

201027037A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立

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

- 小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立 4
松永 達雄

II. 分担研究報告

1. Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における人工内耳の効果 18
泰地 秀信
2. Auditory Neuropathy および類似疾患の検討 21
守本 倫子
3. 非特異的な経過を呈する AN について 25
坂田 英明
4. 先天性と後天性 AN における原因疾患の検討 29
浅沼 聡
5. 小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究 32
仲野 敦子
6. 成人期の ANSD 症例における両耳分離聴下の左右側方定位について 35
小淵 千絵
7. 小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究 39
小河原 昇
8. 前庭水管拡大症例における聴覚管理に関する研究 42
益田 慎
9. 小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究 46
杉内 智子

10. Auditory Neuropathyの発症頻度の検討……………	49
新田 清一	
11. 小児Auditory neuropathy (AN) の有病率に関する研究……………	52
南 修司郎	
12. 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：研究事業を適切に進捗させるためには……………	55
尾藤 誠司	
13. 聴覚発達良好な幼児のAuditory Neuropathy Derivativeの1例……………	58
加我 君孝	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	62
IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………	63

I. 総括研究報告

小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立

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

Auditory Neuropathy (AN) は、他の感音難聴と比べて著しく言語聴取力が低く、小児では補聴器を装用しても言語獲得が困難な難聴である。また通常の感音難聴と異なる多様な組み合わせの聴覚検査所見を呈するために診断および聴覚評価が困難である。当初 AN では人工内耳の効果を期待できないと考えられたが、一部の患者では有効であることも近年明らかとなった。しかし、その鑑別方法は確立されていない。また、発達とともに聴覚が正常化する AN も存在することが明らかになり、そのような患者では侵襲の高い治療を避けるべきである。海外では小児難聴の 5-20% が AN と報告されているが、日本人の報告は極めて少なく診断が不十分の可能性はある。このような背景から、本研究では日本人小児 AN の有病率と要因、臨床的特徴、リハビリテーション効果を解明し診療指針を確立することを目的とした。

研究方法は以下のとおりである。1) 21-23 年度の新規小児難聴症例における AN の有病率の横断研究、2) 本研究期間中あるいはそれ以前に診断が得られた小児 AN の発症要因、臨床的特徴、遺伝子変異、言語発達、補聴器および人工内耳の効果のケースコントロール研究、3) 本研究結果および過去の報告を基に日本人小児 AN の診療指針の作成。

本研究では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」等の関係する各種指針を遵守して進めた。

主たる研究結果は以下のとおりである。1) 新規登録された小児難聴 320 例の検討から、日本人小児 AN の有病率は約 2.5% と推定された。2) 本研究班で現時点までに登録された小児 AN 64 例（症候群性 AN 29 例、非症候群性 AN 35 例）の検討から、日本人小児 AN の特徴（性別、発症時期、家族歴、原因となる遺伝子変異とその頻度、CT および MRI 画像検査所見、運動および平衡の発達、各種の聴力検査所見とその経過、補聴器および人工内耳の聴覚および言語発達に対する効果）が明らかになった。症候群性 AN では難聴発症は先天性と小児期発症が半数ずつ、合併症は脳神経障害が最多、補聴器の効果はデータを得られた全例で不良、人工内耳の実施はなかった。視神経萎縮と伴う AN では OPA1 遺伝子診断により 4 例中 3 例で人工

内耳が有効なタイプの AN を同定可能であった。非症候群性 AN では OAE がほぼ全ての検査周波数域で正常である確実例が 24 例、一部の検査周波数域で正常である疑い例が 11 例であり、難聴発症はほぼ全例で 0 才であった。AN 確実例 24 例中の 11 例で OTOF 遺伝子変異が原因であった。補聴器装用による言語発達はデータを得られた 23 例全例で効果無しあるいは低く、人工内耳の効果はデータを得られた 13 例全例で有効であった。3) 以上の研究成果と過去の報告を基にした小児 AN 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本研究班全員がリアルタイムに内容を共有・意見交換しながら進めた。

