

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カ月のときは 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。本例に中耳炎などはなく、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

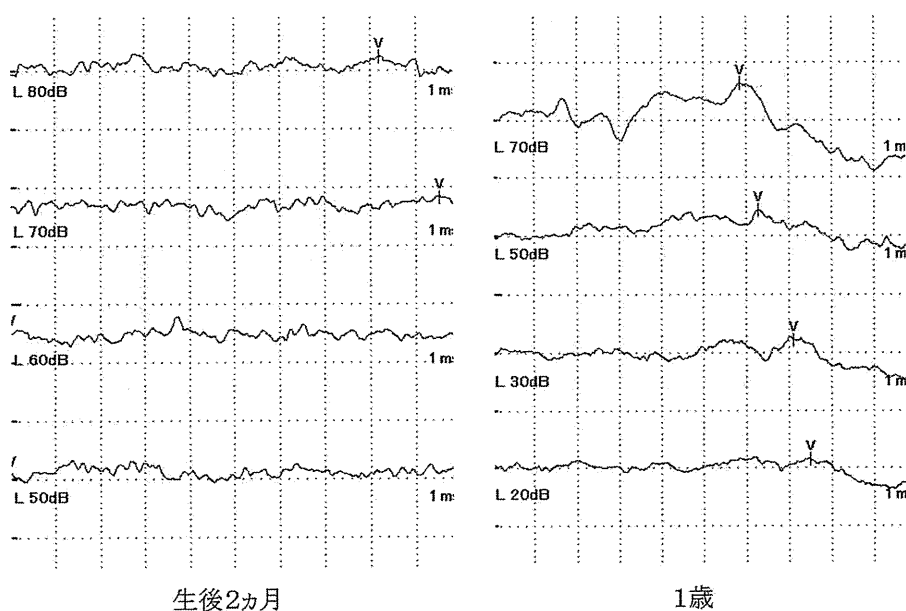


図1 NICU 児で ABR 異常を認めたが、後に正常化した症例の左 ABR 所見

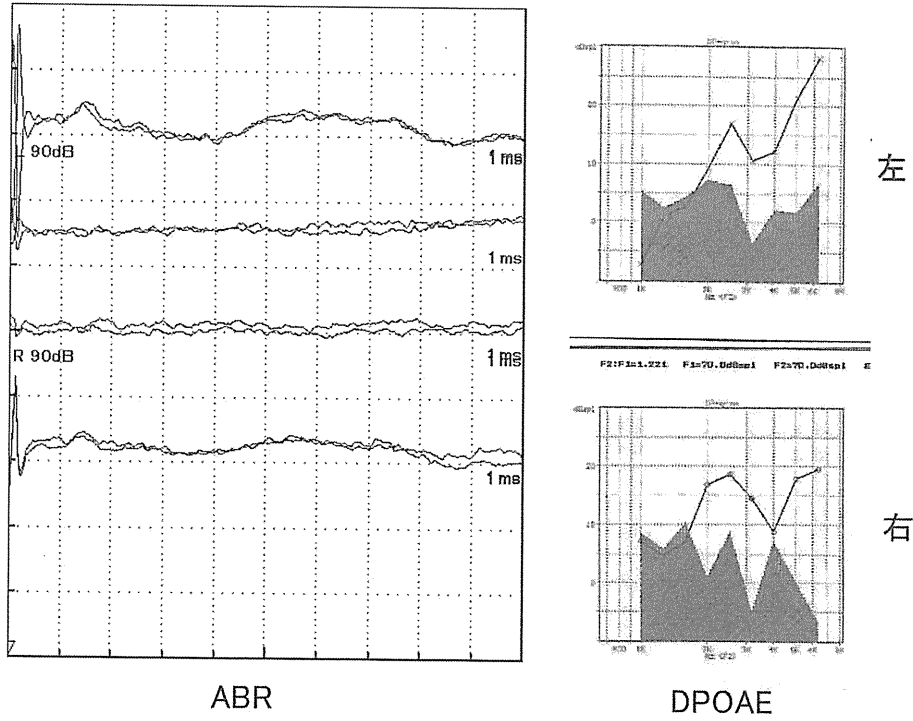


図2 1歳1ヵ月 男児。初診時は ANSD と考えられた

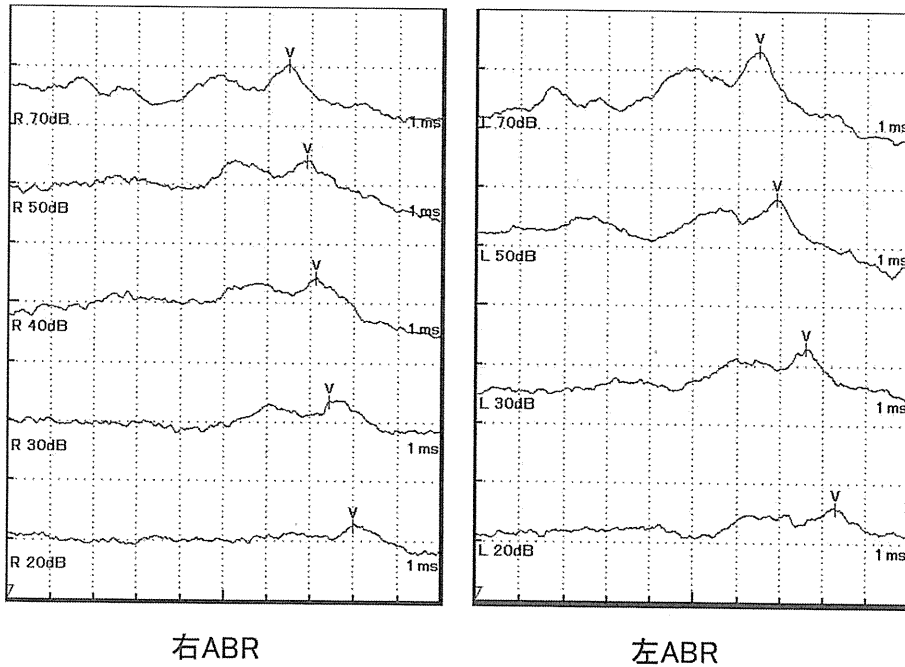


図3 図2の症例の6ヵ月後の ABR 所見
閾値は 20dBnHL となった

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

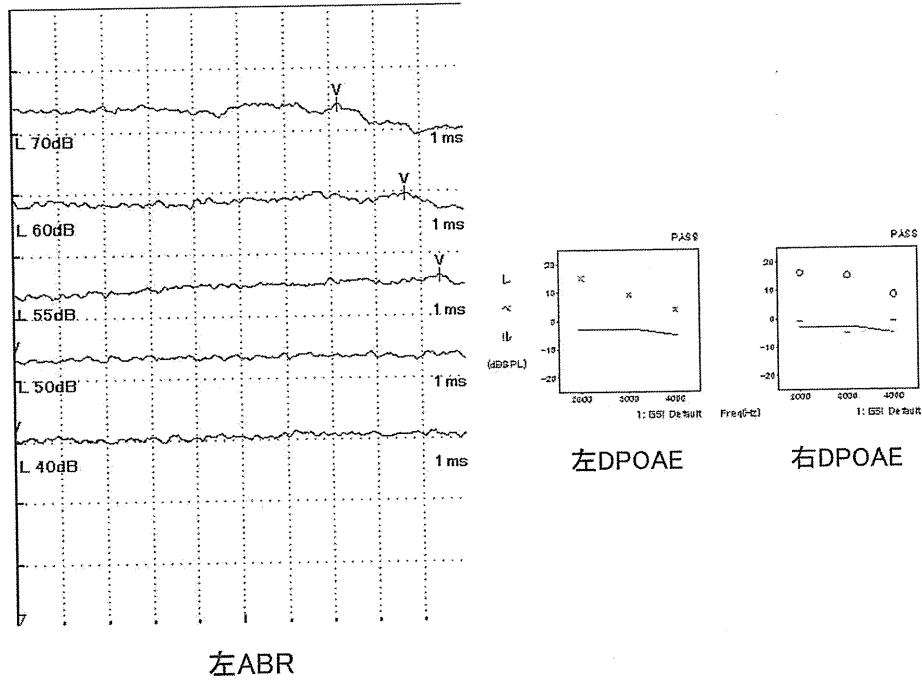


図4 月齢6ヶ月 ダウン症女児のABRとDPOAE

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

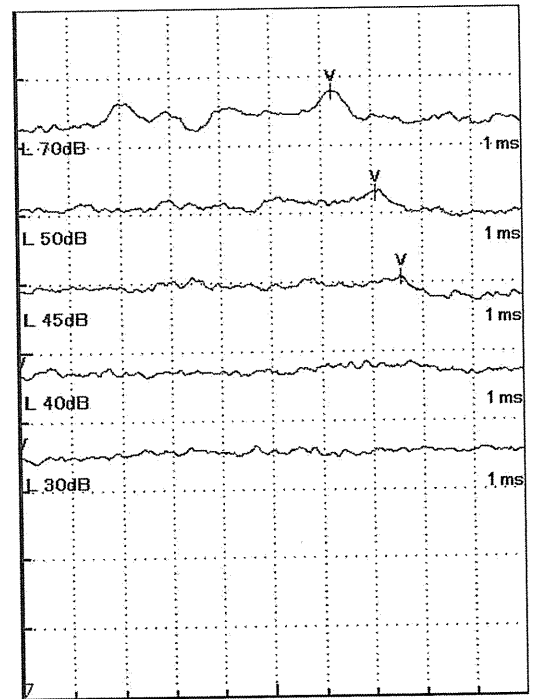


図5 図4の症例の6ヵ月後の左ABR ABRの閾値・潜時とも改善している。

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行うことが原則である。ただし行動反応による聴力検査にも限界があり、重

