

図5 症例2 (12カ月で髄膜炎)の非術側の内耳の骨化(術側には人工内耳が入っている)  
 a: 発症3カ月後冠状断CT。蝸牛内に一部空間があるように認められる。  
 b: 発症4カ月後MRI。蝸牛内の空間が狭窄している。c: 発症8カ月後冠状断CT。さらに蝸牛全体の骨化が進行している。

施した2例の髄膜炎による難聴のCT画像を示す。

〔症例1〕 4歳, 男児 (図2~4)

1歳の時, 頭部外傷後, 髄膜炎を発症し失聴した。左耳は骨化が進み難聴が重度のため, 骨化が少ない右耳に手術を行い, コクレア社の freedom の電極がすべて挿入された。あらかじめ脳外手術で右側にあった脳シャントを左側に移動する手術をしてから行った。現在, 再び聴覚と言語を獲得しつつある。

〔症例2〕 1歳, 男児 (図5)

12カ月の時に肺炎球菌による髄膜炎のため失聴。基底回転の正円窓から半回転までした鼓室階のスペースがなく, そのためいわゆる Gantz の手術を行い, ほぼ蝸牛1回転弱のスペースをバーで作成した。コクレア社の約半分の freedom 電極が挿入できた。術後40dBのレベルの反応がある。聴覚と言語は人工内耳と補聴器の bimodal 法で獲



図6 症例3 (人工内耳電極が外耳道内に脱出した例)の3DCT  
 電極に緑の色をつけてある。症例は17歳で, 髄膜炎による難聴のために人工内耳手術は14歳の時に経験している。

得しつつある。骨化の進む反対側は補聴器を装着している。

3. 人工内耳電極の脱出

〔症例3〕 17歳, 男性

13歳の時に髄膜炎により失聴。関西の大学病院で14歳の時にコクレア社のスペクトラ電極が挿入されてよく聴こえていた。しかし、関東に引越し、著者らの外来を受診した時は人工内耳の効果はなく、外耳道内に電極が脱出しているためであることがわかった。

図6に示す3DCTで人工内耳レシーバーから出ている人工内耳電極が蝸牛から脱出して外耳道に存在することがわかる。このように髄膜炎による後天性難聴児は、術後も長期フォローアップし、聴覚反応を観察しながら電極が蝸牛内にそのまま存在するか、脱出していないか注意が必要である。

### おわりに

細菌性髄膜炎の診断と治療は迅速にする必要がある<sup>11)</sup>。同時に、合併して生じた難聴の治療は、内耳の炎症と化骨化現象の進行の有無に配慮して行わなければならない<sup>12)</sup>。幼児の場合、耳鼻咽喉科学会の手術年齢の基準は1歳半であるが、細菌性髄膜炎についてはそれ以下でも可とされているのはこのためである。平成17、18年度の日本耳鼻咽喉科学会による小児の人工内耳の予備調査では、後天性難聴の約9%が髄膜炎が原因であった<sup>13)</sup>。予防できるのが一番であり、Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンの普及が期待されるが今のところ価格が高く、公的援助が少なく、しかも頻回の接種が必要なのが医療経済的な問題である。

