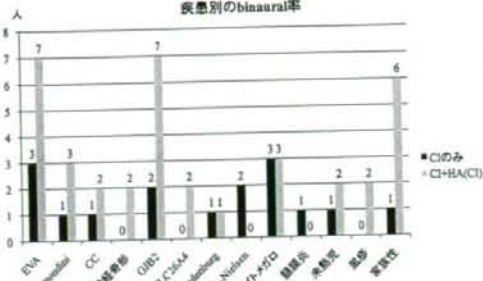


術前HA装用閾値 (dBHL)



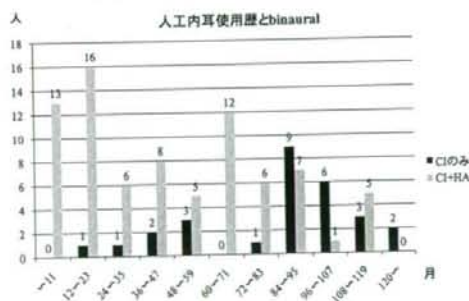
$p=0.04<0.05$ *

疾患別のbinaural率



Waardenburg, Jervel-L-Nielsen, サイトメガロウイルス, 髄膜炎はHAをはずす確率が高い。

人工内耳user歴とbinaural



User歴が7年を超えるとHAをはずしやすくなる。

まとめ

- 人工内耳と補聴器binaural併用率は71.8%
- 装用閾値：CIのみとCI+HAで有意差なし。
- 単語理解度、静寂下語音明瞭度 (67-S) 正面1m、人工内耳側スピーカー、補聴器側スピーカー、騒音下語音明瞭度ではCIのみとCI+HAで有意差なし。
- 術前のCI側聴力、非Ope側聴力、HA装用域値がそれぞれ小さいものが補聴器を併用する傾向あり有意差が見られた。
- Waardenburg, Jervel-L-Nielsen, サイトメガロウイルス、髄膜炎はHAをはずす確率が高い。
- User歴が7年を超えるとHAをはずしやすくなる。

埼玉県的新生児聴覚スクリーニング —10年目の成果と問題点—

研究分担者 坂田 英明 (目白大学 教授、
埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科)

研究協力者 安達のどか (埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科)
浅沼 聡 (埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科)

研究要旨

1999年全新生児を対象とした新生児聴覚スクリーニング(NHS)が実施されて約10年が経過した。現在、埼玉県での検査普及率は約71%である。約30%についてははまだ検査が施行されておらず、産科を中心にさらに検査の意義を啓蒙する必要がある。精密検査機関では確定診断のための精密検査や療育機関への紹介の時期などに施設間でかなりバラツキがあり、施設間での連携が必要であると考えられた。また、難聴が発見された後の療育については、補聴器の効果とならび人工内耳を行った場合その後の評価が重要となる。NHSの検査普及率、精密検査機関の実態調査、人工内耳術後の評価などは今後のNHSを考える上で重要であると考えられる。

A. 研究目的

1999年わが国において全新生児を対象とした新生児聴覚スクリーニング(NHS)が実施されて約10年が経過した。現在、埼玉県での検査普及率は約71%であり、全国(約65%)よりも高い水準にある(2006年度統計による)。しかし、いまだ全新生児には行われていない。

NHSは産科で行われ、その後の聴力の精密検査は耳鼻科で行われる。そこで、県内の耳鼻科のある大学病院や総合病院に対し、NHS後の精密検査についてアンケートを行い問題点と今後の課題を明らかにした。

さらにNHSが開始され約10年が経過し、難聴が発見された後の療育、とくに人工内耳の効果について、術後5歳以上での発達評価についても研究することを目的とした。

B. 研究方法

埼玉県内で出産を行っている産科でのNHSの現況を明らかにした。

埼玉県内の耳鼻科施設24の大学病院・総合病院にアンケートを実施し、NHS後の精密検査の症例数、初診時期、精密検査施行者、検査方法、療育施設への紹介の場合の聴力の基準、療育施設への紹介時期について実態を調査した。

さらに、埼玉県下でもっとも産科からのNHS後の紹介が多い埼玉県立小児医療センターで瀬精密検査を施行した症例の先天性難聴の原因、その後の聴力推移について検討し、人工内耳を施行した35例の現況について調査した。

C. 研究結果

埼玉県下で出産を扱っており、NHSを施行している医院は、119施設中54施設(45.3%)

であった。埼玉県での一年間での出生数は2006年約62000人であり検査を受けたのは約44000人(71%)であった。

NHS後の聴力の精密検査についてアンケートは、埼玉県下24施設の大学病院、総合病院に対して行った。回答があったのは、15施設(62.5%)であった。

まず、1ヶ月の間に産科から紹介されてくるNHS後の要再検例については、0例が57%で1例から3例が29%で10例以上は7%であった。初診時期については、生後1週より4週以内が57%、生後1ヶ月以降が43%であった。

精密検査施行者については、臨床検査技師が62%、言語聴覚士が19%、医師が19%であった。精密検査の種類はABRが41%、CTが19%、先天性サイトメガロウイルス検査が11%、ASSRが11%、遺伝子検査が7%であった(重複含む)。療育機関に紹介する聴力の目安については、両側50dB以上が75%、両側70dB以上が25%であった。療育機関に紹介する時期については確定診断後1ヶ月以内が78%、1ヶ月以降3ヶ月以内が22%であった。

埼玉県下で療育を実施している機関は、7施設ある。内訳は、小児医療センター1施設、リハビリテーションセンター1施設、通園施設(厚生労働省認可)1、ろう学校2施設、社会福祉事業団2施設である。症例の多くは小児医療センターで初期の療育が行われ生後1歳頃より地域の療育機関に以降していく傾向が多かった。