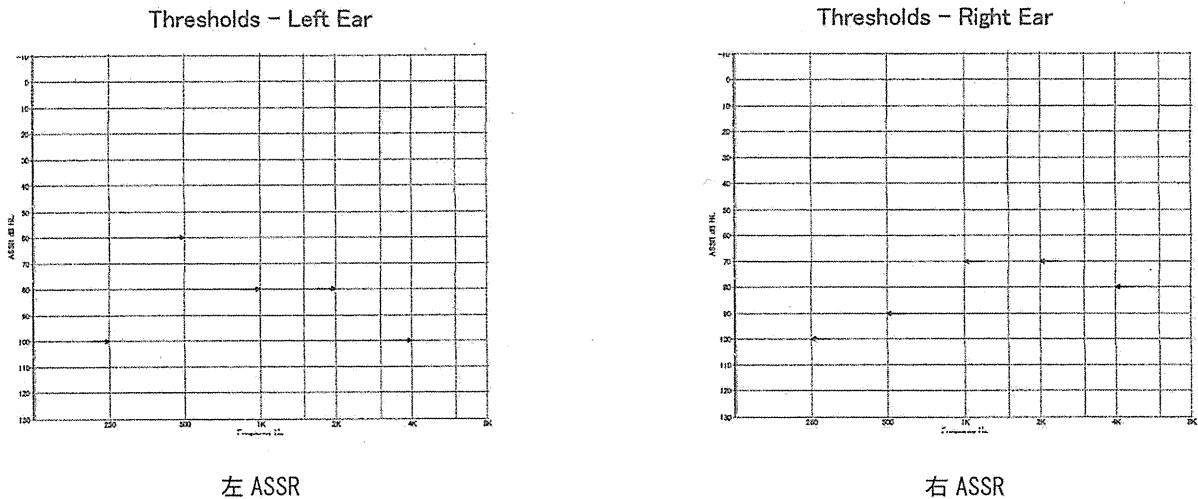


図6 3歳男児のASSR閾値
COR検査にて高音域聴力低下が疑われた。ABR閾値は両側70dBnHLであった。

複障害や精神発達遅滞がある児では反応閾値を求めることが難しく検査が成立しなかったり実際よりかなり悪い結果となったりするなどの問題がある。CORやピーショウ検査は両耳聴をみる検査であり良聴耳の聴力しかわからない。遊戯聴力検査 (play audiometry) および visual reinforcement audiometry (VRA) では左右別の聴力を測定できるため、これらを多く行っている施設もある。

2. 新生児聴覚スクリーニング偽陰性例

新生児聴覚スクリーニングは、耳音響放射 (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る。三科らの報告⁷⁾では、自動ABRでスクリーニングを実施した結果、追跡調査にて偽陰性例は認められていない (感度100%)。新生児聴覚スクリーニングで反応あり (pass) であって後に難聴が発見される場合、遅発性の聴覚障害の可能性が高いが、明らかに先天性難聴であってスクリーニングをpassした症例も報告されるようになってきた¹³⁻¹⁶⁾。

(1) 耳音響放射での偽陰性

我々の以前の検討¹³⁾ではDPスクリーナーでpassとなり、ABRまたはASSRで聴力障害が確認された症例は13例で、うち9例がANSD、2例が蝸牛神経欠損、1例が脳幹障害、1例が中等度難聴であった。中等度難聴の例ではDPスクリーナーのpass

