

Auditory neuropathy の遺伝子

松永 達雄

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 29 No. 12 2011年12月1日発行

中外医学社

Auditory neuropathy の遺伝子

松永 達雄

はじめに

Auditory neuropathy (AN) は 1996 年に加我ら, Starr らにより成人難聴症例で初めて報告され, その後に小児難聴症例の 5~10% で認められることが報告された新しい疾患概念である^{1,2)}. 臨床像の特徴は, 聴力検査で判定される難聴の程度に比べて言葉の聞き取りが極めて不良なことである. 以前より難聴の臨床現場では脳に問題がないにもかかわらず言語発達が極めて不良な難聴児の存在が知られていたが, AN がその主たる理由であることが判明したわけである. そして近年, AN の原因として遺伝子の関与が高いことも明らかとなった.

疾患概念について

難聴は純音聴力検査により外耳あるいは中耳に病変のある伝音難聴と内耳あるいは聴覚中枢路に病変のある感音難聴に分類される. 感音難聴に含まれる AN の診断は他覚的聴覚検査である耳音響放射 (otoacoustic emission : OAE) と聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) でなされる (図 1). 通常の感音難聴 (内耳性難聴) では OAE が異常で ABR は聴力レベルに応じて域値が上昇する. 一方, AN では OAE が正常で ABR は聴力レベルに関係なく無反応あるいは高度の域値上昇となる点が特徴である. OAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の伸縮運動を, ABR は脳幹聴覚路の電氣的反応を

測定する検査であることから, AN は内毛細胞, 蝸牛神経あるいはその間のシナプスの障害と考えられている.

難聴診療における AN への関心の高まり

近年, 小児難聴診療の現場において AN の診断数が急増して, 本症に対する関心が高まっている. 診断数急増の背景としては, 第一に AN を診断するために必要な OAE の検査機器が国内の多くの難聴診療施設に普及したため AN の診断が可能となった点があげられる. 第二に国内で約 10 年前から開始された新生児聴覚スクリーニングが普及して, 0 歳の難聴診断が急増したことがあげられる. 後述す

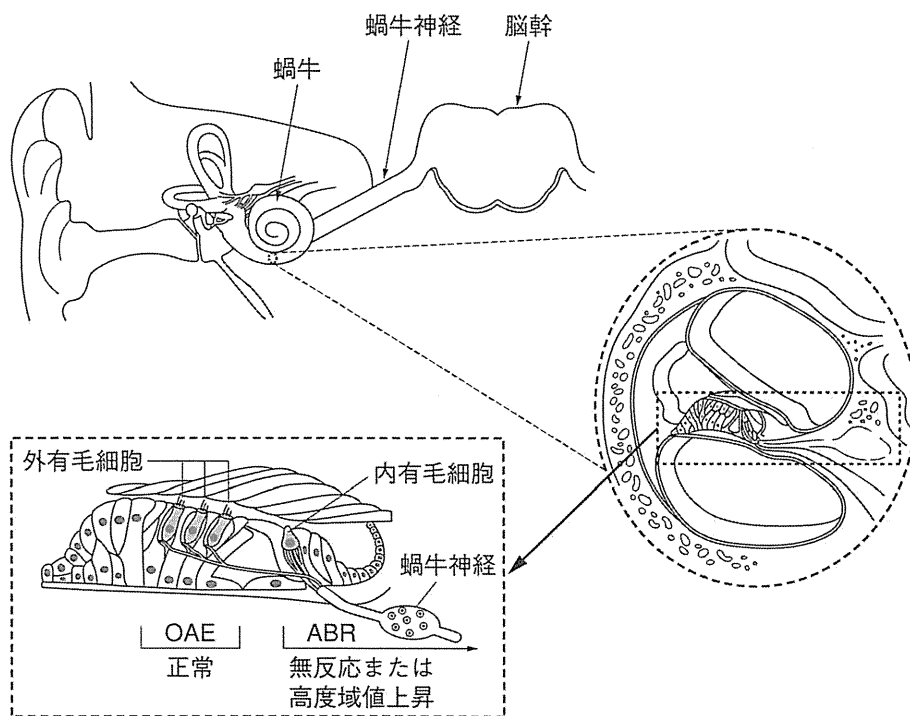


図 1 聴覚検査による AN の診断と障害部位

AN では外有毛細胞機能を測定する OAE が正常, 蝸牛神経および脳幹聴覚路の活動を測定する ABR は無反応あるいは高度の域値上昇を呈する. これは蝸牛の内毛細胞, 蝸牛神経あるいはその間のシナプスの障害であることを示している.

まつなが たつお 国立病院機構東京医療センター/感覚器センター聴覚障害研究室長

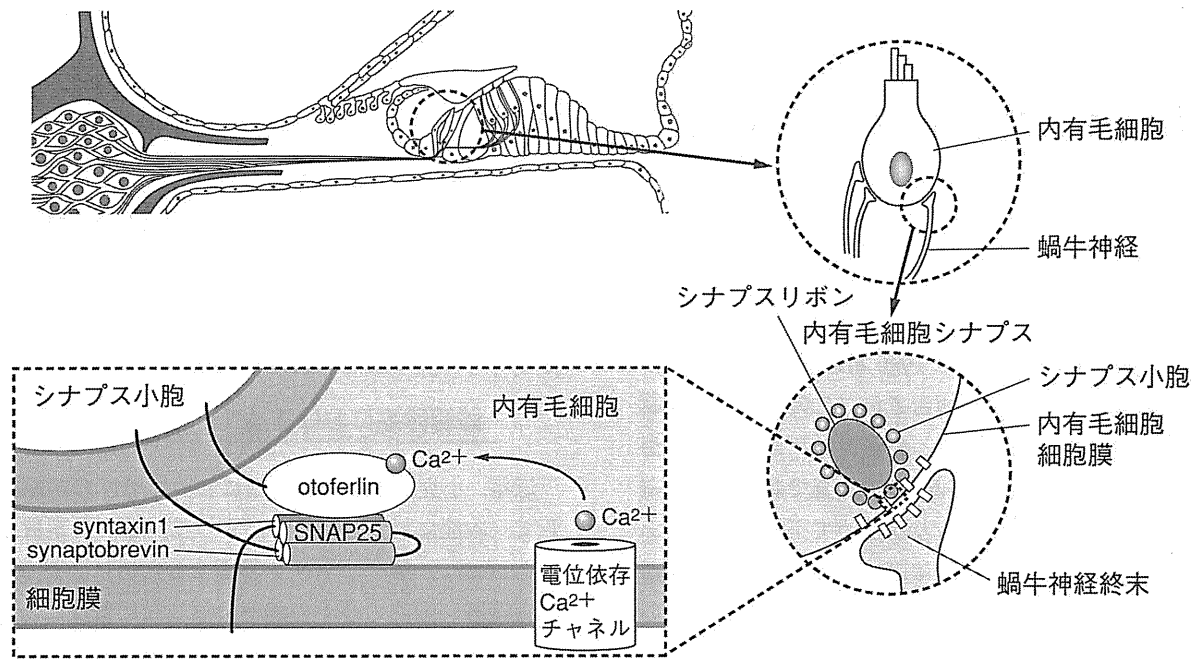


図2 otoferlinの分子機能

otoferlinは内有毛細胞シナプスにおいて Ca^{2+} 濃度依存性にシナプス小胞の細胞膜融合に重要なsyntaxin1およびSNAP25と結合し、シナプス小胞の放出に重要な役割を果たしている。

るようにAN患者でのOAEの反応は3歳頃までに消失することが多く、それ以後はANの診断ができない。このため新生児聴覚スクリーニングによる早期難聴診断によりANの診断数が増加した。

ANの遺伝的背景

ANの原因は遺伝性神経疾患の一症状としての発症が42%、特発性(原因不明)が48%、その他(超未熟児、新生児期の高ビリルビン血症や低酸素、敗血症、流行性耳下腺炎などの感染症、薬剤性など)が10%という報告がある³⁾。近年、特発性ANの大多数が遺伝性の非症候群性(難聴以外の症状を合併しない)ANであることが判明しており⁴⁾、本項で記す。他の原因のANに関しては著者の総説を参照されたい^{5,6)}。

非症候群性ANの原因遺伝子として初めて報告されたのは常染色体劣性遺伝子のOTOFである⁷⁾。その後、常染色体劣性遺伝子のpejvakin遺伝子、GJB2遺伝子もその変異により一部の症例では非症候群性ANとなることが報告された。さらに、ミトコンドリアDNAに存在する12S ribosomal RNA遺伝子のT1095C変異、そして常染色体優性遺伝のAUNA1座位(13q14-21)およびX連鎖遺伝の

AUNX1座位(Xq23-27.3)も非症候群性ANの原因として同定されている。

これまでに非症候群性AN患者で同定された遺伝子変異はその大部分がOTOF遺伝子変異である。本遺伝子は1999年に細胞膜蛋白質otoferlinをコードする遺伝子として同定された⁸⁾。蝸牛のotoferlinは48エクソンより構成され、 Ca^{2+} 結合ドメインであるC2領域を6カ所持ち、C末端に膜貫通部位がある。内耳の音受容細胞である内有毛細胞の基底部に局在し、C2領域が Ca^{2+} 濃度依存性の膜融合センサーとして働いており、シナプス小胞の細胞膜融合に重要なSNARE複合体のsyntaxin1およびSNAP25と結合して、シナプス小胞の放出に重要な役割を果たしている⁹⁾(図2)。これまでに難聴者で50種類以上のOTOF遺伝子変異が報告されているが、スペイン人劣性遺伝小児難聴の約3%で認められたQ829X変異を除いて、その大部分は単一家系あるいは少数家系での報告であった。

