

## 耳鼻咽喉科系疾患

# アッシャー症候群

### 1. 概要

アッシャー(Usher)症候群は、難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴まで幅広く、先天性に発症する例が多くを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例がある。

### 2. 疫学

約 8,000 人

(岩崎ら 2006 によると人口 10 万人あたり 6.8 人)

### 3. 原因

Usher 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。原因遺伝子としては現在までに 9 つが同定されている。遺伝子型と表現型の間に関連があることが知られており、タイプ 1 は *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G* であり、タイプ 2 は *USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*、タイプ 3 は *CLRN1* である。

病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳(特に有毛細胞)と網膜(特に桿体細胞)の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されているが、その詳細は不明である。

### 4. 症状

症状の程度とその発症時期によって3つのタイプに分類されている。視覚症状は夜盲にはじまり、その後視野狭窄が進行していく経過をとる例が多い。

#### Usher 症候群 タイプ 1

先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は 10 歳前後より生じる。

#### Usher 症候群 タイプ 2

先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。

#### Usher 症候群 タイプ 3

進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期は様々である。

### 5. 合併症

前庭機能障害を伴う例がある。

### 6. 治療法

【難聴に対する治療法】

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

特に先天性の高度難聴を呈する Usher 症候群タイプ 1 症例に対しては補聴器での聴取は困難であり、その効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚情報を担保することが QOL 向上のために有用であると考えられる。

#### 【網膜色素変性症に対する治療法】

網膜色素変性に対する有効な治療法も確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑える事を期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

# 若年発症型両側性感音難聴

### 1. 概要

若年(40歳未満)で発症する両側性感音難聴をさす。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、老人性難聴との鑑別が必ずしも容易ではなかった。そこで正確に鑑別診断が行えるよう年齢要件が加えられた。また遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されていること、既知の外的因子、例えば騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染によるものは除くという除外要件が加えられた。近年、遺伝子との関連が少しずつ明らかにされてきているが病態解明には至っていない。後天的に発症、進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。本疾患は言語発達や教育のほか社会生活や日常生活に大きな支障をきたす。また治療法が未確立であり長期的な療養を必要とするため、本疾患の病態の解明や治療法の開発は重要な課題である。診断基準にもとづいた患者数は多くない。

### 2. 疫学

約 8,000 人

(難治性聴覚障害に関する調査研究班 2015 年推計)

### 3. 原因

若年発症型両側性感音難聴の病態は未だ不明であるが、最近の分子遺伝学の進歩により、さまざまな遺伝子(*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、*MYO6* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、ミトコンドリア 1555A>G 変異、3243A>G 変異、7445A>G 変異、8296A>G 変異など)の関与が明らかになってきた。しかしながら発症機序に関しては必ずしも明らかになっていない。

### 4. 症状

若年発症の両側性の感音難聴。難聴の程度は軽度から高度まで様々である。軽度、中等度難聴で発症しその後進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。

### 5. 合併症

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例も多く、生活の質を低下させたり、うつ状態を招くことがある。

### 6. 治療法

- 1) 有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。
- 2) 急激に進行した場合には急性感音難聴と同様に副腎皮質ステロイド、血管拡張薬、代謝賦活薬、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果に関するエビデンスはなく、現時点では有効な治療法は未確立で

ある。

7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究班

(研究代表者) 宇佐美真一

## 耳鼻咽喉科系疾患

# ミトコンドリア遺伝子変異による難聴(ミトコンドリア病)

### 1. 概要

「ミトコンドリア遺伝子変異による難聴」はミトコンドリアを介して遺伝する母系遺伝形式をとる疾患である。ミトコンドリア遺伝子変異を原因とする疾患は種々存在するが、中でも難聴は重要な症状のひとつである。特に、最も頻度が高いと考えられるミトコンドリア点変異 m.1555A>G の場合、アミノグリコシド系抗菌薬の投与により、難聴が著しく悪化するため、難聴の予防の観点から、その遺伝子診断は非常に重要である。母親が原因遺伝子変異を有している場合、次の世代(子)に引き継がれるため、患者の心理的負担は大きく、遺伝カウンセリングを始めとした患者へのサポート体制が求められている。

### 2. 疫学

約 5,400 人 (Usami et al., 2012 より推計)

### 3. 原因

原因となる遺伝子変異が同定されており、種々の分子生物学的な手法で難聴の発症するメカニズムの解析が試みられているが、内耳を生検することは不可能であるため、ヒトにおける発症メカニズムは明らかになっていない。推測として、内耳蝸牛の機能不全により難聴が発症すると考えられているが、現在までに難聴を発症する明らかなメカニズムは不明である。

