

200906215A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立

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

- 両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立 …………… 4
松 永 達 雄

II 分担研究報告

1. 蝸牛神経低形成の小児例における純音聴力検査と ABR の比較検討 …… 10
泰 地 秀 信
2. 蝸牛神経形成不全に伴う内耳奇形の検討 …………… 13
守 本 倫 子
3. 蝸牛神経低形成が疑われた症例の聴力について …………… 16
坂 田 英 明
4. 側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経低形成が疑われた症例の検討 …………… 18
浅 沼 聡
5. 先天性高度感音難聴児における CT での異常及び内耳奇形の内訳 …………… 20
安 達 のどか
6. 両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立に関する研究 …………… 23
仲 野 敦 子
7. 聴覚障害児の言語発達の概要 …………… 26
城 間 将 江
8. 両側性蝸牛神経形成不全症と Auditory Neuropathy (AN) …………… 28
新 正 由紀子
9. 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
—両側性蝸牛神経形成不全症におけるタスクグループでの事例— …………… 30
尾 藤 誠 司

10. 内耳・蝸牛神経・前庭神経無形成の1例の平衡と運動の発達	33
加 我 君 孝	
III 研究成果の刊行に関する一覧表	36
IV 研究成果の刊行物・別刷	37

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立

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

両側性蝸牛神経形成不全症は、原因不明の蝸牛神経発生障害による先天性高度難聴である。先天性高度難聴では言語の獲得が困難であるため、生活に重大かつ長期の支障をきたす。特に本難聴では補聴器の効果が期待できず、人工内耳の効果も他の先天性高度難聴より低いため、先天性難聴の治療困難例の原因としての重要性が高い。小児難聴では早期の適正な言語聴覚リハビリテーションがないと言語獲得ができないため、個別の臨床的特徴に基づいて治療効果を予測して、効果的な治療手段を選択する必要性が高い。そこで本研究では、両側性蝸牛神経形成不全症の病型（サブタイプ）別に治療指針を確立することを目的とする。

まず過去の症例の検討を実施した。内耳 MRI で蝸牛神経形成不全症が診断され、他には耳奇形がなく、明らかな原因もない 10 例の詳細は、8 例は蝸牛神経欠損、2 例は蝸牛神経低形成であった。聴覚検査では全例高度難聴であったが、5 例では OAE 検査により内耳機能は保たれていることが判明した。内耳 CT による評価が行われた 5 例では、全例で蝸牛神経管は欠損または低形成が認められた。他覚的前庭機能検査である VEMP が実施された 4 例中の 2 例では前庭機能低下が認められた。内耳 CT 検査により蝸牛神経形成不全症が診断された 42 例の検討では、蝸牛神経管のみの狭窄が 18 例で、24 例では蝸牛神経管と内耳道の狭窄が合併して認められた。聴覚検査結果は 7 例で中等度難聴、35 例で高度難聴であった。

次いで新規症例の検討を行った。各研究参加施設で内耳 CT と内耳 MRI の両方あるいはいずれかで蝸牛神経形成不全を診断し、その臨床データを東京医療センターに集積、解析した。現在までに 14 例登録され、14 例中 12 例は先天性、2 例は後天性（発症年齢 16 才と 42 才）であった。16 才発症例は優性遺伝性視神経萎縮の症例であり、進行性であった。42 才発症例は、本患者を含めて家系内に 6 人の難聴者が同定された優性遺伝性家系であり、補聴器によるリハビリテーションが有効であった。14 例中 11 例は難聴以外に合併症を呈する症候群性で、その詳細はダウン症 1 例、BOR 症候群 3 例、Pendred 症候群 5 例、I 型耳・口蓋・指症候群 1 例、優性遺伝性視神経萎縮 1 例であった。3 例は難聴以外の症状を認めなかった。14 例中 9 例は内耳奇形（蝸牛低形成）を合併していた。2 例で治療として人工内耳手術が行われ、2 例とも効果は緩徐だが確実に表れた。この 2 例では相手の声の聞き取りが向上するのみでなく、自身の発音の明瞭度が向上した。

以上より、診断においては内耳奇形を伴う症候群性難聴では、蝸牛神経形成不全の診断を念頭に置いて画像評価を行うことが重要であり、治療においては蝸牛神経形成不全でも補聴器、人工内耳の有効例があるため、これらの手段を用いた治療の適応を検討することが重要である。

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
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

