

A. 研究目的

新生児聴覚スクリーニング後、先天性高度感音難聴が確定後のそれぞれの原因検索を行った。側頭骨CT撮影による、外耳・中耳・内耳の評価を行い、特に内耳奇形の内訳を比較検討した。

B. 方法

1999年8月～2008年1月にかけて、新生児聴覚スクリーニングにて要再検となった児693例(0.68%)を対象に原因検索として、側頭骨CT撮影、Connexin26、サイトメガロウイルス、周産期異常の有無の精査を行った。

C. 研究結果

難聴疑いで来院した患者693例中、実際に難聴が確定(ABR施行にて)したのは、290例(0.28%)であり、さらにそのうち高度難聴児が133例(0.13%)認められた。

1) CTにおける奇形の有無については、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%)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。

2) Connexin26は、19/61例(31.1%) 3) サイトメガロウイルスについては、13/59例(21.7%) 4) 周産期異常の有無は25/108例(23.1%)認められた。

それぞれ1)～4)の全施行例は59例で、46例(78%)が上記のいずれかの原因を

有しており、残りの13例(22%)が原因不明である。その内重複例は6例認められたが、CMVの重複例は認められなかった。それぞれの重複の内訳は、CT異常(内耳奇形)+Cox26異常+周産期異常が1例、CT(内耳奇形)+Cox26異常が2例、CT(内耳奇形)+周産期異常が2例、Cox26異常+周産期異常が1例であった。

D. 考察

今回、難聴の原因検索について、主に4つの因子の検討を行った。全4つ因子の検査施行例は59例でその内、46例(78%)が1)～4)のいずれかの原因を有していた。残りの13例(22%)は今回検索した4つの原因には含まれず、現在のところ難聴の原因は不明とした。また、全59例において、重複例は6例存在することが判明した。従って一つの難聴の原因が判明した場合でも重複の可能性があるため、積極的に出来る限りの原因検索を施行することは推奨される。

E. 結論

先天性高度難聴には様々な原因があり、それぞれの検索により今後のコミュニケーションツールの選択時に情報として大切である。コミュニケーションツールとは、積極的に人工内耳を早期に施行することが望まれる場合や、補聴器装用下にて日常生活を送る選択肢などである。特に内耳奇形の精査については、その奇形の重症度より将来的に人工内耳手術が不可能なことも想定されうる。臨床現場では、難聴の原因をもとに、その患児の聴力レベルを慎重に見ていくことになるが、将来的な方針をたてる際に重要な情報源となる。

F. 健康危険情報

特になし

博、加我君孝 2007年5月17日-19日, 大阪

G. 研究発表

1. 学会発表

(国内学会)

- ・第2回国際シンポジウム「国内・海外の新生児聴覚スクリーニングの現状と療育—難聴児の音楽療法—「スクリーニング後の療育—音楽療法と音源—」2005年7月24日, 東京
安達のどか、坂田英明
- ・第91回日耳鼻埼玉地方部会「著明な両側内耳奇形を有する高度感音難聴児に対する人工内耳術の適応について」2006年0月30日, 埼玉
安達のどか、坂田英明、加我君孝
- ・第108回日本耳鼻咽喉科学会「当科における新生児聴覚スクリーニングで発見された難聴児の病因検索—CT, CMV, Cox26 検査の結果—安達のどか、坂田英明、岡野信

(海外学会)

- ・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: 4-7, 10, 2009, San Diego. CA.

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

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に関する研究

研究分担者 仲野 敦子 千葉県こども病院 耳鼻咽喉科医長

研究要旨

両側性蝸牛神経形成不全症（CND）は、画像診断で難聴の原因として難聴の進行が報告されている。側頭骨 CT から CND と診断した 3 症例の聴力像、言語発達に関して検討した。症例により聴力像は異なり、蝸牛神経形成不全の程度により純音聴力、語音明瞭度が異なることが推測されたが、側頭骨 CT や ABR の結果だけでは言語発達の程度の判断は困難であった。CND と診断した症例では純音聴力検査の結果、他の発達に比較して言語発達が遅れていた。

A. 研究目的

両側性蝸牛神経形成不全症（CND）は、画像診断上両側の蝸牛神経の低形成を認めるもので、側頭骨 CT 上では内耳道狭窄を認める場合と、内耳道狭窄は認めず蝸牛神経管の狭窄のみを認める場合がある。聴力検査の結果では、いわゆる後迷路性難聴の所見となり、純音聴力検以上にことばの聞き取りが悪く、補聴による効果が少ない場合が多く、言語発達に問題が生じやすい。視覚によるコミュニケーションが必要となることもあるが、中には聴覚を活用できている例もある。新生児聴覚スクリーニング（NHS）で早期に難聴が発見され、CND と診断がついた場合、治療方法の選択、療育方法の選択が問題となる。現在 CND と診断されている症例のうち、やや異なる経過を呈している症例から、早期診断時における予後診断の可能性についてについて検討した。

