

201024262A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

周産期の難聴のハイリスクファクターの
新分類と診断・治療方針の確立に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加 我 君 孝

平成23 (2011) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

周産期の難聴のハイリスクファクターの
新分類と診断・治療方針の確立に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加 我 君 孝

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と診断・治療方針の確立
に関する研究
加我 君孝・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

II. 分担研究報告

1. 周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と診断・治療方針の確立
に関する研究
竹腰英樹・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
2. 周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と診断・治療方針の確立
に関する研究—超低出生体重児の増加と難聴の病態生理—
新正由紀子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
3. 2001.4～2010.9 の間に出生した難聴児の難聴原因、合併症、発達状況
について
内山 勉・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
4. 周産期の難聴の遺伝子診断の結果説明に関する研究
松永達雄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
5. 幼児期早期に人工内耳埋め込み術を必要とした児のリスクファクター
に関する検討
福島邦博・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
6. 周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と診断・治療方針の確立
に関する研究
神田幸彦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
7. 周産期の難聴のハイリスクファクター
—先天性サイトメガロウイルス感染症の診断—
坂田英明・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
8. 先天性難聴児の育児における保護者の心理的援助について：
風景構成法を用いて
城間将江・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と 診断・治療方針の確立に関する研究

研究代表者 加我君孝 東京医療センター・名誉臨床研究センター長

研究要旨：新生児聴覚スクリーニングにより、高度難聴児が早期に発見され、生後6ヶ月までに補聴器をフィッティングされ、6ヶ月には補聴下の早期教育がなされるようになった。その結果、1994年に先天性難聴のハイリスクファクターとして提案された10項目は現実と合わないものがあり、再検討が必要になっている。その原因は新生児聴覚スクリーニングで次々発見され先天性難聴が疑われる乳幼児は、医学の進歩によって治療法も向上し、難聴が予防される場合と新たなリスクファクターとして考えなければならぬ場合があり、これまでと異なる様相を示しているからである。しかし、高度難聴が固定化する場合と、早期発見時は軽～中等度難聴であった乳幼児が就学に至る間に進行して高度難聴化する例も見出されるようになったが、その病態生理がわかっていない。さらに正常化する例も多く、その機序は不明点が少ない。このような背景をもとに、21世紀の現代の医療における新たな周産期難聴のハイリスクファクターの新分類（Major 6項目、Minor 7項目）の提案と、他覚的な診断方法のマニュアルの作成、治療は補聴器か人工内耳かを適切に選択する指針を確立する必要があり、新たな研究に取り組む。

研究分担者

竹腰 英樹 東京医療センター・
臨床研究センター 医師
新正由紀子 東京医療センター・
臨床研究センター 研究員
内山 勉 東京医療センター・
臨床研究センター 研究員
松永 達雄 東京医療センター・
臨床研究センター 室長
福島 邦博 岡山大学医学部 講師
神田 幸彦 神田耳鼻咽喉科 ent クリニック
理事長
坂田 英明 目白大学 教授
城間 将江 国際医療福祉大学 教授

A. 研究目的

①周産期難聴の米国で約20年前に提案された古典的10大ハイリスクファクターに関連した難聴は、病態生理だけでなく、a. 重度難聴、b. 中等度難聴、c. 進行性難聴ごとにどのような疾患背景があるのかを調べ明らかにする。②その難聴を呈するものとし

ないものの病態生理がどのようなものか、分子遺伝学的、微生物学的、生化学的あるいは電気生理学的に明らかにすることを最終的な目標とする。

B. 研究方法

1) 21世紀になってから最近の5～6年間の周産期の幼小児の感音難聴症例について、①初めの聴力が固定した場合、難聴が進行している場合、聴力が改善する場合の病態生理を調べる。②進行した時にどのような治療が行われたかを明らかにする。③背景の疾患別の差を比較検討する。④補聴器のフィッティング。⑤人工内耳の装用の割合を難聴のハイリスクファクターごとに明らかにする。20世紀の後半の約10年間についても同様に調べ、比較する。

2) 今後の周産期の難聴の症例について、固定した場合も、進行する場合も、改善する場合も3～4ヶ月ごとにフォローアップし、検査方法は耳音響放射、ABR、行動反応聴力検査を実施し、初めは全例の補聴下の教育を行うが、1歳半以降の言語発達に応じて

補聴器か人工内耳手術か判断する。改善した場合もその機序について解明する。

3) 本疾患の診断と治療指針を過去のものではなく、本研究で明らかとなる現在のハイリスクファクターを公表し、実践的に役立てる。

4) 1994年米国の小児科・耳鼻科合同委員会のハイリスクファクター10項目、①家族性難聴、②胎内感染、③頭頸部の奇形、④1500g低出生体重児、⑤交換輸血の必要な高ビリルビン血症、⑥聴器毒性薬物の使用、⑦細菌性髄膜炎、⑧Apgarスコアの低値、⑨機械的人工換気、⑩伝音難聴、感音難聴をきたす症候群ごとに、現在の新生児聴覚スクリーニングが一般化した現在の病院の幼小児難聴の専門外来の現場で、このハイリスクファクターが実際有用であるか、頻度(患者数)と重症度の面から調査する。

(倫理面への配慮)

本研究では先天性難聴児の臨床研究を行うため、「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針(平成19年度文部科学省・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。すなわち人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的基盤、健康、福祉への貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査・承認による研究の適正性と確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施する。

C. 研究成果

本年度はレトロスペクティブに1994年米国の小児科・耳鼻科合同委員会が公表した従来の新生児の難聴のハイリスクファクターごとに、難聴合併率について本研究班の施設の症例をもとに調べた(表1)。

D. 考察

周産期難聴のハイリスクファクター10項目は現実と合わなくなっている。たとえば機械的人工換気は、超未熟児あるいは横隔膜異常のような呼吸障害では常時使われる。治療には救命のために難聴をきたすアミノグルコシド系薬剤も使われる。髄膜炎

