

に通い始めた。

6歳10カ月、ことばは2語文中心、単語の増加少ない。

音声のみではことばが伸びず、文字やサインを教育に入れた方が良いかとの意見が出ていた。

10歳3カ月、WISC-IIIで動作性IQ92、言語性IQは検査困難であった。

11歳、純音聴力検査で右平均63dB、左80dB、補聴器装用で40dB。ABRは左右ともに106dBで反応を認めなかった。ただ両耳ともに106dB刺激でI波と考えられる波を認めた。DPOAE(70db刺激)で、両耳ともに1部の周波数でノイズレベルより上の反応を認めた。Auditory Neuropathyが疑われた。MRIでは頭蓋内に構造上の異常を認めなかった。

12歳、手話による教育が必要と考えられ、中学校より聾学校に入学した。

13歳、補聴器は右耳のみ装用し、補聴器装用で音への反応はよい。ことばは単語レベル。手話は入っていた。

14歳、WISC-IIIで動作性IQ86、言語性IQ43であった。言語聴取閾値は両耳で65dB、言語弁別能は90dBで25%、補聴器装用でも改善はなかった。手話の方が、学習が容易とのことであった。

中学で手話を導入し、ことばは音声言語、文字言語ともに伸びた。

16歳、純音聴力検査で右耳平均70dB、左耳平均90dBであった。補聴器装用で平均38dBであった。手話+speechで会話を行っていた。文章レベル。口形を読んでいた。

#### D. 考察

この症例はAuditory Neuropathyが疑われるが、11歳でのDPOAEが陽性でなくAuditory Neuropathyと確定診断は出来なかった。しかし、ABR閾値と純音聴力閾値との乖離、ABRでI波が見られたことなどよりAuditory Neuropathyが疑われた。OAEは成長とともに消失することもあり、2歳時に検査されていれば陽性に出た可能性がある。なお、本症例の2歳時は1991年であり、Auditory Neuropathyの論文が1996年に出る前である。

最近では新生児聴覚スクリーニングが実施されることが多い。その検査方法として自動ABRとOAEがあるが、OAEではAuditory Neuropathyは見逃されてしまう。OAEでパスしても、日常生活での音への反応が悪い場合や音への反応は見られても言語が遅れている場合にはAuditory Neuropathyを考えABR検査を実施すべきと考える。

本症例は最初、補聴器を装用して聴覚口話法による教育がなされたが、ことばの発達は不良であった。小学校入学前から文字やサインを取り入れた方が良いのではないかとの意見があった。小学校で文字が入り、ことばがやや伸びた。Auditory Neuropathyが疑われ、中学校で手話が導入された。手話が入ることでことばは音声言語、文字言語ともに伸びた。本症例ではもっと早期から手話を導入していれば、言語発達がより順調に進んだとも考えられた。

Auditory Neuropathyの小児の言語教育では聴覚的言語メディアのみでなく、早期から手話やサインなどの視覚的言語

メディアも取り入れて教育することが必要かと思われた。遺伝子検査により OTOF 遺伝子変異が Auditory Neuropathy の原因と判明した症例では人工内耳の効果が高いとの報告があるが、その場合でも聴覚口話法のみで十分かどうか今後慎重に検討していく必要があると考える。

#### E. 結論

ABR 閾値が 106dB 無反応で純音聴力検査閾値が平均 63dB と両閾値が乖離し、ABR にて 1 波がみられ、Auditory Neuropathy が疑われた症例を検討した。聴覚口話法ではことばの伸びが不良で、文字や手話などの視覚的言語メディアを

取り入れることでことばの伸びが改善していた。Auditory Neuropathy の小児の言語教育では聴覚的言語メディアのみでなく視覚的言語メディアも早期から導入することが必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

現在、未発表。

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

なし

前庭水管拡大症例における聴覚管理に関する研究

研究分担者 益田 慎 県立広島病院小児感覚器科

研究要旨

Auditory Neuropathy を発症した NICU 入院歴のある児 2 例について、その背景因子を整理した。対象 2 例に共通し AN の発症リスクとして考えられる因子は極低出生体重児であることと長期間におよぶ人工呼吸器管理が必要で退院時にも在宅酸素療法を必要とするような呼吸状態であった。

A. 研究目的

Auditory Neuropathy (AN) の発症リスク因子の一つに新生児期に NICU で管理されなければならない状態であったことが挙げられる。今回、当院 NICU に入院管理されていた児 2 例に AN を認めた。この 2 例に共通する因子と過去の報告から AN の発症リスクについて整理する。

B. 研究方法

当院 NICU に長期入院をし、AN と診断された 2 例の経過を整理し、AN の発症リスクとなりうる要因について検討する。

C. 研究結果

症例 1 は切迫早産のために在胎 23 週 572g で出生した女児である。出生直後に気管内挿管をされた。日齢 5 日ごろから呼吸状態が悪化し、人工呼吸器管理でも体内に CO<sub>2</sub> の貯留を認めた。日齢 40 日ごろから呼吸状態が安定し始め、日齢 51 日に抜管し nasal-DPAP に移行した。日齢

