

I. 総括研究報告

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）
総括研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部）

研究分担者 松原 篤（弘前大学大学院医学研究科）

佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部）

和田 哲郎（筑波大学医学医療系）

野口 佳裕（信州大学医学部）

石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター）

池園 哲郎（埼玉医科大学医学部）

武田 英彦（虎の門病院）

加我 君孝（東京医療センター臨床研究センター）

小川 郁（慶應義塾大学医学部）

山嵜 達也（東京大学医学部附属病院）

岩崎 聡（国際医療福祉大学医学部）

佐野 肇（北里大学医療衛生学部）

將積 日出夫（富山大学学術研究部医学系）

村田 敏規（信州大学医学部）

中西 啓（浜松医科大学医学部）

曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科）

北原 糺（奈良県立医科大学医学部）

内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院）

前田 幸英（岡山大学病院）

羽藤 直人（愛媛大学大学院医学系研究科）

山下 裕司（山口大学大学院医学系研究科）

中川 尚志（九州大学大学院医学研究院）

東野 哲也（宮崎大学医学部）

鈴木 幹男（琉球大学大学院医学研究科）

小橋 元（獨協大学医学部）

西尾 信哉（信州大学医学部）
吉村 豪兼（信州大学学術研究院医学系）
茂木 英明（信州大学医学部附属病院）
石倉 健司（北里大学医学部）

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

益田 慎（県立広島病院耳鼻咽喉科）
宮之原 郁代（鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
片岡 祐子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）
菅谷 明子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）
菅原 一真（山口大学医学部耳鼻咽喉科）
神田 幸彦（神田 ENT 医院耳鼻咽喉科）
松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）
我那覇 章（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）
高橋 晴雄（長崎大学病院聴覚・平衡センター）
松延 毅（日本医科大学耳鼻咽喉科学教室）
武田 憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）
森本 千裕（奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来すため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、①聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、②各疾患の患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。本研究では、指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群およびその類縁疾患について、All Japanの研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施し、診断基準の改訂、重症度分類の改訂および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定を目的としている。

令和2年度は、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、に加えワーデンブルグ症候群と鰓耳腎症候群の症例登録レジストリを開発するとともに、全国の拠点医療機関に属する分担研究者および研究協力者より、これら疾患の患者データを臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に収集し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）の詳細な検討を行なった。

若年発症型両側性感音難聴患者に関しては、常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く、臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。遺伝学的検査が行われていた症例は全体の75%（666症例）で、現在の診断基準に含まれる7遺伝子に変異が同定されている症例が25%（165症例）を占めていたのに対し、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が22%（141症例）であった。その他の原因遺伝子のうち *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子の4遺伝子の変異は同定される頻度が高く、また遅発性進行性の難聴を呈することが明らかとなったことより、診断基準の改定を行った。また、診断基準改定に関して学会承認を得た。

アッシャー症候群に関しては、サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなり、難聴や視覚障害に対する今後の介入方法の検討に資する結果が得られた。アッシャー症候群は特徴的な臨床症状があり、なおかつ原因遺伝子の検出率が高いことから、早急な遺伝学的検査の保険収載とガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。また、サブタイプ別に、難聴の症状、進行の程度は様々であった。そのため補聴器や人工内耳などの治療オプションも幅広く検討されるべきであると考えられた。

遅発性内リンパ水腫の疫学的特徴として、確実例と疑い例がほぼ同等であること、同側型が全体の2/3を占めること、先行する高度難聴は10歳未満に多いこと、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順であること、DEHの発症年齢は10歳台から70歳台ま

で幅広く分布していることが明らかとなった。また、全国区疫学調査の結果、本疾患の総推定患者数は764人、男性推定患者数は312人であることが推定された。

ワーデンブルグ症候群および鰓耳腎症候群は、症例登録レジストリを開発するとともに運用を開始した。両疾患ともに、難聴だけでなく特徴的な随伴症状（例えば、WSの色素異常や、BOR症候群の鰓原性奇形や腎奇形）があり、また原因となる遺伝子が同定される頻度が高いため、遺伝学的検査の普及とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

今後、本調査研究で運用している症例登録レジストリに集積されたデータに基づき、詳細な検討が行われることで、各疾患の発症メカニズムの解明や、新たな治療法開発のための重要な基盤情報が得られると期待される。

A. 研究目的

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

本研究では、これまで指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫および類縁疾患について All Japan の研究体制で調査研究を行ってきた。これら希少な疾患の臨床実態を効率的に把握するため、患者の詳細な臨床情報を効率的に収集するためのデータベース（症例登録レジストリ）を構築し、臨床情報を収集するとともに、分析を行うことで、臨床的特徴や治療実態の把握および治療効果の解析を行い、エビデンスを確立することが必要である。

また、本年度より鰓耳腎（Branchio-oto-renal：BOR）症候群が難治性聴覚障害に関する調査研究班の対象疾患となった。また前年度までの研究成果により診断基準の確立したワーデンブルグ症候群（Waardenburg syndrome：WS）を新たに対象疾患に加え、症例登録レジストリの開発および臨床情報の収集を実施した。本研究により、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、WS、BOR 症候群といった、幅広い聴覚障害の診断法・治療法の開発につながることを期待される。

前年度までの研究により、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群においては、遺伝子診断が客観的な診断基準となること、また疾患のサブタイプ分類にも重要な所見となることがわかっていることを踏まえ、症例登録レジストリに収集された症例を分析することを通して、今後の病状、すなわち両者難聴の進行の程度や、アッシャー症候群における視覚障害などの予後予測、効果的な治療法の選択に有用であることなどが明らかとなってきた。そこで本年度は、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群の予後と治療法を検討するために、レジストリに登録されている症例に関して原因遺伝子の種類ごとに難聴の進行や、人工内耳を主とした補聴装用効果の分析を行った。

遅発性内リンパ水腫は、先行して難聴、のちにめまいを発症する難病であり、有効な治療法が確立されていない。現在めまい発作を抑制する様々な治療が選択されているが、治療法の有効性を含めた包括的な検討が必要である。前年度までの研究により、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患から、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなった。本年度は大幅に登録症例数が増加したので、改めて発症年齢を中心に本疾患の分析を行った。また、現在、本調査研究と並行して全国疫学調査が行われている。

ワーデンブルグ症候群と鰓耳腎症候群に関しては症例登録レジストリシステムを開発し、実際の運用を開始した。全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、両疾患の臨床像を明らかにすることを目的に、疑い例も含めて収集した症例登録を進めた。

本研究を通して、各疾患についての臨床実態の把握が進むとともに、医学的エビデンスに基づいた適切な治療手法に関する新しい診療ガイドラインの作成を目指す計画である。これにより患者のQOL向上に寄与すること期待される。

B. 研究方法

本研究では、各々の疾患に関して臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群に関するデータベース(症例登録レジストリ)を構築し、全国から臨床情報等を収集し、治療効果および介入法の検討を行い客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的に下記の研究を実施した。

(1) 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴、重症度分類に関する研究

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の要件を診断基準に加え、より診断特異度を

高めた疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、(1) 遅発性かつ若年発症であること(40歳未満の発症)、(2) 両側性であること、(3) 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれているもの、と定義されている。現在の診断基準では、7 遺伝子(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子)について病的変異が認められたものとされている。これらの原因遺伝子変異による難聴は、論文などの症例報告から、両側性で、かつ進行性の感音難聴を呈することが知られているが、希少な疾患であるため、どの程度の進行を示すか、またどの程度の重症度かなどは、必ずしも十分なデータが得られていなかった。そこで、本研究では若年発症型両側性感音難聴患者について、収集された臨床情報に基づき、遺伝子ごとの症例の臨床像、難聴の程度や、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

(2) アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症(RP)を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となり、長期に渡って日常生活に多大な支障をきたすため、診断法・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人~6.8人とされる

希少疾患であるため、病態解明、治療法ともに研究が進んでいない。本研究ではアッシャー症候群症例の各サブタイプ別の、頻度と臨床像を明らかにすることを目的とし、収集された臨床情報に基づき、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

(3) 遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。そこで、本研究ではDEHについて、症例登録レジストリシステムに収集された臨床情報に基づき、症例の臨床像や治療実態とその効果に関して検討を行った。

(4) ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプリン

グ病を合併する例もある。本年度より症例登録レジストリを構築し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった。ワーデンブルグ症候群の臨床像を明らかにすることを目的とし、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。なお、本年度からワーデンブルグ症候群の症例登録は開始された。

(5) 鰓耳腎 (BOR) 症候群に関する研究

鰓耳腎症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の3つの症状をもつ指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがある。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYAI* 遺伝子変異が原因とされるが、他に極めて低い頻度ではあるが *SIX1*、*SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。

本年度より症例登録レジストリを構築し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった。鰓耳腎症候群の臨床像を明らかにすることを目的とし、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。鰓耳腎症候群の症例登録に関しても本年度より開始された。

(倫理面への配慮)

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

また、遺伝子解析に関しては信州大学医

学部および各施設の遺伝子解析倫理委員会で承認を得ている。また、実施に当たりヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守している。

遺伝子解析に際しては、研究協力者に対する十分な説明の後、書面で同意を得てから解析を行っている。また、サンプルにはID番号を付与して匿名化することで個人情報漏洩を防止する手順を遵守して行っている。

C. 研究結果

(1) 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴、重症度分類、及び人工内耳等の補聴効果に関する研究

若年発症型両側性感音難聴の難病認定要件として、両側性の40歳未満での若年発症の難聴であるという症状以外に、7遺伝子の変異 (*ACTG1*, *CDH23*, *COCH*, *KCNQA*, *TECTA*, *TMPRSS3*, *WFS1*) が同定されることとされているが、近年の遺伝子解析研究の成果により、これらの原因遺伝子以外の遺伝子変異でも、同様の症状を来すことが明らかになってきている。このため、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)では、上記の7遺伝子の変異が明らかではないものの臨床症状が診断基準に合致する「疑い例」も含めて情報収集および解析を行った。また、7遺伝子以外の原因遺伝子を明らかにし、その種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて既知難聴原因遺伝子(63遺伝子)の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化

