

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 **加 我 君 孝**

平成17年（2005）3月

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加 我 君 孝

平成 17 (2005) 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. 難聴児の言語学習における問題点  
    －意味理解障害を呈した高度難聴児の症例検討－・・・・・・・・・・ 7  
    川崎聡大・福島邦博
2. 新生児聴覚スクリーニングで難聴が疑われた症例の確定聴力レベル・・ 10  
    都筑俊寛
3. 新生児聴覚スクリーニング後の精密聴力検査と療育に関する追跡研究・ 12  
    坂田英明
4. 感音難聴の新しい治療法の研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15  
    山嵜達也

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21

## IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22

# 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

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

#### 研究要旨

新生児聴覚スクリーニングによって難聴が疑われ、精密聴力検査を受け、難聴が確定した幼児の、聴覚・言語発達の長期追跡研究を行った。評価は WIPPSI、WISC-R を用いた。評価の年齢は小学校へ入学する時点の 6 歳である。難聴は 95dB、動作性 IQ は 100 で正常範囲、1 歳で発見された場合は 90、2 歳で発見された場合は 80 と遅い年齢で発見されるほど平均値で見ると限り値が低いことがわかった。ただし、各年齢群とも言語性 IQ の分布に幅があるのが特徴である。これは、本人の素質、親の教育の姿勢、療育における聴覚学習の方法などが影響しているものと考えられ、今後このメカニズムの解明が必要である。

中等度難聴は、従来は就学直前でわかったものであるが、新生児聴覚スクリーニングにより高度難聴児と同様に早期に発見されるようになった点が画期的である。4 歳未満で難聴が発見された場合と、それ以後発見された場合を比較した。すなわち 6 歳の就学年齢と比較すると両群は同様に補聴器を装用したが、言語性 IQ で評価すると、4 歳未満の平均値は  $99.3 \pm 16.9$  で健聴児と有意差はないが、4 歳以上では  $87.9 \pm 20.5$  で健聴児との間に有意差を認めた。中等度難聴も高度難聴同様に早期発見早期療育が必要である。ただし言語性 IQ の分布に幅があり、高度難聴で述べたような理由が考えられる。

人工内耳は現在は高度の感音性難聴に対する普通の手術になっている。日本耳鼻咽喉科学会調査では、先天性難聴の幼児に対する手術年齢は 2 歳にピークがある。早期人工内耳手術の聴覚・言語発達に及ぼす影響は注目される。2~3 歳で人工内耳手術を行った小児が 6 歳になってから言語発達を評価すると、難聴以外に何等問題がない場合の言語性 IQ は 90 であるが、自閉症や学習障害が合併していると言語性 IQ は 50 で低い。早期に補聴器あるいは人工内耳では今後合併症の有無が重要になると思われる。

以上のように長期追跡研究で明らかになったことは、教育的にも行政的にも重要である。

今後、小・中学校の年齢までの長期追跡研究が必要になる。さらに高等教育にまで手を伸ばすことが必要である。

#### 分担研究者

山嶋達也 東京大学・助教授

福島邦博 岡山大学・講師

都筑俊寛 帝京大学・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によって難聴が疑われ精密聴力検査に紹介された新生児について、精密聴力検査後長期追跡を行い、評価し、その結果を新生児聴覚スクリーニングそのものにフィードバックすることが本研究の主要な目的である。本

研究の成果を「新生児聴覚スクリーニングのすべて」として啓蒙書を単行本として発行する。

#### B. 研究方法

- ① 新生児聴覚スクリーニングで Refer とされたケースで、正常化する例の病態生理を ABR、CT で明らかにする。
- ② 新生児聴覚スクリーニングで Refer とされたケースの難聴の程度を中等度難聴と高度難聴に分けて、その後の言語性 IQ を WIPPSI、WISC-R を用いて評価する。
- ③ 中等度難聴の場合、早期発見と遅れた発見で

は獲得された言語力には差があるのか、WISC-R で評価し明らかにする。

- ④ 高度難聴については、発見年齢を0歳、1歳、2歳に分け、小学校への就学時の言語力に差があるか明らかにする。
- ⑤ 人工内耳手術を選択した例の術後の構音、言語力の発達の成果と問題点を調べる。
- ⑥ スクリーニングを経ないために遅れて発見される制度上の問題点を調べる。

#### (倫理面への配慮)

言語発達に関する WIPPSI、WISC-R の実施にあたって、両親よりインフォームドコンセントをとる。研究計画については東大病院の倫理委員会の審査を経て行う。

### C. 研究結果・考察

- ① 聴力が正常化する例は中耳間葉組織や遷延性滲出性中耳のためであることが CT で明らかとなった。このような例がスクリーニングの閾値が 35~40dB であるため Refer となると考えられる。
- ② 中等度難聴児では言語性 IQ で評価すると補聴器装着開始年齢が 4 歳未満の平均値は 99.3 ± 16.9 で健聴児とは有意差はないが、4 歳以上では 87.9 ± 20.5 で健聴児との間に有意差を認めた。中等度難聴も早期発見早期療育が必要であることを示唆する。
- ③ 高度難聴児については、両耳補聴下の療育開始年齢が 0 ヶ月、1 歳、2 歳と分けると就学時の WPPSI 知能検査では言語性 IQ が 0 ヶ月群では 100、1 歳群では 90、2 歳群では 80 と値が低くなることがわかった。このことは 0 ヶ月の療育の開始が脳の可塑性のうえで有利であることを示している。
- ④ 人工内耳手術希望例が激増し、その結果は補聴器の時より聴覚認知も発語明瞭度も良好であることがわかった。スクリーニングは人工内耳を視野に入れたものであるべきであろう。
- ⑤ スクリーニングを経ないために保健所の健診を受けたにもかかわらず未だ 1~3 歳で難聴児が多数見出されている。このことはスクリーニングが重要であることを示唆している。

- ⑥ 本研究の成果として、単行本「新生児聴覚スクリーニングのすべて」が平成 17 年 1 月 15 日、金原出版より刊行された。

### D. 評価 (研究成果)

#### 1) 達成度について

新生児聴覚スクリーニングにより難聴が早期発見され補聴下の早期教育を受けた場合、聴覚・言語発達について長期追跡を行い、就学の時点での言語発達を評価した。その結果、スクリーニングで発見された場合の方が 1 歳以後に発見された場合より優れていることを示すことが出来た。本研究の初期の目標はほぼ 100% 達成することが出来た。