ANの遺伝子診断のインパクト

ANに対して遺伝子診断が一部の施設であるが可能となり、従来の診断方法では対応が困難であったAN診療の課題に対しても適正な対応が可能となってきた。われわれが

これまでに日本人 AN 症例で 16 家系 16 人の OTOF 遺伝子診断と 3 家系 3 人の OPA1 遺伝子診断で実際に確認した臨床的意義を以下に記す。

第一に難聴診断の説明の裏付けとなる。AN の患者は難聴診断に至るまでに OAE による新生児聴覚スクリーニング、難聴診断としての OAE 検査、純音聴力検査などで聴覚正常と判定された患者が多いため、最終的に ABR で難聴と判定されても受け入れ難い場合も多い。このような時に、原因や病態も含めてなぜそのように判定されたかを説明することで納得が得られて、その後の診療を円滑に進められる。

第二に難聴の程度、特徴、経過を予測できる場合がある。言語発達には正しく調整された補聴器の装用が不可欠であり、これには難聴児の聴覚レベルの測定が重要である。しかし、AN では音に対する反応が不安定で純音聴力検査が困難な例が多い。さらに、AN では実際の聴力レベルにかかわらず ABR は無反応あるいは高度域値上昇を呈するため活用できない。OTOF 遺伝子による AN では、代表的な変異型と聴力レベルの相関があり、低音から高音まで同程度あるいは高音がやや障害の強い聴力型を呈し、聴力レベルが変化しないことから難聴の特徴を予測できる。

第三に OAE 消失後の AN 難聴児に対して補聴器による効果、言語訓練の補助手段や継続を説明する根拠となる。OTOF 遺伝子変異による AN では多くは 3 歳までに OAE が消失して、その後は臨床検査では一般の感音難聴(内耳性難聴)と鑑別できないが、OAE が消失しても言語の聞き取りが困難であるという本症の特徴は継続する。このため OTOF 遺伝子診断で OAE 消失後でも AN の病態があることを確認できる意義が高い。

第四に人工内耳の適応を判断する根拠となる。人工内耳手術は永続性の高度難聴が適応であり、一度手術をすると内耳を破壊するため、たとえ効果が不良であっても補聴器に戻せない。蝸牛神経障害型の AN では人工内耳で蝸牛神経を電気刺激しても中枢に言語としての信号を伝えられないタイプがあり、この場合は人工内耳手術の効果は期待できない。一方、OTOF 遺伝子の AN は内毛細胞シナプス障害型であり、蝸牛神経は正常であるため人工内耳の効果が高い¹⁰⁾。この鑑別は OTOF 遺伝子診断のみで可能であ

る。

また、一部の小児 AN では発達とともに難聴が正常化するため(一過性 AN)、人工内耳手術を避ける必要があるが、人工内耳は 4 歳を越えると効果が乏しくなるため、一過性と永続性の早期鑑別が求められる。OTOF 遺伝子による AN は永続性であり、遺伝子診断が早期鑑別に役立つ。

第五に遺伝カウンセリングにおいて次子の AN 再発率、保因者の考え方といった説明の根拠となる。OTOF 遺伝子による AN では劣性遺伝、OPA1 遺伝子による AN では優性遺伝となる。

むすび

分子遺伝学的な研究により AN の原因遺伝子が同定され、遺伝子診断も可能となった。特に OTOF 遺伝子の診断は、従来の方法では困難であった AN の人工内耳手術の適応の判断に重大な役割を果たすことが確認された。今後、遺伝子診断が普及することで難聴診療の効果がより高まるとともに、病態に対する理解が促進され効果の高い治療法開発につながることを期待される。

文 献

- 1) 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*. 1996 ; 25 : 233-8.
- 2) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain*. 1996 ; 119 : 741-53.
- 3) Starr A, Sininger YS, Pratt H. The varieties of auditory neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000 ; 11 : 215-30.
- 4) Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat*. 2008 ; 29 : 823-31.
- 5) 松永達雄, 務台英樹. Auditory Neuropathy の遺伝子研究の動向. *MB ENT*. 2008 ; 93 : 11-6.
- 6) Matsunaga T. Trends in genetic research on auditory neuropathy. In: Kaga K, Starr A, editors. *Neuropathies of the auditory and vestibular eighth cranial nerves*. London : Springer ; 2009. p. 43-50.
- 7) Varga R, Kelley PM, Keats BJ, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*. 2003 ; 40 : 45-50.
- 8) Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet*. 1999 ; 21 : 363-9.
- 9) Roux I, Safieddine S, Nouvian R, et al. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell*. 2006 ; 127 : 277-89.
- 10) Rodríguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat*. 2003 ; 22 : 451-6.

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

大原卓哉¹⁾, 泰地秀信¹⁾, 守本倫子¹⁾, 本村朋子¹⁾, 松永達雄²⁾

¹⁾国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科

²⁾国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科・臨床研究センター

要旨: Auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD と略) は, 耳音響放射が正常であるにもかかわらず ABR が無反応あるいは異常となる病態であり, 聴力に比し語音聴取力が低いことが特徴とされている。ANSD の遺伝的原因の解明が近年進んできており, 遺伝的原因として *OTOF* 遺伝子変異などの報告がある。ANSD に対する根本的治療は確立されておらず, 人工内耳の効果や適応などについてまだ意見の一致がみられていない点が多い。今回我々は *OTOF* 遺伝子変異を認める ANSD の乳幼児 3 症例に対し人工内耳埋込術を施行し, その臨床経過, 装用効果について検討したので報告する。3 症例とも DPOAE 両側正常, ABR 両側無反応であり遺伝子検査にて *OTOF* 遺伝子変異を認めた。補聴器装用効果は不十分であったが, 人工内耳装用により良好な聴取能が得られており言語も発達してきている。

—キーワード—

Auditory neuropathy, ANSD, *OTOF*, 人工内耳

はじめに

Auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD と略) は, 1996年に Kaga ら¹⁾が Auditory nerve disease, Starr ら²⁾が Auditory neuropathy という名称で報告した疾患概念であり, 近年 ANSD と呼称されるようになった³⁾。耳音響放射 (OAE) が正常であるにもかかわらず, 聴性脳幹反応 (ABR) が無反応あるいは異常となる病態であり聴力に比し語音聴取力が低いことが特徴とされている。新生児聴覚スクリーニングの普及に伴い OAE は正常であるが実際には難聴がある例が報告されるようになったが, ANSD はスクリーニング時に OAE で良好な反応が得られる代表的な聴力障害の病態である。また, ANSD の遺伝的原因の解明が近年進んできてお

り, 非症候性 ANSD の遺伝的原因として *OTOF* 遺伝子変異⁴⁾, *PVJK* 遺伝子変異⁵⁾ などの報告がある。現在のところ ANSD に対する根本的治療は確立されておらず, 補聴器あるいは人工内耳による聴覚リハビリテーションが主として行われているが, 人工内耳の効果や適応などについてまだ意見の一致がみられていない点が多い。我々は ANSD に様々な病態があることを以前報告している⁶⁾が, 今回 *OTOF* 遺伝子変異を認める ANSD の乳幼児 3 症例に対し人工内耳埋込術を施行し, その臨床経過, 装用効果について検討したので報告する。

対象と方法

平成18年4月~平成21年3月に国立成育医療研究センター (旧: 国立成育医療センター) 耳鼻咽喉科

を受診した新生児・乳幼児のうち ANSD と診断され、当院で人工内耳埋込術を行った OTOF 遺伝子変異を認める 3 例の人工内耳装用効果について検討した。検討項目は、術前の裸耳および補聴器装用下での COR 閾値と人工内耳装用下での COR 閾値または遊戯聴力検査閾値、術前後の IT-MAIS 点数、術後の音声理解言語数、音声表出語彙数とした。

対象の概要を表 1 に示す。初診時月齢平均 11.3 カ月 (0 カ月～2 歳 4 カ月, 男 2 例, 女 1 例), 3 例とも基礎疾患、難聴家族歴は認めず、DPOAE 両側正常、ABR はクリック 105dBnHL で両側無反応であった。聴性定常反応検査 (ASSR), 条件詮索反応聴力検査 (COR) も行ったが無反応の場合は閾値として最大測定音圧に 5dB 加算した値をとり、3 分法平均 (500, 1k, 2kHz) 閾値を求めた。また MRI (3-D CISS 撮影) を行い蝸牛神経は正常であることを確認している。

ABR 検査は日本光電 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 周派数 (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。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 複合音を用い鎮静下に行った。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 110dBHL, 500Hz では 120dBHL, 1~4kHz では 125dBHL で反応がなければ無反応とした。また 10dB ステップで閾値を求めたが、1~4kHz については 120dBHL で反応がない場合、125dBHL でも測定を行った。COR 検査は 250Hz では 95dBHL, 500Hz では 100dBHL, 1~4kHz では 110dBHL で反応がなければ無反応とした。

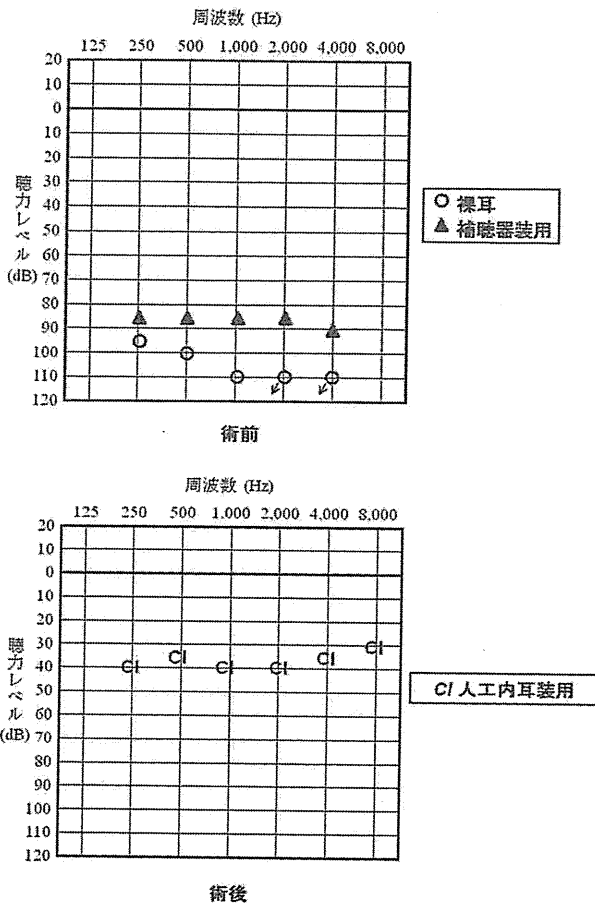
なお、OTOF 遺伝子変異について検討したが、同定方法は現在他誌に投稿中である。