研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。

その結果、本年度は症例登録レジストリに新たに99症例が追加で登録され合計893症例となった。893症例のうち、重症度が軽度から中等度である難聴が約60%を占めており(図1)、13症例(2%)が指定難病認定済み、743症例(83%)が未認定、137症例(15%)は認定の有無が不明であった(図2)。また、補聴状況としては、中等度難聴が多いことを反映し補聴器装用の頻度が高いことが示された(図3)

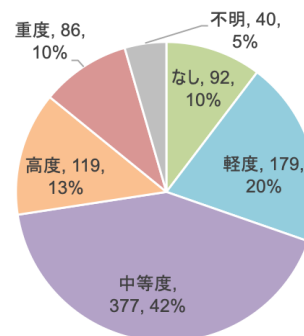


図1 若年発症型両側性感音難聴における重症度分類

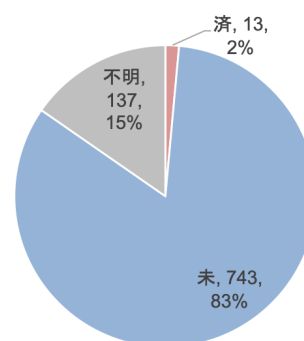


図2 若年発症型両側性感音難聴における指定難病認定の有無

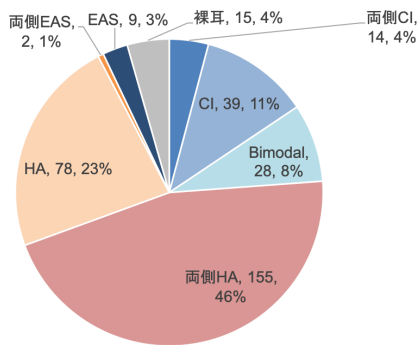


図3 若年発症型両側性感音難聴における補聴状況

遺伝形式としては孤発例(31%)と常染色体優性遺伝(29%)の症例が多く、全体の60%(474症例)を占めた。他に常染色体劣性遺伝形式も6%(49症例)認められた(図4)。85%(739例)の症例で難聴の進行が認められた(図5)。また、レジストりに登録された症例のうち、遺伝学的検査が行われていたものは全体の75%(666症例)であった(図6)。

遺伝学的検査による原因遺伝子の解析結果では、指定難病の要件となる7遺伝子に変異が同定された症例は26%(165症例)であった。一方、他の原因遺伝子に変異が同定されている症例が22%(141症例)であった。その他の遺伝子としては、*EYAA*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3*遺伝子の4遺伝子の変異が同定された。遺伝学的検査を実施したものの、現時点で原因遺伝子が判明していない症例が327症例と半数以上(52%)存在した(図7)。

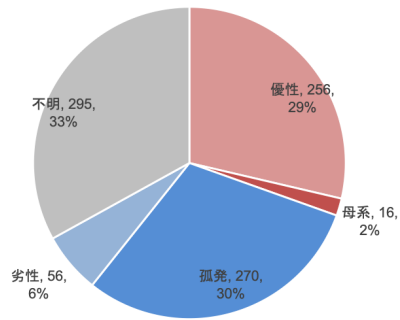


図4 若年発症型両側性感音難聴の遺伝形式

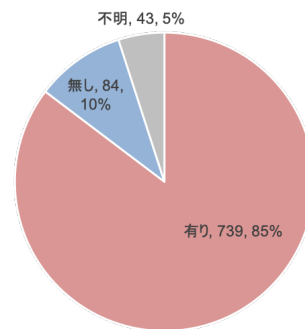


図5 若年発症型両側性感音難聴における難聴の進行の有無

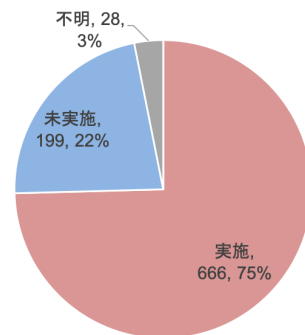


図6 若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査の実施状況

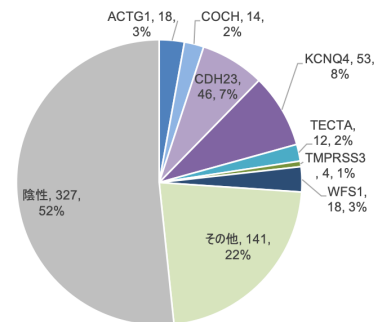


図7 遺伝学的検査によって同定された原因遺伝子

以下に、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子ごとの、年代別聴力像、ならびに補聴器や人工内耳の装用効果を示す。

ACTG1 遺伝子変異を伴う症例

ACTG1 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる進行性難聴の原因遺伝子である。ACTG1 遺伝子変異による難聴は、高音域から徐々に進行し高音急墜型難聴となることが知られている。本研究で ACTG1 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す(図 8)。聴力像は高音漸傾型で、経時的に難聴が進行することを示している。また、人工内耳と補聴器の装用効果を示す(図 9)。

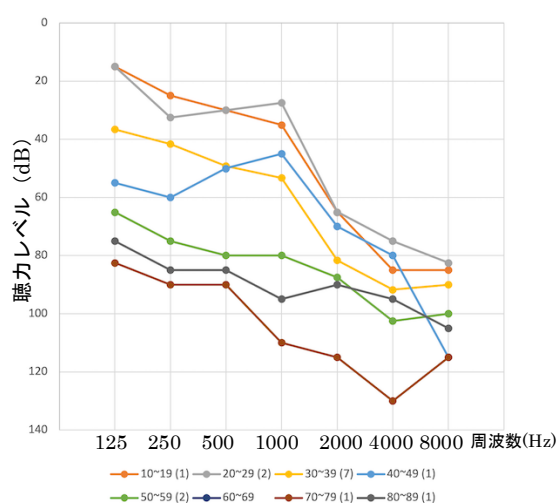


図 8 ACTG1 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

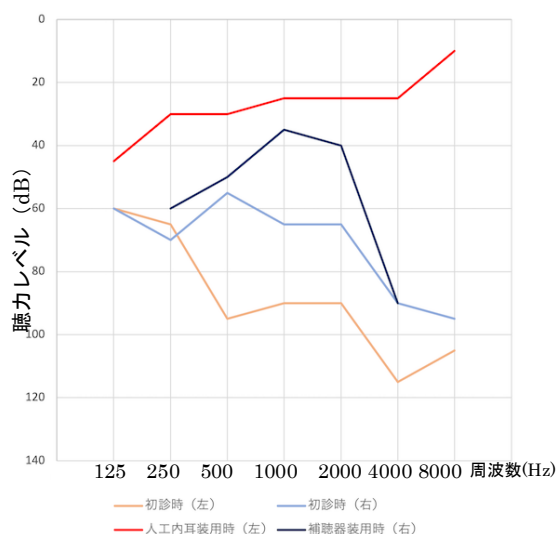


図 9 ACTG1 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の人工内耳(左)と補聴器(右)の装用効果

CDH23 遺伝子変異を伴う症例

CDH23 遺伝子は、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子であり、低音部に残存聴力を有する高音障害型難聴を呈することが知られている。難聴は高音域から徐々に進行し高音急墜型難聴となり、さらに低音域にも進行し重度難聴に至るとされている。本研究で CDH23 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す(図 10)。聴力像は高音漸傾型もしくは障害型で、経時的に特に 60 歳代以降難聴が進行することを示している。また、EAS の装用効果を示す(図 11)。

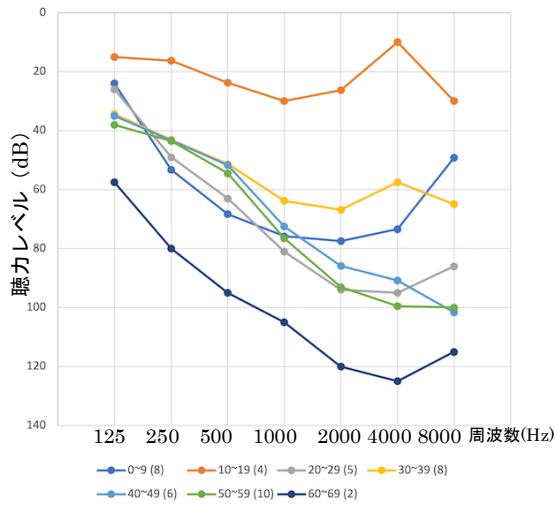


図 10 *CDH23* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

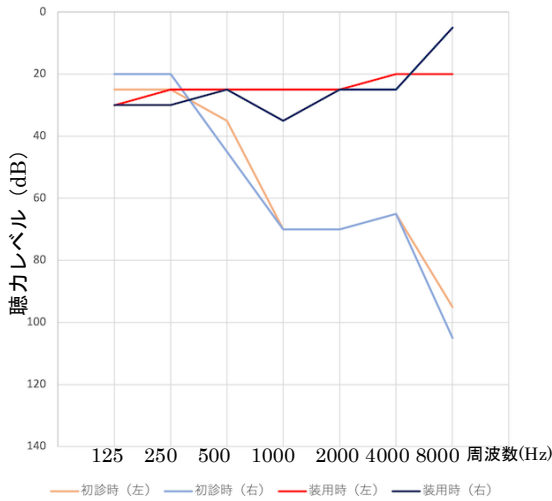


図 11 *CDH23* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の EAS 装用効果

COCH 遺伝子変異を伴う症例

COCH 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子であり、反復するめまい、耳鳴を伴う進行性の感音難聴を呈することが知られている。難聴は 20 歳頃から 40~50 歳代にかけて発症する遅発性感音難聴で、一般的に経時的に徐々に進行してい

く。本研究で *COCH* 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 12)。聴力像は高音に障害があり、50 歳代以降難聴が進行することを示している。また、補聴器の装用効果を示す (図 13)。

