

される。就学期あるいは入学してから言語の遅れにより発見されることも NHS 導入以前には多く、その場合言語発達の遅れは小学校高学年あるいは中学まで続き、高校入試での国語力の低下にまでつながることも少なくなかった。NHS によって軽度から中等度難聴児も早期に発見されるようになり、早期教育を始めることで言語発達の遅れの予防が可能になりつつある。しかし裸耳で音に反応があり、HA は自己負担で購入せねばならず、外観上抵抗があることなどの理由から、高度難聴児以上に HA 装用指導に困難を伴いやすいことも事実である。

杉内ら³⁾は NHS 導入前に HA 外来にて聴覚管理を行ってきた軽度・中等度難聴児30名を対象に、難聴診断時期、HA 装用開始時期、HA 使用状況などを調査し、24名に WISC-III 知能検査を行った。その結果難聴を疑った時期は平均2歳10カ月と遅く、診断は平均4歳2カ月、HA 装用開始が平均5歳3カ月と、難聴を疑いながらも診断・補聴がさらに遅れる傾向にあること、HA を有効に活用できていない児のいることを示した。また知能検査を施行した24例中14例では言語性 IQ が動作性 IQ より15以上も低く、言語発達に遅れが見られたと報告している。田中⁶⁾は通常小学校での学業ないしは就学にあたって苦慮した5歳以上の難聴児22名(感音性19名、伝音性3名)を調べたところ、良聴耳は30~97.5dB に分布し(18名は80dB 以下)、難聴発見は3歳代5例、4歳代3例、5歳以上5例であったとしている。このうち言語発達の遅れは19例にみられ、学校教育においては発見の遅れる中等度難聴児ほど深刻な問題を抱える傾向にあると啓蒙している。

中等度難聴の影響は感音難聴だけでなく伝音難聴においても認められる。千原ら⁷⁾は両側中等度伝音難聴が6歳、7歳、12歳まで補聴されなかった3症例について言語性 IQ と動作性 IQ の聴力改善手術前後の推移を調べたが、治療前後も言語性 IQ は低いままであり、言語発達の遅れもみられたと報告している。Psarromatis ら⁸⁾は726例の言語発達遅滞児を調べ、72例の症候性を除く654例のうち87例(13.3%)に難聴が認められ、55例は感音難聴、32例は伝音難聴であったと報告している。

このような事実から軽度から中等度難聴児におい

ても早期発見・早期聴覚支援を考慮するべきである。林ら⁹⁾は「平均聴力が30dB 後半から40dB 台と聴力が比較的良好でも言語性 IQ が80台の症例には装用装用や言語指導を勧める」としている。我々は40dB 程度以上の難聴がある場合は積極的に HA 装用を勧め、30-40dB の場合は定期的な聴力検査と言語発達の評価により、方針を決めることにしている。

3) 高度難聴の影響

高度難聴児においては早期教育の効果は明らかである。難聴児の療育開始が6歳からの義務教育であった時代には、多くの高度難聴児の言語力・学力は健常児の9歳レベル以上には向上せず、言語力にいわゆる“9歳の壁”があることが知られていた。その後Yoshinaga-Itano ら⁴⁾が6カ月以前に難聴を診断し療育を開始することの重要性を示し、本邦でも早期介入の効果を示す追試で証明された。例えば内山と徳光¹⁰⁾は6歳時点での良耳聴力平均が80dB 以上、動作性 IQ が正常範囲、他障害がない難聴児を対象とし、療育開始時期が0歳代(6名)、1歳代(19名)、2歳代(14名)の三つの群における言語性 IQ を比較した結果、6歳時点の聴力およびPIQ に群間差はなかったが、言語性 IQ は0歳群では平均98、1歳群では平均88、2歳群では平均77と療育開始年齢が遅れるとともに低くなる傾向があり、0歳群と2歳群では有意差が見られたと報告した。さらに小学校就学後も追跡ができた難聴児の言語性 IQ についても、0歳台群(6名)は2歳代群(10名)より有意に高かった。これらの結果は高度難聴児において0歳代からの早期療育が効果的であることを示している。

しかしながら聴力レベルが100dB 以上の難聴児では HA を装用しても装用閾値は50dB に達しないことも多く、言語音の聴き取りが容易ではないため、聴覚を活用しつつも読話を併用する必要があった。難聴児が読話併用を会話理解の手段として利用する限り、日常生活の中で健常児と同様の言語習得は困難であった。このようなより高度の難聴児に対しても CI を装用すると装用閾値約35dB 程度で聴くことが多くの症例で可能になった。この結果 CI 装用児は相手の発話を聴覚だけで聴き取り、正確な構音を聴覚活用により習得することが可能となって

いる。残念なことにこのCIの利点が広く認知されておらず、CI装用児に対しても従来のHA装用重度難聴児に対する療育法がまだまだ多くの施設でなされている現状がある。小児CI症例を多数経験している海外では、十分な聴取能が得られなかった症例や重複障害を伴う症例などを除き、すでに auditory verbal communication が療育の主流となっている。本邦ではCI症例に対しても依然として total communication を主に用いている施設が多く、CIの効果十分活かされていないことは大きな問題である。

難聴進行の可能性

NHSでpassとなった症例でもその後に難聴が出現することがあり、また先天性難聴症例で経過中にさらに難聴が進行することもある。前者の代表的なものには先天性横隔膜ヘルニア（横隔膜の裂肛閉鎖障害により、胃、腸管などの腹腔内臓器が胸郭内に侵入して呼吸障害を来す先天性疾患）があり、難聴は約3割に生じるが遅発性のことが多い。後者としては、先天性CMV感染症、遺伝性難聴、Auditory Neuropathy などがある。遺伝性難聴で進行性を示す遺伝子には、常染色体優性では *COCH*, *KCNQ4*, *WFS1*, *TECTA* など、常染色体劣性では *SLC26A4*, *CDH23* など、ミトコンドリア遺伝子異常では3243位点変異、1555位点変異などがある。*SLC26A4* 遺伝子異常による前庭水管拡大症では聴力が変動や進行しやすく、特に頭部打撲などをきっかけに難聴が進行しやすい。先天性難聴のなかで遺伝子異常として最も頻度の高い *GJB2* 遺伝子変異例で両側性に進行を示す症例は数%程度と考えられている。

西澤¹³⁾は両側中等度もしくは高度難聴児を5年以上または10歳以上まで経過観察できた63例について平均11.6年経過を追跡し、初診時と最終診察時の聴力検査の比較で連続する2周波数において15dB以上の閾値上昇を認めたものは25例(39.7%)であり、うち半数では10歳以下に進行が見られたと報告した。また家族または血縁に難聴者のみられる水平型聴力のものに難聴進行が多く見られたとしている。杉内ら¹²⁾は小児感音難聴児45例を9-22年間経過観察し、1周波数で15dB以上または2周波数で10dB以上閾値上昇した場合を聴力悪化と判定し、

聴力の急性増悪時には副腎皮質ステロイドを用いた積極的治療と補聴指導を行った。その結果、36例(80%)が聴力変動を示し、うち29例は急性増悪であったと報告している。また経過観察最終時まで初期の聴力が維持されたのは23例(51.1%)であったが、うち14例は急性増悪が治療で回復したこと、初期聴力が維持されなかった22例中7例では徐々に聴力が低下し、15例は急性増悪であったがその多くは治療に反応したことも示している。

難聴が進行した場合、本人の訴えや家族により気付かれることも多いが見過ごされる場合もある。上述したように小児の難聴増悪は稀ではなく、療育における影響も大きい。従って難聴増悪のリスクが高い場合は1カ月に1度、その他の場合でも最低3カ月に1度は聴力検査で評価することが望まれる。難聴増悪時には副腎皮質ステロイドなどの積極的治療が必要である。先天性CMV感染症では保険適応はないが抗ウイルス薬投与が有効な場合もある。難聴が増悪して固定した場合はHAの調整が必要である。

重複障害の影響

難聴が知的障害や脳性麻痺などの他障害と合併することは少なくない。その内容は多様であり、身体的疾患（眼疾患、心臓疾患、腎臓疾患、外表奇形、口蓋裂、小耳症など）、運動機能障害（脳性まひなど）、発達障害（精神運動遅滞、広汎性発達障害など）などが、単一または複合した障害として合併しうる。重複障害の頻度は概ね25-35%程度と推定される。英国で1980-1995年に誕生した両側40dB以上の難聴児17,160名の疫学調査では約30%に他の障害が見られたと報告されている¹³⁾。内山は平成5年から15年に在籍した難聴児100名を調べ、身体的疾患・奇形・障害を合併するものは32%、発達遅滞・自閉的発達障害・学習障害などの発達障害を合併するものは25%、両者を伴うものは16%であったとしている¹⁴⁾。合併する多様な障害の中で療育上特に問題となるのは、自閉的傾向、学習障害、多動傾向などの軽度発達障害を合併している難聴児である。

一般に重複障害児では聴力レベルの確定に時間のかかることが少なくない。また発達の評価も困難なことが多い。特に発達障害が軽度な場合、難聴が原

因であるための発達の偏りなのか、認知機能・行動の偏りなのか、判断が困難な場合もある。重複障害の発見には発達評価は必須であり、さらに日常生活、療育場面での行動観察も重要である。比較的軽度の発達障害であっても早期療育を進めるうえで支障となりやすいが、HAを装用して障害・発達程度に応じて働きかけることで聴覚活用は可能である。

CIに関しても一定の効果があるとの報告が多い。Pymanら¹⁵⁾は20例の重複障害例(認知発達遅滞17例を含む)と障害の無い55例の術後聴取成績の変化を調べ、重複障害を持つ場合、特に認知発達が緩慢な場合は障害のないCI装用児に比べ聴取能の向上は遅れるが、装用経験年数に伴って発達は見られると報告している。同様にWaltzmanら¹⁶⁾も31例のCIを装用した重複障害児の経過を観察し、聴取能の向上は遅れるがCIの効果は明らかであり、17例(59%)はoral communicationを行うようになったと報告している。

