

る場合および難聴との関連が不明な場合も含め、難聴以外に明らかな合併症がある場合に「合併症あり」として分類した。

親から遺伝子異常の報告がなくまた明らかな身体的合併症がなく、難聴児に明らかな発達の遅れもしくは障害がある場合、発達遅滞もしくは高機能発達障害（動作性知能が健常範囲もしくは境界レベル）と分類した。

C. 結果

原因分類、合併症の有無、発達状況からそれぞれの項目に分類された難聴児は43名（43%）、原因不明・無症候性と分類された難聴児は57名（57%）であった。項目別集計結果を以下に示す。

- ・家系上から遺伝が疑われる場合（ダウン症1名を含む）4名（4%）
- ・兄弟姉妹が難聴の場合6名（6%）
- ・低出生体重で難聴の場合（発達：健常～境界）3名（3%）
- ・サイトメガロウイルスによる難聴（発達：遅滞）2名（2%）
- ・髄膜炎後遺症による難聴2名（2%）
- ・風疹難聴1名（1%）
- ・多発奇形（内耳無形成を含む、発達：健常～遅滞）5名（5%）
- ・チャージ症候群（発達：遅滞～境界）2名（2%）
- ・先天性横隔膜ヘルニア手術後の難聴（発達：健常下位、LD）2名（2%）
- ・ダウン症1名（1%）
- ・葉酸代謝異常（重症心身障害）1名（1%）

- ・小耳症（発達：健常1、LD1、遅滞1を含む）3名（3%）
- ・発達遅滞のみ：4名（4%）
- ・高機能自閉、学習障害（LD）：7名（7%）

D. 考察

難聴児100名について検討したところ、少なくとも10名は遺伝性の難聴と推定された。厳密な遺伝子検査を行えば、遺伝性もしくは遺伝子異常による難聴は増えると推定される。

先天性風疹難聴は1名であり、数は少ないが注意すべき疾患と考えられる。先天性CMV感染による難聴は2000年以降の診断技術の進歩により明らかになった事例と考えられる。髄膜炎による後天性難聴は2名であり、乳児期の髄膜炎罹患後の聴力検査に必要性を示している。

葉酸代謝異常による重症心身障害児1名について、本児は新生児聴覚スクリーニングにより難聴が発見されたが、当初は難聴以外に身体的異常はなく、代謝異常は出生後に進行している。今後ともこのような新生児聴覚スクリーニングで難聴が発見された後に明らかになる疾患が増えると考えられ、早期療育上重要な課題である。

低出生体重児3名のうち、1例の出生体重は1600gで発達は境界レベル、2例は500～999gの範囲であるが、1例は知的には健常範囲、2例は軽度の遅れである。このため、出生体重からは発達状況は予想できないが、低出生体重は聴覚スクリーニングをすべき重要な指標であることは確認できる。

難聴と合併する様々な奇形(内耳無形成を含む)がある場合は5名である。このような事例では発達状況は複雑であり、発達が健常である場合から発達遅滞が認められる場合があり、一例一例の検討が重要である。これらの事例で療育上問題となるのは奇形よりは発達程度である。

チャージ症候群は2名であった。チャージ症候群の難聴児は身体的合併症のため療育が容易でない場合が多いが、1例は境界レベルでの発達を示し、人工内耳装用効果も加わり予想外の言語発達を示した。しかし、口腔機能の不器用さによる構音障害が残存しており、長期的な追跡・支援が必要であることが示された。

先天性横隔膜ヘルニア手術後に難聴が発見された事例2名は、発達上健常下位範囲もしくは学習障害を疑う事例であり、先天性横隔膜ヘルニアを伴う難聴児は軽度ながら知的発達に問題が生じる可能性のあることが示唆される。

ダウン症に伴う難聴と考えられる例は1名であるが、ダウン症児には難聴児が多いことは以前より報告されており、ダウン症児の聴覚スクリーニングに必要性が示唆される。

両側小耳症例は3名であり、発達状況は健常範囲1名、学習障害1名、明らかな発達遅滞1名である。両側小耳症と発達との関連は不明だが、発達遅滞を伴う1例は人工授精による妊娠例であり、人工授精との関連が今後の検討課題と思われる。なお、学習障害を伴う例での小耳症と学習障害(数理

解困難)とは関連は不明である。

リスクファクターがないにもかかわらず発達遅滞を示す例が4名、同じく高機能自閉傾向を示す例が2名、早期療育にもかかわらず言語能力が高まらなかったことから学習障害を合併していると判定した例が5名であった。これら発達遅滞もしくは発達障害を合併する場合は療育内容および効果に重大な影響があるため、早期からの対策が必要である。今後、このような例のリスクファクターの有無、判定基準(難聴を伴う高機能発達障害の判定基準は明確化されていない)、療育方法・内容について検討する必要がある。

上記以外の難聴児57名では、記録上明らかなリスクファクターは発見されなかった。今後、再度記録の分析を継続してリスクファクター等について検討を行う予定である。

E. 結論

2001.4~2010.9 の間に出生した難聴児100名について難聴のリスクファクター等について発達との関連で検討した。その結果、従来のリスクファクターでは不十分であり、今後改めてリスクファクターについて検討する必要性のあることが示された。