症例 1

周産期異常なく自然分娩にて出生、新生児聴覚スクリーニング (自動 ABR) で異常を指摘され月齢 0 カ月で当科を受診した。DPOAE 両側正常、ABR はクリック 105dBnHL に対し両側無反応、ASSR 閾値 (1 歳 0 カ月) は会話域平均が右 103dBHL, 左 113dBHL であった。COR 閾値 (2 歳 0 カ月) は 108 dB, 補聴器装用下 85dB であった。補聴器装用は 11 カ月から開始している。発達検査 (1 歳 7 カ月) では姿勢運動・言語社会面で軽度遅れを認め、自閉傾向を指摘されていた。手話を用いていたが模倣が多く自発的に使用することは少なかった。術前 IT-MAIS は 0 点であった。2 歳 5 カ月で右人工内耳埋込術 (メドエル社 PULSAR, 電極は全て挿入) を施行し、神経反応テレメトリーは良好に測定された。音入れ 2 カ月後 (2 歳 8 カ月) 人工内耳装用下 COR 閾値は 38dB であった。しかし、その後反応が悪い時期があり 3 歳 0 カ月時に人工内耳のコードの断線が発見されたため、人工内耳が使用されていなかった期間が数カ月あったと考えられた。3 歳 2 カ月 (術後 7 カ月) では IT-MAIS 2 点, 3 歳 7 カ月 (術後 11 カ月) では人工内耳装用下 COR 閾値は 38dB

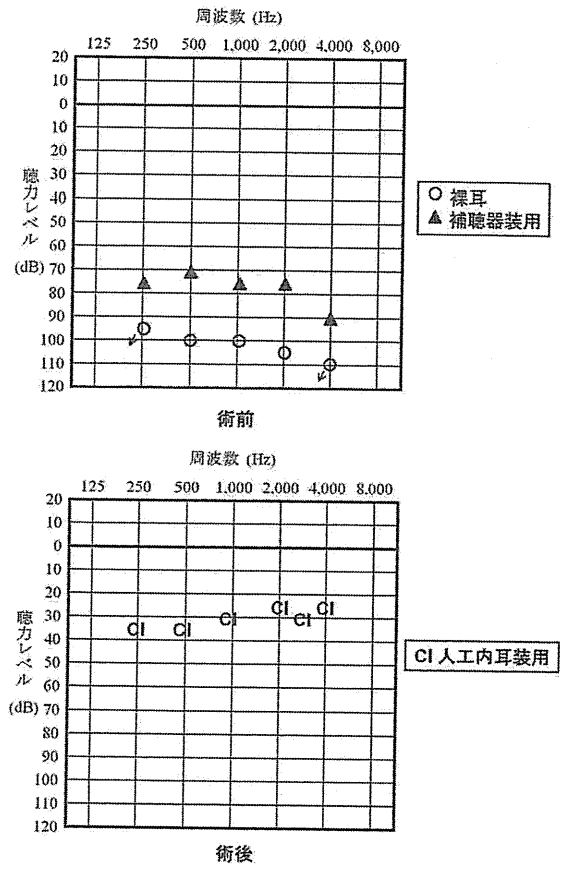
表 1

| 症例 | 性別 | 初診時月齢 | 基礎疾患 | ABR 閾値 (dBnHL) | DPOAE | ASSR 右閾値 (dBHL) | ASSR 左閾値 (dBHL) | COR 閾値 [HA 装用] (dB) |
|----|----|-------|------|----------------|-------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 1 | M | 0 | なし | 両側無反応 | 両側正常 | 103 | 113 | 108 [85] |
| 2 | F | 28 | なし | 両側無反応 | 両側正常 | 97 | 107 | 102 [73] |
| 3 | M | 6 | なし | 両側無反応 | 両側正常 | 100 | 107 | 102 [63] |



| | | |
|---------|----|-------|
| | 術前 | 術後7カ月 |
| IT-MAIS | 0点 | 2点 |

図1



| | | |
|---------|----|-------|
| | 術前 | 術後8カ月 |
| IT-MAIS | 0点 | 28点 |

| | | |
|--------|-------|-------|
| | 術後6カ月 | 術後8カ月 |
| 音声理解語彙 | 57語 | 102語 |
| 音声表出語彙 | 26語 | 61語 |

図2

(図1), 音への反応は良く, リング音の検知, 音の模倣は可能であり, 楽器音の聞き分けも可能となり, 音声の模倣も可能となってきている。

症例 2

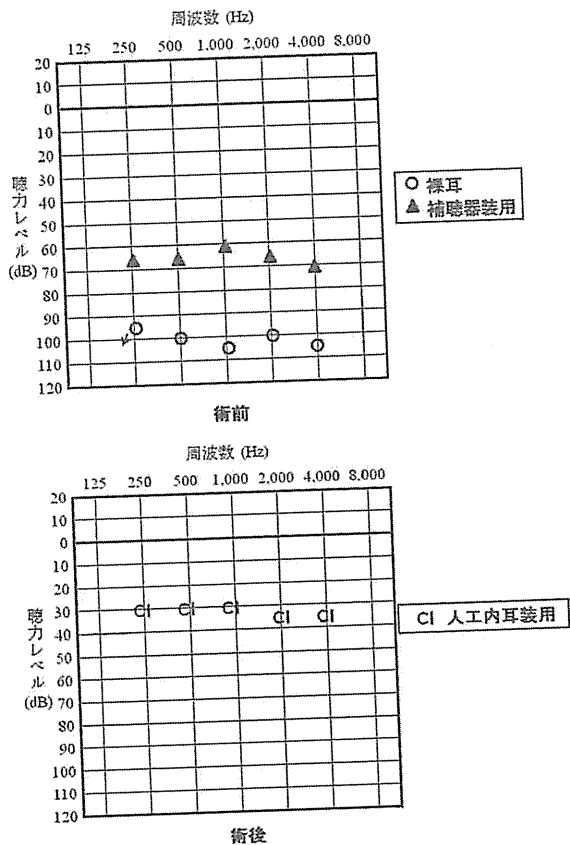
周産期異常なく自然分娩にて出生し, 言語発達遅滞, 難聴を主訴に前医を受診した。ABRはクリック105dBnHLに対し両側無反応, DPOAE両側正常であり, 発達検査(2歳3カ月)では言語社会面で中等度の遅れを認めた。2歳4カ月で当科を受診し, ASSR閾値(2歳6カ月)は会話域平均が右97dBHL, 左107dBHL, COR閾値(2歳8カ月)は裸耳102dB, 補聴器装用下73dBであった。補聴器装用は2歳5カ月から開始している。術前IT-MAIS 0点であった。2歳11カ月で左人工内耳埋込術を施

行し(メドエル社PULSAR, 電極は全て挿入), 神経反応テレメトリーは良好に測定された。術後の音反応は良好であり, 術後8カ月の人工内耳装用下の遊戯聴力検査閾値は左30dBHL, IT-MAIS 28点, 音声理解言語102語, 音声表出語彙61語となった(図2)。

症例 3

自然分娩にて出生(妊娠3カ月時切迫流産, 39週5日)し, 新生児聴覚スクリーニング(自動ABR)で異常を指摘され, 6カ月で当科を受診し, DPOAE両側正常, ABRはクリック105dBnHLに対し両側

考 察



| | | |
|---------|-----|-------|
| | 術前 | 術後4カ月 |
| IT-MAIS | 10点 | 26点 |

| | |
|--------|-------|
| | 術後4カ月 |
| 音声理解語彙 | 30語 |
| 音声表出語彙 | 11語 |

図3

無反応であった。ASSR 閾値 (2歳9カ月) は会話域平均が右 100dBHL, 左 107dBHL であり, COR 閾値 (2歳10カ月) は裸耳 102dB, 補聴器装用下 63dB であった。発達検査 (3歳0カ月) で言語社会面は境界域であり, コミュニケーションは手話を用いており術前の手話表出語彙数は260語, IT-MAIS 10点であった。3歳4カ月で右人工内耳手術埋込術 (メドエル社 PULSAR, 電極は全て挿入) を施行し, 神経反応テレメトリーは良好に測定された。3歳9カ月では IT-MAIS 26点, 音声理解言語30語, 音声表出11語となり, 術後8カ月 (4歳0カ月) での人工内耳装用下の遊戯聴力検査閾値は 32dB, 現在自発的な発語も増加してきている (図3)。

ANSD は画像上では蝸牛, 蝸牛神経および聴覚中枢にも異常を認めず, 内毛細胞と蝸牛神経の間のシナプスの伝達に問題があるという説と蝸牛神経がなんらかの原因で同期発火しないために神経伝導が生じないという説^{2,7,8)}がある。

これまでの報告では ANSD に対して人工内耳成績は不良であるとする報告⁹⁾¹⁰⁾もみられるが, 人工内耳により良好な聴取能が得られたことが多く報告¹¹⁻¹⁴⁾されている。Snallop ら¹¹⁾は3歳~6歳で人工内耳埋込術を行った DPOAE 正常反応で ABR 無反応の高度感音難聴症例5例中3例は, 電話でのコミュニケーションが可能になったと報告している。Madden ら¹²⁾, Buss ら¹³⁾も小児 ANSD に人工内耳埋込術が聴覚の獲得に効果的であると報告している。Rance ら¹⁴⁾は通常の症例と同等の結果は必ずしも期待できないが, 人工内耳により良好な聴力を提供できるとしている。

