

手術時年齢は低出生体重児：4歳9ヶ月、正常出生体重児：5歳0ヶ月であり大きな変動はなかった。ただし新生児聴覚スクリーニングを受けた低出生体重児の人工内耳手術年齢の平均は2歳7ヶ月であるのに対して、新生児聴覚スクリーニングを受けなかった場合は6歳1ヶ月と著明に遅延していた ($p=0.007$)。言語獲得後の単語＋語音聴取能は低出生体重児だからといって悪いわけではなかった。また就学児以上の低出生体重児は71%が普通小学校に進学していた(全体では81%)。重複障害が多い事を考慮しても良い結果と思われる。低出生体重児の合併症・重複疾患としては先天性サイトメガロウイルス感染症4名、奇形症候群2名、内耳奇形4名、蝸牛神経奇形3名、家族性や遺伝性5名(major6項目)、風疹症候群2名(minor7項目中)であった。低出生体重児で人工内耳装用児は奇形、cytomegalo virus、や風疹ウイルスなどのウイルス性体内感染、familialを合併しやすいことがわかった。

D. 考察

低出生体重児の原因としては①早産による在胎週数の短縮：未熟児、②胎児の子宮内発育制限などがあり、昭和50年と平成21年を比較すると低出生体重児の発生頻度は0.3%→0.6%と2倍近くに増えている。高齢出産の増加や周産期医療の充実等が背景因子として考えられ、今後も注意が必要であるが、ただ単に低出生体重児だからといって必ずしも人工内耳の成績が悪いわけではなく新生児聴覚スクリーニングなどの早期発見、画像診断やウイルス診断、遺伝子診断、および聴覚を活用し、全身的な発達に応じた適切な療育方針が重要であると考えられる。

E. 結論

低出生体重児は近年増加の傾向にある。低出生体重児であるという要因だけで人工内耳後の予後には大きな影響は与えないが十分に適切な周囲の配慮が必要である。人工内耳になるような高度感音難聴児のリスクファクターは低出生体重というよりも新生児聴覚スクリーニングが受けられたかどうかにかかる影響の方が大きい。障害者(児)に対する平等な対応や配慮ということの観点からは、方法・普及率・体制の整備が国家全体が必要と考えられる。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kanda Y, Kumagami H, Hara M, 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. Clin Exp Otorhinolaryngol. Apr; 5(Suppl 1): S59-S64, 2012

Kanda Y, Kumagami, H, Hara, M, Sainoo, Y, Sato, C, Yamamoto-Fukuda, T, Yoshida, H, Ito, A, Tanaka, C, Baba, K, Nakata, A, Tanaka, H, Takahashi, H. : Bilateral Cochlear Implantation for Children in Nagasaki, Japan. Clin Exp Otorhinolaryngol. April 5(Suppl 1): S24-S31, 2012

神田幸彦：1. 実際の補聴器適合検査にあたって. MB ENT 144 特集・補聴器に関するQ & A-診療所における対応-: 1-10, 2012

神田幸彦：2. 初めて補聴器を患者さんに適合する場合について. Q4 就学児～大学生の場合は?. MB ENT 144 特集・補聴器に関するQ & A-診療所における対応-: 23-26, 2012

神田幸彦, 田中英雄：4. 補聴器フィッティング現場での対応. Q15 重度難聴の注意点は?. MB ENT 144 特集・補聴器に関するQ & A-診療所における対応-: 78-82, 2012

神田幸彦, 伊藤亜紀子：4. 補聴器フィッティング現場での対応. Q17 両耳装用の効果は?. MB ENT 144 特集・補聴器に関するQ & A-診療所における対応-: 87-90, 2012

神田幸彦：幼少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) 特集・幼少児の難聴の診断・治療と聴こえと言葉のリハビリテーション: 27-33, 2012年10月号

Nakata, T., Trehub, S. E., & Kanda, Y.:

Effect of cochlear implants on children's perception and production of speech prosody.

Journal of the Acoustical Society of America.
Feb. 131(2):1307-14, 2012

Yoshida H, Kanda Y, Takahashi H, Miyamoto I, Chiba K. : Observation of cortical activity during speech stimulation in prelingually deafened adults with cochlear implantation by positron emission tomography-computed tomography. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Aug 120(8):499-504, 2011

神田幸彦:小児科医が知っておくべき人工内耳や補聴器装着児に対する留意点. 外来小児科 14 (2) : 151-157, 2011

神田幸彦:ユーザーからみた補聴器・人工内耳の進歩. 日本耳鼻咽喉科学会会報 114 (8) : 703-712, 2011

川田晃弘・神田幸彦・隈上秀高・原稔・道祖尾弦・高崎賢治・高橋晴雄:長崎県における公的全県新生児聴覚スクリーニング4年半の経過. 耳鼻咽喉科臨床104 (12) : 849-854, 2011

加我君孝・小寺一興・伊藤壽一・市川銀一郎・山下裕司・安野友博・神田幸彦・福島邦博、福祉医療・乳幼児委員会:平成19年度「小児人工内耳実態予備調査」に関する報告 平成17-18年2年間のまとめ. 日本耳鼻咽喉科学会会報 113 (5) 502-508, 2010