各結果に対する考察を以下に記す。1) 日本人の小児難聴の診断でも常に AN の可能性を念頭に入れて聴覚の検査・評価・判定することが必要である。2) 症候群性 AN の診療においては、AN の後天性発症を想定した経過観察、視神経萎縮を伴う AN の遺伝子診断による早期診断、補聴器装用の際の補助手段あるいは代替手段が重要と考えられた。また、非症候群性 AN の診療においては、遺伝子診断による早期診断と効果的な治療方法の選択がおよそ半数の患者で可能である。3) 日本人小児 AN の有病率、要因、臨床的特徴、リハビリテーション効果の解明およびそれに基づいた診療指針の作成がほぼ当初の計画通りに進んでいる。

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	安達のか	埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科	医員
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	城間将江 (研究協力者)	国際医療福祉大学言語聴覚学科、言語聴覚センター	教授
坂田英明 目白大学言語聴覚学科 教授			
浅沼聡 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科 科長兼副部長			
仲野敦子 千葉県こども病院耳鼻咽喉科 医長			
小淵千絵 国際医療福祉大学言語聴覚学科 講師			
小河原昇 神奈川県立こども医療センター耳鼻咽喉科 部長			
益田慎 広島県立広島病院小児感覚器科 部長			
杉内智子 関東労災病院耳鼻咽喉科、感覚器センター 部長、センター長			
新田清一 済生会宇都宮病院耳鼻咽喉科 診療科長			
南修司郎 国立病院東京医療センター耳鼻咽喉科 医師			
尾藤誠司 国立病院東京医療センター臨床研究センター 政策医療企画研究部 臨床疫学室 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			

A. 研究目的

Auditory Neuropathy (AN) は、他の感音難聴と比べて著しく言語聴取力が低く、小児では補聴器を装用しても言語獲得が困難な難聴である。また通常の感音難聴と異なる多様な組み合わせの聴覚検査所見を呈するために診断および聴覚評価が困難である。当初 AN では人工内耳の効果を期待できないと考えられたが、一部の患者では有効であることも近年明らかとなった。しかし、その鑑別方法は確立されていない。また、発達とともに聴覚が正常化する AN も存在することが明らかになり、そのような患者では侵襲の高い治療を避けるべきである。海外では小児難聴の 5-20%が AN と報告されているが、日本人の報告は極めて少なく診断が不十分の可能性もある。このような背景から、本研究では日本人小児 AN の有病率と要因、臨床的特徴、リハビリテーション効果を解明し診療指針を確立することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、小児 AN について、1) 有病率と発症要因、2) 難聴の臨床的特徴および遺伝子変異、3) 言語発達を明らかにして診療指針を確立する。有病率は、横断研究により研究期間中の小児難聴の確定数と AN 確定数から、発症時期別に決定する。AN の発症要因、難聴の臨床的特徴、言語発達および遺伝子変異は、過去の診断症例と新規症例を検討してデータベースを構築し、ケースコントロール研究により決定

する。

目標症例数は、1) の横断研究は小児難聴 600 例（その中で AN 症例は 60 例）、2) および 3) のケースコントロール研究は AN60 例、AN 以外の小児難聴 60 例、健聴コントロール 60 例とする。

対象は 1) は本研究施設で研究期間中に AN による難聴と診断された全症例の連続サンプリング、2), 3) は本研究施設において 1995 年以後 AN と診断された全症例とコントロール症例とする。

臨床データ（下記）は、あらかじめ定めた共通のフォーマットに従って、各施設の研究者が患者の診察時にデータを取得、あるいは過去の診療記録を検索してデータを取得して、東京医療センターへ送付する。

臨床データ：問診（発症時期と経過、発症に関係する要因、合併症の有無、家族歴）、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（BOA、COR、play、純音聴力検査、ABR、OAE、ASSR）、前庭機能検査（姿勢・歩行、各種眼振、カロリック反応、ENG、VEMP、回転イス検査など）、画像検査（CT、MRI）、言語発達評価（聴覚発達チェック（田中ほか 1974）、質問紙法発達検査、K 式発達検査、WPPSI、WISKIII、ITPA など）

遺伝子解析（下記）は各施設の研究者が患者から 3-5ml の採血し、検査会社が回収して DNA を抽出後、東京医療センター聴覚障害研究室に届ける。

遺伝子解析：AN 原因遺伝子（OTOF、pejvakin、GJB2、12Sribosomal RNA）シーケンスと変異解析

アウトカムは、1) AN 罹患の有無、2) 聴覚像、3) 言語発達とする。説明因子は、1), 2), 3) のいずれも遺伝要因（家族歴、遺伝子変異）と環境要因（低出生体重、高ビリルビン血症、低酸素、感染症、内耳あるいは内耳神経の疾患、神経疾患、免疫疾患など）とする。調節因子は、1), 2), 3) のいずれも年齢、難聴診断年齢、精神発達遅滞の有無と程度、合併症、難聴に対する治療、言語聴覚リハビリテーションの手段（補聴器、人工内耳など）と環境（ろう学校、難聴児通園施設、一般学級など）とする。