に対しても同様である。このような治療現場の状態を考えると、疾患別のハイリスクファクターを考える方が現実によく合致し、治療への戦略に貢献すると考えられる。このようなハイリスクファクターとは無関係の先天性難聴の遺伝子変異が近年の難聴遺伝子研究の進歩で明らかになりつつあり、ハイリスクファクターと難聴遺伝子変異を調べる。新しく2つのカテゴリーで考える必要がある。

以上、われわれの研究の成果をもとに、難聴ハイリスクファクターをmajorとminorに分けて考える。majorとは頻度が多いこと、minorとは頻度が少ないことを意味する。難聴の重症度を意味するものではない。

1)Major 6項目は①超低体重児、②胎内感染(サイトメガロウイルス)、③細菌性髄膜炎、④ダウン症候群、⑤奇形症候群(小耳症を含む)、⑥内耳奇形、2)minor 7項目は①人工換気(低酸素障害、②耳毒性薬物、筋弛緩剤、③CMV以外のウイルス感染、④新生児高ビリルビン血症、⑤ダウン症以外の染色体異常、⑥脳性麻痺、⑦その他。後天性では極めて難聴をきたすことがあるもの(例:大腸菌による腸管出血性尿毒症、小腸短縮症など)。以上は、周産期の段階に難聴の有無をチェックする。

次にこれとは別に新生児聴覚スクリーニングでreferとなり、精密聴力検査で高～重度の難聴では、希望により難聴に関する遺伝子変異を調べることにする。これが次の段階である。

以上、2つの診断のための2つの段階を経て、難聴があれば補聴器装用下の難聴訓練を生後6ヶ月までに行う。これが第3段階である。1歳半を過ぎて補聴器の効果がなければそのまま教育し、もし補聴器の効果がなければ人工内耳埋込術を検討する。これが第4段階となる。このような流れを中心とすると、他に補聴器の効果の乏しい場合は視覚言語(指文字、手話)の教育、盲聾の場合は盲聾教育による支援を考えなければならない。

E. 結論

1994年の周産期難聴のハイリスクファクターは、新生児聴覚スクリーニング後、重要な項目に変化があり、新たにmajor項目6項目とminor項目7項目に分け、臨床の現場に使いやすく提案した。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaga K, Fukushima K, Kanda Y, Y et al: Nationwide survey of pediatric cochlear implant in Japan. 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences. International Proceedings. 2010, pp69-71.

Kasai M, Kaga K et al: Vestibular function of patients with profound deafness related to *GJB2* mutation. Acta Otolaryngol 2010, 130:990-995.

Mizutarti K, Matsunaga T, Kaga K, et al: Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene *OPAL*. J.Neurological Sciences. 2010, 293:23-28.

加我君孝、新正由紀子、内山勉、坂田英明: 新生児聴覚スクリーニング. 小児臨床ピクシス 16. 新生児医療 中山書店 2010, pp55-59.

加我君孝、新正由紀子、竹腰英樹、内山勉: 先天性難聴児の喃語と音声と言語の発達. 小児臨床ピクシス 19. ここまでわかった小児の発達 中山書店 2010, pp193-199.

加我君孝: 聴覚障害. チャイルドヘルス 2010, 13:25-28.

加我君孝: 重度難聴に対する人工内耳手術と聴覚脳幹インプラント. 学術の動向. 2010, 15:60-64.

加我君孝、竹腰英樹、新正由紀子: 細菌性髄膜炎－髄膜炎による聴覚障害および人工内耳手術－. JOHNS. 2010, 26:1771-1779
加我君孝、新正由紀子、竹腰英樹、内山勉:

聞く・話す力の発達. チャイルドヘルス. 2010,13:9-14

田中学、坂田英明、加我君孝 他: GJB2 遺伝子炎をもつ両側性高度難聴児における乳児期の平衡と運動の発達. 小児耳鼻咽喉科 2010, 31(1):44-48.

2. 学会発表

竹腰英樹、新正由紀子、松永達雄、加我君孝: 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 仙台 2010.5.20

力武正浩、加我君孝: 就学年齢で聴覚認知の良好な Pelizaeus-Merzbacher 病の2例. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 仙台 2010.5.20

新正由紀子、加我君孝: 難聴と伴う超出生体重児の聴覚と言語能力の発達について. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 仙台 2010.5.20

坂田英明、加我君孝他: 埼玉県の新児聴覚スクリーニング－10年目の成果と問題点. 第5回日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 札幌 2010.6.26-27

松永達雄、加我君孝、竹腰英樹他: 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 松山 2010.10.7-9

新正由紀子、加我君孝: 長期の聴力経過を追えた Kabuki make-up 症候群の2症例. 第20回日本耳科学会総会 松山 2010.10.7-9

H. 知的所有権の取得状況 特になし

表 1. 本研究班施設症例の従来のハイリスクファクターごとの新生児難聴合併率

項目	頻度	重症度	症例数
①家族性難聴	高頻度	重度	少
②胎内感染 (CMV)	0.4%	重度	少
③頭頸部の奇形	高頻度	中等度	多
④1500g 低出生体重児	0.9%	中～重度	21例
⑤交換輸血の必要な高ビリルビン血症	少		0例
⑥聴器毒性薬物の使用	不明	不明	不明
⑦細菌性髄膜炎	少	重度	少
⑧Apgarスコアの低値	不明	不明	不明
⑨機械的人工換気	少	重度	3例
⑩伝音難聴、感音難聴をきたす症候群	高頻度	軽～重度	多
⑪その他	ハイリスクファクターに含まれない先天性難聴児については、難聴の遺伝子を調べた。今回調べた東京医療センター分40例については、難聴遺伝子のGJB2: 30%、OTOF: 10%であった。PDS遺伝子は認めなかった。		

