

II. 分担研究報告

令和2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

当施設における鰓耳腎症候群家族例の報告

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

鰓耳腎症候群（branchio-oto-renal : BOR 症候群）は難聴、鰓原性器官の形態異常および先天性の腎尿路異常を3主徴とする疾患であり、腎障害を認めないものはbranchio-oto 症候群（BO 症候群）とよばれ、いずれも常染色体優性遺伝形式をとる。今回我々は当院難聴専門外来受診者におけるBO/BOR 症候群症例について後ろ向きに調査した。研究対象期間中に受診したBO/BOR 症候群症例は6例認められた。そのうちBO 症候群の一家系については*SIX1* 変異を認めており、比較的稀な症例であることから今後の経過を追うことが重要と思われた。

A. 研究目的

鰓耳腎症候群（branchio-oto-renal : BOR 症候群）は難聴、鰓原性器官の形態異常および先天性の腎尿路異常を3主徴とする疾患であり、腎障害を認めないものはbranchio-oto 症候群（BO 症候群）とよばれる。いずれも常染色体優性遺伝形式をとり、発症頻度としては40000人に1人の割合とされている。当施設におけるBO/BOR 症候群の症例を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2020年4月1日～2021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BO/BOR 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。

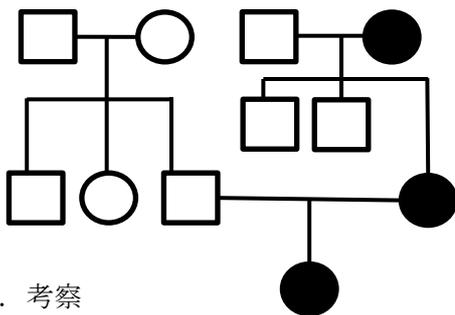
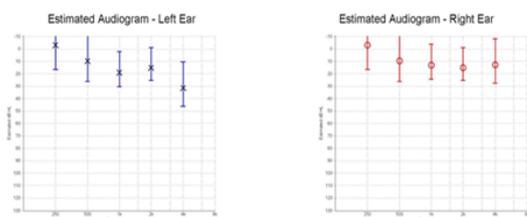
（倫理面への配慮）

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たBO/BOR 症候群症例は6例確認された。下記に一症例を提示する。

新生児スクリーニングにて左 refer であり生後 4 週で当科を初診。ABR、ASSR を行い、両側軽度難聴の診断となった。また、左耳瘻孔を認めた。尚、泌尿器科における診察において腎障害は認めなかった。家族歴としては、母方の祖母が難聴者であり、母は難聴の自覚はないものの右耳瘻孔を有していた。患児、母、母方の祖母に遺伝学的検査を行った結果、全員に *SIX1* 変異を認めた。



D. 考察

BO/BOR 症候群の原因遺伝子として最も頻度が高いものは *EYAI* 遺伝子であり、全体の 40% を占める。そのほか *SIX1*、*SIX5*、*SALL1* 遺伝子もまた原因として知られているが、その頻度は非常に少ない。そのため現時点では聴力予後などについて一定の見解は得られておらず、*SIX1* 遺伝子変異による BO/BOR 症候群の特徴について引き続きフォローしていくことは非常に重要であると考えられる。

E. 結論

BO/BOR 症候群の原因遺伝子として非常に

稀な *SIX1* 遺伝子を有する家系の遺伝学的検査を行うことができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Prevalence of the mitochondrial 1555 A>G and 1494 C>T mutations in a community-dwelling population in Japan. Maeda Y, Sasaki A, et al. Human Genome Variation (2020)7:27.

2) Mutational Spectrum and Clinical Features of Patients with LOXHD1 Variants Identified in an 8074 Hearing Loss Patient Cohort.

Maekawa K, Goto S, Usami S, et al. Genes (2019)10:735.

2. 学会発表

1) ミトコンドリア 1555A>G 変異症例の経過・聴力の検討. 佐々木亮、前田泰規、後藤真一、松原 篤、宇佐美真一、西尾信哉. 2020. 11. 11-11. 14; 第 30 回日本耳科学会総会、北九州市。

2) 前庭水管拡大症を有する姉弟例の長期聴力経過. 後藤真一、佐々木亮、佐藤雅未、木村恵、松原篤、西尾信也、宇佐美真一. 2020. 10. 7-10. 9; 第 65 回日本聴覚医学会総会、名古屋市。

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2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

今年度新規登録した難聴患者の検討

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2年度に追加した症例について検討する。①遅発性内リンパ水腫3例、②アッシャー症候群1例、③鰓耳腎症候群1例、④ワーデンプルグ症候群3例を新規登録した。当科ではこれまで難聴の遺伝学的検査実施例から主にレジストリ患者登録を行っていたが、今年度は過去20年間のPTA実施データを活用することが出来た。しかし遅発性内リンパ水腫同側型、アッシャー症候群は純音聴力検査（PTA）診断データのみから効率よく検出することが困難であった。アッシャー症候群新規登録1例は、網膜色素変性症の診断前、遺伝学的検査で診断がついた1例であった。

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。今回、令和2年度に追加した症例について検討する。

B. 研究方法

後ろ向き研究。難聴の遺伝学的検査実施症例リスト、および2001～2019年までの過去20年間に当院で純音聴力検査（以下PTAデータ）を実施した20,653症例について言語聴覚士記録をもとに後ろ向き調査を実施

した中から、該当疾患（若年発症型両側感音難聴、遅発性内リンパ水腫、突発性難聴、アッシャー症候群、鰓耳腎症候群、ワーデンプルグ症候群）を検索した。このうち令和2年度では①遅発性内リンパ水腫（以下DEH）、②アッシャー症候群（以下USH）、③鰓耳腎症候群（以下BOR）、④ワーデンプルグ症候群（以下WDS）、の4疾患の収集登録を行った。また遺伝学的検査実施リストについては、令和2年度中に信州大学で追加解析を実施した結果が新規追加報告となったため、これを照会し該当疾患を新たに検索した。

（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

①DEHはPTAデータから3名、②USHは当科で実施した難聴の遺伝学的検査実施リスト（追加解析報告）から1名、③BORはPTAデータから1名、④WDSは遺伝学的検査実施リストから1名、PTAデータから2名を登録した（表1）。

DEH症例は全て対側型で、全例に幼少時期から一側聾を認め、めまいと対側聴力悪化を認めた。

（表1）令和2年度新規登録患者

	レジストリNO	初診年	最終年	性別	初診年齢	難聴（DEH：タイプ）	遺伝子変異
①DEH	Wate-DEH0001	2005	2006	女性	25	対側型	未実施
	Wate-DEH0002	1985	2018	男性	48	対側型	未実施
	Wate-DEH0003	2005	2020	女性	56	対側型	未実施
②USH	Wate-USH0003	2017	2020	女性	9	両側SNHL	USH2Aホモ
③BOR	Wate-BOR0001	1981	2020	男性	0	両側混合性	未実施
④WDS	Wate-WDS0001	2014	2020	女性	9	両側重度SNHL	未実施
	Wate-WDS0002	2014	2020	女性	6	両側進行性SNHL	EDNRB
	Wate-WDS0003	2010	2020	男性	1	一側SNHL	未実施

USHの1症例は難聴を契機に初診し、遺伝学的検査（保険診療）では陰性、追加解析でUSH2Aをホモで検出と報告があった。現在眼症状自覚は無く、今後眼科紹介および遺伝カウンセリング実施予定である。

BORの1症例は40年間通院中の症例である。初発は難聴、その後頸部瘻孔・耳瘻孔手術、中耳奇形手術を当科で実施している。本人は30代に健診で腎障害を指摘されている。遺伝学的検査は未実施である。

WDSの3症例は全て常染色体優性遺伝形式をとり、家系内罹患者の症状は多彩であった。

D. 考察

これまでのレジストリ症例は全て遺伝学的検査実施リストより後ろ向きに調査し、登録を行っていた。今年度当科では過去20年間で純音聴力検査を実施したすべての症例について感音難聴診断を行うことが出来たため、そのリストから当該疾患について検索を行った。結果、DEHは3例、BORは1

例、WDS は 2 例が見つかった。USH は確認することが出来なかった。DEH に関して、過去 PTA 結果だけで診断したデータでは同側型を検出することは極めて困難であった。めまい症例数、一側性難聴症例は膨大であり、これらに同側型が含まれている可能性はあるが、今後グリセロールテストや平衡機能実施例などからこういったリストからの検出方法を検討したい。USH についても同様で、網膜色素変性症 (RP) を合併している情報は含まれていないため、過去 PTA データからは検出できなかった。他施設報告をみると、今後はむしろ RP 診断症例から発見されるよりも、先天性難聴の遺伝学的検査で同定されるケース (自験) が優位となるのではないだろうか。BOR は比較的診断が可能な疾患と考えられるが、当科では希少であった。WDS は人工内耳症例、一側性症例に数名まだ存在していると推測されるため、次年度以降、当科の別データベースを活用して追加登録したい。

E. 結論

当科ではこれまで難聴の遺伝学的検査実施例から主にレジストリ患者登録を行っていたが、今年度は過去 20 年間の PTA 実施データを活用することが出来た。しかし遅発性内リンパ水腫同側型、アッシャー症候群は PTA 診断データのみから効率よく検出することが困難であった。アッシャー症候群新規登録 1 例は、網膜色素変性症の診断前、遺伝学的検査で診断がついた 1 例であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kaneshiro S, Hiraumi H, Sato H: Central processing of speech and non-speech sounds with similar spectral distributions: An auditory evoked potential study. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Oct;47(5):727-733。

2) 亀井昌代、桑島 秀、片桐克則、平海晴一、佐藤宏昭、小田島葉子: 補聴器と集音器(助聴器)の特性及び評価に関する検討. *日耳鼻* 123 (7): 580-585、2020。

2. 学会発表

1) 小林有美子、桑島 秀、菅野智子、松岡るみ子、三上愛佳、八重樫恵子、佐藤宏昭、横山哲也、宇佐美真一: 遺伝子診断普及前(1987年)の岩手医科大学における若年発症型両側感音難聴疑い症例の検討. 第64回日本聴覚医学会 令和2年10月8~9日(名古屋市)。

2) 菅野智子、小林有美子、山本佳世乃、福島明宗、佐藤宏昭、西尾信哉、宇佐美真一: 岩手県における難聴遺伝子検査の検討. 日本人類遺伝学会第65回大会 令和2年11月18-12月2日(名古屋市:Web開催)。

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2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臨床経過

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 田淵経司（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）

廣瀬由紀（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）

研究要旨

当院で難聴遺伝子検査が施行され、*STRC* 遺伝子変異が同定された症例を経験した。*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、現在の所、保険適応となる19遺伝子には含まれておらず、臨床像に関する情報は乏しい。当院の症例は比較的長く聴力経過が観察できており、聴力を retrospective に検討し、高音域の難聴の緩徐な進行が示唆された。

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。診断ならびに病態解明のために遺伝学的検査の重要性は改めて述べるまでもない。

しかし、臨床利用できる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る。更なる遺伝性難聴の診断率の向上のためには対象遺伝子の拡大と、それら変異のもたらす臨床像の情報集積が望まれる。

当施設では *STRC* 遺伝子変異症例を経験した。現在の所、保険適応となる19遺伝子には含まれておらず、臨床像に関する情報は乏しい。当院の症例は比較的長く聴力変化が観察できており、臨床経過をあきらか

にする一助とする。

B. 研究方法

当施設では、遺伝性難聴が疑われる症例に対し、遺伝子検査の説明を行い、本人の希望を確認の上、遺伝外来と協力してカウンセリングならびに検査を行っている。

これらの症例の内、今回 *STRC* 遺伝子変異が難聴の原因と考えられた症例の臨床経過を確認した。

（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。遺伝子検査については情報を提供し、当院遺伝外来でカウンセリングをした上で実施

する流れが確立されている。

C. 研究結果（症例の概要）

症例は21歳女性。初診は8歳時。難聴の精査目的に当院を紹介受診。家族歴、既往歴に特記すべきことなし。新生児聴覚スクリーニングは受けていない。幼小児期から母は難聴を疑っていたが受診はせず、就学时健診でも異常は指摘されなかった。

8歳時に近医耳鼻咽喉科受診。難聴を疑われ、精査を勧められた。初診時（8歳時）聴力（4分法平均）：右 40.0dB 左 42.5dB。5年後（13歳時）聴力：右 35.0dB 左 35.0dB。10年後（18歳時）聴力：右 40.0dB 左 37.5dB。現在（21歳時）聴力：右 46.3dB 左 40.0dB。

当初はやや低音優位の軽・中等度難聴であったが、高音域の難聴が緩徐に進行し、現在ほぼ水平型の聴力像に変化していた。

難聴進行の自覚なし。めまいや耳鳴の訴えはあるが重篤ではない。CT検査で明らかな内耳奇形は認めなかった。

D. 考察

STRC 遺伝子変異が同定された症例を経験した。*STRC* 遺伝子変異は日本では軽・中等度難聴の原因因遺伝子として2番目に多いことが2019年にYokotaらによって報告されたが、現在、保険適応遺伝子には含まれておらず、臨床像に関する情報は乏しい。当院の症例は比較的長く聴力経過が観察できており報告の意義は大きいと考えられた。

当院の症例も軽・中等度難聴で左右差はみられなかった点で過去の報告と一致する。Motekiら（2016）によれば、難聴は緩徐に進行するとされ、今回の検討とあわせて、緩徐に高音域の難聴が進行していく可能性が示唆された。

明らかな家族歴を示しながらも、保険適応の範囲では原因となる変異が認められない症例は稀ではない。更なる原因遺伝子の検査の拡大と、遺伝子毎の詳細な臨床経過を確認する研究継続の必要性が示唆された。

E. 結論

当施設を受診した *STRC* 遺伝子変異症例の臨床経過を報告した。高音域の難聴が緩徐に進行する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究分担者 石川 浩太郎

国立障害者リハビリテーションセンター病院第二耳鼻咽喉科医長

研究要旨

本研究班では、難治性聴覚障害について、全国統一の方法を用いて疫学的な調査を実施し、その実態を明らかにすることを目的としている。今年度はこれまでの若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群に、遅発性内リンパ水腫、鯉耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群も加えられ、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3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8例（男性2例、女性6例）、ワールデンブルグ症候群3例（男性3例、女性0例）を登録した。今年度は特にワールデンブルグ症候群の登録が研究班として開始され、当センターから、先天性重度難聴を呈した3例を登録した。このうち1例は、*MITF*遺伝子が原因遺伝子として同定され、人工内耳植込術が施行されている。

A. 研究目的

この研究班では、原因不明で治療方法が確立しておらず、日常生活に長期間にわたって支障をきたす様々な難治性の聴覚障害について、全国統一の方法を用いて症例を集めて、まずその実態を把握し、疫学的な調査を実施する。その結果を受けて診断基準や重症度分類を見直し、最終的に診療ガイドラインの作成を目的にしている。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、鯉耳腎症候群、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3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

チャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンプ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。また研究責任者である信州大学医学部人工聴覚器学講座の宇佐美真一教授を中心に作成された全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録を行った。

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ダ法や次世代シーケンサーによる健康保険適応の難聴遺伝学的検査が行われた。さらに検体を信州大学医学部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

先に示した対象期間を受診した18例(男性7例、女性11例)を登録し検討を行った。年齢は15歳から81歳まで(平均57.5歳)であった。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、良好側で見ても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。タイプ分類に

については、タイプ3が最も多く53%、次いでタイプ1が12%、タイプ2が6%だった。一方タイプ分類が困難な事例が29%あった。これは難聴発症時の病歴が不明なため、先天性難聴と確定できない事例や、発症が思春期前であっても、進行性が強いため、タイプ2と3で判断が迷う事例が認められた。今回の検討で臨床学的所見や病歴のみではタイプ分類が難しいことが浮き彫りになった。そこでより正確なタイプ分類を行うには遺伝学的検査が有効と考えられるが、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事例が2例となっていた。

2. 若年発症型両側性感音難聴

これまで当センターでは先に示した対象期間を受診した8例(男性2例、女性6例)を登録した。

1例目は4世代にわたって難聴者の発症が確認され、常染色体優性遺伝形式の進行性感音難聴家系であった。難聴の発症時期は不明だが、学生時代から明らかに難聴があり徐々に進行。当院受診時は両側対称性の高度感音難聴を呈していた。娘、息子も当センターを受診しており、進行性難聴を呈していた。難聴遺伝学的検査の結果、3人に *WFS1* 遺伝子 c. 2590G>A (p. E864K) バリアントのヘテロ接合が同定された。

2例目は初診時54歳の女性。約20年前から左難聴を発症し最終的には聾となった。約8年前から右耳の難聴を発症。右難聴も進行し、両側100dB以上となったため、20

19年6月に人工内耳手術を施行した。原因遺伝子は同定できなかった。

3例目は初診時70歳の女性。中学時代から難聴を指摘され徐々に悪化。2004年に右難聴急性増悪、その2週間後には左側も増悪した。さらに2012年になり右が再増悪し右聾となった。その後左難聴も悪化して右スケールアウト、左70dBの聴力を示している。

4例目は初診時55歳の男性。1995年頃から難聴を自覚。徐々に進行したため、その都度耳鼻咽喉科を受診していた。補聴器装用を行うも使用していなかったが、当院でもう一度試してみたいと初診となった。聴力は右90dB、左80dBとなっている。

5例目は初診時54歳の女性。小学校3年生頃から学校健診で難聴を指摘され、耳鼻咽喉科受診し軽度難聴と診断された。その後、放置していたが、30歳代後半から難聴が増悪。初診の6年前から補聴器装用を開始した。聴力は右42.5dB、左48.8dBとなっている。

6例目は初診時55歳の女性。40歳頃から難聴と耳鳴を自覚。4年前から補聴器を装用開始。徐々に難聴が悪化するため補聴器の再調整を目的に当院を受診した。聴力は右45dB、左47.5dBとなっている。父、父方祖父、叔父にも難聴があるが難聴遺伝学的検査は施行できていない。

7例目は初診時51歳の女性。中学生から両側の耳鳴を自覚。その後、難聴は進行し、1年前から補聴器を装用開始。経過観察目的で当院を初診となった。父と父の兄弟に

難聴者がおり、遺伝性難聴の可能性があるが、難聴遺伝学的検査は施行していない。聴力は右65dB、左67.5dBとなっている。

今年度、新たに8例目の登録を行った。症例は初診時41歳の男性。32歳頃から難聴を自覚。低音障害型感音難聴を呈しており、その後、難聴は進行した。難聴遺伝学的検査を施行したが、現時点で原因遺伝子は同定できていない。聴力は右26.3dB、左28.8dBとなっている。

3. ワールデンブルグ症候群

先に示した対象期間を受診した3例（男性3例）を、今年度新たに登録した。

1例目と2例目は兄弟である。母親は先天性難聴で青色虹彩を認めていた。1例目は日齢4日で発熱をしたため、小児科に入院。そのときに行われたABR検査で重度難聴が疑われ、当院に紹介となった。父親と2人の兄は正常聴力であった。両側とも90dBを超える重度難聴で補聴器を装用して言語聴覚訓練を行った。

2例目はその弟で内眼角乖離、青色虹彩があり、母親が難聴を疑って、当院に直接受診した。両側100dBを超える重度難聴で、本例も補聴器を装用し、言語聴覚訓練を行った。なおこの兄弟例に対しては南東遺伝学的検査を実施していない。また人工内耳手術の希望はなかった。

3例目は当院初診時3歳の男児。新生児聴覚スクリーニングで両側referとなり、精査の結果、重度難聴が認められた。青色虹彩があるため、他院で遺伝学的検査を実施したところMITF 遺伝子バリエントが同定

され、ワールデンブルグ症候群タイプ2と診断された。2019年12月に両側人工内耳植込術を施行。2021年3月に当院に紹介受診となり、聴覚管理、人工内耳マッピング、言語聴覚訓練を継続している。

D. 考察

今年度からワールデンブルグ症候群のレジストリ登録が開始され、当センターからは3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。難聴遺伝学的検査の説明は行ったが、患者から希望はなかった。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した。難聴が重度であることから、音声言語の獲得は良好とは言えない状態であったが、家族からは人工内耳植込術の希望はなかった。その後、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、臨床的には典型例と考えられた。

3例目は臨床的には孤発例であった。新生児聴覚スクリーニングで発見され、精査の結果、先天性重度難聴と診断された青色虹彩を有する症例である。本症例は両側人工内耳植込術が施行され、音声言語を用いた療育がなされている。難聴遺伝学的検査が他院で行われ、MITF 遺伝子バリエントが同定されている。父親も同じバリエントが同定されており、*de novo* 変異ではないことが確認されている。しかし、父親は

難聴を発症していないことから、浸透率の違いから、このような状況になっていることが推察された。

若年発症型両側感音難聴は、今年度新たに1例を加えて、合計8例を登録した。今回、新たに登録したのは、進行性の低中音を中心とした感音難聴症例である。父親にも難聴があったという家族歴から、常染色体優性遺伝形式を疑い、*WFS1*遺伝子が原因ではないかと疑って、難聴遺伝学的検査を実施したが、現時点ではまだ原因遺伝子は同定されていない。

過去の1例目は*WFS1*遺伝子変異を原因とする家系であった。*WFS1*遺伝子変異による難聴では低音障害型を呈することが多いことがFukuokaらによって報告されており、本家系においても低音・中音域の感音難聴が優位となっており、これまでの報告と同様の結果を示した。

2例目から7例目までは1例を除いて初診時年齢が50歳代となった。難聴の発症年齢は学生時代から30歳代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く、高度難聴が2例、重度難聴が1例であった。

重度難聴となった2例目は発症後、急速に難聴が増悪した。人工内耳手術を2019年6月に施行し、リハビリテーションを行っているが、経過は良好である。難聴遺伝学的検査を行ったが原因遺伝子は同定されず、検査の限界を感じさせられた症例であった。

アッシャー症候群については、現在のところ18例が登録された。当センターでは網

膜色素変性症によるロービジョン訓練のため眼科に来院する症例が多いため、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。一方、約1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も示唆された。今後も全国的にアッシャー症候群の実態をより正確に把握するためには、耳鼻咽喉科と眼科が共同してその特徴や重要性を理解し、あらためて啓蒙活動を行って、症例の掘り起こしに協力することが重要であると考えられた。

E. 結論

当センターにおいて、今年度新たに、ワールデンブルグ症候群3例と若年発症型両側感音難聴を1例同定し、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8例、ワールデンブルグ症候群3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、西尾信哉、宇佐美真一：
MYO15A遺伝子バリエントを有する小児難聴
症例の聴力経過． Otol Jpn
2020;30(4):301-306.

