

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

前庭水管拡大症の難聴にステロイド療法は有効か

【推奨文】

一般に Pendred 症候群の急性の感音難聴に対してのステロイド投与は有効であったという報告が多い。ただし、前庭水管拡大症の急性感音難聴は自然回復も多く見られるので、ステロイド投与群と非投与群の **controlled study** が必要であるが、一施設での症例数が少なく、また、乳児期の難聴であるため、正確な聴力評価が難しいのでその有効性についての信頼できる報告はない。

【解説】

一般に急性の細胞障害に対してステロイドが有効とされているので、前庭水管拡大症の急性感音難聴に対してステロイドを用いることは理にかなっている。ただ、自然におおよそ聴力が回復することが多いことも知られている。さらにこのようなこの疾患の大多数が乳幼児であるのでステロイドの大量、長期はためらわれる。また、長期経過の中でステロイドが難聴の進行阻止に有用であったという報告もない。ちなみに突発性難聴に対するステロイド治療に関する **meta-analysis** でその有用性に疑問を呈する報告もある。

【文献】

- 1) Johannes Fredrik Grimmer, Gary Hedlund, Albert Park. Steroid treatment of hearing loss in enlarged vestibular aqueduct anomaly. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2008) 72, 1711-1715
- 2) Chun-Yu Lin, Szu-Lan Lin, Chun-Chu Kao, Jiunn-Liang Wu. The remediation of hearing deterioration in children with large vestibular aqueduct syndrome. *Auris Nasus Larynx* 32 (2005) 99-105
- 3) A.E. Conlin, L.S. Parnes, Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A meta-analysis, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 133 (2007) 582-586.,

【担当】

高木 明

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

Pendred 症候群の進行した難聴に人工内耳は有用か

【推奨文】

有用である。他の内耳奇形疾患、先天聾に比しても語音聴取、構音も良好である。また、補聴器を使用しつつ、聴力が悪化したような児に関しては 学齢期の手術でも人工内耳の効果が認められる。

【解説】

前庭水管拡大症の難聴は基本的には後天的な進行性難聴と考えられるので、聴神経の形成は良好であることが推測される。また、音感を十分感じる時期もあったと思われるので聴覚路もある程度形成されていると思われる。従って 人工内耳の効果は他の高度難聴症例に比して良好である。ただし、手術の際の蝸牛開窓時に一過性の外リンパの拍動性流出を見るので注意が必要である。術後のめまい感は 2, 3 日で治まり、軽度である。

【文献】

- 1) Joseph Q. Ta , Miguel Krishnan , Mark R. Rowe.
Non-syndromic bilateral enlarged vestibular aqueducts in two siblings. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra*, In Press, Corrected Proof, Available online 18 June 2010
- 2) A. Asma, H. Anouk, V.H. Luc, J.P.L. Brokx, U. Cila, P. Van De Heyning. Therapeutic approach in managing patients with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 474-481
- 3) R.T. Miyamoto, B.G. Bechey, M.K. Wynne, Cochlear implantation with large vestibular aqueduct syndrome, *Laryngoscope* 112 (2002) 1178-1182.

【担当】

高木 明

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

遺伝子検査で Pendred 症候群といわれた。甲状腺腫はいつ頃から出現するか。出現した場合の対処方法は

【推奨文】

Pendred 症候群の小児で甲状腺腫は 10 歳以降に出現することが多いと言われています。しかし、10 歳未満でも甲状腺腫に気付かれることがあり、新生児期に気付かれたとの報告もあります。甲状腺腫が出現しないこともあります。

甲状腺腫が出現した場合、増大を抑えるため甲状腺ホルモン製剤が投与されます。しかし、その効果は確実ではありません。甲状腺腫が大きくなり気管を圧迫した場合や美容上の理由で甲状腺の手術が行われることもあります。

【解説】

Reardon らは、感音難聴と perchlorate discharge test 陽性(放出率 10%超)の者を Pendred 症候群として、甲状腺腫の状態を調査しました。52 人中 43 人(83%)に甲状腺腫を認めました。甲状腺腫に気付かれた時期は、17 人は 10 歳未満、17 人は 10~15 歳、8 人は 15 歳超でした。

先天性甲状腺機能低下症を検出する新生児スクリーニングで発見された Pendred 症候群の小児 3 人中 2 人は新生児期に行われた超音波検査で甲状腺腫が発見されていました。

甲状腺腫の頻度は日常でのヨードの摂取に関係するとされ、ヨードの摂取量が多いと甲状腺腫の出現頻度は低いといわれています。

甲状腺腫が出現した場合、甲状腺腫の増大を抑えるために甲状腺機能低下がなくても甲状腺ホルモン製剤が投与されます。しかし、甲状腺腫が退縮することもあります但其効果は確実ではありません。治療が若年で開始されたほど効果が大きいといわれています。

甲状腺腫が大きくなり、気管を圧迫し呼吸障害を生じる場合には手術が必要になります。部分切除では再増殖することが多いとされています。美容上の問題で手術が計画されることもあります。

【文献】

- 1)Reardon W. et al. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. J Med Genet. 1999; 36: 595-598.
- 2)Banghova K. et al. Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. Eur J PPediatr. 2008; 167: 777-783.