B. 研究方法

側頭骨 CT 上 CND の診断がついた症例のうち、CT 上で明らかに両側内耳道の狭窄を認める 1 例と内耳道狭窄を認めない 2 例（高度難聴例と中等度難聴例）を中心に、聴力像、言語発達を中心に臨床経過と検査データを検討する。

C. 研究結果

症例 1、両側内耳道狭窄例 6 歳（聾学校年長） 男児

NHS 未受診。保護者が音への反応が悪いことに気づき 1 歳 2 ヶ月初診。補聴器を装着し、聾学校で言語訓練を行うが、有意語は少なく、現在聾学校幼稚部年長。

純音聴力検査結果 右裸耳 117.5dB(4 分法)、左裸耳 111.3dB(4 分法)、両耳装用 52.5dB(4 分法)

ABR V 波域値 右 105dBnHL 左 90dBnHL

DPOAE 右異常、左正常パターン

側頭骨 CT 両側内耳道狭窄あり、両側蝸牛神経管狭窄あり

言語検査結果 (6歳2か月実施)

質問応答関係検査(簡易版) 36/83 点(3歳後半レベル)

PVT-R 絵画語彙発達検査 語彙年齢 3歳0ヶ月、評価点1点(遅れている)

読み書きスクリーニング検査

音読 ひらがな1文字 20/20

書取 ひらがな1文字 10/20

症例2、両側蝸牛神経管狭窄例(高度難聴) 4歳(聾学校年中)女兒

NHSでは右pass、左何度もreferの後pass、とのこと。喃語はみられていたが、ことばの遅れがあり、音への反応が悪いために2歳3ヶ月時初診。補聴器を装用し、聾学校で訓練中。現在聾学校幼稚部年中。

純音聴力検査結果 右裸耳96.3dB(4分法)、左裸耳90.0dB(4分法)、両耳装用47.5dB(4分法)

ABR V波域値 右90dBnHL 左90dBnHL 左右ともにIII~V波間延長

DPOAE 右正常、左異常パターン

側頭骨 CT 内耳道狭窄なし、両側蝸牛神経管狭窄あり

言語検査結果 (5歳4か月実施)

質問応答関係検査(簡易版) 45/83 点(3歳後半レベル)

PVT-R 絵画語彙発達検査 語彙年齢 3歳0ヶ月未満、評価点2点(遅れている)

読み書きスクリーニング検査

音読 ひらがな1文字 20/20

書取 ひらがな1文字 14/20

症例3、両側蝸牛神経管狭窄例(中等度難聴)

7歳(普通小学1年) 女兒

NHS未受診 2歳過ぎよりことばの遅れが気になり3歳8カ月初診。補聴器装用し、聾学校で言語訓練を実施、現在は普通小学校1年生。

純音聴力検査結果 右裸耳55.0dB(4分法)、左裸耳82.5dB(4分法)、両耳装用37.5dB(4分法)

語音聴力検査 補聴装用両耳にて最高語音明瞭度 50%(60dB)

ABR 左右ともに波形の分離不良、V波域値 右60dBnHL 左105dBnHL

DPOAE 右一部正常、左正常パターン

側頭骨 CT 内耳道狭窄なし、両側蝸牛神経管狭窄あり

言語検査 予定中

音声のみによる聞き取りには困難があるが、普通小学校での生活が何とか可能な状態である。会話の明瞭度は悪く、聞き慣れた人であれば聞き取れる程度。

図1は両側内耳道狭窄例(症例1)、図2は蝸牛神経管狭小症例(症例2)

D. 考察

蝸牛神経形成不全の診断にはMRIが有効であると思われる。しかし、小児の診断においては、MRI検査は時間の問題から困難な場合が多く、日常診療の場面では側頭骨CTでの診断が必要と考える。側頭骨CTとABR、DPOAEによりCNDの診断は可能と考えられた。

純音聴力検査の結果以上に、語音明瞭度が悪く言語発達の遅れにつながっていたが、画像所見は類似していても、ABRや聴力検査の結果は異なり、臨床経過も異なる症例

があること確認された。小児期に CND の診断となった場合でも、治療や療育方針は画一的にされるべきではなく、個々の症例にとって最良の方法を選択できるような治療方針を作成する必要があると思われた。

E. 結論

CND と診断した症例では純音聴力検査の結果、他の発達に比較して言語発達が遅れていた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