石川浩太郎：指定難病としてのアッシャー
症候群． 日耳鼻 2020;123(5):389-391.

石川浩太郎：難聴遺伝学的検査の現状と
遺伝子治療の展望． 小耳鼻
2020;41(3):249-253.

2. 学会発表

石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一：当科
で行った軽中等度感音難聴の難聴遺伝学的
検査． 第121回日本耳鼻咽喉科学会総会・
学術講演会，岡山県岡山市，2020-10-7.

石川浩太郎：テーマセッション「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． 第30回日本耳科学

会総会・学術講演会，福岡県北九州市，
2020-11-12.

石川浩太郎：難聴遺伝学的検査の現状と
遺伝子治療の展望 第15回日本小児耳鼻咽
喉科学会総会・学術講演会，高知県高知市
大阪府大阪市，2020-12-1.

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2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

人工内耳埋め込み術を施行した BOR 症候群を強く疑う父子例

研究分担者 池園 哲郎（埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

鰓弓耳腎（BOR）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群であり、常染色体優性遺伝形式を示すが孤発例も認められる。腎臓、第2鰓弓に発現する *EYAI* 遺伝子の変異が約40%の頻度で認められ、約半数で原因遺伝子が不明である。難聴は90%以上の患者で認められ、軽度から高度までさまざまである。難聴の多くは先天性・非進行性とされるが、前庭水管拡大症を伴うと進行性となりうる。本研究では、進行性の高度難聴に対して、人工内耳埋め込み術（CI）を施行した BOR 症候群が強く疑われる父子例の病歴、検査所見、CI 後の聴取能を検討した。

A. 研究目的

BOR 症候群は、第2鰓弓奇形、難聴、腎奇形を呈する疾患であるが、その表現型は様々であり、難聴の重症度も症例ごとに異なる。難聴の病因も中耳奇形や内耳奇形など一定しておらず、両側性患者においては、片側ずつ原因が異なっている場合もある。そのため同一家系においても難聴の重症度によって症例ごとに適切な治療を選択する必要がある、さらに高度難聴に対して CI 施行する際の注意点や効果も異なると考えられる。BOR 症候群に対する CI の注意点、術後聴取能を明らかにするため、CI を施行した父子の臨床経過、術後聴取能を評価した。

B. 研究方法

BOR 症候群が強く疑われる父娘の頸部・耳瘻孔の有無、画像所見、難聴の経過、CI 術後聴取能を評価する。

（倫理面への配慮）

本症例では遺伝子検査は施行していないが、遺伝性疾患であることを考慮して、十分に注意して病状および BOR 症候群の説明を行った。

C. 研究結果

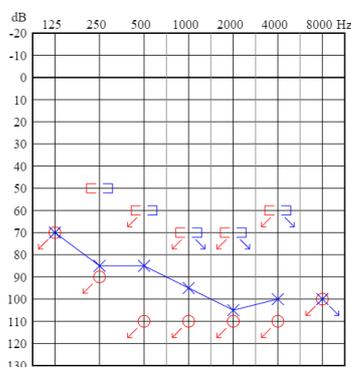
症例①64歳男性

家族歴：父が小児期から難聴あり

病歴：右耳は生下時から聾、左は小児期から難聴を自覚し、9歳から補聴器を装着していた。左難聴が徐々に悪化し補聴器の効果が乏しくなった。

検査所見：純音聴力検査上は両側高度難聴を認めた（図1）。CT上、蝸牛低形成・外側半規管低形成を認め、耳瘻孔も認めた。頸部瘻孔および腎奇形は認めなかった。

経過：50歳時に左CIを施行した。正円窓開窓時に gusher を認めたため、外リンパ漏出のコントロールがついた後、電極（CI24R）を挿入した。術後のCI装用下最高語音明瞭度は64%である。



(図1)

症例②32歳女性

既往歴：小学生の時、頸部瘻孔手術

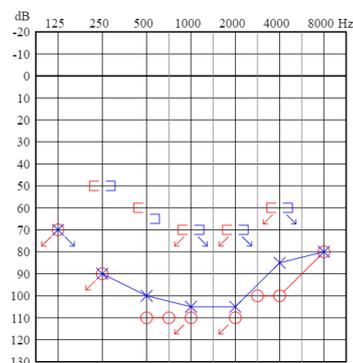
家族歴：症例①の娘であり、母・兄は難聴を認めていない。

病歴：4～5歳頃から両難聴を認め、就学前に左補聴器装用を開始した。その後も両側難聴が進行し、小学校3年生から両耳補聴器装用を開始した。その後も両側難聴が進行し、補聴器装用効果が乏しくなった。

検査所見：純音聴力検査上は両側高度難聴を認めた（図2）。外耳・内耳・中耳の奇形は認めず、耳瘻孔・腎奇形も認めなかった。

経過：20歳時に左CI（CI24R）、26歳時に右CI（CI422）を施行した。両側とも術中 gusher や oozer は認めなかった。術後聴取能は、

CI2004で子音79%、単音節77%、単語96%、文93%と良好である。



(図2)

症例①、②とも遺伝子検査は実施していない。

D. 考察

2症例ともBOR症候群の診断基準において、主症状を2つ認めたが遺伝子検査は施行されておらず、BOR症候群の診断基準は満たしていない。遺伝子検査により確定診断が得られる可能性もあるが、遺伝子検査は希望されなかった。

難聴の経過に関しては、症例①の一侧は先天性の高度難聴であったが、それ以外の2症例3耳は小児期から両側難聴を認め、その後進行するという比較的類似した経過をたどっていた。しかしながら、症例①は画像上、内耳奇形を認めたが、症例②は画像上明らかな内耳奇形は認めず、2症例で形態学的な相違を認めた。また症例①は手術に gusher を認めたため、症例②も gusher を危惧したが、両耳とも gusher は認めなかった。手術のリスクに関しては、BOR症候群で一定ではなく、奇形の有無に応じて異なる

と思われる。

また症例①は耳瘻孔を認めたが、症例②では頸部瘻孔を認めていた。同一家系で難聴を認めた場合、体表から確認が容易な耳瘻孔および頸瘻孔の有無を問診することで BOR 症候群を疑うことが可能であるが、その際、発端者が耳瘻孔（頸瘻孔）のみであっても、家族には頸瘻孔（耳瘻孔）の有無を確認する必要がある。

いずれの症例も CI の装用効果は良好であった。症例①は蝸牛低形成を認めたが軽度であったため、CI の効果が得られたと考える。BOR 症候群に対する CI の報告は多くなく、本報告の 2 症例は確定診断例では無いが CI の効果が期待できる結果であった。

E. 結論

BOR 症候群が強く疑われる父娘の 2 症例を報告し、2 症例とも CI の効果が良好であった。Gusher などの術中合併症のリスクは、同一家系でも異なるため注意を要する。

(参考文献) Ikezono et al. CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy. Acta Otolaryngol 2010; 130: 881-7

F. 研究発表

1. 論文発表

H. Matsuda, T. Ikezono et.al: Congenital Membranous Stapes Footplate Producing Episodic Pressure-Induced

Perilymphatic Fistula Symptoms. Frontiers in Neurology, vol.11, 2020

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

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

出願人: Saitama Medical University

発明者: IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE, Satomi

特許番号: US9458210 (2016年10月4日)

公開番号: US2014030742 (A1) (2014年1月30日)

出願番号: US 14/008,677 (2012年4月2日)
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)
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)

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)

4. 【外国 欧州 EP/IT (イタリア)】

令和2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対する人工内耳治療効果を想定した人工内耳新適応基準

研究分担者 武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴では、難聴の程度は軽度から高度までさまざまであるが、軽度、中等度難聴で発症し、その後進行して両側の高度難聴、重度難聴となる症例も認められる。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。難聴の程度が中等度の場合は補聴器で対応することになるが、難聴が悪化し高度難聴となった場合、補聴器の装用効果が不十分となり、人工内耳治療の適応になることが多い。我が国において2017年に成人人工内耳の適応基準が改訂され、平均聴力が70dB以上、90dB未満で、適切な補聴器装用を行った上で、補聴器装用下の最高語音明瞭度が50%以下の高度感音難聴が追加された。若年発症型両側性感音難聴症例においては、難聴が悪化し高度から重度難聴となった場合、補聴器から人工内耳へ切り替えて聞こえを改善させることが必要になる症例も多く認められると考える。人工内耳埋込術を検討する上で、最近経験した新適応基準後の人工内耳症例について経過について報告する。

A. 研究目的

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。以前、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した。

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、重度難聴となった場合、治療としては低音域の聴力が保たれている場合は残存聴力活用型人工内耳埋込術の適応、さらに聴力が悪化した場合は通常の人工内耳

埋込術の適応とされている。

我が国において 1994 年に人工内治療が保険適応なり 1998 年に日本耳鼻咽喉科学会により適応基準が制定された。その後の手術手技の進歩によって多くの症例を積み重ねてきた結果、2017 年に新成人人工内耳の適応基準が制定された。新適応基準の主な改訂点は、平均聴力が 70dB 以上、90dB 未満で、適切な補聴器装用を行った上で、補聴器装用下の最高語音明瞭度が 50%以下の高度感音難聴が追加された点と、両耳聴の実現のため人工内耳の両耳装用可能になった点である。

若年発症型両側性感音難聴症例において難聴が悪化し高度、重度難聴となり、人工内耳埋込術の有用性を検討する上で、最近経験した新適応基準後の人工内耳症例の治療効果について検討するのが目的である。

B. 研究方法

2017 年 10 月から 2020 年 3 月までに成人新適応基準の改訂点のうち、「平均聴力が 70dB 以上、90dB 未満で、適切な補聴器装用を行った上で、補聴器装用下の最高語音明瞭度が 50%以下の高度感音難聴」に該当したことによって人工内耳適応になり、当科において人工内耳手術を試行した症例の経過について検討した。

C. 研究結果

人工内耳埋込み術を試行した成人 45 例中、新適応基準の聴力レベルの改定によって適応（平均聴力 90dB 未満で術前補聴器装

用下語音明瞭度 (67S) 50%以下の症例) に該当し手術を施行した症例を 6 例認めた。全例において良聴耳が悪化してきたことにより、新適応基準に該当し、手術適応となり、人工内耳手術は非良聴耳に施行された。全例において良聴耳は補聴器装用継続を希望された (図 1)。

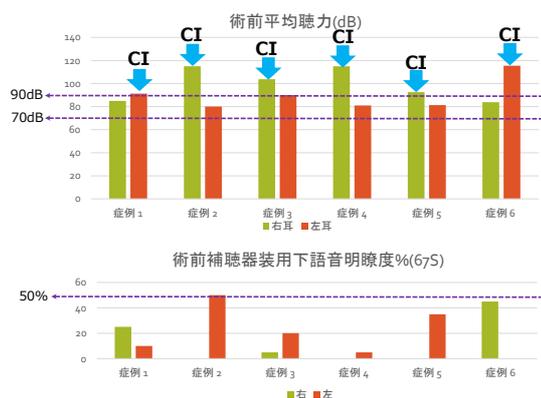


図 1 平均聴力 90dB 未満 (6 例)

人工内耳術後 6 か月の人工内耳聴取成績 (CI2004) は単音節 50%以上が 3 例、文 50%以上が 5 例であった (図 2)。術前の良聴耳

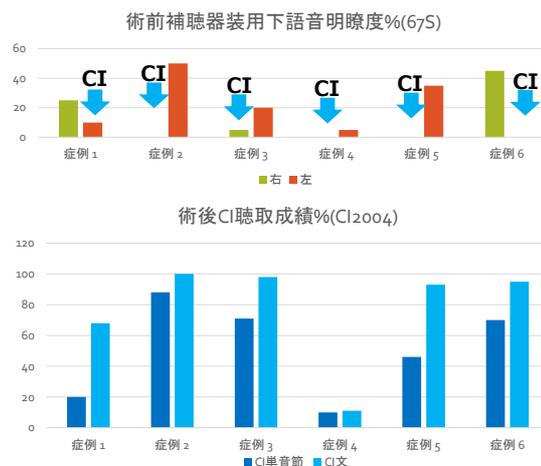


図 2 平均聴力 90dB 未満 (6 例)

の補聴器装用効果下語音明瞭度検査結果と比較して改善傾向を認めた。手術後の補聴

状態は、人工内耳+補聴器の bimodal が 5 例、人工内耳+裸耳が 1 例であった。

D. 考察

平均聴力が 70dB 以上、90dB 未満で適応になった症例では、基本的には患者と相談のうえ非良聴耳に人工内耳手術を施行し、術後は Bimodal で人工内耳と補聴器との両耳装用が良いと思われる。しかし、良聴耳の補聴器装用効果が特に低い症例や 2 耳目の手術が困難な症例では良聴耳への人工内耳手術について検討するべきと思われた。

「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⁾。また、難聴の程度は軽度から高度までさまざまであるが、軽度、中等度難聴で発症し、その後進行して両側の高度難聴、重度難聴となる症例も認められる²⁾。

若年発症型両側性感音難聴症例においては、難聴が悪化し高度から重度難聴となっ

た場合、補聴器から人工内耳へ切り替えて聞こえを改善させることが必要になる症例も多く認められると考える。今回の新適応基準によって人工内耳適応症例は増加し、装用効果も期待できると思われた。

また、人工内耳の適応や手術の決定のための、難聴の経過、補聴器の装用歴、補聴器の装用効果の評価、更には人工内耳装用効果の予測など、時間をかけて評価し、患者の希望を聞き、十分時間をかけて説明することが重要であり、言語聴覚士の役割も重要と思われた。

E. 結論

若年発症型両側性感音難聴においては、人工内耳新適応基準によって適応症例は増加し、装用効果も期待できると思われた。補聴器の適合、補聴器装用効果の評価、人工内耳治療も視野に入れた聴力フォローが重要であり、医師、言語聴覚士のチーム医療の重要性が示唆された。

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 II 総論, 6 若年発症型両側性感音難聴. 金原出版, 東京, 2016.

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 武田 英彦, 甲田 研人, 小林 万里菜, 三澤 建, 渡部 涼子, 渡辺 健太: 当科における成人人工内耳新適応基準後の症例の検討. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2020. 10. 6-7.
 2. 小林万里菜、阿部聡子、武田英彦、西尾信哉、宇佐美真一: ミトコンドリア遺伝子 m. 8296A>G 変異を認めた難聴症例の検討. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2020. 10. 6-7.
 3. 小林万里菜、武田英彦、佐原利一、三澤建、渡部涼子、熊川孝三: 人工内耳電極を挿入後、長期間経過して電極が内頸動脈近傍まで移動した 1 例. 第 30 回日本耳科学会総会, 2020. 11. 11-14.
 4. 熊谷文愛, 射場恵, 小林万里菜, 三澤建, 武田英彦: 髄膜炎後失聴に対して両耳同時人工内耳手術を施行した 1 例. 第 65 回日本聴覚医学会総会, 2020. 10. 7-9.
 5. 三澤建, 武田英彦: 髄膜炎後高度難聴に対し両側同時人工内耳埋め込み手術を行った 1 例. 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会総会, 2020. 12. 24-25.
- 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

令和2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によるめまい発作時の ENG による自発眼振と頭位眼振の研究

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

高齢者の遅発性内リンパ水腫例 7 例のめまい発作時の 2 チャンネル ENG 検査を行った。2 例は長期観察例である。遅発性内リンパ水腫例ではめまい発作時に直ちに ENG で検査することにより、自発眼振は外側半規管型の患側に向かういわゆるメニエール病の刺激期に相当するものがほとんどであることがわかった。頭位眼振検査では刺激期型と耳石器に責任部位のある方向交代性頭位眼振が混在し、かつ両者の移行型の存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

遅発性内リンパ水腫のめまい発作時の
(1)自発眼振の方向が、難聴耳側と①同側方向（刺激側）か、②反対側方向（麻痺側）かを明らかにする。(2)頭位眼振は難聴耳側と①同側方向（刺激側）か、②反対側方向（麻痺側）か、③方向交代性上向性眼振か、④方向交代性下向性眼振かを調べる。以上の眼振は ENG を用いて調べる。(3)長期追跡例で、繰り返し ENG 検査を実施した症例では自発眼振の方向および頭位眼振の方向が変動するかを明らかにする。

B. 研究方法

【対象】対象例は 7 例（表 1）

表 1.

症例	生年	性別	診断名	平均聴力 (dB)
1	1930	女	右突発難聴	92.5
2	1931	男	右突発難聴	155
3	1942	女	左突発難聴	72.5
4	1942	女	左突発難聴	50
5	1943	男	左突発難聴	70
6	1943	男	左術後性難聴	80
7	1967	女	右進行性難聴	95

以上のうち症例 2 と症例 4 は長期追跡し、繰り返すめまい発作時の ENG 検査を行った。

【方法】日本光電製 2 チャンネル ENG を用いて水平眼振の記録を行った。ただし症例 7 のみ赤外線フレンチェル眼振検査システムを用いて調べた。

(倫理面への配慮)

対象は匿名化し、倫理規定に沿って本研究をすすめた。

C. 研究結果

ENG 記録、赤外線フレンツェル眼鏡下での研究目的の(1)～(3)の結果は次のとおりである。

1. 難聴耳側と自発眼振の方向 (初診時)

- ① 同側 0 例
- ② 反対側 4 例
- ③ 眼振なし 3 例

2. 難聴耳側と頭位眼振の方向

- ① 同側 0 例
- ② 反対側 4 例
- ③ 方向交代性上向性 2 例
- ④ 方向交代性下向性 0 例
- ⑤ 眼振なし 1 例

3. 長期追跡例の頭位眼振の変化

症例 2 反対側→反対側→同側

症例 4 反対側→同側→方向交代性上向性
→方向交代性下向性

D. 考察

遅発性内リンパ水腫に伴うめまい発作時の眼振の特徴についての報告は極めて少ない。その原因は発作時に直ちに ENG 検査を行うことが困難な診療上の制約があることによる。われわれはハンディな 2 チャンネル ENG で眼振を記録し、遅発性内リンパ水腫側の患側耳と自発眼振、頭位眼振を調べることができた。

自発眼振は、患側耳側、すなわちメニエール病の刺激期と同じである。このことは外側半規管型のめまい発作であることを示している。頭位眼振検査では患側耳に向か

うものと方向交代性上向性眼振あるいは方向交代性下向性眼振を呈するものが半々であった。さらに長期観察例では患側耳に向かうタイプから次に方向交代性上向性あるいは下向性眼振に変化し、その後患側耳に向かう変化が認められた。以上の方向交代性眼振に変化することは、めまい発作の責任部位が外側半規管型と耳石器が混在し、変化し得ることを示している。

E. 結論

遅発性内リンパ水腫例ではめまい発作時に直ちに ENG で検査することにより、自発眼振は外側半規管型の患側に向かういわゆるメニエール病の刺激期に相当するものがほとんどであることがわかった。頭位眼振検査では刺激期型と耳石器に責任部位のある方向交代性頭位眼振が混在し、かつ両者の移行型の存在することが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

•Kaga K, Minami S and Enomoto C.
Electrically evoked ABR during cochlear implantation and postoperative development of speech and hearing abilities in infants with common cavity deformity as a type of inner ear malformation.
Acta Otolaryngol, 2020; 140(1):14-21.