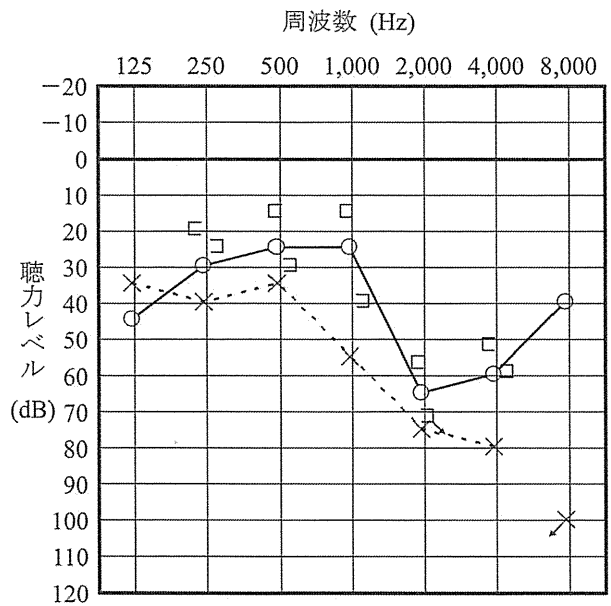


図7 図6の症例の5歳時のオーヂオグラム
両高音域聴力低下が認められるが、言語発達は良好である。

側はASSR閾値が2kHz: 50dBHL, 4kHz: 30dBHLであり、高音域聴力が比較的良好のためDPOAEがpassとなった可能性がある。DPスクリーナーは2~4kHzの測定のため低音障害型難聴は見逃されることがある。

DPOAEでpassとなる難聴で最も多く問題になる疾患はANSDである^{2,8)}。図8にANSDの一例のABRおよびDPOAE所見を示した。ANSDはOAE

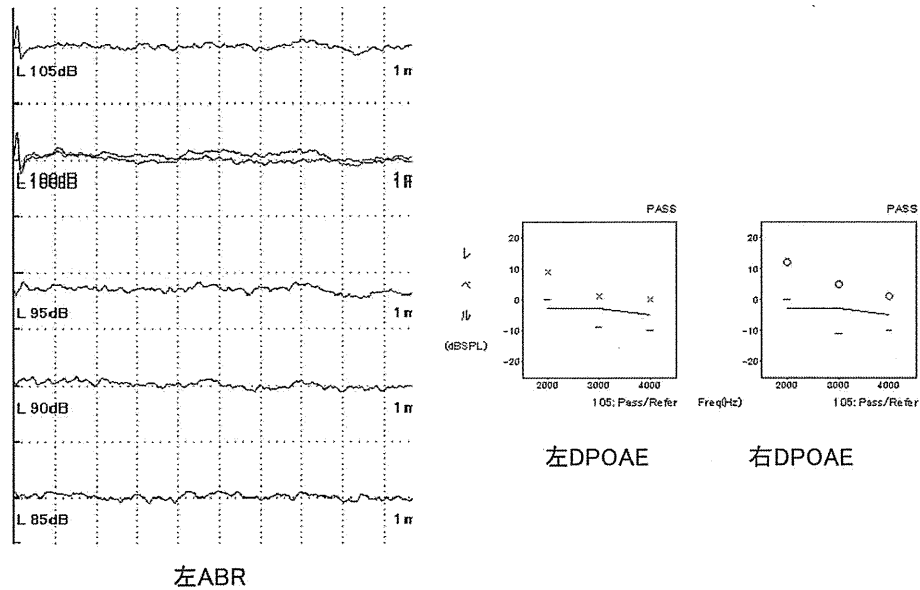


図8 8ヶ月男児のABRとDPOAE

本例はABR無反応、DPOAE正常で、ANSDと診断された。

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 あるいは auditory nerve disease と呼ばれていたが、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¹⁷⁾。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言語が認識できず言語発達がみられないこともある¹⁷⁾。JCIHはNICU児の難聴スクリーニングではANSDの可能性を考えて¹⁸⁾ ABRを行うことを推奨している⁹⁾。

蝸牛神経欠損/低形成でもDPOAE正常、ABRおよびASSR無反応となることがある¹⁹⁾。一側性高度難聴においてMRIでの検討を行うと、かなりの割合で蝸牛神経欠損/低形成がみられるとされているが²⁰⁾、我々のその後の検討では蝸牛神経低形成では聴力が比較的良好なことがあり、その場合は後迷路性難聴の特徴を示すことがわかってきた。2008年5月～2010年12月に国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科を受診した乳幼児あるいは小児で、MRI(3-D CISS撮像)にて蝸牛神経の欠損/低形成が認められた例で、合併疾患や重複障害を認めなかった23例(一側性19例、両側性4例)について検討してみた。純音聴力検査を一側性14例、両側性2例に行ったところ、一側性5例、両側性1例1耳で患側の会話域平均聴力レベルが60dB以下であった。DPOAE

検査では、一側性では13耳中6耳、両側性では8耳中1耳でDPOAEが検出されたので、一側性の半数近くが内耳機能正常と推定された。両側性でDPOAEが無反応であった1例で、DPOAEによる新生児聴覚スクリーニングが両側passであった例があり、内耳機能が経過で低下したことが推測された。ABRでV波が検出された例があるが、純音聴力に比べ閾値は上昇していた。またABR閾値が30dBnHLの例でもV波潜時の著明な延長がみられ、いずれも後迷路性障害を示唆するものと考えられた。蝸牛神経低形成では髄鞘化も障害されていて、聴力障害が軽度であってもABRの異常がみられたものと思われる。語音聴力検査でも同様に純音聴力に比しての低下や著しいroll overがみられ、後迷路性障害の所見であった。

2段階スクリーニングはコストパフォーマンスが優れた方法であるが、耳音響放射の感度は100%ではないことを理解し、経過により4ヵ月以降にCOR検査を組み合わせるなど慎重に対応するべきである⁸⁾。偽陰性への対策として、JCIHは聴覚スクリーニングにおいて一側referであっても、pass側も精密検査を行うことを推奨している⁹⁾。