両側性蝸牛神経形成不全症は、原因不明の蝸牛神経発生障害による先天性高度難聴である。先天性高度難聴では言語の獲得が困難であるため、生活に重大かつ長期の支障をきたす。特に本難聴では補聴器の効果が期待できず、人工内耳の効果も他の先天性高度難聴より低いため、先天性難聴の治療困難例の原因としての重要性が高い。小児難聴では早期の適正な言語聴覚リハビリテーションがないと言語獲得ができないため、個別の臨床的特徴に基づいて治療効果を予測して、効果的な治療手段を選択する必要性が高い。そこで本研究では、両側性蝸牛神経形成不全症の病型（サブタイプ）別に治療指針を確立することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、小児難聴の診療実績と症例数が豊富で、既に共同研究体制が確立している施設（国立病院機構東京医療センター、国立成育医療センター、千葉県こども病院、埼玉県立小児医療センター、国際医療福祉大学言語聴覚センター）で行われる。

両側性蝸牛神経形成不全症と診断された80人およびコントロールとして他の先天性難聴80人におけるケースコントロール研究により、本症のサブタイプ別の頻度と難聴の特徴を解明する。また、本症において、サブタイプ別に補聴器、人工内耳、その他の治療方法による効果を比較検討する。さらに各サブタイプ別に各治療の効果が良好であった患者と不良であった患者において、画像検査と聴覚検査などの臨床的特徴を比較検討し、治療効果に関連する臨床的特徴を明らかにする。以上の結果を基に、蝸牛神経形成不全症による難聴の治療指針を作成する。

(倫理面への配慮)

本研究では先天性難聴者の疫学研究を行なうため、「ヘルシンキ宣言」、「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）」、「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。

C. 研究結果

蝸牛神経形成不全症は、CTおよびMRI検査の精度向上により近年発見された疾患概念である。わが国の症例報告はまだ数例で、臨床像の統一した見解は確立していない。本研究では小児難聴専門施設の協力により、66例という大規模な臨床情報を集積できたことで、治療指針の作成という当初の目標を達成できた。

まず過去の症例の検討を実施した。内耳MRIで蝸牛神経形成不全症が診断され、他には耳奇形がなく、明らかな原因もない10例の詳細は、8例は蝸牛神経欠損、2例は蝸牛神経低形成であった。聴覚検査では全例高度難聴であったが、5例ではOAE検査により内耳機能は保たれていることが判明した。内耳CTによる評価が行われた5例では、全例で蝸牛神経管は欠損または低形成が認められた。他覚的前庭機能検査であるVEMPが実施された4例中の2例では前庭機能低下が認められ

た。内耳 CT 検査により蝸牛神経形成不全症が診断された 42 例の検討では、蝸牛神経管のみの狭窄が 18 例で、24 例では蝸牛神経管と内耳道の狭窄が合併して認められた。聴覚検査結果は 7 例で中等度難聴、35 例で高度難聴であった。

次いで新規症例の検討を行った。各研究参加施設で内耳 CT と内耳 MRI の両方あるいはいずれかで蝸牛神経形成不全を診断し、その臨床データを東京医療センターに集積、解析した。現在までに 14 例登録され、14 例中 12 例は先天性、2 例は後天性(発症年齢 16 才と 42 才)であった。16 才発症例は優性遺伝性視神経萎縮の症例であり、進行性であった。42 才発症例は、本患者を含めて家系内に 6 人の難聴者が同定された優性遺伝性家系であり、補聴器によるリハビリテーションが有効であった。14 例中 11 例は難聴以外に合併症を呈する症候群性で、その詳細はダウン症 1 例、BOR 症候群 3 例、Pendred 症候群 5 例、I 型耳・口蓋・指症候群 1 例、優性遺伝性視神経萎縮 1 例であった。3 例は難聴以外の症状を認めなかった。14 例中 9 例は内耳奇形(蝸牛低形成)を合併していた。2 例で治療として人工内耳手術が行われ、2 例とも効果は緩徐だが確実に表れた。この 2 例では相手の声の聞き取りが向上するのみでなく、自身の発音の明瞭度が向上した。

D. 考察

第一に、蝸牛神経形成不全症には内耳奇形が高頻度で合併していることが明らかとなった。本症の約半数で内耳奇形が合併するという報告が海外であるが、日本人では初めての知見であり、また従来 of 報告より合併頻度が高い可能性が示された。蝸牛神経形成不全症の鑑別は治療選択の上で重要である。

第二に、少数例であるが内耳奇形を伴わず、原因不明の小児難聴においても蝸牛神経形成不全症が診断された。小児難聴では一部に言語発達が困難な症例があり、その原因は不明の症例が多かったが、本結果は蝸牛神経形成不全症がその一因であることを示している。蝸牛神経形成不全症の診断に適した CT と MRI の撮影法を活用することで、早期から個別の病態に適した言語訓練が促進されることを示す成果である。

