

## Genotype–phenotype correlations of *OTOF*

Table 2. Genetic and clinical features of patients with congenital or early-onset auditory neuropathy

<i>OTOF</i> genotype <sup>a</sup>	Patient ID	Age, sex	<i>GJB2</i> genotype <sup>a</sup>	Degree of hearing loss (age of test)	Phenotype
p.R193Q/p.R1939Q	1	3, M	–/–	Profound (1 year 7 months)	NP, flat
	2	2, M	–/–	Profound (2 years 7 months)	NP, flat
	3	3, M	–/–	Profound (3 years 2 months)	NP, flat
	4	4, M	c.235delC/–	Profound (3 years 2 months)	NP, gently sloping
	5	2, F	–/–	profound (2 years 6 months)	NP, gently sloping
	6	2, M	–/–	Severe (2 years 10 months)	NP, flat
	7	2, M	–/–	Severe (1 year 9 months)	NP, flat
p.R1939Q/truncating or putative splice site <sup>b</sup> p.R1939Q/c.1946-1965del20	8	9, M	–/–	Unstable (2 years 10 months)	unstable, gently sloping
p.R1939Q/p.Y474X	9	2, M	–/–	Profound (1 year 7 months)	NP, flat
p.R1939Q/p.Y1822X	10	1, F	p.G45E+p.Y136X/–	Profound (2 years 0 months)	NP, flat
p.R1939Q/IVS9+5G>A	11	7, F	–/–	Profound (7 years 6 months)	NP, flat
p.R1939Q/non-truncating <sup>c</sup> p.R1939Q/p.X1988RextX30	12	29, F	p.V371/–	Moderate (29 years 1 month)	P, R: steeply sloping L: gently sloping
Non-truncating/non-truncating p.G541S/p.G541S	13	26, M	–/–	Mild <sup>d</sup> (25 years 11 months)	NP, flat
Various heterozygotes <sup>e</sup>	14	5, F	–/–	Profound (5 years 10 months)	NP, flat
	15	2, F	–/–	Moderate (2 years 9 months)	NP, flat
	16	6, F	–/–	Profound (5 years 11 months)	NP, flat
No mutations	17	4, F	–/–	Severe (4 years 8 months)	NP, gently sloping
	18	7, M	–/–	Profound (7 years 4 months)	NP, gently sloping
	19	6, F	–/–	Severe (5 years 7 months)	NP, R: gently sloping L: flat
	20	8, F	–/–	Profound (8 years 2 months)	NP, gently sloping
	21	3, F	p.235delC/c.176-191del16	Profound (3 years 1 month)	NP, flat
	22	7, F	–/–	Severe (7 years 10 months)	NP, flat
	23	2, M	–/–	Severe (1 year 8 months)	NP, flat

F, female; ID, identification number; M, male; NP, non-progressive; P, progressive; Phenotype (course of hearing loss and audiogram shape).

<sup>a</sup>No mutations.

<sup>b</sup>Truncating or putative splice site mutations.

<sup>c</sup>Non-truncating mutations.

<sup>d</sup>Temperature-sensitive auditory neuropathy.

<sup>e</sup>Mutations in heterozygotes without accompanying pathogenic mutations.

Patient 13 complained of difficulty in understanding conversation, and his hearing deteriorated when he became febrile or was exposed to loud noise according to his self-report. He explained that the deterioration varied from mild to complete loss of communication. Pure-tone audiometry when he was afebrile revealed mild hearing loss with a flat configuration. Among three patients who had only one pathogenic allele of *OTOF*, patient 15 carrying p.D1842N presented with moderate hearing loss, whereas patient 14 carrying p.R1939Q and patient 16 carrying IVS47-2A>G presented with profound hearing loss.

### Discussion

The present study demonstrated biallelic *OTOF* mutations in 56.5% (13 of 23) of subjects with congenital or early-onset AN in Japanese population, indicating the most frequent cause associated with this type of AN. So far, biallelic *OTOF* mutations were identified in 22.2% (2 of 9) and 55% (11 of 20) of subjects with AN in American and Spanish studies, respectively (11, 12). In Brazilian population, 27.3% (3 of 11) of subjects with AN had *OTOF* mutations in two alleles (13). Taiwanese and Chinese subjects demonstrated that 18.2% (4 of 22)

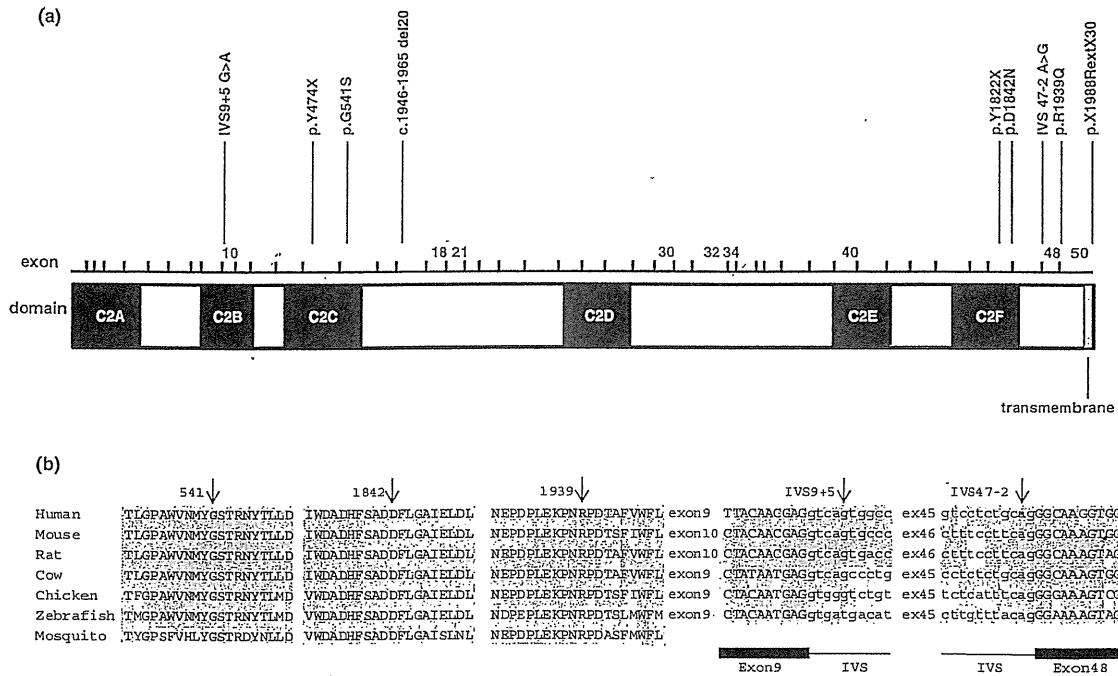


Fig. 2. The location of each mutation in *OTOF* and the evolutionary conservation of the amino acids or nucleotides affected by the missense and splice site mutations. (a) Location of mutations in the *OTOF* coding region of the cochlear isoform. Calcium-binding domains C2A through C2F are shown in black. (b) Multiple alignments of otoferlin orthologs at five non-contiguous regions and splice sites. Arrows indicate affected amino acids or nucleotides. Regions of amino acid and nucleotide sequence identity are shaded. Boundaries between introns and exons are indicated in the bottom. IVS indicates intervening sequence.