(2) 自動ABRまたはABRでの偽陰性

ABRは高周波部分の同期的反応であり、クリック音を用いた場合は主に2～4kHzの平均聴力を反

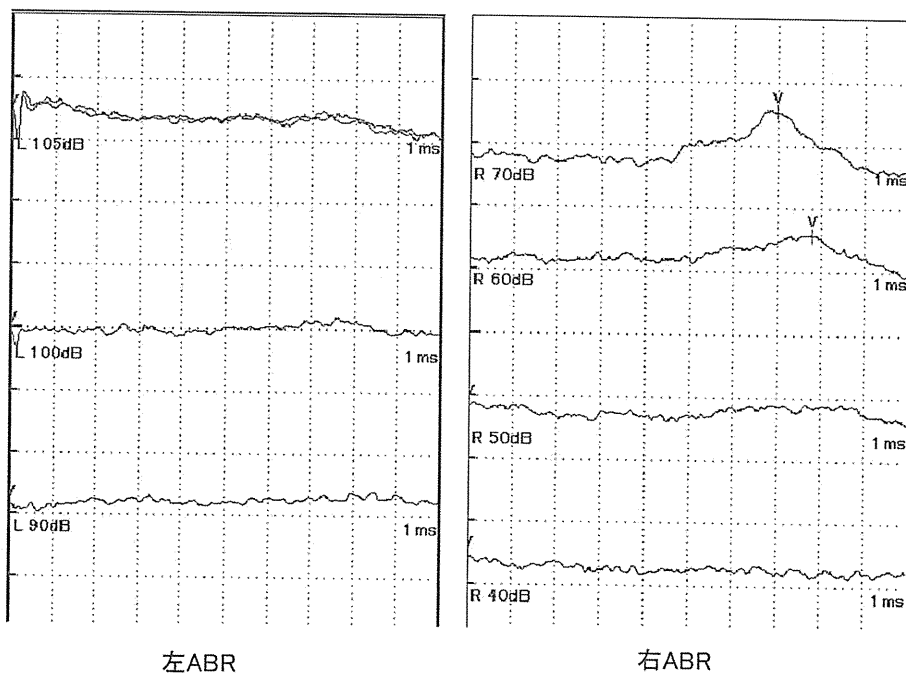


図9 2歳3ヶ月女児のABR所見
補聴器をいやがり、親より音への反応がよいとの申し出があった。

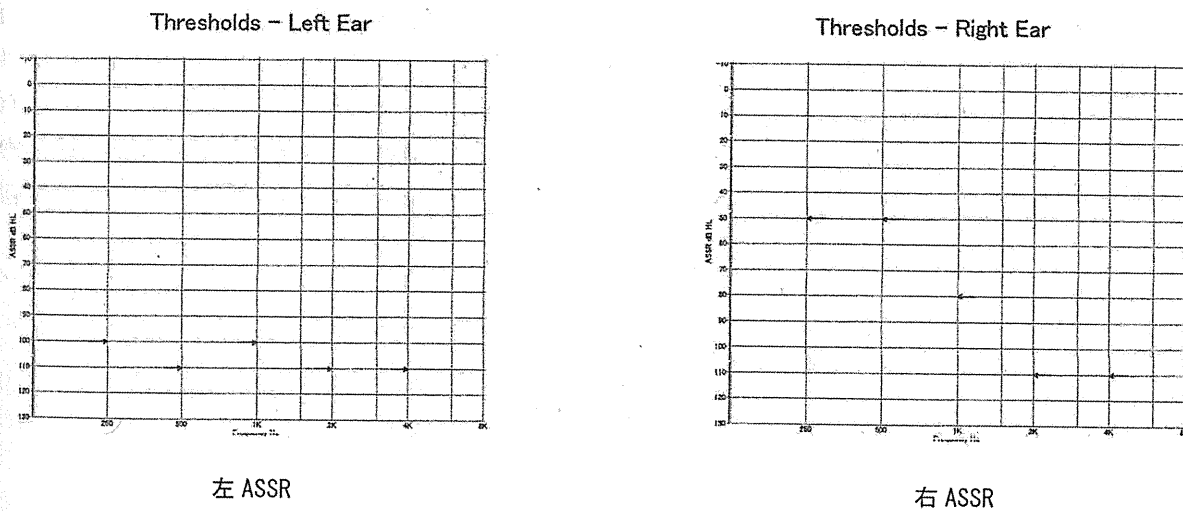


図10 図9の症例のASSR閾値
本症例は右250-500Hzの閾値が50dBHLで、低音域の残聴があるため補聴器の不適合を生じていたものと考えられた。

映する。そのためABRが無反応であっても低音域に残聴があることがある。逆に低音障害型や高音障害型難聴（乳幼児では言語発達上の問題となる）がABRでは正常と判定されてしまうことがありうる。そのため精密検査ではABRのみとせず、CORなどの行動聴力検査を組み合わせることが望ましい。

図9に両側難聴を伴った2歳3カ月のダウン症例のABRを示すが、クリック105dBnHLで左無反応、右の閾値が60dBnHLであった。発達障害がありCOR検査が初診時にはうまく行えなかった。右に補聴器装用を開始したが、活用支援を行っても装用は困難であった。ASSR検査を行ったところ（図10）、右は高音障害型難聴であることがわかり、低

音域の利得を抑えるなど補聴器の調整を行うことによって装用をいやがらなくなった。本例は6歳時に純音聴力検査を行ったところ、ASSRと同様に右低音域の残聴がみられた(図11)。

また、図12に言語発達遅滞を主訴とした5歳男児のABR所見を示す。本児は新生児スクリーニング

にて難聴が疑われ、精密検査を受けたところ、右難聴があるが、左は聞こえているので大丈夫といわれていた。ABR 閾値は右 60dBnHL, 左 30dBnHLで、左は正常域であったが、ASSR(図13)では両耳とも低音障害型難聴がみられ、特に右が高度であった。本例の純音聴力検査(気導のみ)の結果を図14に示す。ASSRと同様に低音障害型難聴がみられるが、右難聴はASSRの結果ほど高度ではなく乖離が認められた。本例は補聴器装用を行ったが、7歳時(2年後)にASSR検査を行ったところ(図15)、前回より閾値が改善していて、純音聴力検査との乖離は少なくなった。ASSRはときに他の検査との乖離がみられるが、経過をみていくことにより乖離は小さくなる可能性があるものと考えられた。

3. 進行性・遅発性難聴

新生児聴覚スクリーニングがpassであって後に難聴が発見された場合は療育開始がかえって遅くなる傾向があることが指摘されており¹⁴⁾、遅発性難聴に対する注意が必要である。新生児遷延性肺高血圧症、先天性横隔膜ヘルニア、HFO(高頻度振動人工呼吸)・NO吸入療法・ECMO(対外膜型人工肺)使用者、先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染、耳毒性薬物の使用などで乳幼児期に難聴が発症し進行することがある。これらの疾患が判明してい