第三に、蝸牛神経形成不全症の臨床的特徴の解析から、発症時期、蝸牛神経管狭窄、平衡機能障害、特定の症候群との合併という臨床的特徴別にもサブタイプ分類が可能であることが判明した。現在は画像検査で解剖学的に 3 種類のサブタイプに分類されているが、これをより病態に則したサブタイプに改編することで、より効果の高い治療指針の作成が可能となる。

第四に、蝸牛神経形成不全症においても、少数例であるが補聴器、人工内耳の有効性を確認できた。内耳性難聴と比較して効果は緩徐であるが、使用前と比べると確実に聴覚の向上が認められた。音の聴取のみでなく発音の明瞭化にも効果を確認できたことも新しい発見である。

第五に、優性遺伝性視神経萎縮では蝸牛神経形成不全症と平衡障害を合併することを発見した。

両側性蝸牛神経形成不全症は、治療効果が低い小児難聴の重要な原因と考えられ、本研究成果によりそのような難聴児の言語発達が促進され、社会参加の機会が増えると考えられる。これは、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もつながる。さらに、子どもの難聴の診断、治療方針や見通しが不明であると、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。本研究成果により両側性蝸牛神経形成不全症の治療の適正な説明が促進され、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考えられる。

E. 結論

診断においては内耳奇形を伴う症候群性難聴では、蝸牛神経形成不全の診断を念頭に置いて画像評価を行うことが重要であり、治療においては蝸牛神経形成不全でも補聴器、人工内耳の有効例があるため、これらの手段を用いた治療の適応を検討することが重要である。

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

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

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

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

2 学会発表

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

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

蝸牛神経低形成の小児例における純音聴力検査と ABR の比較検討

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

蝸牛神経低形成では、純音聴力検査にて聴力が残存していることがあるが、その場合 ABR を行うと無反応あるいは閾値の高度上昇がみられることがある。蝸牛神経低形成では聴力障害が軽度であっても ABR が誘発されるために必要な活動電位の同期が得られず、ABR の閾値上昇が生じる可能性がある。

A. 研究目的

蝸牛神経低形成では、純音聴力検査にて聴力が残存していることがあるが、その場合 ABR を行うと無反応あるいは閾値の高度上昇があり、結果に乖離がみられることがある。これは髄鞘化不全に伴うものと思われるが、その場合の特徴につき検討を行った。

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乳幼児あるいは小児で、MRI (3-D CISS 撮像) にて蝸牛神経の欠損あるいは低形成が認められるか、CT にて蝸牛神経管の欠損・低形成 (<1.5mm) がみられた 14 例 16 耳について、行動聴力検査、純音聴力検査、DPOAE、ABR の結果を対比検討した。14 例の患側は右が 9 例、左が 3 例、両側が 2 例である。

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。DPOAE の刺激音圧は L1=65 dB SPL、L2=55 dB SPL とした。

(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

MRI あるいは CT にて蝸牛神経の欠損・低形成がみられた症例のうち、9 例 11 耳について ABR 検査を行った。うち 7 例 9 耳はクリック 105 dBnHL にて無反応であった。2 例 2 耳は ABR で V 波が検出され、閾値はそれぞれ 70 dBnHL、90 dBnHL であった。

DPOAE 検査を 13 例 15 耳について行った。4 例 4 耳において DPOAE が検出された。残りの 11 耳は無反応であった。

純音聴力検査は 11 例 13 耳で行うことができた。うち 7 例 8 耳は患側の会話域聴力が 90 dBHL 以上で重度難聴であった。残りの 5 耳については会話域聴力がそれぞれ良い順に 29, 39, 41, 58, 70 dB であった。

会話域聴力が中等度以上 (70 dB 以内) の 5 耳のうち、4 耳で ABR 検査を行っているが、いずれも会話域聴力と ABR の閾値には乖離がみられた。

No	会話域聴力(dB)	ABR 閾値(dB)
1	41	70
2	39	無反応
3	61	無反応
4	29	90

例として上表の No.4 の純音聴力検査の結果を図 1 に、患側 (左) の ABR を図 2 に示す。本例は MRI にて左蝸牛神経の欠損または低形成が認められた (図 3)。

D. 考察

蝸牛神経の欠損・低形成例において、純音聴力検査にて聴力が残存していることがあったが、その場合 ABR を行うと無反応あるいは閾値の高度上昇がみられ結果は乖離していた。蝸牛神経低形成では、髄鞘化も障害

されていることが推測され、ABR は高周波音に対する同期的反応であるので、髄鞘化不全があれば同期が不十分となり、聴力障害が軽度であっても ABR 無反応あるいは閾値上昇がみられるものと考えられた。