90 日で DPAP から離脱するが、肺高血圧があることから酸素療法が必要な状態は続き月齢 8 ヶ月まで在宅酸素療法を要した。経過中、重症感染症はなく、未熟児貧血に対して濃厚赤血球の輸血が行われ、未熟児網膜症を併発した。月齢 4 ヶ月（修正月齢 1 ヶ月）で ABR を実施したところ両側 Refer となり当科を受診した。当科では 2 歳 4 ヶ月までの 2 年間に 14 回の COR と 6 回の ABR・DP-OAE を繰り返した。COR 閾値は徐々に低下し、2 歳 0 ヶ月のときに COR 閾値はもっとも低下した。その後徐々に高音域の閾値が上昇し、2 歳 4 ヶ月時には高音急墜型難聴を呈していた（図 1）。これにたいして ABR ではいずれの施行でも 1msec 付近に蝸電図とは異なる波形を認めるものの 95dBnHL でも明瞭な V 波は得られなかった（図 2）。2 歳 0 ヶ月時の DP-OAE では中耳炎のない左耳で反応を認めた。以上より AN と診断した。

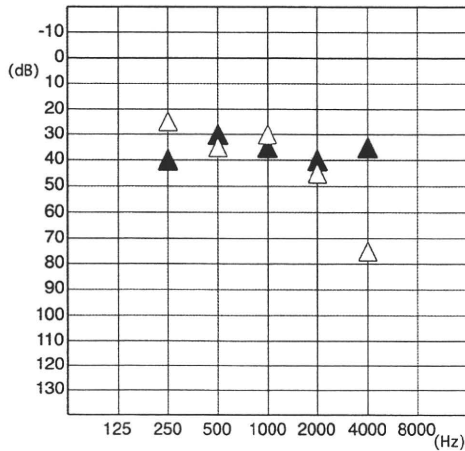


図1 症例1のCOR

▲は2歳0ヶ月時（中耳炎あり）、△は2歳4ヶ月時

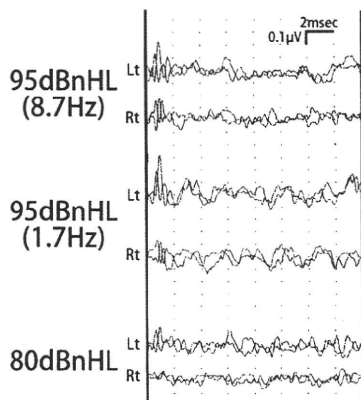


図2 症例1のABR（2歳4ヶ月時）

1msec付近に認められる波形は、刺激頻度を減らすと振幅が増大し、音圧を下げると振幅が減少した。しかし波形は編電図とは異なった。

聴性行動は比較的良好に認められ、CORの閾値も安定して低いために両親は補聴器の装用に同意をしていなかった。2歳3ヶ月ごろから有意味語を認め、その後徐々に発語量は増えてはいるものの、言語発達遅滞が次第に顕著になってきたことから2歳6ヶ月からの補聴器の試験的装用に同意した。

症例2は子宮内発育遅延があり在胎29週526gで出生した。出生直後に気管内挿管をされたが心不全と敗血症を発症し、一酸化窒素吸入療法を施行された。その後、腸炎を契機に重症肺炎を発症、再び

敗血症となり、DICを併発した。このとき濃厚赤血球、血小板、新鮮凍結血漿の輸血を受けている。結局気管内チューブを抜管できたのは日齢91日目であり、nasal-DPAPを1週間使用し、その後在宅酸素療法に移行した。在宅酸素療法は1歳8ヶ月まで続けられた。経過中に肺高血圧症と低ナトリウム血症を一時的に認めた。未熟児網膜症も併発している。月齢3ヶ月（修正月齢1ヶ月）でAABRを実施したところ両側Referとなり当科を受診した。

当科では2歳0ヶ月までの1年6ヶ月の間に9回のCORと3回のABR・DP-OAEを繰り返した。COR閾値は徐々に低下し、1歳4ヶ月までには全周波数で30dB以下となり、以後安定して難聴の進行を疑わせる所見はなかった（図3）。これにたいしてABRでは一貫して95dBnHLの音圧で左耳においてV波らしき波形を認めるものの、はっきりとした反応を得ることはできなかった（図4）。2歳0ヶ月時のDP-OAEでは右耳のみに反応を認めた。以

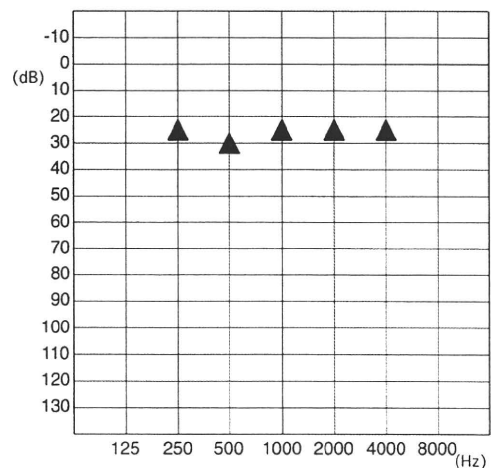


図3 症例2のCOR（2歳0ヶ月時）

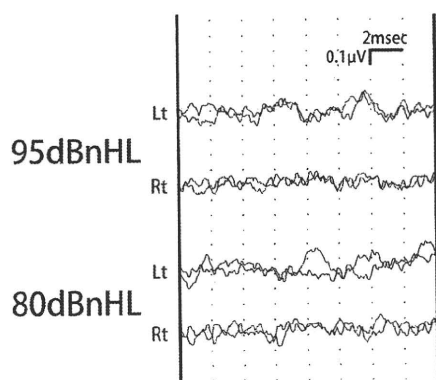


図4 症例2のABR (2歳0ヶ月時)  
95dBnHLの刺激時、左耳の7.2msec付近および11.8msec付近にV波を疑わせるピークを認めるがはっきりとは同定できない。