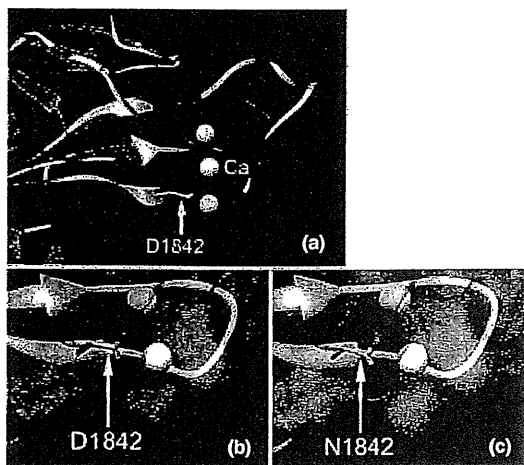


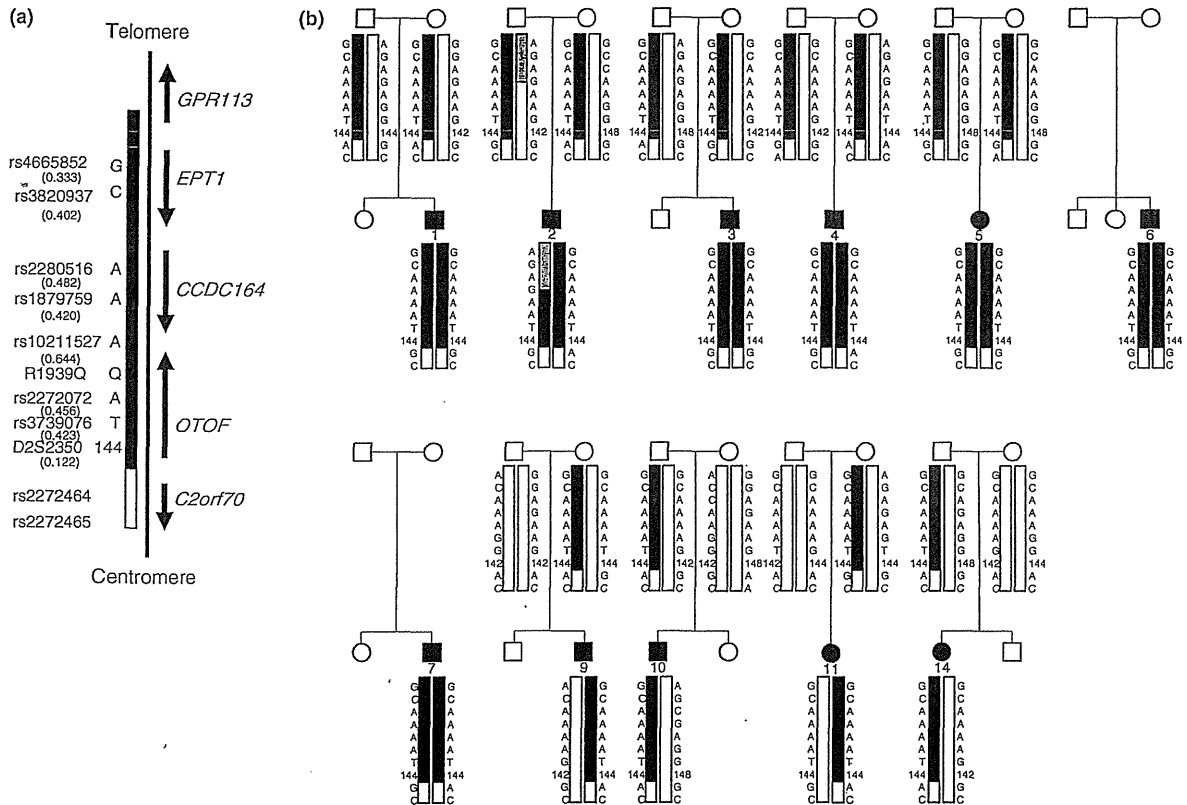
Fig. 3. Predicted three-dimensional protein structures of C2F domain in wild-type otoferlin and D1842N mutant otoferlin. (a) Ribbon model of the otoferlin C2F domain (white) superimposed onto that of the corresponding region of human protein kinase C gamma (hPKC $\gamma$ , PDBID: 2UZP, chain A) which was selected as an optimal template (29.5% amino acid sequence identity) (magenta). Ca<sup>2+</sup> is shown as a white sphere. The regions around D1842 of wild-type otoferlin (b) and N1842 of mutant otoferlin (c) are overlaid with their electrostatic surface potentials indicated by red (negative), blue (positive), and white (neutral). The side chains of both D1842 and N1842 are located very close (within 1.0 Å) to calcium ions. D1842N changes the electrostatic surface potential around the side chain from negative to positive in the cellular environment (pH = 7.4), and generate repulsive force on calcium ions.

and 1.4% (1 of 73), respectively, had biallelic *OTOF* mutations (14, 15).

The spectrum of *OTOF* mutations we identified differed significantly from those in other populations. Most reported *OTOF* mutations in the literature have been confined to individual families. An exception is p.Q829X, found in approximately 3% of autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss cases in the Spanish population (18). Recently, c.2905-2923delinsCTCCGAGCGCA and p.E1700Q were identified in four Argentinean families and four Taiwanese families, respectively (12, 14). In this study, p.R1939Q was detected in 13 families. Thus, p.R1939Q is now the second-most prevalent *OTOF* mutation reported. This mutation may be more common in Japan, as this mutation is found in only 1 of 10753 chromosomes in the European-American and African-American population by EVS. p.R1939Q was previously reported in one family in the United States, but the origin of the family was not detailed (19). Because no patients carrying p.R1939Q have been reported in Asian population except for the present study or in European population, this prevalent founder mutation appears to be an independent mutational event in Japanese.

Pathogenic *OTOF* mutations have been associated with stable, severe-to-profound sensorineural hearing loss with a few exceptions: c.2093+1G>T and p.P1987R were associated with stable, moderate-to-severe hearing loss (11, 19), p.E1700Q was associated with progressive, moderate-to-profound hearing

## Genotype-phenotype correlations of *OTOF*



**Fig. 4.** Results of haplotype analysis of patients who had p.R1939Q alleles and their parents. (a) A part of tested single nucleotide polymorphisms (SNPs) and a microsatellite marker in relation to the genetic map around *OTOF* (chromosome 2p23.1). The region corresponding to the haplotype associated with the p.R1939Q mutation is indicated by black. Allele frequency of each SNP and a microsatellite marker is shown in a parenthesis. (b) Haplotypes of 11 auditory neuropathy (AN) patients with hearing loss who had p.R1939Q and their parents. The haplotype is indicated beside the vertical bars. The number under the symbol is the patient identification number in Table 2. A recombination point is indicated by grey in patient 2.

loss (14), and several mutations were associated with temperature-sensitive AN (11, 13, 15, 20). p.R1939Q homozygotes had a consistent phenotype of congenital or early-onset, stable, and severe-to-profound hearing loss with a flat or gently sloping audiogram. The same phenotype has also been reported in a family in United States, which included compound heterozygotes having p.R1939Q and a truncating mutation (19). Patients that were compound heterozygotes of p.R1939Q and truncating mutations or a putative splice site mutation also exhibited the similar phenotype in the present study. Thus, p.R1939Q variants are likely to cause severe impairment of otoferlin function. In contrast, a subject that was a compound heterozygote of p.R1939Q and a non-truncating mutation presented with a distinct phenotype of congenital or early-onset, progressive, moderate hearing loss with a steeply sloping or gently sloping audiogram. A homozygote of another non-truncating mutation also showed a distinct phenotype of temperature-sensitive AN. One of three patients who had only one allele of non-truncating mutation other than p.R1939Q presented with moderate hearing loss, whereas the other two subjects who had only one allele of p.R1939Q or a putative splice site mutation presented

with profound hearing loss. These genotype-phenotype correlations of *OTOF* were similar to those of *GJB2*, i.e., more severe hearing loss was observed in subjects homozygous for truncating mutations than in subjects homozygous for non-truncating mutations, and more severe hearing loss was observed in subjects homozygous for a frameshift mutation (35delG) than in subjects compound heterozygous for the 35delG and other mutations (26, 27).

A patient with temperature-sensitive AN with a specific *OTOF* mutation was found in the present study. So far, temperature-sensitive AN has been observed in two siblings with heterozygous p.I515T without an accompanying pathogenic allele (11), three siblings with homozygous p.E1804del (20), a compound heterozygote with c.2975-2978delAG and p.R1607W (15), and a compound heterozygote with p.G614E and p.R1080P (13). The patient in this study had biallelic mutations affecting residues specific to the long isoform. Previously, two subjects showed biallelic mutations affecting this region, but they were not tested for OAE (16, 17). Thus, the present patient is the first case with biallelic mutations in this region, which indicates that mutations in the *OTOF* long isoform alone are able to cause AN.

### Supporting Information

The following Supporting information is available for this article:  
Table S1. Primer sequences for *OTOF*.

Table S2. Primer sequences for *PJVK*.

Additional Supporting information may be found in the online version of this article.

Please note: Wiley-Blackwell Publishing is not responsible for the content or functionality of any supplementary materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

### Acknowledgements

We thank the families that participated in this study. We also thank Dr Yasuhide Okamoto (Inagi Municipal Hospital) and Dr Seiichi Shinden (Saiseikai Utsunomiya Hospital) for their invaluable contribution. This study was supported by a research grant of Comprehensive Research on Disability Health and Welfare from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and a Grant-in-Aid for Clinical Research from the National Hospital Organization.

