

201122042A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

新生児聴覚スクリーニング導入以前と以後に育った先天性難聴児の
診断・治療による中等教育までの成果と不都合な現実の対策のための研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **加 我 君 孝**

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

新生児の聴覚スクリーニング導入以前と以後に育った先天性難聴児の
診断・治療による中等教育までの成果と不都合な現実の対策のための研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加 我 君 孝

平成24（2012）年3月

目 次

I. 総括研究報告	
術中EABRの人工内耳手術成果の評価に関する研究 加我 君孝	1
II. 分担研究報告書	
1. 学業成績が難聴児に与える影響の研究～Rosenburgの自尊心尺度から～ 片岡 祐子、福島 邦博	3
2. 先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症による難聴児の発生率 坂田 英明	5
3. 新生児聴覚スクリーニング導入以前と以後に育った先天性難聴児の診断・治療 による中等教育までの成果と不都合な現実の対策のための研究 神田 幸彦	7
4. 難聴遺伝子検査の感度向上に関する研究 松永 達雄	11
5. 学習障害を伴う難聴児の評価法について 内山 勉	15
6. 義務教育と高等教育での人工内耳患者の聴覚補償 城間 将江	20
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	26

術中 EABR の人工内耳手術成果の評価に関する研究

研究代表者 加我君孝 東京医療センター臨床研究センター
名誉臨床研究センター長

研究要旨：われわれは人工内耳手術が終了し術創を閉鎖する時に、聴覚電気生理学的評価を行っている。人工内耳は MED-EL 社のスタンダード、Flex Soft、Flex eas である。症例数は 2009 年 7 月末より 2012 年 3 月 2 日までの 44 例である。内耳奇形のない例で EABR だけが出現しなかったのは 1 例あった。Telemetry による電極のインピーダンスの測定、ATR による蝸牛神経の反応、EABR の 3 つとも反応が著しく低下したのは内耳奇形で、Sennaroglu の分類の IP- I 型であった。本症例は CT 上蝸牛軸が欠損していたため、電極が設置された部位にはラセン神経節が少ないと考えられた。術中 EABR を測定することは、内耳奇形の病態の評価と術後のマッピングに有用であることがわかった。

A. 目的

人工内耳手術の手術室における術直後の電極の機能評価は、Telemetry、すなわち電極のインピーダンスチェック、NRT あるいは ATR、すなわち電極による蝸牛神経の反応の有無のチェックが多く施設でルーチンに行われている。しかしこれだけでは中枢聴覚伝導路が刺激されているか否かは判らない。脳幹の中枢聴覚伝導路が刺激されているか否かをわれわれは 2009 年 7 月より EABR によってチェックすることを考えて実施してきた。内耳奇形のない群と、ある群に分けて EABR の有用性について比較し、両群に差があるかを明らかにすることを研究の目的とした。

B. 研究方法

1) 対象：東京医療センターで、MED-EL 社の機種で人工内耳手術をした 42 例（Pulsar 41 例、Combi40 が 1 例）と国際医療福祉大学三田病院で人工内耳手術をした 2 例の、計 44 例である。このうち小児が 35 例で、うち内耳奇形が 4 例である。内耳奇形のうち、Common cavity 2 例、IP- I 型 1 例、IP- II 型 1 例である。

2) 方法

①人工内耳の機種は MED-EL 社製で、電極はスタンダード型、Flex Soft 2 例、Flex eas 2 例である。

②他覚的聴覚検査は次の 3 つを行った。

a. 電極のインピーダンスチェック (Telemetry)

b. 蝸牛神経刺激の ATR (Auditory Transmission Response)

c. 電気刺激による聴覚脳幹反応 (EABR) 記録には針電極を用いた。術側と反対側に記録電極と相電極を置き、アースは前額部に置いた。音刺激は、刺激のコイルを清潔なカバーで包み、移植した内部装置の上の頭皮を介して非接触性に刺激をしてそれぞれ反応を記録した。

C. 結果

基底回転のみの IP- II 型の例は a.インピーダンス、b.ABR、c.EABR とも良好な反応を得ることが出来た。IP- I 型の例はインピーダンスと ATR の両方の反応とも良好であったが、EABR は記録できなかった。Common cavity の 2 例はインピーダンスも ATR も EABR も良い記録ができなかった。この例は CT 上、IP- II 型で、蝸牛軸が存在しないタイプであった。

D. 考察

人工内耳は蝸牛軸にあるラセン神経節を電気刺激することで得られる聴覚反応である。本研究の結果より EABR は蝸牛軸がある限り良好な脳幹反応が得られるものと考えられる。

内耳奇形の人工内耳時代の分類方法にはトルコのハセツト大学の Sennaroglu 教授の分類がある。その分類はそれ以前の Jackler の分類まで内耳道断層撮影に基づいて作成されたものである。しかし Sennaroglu らの分類は高分解 CT スキャンに基づいて再分類されたもので、蝸牛内の骨ラセン板や蝸牛軸の有無まで注目して分類されたものであり、人工内耳手術を想定したものである点が異なる。EABR は内耳奇形あるいは髄膜炎で骨化した症例のマッピングと予後のために必要不可欠なものになろう。

E. 結論

EABR は蝸牛軸があって初めて記録可能である。人工内耳手術前の高分解能 CT 検査では、蝸牛軸の有無に注目する必要がある。ただし EABR が記録されないと言うだけで人工内耳手術が無効であったと言うことはできない。EABR はルーチンに記録すべき人工内耳評価のためのモニタリングである。

F. 研究発表

論文発表

・加我君孝、竹腰英樹、新正由紀子、内山勉：新生児聴覚スクリーニング。小児科臨床。2011. 64(1):52-5

・加我君孝：二つの耳の不思議。日学新書 2 感覚器[視覚と聴覚]と社会とのつながり一見るよろこび、聞くよろこび。日本学術協力財団編集・発行 東京 2011.3.31 pp136-155