NHSによる難聴の早期発見や他覚的検査精度の向上などに伴い、難聴の診断を受けた後に他障害が気付かれる事例も増えている。医療者、療育担当者は保護者に適切な情報提供を行い、コミュニケーション発達について目標を共有して療育に取り組む必要がある。HA装用、CI装用のいずれにおいても重複障害児では療育効果が明らかになるまで時間がかかることから、長期的で総合的な療育プログラムを組むことが求められる¹⁷⁾。

人工内耳をめぐる問題

1) 人工内耳と補聴器装用の差

90dB以上の高度難聴児をCIで療育した場合とHAで療育した場合、将来の言語能力に差が生じるのか、まだよくわかっていない。海外ではCIの効果は裸耳聴力が80-90dB程度の難聴者のHA装用レベルに相当するとみなされるようになっていく¹⁸⁾。例えばBlameyら¹⁹⁾は聴覚口話法で教育している47例のCI装用児(平均聴力106dB)と40例のHA装用児(平均聴力78dB)の聴取能、言語力、言語獲得速度などを比較し、明らかな差がなかったことを報告している。日本において難聴以外に身体および知的・学習機能に差がない難聴の小児を対象として、CI装用児とHA装用児の間の言語能力に

ついて多数例を用いて統計的に比較検討した報告はほとんどない。

加我ら²⁰⁾は2005年3月まで難聴幼児通園施設で療育を受け、同年4月に普通小学校に就学した難聴児に対し、療育修了時点で行ったWPPSI知能検査をもとに療育効果を検討した。対象児は知的障害等の他障害が合併しない21例で、CI装用児7名、聴力80dB以上のHA装用児7名(平均91dB)、聴力80dB未満のHA装用児7名(平均60dB)である。3群とも動作性IQに差はみられない。CI装用群の半数はNHSにより難聴の診断を受けている。療育開始月齢はCI群とHA群(80dB以上)は平均14ヵ月で統計的に差がないが、HA群(80dB未満)は平均42.4ヵ月と有意に遅れていた。就学時の言語性IQはCI群が平均101(標準偏差14)、HA群(80dB以上)が平均90(標準偏差16)、HA群(80dB未満)が平均82(標準偏差15)であり、CI群は同年齢の正常児とほぼ同等の言語性IQを示した。CI群の言語性IQは、統計的に有意ではないがHA群(80dB以上)より良い傾向にあり、HA群(80dB未満)より有意に良好であった。CI群がHA群(80dB未満)より言語性IQが良かったのは療育が早期に開始されたためと考えられる。80dB以上の症例数を増加するとCI優位の傾向がより明らかとなるかどうかについては今後の検討課題である。

2) 騒音下での聴取成績

CIにおける単音節明瞭度は症例により個人差が大きく、また個々の装用環境により効果は異なり、CI聴覚の実用性については多様と想定される。これらCIの日常生活に即した音声処理特徴を測定しようと、近年では雑音を負荷した評価が報告されているが、これまで日本語音声による小児例の報告はほとんど無い。そこで我々はCI埋込み術を施行した小児例における雑音負荷条件の聴取能について中途失聴成人例及び健聴児と比較した(赤松裕介他、音声言語医学会2011発表)。対象は当科にて聴覚管理を行っている小児CI例41名であり、対照群として成人CI装用者35名、健聴児童20名に同様の評価を行った。評価はCI2004語音聴取評価の文章課題を用い、CI装用下に2台のスピーカから検査語音と加重不規則雑音を提示した。検査語音レベルを一定にし、静寂条件、SN比20dB、10dB、5dB、0dB

の5条件で雑音を変化させた。その結果健聴児ではSN比0dB条件で減衰率が有意に低下したが個人差は少なかったのに対し、小児CI例ではSN比10dBで減衰率の有意な低下がみられ個人差が大であった。成人CI例でも小児CI例と同様の結果であった。

この結果はCI装用により静寂下で良好な聴取能を示す症例においても健聴者との雑音下での聴覚情報量の差が明らかであることを示している。従って、SN比改善のためのプログラム設定や補助機器などを積極的に活用することには大きな意義がある。

3) 人工内耳の術後成績に影響する因子

中途失聴成人がCIを装用した場合、言語の認知に関与する聴皮質・聴覚連合野を含む高次中枢は形成されているため、その術後聴取能は末梢から入力される情報量、すなわち挿入電極の種類・数、蝸牛の状態（残存神経線維数など）に主に依存する。例えば失聴期間が長くなるほど聴取成績が悪化する事はよく知られているが、これは蝸牛神経・ラセン神経節の変性が進行するためと考えられる。従って適応を適切に決定すれば、もちろんリハビリテーションは重要であるが、成人例の大半はCI装用後に良好な聴取能を再獲得することができる。一方先天性高度難聴の小児例では新たに聴覚活用を介して言語を獲得するという行程を要するため、多くの因子がその術後成績に関与する。すなわち、難聴の原因、内耳奇形の有無など末梢からの情報入力量に影響する因子だけでなく、聴覚補償の開始時期、療育状況、重複障害の有無なども重要な因子と考えられる。例えばNiparkoら²¹⁾は米国の6つの医療施設で5歳までにCIを施行した188例を3年間追跡する前向き、縦断的、多次元解析を施行し、言語理解も発話行動も術前より著明に改善したが若年で手術を受けた方がより速やかであり、術前の残存聴力が良いほど、両親と子供の交流関係が密なほど、また経済的に恵まれた環境にいるほど、言語の理解と表出が良好であったと報告している。

海外からの報告の多くは日本語を話す我々においてもかなりあてはまると考えられるが、言語の違いや療育環境の差なども考慮する必要がある。日本では小児例に関するまとまった報告が少なく、比較的

明らかな傾向、例えば早期CI装用ほど術後成績が良いこと²²⁾や内耳奇形の種類により成績に差が出ること²³⁾などについてはいくつかの報告があるが、海外のように多数例によるエビデンスは確立されていない状況にあった。これは一施設当たりのCI症例数が一部の施設を除き限られているためである。日本ではこれまで六千数百例にCI手術が施行されたが、小児例はその4割に過ぎない。最近では年間四百数十例のCI手術のうち小児例が約6割を占めるようになってきているが、3歳以下は全体の約3割にとどまっている。一方CI手術を施行する施設数は100施設近くに及ぶため、まだ多くの施設で小児例を少数しか経験していない状態にある。

このような背景から、我々は厚生労働科学研究費の支援を得て、「人工内耳を装用した先天性高度感音難聴小児例の聴覚・言語能力の発達に関するエビデンスの確立」に関する多施設共同研究（研究代表者：山唄達也，研究分担者：土井勝美，熊川孝三，伊藤健，坂田英明，安達のどか）を2008年から2010年に施行した。本研究の結果はまだ論文化されていないため詳細は割愛するが、概略は以下の通りである。方法は後方視的、縦断的、多次元解析研究であり、6歳までに大阪大学・東京大学・虎の門病院でCI手術を受け就学年齢に達した324例のうち、言語習得後症例を除く316例を対象とした。NHS導入以前の症例も多く含まれているため診断年齢は遅く平均1.3歳（標準偏差1.5歳）であり、HA装用開始年齢は1.6歳（標準偏差1.7歳）、CI手術時年齢は4.4歳（標準偏差2.7歳）、評価時年齢は9.9歳（標準偏差5.0歳）である。患者基本情報として、現在年齢、性別、難聴の原因、重複障害の有無、診断年齢、HA装用年齢、CI装用年齢、療育先、主たるコミュニケーションモード、機種・音声処理法、術中NRT情報を登録した。評価項目には施設間に差があるため、Meaningful Auditory Integration Scale (MAIS)、Meaningful Use of Speech Scale (MUSS)、語音聴取能（67-S語表、CI2004）、絵画語彙発達検査（Picture Vocabulary Test: PVT）、言語能力（言語性IQ）を解析した。そして、CI装用開始年齢、難聴の原因、重複障害の有無、コミュニケーションモードなどの影響について調べた。難聴の原因は側頭骨CT、MRIにより内耳奇形の有無を調べ、GJB2

遺伝子異常，先天性 CMV 感染については可能な範囲で検査した。

まず CI 装用開始年齢の影響につき，内耳奇形症例，重複障害症例を除いた症例で，30カ月以下，31-36ヶ月，36-48ヶ月，48カ月以上の4群に分けて比較した。発話行動を示す MUSS の得点は聴性行動を示す MAIS に少し遅れて向上したが，どの手術年齢群においても MAIS，MUSS とともに術後は順調に向上し，手術年齢による成績の伸びに明らかな差は見られなかった。しかし就学時に評価した語音聴取能力と言語能力は手術年齢に大きく影響されていた(図2)。語音聴取能力は手術年齢が遅いほど成績不良の例が多く見られ，4歳以降手術施行群では4歳前に比して統計的にも有意に悪いという結果であった。また言語能力も2歳半までの手術施行群が最も良好で4歳以降手術施行群が最も不良となった。なお就学時の語音聴取能力と言語能力の関係を見るところ，語音聴取能力と言語能力には統計的に有意な正の相関がみられた。聴取能が悪くても高い言語力を持つ症例やまたその逆の症例も存在するなど，ばらつきが多い傾向にあったが，全体としてみると CI を装用した小児例では「きこえの良し悪し」がその後の言語能力に影響するという結果であった。

