

- [5] L. Huang, K. Kaga, K. Hashimoto, Progressive hearing loss in an infant in a neonatal intensive care unit as revealed by auditory evoked brainstem responses, *Auris Nasus Larynx* 29 (2002) 187–190.
- [6] H. Hosford-Dunn, F.B. Simmons, J. Winzelberg, M. Petroff, Delayed onset hearing loss in a two-year old, *Ear Hear.* 7 (1986) 78–82.
- [7] N. Kawashiro, N. Tsuchihashi, K. Koga, T. Kawano, Y. Itoh, Delayed post-neonatal intensive care unit hearing disturbance, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 34 (1996) 35–43.
- [8] K.R. White, B.R. Vohr, T.R. Behrens, Universal newborn hearing screening using transient evoked otoacoustic emissions: results of the Rhode Island Hearing Assessment Project, *Semin. Hear.* 14 (1993) 18–29.
- [9] K. Rais-Bahrami, M. Majd, E. Veszelovszky, B.L. Short, Use of furosemide and hearing loss in neonatal intensive care survivors, *Am. J. Perinatol.* 21 (2004) 329–332.
- [10] B.J. Fligor, M.W. Neault, C.H. Mullen, H.A. Feldman, D.T. Jones, Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy, *Pediatrics* 115 (2005) 1519–1528.
- [11] S. Yoshikawa, K. Ikeda, T. Kudo, T. Kobayashi, The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss, *Auris Nasus Larynx* 31 (2004) 361–368.
- [12] P. Sleifer, S.S. da Costa, P.L. Coser, M.Z. Goldani, C. Dornelles, K. Weiss, Auditory brainstem response in premature and full-term children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 71 (2007) 1449–1456.
- [13] C.M. Robertson, T.M. Howarth, D.L. Bork, I.A. Dinu, Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study, *Pediatrics* 123 (2009) e797–e807.
- [14] P.J. Yoon, M. Price, K. Gallagher, B.E. Fleisher, A.H. Messner, The need for long-term audiologic follow-up of neonatal intensive care unit (NICU) graduates, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 67 (2003) 353–357.
- [15] Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs, *Pediatrics* 120 (2007) 898–921.
- [16] L.A. Van Riper, P.R. Kileny, ABR hearing screening for high-risk infants, *Am. J. Otol.* 20 (1999) 516–521.
- [17] S. Korres, T.P. Nikolopoulos, V. Komkotou, D. Balatsouras, D. Kandiloros, D. Constantinou, et al., Newborn hearing screening: effectiveness, importance of high-risk factors, and characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery, *Otol. Neurotol.* 26 (2005) 1186–1190.

# Auditory neuropathy spectrum disorder の 乳幼児例における ASSR 閾値

泰地秀信<sup>1)</sup>, 守本倫子<sup>1)</sup>, 松永達雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立成育医療センター耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>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 は2008年の国際会議から ANSD と呼称されており, 今回はその定義に従って診断された ANSD の乳幼児9例について検討した。後に ABR が正常化していくようなみかけ上の難聴例 (auditory immaturity) は除外した。経過をみていくうちに DPOAE が消失した5例は ANSD とみなした。ASSR の閾値にはかなり大きなばらつきがあり, ANSD の病態が多彩であることが推定された。良聴耳の ASSR 閾値と COR 閾値を比較したところ, 500~4000Hz では有意な相関が認められた。ANSD の場合も補聴器装用効果を ASSR でとらえることができ, 推測された利得は平均でみて COR との差は 10dB 以下であった。3例は ASSR の3分法平均の閾値が 70dBHL 未満で, その場合 COR の平均閾値も 88dBHL 以下と他症例より良好であったが, これらはすべて基礎疾患を伴っていた。ASSR および COR 閾値が 100dBHL 以上の重度難聴の例のうち2例に *OTOF* 遺伝子変異が認められた。ASSR は ANSD で行動聴力検査が不確実な場合に聴力および補聴器装用効果を評価する方法になりうるものと考えられた。

