

caspase inhibitor も著明に音響外傷を軽減したが、これらの薬剤は音響外傷後の蝸牛内の caspase 発現を抑制しており、アポトーシスを引き起こすシグナルの活性化予防が重要と思われた。アポトーシス抑制因子を細胞内に投与するタンパク治療を行うことが重要と考え、新たに検討項目に加えた。

老人性難聴動物の遺伝子スクリーニングでは多くの遺伝子の発現が減少または増加を示した。個々の遺伝子の解釈も必要であるが、クラスター解析からは、エネルギー代謝の低下からp53を介したアポトーシスが誘導されて老人性の蝸牛障害が生じる可能性が示唆された。カロリー制限ではこれらの遺伝子変化がきれいに抑制され、難聴は出現しなかった。またカロリー制限により *Sirt1* が蝸牛において亢進することも明らかとなった。今後はカロリー制限と同様に *Sirt1* 亢進作用のあるトコフェロールなどの投与により、老人性難聴が予防できないか調べる必要がある。また蝸牛の Oligonucleotide array 解析法を確立したことで、今後種々の動物モデルや種々の内耳障害において本方法を用いることが可能となっている。

③内耳有毛細胞の再生

蝸牛窓経由のベクター投与法は、内耳に直接投与する方法に比べて内耳障害の危険性が極めて小さく、臨床応用にむけてまた一つ進歩が得られた。

ほ乳類蝸牛には増殖能がないとずっと信じられていたが、我々は少ないながらも存在することを明らかにした。またp27siRNA 組み込みアデノウイルスベクターを投与すると、支持細胞が有毛細胞様細胞に変化することを見出した。難聴モルモットにこのベクターを投与したところ、有毛細胞が部分的に再生することも見出した。Math1 の導入では支持細胞の増殖はなく、支持細胞の形質転換のみ誘導できたが、本方法を組み合わせることで、より確実に有効な有毛細胞の再生が期待できる。

E. 結論

WFS KO マウスの検討により、ヒトにおける Wolfram 症候群の症状発現機序が検討できるようになった。KO マウスによる症状解析は有効な手法であり、

Glut5 KO マウスも作成中である。POLG マウス、ゲルマニウム投与マウスもミトコンドリア機能障害の難聴モデルとして用いることができた。音響外傷においてはアポトーシス誘導を抑制することが重要であると判明した。これをターゲットにした治療法の開発が必要である。また DNAtip を用いて蝸牛から多数の遺伝子を検索できる Oligonucleotide array 解析法を確立した。老人性難聴モデルでは難聴発症前後の遺伝子を比較検討し、発現の減少・増加している遺伝子を同定できた。この手法を用い、急性難聴発症時や scar 形成時の遺伝子を調べることで、急性期の治療に結びつけることが期待できる。アデノウイルスベクターのより安全な内耳投与法を確立したが、この手法は臨床応用できると思われる。p27siRNA 導入により支持細胞を有毛細胞様細胞に変化させることができた。またこれまで増殖能が無いとされていたほ乳類蝸牛支持細胞に増殖能があることを見いだした。これらの組み合わせにより、有毛細胞再生の研究は新たな段階に入ったといえる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamasoba T, Pourbakht A, Sakamoto T, Suzuki M. Ebselen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift. *Neurosci Lett in press*
- 2) Yamasoba T, Tsukuda K. Ototoxicity after use of neomycin ear drops is unrelated to A1555G point mutation in mitochondrial DNA. *J Otol Laryngol* 118:546-550, 2004
- 3) Karino S, Hayashi N, Aoki S, Ohtomo K, Yamasoba T. New method of reconstructed images for assessment of patency of intracochlear spaces for cochlear implant candidates. *Laryngoscope* 114:1253-1258, 2004
- 4) Ito K, Momose T, Oku S, Ishimoto SI, Yamasoba T, Sugawara M, Kaga K. Cortical

activation shortly after cochlear implantation.

Audiol Neurotol 9:282-293, 2004

5) Ishimoto S, Ito K, Kondo K, Yamasoba T, Kaga K.

The role of the external auditory

canal in the development of the malleal

manubrium in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck*

Surg 130:913-916, 2004

7) 石本晋一、山俣達也。難聴の遺伝子治療。

加我君孝編：新生児聴覚スクリーニング。金原出版
127-132, 2004

6) Sakamoto T, Kondo K, Yamasoba T, Suzuki M,
Sugasawa M, Kaga K. Overexpression of ErbB-2

protein in human middle ear
cholesteatomas. *Laryngoscope*. 114:1988-1991,
2004

7) Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R,
Yamaguchi S, Takei D, Yamada T, Inoue H, Soga H,
Katagiri H, Tanizawa Y, Oka Y. Disruption of the

WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss

and impaired
stimulus-secretion coupling in insulin secretion.

Hum Mol Genet 13: 1159-1170, 2004

8) Yamaguchi S, Ishihara H, Tamura A,

Yamada T, Takahashi R, Takei D, Katagiri H,

Oka Y. Endoplasmic reticulum stress and
N-glycosylation modulate expression of WFS1

protein. *Biochem Biophys Res Commun* 325:
250-256, 2004

9) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto
Y, Usami S. Audiological features and mitochondrial
DNA sequence in a large family carrying
mitochondrial A1555G mutation without use of
aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol*
114:153-160, 2005.

10) Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S,
Panzer K, Wohlgemuth S, Hofer T Hacker T, Seo
AY, Sullivan R, Jobling WA, Sedivy JM, Yamasoba T,
Tanokura M, Saupe KW,

Weindruch RH, Leeuwenburgh C, Prolla TA.
Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress

and apoptosis in mammalian aging. *Science*

submitted

2. 学会発表

1) 山俣達也、近藤健二、石本晋一、牛尾宗貴、鈴木
光也。哺乳類蝸牛支持細胞の分裂能誘導。第104
回日本耳鼻咽喉科学会総会 (2004. 5. 16-

18. 広島)
2) 鈴木光也、樫尾明憲、山俣達也、石本晋一：
鼓膜麻酔液による経蝸牛窓膜的内耳遺伝子導入
の検討 第104回日本耳鼻咽喉科学会総会
2004. 5. 16-18 (広島)

3) Yamasoba T, Miyajima C, Kondo K, Okano H.
Expression of musashi1 in guinea pig
cochleae and vestibular endorgans. 5th
Molecular Biology of Hearing & Deafness
Meeting (2004.9.30-10.4 Washington DC)

4) Someya S, Yamasoba T, Prolla TA,
Tanokura M. Gene expression profile of age-
related hearing loss in cochlea of DBA/2j
mice. 5th Molecular Biology of Hearing & Deafness
Meeting (2004.9.30-10.4 Washington DC)

5) 山俣達也、加我君孝。Ebselenによる temporary
threshold shift の予防。第49回日本聴覚医学
会 (2004. 10. 14-15. 福岡)

6) 山俣達也、染谷慎一、田之倉優。老人性難聴モ
デルマウスの難聴発症予防：カロリー制限の効果。
第14回日本耳科学会 (2004. 10. 21-23. 京
都)

7) 染谷慎一、山俣達也、田之倉優。老人性難聴モ
デルマウスにおける蝸牛の遺伝子発現解析。第
14回日本耳科学会 (2004. 10. 21-23. 京都)

8) 石本晋一、近藤健二、山俣達也、鈴木光也、
加我君孝。モルモット中央階へのアデノウィル
スベクター注入によるアポトーシスについて。
第14回日本耳科学会 (2004. 10. 21-23. 京都)

9) 宮島千絵、近藤健二、山俣達也、岡野栄之。モ
ルモット内耳障害時における Musashi1
蛋白の発現分布。第14回日本耳科学会
(2004. 10. 21-23. 京都)

10) 鳥海早矢佳、石本晋一、伊藤健、山嵜達也。突発性難聴に対するPGE 1の併用効果について。第14回日本耳科学会 2004. 10. 21-23. 京都)

11) 山嵜達也、宮島千絵、鈴木光也。モルモット前庭・半規管におけるMusashi 1の発現。第63回日本めまい平衡医学会 (2004. 11. 17-19. 前橋)

