

う要因が加わり、Auditory Vocal Feedback 効果に繋がったと考えられる。そのことが母音の安定化、および人工内耳手術後の発音明瞭度の改善に繋がり、構音の構えの土台を形成していたものと推測する。つまり、CI 児は聴覚補償として人工内耳装用することで Auditory Vocal Feedback 効果がより高められ、音韻的・韻律的な算出の誤りは是正されて全体の発話明瞭度は急峻に向上したと考えられる。

2. 構音獲得の順序性

CI 児では、/r/ 以外は 6 歳前半に完成し、獲得順位もこれら 2 音以外は NH 児とほぼ同様である。3 歳で手術しても、

術後約 3 年、生活年齢 6 歳前半には NH 児の構音発達に追いつくことが示唆された。

3. 単語の語内位置による子音の誤り方

CI 児では術後 2 ヶ月 (3 歳 9 ヶ月) から 8 ヶ月 (4 歳 3 ヶ月) までは置換、脱落、歪みが目立ち、術後 14 ヶ月 (4 歳 9 ヶ月) からは置換・省略が主体となる。NH 児では、2 歳代は置換、脱落、歪みがみられ、3 歳台以降語中・語尾で置換が主体の誤りが認められる。

誤り位置を見ると、CI 児は一貫性が低いが、NH 児は 4 歳前半から語中・語尾に誤りが多く誤り位置に一貫性が出てくる。

CI 児の誤り方に歪みがみられなくなり、置換が主となる時期は術後 20 ヶ月 (5 歳 3 ヶ月) であり、これは急速に構音が獲得され、誤り音が一層限られ、かつ音韻意識が補償された時期と一致する。人工内耳による音の入力に慣れるための過渡期には音像が一致せず、近い音には聞き取れるが、完全に一致しないことから歪みが形成されると考える。このことから、言語能力に問題のない本 CI 児においては、Auditory Vocal Feedback が保証され、人工内耳により入力される音像に慣

れることが構音を獲得するためには重要と考える。

4. 会話明瞭度について

個々の音が獲得されていなくても、聞き手とのコミュニケーションは成立しうることは、日常しばしば経験される。これは、コミュニケーションの道具として言語音を使用する際には、私たちは厳密に個々の音を聞いているのではなく、言語の冗長性による多くの情報を含んだ音の塊として言語音を受容しているためである。つまり、個々の音が獲得されると、コミュニケーションを円滑に成立させることに繋がると考える。構音の改善に伴って単語明瞭度が改善した。これは自由会話の明瞭度に関しても同様の傾向が認められ、構音の獲得との関係が深いことが示唆された。以上から発話明瞭度には子音の構音獲得が強く影響していると考えられた。

E. 結語

①本事例は術後 3 年をかけて人工内耳装用による Auditory Vocal Feedback 効果が高められ、ほぼ NH 児の構音発達に追従したと考えられる。

②本事例では人工内耳の活用によって音韻意識が補償され、単語の語内位置での誤り方が歪から置換主体となり、/r/ 以外は 6 歳前半には獲得され、健聴児の構音獲得に類似することが示された。

③構音獲得に伴い、自然に会話明瞭度も改善した。

④人工内耳手術時期が 3 歳後半であっても、補聴器装用による早期療育が保証され、かつ聴覚を活用した療育を継続的に行うことができれば、小学校就学時までには正常聴力児にほぼ匹敵する構音獲得が可能になることが示された。

⑤人工内耳装用で獲得された構音は 10 年後

も維持できることが確認された。

F. 研究発表

学会発表

- 1)日本音声言語医学会、Vol.47,2006. p.82
- 2)World Voice Congress、2010年

H. 知的財産権の出願・登録状況：

特になし

難聴児の療育開始年齢と早期療育効果について

研究分担者 内山 勉 東京医療センター・臨床研究センター
富士見台聴こえとことばの教室

研究要旨：聴覚活用による早期療育を受けた良聴耳平均聴力 85dB 以上の人工内耳装用児（CI 群 18 名）および補聴器装用群（HA 群 21 名）の療育開始年齢と療育効果について検討した。0 歳で療育を開始し、2 歳で人工内耳を装用した CI 群（VIQ 平均 116）は 2 歳で療育を開始した CI 群（平均 92）より 6 歳時点の WPPSI 知能検査言語性 IQ は有意に高く、年齢相応の言語力を示していた。また HA 群について、療育開始 0 歳群（平均 104）が療育開始 2 歳群（平均 79）より WISCⅢ知能検査言語性 IQ が有意に高く、0 歳群の言語性 IQ は 80 以上であった。これらの結果から、聴力 85dB 以上の難聴児では療育開始年齢および人工内耳装用が言語習得を促進させる重要な要因であることが示された。

A. はじめに

今日の日本では、新生児聴覚スクリーニングによる 0 歳での難聴の発見、高性能補聴器もしくは人工内耳による補聴、難聴児の早期療育を目的とする難聴幼児通園施設の存在など、難聴児の早期療育が行える体制となっている。そこで改めて良聴耳平均聴力（以下聴力と略記）85dB 以上の難聴児を対象に、療育開始年齢と早期療育効果について検討することとした。

B. 目的

聴力 85dB 以上の難聴児の療育開始年齢と早期療育効果の関係について検討する。

C. 方法

1) 対象児

対象児は、同一の難聴幼児通園施設で補聴器もしくは人工内耳を装用して聴覚口話法もしくは聴覚言語法による総合的な療育を受けた聴力 85dB 以上の難聴児（人工内耳装用児 18 名、補聴器装用児 21 名）とした。ただし、つぎの条件に該当する難聴児については、研究対象から除外した。

① WPPSI 知能診断検査（以下 WPPSI 検査と略記）動作性 IQ が 90 未満の事例、および WISCⅢ知能検査（WISCⅢ検査と略記）動作性 IQ が 80 未満の事例。

② 明らかに療育効果に影響を与える他障害（知的障害、軽度発達障害、視覚障害、その他の身体障害）を合

併する事例。

- ③母親の精神疾患や週 5 日の常勤勤務のため、必要な日数の療育を受けることができない、および毎日の家庭学習ができない事例。
- ④聴力条件を統制するため、療育開始時点に比べ明らかな両耳聴力低下が生じている事例。例：療育開始時点の聴力が 70dB であったが、聴力低下により 6 歳時点で 95dB の聴力になった事例

2) 言語評価

言語評価については、人工内耳装用児については小学校就学前に行った 6 歳時点での WPPSI 検査、補聴器装用児については小学校就学後に行った WISCⅢ検査の結果をもとに行った。検査にあたり、検査者は教示を音声言語、必要に応じて読話併用で被検児に提示した。音声言語による応答のみ正答とし、動作による反応は正答と認めなかった。複数回行った WISCⅢ検査では、最も信頼できる検査結果を採用した。

3) 聴力評価

補聴器装用児については、6 歳時点の信頼できる標準純音聴力検査結果を基にした聴力データを集計対象とした。人工内耳装用児については同様に与えられた非装用耳の平均聴力（以下、聴力と略記）を集計対象とした。なお、装用している人工内耳はすべてコクレア社製人工内耳（Nucleus22 システムもしくは Nucleus24 システム使用）である。

4) 分析方法

対象児について、聴力、療育開始年

齢、人工内耳装用開始年齢、WPPSI 検査結果もしくは WISCⅢ検査結果の言語性 IQ、動作性 IQ、および動作性 IQ から言語性 IQ を引いた差（PV 差）をもとに比較検討を行った。

D. 結果

①人工内耳装用児での療育効果

人工内耳装用児 18 名（男 6 名、女 12 名）について、人工内耳手術を受けた年齢ごとに 2 歳群（6 名）、3 歳群（5 名）および 4～6 歳群（7 名）の 3 群に分けて、6 歳時点での WPPSI 検査結果（実施年齢では各群に差はない、平均 6 歳 4 ヶ月、範囲 6 歳 10 ヶ月～5 歳 10 ヶ月）をもとに 3 群相互の比較を行った（表 1、図 1）。2 歳群、3 歳群および 4～6 歳群を比較したところ、各群の間に聴力、動作性 IQ に差はなかった。言語性 IQ について、2 歳群の言語性 IQ は 3 歳群および 4～6 歳群の言語性 IQ よりも有意に高い得点であった（U テスト、 $p < 0.05$ 、片側検定：以下省略）。

人工内耳装用児 18 名について、療育を開始した年齢をもとに 0 歳群（月齢 12 ヶ月未満、5 名）、1 歳群（6 名）および 2 歳群（7 名）に分け、相互に比較を行った（表 2、図 2）。聴力および動作性 IQ については、3 群の間に差はなかった。言語性 IQ について、0 歳群は 1 歳群より言語性 IQ が高い傾向があり（U テスト、 $p < 0.10$ ）、0 歳群は 2 歳群より有意に言語性 IQ は高かった（U テスト、 $p < 0.05$ ）。PV 差について、0 歳群の PV 差は 1 歳群および 2 歳群に比べ有意に小さいこ

とが示された (Uテスト、 $p<0.05$)。

②補聴器装用児での療育効果

対象児は人工内耳手術が行われる前に補聴器を装用して聴覚口話法による療育を受けた難聴児である。聴力 90dB 以上で 0 歳から療育を開始した難聴児が少ないため、聴力 85dB 以上で療育開始 1 歳 1 ヶ月(月齢 13 ヶ月)以下の難聴児 4 名を 0 歳群とした。療育開始が 1 歳 4 ヶ月～11 ヶ月を 1 歳群 (8 名)、2 歳 0 ヶ月～11 ヶ月を 2 歳群 (9 名) とした。WISCⅢ検査 (0 歳群 1 例は WISC-R 検査) 結果を用いて 3 群相互の比較を行った(図 3)。

WISCⅢ検査の実施年齢については 3 群間に差はなく、対象児全体での実施年齢は平均 11 歳 5 ヶ月、範囲 15 歳 3 ヶ月～8 歳 4 ヶ月であった。聴力について、0 歳群聴力は 2 歳群より重いことが示された(Uテスト、 $p<0.05$)。動作性 IQ について、0 歳群の動作性 IQ は 1 歳群より高い傾向がみられたが (Uテスト、 $p<0.10$)、2 歳群とは差はなかった。言語性 IQ について、0 歳群の言語性 IQ は 2 歳群より有意に高かった (Uテスト、 $p<0.05$)。PV 差については、各群間に差はなかった。

WISCⅢ検査と WPPSI 検査の関係について、対象とした 0 歳、1 歳、2 歳群計 21 名を含む聴力 85dB 以上の補聴器装用児 25 名での両検査間の相関について検討した。その結果、動作性 IQ の相関係数は $r=0.876$ 、言語性 IQ の相関係数 $r=0.877$ であり、高い相関がみられた。また、動作性 IQ については、WPPSI 検査動作性 IQ 平均 108、WISCⅢ検査動作性 IQ 平均 98

であり、この差 10 は有意であった (Uテスト、 $p<0.01$)。言語性 IQ については、WPPSI 検査言語性 IQ 平均 81、WISCⅢ検査言語性 IQ 平均 82 であり、二つ検査結果はほぼ一致していた。

E. 考察

①人工内耳手術年齢および療育開始年齢と療育効果について

2 歳で人工内耳手術を受けた群が 3 歳以降に手術を行った群より言語性 IQ が有意に高いこと、および 0 歳から療育開始し 2 歳以降に人工内耳手術を受けた群が 1 歳以降に療育を開始した群より言語性 IQ が高いことから、0 歳から療育を開始し、2 歳で人工内耳手術を受け、引続き聴覚言語法による療育を継続することで年齢相応もしくは能力相応の言語力を習得できることが示された。すなわち、0 歳での療育開始、および 2 歳での人工内耳装用による聴覚閾値の改善は、聴力 90dB 以上の難聴児の言語習得を促進させるといえる。ただし、言語性 IQ の分布について検討すると、1 歳・2 歳群であっても年齢相応の言語力を習得している難聴児がいる一方、1 歳群で言語性 IQ80 を下回る難聴児が出現し、2 歳群では言語性 IQ90 を下回る難聴児が増え、言語性 IQ の平均値が療育開始年齢に比例して低下する結果となっている。

②補聴器装用児での療育開始年齢と療育効果

聴力 85dB 以上は補聴器を装用しなければ音声を聴き取ることは不可能である。しかも 90dB 以上は補聴効果

も限られるため、難聴児の療育では低年齢から話者の口の動きを注視して発話を理解する読話の併用が不可欠であった。特に聴力 100dB 以上の難聴児にとっては読話による音声言語の習得(口話法)は容易ではなかった。このため、同一条件で療育を行っても言語発達が順調な難聴児がいる一方、言語発達が遅れる難聴児がいることは経験的に知られている。

WISCⅢ検査言語性 IQ と療育開始年齢との関係について、0 歳から療育を開始した 0 歳群は聴力では 2 歳群より有意に重いにもかかわらず、言語性 IQ は 2 歳群より有意に高く、療育開始年齢によって療育効果に差があることが示されている。ただし、各群での言語性 IQ の分布をみると、1 歳・2 歳群で 0 歳群同様に年齢相応の言語力を習得している難聴児がいる一方で、療育開始年齢が遅れるとともに言語性 IQ80 を下回る難聴児の数が増え、言語性 IQ の平均値が療育開始年齢とともに低下する結果になっている。この療育開始の遅れに比例して言語性 IQ が低い難聴児が増える傾向は、人工内耳装用児および補聴器装用児に共通している。

③総合的な考察

本研究では WPPSI 検査と WISCⅢ検査により難聴児の言語力を測定しているため、二つの言語性 IQ を同一に扱えるか否かが問題となる。そこで WPPSI 検査と WISCⅢ検査言語性 IQ の相関を調べたところ、相関係数は $r=0.877$ となり十分に高い相関が示された。この結果から WPPSI 検査と

WISCⅢ検査言語性 IQ を同一に扱って問題はないと思われる。

本研究では、対象児の条件を統制するため、補聴器装用児では聴力 85dB 以上の難聴児とした。なお聴力 85dB 未満の難聴児については、療育開始年齢と療育効果とは関連があるものの、聴力が軽くなるにつれ療育開始が遅れても言語力が向上する可能性があるため、聴力の重い難聴児とは別に分析する必要があると思われる。

本研究では対象児がほぼ均一な条件になるように選別した。さらに検査者は検査時点で対象とした難聴児を熟知しており、検査結果については療育担当者による信頼性・妥当性の検討を受けている。このような背景のもとに、本研究では信頼性・妥当性が高いと思われる検査結果を集計した。

本研究結果によると、0 歳から難聴児を療育することで音声言語の習得を促進できることが示された。このことは、健常な乳児が音声言語を習得する時期に合わせて補聴器を装用し療育を受けることで、難聴乳児の聴覚発達を促進することができることを示している。

0 歳での早期発見と 2 歳での人工内耳手術は、90dB 以上の難聴児にとって音声言語の習得を促進する有効な手段である。しかし、早期発見および人工内耳手術とともに、難聴児は聴覚を活用した適切な療育を受けなければ音声言語の習得はできない。この意味で、本研究の結果は改めて聴覚活用による難聴児の早期療育の重要性を示している。

F. 結論

聴力 85dB 以上の難聴児を対象に、0歳からの早期療育効果について検討した。その結果、療育開始年齢が早いほど音声言語の習得にとって有利であること、また人工内耳の装用は、聴力 90dB 以上の難聴児にとって音声言語の習得に有効であることが示された。同時に、適切な療育が難聴児の音声言語の習得に不可欠であることが改めて確認できた。

G. 研究発表

1. 論文発表

内山勉：人工内耳装用児の療育開始年齢と早期療育効果との関係について
音声言語医学、Vol. 52, No. 3, 2011.

(掲載予定)

内山勉：難聴児の早期療育効果に影響する要因と評価。岡山県難聴乳幼児を大きく育てる会講演録。岡山かなり

や学園，

P15-28, 2010年8月.

内山勉：第3部 発達支援の日常実践
聴く力を育む. 第5部 発達支援と医療
聴覚障害. 発達支援学：その理論
と実践. 一育ちが気になる子の子育て
支援体系— 加藤正仁、宮田広善監修，
全国児童発達支援協議会，協同医書，
東京. 2011年5月（刊行予定）.

2. 学会発表

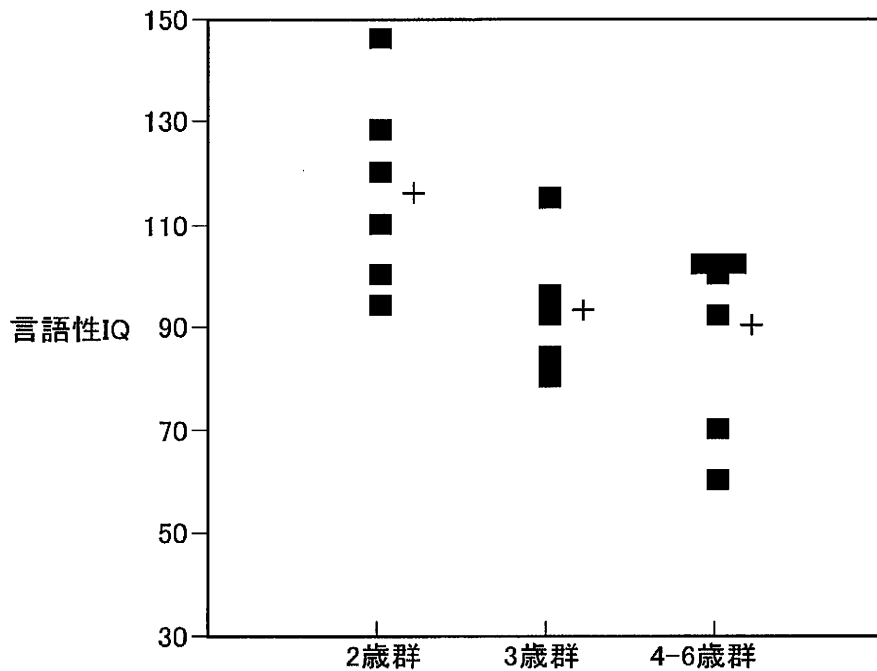
内山勉：先天性難聴児の早期療育の
立場からみた言語発達の可塑性の臨
界期について. シンポジウム I：言
語の生物学的基礎のために， 第55
回日本音声言語医学会， 東京，
2010年10月14日.

H. 知的財産所有権の取得状況 なし

CI手術 年齢群	聴力 dB	療育開始 月齢	CI手術 月齢	言語性 IQ	動作性 IQ	PV差
2歳群 6名	108 115～99	9ヵ月 20～3	30ヵ月 31～29	116 146～94	127 135～120	11 29～・11
3歳群 5名	102 111～93	24ヵ月 29～15	42ヵ月 47～37	93 115～80	116 129～104	23 46～12
4～6歳群 7名	102 108～95	21ヵ月 32～8	61ヵ月 73～51	90 102～60	116 139～95	26 69～・7

上段：平均値、下段：範囲

表1. 人工内耳手術年齢と6歳時点でのWPPSI検査結果。



+ : 各群の平均値

図1. 人工内耳装用児の手術年齢と6歳時点 WPPSI 言語性 IQ

療育 開始 年齢群	聴力 dB	療育 開始 月齢	CI 手術 月齢	言語性 IQ	動作性 IQ	PV 差
0 歳群 5 名	108 113~103	6 ヲ月 11~3	35 ヲ月 51~30	116 146~94	121 135~95	5 26~-11
1 歳群 6 名	103 115~95	17 ヲ月 20~12	49 ヲ月 68~29	95 120~60	115 129~98	20 38~3
2 歳群 7 名	102 111~93	28 ヲ月 32~25	50 ヲ月 73~37	92 115~70	123 139~104	31 69~12

上段：平均値、下段：範囲

表 2. 人工内耳装用群での療育開始年齢と 6 歳時点 WPPSI 検査結果

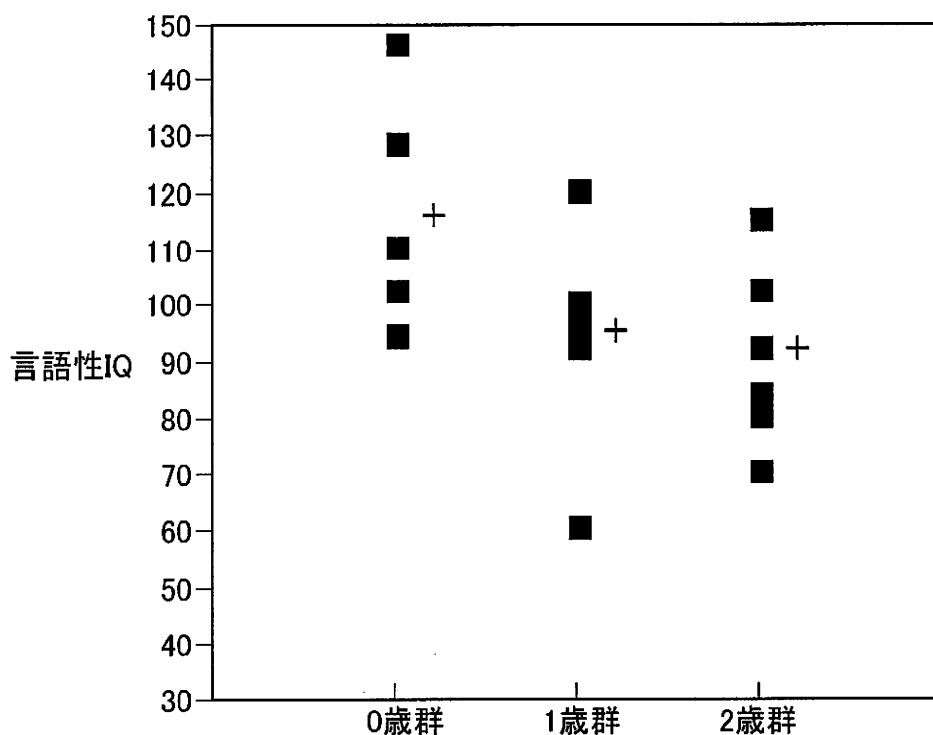


図 2. 人工内耳装用児の療育開始年齢と 6 歳時点 WPPSI 言語性 IQ

療育開始 年齢群	聴力 dB	療育開始 月齢	言語性 IQ	動作性 IQ	PV 差
0 歳群 4 名	104 108~94	9 ヲ月 13~6	100 116~85	115 136~106	15 23~-3
1 歳群 8 名	99 115~85	21 ヲ月 23~16	88 120~60	102 118~94	13 36~-26
2 歳群 9 名	95 108~88	29 35~25	79 111~45	102 124~83	21 58~-1

上段：平均値、下段：範囲

表 3.1 補聴器装用群での療育開始年齢と WISCIII 検査結果

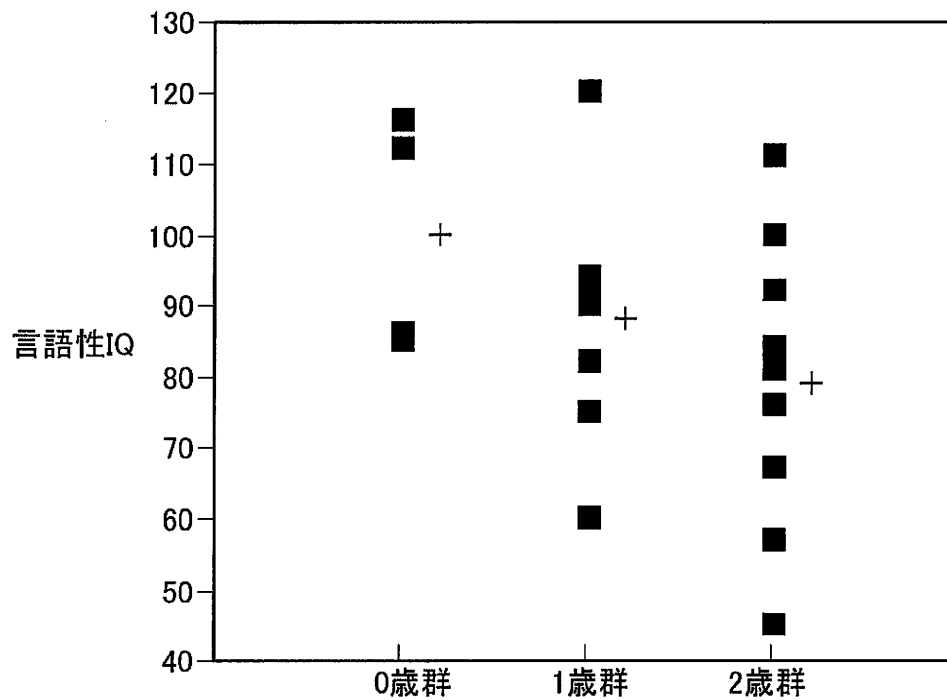


図 3. 補聴器装用児の療育開始年齢と WISCIII 検査言語性 IQ

難聴の遺伝子診断の課題としての遺伝子解析過程の管理に関する研究

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：難聴の遺伝子診断は正しく実施されると、従来の診療の効果を大きく高めることができる。しかし、難聴の遺伝子診断には他の診断方法にはない課題も多くある。その一つとして、遺伝情報は複雑かつ膨大であるため当初予定した期日までに結果判定できない頻度が他の診断方法と比較して高い点があげられる。そこで本研究ではこの問題点を解決する方法を検討した。その結果、遺伝子診断の過程の詳細を列挙してリアルタイムモニターするシステムを確立することにより、問題の発生の未然の予防と発生した問題への迅速な対応が促進され、予定した期日までに結果判定できない頻度を抑制することができた。

A. 研究目的

先天性難聴児の遺伝子診断は難聴の原因と病態の理解、そして適正な診療の選択に大きく役立つ。他の診療方法と同様に遺伝子診断の実施においても、その内容や意義について正しい知識を持つこと、方法が適正であることが不可欠である。現在、一部の遺伝子変異のみが臨床検査として調べることができるが、これで原因が同定できるのは遺伝性難聴の患者の半数以下である。難聴遺伝子検査の難しさは、非常に多数の原因遺伝子があるにもかかわらず臨床的特徴を基に候補遺伝子を選択することが難しい場合が多い点にある。頻度の高い遺伝子変異の有無を網羅的に調べることで一定レベルまでは診断率を向上させることができるが、さらに診断率を高めるためには難聴遺伝子全体の網羅的解析を実施する必要がある。この際に問題となるのは、遺伝子変異の検査はその情報量の膨大かつ複雑な特徴のため他の検査よりも結果の判定が難しい場合が多いことであり、正しく結果を判定するためには、複雑な手順を要する場合も多い。我々は研究の一環として難聴遺伝子解析を行い遺伝子診断に活用し

ているが、これまでの多数の遺伝子診断の経験を通じて結果判定に至る過程の適正な管理方法の重要性を認識した。現在、多数の検体において多数の難聴遺伝子を解析して診断にも活用している施設は、国内では極めて少ないため、解析過程の適正な管理方法の重要性がまだ一般に知られていない。しかし、今後、遺伝子診断が普及するにつれて、この管理方法が重要な課題となることは確実であり、参考とすべきガイドラインが必要不可欠である。本研究では、そのようなガイドライン確立のために、難聴の遺伝子診断の遺伝子解析過程の管理について検討した。

B. 研究方法

本研究では東京医療センター感覚器センター聴覚障害研究室で実施される遺伝子解析について、検体が到着してから解析結果を判定するまでの過程について検討した。

まず遺伝子解析の過程を時系列に列挙した。さらに過程を管理するために必要となるデータベースを列挙し、それらをリアルタイムモニター可能な方法を検討した。

このように開発された管理方法の一連の

流れが、実際の難聴遺伝子診断において所定の期間内に所定の遺伝子解析を実施するために、効果的であるかどうかを検討した。過去に生じた問題点が、列挙された過程およびデータベースのリアルタイムモニターで克服できるかどうかについても検討した。不都合あるいは不足に気づいた場合は、その修正を行った。

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

遺伝子診断の結果判定に至る過程の一部において、その管理に役立つと考えられた方法を以下に記す。

遺伝子解析は遺伝子検体の到着から開始されるため、まず到着した検体のID、送付施設、送付日時、DNAの量を記した一覧表を作成し、実際の検体と照合し、検体は時系列に整理されて冷凍庫に保管される。一覧表も時系列に保管される。

遺伝子診断には検体の送付とともに、臨床情報の送付が不可欠であるため、各検体の臨床情報の有無を確認する。臨床情報が到着していない検体については、送付した担当医師に連絡して送付してもらい、到着するまで解析は開始しない。

検体と臨床情報を確認して、解析する遺伝子をアルゴリズムに沿って選択し、解析を開始する。

各検体において解析する各対象遺伝子の各解析方法ごとに「解析開始日」、「予定締め切り日」を定める。そして担当技術者により「DNA配列決定」、「遺伝子変異の判定」、「各遺伝子変異一覧表への記載」、「遺伝子研究者による結果のダブルチェック」、「医師による結果のトリプルチェック」、「報告書の作成」、という各過程を解析の進行とともに印をつ

けていき、進捗状況をリアルタイムにモニター可能とする。解析に何らかの問題が生じて当初予定した締め切り日に間に合わないことが予測された場合には「締め切りに間に合う」という欄に問題発生の印をつけられる。この印がついた場合には迅速に個別に対応を検討する。進捗状況の全体のモニターは医師により行われるが、個別の過程の管理は担当技術者および担当研究者によってもモニターされ、問題の発生を未然に防ぐとともに、発生した場合には直ちに対応する体制をとる。

この管理方法の実施により、実際に解析作業の問題発生の予防と早期発見に役立つことを確認できた。また過去に生じた問題点に対しても早期対応が可能であることが確認された。

D. 考察

遺伝子診断は正しい理解と適正な方法での実施により難聴診療の効果を高めることができる。しかし、新しい診断方法であり、遺伝情報を扱うという特殊性があるため、まだ一般診療への普及は少ない。我々は研究の一環として難聴の遺伝子診断に関わる中で、本診断の過程には従来の診断方法にはない課題があり、解析の過程を適正に管理することが極めて重要であることに気付いた。そこで、本研究では過程の詳細を具体的に列挙してリアルタイムモニターする方法を考案した。これにより、問題の発生を未然に防ぎ、発生した場合も直ちに対応することが著しく促進された。しかし、一般診療に導入するにおいては例えば費用に関することなどの課題も残されており、今後もさらに幅広い観点から管理方法について考案していく必要があると考える。

E. 結論

遺伝子解析の過程の詳細を列挙してリア

ルタイムモニターするシステムを確立することにより、問題発生の未然の予防と発生した問題への迅速な対応が促進され、遺伝子診断の適正な実施と難聴診療の効果促進につながる。

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

ひめぎんホール、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

ひめぎんホール、松山市

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

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
Kaga K, Fukushima K, Kanda Y, et al	Nationwide survey of pediatric cochlear implant in Japan.	7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences. International Proceedings.		69-71	2010
Kasai M, Kaga K et al:	Vestibular function of patients with profound deafness related to <i>GJB2</i> mutation.	Acta Otolaryngol	130	990-995	2010
Mizutarti K, Matsunaga T, Kaga K, et al	Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene <i>OPAI1</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.

ORIGINAL ARTICLE

Vestibular function of patients with profound deafness related to *GJB2* mutation

MISATO KASAI¹, CHERI HAYASHI¹, TAKASHI IIZUKA¹, AYAKO INOSHITA¹, KAZUSAKU KAMIYA¹, HIROKO OKADA¹, YUKINORI NAKAJIMA¹, KIMITAKA KAGA² & KATSUHIKA IKEDA¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo and ²National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

Abstract

Conclusion: *GJB2* mutations are responsible not only for deafness but also for the occurrence of vestibular dysfunction. However, vestibular dysfunction tends to be unilateral and less severe in comparison with that of bilateral deafness. **Objectives:** The correlation between the cochlear and vestibular end-organs suggests that some children with congenital deafness may have vestibular impairments. On the other hand, *GJB2* gene mutations are the most common cause of nonsyndromic deafness. The vestibular function of patients with congenital deafness (CD), which is related to *GJB2* gene mutation, remains to be elucidated. The purpose of this study was to analyze the relationship between *GJB2* gene mutation and vestibular dysfunction in adults with CD. **Methods:** A total of 31 subjects, including 10 healthy volunteers and 21 patients with CD, were enrolled in the study. A hearing test and genetic analysis were performed. The vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) were measured and a caloric test was performed to assess the vestibular function. The percentage of vestibular dysfunction was then statistically analyzed. **Results:** The hearing level of all CD patients demonstrated a severe to profound impairment. In seven CD patients, their hearing impairment was related to *GJB2* mutation. Five of the seven patients with CD related to *GJB2* mutation demonstrated abnormalities in one or both of the two tests. The percentage of vestibular dysfunction of the patients with CD related to *GJB2* mutation was statistically higher than in patients with CD unrelated to *GJB2* mutation and in healthy controls.

Keywords: Vestibular evoked myogenic potentials, caloric test

Introduction

Since a correlation between the peripheral auditory and vestibular systems has been identified both anatomically and phylogenetically, a subgroup of children with congenital deafness (CD) may be associated with vestibular and balance impairments [1–3]. Interestingly, the vestibular disturbance in these children gradually disappears as they grow up, probably because of a compensatory mechanism of the central nervous system. However, there have been only a few reports that conducted a detailed analysis of the vestibular function in adults with CD.

CD has been reported in approximately one child per 1000 births [1]. In more than half of these cases,

the disease is caused by gene mutation. In particular, mutation in the *GJB2* gene, which encodes Cx26 in the gap junction, is known to be a most common cause (up to 50% of such cases) [2,3]. Gap junction channels enable the neighboring cells to exchange small signaling molecules. Immunohistochemical studies have revealed that Cx26 exists not only in the cochlea but also in the vestibular organs [4]. K⁺ cycling involving gap junction protein Cx26 in the vestibular labyrinth, which is similar to that in the cochlea, is thought to play a fundamental role in the endolymph homeostasis and sensory transduction [5]. These findings suggest that mutations in the *GJB2* gene may thus cause vestibular dysfunction.

In this study, the relationship between *GJB2* gene mutation and vestibular dysfunction in adults with CD was investigated to confirm whether or not there are any abnormalities associated with the vestibular function.

Material and methods

Subjects

The subjects in this prospective study included 21 patients with CD and 10 healthy volunteers. The patients were excluded from the study if they were being treated with ototoxic drugs or if they had a cytomegalovirus infection, bacterial meningitis, external and middle ear pathological findings, or other risk factors for inner ear damage. No participants had syndromic deafness due to pigmentary retinopathy, nephropathy, goiter, or any other diseases. Patients with vestibular dysfunction due to head trauma, brain tumor, Meniere's disease, or other conditions were also excluded from the study. All subjects underwent an otoscopic examination and were found to have a normal tympanic membrane. Audiometric testing was performed in a double-walled, sound-treated booth. All patients gave their informed consent in writing and the study was approved by the Ethics Committee of Juntendo University School of Medicine.

Genetic analysis

DNA was extracted from peripheral blood leukocytes of the subjects. The coding region of *GJB2* was amplified by PCR using the primers *GJB2*-2F 5'-GTGTGCATTCGTCITTTCCAG-3' and *GJB2*-2R 5'-GCGACTGAGCCTTGACA-3'. The PCR products were sequenced using the PCR primers and sequence primers *GJB2*-A 5'-CCACGC-CAGCGCTCCTAGTG-3' and *GJB2*-B 5'-GAA-GATGCTGCTGCTTGTGTAGG-3'. These were visualized using an ABI Prism 310 Analyzer (PE Applied Biosystems, Tokyo, Japan).

Vestibular evoked myogenic potentials

The vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) were measured as described in a previous report [6]. Both sound stimuli of clicks (0.1 ms, 95 dBnHL) and short tone burst (500 Hz; rise/fall time, 1 ms, 95 dBnHL) were presented to each side of the ear through the headphones using a Neuropack evoked-potential recorder (Nihon Kohden Co. Ltd,

Tokyo, Japan). The surface electromyographic activity was recorded with the patient in the supine position from symmetrical sites over the upper half of each sternocleidomastoid (SCM) muscle with a reference electrode on the lateral end of the upper sternum. During recording, the subjects were instructed to lift their head up or to turn the contralateral side to induce hypertonicity of the SCM. Thereafter, the electromyographic signals from the stimulated side of the SCM muscle were amplified.

Caloric test

The caloric test in the current study was performed as described elsewhere [7]. Briefly, 2 ml of ice-water (at 4°C) was irrigated in the external auditory meatus to induce a thermal gradient across the horizontal semi-circular canal of one ear. The duration of horizontal and vertical nystagmus was recorded. The results were compared between the right and left ears.

Statistical analysis

The data are expressed as the mean \pm SD. Statistical analyses were conducted using a non-repeated measures analysis of variance (ANOVA). Significant effects were further analyzed by post hoc multiple comparison tests using the Student-Newman-Keuls test. A value of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results

Hearing test

The pure-tone averages of 0.5, 1.0, and 2.0 kHz are shown in Table I. The hearing impairments of CD patients ranged from severe (71–95 dB) to profound (>95 dB). The hearing levels of all controls were at the normal level (<30 dB; data not shown).

Genetic analysis

GJB2 mutations were found in nine CD patients (Table I). All three mutations have been described previously in association with deafness. Among these mutations, 235delC mutation was found in eight patients. One nonsense mutation (Y136X) and one frameshift mutation (176-191del) were also identified. In six patients with a homozygous *GJB2* mutation and one patient with a compound heterozygous