

歳を過ぎてもABR閾値が改善しないもの、あるいは初回のABR検査が1歳以上で行われたものを対象とした。またOAEが初期に正常でその後に消失した場合はANSDに含めるとされているので<sup>9)</sup>、経過をみていくうちにDPOAEが消失した例も対象に含めた。ANSDの診断にはMRIにて蝸牛神経欠損を除外する必要があるものとされているが<sup>10)</sup>、MRIまたはCTにて蝸牛神経欠損と考えられた例は除外した。なお、今回の検討例では9例中7例にMRIまたはCTを行っている。

ABRは日本光電MEB-2204 (Neuropack) により測定した。鎮静下に検査を行い、刺激にはクリック音を用いて10dBステップで閾値を求めた。DPOAEはOAE analyzer ER-32 (Grason-Stadler社製) またはILO292 (Otodynamics社製) を用いて記録した。DPOAEの刺激音圧はL1=65dB SPL, L2=55dB SPLで、また測定条件はOAE analyzerおよびILO292ともにデフォルトの設定通りとした。両耳ともOAE analyzerでpassと判定されたもの、あるいはILO292で測定9周波数(1~6kHz)のうち8周波数以上がノイズレベルより5dB以上高いものをDPOAE正常とした。対象者の概略を表1に示すが、月齢は平均7.7ヶ月(±8.1 SD, SDは標準偏差)、性別は男児5例、女児4例であった。基礎疾患として、9例のうち6例に難聴のリスクファクターが認められた。ABR閾値は7例がクリック105 dBnHLで両側無反応で、1例が両側90dBnHL、1例が右80dBnHL、左100dBnHLであった。

ASSR検査にはGrason-Stadler社製Auderaを使用した。ASSRの刺激音は250, 500, 1k, 2k, 4kHzのAM/FM複合音を用い(変調周波数はそれぞれ67, 74, 81, 88, 95Hz)、鎮静下に検査を行った。ASSR検査は年齢が7ヶ月~4歳のときに測定した。ABRおよびASSR検査ともに鎮静はトリクロホスナトリウム内服で行い、十分な鎮静が得られない場合は抱水クロラル坐薬を追加した。ASSRは推定聴力レベルではなく、実際の閾値(反応の得られた最小の刺激音圧)について検討したが、250Hzでは110dB HL, 500Hzでは120dB HL, 1~4kHzでは125dB HLで反応がなければ無反応とした。またASSRは10dBステップで閾値を求めたが、1~4kHzについては120dB HLで反応がない場合、125

dB HLでも測定を行った。

さらに条件詮索反応聴力検査(COR)による聴覚評価も行い、比較検討した。COR検査の値は症例8を除いては、2~3歳での測定値を集計した。ASSRの方がCORよりやや行った時期が早い例が多いが、CORについては検査の精度を高めるため2~3歳での値をとっている。症例8は年齢が1歳6ヶ月より前のため、CORは1歳時に測定した値である。CORは250Hzでは95dB HL, 500Hzでは100dB HL, 1~4kHzでは110dB HLで反応がなければ無反応とした。

また、全例に補聴器装用を行っているが、7例には補聴器を装用してのASSR検査を行った。片耳ずつ補聴器を装用し、ASSRに外付けしたスピーカ(FE207E)から刺激音を提示し、ASSR測定を行った。なおスピーカは1m離れたところにおき、音圧校正を行ってから測定を行った(自由音場でのセットとして設定)。補聴器装用時のASSRについても閾値につき検討したが、250Hzでは70dB, 500Hzでは80dB, 1kHzでは85dB, 2, 4kHzでは90dBで反応がなければ無反応とした。補聴器両耳装用時のCOR閾値も全例で測定しているため、補聴器装用でのASSR検査を行った7例につき比較検討を行った。

## 結 果

DPOAEは症例9(初診が平成21年)を除き反復して測定を行っているが、5例は経過をみているうちにDPOAEの反応が消失した(表1)。DPOAEの反応が消失した5例のうち基礎疾患があるものは4例で、DPOAEが保たれている4例のうち基礎疾患があるものは2例であった。

