

Auditory Neuropathy Spectrum Disorder を疑った際の早期介入に関する研究

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 spectrum disorder（以下、ANS_D）の特徴の一つとして、条件詮索反応聴力検査（以下、COR）の閾値と比較して、他覚的聴覚検査から推定される閾値が高く出ることが挙げられる。両親を始めとする保護者は COR と同様に、日常生活で音にたいする気づきをみて難聴であるかどうかを判断するために、実際には ANS_D であって聴覚補償が必要な状態であっても、そのことを受容できず、結果として早期介入が困難なケースが存在する。本研究では ANS_D が疑われながらも早期介入ができなかった症例の就学時の知能検査結果を指標として、ANS_D にたいする早期介入のあり方について検討した。

A. 研究目的

ANS_D では、COR 等の自覚的聴覚検査結果と ABR 等の他覚的聴覚検査結果が乖離する場合がある。特に COR で良好な結果が得られた乳幼児においては、両親を始めとする保護者が ANS_D であることを受容できず、早期介入が困難である症例も経験する。早期介入ができなかった事例を通して、その問題点について研究する。

B. 研究方法

乳児期に ANS_D が疑われながらも、早期介入が困難であった 2 症例の経過を確認し、就学時の知能検査結果を指標に、早期介入のあり方について検討する。

（倫理面への配慮）

研究成果の公表にさいしては個人が特定できないようにすることを条件に、県立広島病院の規定にしたがい

研究への協力を依頼し保護者より同意を得た。

C. 研究結果

【症例】

症例 1：新生児聴覚スクリーニング（自動 ABR）で両側 refer の判定となり、生後 3 ヶ月で来院した。生後 10 ヶ月から熱性けいれんが複数回あり、3 歳より抗けいれん薬を服用していた。

初診時より COR の閾値から乖離して ABR および ASSR の閾値が高いことが問題となった（図 1）。ABR は 5 回実施したが、結果はほぼ同様であった。DP-OAE の反応はなかったが、難治性の滲出性中耳炎も併発していたため、判定は困難であった。

発達検査において言語発達に遅れを認めたため、補聴器の試聴と療育の必要性を繰り返し勧めていたが、COR での閾値が低いことに加えて、日常生活での音への気づきも良いこと

から両親は補聴器の装用と療育を拒否していた。

2歳5ヶ月の時、オルゴールを左耳につけて聞いていたときにオルゴールを耳から離そうとすると泣いて嫌がったことから母親が補聴器の試聴に同意した。その後、補聴器を装用しなかったときの聴性行動は次第に低下してきて、3歳までに両耳に補聴器を常用できるようになった。

ろう学校で療育を実施し、現在通常学校特別支援教室（難聴）に通学している。

症例2：新生児聴覚スクリーニング（自動ABR）で両側referの判定となり、他院で難聴と診断されろう学校で療育を受けることになったが、日常生活での聴性行動が良好であることを理由に両親が補聴器の装用を拒んだ。これにたいして精密検査を目的に生後10ヶ月のときに当科を受診した。

初診時のCORとABRから推測される聴覚閾値は一致しており、軽度もしくは中等度難聴として補聴器の試聴を勧めた（図2）が、両親はやはり補聴器の試聴を拒んだ。ABRは3回実施したが、ABRの閾値は変化しなかった。これにたいしてCORの閾値は徐々に低下した。その後、補聴器を装用せず、ろう学校で療育を受けることもなく経過した。現在通常学校通常級に通学している。なお、経過中DP-OAEの反応は得られなかった。

【就学時の発達状況】

就学時の発達状況を知能検査であるWISC-IIIで比較した（図3）。症例間で全検査IQが違うので直接の比較

は困難であるが、2症例とも言語性IQが動作性IQに比べて低く、群指数の言語理解が知覚統合を有意に下回っていることから、聴覚情報よりも視覚情報が優先的に処理されていることが推察された。その一方で、言語理解に比較した注意記憶は両者では差がみられ、症例1では聴くことそのものが問題になっている可能性が高いのにたいして、症例2では聴くことそのものに大きな課題はないと考えられた。