埼玉県立小児医療センターにおいて精密

検査を施行し初期療育を行い、その後聴力の経過を観察し人工内耳手術が施行された症例は35例であった。

2002年がNHS後の人工内耳第一例で、当初手術時期の平均は3.8歳であったが、2008年現在2.6歳である。

人工内耳装用児の単音節(67s語表)聴取能検査が可能であった5歳以上の症例は15例であった。療育施設は、ろう学校が11例、通園施設が4例であった。人工内耳後、現在、ろう学校9例、一般小学校1例、未就学5例であった。

単音節(67s語表)聴取能検査の正答率は85%から0%で平均45%であった。15例の平均VIQは65.8、PIQは102.0であった。

D. 考察

埼玉県において新生児聴覚スクリーニング(NHS)は、45%の産科施設で行われ、新生児の71%が検査を受けていた。検査を受けた新生児の割合に比べ、検査を施行した施設が少ないのは、出産数が少ない産科では検査機器が導入されていなかったからである。また、出産が二回目で最初の子どもに異常がなかったり、産科でNHSの必要性をあまり説明していない場合、検査受診率は低い傾向があった。

今後、全新生児が検査を受けるようにするためには、母子手帳にNHSを明記する、手帳配布時にリーフレットを付ける、保健師に啓蒙するなどの必要がある。さらに、産科の先生にも検査の意義、早期発見・早期療育の必要性を再認識してもらう必要があ

る。

NHS後産科より紹介される精密検査機関は、日本耳鼻咽喉科学会の推薦があった精密検査機関3施設で78%が占められていた。すなわち、1ヶ月の間に産科から紹介されてくるNHS後の要再検例0例が57%、3例以下が29%であった。このことは、地域の利便性も考慮しなければならないが、精密検査機関は産科にも徹底し限定したほうがよい可能性がある。アンケートからは、総合病院ということで産科より紹介があるが、専門家がいいため紹介されても困るといった意見があったことから検討されなければならない。

初診時期については、生後1ヶ月以降が43%にみられた。片側性の場合には急がないが、両側性の高度難聴では、原因が先天性サイトメガロウイルスなどの場合治療により難聴が改善するとの報告もあり早期に精密検査機関へ紹介してもらうよう産科と連携する必要がある。

精密検査は62%が臨床検査技師によってなされていた。検査項目は、ほとんどの施設でABRが主体でありCTや先天性サイトメガロウイルス、ASSR、遺伝子検査を施行している施設はほとんどなかった。それぞれの精密検査機関で可能な検査には限界があり、検査機関の連携によりバラツキがないように調整する必要があると考えられた。

精密検査機関から療育施設へ紹介する聴力レベルでもバラツキがみられた。両側70dB以上で紹介している施設が25%あった。これでは中等度難聴のフォローができない

ため、精密検査機関においてその後の聴覚管理が十分可能である場合はよいが、フォローされていないと、後に問題が生じることになる。また、確定診断が行われ1ヶ月以上経過しても療育機関へ紹介しない場合もみられた。補聴器装用はイヤーマールド採取が可能な生後4~5ヶ月からされるべきであり、直ちに療育機関への紹介が望まれる。

もっとも重要なことは健全な母子関係の構築であり、早期に療育に入れるよう、産科から精密検査機関、精密検査機関から療育施設までの流れはスムーズに行われなければならない。この際、産科での検査の重要性の認識、精密検査機関での連携による検査項目のある程度の統一が重要であろう。人工内耳の手術時期はかなり早まっている。しかし、もっとも重要なことは手術後の療育でありその効果である。今回の検討によるVIQ65.8は、他の報告に比し高い数字ではなかった。本来は高度難聴の原因別に検討されなければならない点もあるが、療育のされかた、人工内耳術後のフォローにも問題点がある可能性を含んでいる。

E. 結論

埼玉県での新生児聴覚スクリーニングが開始されて約10年が経過した。検査普及率は約71%に達している。しかし、産科と検査普及率向上のため、さらに連携しなければならない。また、耳鼻科の精密検査機関では確定診断のための精密検査や療育機関への紹介の時期などに施設間でかなりバラツキがあり、今後調整が必要であると考え

られた。

早期療育が開始され、人工内耳を受けた症例での5歳頃の言語発達評価は必ずしも高くなかった。このことは人工内耳術後の療育方法に改善点がなかったかを示唆していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

投稿中

1) 学会発表

発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児難聴に対する系統的遺伝子解析の検討

- 研究分担者 松永達雄 (東京医療センター・臨床研究センター 室長)
研究協力者 務台英樹 (東京医療センター・臨床研究センター)
孫コウイ (東京医療センター・臨床研究センター)
広安文子 (東京医療センター・臨床研究センター)
照屋英子 (東京医療センター・臨床研究センター)
竹腰英樹 (東京医療センター・臨床研究センター)
研究代表者 加我君孝 (東京医療センター・臨床研究センター センター長)

研究要旨

難聴は最も高頻度な小児の感覚器障害であり、その半数以上は遺伝性である。難聴児で原因遺伝子が判明すると病態、難聴の経過、予防、治療、遺伝相談に関する情報を知ることがある程度可能となるため、遺伝学的診断の有用性は高い。東京医療センター耳鼻咽喉科・感覚器センターでは、小児の原因不明の両側性難聴に対して、我々が独自に開発した系統的遺伝子解析法を用いた遺伝学的診断を実施している。本研究では5才以下に発症した原因不明の非症候群性難聴児に対して遺伝子解析を行った最近100家系116人における1次解析の結果をまとめた。GJB2遺伝子、A1555GおよびA3243GミトコンドリアDNA変異の解析では、難聴の原因となるGJB2遺伝子変異が25家系29人、A1555G変異が2家系2人、A3243G変異が2家系2人で同定された。これらの3遺伝子を原因不明、非症候群性の両側性難聴に対する系統的遺伝子解析の第1次解析として実施することは、聴覚障害の原因診断の効率化に役立つと考えられた。