上より AN と診断した。

2歳3ヶ月の時点で有意味語の発語はない。しかし、定額が1歳4ヶ月で、現時点で座位の保持も難しいことから両親は粗大運動にたいするハビリテーション等を優先することを希望し、補聴器の装用は見合わせている。

#### D. 考察

2008年4月～2010年3月までの2年間に当科を受診し、両側難聴が判明した未就学児は31名である。このうち上記2例がAN確定例である。他に3例ほどCOR閾値に比較してABR閾値が高い症例があったがDP-OAEの反応が部分的にしか得られないために疑い例として扱った。疑い例の3例は、新生児期に問題はなくNICUにも入院していなかった。疑い例のうち1例は新生児聴覚スクリーニングで両耳Passという判定であった。

31例の難聴児の中には上記の2例以外に1例がNICUに入院していた。この例は在胎24週913gで出生し、やはり出生直後から人工呼吸器管理に置かれている。

動脈管の開存にたいして日齢12日で手術を受け、その後真菌による敗血症と肺炎があり、呼吸状態についてANの2例よりも重症であった。挿管は42日におよびnasal-DPAPまで含めた人工呼吸器管理は70日間であった。やはり肺高血圧症があり在宅酸素が必要な状態で退院したが、月齢7ヶ月のときに重度難聴であると診断した。脳性麻痺もある。

Sawadaら(2001)は低酸素状態の程度と持続時間がAN発症に関連するとしており、軽度～中等度の低酸素が長期間持続することが問題だとしている。重度難聴の1例は低酸素状態が中等度以上であったと考えれば、Sawadaらの仮説は、当科で経験したANの2例に矛盾しない。NICUで人工呼吸器管理が長期に及びNICU退院後も在宅酸素療法を必要とする児についてはANの発症に警戒すべきだと考える。

ANの2例に共通する特徴的な因子として極低出生体重であることも挙げられる。同時期に極低出生体重児(1000g未満)でNICUに入院した例は46名であった。ANの2例と重度難聴の1例以外の43名について修正月齢18ヶ月でCORを実施したが、今のところ難聴を発症した例はない。

極低出生体重児にはさまざまな病態が併発することが知られている。新生児貧血や未熟児網膜症などはその代表的な病態である。Bergら(2007)は115名のAN症例について因子分析を行っている。単独には高ビリルビン血症の有無のみがANの発症に関連しているという結果で

あり、出生体重、人工呼吸器管理の有無、  
抗生剤の使用には関連を認めなかったと  
もしている。しかしそもそも単一の因子  
で AN の発症を論ずることそのものに無  
理があり、今後多因子による重解析の必  
要性を強調している。AN 発症に寄与する  
因子の解析には今後相当数の症例数の蓄  
積の上で解析することが必要であると考  
えられる。

#### E. 結論

NICU に入院歴のある児のうち長期間  
におよぶ人工呼吸器管理とそれに引き続  
いて在宅酸素療法を必要とした児につい  
ては AN の発症リスクがあるものとして  
経過を観察する必要がある。そのほかの

発症リスクとしては極低出生体重である  
ことも考えられるが、極低出生体重児は  
さまざまな病態を併発することが常であり、  
どのような条件や要因が加われば AN が  
発症する要件がそろえるのかまでは検討で  
きなかつた。より詳細な検討には AN 症例  
のさらなる蓄積が必要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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））  
分担研究報告書

小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究

研究分担者 杉内 智子 関東労災病院 感覚器センター長 耳鼻咽喉科部長  
研究協力者 佐藤 紀代子 関東労災病院 感覚器センター 言語聴覚士  
研究協力者 三好 侑希 関東労災病院 感覚器センター 言語聴覚士

研究要旨

小児 Auditory Neuropathy (AN) の診療指針について、補聴器の適応と効果について検討する。新生児聴覚スクリーニングで要精査となり AN と診断された 1 症例について、診断と原因精査の過程、さらに補聴から療育（リハビリテーション）の状況を観察し、主に補聴器（人工内耳）適合と療育方法について検討した。

A. 研究目的

Auditory Neuropathy (AN) は聴力閾値に比し語音の弁別が著しく悪いという特殊な聴取状況を示す、新しい概念の聴覚障害である。どのような病因、病態であっても、臨床面では AN を適確に診断し、語音聴取障害ともいえるコミュニケーションの問題を如何に補償し、言語獲得や音声聴取を援助できるかが重要な課題となる。

