

II. 耳閉塞感

病態と診断

耳閉塞感は伝音系（中耳・外耳）の異常と感音系（内耳・後迷路）の異常とに分けられる。前者には、耳垢栓塞、滲出性中耳炎、耳管狭窄症、耳管開放症などがある。後者には低音障害型感音難聴、メニエール病、突発性難聴などがある。耳管開放症では、自声強聴・呼吸音聴取などの特徴的症候が体位変化により変動する。また、鼓膜観察の際に呼吸に伴い鼓膜が動揺する所見も特徴的である。なお、耳閉塞感の背後には聴神経腫瘍などが存在することがあるので、原因探求を怠ってはならない。診断のためには、詳細な問診、鼓膜観察、聴力検査、tympanometry、耳管機能検査を行う。

治療方針

A. 伝音系異常による耳閉塞感

物理的に閉塞をきたすものがある場合にはそれを除去する。耳垢除去、中耳貯留液の排液である。耳管狭窄に対して耳管通気療法を行う。必要に応じて鼻腔・上咽頭の処置・ネブライザーを行う。

B. 感音系異常による耳閉塞感

メニエール病などそれぞれの原因疾患に対する治療を行うが、疲労・ストレスが発症にかかわっていることがあるので、十分に休養をとるように指導する。

高度難聴（人工内耳、補聴器）

severe to profound hearing loss (hearing aid, cochlear implant)

福島邦博 岡山大学大学院講師・耳鼻咽喉科

病態と診断

高度難聴とは、一般に平均聴力レベルが70 dB以上の難聴を指し、特に100 dBを超える難聴はさらに分類して重度難聴とする意見もある。なお、障害者自立支援法では、平均聴力レベル70 dB以上の難聴であれば、高度難聴者用補聴器の支給対象となり、90 dB以上では重度難聴者用補聴器の支給対象とされる。両側高度難聴の場合、①信号としての音の受容の障害（例：車のクラクションの音が聞こえない、など）、②音声を用いたコミュニケーションの障害（例：他者の会話音が聞き取れないこと、など）、のほかに、言語習得の臨界期以前に難聴が発症した言語習得期前難聴の場合には、③二次的に言語発達障害が統発し、結果として聴覚障害者の社会参加に影響を及ぼしうる。一般的には人口の約5%に高度難聴が存在するとされ、その疫学的イン

パクトは決して小さくない。

診断と評価には純音聴力検査が用いられるのが基本で、年齢や発達段階に応じてさまざまな聴力検査法が選択される。高度難聴の病因および病態は非常に多様であるが、言語習得期前感音難聴の場合、常染色体劣性遺伝の頻度が高い。なかでもギャップ結合蛋白の変異による難聴は頻度が高く、GJB2の変異によるものは、言語習得期前難聴全体の1/4から1/3程度の頻度を占める。

治療方針

伝音難聴の場合には、可能であれば手術適応を検討する。急性期感音難聴には、突発性難聴に準じた薬物治療が試みられることが多い。しかし、それ以外の場合には現時点で根本的な治療は不可能であり、補装具としての補聴器の適否が検討される。さらに補聴器でも十分な改善がみられないときには人工内耳の適応となる。

A. 補聴器

補聴器にはポケット型、耳掛け型、耳穴型などの分類があり、また音声処理方法の違いからアナログ方式とデジタル方式という分類もある。いずれの補聴器を用いる場合にも、個々の状態に合わせたフィッティングを適切に行うことが重要である。また、ことに高度難聴では、音響フィードバックが問題になることが多く、イヤーマールド作成を含む適切な耳栓の選択や、デジタル処理によるハウリングの抑制などが必要になることが多い。

B. 人工内耳

感音難聴が進行してきた場合には語音聴取の明瞭度が低下し、このために補聴器を用いても音声コミュニケーションが困難になる場合がある。こうした場合には、人工内耳の適応となり、具体的には、①1歳6か月以上、②90 dB以上の難聴があり、補聴器で十分な効果が見込めないと考えられる場合が相当する。術後の受聴能力は、難聴に至る経過や、合併する障害によって異なるが、一般的には、1対1の肉声による会話は、音声のみで会話が行えるようになることが多い。特に小児例では、術後の教育が言語障害の予防に重要な意義をもつので、術前から院内外の専門家との連携をはかることが重要である。人工内耳手術は、自立支援医療などによる医療費の公的助成を受けることができる場合がある。

C. そのほかの代償的手段

さまざまな医療用・非医療用の器具を用いることによって、高度難聴患者の日常生活上の不利益を改善する。代表的なものには、①口話や手話などの視覚的手段の使用、②FAXや携帯電話のメールなど

の汎用機器の活用, ③字幕付きテレビ, 振動式時計などの福祉用具の使用, ④手話通訳, 要約筆記などによる支援, などがある。特に福祉機器の一部は, 日常生活用具として公的助成が受けられる場合もある。また, 補聴器や人工内耳にも FM 機器など各種支援用具があり, こうしたデバイスの併用によってより良好な聴取が可能となることは少なくない。

最後に, 背景騒音の存在は, S/N 比を不良にして聞き取りを悪化させる。周辺の騒音を抑え, 話者からのメッセージがより伝わりやすいように環境調整することは, 特に学習や職場での支援を考える際には重要である。

めまい, 平衡障害

vertigo and dysequilibrium

鈴木 衛 東京医科大学教授・耳鼻咽喉科

病態と診断

めまいの原因は多いが, 末梢性めまい, 中枢性めまい, いわゆるめまい症に分けられる。このうち, メニエール病 (⇒ 1096 頁), 良性発作性頭位めまい症 (⇒ 1097 頁), 外リンパ瘻 (⇒ 1095 頁) は別項を参照いただきたい。ほかに, 中耳炎, ウイルス性内耳炎, 外傷なども末梢性めまいの原因となる。これらについては原因疾患の治療を並行して行う。特に検査所見に異常がなく原因が明らかでないが, めまいを主訴とするものをめまい症とよぶ。疑われる病態は末梢前庭性, 中枢性, さらにそのほかの原因があり, これらが複合する場合もある。心因性の要因がしばしば認められる。高齢者に多く, 前庭系全体の加齢変化や循環障害も病態として考えられる。耳鼻咽喉科を受診する症例のうち約 20% がめまい症に相当する。症状は突発的でなく, 持続的あるいは軽度変動するめまいや浮遊感が多い。耳症状や中枢神経症状の随伴はないが, 頭重感, 肩こり, 疲労感が多い。年齢的には各年齢にわたってみられるが, 更年期以後の女性と高齢者に多い。問診では, 高齢者が多いことから薬物服用に関する情報が重要である。特に, 降圧薬, 抗糖尿病薬, 精神安定薬, 抗てんかん薬がめまい症状の原因となっていないかに留意する。中年層では仕事上のストレス, 家庭内の問題, 高齢者では介護に関連する心因性の要因が多い。めまい症状自体が日により, あるいは時間により変動するので, 初回の検査のみで所見なしとは診断できない。検査を繰り返すことも大切である。

治療方針

脳内疾患を心配していることが多いので, 検査結

果を十分に説明し安心させる。患者によっては多数の検査をしても所見がないことに不満を感じているので, めまい症状には変動があり, 後日の再検査で所見が出て診断がつく場合もあることを説明しておく。

治療内容はめまいの程度によるが, 経口投薬が中心となる。高齢者では循環改善薬を中心に抗めまい薬, 場合により抗不安薬を与える。自律神経失調傾向がある場合は, 自律神経調整薬 (例えばグラシキシン) がよい。更年期以後の女性では婦人科紹介も必要である。不安傾向やうつ傾向が強いときは精神科医に相談する。なお, 両側前庭機能高度障害例で平衡障害が強い例では平衡訓練, あるいはリハビリテーションが必要である。

投薬だけでなく, 多数の薬物を服用している場合は担当医師と相談のうえ, 薬物を整理してみることも必要である。薬物中止あるいは減量によってめまい症状が改善することがある。日常生活上の指導も重要である。活動が低下してうつ傾向になりやすいので, 家族の支援も得て日常生活が精神的にも身体的にも活性化するように指導する。

R 処方例 以下 1) - 3) を単独, または組み合わせて用いる。

- 1) メリスロン錠 (6mg) 3 錠 分 3
- 2) アデホスコーワ顆粒 (100mg/g) 300mg (成分量として) 分 3
- 3) セファドール錠 (25mg) 3 錠 分 3
循環障害の要素が強い例は, 4) を単独, または 1) - 3) に併用する。
- 4) ケタスカプセル 3 カプセル 分 3
頓用薬としては, 以下を用いることもある。
- 5) トラベルミン錠 1 回 1 錠 頓用 1 日 3 回まで

鼻出血

epistaxis

鴻 信義 東京慈恵会医科大学准教授・耳鼻咽喉科学

病態と診断

鼻出血の 70 - 90% は, 鼻中隔前下部のキーゼルパツハ部位からの出血である。この部位は動静脈が密集し粘膜上皮層直下を蛇行する。鼻炎や手指による機械的刺激などで容易に出血するが, 多量に出血することは少なく, 通常は圧迫などで簡単に止血できる。一方, 高血圧症, 肝硬変, 腎不全あるいは血友病などの基礎疾患を合併する患者や, ワーファリンなど抗凝固薬内服中の患者では鼻腔後部からも出血し, 止血処置にしばしば難渋する。

Recombinant human bone morphogenetic protein-2/atelocollagen composite as a new material for ossicular reconstruction

Ayako Takeuchi,¹ Hidetsugu Tsujigiwa,² Jun Murakami,³ Akihiro Kawasaki,¹ Yasushi Takeda,¹ Kunihiro Fukushima,¹ Andrea P. Rodriguez,⁴ Hitoshi Nagatsuka,⁴ Masao Yamada,² Kazunori Nishizaki¹

¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

²Department of Virology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

³Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

⁴Department of Oral Pathology and Medicine, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

Received 12 July 2007; revised 26 December 2007; accepted 11 January 2008

Published online 10 April 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/jbm.a.31971

Abstract: Ossicular reconstruction is the rebuilding of the damaged middle ear. There are many different prosthesis and techniques used to reconstruct the middle ear ossicles. However, precision in the surgical procedures and prostheses used for ossiculoplasty are still imperfect. The objective of this study was to evaluate the potential of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2)/atelocollagen composite for ossicular reconstruction implanted in the tympanic cavity of rat. The ossicles were extirpated by perforating the tympanic membranes of rats. rhBMP-2/atelocollagen composite was implanted as substitute of ossicles in intimate contact with the tympanic membrane. Composites were subjected to histological, immunohistochemical, and radiological examination. To eval-

uate the auditory function, auditory brainstem response (ABR) was measured. rhBMP-2/atelocollagen composites showed good stability and durability without any inflammatory reaction within the tympanic cavity. The process of new bone formation was similar to intramembranous ossification. They also demonstrated that the hearing ability was re-established by ABR threshold shifts. rhBMP-2/atelocollagen composite exhibited excellent potential for ossicular reconstruction, maintaining their vibratory function. This ossicular tissue engineering may be considered as a future therapeutic strategy for ossiculoplasty. © 2008 Wiley Periodicals, Inc. *J Biomed Mater Res* 89A: 36–45, 2009

