

難聴児療育と療育者の技量について

研究分担者 内山 勉 東京医療センター 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

幼児期に適切な療育を受けないまま普通小学校に就学した難聴児について、難聴学級での指導では不十分であることから、民間の療育機関で週1回の療育指導を受けた結果、明らかな言語力の向上がみられた1事例の療育効果をもとに、難聴児療育にとって「難聴児の療育ができる療育者」が必要不可欠であることを明らかにする。

A. 研究目的

日本での公的難聴児療育機関として以下の施設がある。①児童福祉法に基づく児童発達支援センター（難聴を主に療育する施設：旧難聴幼児通園施設）、②学校教育法に基づく聴覚障害特別支援学校（3歳前は教育相談であり、法外活動）および普通小中学校に設置される聴覚障害特別支援学級（以下難聴学級と略記）、③医療法に基づく医療機関での外来（障害児リハ）であるが、それ以外に民間施設（法外施設：公的援助なし）での対応がある。民間施設での対応は多様であるが、公的援助がないことから、施設を維持するための授業料等を親が民間施設に支払う必要がある。

難聴児療育については、難聴児の療育ができる療育担当者（言語聴覚士もしくは教員）がいなければ成立しない。また療育担当者の技量により難聴児の療育効果が異なることは経験的に知られている。この療育効果を左右する療育者の技量については、評価しにくいこともあり、これまで検討されないでいる印象を受ける。そこで今回、幼児期に適切な療育を受け

られなかった難聴児がある民間施設で小学校に通学しながら指導を受けることで言語力を向上させた事例を通じて、療育者の技量について検討を行った。

B. 研究方法

対象児は、T児（女、中等度難聴—気導純音聴力検査平均聴力50dB—による言語発達遅滞）である。T児について、療育開始より毎年1回WISCⅢ知能検査もしくはWISCⅣ知能検査を実施して、3年間の療育の効果について検討した。

C. 結果

T児の両親は小児科医であったが難聴の発見は遅れ、小学校入学時点であった。そこで普通学級に在籍しながら週1回難聴学級に通級することとなった。しかし、母親からみて難聴学級に入っているにもかかわらず本児の言語力が向上しているとは思えないため、医療センター小児難聴外来を受診した。その時点（9歳1ヵ月）でのWISCⅢ知能検査によると、言語性IQ（VCI換算値）：90、動作性IQ：131 全検査IQ：120であり、類似・知識課題は

年齢相応であるが、言語理解課題は明らかに低いことが確認された。

本児の言語性IQが動作性IQより明らかに低いことから、難聴による言語発達遅滞が生じていると判定した。しかしながら、この年齢で本児に適切な療育を行う公的療育施設がないため、非営利で熟練した療育者が運営しているある民間施設で本児の療育を行うこととなった。

なお、母親自身は話しかけが少ない性格の人であり、幼児期より親子の会話は少なかったと推測される。

本児が民間施設（M施設）で個別指導による療育を開始することで、検査では把握できない言語力（語彙はあるが、意味をよく理解していない、相手の話を十分理解していない、言語表現は明らかに劣る）や学力（表面的な知識はあるが、意味が分かっていないので、応用題が解けない）の低さが明らかになり、また同級生とも会話が成り立たないため、友達の中には入れないことも明らかになった。

週1回母子で放課後M施設に通い、熟練した療育者による2時間の個別指導を行った。また必要に応じて母親への指導も行った。当初は幼児期に習得すべき体験学習（絵日記、施設の庭での初夏の田植え・秋の稲刈り、花を育てる、料理体験・・・）を行い、経験したことをさまざまな形で言語化する指導をていねいに行った。ある程度言語力が向上した段階で教科指導に熟練した指導員による教科指導を付加して言語指導を継続した。小学校6年では教科学習の目標を明確にするために、中程度の難易度の私立中学受験を目標とし、個別言語指導ならびに教科学習を行った。その結果、目標とする私立中学に合格し、入学した。中学入学後は学業・友人関係には問題なく、学校に喜んで通学していると聞いている。

小学校修了時点（12歳2ヵ月）でのWISCIV知能検査言語性IQ(VCI):101、動作性IQ(PRI):120であり、明らかな言語力の向上が確認できた。言語性下位検査では、言語表現が必要な単語・理解課題での得点向上が確認できた。図に言語性IQ(VCI)ならびに言語性下位検査得点の年齢による変化を示す。

D. 考察

本児の難聴発症の年齢は不明であるが、幼児期より軽度難聴の状態であったのではないかと推測される。両親ともに小児科医ではあるが、本児の難聴と言語発達遅滞には5歳まで気付かなかった様子である。両親ともに知的水準は高いものの、情緒交流に乏しい面が感じられる。

本児自身はコミュニケーション能力に乏しい傾向があり、他児とも情緒的に交流できずに幼児期が過ぎてしまったようである。結果的に、表面的には分かりにくい言語力の低さが生じており、小学校での学力不足につながったと思われる。このような事例では、幼児期に行うべき体験学習を交えた個別言語指導で基礎的言語力をつけ、その上に教科学習で学力をつけることが不可欠である。本児については、幼児の言語指導に熟練した療育者と小学校教科指導に熟練した指導者が療育を行っているM施設以外、言語力・学力を伸ばす場はなかったと思われる。

難聴児の療育効果は、聴力程度や早期開始年齢、本来の知的能力、他障害の合併の有無、親の教育力・療育への熱意などに多くの要因により影響を受けるが、これらの要因の中でも「療育者の技量と療育内容」により療育効果が大きく影響を受けることは事実である。特に本事例の療育効果は、難聴児療育での「技量の

ある療育者」の存在の重要性を明らかに示している。

「難聴児の療育ができる療育者」がいなければ、いかに学校制度・福祉制度を整備しても難聴児の療育効果を向上させることは不可能である。新卒の言語聴覚士・教員が優れた「療育者」になるためには、療育機関で熟練した指導者の下で療育を経験することが不可欠であり、また新卒者が責任を持って療育ができるようになるためには5年程度の療育経験が必要であり、さらに療育機関で研鑽を積むことで優れた療育者となることができる。このためには、「難聴の療育ができる療育者」を養成でき、また技量のある療育者が安心して療育に専念できる福祉制度・学校制度が必要となることを強調したい。同時に、優れた療育者による難聴児の療育効果は難聴児の社会的自立（＝

納税者となること）につながり、結果として公的療育経費の軽減につながることを付け加えたい。

E. 結論

普通小学校に在籍する難聴児童で公的療育機関である難聴学級で療育効果が上がらないため、療育技術の高い療育者のいる民間施設で療育を受けることで明らかに言語力・学力を伸ばした事例をもとに、難聴児療育での療育者の技量の重要性を指摘した。

