

200930014A

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松 永 達 雄

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I 総括研究報告

- 小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立 4
松 永 達 雄

II 分担研究報告

1. Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における ASSR 閾値… 10
泰 地 秀 信
2. NICU 出生児における Auditory Neuropathy の検討 13
守 本 倫 子
3. 長期間心因性難聴とされた蝸牛神経低形成症例の問題点 16
坂 田 英 明
4. NHS refer 児における AN (Auditory Nerve Disease/Auditory Neuropathy) の内訳 19
浅 沼 聡
5. 先天性高度感音難聴児の原因検索及び AN の頻度の検討 21
安 達 のどか
6. 小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究 24
仲 野 敦 子
7. 弱視を伴う Auditory Neuropathy 症例の聴覚情報保障について 26
城 間 将 江
8. 学童期の Auditory Neuropathy 症例における聴取能と言語発達に関する一考察 28
小 淵 千 絵
9. 日本人小児難聴における Auditory Neuropathy 32
新 正 由紀子

10.	希少かつ長期的に経過する疾病に関する診療ガイドライン・診療指針作成に 当たる推奨ステートメントのコンセンサス形成に関する研究 —小児 Auditory Neuropathy におけるタスクグループでの事例— …… 35	尾藤 誠 司
11.	先天性 Auditory Neuropathy の幼児の人工内耳手術の成果について …… 38	加我 君 孝
III	研究成果の刊行に関する一覧表 …… 42	
IV	研究成果の刊行物・別刷 …… 43	

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害事業）
総括研究報告書

小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立

研究代表者 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
聴覚障害研究室長

研究要旨

1. 研究目的

Auditory Neuropathy（以下 AN）は、他の感音難聴と比べて著しく言語聴取力が低く、小児では補聴器を装用しても言語獲得が困難な難聴である。通常感音難聴とは異なる多様な組み合わせの聴覚検査所見を呈するために診断が困難である。当初 AN では聴神経が障害されるために人工内耳の効果を期待できないと考えられたが、一部の小児 AN では人工内耳が有効であることも近年明らかとなった。しかし、わが国ではこれまでその鑑別ができなかったため、小児 AN に対する人工内耳適応の判断が困難であった。一部の小児 AN では発達とともに聴覚が正常化し、侵襲の高い治療を避けるべき場合があることも明らかとなった。本研究の目的は、小児 AN をサブタイプに分類し、それぞれに適した診療指針を確立することである。

2. 研究方法

まず 2009 年 11 月までに本研究に症例登録された小児 AN 診断例 21 人および小児 AN 疑い診断例 6 人の臨床像（患者背景、臨床経過、画像検査、聴覚検査、言語聴覚リハビリテーション効果）を検討した。診断例では、難聴以外の症状も伴う症候群性 AN が 7 人であり、難聴のみの非症候群性 AN が 14 人であった。さらに一部の症候群性 AN および非症候群性 AN では遺伝的要因の検討を行い、同定された遺伝子の一部に対しては、AN 診断されていない小児難聴における頻度を検討し、効率的なスクリーニング法の開発を試みた。

（倫理面への配慮）本研究では「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）」等の関係する各種指針を遵守して進めた。

3. 研究結果及び考察

わが国において難聴以外の症状を伴わない先天性 Auditory Neuropathy 患者の半数以上は人工内耳の効果が高い特定の遺伝子変異が原因であった。同定された病的変異アレルの約 67% が同一の変異であり、家系メンバーの SNP 解析は創始者効果を支持した。一方、原因を問診や従来各種診断、検査で鑑別することは困難であった。AN の有無の検討をされていない先天性難聴児でも、本遺伝子変異が認められたが、頻度は低かった。米国 Transgenomic 社 SURVEYOR 遺伝子変異解析法による本遺伝子変異の効率的スクリーニング法を開発した。

4. 結論（まとめ）

難聴以外の症状を伴わない先天性 Auditory Neuropathy の半数以上は特定の遺伝子変異が原因であり、その場合は人工内耳による言語聴覚リハビリテーション効果が高い。このため、これまで効果的な診療指針が乏しかった言語発達が難しい小児難聴患者の一部では、本遺伝子検査により早期診断と言語発達の促進が可能となる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

泰地秀信	国立成育医療センター 耳鼻咽喉科	医長
守本倫子	国立成育医療センター 耳鼻咽喉科	医師
坂田英明	目白大学言語聴覚学科	教授
浅沼聡	埼玉県立小児医療センター 耳鼻咽喉科	科長兼 副部長
安達のどか	埼玉県立小児医療センター 耳鼻咽喉科	医員
仲野敦子	千葉県こども病院耳鼻 咽喉科	医長
城間将江	国際医療福祉大学言語 聴覚学科	教授
小淵千絵	国際医療福祉大学言語 聴覚学科	講師
新正由紀子	(独)国立病院機構東京 医療センター臨床研究 センター	研究員
尾藤誠司	(独)国立病院東京医療 センター臨床研究センタ ー政策医療企画研究部 臨床疫学室	室長
加我君孝	(独)国立病院機構東京 医療センター臨床研究 センター	センタ ー長

