

令和4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
及び補聴器の効果に関する検討

研究分担者 岩崎 聡（国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

難聴（聴覚障害）は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。難聴を来す疾患としては様々な原因・病態が考えられるが、本研究は複数の疾患を対象に、罹患者頻度、臨床実態および治療効果を把握することを目的とする。特に、共同研究施設との連携により全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、診断基準・重症度分類・および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及および改正等を行うことを目的とする。

A. 研究目的

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

本研究では、特に、共同研究施設との連携により全国統一の症例登録レジストリ（患者データベース）を構築し、臨床情報の収集および分析を行い、診断基準・重症度分類・および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及および改正等を行うことを目的とする。

B. 研究方法

後ろ向き観察研究（生体試料を用いない探索的研究）。難治性聴覚障害に関する症例登録レジストリを構築し（信州大学に設置）、Web ベースで症例の登録を行う。本施設および共同研究施設の研究者が ID およびパスワードを用いてアクセスし、

各施設において匿名化した（個人情報を削除した）後に、所定の調査項目を入力するものとする。情報の通信は SSL などの暗号化プロトコールを利用する。対応表は各施設で施錠可能な保管庫等に保管し、厳重に管理する。研究代表者および研究分担者は収集したデータの解析を行い、疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに効果的な治療法に関する検討を行う。また研究の成果は「難治性聴覚障害に関する調査研究班」で検討を行い、診療ガイドライン等に反映する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

・若年発症型両側性感音難聴

当施設で若年発症型両側性感音難聴としてレジストリに登録した症例は19例であった。うち、難聴の原因となる遺伝子変異が検出された症例は12症例であった。同定された原因遺伝子のうちわけは *MYO6* 遺伝子変異症例が3例、*CDH23* 遺伝子変異症例が3例、*GJB2* 遺伝子変異症例が2例、*KCNQ4* 遺伝子、*EYA4* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、ミトコンドリア遺伝子 (m. 1555A>G 変異) がそれぞれ1症例ずつであった。

19 症例のうち 17 例は 40 歳以下の若年発症であった。残り 2 例のうち 1 例は *EYAA* 遺伝子変異が、もう 1 例は *POU4F3* 遺伝子変異が検出されたが、いずれも若年発症が多いとされる遺伝性難聴であり、若年のうちに軽度難聴を発症しても健診等でも見過ごされてきたケースである可能性が考えられた。一般的に、軽度難聴である間には難聴を自覚されず（したがって医療機関の受診もせず）、難聴が進行して初めて難聴を発症したと自覚されるケースも少なからず含まれていると思われる。

聴力像は 25dB 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 8 例であり、いずれの症例も補聴器装着下での聴力閾値および語音聴取能の向上を認めている。

一般的には先天性難聴の原因として高頻度に見られる *GJB2* 遺伝子変異症例が今回 2 症例見出されたが、この 2 例はともに問診上では 10 歳前後の発症とされており、先天性の軽中等度難聴が就学数年の後にはじめて難聴として認識されるケースもあると考えられた。

D. 考察

若年発症型両側性感音難聴について、遺伝子検査の項目を満たす例が 19 例中 9 例で認められた。遺伝学的検査にて原因と思われる遺伝子変異が同定されたケースでも発症年齢や進行性については必ずしも診断基準を満たさないこともあり、

臨床的には幅を持たせて遺伝学的検査を行なうことで診断の可能性が高まると考えられた。

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

E. 結論

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

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

これまでの同研究からも、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

- 1、 Oyamada S, Iwasaki S :
Analysis of outcomes for

- communication mode in cochlear implant in prelingually deafened adults. ANL Jun 13:S0385-8146(22)00161-4. doi: 10.1016/j.anl.2022.05.017. 2022.
- 2、 Nishio SY, Iwasaki S, Usami SI : Etiology of hearing loss affects auditory skill development and vocabulary development in pediatric cochlear implantation cases. Acta Otolaryngol 2022 Mar-Apr;142(3-4):308-315. doi: 10.1080/00016489.2022.2065027.
- 3、 Iwasa YI, Iwasaki S, Usami SI : Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an *OTOF*-related hearing loss cohort in Japan. Hum Genet 141:993-995, 2022.
2. 学会発表
- 1、 岡 晋一郎、西尾 信哉、岩崎 聡、高橋 優宏、宇佐美 真一 : *MYO6* 遺伝子変異による遅発性進行性難聴の臨床的特徴と *in vitro* 解析. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会 (広島、2022.7.9)
- 2、 岡 晋一郎、高橋 優宏、古舘佐起子、岩崎 聡 : 難聴の遺伝学的検査およびその臨床的特徴. 国際医療福祉大学学会第12回学術大会 (福岡、2022.8.28)
- 3、 小池隆史、岩崎 聡、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、西尾信哉、宇佐美真一 : *POU4F3* 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第32回日本耳科学会総会・学術講演会 2022、10、20 (パシフィコ横浜ノース)
- 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