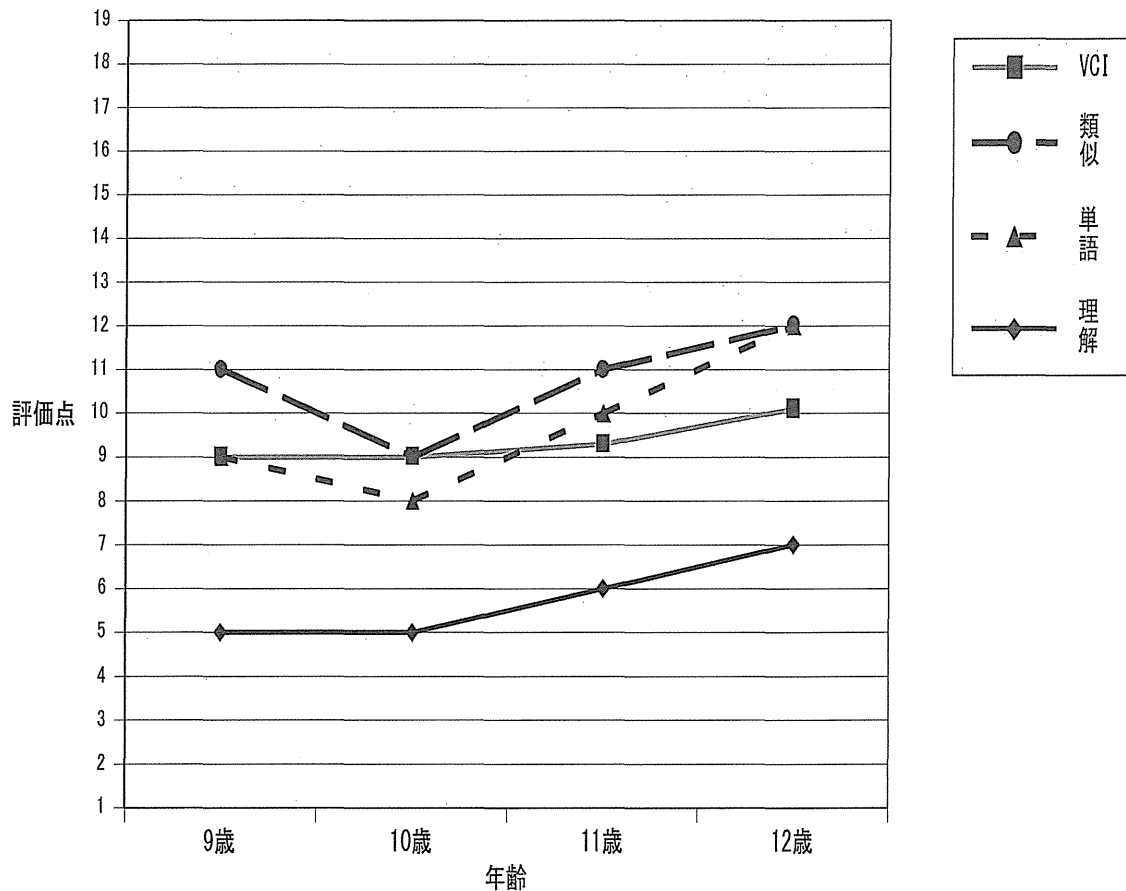
F. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

図 WISCIV知能検査言語理解指数 VCI（言語性 IQ）および
言語性検査下位検査（類似、単語、理解）評価点の年齢変化



注：9歳1カ月および10歳2カ月時点ではWISCIII検査、
11歳3カ月および12歳2カ月時点ではWISCIV検査を実施した。
WISCIII検査(VIQ)とWISCIV検査(VCI)では言語性検査指標が異なるため、9歳および10歳の検査結果はWISC検査言語性IQではなく、WISCIV検査と同じ言語理解指標(VCI)を算出し、表示してある。なお、WISCIV検査手引きによると、WISCIIIおよびWISCIV検査には高い相関関係があることから、上記の操作には問題はないと思われる。

難聴遺伝子検査の課題・問題と今後

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

本研究では、現在の難聴遺伝子検査の課題・問題点を検討し、今後の対策を考えることを目的とした。難聴児の臨床的特徴に応じて、原因の候補難聴遺伝子を選択して検査した。その結果、判明した問題・課題について検討した。現在の難聴遺伝子検査の主たる課題・問題点として、1) 感度、2) 適正な情報提供、3) 適応と時期、が判明した。感度は検査方法の革新によって改善する可能性がある。適正な情報提供は、施設認定、資格、研修の制度化などの対策を考慮する必要がある。適応と時期は日本に適した指針の作成などが有効である。

A. 研究目的

小児難聴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、成人の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。

難聴児の両親から「十分な理解の上で診療を受けたい」という要望を受ける機会は多い。医師にも「十分な理解の上で診療をする」という必要性がある。これらの要望、必要性に応えるために難聴遺伝子検査が役立つ。本研究では、現在の難聴遺伝子検査の課題・問題点を検討し、今後の対策を考えることを目的とした。

B. 研究方法

難聴児の各種聴覚検査（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

じて、原因の候補難聴遺伝子を選択して検査した。その結果、判明した問題・課題について検討した。

（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

本研究で判明した主たる課題・問題は以下の3点であった。

1) 遺伝性難聴であっても遺伝子検査により診断できない患者が多い。2) 他施設で医師が患者に提供された遺伝子検査に関する情報の不足や誤りがある場合がある。3) 施設によって遺伝子検査の実施の適応や実施のタイミングが様々である。

D. 考察

過去10年の遺伝子診断結果を調べると、先天性難聴でおよそ60%が原因未確定、言語獲得後の小児難聴では約80%が原因未確定であった。今後、検査方法の革新（次世代シーケンサーの活用など）によって

この状況が改善する可能性がある。

他施設で遺伝子診断を受けて、その後に当施設での検査を希望する患者も増加している。中には、他施設での検査結果が誤っていたり、不適切な説明、理解である場合も、何度となく経験した。この状況を改善するためには、検査施設には施設認定を制度化する、検査実施者には資格、研修を制度化するなどの対策を考慮する必要がある。

国内、海外の他施設で難聴遺伝子検査を行って当施設での検査を希望する患者からの問診で、以前に受けている難聴遺伝子検査の時期、適応は、国や施設によって様々であることが判明した。難聴遺伝子検査を診療の中で適正に位置づける必要があると考えた。そのためには、日本に適した指針の作成などが有効であると考えた。

E. 結論

現在の難聴遺伝子検査の主たる課題・問題として、1) 感度、2) 適正な情報提供、3) 適応と時期、が判明した。それぞれに効果的な対策を取る必要がある。

F. 研究発表

1 論文発表

Watabe T, Matsunaga T, Namba K, Mutai H, Inoue Y, Ogawa K. Moderate hearing loss associated with a novel non-truncating mutation located near the N-terminus of the pore helix. *Biochem Biophys Res Commun* (in press)

Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T. Cochlear nerve deficiency and associated clinical features in patients with bilateral and unilateral hearing loss. *Otol Neurotol* (in press)

Masuda S, Usui S, Matsunaga T. High prevalence of inner-ear and/or internal auditory canal malformations in children with unilateral sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77:228-232

Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Morita N, Masuda S. Genetic analysis of PAX3 for diagnosis of Waardenburg syndrome type I. *Acta Otolaryngol* (in press)

Taiji H, Morimoto N, Matsunaga T. Unilateral cochlear nerve hypoplasia in children with mild to moderate hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2012; 132(11):1160-7

Matsunaga T, Mutai H, Kunishima S, Namba K, Morimoto N, Shinjo Y, Arimoto Y, Kataoka Y, Shintani T, Morita N, Sugiuchi T, Masuda S, Nakano A, Taiji H, Kaga K. A prevalent founder mutation and genotype-phenotype correlations of *OTOF* in Japanese patients with auditory neuropathy. *Clin Genet* 2012; 82:425-432

Minami SB, Masuda S, Usui S, Mutai H, Matsunaga T. Comorbidity of GJB2 and WFS1 mutations in one family. *Gene* 2012;501(2):193-197 Erratum in: *Gene* 2012;504(2):313

Namba K, Mutai H, Kaneko H, Hashimoto S, Matsunaga T. In silico modeling of the pore region of a KCNQ4 missense mutant from a patient with hearing loss. *BMC Research Notes* 2012

Mar 15;5:145

仲野敦子、有本友季子、松永達雄、工藤典代 Otoferrin 遺伝子変異が確認された小児難聴症例の検討 *OtolJpn*2012; 22(1):47-52

仲野敦子、有本有季子、松永達雄、工藤典代 側頭骨 CT で両側蝸牛神経管狭窄を認めた小児難聴症例の検討 *日耳鼻会報* 2012; 115(9):849-854

2 学会発表

Matsunaga T, Mutai H, Suzuki N, Morita N, Masuda S. Genetic diagnosis of Waardenburg syndrome type I by molecular analysis of PAX3 in Japanese patients The annual meeting of the Collegium Oto-Rhino-LaryngologicumAmicitiae Sacrum 2012年8月26-29日 Rome, Italy

Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai H, Kudoh J, Kosaki R, Matsunaga T, Kosaki K. Rapid and efficient mutation detection in the hundreds of target genes by bench-top next generation sequencer with custom target capture method. 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASHG) 2012年11月6-10日 San Francisco, California, USA

松永達雄 Auditory Neuropathy の遺伝子診断の治療法選択へのインパクト 第116回日本眼科学会総会、シンポジウム1 (眼科・耳鼻咽喉科領域における研究プロジェクト) 2012年4月5日 東京

南修司郎、松永達雄、藤井正人、加我君孝 GJB2 遺伝子変異の遺伝子型と表現型の相関についての検討 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012年5月10-12日 新潟市

松永達雄、守本倫子、新正由紀子、有本由紀子、片岡裕子、岡本康秀、新田清一、新谷朋子、森田訓子、杉内智子、増田佐和子、仲野敦子、泰地秀信、加我君孝 小児 Auditory Neuropathy (AN) における OTOF 遺伝子の遺伝子型と表現型の相関 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012年5月10-12日 新潟市

渡部高久、松永達雄、佐藤美奈子、小川郁 ミトコンドリア tRNA 遺伝子 T7511C 変異による非症候性難聴を示す1家系 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012年5月10-12日 新潟市

泰地秀信、守本倫子、松永達雄 蝸牛神経低形成例における聴覚所見 日本聴覚医学会 第7回 ERA・OAE 研究会 2012年7月8日 東京

松永達雄、鈴木直大、務台英樹、難波一徳、加我君孝 次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝子診断に関する検討 第22回日本耳科学会総会・学術講演会 2012年10月4-6日 名古屋

鈴木直大、務台英樹、松永達雄 次世代シーケンスデータにおける難聴遺伝子変異の探索 第22回日本耳科学会総会・学術講演会 2012年10月4-6日 名古屋

難波一徳、務台英樹、増田佐和子、臼井智子、藤井正人、松永達雄 Noggin タンパク質の *in silico* 解析から推測された

SYM-1 におけるアブミ骨を含む骨固着の病態 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会 2012 年 10 月 4-6 日 名古屋

岡本康秀、松永達雄、加我君孝 「Pendred 症候群治療実態把握のための全国調査」アンケートの検討 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会 2012 年 10 月 4-6 日 名古屋

新正由紀子、増田毅、松永達雄、加我君孝、山本聡 温度依存性 Auditory Nerve Disease の一症例 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会 2012 年 10 月 4-6 日 名古屋

松永達雄、加我君孝 劣性遺伝の先天性難聴に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断の検討 第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2012 年 10 月 11-12 日 京都

南修司郎、松永達雄、仲野敦子、有本友季子、泰地秀信、守本倫子、坂田英明、安達のだか、浅沼聡、増田佐和子、阪本浩一、加我君孝 新生児聴覚スクリーニングで“pass”と評価された GJB2 遺伝性難聴児 13 症例の検討 第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2012 年 10 月 11-12 日 京都

鈴木直大、務台英樹、鳥居千春、清水厚志、宮冬樹、難波一徳、工藤純、小崎健次郎、松永達雄 カスタムターゲットリシーケンスによる難聴関連遺伝子の変異探索 第 57 回日本人類遺伝学会大会 2012 年 10 月 24-27 日 東京

森貞直哉、貝藤裕史、伊藤秀一、奥山虎之、松永達雄、関根孝司、飯島一誠 本邦における鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の全国診療実態調査と遺伝子解析 第 57 回日本人類遺伝学会大会 2012 年 10 月 24-27 日 東京

難波一徳、金子寛生、増田佐和子、務台英樹、臼井智子、藤井正人、松永達雄 Noggin 蛋白質とヘパリン糖鎖のドッキングシミュレーションから推測された骨形成異常における BMP シグナルの分子病態モデル 第 85 回日本生化学会大会 2012 年 12 月 11-14 日 福岡

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

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		加我君孝	新耳鼻咽喉科学	南山堂	東京	2013	
		加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	
加我君孝	早期発見の歴史	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	2-5
加我君孝	どのように疑うか	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	6-7
竹腰英樹	ティンパノメトリー	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	8-11
加我君孝	気導ABR	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	29-34
坂田英明	骨導ABR	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	35-37
加我君孝	EABR（電気刺激聴性脳幹反応）	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	38-40
増田毅、 加我君孝	チャープABR	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	41-44
新正由紀子	AABR（自動聴性脳幹反応）	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	45-48
坂田英明、 浅沼聡	ABR、ASSRとオーディオグラム	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	93-99
力武正浩、 加我君孝	脳性麻痺	加我君孝	新生児・小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	106-111

新正由紀子、加我君孝	盲聾児と髄膜炎	加我君孝	新生児・幼児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	123-126
加我君孝	Auditory NeuropathyとAuditory Neuropathy Spectrum Disorders	加我君孝	新生児・幼児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	127-131
加我君孝	脳幹障害	加我君孝	新生児・幼児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	150-153
加我君孝	聴覚失認	加我君孝	新生児・幼児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	166-168
加我君孝	聴力検査	日本発達障害学会	発達障害ハンドブック	金子書房	東京	2012	8-9

