

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

難聴が疑われた新生児の聴覚・言語獲得のための長期追跡研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加我 君孝

平成15年(2003年)3月

目 次

I. 総括研究報告

- 難聴が疑われた新生児の聴覚・言語獲得のための長期追跡研究……………1
加我君孝

II. 分担研究報告

1. 岡山県における公的スクリーニング検査の現状……………8
福島邦博
2. OAE を用いた聴覚スクリーニングによる false negative 結果……………12
福島邦博
3. NICU における難聴の出現頻度とその後の経過……………16
坂田英明
4. 帝京大耳鼻咽喉科における 0 歳児の難聴の診断と対応について……………20
都筑俊寛
5. ダウン症新生児の中耳腔の形態について……………22
山嵜達也
(その他)
6. 中国における新生児聴覚スクリーニング……………24
黄 麗輝

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………26

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………28

厚生労働科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)
総括研究報告書

難聴が疑われた新生児の聴覚・言語獲得のための長期追跡研究

主任研究者 加我 君孝 東京大学医学部教授

研究要旨

新生児聴覚スクリーニングでreferすなわち不合格、難聴疑いとされて、精密聴力検査のために耳鼻咽喉科に紹介された症例の約半数は6ヶ月あるいは12ヶ月でABRによって再検査すると、そのうち約半数は正常化することが各専門施設より報告されている。我々が調べた結果、その原因は、スクリーニングの域値レベルがAABR、OAEとも35~40dBと低いレベルに設定されているためと考えられる。新生児の中耳は、間葉組織、羊水の残り、滲出液、耳垢など、まだ完全に正常化していないことによると考えられる。このことは、新生児聴覚スクリーニングで、referとされた時に出産を終えたばかりの母親、そしてその夫に対して、直ちに深刻な説明をしてはならないことを示している。

分担研究者

山唄達也 東京大学医学部助教授
福島邦弘 岡山大学医学部講師
都筑俊寛 帝京大学医学部講師
坂田英明 埼玉県立小児医療センター医長

A.研究目的

新生児聴覚スクリーニングでreferとされた例ではなぜ6ヶ月~12ヶ月にABRが正常化する例があるのか症例を通して、その原因を調べる。逆にスクリーニングでpassで、後にABRが悪化する例も調べ、その原因を探る。

B.研究方法

精密聴力検査の方法として行動反応聴力検査に条件詮索反射聴力検査とABRを用い、域値検査を行った。

C.研究結果

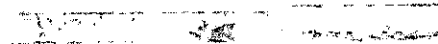


① ABRの正常化あるいは改善する例

- a. ABRは盛大刺激で波形がある程度出現する
- b. ABR記録法が拙劣
- c. ABRを自動判定にまかせている

注:スクリーニングはAABRが35~40dB
OAEは30dBをスクリーニングのレベルにしてあるため、聴力の良い例も取り込んでしまう

2003.1.22 3



ABRの正常化あるいは改善する例
武〇秀〇 男児 H10.7.24生

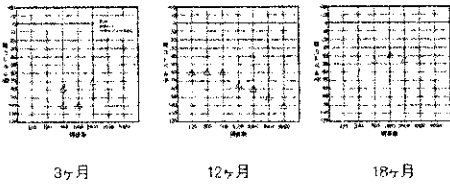
K国立病院で出生
難聴が疑われ、生後3ヶ月でABR施行
(閾値:右100dB,左60dB)

生後3ヶ月 東大耳鼻科へ紹介
5ヶ月 Tこぼの教室へ紹介
補聴下の聴能訓練を行う
定期的に東大耳鼻科通院

H12.1.28 (1y6m)のABRで正常

2003.1.22 4

GORの経時的変化



2003.2.22

5

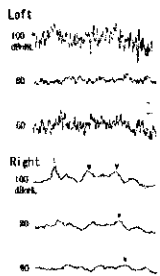


5ヶ月

2003.2.22

9

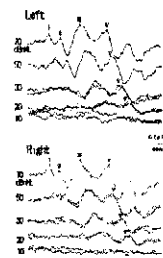
H1011.5 ABR (3m)



2003.2.22

6

H12128 ABR (1y 6m)



**ABRの正常化あるいは改善する例
二〇一〇 男児 H11.12.28生**

生後6ヶ月 KI大学病院よりF言葉の教室へ難聴として紹介

7ヶ月 K病院でのABRで中等度難聴

8ヶ月 東大耳鼻科へ精査目的で紹介
ABR, DPOAE 正常

2003.2.22

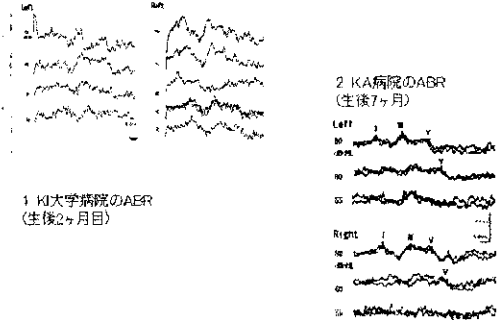
10

**ABRの正常化あるいは改善する例
音〇太〇 男児 H.13.3.1生**

围産期に問題なし
3ヶ月健診で難聴を疑われた
千葉N病院にてABR 80dB
母と祖母は聞こえていると考え、中野E病院を受診
精査目的で当院紹介となる

2003.2.22

7

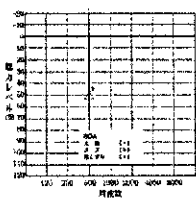


1 KI大学病院のABR (生後2ヶ月目)

2 KA病院のABR (生後7ヶ月)

2003.2.22

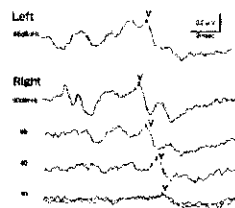
BOA-COR



2003.2.22

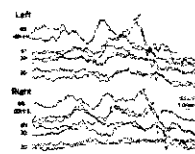
8

ABR



生後8ヶ月の検査

ABR



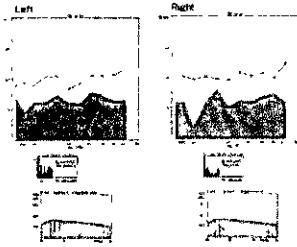
2003.1.22

12

DPOAE



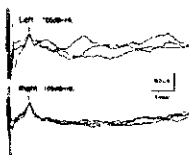
DPOAE



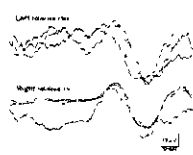
2003.2.22

15

ABR



VEMP



2003.2.22

16



11ヶ月

2003.2.22

17

③ その他

① ABRの域値がスクリーニングで正常で、後に聴覚が出現する例

- a 新生児期の呼吸障害と治療
ECMO レスピレーター、ミオブロック
- b ウイルス感染
CMV
- c 家族性進行性感音難聴(血縁結紮)
- d 進行性感音性難聴を導する神経疾患
Cockayne Warner