A. 研究目的

Auditory Neuropathy (以下 AN) は、他の感音難聴と比べて著しく言語聴取力が低く、小児では補聴器を装用しても言語獲得が困難な難聴である。通常感音難聴とは異なる多様な組み合わせの聴覚検査所見を呈するため診断が困難である。当初 AN では聴神経が障害されるために人工内耳の効果を期待できないと考えられたが、一部の小児 AN では人工内耳が有効であることも近年明らかとなった。しかし、わが国ではこれまでその鑑別ができなかったため、小児 AN に対する人工

内耳適応の判断が困難であった。一部の小児 AN では発達とともに聴覚が正常化し、侵襲の高い治療を避けるべき場合があることも明らかとなった。本研究の目的は、小児 AN をサブタイプに分類し、それぞれに適した診療指針を確立することである

B. 研究方法

まず新規小児難聴症例において AN の有病率の横断研究を行う。さらに、本研究期間中あるいはそれ以前に AN と内耳性難聴 (コントロール) の診断が得られた小児難聴例に対してケースコントロール研究を行い、小児 AN の発症要因、臨床的特徴、遺伝子変異、言語発達、補聴器および人工内耳の効果を明らかにして、データベース構築を進める。これに基づいて、日本人小児 AN の早期診断と、要因別に最適な聴覚リハビリテーション方法を定めた診療指針を確立する。

(倫理面への配慮)

本研究では全参加施設で既に本研究の倫理審査の承認を受けており、「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)」等の本研究に関連する各種倫理指針を遵守して進めた。

C. 研究結果

小児 AN 有病率の解明を目的とした横断研究の登録書式、診療指針確立を目的としたケースコントロール研究の登録書式を、それぞれ全班員で検討の上、完成し、全参加施設で倫理委員会の承認を得て、登録を開始した。パイロット研究では、新生児聴覚スクリーニングで異常があり紹介となった患者 (refer) の 5.7% で AN が診断されることが判明した (安達ら、2009)。また小児 AN 9 例の検討では全例が両側性で、その中の 7 例が症候群性、2 例が非症候群性で

あることが判明した（泰地ら、2009）。

本研究で2009年11月までに症例登録された小児ANは、確定診断が21人、疑い診断が6人であった。確定診断21人中、難聴以外の症状も伴う症候群性ANが7人であり、難聴のみの非症候群性ANが14人であった。症候群性ANでは難聴の発症は先天性と小児期発症がほぼ半数ずつで、程度は軽度から高度まで多様であったが、核黄疸の1例以外はいずれも初期症状は軽度であり、進行性が多かった。一方、非症候群ANはほぼ全例で先天性の高度難聴であった。

補聴器の効果は、症候群性ANと非症候群ANともに大部分の患者で不良であったが、非症候群性1例では良好であった。人工内耳の効果は症候群性ANと非症候群ANともに言語発達を評価できた5例全例で良好であった。以上の結果は、本難聴では補聴器の効果は全般的には不良であるが、ごく一部の症例では有効の場合もあるため、一定期間補聴器を装用して評価する必要性を示している。また、人工内耳の効果は高い場合が多いことを示しているが、今後その割合と長期的な評価を確定していく必要がある。

遺伝子解析により、非症候群性の先天性AN患者の64%はOTOF遺伝子変異が原因であることが判明した。同定された病的変異アレルの半数以上が同一の変異であり、SNP解析から創始者効果が示唆された。その高頻度に同定されたOTOF遺伝子変異を、AN診断されていない先天性高度難聴53人で検討したところ、さらに1例で同定された。本遺伝子変異では内有毛細胞のみが障害されるため、人工内耳の効果が高いという報告があり、実際に本研究の症例でも人工内耳の効果が高いことが確認された。一方、小児AN症例におけるOTOF遺伝子変異の有無を、問診や従来の各種診断、検査から得られる所見で鑑別することは困難であった。このため新しい遺伝子解析技術（米国

Transgenomic社SURVEYOR遺伝子変異解析法）を導入した効率的遺伝子検査法を開発した。AN疑い例での遺伝子解析では現時点でOTOF遺伝子変異を認めず、病態が異なる可能性を示した。

症候群性ANの合併症はautosomal dominant optic atrophy (ADOA)が3人で最多であり、全て孤発例であった。ADOAを合併する小児AN症例においては、現時点で1人にOPA1遺伝子変異が原因と確定された。近年、海外での研究でOPA1遺伝子変異によるADOA対しても人工内耳の有効性が報告されており、本遺伝子診断は治療の選択にも役立つことを示している。

これらの情報をまとめてデータベースを構築し、全班員で検討して診療指針の原案を作成した。

D. 考察

Auditory Neuropathy (AN)では多くの感音難聴と相反する聴覚所見を呈すること、OAEによる新生児聴覚スクリーニングでは発見できないことから、難聴診断が遅れやすい。本研究により、日本人の小児難聴におけるANの頻度が把握され、小児難聴スクリーニングと診断の方法が検討されたことは、早期診断、言語発達の促進につながる成果である。