今回の我々の検討でも人工内耳装用下での聴力閾値は良好であるとの結果が示されたが, 症例1は症例2, 3に比べ言語発達については劣っている。症例1は術前から軽度発達遅滞, 自閉傾向を認めており, 自発的な手話は少なく模倣がほとんどであった。人工内耳埋込術に関しても, 術前に家族に十分な効果が得られない可能性を説明した上で手術を施行している。術後は場面設定をすれば音の検知は可能となっているが自発的な環境音への反応が悪いため IT-MAIS は低く, 音声の模倣は可能であるものの理解, 表出するまでには至っていない。一方, 症例2, 3では言語面以外での発達遅滞はなく, 術前から自発的な手話を用いており, 術後も言語理解語彙, 表出語彙も経過とともに増加している。一般的な補聴器, 人工内耳装用と同じく患児に発達障害を認める場合には十分な人工内耳の効果が得られない可能性があると考えられた。3症例とも人工内耳埋込術後の経過がまだ1年未満と短いが, 言語発達には個々の差はあるものの人工内耳装用下での聴力閾値は良好となっている。言語発達については今後も長期の訓練, 評価が必要であると考え。

また, OTOF 遺伝子変異による ANSD 患者において人工内耳が有用であったという報告もなされて

いる¹⁵⁾¹⁶⁾。OTOF 遺伝子は内毛細胞に発現されている Otoferlin 蛋白をエンコードしている遺伝子であり、シナプス小胞のシナプス前膜への結合に関与している。内毛細胞と蝸牛神経間のシナプスにおける神経伝達物質の放出に異常が生じることで聴力障害を来すと考えられる。OTOF 遺伝子変異による ANSD では蝸牛神経が保たれていることから理論的には蝸牛神経を直接刺激する人工内耳は有用であると考えられる。今回の3症例でも DPOAE が正常であり神経反応テレメトリーが良好に測定されていることから外毛細胞とラセン神経節細胞の機能は正常であり、内毛細胞もしくは内毛細胞と蝸牛神経の間のシナプスに障害があると推測された。ANSD において OTOF 遺伝子の診断がされた場合、障害部位が推定でき人工内耳装用効果が期待されるため、ANSD に対する人工内耳埋込術の選択をするうえで本遺伝子診断が役立つ可能性があると考えられる。

おわりに

ANSD は1996年に報告されて以来、多くの報告がなされるようになり、小児 ANSD に対する人工内耳の有用性を示すものも報告されるようになった。しかし、ANSD には様々な病態・原因があるとされており、難聴の程度や補聴器・人工内耳の効果もまだ一定していない。今回、我々は ANSD の原因遺伝子の一つとされる OTOF 遺伝子変異をもつ小児3症例に対して人工内耳が有効であったものを経験した。今後、ANSD に対する人工内耳の適応や効果については、ANSD の病態・原因ごとに十分検討される必要があると考えられる。

Results of cochlear implantation in auditory neuropathy spectrum disorder in three children with mutation in the OTOF gene.

Takuya ohara¹⁾, Hidenobu Taiji¹⁾, Noriko Morimoto¹⁾, Tomoko Honmura¹⁾, Tatsuo Matsunaga²⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, National Center for Child Health and Development

²⁾Department of Otorhinolaryngology, National

Hospital Organization Tokyo Medical Center

Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) is a hearing disorder caused by desynchronized neural discharges of the auditory nerve. It is a retrocochlear hearing disorder identified by abnormal or complete absence of auditory brainstem responses (ABR) and presence of evoked acoustic otoemissions (OAE). Some reports have shown that cochlear implantation may be successful for rehabilitation of children with ANSD. One report has shown that mutations of the OTOF gene, which encodes otoferlin, cause non-syndromic ANSD. Herein, we report on three children with ANSD who underwent cochlear implantation at the National Center for Child Health and Development (Japan). We report the patient characteristics, preoperative audiological profiles, and postoperative performances of the children with cochlear implants. They were diagnosed as having ANSD based on the detection of normal DPOAE, but absent ABR. Mutation of the OTOF gene was also detected. They had no or very poor open-set speech recognition, both with and without appropriate hearing aids, and benefited from cochlear implantation. Cochlear implantation is expected to be a useful modality for language development in ANSD children with mutation of the OTOF gene.

参考文献

- 1) Kaga K, Iwasaki S, Suzuki J-I, et al: Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* **25**: 233-238, 1996
- 2) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al: Auditory neuropathy. *Brain* **119**: 741-753, 1996
- 3) Roush P: Auditory neuropathy spectrum disorder: Evaluation and management. *Hearing Journal* **61**: 36-41, 2008
- 4) Varga R, Kelley PM, Starr A, et al: Nonsyndromic recessive auditory neuropathy is the result of

- mutations in the otoferin (*OTOF*) gene. *J Med Genet* **40**: 45-50, 2003
- 5) Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V, et al: Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory neuropathy. *Nat Genet* **38**: 770-778, 2006
- 6) 泰地秀信, 守本倫子, 松永達雄: Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における ASSR 閾値. *Audiology Japan* **53**: 76-83, 2010
- 7) Starr A, McPherson D, Patterson J, et al: Absence of both auditory evoked potentials and auditory percepts dependent on timing cues. *Brain* **114**: 1157-1180, 1991
- 8) Berlin CI, Hood LJ, Cecola RP, et al: Does type I afferent neuron dysfunction reveal itself through lack of efferent suppression? *Hear Res* **65**: 40-50, 1993
- 9) Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, et al: Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* **20**: 238-252, 1999
- 10) Miyamoto RT, Kirk KI, Renshaw J, et al: Cochlear implantation in auditory neuropathy. *Laryngoscope* **109**: 181-185, 1999
- 11) Snallop JP, Peterson A, Facer GW, et al: Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy; Postoperative findings and progress. *Laryngoscope* **111**: 555-562, 2001
- 12) Madden C, Rutter M, Hilber L, et al: Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **128**: 1026-1030, 2003
- 13) Buss E, Labadie RF, Booan CJ, et al: Outcome of cochlear implantation in patients with auditory neuropathy. *Otol Neurotol* **23**: 328-332, 2002
- 14) Rance G, Barker EJ: Speech perception in children with auditory neuropathy / dyssynchrony managed with either hearing AIDS or cochlear implants. *Otol Neurotol* **29**: 179-182, 2008
- 15) Rouillon I, Marcolla A, Roux I, et al: Results of cochlear implantation in two children with mutation in the *OTOF* gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **70**: 689-696, 2006
- 16) 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

(2011年3月7日受稿 2011年6月23日受理)

別冊請求先: 〒157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

成育医療研究センター耳鼻咽喉科

大原卓哉

Takuya Ohara

Department of Otorhinolaryngology

National Center for Children Health and Development

2-10-1 Okura Setagaya-ku Tokyo,

157-8535 Japan

Otoferlin 遺伝子変異が確認された小児難聴症例の検討

仲野 敦子^{*}、有本友季子^{*}、松永達雄^{**}、工藤 典代^{***}

^{*}千葉県こども病院 耳鼻咽喉科

^{**}国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科

^{***}千葉県立保健医療大学 衛生学部

Hearing impairments and otoferlin gene mutations in children
Pediatric hearing impairments and OTOF

Atsuko Nakano^{*}, Yukiko Arimoto^{*}, Tatsuo Matsunaga^{**}, Fumiyo Kudo^{***}

^{*}Division of Otolaryngology, Chiba Children's Hospital

^{**}Department of Otolaryngology, National Institute of Sensory Organs National Tokyo Medical Center

^{***}Division of Nutrition, Chiba Prefectural Healthcare College

The otoferlin (OTOF) gene is known to be involved in autosomal recessive hearing impairment. OTOF mutations are considered to be a major cause of inherited auditory neuropathy (AN).

A total of 4 children with hearing impairments who were suspected of having AN based on audiological findings and language development delays were studied. All 4 had abnormal auditory brain-stem response (ABR) and normal distortion product otoacoustic emissions (DPOAE), at least on one side. None had inner ear malformations nor other complications or risk factors for AN (e.g., hyperbilirubinemia). Mutations in the OTOF gene were detected in 3 of the 4 cases: compound heterozygous mutations in 1 case and only 1 mutant allele in 2 cases.

The case with the compound heterozygous mutations had passed the newborn-hearing screening test (NHS) and had normal DPOAE at the first test, but an abnormal DPOAE at 5 years of age. Another case passed the NHS using an auto-ABR in the left ear and referred in the right ear, and had normal DPOAE in the left ear and abnormal DPOAE in the right ear. Profound hearing loss with little benefit from use of hearing aids was present in 2 cases. Mild to moderate hearing loss with some benefit received from hearing aids in language acquisition was present in 1 case.

It could be very helpful to investigate mutations in the OTOF gene in order to diagnose AN. Furthermore, detection of mutations in the OTOF gene should lead to appropriate management (such as cochlear implants). However, the recent report also suggested that AN-related mutations in the OTOF have case-by-case differences and that some cases of undiagnosed AN may exist due to abnormal DPOAE. Children with AN should be correctly diagnosed and managed in order to mitigate language development delay.