2003.2.22

18

ABRの域値がスクリーニングで正常で、後に聴覚が出現する例(横隔膜弛緩症)

櫻○雄○介 男児 H.10.11.27

在胎39週6日 出生体重・2422g

出生時に多呼吸 PFC 左横隔膜弛緩症がみられ人工呼吸管理

日齢27に抜管 側脳室後角の拡大(MRI) 大動脈弁狭窄

日齢79 ABR反応良好(閾値35dB), ALGO2 pass

1才2ヶ月 左横隔膜弛緩症にて都立小児病院にて手術
その後、呼びかけに対する反応が悪くなった

2才 ABR(閾値:右100dB, 左30dB)

2003.2.22

19

日齢79日 正常

ALGO2™
Newborn Hearing Screener
PT
ID#
Date: 02/16/99 12:14 P.M.
Simultaneous Screen
RIGHT and LEFT Ears
35 dB nHL
Test Show = 05.21
% Monaural = 62.1%

RIGHT ear: PASS
LR = 20.6
SWP = 1000

LEFT ear: PASS
LR = 19.4
SWP = 1000

NATUS MEDICAL, INC.
(900) 256-3901

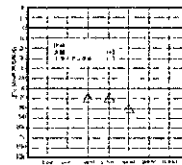


3才

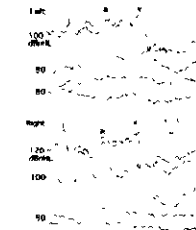
2003.7.22

20

COR(2才)



ABR(2才)



2003.2.22

21

ABRの域値がスクリーニングで正常で、後に聴覚が出現する例(CMV)

三○菜○ 女児 H.11.9.1

先天性サイトメガロウイルス感染 1680gにて出生

生後1ヶ月 ABR 右95dB 左105dBで反応あり

2才10ヶ月 ABR 両側無反応

耳鼻科へ受診

COR: 無反応 回転検査: 無反応

3才 〇るう学校へ紹介

人工内耳手術を予定している



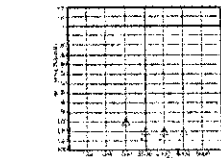
2003.2.22

22

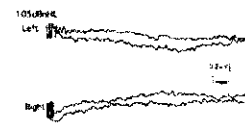
ABR 生後1ヶ月



COR 3才10ヶ月



ABR 3才10ヶ月



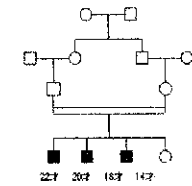
2003.2.22

23

ABRの域値がスクリーニングで正常で、後に聴覚が出現する例(家族性進行性感音難聴) 10代半ばに聾となった3兄弟の例

血族結婚による常染色体劣性遺伝の両側性進行性感音難聴

両親はいとこ結婚
男子3人に難聴を認める
妹は聴力正常



症例の家系図

2003.2.22

24

症例1 22才男性(長男)

14才の時難聴を自覚(両側感音難聴、右72.5dB左82.5dB)
その後、進行して18才の時聾の状態となった

症例2 20才男性(次男)

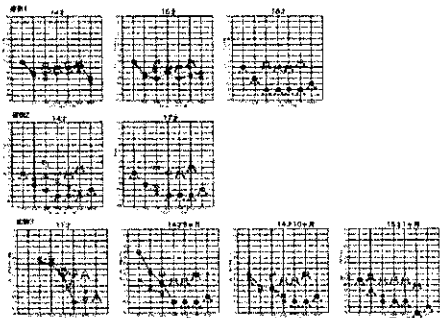
11才の時難聴を自覚(14才の時:右聾、左85dB)
その後、進行して17才の時聾の状態となった

症例3 18才男性(三男)

同胞二人に難聴を認めため耳鼻科へ受診
高音域の両側感音難聴を指摘された
14才の時:右68.8dB、左48.8dB
その後、進行して19才の時聾の状態となった

2003.2.22

25



2003.2.22

26

ABRの域値がスクリーニングで正常で、後に聴覚が出現する例(Cockayne症候群の例)

- Cockayne症候群は1963年Cockayneにより "Dwarfism with retinal atrophy and deafness"と初めて報告された多彩な臨床症状を示す症候群
稀な常染色体劣性の遺伝疾患

＜臨床症状＞

眼球陥凹、上顎前突を伴う
特異な老人様顔貌、知能障害、
難聴、網膜色素変性症、
小人症、小頭症、頭蓋内石灰化、日光過敏症



2003.2.22

27

進行性難聴を伴うCockayne症候群の兄妹例

症例

FA 男(兄)11才、初診時年齢6才4ヶ月在胎41週、出生時の体重2750g、
MDのピーアーストによる発達指数(DQ)26

運動発達

初診3ヶ月、坐位3ヶ月、つかまり立ち16ヶ月、歩行不可、
CDR 20点、ABR 異常反応、環境音や音楽に対する反応(+)、
初診より始まるリマンマ、マナーなどの表現で真事を要求

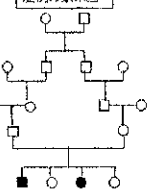
症例

TA 女(妹)7才、初診時年齢3才7ヶ月在胎41週、出生時の体重2760g、
MDのピーアーストによる発達指数(DQ)53

運動発達

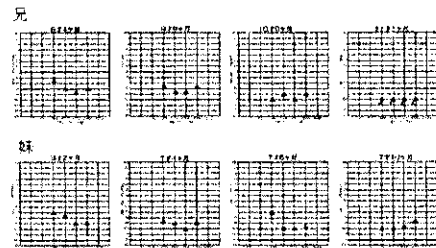
初診3ヶ月、坐位3ヶ月、つかまり立ち1才3歳6才4ヶ月、
CDR 80点、ABR 異常反応、環境音や音楽に対する反応(+)、決定的良好
2才より始まる読字や算術などを手から取りとして言葉の理解が可能