【担当】

小河原 昇

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

遺伝子検査で Pendred 症候群といわれた。甲状腺機能はどうか

【推奨文】

Pendred 症候群の甲状腺機能は euthyroid が大半といわれています。しかし、hypothyroid の場合もありますので、Pendred 症候群が疑われたら甲状腺機能の検査を受けることが必要です。Hypothyroid では甲状腺ホルモン製剤が投与されます。Euthyroid でも甲状腺腫の増大を抑えるために甲状腺ホルモン製剤を内服することがあります。

【解説】

Pendred 症候群では euthyroid を示す者は大半といわれています。Pendred 症候群では Pendrin の異常のため体内に取り込まれたヨードの甲状腺濾胞への輸送が障害され、ヨード有機化障害が生じてきます。これは甲状腺ホルモンの産生を減少させるように作用します。しかし、ヨードチャンネルなどほかのヨード輸送機構が代償しますので、ヨードの摂取不足で細胞内ヨード濃度が低下した時などに hypothyroid となるとの考えがあります。Pendrin の遺伝子異常は軽度のヨード輸送障害を示すものから完全に輸送機能を失うものまであるといわれています。

甲状腺機能検査で遊離 T4、T3 が低下していれば hypothyroid として治療が必要です。遊離 T4、T3 が正常でも TSH が上昇していれば、subclinical hypothyroid と考え治療を考慮します。治療ではレボチロキシナトリウムの 1 日 1 回投与が行われます。一般に血清 TSH 値が正常範囲内、遊離 T4 が正常上限になるように量を調整します。Pendred 症候群と診断されるか疑われたら、甲状腺の治療に詳しい医師の診察を受けることが必要です。

【担当】

小河原 昇

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

前庭水管拡大症をともなう難聴で遺伝子診断を受け、Pendred 症候群を疑われています。現在甲状腺に問題はありますが、甲状腺については気にしなくても良いのでしょうか

【推奨文】

遺伝子検査で Pendred 症候群が疑われたでも全例で甲状腺腫が発生したり、甲状腺機能が低下したりするわけではありません。しかし、思春期を過ぎるぐらいまでのお子さんには甲状腺は成長に欠かせないホルモンですから、年に一度程度定期的に頸部のエコー検査と採血による甲状腺機能検査を受けるのが良いでしょう。高校生以上の方では体のだるさが抜けない、理由なくボーッとする、急速に体重が増える、のどの前あたりの首が腫れる、などの症状が出た時に早めに検査を受けるようにしてください。

【解説】

難聴が前庭水管拡大症をともなって先天的であることが多いことにたいして、甲状腺機能異常や甲状腺腫は思春期前後で発症することが多いことから、Pendred 症候群として完成する前に遺伝子検査を受ける事例も存在することが予想される。したがって、難聴を契機に遺伝子検査を受け、SLC26A4 の異常が見つかったときの対応を考えておく必要がある。SLC26A4 の異常が見つかったとしても、必ず Pendred 症候群として発症するわけではないが、乳幼児期や二次性徴において甲状腺ホルモンは必須のホルモンであることから上記のようなフォロー計画を提案する。

【文献】

Lofrano-Porto A, Barra GB, Nascimento PP, et al: Pendred syndrome in a large consanguineous Brazilian family caused by a homozygous mutation in the SLC26A4 gene. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Nov;52(8):1296-303.

【担当】

益田 慎

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
松永達雄	難聴	泉孝英	今日の診療のために ガイドライン外来診療	日経メディカル開発	東京	2012	505-507
守本倫子	内耳疾患—染色体異常.	加我君孝	新生児・乳幼児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	112-117
		加我君孝	新生児・幼小児の耳音響放射とABR	診断と治療社	東京	2012	

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
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
加我君孝、竹腰英樹、新正由紀子、内山勉	新生児聴覚スクリーニング	小児科臨床	64(1)	52-55	2011
加我君孝、新正由紀子、内山勉、竹腰英樹	新生児・乳児の難聴はいつまでに診断すべきですか。補聴器はいつから必要ですか。また人工内耳はいつから必要ですか。	小児内科	43	924-296	2011
守本倫子	小児期に注意すべき聴覚障害	外来小児科	14 (2)	138-142	2011
Fujinami Y, Mutai H, Mizutari K, Nakagawa S, Matsunaga T	A novel animal model of hearing loss caused by acute endoplasmic reticulum stress in the cochlea.	J Pharmacol Sci	118	363-372	2012
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	77	228-232	2013
Taiji H, Morimoto N, Matsunaga T	Unilateral cochlear nerve hypoplasia in children with mild to moderate hearing loss.	Acta Otolaryngologica	132	1160-1167	2012
守本 倫子	補聴器に関するQ&A—診療所における対応. Q33歳児検診にて発見された場合は?	ENTONI	144	19-22	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

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

難聴

松永達雄

難聴はその発症時期によって先天性と後天性に分けることができる。先天性難聴は出生1,000人に1人にあるとされ、最も頻度の高い先天性疾患の1つである。後天性難聴では、急性に発症する場合は早期治療が重要であり、代表的疾患である突発性難聴の全国受療者数は2001年の厚生労働省研究班による調査で年間約3万5,000人であった。また近年注目されている急性低音障害型感音難聴は罹患率が突発性難聴の2~3倍ともいわれ最も多い。現時点では難聴全般に対する診療ガイドラインは作成されていない。

本章では新生児聴覚スクリーニングの普及とともに国内の診療体制の整備が進んでいる先天性難聴と、日常診療において遭遇する後天性難聴で急性発症する代表的疾患である突発性難聴、急性低音障害型感音難聴について記す。

先天性難聴

(1) 診断

先天性難聴に最初に気づくのは母親あるいはその家族であり、受診時には子どもが音に反応しない、言語表出が遅れているなどの訴えがあるので、そのような場合に難聴を疑う。先天性難聴は早期発見することで言語発達障害を最小限にとどめることができるため、近年は先天性難聴の早期発見・早期療育を目的として、自動聴性脳幹反応（自動ABR）や耳音響放射（OAE）スクリーナーを用いた新生児聴覚スクリーニングが行われている。スクリーニング検査によって「要再検」(refer)の結果が出た場合は精密聴力検査機関に紹介され、より詳細な聴力検査を行う。国内の精密聴力検査機関は、日本耳鼻咽喉科学会がそのリストを公開しており (http://www.jibika.or.jp/mimiyori/sinseiji_list.html)、地域の保健所や保健センターに問い合わせることも可能である。