周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と診断・治療方針の確立に関する研究

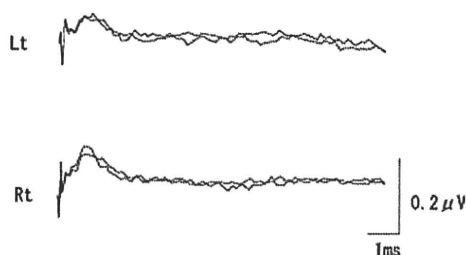
研究分担者 竹腰英樹 東京医療センター・臨床研究センター 医員
国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科准教授

研究要旨：周産期難聴のハイリスクファクターの新分類を行うため、auditory neuropathyと診断されその後診断基準を外れた2症例を報告し、また現在考えられている難聴危険因子を文献的に考察した。近年難聴児の半数しか危険因子を有さないことが示され、全新生児を対象とした聴覚スクリーニングが推奨されており危険因子の意義が少ない。しかし、超低出生体重児を対象とした3年間の検討では、難聴を示した症例の10%は遅発性、進行性に生じている。継続的な聴覚管理を行う上で難聴のハイリスクファクターの確立が重要と考えられた。

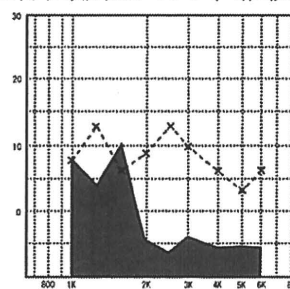
A. 研究目的

1999年に全新生児を対象とした新生児聴覚スクリーニングが実施されて約15年が経過するが、全国の検査普及率は約6割である。両耳側高度難聴を有する小児の生まれる割合は1,000人に1~3人であるが、

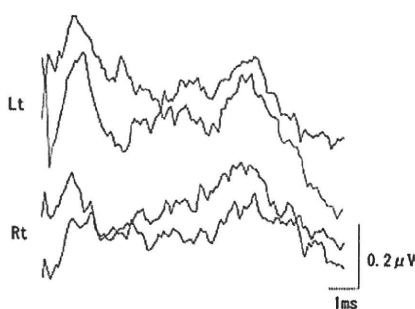
NICU入院症例の中では100人に2~4人と10倍以上の発生率が報告されており(1)、難聴となる危険因子を有する小児に対して積極的な聴力精査が行われているのが現状である。また小児難聴は先天性以外にも遅発性や進行性難聴があり、継続的な聴力精



a: 生後2カ月時のABR(100dB)



b: 生後2カ月時のDPOAE



c: 生後9カ月時のABR(100dB)

Fig.1 症例1のABR、DPOAE

査を行う必要がある。その上で、難聴の危険因子を明確にしておくことは重要と考える。本研究の目的は、周産期難聴のハイリスクファクターの新分類を行うため、auditory neuropathy と診断されその後診断基準を外れた 2 症例の経験を報告するとともに、現在考えられている難聴危険因子を文献的に考察することである。

B. 研究方法

1. 進行性難聴の代表である auditory neuropathy と診断され、経過中に診断基準から外れた症例を検討した。
2. 過去に報告された代表的な難聴危険因子に対し、過去 20 年に医療文献データベース PubMed に掲載された文献を対象に難聴の発症率、難聴の経過を検討した。

C. 研究結果

1. 症例の検討

- ① 症例 1 は双胎で妊娠 27 週、極低出生体重児として出産。高ビリルビン血症を伴っていた。生後 2 ヶ月時に ABR を施行。105dB にて両側無反応であり、高度難聴が疑われ、生後 3 ヶ月時に当科紹介受診となった。受診時 DPOAE では反応を認め、Auditory Neuropathy が疑われた(Fig.1a,b)。しかし、生後 9 ヶ月時の ABR では反応が認められるようになった(Fig.1c)。
- ② 症例 2 は出生時に軽度黄疸を認め光線療法を受けた既往がある。生後 1 歳 3 ヶ月頃より音への反応が鈍いことから母親が難聴を疑い、1 歳 6 ヶ月時に小児専門病院受診。COR にて 70dB の聴力レベル、ABR では 100dB 無反応、DPOAE では反応を認め、Auditory Neuropathy が疑われた(Fig.2a,b)。1 歳 9 ヶ月より両耳補聴器装用、聾学校