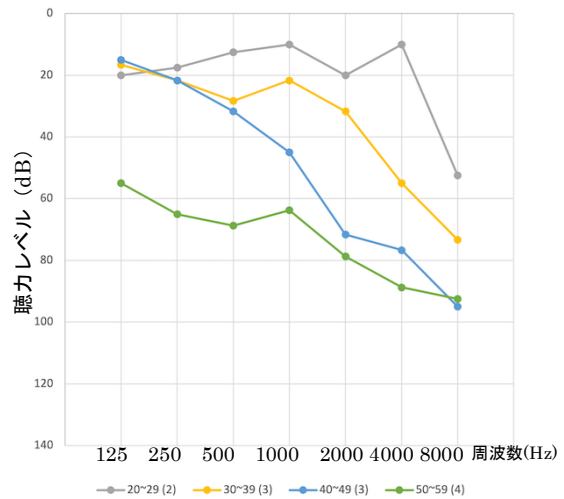


図 12 *COCH* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

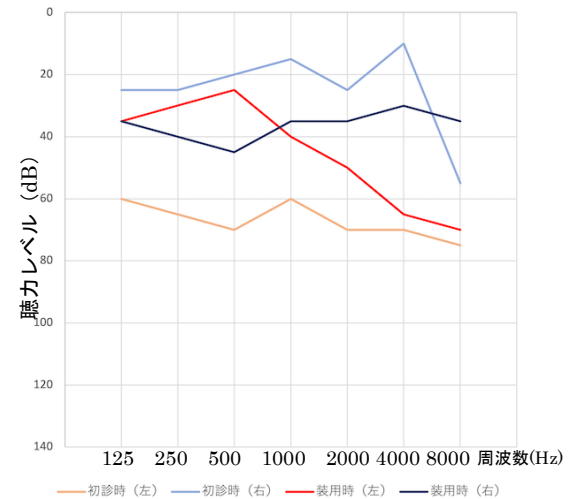


図 13 *COCH* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の補聴器装用効果

TECTA 遺伝子変異を伴う症例

TECTA 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式お

よび劣性形式をとる難聴の原因遺伝子であり、その多くは進行性の軽度から中等度の難聴を呈することが知られている。進行性、や聴力像にバリエーションがあること、またそれが遺伝子変異の場所と関係があることが報告されている。本研究で *TECTA* 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 14)。聴力像は高音部に障害がある軽度～中等度難聴で経時的な変化は認められない。また、人工内耳または補聴器の装用効果を示す (図 15)。

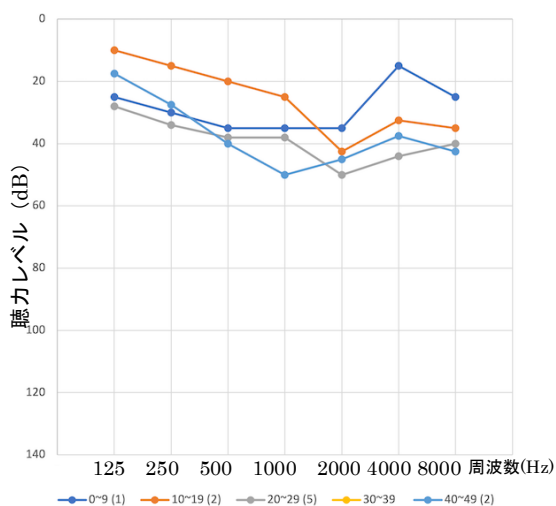


図 14 *TECTA* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

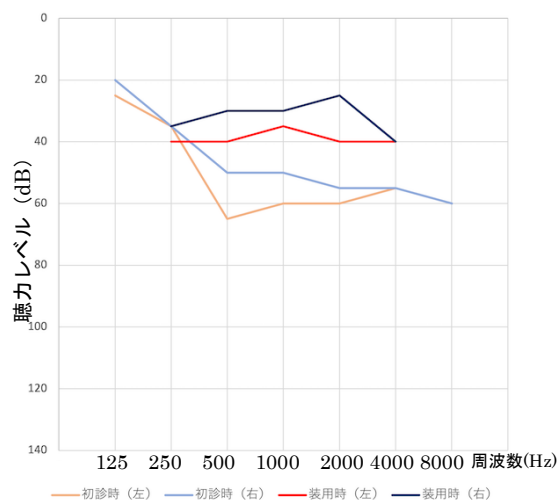


図 15 *TECTA* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の補聴器装用効果

TEMPRESS3 遺伝子変異を伴う症例

TEMPRESS3 遺伝子は、常染色体劣性遺伝形式をとる進行性難聴の原因遺伝子である。難聴は高音域から徐々に進行し高音急墜型難聴となり、さらに低音域にも進行し重度難聴に至るとされている。本研究で *TEMPRESS3* 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 16)。高音急墜型の聴力像を示し、また、経時的に難聴が進行することを示している。また、補聴器の装用効果を示す (図 17)。

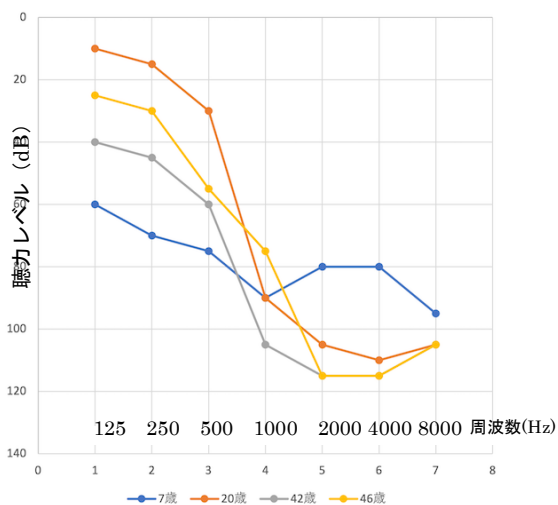


図 16 *TEMPRESS3* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の症例別聴力像。

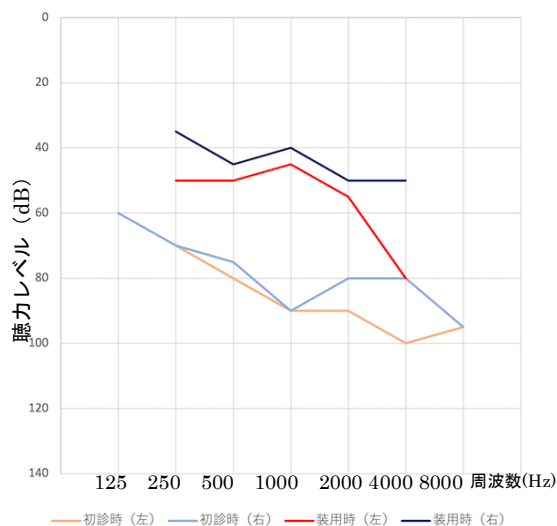


図 17 *TEMPRESS3* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の補聴器装用効果

KCNQ4 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

KCNQ4 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。*KCNQ4* 遺伝子変異による難聴は、一般的に高音域の難聴から出現し進行すること、耳鳴りを伴うことが報告されている。本研究で *KCNQ4* 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す(図 18)。高音急墜型の聴力像を示し、

高音部の難聴の進行を認める。また、人工内耳または補聴器の装用効果を示す(図 19)。

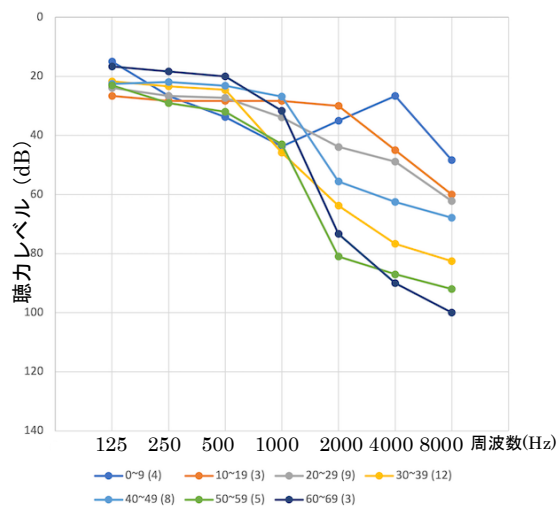


図 18 *KCNQ4* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

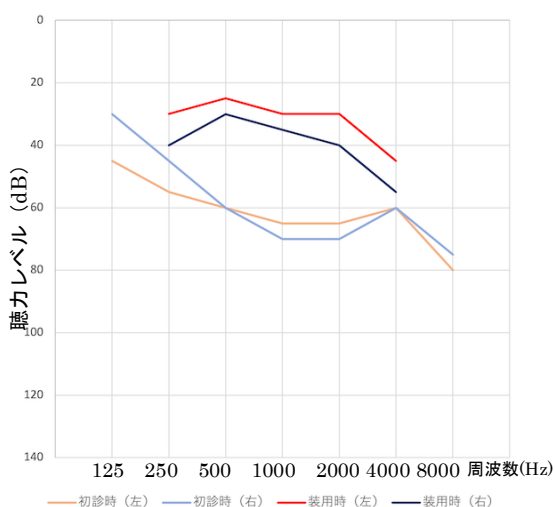


図 19 *KCNQ4* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の補聴器装用効果

WFS1 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

WFS1 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴のほか Wolfram 症候群の原因遺伝子として知られる。非症候群性難聴の場合、発症初期は低音障害型難聴を

呈するが、のちに難聴症状が進行することが報告されている。本研究で *WFS1* 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 20)。主に中音域の障害を認めた。また、人工内耳または補聴器の装用効果を示す (図 21)。