Key words: BMP-2; atelocollagen; ossiculoplasty

INTRODUCTION

Ossicular reconstruction is the rebuilding of the middle ear ossicle which has been destroyed. However, precision in the surgical procedures and prostheses used for ossiculoplasty are still imperfect.¹ Homograft human bone is the best choice for grafting material in ossiculoplasty,² but the use of autografts has disadvantages, such as risk of infection and trauma to the patient. The three most popular

alloplastic used in ossiculoplasty at present are plastic, hydroxyapatite, and titanium.^{1,3} They have good biomechanical properties, low extraction rates, and good hearing results.^{1,3} However, these materials are not biodegradable thereby unable to be replaced by new tissues. Atelocollagen is compatible with cells, and is degraded in the body.⁴ Recently, tissue engineering technology has become a focus in regenerative medicine in bone defects.⁵ Because of this, we believe that tissue engineering using atelocollagen as composite might be a good candidate for ossicular reconstruction. To our knowledge, our previous report is one of the few studies about ossiculoplasty.⁶

It is well known that growth factors play an important role in bone induction.⁷ An example of growth factor is bone morphogenetic protein (BMP),

Correspondence to: H. Tsujigiwa; e-mail: tsuji@md.okayama-u.ac.jp

Contract grant sponsor: Japanese Ministry of Education, Culture, Sport, Science and Technology; contract grant number: 19791516

© 2008 Wiley Periodicals, Inc.

which is capable of inducing ectopic bone formation implanted in the muscle of rodent.^{8,9} BMPs are members of secreted signaling proteins that belong to the transforming growth factor-super-family⁸ and play a variety of roles during development.¹⁰ Approximately 20 types of BMPs have been reported in BMP family, and these were classified into subgroups according to their degree of sequence homology.^{11,12} Among the BMPs, BMP-2 has the most significant biologic activities.^{13,14} In 1988, the cDNA of BMPs was characterized,⁹ and recombinant human BMP2 (rhBMP2) is currently available,¹⁵⁻¹⁷ and are recently evaluated for tissue engineering purposes.^{9,18-21} However, the application of BMPs alone is not sufficient for ectopic bone formation because BMPs rapidly diffuse from a area of implantation,²²⁻²⁴ for that reason the delivery carrier of BMPs is required.²⁵ Many biomaterials such as collagen, polymers, titanium, and ceramics have all been chosen as carriers of BMP-2.^{18,20,26-32} Among them, protein-based biomaterials such as collagen have potentials because of their biological similarities to natural proteins on bone surfaces. Atelocollagen is type I collagen used as a carrier for rhBMP-2, which resulted in high-quality bone formation.^{21,22,33,34} Collagen maintains a high concentration of BMP between the recipient and the implant³³ and offers sustained release of BMP.²⁸ Moreover, we have also published that rhBMP-2/atelocollagen composite implanted in tympanic cavity induced new bone, which was stable for long period of time.⁶ Until now, the histological analysis in early stage of the new bone formation and its functional hearing for ossiculoplasty has not been reported yet.

In this study, the potential of rhBMP-2/atelocollagen composite for ossicular reconstruction implanted in the tympanic cavity of rat was evaluated.

MATERIALS AND METHODS

Preparation of rhBMP-2 and atelocollagen

The rhBMP-2 was kindly provided by Astellas Pharma (Tokyo, Japan). Ten micrograms of rhBMP-2 and 10 mg of atelocollagen solution (Celgen, Koken, Japan) were mixed together. After freeze-drying at -80°C for 24 h, rhBMP-2/atelocollagen composites and atelocollagen alone as control group were manually shaped into $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ pellets.

Animals and implantation procedure

A total of thirty-one 4-week-old male Wister rats were used in this study in accordance with the Guidelines for Animal Experiments at Graduate School of Medicine and

Dentistry Okayama University, Japanese Government Animal Protection and Management Law (No. 105) and Japanese Government Notification on Feeding and Safe Keeping of Animals (No. 6). Twenty rats were used for histological analysis and 11 for auditory brainstem response (ABR).

The animals were anesthetized with Ketamine (Fuji Chemical Industry, Japan) and Dormitol (Meiji Seika Kaisha, Japan). The malleus and incus were extirpated by perforating the tympanic membranes of the rats. After that, rhBMP-2/atelocollagen composites and atelocollagen alone were implanted between the stapes and the tympanic membrane with intimate contact with the tympanic membrane. The specimens were removed at 2, 4, 6, 8, and 12 weeks after implantation.

Histological preparation

The animals were randomly divided into two groups: atelocollagen alone ($N = 20$ (ears)) and rhBMP-2/atelocollagen group ($N = 20$). Four rats ($N = 8$) were sacrificed at 2, 4, 6, 8, and 12 weeks after implantation with an overdose of diethyl ether. The specimens were extracted, fixed with 4% paraformaldehyde, decalcified with 10% EDTA, embedded with paraffin, and sectioned at $4\text{ }\mu\text{m}$ in thickness. Finally, the sections were stained with hematoxylin-eosin (HE) for light microscopic observation.

Immunohistochemical staining of proliferating cell nuclear antigen, cytokeratin 19, and osteopontin

Normally the ossicle is covered with epithelial tissue. Cytokeratin 19 (CK19) is a specific protein expressed by epithelial cells. To determine whether the tissue surrounding the ossicular tissue engineering is epithelium, CK19 was examined. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was evaluated to clarify the area of cell proliferation within the newly formed bone. Osteopontin (OPN) is one of the abundant noncollagenous proteins in bone extracellular matrix produced by osteoblasts involved during bone formation. For that reason, presence of this bone protein was examined.

The sections were deparaffinized, rehydrated, and incubated in proteinase K for 15 min at room temperature. Endogenous peroxidase was blocked using 0.3% hydrogen peroxide solution in methanol for 20 min. The nonspecific binding sites were blocked with 10% normal rabbit antiserum (Vector Laboratories, Burlingame, CA) for 10 min. The sections were incubated with monoclonal antibodies against human CK19 (Dako Cytomation, Kyoto, Japan), PCNA (Novocastra Laboratories, Balliol Business Park West, UK), or OPN (Immuno-Biological Laboratories, Gunma, Japan) following Vectastain ABC Mouse Kit method (Vector Laboratories, Burlingame, CA). The main steps were as follows: (1) incubation with primary antibody (CK19; 1:100, PCNA; 1:100, and OPN 1:50); (2) Incubation with secondary anti-mouse IgG antibody (1:200), anti-mouse IgG (1:200), and anti-rat IgG (1:200), respectively for 30 min; (3) incubation by avidin-biotin-peroxidase complex (ABC; Vector Laboratories, Burlingame, CA)

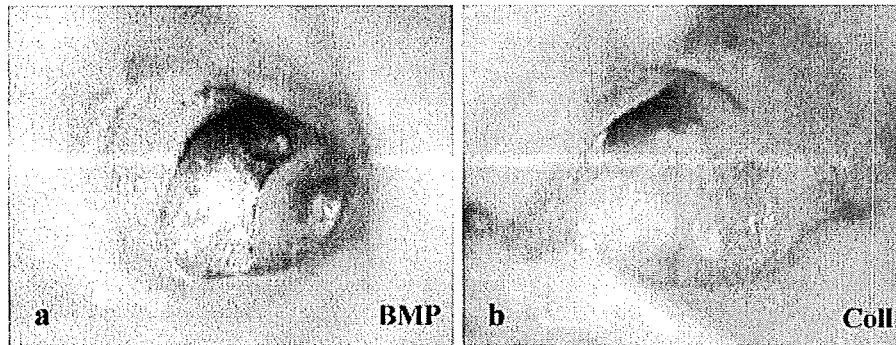


Figure 1. Pellet implantation into the tympanic cavity. a: rhBMP-2/atelocollagen composite (BMP) was implanted into the tympanic cavity. b: atelocollagen alone (Coll) was implanted as control into the tympanic cavity.

at a dilution of 1:50 for 30 min; (4) treatment with diaminobenzidine color development and counterstaining nuclear with Mayer's hematoxylin. Staining was visualized using a light microscope. The control sections were processed in the same way in the absence of the primary antibody.

Micro-CT device and scanning procedure

The micro-CT device, a Scan Xmate-A090S microfocus X-ray source (Comscantecno, Kanagawa, Japan) was used. Two micro-CT scans were taken of control and implant sides at 12 weeks after implantation. After the rats were sacrificed with an overdose of diethyl ether, heads were dissected and micro-CT scans of the bone specimens were performed. Scan parameters were sectioned at 33.48 μm in thickness, 37 kV, 0.1 mA.

Auditory brainstem response

The animals were randomly divided into three groups: normal group ($N = 4$ (ears)), ossicular extirpation group ($N = 4$), atelocollagen alone ($N = 4$) and rhBMP-2/atelocollagen group ($N = 10$). After implantation, surgical areas were then allowed to heal from surgery completely. The animals were measured at 4 and 8 weeks after surgery by performing ABR. Before ABR examination, the animals were anesthetized with Ketamine and Domitol. ABR for both ears was recorded in a quiet room in response to click stimulation. Needle electrodes were inserted subcutaneously in the bilateral retro auricular (recording), vertex (reference), and base of the tail (ground). The click sounds were delivered with a sound stimulator (MEB-9100, Nihon Koden, Japan), at the presentation rate of 10 clicks/s through a speaker situated 5 mm from the external auditory opening. The responses to 500 stimulus repetitions were averaged for each intensity level in 10-dB increments from 0 to 90 dB sound-pressure level (SPL). Threshold was defined as the lowest stimulus level eliciting a replicable response pattern characteristic of that seen at higher intensities. The postoperative hearing levels were evaluated

according to the hearing gain of more than 15 dB provided by the Otological Society of Japan.

Statistical analysis

The statistical study was performed by STATA for Windows Statistical program by using Fisher's exact test.

RESULTS

Histological and immunohistochemical examination

The tympanic membrane defects implanted with rhBMP-2/atelocollagen and atelocollagen alone were covered with connective tissue, and maintained within the defect in all specimens (Fig. 1). Histopathologically, in rhBMP-2/atelocollagen at 2 weeks, evidence of proliferating cells and osteoblasts, vessel formation, and bone matrix were seen at the peripheral area of the composites below the tympanic membrane (Fig. 2). Whereas, scanty cells and atelocollagen membranes were observed at the central part of the composites. The implants were partially covered with epithelial tissue. Immunohistochemically, the basal layer of the tympanic membrane was positive for CK19. The epithelial sprout from tympanic membrane covering the rhBMP-2/atelocollagen composite was also intensively positive to CK19 [Fig. 3(a1-2)]. The rhBMP-2/atelocollagen composites demonstrated presence of areas with high cellular proliferation, which were strongly positive to PCNA [Fig. 3(b1-2)]. OPN is one of the abundant noncollagenous proteins in bone extracellular matrix and is produced by osteoblasts involved in ossification during bone formation. The mineralized front of the woven bone was positive to OPN [Fig. 3(c1-2)] and the bone lining cells were complete negative to PCNA (Fig. 3).