12) Tatsuya Yamasoba, Chie Miyajima, Kenji Kondo, Hideyuki Okano. Changes in Expression of Musashi 1 in Guinea Pig Vestibular Endorgans Following Gentamicin-Induced Damage. 28th ARO Mid-Winter Meeting (2005.2.19-24. New Orleans, USA)

13) Chie Miyajima, Tatsuya Yamasoba, Kenji Kondo, Hideyuki Okano. Alteration of the Expression Patterns of Musashi-1 in the Guinea Pig Cochlea Following Hair Cell Injury Induced

by Ototoxic Agents. 28th ARO Mid-Winter Meeting (2005.2.19-24. New Orleans, USA)

14) Mitsuya Suzuki, Tatsuya Yamasoba, Akinori Kashio. Effect of adenoviral vector gene delivery via the round window membrane

treated with phenol. 28th ARO Mid-Winter Meeting (2005. 2.19-24. New Orleans, USA)

15) 田村明、石原寿光、高橋累、山口賢、山田高弘、武井大祐、檜尾好徳、鈴木進、荻原健英、片桐秀樹、佐藤謙、岡芳知。WFS1欠損マウスの解析:系統差とアポトーシスの亢進。第47回日本糖尿病学会年次学術集会, 2004年5月13-15日、東京

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加我君孝		加我君孝	新生児聴覚スクリーニングのすべて	金原出版	東京	2005	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加我君孝 新正由紀子	新生児の聴覚 －形態と機能の基礎－	ENTONI	33	1-8	2004
加我君孝	感覚器の進化と言語と脳	総合臨床	53	2595-2597	2004
加我君孝	新生児聴覚スクリーニング と人工内耳手術	逡信医学	56	141-155	2004
加我君孝	新生児聴覚スクリーニング、 補聴器、人工内耳	日本小児科医会会報	28	37-40	2004
加我君孝	聴覚失認 －音声・音楽・環 境音の認知障害－	CLINICAL REHABILITATION		76-81	2004
K.Kaga, T.Kurauchi, M.Yumoto, A.Uno	Middle-latency Auditory-evoked Magnetic Fields in Patients with Auditory Cortex Lesions	Act Otolaryngol	124	376-380	2004
Y.Sakai, K.Kaga K.Kodama, A. Higuchi J.Miyamoto	Hearing evaluation in two sisters with T8993G point mutation of mitochondrial DNA	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology	68	1115-1119	2004
K.Ito, S.Iwasaki K.Kondo, D.Dulon K.Kaga	Actions of Subtype-specific Purinergic Ligands on Rat Spiral Ganglion Neurons	Act Otolaryngol	553	23-27	2004
H.Takahashi, M.Nakao and K.Kaga	Cortical mapping of auditory-evoked offset responses in rats	NEUROREPORT	15	1565-1569	2004
K.Sheykholeslami S.Schmerber, M.H.Kermany K.Kaga	Vestibular-evoked myogenic potentials in three patients with large vestibular aqueduct	HERAING RESERCH	190	161-168	2004

ISSN 1346-2067
文献略称 MB ENT

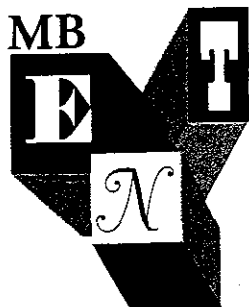
Monthly Book
ENTONI
エントーニ

No.33 別冊

乳幼児の精密聴検
— 新生児聴覚スクリーニングを受けて —

2004年1月15日発行

株式会社 全日本病院出版会



◆特集・乳幼児の精密聴検—新生児聴覚スクリーニングを受けて— 新生児の聴覚—形態と機能の基礎—

加我君孝*1 新正由紀子*2

Abstract 新生児聴覚スクリーニングの導入によって、新生児の中耳、内耳、脳幹聴覚伝導路および聴皮質の形態と機能の理解が必要である。胎児期のこれらを発生学的立場から連続して学ぶことで、その理解がしやすくなる。新生児の聴覚スクリーニングに大きな影響を与えるのは中耳、内耳、蝸牛、蝸牛神経、脳幹の聴覚伝導路である。中耳は間葉組織や滲出液が存在する頻度が高い。蝸牛は形態学的にも機能的にも成熟している。蝸牛神経と脳幹の聴覚伝導路の髄鞘化は途上にある。

Key words 新生児聴覚スクリーニング(universal newborn hearing screening), 中耳の間葉組織(middle ear mesenchyme), 蝸牛(cochlea), 髄鞘サイクル(myelin cycle), 聴皮質(auditory cortex)

はじめに

新生児聴覚スクリーニング(universal newborn hearing screening)が1997~2000年の間、厚生労働省の班会議で20,000人を対象として行われた。

2001年には厚生労働省母子保健課長により全国の都道府県自治体に、いわゆる手あげ方式で呼びかけがあり、真っ先に手をあげ開始した岡山県に続き、秋田、埼玉、神奈川、大阪、東京などは一部の地域で行われている。まだ開始されてから数年にすぎないが新生児の聴覚スクリーニングは主に産科で行われている。最も信頼度の高い岡山県の報告では両耳ともReferとされるものの頻度が0.46%、そのうち精密聴力検査すなわち耳鼻咽喉科で生後数か月のうちにABRで異常とされた頻度が0.07%。正常化した例の多いことがわかる。帝京大の都筑、埼玉小児医療センターの坂田も正常例が多いと報告している¹⁾。なぜ結果的に正常化するものの頻度がこのように高いのであろうか。その原因は、①スクリーニングの異常とされるスクリーニング器の域値は35~40 dBと低

く設定されている、②精密聴検の異常とされるABRの閾値は50~60 dBと中等度のレベルに設定されていることの2つが重要である。

なぜ1歳以内に正常化するのか。この病態生理の理解のためには、0歳児(0~12か月)の中耳と内耳の形態と機能の特徴の理解が必要である。これまで断片的な報告があるがレビューを行い共通の認識を持つための足がかりとしたい。

新生児の聴覚伝導路

1. 外耳

新生児の外耳は小さく、軟骨も柔らかで寝た状態である²⁾。耳長も耳幅も成人の約1/2~2/3のサイズで、軟骨細胞が未熟である。これが12か月のうちに耳介が良い形になり聳立するように発達する。成人では耳介の集音作用は3~4 kHzで3~5 dBに過ぎないが新生児では耳介は寝た状態であり音の増幅機能はまだ乏しく音源定位に役立ってはいない。

2. 外耳道

新生児の外耳道は細く短くかつ屈曲している。

*1 Kaga Kimitaka, 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室, 教授

*2 Shinjyo Yukiko, 同教室, 客員研究員



図 1. ダウン症新生児の外耳道と中耳
中耳には間葉組織がある。外耳道は細く、鼓膜の角度は鈍角である

直径は成人の半分以下である。入口部より鼓膜までの長さは1.3 cmと短い³⁾⁴⁾。特にダウン症ではとりわけ細く曲がっており、手術用顕微鏡を使っても観察困難なことがある(図1)。成人では外耳道の共鳴作用により3 kHzが10 dB増幅されるが、新生児では細く短いため値が異なると考えられるが実測定したデータはまだない。新生児の外耳道に耳垢が存在する事も少なくない。新生児聴覚スクリーニングの前に少なくとも耳垢の有無をチェックすべきである。