図1に9例18耳についてのASSR閾値の分布を示す。大きなばらつきがあることがわかった。無反応の場合は閾値として最大の測定音圧に+5dBした値をとり、3分法平均(500, 1k, 2k Hz)のASSR閾値を求めたが(表1, 図1)、うち3例6耳は3分法平均の閾値が70dB HL未満であった。これは症例1, 5, 7であり、すべて基礎疾患を伴っている例であった。うち2例はDPOAEが経過で消失していた。ASSR閾値(左右別)およびCOR閾値の平均を比較したものを図2に示す。CORについて

表1 症例の概略

DPの経過で+はDPが保存されていることを示す。  
ASSR 閾値は3分法平均の値を示す。

症例	受診時 月齢	性	基礎疾患	ABR	DPの経過	ASSR 右閾値	ASSR 左閾値
1	6	F	TTTSドナー, 超低出生体重児	無反応	消失	63(dB)	57(dB)
2	6	M	なし	無反応	消失	100	107
3	5	M	超低出生体重児, 高ビリルビン血症	無反応	消失	113	107
4	0	M	なし	無反応	+	103	113
5	5	F	超低出生体重児, 脊髄空洞症	両側 90dB	消失	67	53
6	5	F	超低出生体重児, 脳性麻痺	無反応	消失	128	127
7	10	M	West 症候群, 脳性麻痺	無反応	+	67	67
8	5	M	高ビリルビン血症 (核黄疸)	右 80dB, 左 100dB	+	110	110
9	28	F	なし	無反応	+	97	107

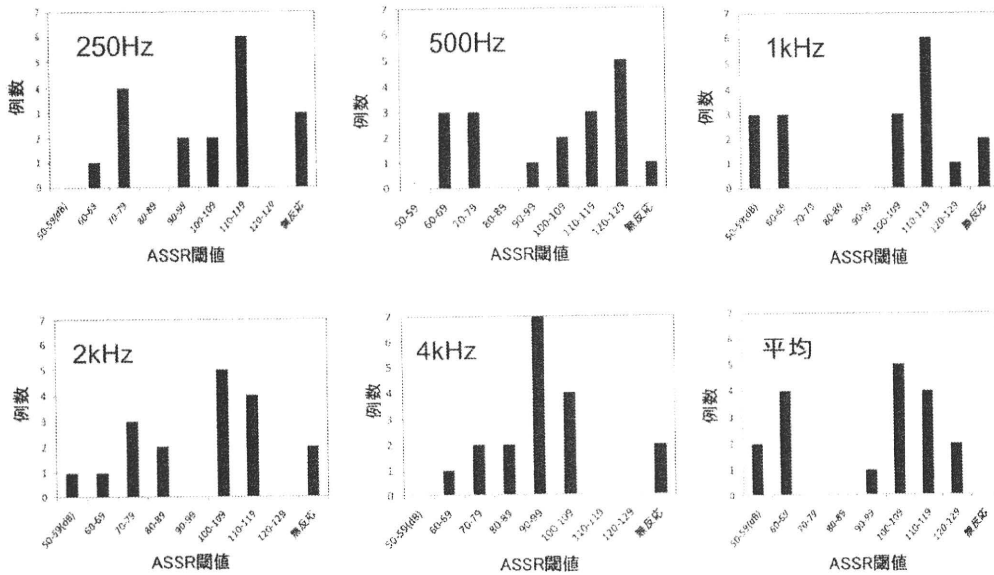


図1 周波数別にみた裸耳での ASSR 閾値の分布 (9例18耳)  
ばらつきが大きく, 3例6耳の閾値は平均が70dBHL未滿である

も, 無反応と判定した場合は最大の測定音圧に+5 dBした値を集計した。1~4kHzについてはCORの方が測定の最大音圧が小さいにもかかわらず, ASSRより閾値の平均値が大きかった。CORの3分法平均(500, 1k, 2k Hz)の閾値は9例の平均が96 dBHLであるが, ASSR 閾値が良好(3分法平均が70dBHL未滿)の3例についてはCORの平均閾値も80, 70, 88dB HLと他症例より良好であった。ASSRとCORの閾値の相関をみるために, ASSRの左右別の閾値のうち良好な方の値とCOR閾値を周波数別に比較してみた。図3に全測定周波数の結果