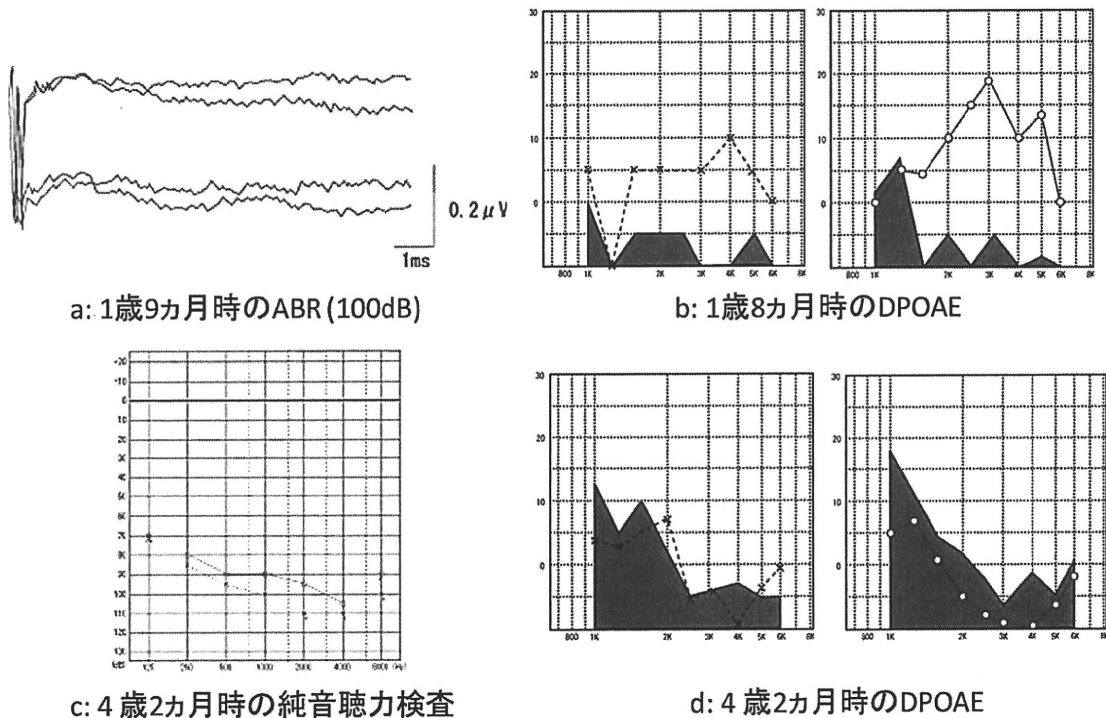


Fig.2 症例2のABR、DPOAE

での療育が開始。3歳3ヶ月に聾学校幼稚園部に入園。入園1、2ヶ月で呼びかけに振り向き、半年で発声が定着した。しかし、4歳2ヶ月時聴力検査にて閾値の上昇を認め、同時にDPOAEで反応が消失した(Fig.2c,d)。遺伝子検査では、OTOF 含め主な難聴遺伝子は認められなかった。

2. 難聴危険因子の検討

① 遺伝子異常

先天性難聴の68%、4歳までに生じる難聴の61%に遺伝子異常が認められる(2-4)。300以上の症候群に難聴を伴うことが報告されている(5)。各症候群の遺伝子異常は多岐にわたっており、同様な遺伝子異常を持つ症候群も存在する。主な症候群の遺伝形式、難聴児における割合を示した(Table.1)。遺伝性

(6)(table.2)。

② 胎内感染症

トキソプラズマ、梅毒、風疹、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスなど、一般的にTORCH症候群と呼ばれている感染児は合併症として難聴がある。

先天性サイトメガロウイルス感染症(CMV): CMV感染症は胎内感染の中で最も頻度が高い(7)。米国では年間2~4万人の感染症児が出生し、その9割は無症候性である。無症候性の5~10%、症候性の40~50%に難聴を示してくる(8)。難聴の多くは遅発性の発症で、進行性を示す(8,9)。早期にウイルス量が多い感染ほど、感音難聴を示す割合が高いとされている(10,11)が、血中ウイルス量と難聴の関係が認められないと

症候群	遺伝形式	発症率
Alport's syndrome	XL or AR	1%
Alström's syndrome	AR	rare
Type 4 Bartter's syndrome	AR or digenic	rare
Biotinidase deficiency	AR	1/60,000
Branchio-oto-renal (BOR) syndrome	AD	2%
DFNA17	AD	rare
DFNA22	AD	rare
Fabry disease	XL or AR	1/40,000
Jervell and Lange Nielsen syndrome	AR	0.25-0.5%
Nance deafness	XL	>1%
Pendred's syndrome	AR	4-10%
Renal tubular acidosis	AR or consanguinity	rare
Treacher Collins syndrome	AD	1%
Usher's syndrome	AR	4-6%
Waardenburg's syndrome	AD or AR	1-4%

XL: X-linked, AR: autosomal recessive, AD: autosomal dominant

Table.1 主な症候性難聴の遺伝形式、頻度

難聴の多く他の随伴症状を伴わず難聴のみが示される非症候性である。現在65以上の難聴遺伝子、110以上の染色体の遺伝子座が同定されている

の報告もある(12)。

先天性風疹症候群(CRS): 妊娠中の風疹ウイルス感染にて白内障、心疾患、難聴などの先天異常を示す。感音難聴

はその50%に認められ、80%は遅発性に生じる(13,14)。難聴は両側性の感音難聴を示し、難聴の程度は様々である(15)。先天性風疹症候群による難聴は早期に発見される。母親の風疹抗体価が測定されること、生まれた小児が低体重や心奇形を合併するため、難聴のハイリスク児として検査されるからである。

先天梅毒：

先天性梅毒は非常に稀な疾患となっているが、脳性麻痺、水頭症、感音難聴、前歯の変形など筋骨格の異常を示し、重篤な症状を呈する。内耳炎は先天梅

に *Toxoplasma gondii* に感染すると約40%の胎児が症状を示すとされ、脈絡膜網膜炎、痙攣、黄疸、水頭症、小頭症、肝脾腫、リンパ節腫大、精神発達遅滞などを示す。約20%が難聴を示し、特に未治療症例に発症しやすい。進行性両側感音難聴を示すことが多い(17)。

先天性単純ヘルペス感染症：

新生児のHSV感染は出生3,000～20,000人に1人と報告されており、HSV type Iが多い。感染児の半数に両側感音難聴を示すとの報告もあるが(18)、最近の報告では稀とされている(19)。

DNF	Locus	Gene	Protein
DFNA1	5q31		Diaphanous
DFNA2	1p34-p35.1	GJB3	Connexin 31
		KCNQ4	Potassium channel
DFNA3	13q11-q12	GJB2	Connexin 26
		GJB6	Connexin 30
DFNA4	19q13.33	MYH14	Myosin 14
DFNA5	7p15	DFNA5	DFNA 5
DFNA6/14	4p16.1	WFS1	Wolframin
DFNA8/12	11q22-q24	TECTA	α Tectorin
DFNA9	14q12-q13	COCH	Cochlin
DFNA10	6q23	EYA4	Eyes absent 4
DFNA11	11q13.5	MYO7A	Myosin 7A
DFNA13	6p21.3	COL11A2	Collagen 11 α 2
DFNA15	5q31	POU4F3	Pou domain 4F3
DFNA17	22q11.2	MYH9	Myosin 9
DFNA20/26	17q25.3	ACTG1	Actin γ 1
DFNA22	6q13	MYO6	Myosin 6
DFNA28	8q22	TFCP2L3	Tfcp2l3
DFNA36	22q11.2	TMC1	Tmc1
DFNA48	12q13-q15	MYO1A	Myosin 1A
CRYM	16p13.11-p12.3	CRYM	μ Crystallin