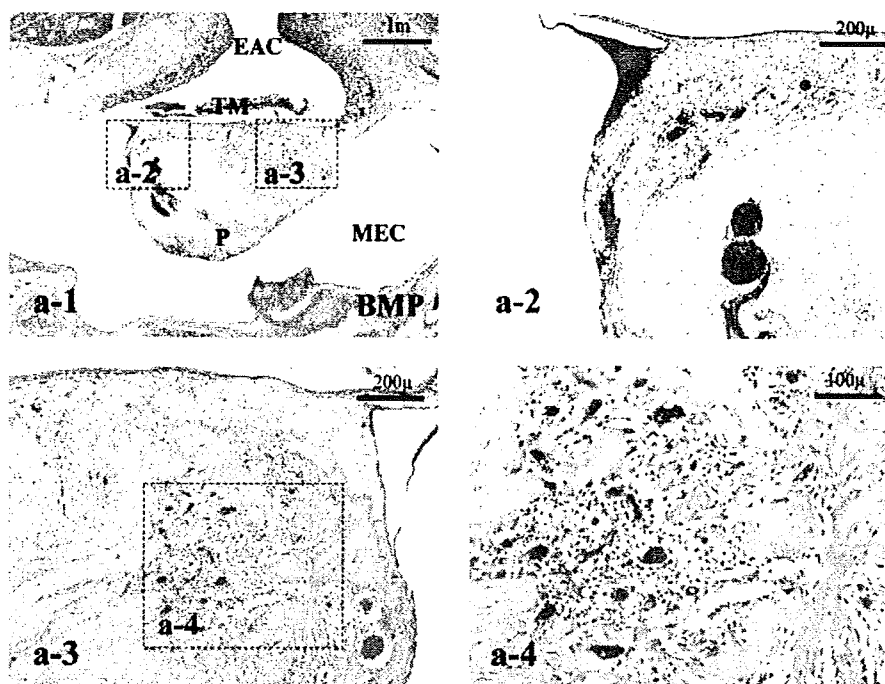


Figure 2. Histological examination of rhBMP-2/atelocollagen composites (BMP) implanted in mid ear at 2 weeks. a1: rhBMP-2/atelocollagen composite were implanted in intimate contact with the tympanic membrane. a2: Evidence of proliferating cells at the periphery of the composites underneath the tympanic membrane was seen. In contrast, the central portion of the pellet showed scanty cells and large amount of atelocollagen. a3-4: Proliferating cells and osteoblasts infiltrated the composites. Many vessels and new bones were formed in the composites. EAC, external auditory canal; TM, tympanic membrane; MEC, middle ear cavity; P, pellet of rhBMP-2 composite.

Similar histological finding was observed at 4, 6, and 8 weeks. All of them were completely filled with new bone, cell proliferation, and vessel formation. The new bone formed was bordered by active osteoblasts. Gradually bone maturation was seen from 4 to 8 weeks. Both irregular trabeculae and lamellar bone were observed clearly at 6 weeks [Fig. 4(a1-2)]. After 4 weeks, the specimens were completely covered with epithelial tissue.

At 12 weeks, the specimens showed matured bone formation and bone marrow in the whole composite. Osteocytes within the lacunae were seen in the mineralized bone matrix. There was no evidence of inflammatory reaction [Fig. 4(b1-2)].

Atelocollagen alone did not show bone formation, cartilage, or any tissue proliferation in all period of time [Fig. 4(c1-2)].

Radiological examination

To evaluate the ossicular formation in 3D image, micro-CT was performed at 12 weeks after operation. Radiographic images in rhBMP-2/atelocollagen composites were filled with radiopaque areas with well defined border in the middle ear cavity. The

mineralized bone matrix was not attached to the surrounding bone (Fig. 5(a1-2)). In contrast, atelocollagen alone did not reveal any radiopaque area within the middle ear cavity [Fig. 5(b1-2)].

ABR

ABR was recorded for both ears in each rat at 4 and 8 weeks after surgery. ABR waveforms are shown for one representative rat from each group in Figure 6. Consistent and reproducible ABR peaks were obtained in almost all cases at 8 weeks. ABR patterns were elicited by a stimulus presented at sound levels ranging from 0 to 90 dB SPL. Auditory stimulus presentation evoked the characteristic multi-peaked waveform that became progressively weaker as sound level decreased. The ABR waveforms in the rhBMP-2/atelocollagen composites were similar to that of normal control group. Subsequently, ABR thresholds were determined. Normal control group maintained stable thresholds throughout the study. ABRs depicted hearing loss from animals in atelocollagen-implanted rat at thresholds of 80 dB. ABR thresholds were considerably elevated by 30 dB for responses to the click stimuli in atelo-

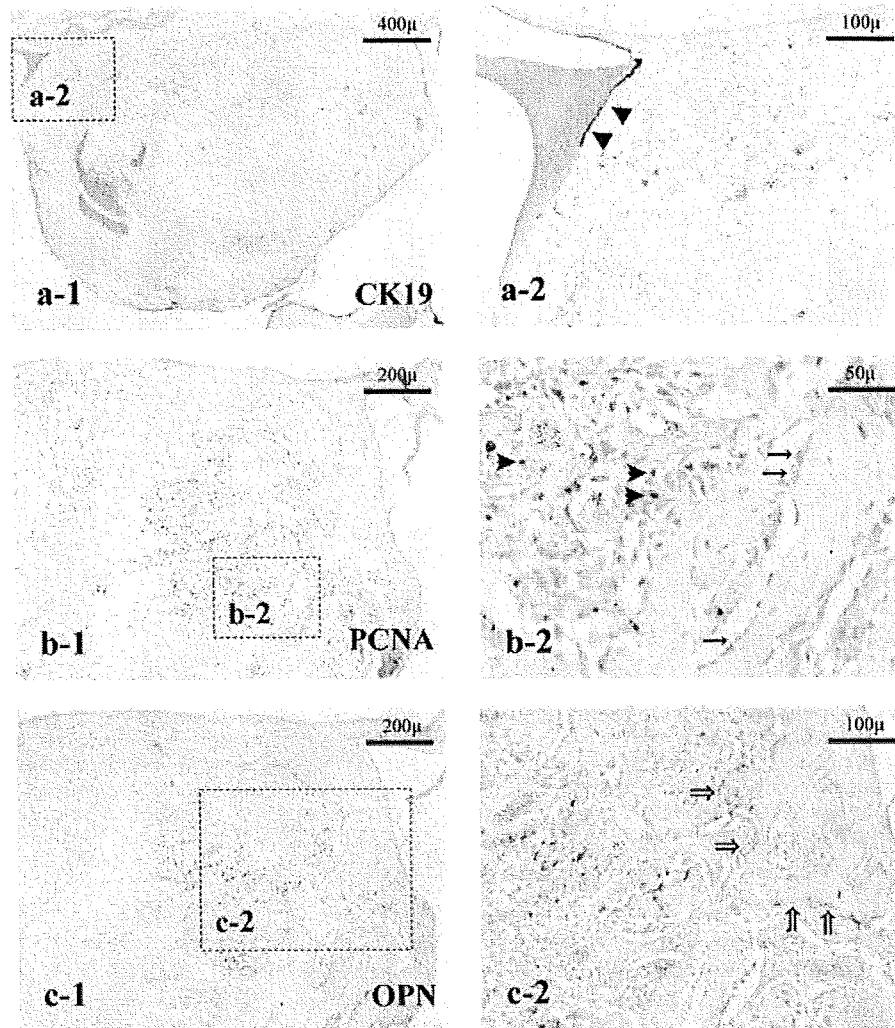


Figure 3. Immunohistochemical examination of rhBMP-2/atelocollagen composite implanted in the mid ear at 2 weeks after operation. a1-2: The rhBMP-2 composite was covered with epithelium. CK19-positive reaction was detected at the boundary of the tympanic membrane and rhBMP-2 pellet (arrow heads). The basal layer of the tympanic membrane might also be positive for CK19. b1-2: PCNA-positive reaction was demonstrated in proliferating cells (arrow heads). Whereas, bone cell lining was completely negative to PCNA. c1-2: The mineralized fronts of mature bone were strongly positive to OPN (arrow). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

collagen-implanted group compared to normal control (normal group: 50 dB, atelocollagen-implanted group: 80 dB). At 8 weeks, substantial hearing ability was re-established in rhBMP-2/atelocollagen-implanted cases. ABR thresholds shifted about 20 dB SPL lower in rhBMP-2/atelocollagen group compared to atelocollagen-implanted group (rhBMP-2/atelocollagen-implanted group: 60 dB). The ossicular extirpation group showed similar waveforms than atelocollagen implant group (data not shown). The ossicular extirpation group was 90 dB. In rhBMP-2/atelocollagen group, the postoperative hearing revealed an improvement of 20–30 dB at 4 weeks and 30–40 dB at

8 weeks compared with ossicular extirpation group. In contrast, atelocollagen group demonstrated only an improvement of 0–10 dB compared with ossicular extirpation at 4 and 8 weeks, respectively (Table I). The ossicles regenerated by rhBMP-2/atelocollagen implant could contribute to retain the vibratory function of hearing amplification.

