

201024244A

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サブタイプ分類に基づく診療指針の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松 永 達 雄

平成 23 (2011) 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サブタイプ分類に基づく診療指針の確立 … 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聴覚検査所見の特徴 …… 16
泰地 秀信
2. 蝸牛神経形成不全に伴う内耳奇形の検討 …… 20
守本 倫子
3. 骨性蝸牛神経管の狭小のない蝸牛神経形成不全症 …… 25
坂田 英明
4. 高度難聴を呈さない蝸牛神経形成不全症例の検討 …… 28
浅沼 聡
5. 両側性蝸牛神経形成不全症のサブタイプ分類に基づく診療指針の確立 31
仲野 敦子
6. 内耳奇形と聴力 …… 33
高木 明
7. 両側蝸牛神経管狭窄を示しABR・ASSRと自覚的聴力検査閾値に乖離を示した
PCWH疑い例の長期聴力経過 …… 40
阪本 浩一
8. 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 …… 45
大津 雅秀
9. 両側性蝸牛神経形成不全症の3症例に関する研究 …… 48
南 修司郎

10. 難病、もしくは稀少疾患におけるリスク要因の疫学的記述、もしくは 分析方法に関する研究：研究基盤を中心に	51
尾藤 誠司	
11. 蝸牛神経管の狭窄、低形成、無形成幼小児例の頸定と独歩の獲得に ついて	54
加我 君孝	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	58
IV. 研究成果の刊行物・別刷	59

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サブタイプ分類に基づく診療指針の確立

研究代表者 松永 達雄 国立病院機構東京医療センター
臨床研究センター聴覚障害研究室長

研究要旨

蝸牛神経形成不全症(Cochlear Nerve Aplasia: CNA)は蝸牛神経発生障害による先天性高度難聴である。両側性 CNA 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。言語発達に与える影響が大きい。これまでわが国の報告例は極めて少なく、標準的診療も確立されていない。小児難聴の治療困難例における本症の重要性は高いことから、これまで未知であった日本人両側性 CNA のサブタイプを解明し、診療に直結する診療指針を確立する必要がある。

本研究では、平成 21 年度より厚生労働科学研究として開始された本症に関するこれまで研究成果を進展させ、1) 画像検査に基づいたサブタイプ分類とその頻度および臨床的特徴の解明、2) 遺伝的背景の解明と遺伝カウンセリングへの活用、3) サブタイプ別診療指針の確立、の 3 点を目的とする。

まず、サブタイプ分類の臨床的特徴を解明するためのケースコントロール研究および遺伝的背景を解明するためのケースコントロール研究を実施、データベースを構築、これを基に遺伝子診断も含めた診療指針を完成する研究計画とした。

現在までに得られた結果は、CNA123 例 171 耳（このうち両側性は 48 例）まで登録と検討が進み、小児難聴では蝸牛神経管狭窄が 9.1%、内耳道狭窄が 5.8%で認められ、蝸牛神経管狭窄の 5-8%が両側性であり、24-57%で内耳道狭窄を合併し、両側性 CNA の 50-90%で内耳奇形を合併することが判明した。日本での CNA 画像診断の現況から、わが国のサブタイプ分類は CT で蝸牛神経管狭窄、内耳道狭窄、内耳奇形を評価するのが実際的と考えられた。これに加えて臨床症状、特に合併症による症候群性と非症候群性の鑑別および症候群の診断、そして遺伝子診断結果を基にサブタイプ分類することで、より適正な診療方針を決めることが可能となることが示された。各サブタイプの聴覚、治療に対する効果、遺伝的背景の解析結果も集積された。これらの結果を基にした両側性 CNA の診療指針の作成をインターネットに立ち上げた専用ホームページで全員が内容を共有・意見交換の上で開始された。

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	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科	医長	鈴木直大 (研究協力者)
守本倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科	医師	照屋英子 (研究協力者)
坂田英明	目白大学言語聴覚学科 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科	教授	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
浅沼聡	埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科	医長	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
仲野敦子	千葉県こども病院耳鼻咽喉科	医長	
高木明	静岡県立総合病院耳鼻咽喉科	副院長	
阪本浩一	兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科	部長	
大津雅秀	兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科	部長	
南修司郎	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター	医師	
尾藤誠司	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター	室長	
加我君孝	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター	名誉センター長	
安達のか(研究協力者)	埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科	医員	
務台英樹(研究協力者)	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	