出生時から聴覚障害を指摘され早期に AN を診断できた 1 症例を経験し、早期から療育介入を行った。本研究の目的は、この 1 症例の補聴と言語指導の経過を分析し、AN へのリハビリテーションについて検討することである。

B. 研究方法

Auditory neuropathy の小児症例に対し、聴力レベルと聴能を評価し、両耳に補聴器そして人工内耳を選択・調整して

装用させ、その装用効果、言語発達の状態を観察した。言語指導は当センターの「母と子の聴覚言語教室」で週 1 回 2 時間とし、同一療育者が行った。

（倫理面への配慮）

対象症例の両親に対し、研究主旨を説明し、調査報告することについて書面にて承諾を得、報告に関しては個人が特定されないように厳重な配慮を行った。

C. 研究結果（症例呈示）

- ・初診時：3 か月
- ・生育歴：40 週、2720g で出生、出生時仮死、他の奇形、合併症なし
- ・家族歴：特記すべきことなし
- ・経過：他院新生児聴覚スクリーニングで要精査の判定を受け、精査病院での ABR で両側無反応であったため、精査、補聴、療育目的で紹介受診となった。

当院 ABR でも 105dBnHL にて両耳無反応、ASSR にて 500Hz、1000Hz にのみ

100dB で反応あり、ただし BOA では太鼓、トライアングルなど 70~80dB 相当の音刺激に反応を認め、耳音響放射 (DPOAE) の反応は正常であった。これらの結果から AN と診断され、遺伝子検査で Otoferlin (OTOF) gene を検出した。

・補聴・療育：生後 5 か月での COR にて 80dB HL の反応があり、両耳に耳かけ型補聴器の装用を開始した。当初から児が補聴器を外すことが多く、補聴器装用時間は 1 日 3 時間程度までに限られた。補聴器を外す行動は静かな環境でも変わらずみられたため、増幅音をうるさがるているとは考え難く、母親の意識不足、母親と兄弟の体調不良で言語教室を休みがちであったことなどから、一般にみられる装用初期の不応が長期化しているものと考えられた。そのため補聴器の音響的な調整は変更せず、イヤモードなどの装用整備に努めた。

補聴器装用閾値は 40dB HL であったが、生後 11 か月になっても音声への反応は不明瞭なため、1 歳から FM 補聴システムの試用を開始した。FM 補聴システムに対しては、母親は「ないよりも良い」程度であったが、療育担当者からは「効果良好」と評価された。このころから動作模倣が定着し、補聴器装用時間は 5 時間となった。1 歳 4 か月時の新版 K 式発達検査は認知 DQ85、言語 DQ78 であった。1 歳 6 か月で補聴器の増幅の圧縮をリニア増幅様に変更したところ、1 歳 8 か月で終日装用となる。

しかし、発声も少なく音声への反応は機敏さに欠け、両親のさらなる効果的な補聴の希望から、1 歳 10 か月に人工内耳 (PULSARci100:MEDEL 社製) の埋め込み術を施行した。手術時には全電極を挿入でき電極の反応も良好であった。人工内耳の音入れ直後は補聴器と同様に児がはずすという行動がみられたため、慎重に刺激量を調整したところ、2 か月後には装用は定着し閾値も 40dBHL となる。日常の観察でも、音声や呼びかけに対する反応は補聴器よりも明確となった。ただし物音や音声の認知が進まず、音源定位にとまどうような視線のゆれが観察されている。現在 2 歳 2 か月となるが、音声言語は指差して発声するという段階で、有意語はまだない。今後は、人工内耳に FM を装着する準備を進めている。

なお、DPOAE は人工内耳埋め込み術前の 10 日間程度で両側ともに急激に反応が低下して消滅した。

#### D. 考察

一般に、補聴器の効果は裸耳での最高語音明瞭度が限界とされている。このため語音明瞭度が極めて悪い AN の場合は、音声を単に増幅して聞かせるという補聴器には限界がある。また騒音下での聞き取りが難しい AN の特性は、補聴器による補償がより困難になりがちである。

しかし、聴覚を刺激して聴能を育むには早期の補聴器による補聴は欠かせない。補聴器を装用することが両親の心理的な安定を援助する場合があります、母子コミュ



コミュニケーションの構築にも重要となる。

ただし補聴器は音声だけではなく、周囲の環境音や音声までも増幅する。この騒音の中から音声だけを聞き取るために、FM 補聴援助システムは有効であり、本疾患への早期からの適応が高いと思われた。

言語指導においては、音声だけでは理解が難しいため、児の意欲の維持において、聴覚情報以外の表情や身振りを含めたはたらきかけが必要であると感じられた。

本症例は聴力レベルは 80~90dBHL を示し、通常之感音難聴でも人工内耳の適応であるために手術を行った。術後 4 か月であるが、音声への反応、発声頻度と分化は豊かになっている。

#### E. 結論

小児 AN に補聴器の適応はあり、その効果は必ずしも高くはないが、児の療育の一過程として重要な補償であると考えられる。また補助として FM 補聴システムも早期から有効であった。療育指導においては身振りなども併用して分かり合えるコミュニケーションを基本とし、丁寧な言語指導を行うことが必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