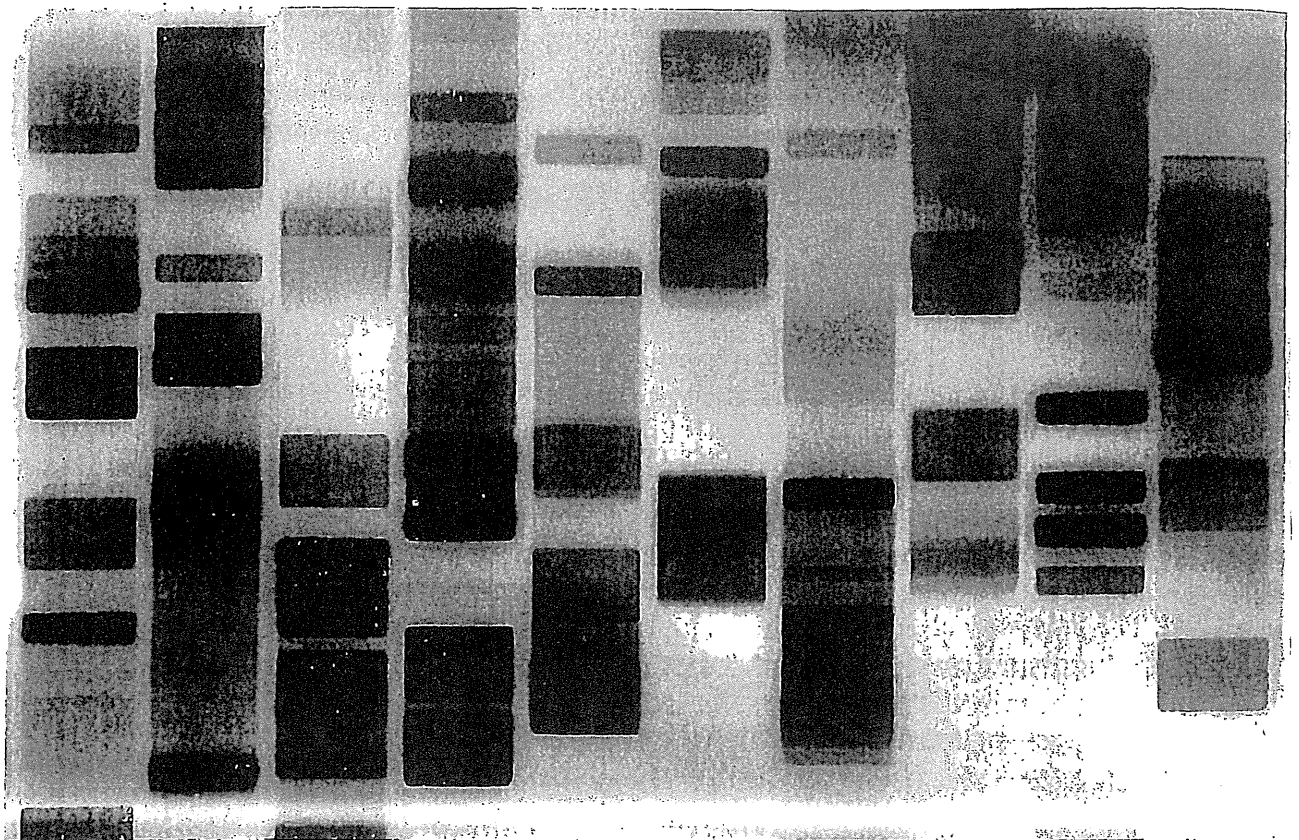
### 文献

1) Ruben R : Bacterial meningitic deafness ; historical

- development of epidemiology and cellular pathology. *Acta Oto-Laryngologica* 128 : 388-392, 2008.
- 2) 高久史磨, 矢崎義雄 : 髄膜炎. 新臨床内科学, 第9版, 1119-1120頁, 医学書院, 東京, 2009.
  - 3) Igarashi M, Saito R, Alford BR, et al : Temporal bone findings in pneumococcal meningitis. *Acta-Otolaryngol* 99 : 79-83, 1974.
  - 4) 林 裕史, 加我君孝 : 耳性頭蓋内合併症の8症例. *JOHNS* 21 (10) : 1565-1568, 2005.
  - 5) 赤井貞康, 加我君孝, 田中美郷 : 髄膜炎による難聴と平衡障害. *脳と発達* 16 : 21-26, 1984.
  - 6) 加我君孝 : めまいの構造, 改訂第2版, 金原出版, 東京, 2006.
  - 7) Gantz BJ, et al : Use of multichannel cochlear implants in obstructed and obliterated cochleas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 98 : 72-81, 1988.
  - 8) Green JD, et al : Labyrinthine ossification ; Histopathologic consideration for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 104 : 320-326, 1991.
  - 9) 河野 淳 : 内耳奇形, 化骨例の人工内耳手術. *JOHNS* 20 (1) : 63-68, 2004.
  - 10) Aschendorff A, et al : Deafness after bacterial meningitis ; An Emergency for early imaging and cochlear implant surgery. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 133 : 995-996, 2005.
  - 11) 日本化学療法学会 : 化膿性髄膜炎の臨床効果判定基準. *日本化学療法学会雑誌* 51 (3) : 77, 2003.
  - 12) Durisin M, et al : Cochlear Osteoneogenesis after meningitis in cochlear implant patients ; A retrograde analysis. *Otology & Neurotology* 31 : 1072-1078, 2010.
  - 13) 日本耳鼻咽喉科学会乳幼児委員会 : 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. *日耳鼻* 113 : 502-508 : 2010.