#### 2) 研究成果の学術的意義について

本研究は、聴覚と言語に関する発達期の脳の可塑性について具体的な言語性 IQ を用いて数値で示したことは学術的意義は高い。他に難聴の正常化は中耳の滲出液と間葉組織の吸収であることを CT、MRI を示したことも意義がある。

#### 3) 研究成果の行政的意義について

モデル事業として行なわれている新生児聴覚スクリーニングは難聴の早期発見と早期教育を全国的に徹底させるために価値の高い事業であることを明らかにし、行政的な意義が極めて高い。

#### 4) その他、特記すべき事項について

モデル事業としての新生児聴覚スクリーニングは全国の出生児の 10% 以下が対象と思われる。その他の約 90% は乳幼児健診を経ているが、折角健診の場で母親が音に対する反応が悪いと訴えても医師や保健師が精密聴力検査機関に紹介せず先送りする適当な発言をするために発見が 1~3 歳と大幅に遅れることは警鐘を鳴らさずにはいられない。

### E. 結論

新生児聴覚スクリーニングはモデル事業として行われているが、現実的にこの対象となるのは毎年生まれる全国の新生児 120 万人のうちその 1 割以下と思われる。我々の研究は新生児聴覚スクリーニングは AABR がよいが、OAE を使う場合、精度に多少の問題はあるが、大局的には早期発見早期教育の意義が高いことが明らかとなった。このことは全出生児に対して実施されるべきであることを示している。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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する因子の統計学的研究—音響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：補聴月齢の異なる先天性高度難聴児の前言語期における音声の発達について—音響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

加我君孝：新生児聴覚スクリーニングと新たな課題—人工内耳手術の発展および聾文化 (Deaf Culture) の理解— 耳展 46(4):268-278, 2003

加我君孝：新生児聴覚スクリーニング 小児科 44(4):186-187, 2003

Sano M, Kaga K, Tsuzuku K, Sakata H: Temporal bone pathology in hydrocephalus: changes in the inner ear due to increased intracranial pressure. Int J. Pediatric Otorhinolaryngol 68:627-631, 2004

Sheykholeslami K, Schmerber S, Kermany MH, Kaga K: Vestibular-evoked myogenic potentials in three patients with large vestibular aqueduct. Hearing Research 190:161-168, 2004

Takahashi H, Nakao M, Kaga K: Cortical mapping of auditory-evoked offset responses in rats. Neuroreport 15:1565-1569, 2004

Sakai Y, Kaga K: Hearing evaluation in two sisters with a T8993G point mutation of mitochondrial DNA. Int. J. Pediatric

Otorhinolaryngol 68:1115-1119, 2004

Ito K, Momose T, Oku S, Ishimoto S, Yamasoba T, Sugasawa M, Kaga K: Cortical activation shortly after cochlear implantation. Audiol Neurotol 9:282-293, 2004

### 2. 学会発表

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 東京

加我君孝：新生児聴覚スクリーニングの問題点 第103回日本耳鼻咽喉科学会総会 2002.5.16-18 東京

加我君孝：新生児聴覚スクリーニングについて 第49回日本小児耳鼻咽喉科研究会 2003.7.5 大阪

内山勉、徳光裕子、加我君孝：自閉傾向、学習障害等を合併する人工内耳装用児の療育効果 第49回日本聴覚医学会 2004.10.14-15 福岡

熊田千栄子、新正由紀子、加我君孝：先天性難聴児が遅れて発見された経緯について 第49回日本聴覚医学会 2004.10.14-15 福岡

内山勉、徳光裕子、加我君孝：中等度難聴児の療育効果 第49回日本音声言語医学会 2004.11.11-12、福岡

### 3. 著書

加我君孝編：新生児聴覚スクリーニング 2005 金原出版

## H. 知的所有権の出願・取得状況

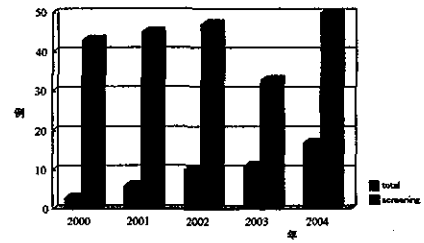
特になし

## 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

感覚障害研究事業 平成16年終了課題

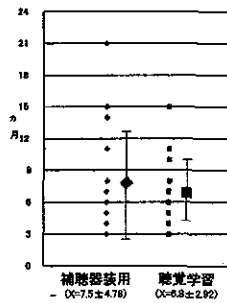
## 難聴乳幼児数の年次推移



\*2004年スクリーニング例  
人工内耳手術希望者 3例  
second opinion希望者 2例

感覚障害研究事業 終了課題

## 補聴器・聴覚学習開始年齢

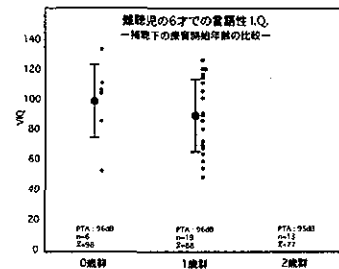


### 装用開始が遅れた例

- Deaf family
  - 他疾患が重篤
  - ABR, DPOAE, COR検査結果の乖離
- ### 療育施設
- 聾学校 14
  - 通園施設 7
  - 当院言語外来 5
  - 重複障害児施設 2