A. 研究目的

蝸牛神経形成不全症 (Cochlear Nerve Aplasia: CNA) 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。先天性高度難聴は出生 1000 人に 1-2 人に認められ、その 5-15% が本症であることが近年明らかになった。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が、特に両側性 CNA では補聴器の効果が期待できず、先進的な高度難聴の治療手段である人工内耳も他の難聴と比較して効果が低いため、言語発達に与える影響が大きい。CNA は MRI 検査技術の改良により 1997 年に確立した疾患概念であり、国内ではこれまで少数例の症例報告があるのみで、サブタイプ分類と診療指針が確立されていないが、CT・MRI 画像の特徴により補聴器、人工内耳の効果が異なるという海外の報告がある。このためわが国の両側性 CNA のサブタイプと臨床的特徴を体系的に解明して診療指針を確立する必要性が高い。また、症候群性 CNA では数種類の原因遺伝子が同定されており、遺伝子診断と遺伝カウンセリングの実施が本症の診療の向上に重要となっている。非症候群性 CNA ではまだ原因遺伝子が同定されていないため、その探索も重要である。このように両側性 CNA は小児の発達に与える影響の重大性にもかかわらず、新しい疾患概念であるためにまだ標準的診療が定まっておらず、本症に対する適正な診療を今後国

内で普及するために、診療指針を至急に確立する必要がある。

本研究では、我々が 21 年度より厚生労働科学研究として行った本症に関する成果を進展させて、1) 画像検査に基づいたサブタイプ分類とその頻度および臨床的特徴の解明、2) 遺伝的背景の解明と遺伝カウンセリングへの活用、3) サブタイプ別診療指針の確立の 3 点を目的とする。これにより補聴器および人工内耳の良好な効果が予測される場合にはその治療を速やかに実施し、不良な効果が予測される場合には、手話や指文字、あるいは意味を重視した別のリハビリテーションを早期に選択可能となる。また、遺伝子診断を導入することで、より正確なサブタイプ分類と適正な遺伝カウンセリングが可能となり、病態の本質的理解が進む。

B. 研究方法

①画像検査に基づいたサブタイプ分類とその頻度および臨床的特徴の解明

研究デザイン：ケースコントロール研究
観察項目：

1) 蝸牛神経形成不全症のサブタイプの決定とその頻度と聴覚機能の特徴の解明

アウトカム：聴覚機能検査所見

説明因子：画像検査に基づく蝸牛神経形成不全のサブタイプ

調節因子：年令、難聴診断年令、精神発達遅滞の有無と程度、合併症

2) サブタイプ別の各種治療方法の言語発達効果

アウトカム：各治療方法による聴覚回

復および言語発達効果

説明因子：画像検査に基づく蝸牛神経形成不全のサブタイプ、聴覚機能検査所見

調節因子：年齢、難聴診断年齢、精神発達遅滞の有無と程度、合併症、言語聴覚リハビリテーションの環境

測定方法：

問診、一般身体検査、一般耳鼻咽喉科検査、神経学的検査、聴覚検査、前庭機能検査、画像検査、言語発達評価を、あらかじめ定めた共通のフォーマットに従って、各分担研究者が患者の診察時に実施、あるいは過去の診療記録を検索した。

データの解析方法：

両側性蝸牛神経形成不全症と診断された患者の画像検査結果よりサブタイプを決定し、頻度を明らかにし、それぞれの聴覚機能の特徴と補聴器、人工内耳、その他の治療方法による効果を比較検討した。

②両側性蝸牛神経形成不全症の原因遺伝子の同定と遺伝カウンセリングへの活用

両側性蝸牛神経形成不全症の患者から遺伝子解析の同意を得てDNAを採取し、まず既知の代表的な非症候群性難聴遺伝子に変異がないことを確認した。次いで両側性蝸牛神経形成不全症との関連が知られている症候群性難聴の原因遺伝子を解析した。遺伝子解析の結果を基に遺伝カウンセリングを実施して、その効果を評価して