3. 中 耳

新生児の中耳伝音機構の働きは良くわかってい

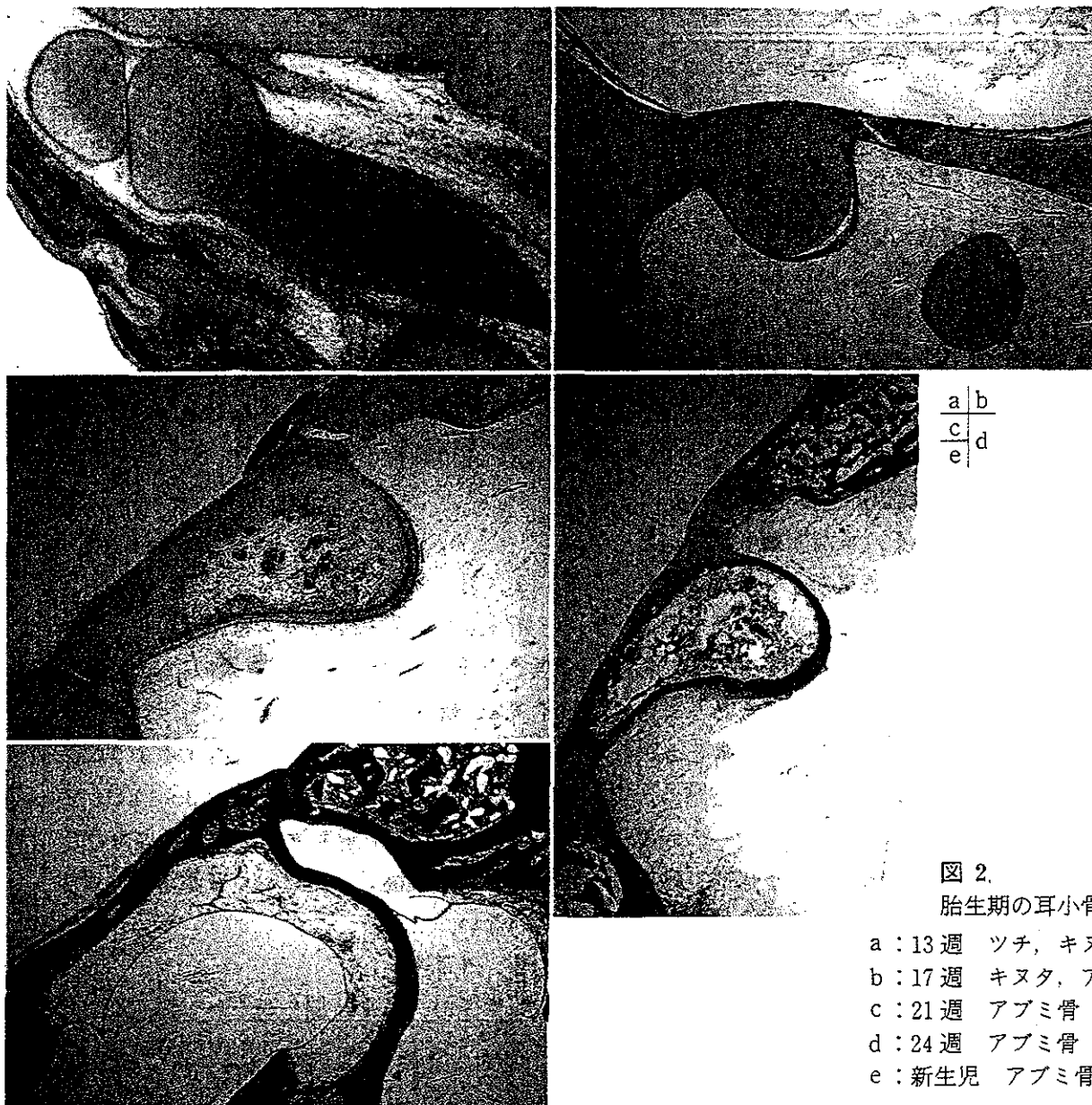


図 2.
胎生期の耳小骨の発達

- a : 13週 ツチ, キヌタ骨
- b : 17週 キヌタ, アブミ骨
- c : 21週 アブミ骨
- d : 24週 アブミ骨
- e : 新生児 アブミ骨

蝸牛の径を胎生毎に比較し、成人の径を1としたときの大きさを算出した

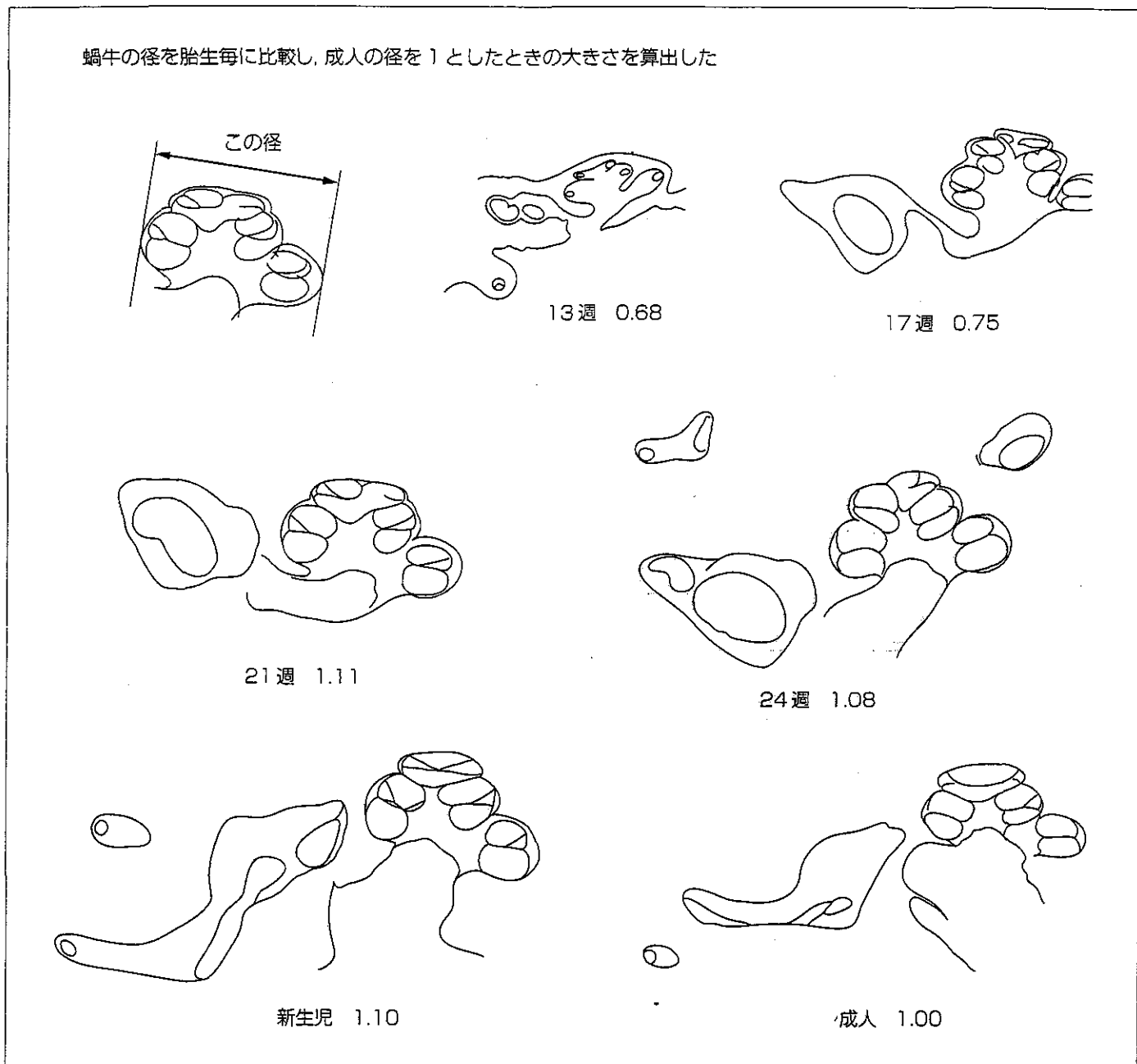


図 3. 新生児と蝸牛のサイズ

ない。

胎生期中耳は羊水で満たされている。出生とともに中耳腔は空気に置き換わるはずである。新生児の耳管機能検査の報告はまだなく、機能が完成されたものか否かわからない。

中耳腔には Takahara, Sando⁵⁾らによれば、新生児の間葉組織の残存頻度は19%で、1歳までに吸収されるという。奇形あるいは染色異常の症例では新生児期残存頻度が著しく高く吸収されるまでに4~5歳までかかるという。図1にダウン症新生児の側頭骨病理の写真を示した。間葉組織がアブミ骨周辺に存在するのがよくわかる。