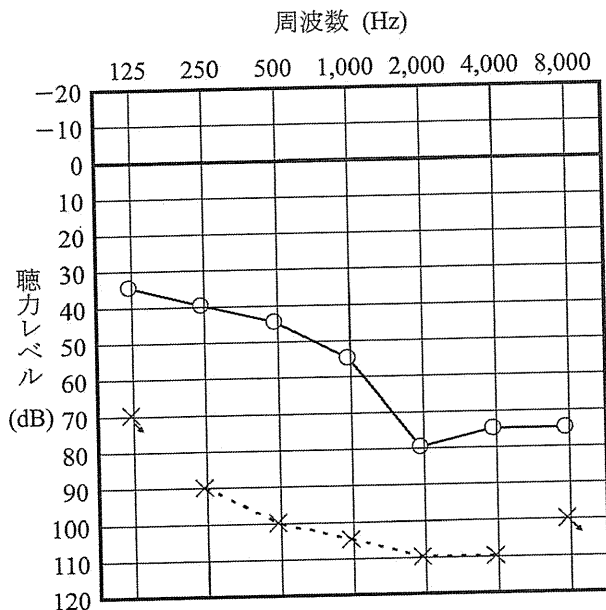


図11 図9の症例のオーゾグラム(気導のみ) ASSRと同様に低音域の残聴がみられる。

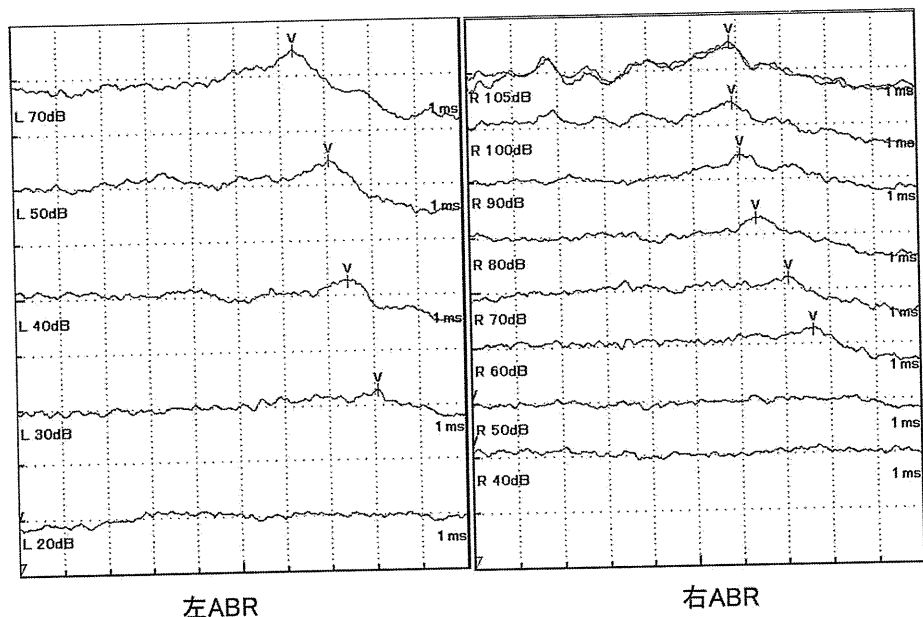
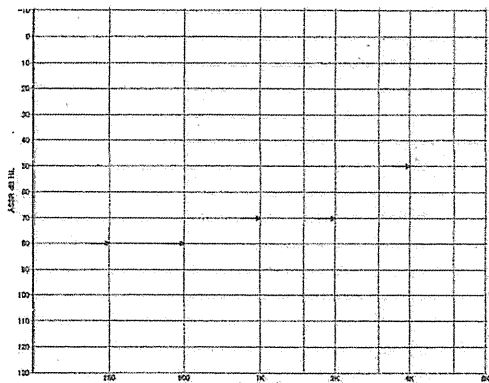


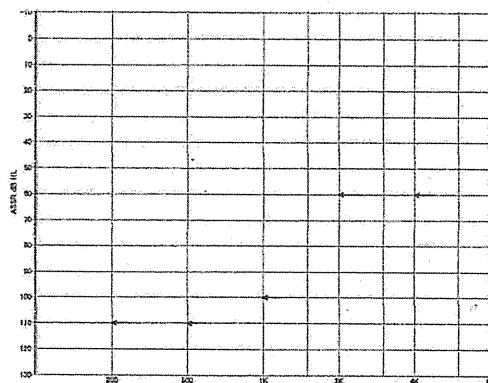
図12 言語発達遅滞を主訴として受診した5歳男児のABR所見 ABR 閾値は右 60dBnHL, 左 30dBnHLであった。

Thresholds - Left Ear



左 ASSR

Thresholds - Right Ear



右 ASSR

図13 図12の症例の ASSR 閾値

両側とも低音障害型難聴が疑われ、特に右難聴が高度であった。

周波数 (Hz)

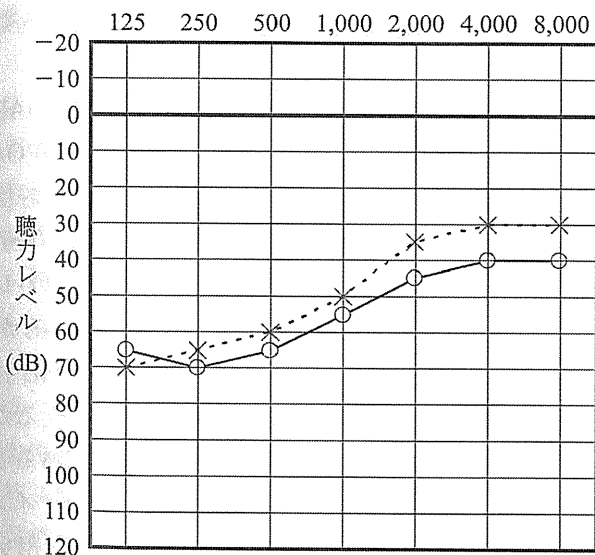


図14 図12の症例のオージオグラム (気導のみ)

ASSRと同様に低音障害型難聴がみられるが、右難聴は ASSRの結果ほど高度ではない。

れば定期的にフォローすることにより難聴の発見が可能であるが、出生時無症候の先天性 CMV 感染では聴覚スクリーニング pass となり放置されることがある。図16に言語発達遅滞を主訴とした3歳2ヵ月男児の COR 所見を示す。本例は新生児聴覚スクリーニング (自動 ABR) では両耳 pass で、筋緊張低下、運動発達遅滞があり他院神経科にてフォローされていた。COR では高音障害型難聴を示し、ABR

閾値は右 60dBnHL, 左は 105dBnHL にて無反応。ASSR では閾値は右 500-1000Hz が 70dBHL で他の周波数は 90dBHL 以上、左は全周波数で scale out であった。保存臍帯の検査を行ったところ、1.83E3 CMV コピー/ μ g DNA で、先天性 CMV 感染と診断された。このような先天性 CMV 感染の早期発見のために、濾紙尿を直接サンプルとする real-time PCR 法により先天性 CMV 感染マスキリーニングを行うことが試みられている。