適正な活用方法を定めた。

(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

現時点までに検討されたCNAは両側性は48例、一側性は75例であり、計123例171耳であった。また、難聴以外に症状がない非症候群性が93例、難聴以外にも症状がある症候群性が30例であった。両側性CNAでは非症候群性が23例、症候群性が25例であり、一側性CNAでは非症候群性が70例、症候群性が5例であった。症候群はBOR症候群10例、CHARGE症候群6例、Pendred症候群6例、ダウン症候群3例、精神発達遅滞3例、優性遺伝性視神経萎縮1例、I型耳・口蓋・指症候群1例であった。

CNAの画像診断はCTが第一選択であり、208耳の検討では蝸牛神経管狭窄が9.1%、内耳道狭窄が5.8%で認められた。蝸牛神経管狭窄の5-8%が両側性であり、24-57%で内耳道狭窄を合併し、両側性CNAの50-90%で内耳奇形を合併した。MRIはごく一部の症例で行われるのみであり、わが国のCNAのサブタイプ分類はCTで蝸牛神

経管狭窄、内耳道狭窄、内耳奇形を評価するのが実際的と考えられた。各サブタイプの聴覚言語の特徴は、蝸牛神経管狭窄では高度難聴が最多、次いで中等度難聴、軽度難聴はごく少数であり、内耳道狭窄の合併症例はほぼ全例が高度難聴であった。CNAの27-50%でAuditory Neuropathyの聴覚所見を呈し、軽-中等度難聴症例ではほぼ全例が後迷路性難聴の聴覚所見を呈した。後迷路性難聴でも補聴器による聴覚リハビリテーションが有効であり、高度難聴に対する人工内耳手術の効果は緩徐であるが確実に聞き取りと発音の向上が認められた。CHARGE症候群10例中6例で両側性CNAを認め、聴覚言語リハビリテーション効果は不良であった。BOR症候群では16例中6例で両側性、3例で一側性にCNAを認め、聴覚言語リハビリテーション効果は良好であった。

遺伝子解析は25例で実施され、BOR症候群でEYA1遺伝子、Pendred症候群でSLC26A4遺伝子、優性遺伝性視神経萎縮でOPA1遺伝子に変異が同定され、個別の説明資料を用いた遺伝カウンセリングが行われ、全例で満足のいく理解を得られた。

現在、以上の成果を基にインターネットにCNA診療指針作成のための専用ホームページを立ち上げて、全班員がリアルタイムに内容を共有・意見交換の上で作成を進めている。

D. 考察

両側性CNAでは非症候群性が23例、症候群性が25例であり、一側性CNAでは非症候群性が70例、症候群性が5例であったのと比べると、症候群性の頻度が著しく高いことが判明した。このことは両側性CNAが診断された難聴児では症候群性難聴である可能性が高いことを示しており、もし難聴以外の症状が診断されていない場合には、見過ごされていないことを十分確認する必要がある。一方、一側性CNAでは非症候群性である可能性が高いが、稀に症候群性である場合もあるので念のため難聴以外の症状を確認することが望ましい。CNAを伴う症候群は様々であるが、頻度の高い疾患はBOR症候群、CHARGE症候群、Pendred症候群であり、これらの症候群に伴う難聴ではCNAを疑う必要がある。CNAによる難聴では、補聴器や人工内耳による聴覚リハビリテーション効果が低いことから、CNAの診断は治療方法の選択において重要である。

わが国のCNAの画像診断の現況から、CNAのサブタイプ分類はCTで蝸牛神経管狭窄、内耳道狭窄、内耳奇形を評価するのが実際的と考えられた。今回の検討で各サブタイプの聴覚の特徴が明らかになったことで、聴覚リハビリテーションの方法の選択や言語訓練の見通しがより適正にできると考えられる。また、CNAに対する人工内耳はCNAでない難聴と比べて効

果が低い可能性が高いため、適応を慎重選ぶ必要がある。しかし、補聴器よりも効果が高い場合もあることから、難聴児の両親に対して補聴器の効果の評価と人工内耳の成功の可能性について十分に説明して、了承を得られた場合には適応となりうると考える。症候群性 CNA では CHARGE 症候群では言語発達は総じて不良であるが、BOR 症候群では総じて良好であった。これは CHARGE 症候群では大多数で精神発達遅滞を合併しており、BOR 症候群では合併がないためと考えられた。