\* \* \*

# 遺伝性感音難聴の研究



非症候群性難聴遺伝子では100以上の遺伝子座が発見され、40以上の遺伝子が同定されている。

感音難聴は人間に一番多く見られる疾患の一つであり、特に小児の感音難聴においては遺伝が大きく関与している。ここ10年間、感音難聴の遺伝的原因についての研究は大きく進歩し、現在では臨床の場で診断や治療に活用されている。遺伝的原因を正確に、かつ効率的に診断するために、感音難聴の遺伝子検査には複数の方法が使われている。遺伝子検査の結果は、原因の解明、聴覚の特徴や今後の経過の予測、難聴悪化の予防、難聴以外に合併する症状への対応、治療法の選択、遺伝カウンセリングに利用されている。難聴遺伝子の研究により、障害されている内耳の細胞と病的メカニズムを解明することは、感音難聴の新しい治療法の開発にもつながる。

両耳が感音難聴の子どもは、およそ千人に一人の割合で生まれる。その約70%は単一の難聴遺伝子による遺伝性難聴である。65歳以上の人では約10%が感音難聴により会話の妨げとなっていて、その多くは複数の遺伝子と老化や環境に関連しているが、一部は単一の難聴遺伝子が原因の場合もある。

### 難聴遺伝子

難聴以外には症状がない非症候群性難聴の遺伝子が最初に発見されたのは1993年である。それ以来、100以上の難聴遺伝子座が確定され、40以上の遺伝子が確認されてきた。これらの遺伝子はほとんど内耳で作用している。そのため、遺伝性難聴のほとんどが内耳障害によるものである。

非症候群性難聴の原因として多くの遺伝子が知られているが、先天性難聴者では、GJB2、GJB6、SLC26A4を含むいくつかの遺伝子が原因の患者が三分の一以上を占めている。GJB2の突然変異は、常染色体劣性難聴の患者のおよそ30%、つまり先天性難聴全体のおよそ15%の病因となっている。

難聴以外にも症状を伴う症候群性難聴は300種類以上知られている。症候群性難聴でも難聴は内耳障害が最も多いが、中耳と外耳の障害による難聴も多くある。先天性の症候群性難聴ではPendred症候群が最も頻度が高く、先天性難聴全体の約3%である。Pendred症候群は内耳奇形の一つである前庭水管拡張と甲状腺腫を伴うのが特徴であり、患者の大部分ではSLC26A4遺伝子に変異がある。この変異は、非症候群性難聴の原因となる場合もあり、難聴の4歳児の約7%で認められる。

ミトコンドリアDNAの変異が先天性難聴で発見されるのは稀だが、非症候群性難聴の患者における頻度は、年齢とともに上昇する。ミトコンドリアDNAのA1555GまたはA3243Gの変異は成人の感音難聴患者全体の約6%に認められ、どちらの変異も内耳障害を生じる。ミトコンドリアDNAのA1555G変異は進行性感音難聴を生じ、10歳前に発症した場合は高度感音難聴になり、10歳以後に発症した場合は軽度一中等度感音難聴になる。さらに、ミトコンドリアDNAのA3243G変異は症候群性難聴の原因ともなり、糖尿病、脳、筋肉などの障害を合併するMELASやMIDDという疾患を生じる。この感音難聴は進行性であり、多くは中等度難聴から高度難聴となる。