小児ANでは補聴器を装用しても言語獲得が困難であり、場合によって難聴を悪化させる危険性もありうる。一方、人工内耳が有効なANが多いが、現時点でその鑑別は困難である。本研究により、小児ANに対する診療指針がある程度確立されたことは、このような問題の解決と言語発達の促進に役立つ成果である。

現在の臨床検査ではANの病態および内耳性難聴と合併したANの有無が推測できない。本研究により遺伝要因および環境要因がある程度解明されたことは、ANの病態の診断と治療を促進する成果である。

本研究の成果により、今後、小児難聴の中で比較的頻度が高い AN 難聴児の言語発達が促進され、社会参加の機会が増えることで、社会生産性の活性化と、障害者援助に必要な社会的経費の減少につながる事が予測される。

また、子どもの難聴の原因やその対応が不明であると、親は不安で多数の医療機関で過剰な検査を受ける場合も多い。本研究成果により小児 AN の正確な診断と説明がある程度可能となり、そのような心理的、身体的、経済的な負担、過剰な医療費を減らすことができると予測される。

E. 結論

難聴以外の症状を伴わない先天性 Auditory Neuropathy の半数以上は特定の遺伝子変異が原因であり、その場合は人工内耳による言語聴覚リハビリテーション効果が高い。このため、これまで効果的な診療指針が乏しかった言語発達が難しい小児難聴患者の一部では、本遺伝子検査により早期診断と言語発達の促進が可能となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

Matsunaga T

Value of genetic testing in determination of therapy for auditory disorders.

Keio J Med 2009; 58(4): 216-222

Matsunaga T

Trends in genetic research on auditory neuropathy.

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

Kaga K, Starr A (Ed): Neuropathies of the auditory and vestibular eighth cranial nerves. 2009 Springer.

Kaga K (Ed): Central auditory pathway disorders. 2009 Springer.

松永達雄

中等度難聴の遺伝子

In: 加我君孝、内山勉、新正由紀子・編. 小児の中等度難聴ハンドブック. 金原出版: 東京 2009; 51-57

松永達雄

小児難聴シンポジウム「言葉の発達が難しい小児難聴と向き合う」P1-43

監修 松永達雄 2010年2月 国立病院機構東京医療センター感覚器センター聴覚障害研究室 発行

泰地秀信: 中等度難聴確定診断のための

OAE・気導 ABR と ASSR. 小児の中等度難聴ハンドブック, 加我君孝ほか編, 金原出版 2009;p61-70

泰地秀信: 聴力検査. 小児耳鼻咽喉科診療指針, 日本小児耳鼻咽喉科学会編, 金原出版 2009;p73-77

泰地秀信、守本倫子、南修司郎: 新生児聴覚スクリーニング偽陰性例についての検討. 小児耳鼻咽喉科 2009;30: 47-53

泰地秀信、守本倫子、松永達雄

Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児期における ASSR 閾値

Audiology Japan 53 (1); 76-83: 2010

坂田英明: 中等度難聴確定診断のための骨導 ABR と骨導 ASSR. 小児の中等度難聴ハンド

ブック(編集 加我君孝、内山勉、新正由紀子).
金原出版. 2009;71-77

加我君孝、内山勉、新正由紀子著:小児の中
等度難聴ハンドブック. 2009 金原出版 東
京.

加我君孝、竹腰英樹、新正由紀子、松永達雄
幼小児の人工内耳手術 -先天性および後天
性高度難聴児に聴覚を回復させる新しい医
療-
Bio Industry 2009;26(3):92-98

2 学会発表

Nodoka Adachi, Satoshi Asanuma, Hideaki
Sakata, Tatsuya Yamasoba: Etiology and
Outcomes of Hearing Loss Identified by NHS.
AAO-HNSF Annual Meeting& OTO EXPO 2009;
Scientific Session: Pediatric
Otolaryngology: 100

増田毅、新正由紀子、竹腰英樹、加我君孝
第110回日本耳鼻咽喉科学会総会 平成21
年5月14-16日
Auditory Neuropathy の聴覚の加齢による影
響について

安達のだか、井上雄太、浅沼聡、坂田英明、
山嵜達也、加我君孝
第4回日本小児耳鼻咽喉科学会総会 平成
21年6月27日
NHS refer 児における Auditory Nerve
disease (AN)の頻度の検討.