### 4. 症状

両側性、高音障害型の感音難聴を呈することが多い。「ミトコンドリア遺伝子変異による難聴」の場合、変異をもっている、難聴の程度には個人差が大きい。難聴が発症した時点では比較的軽度であっても、その後に難聴が進行することが多い。

### 5. 合併症

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例もある。また、3243A>G 変異の場合には糖尿病や MELAS となる例もある。

### 6. 治療法

当該遺伝子の変異を根本的に治療する方法はないため、難聴の程度に応じて、対症的に、補聴器や人工内耳で聴力を補う治療が行われる。

### 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

# 耳鼻咽喉科系疾患

## 突発性難聴

### 1. 概要

突発性難聴は突然発症する高度な感音難聴で原因不明な疾患として昭和 48 年に診断基準が作成され、概念が確立するとともに、鑑別疾患として特発性両側性感音難聴が定義され、その中から免疫異常に伴う難聴が更に独立した。一方、外リンパ瘻、ムンプス難聴が比較対象と境界確認の意味で診断基準が作られ、その差と類似点が研究対象となった。最近では低音域の難聴が主要徴候の急性低音障害型感音難聴が独立疾患として取り扱うことが妥当であると考えられるようになってきたため、診断基準において、急性低音障害型感音難聴の診断基準を満たすものを除外することが追記された。

### 2. 疫学

2001 年の調査では、全国受療者数は推定年間 35,000 人(人口 10 万人あたり 27.5 人)

### 3. 原因

突然発症する原因不明な感音難聴を突発性難聴と定義していることから、突発性難聴は原因の明らかな疾患を除外して診断される症候群と捉えるべきである。これまでの臨床的・基礎的研究により蝸牛循環障害やウイルス性内耳炎が最も有力な原因として支持されている。循環障害としては内耳動脈またはその分枝である内耳内の小血管の血栓、塞栓、出血、血管攣縮、スラッジなどが挙げられている。最近の疫学調査でも突発性難聴の罹患率が西洋式食事習慣やアルコール摂取、睡眠時間などに影響されることが示されており、循環障害が突発性難聴の発症に関係していることには矛盾はない。しかし、突発性難聴の多くは循環障害を生じるような背景因子のない健康者であり、また高齢者のみならず 20～30 歳代の若年者にも多いことから血栓、塞栓、出血などをすべての病因と考えるには問題がある。また突発性難聴患者の多くでは原因となるウイルスを特定するまでには至っておらずウイルスの関与も不確実である。また、突発性難聴に自己免疫的な病態が関与しているとする考えもある。このように現時点では循環障害とウイルス感染、さらには自己免疫との関連などを想定して、突発性難聴の診断および治療を考える必要がある。

### 4. 症状

診断の手引きでは突然の難聴については「文字どおり即時的な難聴、または朝、眼が覚めて気付く様な難聴」と説明している。感覚障害には慣れの現象が生じやすく、徐々に進行する難聴では、難聴の程度があるレベルまで達しないと難聴に気付かないこともある。したがって、このような慣れの現象が生じないような短期間に生じる難聴でなければならない。また、難聴の程度に関しては「必ずしも「高度」である必要はないが、実際問題としては「高度」でないと突然難聴になったことに気づかないことが多い」と解説されている。しかし、突発性難聴の診断に難聴の自覚を条件として限定する必要性はない。なお、新しい診断基準では隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上の難聴が 72 時間以内に生じたという参考記載が追加になっている。近年、難聴が軽度な急性低音障害型感音難聴が注目されているように、突然に発症する難聴では、たとえ難聴の訴えがなくても、または難聴がごく軽度であっても、耳鳴や耳閉塞感などの何らかの耳症状を自覚することが多く、難聴のみを主

症状として優先して考えると、軽度の突発性難聴を見のがすことになる。すなわち、難聴の自覚には主観的要素が強く、特に難聴が軽度であるか高度であるかは患者の主観によるところが大きい。耳鳴や耳閉塞感、めまいなどを主訴として難聴の訴えがなくても突発性難聴の可能性があることを認識しなければならない。

## 5. 合併症

突発性難聴の症状は難聴、耳鳴、耳閉塞感そして回転性または浮動性めまいである。その他の神経症状を合併する場合は他の疾患を考える必要がある。また、突発性難聴が特に合併しやすい全身疾患などはない。