・加我君孝：第 2 章 新生児聴覚スクリーニングと難聴児の早期発見。母子保健ハンドブック 2001。母子保健事業団 2011.9 pp68-72

学会発表

・Masuda T, Shinjo Y, Enomoto C, Takegoshi H, Kaga K : Vestibular functions and motor developments of severe hearing loss children. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences. 2011.10.25-28 Daegu (KOREA)

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

学業成績が難聴児に与える影響の研究 ～Rosenbergの自尊心尺度から～

研究分担者 福島邦博 岡山大学 耳鼻咽喉科 講師
研究協力者 片岡祐子 岡山大学 耳鼻咽喉科 助教

研究要旨：

難聴児の自尊感情を明らかにするために、難聴学級の卒業生を対象にアンケートを実施し、自尊感情と背景因子の関連について統計学的な解析を行い、影響を及ぼす因子を検討した。

A. 研究目的

難聴児の自尊感情に影響を及ぼす因子を解析することにより、自尊感情を向上できるような療育・教育指針を提言することを目標とした。

B. 研究方法

平成21年11月から平成22年3月末までにアンケートを実施した。対象は岡山市立中央小学校（旧内山下小学校）難聴学級の卒業生で、19歳以上の130名にアンケートを送付した。調査項目は、Rosenbergのself esteem scale（自尊心尺度）を用い、同時に個々の背景因子も調査した。自尊心尺度の合計点と背景因子との相関の有無をマン・ホイットニー検定を用い、解析した。

（倫理面への配慮）

データは個人名や個人情報をも特定できないように、コード化を行い、プライバシーの保護を遵守した。

C. 研究結果

アンケート回収率は73%（95名）、うち男性58名、女性37名だった。自尊心尺度の高さと背景因子について有意差の有無を以下に記す。

自尊感情の高さと有意差がみられた因子
学歴

- ① 短大以上か中・高卒か

短大以上の群で自尊感情が高い傾向がみられた。

友達関係

- ① 友達の数が多いか少ないか

友人が多い群で自尊感情が高い傾向がみられた。

就労

- ① 職業の適性の満足度

- ② 仕事内容と仕事量の満足度

職業の適正に対する満足度、仕事内容、量に対する満足度が高い群が自尊感情が高い傾向がみられた。

自尊感情の高さと有意差がみられなかった因子

プロフィール

- ① 性別

- ② 身体障害者手帳の有無

- ③ 家族に難聴者がいるかどうか

- ④ 補聴器装用か人工内耳か

難聴学級での様子、学校生活について

- ① 難聴教育に対する印象がよいか悪いか

- ② 受験に関しての配慮の有無

- ③ 学校生活に対して困難・不便の有無

就労

- ① 職業の有無

- ② 専門職・一般職

- ③ 職場での困難・不便の有無

- ④ 収入に対する満足度

- ⑤ 職場の人間関係に対する満足度

家庭生活

- ① 未婚・既婚
- ② 家庭生活に対する困難・不便の有無

D. 考察

難聴児の自尊感情を低くする「不都合な」因子として、最終学歴が中卒・高卒、友達の数が少ない、仕事への満足度が低いと感じていることが挙げられる。

この結果から、難聴児がより高い自尊感情を持つことができるようになるためには、学習支援や、友人を多く持てるようなコミュニケーション能力の支援などが重要であると考えられる。また、できる限り高等な学歴を有し、職業の選択肢を増やすことが可能となるよう、学力の向上を目指すことも望ましいと考える。

E. 結論

自尊感情に影響を及ぼすと考えられた因子は、学歴、友達の数、仕事の適性に対する満足度、仕事内容、仕事量に対する満足度であった。難聴児の自尊感情の向上のために、学習支援、コミュニケーション能力の助長が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症による難聴児の発生率

研究分担者 坂田英明 目白大学保健医療学部言語聴覚学科
研究協力者 大石 勉 埼玉県立小児医療センター感染免疫科
研究協力者 藤田英寿 愛和病院産科
研究協力者 鬼本博文 山王クリニック産科

研究要旨：先天性感音難聴の原因は、第一に周産期の異常、第二に器質的異常である内耳奇形、第三に遺伝子異常で CGJB2 遺伝子変異などがある。先天性難聴の約 7 割程度はこれらの原因と考えられている。中でも周産期の異常である先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、胎内感染のなかでもっとも頻度が高くよく知られている疾患である。しかし約 9 割が不顕性感染であり、ほとんどが気付かれないことが多く妊婦約 300 人に 1 人ぐらいが感染していると言われている。顕性感染では出血斑、肝脾腫、小頭症、仮死状態、難聴などがある。症状や症候のなかでは難聴が一番多く出現するといわれており、他の先天性難聴の原因と違い唯一治療法がある疾患である。低出生体重で生まれて NICU に入院した児にはかなり多いと考えられる。一方 1999 年度からの新生児聴覚スクリーニングにより、先天性難聴の早期発見が可能となり現在約 70% の新生児が検査を受けている。新生児聴覚スクリーニング導入以前では、CMV 感染症の発生率などのまとまった報告はほとんどない。そこで本研究では、正常分娩による新生児での CMV 感染症の発生率と CMV 感染症陽性のなかで難聴の発生率を 10000 人規模で検討することを目的とした。その結果 CMV は 1000 人に 3 人の発生率で、難聴は CMV 陽性 20 人に 1 人の発生率であった。現在日本人や欧米での抗 CMV 抗体保有率が以前に比べ急速に低下していることを考えれば、妊娠中に感染することは十分考慮しなければならず、早期に CMV を検査することで先天性難聴の治療が可能となる。今後全新生児を対象とした CMV 検査のスクリーニングとしての有用性が議論されると考えられる。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は胎内感染のなかでもっとも頻度が高くよく知られている疾患である。しかし約 9 割が不顕性感染であり、ほとんどが気付かれないことが多い。