難波一徳、水足邦雄、井上泰宏、藤井正人、
小川郁、加我君孝、松永達雄
第19回日本耳科学会総会 平成21年10月
8-10日
Auditory Neuropathy の原因となる変異型
OPA1 蛋白質の立体構造予測

川端文、新谷朋子、吉野真代、氷見徹夫、城
間将江

第54回日本聴覚医学会総会 平成21年10
月22-23日

弱視を伴う Auditory Neuropathy の聴覚情報
補償について

難波一徳¹ 金子寛生² 水足邦雄³ 八木博
隆⁴ 井上泰宏³ 小川郁³ 藤井正人¹ 加我君
孝¹ 松永達雄¹

聴神経障害の原因となる変異型 OPA1 の立体
構造予測

第82回日本生化学会大会 2009年10月
21-24日

神戸ポートアイランド

松永達雄

先天性および後天性感音難聴に対する遺伝
子診療

シンポジウム「5官としての感覚器とその障
害」

第63回国立病院総合医学会

2009年10月23-24日

仙台国際センター、仙台市

第68回日本めまい平衡医学会総会 平成21
年11月25-27日

Auditory Neuropathy の平衡機能の加齢によ
る影響について

増田毅、竹腰英樹、加我君孝

松永達雄

小児難聴の遺伝相談について

難聴幼児通園施設職員研修会

2009年11月20日

全国身体障害者総合福祉センター戸山サン
ライズ、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における ASSR 閾値

分担研究者 泰地 秀信 国立成育医療センター耳鼻咽喉科医長

研究要旨

Auditory neuropathy は 2008 年の国際会議から ANSD と呼称されており、今回はその定義に従って診断された ANSD の乳幼児 9 例について検討した。ASSR の閾値にはかなり大きなばらつきがあり、ANSD の病態が多彩であることが推定された。良聴耳の ASSR 閾値と COR 閾値を比較したところ、500～4000 Hz では有意な相関が認められた。3 例は ASSR の 3 分法平均の閾値が 70 dBHL 未満で、その場合 COR の平均閾値も 88 dBHL 以下と他症例より良好であったが、これらはすべて基礎疾患を伴っていた。ASSR および COR 閾値が 100 dBHL 以上の重度難聴の例のうち 3 例に *OTOF* 遺伝子変異が認められ、すべて人工内耳埋込術を行った。

A. 研究目的

Auditory neuropathy は耳音響放射 (OAE) が正常で聴性脳幹反応 (ABR) が無反応あるいは異常となる病態で、聴力に比し語音聴取力が低いことが特徴とされているが、その臨床像はさまざまであり、2008 年に示されたガイドラインでは auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD と略) と呼称されている。ANSD については補聴器の効果あるいは人工内耳手術の適応などまだ意見の一致がみられていない点が多いため、今回は ANSD の乳幼児例について ASSR 検査を行い、他の所見と対比検討した。

B. 研究方法

国立成育医療センター耳鼻咽喉科を受診した新生児・乳幼児で、DPOAE の反応が両側正常かつ ABR 閾値が両側 80 dBnHL 以上で ANSD として扱った症例のうち、当院で療育・聴覚管理を行うことになった 9 例に ASSR 検査を行った。OAE が初期に正常でその後に消失した場合は ANSD に含めるとされているので、経過をみていくうちに DPOAE が消失した例も対象に含めた。ABR は日本光電 MEB-2204 (Neuropack) により測定した。DPOAE は OAE analyzer ER-32 (Grason-Stadler 社製) または ILO292 (Otodynamics 社製) を用いて記録した。対象者の月齢は平均 7.7 ヶ月 (±8.1 SD、SD は標準偏差)、性別は男児 5 例、女

児 4 例であった。基礎疾患として、9 例のうち 6 例に難聴のリスクファクターが認められた。ASSR 検査には Grason-Stadler 社製 Audera を使用した。さらに条件詮索反応聴力検査 (COR) による聴覚評価も行い、比較検討した。全例に補聴器装用を行っているが、7 例には補聴器を装用しての ASSR 検査を行い、補聴器両耳装用時の COR 閾値と比較検討した。

(倫理的面への配慮)

ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年厚生労働省告示第 459 号) を遵守した。行政機関個人情報保護法 (平成 17 年 4 月 1 日) に従い、個人情報の取り扱いについては十分な注意をもって行った。また実施に当たっては施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

5 例は経過をみているうちに DPOAE の反応が消失した。DPOAE の反応が消失した 5 例のうち基礎疾患があるものは 4 例で、DPOAE が保たれている 4 例のうち基礎疾患があるものは 2 例であった。ASSR 閾値には大きなばらつきがあった。3 例 6 耳は 3 分法平均の閾値が 70 dBHL 未満であり、すべて基礎疾患を伴っている例であった。ASSR 閾値 (左右別) および COR 閾値の平均を比較すると、1～4 kHz については COR の方が

測定最大の音圧が小さいにもかかわらず、ASSRより閾値の平均値が大きかった。ASSR閾値が良好(3分法平均が70 dBHL未満)の3例についてはCORの平均閾値も80, 70, 88 dBHLと他症例より良好であった。ASSRとCORの閾値には500Hz, 1 kHzについては有意水準1%、2 kHz, 4 kHzについては有意水準5%で有意な相関が認められた。

補聴器装用時のASSR閾値は裸耳のときと同様にばらつきはかなり大きかった。裸耳のASSR閾値が良好なものは補聴器装用時のASSR閾値も良好であった。補聴器装用での左右別ASSR閾値およびCOR閾値の平均を比較すると差はほとんどなかった。補聴器装用ではCORの方がASSRより推定される利得が良好な傾向があったが、その差は10dB以下であった。

