

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、アッシャー症候群、  
遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンプルグ症候群例の報告

研究分担者 曾根 三千彦（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）  
研究協力者 吉田 忠雄（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）  
研究協力者 杉本 賢文（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）

#### 研究要旨

若年発症型両側性感音難聴は40歳未満で発症する両側性感音難聴である。原因不明の特発性両側性感音難聴の中で遺伝子（ACTG1、CDH23、COCH、KCNQ4、TECTA、TMPRSS3、WFS1 遺伝子）の関与が明らかになった症例と規定される。難聴が進行し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。アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症を伴い、視覚聴覚二重障害を呈する疾患である。タイプ1、タイプ2、タイプ3の3種類に分類されており、それぞれの原因遺伝子として9種類（MYO7A、USH1C、CDH23、PCDH15、USH1G、USH2A、GPR98、DFNB31、CLRN1）が報告されている。遅発性内リンパ水腫は、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。重症例では強いめまい症状のため日常生活が困難となることもある。鰓耳腎症候群は頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を3主徴とし常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。現在でも約半数で原因遺伝子が不明である。ワーデンプルグ症候群は先天性の感音難聴、虹彩の色素異常、前頭部白髪、眉毛の合流などを特徴とした常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。原因遺伝子として6種類（PAX3、SOX10、MITF、EDNRB、EDN3、SNAI2）が報告されており、症状や遺伝学的な特徴から4つの型に分類されている。いずれの疾患においても、病態の解明、原因遺伝子のさらなる同定、治療法の開発が必要であり研究の加速が期待されている。

## A. 研究目的

当施設における若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群症、ワーデンプルグ症候群例のレジストリ登録症例につき詳細を検討する。

## B. 研究方法

当科受診歴のある難聴症例の中で若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫症、鰓耳腎症候群、ワーデンプルグ症候群例および疑い例を抽出し、経過および聴力歴を検討する。

### (倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て、その方針のもとに行った。(承認番号：2014-0187、2017-0217)

## C. 研究結果

### ①若年発症型両側性感音難聴

11例中、未補聴例が36.4%、補聴器装用例が27.3%、人工内耳例が36.4%であった。

(代表例) 症例 44歳 男性

現病歴:3歳時に両側の軽度難聴を指摘されていた。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。

### ②アッシャー症候群

5例中、未補聴例が40.0%、補聴器装用例が40.0%、人工内耳例が20.0%であった。

(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エピソードあり。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。

### ③遅発性内リンパ水腫

16例中、未補聴例が75.0%、補聴器装用例が25.0%、人工内耳例は認めなかった。

(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り当院を紹介受診。右耳聴力は正常、左方向への自発性眼振を呈していた。造影MRIにて内リンパ水腫評価を行ったところ、右耳には水腫は認めなかったが、左耳では前庭・蝸牛に著明な内リンパ水腫を認めた。エアーカロリックテストでは半規管麻痺所見は認め

なかったが、cVEMP では左側の低下傾向を認めた。以上を総合し、左遅発性内リンパ水腫と診断した。

#### ④ 鯉耳腎症候群

5 例中、未補聴例が 20.0%、補聴器装用例が 80.0%、人工内耳例は認めなかった。

(代表例)

症例 18 歳 女性

現病歴：母親、妹 2 人に鯉耳腎症候群症候群の家族歴あり。排膿を繰り返すため幼少期に耳瘻孔手術、頸部瘻孔手術を実施。言語発達の遅滞傾向も認めるため 3 歳時に小児難聴児専門施設を初診し聴覚管理を受けておられた。後に当院を紹介受診。右耳は 40dB 程度（4 分法）の混合性難聴、左耳は 70dB 程度（4 分法）の伝音成分主体の混合性難聴を呈しており、CT では両耳共に内耳道嚢状拡張、蝸牛神経管拡張、蝸牛軸低形成、蝸牛回転発育不全、ツチ骨・キヌタ骨の形成不全および等を認めた。補聴器装用を開始し経過観察を行っている。

#### ⑤ ワーデンブルグ症候群

10 例中、未補聴例が 20.0%、補聴器装用例は認めず、人工内耳例が 80.0%であった。

(代表例)

症例 1 歳 男性

父親は先天性高度難聴と右青色虹彩、母親は先天性高度難聴の家族歴あり。本児にも両側 100dB 以上の先天性難聴、右青色虹彩、毛髪色素異常を認め、気管支軟化症を併発し CPAP 使用していた。ワーデンブルグ症候

群を疑い遺伝子検査を行ったところ MITF 遺伝子に変異を認め確定診断を行った。CT・MRI では中内耳に明らかな異常所見は認めなかった。1 歳 1 ヶ月時に両側人工内耳植込術を実施。聴覚療育を併用し言語訓練を実施している。

#### D. 考察

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

アッシャー症候群は視覚障害を伴うため、聴覚に対する対応がより積極的に行われている印象であった。網膜色素変性症の患者に感音難聴を認めた場合、アッシャー症候群（タイプ 3）と診断すべきか、網膜色素変性症に既知の感音難聴が合併したものと診断すべきか苦慮することが多い。既知のアッシャー症候群（タイプ 3）遺伝子は少なく、遺伝子検索を行っても解決しないことが多い。レジストリ登録データの活用によりアッシャー症候群（タイプ 3）の原因遺伝子が新規に同定されることが期待される。