米国のJoint Committee on Infant Hearingによる勧告では、スクリーニングは生後1カ月までに終了させ、診断は生後3カ月までに完了し、療育の開始は生後6カ月以内とされ

ている。問診、身体検査に際しては先天性難聴の原因は遺伝性60~70%、サイトメガロウイルス20%、その他の環境要因（低出生体重児、重症仮死、胎内感染、細菌性髄膜炎、高ビリルビン血症、頭蓋顔面奇形、耳毒性薬剤使用、機械的人工喚気）14%であることを念頭に置く。

(2) 管理・治療

難聴が確定診断されると両親への説明とカウンセリング、そして難聴児への療育が開始される。両親への説明とカウンセリングにおいては、必要以上の不安が生じないように原因、難聴の状態、予後、難聴および難聴医療に関する情報、今後の診療と療育の計画を話す。療育機関への紹介後も補聴器の有効活用、難聴の変動、発達の確認など生涯にわたりフォローする。

先天性難聴児に対する療育では、医療施設と療育施設が連携を保って行うことが大切である。療育施設は地域により聾学校の乳幼児相談部や難聴児通園施設、大学病院・総合病院・小児病院の小児難聴外来、地区の療育センターなどさまざまである。ここでは聴覚の補償とコミュニケーション指導、発達の評価が中心となる。

補聴器装用による言語訓練で言語発達効果が十分に得られない場合は、人工内耳手術を検討する。日本耳鼻咽喉科学会では「小児人工内耳適応基準」を定めており (<http://www.jibika.or.jp/admission/kijyun.html>)、ここには家族および医療施設内外の専門職種との協力体制がとれていること、医学的条件として手術年を原則1歳6カ月以上とするなどのさまざまな条件が記されている。また、人工内耳手術は早いほどその効果が高いことが認識されている。術後には定期的な電極のマッピング、診療とともに長期間の言語訓練が必要となる。

(3) 経過・予後

先天性難聴の早期診断、早期療育によりコミュニケーション方法が伸びて言語発達が促進される。これにより難聴による2次的発達障害への影響も軽減することができる。

突発性難聴

(1) 診断

原因不明で一側性に突然発症した難聴に対して突発性難聴を疑う。本疾患は「突然発症する原因不明の感音難聴」であり、原因を特定できたものを除いて診断される。診断には厚生労働省研究班による「突発性難聴の診断基準」(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/164>)が使用されており、①原因不明、②突然の発症、③高度難聴、が診断に必要である。まず純音聴力検査を行い、感音難聴の所見から突発性難聴を疑う。耳鳴、耳閉塞感、めまい、悪心・嘔吐は、伴う場合と伴わない場合がある。聴平衡覚以外の脳神経症状は伴わない。本疾患は50～60歳代に好発し、男女差はない。

鑑別すべき疾患としては外リンパ瘻、急性低音障害型感音難聴、ムンプス難聴、聴神経

腫瘍、急性音響性感音難聴、メニエール病などがある。外リンパ瘻の鑑別では発症時の状況(圧負荷、いきみなど)の問診、瘻孔症状検査、試験的鼓室開放術が必要である。急性低音障害型感音難聴については次項で記す。ムンプス難聴は急性耳下腺炎後の発症や難聴発症後の血清ムンプス抗体価の上昇で鑑別される。聴神経腫瘍はMRIで鑑別される。急性音響性感音難聴は強大音響の聴取後の発症かどうかで鑑別される。メニエール病は症状が反復することで鑑別される。

(2) 管理・治療

本疾患の病態は明らかでないがウイルス感染説、内耳血流障害説が有力である。このため、現在のところ治療に有効なエビデンスはないが、ステロイドを中心に血管拡張薬や循環改善薬、代謝改善薬などさまざまな薬剤を組み合わせた治療を行うのが一般的である。早期治療の効果が高いため、治療は発症後2週間以内に開始すべきである。誘因としてストレスの関与が大きいため、発症早期には心身ともに安静を保つことが重要である。ステロイドは内耳炎に対して抗炎症作用を有する。使用に際しては糖尿病の有無を確認して、ある場合には糖尿病専門医と相談のうえで投与する。ステロイドの鼓室内投与という局所治療も行われることがある。内耳循環障害の改善や細胞保護を目的としたプロスタグランジン製剤、循環改善薬、代謝改善薬としてATP製剤、低分子デキストラン、ビタミンB₁₂などが併用投与される場合も多い。薬剤投与以外には、循環改善を目的とした星状神経節ブロックや高気圧酸素療法が行われることがある。

(3) 経過・予後

聴力が固定するのは発症後2～3カ月であり、発症後2週間以内に治療を開始した新鮮例の予後は治癒が30～40%、治癒には至らな

いが改善するのが約50%で、不変・悪化が10~20%である。予後不良の因子としては、①発症後2週間以上の症例、②高度難聴例、③回転性めまいを伴う症例、④高齢者、⑤糖尿病合併例などが挙げられている。低音域に比べ高音域の聴力は回復しにくい。耳鳴は聴力の改善とともに軽減するが後遺症として残る例もある。めまいは発症後1週間程度で軽快することが多い。

急性低音障害型感音難聴

(1) 診断

原因不明で一側性に急性発症した耳閉塞感、難聴、耳鳴などに対して急性低音障害型感音難聴を疑う。本疾患は、①原因不明、②急速発症または突発、③めまいを伴わない低音障害型感音難聴であり、厚生労働省の「急性低音障害型感音難聴の診断基準」に沿って聴力検査で低音域3周波数の聴力レベルの合計が70dB以上、高音域3周波数の聴力レベルの合計が60dB以下という聴力像を示すものが診断される。本疾患は20~30歳代の若年者女性に好発する。

鑑別診断は、突発性難聴では回転性めまいを伴い、再発しないのに対して、急性低音障害型感音難聴では回転性めまいを伴わず、再発があること、難聴の程度と聴力型も異なることで可能となる。メニエール病では難聴を伴うめまい発作を繰り返すこと、進行例では