## 6. 治療法

種々の治療が試みられているが、どの治療法が有効かは判明していない。本急性高度難聴調査研究班でも ATP, betamethasone (BM), hydrocortisone (HC), prostacylin (PC), prostagrandin (PG), Urografin (UC) の 6 種類の薬剤の効果を検討したが、どの薬剤が有効か結論は得られなかった。通常は、血管拡張薬、代謝改善薬、ビタミン製剤、副腎皮質ステロイドが使用され、高気圧酸素療法、星状神経節ブロックが施行されている。近年、鼓室内に投与した薬剤が、蝸牛内に比較的高率に吸収されることが報告されたことから、副作用の軽減や、内服や点滴治療の無効例に対するサルベージの目的で、副腎皮質ステロイドをはじめとする薬剤の鼓室内投与が行われるようになっている。しかしながら、その効果に関するエビデンスは必ずしも確立していない。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

## 耳鼻咽喉科系疾患

# 急性低音障害型感音難聴

### 1. 概要

急性低音障害型感音難聴は、急性あるいは突発性に蝸牛症状（耳閉塞感、耳鳴、難聴など）が発症する疾患のうち、障害音域が低音域に限定される感音難聴を呈する疾患である。多くの場合、難聴の原因は不明または不確実であるが、近年その病態には内リンパ水腫の関与が指摘されている。自覚症状としては、耳閉塞感が最も多く、その他、耳鳴、難聴、自声強調などがある。また、聴力予後が比較的良好であることが報告されている。

### 2. 疫学

人口 10 万人あたり 40～60 人（2005 年調査研究班）

### 3. 原因

メニエール病と同様にグリセロールテストで反応が認められるケースが多いことから、内リンパ水腫がその病態の 1 つである可能性も考えられているが、急性音響外傷や外リンパ瘻などにおいても同様の低音障害型難聴を呈する場合があります。多くの場合は原因は不明である。

メニエール病（特にめまいを伴わない蝸牛型メニエール病）の初期と急性低音障害型感音難聴の鑑別は難しく、またメニエール病へと移行する症例もあることから、類似の原因の関与が示唆されている。

### 4. 症状

1. 急性あるいは突発性に蝸牛症状（耳閉塞感、耳鳴、難聴など）が発症する
2. 難聴は低音障害型感音難聴である※
3. 難聴の原因は不明または不確実である
4. めまいを伴わない

※難聴に関しては以下の基準による

低音域3周波数(125, 250, 500Hz)の聴力合計レベルが 70dB 以上

高音域3周波数(2000, 4000, 8000Hz)の聴力合計レベルが 60dB 以下

### 5. 合併症

- ・蝸牛症状が反復する例がある
- ・メニエール病に移行する例がある（めまいの合併）
- ・稀に両側性の例がある
- ・上気道炎、ストレス、過労が先行することがある

### 6. 治療法

内リンパ水腫に対する治療としての効果を期待して浸透圧利尿薬を投与するのが一般的である。また、突発性難聴に準じてステロイド剤を用いることも多い。ステロイド剤が有効な症例では予後は一般に良好であるが、発作的に症状を反復することや、進行性に難聴が悪化することもあり経過の観察には注意が必要である。特にめまい発作を繰り返す場合にはメニエール病との鑑別が重要となる。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

# 外リンパ瘻

### 1. 概要

内・外リンパは内耳の中を満たす液体で、それぞれ内リンパ腔、外リンパ腔に存在する。音波は空気の振動としてリンパへ伝わり蝸牛有毛細胞を刺激し音として知覚される。またリンパの流動は半規管を刺激し平衡機能を司っている。本疾患は何らかの原因により外リンパが内耳から中耳へ漏出することによって、内耳の生理機能が傷害される疾患である。漏出部位は、前庭窓、蝸牛窓とよばれる内耳窓や内耳の micro-fissur が多い。

### 2. 疫学

外リンパ瘻の患者数および罹患者頻度に関する全国的な調査はまだ行われていない。

### 3. 原因

外リンパ瘻の原因は1)内耳・中耳に脆弱な部分があり、そこに何らかの外力か働いて発症する、2)骨折などの外傷、3)奇形に伴うものに大別される。

誘因として最も有名なのは、中耳圧もしくは脳脊髄圧の上昇によるもので、水中ダイビング、飛行機、スポーツ、くしゃみ、鼻かみ、咳、力み、重い物を持ち上げた、などでも発症することが報告されている。また、頭部を打撲した際に難聴が発症する、もしくは打撲後しばらくして難聴が発症する外傷性外リンパ瘻が比較的高頻度である。また、耳かきなど棒状のものを耳の奥へつつこんで発症する中耳外傷性や内耳に奇形があり、中耳と脳脊髄液腔が交通してしまう外リンパ瘻も報告されている。