F. 研究発表 今後発表予定

G. 知的所有権の取得状況 特になし

周産期の難聴の遺伝子診断の結果説明に関する研究

研究分担者 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：病態を知ることは適正な診療を行うために重要である。そして、病態は原因と症状の両方を正確に知ることで明らかとなる。近年の分子遺伝学的研究により周産期の難聴ではその半数以上が遺伝的要因から生じていることが明らかとなった。このため、難聴児の両親とその診療に関わる医師、言語聴覚士に対して、遺伝子診断によってわかる難聴の遺伝的要因とその特徴、療育について理解しやすく説明することが、その後の効果の高い診療を行う上で重要となっている。そこで本研究では、理解しやすい遺伝子診断の結果説明の方法を開発することを目的とした。我々は、これまでの小児難聴に対する遺伝カウンセリングの経験から、「紙芝居方式」による遺伝性難聴の説明が極めて有効であることを認識してきた。本年度は、原因遺伝子ごとに最適な「紙芝居」を作成して、対象となる難聴児の両親に対して本方式を用いて遺伝子解析結果の結果説明を行った。この結果、全例で説明内容に対してよく理解できたことを確認できた。このことから難聴の遺伝子診断結果の最初の説明には本方式を用いることが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

病態を知ることは、適正な診療を行うために必須であり、原因と症状の両方を正確に知ることで、その病態が明らかとなる。近年の分子遺伝学的研究により周産期の難聴ではその半数以上が遺伝的要因から生じていることが明らかとなった。そして、実際に一人一人の難聴児で遺伝子検査を行う遺伝子診断も普及してきた。難聴の遺伝子診断は、単に原因を知るのみでなく、その後の適正な診療により障害の回復につながる情報を提供しうることで、他の多くの遺伝性疾患の遺伝子診断と大きく異なる点である。これは、補聴器あるいは人工内耳を用いた言語訓練により、聴覚障害と言語発達障害を大きく補うことができるからである。しかしまだ多くの難聴児の両親は遺伝学や聴覚医学に関する知識を持たず、また各施設で診療にあたる医師と言語聴覚士もその大部分は遺伝に関す

る研修の機会が少ない。このため、難聴児の両親とその診療に関わる医師、言語聴覚士に、遺伝的要因とその特徴、療育に関して理解しやすく説明をする方法を確立することがたいへん重要となっている。我々は、これまでの小児難聴に対する遺伝カウンセリングの経験から、「紙芝居方式」による遺伝性難聴の説明が極めて有効であることを認識してきた。本年度は、原因遺伝子ごとに最適な「紙芝居」を作成して、その効果を検討した。

B. 研究方法

東京医療センター感覚器センター聴覚障害研究室で遺伝子解析と結果報告の依頼を受けた症例を対象とした。対象となった原因不明の小児難聴に対して難聴の遺伝子解析を行い、その結果を「紙芝居方式」で説明した。「紙芝居」は小児難聴の主たる遺伝的要因である GJB2、SLC26A4、A1555G ミトコ

ンドリア DNA 変異、A3243G ミトコンドリア DNA 変異、CDH23 遺伝子変異、WFS1 遺伝子変異、そして解析した範囲で遺伝子変異を認めなかった場合のそれぞれに対して作成した。さらに、実際の活用にあたっては症例の臨床的特徴および変異の種類に応じて個別の修正を加えた。

倫理面への配慮

研究参加施設の倫理審査の承認を得て実施した。

C. 研究結果

作成した内容としては、1) 難聴の遺伝的原因について、2) 難聴の特徴の予測と予後について(程度、周波数別の閾値、今後の経過など)、3) 難聴の予防について(薬剤の使用、頭部への衝撃など)、4) 合併症の予防と早期発見について(糖尿病、腎臓病、甲状腺腫など)、5) 治療の選択について(人工内耳の適応について)、6) 再発リスクについて、7) 劣性遺伝の保因者について、までの各項目とした。また、各項目を話す前には、説明を聞くことの希望を確認してから実施した。説明の間も随時質疑などに答えたが、各項目終了後にも必ず質疑の有無を確認することとした。最後の「7) 劣性遺伝の保因者について」では、耳鼻科医が対応する遺伝性難聴の大部分を占める劣性遺伝の難聴遺伝子の保因者(ほとんどは先天性難聴児の両親)に対しては、すべての人が8つほどの劣性遺伝疾患遺伝子の保因者であること、両親が偶然同じ遺伝子の保因者である時に子どもに症状が出現しうること、そのため難聴児の両親が特別な遺伝的体質というよりは誰にでも生じうることであることを説明することとした。説明にあたっては、遺伝カウンセリングの原則として、あくまでも難聴者あるいは難聴児の両親の自発的な意思決定を促すように対応した。対象となる難聴児の両