考察とまとめ

新生児聴覚スクリーニングは聴能訓練の必要な中等度以上の難聴を発見することが目的であり、ANSD の問題を除けばほぼその目的は達成されている。しかし、スクリーニングでは pass となるような聴力型の難聴または軽度難聴でもことばの遅れを生じることがあることには留意すべきである。聴覚は視覚に比べれば新生児・乳幼児における検査法は進歩していて、より正確な評価が可能であるが、得られる情報には限りがあるので乳幼児では複数の聴力検査法を組み合わせる (クロスチェック) 必要がある⁶⁾。ただし例外があることを気にしすぎて結果をあいまいに伝えることは家族に不安を与え、かつ紹介元の新生児科または産科の医師に新生児聴覚スクリーニングについて疑義をもたれることになりかねないので、柔軟な対応が望まれる。NICU 児や

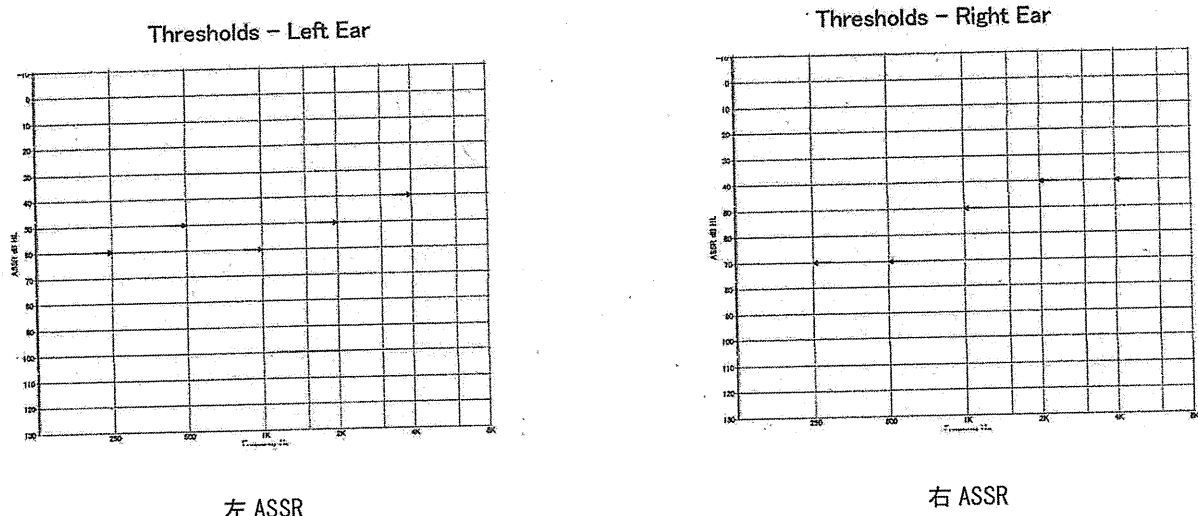


図15 図12の症例で、7歳時に測定した ASSR 閾値
前回より閾値が改善していて、純音聴力検査の結果に近づいた。

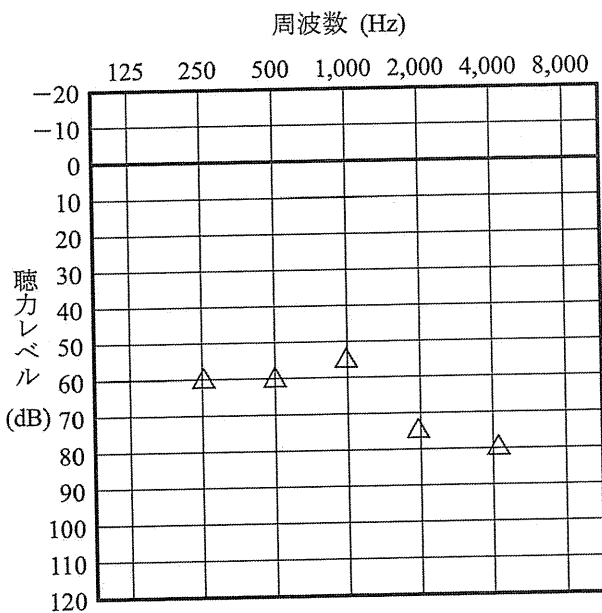


図16 言語発達遅滞を主訴に受診された児の COR 閾値
乾燥臍帯から CMV DNA が検出され、先天性 CMV
感染と診断された。

ダウン症での ABR 閾値上昇など確定診断まで時間がかかる例があるが、このような「グレーゾーン」の場合は通常に育児を行うよう説明し、保護者と子どもとの関係作りを考慮してフォローを行うべきである。さらに乳幼児難聴では CT, 難聴遺伝子検査, 先天性 CMV 感染の検査など原因診断も重要で、これらを組み合わせることにより新生児聴覚スクリーニングの意義はさらに高まるものと考えられる。

また検査法の原理を十分理解して結果を解釈する必要がある。以下に頻用される他覚的聴力検査の主な注意点をまとめてみる。

1. 耳音響放射: 誘発耳音響放射 (TEOAE) と DPOAE が聴覚検査として用いられる。DPOAE は 1~5kHz の刺激音に対し周波数特異性のある反応が得られ、スクリーニングの測定条件 (65/55dB SPL) で反応が認められれば問題のない聴力レベル (pass) と推定する。ただし実際には DPOAE が pass であっても聴力正常とは限らず、30~40dB 程度の難聴の可能性がある。簡便で短時間に行えるが、耳垢栓塞や著しい外耳道狭窄、中耳病変があると検出できない。新生児・乳幼児では低音域のノイズレベルが大きいため、2kHz 以上の刺激音を用いる。DPOAE が正常であれば、蝸牛機能はおおむね正常であると説明することができる。聴力閾値の測定や低音域 (1kHz 以下) の聴力評価には用いることはできない。また ANSD, 蝸牛神経欠損/低形成、あるいは脳幹障害による神経性難聴は DPOAE 検査で見いだすことはできない。

2. ABR: 頭頂部と刺激側の耳垂または乳突部の電極間電位差から導出される 10msec 以内の電位変動で、高周波音に対する同期的反応である。V 波が聴力レベル推定の基準となる。生後 3 ヶ月以上の児では原則として鎮静下に検査を行う。体音や呼吸音などでノイズが大きいときには AC フィルタを ON

にする（この場合、潜時が延長する）。乳児ではV波の潜時が10msec以上となることがあるので解析時間を20msecとすることがある。NICU児やダウン症では、脳幹の髄鞘化不全により聴力正常であってもABRの波形分離不良・閾値上昇が起こることがある。刺激音としてはクリック音が主に用いられるが、その場合ABRの閾値は2~4kHzの聴力を反映するため、ABRが無反応であっても低音域に残聴があることがある²⁾。なおクリック音は広い周波数スペクトルをもつが、ABRが誘発されるためには急な音の立ち上がりが必要で周期の短い刺激音に限られるため、結果として2~4kHzの聴力を反映している。また低音障害型や高音障害型難聴がABRでは正常と判定されてしまうことがある。最大音圧が限られているので、重度難聴と聾の鑑別という点ではASSRに劣る。ただしABRは波形を確認することにより難聴の鑑別に役立つという利点があり、乳幼児では最も基本となる精密検査法である。たとえば伝音難聴ではABRの各波潜時は難聴の程度に応じ延長するが、各波間の潜時は変わらない³⁾。I波潜時の有意な延長（2msec以上）があれば滲出性中耳炎などの伝音難聴を疑う。蝸牛神経低形成や脳幹障害による難聴ではV波潜時の延長（80dB以下の聴力の場合）などがみられる。

