難聴ないし全聾、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前値障害の所見を認める、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。DEH の医療費助成対象者は、確実例と診断され、重症度分類の 3 項目が全て 4 点以上と定められている。今後、確実例と疑い例の間で重症度分類の比較をすることで、医療費助成の対象者に疑い例も含まれるかどうかあきらかにする必要がある。

DEH のタイプには、先行する高度難聴に続発して高度難聴耳に内リンパ水腫が生ずる同側型と先行する高度難聴耳とは対側の良聴耳に内リンパ水腫が生ずる対側型に分けられている。対側型については、先行する高度難聴とは関係なく対側の良聴耳に生じたメニエール病と鑑別が困難なこともあり、独立した疾患であるかについての異論がある。今後、同側型と対側型との間で重症度を比較するは、医療費助成の対象として対側型も同側型と同等に扱う必要があるかどうかの判断に役立つものとのと考えられる。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について DEH 臨床的の臨床的特徴を検討した。DEH の臨床的特徴として、確実例と同側型が全体の約 6 割を占め、一側例が殆どで両側例は 8.2%のみであることが明らかとなった。さらに、DEH の疫学的特徴として、①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は 1 割程度、⑨家族内発症はごく僅かであるこ

とが明らかとなった。同じ内リンパ水腫疾患であるメニエール病では、厚労省メニエール病調査研究班ならびに前庭機能異常調査研究班の疫学調査により女性が全体の約6割という調査結果が出おり、今回のDEH患者においても同様の傾向で確認されたが、メニエール病の発症年齢が 40 歳台から 50 歳台にピークを認めるのに対し、DEH では 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布している点では相違が確認された

Ｅ．結論

DEH症例登録レジストリにて、令和元年度に登録された 474 例の解析からその疫学的特徴を検討した。DEHでは①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は10歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は1割程度、⑨家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。次年度も登録症例を重ねることで、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価することができると考える。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

1. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y. Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops: A prospective study. Acta Otolaryngol. 2021;141(10):907-14.
2. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-83.
3. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere’s disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021; 48:15-22.
4. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical

vestibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols. 2(4):e0064, April 2021.

5. 浅井正嗣、上田直子、將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の基準値測定の試み. Equilibrium Res. 2021;80(3): 167-73.

2. 学会発表

1. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 将積日出夫. 重心動揺検査における外周面積ロンベルグ率 1 未満の検討. 第 36 回耳鼻咽喉科情報処理研究会. 2021/01/16, 富山 (オンライン).
2. 將積日出夫.「日本初の新規医療」難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する中耳加圧装置による中耳加圧治療の開発と短期成績. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
3. 髙倉大匡, 將積日出夫. 視覚・回転同時刺激によって生じる主観的感覚の強さと関連する大脳皮質領域の検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
4. 赤荻勝一, 大井祐太朗, 將積日出夫. フレンツェル眼鏡用小型無線赤外線カメラシステムの使用経験 (第三報). 2021/05/12-15, 京都.
5. 滝井康司, 山田貴裕, 大井祐太朗, 伊東伸祐, 髙倉大匡, 將積日出夫, 宮本康裕, 肥塚 泉. 慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討 (第二報) ーAMED「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の有用性に関する研究班」多施設共同研究. 第 38 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2021/08/21, 秋田 (オンライン).
6. 伊東伸祐, 伊東伸祐, 將積日出夫他. 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査 (第一次調査). 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京(オンライン).
7. 赤荻勝一, 將積日出夫 他. Ocular flutter の一例. 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京 (オンライン).
8. 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh, 和田佳郎, 浅井正嗣, 將積日出夫. 難治性慢性めまい患者に対する感覚代行刺激を用いた体平衡訓練効果と大脳皮質活動に及ぼす影響の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
9. 伊東伸祐, 將積日出夫, 北原 糺, 宇佐美真一, 難治性聴覚障害に関する調査研究班. 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析.

第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

10. 大井祐太朗, 將積日出夫, 池田卓生, 渡辺行雄, 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh. ENG と VOG の眼振解析システムの比較検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
11. 滝井康司, 將積日出夫, 髙倉大匡, 藤坂実千郎, 大野秀晃. 改良型 BPPV 治療練習用頭部模型による Epley 法―現行模型との比較. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
12. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. 重心動揺検査ロンベルグ率 1 未満の出現率と加齢との関係. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
13. 山田貴裕, 髙倉大匡, 將積浩子, 將積日出夫. 左鎖骨下動脈盗血症候群の一例. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
14. 上田直子, 浅井正嗣, 政二 慶, Do Tram Anh, 前田千尋, 將積日出夫. 重心動揺検査への機械学習の利用. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
15. Do Tram Anh, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. Research on the application of machine learning in vestibular disease diagnosis. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
16. 吉村裕一郎, 大井祐太朗, 池田卓生, 將積日出夫. 画像解析のための AI を用いた眼振運動解析手法の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

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。

令和３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

CDH23 遺伝子多型例における聴力像の検討

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
CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例において聴力経過を検討した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

A．研究目的

先天性難聴は､1～2/1000 児に認められる最も頻度が高い先天性疾患の 1 つであり、その約 50～60%は遺伝的要因による遺伝性難聴であると考えられている。遺伝性難聴は、他疾患の合併の有無により、症候群性遺伝性難聴と非症候群性遺伝性難聴に分類され、さらに非症候群性遺伝性難聴は遺伝形式により、DFNA(常染色体優性遺伝)、DFNB(常染色体劣性遺伝)、DFNX(X 連鎖性遺伝)に分類される。DFNB の原因遺伝子として、現在までに約 70 種が同定されており、本邦では、*SLC26A4* 遺伝子や *CDH23* 遺伝子に遺伝子多型が同定されることが多い。特に *CDH23* 遺伝子は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の 1 つで、*CDH23* 遺伝子変異例では、難聴は徐々に進行することが多いと報告されている。今回われわれは、*CDH23* 遺伝子に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験したので、臨床像を報告するとともに聴力経過について検討した。

B. 症例提示

症例１：15 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。

家族歴：両親と弟には難聴を認めず。
現病歴:6 歳時に受けた就学時検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、12 歳時に両耳に耳かけ型補聴器の装用を開始した。その後も徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で右高度/左重度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=83.3dB HL、左耳=91.7dB HL）を認めた（図 1A)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=55%(90dB HL)、左耳=25%(80dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例２：21 歳、男性
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：17 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され総合病院耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=41.7dB HL、左耳=66.7dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=95%(80dB HL)、左耳=85%(90dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例３：17 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：10 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=51.7dB HL、左耳=40.0dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=85%(80dB HL)、左耳=95%(50dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。
上記の 3 症例において難聴の原因精査のため遺伝学的検査を施行することとした。症例 1 では 12 年、症例 2 では 5 年、症例 3 では 8 年にわたって聴力経過を追うことができたので、聴力経過を解析した。

Ｂ．研究方法

遺伝学的検査は、「難聴の遺伝学的検査（NGS 法：対象は 19 遺伝子 154 変異)、株式会社ビー・エム・エル」にて 1 次スクリーニングをおこない、2 次スクリーニングは信州大学との共同研究で行った。また、難

聴の進行度を算出するため､3 分法による平均聴力閾値を経時的にプロットして散布図を作成し、近似直線を描き（Microsoft Excel for Mac® 2016 を使用)、近似直線の傾きを難聴の進行度（dB HL/年）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、浜松医科大学と信州大学の研究倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析を行う前に、患者に遺伝学的検査について十分に説明し、インフォームド・コンセントを得た後、末梢血を採血した。

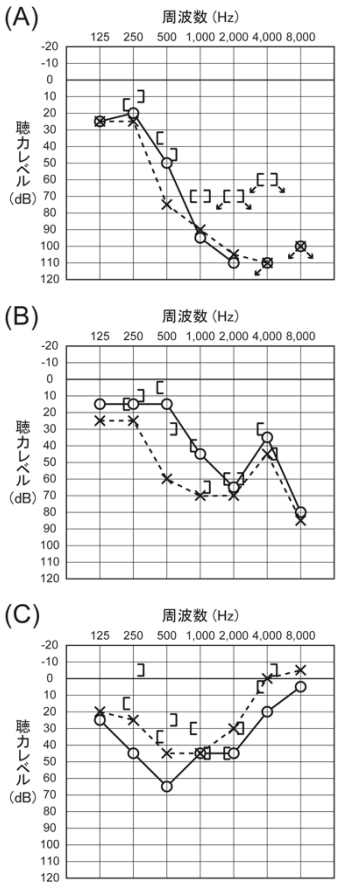


図 1 初診時のオージオグラム（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3)

Ｃ．研究結果

遺伝学的検査について

症例 1 には、*CDH23* に:p.P240L (c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.G1799W (c.5395G>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 2 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.R2029W (c.6085C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 3 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.A25Pfs*29 (c.71delA) ヘテロ接合型のフレームシフト多型が同定された。

聴力について

オージオグラムは、症例 1 では左右対称であったが（図 1A)、症例 2 と症例 3 では左右差を認めた(図 1B、1C)。散布図を作成すると、症例 1 と症例 2 では聴力の変動はほとんどなく経時的に徐々に難聴が進行していたが（図 2A、2B)、症例 3 では聴力がかなり変動していた(図 2C)。難聴の進行度は、症例 1 では､右耳=1.4dB HL/年､左耳=0.7dB HL/年、症例 2 では、右耳=1.2dB HL/年、左耳=2.4dB HL/年、症例 3 では、右耳=1.5dB HL/年、左耳=-0.7dB HL/年であった。

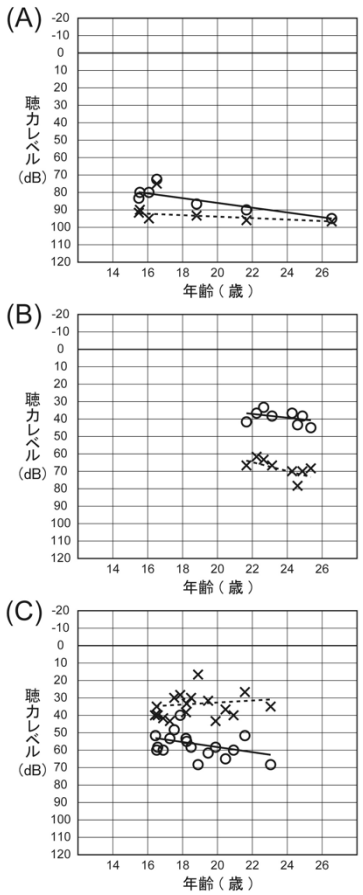


図２　平均聴力閾値を経時的にプロットして作製した散布図と近似曲線（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3）○は右耳の平均聴力閾値、×は左耳の平均聴力閾値、実線は右耳の近似曲線、破線は左耳の近似曲線を示す。

D．考察

CDH23 遺伝子は、非症候群性常染色体劣性遺伝性難聴(DFNB12)およびアッシャー症候群タイプ 1D (USH1D) の原因遺伝子である。*CDH23* 遺伝子多型と、DFNB12/USH1D の発症には、遺伝型-表現型相関があることが知られている。*CDH23* 遺伝子多型を、蛋白質合成が途中で中断される Truncating 多型(T 多型)と、蛋白質合成が途中で中断されない Non-truncating 多型 (NT 多型) に分類したとき、T 多型/T 多型では USH1D になることが多く、T 多型/NT 多型、NT 多型/ NT 多型では DFNB12 を呈することが多いとされている。今回の 3 症例の中で、症例 1 と 2 は NT 多型/ NT 多型、症例 3 は T 多型/NT 多型で DFNB12 を発症しており、これまでの報告と同様であった。

CDH23 遺伝子多型によって生じる難聴は、先天性から 20 歳頃までに発症し、徐々に進行することが多いと報告されている。高音漸傾型のオージオグラムを呈することが多く、若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈することもある。症例 1 は 6 歳、症例 2 は 17 歳、症例 3 は 10 歳で難聴を指摘され徐々に難聴が進行しており、3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に難聴が進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度にも左右差を認め、非典型例と思われた。

E．結論

CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。聴力経過について解析したところ、症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるも

のの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 31, 377-382, 2021.

2）中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 64, 270-276, 2021.

3）中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 114, 347-352, 2021.

4）中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床, 補冊 156, 47-50, 2021.

5）増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 156: 16-20, 2021.

6）大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 156: 21-25, 2021.

7）喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸.　軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 156:　56-60, 2021.

2. 学会発表

1）中西啓, 喜夛淳哉, 新村大地, 別所佑樹, 細川久美子, 水田邦博, 三澤清. 当院耳硬化症例における術前 CT 所見と聴力像の検討 . 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会: 2021.10.14-16, ダイワロイネットホテル東京有明.

2）中西啓, 喜夛淳哉, 西尾信哉, 宇佐美真一, 三澤清. *TECTA* 遺伝子変異が同定された非症候群性難聴家系における聴力象の検討. 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会: 2021.10.21-22, 昭和大学上條記念館.

H. 知的財産権出願・登録状況（予定を含む。）

令和 3 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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告

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）
研究協力者　杉本　賢文　（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）の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す疾患である。アッシャー症候群（指定難病 303）は難聴に網膜色素変性症を伴い、視覚聴覚二重障害を呈する疾患である。タイプ 1、タイプ 2、タイプ 3 の 3 種類に分類されており、それぞれの原因遺伝子として 9 種類（MYO7A、USH1C、CDH23、PCDH15、USH1G、USH2A、GPR98、DFNB31、CLRN1）が報告されている。遅発性内リンパ水腫（指定難病 305）は、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。重度のめまい症状のため日常生活が困難となることもある。鰓耳腎症候群（指定難病 190）は頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を 3 主徴とし常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。現在でも約半数で原因遺伝子が不明である。ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴、虹彩の色素異常、前頭部白髪、眉毛の合流などを特徴とした常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。原因遺伝子として 6 種類（PAX3、SOX10、MITF、EDNRB、EDN3、SNAI2）が報告されており、症状や遺伝学的な特徴から 4 つの型に分類されている。いずれの疾患においても、病態の解明、原因遺伝子のさらなる同定、治療法の開発が必要であり研究の加速が期待されている。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例のレジストリ登録症例につき詳細を検討する。

Ｂ．研究方法

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、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫症、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群例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）

Ｃ．研究結果

（若年発症型両側性感音難聴代表例）

症例　44 歳　男性

現病歴:3 歳時に両側耳鳴症状を発症し近医受診した際、両側の軽度難聴を指摘された。難聴は徐々に悪化し 41 歳時に当院を紹介受診された。当院受診時には両側 40dB 程度（4 分法）の高温漸傾型の聴力型であった。画像検査では明らかな中内耳異常は認めず、明らかな難聴家族歴は認めなかった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

（アッシャー症候群代表例）

症例　20 歳　女性　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症状あり。3 歳時に ABR にて難聴の診断を受け補聴器装用開始。その後徐々に聴力悪化し、現在は両側 70dB 程度（4 分法）の聴力レベルである。先天性難聴に対する遺伝子検査では異常を認めなかった。（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を受ける。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。

（遅発性内リンパ水腫代表例）

症例　19 歳　女性

現病歴：11 歳時にムンプスにて左耳聴力を失聴。18 歳になり聴力変動を呈さない回転性めまい発作が頻発するようになったため当院を紹介受診。左方向への自発性眼振を呈しており、聴力検査では右耳正常聴力であったが、左耳に重度難聴を認めた。造影 MRI にて内リンパ水腫評価を行ったところ、右耳には水腫は認めなかったが、左耳では前庭・蝸牛に著明な内リンパ水腫を認めた。エアーカロリックテストでは半規管麻痺所見は認めなかったが、cVEMP では左側の低下傾向を認めた。以上を総合し、左遅発性内リンパ水腫と診断した。

（鰓耳腎症候群代表例）

症例　18 歳　女性

現病歴：母親、妹 2 人が他院にて鰓耳腎症候群症候群と確定診断を受けている方。排

膿を繰り返すため幼少期に耳瘻孔手術、頸部瘻孔手術を実施。言語発達の遅滞傾向も認めるため 3 歳時に小児難聴児専門施設を初診し聴覚管理を受けておられた。その後、当院を初診。右耳は 40dB 程度（4 分法）の混合性難聴、左耳は 70dB 程度（4 分法）の伝音成分主体の混合性難聴を呈しており、CT で精査したところ両耳共に内耳道嚢状拡張、蝸牛神経管拡張、蝸牛軸低形成、蝸牛回転発育不全、ツチ骨・キヌタ骨の形成不全および等を認めた。補聴器装用を行い経過観察を続けている。

（ワーデンブルグ症候群代表例）

症例　1 歳　男性

父親は先天性高度難聴と右青色虹彩、母親は先天性高度難聴の家族歴あり。本児にも両側 100dB 以上の先天性難聴、右青色虹彩、毛髪色素異常を認め、気管支軟化症を併発し CPAP 使用していた。ワーデンブルグ症候群を疑い遺伝子検査を行ったところ MITF 遺伝子に変異を認め確定診断を行った。CT・MRI では中内耳に明らかな異常所見は認めなかった。1 歳 1 ヶ月時に両側人工内耳植込術を実施。聴覚療育を併用し言語訓練を実施している。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴登録例の難聴の程度は中等度から重度までと幅広く、進行速度も様々であった。診断には遺伝子検査が必須であるため、当院でも積極的に遺伝子検査を提案しているが、検査を希望されない患者さんも多く、疑い例としての登録が増える結果となった。難聴が進行するまで医療機関を受診されない例が散見され、本疾患啓蒙の必要性を感じた。レジストリ登録のデータを活用することにより、若年発症型両側性感音難聴発症に関わる新たな遺伝子が同定や、進行に関与するリスクファクターの解析などが期待されている。

網膜色素変性症の患者に感音難聴を認めた場合、アッシャー症候群（タイプ 3）と診断すべきか、網膜色素変性症に既知の感音難聴が合併したものと診断すべきか苦慮することが多い。既知のアッシャー症候群（タイプ 3）遺伝子は少なく、遺伝子検索を行っても解決しないことが多い。レジストリ登録データの活用によりアッシャー症候群（タイプ 3)の原因遺伝子が新規に同定されることが期待される。

鰓耳腎症候群は常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症が多い。当院にて登録を行った症例も家族歴を有していることが多く比較的容易に診断が行えた。家族歴が無い症例では確定診断に難渋する症例もある。外耳奇形に耳瘻孔を伴う症例などでは、本疾患の可能性を考え対応が必要となる。また、予後に大きく関わるのは腎障害であるため腎臓内科との連携が欠かせない。

当院では内リンパ水腫に対する造影 MRI を用いた評価を続けている。今回登録を行った全ての症例において造影を用いた内リンパ水腫評価を行っており、全例にて内リンパ水腫の存在を確認している。一側性の高度難聴を呈してから、めまい所見を呈す

るまでに 20 年以上経過している例も多く存在した。レジストリ登録により、めまい症状発症に関わる因子の同定などが期待される。

ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴と共に、虹彩の色素異常や前頭部白髪など特徴的な所見を呈する上、常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症も多い事もあり比較的診断が行いやすい。当院にて登録を行った症例は先天性の高度難聴により人工内耳適応となった症例が多く存在した。全国的にレジストリ登録例が少ない中、当院を含めた東海地方からの登録数が多く、関連遺伝子の地域差が示唆された。

Ｅ．結論

若年発症型両側性感音難聴 10 例、アッシャー症候群の 6 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 5 例、ワーデンブルグ症候群 10 例について報告した。本レジストリ登録により、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

Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.

Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.

Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.

Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.

Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T,

Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、曾根三千彦 Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討 Otol Jpn 32:136-142,2022

2. 学会発表

第 80 回 めまい平衡医学会総会学術講演会 令和 3 年 11 月 10 日～11 月 12 日 MRI にて観察された卵円窓への球形嚢接触を伴う著明前庭内リンパ水腫症例の前庭所見の特徴. 杉本賢文、片山直美、吉田忠雄、寺西正明、曾根三千彦

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

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）

研究分担者　北原　糺（奈良県立医大耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、発作頻度は月 1 回以上が約半数、薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、有酸素運動や水分摂取療法は 3 割で実施、保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは 1 割未満、平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たず、内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、重症度分類 3 項目いずれも正常から軽症例が多く、今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ねて、重症例と対象外の軽症例との疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復する。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設からの新たなデータの登録が開始さ

れた。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までに登録されたDEH患者の臨床的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準、(4)疫学的調査項目（タイプ、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因)、(5) 臨床的調査項目：治療内容（保存的治療（有酸素運動、水分摂取療法、イソソルビド、ATP製剤、ビタミンB12製剤、抗不安薬、ステロイド全身投与、ステロイド鼓室内投与、中耳活療法、内リンパ嚢開放術、選択庭前低機能破壊術（前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与)）の有無)、平衡機能検査（温度刺激検査（半規管麻痺（CP）の有無)、cVEMP（反応低下または無反応)、内リンパ水腫推定検査（フロセミドVOR、グリセロールcVEMP、フロセミドcVEMP))、画像検査（内耳造影MRI検査)、聴覚検査（純音聴力検査、グリセロールテスト、蝸電図)、重症度分類(mRS)、重症度分類(聴覚障害)、重症度分類（平衡障害）から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、めまい発作の頻度と先の(5)に示した初診時の臨床的調査項目をDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、発作頻度が一定せずが189例（41.5%)と最多であり、月1回が138例(30.3%)、週1回が74例(16.3%)、年1回が54例（11.9%）の順であり、約半数で発作頻

度が月 1 回以上であった。

保存的治療法については、有酸素運動は実施ありが 123 例（29.4%）、なしが 296 例（70.6%）、水分摂取療法の実施はありが 140 例（33.3%）、なしが 281 例（66.7%）、イソソルビドの使用ありが 270 例（61.1%）、なしが 172 例（38.9%）、ATP 製剤の使用ありが 218 例（50.1%）、なしが 217 例（49.9%）、ビタミン B_{12} 製剤の使用ありが 164 例（38.0%）、なしは 268 例（62.0%）、抗不安薬の使用ありが 49 例（11.7%）、なしが 371 例（88.3%）、副腎皮質ステロイド薬の全身投与ありが 64 例（14.7%）、なしが 367 例（84.6%）、不明が 3 例（0.7%）であった。また、副腎皮質ステロイド薬の全身投与のうち点滴によるものが 27 例（42.2%）、内服によるものが 37 例（57.8%）であった。副腎皮質ステロイド薬の鼓室内投与はありが 13 例（3.0%）、なしが 424 例（96.8%）、不明が 1 例（0.2%）、中耳加圧治療は実施ありが 19 例（4.3%）、なしが 420 例（95.7%）であり、保存的治療法ではイソソルビドと ATP 製剤の使用頻度が高い結果となった。

保存的治療以外の治療法では、内リンパ嚢開放術は実施ありが 21 例（4.8%）、なしが 412 例（95.2%）、選択的前庭神経切断術は実施ありが 1 例（0.2%）、なしが 432 例（99.5%）、不明が 1 例（0.2%）、ゲンタマイシン鼓室内投与は実施ありが 6 例（1.4%）、なしが 427 例（98.4%）、不明が 1 例（0.2%）であり、DEH に対するこれらの治療法の実施頻度は保存的治療の各種薬剤に比べて低率であった。

次に臨床検査項目の結果を示す。前庭機能検査では温度刺激検査は施行率 40.3%であり、施行例 191 例中 CP が 145 例（75.9%）、正常が 46 例（24.1%）、前庭誘発筋電位（Vestibular evoked myogenic potential：VEMP）は施行率 22.4%であり、施行例 106 例中反応減弱が 36 例（34.0%）、無反応が 39 例（36.8%）、正常が 31 例（29.2%）であった。蝸牛系の内リンパ水腫推定検査ではグリセロールテストは施行率 8.9%であり、施行例 42 例中陽性が 21 例（50.0%）、陰性が 21 例（50.0%）、蝸電図は施行率 8.2%であり、施行例 39 例中異常-SP が 16 例（41.0%）、正常が 23 例（59.0%）であった。前庭系内リンパ水腫推定検査ではグリセロール VEMP、フロセミドテスト、フロセミド VOR、フロセミド VEMP の施行率がそれぞれ 0.4%、3.8%、3.2%、4.4%に止まった。前庭機能検査に比して内リンパ水腫推定検査の施行率は低く、いずれも施行率が 1 割未満であった。

内リンパ水腫を可視化可能な内耳造影 MRI 検査は施行率が 20.5%であり、施行例 97 例中水腫ありが 85 例（87.6%）、水腫なしが 12 例（12.4%）であり陽性率が高い結果であった。

めまいによる日常生活における障害度を測る質問紙検査である DHI（Dizziness Handicap Inventory）は 80 例（16.9%）で施行されており、合計点の平均点が 42.7（標準偏差 23.0）であり、重症とされる 46 点以上を 36 例（45.0%）に認めた。各評価尺度については身体面（DHI-P）が平均点 10.8（標準偏差 7.4）、感情面（DHI-E）が平均点 15.5

（標準偏差 9.2）、機能面（DHI-F）が平均点 16.1（標準偏差 10.7）であった。

聴力検査では、数値データが入力された 457 例について解析を行い、平均値（標準偏差）を算出した。初診時患側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力はそれぞれ 67.4dB（29.2）、77.7dB（35.0）、74.8dB（36.6）であった。また初診時患側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴が約 6 割を占めていた。

一方、初診時対側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力は、それぞれ 43.6dB(34.2)、50.9dB(40.6)、46.6dB（41.5）であった。また初診時対側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴は約 3 割であった。

次に初診時の重症度分類の結果を示す。mRS は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 21 例（4.8%）、1 点が 234 例（53.9%）、2 点が 135 例（31.1%）、3 点が 27 例（6.2%）、4 点が 17 例（3.9%）であり、比較的軽症な例が多く、平均点は 1.5 点（標準偏差 0.8）であった。平衡機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 118 例（27.4%）、1 点が 224 例（52.1%）、2 点が 66 例（15.3%）、3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）であり、こちらも比較的軽症な例が多く、平均点は 1.0 点（標準偏差 0.8）であった。聴覚機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 220 例（50.8%）、1 点が 74 例（17.1%）、2 点が 68 例（15.7%）、3 点が 28 例（6.5%）、4 点が 43 例（9.9%）であり、同様に比較的軽症な例が多くみられたが、重症である 4 点の例が他の 2 項目に比べ多い結果となった。平均点は 1.1 点（標準偏差 1.3）であった。今回、重症度分類 3 項目すべてで重症となる医療費助成該当者は確認することができなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について臨床的特徴の検討を行った。DEH の初診時の臨床的特徴として、発作頻度が月 1 回以上は約半数を占め、治療法としては、薬物治療が主体であり、中でもイソソルビドと ATP 製剤の使用例が比較的多いことが明らかとなった。また、有酸素運動や水分摂取療法は全体の 3 割程度で行われていた。これに対して、保存的治療に抵抗を示し、めまい発作を繰り返す難治例に対して推奨されている治療法（中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与）については、実施例はそれぞれ 19 例、21 例、1 例、6 例であり、合計 47 例（9.9%）であった。これらの治療法の集計結果より、今回登録された 474 例の殆どが保存的治療のみでめまい発作が制御された比較的軽症例か、対側型で聴力変動のみでめまい発作を伴わない症例であった可能性が示唆された。

臨床検査結果のうち平衡機能検査では、

温度刺激検査は 4 割の症例で実施されていたが、前庭誘発筋電位の施行率は 2 割程度であり、末梢前庭障害の診断法として前者の方が一般的であることが明らかとなったが、いずれも半数に満たなかった。

今回、症例レジストリに登録された 474 例のうち約 4 割は疑い例であった。DEH は、2017 年に改定された診断基準により確実例と疑い例に分類され、疑い例は、①片側または両耳が高度難聴（全聾）、②難聴発症に続発するメニエール病様発作を反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において高度難聴（全聾）の確認、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前庭障害の所見を確認、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。めまい発作時の眼振が観察できない症例も少なくないため、平衡機能検査による前庭障害所見は検者所見②を満たすために貴重な情報となる。今回、温度刺激検査や前庭誘発電位の実施率が過半数に満たなかったことは、疑い例の登録が多くなった原因の一つではないかと推定される。

内リンパ水腫推定検査では、グリセロールテスト、蝸電図、フロセミドテスト、グリセロール VEMP、フロセミド VEMP、フロセミド VOR が行われたが、施行率はいずれも 1 割未満と低く、内耳造影 MRI 検査も約 2 割の例でしか実施されていなかった。内リンパ水腫推定検査は、内リンパ水腫耳の診断のために行われる。そのため、片側性と診断されている症例の中に存在する両側性内リンパ水腫の検出に役立つ可能性がある。内リンパ水腫の両側化と重症度との関係を明らかにするためにより導入することが望ましいと考えられる。

初診時の重症度については mRS、平衡障害、聴覚障害のいずれの項目においても正常～軽症例が多い結果となった。平衡障害の重症度では 3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）と少なく、それが難治例に対して行われる中耳加圧治療以降の段階的治療の実施例が少なかった理由ではないかと考えられる。また今回の調査では重症度分類 3 項目すべてで重症となり医療費助成の対象となる患者は登録を確認することができなかった。今後、登録症例を重ねることで、該当者と非該当者の差異について検討していく必要がある。

E．結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和元年度から令和 3 年度末までに登録された 474 例の解析からその初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、①発作頻度は月 1 回以上が約半数、②薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、③有酸素運動

や水分摂取療法は3割で実施、④保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは1割未満、⑤平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たない、⑥内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、⑦初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、⑦重症度分類3項目いずれも正常から軽症例が多い、⑧今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった、ことが明らかとなった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ね、重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

6. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H: Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 11: e17191, 2021.
7. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T: Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol. 12: e656157, 2021.
8. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K: Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease. Front. Neurol. 12: e722217, 2021.
9. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S: Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg. 8: e671624, 2021.
10. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N: Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci. 11: e360, 2021.
11. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the

posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol. 141: 671-677, 2021a.

12. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol. 141: 1033-1037, 2021b.
13. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T: Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 48: 400-407, 2021.
14. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T: Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 17: 121-126, 2021.
15. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T: Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 17: 536-540, 2021.

2. 学会発表

17. 北原　糺、田浦晶子: めまいの診断と治療：手術治療. 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・教育講演, 2021.05, 京都
18. 西川大祐、植田景太、伊藤妙子、乾　洋史、北原　糺: 原因不明のめまい症として紹介された症例の結果と考察. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
19. 藤田裕人、小泉敏三、伊藤妙子、乾洋史、北原　糺: めまい・難聴を繰り返す疾患と内耳造影 MRI による内リンパ水腫陽性率. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
20. 北原　糺: めまいの手術. 第31回日本耳科学会・教育セミナー, 2021.10, 東京
21. 藤田裕人、伊藤妙子、塩崎智之、大山寛毅、乾　洋史、山中敏彰、北原　糺: 一側性メニエール病患者におけるストレスと水腫の関係性について. 第80回日本めまい平衡医学会, 2021.11, 東京
22. 北原　糺: 難治性めまいに対する手術治療とリハビリテーション. 第80回日本めまい平衡医学会・教

育セミナー，2021.11，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

特になし。

2．実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。

令和 3 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

当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

研究協力者　道田　哲彦（神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科）
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）
研究協力者　山崎　博司（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、アッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴と診断された症例を報告する。アッシャー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ため、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。中等度難聴例でも今後の聴力経過次第では人工内耳適応となる可能性があり、長期的なフォローアップが必要である。若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患であり、発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なるが、長期の療養が必要な疾患と認識し対応する必要がある。

A．研究目的

本研究は、当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の臨床像を検討し、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

アッシャー症候群に関しては眼科（神戸アイセンター病院）で網膜色素変性症と診断され、書面による同意を得て行った網膜変性の遺伝子検査の結果、アッシャー症候群と診断された症例、および既知の原因遺伝子の変異は同定されていないが、網膜色素変性症と両側性感音難聴、めまいなどの耳症状を有し、臨床的にアッシャー症候群と診断した症例を対象とした。近年で該当する患者は 17 例であったが、そのうち 2021 年に当科を受診された 3 症例を報告する。若年発症型両側性感音難聴に関しては 2021 年に当科を受診され診断確定された 3 例を報告する。

（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、個人情報の保護、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うえで行われている。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うえで認める旨、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

＜アッシャー症候群＞

3 症例を報告する。

症例 1： 20 歳男性。未熟児で出生も難聴の指摘はなかった。軽度の言語発達遅滞の指摘はあった。小学生の頃に夜に物が見えにくい、視野が狭いのに気づく。中学 3 年時の健診で難聴を指摘され補聴器装用を開始。めまいは無いが、難聴は進行している。19 歳時に網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。当院の純音聴力検査(4 分法)では右 62.5dB、左 70dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。

症例 2： 38 歳男性。左耳は生後より難聴があった。右耳は 27 歳頃から悪化あり。29 歳頃から補聴器装用を開始するも徐々に難聴が進行した。33 歳頃から夜盲を自覚し網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。純音聴力検査(4 分法)は右 58.75dB、左 82.5dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。妹は難聴はないが網膜色素変性症と診断されている。

症例 3： 24 歳男性。12 歳頃から難聴があり徐々に進行したため近医より紹介となった。問診で夜盲症、視野狭窄の症状があり眼科受診をすすめたところ網膜色素変性症と診断された。当院受診時の純音聴力検査（4 分法）は右 51.25dB、左 48.75dB であった。遺伝学的検査はまだ実施していない。

＜若年発症型両側性感音難聴＞

2021 年に当科を受診された患者のうち、確定診断に至った 3 例を報告する。

症例 1： 70 歳女性。38 歳頃に右突発性難聴、耳鳴発症あり投薬加療で改善しなかった。55 歳頃に左にも同症状が出現し、補聴器装用を試みるも頭痛のため断念された。当院初診時聴力（4 分法）は右が 110ｄB、左が 67.5ｄB であり、最高語音明瞭度は右は 0%（100dB）左は 40%（80ｄB）であった。遺伝子検査で CDH23 の遺伝子変異が同定された。左残存聴力はあったため 63 歳時に左に残存聴力活用型人工内耳手術を施行した。その後の聴覚閾値は 40dB 前後である。

症例 2：57 歳女性。30 代後半から難聴を主訴に近医耳鼻科を受診。その後難聴が進行し、48 歳頃より補聴器装用併用するも効果は乏しく当院へ紹介。当院初診時聴力（4 分法）は右 76.25ｄB、左 76.25ｄB であった。補聴器装用下での語音聴取成績が 25%（70ｄB）と悪く、人工内耳手術適応と考え、55 歳時に左人工内耳手術を、56 歳時に右人工内耳手術を行った。装用閾値はともに 40ｄB 程度で語音聴取成績も右 90%、左 80%（ともに 65ｄB）と良好である。遺伝子検査では WFS1 の遺伝子変異が同定された。難病申請も行っている。優性遺伝形式の遺伝子変異であるが、これまで血縁者に難聴者はいない。

症例 3：30 歳女性。10 歳頃から難聴を指摘されている。難聴の進行があり、当院へ紹介となった。当院初診時聴力（4 分法）は右 105ｄB、左 106.25ｄB と重度難聴であった。29 歳時に左人工内耳手術を行っている。装用閾値は 30ｄB 程度、語音聴取成績も 90%（65ｄB）と良好である。遺伝子検査では TMPRSS3 の遺伝子変異が同定された。姉も難聴あり、残存聴力活用型人工内耳手術を行っている。

Ｄ．考察

アッシャー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ため、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。今回の検討ではいずれの症例も中等度から高度難聴であり、補聴器装用で会話は可能であったことから人工内耳適応患者はいなかったが、今後の聴力経過次第では適応例もでてくる可能性があるため長期的なフォローアップは必要と考える。また、今後視覚・視野障害が悪化する可能性も念頭に眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患である。今回、診断確定された症例は 3 例で、いずれも人工内耳手術を行い、術後の装用効果は良好であった。難聴の発症時期、経過、進行の程度もそれぞれ異なっており個々の症例に応じた対応が必要がある。症例 2 は家族歴は無かったものの、優性遺伝形式の遺伝子が同定されたため、今後血縁者も含めて経過をみていく必要があると考えられた。症例 3 に関しては、同定された遺伝子変異からはさらに聴力が進行する可能性があるため、今後も定期的なマッピングが必要である。遺伝子検査が未施行あるいは陰性例で、必ずしも診断基準に合致していなくとも、長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患と認識し対応する必要はある。

Ｅ．結論

当科で 2021 年に診療を行ったアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴に関してその症例報告を行った。

アッシャー症候群に関しては現時点では聴覚障害の程度が重くなくとも今後の経過で悪化する可能性があり人工内耳手術の適応時期を適切に判断する必要がある。また視覚・視野障害に関しても眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴に関しては、個々の症例により発症時期や程度、進行の程度も異なることを認識する必要があり、診断のためにも必要ではあるが、遺伝子検査が予後を予測する上で有力な情報となる。遺伝子検査未施行例、陰性例も含め長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患として対応する必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

1.　山崎博司：残存聴力活用型人工内耳

（EAS）と人工内耳のシームレス化に向けて（学術セミナー）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13

2. 山崎博司，内藤泰，藤原敬三，篠原尚吾，竹林慎治，濵口清海，道田哲彦，池永直，戸部陽太，濱本文美，安本眞美：当院の EAS 症例における残存聴力の長期経過．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13
3. 内藤　泰：耳科領域のサブスペシャルティ選択について（パネルディスカッション/パネリスト）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
4. 山崎博司：人工内耳（手術手技研修・インストラクター)．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
5. 大江健吾，山崎博司，平塚康之，渡邉佳紀，吉田尚生，草野純子，田口敦士，岡村佳奈，田中千智，藤川詩織：外耳・中耳奇形を認めた Fraser 症候群の一例．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
6. 山崎博司：人工内耳装用者における聴覚関連脳機能検査．神戸市立医療センター中央市民病院　部長会，神戸市，2021.5.28
7. 諸頭三郎：人工内耳小児のマッピング（講演）．第三回コクレア プロフェッショナルウェビナー，リモート，2021.6.4
8. 諸頭三郎：学校生活と人工内耳のトラブル（講演）．兵庫県立こばと聴覚支援学校職員研修会，西宮市，2021.6.15
9. 諸頭三郎：内耳・内耳道奇形小児の人工内耳医療―マッピングを中心に―（講演）．日本コクレア社人工内耳マッピング研修会，博多市，2021.6.26
10. 安本眞美，藤原敬三，山崎博司，道田哲彦，篠原尚吾，濵口清海，池永直，戸部陽太，濱本文美，上田啓史，山元智子，諸頭三郎，山崎朋子，玉谷輪子，藤井直子，前川圭子，内藤泰：人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討．第 196 回 日耳鼻兵庫県地方部会（耳鼻咽喉科・ 頭頚部外科学会），　神戸市/ハイブリッド，2021.7.11
11. 内藤　泰：きこえと脳のはたらき（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
12. 藤井直子：成人の人工内耳－きこえとリハビリテーション－（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
13. 諸頭三郎：人工内耳装用児のインクルージョン－保育所．幼稚園に伝えておくこと－ .神戸難聴サロン，神戸市/WEB，2021.7.27
14. 山崎博司：難聴の原因と人工内耳の適応．第 23 回 Web 神戸難聴サロン，神戸市，2021.9.28

15. 前川圭子: professional singer の音声障害に対する音声治療（イブニングセミナー）. 第 66 回日本音声言語医学会, WEB, 2021.10.8
16. 藤原敬三, 上田啓史, 安本眞美, 戸部陽太, 道田哲彦, 山崎博司, 濵口清海, 内藤泰: 当科における小児真珠腫症例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
17. 安本眞美, 藤原敬三, 山崎博司, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 上田啓史, 内藤泰: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
18. 戸部陽太, 山崎博司, 内藤泰, 濵口清海, 道田哲彦, 安本眞美, 上田啓史: 人工内耳術前に鼓膜換気チューブ留置術を施行した乳幼児例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
19. 上田啓史, 山崎博司, 藤原敬三, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 安本眞美, 内藤泰: 後天的に高位裂開性頸静脈球が形成された小児の 1 例. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
20. 山崎博司: 包括的な聴覚関連他覚的検査を用いた次世代の人工内耳医療の開発を目指して. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
21. 山崎博司: コクレア人工内耳の電極ポートフォリオ　電極選択の悩み解消セミナー. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
22. 山崎朋子: 小児人工内耳～候補患者の適応評価とカウンセリング～(ランチョンセミナー). 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
23. 内藤 泰, 藤原敬三, 山崎博司, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 宇佐美真一, 茂木英明, 森 壽子: 先天性高度難聴小児のコミュニケーションモードと脳機能. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
24. 玉谷輪子, 山崎博司, 山崎朋子, 藤井直子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 内藤 泰: Custom Sound® Pro を使用した人工内耳の患者在宅遠隔マッピング. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.22
25. 諸頭三郎: 人工内耳小児や軽・中等度難聴児の課題～学童期以降の聞こえと教科学習について～. 姫路聴覚特別支援学校と東播地区難聴学級担当者会議, 姫路市, 2021.11.19
26. 諸頭三郎: 聴神経形成不全小児のマッピング. 日本コクレア第 4 回プロフェッショナルウェビナー, 大阪市/リモート, 2021.11.27
27. 安本眞美: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
28. 内藤　泰: 耳科領域（ワーキンググループ報告）. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
29. 前川圭子: 音声治療について. 第 17 回神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カ

ンファレンス, WEB, 2021.12.9

30. 内藤　泰: 総合聴覚センターの創設とその役割. 第17回神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カンファレンス, WEB, 2021.12.9
31. Naito Y, Fujiwara K, Yamazaki H, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Usami S, Moteki H, Mori T: Cortical network for speech reading in prelingually deafened children develops differently depending on their primary communication mode. The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
32. Yamazaki H: Objective measurements of auditory nerve responses in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
33. Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N: Measurement of auditory cortical responses using fNIRS in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
34. Naito Y, Yamazaki H, Fujiwara K, SMoroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Shinohara S: Predicting outcomes in children - including need for early intervention (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.10
35. 藤原敬三, 内藤　泰, 篠原尚吾, 濵口清海, 山崎博司, 道田哲彦, 池永直, 戸部陽太, 濱本文美, 安本眞美, 上田啓史, 山元智子: 鼓膜穿孔に対する手術治療について. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
36. 内藤　泰, 山崎博司, 藤原敬三, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子: 人工内耳小児のコミュニケーションモード選択. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
37. 前川圭子: ことばの発達に対する支援（講演）. 袋井市子ども早期療育支援センター　職員研修会, 静岡県, 2021.12.22
38. 山崎朋子: 人工内耳装用児の学校生活と受験～中高生に向けて～（講話）. 神戸難聴患者サロン.2022.2.22, オンライン, 2022.2.22
39. 山崎博司: 難聴の原因と人工内耳の適応. 第23回神戸難聴サロン, WEB, 2021.9.28

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）　なし

令和３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

若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例

研究分担者　前田　幸英（岡山大学病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨
耳鼻咽喉・頭頚部外科領域の指定難病の一つである遅発性内リンパ水腫は、高度感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがってその定義上も若年者には少ない。今回岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、若年者に遅発性内リンパ水腫を発症した症例を報告する。これらの症例では、病歴および内リンパ水腫造影 MRI によって、遅発性内リンパ水腫と確定診断ができた。これらの症例についての考察から、１側の高度難聴を発症したあとに、内リンパ水腫を生じるメカニズム自体は、若年者であっても、中高年者と共通であると推測される。また両症例とも、自閉症スペクトラム障害や、心因性めまいの発症といった、メンタル面の関与を示唆しており、これも中高齢者で一般にみられる患者像と一致する。

Ａ．研究目的

遅発性内リンパ水腫の発症のプロセスやその症状について考察するために、岡山大学病院を受診した遅発性内リンパ水腫の患者のうち、若年に発症した症例について呈示・考察する。若年者の症例ではどの様な病歴をへて、遅発性内リンパ水腫の診断が確定されたのか、またその症状はいかなるものであったかといった点を考察する。

Ｂ．研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、遅発性内リンパ水腫の診断をうけている症例のカルテ情報から、その病歴や検査所見について検討した。