症例の家系図



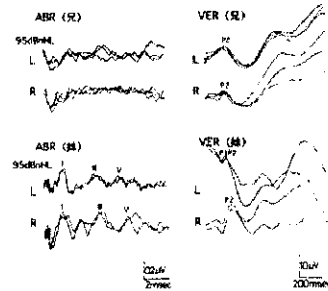
2003.2.22

28



2003.2.22

29



2003.2.22

30

③ その他

④ ABRで域値が高いがCORの良好な例

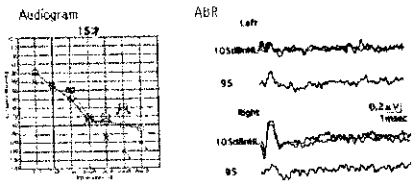
- a. 高音急降型の感音難聴
新生児重症黄疸、脳性麻痺
- b. Auditory Nerve Disease
ABR 無反応だがOAE (は正常)
語音認知の低下



ABRで域値が高いがCORの良好な例
(新生児核黄疸の例)

症例: 15才, 男性
出生時の異常なし, 溺死なし
出生時体重2550g
新生児高ビリルビン血症
胎前50日のビリルビン濃度 17.4mg/dl
O型式, Rh式血液型の不一致なし
高音急降型感音難聴, ABR無反応

家族歴: 難聴者なし



③ その他

④ ABR正常な中樞性難聴(両側側頭葉損傷)

ヘルペス脳炎, 脳出血



D. 考察

1. スクリーニングで refer とされた例で ABR が正常化する機序は次のような原因が新生児期にあり、それが生後1年間の発達の間に関消されるためであろう。

① ABRが正常化する例、域値が改善する例

- a. 外耳道 耳垢狭窄
- b. 中耳 間葉組織、滲出液、耳小骨連鎖の異常
- c. 内耳 内毛細胞、外毛細胞、血管叢の未熟性
- d. 脳幹 髄鞘化の遅れ(正常例、小児神経疾患)

② ABRの域値が改善しない例

- a. 外耳道閉鎖 b. 中耳奇形 c. 内耳障害 d. 脳幹障害

③ その他

2. ABRが改善しない例は恒久的な不可逆的病的状态が外耳、中耳、内耳、脳幹、大脳にあるためであろう。

② ABRの域値が改善しない例

- a. 外耳道 外耳道閉鎖 (Treacher Collins, etc)
- b. 中耳 中耳奇形 (Goldenhar, etc)
- c. 内耳 感覚細胞の障害(遺伝性、家族性難聴)
血管叢の障害 (Alport)
- d. 脳幹 神経疾患
(Auditory Nerve Disease)
(Plaqueus Merzbach病, Graeber病)

3. その他、スクリーニングで pass であっても、その後、難聴が現れ進行する場合があるので注意を要する。現在わかっている原因は次のようなものがあげられる。

ABRで域値が改善しない例
(Piezous Merzbach病)
内〇拾〇 男児 H.12.9.8生

在胎期間 36週
出生時の体重 2856g
周産期に問題なし

生後1ヶ月 眼振に気づく
生後7ヶ月 ABR1波のみ
生後11ヶ月 精査目的に当科紹介受診

1803122

14

4. CORとABRの解離例の存在

CORの域値は低いながらABRの域値が高い例がある。これはオーディオグラム上、シャープカットや低い周波数は良好で高い周波数が域値が高い場合である。

5. ABRが正常すなわちスクリーニングでは正常であるが、難聴である場合である。これは、両側の聴皮質が損傷されている場合で、乳幼児小児では、ヘルペス脳炎の後遺症に限られている。

B. 結論

新生児聴覚スクリーニングで refer とされた例で、その後、ABRが正常化する例は、新生児特有の中耳の病的状態すなわち滲出液、間葉組織、耳垢などのため、これが発達とともに6～12ヶ月で改善するためである。従って両親への説明は新生児期では控えめにするのが科学的である。その他、スクリーニングで正常でも後に難聴の現れる例もあり注意を要する。

C. 健康危機情報

見かけ上、音に対して反応が悪い場合は、直ちに精密聴力検査の可能な信頼出来る耳鼻咽喉科を受診することが望ましい。

D. 研究発表

1. 論文リスト

Huang L, Kaga K, Hashimoto K: Progressive hearing loss in an infant in a neonatal intensive care unit as revealed by auditory evoked brainstem responses. *Auris Nasus Larynx* 29:187-190, 2002

Ito K, Suzuki Y, Toma M, Shiroma M, Kaga K: Postlingual collapse of language and its recovery after cochlear implantation. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 62:261-265, 2002

Kaga K, Yasui T, Yuge T: Auditory behaviors and brainstem responses of infants with hypogenesis of cerebral hemispheres. *Acta Otolaryngol* 122:16-20, 2002

Kondo K, Sagara H, Hirosawa k, Kaga K, Matsushima S, Mabuchi K, Uchimura H, Watanabe T: Hair cell development in vivo and in vitro: analysis by using a monoclonal antibody specific to hair cells in the chick inner ear. *J Comapative Neurol* 445:176-198, 2002

Pourbakht A, Sheykholeslami K, Kaga K: Distortion evoked otoacoustic emission using GSI 70 analyzer for neonatal screening. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 64:217-223, 2002

Sakai Y, Watanabe T, Kaga K: Auditory brainstem response and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 66:63-69, 2002

Sheykholeslami K, kaga K: The otolithic organ as a receptor of vestibular hearing revealed by vestibular-evoked myogenic potentials in patients with inner ear anomalies. *Hearing Research* 165:62-67, 2002

Takegoshi H, Kaga K, Kikuchi S, Ito K: Facial canal anatomy in patients with microtia: evaluation of the temporal bones with thin-section CT. *Radiology* 225:852-858, 2002

黄麗輝、加我君孝、今泉敏、新美成二、汪濤：前言語期における健聴児と先天性高度

黄麗輝、加我君孝、今泉敏、新美成二、汪濤：前言語期における健聴児と先天性高度難聴児の音声の発達に関連する因子の統計学的研究－音声分析によるフォローアップ研究（1）－. 音声言語医学 43:125-133, 2002