（倫理面への配慮）

本研究では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」等の関係する各種指針を遵守して進めた。

C. 研究結果

新規登録された小児難聴 320 例で AN は 8 例で認められた。日本人小児難聴における AN の有病率は約 2.5% と推定された。AN と診断された 8 例中 7 例は 2 才以下の難聴児であった。

本研究班で現時点までに登録された小児 AN 64 例（症候群性 AN 29 例、非症候群性 AN 35 例（確実例 24 例、疑い例 11 例））の検討から、日本人小児 AN の特徴（性別、発症時期、家族歴、原

因となる遺伝子変異とその頻度、CT および MRI 画像検査所見、運動および平衡の発達、各種の聴力検査所見とその経過、補聴器および人工内耳の聴覚および言語発達に対する効果）が明らかになった。

症候群性 AN では難聴発症は先天性と小児期発症がほぼ半数ずつであった。合併症は脳神経障害が最多であり、未熟児 / 低出生体重児に伴う合併症が次いで多いが、その多くはやはり脳神経障害を伴っていた。それ以外の原因についても脳神経障害を合併している場合が多かった（図 1）。症候群性 AN の難聴の特徴としては、難聴の発症時期は言語獲得前と言語獲得後のどちらも多く、難聴の程度は軽度から高度まで様々であった。家族歴は大部分が孤発例であった。補聴器の効果はデータを得られた全例で不良であった。現時点で、人工内耳の実施例はなかった。

症候群性 AN には視神経萎縮を伴う AN が比較的多かった。このタイプの AN では OPA1 遺伝子変異が主たる原因であり、先天性あるいは小児期から進行性に視覚および聴覚の障害が生じる。視覚障害があるので聴覚の必要性が高く、脳には問題がないので聴覚情報を有効に活用できる。蝸牛神経の末梢側神経線維の障害による難聴であるため、人工内耳は末梢側神経線維をバイパスするので有効であることが知られている。今回 4 例の視神経萎縮を伴う AN 症例で OPA1 遺伝子解析を実施して 3 例に病的変異を認めた。いずれも小児期から進