親に対して年間を通して本方式を用いて遺伝子解析結果の結果説明を行った。この結果、全例で説明内容に対してよく理解できたことを確認できた。

D. 考察

難聴遺伝子に限らず遺伝子とその異常に関する研究は日進月歩で進んでおり、診療場での活用も急速に普及しつつある。そして難聴の臨床にこれからますます遺伝子に関わるのは避けることのできない流れと思われる。その際に、実際に診療を受ける難聴児とその家族、そして実際に診療を担当する医師と言語聴覚士が、遺伝的要因について正しく理解することが、その後の診療効果を高めるために極めて重要となる。一般的には遺伝子診断結果の説明には、各遺伝子について詳細に書かれた説明書を渡して説明する機会が多いが、この方法は初めての説明としては理解困難である場合が多い。そこで、最初の説明としては逐次相手の理解を確認しながら説明を進めることができる「紙芝居方式」が最適であると考えた。そして、さらに詳しく知りたい方に対して参考資料として文章による説明書を渡すことでより高い効果を期待できると考えた。

E. 結論

周産期の難聴の遺伝子診断結果を難聴児の両親と担当医、言語聴覚士に理解しやすく説明する方法を検討し、原因遺伝子別の「紙芝居方式」を用いることで理解が促進されることを確認した。難聴の遺伝子診断結果の最初の説明には本方式を用いることが望ましいと考えられた。

F. 研究発表

1 論文発表

松永達雄

遺伝性感音難聴の研究

オーディオインフォ 8 (2010) 17-19

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 26 (9) 1260-1261, 2010

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 53 (2) 164-170, 2010

2 学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

分担研究者 福島邦博 岡山大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

研究要旨：幼児期早期に存在する難聴はその後の発達に影響を与えるため、特に早期発見を行うことが重要である。新生児聴覚スクリーニングが実施されるようになって以来、当院にて幼児期早期に人工内耳を実施した感音難聴児 77 例について検討した。うち 45 例は新生児聴覚スクリーニングで検出されていたが、その中では家族歴ないしは遺伝性難聴の *stigmata* が頻度が高かった。新生児聴覚スクリーニングで検出し得なかった 9 例に関しては明確なリスクファクターを指摘することは困難であった。

A. 研究目的

平成 13 年に岡山県で新生児聴覚スクリーニングがスタートしてすでに 9 年が経過した。このため岡山県で出生した新生児では多くの児が生後 1 ヶ月以内には難聴の診断を受け、療育に紹介されていくが、その一方で周辺にある多くの地域では必ずしも新生児聴覚スクリーニングがシステムとして整備されておらず、その対応は様々である。このため、高度難聴が確定した後にレトロスペクティブにその経過を確認してみると、様々な臨床的示唆に富む経過を確認することが出来る。今回、我々は岡山県での新生児聴覚スクリーニング導入以後出生した児童に該当する年齢の人工内耳装用児について検討し、後方視的に難聴のリスクファクターを確認、外的にリスクファクターとして確認しうる因子について検討した。

B. 研究方法

岡山大学病院にて両側高度難聴の診断にて人工内耳埋め込み術を施行した小児例のうち、1) 平成14年（岡山県での聴覚スクリーニング開始）以後に生まれた児で、2) 手術時年齢が 4 歳未満である小児例について、医療記録から *retrospective chart review* を行った。患者の聴力は、全て 1) 両側 90dB 以上であるものを対象にした。その結果、77 名の対象児がリストアップされ

た。この段階での対象児童は、男児 44 名、女児 34 名、手術時年齢は生後 9 ヶ月から 3 歳 8 ヶ月、平均 2.3 歳であった。人工内耳の装用耳は、左耳 21 人、右耳 51 人、両耳 6 人であった。

C. 研究成果

77 人のうち、聴覚スクリーニングの結果が入手可能であったもののうち、1) リファアーの結果であったもの 45 名、2) 少なくとも一側がパスであったもの 9 例、3) スクリーニングを受けた形跡のはっきりしないもの 23 例であった。

1) リファアー例の特徴：

リファアー例 45 名のうち、目立ったリスクファクターとしては、1) 家族歴ないしは常染色体優性遺伝性難聴の明確な *stigmata* が見られるケース 8 例、2) 外表奇形 2 例、3) 周産期異常 6 例、4) 先天性風疹症候群 1 例が含まれていた。このうち、家族歴では、同胞に難聴者が見られる場合が最も多く、4 例であり、1 例は両親聾、1 例は母親に難聴が見られた。また常染色体優性難聴の *stigmata* としてはいずれも *Waardenburg* 症候群であった（2 例）いずれも孤発例であり、家族には難聴者は見られなかった。周産期異常の内訳は、胎児仮死 1 例と、RDS 1 例（人工呼吸管理）があり、残りの 4 例は低出生体重児であった。リファアー例の全体では、女児が 22 例、男児 23 例とほぼ同数であった。

2) パス例の特徴：
少なくとも一側がパスしている 9 例のうち、両側パス例 5 名、一側パス例 2 例、OAE パス例 2 例であった。このうち、OAE によるパス例のうち 1 例は、手術時には軽度の発達の遅れであったものが、その後進行して原因不明の重篤な神経筋疾患を呈しており、後方視的には auditory neuropathy spectrum disease(ANSD)であったと考えられる。またもう一例は球状赤血球症に伴う高ビリルビン血症を呈していた。また、生後 9 ヶ月で人工内耳埋め込み術を実施した一例は、直前に細菌性髄膜炎による後天性難聴と考えられる。また、一例は先天性サイトメガロウイルス感染症（症候型）と診断されている。男女比は男児 7 例、女児 2 例であった。