### 4. 症状

外リンパ瘻は急性の難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害などさまざまな症状を呈する。特に急性の進行性難聴、変動性難聴を呈する場合には本疾患の可能性を疑う必要がある。しかしながら、臨床的症状や従来の検査法では確定診断することは不可能であり、他の急性高度感音難聴との鑑別は困難であった。最近では、外リンパ特異的蛋白である CTP を用いた外リンパ瘻確定診断法が開発され他の急性高度感音難聴と外リンパ瘻の鑑別診断に有用であることが明らかとなってきた。

### 5. 合併症

自閉感、頭重患、平衡機能障害による歩行障害など。難聴や、めまい・平衡障害が後遺症として残ってしまうことも多い。

### 6. 治療法

#### A 保存的治療法

瘻孔が自然閉鎖する可能性があるため、脳脊髄圧を下げる目的で頭を 30 度挙上した状態で安静を保ちながらステロイド剤を使って治療するがその効果に関しては明らかとなっていない。

## B 外科的療法

保存治療で治らない場合や、症状の悪化、変動を示す場合、安静解除で再び症状が出現する場合には、瘻孔閉鎖術、内耳窓閉鎖術を行う。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

# 耳鼻咽喉科系疾患

## 自己免疫性難聴

### 1. 概要

自己抗体や免疫担当細胞が、内耳に障害を与えることにより発生するめまい・難聴疾患。

### 2. 疫学

約 20,000 人

### 3. 原因

原因は、自己抗体または内耳に障害を引き起こす免疫担当細胞のいずれかに関係があると考えられているが、いくつかの説がある。

- 1) 何らかの内耳障害によりサイトカインが誘導され、引き続き免疫応答が誘発され、さらに内耳が障害される。
- 2) ウイルスや細菌が内耳と共通抗原を共有するため、抗体または T 細胞が内耳を障害する。
- 3) 内耳抗原が何らかの原因で外部に漏れ出した場合、誤って内耳が異物として認識されたために障害される。
- 4) 免疫系の遺伝素因により内耳障害を起こしやすくなっている。

### 4. 症状

#### 1) 蝸牛症状

典型例は耳鳴を伴う進行性感音難聴であるが、変動性や両側性のこともある。

#### 2) 前庭症状

約半数に何らかの平衡障害をとまなう。

### 5. 合併症

その他の自己免疫疾患を合併したり、他の自己免疫疾患の症状の一部であることがある。

### 6. 治療法

第一選択としては、副腎皮質ステロイド剤が使用される。ステロイド無効および抵抗例に対しては免疫抑制剤が使用される。そのほかの治療法としては、抗腫瘍壊死因子、抗悪性治療薬、血漿交換療法が報告されている。

### 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

# 耳鼻咽喉科系疾患

## ムンプス難聴

### 1. 概要

流行性耳下腺炎の合併症として発症した急性高度感音難聴。一側性の急性高度難聴を呈する 경우가多く加療を行っても改善しにくい。また、割合は低いものの、両側性の難聴となる場合もある。

確実例は、耳下腺または顎下腺の腫脹の4日前より腫脹後18日以内に発症する急性高度難聴とされるが、唾液腺腫脹を伴わない場合も有り、この場合にはムンプス特異的 IgM 抗体価の有意な上昇により診断を行う。

### 2. 疫学

約 6,000 人(人口 100 万人あたり 5.1 人)

(2001 年の厚生労働省(厚生省)の難聴調査究班の疫学研究)

### 3. 原因

ムンプスウイルスの感染による炎症が原因であると考えられている。ムンプスウイルスは感染部位特異性が低く広く全身の臓器に感染する。中でも、耳下腺、唾液腺、膵臓、睾丸などの腺組織や髄膜、内耳などの中枢神経系に感染を生じやすいことが報告されている。

### 4. 症状

難聴

耳下腺・顎下腺腫脹など明らかなムンプス症例で、腫脹出現4日前より出現後18日以内に発症した急性高度感音難聴

### 5. 合併症

めまいを伴う場合がある。また、一般的なムンプスの合併症として髄膜炎、髄膜脳炎、睾丸炎、卵巣炎、膵炎などを認める場合がある。

### 6. 治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無く、補聴器あるいは人工内耳による補聴が有用である。

### 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者)宇佐美真一

## 耳鼻咽喉科系疾患

# 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴

### 1. 概要

「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴」は常染色体優性遺伝形式をとる疾患であり、主たる症状として両側感音難聴、随伴する症状としてめまいや耳鳴がある。

従来は原因不明と考えられていた難聴の多くが遺伝子変異によるものであり、遺伝子診断が重要である。原因遺伝子ごとに臨床経過が異なり、治療法は未だ確立しておらず、多くの場合、発症メカニズムは不明である。

次の世代(子)が発症する確率は 50%であり、患者の心理的負担は大きく、遺伝カウンセリングを始めとした患者へのサポート体制が求められている。

### 2. 疫学

約 13,000 人

(優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究(平成 21-23 年度))