2. 学会発表 該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 該当なし

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当院における若年発症型両側性感音難聴の検討結果

研究分担者 小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
研究協力者 神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
藤岡 正人（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
山野邊 義晴（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

当院における若年発症型両側性感音難聴症例を、診療録から後方視的に検討した。2013年度～2020年度における当院臨床遺伝学センター難聴遺伝外来受診症例において、遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定された症例は11症例（*ACTG* 遺伝子変異：1例、*CDH23* 遺伝子変異：2例、*KCNQ4* 遺伝子変異：4例、*TECTA* 遺伝子変異：3例、*TMPRSS3* 遺伝子変異：1例）であった。代表的な2症例について以下に提示する。

症例1：56歳男性

〈現病歴〉

14歳時の学校健診にて初めて難聴を指摘されたが、医療機関を受診して原因不明で治療手段はないと告げられた。そのためその後無治療で経過観察をしたところ、会社での会議で不自由を感じ33歳時に補聴器を作製したが、続けられず自己中断をしていた。53歳時に当院臨床遺伝学センター初診となった。

〈既往歴〉肺炎

〈家族歴〉初診時に聴取した家系図を示す（図1）。父親は40歳前後から難聴を自覚していた。長女は20歳代に難聴の診断を受け

ている。

〈身体所見〉甲状腺腫大や中耳奇形を認めない。

〈検査所見〉側頭骨CTにて前庭水管拡大や蝸牛回転異常などの異常所見を認めない。初診時純音聴力検査結果を示す（図2）。両側高音急墜型難聴を認める。

〈受診後経過〉

難聴精査目的の遺伝子検査にてNM_004700.4(*KCNQ4*):c.211del変異を認め、難聴の原因と考えられた。現在も聴力は変化を認めず、本人の自覚症状に応じて補聴器を調整することで問題なくコミュニケーションをとることができている。

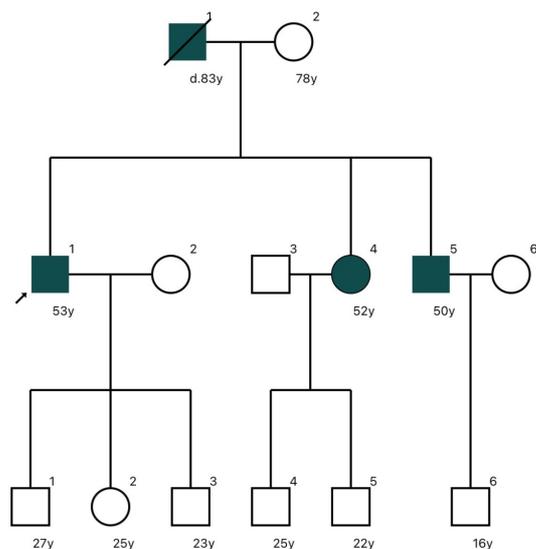


図 1 初診時家系図

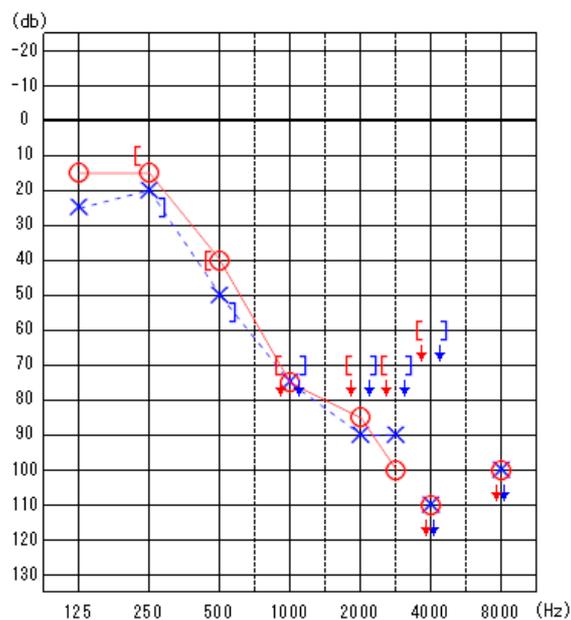


図 2 初診時純音聴力検査

症例 2： 48 歳女性

〈現病歴〉

15 歳時に難聴を自覚したが、特に医療機関を受診せず経過観察をしていた。30 歳時に当院耳鼻咽喉科を受診して純音聴力検査を受けたが、検査所見に著変なく定期的な通院を指示されていた。経過観察中に原因検査や予後予測として、遺伝子検査を検討し 45 歳時に当院臨床遺伝学センター初診となった。

〈既往歴〉特記事項無し

〈家族歴〉初診時に聴取した家系図を示す(図 3)。母親は 40 歳前後から難聴を自覚していた。

〈身体所見〉甲状腺腫大や中耳奇形を認めない。

〈検査所見〉頭部 MRI にて前庭水管拡大や蝸牛回転異常などの異常所見を認めない。初診時純音聴力検査結果を示す(図 4)。

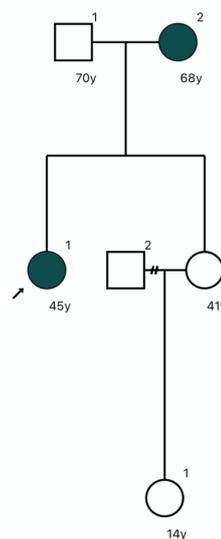


図 3 初診時家系図

〈受診後経過〉

難聴精査目的の遺伝子検査にて NM_005422.2 (*TECTA*):c.5834C>T 変異を認めた。更なる精査目的に、妹の遺伝子検査を行ったところ同様の遺伝子変異を認め難聴の原因の可能性があると考えられた。現在、本遺伝子バリエントが難聴の原因であるか

をより詳細に検討するために、両親の遺伝子検査を検討している。本人の聴力は変化を認めず、本人の自覚症状に応じて補聴器

を調整することで問題なくコミュニケーションをとることができている。

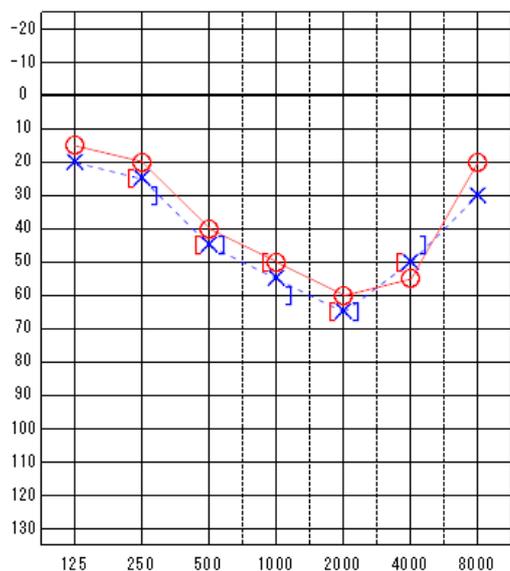


図4 初心時純音聴力検査

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。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

本研究に関連するものなし。

2. 実用新案登録

本研究に関連するものなし。

令和2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、アッシャー症候群、ワーデンベルグ症候群、
遅発性内リンパ水腫、および鯉耳腎症候群症例の検討

研究分担者 山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

当科における若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ワーデンベルグ症候群、遅発性内リンパ水腫、および鯉耳腎症候群症例について検討した。

2014年1月から2020年12月までの間に39名の若年発症型感音難聴疑いの症例が存在した。20例で遺伝学的な精査が施行され、1例は*TMPRSS3*陽性であり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、19例は確定診断に至らなかった。残りの19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10例の平均聴力変化は年0～6.8dBであり、うち5dB以上の変化を認めたのは2例であった。アッシャー症候群2症例について人工内耳を行った2例を検討したところ両症例とも*MYO7A*変異であり、先天性の重度難聴であった。両者とも逐次で両側人工内耳を施行されており、術後聴取能は良好であった。ワーデンベルグ症候群は6症例存在し、1例に*PAX3*変異を認めた。4例が先天性難聴、2例が進行性難聴であった。全例重度難聴であり、人工内耳埋込術が行われた。術後聴取能は単音節の平均が80.7%と良好であった。遅発性内リンパ水腫が疑われる症例は対象期間中に18例存在し、難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が3例、高度難聴が5例、重度難聴が10例であった。病側の種類は同側型が14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。鯉耳腎症候群は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、術後経過観察期間が短いため、今後評価を行う予定である。

A. 研究目的

若年発症型感音難聴、アッシャー症候群、ワーデンベルグ症候群、遅発性内リンパ水腫および鯉耳腎(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、若年発症型感音難聴疑い症例の初診時聴力とその後の経過、アッシャー症候群における人工内耳の成績、ワーデンベルグ症候群における人工内耳の成績、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. 若年発症型感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2020 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、40 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. アッシャー症候群の検討

1999 年～2019 年までで当科で人工内耳を施行しアッシャー症候群の確定診断が得られた 2 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。

III. ワーデンブルグ症候群の検討

1999 年～2020 年までで当科で人工内耳を施行しワーデンブルグ症候群の確定診断が得られた 6 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。

IV. 遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2020 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。

VI. 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

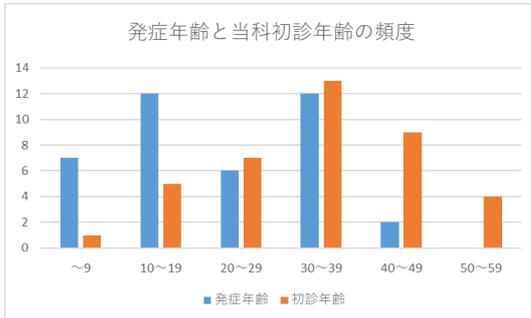
I. 若年発症型感音難聴の検討

2014 年 1 月から 2020 年 12 月の 7 年間に当科難聴外来を受診した新患症例 1229 例のうち、若年発症型感音難聴疑いの患者は 39 例存在した(表)。

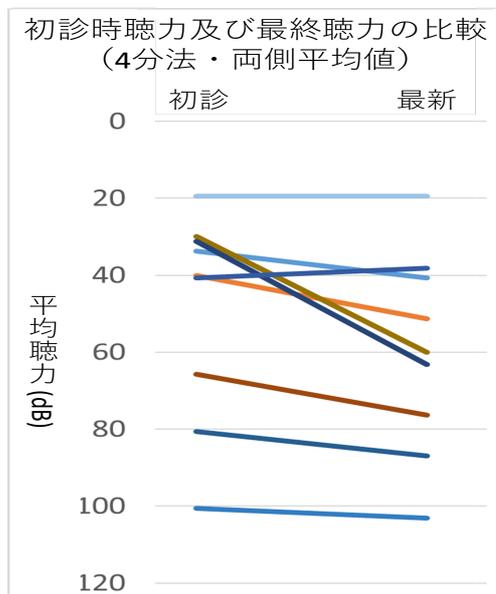
	若年発症型両側性感音難聴疑い	難聴外来新患数
2014年	2	164
2015年	2	177
2016年	1	184
2017年	6	170
2018年	1	218
2019年	11	180
2020年	16	136
合計	39	1229

20 例で遺伝学的な精査が施行され、1 例は TMRSS3 陽性であり若年発症型両側性感音難聴の診断に至ったが、19 例は確定診断に至らなかった。10 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、9 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。発症年齢は 30 歳未満の症例が多く(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。



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。



初診時平均聴力は $48.2 \text{ dB} \pm 21.4 \text{ dB}$ 、最終の平均聴力は $59.9 \pm 24.8 \text{ dB}$ であった。

1年以上の経過をおえた10例の年間平均聴力変化は $2.3 \pm 4.5 \text{ dB}$ ($0 \text{ dB} \sim 6.9 \text{ dB}$) であった。2例で年間 5 dB 以上の変化を認めた。

II. アッシャー症候群の検討

当科で経験したアッシャー症候群の遺伝子変異は両症例とも *MYO7A* 遺伝子変異であり、1例はナンセンス変異/ナンセンス変異のホモ接合性変異 (症例1)、1例はミスセンス変異/ナンセンス変異の複合ヘテロ接合性

変異であった (症例2)。症例1は4か月時のABRで両側 105 dB 無反応、CORでも重度難聴を示し、補聴器装用閾値も 100 dB であったため1歳10ヶ月時及び4歳3ヶ月時に人工内耳埋込術を施行した。症例2は5か月時のABRで両側無反応、CORも重度難聴を示し、補聴器装用閾値も 105 dB のため人工内耳埋込術を2歳7ヶ月時、5歳2ヶ月時に施行した。症例1は眼症状はないものの遺伝学的検査結果により4歳時でUsher症候群疑われ当院網膜外来受診し、網膜色素変性が認められた。症例2は5歳の時に他院で他の眼疾患で眼科を受診した際に網膜色素変性を指摘された。網膜色素変性症以外の随伴症状は認めない。

人工内耳埋込術後の経過は良好で、症例1は、単音節聴取能 (CI 2004 70 dB SPL) で両耳 77% 、PVT-R 11であり、現在は普通小学校に通学中である。症例2は、単音節聴取能 (CI 2004 70 dB SPL) で両耳 77% 、PVT-R 9であり、現在は聴覚支援学校小学部に通学中である。

III. ワーデンブルグ症候群の検討

当科で経験したワーデンブルグ症候群の遺伝子変異は *PAX3* 変異の1例のみであった。病型はType 1が4例、Type 2が1例、Type 4が1例であった。6例中2例は同胞であった。聴力は全例重度難聴であり、先天性難聴が4例、進行性難聴が2例であった。先天性の4例は平均2歳2ヶ月 (1歳9ヶ月~2歳3ヶ月) 時に人工内耳埋込術を施行し、進行性の2例は1例が6歳3ヶ月時に、1例が12歳3ヶ月時に人工内耳埋込術を施行さ

れた。人工内耳術後成績は良好であり、直近の単音節聴取能の平均は 80.7 である。

IV. 遅発性内リンパ水腫の検討

2014 年 1 月から 2020 年 12 月の 7 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 18 例存在した。

初診時の平均年齢は 52.4 歳 (24 歳-78 歳) であり、男性 8 例、女性 10 例であった。難聴側の聴力障害の程度は中等度難聴が 3 例、高度難聴が 5 例、重度難聴が 10 例であった。病側の種類は同側型が 14 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。

VI. 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 3 歳 3 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、右側頸瘻、左側水腎症を認め、父も片側難聴、両側耳瘻孔、側頸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、*EYAI* 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 ヶ月時に人工内耳埋込術施行した。

術後、装用閾値良好であるが、術後まもないため、MAIS, MUSS 等の評価は行なってい

ない。

D. 考察

当科で経験した若年発症型感音難聴疑いの 39 症例を検討した。遺伝学的検査を行った 20 症例では 1 例のみ *TMPRSS3* 遺伝子変異を認め、19 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。本人に難聴の自覚が乏しいが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。

アッシュャー症候群 2 例の人工内耳の成績を検討した。術後経過は良好であり、網膜色素変性症による視力障害のリスクを考慮すると早期に両側人工内耳を行うことが推奨される。

ワーデンブルグ症候群の 6 例の人工内耳成績を検討した。術後経過は良好であり、人工内耳埋込術が有用であると考えられた。これまでの報告にある通り、ワーデンブルグ症候群では進行例が存在するため、補聴器装用可能な患児であっても、注意深い聴覚管理が必要であると考えられた。

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った。片側型のみならず、同側型も多く認められた。

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。なお、人工内耳成績については、今後のフォローアップでの評価が必要と考えられた。

E. 結論

2014 年度から 2020 年度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 39 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 1 例のみであった。1999 年から 2019 年までにアッシャー症候群確定診断例 2 例に対して人工内耳を施行した。術後成績は良好であった。1999 年から 2020 年までにワーデンプルグ症候群 6 例に対し、人工内耳埋込術を施行した。術後成績は良好であった。2014 年度から 2020 年度に当科で経験した遅発性内リンパ水腫の患者は 18 例存在した。中等度難聴が 3 例、高度難聴が 5 例、重度難聴が 10 例であった。病側の種類は同側型が 14 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。術後成績は今後評価の予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

無し

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2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6症例であった。同定された原因遺伝子のうちわけは*CDH23* 遺伝子が2症例、*COCH* 遺伝子が2症例、*ACTG1* 遺伝子が1例、*WFS1* 遺伝子が1例であった。

19症例のうち18例は40歳以下の若年発

症であり(残りの1例は58歳時に耳鳴を主訴に当科を受診されたが、初診時に50dB程度の難聴があり詳細な発症年齢は不明である)、17症例では進行性を訴えている。

遺伝形式としては孤発例が5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2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。補聴器を装着している症例が10例、人工内耳を用いている症例が3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。

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確実例が19例中6例で認められた。このことから、臨床的に上記疾患が疑われる場合には遺伝子検査を行うことでより確実に診断できる可能性が高くなると考えられる。

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13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については遺伝子検査を行うことで診断および今後の経過や治療に対する重要な情報が得ら

れる可能性がある。

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、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. Shinagawa J, Moteki H, Nishio S, Ohyama K, Otsuki K, Iwasaki S, Masuda S, Oshikawa C, Ohta Y, Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Abe S, Sakurai Y, Sakaguchi H, Ishino T, Uehara N, Usami S: Prevalence and clinical features of hearing loss caused by *EYAA* variants. Scientific reports 10:3662 2020
2. Miyajima H, Moteki H, Day T, Nishio SY, Murata T, Ikezono T, Takeda H, Abe S, Iwasaki S, Takahashi M, Naito Y, Yamazaki H, Kanda Y, Kitajiri SI, Usami S: Novel ACTG1 mutations in patients identified by massively parallel DNA sequencing cause progressive hearing loss. Sci Rep 10:7056, 2020.
3. 高橋優宏、岩崎 聡：補聴器と人工中

耳の聞こえ方の特徴の差 特集・補聴器、人工中耳、人工内耳、軟骨伝導補聴器-聞こえを取り戻す方法の比較. MB ENT 248 : 40-43, 2020.