準備中である。

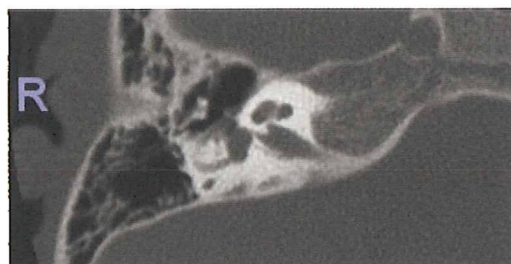
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1



図 2



聴覚障害児の言語発達の概要

分担研究者 城間将江 国際医療福祉大学保健医療学部言語聴覚学科 教授

研究要旨：

聴覚障害児は、知的機能は典型発達と変わらないにも関わらず、聴覚的情報の入力不足のために、二次的障害として言語発達やコミュニケーションの発達が遅れることも少なくない。両側性蝸牛神経形成不全ともなれば、聴覚的情報保障手段は限られており、補聴器や人工内耳の活用も極めて厳しい。このような児に対する評価法や援助のあり方については現在のところ確立された方法はない。今回は、そこへ至る前に、まず聴覚障害児の一般的な言語発達の概要について述べ、今後の方針を考える材料とする。

A. 研究目的

両側性蝸牛神経形成不全をきたす児は極めて限られている。今般その治療指針の確立にあたり、言語聴覚士として、どのような援助ができるか検討する。

B. 研究方法

今回は、まず、聴覚障害児の言語発達上の躓きおよび一般的指導について記述する。

C. 研究結果

聴覚障害児の言語習得における躓き

小児においては、聴覚障害が重度なほど、音声情報を活用した言語習得は困難になるのは周知の通りである。しかし、聴覚や個人の指摘・認知能力の個別要因はさておき、社会環境や言語環境の整備によって言語学習が促進されることも事実であり、多くの難聴児療育・教育に携わる言語聴覚士や教員、そして保護者の影響は大きい。言語の習得速度や習熟度は個人によって差があるが、多くの聴覚障害児が、言語の形式的な側面（語彙論、統語論、音韻論）、内容（意味論）、言語運用（誤用論）で習得が緩やかになりがちである。

具体的には、名詞に比べて、動詞や形容詞・副詞などの状態や程度を表す理解・発話語彙が少ない。通常、小児期の理解語彙は産生語彙の6-8倍くらいはあるというが、聴覚障害があると音声情報が限られていて理解語彙数が少なく、文字からの情報収集がしやすいように意図的に導入していく必要がある。統語（文法）については助詞や助動詞のような機能語の誤用が中学・高校、あるいは

成人期まで続くことがある。音韻的側面においては、聴覚的入力ที่ไม่十分のために発話面に影響が生じ、発音が不明瞭である、イントネーションがモノトーンである、特有なピッチで話す、音韻分解が不十分のために特殊音声（撥音、拗音など）を言い誤る。意味的な側面では、概念形成が希薄であったり、抽象語の学習が困難であったりする。更に語用的側面では、文脈の理解し、状況・場に柔軟に対応できない、などがあげられる。

幼児期から言語環境や社会環境が整えられたこどもと、その環境になかったこどもでは、学童期での教科学習に差が生じると言われている。乳幼児期の豊かなコミュニケーション体験が学童期・青年期で知識を習得するための言語能力を高めることに繋がるため、乳児期からの関わり方が重要になってくる。

言語獲得段階と聴覚障害児の言語獲得上の課題・指導

典型発達を示すこどもは、通常生後数ヶ月で母語を聞き分け、2-3歳頃には文を形成し、5-6歳までには生活言語を習得する。そして、学童期に入る頃には抽象的で複雑な文を理解し、表現できるようになっていく。このような段階性を考慮し、発達相応のことばがけを大人がしていく。以下に、それぞれの言語発達段階における課題と、音声言語を用いた関わり方のベースについて簡単に概括する。

前言語期：乳児期の段階は基本的コミュニケーションの成立時期で、その土台となるのが保護者との愛着関係や共同注視である。コ

コミュニケーションはボールのやりとりに喩えられるが、受け手と投げ手がボールという共通の物を見て、かつ受け手がしっかりとボールをキャッチし、的確に返球しないと交信が途絶えてしまう。このように言語も注意対象を共有し、共感してくれる人との信頼関係を構築することによって、こどもは基本的なやりとりの関係性を学んでいく。聞こえるこどもでも聞こえにくいこどもでも、この関係性は同様に重要である。聞こえにくいこどもに対しては、この関係性を目にみえる形で示していく必要があり、ベビーサインや身振り、ゼスチャーを混ぜながら、音と意味とを結びつけていく。