次に難聴の原因について調べた。GJB2 遺伝子異常，先天性 CMV 感染については限られた症例のみ実施したため，大多数の208例が原因不明であり，

先天性 CMV 感染が17例，GJB2 遺伝子異常が23例，内耳奇形が32例(前庭水管拡大症6例含む)，その他に髄膜炎，先天性風疹症候群，遺伝性疾患などが含まれていた。そこで原因不明例と CMV 感染，GJB2 遺伝子異常，前庭水管拡大症，その他の内耳奇形を比較したところ，CMV 感染，GJB2 遺伝子異常，前庭水管拡大症では難聴原因不明例と同等またはそれ以上の聴取能・言語力の発達が見られた。一方内耳奇形では MAIS，MUSS の点数は伸び悩み，就学時に評価した語音聴取能力，言語能力は他の群に比べ有意に低かった。そこで内耳奇形の内訳をさらに分けて調べたところ，就学時の語音聴取能力は common cavity，内耳道狭窄で極めて悪く，一方蝸牛不全分離や前庭・半規管のみの奇形症例では原因不明例と遜色ない聴取能であった(図3)。

重複障害は存在が確定されたものが8.5%，疑い例が7.6%であり，その内訳は精神発達遅滞が6割，次いで広汎性発達障害，学習障害であった。就学時における言語力の評価では予想通りに重複障害がある症例で言語能力が有意に低い結果であった。また聴取能力も重複障害ありの群で有意に低かった(図4)。Pyman ら¹⁵⁾ や Waltzman ら¹⁶⁾ の報告のようにこの成績が今後伸びていくかどうかどうかが観察が必要である。

コミュニケーションモードについては大きく oral communication (口話)，total communication (手

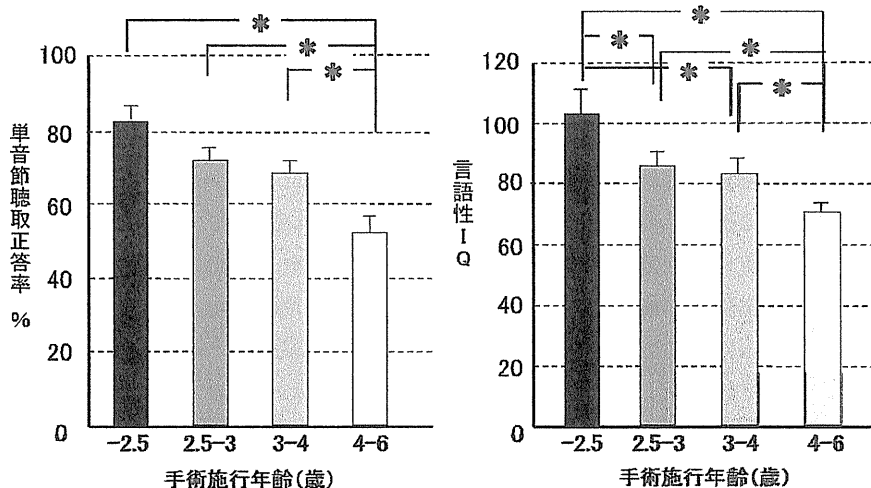


図2 人工内耳手術年齢と就学時成績(内耳奇形・重複障害を除く)

*: $p < 0.05$

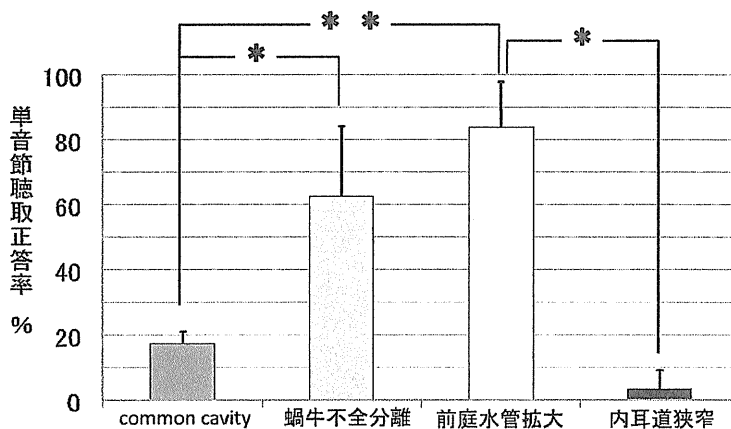


図3 内耳奇形タイプ別の人工内耳の成績 (就学時)

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$

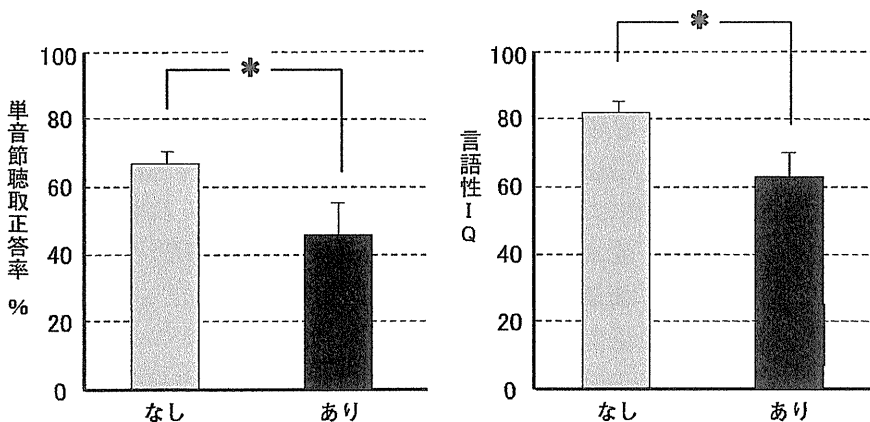


図4 重複障害の有無による人工内耳術後就学時の成績 (内耳奇形を除く)

* : $p < 0.05$

話, キュードスピーチや指文字など視覚言語と口話を併用), サイン (視覚言語) の三つに分けて検討した。療育先が口話教育を掲げていても, 実際の指導場面で視覚言語を用いている場合は total communication として分類した。聾学校に通った175例では oral communication が12例, total communication が163例, 通園施設53例では oral communication 42例, total communication 11例となっており, 聾学校に通っているCI装用児の多くが total communication での療育を受けていたのが特記すべき点である。oral communication と total communication の2群を比較すると, MAIS, MUSS は就学時には若干 oral communication 群の方が良好であるが, どちらの群も順調な伸びを示した。しかし就学時の語

音聴取能力, 言語能力のどちらにおいても oral communication の方が有意に良好な結果となった (図5)。2群を詳細にみれば背景 (難聴の程度や原因など) に差がある可能性も否定できないため, CIの術後成績が良好と予想される *GJB2* 遺伝子異常症例 (重複障害例は除く) に限って検討したところでも同様の結果であり, MAISでは術前に見られた oral communication と total communication の得点差は術後2年半経過しても縮まらず, MUSSでは術前に差がなかったものが術後1年で得点差が生じ, 2年半までにさらに差が広がるという結果であった。この結果は本来術後成績が良いとされる *GJB2* 遺伝子異常症例においても視覚入力を活用しすぎるとCI装用から期待できる十分な聴覚利得が

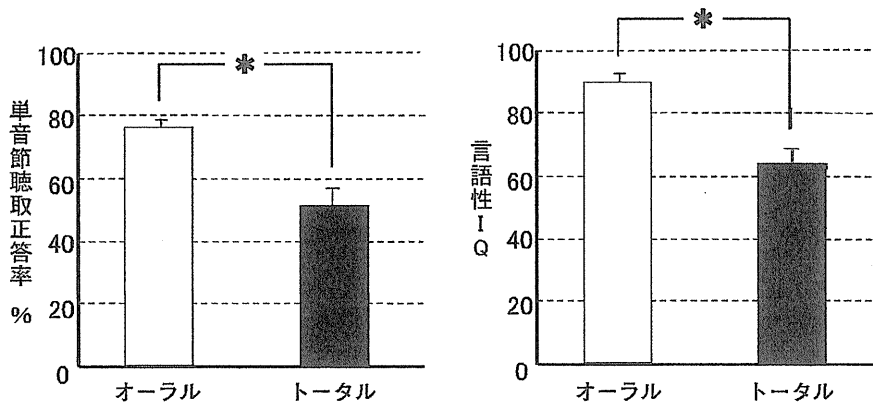


図5 コミュニケーションモードによる人工内耳術後就学時の成績（重複障害を除く）
* : $p < 0.05$

得られないという事を如実に示したものと言える。

4) 小児人工内耳の適応基準

CI適応条件として、手術前から術後の療育に至るまで、家族および医療施設内外の専門職種との一貫した協力体制がとれていることが前提条件となる。医療機関における必要事項としては、1) 乳幼児の聴覚障害について熟知し、その聴力検査、HA適合について熟練していること、2) 地域における療育の状況、特にコミュニケーション指導法などについて把握していること、3) 言語発達全般および難聴との鑑別に必要な他疾患に関する知識を有していることが求められている。また聴覚を主体として療育を行う機関との連携が確保されていることが必要であり、乳幼児期からのCIの装用には長期にわたる支援が必要なことから継続的な家族の協力も求められている。後述する医学的条件を満たした上で、CI実施の判断について当事者（家族および本人）、医師、言語聴覚士、療育担当者の意見が一致していることが重要であり、療育方針の違いなどは手術前に解消されている必要がある。

医学的条件について表1に示す。適応年齢は現在原則1歳6カ月以上とされ、髄膜炎などで蝸牛閉塞の可能性のある場合は1歳6カ月未満でも手術を要するとされている。日本では以前の適応は2歳以上とされていたが、海外での早期手術の有効性報告に影響され、2006年に適応年齢を引き下げた経緯がある。米国では12ヶ月以上を推奨しており、また最近では12カ月未満に対する手術の有効性も多く報告されている。従って日本で今後さらに適応年齢を下げ