### 3. 原因

現在までに優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子として日本人に報告されているのは、*KCNQ4*, *WFS1*, *TECTA* 遺伝子などであるが、これ以外にも、約 30 種類以上の原因遺伝子が報告されている。ただし、詳細な発症機序は不明である。

### 4. 症状

先天性、および遅発性に発症する両側性の難聴である。「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴」の場合、難聴が発症した時点では比較的軽度の難聴であっても、その後に聴力が悪化するケースが多い。幼小児期には明らかでなかっためまいや耳鳴の症状が、後に出現する場合もある。原因遺伝子により、難聴の程度、進行性が異なることが明らかになっている。

### 5. 合併症

めまいを伴う場合がある。

### 6. 治療法

- ・現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。
- ・難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

### 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者)宇佐美真一

## 耳鼻咽喉科系疾患

# 劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴

### 1. 概要

「劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴」は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患であり、主たる症状として両側感音難聴、随伴する症状としてめまいや耳鳴がある。

従来は原因不明と考えられていた難聴の多くが遺伝子変異によるものであり、遺伝子診断が重要である。原因遺伝子ごとに臨床経過が異なり、治療法は未だ確立しておらず、多くの場合、発症メカニズムは不明である。

### 2. 疫学

約 32,000 人

(Usami et al., 2012)

### 3. 原因

現在までに劣性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子として日本人に報告されているのは、*GJB2*, *SLC26A4*, *CDH23*, *TECTA*, *MYO15A* 遺伝子などであるが、これ以外にも、約 40 種類以上の原因遺伝子が報告されている。ただし、詳細な発症機序は不明である。

### 4. 症状

両側感音難聴

- ・先天性もしくは遅発性の両側感音難聴を呈する。
- ・難聴の程度は軽度～重度難聴までバリエーションに富んでいる。また、聴力像も水平型、低音障害型、高音障害型など多様である。
- ・難聴の進行性は様々である。

### 5. 合併症

- ・めまいや耳鳴、耳閉感などの症状を伴う場合がある。

### 6. 治療法

- ・現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。
- ・難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

### 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

## 特発性両側性感音難聴

### 1. 概要

両側性感音難聴は生活の質の著しい低下を招く。若年発症では言語発達や教育にも大きな支障をきたす。成人発症では社会生活や日常生活に支障があり、勤務の継続が困難となると経済的にも支障を来してくる。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を特発性両側性感音難聴としてきた。しかし、近年、難聴の遺伝学的検査や先天性サイトメガロウイルス感染症の診断により、従来は原因不明とされた難聴の原因が少しずつ解明されてきている。しかし、すべてが、遺伝子やウイルスで原因が解明されたわけではないため、特発性両側性感音難聴における原因の究明や治療の進歩は重要な課題である。

### 2. 疫学

年間 700 人 (1993 年、急性高度難聴研究班疫学研究調査からの推計値)

### 3. 原因

特発性両側性感音難聴の原因は未だ不明であるが、若年発症のケースでは家族歴の存在するケースが多く、遺伝的素因の関与が考えられるがどの程度の割合かは明らかと成っていない。一方、成人になって発症した後天性のケースでは遺伝的要因とともに外的因子の関与も考えられているが、その詳細に関しても不明である。

最近の遺伝子研究の進歩により、特発性両側性感音難聴の中に *CDH23* などの遺伝子変異が関与する例が明らかとなり、若年発症型両側性感音難聴として独立した疾患となった。

### 4. 症状

#### 1) 両側進行性難聴

経過とともに進行する原因不明の両側性感音難聴を呈する。難聴の程度は軽度から高度まで様々であるが、進行を繰り返し、両側重度難聴・ろうとなることがある。

#### 2) 耳鳴

難聴の進行に伴い耳鳴を合併する例が多く、耳鳴が生活の質を低下させたり、うつ状態を招くことがある。

#### 3) 遺伝子診断

若年発症型感音難聴を引き起こす遺伝子変異が特定された症例は除外される。

### 5. 合併症

・めまい症状を伴う場合がある。

### 6. 治療法

・特発性進行性感音難聴に対する有効な治療法は明らかとなっておらず、他の急性感音難聴と同様に進行期にはステロイド剤、血管拡張剤、代謝賦活剤、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果は突発性

難聴よりも不確定であり、現時点で有効な治療法は未確立である。

- ・ 聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴を対症的に行われている。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