（倫理面への配慮）

当報告書の内容については、症例報告であるので、特に倫理委員会等の承認はうけていない。

Ｃ．研究結果

症例１（診断確定時１４歳女性）

現病歴・経過中の検査：

８歳時に学校検診で左難聴を指摘され、近医耳鼻咽喉科を受診した。滲出性中耳炎・急性中耳炎の反復があったものの、左の高度感音難聴も指摘されて、９歳０ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診した。左は

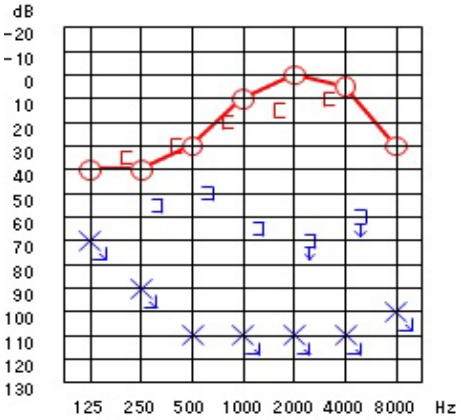
高度感音難聴で、初診時より右の低音部にも難聴をみとめた。耳音響放射では左は反応なく、アブミ骨筋反射も左側刺激に対し両側とも反応がなかった。以上より、すくなくとも左側は器質的な高度難聴があると診断した。

その後近医耳鼻咽喉科でフォローされていたが、１４歳３ヵ月時に、良聴耳である右の難聴が進行したために、岡山大学病院耳鼻咽喉科へ再紹介された。この際図の様に右の難聴の進行をみとめた。１４歳４ヵ月時に右側へ補聴器を適合し装用を開始した。平衡機能に関しては、当科再受診時にはDizziness Handicap Inventory ０点とめまいの自覚はなく、重心動揺計でも開眼時外周面積：2.31cm^2、閉眼時外周面積1.84cm^{2}とふらつきもなかった。しかしその後１４歳５ヵ月時にめまい発作を経験し、発作時には左向き水平性眼振をみとめた。また、１４歳４ヵ月時の内リンパ水腫造影MRIでは両側蝸牛･前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（対側型）と診断した。その後五苓散や苓桂朮甘湯を処方し、フォローしている。

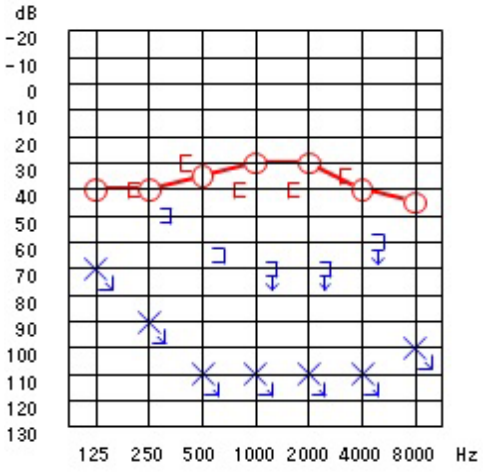
難聴以外の身体所見・家族歴：

自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動症あり。支援学級へ通学している。

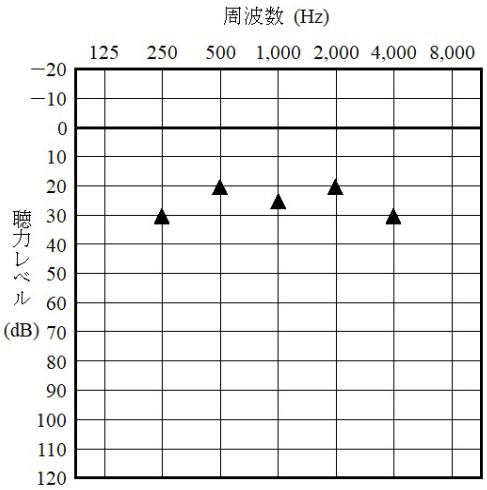
９歳０か月時の聴力



14歳３か月時の聴力



１４歳９か月時の補聴器装用閾値（音場）



内リンパ水腫造影ＭＲＩ（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）

症例 2(診断確定時２１歳女性)

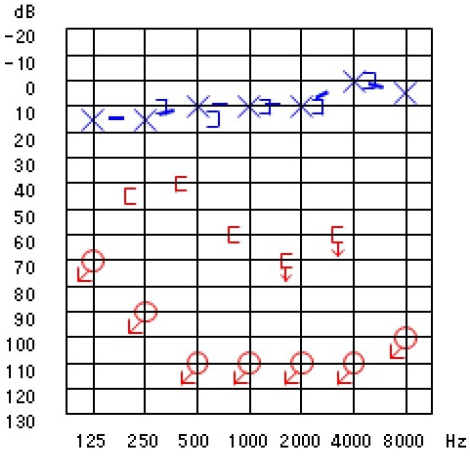
現病歴・経過中の検査：

右耳は幼少時に流行性耳下腺炎にかかってから、高度難聴となった。２０歳ころから回転性めまい発作を経験する様になった。発作を反復し、著しい時期には２－３日に１度程度回転性めまい発作を経験した。岡山市内のめまい専門クリニックをへて、２１歳６ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科へ紹介された。当科初診時には右聴力は聾であったが左聴力は正常であった。Dizziness Handicap Inventory で７０点とめまいの自覚症状は強かったが、Hospital Anxiety and Depression Scale では、不安や抑うつはなかった。カロリックテストは右２０度刺激で反応がなかった。左２０度刺激では反応をみとめた。また視運動眼振検査や視標追跡検査では中枢性の平衡障害はなく、右前庭障害によるめまい発作を経験していると考えられた。発作間歇期の重心動揺は開眼時外周面積：1.39cm^2、閉眼時外周面積 2.11cm^2 とふらつきはなかった。また、内リンパ水腫造影 MRI で右蝸牛・前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（同側型）と診断した。イソバイド・ジアゼパム・眠剤（エスゾピクロン）を処方してフォローした。この患者は医療関係の専門学校に通っていたが、めまい発作のため通学不能となった。経過中のめまい発作の際に、眼振を認めない場合もあるなど、心因も関与していると推察された。専門学校を中退して、自宅療養する様になってからは、症状は著明に改善し、めまい発作を経験することもなくなった。

難聴以外の身体所見・家族歴：

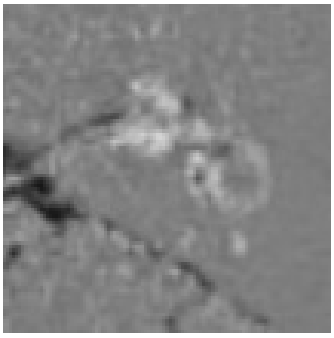
特記事項なし

２１歳６ヵ月時の聴力



内リンパ水腫造影 MRI（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）



D．考察

遅発性内リンパ水腫は、感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがって小児には少なく、たとえば水越らの報告では遅発性内リンパ水腫５４例のうち３例(5.6%)のみが小児例であった。

水越らは小児の遅発性内リンパ水腫の３例について報告している。うち１例は先天性難聴、２例は後天性難聴に続くもので、先行する難聴の発症後３、８、１３年後に遅発性内リンパ水腫を発症していた。２例は同側型遅発性内リンパ水腫で、１例は対側型遅発性内リンパ水腫であった。

われわれの症例でも先行する難聴の６年後、および１０年以上経過してからめまい発作を起こす様になっており、若年者であっても、先行する難聴と内リンパ水腫の発症の間に数年から１０年以上の期間があり、中高齢者と同様の病態を経て内リンパ水腫を発症すると考えられる。またわれわれの症例でも内リンパ水腫は、先行する難聴の同側・対側・あるいは両者に起こりえることや、精神的ストレスが症状に関与することがしめされた。

水越らの報告では、グリセオールテスト・蝸電図・フロセミドテストにて内リンパ水腫の存在を推測しているが、現在では我々の症例の様に、内リンパ水腫造影 MRI による画像診断が可能である。なお、いずれの症例も、難病指定については重症度の基準をみたしていないために、認定は受けていない。

参考文献：Mizukoshi et al, Ménière’s Disease and Delayed Endolymphatic Hydrops in Children. Acta Otolaryngol 2001; Suppl 545: 6-9.

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

令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況

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　寺岡　正人（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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群などの疾患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。
今回当施設で経験した難治性聴覚障害を呈する疾患の臨床情報を収集し、レジストリを行ったので、その概要について報告する。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。

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いだし、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。

Ｂ．研究方法

全国統一症例登録レジストリとして当施設で経験した対象疾患の臨床経過について臨床情報を収集し、それぞれの疾患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

前年度と併せて、若年発症型両側性感音難聴 16 例、アッシャー症候群 1 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 7 例、ワーデンブルグ症候群 3 例のレジストリを行った。

遅発性内リンパ水腫は新たに 3 例追加し、計 12 例を登録した。登録時の年齢は 29 歳～83 歳（平均 60.1 歳）男性 8 例、女性 4 例と男性に多くみられた。同側型が 4 例、対側型が 8 例であり、先行する高度難聴の原因疾患は突発性難聴が最も多く 5 例、手術後 2 例、中耳炎 1 例、髄膜炎 1 例、ムンプス難聴 1 例、原因不明 2 例であった。先行する難聴発症から症状出現までの期間は 4 年～37 年（平均 16.2 年）であった。

鰓耳腎症候群は 3 家系、7 例を登録した。いずれも遺伝子検査を施行され、1 家系は EYA1 遺伝子が同定されたが、2 家系は未検出のため疑い例とした。大部分で主症状 3 つを伴っていたが、遺伝子検査では異常は指摘されず、確定診断には至らなかった。画像検査では中耳奇形および内耳奇形を伴う例が多く、1 例は進行性難聴の経過を呈した。聴力型は症例により様々だが、混合性難聴を呈する例が多くみられた。

ワーデンブルグ症候群 3 例を新たに登録した。いずれも先天性高度難聴例で人工内耳植え込み術を施行した。2 例は小児科で遺伝子検査を施行され、それぞれ PAX3、SOX10 遺伝子変異が同定され、1 例は複数の大症状があり、診断に至った。

Ｄ．考察

遅発性内リンパ水腫では診断基準を満たす確実例は 1 例のみで、残り 11 例はいずれも疑い例であり、確定診断の難しさが示唆された。臨床経過はメニエール病と類似しており、対側型においてはその鑑別が困難な例がみられた。鰓耳腎症候群 3 家系はいずれも遺伝子検査を行ったが、2 家系については未検出であった。臨床的には強く疑う例でも確定診断には遺伝子検査の同定が必須であり、今後診断基準見直しの検討も必要と思われた。ワーデンブルグ症候群では症候が多岐にわたり、聴力以外の臨床情報の収集が難しかった。今後は疾患の個々の臨床情報をどのように収集していくかが課題と思われた。

Ｅ．結論

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。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

令和 3 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に関する遺伝子変異が検出された症例について

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
若年発症型両側性感音難聴の診断を得るには，原因となる遺伝子変異が同定される必要がある。今回，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が追加され，11 遺伝子の変異が本疾患の原因遺伝子とされている。本研究では，遺伝子解析を行われた当院の難聴患者 195 検体の中で 14 症例よりこれらの遺伝子が検出された。

Ａ．研究目的

難聴に対する遺伝子解析が行われるようになり，以前は特発性両側性感音難聴とされていた疾患の中に遺伝子変異が関与する疾患があることが明らかにされてきた（宇佐美　2018)。また，難病の患者に対する医療等に関する法律の制定に伴い若年発症型両側性感音難聴が指定難病と認定された（武田　2017)。これまでは，ACTG1，CDH23，COCH ，KCNQ4，TECTA，TEMPRSS3，WFS1 の 7 遺伝子の変異が同定されることが必要であったが，その後の研究の進展により，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が診断基準に追加された（西尾，他　2021)。そこで，今回は信州大学と共同研究として遺伝子解析を行った症例の中で，11 遺伝子の変異が同定できた症例について，検討を行った。

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 2021 年 12 月までで 195 検体である。今年度の研究では，この 195 検体を対象とした。若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が認められた症例の臨床的特徴について検討した。

（倫理面への配慮）

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，H2019-024)。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，同意を取得した。

Ｃ．研究結果

これまで当科で検査を行った 2007 年 11 月より 2021 年 12 月までで 195 検体の中で難聴の原因遺伝子が同定されたものは 70 検体（35.9%）存在した。現時点で指定難病として認められるには若年発症型両側性難聴として発症し，原因遺伝子が同定されることが必要である。我々の検討の中で，これらの遺伝子変異を認めたものは 14 症例であり，同定された原因遺伝子は CDH23 が 4 例，TECTA が 4 例，WFS1 が 3 例，ACTG1 が 2 例，MYO6 が 1 例の 5 種類であった（表)。今回，追加された遺伝子変異では MYO6 の遺伝子変異を同定された症例が含まれていた。

症例	検査時年齢	性別	発症年齢	進行性	めまい	聴力像	補聴手段	遺伝子解析結果	合併症
1	1	女	0	なし	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
2	4	男	3	なし	なし	重度	補聴器	CDH23	なし
3	9	女	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
4	0	男	0	なし	なし	中等度	補聴器	TECTA	なし
5	7	男	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
6	43	女	10	あり	なし	中等度	補聴器	WFS1	なし
7	16	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
8	10	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
9	3	女	3	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
10	41	女	30	あり	あり	中等度	なし	ACTG1	なし
11	26	女	19	あり	なし	中等度	補聴器	MYO6	なし
12	9	女	8	あり	なし	軽度	なし	ACTG1	なし
13	37	男	30	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
14	8	女	8	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし

Ｄ．考察

若年発症型両側性感音難聴は，従来原因不明の進行性の感音難聴として診断されていた特発性両側性感音難聴について，加齢性の難聴を除外するために年齢要件が加えられたものである。診断基準として遅発性かつ若年発症であること，両側性であること，遅発性難聴の原因となる遺伝子変異が同定され既知の外的因子が除外されていることの 3 条件が必要と定義されている。実際に指定難病として登録されるのは良聴耳の平均聴力レベルが 70 dB 以上の高度難聴，重度難聴が対象となる。今回の研究では，遺伝子解析より本疾患の原因遺伝子変異が同定された症例について検討したため，指定難病に登録可能なものは，症例 2，3，5 の 3 症例であった。また，2 例については，新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘されており，先天性難聴としての特徴を有していた。他の症例については，難聴が進行することがあれば，将来，指定難病に登録できる可能性があり，結果説明時の遺伝カウンセリングの中で説明している。

Ｅ．結論

当科で遺伝子解析を行った難聴患者で若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が同定された症例について検討した。軽度難聴，中等度難聴が多く，指定難病に登録可能なものは少数であった。通院中の特発性両側性感音難聴患者の中に指定難病に登録可能な症例が多いと考えられたので，引き続き患者への啓蒙が必要と考えた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

橋本　誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション．JOHNS.37(1)：88-92，2021.

菅原一真. 「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か?. 「よく聞こえない」ときの耳の本. 68, 2021.
菅原一真, 山下裕司. 《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(4) : 344-346, 2021.
橋本　誠, 山下裕司. シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状, そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research.80(2) : 57-62, 2021.
山本陽平, 菅原一真, 橋本　誠, 岩本文, 松浦貴文, 沖中洋介, 坂本めい, 山下裕司. 当科で経験した小児の外耳道軟骨腫. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(6) : 456-461, 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司. リアルタイム三次元解析可能な Videooculography. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報.124(8) : 1135-1138, 2021.
Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon.7(2) : 2021.

2.　学会発表
沖中洋介, 橋本　誠, 菅原一真, 藤井博則, 山下裕司 : 三次元 videooculography によるガルバニック前庭刺激で誘発された眼球運動所見の解析　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 橋本智子, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司 : videooculography における眼振の定量化精度向上への課題　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
岩本　文, 樽本俊介, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成に ついて 第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
菅原一真, 山本陽平, 橋本　誠, 狩野有加莉, 山下裕司 : 鼓膜再生治療薬が有効であった鼓膜再穿孔症例について　第 31 回 日本耳科学会総会・学術講演会 東京 2021.
福田　彩, 中津愛子, 橋本　誠, 菅原一真, 大田　勇, 山下裕司 : 地域で集団保育を受ける人工内耳装用児に対する支援の実態 第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
山本陽平, 菅原一真, 山下裕司 : 診断に苦慮した Cogan 症候群の 1 例　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
岩本　文, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成について　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 菅原一真,

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

令和３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こす主な原因である。難聴により、日常生活や社会生活の質の低下が起こり、長期にわた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、各疾患の患者数が非常に少なく、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、難治性難聴のうち、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、昨年同様に症例の収集と登録を行っていく。

Ａ．研究目的

本研究は、難治性難聴のうち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。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

患者データベースへの登録疾患として、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．

ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫　の確実例および疑い例を、全国統一の症例登録レジストリ（主幹研究施設作成）に追加登録する。また、これまでレジストリに登録された患者の臨床像をカルテ記載より追跡調査する。

Ｃ．研究結果

当院倫理委員会の承認に基づき（許可番号 28-406 許可期間 平成 29 年 2 月 21 日～平成 31 年 3 月 31 日/ 許可番号 2019-124 令和元年 6 月 5 日～令和 6 年 3 月 4 日/許可番号 2020-672 許可期間 令和３年２月３日～令和６年３月４日)、令和３年度までに当院を受診された、対象疾患症例の症例登録レジストリへの登録を試みた。

本年度の登録症例の内訳は､Usher 症候群レジストリに０症例、若年発症型両側性感音難聴レジストリに２症例、遅発性内リンパ水腫レジストリに２症例､BOR 症例レジストリに２症例、突発性難聴レジストリに０症例、ワーデンブルグ症候群は１例であった。

若年発症型両側性感音難聴レジストリに登録できた症例の総数は２症例で、その内訳は女性１症例、男性１症例であった。２例とも診断基準から疑い例であった。若年発症型感音難聴を強く疑われる症例であっても、遺伝子検査を希望する症例はまだ少ないのが現状であるが、２症例とも遺伝子解析まで施行可能であった。遺伝子検査結果はレジストリ登録時点で結果はまだ未報告であった。

レジストリに登録できた遅発性内リンパ水腫症例の総数は２症例で、いずれも確実例であった。２例とも男性であり対側型であった。いずれも保存的加療がメインで、中耳加圧療法や内リンパ嚢開放及び前庭神経切断などの侵襲的治療介入は認めなかった。

BOR 症候群レジストリに登録できた症例は２症例であった。性別は男性１例で女性１例であった。遺伝学的検査は未施行であった。両児とも耳介奇形と腎低形成と認めていた。当科では現在、外来聴力フォローのみを行っている。

ワーデンベルグ症候群レジストリには１症例の登録を行った。男児であり、周産期に異常はなかった。出生後の AABR で両側 refer であり、精査の結果、両側高度感音難聴を認めた。１歳７ヶ月時に右人工内耳植え込み術を施行している。遺伝子検査は実施されているが、PAX3, SOX10,MITF,EDN3,EDNR8, SNA12 の遺伝子異常は同定されていない。

D-E. 考察と結論

本年度も、レジストリ登録を継続して行った。大学病院の特性上、突発性難聴症例は１例も登録がなかった。初診時の予約がとりにくく、初診日を待っていると治療介入が遅れること、また、関連病院でも治療内容が変わらないこと等が原因で大学附属病院での治療が少ないと考えられる。

ワーデンブルグ症候群の患者は、１症例

登録可能であった。BOR 症例は、２症例登録可能であった。Usher、 BOR、さらにはワーデンブルグといった症候群性難聴の患者は、当科で新規に診断される割合よりも、小児科や眼科、内科等からの聴力精査依頼による受診で診断される方が明らかに多い。そのため、適切な時期に聴覚補償介入するためには、他科との密な連携をとっていく必要があると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

特になし

2.　学会発表

特になし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特記事項なし

令和３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

宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討

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
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、疾患自体も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。
本共同研究において、分担研究施設として参加し、本年度より対象に追加されたBOR症候群、突発性難聴、ワーデンブルグ症候群を含めて、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群､遅発性内リンパ水腫､BOR症候群、突発性難聴、Waardenburg症候群）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

今年度に当科を受診した症例のうち、対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集および症例登録を行う。
（倫理面への配慮）
本学倫理委員会の承認 (G-0030)を得て実施している。

Ｃ．研究結果

分担研究施設として、本年度は若年発症型両側感音難聴5例（累計22例)、アッシャー症候群0例（累計9例)、遅発性内リンパ水腫 2例（累計7例)、BOR症候群0例（累計 5例)、Waardenburg症候群 0例(累計2例)、突発性難聴 13例（累積 53例）を症例登録した。
若年発症型両側感音難聴の3例に対して遺伝子解析を行い、1例において

TECTA 遺伝子変異が同定された。本年度はアッシャー症候群の新規登録は無かったがこれまでに登録した 9 例中 5 例において遺伝子解析を行い、1 例において USH2A 遺伝子変異が同定されている。アッシャー症候群においては、8 例中、4 例において人工内耳が行われており、今年度の経過観察期間においても、人工内耳の効果単音節 (67S)で 80%以上の語音弁別で良好であった。BOR 症候群は本年度の新規登録は無かったが、これまでに登録した 5 例のうち、画像精査が行われた 3 例全例に内耳奇形と耳小骨奇形を認め、聴力レベルは軽度から高度まで様々な混合難聴を呈していた。Waardenburg 症候群はこれまでに登録した 2 例のうち、その後の聴覚精査にて本年度に 2 例とも高度から重度難聴であることが判明した。突発性難聴の重症度分類では Grade 1 が 3%、Grade 2 が 29%、Grade 3 が 50%、Grade 4 が 18%であった。いずれの症例もステロイド加療が行われていた。予後は、治癒が 43%、著明回復が 23%、回復が 8%、不変が 26%であった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴においては、遺伝子解析を行った 11 例中原因遺伝子変異を同定したのは累積で 2 例のみであったが、今後は検査対象遺伝子を拡充した遺伝子診断による診断率向上が期待される。

アッシャー症候群 (タイプ 2 または 3)の人工内耳を行った 4 例では人工内耳を行っており、タイプ 2, 3 例でも長期的には重度難聴に至り補聴器での聴覚補償が困難になると考えられた。また、アッシャー症候群の人工内耳の効果は長期的に安定していると考えられた。

遅発性内リンパ水腫例はこれまでに登録し 7 例中、確実例は 2 例のみであり、今後も追加精査および臨床経過の確認が必要である。

BOR は本年度の新規登録は無かったが、これまでに画像精査を行った 3 例全例で中耳および内耳奇形を認めていた。聴力レベルはいずれも混合難聴で軽度難聴から高度難聴まで様々であった。内耳奇形や耳小骨奇形の程度が関連していると考えられた。本経過中の明らかな難聴進行は認めなかった。1 例において中耳手術が行われているが聴力改善不良であり、内耳奇形合併例では中耳手術の適応は慎重に考慮すべきと考えられた。

Waardenburg 症候群は本年度の新規登録は無かったが、本年度の経過観察より聴力レベルが断定されていなかった 1 例も高度難聴であることが判明した。今後症例の蓄積が必要である。

突発性難聴は Grade 2 と 3 で約 80%を占め、治癒と著明回復が 66%であった。全例初期治療としてステロイド投与が行われているが不変例も 26%認め、予後予測因子や、Grade に応じた推奨治療の確立等が必要と考えられた。

E．結論

若年発症型両側感音難聴では解析対象

遺伝子の追加が必要である。アッシャー症候群の聴覚補償手段としての人工内耳効果は良好かつ長期的にも安定と考えられ、積極的適応である。遅発性内リンパ水腫、Waardenburg 症候群は追加精査と症例のリクルートが必要である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告）

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)の低下をもたらす。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、難聴そのものは多いが、一つ一つの疾患は希少疾患であるため病因に応じた効果的な診断、治療法は確立していない。沖縄県地域は離島環境にあり人的移動が少なく、founder effect が見られやすく、全国の他地域、近隣諸外国とも異なる遺伝子異常による難聴が観察される。本多施設共同研究において、分担研究施設として参加し、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、本邦における多様性を有した難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。また難聴を診断するだけでは、患者のメリットは少ない。このため、難聴者の治療・相談・フォローアップなどを行う「きこえの支援センター」を立ち上げたためその成果についても報告する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、突発性難聴）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

当科を受診した症例のうち、過去 1 年間の対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集を行う。全例に難聴遺伝子変異について説明を行い、実施を勧めた。ここで遺伝子変異を調べたが現時点で判明していないものは確認されずとし、遺伝子変異の同意が得られなかったものは遺伝子変異未調査として記載した。

（倫理面への配慮）
本学の倫理委員会の承認を得ている。オプトアウト文書をホームページに掲載した。

Ｃ．研究結果

今年度、若年発症型両側感音難聴を 1 例、遅発性内リンパ水腫 3 例、鰓耳腎症候群 3 例、突発性難聴 14 例を症例レジストリに登録した。

若年発症型両側性感音難聴（1 例）においては COCH 遺伝子変異が検出された。高校生の時から間欠的な難聴を自覚。20 歳時に出産後から軽度難聴、耳鳴あり。30 歳代後半から耳鳴増強。43 歳時より日常生活に影響を及ぼす程度の難聴へ進行し、44 歳時に当科初診となった。めまい発作の随伴はなし。標準純音聴力検査では右 62.5dB、左 71.3dB(4 分法)で両側高音漸傾型感音難聴、標準語音聴力検査で最高語音明瞭度　右 80％（80ｄB)、左 45％（90ｄB）であった。家族歴では、父親、兄弟（男性、女性）がそれぞれ 40 歳頃から進行性難聴を示した。CT、MRI では奇形や線維化を認めなかった。受診後より右補聴器装用を開始。また遺伝子検査結果から難病指定を手続き中である。
補聴器装用効果に関しては装用下語音 85％（60ｄB)、装用下閾値 30－40ｄB と比較的良好な状態である。引き続きめまいの出現や難聴進行を観察している。

遅発性内リンパ水腫症例は 3 例あり、いずれも遺伝子検査は未施行。突発性難聴（63 歳）後の対側型、小児期難聴後の同側型、先天性風疹症候群による両側聾の繰り返すめまい発作の 3 例である。回転性めまい発作は年数回であり、保存的に経過観察中である。

鰓耳腎症候群は 3 例あり、いずれも鰓耳症候群で、腎病変を認めなかった。遺伝子検査は全例行ったが変異遺伝子は同定できなかった。2 例は親子である。この 2 例では、頸部瘻孔はないが、耳瘻孔と小児期からの難聴があり、外耳奇形はなかった。子では、自閉症スペクトラムを合併していた。両側補聴器装用を開始し、装用下域値は 30-50dB で、言語訓練とともに画像検査を進めている。父親は 12 歳ごろに難聴の指摘を受け、21 歳時に左右の中耳奇形に対し両耳のアブミ骨手術を受けていた。右 38.8dB、左 32.5dB で高音急墜型感音難聴を示した。定期的な聴力管理を実施している。3 症例目は、8 歳ごろから難聴自覚し、その後悪化したため受診（18 歳)。めまいはなし。母親、本人に耳瘻孔、頸部瘻孔、難聴あり。聴力は右 83.8dB、左 70.8dB（4 分法）で左右とも低音優位の混合難聴。CT では左右とも蝸牛の低形成、外側半規管低形成を認めた。また左右とも耳小骨奇形を認めた。補聴器を勧めたが希望せず、聴覚管理のみ実施している。

突発性難聴は 14 例を登録した。

きこえの支援センター設立について

難聴に関する乳幼児の環境は、人工内耳埋め込み術が確立されるとともに大きく変化してきた。現在重度の先天性難聴児であっても、早期人工内耳埋め込み術実施と術後のハビリテーションによって、限界はあるものの音声によるコミュニケーションを用いて社会参加が可能になっている。しかし、島嶼環境下では、医療へのアクセスに制限があるために十分な療育を受けられな

い児、人工内耳術後のハビリテーションに制限がある児が存在する。聴覚伝導路のネットワーク形成には臨界期があり、臨界期(3-4 歳）以降に聴覚刺激を与えても十分な聴覚伝導路は形成されないため、新生児聴覚スクリーニング(新スク）による難聴の早期発見と教育が重要である。沖縄県新スクの受検率は全国平均に近づいているが、refer 児に対する保健師の戸別訪問などの支援を行っている自治体は県内全市町村の29.3%と全国平均（78.1%）と比べ大きく遅れている。沖縄県では 2017 年から新生児聴覚検査整備事業協議会が立ち上がり、2020 年に沖縄県全域の聴覚障害児（疑いを含む）と保護者や関係者への支援拠点として、琉球大学病院耳鼻咽喉科内に『きこえの支援センター』を設置した。倫理審査を受け、各医療機関、市町村などの行政組織、聾学校などの教育機関からの情報を集積し、連携を進め、難聴児が社会からこぼれ落ちないように支援を行っている。さらに検査結果がでるまでの保護者の不安を軽減できるように窓口を設置し、対応できるよう体制を整えている。離島や遠隔地に居住している児については、大学病院と居住地域の病院または自宅をネットワークでつなぎ、人工内耳の調整を行う遠隔マッピングの試みを開始している。

D．考察

対象症例について蓄積を進めているが、遺伝子検査を希望しない例も多いため、全体像を単施設で明らかにするのには限界がある。多施設研究の蓄積された解析結果が待たれる。沖縄県では鰓耳腎症候群が比較的多く見つかる。今回は遺伝子検査を行ったがいずれも有意の所見を認めずさらなる解析が必要である。

きこえの支援センターについては、開設したばかりであるが、県からの支援を受け小児科、産婦人科、保健所、療育機関とも連携を深めている。

E．結論

島嶼環境下で人的移動が少ない地域であるが、新生児聴覚スクリーニング体制の整備、難聴者の聴覚管理が医療資源が乏しいことから十分でない。難聴の診断、治療に加え、各種相談やドロップアウトしないような支援が必要である。。

F．研究発表

1.　論文発表

1)鈴木幹男、与座要、兼本怜子、親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、平川　仁：乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 80:709-714, 2021.

2)比嘉輝之、我那覇　章、近藤俊輔、親川仁貴、安慶名信也、平川　仁、鈴木幹男：癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術. 耳鼻臨床 114:909-916, 2021.

3)近藤俊輔、比嘉輝之、親川仁貴、平川　仁、我那覇　章、鈴木幹男：中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例. 耳鼻と臨床 67:175-182, 2021.

4) 兼本怜子、与座要、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男：「きこえの支援センター」立ち上げへの思い. 沖縄の小児保健 48:54-56, 2021.

5) 島袋拓也、真栄田裕行、近藤俊輔、比嘉輝之、赤澤幸則、鈴木幹男：両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例. 耳鼻と臨床 68:26-31, 2022.

2. 学会発表

1) 親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、鈴木幹男. 当科で経験した前提水管拡大症例の臨床経過について. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

2) 中村雄、我那覇　章、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. ワイドバンドティンパノ目とリーを用いた前庭水管拡大症の診断. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

3) 我那覇　章、山田悠祐、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. 核酸クロマトグラフィーを用いた沖縄版ペンドレッド症候群迅速遺伝子診断法. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

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。

令和３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

原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討

研究分担者　吉村　豪兼（信州大学医学部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」は診断基準に遺伝学的検査により原因遺伝子変異が同定されていることが含まれている。今回我々は当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例を対象に臨床データ、および原因遺伝子解析結果の検討を行い、実態把握に加え、遺伝学的検査を行うことについての意義について考察した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要であると思われた。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査であり、診断基準に含まれることの意義は大きいと考えられた。

Ａ．研究目的

従来原因不明の両側性に難聴が進行する疾患は「特発性両側性感音難聴」と呼称されていたが、加齢性変化との鑑別が容易ではなく、正確に鑑別診断を行うことができるように年齢要件が加えられ､2015 年に｢若年発症型両側性感音難聴」として指定難病登録となった。その要件としては、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、明らかな外的因子（騒音・外傷・薬剤・急性ウイルス感染など）によるものが除外される、の 3 つが挙げられている。診断基準策定に伴い、遺伝性難聴に対して従来の「先天性難聴の遺伝子解析」に加え、2018 年より「若年発症型両側性感音難聴の遺伝子検査（D006-4, 処理が極めて複雑なもの 8000 点）」も保険収載され、原因遺伝子として明らかとなっている 7 遺伝子が次世代シーケンサーにより解析されている。しかし、決して安価ではない遺伝学的検査を提案するには検査の必要性に対する丁寧な説明が必要と思われる。よって本報告では当科における若年発症型両側性感音難聴例の表現型、および遺伝子型の特徴、および治療介入の内容について検討した上で、“原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義”について議論したい。

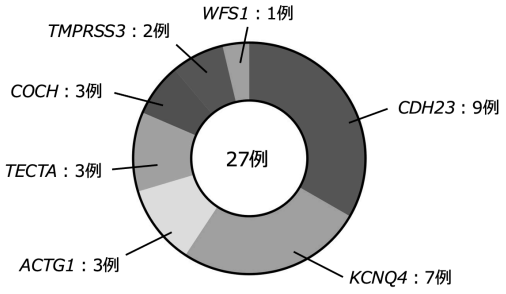
B．研究方法

2008 年から 2020 年の 12 年間に当科を受診し、先述の若年発症型両側性感音難聴の診断基準を満たした 27 例を対象とした。年齢は平均 34 歳（2〜59 歳）、性別は男性 12 例、女性 15 例であった。検討項目は原因遺伝子、遺伝形式、純音聴力検査の経過（一部小児例は条件詮索反応聴力検査）、補聴器もしくは人工内耳（残存聴力活用型人工内耳 EAS を含む）の介入の有無とした。

なお、遺伝学的検査は患者本人、または患者家族に対して検査のメリット、費用、匿名化などにつき十分に説明を行い、同意を得た後に施行した。

C．研究結果

原因遺伝子は *ACTG1* 遺伝子が 3 例、*CDH23* 遺伝子が 9 例、*COCH* 遺伝子が 2 例、*KCNQ4* 遺伝子が 7 例、*TECTA* 遺伝子が 3 例、*TMPRSS3* 遺伝子が 2 例、*WFS1* 遺伝子が 1 例であった。

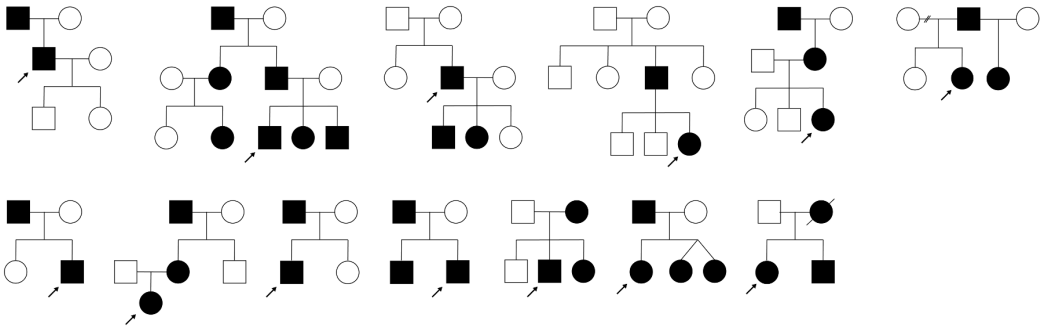


遺伝形式は判断困難な家系を除いて *ACTG1*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA* 遺伝子変異例はいずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系であった。一方で、*CDH23*、*TMPRSS3* 遺伝子変異例は孤発例が多数であった。低音障害型難聴を呈した *WFS1* 遺伝子変異例などを除くと、高音障害型難聴に始まり、低音部も含め全周波数で聴力レベルの閾値上昇がみられるケースがほとんどであった。治療介入は他院でのフォローアップ例を除いて、補聴器が 1 例、人工内耳が 12 例（EAS の 5 例を含む）であった。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴は 7 つの原因遺伝子のうち、5 つが常染色体優性遺伝形式をとる難聴を呈するため正確な家系図作成が重要と考えられる。特に発端者の前の世代は加齢性難聴との区別が聴取だけでは困難なことも多いため、当科ではできるだけ一緒に受診してもらい聴力検査、ならびに遺伝学的検査を実施するようにしている。若年発症型両側性感音難聴（疑い例を含む）に対する遺伝学的検査は単に“診断基準を満たすため”に実施されるものではなく、メリットの多い検査と思われる。例えば、若年発症型両側性感音難聴例は発端者自身が次世代につき検討している場合も多く、遺伝学的検査より再発率を含んだ詳細な遺伝カウンセリングを提供できる可能性がある。また高音障害型難聴の場合は補聴器フィッティングが困難な例が少なくなく、治療選択肢が乏しいことから耳鼻咽喉科への足が遠のき、その後かなり進行してようやく再診となるケースがある。遺伝子診断により定期的に聴力評価を行う必要性を示すことで受診を促すことが可能となり、適切なタイミングでの治療介入が実現できる。さらに *CDH23* 遺伝子変異例など将来的に低

常染色体優性遺伝形式　*ACTG1*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*WFS1*遺伝子



✓ 判断困難な例（3例）を除いた13例は家系図より常染色体優性遺伝形式とる難聴であった

音部の進行が予想される EAS 例では、インプラントの選択において低音部もカバーできる電極を検討する根拠にもつながる。現時点では報告症例数に限りがあるが、今後検査数とともに診断例が増えることにより提供できる情報が更に深まり、原因遺伝子に基づいた適切なフォローアップと治療介入につながっていくと期待される。

Ｅ．結論

当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例につき報告した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要である。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

16. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一：アッシャー症候群. Otol Jpn 31(2):142-147, 2021
17. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI; Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol 27:1-6, 2021 Epub ahead of print. doi: 10.1080/00016489.2021.1966500.
18. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T,

Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Correction to: Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):993-995. doi: 10.1007/s00439-021-02392-y. Erratum for: Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):865-875. PMID: 34727261.

19. Matsuura K, Yoshimura H, Shinagawa J, Kurozumi M, Takumi Y. Audiological Features in 63 Patients With Cochlear Nerve Deficiency. Otol Neurotol. 2022 Jan 1;43(1):23-28. doi: 10.1097/MAO.0000000000003365. PMID: 34538855.＃corresponding author

20. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021 Dec;141(12):1038-1043. doi: 10.1080/00016489.2021.2000638. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825622.

21. Yoshimura H, Takahashi M, Iwasaki S, Shinagawa J, Takashimizu I, Nagai F, Yotsuyanagi T, Usami SI. Vibrant soundbridge implantation prior to auricular reconstruction with unilateral microtia-atresia. Clin Case Rep 16;9(8):e04408, 2021 doi: 10.1002/ccr3.4408.

22. 高橋 優宏, 岩崎 聡, 吉村 豪兼, 古舘 佐起子, 岡 晋一郎, 西尾 信哉, 宇佐美 真一:一側伝音・混合性難聴に対する人工中耳(Vibrant Soundbridge:VSB)装用効果の検討. Otology Japan(0917-2025)32 巻 1 号 Page129-135(2022.02)

23. Yoshimura H, Nishio SY, Usami SI. Milestones toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Aug 10;6(5):958-967. doi: 10.1002/lio2.633.

2. 学会発表

1. 遺伝子治療実験のためのマウス内耳解剖とホールマウント作製，吉村豪兼,国立京都会館,2021/5/12-15，国内，口頭.
2. 成体マウスを用いた内耳研究のための解剖・手技，吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
3. 遺伝性難聴モデルとしてのC57BL/6マウスの検証,吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
4. 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義，吉村豪兼，上條記念館，2021/10/20-22，国内，口頭.
5. Milestone toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss，Hidekane Yoshimura，online，2022/3/24-26，国外，口頭.

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。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. 佐藤宏昭．突発性難聴．猿田 享男．私の治療　2021-22 年度版　日本医事新報　東京都　2021;39-40.
2. 佐藤宏昭．第 2 章 Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか？．日本聴覚医学会．患者さん向け耳鳴診療 Q&A　金原出版　東京都 2021;16-17.
3. 小林有美子．小児急性感音難聴概要．佐藤宏昭．急性感音難聴診療の新展開．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告モノグラフ　河北印刷　盛岡市　2021;114-117.

雑誌

1. Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.
2. Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.
3. Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.
4. Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.
5. Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.
6. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T,　Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.
7. Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

8. Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.
9. Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.
10. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.
11. Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC* -associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.
12. Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.
13. Uehara N, Fujita T, Yamashita D, Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
14. 宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
15. 大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
16. 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
17. 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
18. 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
19. 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
20. 宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
21. 宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.
22. Miura S, Sasaki A, et al. Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. J Human Genetics 2022;67(6) :369-375.
23. 亀井昌代,佐藤宏昭ほか 国際音声試験信号（ISTS）を用いた補聴器特性の検討.

Audiology Japan 2021;64(4):308-314.

24. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, et al. Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study. Plos One 2021;16(10): e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590.
25. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一.「次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用」アッシャー症候群. Otol Jpn 2021; 31(2):142-147.
26. P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban. Third Window Syndrome. Front.Neurol 2021;12:704095.
27. Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A. Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience. Auris Nasus Larynx 2021;48(3):525-529.
28. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics 2021.
29. Matsuda S, Kaga K. Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol 2021;42(6):e635-e642.
30. Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K. Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL 2021; 146:110739.
31. 木村優介, 加我君孝. Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn 2021;31(2):161-167.
32. 富澤晃文, 坂田英明, 加我君孝. 先天性 auditory neuropathy spectrum disorder5 症例の長期経過—タイプ鑑別と感覚補償について—. 教育オーディオロジー研究 2021;15:1-12
33. 加我君孝. 先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア. JOHNS 2021;37(4):384-388.
34. 加我君孝. 特集 小児難聴を究める! 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚 2021;93(8):582-587.
35. 赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 2022;63(1):34-42.

36. Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel) 2022;12(4):482.
37. Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel) 2022;12(4):543.
38. 植草智子, 岩崎　聡, 久保田江里, 櫻井　梓, 古館佐起子, 岡晋一郎, 小山田匠吾,高橋優宏 両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学 2021;62：328-333.
39. 渡辺佳奈, 岩崎　聡, 高橋優宏, 小山田匠吾, 古舘佐起子, 岡晋一郎, 久保田江里, 櫻井梓, 植草智子. 人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 2021; 31(１):66-72.
40. 高橋優宏, 岩崎　聡, 古館佐起子, 岡晋一郎, 西尾信哉, 宇佐美真一. 若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 2021;31:137-141.
41. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y.
Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops.:A prospective study. Acta Otolaryngol 2021;141(10):907-914.
42. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-983.
43. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021;48:15-22.
44. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical estibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols 2021;2(4):e0064.
45. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の

基準値測定の試み. Equilibrium Res 2021;80(3):167-173
46. 中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 2021;31:377-382.
47. 中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 2021;64:270-276.
48. 中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 2021;114: 347-352.
49. 中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床,補冊 2021;156:47-50.
50. 増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二,峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 2021;156: 16-20.
51. 大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 2021;156: 21-25.
52. 喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸. 軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 2021;156: 56-60.
53. Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.
54. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.
55. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.
56. Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.
57. Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.
58. Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.
59. Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T, Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise

from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

60. 小林万純，吉田忠雄，杉本賢文，曾根三千彦． Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討. Otol Jpn 2022;32:136-142.
61. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H.Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 2021;11: e17191.
62. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T. Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol 2021 ; 12: e656157.
63. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K. Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease.Front. Neurol 2021 ;12: e722217.
64. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S. Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg 2021 ;8: e671624.
65. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N. Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci 2021 ;11: e360.
66. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol 2021a;141: 671-677.
67. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol 2021b ;141: 1033-1037.
68. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T. Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 2021 ;48: 400-407.
69. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T. Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 2021;17: 121-126.
70. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T. Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 2021;17: 536-540.
71. 橋本 誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション. JOHNS 2021;37(1)：88-92.
72. 菅原一真．「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か？．「よく聞こえない」ときの耳の本. 2021;68.

73. 菅原一真，山下裕司．《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(4)：344-346.
74. 橋本　誠，山下裕司．シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状，そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research 2021;80(2)：57-62.
75. 山本陽平，菅原一真，橋本　誠，岩本　文，松浦貴文，沖中洋介，坂本めい，山下裕司．当科で経験した小児の外耳道軟骨腫．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(6)：456-461.
76. 橋本　誠，沖中洋介，菅原一真，池田卓生，山下裕司．リアルタイム三次元解析可能な Videooculography．日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 2021;124(8)：1135-1138.
77. Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon2021;7(2).
78. 鈴木幹男，与座要，兼本怜子，親川仁貴，近藤俊輔，比嘉輝之，平川　仁．乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 2021;80:709-714.
79. 比嘉輝之，我那覇　章，近藤俊輔，親川仁貴，安慶名信也，平川　仁，鈴木幹男．癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術.耳鼻臨床 2021;114:909-916.
80. 近藤俊輔，比嘉輝之，親川仁貴，平川　仁，我那覇　章，鈴木幹男．中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例．耳鼻と臨床 2021;67:175-182.
81. 兼本怜子，与座要，比嘉輝之，近藤俊輔，鈴木幹男.「きこえの支援センター」立ち上げへの思い.沖縄の小児保健 2021;48:54-56.
82. 島袋拓也，真栄田裕行，近藤俊輔，比嘉輝之，赤澤幸則，鈴木幹男．両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例．耳鼻と臨床 2022;68:26-31.