Discussion and conclusion

Our previous study reported that rhBMP-2/atelocollagen composite was gradually invaded by auto-

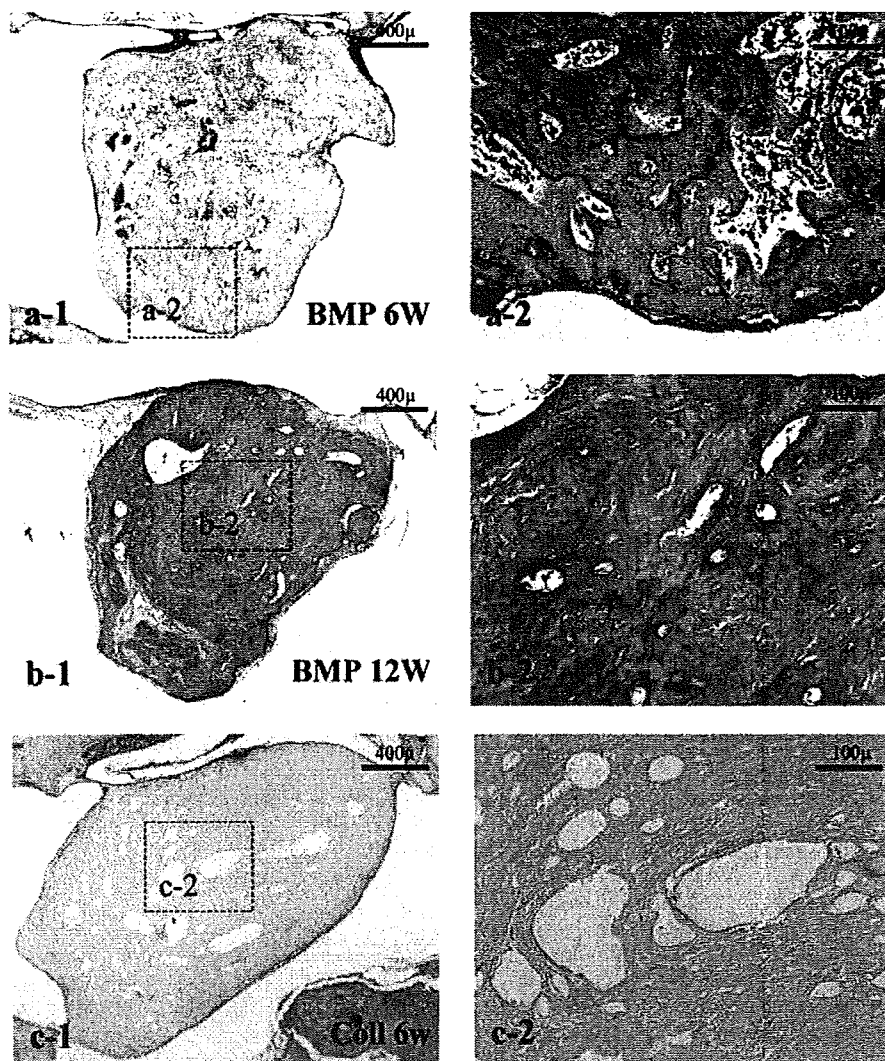


Figure 4. Histological examination of rhBMP-2/atelocollagen (BMP) and atelocollagen alone (Coll) implanted in the mid ear at 6 weeks after operation. a1-2: The new bone formed was bordered by active osteoblasts. Both irregular trabeculae and lamellar bone were observed clearly. Moreover, the specimen was completely covered with epithelial tissue. b1-2: At 12 weeks, they showed mature bone formation and bone marrow in the whole composite. Osteocytes within the lacunae were seen in the mineralized bone matrix. There was no evidence of inflammatory reaction. c1-2: Atelocollagen alone did not show bone formation, cartilage or any tissue proliferation at 6 weeks.

logous cells followed by bone induction. Furthermore, atelocollagen carrier prevented the diffusion of BMP-2, which would act as an ideal scaffold for a gradual bone induction.³⁴

It is well known that BMP-2 have chemotactic effects for mesenchymal stem cells and these cells are capable to differentiate into chondroblasts and osteoblasts.³⁵⁻³⁷ On the other hand, the tympanic membrane has high potential tissue repair.^{38,39} Because of this, BMP-2 may probably provide an osteogenic microenvironment permitting the host cells of the tympanic membrane to differentiate into osteoblasts. In this study, rhBMP-2 composites were

implanted in intimate contact with the tympanic membrane (Fig. 2), which could provide a source of osteoprogenitor cells within the composites (Figs. 2 and 3). The epithelial sprout from tympanic membrane wrapped the rhBMP-2/atelocollagen composite, which was also intensively positive to CK19 as well as the normal ossicle [Fig. 3(a1-2)]. Moreover, the presence of areas with high cellular proliferation, which were strongly positive to PCNA [Fig. 3(b1-2)] and the mineralized front of the woven bone was positive to OPN [Fig. 3(c1-2)] were also detected. Furthermore, after freeze-drying, rhBMP-2/atelocollagen composite can easily absorb blood, which then

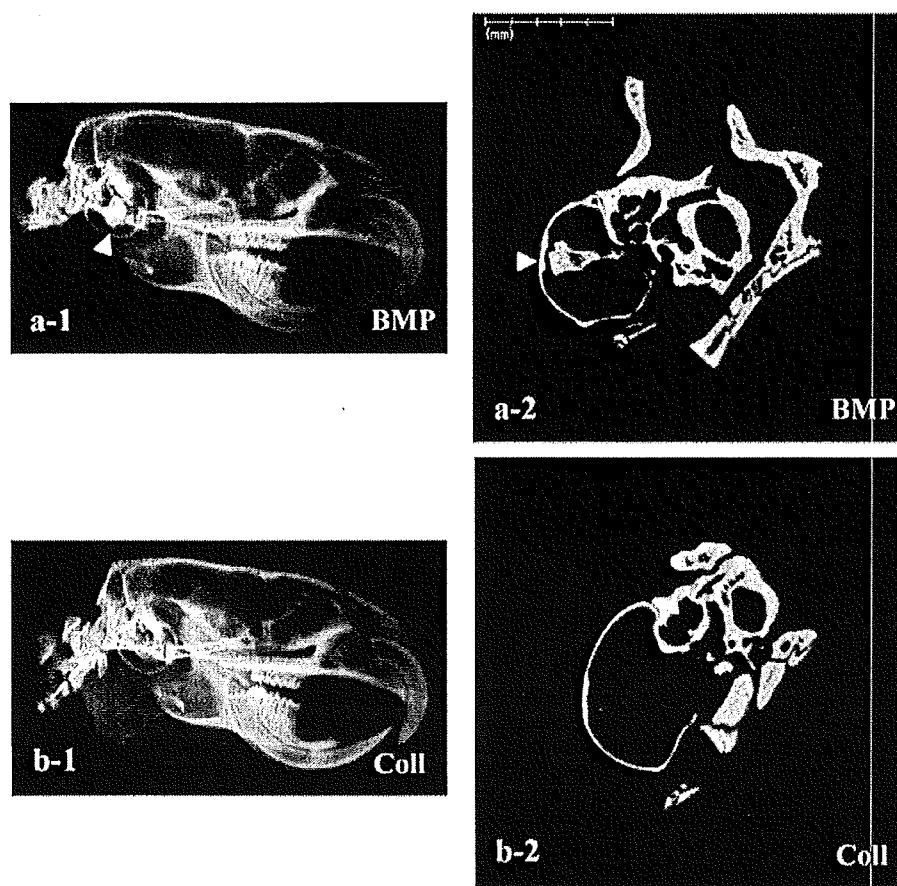


Figure 5. Radiographical examination of the middle ear cavity of two rats 12 weeks after implantation. Homogenous radiopaque areas were detected in the rhBMP-2/atelocollagen composites (BMP). a1, SOFTEX sagittal image; a2, micro CT frontal image. Radiographically, bony healing was almost completed in the place where rhBMP-2/atelocollagen composite was applied. Atelocollagen alone (Coll). b1, SOFTEX sagittal image; b2, micro CT frontal image. Radiographically, there was no evidence of bone formation in atelocollagen alone.

coagulates. As a consequence, a fibrin network in combination with collagen is formed and favorably stimulates cellular proliferation, angiogenesis, and matrix accumulation. This could possibly be the reason for the increased bone formation within the rhBMP-2/atelocollagen composite.

In mammals, intramembranous and endochondral ossifications have been known as two different mechanisms of bone formation.⁴⁰ Osseous formation is mainly through endochondral process, which is characterized by the replacement of cartilage mold by bone and bone marrow.⁴¹ BMPs have been assumed to induce bone formation by endochondral ossification.¹⁹ However, there have been many reports that BMPs are also capable of inducing bone formation directly by intramembranous ossification.^{42,43} Our results indicated that ossicular formation in response to rhBMP-2 occurred by intramembranous ossification.

Interestingly, our study did not demonstrate any evidence of oncogenic effect or inflammatory reac-

tion using rhBMP-2 combined with atelocollagen. Moreover, the rhBMP-2/atelocollagen composite showed a good tolerance and stability in the tympanic cavity during follow-up periods over 12 weeks.

For re-establishing the vibratory function of hearing amplification, the prosthesis should not adhere to the surrounding bone. When vibration is attenuated, hearing impairment does not improve. Interestingly, at 2 weeks after implantation, the surface of rhBMP-2/atelocollagen composite was wrapped with the elongated epithelium from the tympanic membrane (Fig. 2). We hypothesized that this might prevent the adhesion of rhBMP-2/atelocollagen composite to the surrounding bone and contribute to retain the vibratory function of hearing amplification. Supporting our hypothesis, the rhBMP-2/atelocollagen composite did not adhere to the surrounding bone at 12 weeks after surgery and nearly completed ossicular formation. The postoperative hearing levels were evaluated according to the hear-

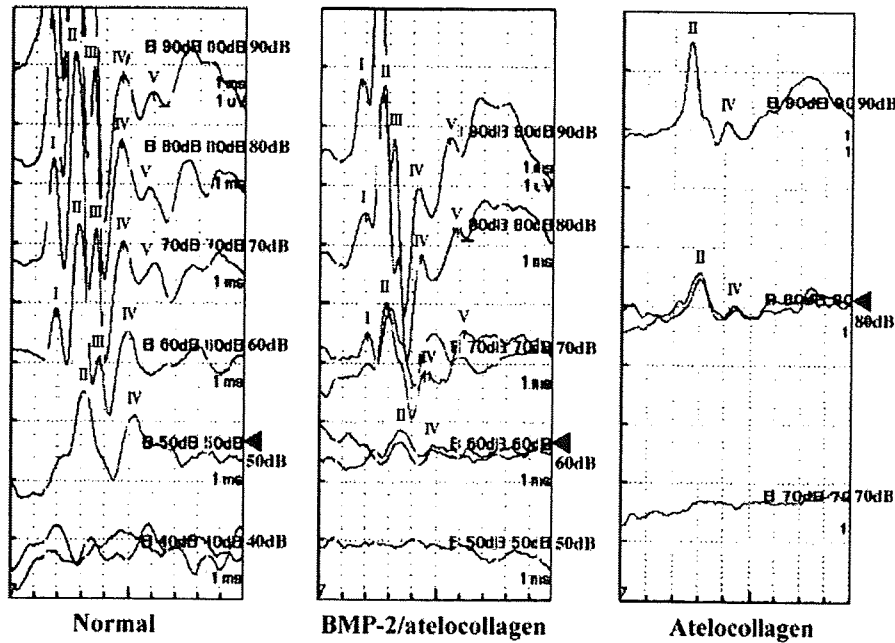


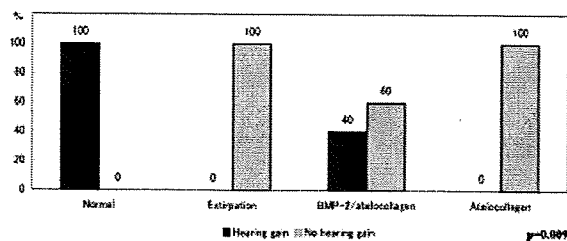
Figure 6. Typical example of an ABR threshold in one subject for both ears. Representative ABR patterns in a normal rat (control), atelocollagen-implanted rat, and the rhBMP-2/atelocollagen-implanted rat. ABR examinations were measured at 4 and 8 weeks after surgery. ABR patterns were elicited by a stimulus presented at sound levels ranging from 0 to 90 dB SPL. Closed arrowheads indicate the threshold response for each rat. The ABR waveforms in rhBMP-2/atelocollagen-implanted group were similar to that of normal control group. Threshold was defined as the lowest stimulus level eliciting a replicable response pattern characteristic of that seen at higher intensities. Normal control group maintained stable thresholds throughout the study. ABRs depicting hearing loss in atelocollagen-implanted rat at thresholds of 80 dB. ABR thresholds shifted about 20 dB SPL lower in rhBMP-2/atelocollagen-implanted group compared to atelocollagen-implanted group (rhBMP-2/atelocollagen-implanted group: 60 dB). The substantial hearing ability was re-established in rhBMP-2 composite-implanted cases.