2. 学会発表

1. 久保田江里、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、植草智子、櫻井 梓、渡邊佳奈、岩崎 聡：ECAP 閾値と MCI レベルの電荷量との関係について. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020、10、8-9 (名古屋、ウインクあいち)
2. 植草智子、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、久保田江里、櫻井 梓、岩崎 聡：両側同時成人人工内耳手術症例の検討. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020、10、8-9 (名古屋、ウインクあいち)
3. 岡晋一郎、高橋優宏、古舘佐起子、小山田匠吾、久保田江里、植草智子、櫻井 梓、岩崎 聡：人工内耳患者における遺伝学的検査結果及び術後聴取能の検討. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020、10、8-9 (名古屋、ウインクあいち)
4. 櫻井 梓、高橋優宏、久保田江里、植草智子、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、岩崎 聡：学齢期の両側同時人工内耳手術施行例の経過について-第 2 報-. 第 65 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 2020、10、10-11 (名古屋、ウインクあいち)

5. 小山田匠吾、渡邊佳奈、櫻井 梓、植草智子、久保田江里、岡晋一郎、古舘佐起子、高橋優宏、岩崎 聡：先天性・言語習得前難聴者の思春期以降に人工内耳を受けた症例の言語習得成績について. 第30回日本耳科学会総会・学術講演会 2020、11、12-14（北九州、北九州国際会議場）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

令和2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

鰓耳腎症候群の診療における注意点

研究分担者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）

研究協力者 古木省吾（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

出生直後より当科で経過を観察している鰓耳腎症候群（Branchio-Oto-Renal syndrome, BOR）の1例（女兒）について、1か月齢から9歳6か月までの臨床経過を検討した。初診時には右一側性の内耳性難聴と判断され、BOR症候群の診断は4歳時になされていた。4歳時以降に実施された聴力の評価により、右約100dB、左約50dB（低音障害型）の両側性の感音難聴と診断され、4歳10か月より補聴器装用が開始された。同時期に両側側頸瘻、両側耳瘻孔、左水腎症、両側蝸牛の回転不足、右前庭水管拡大症が確認された。新生児聴覚スクリーニングで難聴が疑われた児の診療にあたっては、BOR症候群の可能性を念頭において外表奇形の有無を注意深く診断していく必要があることが示唆された。

A. 研究目的

出生直後より当科で経過を観察している鰓耳腎症候群（Branchio-Oto-Renal syndrome, BOR）の1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、出生時から9歳6か月までの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

初診後の経過

症例は女兒。他院産科で出生し同院の新生児聴覚スクリーニング（OAE）にて両側refer、1か月後のAABRにて右referの結果であったため、1か月齢時に当科を紹介され初診した。初診時、耳介から外耳道、鼓膜を含めた頭頸部領域に異常は診断されなかった。ABRが実施され、V波閾値は右50dBnHL、左20dBnHLであった。右のV波潜時強度曲線より内耳性難聴が疑われた。先天性の右中等度内耳性難聴の診断で1年後

に経過観察のための受診が指示された。

その後の経過および検査所見

1歳1か月、2歳1か月、3歳1か月時に経過観察のため再診したが、聞こえの様子、言葉の発達に問題は認められなかったため聴力評価を含めた検査は実施されなかった。4歳1か月時の再診では純音聴力検査の実施が試みられたが正確な反応が得られず中止された。日常生活で聞こえ、言語の発達に問題は感じられないということで再び1年後の受診が指示された。

4歳4か月時に聞こえが悪くなったことに親が気づき受診した。遊戯聴力検査を実施したところ、平均聴力(3分法)で右102dB、左64dBHL(低音障害型)の難聴が認められた。ティンパノグラムにて左B型で左滲出性中耳炎と診断され治療が開始された。滲出性中耳炎は3か月で治癒したが、その後も右重度難聴、左平均聴力50dB程度の低音障害型難聴が認められたため、4歳10か月より補聴器の装用を開始した。同時期に実施した側頭骨CTにより、両側蝸牛の回転不足(2回転弱)と右前庭水管拡大症が認められた。さらに同時期に両側頸部に炎症が生じ側頸瘻が診断され、両側耳瘻孔も確認され、BOR症候群の診断に至った。

腎臓の評価

BOR症候群の疑いにて4歳10か月時に小児科にて腎機能評価、腎臓超音波検査が実施された。腎機能の異常は確認されなかったが、超音波検査にて左水腎症が認められた。以降1年毎に超音波検査が実施されており、水腎症は改善傾向を認め7歳以降で

は認められていない。

精神発達の評価

4歳11か月のWIPPSIではFIQ104、VIQ93、PIQ113であり、正常範囲ではあるが言語性IQと動作性IQに差が認められた。

7歳8か月のWISC-IVではFIQ112、PRI(知覚推理)109、WMI(ワーキングメモリ)106、PSI(処理速度)102、VCI(言語理解)115であり、全体に平均〜良好であった。

小学校入学後、注意力が散漫、落ち着きがない、こだわりが強いなどの指摘がなされたため児童精神科を受診し、軽度の注意欠陥多動性障害の診断を受けた。

遺伝学的検査

6歳3か月時に実施し、EYAIのp.W464Xの変異が確認された。両親には変異は確認されず*de novo* mutationと診断された。

D. 考察

本症例の診療経過を見返すといくつかの問題点が指摘できるが、初診時に側頸瘻、耳瘻孔の診断ができなかったことが、その後に必要な検索がなされないまま4歳まで経過を観察することにつながった最も重要なポイントであったと考えられる。したがって、新生児聴覚スクリーニングにて難聴が疑われて受診した児に対しては、常にBOR症候群の可能性を念頭において頭頸部の外表奇形の診断を注意深く行う必要があることが示された。

本症例への対応においては、先天性に存在していた可能性が考えられる右重度難聴、左低音障害型の中等度難聴に対する介入が

遅延したことが重大な課題である。当院の診療体制では先天性の一側難聴児の全例に ASSR や COR 検査を早期に実施するのは困難な状況ではあるが、BOR 症候群のような症候性難聴が疑われるリスクの高い症例を見極めて必要な検査を実施していく必要があると考えられた。また、先天性の一側性難聴児の全例に CT または MRI などの原因検索を行うことには議論があるところであるが、家族に説明しそれらの実施についても相談していく必要があるものと考えられた。

E. 結論

BOR 症候群では、腎機能に障害がある可能性、難聴が進行する可能性、特殊な聴力型（低音障害型等）を示す可能性などがある。新生児聴覚スクリーニングで難聴が疑われた児の診療にあたっては、BOR 症候群を念頭において頭頸部の外表奇形の有無を注

意深く観察する必要がある。BOR 症候群の可能性がある場合には、腎機能評価、側頭骨の画像検査、周波数別の聴力評価を早期より進めていく必要がある。

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2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に関する全国疫学調査（一次調査）

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について本邦での患者数を把握するために「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第三版）」に従って、全国一次調査を行った。

一次調査全体で781施設（内訳：①大学医学部（医科大学）附属病院：132施設、②500床以上の一般病院：227施設、③400～499床の一般病院：175施設、④300～399床の一般病院：136施設、⑤200～299床の一般病院：55施設、⑥100～199床の一般病院：46施設、⑦99床以下の一般病院：10施設）に対して調査依頼を2020年12月28日から2021年3月22日まで3回行い、529施設から回答があり、回収率は68.2%であった。

一次調査の調査期間は新型コロナウイルス感染症の影響を避けるために2019年1月1日～2019年12月31日とし、調査対象施設を受診した遅発性内リンパ水腫患者の総数と男性患者数を回答させた。その結果、総患者数は589人で、男性患者数は241人で全体の40.9%であることが明らかとなった。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第三版）」による患者数の点推定に基づき各層の推定患者数を合計すると本邦のDEHの総推定患者数は764人、男性推定患者数は312人であることが推定された。

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。

指定難病において、患者数と臨床像の把握はもっとも基本的な情報で有り、稀少疾患であるDEHにおいては、全国レベルでの症例の集積が不可欠である。2017年1月に厚生労働省研究費補助金 難治性疾患政策事業（難治性疾患研究事業）

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代表者 中村好一自治医科大学教授）により「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第三版）」により患者数推計のための一次調査が発表された。そこで本研究では、DEHの患者数推定のために全国781施設を対象とした一次調査を行ったので調査結果を報告する。

B. 研究方法

一次調査は、耳鼻咽喉科を調査対象診療科として、全国疫学調査マニュアル（第三版）に従い、次のような基準で調査対象機関が設定された。

(1) 全病院が対象

(2) 抽出率は全体で約20%

(3) 抽出は層化無作為抽出とし、層は8つ①

① 大学医学部（医科大学）附属病院

② 500床以上の一般病院

③ 400～499床の一般病院

④ 300～399床の一般病院

⑤ 200～299床の一般病院

⑥ 100～199床の一般病院

⑦ 99床以下

(4) 各層の抽出率は、それぞれ100%、

100%、80%、40%、20%、10%、5%

その結果、調査依頼施設総数781施設で、その内訳は次の通りとなった。

① 大学医学部（医科大学）附属病院：132施設

② 500床以上の一般病院：227施設

③ 400～499床の一般病院：175施設

④ 300～399床の一般病院：136施設

⑤ 200～299床の一般病院：55施設

⑥ 100～199床の一般病院：46施設

⑦ 99床以下の一般病院10施設

一次調査では、中村好一教授が作成した調査依頼施設リストに従い、各依頼施設に対して依頼状とともに調査票（葉書）、診断基準を同封して郵送した。調査期間は、新型コロナ感染症の影響により2020年度で患者数が減少した可能性も考慮し、2019年度1年間（2019年1月1日～2019年12月31日）を対象とした。一次調査の依頼は3回行われた。初回は2020年12月28日に781施設全てに依頼を行い、2021年1月25日を締め切りとした。初回調査の回収施設は362施設であった。初回調査で未回収であった419施設に対して2021年2月10日に2回目の依頼を行い、2021年2月22日を締め切りとした。2回目調査の回収施設は141施設であった。3回目調査では、大学医学部（医科大学）附属病院ならびに500床以上の一般病院で未回収の施設を対象に行った。2021年3月11日に依頼を行い、2021年3月22日を締め切りとした。回収施設は26施設であった。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）を遵守して行った。

C. 研究結果

一次調査全体での依頼施設数は781施

設、回収施設数は529施設であり、回収率は68.2%であった。各層毎の回収率は、

①大学医学部（医科大学）附属病院：

87.9%

②500床以上の一般病院：68.7%

③400～499床の一般病院：62.6%

④300～399床の一般病院：62.7%

⑤200～299床の一般病院：53.7%

⑥100～199床の一般病院：65.2%

⑦99床以下の一般病院：55.6%

であった。

また、回収された調査票から各層の総患者数と男性患者数は

①大学医学部（医科大学）附属病院：総患者数384人/男性患者数163人

②500床以上の一般病院：総患者数123人/男性患者数48人

③400～499床の一般病院：総患者数46人/男性患者数16人

④300～399床の一般病院：総患者数22人/男性患者数6人

⑤200～299床の一般病院：総患者数8人/男性患者数7人

⑥100～199床の一般病院：総患者数6人/男性患者数1人

⑦99床以下の一般病院：総患者数0人/男性患者数0人

以上より、回収された調査票から、一次調査全体での合計患者数は589人、男性患者数は241人（40.9%）であった。

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。高度難聴の原因は、原因不明が最多で、突発性難聴、流行性耳下腺炎の順に頻度が下がる。DEHの頻度はメニエール病の1/10であり、これまでメニエール病の有病率からDEHの患者数が推定されてきた。DEH単独での全国的な患者数に関する疫学調査はこれまで行われておらず、本研究が本邦で絵初めての患者数実態調査であった。一次調査の結果、回収率は

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第三版）」によれば、点推計が全国疫学調査の推計方法として用いられている。これは、下記の公式により層別の推計患者数を求めて、合計すれば全体の推計患者数が得られるとしたものである。

各層の推計患者数＝報告患者数／（回収施設数/対象施設数）

各層の推定患者数は

①大学医学部（医科大学）附属病院：推定患者数437.0人

②500床以上の一般病院：推定患者数176.7人

③400～499床の一般病院：推定患者数73.4人

④300～399床の一般病院：推定患者数35.1人

⑤200～299床の一般病院：推定患者数14.9人

⑥100～199床の一般病院：推定患者数9.2人

⑦99床以下の一般病院：推定患者数0人

と計算された。

①～⑦までの推定患者数を合計すると746.3人となり、本邦のDEH患者数は764人であることが明らかとなった。

E. 結論

指定難病となった遅発性内リンパ水腫について本邦での患者数を把握するために「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第三版）」に従って、全国一次調査を行った。

一次調査全体で781施設（内訳：①大学医学部（医科大学）附属病院：132施設、②500床以上の一般病院：227施設、③400～499床の一般病院：175施設、④300～399床の一般病院：136施設、⑤200～299床の一般病院：55施設、⑥100～199床の一般病院：46施設、⑦99床以下の一般病院：10施設）に対して調査依頼を2020年12月28日から2021年3月22日まで3回行い、529施設から回答があり、回収率は68.2%であった。

一次調査の調査期間は新型コロナウイルス感染症の影響を避けるために2019年1月1日～2019年12月31日とし、調査対象施設を受診した遅発性内リンパ水腫患者の総数と男性患者数を回答させた。その結果、総患者数は589人で、男性患者数は241人で全体の40.9%であることが明らかとなった。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第三版）」による患者数の点推定に基づき各層の推定患者数を合計すると本邦

のDEHの総推定患者数は764人、男性推定患者数は312人であることが推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nghia Trong Nguyen, Hiromasa Takakura, Hisao Nishijo, Naoko Ueda, Shinsuke Ito, Michiro Fujisaka, Katsuichi Akaogi, Hideo Shojaku. Cerebral Hemodynamic Responses to the Sensory Conflict Between Visual and Rotary Vestibular Stimuli: An Analysis With a Multichannel Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) System. . 2020 Apr 21;14:125. doi: 10.3389/fnhum.2020.00125. eCollection 2020.
2. Shinichi Iwasaki, Hideo Shojaku, Toshihisa Murofushi, Toru Seo, Tadashi Kitahara, Hideki Origasa, Yukio Watanabe, Mamoru Suzuki, Noriaki Takeda. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. Auris Nasus Larynx. 2020 Oct 29;S0385-8146(20)30277-7. doi: 10.1016/j.anl.2020.10.009.
3. 滝井 康司, 高倉 大匡, 藤坂 実千郎, 將積 日出夫, 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 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」多施設共同研究に参加して. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 2020; 34: 21-23.
4. 大井 祐太朗, 滝井 康司, 將積 日出夫, 赤荻 勝一, 中里 瑛. フレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムの使用経験. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 2020; 34:10-12.
 5. 阿部 秀晴, 伊東 伸祐, 石田 正幸, 將積 日出夫. 気管腕頭動脈瘻リスク症例に対する気道確保経験. 日本気管食道学会会報 2020;71:33-38.
 6. Hirohiko Tachino, Hiromasa Takakura, Hideo Shojaku, Michiro Fujisaka, Chiharu Fuchizawa, Atsushi Hayashi. Lacrimal Drainage System Obstruction Following Inferior Turbinate Surgery. *Front Surg.* 2020 Oct 15;7:590988. doi: 10.3389/fsurg.2020.590988. eCollection 2020.
 7. Hiromasa Takakura, Takeru Hamashima, Hirohiko Tachino, Akira Nakazato, Hiroshi Minato, Masakiyo Sasahara, Hideo Shojaku. Clinicopathological Features of Thyroid-Like Low-Grade Nasopharyngeal Papillary Adenocarcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg.* 2020 Nov 19;7:596796. doi: 10.3389/fsurg.2020.596796. eCollection 2020.
 8. Hirohiko Tachino, Hiromasa Takakura, Hideo Shojaku, Michiro Fujisaka, Katsuichi Akaogi, Hideto Kawabe, Norihito Naruto, Hiroko Shojaku, Kyo Noguchi, Shigeharu Miwa, Johji Imura and Yoshinobu Maeda. Response to Intra-arterial Cisplatin and Concurrent Radiotherapy Followed by Salvage Surgery in a Patient with Advanced Primary Sinonasal Low-Grade Non-intestinal Adenocarcinoma. *Front. Surg.*, 10 December 2020 | <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.599392>
 9. 大井 祐太朗, 舘野 宏彦, 高倉 大匡, 將積 日出夫. 歯科インプラントによる篩骨洞異物の1例. 頭頸部外科 2020; 29:333-336.
 10. 阿部 秀晴, 舘野 宏彦, 中西 亮人, 伊東 伸祐, 大井 祐太朗, 滝井 康司, 前田 千尋, 石田 正幸, 高倉 大匡, 藤坂 実千郎, 將積 日出夫. 金属製スプーンによる中咽頭外傷で生じた縦隔気腫例. 耳鼻咽喉科臨床 2020; 113:37-40
 11. 石田 正幸, 阿部 秀晴, 前田 千尋, 滝井 康司, 大井 祐太朗, 伊東 伸祐, 中西 亮人, 舘野 宏彦, 高倉 大匡, 藤坂 実千郎, 將積 日出夫. IgG4 関連咽頭潰瘍例. 耳鼻咽喉科臨床 2020;113:167-173.

12. 將積 日出夫. 高齢めまい患者への急性期治療. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2020; 92: 422-426.
 13. 將積 日出夫. 中耳加圧装置の代わりに鼓膜マッサージ器を使用してメニエール病の治療を行ってもいいですか? JOHNS 2020;36:1131-1133.
 14. 將積日出夫. メニエール病の病態・診断・治療 Medical Practice 2020; 34:565-568.
2. 学会発表
 1. 將積日出夫.前庭リハビリテーションと見えるEpley法 第34回日本耳鼻咽喉科学会秋季大会 11月7日 大阪市 大坂府
 2. 將積日出夫. めまい診療の最新トレンド 第28回Auris Nasus Larynx石川(ANLI)学術集会 10月31日 金沢市 石川県
 3. 將積日出夫. メニエール病の段階的治療 第9回TEAM in Saitama 1月29日 越谷市 埼玉
 4. 將積日出夫. メニエール病の段階的治療メニエール病・遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン改定を中心に 第21回和歌山県臨床めまいセミナー 11月27日 和歌山市(WEB講義) 和歌山県
 5. 將積日出夫. コロナ禍での聴覚障害 聴覚医学会の報告を中心に 第311回富山県聴覚障害研究会 11月18日 富山市 富山県
 6. 中西亮人、伊東伸祐、大井祐太郎、赤荻勝一、石田正幸、將積日出夫、都筑俊寛. 加速度センサ付き光源同軸ビデオ額帯鏡の使用経験. 第30回日本頭頸部外科学会 1月30日-31日、宜野湾
 7. 大井祐太郎、伊東伸祐、中西亮人、石田正幸、將積日出夫、都筑俊寛. 加速度センサ付き光源同軸ビデオ額帯鏡の試作 第21回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会 2月1日 宜野湾
 8. 阿部秀晴、石田正幸、將積日出夫. 反復性扁桃炎に対する柴胡清肝湯使用例 11例の検討 第33回日本口腔・咽頭科学会 9月3日-4日、仙台
 9. 大井祐太郎、赤荻勝一、中里瑛、將積日出夫. 右下咽頭梨状陥凹瘻の1例 第33回日本口腔・咽頭科学会 9月3日-4日、仙台
 10. 阿部秀晴、石田正幸、將積日出夫. 当院における唾液腺導管癌症例 10例の検討 第38回北陸頭頸部腫瘍研究会 9月5日、金沢
 11. 館野宏彦、高倉大匡、將積日出夫. 当科におけるアレルギー性鼻炎の手術加療について 第23回富山臨床アレルギー研究会 10月3日 富山
 12. 高倉大匡、館野宏彦、將積日出夫. 鼻閉改善手術における超音波手術機器(ソノペット®)の応用 第59回日本鼻科学会 10月11日 東京
 13. 館野宏彦、高倉大匡、將積日出夫. サイバーナイフ併用超選択的動注化学療法が奏功した鼻腔粘表皮癌の1例 第59回日本鼻科学会 10月11日 東京
 14. 伊東伸祐、將積日出夫、北原紘、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に関する臨床情報収集・データ解析(疫学的特徴の検討) 第30回日本耳科学会 11月14日 北九州
15. 大井祐太郎、赤荻勝一、田里 博、高倉大匡、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) 第30回日本耳科学会 11月14日 北九州
16. 岩崎真一、將積日出夫、青木光広、宮下武憲、新藤晋、坪田雅仁、武田憲昭 両側前庭障害に関する全国疫学調査結果 第79回日本めまい平衡医学会 11月27日 横浜
17. 高倉大匡、上田直子、將積日出夫 視覚・前庭覚同時刺激によるめまい感の主観的強さと関連する大脳皮質領域の検討—fNIRSによる研究— 第79回日本めまい平衡医学会 11月27日 横浜
18. 伊東伸祐、將積日出夫、北原紘、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における確実例と疑い例の疫学的・臨床的特徴の比較検討 第79回日本めまい平衡医学会 11月27日 横浜
19. 赤荻勝一、中西亮人、大井祐太郎、高倉大匡、將積日出夫 市中総合病院耳鼻咽喉科で経験した中枢性めまいの3例 第79回日本めまい平衡医学会 11月27日 横浜
20. 滝井康司、高倉大匡、將積日出夫、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79回日本めまい平衡医学会 11月27日 横浜
21. 前田千尋、浅井正嗣、上田直子、將積日出夫 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79回日本めまい平衡医学会 11月27日 横浜
22. 山田貴裕、前田千尋、滝井康司、高倉大匡、藤坂実千郎、將積日出夫 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(第一報) 第79回日本めまい平衡医学会 11月27日 横浜
23. 上田直子、浅井正嗣、將積日出夫 単位面積軌跡長とパワースペクトル分析の比較 第79回日本めまい平衡医学会 11月27日 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
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2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

TECTA 遺伝子変異により発症した常染色体優性非症候群性難聴家系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

非症候群性常染色体優性遺伝性難聴家系において遺伝学的検査をおこない、本人に *TECTA* 遺伝子変異を、母に *TECTA* 遺伝子変異と *KCNQ4* 遺伝子変異を同定した。*TECTA* 遺伝子変異は ZP ドメインに位置しており、加齢による影響を除外してオーディオグラムを作成したところ、これまでの報告と同様に、母と本人は皿形のオーディオグラムを呈していた。本家系に同定された *TECTA* 遺伝子変異では難聴は進行しないと報告されているが、母親では本人に比べて低音域と高音域の聴力閾値が上昇しており *KCNQ4* 遺伝子変異による影響が疑われた。一方で、中音域では本人と母親の聴力閾値はほぼ同じであり、*TECTA* 遺伝子変異と *KCNQ4* 遺伝子変異による聴力への影響は、単純に相加的に現われるわけではないと思われた。

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。DFNAの原因遺伝子として、現在までに48種が同定されており、本邦では、*TECTA*、*WFS1*、*KCNQ4*に塩基変化が同定されることが多い。今回われわれは、*TECTA*に遺伝子変異を同定することができ