# 耳鼻咽喉科系疾患

## 症候群性難聴

### 1. 概要

難聴に他の合併症を伴う疾患の総称であり、非常に多くの症候群が含まれており、種類毎に難聴の程度や予後、随伴症状が異なるため、鑑別には難聴の評価とともに合併症の精査が必要不可欠である。難聴の程度、随伴症状の程度ともばらつきが大きい、難聴・随伴症状とも進行性の経過をたどるケースが多い。聴覚障害に関しては、根本的な治療法は確立されていないため、補聴器・人工内耳による対症療法が行われる。

### 2. 疫学

不明(症候群ごとに異なる)

### 3. 原因

症候群性難聴の大部分に遺伝子が関与することが示唆されているが、原因遺伝子の明らかとなっている疾患は少ない。以下に代表的疾患を示す。(Usher 症候群、Pendred 症候群は本項より除く)

- ・Alport 症候群: *COL4A5*, *COL4A3*, *COL4A4* 遺伝子
- ・BOR 症候群: *EYA1*, *SIX1*, *SIX5* 遺伝子
- ・van der Hoeve 症候群: *COL1A1* 遺伝子
- ・Waardenburg 症候群: *PAX3*, *MITF*, *SNA2*, *EDNRB*, *EDN3*, *SOX10* 遺伝子
- ・Treacher Collins 症候群: *TCOF1* 遺伝子
- ・NOG 遺伝子変異による難聴: *NOG* 遺伝子

### 4. 症状

両側性の難聴を呈する。原因遺伝子、遺伝子変異の種類ごとに、難聴の程度、随伴症状の程度ともばらつきが大きい、進行性の経過をたどるケースが多い。また、原因遺伝子、変異の種類ごとに耳鳴・めまいなどの蝸牛症状を伴う。

### 5. 合併症

症候群ごとに随伴する症状(合併症)は大きく異なるため、鑑別には難聴の評価とともに合併症の精査が必要不可欠である。(詳細は別添)

- ・ 白内障、腎障害 (Alport 症候群)
- ・ 耳瘻孔、腎奇形 (BOR 症候群)
- ・ 易骨折性、青色強膜 (van der Hoeve 症候群)
- ・ 眼角隔離、色素異常 (白色の前髪、虹彩異色、白斑) (Waardenburg 症候群)
- ・ 小顎症、小耳症 (Treacher Collins 症候群)
- ・ 四肢末節骨の癒合 (*NOG* 遺伝子変異による難聴)

など。

## 6. 治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

また手術加療である程度の改善が見込める症候群 (van der Hoeve 症候群、*NOG* 遺伝子変異に伴う伝音難聴など) も存在する。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

## 耳鼻咽喉科系疾患

### Auditory neuropathy spectrum disorder

#### 1. 概要

Auditory neuropathy spectrum disorder とは、聴性脳幹反応 (ABR) にて無反応もしくは反応低下を示すが、耳音響放射 (OAE) は正常所見を呈する感音難聴である。純音聴力に比して語音聴力が著しく低いことを特徴とする。

#### 2. 疫学

不明

#### 3. 原因

原因に関しては遺伝子変異、遺伝性神経疾患、奇形、中毒、代謝、免疫、感染、特発性などが挙げられるが、詳細は明らかではない。遺伝子変異としては *OTOF* 遺伝子、*PJVK* 遺伝子、*OPA1* 遺伝子などの関連が報告されているが、発症機序は不明である。

#### 4. 症状

高度難聴を呈する症例がほとんどであるが、軽度～中等度難聴も一部に認められる。聴力に比して語音弁別能は著しく悪い。

#### 5. 合併症

Optic Atrophy を伴う例がある。

#### 6. 治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

#### 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

# 耳鼻咽喉科系疾患

## 外耳、中耳奇形に伴う難聴

### 1. 概要

外耳、中耳、内耳奇形を伴う難聴の総称である。原因不明の場合が多く、本邦における罹患者頻度も明らかとなっていない。

#### 1) 小耳症・外耳道閉鎖症

片側あるいは両側の耳介が欠損し、両側の外耳道も欠損したまま生まれる先天奇形であり、伝音難聴を呈する。原因についての詳細は分かっておらず、放置すると言語発達の遅れ、コミュニケーション障害を伴う。

#### 2) 先天性耳小骨奇形

先天性の耳小骨奇形による伝音難聴であり、外耳奇形を合併するケースが多いが、外耳奇形を伴わないケースもある。耳小骨の奇形の種類としては離断と固着に大別されるが、離断と固着が複合して起こっている場合もある。

#### 3) 内耳奇形

内耳の形態異常を伴う難聴であり感音難聴を呈する。様々なタイプの奇形が存在するが蝸牛の回転数が少なく前庭、半規管形成不全を合併するモンディーニ型、前庭水管拡大の2つの奇形の頻度が高い。