3) スクリーニングを受けていない例：この中にも多様なリスクファクターを示す例がある先天性風疹症候群 1 例、CHARGE 連合 1 例、胎便吸引症候群 1 例、人工呼吸管理を要する低出生体重児 1 例であった。また髄膜炎による後天性難聴も含まれていた。

D. 考察

全体を一貫して確認できるのは、やはり家族歴の頻度の高さである。しかし、この家族歴は詳細に確認すると、同胞での危険率が高い。すなわち、常染色体劣性遺伝であると推定されるケースが多い。この場合、両親の聴力は正常であるので、特に第一子の場合や、一人っ子の場合には家族歴を中心にリスクファクタースクリーニングを行うことは困難であると考ええる。ただし、今回の検討は人工内耳装用児を中心に行っているため、このバイアスが加わる可能性は残る。すなわち、両親聾の場合、聾文化の中にいるために人工内耳をあえて選択していない可能性があり、その場合には実際の頻度よりもより低く見積もられている可能性がある。そのほかで目立つ因子として低出生体重児である。ただし、この場合のリスク評価はしばしば重複するためにその頻度を正確に確認することは困難である。たとえば、低出生体重で生まれ、かつ機械的

人工換気を要し、重篤な感染症の為に耳毒性薬剤を使用する等、複数の問題を重複している場合があるため正確な分類は困難である。

今回の検討の中で、少なくとも一側がパスと診断された後に、高度難聴であることが明白な症例は 9 例認められ、そのうち 2 例は ANSD であった。岡山県では原則 ABR による聴覚スクリーニングを行っているため、OAE によるパスで見落とされるケースはきわめて例外的な場合であると考えられるが、周辺地域では OAE が実施されている場合もあるため、同様に診断の際には注意を要する。この他には先天性サイトメガロウイルス感染症例が 1 例見られるが、臨床的には残りの 6 例（一例の髄膜炎例も含む）では、少なくとも一度は何らかの聴性反応が確認されており、進行性難聴であった疑いが強いと考えている。

この他、今回の検討で問題となるのは、先天性風疹症候群のケースである。今回の検討症例中では 2 例の先天性風疹症候群が見られたが、しばしば合併する心奇形や、中枢病変の為に、必ずしも人工内耳の適応とされていないケースも多いと考えられる。このため、今回の検討から浮かび上がった 2 例は、全体の症例の一部に過ぎない可能性がある。先天性風疹症候群は予防可能な難聴の原因であり、かつ現在もまだ継続的に発生している原因であるため、今後も引き続き啓発が必要な分野の一つであると考えられる。

E. 結論

新生児聴覚スクリーニングが実施されるようになって以来、幼児期早期に人工内耳を実施した感音難聴児 77 例について検討した。うち 45 例は新生児聴覚スクリーニングで検出されていたが、新生児聴覚スクリーニングで検出し得なかった 9 例に関しては明確なリスクファクターを検出することは困難であった。

F. 研究発表 特になし

G. 知的所有権の取得状況 特になし

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 神田幸彦（医） 萌悠会 耳鼻咽喉科 神田 E・N・T 医院 理事長
長崎大学医学部耳鼻咽喉科臨床教授・東北大学医学部非常勤講師

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ない場合があり、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し、また正常から難聴が進行する例もあるが、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くない。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。

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では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、遺伝子診断、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。また遺伝子診断においては前後より長崎大学の遺伝情報カンファレンスにおいて綿密に患者サイドの倫理面・心理面を考慮して行っている。

C. 研究成果

人工内耳手術時の全身麻酔下採血で行った遺伝子スクリーニング検査で37症例中、17症例（53.1%）で遺伝子変異が見つかった。最も多かった遺伝子変異は *GJB2*: 8例あり、人工内耳コントロール群42例と比較、語音聴取能・言語発達において良好な結果を認めた。

D. 考察

当施設の人工内耳装用児は就学前児を入れると140名を越える。それらの高度難聴児の疾患的背景を調べる事は、今後の難聴児早期発見、早期治療に繋がるのではないかと考えられる。新生児聴覚スクリーニングでpassでも生後に進行し、人工内耳手術となった症例も見られ、そのような場合は検診や家族の気づきで偶然発見される場合

も多く、リスクファクターを調べて還元する事は、そのような進行西南町の早期発見に繋がるものと期待される。

更に、長崎県では出生児の約95%以上がこの4年間、新生児聴覚スクリーニングが行われて来ているため、retrospective studyにより周産期のリスクファクターの出生児に対する頻度や難聴出現の頻度も調査可能と考えられる。更に小児科において全出生児のサイトメガロウイルススクリーニング検査も可能（耳朶血、尿）であり、その頻度も調べる事も今後出来ると思われる。また、先天性難聴児の遺伝子診断（先進医療）共同研究にも参加しており、難聴児の遺伝子診断を行う事でその頻度や難聴の程度・性質を精査する事も可能である。

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。

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. 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.

神田幸彦：人工内耳術者としての私の人生 2011.3

Nakata, T., Trehub, S. E., & Kanda, Y.: Effect of cochlear implants on children's perception and production of speech prosody. Journal of the Acoustical Society of America (in print).