### References

1. Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; 119: 741–753.
2. Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, Tsuzuku T, Yamada K, Shindo M. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 1996; 25: 233–238.
3. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 1999; 20: 238–252.
4. Foerst A, Beutner D, Lang-Roth R, Huttenbrink KB, von Wedel H, Walger M. Prevalence of auditory neuropathy/synaptopathy in a population of children with profound hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1415–1422.
5. Raveh E, Buller N, Badrana O, Attias J. Auditory neuropathy. clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otolaryngol* 2007; 28: 302–308.
6. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M et al. A mutation in *OTOF*, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999; 21: 363–369.
7. Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V et al. Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy. *Nat Genet* 2006; 38: 770–778.
8. Schoen CJ, Emery SB, Thorne MC et al. Increased activity of Diaphanous homolog 3 (*DIAPH3*)/diaphanous causes hearing defects in humans with auditory neuropathy and in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13396–13401.
9. Wang QJ, Li QZ, Rao SQ et al. *AUNX1*, a novel locus responsible for X linked recessive auditory and peripheral neuropathy, maps to Xq23-27.3. *J Med Genet* 2006; 43: e33.
10. Yasunaga S, Grati M, Chardenoux S et al. *OTOF* encodes multiple long and short isoforms: genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 591–600.
11. Varga R, Avenarius MR, Kelley PM et al. *OTOF* mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J Med Genet* 2006; 43: 576–581.
12. Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (*OTOF*) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat* 2008; 29: 823–831.
13. Romanos J, Kimura L, Fávoro ML et al. Novel *OTOF* mutations in Brazilian patients with auditory neuropathy. *J Hum Genet* 2009; 54: 382–385.
14. Chiu YH, Wu CC, Lu YC et al. Mutations in the *OTOF* gene in Taiwanese patients with auditory neuropathy. *Audiol Neurootol* 2010; 15: 364–374.
15. Wang DY, Wang YC, Weil D et al. Screening mutations of *OTOF* gene in Chinese patients with auditory neuropathy, including a familial case of temperature-sensitive auditory neuropathy. *BMC Med Genet* 2010; 26: 79.
16. Choi BY, Ahmed ZM, Riazuddin S et al. Identities and frequencies of mutations of the otoferlin gene (*OTOF*) causing DFNB9 deafness in Pakistan. *Clin Genet* 2009; 75: 237–243.
17. Mirghomizadeh F, Pfister M, Apaydin F et al. Substitutions in the conserved C2C domain of otoferlin cause DFNB9, a form of nonsyndromic autosomal recessive deafness. *Neurobiol Dis* 2002; 10: 157–164.
18. Rodríguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (*OTOF*). *Hum Mutat* 2003; 22: 451–456.
19. Varga R, Kelley PM, Keats BJ et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (*OTOF*) gene. *J Med Genet* 2003; 40: 45–50.
20. Marlin S, Feldmann D, Nguyen Y et al. Temperature-sensitive auditory neuropathy associated with an otoferlin mutation: Deafening fever!. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 737–742.
21. Matsunaga T, Hirota E, Bito S, Niimi S, Usami S. Clinical course of hearing and language development in *GJB2* and non-*GJB2* deafness following habilitation with hearing aids. *Audiol Neurootol* 2006; 11: 59–68.
22. Usami S, Abe S, Akita J et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 2000; 37: 38–40.
23. Kiefer F, Arnold K, Künzli M, Bordoli L, Schwede T. The SWISS-MODEL Repository and associated resources. *Nucleic Acid Res* 2009; 37: 387–392.
24. Hilleren P, Parker R. Mechanisms of mRNA surveillance in eukaryotes. *Annu Rev Genet* 1999; 33: 229–260.
25. Cheng X, Li L, Brashears S et al. Connexin 26 variants and auditory neuropathy/dys-synchrony among children in schools for the deaf. *Am J Med Genet A* 2005; 139: 13–18.
26. Cryns K, Orzan E, Murgia A et al. Genotype-phenotype correlation for *GJB2* (connexin 26) deafness. *J Med Genet* 2004; 41: 147–154.
27. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D et al. *GJB2* mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 945–957.

## 特集

## 障害を持つ子どもたちが通う病院と施設

## 5

## 聴覚障害



国立病院機構東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター長、

東京大学名誉教授 <sup>かがきみたか</sup> 加我君孝

## はじめに

筆者は幼小児の難聴と言語障害の外来を東京医療センターをはじめとして埼玉、東京、川崎市にある病院や療育センターで行なっています。東京医療センターの「幼小児難聴・言語障害クリニック」(<http://www.ntmc.go.jp/nancho/index.htm>)は、開いてわずか2年半でインターネットのヒット数がGoogle, Goo, Yahoo!のいずれでも第1位となっております。私の外来には聴覚障害のお子さんを持つ保護者が、新生児聴覚スクリーニングで難聴を疑われると、インターネットで調べて受診、今井絵理子さんの本「ココロノウタ」(祥伝社)(この本の中で私と今井絵理子さんの対談が掲載されております)を読んで受診します。同時に、日本聾話学校、難聴児通園施設の富士見台聴こえとことばの教室、神奈川県

のろう学校や療育センターなどから紹介されて受診されます。難聴は検査をしないと診断できません。私がこの問題に本格的に取り組んで20年以上になりますが、今もなお耳鼻科や小児科の先生方の知識が乏しいために発見が遅れたり、間違ったお話を両親にするために混乱が生じています。検査データの判定を正しできない耳鼻科や新生児科や産科の先生が多いという「不都合な現実」があります。ここでは正しい受診の仕方をわかりやすく解説します。

## 新生児聴覚スクリーニングとはなんですか？

コンピューターを使った聴力検査に聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response: ABR) があります。これは専門家の操作によって行なわれ正確に難聴の重さや脳幹の発達を評価できるのですが、1例につき約1時

間かかります。これを短時間(約10分程度)でだれでも簡単に操作できる難聴のスクリーニング検査の代表的なものが自動 ABR (Automatic ABR: AABR) です。ただし結果は詳細には表れず、pass (合格)、refer (要精密聴力検査)として表示されます。もう一つの検査法は耳音響放射 (Otoacoustic emission: OAE) といひ、過渡的耳音響放射 (Transient OAE) と歪成分耳音響放射 (Distortion Product OAE: DPOAE) の二つがあります。ここで注意が必要なのはスクリーニングでの正常と異常を二分する音圧レベルです。AABR は 35 dB に設定され、TOAE も DPOAE も 20~30 dB 以上の難聴があると無反応になるような小さな値であるため、少しでも中耳や内耳に異常があると「要精密聴力検査」と出てしまうことです。

わが国では 2000 年より厚生省

著者プロフィール 1971年東京大学医学部卒業。帝京大学耳鼻咽喉科助教授、東京大学耳鼻咽喉科教授などを経て、現在は国立病院機構東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター長。ほかに、東京大学名誉教授、獨協医科大学特任教授、目白大学客員教授。専門は耳科学、聴覚医学、めまい・平衡医学、小児耳鼻咽喉科学。関連著書・文献に、「加我君孝、編：新生児聴覚スクリーニング 早期発見・早期教育のすべて。金原出版、2005」「Kaga K: Central Auditory Pathway Disorders. Springer Verlag 2009」などがある。

(現・厚生労働省)の主導で2007年まで検査に援助がありました。現在は地方自治体の責任となっています。

### 難聴が疑われたときの受診の経路

先天性難聴を想定すると三つの経路があります。

#### 1) 耳鼻咽喉科の受診

大きな病院の耳鼻咽喉科の受診を勧めます。耳鼻咽喉科の先生は開業医や病院医師、大学の教室の先生などですが、専門が耳や聴覚とは限りません。鼻や頭頸部の癌や音声を専門とする場合、必ずしも難聴について詳しくないことが多いのです。とくに幼小児の難聴について詳しい先生は極めて少ないのです。そのため、「しばらく様子を見ましょう」と言われ発見が遅れることが少なくありません。大きい病院の耳鼻科には、コンピューターを利用した聴力検査装置のABRや耳音響放射装置などが備えられており、難聴の有無を判定できます。日本耳鼻咽喉科学会では、全国精密聴力検査機関として164の数の病院をホームページで紹介しています。近くにこのリストに掲載されている病院があれば受診を勧めます。

#### 2) 小児科の受診

小児科の先生は、難聴による言語の発達の遅れについては詳しいとはいえません。「この年齢では聴こえは検査できないし、喃語があるので難

聴はないでしょうから、半年後に来るように」と言われたりすることがありますが、これは正しくはありません。

#### 3) 保健所

保健所では小児科医が3~4か月から3歳に至るまで定期健診をしますが、面接あるいはアンケートのみで検査をすることがない難聴の発見は困難です。そのため保健所でも様子を見ることを勧めるか、耳鼻科受診を勧めます。

### 耳鼻咽喉科ではどのようにして難聴の診断をするのですか?

小児の聴覚障害を専門とする病院では、次のような検査で最終診断をします。

#### 1) 行動反応聴力検査

音に対する身体の反応を、音の大きさを変えて調べ、その反応するもっとも小さな反応を「閾値」といいます。検査方法にはBehavioral Observation Audiometry (BOA) と Conditioned orientation Reflex Audiometry (COR) がありま

す。

#### 2) 他覚的聴力検査

聴性脳幹反応 (ABR), 耳音響放射聴力検査 (TOAE, DPOAE), 聴性定常反応聴力検査 (Auditory Steady-State Response: ASSR), Tympanometry があります。

以上のどの検査も長所と欠点があります。それを考慮しながら総合的に診断します。成長とともに改善したり、逆に悪化することがあるので注意深くフォローアップして確定診断をします。

### 難聴が診断されたあとはどのような経路をたどるのでしょうか? (就学前教育)

難聴が診断されると、資格のある耳鼻科の先生によって身体障害者診断書(聴覚)を発行します。難聴の重症度別に6級から2級の認定をし、最後に役所に届けて身体障害者手帳が発行されます。そのあと補聴器意見交付書によって、ベビー型や耳掛型か箱型などの補聴器の種類を決めて役所に申請します。難聴児は

