

34 神経線維腫症

○ 概要

1. 概要

神経線維腫症1型(neurofibromatosis type1:NF1、レックリングハウゼン病)は、カフェオレ斑と神経線維腫を主徴とし、骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体性の顕性遺伝疾患である。

神経線維腫症2型(neurofibromatosis type2:NF2)は、両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍(脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常染色体性の顕性遺伝疾患である。

2. 原因

神経線維腫症1型の原因遺伝子は17番染色体長腕(17q11.2)に位置し、その遺伝子産物はニューロフィブロミン(neurofibromin)と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。NF1 遺伝子に変異(病的バリエーション)を来した神経線維腫症1型では、RASの恒常的な活性化のため、RAS/MAPK経路の活性化とPI3K/AKT経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症2型の責任遺伝子は第22染色体長腕22q12に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質はmerlin(又は schwannomin)と名付けられている。merlinは腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症2型では、merlinの遺伝子に異常が生じ、正常なmerlinができないために発症する。同様に、神経線維腫症2型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでもmerlinの遺伝子に異常が見つまっている。

3. 症状

1) 神経線維腫症1型は、以下の症状を特徴とする。

- ・カフェオレ斑—扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。小児では径0.5cm以上、成人では径1.5cm以上を基準とする。
- ・神経線維腫—皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他、皮下から深部に叢状神経線維腫(plexiform neurofibroma)＜末梢神経内の神経線維腫(nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)＞がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の10%程度に生じる。
- ・その他の症候:
皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。

骨病変－頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。

眼病変－虹彩小結節(Lisch nodule)、視神経(視路に生じる)膠腫など。

脳脊髄腫瘍－毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。

その他 unidentified bright object (UBO)、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、限局性学習症、注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症などがみられる。

神経線維腫症1型の診断のポイントとして、カフェオレ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例ではカフェオレ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし、両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェオレ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。必要に応じて、眼科的検査、MRIによる画像検査を検討する。

2) 神経線維腫症2型の発症年齢は様々であるが、10～20代の発症が多い。両側の聴神経鞘腫が最も代表的であるが、この他多数の神経に神経鞘腫が生じる。また、その他の中枢神経系腫瘍として髄膜腫、上衣腫なども生じる。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、顔面神経麻痺、顔面のしびれ、歩行障害や小脳失調、痙攣、半身麻痺、視力障害、嚥下障害や構音障害などを伴うこともある。

検査として、造影MRI、聴力検査、眼科的検査が必要で、特に造影MRIと聴力検査は毎年1～2回定期的に行う必要がある。頭部造影MRIでは、前庭神経鞘腫・三叉神経鞘腫を始めとする各脳神経鞘腫、髄膜腫、脳室内髄膜腫や眼窩内腫瘍もみられる。また、脊髄造影MRIでは、多発する脊髄神経鞘腫と髄内腫瘍(多くは上衣腫)がみられる。これらの腫瘍は、成長せずに長期間同じ大きさでとどまることもあるが、増大することもあり、成長の予測は困難である。聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベルと前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障、中でも posterior capsular/subcapsular cataract は、80%と高率に見られたとする報告がある。

4. 治療法

1) 神経線維腫症1型

(1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかし、現在のところ、色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

(2) 神経線維腫

皮膚の神経線維腫は治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。

叢状神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。また、手術に際しては、できるかぎり神経機能を温存するように切除する。手術による対応が困難で症候性の叢状神経線維腫(1歳以

上)では、セルメチニブによる治療を考慮する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

(3) 多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、GIST など、種々の多臓器の病変に対する専門的な治療を診療科横断的に行う。

2) 神経線維腫症2型

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療はいまだ困難である。聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さいうちに手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

5. 予後

神経線維腫症1型の生命の予後は一般より短いとされ、その主因である悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は10%程度である。

神経線維腫症2型は、腫瘍があっても何年も無症状で経過することもあるが、特に若年者では腫瘍が成長して、急速に難聴などの神経症状が進行することがある。両側聴神経鞘腫など頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には、QOL が悪化し、生命の危険も高い。過去の調査では、5年・10 年・20 年生存率は各々85%・67%・38%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和6年度医療受給者証保持者数)

4,166 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(手術で取り切れないことも多いが、神経線維腫症1型では手術による対応が困難で症候性の叢状神経線維腫に対してセルメチニブによる治療が有用な場合がある)