松永倫子・神田幸彦・城戸由美子・柿田陽子・伊藤亜紀子:当院の補聴器外来における両耳装用の統計. *Audiology Japan* 53 : 135-141, 2010

白石君男、神田幸彦:日本語における会話音声の音圧レベル測定
Audiology Japan. 2010, 53:199-207

真鍋敏毅・神田幸彦・白石君男・杉内智子・鈴木恵子・田内光・西村忠己・松平登志正、日本

聴覚医学会聴覚・言語委員会:補聴器適合検査の指針(2010).*Audiology Japan* 53(6) : 708-726, 2010

2. 学会発表

神田幸彦・隈上秀高・原稔、他:小児人工内耳のインテグレーション率とその因子についての考察. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会(新潟市)、2012

原稔・神田幸彦・高橋晴雄:低出生体重児における人工内耳の検討. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術講演会(岡山市)、2012

木原千春・神田幸彦・隈上秀高、他:遺伝子検査により診断が確定した *MYO7A* 遺伝子変異による Usher 症候群 (Type I) の人工内耳小児症例. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術講演会(岡山市)、2012

神田幸彦・隈上秀高・原稔、他:小児における両側人工内耳の付加的効果について
第22回日本耳科学会総会学術講演会(名古屋市)、2012

Kanda Y: Bilateral cochlear implantation for children. The 11th Japan-Taiwan conference on otolaryngology-head and neck surgery, sponsored symposium (kobe). 2011

神田幸彦・隈上秀高・原稔、他:小児における両側人工内耳の臨床効果 反対側人工内耳は何歳まで可能か?. 第21回日本耳科学会総会学術講演会(沖縄市)、2011

Kanda Y , Kumagami H, Hara M, et al.: Bilateral cochlear implantation for children in Nagasaki. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Kanda Y , Kumagami H, Hara M, et al.: What are factors associated with good performances by children with cochlear implants?~From the outcome of various language development tests, Research on Sensory and Communicative Disorders (RSCD) project in Japan - Nagasaki experience. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Hara M, Kanda Y, Takahashi H. The usefulness of reconstructed three-dimensional (3D) images in surgical planning for cochlear implantation in a malformed ear with an abnormal course of the facial nerve. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Nakata, T., Trehub, S. E., Kanda, Y., & Takahashi, H. Perception of intonation patterns by children with cochlear implants. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Daegu, South Korea). 2011

Kanda Y : My life as a surgeon with CI. Hearing Implants : A Remarkable Past and a Brilliant Future, Frankfurt/Main, Germany. 2010

神田幸彦: 専門医に必要な補聴器と人工内耳の基礎知識. 耳鼻咽喉科臨床学会 臨床セミナー (松本市) , 2011

神田幸彦 : Bilateral Implantation [人工内耳の両耳装用] Clinical Procedures and

Everyday Benefits [両耳装用の手順と日常のきこえ]. 耳鼻咽喉科臨床学会国際サテライトシンポジウム「人工内耳・人工中耳の新しい流れ」 (長野県白馬) , 2012

神田幸彦: ユーザーからみた補聴器・人工内耳の進歩. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会ランチオンセミナー (仙台) , 2010

神田幸彦: ユーザーからみた補聴器・人工内耳の進歩. 長崎における人工内耳をとりまく環境-長崎の聴覚障害児教育の歴史と今日. 第 48 回日本特殊教育学会シンポジウム (長崎) , 2010

神田幸彦・隈上秀高・高崎賢治、他: 長崎大学における両側小児人工内耳 16 症例の検討. 第 20 回日本耳科学会総会学術講演会 (愛媛) , 2010

神田幸彦・伊藤亜紀子・柿田陽子、他: 当施設における「厚労省感覚器障害戦略研究-聴覚分野-言語発達検査データ」の検討. 第 55 回日本聴覚医学会総会学術講演会 (奈良) , 2010

神田幸彦: 耳鼻咽喉科と社会連携-地域における取り組み-幼児難聴 (新生児聴覚検診) . 第 24 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会 プレナリーセッション (広島) , 2010

Haruo Yoshida, Yukihiko Kanda, Akihiro Kawata, et al.: Performance after cochlear implantation in connexin 26 (GJB2) gene-related deafness.

The 3rd Wuerzburg-Nagasaki Siebold Memorial Symposium (2010) , Nagasaki, Japan.

Yukihiko Kanda, Tomomi Yamamoto, Hidetaka Kumagami, et al : Med-El cochlear

implant – Nagasaki experiences ·
The 3rd Wuerzburg-Nagasaki Siebold
Memorial Symposium (2010) ,Nagasaki,
Japan.

Nakata, T., Trehub, S. E., & Kanda, Y. (2011,
May). Child implant users' differentiation of
vocal emotions. Poster presented at the 2011

Society for Research in Child Development
Biennial Meeting, Montréal, Canada.

中田隆行、Sandra E. Trehub、神田幸彦：
人工内耳と健聴児の抑揚の知覚と産出
日本音楽知覚認知学会平成22年度春季研究発
表会 公立ほこだて未来大学 函館 2010. 5.

H. 知的所有権の取得状況 特になし

会話良好な内耳奇形の Common Cavity の一例について

－乳児への効果的な補聴手順の検討を中心として－

研究分担者：坂田英明 目白大学言語聴覚学科
研究協力者：富澤晃文 目白大学言語聴覚学科
安達のどか 埼玉県立小児医療センター耳鼻科
小熊栄二 埼玉県立小児医療センター放射線科

研究要旨：

我が国において2000年に始まった全新生児を対象とした新生児聴覚スクリーニング（NHS）は、2008年現在約70%の普及率である。NHSは13年が経過し体制も徐々に整備されてきた。これにより先天性難聴児の超早期発見が可能となった。

一方、先天性難聴の確定診断も飛躍的に向上し原因の多くが徐々に解明されてきた。現在明らかとなっているGJB2変異などの遺伝子異常が約30%、先天性サイトメガロウイルス感染症が約15%、後迷路性難聴（Auditory Nerve disease）が約6%、内耳奇形が約15%などとなっている。

最近の画像検査の進歩は内耳奇形の診断を向上させている。その結果聴覚補償として補聴器装用効果が不十分であり、人工内耳適応となる症例も増加し手術時期も早まった。しかし内耳奇形のなかでも奇形の程度が重いCommon Cavityは難聴の程度はかなり重度である、すなわち胎生4週目の異常で蝸牛と前庭が大きな共通した腔となって蝸牛の回転が形成されていない症例は、これまで人工内耳適応は慎重であった。その理由は補聴器装用効果が不十分であることが多いからであった。

一般に乳児への聴覚補償は困難なことが多い、理由は成人と比し外耳道や鼓膜面積などが小さい、補聴効果の検証が不十分である、きこえの発達評価を適切に行わなければならないなどである。

今回我々は、内耳奇形のなかでも重症なCommon Cavity症例で補聴器による聴覚補償を十分行い会話良好となり人工内耳には至らなかった先天性両側高度感音難聴症例を経験したので報告する。

A. 研究目的

先天性難聴の確定診断は飛躍的に向上し原因の多くが徐々に解明されてきた。中でも内耳奇形はCTなどの画像診断によりかなり詳細に明らかとなってきた。しかし内耳奇形のなかでも奇形の程度が重いCommon Cavityは、難聴も重度であり聴覚補償としての補聴器装用効果は不十分であるとされてきた。その結果人工内耳適応の検討となるが、複雑な内耳奇形のため人工内耳手術さえも慎重となる傾向がある。

また、一般に乳児への聴覚補償は困難なことが多い。その理由は成人と比し外耳道や鼓膜面積などが小さい、補聴効果の検証が不十分である、きこえの発達評価を適切に行わなければならない

ないなどである。

我々は、内耳奇形のなかでも重症なCommon Cavity症例で補聴器による聴覚補償を十分行い会話良好となり、人工内耳に至っていない先天性両側高度感音難聴症例を経験した。

今回の研究は、先天性難聴である乳児への効果的な補聴について検討することを目的とする。

B. 症例

症例は3歳8ヶ月男児。主訴は両側高度感音難聴。出産は在胎38週、体重2618g。心音低下のため予定日より1w早く帝王切開にて出生。

現病歴：新生児聴覚スクリーニング両側refer。ABR両側100dBで反応なし。ASSRでは100dB

から 120dB で反応がみられる周波数あり。先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、real time 法により PCR で陰性。GJB2 遺伝子変異なし。運動発達は定額 5 ヶ月、お座り 7 ヶ月、独り立ち 1 歳 7 ヶ月、歩行 1 歳 8 ヶ月であった。

画像所見:2 ヶ月時の側頭骨 CT にて右側は、尾側で太い骨迷路で連続した一つの腔、蝸牛は不分離で一つの腔。よって異形成の前庭・三半規管・蝸牛が太い迷路で連続し common cavity をなしている。左側は蝸牛欠損、内耳道は狭小化、前庭・三半規管は異形成で cochlear aplasia。

7 ヶ月時の MRI 所見は、右前庭は異形成、内耳道は拡大、蝸牛神経は 1 本で分離なし。左は内耳道が高度に狭小化し蝸牛神経は確認できるが分離なし。

療育プログラム:生後 2 ヶ月目より目白大学クリニック耳鼻科難聴ベビールームを開始。内容は主に、先天性難聴の理解のための両親への講義であるホームトレーニング、音楽療法、聴覚補償である。

聴覚補償:インサートイヤホンによる気導閾値と Naida V UP 補聴器装用下の閾値を図 1 に示す。

次に補聴器装用下の音圧レベルの検証を行った。VRA 閾値のデシベル換算を目的とし補聴器の出力レベルと聴力レベルとの直接比較をした(図 2-a, b)。

言語発達経過:1 歳 5 ヶ月にて発語、「ポイ、ポイ」。繰り返し遊びを好む。対人共感性良好。2 歳 3 ヶ月にて二語連鎖が始まる。3 歳 1 ヶ月にて、「シンカンセンダ」、「700 系ダ」、「ナニカナ?」、「デンシャダネー」を自発する。

言語発達については、0 歳から 3 歳までのきこえの発達質問紙 (Early Auditory Skill Development for Special Populations : EASD) を用いた。聴覚・音声の発達段階は 5 段階であり、症例は生後 6 ヶ月で 2 段階、9 ヶ月で 3 段階、18 ヶ月で 4 段階、33 ヶ月で 5 段階に達した。これは健常児の発達段階と比べ同等程度であった。

(倫理面への配慮)

本研究のすべてにおける検査は、一般の保険診療内のものであり、書面および口頭にて十分な説明を行い被検者の代理人により事前の同意が得られるもののみとした。

D. 考察

新生児聴覚スクリーニング (NHS) の普及にともない、先天性難聴の超早期発見が可能とな

った。発見後のコミュニケーション手段としては、補聴器が中心であり不十分な場合は人工内耳となる。しかし、乳児への補聴手順は困難なことが多く、症例によっては十分な検証がなされず補聴器装用効果が不十分となり、人工内耳へ移行することがある。

また、先天性難聴の原因は様々であり、GJB2 変異などの遺伝子異常が約 30%、先天性サイトメガロウイルス感染症が約 15%、後迷路性難聴 (Auditory Nerve disease) が約 6%、内耳奇形が約 15%などとなっている。中でも内耳奇形の程度の重い Common Cavity は、一般に補聴効果に乏しく、人工内耳でさえも適応が慎重となる。

そこで先天性難聴である乳児への有効な補聴手順として以下に考察した。ほとんどの症例で補聴器装用は生後 5 ヶ月より開始する。

(1) 聴覚的アセスメント

発達に応じ、BOA や COR から VRA へ移行させる。難聴児は健聴児と異なり方向感が低下しているため、一方向からの音源定位である VRA (Visual Reinforcement Audiometry) がより有効であることが多い。方法はインサートイヤホンを使用した VRA による、左右耳別の気導閾値の測定する。しかしこの際は ABR や ASSR などの他の他覚的検査結果との整合性をクロスチェックする。

(2) 補聴器フィッティング

電気音響的選択と増幅効果の検証を中心に行う。VRA 閾値に基づく RECD (Real Ear to Coupler Difference) の測定。すなわち乳児にお外耳道と鼓膜面積は成人に比し小さいため高音域で実耳とカプラの間に音響的な特性差が生じる。これを考慮しフィッティングしなければならない。測定音源には flat 特性の純音と ICRA 特性の純音信号も利用することで擬似音声になりとくに高音部の可聴性を予測できる(図 2-a, b)。

インサートイヤホンによる SPL フィッティングは、音圧レベルを指標とするためインサートイヤホン閾値 (dBHL) を音圧レベルに換算できる。またノンリニア補聴器の閾値上の聴取性については閾値上のどの感覚レベル (dB Sensation Level) に増幅された信号が達するか、カプラ上での検証が可能となる。実耳特性は RECD に対応できる。以上の特徴がある。

(3) きこえの発達評価

補聴器装用効果判定は聴覚・音声の発達段階を継時的に評価する必要がある。そこで 0 歳からのきこえの発達質問紙 (Early Auditory Skill

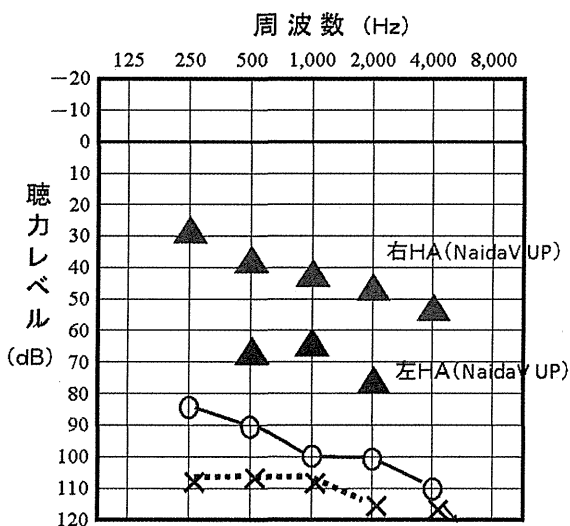
Development for Special Populations : EASD) をもとにこれを改変し試案した。これにより全体的発達とあわせて、0歳期から3歳期までの日常の聴性・音声行動の発達を継続的に評価することが可能となった。

E. 結論

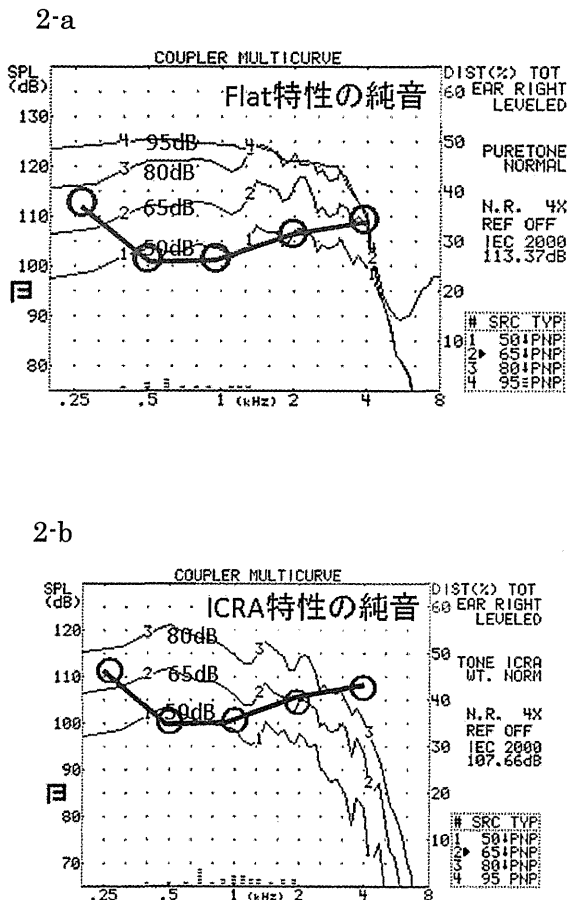
新生児聴覚スクリーニング(NHS)の普及により先天性難聴の早期発見が可能となった。また確定診断の技術も進歩し、原因の特定が明らかとなってきた。一方発見後の乳児に対しいかにして有効な聴覚補償の第一歩である補聴器装用をするかについては困難なことが多かった。

今回の研究で内耳奇形の中でも重度難聴を呈する Common Cavity 症例に乳児の実耳の音響特性を考慮した補聴を行い、音圧レベルで閾値を検証し、言語発達を評価できたことは今後の先天性難聴児への聴覚補償につき有益であると考えられた。

(図 1) インサートイヤホンによる気導閾値と補聴器装用下閾値



(図 2) VRA 閾値のデシベル換算補聴器の出力レベルとの直接比較



F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中
2. 学会発表
演題準備中

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

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・幼小児の耳音響放射と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・幼小児の耳音響放射と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・幼小児の耳音響放射と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・幼小児の耳音響放射と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 presentin 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	幼小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	人工内耳は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

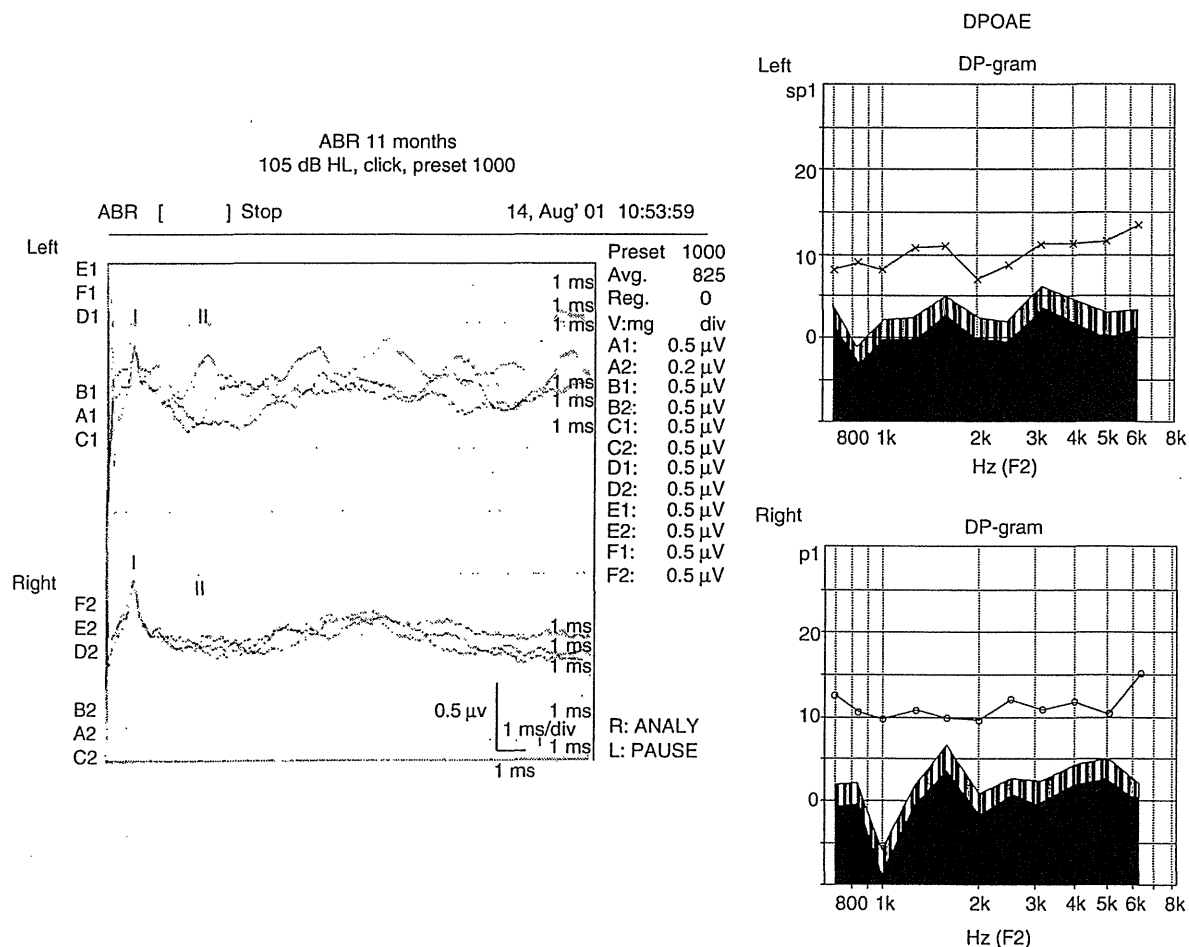


Figure 1. Patient 1. Auditory brainstem responses (ABRs) show poor waveforms at wave I and later. Distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) show a normal reaction.

Acta Otolaryngol Downloaded from informahealthcare.com by Tokyo Jikeikai-Ika-University on 04/10/12
For personal use only.

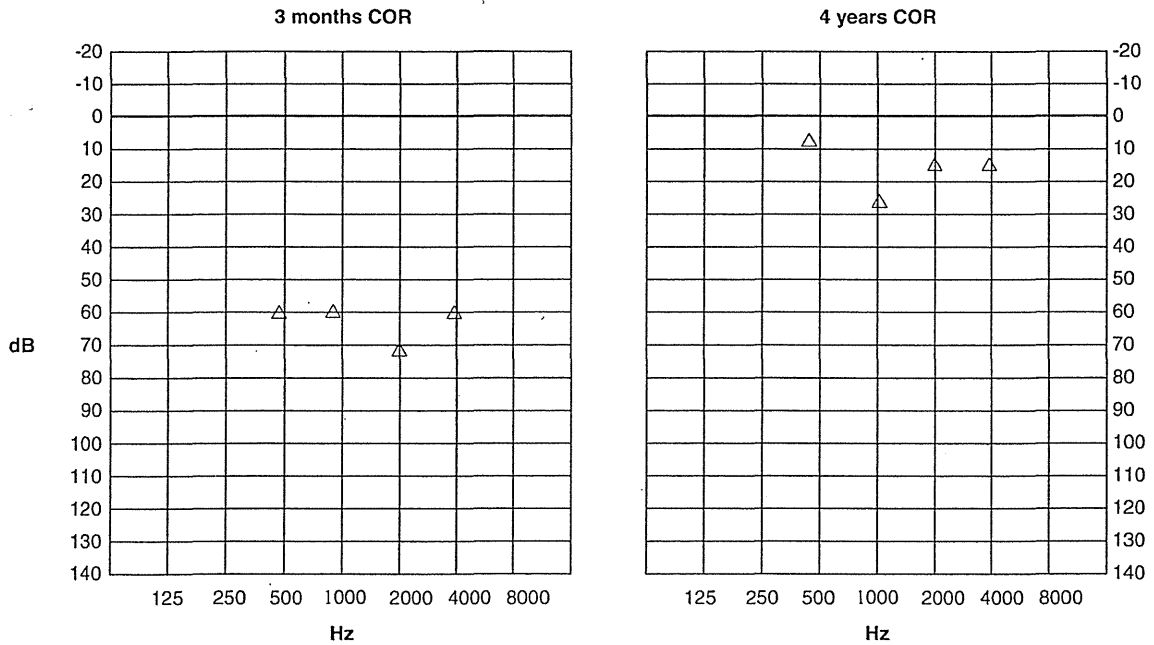


Figure 2. Patient 1. Behavior observation audiometry shows 60–70 dB at 3 months. Conditioned orientation response (COR) audiometry shows 15–25 dB at 4 years.

‘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

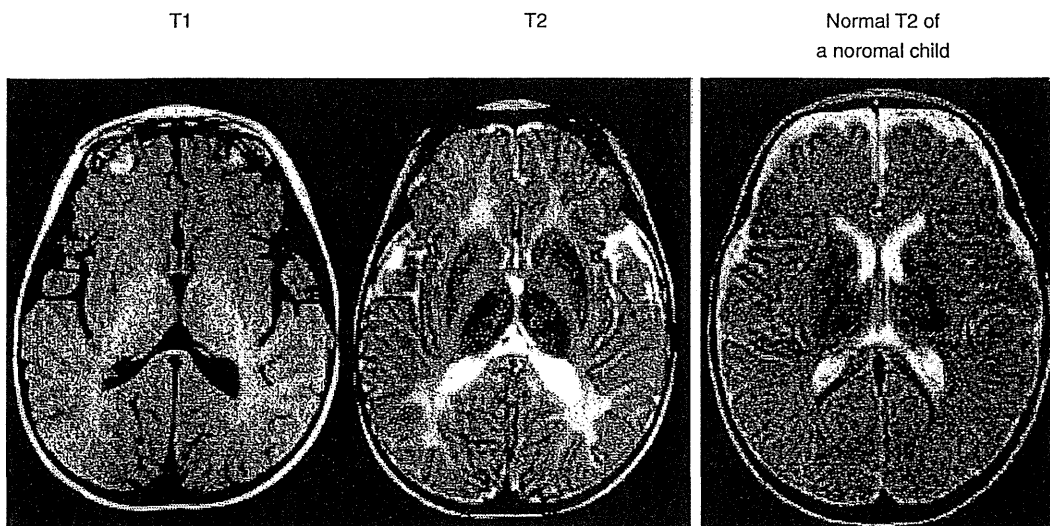


Figure 3. Patient 1. MRI of the brain at 5 months. Axial T1-weighted image (left) shows a nearly identical high-signal intensity in the internal capsule. A T2-weighted image (center) shows a diffuse high-intensity signal in white matter of brain. The MRI on the right is a normal brain at 5 months of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

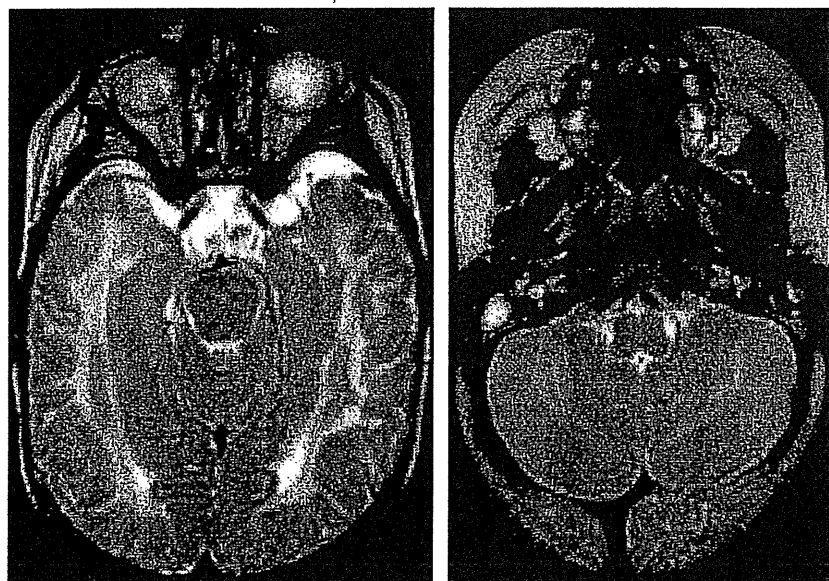


Figure 4. Patient 1. MRI of the brain at 5 months (level of brainstem).

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.

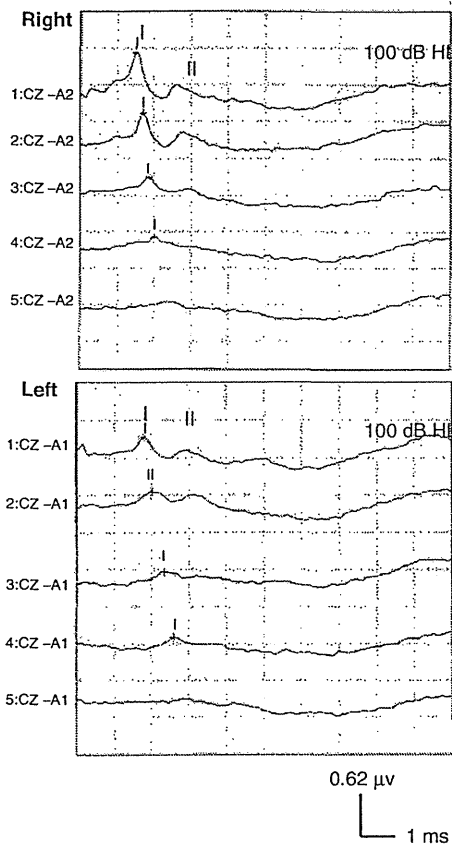
7 years old: He entered a class for handicapped children at a public elementary school and participated in regular classes with other children.

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

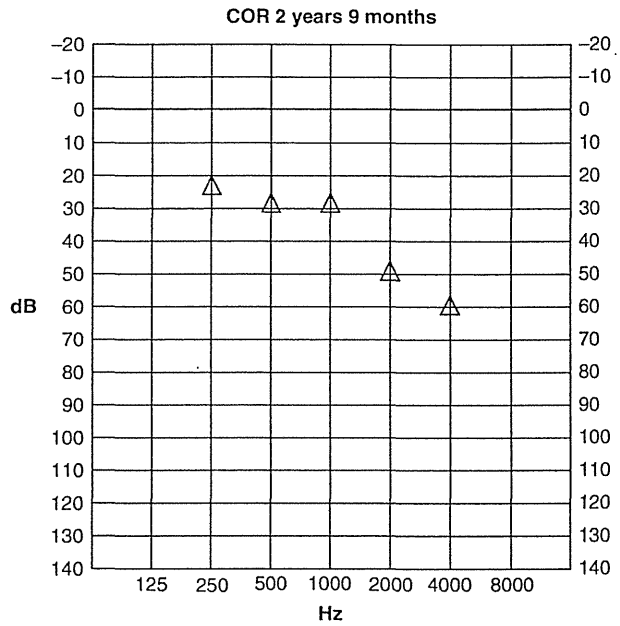


Figure 5. Patient 2. Auditory brainstem responses (ABRs) show poor waveforms for wave II and later. Conditioned orientation response (COR) audiometry shows 25–60 dB at 2 years 9 months.

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

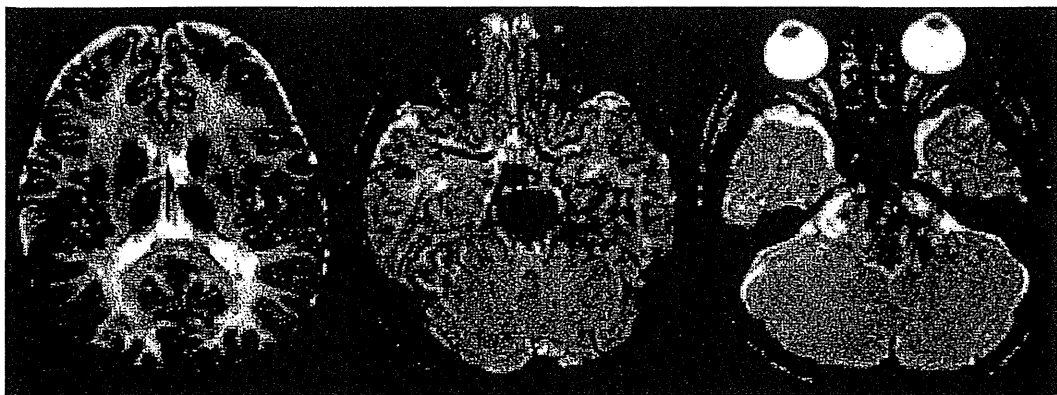


Figure 6. Patient 2. T2-weighted MRI showing a high-intensity signal in the subcortical area.

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 except for the click part of the sound 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, Duchen 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、補聴器を装着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以上の急遂型が多い。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、難聴を伴う疾患は大きな変化がある。

1982～2002の間の難聴を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。補聴器が装着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着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着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歳の間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

歩した現在でも 40～60 代の脳性麻痺の成人が、その年齢になって初めて難聴が発見され、初めて補聴器の装用がすすめることも起きている。以上のような背景をもとに最新の解説をする。

2. 脳性麻痺と感音難聴の共通の原因と病態生理—脳血液関門と内耳血液関門の未完成

脳性麻痺の原因となる臨床項目のリストを表 2 に示した。周産期難聴の原因となるハイリスクファクターのリストを表 3 に示した。この共通項目のうち頻度の高い基礎的病態の低酸素障害、ビリルビン血症および治療に使われるアミノグリコシド系薬物の副作用の 3 つに分けて取り上げる。

(1) 脳血液関門と内耳血液関門²⁾

1) 脳血液関門 (blood brain barrier : BBB)

脳血液関門とは毛細血管内皮細胞間の“tight junction (密着帯)”が基本構造である(図 1)³⁾。毛細血管とグリアとニューロンの関係を図 2 に示した。この解剖学的基本構造に加え、脳毛細血管“基底膜”が BBB の生理学的 barrier (障壁) 機能に深く関与している。すなわち脳毛細血管の内皮細胞内腔表面には陰性荷電が存在し charge barrier (荷電障壁) として機能している。BBB における通過様式は、

- ①分子量 180 以上の水溶性物質は通過できない。
- ②脂溶性物質は細胞内を浸透し、脳組織内に輸送される。
- ③グルコースやアミノ酸は、各物質に対応した輸送タンパクと結合して内皮細胞内を通過する。

表 1 重症心身障害児と難聴の合併 (池原、加我. Audiol Jpn, 2002)

疾患	第 I 期	第 II 期	第 III 期
	1980.10~1987.9	1987.10~1994.9	1994.10~2002.3
周産期の異常 (脳性麻痺)	40(名)	17	9
後天性の異常 (髄膜炎、脳炎後遺症)	11	5	1
先天性ウィルス感染	6	2	2
奇形	19	26	19
染色体異常	10	15	18
神経疾患	0	1	1
内分泌疾患	0	0	1
精神発達遅滞 (MR)	MRのみ	4	11
	MR+てんかん	5	2
2疾患以上合併	3	7	1
3疾患以上合併	3	1	0
合計症例数	113	71	65

表 2 岡山市の脳性小児麻痺の病型と推定病因 (大田原ら、1970)

	仮死	未熟児	重症黄疸	仮死+重症黄疸	未熟児+重症黄疸	異常分娩	出生前
痙性	51 (30.5)	38 (22.8)	18 (10.8)	6 (3.6)	4 (2.4)	17 (10.2)	2 (1.2)
四肢麻痺	32	19	15	4	3	6	1
片麻痺 (右)	6	5				2	1
(左)	4	3		1		1	
対麻痺	9	11	3	1	1	8	
アテトーゼ	6 (12.5)	4 (8.3)	29 (60.5)	1 (2.1)	4 (8.3)	1 (2.1)	
強剛	6 (26.1)	5 (21.7)	4 (17.4)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	
強剛-痙性	3	1	2		1	2	
低緊張	2	3			1	4	
その他	1	1	1		1	2	
計	69 (25.8)	52 (19.4)	54 (20.2)	8 (3.0)	13 (4.9)	27 (10.1)	2 (0.8)