A. 研究目的

先天性難聴は約500-1000人の出生に1人の頻度で発見される最も頻度の高い小児感覚器障害であるが、その約50-70%は遺伝が原因である¹⁾。これまでに40以上の難聴遺伝子が同定されており、ほとんどが内耳における聴覚機能に重要な役割を果たしていることが知られている。当施設では、これまでに原因不明の両側性難聴者計約900人で難聴遺伝子解析を行い、その結果を1) 原因の説明、2) 聴覚予後の予測と聴覚管理、3) 難聴の増悪の予防、4) 合併症の早期発見と予防、5) 聴覚リハビリテーション、6) 遺伝カウンセリングなどで臨床の場にフィードバックしてきた。原因遺伝子を同定する可能性を高めるためには、多数ある難聴遺伝子から如何に解析する遺伝子を選択す

るかが、一つの重要な因子である。我々は、年齢層別に、臨床所見の特徴から調べる難聴遺伝子を定める方法を定めて、遺伝子解析に活用している(系統的遺伝子解析:文献および付図参照)。尚、遺伝子解析は、臨床情報がそろった時点で行うものであり、各種検査と遺伝子解析をこの順序で行うわけではない。本研究では、小児難聴における系統的遺伝子解析の第一次解析の有効性について検討する。

B. 研究方法

原因不明の難聴に対して系統的遺伝子解析が行われた小児難聴症例を対象とした。対象は両側性難聴であり、症候群性難聴の患者、難聴に関連する遺伝以外の原因が知られている患者、外耳・中耳・脳の病変に

よる患者は除外された。まず 5 才以下で難聴が発症した最近の 100 家系 116 人において、系統的遺伝子解析の第 1 次解析である GJB2 遺伝子、A1555G ミトコンドリア DNA 変異、A3243G ミトコンドリア DNA 変異の解析の結果を検討した。GJB2 遺伝子解析は直接シーケンス法、A1555G および A3243G ミトコンドリア DNA 変異の解析は PCR-RFLP 法で検討した。次に、0-15 才で発症した小児難聴家系とその親類の計 264 人（上記 100 家系 116 人を含む）における、GJB2 遺伝子変異の種類とアレル頻度を検討した。

（倫理面への配慮）本研究では難聴者、その親族、および健聴者（正常コントロール）の遺伝子解析を行なうため、「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」、「国立病院機構東京医療センター倫理委員会規定」を遵守して進める。すなわち人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的基盤、健康、福祉へ貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査・承認による研究の適正性の確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施された。本研究は国立病院機構東京医療センターにおいて倫理審査委員会の審査・承認を受けて実施された。

C. 研究結果

5 才以下で難聴が発症した最近の 100 家系 116 人において、GJB2 遺伝子変異は 25 家系 29 人（25%）、A1555G ミトコンドリア

DNA 変異は 2 家系 2 人（2%）、A3243G ミトコンドリア DNA 変異も 2 家系 2 人（2%）で認められた。0-15 才で発症した小児難聴家系とその親類の計 264 人、難聴の原因となる変異が 15 種類 139 アレルで認められた。235delC が 51 アレル、Y136X が 21 アレル、G45E が 20 アレル、V37I が 18 アレル、T86R が 6 アレル、299-300delAT が 5 アレル、その他に 9 変異が計 14 アレルで認められた。変異の分類としては、タンパク質のアミノ酸が 1 つ置換するミスセンス変異が 9 種類 57 アレル（4 種類 48 アレルは日本人での報告あり、3 種類 5 アレルは海外でのみ報告あり、2 種類 5 アレルは新規変異）、短いタンパク質が産生されるナンセンス変異が 1 種類 21 アレル（日本人での報告あり）、フレームシフトにより異常なペプチドが産生される欠失/挿入が 5 種類 61 アレル（3 種類 59 アレルは日本人での報告あり、2 種類 2 アレルは新規変異）であった。

D. 考察

本研究では原因不明の難聴者において、系統的遺伝子解析を導入して遺伝的原因を検索したところ、第 1 次解析の段階で、5 才以下で発症した難聴家系の約 30% で難聴の原因となる遺伝子変異が同定された。第 2 次解析以後の結果を加えると、さらに原因同定の感度が高まると考えられる。また第 1 次解析で原因遺伝子が同定された難聴者は、その後の解析から除外されるため、第 2 次以後の解析効率を高めることができるようになると考えられる。

E. 結論

原因不明、非症候群性の両側性難聴に対する系統的遺伝子解析として、GJB2 遺伝子、A1555G および A3243G ミトコンドリア DNA 変異を第 1 次解析として初めに実施するこ

とは、聴覚障害の効果的診断に役立ち、他の希少な原因遺伝子の同定も促進する効果があると考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

Matsunaga T: Trends in genetic research on auditory neuropathy.

Neuropathies of the Auditory and Vestibular Eighth Cranial Nerves. (Kaga K, Starr A) (Eds). Springer, London 43-50, 2009.

Matsunaga T: Value of genetic testing in determination of therapy for auditory disorders. Keio J Med (in press).

松永達雄, 幸池浩子, 務台英樹: 難聴の遺伝子検査. 神経内科 68 (5): 415-421, 2008.

松永達雄: 小児難聴の遺伝子診断の実際. 小児耳鼻咽喉科 29 (3): 284-286, 2008.