また、蝸牛神経単独の障害で内耳機能が正常であれば耳音響放射は保たれるはずであるが、DPOAE を測定した 15 耳のうち有意な反応が検出されたものは 4 例で、7 割以上の例で DPOAE の反応が不良であった。これから蝸牛神経低形成では血管系あるいは蝸牛の microstructure の障害を伴っている可能性があるものと考えられた。純音聴力検査で重度難聴がみられた例は 6 割程度のため、DPOAE の方が純音聴力より蝸牛機能を鋭敏にとらえているものとも思われた。

E. 結論

純音聴力と ABR 閾値に乖離のみられる蝸牛神経の欠損・低形成例を経験した。蝸牛神経低形成では聴力障害が軽度であっても ABR が誘発されるために必要な活動電位の同期が得られず、ABR の閾値上昇が生じる可能性があるものと考えた。聴覚検査の所見から後迷路性障害と考えられる場合、蝸牛神経の欠損あるいは低形成のことがあるので、

内耳道 MRI (3-D CISS) あるいは側頭骨 CT 検査を考慮するべきである

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

2 学会発表

- ・平成 21.11.14 中原奈々、泰地秀信、守本倫子、本村朋子:純音聴力と ABR 閾値に乖離のみられる蝸牛神経障害についての検討. 第 186 回日耳鼻東京都地方部会(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

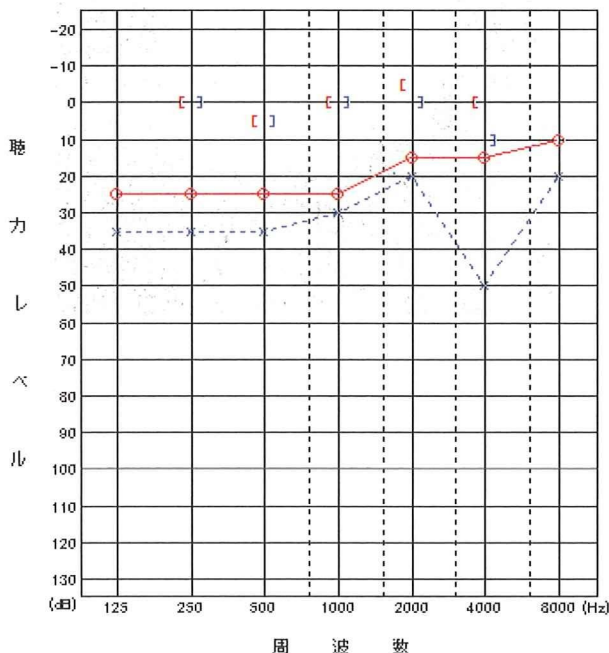


図 1

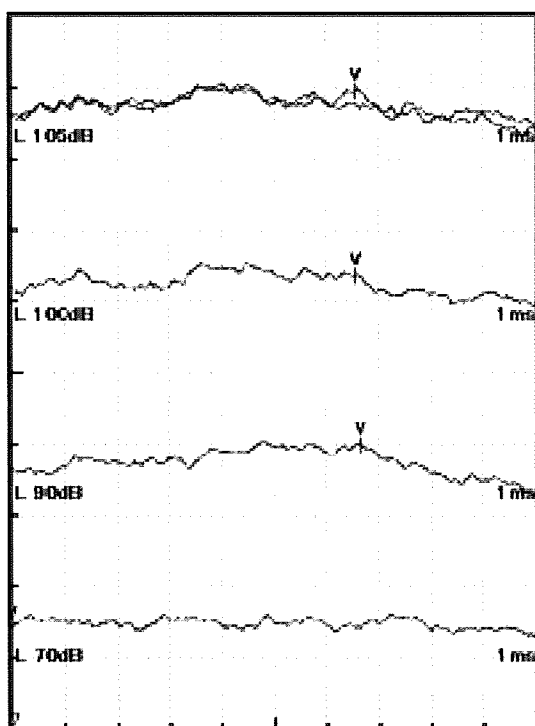


図2 ABR (左)

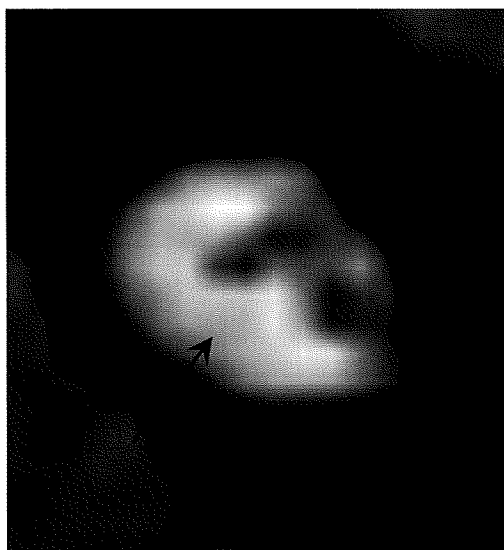


図3 左内耳道 MRI (3-D CISS 撮像)
左蝸牛神経の欠損または低形成がみられる (矢印)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患 研究事業）
分担研究報告書

「両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立」
蝸牛神経形成不全に伴う内耳奇形の検討

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

一側または両側蝸牛神経低形成 24 例の聴力、前庭機能および合併する内耳奇形について検討をおこなった。その結果、聴力レベルは高度難聴から軽度難聴まで様々で、前庭機能障害も高率に合併することが推測され、蝸牛神経低形成がある場合は小児期運動発達も含めた診療が必要である可能性が示唆された。

A. 研究目的

両側蝸牛神経形成不全は非常に稀な疾患であるため、臨床像がほとんどわかっていない。しかし、最近の側頭骨 CT や内耳 MRI CISS 法の発達により蝸牛神経が欠損しているのか、それとも低形成であるのか、その他の内耳奇形も伴っているのかなどを明瞭に描出することが可能となった。

そこで、本研究では、両側蝸牛神経形成不全例における臨床像と画像所見との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は一側蝸牛神経低形成例 22 例、両側蝸牛神経低形成例 2 例、合計 24 例 26 耳とした。

聴力検査は 4 例については ABR と幼児聴力検査 (COR) のみであるが、残り 20 例は純音聴力検査により評価を行った。

前庭誘発頸筋電位検査 (VEMP) は 5 例 (1 例は両側蝸牛低形成例、4 例は一側例) に施行した。

側頭骨 CT にて蝸牛神経管が 1.4mm 以下であったものを低形成とし、完全欠損ではないかもしれないが、蝸牛神経管が本研究で使用した CT 分解能では確認できなかった場合を欠損、とした。また、その他の内耳奇形について聴力正常側も含め、評価を行った。

(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

蝸牛神経管狭窄は 19 例 21 耳、蝸牛神経欠損は 6 例 6 耳であった (表)。聴力レベルは、蝸牛神経狭窄例 19 例 21 耳中、スケールアウト (聾) 12 例 12 耳、高度難聴 (80-105dBnHL) は 5 例 5 耳、中等度難聴 (50-79 dBnHL) 2 例 2 耳、軽度難聴 (30-49 dBnHL) 1 例 1 耳であった。軽度難聴を呈していたのは、症例 24 の両側蝸牛神経低形成例であったが、聴力の割には語音明瞭度検査では 60% と非常に低い結果であった。蝸牛神経欠損例 6 例 6 耳中、スケールアウト 3 例 3 耳、高度難聴 3 例 3 耳であった。内耳道も同時に狭窄をしていた例は 6 例 6 耳であり、6 耳とも全例蝸牛神経管狭窄例であった。この 6 例は全例スケールアウトであった。外側半規管の奇形が 4 例 5 耳に認められたが、1 例は対側の正常耳にも外側半規管低形成を認めた。

前庭誘発頸筋電位検査 (VEMP) は一側低形成 4 例中 2 例は対側に比較して振幅比が 50% 以下であった。また、両側低形成 (症例 24) では、右に比較して左の振幅比が 50% であった。

D. 考察

発生学的に、内耳道は胎生 6 週に蝸牛前庭神経線維周囲に中胚葉組織が集まって分布し、9 週ごろに軟骨化することで形成される。聴神経から前庭神経が分化し、その後蝸牛神経が発生してくるため、蝸牛神経の形成不全が軽度か高度か、または前庭神経まで形成不全があるのか、によって内耳道そのものも狭窄し、聴力低下や平衡機能障害などの症状も

顕在化すると考えられる。

聴力低下は高度から軽度まで様々であった。神経線維が通常よりも軽度細い程度ではほとんど聴力障害は生じないとされている。しかし、両側蝸牛神経低形成の症例 24 では、軽度～中等度の聴力の割には語音明瞭度の低下が認められたことより、Auditory Neuropathy と類似した病態であることが推測された。

最も多い内耳合併奇形として認められたのが、内耳道狭窄と、外側半規管奇形であった。外側半規管奇形は健聴側でも認められたため、蝸牛神経低形成とは独立して生じた奇形である可能性も否定はできない。こうした半規管奇形を有することで幼少時の歩行など運動発達の遅れがみられることもある。また、症例数は少ないが、VEMP では 50% に反応の低下を認めたことから、蝸牛神経が分化する時点で、前庭神経も何かしら影響を受けている可能性が示唆され、聴力のみではなく、小児期の運動発達も含めた診療方針の確立が望まれる。