D. 考察

両症例ともANSDと診断することは困難な症例であり、特に症例2の6歳での聴力検査結果はANSDではないことを示唆する所見である。

その一方で、2歳までの聴覚検査所見は両症例ともANSDが否定できない状態であった。本来はABRとOAEの結果を組み合わせるべきであるが、症例1のようにOAEで反応がでなかったとしても、その理由が内耳病態以外にも考えられる場合にはANSDを否定する根拠にはならない。

ANSDが疑われる場合には丹念に言語発達状況の把握に努め、早期介入の機会をうかがうことになる。しかし、CORでの聴覚閾値が低いということは日常生活での音への気づきも良好であることを意味している。他覚的な聴覚検査からANSDを疑い言語発達を促すための介入が必要であると判断しても両親を始めとする保護者を納得させることはしばしば困難を伴う。

今回の症例は2症例とも遠方からの来院だったために、近隣の総合病院耳鼻咽喉科に中耳炎の管理等はまか

せ、当科では聴力検査と言語発達状況の把握に努めた。聴覚検査には COR、ABR、DP-OAE の他に遊戯聴力検査、ASSR を用いた。また言語発達状況の把握にはことばのテスト絵本などを用いた診察での評価のほかに、遠城寺式乳幼児分析的発達検査、津守式乳幼児精神発達検査、絵画語彙検査、WISC-III を用いた。

症例 2 では絵画語彙検査の結果である語彙年齢が実年齢よりも若干少ないという問題はあったものの、その差は 1 年半を超えることはなかった。そのほかの言語発達検査にも大きな異常を認めなかった。このため、両親の希望にそって補聴器の試聴等は行わず、経過を観察した。

これに対して、症例 1 では遠城寺式乳幼児分析的発達検査で「理解」と「発語」の遅れが 1 歳以前から顕著となり、補聴器の装用を勧めたが、実際に補聴器の装用が始まったのは 2 歳 5 ヶ月からであった。WISC-III の結果が ANSD だけが関与したと結論することは難しい。その一方で、群指数の比較から ANSD そのものの問題と補聴開始が遅れたことが影響し、言語音を聴くことについての発達が遅れたこともまた否定できない。

OAE 検査の結果がさまざまな理由で乳幼児において信頼できない状況が発生した場合には、経過中に ANSD の可能性を考慮に入れなければならな

い場合がある。特に COR の結果が良好な症例において言語発達遅滞がある場合には保護者への説明を含めて慎重な対応が求められる。

E. 結論

乳幼児期に ANSD を疑った 2 症例の就学時の WISC-III の結果を比較した。ANSD を疑いながらも COR の結果が良好であったために早期介入が困難であった。しかし、2 症例のうちの 1 症例については言語発達遅滞を根拠に補聴器の装用を開始し療育を実施した。就学時に WISC-III からは補聴器の装用を決断した症例において、早期介入が必要であったと考えられた。ANSD が否定できない場合には COR が良好な結果であっても、言語発達を丹念に観察し、早期介入の必要性を慎重に検討する必要がある。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

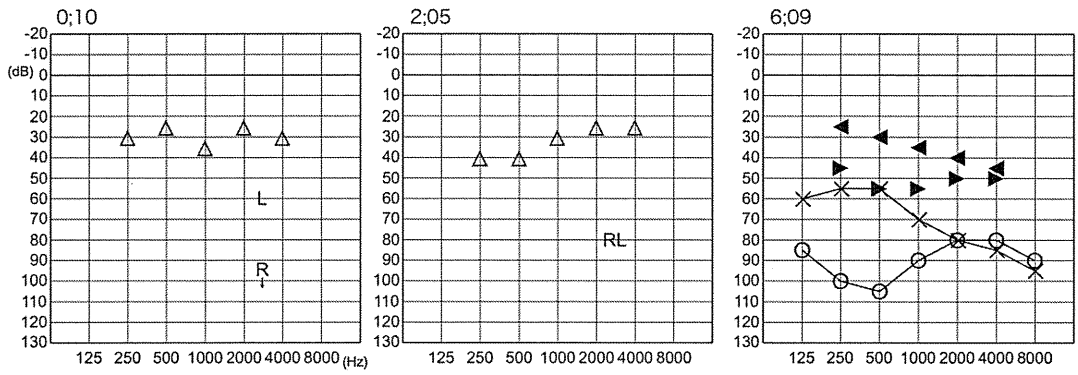


図1 症例1の聴力検査結果

△: COR閾値、R: ABRから推測された右耳の聴覚閾値、L: ABRから推測された左耳の聴覚閾値、
 ▶: 右耳に補聴器を装着したときの音場閾値、◀: 左耳に補聴器を装着したときの音場閾値