表1 修学前の教育施設

	1. 聴覚口話法	2. 日本語対応手話+聴覚口話法
先天性難聴児	難聴児通園施設 (25)	公立ろう学校 (100)
中途失聴児	公立療育センター (多数, ただし不明)	私立明晴学園 (1) 日本手話
	私立ろう学校 (1)	
	国立ろう学校 (1)	
難聴に他障害合併	同上	同上
盲ろう児 (2重障害)	盲ろう児施設 (全国にあるが数は少ない)	

表2 難聴児の発達・療育・教育についての7つの誤解

1. 先天性難聴児には喃語がない。したがって喃語があれば難聴はない。  
間違いである。先天性難聴児も初期の喃語は健聴児と同様に活発にある。
2. 難聴児通園施設はスパルタ式の怖いところである。  
間違いである。母親も子どもも楽しみにして通園し、将来の希望がある。大学への進学率が60%に近い。
3. ろう学校は手話教育しかない。  
間違いである。私立日本聾話学校と国立筑波大学附属聴覚特別支援学校（筑波大学附属聾学校）は聴覚口話に手話を併用している。公立ろう学校は聴覚口話と手話を併用する。
4. 人工内耳はメスを使っているので危険である。  
間違いである。素人がメスを振り回せば危険であるが、耳の外科医が使う限り安全で、病気を治すことができる。外科手術をすでに500年の歴史がある。  
 メスを使って治療しなければ治すことができない病気はたくさんある。
5. 人工内耳は将来手術をやり直さなければならない。スピーチプロセッサも新型に変えなければならない。そのときにまた100万円もの費用がかかる。  
間違いである。事故で人工内耳が故障した場合は特定医療材料費という援助する仕組みがある。1996年に保険に適用されて以来、14年が過ぎたが、自然な故障は100件中数件にすぎない。スピーチプロセッサの破損は病院で健康保険の特定医療材料費という制度により保険の範囲で供給される。
6. 難聴児は大学へ行く者がまれである。  
間違いである。東京の難聴児通園施設に通った補聴器装用で成長した青年の60%、私立ろう学校では50%が大学へ進学している。カナダのモンリオールの聴覚口話学校は人工内耳と補聴器で育った80%が大学へ進学しているほど進学率が高い。
7. 聴覚口話の教育施設は手話を絶対に使用させない偏ったところである。  
間違いである。日本人の母語は日本語である。その日本語も最初に正しく聴いて話し、書く力は聴覚口話で脳の可塑性の豊かな乳幼児期には習得して、日本語が確立してから手話を学ぶことが勧められる。その方が成人して社会で活躍するときに有用である。手話には助詞や接続詞がないため、手話だけの教育を受けると助詞がうまく使えないことがあり、誤解されることが多い。

両耳に補聴器を装用し、以下のところで就学前の教育を受けます（表1）。

- ①聴覚通園施設（全国で27ある。児童福祉法によるもので厚生労働省管轄）
- ②地域の身障センター・療育センターなどが（全国に多数ある。地域の地方自治体管轄）
- ③ろう学校（全国に102ある。学校教育法によるもので、文部科学省の管轄）
  - a. 私立日本聾話学校（聴覚口話）
  - b. 国立筑波大学附属聴覚特別支

- 援学校（筑波大学附属聾学校）（文部科学省管轄。聴覚口話）
  - c. 公立ろう学校（都道府県立、市立。聴覚口話・日本語対応手話併用）
  - d. 私立明晴学園（日本手話）
- どこでも初めは補聴下に教育を受けますが、難聴が重度の場合は、1歳半以降に人工内耳手術を受けて聴覚口話法教育を受けます。

**小学・中学の義務教育期間はどこで教育を受けますか？**

- ①普通小・中学校（私立・公立）

- ②難聴児学級を併設する普通小・中学校（公立）
- ③ろう学校
  - a. 私立日本聾話学校
  - b. 国立筑波大学附属聴覚特別支援学校（筑波大学附属聾学校）
  - c. 公立ろう学校

**高校教育はどこで教育を受けますか？**

- ①普通高校（私立・公立）
- ②ろう学校高等部

## ◆ 大学教育はどこで教育を受けますか？ ◆

- ①一般の大学
- ②筑波技術大学

## ◆ 社会に出るときに会社の方の配慮がありますか？ ◆

企業の障害者枠を利用して入社する場合があります。

## ◆ おわりに ◆

先天性難聴児の場合、早期発見・

早期教育がわが国でも定着し、補聴器だけでなく人工内耳もあり、大いに希望の持てる時代となりました。それにもかかわらずここで述べたことが理解されていないために本来受けるべき早期のサービスや教育が手遅れとなる「不都合な現実」があります。教育方法が異なると、まるで宗教間の対立に類似した現実があり、これを7つの誤解として表2にまとめましたのでご参照ください。成長してから教育をやり直すことはできません。言語の習得は、脳の

可塑性の時期がすぎると手遅れになります。自分の歩んだ道を肯定的に考えるほかなくなるのです。

### ●文献●

- 1) 加我君孝，編：新生児聴覚スクリーニング 早期発見・早期教育のすべて。金原出版，2005
- 2) 大沼直紀：日本における障害教育の展望と課題。韓国聴覚口話教育 100周年記念誌。pp77-93，2009





**特集**

**発達という視点～さまざまな能力の発達について～**

**② 聞く・話す力の発達**



東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター

か が き み た か しんじょう ゆ き こ たけごし ひで き うちやま つとむ  
加我君孝，新正由紀子，竹腰英樹，内山 勉

**はじめに～思考の道具としての言語～**

聞く力の発達は話す力の発達にそのままつながります。話す力とは、言葉で考えて相手に伝えたい内容を音声で伝える力です。ここに「言語は思考の道具である」といわれる本質があります。道具というと即物的に聞こえますが、私たちの日常生活は道具を使って営まれています。箸を使って食べる、自転車や電車、飛行機を使って移動するのもその例です。パソコンのように道具によって便利な現代の生活を行なっています。思考の道具としては、聞く・読む・書く・話す・計算するに分けています。見る力は読む・書くとつながっています。このなかで聞く・話す力の発達は小児の言語の発達の最初に発達し、話す・書く力へとつながるもっとも重要なものです(表1)。

**音と聴覚と脳**

空気があって聴覚と言語があります。音は空気の振動であり、脳の指令による声帯の振動によって音声が生み出され、耳はその振動をキャッチし、脳が分析して内容を理解します。私たちのまわりは無数の音で満ちています。音に対する脳の代表的な5つの作用を表2に示します。幼児にとって音に対する反応は、反射、定位、一般的注意、選択的注意や記憶へと生後1年あまりのうちに発達します。このような脳の働き

も言葉がまわりによって言語獲得へつながります。言語の獲得によって考える力、すなわち論理操作へと発展します。言葉は logos といい、logic や language と表現され、ヨーロッパ言語では、言葉は論理と直結した表現がされてきました。同時に感情も伝えることができます。

**脊椎動物と聞く・話す力の進化**

私たちは音を聴き音声で話します。音は空気の振動であり、振動は周波数と強さと時間で表わされま

表1 思考の道具(リテラシー)としての言語

1. 聞く
2. 話す
3. 読む
4. 書く
5. 計算する

表2 脳の5大聴覚作用

単耳聴でも両耳聴でも生じる

1. Reflex (反射) ……驚愕反射
2. General attention (一般的注意) ……暗騒音
3. Selective attention (選択的注意) ……判断と選択
4. Integration (統合) ……聞いて見る，行動する，ほか
5. Memory (記憶) ……言葉，音楽，環境音

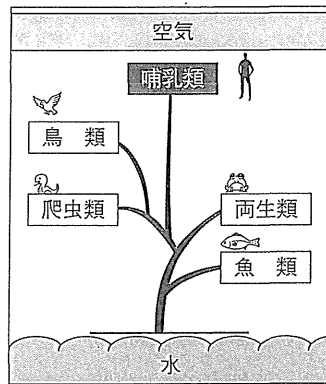
著者プロフィール 1971年東京大学医学部卒業，同耳鼻咽喉科学教室へ入局。帝京大学講師，同助教授，東京大学耳鼻咽喉科学教室教授を経て，現在は東京大学名誉教授，東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター名誉センター長，獨協医科大学特任教授，目白大学客員教授。2010年日本医学教育学会牛場賞を受賞。