今回の症例では3例に*OTOF*遺伝子変異が認められ、いずれも人工内耳埋込術を行った。

D. 考察

ANSDはOAEが正常でABRが無反応あるいは異常となる病態で、聴力障害の程度はさまざまであり、言語発達も正常のこともあれば全く語音が認識できず言語発達がみられないこともある。聴力障害の程度に比べ語音聴取力が悪く、言語発達の良好な例でも雑音下では語音聴取が困難という特徴がある。ANSDには後にABRが正常化してくる例があり、今回はそのような例を除外するために対象は1歳時点でABR無反応あるいは閾値が両側80 dBnHLのものとした。ANSDではABRやASSRで聴覚閾値を測定することは困難とされている。今回はANSD例でASSR測定を行ったが、閾値にはかなり大きなばらつきがあり、ASSRからもANSDの病態が多彩であることが推定された。左右別のASSR閾値およびCOR閾値の平均を比較したところ、CORはASSRに比べて低音域では閾値が低く、高音域では閾値が高い傾向があった。250Hz, 500HzでASSRの閾値が比較的高いのは他の感音難聴例でも同じであり、ASSRは位相の同期性の有無を確率的に判定するので周期の長い低音域では検出しにくいと考えられる。高音域でCORとASSRが異なる理由は不明であるが、これはASSR閾値が実際より低いのではなく、CORの精度が児の発達遅滞により低くなり閾値が高くなったためとも考えられる。ASSR閾

値がかなり良好な症例(両耳とも3分法平均の閾値が70 dBHL以下)が3例あり、そのような例ではCORの平均閾値も88 dBHL以下(それ以外の例はすべて96 dBHL以上)と良好であり、ASSRとCORの閾値には一致した傾向がみられた。良聴耳のASSR閾値とCOR閾値を比較したところ、ばらつきはあるものの正の相関があり、500Hz~4kHzでは有意な相関が認められた。行動聴力検査と高い相関があるということからASSRはANSDの聴力の指標になり得ると考えられた。補聴器装用時のASSR閾値にもかなりのばらつきがあるが、裸耳のASSR閾値が良好な例は補聴器装用時の閾値も良好(平均が左右とも60 dBHL以下)であった。補聴器装用効果については平均でみてASSRでも十分にとらえられており、補聴器の評価としてのASSRの有用性が示唆された。

E. 結論

Auditory neuropathyは2008年の国際会議からANSDと呼称されており、その定義に従って診断されたANSDの9例について検討した。ASSRの閾値にはかなり大きなばらつきがあり、ANSDの病態が多彩であることが推定された。良聴耳のASSR閾値とCOR閾値を比較したところ、500Hz~4kHzでは有意な相関が認められた。ANSDの場合も補聴器装用効果をASSRでとらえることができ、推測された利得は平均でみてCORとの差が10dB以下であった。ASSRおよびCOR閾値が100 dBHL以上の重度難聴の例のうち3例に*OTOF*遺伝子変異が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

- ・泰地秀信:中等度難聴確定診断のためのOAE・気導ABRとASSR. 小児の中等度難聴ハンドブック, 加我君孝ほか編, 金原出版 p61-70, 2009.5
- ・泰地秀信:聴力検査. 小児耳鼻咽喉科診療指針, 日本小児耳鼻咽喉科学会編, 金原出版 p73-77, 2009.5
- ・泰地秀信、守本倫子、松永達雄: Auditory neuropathy spectrum disorderの乳幼児例におけるASSR閾値. *Audiology Japan*

53(1), in press

京)

2 学会発表

- ・平成 21.12.1 泰地秀信：乳幼児の耳鼻と咽喉. 平成 21 年度乳児保育セミナー（東

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

「小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立」
NICU 出生児における Auditory Neuropathy の検討

分担研究者 守本倫子 国立成育医療センター耳鼻咽喉科

研究要旨

NICU 児にみられる難聴では Auditory Neuropathy と診断される例が多いものの、2 年以内に改善する例がほとんどであり、最終的な発生率は 1121 例中 6 例 (0.5%) であった。この 6 例の Auditory Neuropathy 児では核黄疸の既往と、中枢神経系の異常が高率に認められたため、ラセン神経節より中枢側の障害が主な原因ではないかと推測された。これらの結果から、病態の分類により治療法を選択する必要があると考えられた。

A. 研究目的

未熟児の難聴危険因子についての検討は複数報告されているが、その中には成長と共に聴力変動を生じる例が多く含まれている。本研究では、NICU 出生児の聴力、特に ABR の長期的な閾値変動を検討することで、内耳性難聴とは異なる病態である Auditory Neuropathy の発生頻度および危険因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2002 年 3 月から 2005 年 10 月までに当院 NICU を退室した 1121 例のうち、生後半年以内に ABR にて中等度以上の閾値上昇が指摘されていた 101 児について、さらに同時に耳音響放射検査 (DPOAE) を施行した 64 例を対象とした。

生後半年以内に行った ABR と 2 年間の間に再度施行した ABR 閾値結果を比較し、DPOAE の結果と併せて検討を行った。

(倫理的面への配慮)