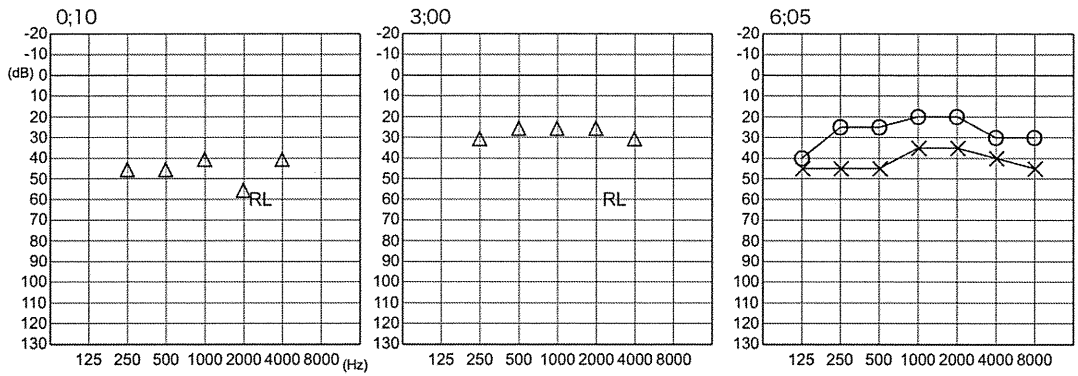


図2 症例2の聴力検査結果

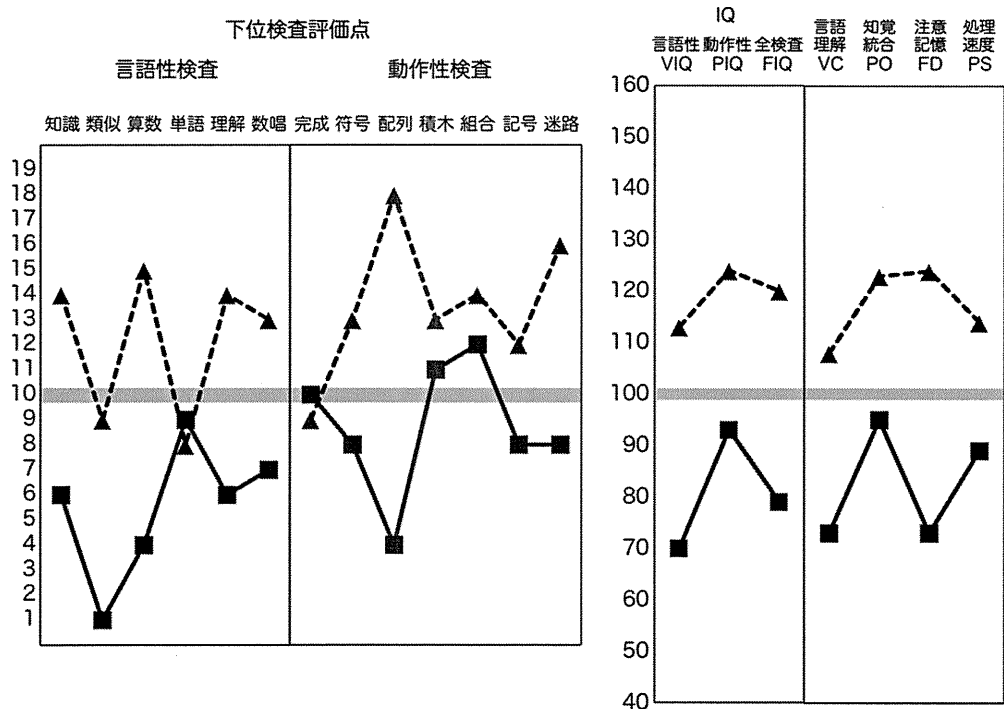


図3 2症例のWISC-IIIの結果の比較

■—■が症例1の結果、▲---▲が症例2の結果

小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究

分担研究者 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) の診療方針における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およびNICUでの検査にて聴覚障害を検出され、ANと診断された2症例について、診断の過程と補聴・療育（ハビリテーション）の状況を観察し、補聴器調整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。臨床面ではANの診断とともに、それがどのような病因、病態であっても言語獲得や音声聴取を援助し、語音聴取障害ともいえるコミュニケーションの問題を補償できるかが課題となる。