Yoshida H, Kanda Y, Takahashi H, et al: Observation of cortical activity during speech stimulation in prelingually-deaf adults with cochlear implantation by PET-CT. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2011 (in print).

白石君男、神田幸彦：日本語における会話音声の音圧レベル測定

Audiology Japan. 2010, 53:199-207

2. 学会発表

Haruo Yoshida, Yukihiko Kanda, Akihiro Kawata, et al.: Performance after cochlear implantation in connexin 26 (GJB2) gene-related deafness.

The 3rd Wuerzburg-Nagasaki Siebold Memorial Symposium (2010), Nagasaki, Japan.

Yukihiko Kanda, Tomomi Yamamoto, Hidetaka Kumagami, et al : Med-El cochlear implant – Nagasaki experiences - The 3rd Wuerzburg-Nagasaki Siebold Memorial Symposium (2010), Nagasaki, Japan.

Nakata, T., Trehub, S. E., & Kanda, Y. (2011, May). Child implant users' differentiation of vocal emotions. Poster presented at the 2011 Society for Research in Child Development Biennial Meeting, Montréal, Canada.

神田幸彦：ユーザーからみた補聴器・人工内耳の進歩

第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、ランチョンセミナー講演 仙台、2010.5.22

中田隆行、Sandra E. Trehub、神田幸彦：人工内耳と健聴児の抑揚の知覚と産出

日本音楽知覚認知学会平成22年度春季研究発表会 公立ほこだて未来大学 函館 2010.5.

神田幸彦：聞こえのバリアフリー～人工内耳・補聴器の選択と非選択～

第48回日本特殊教育学会シンポジウム 長崎 2010.9.18.-20

神田幸彦、隈上秀高、高崎賢治 他：長崎大学における両側小児人工内耳 16 症例の検討

第 55 回日本耳科学会総会 松山 2010.10.7-9

神田幸彦、伊藤亜紀子、田中千暖他：当施設における厚労省戦略研究—聴覚分野—言語発達検査データの検討

第55回日本聴覚医学会総会 奈良 2010.11.11-12

神田幸彦：「幼児難聴（新生児聴覚検診）」「耳鼻咽喉科と社会連携—地域における取り組み—」. 日本耳鼻咽喉科学会第 24 回専門医講習会 プレナリーセッション 広島 2010.11.20-21

G. 知的所有権の取得状況 特になし

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-

分担研究者 坂田英明 目白大学保健医療学部言語聴覚学科教授
研究協力者 富澤晃文 目白大学保健医療学部言語聴覚学科講師

研究要旨: 先天性難聴の原因として周産期異常は以前より重要であり指摘されてきた。たとえば周産期異常のひとつに胎内感染があるが発生頻度、診断方法については十分な具体的な指標がなかった。

従来より先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症は、胎内感染のなかでもっとも頻度が高く先天性難聴をきたすことが知られてきた。これまで問題視されてきたのは症候性の場合であり診断も容易であった。しかし約90%と言われている非症候性の場合、所見がほとんどなく臨床的には問題ないとされ重要視されてこなかった。これまでの一部の報告では妊婦300人に1人は感染し、先天性難聴の20%は先天性サイトメガロウイルス感染症が原因だとされているため周産期異常を考慮する際は特に注意をはらう必要がある。

本研究では先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症の発生頻度や臨床上的の問題点などについて検討したので報告する。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症は胎内感染のなかでもっとも頻度が高く、周産期異常のなかでも重要な因子の一つであり難聴をきたすことでも知られ、妊婦約300人に1人が感染していると言われている。先天性難聴の約20%は、先天性サイトメガロウイルス感染症だと言われているが、約90%が非症候性感染でありほとんどが気付かれない。

症候性感染は、低出生体重児、小頭症、

症候性感染の場合は出血斑、肝脾腫、難聴をきたすため診断が容易である。診断は生後3週以内であれば尿からサイトメガロウイルスのDNAを検出する。生後3週以降の場合は後天性感染の可能性もあるため臍帯に付着した乾燥血液か、先天性代謝異常の検査で使用するガスリー検査での乾燥血液などを使用してDNAの検出を行う。治療は確立していないが抗ウイルス剤の内服、点滴治療などがある。

また、先天性CMV感染症は内耳障害だけ

でなく、脳にも異常をきたす場合があり発達障害の原因となることもある。今後は全新生児を対象としたスクリーニングが望まれる。

本研究では先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の発生頻度や臨床上の問題点などについて検討することを目的とする。

B. 研究方法

対象は、2008年より2010年の約2年間に埼玉県内における産科(1箇所)で正常分娩により出生し、親権者の同意が得られた新生児5179例とした。CMV検査は退院前までに行うこととし、新生児の尿を採尿パックをあて0.5cc採取し滅菌スピッツに入れ、いったん冷凍保存しPCR法(real time法)で行った。

検査後CMV陽性の場合、目白大学クリニック耳鼻科を生後1ヶ月以内に受診とした。初診時顕微鏡下に耳垢や中耳炎などの中耳貯留液の存在を確認し、原則睡眠導入剤服薬下に気導ABR検査(クリック、トーンバースト500Hz)、DPOAE検査を施行した。