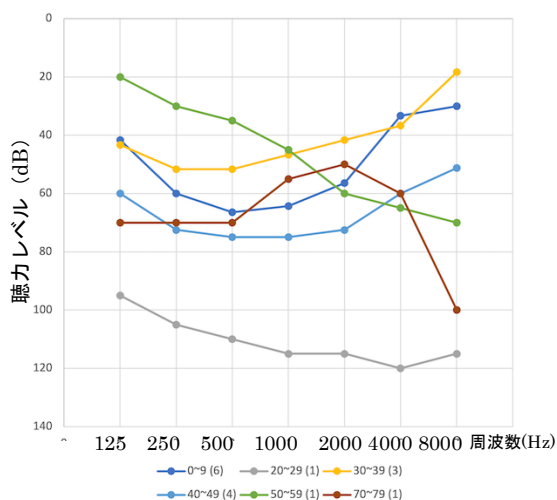


図 20 *WFS1* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像

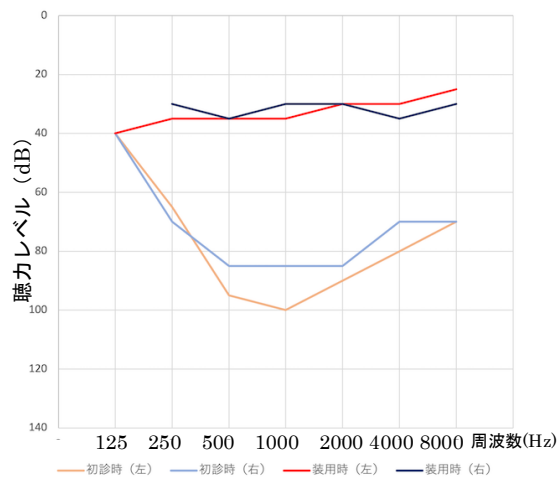


図 21 *WFS1* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の人工内耳装用効果

EYA4 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

EYA4 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。*EYA4* 遺伝子

変異による難聴は遅発性感音難聴で、発症年齢が 10~60 歳代と幅広く、進行性であることが知られている。本研究で *EYA4* 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 22)。聴力像は高音漸傾型で難聴の進行を認めた。また、補聴器の装用効果を示す (図 23)。

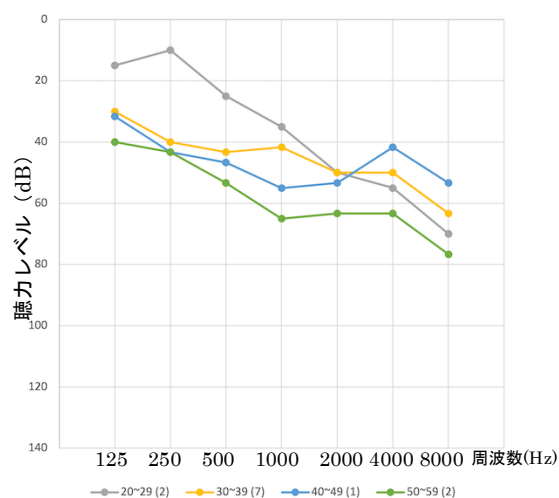


図 22 *EYA4* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

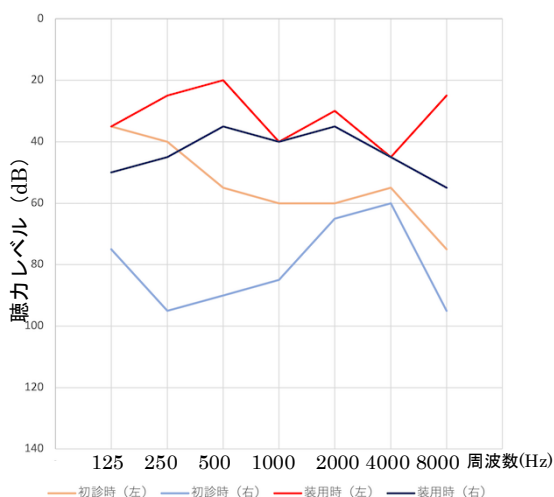


図 23 *EYA4* 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の補聴器装用効果

MYO15A 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

MYO15A 遺伝子は、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。MYO15A 遺伝子変異による難聴は、先天性難聴で高度または重度難聴をとる場合、または若年発症で進行性難聴を伴う場合が知られている。本研究で MYO15A 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 24)。聴力像は高音漸傾型を認めた。また、人工内耳と補聴器の装用効果を示す (図 25)。

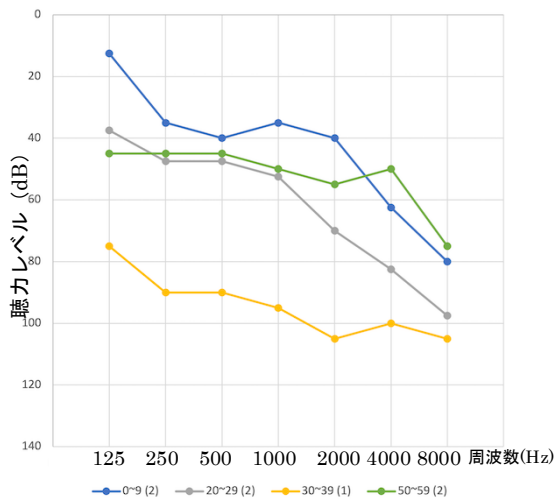


図 24 MYO15A 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

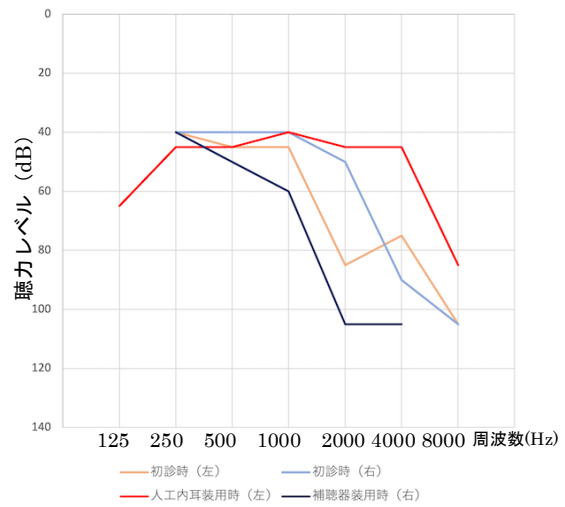


図 25 MYO15A 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の人工内耳と補聴器装用効果

MYO6 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

MYO6 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる進行性難聴の原因遺伝子である。MYO6 遺伝子変異による難聴は、幼少期に発症、その後進行し 40 歳頃までは軽～中等度難聴であるが、40 代以降急激に進行し高度～重度難聴となる。本研究で MYO6 遺伝子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 26)。聴力像は高音漸傾型を認めた。また、人工内耳または補聴器の装用効果を示す (図 27)。

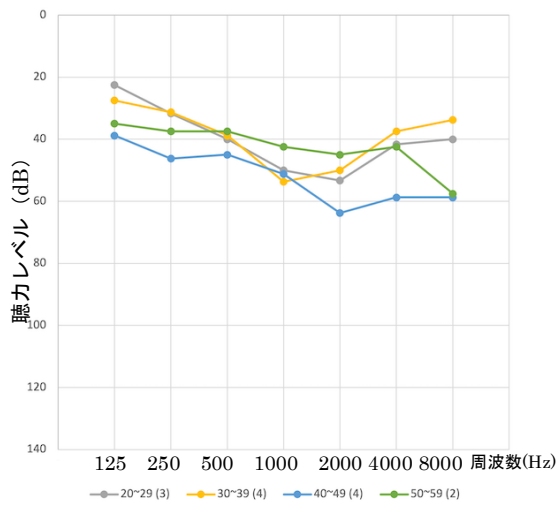


図 26 MYO6 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

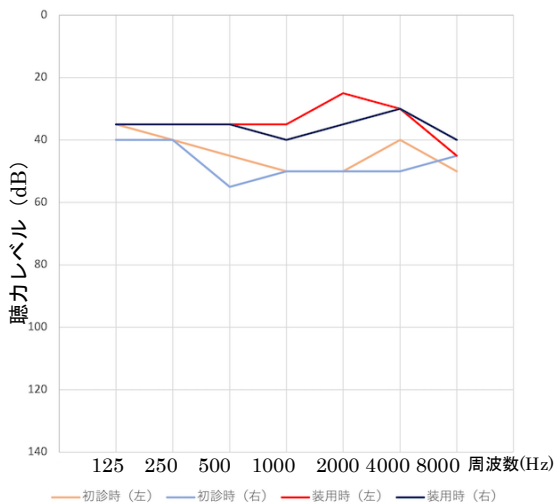


図 27 MYO6 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の補聴器装用効果

POU4F3 遺伝子変異を伴う症例の聴力像

POU4F3 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子である。POU4F3 遺伝子変異による難聴は、幼少期～50 歳代に中音域を中心とした障害を呈し、経時とともに高音域から全体の難聴が進行し 60 代以降重度難聴となる。本研究で POU4F3 遺伝

子変異が認められた症例の年代別聴力像を示す (図 28)。年代ごと様々な聴力像を示した。また、人工内耳または補聴器の装用効果を示す (図 29)。

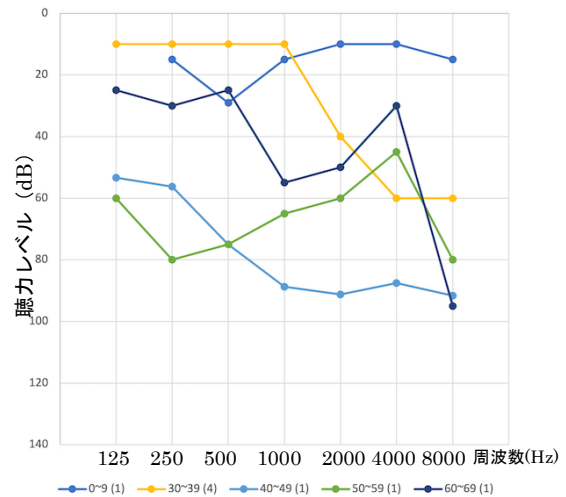


図 28 POU4F3 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴の年代別聴力像。各年代の括弧内は症例数を示す。