## Auditory Neuropathy の発症頻度の検討

研究分担者 新田清一 済生会宇都宮病院耳鼻咽喉科 診療科長

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  
聴覚障害研究室研究室長

### 研究要旨

当科において OAE と ABR または ASSR によって精査の上、両側性感音難聴と診断された 35 例のうち、AN は 1 例、2.9% だった。AN の一例は OTOF 遺伝子異常が原因であり、人工内耳装用を施行し、現在経過観察中である。

### A. 研究目的

Auditory Neuropathy (AN) 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、聴力に比して語音聴取力が低いことが特徴とされている疾患である。比較的稀な疾患であるとされているが、本邦における発症頻度についての報告は未だない。今回は当院における AN の発生頻度を調査し、また AN と診断された症例について報告する。

### B. 研究方法

2005 年 10 月～2010 年 9 月までの 5 年間に当科小児難聴外来を聴力精査目的で受診した就学前児（0 歳～6 歳）のうち、聴力の精査を施行した 162 例を対象とした。受診時の年齢は 1 ヶ月～6 歳（平均 1.2 歳）、性別は男性 90 例、女性 72 例だった。受診理由は、新生児聴覚スクリーニングで要再検となった症例が 74 例、健診にて難聴を指摘された症例が 15 例、難

聴が疑われる重複障害患者 22 例、言語発達遅滞の精査 13 例、その他の難聴疑いが 29 例、その他 9 例だった。精査として、耳鏡検査と DPOAE を全例に、さらに ABR か ASSR の少なくとも一つは施行した（ABR は 113 例、ASSR は 147 例に施行し、ABR と ASSR の両者を施行したのは 99 例であった）。その他診断のために、画像検査（CT や MRI）を適宜施行した。

### C. 研究結果

精査の結果、聴力正常が 82 例、一側性難聴が 40 例、両側性難聴が 40 例だった。一側性難聴 40 例のうち、70dBHL 以上の高度感音難聴が 19 例、中等度伝音難聴が 6 例、中等度混合難聴が 1 例、中等度感音難聴が 14 例だった。両側難聴 40 例のうち、両側高度感音難聴が 16 例、両側中等度感音難聴が 19 例、両側中等度伝音難聴が 5 例だった。OAE が正常で、ABR もしくは ASSR が異常で Auditory Neuropathy と診断された症例は 1 例だった。以下、

Auditory Neuropathy 症例を呈示する。

38週5日、2670gで正常分娩にて出生。新生児聴覚スクリーニングにて両側referのため近医耳鼻咽喉科受診。5ヶ月時に聴力精査目的にて当科を紹介受診した。鼓膜所見は正常、奇形など明らかな合併症はなかった。聴力検査では、CORにて反応はなし。DPOAEにて正常。ABRにて両側無反応、ASSRにて両側とも100～110dB程度だった。CT、MRIにては明らかな異常を認めなかった。DPOAEはその後数回施行したが、いずれも正常範囲内

であった。遺伝子検査にてOTOF遺伝子変異を検出した。GJB2遺伝子変異、ミトコンドリア遺伝子変異は認めなかった。6ヶ月時に両耳の補聴器装用による療育を開始した。以後、発声は多く視覚言語の発達はみられるものの、音声言語の獲得は困難と判断し、2歳2ヶ月時に右人工内耳手術を施行。現在3歳1ヶ月であるが、人工内耳の装用閾値は35～40dBHL、音に対する反応は良好で、発語は単語で「ママ」「バ

イバイ」など数語出るようになった。

#### D. 考察

今回の聴力精査対象162例のうち、感音難聴が認められたのは、一側性が33例、両側性が35例であった。診断されたAN症例は一例で、患側は両側であった。つまり、両側性感音難聴のうち、ANの発症頻度は1/35、2.9%となる。ただ当科小児難聴外来の両側性感音難聴児のうち、

DPOAE を施行していない症例や ABR もしくは ASSR を施行していない症例も存在するので、頻度はもう少し低いと思われる。いずれにしるさらに症例数を蓄積し、判断する必要がある。

AN と診断された 1 例の原因は OTOF 遺伝子異常であり、蝸牛神経は良好に保たれている可能性が高く、人工内耳の効果は十分見込める。現在人工内耳装用開始後 10 ヶ月が経過し、有意味語の発語も出てきて順調な経過と思われる。引き続き良好な療育環境を保ち、嚴重に経過を見ていく予定である。

#### E. 結論

当科において精査の上診断された両側性感音難聴 35 例のうち、AN は 1 例、2.9% だった。実際にはもう少し頻度は低いことが予想される。AN の一例は OTOF 遺伝子異常が原因であり、人工内耳装用を施

行し、現在経過観察中である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

伊藤文展、新田清一、鈴木大介、岡崎宏、上野恵、坂本耕二、佐藤陽一郎、鈴木法臣：当院における小児難聴診療の現況。第 103 回日本耳鼻咽喉科学会栃木県地方部会学術講演会、宇都宮 2010.12.13

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児Auditory neuropathy (AN) の有病率に関する研究