す。地球にははじめから空気があったわけではありません。地球が誕生して空気ができるまでには長い歴史があります。生物は、水ができ、植物の光合成によって空気が生まれて初めて発生します。脊椎動物の進化は魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類の順をたどることができます(図1)。この順に聞く力と話す力の進化を解剖学的にみると、魚類から両生類、爬虫類では音を検知する器官の発達はきわめて悪く、聞き取る周波数は低周波から1~2kHz程度で、蝸牛管はなく、前庭器官の球形嚢で聞いています(図2)。発声器官も特殊で、声帯はありません。複雑な発声はできていないと考えられます。しかし鳥類になると声によるコミュニケーションが豊かになります。親から子の音声の学習や求愛行動をはじめとする音声の認識の仕組みが研究されています。聴覚の器官は蝸牛管でそのなかに感覚細胞があります。聞くことのできる周波数は低周波より6kHzと幅が広がっています。ただし声帯はなく、音声は鳴管という気道の特殊な管を共鳴させて発声しています。鳥は空を自由に飛ぶことができるため至るところで音声を発しコミュニケーションすることができます。魚類・両生類・爬虫類も鳥と同様に声帯はなく、気管や気管支に袋のようなものがあり、これを振動させて音を出しています。

哺乳類は地上生活のため鳥ほど行動は自由ではありません。聞く器官

はラセンを巻きコンパクトなラセン構造の中に、低周波数から高い周波数まで検知できます。同時にマウス

のような小動物から馬のような大型動物まで声帯があり、自由に周波数を変えて発声できます。脳は発達し

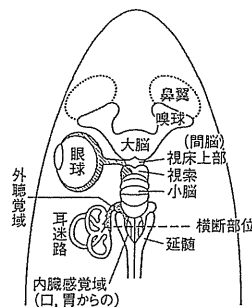


- \*進化の古い順に
1. 魚 (水)
  2. 両生類 (水と空気)
  3. 爬虫類 (空気)
  4. 鳥 (空気)
  5. 哺乳類 (空気)

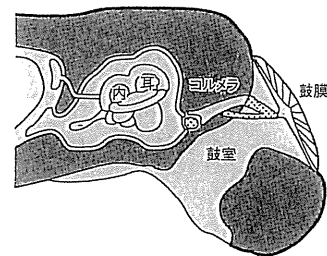
脊椎動物の系統図

図1 水と空気と動物の耳の進化

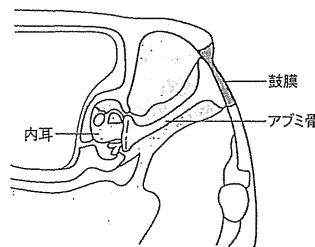
[1] 安藤唯一：人間の随意運動—生理学的・心理学的解説—、体育の科学社、1960]



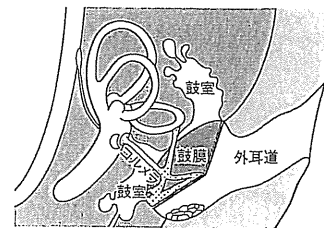
魚(サメ)



両生類(カメ)



爬虫類(ヘビ)

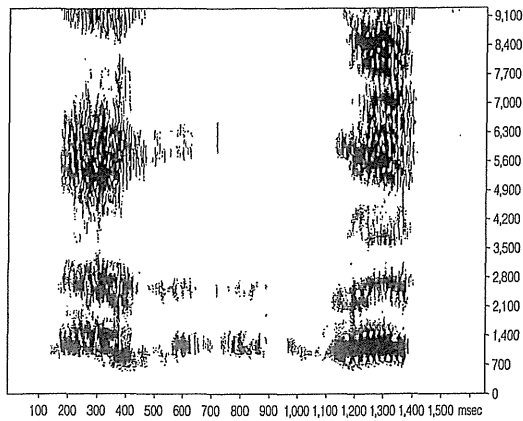


鳥

図2 聴器の進化

## a 過渡的喃語

健聴児 13 : 4 か月時の「アーアーアー」の  
発声のサウンドスペクトログラム



## b 標準的喃語

健聴児 10 : 8 か月時の「マンマンマン」の  
発声のサウンドスペクトログラム

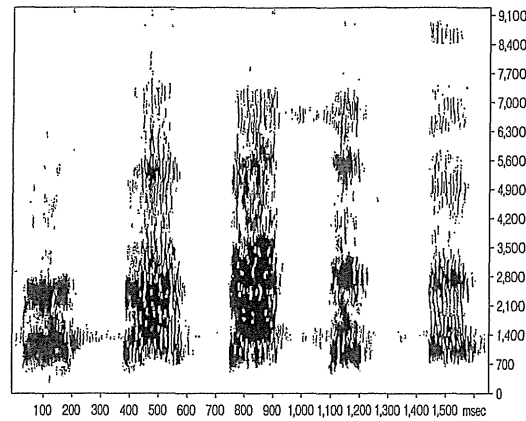


図3 喃語の音響分析

ヒトでは言語脳を持つようになります。自由に思考し、高度なコミュニケーションの活動ができ、現代の文明をつくるに至っています。脳と蝸牛と声帯が一体となったものがコミュニケーションの力そのものといえます。

### 聞く力と喃語と発声する力 ～前言語期～

言葉を話し始めるまでの生後約1年間は前言語期と呼ばれます。この間では何が起きるのでしょうか。

#### 1) 原始的喃語期の声

難聴があってもなくても生後は喃語があります。原始的喃語期あるいは泣いて表現するため叫声期ともいいます。新生児期には蝸牛も声帯も完成し、脳幹の聴覚伝導路もほぼ完成しています。しかし大脳の聴皮質

への髄鞘化には約12か月、ブローカ中枢、ウェルニッケ中枢の髄鞘化には約1年半ぐらいが必要です。すなわち認知レベルの髄鞘化はゆっくり発達します。原始的喃語はまだ周囲のことばのシャワーの影響が少ない時期と思われます。音響分析をするとまだフォルマント構造は認められません(図3-a)。

#### 2) 標準的喃語期

健聴で健康な幼児は、1歳頃より片言の日本語を話し始めます。これは前言語期の後半の標準的喃語期に日本語のシャワーを毎日浴びることで発達するものです。音響分析をするとフォルマント構造が認められます(図3-b)。他の国の言葉の環境であればその国の言葉を話し始めます。脳の可塑性と言語脳の発達によって自由に習得できます。しかし

先天性の難聴児で、もし補聴されていないとこのようには進みません。言葉のシャワーが耳に届いていないからです。一方、発声・発語の解剖学的構造は聴覚に依存せず発達します。

### 聞く力と発語する力 ～言語脳の発達初期～

喃語の前言語期を経て、正常幼児は1歳前後に言語期に至ります。話す言語は単語、2語文、3語文と発達します。「あれとって」「あれ何?」と初めて論理操作を使うようになります。1歳までには脳の言語中枢やウェルニッケ中枢とブローカ中枢が働き始めます。私たちのMRIによる言語中枢の髄鞘化の研究でも、1歳半には髄鞘化が完成していることを示しています(図4)。

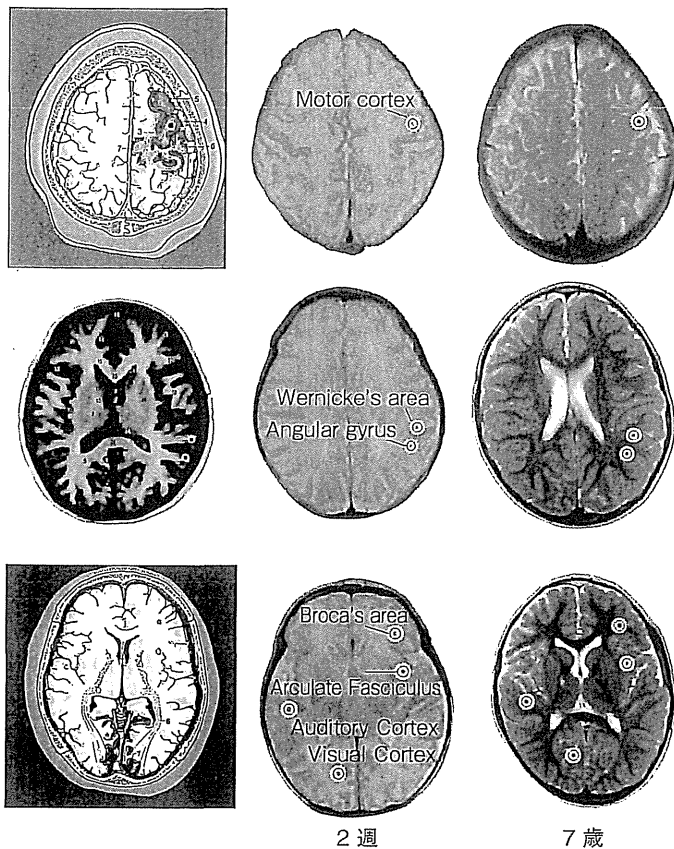


図4 MRIによる言語中枢の髄鞘化

髄鞘化が完成すると、神経信号の速度は徒歩から新幹線の速度並みに速くなり、脳活動は著しく活発になります(表3)。

### 後言語期～論理的言語期～

1歳を過ぎると、健聴の幼児は道具としての言葉の操作法を身につけるようになります。対人関係が母親との一対一から一対多数に変化します。単語のみから2語文、3語文と聞き取った言葉を組み合わせて自分