出生時から聴覚障害を指摘され早期にANを診断できた児の2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、これらの補聴と言語指導を行って、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）

1. 男児（2010.02.13生）

- ・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) の反応は極めて良好であった。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、装用時間は 3 時間程度までであった。補聴器を外す行動は入力音の変化に関わらずみられたため、うるさがることは考え難く、家族の体調不良等で言語教室を休みがちでもあったことなどからも、母親に心情や装用初期の不適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、イヤモール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。療育担当者は「効果あり」としたが、母親は「ないよりも良いかな」の程度で、短時間の使用に終わった。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様式をリニア様に変更し、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への希望もあり、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。なお、手術前の 10 日間で両側の DPOAE は急激に反

応が低下して消滅した。

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。その後、慎重に刺激量を調整し、2 か月後には装用は定着し閾値も 40dB HL となり、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。

2 歳 2 か月で指差して発声するという段階で有意語はなく、人工内耳への FM を装着には母親が消極的で実現していない。

指導時に音声の併用として取り入れている手指モードを強化するため、指文字を導入し母親も積極的に取り組んだが、これは定着しなかった。その後音声入力強化とともに徐々に発声が増え、意図的発声から初語/ママ/が認められ、3 歳 1 か月現在では音声模倣が増え、聴理解の姿勢がみられるようになっていく。今後は教育機関の選択も視野にハビリテーション計画の検討時期を迎えることとなる。

2. 女兒 (2010. 02. 13 生)

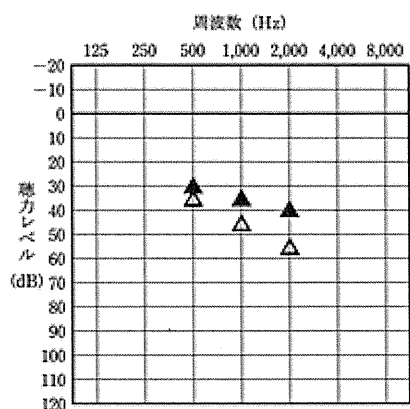
- ・初診時：4 か月
- ・生育歴：26 週、918g で出生、早産超低出生体重児、NICU 管理 (黄疸、未熟児網膜症：レーザーで治療)、脳波・頭部 MRI に異常なし、他の奇形・合併症なし
- ・家族歴：特記すべきことなし
- ・経過：NICU 入院時の ABR で両側無反応

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 - 60dB、1000Hz - 80dB で反応あり、ただし BOA では、50dB

相当の音刺激に反応を認め、耳音響放射 (DPOAE) の反応は良好であった。これらの結果から AN と診断され、遺伝子検査では Otoferlin (OTOF) gene を含む難聴遺伝子は検出されなかった。

・補聴・療育：生後7か月（修正4か月）での COR で 40～50dB 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。



2週間で6時間装用となったが、その後安定せずに1歳前には補聴器を自分で外すことが多くなった。そこで、小型耳かけ型補聴器 (baby type) に変更直後から終日装用が可能となり、補聴効果も際立つようになる。2歳10か月に既に購入していた通常耳かけ型に戻しても常用可能となり、この時点で新版K式発達検査では認知 DQ77, 言語 DQ78 である。

D. 考察

語音明瞭度が低く、特に騒音下での聞き取りが難しい特質を示す AN の場合は、音声を単に増幅して聞かせるという補聴器の効果には限界があると考えられる。しかし、聴覚閾値の低下が明らかでない場合には、聴能を育むために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。母子コミュニケーションの構築にも重要であった。症例2の女兒は特にこの傾向が強く、50dB 前後の聴覚閾値で補聴器を常用し、コミュニケーションも豊かに早産低出生体重児という条件をこえて発達も著しい。