遺伝子解析では症候群性 CNA において各症候群の原因遺伝子が同定された。遺伝子診断は、両親の難聴に対する理解を促進するとともに、より適正な診療内容の選択や遺伝カウンセリングを可能とする。実際に遺伝カウンセリングを受けた難聴児の両親の満足度も高かった。このため CNA に対する遺伝子診断は難聴児の言語発達を促進する点においても有効であると考えられる。今回は検討されなかったが CHARGE 症候群における CHD7 遺伝子変異も知られており、本遺伝子解析を加えることでより多くの症候群性 CNA の遺伝子診断が可能となることから解析を加えるべき遺伝子と考える。

E. 結論

日本での CNA 画像診断の現況から、わが国のサブタイプ分類は CT で蝸牛神経管狭窄、内耳道狭窄、内耳奇形を

評価するのが実際的と考えられた。これに加えて臨床症状、特に合併症による症候群性と非症候群性の鑑別および症候群の診断、そして遺伝子診断結果を基にサブタイプ分類することで、より適正な診療方針を決めることが可能となることが示された。本年度の検討により得られた各サブタイプの聴覚、治療に対する効果、遺伝的背景の知見から両側性 CNA の診療指針の作成が可能となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mizutari K, Matsunaga T, Inoue Y, Kaneko H, Yagi H, Namba K, Shimizu S, Kaga K, Ogawa K

Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation of the gene OPA1.

J Neurol Sci 2010 ; 293 : 23-28

Fujinami Y, Mutai H, Kamiya K, Mizutari K, Fujii M, Matsunaga T

CHOP expression precedes degeneration of fibrocytes in a rat model of acute cochlear mitochondrial dysfunction
Neurochem Int 2010;56(3):487-494

Mizutari K, Fujioka M, Nakagawa S, Fujii M, Ogawa K, Matsunaga T

Balance dysfunction resulting from

acute inner ear energy failure is caused primarily by vestibular hair cell damage.

J Neurosci Res 2010;88(6):1262-1272

Sun G, Fujii M, Sonoda A, Tokumaru Y, Matsunaga T, Habu N

Identification of stem-like cells in head and neck cancer cell lines.

Anticancer Research 2010;30:2005-2010

Cui Y, Sun GW, Yamashita D, Kanzaki S, Matsunaga T, Fujii M, Kaga K, Ogawa K

Acoustic overstimulation-induced apoptosis in fibrocytes of the cochlear spiral limbus of mice.

Eur Arch Otorhinolaryngol 2011

Jan . [Epub ahead of print]

岡本康秀、松永達雄、泰地秀信、守本倫子、坂田英明、安達のどか、貫野彩子、山口聡子、仲野敦子、高木明、加我 君孝、小川郁

前庭水管拡大症の確実例とボーダーライン例の SLC26A4 遺伝子変異および臨床所見の特徴

Audiology Japan 2010;53(2):164-170

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 2010;53(1):76-83

松永達雄

若い頃から難聴で補聴器を使っていますが、子どもに遺伝しますか？

JOHNS 2010;26(9):1260-1261

進藤彰人、松永達雄

BCPPV 以外で、メニエール病、前庭神経炎、突発性難聴などの回転性めまいを生じる耳鼻科的疾患について、ジェネラリストが知っておくべきこと

JIM 2010;20(12):932-935

松永達雄

遺伝性難聴と遺伝カウンセリング

よくわかる聴覚障害—難聴と耳鳴のすべて— 2010: 344-348

松永達雄 (監修)

平衡感覚を取り戻す人工内耳

日経サイエンス 2010;40(8):80-84

松永達雄

遺伝性感音難聴の研究

オーディオインフォ 補聴器専門誌

2010;(8):17-19

2. 学会発表

Mutai H, Nakagawa S, Namba K, Fujii M, Matsunaga T

Expression of DNA methyltransferases in developing auditory epithelium and possible role in auditory function
34 th annual midwinter research meeting of ARO