発作時の難聴は低音障害型でない場合があることで鑑別される。外リンパ瘻、聴神経腫瘍、ステロイド依存性感音難聴も類似した難聴の特徴があるが、誘因の有無、画像検査、臨床的特徴の検討で鑑別される。

(2) 管理・治療

本疾患の病態は明らかでないが内リンパ水腫説が有力である。このため、現在のところ治療に関するエビデンスは得られていないが、メニエール病もしくは突発性難聴に準じて浸透圧利尿薬、ステロイドを用いることが多い。浸透圧利尿薬は内リンパ水腫の軽快に、ステロイドは血管条や内リンパ嚢の機能障害あるいは免疫異常の軽快に働くことが期待される。併せてATP製剤、ビタミンB₁₂、抗不安薬などが投与されることが多い。突発性難聴同様に早期治療の効果が高いため重要である。過労、ストレスなどが誘因となっている場合が多く、再発予防のための生活指導や心理療法も行う。再発の可能性があるため治療後も長期経過観察が望ましいが、実際には再発後に受診となる場合が多い。

(3) 経過・予後

治療率は60~80%であり一般に良好である。しかし、反復する例が多く、反復するうちに進行性に難聴が悪化することや、めまい発作を伴い典型的なメニエール病に移行する例も全体の10~20%にみられる。予後不良因子には、突発性難聴と同様に高齢、高度難聴、治療開始の遅れなどがある。

[参考文献]

- Morton CC, et al : Newborn hearing screening : a silent revolution. N Engl J Med 354 : 2151, 2006.
- 金沢一郎 他 編 : 今日の診断指針 第6版. 医学書院, 東京, 2010.

2. 内耳疾患(感音難聴)

5) 染色体異常

[国立成育医療研究センター・感覚器・形態外科部耳鼻咽喉科] 守本倫子

染色体異常が認められる児は、幼少時は筋緊張の低下、口蓋裂などを伴っていることが多いため、滲出性中耳炎も伴いやすい。さらに先天性の中耳、内耳奇形に伴う感音難聴も認められる症例は少ないが、聴力が改善または悪化してくる例もある。しかし精神発達遅滞があると音への反応がわかりにくく、さらに全身状態などが悪く、定期的な経過観察が困難な例もあるため、個々に対応していく必要がある。

+ 病態生理

A 聴力変動

ダウン症候群をはじめとした染色体異常や神経疾患のなかには、生後6か月以内ではABR閾値が上昇していても2歳までに正常になることがあると報告されている¹⁾。その原因として、

- ①滲出性中耳炎が改善した可能性
- ②聴神経・脳幹の発達の未熟性
- ③反応の同期性の低下

があげられる。

新生児の中耳腔には間葉組織が残存しており、健常児では1歳まで、奇形・染色体異常では4～5歳までに吸収される。金らは、ABRにて閾値が改善した例ではほとんどの症例でI波潜時の延長が認められ、蝸牛あるいは蝸牛神経の未熟性、または中耳の病変の両者が関与していることを指摘している²⁾。中耳炎の治療のみで閾値改善する例や、当初高度難聴と診断されていた患者の聴力閾値が改善する症例もしばしば報告されており、難聴の診断の際は十分に念頭におくべきである。

B 21トリソミー(ダウン症候群)

1 難聴合併の疫学

ダウン症候群は21番染色体が3本あり、約800人に一人の割合で出生する。知的障害、心疾患、十二指腸閉鎖などの内臓奇形に加え、中耳炎や難聴を伴い、それが発達遅滞にさらに影響を及ぼすことがある。難聴は38～78%に一側または両側に認められ、70%は伝音難聴、20%は感音難聴、10%が混合性難聴とされている³⁾。自験例では、ダウン症候群32症例中、感音難聴は6例(19%)伝音難聴13例(40%)混合性難聴9例(28%)であった。滲出性中耳炎にて鼓膜チューブ留置術を行ったのは20例(63%)であり、2例は慢性中耳炎であった。

2 原因

a) 滲出性中耳炎

ダウン症候群の児は、滲出性中耳炎を繰り返しやすい。この理由は、健常児に比べて咽頭が狭く、常に上気道感染と鼻汁が認められやすいこと、さらに筋緊張が弱く耳管機能が未熟であることがあげられる。飯野らは67例のダウン症候群児を検討し、全例両側または一侧の滲出性中耳炎を合併していて、健常児よりもはるかに高率であったことが報告されている⁴⁾。しかし、外耳道が細いうえ、診察に際して児の協力が得られにくいため、耳鏡で鼓膜所見をとりにくく滲出性中耳炎がはっきりわからないこともある。

b) 中耳奇形

幼少時に中耳炎に対して適切な治療を受けていなかったために、慢性中耳炎や中耳真珠腫を併発する例も少なくない。これにより慢性的な感染、耳漏により耳小骨の変形をきたし、伝音難聴が増悪する例もある。また、ダウン症候群児の側頭骨病理所見では、中耳腔に間葉性組織の残存とそれによる卵円窓、正円窓の閉鎖、耳小骨の異常なども報告されている。

c) 内耳奇形

全般において低形成であり、短蝸牛、半規管や前庭の奇形や蝸牛神経の低形成が有意に認められている。

d) 髄鞘化遅延

聴覚路は5歳まで髄鞘化が進むとされており、23%に髄鞘化不全があったとする報告もあれば、年齢相当である、という報告もある。

3 難聴の経過

a) 乳幼児期

ダウン症候群では外耳道が狭いことにより滲出性中耳炎などの鼓膜所見が十分にとれないこともあり、ABRのみで難聴が判断されてしまうことも少なくない。しかし、ダウン症候群の乳幼児におけるABRを検討した報告では、I波潜時延長が35%に認められたとされており、閾値上昇の原因は、①外耳道が細く、耳垢で閉塞しやすい、②滲出性中耳炎、③間葉系細胞残存による伝音難聴が多い。成長とともに外耳道も拡大し、滲出性中耳炎も軽快してきた例では閾値が改善し、さらに中耳伝音系に明らかな異常がなくても、2歳を過ぎた頃より高度難聴が改善してくる例では髄鞘化不全が原因として推測されている。

b) 成人後

早発老化現象として、思春期以降より徐々に聴力低下がみられることがある。

18～45歳の正常聴力のダウン症候群患者19例のABRを正常成人と比較したところ、III、V波潜時およびI-V波間潜時の短縮が認められており、この理由として、脳の容積が縮小していることと聴覚入力経路が単純化していることが考えられている⁵⁾。