た常染色体優性形式を呈する非症候群性難聴家系を経験した。本家系では、*TECTA* 遺伝子変異に加えて *KCNQ4* 変異も同定された患者がいたので、*KCNQ4* 変異が聴力に与える影響についても検討した。

B. 症例提示

症 例：40歳、男性。

主 訴：両側難聴。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母と長男に難聴あり。

現病歴：

幼少時より難聴を指摘されていたが、日常生活にはあまり困っていなかったため定期的に耳鼻科は受診していなかった。35歳頃

から少しずつ聞き取りが悪くなったため、40歳時に精査・加療目的で当院を紹介受診した。初診時、両側の耳介、外耳道、鼓膜は正常であり、ティンパノグラムは両側ともA型であった。純音聴力検査で、両耳に中等度感音難聴（3分法での平均聴力は右耳=60.0dB、左耳=53.3dB）を認め（図1A）、DPOAEで両耳ともDPレベルが低下していた。側頭骨高分解能CT検査で、中耳・内耳形態異常は認めなかった。

家族の臨床所見

問診で、母と長男にも幼少時より難聴があるとのことであったため精査を行った。母は、幼少時から難聴を自覚しており、徐々に難聴が進行している感じがするとのことであった。現在、両耳に補聴器を装着しており、口話にて意思伝達が可能である。両側の耳介、外耳道、鼓膜は正常で、69歳の純音聴力検査で、右高度/左中等度感音難聴（平均聴力は右耳=70.0dB、左耳=65.0dB）を認めた（図1B）。

長男は6歳時に学校検診で難聴を指摘されたが、日常生活でも困ることはなく、難聴が進行している感じはしないとのことであった。言語発達に問題なく、補聴器装用を行わなくても口話での意思伝達が可能である。両側の耳介、外耳道、鼓膜は正常で、13歳の純音聴力検査で、右軽度/左中等度感音難聴（平均聴力は右耳=25.0dB、左耳=40.0dB）を認めた（図1C）。これらの結果より常染色体優性遺伝形式の非症候群性難聴を疑い遺伝学的検査を行うこととした。

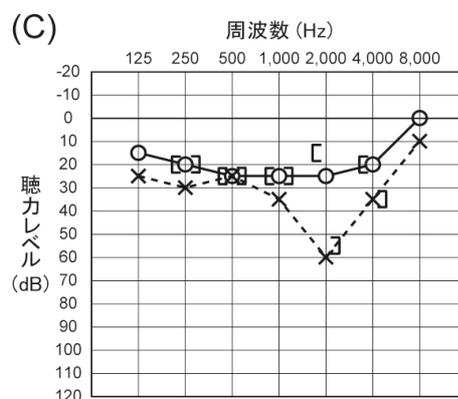
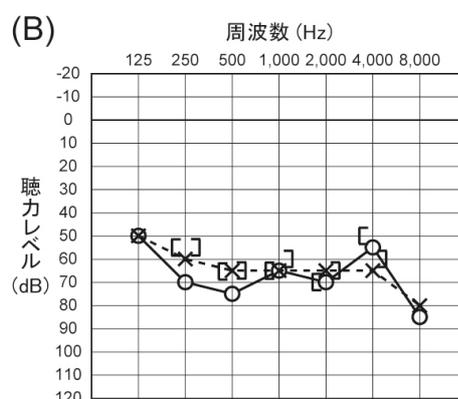
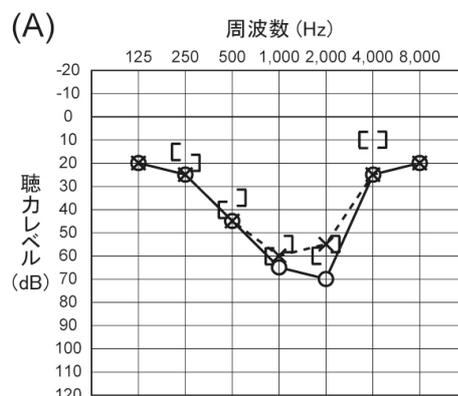


図1 本人 (A)、母 (B)、長男 (C) のオージオグラム。

(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」を用いて行った。

加齢による聴力への影響を除外して聴力像を評価するために、ISO7029 を用いて同年齢/性別での平均聴力閾値を算出し、それぞれ

の聴力閾値から減じて加齢による影響を除外したオーディオグラムを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、浜松医科大学の研究倫理審査委員会にて承認されている。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。

C. 研究結果

遺伝学的検査について

本人には、*TECTA* に p.Arg2021His (c. 6062G>A) ヘテロ接合型のミスセンス変異が同定された。母には、*TECTA* に p.Arg2021His ヘテロ接合型のミスセンス変異と、*KCNQ4* に p.Phe182Leu (c. 546C>G) ヘテロ接合型のミスセンス変異が同定された。長男の遺伝学的検査を行うか両親と相談したところ、希望しなかったため、長男の遺伝学的検査は行っていない。*TECTA* に同定された p.Arg2021His と、*KCNQ4* に同定された p.Phe182Leu は、他の家系でも病的変異として報告されている。本家系では、*TECTA* に同定された p.Arg2021His 変異により母と本人に難聴が生じ、母は *KCNQ4* に同定された p.Phe182Leu 変異によっても聴力に影響を受けているのではないかと考えた。

本人と母の聴力像について

加齢による影響を除外してオーディオグラムを作成したところ、母親も皿形のオーディオグラムを呈していた (図 2)。しかし、母親では本人と比較して、低音域 (0.125, 0.25, 0.5kHz) と高音域 (4, 8kHz) の聴力閾値が

上昇していた。

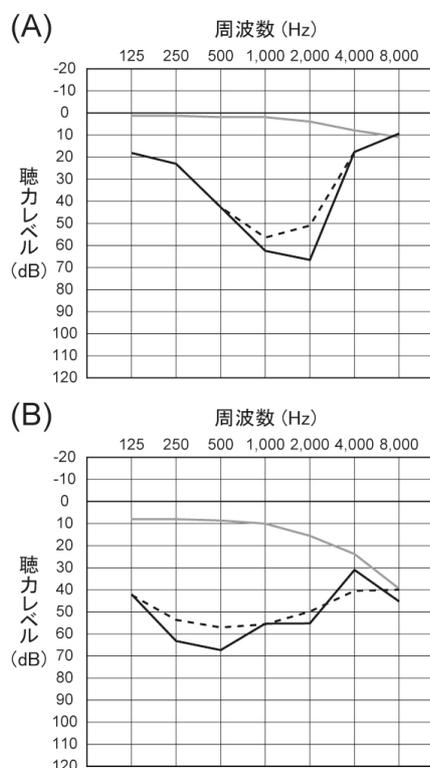


図 2 加齢による影響を除外して作成した本人 (A) と母 (B) のオーディオグラム。灰色の実線は同年齢/性別での平均聴力閾値を示す。黒色の実線は右耳、破線は左耳の聴力閾値を示す。

D. 考察

TECTA は、非症候群性常染色体優性および劣性遺伝性難聴の原因遺伝子の 1 つであり、alpha-tectorin 蛋白質をコードしている。alpha-tectorin は、蝸牛の蓋膜に発現しており、蓋膜を構成する細胞外マトリックスのうちで、非コラーゲン基質の大部分を占めている。alpha-tectorin は、3 つの特徴的なドメインから構成されており、N 末端から順に、entactin ドメイン、zonadhesin (ZA) ドメイン、zona pellucida (ZP) ドメインが

位置している。そして、遺伝子変異がどのドメインにあるかによって、患者の聴力像が異なると報告されている。つまり、ZA ドメインに変異がある患者では高音漸傾型の難聴となることが多く、ZP ドメインに変異がある患者では皿形のオージオグラムを呈することが多いとされている。さらに、変異によりシステイン残基が他のアミノ酸残基に置換された際には難聴が進行することが多いが、システイン残基以外のアミノ酸が置換された際には難聴はほとんど進行しないとされている。

一方、*KCNQ4* は、非症候群性常染色体優性遺伝性難聴の原因遺伝子の1つであり、*KCNQ4* 蛋白質をコードしている。4つの *KCNQ4* 蛋白質が複合体を形成して、カリウムチャネルとして機能している。*KCNQ4* はおもに外有毛細胞に発現しており、外有毛細胞が脱分極して細胞内に流入してきた K イオンを排出することに関与している。*KCNQ4* 遺伝子変異による難聴は、高音障害型の進行性難聴となることが報告されている。

本家系で *TECTA* に同定された p. Arg2021His 変異は ZP ドメインに位置していた。加齢による影響を除外してオージオグラムを作成したところ、本人も母親も皿形のオージオグラムを呈しており、これまでの報告と同様の結果であった。しかし、母親では本人と比較して、低音域と高音域の聴力閾値が上昇しており、これは *KCNQ4* に同定された p. Phe182Leu による影響が疑われた。加齢による影響を除外した場合には、中音域では本人と母親の聴力閾値はほぼ同じであり、

TECTA 遺伝子変異と *KCNQ4* 遺伝子変異による聴力への影響は、単純に相加的に現われる訳ではないと思われた。

E. 結論

非症候群性常染色体優性遺伝性難聴家系において遺伝学的検査をおこない、本人に *TECTA* 遺伝子変異を、母に *TECTA* 遺伝子変異と *KCNQ4* 遺伝子変異を同定した。*TECTA* 遺伝子変異は ZP ドメインに位置しており、加齢による影響を除外してオージオグラムを作成したところ、これまでの報告と同様に、母と本人は皿形のオージオグラムを呈していた。本家系に同定された *TECTA* 遺伝子変異では難聴は進行しないと報告されているが、母親では本人に比べて低音域と高音域の聴力閾値が上昇しており *KCNQ4* 遺伝子変異による影響が疑われた。一方で、中音域では本人と母親の聴力閾値はほぼ同じであり、*TECTA* 遺伝子変異と *KCNQ4* 遺伝子変異による聴力への影響は、単純に相加的に現われるわけではないと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakanishi H, Prakash P, Ito T, Kim HJ, Harrow D, Roux I, Hosokawa S, Griffith AJ. Genetic hearing loss associated with autoinflammation. *Front Neurol* 5; 141, 2020.
- 2) Endo S, Mizuta K, Takahashi G, Arai M, Nakanishi H, Takizawa W, Hosokawa K, Yamatodani T, Misawa K, Hosokawa S,

Mineta H. Postoperative course of pars flaccida cholesteatoma patients with habitual sniffing. *Otol Neurotol* 41: e1214-e1218, 2020.

3) 喜多淳哉, 中西啓, 峯田周幸. 小児耳鼻咽喉科診療の pitfall と私の工夫—頸部の腫瘍. *JOHNS* 361: 425-429, 2020.

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. *耳鼻臨床* 156: P47-50, 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) 喜多淳哉, 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, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における小脳橋角部腫瘍例における聴力像の検討. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会: 2020.10.8-9, ウィンクあいち.

2) 中西啓. 第 30 回日本耳科学会ネクストジェネレーションセッション—蝸牛内免疫応答細胞の分布と機能および難聴発症における役割: マウス蝸牛組織における自然免疫応答の検討. 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会: 2020.11.12-14, 北九州国際会議場・AIM・西日本総合展示場新館.

3) 中西啓, 喜多淳哉, 峯田周幸. 当院における先天性真珠腫症例の検討. 第 14 回小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会: 2020.12.1-2, 三翠園.

H. 知的財産権出願・登録状況(予定を含む。) 該当なし。

令和2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）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 種類が報告されている（*MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G*、*USH2A*、*GPR98*、*DFNB31*、*CLRN1*）。進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、及び視覚症状の発症時期は様々であるものがタイプ 3 とされており、進行性難聴が故に難聴の自覚が少なく、診断に至らない例も多いことが予想されている。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。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。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、鯉耳腎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、左耳重度難聴を認めた。内リンパ水腫評価目的に造影 MRI を施行したところ、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確定診断した。

(鯉耳腎症候群代表例)

症例 18 歳 女性

現病歴：母親、妹 2 人がいずれもが他院にて鯉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。難聴に関しては 1 歳頃より滲出性中耳炎を繰り返し、言語発達の遅滞傾向も認めるため 3 歳時に小児難聴専門施設への通院を開始。難治性

の滲出性中耳炎、閉塞性睡眠時無呼吸症候群も認めるため、鼓膜換気チューブ留置術・アデノイド切除術・両口蓋扁桃摘出術を実施。滲出性中耳炎の改善後も右耳は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いた。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、蝸牛回転發育不全、ツチ骨・キヌタ骨の形成不全および耳小骨連鎖の偏位を認めた。成長とともに両混合性難聴の悪化を認めたため補聴器装用を行い経過観察している。

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。難聴が軽く進行が緩徐である例では、日常生活に支障を来すほど難聴が悪化するまでは医療機関を受診されないこともある。また、近郊の耳鼻咽喉科医院でフォローアップを受けている例も多く存在していると考えられ、確定診断に至らない潜在患者が多く存在している可能性がある。こういった患者を拾い上げるためにも、遺伝子検査の有用性などの啓蒙活動を進める必要性を感じる。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進行に関するリスクファクターの解析などが期待できる。

アッシュャー症候群登録例の2例は網膜色素変性症と診断を受けている方に軽度の難聴を伴った例であった。網膜色素変性症の

患者に感音難聴を認めた場合、アッシュャー症候群（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。レジストリ登録データの活用により未解明点が多く残っているアッシュャー症候群（タイプ3）の実態解明が望まれる。

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11例はいずれも造影MRIにより内リンパ水腫評価を行っており、いずれの症例でも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、めまいの重症度に関与する因子の同定などが期待される。

E. 結論

若年発症型両側性感音難聴7例、アッシュャー症候群の3例、遅発性内リンパ水腫11例、鰓耳腎症候群4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

Morimoto K, Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Nishio N, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Significance of high signal intensity in the

- endolymphatic duct on magnetic resonance imaging in ears with otological disorders. *Acta Otolaryngol.* 2020;140:1-5.
- Kobayashi M, Yoshida T, Sugimoto S, Shimono M, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Effects of endolymphatic hydrops on acoustic energy absorbance. *Acta Otolaryngol.* 2020;140:626-631.
- Yang CJ, Yoshida YT, Sugimoto S, Teranishi M, Kobayashi M, Nishio N, Naganawa S, Sone M. Lesion-specific prognosis by magnetic resonance imaging in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2021;141:5-9. Naganawa S, Nakamichi R, Ichikawa K, Kawamura M, Kawai H, Yoshida T, Sone M. MR imaging of endolymphatic hydrops: utility of iHYDROPS-Mi2 combined with deep learning reconstruction denoising. *Magn Reson Med Sci.* doi:10.2463/mrms.mp.2020-0082
- Morioka M, Sugimoto S, Yoshida T, Teranishi M, Kobayashi M, Nishio N, Katayama N, Naganawa S, Sone M. Dilatation of the endolymphatic space in the ampulla of the posterior semicircular canal: A new clinical finding detected on magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol.* 2021
- doi:10.1097/MAO.0000000000003073.
2. 学会発表
- 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会総会 令和 2 年 10 月 6 日～10 月 7 日 突発性難聴における内耳 MRI の定量的計測と聴力予後の関係. 楊 承叡、吉田忠雄、小林万純、杉本賢文、寺西正明、曾根三千彦
- 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会総会 令和 2 年 10 月 6 日～10 月 7 日 MRI 評価にて後半規管膨大部内リンパ腔拡張を呈する症例の検討. 森岡優、杉本賢文、小林万純、吉田忠雄、寺西正明、曾根三千彦
- 第 65 回日本聴覚医学会総会 令和 2 年 10 月 8～9 日 内リンパ水腫症例における Wideband Tympanometry の応用と評価. 小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、寺西正明、曾根三千彦
- 第 65 回日本聴覚医学会総会 令和 2 年 10 月 8～9 日 OTOF 遺伝子の新規変異が原因と考えられた Auditory neuropathy spectrum disorder の一例. 杉本賢文、木全由佳理、福永有可里、水野知美、原 大介、吉田忠雄、小林万純、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2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に関する臨床情報収集・データ解析

研究分担者 北原 紉（奈良県立医科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年度に構築された症例登録レジストリに、令和2年度末までに登録された171例から、DEHの疫学的・臨床的特徴を検討した。DEHでは、疫学的特徴として確実例と疑い例がほぼ同等、同側型が全体の2/3、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比較的多い、約2割に高血圧を認める他は、既往症や家族内発症はごく僅か、喫煙、飲酒の嗜好歴は2割未満であることが明らかとなった。また、臨床的特徴として、発作頻度は一定せずもしくは月1回がそれぞれ約3割、薬物治療が主体で、有酸素運動や水分摂取療法も併用され、保存的治療に抵抗して侵襲性の高い治療を実施した例は少なく、平衡機能検査では温度刺激検査が一般的、初診時の患側聴力は高度～重度難聴、対側聴力は正常～軽度難聴が多く、初診時の重症度は、modified Rankin Scaleで4点は4例、聴覚障害では4点は22例であったが、平衡障害では4点は認めなかった。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昨年度に構築された。令和元年(2019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。そこで本研究では、令和2年度末までに登録された DEH の疫学的・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(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。令和元年度には、調査研究班の分担研究者と協力研究員の計23施設から171症例のデータがインターネットにより信州大学医学部人工聴覚器講座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から、DEH の疫学的・臨床的特徴を検討した。

(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171 症例中、診断基準で確実例は 90 例(52.6%)、疑い例は 76 例(44.4%)とほぼ同等であった。タイプでは、同側型は 110 (64.3%)、対側例は 56 例(32.7%)であり、同側型が全体の 2/3 を占めていた。DEH の患側では、右側は 72 例(42.1%)、左側は 80 例(46.8%)、両側は 13 例(7.6%)であった。性別では、男性は 75 例(43.9%)、女性は 93 例(54.4%)で女性患者数が過半数を占めていた。身長と体重のデータを得られた 101 例に関して、肥満度を表す体格指数である BMI (Body Mass Index) を算出し WHO の基準に合わせて体型をやせ、普通、肥満に分類すると、それぞれ 7 例(6.9%)、73 例(72.3%)、21 例(20.8%)となり、普通体重が 7 割を占めた。

先行する高度難聴耳の発症年齢を特定できた 129 例では、0 歳が 18 例(14.0%)、1 歳~9 歳は 41 例(31.8%)、10 歳~19 歳は 8 例(6.2%)、20 歳~29 歳は 9 例(7.0%)、30 歳~39 歳は 9 例(7.0%)、40 歳~49 歳は 15 例(11.6%)、50 歳~59 歳は 13 例(10.1%)、60 歳~69 歳は 11 例(8.5%)、70 歳以上は 5 例(3.9%)であり、10 歳未満が全体の 4 割と最も多く、10 歳台から 70 歳台にかけて広く患者年齢が分布を示していた。

DEH の発症年齢については 156 例の回答を得られ、0 歳～9 歳が 5 例 (3.2%)、10 歳～19 歳は 13 例 (8.3%)、20 歳～29 歳は 15 例 (9.6%)、30 歳～39 歳は 26 例 (16.7%)、40 歳～49 歳は 24 例 (15.4%)、50 歳～59 歳は 19 例 (12.2%)、60 歳～69 歳は 26 例 (12.2%)、70 歳～79 歳は 24 例 (16.7%)、80 歳以上は 4 例 (2.6%) 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は 136 例で回答があり、原因不明が 70 例 (46.7%) と最も多く、突発性難聴が 33 例 (20.0%)、ムンプスが 19 例 (14.4%) と続いた。その他少数例の原因としては中耳炎 4 例、手術 3 例、内耳奇形 2 例、単独例ではメニエール病、アミノ配糖体抗菌薬、髄膜炎、高熱、頭部外傷が報告された。

問診調査項目のうち聴覚症状では、耳鳴は、ありは 80 例 (46.8%)、なしは 58 例 (33.9%)、不明は 33 例 (19.3%)、耳閉塞感は、ありは 45 例 (26.3%)、なしは 84 例 (49.1%)、不明は 42 例 (24.6%)、自声強調は、ありは 5 例 (2.9%)、なしは 106 例 (62.0%)、不明は 60 例 (35.1%) であり、耳鳴の合併が比較的多かった。

既往歴では、高血圧は、ありは 39 例 (22.8%)、なしは 117 例 (68.4%)、不明は 15 例 (8.8%)、糖尿病は、ありは 10 例 (5.8%)、なしは 146 例 (85.4%)、不明は 15 例 (8.8%)、頭痛は、ありは 24 例 (14.0%)、なしは 96 例 (56.1%)、不明は 51 例 (29.8%)、高脂血症は、ありは 12 例 (7.0%)、なしは 134 例 (78.4%)、不明は 25 例 (14.6%) であり、