## —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

## はじめに

Auditory neuropathy 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, 聴力に比し語音聴取力が低いことが特徴とされているが, その臨床像はさまざまであり, 2008年に公表されたガイドラインでは auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD と略) と呼称されることになった<sup>1)</sup>。ANSD については補聴器の効果あるいは人工内耳手術の適応などまだ意見の一致がみられていない点が多いため, 今回は ANSD の乳幼児例について ASSR 検査を行い, 他の所見と対比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月に国立成育医療センター耳鼻咽喉科を受診した新生児・乳幼児で, DPOAE の反応が両側正常かつ ABR 閾値が両側 80 dBnHL 以上で ANSD として扱った症例のうち, 当院で療育・聴覚管理を行うことになった9例に ASSR 検査を行った。NICU 児では中枢系の未成熟のために ABR の閾値上昇・波形分離不良がみられることがあり, ANSD と診断されても ABR が発達とともに正常化することがある。Berg らの報告<sup>2)</sup> では NICU 児の24%に ANSD がみられているが, 我々の検討<sup>3)</sup> では NICU 児で ABR 閾値上昇がみられた場合, 19%は1歳時に 20dB 以上閾値が改善している。今回はそのような例は除外するために, 1

歳を過ぎても ABR 閾値が改善しないもの、あるいは初回の ABR 検査が1歳以上で行われたものを対象とした。また OAE が初期に正常でその後に消失した場合は ANSD に含めるとされているので<sup>1)</sup>、経過をみていくうちに DPOAE が消失した例も対象に含めた。ANSD の診断には MRI にて蝸牛神経欠損を除外する必要があるものとされているが<sup>2)</sup>、MRI または CT にて蝸牛神経欠損と考えられた例は除外した。なお、今回の検討例では9例中7例に MRI または CT を行っている。

ABR は日本光電 MEB-2204 (Neuropack) により測定した。鎮静下に検査を行い、刺激にはクリック音を用いて 10dB ステップで閾値を求めた。DPOAE は OAE analyzer ER-32 (Grason-Stadler 社製) または ILO292 (Otodynamics 社製) を用いて記録した。DPOAE の刺激音圧は L1=65dB SPL, L2=55dB SPL で、また測定条件は OAE analyzer および ILO 292 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周波数 (1~6kHz) のうち8周波数以上がノイズレベルより 5dB 以上高いものを DPOAE 正常とした。対象者の概略を表1に示すが、月齢は平均7.7ヶ月 ( $\pm 8.1$  SD, SD は標準偏差)、性別は男児5例、女児4例であった。基礎疾患として、9例のうち6例に難聴のリスクファクターが認められた。ABR 閾値は7例がクリック 105 dBnHL で両側無反応で、1例が両側 90dBnHL、1例が右 80dBnHL、左 100dBnHL であった。