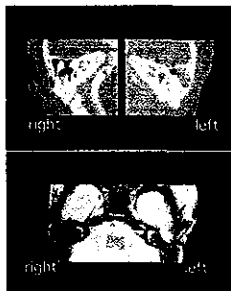
感覚障害研究事業 終了課題

## 0~2歳代で発見された難聴児の 言語獲得の到達レベル



感覚障害研究事業 終了課題

## スクリーニングで"refer" →1才までに正常化する例 —CT, MRIの中耳乳突蜂巣所見—



生後11days

感覚障害研究事業 終了課題



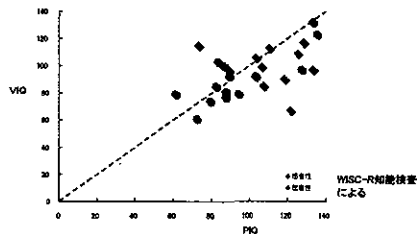
ダウン症新生児の中耳

## 軽度・中等度難聴児の問題点

- 乳幼児期に障害が顕在化しにくい感音性中等度難聴児は、3歳児検診・就学時検診で難聴が発見されることが多い  
→補聴器装用の遅れ  
✓ 感音性難聴児5.1歳, Rubenら5.3歳, 杉内ら4.2歳
- 音や会話への反応の鈍さ・言語発達の遅れを個人の性格や知能の問題として捉えられやすい→難聴についての理解が困難
- 身体障害者に該当せず、経済的支援が得られない

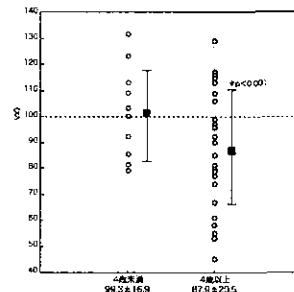
感覚障害研究事業 終了課題

### スクリーニングで高率に発見される 中等度難聴児の問題



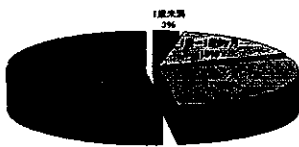
感覚障害研究事業 終了課題

### 補聴器着用開始年齢と言語性IQ - 4歳未満と4歳以上の比較 -



感覚障害研究事業 終了課題

### スクリーニングを経ないため 遅れて難聴が発見された年齢



出生した年	人数
1997年	4
1998年	3
1999年	5
2000年	5
2001年	8
2002年	5
2003年	1

※全新生児聴覚スクリーニングは受けていない

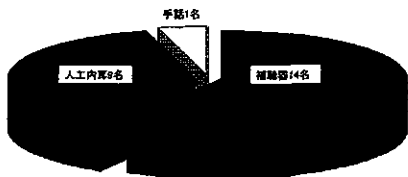
感覚障害研究事業 終了課題

### スクリーニングを経ないため難聴の発見が遅れた理由

①様子を見るように言われた	16名 (52%) 小児科...13名 (42%) 耳鼻科...3名 (10%)
②聞こえると思っていたため、見過された	12名 (39%)
③2カ国語で生育のため、言葉の発達が遅れと思っていた	2名 (6%)
④親が忙しく検査を受けなかった	1名 (3%)

感覚障害研究事業 終了課題

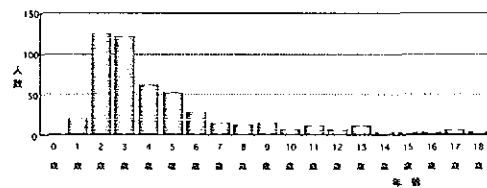
### 高度難聴児の療育方法



合計24名  
普通小学校進学予定者5名(補聴器3名、人工内耳2名)

感覚障害研究事業 終了課題

### 先天性難聴人工内耳 手術年齢 平成4年4月～平成16年3月31日



感覚障害研究事業 終了課題

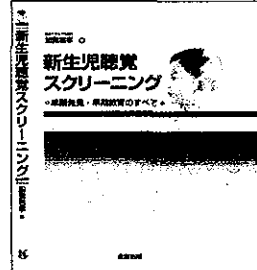


### 自閉傾向・学習障害等を合併する人工内耳装用児の療育効果

	療育開始	手術月齢	評価月齢	言語性IQ	動作性IQ
合併症群 (n=5)	19.8	43.2	74.4	93.8	99.0
健常群 (n=6)	22.5	46.3	73.5	90.7	110.1
	差なし	差なし	差なし	*有意差有	差なし

感覚障害研究事業 終了課題

### 平成14・15・16年度の研究成果 平成17年1月発行



感覚障害研究事業 終了課題

### 耳鼻咽喉科学会と文科省学校保健会による 小・中・高の教師のためのテキストの作成 平成17年1月発行



感覚障害研究事業 終了課題

難聴児の言語学習における問題点 一意味理解障害を呈した高度難聴児の症例検討一

川崎聡大 福島邦博

岡山大学大学院 歯学総合研究科 耳鼻咽喉科頭頸部外科

研究要旨

難聴児に存在する言語学習上の課題は、単に聴覚障害のみに留まるとは限らない。このため、必要な高次脳機能に関する評価を行い、その対策を検討することは、難聴児の言語発達に有効な介入方法を選択する上では非常に重要な働きをしている。今回、難聴児の言語特性と混同されやすい意味理解障害を合併した高度感音性難聴児に対して各種高次脳機能検査を行い、その臨床的有用性について実際の症例をベースに検討したので報告する。

A. 研究目的

高度難聴児において、言語学習に関わる高次脳機能障害を検討し、こうした検査を行って介入方法を選択することの有用性について報告する。

B. 研究経過

聴覚障害児では、末梢の聴覚補償の手段として同じような手法を用いていても、就学後に「学習困難」を示す割合が高いことが報告されている。欧米では、いわゆるLDは、聴覚障害に合併する最も頻度の高い合併症と言われているが、我々の経験からも、学齢前の時点で、明らかな症候性疾患や発達遅滞を合併せず、聴覚管理や言語環境が同一でありながら、言語発達の様相は決して均一ではない<sup>3)</sup>

岡山大学耳鼻咽喉科で行われた人工内耳集団リハビリテーションを通じた3年間の経過から(N=17) 頭部MRIにて異常所見を認めたものが3例存在した。3症例とも軽

度知的発達遅滞を認め、言語発達にも遅れを認めた。明らかな知的発達の遅れを伴わないにも関わらず、コミュニケーション面の質的障害を示したものが2例、認知神経心理学的所見に異常を認めした症例が5例存在した。2症例は広汎性発達障害の診断基準に合致していた。昨年度の報告では、こうした症例のうち、「学数障害」の中核症状のひとつである、発達性dyslexiaを合併した児の評価および訓練経過について報告している。