高血圧が比較的多くみられた。

嗜好では、喫煙習慣は、ありは 32 例 (18.7%)、なしは 115 例 (67.3%)、不明は 24 例 (14.0%) であり、飲酒習慣は、ありは 27 例 (15.8%)、なしは 118 例 (69.0%)、不明は 26 例 (15.2%) であった。家族内発症は、ありは 1 例 (0.6%)、なしは 94 例 (55.0%)、不明は 76 例 (44.4%) 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。

発作頻度では一定せず 57 例 (33.3%) と最多であり、次いで月 1 回 53 例 (31.0%)、週 1 回 29 例 (17.0%)、年 1 回 25 例 (14.6%) の順であった。治療法については、有酸素運動は実施ありが 42 例 (24.6%)、なしが 108 例 (63.2%)、水分摂取療法の実施はありが 36 例 (21.1%)、なしが 112 例 (65.5%)、イソソルビドの使用ありが 77 例 (45.0%)、なしが 75 例 (43.9%)、ATP 製剤の使用ありが 73 例 (42.7%)、なしが 75 例 (43.9%)、ビタミン B12 製剤の使用ありが 53 例 (31.0%)、なしは 92 例 (53.8%)、抗不安薬の使用ありが 22 例 (12.9%)、なしが 121 例 (70.8%)、副腎皮質ステロイド薬の全身投与ありが 24 例 (14.0%)、なしが 124 例 (72.5%) であった。副腎皮質ステロイド薬の鼓室内投与ありは 5 例 (2.9%)、中耳加圧治療の実施ありは 6 例 (3.5%)、内リンパ嚢開放術の実施ありは 10 例 (5.8%)、選択的前庭神経切断術実施ありは 1 例 (0.6%)、ゲンタマイシン鼓室内投与の実施ありは 5 例 (2.9%) 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。回答があった症例のうち前庭機能検査では温度刺激検査の施行率が 61.1%、前庭誘発筋電位 (Vestibular evoked myogenic potential: VEMP) の施行率が 44.0%であった。検査結果について温度刺激検査では CP が 67 例 (45.0%)、正常が 24 例 (16.1%)、VEMP では反応減弱が 26 例 (18.4%)、無反応が 20 例 (14.2%)、正常が 16 例 (11.3%)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の施行率が 14.0%、蝸電図の施行率が 22.2%であった。検査結果はグリセロールテストでは陽性が 8 例 (5.6%)、陰性が 12 例 (8.4%)、蝸電図では異常-SP が 13 例 (9.0%)、正常が 19 例 (13.2%)であった。前庭系の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 それぞれの施行率は 0.7%、7.6%、6.2%、6.8%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、中でも前庭系の内リンパ水腫推定検査はいずれも施行率が 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 検査では、検査施行率は 36.6%であった。検査結果は水腫ありの判定が 48 例、水腫なしの判定が 4 例であり、陽性率は 92.3%となった。

聴力検査では、数値データが入力された 165 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 70.7dB (25.3)、81.6dB (31.4)、78.9dB (33.6) であった。初診時患側 4 分法での平均聴力は 7.5dB~115dB に分布しており、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 44.9dB (32.7)、53.0dB (40.4)、48.9dB (41.5) であった。初診時対側 4 分法での平均聴力は 2.5dB~115dB に分布しており、70dB 以上の高度難聴~重度難聴は約 3 割であった。

初診時の重症度分類では、mRS、平衡障害、聴覚障害の平均点 (標準偏差) は、それぞれ 1.31 (0.71)、0.89 (0.66)、1.30 (1.47) であった。初診時の mMS は 0 点~4 点まで分布し、1 点が 100 例 (64.9%) と最も高く、歩行・身体的要求に解除が必要とされる中等度から重度の障害 (4 点) は 4 例 (2.6%) のみであった。初診時の平衡障害は、0 点が 42 例 (27.6%)、1 点が 86 例 (56.6%)、2 点が 23 例 (15.1%) であったが、3 点の症例は僅かに 1 例のみであり、4 点の症例は確認されなかった。初診時の聴覚障害は、0 点が 71 例 (46.4%)、1 点が 22 例 (14.4%)、2 点が 25 例 (16.3%)、3 点が 13 例 (8.5%)、4 点が 22 例 (14.4%) で高度難聴と重度難聴で約 2 割を占めていた。

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。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 171 例について解析・検討を行った。DEH の診断に関しては確実例と疑い例がほぼ同等であり、同側型が全体の 2/3 を占め、一側例が殆どで両側例 7.6%のみであることが明らかとなった。

本研究から DEH の疫学的特徴は、さらに、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聴覚症状では耳鳴の合併が比較的多い、⑦約 2 割に高血圧を認める他は、既往症や家族内発症はごく僅か、⑧喫煙、飲酒の嗜好歴は 2 割未満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ている。今回 DEH でも同様の傾向が示されたが、今後も継続して調査を行いより多くの症例数で検討する必要がある。

DEH の初診時の臨床的特徴として、発作頻度は一定せずもしくは月 1 回がそれぞれ約 3 割を占め、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 2 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 6 例、10 例、1 例、5 例であり、合計 22 例(12.9%)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 171 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 6 割近い症例で実施されていたが、前庭誘発筋電位の実施は 4 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。

今回、症例レジストリに登録された 171 例のうち約半数は疑い例であった。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。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で異常を示したのは、67 例 (45.0%) と 46 例 (32.6%) であり、過半数を超えていなかったことは、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。しかし、DEH の医療費助成の対象となるには、確実例と診断されることが必要条件とされている。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、疑い例の中にも医療費助成の対象となるべき患者が含まれるかどうかあきらかにする必要がある。

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 0.7%~22.2% と低く、中でも前庭系の内リンパ水腫推定検査の実施はいずれも 1 割未満の結果であった。内耳造影 MRI 検査でも施行率は 36.6% であったが、92.3% と高い陽性率が示された。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。今後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多くの症例で導入することが望ましいと考えられる。

初診時の重症度で 4 点以上がみられたのは、聴覚障害の 22 例 (14.4%) と mRS の 4 例 (2.6%) であった。平衡障害の重症度は 0 点~2 点と正常~軽度平衡障害であり、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。

一方、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が、今回、平衡障害の重症度では医療費助成の対象となる 4 点 (不可逆性の両側性高度平衡障害) はみられなかったため、医療費助成の該当者の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。また、DEH の対側型については、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ことは、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考えられる。

E. 結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和 2 年度末までに登録された 171 例の解析からその疫学的特徴、臨床的特徴を検討した。

疫学的特徴として①確実例と疑い例がほぼ同等、②同側型が全体の 2/3 を占める、③一側例が殆どで両側例 7.6%のみ、④女性

に多い、⑤普通体重に多い、⑥先行する高度難聴は10歳未満に多い、⑦高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑧DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑨聴覚症状では耳鳴の合併が比較的多い、⑩約2割に高血圧を認める他は、既往症や家族内発症はごく僅か、⑪喫煙、飲酒の嗜好歴は2割未満であることが明らかとなった。

臨床的特徴としては①発作頻度は一定せずもしくは月1回がそれぞれ約3割を占める、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2割で実施、④平衡機能検査では温度刺激検査が一般的に用いられる、⑤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い、⑥内リンパ水腫推定検査の施行率は0.7%～22.2%、⑦内耳造影MRIの施行率は36.6%だが陽性率は92.3%、⑧初診時の重症度で4点となるのはmRSでは4例、聴覚障害では22例であったが、平衡障害では認めなかった、⑨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。

次年度は、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

1. 論文発表

1. 乾 洋史、伊藤妙子、北原 紘: 研究: 内耳リンパ水腫評価 MRI からみた内耳疾患. 耳鼻臨床 113: 667-678, 2020.
2. 北原 紘: メニエール病の手術: 内リンパ嚢開放術. 頭頸部外科 30: 17-19, 2020.
3. 北原 紘: 原因不明のめまい症はもうこわくない: めまいは頭を高くして寝て治す. 金原出版, 2020.
4. Wada-Y, Yamanaka-T, Kitahara-T, Kurata-J: Effect of head roll-tilt on the subjective visual vertical in healthy participants: Towards better clinical measurement of gravity perception. Laryngoscope Investig. Otolaryngol. 5: 941-949, 2020.
5. Inui-H, Sakamoto-T, Ito-T, Kitahara-T: Magnetic resonance imaging of endolymphatic space in patients with sensorineural hearing loss: comparison between fluctuating and idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol. 140: 345-350, 2020.
6. Kitahara-T, Horinaka-A, Shiozaki-T, Ito-T, Yamanaka-T, Nario-K. Combination of head-up sleep and vertical recognition training may cure intractable motion-evoked dizziness with unknown origin. Acta Otolaryngol. 140: 467-472, 2020.
7. Shugyo-M, Ito-T, Shiozaki-T, Nishikawa-D, Ohyama-H, Fujita-H, Yamanaka-T, Kitahara-T. Comparison of the video Head Impulse Test results with caloric

test in patients with Meniere's disease and other vestibular disorders. *Acta Otolaryngol.* 140: 728-735, 2020.

8. Shiozaki-T, Kitahara-T, Sakagami-M, Ueda-K, Ito-T, Ota-I, Wada-Y. What diagnosis should we make for long-lasting vertiginous sensation after acute peripheral vertigo? *Acta Otolaryngol.* 140: 1001-1006, 2020.
9. Kitano-K, Kitahara-T, Ito-T, Shiozaki-T, Wada-Y, Yamanaka-T. Results in caloric test, vHIT and inner ear MRI in patients with Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx* 47: 71-78, 2020.

2. 学会発表

1. 北原 紘: メニエール病の手術(内リンパ嚢開放術). 第 30 回日本頭頸部外科学会・教育セミナー、2020.01
2. 北原 紘: 脳神経外科診療の知—めまい診療の知—. 第 40 回日本脳神経外科コンgres総会・シンポジウム、2020.08

3. 北原 紘: 難治性メニエール病の治療—中耳加圧と内リンパ嚢開放術—. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会総会・ランチョンセミナー、2020.10
4. 北原 紘: 少子高齢社会におけるリハビリテーション—前庭リハビリテーション—. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会総会・1-74 シンポジウム、2020.10
5. 松山尚平、伊藤妙子、大山寛毅、松村八千代、山中敏彰、北原 紘: 当科におけるめまい症例の臨床検討. 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会、2020.12

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2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、鰓耳腎症候群の症例報告

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、鰓耳腎症候群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、必ずしも診断基準に合致していなくとも、長期の療養が必要な疾患と認識し対応する必要がある。鰓耳腎症候群は腎障害の程度が予後に関わるため他科との連携が必要である。また高度の奇形を伴うことから人工内耳手術の適応判断にも難渋する。いずれの疾患も症例数が少ないため、個々の症例を検討する必要がある。

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、鰓耳腎症候群患者の臨床像を検討し、これらの疾患の適切な診断、治療に資することを目的とした。

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10例であったが、そのうち2020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2020

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

年に当科を受診され診断確定された 1 例を報告する。鯉耳腎症候群に関しては 2020 年に当科を受診され診断基準に該当する例は 1 例あり人工内耳手術を行ったためその経過を報告する。

(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: 53 歳女性。44 歳頃から視野が狭くなり、眼科受診。精査により網膜色素変性症と診断され、遺伝子検査で *USH2A* 遺伝子変異が同定され診断確定となった。聴覚に関してはこれまで評価されたことが無いため当院へ紹介となった。純音聴力検査 (4 分法) では右 6.3dB、左 8.8dB と正常範囲であった。

症例 2: 61 歳女性。33 歳頃から視力障害あり、眼科で網膜色素変性症と診断。遺伝子検査では既知の原因遺伝子は同定されなかった。20 代から聴力が悪化し、30 代から補聴器装用を開始。38 歳頃から難聴が増悪した。当科初診時は 48 歳でその時点での純音聴力検査 (4 分法) は右 50dB、左 50dB

であった。61 歳時の純音聴力検査 (4 分法) は右 58.75dB、左 62.5dB と悪化していた。

症例 3: 8 歳女児。新生児聴覚スクリーニング検査で左が要精査となり、その後の精査で中等度難聴と診断され生後 10 か月時より補聴器装用を開始された。遺伝子検査では *USH2A* 遺伝子変異が同定された。家族の希望があり 7 歳時に当院へ紹介となった。当院受診時の純音聴力検査 (4 分法) は右 48.75dB、左 58.75dB であった。眼科受診では異常は指摘されていない。

<若年発症型両側性感音難聴>

2020 年に当科を受診された患者のうち、臨床経過は診断基準を満たすが、遺伝子検査が未実施もしくは原因遺伝子を特定できないために診断確定とならない症例は 58 例と非常に多く認めた。今回は確定診断に至った 1 例を報告する。

症例: 37 歳頃から難聴を自覚し悪化傾向にあるため 41 歳時に当院受診となった。当院初診時聴力 (4 分法) は右が 37.5 dB、左が 47.5 dB であり、最高語音明瞭度は両側とも 90% (70dB) であった。遺伝子検査で *KCNQ4* の遺伝子変異が同定された。当院初診後 9 か月経過した時点での聴力 (4 分法) は右が 40 dB、左が 47.5 dB であった。補聴器は装用していない。めまいや耳鳴の随伴症状は無く、画像検査で内耳奇形は認めなかった。カロリック検査や VEMP 検査は実施していない。問診上アミノ配糖体投与歴はあったが、耳瘻孔や頸部瘻孔は無く、甲状腺腫や糖尿病、結核、腎疾患の既往は

無かった。

以上から若年発症型両側性感音難聴の診断基準には合致するが、高度難聴でないため難病申請はできない。

KCQNA 遺伝子変異による難聴は常染色体優先遺伝形式をとる両側進行性感音難聴を呈することが知られているが、本症例では難聴の家族歴は明らかではない。聞き返しが多いという訴えもあり補聴器装用をすすめている。

< 鯉耳腎症候群 >

1 例報告する。両側中耳・内耳奇形による重度難聴があり、生後 6 か月から補聴器装用を行うも効果が乏しく、人工内耳手術の適応と考えられ、1 歳 6 か月時に当院紹介となった。

胎児期に超音波検査で水腎症を指摘されていた。臨床所見として小耳症、外耳道狭窄、副耳を認めた。耳瘻孔や頸部瘻孔は認めていない。めまい症状は不明でカロリック検査や VEMP 検査は行っていない。裸耳の COR 検査では 90dB 以上の重度難聴であり、補聴器装用閾値も 81.25 dB と不良であった。

耳小骨奇形、および IP-1 内耳奇形、顔面神経走行異常、中頭蓋窩の下垂あり、解剖構造上人工内耳手術は極めて困難と判断し、補聴器のみで療養を継続していたが、乳突蜂巣の発育に伴い、手術の実施が不可能ではないと判断し、4 歳 2 か月時に右人工内耳手術（コクレア社、CI612）を行った。わずかな脳脊髄液の噴出がみられたが制御可

能であり、術後感染もなく経過している。術後間もないが、聴性反応はみられるようになってきている。

本症例は家族歴は無く、遺伝子検査も実施していないが、鯉耳腎症候群の診断基準である主症状が 3 つ（中耳・内耳奇形、難聴、腎奇形）そろっており、かつ重度難聴であるため難病申請も可能であるが現時点で申請は行っていない。

腎障害の程度としては尿蛋白/Cr 比 (g/gCr) は 0.15 未満と正常だが、eGFR が 47.3 と慢性腎臓病 (CKD) の Grade3 a を認めた。他院で経過観察中であるが、VUR2 度で手術も検討されている

今後腎障害の進行にも留意しながら長期療養が必要となる。

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正常もしくは中等度難聴であり、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、現時点では聴覚障害のみで視覚障害の無い例に関しては今後視覚障害を生じる可能性を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1例のみであったが、疑い例を含めると50例以上と非常に多い印象であった。こうした症例に対しても、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がある。診断確定例に関しては現時点では両側とも中等度の難聴であるが、さらに進行するものと考え、定期的な聴覚評価が必要となる。

鰓耳腎症候群の診断確定例は1例のみであった。中耳・内耳奇形を伴う重度難聴につき人工内耳手術の適応判断も重要となる。本症例は幸い術後の効果も得られているが、人工内耳が実施できない症例もみられる可能性があり、術前の画像評価が重要である。腎障害も軽度～中等度低下を認めており、他科と連携しながらの療養が必要である。

E. 結論

当科で2020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、鰓耳腎症候群に関してその臨床像を検討した。

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補聴器装用や人工内耳手術の適応時期を適切に判断する必要がある。また視覚障害が無い症例に対しても適切な時期に眼科受診を促す必要がある。

若年発症型両側性感音難聴に関しては、臨床像としては合致する例が非常に多いため、確定診断例でなくとも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。

鰓耳腎症候群に関しては聴覚障害だけでなく腎障害の程度が予後に関わるため他科と連携しつつ長期療養を行う必要がある。また、中耳・内耳奇形を伴うことで人工内耳手術の適応判断に難渋する可能性があることが推測される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 高橋晴雄, 城間将江, 内藤 泰, 南修司郎, 中田勝己, 山本修子: ロサンゼルス難聴小児療育施設の視察報告. 耳鼻臨床 113:10; 605-613, 2020
2. 大西晶子, 諸頭三郎, 前川圭子, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 藤原敬三, 内藤 泰: ログデータを用いた人工内耳装用小児の装用状況と音環境の定量的評価. Audiology Japan 63: 531-538, 2020
3. 山崎博司: 他覚的検査を用いた人工内耳装用児の包括的な評価. 耳鼻臨床 113:11:692-693, 2020
4. 諸頭三郎, 内藤泰: 人工内耳小児のハビリテーション. Audiology Japan 63:494-508, 2020
5. 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 山崎博司, 藤原敬三, 内藤泰: 内耳奇形小児例の人工内耳マップの特徴. Audiology Japan 63:509-517, 2020
6. 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 山崎博司, 藤原敬三, 内藤

- 泰：内耳奇形小児例の人工内耳：長期成績と両耳装用の適応について.
Audiology Japan 63:539-547, 2020
7. Smieja DA, Dunkley BT, Papsin BC, Easwar V, Yamazaki H, Deighton M, Gordon KA: Interhemispheric auditory connectivity requires normal access to sound in both ears during development. Neuroimage. 2020 Mar;208:116455
 8. Miyajima H, Moteki H, Timothy D, Naito S, Murata T, Ikezono T, Taked H, Abe S, Iwasaki S, Takahashi M, Naito Y, Yamazaki H, Kanda Y, Kitajiri S, Usami S: Novel ACTG1 mutations in patients identified by massively parallel DNA sequencing cause progressive hearing loss. Scientific Reports volume 10, Article number: 7056 (2020)
 9. Yamazaki H, Kanazawa Y, Omori K: Advantages of double density alignment of fNIRS optodes to evaluate cortical activities related to phonological short-term memory using NIRS-SPM. Hear Res. 2020;395:108024 [published online ahead of print, 2020 Jul 8]
2. 学会発表
1. 内藤 泰：蝸牛の解剖・病理所見から考える人工内耳電極アレーの形態と臨床（ランチョンセミナー）. 第65回日本聴覚医学会, 名古屋市, 2020.10.8-10.9
 2. 藤井直子, 山崎朋子, 玉谷輪子, 諸頭三郎, 山崎博司, 藤原敬三, 内藤泰：70歳以上の高齢人工内耳使用者の語音聴取成績. 第65回日本聴覚医学会, 名古屋市, 2020.10.8-10.9
 3. 玉谷輪子, 山崎朋子, 藤井直子, 諸頭三郎, 山崎博司, 藤原敬三, 内藤泰：小児 Auditory neuropathy spectrum disorder (ANS) 例の人工内耳術後成績. 第65回日本聴覚医学会, 名古屋市, 2020.10.8-10.9
 4. 内藤 泰, 山崎博司, 藤原敬三, 戸部陽太, 道田哲彦, 濱口清海, 竹林慎治：小児における両側人工内耳の適応判断. 第30回日本耳科学会, 小倉市, 2020.11.11-11.14
 5. 山崎博司, 内藤 泰, 藤原敬三, 竹林慎治, 濱口清海, 道田哲彦, 戸部陽太：当院の残存聴力活用型人工内耳症例における小児群と成人群の比較. 第30回日本耳科学会, 小倉市, 2020.11.11-11.14
 6. 岩崎 聡, 内藤 泰, 樫尾明憲, 神田幸彦, 佐藤宏昭, 土井勝, 羽藤直人, 福島邦博, 松本 希, 南修司郎, 高橋晴雄, 宇佐美真一, 東野哲也：(新規医療委員会報告)-人工聴覚器ワーキンググループ-人工聴覚器の適応基準とこれからの方向性. 第30回日本耳科