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

dB HL でも測定を行った。

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

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

## 結 果

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

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

表1 症例の概略

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

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

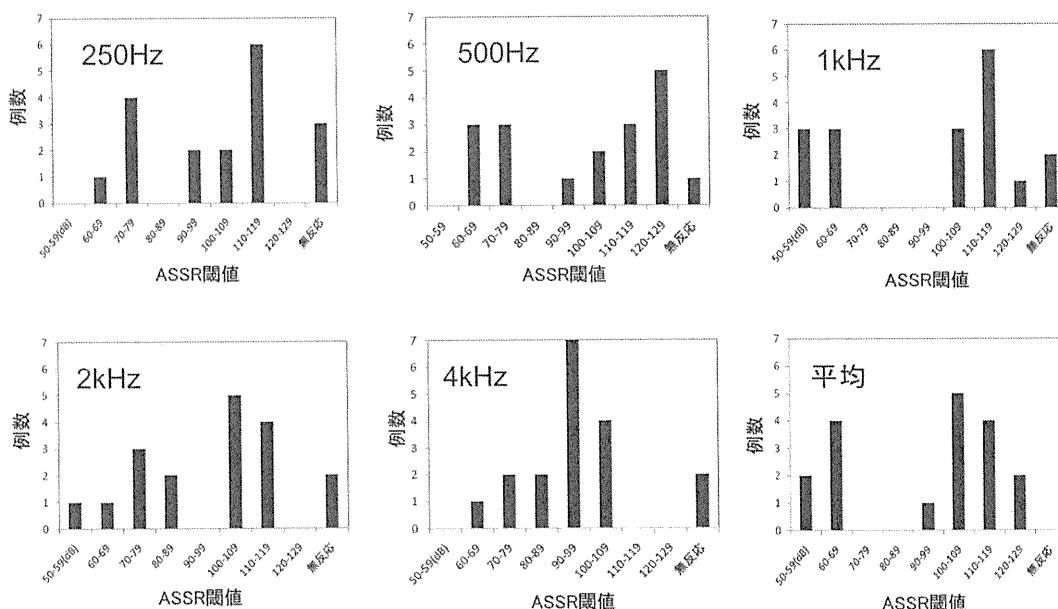


図1 周波数別にみた裸耳でのASSR 閾値の分布 (9例18耳)