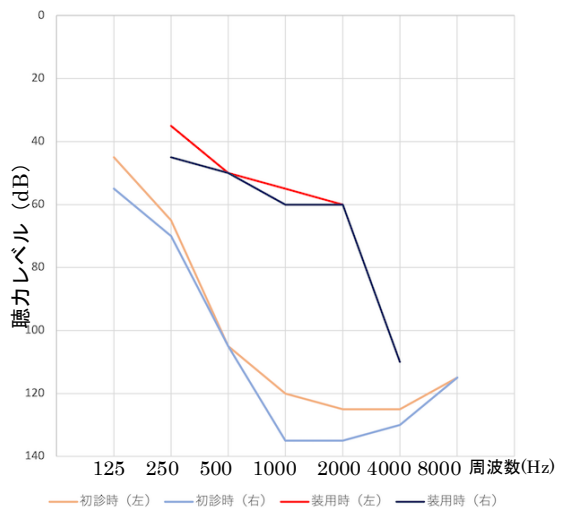


図 29 POU4F3 遺伝子変異が原因の若年発症型両側性感音難聴症例の人工内耳/補聴器装用効果

(2) アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類、及び人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関する研究

本研究では、アッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に「疑い例」も含めて収集し、解析を行った。その結果、症例登録レジストリに新たに14症例追加され合計218症例の情報が収集された。

アッシャー症候群は、臨床症状によりタイプ1、2、3に分類されるが、いずれのタイプでも難聴が先行して、思春期以降に網膜色素変性症（RP）の症状を示す（図30、表1）。アッシャー症候群におけるサブタイプは、臨床症状以外にも、原因遺伝子により分類可能な場合もあるため、可能な症例については、原因遺伝子の探索を行い、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状に関して検討を行った。



図30 アッシャー症候群の各症状の発症経過

表1 アッシャー症候群のサブタイプ分類

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
難聴	先天性 重度	先天性 高音障害型 (中等度～高度)	進行性
前庭機能障害	あり	なし	さまざま
視覚症状	10歳前後	思春期以降	思春期以降
原因遺伝子	<i>MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G</i>	<i>USH2A, ADGRV1, WFRN</i>	<i>CLRN1 HARS</i>

レジストリに登録された症例のうち、タイプ1が38症例（17%）、タイプ2が60症例（28%）、タイプ3が46症例（21%）、またタイプ不明が74症例（34%）であった（図31）。登録された本症例のうち25症例（11%）が指定難病認定済み、34症例（16%）が網膜色素変性症のみ指定難病認定済み、65症例（30%）が未認定、94症例（43%）は認定の有無が不明であった（図32）。アッシャー症候群の遺伝形式については、常染色体劣性遺伝形式とされているが本研究の結果もそれを反映して、孤発例が92症例（42%）、常染色体劣性遺伝形式が36症例（16%）で、全体の61%を占めた。常染色体優性遺伝形式は8症例（4%）であった（図33）。

遺伝学的検査は、126症例（58%）で実施されており、67症例（31%）で未実施、25症例（11%）は実施の有無が不明であった（図34）。遺伝学的検査の結果、タイプ1では *MYO7A* と *CDH23* が、タイプ2では *USH2A* が主たる原因遺伝子として検出された（図35）。

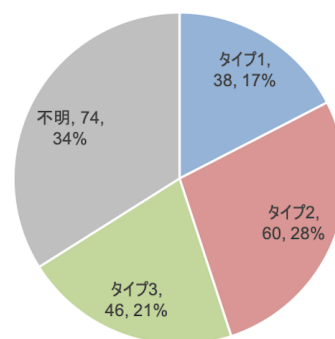


図31 登録されたアッシャー症候群症例のタイプ分類

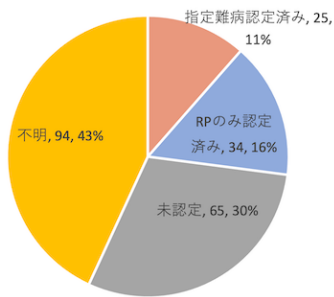


図 32 アッシャー症候群症例における指定難病認定の有無

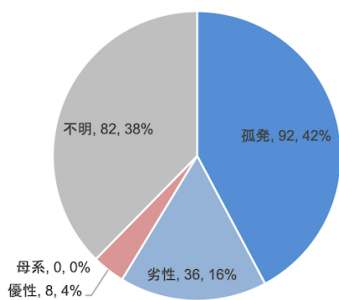


図 33 アッシャー症候群症例における遺伝形式

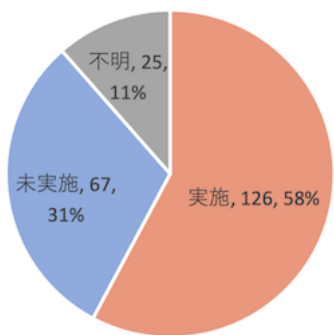


図 34 アッシャー症候群症例における遺伝学的検査の実施状況

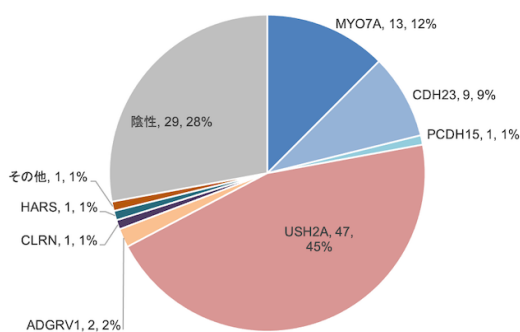


図 35 アッシャー症候群で同定された原因遺伝子

以下に、アッシャー症候群サブタイプごとの、聴力像、ならびに補聴器や人工内耳の装用効果を示す。

タイプ 1

アッシャー症候群のタイプ 1 は、先天性の重度難聴を呈し、その原因遺伝子として *CDH23*、*MYO7A*、*PCDH15*、*USH1C*、*USH1G* が報告されている。以下にタイプ 1 症例の年代別聴力像と、補聴装用効果を 2 例を示す(図 36)。タイプ 1 は先天性重度難聴で進行はしないとされるが、収集されたデータでは経時的な難聴の進行が認められた。アッシャー症候群タイプ 1 で最も頻度の高い *MYO7A* を原因遺伝子とする症例では人工内耳の装用が大きな効果を示した(図 37)。

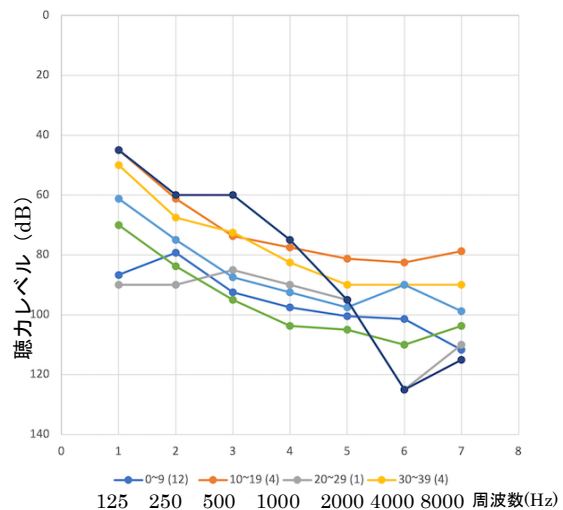


図 36 アッシャー症候群タイプ 1 の年代別聴力像

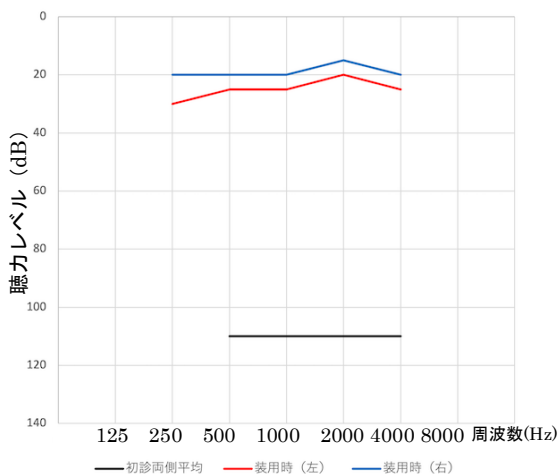


図 37 MYO7A を原因遺伝子とするアッシャー症候群タイプ 1 症例の人工内耳装用効果

タイプ 2

アッシャー症候群のタイプ 2 は、中等度～高度の先天性高音障害型難聴を呈し、その原因遺伝子として *USH2A*, *ADGRV1*, *WHRN* が報告されている。以下にタイプ 2 症例の年代別聴力像と、補聴装用効果を例を示す。タイプ 2 は、一般的に言われるように中等度～高度の先天性高音障害型の聴力像を示したが経時的な難聴の進行が認められた (図 38)。中等度～高度難聴であることから補聴器を装用する症例が多かった (図 39)。

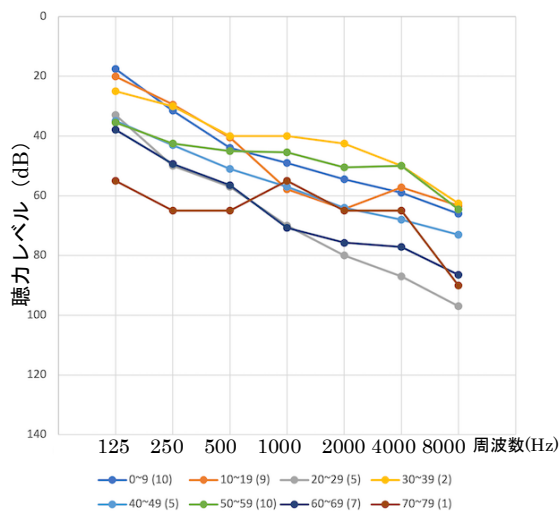


図 38 アッシャー症候群タイプ 2 の年代別聴力像

像

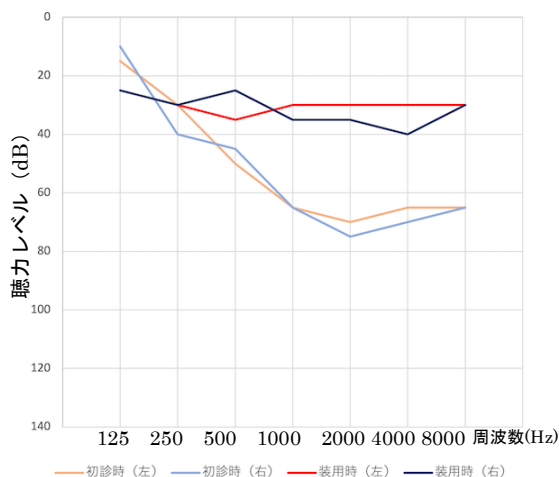


図 39 *USH2A* を原因遺伝子とするアッシャー症候群タイプ 2 症例の補聴器装用効果

タイプ 3

アッシャー症候群のタイプ 3 は、進行性難聴を呈し、聴力像も多様である。その原因遺伝子として *CLRN1*, *HARS* が報告されている。以下にタイプ 3 症例の聴力像と、補聴装用効果をを示す。年代別の聴力像を見ると、高音漸傾型で徐々に難聴が進行する (図 40)。また、重度難聴における人工内耳の装用効果は非常に高かった (図 41)。