黄麗輝、加我君孝、今泉敏、新美成二、汪濤：前言語期における健聴児と先天性高度難聴児の音声の発達に関連する因子の統計学的研究－音声分析によるフォローアップ研究（2）－. 音声言語医学 43:134-140, 2002

尾形エリカ、城間将江、赤松裕介、山唄達也、加我君孝、徳光裕子：小児人口内耳装用者における音楽の知覚 小児耳鼻咽喉科 23:1, 69-73, 2002

中村雅子、加我君孝：Opsthotonus 様の頸部後屈の持続する、先天性無眼球症・高度難聴の幼児の1例－VEMPと姿勢反射の応用－ 小児耳鼻咽喉科 23:1, 65-68, 2002

深津靖宣、加我君孝：ヘルペス脳炎により聴覚失認を呈した小児症例の脳の画像所見 小児耳鼻咽喉科 23:1, 41-45, 2002

新正由紀子、加我君孝：NICU 退院後に難聴の進行した4症例 Otol Jpn 12(3):212-216, 2002

吉田昌史、近藤健二、山唄達也、加我君孝、飯野ゆき子、坂田英明：ダウン症新生児における外耳道・中耳の特徴－側頭骨病理標本による観察－ Otol Jpn 12(5) : 592-594, 2002

新正由紀子、加我君孝：乳幼児難聴精密聴検時の医師の両親への対応に関するアンケート調査 Otol Jpn 12(5) : 568-574, 2002

2. 学会発表

吉田昌史、近藤健二、山唄達也、加我君孝、飯野ゆき子：ダウン症候群の乳児の外耳道、鼓膜、中耳の特徴－側頭骨病理所見－ 日耳鼻地方部会 2002.3.16

野村由香、：早期発見難聴児の母子手帳における記載に関する検討 第103回日本耳鼻咽喉科学会総会 2002.5.16-18

新正由紀子、黄麗輝、加我君孝：乳幼児難聴のスクリーニング後の精密聴検査時の両親への対応について（乳幼児難聴診断後の両親への対応方法） 第103回日本耳鼻咽喉科学会総会 2002.5.16-18

池原由香、加我君孝：難聴を伴う重複障害児の変遷－1980～2002年において～ 第47回日本聴覚医学会 2002.10.3-4

E. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)
分担研究報告書

岡山県における公的スクリーニング検査の現状

分担研究者 岡山大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 福島邦博

研究要旨

岡山県では平成13年7月から、希望するすべての産科医療機関が参加できる公的な聴覚スクリーニング制度を開始した。年間予算規模は4000万円程度で、現状では岡山県下で出生する対象新生児の75%が両親の希望の元に聴覚スクリーニングが受けられる体制が整ったことになる。このスクリーニング体制自体が「モデル事業」、すなわち一種の社会実験であるため、その詳細は未だに流動的であり今後も各種のリフォームが加えられることが予想されるが、ここに至るまで経過と現状での問題点について報告する。

A. 研究方法

岡山県における聴覚スクリーニング実施児に関しては、全例が登録されており、そこからのデータを累積する形で全例の追跡調査を行った。

B. 研究結果

1) スクリーニング導入までの流れ

a) 療育施設と精査医療機関

岡山県では、難聴幼児通園施設「岡山かなりや学園」が難聴新生児の療育に当たっている。この施設では昭和44年、前身である難聴母子訓練部門の時代から療育を行ってきた実績があり、すでに同園を訪れる難聴児は第二世代、すなわち園で教育を受けた子どもたちが成人して親となり、その子どもの聴力チェックを希望して来園する時代となっている。平成4年から平成11年まで、すなわち岡山県における本格的なスクリーニング開始以前の統計でも高度難聴児

の約3分の1は0歳代でカナリヤ学園への紹介が行われており、0歳児療育についての現場レベルでの対応については開始以前からすでに確立されたものがあつた。

その背景にあつたのは医療施設との緊密な関係である。「岡山かなりや学園」はその発足から岡山大学耳鼻咽喉科のバックアップの元にスタートしており、現在も併設診療施設「大元療診療所」の非常勤嘱託医として岡大スタッフが活動を行っている。このため、「難聴疑い」の乳児・新生児は、岡山大学付属病院ないしは大元療診療所に紹介されれば直ちに「カナリヤ学園」との協力体制の元に診断と療育が開始できる体制が形作られていた。

b) 産科医療機関

岡山県では、特に倉敷地域（岡山県西部）を中心に、早期から全数スクリーニ

ングを基本とした聴覚スクリーニング体制を積極的に行っている施設が多く存在していた。このため、公的スクリーニングが正式にアナウンスされる直前の平成13年6月現在、倉敷市地域の乳児の約80%、県下全体では約20%の新生児が実際の検査を受けていた。こうした現状を受けて、子どもたちをどのようにして「受け皿」医療機関へとつなげるかという問題を早急に解決する必要があった。

2) スクリーニング協議会

a) 連絡会議

スクリーニング協議会の前段階として、「連絡会議」を開催し、関連諸施設との協議・調整を行った。この中には1) 新生児聴覚検査事業の手引きの作成、2) スクリーニング機器の選定、3) 協議会の構成などが含まれ、後述する「推進協議会」の前身となった。

b) 新生児聴覚検査事業推進協議会

連絡会議を発展させる形で、「新生児聴覚検査事業推進協議会」が開かれ、連絡会議でディスカッションされた内容が継続して協議された。なお、この協議会の設立の趣旨は、「新生児聴覚検査を実施するにあたり、検査制度の維持向上を図り、検査から療育体制の向上を図るため」とされている。すなわち、この「新生児聴覚検査事業」が単にスクリーニングのみにとどまることなく、精密検査から療育にかけてのすべての部分での充実を図っていくことが明確にうたわれている。