- 学会,小倉市, 2020. 11. 11-11. 14
7. 内藤 泰: 高度難聴と前庭機能(教育セミナー). 第79回日本めまい平衡医学会,横浜市, 2020. 11. 25-11. 27
 8. 道田哲彦, 山崎博司, 藤原敬三, 内藤泰: Incomplete partition type-1 (IP-1) 内耳奇形例16例の検討. 第82回耳鼻咽喉科臨床学会(現地・ライブ・オンデマンド), 京都市, 2020. 12. 24-25
 9. 楯谷智子, 岡野高之, 西村幸司, 暁久美子, 吉田充裕, 山崎博司, 扇田秀章, 山本典生, 三浦 誠, 大森孝一: めまいを主訴とする初診患者の外来診療実態調査. 第82回耳鼻咽喉科臨床学会(現地・ライブ・オンデマンド), 京都市, 2020. 12. 24-25
 10. 諸頭三郎: 人工内耳小児の聞こえと育ち(両親向け講座)(講演). 大阪大学耳鼻科人工内耳ワークショップ2020, 大阪市, 2020. 1. 19
 11. 諸頭三郎: 人工内耳小児のハビリテーション-過去と現在-(専門家向け講座)(講演). 大阪大学耳鼻科人工内耳ワークショップ2020, 大阪市, 2020. 1. 19
 12. 諸頭三郎: 学習言語の獲得のために乳幼児期にやっておくべきこと(講演). 声援隊きつともっときこう!9, 滋賀県, 2020. 2. 23
 13. 諸頭三郎: 小児人工内耳装用者のマッピング・ハビリテーション(講演). 九州地区人工内耳研修会, 博多市, 2020. 7. 4
 14. 山崎博司, 内藤 泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 竹林慎治, 濱口清海, 道田哲彦, 池永 直, 戸部陽太, 安本眞美, 濱本文美: 新型コロナウイルス感染症流行期の当科の耳科手術の安全確保に関する取り組み. 第194回日耳鼻兵庫県地方部会, (Web開催), 2020. 7. 12-31
 15. 道田哲彦, 諸頭三郎, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 山崎博司, 藤原敬三, 内藤 泰: Incomplete partition type-1 (IP-1) 内耳奇形例に対する人工内耳手術. 第194回日耳鼻兵庫県地方部会, (Web開催), 2020. 7. 12-31
 16. 諸頭三郎: 小児人工内耳-難聴医療と最近のトピックス(講演). 滋賀県立聾話学校公開講座, 栗東市, 2020. 8. 7
 17. 諸頭三郎: 難聴児の聞こえと言語発達(講演). 滋賀県立聾話学校公開講座, 栗東市, 2020. 8. 7
 18. 諸頭三郎: 難聴小児の医療-対応と注意点-(講演). 姫路地区難聴学級担当者会議, 姫路市, 2020. 10. 5
 19. 諸頭三郎: 保育園・幼稚園や小学校へ伝えておくこと(講話). 神戸難聴患者サロン. 2020. 11. 8 (オンライン)
 20. 山崎朋子: 教科学習と聴覚情報保障～人工内耳の中高生に向けて①～(講話). 神戸難聴患者サロン. 2021. 02. 16 (オンライン)
 21. 山崎朋子: 教科学習と聴覚情報保障～人工内耳の中高生に向けて②～(講

話) . 神戸難聴患者サロン.
2021.02.26 (オンライン)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
なし

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

岡山大学病院耳鼻咽喉科における鰓耳腎症候群の症例検討

研究分担者 前田幸英（岡山大学病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

鰓耳腎症候群は頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴（伝音性難聴・感音性難聴・混合性難聴）、腎尿路奇形の3主徴を呈する症候群である。常染色体性優性遺伝形式をとることが知られており、厚生労働省の指定難病である。当症候群の診断や聴覚的介入について考察するために、岡山大学耳鼻咽喉科を受診した鰓耳腎症候群の4症例（3家系）の臨床像を検討した。いずれの症例も難聴に加えて、生下時より耳瘻孔等の鰓原性奇形にきづかれることにより診断され、2例では腎臓の低形成をみとめた。耳CTでの精査では3例で蝸牛低形成や前庭水管拡大などの内耳奇形をみとめ、2例では耳小骨の外側変位などの中耳奇形をみとめた。2例（1家系）では遺伝子診断がおこなわれたが陰性の結果であった。全例で補聴器による介入がおこなわれており、当症候群では早期に診断を行い、補聴器などにより聴覚補償を行うことが必要と考察された。

A. 研究目的

鰓耳腎症候群の診断や、聴覚的介入について考察するために、岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し聴覚医療をうけている、鰓耳腎症候群の臨床像を明らかにする。どのような臨床症状や、内耳中耳画像所見がみられるか、またどのような聴覚医療をうけているかといった点をあきらかにする。

B. 研究方法

岡山大学病院耳鼻咽喉科を受診し、鰓耳腎症候群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）

当報告書に含まれる症例の遺伝学的検査は岡山大学病院の倫理委員会の承認をうけ、厚生労働省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守しておこなった。また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

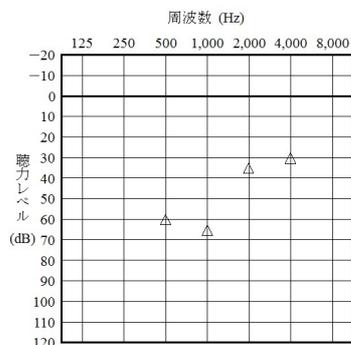
症例1（6歳男性）

現病歴：

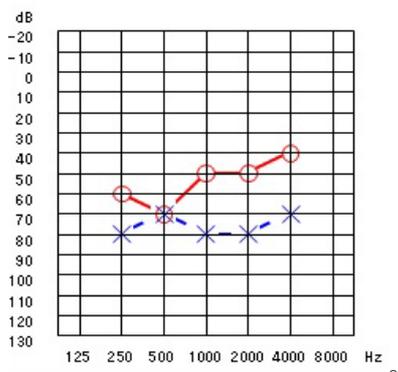
生下時より左外耳道閉鎖・副耳・耳瘻孔・難聴といった症状に気づかれ、1歳時に補聴器装用などの目的で難聴乳幼児通園施設に紹介された。右滲出性中耳炎をみとめ、2歳1ヶ月時に岡山大学病院で全身麻酔下に鼓膜チューブ留置術をおこなった。その後は右に補聴器を装用してフォローされており、言語発達も良好である。

身体所見等：左外耳道閉鎖・難聴・副耳・耳瘻孔を認める。腎奇形は指摘されていない。

家族歴：特記事項なし。



1歳11ヶ月時の聴力（鼓膜チューブ留置前の Conditioned Orientation Reflex)



4歳11ヶ月時の裸耳聴力



耳 CT (右)：蝸牛低形成・前庭水管拡大をみとめる。



耳 CT (左)：蝸牛低形成をみとめる。

症例 2 (4 歳男性)

現病歴：

先天性耳瘻孔があり、新生児聴覚スクリーニングでは右精密検査、左正常の結果であった。2ヶ月時の脳波聴力検査では両側 60dBHL で反応をみとめた。5ヶ月時の脳波聴力検査では右聴力閾値 80dBHL、左聴力閾値 60dBHL であり、難聴乳幼児通園施設で補聴器の適合・養育をうけている。

身体所見等：右耳瘻孔がある。腎エコーで両側性多発性腎嚢胞をみとめる。4歳時の腎機能は正常であった。

家族歴：父方祖母、父、父の姉に難聴あり。

3人とも遺伝性球状赤血球症あり。父と父の姉は慢性腎炎で片側腎臓摘出されている。



耳CT(右)：内耳(蝸牛)奇形なし。



耳CT(左)：内耳(蝸牛)奇形なし。
ツチ骨頭と鼓室壁との骨性癒合あり。

これらの所見のほか、両側耳小骨の外側変位、アブミ骨低形成が疑われた。

症例3 (7歳女性)

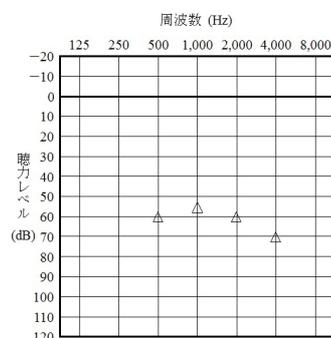
現病歴：

新生児聴覚スクリーニングでは両側要精査となり、脳波聴力検査での聴力閾値は両側70dBHLであった。生下時より先天性耳瘻孔に気づかれていた。その後難聴乳幼児通園施設および岡山大学病院耳鼻咽喉科でフォローされており、骨導式補聴器などもため

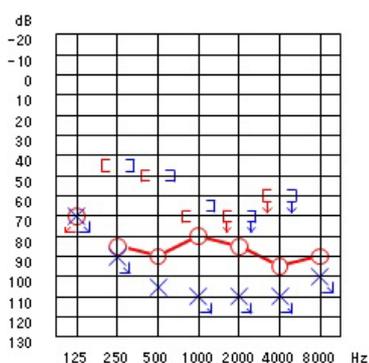
されたが、難聴が高度となり、現在人工内耳埋め込み術を検討中である。

身体所見等：両耳瘻孔がある。先天性難聴の遺伝学的検査(遺伝子診断)をうけたが、陰性の結果であった。1歳6ヶ月の時点で、腎エコーで腎臓の低異形成をみとめ、eGFRは通常の1/2程度であった。

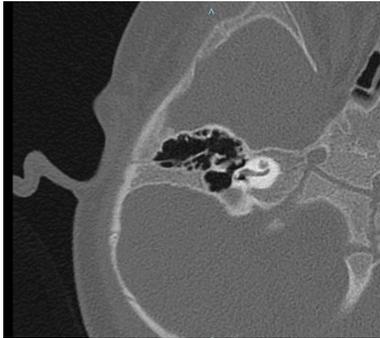
家族歴：母に難聴・耳瘻孔・CTでの中耳奇形あり。



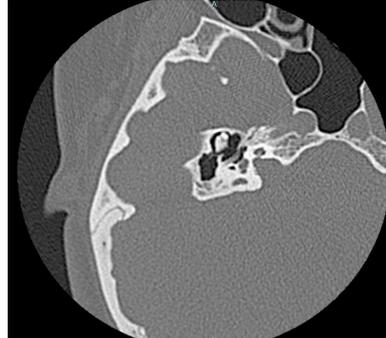
2歳6ヶ月時の聴力 (Conditioned Orientation Reflex)



6歳11ヶ月時の聴力



耳 CT (右) 蝸牛低形成をみとめる。



耳 CT(右) : 蝸牛低形成をみとめる (上)。前庭水管拡大をみとめる (下)。



耳 CT (左) : 蝸牛低形成をみとめる。



耳 CT (左) : 前庭水管の拡大をみとめる。

これらの所見のほか、左前庭水管拡大、耳小骨の外側変位、キヌタ骨長脚、アブミ骨上部構造の延長、顔面神経の走行異常をみとめた。

症例 4 (29 歳女性 : 症例 3 の母)

現病歴 :

幼少時より中等度難聴があり、23 歳頃より補聴器を装用している。また、両耳前部耳瘻孔に気づかれていた。

身体所見等 : 両耳前部耳瘻孔あり。腎機能には異常ない。先天性難聴の遺伝学的検査 (遺伝子診断) をうけたが、陰性の結果であった。

家族歴 : 第一子に難聴・腎機能障害あり。



D. 考察

岡山大学耳鼻咽喉科を受診した、これらの鰓耳腎症候群の 4 症例 (3 家系) ではないずれも、難聴に加えて生下時より先天性耳瘻孔などの鰓原性奇形に気づかれたことにより診断されていた。いずれもその後に腎臓の精査をうけており、2 例で腎臓の低形成な

どをみとめた。CT では 3 例で内耳奇形、2 例で中耳奇形をみとめた。4 例とも補聴器での介入がおこなわれており、1 例では人工内耳も検討されている。

E. 結論

鯉耳腎症候群の 4 例の臨床像を検討した。聴覚的にはいずれも補聴器による介入が行われていた。鯉耳腎症候群では早期診断と、補聴器などによる介入が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

令和2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（愛媛大学附属病院診療科 耳鼻咽喉科）

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。対応表は施設可能な保管庫に保管し、厳重に管理することで、個人情報の保護に留意した。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 13 例、アッシャー症候群 1 例、遅発性内リンパ水腫 9 例、鰓耳腎症候群 3 例のレジストリを行った。

若年発症型感音難聴は、登録時の年齢は 8 歳～42 歳（平均 22.3 歳）、難聴発症時の年齢は 5 歳～37 歳（平均 13.0 歳）、男性 4 例、女性 9 例であった。難聴の発見契機は学校健診もしくは就学児健診が 8 例と最も多かった。遺伝子検査を 6 例に施行し、全例で原因遺伝子の特定に至らなかった。聴力型は高音障害型が多く、ほぼ左右対称性でいずれも進行性の経過を呈していた。アッシャー症候群の 1 例は前年度までに報告した 37 歳女性で大きな変化は認めていない。

遅発性内リンパ水腫 9 例は、登録時の年齢は 48 歳～83 歳（平均 66.1 歳）男性 7 例、女性 2 例と男性に多くみられた。同側型が 3 例、対側型が 6 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 4 例、手術後 2 例、中耳炎 1 例、髄膜炎 1 例、原因不明 1 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 9 年～37 年（平均 18.9 年）であった。

鰓耳腎症候群の 3 例はいずれも同一家系の症例で 46 歳女性とその子供（19 歳女性、13 歳男性）である。母親とその長男は他院で遺伝子検査を施行され、*EYAI* 遺伝子が同定されていた。難聴はいずれも両側進行性の経過を呈し、母親以外は耳小骨奇形を伴っていた。1 例は当施設で鼓室形成術を施行したが十分な聴力改善には至らず、BAHA 植え

込み術を施行した。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴は難聴発症時の年齢には幅があり、高音障害型感音難聴を示す例が多かった。いずれもほぼ左右対称性で進行性の経過を呈しており、定期的に聴力の評価を行い、適切な時期に補聴器装用を開始、もしくは人工内耳手術の検討が必要である。遅発性内リンパ水腫では診断基準に合致する同側型は 3 例のみであった。対側型についてはメニエール病との鑑別が困難であり、同側型と分けて検討する必要があるかもしれない。先行する高度難聴の原因疾患としては突発性難聴が 4 例と最も多かった。鰓耳腎症候群の 3 例はいずれも両側進行性難聴の経過を呈しており、母親については人工内耳手術を検討中である。今回レジストリを行った疾患はいずれも希少な疾患であり、今後も前向きに臨床情報を収集し、できる限り多くの症例を基に疾患の特徴や経過について検討していくことが望まれる。

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2年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当科で経験した鰓耳腎症候群の一家系の臨床的特徴について

研究分担者 山下 裕司（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

研究協力者 菅原 一真（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

研究要旨

鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする鰓耳腎症候群は、比較的希な疾患であるが、耳鼻咽喉科が担当する機会がある疾患である。最近の研究によって原因となる遺伝子変異が同定され、指定難病にも指定されている。本研究では、我々が経験した本疾患の家系について報告する。患者は9歳男児で頸瘻の手術を希望して受診した。当院の聴力検査で中等度の混合性難聴を認め、鰓耳腎症候群と診断された。両親、妹にも難聴を認めた。遺伝子解析について現時点では希望されないが、遺伝性疾患の可能性が高く、外来で経過観察しながら説明中である。

A. 研究目的

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、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。発症頻度は4万人に1人と希な疾患であるが（河本ら，2009），89%に難聴を伴うとされ、鰓原性奇形と共に耳鼻咽喉科医の役割は大きい疾患である。

今回、当科の先天性難聴児を集計、報告するにあたり、当院、通院中の鰓耳腎症候群疑いの家系を経験したので、その臨床的特徴を加え、報告する。

B. 研究方法

症例：9歳男児。

主訴：頸部瘻管よりの排膿

現病歴：生下時より、頸部に瘻管を認めており、排膿を繰り返していた。3歳の時に切除術を希望して、当科に紹介された。

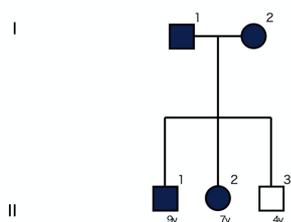
既往歴：新生児聴覚スクリーニング：両側 Pass

1才時：右耳瘻孔、左副耳を当院小児外科で切除された。

家族歴（図1）：父は2歳より難聴があり、補聴器を装用中で会話は可能。母は生来高度難聴で、右補聴器装用中であるが、会話は筆談のみ。

妹は両側中等度難聴，両耳瘻孔，両側頸癭を認め，摘出術後。

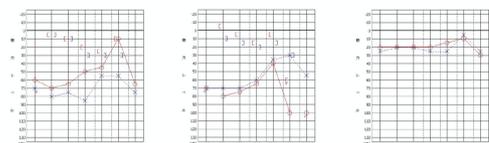
図1：家系図



経過：BOR 症候群を疑い，聴力精査を施行したところ，中等度の混合性難聴を認め，補聴器を導入した（図2）。言語発達は年齢相応であり，進行性の難聴が疑われた。

図2：聴力像

長男：9歳，男児 長女：7歳，女児 二男：4歳，男児



妹の頸部外瘻に感染があり，先に摘出術を施行され，経過良好であることから，入院の上，頸癭の摘出術が行われた（図3）。頸癭は両側とも扁桃か付近まで存在したが，咽頭への交通は認めなかった。小児科にて腎奇形，腎障害について精査されたが，腎臓に異常は認めなかった。現在は，補聴器による聴覚管理のため，当院に通院中である。

図3：手術所見



（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）。

C. 研究結果

BOR 症候群の診断基準では，4 主徴として，第2 鰓弓奇形，難聴，外耳・中耳・内耳奇形，腎奇形が挙げられており，家族歴のないものでは主症状を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ものとされる。また一親等に家族歴のある患者では，主症状を1つ以上でかつ遺伝子診断されたものとされている。本症例は主症状3つがあることで診断基準を満たしている。妹も主症状3つを満たし，BOR 症候群と診断されることから，共同研究に症例登録を行った。遺伝形式からは常染色体優性遺伝

と考えられるが，常染色体優性遺伝を示す原因遺伝子としては *EYAI* が知られており（中西ら，2017），両親と兄弟の遺伝子解析を初診時に両親に勧めた。それ以来，時々，

遺伝子解析を勧めているが、遺伝という言葉に良い印象がないということで、現在までに同意が得られていない。

D. 考察

遺伝子解析が未施行であるが、本家系の第3子も家族歴があること、難聴を認めないが、耳瘻孔と頸瘻を認めていることから、定期的な聴力検査は継続している。同胞と同様に今後進行性の難聴が出現する可能性が高いと思われ、両親にもカウンセリングで説明は行っている。逆に遺伝子解析を行わなくても、遺伝性疾患の可能性は充分家族にも予想されうることから、遺伝子解析の必要性を感じない可能性もあると考えられた。確定診断による難病指定の制度も始まっており、引き続き、遺伝子解析については両親に説明していく予定である。

E. 結論

BOR症候群の1家系を報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shunsuke Tarumoto, Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Yoshinobu Hirose, Junko Tsuda, Yosuke Takemoto, Hironori Fujii, Takafumi Matsuura, Hiroaki Shimogori, Junji Ohgi, Hiroshi Yamashita. Effect of preservation on the physical and chemical properties of the temporal fascia. *Auris Nasus Larynx*. 47(3) :

377-382, 2020.

Junko Tsuda, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita. Glycative stress and the inner ear disorder. *Glycative stress research*. 7(3) : 240-247, 2020.

Katsuya Tanabe, Shogo Nishimura, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita, Yukio Tanizawa. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. *Heliyon*. 7(2) : , 2021.

菅原一真, 山下裕司. 耳閉感 耳管狭窄症, 滲出性中耳炎, 急性低音障害型感音難聴. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*. 92(5) : 60-63, 2020.

菅原一真, 山下裕司. 加齢性難聴のリスク因子と予防. 「聞こえにくい」をほっとかない : 17-22, 2020.

小林由貴, 菅原一真, 竹本洋介, 山下裕司. アスタキサンチンナノ製剤による有毛細胞保護効果について検討. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス*. 34 : 53-55, 2020.

2. 学会発表

菅原一真, 津田潤子, 山下裕司 : メタボリック症候群に伴う老人性難聴について 第20回日本抗加齢医学会総会 東京 2020.

菅原一真, 狩野有加莉, 橋本 誠, 山下裕司 : フルクトース曝露によるマウス卵形囊培養での終末糖化産物の生成 第121

回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 名古屋 2020.