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性聴覚障害に関する調査研究

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　宇佐美　真一

令和４（２０２２）年　５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 ---------- 1
宇佐美　真一

II.　分担研究報告
１．当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討 ---------- 34
松原　篤
２．令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討 ---------- 38
佐藤　宏昭
３．当施設における STRC 遺伝子変異による難聴の検討 ---------- 42
和田　哲郎
４．難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 44
石川　浩太郎
５．両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例 ---- 49
池園　哲郎
６.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 -------- 53
武田　英彦
７.幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について-- 58
加我　君孝
８.遅発性内リンパ水腫難治例への対応 ---------- 61
大石　直樹
９.当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、
および鰓耳腎症候群症例の検討 ---------- 64
山岨　達也
１０.当施設における若年発症型両側性感音難聴の臨床情報の検討
及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討 ---------- 68
岩崎　聡
１１．*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴---------- 72
佐野　肇
１２.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）
將積　日出夫 ---------- 75
１３．*CDH23* 遺伝子多型例における聴力像の検討 ---------- 82
中西　啓
１４.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、
遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告
曾根　三千彦 ---------- 87
１５.遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）
北原　糺 ---------- 92
１６.当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

内藤　泰 ---------- 100
１７.若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例 ---------- 107
前田　幸英
１８.当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況 ---------- 111
羽藤　直人
１９.若年発症型両側性感音難聴に関する遺伝子変異が検出された症例について
山下　裕司 ---------- 114
２０.難治性聴覚障害に関する調査研究 ---------- 118
中川　尚志
２１.宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討 ---------- 121
東野　哲也
２２.島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告） ---------- 124
鈴木　幹男
２３.原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討 ---------- 128
吉村　豪兼

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 133

Ⅰ．総括研究報告

令和３年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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・特任教授）

研究分担者　松原　篤（弘前大学大学院医学研究科・教授）
佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部・教授）
和田　哲郎（筑波大学医学医療系・准教授）
野口　佳裕（信州大学医学部・特任教授）
石川　浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター・第二耳鼻咽喉科医長）
池園　哲郎（埼玉医科大学医学部・教授）
武田　英彦（虎の門病院・部長）
加我　君孝（東京医療センター臨床研究センター・名誉臨床研究センター長）
小川　郁（慶應義塾大学医学部・教授）
山岨　達也（東京大学医学部附属病院・教授）
岩崎　聡（国際医療福祉大学医学部・教授）
佐野　肇（北里大学医療衛生学部・教授）
將積　日出夫　（富山大学学術研究部医学系・教授）
村田　敏規（信州大学医学部・教授）
中西　啓（浜松医科大学医学部・助教）
曾根　三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）
北原　糺（奈良県立医科大学医学部・教授）
内藤　泰（神戸市立医療センター中央市民病院・参事）
前田　幸英（岡山大学病院・講師）
羽藤　直人（愛媛大学大学院医学系研究科・教授）
山下　裕司（山口大学大学院医学系研究科・教授）
中川　尚志（九州大学大学院医学研究院・教授）
東野　哲也（宮崎大学医学部・教授）
鈴木　幹男（琉球大学大学院医学研究科・教授）
小橋　元（獨協大学医学部・教授）
西尾　信哉（信州大学医学部・特任講師）
吉村　豪兼（信州大学学術研究院医学系・助教）

茂木　英明（信州大学医学部附属病院・特任准教授）
石倉　健司（北里大学医学部・教授）

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）
新谷　朋子（札幌医科大学耳鼻咽喉科）
小林　有美子（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）
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）
大上　麻由里（東海大学医学部耳鼻咽喉）
荒井　康裕（横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科）
佐久間　直子（日本医科大学耳鼻咽喉科）
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）
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（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
北尻　真一郎（信州大学医学部人工聴覚器学講座）
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　祐子（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）
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）
高橋　晴雄（長崎大学病院聴覚・平衡センター）
松延　毅（日本医科大学耳鼻咽喉科学教室）
武田　憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
森本　千裕（奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群およびその類縁疾患について、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。

令和 3 年度は、前年度までの研究を継続し、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群の症例登録レジストリを管理・運営するとともに、全国の拠点医療機関に属する分担研究者および研究協力者より、患者の詳細な臨床情報および DNA 試料を収集し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）の詳細な検討を行なった。

若年発症型両側性感音難聴患者に関しては、前年度より登録症例数が 278 例増加し、合計で 1,177 例の詳細な臨床像が収集された。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く全体の 38%を占め、臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。遺伝学的検査が行われていた症例は全体の 81%で、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 19%（222 症例）を占めていたのに対し、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が 30%あった。前年度の診断基準改定で加えられた 4 遺伝子以外の原因遺伝子として、*MYH14* 遺伝子および *TMC1* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴に関与することを明らかにし論文として報告した。

アッシャー症候群に関しては、前年度より登録症例数が 27 例増加し、合計で 274 例の詳細な臨床像が収集された。また、全国疫学調査の結果を基に日本人における罹患者頻度および各サブタイプの頻度とその原因遺伝子に関して取りまとめ論文報告を行った。

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査 2 次調査を行い、詳細な臨床情報を収集した。また、症例登録レジストリに関しては前年度より登録症例数が 304 例増加し、合計で

476 例の詳細な臨床像が収集された。疫学的特徴として、確実例と疑い例がほぼ同等であること、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、原因不明、突発性難聴、ムンプスが原因であるケースが多かった。遅発性内リンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布していることが明らかとなった。

鰓耳腎症候群に関しては、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 87 例の登録が行われた。症状のみで診断されている例が 46%と多かったが、遺伝学的検査が活用され診断されている例も 25%に認めた。また、重症度や合併する各症候の詳細についても検討を行った。ワーデンブルグ症候群に関しても同様に、前年度開発した症例登録レジストリの実運用を開始し 80 例の登録が行われた。また、臨床的特徴である色素異常等の症候の罹患者頻度に関して明らかとなってきた。登録された症例の中には部分しか症候を呈していない症例もあり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いため、遺伝学的検査の普及とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

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、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、また、②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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴および類縁疾患について患者の詳細な臨床情報を効率的に収集するためのデータベース（症例登録レジストリ）を構築し、All Japan の研究体制で臨床情報を収集するとともに、分析を行うことで、臨床的特徴や治療実態の把握および治療効果の解析を行い、エビデンスを確立することを目的としている。

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、鰓耳腎症候群、ミトコンドリア難聴およびワーデンブルグ症候群においては、遺伝子診断が客観的な診断基準となること、また疾患のサブタイプ分類にも重要な所見となることが明らかとなってきたため、症例登録レジストリに収集された症例を分析することを通して、疾患の自然経過（すなわち、難聴の進行の程度や視覚障害などの随伴症状の予後予測）の解明と、効果的な治療法の選択に有用であることなどが明らかとなってきた。本年度は前年度までの研究を継続するとともに、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群の予後と治療法を検討するために、レジストリに登録されている症例に関して原因遺伝子の種類ごとに難聴の進行や、人工内耳を主とした補聴装用効果の分析を行った。遅発性内リンパ水腫は、先行して難聴、のちにめまいを発症する難病であり、有効な治療法が確立していない。めまい発作を抑制する様々な

治療が選択されているが、治療法の有効性を含めた包括的な検討が必要である。前年度までの研究により、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患から、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなった。本年度は大幅に登録症例数が増加したので、改めて発症年齢を中心に本疾患の分析を行った。また、本調査研究と並行して全国疫学調査の２次調査を実施し詳細な臨床情報の収集および分析を行った。ワーデンブルグ症候群と鰓耳腎症候群に関しては昨年度開発した症例登録レジストリシステムの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、両疾患の臨床像を明らかにすることを目的に、疑い例も含めて収集した症例登録を進めた。

本研究を通して、各疾患についての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治療手法に関する新しい診療ガイドラインの作成を目指す計画である。これにより患者の QOL 向上に寄与すること期待される。

B．研究方法

本研究では、各々の疾患に関して臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群に関して症例登録レジストリを構築し、全国から臨床情報等を収集し、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症例登録レジストリおよび遺伝子解析

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こと（40 歳未満の発症)、(２）両側性であること、(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。元々の診断基準では、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たが、その後の研究により *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し希少な疾患である若年発症型両側性感音難聴に関して症例登録レジストリを用いた症例の詳細な臨床情報の収集を行うとともに、収集された臨床情報に基づき、遺伝子ごとの症例の臨床像、難聴の程度や、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症（RP）を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となり、長期に渡って日常生活に

多大な支障をきたすため、診断法・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人～6.8人とされる希少疾患であるため、病態解明、治療法ともに研究が進んでいない。臨床的にタイプ1、タイプ2、タイプ3のサブタイプに分類されており、原因遺伝子としてはタイプ1の原因として *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G* 遺伝子が、タイプ2の原因として *USH2A*、*ADGRV1*(*GPR98*)、*WHRN*(*DFNB31*)遺伝子が、タイプ3の原因として *CLRN1*、*HARS1* 遺伝子が知られている。しかしながら、希少な疾患であるため症例数が少なく、また進行性の経過を呈するため、臨床情報収集を行なった時期において重症度が異なるなどの課題があり、それぞれの遺伝子の頻度や遺伝子別の臨床像などは明らかにはなっていなかった。

そこで、本研究ではアッシャー症候群症例の各サブタイプ別の、頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、前年度までの研究を継続し症例登録レジストリを用いて詳細な臨床情報の収集をおこなった。また、収集された臨床情報に基づき、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。本年度は前年度までに実施した全国疫学調査1次調査で症例ありと回答した施設を対象に、全国疫学調査2次調査を実施、詳細な臨床情報の収集を行なった。また、全国疫学調査2次調査および症例登録レジストリシステムに収集された臨床情報の分析を行い、症例の臨床像や治療実態とその効果に関して検討を行った。

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、内眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例も知られているが、その頻度等に関しては未だ不明である。現在までに原因遺伝子として、*PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子が知られているが、それぞれの原因遺伝子の頻度およびそれぞれの遺伝子変異によるワーデンブルグ症候群症例の臨床的特徴は明らかとなっていない。そこで、本研究では前年度までに開発した症例登録レジストリの実運用を開始するとともに、全国の分担研究施設、研究協力施設よりワーデンブルグ症候群症例の詳細な臨床情報収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（５）鰓耳腎症候群に関する研究

鰓耳腎症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状を主な症候とする疾患であり指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがあるとされるが、その頻度等は明らかとなっていない。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、他に稀に *SIX1* 遺伝子変異による例が知られている。また、極めて低い頻度ではあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本年度は昨年度構築した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より詳細な臨床情報の収集を行なった。また、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。

（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に申請し承認を得て実施している。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。

また、遺伝子解析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、実施に当たり人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に関する倫理指針を遵守している。遺伝子解析に際しては、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 番号を付与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に関する研究

若年発症型両側性感音難聴の難病認定要件として、両側性の 40 歳未満での若年発症の難聴であるという症状以外に、7 遺伝子の変異（*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1*）が同定されることとされているが、近年の遺伝子解析研究の成果により、*EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂（4 遺伝子の追加）を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）には、元々の 7 遺伝子に加え、新たに追加となった 4 遺伝子、また遺伝子の変異が明らかではないものの臨床症状が診断基準に合致する「疑い例」も含めて情報収集および解析を行った。また、保険で検査が実施できるのが 7 遺伝子のみであるため、追加された 4 遺伝子および関与するその他の原因遺伝子を明らかにし、その種類と頻度（スペクトラム）を明らかにすることを目的に、次世代シークエンサーを用いて既知難聴原因遺伝子（63 遺伝子）の網羅的解析を行った。

その結果、本年度は症例登録レジストリに新たに 284 症例が追加で登録され合計 1177 症例となった。

1117 例の内訳として遺伝子まで同定されている確実例が 230 例で全体の 20%、臨床症状は満たすものの原因遺伝子が同定されていない例および 11 遺伝子以外の原因遺伝子が同定されている疑い例は 888 例で全

体の 75%であった（図１）。

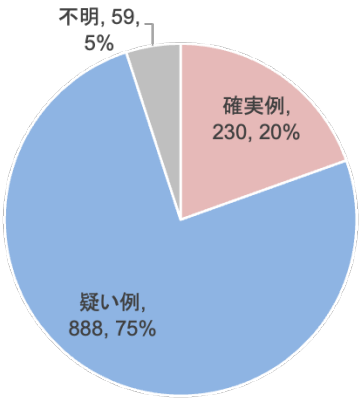


図1　登録された若年発症型両側性感音難聴症例と診断基準

罹患家族歴から推定される遺伝形式としては孤発例が 419 例（38%）と最も多く、次いで常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 381 例（35%）と多く認められた。他に常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式が 88 例（8%）、母系遺伝が 35 例（3%）に認められた（図２）。

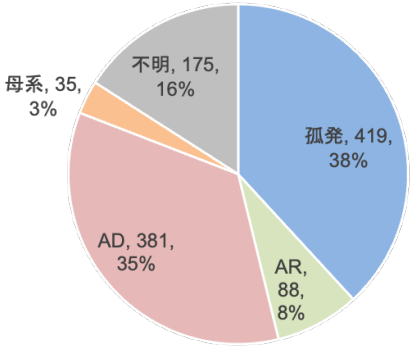


図2　登録された若年発症型両側性感音難聴症例の罹患家族歴から推定された遺伝形式

聴力に関しては、970 例（85%）の症例で難聴の進行が認められた（図 3）。また、聴力の変動を認める症例が 289 例（26%）に認められた（図４）。

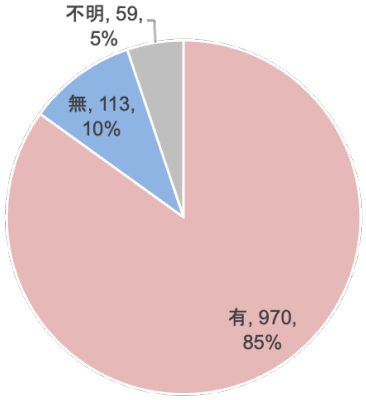


図3　若年発症型両側性感音難聴症例の難聴の進行の有無

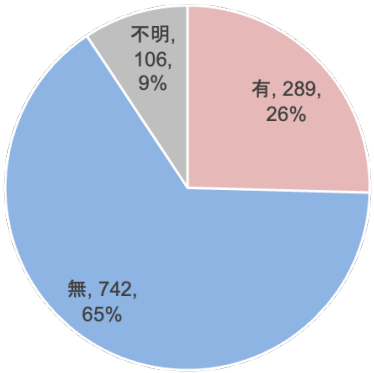


図4　若年発症型両側性感音難聴症例の聴力の変動

また、難聴以外の耳症状としては、耳鳴を有する症例が多く、667 例（59%）が耳鳴を自覚していた（図５）。めまいを随伴する症例は 212 例(19%)であった（図６）。

レジストリに登録された症例のうち、遺伝学的検査が行われていたものは全体の 81%（1,138 症例）であった（図 7）。
遺伝学的検査による原因遺伝子の解析結果に関して記載があった 822 例では、指定難病の要件となる 7 遺伝子に変異が同定され

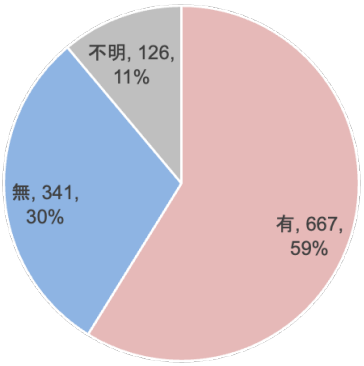


図5　若年発症型両側性感音難聴症例の耳鳴の合併

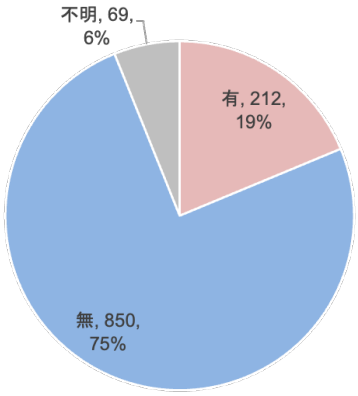


図6　若年発症型両側性感音難聴症例のめまいの合併

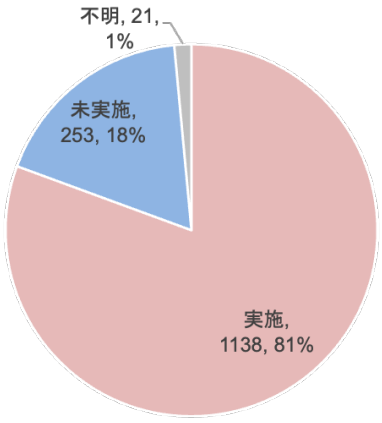


図6　若年発症型両側性感音難聴症例の遺伝学的検査の実施状況

た症例は全体の 222 症例(27%)であった。内訳としては *CDH23* 遺伝子変異による難聴が最も多く 70 例(8.5%)、次いで *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴が 60 例(7.3%)、*ACTG1* 遺伝子変異による難聴 26 例(3.2%)、*WFS1* 遺伝子変異による難聴 23 例(2.8%)、*COCH* 遺伝子変異による難聴 19 例(2.3%)、*TECTA* 遺伝子変異による難聴 18 例(2.2%)、*TMPRSS3* 遺伝子変異による難聴 6 例(0.7%)であった。また、2020 年に診断基準に追加された 4 遺伝子に変異が同定された症例は全体の 60 症例 (7.3%) であった。内訳としては *EYA4* 遺伝子変異による難聴が 14 例 (1.7%)、*MYO6* 遺伝子変異による難聴が 20 例(2.4%)、*MYO15A* 遺伝子変異による難聴 9 例(1.1%)、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴 17 例(2.1%)であった。また、遺伝子解析の結果、11 遺伝子以外の原因遺伝子に変異が同定されている症例が 122 例 (14.8%) に見られた。その他の遺伝子としては、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子等の遺伝子に変異が同定された。遺伝学的検査を実施したものの、現時点で原因遺伝子が判明していない症例が 418 症例と約半数 (50.9%) 認められた (図 8)。

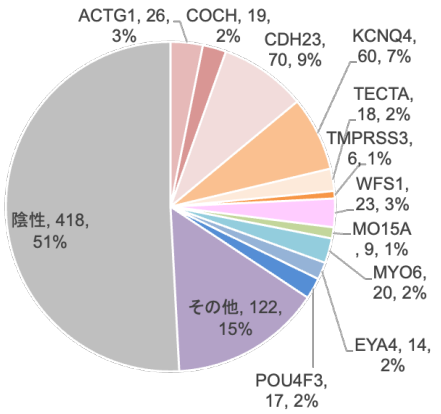


図8　若年発症型両側性感音難聴症例の原因遺伝子

本年度は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の一つである *CDH23* 遺伝子に関して、遺伝子変異の種類毎に発症年齢、聴力型の分析を行なった。その結果、日本人難聴患者に最も多く見られる p.P240L 変異、また p.E956K 変異では先天性の高度難聴を呈するのに対し、２番目に多い p.R1588W 変異、3 番目に多い p.R2029W 変異では遅発性の進行性難聴を呈することが明らかとなった。また、p.P240L のような先天性高度難聴型と p.R2029W のような遅発性の進行性難聴型の組み合わせの場合には、中間的な臨床像を呈し 10〜20 代発症の進行性の高障害型難聴を呈することが明らかとなった（図９、図 10）。また、*CDH23* 遺伝子変異による難聴の特徴を取りまとめて論文として報告を行なった（Usami et al., 2022）。

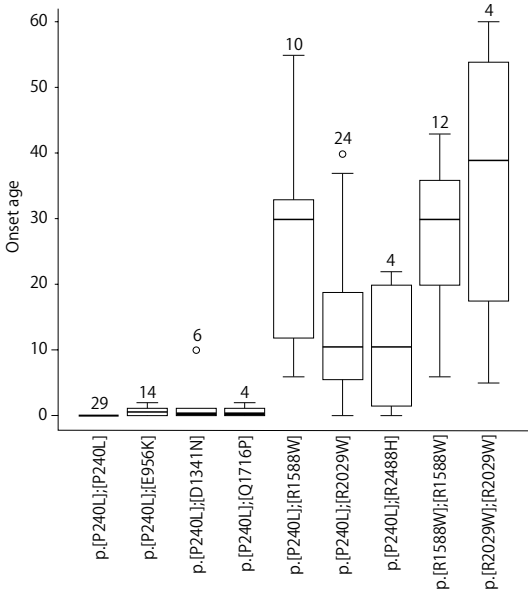
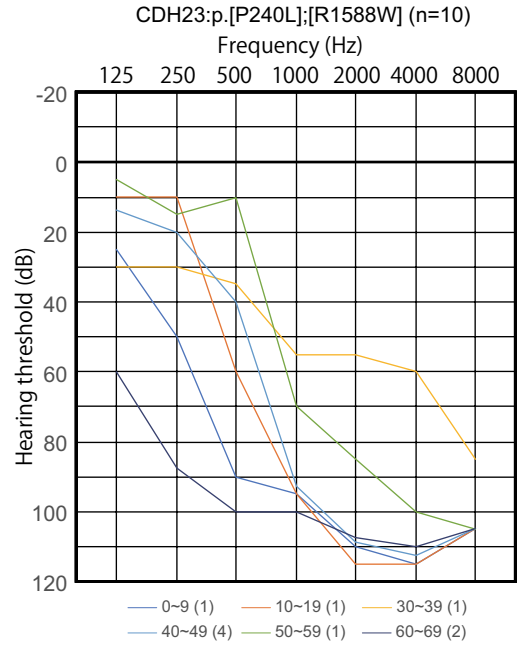


図9　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と発症年齢の関係



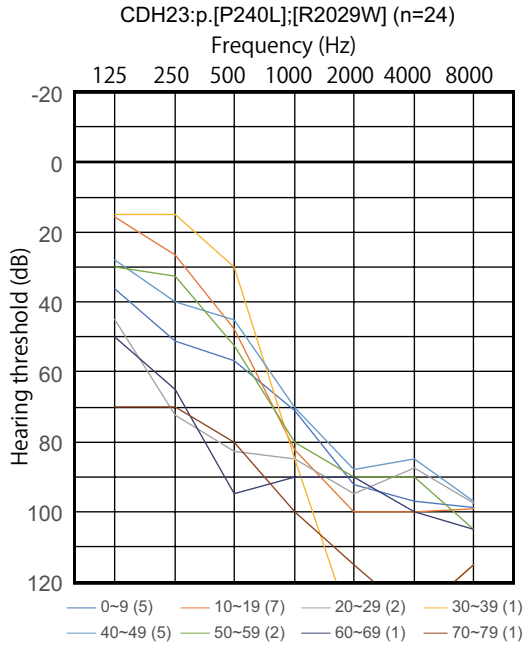


図 10　*CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の遺伝子変異の種類と年代別の平均聴力

また、若年発症型両側性感音難聴を呈する新規の遺伝子として *MYH14* 遺伝子と *TMC1* 遺伝子の詳細な臨床像に関して分析を行った。

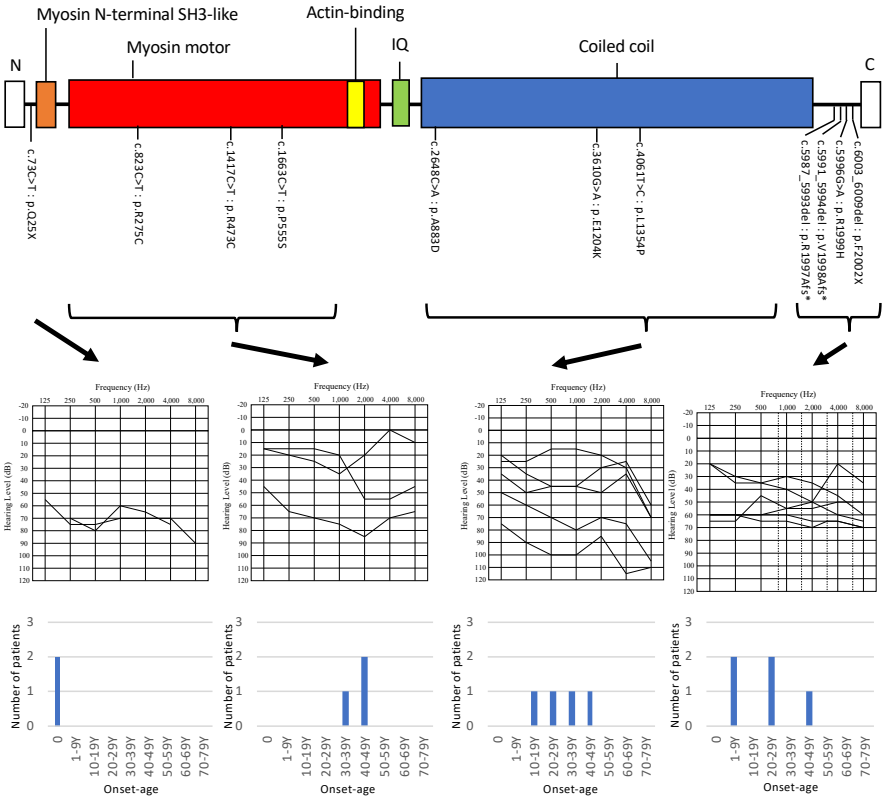


図 11　*MYH14* 遺伝子変異による難聴の変異部位と聴力像および発症年齢

*MYH14*遺伝子は常染色体顕性遺伝(優性遺伝）形式をとる難聴の原因遺伝子であり、比較的稀な原因遺伝である。臨床像的には 10 代から 40 代発症の進行性難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった（図 11、Hiramatsu et al., 2021）

TMC1 遺伝子は常染色体顕性遺伝（優性遺伝)形式をとる難聴と常染色体潜性遺伝(劣性遺伝）形式をとる難聴の両方の遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。臨床像的には常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる難聴の場合には 10 代発症の進行性の高音障害型難聴を呈する症例が多く、若年発症型両側性感音難聴の原因であることが明らかとなった(図 12、Nishio & Usami 2022)。一方、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる難聴の場合には先天性重度難聴となることが明らかとなった。

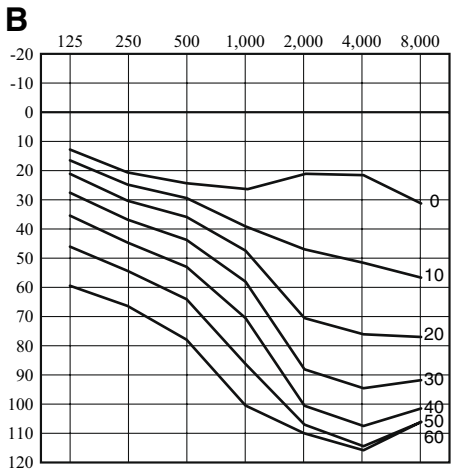


図 12　*TMC1* 遺伝子変異による難聴症例の年代別の聴力像

（２）アッシャー症候群の臨床的特徴

本研究では、アッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に「疑い例」も含めて収集し、解析を行った。その結果、症例登録レジストリに新たに 27 症例追加され合計 245 症例の情報が収集された。

アッシャー症候群は診断基準上、１）臨床症状のみ（難聴+網膜色素変性症）、２）難聴+遺伝子、３）網膜色素変性症＋遺伝子の３つのカテゴリーにより診断がなされるが、現時点で遺伝学的検査が保険収載されていないこともあり、多くは１）の臨床症状のみで診断がなされており、全体の 78%を占めていた（図 13）。

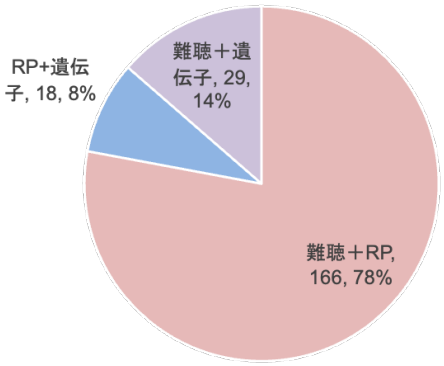


図 13　アッシャー症候群症例：診断カテゴリ

また、アッシャー症候群は臨床経過によりタイプ 1、2、3 に分類されるが、レジストリに登録された症例のうち、タイプ 1 が 43 症例（18%）、タイプ 2 が 67 症例（28%）、タイプ 3 が 52 症例（22%）、またタイプ不明が 78 症例（32%）であった（図 14）。

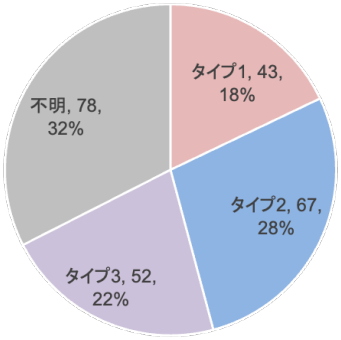


図 13　アッシャー症候群症例：タイプ分類

また、難聴、網膜色素変性症の診断時年齢に関しては、従来から言われている通り難聴は先天発症が多く、大部分の症例が 0-9 歳時に診断されていたのに対し、網膜色素変性症に関しては 10 代の診断が多いものの幅広い年齢で診断されていることが明らかとなった（図 14）

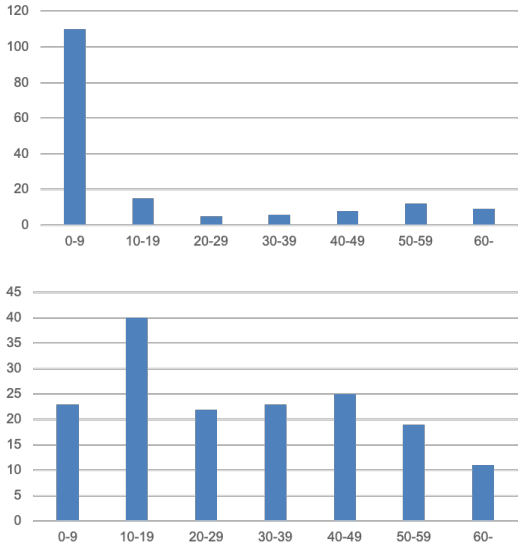


図 14　アッシャー症候群症例の各症状の診断時年齢の分布　上：難聴、下：網膜色素変性症

アッシャー症候群の遺伝形式については、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる

とされているが本研究の結果もそれを反映して、孤発例が 101 症例（45%）、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式が 40 症例(18%)で、全体の 63%を占めた。一方、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式は 9 症例（4%）であった（図 15)。

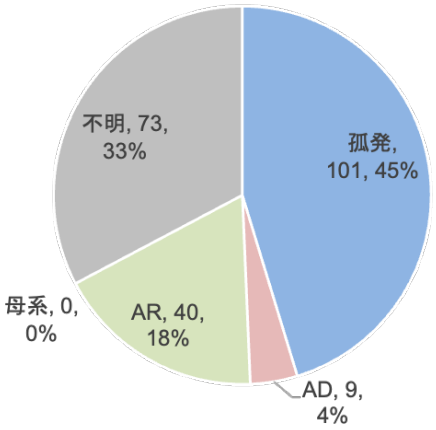


図 15 アッシャー症候群症例：遺伝形式

遺伝学的検査は、144 症例（59%）で実施されており、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった（図 16)。

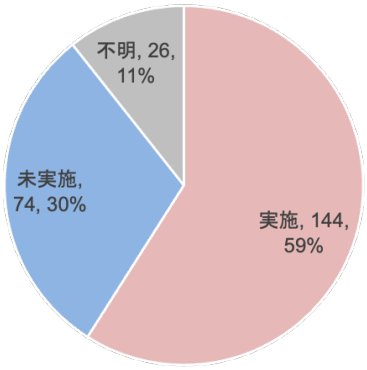


図 16 アッシャー症候群症例：遺伝学的検査実施状況

また、遺伝学的検査の結果としては、タイプ 1 では *MYO7A* 遺伝子変異症例が最も多く、次いで *CDH23* 遺伝子変異症例が多かった。一方、タイプ 2 では *USH2A* 遺伝子変異症例が大部分を占め、*ADGRV1* 遺伝子変異は比較的稀であることが明らかとなった。主たる原因遺伝子として検出された（図 17)。

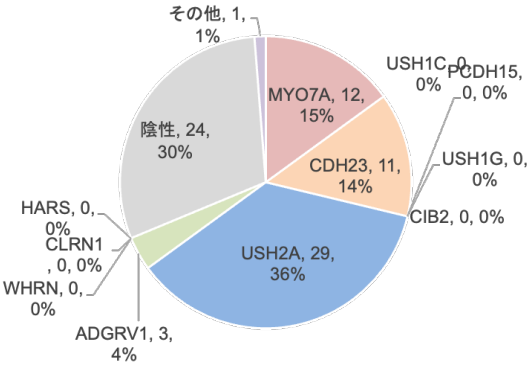


図 17 アッシャー症候群症例の原因遺伝子

難聴の程度としては、それぞれのタイプで異なるが、登録された症例のうちでは中等度難聴が最も多く 79 例(40%)を占めていた。また、高度難聴が 31 例(16%)、重度難聴が 48 例（25%）であった（図 18）

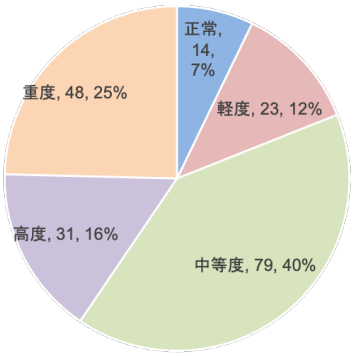


図 18 アッシャー症候群症例：難聴の程度

補聴状況としては難聴の程度に対応し補聴器・人工内耳を装用していることが明らか

となった（図 19）。

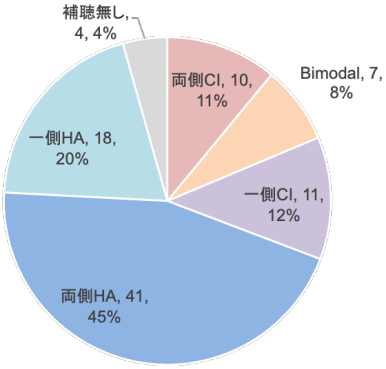


図 19 アッシャー症候群症例：補聴状況

アッシャー症候群の視覚症状としては夜盲、視野狭窄が広く知られているが各症状の発現率をまとめると表 1 のようになった。

表 1：アッシャー症候群の視覚症状

	有	無	不明
夜盲	156（69%）	24(11%)	46（20%）
視野狭窄	150（67%）	22（10%）	52（23%）
視力低下	149（67%）	35（16%）	37（17%）
羞明	71（33%）	35（16%）	110（51%）
白内障	70（32%）	69（32%）	78（36%）

また、眼底所見に関しても、診断基準に明記されている網膜血管狭小、骨小体様色素沈着を呈する症例が多いのに対し、多発白点はそれほど多く認められないことが明らかとなった（表 2）

表 2：アッシャー症候群の眼底所見

	有	無	不明
網膜血管狭小	97（48%）	21（10%）	84（42%）
骨小体様色素沈着	97（48%）	26（13%）	80（39%）
多発白点	28（14%）	85（42%）	88（44%）
視神経萎縮	46（23%）	66（33%）	88（44%）
黄斑変性	53（26%）	62（31%）	85（43%）

また眼科的検査としては診断基準に ERG、光干渉断層像、眼底自発蛍光が記載されているが、ERG が異常となる割合が最も高く、97%の症例で異常所見が認められている（図 20）

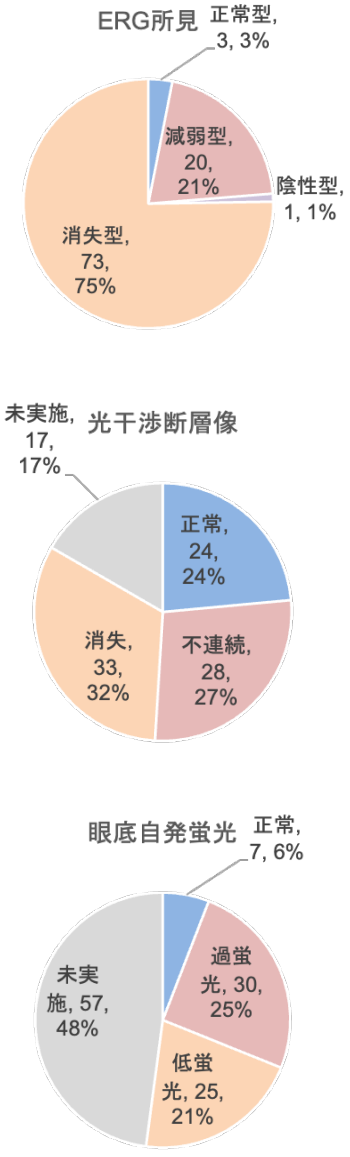


図 20：アッシャー症候群の眼科検査所見

また、アッシャー症候群の難病指定の状況としてはアッシャー症候群として申請されているケースが 26 例(11%)、RP のみで申請されているケースが 38 例(16%)であり、

約半数の 78 例(32%）は指定難病の申請がなされていなかった（図 21)。

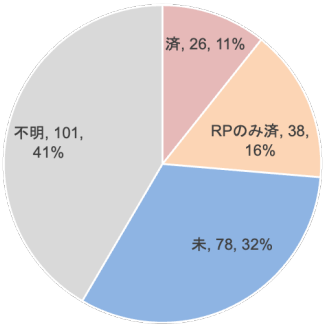


図 21:アッシャー症候群の難病指定の状況

（3）遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった結果、症例登録レジストリに新たに 68 例が登録された。また、並行して本疾患の全国疫学調査の 2 次調査が実施され 236 例の詳細な臨床情報を収集することができた。2 次調査の症例のデータも症例登録レジストリに登録し、昨年度と比較して 304 件のデータが増加し、合計で 476 例のデータを集積することができた。

遅発性内リンパ水腫症例登録レジストリに登録された症例のうち、診断基準に基づく確実例は 281 症例 (61%)、疑い例は 176 症例（39%）であった（図 22)。

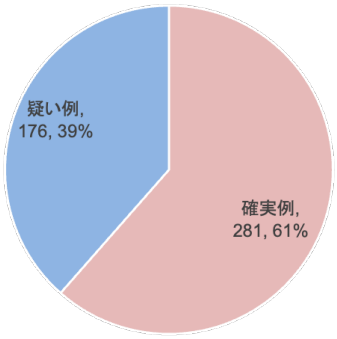


図 22:遅発性内リンパ水腫:診断基準

また、タイプ別に分類すると、同側型が 289 症例（65%)、対側型が 155 症例（35%）であった（図 23)。

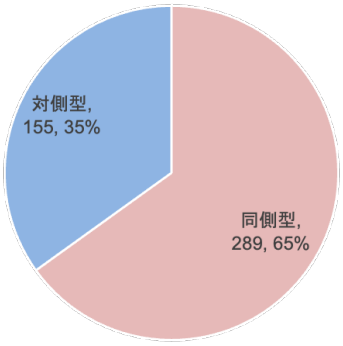


図 22:遅発性内リンパ水腫:タイプ

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の発症年齢は 0〜9 歳で最も頻度が高く、次いで 60 代が多かった。(図 23)。

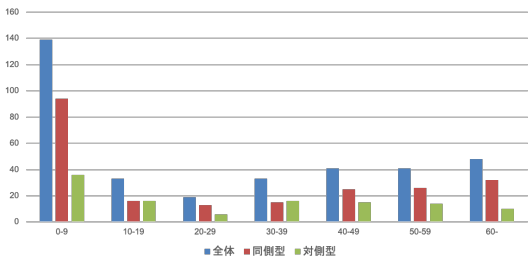


図 23 遅発性内リンパ水腫:先行する高度難聴の発症時期

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の原因としては原因不明が最も多く 121 例（38%）であり、次いで突発性難聴 120 例（37%)、ムンプス難聴 43 例（14%）が多く認められた（図 24)。

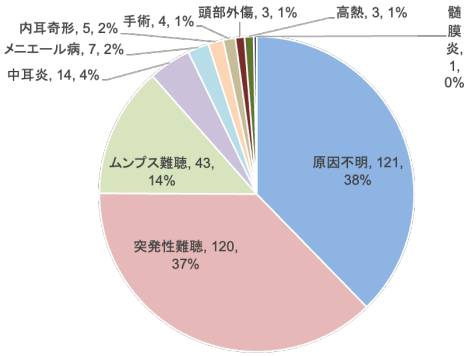


図 23 遅発性内リンパ水腫：先行する高度難聴の原因

遅発性内リンパ水腫では、高度難聴を発症した後にめまい発作を発症するのが特徴であるが、その時期は 0〜80 歳代までさまざまであった。同側型では 30 歳までの発症が多いのに対して、対側型は 60 歳代の発症が多くみられた（図 24)。

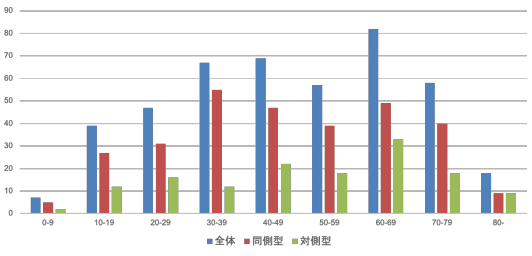


図 24 遅発性内リンパ水腫の発症年齢

遅発性難聴発症時期の分布のパターンより、遅発性難聴患者を 40 歳未満で発症した群と 40 歳以上で発症した群に分けて、先行する高度難聴の原因を比較したところ、どちらの年齢でも原因不明が最多であるが、40 歳未満の若年発症群ではムンプス難聴の割合が高く、40 歳以降発症の群では突発性難聴の割合が高いことが明らかとなった（図 25)。

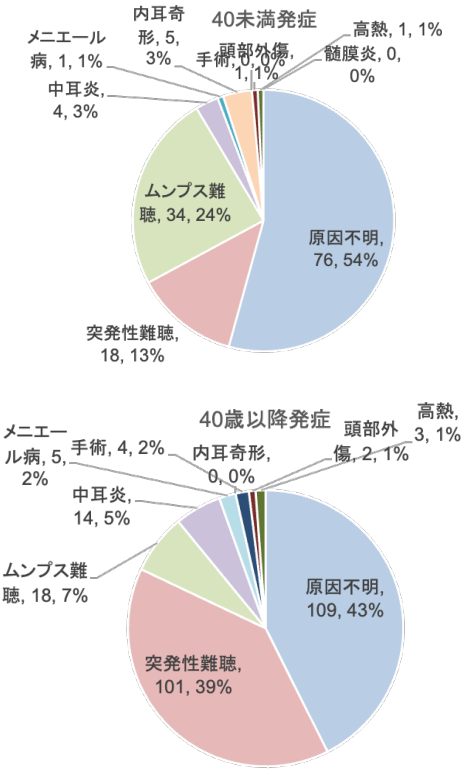


図 25 遅発性内リンパ水腫の発症年齢別に見た先行する高度難聴の原因、上：40 歳未満発症、下：40 歳以上発症

また、平衡機能障害の重症度に関しては、初診時の時点で軽症例が多く、224 例で全体の 52%を占めていた。また、中等度症例が 66 例（15%)、高度平衡機能障害は 21 例（5%)であった。また、治療後 6 ヶ月時点での平衡機能障害の重症度は正常が 152 例（47%)と増加しており、平衡機能に関しては治療による改善が認められる例が多いことが明らかとなった（図 26)。