るかどうか検討する必要がある、重要な課題といえる。ただCIの適応決定においては「少なくとも6カ月以上にわたる最適な補聴と療育によって両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず、HAのみでは音声言語の獲得が不十分と予想されること」の確認が必要である。NHSで難聴が発見された例で6か月前後からHA装用を開始することを考慮すると、適応年齢を下げたとしても「1歳以上」とするのが妥当であろう。

年齢の上限については定められていないが、聴覚音声回路をほとんど活用しない状態で言語獲得をした症例に対しても手術をして良いという意味ではない。聴覚音声回路を用いて言語獲得をし、その後失聴した症例に対しては年齢制限が無いという意味である。例えば、健聴児が髄膜炎で失聴した場合や良好な補聴効果のあった難聴児において難聴が高度に進行して補聴効果が無くなった場合などが挙げられる。またHAによって一定の補聴効果があり言語発達もみられた児が成長後により良好な聴取能を求める場合も対象となる。

聴力の基準については2006年の改定までは平均聴力レベルが100dB以上となっていたが、現在は平均聴力レベルが両耳とも90dB以上、平均補聴レベルが話声レベルを超えないことが条件となっている。米国では12ヶ月から24カ月齢では90dB以上を推奨しているが、24か月以上では70dB以上としており、日本よりも基準が緩い。FDAの基準が緩くなった背景にはHA装用とCI装用の比較研究の成果が大きく貢献している。すなわち1990年代前半に

表1 小児人工内耳手術の医学的条件

1. 手術年齢
A) 適応年齢は原則1歳6カ月以上とする。年齢の上限は定めず、上記適応条件を満たした上で、症例によって適切な手術時期を決定する。
B) 髄膜炎後蝸牛閉塞など、1歳6カ月未満での手術を要する場合がある。
C) 言語習得期以後の失聴例では、補聴器の効果が十分でない高度難聴であることが確認された後には、獲得した言語を保持し失わないために早期に人工内耳を検討することが望ましい。
2. 聴力、補聴効果と療育
A) 種々の聴力検査を用いても両耳とも平均聴力レベル90dB以上である。
B) 少なくとも6カ月以上にわたる最適な補聴と療育によっても両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず、補聴器のみでは音声言語の獲得が不十分と予想される。
3. 禁忌
中耳炎などの感染症の活動期
4. 慎重な適応判断が必要なもの
A) 画像診断で蝸牛に人工内耳が挿入できる部位が確認できない場合。
B) 反復性の急性中耳炎が存在する場合。
C) 制御困難な髄液の噴出が見込まれる場合など、高度な内耳奇形を伴う場合。
D) 重複障害および中枢性聴覚障害では慎重な判断が求められ、人工内耳による聴覚補償が有効であるとする予測がなければならぬ。

はCIの効果は裸耳聴力が100dB程度の難聴者のHA装用時に匹敵するということがあったが、その後の新しいコード化法の出現により1990年代後半には小児での境界レベルは90dB程度と変わり、さらに80-90dB程度の難聴者のHA装用レベルに相当するとみなされるようになったことによる¹⁸⁾。我々の印象でも聴取良好なCI症例の聴取成績は約80dB程度の難聴者のHA装用に匹敵するが、個人差が大きいことから、日本における聴力基準をさらに緩和する必要性は低いと考えている。なお聴取能評価がより正確に行える年齢に到達した場合は、聴力レベルより語音聴取能を判断基準にすべきである。例えば平均聴力が90dB前後の症例でHA装用によって良好な言語発達が得られた児が成長後にさらなる聴取能向上を期待して受診した場合は、難聴の原因、聴力経過、聴力型、HA装用下の聴取能などをもとに総合的に判断することが必要となる。

慎重な適応判断が必要なものとして、画像診断で蝸牛にCIが挿入できる部位が確認できない場合が

挙げられている。蝸牛無形成などは適応外である。髄膜炎による蝸牛骨化症例ではdrill outにより基底回転の半回転以上はスペースを確保できる。内耳奇形では髄液が噴出する場合があるが、筋膜を蝸牛の電極周囲に充填するなどの操作で対処できる。ただし蝸牛軸が低形成の場合電極が内耳道内に誤挿入される可能性があり、術中透視装置のある施設で手術を行うべきである。上述したように内耳奇形のうち前庭・半規管に局限した奇形、前庭水管拡大症、蝸牛不全分離では術後成績は良好で手術適応となる。一方common cavityではCIの効果は限定的である。内耳道狭窄ではさらに成績が悪く、聴覚刺激のみでの言語発達は見込めないことが多く、最終的にnon-userになることもある。不良な術後成績が予想される場合は家族に情報を正確に提供し、家族の期待と大きな差がある場合にはCI装用を断念するよう勧めることも必要となる。重複障害の合併においても慎重な判断が求められるが、障害・発達程度に応じて働きかけることで聴覚活用は可能である。

療育効果が現れるまで時間がかかるため、長期的で総合的な療育プログラムを組むことが求められる。

5) 小児人工内耳の適応におけるチーム医療

上述したいくつかの医学的条件を満たした上で CI 実施の判断について当事者（家族および本人）、医師、療育担当者の意見が一致した場合に手術適応が決定する。しかしながら、手術適応の決定においては往々にして医療者または療育担当者が「最終的には家族が決めること」という態度を取り、医療従事者に比して少ない知識や情報しか持たない家族に判断を委ねがちである。個々の症例で予想される術後成績を詳細に当事者に示し、期待に沿っているかどうか十分考える機会を与えることが重要である。上述した「CIの術後成績に影響する因子」についてよく説明する必要がある。また手術を受けることが療育の（再）スタートであることを家族がよく理解している必要がある。

CI手術が検討される場合にはインフォームドコンセントの過程、(リ)ハビリテーションを受ける際のニーズの評価など、あらゆる介入場面で多職種によるチームでの取り組みが重要視されている²⁴⁾。図6に当院での体制を示す。療育施設から紹介されてくる場合もあるが、医療機関からの紹介または両親がインターネットなどで情報を得て受診することが多い。また半数はNHSを受けていない。初診時は医師がまず診察し、問診、耳鼻咽喉科所見・全身所見の診察を行い、その後聴力検査を行う。発達状況に応じてBOA、COR、遊戯聴力検査を適宜行い、その後ABR、OAE、ASSRなどの他覚的聴力検査を行う。聴力的に手術適応がある高度難聴児では側頭骨CT、頭部MRIも順次行い、希望者にはGJB2遺伝子異常などの遺伝子検査、臍帯のCMV感染の有無についても調べている。初診時にはCIに関する資料を提供し、また家族の理解度も判断する。療育施設からの情報提供が無い場合には、療育施設での評価を照会し、CI施行に対しての意見も得る。次に言語聴覚士により詳細な評価（聴取能、全体発達、認知能力、言語力など）と並行してCIに関するガイダンス、カウンセリングを行う。これらの情報が揃った段階で療育施設の意見も勘案して複数の医師・言語聴覚士がカンファレンスを行い、意見の共有を図る。表2にカンファレンスにおける共有情報

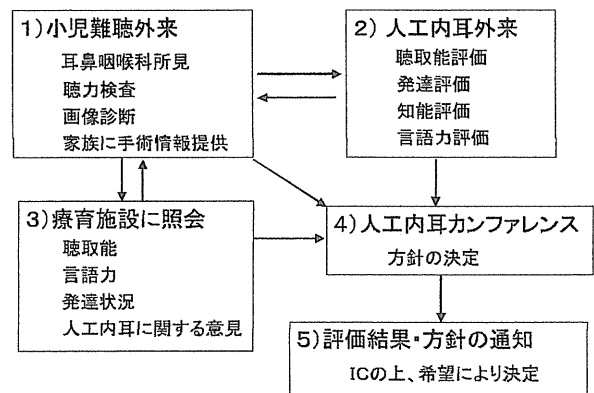


図6 東京大学における小児人工内耳手術決定までの流れ

を示す。各症例の到達目標を確認した上で、CIの選択が各症例において妥当かどうか総合的に判断する。その後療育施設との意見調整、マッピング場面の家族の見学、機器の選択のガイダンスを行い、最終的に保護者との十分時間をかけた話し合いで手術について決定する。最終的な意思決定の主体は保護者にあるが、保護者の十分な理解と適切な期待を得るために、各職種が適切な情報を入れることが重要である。

6) 今後の課題

CIでは電極、コード化法など常に改良が続いており、適応基準も改定されてきた。低音域に残聴のある症例に対するハイブリッド型CI (electric acoustic stimulation: EAS) は海外では臨床応用が開始され、日本でも一部の施設で高度医療または臨床研究として開始されている。日本でのEASの適応基準の決定が急がれるところであるが、低音域に残聴のある小児に対しては将来EASの適応となる可能性を考慮した治療方針や手術術式の決定が今後求められよう。

海外では1歳未満（時には数カ月齢）でのCI手術や一側高度難聴者へのCI手術も行われてきている。一側高度難聴者に対するCI手術についてはEASの初期の報告同様、はじめは批判的に受け止められていたが、最近追試の報告が増え肯定的な意見も増えつつある。このような手術適応の拡大傾向は今後も続くものと予想されるが、その動向は注意深く見守る必要がある。