また、CMVの脳への影響については頭部MRIを施行した。CMV陽性の場合の治療については、原則両側高度難聴があり親権者の同意の得られた場合のみとした。

聴力の経過観察は田中・進藤式質問紙を保護者へ渡し、原則2ヶ月毎にDPOAE、BOA、CORなどを行い適宜ABRまたはASSRを行った。

(倫理面への配慮)

本研究のすべてにおける検査は、書面および口頭にて十分な説明を行い被検者の代理人により事前の同意が得られるもののみ

とした。

C. 研究結果

先天性CMV感染症検査を施行した合計5,179例中陽性は13例、陽性出現率は0.25%であった。うち難聴は1件(両側ABR無反応)であった。難聴のあった1例は事情により他施設受診となり治療は行っていない。

平均出生時頭囲は33.3cmで、平均出生時体重は2990gであった。ウイルス量は 10^5 が4例、 10^6 が7例、 10^7 が1例、 10^8 が1例であった。難聴とウイルス量の関係はなかった。

頭部MRIが施行できた11例中の頭部画像所見は、大脳萎縮3例、側脳室拡大4例、皮質形成異常(多小脳回)5例、石灰化4例、小脳低形成1例、髄鞘化遅延5例、多発性斑状白質病変10例、側脳室下角拡大8例であった(所見は重複あり)。所見は多発性斑状白質病変がもっとも多かった。

D. 考察

新生児聴覚スクリーニングの普及にとともに、先天性難聴の超早期発見が可能となった。従来先天性難聴のコミュニケーション手段としては、補聴器が中心であったが人工内耳の登場により飛躍的に聴覚学習が可能となった。

先天性難聴の原因は様々であるが、遺伝子異常(GJB2)が約3割、内耳奇形が約2割、他は周産期異常であると言われている。特に先天性CMV感染症は約2割から3割との報告があった。今回の研究では、正常分娩での先天性CMVで感染症発生率が25%で認め

られた。このことは1000人に4人が感染していることになりきわめて高いと言わざるを得ない。したがって周産期異常を検討する際はもっとも注意をはらう必要がある。

先天性CMV感染症は従来からよく知られており、産科や小児科領域の日常臨床ではきわめて一般的である。しかし、そのほとんどが不顕性感染であり、明らかな所見や症候がない場合は、いつどのように診断するか困難であった。今後現在行われている新生児聴覚スクリーニングとCMV検査を有効に組み合わせ、全新生児への有効なスクリーニングをどう行うかが課題の一つである。

今回、CMV陽性は正常分娩中1000人に4人の割合で発生することがわかり、日本全国では年間約4000人が感染していると推察された。

頭部MRI所見の評価では、白質異常が中心であった。この異常は髄鞘化が進み後に正常範囲内になるのか、てんかん・知的異常・行動異常などに移行するのか神経発達の予後を検討する必要がある。先天性CMV感染症が1000人に4人で発生することを考えると、神経学的発達の予後検討はきわめて重要な課題である。

先天性CMV感染症の聴力障害には、両側性や一側性がある。難聴の程度は中等度難聴も若干存在するが、ほとんどは高度難聴である。先天性難聴、進行性難聴、遅発性難聴などCMVの再活性化などのためいくつかのパターンがあり複雑である。

先天性CMV感染症による遅発性難聴の診断は重要で、出生時に行った新生児聴覚スクリーニングがパスしても後に難聴が出現

することがあるからである。

E. 結論

先天性難聴の原因として周産期異常は重要である。なかでも先天性CMV感染症は非症候性がほとんどであるが、発生率1000人に4人と高くその対策には注意が必要である。また難聴のみならず脳に異常があることも多く、後の神経発達の予後の検討も重要な課題である。

F. 研究発表

- 1) 論文発表
投稿中

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 城間将江 国際医療福祉大学言語聴覚学科教授

小林頼子 国際医療福祉大学クリニック

A. 研究目的：

新生児聴覚スクリーニングが普及した現在、子どもの難聴診断が早期化したことにより、難聴児としての療育に関する早期対応が可能になり、子どもの発達にとっては望ましい結果が得られている。その反面、新生児から乳幼児期にかけての子どもの発達において、親としての高揚した気分を経験する機会を奪われたと感じる保護者も少なからず存在する。先天性難聴児の保護者の約90%は正常聴力者（以下、健聴）であり、子どもの難聴を告知されたことによる精神的ショック、また子どもの発達に関する不安は育児にも影響してくるものと考えられる。うつ的な状態になったり、義務感だけで育児を行ったり、同年齢の子どもの発達に焦燥感を覚えたり、第二子・第三子の出産を控えたり、などのエピソードは、臨床上はよく耳にすることである。1・2年という短期間で障害受容できる保護者もいるが、障害受容が長期化することもある。更に、子どもの発達に伴い、小学校就学、中・高・大学進学、学習の進行度、交友関係、など、と保護者の悩みはつきない。正常聴力児でも同じように懸案事はあるが、難聴による副次的障害によって進路変更を余儀なくされることもある。

保護者の不安定な状態は、こどもが乳幼児期にあって、自分自身が障害受容できない

と感じる時期におこる。他には、難聴児に対する対応方法がよくわからないこと、周囲の親族も健聴であって理解が得られにくいこと、難聴児を安心して預けられる施設が少ないこと、特別支援学校や難聴通園施設などに通うことになっても保護者付き添いでなければならず、時間的に拘束されること、などの理由があげられる。