図2に胎生期の耳小骨の変化を示した。第一鰓弓由来のツチ骨、キヌタ骨は分化しているがアブミ骨は初めは一つの塊のようであるが、次第に中心部が吸収されsuperstructureが出来ることがわかる。いずれにしろ、新生児では耳小骨連鎖は見かけ上は完成している。

中耳の機能は、市村⁶⁾⁷⁾⁸⁾によればティンパノメトリーでは新生児はA型81%、B型3%、C型0.5%である。このことは中耳腔の羊水あるいは滲出液の存在は20%程度であることを示唆している。しかしながらアブミ骨筋反射の出現率は3%と極めて低い⁶⁾⁷⁾⁸⁾。アブミ骨筋反射の入力としての聴覚

のルートは中耳、内耳、蝸牛神経、上オリーブ核、出力としての運動系のルートは顔面神経核、顔面神経、アブミ骨筋である。中等度以上の難聴があると反応が出現しない。恐らくこの反射路の中でも中耳の伝音機構の機能がまだ未熟であることが疑われる。

4. 蝸牛

蝸牛のサイズを新生児の蝸牛のサイズを1として比較したものを図3に示したが、成人も1.0でありすでに胎生24週で1である⁹⁾。このことは胎生24週ですでにサイズは成人のサイズに発達していることになる(図3)。人工内耳手術は低年齢化が進んでいるがインプラントの電極部分の蝸牛の鼓室回に挿入するスペースについては条件が満たされていることがわかる。しかし中耳、側頭骨、頭蓋骨についてはまだ著しく小さく、未発達である。

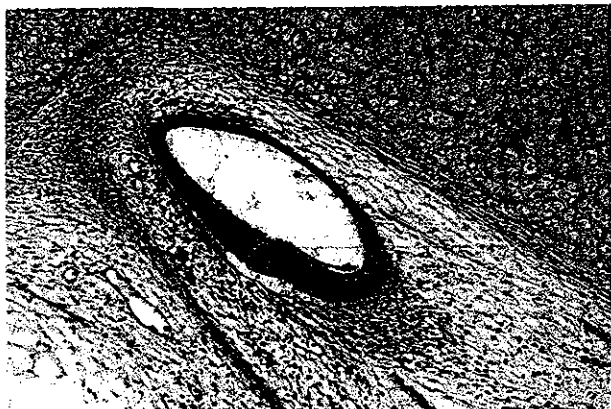


図4.
胎児の蝸牛の発達
a : 13週, b : 17週, c : 19週
d : 21週, e : 24週, f : 新生児



a	b	c	d

e	f		

a
b

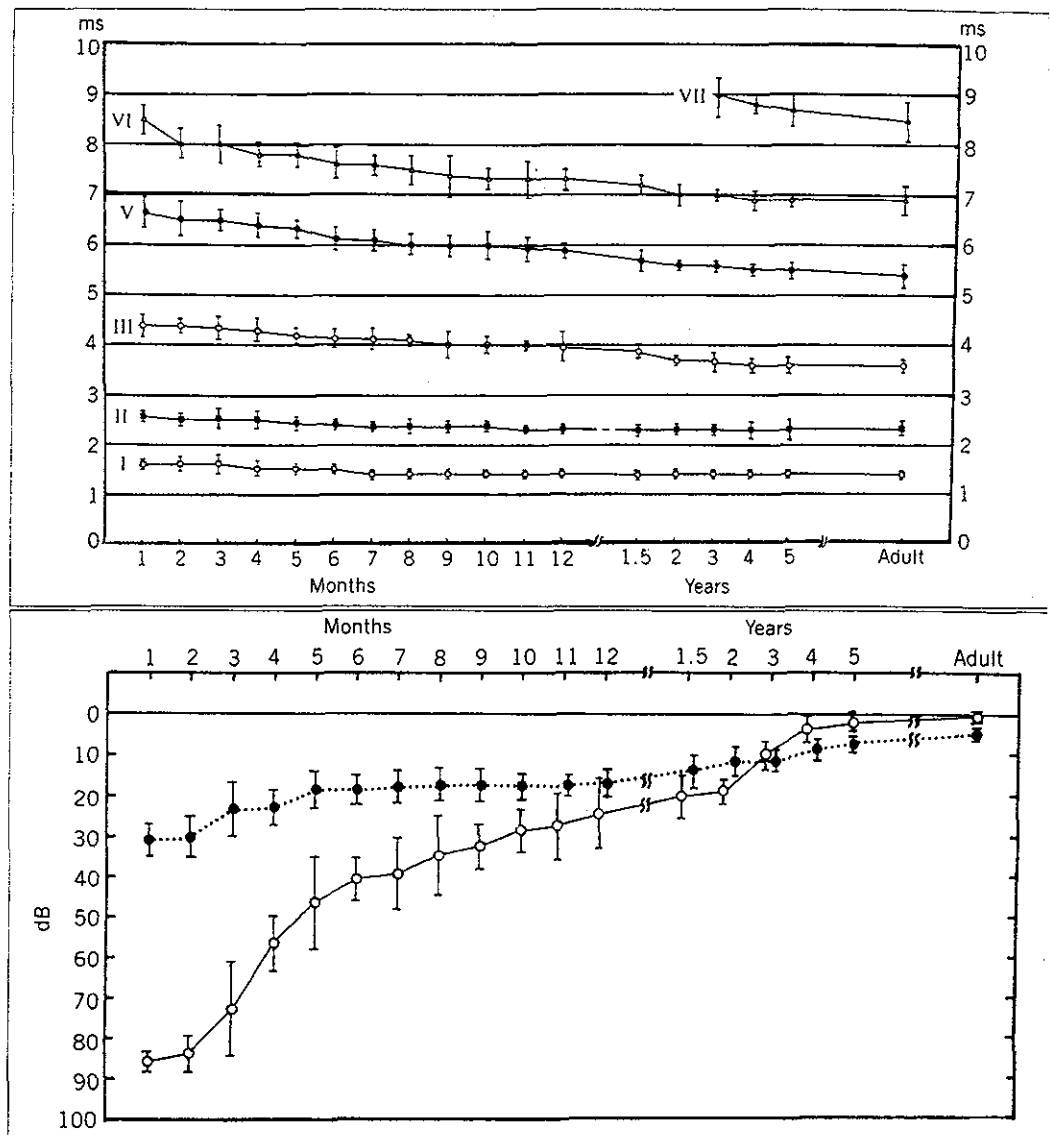


図 5.
 a : 発達と ABR の潜時の変化
 b : ABR の域値と聴力検査の
 域値
 ● ABR ○聴力検査

コルチ器はすでに胎生 24 週には形態的には完成している(図 4-e). それ以前は 13 週ではまだ蝸牛管と原器のみで 17 週になるとコルチ器の分化が始まり, 基底板が盛り上がりながらトンネル腔が生まれ内外有毛細胞, 支持細胞の分化が進む, 不思議な分化の過程である. 新生児ではすでにコルチ器は形態的にも機能的にも完成している(図 4).

新生児の蝸牛の機能は耳音響放射の T. O. A. E や D. P. O. A. E で測定する限り外有毛細胞機能は完成している. 内有毛細胞機能も ABR で測定する限り完成している. ただし, 新生児の内耳機能を蝸電図で調べた報告はまだなく, CM や SP の特徴についてはわからない. 蝸電図には針電極による鼓室内誘導法と銀ボール電極による鼓室外誘導法があるが, どちらの方法も新生児では技術的に難しい.

5. 蝸牛神経

蝸牛神経も蝸牛神経節(spiral ganglion)も約 3 万本ある. 蝸牛神経節は双極細胞であり細胞体は蝸牛軸にある. その数は基底回転に約 1000, 中回転に約 1200, 頂回転は約 600 がある. 内有毛細胞の数が 3500 個, 外有毛細胞は 12000 個であるのに比し, 大きな数である³⁾. しかし ABR の 1 波の潜時は新生児ではやや延長しており(図 5-a), 1 歳になって成人と同じ潜時になることから新生児では髄鞘化は完成していない¹⁰⁾と云える. ABR の域値と行動反応聴力検査の域値を比べると後者の方が 1 歳までは域値が高いことがわかる(図 5-b). Yakovlev¹¹⁾の myelin cycle(図 6)でも聴神経の髄鞘化の完成は生後であることがわかる.