### 難聴遺伝子検査の方法

難聴遺伝子検査は当研究室を含む世界中の複数の研究室で行われており、その方法は各研究室によって違う。当研究室では以下の3段階で遺伝子検査を進めている。

1) まず遺伝子検査の適応となる患者かどうかを判断する。遺伝子以外には明らかな原因が不明な両耳の難聴が適応であるが、

片耳の難聴でも内耳、中耳、外耳に特定のタイプの異常がある場合には含まれる。

2) 次に、検査対象とする難聴遺伝子を判断する。症候群性難聴では、合併する臨床症状を基にした臨床診断によって調べるべき遺伝子を選択し、非症候群性難聴では、我々が作成した臨床的特徴に基づくアリゴリズム（問診、聴覚検査、内耳画像、電気生理学的検査、家族歴など）に沿って、調べるべき遺伝子を選択する。

3) 最後に選択した遺伝子の中から難聴の原因となる変異を探索する。ほとんどの場合、血液から取ったDNAを使い、候補となる遺伝子の配列を決定して判定する。

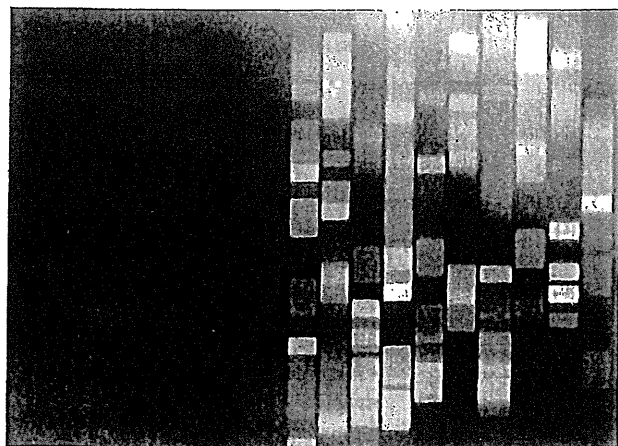
### 患者へのフィードバック

難聴遺伝子が数多く発見されたことは、感音難聴患者への耳科学的アプローチにも大きなインパクトを与えた。

第一に、難聴患者あるいは難聴児の親に感音難聴の原因を説明することが、多くのケースで可能になった。原因についてはっきりした説明がない場合、患者は他の病院に行き、説明を得ようとする。その結果、同じ検査をを繰り返し、治療の遅れにつながる場合も多い。しかし、遺伝子検査で早期に、はっきりと原因を説明できれば、患者も納得して診療に前向きに取り組みやすくなる。

第二に、原因となる遺伝子変異を確定すれば、まだ詳細な聴力検査ができない子どものオーディオグラムや聞こえの予後のような患者の聴覚の特徴を、医師が予測しやすくなる。これは、適切な臨床的フォローのプランの作成、補聴器装用のための聴力評価、患者の職業の選択などに役立つ情報源となる。

第三に、遺伝的に特定の薬品や活動で難聴が悪化しやすい患者に対して、それらを避けることで、難聴の悪化を予防することができる。たとえば、ミトコンドリアDNAのA1555G変異の患者では、例え少量投与でも感音難聴を誘発したり悪化させるアミノグリコシドの投与を避けなければならない。