松永達雄, 務台英樹: Auditory Neuropathy の遺伝子研究の動向. MB ENT 93: 11-16, 2008.

松永達雄: 難聴の遺伝. 小児内科 40 (8): 1354-1358, 2008.

松永達雄: 薬剤性難聴. 新版 家庭医学大事典. (服部光男, 岡島重孝 総監修) 小学館, 東京, 1141, 2008.

松永達雄: 遺伝性難聴. 新版 家庭医学大事典. (服部光男, 岡島重孝 総監修) 小学館, 東京, 1141, 2008.

松永達雄: 薬剤性聴覚障害の発症予防のための 12SribosomalRNA ミトコンドリア遺伝子変異解析. 臨床薬理の進歩 (印刷中)

松永達雄: 中等度難聴の遺伝子. 小児の中等度難聴ハンドブック. (加我君孝, 内山勉, 新正由紀子 編), 金原出版, 東京 (印刷中)

松永達雄, 孫コウイ, 務台英樹: 病因と遺伝子. 小耳症・外耳道閉鎖に対する機能と形態の再建. (朝戸裕貴, 加我君孝 編),

金原出版, 東京 (印刷中)

2) 学会発表

Matsunaga T: Value of genetic testing in determination of therapy for auditory disorders. The Meeting of the Keio Medical Society. Oct14, 2008. Koyosha Auditorium, Tokyo

松永達雄, 加我君孝, 竹腰英樹, 山下大介, 矢島陽子, 羽生昇, 徳丸裕, 藤井正人, 守本倫子, 泰地秀信, 井上泰宏, 小川郁: 小児難聴に対する系統的遺伝子検査を用いた遺伝学的診断. 第109回日本耳鼻咽喉科学会総会 2008年5月15-17日 大阪国際会議場, 大阪

松永達雄, 孫こうい, 務台英樹, 幸池浩子, 守本倫子, 松田明史, 川城信子, 山下大介, 竹腰英樹, 矢島陽子, 羽生昇, 徳丸裕, 藤井正人, 泰地秀信, 加我君孝: 新生児・乳幼児難聴に対する GJB2 遺伝子およびミトコンドリア DNA 変異の遺伝子診断. 第3回日本小児耳鼻咽喉科学会総会 2008年6月21-22日

松永達雄, 加我君孝, 務台英樹, 孫こうい, 守本倫子, 泰地秀信, 竹腰英樹, 藤井正人, 井上泰宏, 小川郁: 小児難聴に対する系統的遺伝子解析の第一次解析の検討. 第53回日本聴覚医学会総会 2008年10月2-3日 明治記念館, 東京

松永達雄, 加我君孝, 藤井正人, 務台英樹, 孫コウイ, 橋本省, 三沢逸人, 瀧口哲也, 中原はるか, 上田勉, 竹腰英樹, 徳丸裕, 羽生昇, 矢島陽子, 泰地秀信, 守本倫子: 小児難聴の系統的遺伝子解析と診療への活用. 第62回国立病院総合医学会 2008年11月22日, 東京国際フォーラム, 東京

H. 知的財産権の出願点登録状況
特になし

厚生労働科学研究費
感覚障害研究事業
「先天性難聴児の聴覚スクリーニングから就学後までの
補聴器・人工耳蝸用効果の総合追跡研究」
平成20年度研究会

先天性難聴児の原因遺伝子の頻度と病態生理

国立病院機構 東京医療センター
臨床研究センター(感覚器センター)

松永 達雄



国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター 感覚器センター

センター長 松永 達雄

〒113-8533 東京都文京区湯島1-1-1 国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター 感覚器センター

TEL 03-3822-3111 FAX 03-3822-3112

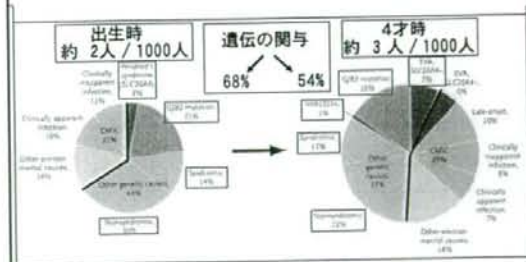
URL <http://www.nishinohara.or.jp>

〒113-8533 東京都文京区湯島1-1-1 国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター 感覚器センター

TEL 03-3822-3111 FAX 03-3822-3112

URL <http://www.nishinohara.or.jp>

小児難聴の頻度と原因 (言語獲得以前に発症する高度難聴)

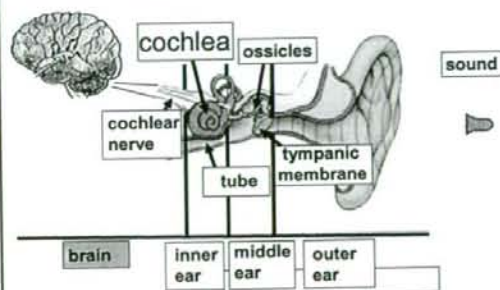


1993年に最初の難聴遺伝子が報告

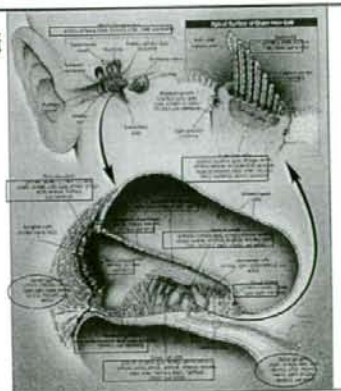
その後、現在までに100以上の難聴遺伝子の存在が確認され、40以上の難聴遺伝子が発見