C. 研究方法

症例研究として、難聴に加えて意味理解障害を合併した女児TSについて検討した。

症例：現在通常学級4年に在籍する右利き女児である。併せて難聴学級の通級指導を受けている。難聴原因については不明である。GJB2遺伝子変異は認めていない。

現病歴・経過：2歳時点にて両側高度感音性難聴確定診断を受ける。近隣難聴 幼児通園施

設にてフォローアップを受け、当院にて5歳3ヶ月時に右人工内耳埋め込み術施行している。

**聴覚心理学的検査：**平成15年8月実施時点において音場で25dB SPL（6分法）の閾値を示す。57式語音弁別検査では母音98%、子音で68%の聴取が可能であった。

**家族歴：**兄（現通常中学1年在籍）に意味理解障害を認める（SPECT所見において左側頭葉下部血流低下を認める）

**神経心理学的検査及び結果概要：**レイベン色彩マトリックス検査（RCPM）は正答数34/36正常範囲であった。音韻認識処理課題は全課題達成可能で反応時間の遅延も認めなかった。ReysAVLT検査では最大再生数8遅延再生数5と当該年齢集団にひして-1SD以下の値であった。Reyの複雑図形検査（RCFT）は模写、再生は36/36、遅延再生35/36、一週間後再生で34/36可能であった。

**言語機能検査及び結果概要：**言語運用を評価するために標準失語症検査（SLTA）を実施した。結果は語想起・口頭命令に従う。漫画の説明（話す・書く）において-1SDの値であった。詳細を図-1に示す。彙抽象語理解力検査（SC-TAW）では著しい得点低下（9/36：視覚実施）を認めた。誤反応傾向を図-2に示した。

#### D. 結果

**神経心理学的所見から：**本症例は全般的な発達閾値は軽度からボーダーにとどまり、その所見は明らかとされていなかった。言語の習得度尺度である言語性知能は軽度の遅れを示していたが、非言語性知能は正常範囲であった。RCFT結果から良好な視覚認知能力と視覚性長期記憶と学習経路を保持

していることが確認された。AVLT結果から音声言語系の学習能力の低下を認めたが、音韻認識処理課題は良好であり音韻処理障害（聴覚障害の二次的波及効果を含めて）は存在しないと考えられた。また復唱も14音節可能であり言語性短期記憶の保持が確認された。

**言語機能検査結果から：**SLTAでは『漫画の説明』『口頭命令に従う』での有意な得点低下を示していた。絵画語彙検査（PVT）では一般的な語彙習得や言語理解や非言語性の意味理解は良好であった。しかしながらSC-TAW結果では当該年齢-2SDの値であり、さらに国末（2004）の知見から当該年齢の聴覚障害児群データからも-2SDの値となっていた。よって本児は言語性意味理解障害であると考えられた。SLTAの得点低下では語用・統語の問題ではなく語義の貧弱さによると考えられ、AVLTの得点低下も意味処理の困難さによる記憶法略の不全によるものであると考えられた。

#### E. 考察

聴覚障害は、1000人に一人の頻度で存在すると言われる頻度の高い障害で、その70%は純粹に聴覚障害だけを臨床症状として持つものとして知られている。逆に言えば、30%には何らかの重複障害が存在しうることが知られており、しばしば様々な高次脳機能障害が重複しうる。ところで、いわゆる「学習障害」は、最近の知見ではその中核症状のひとつである発達性読み書き障害だけでも5~8%の出現率が報告されている。他の広汎性発達障害等も考慮すると、これらの言語学習に影響を及ぼすリスクは聴覚障害児にも同様に存在しう

る。また、末梢感覚器官の障害を抱える以上、機能障害が顕在化するまでの閾値が低下していることは充分想定できる。

本症例で認められたような意味理解障害は一般的には広汎性発達障害にも認められる。しかし、その場合は非言語性・言語性ともに意味理解の障害を受けることが著明であり、言語性意味理解障害がその主症状である本症例とは質的に明らかに異なる。さらに本症例は音韻処理過程は保持されており、非言語性意味理解と音声言語系の学習過程を利用した訓練効果の可能性が示唆された。

音韻処理過程や視覚認知過程また、今回のように意味処理過程の障害によって生じる学習障害の場合、早期にその様相を見極めることが出来れば、バイパスルートの検討など、その後の教育方法や指導方法のありかたに大きな示唆を与えられ考えられる。新生児聴覚スクリーニングの利点を最大限に活かすべく、新生児聴覚スクリーニング事業が展開し、スクリーニングを契機にフ

ォローアップされた児は現在学齢期を迎えている。早期診断の利点を生かすべく障害の診断以降に必要なフォローアップシステムにおいて聴能はもとより、学習や教育を踏まえた体制強化が急務である。

#### F. 結論

高次脳機能障害を伴う難聴児の検査所見と、言語学習上の問題点について報告した。さらに昨年度から、典型的な症例を通じて指導方法を検討してきた。方法として有用性は確認できたので、今後は検査方法と適用の低年齢化と個々の認知障害に応じた指導方法の確立必要とされる。

#### G. 健康危険情報 該当無し

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

福島邦博 西崎和則 岡山県における新生児聴覚検査事業の実際 MB ENT 33 24-28 2004

##### 2. 学会発表 なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況 該当無し

新生児聴覚スクリーニングで難聴が疑われた症例の確定聴力レベル

分担研究者 都筑俊寛

帝京大学耳鼻咽喉科

研究要旨

一般に聴性脳幹反応（ABR: auditory brainstem response）は 2000Hz から 4000Hz の聴力閾値を反映していると言われている。ヒトの可聴閾は 20Hz から 20000Hz とされているが、純音聴力検査では会話音域である 125Hz から 8000Hz を測定している。新生児聴覚スクリーニングで難聴が疑われ精密 ABR 検査で高度難聴と推定された乳児について追跡調査をおこない、その後、乳幼児の聴力検査法である条件検索反応聴力検査（COR:Condition oriented reflex audiometry）により聴力レベルが確定した症例 35 例についてどのような聴力レベルであったか検討した。結果健常聴力であった 1 例を除き、高音急墜型 1 名、中等度難聴 3 名、高度難聴 30 名であった。