の要望を伝えます。絵本を読んでもらって聴いて楽しんだり、音楽に合わせて踊ったり、歌を歌ったり、楽器で遊ぶようになります。2歳になると、動物の絵を見てゾウ、ウサギ、キリン、パンダなどとはっきり言い、色を見て赤、青、白、黒などと言えるようになります。物の名称が記憶に残ります。このようにして言語活動は爆発的に進みます。3歳児になると、体系だった幼児教育のなかで言語のリテラシーを身につけるよ

表3 髄鞘化と神経信号の速度

- × 髄鞘化なし……………時速3~5km
- 髄鞘化あり……………時速50~400km

(2) 文部科学省特定領域研究:「統合脳」5領域, 2010]

うになります。言語で感情を豊かに表現します。

### 難聴疾患による聞く力への影響と治療と教育

小児の難聴には先天性と後天性があります。

#### 1) 先天性難聴

中耳の疾患による伝音難聴も、蝸牛の疾患による感音難聴でも音の伝達は制限され、聞く力と話す力にさまざまな影響があり、一様ではありません。しかし早期(1歳以内)に発見し、補聴下の聴覚口話法の教育で良好な聞く力・話す力を身につけることができます。

#### a. 伝音難聴と補聴器

両側外耳道閉鎖や中耳奇形では、もっとも重い難聴でも60~70dB程度の伝音難聴で、前者では骨導補聴器、後者では気導補聴器を用品です(図5)。40dB前後の中等度難聴児でも補聴器を使用しています。伝音難聴は聴力改善手術を就学前後で行ない、改善可能です。

#### b. 感音難聴と補聴器

音のセンサーであるコルチ器にある感覚細胞の先天性の障害で生じます。現在ではその半数近くは難聴の

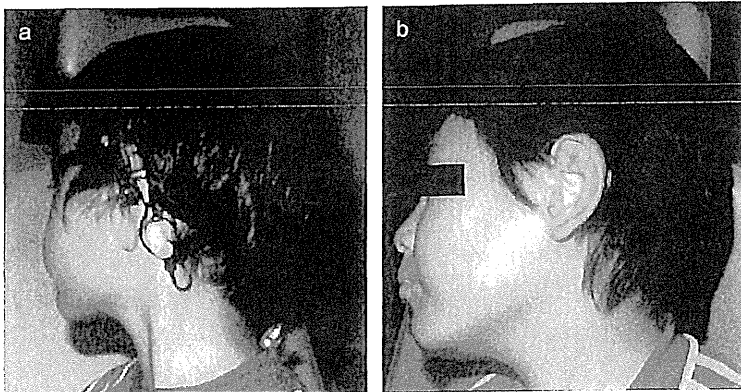


図5 骨導補聴器 (a) と耳穴式気導補聴器 (b)

表4 難聴児の教育施設

名称	施設数	備考
難聴児通園施設	全国に 27	児童福祉用によるもので厚生労働省管轄 聴覚口話法教育
地域の身障センター・療育センター	全国に多数	地域の地方自治体管轄 おもに聴覚口話法教育
ろう学校	全国に 102	学校教育法によるもので、文部科学省管轄 聴覚口話法教育から視覚言語併用教育や手話教育まで多様 ※私立、国立、都道府県立、市立など種類がある

遺伝子を調べると遺伝子異常のあることが知られるようになり、両親にも原因があることがあります。そのため難聴遺伝子の検査は慎重にせざるを得ません。現在のところ、難聴遺伝子が判明したとしても直結する治療法はほとんどありません。

2000年頃から始まった新生児聴覚スクリーニングによって、新生児期に難聴の疑われる症例が多数発見されるようになりました。しかしABR検査で正常化する例が約60%以上あることがわかり、注意が必要です。難聴が確定診断された場合は、生後6か月までに両耳に補聴器を装着させ、健常児と同様に音のシャワーを浴びる環境を実現します。補聴と教育施設を表4に示しました。多くの高度感音難聴児は早期に補聴器を装着することで聞く力と話す力を身につけます。

c. 重度感音難聴と人工内耳

重度の先天性難聴で補聴器の効果が不十分な場合は、人工内耳手術を2歳前後には実施するようになりました。その成果は目を見張るものがあり、健聴児に近い聴覚と言語力を身につける難聴児が国内外とも激増しています(図6)。就学は普通小学校を選択する難聴児が多くなりました。カナダ・モントリオールの聴覚口話法の学校では、90%は高校に進学し、その90%は大学へ進学するまでになっているといえます。わが国もそのようになる日は遠くないでしょう。重度難聴児では、手話

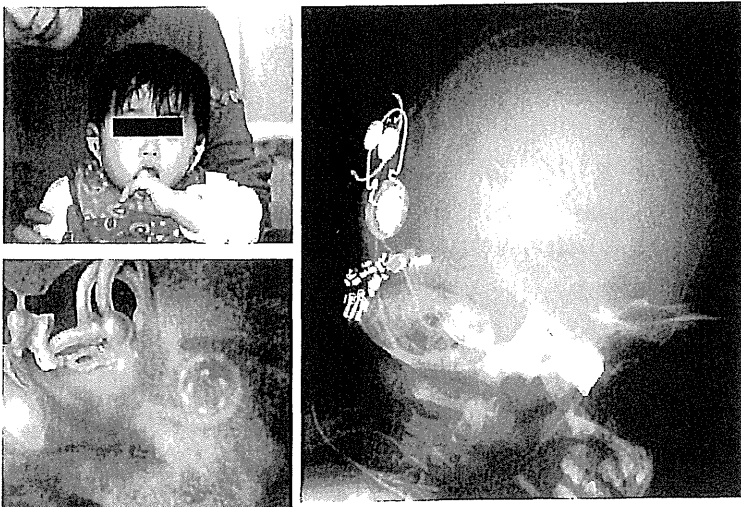


図6 人工内耳手術は医学の進歩

を選択した場合、手話コミュニケーションはどんどん発達しますが、聴いて話す力が弱いまま成長することが少なくありません。人工内耳と手話のどちらを選ぶかは両親の考えで決まります。ある両親は「ろう社会で生きる覚悟があるのか」と難聴学級の教師に言われて考え直し、人工内耳を選択するに至った場合もあります。

#### d. 新たな問題

新生児聴覚スクリーニングは先天性難聴児の医療に革新的な成果をあげました。0歳で補聴器のフィッティングあるいは一部は2歳頃になって人工内耳手術を行っていますが、聞く力と話す力が年齢に比し緩慢な症例に気づかれるようになりました。発達障害や自閉的傾向をとまう場合の事です。このような合併症児の教育を担当する施設が少なく、対策を立てなければいけません。小児神経や小児精神の専門家との連携が必要です。

#### 2) 後天性難聴～髄膜炎やヘルペス脳炎による聞く力の喪失～

正常な聞く力を持って育ったにもかかわらず、発達・成長過程で病気により聴覚が失われることがあります。

##### a. 高・重度感音難聴

もっとも多いのが髄膜炎によるものです。原因菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌ですが、ほとんどで現在ではワクチンがありますが、その認可と接種がわが国は大幅に遅れまし

た。髄膜炎は聴神経をも包んでいるため、細菌感染が脳から聴神経に及ぶと迷路炎をきたします。高・重度の場合は人工内耳を早い時期に行なうことが勧められます。蝸牛の骨化が基底回転から始まるからです。Auditory Neuropathy (Auditory Nerve Disease) は1996年に発表された疾患概念です。難聴は軽～中等度にもかかわらず、言葉の聞き取りが悪くなります。原因は内有毛細胞のシナプスの伝達異常と考えられ、人工内耳手術が効果的です。

##### b. 中枢性難聴

小児のヘルペス脳炎で、左右の聴皮質を含む上側頭回が壊死に陥り、音声の認知が失われます。聴覚失認といいます。しかし音の存在はわかるので、聴覚の反射や一般的注意は可能ですが選択的注意は失われます。その後のコミュニケーションは読話・ジェスチャーが主となります。手話の習得もむずかしいでしょう。

### おわりに

“聞く力”と関連する臨床は、かつては診断と身障者手帳の発行、補聴器交付意見書の発行で、その後は難聴児通園施設あるいはろう学校への紹介で終了でしたが、現在は大きく変わりました。①新生児聴覚スクリーニングとその後の精密聴力検査で始まります。フォローアップしながらの診断には小児の聴覚生理学と神経学の基礎が必要です。その結果に応じて②身障者手帳の発行を行な

い、発行され次第、補聴器交付意見書を発行します。③難聴児通園施設あるいは聴覚口話法で教育する国立私立のろう学校へ紹介し教育を依頼します。両親の希望により視覚言語併用のろう学校を紹介します。その後もフォローアップしながら、④補聴器の効果が乏しい場合は2歳前後で人工内耳手術を行ないます。術後も教育施設と連絡をとります。⑤就学は普通小学校あるいはろう学校となりますが、夏休みを使ってフォローアップを行ないます。