ing gain of more than 15 dB provided by the Otological Society of Japan. Successful outcome was defined with an improvement of 15 dB or more. In rhBMP-2/atelocollagen group, the postoperative

hearing revealed an improvement of 20–30 dB at 4 weeks and 30–40 dB at 8 weeks compared with ossicular extirpation group. In contrast, atelocollagen group demonstrated only an improvement

TABLE I
Summary of Auditory Brainstem Response

| | Normal | | Extirpation | | BMP-2/atelocollagen | | | | | Atelocollagen | |
|----|--------|----|-------------|-----|---------------------|----|----|----|-----|---------------|-----|
| 4w | 50 | 50 | 80 | 90 | 60 | 60 | 60 | 70 | 80 | 80 | 80 |
| | 50 | 50 | 90† | 90† | 80 | 90 | 90 | 90 | 90† | 80 | 90 |
| 8w | 40 | 50 | 90 | 90 | 50 | 60 | 60 | 60 | 80 | 80 | 80 |
| | 50 | 50 | 90† | 90† | 80 | 90 | 90 | 90 | 90† | 90 | 90† |



Successful outcome was defined as improvement of 15 dB or more, which is observed with underline (arrow: dB over). In BMP-2/atelocollagen, the hearing gain was significantly higher and different compared to atelocollagen and extirpation groups at 4 and 8 weeks ($p = 0.009$).

of 0–10 dB compared with ossicular extirpation at 4 and 8 weeks, respectively. These results clearly indicated that in rhBMP-2/atelocollagen implant, the hearing ability was restored in a 40% (Table I). This was because the surgical procedure for ossiculoplasty is very difficult in small animals. However, we believe that, this biomaterial implanted in larger animal models could have a high potential of ossicular reconstruction.

rhBMP-2/atelocollagen composite may be a good candidate for ossicular chain reconstruction beneficial to many patients. In conclusion, this ossicular tissue engineering could be considered as a future therapeutic strategy for ossiculoplasty.

The authors thank Dr. Sfer Ana Maria for her expert statistical analysis support.

References

- Javia LR, Ruckenstein MJ. Ossiculoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39:1177–1189.
- McGee M, Hough JV. Ossiculoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 1999;32:471–488.
- Yung MW. Literature review of alloplastic materials in ossiculoplasty. *J Laryngol Otol* 2003;117:431–436.
- Tabata Y. Significant role of tissue engineering in regenerative medicine. *J Hard Tissue Biol* 2003;12:33–43.
- Alsberg E, Hill EE, Mooney DJ. Craniofacial tissue engineering. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:64–75.
- Takeda Y, Tsujigawa H, Nagatsuka H, Nagai N, Yoshinobu J, Okano M, Fukushima K, Takeuchi A, Yoshino T, Nishizaki K. Regeneration of rat auditory ossicles using recombinant human BMP-2/collagen composites. *J Biomed Mater Res* 2005;73:133–141.
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:1032–1044.
- Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893–899.
- Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Science* 1988;242:1528–1534.
- Hogan BL. Bone morphogenetic proteins in development. *Curr Opin Genet Dev* 1996;6:432–438.
- Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, Hewick RM, Rosen V, Wang EA, Wozney JM. Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9843–9847.
- Elvin JA, Yan C, Matzuk MM. Oocyte-expressed TGF-beta superfamily members in female fertility. *Mol Cell Endocrinol* 2000;59:1–5.
- Riley EH, Lane JM, Urist MR, Lyons KM, Lieberman JR. Bone morphogenetic protein-2: Biology and applications. *Clin Orthop Relat Res* 1996;324:39–46.
- Reddi AH. Bone morphogenetic proteins: From basic science to clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:1–6.
- Lieberman JR, Daluiski A, Stevenson S, Wu L, McAllister P, Lee YP, Kabo JM, Finerman GA, Berk AJ, Witte ON. The effect of regional gene therapy with bone morphogenetic protein-2-producing bone-marrow cells on the repair of segmental femoral defects in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:905–917.
- Dragoo JL, Choi JY, Lieberman JR, Huang J, Zuk PA, Zhang J, Hedrick MH, Benhaim P. Bone induction by BMP-2 transduced stem cells derived from human fat. *J Orthop Res* 2003;21:622–629.
- Zegzula HD, Buck DC, Brekke J, Wozney JM, Hollinger JO. Bone formation with use of rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2). *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1778–1790.
- Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, Alder M, Nummikoski P. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodont Restor Dent* 1997;17:11–25.
- Yasko AW, Lane JM, Fellingner EJ, Rosen V, Wozney JM, Wang EA. The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2). A radiographic, histological, and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:659–670.
- Wozney JM. Bone morphogenetic proteins. *Prog Growth Factor* 1989;1:267–280.
- Bessho K, Kusumoto K, Fujimura K, Konishi Y, Ogawa Y, Tani Y, Iizuka T. Comparison of recombinant and purified human bone morphogenetic protein. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:2–5.
- Fujimura K, Bessho K, Kusumoto K, Ogawa Y, Iizuka T. Experimental studies on bone inducing activity of composites of atelopeptide type I collagen as a carrier for ectopic osteoinduction by rhBMP-2. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;208:316–322.
- Takaoka K, Koezuka M, Nakahara H. Teloepitope-depleted bovine skin collagen as a carrier for bone morphogenetic protein. *J Orthop Res* 1991;9:902–907.
- Takaoka K, Nakahara H, Yoshikawa H, Masuhara K, Tsuda T, Ono K. Ectopic bone induction on and in porous hydroxyapatite combined with collagen and bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 1988;234:250–254.
- Peterson B, Zhang J, Iglesias R, Kabo M, Hedrick M, Benhaim P, Lieberman JR. Healing of critically sized femoral defects, using genetically modified mesenchymal stem cells from human adipose tissue. *Tissue Eng* 2005;11:120–129.
- Higuchi T, Kinoshita A, Takahashi K, Oda S, Ishikawa I. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rat mandibular defects. An experimental model of defect filling. *J Periodontol* 1999;70:1026–1031.
- Toriumi DM, O'Grady K, Horlbeck DM, Desai D, Turek TJ, Wozney J. Mandibular reconstruction using bone morphogenetic protein 2: Long-term follow-up in a canine model. *Laryngoscope* 1999;109:1481–1489.
- Friess W, Uludag H, Foskett S, Biron R, Sargeant C. Characterization of absorbable collagen sponges as rhBMP-2 carriers. *Int J Pharm* 1999;187:91–99.
- Winn SR, Uludag H, Hollinger JO. Carrier systems for bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop Suppl* 1999;367:95–106.
- Kirker-Head CA, Nevins M, Palmer R, Nevins ML, Schelling S. A new animal model for maxillary sinus floor augmentation: Evaluation parameters. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:403–411.
- Yokota S, Uchida T, Kokubo S, Aoyama K, Fukushima S, Nozaki K, Takahashi T, Fujimoto R, Sonohara R, Yoshida M, Higuchi S, Yokohama S, Sonobe T. Release of recombinant human bone morphogenetic protein 2 from a newly developed carrier. *Int J Pharm* 2003;30:57–66.
- Bessho K, Carnes DL, Cavin R, Ong JL. Experimental studies on bone induction using low-molecular-weight poly (DL-lactide-co-glycolide) as a carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Biomed Mater Res* 2002;61:61–65.

33. Murata K, Huang BZ, Qin CL, Nojima T, Hoh C, Nosaka Y, Nagai N. Bone augmentation by the composite of BMP and collagen in 18-month-old rats. *J Jpn Soc Oral Implant* 1998;11:12-19.
34. Nagai N, Tan J, Nagatsuka H, Ishiwari Y, Tsujigiwa H, Nakano K. Estimation of ectopic bone formation induced by composites of immobilized rhBMP-2 and atelopeptide type I collagen. *J Okayama Dent Soc* 2000;19:71-79.
35. Rickard DJ, Sullivan TA, Shenker BJ, Leboy PS, Kazhdan I. Induction of rapid osteoblast differentiation in rat bone marrow stromal cell cultures by dexamethasone and BMP-2. *Dev Biol* 1994;161:218-228.
36. Yamagiwa H, Endo N, Tokunaga K, Hayami T, Hatano H, Takahashi HE. In vivo bone-forming capacity of human bone marrow-derived stromal cells is stimulated by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Bone Miner Metab* 2001;19:20-28.
37. Diefenderfer DL, Osyczka AM, Garino JP, Leboy PS. Regulation of BMP-induced transcription in cultured human bone marrow stromal cells. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(Suppl. 3): 19-28.
38. Litton WB. Epidermal migration in the ear: The location and characteristics of the generation center revealed by utilizing a radioactive desoxyribose nucleic acid precursor. *Acta Otolaryngol* 1968;240 (Suppl):1-39.
39. Koba R. Epidermal cell migration and healing of the tympanic membrane: An immunohistochemical study of cell proliferation using bromodeoxyuridine labeling. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:218-225.
40. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003;423:332-336.
41. Chung UI. Essential role of hypertrophic chondrocytes in endochondral bone development. *Endocr J* 2004;51:19-24.
42. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, Bauduy M, Cordes P, Harada T, Israel DI, Hewick RM, Kerns KM, LaPan P, Luxenberg DP, McQuaid D, Moutsatsos IK, Nove J, Wozney JM. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:2220-2224.
43. King GN, King N, Cruchley AT, Wozney JM, Hughes FJ. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *J Dent Res* 1997;76:1460-1470.