A 研究目的

一般に聴性脳幹反応（ABR: auditory brainstem response）は 2000Hz から 4000Hz の聴力閾値を反映していると言われている。ヒトの可聴閾は 20Hz から 20000Hz とされているが、純音聴力検査では会話音域である 125Hz から 8000Hz を測定している。新生児スクリーニングで難聴が疑われた症例についてその後の COR 検査の結果により実際の聴力がどのようなであったかを検討した。

そこで、新生児スクリーニングで難聴が疑われ精密 ABR 検査にて閾値が 70dB 以上であった症例について未満で難聴を主訴に受診する患者さんがどのくらいあるのか、また実際にどの程度の難聴であるのかについてまとまった報告は無いので、その実態を明らかにする目的で、小児難聴外来を多くの患者さんが受診する帝京大学耳鼻咽喉科の患者統計を用い、受診時期、診断、その後の療育について解析をおこなった。

B 研究方法

対象は、新生児スクリーニングで難聴を疑われ帝京大学耳鼻咽喉科を受診し、当科の ABR 検査の結果両耳の閾値 70dB 以上であった症例につき、その後 COR にて閾値が決定できた 3 歳児、35 名（女児 19 名、男児 16 名）とした。

閾値確定の定義は、当科外来にて COR を施行し、少なくとも 3 回以上 COR による閾値が各周波数 10dB 以内とした。

聴力型については、水平型、高音急墜型：4000Hz 以上で閾値上昇のあるもの、低音部残聴型：250Hz の閾値が 70dB 以内のものとした。

聴力レベルが検査周波数全域にわたり 30dB 以下のものを健常、いずれかの周波数が 30dB をこえ 70dB 未満のものを中等度感音難聴、いずれかの周波数が 70dB 以上のものを高度感音難聴とした。

## C 研究結果

1 聴力型について。水平型は15名、高音急墜型は1名、低音部残聴型は19名であった。

2 聴力レベルについて。水平型15名について聴力閾値を検討したところ、健常1名、中等度感音難聴3名、高度感音難聴11名であった。高音急墜型の1名は2000Hz以下の周波数では閾値30dB以内で4000Hzが70dB以上であった。低音部残聴型では19名全てで500Hz以上の周波数で聴力レベルは70dB以上であった。

3 聴力健常であった1例について。症例は男児で在胎26週の低体重出生児であった。粗動運動の発達は定額4か月、おすわり8か月、ハイハイ10か月、処女歩行15か月と遅れていた。言語発達も喃語13か月、有意語2歳、二語文3歳と遅れていた。

生後3ヶ月での当科でのABRは無反応であったが、1歳時でのABRは波型および閾値とも正常であり、3歳でのCORで健常であることが確定した症例であった。

4 高音急墜型の1例は、女児、在胎32週で切迫早産による軟便誤飲で肺炎を併発したためにアミノグリコシド投与がおこなわれた症例である。家族歴で母親の祖母がストマイ難聴をみとめた。生後4ヶ月での当科のABRでは閾値70dBでありその後2回ABRを施行したが結果は同じであった。粗大運動・言語発達に問題なく、3歳児でのCORで4000Hzが80dBであった。

## D 考察

新生児スクリーニングにより難聴が疑わ

れた症例でCORにより聴力閾値が確定した幼児では、高度難聴85%、中等度難聴8.5%であった。このことは、新生児スクリーニングで難聴が疑われ、早期のABRにより難聴と診断された乳児の90%以上が補聴器を必要し早期の療育が必要な症例であることを示唆している。

言い換えれば、難聴児の早期診断・療育のためには、新生児スクリーニング、精密ABRの手順をおこなえば、取りこぼしを防ぐことができると考えられた。

一方において少数であるが、経過とともに聴力が正常化したり、ABR検査の限界である1000Hz以下の聴力が正常である症例があることを常に念頭に置く必要があることも重要であると考えられた。

## E 結論

難聴児の早期発見・療育のために、診断手順として、新生児スクリーニング、その後のABR検査が必要である。

## 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14回ERA研究会（平成15年7月12日東京 予定）

## 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

新生児聴覚スクリーニング後の精密検査と療育に関する追跡研究

分担研究者 坂田 英明  
埼玉県立小児医療センター 耳鼻咽喉科

研究要旨

自動 ABR や OAE など新生児聴覚スクリーニングが行われ5年が経過した。スクリーニング後の精密検査は耳鼻科医にとってもっとも重要なことであり、先天性難聴の原因の特定や1年後の聴力推移を検討した。また、精密検査後に音楽療法を療育の一部に取り入れそれを評価し予後を検討した。

A. 研究目的

1997年に新しい検査装置自動 ABR が日本にも導入され、スクリーニングとして全新生児を対象とした難聴の検査が可能になった。しかし今日までいくつかの問題点が指摘されてきた。検査は産科、精密検査は耳鼻科で行い、難聴が確定した場合は療育ということになるが、療育が整備されていないと、このスクリーニングシステムは意味をなさなくなってしまうことである。

今回は新生児聴覚スクリーニング後の精密検査と療育に関わる問題について検討した。

B. 研究方法

埼玉県の年間出生は約 65,000 人である。今回の対象は、1999年から2004年までの間に埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科に紹介のあった産科、小児科で自動 ABR または OAE によって検査を受けた新生児 46,141 例とした。スクリーニングで要再検となった新生児に対し精密検査を施行した。精密検査は顕微鏡下での耳内所見観察、ABR 検査(クリック、トーンバースト 500Hz、骨導)、ASSR 検査を中心に行い難聴例では、画像検査として CT、遺伝検査としてコネキシン 26 を同意にもとづき行った。難聴が確定した場合両側 50dB 以上の感音性難聴を療育対象としホームトレーニング

グ、音楽療法、補聴器の装着などを行った。療育を一年間行い、音楽療法の評価と初診時との聴力推移を検討した。

遺伝検査や音楽療法については院内の倫理委員会で審議がなされその答申のもとづき配慮して行った。

C. 研究結果

46,141 例のうち 312 例 (0.67%) が要再検査となった。

1) 精密検査

ABR による精密検査の結果 178 例は正常であり偽陽性であった。85 例は一側性難聴か、両側 50dB 未満の軽度難聴であり、経過観察とした。両側 50dB 以上の感音性難聴は 49 例 (0.10%) で、これらが療育対象となった。両側 50dB 以上の感音性難聴 49 例のうち、ABR で 100dB 無反応は 26 例であった。この 26 例の中で ASSR 検査を施行した 24 例中 16 例は 120dB でもスケールアウトであった。またクリック刺激で反応がなかったがトーンバースト 500Hz すなわち低音部に聴力の残存が確認できたが 3 例あった。骨導 ABR により気骨導差が認められた症例は 6 例認められた。