妊婦約 300 人に 1 人ぐらいが感染していると言われ、顕性感染では出血斑、肝脾腫、小頭症、仮死状態、難聴などがあり治療対象になることが多い。症状や症候のなかでは、難聴が一番多く出現するといわれている。

一方 1999 年度からの新生児聴覚スクリーニングにより、先天性難聴の早期発見が可能となり現在約 70% の新生児が検査を受けている。新生児聴覚スクリーニング導入以前では、CMV 感染症の発生率などのまとまった報告はほとんどない。

そこで本研究では、新生児の尿からサイトメガロウイルスの DNA を real time PCR (ポリメラーゼ・チェーン・リアクション) で検査することとし、正常分娩による新生児での CMV 感染症の発生率と CMV 感染症陽性のなかで難聴の発生率を 10000 人規模で検討することを目的とした。

B. 研究方法

先天性 CMV 感染症の発生率

対象は産科での正常分娩により出生した新生児とした。埼玉県内 2 ヶ所の一般産科病院にて親権者の同意が得られた 11,835 名の新生児に対して先天性 CMV 感染症の検査を退院前までに行った。

期間は、A 病院では 2008 年 12 月の開始から 2011 年 12 月までの 3 年間、B クリニックにおいては 2009 年 6 月の開始より 2011 年 12 月の 2 年 6 ヶ月間である。

CMV 検査は新生児に採尿パックをあて採取した尿薬 0.5cc を滅菌スピッツに入れ、いったん冷凍保存し real time PCR 法で行った。

(倫理面への配慮)

本研究のすべてにおける検査は、書面および口頭にて十分な説明を行い被験者の代理人より事前の同意が得られるもののみとした。

C. 研究結果

先天性 CMV 感染症の発生率

先天性 CMV 検査を施行した A 病院においては合

計 7,800 例中陽性は 21 例、陽性出現率は 0.27% であった、うち難聴は 1 件（全体の 0.01%、CMV 陽性の 4.7%）であった。難聴は両側性で ABR で両側とも 100dB で無反応であった。

B クリニックにおいては合計 4,035 例中陽性は 18 例、陽性出現率は 0.45% であった。うち難聴は 1 件（全体の 0.09%、CMV 陽性の 5.5%）であった。難聴は両側性で ABR で右 60dB、左 80dB であった。

結果より CMV 発生率は 0.32%、難聴の発生率は CMV 陽性の 5.1% であった。

D. 考察

先天性CMV感染症の所見の中に聴覚障害があることは以前よりよく知られていた。先天性難聴の約20%は先天性CMV感染症であるとの報告もある。しかし、報告の多くは症候性の先天性CMV感染症でNICUなどに入院した場合行った聴性脳幹反応（ABR）などで難聴と診断された症例であった。また、新生児期は中耳間葉系の遺残や乳突洞の含気不全、発育不良などによる伝音難聴の場合もあり変動することも多いので先天性CMV感染症の感音難聴との鑑別には慎重でなければならない。

先天性CMV感染症の聴力障害には、両側性や一側性がある。難聴の程度は中等度難聴も若干存在するが、ほとんどは高度難聴である。先天性難聴、進行性難聴、遅発性難聴などCMVの再活性化などのためいくつかのパターンがあり複雑である。

とくに先天性CMV感染症による遅発性難聴の診断は重要である。出生時に行ったNHSがパスしても後に難聴が出現するタイプには、遷延性肺高血圧（PPHN）、前庭水管拡大症、先天性CMV感染症、一部の遺伝子異常などがあるが先天性CMV感染症は治療もあるためとくに重要である。

今回の検討では正常出産児のCMV感染症の発生率は0.32%であり従来の報告と同じ300人に1人であった。これは胎内感染症のなかではもっとも多い疾患である。さらに難聴であった場合の治療法の確立やCMV感染症が及ぼす他の臓器、とくに脳へのウイルスの影響などについても検討する必要があると考えられる。

現在日本人や欧米での抗CMV抗体保有率が以前に比べ急速に低下していることを考えれば、妊娠中に感染することは十分考慮しなければならず、早期にCMVを検査することで先天性難聴の治療が可能となる。

今後全新生児を対象としたCMV検査のスクリーニングとしての有用性が議論されると考えられる。

E. 結論

CMVは1000人に3人ぐらいで、難聴はCMV陽性20人に1人ぐらいと考えられる。

治療については、現在ガイドラインというものはない。従来より顕性感染の治療報告はあるが、難聴例であったときにどうするか、今後の検討課題と思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

新生児聴覚スクリーニング導入以前と以後に育った先天性難聴児の 診断・治療による中等教育までの成果と不都合な現実の対策のための研究

研究分担者 神田幸彦（医） 萌悠会 耳鼻咽喉科 神田 E・N・T 医院 理事長
長崎大学医学部耳鼻咽喉科臨床教授・東北大学医学部非常勤講師

研究要旨：先天性難聴の新生児聴覚スクリーニングは、早期教育を開始することにより聴覚と言語を身につけさせ、通常の小・中・高の学校教育を受け、希望者は大学にも進学し社会で活躍するに至るようにすることにある。実際に聴覚障害児に関わる医療に携わっていると、新生児聴覚スクリーニング後に「親の希望とは異なる」、「他に選択肢がない」療育を強いられ、悩んだ末に当施設を受診されるケースや人工内耳手術後、聴覚を高める調整をせずにそのまま聴覚を活用できない療育のため当施設を受診されるケースに遭遇する。長崎県では全県対象のスクリーニングが行われ、スクリーニング率はこの5年間で95%を超えている。一方で全国平均では60%にすぎず、残りの40%はそれ以前と同様である。期待通りに成果があがっていない状況とスクリーニング及び精密聴力検査の誤診を「不都合な現実」と呼ぶことにした。