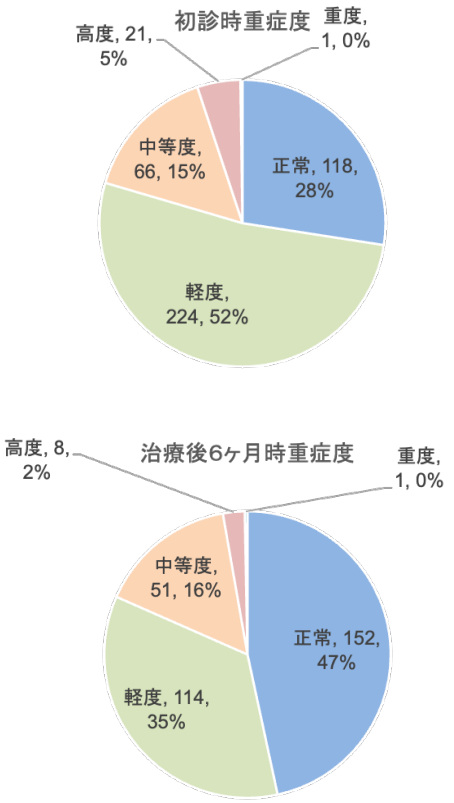


図 26 遅発性内リンパ水腫：平衡機能障害重症度、上：初診時、下：治療後6ヶ月時

（4）ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例もある。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 36 症例追加され合計 80 症例の情報が収集された。

症例登録レジストリに登録された 80 症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数は 64 例（84%）で大部分は臨床症状のみで診断がなされていたが、遺伝学的検査が活用されている症例も 12 例（16%）で認められた（図 27）。

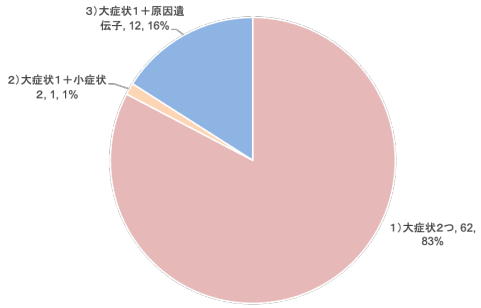


図 27 ワーデンブルグ症候群：診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、孤発例が 29 症例（40%）、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式が 26 症例（36%）、劣性遺伝形式が 2 症例（3%）、不明が 15 症例（21%）であった（図 28）。

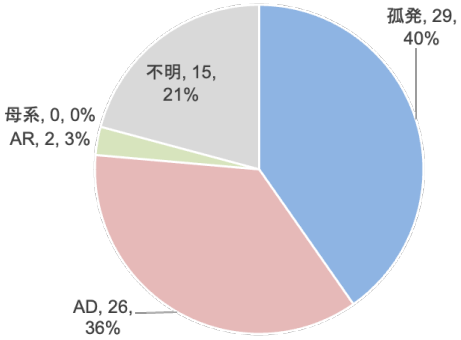


図 28 ワーデンブルグ症候群：遺伝形式

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、*PAX3* 遺伝子変異が 6 例（18%）、*SOX10* 遺伝子変異が 7 例（21%）、*MITF* 遺伝子変異が 8 例（23%）、*EDN3* 遺

伝子変異が 1 例（3%）、*EDNRB* 遺伝子変異が 3 例 (9%) に同定されていた (図 29)。

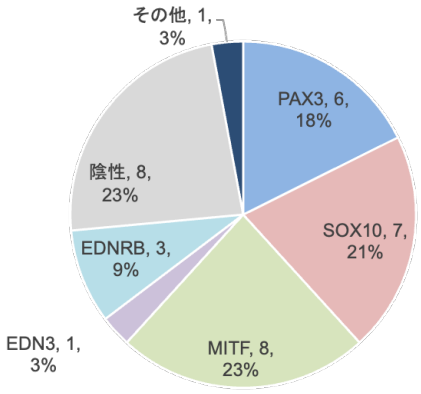


図 29 ワーデンブルグ症候群：原因遺伝子

ワーデンブルグ症候群による難聴は、さまざまなパターンをとることが知られているが、重症度としては重度難聴が最も多く、45 例（66%）に見られた。また、高度難聴症例が 9 例（13%）、中等度が 5 例（7%）軽度難聴が 3 例（5%）であった（図 30）。

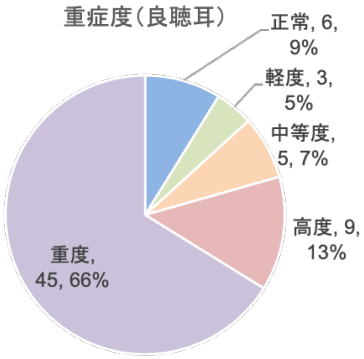


図 30 ワーデンブルグ症候群：難聴の程度

また、ワーデンブルグ症候群に伴う難聴の特徴として、両側性の難聴のみならず一側性難聴を呈する例があることも知られているため、聴力の左右差を検討した。その結果、多くの症例は左右差が 15dB 未満で両側性の難聴を呈していたが、15dB 以上の左右差を有する症例も 30%に認められた（図 31)。中には 60dB 以上の差を有する症例もおり、本研究においても一側性の重度難聴を呈する例がいることが確かめられた。

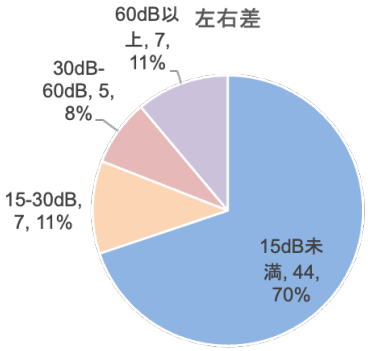


図 31 ワーデンブルグ症候群：聴力の左右差

また、内耳奇形を伴う難聴症例もワーデンブルグ症候群の特徴の一つとして知られているため奇形の有無に関しても調査を実施したところ、内耳奇形は 25%に認められた。奇形の種類としては蝸牛低形成が 13 例、蝸牛神経低形成が 2 例、半規管低形成が 9 例であった。＊複数の奇形を有する重複例を含む（図 32)。

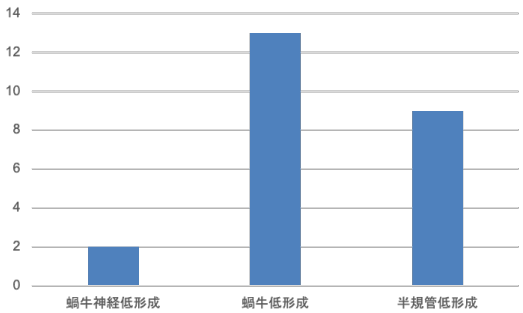


図 32 ワーデンブルグ症候群：内耳奇形

随伴症状としては、虹彩色素異常が最も多く認められ全体の 87%に見られた。虹彩色素異常の種類としては、完全虹彩異色が最

も多く 20 例に見られた。他に輝く青色虹彩、部分的虹彩異色、低形成の青色虹彩などの色素異常が認められた。＊複数の色素異常の重複例を含む（図 33）。

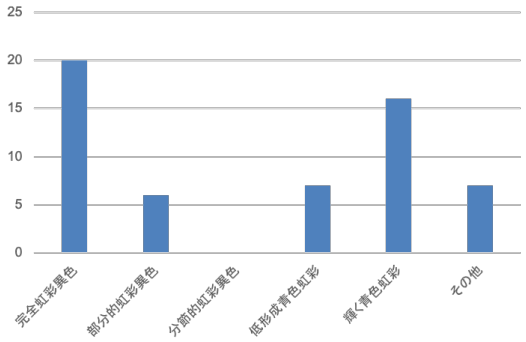


図 33 ワーデンブルグ症候群：虹彩色素異常

また、毛髪色素異常は全体の 32%に認められた。毛髪低色素の症例が 11 例と最も多く、次いで前頭部白髪束が 8 例に認められた（図 34）

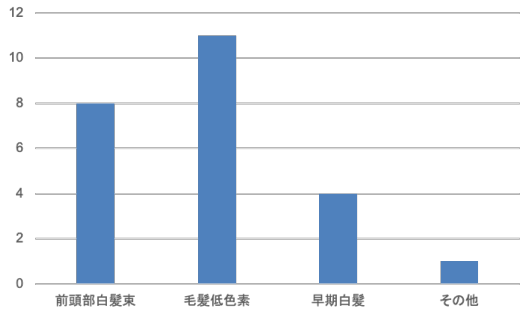


図 34 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

皮膚色素異常に関しては比較的少なく、全体の 8%に認められた。種類としては先天性白皮、雀卵斑がそれぞれ 3 例に認められ、部分白子症は 1 例のみであった（図 35）。

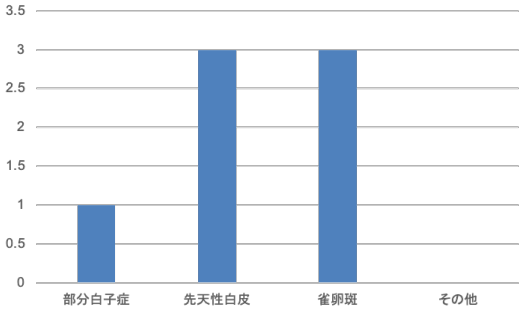


図 35 ワーデンブルグ症候群：毛髪色素異常

また、ワーデンブルグ症候群の特徴的な症候としては内眼角離開が 18 例（25%）、ヒルシュスプルング病が 7 症例（9%）に認められた。上肢の奇形を伴う症例は認められなかった。また、その他の症候としては精神運動発達遅滞が 8 例、広汎性発達障害が 4 例、二分脊椎が 1 例に認められた（図 36）。

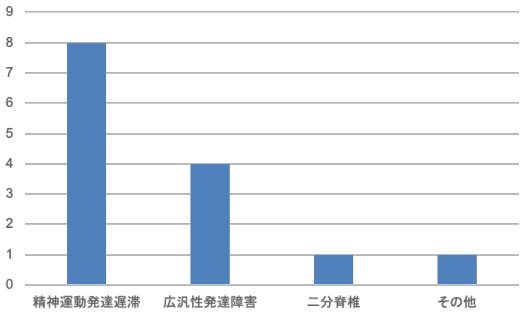


図 36 ワーデンブルグ症候群：その他の症候

（5）鰓腎耳症候群に関する研究

鰓耳腎（Branchio-oto-renal：BOR）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の 3 つの症状をもつ指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがある。本疾患は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる遺伝性疾患で主に *EYA1* 遺伝子変異が原因とされるが、稀に *SIX1* 遺伝子変異が認められる。また、他に極めて低い頻度で

はあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本症候群は先天性高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約 2 %を占めるとされ、鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまである。本年度は、前年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、症例登録レジストリに新たに 28 症例追加され合計 87 症例の情報が収集された。

鰓耳腎症候群の診断基準として、①家族歴のない患者では、主症状を 3 つ以上、または、主症状を 2 つ以上でかつ遺伝子診断された者、または②一親等に家族歴のある患者では、主症状を 1 つ以上かつ遺伝子診断された者と定められている。症例登録レジストリに登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例は 34 例 (46%) であった。一方、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例 (25%) であった (図 37)。

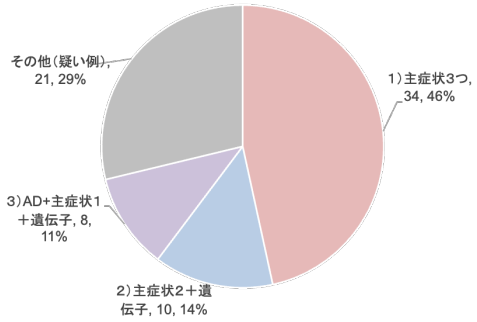


図 37 鰓耳腎症候群:診断基準

また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) が 40 症例 (48%)、孤発が 12 症例 (15%)、母系遺伝形式が 2 症例 (2%)、不明が 29 症例であった (図 38)。

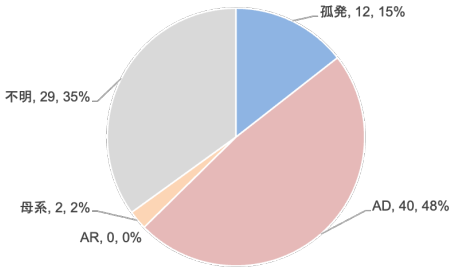


図 38 鰓耳腎症候群:遺伝形式

登録された症例のうち、40 症例で遺伝学的検査が実施されており、*EYA1* 遺伝子変異が 22 例(58%)、*SIX1* 遺伝子変異が 4 例(10%)であった (図 39)。

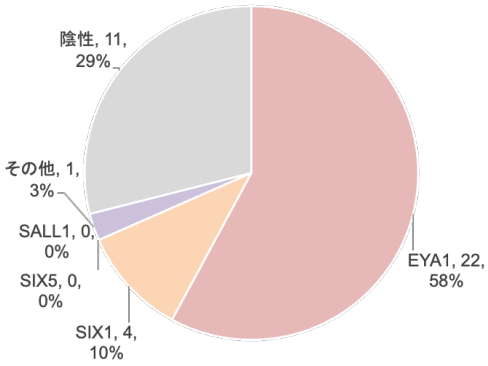


図 39 鰓耳腎症候群:原因遺伝子

鰓耳腎症候群において認められた難聴は、軽度～中等度難聴が多く、軽度難聴が 17 例 (21%)、中等度難聴が 38 例 (48%)、高度難聴が 6 例 (8%)、重度難聴が 8 例 (10%) を占めていた (図 40)。
また、鰓耳腎症候群の難聴の特徴として、伝音難聴を呈することが知られているため、聴力検査の気導骨導差に関しても検討を行なった。その結果、15dB 以上の気導骨導差

を有する症例が 50 例（79%）と全体の過半数を占めていることが明らかとなった（図 41）

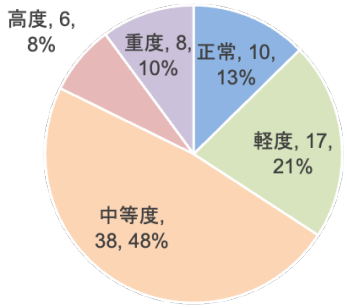


図 40 鰓耳腎症候群：難聴の程度

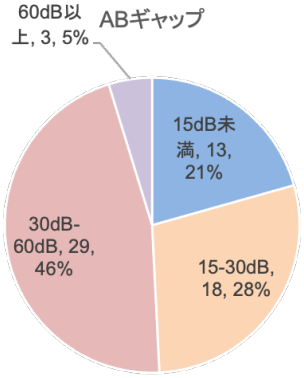


図 41 鰓耳腎症候群：気導骨導差

また、随伴する鰓原性奇形では、耳介奇形が 23 症例（35%）に認められた。耳介奇形の種類としては小耳が 7 例と最も多く、コップ耳が 6 例、耳介奇形、耳介低形成が 4 例、耳介低位が 3 例であった（図 42）

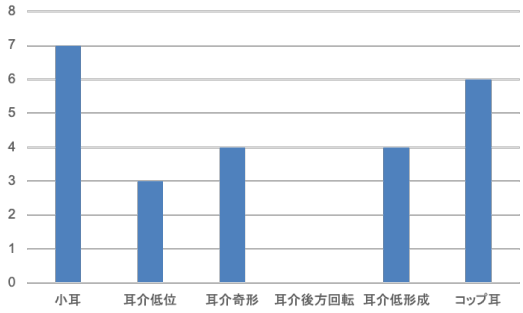


図 42 鰓耳腎症候群：耳介奇形

外耳奇形は 8 症例（10%）と比較的稀な症候であり、外耳道閉鎖が 3 例、外耳道狭窄が 5 例であった。

中耳の奇形は鰓耳腎症候群に比較的多く認められる奇形であり全体の 65%の症例で認められた。奇形の種類としては耳小骨の奇形が 31 例と最も多く、次いであぶみ骨固着が 21 例に認められた（図 43）。また、内耳奇形も比較的多く全体の 62%の症例に認めた。内訳としては蝸牛低形成が最も多く 29 例に見られ、他に前庭水管拡大や外側半規管低形成が見られた（図 44）

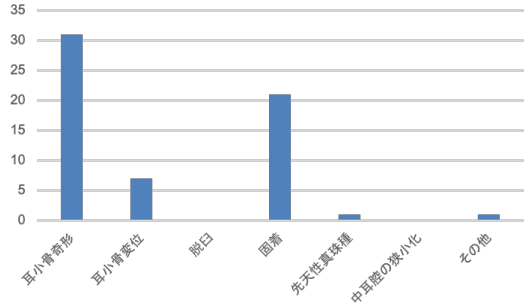


図 43 鰓耳腎症候群：中耳奇形

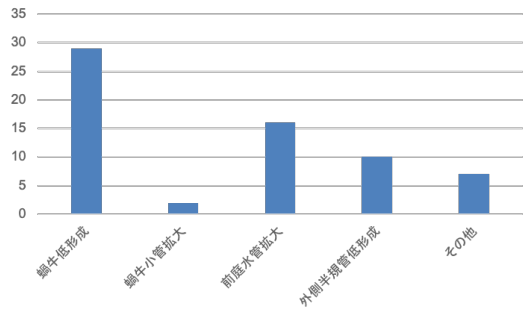


図 44 鰓耳腎症候群：内耳奇形

また、鰓原性奇形としては耳瘻孔・頸部瘻孔が多く 82%の症例に認められた。鰓溝性嚢胞は比較的稀で 13%の症例に、耳小窩は 1 症例のみに認められた（表 3）。

表3:鰓耳腎症候群:鰓原性奇形

	一側	両側	無
耳瘻孔・頸部瘻孔	14（18%）	49（64%）	14（18%）
鰓溝性嚢胞	3（6%）	4（7%）	48（87%）
耳小窩	0（0%）	1（2%）	44（98%）

また、鰓耳腎症候群に伴う腎奇形は、15 例（20%）に認められたが、耳鼻咽喉科ベースの調査で有るため、不明な症例が多くを占めた（図 45）。また、内訳としては腎低形成が多く見られた（図 46）

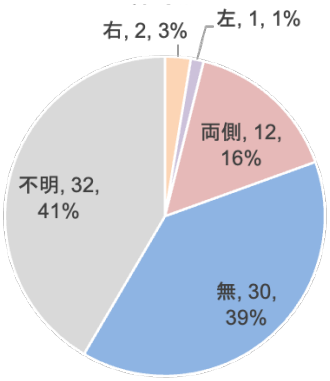


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形の有無

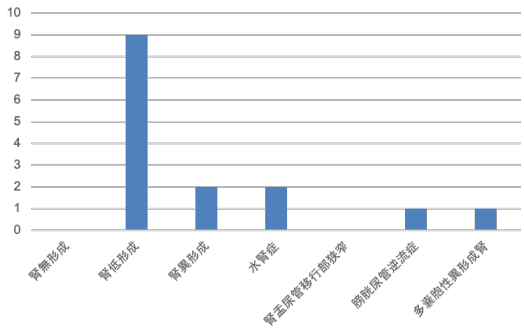


図 45 鰓耳腎症候群:腎奇形

D. 考察

本研究では、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関に属する分担研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。新たに、若年発症型両側性感音難聴は 284 症例増加し全体で 1,177 症例に、アッシャー症候群症例は 27 症例増加し全体で 245 症例、遅発性内リンパ水腫は 304 症例増加し全体で 476 症例、ワーデンブルグ症候群は 36 症例増加し全体で 80 症例、鰓耳腎症候群は 28 症例増加し全体 87 症例が登録された。聴力像や随伴症状など、今後さらに多くの症例の情報を集積し、疑い例含め詳細に検討していく必要があると考えられる。

若年発症型両側性感音難聴

症例登録レジストリに登録された若年発症型両側性感音難聴症例の家系情報から、遺伝形式としては孤発例が最も多いが、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる症例も多く、全体の 35%（381 症例）を占めることが明らかとなった。このことより、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。遺伝学的検査は保険収載されており、また 2018 年より株式会社ビーエムエルが受託検査項目として実施されていることもあり、全体の 81%（1,138 症例）で実施されていた。

原因遺伝子の解析結果では、元々の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%(222 症例)を占めていた。また、2020 年の診断基準改定で追加された *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子の 4 遺伝子に変異は同定される症例は 60 症例あり 7.3%を占めていた。また、その他の遺伝子が関与する例が 122 例（15%）に認められた。そのうち、*MYH14* 遺伝子変異による難聴および *TMC1* 遺伝子変異による難聴では、若年発症の進行性難聴を呈しこ

とが明らかとなったため、今後の診断基準改定の際に追加することが妥当であると考えている。難聴の程度は様々であったが、進行性難聴を呈する症例が多く、難聴の程度に応じて補聴器や人工内耳などが選択されていた。
これら遺伝子変異を含め収集された臨床情報のさらなる検討を行い、診断基準の改定・および診療ガイドラインの改定を計画している。

アッシャー症候群

本年度までにレジストリに登録されたアッシャー症候群のうちタイプ 1 が 18%、タイプ 2 が 28%とタイプ 2 の方が多いことが明らかとなり、欧米における頻度と類似していることが明らかとなった。一方、タイプ不明とされる症例が 32%に見られた。これは、アッシャー症候群が耳鼻咽喉科と眼科のふたつの診療科をまたぐ難病であるため、それぞれの専門でない症状に関して明確な診断ができないことが一因であると考えられる。
遺伝学的検査は過半数の 144 症例（59%）で実施されていたが、74 症例（30%）で未実施、26 症例（11%）は実施の有無が不明であった。遺伝学的検査を実施した症例では、70%で原因遺伝子が同定されていた。アッシャー症候群の遺伝学的検査は調査時点では保険収載されていないため、若年発症型両側性感音難聴と比べ実施割合が低いことが考えられ早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。
難聴の程度は従来の報告通りタイプ毎に大きく異なっていた。そのため補聴器や人工内耳などそのため補聴機器の選択もタイプ分類や原因遺伝子毎に検討されるべきであると考えられる。また、眼科的症候としては夜盲と視野狭窄、視力低下の割合が多かった。眼底所見では網膜血管狭小、骨小体様色素沈着が多かった。また検査所見では ERG の以上が最も多く全体の 97%で異常所見が見られており、アッシャー症候群の診断には ERG 検査が最も有用であることを改めて確認することができた。

遅発性内リンパ水腫

遅発性内リンパ水腫に関しては、全国疫学調査の 2 次調査を実施し 236 例分の症例の詳細な臨床情報が収集された。症例登録レジストリに集積された症例と合わせて、その疫学的特徴、臨床的特徴を検討した。
その結果、確実例が役 60%と多く、また同側型が全体の 2/3 を占めていた。先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、先行する高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順に多かった。遅発性内リンパ水腫のの発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが 30 代と 60 代にピークを持つ 2 峰性に分布していることが明らかとなった。また、発症年齢別に先行する難聴の原因に関して分析を行なったところ、40 歳未満発症の群では、ムンプス難聴の症例が多いのに対し、40 歳以降発症の群では突発性難聴が多いことが明らかとなった。
希少な疾患であること、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ため、今後、さらに症例を集積し疫学的・臨床的特徴を分析することが必要である。

ワーデンブルグ症候群

昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までレジストリに 80 症例の登録がなされた。診断基準としては臨床症状のみから診断されている症例が全体の 83%を占めており、遺伝学的検査が活用されている症例数は 16%であった。遺伝形式としては 36%が常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる家系であったが、孤発例も 40%に認められた。これら孤発例が生じる原因として、*de novo* 変異が比較的多く見つかることに加え、1 親等近親者が部分的にしか症状を有してなく、非罹患者と診断されている例が考えられるため、遺伝学的検査を行うことが重要である。

登録された症例のうち、36 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、25 症例で原因遺伝子となる *PAX3*、*MITF*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子変異が同定されており、遺伝学的検査を行えば、本症候群患者の 2/3 に原因遺伝子が同定されると考えられる。また、本疾患で難聴に伴う随伴症状としては、虹彩色素異常が多く認められ、また、その他の随伴する色素異常ならびに奇形もある程度の頻度で認められた。加えて、精神運動発達遅滞や広範性発達障害を伴う症例も 15%程度に認められることが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群は特徴的な臨床症状があることから臨床的に診断される例が多いが、難聴・随伴症状ともに不完全浸透であり、随伴症状を伴わない例もあること、なおかつ原因遺伝子の検出率が比較的高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられた。

鰓耳腎症候群

ワーデンブルグ症候群と同様に、昨年度開発した症例登録レジストリの運用を本年度より開始し、現在までに 87 症例の詳細な臨床情報が集積された。登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例が 34 例で約半数、遺伝学的検査が活用されている症例数は 18 例（25%）であり、比較的高い頻度で遺伝学的検査が活用されていることがわかった。登録された 87 症例のうち、40 例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、26 症例で原因遺伝子となる *EYA1*、*SIX1* 遺伝子変異が同定されていた。また、本疾患において、鰓原性奇形や耳瘻孔・頸部瘻孔が高い頻度で認められたこと、中耳、内耳奇形が 60%異常の症例に認められることが明らかとなり、耳介奇形の頻度 35%と比して多くの症例が有する症候であることが明らかとなったため、今後、診断基準の改定・診療ガイドラインの改定、および指定難病認定取得のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

また、腎奇形に関して、本調査研究では耳鼻咽喉科ベースであったため情報が少なかったが、低形成腎の割合が高いことが明らかとなった。今後、小児科などの診療科と連携しながら調査・研究を進めていく必要性が明らかとなった。

E．結論

令和 3 年度は、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫に加え、ワーデンブルグ症候群（WS）、鰓耳腎（BOR）症候群ついて、臨床実態を効率的に把握することを目的に、患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジ

ストリ）を構築し、臨床情報を収集するとともに、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）に基づき臨床的特徴を解析した。その結果、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴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ができた。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のうち、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる原因遺伝子が多く、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、遺伝学的検査が行われていた症例は全体の81%で広く用いられていることが明らかとなった。原因遺伝子の解析結果では、現在の診断基準に含まれる 7 遺伝子に変異が同定されている症例が 27%を、2020 年に追加された 4 遺伝子が 7.3%を占めていたが、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が15%あった。この中で、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子の 2 遺伝子に関しては遅発性の進行性難聴を呈することが確認されたため、次年度以降診断基準改定時に追加する予定である。

アッシャー症候群に関しては、サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなり、難聴や視覚障害に対する今後の介入方法の検討に資する結果が得られた。アッシャー症候群は特徴的な臨床症状があり、なおかつ原因遺伝子の検出率が高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

遅発性内リンパ水腫の疫学的特徴として、確実例とが全体の 60%を占めており、同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く原因としては、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順であることが明らかとなった。また遅発性ないリンパ水腫の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布しているが、40 歳未満発症の症例ではムンプス難聴罹患例が多く、40 歳以降発症の症例では突発性難聴罹患例が多いことが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群および鰓耳腎症候群は、昨年度開発した症例登録レジストリの本運用を開始した。両疾患ともに、難聴だけでなく特徴的な付随する症状（例えばワーデンブルグ症候群の色素異常や、鰓耳腎症候群の鰓原性奇形や腎奇形）があり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いことから、遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

本調査研究で運用している症例登録レジストリに集積されたデータに基づき、詳細な検討が行われることで得られた成果は、各疾患の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考えられ得る。

F．研究発表

1. 論文発表

[1] Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.

[2] Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai

R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.

[3] Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.

[4] Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.

[5] Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.

[6] Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.

[7] Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

[8] Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.

[9] Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.

[10] Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.

[11] Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC*-associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.

[12] Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss.Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.

[13] Uehara N, Fujita T, Yamashita D,

Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
[14]宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
[15]大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
[16] 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
[17] 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
[18] 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
[19] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
[20]宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
[21]宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.

2. 学会発表

[1] 石川浩太郎、宇佐美真一: 難聴遺伝学的検査で原因診断できた家族性難聴家系. 第 122 回日本耳鼻咽喉学会.2021.5.15. 国立京都国際会館
[2] 岡晋一郎、高橋優宏、古舘佐起子、小山田匠吾、岩崎聡、宇佐美真一: 当科における難聴遺伝子検査結果について. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[3] 春日麻里子、品川潤、吉村豪兼、工 穣、宇佐美真一: 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴の臨床経過に関する検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021.5.15. 国立京都国際会館
[4]宇佐美真一: シンポジウム 2 難聴遺伝子診断の進歩. 第 66 回日本人類遺伝学会. 2021.10.14. パシフィコ横浜
[5] 西尾信哉、宇佐美真一: *TMC1* 遺伝子変異による難聴患者とその臨床像. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[6] 佐久間直子、松延毅、鈴木宏隆、青木秀治、宇佐美真一、大久保公裕: 当科における難聴の遺伝学的検査の現状. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.14. ヒルトン東京
[7] 久保田江里、岩崎聡、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、北村寛志、高木嶺、植草智子、櫻井梓、渡邊佳奈、宇佐美真一: 一側性難聴の聴取における主観的評価ー突発性難聴例に対する全国アンケート調査より. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京
[8] 荒井康弘、森下大樹、和田昴、高田顕太郎、西尾信哉、宇佐美真一、折舘伸彦: 新規 *USH1C* ホモ接合体変異による非症候群性常染色体劣性遺伝 DFNB18 の 1 例. 第 31 回日本耳科学会学術講演会

2021.10.15. ヒルトン東京

[9] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査（第一次調査）. 第 31 回日本耳科学会学術講演会. 2021.10.15. ヒルトン東京

[10] 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、宇佐美真一、佐藤宏昭: 岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[11] 西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 若年発症型両側性感音難聴の診断基準改定. 第 66 回 日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[12] 堀江理恵、相宗菜摘、小島憲、西尾信哉、宇佐美真一、伊藤壽一、和田敬仁: 若年発症型両側性感音難聴症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[13] 吉村豪兼、品川潤、西尾信哉、宇佐美真一、工　穣: 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[14] 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[15] 中西啓、喜夛淳哉、西尾信哉、宇佐美真一、三澤清: *TECTA* 遺伝子変異が同定された常染色体優性遺伝性難聴家系における聴力像の検討. 第 66 回　日本聴覚医学会学術講演会. 2021.10.22. 昭和大学上條記念館

[16] 伊東伸祐、將積日出夫、北原糺、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班: 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析. 第 80 回日本めまい平衡医学会学術講演会. 2021.11.11. JP タワーホール＆カンファレンス

G. 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

II. 分担研究報告

令和３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

当施設における今年度新規登録した難聴患者の検討

研究分担者　松原　篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）
佐々木　亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究「難治性聴覚障害に関する調査研究」において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。分担研究施設として本施設が今年度症例登録を行ったのは若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。今回はその症例の詳細について検討した。今後は症例の家族も聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大して登録症例を増やしていく予定である。

Ａ．研究目的

本研究班では、原因不明の難治性聴覚障害について、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っている。

今回は、当施設において令和３年度にレジストリに追加した症例について詳細に検討することを目的とする。

Ｂ．研究方法

2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日の間に弘前大学医学部附属病院耳鼻咽喉科、難聴専門外来を受診した症例についてカルテレビューを行い若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群 (branchio-oto-renal：BOR 症候群)、ワールデンブルグ症候群の症例を抽出した。症例の遺伝子検査の結果、病歴、聴力経過、家族歴等を検討した。

（倫理面への配慮）

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）について弘前大学倫理委員会の承認を得ている。

Ｃ．研究結果

研究対象期間中に当院難聴専門外来を受診しレジストリへの登録を行ったのは、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1

例、ワールデンブルグ症候群 2 例であった。下記に症例を提示する。

○症例 1

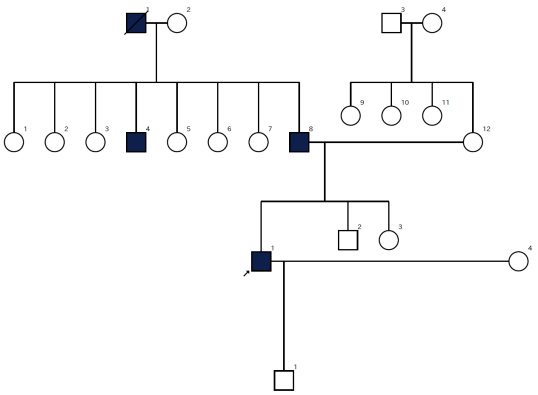
若年発症型両側性感音難聴　42 歳、男性

【現病歴】

30 歳の頃より両側難聴を自覚し、徐々に進行していった。近医を受診し、両側高度感音難聴を指摘され当科へ紹介となった。

【家族歴】

父、父の兄、父方の祖父に難聴あり。



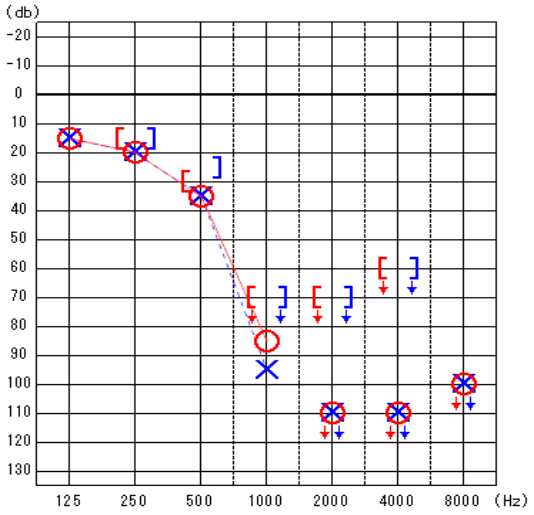
【遺伝学的検査】

KCNQ4 遺伝子変異（211 del C）。

【経過】

現時点では日常生活に不便は生じないということで補聴器装用の希望もなかった。しかし遺伝カウンセリングにて進行性難聴であることと、難聴の原因は内耳にあることから人工内耳の効果が期待されることを説明し、現在検討中である。また、オージオグラムは提示していないが父も難聴があり、人工内耳の適応と考えられた。

【純音聴力検査】



○症例 2

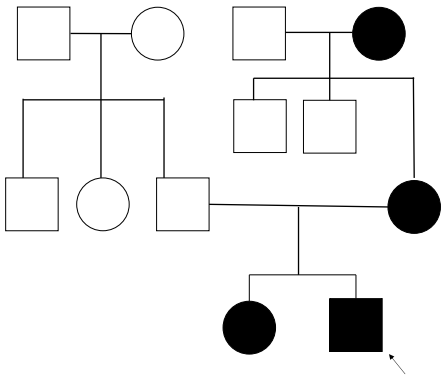
BOR 症候群　0 歳、男性

【現病歴】

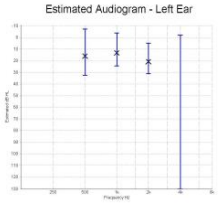
36 週 6 日、自然分娩で出生。新生児聴覚スクリーニングは pass。左耳瘻孔を認めた。BOR 症候群の家族歴があるため、聴力精査を目的に受診。

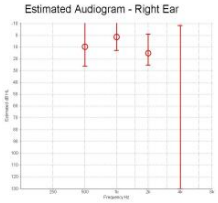
【家族歴】

姉および母に難聴と耳瘻孔、祖母に難聴を認め、遺伝子検査にて *SIX1* 遺伝子変異による BOR 症候群と診断されている（昨年度の分担研究報告書にて報告）。



【ASSR 検査】





【経過】

尿路奇形は明らかではないが左の水腎症が認められ、泌尿器科にて定期診察の方針となった。現時点では難聴は明らかではないが、遺伝子検査を行い、聴力の follow up を行っていく。

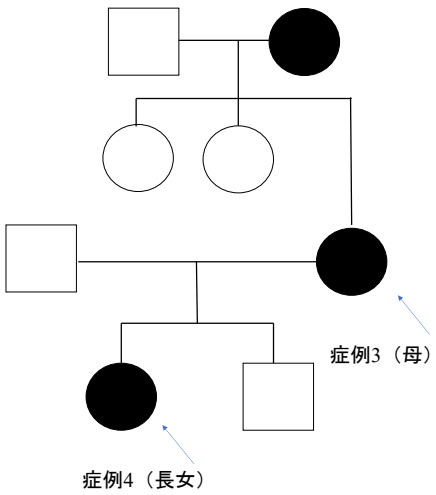
○症例 3　50 歳、女性（母）

○症例 4　20 歳、女性（長女）

ワールデンブルグ症候群

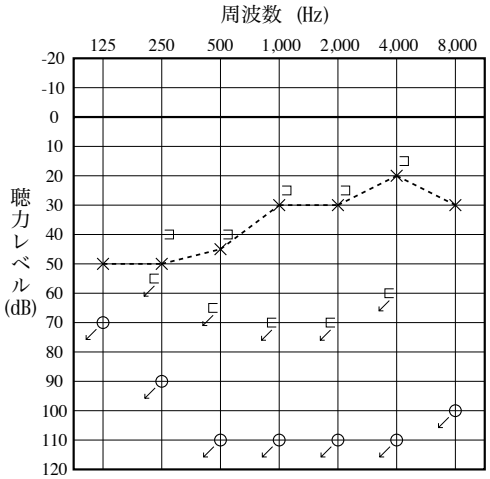
【現病歴】

母は出生時より右難聴があり、40 歳ごろより左難聴も自覚するようになった。左眼の虹彩色素異常を認め、10 歳代より白髪がみられていた。長女も出生時より左難聴及び左眼の虹彩色素異常があり、10 歳代より白髪がみられていた。聴力精査及び遺伝子検査を希望し受診。

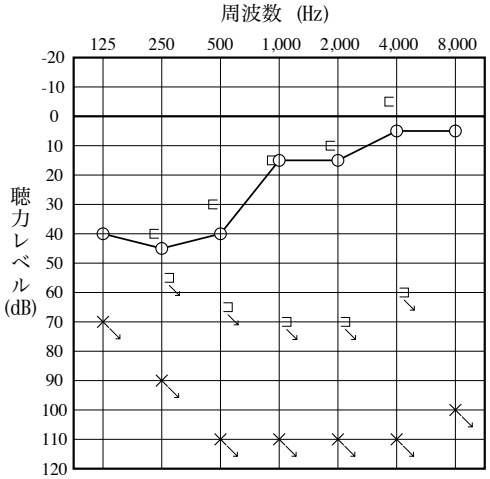


【純音聴力検査】

症例 3（母）



症例 4（長女）



【経過】

母、長女共に遺伝子検査を行った。検査結果は未着であり、定期診察中である。

D．考察

今年度に当施設において症例登録レジストリに登録できたのは 4 症例であった。

症例 1 は若年発症型両側性感音難聴であ

り、*KCNQ4*遺伝子変異が確認され、内耳に難聴の原因があることが考えられるため、今後は人工内耳の装用が考慮される。また、症例の父も高度難聴であり、遺伝子検査及び人工内耳手術をお勧めしている。

症例 2 は BOR 症候群であり、*SIX1* 遺伝子変異を持つ家系に出生した。難聴は現時点では明らかではなく遺伝子検査はまだ行っていないが、耳瘻孔を有しており症例登録を行った。昨年度報告した姉と共に外来における定期診察を行っていく予定である。

症例 3、4 はワールデンブルグ症候群の母娘である。遺伝子検査結果は未着であるが、難聴、白髪、虹彩色素異常がみられ、症例登録を行った。遺伝子検査結果が判明後に遺伝カウンセリングを行う予定である。

いずれの症例においても家系図により近親者の難聴等の症状が確認できてきているため、聴力精査及び遺伝子検査の対象を拡大することにより症例登録の増加が望めると考える。

Ｅ．結論

令和 3 年度に当施設の難聴専門外来を受診した症例について、若年発症型両側性感音難聴 1 例、BOR 症候群 1 例、ワールデンブルグ症候群 2 例をレジストリへ登録した。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. Miura S, Sasaki A, et al. J Human Genetics (2022) DOI: 10.1038/s10038-022-01011-6.

2.　学会発表

1) 青森県における新生児聴覚スクリーニングの現状. 後藤真一、手島絢乃、佐々木亮、木村恵、松原　篤. 2021.10.21-10.22;第 65 回日本聴覚医学会総会、東京都。

2) SIX1 遺伝子変異による BO 症候群の難聴家族例.　後藤真一、佐々木亮、松原篤、宇佐美真一. 2021.7.8-7.9;第 16 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会、大阪市。

3) ミトコンドリア DNA ハプログループと聴覚との関連　岩木健康増進プロジェクトにおける検討.　三浦栞、佐々木亮、後藤真一、前田泰規、葛西崇、松原篤. 2021.5.12-5.15;第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会、京都市。

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。

令和３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

令和３年度実施した遺伝カウンセリング症例の検討

研究分担者　佐藤　宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
本研究は、「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））の共同研究施設として参加したもので、当院では臨床情報の収集・登録を行う。今回、令和３年度に当院で実施した遺伝カウンセリング（以下 GC）症例について検討する。新規に保険診療における遺伝子検査を実施したものが 18 例、過去に保険診療による検査を実施し、信州大学による追加解析結果報告をもとに GC を実施したものが 23 例であった。追加解析結果には新規変異や病的意義が不明な変異も含まれており、GC 前に内容を事前に協議したうえで慎重な GC を実施するようにしている。

Ａ．研究目的

本研究は、「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）の共同研究施設として参加したものである。当院では臨床情報の収集・登録を行う。研究代表施設による追加解析報告がまとまって到着するようになり、その GC 経験も増加してきたため、今回、令和３年度に遺伝カウンセリングを実施した症例について検討する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き研究。2021 年 4 月～2022 年 4 月までに当院臨床遺伝学科で難聴の遺伝学的検査（保険診療）を実施した 18 症例、およびこの期間に信州大学から到着した追加解析報告をもとに遺伝カウンセリングを実施した 23 例を対象として、診療録をもとに検討した。

（倫理面への配慮）
本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施する。

本施設は共同研究施設であり、対象となる被験者からの個別同意を得る代わりに本研究の実施についての情報をホームページ

などに公開し、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

また、難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル-倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き-に準拠し、所属長より情報提供の許可を得るとともに、オプトアウト文書に相当する「疫学調査に関する概要」の公開を行い、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

C．研究結果

保険収載で遺伝子検査および GC を実施した 18 例（以下保険収載 GC 群）の一次解析結果では 4 例（22%）で原因遺伝子を同定した。その内訳は *GJB2* 遺伝子複合ヘテロ 2 例、*SLC26A4* 複合ヘテロ 2 例で、4 例とも遺伝形式は AR であった。一方、追加解析 GC23 症例では多彩な遺伝子変異が見られ、GC 後の転帰では *MYO15A* 変異 1 名が人工内耳手術を選択、アッシャー症候群原因遺伝子である *USA2A* 遺伝子変異２症例は眼科紹介となった（表１）。追加解析で判明した 15 遺伝子変異の遺伝形式は AR が８遺伝子，AD が６遺伝子、X 連鎖が１遺伝子であった（表１）。

保険収載 GC 群を更に発症年齢で分けると生下時から難聴のある先天性難聴群 8 例、および言語習得から 40 歳までの若年発症群 9 例、その他 1 例であった。先天性難聴群における 1 次解析結果は 4 例（*GJB2* 複合ヘテロ２，*SLC26A4* 複合ヘテロ２）、50%で遺伝子変異が同定された。これに対し若年発症群では 1 次検査で何らかの遺伝子変異が同定された例はいなかった。

追加解析 GC 群を発症年齢でわけると先天性 16 例、若年発症 5 例、進行性（NHS は未受検だが少なくとも乳幼児～学童期から観察し進行性を確認出来ている)2 例であった。先天性 16 例に見られた追加解析報告遺伝子は *OTOG* 3 例、*USA２A* 2 例、*ACTG1* 2 例、*OTOF*、*SMPX*、*CDH23*、*GJB2*、*OTOA*、*PDZD7*、*MYH9*、*EDNRB*、*MYO15A* 各 1 例であった。若年発症では *KCNQ4* 2 例、*CRYM*、*MYO15A*、*COCH* 各 1 例であった。進行性の 2 例はどちらも *MYO15A* であった。

追加解析 GC 群は全例認定遺伝カウンセラーとともに報告書の内容確認及び文献検索を行い変異の病原性等を十分協議の上慎重な GC を行うが、特に注意を要したものは 8 例であった。協議事項の内訳は新規変異 5 例、変異の病的意義不明 2 例、複数の候補遺伝子重複 2 例、その他 1 例（重複あり）であった。

遺伝子変異 (GC 後転帰)	遺伝形式	(例)
MYO15A (1 名 CI 希望)	AR	4
*OTOG**	AR	3*
USA2A (2 名眼科紹介)	AR	2
ACTG1	AD	2

KCNQ4	AD	2
OTOF	AR	1
SMPX	X-linked	1
CDH23	AR	1
GJB2	AR	1
OTOA	AR	1
CRYM, SIX1	AD	1
PDZD7	AR	1
MYH9	AD	1
COCH	AD	1
EDNRB	AD	1
計		23

（表１　追加解析結果及び GC 後の転帰。＊：*OTOG* 変異の 1 例は家系内で原因遺伝子重複が疑われ現在追加解析中）

Ｄ．考察

保険収載 19 遺伝子（2022.4 現在）の陽性率は先天性難聴群、AR で高く若年発症群、AD では低いが、対象遺伝子を 63 遺伝子に拡充することによって（今回の報告における、追加解析）候補遺伝子の同定率が上がることは、共同研究代表施設である信州大学による「令和３年度　厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業)「難治性聴覚障害に関する調査研究班」班会議報告」等で報告されている。今回我々の施設でも同様の結果となった。しかしあくまでも難聴の遺伝子検査は網羅的解析であること、今回の症例でも 2 例に複数の候補遺伝子が報告されるケースがあったことから、毎回慎重な GC が必要であると思われた。

令和 3 年度の 1 年間のみをみても、難聴 GC のクライエントは先天性難聴、若年発症など幅広い年齢層であった。また追加解析 GC を契機として、例えば *MYO15A* 変異患者では人工内耳を選択したり、*USA2A* 変異患者では網膜色素変性症発症前に眼科紹介が出来たり等さまざまな意思決定を支援することが出来た。

Ｅ．結論

対象遺伝子数を拡充した追加解析では、保険収載 19 遺伝子でヒットしづらい若年発症タイプ、AD のタイプでも候補遺伝子が見つかることが分かった。しかし網羅的解析である難聴遺伝子検査の GC は保険収載、追加報告ともに十分事前協議を行い、慎重な GC が求められると考えられた。

また難聴 GC のクライエントは家族・当事者含め幅広い年齢層が対象である。耳鼻咽喉科診療のみでは成長とともに支援が途切れがちになることが良く経験されるが、GC 外来ではその切れ目を埋めることが出来る可能性があるように思われる。そのことを考慮すると、難聴の GC とは患者自身や家族が発端者の聴覚障がいと向き合い、良く理解し、その情報をもとに自らの健康管理を行ったり、何らかの支援を求めたり聴覚補償手段を選択したりする際の自己意思決定を行うための支援を担う医療であることを意識することが求められると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1.佐藤宏昭:突発性難聴.「私の治療　2021-22 年度版」　日本医事新報　5058:39-40、2021

2.亀井昌代、佐藤宏昭、上澤梨沙、米本　清、小田島葉子:国際音声試験信号(ISTS)を用いた補聴器特性の検討. Audiology Japan 64 (4):308-314、2021

3. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, Yonemoto K: Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study . Plos One Oct 13;16(10):e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590. eCollection 2021.