#### 4) 蝸牛神経低形成

先天性難聴で、CT、MRI 検査により両側性蝸牛神経の形成不全(欠損あるいは細小)が確認される疾患。

### 2. 疫学

わが国では片側小耳症・外耳道閉鎖症は1万人に1人、両側小耳症・外耳道閉鎖症は10万人に1人程度と考えられる。欧米ではもっと少なくアジアではわが国と同様と推測されている

### 3. 原因

疾患の大部分は原因不明であるが両側性の場合には遺伝子の関与が疑われており、いくつかの疾患においては原因遺伝子が同定されている。しかしながら発症の機序に関しては必ずしも明らかにはなっていない。

両側小耳症を呈する疾患の中で、遺伝子変異が見出されているのはトレッチャー・コリンズ症候群のみである。先天性の耳小骨奇形を伴う疾患では BOR 症候群と NOG-SSD において原因遺伝子が同定されている。また、内耳奇形のうち前庭水管拡大を伴う難聴では約 80%に *SLC26A4* 遺伝子変異が認められることが報告されている。蝸牛神経低形成では、CHARGE 症候群、Hirschsprung 病の一部で原因遺伝子が同定されている。

### 4. 症状

外耳、中耳奇形による難聴の場合には伝音難聴あるいは混合性難聴を呈する。一方内耳奇形を伴う難聴および蝸牛神経低形成症例の場合には先天性、両側性の高度感音難聴を呈する。

### 5. 合併症

疾患毎に異なるが様々な奇形や随伴症状を伴う場合が多い。

- ・小耳症、外耳道閉鎖：顔面神経麻痺、小顎症、口蓋裂、頬骨低形成、咀嚼・嚥下障害
- ・先天性耳小骨奇形：指関節固着、遠視(NOG-SSD)、腎障害(BOR 症候群)
- ・内耳奇形：甲状腺腫(Pendred 症候群)
- ・両側性蝸牛神経低形成：(CHARGE 症候群、Hirschsprung 病など)では、各症候群特有の合併症(主として他器官の奇形)を有する。

## 6. 治療法

外耳奇形および中耳奇形に関しては手術による治療や骨導補聴器の適応となる。また、近年では埋込型骨導補聴器や人工中耳の適応となることが報告されている。

内耳奇形を伴う難聴では、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による治療が行われる。

蝸牛神経低形成の場合には補聴器・人工内耳の効果が乏しい場合が認められ、聴性脳幹インプラントの適応となるケースも存在することが考えられるが、一般的な治療としては実施されていない。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者)宇佐美真一

## 耳鼻咽喉科系疾患

# 耳硬化症

### 1. 概要

耳硬化症は、内耳に振動を伝えているアブミ骨底板周辺の病的な骨増殖が原意で固着を起こし、伝音難聴を起こす疾患であり、進行により蝸牛周辺の変性が進むと感音難聴や混合難聴となる場合がある。

発症には遺伝的要因の関与が報告されており、東洋人より白人に多い。また、女性にやや多く、妊娠によって難聴が悪化するケースも報告されている。

### 2. 疫学

10,000 人に 1 人程度

### 3. 原因

アブミ骨の底板に病的な骨増殖が起こり固着を起こすことで、鼓膜の振動を内耳に伝達できなくなり伝音難聴を来す疾患であり、原因は不明である。白人と比較して東洋人における罹患者頻度は非常に少なく遺伝的要因の関与が示唆されている。

### 4. 症状

両側性・進行性の伝音難聴が主症状となる場合が多く、難聴自覚年齢が 30 歳ころが多い。思春期以降に発症する進行性伝音難聴で鼓膜が正常であれば、耳硬化症の可能性が考えられる。

聴力検査では両側性・進行性の低音部を中心とした伝音難聴を呈するが進行により感音難聴や混合性難聴に移行する場合もある。この場合、側頭骨 CT 検査で内耳骨包の脱灰像を認めればほぼ確定診断可能である。

他の伝音難聴との鑑別のため、ティンパノメトリーで鼓膜の動きを測り、アブミ骨筋反射の消失などの検査所見を参考に診断する。また、側頭 CT 検査を行い、他の耳小骨の奇形や発育不全が原因でないことを確認する。

### 5. 合併症

難聴と耳鳴が主な症状であるが、障害が内耳に波及するとめまいが生じることもある。

### 6. 治療法

症状が軽度のうちは補聴器が有効である。気導骨導差が 20~30dB 以上となったら手術の適応となる。手術に先立ち試験的鼓室開放術を行い、耳硬化症の確定診断を行う。固着が認められる場合にはアブミ骨手術を行う。硬化したアブミ骨を摘出、前庭窓を開放し、代用アブミ骨で耳小骨再建を行う。手術による聴力改善成績は高い。感音難聴も起きてしまっている混合難聴で、難聴が高度の場合には、手術により気導骨導差を小さくさせ、さらに補聴器を使った治療を行う。