協議会には下部組織として、1) スクリーニング部会(スクリーニングの精度

管理を行い、スクリーニング方法についての検討を行う)、2) 精密検査部会(精密検査の精度を検証し、検討する)、3) 保健師部会(保健師の中での連絡会議)があり、それぞれの問題点について検討することになっている。

c) 「新生児聴覚検査事業の手引き」の作成

新生児聴覚検査事業を円滑に施行するために、言い換えればスクリーニング事業開始に伴う混乱を最小限に抑えることを目標に事業実施のためのマニュアルを作成した。この中には、1) スクリーニングの意義、2) スクリーニング後の精密検査の流れ、3) 精密検査後の療育の内容、4) インフォームドコンセントの内容などが含まれた。この作成に当たっては、当時の厚生省班研究で作成された「手引き」の原稿が下敷きになって、連絡協議会の中でのディスカッションを経ながら「岡山県版」としての作成が進んだ。

d) スクリーニング方法：

岡山県では、スクリーニング方法として、自動ABRで行ったスクリーニングを補助対象とすることとなった。これは当初、自験例でのOAEによる検査の偽陽性率の高さから、関連機関での混乱が生じることを最小限に食い止めるために、まず当面のところを自動ABRで開始する、という目標で行われた(表1)。しかし、後にOAEスクリーナーによる偽陰性例が経験され、現在に至るもOAEスクリーナーの導入は検討課題として協議会で継続的に検討されている。

3) 検査事業開始のための準備

a) 参加医療機関の公募：

新生児聴覚検査事業に対する参加医療機関は県医師会報における告知の上、産婦人科専門医会での説明会を開いて行われた。告知から一ヶ月の公募期間を経た後、岡山県に参加を申し込んだ医療施設は37医療施設、累積年間出生数は1万4000人以上であり、これはスクリーニング対象児の約75%を占めると推定された。

b) 講習会

スクリーニング参加希望医療機関には2種類3回の講習会に参加することが義務づけられた。一つは参加医療機関の医師を対象に行い、1) スクリーニングの全体像の説明、2) 評価法の意義、3) インフォームドコンセントの内容、4) 結果説明の方法などについての具体的な説明が行われた。もう一つは検査実務担当者向けのものであり、検査の実際や間違いやすいポイントなどの説明が行われた。さらに、保健師、精密検査病院担当医などに対しても連絡会議を年に一回行っている。

3) スクリーニングの現状

平成13年7月から平成14年2月現在までの数字では、対象出生数12889人に対し、インフォームドコンセントの結果スクリーニングを受けることを実際に希望したケースは12623人(97.9%)であった。これらのうち、一度目の検査で「要再検査」となったために確認検査を受けることになった症例は191人(1.5%)であり、さらに2回目の確認検査でも「要再検査」となったものは49人

(0.4%)であった。これらのうち、すでに精密検査病院に受診したものが、37人、このうち、聴覚障害が確認されたものが10人、聴力正常が確認されたものが10人あり、また経過観察中が13人となっている。

こうした数字の一方で、一部の病院では岡山県で未だ公的補助の対象外となっているOAEを使った検討を行っており、数百人規模の新生児が公的スクリーニング外で検査を受けているものと推定される。また事業に参加している病院でも238人(1.8%)がスクリーニング自体を拒否し、30人(0.2%)はインフォームドコンセントによる同意事項を拒否して自費で聴覚スクリーニングを行っている。人口動態統計月報を元にして県内の出生全数を分母にすると、スクリーニング事業開始当初は、月当たり50%程度のカバー率であったが、平成14年2月現在では66%になり、次第に「理論値」に近づきつつある。

4) 精密検査の現状

岡山県下の14の医療施設が精密検査医療機関として岡山県からの指定を受けてスクリーニング後の検査を担当している。すでに触れたとおり、スクリーニング検出児の中でも実際に難聴が存在する確率は50%以下と推定されるため、スクリーニング後の精密検査は必要不可欠なステップである。また自験例ですでに報告したように、新生児聴覚スクリーニングで発見された児のうち、多くは成長に従って様々な経過をたどりうる。このため、あまりにドラスティックな説明を診断の初期から行いすぎ

ると後に混乱の元になることが予想される。このため、精密検査医療施設むけのマニュアルを作成し、精密検査医療施設での検査および結果説明の指針として使用している。さらに、精密検査医療機関から岡山県への報告書には、少なくとも ABR の原波形を添付・提出するよう求めた。この原波形から検査の妥当性を検討し、その情報をそれぞれの病院にフィードバックしている。

5) 療育の現状

スクリーニングの開始により最も劇的に変化したのは、療育機関への受診年齢が劇的に低下したことであり、スクリーニングを行うことによって早期発見につながる事が確認できた。(表2)岡山カナリヤ学園では、公的スクリーニング開始以前からの症例も含めると、現在までに23例の新生児スクリーニング検出児の療育を行っている。全例で補聴器装用の上療育を開始しているが、うち5人はすでに人工内耳手術を受け、またさらに数人が今後その希望を持っている。症例数がまだ少なく、かつまだ最長で4年程度のフォローアップ期間しかないため、数値的な差異についてのコメントは差し控えるが、現時点までの傾向としては、1) 早期療育によって言語面以外の発達が進められる傾向にあり、全体発達に有利である。2) より低年齢で補聴効果の限界が確認できるため、結果として人工内耳や代替手段でのコミュニケーション方法の選択がより低年齢で可能になる、などが確認できる。今後、特に人工内耳を含めた「コミュニケーション手段」の選択がその児のその後にどのようなメリットを与えうるもの

であるのか、について検討を進めていきたい。

6) 追跡調査と心理的サポート

スクリーニングの問題点としてしばしば挙げられるのは、1) 追跡調査が不十分であると、スクリーニング後にドロップアウトする例があること、2) 新生児期にスクリーニングすることが将来にわたる育児不安などの心理的現象を引き起こしうる心配があること、などが指摘されている。ことに「真の難聴」が発見されたケースではその後も継続的なサービスが受けられるため、その問題点は把握しやすい(表3)が、false positive で紹介された場合にはその実態すらつかみにくいという問題点がある。岡山県の場合、地域の保健師が訪問指導することによって追跡調査を行い、また心理面でのサポートの必要性があるかどうかを検討して県庁に報告する仕組みになっている。こうした枠組み自体はすでに岡山県で行っている未熟児のフォローアップシステムに基づいたものであり、地域にすでに存在する公的な人的資源を有益に活用できることが公的スクリーニングのメリットである。

C. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿中

2. 学会発表

第18回 高度先進医療研究会
シンポジウム 乳児難聴 (平成15年
2月14日 東京)

D. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)
分担研究報告書

OAE を用いた聴覚スクリーニングによる false negative 結果

分担研究者 岡山大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 福島邦博

研究要旨

岡山県における聴覚スクリーニングで検出された難聴疑い新生児に対して、再度 OAE スクリーナーによる検討を行ったところ、OAE スクリーナーで「パス」の結果を示した児が、最終的に高度難聴であることが確認された症例が経験された。こうした症例は OAE スクリーナーのみでは「正常」とされ、その後のスクリーニング体制からははずれるため、難聴の発見が著しく遅れる危険性がある。OAE による聴覚スクリーニングシステムを考える際には、こうした病態の存在を必ず念頭に置く必要がある。

A. 研究目的

DPOAE による聴覚スクリーニングに際し、その false negative 例が存在する可能性は以前から指摘されていた。しかし、その実態については従来ほとんど検証されていない。本研究では新生児期に難聴の診断を受けた児に対して DPOAE の検査を行い、DPOAE 機器の false negative について検討する。

B. 研究方法

平成 14 年 3 月 1 日より平成 15 年 2 月 28 日までに難聴幼児通園施設「岡山かなりや学園」ないし附属診療施設大元寮診療症を受診した難聴疑い乳幼児 45 例 81 耳に対して OAE スクリーナーによる検査を行った。これらの対象のうち、児の聴力に関する追跡調査を行った上での最終的な聴力検査によって、明らかな難聴の存在が確認できた 61 耳に

ついて、初診の時点での OAE の結果をレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

全 61 耳のうち、最終的に高度難聴を示した 42 耳では、1 例 2 耳において、DPOAE は「パス」を示した。中等度難聴の 10 耳では、全例で「要再検査」であった。軽度難聴 9 耳では、8 耳が「要再検査」であったが、1 例 1 耳はパスした。全数では、難聴のあった耳の 61 耳中 3 耳 (4.9%) の頻度で OAE では検出できない難聴の存在が認められた。高度難聴を示した 1 例 2 耳についての臨床経過を以下に示す。

症例 2 歳 男児
妊娠 37 週 正常分娩、2750g で出生
出生時の Apgar score 9 点

妊娠中、周産期を通じて他に問題となる難聴のリスクを認めず、難聴の家族歴も認めない。生後5日目の自動ABRにて両側要精密検査となり、当科に紹介となる。紹介後直ちに施行したABRでは、90dBで反応を認めず、また同じ時期に施行したBOAでも音に対する反応を確認できなかった。しかし、そのころ施行した検査用DPOAEによる再検査では明らかな反応を認め、同様にDPOAEスクリーナーでも「パス」となる結果であった。しかし、ABRなどの結果から、高度難聴疑いとして難聴幼児通園施設岡山かなりや学園に紹介、その後の経過を追跡した。経過中、反復して行ったDPOAE検査では継続的に両耳に明らかな反応を認めたが、通常のABRでは再検査でもやはり90dBnHLでも反応が認められなかった。また聴性行動からは明らかな高度難聴が認められ、さらに補聴器装用による聴性行動の改善も認められたため、3ヶ月目より補聴器の両耳装用を開始した。補聴器装用による聴力閾値は80dB程度であり、最重度難聴と考えられた。また、一年程度の経過を追ううちに次第にDPOAEは反応を認めなくなり、2歳の時点ではDPOAEでも全く反応が見られなくなった。

画像検査では、耳ターゲットCTおよび3DMRIでは、両内耳形態に異常はなく、また3DMRIでは内耳道へ入る複数の束状のシグナルが確認できた。さらに小脳橋角部に異常はなく、脳実質内には髄鞘化の異常などの所見も認めなかった。

補聴効果の限界も見られるようになったため、2歳1ヶ月時に人工内耳埋め込み術を施行した。術後、矯正聴力は平均40dB程度となっており、著明な改善

を認めている。また、聴性行動は、音入れ直後よりあきらかに変化し、音入れ1ヶ月後にはエアコンの音に気づくようになった。

4ヶ月後には呼びかけに答えるようになり、5ヶ月後には音楽を聞き分けることが可能となっている。イヌやスズメの鳴き声などに反応し、姿を探すようにもなった。発音も徐々にしっかりとってきており、現在では名前を聞かれてははっきりと答えるなどの形でのコミュニケーションが可能になってきている。

D. 考察

難聴が存在しているにもかかわらず、各種の内耳機能検査で限定した内耳機能の反応を認める病態は、Auditory neuropathyないしはAuditory neurodiseaseとして報告されている。OAEによる聴覚スクリーニングを行う場合、原理的にはこうした病態を示す一部の疾患はスクリーニングのfalse negative、すなわち見落とし例となりうることはすでに以前から予見されていた。

従来この種の疾患は、1) 頻度としては非常に稀と考えられていたこと、2) また仮に早期発見が可能であっても、より高次の異常に由来するためその後の療育効果が低いと予測され、こうした症例では早期発見の有用性が必ずしも高くないと推定されていた。この二つの推論を元として、より安価で現実的な方法としてOAEによる聴覚スクリーニングが一部では推奨されてきたという背景がある。

しかし、今回の検討では、1) 検討対象とした難聴耳のうち、5%でOAEが陽性

となる難聴が認められ、必ずしも「稀」と言える頻度ではないこと、2) 本例においては人工内耳の装用によって順調な言語発達が確認されたこと、から、従来言われてきたこれらの考え方は必ずしも正しくないことが想定された。

第一の問題として、auditory neurodisease の頻度については、1999年のRanceらの報告がある。109人の感音難聴児のうち、Auditory neurodisease と考えられたものは12人認められ、難聴児の10%強は、この病態が関与している可能性があるとして報告している。今回の症例で明らかのように、難聴の発見から時間が経つにつれてOAEでの反応が見られなくなることからは、このような疫学的検討はすでに発見されている難聴児を対象にしたレトロスペクティブな調査では全く実態がつかみ得ないと考えられる。0歳時点でOAEを行ったスクリーニングの結果を長期的に検討して最終的な聴力を確認するという形でしかOAEのfalse negative率をつかむ方法が無く、その意味では本報告のような継続的な検討はきわめて有用性が高い。今回検討した範囲では、わずか1例のみの発見であり、その疫学的意義の検討はほとんど不可能である。しかし、岡山県では、今回検討の対象とした難聴児の他にも、OAEで反応を認め、その後難聴を指摘されたケースが散見されるようになってきており、こうした症例の「真の」疫学的頻度の検討は早急に行われるべき問題であると考えられる。