症例1の男児の場合は、早期の補聴器装用と療育を行い、その後2歳前に人工内耳の埋め込み術を行って聴覚補償に努めた。

ただし療育においては、2歳半過ぎまで母親の姿勢はけっして積極的なものではなかった。これは人工内耳の手術後にも大きな変化がみられず、むしろ児への語りかけは減少していった。記録には、AN の診断と同時に言語聴取が難しい場合があるという説明を受けてから、“語りかけても伝わらないと思うと、ことばかけが少なくなってしまう”という母親のことばがある。このような母親の心情に配慮して音声指導に取組み、徐々に児の聴取反応や発声の変化がみられるようになり、母親の姿勢が急速に変化した。聴覚障害に対する療育指導は、特にANの場合、身振りなども併用した分かり合えるコミュニケーションを基本とし、聴取状況や母親の心情に応じて言語指導に取組み、児のもつ能力を最大限に引き出すであると思われた。

E. 結論

小児 AN の聴覚障害に対し補聴器の適応はあり、療育の一過程として重要な補償であると考えられる。変動する児の聴能をその都度評価し、適切な補聴とライフステージに応じた支援が必要である。

「小児 Auditory Neuropathy の診療指針の確立に関する研究」
小児 Auditory Neuropathy 症例に対する人工内耳の効果

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

OTOF 遺伝子変異を認める小児 AN 症例に対して、人工内耳埋込術を施行した。人工内耳装用直後から音に対する反応は良好だが、言語発達については4歳時点で2語文が出ていない。引き続き良好な療育環境を保ちながら、厳重な経過観察が必要である。

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。AN については補聴器の効果や人工内耳の適応になど、未だ決まった診療方針は確立されていない。AN の聴力像はさまざまであるが重度難聴症例も多く、その場合は補聴器装用効果がない症例が多い。今回当科において、重度難聴を呈した小児 AN 症例に対して人工内耳手術を施行し、その装用効果を中心に検討したので報告する。

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例であった。そのうち両側性難聴は40例であり、その内訳は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例であった。両側高度感音難聴の

16例中、DPOAE が正常かつ ABR にて無反応で AN と診断された症例は1例であり、2歳2ヶ月時に人工内耳手術を施行した。その症例について、術前の経過・検査結果、また術後の経過などを中心に検討した。

C. 研究結果

以下、症例について提示する。

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、いずれも両耳と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に対する反応は乏しく、補聴器では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(Nucleus® コントゥアインプラント CI24RE(CA)、コクレア社)の埋め込み手術を施行した。マッピング開始直後より、音に対する反応は良好であり、人工内耳の装用閾値は35~40dBHLであった。発語は3歳6ヶ月ぐらいより、単語で「ママ」「パパ」「やだ」「バイバイ」など数語出るようになった。2語文はまだ出ていない。マッピング中などの様子からは、注意が持続せず課題に集中できない、やや多動傾向がみられている。現在4歳2ヶ月で、津守式乳幼児精神発達質問紙にて運動54ヶ月、探索42ヶ月、社会48ヶ月で年齢相応であったが、生活習慣は30ヶ月、言語は21ヶ月とやや遅れがみられた。

D. 考察

今回対象となった小児AN症例の原因はOTOF遺伝子異常であった。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AN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きたすと言われている。一方、蝸牛神経は良好に保たれている可能性が高く、そのためかOTOF遺伝子変異を認める小児AN症例に対しては、人工内耳は有用であるという報告が散見される。

本症例は新生児聴覚スクリーニングで難聴を疑われ、生後5ヶ月という早期にANの診断がついた。補聴器装用による療

育も生後6ヶ月から開始しており早期介入が出来た症例だが、補聴器装用では音に対する反応は乏しく、音声言語獲得は困難と思われた。そこで人工内耳による療育を選択した。マッピング開始直後から音に対する反応は良好であり、蝸牛神経より中枢の聴覚路は正常範囲内であることが示唆された。現在4歳2ヶ月の時点で、発語は有意味語が多数出てきているが、2語文はまだない。同時期に人工内耳手術を施行して療育を行っている難聴児と比較すると音声言語発達はやや遅い印象はあるが、補聴器による介入よりは音声言語発達は進んでいくことが予想される。また患児の様子からは注意欠陥・多動性障害も疑われ、このことが言語発達と関係している可能性もあり、今後の注意深い観察が要される。引き続き良好な療育環境を保ち、厳重に経過を見ていく予定である。