DNF	Locus	Gene	Protein
DFNB1	13q11-q12	GJB2	Connexin 26
		GJB6	Connexin 30
DFNB2	11q13.5	MYO7A	Myosin 7A
DFNB3	17p11.2	MYO15A	Myosin 15A
DFNB4	7q31	SLC26A4	Pendrin
DFNA5	7p15	DFNA5	DFNA 5
DFNB6	3p21	TMIE	Tmie
DFNB7/11	9q13-q21	TMC1	Tmc1
DFNB8/10	21q22.3	TMPRSS3	Tmpress3
DFNB9	2p22-p23	OTOF	Otoferrin
DFNB12	10q21-q22	CDH23	Otocadherin
DFNB16	15q15	STRC	Stereocilin
DFNB18	11p15.1	USH1C	Harmonin
DFNB21	11q22-q24	TECTA	α Tectorin
DFNB22	16p12.2	OTOA	Otoancorin
DFNB23	10q21-q22	PCDH15	Protocadherin
DFNB27	6p21.3	TMHS	Tmhs
DFNB29	21q22.3	CLDN14	Claudin 14
DFNB30	10p11.1	MYO3A	Myosin 3A
DFNB31	9q32-q34	WHRN	Whirlin
DFNB36	1p36.1-p36.3	ESPN	Espin
DFNB37	6q13	MYO6	Myosin 6
DFNB38	22q13.1	TRIOBP	Triobp

Table.2 非症候性難聴の遺伝子座

毒の約30%に認められる。症状を早期に発症する型と晩発性に発症する型がある。後者は小児期に発症するケースが多いが、20歳以降に難聴を自覚することもある。先天性のものは高度難聴を示すこともあるが、一般的には軽度から中等度の難聴となる(16)。

先天性トキソプラズマ感染症：妊娠中

③ 顎顔面奇形

視診として新生児の鼓膜を観察することは容易ではないが、小耳症、外耳道閉鎖症、口蓋裂など顎顔面奇形を診察することは困難ではない。顎顔面奇形は、中耳奇形(20)や内耳奇形(21)による難聴や滲出性中耳炎に伴う伝音難聴を起こす可能性がある。

- ④ 低出生体重
近年の新生児・周産期医療の進歩により、低出生体重児の死亡率は激減し、日本の新生児死亡率、乳児死亡率は先進国の中でも最低を維持している。一方、より未熟な児や重症例の生存が増加したことにより、神経学的障害合併の頻度が増加している。日本において出生時体重 1,500g 未満の超低出生体重児の 3 歳時の重度聴力障害は 1.6%、6 歳時は 2.0%と報告されている(22)。米国では超低出生体重児の生後半年までの難聴発症率は軽度難聴も含め 20%、1 歳までに 23%と報告している(23)。
- ⑤ 高ビリルビン血症
生理的範囲を超えてビリルビン値が高い場合や黄疸を長期間認める場合、病的黄疸として治療を受ける。高ビリルビン血症は、有毛細胞やラセン神経節細胞、中枢聴覚伝導路に障害を起こすと報告されている(24-26)。また、Auditory neuropathy の誘因と 1 つとして報告されている(25)。超出生体重児に 102 例の報告では、血中ビリルビン濃度と言語発達遅滞に関係が認められないとしている(27)。
- ⑥ 髄膜炎
髄膜炎後に難聴が生じる割合は 5~35% とばらつきがあるが、両側聾は約 5% に生じる(28)。難聴の多くは髄膜炎発症後 2 日以内より生じ、また髄膜炎性難聴の 40~80% に蝸牛骨化を発症 3 週間以内に生じると報告されている(29)。髄膜炎性両側聾症例の 2/3 は人工内耳埋め込みの適応がある。
- ⑦ 新生児仮死
蝸牛の有毛細胞は無酸素、低酸素状態により障害を受けることがある。

Apgar score は無酸素血症と一般的に相関を示すため、生後 1、5 後の Apgar score 低値は難聴危険因子となる。Apgar score 3 以下の重症仮死では約 4% の割合で難聴が生じると報告されている(30,31)。側頭骨病理では、外有毛細胞、血管条、ラセン神経節細胞、前庭神経節細胞に変性、消失が認められる。

- ⑧ Auditory neuropathy
Auditory Neuropathy は OAE が正常で ABR が無反応あるいは異常となる病態で、①内有毛細胞の機能不全、②内有毛細胞と聴神経接合部のシナプス機能不全、③聴神経の機能不全などによって生じるものと考えられている。発症頻度は現在も不明であるが、感音難聴の 0.5 ~ 15% に auditory neuropathy が存在すると報告されている(32)。無酸素症、高ビリルビン血症、感染、自己免疫疾患、遺伝子異常、神経変性疾患に伴う(33)。

D. 考察

小児難聴の診断はこの 10 年で大きく変化してきた。この大きな理由は新生児聴覚スクリーニングが行われるようになったことによる。以前は難聴を起こすハイリスクファクターを持つ小児を対象に聴覚検査が行われていた。歴史的に見てみると、1972 年に Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) が難聴のハイリスクファクターを示し、継続的な聴力検査を促したのが最初である。この時の危険因子は、①家族性難聴、②胎内感染症（風疹、サイトメガロウイルス、梅毒、ヘルペス）、③小耳症や外耳道奇形を含めた顎顔面奇形、④出生体重 1500g 以下の極低出生体重児、⑤高ビリルビン血症 (20mg/dl 以上) とされていた。1982 年

に髄膜炎と新生児仮死も項目に加わった。1991年以降は「high-risk factors」から「risk indicators」と名称が変更されている。高度難聴児の約半数のみが危険因子を持つためである。