難聴児の保護者援助における言語聴覚士としての役割は、保護者の思いを受け止めること、子どもの発達を援助すること（子どもの発達によって保護者も心理的に変化してくる）、同障者家族との交流を進めること、などである。しかしながら、保護者の心理的变化をとらえながら対応できているか時に不安になることがある。そこで、今回は臨床心理士との連携によって風景構成法や文章完成テストを用いて保護者の心理的状态を客観的にとらえて適切な援助のありかたを考えることを目的に研究を遂行する。

B. 研究方法

風景構成法や文章完成テストを施行・分析し、そのアドバイスを基に援助方法を考案する。風景構成法は精神科医の中井久夫によって考案された日本独自の芸術療法の一つである(1969)。画用紙と色鉛筆を用意し、対象者に風景を構成する10項目とそれに

付随する付加的項目を描いてもらって風景を構成するものである。投影法であるため自由度が高い反面で客観性は担保されない可能性があるが、ことばにならない心象風景が投影されると考えられている。一方の文章完成テストは、自分の心象を書き言葉で表現するものである。

予備的施行：

風景構成法を用いて、人工内耳装用児の手術前から数年にかけて施行し、その変化を追跡した。同様に、その対象児の母親に対しても風景構成法を施行しても施行して相補性の高さを確認できた。そのため、保護者の安定度はこどもの発達にも影響する可能性が高いことが示唆された。

今後の予定：

新生時から乳幼児期に難聴の診断をされた

保護者に対して風景構成法を施行する。補足的に文章完成度テストを施行し、難聴児を持つ保護者の心理的援助の在り方を考える予定である。

C. 研究発表

1) Clinical application of the Landscape Montage Technique for counseling cochlear implant recipients and families :Cochlear Implant Rehabilitation in Children and Adults, 1996,pp 266-282, Whurr

2)人工内耳装用者や家族に対する心理的ケア：風景構成法の応用 人工内耳のリハビリテーション：世界の先進的取り組み,1999,pp.287-303pp 266-282

研究成果の刊行に関する一覧表

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
<u>Kaga K,</u> <u>Fukushima K,</u> <u>Kanda Y, et al</u>	Nationwide survey of pediatric cochlear implant in Japan.	7 th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences. International Proceedings.		69-71	2010
<u>Kasai M, Kaga K et al:</u>	Vestibular function of patients with profound deafness related to <i>GJB2</i> mutation.	Acta Otolaryngol	130	990-995	2010
<u>Mizutarti K,</u> <u>Matsunaga T,</u> <u>Kaga K, et al</u>	Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene <i>OPAI</i> .	Journal of Neurological Sciences.	293	23-28	2010
加我君孝	聴覚障害	チャイルドヘルス	13(5)	25-28	2010
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	13(12)	9-14	2010
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.	15	60-64	2010
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	26	1771-1779	2010
田中学、 坂田英明、 加我君孝	GJB2遺伝子変異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	31(1)	44-48	2010
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？	JONHS	26(9)	1252-1253	2010
松永達雄	遺伝性感音難聴の研究	オーディオインフォ	8	17-19	2010
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	26 (9)	1260-1261	2010
岡本康秀、 松永達雄、 坂田英明、 加我君孝 小川郁 他	両側前庭水管拡大症の確実例とボーダーライン例の <i>SLC26A4</i> 遺伝子変異および臨床所見の特徴	Audiology Japan	53 (2)	164-170	2010

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
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	五十嵐隆	小児臨床ピクシス16	中山書店	東京	2010	55-59
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	五十嵐隆	小児診療科ピクシス19	中山書店	東京	2010	193-199

Nationwide Survey of Pediatric Cochlear Implant in Japan

Kaga K.^{1,2}, Fukushima K.^{1,3}, Kanda Y.^{1,4}, Yamashita H.^{1,5}, Ito J.^{1,6},
Ichikawa G.^{1,7}

¹Committee for Hearing-Impaired Infants and Children of the Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan, Inc.

²National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center

³Department of Otolaryngology and Head-Neck Surgery, Okayama University

⁴Kanda Hearing Clinic, Nagasaki

⁵Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery, Yamaguchi University

⁶Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery, Kyoto University

⁷Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery, Juntendo University

Summary

The Committee for Hearing-Impaired Infants and Children of the Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan conducted nationwide surveys of surgery for pediatric cochlear implant in 2005 and 2006 and compared problems of preoperation, operation and postoperative auditory verbal training between the two years. This survey clarified the present problems with regard to pediatric cochlear implants and revealed that more efforts are required to develop better hearing, speech and language skills of patients.

Introduction

To investigate data of pediatric cochlear implants in Japan and to identify current problems, we conducted nationwide questionnaire surveys for all hospitals responsible for cochlear implantation. Since 1994, when cochlear implantation was first covered by the government health insurance system in Japan, we have asked all hospitals to register patients' profiles with the Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan. However, over the last several years, the number of pediatric cochlear implants performed has increased markedly and the registration system has been found insufficient to obtain detailed data. This is the first comprehensive report on our data on pediatric cochlear implantation in Japan.