当院では内リンパ水腫に対する造影 MRI を用いた評価を続けている。今回登録を行った全ての症例において造影を用いた内リンパ水腫評価を行っており、全例にて内リンパ水腫の存在を確認している。良聴耳のおかげで補聴を必要としない例を多く認める結果であった。一側性の高度難聴を呈してから、めまい所見を呈するまでに 20 年以上経過している例も多く存在した。レジストリ登録により、めまい症状発症に関わる因子の同定などが期待される。

鯉耳腎症候群は常染色体優性遺伝形式をとるため家族内発症が多い。当院にて登録を行った症例も家族歴を有していることが多く比較的容易に診断が行えた。診断基準に難聴項目が含まれていることもあり、補聴が必要な聴力レベルの症例が占める割合が高い結果であった。家族歴が無い症例では確定診断に難渋する症例もある。外耳奇形に耳瘻孔を伴う症例などでは、本疾患の可能性を考え対応が必要となる。また、予後に大きく関わるのは腎障害であるため腎臓内科との連携が欠かせない。

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

## E. 結論

若年発症型両側性感音難聴 11 例、アッシャー症候群の 5 例、遅発性内リンパ水腫 16 例、鯉耳腎症候群 5 例、ワーデンブルグ症候群 10 例について報告した。本レジストリ登録により、疫学的な見地からの解析や将来的には病態の解明、治療法の開発などに役立つデータが得られると考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Sone M, Yoshida T, Sugimoto S, Kobayashi M, Teranishi M, Naganawa S. Pathological significance and classification of endolymphatic hydrops in otological disorders. Nagoya J Med Sci 2022; 84: 497-505.

2) Yoshida T, Naganawa S, Kobayashi M, Sugimoto S, Katayama N, Nakashima T, Kato Y, Ichikawa K, Yamaguchi H, Nishida K, Sone M. 170-labeled water distribution in the human inner ear: insights into lymphatic dynamics and vestibular function. Front Neurol. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1016577>

3) Inagaki K, Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Fukuda Y, Hara D, Naganawa S, Sone M. Impact of endolymphatic hydrops on DPOAE in subjects with normal to mild hearing loss. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2022; 8: 262-268.

4) Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Fukunaga Y, Hara D, Naganawa S, Sone M. Endolymphatic hydrops on listening difficulties in patients with normal hearing level. Acta Otolaryngol 2023; 143: 163-169.

## 2. 学会発表

1) 第 123 回日本耳鼻咽喉科学会総会 令和 4 年 5 月 25～28 日 中耳加圧療法治療前後の内リンパ水腫の経時的評価 小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、曾根三千彦

2) 第 84 回耳鼻咽喉科臨床学会 令和 4 年 7 月 8～9 日 視覚聴覚二重障害を有する Wolfram 症候群に対する両側同時人工内耳 高津優斗、茂木綾、斎藤研、小林万純、杉本賢文、吉田忠雄、曾根三千彦

3) 第 67 回日本聴覚医学会総会 令和 4 年 1 月 6～7 日 人工内耳術前後の耳鳴評価 小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、原大介、福永有可里、曾根三千彦

4) 第 67 回日本聴覚医学会総会 令和 4 年 1 月 6～7 日 聴覚情報処理障害例における MRI 内リンパ水腫評価 吉田忠雄、小林万純、杉本賢文、福永有可里、原大介、曾根三千彦

5) 第 67 回日本聴覚医学会総会 令和 4 年 1 月 6～7 日 補聴器臨床における音響性聴覚障害の予防 柘植勇人、三宅杏季、加藤大介、薬師寺政美、加藤由記、曾根三千彦

6) 第 32 回耳科学会総会学術講演会 令和 4 年 10 月 19～21 日 低周波数音刺激による前庭機能改善療法の試み 曾根三千彦、小林万純、片山直美、杉本賢文、吉田忠雄

7) 第 32 回耳科学会総会学術講演会 令和 4

年 10 月 19～21 日 MRI 評価による両側内リンパ管高信号例の臨床的特徴 松井宇宙輝、杉本賢文、小林万純、吉田忠雄、曾根三千彦

8) 第 32 回耳科学会総会学術講演会 令和 4 年 10 月 19～21 日 MRI による 170 標水の内耳動態評価 吉田忠雄、杉本賢文、小林万純、曾根三千彦

9) 第 32 回耳科学会総会学術講演会 令和 4 年 10 月 19～21 日 当院における高齢者に対する人工内耳手術 小林万純、吉田忠雄、杉本賢文、曾根三千彦

10) 第 81 回めまい平衡医学会総会学術講演会 令和 4 年 11 月 16 日～18 日 メニエール病前庭機能低下症例に対する低周波数音刺激の試み 曾根三千彦、小林万純、片山直美、杉本賢文、吉田忠雄

11) 第 81 回めまい平衡医学会総会学術講演会 令和 4 年 11 月 16 日～18 日 奈良 卵円窓への球形囊接触を伴う著明内リンパ水腫症例における cVEMP 所見の検討

杉本賢文、片山直美、吉田忠雄、曾根三千彦

12) 第 123 回日耳鼻総会シンポジウム 令和 4 年 5 月 27 日 シンポジウム：メニエール病の病態・診断・治療 update 内リンパ水腫 MRI 評価の進歩と今後の適応 曾根 三千彦

13) 第 32 回日本耳科学会総会 令和 4 年 10 月 19～21 日 The 1st Japan, Korea, and Taiwan co-organized session MRI evaluation of endolymphatic hydrops -pathological significance and future direction- Michihiko Sone

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