自動ABRは生後6ヵ月までの新生児・乳幼児が対象となる。スクリーニングとして35dBnHLのクリック音刺激が用いられているが、同じ刺激音圧でも外耳道容積により鼓膜面の音圧が異なってくるため、稀ではあるが自動ABRがpassで軽~中等度の難聴がみられることがある。

3. ASSR: AM/FM複合音によるASSRが小児の聴力検査に用いられる⁴⁾。非常に微弱な反応（ABRの1/10）のため、電極抵抗を5k Ω （できれば2k Ω ）以下にする必要がある。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などの利点があり、重度難聴の程度や左右別のオーディオグラムの評価が行える。問題点として、病態診断が行えないことと、行動聴力検査との乖離例があることがあげられる。

（本論文は厚生労働省 成育医療研究委託費（17公-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）」による研究成果を含めたものである）

Problems of audiology evaluation in infants and children

Hidenobu Taiji

Division of Otolaryngology, National Center for Child Health and Development

With the expansion of universal newborn hearing screening, otolaryngologists are increasingly being expected to evaluate and treat infants and very young children with hearing loss. However, audiology evaluation in infants and children has several inherent limitations. Both distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and auditory brainstem response (ABR) are widely used as adequate methods for universal newborn hearing screening. The presence of DPOAEs provides strong evidence of a normally functioning auditory periphery. ABR is considered to have high accuracy and a negligible false-negative rate. However, there is the possibility of congenital hearing loss not being identified by either test. Auditory neuropathy spectrum disorder (ANS) cannot be detected by DPOAE screening. ABR screening is preferred for infants admitted to the NICU who are at a risk of neural hearing loss. Since the click-evoked ABRs lack frequency-specificity, they may underestimate the degree of hearing loss when the audiogram is sloping or unusual in shape. "Over-referral" rate of DPOAE screening is about 5%, mainly due to middle-ear effusion and a narrow external ear canal. NICU-treated or Down's syndrome infants have immature auditory pathways in some cases, resulting in a high threshold of ABR seen in the initial test. The combined use of objective testing and behavioral testing is rec-

ommended for pediatric audiologic assessment.

参考文献

- 1) 安野友博, 工藤典代: 乳幼児聴力検査。Audiology Japan **49**: 41-50, 2006
- 2) 小川郁: 他覚的聴力検査法としての耳音響放射検査。Audiology Japan **49**: 219-226, 2006
- 3) 草刈潤: 聴性脳幹反応検査。Audiology Japan **49**: 322-338, 2006
- 4) 青柳優: 聴性定常反応—解説と将来の展望—。Audiology Japan **49**: 761-776, 2006
- 5) Joint Committee on Infant Hearing: Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics **120**: 898-921, 2007
- 6) Johnson KC: Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. Otolaryngol Clin N Am **35**: 711-732, 2002
- 7) 三科潤: 新生児聴覚スクリーニングの理念と実際。ENTONI **33**: 9-14, 2004
- 8) Johnson JL, White KR, Widen JE, et al: A multicenter evaluation of how many infants with permanent hearing loss pass a two-stage otoacoustic emissions / automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol. Pediatrics **116**: 663-672, 2005
- 9) 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
- 10) 泰地秀信, 守本倫子, 川城信子: 新生児・乳幼児における ABR と DPOAE の比較検討。Audiology Japan **48**: 121-127, 2005
- 11) Morimoto N, Taiji H, Tsukamoto K, et al: Risk factors for elevation of ABR threshold in NICU-treated infants. Int J Pediatr Otorhinolaryngol **74**: 786-790, 2010
- 12) 工藤典代: 精密聴検における問題点。MB ENT **33**: 39-47, 2004
- 13) 泰地秀信, 守本倫子, 南修司郎: 新生児聴覚スクリーニング偽陰性例についての検討。小児耳鼻咽喉科 **30**: 47-53, 2009
- 14) 岡田慎一, 姫野まどか, 新井峻, 他: 新生児聴覚スクリーニング検査が pass であった難聴児。Audiology Japan **53**: 208-215, 2010
- 15) 臼井智子, 鶴岡弘美, 石川和代, 他: 新生児聴覚スクリーニング pass 後に判明した難聴児の検討。Audiology Japan **53**: 495-496, 2010
- 16) 井口郁雄, 江草憲太郎, 花川浩之, 他: 新生児聴覚スクリーニングを pass した両側難聴児11例の検討。Audiology Japan **53**: 499-500, 2010
- 17) Roush P: Auditory neuropathy spectrum disorder: Evaluation and management. Hearing Journal **61**: 36-41, 2008
- 18) 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
- 19) Buchman C, Roush P, Teagle H, et al: Auditory neuropathy characteristics in children with cochlear nerve deficiency. Ear Hear **27**: 399-408, 2006
- 20) 守本倫子, 宮坂実木子, 飯ヶ谷七重, 他: 先天性蝸牛神経形成不全による一側性難聴例の検討。Otolaryngol Japan, in press
- 21) 泰地秀信, 守本倫子, 飯ヶ谷七重, 他: ABR 無反応の乳幼児の COR および ASSR 閾値についての検討。Audiology Japan **50**: 101-106, 2007
(2011年4月8日受稿 2011年4月21日受理)

別冊請求先: 〒157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

泰地秀信

Hidenobu Taiji

Division of Otolaryngology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Ohkura, 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例は一側要精査例であった。DPOAEは、初診時は正常でも徐々に異常となっている例や、初診時から一側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 (ANS) 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が両側あるいは一側が正常で、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例は一側のみパスであった。4症例とも、DPOAEは初診時は両側あるいは一側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 2 KHz 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