6. 脳幹聴覚伝導路

蝸牛神経は, 蝸牛神経核に投射し, 台形体核, 上オリブ核, 外側毛帯核, 中脳の下丘の順に上

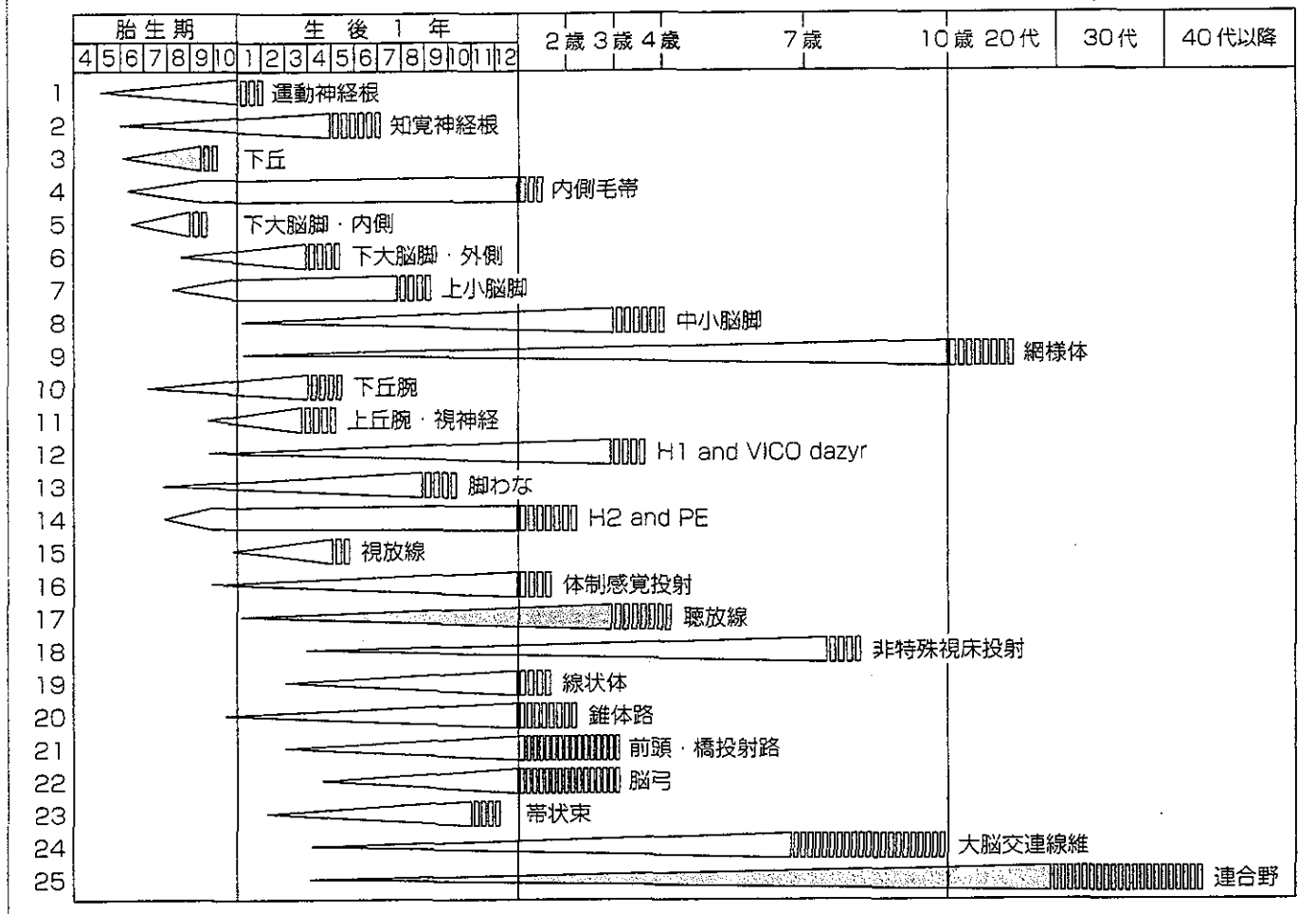


図 6. Yakovlev の myelin cycle (Yakovlev PI, et al : Regional development of the brain in early life¹¹⁾)

黄色で示した聴覚(3)(10)(17)に関する myelin cycle は、他の感覚(2)(1)(15)に比べ遅い、グラフの幅と長さは、髄鞘化し神経線維の染色性および濃度の強さの進行をあらわしている。グラフの終わりの縦のバーは、胎児や出生後の標本と成人の標本を比較し、髄鞘化が終了した大体の年齢を示している

行し音の情報処理が行われる。Yakovlev¹¹⁾の myelin cycle によると生後、髄鞘化が完成するのであるが、それぞれの中継核で異なり脳幹の下位にあるほど早く完成し上位にあるほど遅れる傾向にある(図 6)。

脳幹の発達には ABR が良い物差しとなる。脳幹伝導時間として V-I 波間潜時、すなわち下丘と蝸牛神経、III-I 波間潜時、すなわち上オリーブ核と蝸牛神経の間の伝導時間を計測する方法である。

図 5 に示すようにいずれの波も発達とともに短縮する。V-I 波間潜時が脳幹伝導時間として世界的に用いられているが生後 1 歳になると成人と変わらなくなる。

7. 聴皮質

聴皮質は側頭葉の横回転のことであり、Heshl

回転と同義である¹²⁾。聴皮質に限らず大脳皮質は胎生期には皮質基板の構造をとり、6層構造を形成していない(図 7)。しかし、新生児期には6層構造を形成するが皮質に投射する聴放線、すなわち古い大脳基底核に分類される内側膝状体ニューロンからの投射線維であるこの聴放線の髄鞘化は一部しか進んでいない(図 6)。図 8 に示す 100 年前の Flesig のヒトの脳の髄鞘化研究によると、新生児では視放線の髄鞘化は進んでいるのに比し聴放線は遅れ、やっと 12 か月には完成しているように見える。一方 Yakovlev の myelin cycle では髄鞘化は 3 歳までかかるという。Flesig の図 7 で印象深いのは聴放線の髄鞘化が完成しても皮質下の他のニューロンの線維の髄鞘化がまるで進んでいないことである。このことは聴覚と他の神経系のシステムがまだ連合されないことを示唆している。

a	b
	c

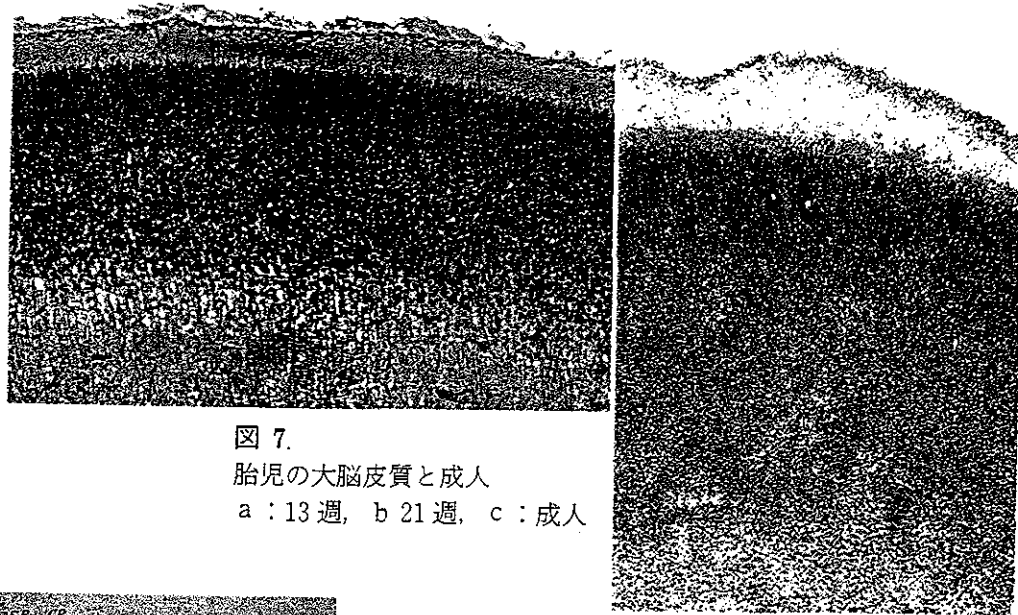
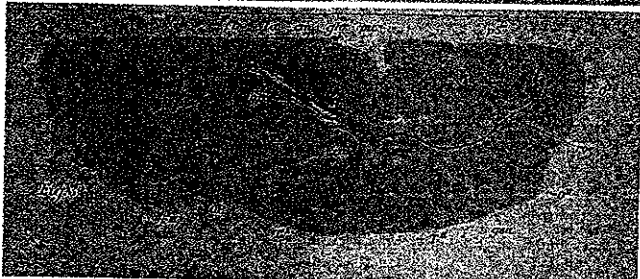


