

同定された難聴遺伝子

常染色体優性遺伝の遺伝子座と遺伝子			
DFNA1	DIAPH1	DFNA11	MYO7A
DFNA2	Cx31/KCNQ4	DFNA13	COL11A2
DFNA3	Cx26/Cx30	DFNA15	POU4F3
DFNA4	MYH14	DFNA17	MYH9
DFNA5	DFNA5	DFNA20/26	ACTG1
DFNA6/14	WFS1	DFNA22	MYO6
DFNA8/12	TECTA	DFNA28	TFCP2L3
DFNA9	COCH	DFNA36	TMC1
DFNA10	EYA4	DFNA48	MYO1A
常染色体劣性遺伝の遺伝子座と遺伝子			
DFNB1	Cx26/Cx30	DFNB21	TECTA
DFNB2	MYO7A	DFNB22	OTOA
DFNB3	MYO15	DFNB23	PCDH15
DFNB4	SLC26A4	DFNB28	TRIOBP
DFNB6	TMIE	DFNB29	CLDN14
DFNB7/11	TMC1	DFNB30	MYO3A
DFNB8/10	TMPRSS3	DFNB31	WHRN
DFNB9	OTOF	DFNB36	ESPN
DFNB12	CDH23	DFNB37	MYO6
DFNB16	STRC	DFNB67	TMHS
DFNB18	USH1C		
X連鎖遺伝の遺伝子座と遺伝子		ミトコンドリアDNAの遺伝子	
DFN3	POU3F4	12S rRNA	
		tRNA <sup>Ser</sup> (UCN)	

人間の細胞には22対の常染色体と2本の性染色体がある。優性遺伝子は、1対の常染色体のうちの一つに支えられるだけで表現されるが、劣性遺伝子は、1対の染色体の両方に支えられないと表現されない。

第四に、症候群性難聴の原因となる変異を知っておくことで、合併する症状を早期に発見することが可能になる。その例として、ミトコンドリアDNAのA3243G変異の患者における糖尿病、SLC26A4遺伝子変異の患者における甲状腺腫が挙げられる。これらの合併症を早期に発見すれば、糖尿病の網膜症のような障害の予防や、甲状腺機能不全の早期発見と治療が可能となる。

第五に、原因となる遺伝子変異を突き止めることで、感音難聴の病態を知ることができる。このことは、特に人工内耳の手術の際に重要だ。人工内耳手術の成功に不可欠なラセン神経節細胞が十分残っているかどうかを、遺伝子検査である程度推測できる。このため、人工内耳手術の正しい適応の決定に役立つ。このことは感音難聴評価のための詳しい聴力検査ができない新生児で特に有効だ。

原因となる遺伝子変異を知るとは、先天性難聴の比較的頻度の高い原因である(5~10%)聴神経障害を持つ患者の対応においても重要だ。

先天性聴神経障害では話し言葉の認知が困難なため、補

聴器を使っても言語の発達が難しい場合が多い。内毛細胞とラセン神経節細胞の障害はどちらも聴神経障害の難聴の特徴を示すが、従来の臨床検査ではこれら2つのタイプを判別できない。しかしラセン神経節細胞が正常であることが人工内耳手術の成功には不可欠なので、人工内耳の手術の適用を決める上で、感音難聴の病態を知ることは重要である。

最近の研究で、OTOF遺伝子変異では内毛細胞の機能不全の障害があるが、聴神経が正常であることが判明した。そして実際にOTOF遺伝子変異の難聴患者での人工内耳手術は成功している。OTOF遺伝子変異は、先天性聴神経障害の特徴を持つ難聴の主たる原因であることもわかってきた。このため聴神経障害の特徴を持つ難聴患者でOTOF遺伝子の検査をすることは、臨床的意義がとても高い。

第六に、原因となる遺伝子変異を知ること、希望者に対して、次に出産する子が難聴になることの可能性と確率の説明(遺伝カウンセリング)を、より適切に行うことができる。妊婦に対する出生前遺伝子診断は、感音難聴以外の症状を伴わない非症候群性難聴では、倫理的な見地からわが国を含めて実施しない国が多い。しかし、感音難聴以外に重い症状を合併する症候群性難聴では、出生前診断を行う場合がありうる。

今後の治療の展望

実際の難聴患者において、内耳において障害を受けた細胞とその病態を遺伝子検査で確定できることで、今後は感音難聴のタイプ別に新しい治療法を開発、導入、評価することが可能となる。このような新しい治療法の開発一つとして、我々の研究室では先天性難聴の一部や加齢による感音難聴、騒音性難聴、そしてメニエル病を含むさまざまなタイプの感音難聴を引き起こす原因である蝸牛線維細胞の障害をターゲットにした新しい治療法を、まだ動物実験レベルであるが確立できた。このように遺伝性難聴の治療の開発は、原因に基づいて特定の組織の分子や幹細胞をターゲットにした個別化されたものに発展している。そして、このように遺伝性難聴のために開発される新規治療方法は、遺伝性難聴以外にも、同じような病態の感音難聴に対しても有効性が期待できる。

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 松永達雄

原著 "Value of genetic testing in the otological approach for sensorineural hearing loss" by T. Matsunaga. Keio J Med 58 (4) : 216-222, December 2009.

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？



松永達雄\*

Tatsuo MATSUNAGA

● Key Words ● 遺伝性難聴, 小児難聴, 遺伝カウンセリング ●

### ● 回答例 ●

お母さん自身が若い頃から苦労されたので、お子さんにも同じ難聴が遺伝するのではないかとご心配されているのですね。その気持ちよく理解できます。たしかにお母さんに、はっきりした原因のない難聴が若い頃からある場合には、お子さんも難聴となる可能性はあり、その可能性は難聴でないお母さんのお子さんより高いと思われます。お母さんの御親類に若い頃から難聴の方はおられますか？もしおられる場合には、遺伝的な原因の可能性がより高いと考えます。ですが、遺伝的な原因の難聴であってもお子さんが難聴にならない可能性は十分あることを知っておいてください。逆に御親類に難聴の方がいなくても、お子さんが難聴になる可能性があることも知っておいてください。

子どもは難聴があったり、進んだりしてもなかなか気づいて、親に伝えることができません。そして、もし難聴の発見が遅れると言葉の発達、学習、友達づきあいなどに影響が出てしまいます。そのため、まずはお子さんに難聴がないかどうかを小児難聴を専門的にしている耳鼻咽喉科で調べてもらってはいかがでしょうか。難聴がなければ安心できますし、もし難聴があっても早く対応ができればその影響を最小限にできる医療が可能になっています。難聴の原因についても遺伝を含めて大分詳しくわかるようになってきました。原因がわかると、どのように聞こえが悪くなっているのか、難聴が今後どうなるか、悪化しないために気をつけること、難聴の他にも健康上で気をつけること、より良い治療法の選択、遺伝するかどうかなどについてもある程度知ることができるようになってきています。

### ● 解説 ●

この質問への回答で重要なのは、質問するお母さんの気持ちを理解して、医師として責任ある応答をすることである。多くのお母さんの気持ちは「子どもには健聴であってほしいので、難聴であることを知るのはつらい。ましてや自分が難聴のために子どもが難聴になり、苦労をさせるのはつらい。それでも、もし必要ならば難聴かどうかを知って、できる限り良好に発達させてあげたい」であろう。相手の気持ちを考えずに一方的に難聴の可能性を話して検査を強要すれば受診しなくなるだろうし、根拠なく心配ありませんと言うのでは、難聴の診断の遅れから子供の発達に取り返し

のつかない影響を与えてしまう可能性がある。

まずは問診や一般的な診察を通して、お母さんから子どもに遺伝する可能性があるか、子どもに難聴の徴候が現在あるか、あるいは今後難聴になる可能性があるかを検討して、子どもの難聴の精査の必要性があると判断された場合には、聴力検査を実施するかあるいは小児難聴の専門施設へ紹介する。検査や紹介の必要性を説明する際には、難聴が遺伝する可能性だけではなく、小児難聴は早期発見によって子どもの発達への影響を最小限にできる方法があることを理解してもらうことが、お母さんの不安を少しでも軽減し、その後の診療を円滑に進めるために重要である。

難聴の精査の必要性を判断する上では、子どもの音に対する反応や言葉の発達を検討するとともに、問診で難聴が遺伝する可能性を検討することが大切である。子どもの発達に問題なく、お母さんの難聴にはっきりと遺伝以外の原因があれば、難聴が遺伝する心配はまずないでしょうと説明ができる。

今回、質問されたお母さんは若い頃から補聴器を使っていることから、両側性感音難聴であると考えられる。また、薬剤性、髄膜炎、中耳炎など原因がはっきりしている難聴では子どもへの遺伝を心配しないだろうから、原因不明である可能性が高い。原因不明とされている難聴では、遺伝性や先天性サイトメガロウイルス感染による難聴などが多い<sup>1,2)</sup>。家族歴がないと患者は遺伝性とは考えないが、実際には家族歴がなくても遺伝性の場合が多い。

また、難聴の家族歴があっても患者自身から言い出さない場合も多いので、今回質問されたお母さんにも難聴の親類がいて、実は自分で遺伝性難聴を疑っている可能性もある。このため、必ず医師がお母さんの身近な人から具体的に1人ずつ難聴の有無について聞き、家族歴を確認することが

重要である。遺伝性難聴の約30%は、難聴以外にも症状のある症候群性難聴である。問診などでお母さんと子どもの難聴以外の健康状態を確認することも、鑑別に重要である。

以上のような情報を基に、遺伝性難聴の可能性があると判断されるならば、難聴の診断が遅れることによる子どもの発達への悪影響を考えると、難聴の精査を勧める。実際には、このお母さんのように若い頃からの原因不明の両側性感音難聴がある方では、子どもへの難聴の遺伝の可能性が十分あるので、精査を勧めることになる可能性は高い。乳幼児期に難聴がなくても後から発症する場合もあるので、経過観察の大切さも説明しておくことが望ましい。