症候群性ANの合併症

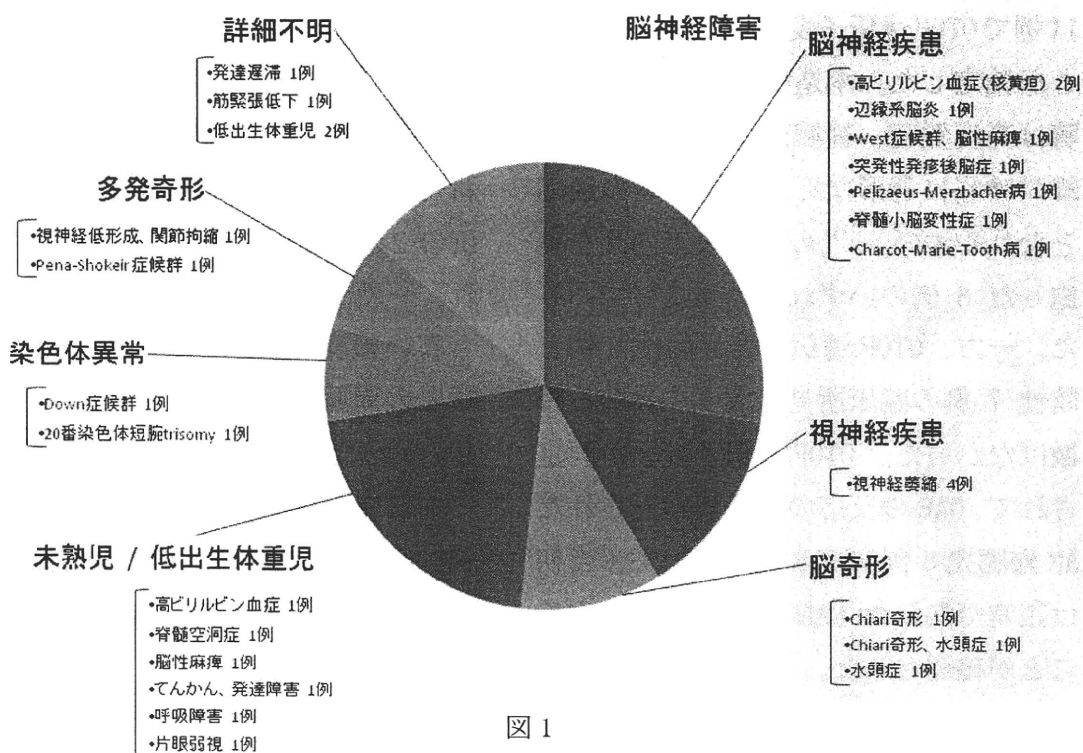


図 1

行性難聴であった。変異を認めなかった1例は先天性難聴であった。

非症候群性ANではOAEがほぼ全ての検査周波数域で正常である確実例が24例、一部の検査周波数域で正常である疑い例が11例であり、難聴発症はほぼ全例で0才であった。家族歴は劣性遺伝が23例(このうち孤発例が20例)、母系遺伝が1例であった。乳幼児聴力検査あるいは純音聴力検査ではAN確実例の24例中17例が90 dB以上、70-90 dBが2例、40-70 dBが3例、40 dB未満が2例と、高度難聴が多いものの、軽度-中等度難聴も認められた。オーディオグラムのタイプは水平型が17例、高音漸傾型が5例、低音障害型が1例、谷型が1例であった。ABRは無反応が19例、90 dB以上が3例、70-90 dBが

2例であった。ASSRは無反応が2例、90 dB以上が12例、70-90 dBが2例であった。

補聴器装用による言語発達はデータを得られた23例全例で効果無しあるいは低く、通常の小児難聴と比べると効果が低いのは明らかであった。しかし、それでも少数例で会話の聞き取りに不便はあるものの、最終的にはほぼ正常まで言語発達できた難聴児も存在した。

人工内耳の効果はデータを得られた13例全例で有効であった。しかし、AN確実例24例のCT検査では、人工内耳の効果が高い可能性が高い内耳道狭小あるいは蝸牛神経管狭小の所見が約10%の小児AN患者で同定された。

小児ANにはいくつかのサブタイプがあるが、内有毛細胞シナプス障害のサ

ブタイプとして OTOF 遺伝子変異が知られている。今回の AN 確実例 24 例中の 11 例で OTOF 遺伝子変異が原因であることが確定した。本遺伝子変異による難聴は高度難聴、補聴効果低く、蝸牛と蝸牛神経に奇形なく、人工内耳の適応となりやすい。この中で人工内耳を実施した 6 例のいずれも効果良好であった。一方、OTOF 遺伝子変異陽性 8 例と陰性 7 例の臨床所見に大きく異なる特徴はなかった。OTOF 遺伝子変異が同定されて、OAE の反応の経過観察をされた AN 難聴児 8 例中の 3 例において、当初は正常であった OAE の反応が消失することが確認された。

以上の研究成果と過去の報告を基にした小児 AN 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本研究班全員がリアルタイムに内容を共有・意見交換しながら進めている。

D. 考察

日本人小児難聴における AN の有病率は約 2.5% であり、小児難聴の診断では、常に AN の可能性を念頭に入れて聴覚の検査・評価・判定することが必要であると考える。この有病率は一般小児難聴外来における頻度であり、NICU の難聴児や妊娠・出産に問題があったり合併症を持つ新生児など難聴リスクファクター（低出生体重、重症黄疸、感染症、呼吸障害、耳毒性薬剤など）を有する難聴児では AN の頻度はさらに高い。そのような難聴児は新生児に対する全

身管理体制が充実している特定の施設に集中する。国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科はそのような施設の一つであり、分担研究者の守本らの研究では NICU 難聴児の 15%（41 例中 6 例）、新生児スクリーニングからの早期診断例の 24%（21 例中 5 例）で AN が認められ、一般小児難聴外来の頻度の 5-10 倍も高い頻度であった。このことから難聴児の周産期の状況を把握することが AN 診断において重要である。

本研究から症候群性 AN の合併症には脳神経障害が多いことが判明した。このため脳神経障害を合併する難聴児においては Auditory Neuropathy の可能性を十分考慮する必要がある。逆に Auditory Neuropathy の診断がついた難聴児では、脳神経障害の合併が見落とされていないかを十分検討する必要がある。