両側CI装用についてはいまだに議論のあるところである。小児例に対する報告論文を渉猟した Spar-

表2 東大病院人工内耳カンファレンスにおける共有情報の例

病歴	難聴発見月齢
	難聴発見の契機
	中耳炎・感染性疾患の有無
	加療歴・入院歴
	家族構成・主たる支援者
聴力	家族歴, 遺伝性疾患の有無
	純音聴力検査・COR 結果 (裸耳)
平衡機能	純音聴力検査・COR 結果 (補聴器装用下)
	温度眼振検査
	cVEMP
画像所見	回転検査
	側頭骨 CT 所見
補聴状態	頭部 MRI 所見
	補聴器装用開始月齢
聴覚活用の状況	補聴器装用時間
	MAIS 得点
	MUSS 得点
	語彙数 (音声)
総合的な発達状態	語彙数 (身振り, 手話)
	発達検査結果 (発達指数など)
	知能検査結果 (動作性 IQ など)
療育の状況	療育開始月齢
	療育施設名
	療育施設側の意見
家族の意見・状況	人工内耳に対する期待・不安
	家庭環境 (母の就業・療育のキーパーソン)
その他医学的情報	難聴以外の疾患の有無
	遺伝子異常の有無
	CMV 感染の有無 (臍帯・ガスリー)

reboom ら²⁵⁾ の論文では、報告内容のばらつきからメタアナリシスはできないが、定性的評価では静寂下および騒音下での聴取能の向上があったとし、方向感については方法が様々なこともあり効果ははっきりしないと報告されている。精力的に両側 CI 手術を行っているトロント大学からの報告²⁶⁾ では両側同時手術を受けた児の方が初回手術後 2 年以上間隔をあけて対側耳に CI 装用を開始した児よりも騒音下での言語聴取能が有意に良いことが示されている。しかし他施設からは初回手術後数年後に対側の CI 手術を受けても騒音下の聴取や方向感が改善するとの報告もあり、対側への手術時期と効果の関係はまだはっきりしていない。日本では両側 CI 施行例は少なく明らかなエビデンスはない。我々の施設では臨床研究として 3 例の小児に両側 CI 手術を行い術後良好な聴取能と言語発達をみているが、効果

を議論するには時期早尚である。

ま と め

乳幼児難聴の治療における問題点について概説した。たとえ軽度から中等度難聴であっても早期発見・早期介入が重要であり、看過された場合はコミュニケーションに支障をきたし、言語発達が遅れ、情緒や社会性の発達にも影響が生じうる。適切な補聴と療育によっても両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず補聴効果に限界があると予想される高度難聴の場合は、コミュニケーションモードの選択を視野に入れた対応が求められる。療育上、CI が選択肢となった場合には速やかに CI 医療を専門とする医療施設に紹介することが重要である。CI の手術適応決定には考慮すべき多くの因子があり、多職種による詳細な評価などチーム医療での対応が

求められる。

乳幼児難聴の臨床上の特徴は患児のみならず保護者も対象とし、その経過が長期にわたる事とダイナミックな発達的变化を含む事である。また聴力検査一つをとっても高い専門性が求められ、児の生活上の困難や保護者のニーズを把握するには聴覚医学だけでなく、発達医学や心理学の知識も求められる。適切な時期の適切な判断が児の将来的な発達に影響することを念頭にいれて治療にあたることが肝要である。

謝 辞

本報告の一部は厚生労働省科学研究費の支援を受けた。共同研究者の土井勝美先生（近畿大学耳鼻咽喉科）、熊川孝三先生（虎の門病院耳鼻咽喉科）、伊藤健先生（帝京大学耳鼻咽喉科）、坂田英明先生（目白大学保健医療学部）、安達のどか先生（埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科）に深謝する。論文作成においては東京大学耳鼻咽喉科榎尾明憲先生、赤松裕介先生、尾形エリカ先生の協力を得た。

Important issues to be considered in the medical care of hearing-impaired children

Tatsuya Yamasoba, M.D., Ph.D.

Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery University of Tokyo

Early detection of hearing impairment followed by early intervention and support is mandatory for the medical care of hearing-impaired children. Newborn hearing screening (NHS) is of great significance, although it is still not performed ubiquitously or widely. In children who have not undergone NHS or those with late-onset deafness, intervention and support tend to be delayed. Early intervention and support is important not only for children with severe or profound hearing loss, but also for those with mild to moderate hearing loss. When deafness is overlooked, it influences language acquisition, emotion, and the development of social-

ity. Children with profound deafness who are expected to obtain limited benefit from hearing aids require correspondence with consideration given to the choice of communication modes in their training and rehabilitation. When cochlear implant is considered as one of the most suitable choices, the candidate should be introduced without delay to medical facilities that specialize in providing medical care related to cochlear implantation. The age at cochlear implantation, cause of deafness, presence/absence of additional disability, and communication modes are associated with the degree of improvement of language comprehension and expression after the surgery. Various factors, including the above-mentioned, need to be considered to determine the suitability of a child for cochlear implant surgery, and care by a multidisciplinary team, including doctors and speech therapists, is necessary. In the medical treatment of hearing-impaired children, care needs to be provided not only to the affected children, but also to their parents, and long-term follow-up is required because of the dynamic developmental changes. Even simple audiological examinations require a high level of skill and knowledge, and to understand the difficulty in the lives of the children and the needs of the parents, knowledge not only in the field of audiology, but also in the fields of developmental medicine and psychology is required. It is of particular importance to understand that an appropriate judgment made at the appropriate time is necessary to avoid a negative influence on the future development of deaf children.

参考文献

- 1) 泰地秀信：乳幼児難聴の聴覚医学的問題「聴覚検査における問題点」。Audiology Japan 54：185-196, 2011
- 2) 福島邦博：乳幼児難聴の聴覚医学的問題「原因診断における問題点」。Audiology Japan 54：263-269, 2011
- 3) Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pe-

- diatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* **106**: 798-817, 2000
- 4) Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, et al: Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* **102**: 1161-1171, 1998
- 5) 杉内智子, 佐藤紀代子, 浅野公子, 他: 軽度・中等度難聴児30症例の言語発達とその問題。日耳鼻 **104**: 1126-1134, 2001
- 6) 田中美郷: 発見の遅れた難聴児の実態。音声言語医 **35**: 213-218, 1994
- 7) 千原康裕, 狩野章太郎, 加我君孝: 未補聴で発見された両側中等度伝音性難聴児の3例—治療前後の言語性IQの変化。Otolology Japan **12**: 581-585, 2003
- 8) Psarommatas IM, Goritsa F, Douniadakis D, et al: Hearing loss in speech-language delayed children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **58**: 205-210, 2001
- 9) 林初美, 工藤典代, 笹村佳美: 軽度および中等度難聴児の言語発達について。小児耳鼻 **18**: 53-58, 1997
- 10) 内山勉, 徳光裕子: 12カ月未満の難聴児の早期療育効果について。音声言語医学 **45**: 198-205, 2004
- 11) 西澤伸志: 5歳以前の感音難聴児の経時的観察。日耳鼻 **87**: 450-460, 1984
- 12) 杉内智子, 岡本途也, 浅野公子, 他: 小児感音難聴における長期経過の観察法と聴覚管理。日耳鼻 **100**: 754-761, 1997
- 13) Fortnum HM, Marshall DH, Summerfield AQ: Epidemiology of the UK population of hearing-impaired children, including characteristics of those with and without cochlear implants—audiology, aetiology, comorbidity and affluence. *Int J Audiol* **41**: 170-179, 2002
- 14) 内山勉: 重複障害児。加我君孝編, 新生児聴覚スクリーニング, 金原出版, p 160-165, 2005
- 15) Pyman B, Blamey P, Lacy P, et al: The development of speech perception in children using cochlear implants: effects of etiologic factors and delayed milestones. *Am J Otol* **21**: 57-61, 2000
- 16) Waltzman SB, Scalchunes V, Cohen NL: Performance of multiply handicapped children using cochlear implants. *Am J Otol* **21**: 329-335, 2000
- 17) 尾形エリカ, 赤松裕介, 山嵜達也: 重複障害児の人工内耳手術。JOHNS **24**: 1439-1442, 2008
- 18) 城間将江, 山嵜達也, 加我君孝: 小児人工内耳の長期的言語聴取能力に寄与する要因。文献考察, ENTONI **27**: 46-63, 2003
- 19) Blamey PJ, Sarant JZ, Paatsch LE, et al: Relationships among speech perception, production, language, hearing loss, and age in children with impaired hearing. *J Speech Lang Hear Res* **44**: 264-285, 2001
- 20) 加我君孝, 新正由紀子, 山嵜達也, 他: 小児の難聴に対する人工内耳手術による聴覚と言語の発達。脳と発達 **39**: 335-346, 2007
- 21) Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, et al: Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA* **303**: 1498-1506, 2010
- 22) 内山勉: 言語発達と臨界期。JOHNS **27**: 1185-1189, 2011
- 23) 坂井有紀, 赤松裕介, 尾形エリカ, 他: 小児内耳奇形に対する人工内耳埋込術と術後成績。Audiology Japan **51**: 633-640, 2008
- 24) 赤松裕介, 尾形エリカ, 坂井有紀, 他: 小児難聴児への対応—小児人工内耳におけるチーム医療。耳鼻・頭頸外科 **80**: 845-849, 2008
- 25) Sparrboom M, van Schoonhoven J, van Zanten BG, et al: The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in children: a systematic review. *Otol Neurotol* **31**: 1062-1071, 2010
- 26) Chadha NK, Papsin BC, Jiwani S et al.: Speech detection in noise and spatial unmasking in children with simultaneous versus sequential bilateral cochlear implants. *Otol Neurotol*. **32**: 1057-1064, 2011

(2011年11月14日受稿 2011年11月21日受理)

別冊請求先：〒113-8655

東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院 医学系研究科外科学
専攻 感覚運動機能講座 耳鼻咽喉科
学分野

山唄達也

Tatsuya Yamasoba, M.D., Ph.D.