単語期：通常は1歳の後半から2歳台で、この時期は語彙が爆発的に増えていく時期である。最初の10語くらいは大事で、50語になったあたりから、爆発的に理解語彙が増えていく。物には名称があることを知り、大人の言語行動を音声模倣しながら、動作と意味の統合がなされていく。強制せずに遊びの中で音声模倣を促し、命名の洞察や語彙の増加を確認していく。絵本の読み聞かせは前言語期から大切な物であるが、この時期の絵本は生活に密着したようなもので繰り返し表現があるものを選び、語彙や表現の定着を図る。

文の形成期：2-4歳頃は、最初は単語を羅列しているように思えるが、次第に2-3語文、そして多語文へと、文を構造化していく。これらは生活の中におけるパターン化した表現から、児の生活体験の拡がりとともに表現も多様化し、安定していく。音声言語の獲得を目標にする場合は、聴覚—音声フィードバックの促進をはかり、自分の意思で聞き分けを行って産生に結びつけることができるように、事象や経験を言語によって表現してモデルを示すのが関る大人の役割である。この時期の絵本は、ただ単に場面が展開する本ではなく、物語性のある本へと進めていく。

文章構成期；5-6歳では日本語の基礎的構文構造が完成し、成人の言語の学びが始まっていく段階である。時制、比較、仮定、授受、使役、因果関係などの概念が形成され、文も重文、複文、仮定法、比喻表現と複雑になっていく。また、それらを言語で表現することで論理性を学習していく。この頃の絵本の選択はファンタジー性の高いもので、自分で体験できないようなことを本の中で共有する。文字学習の導入も加えて行う。

談話～学習言語へ：小学校に入学する時期

になると、生活言語から書記言語へ(学習言語)へと移行し、自分の言語行動や体験、周りの事象を口頭または文字で表現できる。具象語から抽象語へ、高頻度語から低頻度語へ、長い構文、論理的な表現などができていくようになってくる。書記言語の学習については個人差が大きく、中学生で助詞の使用を誤る子どもがいる一方で、小説がかけるこどももいて様々である。読み書き能力は語彙力や統語能力にささえられている。特に使役や受動態などの文の読解や聴覚的理解になると小学高学年生でも誤るので、幼児期のコミュニケーション指導を通して他者との関係性を学べるとよいかと思う。

D. 考察

今回は聴覚障害児の言語獲得上の躓きや言語獲得指導の概要について述べたが、今後は、聴覚と他障害を併せ持つこどもの言語獲得や指導方法に関して検討する予定である。特に、両側性蝸牛神経形成不全という特異症例に対する言語評価および指導に関して検討を加えていく予定である。

E. 結論

聴覚障害があると、療育法・教育法を問わずに言語獲得に支障をきたしやすい。しかし言語獲得は人との関係性・相互性の中で育つものであり、大人がその環境を整えてあげることが求められている。各々の発達段階によって到達目標や行動目標、仮定法が異なるが、学習ステップや順序性は典型発達例と同じである。幼児期は特定の言語指導に特化せずにコミュニケーション重視で行うことが重要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1 論文発表：なし
- 2 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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と Auditory Neuropathy (AN)

分担研究者 新正由紀子 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

研究要旨

当院小児難聴外来を受診した先天性両側感音難聴小児 34 例のうち、AN と診断されたのは 1 例であった。この症例には内耳奇形、内耳道の奇形は認められなかった。今後さらなる症例数の蓄積、調査が望まれる。

A. 研究目的

Auditory Neuropathy (AN) はその症状の特異性から、近年世界的に注目されている疾患である。その疾患の病因のひとつとして、蝸牛神経形成不全症が考えられているが、その報告は未だ非常に少ない。当院における AN と蝸牛神経形成不全症との関連を調査し、その特徴を解明する。

B. 研究方法

対象：2009 年 11 月より 2010 年 2 月までに、当院の小児難聴外来に、両側の先天性感音難聴を主訴とし受診した小児。11 月は受診した小児全例の 30 例を調査、12 月以降は初診例の 4 例を対象とした。

方法：対象に対し、問診、一般耳鼻咽喉科検査、聴覚検査（BOA, COR, play audiometry, 純音聴力検査, ABR, DPOAE, ASSR）、画像検査（CT, MRI）を可能な範囲で行い、データを取得した。また、過去に他院で検査歴があれば、そのデータも可能な限り取得し、経過を観察した。
(倫理的面への配慮)