漢字書字困難児における方法別の書字訓練効果
——単語属性条件を統制した単語群を用いた検討——

藤吉 昭江 宇野 彰 川崎 聡大
田口 智子 春原 則子 福島 邦博

音声言語医学 Vol. 51, No. 1 別刷

(2010年1月20日発行)

原 著

漢字書字困難児における方法別の書字訓練効果

——単語属性条件を統制した単語群を用いた検討——

藤吉 昭江¹⁾ 宇野 彰^{3,4)} 川崎 聡大⁵⁾
 田口 智子⁶⁾ 春原 則子^{4,7)} 福島 邦博²⁾

要 約：漢字書字に困難を示した8歳の右利き男児に関する症例報告である。この児童に対して漢字の成り立ちを音声言語化して覚える方法（聴覚法）と書き写しながら覚える従来の学習方法（視覚法）の2種類の訓練方法の有効性について、刺激単語に関する属性を統制した単語群を用いて単一事例実験計画法にて検討した。単語属性に関しては、学年配当以外の表記妥当性、親密度、心像性、画数の各条件を統制した。その結果、聴覚法が視覚法に比べて正答率と維持率に関して有意に高い結果であった。

さらに属性を統制した単語群において方法別効果の差が認められたこと、および各単語間の属性による正答率の差は有意ではなかったことから、今回の結果には、単語属性による影響を排除しても訓練法の違いによる影響が大きいと考えられた。

牽引用語：漢字書字困難、単語属性、訓練効果、単一事例実験計画法

Training Effectiveness of Various Therapy Methods in a Child with
 Kanji Writing Difficulty

——An Investigation Using Controlled Word Stimuli by Attributes——

Akie Fujiyoshi¹⁾, Akira Uno^{3,4)}, Akihiro Kawasaki⁵⁾, Tomoko Taguchi⁶⁾, Noriko Haruhara^{4,7)}
 and Kunihiro Fukushima²⁾

岡山大学病院耳鼻咽喉科言語聴覚外来¹⁾, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科²⁾ : 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

筑波大学大学院人間総合科学研究科³⁾ : 〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

LD・Dyslexia センター⁴⁾ : 〒272-0033 千葉県市川市市川南 3-1-1-315

富山大学人間発達科学部⁵⁾ : 〒930-8555 富山県富山市五福 3190

財団法人テクノエイド協会⁶⁾ : 〒162-0823 東京都新宿区神楽河岸 1-1

目白大学保健医療学部⁷⁾ : 〒339-8501 さいたま市岩槻区浮谷 320

¹⁾Division of Speech-Language Pathology and Audiology, Department of Otolaryngology, Okayama University Hospital,

²⁾Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences: 2-5-1, Shikata, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-8558, Japan

³⁾University of Tsukuba, Graduate School of Comprehensive Human Sciences: 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

⁴⁾LD/Dyslexia Centre: 3-1-1-315, Ichikawa-minami, Ichikawa, Chiba 272-0033, Japan

⁵⁾Faculty of Human Development, University of Toyama: 3190, Gofuku, Toyama-shi, Toyama 930-8555, Japan

⁶⁾Association for Technical Aids: 1-1 Kagurakaigan, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0823, Japan

⁷⁾Department of Speech Language and Hearing Therapy, Faculty of Health Sciences, Mejiro University: 320, Ukiya, Iwatsuki-ku, Saitama-shi, Saitama 339-8501, Japan

2009年5月7日受稿 2009年7月9日受理

Abstract: The participant was an eight-year-old right-handed boy with Kanji writing difficulty. We investigated the efficacy of two kinds of therapy methods using the single subject design method. Stimuli controlled by word attributes –for example, word validity, imageability, familiarity and number of strokes– were divided into three groups to enable comparison: two training word groups and one non-training group. The results showed that the newly developed method of memorizing the composition of Kanji characters orally (auditory method) is more effective than the traditional learning method (visual method) from the viewpoint of number of correct answers and retention rate. We conjectured that the training effectiveness was greater than for the word attribute method because there was no significant relationship between word attributes and the number of correct answers.

Key words: Kanji writing disorder, word attributes, training effectiveness, single subject design method

はじめに

発達性読み書き障害の書字訓練の効果について海外では, Brunndon^{1,2)}, Kohnen³⁾らにより, 1症例に関して認知神経心理学的な検討がなされている。しかし, 書字訓練法の有効性や介入方法による比較検討を行っている報告はほとんどない。また, 発達性読み書き障害児の書字の困難さに対して, 障害メカニズムに関する認知神経心理学的検討やその認知特性に対応した訓練法の検討も必ずしも十分なされているとはいえない。一方, 日本語話者の発達性読み書き障害児に対する訓練効果や特定の訓練方法の有効性については, 宇野ら⁴⁾, 金子ら⁵⁾, 春原ら^{6,7)}, 川崎ら⁸⁾などが, 単一事例実験計画法を用いて定量的な検討を行っている。このうち宇野ら⁴⁾, 春原ら^{6,7)}の報告では, 異なる介入方法が比較検討されている。しかし, これまで訓練刺激である漢字については比較すべき単語群に関しての画数や文字数は統制されてはいても, その特徴, すなわち単語属性に基づいた漢字訓練語群や非訓練語群の統制を行った報告はなく, 単語属性によって効果に差が認められた可能性については検討されていない。そこで本研究では, 学年配当以外の単語属性すなわち, 表記妥当性, 親密度, 心像性, 画数の各条件が各群で同等になるよう統制して訓練語群, 非訓練語群を作成した。そのうえで, 単一事例実験計画法を用いて, 通常の写字中心の訓練方法である視覚法と, 良好な認知機能を活用するバイパス法の一つである聴覚法の2つの介入方法による訓練効果を比較検討した。

対 象

1. 症例

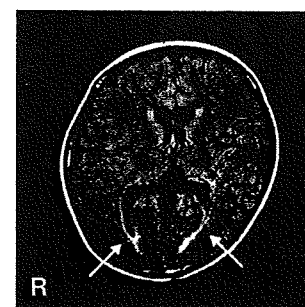
本訓練開始時, 小学校通常学級2年次在籍の右利き

男児である。本症例は小学校入学前から, ひらがなの模写において顕著な困難を伴っていた。図形の模写においても同様であり, 一つひとつの模写対象の形態はあるものの全体のまとまりに乏しい印象を有する図形を描いていた。本児童自身が漢字書字に関して苦手意識を有しており, なんとか克服したいと強い意思を有していた。

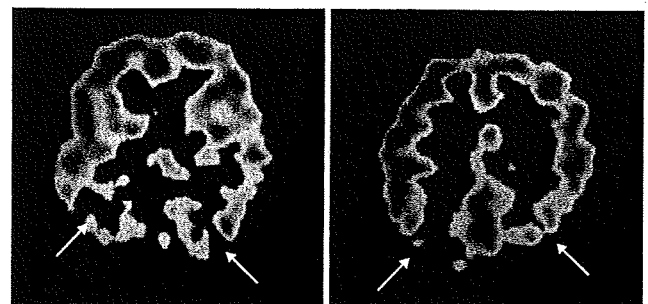
医学的診断名: 発達性読み書き障害

理学所見および神経学的所見: 特記すべき事項は認めなかった。

頭部MRI所見(フレアー法): 図1aに示す本症例の頭部MRI画像から右側脳室後角の拡大および両側脳室後角深部白質の石灰化を認めた。



a: MRI (フレアー法)



b: SPECT

図1 本症例における脳画像(CA6: 2)

表1 神経心理学的検査のまとめ

| <就学前> | | K-ABC (CA8: 1) | | | |
|-----------------------|---------|-------------------|-------------------------------|----------------|-------------------------|
| WISC-III (CA6: 6) | | 標準得点 | 継次処理尺度 | 92±9 (90%信頼水準) | |
| FIQ | 96 | | 同時処理尺度 | 100±8 | |
| VIQ | 115 | | 認知処理尺度 | 94±7 | |
| PIQ | 75 | | 習得度尺度 | 102±8 | |
| ROCFT (CA6: 8) | | 音韻認識処理課題 (CA7: 9) | | | |
| 模写 | 22/36 | 単語逆唱検査 | 3モーラ語正答数 5 / 10, 平均所要時間 3.6 秒 | | |
| 直後再生 | 10/36 | | 4モーラ語正答なし | | |
| 遅延再生 | 2/36 | STRAW (CA7: 1) | | | |
| RAVLT (CA6: 8) | | 読み書き | 音読 | 1文字 | ひらがな 20 / 20 (19.6±0.9) |
| 初頭再生語数 | 11/15 | | | | カタカナ 19 / 20 (19.4±1.7) |
| 最大再生語数 | 15/15 | | 単語 | | ひらがな 20 / 20 (19.9±0.4) |
| 遅延再生語数 | 15/15 | | | | カタカナ 20 / 20 (19.6±1.8) |
| S-S法 (CA6: 1) | | | | | 漢字 19 / 20 (17.7±2.5) |
| 記号形式 - 指示内容関係<段階 5-2> | | 書取 | 1文字 | ひらがな | 20 / 20 (19.2±1.0) |
| PVT (CA6: 1) | | | | | カタカナ 16 / 20 (16.9±3.5) |
| 語い年齢 6:2 | | | 単語 | ひらがな | 19 / 20 (19.5±1.1) |
| <学齢期> | | | | | カタカナ 14 / 20 (16.4±5.3) |
| RCPM (CA7: 1) | | | | | 漢字 16 / 20 (16.7±3.9) |
| | 26 / 36 | | | | |

() 内は学年平均値と標準偏差, WISC: 日本版 Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition, ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test. RAVLT: Rey's Auditory Verbal Learning Test, S-S法: 国リハ式<S-S法>言語発達遅滞検査, PVT: Picture Vocabulary Test, RCPM: Rey-Osterrieth Complex Figure Test, K-ABC: Kaufman Assessment Battery for Children, STRAW: Screening Test of Reading and Writing for Japanese Primary School Children

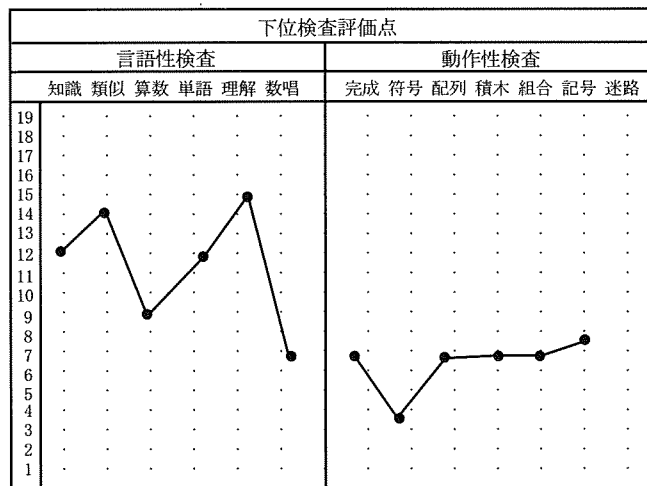


図2 WISC-III結果 (CA6:6)

脳 SPECT 所見: 図 1 b に示す本症例の脳 SPECT 画像から両側の下頭頂小葉から側頭葉にかけての局所脳血流量の低下を認めた。

発達歴: 乳幼児期から幼児期にかけての初期発達に異常は認められなかった。

本症例の神経心理学的検査所見は、表 1 に示すとおりである。

全般的知的機能: 図 2 に示すウェクスラー式知能検査日本版 (WISC-III) では、全 IQ 96 (言語性 IQ 115,

動作性 IQ 75) であった。レーヴン色彩マトリックス (RCPM) では 26/36 であった。図 3 に示す K-ABC 心理・教育アセスメントバッテリー (K-ABC) では、標準得点が継次処理尺度 92±9, 同時処理尺度 100±8, 認知処理尺度 94±7, 習得度尺度 102±8 (90%信頼水準) であった。