同定された難聴遺伝子

常染色体優性遺伝の遺伝子座と遺伝子			
DFNA1	DIAPH1	DFNA11	MYO7A
DFNA2	Cx31/KCNQ4	DFNA13	COL11A2
DFNA3	Cx26/Cx30	DFNA15	POU4F3
DFNA4	MYH14	DFNA17	MYH9
DFNA5	DFNA5	DFNA20/26	ACTG1
DFNA6/14	WFS1	DFNA22	MYO6
DFNA8/12	TECTA	DFNA28	TFCP2L3
DFNA9	COCH	DFNA36	TMC1
DFNA10	EYA4	DFNA48	MYO1A
常染色体劣性遺伝の遺伝子座と遺伝子			
DFNB1	Cx26/Cx30	DFNB21	TECTA
DFNB2	MYO7A	DFNB22	OTOA
DFNB3	MYO15	DFNB23	PCDH15
DFNB4	SLC26A4	DFNB28	TRIOBP
DFNB6	TMIE	DFNB29	CLDN14
DFNB7/11	TMC1	DFNB30	MYO3A
DFNB8/10	TMPRSS3	DFNB31	WHRN
DFNB9	OTOF	DFNB36	ESPN
DFNB12	CDH23	DFNB37	MYO6
DFNB16	STRC	DFNB67	TMHS
DFNB18	USH1C		
X連鎖遺伝の遺伝子座と遺伝子		ミトコンドリアDNAの遺伝子	
DFN3	POU3F4	12S rRNA	
		tRNASer(UCN)	

人間の細胞には22対の常染色体と2本の性染色体がある。優性遺伝子は、1対の常染色体のうち1つに支えられるだけで表現されるが、劣性遺伝子は、1対の染色体の両方に支えられないと表現されない。

第四に、症候群性難聴の原因となる変異を知っておくことで、合併する症状を早期に発見することが可能になる。その例として、ミトコンドリアDNAのA3243G変異の患者における糖尿病、SLC26A4遺伝子変異の患者における甲状腺腫が挙げられる。これらの合併症を早期に発見すれば、糖尿病の網膜症のような障害の予防や、甲状腺機能不全の早期発見と治療が可能となる。

第五に、原因となる遺伝子変異を突き止めることで、感音難聴の病態を知ることができる。このことは、特に人工内耳の手術の際に重要だ。人工内耳手術の成功に不可欠なラセン神経節細胞が十分残っているかどうかを、遺伝子検査である程度推測できる。このため、人工内耳手術の正しい適応の決定に役立つ。このことは感音難聴評価のための詳しい聴力検査ができない新生児で特に有効だ。

原因となる遺伝子変異を知るとは、先天性難聴の比較的高頻度の高い原因である(5~10%) 聴神経障害を持つ患者の対応においても重要だ。

先天性聴神経障害では話し言葉の認知が困難なため、補

聴器を使っても言語の発達が難しい場合が多い。内毛細胞とラセン神経節細胞の障害はどちらも聴神経障害の難聴の特徴を示すが、従来の臨床検査ではこれら2つのタイプを判別できない。しかしラセン神経節細胞が正常であることが人工内耳手術の成功には不可欠なので、人工内耳の手術の適用を決める上で、感音難聴の病態を知ることは重要である。

最近の研究で、OTOF遺伝子変異では内毛細胞の機能不全の障害があるが、聴神経が正常であることが判明した。そして実際にOTOF遺伝子変異の難聴患者での人工内耳手術は成功している。OTOF遺伝子変異は、先天性聴神経障害の特徴を持つ難聴の主たる原因であることもわかってきた。このため聴神経障害の特徴を持つ難聴患者でOTOF遺伝子の検査をすることは、臨床的意義がとても高い。

第六に、原因となる遺伝子変異を知ること、希望者に対して、次に出産する子が難聴になることの可能性と確率の説明(遺伝カウンセリング)を、より適切に行うことができる。妊婦に対する出生前遺伝子診断は、感音難聴以外の症状を伴わない非症候群性難聴では、倫理的な見地からわが国を含めて実施しない国が多い。しかし、感音難聴以外に重い症状を合併する症候群性難聴では、出生前診断を行う場合がありうる。

今後の治療の展望

実際の難聴患者において、内耳において障害を受けた細胞とその病態を遺伝子検査で確定できることで、今後は感音難聴のタイプ別に新しい治療法を開発、導入、評価することが可能となる。このような新しい治療法の開発一つとして、我々の研究室では先天性難聴の一部や加齢による感音難聴、騒音性難聴、そしてメニエル病を含むさまざまなタイプの感音難聴を引き起こす原因である蝸牛線維細胞の障害をターゲットにした新しい治療法を、まだ動物実験レベルであるが確立できた。このように遺伝性難聴の治療の開発は、原因に基づいて特定の組織の分子や幹細胞をターゲットにした個別化されたものに発展している。そして、このように遺伝性難聴のために開発される新規治療方法は、遺伝性難聴以外にも、同じような病態の感音難聴に対しても有効性が期待できる。

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 松永道雄

原著 "Value of genetic testing in the otological approach for sensorineural hearing loss" by T. Matsunaga. Keio J Med 58 (4) : 216-222, December 2009.