国立病院機構東京医療センター倫理審査委員会の審査を受け、承認を得て、「国立病院機構東京医療センター倫理委員会規定」を遵守して行なった。

C. 研究結果

調査を行った 34 例のうち、画像検査結果が判明したものは 13 例であった。そのうち 12 例は、人工内耳手術を希望したことをきっかけに画像検査を受けていた。

13 例全例が両側高度もしくは重度難聴であった。うち 1 例では、ABR 検査で高音圧

刺激で無反応であるにも関わらず、DPOAE 検査で両耳で反応を認め、AN と診断された。

13 例の画像検査結果は、1 例に両側の内耳奇形、内耳道の狭小化を認めたものの、他の 12 例では両側とも内耳、内耳道とも正常所見であった。AN と診断された例は、内耳、内耳道とも異常所見を認めなかった。

D. 考察

小児、特に乳幼児期に画像診断を行うには、個々の症例の精神発達にもよるが、薬物を用いて鎮静することがほぼ必須である。施設によっては、各部門間の連携が良好で、鎮静が必要な複数の検査を同日に、かつ生後早期に行うことが可能であるようだが、当施設では現時点ではそれは困難な状況である。

それ故に当施設では、両側難聴と診断された全症例に画像検査は実施できていないが、人工内耳手術を希望した症例については必ず画像検査を行っている。今回の調査では、AN と診断された症例に蝸牛神経の形成不全は認めなかった。今後さらに症例の調査を積み重ね、両疾患の関連について調査を続行したいと考えている。

E. 結論

当院小児難聴外来を受診した先天性両側感音難聴小児 34 例のうち、AN と診断されたのは 1 例であった。この症例には内耳奇形、内耳道の奇形は認められなかった。今後さらなる症例数の蓄積、調査が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

- Shinjo Y, Jin Y, Kaga K: Cochlear Implantation for a Child with Auditory Nerve Disease: a Case Report. Neuropathies of the Auditory and

Vestibular Eighth Cranial Nerves. Springer. p. 77-82, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

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-

研究分担者 尾藤誠司 国立病院機構東京医療センター 臨床疫学研究室長
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 「エビデンスに基づく診療ガイドライン」においては、主に現時点までに蓄積された臨床試験や疫学研究の結果を主な根拠とした上で、根拠のレベルを差別化し、そのレベルに応じて推奨ステートメントの推奨度を決めることが主流である。一方、比較的希少な疾患においてはそのような方法でガイドライン等の推奨を作成することは困難である。今回、両側性蝸牛神経形成不全症における診療指針の作成にあたり、「エビデンスに基づく診療ガイドライン」作成において使用しているコンセンサス形成法を一部アレンジし、希少疾患に合わせた形で実施した。高いエビデンスが存在しない前提での問題点と共に、単なる権威的意見の合議以上のコンセンサス形成プロセスを行うための有用性も期待された。

A. 研究目的

「エビデンスに基づく診療ガイドライン」においては、主に現時点までに蓄積された臨床試験や疫学研究の結果を主な根拠とした上で、根拠のレベルを差別化し、そのレベルに応じて推奨ステートメントの推奨度を決めることが主流である。一方、比較的希少な疾患においてはそのような方法でガイドライン等の推奨を作成することは困難である。その主な理由としては、難病等の比較的希少な疾患においては、臨床試験はもとより、数十例程度の比較疫学研究についても実施例が非常に少なく、プロトコルに基づかない数十例の臨床経験を集積し

たケースシリーズ研究や個別の症例報告が実証的根拠の大勢をなしていることにある。そのような領域において、エビデンスに基づく推奨文及び推奨度の設定は極めて困難であり、おそらくほぼすべての項目が推奨度Cのレベル、すなわち、その推奨に従ってもよいが現場でのフレキシブルな判断を重視する、という推奨しかできないこととなる。そこで、今回の両側性蝸牛神経形成不全症における診療指針の作成にあたっては、エビデンスのランク付けを用いずに、専門家の集合による推奨文としながら、より科学的な方法に準拠したコンセンサス形成方法を主任研究者に提案した。

B. 研究方法

先行研究で、われわれはガイドライン推奨度を設定するにあたり、Minds 等で推奨されている手順を踏襲しながらも、エビデンスのレベルと、ガイドライン作成委員による推奨意見の評価を科学的にかけ合わせる方法を用い、潰瘍性大腸炎や緩和ケアにおける鎮静行為等に関するガイドラインの作成に関与した。今回の研究では疫学的なエビデンスのランク付けは行わず、ガイドライン作成委員の中での主観的な推奨文評価を、推奨の主な基準とすることとし、一方で、権威的な意見による他の意見の尊重が軽視されることや、会議等の流れの中で、本来の妥当性を欠く推奨になることを回避するための方法を構築した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者のプライバシー情報を直接扱いものではないため、いわゆる疫学研究の倫理指針の対象外にある研究事業であると考えられる。しかしながら、開発された方法を用いてガイドライン等を作成するにあたり、対象となるガイドライン等作成委員の評価を集計するプロセスが想定される。それらを評価委員同士が閲覧することについては、あらかじめ評価委員に十分な説明を行い、同意を得たうえで行うものとした。また、そのようなプロセスから生成される各種情報が、その途中で外部に漏えいすることがないように配慮を行った。