津田潤子, 菅原一真, 山下裕司: 糖尿病マウスに対する SGLT2 阻害薬を用いた内耳保護の検討 第 65 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 名古屋 2020.

小林由貴, 菅原一真, 津田潤子, 中津愛子, 山下裕司: 小児 Auditory neuropathy spectrum disorder の症例 第 65 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 名古屋 2020.

菅原一真, 山下裕司: 高血糖の難聴に及ぼす影響について 第 30 回 日本耳科学会

総会・学術講演会 北九州市 2020.

山下裕司: めまい・難聴に関する最近の知見-内耳のアンチエイジング- 札幌 ENT カンファレンス 札幌 2021.

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2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。

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2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。特に、遅発性内リンパ水腫の症例を中心に症例登録を行う。

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、遅発性内リン

パ水腫を中心とした臨床実態の把握および疫学調査のため、令和2年度に当院を受診された罹患患者の臨床情報を収集して、全国統一の症例登録レジストリ（主幹研究施設作成）に登録する。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2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。

本年度は、Usher 症候群レジストリに2症例、若年発症型両側性感音難聴レジストリに5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1症例、突発性難聴レジストリに2症例、登録可能であった。しかし、令和2年度の当院受診歴のあるワーデンブルグ症候群の患者は、1症例もなかった。

レジストリに登録できたアッシャー症候群の総数は2症例で、その内訳は、男性0名、女性2名であった。いずれも診断基準を満たす確実例で、両症例とも人工内耳植込み術を施行していた。

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5症例で、その内訳は女性3症例、男性2症例であった。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。今回の登録症例の中で、原因遺伝子である *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た症例は2症例あり、いずれも *KCNQ4* 遺伝子変異であった。難病指定できた症例は1症例もなかった。

レジストリに登録できた遅発性内リンパ水腫疑い症例の総数は2症例で、いずれも疑い例であった。男性1名、女性1名で、同側型と対側型であった。1症例はムンプス難聴が原因で、1症例は脳外科手術によるVIII神経障害による聴力喪失が原因であった。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1症例であった。症例は男性で、*EYAI* 遺伝子変異が同定されており、mondini 奇形と中耳奇形を認めていた。当科では現在、外来聴力フォローのみを行っている。

突発性難聴レジストリには2症例の登録を行った。2症例とも女性であった。1症例は、発症から半年以上経過しておりステロイド加療の適応はなく、ATP 製剤内服のみでフォローしている。1症例は、発症後6日目に入院の上、プレドニン60mg/日からの漸減点滴投与を、ビタミンB12およびATP製剤、カルナクリン投与を併用して行った。治療効果は、患側平均聴力が73dBから50dBに改善を認めた。

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、突発性難聴の加療症例は少なかった。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。

Usher 症候群に関しては、レジストリに 2 症例登録できたが、いずれも眼科からの紹介で当科を受診している。ワーデンプルグ症候群の患者は、1 症例も認めなかった。BOR 症例は、小児科で遺伝子検査を行い、確定診断に至った症例であった。Usher、BOR、さらにはワーデンプ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。

本年度、レジストリ登録の中心であった遅発性内リンパ水腫の 2 症例はいずれも疑い例であり、確定診断には至っていない。

発作時の眼振所見などを確認する必要があるが、大学病院の特性上、症状出現時の受診は難しいため（急な診療予約が取りづらい等）、クリニック等との情報共有が重要であると考えられる。

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2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 10 例（累計 17 例）、アッシャー症候群 1 例（累計 9 例）、遅発性内リンパ水腫 9 例（累計 12 例）BOR 症候群 5 例、Waardenburg 症候群 2 例、突発性難聴 16 例（累積 40 例）を症例登録した。

若年発症型両側感音難聴の 17 例中 11 例において遺伝子解析を行い、1 例において *POU4F3* 遺伝子変異が同定された。アッシャー症候群の 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

変異が同定された。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（本年度、人工内耳例は1例追加）が行われており、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。遅発性内リンパ水腫9例(累計12例: 確実例2例、疑い例9例)を登録した。同側型が6例、対側型が5例であった。BOR症候群は5例を登録した。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2例を登録した。1例は先天性両側重度難聴にて人工内耳術後であり、1例は聴力精密検査中であるが、ASSRでは中等度難聴を認めた。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1例のみであり、今後は検査対象遺伝子を加える必要が有ると考えられる。

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良好であり、難聴増悪時の聴覚補償手段として積極的に選択して良いと考えられた。

遅発性内リンパ水腫例は登録した9例中、確実例が2例のみであり、今後追加精査および臨床経過の確認が必要である。

BORは画像精査を行った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あるが、程度は軽度難聴から高度難聴まで様々であり、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。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2例とも確実例であるが、遺伝子解析未施行であり今後実施予定である。人工内耳を行った1例は、広汎性発達障害合併の影響も有り言語発達は不良であった。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であり積極的適応である。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

別紙参照

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2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（2020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り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、突発性難聴、鯉耳腎症候群、ワーデンブルグ症候群）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。

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。

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

C. 研究結果

今年度、若年発症型両側感音難聴を1例、アッシャー症候群1例（タイプ3）、遅発性

内リンパ水腫 0 例、鰓耳腎症候群 6 例、ワーデンブルグ症候群 1 例、突発性難聴 24 例を症例レジストりに登録した。

若年発症型両側性感音難聴 (1 例) においては遺伝子検査未実施。11-12 歳ごろから難聴を自覚し、補聴器装用を開始。難聴が徐々に悪化し補聴器装用効果が低下したため 64 歳時に初診した。随伴症状としてめまいの反復がある。同胞は高度難聴にて人工内耳手術を受けている。標準純音聴力検査では右 108.7dB、左 133.7dB(4 分法)、前庭機能は、両側 CP、両側 cVEMP 無反応であった。CT, MRI では奇形や線維化を認めない。人工内耳手術を行い、術後装用域値は 30dB、語音は CI2004 で 50dB60%、60dB80% と良好であった。

アッシャー症候群 (1 例) では母方に多数の難聴、網膜色素変性症があり常染色体優性遺伝の形式を認めた。遺伝子変異は *CDH23* の変異を認めたが、両親の検査はなく確定は困難であった。34 歳で視力低下と難聴をはっきり自覚。34 歳時、眼科にて網膜色素変性症の診断をうけた。難聴に関しては、幼少時から軽度であったようであるが、耳鼻咽喉科受診なく不明。34 歳時から左耳補聴器装用開始し、難聴、耳鳴の悪化のため 2020 年初診した。眼科関連症状は視力低下、羞明があるが夜盲、視野狭窄はない。聴力は右 78.7dB、左 76.2dB (4 分法) であった。左耳補聴器装用し、装用域値 30-40dB、装用下語音明瞭度は 50dB では 75%、60dB では 80% であった。

鰓耳腎症候群は 6 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 3 例に実施し、*EYAI* に変異を認めた。詳細については次年度の報告書にてまとめる予定である。

ワーデンブルグ症候群 (1 例) は、新生児スクリーニングで両側 refer として精査受診した。生後 5 ヶ月で光虹彩色素異常の指摘あり。遺伝子検査 (小児科で実施) で変異は特定できなかったが臨床的にワーデンブルグ症候群と診断した。毛髪色素いじょうや内眼角離開はなし。ASSR 検査では右 100dB、左 113.4dB であった。2 歳時に右人工内耳手術実施。装用下域値は 45-55dB。広汎性発達障害があり装用域値の評価は難しい状態である。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴は人工内耳手術が行われ、装用効果は良好であった。感音難聴として、補聴器装用後は医療機関での聴覚管理を受けておらず、島嶼環境下での医療アクセスの問題がみられた。今後の難聴者への取り組みを強化する必要があると推定された。アッシャー症候群については、これまでの症例と同じく、眼科を受診し診断がついていた。難聴は高度難聴であるが、中内耳奇形はなく、補聴器調整・装用により比較的良好であった。ワーデンブルグ症候群は、難聴が高度であるため新生児聴覚スクリーニングにて抽出することができていた。人工内耳手術が 2 歳とやや遅いが、両側内耳奇形、発達障害があり装用効果について長期間の観察が必要と思われる。

鰓耳腎症候群については、以前から着目し症例集積をおこなっているため6例を登録した。今後その内容については検討し次年度以降に報告したい。

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。2020年から、当該施設にきこえの支援センターを立ち上げ、小児成人を問わず難聴者の支援を開始した。今後その成果も含め報告したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Akazawa Y, Ganaha A, Suzuki M, et al:

Measurement of stapes footplate thickness in otosclerosis by ultra-high-resolution computed tomography. Acta Otolaryngol 2020;140:899-903.

2. 学会発表

新型コロナ感染流行のためなし。

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2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

症例登録、全国疫学調査の実施、鰓耳腎症候群の取りまとめ

研究分担者 石倉 健司（北里大学医学部小児科学）
研究協力者 稲葉彩（横浜市立大学大学院医学研究科、発生成育小児医療学）
研究協力者 金子徹治（東京都立小児総合医療センター臨床試験科）
研究協力者 奥田雄介（北里大学医学部小児科学）

研究要旨

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展（20FC1028）」と連携し、鰓弓耳腎症候群の本邦に於ける実態、とくに腎機能の正確な把握と評価を目的としてレジストリーの構築を行った。特に腎機能障害に関して、血清クレアチニンやシスタチンCを用いたGFR推算式により、正確な評価を目指す。また腎代替療法についても詳細を調査する。今後本レジストリーを通じて、腎機能障害の正確な合併率の把握に加え、耳鼻科領域に於ける腎機能障害に関する普及啓発にも結びつくことが期待される。

A. 研究目的

鰓弓耳腎症候群の本邦に於ける実態、とくに腎機能の正確な把握と評価を目的としてレジストリーの構築を行う。また厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展（20FC1028）」と連携する。このような活動のもと鰓弓耳腎症候群の全国医療水準の向上を目指す。

GFRに関して、本邦で確立した血清クレアチニンやシスタチンCを用いた推算式を使用しで正確に評価する。蛋白尿も定量により評価を行う調査票を作成した。

調査票を確立後、各施設で倫理審査を経て調査を開始した。

（倫理面への配慮）

レジストリー研究の開始にあたっては、信州大学並びに各参加施設の倫理審査委員会の審査、承認を経る。さらに研究の遂行にあたっては、各種倫理指針を遵守し、また個人情報の取り扱いに最大限配慮する。

B. 研究方法

鰓弓耳腎症候群に関して、多施設が参加する疾患レジストリーを構築する。とくに

C. 研究結果

2021年2月には疾患レジストリーが完成した。以下にとくに腎機能の評価や腎機能障害に対する治療内容に関してその抜粋を添付する。

【腎機能の評価】

○ 初診時腎機能

● 血液検査: 1977 年 3 月 2 日 2

血清Cr値: 0.3 mg/dL
血清CysC値: 2 mg/L
血清β₂MG値: 1 mg/L
身長・体重: 60 cm 1 Kg

小児eGFR_{sCr}推計値: 78.0 ml/分/1.73m²
小児eGFR_{sCysC}推計値: 44.3 ml/分/1.73m²
小児eGFR_{sβ₂MG}推計値: 158.2 ml/分/1.73m²
成人eGFR_{sCr}推計値: ml/分/1.73m²
成人eGFR_{sCysC}推計値: ml/分/1.73m²
eGFR重症度算出法: 血清Cr
eGFR重症度: G2

● 尿検査: 年 月 日 -1975

尿蛋白(定性): +
尿蛋白(定量): 220 mg/day
尿クレアチニン: 2 g/day
尿中β₂MG: μg/L
尿pH:
尿比重:
尿蛋白/Cr比: 0.110 g/gCr

腎機能は初診時に加え、経過中並びに最終受診時に評価する。

【治療内容】

● 治療内容:

ACE阻害薬: 有 無 不明
ACE阻害薬詳細:
ARB: 有 無 不明
ARB詳細:
CCB: 有 無 不明
CCB詳細:
利尿薬: 有 無 不明
球形吸着炭: 有 無 不明
リン吸着薬: 有 無 不明
カリウム吸着薬: 有 無 不明
エリスロポエチン製剤: 有 無 不明
ステロイド: 有 無 不明
免疫抑制薬: 有 無 不明
その他薬剤: 有 無 不明
詳細:
食事療法: 有 無 不明
詳細:
腎代替療法 (1ヶ月未満は除く): 有 無 不明
詳細: 血液透析 腎移植 不明
 腹膜透析 その他
時期等:

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展 (20FC1028)」の報告では、鰹弓耳腎症候群患者は末期腎不全に進行し腎代替療法施工中の患者も多数存在する。本レジストリーでも腎代替療法の詳細や、各種治療に関しても調査を行う。

本レジストリーは2021年2月に完成し、今後多施設で疾患登録を進め、解析を行っていく。

D. 考察

鰓弓耳腎症候群は、小児科、腎臓内科、耳鼻科など他領域にわたる合併症を有する疾患である。そのため、他領域の研究者が集学的に研究を進めることで、全体像が明らかになることが期待される。

特に耳鼻科領域に於ける、鰓弓耳腎症候群患者の腎機能障害は認識が低い可能性がある。今後本レジストリーを通じて、正確な合併率に加え、腎機能障害に関する普及啓発にも結びつくことが期待される。

E. 結論

鰓弓耳腎症候群の本邦初の疾患レジストリーを確立した。今後疾患登録を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K, Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2020; 35: 17-24.
2. Aoki Y, Hamasaki Y, Satoh H, Matsui Z, Muramatsu M, Hamada R, Harada R, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Sakai K, Shishido S, Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation, A single-center experience over the past 34 years in Japan. *International Journal of Urology*. 2020; 27: 172-178.
3. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*. 2020; 97: 393-401.
4. Okuda Y, Soohoo M, Ishikura K, Tang Y, Obi Y, Laster M, Rhee CM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children. *Pediatr Nephrol*.2020;35:851-860.
5. Gotoh Y, Shishido S, Hamasaki Y, Watarai Y, Hattori M, Miura M, Ishizuka K, Fujita N, Saito K, Nakagawa Y, Hotta K, Hataya H, Hamada R, Sato H, Kitayama H, Ishikura K, Honda M, Uemura O, Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis*.2020;22:e13271.
6. Hamasaki Y, Hamada R, Muramatsu M, Matsumoto S, Aya K, Ishikura K, Kaneko T, Iijima K, A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan. *BMC Nephrol*. 2020;21363.
7. Ishiwa S, Koichi Kamei K, Tanase-Nakao K, Shibata S, Matsunami K, Takeuchi I,

- Sato M, Ishikura K, Narumi S. A girl with MIRAGE syndrome who developed steroid-resistant nephrotic syndrome. *BMC Nephrology*.2020;21:340.
8. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K, Inherited salt-losing tubulopathy, An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int*. 2020; 62: 428-437.
 9. Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K, A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children, A 10-year study. *Pediatr Int*. 2020; 62: 937-943.
 10. Nishi K, Sato M, Ogura M, Okutsu M, Ishikura K, Kamei K, Two cases of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome complicated with thrombotic microangiopathy, *BMC Nephrol*. 2020; 21: 323.
 11. Nishi K, Kamei K, Ogura M, Sato M, Murakoshi M, Kamae C, Suzuki R, Kanamori T, Nagano C, Nozu K, Ishikura K, Ito S. Refractory Hypertension in Infantile-Onset Denys-Drash Syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2020; 252: 45-51.
 12. Okutsu M, Kamei K, Sato M, Kanamori T, Nishi K, Ishiwa S, Ogura M, Sako M, Ito S, Ishikura K, Prophylactic rituximab administration in children with complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 611-619.
 13. Uemura O, Ishikura K, Kaneko T, Hirano D, Hamasaki Y, Ogura M, Mikami N, Gotoh Y, Sahashi T, Fujita N, Yamamoto M, Hibino S, Nakano M, Wakano Y, Honda M, Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight, *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 953-960.
 14. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Arai K, Ito R, Kawai T, Ito S, Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents. *PLoS One*. 2020; 15: e0240217.
 15. Ishimori S, Kamei K, Ando T, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Ito S, Ishikura K, Influenza virus vaccination in children with nephrotic syndrome, insignificant risk of relapse. *Clin Exp Nephrol*. 2020; 24: 1069-1076.
 16. Jia X, Yamamura T, Gbadegesin R, McNulty M, Song K, Nagano C, Hitomi Y, Lee D, Aiba Y, Khor SS, Ueno K, Kawai Y, Nagasaki M, Noiri E, Horinouchi T, Kaito H, Hamada R, Okamoto T, Kamei K, Kaku Y, Fujimaru R, Tanaka R, Shima Y, Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan, Baek J, Kang HG, Ha IS, Han KH, Yang

- EM , Korean Consortium of Hereditary Renal Diseases in Children, Abeyagunawardena A , Lane B , Chryst-Stangl M , Esezobor C , Solarin A , Midwest Pediatric Nephrology Consortium (Genetics of nephrotic syndrome study group), Dossier C , Deschênes G , NEPHROVIR, Vivarelli M , Debiec H , Ishikura K , Matsuo M , Nozu K , Ronco P , Cheong HI , Sampson MG , Tokunaga K , Iijima K, Common risk variants in NPHS1 and TNFSF15 are associated with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2020; 98: 1308-1322.
17. Kamei K, Miyairi I, Shoji K, Arai K, Kawai T, Ogura M, Ishikura K, Sako M, Nakamura H. Live attenuated vaccines under immunosuppressive agents or biological agents: survey and clinical data from Japan. *Eur J Pediatr.* 2021; 180: 1847-1854.
18. Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M; Japanese Pediatric Survey Holding Information of Nephrotic Syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36: 475-481.
19. 石倉健司. 「末期腎不全」. 今日の小児治療指針第 17 版. 2020.12 月
20. 石倉健司. 「標準治療をまるごと解説！小児疾患の薬物治療ガイドライン総まとめ(第 5 章)腎疾患 先天性腎尿路異常」. 薬事 (0016-5980) 62 巻 7 号 .Page 1388-1392.2020 年 5 月
21. 奥田雄介・石倉健司. 臨床医が手がける疫学研究(総説). 北里医学. 50 巻 2 号 Page93-103. 2020.12 月
22. 奥田 雄介(北里大学 医学部小児科学), 石倉 健司, 飯島 一誠. 高血圧学 下-高血圧制圧の現状と展望-】ライフステージ・ライフイベントからみた高血圧の治療と管理 小児から思春期の高血圧の診断・治療・予後. 78 巻増刊2 高血圧学(下) Page 0047-1952. 日本臨床. 2020.7 月
2. 学会発表
1. Okuda Y, Harada R, Hamada R, Hamasaki Y, Ishikura K: Secular Trends in the Incidence and Prevalence of Dialysis Therapy among Children and Young Adults in JAPAN Compared with the USA, Europe and Oceania, 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 2021, Taipei
2. Kawada K, Okuda Y, Kon S, Serizawa H, Ishida S, Nozu K, Ishikura K: Polyhydramnios as a symptom of antenatal Bartter syndrome, 14th Asian Congress of

- Pediatric Nephrology, 2021, Taipei
3. 奥田雄介, 昆伸也, 石倉健司:小児透析患者における年齢, 原疾患と高血圧の関連, 第 123 回日本小児科学会学術集会, 2020 年 8 月.神戸(ハイブリッド)
 4. 奥田 雄介(北里大学 医学部小児科学), 石倉 健司, エラニ・ストレージャ , カム・カランター. 小児における先行的二次腎移植と移植腎生存率の関連. 日本移植学会.2020 年 10 月
 5. 昆伸也, 中村信也, 高梨学, 石井大輔, 横内暁子, 奥田雄介, 岩波直美, 大熊浩江, 守屋俊介, 河西紀昭, 吉田一成, 石倉健司: 献腎移植登録していたが PD ラストを選択したダウン症候群の 31 歳女性例, 第 55 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2021 年 1 月,金沢(web)
 6. 石倉健司. ガイドラインから学ぶ CAKUT の診療 CAKUT の内科的管理 ガイドラインに基づいて.第 29 回 日本小児泌尿器科学会.2021 年 2 月.東京(web)
 7. 石倉健司. 小児特発性ネフローゼ症候群: 本邦の臨床研究と最新のガイドライン.第 62 回大阪小児腎研究会.2021 年 2 月.大阪.神奈川
 8. 石倉健司.「臨床研究の初学者が陥りやすいピットフォール」. 2020 年度臨床研究セミナー「臨床研究最初の一步」.2021 年 3 月.神奈川
 9. 石倉健司. 成人移行医療 一本邦に於ける腎臓病領域でのあゆみと今後の北里大学病院における取り組み一. 小児期発症慢性腎疾患をもつ患者さんの成人移行医療を考える会.2021 年 3 月.神奈川.
- 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
特記すべき事なし