お母さんに子どもへの難聴の遺伝の可能性を話す時には、もし難聴が診断されて遺伝が明らかになったとしても、今は原因を調べてその結果に応じて難聴の理由、聴覚障害の特徴、経過、予防、合併症、治療法の説明や遺伝カウンセリングをより適正に行えるようになってきていることの説明が、お母さんの安心と前向きな気持ちのために効果がある<sup>3-5)</sup>。

#### ●回答のポイント●

- 1) お母さんの気持ちを理解して責任ある対応をすること。
- 2) 家族歴を聞くことが重要であること。
- 3) 問診や一般的な診察を通して子どもの難聴の精査の必要性を判断すること。
- 4) 小児の難聴では早期発見により発達への影

- 響を最小限にできる医療があることをお母さんに理解してもらうこと。
- 5) 難聴の遺伝の可能性があると判断して話す時には、同時にその後可能な対応についても具体的に説明すること。

#### 文 献

- 1) Morton CC, Nance WE : Newborn hearing screening ; a silent revolution. N Eng J Med 354 : 2151-2164, 2006.
- 2) Smith RJH, Bale Jr JF, White KR : Sensorineural hearing loss in children. Lancet 365 : 879-890, 2005.
- 3) 松永達雄 : 難聴の遺伝. 小児内科 40 (8) : 1354-1358, 2008.
- 4) 松永達雄, 幸池浩子, 務台英樹 : 難聴の遺伝子検査. 神経内科 68 (5) : 415-421, 2008.
- 5) Matsunaga T : Value of genetic testing in the otological approach for sensorineural hearing loss. Keio J Med 58(4) : 216-222, 2009.

\* 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科〔〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1〕

## 両側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

岡本康秀<sup>1)</sup>, 松永達雄<sup>2)</sup>, 泰地秀信<sup>3)</sup>, 守本倫子<sup>3)</sup>, 坂田英明<sup>4)</sup>, 安達のどか<sup>5)</sup>,  
貫野彩子<sup>1)</sup>, 山口聡子<sup>6)</sup>, 仲野敦子<sup>7)</sup>, 高木 明<sup>8)</sup>, 加我君孝<sup>2)</sup>, 小川 郁<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>稲城市立病院 耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>3)</sup>国立成育医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>4)</sup>目白大学クリニック

<sup>5)</sup>埼玉県立小児医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>6)</sup>横浜市立市民病院 耳鼻咽喉科

<sup>7)</sup>千葉県こども病院 耳鼻咽喉科

<sup>8)</sup>静岡県立総合病院 耳鼻咽喉科

<sup>9)</sup>慶應義塾大学病院 耳鼻咽喉科

要旨：前庭水管拡大症（EVA：enlargement of the vestibular aqueduct）は最も頻度の高い内耳奇形である。EVAが認められる疾患としては、先天性で発症し進行する難聴やめまいを呈し、ヨード有機化障害による甲状腺腫を伴うPendred症候群が知られている。またPendred症候群以外の症候群性難聴や非症候性難聴で認められる場合もある。Pendred症候群の原因としてはSLC26A4遺伝子変異が報告されている。これまで画像検査による前庭水管拡大の程度とPendred症候群に関連する臨床的特徴についての関係はまだ確立されていない。今回我々は両側性難聴を、画像検査による前庭水管拡大の程度から確実例とボーダーライン例とに分類し、SLC26A4遺伝子変異を含むPendred症候群に関連する検査所見を比較検討した。拡大確実例群において遺伝子変異が89%で認められ、ボーダーライン例群では33%であった。Mondini奇形は確実例群で67%に認めたが、ボーダーライン例群では33%であった。めまい症状は確実例群で33%に認め、ボーダーライン例の17%であった。甲状腺腫は確実例群で22%に認め、ボーダーライン群で17%であった。甲状腺機能低下は確実例群の成人例で1例を認めるのみであった。サイログロブリン（TG）の上昇は、両群ともに検査症例中約50%に認め、その全例にSLC26A4遺伝子変異が認められた。以上の結果は前庭水管拡大の確実例群とボーダーライン群では、確実例群に遺伝子変異と強い相関を認め症例の病態の構成が異なることが予想されたが、臨床症状には明らかな有意な差は認められなかった。

### —キーワード—

前庭水管拡大症, Pendred症候群, SLC26A4, 特発性難聴, 先天性難聴

## はじめに

前庭水管拡大症 (EVA: enlargement of the vestibular aqueduct) は、常染色体劣性遺伝で非症候群性難聴の DFNB4 および Pendred 症候群で高い頻度で認められ<sup>1)</sup>、DFNB4 と Pendred 症候群の原因としては *SLC26A4* 遺伝子変異が報告されている<sup>2-4)</sup>。EVA の臨床的特徴的な症状としては、1. 先天性難聴、2. 変動する高音漸傾型感音難聴、3. 進行性難聴、4. 低音域の A-B gap、5. 回転性めまい、6. 甲状腺腫が知られている。前庭水管拡大における *SLC26A4* 遺伝子変異や臨床像との関係が報告されているが、未だ明らかになっていない部分も多い<sup>5-9)</sup>。そして前庭水管大の診断基準は様々で<sup>5, 10-12)</sup> 前庭水管拡大の判断に苦慮する症例が存在する。Madden ら<sup>5)</sup> は前庭水管拡大の基準にボーダーラインという範囲をもうけることで聴力予後の検討を行い有意な臨床的な差があるという報告をしている。

そこで今回 CT 画像による前庭水管拡大を診断に苦慮する症例 (ボーダーライン症例) と拡大が確実な症例とに分けて、遺伝的な背景や臨床像について比較検討した。その結果遺伝子変異の頻度、難聴の程度やめまいの頻度、甲状腺疾患の早期診断や早期発見など、遺伝子カウンセリングなどに有用な情報が得られたため報告する。

## 対 象

対象は両側進行性感音難聴 (特発性難聴) あるいは両側先天性難聴の症例で CT 検査において前庭水管の拡大を認め、本研究への参加に同意を得られた 15 例とした。前庭水管拡大の確実例は側頭骨 CT で前庭水管中間径 (内リンパ嚢と前庭の中間部径) が 1.5mm 以上とし、ボーダーライン例は 1mm 以上 1.4mm 以下とした。一側が 1.5mm 以上でも一側が 1mm 以上 1.4mm 以下の場合はボーダーライン例とした。それぞれの症例に対して病歴・臨床所見をカルテより得た。遺伝子解析には静脈血採血後 DNA を抽出し、*SLC26A4* 遺伝子の全エクソンおよびエクソン・イントロン境界領域のイントロン 10 塩基をシーケンス解析した。遺伝子解析は、独立行政法人東京医療センター・感覚器センターにおいて行われ、本研究参加施設の倫理委員会承認を受けて行われた。また統計学的有意差の解析にはフィッシャー直接確率試験 (Fisher exact probability) を用いた。

## 結 果

今回の検討における前庭水管拡大確実例とボーダーライン例の側頭骨ターゲット CT 画像の 1 例を図 1 a, b に提示する。検討症例は全 15 例で、両側前庭水管拡大確実例 9 例、ボーダーライン例 6 例であった。

両側前庭水管拡大確実例の各症例の *SLC26A4* 遺

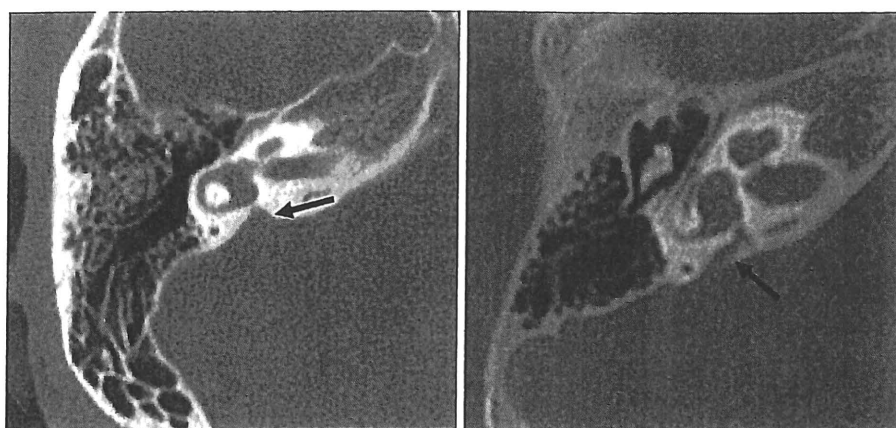


図 1 a

図 1 b

図 1 a 前庭水管拡大確実例。矢印は前庭水管を示す。

図 1 b 前庭水管ボーダーライン例。矢印は前庭水管を示す。

伝子解析結果と Pendred 症候群に関連する臨床所見を表1に示す。年齢は1歳から37歳で、20歳以上の成人症例は4例であった。性別は男性2例、女性7例であった。確実例9例中8例で先天性もしくは乳幼児期に難聴診断を受けており、遺伝子変異は9例中8例(89%)に2アレルで *SLC26A4* 遺伝子変異を認めた。2168A>Gを全アレルの34%に認め最多であった。純音聴力検査では中等度難聴から高度難聴を認めた。CORが実施された症例(症例8, 9)でも同様に中等度以上の難聴を認めた。前庭水管拡大に随伴する蝸牛奇形としては6症例(67%)に蝸牛低形成、特に頂回転と第二回転の癒合を認める Mondini 型の奇形を伴い、全例 *SLC26A4* 遺伝子変異を有していた。めまいの既往は、3例(33%)で認められた。症例2は成人以降に急性感音難聴発