Key words : auditory neuropathy, OTOF, DPOAE

和文キーワード : auditory neuropathy, OTOF, DPOAE

論文要旨

Auditory Neuropathy (AN) が疑われた難聴小児に対して、難聴遺伝子解析を行い、3症例に OTOF 遺伝

子の変異を確認した。1症例は2アレルに、2症例は1アレルにのみ OTOF 遺伝子変異が同定されたが、3症例とも ABR の結果と DPOAE の結果に乖離があり、言

語発達の面でも通常の内耳性難聴児とは異なる経過であった。3症例中1例は、新生児聴覚スクリーニング両側パスで、他の1例は一侧要精査例であった。DPOAEは、初診時は正常でも徐々に異常となっている例や、初診時から一侧は異常であった例も認められた。

新生児聴覚スクリーニングの普及により早期にANと診断される難聴児の経過は様々であり、DPOAEが異常となる例も確認され、遺伝子解析がAN診断の一助となる可能性があることが示唆された。

はじめに

1996年に純音聴力検査閾値に比べて語音弁別能が著しく悪く、DPOAEは正常で、ABRは無反応、画像上病変を認めない疾患がAuditory nerve disease、Auditory Neuropathy (AN)として報告された^{1),2)}。その後新生児聴覚スクリーニング(NHS)の普及により、NHSで見逃される難聴児としてABRは異常であるがDPOAEが正常パターンを示す症例がANとして注目された。最近それらの中には多彩な病態が含まれていることが確認され、Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSND)という概念が提唱されている³⁾。2003年にはANの原因遺伝子の一つとしてOtoferlin (OTOF)遺伝子変異が同定されており、OTOF遺伝子変異による難聴症例は、内有毛細胞シナプスの障害による難聴で、内耳奇形を認めず、外有毛細胞機能、蝸牛神経機能は正常であるため人工内耳の効果があると報告されている^{4),5)}。

我々の施設で経過観察をしている難聴症例のうち、聴力像や経過よりANを疑い、難聴遺伝子解析においてGJB2遺伝子には変異を認めず、OTOF遺伝子に変異を認めた3症例の臨床経過を検討して報告する。

対 象

千葉県こども病院で経過観察している両側難聴症例の

うち、ABRで無反応あるいは高度難聴の所見を呈し、DPOAEが両側あるいは一侧が正常で、側頭骨CTで異常を認めなかった5症例のうち難聴遺伝子解析を行った4症例を対象とした。OTOF遺伝子解析はDPOAEが両側異常の難聴症例でも臨床的にはANが疑われた症例にも施行したが、他の症例では変異が確認されなかったため、今回の対象からは除外した。

方 法

聴力は、2-3ヶ月毎に、年齢・発達に応じてBOA、COR、遊戯聴力検査を実施して経過観察を行った。ABR、ASSR、DPOAEは診断時に実施し、必要に応じて再検査を施行した。

難聴遺伝子解析は、GJB2遺伝子解析、ミトコンドリア遺伝子解析を直接シーケンス法により実施し、病的変異を認めなかった場合、疑われる難聴遺伝子解析を行っている。今回はANが疑われる症例でありOTOF遺伝子解析を実施した。OTOF遺伝子に関しては全エクソンとエクソン近傍のイントロン領域を直接シーケンス法で解析した。

なお、遺伝子解析に関しては千葉県こども病院倫理委員会で審査、承認されており、事前に保護者にインフォームドコンセントを行い、文書により同意を得て行った。

結 果

対象とした4症例中3症例にOTOF遺伝子変異を認めた。各症例の概要を表1にまとめた。4症例とも他の合併奇形や高ビリルビン血症等のリスクファクターのない児であった。NHSを受けていた2症例のうち1例は両側パスであり、1例は一侧のみパスであった。4症例とも、DPOAEは初診時は両側あるいは一侧で正常であったためにANを疑ったが、両側正常であった2例は経過観察中に施行した再検査で両側異常に変化していた。

表1 対象症例

| 症例 | 性別 | 初診時年齢 | NHS | ABR (dBnHL) | DPOAE | 純音聴力検査 (dB) | OTOF遺伝子解析結果 |
|----|----|-------|-----------------|-----------------------|--------------|--------------|-------------|
| 1 | F | 1y10m | 両pass | 両105無反応 | 正常→異常 | 右110 左105 | 変異あり (2アレル) |
| 2 | F | 2y5m | 未 | 両105無反応 | 右正常 左一部正常 | 右115 左105 | 変異あり (1アレル) |
| 3 | M | 0y3m | 右refer 左pass | 両105無反応 | 右異常 左正常 | 40 (COR) | 変異あり (1アレル) |
| 4 | F | 1y7m | 未 | 右105無反応 左70 (I波のみ) | 正常→異常 | 右85 左108 | 変異なし |

OTOF遺伝子変異を認めた3症例について以下に提示する。

症例1：初診時1歳10カ月女児

生育歴、既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：NHS両側パス（検査方法は不明）。生後7カ月頃音への反応が悪いことに気づき近医を受診し、ABR両側無反応のため、人工内耳手術目的に某大学病院に紹介となった。ASSR検査は右60-70dB、左80-90dBで、中等度難聴の診断となり人工内耳適応とはならず補聴器装用開始となった。1歳10カ月の時点で聴覚管理目的に当院へ紹介となった。

初診時検査結果：CORは条件付けができなかった。ABR検査では両側105dBnHLでV波確認できずDPOAEは両側正常であった（図1）。

経過：補聴器装用、聾学校での療育を開始するが、補聴器常時装用に至るまで1年以上を要した。聴力検査は音への反応が不良であり、CORの閾値は安定しなかった。6歳時には純音聴力検査が可能となり検査上は補聴効果が見られているが、音声のみでの言語の聞き取り

は困難である（図2）。DPOAEは徐々に変化し、3歳7カ月の時点では2KHz以上の高音域のみが正常反応で低音域は異常となり、5歳2カ月以降は異常パターンとなっている。DPOAEはほぼ左右差なく同時に変化が見られた。OTOF遺伝子解析にて2アレルにミスセンス変異が確認された。

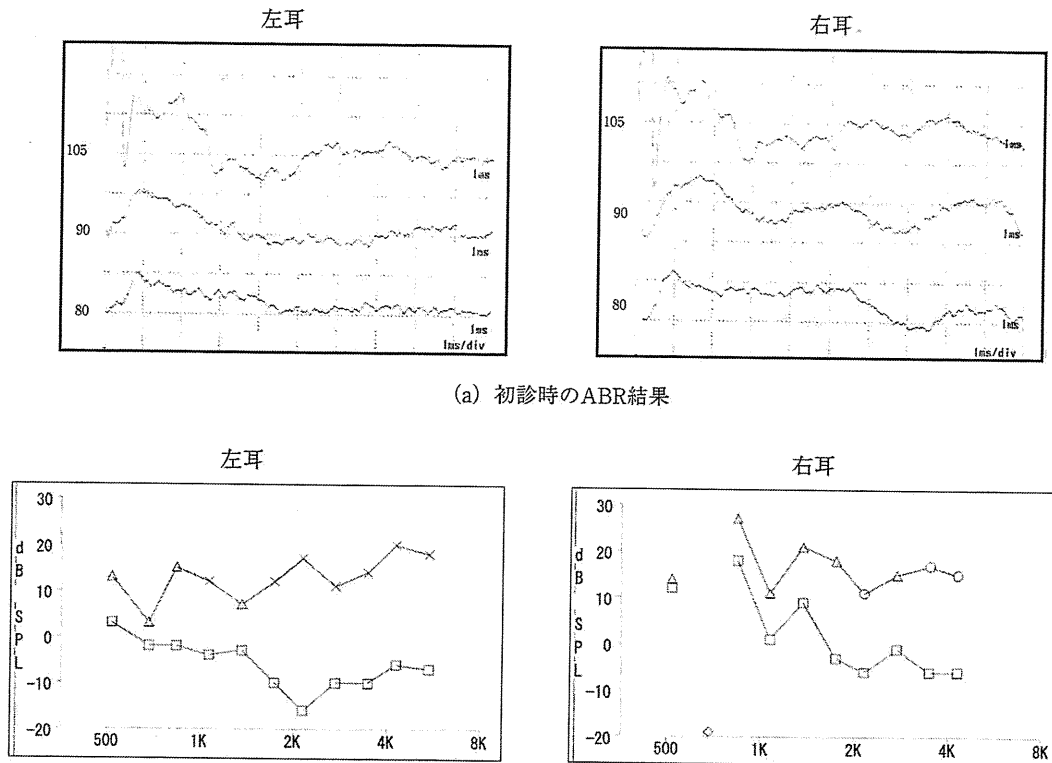
症例2：初診時2歳4カ月女児

生育歴、既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：NHSは上手くできないとのことで中止されていた。（詳細は不明）1歳半頃、音への反応の悪さと言葉の遅れに気づき、難聴の疑いにて当院を受診。初診時に有意語は見られなかった。

初診時検査結果：CORでは反応がほとんど確認できなかった。ABR検査では両側105dBnHLでV波確認できず、DPOAEは右正常、左は一部正常であった。

経過：補聴器装用でも補聴効果が見られず、CORの条件付けもなかなかできなかったが、5歳頃より遊戯聴力検査が可能となった（図3）。聴力検査上の装用閾値とは異なり音声の聞き取りは困難であった。OTOF遺



(a) 初診時のABR結果

(b) 初診時のDPOAE結果

図1 症例1の初診時検査結果

- (a) 初診時ABR検査結果：左右とも通常のI波より潜時の短い位置に波形が見られるが、I、V波は確認できなかった。
- (b) 初診時DPOAE検査結果：正常DPOAE。