Department of Otolaryngology and
Head and Neck Surgery University of
Tokyo

Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-
8655, Japan

論 説

ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害

山 唄 達 也

Inner Ear Disorders and Mitochondrial DNA Mutation

Tatsuya Yamasoba

(Faculty of Medicine, University of Tokyo)

Mitochondrial DNA lesions are closely associated with sensorineural hearing loss in approximately 70% of the three most common mitochondrial disorders: MELAS, MERRF, and CPEO. After reviewing mitochondrial DNA and inner ear disorders, we discuss the putative mechanism of deafness. We then detail clinical features associated with 1555 A-to-G substitution in the 12S ribosomal RNA gene, focusing on the possibility of this gene damaging protein synthesis, since muscular degeneration is observed similar to that in other mitochondrial encephalomyopathies. We next describe clinical auditory and vestibular dysfunction and temporal bone histopathology associated with 3243 A-to-G substitution in transfer RNA (tRNA)^{Leu(UUR)} gene. We also discuss how to prevent deafness progression and the cochlear implantation role in subjects with mitochondrial DNA lesions.

Keywords : hearing loss, diabetes, aminoglycoside, oxidative stress

ミトコンドリア遺伝子の特徴

ミトコンドリアは 1 μ m 程度の大きさの細胞内器官であり、酸化リン酸化によるエネルギー産生、脂肪酸の β 酸化、Ca貯蔵、apoptosisの誘導などの機能を持つ。ミトコンドリアDNAはヒトでは16,569塩基対の環状二本鎖で、核DNAの約30億塩基対に比べて非常に小さい。ミトコンドリアDNAは一つのミトコンドリアにつき数コピー、1細胞に数千コピー存在する。ミトコンドリアDNAの基準配列は多数の変異とともにMITOMAP (A human mitochondrial genome database : <http://www.mitomap.org/MITOMAP>) で知ることができる。

ミトコンドリアの機能の多くは核DNAの遺伝情報にも司られており、ミトコンドリア病と呼ばれるミトコンドリアの異常による疾病にもミトコンドリアDNAの異常に起因するものと核DNAの異常に起因するものが

ある。ミトコンドリアDNAには2個のリボソームRNA (rRNA, タンパク質の生産工場であるリボソームを形作るRNA) 遺伝子, 22個の転移RNA (tRNA, タンパク質の材料であるアミノ酸を運ぶRNA) 遺伝子, 13個のタンパク質遺伝子がある (図1)。

ミトコンドリアDNAにはいくつかの特徴がある。第1の特徴は母系遺伝である。すなわちミトコンドリアDNAは母親からだけ子供に伝わり、父親のミトコンドリアDNAは次世代には伝わらない。

第2の特徴は非常にコンパクトな環状のDNAということである。図1に示すようにtRNAの遺伝子はrRNAやタンパク質の遺伝子を区切るような形で存在し、ミトコンドリアDNAの全体の9割以上が遺伝子を指定し、むだな塩基配列はわずか7%しかない。

第3の特徴は核DNAに比べて塩基置換の起こる速度

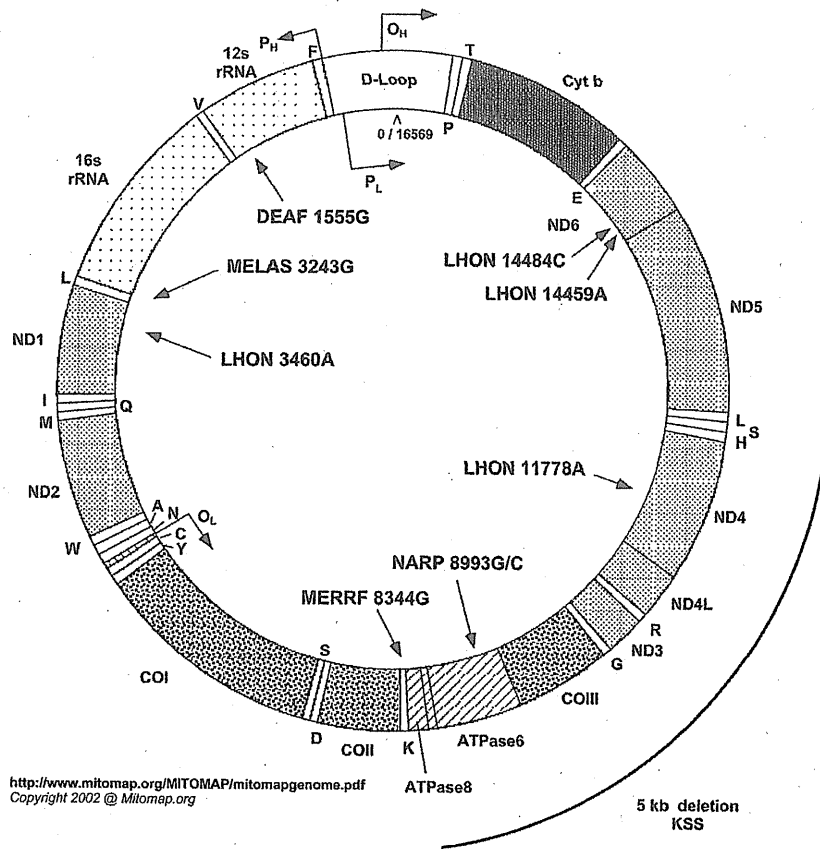


図1 Mitochondrial DNA map (MITOMAP (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>) より引用)

リボソーム RNA, 転移 RNA, タンパク質遺伝子, および代表的な遺伝子変異と欠失の位置を示している。

が速いことである。ミトコンドリア DNA の塩基配列をヒトとチンパンジーで比較すると 9%ほど異なるが、核 DNA ではわずか 1%しか相違がない。共通の祖先から分岐した後の時間はミトコンドリアも核も同じであるため、塩基置換の頻度がミトコンドリア DNA の方が核 DNA より 9 倍近く高いことがわかる (核 DNA の塩基置換速度は遺伝子によってバラツキがあるため、ミトコンドリア DNA では核 DNA の 5~10 倍の速さで塩基置換が起こっていると判断される)。

第 4 の特徴は、起こった変異を修復する修復酵素系が核内に比べ脆弱であることである。一般に DNA 修復系は、1) 塩基除去修復系、2) 組み換え修復系、3) ミスマッチ修復系、4) ヌクレオチド除去修復系の 4 つに大きく分類されるが、ヒトミトコンドリアでは塩基除去修復のみがなされている。

第 5 の特徴はミトコンドリア DNA の数の多さである。

1 個の細胞に核は 1 つしかないがミトコンドリアは数百個存在し、ミトコンドリア 1 個にミトコンドリア DNA が数個あるため、1 細胞当たりミトコンドリア遺伝子は数千存在することになる。

第 6 の特徴は正常 DNA と変異 DNA が混在することである (heteroplasmy と呼ぶ)。変異したミトコンドリア DNA が存在しても、その比率によって疾病の重症度や発現型が変わることがありうる。代表的な例として 3243 位の変異の比率が高い時には重度のミトコンドリア脳筋症 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes : MELAS) となり、低い時には糖尿病と難聴が主たる発現型となる。

ここで述べた特徴の詳細は成書 (文献 1 など) に詳しいので、参照にされたい。

ミトコンドリア遺伝子異常に伴う難聴の特徴

ミトコンドリア脳筋症の三大疾患には、MELAS, MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers), Kearns-Sayre 症候群などの進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO) があるが、これらの疾患では半数以上に難聴が伴う。このほかにも難聴を主症状とするものがあり、表1に難聴をきたす遺伝子変異と随伴症状をまとめた。

1555位点変異ではアミノ配糖体抗菌薬による蝸牛の易受傷性が亢進し、少量のアミノ配糖体抗菌薬投与で難聴を生じる。この変異家系にはアミノ配糖体抗菌薬未使用で難聴を生じたものもみられ²⁾³⁾、心筋症⁴⁾やパーキンソン病に関与する可能性も報告されている。3243位点変異は、MELASのほかに糖尿病・難聴 (MIDD) 家系の原因となる^{5)~8)}。7445位点変異は難聴のみ生じると初期に報告されたが、palmoplantar keratoderma もきたすとされている⁹⁾。7472位の heteroplasmic insertion-mutation では、難聴のほかに晩発性の神経症状 (myoclonus や ataxia など) をきたすことが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。7511位の点変異は難聴以外の明らかな筋・神経症状はきたさないとされている (ただし家系中クモ膜下出血が1例に、糖尿病が3例にみられている¹²⁾¹³⁾。著者らが最近見いだした家系では、難聴以外に明らかな異常はみられていない¹⁴⁾。

ミトコンドリア遺伝子異常の障害は、赤ぼろ筋線維 (ragged-red fiber: RRF) を筋病理の特徴として示すもの (MELAS, MERRF, CPEO など) と protein-coding gene の変異によって生じRRFなどをきたさない純粋な encephalopathy に大きく区分される。難聴は前者で高率にみられ

表1 難聴をきたすミトコンドリア遺伝子異常と随伴症状

遺伝子異常	随伴症状
DelT961Cn	なし (アミノ配糖体耳毒性の感受性亢進?)
T1095C	パーキンソン病
A1555G	なし (アミノ配糖体耳毒性の感受性亢進)
A3243G	MELAS, 糖尿病 (MIDD)
A7445G	palmoplantar keratoderma
7472insC	ataxia, myoclonus など
T7510C	なし
T7511C	なし
A8344G	MERRF
T8356C	MERRF
大欠失	CPEO (KSS)

るが、後者ではほとんどみられない。酸化的リン酸化は両者ともに障害されるが、ミトコンドリアでの蛋白合成障害は前者にのみ認められることから、難聴は RRF の発現と同様の機序 (蛋白合成障害など) によって生じていることが疑われる。難聴以外の症状がまずみられない 1555 位点変異においても、われわれ³⁾ が cytochrome c oxidase (COX) 活性低下を伴う moth-eaten 像と inclusion body を含むミトコンドリア形態異常、少量の RRF を、Santorelliら⁴⁾ が NADH-dehydrogenase と COX の活性低下を報告している。同様に 7511 位点変異でも COX 活性低下がみられるとの報告がなされている¹²⁾¹³⁾。