作に伴う回転性めまいを認め、症例4は体動時の回転性めまいを認めた。症例5はめまいの詳細は不明であった。甲状腺に関しては、20歳以上の2例(症例2, 4)に甲状腺腫を認めた。症例4は20歳で巨大甲状腺腫に対して甲状腺全摘術を施行され、現在甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンの補充療法を行っている。その他の7症例では甲状腺腫は認めなかった。検査データの得られた5症例のうち甲状腺機能低下を認めた症例は1例(症例2)の成人症例のみであった。TGはデータの得られた3例中2例(67%)に上昇を認めいずれも成人症例であった。

両側前庭水管拡大ボーダーライン例の各症例を表2に示す。年齢は1歳から59歳で、性別は男性2例、女性4例であった。ボーダーライン例6例の全

表1 前庭水管拡大確実例の9例。未は未検査を示す。

症例	難聴診断	採血年齢	患側	性別	allele 1	allele 2	平均聴力(右/左 dB)	蝸牛奇形	めまい	甲状腺腫	甲状腺機能	TG
1	20歳	37歳	両	女	-	-	55/55	-	-	-	未	未
2	0歳	35歳	両	女	IVS5-1G>A	1229C>T	81/68	Mondini	22歳から回転性	+	低下	上昇
3	0歳	33歳	両	女	1652insT	2168A>G	95/95	Mondini	-	-	正常	上昇
4	3歳	32歳	両	女	IVS5-1G>A	2168A>G	95/55	Mondini	体動時	巨大(全摘)	(不明)	(不明)
5	0歳	13歳	両	女	1229C>T	2168A>G	110/110	Mondini	+	-	正常	未
6	0歳	12歳	両	女	1229C>T	2168A>G	115/95	Mondini	-	-	正常	未
7	0歳	7歳	両	男	2168A>G	2168A>G	スケールアウト	-	-	-	未	未
8	0歳	4歳	両	女	306A>G	IVS15+5G>A	65/65	Mondini	-	-	正常	正常
9	1歳	1歳	両	男	1115C>T	1226G>A	90	Mondini	-	-	未	未

表2 前庭水管拡大ボーダーライン例の6例。未は未検査を示す。

症例	難聴診断	採血年齢	患側	性別	allele 1	allele 2	平均聴力(右/左 dB)	蝸牛奇形	めまい	甲状腺腫	甲状腺機能	TG
1	0歳	59歳	両	女	-	-	スケールアウト/70	-	-	-	未	未
2	0歳	47歳	両	女	-	-	スケールアウト/60	-	疲労時	-	正常	未
3	3歳	25歳	両	女	-	-	95/95	-	-	あり(片葉切除既往)	正常	正常
4	3歳	13歳	両	男	1667A>G	1579A>C	80/80	未確	-	-	正常	上昇
5	2歳	2歳	両	女	1229C>T	IVS14+1G>A	50	Mondini	-	-	正常	上昇
6	0歳	1歳	両	男	-	-	75	Mondini	-	-	正常	正常

例が生後から乳児期に難聴診断をされていた。症例1-4は特発性難聴の診断で経過観察されていた。*SLC26A4* 遺伝子変異は2例(34%) (症例4, 5)で2アレルの変異を認めた。純音聴力検査では全例で中等度難聴から高度難聴を呈していた。随伴する蝸牛奇形としては2例(34%) (症例5, 6)でMondini奇形を認めた。前庭症状は、1例(17%) (症例2)のみ疲労時のふらつきを訴えているが、難聴に伴う回転性めまいは伴っていなかった。甲状腺腫は1例(17%) (症例3)に認め、甲状腺腫に対して甲状腺片葉切除術を受けていた。甲状腺機能は検査症例全例で正常であったが、症例3の術前の結果は不明であった。また2アレルに*SLC26A4* 遺伝子変異を認めた2症例(症例4, 5)ではTG値の上昇が認められた。

## 考 察

前庭水管拡大の診断基準についてはさまざまな報告がされている。そのためCT検査で前庭水管拡大症とするかの判断に苦慮する場合がある。Maddenら<sup>5)</sup>は前庭水管の幅と蝸牛・前庭症状との比較から、このような判断に苦慮する症例に対してボーダーラインを定義し臨床像を検討した。そこでは前庭水管中間部1.0mm-1.4mmをボーダーライン、1.5mm以上を確実例とした結果、ボーダーライン群にも前庭水管拡大確実例と同様の難聴進行例があると報告した。そこで今回我々は前庭水管拡大を確実例と、ボーダーライン例とに分類し、それぞれの遺伝的背景と臨床所見について検討した。

まず前庭水管拡大の程度と*SLC26A4* 遺伝子変異について検討した。Maddenら<sup>5)</sup>は*SLC26A4* 遺伝子の変異アレル数が多くなるほど両側前庭水管の中間径の平均は大きいことを報告し、前庭水管拡大の大きさと変異アレル数には明らかな相関関係があったと述べている。本検討では1.5mm以上の確実例では約90%に2アレル変異を認めるが、中間径が1.0mmから1.4mmのボーダーライン例では34%に2アレル変異を認め、前庭水管拡大と遺伝子変異に強い相関が見られた( $P=0.004$ )。今回の結果から確実例では、高頻度で遺伝子変異があると想定される。しかしボーダーライン例でも2アレル変異を持つ症例があることより、確実例と同様に遺伝的背

景をある程度念頭において診療を行う必要性があると考えられる。

変異アレル数が多くなるほど最終聴力が悪化しやすいという報告<sup>8)13)</sup>もある。例えばMaddenらの変異数と最終聴力の検討では、2アレル変異は80.6dB、1アレル変異は64.4dB、変異なしは49.4dBと変異数と最終聴力にも明らかな相関関係があると述べている。*SLC26A4* ノックアウトマウスによる動物実験<sup>14)</sup>では、内耳におけるCl-/HCO<sub>3</sub>-交換系の障害の他に、蝸牛外側壁の中間細胞障害によるKリサイクルの障害による蝸牛内電位の低下が難聴を生じるという報告がされている。我々の変異アレル数と聴力との検討では2アレル変異の聴力は中等度から高度難聴症例が中心で、変異なしでは中等度難聴で変異アレル数が多いほど高度になる傾向があると考えられる。

遺伝子変異の種類について見てみると、Suzukiらの報告<sup>14)</sup>では日本人では2168A>G変異が39症例中28症例(71.8%)に認めているが、本確実例においては15症例中5症例(33%)と少ない。今後日本人の変異の特徴についてさらなる検討が必要と考える。

前庭水管拡大に伴う内耳奇形としてはMondini奇形が特徴的である。Azaizによる報告<sup>7)</sup>では前庭水管拡大にMondini奇形を合併する例は、前庭水管拡大で*SLC26A4* 変異が確認された症例中50%の頻度であったとしている。今回の検討では確実例・ボーダーライン例併せて2アレル変異を持つ10症例中7症例(70%)でMondini奇形を合併していたが、それぞれの群には有意差は見られなかった( $P=0.266$ )。Mondini奇形は蝸牛形成後期の障害で発生するが、*SLC26A4* 遺伝子変異が前庭水管拡大にMondini奇形が合併するはっきりとした理由はまだ分かってない。

前庭水管拡大症では前庭障害によるめまい症状は合併しやすい。Suzukiら<sup>14)</sup>は0歳から76歳の39症例で70.6%にめまいを合併したと報告している。Azaizらの報告<sup>7)</sup>ではめまい症状の合併の頻度は50-70%程度としているが、Maddenら<sup>5)</sup>は6ヶ月から23歳の77症例中3例(4%)と非常に少ないとしており、報告により違いがある。めまい症状としてはMeniere病に似た回転性めまいが特徴で、聴力悪化

に伴ってめまい発作を発症すると報告<sup>15)</sup>がされている。頭部への衝撃などによる脳圧の変化によって内リンパ嚢から拡大した前庭水管を通り前庭や蝸牛へ高浸透圧性のリンパ液の流入によって引き起こされるとする説<sup>10)</sup>や、*SLC26A4* ノックアウトマウスによる動物実験での前庭の変性や奇形による前庭機能障害が生じるという報告<sup>16)</sup>がある。本検討でのめまい症状は確実例の症例2では感音難聴の急性増悪に伴う強い回転性めまいを反復して認め典型と考えられる。しかし症例全体で見ると確実例では33%でボーダーライン例では17%と少なく、それぞれの群で有意差は認められなかった ( $P=0.604$ )。また、一般には頭部外傷によるめまいの増悪や難聴発作を起こすことがいわれているが、本症例中には明らかな頭部外傷によるめまいや聴力悪化を認めた症例は認めなかった。今回のめまい発作の頻度が少ない理由として乳幼児期の症例が多く、詳細なめまいの聴取が出来ないことがめまいの既往の率を下げている可能性があり、今後成長と共に経過を詳細にかつ注意して見ていく必要があると考えられる。