早期発見後の聴覚障害児に関わる**不都合な現実**を明らかにし、その改善策を研究する。

度から調査する。

A. 研究目的

1. 新生児聴覚スクリーニングは長崎県では全県対象で行われているが、他県ではまだ全県対象ではなく頻度もバラバラである。
2. 両側人工内耳において海外では多くの論文がありその効果も広く伝わっている医療であるが本邦では少なく小児においては更に少ないのが現状である。両側人工内耳の効果・実態を明らかにする。
3. 当施設に通っている学童以上の人工内耳装用児 117名の81%が通常の小・中等・高等・大学教育を受けている。これは欧米の75~85%と同レベルである。通常学級に進む児に育ちやすい因子について様々な角

4. 新生児聴覚スクリーニングは全出生児に対して行うべきであることと、難聴児のあるべき教育体制を提案する。
5. 人工内耳装用児のため、これまで8県90校の学校訪問を繰り返した経験から、義務教育における聴覚障害児に対するケアについて調べる。

B. 研究方法

①新生児聴覚スクリーニング

長崎県の新生児聴覚スクリーニング率を調べ県全体レベルで進んでいる理由や長崎県の難聴児診療に関わるヒストリー、教育や療育機関との連携などを検討する。また、他県からの難聴児で産婦人科でどのような説明を受けたか、精密医療機関でどのような説明を受け

たか、療育機関においてどのような説明を受けて療育を受けたか、その結果どのような聴覚・聴覚発達・発語の発達だったかを検討する。聴覚的手段主体の療育に変換してどのように変わっていったかについて調べる。

②人工内耳装用児

- 1、対側人工内耳は様々な語音聴取能において何歳までが効果的なのか？可能か？
- 2、対側の補聴器の使用歴、不使用歴は対側人工内耳の結果に影響を及ぼすかどうか？
- 3、語音聴取能の対側耳の成長において初回と対側耳の手術時期インターバルに限度があるか？
- 4、一側人工内耳に勝る両側人工内耳の効果は何か？
などを検証する。

③当施設に通っている学童以上の人工内耳装用児 117 名の 81%が通常の小・中等・高等・大学教育を受けている。通常学級に進む児に育ちやすい因子について調査する。

④人工内耳装用児のため、これまで 8 県 90 校の学校訪問を繰り返した経験から、義務教育における聴覚障害児に対するケアについて調べる。

⑥遺伝子診断：遺伝子診断を受けた聴覚障害児の結果、聴覚や言語発達、進路等について検討する。

C. 研究結果

2011 年 5 月現在、当施設において Auditory Verbal/Oral で人工内耳（リ）ハビリテーションを行っている人工内耳小児 169 名中、術後半年以上経過した両側人工内耳小児患者 29 名（17%）を対象とした。

全ての小児で、対側人工内耳の装用閾値の平均は初回とほぼ同様に 25～35dBHL であった。また術前の補聴器装用閾値（平均 55～65dBHL）よりも改善された（ $p=0.03^*$ ）。

・当施設で人工内耳リハビリテーションを受けている就学児以上の学年、117 名の人工内耳装用児の 81%が通常の学校で健聴児と授業を受けていた。良好な因子について解析する。

・人工内耳体験記に学校訪問時に話している内容を記した。

・遺伝性難聴、特に GJB2 遺伝子変異による難聴について報告した。

D. 考察

両側人工内耳は・海外では両側人工内耳はスタンダードな医療である。日本では必ずしもそうではない。考えられる原因として手術医、診察医、言語聴覚士、療育者の判断、家族の認識と判断、同意、人工内耳リハビリセンターがあるかないか、聴覚を高める教育、オーディトリバーバル、聴覚口話教育で育てる教育ができるかどうか、再生、遺伝子治療への期待→何年後か？Hair cell だけか？コルチ器だけか？使わないで萎縮した蝸牛神経も再生できるのか？を研究者はよく考える必要があると思われる。情報も家族に提供する。

両側人工内耳は静かな環境での聴取能アップ、騒音環境での聴取能アップ、1 個目と反対側からの聴取能アップ、音源定位のアップなどは、幼稚園、学校等騒音環境の多い小児の言語獲得、言語発達にも多大な効果を発揮すると考える。

・通常の学校に進学する子供たちは確実に増えて来ている。新生児聴覚スクリーニングにより、より早く、幼稚園・保育園時にインテグレーションする児が増えて来ている。

・人工内耳術者は患児の学校に訪問し、どのような授業を受けているのか、どのようなことに困っていて対策があるのかを把握し、教育側に情報を伝達すると良い。それにより、より確かな患児の学校での成長が得られ易い。

・人工内耳のリハビリは脳血管障害でとることになっている。この不自然さを制度的に変える努力をする必要がある。

・難聴をやりたいという ST を目指す大学生がいるが働く場がない。その実態がどのようなものか調べる。

・市民公開講座を開催し、成長した当事者の体験談を難聴児を持つ両親が聞くことは、将来に夢と希望を抱かせる。

E. 結論

われわれが不都合な現実として指摘した項目は、本年度はそのアウトラインが真に現実であることが判明した。両側人工内耳は他国の結果と同様、多くの高度～最重度難聴児に対する非常に有効な医学的介入である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kanda Y , Kumagami H, Hara M, et al.: Bilateral cochlear implantation for children in Nagasaki. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology (in press)

Kanda Y , Kumagami H, Hara M, et al.: What are factors associated with good performances by children with cochlear implants?~From the outcome of various language development tests, Research on Sensory and Communicative Disorders (RSCD) project in Japan - Nagasaki experience. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology (in press)

Takayuki Nakata, Sandra E. Trehub, Yukihiko Kanda. : Effect of Cochlear Implants on Children's Perception and Production of Speech Prosody. Journal of Acoustical Society of America (in press)

Yoshida H, Kanda Y, Takahashi H, Miyamoto I, Chiba K. Observation of cortical activity during speech stimulation in prelingually deafened adults with cochlear implantation by positron emission tomography-computed tomography. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2011 Aug;120(8):499-504.

川田晃弘・神田幸彦・隈上秀高・原稔・道祖尾弦・高崎賢治・高橋晴雄：長崎県における公的県新生児聴覚スクリーニング 4 年半の経過. 耳鼻咽喉科臨床 104 (12) : 849-854, 2011

神田幸彦：ユーザーからみた補聴器・人工内耳の進歩. 日本耳鼻咽喉科学会会報 114 (8) : 703-712, 2011

神田幸彦：小児科医が知っておくべき人工内耳や補聴器装着児に対する留意点. 外来小児科 14 (2) : 151-157, 2011

神田幸彦：人工内耳術者としての私の人生 2011.3

2. 学会発表

Kanda Y.: Bilateral cochlear implantation for children. The 11th Japan-Taiwan conference on otolaryngology-head and neck surgery, sponsored symposium (kobe). 2011

神田幸彦・隈上秀高・原稔、他：小児における両側人工内耳の臨床効果 反対側人工内耳は何歳まで可能か？. 第 21 回日本耳科学会総会学術講演会（沖縄市）、2011

Kanda Y , Kumagami H, Hara M, et al.: Bilateral cochlear implantation for children in

Nagasaki. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Kanda Y, Kumagami H, Hara M, et al.: What are factors associated with good performances by children with cochlear implants?~From the outcome of various language development tests, Research on Sensory and Communicative Disorders (RSCD) project in Japan - Nagasaki experience. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Hara M, Kanda Y, Takahashi H. The usefulness of reconstructed three-dimensional (3D) images in surgical planning for cochlear implantation in a malformed ear with an abnormal course of the facial nerve. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Nakata, T., Trehub, S. E., Kanda, Y., & Takahashi, H. Perception of intonation patterns by children with cochlear implants. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Kanda Y.: My life as a surgeon with CI. Hearing Implants: A Remarkable Past and a Brilliant Future, Frankfurt/Main, Germany. 2010

神田幸彦: 専門医に必要な補聴器と人工内耳の基礎知識. 耳鼻咽喉科臨床学会 臨床セミナー (松本市)、2011

神田幸彦: Bilateral Implantation [人工内耳の両耳装用] Clinical Procedures and Everyday Benefits [両耳装用の手順と日常のきこえ]. 耳鼻咽喉科臨床学会国際サテライトシンポジウム「人工内耳・人工中耳の新しい流れ」(長野県白馬)、2012

Nakata, T., Trehub, S. E., & Kanda, Y. (2011, May). Child implant users' differentiation of vocal emotions. Poster presented at the 2011 Society for Research in Child Development Biennial Meeting, Montréal, Canada.

H. 知的所有権の取得状況 特になし

難聴遺伝子検査の感度向上に関する研究

研究分担者 松永 達雄 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
聴覚障害研究室長

研究要旨

難聴の遺伝子検査は、通常の聴覚検査では得られない難聴の経過の予測、予防、治療の選択、遺伝相談に関する情報が得られることから、診療における意義が高い。難聴の遺伝子検査の感度を高めるためには病的変異をできる限り多く把握している必要がある。このためには日本人の先天性難聴の遺伝子解析による病的変異の解明を進める必要がある。本研究ではこのための遺伝子解析をできるだけ効率的に進める方法を考案し、検証して、遺伝子検査の感度向上につなげることを目的とした。特に頻度の高い遺伝子、あるいは臨床的特徴からある程度推測可能な遺伝子について、以前我々が考案した臨床的特徴に応じて解析するアルゴリズムを改良した。その後、このアルゴリズムに沿って実際の遺伝子解析を実施して、その効果を検討した。本アルゴリズムと乾燥臍帯を用いた先天性サイトメガロウイルス感染の遺伝子検査により、平成 23 年度に国立病院機構東京医療センターにおいて先天性難聴の遺伝子解析を実施した約 50%で原因を同定することができた。この結果、多数の新規変異も同定された。この結果、本アルゴリズムにより難聴遺伝子診断を効率的に促進できることが判明した。

A. 研究目的

先天性難聴は約 500-1000 人の出生に 1 人の頻度で発見される、最も頻度の高い小児感覚器障害である。その原因としては遺伝が最も多く全体の約 50-70%である。また、特発性難聴の原因にも遺伝の関与が多いと考えられている。難聴の遺伝子検査は、血液などより抽出するゲノム DNA を用いた低侵襲性の検査法であり、通常の聴覚検査では得られない難聴の経過の予測、予防、治療の選択、遺伝相談に関する情報が得られることから、診療における意義が高い。難聴の遺伝子検査を臨床診断として実施する場合には、その感度と特異性が高いことが望ましい。そして、感度を高めるためには病的変異をできる限り多く把握している必要がある。このためには日本人の先天性難聴の遺伝子解析による病的変異の解明を

進める必要がある。本研究では以前我々が考案した遺伝子解析をできるだけ効率的に進める方法を改良し、検証して、遺伝子検査の感度向上につなげることを目的とした。

B. 研究方法

特に頻度の高い遺伝子、あるいは臨床的特徴からある程度推測可能な遺伝子について、各種聴覚検査（OAE、ABR、ASSR、COR、遊戯聴力検査、純音聴力検査）、難聴以外の症状、画像検査、遺伝形式、発症時期などの難聴の臨床的特徴に応じて、解析対象とする既知の難聴遺伝子（GJB2、GJB3、GJB6、OTOF、SLC26A4、WFS1、TECTA、KCNQ4、12SrRNA、tRNA Ser(UCN)、tRNA Leu(UUR)、tRNA Lys、tRNA Glu、TMPRSS3、COCH などの遺伝子)の全シーケンス、特定のエクソン、