ミトコンドリア遺伝子異常による難聴の代表的な2疾患

1) 1555 位点変異

アミノ配糖体抗菌薬に対する内耳の易受傷性亢進に関するもので、家族歴 (とくに母方家系) にアミノ配糖体抗菌薬投与による難聴者がいる場合は、この遺伝子異常を疑う必要がある。遺伝子変異は通常 homoplasm (遺伝子の 100% が変異) である。

この遺伝子異常に伴う難聴の特徴は、後天性、両側性、左右対称性、高音障害型 (急墜型が多い)、進行しうる、めまいを訴えることはまれ、とまとめられる。難聴の程度には個人差があるが、一般に年齢が高いほど、またアミノ配糖体抗菌薬投与歴のあるものほどより高度な難聴を呈する。図2に1555位点変異の代表的2例の家系図と聴力を示す。同じ家系内にアミノ配糖体抗菌薬投与歴がない難聴症例も混在している。この2症例は若年時にアミノ配糖体抗菌薬治療を受けた後に進行性の難聴を示している。

1555 位点変異による難聴の発症機序は定かではない。一般にアミノ配糖体抗菌薬の作用機序にはリボソームにおける蛋白合成阻害と細胞膜障害が知られているが、前者が主である。アミノ配糖体抗菌薬はリボソームに不可逆的に結合してメッセンジャー RNA の情報を読み誤らせ、蛋白合成を阻害する。ヒトのミトコンドリア DNA 1555位近傍には細菌から哺乳類まで強く保存された構造があり、アミノ配糖体抗菌薬のリボソーム RNA への結合部位の一つである。この部位の突然変異が細菌における抗菌薬耐性をきたすことが知られており¹⁵⁾、1555 位点変異により 12S リボソーム RNA の構造が変わってアミノ配糖体抗菌薬がつきやすくなることが示唆されており¹⁶⁾¹⁷⁾、われわれはこの変異を導入した p0Hela 細胞にお

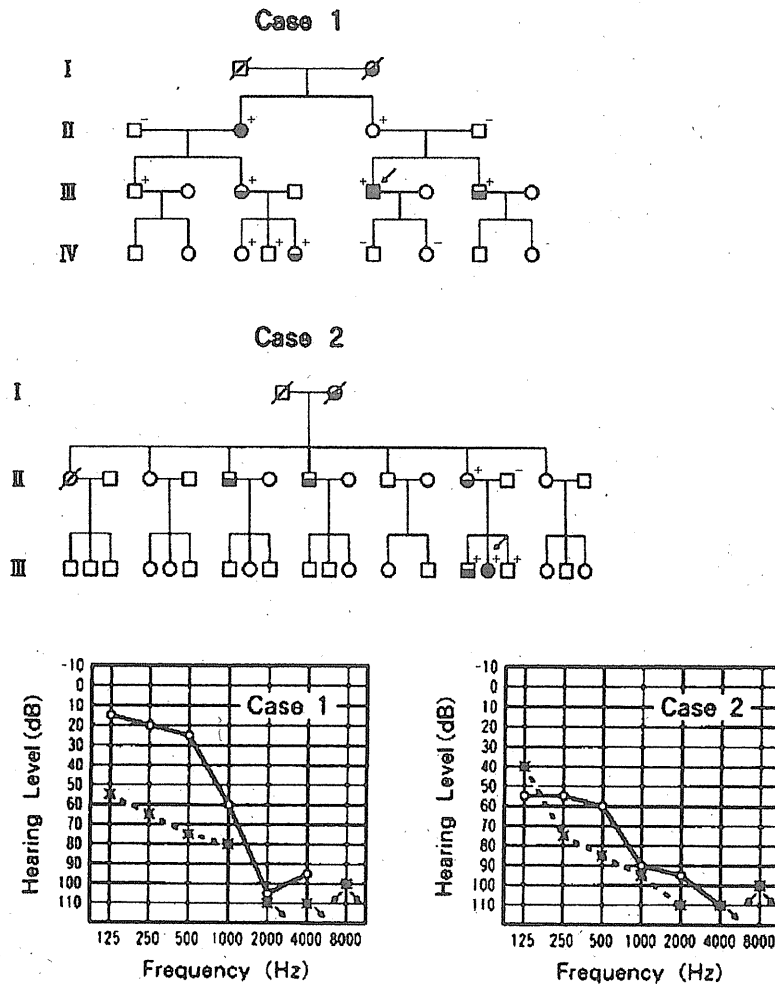


図2 mitochondrial DNA 1555 位点変異の2家系と発端者の聴力
 +は遺伝子変異の存在を, -は遺伝子変異がないことを意味する. 遺伝子変異は母親から子孫に伝わっているが, 父親からは伝わっていない.
 ■: 難聴. □: アミノ配糖体の使用歴. 矢印: 発端者.
 (一部文献3より引用改変)

いて, ストレプトマイシンに対する感受性が亢進することを見いだしている¹⁸⁾.

アミノ配糖体抗菌薬投与で難聴が生じる機序は, 1555 位点変異症例と正常例で異なると考えられる. というのは, 通常前庭・半規管優位に障害をきたす硫酸ストレプトマイシンの少量投与により, 1555 位点変異症例では前庭・半規管機能はほぼ保たれたまま, 感音難聴が出現することによる. 蝸牛の代謝活性は前庭の数~10倍といわれ, 蝸牛の血管条や有毛細胞では K^+ , Na^+ , Ca^{2+} などのイオン輸送が盛んで, これに要する ATP が常にミトコンドリアで合成されている. このためミトコンド

ア機能の障害は蝸牛により影響しやすいと考えられる. 実際他のミトコンドリア遺伝子異常 (3243 位点変異や欠失など) による難聴症例でも, 血管条や蝸牛有毛細胞の変性は著明であるのに, 前庭・半規管の機能や形態は保たれていることが多い⁸⁾²⁰⁾²¹⁾.

なお1555位点変異症例では上述の理由からアミノ配糖体抗菌薬により難聴が惹起されると思われるが, 家系の中にアミノ配糖体抗菌薬未使用にもかかわらず難聴を生じたものも同時に存在する. この原因は不明であるが, 核遺伝子や未知の外因が影響している可能性も考えられている. われわれはストレプトマイシン難聴家系のスト

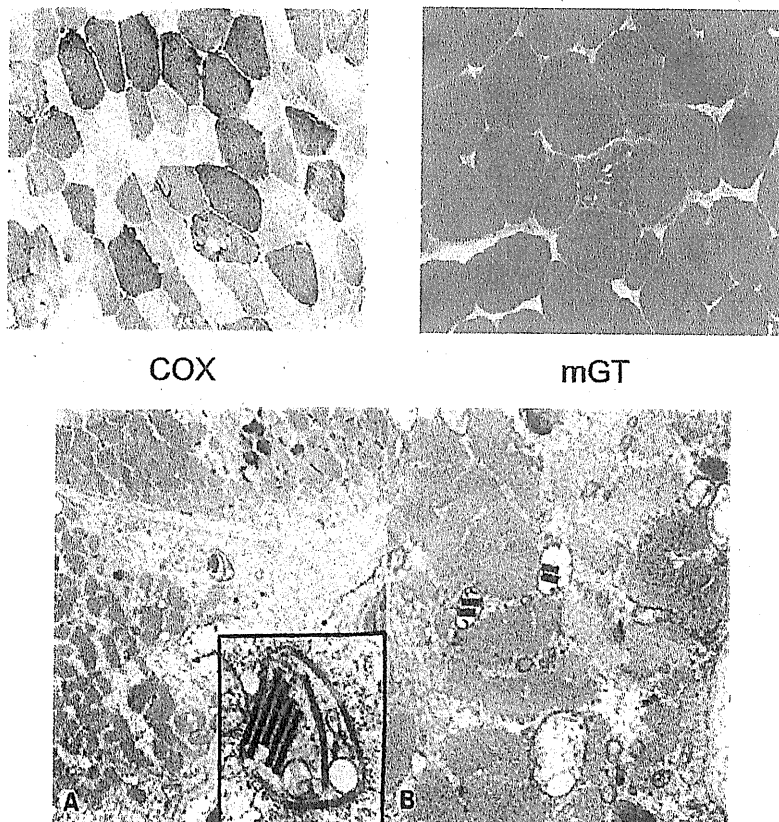


図3 mitochondrial DNA 1555 位点変異の筋病理

(左上 cytochrome c oxidase (COX) 染色 ×100, 右上 modified Gomori trichrome (mGT) 染色 ×100, 下2枚 透過電子顕微鏡所見 A: ×8000 (inlet ×40000) B: ×23000)

COX 活性は不均一に低下し, moth-eaten appearance, および少量の赤ぼろ繊維がみられる. 透過電顕ではミトコンドリア内に封入体が存在する.

(一部文献3より引用改変)

マイ投与を受けた発端者と, その投与歴のない母親で難聴者の筋生検を行い, 両者に類似の所見 (COX の酵素活性低下を伴う moth-eaten 像と inclusion body を含むミトコンドリアの形態異常, 少量の RRF) を認めている (図3)³⁾. Santorelli ら⁴⁾ は 1555 位点変異が heteroplasmy である心筋症家系において骨格筋の NADH-dehydrogenase と COX の酵素活性が低下していたと報告しており, これらの結果は, 1555 位点変異によって明らかな脳筋症の臨床症状は出現しなくとも, 少なくとも骨格筋ではミトコンドリア形態・機能の異常が生じうることを示唆している. この異常に加齢などの影響が加わることで, アミノ配糖体抗菌薬未使用でも難聴が生じる可能性もある.