E. 結論

OTOF遺伝子変異を認める小児AN症例に対して、人工内耳埋込術を施行した。補聴器では音に対する反応に乏しかったが、人工内耳装用直後から音に対する反応は良好となり、人工内耳の効果が示唆された。発語については4歳時で2語文が出ていない。患児の様子からは注意欠陥多動性障害が疑われ、言語発達に影響している可能性もある。引き続き良好な療育環境を保ちながら、厳重な経過観察が必要である。

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

岡崎 宏、新田清一、鈴木大介、上野
恵、坂本耕二、伊藤文展、甲能武幸、西
山崇経：乳幼児の聴力評価に関する検討
～BOA・COR と ASSR の閾値差を中心に。
第 56 回日本聴覚総会・学術講演会、福岡
2011. 10. 28

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 601 人を対象に小児 AN の有病率を調べた。4%の 24 例に小児 AN を認め、乳児～幼児の方が学童よりも、男児は女児よりも小児 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 12 月までに当院および分担研究者所属病院の計 10 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 601 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。

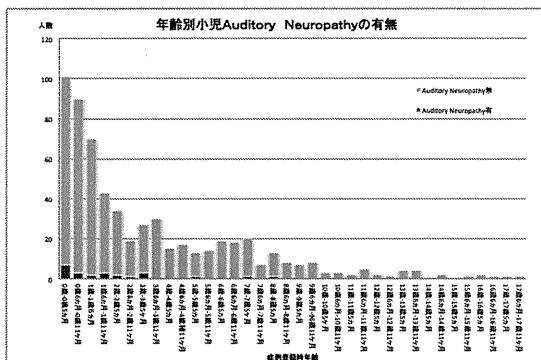
(倫理面への配慮)

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601症例が登録された。男児は326例、女児が274例、性別不明1例あった。乳児(1歳未満)は300人、幼児(1歳以上6歳未満)は233人、学童(6歳以上)は68人であった。24例(全登録児の4%)が小児ANと診断され、男児が19例(登録男児の6%)、女児が4例(登録女児の1%)、あと性別不明の1例であった。小児ANの年齢的分布は乳児が15例(登録乳児の5%)、幼児が8例(登録幼児の3%)、学童は1例(登録学童の1%)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4%であった。Table 1に獵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:

	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

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、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ことが考えられる。男児が女児よりも小児 AN の有病率が高い理由は明らかではなく、今後の研究が待たれる。

E. 結論

両側中等度以上小児難聴児 601 人中
中で小児 AN と診断された症例は 24 人
(4%) であった。乳幼児は学童に比

べて AN 有病率は高く、また男児は女
児よりも AN 有病率が高かった。

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

超低体重出生・低体重出生児で DPOAE(+)、ABR(-)を示す、いわゆる
Auditory Neuropathy Spectrum Disorder の 6 例の聴覚・言語・運動発達の追跡
研究

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 Spectrum Disorder (ANSD) は、2008 年米国のコロラド大学のグループが提案したもので、新生児聴覚スクリーニングの普及とともに、DPOAE(+)、ABR(-)を示す症例の総称である。1996年に初めて報告された Auditory Nerve Disease、あるいは Auditory Neuropathy が疑われる症例を参考にしたものである。ANSD は、以前より存在する Autism Spectrum Disorder を参考にしたものであろう。ANSD には低体重児も含めている。

本研究では最も体重の少ない極小未熟児、すなわち超低体重児及び低体重出生児で DPOAE(+)、ABR(-)を示した 6 例について聴覚、発声・発語、運動発達について調査研究した。聴覚は、COR で軽・中等度の閾値上昇したものが多い。2 例のみ正常化し、1 例は DPOAE が消失した。他は変化がなかった。聴覚理解が良く、話すことのできる症例が 4 例あった。しかし独立歩行が可能になったものは 2 例のみで少ない。このような病態は、脳及び内耳の血液関門の未発達が主な原因と推定した。