CT により器質的異常の有無のチェックを行ったのは 121 例であった。このうち異常のあったのは

27例(22.3%)であった。おもな内耳の異常は蝸牛神経管狭小、内耳道狭窄、蝸牛回転異常、前庭水管拡大、蝸牛全欠損、中耳では中耳の軟部組織陰影の、中耳奇形などであった。

遺伝検査は21例に行った。遺伝子変異のあったのは7例(33.3%)であった。

## 2) 音楽療法

### ビデオテープ評価スケール

全てのセッションをビデオテープに撮影し、セッション終了後に評価を行った。乳幼児とその家族または音楽療法士とのコミュニケーションについて、45分間を15秒毎に観察し統計をとったところ、療法を行う前はわずか15%のコミュニケーションしか確認できなかった。また、多数の乳幼児が泣くか眠っている状態だったが、音楽療法の回数を重ねるとともにコミュニケーションを取っている率が増加した。1、2、3ヵ月後の評価では参加度は75%、93%、93.2%であった。

この事実から、ドラムからの振動と音楽を伴うアプローチが何らかの影響を乳幼児に与えたと考えられます。

### 唾液検査

クロモグラニンA(副腎髄質から分泌されるホルモン)検査によると、音楽療法はストレスに効果があり、ストレスを軽減する効果がみられた。音楽療法前後で評価した。クロモグラニンA上昇は25%、不変33%、低下42%であった。クロモグラニンAは音楽療法の前後に脱脂綿を乳幼児の口に含ませて採取した。

## 3) 聴力経過

初診時と、1年後聴力がほぼ確定した時点での聴力経過を検討した。50dBから100dB群と無反応群に分けて検討を行ったところ、聴力閾値の改善がみられたのは13例(35.1%)、不変は21例(56.7%)、悪化は3例(8.1%)であった。改善例の中の4例は、中耳炎など中耳伝音系の改善例

であった。ここで特記すべきことは、無反応群で5例に反応が出てきたことです。これは、生後2ヵ月という超早期から療育を行ったことにより、脳の可塑性を引き出した結果であると推測しています。

## D. 考察

精密検査では気導ABRだけでは中耳炎・中耳奇形など伝音性の難聴か感音性難聴かの判別が困難であるため、骨導ABRも行った。骨導ABRも行うことによって初期診断の幅が広がるばかりでなく、補聴器フィティングにも有用となる。また、クリック刺激だけでは3KHz周囲の高音部だけを現しているに過ぎないため、低音部の難聴を見逃すことがありトーンバースト500Hzも検査した。ABRで反応がみられなくてもASSRでは120dBで反応がみられる症例がある。かつ周波数別の閾値もわかり、補聴器の装着、人工内耳の適応などで効果を発揮すると考えられる。

内耳奇形で蝸牛全欠損、内耳道狭窄例などはコミュニケーションツールの選択に慎重でなければならない。

当院では難聴児を対象とした特別外来を月1〜2回約1年間行っている。耳鼻科医による、診断・治療、小児神経科医による発達評価、言語聴覚士による補聴器装着、言語指導、音楽療法士による音楽療法、社会福祉士による医療保障の説明、看護師による育児支援などが主なものである。

なかでも療育がもっとも重要である。療育の基本は“健全な母子関係の構築”である。親の“情緒の安定”が最も重要で、母親の子供への関わりが全てといっても過言ではない。

療育の第一は親の教育である。これは各1時間の講義の12回コースとなっており、内容は「難聴について」「ことばについて」「音楽療法とは」「育児の仕方」「補聴器のこと」などである。

第二は音楽療法である。これは五感を使い脳を刺激するプログラムで、骨導補聴器を使用して全



身を刺激している。自宅では 15 分間の音楽療法のビデオを見ながら訓練を行っている。音楽療法の目的は、聴覚のリハビリテーション

、乳幼児およびその家族の心身のケア、コミュニケーションツールとしての手段である。

音楽療法は、赤星式音楽療法(療育音楽)(Ryouiku Ongaku Akaboshi Method:ROAM)を取り入れている。基本は、能動的音楽療法を媒体として心身機能の低下を防ぐことにある。すなわち、歌唱、楽器の演奏および集団で音楽を楽しむことが基本的な療育方法となる。療育音楽療法の基礎となる重要な指針として、繊細な手や指の動きは脳を細胞レベルで刺激する。歌を歌う時の自然な呼吸による音量および音質の調整は呼吸器官を強化し体全体に与えるプラス効果がある。リズムに反応することは人間に元来備わった性質でありこれを行うことにより健康で正常な状態を保つことができる。

これらの基本的指針は従来の音楽療法のそれと一致するものであるが、従来の音楽療法が個を中心とした評価・観察を行うのに対し、ROAM は確立されたカリキュラムを参加者全員に実行し、音楽療法士のみならず横のつながりを深めながら療育につなげていくといった特徴がある。また、母親が楽しみその気持ちが子どもにも伝わると行った観点からもきわめて有用な手段と考えられる。

第三は補聴器の装用である。難聴児が発見されてから最初に聴く音が気導であるということに対し疑問を抱き、まず生後 2 ヶ月より骨導補聴器の使用を開始し、ABR、COR、ASSR などを用いて聴覚

を判定し生後 4~5 ヶ月より気導補聴器をフィッティングしている。

## E. 結論

新生児聴覚スクリーニング後の精密検査はきわめて重要である。感音性難聴か伝音性難聴かの鑑別だけでなく周波数別の聴力閾値の把握、初期での正しい診断は後に影響してくる。

精密検査後の音楽療法にはストレスを軽減する良い効果がある。今回の研究から、音楽療法は乳幼児の聴覚の発達に効果があり、乳幼児とその家族に心身的にも良い影響を与えることがわかった。もうひとつの効果として、音楽を通して親が子供とコミュニケーションを取り易くなれると知ったことも特筆すべき点である。