図 7.
胎児の大腦皮質と成人
a : 13 週, b 21 週, c : 成人



a
b
c d e

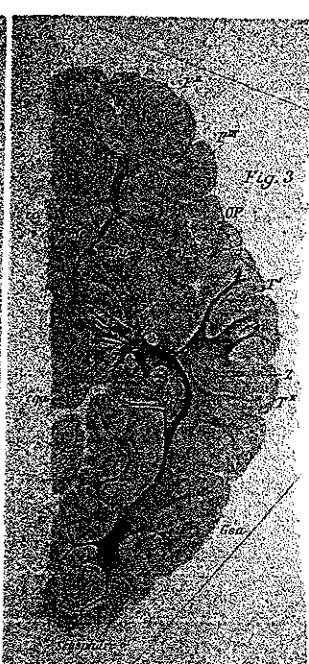
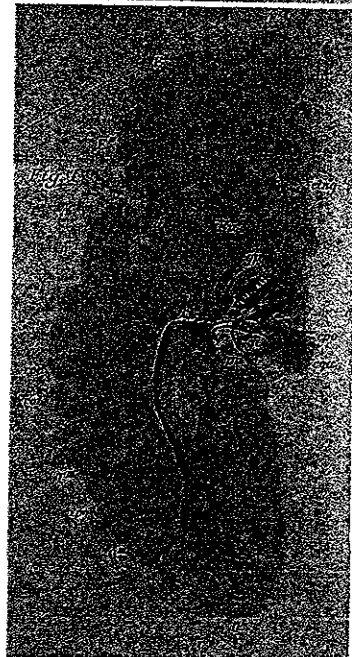
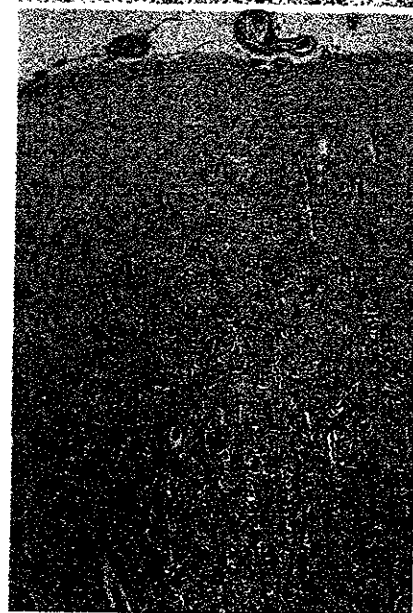


図 8.
出生後の聴放線の髓鞘化
a : 新生児
b : 新生児
c : 4 週
d : 7 週
e : 4 か月

ただし Wernicke 皮質との間の連合放射は髄鞘しているのに対し左右両半球をつなぐ脳梁線維の髄鞘化はまだである。言語が聴皮質で認知されるのは髄鞘化だけで推理すると髄鞘化の途中ではあるが生後6か月頃であろう。6か月には補聴器を装着させて職能教育というのは myelin cycle の立場からは妥当と言える(図6)。

おわりに

新生児の聴覚は、様々な聴覚検査法が開発されるたびに注目され、研究されてきた。しかし全出生児に対する新生児聴覚スクリーニングの世界的ブームが我が国にも及ぶようになり、これまでの聴覚検査法の有効性に関する再点検が必要である。それぞれの検査法の本質を形能と機能を理解してかつ生かすことが新生児・幼児の聴覚を専門とするものの使命となろう。

文 献

- 1) 加我君孝：「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」厚生労働科学研究費補助金，感覚器障害事業，平成14年度総括・分担研究報告書，2003。
- 2) 伊藤 勇，池田 稔，木田亮紀：耳介の成長と加齢。JOHNS, 16:157-162, 2001。
- 3) 野村恭也，平出文久，原田勇彦：新耳科学アトラス。シュプリンガー・フェアラーク東京，1992。

- 4) 平出文久：年齢別耳道の長さ。医事新報3120号。質疑応答欄 pp143, 1984。
- 5) Takahara T, Sando I, Hashida Y, et al: Mesenchyme remaining in human temporal bones. Otolaryngol Head Neck Surg, 95: 349-357, 1985。
- 6) 市村恵一：新生児のインピーダンスオージオメトリー。Audiol Jap, 24: 43-49, 1981。
- 7) 市村恵一，坂神伸子，神山佳世子：乳児のインピーダンスオージオメトリー。Audiol Jap, 25: 600-607, 1982。
- 7) Keith RW: Middle ear function in neonates. Arch Otolaryngology, 101: 376-379, 1975。
- 8) Stream RW, et al: Emerging characteristics of the acoustic reflex in infants. Otolaryngology, 86: 628-636, 1976。
- 9) 加我君孝：新生児聴覚スクリーニングの方法と問題点。日本マス・スクリーニング学会誌, 11: 5-16, 2001。
- 10) Kaga K, Tanaka Y: Auditory brainstem response and behavioral audiometry. Developmental Correlates. Arch Otolaryngol, 106: 564-567, 1980。
- 11) Yakovlev PI, Lecours A: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. Minkowski(ed): 3-70, Regional development of the brain in early life. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1967。
- 12) 加我君孝，市村恵一，新美成二(編)：新臨床耳鼻咽喉科学1。中外医学，2001。

綜合臨牀 第53巻 第10号
(平成16年10月1日発行 別冊)

感覚器の進化と言語と脳

Evolution of visual and auditory system, language and brain

加我 君孝
KAGA Kimitaka



感覚器の進化と言語と脳

Evolution of visual and auditory system, language and brain

加我 君孝
KAGA Kimitaka

感覚器官の異常と診療

Key words 耳 眼 言語 脳

“視聴覚(Audio-Visual)”という言葉が示すように、眼と耳から情報があってコミュニケーションが成り立ち、発達期の脳は言語を獲得する。聴覚と脳が健全であれば、人間は自然に“聴く、話す”能力を身につける。次の段階として教育と学習により初めて“読む、書く、計算する”能力を身につける。読まれたものを耳で聴く、書かれたものを目で読む。このようにして人間はコミュニケーションにあたってその言語機能を駆使して知的な生活を送ることができる。ところで、発展途上国における識字教育とは、聴く・話すことができるにもかかわらず、教育を受けていないために読み書きの能力を身につけていない人々に対する読み・書きの教育である。発展途上国の中には、初等教育すらも受けずに育つ子供のために読み書きの教育が必要となることが少なくない。

言語に関する“脳の可塑性”と“言語の獲得”は年齢すなわち臨界期と深い関連がある。人間以外の動物の世界では、読む・書く能力を身につけているものはない。しかし、どんな動物にも見る、聴く、発声する能力がある。