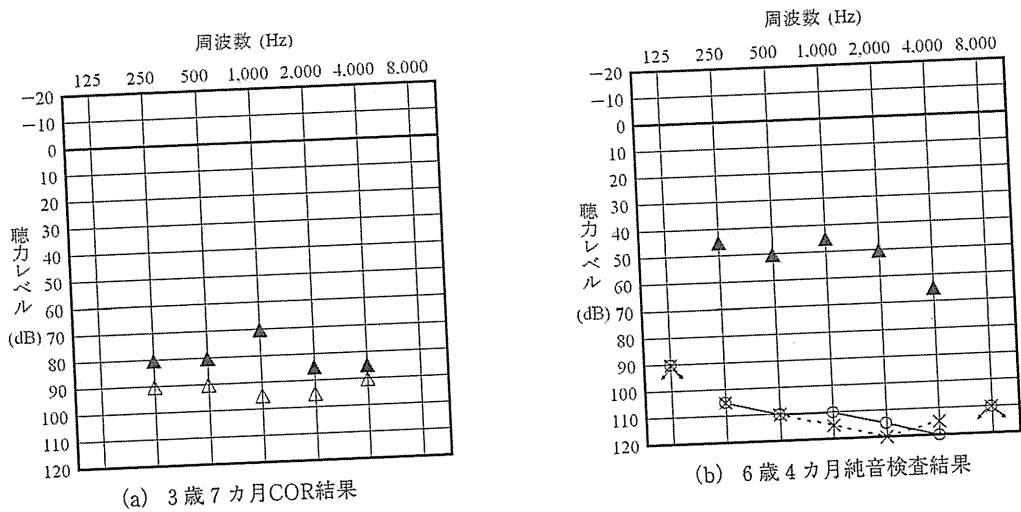


図2 症例1の聴力検査結果

- (a) 3歳7カ月時COR検査結果：音への反応はつきりせず、閾値も不安定。
- (b) 6歳4カ月時純音聴力検査結果：閾値安定するが、音声言語の聞き取りは極めて不良。

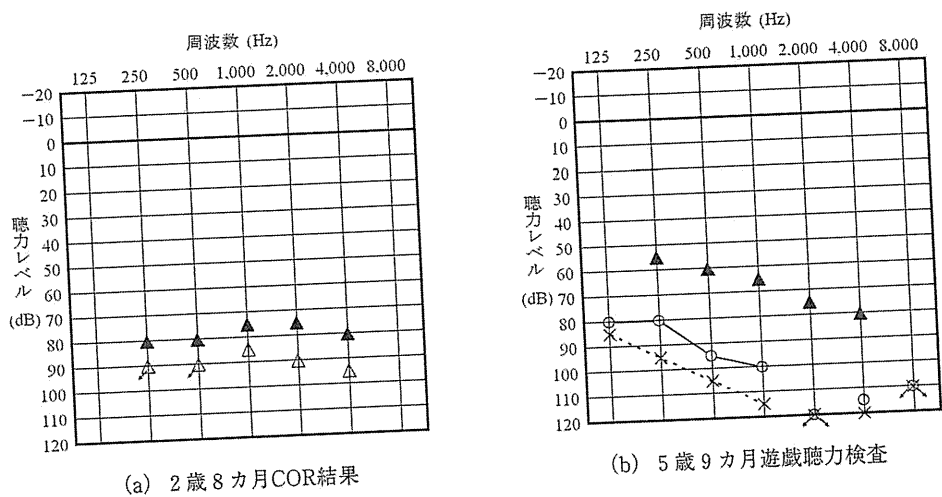


図3 症例2の聴力検査結果

- (a) 2歳8カ月時のCOR検査結果：初診時以降COR検査を反復したが、反応が一定せずに経過。
- (b) 5歳9カ月時の遊戯聴力検査結果。検査中、音への反応は確認できるが、日常生活での音声の聞き取りは困難。

伝子解析にて1アレルにミスセンス変異が確認された。現在補聴器を装着して聾学校通学中であるが、音声によるコミュニケーションは困難である。

症例3：初診時0歳3カ月男児

生育歴、既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：自動ABRによるNHSで右側要精査のため精査目的に当院を受診。

初診時検査所見：ABR検査では両側105dBnHLでV波確認できず、両側難聴の診断となる。DPOAEは右一部正常、左は正常で、ASSRでは右90dB、左110dB、CORは40-50dBと、各検査結果に乖離を認めた。図4は1歳7カ月時の聴力検査結果である。

経過：補聴器装着、療育を開始し、徐々に音声の模倣が出現した。現在2歳6カ月であり、同程度の聴力の他の難聴児と比較すると言語発達はゆっくりで構音は不明瞭な部分も多いが、日常生活は音声によるコミュニケーションが可能となってきた。OTOF遺伝子解析では1アレルにミスセンス変異が確認された。

考 察

ANの中にはいくつかの疾患が含まれており、2008年にNHS 2008 ConferenceからANSDという疾患概念に基づいて、本疾患の乳幼児に対するidentificationとmanagementについてのガイドラインが提唱された³⁾。

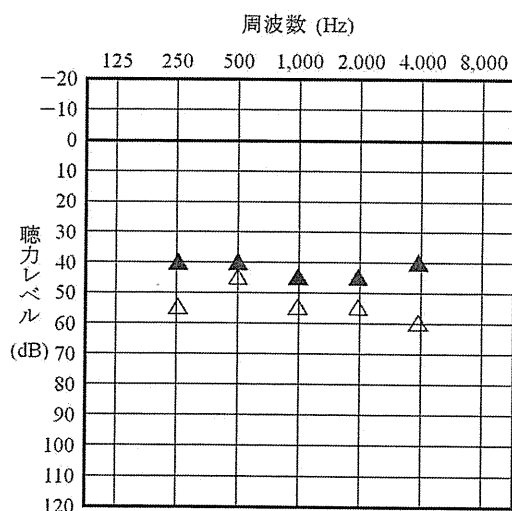


図4 症例3の1歳7カ月時のCOR検査結果

その中では、蝸牛外有毛細胞機能は正常で、聴神経の機能が異常であるものを ANSD と呼び、OAE または蝸電図が正常あるいはほぼ正常で、ABR が異常のものと定義している。しかし、各症例の経過は様々であり、補聴器や人工内耳が有効な例も報告されている⁶⁾が、語音明瞭度が極端に悪い例も多く、補聴器装用による通常の補聴、療育では効果が十分でないことが多いとされている。OTOF 遺伝子変異による難聴症例は、人工内耳の効果がたとえ報告されており^{4), 5)}、AN が疑われた症例では治療方法の選択のためにも遺伝子検査は有用であると考えられる。

OTOF 遺伝子は otoferlin 蛋白をコードする遺伝子で、非症候性難聴の劣性遺伝子であり、AN の原因遺伝子の1つである。Otoferlin は蝸牛、前庭、脳に分布し、内有毛細胞のシナプス小胞の膜融合と放出に関与していると考えられている⁷⁾。OTOF 遺伝子変異による難聴は、臨床的には先天性非症候性の高度難聴で外有毛細胞が正常であるため OAE は正常であり AN と診断される。OTOF 遺伝子変異が確認された症例では、その病態から蝸牛神経には異常がなく、補聴器の効果が得られなかった場合でも人工内耳の効果が期待できると考えられる。しかし、今回の症例3や泰地らの報告でも OTOF 遺伝子変異による難聴例でも補聴器の有効症例が報告されており⁶⁾、すべての OTOF 遺伝子変異難聴が人工内耳の適応ではないだろう。

Rodriguez-Ballesteros らは OTOF 遺伝子解析を行い、289 例の非症候性で原因不明の言語習得前難聴児中 15 例 (5.2%) に、また多施設研究では非症候性で明らかな原

因のない難聴 821 例中 31 例 (3.8%) に OTOF 遺伝子変異を確認している⁸⁾。人種による差はあるが、OTOF 遺伝子変異による難聴は、遺伝性難聴の中では、決して頻度の少ない疾患ではないと考えられている。

症例1は2アレルに OTOF 遺伝子変異が同定されたが、症例2、3は1アレルのみの OTOF 遺伝子変異であった。1アレルのみの変異では OTOF 遺伝子変異が難聴の原因とは断定はできないが、今回の3症例は、ABR の結果と DPOAE の結果に乖離があり、通常の内耳性難聴児の検査所見、臨床経過とは異なる点が多く臨床的には AN と診断できると考えている。2症例の難聴の説明としては、1) 今回の遺伝子解析方法では検出できないプロモーター領域の変異やスプライシングに影響を与えるイントロンの変異、あるいは大規模な欠失/重複がある可能性、2) OTOF 遺伝子産物である Otoferlin 蛋白と共同して作用する他の蛋白質の遺伝子に変異がある可能性、3) 症例で見つかった OTOF 遺伝子変異の他に難聴の原因があり、今回見つかった OTOF 遺伝子変異は偶然保因者であった可能性等が考えられる。しかし、症例2、3ともに臨床所見からは AN と診断されるため、何らかの OTOF 遺伝子変異が関与が強く疑われ、3) の可能性は低いと考えられた。

ABR が異常で OAE が正常である AN は、外有毛細胞機能は正常である難聴であり、内有毛細胞の異常、内有毛細胞と樹状突起のシナプスの異常、らせん神経節の異常、第 VIII 脳神経の異常、あるいはこれらの組み合わせ等が考えられる。OTOF 遺伝子変異による難聴の場合は、内有毛細胞のシナプス障害であるが、Rodriguez-Ballesteros らは OTOF 遺伝子変異が確認された難聴 41 例中 TEOAE 検査を施行した 34 例中 6 例は TEOAE が異常であったと報告している⁸⁾。OAE の消失に関しては、補聴器装用による外有毛細胞の障害などの環境要因や遺伝的要因が考えられているが、その機序は不明である。今回の症例でも、症例1では初診時に正常であった DPOAE が徐々に異常となっており、症例2も新生児期あるいは乳児期に検査していれば両側正常だった可能性があり、検査時に DPOAE が異常であり通常の内耳性難聴のパターンを示す症例の中にも当初は AN のパターンを示していた症例が隠れている可能性が示唆された。

難聴児のうち AN の比率は乳幼児では 10 - 15.4%、聾学校在籍中の小児では 1.6 - 4% と報告されている^{9), 10)}。乳幼児では高ビリルビン血症等一過性の AN が含まれているために頻度が高くなっている可能性と、経過中に OAE が消失するために AN と診断されない児が多くな