症候群性 AN の難聴は発症時期、程度ともに様々であり一定の傾向を認めなかったことから、症例ごとに慎重に診断を進めていく必要がある。特に AN の後天性発症を想定した経過観察が重要である。脳神経障害の合併が多いことから補聴器の効果は全例で不良であり、補聴器装用の際の補助手段あるいは代替手段が重要である。

視神経萎縮を伴う AN で高い頻度で OPA1 遺伝子変異を同定できたことから、本遺伝子診断はこのタイプの AN の早期診断に役立つとともに、その結果として FM 補聴器などによる早期からの聴覚活用、人工内耳手術適応の判断、遺伝

カウンセリングに有用な情報を提供することができると考えられた。

非症候群性 AN の難聴は、比較的一定の特徴を呈する場合が多く、難聴発症はほぼ全例で 0 才であり、難聴の程度は大部分が高度だが中等度や軽度難聴も一部に認められ、家族歴は劣性遺伝であった。オーディオグラムのタイプは大部分が水平型または高音漸傾型であった。乳幼児聴力検査や純音聴力検査で軽度-中等度難聴であっても ABR と ASSR では高度域値上昇が認められた。

小児 AN における補聴器の効果は通常の小児難聴と比べると低いものの、最終的にはほぼ正常まで言語発達できた難聴児も存在するため、AN の診断された難聴児もまずは補聴器による言語訓練を開始すべきであると考えられた。

小児 AN における人工内耳の効果はデータを得られた 13 例全例で有効であったが、約 10% の難聴児では人工内耳の効果が高い内耳道狭小あるいは蝸牛神経管狭小という所見が認められたことから、特にそのような例での適応の判断は慎重に行う必要がある。また、分担研究者である国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科の守本らの研究では、AN の難聴所見を呈した未熟児 37 例を経過観察したところ 31 例で 20 dB 以上の聴力回復があり、正常聴力に回復した例も確認された。このような一過性 AN は聴覚発達の未熟によるものであり、人工内耳の適応からはずれる。一過性 AN の鑑別には身体、精神、運動の発達と聴覚の経過観察が重要となる。この

際に、経過観察の期間として言語習得の臨界期を考慮することも重要である。

非症候群性 AN において OTOF 遺伝子変異が高頻度に同定された。そして、これらの難聴児で人工内耳を実施した 6 例のいずれも効果良好であった。このため OTOF 遺伝子変異による難聴児は人工内耳手術の良い適応と考えられた。しかし、OTOF 遺伝子変異陽性 8 例と陰性 7 例の臨床所見に大きく異なる特徴はなく、本変異の有無を臨床所見から鑑別することは困難であった。このため遺伝子診断が現時点では唯一の鑑別方法となる。

本遺伝子変異による AN では生後 2-3 年で OAE が消失して Auditory Neuropathy の診断がつかなくなることを明らかとなった。このため難聴が診断された場合には、ABR と OAE を両方とも必ず早期に行って AN を鑑別診断する必要があると考える。

E. 結論

これまで日本人ではその存在すらはつきりしていなかった小児 Auditory Neuropathy の診療ガイドラインの中核となる内容について報告した。その頻度は、小児難聴の約 2.5% であるが、難聴リスクファクターがある小児難聴では 5-10 倍頻度が高い。その診断では、症候群性と非症候群性に分けて、それぞれの特徴とサブタイプを理解して鑑別診断する必要がある。その治療では、補聴器あるいは人工内耳をサブタイプの病態を理解して適正な活用方法を選

択する必要がある。新たな診療アプローチとして OPA1 遺伝子診断や OTOF 遺伝子診断が、早期診断と効果的治療法の選択に役立つ。

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

BPPV 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 annunal 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 annunal 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 (ANSD)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

Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における人工内耳の効果

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

OTOF 遺伝子変異を認める ANSD の乳幼児 3 症例に対し、人工内耳埋込術を施行した。3 例とも術後は良好な聴取能を認めており、2 例では言語発達も順調である。
OTOF 遺伝子変異を認める ANSD に対し、人工内耳は有用であると考えられた。