2007年にJCIHが出した2007 Position Statementではrisk indicatorsとして以下のものを挙げている(34)。①難聴が疑われる場合、言語発達や精神、運動発達の遅れが疑われる場合、②小児難聴を持つ家族歴がある場合、③5日以上のNICU入院またはECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation)や人工呼吸器の使用、ゲンタマイシンやトブラマイシン、ループ利尿剤などの耳毒性薬物の使用、交換輸血の必要な高ビリルビン血症、④サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、風疹、梅毒、トキソプラズマによる胎内感染、⑤耳介、外耳道、副耳、耳瘻孔、側頭骨奇形を含めた顎顔面奇形、⑥前頭部白髪のような感音難聴、伝音難聴を発症する可能性のある症候群の兆候が認められた場合、⑦神経鞘腫、大理石骨病、Usher症候群、Waardenburg、Alport、Pendred、Jervell and Lange Nielsonなど先天性、遅発性、進行性難聴を起こす可能性のある症候群、⑧Hunter症候群のような神経変性疾患やFreidreich ataxiaやCharcot-Marie-Tooth症候群のような脱髄疾患、⑨細菌性やウイルス性髄膜炎を含む培養陽性感染症、⑩入院を要する頭蓋底骨折、側頭骨骨折のような頭部外傷、⑪化学療法、である。1,279名の超低出生体重児を対象とした3年間の検討で、長期酸素投与のみが両側高度感音難聴の危険因子として確立した報告されている(35)。

危険因子を持つ小児は、正常児に比べauditory neuropathyの頻度が高くなるため聴覚スクリーニングとして自動ABR検査は勧められている(34)。しかし、本研究

で示した2症例の様に経過からauditory neuropathyの診断基準から外れる症例も存在する。症例1のようなABRで反応が乏しかった症例が成長とともに反応がでてくる報告は過去にも散見される。金らは新生児重度黄疸があり、生後11日目のABRが無反応であったものが、1歳2ヶ月時に35dBまで改善した症例を報告している。また、NICU入院児を対象としたABRの検討で、初回検査で閾値異常がでていた症例が、その後経過観察で40-50%に正常化が認められたとの報告もある。ABRの閾値が改善する機序としては、①聴神経や脳幹の未熟性、②反応の同期生の悪化、③中耳間葉組織の遺残、④中耳炎などが考えられる。DPOAEで反応が認められた症例1の場合、聴神経や脳幹の未熟性、反応の同期性の悪化が考えられる。症例2のような経過とともにOAEが消失する症例はStarrらも報告している。内毛細胞と聴神経接合部のシナプス機能不全を引き起こすotoferlin遺伝子の変異を持つ症例もAuditory Neuropathyと同様な検査結果がとなりNeuropathyという用語に違和感がある。2001年にBerlinらにはAuditory neuropathyに対しAuditory dys-synchronyという用語を提案している。また、2004年にStarrはAuditory neuropathyをその障害部位からシナプス前とシナプス後であるI型、II型と分類している。2008年イタリアComoで開催された国際新生児聴覚スクリーニング会議にて、これら用語の混乱に対処する目的で、auditory neuropathy spectrum disorder (ANS)と呼称されることが提案されている。この中には、症例1のような髄鞘化不全などにより経過とともにABRが改善してくる症例は区別されているが、症例2のような経過とともにOAEが消失する症例

は含まれている。しかし、1996年にKagaらが報告した50歳以上の症例でOAEが消失していない auditory nerve disease や2008年にStarrらが提案した auditory nerve disorder と内毛細胞の障害を区別する考えもある。このように、auditory neuropathy の定義は現在議論されているところである。

超低出生体重児を対象とした3年間の検討では、難聴を示した症例の10%は遅発性、進行性に生じている。本検討で示した通り、従来から言われている危険因子の中には遅発性、進行性のものが少なくない。2007 Position Statement は24~30ヵ月までに遅発性難聴のリスクがあるため、危険因子有する症例は6ヵ月ごとの聴力検査を受けることを推奨している(1)。

E. 結論

従来、難聴を早期に発見する目的で難聴のハイリスクファクターが挙げられていた。近年難聴児の半数しか危険因子を有さないことが示され、全新生児を対象とした聴覚スクリーニングが推奨されており危険因子の意義が少なくなった。しかし、難聴危険因子を持つ症例に遅発性、進行性難聴が少なからず認められることから、継続的な聴覚管理を行う上で難聴のハイリスクファクターの確立が重要と考える。

F. 研究発表

1. 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, 仙台, 2010, 5.
2. 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, 札幌, 2010, 6.

【参考文献】

1. Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. Pediatrics. 1999;103(2):527-30.
2. Kennedy C, McCann D. Universal neonatal hearing screening moving from evidence to practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F378-F383.
3. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. BMJ. 2001;323:536-40.
4. Nance WE, Lim BG, Dodson KM. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. J Clin Virol. 2006;35:221-5.
5. Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford, England: Oxford University Press, 2004.
6. <http://hereditaryhearingloss.org>
7. Stagno, S. Cytomegalovirus. In: Remington, JS.; Klein, JO.; Wilson,

- CB., et al., editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2006. p.389-424.
8. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. Longitudinal investigations of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11:283–290.
 9. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med*. 2006;354:2151–2164.
 10. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*. 2006;117: 76–83.
 11. Walter S, Atkinson C, Sharland M, et al. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F280–F285.
 12. Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(7):588-92.
 13. Northern JL, Downs MP: Hearing in Children Volume 248. 4th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991:371.
 14. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM: Nelson Textbook of Pediatrics 14th edition. Philadelphia: Saunders; 1992:520-522.
 15. Report of a meeting on preventing congenital rubella syndrome: immunization strategies, surveillance needs. Geneva, 12–14 January 2000 [<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www508.pdf>]
 16. Chau J, Atashband S, Chang E, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Jun;73(6):787-92.
 17. Andrade GM, Resende LM, Goulart EM, Siqueira AL, Vitor RW, Januario JN. Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(1):21-8.
 18. al Muhaimed H, Zakzouk SM. Hearing loss and herpes simplex. *J Trop Pediatr*. 1997 Feb;43(1):20-4.
 19. Westerberg BD, Atashband S, Kozak FK. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Jul;72(7):931-7.
 20. Ishimoto S, Ito K, Karino S, Takegoshi H, Kaga K, Yamasoba T. Hearing levels in patients with microtia: correlation with temporal bone malformation. *Laryngoscope*. 2007 Mar;117(3):461-5.
 21. Vrabec JT, Lin JW. Inner ear anomalies in congenital aural