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Rikitake M, Kaga K	Development of speech and hearing of two children with Pelizaeus-Merzbacher disease present in only waves I and II of the auditory brainstem response	Acta Otolaryngol	132	563-9	2012
加我君孝	脳性麻痺に伴う感音性難聴の原因と補聴器・人工内耳による支援	重傷心身障害の療育	7(1)	9-17	2012
新正由紀子、加我君孝	顔貌異常を伴うもの	ENTONI	138	30-3	2012
加我君孝	幼児の難聴の医療の進歩の光と影~新生児聴覚スクリーニング後の最近10年の成果と課題~	チャイルドヘルス	15(10)	692-5	2012
加我君孝	中耳・内耳・中枢聴覚伝導路の発達	チャイルドヘルス	15(10)	696-700	2012
内山勉	聴こえと視力の二重障害児 (盲ろう児)	チャイルドヘルス	10	43-5	2012
Matsunaga T, Mutai H, Namba K, et al	Genetic analysis of PAX3 for diagnosis of moderate hearing loss	Acta Otolaryngol	132(11)	1160-7	2012

Matsunaga T, Mutai H, Kunishima S, et al	A prevalent founder mutation and genotype-phenotype correlations of <i>OTOF</i> in Japanese patients with auditory neuropathy	Clin Gent	82	425-32	2012
神田幸彦	幼小児の人工内耳手術と成果～低年齢化と両側人工内耳手術	チャイルドヘルス	15(10)	27-33	2012
坂田英明	難聴の病態と診断の進め方	Medical Techonology	40	719-725	2012
Kanda Y, Fukushima K, et al	What Factors Are Associated with Good Performance in Children with Cochlear Implants? From the Outcome of Various Language Development Tests, Research on Sensory and Communicative Disorders Project in Japan : Nagasaki Experience.	ClinExpOtorhinolaryngol	5	S59-S64	2012
菅谷明子、福島邦博、片岡祐子、前田幸英他	当院にて手術を施行した人工内耳装用児の言語発達評価	Audiology Japan	55	126-131	2012
濱田浩司、菅谷明子、片岡祐子、前田幸英、福島邦博、西崎和則	生後 11 ヶ月で人工内耳埋込術を施行した細菌性髄膜炎後難聴の 1 例	小児耳鼻	33	23-28	2012
福島邦博	新生児聴覚スクリーニング検査とその後の支援	特別支援教育	46	48-51	2012
福島邦博	難聴と遺伝子.	チャイルドヘルス	15	19-22	2012
福島邦博	新生児聴覚スクリーニングの成果と今後の展望	公衆衛生	76	858-861	2012
片岡祐子、福島邦博	髄膜炎後の両側高度難聴の人工内耳手術の時期は？	JOHNS	28	314-316	2012
片岡祐子、福島邦博	人工内耳ほどの難聴児にも有効か？	JOHNS	28	317-318	2012
片岡祐子、福島邦博、菅谷明子、西崎和則	小児難聴に対する取り組み 岡山から全国へ発信	岡山医学会雑誌.	124	155-159	2012

菅谷明子、福島邦博	聴覚スクリーニング検査の有用性と科学的根拠	周産期医学	42	225-229	2012
菅谷明子、福島邦博	急性感音難聴の治療戦略 髄膜炎と急性感音難聴	JOHNS.	28	795-798	2012

CASE REPORT

Development of speech and hearing of two children with Pelizaeus-Merzbacher disease presenting only waves I and II of the auditory brainstem response

MASAHIRO RIKITAKE¹ & KIMITAKA KAGA²

¹Department of Otorhinolaryngology, Jikei University School of Medicine, Minato-ku, Tokyo and ²National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Meguro-ku, Tokyo, Japan

Abstract

Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is a white matter dystrophy of the brain. Most children with PMD require comprehensive nursing care. Their speech and language abilities are poor or absent. Therefore, evaluating hearing ability is difficult in children with PMD. We have followed up two patients with PMD since early childhood. Patient 1 is an 11-year-old boy, and patient 2 is a 15-year-old adolescent boy in whom horizontal nystagmus was recognized after birth. Magnetic resonance imaging showed diffuse dysmyelination of the cerebral white matter. Auditory brainstem response recordings showed only waves I and II and the absence of all subsequent components. However, conditioned orientation reflex audiometry showed a threshold of 20–30 dB. Both patients can converse orally and have auditory perception and speech abilities better than those of most patients with PMD in the literature. We report on the development of their hearing and speech abilities.

Keywords: *Language, audiometry, white matter dystrophy*

Introduction

Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is white matter dystrophy. It was described clinically by Pelizaeus in 1885 [1] and Merzbacher in 1910 [2], and its neuropathologic features were later described by Seitelberger [3]. In most patients with PMD, the initial signs appear during the first months of life, with pendular nystagmus followed by symptoms such as spasticity of the lower limbs, athetotic movements, and motor ataxia [4,5]. Most patients with PMD require comprehensive nursing care and cannot speak. Genetic tests and magnetic resonance imaging (MRI) are useful for diagnosis. PMD is a recessively inherited X-linked disease caused by a mutation of the proteolipid protein 1 (*PLP1*) gene on chromosome Xq22 [6]. The mutation causes hypoplastic myelination of the central nervous system, but the neurons

and axons are preserved. The degree of myelination of the white matter of the brain in PMD can be evaluated with MRI, which shows a reversal of signal strength on T1-weighted and T2-weighted images. On the basis of symptom severity, PMD has been divided into six forms [7].

Evaluation of the hearing of PMD patients can be difficult. Reactions with conditioned orientation response (COR) audiometry can be unclear. Auditory brainstem response (ABR) recordings show only wave I or waves I and II. In most patients with PMD, auditory perception and comprehension of conversation are poor. The pathogenesis of PMD is poorly understood. We report, from the viewpoints of otology and neuro-otology, on two school-age children with PMD who we have followed up for many years. They have better hearing perception and speech ability than most patients with PMD and can converse orally.

Correspondence: Masahiro Rikitake MD, Department of Otorhinolaryngology, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461, Japan. Tel: +81 3 3433 1111. Fax: +81 3 3578 9208. E-mail: rikitake@jikei.ac.jp

(Received 22 October 2011; accepted 20 November 2011)

ISSN 0001-6489 print/ISSN 1651-2251 online © 2012 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/00016489.2011.647362

Case reports

Patient 1

The patient is an 11-year-old boy.

First year of life: He was born after a gestation period of 38 weeks 2 days with a birth weight of 2856 g. There was no family history of genetic disorders or hearing loss. Horizontal nystagmus and cervical hypotonia were recognized soon after birth. At 2 months of age, ABR recording revealed only waves I and II in both ears (Figure 1). The DPOAEs were within the normal range in both ears. Recording of DPs showed that all DP levels (range 5–15 dB) were higher than the noise floor levels at all frequencies. The mean hearing threshold, as determined with COR audiometry at 4 months of age, was 60 dB (Figure 2). Diffuse high-intensity signals were observed on T2-weighted

MRI of the white matter of the brain (Figures 3 and 4). With the consent of the patient's parents, genetic testing was performed. On the basis of the finding of duplication of the PLP gene and of the symptoms, classic PMD was diagnosed.