をまとめた散布図を示す。良聴耳のASSR閾値とCOR閾値の相関係数は, 250Hzが0.616, 500Hzが0.836, 1kHzが0.922, 2kHzが0.769, 4kHzが0.755で, 500Hz, 1kHzについては有意水準1%, 2kHz, 4kHzについては有意水準5%で有意な相関が認められた。

ASSR 閾値は7例14耳で補聴器装用時について自由音場で測定を行ったので, 結果を図4に示す。裸耳のときと同様にばらつきはかなり大きかった。補聴器装用時のASSR 閾値の3分法平均が50dBHL未滿のものが4耳みられたが, これは症例1, 5の結

果（2例4耳）であり、裸耳の ASSR 閾値が良好なものは補聴器装用時の ASSR 閾値も良好であった。なお症例7は補聴器装用時の3分法平均 ASSR 閾値が左右とも 60dBHL であった。また図5に補聴器装用での左右別 ASSR 閾値および COR 閾値の平均を比較したものを示すが、これでは差はほとんどなかった。ASSR および COR について裸耳の閾値から補聴器装用時の閾値を差し引くことにより推定した補聴器の利得の各周波数での平均を図6に示す。なお、補聴器装用時の閾値がスケールアウトの場合

は利得を0として計算した。500Hz~4kHzについては、平均で15dB以上の利得がASSRおよびCORともにみられた。CORの方がASSRより推定される利得が良好な傾向があったが、その差は10dB以下であった。