今後、乳児期だけでなく幼児期・児童期と子供の成長過程において、言語習得、学習能力、人格形成など、長期のフォローアップは不可欠である。認知に関する問題や発達障害(PDD、ADHD、LD)などの初期診断、個々の個性にあった療育方法の検討などが重要と思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

日本耳鼻咽喉科学会報に投稿予定

### 2. 学会発表

埼玉県医学会総会

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

感音難聴の新しい治療法の研究

山嵜 達也

東京大学医学部耳鼻咽喉科助教授

研究要旨

- 1) WFS KO マウスを作成し、Wolfram 症候群の一症状である糖尿病を来すことを確認した。難聴が後天性に出現することを観察し、内耳の組織変化について検討した。
- 2) Glut5 KO マウスの作成を行った。
- 3) ミトコンドリア脳筋症のモデル動物としてゲルマニウム過剰投与マウスを作成した。高度難聴が生じ、血管条・コルチ器・ラセン神経節に変性が生じることを観察した。
- 4) mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$  に点変異を来たし、mitochondrial DNA の proof-reading が障害されるマウス (POLG マウス) を作成した。A B R にて後天性に難聴が出現すること、ラセン神経節・コルチ器に変性が生じることを観察した。また蝸牛の DNA マイクロアレイ解析を行った。
- 5) 音響外傷後に対する ebselen, iNOS inhibitor, caspase inhibitor の治療効果を確認した。音響外傷直後の蝸牛組織を調べ、ebselen が excitotoxicity を抑制することを確認した。またこれらの薬剤はアポトーシスを押さえることを確認した。
- 6) bcl2 が細胞内に作用するように修飾した物質 (FNK-PTD) をモルモットに投与し、蝸牛内に取り込まれること、および音響外傷や薬剤毒性から予防できることを観察した。
- 7) モルモットにエタクリン酸・カナマイシンで内耳障害を来たし、蝸牛コルチ器にも増殖能があることを見つけ、これがダイテルス細胞であることを確認した。増殖のタイミングについて同定した。
- 8) 蝸牛窓に鼓膜麻酔液を置いてからベクターを投与する、新しい内耳遺伝子導入法を開発した。
- 9) 蝸牛に p27siRNA 組み込みアデノウイルスベクターを投与し、支持細胞が増殖し、有毛細胞様の細胞に変化することを見出した。
- 10) 老人性難聴モデルマウスとして DBA マウス、C57BL マウス、POLG マウスの難聴発症前後の遺伝子を DNA tip により検討し、発現の増加・減少する遺伝子を同定した。また C57BL マウスではカロリー制限が老人性難聴発症を抑制することを見出した。
- 11) ミトコンドリア遺伝子 1555 位点変異の大家系において、アミノ配糖体抗菌剤曝露なしでも難聴が生じること、同世代では難聴の程度が類似するが世代間で差があること、他のミトコンドリア遺伝子に異常は無いことを見出した。

A. 研究目的

目的は感音難聴の新しい治療法の確立であり、①遺伝性難聴への遺伝子治療法の開発、②急性期の感音難聴に対する薬物治療の拡大、③有毛細胞の再生による慢性期感音難聴の治療法の開発、と大きく三つに分けられる。①では分子生物学的手法に基づいて種々のモデル動物を作成し、その病態解析、遺伝子導入などの治療法の開発を検討する。②急性期感音難聴の治療法の開発は基礎と臨床の両面で行う。急性感音難聴では主に副腎皮質ホルモンが

用いられ、他の薬剤については広く使用されているものの、有効性は定かでない。また副腎皮質ホルモンの作用機序も明らかではない。動物実験レベルではフリーラジカル産生が関与し、アポトーシスなど細胞死を誘導する pathway を賦活化することが明らかになってきている。これらの知見をさらに深めるとともに、種々の動物でその治療効果、至適濃度、副作用などの検討を行い、臨床応用につなげる。

③内耳、特に蝸牛の有毛細胞再生は従来不可能とされてきた。有毛細胞が再生しないため、障害の固定

した感音難聴に対する治療法はなかった。有毛細胞を再生することで感音難聴でも聴力が回復できるようになる。

## B. 研究方法

### ① 遺伝性難聴モデルの作成・病態の精査

1) 難聴・糖尿病・視神経萎縮を引き起こす Wolfram 症候群のモデル動物は岡芳知(東北大学)が作成した。その糖尿病の発現機序について、血糖値、血中インシュリンの測定、糖負荷試験、および膵臓の組織学検討を行った。難聴の発現については生後2ヶ月おきにABRを計測し、1年経った時点で断頭し、蝸牛の断面を光顕、および透過電顕で観察した。

2) Glut5 のノックアウトマウスのキメラからの作成を継続した。

3) マウスに0.15%ゲルマニウムを投与し、ABRによる聴力測定、蝸牛の断面の光顕および透過電顕での観察、心臓、腎臓、筋肉の組織学的検討、蝸牛の Oligonucleotide array 解析を行った。

4) ミトコンドリアDNAの変異が加齢とともに集積するマウス(POLG)を作成し、難聴についてABRによる聴力測定、蝸牛の断面の光顕および透過電顕での観察、TUNELによるアポトーシスの観察、蝸牛の Oligonucleotide array 解析を行った。

### ② 内耳障害の予防・治療

1) 音響外傷や耳毒性薬剤に対する種々の薬剤の予防・治療効果については、ABRを前後で測定し、蝸牛の感覚上皮を surface preparation 法により観察して有毛細胞死を定量的に評価した。用いた薬剤は ebselen などのフリーラジカルスカベンジャー、iNOS inhibitor、および caspase inhibitor である。Ebselen による temporary threshold shift の予防効果の検討では、透過電顕による観察も加えた。アポトーシスの評価としてホールマウントによる TUNEL 法の導入を行い、耳毒性薬剤後のアポトーシス出現時期・割合について定量的に評価した。