Pendred 症候群を含めた前庭水管拡大症の遺伝子解析の報告がされるようになってきた。Choi ら<sup>9)</sup>は2アレル変異を持つものは Pendred 症候群を発症しやすく、1アレルのものは非症候群性を呈しやすいといった報告や、Madco ら<sup>17)</sup>は PDT (Parchlorate discharge test) を Pendred 症候群に対して行ったところ2アレル変異を認める症例に高率に PDT 陽性が認められたとしている。また、この前庭水管拡大に対して甲状腺エコーを行ったところ変異のない群に比べて2アレル変異をもつ群の方が幼小児期から甲状腺体積が大きいことを報告した。本検討では成人4症例(症例1-4)中2例(症例2, 4)で甲状腺腫を持つ症例を Pendred 症候群と診断したが、Pendred 症候群の甲状腺腫は一般には思春期以降に発症するとされており、今回検討した小児症例については今後発症してくる可能性がある。PDT は Pendred 症候群の診断に必要なであるが、放射線被曝の問題や施行できる施設が限られる点で普及していない。今後は *SLC26A4* 遺伝子検査で代用可能な場合が増すと考えられる。加えて甲状腺体積測定も有用になる可能性があり今後試みていきたい。一方 Iwasaki らの報告<sup>18)</sup>では幼小児期の

TG 値上昇が Pendred 症候群を予測出来る可能性を指摘している。今回の検討でも成人症例は不明を含めると75%にTG値の上昇を認めた。TG値と *SLC26A4* 遺伝子検査、画像検査により Pendred 症候群の早期発見や早期対応が可能となることが示唆された。

## ま と め

近年前庭水管拡大と遺伝子変異との関係やその臨床的特徴がある程度分かってきた。我々の今回の検討では、前庭水管拡大確実例ではボーダーライン例に比較して *SLC26A4* 遺伝子が強く関連することが分かった。Mondini 奇形は伴う症例が多いが、それぞれの群での有意差は見られなかった。前庭症状は確実例とボーダーライン例とで発症に有意な差はみられなかった。甲状腺の検討でもそれぞれの群に有意な差は見られなかった。しかし甲状腺腫は2アレル変異をもつ成人症例には伴いやすいが、13歳以下の症例ではTGの上昇を示す例があり、特にこのような症例は今後の甲状腺機能低下や甲状腺腫に注意が必要であると考えられた。

これらの結果は今後の遺伝カウンセリングにおいて用いることで聴力予後、めまいの説明や、甲状腺疾患の早期診断と早期発見にも有用であるため、今後も引き続き症例を増やしてさらに検討を加えていきたい。

(第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会で口演した。)

## Mutations of *SLC26A4* are associated with the clinical features in patients with bilateral enlargement of the vestibular aqueduct

Yasuhide Okamoto<sup>1)</sup>, Tatsuo Matsunaga<sup>2)</sup>, Hidenobu Taiji<sup>3)</sup>, Noriko Morimoto<sup>3)</sup>, Hideaki Sakata<sup>4)</sup>, Nodoka Adachi<sup>5)</sup>, Ayako Kanno<sup>1)</sup>, Satoko Ymaguchi<sup>6)</sup>, Atsuko Nakano<sup>7)</sup>, Akira Takagi<sup>8)</sup>, Kimitaka Kaga<sup>2)</sup>, Kaoru Ogawa<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Inagi Municipal Hospital



<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>3</sup>Department of Otorhinolaryngology, National Center for Children and Development

<sup>4</sup>Department of Otorhinolaryngology, Mejiro University Clinic

<sup>5</sup>Department of Otorhinolaryngology, Saitama childrens Medical Center

<sup>6</sup>Department of Otorhinolaryngology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

<sup>7</sup>Department of Otorhinolaryngology, Chiba Children's Hospital

<sup>8</sup>Department of Otorhinolaryngology, Shizuoka General Hospital

<sup>9</sup>Department of Otorhinolaryngology, Keio University Hospital

Enlargement of the vestibular aqueduct (EVA) is an inner ear malformation associated with both non-syndromic and syndromic forms of sensorineural hearing loss and dizziness, including Pendred's syndrome. Mutation of *SLC26A4* has been found in many patients with EVA, although the mechanism by which this mutation gives rise to the malformation is still unclear. In this study, we subclassified fifteen patients with bilateral EVA into an 'enlarged' or 'borderline' group based on axial CT imaging, and examined the correlation of the *SLC26A4* genotype with the clinical features. Two mutant *SLC26A4* alleles were found in 89% of the 'enlarged' cases and 33% of the 'borderline' cases. Mondini's dysplasia was detected in 67% of the 'enlarged' cases and 33% of the 'borderline' cases. Episodes of dizziness occurred in 33% of the 'enlarged' cases and 17% of the 'borderline' cases, and goiter was present in 22% of the 'enlarged' cases and 17% of the 'borderline' cases. Serum thyroglobulin levels were elevated in 50% of patients with either mutant allele. Mutational analysis of *SLC26A4* may facilitate the diagnosis of Pendred's syndrome and non-syndromic recessive deafness in patients with EVA.

## 参考文献

- 1) Smith SD, Harker LA: Singlegene influences on radiologically-detectable malformation of the inner ear. *J Commun Disord* 31: 391-410, 1998
- 2) Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, et al: Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol* 53: 268-273, 1998
- 3) Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al: Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 17: 411-22, 1997
- 4) Usami S, Abe S, Weston MD, et al: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 104: 188-92, 1999
- 5) Madden C, Halsted M, Benton C, et al: Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* 24: 625-32, 2003
- 6) Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, et al: *SLC26A4*/PDS genotype phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet* 42: 159-165, 2005
- 7) Azaiez H, Yang T, Prasad S, et al: Genotype-phenotype correlations for *SLC26A4*-related deafness. *Hum Genet* 122: 451-457, 2007
- 8) Madden C, Halsted M, Meinzen-Derr J, et al: The influence of mutations in the *SLC26A4* gene on the temporal bone in a population with enlarged vestibular aqueduct. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 162-8, 2007
- 9) Choi Byung, Andrew K, Stewart, et al: Hypo-Functional *SLC26A4* Variants Associated with Nonsyndromic Hearing Loss and Enlargement of the Vestibular Aqueduct: Genotype-Phenotype Correlation or Coincidental Polymorphisms? *Human Mutation* 30: 599-608. 2009
- 10) Levenson MJ, Parisier SC, Jacobs M, et al: The large aqueduct syndrome in children; A review of 12 case and the description of a new clinical

- cal entity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115**: 54-58, 1989
- 11) Okumura T, Takahashi H, Honjo I, et al: Sensorineural hearing loss in patients with large vestibular aqueduct. *Laryngoscope* **105**: 289-294, 1995
- 12) 松本真吏子, 星野知木, 木倉幹乃, 他: 側頭骨CTにおける前庭水管拡大の診断基準 ポーダライン症例についての検討. *Otology Japan* **15**: 633-638, 2005
- 13) Colvin IB, Beale T, Katherine Harrop-Griffiths, et al: Long-Term Follow-up of Hearing Loss in Children and Young Adults With Enlarged Vestibular Aqueducts: Relationship to radiologic findings and Pendred Syndrome diagnosis. *Laryngoscope* **116**: 2027-2036, 2006
- 14) Suzuki H, Oshima A, Usami S, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with SLC26A4 mutations. *Acta Oto-Laryngologica* **127**: 1292-1297, 2007
- 15) Stinckens C, Huygen PL, Joosten FB, et al: Fluctuant, progressive hearing loss associated with Menière like vertigo in three patients with the Pendred syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **61**: 207-15, 2001
- 16) Wangemann P, Nakaya K, Wu T, et al: Loss of cochlear HCO<sub>3</sub>-secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca<sup>2+</sup> reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* **292**: 1345-53, 2007
- 17) Madeo AC, Manichaikul A, Reynolds AC, et al: Evaluation of the Thyroid in Patients With Hearing Loss and Enlarged Vestibular Aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **135**: 670-676, 2009
- 18) Iwasaki S, Tsukamoto K, Usami S, et al: Association of SLC26A4 mutations with clinical features and thyroid function in deaf infants with enlarged vestibular aqueduct. *J Hum Genet* **51**: 805-810, 2006

(原稿受付 平成22. 3. 30)

---

別冊請求先: 〒206-0801

東京都稲城市大丸1171

稲城市立病院 耳鼻咽喉科

岡本 康秀

**Reprint request:**

Yasuhide Okamoto

206-0801 Department of Otorhinolaryngology, Inagi Municipal Hospital, 1171 Omaru, Inagi-shi, Tokyo 206-0801, Japan

新生児医療各論

# 新生児聴覚スクリーニング

スクリーニング  
検査

加我君孝, 新正由紀子, 内山 勉, 坂田英明

## 10年目の成果と新たな問題

- 新生児聴覚スクリーニングの厚生労働省のモデル事業は、2000年より手上げ方式により全国で希望する都道府県で始まった<sup>1)</sup>。しかし、2006年からは地方自治体を中心となり、自治体の財政で行うことになった。
- 新生児聴覚スクリーニングは生後3か月ぐらまでの間に、全出生児に対して、他覚的聴覚検査機器である自動ABR (AABR) あるいは耳音響放射 (DPOAE) を用いて行うのが理想である。NICUでは聴覚スクリーニングに自動ABRを用い、難聴の疑いのある例に対して通常のABR機器を使用し、精密聴力検査を行っている。
- 先天性難聴は出生数1,000人に対して約1人の割合で起こる。したがって、毎年約1,000人の難聴児が生まれることになる。