ばらつきが大きく, 3例6耳の閾値は平均が70dBHL未満である

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

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

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

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

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

考 察

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

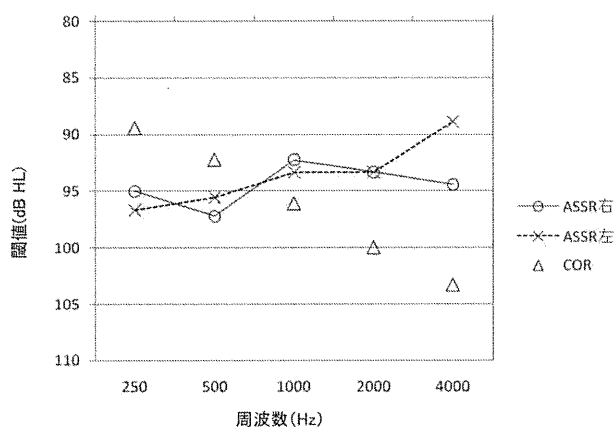


図2 裸耳での ASSR 閾値および COR 閾値の平均。COR の平均値は高音漸減型となった。

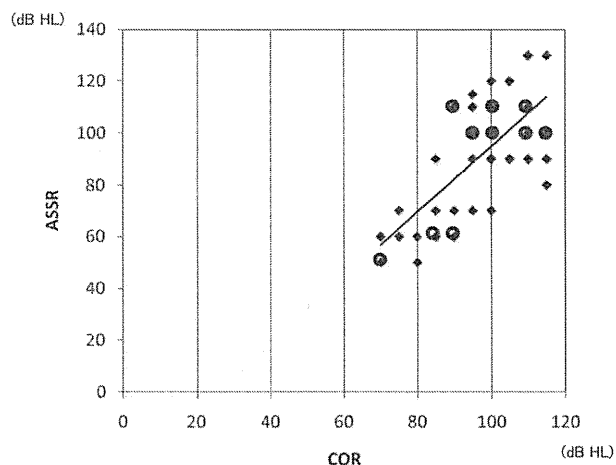


図3 ASSR 閾値と COR 閾値の比較。全データの分布を示す。図中に回帰直線を記した。複数のデータのデータが重なる点は●を重ねて示した。

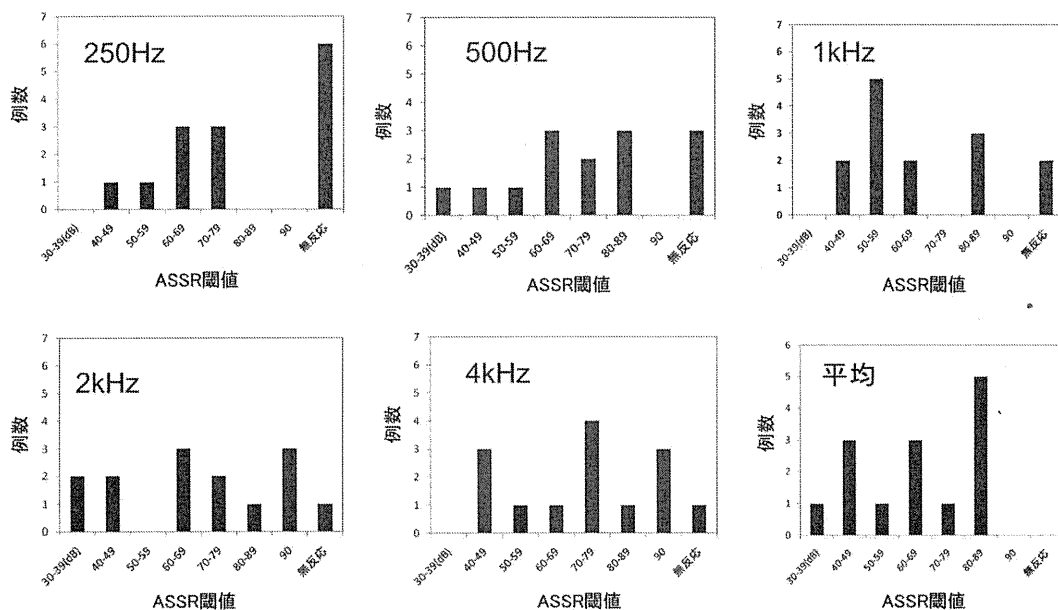


図4 周波数別にみた補聴器での ASSR 閾値の分布（7例14耳）。裸耳と同様に症例ごとのばらつきが大きい。

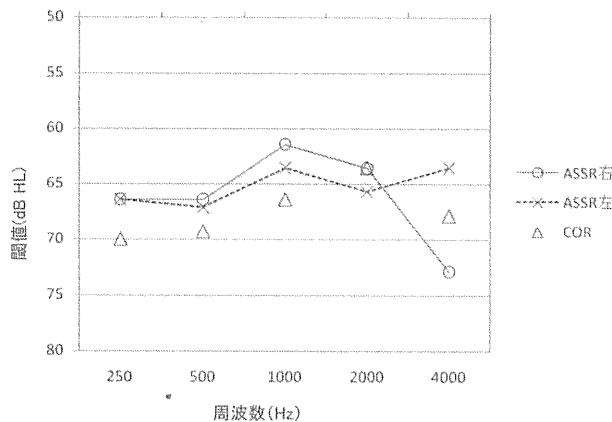


図5 補聴耳での ASSR 閾値および COR 閾値の平均  
平均では ASSR と COR の閾値にあまり差はみられない。

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

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

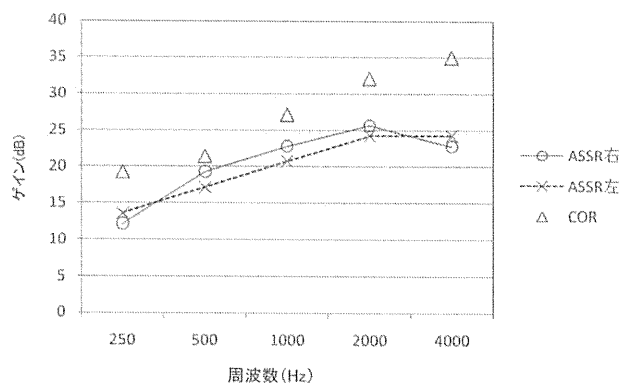


図6 ASSR 閾値および COR 閾値から推定された補聴器の利得の平均  
推定される利得は COR の方が ASSR よりやや大きい。

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

ANSD では ABR や ASSR で聴覚閾値を測定することは困難とされている<sup>1)</sup>。今回は ANSD 例に Audera を用い ASSR 測定を行ったが、図1に示すように閾値にはかなり大きなばらつきがあり、ASSR からも ANSD の病態が多彩であることが推定された。80-Hz ASSR の起源も ABR と同様に脳幹と考えられているが、その機序は異なるものと推定されており<sup>8,9)</sup>、そのため ABR 無反応例で ASSR 閾値がさまざまとなったものと思われる。ASSR は ABR と異なり活動電位の同期を必要としないので<sup>10)</sup>、ANSD で ASSR が検出されることは十分あり得る<sup>8)</sup>。左右別の ASSR 閾値および COR 閾値の平均を比較したところ（図2）、COR は ASSR に比べて低音域では閾値が低く、高音域では閾値が高い傾向があった。250Hz, 500Hz で ASSR の閾値が比較的高いのは他の感音難聴例でも同じ<sup>8)</sup>であり、ASSR は位相の同期性の有無を確率的に判定するので周期の長い低音域では検出しにくいと考えられる。青柳は500Hz 以下で 80-Hz ASSR の閾値と聴力レベルとの相関が低くなる理由として聴覚フィルタを想定している<sup>9)</sup>。高音域で COR と ASSR が異なる理由

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

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

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