2011 年 2 月 19-23 日

Baltimore, Maryland, USA

Yamashita D, Matsunaga T, Fujita T,
Hasegawa S, Nibu K

Neuroprotective effects of SA4503
against noise-induced hearing loss
34 th annual midwinter research
meeting of ARO

2011年2月19-23日

Baltimore, Maryland, USA

竹腰英樹、新正由紀子、松永達雄、加我
君孝、工藤典代

新生児期に Auditory Neuropathy が疑わ
れ発達とともに異なる検査所見に変化し
た2例

第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術
講演会

2010年5月20-22日

仙台市

山下大介、松永達雄、藤田岳、長谷川信
吾、丹生健一

音響外傷性難聴に対する SA4503 の内耳
防御機能

第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術
講演会

2010年5月20-22日

仙台市

徳丸裕、藤井正人、羽生昇、矢島陽子、
進藤彰人、松崎佐栄子、竹腰英樹、松永
達雄、角田晃一、加我君孝

頭頸部癌における p53disruptive

mutation の検出とその意義

第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術
講演会

2010年5月20-22日

仙台市

松永達雄、加我君孝、竹腰英樹、泰地秀
信、守本倫子、仲野敦子、新谷朋子、増
田佐和子

日本の小児 Auditory Neuropathy サブタ
イプと臨床的特徴

第5回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学
術講演会

2010年6月26-27日

札幌市

難波一徳、務台英樹、橋本省、加我君孝、
藤井正人、松永達雄

新規変異型 KCNQ4 蛋白質の立体構造情報
による感音性難聴の検証

第20回日本耳科学会総会・学術講演会

2010年10月7-9日

松山市

守本倫子、松永達雄、本村朋子、泰地秀
信

BOR 症候群における聴力低下と前庭水管
拡大との関連

第20回日本耳科学会総会・学術講演会

2010年10月7-9日

松山市

仲野敦子、有本友季子、大熊雄介、松永
達雄、工藤典代

Auditory Neuropathy が疑われ難聴遺伝子解析を行った症例の検討
第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会
2010 年 10 月 7-9 日
松山市

松永達雄、加我君孝、務台英樹、泰地秀信、守本倫子、新正由紀子、武腰英樹、仲野敦子、新谷朋子、難波一徳、増田佐和子、新田清一
日本人小児 Auditory Neuropathy の遺伝的要因の解明
第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会
2010 年 10 月 7-9 日
松山市

岡本康秀、松永達雄、泰地秀信、守本倫子、貫野彩子、山口聡子、仲野敦子、高木明、増田佐和子、加我君孝、小川郁
SLC26A4 遺伝子変異陽性症例の側頭骨 CT における前庭水管の形態
第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会
2010 年 10 月 7-9 日
松山市

大熊雄介、仲野敦子、有本有紀子、松永達雄、工藤典代
乳児期に難聴が進行したと思われる GJB2 遺伝子変異症例の検討
第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会
2010 年 10 月 7-9 日
松山市

務台英樹、藤井正人、松永達雄

聴覚発達・老化と関連する DNA メチル化修飾とメチル化酵素 Dnmt3a/3b の発現
第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会
2010 年 10 月 7-9 日
松山市

小淵千絵、原島恒夫、木暮由季、松永達雄
学童期の Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSND) 症例のコミュニケーション発達に関する一考察
第 55 回日本音声言語医学会総会・学術講演会
2010 年 10 月 14-15 日
東京都

松永達雄、國島伸治、務台英樹、難波一徳、加我君孝
日本人小児 Auditory Neuropathy における OTOF 遺伝子解析と治療法選択
第 55 回日本人類遺伝学会
2010 年 10 月 27-30 日
さいたま市

大原卓哉、本村朋子、守本倫子、泰地秀信、松永達雄
OTOF 遺伝子変異を認める Auditory Neuropathy Spectrum Disorder の乳幼児例における人工内耳装用効果
第 55 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
2010 年 11 月 11-12 日
奈良市

増田佐和子、臼井智子、鶴岡弘美、石川

和代、松永達雄
NOG 遺伝子変異による近位指節癒合症を
伴う伝音性難聴を呈した SYM1 の 1 家系
第 55 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
2010 年 11 月 11-12 日
奈良市