ABR: auditory brain-stem response

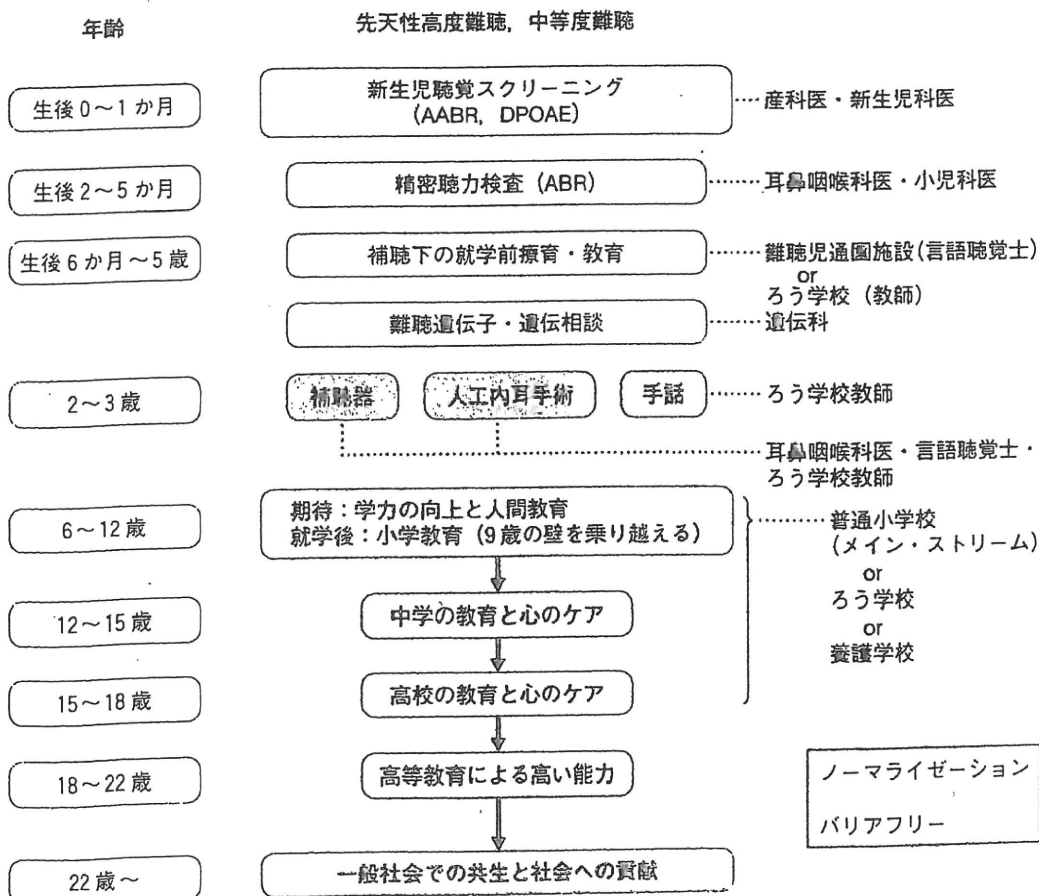
AABR: automated ABR

DPOAE: distortion product otoacoustic emission (歪成分耳音響放射)

### ① 難聴児の出生から社会との共生までのフローチャート

#### 早期難聴児の発見と聴覚言語教育

目標: 良い聴覚・音声・言語能力 (話す, 読む, 書く) の獲得



- ◎ これは他のあらゆる先天性疾患のなかで最も多いが、産科医や新生児科医、小児科医の関心が低いために発見の遅れることが少なくなく、そのために産科医や新生児科医、小児科医のこの問題に対する啓発が必要である。
- ◎ 手術的治療である人工内耳埋め込み術は、この1,000人のうち1/4の約250人が受けており、それによる新たな問題も生まれている。

### 真の目的

- ◎ 就学年齢あるいは高等教育を受ける年齢になって、医療の進歩と熱心な教育によって、難聴でありながらもよく聴いて、よく話し、読み書きも自由になり将来、社会で独立して生きていくことができるようにすることにある。
- ◎ ①に、生まれてから社会で共生するまでの流れをフローチャートで示した。

### 新生児聴覚スクリーニングの実施率

- ◎ すべての都道府県で行われているのではない(②)。地理的に半分程度であ

#### ② 新生児聴覚スクリーニングの実施状況と精密聴力検査機関数



#### 実施 27 府県

青森県、宮城県、秋田県、山形県、福島県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、神奈川県、富山県、山梨県、長野県、岐阜県、愛知県、滋賀県、京都府、大阪府、鳥取県、岡山県、広島県、山口県、福岡県、佐賀県、長崎県、熊本県

#### 未実施 20 都道県

北海道、岩手県、東京都、新潟県、石川県、福井県、静岡県、三重県、兵庫県、奈良県、和歌山県、島根県、徳島県、香川県、愛媛県、高知県、大分県、宮崎県、鹿児島県、沖縄県

a: 平成19年度新生児聴覚スクリーニングの実施状況。

	施設数 (都道府県数)	
1. 東京	17	(1)
2. 愛知, 大阪, 広島	8	(3)
3. 福岡	7	(1)
4. 北海道, 神奈川, 兵庫	6	(3)
5. 栃木, 山口, 長崎	5	(3)
6. 山形, 茨城, 埼玉, 新潟, 富山, 岐阜, 静岡, 岡山, 徳島	4	(9)
7. 宮城, 福島, 千葉, 石川, 奈良, 鳥取, 大分	3	(7)
8. 岩手, 秋田, 福井, 三重, 滋賀, 京都, 和歌山, 島根, 高知, 熊本, 宮崎, 鹿児島	2	(12)
9. 青森, 群馬, 山梨, 長野, 香川, 愛媛, 佐賀, 沖縄	1	(8)
合計	170	(47)

b: 精密聴力検査機関数 (2008).

③ 精密聴力検査で診断が確定した先天性難聴児の全国統計 (2006年1~12月)

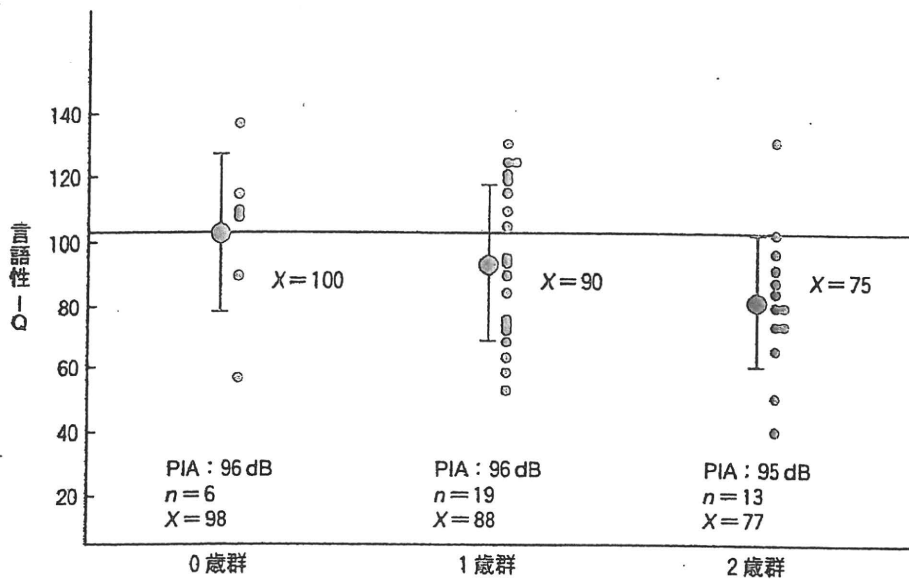
I. 新生児聴覚スクリーニングを経て精密聴力検査機関に紹介された新生児数 (n=2,745)	両側感音難聴	n=425	425/1,092* = 39%
II. 精密聴力検査機関に直接紹介された乳幼児数 (n=1,542)	両側感音難聴	n=260	260/1,092* = 24%
	合計	n=685	685/1,092* = 63%

予想される先天性難聴児のうち、63%はIとIIのルートで発見される。残りの37%は遅く発見されている。

\*:平成18年全国の全出生数 n=1,092,498. そのうち予想される先天性難聴児 (1,000人に1人の出生率) 1,092人 (全国188精密聴力検査機関より集計)。

(日本耳鼻咽喉科学会 福祉医療・乳幼児委員会調査)

④ 先天性難聴幼児の発見・教育開始年齢と就学時の言語性IQ



PIA: 平均聴力

る。したがって、全出生数の半分程度がスクリーニングされている。

- スクリーニングされていない地域では難聴幼児は相変わらず生後1.5~2歳で発見されている(③)。
- 通常、小児科医による乳児健診では、難聴を1歳までに発見することは困難であることを知るべきである。

早期発見と補聴器による言語性IQへの良い影響

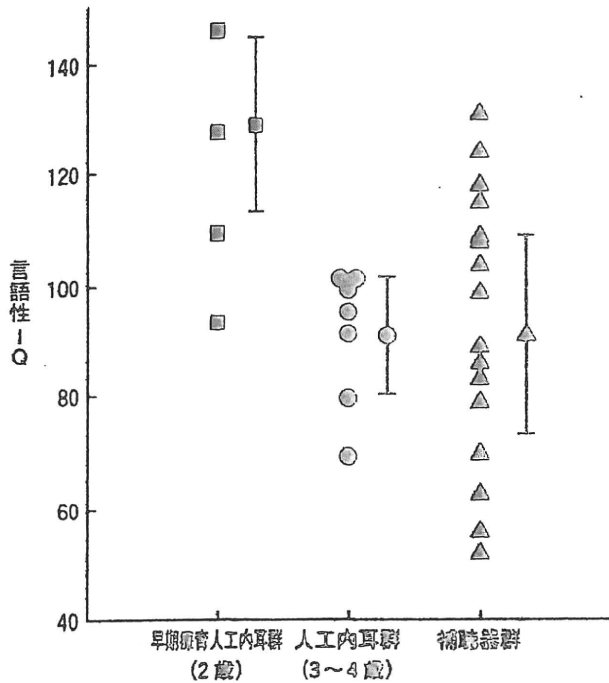
- 筆者らの調査研究の結果を④に示した。
- 就学年齢に合わせたWPPSI言語知能検査では、発見を0歳、1歳、2歳に分けて比較すると、0歳群は健聴児とほぼ同様であるが、1歳、2歳と発見が遅れるほど言語性IQの平均値が低くなる。しかし、バラツキも大きく、影響する因子は発見年齢だけではない<sup>2,3)</sup>。

WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

人工内耳埋め込み術と早期手術の優れた効果

- ⑤に人工内耳埋め込み術年齢が2~4歳のグループの就学年齢での言語性IQをWPPSI知能検査で調べた結果を示した。

⑤ 早期療育人工内耳群, 人工内耳群, 補聴器群の言語性 IQ



WPPSI, WISC-III 言語性IQの評価: 130~70 (標準), 69~50 (軽度), 49~35 (中等度), 34~20 (重度), 19~ (最重度), 70はボーダーライン.