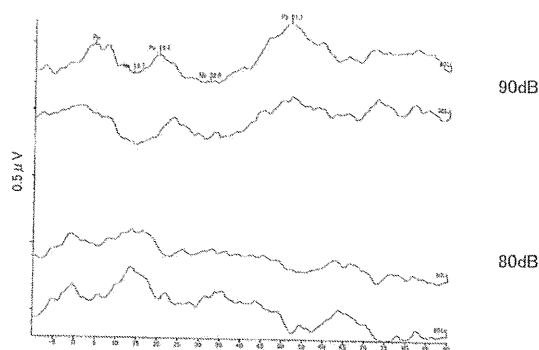


図7 ANSD 例における CAEP 検査の測定例  
1000Hz, 左耳での測定例で、90dBで明瞭に反応 (MLR) が認められる。

COR 平均閾値が高いためである。なお、ANSD では補聴器装用により静かなところでの语音の聞き取りは改善するが、雑音下での聞き取りは困難とされており<sup>11)</sup>、今回示された補聴効果よりも言語獲得のための補聴器の有効性は低くなることが予想される。ANSD での人工内耳の効果は他の重度感音難聴と変わらないので<sup>7)</sup>、補聴器の効果が十分でない ANSD では人工内耳が検討されるべきであるが、前述した auditory immaturity（一過性の ANSD）の可能性を考え手術適応の決定には行動聴力検査を含めた十分な聴力評価が必要である。

なお ANSD において ABR 検査を行うときには極性を変えたクリック音（rarefaction, condensation）を用いることが推奨されているが<sup>1)</sup>、今回は alternating click で検査を行った。また、ANSD において行動聴力検査の結果が不確かなときは皮質誘発反応（Cortical auditory evoked potentials: CAEPs）が有用であるとされており<sup>1)</sup>、我々も3例に Audera を用いて CAEPs の測定を行った。結果の例を図7に示すが、測定した3例はすべて発語のみられない例であったにもかかわらず CAEPs は反応があり、本検査の意義は今後の課題である。ANSD では *OTOF*, *PMP22*, *MPZ*, *NDG1* などの遺伝子変異が報告されているが<sup>11)</sup>、今回の症例では2例に *OTOF* 遺伝子変異が認められた。*OTOF* 遺伝子変異のみられた2例は ASSR および COR の平均閾値がいずれも100dBHL以上の重度難聴であり、補聴器装用効果も少ないため1例は人工内耳手術を行った。

## ま と め

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

(本研究は厚生労働省 成育医療研究委託費 (17 公一3) 「新生児・乳幼児難聴の診断および療育に関する研究 (主任研究者: 泰地秀信)」および平成 21年度厚生労働科学研究 感覚器障害研究事業「日本人小児難聴における Auditory Neuropathy の診療指針の確立 (主任研究者: 松永達雄)」による研究成果である)

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

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

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

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

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

## 文 献

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



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

(原稿受付 平成21. 11. 25)

---

別冊請求先: 〒157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター耳鼻咽喉科

泰地 秀信

**Reprint request:**

Hidenobu Taiji

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

# 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<sup>1,2)</sup>. 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 は脳幹聴覚路の電気的反応を