以上のように従来に比し担当医に診断・手術の言語発達・教育等を含めた総合的な力が必要となりましたが、それだけやりがいが大きくなり、missionを感じるものです。この領域の人材は耳鼻科でもまだ少ないため、その養成が待たれます。

#### ●文献●

- 1) 安藤唯一：人間の随意運動—生理学的心理学的解説—。体育の科学社，1960
- 2) 文部科学省特定領域研究：「統合脳」5領域，2010

#### ●参考文献●

- ・ E. H. レネバーグ：言語の生物学的基礎。大修館書店，1974
- ・ 加我君孝：ABRハンドブック。金原出版，1998
- ・ 加我君孝：新生児聴覚スクリーニング—早期発見・早期教育のすべて—。金原出版，2005
- ・ 加我君孝，内山 勉，新正由紀子：小児の中等度難聴ハンドブック。金原出版，2009
- ・ 加我君孝：中枢性聴覚障害の基礎と臨床。金原出版，2000

# 重度難聴に対する人工内耳手術と聴覚脳幹インプラント

加我君孝

## 1. 人工内耳とは

人工内耳は、先天性あるいは後天性高度あるいは重度の感音難聴に対して、人工内耳電極を蝸牛へ埋込む手術を行い、聴覚を人工的に獲得させることを目的としたデバイスである。現在使われている多チャンネル人工内耳は1980年代に海外で開発されたもので、わが国ではオーストラリアのCochlear社製、オーストリアのMED-EL社製、米国のBionics社製の製品が健康保険に採用されている。人工内耳は、体外部のスピーチプロセッサー（マイク、増幅器、プロセッサー、ボタン電池）と体内部のレシーバー、電極部分からなる（図1）。スピーチプロセッサーとレシーバー間では電磁誘導で電力を起こし、音声情報を同時に神経信号に変換して伝達する。蝸牛の鼓室階に挿入された電極が蝸牛軸の中の蝸牛神経を刺激する。蝸牛軸の中を走る基底回転から頂回転に起源をもつすべての蝸牛神経を刺激する。人工内耳は健康保険の適用となっているが、外部装置が約100万円、内部装置が約150万円もする高価なものである。手術と入院費用は約100万円相当である。

## 2. 人工内耳の適応疾患

### a. 幼小児の難聴

高度あるいは重度の①先天性感音難聴（i. 遺伝子異常、ii. 内耳奇形）、②先天性 Auditory

Neuropathy、③周産期の難聴（i. サイトメガロウイルス感染、ii. 横隔膜ヘルニアに対するECMO使用）、④後天性の高度あるいは重度の感音難聴（i. 髄膜炎、ii. 流行性耳下腺炎、iii. 進行性感音難聴（原因不明）<sup>1)</sup>

### b. 成人の難聴

①髄膜炎や②特発性進行性の難聴、③両側突発難聴、④両側メニエール病、⑤両側音響外傷（補聴器を含む）、⑥Pendred症候群（前庭水管拡大症）

### c. 老人の難聴

高齢者の手術に年齢制限は特にない。70～80代の高齢者も人工内耳で聴覚が回復する。

## 3. 人工内耳手術の禁忌

かつて難聴以外に発達障害や脳神経障害を伴う場合は禁忌とされていたが、言葉の獲得が困難でも、音が聞こえていれば交通事故から避け得るようであれば手術の価値がある。幼児の場合の手術年齢は1歳半以上としているが、髄膜炎で蝸牛の内部の骨化を予防するためにはそれ以下の年齢でも行う。

## 4. 人工内耳機器の構造と構成(図1)

22チャンネル人工内耳は、蝸牛内に挿入した電極に電気刺激パルスを出力する音声受信-刺激ユニットと、患者が接着するマイクロ

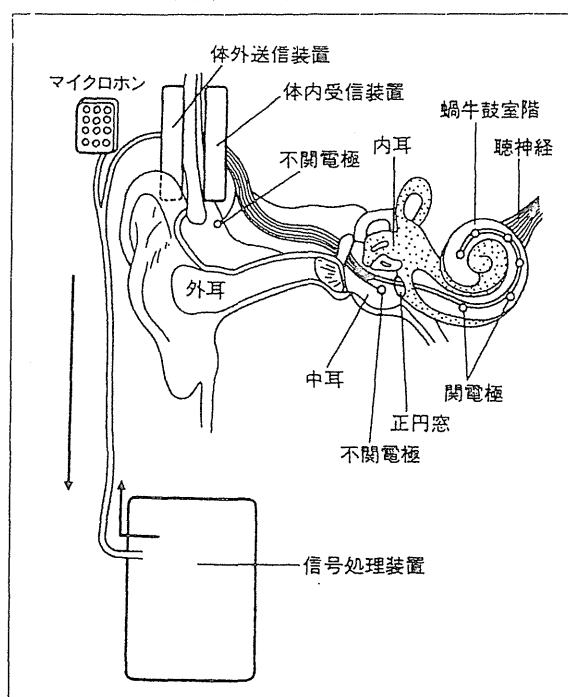
ホン・ヘッドセットからなる受信-刺激ユニットに音声と情報を伝送するスピーチプロセッサとで構成されている。さらに手術後のリハビリテーションに用いる特性テスト・プログラム作成システム(マッピング装置)が必要である。

### 1) 音声の受信と刺激電極—埋込まれる部分

手術で埋込む部分である。現在、わが国では最も多く使用されているコクレア社製の場合、蝸牛内に埋込む電極はシリコン製の支持体を支えられた22個の白金のリングでできており、先端より17mmの範囲に等間隔で配置されている。銀ボール電極がアースとして皮下に埋没さ

図1 人工内耳システム—外部装置と内部装置の図解

信号処理装置は箱型から耳掛型に移りつつある。矢印は信号の流れ



### PROFILE

加我君孝  
(かが きみたか)  
日本学会協議連携会員、国立病院機構東京医療センター・感覚器センター長  
東京大学名誉教授  
専門：耳鼻咽喉科学

せる。蝸牛の基底回転は高い周波数、頂回転は低周波数を担当している。頭皮下に埋設させるレーザーである受信-刺激ユニットは発信回路と集積回路からなる電子装置であり、体外コイルからの電磁誘導により2相性電気パルスがあらかじめ設定した1対の電極の間に出力する双極刺激とアースとの間の単極刺激を選ぶことができる。電極が長いと頂回転に届くが、短いと基底回転のみとなる。レーザーの厚さは各社で異なり、そのためレーザーが厚いと頭皮が少しだけ盛り上がり見える。

### b. スピーチプロセッサ (体外部)

患者が体外に持つもので、箱型と耳掛型がある。最近では耳掛型が開発され、小児でも使われるようになってきている。マイクロホンから入ってくる音声入力信号の情報を分析し、電気パルス刺激の頻度、強さの設定および電極の選択を行い、これらの情報を高周波電気信号として頭部の体外コイルから電磁誘導で頭皮下の体内コイル、すなわち受信-刺激ユニットへ伝送する。スピーチプロセッサにはバッテリーが入っており、体内コイルへ電磁誘導により電源の供給も行う。



## 5. 人工内耳埋込み術

耳の後ろ(耳介部)を5~6cm切開し内耳に埋込まれる電極を含めた内部装置を設置する手術である。手術は全身麻酔をかけて行う。頭蓋骨の一部を削り受信機を固定し、さらに内耳への進路を作成、蝸牛基底回転に約1mmの穴を開け、刺激電極を蝸牛の1~2回転に挿入して埋込む。熟練した技術を必要とする手術である。

## 6. 人工内耳のフォローアップ

### a. スピーチプロセッサのプログラム作成(マッピング)

人工内耳術後2~4週間後に、人工内耳の各電極のカバーする周波数帯ごとに流す電流量の範囲を決める。これを“マッピング”と呼んでいる。本人が聞きやすく、かつ顔面痙攣、めまい、痛みなどが生じないように調整する。マッピングは定期的に行い、常に聞きやすくする。患者固有の情報をスピーチプロセッサ内のメモリーに書き込む。言葉の未発達の小児では頻回に行うが、既に言語を獲得している成人に対しては、小児ほど必要はないが少なくとも2年は必要である。

### b. 機器の管理とメンテナンス

人工内耳の内部装置と電極は一体となっているが、電子部品で出来ており何等誘因なく故障することが稀にある。その故障は装用者が聞

こえなくなったことを訴えるのでわかる。一方頭部外傷のあと断線が生じることがある。いずれも再手術して新しい内部装置と電極を取り換える。

体外装置のスピーチプロセッサも自然に故障が生じる場合と外傷で故障することがある。いずれも修理するか新品と交換する。スピーチプロセッサが修理不能の場合、健康保険の特定保健医療材料費の援助制度を使い、装用者の負担を少なくしている。以上の問題を除き特別なことはない。