WISC-III: Wechsler Intelligence Scale III

- ◎ 2歳で手術をしたグループは、ほぼ健聴児と変わらない。しかし、3~4歳の手術では言語性IQが低いことがわかる。
- ◎ 2歳で手術をしたグループは新生児聴覚スクリーニングで0歳のうちに発見、生後6か月までに補聴下の早期の教育がなされている。
- ◎ このように早期発見、早期補聴器着用下の教育、早期手術が優れた効果がある。ただし、言語性IQと学力は異なる。

**就学前の難聴児に対する各療育教育施設による成果**

- ◎ 難聴児の就学前の教育は、主に難聴児通園施設 (全国で 28 施設) あるいはろう学校 (全国で 102 校) の幼児相談およびそれに続く幼稚部で行われる。
- ◎ ◎ に、難聴児通園施設の難聴以外に他の問題がない難聴児と、自閉症あるいは発達障害などの合併した難聴児と、関東のある県のろう

学校で術前手話併用、術後も手話併用の3グループを比較して示した。

- ◎ 難聴児通園施設の難聴以外に問題のないグループの言語性IQは同年齢の正常範囲であるが、自閉症・発達障害などの合併例と術前術後手話併用グループの言語性IQの値が低値である。
- ◎ 難聴児の両親は、以上のようなデータを参考に、補聴器か人工内耳か手話かいずれのもとに教育を受けさせるかを決断しなければならない<sup>4)</sup>。それにより、子どもの将来の言語のコミュニケーションの手段が決まる、それは子どもの人生を左右する余りにも大きな決断と選択である。
- ◎ 今回はスペースの都合上ふれれないが、中等度難聴も大きな課題がある。拙書を参考にしてもらいたい<sup>5)</sup>。
- ◎ 難聴児の未来に向かって何を指すか、医師も両親も明確な思想をもつことが重要である。思考とコミュニケーションの道具としての言語の獲得に導くことがわれわれの役目である。

**今後の課題**

**先天性難聴を早期発見するために**

- ◎ 新生児聴覚スクリーニングを受けているのは全出生児の50%以下である。受けていない新生児のなかにも全国的に約500人の難聴児が存在すると推定される。新生児聴力スクリーニングを受けていない乳幼児では、保健所あるいは小児科医のところでの定期健診だけでは発見が遅れる可能性がある。

⑥ 人工内耳装用児の難聴児通園施設とろう学校との比較—小学校入学時の言語性IQと動作性IQ

	児童数	言語性IQ (平均)	動作性IQ (平均)
1. 難聴児通園施設 (東京)	16	95	121
2. ろう学校 (関東某県)	7	66	99
3. 難聴児通園施設・ 自閉症・学習障害 (東京)	9	53	102

動作性IQは3群とも有意差はないが、言語性IQは難聴児通園施設(東京)>ろう学校(関東某県)>難聴児通園施設・自閉症・学習障害(東京)である。

(厚生科学・加我研究班(2008))

- 母親が「音に対する反応が悪い」「言葉を話さない」などと訴えても、「小さいからわからない」「そのうちしゃべるようになるでしょう」と答えるのではなく、必ず聴力検査を実施して難聴を除外診断すべきである。
- 小児科医や保健師は、幼小児の難聴の発見が最新の機器で容易に可能であり、発見の遅れがその子どもの将来に深刻な影響を与える可能性のあることを母親に正しく知らせる必要がある。小児科学会が責任をもってスクリーニング体制整備に取り組んでいただきたい。

**人工内耳埋め込み術の画期的な成果についての一般社会と医療関係者への啓発の必要性**

- 補聴器の効果が乏しく、発声発語・言語力の成長が不十分な難聴幼児は、人工内耳埋め込み術と聴覚口話教育によって、まったく普通の健聴児のように正確な構音と発語、読み書きを獲得できるような例が激増している。
- しかし、ろう学校一部の教師や噂話に影響されやすい母親のために、「人工内耳は危険な手術」「術後、磁石によって頭が引っ張られる」「電子レンジが使えない」などの悪宣伝のために不安となり、人工内耳埋め込み術に踏み切れない両親がいる。
- これは医学の進歩に対する偏見による、真実を見て見ぬふりをする逸脱した行為と批判されても仕方がない。このようにわが国では一部の教育界や社会の認識のほうが遅れている。今後、一般社会、教育界のみならず医療関係者に対する広報活動が必要である。

■参考文献

- 1) 加我君孝. 新生児聴覚スクリーニングと新たな課題—人工内耳手術の発展および聾文化(Deaf Culture)の理解. 耳展2003;46:268-78.
- 2) 加我君孝ほか. 幼小児の難聴に対する人工内耳手術による聴覚と言語の発達. 脳と発達2007;3:35-45.
- 3) 加我君孝. 先天性難聴児の聴覚スクリーニングから就学後までの補聴器・人工内耳装用効果の総合追跡研究. 厚生労働科学研究費補助金感覚器障害研究事業. 平成18~20年度総合研究報告書. 2009.
- 4) 加我君孝ほか. 幼小児の人工内耳手術. BIO INDUSTRY 2008;26:92-8.
- 5) 加我君孝ほか編. 小児の中等度難聴ハンドブック. 東京:金原出版;2009.

## 疾患における発達

## 先天性難聴児の喃語と音声と言語の発達

加我君孝, 新正由紀子, 竹腰英樹, 内山 勉

- ◎ わが国の先天性難聴児のためのコミュニケーションの教育の歴史は、1760年フランスの de l'Épée によって始められた手話が、明治になってわが国にも導入されたことから始まる。
- ◎ 米国からベルが来日し、口話法を伝えたことから手話によって言語を教えることから口話教育（相手の口唇の動きから話の内容を読み取って声を出して話す）に変わった。
- ◎ 歴史を ① に示す。
- ◎ 難聴児の発達を追跡する場合、聴覚反応だけでなく、話す能力についても同時に評価し、脳の発達の立場から総合的に評価しなければならない(②)。
- ◎ 本書の読者が小児科医であることから、本稿は発達を中心に解説する。

## 病因：難聴の解剖学的障害部位

## 解剖学的部位

- ◎ ここで取り上げるのは、蝸牛の感覚細胞\*1の障害による感音難聴である。
- ◎ 蝸牛の頂回転は低周波数、中回転は中音域の周波数、基底回転が高周波数を担当している(③)。
- ◎ 音を受容するのは Corti 器の感覚細胞の内毛細胞であるが、これを助ける仕組みがあり、外毛細胞、支持細胞などによるものである。
- ◎ 内毛細胞が直接障害されると重い難聴になるが、外毛細胞や血管系が障害された場合は軽・中等度難聴になる。

## 病因

- ◎ 先天性難聴の約 1/3 以上は遺伝子異常である(④)\*2。
- ◎ 分子遺伝学の進歩により難聴遺伝子が次々と同定されるようになった。
- ◎ ⑤ に宇佐美による Corti 器の構造とそれぞれの部位の遺伝子名を示す<sup>1)</sup>。
- ◎ サイトメガロウイルス (CMV) も先天性難聴の 5~10% 近くを占め<sup>1)</sup>、ウイルス感染によって内外毛細胞が障害されている\*3。
- ◎ 妊娠中の母体の風疹感染も子どもに難聴を伴うことがある。ワクチン接種で予防可能。
- ◎ 髄膜炎は後天性ではあるが 0~1 歳前後で罹患し、難聴を合併した場合、先天性難聴と同じ扱いにした教育を行う(⑥)。

## 診断：行動反応と他覚的診断方法

- ◎ 年齢によって検査法を選択する\*4。

## ① 難聴児の言語表現方法の歴史の変遷

年	出来事
1760	Charles Michel de l'Épée. 「パリ聾啞学校」を創立、手話法を開発し、教育を行う。
1878	古河太四郎. 「京都訓聾啞院」を設立し、手話教育を行う。
1898	Alexander Graham Bell が来日し、読話+口話法を紹介 聴覚口話法の誕生 真空管式補聴器
20世紀前半	
20世紀後半	トランジスタ型補聴器 デジタル型補聴器
1978	オーストラリアでマルチチャンネル人工内耳開発
1985	東京医科大学で船坂教授により日本で最初の人工内耳埋込み術
1994	人工内耳が保険適応となる。