また、進行により重度難聴となった場合には人工内耳の適応となる。

### 7. 研究斑

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者)宇佐美真一

# サイトメガロウイルス感染による難聴

### 1. 概要

サイトメガロウイルス感染(以下 CMV 感染)は胎内感染症の中で最も多いウイルス感染症の一つであり、全新生児の0.5~2.5%に先天性感染が認められると報告されている。先天性CMV感染がある児のうち、10%に神経学的な発育障害や網脈絡膜炎を認め、先天性感音難聴を高頻度で併発する。また、出生時には無症状であった児のうち35%は、遅発性の中等度~高度難聴を発症すると報告されている。また、難聴の臨床像としては、両側性難聴、一側性難聴のケースもあり、遅発性の場合には、新生児聴覚スクリーニング検査で難聴を見逃すケースも考えられるため、適切な介入が遅れることが問題となっている。

### 2. 疫学

先天性の非症候群性感音難聴患者は出生児1,000人に1人とされ、このうち9%は先天性CMV感染による難聴であることが報告されているため、本疾患の罹患率頻度は人口1万人あたり1人程度と考えられる。

### 3. 原因

サイトメガロウイルス抗体を保有しない妊婦の妊娠中初感染に伴う胎内感染が主な原因ですが、抗体を保有する妊婦においても免疫機能の低下などに伴う再活性化による胎内感染、極低出生体重児の出生後感染の場合にも難聴を発症するケースがある。ウイルス感染に伴う内耳障害の病態は必ずしも明らかとなっていない。

先天性サイトメガロウイルス感染の診断は、生後3週間までに採取された出生児の尿、臍帯血、もしくは出生時の血液や唾液からサイトメガロウイルスの検出によってなされ、PCR法による検査が一般的である。

### 4. 症状

難聴としては、遅発性・進行性の中等度~高度難聴を発症すると報告されているが、先天性の難聴を呈する場合も多い。また、難聴の臨床像としては、両側性難聴、一側性難聴もありバリエーションに富む。

### 5. 合併症

先天感染のある児のうち、約10%は低出生体重、小頭症、肝炎、発達障害、てんかん、脈絡膜炎などの複数の症状を呈する症候性難聴となる。また、出生時には難聴だけ呈する場合でも遅発性で精神発達遅滞や脈絡膜炎を起こすケースも報告されているため、先天性CMVが疑われる場合には、PCRを用いた精査とともに、頭部MRIなどの画像検査、小児科、眼科における精査も重要である。

### 6. 治療法

難聴に対する根本的な治療法は未だ確立していないが、急に聴力が低下した場合にはガンシクロビルやバルガンシクロビルなどの抗ウイルス薬の投与によって難聴が改善したあるいは進行が抑制されたとの報告があるが骨髄抑制などの副作用もあるため一般的な治療としては確立していない。

聴覚障害に関しては、補聴器・人工内耳といった適切な補装具の早期からの装用および早期からのリハビリテーションである程度改善が可能であることが報告されている。

## 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一

## 耳鼻咽喉科系疾患

# Pendred 症候群

### 1. 概要

Pendred 症候群は先天性難聴と甲状腺腫を合併する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。全例に前庭水管拡大という内耳奇形を認め、蝸牛に Mondini 型の内耳奇形を認める例も多い。

### 2. 疫学

約 2,000 人 (Usami et al., 2012)

### 3. 原因

前庭水管拡大を伴う感音難聴のうち、80%に *SLC26A4* 遺伝子変異を認める。*SLC26A4* 遺伝子以外に *FOX1* 遺伝子等の関与も報告されている。

また、前庭水管拡大を伴う感音難聴のうち、甲状腺腫を発症する症例が 10~20%程度あり、Pendred 症候群と診断される。難聴の程度、甲状腺腫の合併等の臨床症状と変異の種類の間に関連はないことが報告されている。(Miyagawa et al., 2014)

### 4. 症状

#### 両側感音難聴

- ・先天性の両側感音難聴を呈する。
- ・難聴が変動・進行することが多い。
- ・難聴の程度は軽度～高度難聴までバリエーションに富んでいる。また、聴力像は低音部に AB gap を伴う高音障害型が多い。

### 5. 合併症

- ・めまいを伴う場合が多い。
- ・甲状腺腫を伴う（遅発性の場合が多い）。

### 6. 治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳 によって聴力を補う介入が行われている。

### 7. 研究班

難治性聴覚障害に関する調査研究 班

(研究代表者) 宇佐美真一