仲野敦子、有本友季子、大熊雄介、松永
達雄、工藤典代
Auditory Neuropathy が疑われた小児難
聴症例の検討
第 55 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
2010 年 11 月 11-12 日
奈良市

南修司郎、加我君孝、竹腰英樹、松永達
雄、徳丸裕、進藤彰人、松崎佐栄子、
田中翔子、角田晃一、藤井正人
アブミ骨固着症を合併した
Beckwith-Wiedemann 症候群の 1 例
日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会
第 190 回学術講演会
2010 年 11 月 13 日
東京都

難波一徳、務台英樹、金子寛生、橋本省、
加我君孝、藤井正人、松永達雄
新規変異型 KCNQ4 蛋白質の立体構造情報
による感音性難聴の究明
第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回
日本生化学会大会合同大会
2010 年 12 月 7-10 日
神戸市

進藤彰人、徳丸裕、南修司郎、松崎佐栄
子、田中翔子、松永達雄、角田晃一、藤
井正人、加我君孝
長期経過後に頬部に転移した嗅神経芽細
胞腫の 1 例
日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会第
191 回学術講演会
2011 年 3 月 11 日
東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

務台英樹、藤井正人、松永達雄
特願 2011-7581
難聴疾患の予防又は治療剤

財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
2011年1月18日

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

II. 分担研究報告

蝸牛神経低形成の小児例における聴覚検査所見の特徴

研究分担者 泰地 秀信 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科医長

研究要旨

蝸牛神経の欠損/低形成例において聴覚所見を検討し、一側性の場合には半数近くが内耳機能正常と推定された。聴力が残存している例でも ABR や語音聴力検査からは後迷路性障害の所見が認められた。両側性でかつ重度難聴の場合、蝸牛神経機能が残存していると推定されれば人工内耳を考慮してよいものと思われる。

A. 研究目的

以前に守本らは一側性高度難聴において MRI での検討を行い、かなりの割合で蝸牛神経欠損あるいは低形成がみられることを示した (Otol Jpn 19: 41-48, 2009)。しかしその後の検討では蝸牛神経低形成では聴力が比較的良好なことがあり、その場合は後迷路性難聴の特徴を示していたので、その特徴につき検討を行った。

B. 研究方法

2008 年 5 月～2010 年 12 月に国立成育医療研究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た例で、合併疾患や重複障害を認めなかった 23 例について検討した。これらは守本ら (Otol Jpn 19: 41-48, 2009) が報告した 14 例より後の症例である。主に行動聴力検査、純音聴力検査、語音聴力検査、DPOAE、ABR の結果を対比検討した。ABR は日本光電 MEB-2204 (Neuropack) により測定した。OAE analyzer ER-32 (Grason-Stadler 社製)

または IL0292 (Otodynamics 社製) を用いて DPOAE を記録した。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 20 年厚生労働省告示第 415 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および対象者よりインフォームドコンセントを文書で得て実施した。

C. 研究結果

23 例の内訳は一側性が 19 例、両側性が 4 例である。性別は男児 10 例、女児 13 例であった。一側性の場合には右 13 例、左 6 例で、従来指摘されている通りに右側が多かった。

全例に DPOAE 検査を行い、一側性では

13 耳中 6 耳、両側性では 8 耳中 1 耳で DPOAE が検出された。DPOAE が検出される例が聴力良好とは限らず、一側性で DPOAE が検出された 6 耳のうち 5 耳は 90dB 以上の難聴がみられた。

蝸牛神経の欠損/低形成がみられた耳には内耳道狭窄や半規管形成不全を伴うものがあつた。また 2 耳に重複内耳道が認められた。

ABR は一側性 12 例、両側性 4 例(全例)に行い、両側性のうち 3 例は click 105 dBnHL にて無反応、1 例は両側とも閾値が 100 dBnHL であつた。一側性では 9 例が無反応であつたが、3 例で反応が検出され、閾値は 70, 90, 30 dBnHL であつた。ABR 閾値が 70, 90 dBnHL の例では、純音聴力検査での会話域平均聴力レベルがそれぞれ 41, 29 dB で、乖離がみられた。閾値は 30 dBnHL の例は 2 歳のため左右別の行動聴力検査が行えていないが、ABR の波形をみると蝸牛神経の欠損/低形成側では V 波潜時が著明に延長していた。