第二に、療育効果についてのディスカッションがある。今回の例では、人工内耳の装用によって非常に順調な聴覚の

発達が認められ、早期発見の有用性に乏しいという見解も必ずしも正しくないことが示された。Auditory neurodisease の病態として、当初はいわゆる後迷路性の病態が推定されていた。このため、人工内耳の様に内耳機能だけを補償する医学的手段を用いても、その有用性には限界があると考えられてきた。確かに、一部の症例では、後迷路性の病態が推定される経過を認めることがあるが、一般にauditory neurodisease であっても人工内耳の有用性を示す報告は最近いくつか報告されており、我々の症例も決して特殊な一例という訳ではないと考えられる。マウスによる内耳性難聴モデルでも、DPOAEが検出されたケースについては報告があり、現在の状況ではauditory neurodisease が、後迷路性難聴と同義ではないと推定される。

今後、自治体ベースでOAEによる聴覚スクリーニング導入を検討するときには、最初からこうしたfalse negative例への対応を考慮に入れる必要がある。すでにいくつかの報告ではこうしたいわゆるauditory neurodiseaseを起こしうるリスクファクターについて検討されているので、リスク因子を有する症例に対するOAEスクリーナーの使用については、慎重に回避される、あるいは必ず自動ABRでの再検査を義務づけるべきである。ただし、前出のRanceらの報告では、auditory neuropathy症例の3分の1は何のリスクも有さなかったとしており、また今回の自験例でも今まで報告されているような明らかなリスクは認められなかった。このように、リス

ク因子のみでの管理にも限界があることは明らかであるといえる。

言うまでも無いことであるが、完全に全ての症例を捕捉しうるスクリーニングシステムないしは検査システムは存在しない。現在の所比較的 false negative が少ないと考えられている自動 ABR でも、進行性難聴・遅発性難聴は捕捉できない可能性があり、また低音域に局限した難聴に関しても原理的には非常に検出が困難であると予想される。こういう現状も踏まえた上で、今後は聴覚スクリーニングの枠組みで検出できなかった難聴児についての「セーフティネット」をどのように構築するかについても検討する必要があると考える。

E. 結 論

OAE スクリーナーによる偽陰性の例とその後の経過について報告した。OAE ス

クリーナーでの偽陰性は、従来考えられたほど稀ではなく、またその療育効果も十分期待できる可能性がある。従って、聴覚スクリーニングへの OAE の導入に際しては慎重な検討と、とりこぼし例に対する手当が必要であると考ええる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿中

2. 学会発表

第18回 高度先進医療研究会
シンポジウム 乳児難聴（平成15年
2月14日 東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

NICU における難聴の出現頻度とその後の経過

分担研究者 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科 坂田英明

研究要旨

ABR (auditory brainstem response) は、1970 年に発見されて以来、現在では幼小児の主要な聴覚検査の一つである。最近では、遺伝学や周産期医学の進歩により、極小未熟児、重複障害児も増え新生児聴覚スクリーニング後の聴覚の長期経過観察の重要性が問われている。なぜなら、経過観察すると ABR の閾値が改善する例と、逆に正常であった ABR の閾値が上昇する例が存在するからである。新生児期からの聴覚の経過観察を行い、その後のパターンを把握しておくことは、新生児期でのスクリーニングの結果や確定診断を行う際にも有用である。

A. 研究目的

NICU における難聴の出現頻度に関する報告は多く存在する。しかし、その後の経過観察についての報告は少ない。本研究では、NICU (neonatal intensive care unit) 管理を要した未熟児多数例について聴力の経過観察を行い、どのように変化したかを検討する。

B. 研究方法

対象は、当院で ABR による新生児聴覚スクリーニングが全例施行される前の 1985 年 4 月～1997 年 3 月までの 12 年間に未熟児新生児科で NICU 管理を受け、ABR 検査を施行した 2272 人の未熟児である。両側の閾値が 50dB 以上のものについて経過観察を行った（耳垢栓塞、滲出性中耳炎、外耳道閉鎖症など明らかな伝音性難聴は除外した）。

初回の ABR 検査を実施した時期は、生後平均 6 ヶ月、最終検査は約 5 年後とした。

C. 研究結果

ABR 検査を受けた未熟児 2272 人のうち、左右何れかでも 50dB 以上の閾値上昇を認めたものは 91 例で全体の 4.01%、両側 50dB 以上の閾値上昇を認めたものは 42 例で 1.85% であった。両側で 50dB 以上の閾値上昇を認めた 42 例中の 21 例は経過を追跡することができた。これらを 3 つに分類した。

タイプ A は、初回と最終の ABR の閾値の差が 30dB 未満の不変例で、4 例認められた。内訳は、初診時高度難聴が 3 例、軽度難聴が 1 例であった。3 例は、Apgar score が 4 点で、重症仮死の状態で出生直後より重度の呼吸障害を生じていた。1 例は、4p-syndrome (Wolf syndrome) といわれる染色体異常を合併していた。妊娠分娩時の異常はタイプ A の症例では見られなかった。高ビリルビン血症の合併例もなかった。

タイプ B は、初回と最終の ABR の閾値の差が 30dB 以上の改善例で、11 例認められた。内訳は、ABR の閾値が 50～70dB の中等

度難聴から 20dB 以内に正常化したものが 7 例であった。高度難聴では生後 6 ヶ月目に 110dB を示し、12 ヶ月後では 45dB に改善したものが 1 例、100dB から 65dB に改善したものが 1 例、その他が 2 例見られた。Apgar score は全例 6 点以上で 6~9 点だった。最終的に 50dB 以上の閾値を示したものは、2 例であった。1 例は口蓋裂、てんかんを合併していたが、出生時および NICU 入院中には呼吸障害、そのほかの重篤な合併症はみられなかった。もう 1 例は Apgar score は 9 点であったが、呼吸障害をきたしたため、人工呼吸管理を 3 日間、酸素投与が 6 日間行われた。妊娠・分娩時の異常では妊娠中毒症のため帝王切開が行われた症例が 4 例あった。生直後の合併症として 4 例に高ビリルビン血症が認められた。