A. 研究目的

Auditory neuropathy は耳音響放射 (OAE) が正常で聴性脳幹反応 (ABR) が無反応あるいは異常となる病態で、聴力に比し語音聴取力が低いことが特徴とされているが、その臨床像はさまざまであり、2008 年に示されたガイドラインでは auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD と略) と呼称されている。ANSD については補聴器の効果あるいは人工内耳手術の適応などまだ意見の一致がみられていない点が多い。ANSD の聴力像はさまざまであり、COR および ASSR 検査で聴力が良好な場合は補聴器装用で言語が獲得され日常会話が可能となっている例もあるが、重度難聴で補聴器装用効果があまりない例も多く、その場合は人工内耳の適応となる。今回は *OTOF* 遺伝子変異を認める ANSD の乳幼児症例に対する人工内耳装用効果について検討したので報告する。

B. 研究方法

平成 18 年 4 月～平成 21 年 3 月に国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科を受診した新生児・乳幼児のうち ANSD と診断さ

れ、かつ *OTOF* 遺伝子変異を認めた 3 例に対し人工内耳埋込術を行った。この 3 例の人工内耳装用効果について検討した。(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

初診時月齢平均 11.3 ヶ月 (0 ヶ月～2 歳 4 ヶ月、男 2 例、女 1 例)。3 例とも基礎疾患、難聴家族歴は認めず、DPOAE 両側正常、ABR 閾値はクリック 105dBnHL で両側無反応であった。3 例とも遺伝子検査にて *OTOF* 遺伝子変異を認め、MRI にて蝸牛神経欠損や低形成は認めなかった。COR および ASSR 閾値も両側 100dB 以上で、補聴器装用でも 63～85dB までの聴力し

か得られなかった。

症例 1 は新生児聴覚スクリーニングで refer となり当院受診した。0 歳 11 カ月で補聴器装用を開始。手話を用いていたが、模倣が多く自発的に使用することは少なかった。2 歳 5 カ月で人工内耳埋込術を施行。術前の IT-MAIS は 0 点であった。術後 音反応は良く、人工内耳 ON での COR 閾値は 38dB となった。音声の模倣は可能となったが、まだ IT-MAIS の点数は低い。

症例 2 は言語発達遅滞、難聴のため 2 歳 4 カ月で当科を紹介され受診した。2 歳 5 カ月で補聴器装用を開始。IT-MAIS は 0 点で、術前は手話を自発的に使用していた。2 歳 11 カ月で人工内耳埋込術を施行。術後 8 カ月での play audiometry 閾値は 30dB、IT-MAIS 28 点、音声理解語彙 102 語、音声表出語彙 61 語である。多語連鎖発話もみられるようになっている。

症例 3 は新生児スクリーニングで異常を指摘され、月齢 6 カ月で当科を受診した。10 カ月で補聴器装用を開始。IT-MAIS は 10 点で、術前は手話でのコミュニケーションが主だが 2 語文でのやり取りが可能であった。3 歳 4 カ月で人工内耳埋込術を施行した。術後の音反応は良好であり、play audiometry 閾値は 32dB。術後 4 カ月での音声理解語彙は 30 語、音声表出語彙 11 語で、自発的な発話も増加している。

D. 考察

ANSD は感覚細胞と蝸牛神経の間のシナプスの伝達に問題があるという説と蝸牛神経がなんらかの原因で同期発火しな

いたために神経伝導が生じないという説がある。

OTOF 遺伝子は内有毛細胞に発現されている Otoferlin 蛋白をエンコードしており、非症候性 ANSD の原因遺伝子として初めて同定された遺伝子である。内有毛細胞と蝸牛神経間の神経伝達物質の放出に異常が生じることで聴力障害を来すと考えられる。

OTOF 遺伝子変異を認める小児 ANSD に対して 人工内耳が有用であると過去に報告されている。

今回の我々の検討でも、人工内耳装用により聴取能は改善しており、症例 2、3 では言語発達は順調にみられている。症例 1 は術前から軽度発達遅滞を認めており、術後の言語発達は遅れているものの人工内耳装用により音反応は良好となっている。OTOF 遺伝子診断が ANSD に対する人工内耳埋込術の適応を考えるうえで役立つ可能性があると考えられた。

E. 結論

OTOF 遺伝子変異を認める ANSD の乳幼児 3 症例に対し、人工内耳埋込術を施行した。3 例とも術後は良好な聴取能を認めており、2 例では言語発達も順調である。OTOF 遺伝子変異を認める ANSD に対し、人工内耳は有用であると考えられた。

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