C Turner 症候群

1 難聴合併の疫学

X染色体二つのうちの一つが欠損または一部欠損していることにより生じる。短頸で61%に反復性中耳炎の既往があり、鼓膜チューブ留置も32～57%に必要であったとされている。難聴合併頻度は約50%とされているが、感音難聴は思春期を過ぎた頃から、特に谷型～高音域を中心に低下してきて、核型が完全欠損型(45, XO)では早期から進行するのに対し、モザイク型

ではやや緩徐に進行する傾向がある⁶⁾。

2 原因

a) 伝音難聴

頸部リンパ浮腫や高口蓋に伴う耳管の解剖学的異常により、反復性中耳炎、滲出性中耳炎になりやすく軽度伝音難聴を呈しやすい。また、十分に治療が行われていなかった場合、慢性中耳炎や真珠腫にもなりやすいため、中等度難聴を呈することもある。中耳疾患の既往は完全欠損型で80%に認められたものの、モザイク型では50%程度であった。

b) 感音難聴

- ①エストロゲン分泌不全：内耳のコルチ器にはエストロゲンの受容体が分布しており、思春期から分泌が亢進するエストロゲンが十分に分泌されないことにより内耳が変性してくるという説はあるが、血中エストロゲン濃度と難聴について明確な相関が認められていない。
- ②IGF-1分泌不全：最終身長と難聴の程度が比例していることから、幼少時に成長ホルモンが十分に分泌されなかったことにより聴力低下をまねくという説がある。しかし、成長ホルモン投与を行っても感音難聴には効果がなかったと報告されている。
- ③遺伝子欠損：細胞の新陳代謝と成長をつかさどるとされているSHOX(short stature homeobox-containing)遺伝子がX染色体のP腕にあり、これが欠損している完全欠損型(XO)では聴力の進行が著しいという説で、最も有力と考えられている⁷⁾。

3 難聴の経過

思春期を過ぎた頃から高音域の聴力が低下するため、社会に出た頃より難聴を自覚することも少なくない。20歳以上では2年ごとに定期的な聴力の評価を行い、必要に応じて補聴器装用が必要となる。

D その他の染色体異常

1 難聴合併の疫学

佐野は、染色体異常があつて聴力検査を行ったもののうち、51名(32.9%)に難聴が認められたと報告しており⁸⁾、常染色体異常では21トリソミー以外の28例では64%に難聴が認められたとされている。また、Velocardial症候群(22q11.2欠失症候群)などは統計がほとんどないが、難聴合併率が65%(感音性19%、混合性28%、伝音性17%)とされており、特に高周波数域に閾値上昇を認めるとされている⁹⁾。

2 原因

a) 中耳疾患

Velocardial facial症候群では、口蓋裂や粘膜下口蓋裂を伴っているため、耳管機能不全があり滲出性中耳炎を伴いやすく、軽度以上の伝音難聴を呈する。

b) 内耳奇形

13トリソミーでは、蝸牛および半規管の形成不全と、顔面神経の走行異常および前庭神経、蝸牛神経の低形成が、18トリソミーでは外耳および中耳の低形成、間葉成分の残存と、蝸牛形成不全や欠損などが報告されており、発生段階での高度の形成不全が原因となっている。

検査法とその組み合わせ

A 乳幼児聴力検査(BOA, COR, peep show test)

染色体異常がある児では、知的発達の遅れも認められるため、十分に聞こえる音を呈示しても全く興味を示さないことが多い。このため、難聴が発見しにくく、注意深い観察や検査が必要となる。しかし、ABRで無反応であってもかなり小さな音に反応が認められる場合もあり、低周波数領域の音が聞こえている可能性や髄鞘化不全または同期不全の可能性もある。また、当初COR(conditioned orientation response audiometry: 条件詮索反応聴力検査)の音刺激に反応がなかったものが、徐々に反応するようになり、ABRを行ったところ、閾値改善している例もよく経験する。音刺激による条件づけを行ってボタンなどを押す peep show test は相当成長発達し、練習しないと困難であることが多い。

B OAE(耳音響放射)検査

染色体異常がある児は、滲出性中耳炎の合併率も高く、外耳道が狭いこともあるため多くの例で反応が不良となることが多い。また、髄鞘化不全など中枢神経系の異常や蝸牛神経の形成不全では、OAE検査では良好な反応が得られることもあるため、補助的な診断方法として行うべきである。

C ABR, ASSR

I波の潜時延長がある場合は、滲出性中耳炎や中耳奇形などの中耳疾患や蝸牛神経低形成などを念頭におくべきであり、側頭骨CTなどの画像検索を検討する。ASSR(auditory steady-state response: 聴性定常反応)は周波数ごとの聴力閾値が測定可能であるため、染色体異常でCORでの反応が明確ではない児に対して有用である。また、補聴器を装着して音場検査で閾値を測定することもできる。