- atresia.OtolNeurotol. 2010 Dec;31(9):1421-6.
22. 上谷良行, 藤村正哲. 2000年出生の超低出生体重児3歳時予後の全国調査結果. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業). アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任研究者藤村正哲)平成17年度報告書2006;119-129.
 23. Wang CJ, Elliott MN, McGlynn EA, Brook RH, Schuster MA. Population-based assessments of ophthalmologic and audiologic follow-up in children with very low birth weight enrolled in Medicaid: a quality-of-care study. *Pediatrics*. 2008;121(2):278-85.
 24. Amin SB, Ahlfors C, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. *Pediatrics*. 2001;107(4):664-670
 25. Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol*. 2004;28(5):340-347
 26. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol*. 1990;17(2):371-379
 27. Amin SB, Prinzing D, Myers G. Hyperbilirubinemia and language delay in premature infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):327-31.
 28. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:389-94.
 29. Dodds A, Tyszkiewicz E, Ramsden R. Cochlear implantation after bacterial meningitis: the dangers of delay. *Arch. Dis. Child* 1997;76:139-40
 30. D'Souza SW, McCartney E, Nolan M, Taylor IG. Hearing, speech, and language in survivors of severe perinatal asphyxia. *Arch Dis Child*. 1981;56(4):245-52.
 31. Wang CJ, Elliott MN, McGlynn EA, Brook RH, Schuster MA. Population-based assessments of ophthalmologic and audiologic follow-up in children with very low birth weight enrolled in Medicaid: a quality-of-care study. *Pediatrics*. 2008;121(2):278-85.
 32. Kraus N, Ozdamar O, Stein L, Reed N. Absent auditory brainstem response: peripheral hearing loss or brainstem dysfunction? *Laryngoscope*. 1984; 94: 400-406.
 33. Stein L, Tremblay K, Pasternak J, Banerjee S, Lindemann K, Kraus N. Brainstem abnormalities in neonates with normal otoacoustic emissions. *Semin Hearing*. 1996; 17: 197-213.
 34. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.
 35. Robertson CM, Howarth TM, Bork

DL, Dinu IA. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics*. 2009;123(5):797-807.

**周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と
診断・治療方針の確立に関する研究
-超低出生体重児の増加と難聴の病態生理-**

研究分担者 新正由紀子 東京医療センター・臨床研究センター 研究員

研究要旨：1994年に提案された先天性難聴のハイリスクファクターの一つに低出生体重があり、また低出生体重児には種々の発達障害を伴う頻度が高いとされている。近年の医学の進歩によって、超低出生体重児も8割近くが救命される時代となったが、実際に超低出生体重児には難聴を伴う頻度が高いのか、またその場合、どのような病態生理や機序によって難聴が引き起こされるか、どのような治療方針が望ましいのかについてはまだ明らかでない部分が多い。このような背景をもとに、超低出生体重児と難聴についての適切な指針の作成のために、超低出生体重児と難聴の実態について調査する。

A. 研究目的

近年の医学の進歩によって、超低出生体重児も8割近くが救命される時代となったが、実際に超低出生体重児には難聴を伴う頻度が高いのか、またその場合、どのような病態生理や機序によって難聴が引き起こされるか、どのような治療方針が望ましいのかについてはまだ明らかではない。そこで、超低出生体重児と難聴の実態について調査を行い、超低出生体重児における難聴についての適切な指針を作成することを目標とする。

B. 研究方法

1) 最近10年間に、研究代表者の勤務する施設において難聴を主訴に受診した小児のうち、低出生体重児の含まれる頻度、およびその変遷について調査を行った。1999~2005年の期間は東京大学医学部付属病院耳鼻咽喉科外来、2006~2010年は東京医療センター耳鼻咽喉科外来を受診した小児について調査した。

2) 2007~2010年に研究代表者の勤務する施設を受診した、難聴を伴う出生体重1000g未満の超低出生体重児症例9例について、聴覚、音声、言語発達についての調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では先天性難聴児の臨床研究を行うため、「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針（平成19年度文部科学省・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。すなわち人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的基盤、健康、福祉への貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査・承認による研究の適正性と確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施する。

C. 研究結果

1) 結果を表1に示す。2000年からの5年間は、小児難聴の全症例のうち低出世体重児が占める割合は3.5%であったが、2005年からの5年間では7.0%と増加していた。

2) 結果を表2に示す。高度難聴を示したのが2例、経過中に閾値の改善が見られたのが3例、中程度の難聴を示したのが3例、

片側聾が1例であった。初回 ABR 検査で高度難聴が疑われる結果であっても、成長に伴い難聴の程度が軽減する症例があることが注目される。各症例の言語発達を表3に示す。ほぼ年齢相応の発達を示すものから、重度の遅滞を示すものまで様々であった。運動発達については、全例に遅滞を認め、6例に心疾患や精神発達遅滞などの合併症を認めた。

D. 考察

近年の周産期医学の進歩で、生下時体重1000g以下の超低出生体重児でも8割近くが救命されるようになり、1歳を超えて成長している症例数は増えているが、その長期予後に関してはわれわれがかつて経験したことのない未知の世界である。今回の本研究の調査結果でも、難聴児に占める超低出生体重児の割合は増加しており、このような周産期事情と一致していると考えられる。