優性遺伝	53座位	21遺伝子
劣性遺伝	67座位	23遺伝子
X連鎖遺伝	5座位	2遺伝子
ミトコンドリア遺伝		2遺伝子

Most deafness genes cause cochlear dysfunction



聴覚分子機構の解明



常染色体優性 難聴遺伝子 DFNA1-54
遺伝子が同定されているもの(21種類)

DFNA1	DIAPH1	DFNA13	COL11A2
DFNA2	Cx31 / KCNQ4	DFNA15	POU4F3
DFNA3	Cx26 / Cx30	DFNA17	MYH9
DNFA4	MYH14	DFNA20/26	ACTG1
DFNA5	DFNA5	DFNA22	MYO6
DFNA6/14	WFS1	DFNA28	TFCP2L3
DFNA8/12	TECTA	DFNA36	TMC1
DFNA9	COCH	DFNA48	MYO1A
DFNA10	EYA4	未	CRYM
DFNA11	MYO7A		

常染色体劣性 難聴遺伝子 DFNB1-67
遺伝子が同定されているもの(23種類)

DFNB1	Cx26 / Cx30	DFNB21	TECTA
DFNB2	MYO7A	DFNB22	OTOA
DFNB3	MYO15	DFNB23	PCDH15
DFNB4	SLC26A4	DFNB28	TRIOBP
DFNB6	TMIE	DFNB29	CLDN14
DFNB7/11	TMC1	DFNB30	MYO3A
DFNB8/10	TMPRSS3	DFNB31	WHRN
DFNB9	OTOF	DENB36	ESPN
DFNB12	CDH23	DFNB37	MYO6
DFNB16	STRC	DFNB67	TMHS
DFNB18	USH1C	未定	PREs

Genetics in Otology

From Laboratory to Clinic



難聴遺伝子解析

全国の医療機関からの難聴遺伝子解析のための検体を受付



これまでに国内25施設からの難聴者1000人で実施
採血(約5ml)から3ヵ月後に最初の結果報告

多数の難聴遺伝子から如何に候補遺伝子
を選択するか?

優性遺伝	53座位	21遺伝子
劣性遺伝	67座位	23遺伝子
X連鎖遺伝	5座位	2遺伝子
ミトコンドリア遺伝		2遺伝子

発症時期、経過、遺伝形式、聴覚検査、画像検査
臨床的特徴に基づいた選択

系統的遺伝子解析

系統的遺伝子検査を導入した診断

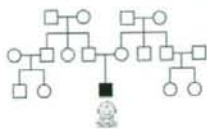
臨床的特徴から候補遺伝子の選択

発症時期:	0-4才、5-15才、10-30才、30-60才
経過:	進行性、非進行性
遺伝形式:	孤発性、劣性、優性、母系、X連鎖
聴覚検査:	障害周波数帯域と程度
電気生理検査:	内耳性難聴、Auditory Neuropathy
画像検査:	内耳奇形

1回の採血で全ての
遺伝子検査



難聴の原因の説明



不要な検査・治療を避けます

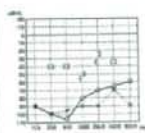


脳機能その他の障害に対する不安を減らします

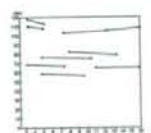


聴覚管理

聴力像の推測

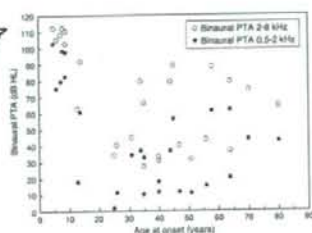


今後の経過の予測



特に注意が必要な小児期に発症する難聴

A1555GミトコンドリアDNA変異の難聴の発症時期と程度

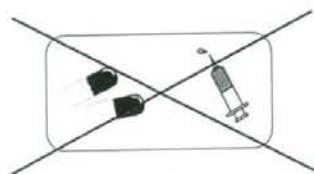


- 10才以前の発症者は約10年の経過で進行して高度難聴
- 10才以後の発症者は緩徐進行か不変で軽〜中等度難聴

50

難聴の予防

特定の薬剤に対して難聴を起こしやすい遺伝的体質の人ではその使用を避けて難聴を予防しま



(A1555GミトコンドリアDNA変異でのアミノグリコシドの回避)

合併症の予防

特定の疾患を起こしやすい遺伝的体質の人ではその誘因を避けての予防、および早期発見、早期治療による健康維持に努めます

侵襲性の高い検査の回避

Alport症候群における腎生検

- 診断によって腎炎に対する治療が異なる
- 小児では1週間の入院
- 遺伝子検査によって診断可能
- 費用と感度の問題

遺伝カウンセリング

- 家族のニーズに対応する遺伝学のおよびすべての関連情報を提供すること
- 家族や個人がそのニーズ・価値・予想などを理解した上で、意志決定ができるように補助すること