4. 長期の療養

必要(聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

神経線維腫症1型は DNB 分類を用いて、Stage3以上を対象とする。

神経線維腫症2型は研究班の重症度分類を用いて、Stage1以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究」

研究代表者 東京慈恵会医科大学 皮膚科 教授 朝比奈昭彦

<診断基準>

1) 神経線維腫症1型

Definite を対象とする。

A. 診断基準

1. 6個以上のカフェオレ斑(思春期前は最大径5mm 以上、それ以降は 15mm 以上)
 2. 腋窩又は鼠径の雀卵斑様色素斑※1
 3. 2個以上の神経線維腫(どのタイプでもよい)又は1個以上の叢状神経線維腫
 4. 視神経(視路に生じる)膠腫
 5. 2個以上の虹彩小結節(細隙灯顕微鏡検査)又は2個以上の脈絡膜の異常(光干渉断層撮影/近赤外線反射分析法で観察される明るい斑状結節)
 6. 特徴的な骨病変(蝶形骨形成不全※2、脛骨の前外側への弯曲、又は長管骨の偽関節)
 7. 白血球などの正常と思われる組織において *NF1* 遺伝子に頻度 50%のヘテロ接合性病的バリエント
- ※1 もし、カフェオレ斑と雀卵斑様色素斑のみであれば診断は *NF1* の可能性が最も高いが、例外としてレジウス症候群の可能性あり。少なくとも、2つの色素斑(カフェオレ斑又は雀卵斑様色素斑)のうちどちらかは両側性でなければならない。

※2 眼窩に叢状神経線維腫があれば蝶形骨形成不全は独立した診断項目にはならない。

<診断のカテゴリー>

Definite1 : Aの2項目以上を満たす者

Definite2 : Aの2項目以上を満たす親をもち、Aの1項目以上を満たす者

<重症度分類>

Stage3以上に該当するものを対象とする。

DNB分類	生活機能と社会的活動度
Stage1 : D1であって、N0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage2 : D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage3 : D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage4 : D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage5 : D4、N2、B2のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

皮膚病変

- D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する
- D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する
- D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する
(1cm 程度以上のものがおおむね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)
- D4 叢状神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛
又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

- N0 神経症状なし
- N1 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある
- N2 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変

- B0 骨病変なし
- B1 軽度ないし中等度の骨病変(手術治療を必要としない脊柱又は四肢骨変形)
- B2 高度の骨病変あり[dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形(側弯あるいは後弯)、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]

2) 神経線維腫症2型

Definite を対象とする。

<診断のカテゴリー>

Definite1: MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が存在する。

Definite2: (親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症2型のとき)本人に①、又は②が存在する。

① 片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)

② 神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類

<重症度分類>

Stage1 以上を対象とする。

神経症状

右聴力レベル()dB	
右聴力レベル 70dB 以上 100dB 未満	あり(1点)
右聴力レベル 100dB 以上	あり(2点)
左聴力レベル()dB	
左聴力レベル 70dB 以上 100dB 未満	あり(1点)
左聴力レベル 100dB 以上	あり(2点)
顔面神経麻痺	
一側麻痺	あり(1点)
両側麻痺	あり(2点)
小脳失調(前庭症状を含む)	あり(1点)
一側又は両側顔面知覚低下	あり(1点)
嚥下障害又は構音障害	あり(2点)
複視	あり(1点)
視力障害	
一側失明	あり(2点)
両側失明	あり(4点)
半身麻痺	あり(2点)
失語	あり(2点)
記銘力低下	あり(1点)
痙攣発作	あり(1点)
脊髄症状	
軽度脊髄症状	あり(2点)
高度脊髄症状	あり(4点)

重症度分類

	Score 合計	日常生活	社会生活
Stage0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage4	4以上	支障が大きい	重度の問題あり

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

172 低ホスファターゼ症

○ 概要

1. 概要

低ホスファターゼ症は、骨の低石灰化、くる病様変化、骨変形などを認め、血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値の低下を特徴とする骨系統疾患である。乳歯早期脱落などの歯科症状やけいれん、筋力低下などを認める場合もある。ALP の活性低下にともない石灰化阻害物質であるピロリン酸が蓄積し、局所のリン濃度が低下することにより、骨石灰化障害が引き起こされる。ALP の基質であるホスホエタノールアミン、ピロリン酸、ピリドキサル5'-リン酸の上昇がみられる。常染色体潜性遺伝性を示す場合が多いが、軽症例の中には常染色体顕性遺伝性を示す家系も存在する。

2. 原因

組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) をコードする *ALPL* 遺伝子の機能喪失によるとされている。

3. 症状

骨のくる病様変化、低石灰化、骨変形、四肢短縮、頭囲の相対的拡大、狭胸郭、けいれん、高カルシウム血症、多尿、腎尿路結石、体重増加不良、頭蓋縫合の早期癒合、乳歯の早期喪失、病的骨折、骨痛等を認める。

4. 治療法

生命予後不良な重症例に対してアルカリホスファターゼ酵素補充薬の投与が行われる。軽症例に対する酵素補充療法の有効性は確立していないが、骨症状や筋力低下など本疾患に基づく症状が存在する場合には改善が期待できる。歯科的管理や合併症に対する外科的治療が必要になる場合もある。重症例におけるけいれんはビタミン B6 依存性である可能性が高いので、まず B6 の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症を認め、これに対し低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限が行われるが、骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用する。

5. 予後

予後は病型により異なる。酵素補充療法が行われなければ周産期重症型はほぼ全例、乳児型は約半数が早期に死亡する。成人型などの軽症型の生命予後は良好であるが、身体機能や生活の質に影響する合併症は起こり得る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(原因は *ALPL* 遺伝子の異常だが、重症度の違いは完全な理解はできていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」

研究代表者 大阪大学 名誉教授 大藺恵一

「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究班」

研究代表者 大阪母子医療センター研究所骨発育疾患研究部門 部長 道上敏美

研究分担者 大阪母子医療センター腎・代謝科 部長 窪田拓生

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 主症状

1. 骨石灰化障害・骨強度の低下

骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像、骨折、偽骨折

2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

B. 主検査所見

血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い(年齢別の正常値未満であること)

C. 遺伝学的検査

ALPL 遺伝子の病源性バリエーション

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上を満たし、かつBを満たし、かつCを満たす

<参考事項>

以下を認めることがある。

1. 症状

- a. ビタミン B6 依存性けいれん
- b. 四肢短縮、変形
- c. 慢性的な筋骨格痛
- d. ピロリン酸カルシウム結晶沈着症

2. 検査所見

- a. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇(尿中アミノ酸分析の項目にあり)
- b. 血清/血漿ピリドキサル5'リン酸値の上昇
- c. 血清/血漿ピロリン酸値の上昇
- d. 乳児における高カルシウム血症

3. その他

- a. 家族歴
- b. 両親の血清 ALP 値の低下※

※妊婦においては、胎盤由来の ALP のため ALP 値が上昇する。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

304 若年発症型両側性感音難聴

○ 概要

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来す。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. 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、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、*MYO3A* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子など)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。

3. 症状

(1) 両側性の難聴

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。

(2) 随伴症状

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、うつ状態を招いたりすることがある。また、*WFS1* 遺伝子が関与する例では稀に難聴に視神経萎縮を伴う Wolfram like syndrome を呈する場合がある。

4. 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。

5. 予後

発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必要となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度の医療受給者証保持者数)
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立 (人工内耳などの対症療法。)
4. 長期の療養
必要 (長期にわたって障害が持続、あるいは進行する。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
聴力レベルに応じた重症度分類で、高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 遅発性かつ若年発症の感音難聴である

- a. 40 歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は 125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000 Hz、8000Hz の全周波数にわたり 55 歳未満では 20dB 未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は 55 歳以降に認められる。したがって 40 歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考えることが妥当である。

- b. 遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

- ・新生児聴覚検査、1 歳半健診、3 歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。
- ・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたものの。

2. 両側性の感音難聴である

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

B. 遺伝学的検査

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす以下の原因遺伝子が同定されている。

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、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、*MYO3A* 遺伝子 *MYO7A* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子の病的バリエーション

これらの遺伝子に病的バリエーションが同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。

なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子の病的バリエーションによる難聴者の占める割合は、難聴者全体(加齢性難聴は除く)の 0.14%～1.9%程度であることが明らかとなっている。

C. 鑑別診断

既知の外的因子による難聴

例えば純音聴力検査で 4000Hz の閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT 検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルス IgM 抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1及び2を満たし、かつBを満たし、Cを除外できる。

<重症度分類>

以下の重症度分類において3(高度難聴)以上を対象とする。

聴覚障害:

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。