A. 研究目的

Auditory Neuropathy Derivative という言葉は、1996 年、筆者の Kaga と米国の Starr が成人を対象として OAE(+)、ABR(-)を検査の主要所見とする聴覚障害に対し、それぞれ Auditory Nerve Disease と Auditory Neuropathy と名付けた。その後 15 年が過ぎた現在は、新生児聴覚スクリーニングで OAE(+)、ABR(-)を示す新生児が多く見出されるようになり、米国で 2008 年にコロラド大学の聴覚グループが中心となって一括して Auditory Neuropathy Spectrum Disorder と分類し、その後使われる

ようになった。その中に低体重出生児に多く見出されると報告がある。われわれは低体重出生児よりもさらに体重の少ない生下時体重 500~600g の超未熟児、すなわち超低体重出生児と低体重出生児に OAE(+)、ABR(-)のために難聴が疑われた症例を経験した。以後数年追跡して、どのような聴覚・言語・運動発達をするか調査研究を報告する。

B. 研究方法

対象は東京医療センター、埼玉県立小児医療センターの耳鼻咽喉科外来と目白大学クリニック耳鼻咽喉科に

紹介された難聴疑いの新生児・乳児のうち、①超低体重出生児（生下時体重500~600g）および低体重児（生下時体重1500g以下）で、②DPOAE(+)、ABR(-)を呈する6症例である。聴覚検査は他覚的な聴力検査のDPOAE、ABR、CORを経時的に調べた。音声についてはhusky voiceがある場合は喉頭ファイバースコープで声帯の動きを観察した。発達検査はKIDSを用いた。運動発達は頸定、独立歩行をmilestoneとして、手足の麻痺の有無について神経学的に診察し評価した。

（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

両側DPOAE(+)、ABR(-)を示した超低体重出生児とその特徴は以下のとおりである。

【症例1】 女児、BW: 640g、25w1d 2歳9ヶ月。ABR正常化。歩行可。言葉なし

【症例2】 女児、BW: 700g、24w5d 2歳6ヶ月。ABR正常化。歩行(-)。言葉良好。CORは軽度の閾値上昇。しかし数語の発語あり、四肢の筋張、運動障害あり

【症例3】 女児、BW: 538g、26w2d 2歳6ヶ月。ABR(-)のまま。歩行(-) 下肢麻痺。言葉良好。歌う。発達とともにDPOAEが無反応となる。CORでは閾値が40dB、しかしよく話す。つたい歩きは出来るが歩行は不可。

【症例4】 男児、BW: 500g、2歳10ヶ月

部分的正常化。歩行(-)。言葉良好。ABRではWave I、IIあり。良く話す。歩行問題なし。

【症例5】 女児、BW: 495g、23w3d 3歳9ヶ月。ABR I・II波持続。歩行可。話す・歌う。

【症例6】 女児、BW: 1142g、27W（多胎）2歳11ヶ月。ABR(-)。歩行(-)。麻痺(+)。言葉(-)。発達とともにDPOAE消失、ABR(-)。下肢の麻痺があり歩行は出来ていない。

D. 考察

本調査研究で調べた6例は、いずれも超低体重出生児と1500g以下の低体重出生児である。初診時のDPOAE(+)、ABR(-)で典型的なAuditory Neuropathyのカテゴリーに入る症例ある。

生後3年間の追跡調査では、DPOAE(+)、ABR(-)であったが、3年後にはABRが正常化し、よく聞き話し、かつ歩行も獲得する例が2例あった。DPOAEが消失したのが1例あった。他はこの3年間DPOAE(+)、ABR(-)のままであり、そのような症例は、良く話すようになった症例と、発語は全く生じない症例があった。よく話す症例でも、話すことが獲得されない症例であっても、独立歩行が脳性麻痺あるいは筋肉の低筋張のため獲得できない症例があった。音声がhuskyな症例が1例あり、恐らく長期気管挿管のために生じた声帯筋の異常と考えられた。

超低体重出生児及び低体重出生児ではNICUで人工呼吸下に管理される。治療のために薬剤としては筋弛緩剤、利尿剤、アミノグルコシド系の抗生物質の使用がある。一方、仮死状態で出

生のために一時的な低酸素状態や黄疸が強いために光線療法や交換輸血が行われる。新生児期は脳血液関門も内耳血液関門も細胞血液関門の動きが未熟なため血液関門の働きは弱く、薬剤の副作用から内耳を守るバリアになりにくい状態にあり、そのために難聴が生じやすいと考えられる。NICUはレスピレーター他の機器が動いているためかなり大きな機械騒音が生じる。一方、成人で騒音性難聴が生じる場合は永年の騒音業務下にある労働者であって、環境は異なりその影響は少ないであろう。