原始的な動物でも生きるために日々の食行動にはエサを捕獲するために、相手の動きを眼で観察するが、たとえ見えなくても相手の出す音を聴覚

によって音源定位をし、逃げたり、戦ったりする。このようにして生きるために目と耳の能力は統合され最大限に利用されている。

動物はそれぞれの生活環境に応じて、それにふさわしい眼と耳が形造られる。進化の樹にそって考えてみると最初は海の中の魚であるが、魚の眼は基本的に哺乳類と変わらない。しかし、魚には哺乳類のような内耳の蝸牛はない。ただし、三半規管と耳石器がある。音は耳石器の球形囊で感じるが、その可能周波数は40~1,000Hzと狭く、それだけでも魚はヒトの声の一部がわかる。内耳を迷路というが、解剖学的に複雑なためにイタリアのValsalva(1665-1723)が初めに名づけたものである。内耳には哺乳類では音を分析する蝸牛と回転感覚のセンサーである三半規管、垂直・水平方向の加速度のセンサーである耳石器がある。しかし魚には蝸牛がなく、代わりに耳石器が音のセンサーを兼ねている。では、進化の次の段階、両棲類と爬虫類はどうか。実はこれらの動物の眼も耳もその機能については魚と構造的には変わらない。能力的には目の方が耳よりも優位である。ただし、耳には海や川より陸上での(空気中での)生活を行うため、音を受容する鼓膜が発生する。内耳に音を増幅して伝えるために耳小骨も誕生する。これは空気中の音を増幅して内耳に伝えるた

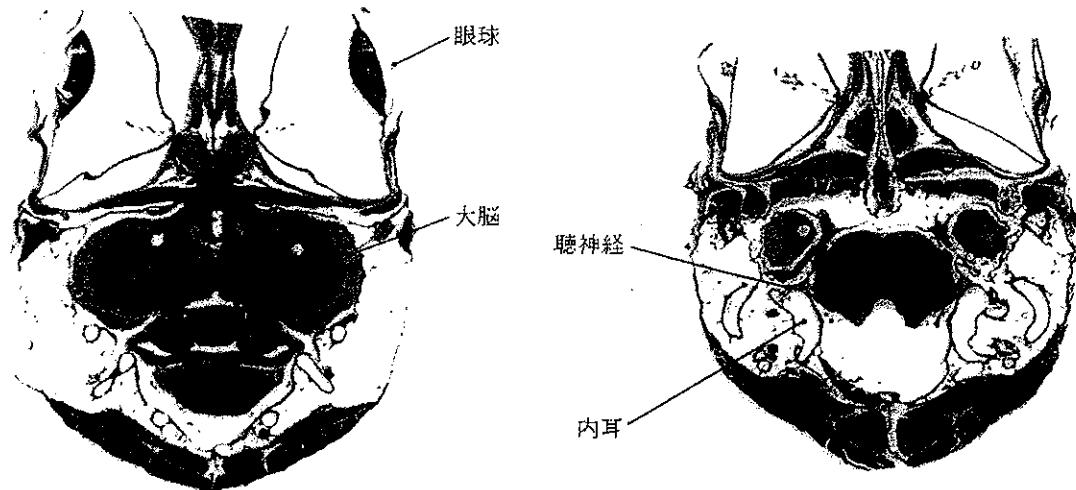


図1 ハトの眼球と内耳の比較

めに生まれてきたものである。しかし、周波数分析能力は魚より高いが、カエルでは50~300Hz、カメでは50~1,000Hzで狭い。眼の角膜は動物が陸に上がって空気中の光の中で生活するようになって初めて誕生する。耳の鼓膜、眼の角膜は進化の樹では一緒に出現する。次の進化の段階は鳥である。Bird view というが、鳥の眼の特長は360°の視野を得るために左右の眼がその側の視野の別々のものを見ている(図1)。耳はどうか。鳥には耳介はないが鼓膜も耳小骨もあるが蝸牛はなく、棒状の蝸牛管があるだけである。周波数はハトでは100~10,000Hzの範囲を聴くことができる。ただし鳥では聴覚の中枢も発声の中枢も大脳基底核にある。鳥は声のコミュニケーションがよく発達しており、方言さえある。鳥の視・聴能力は高い。鳥の耳の例外はフクロウで、眼はわれわれと同様に平たい顔に2つついているが、ただし左右の耳の位置は上下にわずかにずれがある。これは左右だけではなく上下の位置も異なり、上下の方向感に鋭くなっている。耳は進化のどの段階の動物でも左右にあるが、目は左右の側頭部にあったり前額面にあったりする。恐らく脳の中での視聴覚の統合様式が異なると思われる。

哺乳類では、ヒトの蝸牛は2.5回転であるがモルモットは4回転もあり、しかも人間には聴こえない超高周波領域も聴くことができる。哺乳類は

いずれも蝸牛を形成している。聴皮質は大脳皮質の表面にある。視覚皮質中枢と聴覚皮質中枢は離れた位置にあるが連合野によって統合される。人間ではさらに言語中枢が加わり、聴く・話すが可能となり、さらに教育と学習によって、読む・書く・計算する能力を習得する。個体の発生は系統発生を繰り返すというが眼や耳の発生の初期は類似している。生まれた後の眼球の長軸は、その後3歳位までに1.3倍近くになるが、しかし、内耳の蝸牛と三半規管はすでに胎生24Wにはサイズも成人と同じ大きさに達しており、それ以上に大きくなることはない。したがって、胎児では頭部に占める内耳の面積は大きい(図2)。そのおかげで人工内耳手術は1歳児でも原理的に可能である。しかし脳の方は新生児では成人の重量の半分以下であり、生後大きくなる。頭蓋骨も同様である。すなわち、眼も耳も早期に完成しているが、中枢神経系は未完成であるが視覚の方が聴覚よりも早く成熟する。しかし、発達とともに両者は統合され言語の脳が形成される。

“感覚器障害の克服と支援のための10年”という日本眼科学会と日本耳鼻咽喉科学会が中心となった大きなプロジェクトが始まる。平成16年8月30日にその第1弾としての公開講座が日本学術会議で開催された。表1にプログラムを示した。再生医学と人工感覚器の2つの潮流があることがわか

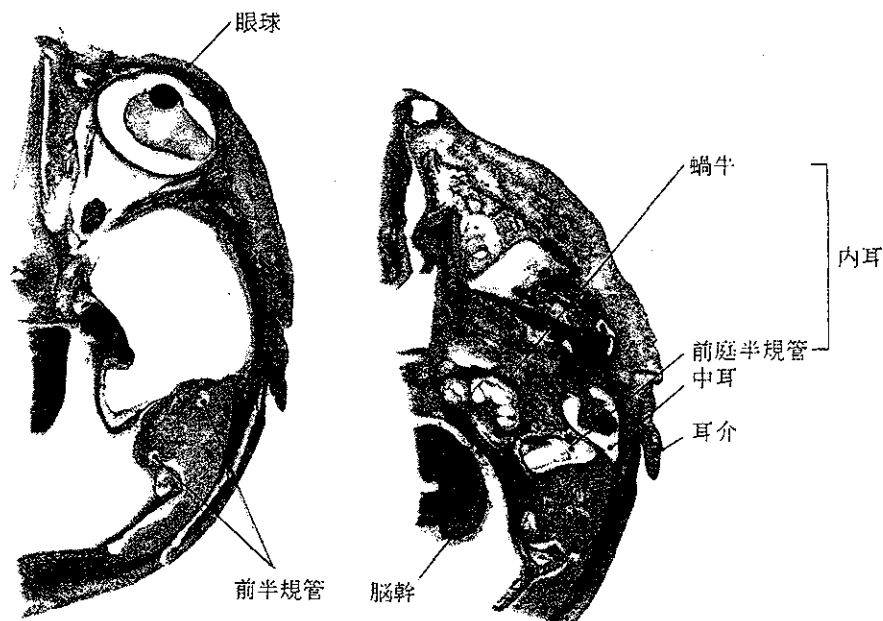


図2 ヒトの胎児の眼球と内耳の比較

表1 公開シンポジウム
—感覚器機能障害の克服—

1. 坪田 一男(慶応大学教授) 「最近の角膜治療」	5. 高橋 政代(京都大学助教授) 「網膜の機能再生を目指して」
2. 喜多村 健(東京医科歯科大学教授) 「埋め込み型骨導補聴器の臨床」	6. 不二門 尚(大阪大学教授) 「人工視覚の実用化に向けて」
3. 加我 君孝(東京大学教授) 「聴覚脳幹インプラント」	7. 三宅 養三(名古屋大学教授) 「網膜機能と形態の相互評価」
4. 伊藤 壽一(京都大学教授) 「聴覚の再生」	