The development of the patient's hearing and speech is outlined below.

1 year old: He produced sounds but no meaningful words.

2 years old: He could communicate by gestures, laughing, and crying. He did not produce meaningful words.

3–4 years old: His mother observed him responding to spoken words, so she believed that he heard and understood them. He became able to pronounce single syllables that stood for words. For example, he said 'da-' instead of 'dakko,' (meaning 'hug' in Japanese) and 'go-' instead of 'ringo' (meaning

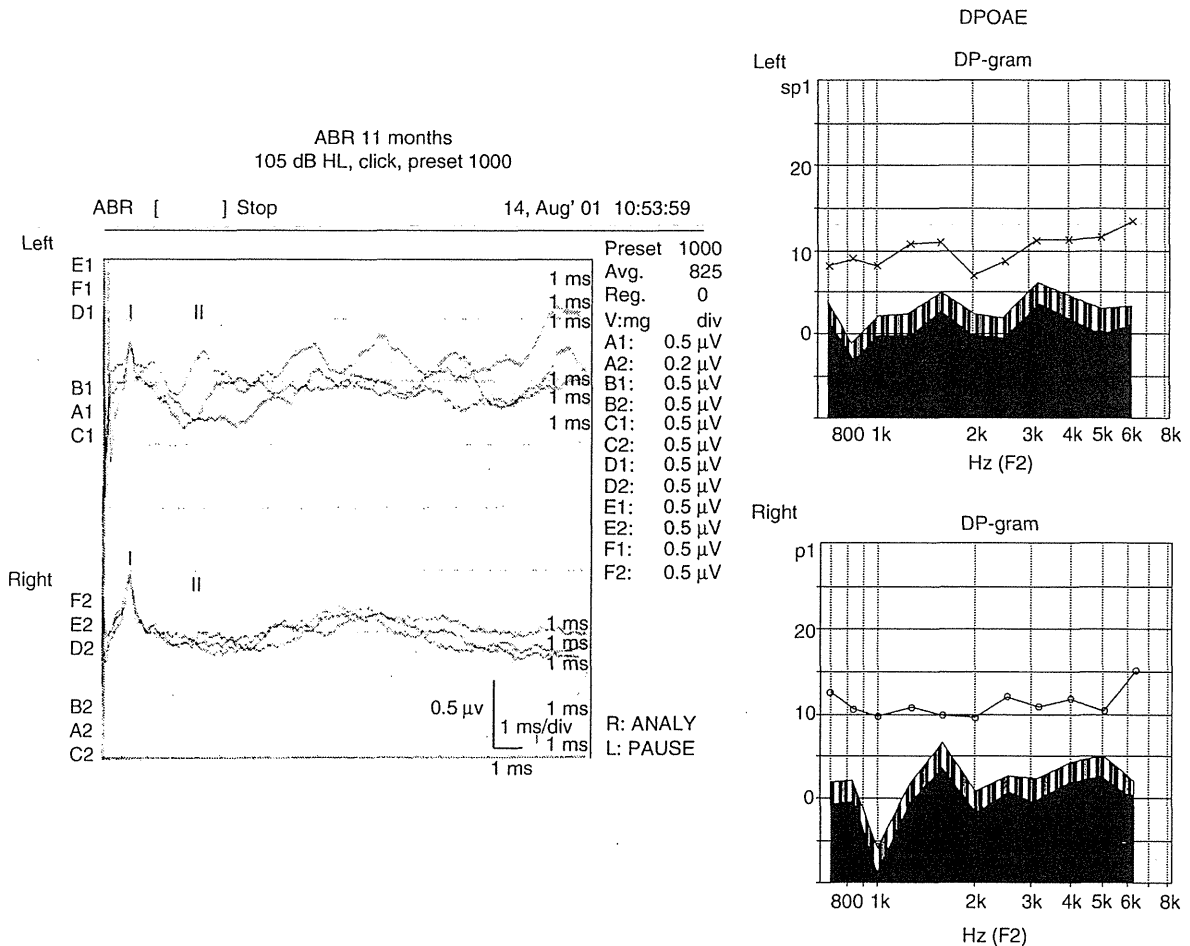


Figure 1. Patient 1. Auditory brainstem responses (ABRs) show poor waveforms at wave I and later. Distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) show a normal reaction.

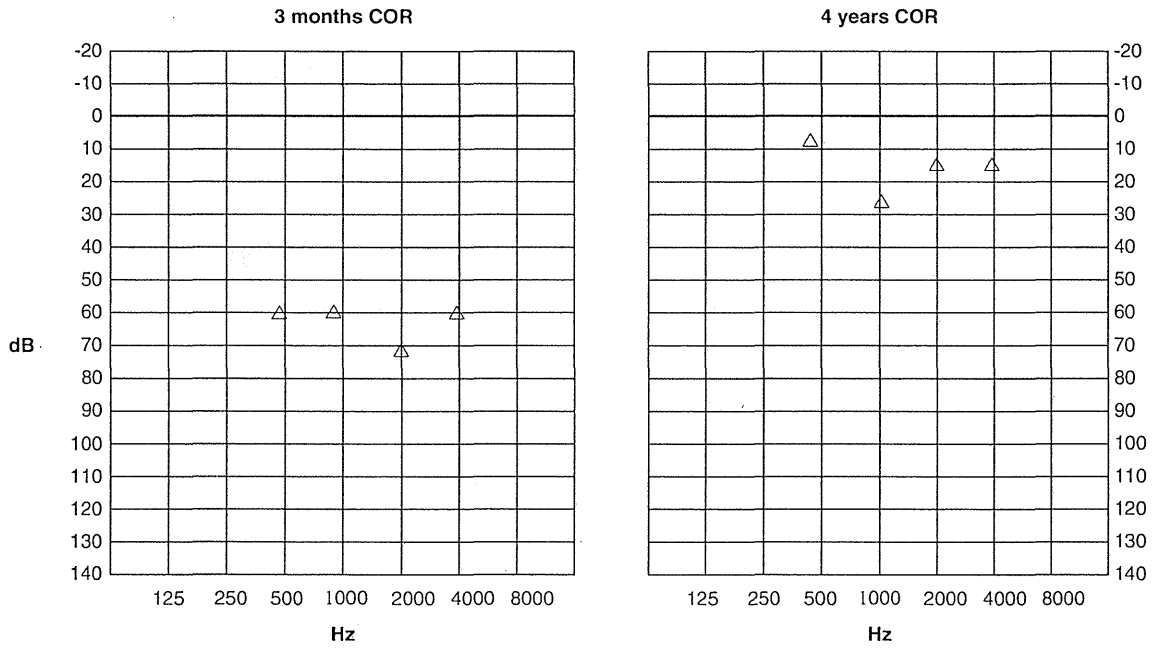


Figure 2. Patient 1. Behavior observation audiometry shows 60–70 dB at 3 months. Conditioned orientation response (COR) audiometry shows 15–25 dB at 4 years.