\*1 感覚細胞が音を神経信号として変換して聴神経に伝える。

\*2 このことは後に述べるように家族へ影響をきたしている。

CMV : cytomegalovirus

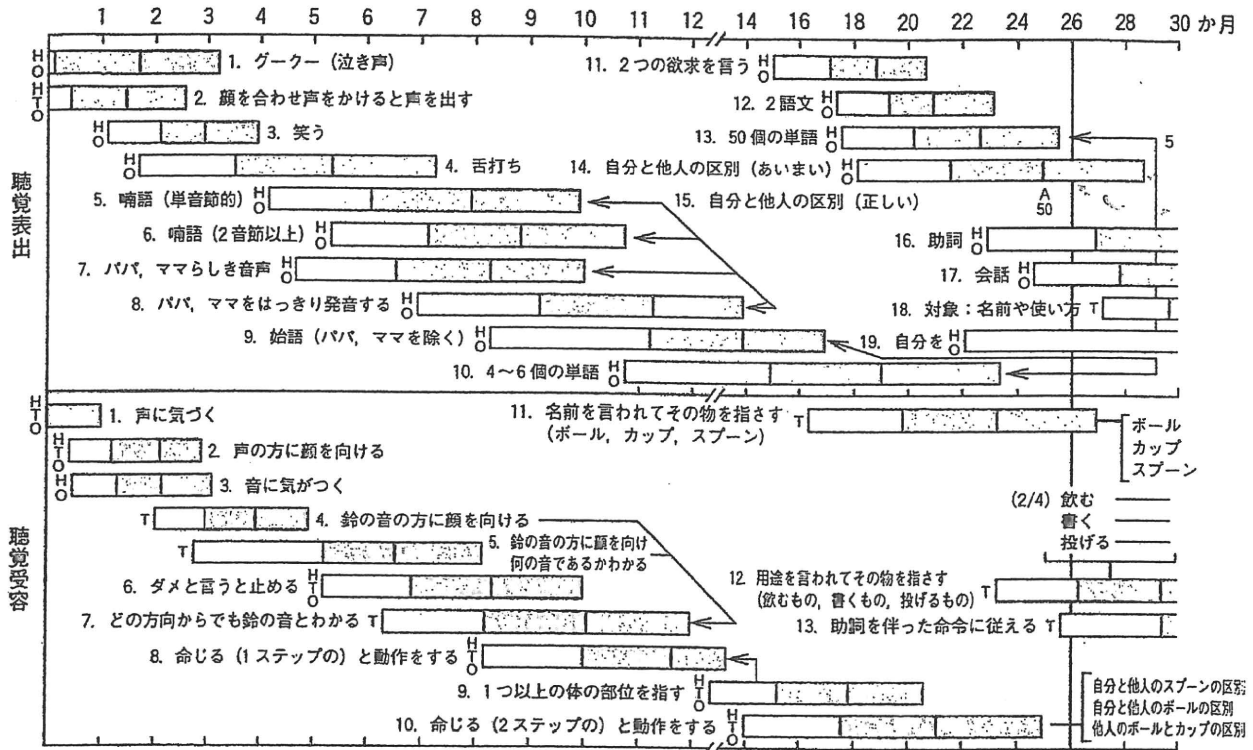
\*3 早期発見された場合、抗ウイルス薬のガンシクロビルなどが使用されている。

\*4 年齢が小さいほど正確な診断は熟練を要する。

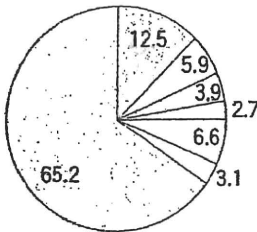




② Coplan の言語発達スクリーニング、プロフィール



④ 先天性難聴の遺伝子異常

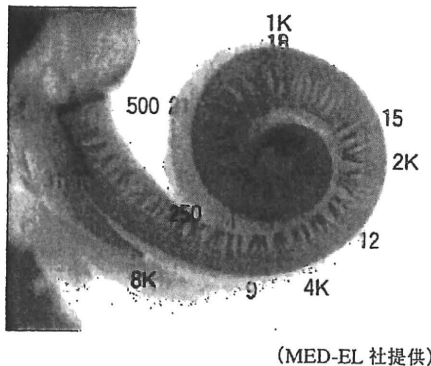


- GJB2 (ホモ/CH)
- SLC26A4 (ホモ/CH)
- Mit1555
- Mit3243
- GJB2 (ヘテロ)
- SLC26A4 (ヘテロ)
- 変異なし

難聴患者 256 名における変異検出率

BOA : behavioral observation audiometry  
 COR : conditioned orientation reflex audiometry  
 OAE : otoacoustic emission  
 T : transient  
 DP : distortion product

⑤ 電極の挿入部位の深さ (赤い数字) と周波数



る (7).

● その後の年齢では遊戯聴力検査 play audiometry を行う。

他覚的聴力検査

耳音響放射 (OAE)

- Corti 器の外有毛細胞の音響生理学的検査である。
- 過渡的 (T) OAE と歪音成分 (DP) OAE がある。
- 前者は刺激音としてクリックを用い、後者は2つの純音を用いた周波数選択性のある検査である。
- TOAE も DPOAE も新生児聴覚スクリーニングに用いられている。

蝸電図

- 蝸牛内の Corti 器と蝸牛神経の誘発電位\*5 を測定するものである。
- 針電極による鼓室内法と銀ボール電極による鼓室外法があり、小児では後

聴性行動反応聴力検査, 条件詮索反射聴力検査

- 聴性行動反応聴力検査 (BOA) は6か月以前の乳児が対象で、覚醒時の音に対する驚愕反応を観察し、最小閾値を決める。
- 条件詮索反射聴力検査 (COR) は大脳の条件づけを利用した方法で、6か月以後2歳ぐらいまでが対象であ

者を用いる。

- 前者は鼓膜を貫通させて固定し、後者は鼓膜近傍に貼る\*6。

### 聴性脳幹反応 (ABR)

- 発見されてすでに40年が経ち、世界中で最も多く使われている検査法である<sup>2)</sup>。
- 通常クリックを音刺激に用いる基本的で最も信頼できる他覚的聴力検査法である。周波数選択性のある音刺激でも可能であるが、現在は次に述べる ASSR に置き換わった。

### ASSR

- 周波数別の ABR であり、最も新しい検査法である\*7。

### 新生児聴覚スクリーニング\*8 とそれに続く精密聴力検査との連携<sup>3)</sup>

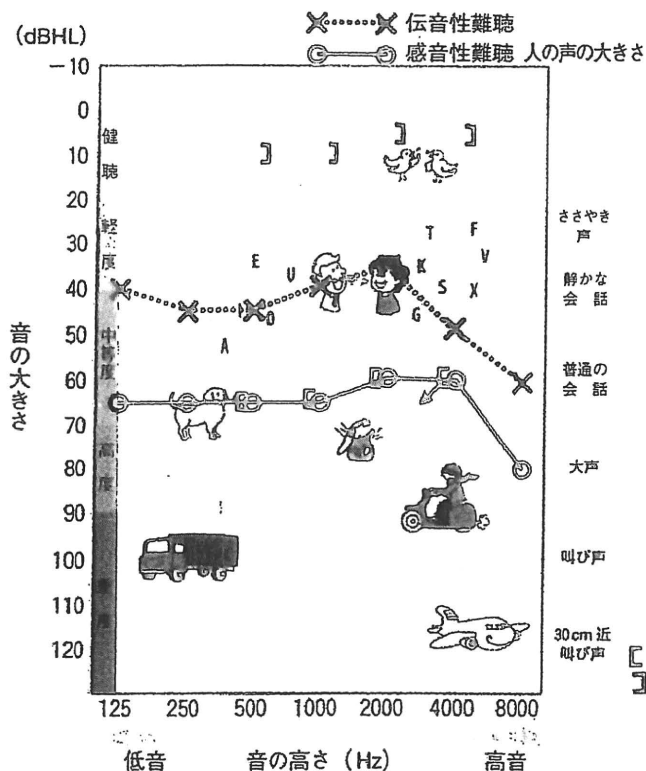
- 精密聴力検査とは、新生児聴覚スクリーニングで refer とされたものを ABR で\*9 厳密に閾値と I~V 波の波形の検査をすることをいう。
- このときに BOA や、伝声管 (8) で名を呼んだりして電気生理学的検査と行動反応を比較し、妥当性を見出して判断しなければならない。

## 難聴の重症度との関係

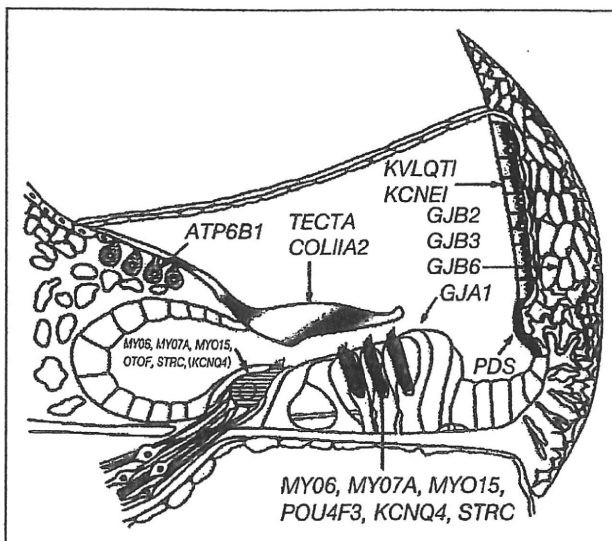
### 高度難聴

- 感音難聴は、9) に示すように高度難聴、中等度難聴、軽度難聴に分けられ

### 9) 難聴の種類



### 5) コルチ器の構造と対応する遺伝子



(宇佐美真一, 2002<sup>1)</sup>)

### 6) わが国における先天性難聴のおもな原因

- ① GJB2 変異 40%
- ② SMV 感染 10%
- ③ Auditory Neuropathy 5%
- ④ その他

### 7) 子どもの聴力検査 (COR)



\*5  
Corti 器の電位は CM (マイクロフォン電位) と -SP (加重電位), 蝸牛神経の電位は CAP (蝸牛複合活動電位) である。

CM : cochlean microphonics

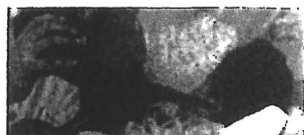
SP : summing

CAP : compound action potential

\*6  
優れた検査であるが子どもは動くので検査自体は難しい。

ABR : auditory brainstem response

### 8) 伝声管



ASSR : auditory steady state response

\*7

結果がオーディオグラムにより表示されるために純音聴力検査と同一のものと間違っと思い込む人が少なくない。平成22年度より健康保険の対象となった。

\*8

新生児聴覚スクリーニング

- ・新生児聴覚スクリーニングに使う検査はOAEあるいはABRを自動化したAABRを用いる。
- ・この2つとも35dBより閾値が高いとrefer(不合格)となるため、referそのものが重い難聴とはいえない。
- ・産科医や小児科医のなかにはこの結果により難聴と診断し、母親に伝えることが少なくないのが問題である。referと判定された60%は後に正常であることが判明した。

AABR : automated auditory brainstem response

\*9

ASSR も用いる。

\*10

高い周波数も聴こえるからである。

\*11

書く、話す。

る。

- ◎高度難聴では残存聴力があっても放置すると人の音声があっただけに入らないために、言葉を覚えることができない。
- ◎補聴器を使用して音を増幅し矯正しても正常には聴こえない。難聴のスロープの影響も受け、ゆがんで聴こえる。
- ◎難聴は子音の高周波領域ほど障害を受けるので、サ行やパ行の聞き取りが悪くなる。
- ◎それを教育によって正しく発音し、話すことができるように努力するが、難聴が重いと成功しない。
- ◎この問題は後に述べる人工内耳の登場で一変した。
- ◎それまで聴こえなかった高周波数領域が聴こえるようになるため、美しい発音になる。小さい音でもよく聴こえるようになる。

中等度難聴

- ◎われわれの声はある程度聴こえる<sup>\*10</sup>ので良い発音で話すことが可能である。
- ◎しかし放置しておくと言葉の数が不足し、言語の操作<sup>\*11</sup>に限界が生じる。
- ◎そのため中等度難聴でも補聴器を利用する。
- ◎以前は就学時の聴力検査で初めて発見されることが多かったが、新生児聴覚スクリーニングによって早期に発見され対処できるようになった。

軽度難聴

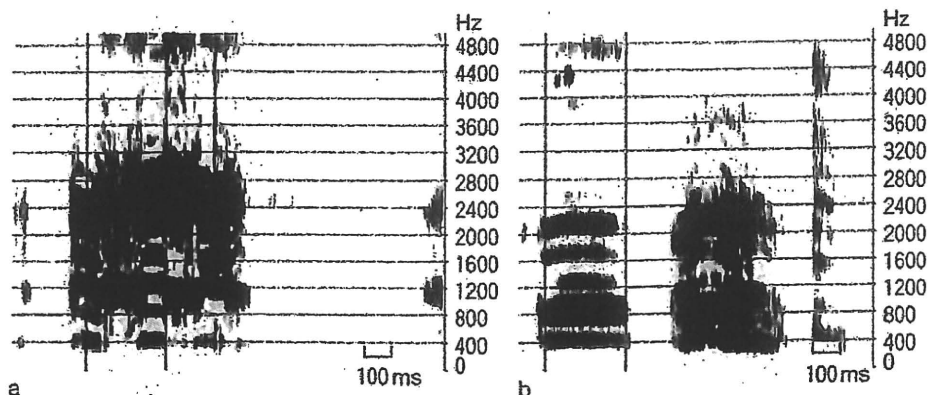
- ◎ほとんど聴覚言語に問題は生じない。

難聴児の喃語と補聴器あるいは人工内耳装用下の音声と言語の発達

喃語と音声の発達

- ◎喃語には過渡的喃語(乳児の喃語)と標準的喃語がある(⑩)。
- ◎過渡的喃語があると多くは耳が聞こえていると思込みやすく、母親に「難

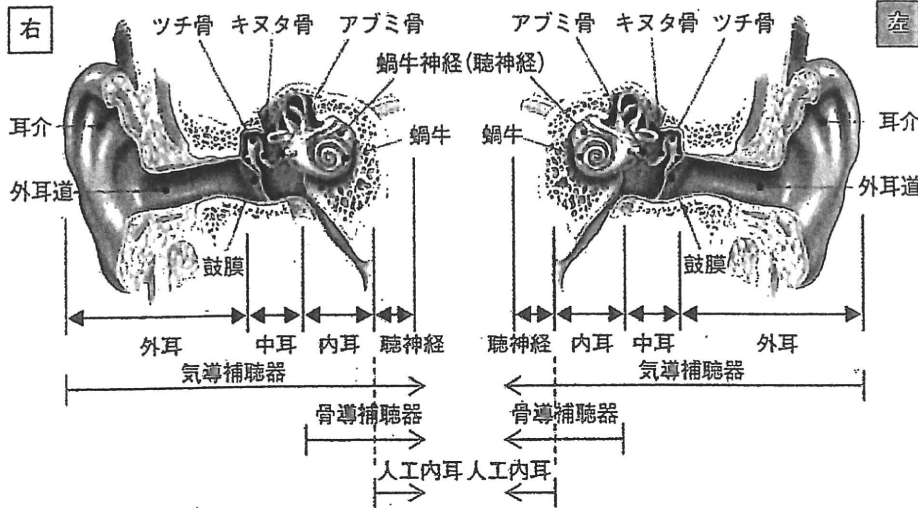
⑩ 過渡的喃語と標準的喃語



喃語様発声と標準的喃語に近い発声

- a : 喃語様発声。難聴児が生後5か月に発した「e・e・e」という発声。
- b : 過渡的喃語であるが、標準的喃語に近い発声。難聴児(6か月目に補聴器装用した)が9か月の時の「a・a」という発声。フォルマントの持続時間の移行が短縮している。

⑩ 補聴器と人工内耳による両耳聴力の解剖学的対応



\*12 補聴下の高度難聴児は、構音、イントネーションに問題が少なくないため、慣れないと聴き取りにくい。

\*13 さらに手術後のリハビリテーションに用いる特性テスト・プログラム作成システム(マッピング装置)が必要である。

\*14 レシーバーのサイズや厚さは各社で異なる。

IC : integrated circuit

聴はありませんよ」と言うことがあるが間違いである。

- 過渡的喃語は、先天性高度難聴でも知的障害でも出現するからである。
- 難聴児の場合、補聴器を装着せずに放置されると、前言語期に標準的喃語が出現せず、過渡的喃語のままになる。
- 補聴器を使用して母親の声や家族の会話を聴いていると自然に標準的喃語が変わり、言語期を迎えて話す前段階となる\*12。

補聴器と人工内耳 (⑩)<sup>4-6)</sup>

- 補聴器の原理は、難聴の程度や傾向に合わせて音を増幅し、気導補聴器では鼓膜を振動させ、骨導補聴器では蝸牛を直接刺激するものである。
- 人工内耳は、蝸牛内に挿入した電極に電気刺激

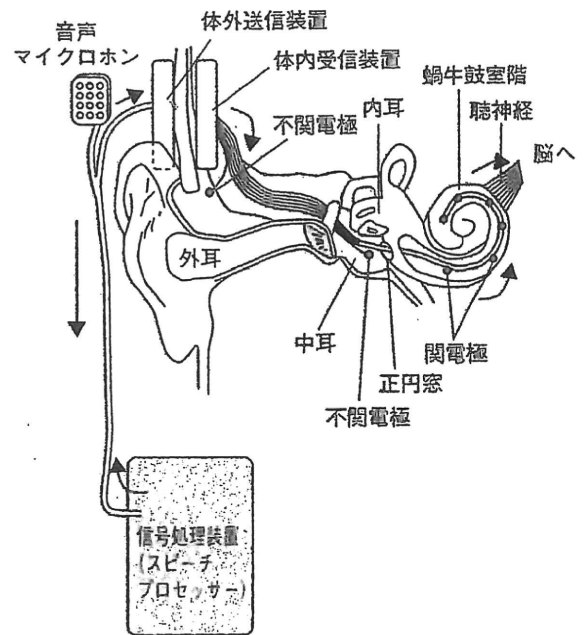
パルスを出力する受信-刺激ユニットと、患者が皮膚に接着させるマイクロホン<sup>1)</sup>、ヘッドセットと体外に受信-刺激ユニットである音声と情報を処理するスピーチプロセッサーとで構成されており\*13 蝸牛神経を直接刺激する。

人工内耳 (⑫)

受信装置 (インプラント) と電極一埋め込まれる部分

- 蝸牛内に手術により、埋め込む電極はシリコン製の支持体に支えられた12対あるいは22個の白金のリングで、先端より等間隔で配置されている。
- 先端が低音域、手前が高音域を担当する。
- 銀ボール電極はアースとして骨膜下に埋没させる。
- 蝸牛回転の基底回転は高い周波数、頂回転は低周波数を担当している。

⑫ 人工内耳システム 外部装置と内部装置の図解



信号処理装置は箱型から耳掛型に移行しつつある。矢印(→)は信号の流れ。

\*15 体外コイルからの電磁誘導により、2相性電気パルスがあらかじめ設定した1対の電極の間に出力する双極刺激とアースとの間の単極刺激を選ぶことができる。

\*16 最近では耳掛型の性能が進歩し、より小型化し、軽量になり、小児でも使われるようになっている。

\*17 スピーチプロセッサーは、これに電磁誘導で電源の供給も行う。

\*18 今から40年前の報告であることを知って読んでいただきたい。