っているために、頻度に差が生じていると考えられる。

今回の症例は難聴診断当初、正確な聴力閾値の把握に苦慮した。ABR、ASSR、DPOAEに乖離を認めただけではなく、聴性行動上も通常の内耳性難聴児とは異なる経過であった。音への反応が極めて不明瞭であり、CORの条件付けが困難であった。症例1、2では遊戯聴力検査が可能になるまでの期間は、聴力検査時には集中できず、補聴器を装着しても日常生活上も音への反応は極めて不良であった。現在まで3症例には明らかな発達障害は確認されず、これは他の内耳性難聴児と異なるANの特徴であると推測された。ANでは、ASSRが実際の聴力に近い値を示すことも多いとの報告もある⁹⁾が今回の症例では一致しておらず、正確な聴力像は他覚的聴力検査所見と、日常生活の聴性行動の観察から総合的な評価が必要であると考えられた。

まとめ

臨床所見よりANが疑われた難聴児4症例でOTOT遺伝子解析を行い、3症例で変異を認めた。1症例は2アレルに、2症例は1アレルのみの変異が確認された。3症例とも、各検査所見に乖離を認めていたが、臨床経過はやや異なっていた。

NHSの普及により早期にANと診断される難聴児が増加すると考えられたが、臨床経過は様々であること、遺伝子解析が診断の一助となる可能性があること、診断時期によりANと診断されなかった難聴児の中にもANと診断される児と同様の臨床経過を取る児が含まれている可能性あることが示唆された。

本論文は平成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。また、要旨は第20回日本耳科学会学術講演会（松山市）において発表した。

参考文献

- 1) 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.* 1996; 25 (4): 233-238.
- 2) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al.: Auditory

- neuropathy. *Brain.* 1996 Jun; 119 (Pt 3): 741-753.
- 3) Hayes D: Guidelines for identification and management of infants and young children with auditory neuropathy spectrum disorder. 2008: pp.1-41.
- 4) Rodriguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martin Y, et al.: Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the Otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat.* 2003 Dec; 22 (6): 451-456.
- 5) 大原卓哉、泰地秀信、守本倫子、他: 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): 289-294, 2011.
- 6) 泰地秀信、守本倫子、松永達雄: Auditory neuropathy spectrum disorderの乳幼児例におけるASSR閾値. *Audiology Japan* 53 (1): 76-83, 2010.
- 7) Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, et al.: A mutation in OTOF, encoding Otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999 Apr; 21 (4): 363-369.
- 8) Rodriguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, et al.: A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the Otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat.* 2008 Jun; 29 (6): 823-831.
- 9) Kirkim G, Serbetcioglu B, Erdag TK, et al.: The frequency of auditory neuropathy detected by universal newborn hearing screening program. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Oct 72 (10): 1461-1469.
- 10) Sanyelbhaa Talaat H, Kabel AH, Samy H, et al.: Prevalence of auditory neuropathy (AN) among infants and young children with severe to profound hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Jul 73 (7): 937-939.

論文受付 23年5月25日
論文受理 23年10月15日

別刷請求先: 〒266-0007 千葉市緑区辺田町579-1
千葉県こども病院 耳鼻咽喉科 仲野 敦子

乳幼児難聴の聴覚医学的問題

「聴覚検査における問題点」

泰地秀信

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

要旨：新生児・乳幼児難聴の正確な評価および引き続いての治療・療育を求められる機会は増加しているが、乳幼児で聴力に関して得られる情報は限られており、難聴の有無および程度を確定することは必ずしも容易ではない。新生児聴覚スクリーニングは、OAEおよび自動ABRのいずれを用いた場合も高度難聴の検出という点では感度は100%近く、偽陰性はほとんどないものとされていたが、近年は偽陰性例の報告も散見される。DPOAEでの偽陰性例の多くが auditory neuropathy spectrum disorder である。ABRでの偽陰性例は低音障害型や高音障害型難聴など聴力型によるものが多い。また、偽陽性も対応によっては保護者に心理的負担を与えるため問題である。DPOAEでの聴覚スクリーニングでは5%程度の偽陽性がある。ABRについても中枢系の未成熟のために閾値上昇・波形分離不良がみられることがあり、ABRで高度難聴と判定されても発達とともに正常化する例がある。乳幼児では複数の聴力検査法を組み合わせることが必要である。

キーワード

乳幼児聴力検査, 聴性脳幹反応, 歪成分耳音響放射, 聴性定常反応, auditory neuropathy spectrum disorder

はじめに

乳幼児の聴覚検査については、行動聴力検査から他覚的聴力検査まで当誌に総説が掲載されている¹⁻⁴⁾。耳鼻咽喉科で新生児・乳幼児難聴の正確な評価および引き続いての治療・療育を求められる機会は増加しているが、この理由としては①全新生児に対する聴覚スクリーニングが普及してきたこと(現在6割以上の施設で実施)、②新生児・乳幼児期に聴力障害の有無を判定できる機器が開発されたこと、③乳児の言語音声獲得に関する研究などから、難聴児に対する早期支援の必要性がより明らかになってきたこと、④難聴児に対して補聴器や人工内耳などの聴覚活用を行うための機器が進歩してきたこと、があげられる。Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) の勧告⁵⁾では生後3ヵ月以内の難聴の確定診断が目標となっている。難聴が放置されると

発話能力と言語の理解力・表現力が遅れ、臨界期をこえると言語能力の遅れを取り戻すことは困難となる。難聴が疑われた場合はすみやかに精密検査を行うべきであるが、1歳未満では聴力に関して得られる情報は限られており、難聴の有無および程度を確定することは必ずしも容易ではない⁶⁾。耳鼻咽喉科は難聴疑いの児についてすみやかに診断を行うことが新生児科および産科から期待されているが、乳児期で聴力を確定できるとは限らないことを理解してもらう必要がある。一方、身体障害者福祉法では、乳幼児の認定においては「現時点で将来的に残存すると予想される障害の程度をもって認定する」となっているので、福祉法を利用した療育につなげるためには両側高度難聴があることを早期に明らかにしなければならない。乳幼児の聴覚検査は進歩してきたとはいえ限界もあることが近年指摘されるようになってきたので、自験例を示しながら問題点を整理

してみる。

問題点と症例呈示

1. 新生児聴覚スクリーニングおよび精密検査での偽陽性例

新生児聴覚スクリーニングでは、スクリーニングの性質上、偽陽性つまり聴力正常であるのに難聴と診断される例が生じるが、その場合は保護者の不安を一時的とはいえあおることになり、負の側面となっている。聴性脳幹反応 (ABR) などの精密検査での「グレーゾーン」はさらに対応が難しい。しかし、新生児聴覚スクリーニングおよび精密聴力検査にはそのようなデメリットを超える利点があると考えられており、広く世界中に普及している⁷⁾。

(1) 耳音響放射での偽陽性

国立成育医療研究センターでは開院時より全新生児に対する聴覚スクリーニングを行っていて、出生後7日以内に歪成分耳音響放射 (DPOAE) を施行し、要再検 (refer) の場合は原則同日に自動 ABR を施行するという方式 (2段階スクリーニング⁸⁾) を用いているが、DPOAE での聴覚スクリーニングでは5%程度の偽陽性がある⁹⁾。主な偽陽性の原因は、外耳道内の胎脂や中耳腔内に貯留した羊水であった。DPOAE は簡便で短時間に行えるが、耳垢栓

塞や著しい外耳道狭窄、中耳炎があると検出できないという点は注意が必要である¹⁰⁾。

(2) ABR などの検査におけるみかけ上の難聴

聴覚スクリーニング検査で refer となった場合、通常は ABR にて聴力閾値を調べるが、中枢系の未成熟のために ABR の閾値上昇・波形分離不良が起こることがあり (auditory immaturity), ABR で高度難聴と判定されても発達とともに正常化する例がある^{9,12)}。その場合、ほとんどが NICU 児またはダウン症などの発達障害を伴う例であり、MRI にて脳幹の髄鞘化不全が認められることがある。とくに NICU 児では7割弱 (68/101) が後に ABR 閾値が改善してくるため¹¹⁾、NICU 児やダウン症の児では ABR の結果は将来改善してくる可能性を考えて対応すべきである。図1に NICU 児で、生後2ヵ月のときは ABR の波形は不明瞭であったが、1歳時には正常化した例を示す。本例に中耳炎ではなく、乳児期の ABR 波形分離不良は脳幹の未熟性を示すものと考えられる。また ABR がクリック 105 dBnHL で無反応であっても正常化することがある。図2に1歳1ヵ月男児例の検査所見を示すが、ABR ではクリック 105dBnHL で両側無反応、DPOAE は正常で、初診時には auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD) と考えられた。本