### c. 脳のCTとMRI

手術で頭皮下と蝸牛内に移植されたインプラント部分は金属製である。そのために脳のCTを撮影した時はインプラント部分からまるで放射するようなアーチファクトが生じる。脳のMRIは埋込まれている磁石をとりはずしても、低信号の大きなアーチファクトの影響を受ける。

### d. 消耗品

ケーブルの断線、空気亜鉛電池、マイクカバーなどの消耗品のうち、自己負担するものと公的援助がされるものがある。

## 7. その他特記すべき点

新しい人工内耳として、聴力の低音部が残存している患者のために補聴器と人工内耳のハイブリッドさせたEAS(ElectroAuditory Stimulation)が開発されている。わが国では海

外の医療機器の認可が遅いことが問題である。人工内耳は約270万円という高額な医療機器であり、国産の製品がないのが今後も課題である。小児の人工内耳手術は、教育は①厚生労働省管轄の難聴児通園施設、②市立あるいは県立の身障センターあるいは療育センター、③文部科学省管轄のろう学校がある。ろう学校の教師の中には手話中心主義の者がおり、いかに聴力が重度でも人工内耳をすすめることをしないため難聴児の未来に影響を与えている。

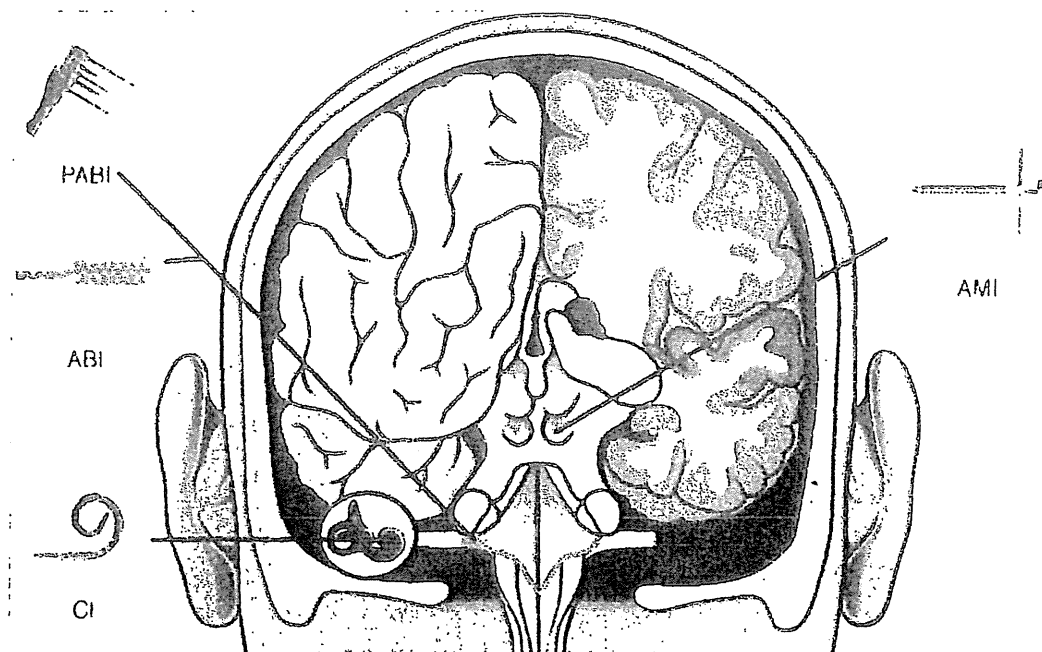
グハウゼン病のうちNeurofibromatosis type II (NF II) の患者は、腫瘍の増大あるいは腫瘍の摘出によって聴力が廃絶する。この場合、補聴器も人工内耳も聴覚の改善のためには効果がない。それであっても聴覚を取り戻すために考え出された手術が聴覚脳幹インプラント (ABI: Auditory Brainstem Implant) である。

聴神経が延髄に投射する部位は蝸牛神経核背側核と腹側核である。脳外科的アプローチによって延髄の背側核が存在する部位が見えるようにし、レーザーと電極からなるインプラントを移植する。レーザーは人工内耳と同様に側頭部の頭蓋骨に移植し、電極は白金イリジウムのボール状電極が12個並べた電極のシー

## 8. 聴覚脳幹インプラント

両側の聴神経に腫瘍が発達するレックリン

図2 ABI (脳幹インプラント) PABI (脳幹刺入型インプラント)  
AMI (中脳インプラント) CI (人工内耳)



トを蝸牛神経背側核に近い延髄の表面に置き、フィブリン糊で接着させ固定する。電極を置く適切な部位はその周辺をあらかじめ電気刺激によるABRを記録して探索し、反応のあるところを確認してから選ぶ。この点がABI手術特有である。その他は人工内耳と同じで、スピーチプロセッサも人工内耳と同じものを使う(図2)。

ABIの手術はまだ保険には認可されていないため、研究費あるいは自己負担で行われている。わが国ではまだ10例程度にすぎないが、筆者が経験した3例はいずれも成人で、聴力廃絶状態であった。しかし3例とも聴覚を再獲得し、そのうち1例はABIを使い始めた当日、筆者ともある程度の会話が可能な状態までになった。NFⅡのために聴力が廃絶したままの患者は全国に1,000人以上存在すると見込まれ、デバイスと手術が健康保険でカバーされるように期待したい。

イタリア、トルコ、ドイツでは幼小児の先天性難聴で蝸牛神経低形成あるいは無形成のために人工内耳が効果がないと診断されるとABIを行うようになりつつある。その成果は人工内耳よりは不十分であるが、聴覚を獲得するという。ABIも不適應である場合、中脳下丘に電極を移植する中脳インプラントの報告もある(図2)。<sup>2)</sup>

.....  
文献

1. 加我君孝他. 幼小児の人工内耳手術. BIO INDUSTRY 26, 92-98, 2009
2. Lenarz T. et al., The Auditory Midbrain Implant: A New Auditory Prosthesis for Neural Deafness-Concept and Device Description. Otol Neurotol. 27:838-843, 2006

## 細菌感染症 細菌性髄膜炎

—髄膜炎による聴覚障害および人工内耳手術—

加我君孝\* 竹腰英樹\* 新正由紀子\*  
Kimitaka KAGA Hideki TAKEGOSHI Yukiko SHINJO

● Key Words ●細菌性髄膜炎, 聴覚障害, 人工内耳●

### はじめに

髄膜炎が迷路炎を起こし難聴が生じると報告されたのは1875年のKappによる。その報告以後抗生物質が使用されるまでは、ろう学校の難聴児の10%は髄膜炎が原因であった<sup>1)</sup>。

髄膜は、脳脊髄の実質を保護する軟膜のことである。この軟膜の感染で生じるのが脳脊髄膜炎で細菌性とウイルス性がある(表1)<sup>2)</sup>。ウイルス性は無菌性髄膜炎とも呼ばれる。抗生物質が開発される以前は耳鼻咽喉科の救急疾患は急性中耳炎、慢性中耳炎、真珠腫性中耳炎の波及したmastoiditisあるいは迷路炎から波及した細菌性髄膜炎が生じることが多く側頭骨病理でその感染ルートがよくわかるようになった<sup>3)</sup>。

昭和12年の東大病院の耳鼻咽喉科に入院した耳性髄膜炎症例の半数以上が死亡した<sup>4)</sup>。当時の治療はmasotidectomyによるドレナージだけで

あった。ペニシリンの開発以後、抗生物質によって治療し救命できるようになった。しかし後遺症として難聴やヘレン・ケラーのように盲聾や、さらに知的障害を残すため重大であることに変わりはない。

### I. 細菌性髄膜炎の予防および急性期の治療

細菌性髄膜炎の基本的な知識を表1に示した<sup>2)</sup>。細菌性髄膜炎性難聴に対する予防のためのワクチン接種はインフルエンザ菌に対するHibワクチンと肺炎球菌のワクチンが使用される。いずれも自費で1回約1万円の費用を払わなければならないために負担が大きい。急性期にはアミノグルコシド系薬剤が使われる。そのための難聴が生じる可能性もあり、その鑑別は難しい。治療の前にABRをとるのが良い方法であるが、実現には困難を伴う。

表1 細菌性髄膜炎の基礎知識

髄膜炎の分類	髄膜炎	①細菌性, ②結核性, ③真菌性, ④ウイルス性
細菌性髄膜炎の起炎菌	グラム (+) グラム (-) 抗酸菌	肺炎球菌, 連鎖球菌, ブドウ球菌 インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, 大腸菌 結核菌
細菌性髄膜炎の発症年齢と原因菌	新生児 (0~3カ月) 乳幼児~青年期 (4カ月~20歳) 成人 (21歳以上)	大腸菌, B群連鎖球菌, リステリア, 黄色ブドウ球菌, 腸内細菌 インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, 肺炎球菌 肺炎球菌, 髄膜炎菌, 連鎖球菌, ブドウ球菌

\* 国立病院機構東京医療センター・感覚器センター  
〔〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1〕