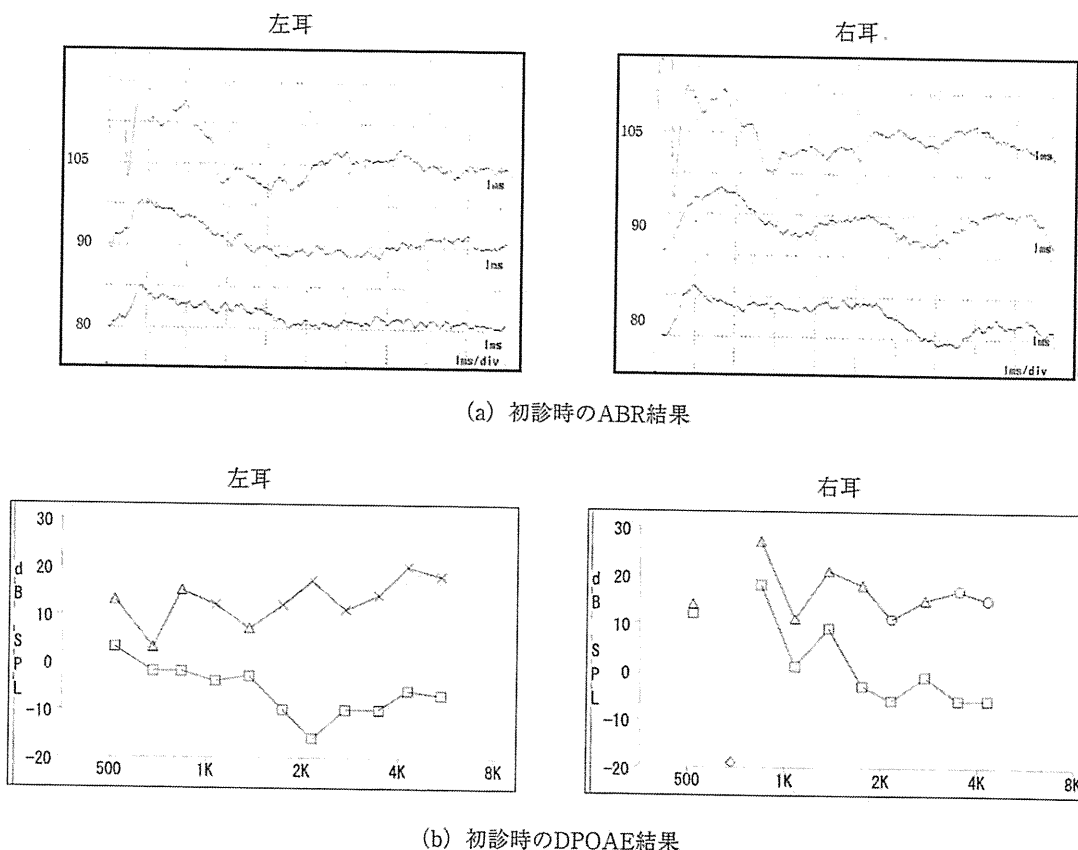


図 1 症例 1 の初診時検査結果

- (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。

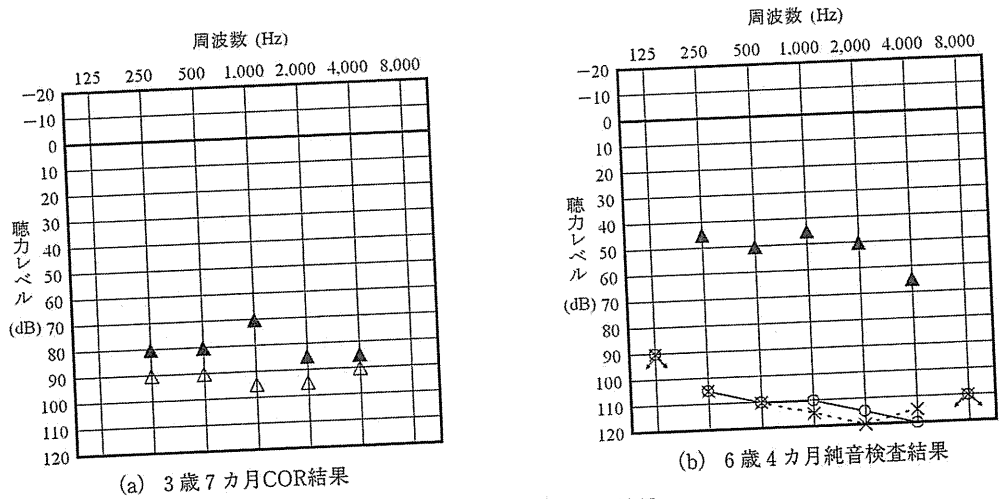


図2 症例1の聴力検査結果

- (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。

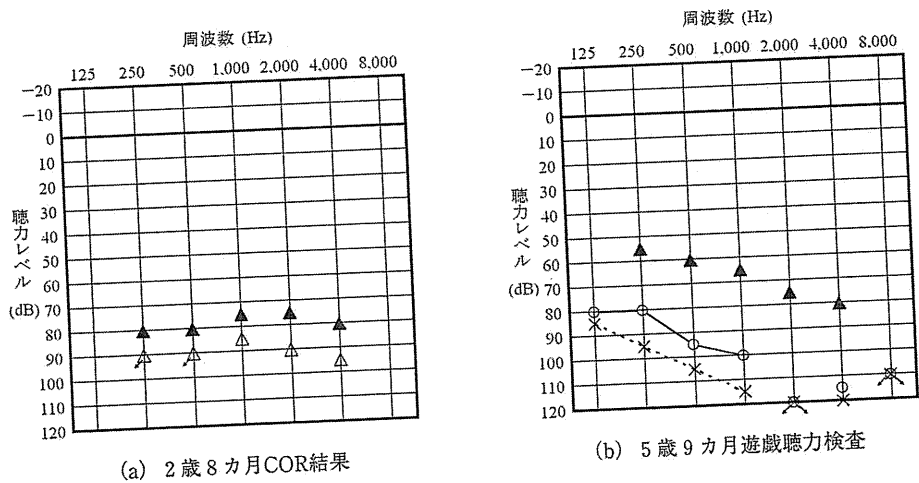


図3 症例2の聴力検査結果

- (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ている。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ANS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⁾。

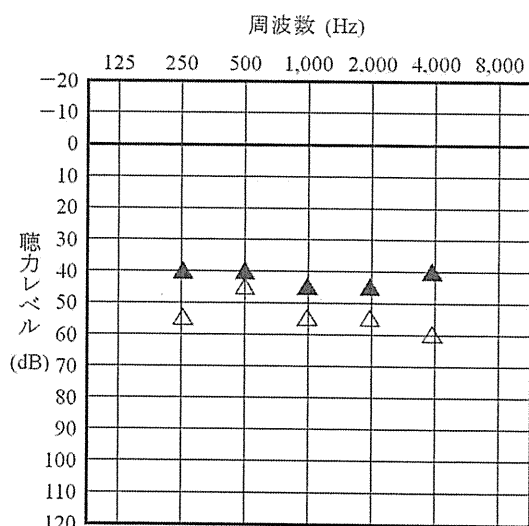


図4 症例3の1歳7カ月時のCOR検査結果

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、内耳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 Otoferin 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、内耳有毛細胞の異常、内耳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、内耳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⁶⁾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