Methods

The Committee for Hearing-Impaired Infants and Children prepared the questionnaire regarding pediatric cochlear implantation in 2005. The questionnaire was sent to 94 hospitals, of which 79 hospitals (84%) sent it back. The questionnaire consisted of 3 sections concerning numbers of patients (3 questions), preoperative backgrounds (19 questions), operations (4 questions) and postoperative auditory training (10 questions). This questionnaire survey was conducted in 2005 and 2006 and changes were compared between these two years. The collected data were analyzed by the committee members. In this study, data of pediatric cochlear implantation in individuals below 6 years of age were analyzed and the results are reported here.

1. Number of patients

The numbers of pediatric cochlear implant were 189 among 399 patients (47.4%) in 2005 and 199 among 474 patients (42%) in 2006. The numbers of pediatric patients below 6 years of age were 156 (39.1%) in 2005 and 198 (41.8%) in 2006.

2. Preoperative background of patients below 6 years of age

- 1) Average age at operation: 47.7 months in 2005 and 37.6 months in 2006.
- 2) Average age at diagnosis of deafness: 12.9 months in 2005 and 14.3 months in 2006.
- 3) Average age at hearing aid fitting: 15.8 months in 2005 and 16.4 months in 2006.
- 4) How were hearing problems found?
 - a) Newborn hearing screening and refer: 36 patients (23.1%) in 2005 and 51 patients (25.8%) in 2006.
 - b) Passed newborn hearing screening but deafness found later: 10 patients (6.4%) in 2005 and 16 patients (8.1%) in 2006.
 - c) Deafness was found without newborn hearing screening: 69 patients (44.2%) in 2005 and 88 patients (44.4%) in 2006.
 - d) Deafness was found through one-and-a-half-year-old childrens' health examination system: 16 patients (10.3%) in 2005 and 12 patients (6.1%) in 2006.
 - e) Others: 25 patients (16%) in 2005 and 33 patients (16.7%) in 2006.
- 5) Prelingual age or postlingual age?

Numbers at prelingual age were 107 patients (68.6%) in 2005 and 141 patients (71.2%) in 2006 and numbers at postlingual age were 42 patients (26.9%) in 2005 and 46 patients (23.2%) in 2006.
- 6) Etiology of deafness (2005 vs. 2006):
 - a) Cytomegalovirus infection (5 and 11).
 - b) Meningitis (5 and 4).
 - c) Waardenburg syndrome (4 and 3).
 - d) Inner ear anomaly (5 and 5).
 - e) Congenital rubella (1 and 2).
 - f) Mumps (1 and 2).
- 7) Gene abnormality: *GJB2* was detected in 7 patients in 2005 and 6 patients in 2006. *GJB2* (235 delc) was detected in 7 patients in 2005 and 0 patients in 2006.
- 8) Inner ear anomaly and cochlear nerve hypogenesis: Inner ear anomaly was present in 20 patients (12.8%) in 2005 and 26 patients (13.1%) in 2006 and cochlear

nerve hypogenesis was present in 4 patients (2.6%) in 2005 and 2 patients (1%) in 2006.

9) Auditory neuropathy: 4 patients (2.6%) in 2005 and 3 patients (1.5%) in 2006.

10) Double-handicapped children including these with cerebral palsy, mental retardation, developmental disorders and others: 25 patients (16%) in 2005 and 35 patients (17.7%) in 2006.

11) Another 9 questions were asked but the results are not described here.

3. Operations

1) Difficulties of electrode insertion: 7 patients (4.5%) in 2005 and 10 patients (5.1%) in 2006.

2) Type of device: Cochlear N24 was used in 151 patients (96.8%) in 2005 and 97 patients (49%) in 2006 and Cochlear N24 (Contour) was not used in 2005 but was used in 95 patients (48%) in 2006.

3) Complications including infection and transient facial palsy: 17 patients (10.9%) in 2005 and 9 patients (4.6%) in 2006.

4. Postoperative auditory training

a) Type of training: Auditory oral training was performed in 119 patients (76.3%) in 2005 and 171 patients (86.4%) in 2006. Visual language training was performed in 24 patients (15.4%) in 2005 and 20 patients (10.1%) in 2006.

b) Type of school: Deaf schools were attended by 101 patients (64.8%) in 2005 and 125 patients (63.1%) in 2006 and auditory oral centers for infants were attended by 29 patients (18.6%) in 2005 and 41 patients (20.7%) in 2006.

c) Average hearing level: 36.7dBHL in 2005 and 39.5dBHL in 2006.

d) Mapping: Performed by speech therapists only in 109 hospitals (69.9%) in 2005 and 145 hospitals (73.2%) in 2006. Performed with cooperation between speech therapists and otolaryngologists in 31 hospitals (19.9%) in 2005 and 28 hospital (14.1%) in 2006.

e) Others: Not described here.

Discussion and Conclusion

This nationwide survey clarifies current problems facing congenitally deaf infants and children. The first is the delayed discovery of congenital deafness in infants. The second is that surgeons are limited to only one company's device. The third is the limited numbers of postoperative auditory training preschools for patients. We need to make more efforts to achieve the best outcomes of pediatric cochlear implants.