

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

当センターでの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リハビリテーション部長)

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。アッシャー症候群、若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンプルグ症候群を中心に、これらの疾患患者を同定し、その実態を調査することを目的に研究を行った。平成25年4月から令和5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19例（男性8例、女性11例）、若年発症型両側性感音難聴12例（男性2例、女性10例）、ワールデンプルグ症候群5例（男性4例、女性1例）を登録した。今年度の実績としては、アッシャー症候群を1名、若年発症型両側性感音難聴を2例、新規に登録した。アッシャー症候群の1例は35歳頃から夜盲、視野狭窄などの症状があり45歳頃から感音難聴が生じた。現状で原因遺伝子は同定されていない。若年発症型両側性感音難聴では1例は30代後半、もう1例は20歳頃から難聴を発症し進行した。2例とも現状で原因遺伝子は同定されていない。

A. 研究目的

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

的に統一して、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンプ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5年3月までに国立障害者リハビリテーションセンター病院耳

鼻咽喉科外来を受診した症例の中で、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群、ワールデンブルグ症候群と考えられる症例について、臨床情報の収集を行い、同意が得られた症例については難聴遺伝学的検査を行って、原因遺伝子解析を行った。また全国統一患者レジストリに基づいて症例の登録を行った。

難聴原因遺伝子解析については、説明と研究参加への同意を行った後に、通常の採血と同様な方法で10mlを採血し、検体を(株)ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に保険診療で認められているインベータ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、令和4年3月まで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きた。令和4年3月からは信州大学での一括倫理審査で承認が得られ、国立障害者リハビリテーションセンターでは共同研究施設として実施許可を与えられている。患者の個人情報漏洩しないように、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。本研究において対応を行うべき利益相反はないことを国立障害者リハビリテーションセンター利益相反委員会での審査で確認している。

C. 研究結果

1. アッシャー症候群

昨年度までに18例(男性7例、女性11例)を登録し検討を行っていたが、今年度は新たに1例の追加登録を行った。

症例はデータ登録時47歳の男性。38歳頃から夜盲、ものにぶつかるなどの症状が出現。45歳頃から視覚症状が進行し、46歳で網膜色素変性症の診断がついた。この頃から聞き返しが多いことを自覚。翌年に9月から10月には回転性めまいの反復があり、近医耳鼻咽喉科に受診。感音難聴を指摘された。騒音職場での勤務経験は無かった。聴力は125-2000Hzまでは両側共に聴力閾値は20dB、4000、8000Hzは最高60dBの感音難聴を認めた。診断後もめまい発作を継続していた。難聴遺伝学的検査を実施したが、現状で原因遺伝子は同定されていない。

2. 若年発症型両側性感音難聴

昨年度までに10例（男性2例、女性8例）を登録したが、今年度は新たに2例の追加登録を行った。

1例目はデータ登録時68歳の女性。38歳頃から難聴を自覚。50歳代になり健康診断や家族からの難聴に関する明らかな指摘あった。56歳時点での聴力検査で平均聴力右20dB、左26.3dBの高音漸傾型難聴が認められ薬物治療を受けた。62歳での聴力検査では右41.3dB、左40dBと難聴が明らかに進行しており、この時から補聴器装用を開始した。68歳でさらに難聴が進行し受診となった。右50.0dB、左47.5dBと難聴が進行していた。難聴遺伝学的検査を実施したが、原因遺伝子は同定できなかった。

2例目はデータ登録時33歳の女性。20歳頃から難聴を自覚。帰省先の病院で耳鼻咽喉科を受診。平均聴力右36.3dB、左37.5dBの高音漸傾型難聴が認められた。東京の大学病院を紹介され年2回ペースで診察を受けていたが難聴は徐々に進行した。補聴器は両耳に装用している。33歳時点では平均聴力右47.5dB、左46.3dBとなっていた。この患者についても難聴遺伝学的検査を行ったが、原因遺伝子は同定できなかった。

3. ワールデンブルグ症候群

昨年度までにワールデンブルグ症候群5例（男性4例、女性1例）を登録した。今年度は症例の登録がなかった。

4. 遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群は今年度も新規の症例の登録がな

かった。

D. 考察

若年発症型両側感音難聴は、今年度新たに2例を加えて、合計12例を登録した。

当院で登録された12例を見ると難聴の発症年齢は小学生時代から30歳代までと幅広く分布していた。難聴の程度は中等度難聴が最も多かったが、高度難聴が3例、重度難聴が1例いた。重度難聴となった症例は人工内耳手術を施行し、経過は良好である。その他は、補聴器を利用している。12例中6例で難聴遺伝学的検査を行ったが原因遺伝子を同定できたのは1例のみで、その他の5例は原因遺伝子を同定できず、検査の限界を感じさせられた。

アッシュャー症候群については、今年度の新たに1例を登録して、19例が登録されている。当センターでは先に網膜色素変性症の診断がなされて、眼科に通院中の症例の中で、難聴を自覚していることを申告した者や、医師に難聴の存在を指摘されて、耳鼻咽喉科に紹介される事例が多く認められた。今年度、登録した症例も先に網膜色素変性症の診断がなされ、その後、難聴が明確になった症例である。

ワールデンブルグ症候群のレジストリ登録は令和2年度からが開始され、これまで合計5例を登録した。1例目と2例目は兄弟例で、母親にも青色虹彩と先天性難聴が認められ、常染色体優性遺伝形式が疑われた。なお、父親と他の兄弟（兄2人）にはこれらの症状は見られていない。難聴遺伝学的検査は患者

が希望しなかった。3例目は孤発例で先天性重度難聴、青色虹彩があり診断された。両側人工内耳植込術が施行され、難聴遺伝学的検査が他院で行われ、*MITF*遺伝子の病的バリエーションが同定された。父親も同じバリエーションが同定されているが難聴を発症しておらず、浸透率の違いが明らかとなった。4例目はヒルシュスプルング病と発達障害を合併する4型を疑う症例であった。5例目は他院での難聴遺伝学的検査で*SOX10*遺伝子病的バリエーションが同定された先天性難聴症例で人工内耳を装着している。

E. 結論

当センターにおいて、今年度新たに、若年発症型両側感音難聴を2例とアッシャー症候群1例とを同定し、全国統一レジストリに追加登録を行い、各症例の検討を行った。これまで登録してきた症例と合わせて、アッシャー症候群19例、若年発症型両側感音難聴12例、ワールデンブルグ症候群5例について、臨床症状や難聴遺伝学的解析結果の検討を行った。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一：
*OTOG*遺伝子変異による中等度難聴を呈した2症例の聴力経過. 第67回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形県山形市, 2022-10-6.

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