純音聴力検査を一側性 14 例、両側性 2 例に行った。患側の会話域平均聴力レベルが 60dB 以下であつたのは一側性 5 例、両側性 1 例 1 耳であつた。一側性で平均聴力レベルが 60dB 以下の例の重ね合わせオーディオグラムを図 1 に示す。オーディオグラムでは高音域が低下している例が多いが、低音障害型も 1 例みられた。

一側性の 4 例に左右別の語音聴力検査を行った。

症例	平均聴力	最高語音明瞭度
1	41 (dB)	25 (%)
2	29	60
3	58	70
4	38	90

上に患側の平均聴力レベルと最高語音明瞭度の関係を示すが、症例 1~3 では純音聴力レベルに比し語音了解度が不良であつた。症例 4 では語音了解度が 90% となつたが、語音明瞭度曲線で著しい roll over がみられ、語音明瞭度は 50dB のとき 90% であつたものが 90dB では 60% となつた。

また、両側性の 1 例については、ASSR 閾値は両側とも 120 dBHL であつたが、補聴器装用で ASSR 閾値が両側とも 70-90 dBHL であるので、蝸牛神経機能は残存しているものと考えて十分なインフォームドコンセントの後に人工内耳埋込術を行った。術後の音反応は良好である。

D. 考察

蝸牛神経の欠損/低形成は難聴精査で CT/MRI を行うとかなりの頻度で認められるが、今回はその聴覚所見を検討した。

DPOAE は一側性の半数近くに検出され、内耳機能が正常であるものと推定された。DPOAE の反応が不良な例については、蝸牛神経の欠損/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ことが考えられた。

ABR でV波が検出された例があるが、純音聴力に比べ閾値は上昇していた。また ABR 閾値が正常な例でも V 波潜時の著明な延長がみられ、いずれも後迷路性障害を示唆するものと考えられた。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 の異常がみられる。

語音聴力検査でも同様に純音聴力に比しての低下や著しい roll over がみられ、後迷路性障害の所見であった。

CT 検査にて 2 例に重複内耳道が認められたが、重複内耳道は蝸牛神経の欠損/低形成を伴うとされる病態である。

蝸牛神経の欠損/低形成例は人工内耳手術の適応ではないとされているが、聴力が残存している例では人工内耳の効果が期待できるものと思われる。当院でも 1 例に人工内耳埋込術を行ったので、引き続き聴覚の活用や言語発達につき経過をみていく予定である。

E. 結論

蝸牛神経の欠損/低形成例において聴覚所見を検討し、一側性の場合には半数近くが内耳機能正常と推定された。聴力が残存している例でも ABR や語音聴力検査からは後迷路性障害の所見が認められた。両側性でかつ重度難聴の場合、蝸牛神経機能が残存していると推定されれば人工内耳を考慮してよいものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

泰地秀信、守本倫子、松永達雄: Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における ASSR 閾値. *Audiology Japan* 53 : 76-83, 2010

泰地秀信: 耳音響放射. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 82 (5「耳鼻咽喉科・頭頸部外科の検査法マニュアル」): 49-55, 2010

泰地秀信: 中耳奇形. よくわかる聴覚障害-難聴と耳鳴のすべて-, 小川郁編, 永井書店 p124-129, 2010

泰地秀信: 中耳炎、副鼻腔炎. ナースのための小児感染症-予防と対策-, 国立成育医療研究センター編, 中山書店 p63-67, 2010

泰地秀信: 幼小児の伝音難聴はどうやって診断するのか? *JOHNS* 26: 1023-1027, 2010

泰地秀信: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版 今日の治療指針 2011, 山口徹ほか編, 医学書院 p1893-1897, 2011

2. 学会発表

泰地秀信、守本倫子、本村朋子: Auditory neuropathy spectrum disorder 例における ASSR 閾値 第 111 回日本耳鼻咽喉科学

会, 2010. 5. 20 (仙台)

中原奈々、泰地秀信、守本倫子、本村朋子、小川郁：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。第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 21 (仙台)