‘apple’). He could understand the speech of others and could clearly reply by gestures of his hands or other body parts or by voice. He tried to speak, but the articulation was not clear. The mean hearing threshold on COR audiometry improved to 20–30 dB. A detailed evaluation of words and sentences was not yet possible.

6 years old: His pronunciation became clear, and he was able to talk well. He could also sing. However, the rate of speech was extremely slow, and the intonation was vague. He could write letters when his arm was supported.

8 years old: He could communicate through conversation. He could read and understand Japanese

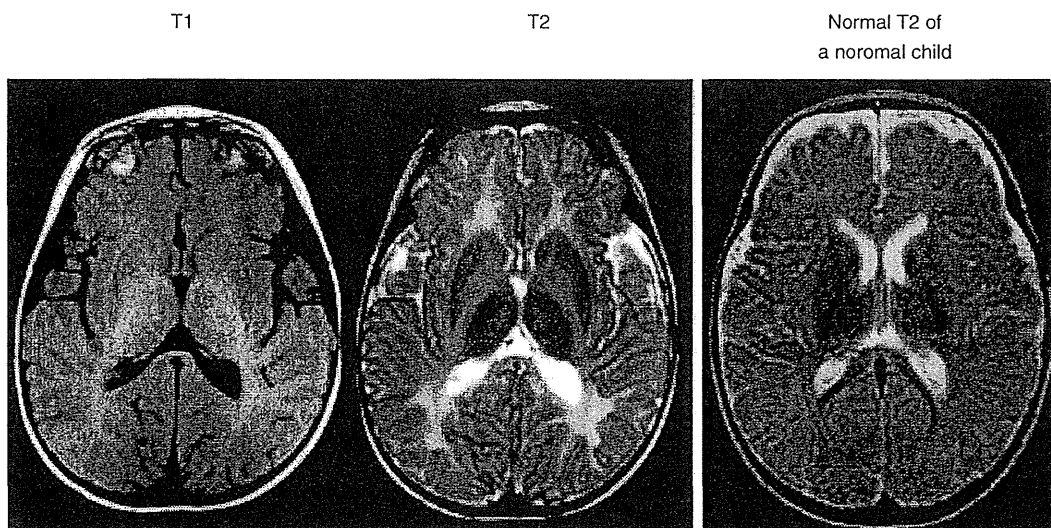


Figure 3. Patient 1. MRI of the brain at 5 months. Axial T1-weighted image (left) shows a nearly identical high-signal intensity in the internal capsule. A T2-weighted image (center) shows a diffuse high-intensity signal in white matter of brain. The MRI on the right is a normal brain at 5 months of age.

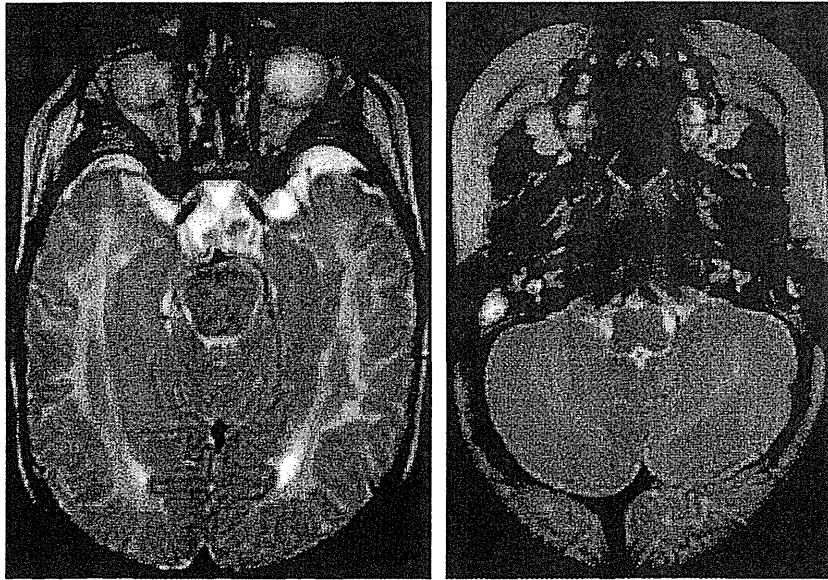


Figure 4. Patient 1. MRI of the brain at 5 months (level of brainstem).

hiragana letters. He could count from 1 to 20. The Tanaka-Kanichi (TK) development test (a Japanese test of infant development) showed that his mental age was 54 months, and his IQ was 57 months.

The patient is now 11 years old. He is in the sixth grade of a public elementary school. The Tsumori Inage development screening test (a Japanese test of infant development) showed a development level equivalent to 66 months by speech, 54 months by social function, and 42 months by exercise. With a mild degree of developmental disability, the patient undergoes speech, language, and physical therapy at a local rehabilitation center.

Patient 2

The patient is a 13-year-old adolescent boy.

First year of life: He had no family history of hearing loss or genetic disorders. Three months after birth horizontal nystagmus and cervical hypotonia were recognized. At the age of 8 months, ABR showed only waves I and II in both ears (Figure 5). The DPOAEs were within the normal range on both sides. Diffuse high-intensity signals were observed on T2-weighted MRI of the white matter of the brain (Figure 6). On the basis of symptoms and a *PLP* gene mutation revealed by genetic testing, classic PMD was diagnosed.

The development of the patient's hearing and speech is outlined below.

2 years old: The mean hearing threshold on COR audiometry was 35 dB (Figure 5). The new TK

development test showed developmental levels equivalent to 11 months by exercise and posture, 21 months by recognition and adaptation, 19 months by language and social function, and 30 months by all domains. The developmental quotient was 63. He could repeat words spoken by his mother. He could speak slowly, but pronunciation was clear. He underwent speech, language, and physical therapy at a local rehabilitation center.

4 years old: His pronunciation became clearer and his conversation was age equivalent.

5 years old: The TK development test showed that the patient's calendar age was equivalent to 5 years 8 months, mental age was 5 years 1 month, and IQ was 90. A delay for the development of word use and intellect was not recognized.

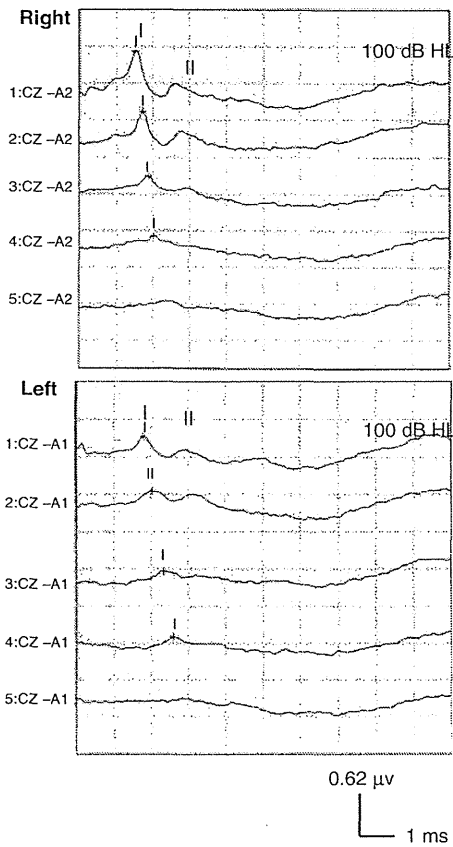
7 years old: He entered a class for handicapped children at a public elementary school and participated in regular classes with other children.