2) 老人性難聴のモデル動物(マウス)における遺伝

子の検討では DBA/2J mouse(雄)と C57/BL6 を AHL モデルマウスを用いた。Oligonucleotide array 解析では蝸牛組織を低温室で摘出し、素早く液体窒素で凍結し保管した。Total RNA は TRIZOL 法で抽出し、SuperScript Choice System を用いて cDNA を合成し、Biotin-labeled cRNA を合成した。Hybridization 後 GeneChips の洗浄、染色をおこない、シグナルの検出後、各試料のデータ収集を行った。統計処理後、正常とモデル動物間で発現差のある遺伝子リストを作成した。また26%カロリー制限により難聴の出現、遺伝子変化が抑制されるかどうか検討した。

### ③ 内耳有毛細胞の再生

#### 1) 遺伝子導入方法

蝸牛窓経由のベクター投与方法の検討を行った。LacZ を組み込んだアデノウイルスベクターを用い、その内耳内分布を調べた。また内耳障害の程度については ABR 計測と有毛細胞のカウントを行った。

#### 2) 支持細胞から有毛細胞への変換

① Math1 を組み込んだ改良型アデノウイルスベクターの作成を行った。

② p27siRNA を組み込んだアデノウイルスベクターを投与し、支持細胞の分裂の誘導を BrdU の免疫染色で観察し、有毛細胞に変化するかどうかは surface preparation および走査電顕で観察した。また免疫組織学的に、この細胞がミオシン 7a を発現するか調べた。さらにカナマイシンおよびエタクリン酸でモルモットに難聴を作成した後、内耳にこのベクターを投与し、有毛細胞が再生するか、ABR による計測にて聴力が回復するか調べた。

#### 3) 支持細胞の増殖能の検討

カナマイシンとエタクリン酸によりモルモットおよびラットに難聴を作成し、BrdU を連日投与して細胞増殖能について検討した。surface preparation を用いた検討で、この細胞がどの細胞であるか検討した。

## C. 研究結果

### ① 遺伝性難聴モデルの作成・病態の精査

1) 難聴・糖尿病・視神経萎縮を引き起こす Wolfram 症候群のモデル動物では血糖値、血中インシュリ

ンの測定、糖負荷試験などの検討、および膵臓の組織学検討から後天的に糖尿病が発症することを確認した。難聴については初期のノックアウトマウスでは軽度であり、異なる遺伝子背景のノックアウトマウスを作成して、検討を開始したところである。

- 2) *Glut5* のノックアウトマウスについてはキメラができ、ヘテロ、ホモが作成できつつある。
- 3) ミトコンドリア脳筋症のモデル動物の 0.15% ゲルマニウム投与マウスでは 4 ヶ月までに高度難聴が生じ、血管条・コルチ器・ラセン神経節に変性が生じることを観察した。蝸牛の *Oligonucleotide array* 解析を開始した。
- 4) ミトコンドリア DNA の変異が加齢とともに集積するマウス (POLG) を作成した。これは野生型では 3 年生存するのに比し、1 年半しか生存できず、早期に白髪、脱毛、筋肉萎縮などの老化現象を生じ、アポトーシスが亢進することがわかった。難聴についても野生型より早期に出現し、有毛細胞、らせん神経節が基底回転から変性を来していた。蝸牛の *Oligonucleotide array* 解析では聴覚関連遺伝子、神経伝達物質、エネルギー代謝などの遺伝子群が *downregulate* し、アポトーシスや炎症に関連した遺伝子群が *upregulate* していた。

## ②内耳障害の予防・治療

- 1) *ebf1* は *temporary threshold shift* を抑制し、透過電顕の観察からこれは *excitotoxicity* を予防したためであることが判明した。
- 2) *iNOS inhibitor*、および *caspase inhibitor* も著明に音響外傷を軽減した。またこれらの薬剤は音響外傷後の蝸牛内の *caspase* 発現を抑制していた。
- 3) アミノ配糖体による蝸牛有毛細胞のアポトーシス発現は、投与数時間以内に生じ、2-3 日でピークとなった。この TUNEL 陽性細胞の出現は組織学的に有毛細胞が破壊されるずっと以前に生じていた。
- 2) 老人性難聴のモデル動物 (C57BL/6 マウス、DBA/2J マウス) における遺伝子の検討では聴覚関連遺伝子、神経伝達物質、エネルギー代謝などの遺伝子群が *downregulate* し、アポトーシスや

炎症に関連した遺伝子群が *upregulate* していた。26% カロリー制限では C57BL/6 マウスの難聴は完全に予防でき、上記遺伝子変化は抑制され、寿命延長に関与する *Sirt1* が蝸牛内で発現亢進していた。

## ③内耳有毛細胞の再生

- 1) 蝸牛窓に鼓膜麻酔液を置いてからベクターを投与する方法で内耳に幅広く遺伝子導入でき、ほとんど内耳障害を来さないことが判明した。
- 2) 蝸牛に *p27siRNA* 組み込みアデノウイルスベクターを投与すると、支持細胞が聴毛様の形態を持つ有毛細胞様の細胞に変化することを見出した。これらの細胞はミオシンも発現していた。カナマイシンおよびエタクリン酸でモルモットに難聴を作成した後、内耳にこのベクターを投与したところ、支持細胞が増殖し、一部モザイク状に有毛細胞様細胞が出現 (再生) していた。
- 3) カナマイシンとエタクリン酸によりモルモットおよびラットに難聴を作成したところ、蝸牛コルチ器にもわずかながら増殖能がみられ、これはダイテルス細胞であることが判明した。増殖のタイミングは難聴作成後 3-5 日後がピークであった。

## D. 考察

### ①遺伝性難聴モデルの作成・病態の精査

WFS KO マウスでは Wolfram 症候群の phenotype の一つである糖尿病の発症が確認できた。この糖尿病は後天的であり、ヒトの発現と一致した。一方難聴の出現は確認できなかったが、ヒトでも難聴は軽度であり、遺伝子背景の異なる KO マウスでの結果が待たれる。

### ②内耳障害の予防・治療

*ebf1* は音響外傷を予防したが、この薬剤は NO および ONOO を除去する効果とグルタチオン類似の効果があり、強大音響によって生じる reactive oxygen metabolite の除去が蝸牛障害軽減に有効であることが示された。また音圧を下げた場合の *temporary threshold shift* の抑制は *excitotoxicity* を予防するためであり、NO および ONOO 除去に密接な関係があることが示唆された。また *iNOS inhibitor*、および