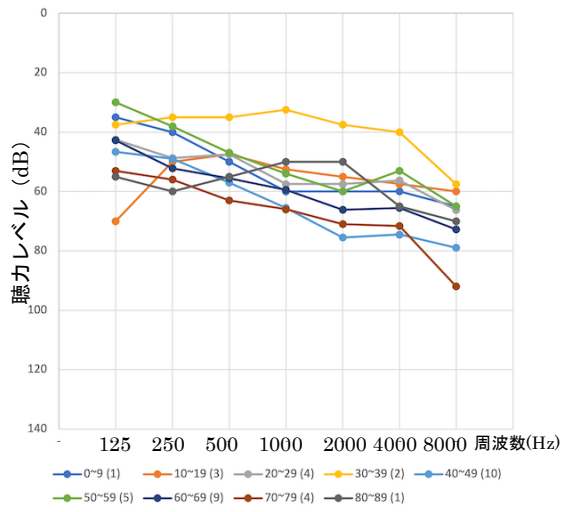


図 40 アッシャー症候群タイプ 3 の年代別聴力像

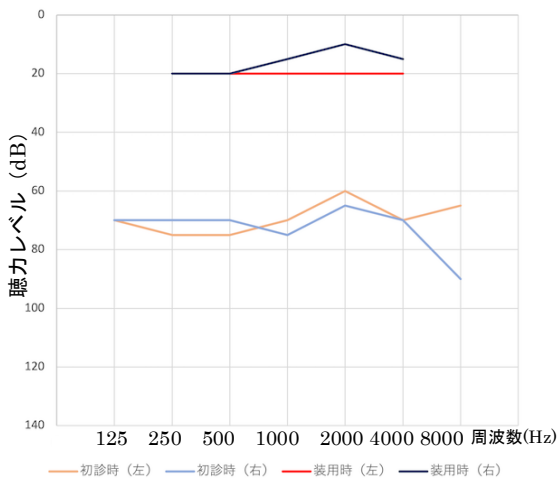


図 41 アッシャー症候群タイプ 3 症例の人工内耳装用効果

(3) 遅発性内リンパ水腫に関する研究

指定難病である遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。全国の出担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった結果、症例登録レジストリに新たに 78 例が登録された (合計 172 例)。また、並行して本疾患の全国疫学調査を行った。

<遅発性リンパ水腫の登録症例に基づく分析>

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症例の解析からその疫学的特徴、臨床的特徴を検討した結果、登録された症例のうち、診断基準に基づく、確実例は 90 症例 (52%)、疑い例は 76 症例 (44%) であった (図 42)。また、難聴のタイプ別に分類すると、同側型が 110 症例 (64%)、対側型が 56 症例 (33%) であった (図 43)。

DEH における先行する高度難聴の発症年齢は 0~9 歳で最も頻度が高く、また、その主たる原因が不明ではあったが、突発性難聴やムンプス難聴との関係も示された (図 44、45)。

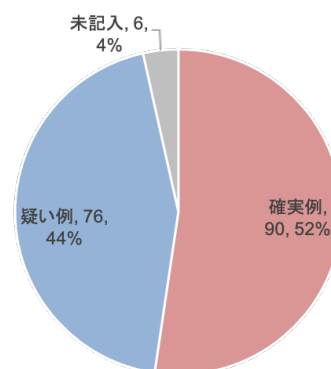


図 42 遅発性内リンパ水腫の診断基準に基づいた登録された症例のタイプ分類

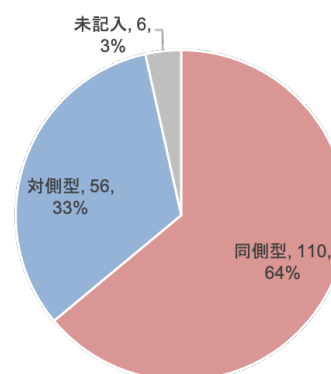


図 43 遅発性内リンパ水腫の診断基準に基づいて登録された症例数

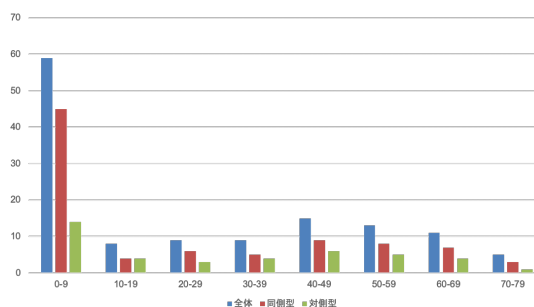


図 44 遅発性内リンパ水腫の先行する高度難聴の発症年齢

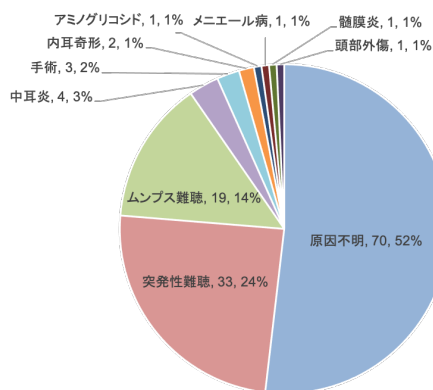


図 45 遅発性内リンパ水腫の先行する高度難聴の原因

高度難聴を発症した後、DEHを発症するが、その時期は0～80歳代までさまざまであった。同側型では30歳までの発症が多いのに対して、対側型は60歳代の発症が多くみられた（図46）。

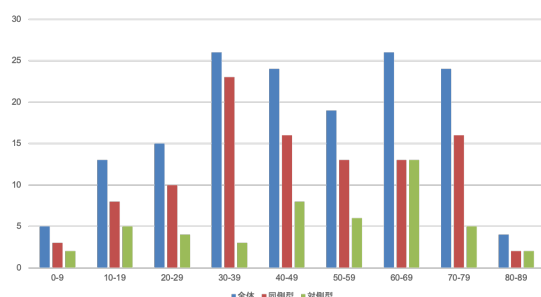


図 46 遅発性内リンパ水腫の発症年齢

DEHの治療法において、イソソルビドが高い頻度で投薬されているが、施設や担当医師ごとにその治療法は様々であった。治療法やその効果などについては、DEH症例の分析の主たる担当者となっている分担研究者報告を併せて参照いただきたい。

<全国疫学調査>

本年度は、上記のようにレジストリに本疾患の登録を継続して行っている一方で、全国疫学調査をおこなっている。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。

DEHの全国疫学調査においても分担研究者報告を併せて参照いただきたい。

(4) ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群 (Waardenburg syndrome: WS) は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプリング病を合併する例もある。本年度より症例登録レジストリを構築し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった。WSの臨床像を明らかにすることを目的とし、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。本年度からWSの症例登録は開始され、現在までに44症例登録された。

<WSの診断基準について>

WSは大症状と小症状、ならびに原因遺伝子の組み合わせによって4つのサブタイプに分けられ診断される。大症状、小症状、ならびに原因遺伝子を以下にあげる。

○大症状

- 先天性感音難聴 (混合性難聴の場合もあり)
- 前頭部白髪束または毛髪低色素
- 虹彩色素異常 (完全虹彩異色・部分的/分節的異色)、低形成の青色虹彩または輝く青色虹彩
- 内眼角外方偏位
- 1度近親者に罹患者 (優性遺伝形式)
- 腕の異常 (WS3型のみ)

- ヒルシュスプリング病 (WS4型のみ)

○小症状

- 皮膚低形成 (先天性白皮)
- 連続眉毛/内側眉毛フレア
- 幅広い/高い鼻根部、目立つ鼻小柱、鼻翼低形成
- 早期白髪 (30歳未満)

○原因遺伝子

- タイプ1: *PAX3*
- タイプ2: *MITF*, *SNAI2*, *SOX10*
- タイプ3: *PAX3*
- タイプ4: *EDNRB*, *EDN3*, *SOX10*

また、診断基準として、確実例は①大症状2つ、②大症状1つ+小症状2つ、もしくは、③大症状1つ+原因遺伝子変異、である。疑い例は、大症状1つ+小症状1つ、である。

これまでレジストリに登録された44症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数は37で、遺伝学的検査が活用されている症例数は5であった (図47)。また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、孤発例が17症例、優性遺伝形式が13症例、劣性遺伝形式が2症例、不明が12症例であった (図48)。