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

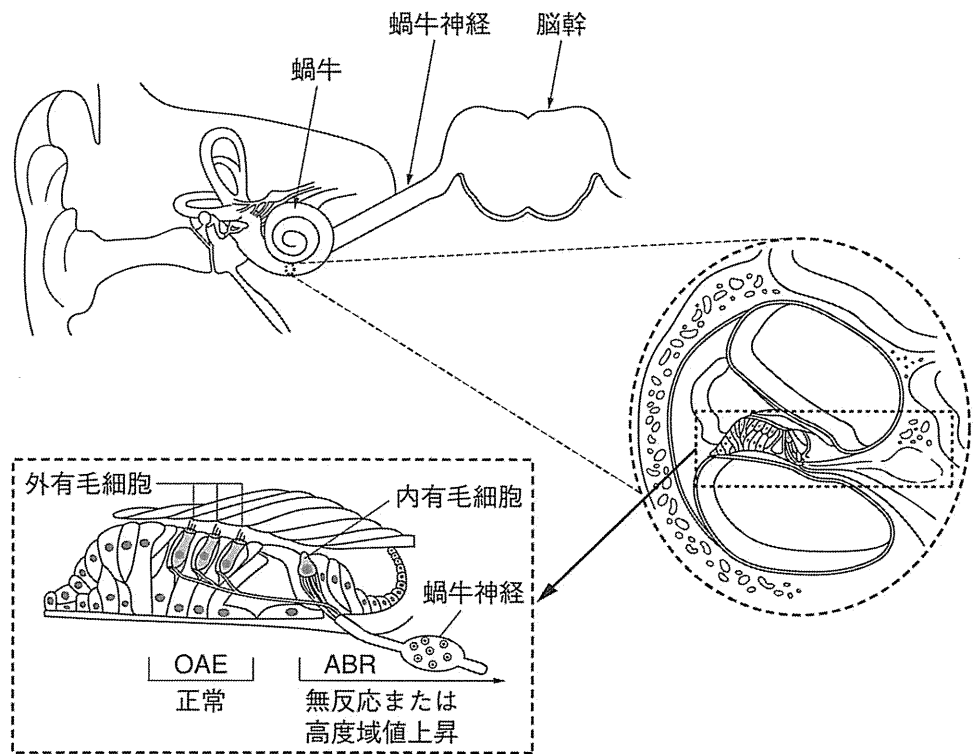


図 1 聴覚検査による AN の診断と障害部位

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

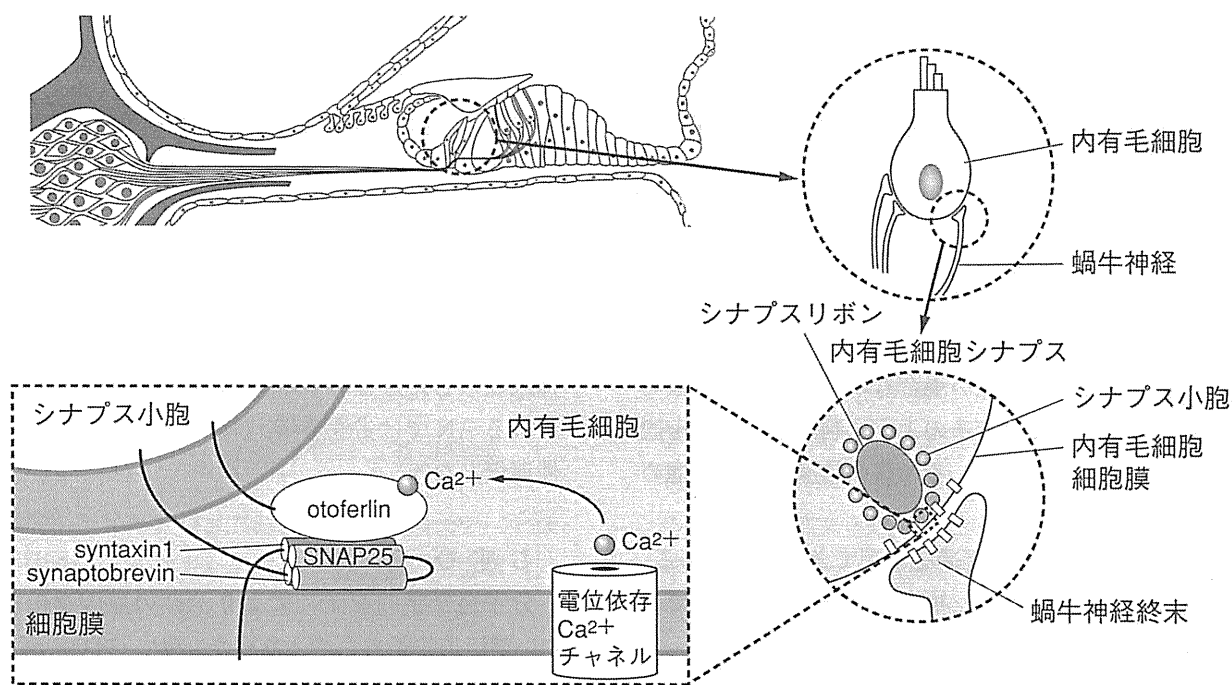


図2 otoferlinの分子機能

otoferlinは内毛細胞シナプスにおいてCa<sup>2+</sup>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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、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<sup>5,6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。蝸牛のotoferlinは48エクソンより構成され、Ca<sup>2+</sup>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毛細胞の基底部に局在し、C2領域がCa<sup>2+</sup>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<sup>9)</sup>(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 は内有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<sup>10)</sup>。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<sup>1)</sup>, 泰地秀信<sup>1)</sup>, 守本倫子<sup>1)</sup>, 本村朋子<sup>1)</sup>, 松永達雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>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<sup>1)</sup> が Auditory nerve disease, Starr ら<sup>2)</sup> 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>, PVJK 遺伝子変異<sup>5)</sup> 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<sup>6)</sup> 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。

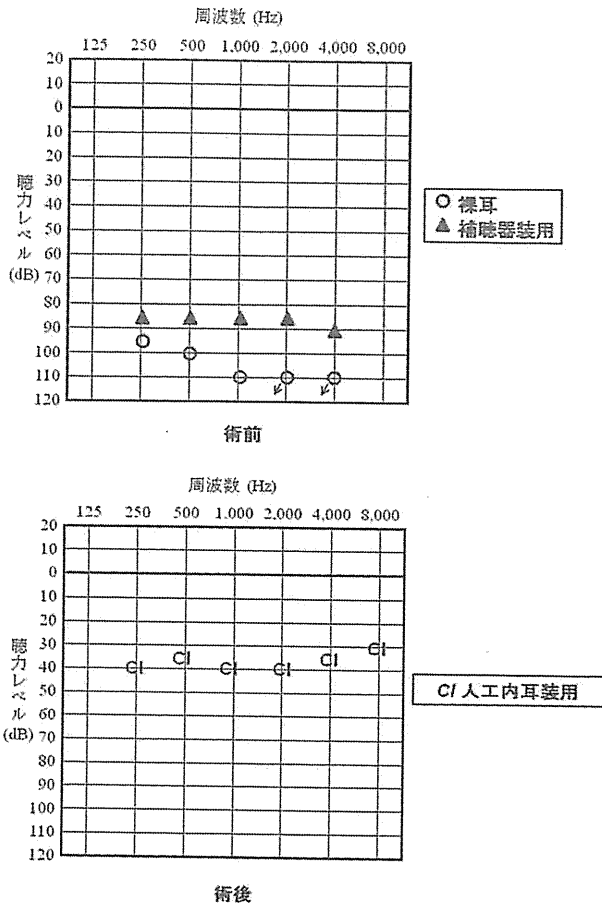
なお, *OTOF* 遺伝子変異について検討したが, 同定方法は現在他誌に投稿中である。

## 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

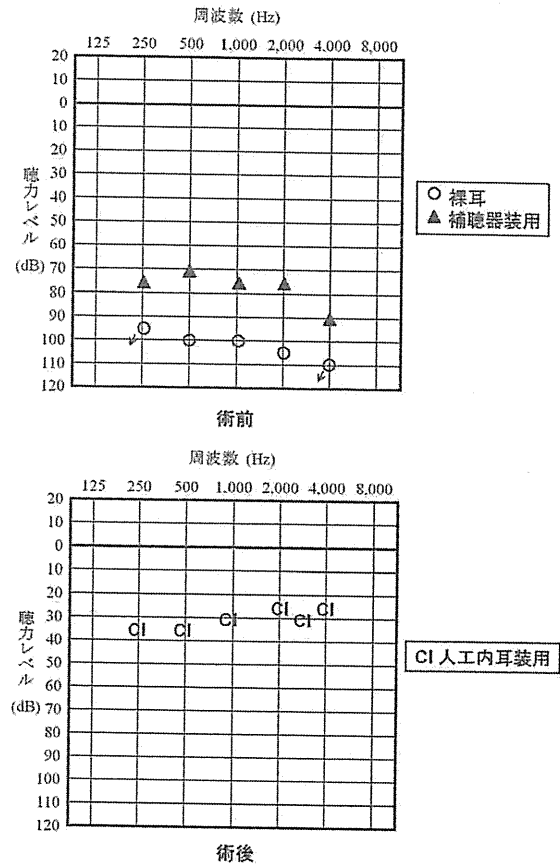
表 1

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-MAIS0点であった。2歳11カ月で左人工内耳埋込術を施

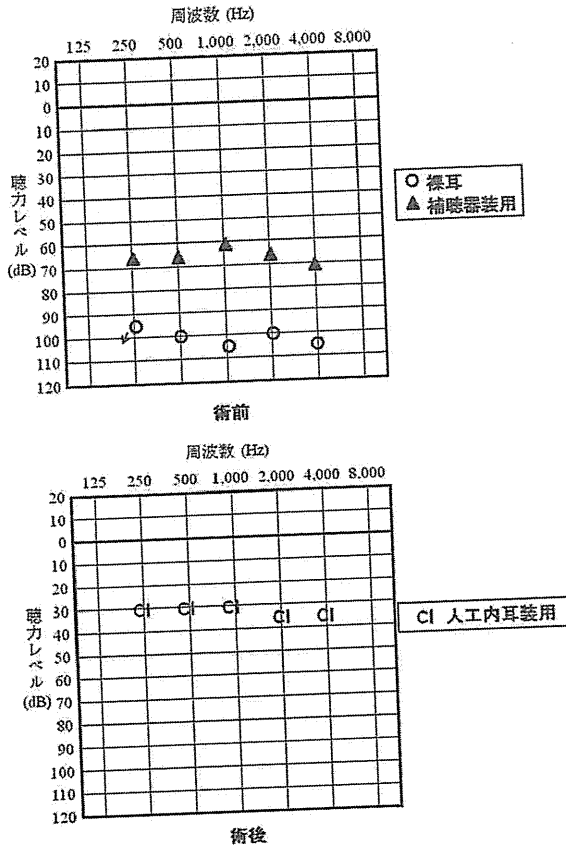
行し(メドエル社PULSAR, 電極は全て挿入), 神経反応テレメトリーは良好に測定された。術後の音反応は良好であり, 術後8カ月の人工内耳装用下の遊戯聴力検査閾値は左30dBHL, IT-MAIS28点, 音声理解言語102語, 音声表出語彙61語となった(図2)。

### 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 63 dB 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路にも異常を認めず, 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<sup>2,7,8)</sup>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<sup>9)10)</sup>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<sup>11-14)</sup>されている。Snallop ら<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>, Buss ら<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>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, 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<sup>15)16)</sup>。OTOF 遺伝子は内毛細胞に発現されている Otofelin 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 ohara<sup>1)</sup>, Hidenobu Tajiri<sup>1)</sup>, Noriko Morimoto<sup>1)</sup>, Tomoko Honmura<sup>1)</sup>, Tatsuo Matsunaga<sup>2)</sup>

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

<sup>2)</sup>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 case 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, Boon 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

## 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<sup>1-4)</sup>。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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>。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