11 years old: He could write a composition and send e-mails with a mobile phone. His pronunciation was clear.

12 years old: He completed elementary school and now attends a public junior high school. He did not have any problem communicating in conversation.

Audiological examinations

COR audiometry. To evaluate hearing, patients underwent COR audiometry inside an electrically shielded sound-attenuating room.



ABR 8 months, click, preset 1000

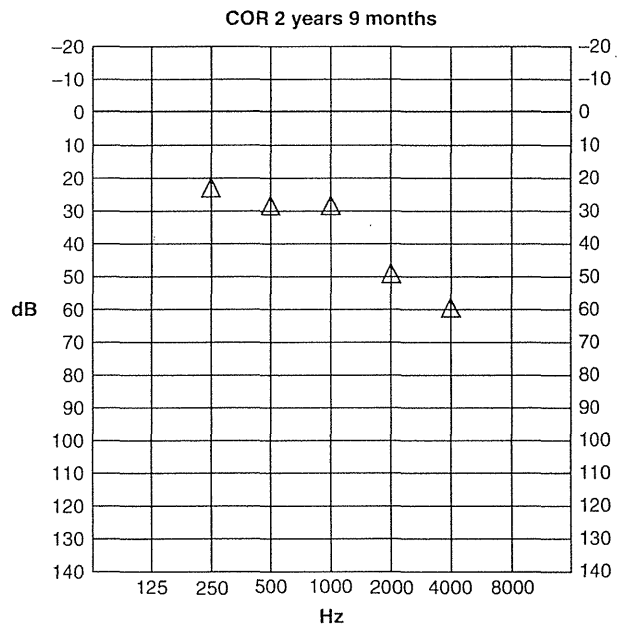


Figure 5. Patient 2. Auditory brainstem responses (ABRs) show poor waveforms for wave II and later. Conditioned orientation response (COR) audiometry shows 25–60 dB at 2 years 9 months.

Distortion product otoacoustic emissions. Patients were tested inside an electrically shielded sound-attenuating room. Distortion product (DP) otoacoustic emissions (OAEs) were recorded and analyzed with an ILO92 OAE dynamic analyzer system (Otodynamics Ltd, Hatfield, UK).

ABRs. Examinations were performed with the patients in the supine position under sedation with trichloryl chloride. Silver disk electrodes placed on each patient’s forehead were referenced to the mastoid tip on the tested side and were connected to the ground on the opposite mastoid tip. Each click



Figure 6. Patient 2. T2-weighted MRI showing a high-intensity signal in the subcortical area.

stimulus was presented for one cycle of a 3000 Hz sine wave. Monaural headphones delivered 1000 clicks at a rate of 10 clicks per second. The stimulus intensities were 105 dB above the normal adult hearing level (nHL) for patient 1 and 100 dB nHL for patient 2. The data were averaged, displayed, and recorded with an online computer.

Discussion

PMD is an extremely rare disease, with frequency of about 1 in 300 000 persons. A standard treatment for PMD has not been established. PMD has been classified on the basis of symptoms into six types: type 1, classic PMD; type 2, connatal type; type 3, transitional type between classic and connatal types; type 4, adult Löwenberg-Hill type; type 5, variant type with patchy demyelination; and type 6, demyelination variant type in Cockayne's syndrome. However, the distinctions between types are not clear, and patients may shift between types. Ellis and Malcolm have reported that symptoms differ with the degree of duplication of *PLP* gene mutations [8]. Variable expressivity of the *PLP* gene mutation may have an effect on the degree of dysmyelination.

The brains of healthy neonates contain a large amount of water, which is a characteristic of undeveloped white matter. Therefore, in the cerebral white matter T1-weighted MRI shows low-intensity signals, and T2-weighted MRI shows high-intensity signals. With maturation, myelination develops in the cerebral white matter, the low-intensity signals seen on T1-weighted MRI are replaced by high-intensity signals, and the high-intensity signals on T2-weighted MRI are replaced by low-intensity signals. In the brains of patients with PMD, the delayed myelination of white matter is recognized with MRI. As described by Holland et al. [9], in a healthy child myelination of the cortical white matter is distinguished from the nearby cortical gray matter from 4 to 6 months after birth. By 9 months to 1 year after birth, the myelination of the cortex is the same as in adults. In patients with PMD, including both our patients, myelination of the posterior limb of the internal capsule is not recognized (in a healthy child, myelination of the posterior limb of the internal capsule is recognized with MRI 1–2 months after birth). Myelination is considered to be present in the white matter if the signal in unmyelinated white matter is hypointense on T2-weighted spin-echo MRI. Myelination is considered to be present in the cortical gray matter structures if the signal is hypointense on T2-weighted spin-echo MRI [10].

On the basis of symptoms and the results of MRI, ABR recordings, and genetic analysis, both our

patients are thought to have classic PMD. Because of paralysis and ataxia, most patients with PMD require comprehensive nursing care. They usually have hearing loss and cannot speak because of disorders of articulation. However, both our patients hear and speak well.

Hearing in both patients was examined with COR audiometry and DPOAE and ABR recording. On COR audiometry, response thresholds of 40–60 dB were recognized at an early age in both patients. As the patients matured, the response threshold improved to 20–30 dB. The reactions to DPOAEs were normal. Recording of ABRs showed only waves I and II. However, DPOAE and ABR recordings revealed that cochlear functions in both patients were normal.

The hearing loss in patients with PMD is thought to be caused by an isolated disorder of myelination. A normal axon is covered by a myelin sheath, and stimulation occurs through saltatory conduction. The conduction speed in the healthy nervous system is 50–430 km/h, but without myelination, the conduction speed is around 2.0 km/h. In patients with PMD, nerve stimulation is insufficient for saltatory conduction, and the stimuli are conducted at different speeds in each nerve cell. Because the stimulation does not synchronize, the wave pattern after waves I and II of ABR does not appear. Therefore, after waves I and II the wave becomes flat. In patients with PMD who hear well (such as our patients), central hearing tests (e. g. magnetoencephalography and functional MRI) will show normal reactions. These patients can communicate through oral conversation. Their cognitive hearing ability is not poor, even though they show only ABR waves I and II.