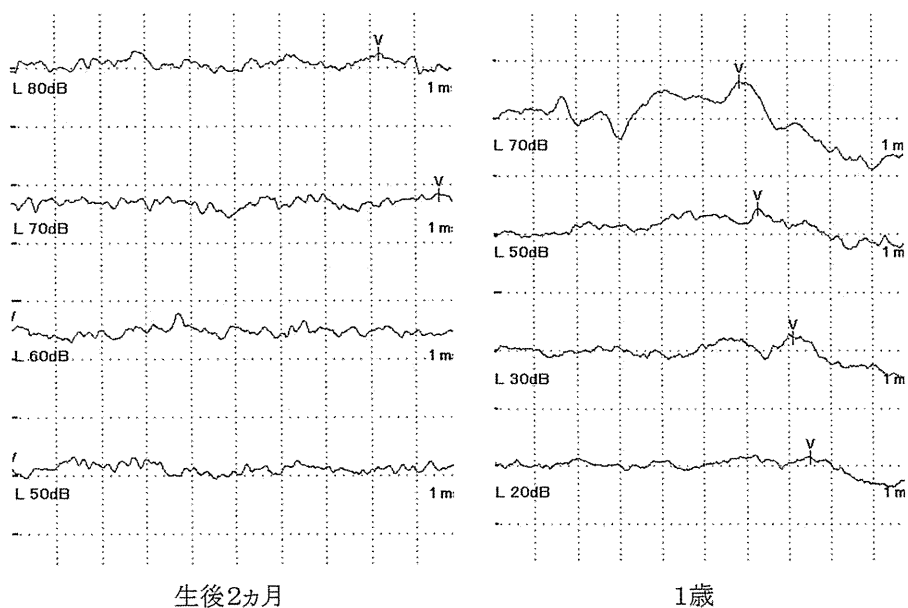


図1 NICU 児で ABR 異常を認めたが、後に正常化した症例の左 ABR 所見

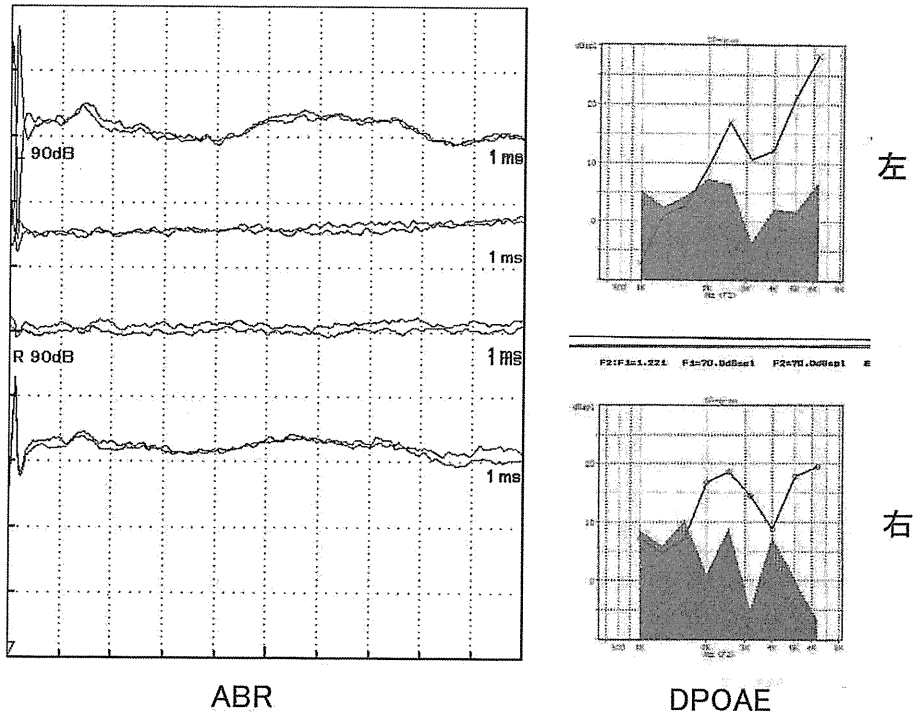


図2 1歳1ヵ月 男児。初診時はANSDと考えられた

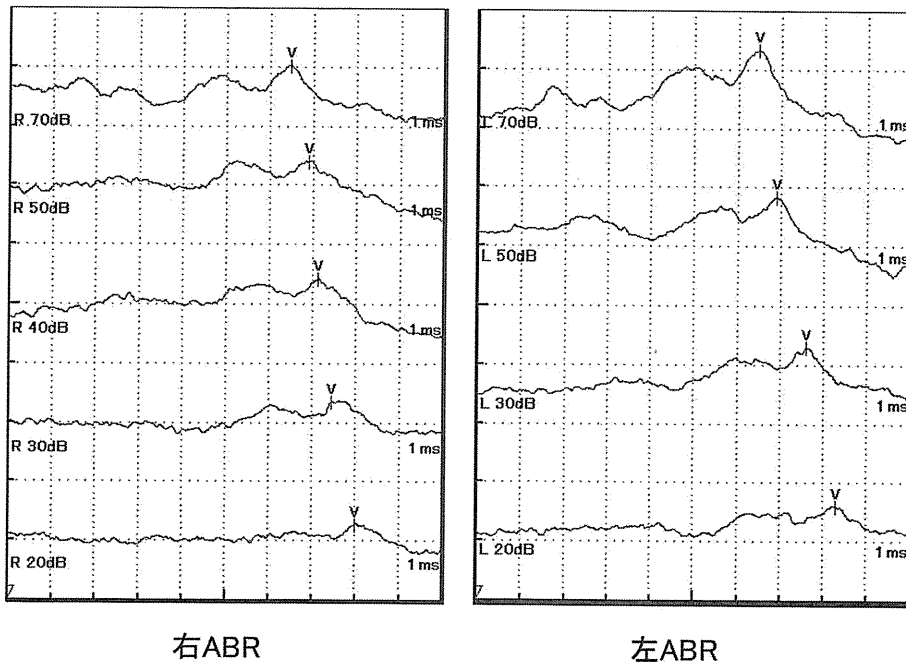


図3 図2の症例の6ヵ月後のABR所見
 閾値は20dBnHLとなった

例は代謝性疾患を合併していた。その後、6ヵ月後にABRを再検したところ(図3)、両耳とも閾値は20dBnHLであった。本例も図1の例と同様に初診時は auditory immaturity であったものと考えられ

る。

また図4に月齢6ヵ月ダウン症児のABRとDPOAEの所見を示す。本例はABRで閾値上昇・V波潜時延長が認められたが、DPOAEは正常であ

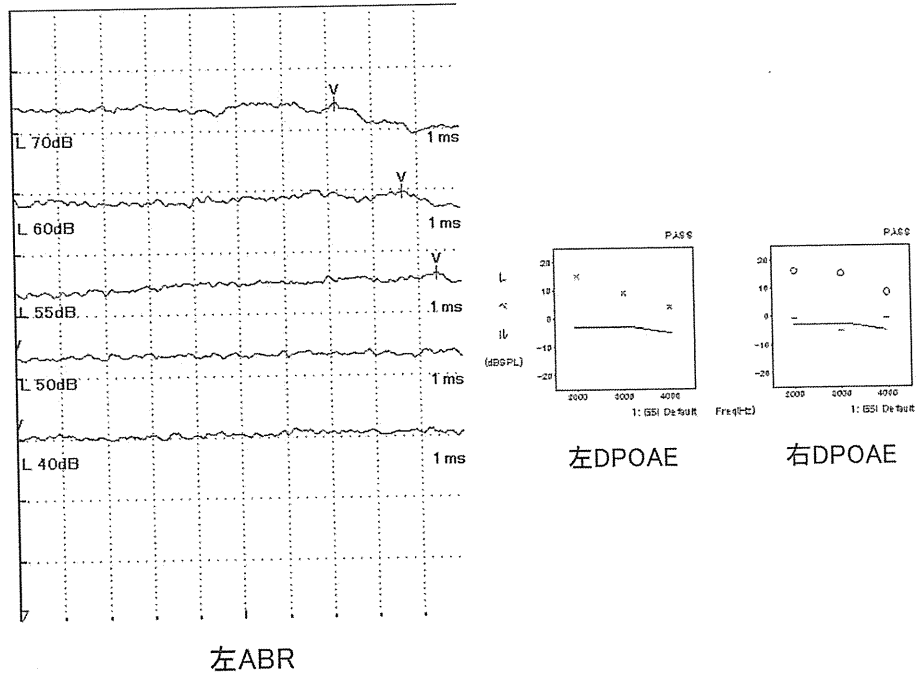


図4 月齢6ヶ月 ダウン症女児の ABR と DPOAE

った。本例はその後1歳時(図5)にはABRの閾値・潜時とも改善がみられた。これは脳幹の髄鞘化の遅れが発達により正常化してきたものと推測される。なお、乳児で図4のようなABR所見がみられた場合はV波潜時が10msec以上となっていることを考え解析時間を20msecまでとるべきである。

聴性定常反応(ASSR)は250Hz~4kHzの聴力を周波数別に推定し、また125dBHLまでの刺激音が呈示できるためABRでは困難であった重度難聴の程度の評価が行えるなどの利点があるが、ときに他の検査との乖離がみられることがある。図6に3歳男児で、CORにて高音域聴力低下が疑われた例のASSR検査の所見を示す。ABRおよび80-Hz ASSR検査を行ったところ、クリック音によるABRの閾値は両側とも70dBnHLで、ASSRでも70dBHL以上の高度難聴が推定された。しかし本例の日常生活での音反応は良く、言語発達も良好なため保護者の希望で経過をみた。5歳時に行った純音聴力検査の結果を図7に示す。両耳の高音域聴力低下が認められるが、右の250~1000Hzの聴力は30dB以内である。補聴器の適応とも考えられたが言語や生活面で問題がないためフォローとしている。

以上のように他覚的検査法には限界があり、乳幼

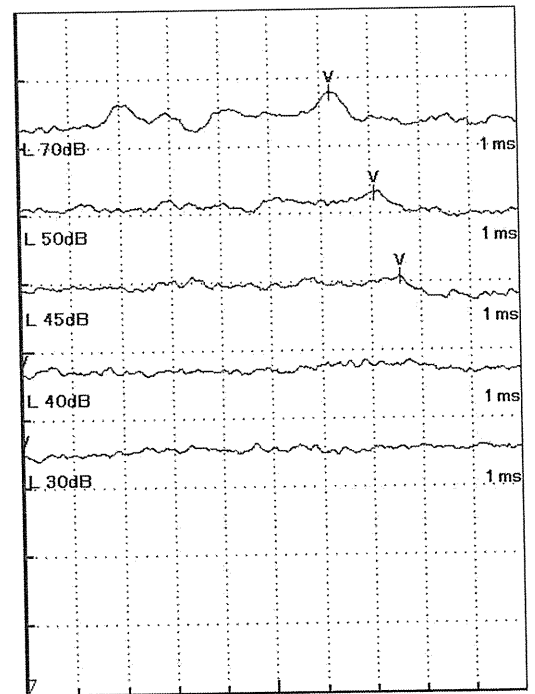


図5 図4の症例の6ヵ月後の左ABR ABRの閾値・潜時とも改善している。

児の精密聴力検査ではOAE・ABRなどの他覚的聴力検査と条件詮索反応聴力検査(COR)などの行動聴力検査を組み合わせることが原則である。ただし行動反応による聴力検査にも限界があり、重