症例呈示

A 患者プロフィールと検査

年齢・性別	9歳, 女児 9p- 症候群 West 症候群
検査法	新生児スクリーニング(DPOAE, ABR)で難聴を指摘, ティンパノグラムにて滲出性中耳炎を診断後, 両側鼓膜チューブ留置後 ABR にて高度感音難聴の診断を行った。口蓋裂あり。側頭骨CTでは異常なかったため COR にて経過観察していたところ, 4歳で ABR 正常化した。
検査のコツ	染色体異常の児に対しては, まず滲出性中耳炎による影響を排除してから検査を行う。側頭骨CTによる情報は有用である。

B 検査所見

1 初診時(生後6か月)

初診時(生後6か月)のABRでは70dBと閾値上昇を認めたが、同時にI波潜時の延長が認め

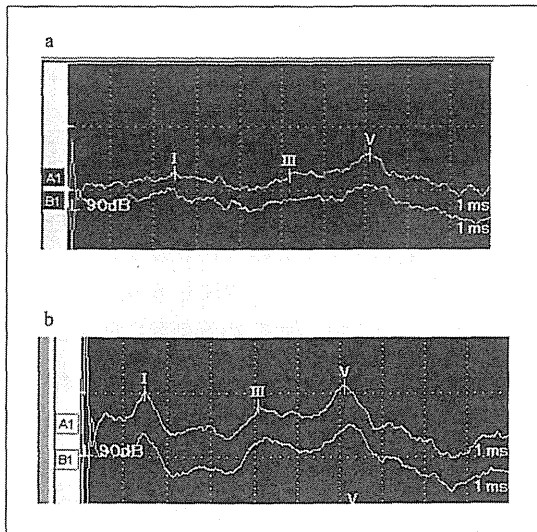


図1 症例の ABR 波形

- a. 6 か月時
I 波潜時の延長があり、聴力閾値は 70 dB であった。
- b. 9 か月時
鼓膜チューブ留置後、I 波潜時は正常児と同じ程度に短縮した。

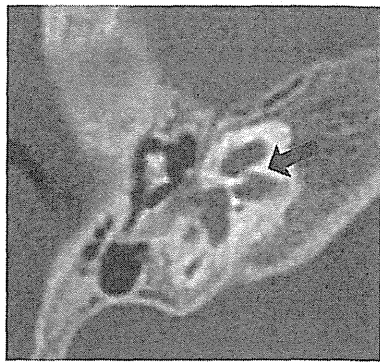


図2 蝸牛神経狭窄例

中等度難聴を呈するダウン症男児の側頭骨 CT 染色体異常では、内耳奇形が多くみられるため、予後予測にも有用である。

られ、耳鏡所見、ティンパノグラム両側 B 型であったことから両側滲出性中耳炎と診断した(図 1a)。COR では 100 dB にてようやく反応が認められた。

2 鼓膜チューブ留置術後

両側滲出性中耳炎に対して、両側鼓膜チューブ留置術施行。術後の ABR を図 1b に示す。I 波潜時が明らかに短縮しているのがわかる。このときの ABR での聴力閾値は 60 dB と改善した。側頭骨 CT では明らかな異常なし。COR でも 80 dB にて反応がみられるようになった。

3 4 歳時

COR では明らかな変化は認められなかったが、家庭での声かけに反応が良好になってきたとのことで再度 ABR 施行。閾値は 40 dB まで低下した。定期的に COR にて経過をみたところ、9 歳時では 40 dB で良好な反応を示すことができた。

C 鑑別診断のポイント

染色体異常の児は脳幹発達が未熟であるため、1 歳未満で ABR の閾値が上昇していた場合、改善する可能性も期待できる。しかしあくまでも「改善の可能性」であって、確証ではない。しかし反対に内耳奇形の合併率も高いため、側頭骨 CT(図 2)や MRI により確認し、改善する見込みがあるかないかを予測することも重要である。

見逃しやすいポイント

- ・発達遅滞がある児の聴力検査は、何度か繰り返して行わないと正確な反応はわかりづらい。正常乳幼児でも COR にて 40 dB 程度の音に確実に反応がみられるのは生後 8 か月ごろからである。このため、COR で反応が乏しかった場合に難聴を疑うか、音刺激への反応が乏しいだけとみなすか、しっかり判断することが必要である。
- ・染色体異常の児の ABR では波形の不分離や潜時の延長などが生じやすい。その原因として脳幹発達が未熟であるためか、滲出性中耳炎によるものか、耳鏡所見、ティンパノグラム、側頭骨 CT、MRI などを用いて診断し、中耳炎の治療や補聴器装用など、適切な治療を行うことが大切である。

文献

- 1) 加我君孝：聴覚の発達の基礎。加我君孝(編)：新生児聴覚スクリーニング—早期発見・早期療育のすべて。金原出版、2005；99-106
- 2) 金 玉蓮, 新正由紀子, 加我君孝ほか：Otol Jpn 2006；16：171-177
- 3) Northern JL, Downs MP：Hearing in children. 5th ed, Lippincott, 2002；95-96
- 4) 飯野ゆき子：耳鼻臨床 1996；89：929-936
- 5) Forti S, Amadeo C, et al.：Brain Res 2008；1233：58-62
- 6) Morimoto N, Tanaka T, et al.：J Pediatr 2006；149：697-701
- 7) Barrenäs M, Landin-Wilhelmsen K, et al.：Hear Res 2000；144：21-28
- 8) 佐野光仁：JOHNS 2000；16：1705-1707
- 9) Zarchi O, Attias J, et al.：J Pediatr 2011；301-306