超低出生体重児の発達の特徴として、言語性優位である、多動と診断される小児が多いなどの報告が見られている。もし視覚的に弱い傾向があるとすれば、超低出生体重児は健常児よりも聴覚障害の影響を受けやすいといえ、厳密なフォローおよび的確な対処が必要であると考えられる。

今回の症例のうち、3例が重篤な言語発達遅滞を示し、1例にはADHDの傾向が認められたが、適切な療育でその症状は非常に軽減していることがわかった。また、2例については、難聴があっても、適切な補

聴器装用で年齢相応の言語発達が認められた。

超低出生体重児は、正常から重篤な遅滞まで様々な発達の可能性が考えられ、通常児以上に厳密なフォローアップかつ適切な対処が必要と考えられた。

E. 結論

超低出生体重児における難聴には、経過に伴い聴力が変動するものがある。また、難聴以外にも発達遅滞や心疾患、眼疾患などの合併症を伴う例が多く、厳密な経過観察および全体的な視点に立つての適切な対処が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

新正由紀子:子どもがABR検査で反応がないと言われたのですが、まったく聞こえないのでしょうか? JOHNS. 2010, 26:1252-1253

2. 学会発表

新正由紀子、加我君孝:難聴を伴う超低出生体重児の聴覚と言語能力の発達について. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 仙台 2010.5.20-22

新正由紀子、加我君孝:長期の聴力経過を追えたKabuki make-up症候群の3症例. 第20回日本耳科学会総会 松山 2010.10.7-9

H. 知的所有権の取得状況 特になし

	2000-2005年	2006-2010年
低出生体重(例)	11 (3.5%)	16 (7.0%)
全症例(例)	318	230

表1. 小児難聴における低出生体重児の占める頻度(割合)

症例	性別	初診時年齢	出生体重 (g)	在胎週数 (週)	初回ABR (実施修正月齢)	現時点の聴力 (実施修正月齢)
1	F	2y7m	642	23	無反応 (4m)	COR 90-100dB (2y5m)
2	M	9m	650	23	無反応 (4m)	play 80-85dB (1y3m)
3	F	4m	495	23	無反応 (0m)	COR 60dB (1y1m)
4	M	1y4m	888	28	105dB (1m)	COR 25dB (1y3m)
5	M	1y	754	26	90dB (11m)	play 35-40dB (5y)
6	M	2y8m	486	27	右70dB, 左110dB (2y)	COR 60-70dB (6y)
7	M	3y1m	997	31	70dB (8m)	play 55-65dB (2y9m)
8	F	4y8m	860	26	60dB (6y)	右40dB, 左50dB (6y)
9	F	5y4m	518	30	右無反応, 左正常(2m)	右聾, 左正常 (6y)

表 2. 超低出生体重児症例

症例	補聴装用開始	言語発達
1	2y	3y : 聴覚受容, 表出とも非常に乏しい
2	1y	1y7m : 音声への反応が良好となり, 発声も増加
3	1y2m	3y3m : 聴覚言語理解あり, 有意味語の発声出現
4	なし	4y : 聴覚言語理解はあるが表出は喃語のみ
5	2y	3y : 有意味語の発声出現, 5y : 文レベルの表出も増加, 構音障害訓練中
6	3y	6y : 聴覚言語理解はあるが表出は喃語のみ
7	1y1m	3y : 2語文 4y : 年齢相応の言語発達
8	5y	5y : 年齢相応の言語発達 (WISC-III : VIQ 100, PIQ 86)
9	なし	5y : 軽度の言語発達遅滞

表 3. 超低出生体重児症例の言語発達

2001.4～2010.9の間に出生した難聴児の 難聴原因、合併症、発達状況について

研究分担者 内山 勉 東京医療センター・臨床研究センター 研究員
富士見台聴こえとことばの教室

研究要旨：本研究は周産期の難聴のハイリスクファクターを明らかにすることで、早期発見された難聴児の適切な早期療育を検討すること目的とする。この目的に沿って、難聴幼児通園施設の在籍児の中から2001.4～2010.9の間に出生した難聴児と2001.3以前に出生した難聴児とを比較して、年単位の時間推移とともに難聴の原因、合併症、発達がどのように変動しているか、その変動が難聴児の早期療育にどのように影響しているかについて検討することを予定している。最初に2001.4～2010.9の間に出生した難聴児100名について、難聴の原因、合併症、発達状況を集計し、実態を明らかにした。集計結果によると、遺伝性と確認できる例は10%と少ないこと、CMVを含めた先天性感染例は3%、髄膜炎による後天性難聴は2%であった。難聴以外に身体的合併症もしくは身体的合併症と発達遅滞等が合併する場合は14%、身体的合併症なしに軽度発達障害（自閉傾向、学習障害）や発達遅滞が合併する場合は11%であった。原因不明・無症候群難聴と分類される難聴児は47%であった。このような難聴児の状況からみて従来の難聴のリスクファクターでは対応できないことが明らかとなり、本研究の必要性が確認できた。

A. 研究目的

2001.4～2010.9の間に出生した難聴児の難聴の原因、合併症、発達状況を集計し、実態を明らかにする。

B. 方法

難聴幼児通園施設の在籍児の中から2001.4～2010.9の間に出生した難聴児100名について、児童記録および相談記録をもとに集計を行った。難聴原因が判明している場合はその疾患名とした。兄弟姉妹が難聴の場合、双

方ともに遺伝性と分類した。また家系上難聴があり、遺伝性の難聴が十分疑われる場合も遺伝性として分類した。遺伝子診断で遺伝子異常が確認されている場合は遺伝性とした。ただし、遺伝子検査での診断結果および家系上難聴者の有無はあくまで親からの自発的な報告をもとにしており、親からの自発的な遺伝子検査結果や家系上の難聴者について報告がない場合は原因不明に分類した。

難聴との関連が明らかになってい