言語機能: 国リハ式<S-S法>言語発達遅滞検査では、記号形式-指示内容関係<段階 5-2>であった。絵画語い検査 (PVT) では語い年齢が 6 歳 2 ヶ月であっ

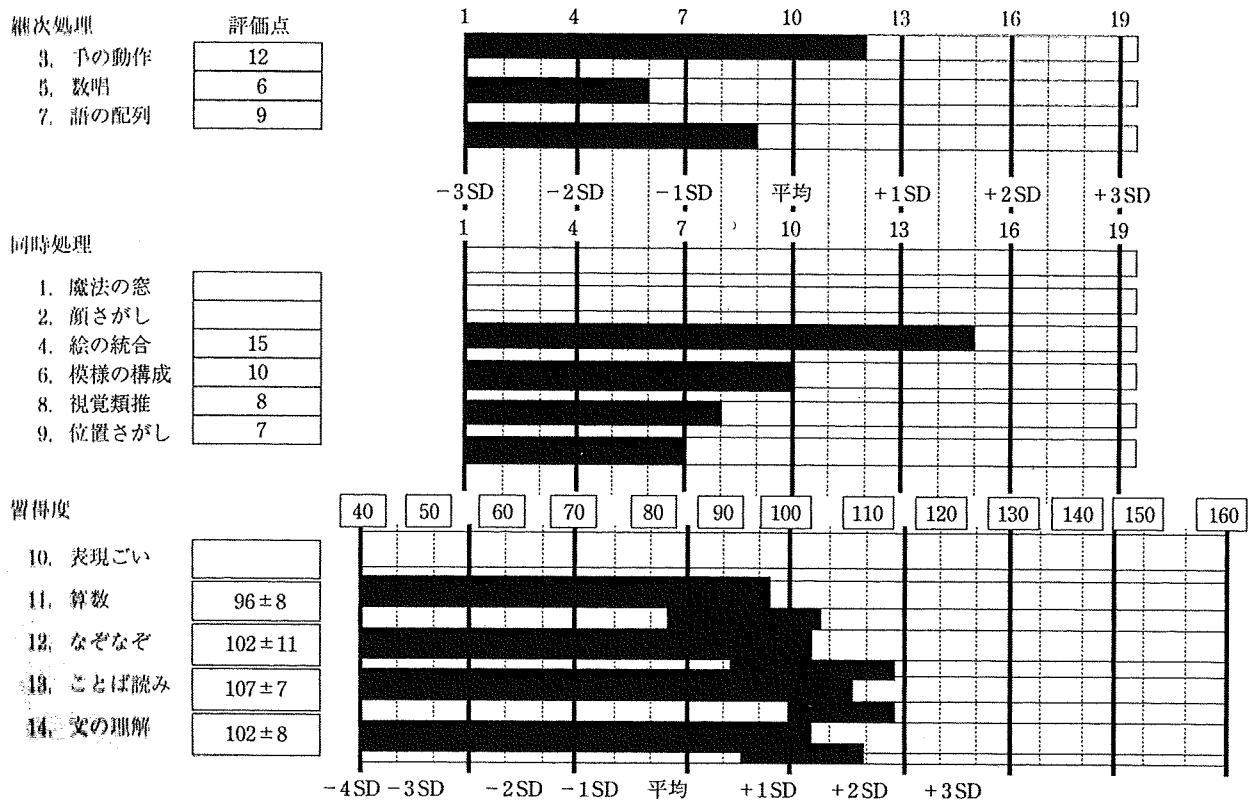


図3 K-ABC 得点プロフィール (CA:8:1)

た。

聴覚情報処理機能：音韻認識課題としての単語逆唱検査では、3モーラ語において正答数は5/10、4モーラ語では正答できた課題はなかった。Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) では、30分後の遅延再生語数 15/15 であった。

視覚情報処理機能：Rey-Osterrieth Complex

Figure Test (ROCFT) では、遅延再生 2/36 であった。

学習到達度：小学校2年生時における小学生の読み書きスクリーニング検査 (STRAW) では、-1標準偏差より低い正答数を示すものはなかった。

2. 方法

本症例は就学半年前に大学病院において、発達性読み書き障害の可能性が指摘された。要素的認知機能としては、音韻情報処理過程と視覚情報処理過程双方の機能低下が疑われたため、今後の漢字に関する習得法の指針を得るべく単一事例実験計画法を用いて検討を行った。本研究の目的と訓練計画について詳細な説明を行い、本人と保護者の了承を得たうえで実施した。

訓練開始時の小学生の読み書きスクリーニング検査⁹⁾において、読み書きの習得度が同年齢平均の-1標準偏差以内の正答を示していたこと、漢字習得に関して本対象児が苦手感をもっていながら学習意欲が強

表2 各群の単語属性値と平均値

| 単語属性属性値 | 表記妥当性 | 新密度 | 心像性 | 画数 |
|---------|---------|---------|---------|------|
| 第1訓練語群 | | | | |
| 属性値 | 4.9~5.0 | 6.0~6.6 | 4.1~5.5 | 4~16 |
| 平均値 | 5.0 | 6.1 | 4.8 | 10.0 |
| 第2訓練語群 | | | | |
| 属性値 | 4.7~5.0 | 5.0~6.4 | 3.8~6.2 | 4~16 |
| 平均値 | 4.9 | 6.0 | 4.9 | 9.5 |
| 非訓練語群 | | | | |
| 属性値 | 2.8~5.0 | 5.1~6.4 | 4.0~6.0 | 6~16 |
| 平均値 | 4.8 | 6.0 | 5.0 | 10.6 |

かったこと、未習得の漢字を用いたほうが訓練法の明確な比較が可能であることなどの理由により、訓練語には小学3年生で学習する予定の漢字単語を無作為に抽出した。当該単語の聴覚的理解が可能であることを確認したうえで、音読と書字が3回連続して正答できなかった漢字単語45語を選択した。選択した45語を表記妥当性、親密度、心像性、画数に有意差が出ないように3群に分けた。2群を第1訓練語群、第2訓練語群、1群を非訓練語群とした。それぞれの群の単語属性は、表2に示すとおりである。

第1訓練語群の各属性の平均値は、表記妥当性5.0、

親密度 6.1, 心像性 4.8, 画数 10.0. 第2訓練語群では, 表記妥当性 4.9, 親密度 6.0, 心像性 4.9, 画数 9.5. 非訓練語群では, 表記妥当性 4.8, 親密度 6.0, 心像性 5.0, 画数 10.6 であった.

訓練は, 音読しながら写し書きをする視覚法と漢字の構成要素を音声言語化する聴覚法^{7,8)}の2種の方法にて行った. 聴覚法とは, たとえば「化」は, 「化けるときはイヒイヒと笑う」というように, 漢字の形態を構成要素に分解して音声言語化して覚える方法である.

訓練は2006年7月の1ヵ月間(前半)と, 11月の1ヵ月間(後半)実施した. 2ヵ月の間に当院にて4回, 家庭にて24回, 合計28回の訓練を実施した. 来院時の訓練は週1回, 約40分とし, 前回来院時以降の訓練結果と訓練方法(手続き)の確認を行った. 聴覚法では, 本児と相談して漢字の構成要素を音声言語化し, リング付の単語カードに音声言語化した覚え方を記載した. 家庭学習場面では母親とともに, 単語カードを基に来院時に決めた覚え方で, 音声言語にて記憶し口頭で表出した後, 覚え方に沿って書字してもらった.

訓練デザインは単一事例実験計画法に基づき, 春原らの既報⁷⁾に従って条件交代デザインを一部改編して用いた. ベースラインをA期, 視覚法による介入期をB期, 聴覚法による介入期をC期とした.

第1訓練語群はA期-B期-B除去期(訓練を行わない期間)-C期-C除去期(訓練を行わない期間)とした. 第2訓練語群はA期-C期-C除去期(訓練を行わない期間)とした. 第2訓練語群のC期は, 第1訓練語群のB除去期から開始し, 同一期間に第1訓練語群と第2訓練語群の書字訓練が重ならないように配慮した. 非訓練語群については訓練開始時と終了時に書取を実施した. 訓練効果の解析にはMcNemer検定を用いた.

結 果

第1訓練語群では, 視覚法を用いた1週間の訓練(B期)の結果, 正答数は1/15であった. その2週間後の検査では正答できた単語はなかった. 視覚法訓練1週間より開始した聴覚法での1週間の訓練(C期)の結果, 正答数は13/15であった. その後追跡し正答数の維持を検討したところ, 2週間後の正答数は3/15, 3週間後の正答数は0/15と正答数が低下した. この際の本児の漢字想起方略は, 漢字の構成要素を音声言語化して思い出す方法ではなく, 「どんな形だったかな」などの発言があり, 対象の漢字がどのような形だっ

たか思い出そうとしている様子が見られた.

第2訓練語群では, 聴覚法を用いた1週間の訓練(C期)の結果, 正答数は15/15($z=3.62, p<0.01$)とすべて書字可能となった. B除去期の後(2週間後)の正答数は13/15($z=3.33, p<0.01$)であった. さらに, 1ヵ月後の正答数は13/15($z=3.33, p<0.01$), 3ヵ月後の正答数は13/15($z=3.33, p<0.01$)であり, 8ヵ月後の正答数も11/15($z=3.02, p<0.01$)であった.

第1訓練語群については前半の訓練の後, 再度聴覚法にて1週間の訓練を実施した. その結果1週間後の正答数は14/15(ベースライン期との比較 $z=3.47, p<0.01$, 視覚法との比較 $z=3.33, p<0.01$)と上昇した. 1ヵ月後の正答数は13/15(ベースライン期との比較 $z=3.33, p<0.01$, 視覚法との比較 $z=2.94, p<0.01$), 3ヵ月後の正答数は13/15(ベースライン期との比較 $z=3.33, p<0.01$, 視覚法との比較 $z=2.94, p<0.01$), 5ヵ月後の正答数は12/15(ベースライン期との比較 $z=3.18, p<0.01$, 視覚法との比較 $z=2.77, p<0.01$)であった. このときの本児は, 漢字の形を思い出す方法ではなく, 聴覚法で覚えた構成要素を口頭で唱える方法で書字していた. 非訓練語については今回の訓練前後では書字可能となったものはなかった.

正答した漢字と誤答した漢字の表記妥当性, 親密度, 心像性, 画数の各単語属性について, 各群においてマンホイットニーのU検定により検討した. 第1訓練語群, 第2訓練語群ともに表記妥当性, 親密度, 心像性, 画数の各単語属性に関して有意差は認められなかった($p>0.05$).

考 察

1. 単語属性が訓練効果に与える影響について

本研究では表記妥当性, 親密度, 心像性, 画数の各単語属性を統制して訓練語群2群, 非訓練語群を作成して2種類の訓練方法を比較した. その結果, 聴覚法では視覚法に比べ有意に正答数が多く, 非訓練語群と比較して有意に正答率が上昇した. また1週間という短期間で正答率が上昇したこと, かつ数ヵ月後も正答率を維持していたことなどから, 視覚法に比べて聴覚法の有用性が確認された.