あるいは変異部位を、フローチャートに沿って選別して解析するアルゴリズムを以前我々は考案した。今回これを改良して、そのアルゴリズムに沿って実際の遺伝子解析を実施して、その効果を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を含めた研究計画は、国立病院機構東京医療センターの倫理審査委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

今回改良した難聴の発症年齢別に分けた難聴遺伝子解析アルゴリズムを図1、図2、図3に示した。難聴以外の合併症を伴わない非症候群性難聴の原因となる23遺伝子のみを対象とし、難聴以外の合併症を伴う症候群性難聴は遺伝子診断のアプローチが異なるため、本研究対象からは除外した。本アルゴリズムと乾燥臍帯を用いた先天性サイトメガロウイルス感染の遺伝子検査により、平成23年度に国立病院機構東京医療センターにおいて先天性難聴の遺伝子解析を実施した約50%で原因を同定することができた。この結果、多数の新規変異も同定された。

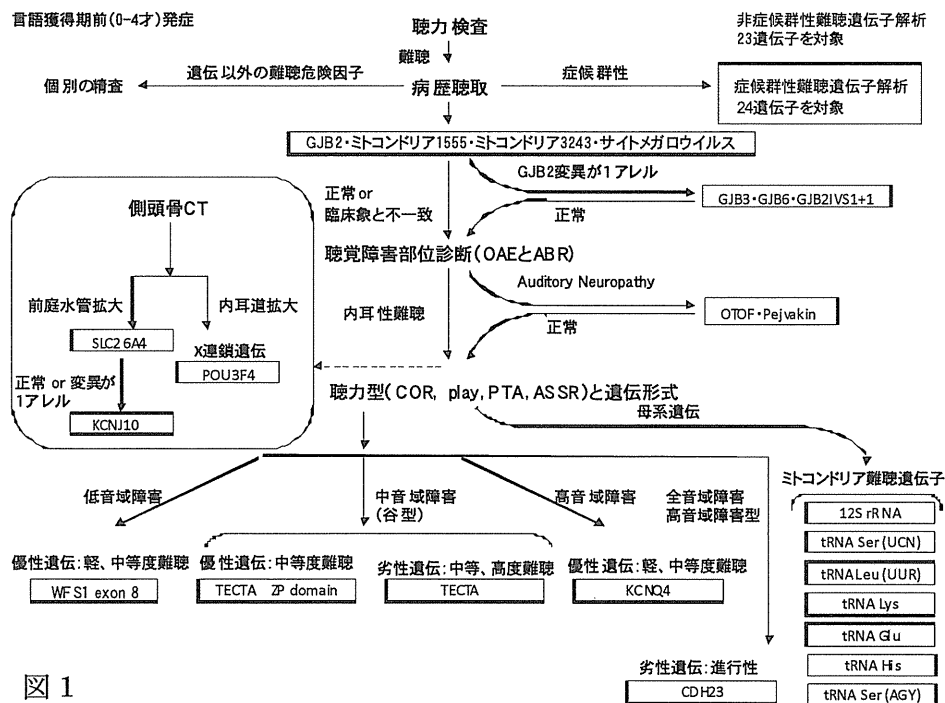


図 1

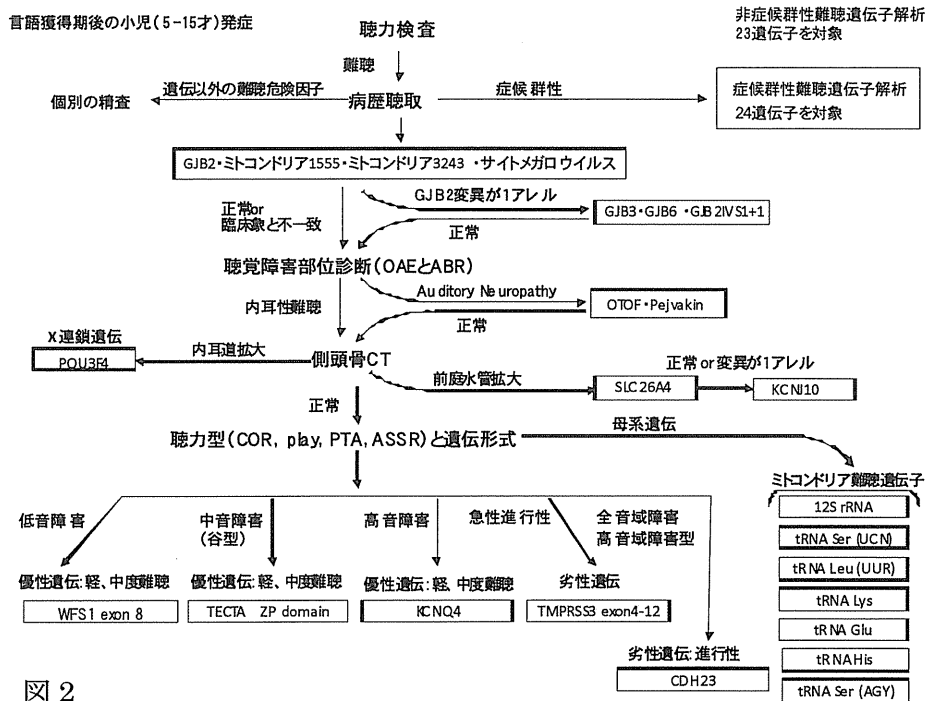


図 2

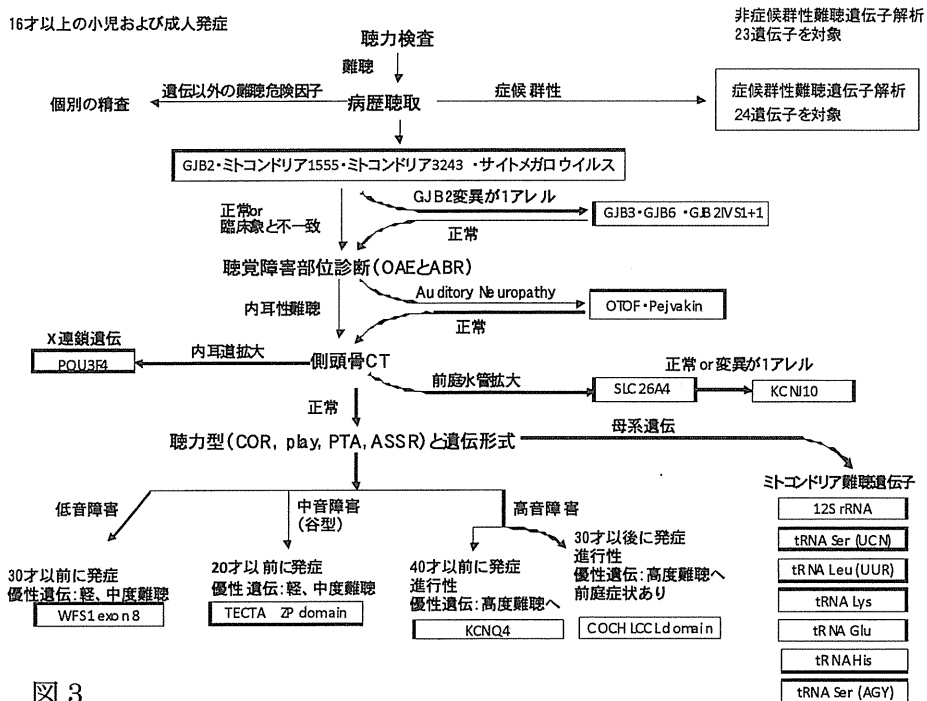


図 3

D. 考察

本研究で改良した難聴遺伝子解析のアルゴリズムを用いることで、従来のシークエンサーを用いた遺伝子解析技術でも多数の新規遺伝子変異を同定できた。この結果、本アルゴリズムにより難聴遺伝子診断を効率的に促進できることが判明した。今後、次世代シークエンサーなどのより効率の高い遺伝子解析技術を用いることで、新規病的変異の同定をさらに促進できると考える。それらの結果は、感度の高い難聴遺伝子検査の適正な費用での普及につながると考える。

E. 結論

頻度の高い難聴遺伝子、あるいは臨床的特徴からある程度推測可能な遺伝子について、臨床的特徴に応じて解析対象とする難聴遺伝子を選択して解析するアルゴリズムにより、効率的に難聴の遺伝子診断の感度を高めることができた。

F. 研究発表

1 論文発表

松永達雄

Auditory Neuropathy の遺伝子
Clinical Neuroscience 29 (12) 1409-1411,
2011

2 学会発表

南修司郎、松永達雄、増田佐和子、臼井智子、藤井正人、加我君孝
WFS1 遺伝子変異と GJB2 遺伝子変異を併せもった遺伝性管音難聴の 1 家系
第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講

演会

2011 年 5 月 19-21 日
京都市

臼井智子、増田佐和子、石川和代、鶴岡弘美、松永達雄

早期に発見された低音障害型難聴乳児をきっかけに判明した、まれな遺伝性難聴の一家系

第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
2011 年 10 月 27-28 日
福岡市

渡部高久、松永達雄、井上泰宏、小川郁 KCNQ4 遺伝子変異を認めた両側性高音障害型感音難聴の一症例

第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
2011 年 10 月 27-28 日
福岡市

松永達雄、新正由紀子、山本聡、難波一徳、務台英樹、加我君孝

温度感受性 Auditory Neuropathy における OTOF 遺伝子の新規特異的変異の同定
第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24-26 日
沖縄県宜野湾市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

学習障害を伴う難聴児の評価法について

研究分担者 内山 勉（東京医療センター・臨床研究センター 研究員、
富士見台聴こえとことばの教室 副施設長）

研究要旨: 新生児聴覚スクリーニングの導入で難聴が早期発見され、乳児期から療育を受け、必要に応じて2歳で人工内耳を装用した難聴児の中に、明らかな知的障害がないにもかかわらず言語発達が遅れる難聴児が含まれている。これらの難聴児は言語性学習障害を合併していると疑われる。今回、事例をもとにこれらの難聴児について検討を行い、判定基準が確定していない言語性学習障害の判定方法について検討を行った。その結果、同一条件で療育を行いながら明らかに言語発達が遅れ、動作性知能・聴力・親の教育力などでは説明できない事例に対して、5歳レベルで言語性学習障害を合併していると判定することが妥当であることが示された。

1. はじめに

新生児聴覚スクリーニング(NHS)の導入により難聴児の乳児期での発見と療育が可能になり、さらに良聴耳平均聴力（以下聴力と略記）が90dBを超える場合には2歳で人工内耳を装用し、6歳まで療育を受ける難聴児が増えつつある。この結果、聴力が90dBを超える場合でも、小学校に就学する6歳時点で年齢相応の言語力や会話能力を習得し、小学校普通学級に就学することが可能となっている。しなしながら、早期療育を受け2歳で人工内耳を装用した難聴児の中に、知的障害がないにもかかわらず言語発達が遅れる難聴児が少なからず含まれている。このような難聴児には、言語性学習障害が合併していると考えられる。

これらの難聴児については、言語性学習障害を合併していることをどのような基準で判定するかが不明確であり、また通常の言語指導では療育効果を十

分に上げることができず、療育者はこれらの難聴児に対する療育方法を試行錯誤しているのが現状である。そこで今回、このような難聴児について検討することとした。

2. 対象児

難聴幼児通園施設で療育を受けた難聴児のうち、学習障害を伴うと判定された難聴児について、児童記録、医療記録、発達評価をもとに評価方法、療育方法の検討を行った。

3. 学習障害とは

全般的な能力は健常範囲であるが、一部の能力に明らかな遅れがあるため、認知発達（年齢相応の絵が描けない・・・）や言語発達に遅れやかたよりが生じる。

児童期には、教科の単なる得意・不得意ではなく、教科学習の習得に明らかな遅れが生じ、とくに小学校3、4

年以降の分数や長文読解の授業についていけなくなるため、成績が明らかに低くなり、その後の学業の習得に大きな影響をあたえ、さらには進学・就労でも問題が引き続き起きる。

この学習障害の原因は、家庭環境の影響や本人の意欲の問題ではなく、脳の機能の異常や未成熟が原因といわれている。器質的な障害ではないため、能力に応じた適切な教育的処遇で能力面の改善、得意な能力を生かしての適性の開発、失敗体験による人格的なゆがみの是正と適切な自己認識の確立が可能で、得意な能力を生かしての社会的な自立が十分可能といわれている。このためには、療育者ならびに学校教員の学習障害児への正しい理解と教育的技量、さらに個別的な配慮ができる教育制度が必要であるといわれている。

なお、日本での小学校普通学級での学習障害を含めた軽度発達障害の出現率は、文科省の調査では 6.3%といわれている。ただし、定義等にあいまいさがあるため、このような調査では記入者の印象に左右されるため、厳密な出現率は算定しにくい。

4. 学習障害児の種類と判定基準について

世界的に広く使用されているアメリカ精神医学会の診断基準 (DSM-IV-TR) をもとに、これら学習障害の医学的な診断がなされている。

この基準をもとに、行動上の偏りが目立つ場合には、いわゆる自閉的傾向 (広汎性発達障害:PDD もしくは自閉

症スペクトラム:AS) や多動傾向 (注意欠陥多動症候群:ADHD) に伴う学習障害と判定できる。しかし、明らかな行動上の偏りが目立たない場合、絵が描けない・はさみが使えないなどの不器用な子 (clumsy child) で、言語能力に比べ動作性能力が著しく低い場合には、非言語性学習障害を合併していると判定できる。次に動作性能力に比べ言語能力が明らかに低い場合は、言語性学習障害もしくは特異的言語発達障害:specific language impairment SLI) と判定できる。

しかし、この DSM-IV-TR であっても学習障害の基準自体にあいまいさがあるため、以前から教員・小児科医が安易に「勉強ができない子は学習障害」と、診断を乱用する傾向があることが指摘されている。なお、DSM-IV-TR では学習障害には感覚器障害がないことを前提に基準を作成しており、難聴のある場合についての記載は DSM-IV-TR にはない。アメリカで学習障害を合併する難聴児についての文献について検討してみても、このような事例については DSM-IV-TR に準拠して判定していると推定されるが、難聴が合併する場合での判定基準の記載は明記されていなかった。

そこで今回、難聴児で言語性学習障害を合併する場合の判定基準を仮に下記のようにつぎのように定めた。

- ・難聴に合併する言語性学習障害の判定基準

認知発達は健常範囲 (PIQ \geq 80~85) の難聴児であって、療育開始年齢、

聴力、親の協力、動作性 IQ、療育者の技量など療育効果に影響を与える要因が同一な「発達に問題のない同年齢難聴児」と比較し、明らかに言語発達が遅滞している事例について、5歳以上の年齢で判定することとした。最終的な発達検査は WPPSI 知能検査とした。

5. 事例の検討

① K.R. 男、聴力 91dB

本児は妊娠中にエコー検査で横隔膜ヘルニアが発見され、出産直後に手術を受けた。生後 9 ヶ月で難聴が発見され、当方で療育を開始した。10 ヶ月より補聴器を装用して聴覚活用による療育を開始した。本児での補聴器の装用効果は比較的良好であった。しかし、乳児期より療育を行ったにもかかわらず言語習得は明らかに遅れ、2歳6ヶ月での新版 K 式発達検査 2001 によると、認知発達は PDQ77 であり、軽度の知的障害を疑われた。その後、6歳3ヶ月時点で WPPSI 知能検査を行ったところ、言語性 IQ48・動作性 IQ104 であり、明らかな言語発達の遅れが確認できた。この時点では簡単な会話はできるが、内容理解が乏しい状態であり、本児とのコミュニケーション手段として手話・指文字・かな文字を導入しても、言語発達が促進されることはなかった。これらのことから、本児は年齢に比べ明らかに言語力が低いことから、ろう学校に就学することとなった。

② G.T. 男、聴力 109dB、

人工内耳装用

本児は生後 5 日に AABR で難聴が発見され、生後 11 ヶ月より当方で補聴器を装用して療育を開始した。本児の聴力が重いことから、2歳5ヶ月で人工内耳装用手術を受け、スピーチ方法での人工内耳装用閾値は 0.5~4kHz の範囲で 30~35dB であり、補聴状態は良好であった。聴覚活用による療育を継続したものの、本児の言語発達は遅く、また注意集中が悪い傾向もあった。母親は家庭での課題である絵日記・宿題などを行ってこないなど、教育力不足の傾向はあるものの、本児の言語発達の遅れは母親の教育力不足だけでは説明が困難であった。6歳7ヶ月時点での WPPSI 知能検査によると、言語性 IQ63・動作性 IQ123 であり、本児は言語性学習障害を合併していると判定した。本児は母親の強い希望で小学校普通学級に就学した。

③ T.M. 男、聴力 108dB、

人工内耳装用

本児は生後 3 日に AABR で難聴が発見され、生後 6 ヶ月より補聴器を装用して療育を開始した。本児の聴力が重いことから、2歳4ヶ月で人工内耳装用手術を受けた。本児については頭部 CT 検査の結果両側内耳道狭窄が疑われており、スピーチ方法による人工内耳装用閾値は 0.5~4kHz の範囲で 45~50dB であり、他の人工内耳装用児より閾値は悪いが、音への反応は確実にみられ、ま