E. 結論

蝸牛神経低形成では、聴力レベルが様々で語音明瞭度も低く、前庭機能障害も高率に認めることから、Auditory Neuropathy の病態と共通している点が多い。しかし、治療方法やその効果など、明らかではない点が多いため、今後さらに検討する必要があると示唆された。

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

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 蝸牛神経低形成 25 症例の聴力と内耳奇形

症例	内耳道狭窄	その他の内耳奇形	平均聴力(dBnHL)		CNC 狭窄	CNC 欠損
			右	左		
1		外側半規管奇形	so	30	○	
2			20	105	○	
3			20	70	○	
4	○		105	23	○	
5			so	20	○	
6		両側外側半規管奇形	100	20	○	
7			so	20	○	
8			20	so	○	
9			so	20	○	
10	○		so	10	○	
11			11	so	○	
12	○		so	30	○	
13			100	8.3	○	
14	○		so	7.5	○	
15			102.5	21	○	
16	○		so	20	○	
17	○		so	20	○	
18			15	105		○
19		外側半規管奇形	25	105		○
20			20	so		○
21			so	17.5		○
22			15	82		○
23			so	20		○
24		両側外側半規管奇形	72.5	46.3	○	
25			80	so	○	

so:閾値 scale out CNC:cochlear nerve canal(蝸牛神経管)

症例 1-17 は一側蝸牛神経管狭窄、18-23 は一側蝸牛神経管欠損、24-25 は両側蝸牛神経管狭窄
:

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立」
蝸牛神経低形成が疑われた症例の聴力について

分担研究者 坂田英明 目白大学言語聴覚科教授

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

近年画像診断技術の進歩に伴いこれまで感音性難聴で原因不明とされてきた症例の中に蝸牛神経形成不全が存在することが明らかになってきた。平成19年1月から平成20年12月までの間に埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科を受診し、中等度以上の難聴があり原因精査のため側頭骨高分解能CTを撮影した症例を対象とした。内耳奇形、染色体異常を有する症例は除外し、蝸牛神経管（Cochlear Nerve Canal:CNC）の狭小と判断した33症例35耳をretrospectiveに検討した。この中で5症例5耳は60~70dBの中等度難聴で、5症例とも内耳道径の左右差はなかった。28症例30耳は90dB以上の高度難聴であった。内耳道径の左右差（含む両側内耳道狭窄）は、10症例11耳であった。ABR及びDPOAEを同時に施行している例は5例で、内2例はABRで患側が高度難聴を示しているにもかかわらず、DPOAEでは患側passであった。新生児聴覚スクリーニング（NHS）でOAEを用いている場合には見逃される可能性があり、NHSの機器には自動ABRを用いるべきである。

A. 研究目的

近年画像診断技術の進歩に伴いこれまで感音性難聴で原因不明とされてきた症例の中に蝸牛神経形成不全が存在することが明らかになってきた。蝸牛神経形成不全の症例のABR閾値を明らかにし、併せて新生児聴覚スクリーニング機器についての検討も行った。

B. 方法

方法：平成19年1月から平成20年12月までの間に埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科を受診し、中等度以上の難聴があり原因精査のため側頭骨高分解能CTを撮影した症例を対象とした。内耳奇形、染色体異常を

有する症例は除外し、蝸牛神経管（Cochlear Nerve Canal:CNC）の狭小と判断した33症例35耳をretrospectiveに検討した。性別は、男性15名、女性18名、初診時年齢は生後2週から8歳6カ月であった。

蝸牛神経管径の測定は、側頭骨高分解能CT軸位断にて画像ソフトによって行い、同一検者が2回測定し、その平均値をとった。蝸牛神経管径が1.4mm未満の場合を蝸牛神経管狭小とした。蝸牛神経管狭小と診断された症例のABR閾値を測定した。このうち5例にDPOAEを同時に測定した。

C. 研究結果

側頭骨高分解能CTにて蝸牛神経低形成が

疑われた蝸牛神経管狭小症例は 33 症例 35 耳であった。この中で 5 症例 5 耳は 60~70dB の中等度難聴で、5 症例とも内耳道径の左右差はなかった。28 症例 30 耳は 90dB 以上の高度難聴であった。内耳道径の左右差を伴った症例（含む両側内耳道狭窄）は、10 例 11 耳であった。2 症例は両側に蝸牛神経管狭小を認めた。ABR 閾値は、1 例は右 100 dB で no response、左 90dB であり、もう 1 例は、右 70dB、左 90dB であった。

ABR 及び DPOAE を同時に施行している例は 5 例で、内 2 例は ABR で患側が高度難聴を示しているにもかかわらず、DPOAE は患側 pass であった。

D. 考察

先天性難聴の原因として蝸牛神経形成不全の存在が近年明らかになってきた。今回のわれわれの検討では、側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経管狭小と診断された 33 例 35 耳のうち、28 症例 30 耳は 90dB 以上の高度難聴であったが、5 症例 5 耳は 60~70dB の中等度難聴を呈した。中等度難聴を呈した 5 症例 5 耳は何れも内耳道径の左右差を認めず、側頭骨高分解能 CT において蝸牛神経管径に着目しなければ、難聴の原因不明とされていた部類に属すると思われる。新生児聴覚スクリーニングには、自動 ABR を用いている施設と自動 OAE を用いている施設がある。今回検討した症例のうち、ABR 及び DPOAE を同時に測定しえたのは 5 症例であったが、このうち 2 症例では患側 ABR 閾値が高度難聴であるにもかかわらず患側 DPOAE は pass であった。新生児聴覚スクリーニング

に自動 OAE を用いている施設では、高度難聴を見逃される可能性がある。

E. 結論

側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経管狭小と診断した症例の大部分は、閾値が 90dB 以上の高度難聴を呈するが、中には中等度難聴を示す例も存在することがわかった。高度難聴を呈しても OAE pass となる症例もあり、新生児聴覚スクリーニング（NHS）で OAE を用いている場合には見逃される可能性があり、NHS の機器には自動 ABR を用いるべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

（国内学会）

- ・浅沼聡、安達のどか、坂田英明、山嵜達也、加我君孝：側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経低形成が疑われた症例の検討。第 4 回日本小児耳鼻咽喉科学会，2009 年 6 月 27 日，名古屋

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立」

側頭骨高分解能CTにて蝸牛神経低形成が疑われた症例の検討

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

先天性感音性難聴の原因検索としては、画像検査、遺伝子検査、先天性サイトメガロウイルス感染症などのウイルス検査などがある。このうち、画像検査としては側頭骨高分解能CT、MRI などがあるが、近年画像診断技術の進歩に伴いこれまで感音性難聴で原因不明とされてきた症例の中に蝸牛神経形成不全が存在することが明らかになってきた。

平成19年1月から平成20年12月までの間に埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科を受診し、中等度以上の難聴があり原因精査のため側頭骨高分解能CTを撮影した症例を対象とした。側頭骨高分解能CT軸位断にて蝸牛神経管（Cochlear Nerve Canal:CNC）の狭小と判断した33症例35耳をretrospectiveに検討した。内耳道径の左右差のある症例（含む両側内耳道狭窄）と左右差のない症例を比較してみると、内耳道径左右差のある10例11耳の患側蝸牛神経管径の平均は0.796mmに対し、内耳道径左右差のない症例は23例24耳で蝸牛神経管径の平均は0.922mmであった。後者はこれまで原因不明とされた部類に属すると考えられた。

側頭骨高分解能CTは、蝸牛神経管径を測定することにより、先天性難聴の原因検索として行う最初的手段として十分に有用な情報を提供するものと考えられた。

A. 研究目的

近年画像診断技術の進歩に伴いこれまで感音性難聴で原因不明とされてきた症例の中に蝸牛神経形成不全が存在することが明らかになってきた。蝸牛神経形成不全には、内耳道狭窄を伴うものと伴わないものが存在する。今回我々は、側頭骨高分解能CTにて内耳道狭窄を伴うものと伴わないものとで蝸牛神経管径を測定した。

B. 方法

方法：平成19年1月から平成20年12月までの間に埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科を受診し、中等度以上の難聴があり原

因精査のため側頭骨高分解能CTを撮影した症例を対象とした。内耳奇形、染色体異常を有する症例は除外し、蝸牛神経管（Cochlear Nerve Canal:CNC）の狭小と判断した33症例35耳をretrospectiveに検討した。性別は、男性15名、女性18名、初診時年齢は生後2週から8歳6カ月であった。

蝸牛神経管径の測定は、側頭骨高分解能CT軸位断にて画像ソフトによって行い、同一検者が2回測定し、その平均値をとった。蝸牛神経管径が1.4mm未満の場合を蝸牛神経管狭小とした。併せて側頭骨高分解能CT軸位断にて内耳道前後径を測定し、1.5mm以上左右差がある場合を「内耳道径の左右差あり」

とした。

C. 研究結果

当科への受診経緯を見ると、33 症例の内新生児聴覚スクリーニング後の精密聴力検査目的で受診した児が 17 名、就学時健診にて難聴の疑いを指摘され受診した児が 3 名であった。側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経低形成が疑われた蝸牛神経管狭小症例は 33 症例 35 耳であった。この中で内耳道径の左右差のない症例とある症例(含む両側内耳道狭窄)を比較してみると、内耳道径の左右差のない症例は 23 例 24 耳で蝸牛神経管径は 0.922mm であるのに対し、内耳道径左右差のある 10 例 11 耳の患側蝸牛神経管径の平均は 0.796mm であった。

D. 考察

以前は、内耳道狭窄のない症例では蝸牛神経形成不全の診断は不可能とされていたが、近年の画像診断技術の進歩により、内耳道狭窄及び内耳道径左右差のない症例での蝸牛神経形成不全の診断が可能になってきた。今回のわれわれの検討でも、側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経管狭小と診断された 33 例 35 耳のうち、内耳道径の左右差および狭窄を伴った症例は 10 症例 11 耳のみであり、残りの 23 症例 24 耳は内耳道径の左右差を伴わない症例であった。日常臨床の場においては新生児聴覚スクリーニング後に精密聴力検査目的で受診した症例以外では、各種聴力検査にて感音性難聴を呈した場合、その難聴が先天性のものなのか、後天性のものなのかの判断に苦慮することがしばしばある。33 例 35 耳の感音性難聴は先天性であり、内 23 例 24 耳は、以前は感音性難聴のうち原因不明とされてきた部類に入ると思われた。

先天性感音性難聴の原因検索としては、画

像検査、遺伝子検査、先天性サイトメガロウイルス感染症などのウイルス検査などがある。このうち、画像検査としては側頭骨高分解能 CT、MRI などがあるが、MRI は検査に要する時間が長いためより深い鎮静が必要となる。従って特に乳幼児に行う場合には医療安全上の問題も存在する。そのため、先天性感音性難聴の原因検索としてルーチンに行う検査としては、側頭骨高分解能 CT が望ましいと考える。

E. 結論

側頭骨高分解能 CT は、蝸牛神経管径を測定することにより、先天性難聴の原因検索として行う最初的手段として十分に有用な情報を提供するものと考ええる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

(国内学会)

- ・浅沼聡、安達のどか、坂田英明、山嵜達也、加我君孝：側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経低形成が疑われた症例の検討。
第 4 回日本小児耳鼻咽喉科学会、
2009 年 6 月 27 日、名古屋

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

「両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立」

先天性高度感音難聴児におけるCTでの異常及び内耳奇形の内訳

分担研究者 安達のどか 埼玉県立小児医療センター 医員

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

本邦における新生児聴覚スクリーニング（NHS）の普及率は十分でないものの、普及前の難聴発見の時期を比較すると早期発見が実現されている。発見後は、特に高度難聴の場合、将来的に療育施設での手厚い訓練が必要であるが、医療機関側としてはしっかりとした精密検査による評価が重要となる。その具体的な難聴に対する精密検査の一つに側頭骨CT撮影による、外耳・中耳・内耳の評価がある。元来CTの撮影には被爆というマイナス因子も存在することから、施行年齢は比較的遅く施行されることが多かった。しかし特に高度難聴児に対しては、早期に施行することで患児の将来的なコミュニケーションモードの選択に、大きく貢献することがあり、早めの施行が薦められる。早期発見、早期教育が叫ばれている昨今、精密検査を的確に施行することにより、手話・口話・Qサイン・補聴器・人工内耳手術などの難聴児に対するコミュニケーションツールの選択肢の幅が広がる。また高度感音難聴の原因については、CT施行により判明する内耳奇形の他に、様々な要因も考えられるが、なるべく原因を特定することにより、その患者に適した対策を提示することが可能となると考えられる。その他の原因検索として、遺伝子検査（主に Connexin26 など）、サイトメガロウイルス感染症、周産期異常（極小低出生児、多量アミノグリコシド系抗生剤使用歴等）、が挙げられる。

1999年8月～2008年1月にかけて、新生児聴覚スクリーニング後 refer であった児を対象に、両側50dB異常の感音難聴児に対し原因検索を行った。結果はCTでの異常（重複を含む）が内耳奇形31/208耳（15.0%）、中耳・外耳異常61/208耳（29.3%）、混合12/208耳（5.8%）であり、全体で93/208耳（44.7%）の異常が指摘された。更にその内、内耳奇形の内訳は一側性1例（1耳）、両側性15例（30耳）であった。内耳奇形の内訳（重複を含む）は、蝸牛神経管狭小19耳（61.3%）、内耳道狭窄12耳（25.8%）、蝸牛回転異常8耳（25.8%）、蝸牛欠損6耳（12.9%）、前庭水管拡大4耳（12.9%）が認められた。

その他の原因検索として、遺伝子検査（主に Connexin26 など）19/61人（31.1%）、サイトメガロウイルス感染症13/59人（21.7%）、周産期異常（極小低出生児、多量アミノグリコシド系抗生剤使用歴等）25/108人（23.1%）であった。