2) 3243 位点変異

3243 位点変異では heteroplasmy が高い場合には

MELAS を生じ, 低い場合には主に難聴と糖尿病をきたす (maternally-inherited diabetes and deafness : MIDD) と一般に考えられている.

難聴は通常後天性であり, 両側対称性に水平型～高音障害型を示す (図4). 少なくとも初期における難聴の責任部位は内耳と考えられている⁶⁾⁷⁾. 当科での経験例ではすべて補充現象陽性であり, 疲労現象を呈したものはない. また歪耳音響放射は聴力閾値相当に振幅低下または消失しており, 聴力との乖離を示したものはなかった. 聴性脳幹反応においても測定した症例すべてにおいて, 波間潜時の延長や VI 波振幅比の低下などの後迷路障害を示唆する所見は得られなかった.

難聴は一般に徐々に進行する. 当科での聴力を8年以上観察しえた MIDD 7 例の平均聴力の推移を図5に示す.

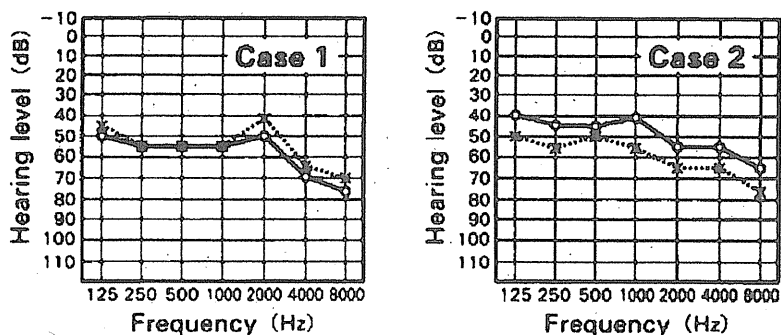


図4 mitochondrial DNA 3243 位点変異 2 例の初診時聴力像
水平型～高音漸傾型を示す。(文献7より引用改変)

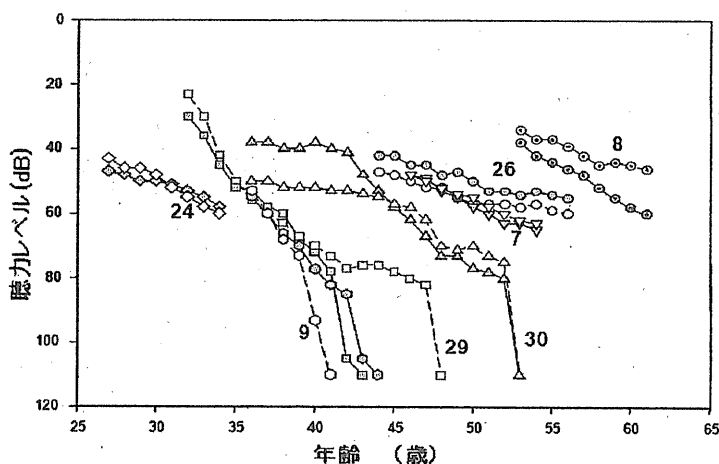


図5 8年以上聴力経過を経時的に追えた mitochondrial DNA 3243 位点変異の7例の平均聴力(3分法)の推移

図中の数字は heteroplasmy のパーセントを示す。同じ記号の2つのシンボルは同一症例のものであり、灰色は右耳、白抜きは左耳を意味する。聴力は徐々に悪化し、その速度は heteroplasmy とは明らかな相関はない。聴力は左右ほぼ同様に悪化する。3例では聴力レベルが80dB 近くになったのち、急に悪化して聾となっている。うち2例は左右ほぼ同時期に聾となったが、1例では一側が聾になって数年後まで対側の聴力は保たれた。

heteroplasmy が高いほど早期に難聴が生じる傾向にあるが、その後の難聴の進行とは明らかな相関はなかった。なお3例では最終的には急速に難聴が悪化して聾となったが、とくに聴力閾値が70 dB を超えると急速悪化の危険性が高いことがわかった。この聴力の急速悪化は左右ほぼ同時の場合もあれば、数年異なっているものもあった。なお糖尿病についても heteroplasmy が高いほど早期に発症する傾向がある²²⁾²³⁾。

平衡機能に関する検討では、初期の報告では異常はほとんどないというものが多かった。しかし長期に経過を追っていくと、徐々に平衡障害が出ることも経験している。最近のわれわれの検討では、多くの症例が浮動性め

まいを自覚し、回転性めまいの既往も1例で認めた。温度刺激検査では約半数で両側の反応が低下し、両側とも正常反応を呈したものはわずかであった。VEMP 検査を施行した症例でも約半数で反応がなかった。なお VEMP が無反応であった症例に直流電流刺激による VEMP 検査を施行したところ、すべての症例で反応があり、難聴と同様に平衡機能についても末梢性の障害が主であると考えられる。なお温度刺激検査、VEMP 検査ともに、その成績と年齢や難聴の程度との相関はなかったが、難聴の罹患年数が長くなるにつれて両側平衡機能障害の割合が増加する傾向であった²⁴⁾。

3243 位点変異例の側頭骨病理の報告は少ない。MELAS

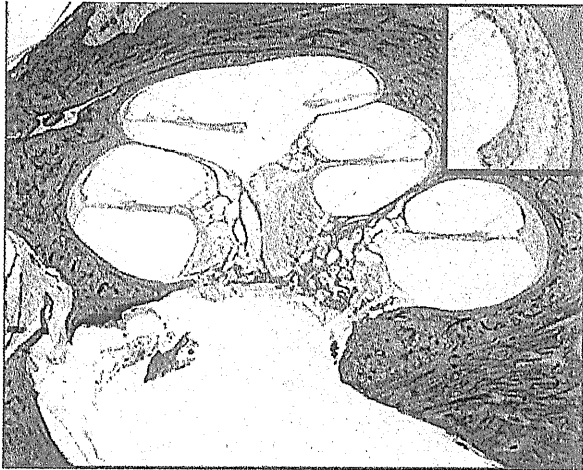


図6 MIDD症例の側頭骨病理 (HE染色, ×10)

右上に示すように血管条の萎縮が著明であるが, 有毛細胞やラセン神経節の障害は中等度にとどまっていた。

の2例の報告では, 血管条の著明変性とラセン神経節の障害が主と報告されている²⁰⁾。われわれのMIDDの1例では聾になっていたが有毛細胞の変性は中等度にとどまり, ラセン神経節は基底回転優位に障害されるがある程度残存し, 血管条の変性は高度であった。一方, 前庭系の変性は軽度であった(図6)⁸⁾²⁵⁾。最近経験したMELASの1例の側頭骨病理でも血管条の変性が高度であるのに対し, 有毛細胞やラセン神経節の変性は限られていた(未発表データ)。

ミトコンドリア遺伝子異常による内耳障害の治療

ミトコンドリア脳筋症にはコエンザイムQ10など, いくつかの薬剤投与が試みられたが, 確実に効果のある治療法はまだないのが現状である。体内の酸化ストレスが高いほどミトコンドリア機能の悪化をきたすという考え方があり, フリーラジカスカルベンジャーなどの投与も試みられているが, その効果は不明である。われわれがミトコンドリア3243位点変異の患者で血中の酸化ストレス状態を調べたところ, 個人差が大きいものの全体にきわめて高値であった(未発表データ)。このことから, フリーラジカスカルベンジャーを投与することで, 難聴も含めた臨床症状の悪化進行を抑制できるのではないかと期待されるが, その実証はこれからの課題である。なお急速に難聴が進行して聾になった3症例に対し, 突発性難聴の治療に準じて副腎皮質ホルモンを投与したが, 治

療効果はまったくなかった。

難聴が両側高度になった場合は人工内耳が適応となる。これまで, MELAS, MIDD, CPEO, 1555位点変異に対して人工内耳がなされているが, 難聴の原因遺伝子にかかわらず, 術後の成績はおおむね良好とされている²⁶⁾。われわれの施設ではMIDDの4症例に対して人工内耳を施行したが, その成績はきわめて良好であり, 3例では電話を用いた会話が可能となっている。この良好な成績は, 高度な血管条の変性に比べ有毛細胞やラセン神経節の変性が比較的限られることによるものと推測される。なお3243位点変異症例では自覚症状が軽くても高度の心筋症などが合併することもあるため, 手術前には糖尿病のほか循環器系の精査が必要である。

参考文献

- 1) ミトコンドリアとミトコンドリア病. 日本臨床(増刊)2002 日本臨床社.
- 2) Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al.: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4: 289-294, 1993.
- 3) Yamasoba T, Goto Y, Oka Y, et al.: Atypical muscle pathology and a survey of cis-mutations in deaf patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene. *Neuromuscul Disord* 12: 506-512, 2002.
- 4) Santorelli FM, Tanji K, Manta P, et al.: Maternally inherited cardiomyopathy: an atypical presentation of the mtDNA 12S rRNA gene A1555G mutation. *Am J Hum Genet* 64: 295-300, 1999.
- 5) Goto Y, Nonaka I and Horai S: A mutation in the tRNA (Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348: 651-653, 1990.
- 6) Sue CM, Lipsett LJ, Crimmins DS, et al.: Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol* 43: 350-359, 1998.
- 7) Yamasoba T, Oka Y, Tsukuda K, et al.: Auditory findings in patients with maternally inherited diabetes and deafness harboring a point mutation in the mitochondrial transfer RNA(Leu)(UUR) gene. *Laryngoscope* 106: 49-53, 1996.
- 8) Yamasoba T, Tsukuda K, Oka Y, et al.: Cochlear histopathology associated with mitochondrial transfer RNA(Leu)(UUR) gene mutation. *Neurology* 52: 1705-1707, 1999.
- 9) Seviour KB, Hatamochi A, Stewart IA, et al.: Mitochondrial A7445G mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness. *Am J Med Genet* 75: 179-185, 1998.