研究分担者 南 修司郎 東京医療センター耳鼻咽喉科

研究要旨

両側性小児難聴 336 人を対象に小児 AN の有病率を調べた。3%の 9 例に小児 AN を認め、乳児～幼児の方が学童より小児 AN の有病率が高かった。成長とともに外有毛細胞機能が悪化して耳音響放射検査の反応が悪くなることが原因と考えられた。

A. 研究目的

Auditory neuropathy (AN) は正常な外有毛細胞機能を示すが、内有毛細胞または蝸牛神経またはその間のシナプスに於いて異常を示す病体であり、耳音響放射が正常で聴性脳幹反応が無反応あるいは異常となる。小児 AN は高ビリルビン血症、周産期の頭蓋内出血、仮死、症候群的抹消性ニューロパチー、また OTOF 遺伝子などの遺伝性に伴って出現する。2002 年の Colm らの報告によれば AN の有病率は 0.5%から 15%と幅広い。本研究では、両側中等度以上の難聴と診断された日本人小児の中での AN 有病率を多施設で調査した。

B. 研究方法

2009 年 10 月より 2011 年 1 月までに当院および分担研究者所属病院の計 7 施設にて 15 歳以下で両側性難聴と診断され、DPOAE 検査および ABR 検査の両方を実施し登録された 336 人を対象とした。両側性難聴の定義としては、両耳で条件詮索反応聴力検査、ピープショウテスト、遊戯聴力検査、純音聴力検査のいずれかの

聴力検査において 5 周波平均聴力レベルが 40dB 以上のもの、あるいは 50dB 以上の閾値上昇が少なくとも 1 周波数において認められるもの、あるいは ABR 検査で V 波閾値が 50dB 以上のものとした。小児 AN の定義は下記 AN の特徴を両耳あるいは一側耳に認めるものとした。

1. DPOAE が全周波数あるいは一部の周波数で正常反応を認める。
2. 最高音圧（約 105dB）で ABR 無反応あるいは V 派閾値が著名に上昇（80dB 以上）。
3. 乳幼児聴力検査、標準純音聴力検査、OAE、ABR の結果に、内耳性難聴として矛盾する所見の組み合わせを認める。

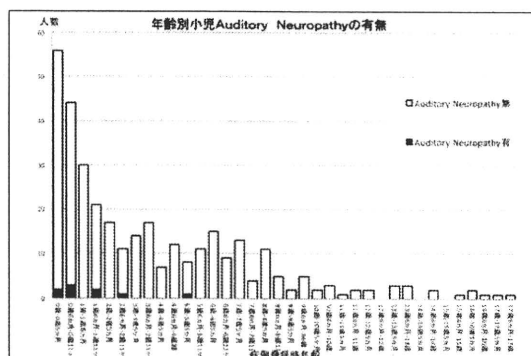
（倫理面への配慮）

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 16 年厚生労働省告示第 459 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。

### C. 研究結果

小児両側性難聴として 336 症例が登録された。男児は 187 人 (55.7%)、女児が 149 人 (44.3%) であった。乳児 (1 歳未満) は 100 人、幼児 (1 歳以上 6 歳未満) は 148 人、学童 (6 歳以上) は 88 人であった。9 例 (全登録児の 3%) が小児 AN と診断され、男児が 8 例 (登録男児の 2.4%)、女児が 1 例 (登録女児の 0.3%) であった。小児 AN の年齢的分布は乳児が 5 例 (登録乳児の 5%)、幼児が 4 例 (登録幼児の 3%)、学童は 0 例 (登録学童の 0%) であった (図 1)。

図 1 :



### D. 考察

本研究で両側中等度以上小児難聴児のうち、小児 AN の有病率は 3% であった。Table 1 に収集した他研究に於ける小児難聴児中の AN 有病率を示す。

Table 1 の他研究に比べると、当研究結果は低い有病率であるが、どの母集団を対象にするかによるところが大きいと思われる。新生児や乳児の低年齢を対象にすれば高い有病率となり、学童など高年齢を対象にすると低い有病率となる。こ

の年齢とともに小児 AN の有病率が減少する理由として次の 2 つの可能性が考察される。1) 小児 AN は進行性疾患であり、新生児や乳児の早期では外有毛細胞が正常に働き OAE 検査に反応したが、年齢とともに病気の進行により外有毛細胞が破壊され OAE 検査に反応しなくなった。2) 昔難聴と診断された現在学童の子供は利得の大きな補聴器を長年使用することにより、正常であった外有毛細胞が破壊されてしまった。

Table 1:

	有病率	母集団
Lotfi and Mehrkian 2007	1.6%	聾学校学童
Lee et al. 2001	2.5%	聾学校学童
Duman et al. 2008	4%	聾学校学童
Rodriguez et al. 2007	5.3%	乳児
Foerst et al. 2006	8.4%	幼児～学童
Sininger 2002	10%	乳児～幼児
Rance et al. 1999	11%	乳児～幼児
Kirkim et al. 2008	15.4%	新生児

### E. 結論

両側中等度以上小児難聴児 336 人の中で小児 AN と診断された症例は 9 人 (3%) であった。乳幼児に比べて学童の AN 有病率は低かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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））  
分担研究報告書

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

研究分担者 尾藤 誠司 国立病院機構東京医療センター  
政策医療企画研究部 臨床疫学研究室

要旨

難病や稀少疾患は、一般的に疫学研究を行うことが困難であるといわれており、そのために実際上疫学的な根拠が提示されることも少ない。本研究事業では、EBM時代に、稀少疾患に関する疫学根拠をどのように提示するべきかについて、いくつかの面から検討を行った。その結果、研究計画、人的ネットワーク、および多施設共同研究を行う上での個人情報保護なども含めたデータ入力および収集のためのインフラ整備を適切に行うことの重要性が示唆された。

A. 研究目的

難病、もしくは稀少疾患については、対象となる母集団が小さいため、なかなか疫学的な根拠を作り出すことが難しい。そのため、各疾患領域において稀少疾患の疫学的な情報を患者に提供するための情報が現在でも非常に乏しい現状がある。しかしながら、エビデンスに基づいた医療の推進を行う上では、その内的妥当性、外的妥当性に対して限界があったとしても、ある程度臨床に応用できる疫学的根拠が必要となってくる。本研究では、稀少疾患を対象とした場合に、研究計画をどのように設計するかについて、また、どのような形で疾患に関する情報を収集し、分析を行うかについて、研究計画の立案の視点から、また、研究に協力する研究協力者同士のネットワークおよびデータ収集に関するインフラの視点から検

討を行った。

B. 研究方法

今まで国内および国外で行われた稀少疾患に関する疫学研究事例を文献的に収集すると共に、稀少疾患に関する診療方針などがどのように生成され、成書の中で記述されてるかについて検討を行った。その上で、稀少疾患に関する疫学的根拠を提示する上で必要な研究デザイン、研究計画、分担研究者の関係と研究事業の進め方、および、効率的で妥当性の高いデータ収集方法の在り方について検討を行った。

C. 研究結果

<研究計画の在り方について>

稀少疾患の疫学研究においては、一般的にはより頻度の高い疾患に比較して外



的妥当性は高い結果が生まれることが推察される。したがって、研究計画を立案する上では、内的妥当性を高めることに重きを置いたうえで研究計画を立てることが必要となる。過去の稀少疾患に関する文献では、比較疫学においてエビデンスレベルが比較的高い臨床上の根拠を生み出すことができる研究デザインとしては症例・対照研究があげられる。症例・対照研究においては、少ないサンプル数である程度の分析的な根拠を提示することができるという利点があるが、その一方で、過去のデータの妥当性が脆弱であるという問題点もある。しかしながら、多くの稀少疾患については、通常1つの施設で年余にわたって観察されている場合も少なくない。そのような特性も生かした場合には、ケース・コホート研究やNested Case-Control研究のデザインを採用していくことで、より妥当性の高いデータを収集することができるかもしれない。

リスク要因とアウトカムとの関連については、基本的にはた疾患に比較して大きな特徴を持っているわけではないが、診断基準などについてはより厳格に精査されている可能性はあるため、その意味では、欠損値が少ない情報を収集することができる可能性はある。

<研究協力者同士のネットワークの視点>

通常、多施設共同研究を設計していく上で問題となることは、研究事業に参加する各分担施設において、分担研究者の

モチベーションや、研究事業に対する理解の度合いに大きな差が生じるため、当初研究責任者が描いたように事業がうまく進捗しないことである。一方、稀少疾患を対象とするうえで、人のネットワークが有利な点は、診療を行う専門医の数も少ないため、それぞれの人の顔があらかじめ見えるネットワークを構築できることである。これらの研究者ネットワークでは、一様に高い責任感とモチベーションを持っていることが多く、実際の患者の多くに研究者が研究事業の紹介を行うことが可能である。また、稀少疾患である場合、日本の各地域で診療を行う施設が限られるため、研究者のネットワークのみで高い患者の捕捉率を達成することが可能である。

<データ収集に関するインフラの視点から>

疫学的根拠を生成する上で必要となることは、個人情報である診療に関するデータを、妥当に、かつ患者のプライバシーを侵害しないような形で収集することである。妥当である条件としては、前述したように欠損データが最小限であることと共に、一つ一つのデータの入力状況がモニタリングされていることが肝要である。今までは、入力されたデータのリアルタイムでのモニタリングは困難であったが、昨今の急速なIT技術の発達により、情報のクラウド化を前提としたデータ収集の在り方が、小規模の臨床研究でも現実的になってきた。すでに、汎用のソフトウェアを使用するだけで、ク

クラウド上に存在する共通のデータ・ベースに情報を入力・保存することが以前と比較してはるかに安価にできるようになっている。これらにより、リアルタイムでのデータモニタリングと入力者へのフィードバックは現実的に可能となり、データの精度の向上につながると思われる。一方、プライバシー保護の観点からはこれらのことはむしろ懸念事項となる。データは自施設以外の場所に出される場合においては、個人情報保護に関する問題をクリアされなければならない。現時点での解釈では、クラウド上にあり、多施設の職員が閲覧できるようなデータは、個人情報として認識されない匿名化情報であることが望ましい。共通データベースの整理番号と、院内での個人情報への連結番号を厳重に管理し運営する人間を各施設におき、安全に匿名情報と個人嬢との交通が行われるように研究責任者は研究事業を運営する必要がある。

#### D. 考察

今回のわれわれの研究考察では、稀少疾患についての研究事業は、外的妥当性が比較的高い研究計画を立案することが可能なため、内的妥当性を高めるための工夫を行うことで、稀少疾患を対象としても臨床に役立つエビデンスを得ることができることが示唆された。研究責任者は、研究計画の周知と共に、ITの適切な利用を行うことで、以前よりもはるかに妥当性の高いデータを収集することが可能になるであろう。また、研究責任者

のほかに、研究事務局内に持続的にデータをモニタリングし、各施設に継続的なフィードバックを行うことで研究事業を支援するサポート役の人間の重要性も示唆される。各施設での個人情報管理も含め、研究協力者間でのコミュニケーションを十分に行うことで、稀少疾患においてはより粒度の高い研究データ収集を、高い患者捕捉率を持って実行することができると考えられる。

#### E. 結論

稀少疾患についての疫学研究は、対象患者がきわめて少数であることから困難な面は確かに多い。一方で、研究基盤の面から考えた場合については、むしろ有利な面も少なからずあることが示唆された。その中で、研究計画、人のネットワーク、情報技術を適切に使用するとともに、個人情報保護への配慮と工夫を十全に行う必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

関連事項ではなし

##### 2. 学会発表

関連事項ではなし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

## 聴覚発達良好な幼児の Auditory Neuropathy Derivative の 1 例

研究分担者 加我 君孝 東京医療センター・臨床研究 (感覚器) センター

### 研究要旨

Auditory Neuropathy Derivative (AND) は近年提唱された概念で、今後その全体像が判明すると思われる。DPOAE 正常、ABR 無反応な現在 3 歳の男児について 0 歳から追跡してきた。周産期に特別なことはない。本例はこの 2 年間繰り返し検査をしてきたが、DPOAE 正常、ABR 無反応である。しかし、COR は平均 60dB 相当である。1 歳代になって聴覚的理解が出現し、さらに言葉も発達し始め、母親とは言葉によるコミュニケーションが可能である。DPOAE と ABR のみで AND を診断すると、本例のようなコミュニケーション良好な例も含まれることを示している。

### A. 研究目的

Auditory Neuropathy Derivative (AND) は近年米国のグループより提案されたものであるが、これが聴覚の異常と言えるか症例を通して検証する。Starr と Kaga が 1996 年に発表した Auditory Neuropathy あるいは Auditory Nerve Disease と同一のものか違うものか明らかにする。

### B. 研究方法

症例報告。DPOAE、ABR、COR、聴性行動、平衡とロコモーションの発達、言語発達をチェックする。

(倫理面への配慮)

研究のフィールドと個人についてはわからないように配慮した。

### C. 研究結果

症例：現在 3 歳の男児。新生児聴覚スクリーニングの AABR で refer のため紹介されてきた。男児のこの 2 年間の追跡結果を報告する。

本例をこの 2 年間繰り返し検査をし、2 ヶ月に 1 回の割合で診察してきた。検査結果は DPOAE 正常、ABR 無反応である。しかし、COR は平均 60dB 相当である。1 歳代になって聴覚的理解が出現し、COR の閾値も低下し、さらに言葉も発達し始め、母親とは言葉によるコミュニケーションが可能である。DPOAE と ABR のみで AND を診断すると、本例のようなコミュニケーション良好な例も含まれることを示している。

### D. 考察

DPOAE 正常、ABR 無反応であっても良好な聴性行動、言語活動、平衡とロコモーション

シヨンの発達を示した。聴覚神経信号はこのような DPOAE (+) と ABR (-) であっても小児では脳にまで伝達され、正常に処理され得ることを示しており、直ちに異常と決めつけてはならないことを示している。補聴器も人工内耳も不要であることは教訓的である。これを乗り越えるには蝸電図検査が必須である。そのため幼小児用蝸電図を開発中である。

#### E. 結論

乳幼児では DPOAE (+)、ABR (-) の Auditory Neuropathy Derivative に分類されても、成長して初めて全く聴覚言語に異常がないことが判明した 1 例を報告した。AND の全体像がわかるまでに今後の研究が重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Jin Y, Shinjo Y, Takegoshi H, Y, Kaga K, et al : Vestibular myogenic potentials of athletes for the Deaf Olympic Games with congenital profound hearing loss. Acta Otolaryngol 130:935-941, 2010

Kasai M, Kaga K, et al: Vestibular function of patients with profound deafness related to JGB2 mutation. Acta Otolaryngol 130:990-995, 2010

Mizutari K, Matsunaga T, Kaga K, et al: Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene OPA1. Journal of Neurological Sciences. 293:23-28, 2010

田中学、坂田英明、加我君孝他 : 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 : 44-48、2010

##### 2. 学会発表

竹腰英樹、新正由紀子、松永達雄、加我君孝他: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

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

増田毅、竹腰英樹、加我君孝 : 高度難聴児の平衡機能について. 第 69 回日本めまい平衡医学会総会 京都 2010. 11. 18

加我君孝 : Auditory Neuropathy. 日耳鼻夏期講習会 東京 2010. 7. 10

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし