

201231089A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と
診断・治療方針の確立に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **加 我 君 孝**

平成25 (2013) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

**周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と
診断・治療方針の確立に関する研究**

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加 我 君 孝

平成25（2013）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 心身障害児総合医療療育センター小児耳鼻咽喉科外来における
1980年10月～2011年12月の難聴を合併する基礎疾患推移に関する研究
加我 君孝 -----1

II. 分担研究報告書

1. 障害児通園施設に在籍する難聴児の実態について -----6
内山 勉
2. 次世代シーケンサーによる難聴遺伝子の研究について -----10
松永 達雄
3. 母体内感染により先天性難聴を来した症例の検討 -----14
福島 邦博
4. 周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と診断・治療方針の
確立に関する研究 -----17
神田 幸彦
5. 会話良好な内耳奇形の Common Cavity の一例について
一乳児への効果的な補聴手順の検討を中心として -----22

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----25

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----29

心身障害児総合医療療育センター小児耳鼻咽喉科外来における
1980年10月～2011年12月の難聴を合併する基礎疾患推移に関する研究

研究代表者 加我 君孝 東京医療センター 名誉臨床研究センター長
研究分担者 竹腰 英樹 国際医療福祉大学三田病院 准教授
研究分担者 新正由紀子 東京医療センター 研究員（医師）
研究分担者 城間 将江 国際医療福祉大学 教授

研究要旨：1970年代から現在の2010年代に至る周産期難聴の基礎疾患の変貌は著しい。われわれはわが国で最も古い脳性麻痺の幼小児の診断治療センターであり、かつ療育センターでもある東京都板橋区の心身障害児総合医療療育センター（旧称：整肢療護園）の小児耳鼻咽喉科外来の受診動向について調べたところ、30～40年前に多かった脳性麻痺に伴う難聴症例は著しく減った。染色体異常と発達障害児は著しく増加していることが判明した。

研究分担者

竹腰英樹 国際医療福祉大学三田病院 准教授

新正由紀子 東京医療センター 研究員

内山 勉 東京医療センター 研究員

松永達雄 東京医療センター 室長

福島邦博 岡山大学 講師

神田幸彦 神田耳鼻咽喉科 ENT クリニック
院長

坂田英明 目白大学 教授

城間将江 国際医療福祉大学 教授

A. 研究目的

過去10年の周産期医療の進歩により、重症黄疸仮死による脳性麻痺例は減り、それまで救命が難しかった超低出生体重児の増加など、周産期難聴の基礎疾患は著しく変わって来ている。われわれは過去40年における周産期難聴の基礎疾患に大きな変化がある

のではないかと見なし、調査することにした。

B. 研究方法

心身障害児総合医療療育センターの小児耳鼻咽喉科外来を受診した患者のなかで、中等度難聴を合併する障害児の基礎疾患をカルテより調べることにした。カルテは小児耳鼻咽喉科外来で設置された1980年10月より2011年12月までを約10年おきに4期に分けて比較することにした。

（倫理面への配慮）

本研究は東京医療センター倫理委員会の審査を経て実施した）

C. 研究結果

4期に分けた難聴を合併する基礎疾患を表1に示した。上位5番目までを最も多い順番から比較すると、第I期（1980年10月～1987年9月）は、①脳性麻痺（40）、②先天

奇形 (19)、③精神発達遅滞 (14)、④染色体異常 (10)、⑤髄膜炎後遺症 (9)、第Ⅱ期 (1987年10月～1994年9月) は、①先天奇形 (26)、②脳性麻痺 (17)、③染色体異常 (15)、④精神発達遅滞 (8)、⑤髄膜炎後遺症 (3)、第Ⅲ期 (1994年10月～2002年3月) は、①先天奇形 (19)、②染色体異常 (18)、③精神発達遅滞 (13)、④脳性麻痺 (9)、⑤先天性ウィルス疾患 (2)、第Ⅳ期 (2002年4月～2011年12月) は、①染色体異常 (20)、②低体重出生 (12)、③脳性麻痺 (11)、④骨形成不全症 (10)、先天奇形 (10)、⑤精神発達遅滞 (7) であった。

次に第Ⅳ期 (2002年4月～2011年12月) の難聴を合併する全疾患リストを表2に示した。これは上記に記載した順につなげると、⑥21トリソミー以外の染色体異常 (5)、⑦サイトメガロウィルス感染症 (3)、Auditory neuropathy (3)、二分脊髄 (3)、⑧脳炎・髄膜炎後遺症 (2)、コーネリア・デ・ランゲ (2)、CHARGE 症候群 (2)、⑨その他であった。

D. 考察

難聴を合併する心身障害児の基礎疾患は、1980年代は脳性麻痺が圧倒的な和を示したが、その後減少し、過去10年はダウン症候群と低体重出生児がトップグループに変わったことがわかる。この変化は周産期医療の進歩によって新生児重症黄疸の治療や仮死に対する治療が大きく進歩したためと考えられる。しかし、先天奇形や精神発達遅滞については変わらない出現率である。第Ⅳ期にはそれまでにない Auditory neuropathy や CHARGE 症候群が出現したのは新たな診断技術の進歩によって新しいカテゴリーの疾患として取り上げられるようになったためと考えられる。新たに骨形成不全症が現れた

のは、心身障害児療育センターは患者の会の事務局が設置されたことの影響と考えられる。

E. 結論

難聴を合併する心身障害児の基礎疾患は30～40年前とこの10年間は大きく変わった。すなわち脳性麻痺や髄膜炎は少なくなり、新たに低出生体重児や Auditory neuropathy、CHARGE 症候群が見出されるようになり、新たな対応が必要となっている。染色体異常、精神発達遅滞、先天奇形は常に一定数受診することは変わらない。二分脊髄についても患者の会を通して紹介されるようになったためである。

以上のように、難聴を合併する心身障害児の受診は、周産期医療の進歩及び新たに診断の基準がはっきりしたことにより変貌したと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

・論文

1) Rikitake M, Kaga K: Development of speech and hearing of two children with Pelizaeus-Merzbacher disease presenting only waves I and II of the auditory brainstem response. Acta Otolaryngol, 2012.5;132:563-9

2) 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. 重症心身障害の療育 2012.3.20 7(1):9-17

3) 新正由紀子、加我君孝: 顔貌異常を伴うもの. ENTONI 2012;138:30-33

4) 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年間の成果と課題～. チャイルドヘルス 2012.10.1 15(10):692-5

5) 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 2012.10.1

15(10):696-700

6) 加我君孝: 聴力検査. 発達障害ハンドブック
一医療、療育・教育、心理、福祉、労働からの
アプローチ. 日本発達障害学会監修 金子書房
2012.8.17、pp8-9

7) 加我君孝: 早期発見の歴史的発展. 新生児・
幼小児の耳音響放射と ABR 新生児聴覚スク
リーニング、精密聴力検査、小児聴覚医学、小
児神経学への応用. 診断と治療社 2012.9.25
pp2-4

8) 加我君孝: どのようなときに疑うか. 新生
児・幼小児の耳音響放射と ABR 新生児聴覚
スクリーニング、精密聴力検査、小児聴覚医学、
小児神経学への応用. 診断と治療社
2012.9.25 pp6-7

9) 加我君孝: ABR、①気導 ABR. 新生児・幼
小児の耳音響放射と ABR 新生児聴覚スクリ
ーニング、精密聴力検査、小児聴覚医学、小児
神経学への応用. 診断と治療社 2012.9.25
pp29-34

10) 加我君孝: ABR. ②EABR (電気刺激聴
性脳幹反応). 新生児・幼小児の耳音響放射と
ABR 新生児聴覚スクリーニング、精密聴力
検査、小児聴覚医学、小児神経学への応用. 診
断と治療社 2012.9.25 pp38-40

11) 増田毅、加我君孝: チャープ ABR. 新生児・
幼小児の耳音響放射と ABR 新生児聴覚スク
リーニング、精密聴力検査、小児聴覚医学、小
児神経学への応用. 診断と治療社 2012.9.25
pp41-44

12) 力武正浩、加我君孝: 脳性麻痺. 新生児・
幼小児の耳音響放射と ABR 新生児聴覚スク
リーニング、精密聴力検査、小児聴覚医学、小
児神経学への応用. 診断と治療社 2012.9.25
pp106-111

13) 新正由紀子、加我君孝: 盲聾児と髄膜炎.
新生児・幼小児の耳音響放射と ABR 新生児
聴覚スクリーニング、精密聴力検査、小児聴覚

医学、小児神経学への応用. 診断と治療社
2012.9.25 pp123-126

14) 加我君孝: Auditory Neuropathy と
Auditory Neuropathy Spectraum Disorder.
新生児・幼小児の耳音響放射と ABR 新生児
聴覚スクリーニング、精密聴力検査、小児聴覚
医学、小児神経学への応用. 診断と治療社
2012.9.25 pp127-131

15) 加我君孝: 脳幹障害. 新生児・幼小児の耳
音響放射と ABR 新生児聴覚スクリーニング、
精密聴力検査、小児聴覚医学、小児神経学への
応用. 診断と治療社 2012.9.25 pp150-153

2. 学会発表

1) Rikitake M, Sakata H, Moriyama H, Kaga K: Chromosome abnormality and hearing disorders in children. The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. 2012.4.13, Kyoto

2) 新正由紀子、南修司郎、竹腰英樹、加我君孝: 難聴進行のため人工内耳埋込術を行った視覚障害合併小児と成人各 1 症例の術後の QOL の改善について. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2012.5.10 新潟市

3) 増田毅、竹腰英樹、加我君孝: Cirp 刺激音を用いた ABR について. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2012.5.11 新潟市

4) 竹腰英樹、加我君孝、増田毅: Chirp 音刺激を用いた前庭誘発筋電位測定. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2012.5.11 新潟市

5) 浅沼聡、坂田英明、山嵜達也、加我君孝他: 新生児期から乳児期の軽・中等度難聴の検討. 第 7 回日本小児耳鼻咽喉科学会、2012.6.21 岡山市

6) 難聴を伴う重複障害児の変遷 1980 年から 2011 年において. 第 7 回日本小児耳鼻咽喉科学会、2012.6.21 岡山市

7) 赤松裕介、加我君孝、山嵜達也他: 小児人工内耳装用者における環境音聴取能の検討.

8) 浅沼聡、坂田英明、山嵜達也、加我君孝他:

先天性難聴児の聴力改善群における ABR 波形と特徴. 第 7 回日本小児耳鼻咽喉科学会、2012.6.22 岡山市

9) 新正由紀子、増田毅、松永達雄、加我君孝、山本聡：温度依存型 Auditory Nerve Disease の一症例. 第 22 回日本耳科学会総会、2012.10.4 名古屋市

10) 木戸口正典、南修司郎、竹腰英樹、加我君孝：中耳に逸脱する内頸動脈走行異常を合併する人工内耳症例の経験. 第 22 回日本耳科学会総会、2012.10.4 名古屋市

11) 南修司郎、竹腰英樹、新正由紀子、加我君孝：蝸牛軸欠損タイプの内耳奇形における人工内耳刺激 EABR の検討. 第 22 回日本耳科学会総会、2012.10.4 名古屋市

12) 加我君孝、竹腰英樹、宇佐美真一他：人工内耳術中 EABR の成人と幼児の比較～髄膜炎による骨化症例の EABR の場合～.

13) 竹腰英樹、加我君孝、新正由紀子他：蝸牛軸を認める内耳奇形症例における人工内耳刺激 EABR の検討. 第 22 回日本耳科学会総会、2012.10.5 名古屋市

14) 浅沼聡、坂田英明、山唄達也、加我君孝：蝸牛神経低形成～小脳橋角槽レベルでの検討.

15) 進藤美津子、加我君孝他：乳幼児コミュニケーション発達用紙（0 ヲ月～24 ヲ月）の作成と臨床応用. 第 57 回日本音声言語医学会総会 2012.10.18 大阪市

16) Kaga K：Development of balance and locomotion in children with congenitally vestibular deficit – Central vestibular compensation – XI Iranian Congress of Audiology, 2012.5.14 Tehran

17) Kaga K：Auditory Neuropathy (Auditory Nerve Disease) in adults . XI Iranian Congress of Audiology, 2012.5.15 Tehran

18) Kaga K：Auditory agnosia (Cortical deafness). XI Iranian Congress of Audiology, 2012.5.16 Tehran

19) 加我君孝：新生児聴覚スクリーニングと小児の人工内耳. 第三回ソレイユの会、2012.5.22 横須賀市

20) 加我君孝：音楽と脳～人工内耳と脳の統合機能を例に～. 日本音楽発声学会例会 2012.5.27 台東区

21) 加我君孝：人工内耳と脳の可塑性—幼小児・成人・高齢者それぞれの聴覚認知の特徴—. 第 36 回日本神経心理学会総会、2012.9.14 千代田区

22) 加我君孝：音楽と脳～人工内耳と脳の統合機能を例に～. 日本音楽医療研究会第 6 回学術集会、2012.11.25 新宿区

23) 加我君孝：就学後の軽度・中等度難聴生徒をめぐる教育環境について. 市民公開講座 軽度・中等度難聴児の支援 あのね、知ってほしいの耳のこと Part 2. 2012.12.1 世田谷区

表 1 : 難聴を伴う疾患・原因の年代別分類

疾患・原因	第Ⅰ期(113名) 1980.10~1987.9	第Ⅱ期(71名) 1987.10~1994.9	第Ⅲ期(65名) 1994.10~2002. 3	第Ⅳ期(77名) 2002.4~2011.12
脳性麻痺	40	17	9	11
髄膜炎後遺症	9	3	1	2
脳炎後遺症	2	2	0	0
先天性ウイルス 感染症	6	2	2	4
先天奇形	19	26	19	10
染色体異常	10	15	18	20
神経疾患	0	1	1	7
内分泌疾患	0	0	1	1
精神発達遅滞	14	8	13	7
Auditory Neuropathy	0	0	0	3
CHARGE症候群	0	0	0	2
骨形成不全症	0	0	0	10
低体重出生	0	0	0	12

表 2 : 第Ⅳ期における合併する障害と症例数

21トリソミー(ダウン症)	15	脳炎・髄膜炎後遺症	2
低体重出生	13	コーネリア・デ・ランゲ	2
脳性麻痺	11	CHARGE症候群	2
骨形成不全症	10	メビウス症候群	1
精神発達遅滞	7	色素性乾皮症	1
その他の染色体異常	5	カブキメイクアップ症候群	1
サイトメガロウイルス 感染症	3	Pelizaues Merzbacher disease	1
Auditory Neuropathy	3	ミトコンドリア脳筋症	1
二分脊椎	3	ラルセン症候群	1

障害児通園施設に在籍する難聴児の実態について

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

平成 17 年、平成 18 年、平成 22 年、平成 24 年に質問紙法による調査が行われた障害児通園の全国調査報告書をもとに、障害児通園に在籍する難聴児の実態について検討を行った。その結果、難聴通園以外の障害児通園に知的障害等を合併する難聴児が在籍していることが確認された。もっとも大規模で信頼性の高い H24 調査結果によると、難聴通園以外の障害児通園に難聴児が在籍児約 45000 人中 501 人（1.1）%を占めていた。人工内耳装用児について、難聴通園では在籍難聴児の 24.9%を占めており、難聴通園以外の障害児通園在籍難聴児の 14.1%を占めていた。新生児聴覚スクリーニングで発見された難聴児は調査年度ごとに増大しており、H24 調査によると難聴通園では 79.1%、難聴通園以外の障害児通園在籍難聴児の 37.2%であった。このことより、今後難聴通園以外の障害児通園に在籍する人工内耳装用児や新生児聴覚スクリーニングに早期発見される他障害を合併する難聴児への適切な対応が求められていることが示された。

A. 研究目的

日本では就学前の障害児療育機関として児童福祉法に基づく 3 つの障害児通園施設（知的障害児通園施設、肢体不自由児通園施設、難聴幼児通園施設—以下、知的通園、肢体通園、難聴通園）と障害児通園事業（児童デイサービス、以下児童デイ）があったが、児童福祉法の改正により平成 24 年 4 月より 3 通園施設を児童発達支援センターとし、また児童デイを旧来の重症心身障害児通園事業（以下、重症通園）を合わせて児童発達支援事業とするとともに、名目上どこの施設でも難聴児も療育できることとした。しかし実際には難聴児の療育は難聴通園（難聴を主に療育する施設）以外では困難であるのが現状である。しかしながら、難聴を合併する知的障害児が難聴通園以外の通園施設・事業に通っていることは

以前より知られていたが、実態は全く不明であった。

そこで今回、公表された資料をもとに障害児通園に在籍する難聴児の実態について検討することとした。

B. 研究方法

公表された障害児通園施設全国調査結果報告書：①平成 17 年度難聴幼児通園施設調査（こども未来財団委託研究：H17 難聴調査と略記）、②平成 18 年度障害児施設調査（こども未来財団委託研究：H18 調査）、③平成 22 年度障害児施設調査（厚労省委託研究：H22 調査）、④平成 24 年度障害児通園施設調査中間報告（厚労省委託研究：H24 調査）をもとに、障害児通園施設に在籍する難聴児の実態について調査を行った。

C. 結果

各調査報告結果を表：施設種別難聴児数にまとめた。その結果によると、H18調査では障害児通園（知的・肢体通園、児童デイ）での難聴の出現数は少ないが、H22調査とH24調査では多くなっており、二つの調査結果はほぼ同じ（難聴児出現比率 H22調査：0.9%、H24調査：1.0%～1.1%）である。また、難聴通園以外の3つの障害児通園での人工内耳装用児数はH22調査（CI児数：18人、比率：8.3%）よりH24調査（CI児数：54人、比率：12.6%）で明らかに増えており、またH24調査では難聴通園以外の障害児通園全体でCI児71人、比率で14.2%であることが示されている。また、新生児聴覚スクリーニングにより発見された難聴児（NHS児）の数は、難聴通園以外の3つの障害児通園でH22調査（NHS児数：61人、比率：28.0%）よりH24調査（NHS児数：160人、比率37.2%）で明らかに増えている。

難聴通園では、人工内耳装用児の数はH17難聴調査ではCI児数：74人、比率：18.5%であったが、H22調査でCI児数：99人、比率：24.5%であり、明らかに増えている。しかしH24年調査でのCI児数：101人、比率：24.9%であるから、H22調査とH24調査結果はほぼ同じである。人工内耳装用児の数はH17難聴調査ではNHS児数：159人、比率：39.8%であったが、H22調査ではNHS児数：184人、比率：45.5%であり、H24調査ではNHS児数：321人、比率：79.1%と明らかに増大している。このことから、NHSで発見される難聴児数は年々増大しており、その影響は難聴通園だけでなく、障害児通園全体に及んでいると考えられる。

D. 考察

質問紙の調査項目は記入者の誤解・知識のなさなどにより、誤って記入されることが避けがたい。このため、集計にあたり通園施設の実情から明らかに誤りと判定できる項目を集計から外すことで、正確な集計が可能となる。このためには、集計・分析担当者は統計解析方法とともに通園施設の実情に詳しいことが求められる。この視点から各調査方法を比較したところ、H17難聴調査は難聴通園に限定されているが、現地調査が加味され、難聴通園の実情に熟知した調査者が行った調査であるため、調査結果の信頼性は最も高い。H18調査は通園以外にも入所施設・保育園を含めた多くの施設を調査対象としており、また調査結果の集計は調査会社にすべて委託された。この結果、難聴の調査項目は1項目であり、また集計担当者が通園施設の実情とは無関係に集計したと推定されるため、調査結果の信頼性は他の調査結果に比べ低いと判定できる。H22調査では複数の難聴項目数を調査項目に入れたが、また調査結果の基礎的な集計は調査会社に委託されたため、H18調査よりは信頼性は高いが、H17難聴調査およびH24調査よりは低いと思われる。H24調査はもっとも大規模であり、調査結果の集計・分析は通園施設の実情を熟知した調査責任者が直接行っているため、調査結果の信頼性はH18調査、H22調査より高いと思われる。

難聴通園を除いた3つの通園施設（知的・肢体、児童デイ）に在籍する障害児約41000人の中で難聴を合併する児童数は430人（出現比率：1.0%）、重症心身障害児・その他の通園を含めた通園施設在籍児約45000人中に501人（1.1%）である。この結果より、知的障害児等の発達に障害のある児童100名中1人は難

聴を合併していると考えられる。同年齢児中の難聴児出現率は 1000 人中 1 人であるため、通園施設在籍児での難聴児の出現率は有意に高いといえる。

人工内耳装用児(CI 児)の数であるが、難聴通園では H24 年調査 CI 児 101 人(24.9%)であり、難聴通園以外の障害児通園では CI 児 71 人(14.2%)であり、知的障害等の合併がある人工内耳装用事例が増えているが、難聴への対応は障害児通園で十分できているのか疑問である。

難聴通園での新生児聴覚スクリーニングにより発見された難聴児(NHS 児)について、H17 難聴調査では NHS 児 159 人(39.8%)、H22 調査 NHS 児 184 人(45.5%)、H24 年調査 NHS 児 321 人(79.1%)と明らかに増加している。また難聴通園以外の 3 つの障害児通園では NHS 児 160 人(37.2%)であり、H22 調査 NHS 児 61 人(28.0%)より明らかに増加している。特に肢体通園では H24 調査で在籍難聴児の 57.1%と高い比率で NHS 児がいる。おそらく肢体通園の在籍児は出生直後から医療管理が必要なため新生児集中治療室 NICU に入り、医学検査の一つとして新生児聴覚スクリーニングを受けたのではないかと推定される。H24 調査では重症通園その他の通園を含めた難聴通園以外の通園全体の NIH 児は 175 人(34.9%)であり、新生

児聴覚スクリーニングの影響が広く障害児通園に及んでいることが示されている。今後、早期発見された他障害を合併する難聴児への適切な療育が求められる。

E. 結論

難聴通園以外の障害児通園に難聴児が在籍児の 100 人中 1 人(1.0%)はいることが示された。人工内耳装用児について、難聴通園では在籍難聴児の 24.9%を占めており、難聴通園以外の障害児通園在籍難聴児の 14.1%を占めていた。新生児聴覚スクリーニングで発見された難聴児は調査年度ごとに増大しており、H24 調査によると難聴通園では 79.1%、難聴通園以外の障害児通園在籍難聴児の 37.2%であった。このことより、難聴通園以外の障害児通園に在籍する人工内耳装用児や新生児聴覚スクリーニングにより早期発見される難聴児への適切な対応が求められていることが示されている。

F. 研究発表

論文発表

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 2012 10：43-5

H. 知的財産の出願・登録状況

なし。

表：施設種別難聴児数

H17年度	施設数	難聴	在籍総数	難聴比率	CI	CI比率	NHS	NHS比率
難聴	18	400			74	18.5	159	39.8
H18年度	施設数	難聴	在籍総数	難聴比率	CI	CI比率	NHS	NHS比率
知的	188	21	5123	0.4				
肢体	82	10	1256	0.8				
児童デイ	599	37	6617	0.6				
小計	869	68	12996	0.5				
重症	137	0	1715	0.0				
計	1006	68	14711	0.5				
難聴	18	254	300	84.7				
H22年度	施設数	難聴	在籍総数	難聴比率	CI	CI比率	NHS	NHS比率
知的	179	59	7678	0.8	11	18.6	20	33.9
肢体	75	70	2183	3.2	0	0.0	13	18.6
児童デイ	325	89	15866	0.6	7	7.9	28	31.5
小計	579	218	25727	0.9	18	8.3	61	28.0
難聴	16	404	632	63.9	99	24.5	184	45.5
H24年度	施設数	難聴	在籍総数	難聴比率	CI	CI比率	NHS	NHS比率
知的	182	83	2738	3.0	13	15.6	31	37.3
肢体	63	77	1714	4.5	4	5.2	44	57.1
児童デイ	1089	270	36754	0.7	37	13.7	85	31.4
小計	1334	430	41206	1.0	54	12.6	160	37.2
重症	83	32	1183	2.7	2	6.2	7	21.8
その他	123	39	2306	1.7	15	38.0	8	20.5
計	1540	501	45381	1.1	71	14.2	175	34.9
難聴	13	406	596	68.1	101	24.9	321	79.1

次世代シーケンサーによる難聴遺伝子の研究について

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：

本研究では次世代シーケンサーの遺伝子診断への活用について検討した。対象者は難聴を主訴として当院を紹介された二卵性双生児の第1子と第2子の女児である。次世代シーケンサー解析、臨床情報および複数の SNP データベースの検討の結果、第1子と第2子で国内の劣性遺伝家系での報告がまだない難聴遺伝子に新規スプライス変異と新規ミスセンス変異の複合ヘテロ接合を認めて、難聴の原因である可能性が示された。このことから、これまで原因診断できなかつた劣性遺伝の先天性難聴児に対して、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析で原因を確定できる可能性が考えられた。

A. 研究目的

先天性難聴の原因では劣性遺伝の非症候群性難聴が最も頻度が高く、約40%と推定されている。しかし、その原因となる難聴遺伝子は現在判明しているだけで40種類、存在のみが判明しているものを含めると60種類以上あり、難聴以外の症状を欠く非症候群性難聴では大部分の患者で候補遺伝子を推測できない。優性遺伝では可能な連鎖解析も、大部分の家系で難聴者が1-2人である劣性遺伝ではできない。このため頻度の高い遺伝子あるいは臨床的特徴から推測できる遺伝子を調べて原因が判明しないと、それ以上の探索はできなかつた。近年、膨大な量のDNAを効率的に解析できる次世代シーケンサーが開発されて、この問題点を克服できる可能性が示された。そこで本研究では次世代シーケンサーの遺伝子診断への活用について検討した。

B. 研究方法

対象者は難聴を主訴として当院を紹介された二卵性双生児の第1子と第2子の女児である。妊娠、出産に問題なく、新生児聴覚スクリーニングは受けていなかった。CORで両耳に全周波数で100dB以上の域値上昇を認めた。有意語は認めず、重度難聴と診断して両耳補聴器による言語訓練開始となった。両親健聴で、親類にも先天性難聴は認めなかつた。

第1子、第2子、両親の静脈血からDNA抽出し、まず系統的難聴遺伝子解析を行い、続いて既知の全難聴遺伝子をSure Selectターゲットエンリッチメントシステムを用いて選択的に濃縮してGenome Analyzer IIxシーケンサーによる解析を行った。

（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

第1子の系統的難聴遺伝子解析ではGJB2、CDH23、OTOF（エクソン 50）の各遺伝子の変異、A1555G および A3243G ミトコンドリア DNA 変異を認めなかった。次世代シーケンサー解析、臨床情報および複数の SNP データベースの検討の結果、第1子と第2子で国内の劣性遺伝家系での報告がまだない難聴遺伝子に新規プライス変異と新規ミスセンス変異の複合ヘテロ接合を認めて、難聴の原因である可能性が示された。両親には各変異をそれぞれ1アレルで認めて、保因者である可能性が示された。

D. 考察

今回、劣性遺伝の先天性難聴児に対して次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析で難聴の遺伝的原因を絞り込めて、原因を確定できる可能性が示された。今後は次世代シーケンサーを用いた解析で難聴の原因診断の可能性を高めることができると考えた。

E. 結論

次世代シーケンス解析により、これまでの遺伝子解析法では原因が不明であった劣性遺伝の先天性難聴家系で原因診断が可能となり、難聴の遺伝子診断および病態の解明が次世代シーケンス解析により今後進展する可能性が考えられた。

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 Otoferlin 遺伝子変異が確認された小児難聴症例の検討 OtolJpn2012; 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

ークエンセ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 におけるアプ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、安達のほか、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

母胎内感染により先天性難聴を来した症例の検討

研究分担者：福島邦博 岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
研究協力者：片岡祐子 岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
菅谷明子 岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
前田幸英 岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

研究要旨

いわゆる先天性難聴のリスクについて検討する目的で、岡山かなりや学園を受診した難聴症例のうち先天性サイトメガロウイルス感染症（CMV）9例および先天性風疹症候群（CRS）6例について後方視的に検討した。CMVに伴う難聴では個体差が大きく、また症例間でも軽度から最重度まで臨床像には大きな開きが見られた。一部の症例ではスクリーニングパスしており、進行性難聴が疑われた。CRSでは最初から高度難聴を呈する症例が多かったが、軽度難聴に留まるケースも見られた。特にCRSでは局地的な流行に引き続いて多発する傾向が見られるため、現在の首都圏での爆発的な流行に引き続く頻発が危惧されるため、今後の動向に注意が必要である。

A. 研究目的

近年、若年世代のサイトメガロウイルス（CMV）抗体保有率低下に伴い、先天性CMV感染症が増加することが推測される。また、昨春西日本から首都圏での風疹大流行（2353人）に伴い、先天性風疹症候群（CRS）も、昨秋から今年の第2週までに、兵庫県から2人、香川県から1人、埼玉県から1人、大阪府から2人報告され、風疹母胎内感染症に伴う先天性難聴の問題は、ワクチンによる予防の体制が確立された現在においても、改めてクローズアップされている。

今回、チャートレビューによって我々が経験した先天性CMV感染および先天性風疹症候群（CRS）に起因すると考えられる小児難聴例について検討した。

B. 研究方法

1. 対象児

平成10年1月から平成24年12月に出生し、難聴幼児通園施設「岡山かなりや学園」に

て難聴の診断を受けた210名のうち、

この中で、臨床的な診断ないしは免疫学的・ウイルス学的に先天性CMV感染症およびCRSによる難聴との診断を受けた、もしくは、経過中に診断された児15名（7.14%）を対象とした。内訳は先天性CMV感染症9例（4.3%）、CRS6例（2.9%）であった。

2. 方法

対象児童の全例について後方視的にカルテを確認し、その臨床像について検討した。

C. 研究結果

1. 年次発症例数：年次発症例数は、CRSでは平成16年前後が4例と最も多く、その他には例外的な発生をみるのみであった。平成15年は岡山県を中心に風疹の大流行が見られた年次であり、それに続発してCRS例数が増加した可能性が考えられた。先天性CMV感染症は、近年になって著しく報告件

数が増えているが、特に近年はウイルスDNAによる遺伝子診断の頻度が高くなっており、小児科的な関心の高まりが診断例数の増加につながっている可能性がある。

2. 背景因子

出生児体重と妊娠週数の比較では、全15名のうち、preterm児7例であった。また37週以上で出生したもののうちLFD児は4例であった。CRSとCMVには一定の傾向を示さなかった。

3. 聴覚医学的検討

新生児聴覚スクリーニング結果では、未実施3例、両側パス2例、両側リファー9例、片側パス1例であった。両側パスおよび片側パスの3例はいずれもCMV症例であった。初回ABRによる聴力検査結果では、未実施1例、軽度難聴4例、中等度難聴4例、高度難聴6例であったが、そのうち、両耳のそれぞれの聴力が20dBnHL以上異なる例はCRSでは0例、CMVでは6例(66%)であった。純音による最終聴力の分布(図1)では、CMV症例では、ほぼ正常から高度難聴まで幅広い分布であったのに比較し、CRSでは一例の例外を除いてほぼ90dB以上の高度難聴であった。最終的な補聴方法としては、CRSで人工内耳を装用する事例が多かった。

D. 結論

一般的に先天性CMVのうち、症候性(肝脾腫などを伴う典型的な)CMV感染症ではその約半数に難聴が存在するとされる。無症候性CMV感染症でも7~30%に難聴が出現するとされるが、その頻度は諸家で様々に異なる。こうした違いを産む原因の一つは、進行性難聴(23~62%)、遅発性難聴(11~18%)を呈すとされるその進行性の病態の

ためであると考えられる。難聴が改善するケースも23~47%と比較的高率に報告されている。今回の我々の検討でも、聴力の左右差が著しく、また経過中にも様々に変動を繰り返す症例が確認できた。また聴覚スクリーニングでパスしている症例からも難聴の発生が認められる様に、遅発性難聴症例の存在も推定された。これは特に先天性CMV感染に対する薬物治療の治療効果判定を困難にしている。そもそも新生児期のABRによる難聴診断は、しばしば経時的に変化することが知られているので、抗ウイルス薬による治療がどの程度効果を上げているのかという評価は慎重に行う必要がある。今回の我々の検討では、2例で抗ウイルス薬が使用されていたが、一例で聴力が改善し、一例で不変であった。

その一方で、CRSの場合、多くの症例が最初から高度な難聴を示していた。CRSでは、妊娠初期に胎児がウイルスに感染するとCRSを呈するとされ、母親が顕性感染した場合、妊娠1ヶ月では50%以上、2ヶ月35%、3ヶ月18%、4ヶ月8%の発症頻度があるとされる。ただし、難聴は妊娠中期以降の感染でも発症することがあるので全妊娠期間中に渡って注意が必要であることも指摘されている。岡山県でも特定の時期に難聴児が集積しており、これは今までの疫学調査の結果と同様に地域的な流行に引き続いて発症していると考えられる。現在首都圏で大流行している事実と合わせて考えると、今後の動向には特に注意が必要な病態であると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

図1：純音による聴力検査での比較

純音による最終聴力

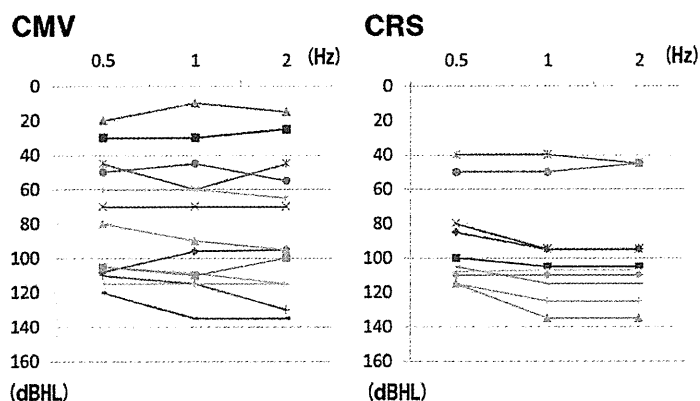
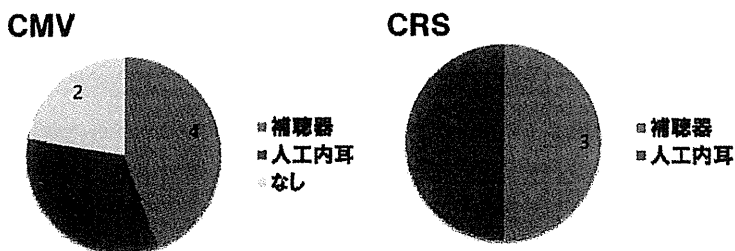


図2：最終的な補聴方法

最終的な補聴方法



先天性CMVでは、難聴の程度は軽度から中等度となる場合があり、また片耳の聴力は比較的良好であることも多いため補聴器なしでフォローアップだけの症例もあり得る。CRSでは比較的高度な難聴となる例が多いため、人工内耳装用に至るケースも少なくない。

周産期の難聴のハイリスクファクターの新分類と 診断・治療方針の確立に関する研究

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

研究要旨： 新生児聴覚スクリーニングにより、高度難聴児が早期に発見され、生後6ヶ月までに補聴器をフィッティングされ、6ヶ月には補聴下の早期教育がなされるようになった。その結果、1994年に先天性難聴のハイリスクファクターとして提案された10項目は現実と合わないものがあり、再検討が必要になっている。その原因は新生児聴覚スクリーニングで次々発見され先天性難聴が疑われる乳幼児は、医学の進歩によって治療も向上し、難聴が予防される場合と新たなリスクファクターとして考えなければならない場合があり、これまでと異なる様相を示しているからである。しかし、高度難聴が固定化する場合と、早期発見時は軽～中等度難聴であった乳幼児が就学に至る間に進行して高度難聴化する例も見出されるようになったし、また正常から難聴が進行する例もあるが、その病態生理がわかっていない。さらに正常化する例も多く、その機序は不明点が少なくない。このような背景をもとに、21世紀の現代の医療における新たな周産期難聴のハイリスクファクターの新分類（Major 6項目、Minor 7項目）の提案と、他覚的な診断方法のマニュアルの作成、治療は補聴器か人工内耳かを適切に選択する指針を確立する必要があり、新たな研究に取り組む。

A. 研究目的

周産期難聴の米国で約20年前に提案された古典的10大ハイリスクファクターに関連した難聴は、現代にそぐわなくなっている。その中で、低出生体重児の割合は様々な要因で近年増加の傾向にある。

低出生体重児というファクターが人工内耳手術やその後の成績などに、何らかの影響を与えているのかなどの検討を行う。

B. 研究方法

1998年から2011年の14年間に長崎ベルヒアリングセンターでオーディトリーパーバルおよび聴覚口話で療育を受けている人工内耳装用の18歳未満の小児患者で出生時体重が判明している159名について方法はカルテ閲覧や電話、FAX等にて情報を得た。

（倫理面への配慮）

本研究では先天性難聴児の臨床研究を行うため、「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する

倫理指針（平成19年度文部科学省・厚生労働省告示第1号）「国立病院機構東京医療センター倫理委員会規定」を遵守して進める。すなわち人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的基盤、健康、福祉への貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査・承認による研究の適正性と確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施する。また遺伝子診断においては前後より長崎大学の遺伝情報カンファレンスにおいて綿密に患者サイドの倫理面・心理面を考慮して行っている。

C. 研究成果

低出生体重児(2500g未満)：24名(15.0%)
極低出生体重児(1500g未満)：4名(2.5%)
超低出生体重児(1000g未満)：1名(0.6%)