大原卓哉、本村朋子、守本倫子、泰地秀信：OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児

例における人工内耳装用効果。第 55 回日本聴覚医学会, 2010. 11. 11 (奈良)
泰地秀信、守本倫子、本村朋子、大原卓哉：DP Growth 検査による内耳機能の評価。第 55 回日本聴覚医学会, 2010. 11. 12 (奈良)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

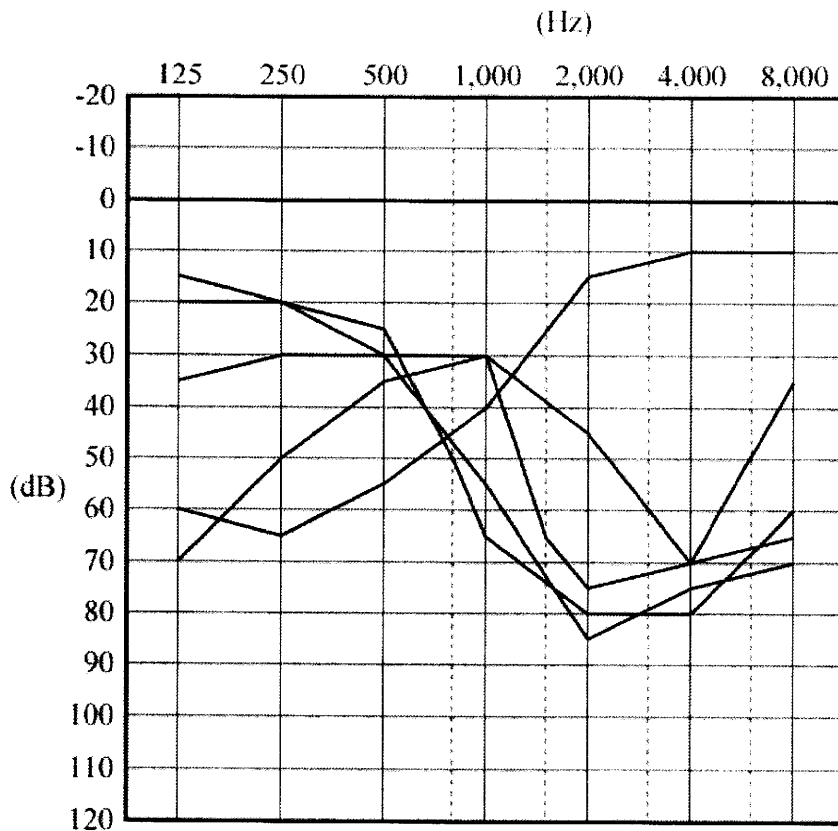


図 1 一側性の蝸牛神経低形成 5 例のオーゾグラム

蝸牛神経形成不全に伴う内耳奇形の検討

研究分担者 守本倫子 国立成育医療センター耳鼻咽喉科

研究要旨

両側蝸牛神経低形成症例 11 例（3 歳-10 歳）について、臨床所見、画像所見および問題点について検討を行った。

①CHARGE 症候群、21 トリソミーなどの症候群性が 7 例、中枢神経疾患、視力異常などを伴っている例が多い。精神発達遅滞が認められるため、療育方法を検討する必要がある。

②蝸牛神経管、内耳道径と難聴の程度は関連しており、難聴が高度であるほど狭窄の程度も強い。

③精神発達遅滞を伴っていることから、手話によりコミュニケーションを行っている例が多い。

精神発達遅滞がある場合の人工内耳留置の評価は容易ではない。慎重に客観的な評価を行う必要があると考えられた。

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

1) 対象: 両側蝸牛神経低形成症例 11 例（3 歳-10 歳）について、臨床所見、画像所見および問題点について検討を行った。

10 例中 4 例が CHARGE 症候群、2 例が 21 トリソミー、1 例がゴールデンハー症候群であった。

2) 方法

①聴力検査:

ABR と幼児聴力検査 (COR)、遊戯聴力検査または純音聴力検査、さらに耳音響放射検査 (DPOAE) により評価を行った。

②画像検査: 全例に側頭骨ヘリカル CT を施行し、水平断像において内耳道径および蝸牛神経管の径を計測した。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。内耳道径については、径が 2.0mm 以下のものを内耳道狭