タイプ C は、初回と最終の ABR の閾値の差が 30dB 以上上昇した悪化例で、5 例認められた。内訳は、初回の ABR に比べていったん閾値が低下したまた上昇したもの 3 例、そのまま閾値が上昇したものが 2 例あった。Apgar score は 3 例で 4 点、他は 5 点、6 点であった。1 例は超未熟児で気管支肺異形成のため、出生直後から 231 日間も気管内挿管の上、人工呼吸管理を受けた。さらに日令 4 に肺炎をおこし、アミノグリコシド系薬剤（以下 AG 系と略す）が投与された。また、髄膜炎をおこし、AG、バンコマシニンが投与された例、椎体癒合、多肋骨、耳介変形、左腎無形成、尿道下裂などの多発奇形がみられた例、敗血症をおこし、交換輸血を施行、AG 系が投与、日令 14 まで人工呼吸管理をうけた例、3q トリソミーという染色体異常で、心疾患を合併していた例などがあった。妊娠・分娩時の異常では、1 例で胎盤早期剥離がみられたが他の症例に異常はみられなかった。高ビリルビン

血症の合併はなかった。

D. 考察

1) 出現頻度について

本邦におけるこれまでの NICU における難聴の出現率は、4.3%~23.9%と幅が広く報告者によって頻度に差がある。これは判定の基準、対象とした症例の違いなどによるためと考えられる。矢野がまとめた外国の報告によればハイリスク児を対象とした場合、1.2~3.7%が最終的に中等度以上の難聴と診断されている。我々の調査の結果では、両側の 50dB 以上の閾値を示したものの出現率は 2272 人中 42 例で 1.85%であった。本邦の正常の母集団における難聴の出現率は約 1000 人に 1 人 (0.1%) といわれており今回の検討ではそれと比較すると約 20 倍高い出現頻度を示した。

2) タイプ別の分類

タイプ A (不変例) は、初回の ABR 検査と結果が変わらないもので 4 例認められた。加我らは低酸素状態後には聴覚誘発反応の異常が高頻度、かつ長期間にわたって見られ重症仮死群では軽症仮死群に比べて ABR の異常率が高く、聴覚誘発反応からは脳幹から大脳皮質にいたる広範な病理学的変化の存在が示唆されたと述べている。タイプ A では 1 例が軽症仮死で他の 3 例は重症仮死であった。全例出生時より重篤な呼吸障害をきたし、3 例はでは気管内挿管をうけていた。過去の新生児仮死後の剖検所見では、橋・鉤状回の壊死が認められたと報告されている。したがって、重度の新生児仮死、低酸素脳症では蝸牛の障害だけではなく、脳幹部の障害も伴った不可逆性の変化をきたし、難聴の程度も高度で変化しなかったと考えられた。

タイプ A は、ほかのタイプに比べて高度

の閾値上昇を示しており、上記の報告と同様の病理学的変化をきたしたと考えられた。潜時は1例がI-V波間で延長していた。

タイプB（改善例）は、初回のABR検査の結果と比べると閾値が低下していったもので11例認められた。今回の結果から必ずしも初回のABRの検査結果だけで異常と判断はできないとわかった。今回の検討では、3例を除いた8例が正常の閾値に回復した。閾値の低下する機序にはいくつか考えられる。一般的に考えられる機序として、1つは、聴覚の伝導路の成熟が末梢から中枢へと向かって発達することによって同期性が改善するためである。内耳は、在胎20〜30週で完成する。蝸牛神経も出生時には髄鞘化がほぼ終了しているが、脳幹の聴覚伝導路は、髄鞘化の完成まで1〜2年必要で、大脳の聴皮質は数年以上の時間を要する。未熟児・新生児では、ABRが無反応でも発達とともに正常化することがある。その理由として聴神経や脳幹の未熟性、反応の同期性の低下などが原因であると考えられている。他の機序は、中耳の間葉組織の問題が考えられる。中耳腔の発生において、胎生8週頃から間葉組織は急速に消失してゆくが、出生時にも未吸収の間葉組織が残存している。発達とともに吸収され、空気に置き換わる。正常児では1〜2歳までに吸収されるが、染色体異常や奇形症候群では4〜5歳頃までかかる。聴覚機能のまだ発達していない未熟児では、間葉組織が残存している可能性がさらに高いと考えられる。新生児における高ビリルビン血症が感音性難聴を起こすことは以前から言われている。原因としては末梢の聴覚器（特に蝸牛の有毛細胞）には異常はなく、脳幹の蝸牛神経の背側核や腹側核の神経細胞体にビリルビンが沈着するためと言われている。脳幹

の聴覚伝導路に障害をおこすといわれているが、ABRで異常を認めた場合でも正常化した症例が報告されている。Perlmannらは血中のビリルビン値が15mg/dl以上ではABRの異常率が高いが、ABRの異常と血中のビリルビン値は、必ずしも相関しないと述べている。我々の症例では高ビリルビン血症が4例認められた。ABRの経時的変化では全例が閾値の低下を示した。このタイプはApgar scoreの点数で見た場合、タイプA、Cと比較すると新生児仮死の程度が軽く全身状態も良好な例が多く、合併症が少なかった。青谷らは、低酸素性虚血性モデルラットを用いて、人間に置き換えると妊娠35〜37週頃に相当する時期に、障害を与える実験をおこなった。その結果、低酸素・虚血状態にさらされながらも生存し得た神経細胞に、障害によって失われた神経細胞の機能を補完する能力があると述べている。

タイプC（悪化例）は、経過中に閾値が次第に上昇したもので5例みられた。そのうち3例が、初回のABRに比べていったん閾値が低下したまた上昇した。1例は体重500gの超未熟児で初回検査のABRの閾値は正常範囲内であった。1才時では中等度、2、3歳以降になると高度の難聴を示した。その他、新生児仮死、髄膜炎、を合併したものが1例、敗血症でアミノグリコシド系抗生剤を使用した1例、染色体異常（3q trisomy）1例であった。タイプBと同様に重度の呼吸障害による低酸素脳症、脳萎縮、脳性麻痺、多発奇形などおもに中枢に障害をおよぼす合併症を伴った症例が多かった。また、内耳に不可逆性の変化を及ぼすことが知られている髄膜炎、敗血症、それらの治療に使用した耳毒性のある抗生剤の使用などが原因していると考えられる