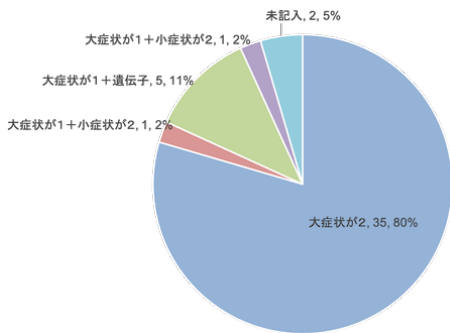


図 47 ワーデンブルグ症候群の診断基準に基づいて登録された症例数

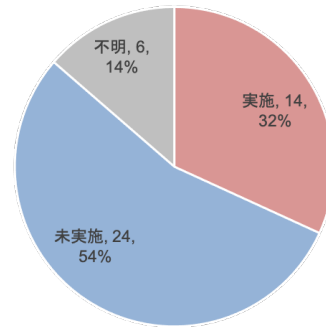


図 49 ワーデンブルグ症候群の遺伝学的検査の実施状況

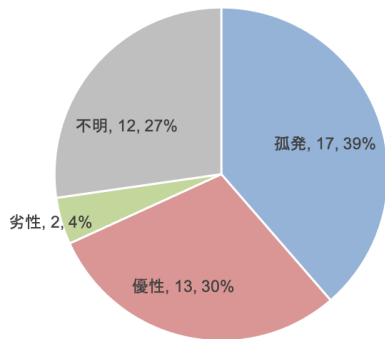


図 48 ワーデンブルグ症候群の遺伝形式

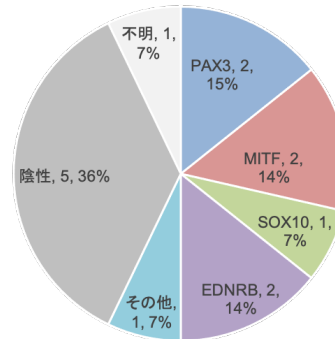


図 50 ワーデンブルグ症候群の遺伝学的検査で同定された原因遺伝子

登録された 44 症例のうち、14 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、8 症例で原因遺伝子となる *PAX3*、*MITF*、*SOX10*、*EDNRB* などが同定されていた (図 49、50)。WS において認められた難聴は、重度難聴が最も多く (図 51)、大部分で進行性は認められなかった。また、随伴症状としては、毛髪色素異常 (14 症例)、両側および対側虹彩色素異常 (36 症例) が主として認められた。また、その他の症候としては内眼角離開 (9 症例) とヒルシュスプリング病 (5 症例、WS4 型の特徴) がみられた。

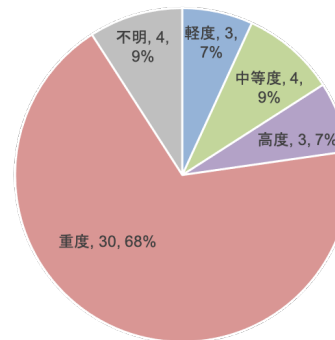


図 51 ワーデンブルグ症候群の難聴の重症度

(5) 鰓腎耳症候群に関する研究

鰓腎耳 (Branchio-oto-renal : BOR) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の3つの症状をもつ指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがある。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYAI* 遺伝子変異が原因とされるが、他に極めて低い頻度ではあるが *SIX1*、*SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本症候群は先天性高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約2%を占めるとされ、鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまである。

本年度より難治性聴覚障害に関する調査研究班の担当疾患となったことより、小児腎疾患の専門家である北里大学小児科の石倉健司教授と共同で症例登録レジストリシステムを開発し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行なった。鰓腎耳症候群の臨床像を明らかにすることを目的とし、収集した症例登録レジストリの情報を用いて分析を行った。症例登録レジストリには、現在までに59症例登録された。

<鰓腎耳症候群の診断基準について>

鰓腎耳症候群には以下の主症状数と原因遺伝子が知られている。

○主症状

- 第2鰓弓奇形 (鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。)
- 難聴 (程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。)
- 耳小窩 (耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹)、耳介奇形 (耳介上部の欠損)、外耳、中耳、内耳の奇形 (※参考所見)、副耳のうち1つ以上。
※参考所見：1. 外耳道奇形 (外耳道閉鎖、狭窄) 2. 中耳奇形 (耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形) 3. 内耳奇形 (蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成)
- 腎奇形 (腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症、多嚢胞性異形成腎など)

○遺伝子診断

- *EYAI* 又は *SIX1* に病原性のある変異を認める。

鰓腎耳症候群の診断基準として、①家族歴のない患者では、主症状を3つ以上、または、主症状を2つ以上でかつ遺伝子診断された者、または②一親等に家族歴のある患者では、主症状を1つ以上でかつ遺伝子診断された者と定められている。

これまでレジストりに登録された 59 症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数は 22 で、遺伝学的検査が活用されている症例数は 17 であった。また疑い例を含むその他に分類される症例および未記入が 20 症例あった (図 52)。また、各症例の家系図より遺伝形式を調べたところ、優性遺伝形式が 32 症例、孤発が 5 症例、母系遺伝形式が 2 症例、不明が 20 症例であった (図 53)。

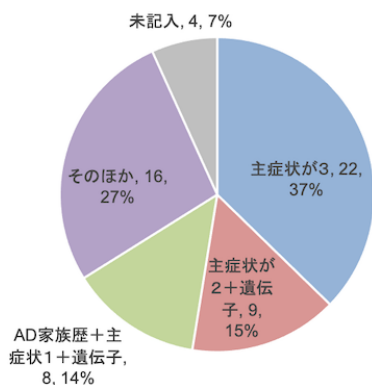


図 52 BOR 症候群の診断基準に基づいて登録された症例数

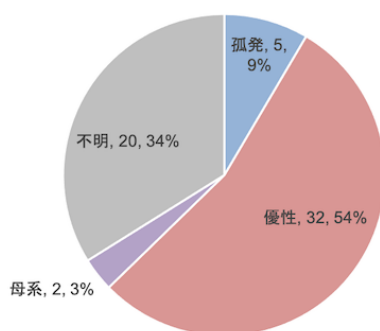


図 53 BOR 症候群の遺伝形式

登録された 59 症例のうち、27 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、

24 症例で原因遺伝子となる *EYA1*、*SIX1* などが同定されていた (図 54、55)。

鰓耳腎症候群において認められた難聴は、軽度～中等度難聴が多く (図 56)、21 症例で進行性が認められた。また、随伴する鰓原性奇形では、耳介奇形が 14 症例、外耳奇形が 2 症例、中耳奇形が 32 症例、内耳奇形が 31 症例で認められた。耳小窩は 1 症例認め、耳瘻孔・頸部瘻孔は 46 症例で認められた。腎奇形は、耳鼻咽喉科ベースの調査で有るため、不明な症例が多くを占めた。

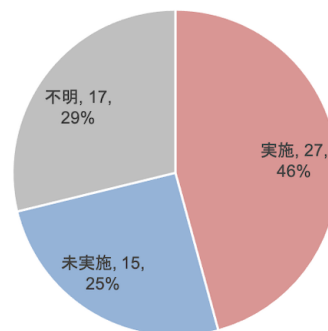


図 54 BOR 症候群の遺伝学的検査の実施状況

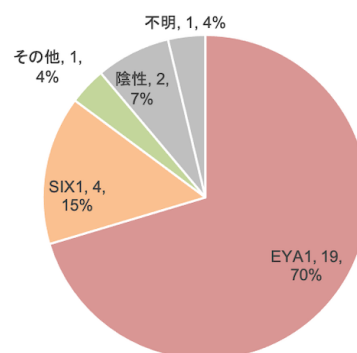


図 55 BOR 症候群の遺伝学的検査で同定された原因遺伝子

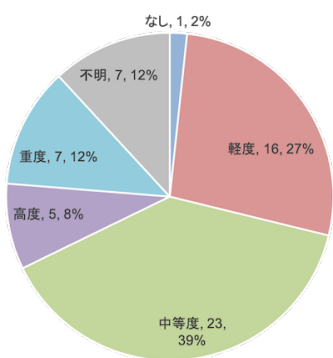


図 56 BOR 症候群の難聴の重症度

(6) 若年発症型両側性感音難聴の診断基準改定とワーデンブルグ症候群の診断基準策定

前年度までおよび本年度の遺伝子解析研究の成果により、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子が遅発性・進行性の難聴を呈し、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子として追加することが妥当であるというエビデンスを得たことより、若年発症型両側性感音難聴の診断基準の改定（原因遺伝子に *EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子を追加）を行う改定を行った。また、改定後の診断基準に関して学会承認を得た

（2020年11月28日日本聴覚医学会承認）。また、厚生労働省難病対策課を通じて指定難病検討委員会に検討資料の提出を行った。

また、前年度までおよび本年度の研究の成果により臨床実態がある程度明らかとなってきたことより、国際的に用いられている診断基準を参考に、ワーデンブルグ症候群の診断基準を策定した。また、学会承認を得た（2020年11月28日日本聴覚医学会承認）。また、厚生労働省難病対策課を通じて指定難病検討委員会に検討資料の提出を行った。

D. 考察

臨床情報データベース（症例登録レジストリ）

臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、全国の拠点医療機関に属する分担研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。新たに、若年発症型両側性感音難聴は90症例（全体893症例）、アッシャー症候群症例は14症例（全体214症例）、遅発性内リンパ水腫は78例（全体172症例）が登録された。また、本年度よりワーデンブルグ症候群と鯉耳腎症候群の症例登録レジストリの構築・運用を開始した。その結果、ワーデンブルグ症候群44症例、鯉耳腎症候群59症例が登録された。聴力像や随伴症状など、今後さらに多くの症例の情報を集積し、疑い例を含め詳細に検討していく必要があると考えられる。

若年発症型両側性感音難聴

症例登録レジストリに登録された若年発症型両側性感音難聴症例の家系情報から、遺伝形式としては孤発例が最も多いが、常染色体優性遺伝形式をとる症例も多く、全体の29%（256症例）を占めることが明らかとなった。このことより、実臨床における診断において、家族歴の聴取が重要であることが示された。遺伝学的検査が行われていた症例は全体の75%（666症例）で、原因遺伝子の解析結果では、現在の診断基準に含まれる7遺伝子に変異が同定されている症例が25%（165症例）を占めていたのに対し、それ以外の遺伝子に変異が同定

されている症例が22%（141症例）であった。この内、*EYAA*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子の4遺伝子の変異は同定される頻度が高かったため、これらの遺伝子を診断基準に加えることで診断率を向上することが可能になると考えられる。

多様な原因遺伝子を反映し、難聴の症状、進行の程度は様々であった。そのため補聴器や人工内耳などそのため補聴機器の選択肢も原因遺伝子毎に検討されるべきであると考えられる。重度難聴に関しては、人工内耳の高い装用効果が期待されているが、実際に高い装用効果が認められた。軽度～中等度難聴の場合では補聴器の装用効果が比較的期待できるが、高音急墜型難聴を呈する原因遺伝子変異による難聴の場合には、装用効果不十分の症例もみられるため、人工内耳や残存聴力活用型人工内耳を含めたガイドラインの整備が必要と考えられる。