乳幼児難聴の聴覚医学的問題 「聴覚検査における問題点」

泰地秀信

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

要旨：新生児・乳幼児難聴の正確な評価および引き続いての治療・療育を求められる機会は増加しているが、乳幼児で聴力に関して得られる情報は限られており、難聴の有無および程度を確定することは必ずしも容易ではない。新生児聴覚スクリーニングは、OAEおよび自動ABRのいずれを用いた場合も高度難聴の検出という点では感度は100%近く、偽陰性はほとんどないものとされていたが、近年は偽陰性例の報告も散見される。DPOAEでの偽陰性例の多くがauditory neuropathy spectrum disorderである。ABRでの偽陰性例は低音障害型や高音障害型難聴など聴力型によるものが多い。また、偽陽性も対応によっては保護者に心理的負担を与えるため問題である。DPOAEでの聴覚スクリーニングでは5%程度の偽陽性がある。ABRについても中枢系の未成熟のために閾値上昇・波形分離不良がみられることがあり、ABRで高度難聴と判定されても発達とともに正常化する例がある。乳幼児では複数の聴力検査法を組み合わせることが必要である。

—キーワード—

乳幼児聴力検査, 聴性脳幹反応, 歪成分耳音響放射, 聴性定常反応, auditory neuropathy spectrum disorder

はじめに

乳幼児の聴覚検査については、行動聴力検査から他覚的聴力検査まで当誌に総説が掲載されている¹⁻⁴⁾。耳鼻咽喉科で新生児・乳幼児難聴の正確な評価および引き続いての治療・療育を求められる機会は増加しているが、この理由としては①全新生児に対する聴覚スクリーニングが普及してきたこと(現在6割以上の施設で実施)、②新生児・乳幼児期に聴力障害の有無を判定できる機器が開発されたこと、③乳児の言語音声獲得に関する研究などから、難聴児に対する早期支援の必要性がより明らかになってきたこと、④難聴児に対して補聴器や人工内耳などの聴覚活用を行うための機器が進歩してきたこと、があげられる。Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) の勧告⁵⁾では生後3ヵ月以内の難聴の確定診断が目標となっている。難聴が放置されると

発話能力と言語の理解力・表現力が遅れ、臨界期をこえると言語能力の遅れを取り戻すことは困難となる。難聴が疑われた場合はすみやかに精密検査を行うべきであるが、1歳未満では聴力に関して得られる情報は限られており、難聴の有無および程度を確定することは必ずしも容易ではない⁶⁾。耳鼻咽喉科は難聴疑いの児についてすみやかに診断を行うことが新生児科および産科から期待されているが、乳児期で聴力を確定できるとは限らないことを理解してもらう必要がある。一方、身体障害者福祉法では、乳幼児の認定においては「現時点で将来的に残存すると予想される障害の程度をもって認定する」となっているので、福祉法を利用した療育につなげるためには両側高度難聴があることを早期に明らかにしなければならない。乳幼児の聴覚検査は進歩してきたとはいえ限界もあることが近年指摘されるようになってきたので、自験例を示しながら問題点を整理

してみる。

問題点と症例呈示

1. 新生児聴覚スクリーニングおよび精密検査での偽陽性例

新生児聴覚スクリーニングでは、スクリーニングの性質上、偽陽性つまり聴力正常であるのに難聴と診断される例が生じるが、その場合は保護者の不安を一時的とはいえあおることになり、負の側面となっている。聴性脳幹反応（ABR）などの精密検査での「グレーゾーン」はさらに対応が難しい。しかし、新生児聴覚スクリーニングおよび精密聴力検査にはそのようなデメリットを超える利点があると考えられており、広く世界中に普及している⁷⁾。

(1) 耳音響放射での偽陽性

国立成育医療研究センターでは開院時より全新生児に対する聴覚スクリーニングを行っていて、出生後7日以内に歪成分耳音響放射（DPOAE）を施行し、要再検（refer）の場合は原則同日に自動ABRを施行するという方式（2段階スクリーニング⁸⁾）を用いているが、DPOAEでの聴覚スクリーニングでは5%程度の偽陽性がある⁹⁾。主な偽陽性の原因は、外耳道内の胎脂や中耳腔内に貯留した羊水であった。DPOAEは簡便で短時間に行えるが、耳垢栓

塞や著しい外耳道狭窄、中耳炎があると検出できないという点は注意が必要である¹⁰⁾。

(2) ABRなどの検査におけるみかけ上の難聴

聴覚スクリーニング検査でreferとなった場合、通常はABRにて聴力閾値を調べるが、中枢系の未成熟のためにABRの閾値上昇・波形分離不良が起こることがあり（auditory immaturity）、ABRで高度難聴と判定されても発達とともに正常化する例がある^{9,12)}。その場合、ほとんどがNICU児またはダウン症などの発達障害を伴う例であり、MRIにて脳幹の髄鞘化不全が認められることがある。とくにNICU児では7割弱（68/101）が後にABR閾値が改善してくるため¹¹⁾、NICU児やダウン症の児ではABRの結果は将来改善してくる可能性を考えて対応すべきである。図1にNICU児で、生後2ヵ月のときはABRの波形は不明瞭であったが、1歳時には正常化した例を示す。本例に中耳炎などはなく、乳児期のABR波形分離不良は脳幹の未熟性を示すものと考えられる。またABRがクリック105dBnHLで無反応であっても正常化することがある。図2に1歳1ヵ月男児例の検査所見を示すが、ABRではクリック105dBnHLで両側無反応、DPOAEは正常で、初診時にはauditory neuropathy spectrum disorder（以下ANS）と考えられた。本