考 察

ANSD は OAE が正常で ABR が無反応あるいは異常となる病態で、当初は auditory neuropathy ある

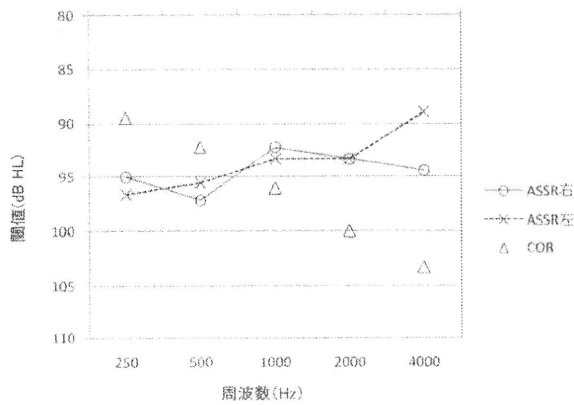


図2 裸耳での ASSR 閾値および COR 閾値の平均 COR の平均値は高音漸減型となった。

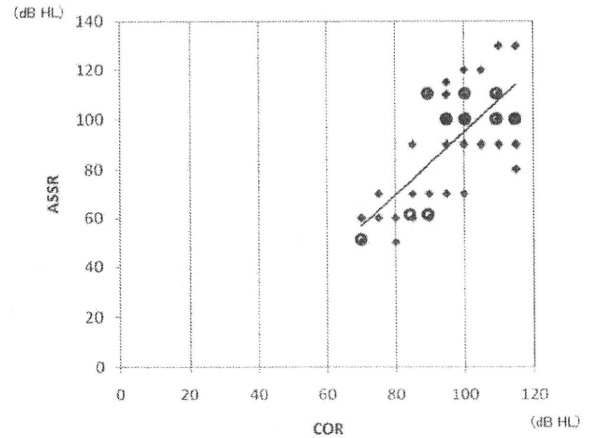


図3 ASSR 閾値と COR 閾値の比較 全データの分布を示す。図中に回帰直線を記した。複数のデータが重なる点は●を重ねて示した。

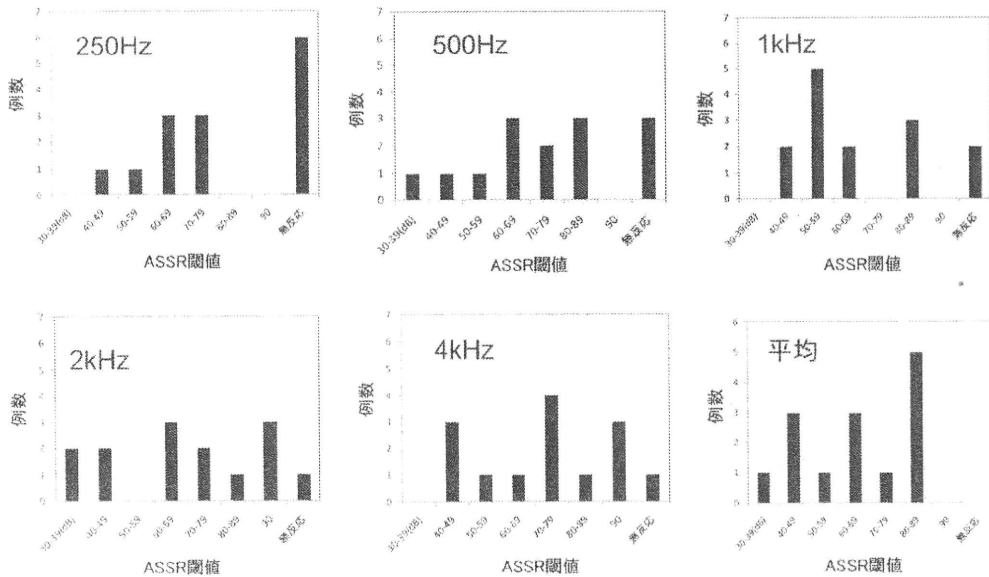


図4 周波数別にみた補聴耳での ASSR 閾値の分布（7例14耳） 裸耳と同様に症例ごとのばらつきが大きい。

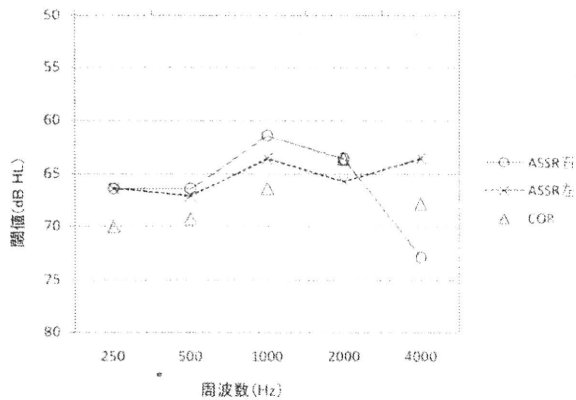


図5 補聴耳でのASSR閾値およびCOR閾値の平均  
平均ではASSRとCORの閾値にあまり差はみられない。

いは auditory nerve disease と呼ばれていたが<sup>5,6)</sup>、2008年の国際新生児聴覚スクリーニング会議で ANSD と呼称されることになった<sup>7)</sup>。ANSD では聴力障害の程度はさまざまであり、言語発達も正常のこともあれば全く語音が認識できず言語発達がみられないこともある<sup>8)</sup>。聴力障害の程度に比べ語音聴取力が悪く、言語発達の良好な例でも雑音下では語音聴取が困難という特徴がある。なお ABR が無反応であっても聴力がないということではなく<sup>9)</sup>、ANSD には後に ABR が正常化してくる例がある。そのような ABR でのみかけ上の難聴（髄鞘化不全などによる）は auditory immaturity として真の ANSD とは区別されるべきものとされており、今回はそのような例を除外するために対象は1歳時で ABR 無反応あるいは閾値が両側 80dBnHL のものとした。

ANSD は外有毛細胞の機能が正常で聴覚の求心性神経経路の障害があるものと考えられている<sup>10)</sup>。診断には MRI にて蝸牛神経の欠損あるいは低形成を除外する必要がある<sup>11)</sup>が、今回の9例のうち4例には MRI (3-D CISS 撮像) を行い蝸牛神経は正常であることを確認している。3例には側頭骨 CT を行っており、いずれも内耳道・蝸牛神経管に異常はみられていないので蝸牛神経欠損は否定的である。残る2例（症例1, 9）については画像検査を行っていないが、両側ともに蝸牛神経欠損である可能性は低いものと思われる。また OAE が初期に正常で後に消失した場合は ANSD に含めるとされているので<sup>12)</sup>、今回は経過をみていくうちに DPOAE が消

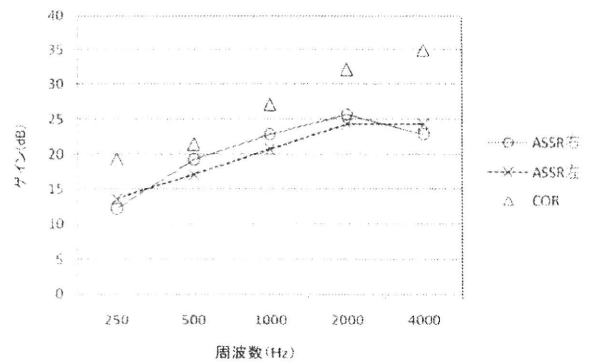


図6 ASSR閾値およびCOR閾値から推定された補聴器の利得の平均  
推定される利得はCORの方がASSRよりやや大きい。

失した5例も ANSD とみなした。DPOAE が保存されているとした4例についても、症例8は年齢が1歳6ヶ月以下であり、2歳を過ぎて保たれているのは3例である。ANSD の概念は1996年より報告されているのに、新生児聴覚スクリーニングが開始（本邦ではモデル事業が2001年から）されてから ANSD の報告が増えているのは、途中で OAE が消失する例が多いためかもしれない。

ANSD では ABR や ASSR で聴覚閾値を測定することは困難とされている<sup>13)</sup>。今回は ANSD 例に Audera を用い ASSR 測定を行ったが、図1に示すように閾値にはかなり大きなばらつきがあり、ASSR から ANSD の病態が多彩であることが推定された。80-Hz ASSR の起源も ABR と同様に脳幹と考えられているが、その機序は異なるものと推定されており<sup>14)</sup>、そのため ABR 無反応例で ASSR 閾値がさまざまとなったものと思われる。ASSR は ABR と異なり活動電位の同期を必要としないので<sup>15)</sup>、ANSD で ASSR が検出されることは十分あり得る<sup>16)</sup>。左右別の ASSR 閾値および COR 閾値の平均を比較したところ（図2）、COR は ASSR に比べて低音域では閾値が低く、高音域では閾値が高い傾向があった。250Hz、500Hz で ASSR の閾値が比較的高いのは他の感音難聴例でも同じ<sup>17)</sup>であり、ASSR は位相の同期性の有無を確率的に判定するので周期の長い低音域では検出しにくいと考えられる。青柳は500Hz以下で80-Hz ASSR の閾値と聴力レベルとの相関が低くなる理由として聴覚フィルタを想定している<sup>18)</sup>。高音域で COR と ASSR が異なる理由

は不明であるが、これは ASSR 閾値が実際より低いのではなく、COR の精度が児の発達遅滞（9 例のうち 4 例に重複障害）により低くなり閾値が高くなったためとも考えられる。なお、以前に我々が ANSD 以外の ABR 無反応例について ASSR 閾値を調べた結果では<sup>8)</sup>、1kHz が最も閾値が低かった。

ASSR 閾値がかなり良好な症例（両耳とも 3 分法平均の閾値が 70dBHL 以下）が 3 例あり、そのような例では COR の平均閾値も 88dBHL 以下（それ以外の例はすべて 96dBHL 以上）と良好であり、ASSR と COR の閾値には一致した傾向がみられた。良聴耳の ASSR 閾値と COR 閾値を比較したところ（図 3）、ばらつきはあるものの正の相関があり、周波数別に相関をみると 500Hz～4kHz（250Hz 以外）では有意な相関が認められた。ASSR 閾値が真の聴覚閾値を示すかどうかは今後さらに検討が必要であるが、行動聴力検査と高い相関があったということは ANSD の聴力の指標になり得るものと考えられた。

ANSD に対する補聴器の装用効果がみられる例は限られているとされているが<sup>1)</sup>、今回の検討例はすべて両耳に補聴器装用を行っている。聴能訓練を行い、2 例（症例 3、5）は年齢相応の言語発達が認められたが、3 例（症例 2、4、9）は合併疾患がないのに発語は全くみられていない。ANSD で後に OAE が消失する場合は補聴効果が期待できるとした報告<sup>1)</sup>があるが、症例 3、5 は経過観察中に DPOAE が消失した。補聴器装用時の ASSR 閾値（表 3）にはかなりのばらつきがあるが、裸耳の ASSR 閾値が良好な例（症例 1、5、7）は補聴器装用時の閾値も良好（平均が左右とも 60dBHL 以下）であった。補聴器装用時の ASSR 閾値と COR 閾値の比較（図 5）では、裸耳のときと違い低音域では ASSR の方がやや良好な傾向がみられたが、これは 250Hz、500Hz では音場検査での ASSR の最大音圧が小さく（それぞれ 70、80dBHL）スケールアウトの値も小さくなったためと考えられる。補聴器装用効果については、図 6 に示すように平均でみて ASSR でも十分にとらえられており、補聴器の評価としての ASSR の有用性が示唆された。図 6 で COR 閾値からみた 2、4kHz での補聴器の利得がかなり大きくなっているのは、この周波数帯での裸耳の

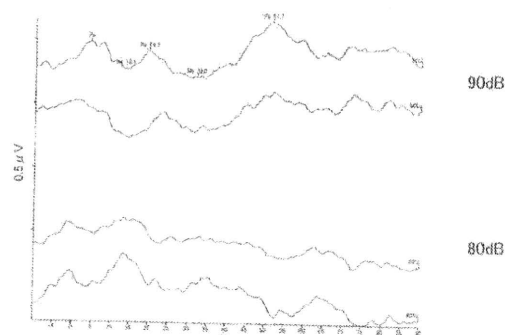


図7 ANSD 例における CAEP 検査の測定例  
1000Hz、左耳での測定例で、90dB で明瞭に反応  
(MLR) が認められる。

COR 平均閾値が高いためである。なお、ANSD では補聴器装用により静かなところでの語音の聞き取りは改善するが、雑音下での聞き取りは困難とされており<sup>1)</sup>、今回示された補聴効果よりも言語獲得のための補聴器の有効性は低くなることが予想される。ANSD での人工内耳の効果は他の重度感音難聴と変わらないので<sup>7)</sup>、補聴器の効果が十分でない ANSD では人工内耳が検討されるべきであるが、前述した auditory immaturity（一過性の ANSD）の可能性を考え手術適応の決定には行動聴力検査を含めた十分な聴力評価が必要である。

なお ANSD において ABR 検査を行うときには極性を変えたクリック音（rarefaction, condensation）を用いることが推奨されているが<sup>1)</sup>、今回は alternating click で検査を行った。また、ANSD において行動聴力検査の結果が不確かなときは皮質誘発反応（Cortical auditory evoked potentials: CAEPs）が有用であるとされており<sup>1)</sup>、我々も 3 例に Audera を用いて CAEPs の測定を行った。結果の例を図 7 に示すが、測定した 3 例はすべて発語のみられない例であったにもかかわらず CAEPs は反応があり、本検査の意義は今後の課題である。ANSD では *OTOF*、*PMP22*、*MPZ*、*NDRG1* などの遺伝子変異が報告されているが<sup>1)</sup>、今回の症例では 2 例に *OTOF* 遺伝子変異が認められた。*OTOF* 遺伝子変異のみられた 2 例は ASSR および COR の平均閾値がいずれも 100dBHL 以上の重度難聴であり、補聴器装用効果も少ないため 1 例は人工内耳手術を行った。

## ま と め

1. Auditory neuropathy は2008年の国際会議から ANSD と呼称されており、今回はその定義に従って診断された ANSD の9例について検討した。経過をみていくうちに DPOAE が消失した5例も ANSD とみなした。
2. ASSR の閾値にはかなり大きなばらつきがあり、ANSD の病態が多彩であることが推定された。良聴耳の ASSR 閾値と COR 閾値を比較したところ、500Hz~4kHz では有意な相関が認められた。
3. ANSD の場合も補聴器装用効果を ASSR でとらえることができ、推測された利得は平均でみて COR との差が 10dB 以下であった。
4. 3例は ASSR の3分法平均の閾値が 70dBHL 未満で、その場合 COR の平均閾値も 88dBHL 以下と他症例より良好であった。これらはすべて基礎疾患を伴っている例であった。ASSR および COR 閾値が 100dBHL 以上の重度難聴の例のうち2例に *OTOF* 遺伝子変異が認められた。

(本研究は厚生労働省 成育医療研究委託費 (17 公-3) 「新生児・乳幼児難聴の診断および療育に関する研究 (主任研究者: 泰地秀信)」および平成 21 年度厚生労働科学研究 感覚器障害研究事業「日本人小児難聴における Auditory Neuropathy の診療指針の確立 (主任研究者: 松永達雄)」による研究成果である)

### Auditory steady-state response thresholds in infants and young children with auditory neuropathy spectrum disorder

Hide Nobu Taiji<sup>1)</sup>, Noriko Morimoto<sup>1)</sup>, Tatsuo Matsunaga<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otolaryngology, National Center for Child Health and Development

<sup>2)</sup>Department of Otolaryngology/Lab. of Auditory Disorders, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center

Auditory neuropathy, renamed by consensus at a recent international conference as auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD), is a specific form of hearing loss defined by normal otoacoustic emissions, but severely abnormal or completely absent auditory brainstem responses. We investigated the distribution of auditory steady-state response (ASSR) thresholds in 9 infants and young children with ANSD. The large variability of ASSR thresholds indicated the heterogeneous nature of this disorder. Correlation values showed a significant positive relationship ( $p < 0.05$ ) between ASSR and conditioned orientation response audiometry (COR) thresholds at 500-4000Hz. To estimate the functional gains obtained from the use of hearing aids, we examined the dB difference between unaided and aided thresholds of ASSR and COR. The average functional gains estimated by the ASSR thresholds were up to 15 dB at 500-4000Hz, which were slightly lower than those estimated by the COR thresholds. ASSR testing is considered to be useful for hearing aid validation when behavioral test methods are inconclusive. ASSR may be useful for the estimation of residual auditory capacities and hearing aid benefits in infants and very young children with ANSD.

## 文 献

- 1) Roush P: Auditory neuropathy spectrum disorder: Evaluation and management. *Hearing Journal* **61**: 36-41, 2008
- 2) Berg AL, Spitzer JB, Towers HM, et al: Newborn hearing screening in the NICU: Profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission. *Pediatrics* **116**: 933-938, 2005
- 3) 泰地秀信: 厚生労働科学研究 “新生児・乳幼児難聴の診断および療育に関する研究” 平成17-19 年度総括・分担報告書。2008, pp1-380
- 4) Buchman C, Roush P, Teagle H, et al: Auditory neuropathy characteristics in children with cochlear nerve deficiency. *Ear Hear* **27**: 399-408, 2006

- 5) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al: Auditory Neuropathy. *Brain* **119**: 741-753, 1996
- 6) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al: Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* **25**: 233-238, 1996
- 7) Atiias J, Raveh E: Transient deafness in young candidates for cochlear implants. *Audiol Neurotol* **12**: 325-333, 2007
- 8) 泰地秀信, 守本倫子, 川城信子: ASSR (聴性定常反応) による補聴器装用効果の評価。 *Audiology Japan* **49**: 443-444, 2006
- 9) 青柳優, 渡辺知緒: 聴性定常反応検査。 *JOHNS* **24**: 763-768, 2008
- 10) Rance G, Dowell RC, Rickards FW, et al: Steady-state evoked potential and behavioral hearing thresholds in a group of children with absent click-evoked auditory brain stem responses. *Ear Hear* **19**: 48-61, 1998
- 11) Rodriguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martin Y, et al: Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum mutat* **22**: 451-456, 2003

(原稿受付 平成21. 11. 25)

---

別冊請求先: 〒157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター耳鼻咽喉科

泰地 秀信

**Reprint request:**

Hidenobu Taiji

Department of Otolaryngology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Ohkura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