C. 研究結果

ガイドライン作成委員と協議のうえ、以下の方法を分担研究者として提案した。

- 1 両側性蝸牛神経形成不全症について、診断・検査・治療など、ある程度のカテゴリ別に推奨文作成を最終的に取りまとめる担当者を決定する。
- 2 担当者以外のもも含め、当該疾患に関する臨床判断、臨床行為の推奨について、箇条書きにして推奨文を書き出し、ぷーリングする。その際に、各々の推奨文に、
A. 例外を除いてすべての患者に推奨されるべき行為
B. 行った方がよいと考えられる行為
C. 行ってもよいが、現場での状況を十分加味し、尊重すべき行為
D. 行うべきではない行為
に分類を行う。
- 3 すべての推奨文を各カテゴリ別に集積し、作成委員のすべてに配布する。配布委員はそれぞれの推奨文に対して、それぞれの医療行為がA-Dのどれかについて他の委員とは相談せず、独立に採点を行う。
- 4 採点を終えたのち、それらの評価はガイドライン作成委員長にいったん返信され、委員長はすべての委員の評価を集計する。その後、各推奨について、委員の評価の分布一覧を評価委員に返信する。
- 5 その後、一度会議を行い、分布のばらついたりしたものや、一様に評価が低かったものについての議論を行ったうえで、推奨文の細かい部分についての改編を行う。
- 6 その後もう一度「3-4」の工程を繰り返す。その上で、以下のように推奨度を設定する。
A その項目について、80%以上の委員が「A」とし、かつDがなく、かつCが10%以下であった場合。

B その項目について、Aの基準を満たさないが、80%以上の委員が「B」以上とし、かつDがなく、かつCが10%以下であった場合。

C その項目についてAもしくはBの基準を満たさないが、70%以上の委員が「C」以上の評価であった場合。

D A-Cの基準を満たしていない場合。

D. 考察

両側性蝸牛神経形成不全症のような、比較的希少な疾患を診療ガイドライン作りの対象とした際に、最も懸念されるのは、その道の権威による権威的な意見、もしくは各施設で標準として行われている慣習的な診療行為が臨床の推奨度を支配してしまうことである。担当者の分担執筆のみに基づく診療ガイドラインでは、その危険性が最も高いといえる。権威的意見への収束や、施設の慣習の影響を少なくするために、しばしば合議を重ねることとなるが、会議においても「声の大きい人」の影響や、時間配分の中で意見収束に至らないなど、妥当なコンセンサス形成を会議のみで行うことは妥当な方法であるとはいえない。われわれが先行研究で行っているUCLA式デルファイ変法は、それらの影響を最小限にする有用な方法であるが、9点満点の採点方法や、エビデンスとの関係性などについての理解をガイドライン作成委員が十分に把握しないままコンセンサス形成が行われていく等の問題がある。今回の分担研究では、限られた時間の中で、さらに妥当性の高いコンセンサス形成を行うために、簡便な形式でのコンセンサス形成を行う方法を作成委員長に提案し、一定の理解を得た。

E. 結論

疫学的なエビデンスがほとんど存在しないような疾患領域における診療ガイドラインや治療の指針作りには越えられない問題が残存するが、権威的な視点や施設の中での慣習などによって診療内容が決められていた状況から、徐々に標準診療は偏差されなければならない。そのためには、今回のコンセンサス形成プロセスは有用であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表
特記事項なし
2. 学会発表
特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

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

分担研究者 加我君孝 東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター センター長
研究協力者 竹腰英樹 東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター 医師
主任研究者 松永達雄 東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター 室長

研究要旨： 先天的に左右の内耳も蝸牛神経も全く形成されていないことが側頭骨 CT で明らかとなった1例の、平衡と運動の発達をフォローアップして調べた。頸定は6ヶ月、独立歩行は2歳2ヶ月であった。これまでは内耳と蝸牛神経は形成されていても、半規管機能が失われている症例では頸定も独立歩行も遅れることは知られていたが、本症例のように全く形成されていない場合でもその遅れは同等であることがわかった。

A. 研究目的

小児の内耳・蝸牛神経の低形成例では頸定や独立歩行は遅れることは知られてはきたが、全くの無形成例ではどの程度遅れるかはわかっていない。われわれは CT で左右の内耳も蝸牛神経も前庭神経も無形成の幼小児の1例について、運動と発達がどの程度遅れるか調べる。

B. 研究方法

- 1.側頭高分解 CT と MRI による画像診：内耳・蝸牛神経・前庭神経の形成の有無を調べた。
- 2.半規管機能の評価：回転椅子検査を用い、誘発される前庭眼振を ENG で記録した。
- 3.運動と平衡の発達は、われわれが作成した記録チャートを用いて評価した。
- 4.バランス機能の評価：Romberg 検査、片脚起立検査並びに平均台の歩行で評価した。

（倫理面への配慮）

研究のフィールドと個人についてはわからないように配慮した。

C. 研究結果

- 1.CT と MRI で左右の内耳も蝸牛神経と前庭神経も形成されていないことがわかった。
- 2.回転椅子法による半規管機能検査では、左右の回転とも無反応であった。
- 3.運動と平衡の発達チャートによる評価では、頸定が6ヶ月、独立歩行が2歳2ヶ月で、健常例に比べ著しく遅れていることがわかった。
- 4.バランス機能評価では、平均台歩行は5歳児でも獲得できていなかった。

D. 考察

本症例は左右の内耳も蝸牛神経も前庭神経も全く形成されていない特別な症例であることがわかった。これまで筆者らは先天性難聴児とバランスと運動の発達の遅れについて研究した。回転椅子検査を用いて三半規管機能を調べ、無反応症例では頸定が5～6ヶ月、独立歩行が2歳と著しく遅れることを明らかにした。これらの症例は機能は低下しているが形態学的には内耳も聴神経も形成されている症例であった。本症例は形態学的にも無形成でかつ機

能的にも半規管機能は失われている、完全な無形成、無機能症例である。しかし、運動とバランスの発達は同等であることが判明したので、今後の基準となる重要な1例である。

E. 結論

両側の内耳・蝸牛神経、前庭神経無形成の場合、頸定と独立歩行が著しく遅れるが成長とともに獲得されることがわかった。

F. 危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

加我君孝、金玉蓮、新正由紀子、中村雅子、山嵜達也：残存半規管および耳石器機能と平衡の

発達. JOHNS. 25:55-62, 2009

Jin Y, Shinjo Y, Akamatsu Y, Yamasoba T, Kaga K: Vestibular evoked myogenic potentials of children with inner ear malformations before and after cochlear implant. Acta Otolaryngol 129:1198-1205, 2009

2.学会発表

浅沼聡、安達のどか、井上雄太、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総会. 2009.6.27

田中学、安達のどか、井上雄太、浅沼聡、坂田英明、加我君孝、山嵜達也、浜野晋一郎：先天性高度感音難聴児の乳児期における運動発達. 第4回日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2009.6.28

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsunaga T	Trends in genetic research on auditory neuropathies.	Kaga K, Starr A (Eds).	Neuropathies of the Auditory and Vestibular Eighth Cranial Nerves	Springer	London	2009	43-50

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsunaga T	Value of genetic testing in the otological approach for sensorineural hearing loss.	Keio J Med	58(4)	216-222	2009
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

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Trends in Genetic Research on Auditory Neuropathy

Tatsuo Matsunaga

Summary

Various etiologies of auditory neuropathy (AN) have been reported, including genetic causes. Genes such as *OTOF* and *pejvakin* cause AN without other associated symptoms, that is, nonsyndromic auditory neuropathy. Syndromic AN, in which AN is associated with other related symptoms, has been frequently reported in hereditary neurological disorders such as Charcot–Marie–Tooth disease and mitochondrial disease. In these neurological disorders, specific genes and mutations that are related to AN are being revealed. AN may be caused by dysfunction of synapses in inner hair cells. For an example, function of inner hair cells is impaired but that of spiral ganglion cells is maintained in knockout mice of the *OTOF* gene. This finding implies that surgery for cochlear implants may be indicated in patients with AN caused by *OTOF* gene mutations because the spiral ganglion cells are preserved.

Key words Auditory neuropathy, Cochlea, Spiral ganglion, Hereditary hearing loss, Genetic test

History of Genetic Research on Auditory Neuropathy

Auditory neuropathy (AN) is a novel clinical concept of auditory disorder that is distinguished from general sensorineural hearing loss and is characterized by audiological test results indicating normal function of outer hair cells and impairment of auditory neurons [1,2]. Various causes have been reported for AN. In approximately half of AN patients, hearing loss is syndromic as a part of symptoms associated with known causes such as hyperbilirubinemia, anoxia, viral infection, high

Laboratory of Auditory Disorders, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-8902, Japan

Table 1. Genetic causes related to nonsyndromic auditory neuropathy (AN)

Autosomal recessive	<i>OTOF</i> <i>Pejvakin</i> <i>GJB2</i>
Autosomal dominant	AUNA1 locus (13q14–21)
X related	AUNX1 locus (Xq23–27.3)
Mitochondrial	T1095C in12S ribosomal RNA

fever, hereditary neurological disorders, and immunological disorders [3]. In the other half, hearing loss is nonsyndromic, that is, the symptom is isolated. In some of the latter patients, autosomal recessive inheritance has been noted. Recently, *OTOF* gene mutations were found as the cause of such autosomal recessive nonsyndromic AN [4]. Then, various mutations, genes, or loci such as the *pejvakin* gene [5], *GJB2* gene, T1095C mutation in mitochondrial 12S ribosomal RNA gene, and AUNA1 locus (13q14–21), were also found to be related to nonsyndromic AN (Table 1).

Some types of hereditary neurological disorders are known to be associated with AN, and these include Charcot–Marie–Tooth disease, Friedreich’s ataxia, Refsum syndrome, Mohr–Tranebjaerg syndrome, mitochondrial disease, and autosomal dominant optic atrophy (ADOA). Recent progress in genetics has changed the classification of these neurological disorders. Details about subtypes of neurological disorders in association with AN are now becoming clear. As an instance, *peripheral myelin protein 22 (PMP22)*, *myelin protein zero (MPZ)*, *gap junction protein beta-1 (GJB1)*, *early growth response 2 (EGR2)*, and *N-myc downstream regulated gene (NDRG1)* were found as the genes causing Charcot–Marie–Tooth disease [6]. *PMP22*, *MPZ*, and *NDRG1*, at least, have been reported to be associated with AN.

Epidemiology of Genetic AN

The prevalence of AN in children with severe or profound hearing loss has been reported to be 7% to 15%. AN occurs in bilateral ears in most patients. According to a study about the causes of AN, 42% of patients are associated with hereditary neurological disorders, 10% with toxic, metabolic, immunological, and infectious causes (anoxia, hyperbilirubinemia, drug reaction, demyelination, viral infection), and 48% with no known causes [3]. Many nonsyndromic AN cases with no known causes probably have a genetic basis. The inheritance pattern of such AN is mostly sporadic or autosomal recessive [4], rarely X-linked or autosomal dominant.

Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment for Genetic AN

Pathophysiology

Because AN is diagnosed on the basis of audiological test results showing normal function of outer hair cells and impairment of auditory neurons, the pathophysiology of AN may be impairment of synapses in inner hair cells, auditory neurons, or both. In addition, impairment of central auditory pathways may be associated with such disorders. Hearing loss caused by impairment of inner hair cells is not compatible with the term “auditory neuropathy.” However, impairment of inner hair cells is usually referred to as auditory neuropathy because current clinical tests cannot discriminate impairment of synapses in inner hair cells and auditory neurons.

Among nonsyndromic AN, some mutations in the *OTOF* gene cause impairment of inner hair cells [7], some mutations in the pejvakin gene may cause impairment of the organ of Corti and peripheral and central auditory neurons [5], and some mutations in the *GJB2* gene may cause impairment of inner hair cells and nerve endings beneath the hair cells. Among syndromic AN, studies on temporal bones from Friedreich’s ataxia and Charcot–Marie–Tooth disease showed degeneration of spiral ganglion cells with or without degeneration of inner hair cells and demyelination of auditory neurons. A recent study on the temporal bones from an AN patient having a mutation in the *MPZ* gene revealed prominent loss of spiral ganglion cells and auditory neurons, and incomplete remyelination, as well as almost normal inner and outer hair cells. In this patient, detailed audiological evaluation demonstrated that hearing loss is mainly caused by decreased auditory input through a diminished number of auditory neurons [8].

Diagnosis

In clinical diagnosis of genetic AN, patients first undergo audiological evaluation to detect AN, followed by otological, genetic, and neurological evaluation of the etiology of AN. For audiological evaluation, diagnosis of sensorineural hearing loss is made by pure tone audiometry. A loss of speech comprehension that is out of proportion with pure tone hearing thresholds raises a suspicion of AN. Identification of preserved outer hair cell function by transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) or distortion product otoacoustic emissions (DPOAE), and confirmation of absent or prominently abnormal auditory brainstem response (ABR), lead to the diagnosis of AN. For diagnosis of etiology, patients or parents of AN children are first carefully asked about nongenetic factors, that is, risk factors during pregnancy, delivery, and neonatal and infantile periods such as anoxia, hyperbilirubinemia, prematurity, low birth weight, use of drugs, demyelinating disorders, or viral infection. Then, hereditary neurological disorders such as Charcot–Marie–Tooth disease,