本研究ではヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (16 年厚生労働省告示第 459 号) を遵守して行われた。

C. 研究結果

ABR 閾値が中等度以上に上昇していた 101 例中、2 年以内に再試行した ABR にて閾値が 20dB 以上上昇した例が 7 例、20dB 以上低下した例が 70 例、不変例は 24 例であった。両側中等度以上の感音難聴が 57 例 (5.1%) に認められたが、出生後 1 歳 8 カ月までに再検査を行ったところ 28 例 (2.5%) にまで低下していた。

ABR 閾値 50dBnHL 以上で DPOAE を施

行した 64 例のうち、陰性は 29 例、陽性 (= Auditory Neuropathy) は 37 例であった。Auditory Neuropathy と診断された 37 例中 31 例は 2 年以内に閾値低下が認められた。残りの 6 例 (0.5%) (表) のうち 4 例は脳 MRI にて異常が認められ、3 例は脳波検査で異常波が出現しており、中枢系の異常が示唆されなかったのは 1 例のみであった。

D. 考察

NICU における難聴の発生頻度は 5.1% であったが、1 年以上の経過で 2.5% にまで低下した。これらの原因として、低出生体重と高ビリルビン血症が中枢神経の発達を抑制するとされているため、出生直後には ABR 波形が得られにくい可能性がある。このため、NICU 児ではかなりの確率で成長と共に ABR 閾値上昇を認めることができたと考えられた。

今回の検討では 1121 例中 6 例に Auditory neuropathy と診断されたが、6 例中 5 例と高率に中枢神経症状を認め、やはり 6 例中 5 例に核黄疸の既往が認められたことから、NICU 出生の Auditory Neuropathy では内耳ラセン神経節の同期障害というよりは、それよりも中枢側の伝導障害である可能性が高いことが推測される。

Auditory Neuropathy は聴力レベルの割に言語理解力が悪い。このため通常の療育以外にキュードスピーチ、指文字、手話など視覚を利用した言語の教育が必要である。これに対し、ラセン神経節における神経伝達の同期障害が原因である症例では、人工内耳が言語理解に有効であったとの報告もある。2 年以内に聴力の改善が見込まれる症例が多いということは、診断が下されても人工内耳手

術を急ぐべきではないと考えられ、さらに中枢神経系の異常を伴う場合、どこまで侵襲性の高い手術を行うべきかなど、課題は多い。最近ではシナプス部位のタンパクに関連しているとされている OTOF などの遺伝子検査で病変部位の選別が可能ではないかとも考えられている。予後の推測や障害部位の確認方法を今後さらに検討する必要があるだろう。

E. 結論

Auditory Neuropathy はまだ新しい疾患概念であり、合併疾患も有することが多いため、2歳ごろまでに改善してしまう例も少なくない。このため治療方針に苦慮することも多い。遺伝子検査も含めた病態ごとの診断、治療方針の指針が必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

先天性蝸牛神経形成不全による一側性難聴例の検討. Otol Jpn 2009; 19,41-482

Change of the hearing threshold in NICU high risk infants Int J ped Otolaryngology 投稿中

守本倫子、本村朋子、泰地秀信：当科にて聴力精査を行った0歳児の検討. Audiology Japan 2009;52:523-524

守本倫子 中等度難聴を伴う小児の病気.

小児の中等度難聴ハンドブック, 加我君孝ほか編, 金原出版 2009;pp31-37 東京

守本倫子 急性感音難聴の診断と治療—幼児～小児. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2010,82,25-32.

中村智絵, 守本倫子, 五島史行, 本村朋子, 泰地秀信, 小川郁：耳症状で初発し、平衡機能障害を呈した小児ランゲルハンス組織球症(LCH)の一例, Equilibrium research 2009: 68:404

学会発表

守本倫子 南修司郎 本村朋子 泰地秀信:小児一側性難聴の検討 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会 2009年5月15-17日, 東京

守本倫子、本村朋子、泰地秀信、中村知夫：先天性横隔膜ヘルニア児における難聴. 第19回日本耳科学会総会,2009年10月8-10日,東京

守本倫子、本村朋子、泰地秀信：当科にて聴

力精査を行った0歳児の検討. 第54回日本聴覚医学会総会、2009年10月22-24日、東京

中村智絵, 守本倫子, 五島史行, 本村朋子, 泰地秀信, 小川郁：耳症状で初発し、平衡機能障害を呈した小児ランゲルハンス組織球症(LCH)の一例、第68回日本めまい平衡医学会総会、2009年11月25日-27日、徳島

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 Auditory Neuropathy 6 例の基礎疾患