本研究では, 使用された単語群間での表記妥当性, 親密度, 心像性, 画数に関する単語属性値に差が認められないように統制した. その結果, 方法別効果の差が認められたこと, および視覚法, 聴覚法それぞれの訓練によって正答した単語と誤答した単語の間に各属

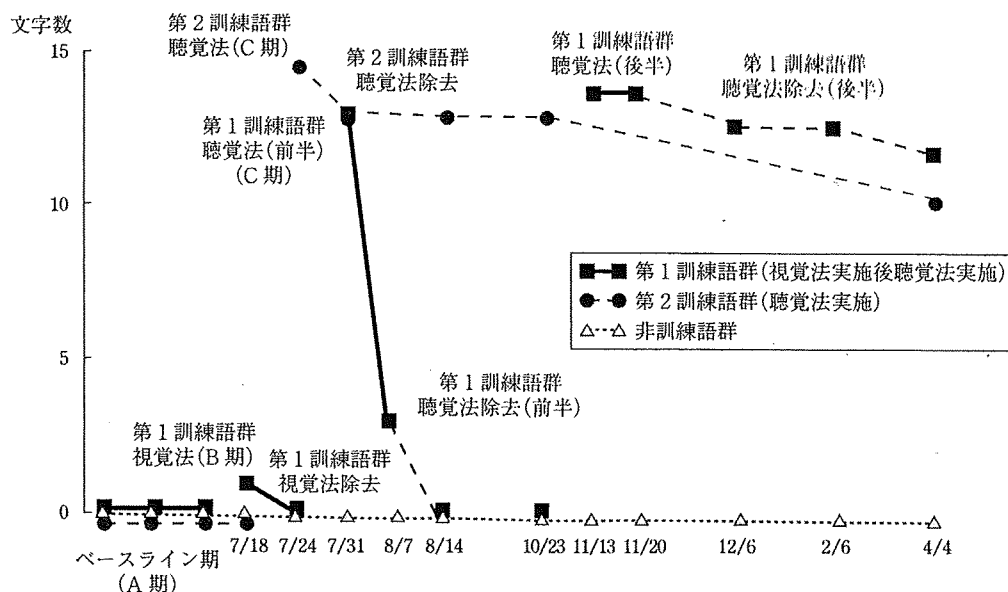


図4 漢字書字訓練の結果

性において有意差がなかったことから、本児で見られた訓練効果は、単語属性による影響よりも訓練法の違いによる効果と考えられた。本研究では、どの単語属性が訓練効果に寄与するのかという点については目的としていなかったため実験デザインにも反映させなかった。今後の課題と思われる。

2. 訓練法の適用について

本児童自身が漢字書字に関して苦手意識を有しており、何とか克服したいと強い意思を有していた点、WISC-IIIの数唱とK-ABCの数唱の得点は低く聴覚的短期記憶は良好ではないが、RAVLTでの遅延再生数が示す音声言語の長期記憶は良好に保たれており、聴覚法が有効と考えられる症例についての先行研究の知見と合致していた点⁴⁻⁸⁾。また全般的知能発達についてもWISC-IIIやRCPMの結果から正常域であった点、以上の3点から春原ら⁷⁾の報告どおり、聴覚法を訓練方法として用いることが有用ではないかと考えられた症例であった。発達性読み書き障害児の訓練効果に対する聴覚法の有効性の報告は認知神経心理学的見地から多くなされているが⁴⁻⁸⁾、今回単一事例実験計画に基づいて単語属性を統制した単語に関して方法別訓練効果を検証した結果においても聴覚法が視覚法に比べて有意に訓練効果が認められたことから、視覚情報処理能力に比して音声言語の長期記憶が優れている児にとっては聴覚法が学習方略として優れていることが示されたのではないかと考えられた。

3. 症例の障害構造と改善のメカニズム

日本語圏で発達性読み書き障害の背景となる認知障

害としては、音韻情報処理障害に起因するタイプ¹⁰⁻¹²⁾、視覚認知障害に起因するタイプ、視覚性記憶障害に起因するタイプ、以上の2つを含む視覚情報処理過程の障害に起因するタイプ、視覚情報処理障害と音韻情報処理障害を合併するタイプ¹³⁾、および視覚情報処理障害と音韻情報処理障害に加えてRAN課題での処理速度の遅さの三重障害タイプ¹⁴⁾などがある。本症例にはRAN検査は実施していないが、前述のとおり、視覚認知障害と視覚性記憶障害を認め、また小学校入学後に実施した音韻認識処理課題の結果も不良であったことから、少なくとも視覚情報処理過程と音韻情報処理過程の双方に問題を呈していたと考えられた。これらの認知機能障害が、本児の書字困難の背景として考えられる。

本症例は、画像所見において1) 頭部MRIにて右側脳室後角拡大および両側脳室後角深部白質から後頭葉内側面にかけての石灰化が認められ、2) 脳SPECT所見において両側の下頭頂小葉から側頭葉にかけての局所脳血流量の低下を認めた。本症例では両側に所見を認めたが、このうち左側に関しては視覚情報処理障害と音韻情報処理障害双方に起因する読み書き障害児の脳機能低下部位とも同様の部位¹³⁾であった。大脳後方部位や左側頭頭頂葉領域は、発達性読み書き障害の重要な機能障害部位と考えられている¹⁵⁾。大脳後方部位は視覚情報処理過程の重要な中枢であり、左側頭頭頂葉の縁上回は音韻情報処理にかかわる重要な役割を担っている部位であると考えられていることから¹⁶⁻¹⁸⁾、本症例の障害構造として想定した視覚

情報処理過程と音韻情報処理過程双方の障害説を画像所見も支持していると思われた。

文字を覚えて書くためには、1) 対象の文字を視覚的に捉えて形態を認知し、2) 捉えた形を保持、3) 書くべき文字を想起し再生する過程が必要であると思われる。本例において、聴覚法が視覚法よりも訓練効果を認め、除去期以降も訓練効果を維持できた背景には、視覚情報処理過程に問題のある児にとって音声言語化したフレーズを覚えることが1) 2) をバイパスさせ文字形態の想起再生の手掛かりとして有効に機能したのではないかと思われる。

4. 訓練方法の選択による書字の成績について

視覚法で学習した後に聴覚法で漢字の書字学習をした場合、本児は聴覚法による漢字の覚え方で書字しようとするのではなく、聴覚法の前に学習した視覚法による漢字の覚え方で漢字を書字しようとする様子が観察された。一方、最初から聴覚法によって学習した場合には、漢字の構成要素を音声言語化して書字する様子が観察された。これらは、1) 発達期において、通常の学習方略ではなく、異なる方略を再構築することには多くの労力を伴う可能性や、2) 一度定着した学習方略が異なる学習方略を習得する際の妨害要因となりうる可能性、などが考えられ、最初から適切な訓練方法を選択することの重要性が示唆されているように思われる。

成人の記憶障害例における学習においては、試行錯誤させる学習よりも、初めから正答を教示する学習条件のほうが効果的とされている¹⁹⁾。読み書きに困難を示す児童に関しても、適切でない方法で反復学習をすることは学習効果が十分に得られないと考えられた。

以上より、症例の認知特性を把握することによって、初めから良好な認知機能を生かした学習方法を選択することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Brunson R, Coltheart M and Nickels L: Treatment of irregular word spelling in developmental surface dysgraphia. *Cognitive Neuropsychology*, 22(2): 213-251, 2005.
- 2) Brunson R, Coltheart M and Nickels L: Severe developmental letter-processing impairment: A treatment case study. *Cognitive Neuropsychology*, 23(6): 795-821, 2006.
- 3) Kohonen S, Nickels L, Coltheart M, et al: Predicting generalization in the training of irregular-word spelling: Treating lexical spelling deficits in child. *Cognitive Neuropsychology*, 25(3): 343-375, 2008.
- 4) 宇野 彰, 金子真人, 春原則子: 学習障害児の英単語書き取りにおける実験的訓練効果. *音声言語医学*, 39: 210-214, 1998.
- 5) 金子真人, 宇野 彰, 春原則子, 他: 仮名と漢字に特異的な読み書き障害を呈した学習障害児の仮名書字訓練. *音声言語医学*, 39: 274-278, 1998.
- 6) 春原則子, 宇野 彰, 金子真人, 他: 言語性記憶障害と視覚的認知障害を認めた小児の1例における英単語の書字訓練. *音声言語医学*, 43: 290-294, 2002.
- 7) 春原則子, 宇野 彰, 金子真人: 発達性読み書き障害児における実験的漢字書字訓練. *音声言語医学*, 46: 10-15, 2005.
- 8) 川崎聡大, 宇野 彰: 発達性読み書き障害児1例の漢字書字訓練. *小児の精神と神経*, 45: 177-181, 2005.
- 9) 宇野 彰, 春原則子, 金子真人: 小学生の読み書きスクリーニング検査. インテルナ出版, 東京, 2006.
- 10) 大石敬子: 読み障害児3例における読みの障害機構の検討. *LD (学習障害) 一研究と実践一*, 6(1): 31-44, 1997.
- 11) 大石敬子, 齊藤佐和子: 言語発達障害における音韻の問題—読み書き障害の場合—. *音声言語医学*, 40: 378-387, 1999.
- 12) 田中裕美子, 兵頭明和, 大石敬子, 他: 読み書きの習得や障害と音韻処理能力との関係についての検討. *LD 研究*, 15(3): 319-329, 2006.
- 13) 宇野 彰, 金子真人, 春原則子, 他: 発達性読み書き障害—神経心理学的および認知心理学的分析—. *失語症研究*, 22(2): 130-136, 2002.
- 14) 宇野 彰, 春原則子, 金子真人, 他: 発達性 dyslexia の認知障害構造—音韻障害単独説で日本語話者の発達性 dyslexia を説明可能なのか?—. *音声言語医学*, 48: 105-111, 2007.
- 15) Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, et al: Neurobiological studies of reading and reading disability. *Journal of Communication Disorders*, 34: 479-492, 2001.
- 16) Roeltgen DP and Heilman KM: Lexical agraphia. Further support for the two-system hypothesis of linguistic agraphia. *Brain*, 107: 811-827, 1984.
- 17) Richards T, Berninger V, Winn W, et al: Functional MRI activation in children with and without dyslexia during pseudoword aural repeat and visual decode: before and after treatment. *Neuropsychology*. 21(6): 732-741, 2007.
- 18) Church JA, Caolson RS, Lugar HM, et al: A developmental fMRI study of reading and repetition reveals changes in phonological and visual mechanisms over age. *Cereb Cortex*, 18(9): 2054-2065, 2008.
- 19) Baddeley A and Wilson B: When implicit learning fails: Amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, 32: 53-68, 1994.

別刷請求先: 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

岡山大学病院耳鼻咽喉科言語聴覚外来
藤吉昭江