E. 結論

超低出生体重児及び低出生児には Auditory Neuropathy Spectrum Disorder に分類される症例が多い最大の原因は、脳も内耳も聴神経も発達途上にあり、そのために脳・内耳・網膜のそれぞれの血液関門が未完成のために生じ得ることではないかと推察した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Masuda K, Kaga K: Influence of aging over 10 years on auditory and vestibular functions in three patients with auditory neuropathy. Acta Otolaryngol 131(5):562-8, 2011.

Hans J Ten Dounkellar, Kaga K: Chapter 7. The auditory system.

Clinical Neuroanatomy. Hans J. Ten Dounkellar Eds. Springer, 2011 pp305-29

加我君孝、竹腰英樹、新正由紀子、内山勉: 新生児聴覚スクリーニング. 小児科臨床. 64(1):52-55, 2011

加我君孝: 二つの耳の不思議. 日学新書2 感覚器[視覚と聴覚]と社会とのつながり—見るよろこび、聞くよろこび—. 日本学術協力財団 編集・発行 東京 pp136-155, 2011

加我君孝: Auditory nerve disease あるいは Auditory neuropathy—1996年、DPOAE、蝸電図、ABRの組み合わせた調査で発見された聴覚障害—. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2928:114(5):520-3, 2011

加我君孝、森田明夫: 聴覚脳幹インプラントの展望. Clinical Neuroscience 29(12):1415-8, 2011

加我君孝、新正由紀子、内山勉、竹腰英樹: 新生児・乳児の難聴はいつまでに診断すべきですか。補聴器はいつから必要ですか。また人工内耳はいつから必要ですか。小児内科. 43:924-296, 2011

2. 学会発表

Tanioka H, Kaga K: True membranous labyrinth in human being. EXPERIMENTAL BIOLOGY 201, American Academy of Anatomy Washington DC 2011. 4. 12

Masuda T, Kaga K: Influence of aging over 10 years on auditory and vestibular functions in three patients with auditory nerve disease or auditory neuropathy. XXII IERASG Biennial Meeting 2011, Moscow 2011. 6. 28 Moscow

Masuda T, Takegoshi H, Kaga K: Development of the vestibular function of the bilateral inner ear malformation children. 28th Politzer Society Meeting 2011. 9. 28-10. 1 Athens

Takegoshi H, Kaga K, Masuda T: Vestibular function in children with inner ear anomaly. 28th Politzer Society Meeting 2011. 9. 28-10. 1 Athens

Masuda T, Shinjo Y, Enomoto C, Takegoshi H, Kaga K: Vestibular functions and motor developments of severe hearing loss children. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences. 2011. 10. 25-28 Daegu

Kaga K: Drowning accident of

7-year-old girl with cochlear implant in pool of elementary school for normal hearing children. The 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2011. 11. 8-9 KOBE

安達のどか、浅沼 聡、坂田英明、加我君孝

NHS 後に AN (Auditory Nerve Disease / Auditory Neuropathy) と診断し発達とともに聴覚言語の改善した幼児例. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2011. 5. 19-21 京都市

内山 勉、徳光裕子、加我君孝: 難聴幼児通園施設に在籍する難聴児の難聴原因、合併症、発達状況について. 第 56 回日本聴覚医学会総会 2011. 10. 28-29 福岡市

伊集院亮子、金井直子、内山 勉、加我君孝: 人工内耳装用児の就学後の聴こえの状況と課題について. 第 56 回日本聴覚医学会総会 2011. 10. 28-29 福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
松永達雄	Auditory Neuropathy の遺伝子	Clinical Neuroscience	29 (12)	1409-1411	2011
大原卓哉、泰地秀信、守本倫子、本村朋子、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	Audiology Japan	54 (4)	289-297	2011
仲野敦子、有本友季子、松永達雄、工藤典代	Otoferlin遺伝子変異が確認された小児難聴症例の検討	Otol Jpn	22(1)	47-52	2012
泰地秀信	乳幼児難聴の聴覚医学的問題「聴覚検査における問題点」.	Audiology Japan	54(3)	185-196	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