We have reported on two unusual patients with PMD who can hear and speak well despite ABR recording showing only waves I and II. In our patients, because the degree of dysmyelination is slight, the disorder of saltatory conduction of neurons is also slight. The stimulation does not synchronize, but sound stimuli are conducted from the inner ear to auditory areas of brain. In addition, ABR is a reaction to click stimuli, but the auditory pathway is not abnormal. Other gene mutations may also affect myelination. Differences in the degree of dysmyelination are thought to be responsible for the differences in symptoms that cause PMD to be classified as different types. The hearing loss in PMD is completely unlike the hearing loss due to acoustic neuromas and brainstem disorders. The hearing function and language abilities of patients with PMD should be carefully observed so that their quality of life can be improved.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- [1] Pelizaeus F. Ueber eine eigenthümliche Form spastischer Lähmung mit Cerebralerscheinungen auf hereditärer Grundlage (Multiple Sklerose). *Arch Psychiatr Nervenkrankf* 1885; 16:698–710.
- [2] Merzbacher L. Eine eigenartige familiar-hereditäre Erkrankungsform (Aplasia axialis extracorticalis congenita). *Zeitschr Ges Neurol Psychiatr* 1910;3:100–38.
- [3] Seitelberger F. Pelizaeus-Merzbacher disease. 1970. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology. Leucodystrophies and poliodystrophies*. Amsterdam: North-Holland. p 150–202.
- [4] Kaga K, Tamai F, Kodama M, Kodama K. Three young adult patients with Pelizaeus-Merzbacher disease who showed only waves I and II in auditory brainstem responses but had good auditory perception. *Acta Otolaryngol* 2005; 125:1018–23.
- [5] Kaga K, Kenji Y, Eiji K, Kazuo K, Roger M. Absence of later auditory brain stem response components, congenital horizontal nystagmus, and hypotonia in male infants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;95:203–6.
- [6] Inoue K. PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 2005;6:1–16.
- [7] Allen IV. Pelizaeus-Merzbacher disease. 1984. In: Adams J, Corsellis JAN, Duchon LLW, editors. *Greenfield's neuropathology*, 4th edition. London: Edward Arnold. p 371–3.
- [8] Ellis D, Malcolm S. Proteolipid protein gene dosage effect in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Nat Genet* 1994;6:333–4.
- [9] Holland BA, Haas DK, Norman D, Brant Zawadzki M, Newton TH. MRI of normal brain maturation. *AJNR* 1986;7:201–8.
- [10] Barcovich AJ. MR of the normal neonatal brain: assessment of deep structures. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19: 397–403.

総説

脳性麻痺に伴う感音性難聴の原因と補聴器・人工内耳による支援

加我君孝^{1,2)} 力武正浩^{1,3)} 坂田英明⁴⁾

要旨

脳性麻痺の幼小児ならびに成人で音に対する反応が乏しい場合や欠く場合は、1970年に聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response: ABR) が発見されるまでは脳障害に伴う中枢性難聴と見なされ、補聴器は効果がないと考えられ、放置された。しかし、1970年以降 ABR が広く利用されるようになって、脳性麻痺に伴う難聴は内耳性の感音難聴であることが明らかとなった。それ以来、補聴器を装用させ聴能訓練が行われるようになった。なぜ脳性麻痺に難聴が合併するのか、その理由は次のように考えられている。内耳性の感音難聴は、コルチ器の音の感受細胞である内・有毛細胞の障害と、この細胞に栄養を与える血管条の障害の2つに分けることができる。コルチ器は内耳血液関門から薬剤のような物質が自由に入らないようになっており障害から保護されている。しかし新生児では脳血液関門同様に未完成のため障害されやすい状態にある。脳性麻痺の2大原因は、仮死、すなわち低酸素脳症による場合と新生児重症黄疸による高ビリルビン血症である。コルチ器の音感受性細胞は低酸素状態により障害されやすく、血管条は高ビリルビン血症に障害されやすい。このようにして生じる感音性難聴は、高い周波数、すなわち 2kHz 以上の急逡型が多い。高度の難聴では全周波数で障害されている。脳性麻痺の難聴は補聴器の効果が大きい。補聴器の交付には身体障害者手帳(聴覚)を発行し、同時に補聴器交付意見書を発行することで公的に援助できる。補聴器の効果が乏しい場合は、現在は人工内耳手術で聴覚を獲得させることができる。この手術は1件当たりの手術費用は350万～400万円かかるが、幼小児では育成医療、成人では更生医療の制度を用いることで本人負担がほとんどかからないで済む。現在でも脳性麻痺の幼小児も成人も聴覚障害の有無を正しく診断されていないことが少なくない。補聴器はデジタル化し、同時に人工内耳手術という聴覚の支援技術が進歩した現在、心身障害児医療に携わる関係者と耳鼻科医との連携で患者へ貢献することが重要である。

はじめに

われわれは約30年以上、東京にある旧名“東京整肢療護園”、現在“心身障害児総合医療療育センター”の耳鼻咽喉科外来を担当してきた。この40年間、難聴に伴う疾患は大きな変化がある。

1982～2002の間の難聴に伴う疾患のリストを3期に分けて表1に示した¹⁾。この時代の難聴に対して補聴器を処方し、言語聴覚士による指導を行い、その成果を発表した。補聴器が装用可能なものと知的な遅れや麻痺が強度であるため補聴器装用不可能な困難な症例もあった。この時代はNICUで治療を受けた約10%近くに難聴が発見された。

21世紀になって10年が過ぎたが、新生児医療の進歩で超低出生体重児が増えたことにより、生下時体重が500～600gであった幼小児の難聴を合併する症例が激増し、20%近くに難聴が発見されている。一方、難聴については2001年より始まった新生児聴覚スクリーニングにより全国の新生児の60%がスクリーニングされ精密聴力機関に紹介されるが、そのうちABR (auditory brainstem response, 聴性脳幹反応)によって真に難聴と診断されるのは20%前後である。難聴の治療法にも革新的な変化が訪れた。20世紀最後の20年は東京でもわれわれの研究では先天性難聴児は1～3歳、平均1.5歳程度で発見されていたが、現在は生後1～3カ月程度で診断が確定し、生後6カ月までには補聴器装用下に聴覚口話法の教育が行われるのが標準となった。補聴器の効果が不十分な場合は、1歳半以降の2歳間に人工内耳手術を行い、聴覚口話法の教育が継続される。その結果として、以前ならろう学校で教育が継続されたと思われる難聴児が、普通児に近い聴き取りと発音や構音、言語力を獲得し、普通小学校へ就学する難聴児が国内外とも激増している。人工内耳手術を受けた先天性難聴児の2/3は普通小学校へ就学し、残りの1/3はろう学校の小学部へ就学している。一方、手話を併用する教育を主とする公立ろう学校も少なくない。しかし、このように進

1) 東京医療センター・臨床研究(感覚器)センター

2) 国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科

3) 東京慈恵会医科大学附属病院耳鼻咽喉科

4) 目白大学クリニック

連絡先 〒152-8902

東京都目黒区東が丘2-5-1

東京医療センター・臨床研究(感覚器)センター

加我君孝