4.佐藤宏昭:第 2 章　Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか?　患者さん向け耳鳴診療 Q&A、金原出版、東京、20-21、2021

5.小林有美子:小児急性感音難聴概要。急性感音難聴診療の新展開. 佐藤宏昭編。第 122 回日本耳鼻咽喉科学会　宿題報告モノグラフ.　河北印刷、2021

2.　学会発表

1. 菅野智子、小林有美子、桑島　秀、松岡るみ子、三上愛佳、八重樫恵子、佐藤宏昭、大津　修、小笠原敏浩、細井一浩:岩手県におけるオンライン医療システムを活用した多職種による難聴児支援の試み.　第 24 回日本遠隔医療学会・第 25 回国際遠隔医療学会

2. 和田哲郎、鈴木秀明、佐藤宏昭、鈴鹿有子、杉尾雄一郎、杉原三郎、福與和正、田渕経司、原　　晃:騒音の作業環境測定における留意点　作業者とともに騒音発生源が移動する場合の個人ばく露との乖離.　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

3. 佐藤宏昭:急性感音難聴診療の新展開. 宿題報告 1　第 122 回日本耳鼻咽喉科学会

4. 菅野智子、小林有美子、金城伸祐、三上愛佳、松岡るみ子、八重樫恵子、後藤愛美、佐藤宏昭:岩手県における軽度・中等度難聴児の補聴器装用の臨床経過. 第 66 回日本聴覚医学会

5. 小林有美子、菅野智子、金城伸祐、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における難聴の遺伝学的検査症例の検討(追加解析症例). 第 66 回日本聴覚医学会

6. 金城伸祐、小林有美子、菅野智子、佐藤宏昭:岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴の長期観察症例の検討. 第 66 回日本聴覚医学会

7. 亀井昌代、佐藤宏昭、米本　清、上澤梨紗、小田島葉子:補聴器の雑音抑制の客観的評価に関する研究-2　日本聴覚医学会第 43 回補聴研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3.その他

無し。

令和３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 STRC 遺伝子変異による難聴の検討

研究分担者　和田　哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
研究協力者　田渕　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
当院では、昨年度の STRC 遺伝子変異症例の確認後、続けて複数例の STRC 変異症例を経験した。STRC 遺伝子変異は軽・中等度難聴の原因遺伝子として、日本では GJB2 変異に次いで 2 番目に多いことが報告されているが、これまでは保険適応となる 19 遺伝子には含まれておらず、診断できていなかった可能性がある。検査対象遺伝子の拡大に伴い診断率の向上が期待される。また、この変異症例では男性不妊を合併する可能性が高く、診療科横断的に対応できる体制整備に着手した。

Ａ．研究目的

先天性難聴は出生 1,000 人あたり 1～2 人に発症し、少なくとも半数以上に遺伝子が関与していることが明らかにされている。しかし、臨床利用可能な遺伝子解析結果を得られるのは、未だ一部の遺伝子に限られ、診断できていなかった症例も少なくないと思料される。

従来の保険適応 19 遺伝子には含まれておらず、近年、診断がつけられるようになった遺伝子の１つとして STRC が挙げられる。この遺伝子変異については、頻度が高いこと、および男性不妊に関わる CATSPER2 遺伝子も同時に欠失することが特徴であり、遺伝カウンセリングを含め慎重な配慮が必要となる。本年度はこの疾患に着目する。

Ｂ．研究方法

当施設で難聴の遺伝子診断を実施した症例の中で、STRC 遺伝子欠失が原因であった症例をレビューし、今後の対応について、関連診療科と協議、情報共有を行った。

（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（H26-97）を得て研究を行った。

Ｃ．研究結果

昨年度までに診断された STRC 遺伝子異常は 1 例、今年度診断されたのが 4 例あった。2 例は女性、3 例は男性であった。

合併する将来の男性不妊についても、適切な時期に情報を提供し本人の自立を支援するために関連診療科で協議し、15 歳あるいは 18 歳を目安に本人の疾患理解を進め、自立支援に取り組むこととした。

Ｄ．考察

難聴の遺伝子診断率は、検査対象遺伝子数の増加と共に上昇しており、荒井ら（Otol Jpn 31:131-6, 2021）によれば、従来の保険適用の 19 遺伝子 154 変異の検査での診断率が 29.5%であったのに対し、63 遺伝子を対象としたパネル解析によって診断率が 41.5%に上昇したとされる。このように新たに診断できるようになった難聴遺伝子の代表が STRC 遺伝子である。この遺伝子変化による難聴は、日本では軽・中等度難聴の原因因遺伝子として 2 番目に多いことが Yokota らによって報告（Sci Rep 9:4408, 2019）され、今後より多くの症例が診断されるようになると予想される。

この遺伝子変化（欠失）の場合、近傍に存在する CATSPER2 遺伝子があわせて欠失していることが少なくなく、結果として精子の運動性に異常をきたし男性不妊を合併することが特徴となる。今回、当院で診断された STRC 遺伝子変異による難聴の症例の内、3 例は男児であり、難聴の遺伝カウンセリングに加えて、将来の不妊についても専門診療科と連携して対応していく必要がある。当院では遺伝診療部、泌尿器科生殖外来担当医、耳鼻咽喉科で連携して対応することとした。

まだ小児期の患者本人には理解の難しい内容であり、今後時間をかけ、本人の成長・発達を確認し、それに合わせた適切な情報を提供し、本人の疾患の理解を高め、自己決定ができていくように自立支援を進めていくことが重要と考えられた。

Ｅ．結論

難聴の原因として STRC 遺伝子欠失の症例を経験した。通常の遺伝カウンセリングに加えて、将来の男性不妊についても専門診療科と連携して適切な時期に情報を提供し、本人の自立を支援する移行期医療の体制を整備した。

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

特になし。

令和３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いんこう科）

研究要旨：
本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。今年度はアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群を中心に、これらの疾患患者を同定し、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月から令和4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、アッシャー症候群は18例（男性7例、女性11例）、若年発症型両側性感音難聴10例（男性2例、女性8例）、ワールデンブルグ症候群5例（男性4例、女性1例）を登録した。今年度の実績としては、若年発症型両側感音難聴を2例、ワールデンブルグ症候群2例を新規に登録した。若年発症型両側感音難聴では1例は中等度、もう1例は左右差のある高度難聴で、どちらも原因遺伝子は同定されなかった。ワールデンブルグ症候群では1例はヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、発達障害を伴う重度難聴、もう1例は先天性重度難聴で人工内耳を装用しており、原因遺伝子はSOX10遺伝子と同定されていた。

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。全国的に統一して、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群の症例を同定し、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月から令和4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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群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。また全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録を行った。

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10mlを採血し、検体を（株）ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に保険診療で認められているインベーダ法や次世代シークエ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人工聴覚器学講座へ送付して、保険診療の項目に含まれない研究レベルでの難聴遺伝学的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。本研究において申告を行うべき利益相反はないことを国立障害者リハビリテーションセンター利益相反委員会での審査で確認している。

C．研究結果

1．アッシャー症候群

昨年度までに18例（男性7例、女性11例）を登録し検討を行っていたが、令和3年度には新規に登録した症例はなかった。年齢は15歳から81歳まで（平均57.5歳）、難聴を自覚した年齢は10歳未満が8名と最も多く、それ以降は50歳代まで幅広く分布していた。良聴耳の最新聴力は中等度が最も多く41%、次いで重度の35%、高度が18%、軽度が6%だった。進行性難聴を示したのが83%、非進行性が17%だった。補聴器の装用開始年齢は10歳未満が5例で最も多く、その後は20歳代以降となっていた。補聴器装用していない症例が1例あった。人工内耳を使用しているのは2例だった。網膜色素変性症の診断年齢は最も早いものは10歳未満、最も遅いもので50歳代とばらつきが認められた。最新の矯正視力が得られたものは12名で、良好側で見て0.1以下が50%と最も多く、次いで0.3以上が33%、0.1から0.3の間が17%であった。当センターで遺伝学的検査を行った

のは3例で、現時点で原因遺伝子は同定されていない。なお遺伝形式は孤発例が16例、常染色体劣性遺伝を疑う症例が2例となっていた。

2.若年発症型両側性感音難聴

昨年度までに8例（男性2例、女性6例）を登録したが、今年度は新たに2例の追加登録を行った。

1例目はデータ登録時25歳の女性。小学校高学年から難聴を自覚。その後、学校検診では毎年異常を指摘されていた。家庭的に複雑なため、耳鼻咽喉科には受診していなかった。大学に入学後、補聴器を装用開始。今回、初めて耳鼻咽喉科受診に至った。平均聴力は左右共に50dB台の中等度難聴で、左右対称性であった。難聴遺伝学的検査を実施したが、原因遺伝子は同定できなかった。

2例目はデータ登録時57歳の女性。40歳頃から難聴を自覚。近医に受診し、感音難聴の診断。MRI検査を行うも異常なし。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行した。10年前から補聴器を装用している。現在は3年前に購入した耳あな式補聴器を両耳装用している。聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈しており、左右差がある。この患者についても難聴遺伝学的検査を行ったが、原因遺伝子は同定できなかった。

３．ワールデンブルグ症候群

昨年度までに3例（男性3例）を登録したが、今年度新たに2例を追加登録した。

1例目はデータ登録時23歳の男性。出生後、ヒルシュスプルング病、虹彩色素異常、難聴が認められたため、ワールデンブルグ症候群と診断。2歳で当院に紹介され、補聴器適合、言語聴覚訓練を実施した。右は生下時から重度難聴。左は残存聴力が認められたが、2016年には重度難聴となった。発達障害の合併があり、当科と児童精神科で経過観察を行っている。難聴遺伝学的検査は実施していないが、ヒルシュスプルング病の合併があり、臨床的に4型と考えられる。

2例目はデータ登録時23歳の女性。1か月検診時に虹彩色素の異常を指摘され、国立小児病院で精査し、両側重度難聴と合わせてワールデンブルグ症候群の診断となり、当院に紹介された。補聴器を装用して言語聴覚訓練を実施した。その後、東海大学病院に移り、平成12年に左人工内耳植込術を施行され、以後は人工内耳を装用して音声言語を使用してコミュニケーションをしている。遺伝学的検査は他院で実施されており、*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定されたと説明を受けているが、詳細は不明である。現在は聴力の経過観察と人工内耳マッピングのため定期通院している。両親、弟や家系内に難聴者はおらず、孤発例である。

４.遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群は症例の登録がなかった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴は、今年度新たに2例を加えて、合計10例を登録した。1例目は小学校高学年から難聴で平均聴力は左右

共に50dB台の左右対称性中等度難聴であった。兄や叔父に難聴があったが、難聴遺伝学的検査で原因遺伝子は同定できなかった。2例目は40歳頃から難聴を自覚。初めは右難聴があり、その後、両側共に難聴は進行し、聴力は、右は約80dB、左は約100dBの高音急墜型を呈している。難聴の進行速度は速いことが推測されたが、原因遺伝子は同定できなかった。

当院で登録された10例を見ると初診時年齢は50歳代が最も多いが、20歳代の症例も見られた。難聴の発症年齢は小学生時代から30歳代までと幅広く分布していた。難聴の程度は中等度難聴が最も多かったが、高度難聴が3例、重度難聴が1例いた。重度難聴となった症例は人工内耳手術を施行し、経過は良好である。その他は、補聴器を利用している。10例中4例で難聴遺伝学的検査を行ったが原因遺伝子を同定できたのは1例のみで、その他の3例は原因遺伝子を同定できず、検査の限界を感じさせられた。

ワールデンブルグ症候群のレジストリ登録は令和2年度からが開始され、今年度新たに2例を加えて、合計5例を登録した。　1例目と2例目は兄弟例で、母親にも青色虹彩と先天性難聴が認められ、常染色体優性遺伝形式が疑われた。なお、父親と他の兄弟（兄2人）にはこれらの症状は見られていない。難聴遺伝学的検査は患者が希望しなかった。療育に関しては、まず補聴器を装用し、言語聴覚訓練を実施。家族からは人工内耳植込術の希望はなく、ろう学校へ進学し、そこで教育や療育を継続している。本例は内眼角乖離も認められた。3例目は孤発例で先天性重度難聴、青色虹彩があり診断された。両側人工内耳植込術が施行され、難聴遺伝学的検査が他院で行われ、*MITF*遺伝子の病的バリアントが同定された。父親も同じバリアントが同定されているが難聴を発症しておらず、浸透率の違いが明らかとなった。4例目は先に結果で述べたとおり、ヒルシュスプルング病と発達障害を合併する4型を疑う症例であった。5例目は他院での難聴遺伝学的検査で*SOX10*遺伝子病的バリアントが同定された先天性難聴症例で人工内耳を装用している。

アッシャー症候群については、今年度の新たな登録はなく、18例が登録されている。当センターでは先に網膜色素変性症の診断がなされて、眼科に通院中の症例の中で、難聴を自覚していることを申告した者や、医師に難聴の存在を指摘されて、耳鼻咽喉科に紹介される事例が多く認められた。しかし、約2年半の間は新規の登録症例は認められず、短期間に絞った場合は、それほど発症頻度は高くない可能性が示唆された。

Ｅ．結論

当センターにおいて、今年度新たに、若年発症型両側感音難聴を2例とワールデンブルグ症候群2例とを同定し、全国統一レジストリに追加登録を行い、各症例の検討を行った。これまで登録してきた症例と合わせて、アッシャー症候群18例、若年発症型両側感音難聴10例、ワールデンブルグ症候群5例について、臨床症状や難聴遺伝学的解析結

果の検討を行った。

Ｆ．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一：：【次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用】　アッシャー症候群. Otol Jpn 2021;31(2):142-147.

2.　学会発表

石川浩太郎、宇佐美真一：難聴遺伝学的検査で診断できた家族性難聴家系.　第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，京都府京都市，2021-5-15.

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

令和３年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

両側前庭機能低下を認めた臨床的若年発症型両側性感音難聴症例

研究分担者　池園　哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

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。難聴以外に前庭症状が出現しやすい遺伝子変異もあり、難聴に対しては高度難聴に至った場合人工内耳が適応となるが、前庭障害に対する評価、治療は不十分になることがある。前庭障害も QOL 低下につながるため、その評価は必要である。また遺伝子変異が明らかになった場合、難聴の進行や合併症の出現を予見することが可能になる。臨床経過および聴力検査所見が若年発症型両側性感音難聴の診断基準に該当し、vHIT で両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴は、前庭障害を合併する症例もある。難聴は、軽度～中等度の障害の場合は補聴器による対応、高度難聴に至った症例では人工内耳の適応となり、その効果はおおむね良好と報告されている。一方前庭障害は、聴力と異なり精密検査を行っていることは少ない。また検査上は前庭機能障害を認めても、症状が出現していない可能性もある。前庭機能障害は、前庭リハビリテーション（前庭リハ）などの施行することで症状の改善につながる。難聴とめまいの出現のタイミング、進行の程度に関連があるかを明らかにするため、臨床的に若年発症型両側性感音難聴に該当し、両側前庭機能低下を認めた症例を検討した。

Ｂ．研究方法

上記条件を満たした症例の難聴およびめまい症状の出現時期、遺伝子変異の有無、遺伝的背景ついて検討を行った。

（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。

C．研究結果

当科で若年発症型両側性感音難聴診断基準の 1・2 を満たした症例は 15 例であり、そのうち 6 例でめまいを認めた。vHIT で前庭機能低下を認めた症例は、6 例中 2 例であった。症例①は 39 歳で難聴発症後、比較的早期からめまい発作を繰り返し、難聴、めまいとも徐々に悪化し、63 歳時に人工内耳埋め込み術を施行した。症例②は、30 歳で片側の難聴発症後、50 歳ころに対側の難聴を発症し、52 歳で人工内耳埋め込み術を施行した。50 代後半から歩行時のふらつきが出現し、徐々に悪化した。vHIT では 2 例とも高度の両側半規管機能低下を認めた。2 症例とも前庭リハを行い、症例②は歩行時のふらつきが軽減した。

遺伝子検査では、症例①は COCH c.263G>A 変異を認めた。症例②は遺伝子検査を希望されなかった。

難聴の家族歴は、症例①は、常染色体優性遺伝形式の家族歴を認め、症例②は母親に難聴を認めた。

症例	難聴	めまい	遺伝子検査
①	39 歳	40 歳	COCH
②	30 歳	56 歳	未検査

（年齢は発症時）

D．考察

若年発症型両側性感音難聴の診断基準に記載のある原因遺伝子では、COCH 遺伝子変異でめまいの合併が報告されている。また今後 EYA4、MYO6、MYO15、POU4F3 遺伝子変異も追加になる予定であり、MYO6 変異では高度難聴例で前庭機能が障害されることが報告されている。本報告の COCH 遺伝子変異を認めた症例①でも、難聴発症後比較的早期からめまい症状が出現していた。難聴に関しては人工内耳埋め込み術を施行し、良好な聴取が得られている。一方めまいに関しては、前庭リハを行っているが、著明な改善は得られていない。症例②は、難聴発症後長期間めまいの自覚は無かった。難聴発症後 25 年以上経過してからめまいが出現し、歩行時のふらつきが悪化していた。症例②は前庭リハにより症状の改善が得られている。2 症例はいずれも高度難聴を呈していたが、難聴出現からめまいの発症までの期間は異なる。難聴発症から長期間経過後にめまいが出現する可能性もあり、前庭障害の有無も定期的に検査し、異常を認めた場合早期に介入した方が良いと考える。また前庭症状が出現するリスクを把握するため、遺伝子検査の重要性を説明することが重要と考える。

E．結論

臨床的若年発症型両側性感音難聴症例で、両側前庭機能低下を認めた 2 症例を検討した。めまい出現時期は症例ごとに異なるため、定期的に前庭機能検査を行うことで、

早期介入が可能になると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban.
Third Window Syndrome.
Front.Neurol.12:704095.doi:10.3389/fneur.2021.704095.eCollection2021.
2021/6/18

Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A.
Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience
Auris Nasus Larynx.2021 Jun;48(3):525-529. doi:10.1016/j.anl.2021.01.006. Epub 2021 Jan 9.

2.　学会発表

Symposium
Tetsuo Ikezono
Otologic Surgical Innovation in Japan
125th AAO-HNSF 2021 Annual Meeting & OTO Experience (Los angeles USA 2021. Oct 5th)

Invited lecture
Tetsuo Ikezono
Diagnostic criteria & a NEW Biochemical test of PLF
Simposios 72 Congreso Nacional SEORL-CCC Edición　(Barcellona Spain 16-Oct.-21)

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-TOMO-PROTEIN (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)

令和３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

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（electric acoustic stimulation：以下 EAS）の適応と言われている．症例は 40 歳代女性，30 歳ごろ高音域の難聴と診断．その後徐々に難聴が進行し，聴力検査では片耳が EAS の適応聴力よりも悪かったことにより，非良聴耳に人工内耳（cochlear implant：以下 CI）埋込術を施行し良好な結果を得ている．
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，その点を考慮して治療法を検討してゆくことが必要とされる．

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．

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非良聴耳に人工内耳埋込術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．

Ｃ．研究結果

【症例】

40代女性．小学生の際の学校検診は中耳炎を繰り返していたものの，中学から大学においての学校検診では難聴は指摘されていなかった．20代で耳鳴を自覚し，近医耳鼻科を受診するも純音聴力検査で異常は指摘されなかった．聞き返しが多くなり30歳で耳鼻科を受診し，高音部の閾値上昇を指摘された．その後，徐々に言葉の聞き取りが悪化し，電話ができなくなったため31歳で両耳補聴器を装用し，同時期に身障4級を取得した．35歳まではあまり難聴は変化なかったが，その後，更に難聴が悪化した．経過中めまいは認めなかった．遺伝学的採血およびEAS施行目的に40歳時当院紹介受診となった．

遺伝学的採血の結果，*CDH23*複合ヘテロ接合体変異を認めた．当院初診時の純音聴力検査結果は4分法で右81dB，左106dBの両側高音急墜型感音難聴を認め，純音聴力検査においては左500Hzが80dBでEASの適応基準は満たさなかった．最高語音明瞭度（67S）は右50%，左10%であった．補聴器装用下での最高語音明瞭度は右60%，左45%であった（図1）．遺伝学的採血の結果で進行性の難聴である可能性が高いことが示唆されため左CIの方針となった．

41歳時，左CI埋込術施行（機器：Cochlear社，CI622）．術後は順調に経過し，音入れ後2か月でのCI装用閾値は全周波数で20-30dBで良好．音入れ後3か月の聴力検査で左低音域の聴力の悪化を認めた．

術後半年で施行したCI-2004（65dBSPL呈示）では左CIで子音82%，単音節88%，単語（静寂下）100%，単語（S/N比+5dB）76 %，日常会話文（静寂下）100%，日常会話文（S/N+5dB）95%であった．

日常会話文の術前後の比較については，術前の右補聴器で88%，術前の左補聴器で43%であったが，術後左CIで100%と良好な結果を認めた．

人工内耳装用患者として良好な聴取成績であった．

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，① 遅発性かつ若年発症（40歳未満の発症），②両側性，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 *CDH23* 遺伝子変異による難聴は，常染色体劣性遺伝形式をとり，遺伝子変異による有毛細胞レベルの構造変化による難聴である．臨床的特徴としては先天性難聴を呈することが多いが，変異の種類によっては高齢発症の場合があり，高音障害型もしくは高音急墜型難聴を呈するが，徐々に進行し重度難聴に至る場合があると言われている．治療としては，先天性高度難聴の原因遺伝子としては，*GJB2* 遺伝子，*SLC26A4* 遺伝子に次いで 3 番目に頻度が高く，早期人工内耳手術が望ましく，術後成績も良好であると報告されている．また，幼児期は高音障害型難聴であっても，低音域の難聴が進行することが多く，定期的な経過観察を要すると言われている 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たわけで，その経過の中では，EAS の適応聴力であった時期もあったと推測する．もし，そのときに EAS を施行されていたら，EAS の電極による影響もしくは難聴の進行によって EAS の音響刺激は効果がなくなり電気刺激は通常人工内耳同様に使用することになったものと推測する．また，今回の症例は初診時の聴力が EAS の適応外であったが，遺伝子検査結果からも両側ともに難聴がさらに悪化してゆく可能性があるとも推測された．

これまで我々は若年発症型両側性感音難聴に右 EAS を施行した症例で術後しばらくは右 EAS と左補聴器で経過良好であったが，術後 10 カ月頃より左補聴器の装用効果の低下に気付き，聴力検査で両耳聴力の悪化を認めた症例を経験した．急激な難聴の進行に対するステロイド治療施行するも聴力の改善は認められず，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．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．その後は良好な聴取結果を得ていた．

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可能性，また EAS 手術によって聴力の悪化を来す可能性について考慮する必要がある．人工内耳適応基準の改訂によって，EAS と CI の適応聴力が近接したことからも，将来の聴力の変化を予測，考慮して補聴機器や治療方針の選択をすることが重要である．

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 の適応外であった症例に CI 治療を施行して良好な成績を得た．当疾患のように，進行の可能性が高い難聴においては，それを考慮して治療を選択することが重要となる．

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　*CDH23*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. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI : Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics,Sep,18,2021.

2.　学会発表

1.　佐原利人, 武田 英彦: 人工内耳を施行した OTOF 遺伝子変異症例の検討　術前経過を中心に. 第 16 回小児耳鼻咽喉科学会総会, 2021.7.8-9.

2.　寺村 侑, 武田 英彦, 小林 万里菜, 三澤 建, 渡部 涼子, 熊川 孝三:唯一聴耳に生じた聴神経腫瘍に対して同側人工内耳治療を実施した症例. 第 31 回日本耳科学会総会, 2021.10.13-16.

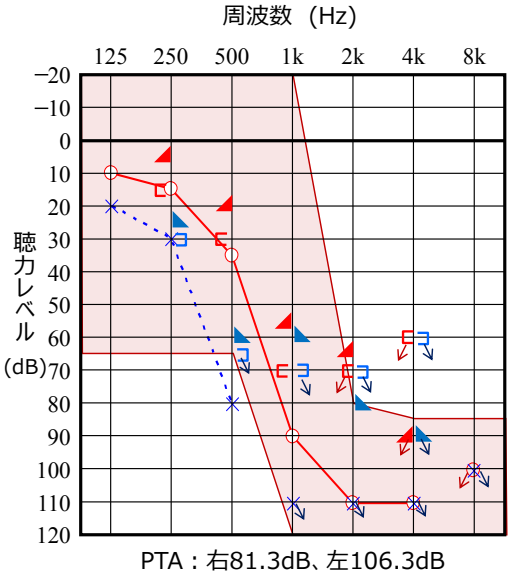
3.　三澤　建　武田英彦　鈴木光也: 側方注視による音像定位変化の年齢による影響. 第第 66 回日本聴覚医学会総会, 2021.10.20-22.

Ｈ. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む.）

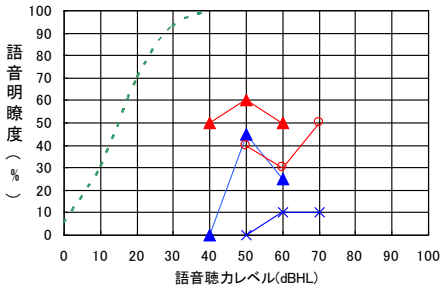
1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

図1 ：術前、裸耳および補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、語音明瞭度、文検査）

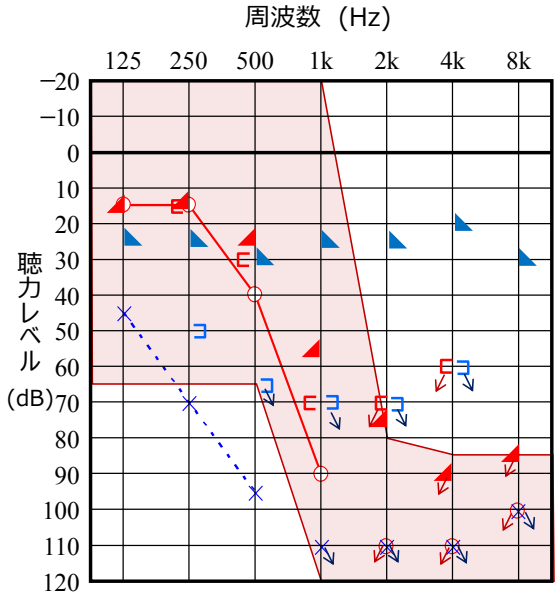


PTA：右81.3dB、左106.3dB



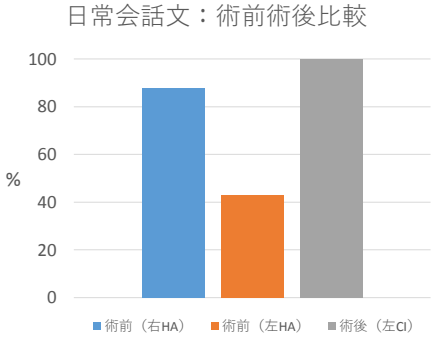
CI-2004 成人用日常会話文
右HA：88％
左HA：43％
両HA：91％（裸耳：76％）

図2：術後、裸耳および人工内耳・補聴器装用下
（純音聴力検査、装用閾値、CI-2004）



PTA：右83.8dB、左110.0dB

CI-2004 （65dBSPL呈示）
子音：82％
単音節：88％
単語：100
単語（S/N+5dB）：76％
日常会話文：100％
日常会話文（S/N+5dB）：95％



令和３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

幼児期発症の若年発症型感音難聴８例の聴覚補償と教育の選択について

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・臨床研究センター）

研究要旨
若年発症型感音難聴の診断基準は、①遅発性かつ若年発症である（41 歳未満の発症）、②両側である、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、認知の外的因子によるものが除かれている、以上①～③に分類される。幼児期発症の８例について、原因遺伝子、聴覚補償は補聴器か人工内耳か、教育は普通学校教育かろう学校かを調査した。①原因遺伝子は *CDH23* 遺伝子 5 例、*TMPRSS3* 遺伝子 1 例、*WFS1* 遺伝子 1 例、*SOX10* 遺伝子 1 例であった。②聴覚補償は現在の年齢で補聴器 3 例、人工内耳 5 例であった。療育・教育は普通小・中学校 3 例、ろう学校 2 例、盲学校 1 例、ろう学校幼稚部 1 例、クリニック外来小児難聴センター1 例であった。幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像については、現在のところ統一的なイメージは本研究によりまだ手がかりが得られた段階にすぎない。今後の多施設共同研究の成果に期待したい。

Ａ．研究目的

幼児期発症の若年発症型感音難聴の実態像は明らかではない。東京医療センターおよび関連施設で診断基準に合致する 8 例について、①遺伝子変異のタイプ分類、②聴覚補償が補聴器か人工内耳か、あるいは視覚言語か、③教育が普通小・中学校かろう学校か、発達障害の特別支援学校かを調べることでその実態像を明らかにすることを目的とした。

Ｂ．研究方法

対象は東京医療センターの幼小児難聴外来および関連施設での長期フォローアップを実施している８例。

方法は以下のとおりである。

① 難聴診断法：自覚的検査は COR、純音聴力検査、語音聴力検査、他覚的検査は DPOAE、ABR、ASSR を組み合わせて総合的に診断した。
② 難聴遺伝子は東京医療センターの難聴遺伝子外来にて同定された中で、若年発症型感音難聴の診断基準に合致した症例を本研究の対象とした。
③ 聴覚補償は補聴器か人工内耳か視覚言語かの 3 つに分類した。
④ 学校教育は普通学校教育か、ろう学校か、発達障害を中心とする特別支援学校かの 3 つに分類した。

（倫理面への配慮）

症例は全て匿名化し、東京医療センターの研究倫理委員会の臨床研究倫理規程に沿って実施した。

Ｃ．研究結果

症例 1：2011 年生まれの男子。幼児期に難

聴に気づかれ、その後進行。難聴児通園施設で療育。遺伝子検査で TMPRSS3。平均聴力左右とも 85dB､ABR の閾値は左右とも 100dB、補聴器装用下に普通小学校で教育を受けている。
症例 2：2000 年生まれ男子。糖尿病、尿路感染あり。3 歳ころ発症の進行性難聴。10 歳ころより視神経萎縮による視覚障害出現。2010 年の平均聴力は右 85dB、左 96.3dB、WFS1 遺伝子変異による Wolfram 症候群と診断。補聴器装用後、人工内耳手術を 10 歳で左､14 歳で右に実施。盲学校で教育を受け、高等部を卒業後、視覚障害者のためのパーソナルコンピュータの職業訓練を受け、現在企業に就職。
症例 3：2009 年生まれ女子。NHS パス。1 歳の時に突発性発疹とともに難聴出現。その後進行。平均聴力右 52.5dB,左 61.3dB、DPOAE､COR､ABR により Auditory Neuropathy の診断。CDH23 遺伝子変異。補聴下の教育の後 7 歳の時に右に人工内耳手術。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 4：2006 年生まれ女子。幼児期に難聴が気づかれ、その後進行。2012 年の平均聴力は右 85dB、左 88.5dB。その後の平均聴力は左右とも 105dB。難聴遺伝子検査で SOX10. 両耳補聴下に市立ろう学校で教育を受けている。
症例 5：2014 年生まれ女子。NHS でパス。3 歳 5 か月まで 3 語文、3 歳児健診で難聴を指摘された。平均聴力右 30dB、左 42dB、ABR の閾値は 100dB、DPOAE（－)、その後難聴が進行し 2019 年平均聴力は右 96.3dB、左 100dB。難聴遺伝子検査で CDH23。人工内耳手術を 5 歳 2 か月で右、5 歳 11 か月で左に実施。現在普通小学校で教育を受けている。
症例 6：2016 年生まれ男子。1 歳半健診で異常なし。始語も普通、2 歳半頃より言葉が増えず、2 語文なし。構音下明瞭、3 歳児健診でささやき声検査不可。難聴遺伝子検査で CDH23 複合ヘテロ変異。2020 年の平均聴力右 92.5dB、左 93.8dB。4 歳で両側人工内耳手術。現在難聴児通園施設で療育を受けている。
症例 7：2012 年生まれ男児。4 歳まで難聴の指摘なし。4 歳で言葉の遅れを指摘。大学病院で精査し DPOOAE 無反応。ABR の閾値は左右とも 60dB､ASSR の閾値は左右とも 90dB、Play Audio で 70dB（以上 2017 年)。その後難聴が進行し、2020 年に 85dB。両耳補聴器装用。難聴遺伝子は CDH23. 教育はろう学校。
症例 8：2017 年生まれ女児。NHS（OAE）は両側パス。1 歳 7 か月の時に大きな音に対する反応が乏しいと指摘。COR は 20～30dB、大学病院での ASSR が 90dB～スケールアウト、2 歳 2 か月で補聴器装用。2020 年の COR は 100dB。2020 年両耳人工内耳手術実施。難聴遺伝子は CDH23 ヘテロ結合性。教育はクリニックでの外来小児難聴センター。

Ｄ．考察

われわれが検討した 8 例は幼児期に発症している。若年発症型感音難聴は、幼児期発症型、思春期発症型、成人期発症型の 3 つのタイプに再分類することを提案する。

幼児期発症型の 8 例では遺伝子変異は CDH23 が 5 例と 2/3 を占め、それ以外は SOX10、WSF1、TMPRESS3 であった。幼児期発症が存在することは新生児聴覚スクリーニングで初めてわかった。発見後難聴が進行したため人工内耳手術を受けた症例が 5 例であった。8 例中ろう学校で教育を受けたのは 2 例であった。それ以外は就学前は通園時難聴施設やクリニックの外来難聴センター、就学後は普通学校教育を受けていることが判明した。視覚障害を合併した Walf 症候群では、両耳人工内耳装用下に盲学校で教育を受けた後、社会人としてコンピュータプログラマーとして活躍している。

幼少期発症型感音難聴の研究は今後の研究課題である。

Ｅ．結論

幼児期発症型感音案張の 8 例では、CDH23 遺伝子が半分以上を占めた。人工内耳手術例が半分を占め、普通学校教育を受ける症

例が半分を占めた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

Matsuda S, Kaga K: Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol, 2021;42(6):e635-e642.

Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K: Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL, Volume 146, July 2021, 110739.

木村優介、加我君孝：Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn, 2021;31(2):161-167.

富澤晃文、坂田英明、加我君孝：先天性auditory neuropathy spectrum disorder5症例の長期経過―タイプ鑑別と感覚補償について―.　教育オーディオロジー研究、2021;15:1-12.

加我君孝：先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア．JOHNS、2021;37(4):384-388.

加我君孝：特集 小児難聴を究める！ 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚、2021;93(8):582-587.

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。

令和３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

遅発性内リンパ水腫難治例への対応

研究分担者　　大石　直樹（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者　　西山　崇経（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
　　細谷　　誠（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
2012 年度～2019 年度における当科外来受診症例において、診断病名と経過、および聴力検査所見から遅発性内リンパ水腫に矛盾のない症例は 21 症例であることを以前報告したが、2021 年度の臨床情報調査表に登録し得た症例は３症例であった。その３症例のうち、1 症例は難治性の経過をたどっており、難治例への対応を検討した。

症例： 50 歳代女性

【遅発性内リンパ水腫の診断基準に則した臨床経過】

Ａ．症状

１．聞こえの状態：5 歳頃の発熱、頭痛を生じた際に、急性難聴となった。その後、右聾であることが近医での聴力検査にて確認された。左は耳鳴や耳閉塞感を生じることがあるが、純音聴力検査上の聴力変動は認められたことはない。

２．反復性めまい症状：15 年ほど前からめまい症状を反復するようになり、近く総合病院のめまい外来に通院。その後、別大学病院のめまい専門外来にも通院した後に、当科を 7 年前に初診となった。

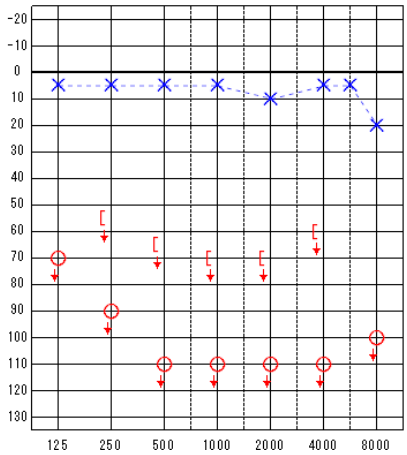
３．めまい症状に伴う聴覚症状の有無：めまいに関連のない重症耳鳴や耳閉塞感の自覚はあるものの、めまい発作との一定の関連はみられていない。

４．他の脳神経症状：特に見られず。

Ｂ．検査所見

１．純音聴力検査

図のとおりに右聾、左正常聴力である。



２．平衡機能検査
以前、他院での平衡機能検査（カロリックテスト）にて、めまいが遷延化し回復までにかなり時間がかかったとのことで、検査を受けたくないという希望が強く、新たに半規管麻痺を確認するための検査を行うことができていない。
３．めまい発作に関連した眼振所見
めまいの有症状時、水平回旋混合性眼振を認める。
４．めまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の神経症状：特に認めず。
５．他疾患の除外
頭部ＭＲＩにて中枢性病変は認められず。その他、外リンパ瘻や内耳梅毒を疑う所見も見られず。
Ｃ．鑑別診断
上記の疾患除外の他、経過からめまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎の診断基準は満たさない。

上記から、診断カテゴリーとしては、本症例は Probable の遅発性内リンパ水腫と診断される。

【当院での臨床経過】
7 年前の初診後、一般的な抗めまい薬の投薬（メリスロン、アデホスコーワ顆粒など）により症状は比較的落ち着いていたが、2 年ほど前より不眠、不安症状が強くなり、ほぼ同時期からめまい発作の頻度が高くなった。イソバイドの投与や抗不安薬、睡眠導入剤の投与などを行いながら経過を見たが、生活が大きく制限されるめまい発作を繰り返した。そのため、中耳加圧療法を導入したものの、加圧後に耳の圧迫感が両耳ともに強くなり継続できないとのことで、２か月ほどで中止となった。
その後、新たに頭痛症状や聴覚過敏症状が出現し、頭痛のコントロールもかなり不良となった。近医脳神経外科での画像診断では頭痛の原因は見られず、当院神経内科では偏頭痛疑いとの診断となり、偏頭痛関連めまい症状の可能性も否定できない臨床経過となった。
不安、不眠、偏頭痛などの併存疾患のコントロールが不良であり、めまいの対処療法や中耳加圧療法ではめまいのコントロールが困難な状態が続いている。ゲンタマイシン鼓室内投与や外科的治療に対する希望はなく、対処療法を継続せざるを得ない状況が続いている。
今後は併存疾患への治療を強化する必要性が高いと思われ、耳鼻咽喉科領域の対処療法のみでは改善が難しい遅発性内リンパ水腫の難治例と考えられた。引き続き、今後も臨床経過を追っていく予定である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表
本研究に関連する論文発表なし。

2.　学会発表
本研究に関連する学会発表なし。

本研究に関連するものなし。

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

2．実用新案登録

本研究に関連するものなし。

1．特許取得

令和３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性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、および鰓耳腎症候群症例の検討

研究分担者　山岨　達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
当科における若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎症候群症例について検討した。

2014 年 1 月から 2021 年 12 月までの間に 50 名の若年発症型両側性感音難聴疑いの症例が存在した。29 例で遺伝学的な精査が施行され、TMPRSS3 陽性が 1 例、CDH23 陽性が 1 例おり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行していない。１年以上の経過で聴力の変化を追うことができた 12 例の平均聴力変化は年 3.2dB であり、うち 5dB 以上の変化を認めたのは 3 例であった。遅発性内リンパ水腫が疑われる症例は対象期間中に 28 例存在し、難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。鰓耳腎症候群は 1 症例のみで、症例は進行例であり、人工内耳手術施行したが、術後 1 年経過時点の人工内耳成績は良好である。

Ａ．研究目的

若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫および鰓耳腎(BOR)症候群のレジストリー登録に従って収集した当科におけるデータを用い、若年発症型両側性感音難聴疑い症例の初診時聴力とその後の経過、遅発性内リンパ水腫症例の初診時聴力と病型および症状､BOR 症候群における人工内耳の成績を検討した。

Ｂ．研究方法

I.若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来を新規に受診した患者で若年発症型両側性感音難聴が疑われる症例を抽出し、難聴外来新患人数に占める頻度・発症

年齢・当科初診時の年齢・遺伝子学的検査の有無・その結果・聴力レベル（４分法・両側の平均値）を検討した。なお、新生児聴覚検査、１歳半健診、３歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がなく、50歳未満発症の 25dBHL 以上の両側感音難聴症例を若年発症型感音難聴が疑われる症例として抽出した。

Ⅱ．　遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にかけて当科難聴外来またはめまい外来を新規に受診した患者で遅発性内リンパ水腫が疑われる症例を抽出し、年齢、性別、難聴側の聴力障害の程度、病側の種類（同側型または対側型）、めまいおよび進行の有無を検討した。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年～2021 年までで当科で人工内耳を施行し BOR 症候群の確定診断が得られた 1 例について、遺伝子変異の種類、聴力レベル、人工内耳埋込術後の成績を検討した。

（倫理面への配慮）

検討にあたっては、東京大学倫理委員会の承認を得ている。

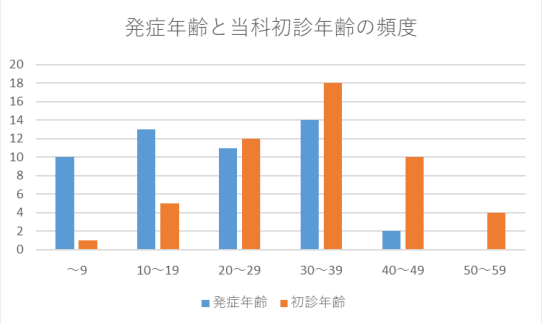
C．研究結果

I．　若年発症型両側性感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来を受診した新患症例 1368 例のうち、若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 例存在した(表)。

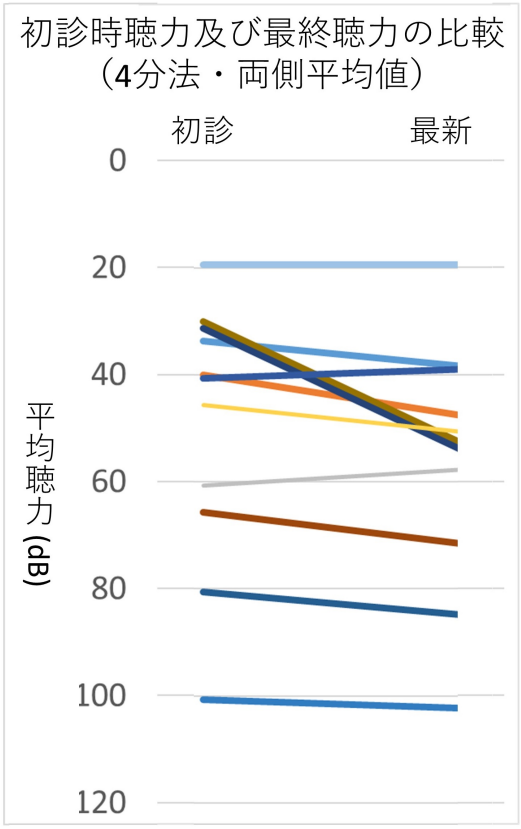
	若年発症型両側性感音難聴疑い	難聴外来新患数
2014年	2	164
2015年	2	177
2016年	1	184
2017年	6	170
2018年	1	218
2019年	11	180
2020年	16	136
2021年	11	139
合計	50	1368

29 例で遺伝学的な精査が施行され、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、27 例は確定診断に至らなかった。11 例は同意が得られず遺伝学的検査は施行されなかった。また、10 例は遺伝学的検査の説明がなされておらず、遺伝学的検査は施行されていなかった。40 歳未満で満遍なく発症を認め（図）、全年齢層で、本人に難聴の自覚がなく健康診断で指摘された症例が散見された。



1 年以上経過をおえた症例は 13 例いた。全 50 症例での初診時平均聴力は 51.2dB ±25.0dB、1 年以上経過をおえた 12 例の最終フォロー時の平均聴力は 60.4±21.7dB であった。12 例での初診時の聴力及び最終フォロー時の聴力レベルを下図に示す。１年以上経過をおえた 12 例の年間平均聴力変化は 3.2±4.1dB（0.0dB～11.3 dB）であっ

た。3 例で年間 5dB 以上の変化を認めた。



Ⅱ．遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2021 年 12 月の 8 年の間に当科難聴外来またはめまい外来を受診した新患症例のうち、遅発性内リンパ水腫症例は 28 例存在した。

初診時の平均年齢は 49.3 歳(24 歳-78 歳)であり、男性 12 例、女性 16 例であった。難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。めまい症状は全例に認め、進行性難聴は 1 例に認めた。

Ⅲ．　BOR 症候群の検討

1999 年から 2021 年に当科で人工内耳埋込術を施行した患者のうち、1 例に BOR 症候群を認めた。

症例は現在 4 歳 5 ヶ月の男児。胎生・出生時に問題なく、NHS(OAE)にて両側難聴指摘。ABR にて左右 50dB であった。両側耳瘻孔、右側頚瘻、左側水腎症を認め、父も片側難聴、両側耳瘻孔、側頚瘻を認めるとのことで、BOR 症候群が疑われた。2 か月時に BOR 症候群診断、EYA1 遺伝子変異を認めた。軽度難聴であったため、経過観察を行っていたが、2 歳時より難聴進行認め、2 歳 4 ヶ月時に ABR 両側 90dB 無反応となり HA 装用開始。その後も補聴器装用効果乏しく、3 歳 3 ヶ月時に左人工内耳埋込術施行した。

術後の装用閾値は良好であり、術後約 1 年で MAIS 16 (術前 2)，MUSS 7 (術前 2)、CI2004 (3 語文) の A+V 評価で 62.5%の正答率を認め、CI による聴覚活用を認めている。

D．考察

当科で経験した若年発症型感音難聴疑いの 50 症例を検討した。遺伝学的検査を行った 29 症例のうち、1 例で TMPRSS3 陽性、1 例で CDH23 陽性を認め、27 例では若年発症型感音難聴に合致する異常は検出されなかった。今後全エクソーム解析など更なる検討が必要と考えられる。また、今後の聴力経過を長期的に観察する必要があると考えられる。本人の難聴の自覚が乏しく、検診で指摘され難聴の発見に至った症例も散見され、健康診断での聴力検査の有用性が示唆された。初診時からの聴力変化は比較的

少ないが、まだ短期的なフォローにとどまっており今後の検討が必要である。

遅発性内リンパ水腫においては、全例中等度以上の難聴を認め、多くは高度および重度難聴症例であり、同側型が多く認められた。また、1例ではあるものの、難聴が進行した例を認めた。主にめまいが主訴となることが多い疾患ではあるが、本疾患においても、とくに残存聴力を認める例においては、注意深い聴覚管理が必要と考えられた。

BOR 症候群1例の人工内耳成績を検討した。本検討における症例は進行例であり、定期的な聴覚管理の重要性が示された。術後 1 年の段階で良好な人工内耳活用を認めているが、継続した評価が必要と考えられた。

Ｅ．結論

2014 年から 2021 年に当科で経験した若年発症型両側性感音難聴疑いの患者は 50 症例存在した。そのうち若年発症型両側性感音難聴の診断基準に含まれる遺伝子変異を認めた症例は 2 例のみであった。2014 年から 2021 年に当科で経験した遅発性内リンパ水腫の患者は 28 例存在した。中等度難聴が 5 例、高度難聴が 7 例、重度難聴が 16 例であった。病側の種類は同側型が 24 例、対側型が 4 例であった。1999 年から 2021 年までに BOR 症候群 1 例に対し、人工内耳埋込術を施行した。術後経過 1 年時点での人工内耳の成績は良好である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 63 巻 1 号 34-42

Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel). 2022 Mar 26;12(4):482.

Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel). 2022 Apr 6;12(4):543.

2.　学会発表

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。

令和３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の臨床情報の検討及び補聴器・人工内耳の効果に関する検討

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）

研究要旨
難聴（聴覚障害）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。難聴を来す疾患としては様々な原因・病態が考えられるが、本研究は複数の疾患を対象に、罹患者頻度、臨床実態および治療効果を把握することを目的とする。特に、共同研究施設との連携により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する。

Ａ．研究目的

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」、「ミトコンドリア難聴」、「遅発性内リンパ水腫」の４疾患に加え、「突発性難聴」、「急性低音障害型感音難聴」、「外リンパ瘻」、「自己免疫性難聴」、「ムンプス難聴」、「騒音性難聴」、「音響外傷」、「騒音性難聴」、「薬剤性難聴」、「遺伝性難聴」、「特発性両側性感音難聴」、「症候群性難聴」、「外耳・中耳・内耳奇形を伴う難聴」、「耳硬化症」、「先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴」、「メニエール病」を対象に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、疾患の罹患者頻度の把握、臨床実態および治療効果を把握することを目的に実施する後ろ向き観察研究である。

本研究では、特に、共同研究施設との連携により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する。

Ｂ．研究方法

後ろ向き観察研究(生体試料を用いない探索的研究)。難治性聴覚障害に関する症例登録レジストリを構築し（信州大学に設置)、Web ベースで症例の登録を行う。本施設および共同研究施設の研究者が ID およびパスワードを用いてアクセスし、各施設において匿名化した(個人情報を削除した)後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。研究代表者および研究分担者は収集したデータの解析を行い、疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに効果的な治療法に関する検討を行う。また研究の成果は「難治性聴覚障害に関する調査研究班」で検討を行い、診療ガイドライン等に反映する。

（倫理面への配慮）

各施設において匿名化した（個人情報を削除した）後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。

Ｃ．研究結果

・若年発症型両側性感音難聴

当施設で若年発症型両側性感音難聴としてレジストリに登録した症例は 19 例であった。うち、難聴の原因となる遺伝子変異が検出された症例が 7 症例であった。同定された原因遺伝子のうちわけは *MYO6* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*STRC* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子がそれぞれ 1 症例ずつであった。

19 症例のうち 17 例は 40 歳以下の若年発症であった。残り 2 例のうち 1 例は *MYH14* 遺伝子変異が検出されたが、確認された病歴では先天性難聴であるとのことだった。またもう 1 例は *MYO6* 遺伝子変異が検出されたが、この症例は 43 歳頃の発症とのことだが軽度難聴である間には難聴を自覚されず、進行して初めて難聴を発症したとされるケースが多数含まれていると思われる。

また、今回レジストリに登録した 19 症例のうち 13 例では進行性の訴えがあり、4 例が進行性不明､2 例が進行性なしとなっている。

遺伝形式としては孤発例が 4 例、常染色体優性遺伝形式が 12 例、常染色体劣性遺伝形式が 3 例であった。聴力像は 30dB 程度の軽度難聴から両側 100dB 以上の重度難聴まで様々な症例を含んでいる。補聴器を装用している症例が 8 例、人工内耳を用いている症例が 1 例であり、いずれの症例も補聴器もしくは人工内耳装用下での聴力閾値および語音聴取能の向上を認めている。

・また、本年度のレジストリ登録症例ではないが、本研究に関連して同定された *MYO6* 遺伝子変異を有する症例について簡単に報告する(論文として投稿中)。

症例：65 歳男性

病歴：40 歳頃までは難聴の自覚はなかったが 42 歳頃から両側難聴を自覚し始め、52 歳時から補聴器の装用を開始した。52 歳時

に当科を初診した。

経過:当科初診時、両側高音急墜型感音難聴を認めた。遺伝学的検査にて原因と考えられる *MYO6* 遺伝子変異が同定された。4 分法では右 68.8dB、左 55.0dB、最高語音明瞭度が両側とも 30%(90dB)であり、残存聴力活用型人工内耳（EAS）の適応と考えられ、右 EAS を施行した。術後は非術側も含め徐々に聴力の悪化を認めているが、人工内耳の装用効果は良好（単音節評価：CI2004 にて 83%）である。

また、類似した高音障害型感音難聴の娘にも同一の変異が同定され、当科にて定期的な聴力検査フォロー及び補聴器調整を行なっている。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴について、遺伝子検査の項目を満たす例が 19 例中 7 例で認められた。遺伝学的検査にて原因と思われる遺伝子変異が同定されたケースでも発症年齢や進行性については必ずしも診断基準を満たさないこともあり、臨床的には幅を持たせて遺伝学的検査を行なうことで診断の可能性が高まると考えられた。

聴力等の介入においても、若年発症型両側性感音難聴（疑い症例含む）19 例中 8 例で補聴器もしくは人工内耳装用中であり、今後の難聴の進行性などを踏まえ適切な治療を提供する上でもデータベース構築は有用であると考えられる。

E．結論

病歴、合併症などの臨床情報から若年発症型両側性感音難聴が疑われた症例もしくは多少発症年齢や進行性などに幅があってもそれを否定できない症例については遺伝学的検査を行うことが有用であると考えられた。

また、今後共同研究施設での研究を含めたデータベースの構築が進むことで、より多くの臨床情報が得られるようになると考えられる。

補聴器もしくは人工内耳の介入のある症例については聴取能の向上が認められ、こうした聴覚に対する適切な介入を推進する上でも大規模な検討は有効であると考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

１．植草智子、岩崎　聡、久保田江里、櫻井　梓、古館佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、高橋優宏：両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学　62：328-333、2021.

２．　渡辺佳奈、岩崎　聡、高橋優宏、小山田匠吾、古舘佐起子、岡晋一郎、久保田江里、櫻井　梓、植草智子：人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 31（１）：66-72、2021.

３．高橋優宏、岩崎　聡、古館佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一：若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケ

ンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 31:137-141、2021.

2. 学会発表

１． Iwasaki S: How do you think about criteria of CI for the adult patients with prelingual deafenss? Late-Implanted Prelingually Deaf and Central Plasticity. The Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Scientces 2021, 2021,12,10 (Austoralia)

２．岡晋一郎、高橋優宏、古館佐起子、小山田匠吾、岩崎　聡、宇佐美真一：当科における難聴遺伝子検査結果について. 第122回日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会　2021、5、15（京都、国立京都国際会館）

３．高木　嶺、岡晋一郎、岩崎　聡、高橋優宏、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳が奏功した MYO6 遺伝子変異による難聴の一例. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

４．岡晋一郎、西尾信哉、岩崎　聡、北尻真一郎、宇佐美真一：MYO6遺伝子変異による遅発性進行性難聴の臨床的特徴と in vitro 解析. 日本人類遺伝学会第66回大会　2021、10、13〜16（パシフィコ横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3.その他

令和３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

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴の臨床的特徴

研究分担者　佐野　肇（北里大学医療衛生学部）
研究協力者　新田　義洋（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
古木　省吾（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴と診断された 2 症例について、当科での臨床経過を検討した。いずれも若年で難聴を自覚し、難聴が進行するスピードは異なるが難聴の進行を認めた。遺伝学的検査で *CDH23* の病的多型が確認され若年発症型感音難聴と診断された。両症例共に高音障害型の感音難聴を呈し補聴器を装用して経過観察を行っているが、一例は重度難聴まで進行した。*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴では、難聴が進行する可能性が高く、補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性もあることを考慮しながら定期的な聴力経過観察を行う必要がある。

Ａ．研究目的

当科で経過観察を行っている *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について、その臨床経過を検討することにより今後の同疾患の診療にあたっての注意点を見出すことを目的に研究を実施した。

Ｂ．研究方法

診療記録から、*CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の 2 症例について臨床経過を調査した。

（倫理面への配慮）

個人を特定しうる情報は削除し、個人情報の推定につながる情報も可能な限り削除した。

Ｃ．研究結果

症例１

経過および検査所見

症例は 33 歳男性。20 歳頃から難聴を自覚していた。26 歳時に耳鳴と難聴の増悪を認めたため、近医耳鼻咽喉科を受診した。両側感音難聴と診断されステロイド加療を受けたが、聴力は改善せずに当院を紹介さ

れ受診した（初診時年齢：27 歳）。初診時の平均聴力(4 分法)は右 65.0dB､左 50.0dB(両側谷型)の感音難聴であった。鼓膜所見は正常であり､MRI 検査で内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、経過観察を行っていたが、難聴の進行を認めたため補聴器装用を開始した。兄と妹に難聴の家族歴があったため、遺伝学的検査を希望され実施した。その結果、*CDH23* の compound heterozygous 病的多型が確認されたため、若年発症型感音難聴と診断された。現在､平均聴力（4 分法）が右 100.0dB、左 101.3dB（高音急墜型）の感音難聴に進行したため、人工内耳埋込み術を提示している。

症例２

経過および検査所見

症例は 42 歳女性。10 代の頃から難聴を自覚し、37 歳頃から難聴が進行したため、近医耳鼻咽喉科より当院を紹介され受診した（初診時年齢：39 歳）。初診時の平均聴力（4 分法）は右 62.5ｄB、左 50.0ｄB（両側高音漸傾型）の感音難聴であった。鼓膜所見は正常で､MRI 検査上も内耳道､蝸牛に異常所見は認めなかった。内耳性難聴と診断し、補聴器装用を開始した。難聴の家族歴はなかった。難聴の原因精査のため、遺伝学的検査を希望され、*CDH23* の homozygous 病的多型が認められ若年発症型感音難聴の診断に至った。

現在、平均聴力（4 分法）は右 72.5dB、左 68.8dB（両側高音漸傾型）の感音難聴に進行しており、補聴器調整を定期的に行うことで聴覚によるコミュニケーションが可能である。

Ｄ．考察

両症例はいずれも *CDH23* 遺伝子による若年発症型感音難聴の症例であるが、診療経過を見返すと、いくつかの共通点を確認できる。いずれも若年発症型感音難聴の診断基準である 40 歳未満で発症し高音障害型の感音難聴を呈していた。難聴が進行するスピードは異なっていたが、いずれも明らかな難聴の進行を認め、補聴器装用を要していた。また、症例１では両側重度難聴となり、人工内耳の適応となるまでの難聴の進行を認めた。これらの症例から、難聴が進行する可能性が高いこと、難聴が進行した場合には補聴器装用が必要になり、さらに進行すれば人工内耳埋込み術の適応になる可能性もあることを考慮に入れて経過を観察していく必要があると考えられた。遺伝学的検査を行うことは、難聴の原因を確定させ的確に予後が予測できるようになり、適切な治療介入に至る可能性が高まる点で有意義であったと思われた。

Ｅ．結論

CDH23 遺伝子による若年発症型感音難聴では、高音障害型感音難聴を示し、難聴が進行する可能性が高い。難聴が進行した場合は補聴器装用や人工内耳埋込み術が必要になる可能性があることを想定しがら定期的な聴力経過観察を行っていく必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）

研究分担者　將積　日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の疫学的特徴を検討した。DEH では、確実例および同側型が全体の 6 割、一側例が殆ど、女性に多い、普通体重に多い、先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、聴覚症状では耳鳴の合併が半数にみられる、高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、喫煙・飲酒習慣は 1 割程度、家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。今後、登録症例を重ね、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価していく必要がある。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復、音や圧刺激によりめまいが誘発される。先行する高度難聴耳と同側に内リンパ水腫ができる同側型、対側にできる対側型に分けられる。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究

者の施設からの新たなデータの登録が開始された。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までにレジストリに登録されたDEH患者の疫学的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準（確実例or疑い例）、(4)疫学的調査項目（タイプ（同側型・対側型）、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因）、(5) 臨床的調査項目：治療内容、平衡機能検査、画像検査、聴覚検査、前庭機能検査結果、重症度分類（mRS）、重症度分類（聴覚障害）、平衡障害から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、先の(1)～(4)までに示した疫学的調査項目を中心にDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、診断基準で確実例は281例（59.3%）、疑い例は176例（37.1%）、回答なしが17例（3.6%）と確実例が多いものの、疑い例が4割を占めた。タイプでは同側型が289例(61.0%)、対側例が154例(32.5%)、回答なしが31例（6.5%）であり、同側型が全体の6割を占めていた。DEHの患側では右側が198例(41.8%)、左側が220例(46.4%)、両側が39例(8.2%)、回答なしが31例(6.5%)であり、一側例が約9割を占めた。性別では男性が202例（42.6%）、女性が265例（56.0%）、回答なしが7例（1.5%）と若干女性が多い結果であった。身長と体重から肥

満度を表す体格指数であるBMI（Body Mass Index）が算出可能であった315例に関して、WHO基準に準じて体型をやせ、普通、肥満に分けると、それぞれ27例（8.6%）、208例（66.0%）、80例（25.4%）となり、普通体重の割合が高かった。

先行する高度難聴の発症年齢の項目には354例が回答を得られ、0歳が48例(13.6%)、1歳～9歳が91例（25.7%）、10歳～19歳が33例(9.3%)、20歳～29歳が19例(5.4%)、30歳～39歳が33例（9.3%）、40歳～49歳が41例（11.6%）、50歳～59歳が41例（11.6%）、60歳～69歳が37例（10.5%）、70歳以上が11例（3.1%）であり、10歳未満が全体の3割と最も多い結果となったが、0歳から70歳台にかけて幅広く分布を示していた。

DEHの発症年齢の項目では445例において回答を得られ、0歳～9歳が8例(1.8%)、10歳～19歳が39例（8.8%）、20歳～29歳が47例（10.6%）、30歳～39歳が67例（15.1%）、40歳～49歳が69例（15.5%）、50歳～59歳が57例（12.8%）、60歳～69歳が82例（18.4%）、70歳～79歳が58例（13.0%）、80歳以上が18例（4.0%）であり、10歳台から70歳台まで広く分布していた。

先行する高度難聴の原因の項目は421例で回答が得られ、原因不明が最も多く200例（47.5%）、続いて突発性難聴が124例（29.5%）、ムンプス難聴が53例（12.6%）、中耳炎が18例（4.3%）の順であった。その他少数例の原因としては内耳奇形5例、手術4例、頭部外傷4例、高熱4例、アミノ配糖体抗菌薬および髄膜炎ではそれぞれ1例が報告された。

問診調査項目のうち聴覚症状では、耳鳴はありが236例（51.4%）、なしが149例（32.5%）、不明が74例（16.1%）、耳閉塞感はありが156例（33.8%）、なしが199例（43.1%）、不明が107例（23.2%）、自声強調はありが36例（7.8%）、なしが273例（59.3%）、不明が151例（32.8%）、聴覚過敏はありが43例（9.3%）、なしが273例（59.2%）、不明が145例（31.5%）であり、DEH患者の半数に耳鳴症状の合併がみられた。

既往歴では、高血圧はありが90例（19.7%）、なしが322例（70.3%）、不明が46例(10.0%)、糖尿病はありが33例(7.2%)、なしが381例(83.0%)、不明が45例(9.8%)、頭痛はありが76例（16.7%）、なしが268例（58.8%）、不明が112例（24.6%）、高脂血症はありが42例（9.2%）、なしが359例（78.2%）、不明が58例（12.6%）であり、既往歴はいずれも20%未満と少なかった。

嗜好歴では、喫煙習慣はありが58例（12.6%）、なしが285例（62.0%）、不明が117例（25.4%）、飲酒習慣はありが54例（11.8%）、なしが279例（60.8%）、不明が126例（27.5%）であり、どちらも1割程度に止まった。

環境要因では、ストレスはありが105例（22.9%）、なしが94例(20.5%)、不明が260例（56.6%）、過労はありが77例（16.8%）、なしが117例(25.5%)、不明が264例(57.6%)、

睡眠不足はありが 75 例(16.3%)、なしが 115 例 (25.1%)、不明が 269 例 (58.6%) であり、不明が多い結果となった。

家族内発症はありが 2 例 (0.4%)、なしが 259 例 (57.3%)、不明が 191 例 (42.3%) であり、家族内発症は殆どなく、遺伝的要因の関与は明らかではなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

DEH の診断基準は 2017 年に改定され、確実例と疑い例に分類された。疑い例は、①片側または両耳が高度難聴ないし全聾、②難聴発症より数年～数 10 年経過した後に、持続時間が 10 分程度から数時間程度の発作性の回転性めまいを誘因なく反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において片耳または両耳が高度難聴ないし全聾、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前値障害の所見を認める、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。DEH の医療費助成対象者は、確実例と診断され、重症度分類の 3 項目が全て 4 点以上と定められている。今後、確実例と疑い例の間で重症度分類の比較をすることで、医療費助成の対象者に疑い例も含まれるかどうかあきらかにする必要がある。

DEH のタイプには、先行する高度難聴に続発して高度難聴耳に内リンパ水腫が生ずる同側型と先行する高度難聴耳とは対側の良聴耳に内リンパ水腫が生ずる対側型に分けられている。対側型については、先行する高度難聴とは関係なく対側の良聴耳に生じたメニエール病と鑑別が困難なこともあり、独立した疾患であるかについての異論がある。今後、同側型と対側型との間で重症度を比較するは、医療費助成の対象として対側型も同側型と同等に扱う必要があるかどうかの判断に役立つものとのと考えられる。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について DEH 臨床的の臨床的特徴を検討した。DEH の臨床的特徴として、確実例と同側型が全体の約 6 割を占め、一側例が殆どで両側例は 8.2%のみであることが明らかとなった。さらに、DEH の疫学的特徴として、①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は 1 割程度、⑨家族内発症はごく僅かであるこ

とが明らかとなった。同じ内リンパ水腫疾患であるメニエール病では、厚労省メニエール病調査研究班ならびに前庭機能異常調査研究班の疫学調査により女性が全体の約6割という調査結果が出おり、今回のDEH患者においても同様の傾向で確認されたが、メニエール病の発症年齢が 40 歳台から 50 歳台にピークを認めるのに対し、DEH では 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布している点では相違が確認された

Ｅ．結論

DEH症例登録レジストリにて、令和元年度に登録された 474 例の解析からその疫学的特徴を検討した。DEHでは①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は10歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は1割程度、⑨家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。次年度も登録症例を重ねることで、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価することができると考える。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

1. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y. Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops: A prospective study. Acta Otolaryngol. 2021;141(10):907-14.
2. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere’s disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-83.
3. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere’s disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021; 48:15-22.
4. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical

vestibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols. 2(4):e0064, April 2021.

5. 浅井正嗣、上田直子、將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の基準値測定の試み. Equilibrium Res. 2021;80(3): 167-73.

2. 学会発表

1. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 将積日出夫. 重心動揺検査における外周面積ロンベルグ率 1 未満の検討. 第 36 回耳鼻咽喉科情報処理研究会. 2021/01/16, 富山 (オンライン).
2. 將積日出夫.「日本初の新規医療」難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する中耳加圧装置による中耳加圧治療の開発と短期成績. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
3. 髙倉大匡, 將積日出夫. 視覚・回転同時刺激によって生じる主観的感覚の強さと関連する大脳皮質領域の検討. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会. 2021/05/12-15, 京都.
4. 赤荻勝一, 大井祐太朗, 將積日出夫. フレンツェル眼鏡用小型無線赤外線カメラシステムの使用経験 (第三報). 2021/05/12-15, 京都.
5. 滝井康司, 山田貴裕, 大井祐太朗, 伊東伸祐, 髙倉大匡, 將積日出夫, 宮本康裕, 肥塚 泉. 慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討 (第二報) ーAMED「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の有用性に関する研究班」多施設共同研究. 第 38 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2021/08/21, 秋田 (オンライン).
6. 伊東伸祐, 伊東伸祐, 將積日出夫他. 遅発性内リンパ水腫全国疫学調査 (第一次調査). 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京(オンライン).
7. 赤荻勝一, 將積日出夫 他. Ocular flutter の一例. 第 31 回日本耳科学会. 2021/10/13-16, 東京 (オンライン).
8. 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh, 和田佳郎, 浅井正嗣, 將積日出夫. 難治性慢性めまい患者に対する感覚代行刺激を用いた体平衡訓練効果と大脳皮質活動に及ぼす影響の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
9. 伊東伸祐, 將積日出夫, 北原 糺, 宇佐美真一, 難治性聴覚障害に関する調査研究班. 症例登録レジストリを用いた遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集および解析.

第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

10. 大井祐太朗, 將積日出夫, 池田卓生, 渡辺行雄, 髙倉大匡, 上田直子, Do Tram Anh. ENG と VOG の眼振解析システムの比較検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
11. 滝井康司, 將積日出夫, 髙倉大匡, 藤坂実千郎, 大野秀晃. 改良型 BPPV 治療練習用頭部模型による Epley 法―現行模型との比較. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
12. 前田千尋, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. 重心動揺検査ロンベルグ率 1 未満の出現率と加齢との関係. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
13. 山田貴裕, 髙倉大匡, 將積浩子, 將積日出夫. 左鎖骨下動脈盗血症候群の一例. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京 (オンライン).
14. 上田直子, 浅井正嗣, 政二 慶, Do Tram Anh, 前田千尋, 將積日出夫. 重心動揺検査への機械学習の利用. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
15. Do Tram Anh, 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. Research on the application of machine learning in vestibular disease diagnosis. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).
16. 吉村裕一郎, 大井祐太朗, 池田卓生, 將積日出夫. 画像解析のための AI を用いた眼振運動解析手法の検討. 第 80 回日本めまい平衡医学会. 2021/11/10-11, 東京(オンライン).

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。

令和３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

CDH23 遺伝子多型例における聴力像の検討

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
CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例において聴力経過を検討した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

A．研究目的

先天性難聴は､1～2/1000 児に認められる最も頻度が高い先天性疾患の 1 つであり、その約 50～60%は遺伝的要因による遺伝性難聴であると考えられている。遺伝性難聴は、他疾患の合併の有無により、症候群性遺伝性難聴と非症候群性遺伝性難聴に分類され、さらに非症候群性遺伝性難聴は遺伝形式により、DFNA(常染色体優性遺伝)、DFNB(常染色体劣性遺伝)、DFNX(X 連鎖性遺伝)に分類される。DFNB の原因遺伝子として、現在までに約 70 種が同定されており、本邦では、*SLC26A4* 遺伝子や *CDH23* 遺伝子に遺伝子多型が同定されることが多い。特に *CDH23* 遺伝子は、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の 1 つで、*CDH23* 遺伝子変異例では、難聴は徐々に進行することが多いと報告されている。今回われわれは、*CDH23* 遺伝子に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験したので、臨床像を報告するとともに聴力経過について検討した。

B. 症例提示

症例１：15 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。

家族歴：両親と弟には難聴を認めず。
現病歴:6 歳時に受けた就学時検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、12 歳時に両耳に耳かけ型補聴器の装用を開始した。その後も徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で右高度/左重度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=83.3dB HL、左耳=91.7dB HL）を認めた（図 1A)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=55%(90dB HL)、左耳=25%(80dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例２：21 歳、男性
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：17 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され総合病院耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=41.7dB HL、左耳=66.7dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=95%(80dB HL)、左耳=85%(90dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。

症例３：17 歳、女性。
主　訴：両側難聴。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：両親と姉には難聴を認めず。
現病歴：10 歳時に受けた学校検診で難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診。難聴はあるが補聴器を装用するほどではないと診断され、定期的に聴力評価のために受診していた。徐々に難聴が進行したため、難聴の原因精査目的で当院を紹介受診した。
検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜には異常所見を認めず、純音聴力検査で両側中等度感音難聴(3 分法での平均聴力閾値は右耳=51.7dB HL、左耳=40.0dB HL）を認めた（図 1B)。語音弁別検査で最高語音明瞭度は、右耳=85%(80dB HL)、左耳=95%(50dB HL)であった。側頭骨高分解能 CT 検査で、内耳形態異常は認めなかった。
上記の 3 症例において難聴の原因精査のため遺伝学的検査を施行することとした。症例 1 では 12 年、症例 2 では 5 年、症例 3 では 8 年にわたって聴力経過を追うことができたので、聴力経過を解析した。

Ｂ．研究方法

遺伝学的検査は、「難聴の遺伝学的検査（NGS 法：対象は 19 遺伝子 154 変異)、株式会社ビー・エム・エル」にて 1 次スクリーニングをおこない、2 次スクリーニングは信州大学との共同研究で行った。また、難

聴の進行度を算出するため､3 分法による平均聴力閾値を経時的にプロットして散布図を作成し、近似直線を描き（Microsoft Excel for Mac® 2016 を使用)、近似直線の傾きを難聴の進行度（dB HL/年）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、浜松医科大学と信州大学の研究倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析を行う前に、患者に遺伝学的検査について十分に説明し、インフォームド・コンセントを得た後、末梢血を採血した。

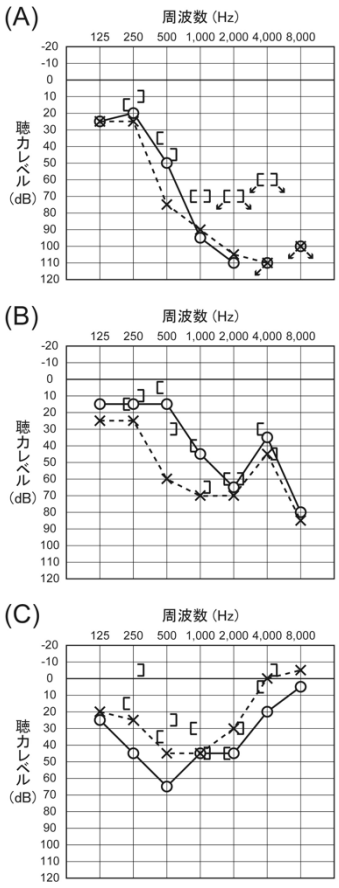


図 1 初診時のオージオグラム（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3)

Ｃ．研究結果

遺伝学的検査について

症例 1 には、*CDH23* に:p.P240L (c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.G1799W (c.5395G>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 2 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.R2029W (c.6085C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型､症例 3 には､*CDH23* に p.P240L(c.719C>T) ヘテロ接合型のミスセンス多型と p.A25Pfs*29 (c.71delA) ヘテロ接合型のフレームシフト多型が同定された。

聴力について

オージオグラムは、症例 1 では左右対称であったが（図 1A)、症例 2 と症例 3 では左右差を認めた(図 1B、1C)。散布図を作成すると、症例 1 と症例 2 では聴力の変動はほとんどなく経時的に徐々に難聴が進行していたが（図 2A、2B)、症例 3 では聴力がかなり変動していた(図 2C)。難聴の進行度は、症例 1 では､右耳=1.4dB HL/年､左耳=0.7dB HL/年、症例 2 では、右耳=1.2dB HL/年、左耳=2.4dB HL/年、症例 3 では、右耳=1.5dB HL/年、左耳=-0.7dB HL/年であった。

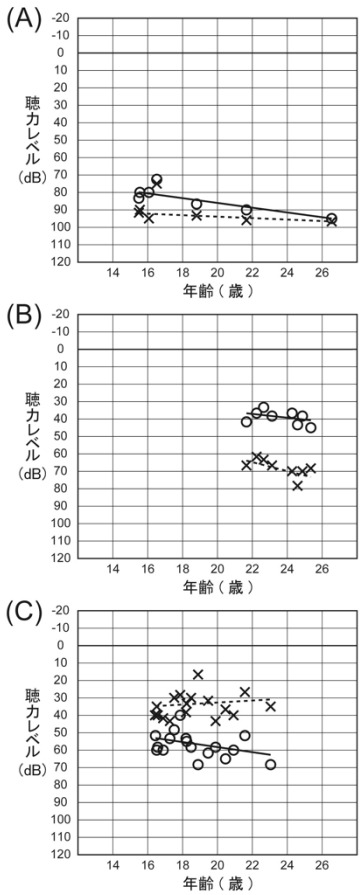


図２　平均聴力閾値を経時的にプロットして作製した散布図と近似曲線（A：症例 1、B:症例 2、C:症例 3）○は右耳の平均聴力閾値、×は左耳の平均聴力閾値、実線は右耳の近似曲線、破線は左耳の近似曲線を示す。

D．考察

CDH23 遺伝子は、非症候群性常染色体劣性遺伝性難聴(DFNB12)およびアッシャー症候群タイプ 1D (USH1D) の原因遺伝子である。*CDH23* 遺伝子多型と、DFNB12/USH1D の発症には、遺伝型-表現型相関があることが知られている。*CDH23* 遺伝子多型を、蛋白質合成が途中で中断される Truncating 多型(T 多型)と、蛋白質合成が途中で中断されない Non-truncating 多型 (NT 多型) に分類したとき、T 多型/T 多型では USH1D になることが多く、T 多型/NT 多型、NT 多型/ NT 多型では DFNB12 を呈することが多いとされている。今回の 3 症例の中で、症例 1 と 2 は NT 多型/ NT 多型、症例 3 は T 多型/NT 多型で DFNB12 を発症しており、これまでの報告と同様であった。

CDH23 遺伝子多型によって生じる難聴は、先天性から 20 歳頃までに発症し、徐々に進行することが多いと報告されている。高音漸傾型のオージオグラムを呈することが多く、若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈することもある。症例 1 は 6 歳、症例 2 は 17 歳、症例 3 は 10 歳で難聴を指摘され徐々に難聴が進行しており、3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるものの両耳とも徐々に難聴が進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度にも左右差を認め、非典型例と思われた。

E．結論

CDH23 に遺伝子多型を同定することができた 3 症例を経験した。3 例とも若年発症型両側性感音難聴に該当する聴力像を呈していた。聴力経過について解析したところ、症例 1 と症例 2 は高音漸傾型のオージオグラムを呈しており、多少の左右差はあるも

のの両耳とも徐々に進行しており、これまでに報告されていた *CDH23* 遺伝子多型例の臨床像とほぼ同じであった。一方、症例 3 は、皿形のオージオグラムを呈しおり、聴力は経過とともにかなり変動し、難聴の進行度も左右差を認め、非典型例と思われた。*CDH23* 遺伝子多型例でも症例 3 のように非典型的な経過を示すことがあり、臨床経過を追う際には注意する必要があると思われた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1）中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 31, 377-382, 2021.

2）中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 64, 270-276, 2021.

3）中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 114, 347-352, 2021.

4）中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床, 補冊 156, 47-50, 2021.

5）増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 156: 16-20, 2021.

6）大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 156: 21-25, 2021.

7）喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸.　軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 156:　56-60, 2021.

2. 学会発表

1）中西啓, 喜夛淳哉, 新村大地, 別所佑樹, 細川久美子, 水田邦博, 三澤清. 当院耳硬化症例における術前 CT 所見と聴力像の検討 . 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会: 2021.10.14-16, ダイワロイネットホテル東京有明.

2）中西啓, 喜夛淳哉, 西尾信哉, 宇佐美真一, 三澤清. *TECTA* 遺伝子変異が同定された非症候群性難聴家系における聴力象の検討. 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会: 2021.10.21-22, 昭和大学上條記念館.

H. 知的財産権出願・登録状況（予定を含む。）

令和 3 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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例の報告

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）
研究協力者　杉本　賢文　（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）の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す疾患である。アッシャー症候群（指定難病 303）は難聴に網膜色素変性症を伴い、視覚聴覚二重障害を呈する疾患である。タイプ 1、タイプ 2、タイプ 3 の 3 種類に分類されており、それぞれの原因遺伝子として 9 種類（MYO7A、USH1C、CDH23、PCDH15、USH1G、USH2A、GPR98、DFNB31、CLRN1）が報告されている。遅発性内リンパ水腫（指定難病 305）は、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。重度のめまい症状のため日常生活が困難となることもある。鰓耳腎症候群（指定難病 190）は頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を 3 主徴とし常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。現在でも約半数で原因遺伝子が不明である。ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴、虹彩の色素異常、前頭部白髪、眉毛の合流などを特徴とした常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。原因遺伝子として 6 種類（PAX3、SOX10、MITF、EDNRB、EDN3、SNAI2）が報告されており、症状や遺伝学的な特徴から 4 つの型に分類されている。いずれの疾患においても、病態の解明、原因遺伝子のさらなる同定、治療法の開発が必要であり研究の加速が期待されている。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンブルグ症候群例のレジストリ登録症例につき詳細を検討する。

Ｂ．研究方法

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、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫症、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群例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）

Ｃ．研究結果

（若年発症型両側性感音難聴代表例）

症例　44 歳　男性

現病歴:3 歳時に両側耳鳴症状を発症し近医受診した際、両側の軽度難聴を指摘された。難聴は徐々に悪化し 41 歳時に当院を紹介受診された。当院受診時には両側 40dB 程度（4 分法）の高温漸傾型の聴力型であった。画像検査では明らかな中内耳異常は認めず、明らかな難聴家族歴は認めなかった。難聴遺伝子検査の希望は無く実施していない。

（アッシャー症候群代表例）

症例　20 歳　女性　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症状あり。3 歳時に ABR にて難聴の診断を受け補聴器装用開始。その後徐々に聴力悪化し、現在は両側 70dB 程度（4 分法）の聴力レベルである。先天性難聴に対する遺伝子検査では異常を認めなかった。（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を受ける。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。

（遅発性内リンパ水腫代表例）

症例　19 歳　女性

現病歴：11 歳時にムンプスにて左耳聴力を失聴。18 歳になり聴力変動を呈さない回転性めまい発作が頻発するようになったため当院を紹介受診。左方向への自発性眼振を呈しており、聴力検査では右耳正常聴力であったが、左耳に重度難聴を認めた。造影 MRI にて内リンパ水腫評価を行ったところ、右耳には水腫は認めなかったが、左耳では前庭・蝸牛に著明な内リンパ水腫を認めた。エアーカロリックテストでは半規管麻痺所見は認めなかったが、cVEMP では左側の低下傾向を認めた。以上を総合し、左遅発性内リンパ水腫と診断した。

（鰓耳腎症候群代表例）

症例　18 歳　女性

現病歴：母親、妹 2 人が他院にて鰓耳腎症候群症候群と確定診断を受けている方。排

膿を繰り返すため幼少期に耳瘻孔手術、頸部瘻孔手術を実施。言語発達の遅滞傾向も認めるため 3 歳時に小児難聴児専門施設を初診し聴覚管理を受けておられた。その後、当院を初診。右耳は 40dB 程度（4 分法）の混合性難聴、左耳は 70dB 程度（4 分法）の伝音成分主体の混合性難聴を呈しており、CT で精査したところ両耳共に内耳道嚢状拡張、蝸牛神経管拡張、蝸牛軸低形成、蝸牛回転発育不全、ツチ骨・キヌタ骨の形成不全および等を認めた。補聴器装用を行い経過観察を続けている。

（ワーデンブルグ症候群代表例）

症例　1 歳　男性

父親は先天性高度難聴と右青色虹彩、母親は先天性高度難聴の家族歴あり。本児にも両側 100dB 以上の先天性難聴、右青色虹彩、毛髪色素異常を認め、気管支軟化症を併発し CPAP 使用していた。ワーデンブルグ症候群を疑い遺伝子検査を行ったところ MITF 遺伝子に変異を認め確定診断を行った。CT・MRI では中内耳に明らかな異常所見は認めなかった。1 歳 1 ヶ月時に両側人工内耳植込術を実施。聴覚療育を併用し言語訓練を実施している。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴登録例の難聴の程度は中等度から重度までと幅広く、進行速度も様々であった。診断には遺伝子検査が必須であるため、当院でも積極的に遺伝子検査を提案しているが、検査を希望されない患者さんも多く、疑い例としての登録が増える結果となった。難聴が進行するまで医療機関を受診されない例が散見され、本疾患啓蒙の必要性を感じた。レジストリ登録のデータを活用することにより、若年発症型両側性感音難聴発症に関わる新たな遺伝子が同定や、進行に関与するリスクファクターの解析などが期待されている。

網膜色素変性症の患者に感音難聴を認めた場合、アッシャー症候群（タイプ 3）と診断すべきか、網膜色素変性症に既知の感音難聴が合併したものと診断すべきか苦慮することが多い。既知のアッシャー症候群（タイプ 3）遺伝子は少なく、遺伝子検索を行っても解決しないことが多い。レジストリ登録データの活用によりアッシャー症候群（タイプ 3)の原因遺伝子が新規に同定されることが期待される。

鰓耳腎症候群は常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症が多い。当院にて登録を行った症例も家族歴を有していることが多く比較的容易に診断が行えた。家族歴が無い症例では確定診断に難渋する症例もある。外耳奇形に耳瘻孔を伴う症例などでは、本疾患の可能性を考え対応が必要となる。また、予後に大きく関わるのは腎障害であるため腎臓内科との連携が欠かせない。

当院では内リンパ水腫に対する造影 MRI を用いた評価を続けている。今回登録を行った全ての症例において造影を用いた内リンパ水腫評価を行っており、全例にて内リンパ水腫の存在を確認している。一側性の高度難聴を呈してから、めまい所見を呈す

るまでに 20 年以上経過している例も多く存在した。レジストリ登録により、めまい症状発症に関わる因子の同定などが期待される。

ワーデンブルグ症候群は先天性の感音難聴と共に、虹彩の色素異常や前頭部白髪など特徴的な所見を呈する上、常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症も多い事もあり比較的診断が行いやすい。当院にて登録を行った症例は先天性の高度難聴により人工内耳適応となった症例が多く存在した。全国的にレジストリ登録例が少ない中、当院を含めた東海地方からの登録数が多く、関連遺伝子の地域差が示唆された。

Ｅ．結論

若年発症型両側性感音難聴 10 例、アッシャー症候群の 6 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 5 例、ワーデンブルグ症候群 10 例について報告した。本レジストリ登録により、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

Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.

Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.

Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.

Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.

Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.

Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T,

Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021. https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、曾根三千彦 Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討 Otol Jpn 32:136-142,2022

2. 学会発表

第 80 回 めまい平衡医学会総会学術講演会 令和 3 年 11 月 10 日～11 月 12 日 MRI にて観察された卵円窓への球形嚢接触を伴う著明前庭内リンパ水腫症例の前庭所見の特徴. 杉本賢文、片山直美、吉田忠雄、寺西正明、曾根三千彦

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

令和 3 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

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（臨床的特徴の検討）

研究分担者　北原　糺（奈良県立医大耳鼻咽喉科）

研究要旨
指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成 30 年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和 3 年度も登録が行われた。また、DEH に関する全国疫学調査の 2 次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国 86 施設から 474 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEH の初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、発作頻度は月 1 回以上が約半数、薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、有酸素運動や水分摂取療法は 3 割で実施、保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは 1 割未満、平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たず、内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、重症度分類 3 項目いずれも正常から軽症例が多く、今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ねて、重症例と対象外の軽症例との疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ａ．研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復する。DEH 患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な同一の症例登録レジストリが平成 30 年度に構築された。令和元年度から構築された DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設からの新たなデータの登録が開始さ

れた。

また、令和2年度にDEHに関する全国疫学調査（1次調査）が行われたが、本年度は1次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした2次調査を行い、2次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和3年度末までに全国86施設（うち30施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計474例のDEH患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和3年度末までに登録されたDEH患者の臨床的特徴を検討した。

Ｂ．研究方法

DEHの症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準、(4)疫学的調査項目（タイプ、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因)、(5) 臨床的調査項目：治療内容（保存的治療（有酸素運動、水分摂取療法、イソソルビド、ATP製剤、ビタミンB12製剤、抗不安薬、ステロイド全身投与、ステロイド鼓室内投与、中耳活療法、内リンパ嚢開放術、選択庭前低機能破壊術（前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与)）の有無)、平衡機能検査（温度刺激検査（半規管麻痺（CP）の有無)、cVEMP（反応低下または無反応)、内リンパ水腫推定検査（フロセミドVOR、グリセロールcVEMP、フロセミドcVEMP))、画像検査（内耳造影MRI検査)、聴覚検査（純音聴力検査、グリセロールテスト、蝸電図)、重症度分類(mRS)、重症度分類(聴覚障害)、重症度分類（平衡障害）から構築される。

令和3年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の30施設および全国疫学調査（2次調査）において回答を得られた56施設の計86施設から474症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、めまい発作の頻度と先の(5)に示した初診時の臨床的調査項目をDEHの474症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

Ｃ．研究結果

症例登録レジストリに登録されたDEHの474症例中、発作頻度が一定せずが189例（41.5%)と最多であり、月1回が138例(30.3%)、週1回が74例(16.3%)、年1回が54例（11.9%）の順であり、約半数で発作頻

度が月 1 回以上であった。

保存的治療法については、有酸素運動は実施ありが 123 例（29.4%）、なしが 296 例（70.6%）、水分摂取療法の実施はありが 140 例（33.3%）、なしが 281 例（66.7%）、イソソルビドの使用ありが 270 例（61.1%）、なしが 172 例（38.9%）、ATP 製剤の使用ありが 218 例（50.1%）、なしが 217 例（49.9%）、ビタミン B_{12} 製剤の使用ありが 164 例（38.0%）、なしは 268 例（62.0%）、抗不安薬の使用ありが 49 例（11.7%）、なしが 371 例（88.3%）、副腎皮質ステロイド薬の全身投与ありが 64 例（14.7%）、なしが 367 例（84.6%）、不明が 3 例（0.7%）であった。また、副腎皮質ステロイド薬の全身投与のうち点滴によるものが 27 例（42.2%）、内服によるものが 37 例（57.8%）であった。副腎皮質ステロイド薬の鼓室内投与はありが 13 例（3.0%）、なしが 424 例（96.8%）、不明が 1 例（0.2%）、中耳加圧治療は実施ありが 19 例（4.3%）、なしが 420 例（95.7%）であり、保存的治療法ではイソソルビドと ATP 製剤の使用頻度が高い結果となった。

保存的治療以外の治療法では、内リンパ嚢開放術は実施ありが 21 例（4.8%）、なしが 412 例（95.2%）、選択的前庭神経切断術は実施ありが 1 例（0.2%）、なしが 432 例（99.5%）、不明が 1 例（0.2%）、ゲンタマイシン鼓室内投与は実施ありが 6 例（1.4%）、なしが 427 例（98.4%）、不明が 1 例（0.2%）であり、DEH に対するこれらの治療法の実施頻度は保存的治療の各種薬剤に比べて低率であった。

次に臨床検査項目の結果を示す。前庭機能検査では温度刺激検査は施行率 40.3%であり、施行例 191 例中 CP が 145 例（75.9%）、正常が 46 例（24.1%）、前庭誘発筋電位（Vestibular evoked myogenic potential：VEMP）は施行率 22.4%であり、施行例 106 例中反応減弱が 36 例（34.0%）、無反応が 39 例（36.8%）、正常が 31 例（29.2%）であった。蝸牛系の内リンパ水腫推定検査ではグリセロールテストは施行率 8.9%であり、施行例 42 例中陽性が 21 例（50.0%）、陰性が 21 例（50.0%）、蝸電図は施行率 8.2%であり、施行例 39 例中異常-SP が 16 例（41.0%）、正常が 23 例（59.0%）であった。前庭系内リンパ水腫推定検査ではグリセロール VEMP、フロセミドテスト、フロセミド VOR、フロセミド VEMP の施行率がそれぞれ 0.4%、3.8%、3.2%、4.4%に止まった。前庭機能検査に比して内リンパ水腫推定検査の施行率は低く、いずれも施行率が 1 割未満であった。

内リンパ水腫を可視化可能な内耳造影 MRI 検査は施行率が 20.5%であり、施行例 97 例中水腫ありが 85 例（87.6%）、水腫なしが 12 例（12.4%）であり陽性率が高い結果であった。

めまいによる日常生活における障害度を測る質問紙検査である DHI（Dizziness Handicap Inventory）は 80 例（16.9%）で施行されており、合計点の平均点が 42.7（標準偏差 23.0）であり、重症とされる 46 点以上を 36 例（45.0%）に認めた。各評価尺度については身体面（DHI-P）が平均点 10.8（標準偏差 7.4）、感情面（DHI-E）が平均点 15.5

（標準偏差 9.2）、機能面（DHI-F）が平均点 16.1（標準偏差 10.7）であった。

聴力検査では、数値データが入力された 457 例について解析を行い、平均値（標準偏差）を算出した。初診時患側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力はそれぞれ 67.4dB（29.2）、77.7dB（35.0）、74.8dB（36.6）であった。また初診時患側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴が約 6 割を占めていた。

一方、初診時対側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力は、それぞれ 43.6dB(34.2)、50.9dB(40.6)、46.6dB（41.5）であった。また初診時対側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴は約 3 割であった。

次に初診時の重症度分類の結果を示す。mRS は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 21 例（4.8%）、1 点が 234 例（53.9%）、2 点が 135 例（31.1%）、3 点が 27 例（6.2%）、4 点が 17 例（3.9%）であり、比較的軽症な例が多く、平均点は 1.5 点（標準偏差 0.8）であった。平衡機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 118 例（27.4%）、1 点が 224 例（52.1%）、2 点が 66 例（15.3%）、3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）であり、こちらも比較的軽症な例が多く、平均点は 1.0 点（標準偏差 0.8）であった。聴覚機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 220 例（50.8%）、1 点が 74 例（17.1%）、2 点が 68 例（15.7%）、3 点が 28 例（6.5%）、4 点が 43 例（9.9%）であり、同様に比較的軽症な例が多くみられたが、重症である 4 点の例が他の 2 項目に比べ多い結果となった。平均点は 1.1 点（標準偏差 1.3）であった。今回、重症度分類 3 項目すべてで重症となる医療費助成該当者は確認することができなかった。

D．考察

DEH は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された 474 例について臨床的特徴の検討を行った。DEH の初診時の臨床的特徴として、発作頻度が月 1 回以上は約半数を占め、治療法としては、薬物治療が主体であり、中でもイソソルビドと ATP 製剤の使用例が比較的多いことが明らかとなった。また、有酸素運動や水分摂取療法は全体の 3 割程度で行われていた。これに対して、保存的治療に抵抗を示し、めまい発作を繰り返す難治例に対して推奨されている治療法（中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与）については、実施例はそれぞれ 19 例、21 例、1 例、6 例であり、合計 47 例（9.9%）であった。これらの治療法の集計結果より、今回登録された 474 例の殆どが保存的治療のみでめまい発作が制御された比較的軽症例か、対側型で聴力変動のみでめまい発作を伴わない症例であった可能性が示唆された。

臨床検査結果のうち平衡機能検査では、

温度刺激検査は 4 割の症例で実施されていたが、前庭誘発筋電位の施行率は 2 割程度であり、末梢前庭障害の診断法として前者の方が一般的であることが明らかとなったが、いずれも半数に満たなかった。

今回、症例レジストリに登録された 474 例のうち約 4 割は疑い例であった。DEH は、2017 年に改定された診断基準により確実例と疑い例に分類され、疑い例は、①片側または両耳が高度難聴（全聾）、②難聴発症に続発するメニエール病様発作を反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという 4 項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状 4 項目に検査所見として①純音聴力検査において高度難聴（全聾）の確認、②平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振または体平衡障害など内耳前庭障害の所見を確認、③神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEH と類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見 4 項目の全てを満たした場合に診断される。めまい発作時の眼振が観察できない症例も少なくないため、平衡機能検査による前庭障害所見は検者所見②を満たすために貴重な情報となる。今回、温度刺激検査や前庭誘発電位の実施率が過半数に満たなかったことは、疑い例の登録が多くなった原因の一つではないかと推定される。

内リンパ水腫推定検査では、グリセロールテスト、蝸電図、フロセミドテスト、グリセロール VEMP、フロセミド VEMP、フロセミド VOR が行われたが、施行率はいずれも 1 割未満と低く、内耳造影 MRI 検査も約 2 割の例でしか実施されていなかった。内リンパ水腫推定検査は、内リンパ水腫耳の診断のために行われる。そのため、片側性と診断されている症例の中に存在する両側性内リンパ水腫の検出に役立つ可能性がある。内リンパ水腫の両側化と重症度との関係を明らかにするためにより導入することが望ましいと考えられる。

初診時の重症度については mRS、平衡障害、聴覚障害のいずれの項目においても正常～軽症例が多い結果となった。平衡障害の重症度では 3 点が 21 例（4.9%）、4 点が 1 例（0.2%）と少なく、それが難治例に対して行われる中耳加圧治療以降の段階的治療の実施例が少なかった理由ではないかと考えられる。また今回の調査では重症度分類 3 項目すべてで重症となり医療費助成の対象となる患者は登録を確認することができなかった。今後、登録症例を重ねることで、該当者と非該当者の差異について検討していく必要がある。

E．結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和元年度から令和 3 年度末までに登録された 474 例の解析からその初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、①発作頻度は月 1 回以上が約半数、②薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、③有酸素運動

や水分摂取療法は3割で実施、④保存的治療に抵抗して中耳加圧治療以降を実施したのは1割未満、⑤平衡機能検査では温度刺激検査と VEMP の実施は半数に満たない、⑥内リンパ水腫推定検査はいずれも 1 割未満の実施率、⑦初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、⑦重症度分類3項目いずれも正常から軽症例が多い、⑧今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった、ことが明らかとなった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ね、重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

6. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H: Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 11: e17191, 2021.
7. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T: Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol. 12: e656157, 2021.
8. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K: Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease. Front. Neurol. 12: e722217, 2021.
9. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S: Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg. 8: e671624, 2021.
10. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N: Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci. 11: e360, 2021.
11. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the

posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol. 141: 671-677, 2021a.

12. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol. 141: 1033-1037, 2021b.
13. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T: Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 48: 400-407, 2021.
14. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T: Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 17: 121-126, 2021.
15. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T: Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 17: 536-540, 2021.

2. 学会発表

17. 北原　糺、田浦晶子: めまいの診断と治療：手術治療. 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・教育講演, 2021.05, 京都
18. 西川大祐、植田景太、伊藤妙子、乾　洋史、北原　糺: 原因不明のめまい症として紹介された症例の結果と考察. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
19. 藤田裕人、小泉敏三、伊藤妙子、乾洋史、北原　糺: めまい・難聴を繰り返す疾患と内耳造影 MRI による内リンパ水腫陽性率. 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2021.08, 秋田
20. 北原　糺: めまいの手術. 第31回日本耳科学会・教育セミナー, 2021.10, 東京
21. 藤田裕人、伊藤妙子、塩崎智之、大山寛毅、乾　洋史、山中敏彰、北原　糺: 一側性メニエール病患者におけるストレスと水腫の関係性について. 第80回日本めまい平衡医学会, 2021.11, 東京
22. 北原　糺: 難治性めまいに対する手術治療とリハビリテーション. 第80回日本めまい平衡医学会・教

育セミナー，2021.11，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

特になし。

2．実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。

令和 3 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

当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の症例報告

研究協力者　道田　哲彦（神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科）
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）
研究協力者　山崎　博司（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、アッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴と診断された症例を報告する。アッシャー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ため、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。中等度難聴例でも今後の聴力経過次第では人工内耳適応となる可能性があり、長期的なフォローアップが必要である。若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患であり、発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なるが、長期の療養が必要な疾患と認識し対応する必要がある。

A．研究目的

本研究は、当科におけるアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴の臨床像を検討し、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

アッシャー症候群に関しては眼科（神戸アイセンター病院）で網膜色素変性症と診断され、書面による同意を得て行った網膜変性の遺伝子検査の結果、アッシャー症候群と診断された症例、および既知の原因遺伝子の変異は同定されていないが、網膜色素変性症と両側性感音難聴、めまいなどの耳症状を有し、臨床的にアッシャー症候群と診断した症例を対象とした。近年で該当する患者は 17 例であったが、そのうち 2021 年に当科を受診された 3 症例を報告する。若年発症型両側性感音難聴に関しては 2021 年に当科を受診され診断確定された 3 例を報告する。

（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、個人情報の保護、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うえで行われている。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うえで認める旨、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

＜アッシャー症候群＞

3 症例を報告する。

症例 1： 20 歳男性。未熟児で出生も難聴の指摘はなかった。軽度の言語発達遅滞の指摘はあった。小学生の頃に夜に物が見えにくい、視野が狭いのに気づく。中学 3 年時の健診で難聴を指摘され補聴器装用を開始。めまいは無いが、難聴は進行している。19 歳時に網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。当院の純音聴力検査(4 分法)では右 62.5dB、左 70dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。

症例 2： 38 歳男性。左耳は生後より難聴があった。右耳は 27 歳頃から悪化あり。29 歳頃から補聴器装用を開始するも徐々に難聴が進行した。33 歳頃から夜盲を自覚し網膜色素変性症と診断されたのをきっかけに当院へ紹介となった。純音聴力検査(4 分法)は右 58.75dB、左 82.5dB であった。遺伝学的検査は実施したものの陰性であった。妹は難聴はないが網膜色素変性症と診断されている。

症例 3： 24 歳男性。12 歳頃から難聴があり徐々に進行したため近医より紹介となった。問診で夜盲症、視野狭窄の症状があり眼科受診をすすめたところ網膜色素変性症と診断された。当院受診時の純音聴力検査（4 分法）は右 51.25dB、左 48.75dB であった。遺伝学的検査はまだ実施していない。

＜若年発症型両側性感音難聴＞

2021 年に当科を受診された患者のうち、確定診断に至った 3 例を報告する。

症例 1： 70 歳女性。38 歳頃に右突発性難聴、耳鳴発症あり投薬加療で改善しなかった。55 歳頃に左にも同症状が出現し、補聴器装用を試みるも頭痛のため断念された。当院初診時聴力（4 分法）は右が 110ｄB、左が 67.5ｄB であり、最高語音明瞭度は右は 0%（100dB）左は 40%（80ｄB）であった。遺伝子検査で CDH23 の遺伝子変異が同定された。左残存聴力はあったため 63 歳時に左に残存聴力活用型人工内耳手術を施行した。その後の聴覚閾値は 40dB 前後である。

症例 2：57 歳女性。30 代後半から難聴を主訴に近医耳鼻科を受診。その後難聴が進行し、48 歳頃より補聴器装用併用するも効果は乏しく当院へ紹介。当院初診時聴力（4 分法）は右 76.25ｄB、左 76.25ｄB であった。補聴器装用下での語音聴取成績が 25%（70ｄB）と悪く、人工内耳手術適応と考え、55 歳時に左人工内耳手術を、56 歳時に右人工内耳手術を行った。装用閾値はともに 40ｄB 程度で語音聴取成績も右 90%、左 80%（ともに 65ｄB）と良好である。遺伝子検査では WFS1 の遺伝子変異が同定された。難病申請も行っている。優性遺伝形式の遺伝子変異であるが、これまで血縁者に難聴者はいない。

症例 3：30 歳女性。10 歳頃から難聴を指摘されている。難聴の進行があり、当院へ紹介となった。当院初診時聴力（4 分法）は右 105ｄB、左 106.25ｄB と重度難聴であった。29 歳時に左人工内耳手術を行っている。装用閾値は 30ｄB 程度、語音聴取成績も 90%（65ｄB）と良好である。遺伝子検査では TMPRSS3 の遺伝子変異が同定された。姉も難聴あり、残存聴力活用型人工内耳手術を行っている。

Ｄ．考察

アッシャー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ため、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。今回の検討ではいずれの症例も中等度から高度難聴であり、補聴器装用で会話は可能であったことから人工内耳適応患者はいなかったが、今後の聴力経過次第では適応例もでてくる可能性があるため長期的なフォローアップは必要と考える。また、今後視覚・視野障害が悪化する可能性も念頭に眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴は社会生活や日常生活に大きな支障を来す疾患である。今回、診断確定された症例は 3 例で、いずれも人工内耳手術を行い、術後の装用効果は良好であった。難聴の発症時期、経過、進行の程度もそれぞれ異なっており個々の症例に応じた対応が必要がある。症例 2 は家族歴は無かったものの、優性遺伝形式の遺伝子が同定されたため、今後血縁者も含めて経過をみていく必要があると考えられた。症例 3 に関しては、同定された遺伝子変異からはさらに聴力が進行する可能性があるため、今後も定期的なマッピングが必要である。遺伝子検査が未施行あるいは陰性例で、必ずしも診断基準に合致していなくとも、長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患と認識し対応する必要はある。

Ｅ．結論

当科で 2021 年に診療を行ったアッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴に関してその症例報告を行った。

アッシャー症候群に関しては現時点では聴覚障害の程度が重くなくとも今後の経過で悪化する可能性があり人工内耳手術の適応時期を適切に判断する必要がある。また視覚・視野障害に関しても眼科と連携していく必要がある。

若年発症型両側性感音難聴に関しては、個々の症例により発症時期や程度、進行の程度も異なることを認識する必要があり、診断のためにも必要ではあるが、遺伝子検査が予後を予測する上で有力な情報となる。遺伝子検査未施行例、陰性例も含め長期の経過観察と聴覚補償が必要な疾患として対応する必要がある。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

1.　山崎博司：残存聴力活用型人工内耳

（EAS）と人工内耳のシームレス化に向けて（学術セミナー）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13

2. 山崎博司，内藤泰，藤原敬三，篠原尚吾，竹林慎治，濵口清海，道田哲彦，池永直，戸部陽太，濱本文美，安本眞美：当院の EAS 症例における残存聴力の長期経過．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.13
3. 内藤　泰：耳科領域のサブスペシャルティ選択について（パネルディスカッション/パネリスト）．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
4. 山崎博司：人工内耳（手術手技研修・インストラクター)．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
5. 大江健吾，山崎博司，平塚康之，渡邉佳紀，吉田尚生，草野純子，田口敦士，岡村佳奈，田中千智，藤川詩織：外耳・中耳奇形を認めた Fraser 症候群の一例．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会，京都市，2021.5.15
6. 山崎博司：人工内耳装用者における聴覚関連脳機能検査．神戸市立医療センター中央市民病院　部長会，神戸市，2021.5.28
7. 諸頭三郎：人工内耳小児のマッピング（講演）．第三回コクレア プロフェッショナルウェビナー，リモート，2021.6.4
8. 諸頭三郎：学校生活と人工内耳のトラブル（講演）．兵庫県立こばと聴覚支援学校職員研修会，西宮市，2021.6.15
9. 諸頭三郎：内耳・内耳道奇形小児の人工内耳医療―マッピングを中心に―（講演）．日本コクレア社人工内耳マッピング研修会，博多市，2021.6.26
10. 安本眞美，藤原敬三，山崎博司，道田哲彦，篠原尚吾，濵口清海，池永直，戸部陽太，濱本文美，上田啓史，山元智子，諸頭三郎，山崎朋子，玉谷輪子，藤井直子，前川圭子，内藤泰：人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討．第 196 回 日耳鼻兵庫県地方部会（耳鼻咽喉科・ 頭頚部外科学会），　神戸市/ハイブリッド，2021.7.11
11. 内藤　泰：きこえと脳のはたらき（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
12. 藤井直子：成人の人工内耳－きこえとリハビリテーション－（講演）．NHK カルチャー　きこえの市民公開講座 人工内耳医療～補聴器でもききとりにくい方へ～，神戸市，2021.7.24
13. 諸頭三郎：人工内耳装用児のインクルージョン－保育所．幼稚園に伝えておくこと－ .神戸難聴サロン，神戸市/WEB，2021.7.27
14. 山崎博司：難聴の原因と人工内耳の適応．第 23 回 Web 神戸難聴サロン，神戸市，2021.9.28

15. 前川圭子: professional singer の音声障害に対する音声治療（イブニングセミナー）. 第 66 回日本音声言語医学会, WEB, 2021.10.8
16. 藤原敬三, 上田啓史, 安本眞美, 戸部陽太, 道田哲彦, 山崎博司, 濵口清海, 内藤泰: 当科における小児真珠腫症例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
17. 安本眞美, 藤原敬三, 山崎博司, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 上田啓史, 内藤泰: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
18. 戸部陽太, 山崎博司, 内藤泰, 濵口清海, 道田哲彦, 安本眞美, 上田啓史: 人工内耳術前に鼓膜換気チューブ留置術を施行した乳幼児例の検討. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
19. 上田啓史, 山崎博司, 藤原敬三, 濵口清海, 道田哲彦, 戸部陽太, 安本眞美, 内藤泰: 後天的に高位裂開性頸静脈球が形成された小児の 1 例. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.14
20. 山崎博司: 包括的な聴覚関連他覚的検査を用いた次世代の人工内耳医療の開発を目指して. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
21. 山崎博司: コクレア人工内耳の電極ポートフォリオ　電極選択の悩み解消セミナー. 第 31 回日本耳科学会, 東京, 2021.10.15
22. 山崎朋子: 小児人工内耳～候補患者の適応評価とカウンセリング～(ランチョンセミナー). 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
23. 内藤 泰, 藤原敬三, 山崎博司, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 宇佐美真一, 茂木英明, 森 壽子: 先天性高度難聴小児のコミュニケーションモードと脳機能. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.21
24. 玉谷輪子, 山崎博司, 山崎朋子, 藤井直子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 内藤 泰: Custom Sound® Pro を使用した人工内耳の患者在宅遠隔マッピング. 第 66 回日本聴覚医学会, 東京, 2021.10.22
25. 諸頭三郎: 人工内耳小児や軽・中等度難聴児の課題～学童期以降の聞こえと教科学習について～. 姫路聴覚特別支援学校と東播地区難聴学級担当者会議, 姫路市, 2021.11.19
26. 諸頭三郎: 聴神経形成不全小児のマッピング. 日本コクレア第 4 回プロフェッショナルウェビナー, 大阪市/リモート, 2021.11.27
27. 安本眞美: 人工内耳を長期装用している後期高齢者の検討. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
28. 内藤　泰: 耳科領域（ワーキンググループ報告）. 第 39 回京都耳鼻咽喉科研究会, 京都市, 2021.12.4
29. 前川圭子: 音声治療について. 第 17 回神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カ

ンファレンス, WEB, 2021.12.9

30. 内藤　泰: 総合聴覚センターの創設とその役割. 第17回神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科・頭頸部外科　地域合同カンファレンス, WEB, 2021.12.9
31. Naito Y, Fujiwara K, Yamazaki H, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Usami S, Moteki H, Mori T: Cortical network for speech reading in prelingually deafened children develops differently depending on their primary communication mode. The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
32. Yamazaki H: Objective measurements of auditory nerve responses in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
33. Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N: Measurement of auditory cortical responses using fNIRS in CI children with inner ear malformations (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.9
34. Naito Y, Yamazaki H, Fujiwara K, SMoroto S, Yamazaki T, Tamaya R, Fujii N, Shinohara S: Predicting outcomes in children - including need for early intervention (Symposium). The 13th Asia pacific symposium on cochlear implantation and related sciences, virtual on-line meeting, 2021.12.10
35. 藤原敬三, 内藤　泰, 篠原尚吾, 濵口清海, 山崎博司, 道田哲彦, 池永直, 戸部陽太, 濱本文美, 安本眞美, 上田啓史, 山元智子: 鼓膜穿孔に対する手術治療について. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
36. 内藤　泰, 山崎博司, 藤原敬三, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子: 人工内耳小児のコミュニケーションモード選択. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2021.12.12
37. 前川圭子: ことばの発達に対する支援（講演）. 袋井市子ども早期療育支援センター　職員研修会, 静岡県, 2021.12.22
38. 山崎朋子: 人工内耳装用児の学校生活と受験～中高生に向けて～（講話）. 神戸難聴患者サロン.2022.2.22, オンライン, 2022.2.22
39. 山崎博司: 難聴の原因と人工内耳の適応. 第23回神戸難聴サロン, WEB, 2021.9.28

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）　なし

令和３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

若年者に発症した遅発性内リンパ水腫の症例

研究分担者　前田　幸英（岡山大学病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨
耳鼻咽喉・頭頚部外科領域の指定難病の一つである遅発性内リンパ水腫は、高度感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがってその定義上も若年者には少ない。今回岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、若年者に遅発性内リンパ水腫を発症した症例を報告する。これらの症例では、病歴および内リンパ水腫造影 MRI によって、遅発性内リンパ水腫と確定診断ができた。これらの症例についての考察から、１側の高度難聴を発症したあとに、内リンパ水腫を生じるメカニズム自体は、若年者であっても、中高年者と共通であると推測される。また両症例とも、自閉症スペクトラム障害や、心因性めまいの発症といった、メンタル面の関与を示唆しており、これも中高齢者で一般にみられる患者像と一致する。

Ａ．研究目的

遅発性内リンパ水腫の発症のプロセスやその症状について考察するために、岡山大学病院を受診した遅発性内リンパ水腫の患者のうち、若年に発症した症例について呈示・考察する。若年者の症例ではどの様な病歴をへて、遅発性内リンパ水腫の診断が確定されたのか、またその症状はいかなるものであったかといった点を考察する。

Ｂ．研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、遅発性内リンパ水腫の診断をうけている症例のカルテ情報から、その病歴や検査所見について検討した。

（倫理面への配慮）

当報告書の内容については、症例報告であるので、特に倫理委員会等の承認はうけていない。

Ｃ．研究結果

症例１（診断確定時１４歳女性）

現病歴・経過中の検査：

８歳時に学校検診で左難聴を指摘され、近医耳鼻咽喉科を受診した。滲出性中耳炎・急性中耳炎の反復があったものの、左の高度感音難聴も指摘されて、９歳０ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診した。左は

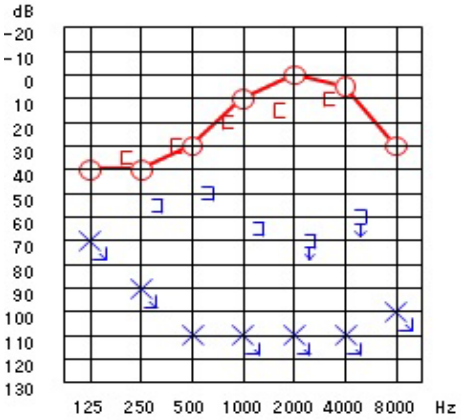
高度感音難聴で、初診時より右の低音部にも難聴をみとめた。耳音響放射では左は反応なく、アブミ骨筋反射も左側刺激に対し両側とも反応がなかった。以上より、すくなくとも左側は器質的な高度難聴があると診断した。

その後近医耳鼻咽喉科でフォローされていたが、１４歳３ヵ月時に、良聴耳である右の難聴が進行したために、岡山大学病院耳鼻咽喉科へ再紹介された。この際図の様に右の難聴の進行をみとめた。１４歳４ヵ月時に右側へ補聴器を適合し装用を開始した。平衡機能に関しては、当科再受診時にはDizziness Handicap Inventory ０点とめまいの自覚はなく、重心動揺計でも開眼時外周面積：2.31cm^2、閉眼時外周面積1.84cm^{2}とふらつきもなかった。しかしその後１４歳５ヵ月時にめまい発作を経験し、発作時には左向き水平性眼振をみとめた。また、１４歳４ヵ月時の内リンパ水腫造影MRIでは両側蝸牛･前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（対側型）と診断した。その後五苓散や苓桂朮甘湯を処方し、フォローしている。

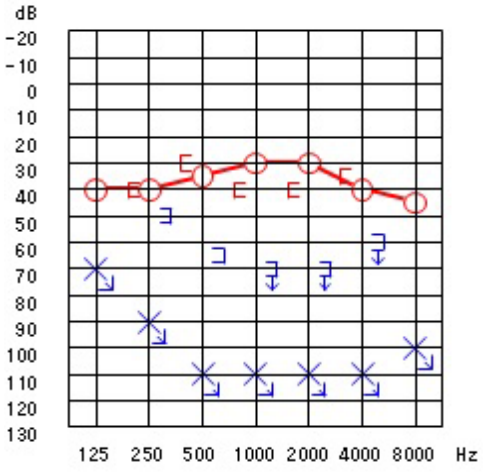
難聴以外の身体所見・家族歴：

自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動症あり。支援学級へ通学している。

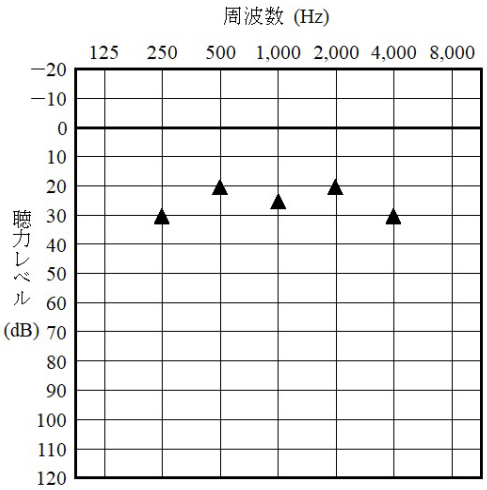
９歳０か月時の聴力



14歳３か月時の聴力



１４歳９か月時の補聴器装用閾値（音場）



内リンパ水腫造影ＭＲＩ（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）

症例 2(診断確定時２１歳女性)

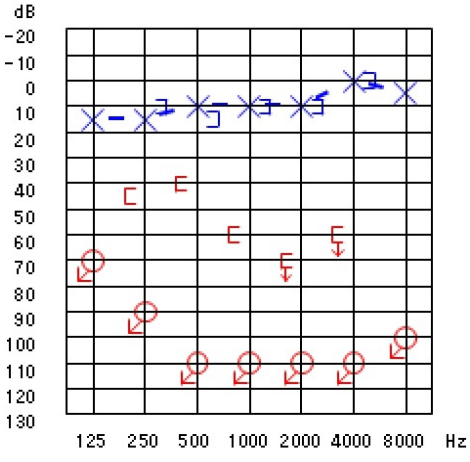
現病歴・経過中の検査：

右耳は幼少時に流行性耳下腺炎にかかってから、高度難聴となった。２０歳ころから回転性めまい発作を経験する様になった。発作を反復し、著しい時期には２－３日に１度程度回転性めまい発作を経験した。岡山市内のめまい専門クリニックをへて、２１歳６ヵ月時に岡山大学病院耳鼻咽喉科へ紹介された。当科初診時には右聴力は聾であったが左聴力は正常であった。Dizziness Handicap Inventory で７０点とめまいの自覚症状は強かったが、Hospital Anxiety and Depression Scale では、不安や抑うつはなかった。カロリックテストは右２０度刺激で反応がなかった。左２０度刺激では反応をみとめた。また視運動眼振検査や視標追跡検査では中枢性の平衡障害はなく、右前庭障害によるめまい発作を経験していると考えられた。発作間歇期の重心動揺は開眼時外周面積：1.39cm^2、閉眼時外周面積 2.11cm^2 とふらつきはなかった。また、内リンパ水腫造影 MRI で右蝸牛・前庭の内リンパ水腫をみとめ、遅発性内リンパ水腫（同側型）と診断した。イソバイド・ジアゼパム・眠剤（エスゾピクロン）を処方してフォローした。この患者は医療関係の専門学校に通っていたが、めまい発作のため通学不能となった。経過中のめまい発作の際に、眼振を認めない場合もあるなど、心因も関与していると推察された。専門学校を中退して、自宅療養する様になってからは、症状は著明に改善し、めまい発作を経験することもなくなった。

難聴以外の身体所見・家族歴：

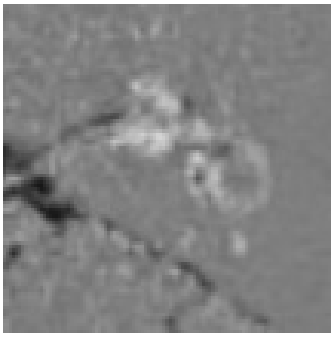
特記事項なし

２１歳６ヵ月時の聴力



内リンパ水腫造影 MRI（右）

内リンパ水腫造影 MRI（左）



D．考察

遅発性内リンパ水腫は、感音難聴を発症して、数年から数十年後に回転性めまい発作を反復する疾患である。したがって小児には少なく、たとえば水越らの報告では遅発性内リンパ水腫５４例のうち３例(5.6%)のみが小児例であった。

水越らは小児の遅発性内リンパ水腫の３例について報告している。うち１例は先天性難聴、２例は後天性難聴に続くもので、先行する難聴の発症後３、８、１３年後に遅発性内リンパ水腫を発症していた。２例は同側型遅発性内リンパ水腫で、１例は対側型遅発性内リンパ水腫であった。

われわれの症例でも先行する難聴の６年後、および１０年以上経過してからめまい発作を起こす様になっており、若年者であっても、先行する難聴と内リンパ水腫の発症の間に数年から１０年以上の期間があり、中高齢者と同様の病態を経て内リンパ水腫を発症すると考えられる。またわれわれの症例でも内リンパ水腫は、先行する難聴の同側・対側・あるいは両者に起こりえることや、精神的ストレスが症状に関与することがしめされた。

水越らの報告では、グリセオールテスト・蝸電図・フロセミドテストにて内リンパ水腫の存在を推測しているが、現在では我々の症例の様に、内リンパ水腫造影 MRI による画像診断が可能である。なお、いずれの症例も、難病指定については重症度の基準をみたしていないために、認定は受けていない。

参考文献：Mizukoshi et al, Ménière’s Disease and Delayed Endolymphatic Hydrops in Children. Acta Otolaryngol 2001; Suppl 545: 6-9.

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

令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当施設における難治性聴覚障害レジストリの現況

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　寺岡　正人（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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群などの疾患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。
今回当施設で経験した難治性聴覚障害を呈する疾患の臨床情報を収集し、レジストリを行ったので、その概要について報告する。

Ａ．研究目的

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。

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いだし、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。

Ｂ．研究方法

全国統一症例登録レジストリとして当施設で経験した対象疾患の臨床経過について臨床情報を収集し、それぞれの疾患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

前年度と併せて、若年発症型両側性感音難聴 16 例、アッシャー症候群 1 例、遅発性内リンパ水腫 12 例、鰓耳腎症候群 7 例、ワーデンブルグ症候群 3 例のレジストリを行った。

遅発性内リンパ水腫は新たに 3 例追加し、計 12 例を登録した。登録時の年齢は 29 歳～83 歳（平均 60.1 歳）男性 8 例、女性 4 例と男性に多くみられた。同側型が 4 例、対側型が 8 例であり、先行する高度難聴の原因疾患は突発性難聴が最も多く 5 例、手術後 2 例、中耳炎 1 例、髄膜炎 1 例、ムンプス難聴 1 例、原因不明 2 例であった。先行する難聴発症から症状出現までの期間は 4 年～37 年（平均 16.2 年）であった。

鰓耳腎症候群は 3 家系、7 例を登録した。いずれも遺伝子検査を施行され、1 家系は EYA1 遺伝子が同定されたが、2 家系は未検出のため疑い例とした。大部分で主症状 3 つを伴っていたが、遺伝子検査では異常は指摘されず、確定診断には至らなかった。画像検査では中耳奇形および内耳奇形を伴う例が多く、1 例は進行性難聴の経過を呈した。聴力型は症例により様々だが、混合性難聴を呈する例が多くみられた。

ワーデンブルグ症候群 3 例を新たに登録した。いずれも先天性高度難聴例で人工内耳植え込み術を施行した。2 例は小児科で遺伝子検査を施行され、それぞれ PAX3、SOX10 遺伝子変異が同定され、1 例は複数の大症状があり、診断に至った。

Ｄ．考察

遅発性内リンパ水腫では診断基準を満たす確実例は 1 例のみで、残り 11 例はいずれも疑い例であり、確定診断の難しさが示唆された。臨床経過はメニエール病と類似しており、対側型においてはその鑑別が困難な例がみられた。鰓耳腎症候群 3 家系はいずれも遺伝子検査を行ったが、2 家系については未検出であった。臨床的には強く疑う例でも確定診断には遺伝子検査の同定が必須であり、今後診断基準見直しの検討も必要と思われた。ワーデンブルグ症候群では症候が多岐にわたり、聴力以外の臨床情報の収集が難しかった。今後は疾患の個々の臨床情報をどのように収集していくかが課題と思われた。

Ｅ．結論

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、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群の経験症例を抽出し、臨床情報の収集を行った。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

令和 3 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に関する遺伝子変異が検出された症例について

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
若年発症型両側性感音難聴の診断を得るには，原因となる遺伝子変異が同定される必要がある。今回，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が追加され，11 遺伝子の変異が本疾患の原因遺伝子とされている。本研究では，遺伝子解析を行われた当院の難聴患者 195 検体の中で 14 症例よりこれらの遺伝子が検出された。

Ａ．研究目的

難聴に対する遺伝子解析が行われるようになり，以前は特発性両側性感音難聴とされていた疾患の中に遺伝子変異が関与する疾患があることが明らかにされてきた（宇佐美　2018)。また，難病の患者に対する医療等に関する法律の制定に伴い若年発症型両側性感音難聴が指定難病と認定された（武田　2017)。これまでは，ACTG1，CDH23，COCH ，KCNQ4，TECTA，TEMPRSS3，WFS1 の 7 遺伝子の変異が同定されることが必要であったが，その後の研究の進展により，EYA4，MYO6，MYO15A，POU4F3 の 4 遺伝子変異が診断基準に追加された（西尾，他　2021)。そこで，今回は信州大学と共同研究として遺伝子解析を行った症例の中で，11 遺伝子の変異が同定できた症例について，検討を行った。

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 2021 年 12 月までで 195 検体である。今年度の研究では，この 195 検体を対象とした。若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が認められた症例の臨床的特徴について検討した。

（倫理面への配慮）

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，H2019-024)。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，同意を取得した。

Ｃ．研究結果

これまで当科で検査を行った 2007 年 11 月より 2021 年 12 月までで 195 検体の中で難聴の原因遺伝子が同定されたものは 70 検体（35.9%）存在した。現時点で指定難病として認められるには若年発症型両側性難聴として発症し，原因遺伝子が同定されることが必要である。我々の検討の中で，これらの遺伝子変異を認めたものは 14 症例であり，同定された原因遺伝子は CDH23 が 4 例，TECTA が 4 例，WFS1 が 3 例，ACTG1 が 2 例，MYO6 が 1 例の 5 種類であった（表)。今回，追加された遺伝子変異では MYO6 の遺伝子変異を同定された症例が含まれていた。

症例	検査時年齢	性別	発症年齢	進行性	めまい	聴力像	補聴手段	遺伝子解析結果	合併症
1	1	女	0	なし	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
2	4	男	3	なし	なし	重度	補聴器	CDH23	なし
3	9	女	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
4	0	男	0	なし	なし	中等度	補聴器	TECTA	なし
5	7	男	5	あり	なし	重度	人工内耳	CDH23	なし
6	43	女	10	あり	なし	中等度	補聴器	WFS1	なし
7	16	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
8	10	女	10	不明	なし	軽度	なし	WFS1	なし
9	3	女	3	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
10	41	女	30	あり	あり	中等度	なし	ACTG1	なし
11	26	女	19	あり	なし	中等度	補聴器	MYO6	なし
12	9	女	8	あり	なし	軽度	なし	ACTG1	なし
13	37	男	30	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし
14	8	女	8	あり	なし	軽度	なし	TECTA	なし

Ｄ．考察

若年発症型両側性感音難聴は，従来原因不明の進行性の感音難聴として診断されていた特発性両側性感音難聴について，加齢性の難聴を除外するために年齢要件が加えられたものである。診断基準として遅発性かつ若年発症であること，両側性であること，遅発性難聴の原因となる遺伝子変異が同定され既知の外的因子が除外されていることの 3 条件が必要と定義されている。実際に指定難病として登録されるのは良聴耳の平均聴力レベルが 70 dB 以上の高度難聴，重度難聴が対象となる。今回の研究では，遺伝子解析より本疾患の原因遺伝子変異が同定された症例について検討したため，指定難病に登録可能なものは，症例 2，3，5 の 3 症例であった。また，2 例については，新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘されており，先天性難聴としての特徴を有していた。他の症例については，難聴が進行することがあれば，将来，指定難病に登録できる可能性があり，結果説明時の遺伝カウンセリングの中で説明している。

Ｅ．結論

当科で遺伝子解析を行った難聴患者で若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子変異が同定された症例について検討した。軽度難聴，中等度難聴が多く，指定難病に登録可能なものは少数であった。通院中の特発性両側性感音難聴患者の中に指定難病に登録可能な症例が多いと考えられたので，引き続き患者への啓蒙が必要と考えた。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

橋本　誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション．JOHNS.37(1)：88-92，2021.

菅原一真. 「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か?. 「よく聞こえない」ときの耳の本. 68, 2021.
菅原一真, 山下裕司. 《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(4) : 344-346, 2021.
橋本　誠, 山下裕司. シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状, そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research.80(2) : 57-62, 2021.
山本陽平, 菅原一真, 橋本　誠, 岩本文, 松浦貴文, 沖中洋介, 坂本めい, 山下裕司. 当科で経験した小児の外耳道軟骨腫. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.93(6) : 456-461, 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司. リアルタイム三次元解析可能な Videooculography. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報.124(8) : 1135-1138, 2021.
Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon.7(2) : 2021.

2.　学会発表
沖中洋介, 橋本　誠, 菅原一真, 藤井博則, 山下裕司 : 三次元 videooculography によるガルバニック前庭刺激で誘発された眼球運動所見の解析　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 橋本智子, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司 : videooculography における眼振の定量化精度向上への課題　第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
岩本　文, 樽本俊介, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成に ついて 第 122 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021.
菅原一真, 山本陽平, 橋本　誠, 狩野有加莉, 山下裕司 : 鼓膜再生治療薬が有効であった鼓膜再穿孔症例について　第 31 回 日本耳科学会総会・学術講演会 東京 2021.
福田　彩, 中津愛子, 橋本　誠, 菅原一真, 大田　勇, 山下裕司 : 地域で集団保育を受ける人工内耳装用児に対する支援の実態 第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
山本陽平, 菅原一真, 山下裕司 : 診断に苦慮した Cogan 症候群の 1 例　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
岩本　文, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本　誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成について　第 66 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021.
橋本　誠, 沖中洋介, 藤井博則, 菅原一真,

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

令和３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こす主な原因である。難聴により、日常生活や社会生活の質の低下が起こり、長期にわた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、各疾患の患者数が非常に少なく、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、難治性難聴のうち、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、昨年同様に症例の収集と登録を行っていく。

Ａ．研究目的

本研究は、難治性難聴のうち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。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

患者データベースへの登録疾患として、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫などが挙げられるが、令和３年度は、これまで登録した症例のフォローアップと、追加の症例登録を行う計画とした。

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、１．アッシャー症候群　２．若年発症両側感音難聴　３．

ワーデンブルグ症候群　４．BOR　５．突発性難聴　６．遅発性内リンパ水腫　の確実例および疑い例を、全国統一の症例登録レジストリ（主幹研究施設作成）に追加登録する。また、これまでレジストリに登録された患者の臨床像をカルテ記載より追跡調査する。

Ｃ．研究結果

当院倫理委員会の承認に基づき（許可番号 28-406 許可期間 平成 29 年 2 月 21 日～平成 31 年 3 月 31 日/ 許可番号 2019-124 令和元年 6 月 5 日～令和 6 年 3 月 4 日/許可番号 2020-672 許可期間 令和３年２月３日～令和６年３月４日)、令和３年度までに当院を受診された、対象疾患症例の症例登録レジストリへの登録を試みた。

本年度の登録症例の内訳は､Usher 症候群レジストリに０症例、若年発症型両側性感音難聴レジストリに２症例、遅発性内リンパ水腫レジストリに２症例､BOR 症例レジストリに２症例、突発性難聴レジストリに０症例、ワーデンブルグ症候群は１例であった。

若年発症型両側性感音難聴レジストリに登録できた症例の総数は２症例で、その内訳は女性１症例、男性１症例であった。２例とも診断基準から疑い例であった。若年発症型感音難聴を強く疑われる症例であっても、遺伝子検査を希望する症例はまだ少ないのが現状であるが、２症例とも遺伝子解析まで施行可能であった。遺伝子検査結果はレジストリ登録時点で結果はまだ未報告であった。

レジストリに登録できた遅発性内リンパ水腫症例の総数は２症例で、いずれも確実例であった。２例とも男性であり対側型であった。いずれも保存的加療がメインで、中耳加圧療法や内リンパ嚢開放及び前庭神経切断などの侵襲的治療介入は認めなかった。

BOR 症候群レジストリに登録できた症例は２症例であった。性別は男性１例で女性１例であった。遺伝学的検査は未施行であった。両児とも耳介奇形と腎低形成と認めていた。当科では現在、外来聴力フォローのみを行っている。

ワーデンベルグ症候群レジストリには１症例の登録を行った。男児であり、周産期に異常はなかった。出生後の AABR で両側 refer であり、精査の結果、両側高度感音難聴を認めた。１歳７ヶ月時に右人工内耳植え込み術を施行している。遺伝子検査は実施されているが、PAX3, SOX10,MITF,EDN3,EDNR8, SNA12 の遺伝子異常は同定されていない。

D-E. 考察と結論

本年度も、レジストリ登録を継続して行った。大学病院の特性上、突発性難聴症例は１例も登録がなかった。初診時の予約がとりにくく、初診日を待っていると治療介入が遅れること、また、関連病院でも治療内容が変わらないこと等が原因で大学附属病院での治療が少ないと考えられる。

ワーデンブルグ症候群の患者は、１症例

登録可能であった。BOR 症例は、２症例登録可能であった。Usher、 BOR、さらにはワーデンブルグといった症候群性難聴の患者は、当科で新規に診断される割合よりも、小児科や眼科、内科等からの聴力精査依頼による受診で診断される方が明らかに多い。そのため、適切な時期に聴覚補償介入するためには、他科との密な連携をとっていく必要があると考える。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

特になし

2.　学会発表

特になし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特記事項なし

令和３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

宮崎大学における難治性聴覚障害の臨床検討

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
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、疾患自体も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。
本共同研究において、分担研究施設として参加し、本年度より対象に追加されたBOR症候群、突発性難聴、ワーデンブルグ症候群を含めて、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側感音難聴、アッシャー症候群､遅発性内リンパ水腫､BOR症候群、突発性難聴、Waardenburg症候群）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

今年度に当科を受診した症例のうち、対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集および症例登録を行う。
（倫理面への配慮）
本学倫理委員会の承認 (G-0030)を得て実施している。

Ｃ．研究結果

分担研究施設として、本年度は若年発症型両側感音難聴5例（累計22例)、アッシャー症候群0例（累計9例)、遅発性内リンパ水腫 2例（累計7例)、BOR症候群0例（累計 5例)、Waardenburg症候群 0例(累計2例)、突発性難聴 13例（累積 53例）を症例登録した。
若年発症型両側感音難聴の3例に対して遺伝子解析を行い、1例において

TECTA 遺伝子変異が同定された。本年度はアッシャー症候群の新規登録は無かったがこれまでに登録した 9 例中 5 例において遺伝子解析を行い、1 例において USH2A 遺伝子変異が同定されている。アッシャー症候群においては、8 例中、4 例において人工内耳が行われており、今年度の経過観察期間においても、人工内耳の効果単音節 (67S)で 80%以上の語音弁別で良好であった。BOR 症候群は本年度の新規登録は無かったが、これまでに登録した 5 例のうち、画像精査が行われた 3 例全例に内耳奇形と耳小骨奇形を認め、聴力レベルは軽度から高度まで様々な混合難聴を呈していた。Waardenburg 症候群はこれまでに登録した 2 例のうち、その後の聴覚精査にて本年度に 2 例とも高度から重度難聴であることが判明した。突発性難聴の重症度分類では Grade 1 が 3%、Grade 2 が 29%、Grade 3 が 50%、Grade 4 が 18%であった。いずれの症例もステロイド加療が行われていた。予後は、治癒が 43%、著明回復が 23%、回復が 8%、不変が 26%であった。

D．考察

若年発症型両側感音難聴においては、遺伝子解析を行った 11 例中原因遺伝子変異を同定したのは累積で 2 例のみであったが、今後は検査対象遺伝子を拡充した遺伝子診断による診断率向上が期待される。

アッシャー症候群 (タイプ 2 または 3)の人工内耳を行った 4 例では人工内耳を行っており、タイプ 2, 3 例でも長期的には重度難聴に至り補聴器での聴覚補償が困難になると考えられた。また、アッシャー症候群の人工内耳の効果は長期的に安定していると考えられた。

遅発性内リンパ水腫例はこれまでに登録し 7 例中、確実例は 2 例のみであり、今後も追加精査および臨床経過の確認が必要である。

BOR は本年度の新規登録は無かったが、これまでに画像精査を行った 3 例全例で中耳および内耳奇形を認めていた。聴力レベルはいずれも混合難聴で軽度難聴から高度難聴まで様々であった。内耳奇形や耳小骨奇形の程度が関連していると考えられた。本経過中の明らかな難聴進行は認めなかった。1 例において中耳手術が行われているが聴力改善不良であり、内耳奇形合併例では中耳手術の適応は慎重に考慮すべきと考えられた。

Waardenburg 症候群は本年度の新規登録は無かったが、本年度の経過観察より聴力レベルが断定されていなかった 1 例も高度難聴であることが判明した。今後症例の蓄積が必要である。

突発性難聴は Grade 2 と 3 で約 80%を占め、治癒と著明回復が 66%であった。全例初期治療としてステロイド投与が行われているが不変例も 26%認め、予後予測因子や、Grade に応じた推奨治療の確立等が必要と考えられた。

E．結論

若年発症型両側感音難聴では解析対象

遺伝子の追加が必要である。アッシャー症候群の聴覚補償手段としての人工内耳効果は良好かつ長期的にも安定と考えられ、積極的適応である。遅発性内リンパ水腫、Waardenburg 症候群は追加精査と症例のリクルートが必要である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

令和 3 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

島嶼環境下の難治性聴覚障害（2021 年度報告）

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)の低下をもたらす。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、難聴そのものは多いが、一つ一つの疾患は希少疾患であるため病因に応じた効果的な診断、治療法は確立していない。沖縄県地域は離島環境にあり人的移動が少なく、founder effect が見られやすく、全国の他地域、近隣諸外国とも異なる遺伝子異常による難聴が観察される。本多施設共同研究において、分担研究施設として参加し、全国統一の症例レジストリに症例登録し臨床情報を蓄積することにより、本邦における多様性を有した難治性聴覚障害の診断、治療法の確立、診断ガイドラインの策定に貢献する。また難聴を診断するだけでは、患者のメリットは少ない。このため、難聴者の治療・相談・フォローアップなどを行う「きこえの支援センター」を立ち上げたためその成果についても報告する。

Ａ．研究目的

研究分担施設として、全国統一の症例登録レジストリの構築に参加し、難治性聴覚障害（若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、突発性難聴）の、臨床経過や遺伝子変異、聴覚補償の状況等のデータを収集・解析し、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立、普及を目的とする。

Ｂ．研究方法

当科を受診した症例のうち、過去 1 年間の対象疾患の患者選定基準を満たす症例および疑い例に関して臨床情報の収集を行う。全例に難聴遺伝子変異について説明を行い、実施を勧めた。ここで遺伝子変異を調べたが現時点で判明していないものは確認されずとし、遺伝子変異の同意が得られなかったものは遺伝子変異未調査として記載した。

（倫理面への配慮）
本学の倫理委員会の承認を得ている。オプトアウト文書をホームページに掲載した。

Ｃ．研究結果

今年度、若年発症型両側感音難聴を 1 例、遅発性内リンパ水腫 3 例、鰓耳腎症候群 3 例、突発性難聴 14 例を症例レジストリに登録した。

若年発症型両側性感音難聴（1 例）においては COCH 遺伝子変異が検出された。高校生の時から間欠的な難聴を自覚。20 歳時に出産後から軽度難聴、耳鳴あり。30 歳代後半から耳鳴増強。43 歳時より日常生活に影響を及ぼす程度の難聴へ進行し、44 歳時に当科初診となった。めまい発作の随伴はなし。標準純音聴力検査では右 62.5dB、左 71.3dB(4 分法)で両側高音漸傾型感音難聴、標準語音聴力検査で最高語音明瞭度　右 80％（80ｄB)、左 45％（90ｄB）であった。家族歴では、父親、兄弟（男性、女性）がそれぞれ 40 歳頃から進行性難聴を示した。CT、MRI では奇形や線維化を認めなかった。受診後より右補聴器装用を開始。また遺伝子検査結果から難病指定を手続き中である。
補聴器装用効果に関しては装用下語音 85％（60ｄB)、装用下閾値 30－40ｄB と比較的良好な状態である。引き続きめまいの出現や難聴進行を観察している。

遅発性内リンパ水腫症例は 3 例あり、いずれも遺伝子検査は未施行。突発性難聴（63 歳）後の対側型、小児期難聴後の同側型、先天性風疹症候群による両側聾の繰り返すめまい発作の 3 例である。回転性めまい発作は年数回であり、保存的に経過観察中である。

鰓耳腎症候群は 3 例あり、いずれも鰓耳症候群で、腎病変を認めなかった。遺伝子検査は全例行ったが変異遺伝子は同定できなかった。2 例は親子である。この 2 例では、頸部瘻孔はないが、耳瘻孔と小児期からの難聴があり、外耳奇形はなかった。子では、自閉症スペクトラムを合併していた。両側補聴器装用を開始し、装用下域値は 30-50dB で、言語訓練とともに画像検査を進めている。父親は 12 歳ごろに難聴の指摘を受け、21 歳時に左右の中耳奇形に対し両耳のアブミ骨手術を受けていた。右 38.8dB、左 32.5dB で高音急墜型感音難聴を示した。定期的な聴力管理を実施している。3 症例目は、8 歳ごろから難聴自覚し、その後悪化したため受診（18 歳)。めまいはなし。母親、本人に耳瘻孔、頸部瘻孔、難聴あり。聴力は右 83.8dB、左 70.8dB（4 分法）で左右とも低音優位の混合難聴。CT では左右とも蝸牛の低形成、外側半規管低形成を認めた。また左右とも耳小骨奇形を認めた。補聴器を勧めたが希望せず、聴覚管理のみ実施している。

突発性難聴は 14 例を登録した。

きこえの支援センター設立について

難聴に関する乳幼児の環境は、人工内耳埋め込み術が確立されるとともに大きく変化してきた。現在重度の先天性難聴児であっても、早期人工内耳埋め込み術実施と術後のハビリテーションによって、限界はあるものの音声によるコミュニケーションを用いて社会参加が可能になっている。しかし、島嶼環境下では、医療へのアクセスに制限があるために十分な療育を受けられな

い児、人工内耳術後のハビリテーションに制限がある児が存在する。聴覚伝導路のネットワーク形成には臨界期があり、臨界期(3-4 歳）以降に聴覚刺激を与えても十分な聴覚伝導路は形成されないため、新生児聴覚スクリーニング(新スク）による難聴の早期発見と教育が重要である。沖縄県新スクの受検率は全国平均に近づいているが、refer 児に対する保健師の戸別訪問などの支援を行っている自治体は県内全市町村の29.3%と全国平均（78.1%）と比べ大きく遅れている。沖縄県では 2017 年から新生児聴覚検査整備事業協議会が立ち上がり、2020 年に沖縄県全域の聴覚障害児（疑いを含む）と保護者や関係者への支援拠点として、琉球大学病院耳鼻咽喉科内に『きこえの支援センター』を設置した。倫理審査を受け、各医療機関、市町村などの行政組織、聾学校などの教育機関からの情報を集積し、連携を進め、難聴児が社会からこぼれ落ちないように支援を行っている。さらに検査結果がでるまでの保護者の不安を軽減できるように窓口を設置し、対応できるよう体制を整えている。離島や遠隔地に居住している児については、大学病院と居住地域の病院または自宅をネットワークでつなぎ、人工内耳の調整を行う遠隔マッピングの試みを開始している。

D．考察

対象症例について蓄積を進めているが、遺伝子検査を希望しない例も多いため、全体像を単施設で明らかにするのには限界がある。多施設研究の蓄積された解析結果が待たれる。沖縄県では鰓耳腎症候群が比較的多く見つかる。今回は遺伝子検査を行ったがいずれも有意の所見を認めずさらなる解析が必要である。

きこえの支援センターについては、開設したばかりであるが、県からの支援を受け小児科、産婦人科、保健所、療育機関とも連携を深めている。

E．結論

島嶼環境下で人的移動が少ない地域であるが、新生児聴覚スクリーニング体制の整備、難聴者の聴覚管理が医療資源が乏しいことから十分でない。難聴の診断、治療に加え、各種相談やドロップアウトしないような支援が必要である。。

F．研究発表

1.　論文発表

1)鈴木幹男、与座要、兼本怜子、親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、平川　仁：乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 80:709-714, 2021.

2)比嘉輝之、我那覇　章、近藤俊輔、親川仁貴、安慶名信也、平川　仁、鈴木幹男：癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術. 耳鼻臨床 114:909-916, 2021.

3)近藤俊輔、比嘉輝之、親川仁貴、平川　仁、我那覇　章、鈴木幹男：中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例. 耳鼻と臨床 67:175-182, 2021.

4) 兼本怜子、与座要、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男：「きこえの支援センター」立ち上げへの思い. 沖縄の小児保健 48:54-56, 2021.

5) 島袋拓也、真栄田裕行、近藤俊輔、比嘉輝之、赤澤幸則、鈴木幹男：両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例. 耳鼻と臨床 68:26-31, 2022.

2. 学会発表

1) 親川仁貴、近藤俊輔、比嘉輝之、鈴木幹男. 当科で経験した前提水管拡大症例の臨床経過について. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

2) 中村雄、我那覇　章、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. ワイドバンドティンパノ目とリーを用いた前庭水管拡大症の診断. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

3) 我那覇　章、山田悠祐、比嘉輝之、近藤俊輔、鈴木幹男、東野哲也. 核酸クロマトグラフィーを用いた沖縄版ペンドレッド症候群迅速遺伝子診断法. 日本耳科学会総会・学術講演会、2021.

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。

令和３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

原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義についての検討

研究分担者　吉村　豪兼（信州大学医学部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」は診断基準に遺伝学的検査により原因遺伝子変異が同定されていることが含まれている。今回我々は当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例を対象に臨床データ、および原因遺伝子解析結果の検討を行い、実態把握に加え、遺伝学的検査を行うことについての意義について考察した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要であると思われた。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査であり、診断基準に含まれることの意義は大きいと考えられた。

Ａ．研究目的

従来原因不明の両側性に難聴が進行する疾患は「特発性両側性感音難聴」と呼称されていたが、加齢性変化との鑑別が容易ではなく、正確に鑑別診断を行うことができるように年齢要件が加えられ､2015 年に｢若年発症型両側性感音難聴」として指定難病登録となった。その要件としては、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、明らかな外的因子（騒音・外傷・薬剤・急性ウイルス感染など）によるものが除外される、の 3 つが挙げられている。診断基準策定に伴い、遺伝性難聴に対して従来の「先天性難聴の遺伝子解析」に加え、2018 年より「若年発症型両側性感音難聴の遺伝子検査（D006-4, 処理が極めて複雑なもの 8000 点）」も保険収載され、原因遺伝子として明らかとなっている 7 遺伝子が次世代シーケンサーにより解析されている。しかし、決して安価ではない遺伝学的検査を提案するには検査の必要性に対する丁寧な説明が必要と思われる。よって本報告では当科における若年発症型両側性感音難聴例の表現型、および遺伝子型の特徴、および治療介入の内容について検討した上で、“原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義”について議論したい。

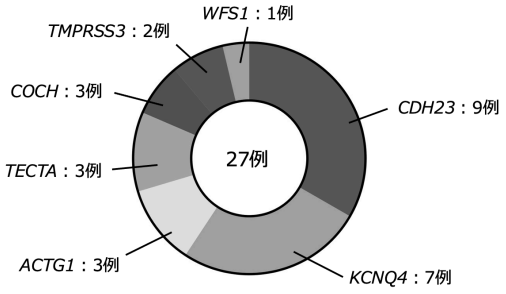
B．研究方法

2008 年から 2020 年の 12 年間に当科を受診し、先述の若年発症型両側性感音難聴の診断基準を満たした 27 例を対象とした。年齢は平均 34 歳（2〜59 歳）、性別は男性 12 例、女性 15 例であった。検討項目は原因遺伝子、遺伝形式、純音聴力検査の経過（一部小児例は条件詮索反応聴力検査）、補聴器もしくは人工内耳（残存聴力活用型人工内耳 EAS を含む）の介入の有無とした。

なお、遺伝学的検査は患者本人、または患者家族に対して検査のメリット、費用、匿名化などにつき十分に説明を行い、同意を得た後に施行した。

C．研究結果

原因遺伝子は *ACTG1* 遺伝子が 3 例、*CDH23* 遺伝子が 9 例、*COCH* 遺伝子が 2 例、*KCNQ4* 遺伝子が 7 例、*TECTA* 遺伝子が 3 例、*TMPRSS3* 遺伝子が 2 例、*WFS1* 遺伝子が 1 例であった。

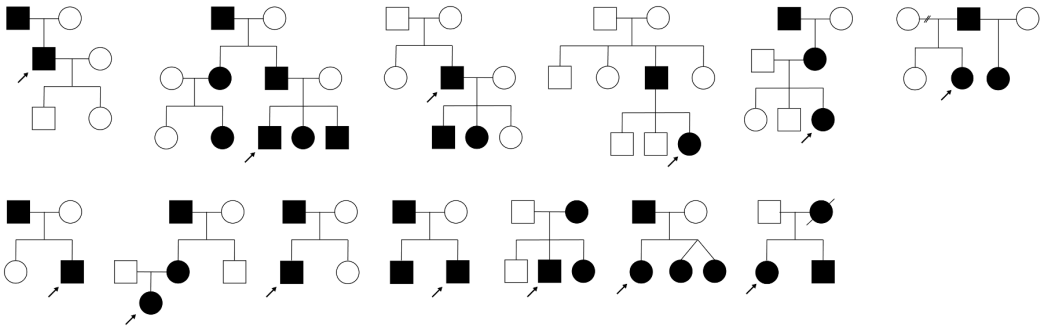


遺伝形式は判断困難な家系を除いて *ACTG1*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA* 遺伝子変異例はいずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系であった。一方で、*CDH23*、*TMPRSS3* 遺伝子変異例は孤発例が多数であった。低音障害型難聴を呈した *WFS1* 遺伝子変異例などを除くと、高音障害型難聴に始まり、低音部も含め全周波数で聴力レベルの閾値上昇がみられるケースがほとんどであった。治療介入は他院でのフォローアップ例を除いて、補聴器が 1 例、人工内耳が 12 例（EAS の 5 例を含む）であった。

D．考察

若年発症型両側性感音難聴は 7 つの原因遺伝子のうち、5 つが常染色体優性遺伝形式をとる難聴を呈するため正確な家系図作成が重要と考えられる。特に発端者の前の世代は加齢性難聴との区別が聴取だけでは困難なことも多いため、当科ではできるだけ一緒に受診してもらい聴力検査、ならびに遺伝学的検査を実施するようにしている。若年発症型両側性感音難聴（疑い例を含む）に対する遺伝学的検査は単に“診断基準を満たすため”に実施されるものではなく、メリットの多い検査と思われる。例えば、若年発症型両側性感音難聴例は発端者自身が次世代につき検討している場合も多く、遺伝学的検査より再発率を含んだ詳細な遺伝カウンセリングを提供できる可能性がある。また高音障害型難聴の場合は補聴器フィッティングが困難な例が少なくなく、治療選択肢が乏しいことから耳鼻咽喉科への足が遠のき、その後かなり進行してようやく再診となるケースがある。遺伝子診断により定期的に聴力評価を行う必要性を示すことで受診を促すことが可能となり、適切なタイミングでの治療介入が実現できる。さらに *CDH23* 遺伝子変異例など将来的に低

常染色体優性遺伝形式　*ACTG1*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*WFS1*遺伝子



✓ 判断困難な例（3例）を除いた13例は家系図より常染色体優性遺伝形式とる難聴であった

音部の進行が予想される EAS 例では、インプラントの選択において低音部もカバーできる電極を検討する根拠にもつながる。現時点では報告症例数に限りがあるが、今後検査数とともに診断例が増えることにより提供できる情報が更に深まり、原因遺伝子に基づいた適切なフォローアップと治療介入につながっていくと期待される。

Ｅ．結論

当科における若年発症型両側性感音難聴 27 例につき報告した。若年発症型両側性感音難聴は先天性難聴と異なり、常染色体優性遺伝形式をとる難聴が多く、丁寧な家系図作成が診断において重要である。若年発症型両側性感音難聴に対する遺伝学的検査は診断だけではなく、遺伝カウンセリングや適切なフォローアップや治療介入へとつながる有用な検査である。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

16. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一：アッシャー症候群. Otol Jpn 31(2):142-147, 2021
17. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T, Usami SI; Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol 27:1-6, 2021 Epub ahead of print. doi: 10.1080/00016489.2021.1966500.
18. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T,

Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Correction to: Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):993-995. doi: 10.1007/s00439-021-02392-y. Erratum for: Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):865-875. PMID: 34727261.

19. Matsuura K, Yoshimura H, Shinagawa J, Kurozumi M, Takumi Y. Audiological Features in 63 Patients With Cochlear Nerve Deficiency. Otol Neurotol. 2022 Jan 1;43(1):23-28. doi: 10.1097/MAO.0000000000003365. PMID: 34538855.＃corresponding author

20. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021 Dec;141(12):1038-1043. doi: 10.1080/00016489.2021.2000638. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825622.

21. Yoshimura H, Takahashi M, Iwasaki S, Shinagawa J, Takashimizu I, Nagai F, Yotsuyanagi T, Usami SI. Vibrant soundbridge implantation prior to auricular reconstruction with unilateral microtia-atresia. Clin Case Rep 16;9(8):e04408, 2021 doi: 10.1002/ccr3.4408.

22. 高橋 優宏, 岩崎 聡, 吉村 豪兼, 古舘 佐起子, 岡 晋一郎, 西尾 信哉, 宇佐美 真一:一側伝音・混合性難聴に対する人工中耳(Vibrant Soundbridge:VSB)装用効果の検討. Otology Japan(0917-2025)32 巻 1 号 Page129-135(2022.02)

23. Yoshimura H, Nishio SY, Usami SI. Milestones toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Aug 10;6(5):958-967. doi: 10.1002/lio2.633.

2. 学会発表

1. 遺伝子治療実験のためのマウス内耳解剖とホールマウント作製，吉村豪兼,国立京都会館,2021/5/12-15，国内，口頭.
2. 成体マウスを用いた内耳研究のための解剖・手技，吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
3. 遺伝性難聴モデルとしてのC57BL/6マウスの検証,吉村豪兼，ヒルトンお台場，2021/10/13-16，国内，口頭.
4. 原因遺伝子解析に基づいた若年発症型両側性感音難聴の診断意義，吉村豪兼，上條記念館，2021/10/20-22，国内，口頭.
5. Milestone toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss，Hidekane Yoshimura，online，2022/3/24-26，国外，口頭.

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。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. 佐藤宏昭．突発性難聴．猿田 享男．私の治療　2021-22 年度版　日本医事新報　東京都　2021;39-40.
2. 佐藤宏昭．第 2 章 Q2-3　耳鳴りの診断に必要な検査はどのようなもので、どのようなことがわかりますか？．日本聴覚医学会．患者さん向け耳鳴診療 Q&A　金原出版　東京都 2021;16-17.
3. 小林有美子．小児急性感音難聴概要．佐藤宏昭．急性感音難聴診療の新展開．第 122 回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告モノグラフ　河北印刷　盛岡市　2021;114-117.

雑誌

1. Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a *POU4F3* mutation. Clin Case Rep. 2021;9(1):298-303.
2. Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). Acta Otolaryngol. 2021;141(3):267-272.
3. Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Ishino T, Ogawa Y, Sonoyama T, Taruya T, Kono T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI, Nagano Y, Yoshimura A, Yoshikawa K, Kato M, Ichimoto M, Watanabe R. Identification of a Novel Copy Number Variation of *EYA4* Causing Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. Otol Neurotol. 2021;42(7):e866-874.
4. Matsuda N, Ootsuki K, Kobayashi S, Nemoto A, Kubo H, Usami SI, Kanai K. A novel case of concurrent occurrence of demyelinating-polyneuropathy-causing *PMP22* duplication and *SOX10* gene mutation producing severe hypertrophic neuropathy. BMC Neurol. 2021;21(1):243.
5. Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.
6. Yoshimura H, Nishio SY, Isaka Y, Kurokawa T,　Usami SI, Interactable Hearing Disorder Consortium. A nationwide epidemiologic, clinical, genetic study of Usher syndrome in Japan. Acta Otolaryngol. 2021;141(9):841-846.
7. Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMC1*-associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.

8. Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(3-4):665-681.
9. Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI, On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by *MYH14* Variants. Genes(Basel). 2021;12(10):1623.
10. Kasuga M, Yoshimura H, Shinagawa J, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. Acta Otolaryngol. 2021;141(12):1038-1043.
11. Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC*-*CATSPER2* deletion in *STRC* -associated hearing loss patients. Sci Rep. 2022;12(1):634.
12. Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss:from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.
13. Uehara N, Fujita T, Yamashita D, Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients J Hum Genet. 2022;67(4):223-230.
14. 宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn 2021;31(2):115.
15. 大上麻由里、大上研二、西尾信哉、宇佐美真一. 症例から考察した難聴の遺伝学的検査による症候群性難聴の診断意義. Otol Jpn. 2021;31(2):148-154.
16. 石川浩太郎、吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. アッシャー症候群. Otol Jpn. 2021;31(2):142-147.
17. 高橋優宏、岩崎聡、古舘佐起子、岡晋一郎、西尾信哉、宇佐美真一.若年発症型両側性感音難聴. Otol Jpn. 2021;31(2):137-141.
18. 西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩. Otol Jpn. 2021;31(2):116-124.
19. 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによる遺伝子診断の有用性とピットホール. Otol Jpn. 2021;31(2):125-130.
20. 宇佐美真一. 難聴遺伝子研究の実用化. Otol Jpn. 2021;31:402-409.
21. 宇佐美真一. 人工内耳：適応基準改定と最適なデバイス選択. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報. 2022;125:12-17.
22. Miura S, Sasaki A, et al. Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. J Human Genetics 2022;67(6) :369-375.
23. 亀井昌代,佐藤宏昭ほか 国際音声試験信号（ISTS）を用いた補聴器特性の検討.

Audiology Japan 2021;64(4):308-314.

24. Ninomiya C, Hiraumi H, Sato H, et al. Effect of hearing aids on body balance function in non-reverberant condition: A posturographic study. Plos One 2021;16(10): e0258590.doi: 10.1371/journal.pone.0258590.
25. 石川浩太郎, 吉村豪兼, 西尾信哉, 宇佐美真一.「次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用」アッシャー症候群. Otol Jpn 2021; 31(2):142-147.
26. P.Ashley Wackym, Yuri Agrawal, Tetsuo Ikezono, Carey D. Balaban. Third Window Syndrome. Front.Neurol 2021;12:704095.
27. Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Honma A. Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience. Auris Nasus Larynx 2021;48(3):525-529.
28. Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan. Human Genetics 2021.
29. Matsuda S, Kaga K. Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing. Otol Neurotol 2021;42(6):e635-e642.
30. Minami S, Ijuin R, Nishiyama Y, Kuroki T, Tendo A, Kusui Y, Wakabayashi S, Kaga K. Assessment of speech perception in deaf or hard of hearing children who received auditory-verbal therapy with hearing aids or cochlear implants. IJPORL 2021; 146:110739.
31. 木村優介, 加我君孝. Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn 2021;31(2):161-167.
32. 富澤晃文, 坂田英明, 加我君孝. 先天性 auditory neuropathy spectrum disorder5 症例の長期経過—タイプ鑑別と感覚補償について—. 教育オーディオロジー研究 2021;15:1-12
33. 加我君孝. 先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア. JOHNS 2021;37(4):384-388.
34. 加我君孝. 特集 小児難聴を究める! 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頚 2021;93(8):582-587.
35. 赤松 裕介, 廣田 栄子, 尾形 エリカ, 山岨 達也. 先天性重度聴覚障害人工内耳装用例の読書力診断検査による検討. 音声言語医学 2022;63(1):34-42.

36. Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life (Basel) 2022;12(4):482.
37. Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life (Basel) 2022;12(4):543.
38. 植草智子, 岩崎　聡, 久保田江里, 櫻井　梓, 古館佐起子, 岡晋一郎, 小山田匠吾,高橋優宏 両側人工内耳装用児における同時手術と逐次手術の症例の検討. 音声言語医学 2021;62：328-333.
39. 渡辺佳奈, 岩崎　聡, 高橋優宏, 小山田匠吾, 古舘佐起子, 岡晋一郎, 久保田江里, 櫻井梓, 植草智子. 人工内耳と残存聴力活用型人工内耳の成人における術前前庭機能評価. Otol Jpn 2021; 31(１):66-72.
40. 高橋優宏, 岩崎　聡, 古館佐起子, 岡晋一郎, 西尾信哉, 宇佐美真一. 若年発症型両側性感音難聴　次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otology Japan 2021;31:137-141.
41. Shojaku H, Aoki M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Ito Y, Watanabe Y.
Effects of transtympanic intermittent pressure therapy using a new tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops.:A prospective study. Acta Otolaryngol 2021;141(10):907-914.
42. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA, Tsubota M, Watanabe Y. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141(11):977-983.
43. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, Wtanabe Y, Suzuki M, Takeda N. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2021;48:15-22.
44. Takakura H, Shojaku H, Tsubota M, Ito S., Abe H. Complete recovery of delay of p13 latency in the cervical estibular evoked myogenic potentials of a patient with earpick-induced inner ear injury. A case report. Medicine Case Report and Study Protocols 2021;2(4):e0064.
45. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. サンプリング周波数 100Hz による重心動揺検査の

基準値測定の試み. Equilibrium Res 2021;80(3):167-173
46. 中西啓. マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. Otology Japan 2021;31:377-382.
47. 中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例の聴力像の検討. Audiology Japan 2021;64:270-276.
48. 中西啓, 喜夛淳哉, 新村和也, 馬場聡, 峯田周幸. 頭蓋内感染を繰り返した側頭骨内脳瘤例. 耳鼻咽喉科臨床 2021;114: 347-352.
49. 中西啓, 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. 耳鼻咽喉科臨床,補冊 2021;156:47-50.
50. 増田守, 中西啓, 大和谷崇, 細川誠二,峯田周幸, 岡村純. PROPELLER 拡散強調画像による側頭部 MRI が診断に有効であった Open 型先天性真珠腫例. 耳鼻臨床 2021;156: 16-20.
51. 大和谷崇, 中西啓, 遠藤志織, 細川誠二, 峯田周幸. 手術的加療にて改善した側頭骨 PMT 例. 耳鼻臨床 2021;156: 21-25.
52. 喜夛淳哉, 中西啓, 峯田周幸. 軟骨伝導補聴器の使用経験. 耳鼻臨床 2021;156: 56-60.
53. Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Hara D, Kimata Y, et al. Cochlear implantation in patient with Charcot-Marie-Tooth disease. Auris Nasus Larynx 2021;48:327-330.
54. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Cross-sectional Area of the Superior Petrosal Sinus is Reduced in Patients with Significant Endolymphatic Hydrops. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0010.
55. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.ici.2021-0022.
56. Nakamichi R, Taoka T, Kawai H, Yoshida T, Sone M, Naganawa S. Magnetic resonance cisternography imaging findings related to the leakage of Gadolinium into the subarachnoid space. Jpn J Radiol 2021;10:927-937.
57. Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2021;141:736-741.
58. Naganawa S, Ito R, Nakamichi R, Kawamura M, Taoka T, Yoshida T, et al. Relationship between Time-dependent Signal Changes in Parasagittal Perivenous Cysts and Leakage of Gadolinium-based Contrast Agents into the Subarachnoid Space. Magn Reson Med Sci 2021;20:378-384.
59. Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T, Sone M. Parasagittal Cystic Lesions May Arise

from the Pial Sheath around the Cortical Venous Wall. Magn Reson Med Sci 2021; https://doi.org/10.2463/mrms.bc.2021-0141.

60. 小林万純，吉田忠雄，杉本賢文，曾根三千彦． Slim Modiolar 電極を用いた人工内耳手術症例の検討. Otol Jpn 2022;32:136-142.
61. Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H.Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex. Scientific Reports 2021;11: e17191.
62. Shiozaki-T, Ito-T, Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T. Effects of vestibular rehabilitation on physical activity and subjective dizziness in patients with chronic peripheral vestibular disorders: A six-month randomized trial. Front. Neurol 2021 ; 12: e656157.
63. Kitahara-T, Okayasu-T, Ito-T, Fujita-H, Ueda-K. Endolymphatic sac decompression surgery and plasma stress hormone vasopressin in Meniere's disease.Front. Neurol 2021 ;12: e722217.
64. Ito-T, Inoue-T, Inui-H, Miyasaka-T, Yamanaka-T, Kichikawa-K, Takeda-N, Kasahara-M, Kitahara-T, Naganawa-S. Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Meniere's disease. Front. Surg 2021 ;8: e671624.
65. Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N. Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Brain Sci 2021 ;11: e360.
66. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: A comparison between with and without herniation into the posterior and lateral semicircular canals. Acta Otolaryngol 2021a;141: 671-677.
67. Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic hydrops in patients with unilateral Meniere's disease: volume ratio and distribution rate of the endolymphatic space. Acta Otolaryngol 2021b ;141: 1033-1037.
68. Nishikawa-D, Wada-Y, Shiozaki-T, Shugyo-M, Ito-T, Ota-I, Kitahara-T. Patients with vertigo/dizziness due to unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 2021 ;48: 400-407.
69. Shiozaki-T, Wada-Y, Ito-T, Yamanaka-T, Kitahara-T. Changes in results of subjective visual vertical test after endolymphatic sac drainage for intractable Meniere's disease. J Int. Adv. Otology 2021;17: 121-126.
70. Inui-H, Kitahara-T, Ito-T, Sakamoto-T. Magnetic resonance 3D measurement of endolymphatic space in 100 control human subjects. J Int. Adv. Otology 2021;17: 536-540.
71. 橋本 誠，山下裕司．めまいの最新治療，リハビリテーション. JOHNS 2021;37(1)：88-92.
72. 菅原一真．「若いころの聞こえを取りもどす」は可能か？．「よく聞こえない」ときの耳の本. 2021;68.

73. 菅原一真，山下裕司．《あたらしい平衡機能検査の新展開》前庭電気刺激検査（galvanic sway 検査）．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(4)：344-346.
74. 橋本　誠，山下裕司．シリーズ教育講座「めまい平衡検査の原点から現状，そして未来へ」8.　電気刺激検査. Equilibrium Research 2021;80(2)：57-62.
75. 山本陽平，菅原一真，橋本　誠，岩本　文，松浦貴文，沖中洋介，坂本めい，山下裕司．当科で経験した小児の外耳道軟骨腫．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93(6)：456-461.
76. 橋本　誠，沖中洋介，菅原一真，池田卓生，山下裕司．リアルタイム三次元解析可能な Videooculography．日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 2021;124(8)：1135-1138.
77. Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon2021;7(2).
78. 鈴木幹男，与座要，兼本怜子，親川仁貴，近藤俊輔，比嘉輝之，平川　仁．乳幼児検診関連領域のスクリーニングを考える　島嶼環境下での難聴スクリーニングと難聴者への支援　沖縄県における取り組み　小児保健研究 2021;80:709-714.
79. 比嘉輝之，我那覇　章，近藤俊輔，親川仁貴，安慶名信也，平川　仁，鈴木幹男．癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術.耳鼻臨床 2021;114:909-916.
80. 近藤俊輔，比嘉輝之，親川仁貴，平川　仁，我那覇　章，鈴木幹男．中耳腔に進展した髄膜腫の 2 例．耳鼻と臨床 2021;67:175-182.
81. 兼本怜子，与座要，比嘉輝之，近藤俊輔，鈴木幹男.「きこえの支援センター」立ち上げへの思い.沖縄の小児保健 2021;48:54-56.
82. 島袋拓也，真栄田裕行，近藤俊輔，比嘉輝之，赤澤幸則，鈴木幹男．両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の 1 例．耳鼻と臨床 2022;68:26-31.

令和４年４月１５日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人信州大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　中村　宗一郎（公印省略）

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・特任教授

（氏名・フリガナ）　宇佐美 真一・ウサミ シンイチ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月１１日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　国立大学法人弘前大学

所属研究機関長　職　名　　学　長

氏　名　福田　眞作

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　　大学院医学研究科　・　教授

（氏名・フリガナ）　　松原　篤

・　マツバラ　アツシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	国立大学法人弘前大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年　3月　28日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　岩手医科大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　祖父江　憲治

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　佐藤　宏昭・サトウ　ヒロアキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	岩手医科大学（HG2019-004）	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年３月３１日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人筑波大学

所属研究機関長　職　名　国立大学法人筑波大学長

氏　名　永田　恭介

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学医療系・准教授

（氏名・フリガナ）　和田　哲郎・ワダ　テツロウ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月１５日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人信州大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　中村　宗一郎（公印省略）

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・特任教授

（氏名・フリガナ）　野口 佳裕・ノグチ ヨシヒロ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月８日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立障害者ﾘﾊﾋﾞﾘﾃｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ

所属研究機関長　職　名　総　長

氏　名　森　浩一

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　病院 第二診療部 第二耳鼻咽喉科医長

（氏名・フリガナ）　石川 浩太郎　（イシカワ　コウタロウ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	国立障害者ﾘﾊﾋﾞﾘﾃｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 3月 16日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　埼玉医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　別所　正美

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　(所属部署・職名)　医学部・教授

(氏名・フリガナ)　池園　哲郎・イケゾノ　テツオ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	埼玉医科大学病院 IRB 委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：　)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関：　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■ (有の場合はその内容：　)

(留意事項)　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　4年　　3 月　31 日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　国家公務員共済組合連合会虎の門病院

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　門脇　孝

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　診療部耳鼻咽喉科・部長

（氏名・フリガナ）　武田英彦・タケダヒデヒコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	虎の門病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長　殿

独立行政法人国立病院機構
機関名　東京医療センター

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　新木　一弘

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　臨床研究センター・名誉臨床研究センター長

（氏名・フリガナ）　加我　君孝・カガ　キミタカ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	東京医療センター	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年３月３１日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　慶應義塾大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　伊藤　公平

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）医学部・准教授

（氏名・フリガナ）　大石　直樹・オオイシ ナオキ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針	■　□	■	慶應義塾大学医学部	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関：　　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■ (有の場合はその内容：　　)

(留意事項)　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

信濃町-5086

令和４年３月３０日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人東京大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　藤井　輝夫

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究（20FC1048）

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部附属病院・教授

（氏名・フリガナ）　山岨　達也・ヤマソバ　タツヤ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	東京大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年　3月　28日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国際医療福祉大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　大友　邦

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　岩崎　聡・イワサキ　サトシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	信州大学、国際医療福祉大学三田病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4 年 3 月 16 日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北里大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　島袋香子

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医療衛生学部・教授

（氏名・フリガナ）　佐野　肇　・　サノ　ハジメ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	北里大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　4年　3月　14日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人富山大学

所属研究機関長　職　名　国立大学法人富山大学長

氏　名　齋藤　滋

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　学術研究部医学系・教授

（氏名・フリガナ）　将積　日出夫　・　ショウジャク　ヒデオ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑	□	☑	富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月１５日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人信州大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　中村　宗一郎（公印省略）

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　村田　敏規　（ムラタ　トシノリ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。　・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年　4月　20日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人浜松医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　今野　弘之

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部　助教

（氏名・フリガナ）　中西　啓　・　ナカニシ　ヒロシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	浜松医科大学　15-146	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 23 日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長　職　名　名古屋大学大学院医学系研究科長

氏　名　門松　健治

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　名古屋大学大学院医学系研究科・教授

（氏名・フリガナ）　曽根三千彦・ソネ　ミチヒコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	名古屋大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年4月12日

国立保健医療科学院長殿

機関名　公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　細井　裕司

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　(所属部署・職名)　医学部　教授

(氏名・フリガナ)　北原　糺・　キタハラ　タダシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■　□	■	奈良県立医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：　)	□　■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関：　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■ (有の場合はその内容：　)

(留意事項)　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 4 月 21 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 神戸市立医療センター中央市民病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 木原 康樹

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名 難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名 (所属部署・職名) 耳鼻咽喉科・参事

(氏名・フリガナ) 内藤 泰 ナイトウ ヤスシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	神戸市立医療センター 中央市民病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □(無の場合はその理由：)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □(無の場合は委託先機関：)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 □ 無 ■(無の場合はその理由：当院、利益相反管理委員会規定に基づき、審査対象基準に該当せず)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年　３月　１６日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人岡山大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　槇野　博史

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　耳鼻咽喉科・講師

（氏名・フリガナ）　前田幸英　マエダ　ユキヒデ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	岡山大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年　４　月　８　日

国立保健医療科学院長

機関名　国立大学法人愛媛大学

所属研究機関長　職　名　大学院医学系研究科長

氏　名　山下　政克

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学系研究科　教授

（氏名・フリガナ）　羽藤　直人（ハトウ　ナオヒト）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	愛媛大学医学部	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 18 日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　山口大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　　岡　正朗

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　　大学院医学系研究科　・　教授

（氏名・フリガナ）　　山下 裕司　・　ヤマシタ ヒロシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	山口大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年　３月　７日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人九州大学

所属研究機関長　職　名　総長

氏　名　石橋　達朗

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学研究院・教授

（氏名・フリガナ）　中川　尚志・ナカガワ　タカシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	九州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年３月２３日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人宮崎大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　鮫島　浩

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　東野　哲也・トウノ　テツヤ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	宮崎大学医学部	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年３月１８日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　琉球大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　西田　睦

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　　大学院医学研究科　教授

（氏名・フリガナ）　　鈴木　幹男（スズキ　ミキオ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	琉球大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月28日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　獨協医科大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　吉田　謙一郎

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　小橋　元（コバシ　ゲン）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月１５日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人信州大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　中村　宗一郎（公印省略）

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・特任講師

（氏名・フリガナ）　西尾　信哉・ニシオ　シンヤ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年５月１６日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人信州大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　中村　宗一郎（公印省略）

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　学術研究院医学系・助教

（氏名・フリガナ）　吉村 豪兼・ヨシムラ ヒデカネ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月１５日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人信州大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　中村　宗一郎（公印省略）

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・特任准教授

（氏名・フリガナ）　茂木　英明・モテキ　ヒデアキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　4年　3月　30日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北里大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　島袋　香子

次の職員の　令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難治性聴覚障害に関する調査研究　(20FC1048)

３．研究者名　(所属部署・職名)　医学部　教授

(氏名・フリガナ)　石倉　健司・イシクラ　ケンジ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	北里大学 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：　)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関：　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■ (有の場合はその内容：　)