る。かつて視力障害には眼鏡，聴力障害には補聴器しかなかった。しかし，先天性高度難聴や後天性聾に対する人工内耳手術による“聴覚の獲得”が今やルーチンの外科治療になり，さらにNFⅡによる両側聴神経障害に対しては脳幹の蝸牛神経核に電極を移植して聴覚を再獲得させる“Auditory Brainstem Implant”手術も行われるようになって

た。かつては実現できなかったものができるようになってきているのは，コンピュータのおかげである。感覚器の障害の克服と支援も，再生医学の新展開とコンピュータを利用した技術革新とが同時に進行中である。感覚器医学は21世紀大きな可能性を秘めた分野である。

【第172回 学術講演会】

新生児聴覚スクリーニングと人工内耳手術

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室 教授

加我 君孝

<講師紹介>

室伏（司会） 第172回東京通信病院学術講演会を始めさせていただきます。本日はご多用の中、皆様がお集まりいただきまして、どうもありがとうございます。本日の講演は、東京大学医学部附属病院の加我君孝先生をお招きして、「新生児聴覚スクリーニングと人工内耳手術」というタイトルでお願いしております。

恒例でございますので、まず加我先生の略歴を紹介させていただきます。加我君孝先生は、昭和46年3月に東京大学医学部医学科をご卒業になられました。その後、東京大学医学部耳鼻咽喉科助手、それから帝京大学に移られ、昭和61年3月、帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室の助教授になられて、その後、平成4年1月から東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室の主任教授として赴任されております。留学に関しましては、昭和57年に米国ジェファーソン医科大学、昭和59年に米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部脳研究所に留学されております。

現在は、東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室の主任教授に加えまして、平成12年4月から東京大学医学教育国際協力研究センターのセンター長、平成14年10月から東京大学バリアフリー支援準備室長を兼任されております。ご専門は、今日お話しいただく聴覚あるいは平

衡覚といった耳科学及び神経耳科学に関連していくようなものでございます。座長が長々とお話しをしても仕方がございませんので、加我先生のご講演を始めていただきます。

では加我先生、よろしくお願いいたします。

加我 今日はお招きをいただきましてありがとうございます。東京通信病院とは当教室は長い歴史があり、最近では牛嶋先生の後任として室伏先生が責任者として活躍しております。

私は耳の手術や、聴覚障害を専門にしています。その中で子供の聴覚の問題では、こちらの小児科の小野先生とも共同研究をしました。小野先生、一番後ろにおられます。小野先生から患者さんをよく御紹介していただきました。その中には側頭骨病理報告の対象になりましたお子さんも含まれています。ゴーシエ病というのですが、その脳病理報告は世界で初めてでありました。

今日は難聴の子供のお話を致しますが、耳鼻科領域で世界的に最も脚光を浴びている問題が二つあります。一つは新生児聴覚スクリーニングです。赤ちゃんのうちに難聴を発見して早く補聴器をつけて教育をする手順のものです。それで効果が上がらない小児は人工内耳の手術をし聴覚を獲得させます。これは皆さんにとってなじみがないものではないかと思えます。

では最初に難聴の子供と補聴器とはどういうものか。最初のビデオをお見せいたします。

(ビデオ上映開始)

難聴の子供は500人あるいは1000人の出生に対して1人生まれます。日本は今では120万ぐらいの出生がありますから、120人から200人ぐらいは生まれたときから聞こえが悪いと見込まれます。

ビデオのPeny Voiteのこのお子さんは風疹による重い難聴です。補聴器をつけていますが、障害が強くて十分聞こえないのです。指を使って表現しているのは指文字を併用し指で50音をつくりまします。当時ろう学校に通っていた女の子です。これは実は10年前のビデオです。今はこのような我々にとっては聞き取れないような発音ではなくて、普通に話すような子供に教育するべく、国では人工内耳手術をしています。

今日は耳鼻科の先生は少なく、ほかの科の先生が多いので、次はスライドで歴史的なことをお話し致します。

難聴児の問題はさかのぼると200年前になります。皆さんはオオカミ少年という言葉をご存じかと思います。フランスのアヴェロンという田舎で、オオカミと遊んで育った7歳ぐらいの子供が発見されました(スライド1)。

ナポレオンのころで、パリに連れてこられパリ市民はこのオオカミ少年に非常に興味を持ちました。

ナポレオンは、本当にオオカミに育てられたのか疑問を抱き、2人の先生に診察させました。言葉はしゃべらず、それどころか、寝かせようとしてもベッドの上に寝ないでどこかの隅、ものを食べさせると手をつかむ。全く人間的では



スライド1

ありませんでした。

2人の先生というのは、1人は精神科のピネル、もう1人が、耳科医のイタルという先生でした。精神科のピネル(スライド2)はちょっと診察して「これは知的障害児である」という診断書を書きました。イタル先生は引き取って教育をしたいと表明し2年間教育に挑戦しました。この野生児はマナーはよくなりフォークで食べ、ベッドの上で寝るようにはなりましたが、言葉はついにしゃべりませんでした。しかし音にはちゃんと反応をしました。

これはどういうことか、現代に至るまで教育学や、言語学という領域では大きな問題となっています。イタル先生がその2年間の記録を書いたものが『アヴェロンの野生児』という本のタイトルで、大きな本屋の教育コーナーでは現在も売っています。なぜ教育をしたのに話せなかったか。大きな疑問は、言葉というのは年齢がおそく教育をしても可塑性が失われて教育をされないのではないかということです。

この写真の左端はヘレン・ケラーです(スライド3)。次はヘレン・ケラーを教育したサリバン先生。そして電話を発明したベルです。これはアメリカ厚生省のパンフレットからとったもので、ヘレン・ケラーは1歳10カ月の時に、高熱の後、全く聞こえなくなり目も見えなくなりました。以後それこそ野生児のごとく育ちま



Dr. Jean Marc Gaspard Itard

スライド2

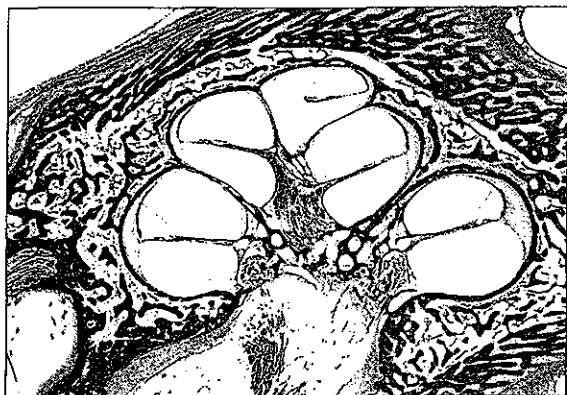


Rare photograph of Helen Keller, her teacher Annie Sullivan, and Alexander Graham Bell.

スライド3



スライド5



スライド4



スライド6

した。

7歳になってから家庭教師としてサリバン先生が来ます。ベル先生の紹介で来ました。彼女がヘレン・ケラーを教育し、文字は手のひらに字を書き教えました。その中にWaterという字を書きポンプの水を体験させて「Water」と覚えたという、非常に感動的なシーンがあります。ヘレン・ケラーは字を素早く覚え、どんどん学習して、高等教育も大学はハーバード大学に入るまでになります。このように言語の面でも彼女は、やっぱり奇跡的な人であり、先ほどの『アヴェロン野生児』のほうがむしろ一般的です。

耳というものを理解していただきたいので、発生の話をさせていただきます。これは大人の蝸牛です(スライド4)。私の声を皆さんは蝸

牛のコルチ器というところにあるセンサーの細胞で聞いています。2.5回転あって、それぞれ感じる周波数が違うということになっています。生まれたときにこのような音を聞く装置は完成しているかどうか、質問をします。安藤先生、どうですか。内耳は生まれたときは完成していますか。

安藤 完成していると思います。

加我 その通りです。

(スライド5) これは胎生13週です。いま皆さんにお見せしました蝸牛は発生の初期はまるでチューブのようになっています。

(スライド6) これは17週です。これは蝸牛のコルチ器というところですが複雑な構造の変化をいたします。

(スライド7) 19週では基底板が盛り上が