また、今回収集された症例のうち、若年発症型両側性感音難聴の指定難病認定済みの症例がわずか13症例（2%）であったが、これは、収集された症例の難聴の重症度が軽度～中等度難聴の頻度が高いため、指定難病の要件を満たさないことが要因の一つであると考えられる。

若年発症型両側性感音難聴は罹患者数が少なく希少であることから、今後さらに解析対象を増やし広く症例を集積していくことが必要であると考えている。これまでに、新規候補遺伝子として *EYAA*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子変異による難聴が関与することを明らかにすることができ

た。これら4遺伝子に関しては、十分なエビデンスが得られたことより若年発症型両側性感音難聴の診断基準の改定（原因遺伝子に *EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子を追加）を行う改定を行った。また、改定後の診断基準に関して学会承認を得た（2020年11月28日日本聴覚医学会承認）。また、厚生労働省難病対策課を通じて指定難病検討委員会に検討資料の提出を行った。

今後、これら遺伝子変異を含めたさらなる症例集積を行い、将来的に診断基準の改定・診療ガイドラインの改定の際に反映する必要があるだろう。

アッシャー症候群

レジストりに登録されたアッシャー症候群のうちタイプ不明とされる症例が74症例（34%）であった。これは、アッシャー症候群が耳鼻咽喉科と眼下のふたつの診療科をまたぐ難病であるため、それぞれの専門でない症状に関して明確な診断ができないことが一因であると考えられる。

遺伝学的検査は、126症例（56%）で実施されていたが、67症例（31%）で未実施、25症例（11%）は実施の有無が不明であった。遺伝学的検査を実施した104症例中、半数以上の75症例（72%）で原因遺伝子が同定されている。また、報告された症例のうち、59症例（27%）のみで指定難病認定されるにとどまっていた。アッシャー症候群は特徴的な臨床症状があり、なおかつ原因遺伝子の検出率が高いことから、早急な

遺伝学的検査の拡充と難病認定へのガイドラインの策定、および申請のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

難聴の症状、進行の程度は従来の報告通りタイプ毎に大きく異なっていた。そのため補聴器や人工内耳などそのため補聴機器の選択もタイプ分類や原因遺伝子毎に検討されるべきであると考えられる。重度難聴に関しては、人工内耳の高い装用効果が期待される。登録されたアッシャー症候群症例では、タイプ2の軽度～中等度難聴が多く補聴器装用例が多かった。タイプ2では中等度難聴が多く補聴器の装用効果が期待できる。しかしながら、中には補聴装用効果が不十分の症例もみられたため、人工内耳含めたガイドラインを整備し標準的治療指針を示すことが必要と考えられる。

遅発性内リンパ水腫

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症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していることが明らかとなった。

また、本年度は、並行して全国疫学調査をおこなった。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。

希少な疾患であること、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況であるため、今後、重症例を含めて症例を集積し疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

ワーデンブルグ症候群

本年度より症例登録レジストリの運用を開始した。これまでレジストリに登録された 44 症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数は 37 で、遺伝学的検査が活用されている症例数は 5 であった。登録された 44 症例のうち、14 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、8 症例で原因遺伝子となる *PAX3*、*MITF*、*SOX10*、*EDNRB* などが同定されており、遺伝学的検査を行えば、本症候群患者の約半数において原因遺伝子が同定されることが考えられる。また、本疾患において、高い頻度で虹彩色素異常が認められ、また、その他の随伴する色素異常ならびに奇形もある程度の頻度で認められた。

ワーデンブルグ症候群は特徴的な臨床症状があることから臨床的に診断される例が多いが、難聴・随伴症状ともに不完全浸透であり、随伴症状を伴わない例もあること、なおかつ原因遺伝子の検出率が比較的

高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

鰓耳腎症候群

本年度より症例登録レジストリの運用を開始した。これまでレジストリに登録された 59 症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例数 22 で、遺伝学的検査が活用されている症例数は 17 であり、アッシュャー症候群には及ばないものの、ワーデンブルグ症候群よりは高い頻度で遺伝学的検査が活用されていることがわかった。登録された 59 症例のうち、27 症例で遺伝学的検査が実施されており、そのうち、24 症例で原因遺伝子となる *EYAL1*、*SIX1* などが同定されていたことより、本症候群患者のほとんどにおいて原因遺伝子変異を同定することが可能と考えられる。また、本疾患において、鰓原性奇形や耳瘻孔・頸部瘻孔が高い頻度で認められたことより、鰓耳腎症候群は特徴的な臨床症状があり、なおかつ原因遺伝子の検出率が比較的高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充と診断基準の改定・診療ガイドラインの改定、および指定難病認定取得のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

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

E. 結論

令和2年度は、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫に加え、ワーデンブルグ症候群（WS）、鰓耳腎（BOR）症候群について、臨床実態を効率的に把握することを目的に、患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、臨床情報を収集するとともに、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）に基づき臨床的特徴を解析した。

その結果、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴と難聴の重症度、原因となる遺伝子変異の種類とその特徴を明らかにすることができた。日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者のうち、常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く、臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。遺伝学的検査が行われていた症例は全体の75%（666症例）で、原因遺伝子の解析結果では、現在の診断基準に含まれる7遺伝子に変異が同定されている症例が25%（165症例）を占めていたのに対し、それ以外の遺伝子に変異が同定されている症例が22%（141症例）であった。この中で、*EYAA*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子の4遺伝子の変異は同定される頻度が高かった。そこで、4遺伝子に関して追加する診断基準の改定を実施し学会承認を得た。また、原因遺伝子の表現型を反映し、難聴の症状、進行の程度は様々であったことより、原因遺伝子毎に補聴機器を選択するようなガイドラインの

整備が必要であることが明らかとなった。

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

遅発性内リンパ水腫の疫学的特徴として、確実例と疑い例がほぼ同等であること、同側型が全体の2/3を占めること、先行する高度難聴は10歳未満に多いこと、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順であること、DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布していることが明らかとなった。また、全国区疫学調査の結果、本疾患の総推定患者数は764人、男性推定患者数は312人であることが推定された。

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

なお、本年度から症例登録を開始した状況であり、現時点では登録されている症例数

が少ないため、今後さらなる症例の集積・分析が必要であろう。

本調査研究で運用している症例登録レジストリに集積されたデータに基づき、詳細な検討が行われることで得られた成果は、各疾患の発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となること考えられ得る。

F. 研究発表

1. 阿部聡子, 西尾信哉, 茂木英明ほか
(2020) *GJB2* 遺伝性難聴に対する遺伝
カウンセリング. 耳鼻臨床, 113:223-
233.
2. Isaka, Y., Nishio, S. Y.,
Hishinuma, E. *et al.* (2021).
Improvement of a Rapid and Highly
Sensitive Method for the Diagnosis
of the Mitochondrial m. 1555A>G
Mutation Based on a Single-
Stranded Tag Hybridization
Chromatographic Printed-Array
Strip. *Genetic testing and
molecular biomarkers*, 25:79-83.
3. Kitoh, R., Nishio, S. Y., Usami,
S. I. (2020) Treatment algorithm
for idiopathic sudden
sensorineural hearing loss based
on epidemiologic surveys of a
large Japanese cohort. *Acta Oto-
laryngologica*, 140:32-39.
4. Maeda, Y., Sasaki, A., Kasai *et
al.* (2020) Prevalence of the
mitochondrial 1555 A>G and 1494
C>T mutations in a community-
dwelling population in
Japan. *Human genome
variation*, 7:1-6.
5. Matsuda, H., Tanzawa, Y., Sekine
et al. (2020) Congenital
Membranous Stapes Footplate
Producing Episodic Pressure-
Induced Perilymphatic Fistula
Symptoms. *Frontiers in
neurology*, 11, 585747.
6. Miyajima, H., Moteki, H., Day *et
al.* (2020) Novel *ACTG1* mutations
in patients identified by
massively parallel DNA sequencing
cause progressive hearing
loss. *Scientific reports*, 10:7056.
7. 森健太郎, 塚田景大, 福岡久邦ほか
(2020) メニエール病非定型例におけ
る内リンパ水腫の検討. *Equilibrium
Research*, 79:535-540.
8. Nishio, S. Y., Tono, T., Iwaki, T.
et al. (2020) Development and
validation of an iPad-based
Japanese language monosyllable
speech perception test (iCI2004
monosyllable). *Acta Oto-
laryngologica*, 141:267-272.
9. Oka, S. I., Day, T. F., Nishio, S.
Y. *et al.* (2020) Clinical
Characteristics and In Vitro
Analysis of *MYO6* Variants Causing
Late-onset Progressive Hearing
Loss. *Genes*, 11: 273.
10. Shinagawa, J., Moteki, H., Nishio,
S. *et al.* (2020) Prevalence and
clinical features of hearing loss
caused by *EYA4*
variants. *Scientific
reports*, 10:3662

11. Tsukada, K., Usami, S. I. (2020) Detailed MR imaging assessment of endolymphatic hydrops in patients with SLC26A4 mutations. *Auris Nasus Larynx*, 47:958-964.
12. 宇佐美真一 (2021) 難聴の個別化医療を目指して. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 124:135-147.
13. Usami, S. I., Nishio, S. Y., Moteki, H. *et al.* (2020) Cochlear implantation from the perspective of genetic background. *The Anatomical Record*, 303:563-593.
14. Walls, W. D., Moteki, H., Thomas, T. R. *et al.* (2020). A comparative analysis of genetic hearing loss phenotypes in European/American and Japanese populations. *Human genetics*, 139:1315-1323.
15. 吉村豪兼, 宇佐美真一 (2020) 蝸牛瘻孔を伴う中耳真珠腫に対する水中内視鏡下瘻孔閉鎖術. *耳鼻臨床*, 113:346-347.
16. Yoshimura, H., Moteki, H., Nishio, S. Y. *et al.* (2020) Genetic testing has the potential to impact hearing preservation following cochlear implantation. *Acta Oto-laryngologica*, 140:438-444.