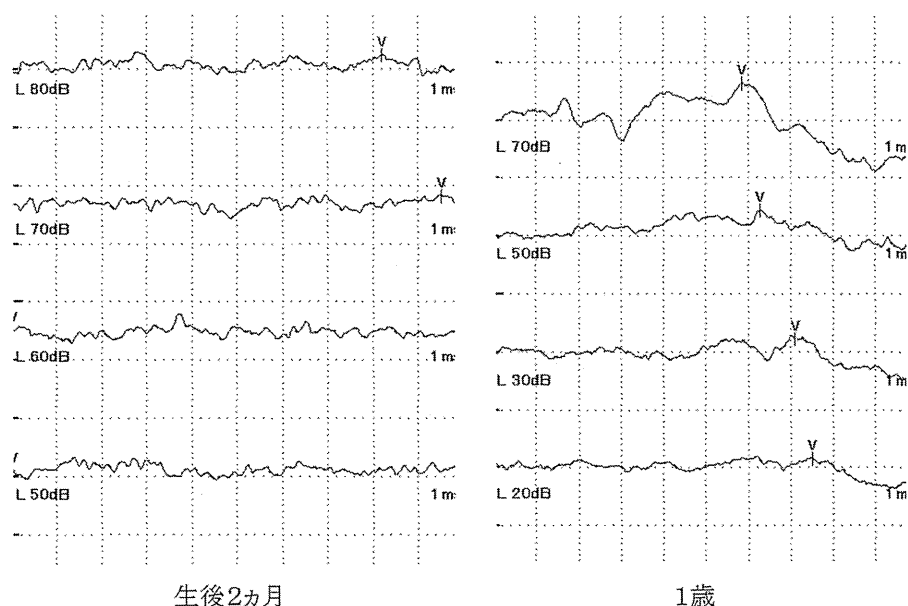


図1 NICU児でABR異常を認めたが、後に正常化した症例の左ABR所見

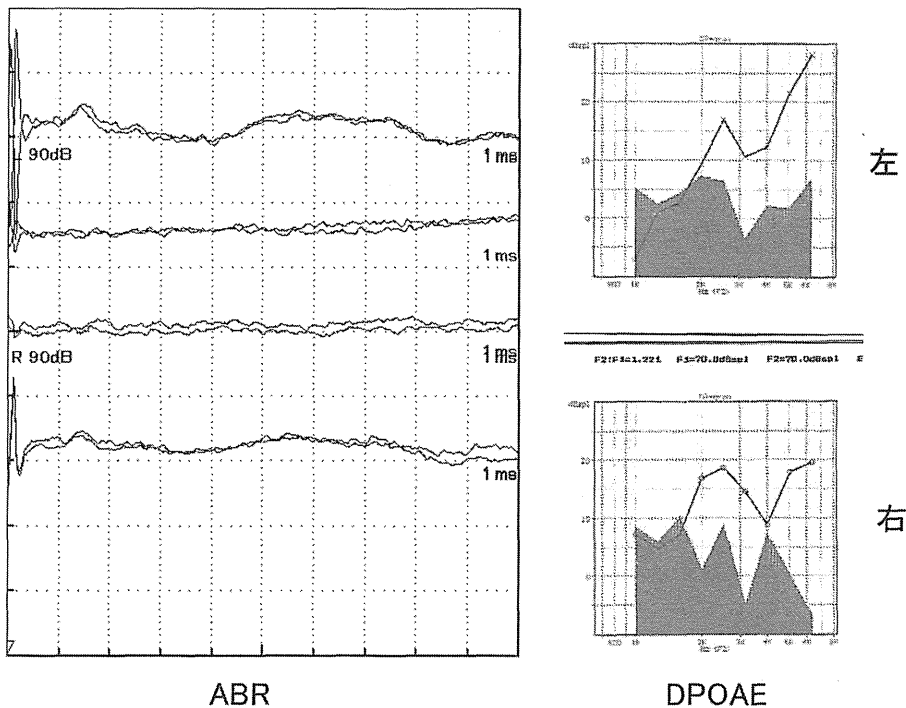


図2 1歳1ヵ月 男児。初診時は ANSD と考えられた

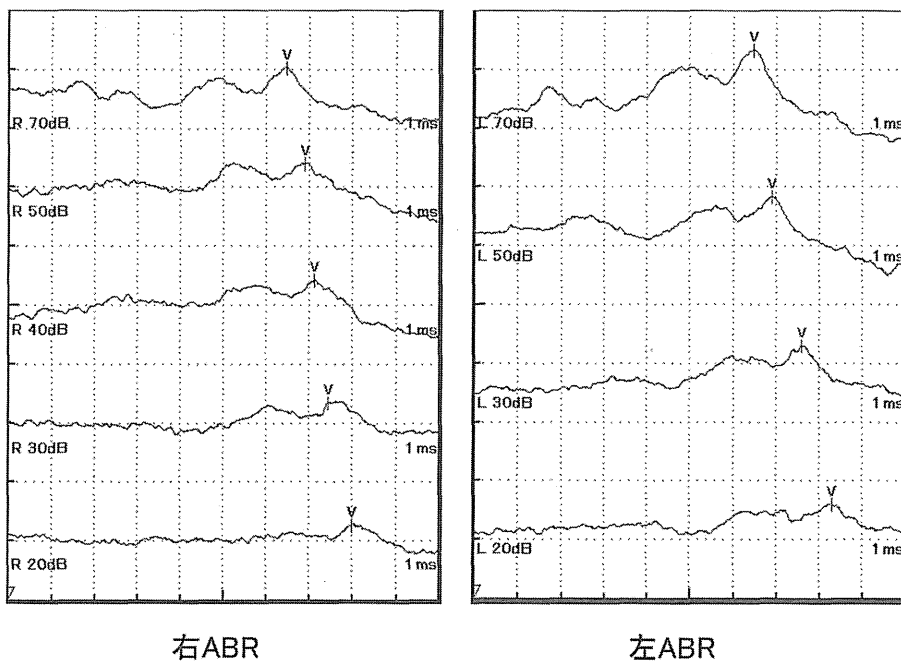


図3 図2の症例の6ヵ月後の ABR 所見
閾値は 20dBnHL となった

例は代謝性疾患を合併していた。その後、6ヵ月後に ABR を再検したところ (図3)、両耳とも閾値は 20dBnHL であった。本例も図1の例と同様に初診時は auditory immaturity であったものと考えられ

る。

また図4に月齢6ヵ月ダウン症児の ABR と DPOAE の所見を示す。本例は ABR で閾値上昇・V 波潜時延長が認められたが、DPOAE は正常であ