主として妊娠、出産の計画

難聴の可能性、確率を知った上での判断

難聴のリハビリテーションと治療

小児では早期診断と早期言語聴覚リハビリテーションが良好な言語発達に重要

The New England Journal of Medicine, 2006 May



人工内耳手術の際のジレンマ

慎重な検討が必要

一度人工内耳手術をすると、その耳は補聴器に戻れない

乳幼児での正確な聴覚評価は難しい

乳幼児での難聴以外の要因による発達障害の除外が難しい

勇気ある決断が迫られる

早期の人工内耳手術の効果が高い

聴覚リハビリテーション方法選択における 遺伝子解析の意義



難聴の病態の理解は聴覚リハビリテーションの適正な選択に役立つ

多くの難聴遺伝子は内耳障害であり、聴神経は保たれている。

人工内耳手術の良い適応

Auditory neuropathyもOTOF遺伝子変異であれば良い適応

一部の難聴遺伝子は聴神経障害のため人工内耳手術の適応困難

OPA1遺伝子など

Auditory Neuropathyと聴覚リハビリテーション

Auditory Neuropathy

OAE正常、ABR異常の難聴

内毛細胞あるいは聴神経の障害

先天性難聴の15%

補聴器

語音明瞭度低いため言語獲得できない

音刺激増幅能正常のため内耳障害を起こしやすい可能性あり

人工内耳

OTOF遺伝子変異では内毛細胞障害のため人工内耳が有効

OPA1遺伝子変異では聴神経細胞死のため人工内耳は慎重に

まとめ

先天性難聴の原因となる難聴遺伝子の頻度と種類と病態

先天性難聴に対する系統的遺伝子解析の実施とその成果

難聴遺伝子解析結果の患者へのfeedbackの実際

難聴遺伝子解析の聴覚リハビリテーションへの活用

軽度発達障害を合併する人工内耳装用児の検討

：評価および療育方法について

研究分担者 内山 勉

東京医療センター・臨床研究センター 研究員

富士見台聴こえとことばの教室 副施設長

研究要旨

WPPSI 知能検査動作性下位検査プロフィールについて、高機能軽度発達障害を合併する難聴児と他障害を合併しない難聴児とで 6 歳時点で比較したところ、軽度発達障害を合併する難聴児では下位検査間の得点差が有意に大きかった。このことより、上記障害を合併する事例では認知能力にアンバランスが大きいたことが示された。また新生児聴覚スクリーニングで発見され乳児期より療育を開始し、2 歳で人工内耳を装用したにもかかわらず言語力が乏しい事例について、発達検査結果および療育経過より言語性学習障害を合併する事例と判定した。この事例では個別言語訓練、グループ訓練、個別認知訓練を含む総合的な週 5 日の療育プログラムを組むことにより、本児なりに言語力を伸ばすことができた。このことから、高機能軽度発達障害を合併する難聴児であっても早期発見・早期療育の効果は確実にあると思われる。

A. 研究目的

高機能軽度発達障害とは明らかな知的遅れがない（動作性 IQ80 以上）にもかかわらず、行動面および社会性での問題や言語発達障害を示す学習障害（LD）、広汎性発達障害（PDD）および自閉症、注意欠陥多動症候群（ADHD）を総称する用語である。

難聴幼児通園施設全国調査（H17 年度）によると、早期療育・人工内耳装用にもかかわらず、療育効果が乏しい難聴児が主な施設に在籍していることが確認されている。出現頻度は判定基準が明確でないため判断しにくいですが、10 人に 1 人程度と推定される。

成人障害者施設に在籍するろう学校卒業生の中に言語力（手話能力）と社会性が著しく低いものの動作性 IQ が正常範囲の難聴者がおり、施設で集団適応上問題になっている事例があることを筆者は福祉施設関係者から聞くことがある。このような事例は成人となった軽度発達障害者ではないかと推定される。

軽度発達障害を伴う難聴幼児について、こだわり、パニック、横目づかい、常同行動、表情の乏しさなどの明らかな異常行動が観察される場合には、低年齢でも判定は可能である。しかし、障害程度が軽い場合には、当初は難聴による視覚優位の行動によるためか、自閉症に伴う視覚的行動なのか判別できず、療育を行う中で問題行動が明らかになったことから障害程度の軽い自閉傾向と判定できた事例を筆者は少なからず経験している。

ところで、上記の軽度発達障害の診断について、DMSIV-TR（アメリカ精神医学会診断基準）では言語性 LD、自閉症、ADHD の場合「難聴」がなく、言語発達の遅れがあることを一つの診断基準としている。しかし、難聴児での「正常な言語発達」が明らかでない状況では、どのようにして難聴児の「言語発達の遅れ」を判定するのが問題となる。また ADHD について、難聴幼児での診断基準がはっきりしないのが現状と思われる。今後、これら軽度発達障害を合併

する難聴児を確実に発見し、適切な療育を行うためには、これら難聴児の行動および認知特性について検討することが重要と思われる。

ところで、難聴児の言語発達は療育を受けているかいないか、またはどのような療育を受けているかになど生育環境に大きく影響される。しかし、難聴児の動作性（非言語性）知能は年齢にかかわらず測定可能であるとともに、比較的成育環境の影響を受けにくく、本来の知的能力・認知特性を反映していると考えられる。

そこで今回、軽度発達障害を合併する人工内耳を装用する難聴児（以下人工内耳装用児と略記）と他障害の合併のない難聴児の動作性知能を比較することで、軽度発達障害を合併する難聴児の動作性知能の特徴を明らかにして、正確な判定および療育方法について検討することとした。また、新生児聴覚スクリーニングで難聴が発見され、0歳から療育を受け、2歳で人工内耳装用を開始したものの、言語発達が著しく遅滞し、最終的に言語性 LD と判定された事例について検討することとした。

1. 軽度発達障害を合併する人工内耳装用児の動作性知能の特徴について

A. 目的

軽度発達障害（学習障害、自閉症、注意欠陥多動症候群）を合併する難聴児の動作性知能の特徴について検討する。

B. 方法

同一の難聴幼児通園施設で療育を受けた難聴児の中で、軽度発達障害を合併する人工内耳装用児9名（合併群 男7名、女2名）と他障害の合併のない人工内耳装用児16名（単一群 男6名、女10名）について、小学校就学直前の6歳時点（合併群 平均6歳5カ月、単一群 平均6歳6カ月）に行った WPPSI 知能検査の動作性下位検査結果を分析資料とした。合併群および単一群の難聴児はいずれも週5日の聴覚言語法による総合的な療育を受けている。

軽度発達障害の最終診断については、

DSM-VI-TR に準拠して6歳時点で行った。「こだわり、対人関係のかたより、共感の乏しさ」を主たる行動特徴とする5名（男4名、女1名）の難聴児を広汎性発達障害（PDD）、「落ち着きに欠け、衝動的な行動」を主たる行動特徴とする4名（男3名、女1名）を注意欠陥多動症候群（ADHD）と判定した。しかし個々の難聴児ごとにさまざまな行動特徴を示しており、PDDとADHDの合併が疑われる場合もあった。

合併群について、聴力の平均は112dB（94-119dB）、療育開始年齢の平均は1歳9カ月（5-33カ月）、人工内耳手術年齢の平均は3歳5カ月（33-53カ月）、言語性IQの平均は53（35-77）、動作性IQの平均は102（80-129）であった。

単一群について、聴力の平均は105dB（93-135dB）、療育開始年齢の平均は1歳11カ月（4-40カ月）、人工内耳手術年齢の平均は4歳3カ月（30-73カ月）、言語性IQの平均は95（57-146）、動作性IQの平均は121（100-135）であった。

WPPSI 知能検査の言語性および動作性検査について、ある被検児の1つの下位検査得点が5つの下位検査の平均得点より高ければ、その下位検査の課題はその被検児が得意とする課題であり、同様にある下位検査得点が平均値より低ければ、その課題は不得意であるとしている。そこで本研究では、対象児ごとに動作性下位検査（動物の家、絵画完成、迷路、幾何図形、積木模様）の平均得点を算出し、「平均得点と各下位検査得点との差（平均値との差）」の集計結果をもとに合併群と単一群とを比較した。

倫理面への配慮について、対象児の検査については親の了解が得られた事例のみに実施した。また療育担当者が検査場面で同席し、検査終了後検査結果の妥当性・信頼性について検討するなどして、検査結果を本児の療育に有効に活用できるよう配慮した。

C. 結果

両群をUテストにより比較したところ、療育

開始年齢と WPPSI 検査年齢には両群に差はないが、聴力は合併群が重く ($112\text{dB} > 105\text{dB}$ $p < 0.05$)、人工内耳手術年齢は合併群がやや早かった (3歳5カ月 < 4歳3カ月 $p < 0.05$ 片側)。両群の WPPSI 検査の言語性 IQ と動作性 IQ の比較では、言語性 IQ は明らかに合併群が低く ($VIQ53 < VIQ95$ $p < 0.001$)、また動作性 IQ も合併群が低かった ($PIQ102 < PIQ121$ $p < 0.01$)。

両群の「平均値との差」を比較したところ、「動物の家」と「幾何図形」では合併群は単一群より有意に平均値より低い得点であった。「絵画完成」と「迷路」では合併群が単一群より平均値より得点が高い傾向があった。「積木模様」では、合併群と単一群ともに「平均値との差」は同じ値 (0.8) であった。

- ・動物の家 合併群 (-0.9) < 単一群 (0.6)
 $p < 0.05$
- ・幾何図形 合併群 (-2.3) < 単一群 (-1.1)
 $p < 0.05$
- ・絵画完成 合併群 (1.0) > 単一群 (-0.1)
 $p < 0.10$
- ・迷路 合併群 (1.8) > 単一群 (-0.3)
 $p < 0.10$

両群全体での「平均値との差」の平均を比較したところ、明らかに合併群が単一群よりも平均値との差が大きいこと、すなわち、下位検査間の差が大きいことが示された。

- ・平均値との差 合併群 (2.4) > 単一群 (1.5)
 $p < 0.01$

なお、合併群の PDD と判定された難聴児と ADHD と判定された難聴児の動作性下位検査結果については、両群に有意な差はなかった。

D. 考察

合併群で「動物の家」が不得意であることは、「課題の習得が遅い、作業速度が遅い、注意にむらがある、注意の持続できない」ことを示しており、軽度発達障害の特徴と一致する。また「幾何図形」が不得意であることは、「構成能力の低さ、注意にむらがある」ことを示している。

一方、「絵画完成」と「迷路」が得意であることは、視覚認知の一部分が他の能力に比べ優れていることを示しており、「言語力が乏しい、注意持続が悪い、構成能力が低い」などの劣った能力面を他の視覚認知能力で補って行動していることを示唆している。「積木模様」で両群に差がないのは、この課題が難聴児の基本的な知能と関連しているためと思われる。

ただし、合併群の個々の難聴児について検討すると、「動物の家」が得意な難聴児、「幾何図形」が得意な難聴児もあり、合併群のすべての難聴児に共通する障害特徴は見出せない。単一群に比べ合併群では下位検査間の得点差が大きいことは明らかであり、言語発達の遅れや問題行動もこれら動作性知能のアンバランスと密接な関連があると思われる。

E. 結論

軽度発達障害を合併する人工内耳装用児は言語能力に障害があるだけでなく、動作性知能にもかたよりがみられる。このため、言語面を含めた総合的な療育が必要と思われる。

II. 言語性 LD と判定された人工内耳装用児の事例検討

A. 研究目的

新生児聴覚スクリーニング検査の普及とともに、軽度発達障害を合併する難聴児が早期発見される例が今後増加すると考えられる。今回は新生児聴覚スクリーニングにより乳児期に発見され、直ちに療育を開始したものの、最終的に言語性学習障害を合併していると判定された人工内耳装用児について検討する。

B. 研究方法：事例 K.K. の療育経過

事例 K.K. は新生児聴覚スクリーニングで難聴を疑われ、4 ヶ月までに難聴の確定診断を受け、生後 5 ヶ月から難聴幼児通園施設で補聴器を装用して聴覚活用を前提とする療育を開始した。本児の良聴耳平均聴力は 114dB で最重度難聴と判定されている。身体的・神経学的な所見 (CT、EEG 等) では問題がないとされている。

本児は乳児期から療育を開始したことから、最重度の難聴にもかかわらず楽器音や環境音への反応は良好であった。最重度の難聴であることから、2歳9ヵ月で人工内耳装用を開始した。しかし、人工内耳装用にもかかわらず言語発達は遅く、3歳以降は着きに欠ける傾向も目立ち始めた。ほぼ同時期に手術した同年齢の難聴児に比べ明らかに言語発達は遅れていたものの、認知面では年齢相応の理解力が示されていた。そこで、他児とは異なる訓練方法の必要性が感じられたので、本児に関しては聴覚言語法による訓練方法ではなく、聴覚を活用しつつ口話法や視覚的手段(手話+サイン)を併用した訓練を行うこととした。また落ち着きに欠ける面や不器用さもみられたため、注意集中を高める目的で認知訓練も4歳から併用することとし、保育園健常児との統合訓練を含めた週5日の療育プログラムを行うことになった。手話等の視覚的なサインを導入し、母親も日常生活で使用するものの、手話の習得や発信も遅く、音声言語の理解・発信をやや上回る程度の言語力であった。このことから、本児は意味理解に何らかの障害があると推定された。

D. 研究結果：療育効果

本児の療育効果について、4歳9ヵ月時点での WPPSI 知能検査によると、言語性 IQ は測定不能、動作性 IQ は 86 であったが、療育終了後の 6歳8ヵ月時点の WPPSI 検査では、言語性検査測定下限を超えていたが、音声言語による下位検査への応答があり、推定言語性 IQ は 39 であった。動作性 IQ は 107 であり、前回より明らかに向上していた。また、6歳9ヵ月時点の ITPA 言語学習能力診断検査(以下、ITPA 検査と略記)によると、言語学習年齢 PLA は 3歳10ヵ月であった。聴覚回路課題は全般に低く、意味理解を伴う課題はすべて言語学習年齢 2歳0ヵ月～5ヵ月の範囲であったが、なお、単純な聴き取り課題である数の記憶課題は 4歳3ヵ月レベルであり、本児は少なくとも4桁の数に相応する聴き取り能力があることが示された。こ

れらのことから、聴覚課題の得点が低いことを聴き取り能力の低いことから説明できないことから、言語を聴き取っても理解できないために得点が得られないと判定し、言語理解レベルは2歳前半レベルとした。一方視覚課題は、得点の低い課題(絵さがし 3歳9ヵ月、動作の表現 4歳7ヵ月)、年齢範囲の課題(絵の類推 5歳10ヵ月)、得点の高い課題(絵の理解 8歳5ヵ月、形の記憶 8歳0ヵ月)が混在しており、認知能力のかたよりが示されている。

なお、6歳8ヵ月時点での人工内耳装用スピーク法による純音の聴き取り成績は平均 40dB(他児平均 30dB)、語音の聴き取り(67式単語聴き取り)成績は 60%(他児 100%)、読話併用条件での語音聴き取り成績は 85%(他児: 100%)であった。

倫理面の配慮について、本児の両親より本児の各種検査結果を研究等に活用することについての了解を得ている。

C. 考察

本児については、動作性知能は正常範囲であるが、音声言語、手話およびジェスチャーを含めて理解と発信が著しく遅れており、言語能力そのものに障害があることが疑われた。行動面からみて注意散漫や多動傾向が認められることから、広汎性発達障害(PDD)や ADHD とは判定できなかった。本児の障害については、「聴覚的理解および視覚的理解を含めた言語性学習障害」と判定するのが妥当と思われる。本児は総合的な療育プログラムの中で、時間はかかるが音声言語を確実に習得しており、また認知能力も向上している。このことは、本児の神経系の成熟とともに言語能力の向上も期待できることを示している。なお本児は通園施設を修了し、ろう学校小学部に就学することが予定されている。

本児のような事例は、以前の新生児聴覚スクリーニングや人工内耳手術が行われていない時代では、乏しい言語力・学力のまま学校を卒業

し、施設等に入らざるを得ない事例であったと思われる。その点、低いレベルながらも音声言語を習得しており、早期療育・早期人工内耳装用の成果はあったと思われる。本事例のような場合、問題が多岐にわたるため発達全般の改善を促す総合的療育（言語能力、コミュニケーション能力、認知能力、問題行動、集団適応、運動能力の改善・向上に向けた家庭を含めた総合的なプログラム）が効果的と思われる。しかし幼児期だけで問題点が解消できるとは思われないため、小学校就学後も継続性に行う必要である。今後、小学校就学後の継続的支援体制となによりも適切な教育ができる教育者の養成が重要と思われる。

D.結論

新生児聴覚スクリーニングで発見され、乳児期より療育を開始し、2歳で人工内耳を装用したにもかかわらず、言語力が乏しい事例 K.K.について、発達検査結果および療育経過より言語性学習障害を合併する事例と判定できた。この事例では個別言語訓練、グループ訓練、個別認知訓練を含む総合的な週5日の療育プログラムを組むことにより、本児なりに言語力を伸ばすことができた。このことから、高機能軽度発達障害を合併する難聴児について、早期発見の効果は確実にあると思われた。

F.研究発表

1) 論文発表

内山 勉, 伊集院亮子, 徳光裕子: 難聴児の WPPSI 知能診断検査下位検査プロフィールの特徴について. 音声言語医学 VOL.49, No.3:p155-166, 2008

2) 学会発表

内山 勉, 伊集院亮子, 天道文子, 黒木倫子, 徳光裕子, 加我君孝: 軽度発達障害を合併する人工内耳装用児の非言語性知能について. 第53回日本聴覚医学会総会, 2008.10.2-3, 東京

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし