

「小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立」
新生児期に ANSD が疑われた症例の検討

研究分担者 守本倫子 国立成育医療センター耳鼻咽喉科

研究要旨

- ① 2008年から2010年までの3年間に出生直後のABRで一側または両側50dB以上に閾値上昇していた例は163例(両側110例、一側53例)であり、そのうちDPOAEにて良好な反応が得られたのは17例(10.4%)であった。しかし成長発達とともに、7例に閾値の改善が認められ、最終的なANSD頻度は10例(6.1%)となった。
- ② 合併症は、中枢神経疾患や低出生体重、新生児仮死が高頻度に認められ、一側性や水頭症、低出生体重が要因となっている例では閾値が改善した例もみられた。
- ③ 閾値改善時期はほとんどが1歳未満であるが、中には2歳、3歳で急にABR閾値の改善が認められた例もあり、幼児期の聴覚管理には十分注意が必要である。

A. 研究目的

近年 Auditory Neuropathy (ANSD) と診断されている症例には特有の遺伝子異常や周産期異常など多彩な病態が含まれていることが報告されている。AN の頻度は海外の報告では先天性難聴の5-10%とされているが、かなりばらつきがある。この理由として、AN の定義が広く、成長とともに ABR が改善する例や蝸牛神経低形成例なども含まれていることもあるからであろう。そこで、今回新生児期に AN と診断または疑われた症例の頻度と経過について検討を行った。

に新生児スクリーニング後の精査のために当院耳鼻科を受診した0歳児は497例であった。そのうち、ABRにて50dB以上に閾値上昇を認め、耳音響放射検査は正常であった例をANSDと定義して抽出し、合併症、経過について検討を行った。

(倫理的面への配慮)

本研究では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(16年厚生労働省告示第459号)を遵守して行われた。

B. 研究方法

2008年1月～2010年12月の3年間

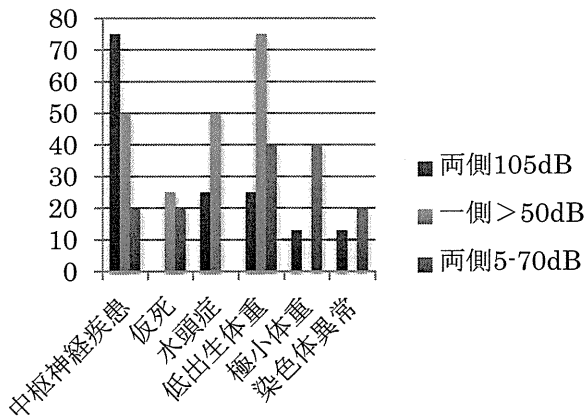
C. 研究結果

1) 内訳

497 例中 ABR にて両側 50dB 以上の閾値上昇が 110 例であり、そのうち DPOAE が正常に認められたのは 13 例であった。一側のみ閾値上昇が認められた例は 53 例であり、DPOAE 正常であったのは 4 例であった。総じて ANSD の頻度は ABR の閾値上昇が見られた 163 例中 17 例 10.4% であった。

2) 合併疾患

ANSD と診断された 17 例（両側 13 例、一側 4 例）の既往・合併疾患を図 1 に示す。



(図 1) ANSD 17 例(両側 105dB (n:8), 一側 >50dB (n:4), 両側 50-70dB (n:5)) の既往・合併疾患

何も合併疾患が認められなかったのは 3 例（一側 >50dB (1 例) 両側 50-70dB (2 例)) のみであった。また、そのうち 1 例は蝸牛神経低形成症例であった。

3) 成長発達に伴う閾値変化

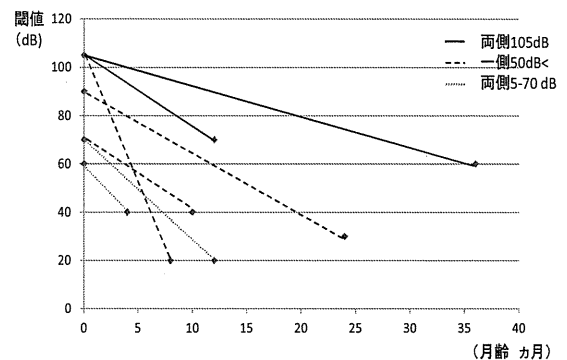
| 改善時期 | ABR 閾値変化 (dB) | 既往・合併疾患 |
|------|---------------|-------------|
| 1歳 | 105→70 | 水頭症 |
| 3歳 | 105→60 | 極小出生体重 |
| 10ヵ月 | 70→40 | 水頭症 低出生体重 |
| 8ヵ月 | 105→20 | 低出生体重 新生児仮死 |
| 2歳 | 90→30 | 水頭症 低出生体重 |
| 4ヵ月 | 60→40 | 髄鞘化不全 染色体異常 |
| 1歳 | 70→20 | なし |

図 2 ABR 閾値低下例の既往・合併疾患

10 ヲ月、8 ヲ月、2 歳児の 3 例は一側性 ANSD であり、一側性 ANSD 4 例中 3 例は改善がみられた。水頭症を合併している 4 例中 3 例も閾値の改善がみられた。低出生体重児は 7 例であり、このうち 4 例に改善がみられた。最終的に、ANSD は 163 例中 10 例となり、ANSD の頻度は 10.4% から 6.1% に低下した。

4) 閾値改善時期

ABR 閾値低下 7 例 閾値改善時期



D. 考察

1) ANSD の頻度

出生直後の ANSD の頻度は難聴が疑われた 163 例中 17 例 (10.4%) であり、既往・合併疾患も中枢神経疾患や低出生体重などが高率に認められたことから、こうした要因は ANSD の high risk 要因であると考えられた。

2) ABR 閾値改善

17 例中 7 例に閾値低下が認められた。閾値改善した 7 例中 6 例は水頭症や低出生体重、髄鞘化不全などの既往・合併症を有していた。ABR 閾値上昇の理由は脳幹機能不全などによる波形描出不良が原因と考えられた。

さらに、水頭症を合併していた 4 例中 3 例、低出生体重児の 7 例中 4 例、一側性 ANSD 4 例中 3 例が閾値改善していた。それに対して、染色体異常、仮死、水頭症以外の中枢性疾患では閾値改善の頻度が低かった。水頭症は診断されると脳室シャントが留置され、脳室の拡大が改善するとともに脳幹機能も改善してくるのではないかと考えられた。

3) ABR 閾値改善時期

1 歳までにはほとんどの例で閾値低下が認められた。しかし、7 例中 2 例は 2 歳、または 3 歳になってから閾値低下が認められた。

何歳頃まで ABR が改善する可能性があるか、ということは問題になる。

7 例中 5 例は改善する時期はほぼ 1 歳未満であったことから、出生直後に ABR の反応が乏しかったとしても 1 歳に再検査を行い、最終的な診断を下すことは重要である。しかし、1 歳を超えた例が 2 例あった。1 例は一側性であり ABR で 90dB にて波形が認められている症例であった。もう 1 例は 2 歳まで ABR で 105dB でも波形を認めることはなかったが、2 歳後期になり急に歩行できるようになり、COR でも反応を認めるようになった末に ABR 閾値の改善を認めた例であった。このことから、ABR の閾値のみで判断するのではなく、児の全体の発達をみて聴力の経過観察を丁寧に行う必要があり、3 歳になってからでも改善する例があることを念頭に置くべきであると考えられた。

4) Auditory Neuropathy の診断

Auditory Neuropathy の定義としては、①ABR が無反応または反応が乏しく、②耳音響放射検査または蝸電図の反応が良好、③聴力は正常～高度まで様々、④騒音下での語音明瞭度が特に低い、とされている。しかし、乳幼児期には、このような①ABR の反応が乏しい②耳音響放射検査が正常、の 2 つしか検査結果を得ることができず、語音明瞭度を判断することは不可能である。単独に生じた例を pure-type は Auditory nerve disease、全身症候を伴った例は complex 型 Auditory

Neuropathy と区別することなども加
我らにより提唱されている。どのくら
いの頻度で脳幹機能不全に伴う AN が
あるのか、今後画像診断や原因遺伝子
検索なども用いて検討する必要がある
と考えられた。

E. 結論

Auditory Neuropathy はまだ新しい
疾患概念であり、合併疾患も念頭にお
いて、推測される病変部位による診断
分類と治療評価が必要である。また、
幼児期の発達には個人差があるため、
注意深い聴覚管理が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 守本倫子：小児期に注意すべき聴
覚障害 外来小児科 14 (2)
138-142, 2011

2. Langerhans cell histiocytosis
with disequilibrium. Nakamura T,
Morimoto N, et. al. AurisNasusLarynx
in press.

2. 学会発表

1. 守本倫子、三塚沙希、大原卓哉、
本村朋子、松永達雄、泰地秀信. 両側
蝸牛神経低形成による小児難聴症例
の検討. 日本耳鼻咽喉科学会、京都、
2011. 5. 19

2. 守本倫子、泰地秀信. 新生児期に
Auditory neuropathy が疑われた症例
の検討. 日本耳科学会、沖縄、
2011. 11. 25

H. 知的財産権の出願・登録状況

「小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立」
先天性と後天性 AN の発生頻度と予後に関する検討

研究分担者 坂田英明 目白大学言語聴覚学科

主任研究者 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

研究要旨

新生児期に難聴の発見を可能とした新生児聴覚スクリーニング（NHS; newborn hearing screening）が 1998 年日本に導入されすでに 14 年が経過した。それまでは先天性難聴の早期発見は困難なことが多く、原因についても risk factor は提唱されていたが詳細については不明なことが多かった。

なかでも AN（Auditory Nerve disease or Auditory Neuropathy）については発生頻度とその後の経過、病態生理については様々な報告がある。AN とは外有毛細胞機能を反映し聴覚検査では OAE 正常であるが、ABR では反応低下あるいは無反応であるのが特徴であり、内毛細胞から蝸牛神経の障害が考えられている。このため NHS で OAE 施行の場合 pass であれば正常という判断がなされてしまい問題視されてきた。

今回われわれは、先天性と後天性感音難聴の原因が AN と考えられた症例についてその発生頻度と非特異的な経過をたどった症例も含め予後についても検討したので報告する。

A. 研究目的

難聴疑いまたは他院にて難聴と診断され確定診断を目的に目白大学クリニック耳鼻科に初診で訪れた児に対し、精密聴力検査として ABR および DPOAE を同時に施行し AN と診断された症例の発生頻度と非特異的な経過をたどった症例も含め予後についてを可能な限り調査することを目的とした。

B. 方法

対象は 2008 年から 2010 年までの 2 年間に、当科を受診した産科の NHS にて refer となった難聴疑いの患者、および難聴の確定診断目的で訪れた患児

61 例とした。受診時年齢は 0 ヶ月～6 才（平均 3 週）であった。精密検査として、ABR と DPOAE を同時に行った。

ABR は睡眠導入剤使用下に施行した。音刺激は click 刺激と tone burst 250Hz での刺激とし 50 d BHL 刺激以上にて反応がない場合を難聴とし、今回は 40 d BHL での反応が乏しい軽度難聴例のものは除外した。

DPOAE は、OAE analyzer を用いて原則として判定表示に従ったが、測定 3 周波数（2, 3, 4 kHz）のうち 1 周波数が refer でも他の周波数の反応がいずれも 5 dB 以上であれば pass とし、それ以外を refer とした。

AN の診断は DPOAE 正常、ABR 異常である症例とした。

C. 研究結果

難聴疑いの患者、および難聴の確定診断目的で訪れた患児 61 例中、AN は 6 例 (9.8%) で認められた。

5 例は両側性、1 例は片側性であった。また 2 例は兄弟例で ABR は I 波のみであった。

6 例の経過観察で兄弟例の 1 例は、ABR が 1 年後も I 波のみであったが音への反応がよく COR では 30dB であったため、現在補聴器は装用していない。弟は今後同様の経過をたどる可能性もあり注意深く観察している。2 例は変化なく両側補聴器装用している。2 例は ABR が 80dB から 30dB と改善しており現在経過観察中である。

経過や問診から全例先天性と考えられた。また合併症を有した症例はなかった。

D. 考察

今回の検討では、DPOAE は pass、ABR にて難聴を認めたいわゆる AN 症例は 6 例 (9.8%) であった。

われわれの様な NICU を持たない小児難聴を専門にしているクリニックでは AN 症例の中でも合併症を併発している症例は少ない。その施設において先天性難聴の原因として AN が 9.8% にみられたことは、AN がまれな疾患とは言えないだろう。

AN は先天性が多いが後天性の場合もある。後天性の報告では純音聴力検査は中等度難聴、OAE 両側 pass、ABR は-SP のみ、語音弁別能検査では、最高明瞭度 45% であった。言語障害はなく、1 対 1 の会話は可能であるが数人での会

話は困難とされている。補聴器は効果がない。先天性にせよ後天性にせよ最適な聴覚補償を選択するのは困難なことが多く、経過観察が重要となる。検査では ABR はもちろんのこと COR や脳機能検査 (遠赤外線分光法など) などを適宜組み合わせ慎重に検討する必要がある。

また、AN の臨床経過は多種多様であり注意を要する。不変型、OAE が消失する場合、ABR 改善型などがある。今回も不変が 2 例、ABR 改善 1 例、ABR は不変で COR 改善 2 例と経過は様々であった。聴力評価は OAE、ABR、COR などを適宜選択し行わなければならない。また可能な場合蝸電図検査が望まれる。

初期には COR で反応が乏しいものの徐々に COR での反応がみられる症例もある。いずれの場合でも ABR は初期とその後の反応に変化はないことが多い。しかし、後に ABR での反応がみられる場合もあるなどその臨床像は多彩である。

補聴器は ABR や ASSR だけでは適合が難しいこともありインサートイヤホンなどを用い左右別々の聴力を測定し装用する必要がある。一般には COR がよい指標となる。

合併症については、68% が周産期の異常を伴っていたとの報告がある。内訳は高ビリルリン、低出生体重児、耳毒性薬剤使用、人工呼吸器使用、遺伝性疾患疑いなどとなっている。今回の我々の検討では合併症を併発していた症例はなかった。

E. 結論

AN の発生頻度は、ABR と DPOAE の両方を施行していないと診断が困難で

ある。また先天性と後天性、合併症の精査、経過観察などが今後重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

「小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立」
NIRS（近赤外線分光法）によるAN症例の検討

研究分担者 浅沼 聡 埼玉県立小児医療センター
安達 のどか

主任研究者 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

研究要旨

われわれはすでに先行研究において AN (Auditory Nerve disease or Auditory Neuropathy) は先天性難聴の 5.7%であることを報告した。ANとは外有毛細胞機能を反映する OAE は正常であるが、ABR では反応低下あるいは無反応であるのが特徴であり、内有毛細胞から蝸牛神経の障害が考えられる。このため NHS で OAE 施行例の場合、OAE が pass であれば、正常という判断がなされてしまう可能性がある。また AN には非特異的な経過をたどる症例も存在しその病態は多種多様であることも報告してきた。

そこで今回は、DPOAE や ABR といった聴覚検査以外に、NIRS（近赤外線分光法）を用いた脳皮質レベルでの機能検査を施行したので報告する。

NIRS では固定音と移動音による音刺激での測定の結果、音源が 360 度移動する移動音で良好な反応が得られたことにより今後多種多様な AN 症例の診断のひとつとなる可能性がある。

A. 研究目的

先天性難聴の原因の多くは、遺伝子異常、先天性サイトメガロウイルス感染症、内耳奇形、周産期異常などであることがわかってきた。

AN (Auditory Nerve disease or Auditory Neuropathy) は、先天性難聴の原因として 5%から 10%であるとの報告がある。新生児聴覚スクリーニング(NHS:Newborn Hearing Screening)で耳音響放射(OAE:OtoAcoustic Emission)を使用した際は診断に注意が必要であることが言われてきた。

今回の研究では新生児期に難聴が疑われ紹介され、後の精密検査で聴性脳

幹反応 (ABR:Auditory Brainstem Response)は高度難聴、DPOAE は両側正常であり AN と診断され NIRS 検査を施行した症例について検討した。

B. 症例

1) 症例

満期産で出生時特に合併症は認められず、NHS（自動 ABR）の結果、右 refer（5 回中すべて）、左 refer（5 回中 2 回 pass）のため、生後 9 日目に精査目的にて当科を受診した。

初診当日の ABR の結果、100dB にて両側無反応であった。その後の原因精査の結果、サイトメガロウイルス（尿）

陰性、GJB2 (Connexin26)変異なし、側頭骨 CTにて内耳奇形なし、頭部 MRI 所見でも異常は認められなかった。

生後 4 ヶ月から両側補聴器（ベビー型）の装用を開始した。その後生後 10 ヶ月で重度難聴用耳掛型の補聴器に変更した。

COR は、当初ほとんど反応はみられなかったが、半年後に裸耳で平均 80dB 程度の反応をみとめ、生後 1 歳頃に裸耳で平均 60dB 程度の反応が認められるようになった。現在では平均 30dB の反応を認めるが、ABR、ASSR では 100dB で反応はなかった。しかし OAE では両側 pass であった。ABR の波形では、100dB にて V 波は存在しないが、-SP 波が存在し、また OAE が両側とも Pass であることにより最終的に AN と診断した。

NIRS（近赤外線分光法）による脳活動計測は、可視できる近赤外光を用いた 2 波長分光計測（ $\lambda 1$ 、 $\lambda 2$ ）により生体組織中の oxy-Hb、deoxy-Hb 濃度変化を測定した。

頭部に照射点、検出点を約 3cm 離して配置し、その間の大脳皮質（両側側頭葉）における活動（Hb 濃度変化記号）を計測した。検査は睡眠導入剤（トリクロロールシロップ）使用下で検査した。

音刺激は裸耳での固定音、移動音を用いた。音源はハープの音源を 360 度移動させたものを 60 秒間流し、30 秒休止で一回とし、計三回聞かせた。

結果は、裸耳での固定音では左右差がなかったが、移動音では右聴皮質レベルで酸化型ヘモグロビンの上昇、すなわち血流増加が見られた。

D. 考察

新生児聴覚スクリーニングの普及にともない、先天性難聴の超早期発見が可能となった。今回慎重な経過観察により非特異的な経過をたどった AN の 1 例を報告した。一般に ABR（クリック刺激）ではほとんど反応がない場合、低音部聴力が残存する例などを除き COR の反応が良好なことはない。本症例のように ABR の経過観察ではほとんど無反応が変化せず COR での閾値が低下することは、ABR のみならず行動反応を指標とする聴力検査、他覚的聴力検査を適宜施行し慎重に診断確定をする必要がある。また AN には従来より報告されている病態の他に本症例のような非特異的な経過をたどるものも含まれている可能性がある。

NIRS は、近赤外分光を用いた検査で脳皮質の表面の反応をみるものである。今回の音刺激による大脳皮質（側頭葉）の反応は固定音で左右ともはっきりとした反応がなかったが、移動音では左の聴皮質部分で酸化型ヘモグロビンの上昇が確認できた。以上より聴神経は十分電気信号を伝導していると考えられる。同様の検査で正常聴力者と本症例が同じ結果であったことは誘発反応であり far field potential である ABR では取らえきれない反応を探知できている可能性がある。今後は症例を増やし人工内耳術後の経過観察を検討していく必要がある。

E. 結論

現在先天性高度感音難聴の診断は、ABR や ASSR などを中心に行われている。しかし、これらの検査のみでは聴覚閾値は判断できても脳皮質レベルでの検

査は不十分である。先天性高度難聴の原因が AN の場合、責任病巣の診断が困難なこともある。

近赤外分光を用いた光トポグラフィーは、安全で被験者に浸襲がない。今後さらに研究を進めることで、新生児聴覚スクリーニング検査後の聴覚の精密検査のひとつとして脳皮質レベルでの反応評価に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表
投稿中

1) 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究

研究分担者 仲野 敦子 千葉県こども病院 耳鼻咽喉科主任医長

研究要旨

2009年12月から2011年12月までの2年間で新規に両側難聴の診断となった69症例のうち1例(1.4%)がDPOAE正常で、Auditory neuropathy (AN)が疑われた症例であった。ANが疑われた症例は初診時生後3カ月で、ABRは両側無反応であったが、DPOAEは一側DPOAEが正常であった。その後の経過観察では、通常の内耳性難聴の所見、臨床経過を示して、現在ANと診断されている症例は認められなかった。

超低出生体重児でDPOAEが正常ではなくANの診断とはならなかったが、ABRが105dBnHL両側無反応で中等度難聴を呈する児の経過を検討した。

A. 研究目的

小児 Auditory neuropathy (AN) は、OAE 検査は正常で、ABR 検査では無反応あるいは高度難聴の所見となる難聴である。新生児期には一過性に AN の所見を示すが、その後正常聴力になる症例があることが報告されている。したがって、検査時期により AN であっても AN と診断できない症例がある。また、AN には多彩な病態が含まれていることが報告されている。蝸牛神経低形成や欠損症例や、OTOF 遺伝子変異、PEJUVAKIN 遺伝子変異症例等が含まれている。

両側難聴症例のうち、OAE と ABR の結果から AN と診断した症例の頻度と、その症例につき検討する。初診時から OAE は異常で ABR も無反応で高度難聴と診断したが、その後の経過で中等度難聴の診断となった AN 疑い症例の臨床経過を検討する。

B. 研究方法

千葉県こども病院で2009年12月から2011年12月までの2年間で新規に受診した両側難聴症例を対象とした。他院ですでに難聴の診断、経過観察を受けていた症例も含めた。難聴の診断は ABR 検査及び発達年齢に応じた聴力検査 (BOA、COR、遊戯聴力検査、純音聴力検査) により施行した。OAE 検査としては DPOAE 検査を行った。

C. 研究結果

2009年12月から2011年12月までの2年間で新規に両側難聴の診断となった症例は69例であり、年齢は0歳2カ月から16歳1カ月であった。そのうち1例(1.4%)がDPOAE正常で、ANが疑われた症例であった。ANが疑われた症例は初診時生後3カ月で、ABRは両側無反応であったが、DPOAEは一側DPOAEが正常であった。その後の経過観察では、通常の内耳性難聴の

所見、臨床経過を示している。したがって、現在 AN と診断されている症例はいない。

D. 症例提示

初診時 0 歳 8 カ月 女児

(周産期歴) 妊娠中の異常は指摘されていなかった。在胎 27 週 0 日、792g の超低出生体重児であった。Apgar Score は 8/9 で、出生時、第一啼泣は認めたものの徐々に自発呼吸が弱くなり、気管内挿管が施行され、当院新生児科に転院となった。

(既往歴) 慢性肺疾患、動脈管開存症 (動脈管結紮術施行)、未熟児網膜症、未熟児貧血

(家族歴) 特記すべきことなし

(現病歴) 新生児科入院中の 0 歳 5 カ月 (修正 0 歳 2 カ月) で施行された自動 ABR (35dBnHL) では右 refer、左 pass であった。0 歳 6 カ月 (修正 0 歳 3 カ月) で定頸あり。0 歳 8 カ月 (修正 0 歳 5 カ月) 時、聴力精査目的で当科初診となった。日常生活では音への反応が見られとのことで、BOA でも 85dB 程度の音で反応が認められたが、ABR では 105dBnHL 両側無反応であった。1 歳 0 カ月 (修正 0 歳 9 カ月) COR は 55~70dB であったが、ABR は両側無反応であり、DPOAE も両側反応不良であった。異常より両側難聴例であり補聴開始となった。3 歳 4 カ月時の言語の遅れは認めていたが、二語文は見られており、COR は裸耳で 50~70dB であったが、ABR は両側無反応であった。日常生活には支障がないとの保護者の判断で補聴、療育は中止となった。しかし、就学前には言語発達遅滞が顕著となり、5 歳 8 カ月言語検査を施行し

た。PVT-R は語彙年齢 3 歳未満 (SS2)、WPPSI では VIQ45、PIQ68、FIQ46 であり、VIQ<PIQ と有意差を認めたが、全体的な発達遅滞も顕著であった。7 歳時の聴力検査では平均 (4 分法) 右 66.3dB、左 63.8dB と両中等度難聴の結果であるが、ABR 検査では両側 105 dBnHL 無反応のままであり、純音聴力検査と ABR の結果に乖離を認めている。語音明瞭度検査では最高明瞭度 70% であった。

脳 MRI や脳波には異常を認めず、側頭骨 CT でも明らかな異常所見は認められていない。

E. 結論

今回の対象症例の中には新生児期の一過性 AN 症例と考えられる症例は見られなかったが、NICU 児には AN の所見を呈する症例が多いことが報告されている。

低出生体重児の中で新生児期に聴覚検査で異常を示すものの中には様々な病態が含まれ、中耳由来の原因で成長に伴い聴力改善が認められる例や、一過性に ABR 反応が不良であるが成長とともに改善するもの、永続的に AN の状態を示すもの、永続的な内耳性難聴を示すものがあると報告されている。

今回検討した症例は、DPOAE が正常ではなく AN とは診断できないが、ABR と聴力検査の結果は乖離しており、AN を疑われた症例であった。AN とは異なる超低出生体重児に特徴的な聴覚障害であるのか、他の超低出生体重児においても慎重に経過観察を行い、さらに検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

有本友季子・仲野敦子・石田多恵子・有本昇平・黒谷まゆみ・森史子・工藤典代：ABR 両耳無反応が永続し他の聴覚検査と乖離を認めた超低出生体重児の1例—就学までの聴覚・言語発達について—。Audiology Japan 54(5) 563-564, 2011.

2. 学会発表

有本友季子・仲野敦子・石田多恵子・有本昇平・黒谷まゆみ・森史子・工藤典代：ABR 両耳無反応が永続し他の聴覚検査と乖離を認めた超低出生体重児の1例—就学までの聴覚・言語発達について—。第56回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 2011年10月28日，福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

AN 症例における時間分解能について

研究分担者 小渕 千絵 国際医療福祉大学保健医療学部言語聴覚学科 講師
研究協力者 原島 恒夫 筑波大学大学院人間科学総合研究科 教授
研究分担者 加我 君孝 国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

Auditory Neuropathy (AN) 症例が抱える聴覚特性については不明な点が多い。昨年度は、成人期 AN 症例の左右側方定位の混乱について指摘したが、本年度は、成人期 AN2 症例を対象に時間分解能について検討した。時間分解能を測定する検査である GIN (Gaps-In-Noise) Test を AN2 症例に実施したところ、2 症例共に健聴者に比べてギャップ閾値の上昇がみられた。結果より、AN の聴覚特性のひとつとして、時間分解能の低下がみられ、このことが日常生活上での聞き取りにくさにつながっているものと考えられた。

A. 研究目的

Auditory Neuropathy (AN) の診断は、OAE と ABR を用いて行われるが、その症状や発達経過などについては個人差が大きく、不明な点も多い。特に乳幼児期に AN が疑われる症例については、聴覚補償機器の選択や言語・コミュニケーション指導の方法などの検討が必要となり、症例ごとの聴覚特性を捉えることは重要と考えられる。しかしながら、AN 症例が抱える聞き取りの問題については、詳細な分析がほとんど行われていないのが現状である。

成人期の AN については、小児期とは異なり発達的な要因を持たないため、その聴覚特性について分析する事で、乳幼児期の AN 症例における聴覚特性の理解につながるものと考えられる。

昨年度は、聴覚情報処理課題のひとつである両耳分離聴検査を取り上げ、AN 症例の実施したところ、左右側方定位の混乱が見られた事を報告した（小渕・原島，2011）。本年度は、時間分解

能の側面について検討し、AN 症例の聴覚特性のさらなる分析を行うことを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 対象

視神経萎縮による弱視を伴う成人例 2 名（17 歳男性、24 歳女性）を対象とした。両対象者共に ABR 無反応、OAE の全ての周波数で正常であり、AN の診断に至っていた。標準純音聴力検査結果では正常、語音聴力検査（67-S）においては、最高明瞭度 100% であり正常であった。日常生活においては、雑音下での聞き取りにくさは抱えているものの、補聴器などの聴覚補償機器は使用していなかった。また、言語発達や学習面においても遅れはみられていない。

B-2. 方法

時間分解能を測定する手法には様々な検査があるが、その中のひとつであり、欧米圏で標準化されている

GIN(Gaps-In-Noise) Test を用いた。GIN Test は Musiek et al(2005)によって開発された検査であり、6秒間のホワイトノイズの中に挿入されているわずかな無音区間(gap)を聴取することにより、その gap を検出できる最小の閾値を求めることができる。

6秒間のノイズの前方、中央、後方の1~3箇所には2~20msのgapが挿入されている。1リスト中の検査音は、計35個である。各gapの長さごとに1リストの中に、6個ずつのgapがランダムに挿入されている。

GIN Test 音源は、PCよりオーディオメータを介して気導受話器より閾値上40dBSLになるよう提示した。そして、対象者には検査音に集中し、わずかな途切れがあった場合には、ボタンを押して応答するよう求めた。得られた結果において、提示された6つのgapのうち4つ以上正確に応答したgap幅をgap閾値とする。これらの手続き・解析方法は、Musiek et al(2005)と同様である。

なお本AN2症例に対しては、検査についての目的や方法について説明を行い、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

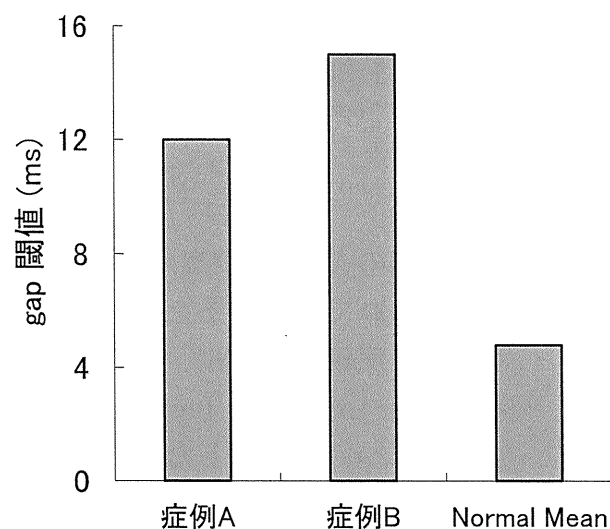
検査結果を図1に示した。症例Aのgap閾値が12msecであり、症例Bでは15msecであった。Musiek et al(2005)が報告している13~46歳の健常者におけるGIN testでの平均gap閾値は、4.8msであることから、今回の対象者では、gap知覚における顕著な閾値上昇がみられた。

D. 考察

本研究で対象としたAN症例について

先行研究 (Musiek et al, 2005) にお

図1 対象2症例と健常者のgap 閾値



ける健常者のgap閾値に比べると顕著な閾値上昇がみられた。Musiek et al(2005)は、中枢聴覚機能の障害がみられる例に対しても同様なGIN Testを実施しており、gap閾値が7.8~8.5msであったことを報告しており、本報告でのAN2症例では時間分解能の低下が顕著であることが分かる。

先行研究 (Rance, Mckay & Grayden, 2004; Narne & Vanaja, 2009)によると、AN症例においては、周波数分解能よりも時間分解能の低下が聞き取りにくさに関係すると報告しており、本報告における時間分解能の低下も同様な知見であるといえる。

時間分解能の低下は、感音難聴者や高齢者においても認められることが多数報告されている(例えば佐藤・吉野, 1987; 上前ら, 2010)。これらの対象者が訴える聞き取りにくさと、AN症例が訴える聞き取りにくさは、類似した聴覚特性であるといえる。この背景には、両者に同様な時間分解能の低下が生じているためであるといえるであろう。このため、問診や聴力検査のみでは、

感音難聴とANとの鑑別が難しい可能性も考えられ、OAEやABRなどの精査が重要であると推測された。

今後はさらに症例数を増やし、AN症例の聴覚特性について検討していくことが必要と考えられた。

E. 結論

成人期のAN症例の抱える聴覚特性の一端について検討するため、ANと診断された2症例を対象に、GIN(Gaps-In-Noise) Testを用いて時間分解能について検討した。この結果、2症例共に健常者に比べてgap閾値の上昇がみられた。このような時間分解能の低下が、日常生活における聞き取りにくさにつながっているものと推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

- Obuchi C, Harashima T, Shiroma M. Auditory evoked potentials under active and passive hearing conditions in adult cochlear implant users. *Clinical & Experimental Otorhinolaryngology*, in press.
- 神田知佳・小渕千絵・原島恒夫. 片側擬似難聴における騒音下の単音節聴取能と注意喚起の効果について. 聴覚言語障害, 印刷中

2 学会発表

- 木暮由季・小渕千絵・城間将江. 聴覚障害児における発話意図に伴うイントネーションの産生. 第12回

日本言語聴覚学会, 2011. 6. 福島郡山

- 木暮由季・小渕千絵・城間将江. 発話速度に問題がみられた先天性難聴を伴う広汎性発達障害児2例の指導経過. 第56回日本音声言語医学会, 2011. 10. 6, 東京都 新宿区
- 小渕千絵・廣田栄子・木暮由季. 聴覚障害者の単語識別における韻律情報の利用と関連要因の検討. 第56回日本音声言語医学会, 2011. 10. 7 東京都 新宿区
- Harashima T, Obuchi C, Shiroma M. Artifacts in the auditory middle latency responses in an adult cochlear implant user. The 8th Asian pacific symposium on cochlear implant and related sciences, 2011. 10. 27, Daegu, Korea
- Obuchi C, Harashima T, Shiroma M. Auditory evoked potentials under active and passive hearing conditions in adult cochlear implant users The 8th Asian pacific symposium on cochlear implant and related sciences, 2011. 10. 27, Daegu, Korea
- Sakamoto K, Obuchi C, Ikezono T, Shiroma M. The correlation between temporal resolution and individual backgrounds in cochlear implants. The 8th Asian pacific symposium on cochlear implant and related sciences, 2011. 10. 27, Daegu, Korea
- Oogane S, Shiroma M, Obuchi C, Kikuchi H. The 8th Asian pacific symposium on cochlear implant and related sciences, 2011. 10. 28,

Daegu, Korea

- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Auditory Neuropathy と考えられた脳性麻痺児の検討

分担研究者 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
主任研究者 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

Auditory Neuropathy (AN) には神経疾患の合併がなく聴覚系に限定した症状を示す症例と神経疾患の合併症を持つ症例がある。今回、NICU に長期間入院し、聴力検査の結果より AN と考えられた脳性麻痺の小児について臨床経過を整理し、AN の発症リスク因子と言語教育方法を検討した。本例では早産、低出生体重、低酸素症が AN 発症のリスク因子と考えられた。AN 児では手話やサインを用いての言語教育が有用と言われているが、本例は脳性麻痺があり手の動きが悪く、手話の習得に困難が予想された。

A. 研究目的

Auditory Neuropathy (AN) には神経疾患の合併がなく聴覚系に限定した症状を示す症例と、神経疾患の合併症を持つ症例がある。今回、神経疾患を合併し、聴力検査より AN と考えられた症例を経験したので、AN の発症リスク因子と言語教育方法を検討した。

B. 研究方法

NICU に長期入院し、脳性麻痺と診断され、聴力検査で AN と考えられた症例の臨床経過を整理し、AN の発症リスク因子と言語教育方法を検討する。

C. 研究結果

症例の臨床経過

出生歴・既往歴：切迫早産のため在胎 25 週 5 日に緊急帝王切開にて出生した。出生時体重 836g、Apgar score 1/7

で、出生後に NICU に入院した。

新生児呼吸窮迫症候群と未熟肺のため人工呼吸管理が 82 日間、nasal DPAP が 4 日間行われた。その後、酸素療法を現在に至るまで継続している。

日齢 20 日に動脈管開存症根治術がなされた。

生後 4 カ月（修正 46 週）の頭部 MRI にて両側側脳室三角部周囲に脳室周囲白質軟化症の所見がみられたが、白質容積の減少はなく、髄鞘化は修正週数相当であった。

生後 5 カ月（修正 47 週）の ABR で、両耳クリック音 105dB で反応がなかった。

未熟児貧血（輸血なし）と軽度の未熟児網膜症を発症し治療された。

生後 5 カ月で NICU を退院した。

家族歴：難聴者はなく、特記すべきことなし。

経過：難聴ということで、紹介されて

生後6カ月に当科を初診した。

生後7カ月のASSRにては500～4000Hzで一部を除き100dBにて反応がなかった。

補聴器の装用が必要と考えられ、療育へ紹介された。そこでのBOAやCORにて、音への反応が良好と判定された。

1歳1カ月のASSRにては両耳40～60dBで反応が得られた。

1歳10カ月のDPOAEでは右耳は反応を認め、左耳は一部がノイズフロアレベル以上であった。

2歳6カ月のABRでは両耳クリック音100dBで反応がなく、DPOAEは前回と同様であった。ANと考えられた。

3歳2カ月のCOR、Peep showでは30dBで反応を認めている。周囲の音への反応は良好で、補聴器は装用していない。有意語はないが、音声言語の理解は少しあると考えられた。

CTにて両耳ともに中耳、内耳、内耳道に著変を認めなかった。

慢性肺疾患のため在宅酸素療法

(0.5l/min)を行っている。肺高血圧があり、啼泣時にチアノーゼがみられたが、チアノーゼの頻度、程度は成長とともに改善してきている。

1歳2カ月の時、脳性麻痺と診断された。痙直型脳性麻痺で、現在でも定額は無い。筋緊張が高く、手話の表現のための微細な手の運動は難しい。脳波では発作性異常波を認めず、明らかなけいれん発作はない。

D. 考察

本例では1歳10カ月のDPOAEでANが疑われ、2歳6カ月のABRとDPOAEの検査でANと判定した。しかし、DPOAEが成長とともに出現しにくくなることを考えると高度難聴で補聴器

装用が必要と療育に紹介し、そこでのBOAやCORにて音への反応が良好と判定された時点でANが疑われるべきであった。

ANには一過性のものがあることが知られている。高ビリルビン血症、低出生体重の児でABRの値が改善することがあるといわれているが、改善の出現は1歳以前である。本例ではASSRの値が改善していた。ASSRは小児のANの聴力レベルの推定に有用という報告がある。本例では1歳以前に聴力の改善が生じた可能性が考えられる。

AN発症のリスク因子として、早産、低出生体重、低酸素症、高ビリルビン血症、敗血症、耳毒性薬剤の投与などが言われている。本例は在胎25週5日、836gで出生していて早産、低出生体重というリスク因子を持っている。低酸素症に関しては軽度～中等度の低酸素状態が長期間持続することが問題と言われている。本例は長期にわたり人工呼吸管理がなされ、慢性肺疾患のために酸素療法が継続されていて、低酸素状態に長期間暴露されていた可能性が考えられる。高ビリルビン血症は程度が軽く、敗血症の既往はない。耳毒性薬物ではバンコマイシンが5日間、3回投与されていた。本例の臨床経過からは、本例では早産、低出生体重、低酸素症がAN発症に関してリスク因子であると考えられた。

ANの小児では早期から手話やサインなどの視覚的言語メディアを取り入れての教育が有用と言われているが、本例では脳性麻痺のため手話を使用する際の微細な手の動きが難しく、手話の習得に困難が予想され、言語教育方法の工夫が必要と考えられた。

ABRと聴力・OAEが乖離する所見は

本例のような脳性麻痺の他にも脊髄小脳変性症、白質変性症、ミトコンドリア脳筋症、代謝性疾患など多くの疾患で報告されている。神経疾患の合併のある AN と、神経疾患の合併がなく聴覚系に限定した症状を示す AN を同一の疾患カテゴリーに入れるのが適切かどうか議論のあるところである。神経疾患を合併する症例の AN 発症に関与している因子（遺伝子変異を含め）の解析には多数の症例を集めて検討していくことが必要であると考えられる。

E. 結論

NICU に長期間入院し、聴力検査の結果より AN と考えられた脳性麻痺児

の臨床経過を検討した。本例では早産、低出生体重、低酸素症が AN 発症のリスク因子と考えられた。AN 児では手話やサインを用いての言語教育が有用と言われているが、本例は脳性麻痺があり手の動きが悪く、手話の習得に困難が予想された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出現・登録状況

なし。