Case no.	基礎疾患	出生週数 (週)	出生体重 (g)	ABR 閾値 (dBnHL)		DPOAE		脳 MRI	脳波	低血圧	CRP	耳毒性	
				Right	Left	Right	Left					人工呼吸	薬物
1	Hydrocephalus	32	2152	90	90	(+)	(+)	abnormal	n.p	(-)	(-)	(+)	(-)
2	Periventricular leukomalacia	26	709	110	110	(+)	(+)	abnormal	abnormal	(-)	(+)	(+)	(+)
3	Congenital lung disease	28	974	70	30	(+)	(+)	n.p	n.p	(+)	(-)	(-)	(+)
4	Beals syndrome, West syndrome	39	1850	105	105	(-)	(+)	n.p	abnormal	(-)	(-)	(-)	(+)
5	Periventricular leukomalacia	43	1398	110	110	(+)	(+)	abnormal	n.p	(-)	(-)	(+)	(+)
6	Multiple carboxylase deficiency	40	2675	110	110	(+)	(+)	abnormal	abnormal	(+)	(-)	(+)	(+)

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

長期間心因性難聴とされた蝸牛神経低形成症例の問題点

研究者 坂田 英明（目白大学保健医療学部言語聴覚学科）

研究協力者 安達 正時（東京大学小児科）

研究要旨

心因性難聴は、近年増加しており日常臨床でしばしば経験する。心因性難聴の診断には、Oto acoustic emission(OAE)は簡単で安価であるため広く普及しておりよく用いられるが、OAEだけでは Auditory nerve disease(AN)など後迷路性難聴を診断することはできない欠点がある。Auditory brainstem response(ABR)は診断に欠かせないが、高価であり一般診療には適さない。一方、蝸牛神経低形成症例は日常臨床ではまれな疾患である。

今回、学校検診にて右側難聴が指摘され OAE を施行した結果、両側正常であったため心因性難聴が疑われ経過観察されていたが聴力に改善がなく、その後施行された ABR にて高度難聴を認め、MRI にて蝸牛神経低形成による AN と診断された症例を報告するとともに、蝸牛神経低形成症例の診断について検討する。

A. 研究目的

心因性難聴は、器質的障害が存在しないと考えられるにもかかわらず、難聴を訴えるか難聴を疑わせる行動を示すもので、発症の背景因子にはストレス要因が関与しているとされている。学校検診にて難聴疑いと診断され耳鼻科を受診することが多い。心因性難聴には様々な病態が含まれており背景は複雑であることもあり、診断には注意が必要である。診断方法としては、純音聴力検査や自記オーディオメトリーに加え、他覚的検査である耳音響放射（OAE）および聴性脳幹反射（ABR）などが用いられる。

今回の研究は、学校検診にて右側難聴

が指摘され、OAE を施行した結果、両側正常であったため心因性難聴が疑われ経過観察されていたが聴力に改善がなく、その後精査で施行された ABR にて右側 90dB の高度難聴を認め、MRI にて蝸牛神経低形成による Auditory nerve disease(AN) と診断された症例を通し、日常臨床と蝸牛神経低形成症例の診断について検討することを目的とする。

B. 研究症例

症例は8歳女児で、小学校就学時健診にて施行された聴力検査で異常を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診した。妊娠分娩経過に異常はなく、1歳時に発語、2歳時に2語文を認め、成長発達に異常を指摘されたことはなかった。1歳半検診、3歳

時検診で特に異常を指摘されたことはない。ムンプスワクチンは接種済みであり、その他、既往歴・家族歴に特記事項はない。純音聴力検査では、右側高音漸傾型難聴を認め、同時に施行された OAE は両側正常であったため、心因性難聴が疑われた。ストレス要因として、バレエ、ピアノ、学習塾、芸能プロダクションスクールに通っており、日々多忙であることを両親は心配していた。

しかし、その後 6 ヶ月ごとに繰り返し施行した純音聴力検査でも同様の右側高音漸傾型難聴に変化がなく、聴覚の精査のため当院紹介受診とした。両親は、心因性難聴であればストレス軽減のために習い事の中止やカウンセリング受診を希望していた。

当初初診時、右難聴以外に症状は認めず、その他随伴症状は認めなかった。当院で施行した OAE は前医同様、両側正常であったが、ABR では右 90dB・左 20dB と一側性高度難聴を認めた。気道 ASSR では、右側で各周波数の聴力低下を認め、語音明瞭度では、右は 100dB で 100%に達し、左は 20dB で 100%に達した。腫瘍性病変の鑑別のため側頭骨 MRI を施行したところ、右蝸牛神経低形成が指摘された。その他腫瘍性病変は認めず、両側中耳の含気異常は認めなかった。

C. 研究結果

本症例は、右蝸牛神経低形成を認める AN と診断した。診断後経過観察としているが、現在のところ聴力に変化なく、ス

トレス要因と疑われた習い事は、本人の希望通り継続している。

本症例は OAE のみの検査が正常であったことで心因性難聴が疑われたが、結果的に蝸牛神経低形成による片側性難聴が証明された。

D. 考察

心因性難聴は、近年増加傾向にあり一般診療現場でもしばしば遭遇する。診断には、一般的に OAE がよく用いられるが、本例のように OAE だけでは AN など後迷路性難聴を診断できず、適宜 ABR を施行する必要がある。男女比は 1 : 2 と女性に多く、年齢は 6 歳以上で 8 歳と 12 歳の 2 つのピークがある。両側性が多いが、片側性も約 1 / 3 で認める。オージオグラムのパターンとして、高音漸傾型が最も多く、次いで水平型が多いとされている。

ストレス要因が同定されることが診断基準のひとつとされているが、同定するのは容易ではない。最近では、脳磁図による聴覚高次機能の評価を行ったとする報告もある。小児の心因性難聴の経過は必ずしも良好ではなく、数年間も難聴を呈することがあるとされている。

一方、AN は検査所見として OAE で正常反応を示しながらも、ABR にて異常を示す症例を総括した概念で、心因性難聴との鑑別に難渋することがある。難聴児の約 10%を占め、両側性がほとんどで一側性は 10%未満と考えられている。原因はさまざまで、Charcot-Marie-Tooth Disease、Pelizaeus-Merzbacher Disease、脊髄小

脳変性症などの神経変性疾患の初発症状として認めたとする報告や、家族発症もある。近年、側頭骨 MRI により蝸牛神経の走行を描出することが可能となり、蝸牛神経低形成または無形成も AN と関連していることが報告されている。蝸牛神経無形成でも、正常の蝸牛が存在することは組織学的に示されており、OAE の検査所見を解釈する上で重要な課題である。

ABR は聴覚検査ではきわめて重要であるが、同期性を考慮すると刺激は click となるため高周波数に限定されるという限界もある。それぞれの音域の聴力残存を調べるには ASSR を行う必要がある。本例では、気道 ASSR を施行したが右側の聴力は各周波数で聴力低下を認めた。

近年、新生児聴覚スクリーニングが広く行われるようになってきた。しかし、OAE によるスクリーニング検査では、本例のように AN の患児の診断できないため、十分注意して検査結果を評価していく必要がある。

E. 結論

今回、心因性難聴が疑われ、診断に難渋した一側性蝸牛神経低形成による AN の症例を報告した。心因性難聴は、近年増加しており一般診療現場でも散見する。OAE は簡単で安価であるため広く普及しており、心因性難聴の診断にもよく用いられる。しかし、OAE だけでは AN など後迷路性難聴を診断することができないため、適宜 ABR を施行していく必要がある。

一般には蝸牛神経低形成はきわめてま

れな症例であると考えられているが、日常診療でしばしばみられる一側性難聴、心因性難聴と関連していることもあり、診断は検査機器を適宜使用し慎重に進める必要がある。

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

予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 21 年度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

「小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立」

NHS refer 児における AN (Auditory Nerve Disease/Auditory Neuropathy) の内訳

分担研究者 浅沼聡 埼玉県立小児医療センター 医長

主任研究者 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
聴覚障害研究室研究室長

研究要旨

新生児聴覚スクリーニング(NHS)が日本で浸透しはじめ、10 年以上が経過した。中でも、NHS 後の偽陰性については様々な論議があり、特に AN (Auditory Nerve disease or Auditory Neuropathy)については発見に注意が必要である。現在、日本を含め世界において、NHS で使用される簡易器機は、自動 ABR もしくは OAE である。しかし特に OAE 施行例の場合、AN の発見は困難である。AN とは、蝸牛神経レベルの難聴で、OAE では pass であるが、ABR にて反応低下あるいは無反応になるため、NHS で OAE が pass であれば、正常という判断がなされてしまう可能性がある。AN の頻度の検索として、当院において 2000 年 12 月～2004 年 6 月までにかけて、NHS 後に refer となり、精密検査として、ABR と DPOAE を同時に施行した。AN が疑われる頻度を検討した結果、20 例(5.7%)(26 耳(3.7%))であった。

その内訳は、両側例が 6 例(12 耳)、一側例が 14 例(14 耳)。中等度難聴(50 dB 以上 70 dB 未満)は 13 例(18 耳)、高度難聴(70 dB 以上)は 7 例(8 耳)であった。またその内、合併症を有した症例は、12 例認められた。残りの 8 例中 4 例が Speech delay を主訴としていた。現在の進路状況は、療育施設 11 例、普通学校 4 例、聾学校 1 例、死亡 1 例、不明 3 例であった。

A. 研究目的

新生児聴覚スクリーニング後の結果、refer となった児における AN (Auditory Nerve Disease/Auditory Neuropathy) の内訳を検討した。聴力レベル、聴力パターン、現在の療育先を提示し、今後 AN 児に対しての具体的な対応を思案する上での参考とすることが目的である。

B. 方法

2000 年 12 月～2004 年 6 月までにかけて、当科を受診した NHS 後難聴の疑

い(NHS にて refer、もしくは speech delay を主訴来院)の患者 349 例(698 耳)、0 ヶ月～3 才(平均 1 才 3 ヶ月)を対象とし、retrospective に検討した。聴力精密検査として ABR と DPOAE を同時に施行した。ABR は click 50 dB HL 刺激以上にて反応がない場合を難聴とし、今回は 40 dB HL での反応が乏しい軽度難聴例のものは除外し、より ABR と DPOAE の結果が乖離している症例に絞って検討した。DPOAE は、OAE analyzer を用いて原則として判定表示に従ったが、測定 3 周波数(2, 3, 4 kHz)のうち