## 両側前庭水管拡大症の確実例とボーダーライン例の *SLC26A4* 遺伝子変異および臨床所見の特徴

岡本康秀<sup>1)</sup>, 松永達雄<sup>2)</sup>, 泰地秀信<sup>3)</sup>, 守本倫子<sup>3)</sup>, 坂田英明<sup>4)</sup>, 安達のどか<sup>5)</sup>,  
貫野彩子<sup>1)</sup>, 山口聡子<sup>6)</sup>, 仲野敦子<sup>7)</sup>, 高木 明<sup>8)</sup>, 加我君孝<sup>2)</sup>, 小川 郁<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>稲城市立病院 耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>3)</sup>国立成育医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>4)</sup>目白大学クリニック

<sup>5)</sup>埼玉県立小児医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>6)</sup>横浜市立市民病院 耳鼻咽喉科

<sup>7)</sup>千葉県こども病院 耳鼻咽喉科

<sup>8)</sup>静岡県立総合病院 耳鼻咽喉科

<sup>9)</sup>慶應義塾大学病院 耳鼻咽喉科

要旨：前庭水管拡大症（EVA: enlargement of the vestibular aqueduct）は最も頻度の高い内耳奇形である。EVAが認められる疾患としては、先天性で発症し進行する難聴やめまいを呈し、ヨード有機化障害による甲状腺腫を伴うPendred症候群が知られている。またPendred症候群以外の症候群性難聴や非症候性難聴で認められる場合もある。Pendred症候群の原因としては*SLC26A4*遺伝子変異が報告されている。これまで画像検査による前庭水管拡大の程度とPendred症候群に関連する臨床的特徴についての関係はまだ確立されていない。今回我々は両側性難聴を、画像検査による前庭水管拡大の程度から確実例とボーダーライン例とに分類し、*SLC26A4*遺伝子変異を含むPendred症候群に関連する検査所見を比較検討した。拡大確実例群において遺伝子変異が89%で認められ、ボーダーライン例群では33%であった。Mondini奇形は確実例群で67%に認めたが、ボーダーライン例群では33%であった。めまい症状は確実例群で33%に認め、ボーダーライン例の17%であった。甲状腺腫は確実例群で22%に認め、ボーダーライン群で17%であった。甲状腺機能低下は確実例群の成人例で1例を認めるのみであった。サイログロブリン(TG)の上昇は、両群ともに検査症例中約50%に認め、その全例に*SLC26A4*遺伝子変異が認められた。以上の結果は前庭水管拡大の確実例群とボーダーライン群では、確実例群に遺伝子変異と強い相関を認め症例の病態の構成が異なることが予想されたが、臨床症状には明らかな有意な差は認められなかった。

—キーワード—

前庭水管拡大症, Pendred症候群, *SLC26A4*, 特発性難聴, 先天性難聴

はじめに

前庭水管拡大症 (EVA: enlargement of the vestibular aqueduct) は、常染色体劣性遺伝で非症候群性難聴の DFNB4 および Pendred 症候群で高い頻度で認められ<sup>1)</sup>、DFNB4 と Pendred 症候群の原因としては *SLC26A4* 遺伝子変異が報告されている<sup>2-4)</sup>。EVA の臨床的特徴的な症状としては、1. 先天性難聴、2. 変動する高音漸傾型感音難聴、3. 進行性難聴、4. 低音域の A-B gap、5. 回転性めまい、6. 甲状腺腫が知られている。前庭水管拡大における *SLC26A4* 遺伝子変異や臨床像との関係が報告されているが、未だ明らかになっていない部分も多い<sup>5-9)</sup>。そして前庭水管大の診断基準は様々で<sup>5,10-12)</sup> 前庭水管拡大の判断に苦慮する症例が存在する。Madden ら<sup>9)</sup> は前庭水管拡大の基準にボーダーラインという範囲をもうけることで聴力予後の検討を行い有意な臨床的な差があるという報告をしている。

そこで今回 CT 画像による前庭水管拡大を診断に苦慮する症例 (ボーダーライン症例) と拡大が確実な症例とに分けて、遺伝的背景や臨床像について比較検討した。その結果遺伝子変異の頻度、難聴の程度やめまいの頻度、甲状腺疾患の早期診断や早期発見など、遺伝子カウンセリングなどに有用な情報が得られたため報告する。

対 象

対象は両側進行性感音難聴 (特発性難聴) あるいは両側先天性難聴の症例で CT 検査において前庭水管の拡大を認め、本研究への参加に同意を得られた 15 例とした。前庭水管拡大の確実例は側頭骨 CT で前庭水管中間径 (内リンパ嚢と前庭の中間部径) が 1.5mm 以上とし、ボーダーライン例は 1mm 以上 1.4mm 以下とした。一側が 1.5mm 以上でも一側が 1mm 以上 1.4mm 以下の場合はボーダーライン例とした。それぞれの症例に対して病歴・臨床所見をカルテより得た。遺伝子解析には静脈血採血後 DNA を抽出し、*SLC26A4* 遺伝子の全エクソンおよびエクソン・イントロン境界領域のイントロン 10 塩基をシーケンス解析した。遺伝子解析は、独立行政法人東京医療センター・感覚器センターにおいて行われ、本研究参加施設の倫理委員会承認を受けて行われた。また統計学的有意差の解析にはフィッシャー直接確率試験 (Fisher exact probability) を用いた。

結 果

今回の検討における前庭水管拡大確実例とボーダーライン例の側頭骨ターゲット CT 画像の 1 例を図 1 a, b に提示する。検討症例は全 15 例で、両側前庭水管拡大確実例 9 例、ボーダーライン例 6 例であった。

両側前庭水管拡大確実例の各症例の *SLC26A4* 遺

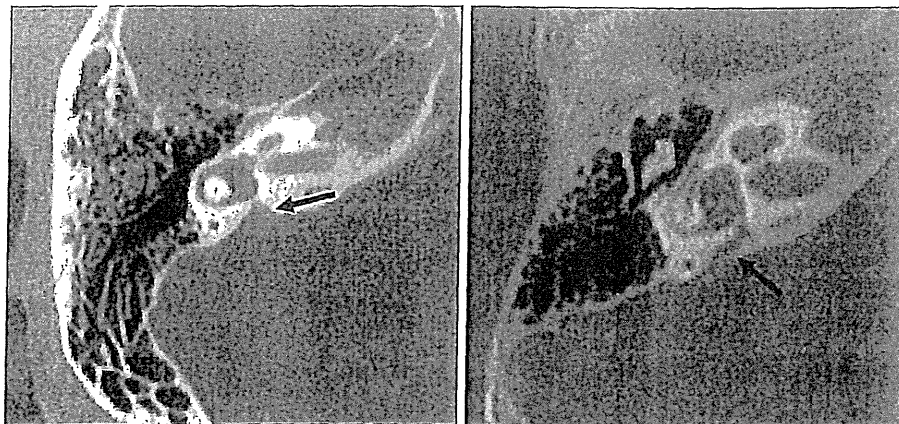


図 1 a

図 1 b

図 1 a 前庭水管拡大確実例。矢印は前庭水管を示す。  
 図 1 b 前庭水管ボーダーライン例。矢印は前庭水管を示す。

伝子解析結果と Pendred 症候群に関連する臨床所見を表1に示す。年齢は1歳から37歳で、20歳以上の成人症例は4例であった。性別は男性2例、女性7例であった。確実例9例中8例で先天性もしくは乳幼児期に難聴診断を受けており、遺伝子変異は9例中8例(89%)に2アレルで *SLC26A4* 遺伝子変異を認めた。2168A>Gを全アレルの34%に認め最多であった。純音聴力検査では中等度難聴から高度難聴を認めた。CORが実施された症例(症例8, 9)でも同様に中等度以上の難聴を認めた。前庭水管拡大に随伴する蝸牛奇形としては6症例(67%)に蝸牛低形成、特に頂回転と第二回転の癒合を認める Mondini 型の奇形を伴い、全例 *SLC26A4* 遺伝子変異を有していた。めまいの既往は、3例(33%)で認められた。症例2は成人以降に急性感音難聴発

作に伴う回転性めまいを認め、症例4は体動時の回転性めまいを認めた。症例5はめまいの詳細は不明であった。甲状腺に関しては、20歳以上の2例(症例2, 4)に甲状腺腫を認めた。症例4は20歳で巨大甲状腺腫に対して甲状腺全摘術を施行され、現在甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンの補充療法を行っている。その他の7症例では甲状腺腫は認めなかった。検査データの得られた5症例のうち甲状腺機能低下を認めた症例は1例(症例2)の成人症例のみであった。TGはデータの得られた3例中2例(67%)に上昇を認めいずれも成人症例であった。

両側前庭水管拡大ボーダーライン例の各症例を表2に示す。年齢は1歳から59歳で、性別は男性2例、女性4例であった。ボーダーライン例6例の全

表1 前庭水管拡大確実例の9例。未は未検査を示す。

症例	難聴診断	採血年齢	患側	性別	allele 1	allele 2	平均聴力(右/左 dB)	蝸牛奇形	めまい	甲状腺腫	甲状腺機能	TG
1	20歳	37歳	両	女	-	-	55/55	-	-	-	未	未
2	0歳	35歳	両	女	IVS5-1G>A	1229C>T	81/68	Mondini	22歳から回転性	+	低下	上昇
3	0歳	33歳	両	女	1652insT	2168A>G	95/95	Mondini	-	-	正常	上昇
4	3歳	32歳	両	女	IVS5-1G>A	2168A>G	95/55	Mondini	体動時	巨大(全摘)	(不明)	(不明)
5	0歳	13歳	両	女	1229C>T	2168A>G	110/110	Mondini	+	-	正常	未
6	0歳	12歳	両	女	1229C>T	2168A>G	115/95	Mondini	-	-	正常	未
7	0歳	7歳	両	男	2168A>G	2168A>G	スケールアウト	-	-	-	未	未
8	0歳	4歳	両	女	306A>G	IVS15+5G>A	65/65	Mondini	-	-	正常	正常
9	1歳	1歳	両	男	1115C>T	1226G>A	90	Mondini	-	-	未	未

表2 前庭水管拡大ボーダーライン例の6例。未は未検査を示す。

症例	難聴診断	採血年齢	患側	性別	allele 1	allele 2	平均聴力(右/左 dB)	蝸牛奇形	めまい	甲状腺腫	甲状腺機能	TG
1	0歳	59歳	両	女	-	-	スケールアウト/70	-	-	-	未	未
2	0歳	47歳	両	女	-	-	スケールアウト/60	-	疲労時	-	正常	未
3	3歳	25歳	両	女	-	-	95/95	-	-	あり(片葉切除既往)	正常	正常
4	3歳	13歳	両	男	1667A>G	1579A>C	80/80	未確	-	-	正常	上昇
5	2歳	2歳	両	女	1229C>T	IVS14+1G>A	50	Mondini	-	-	正常	上昇
6	0歳	1歳	両	男	-	-	75	Mondini	-	-	正常	正常



例が生後から乳児期に難聴診断をされていた。症例 1-4 は特発性難聴の診断で経過観察されていた。*SLC26A4* 遺伝子変異は 2 例 (34%) (症例 4, 5) で 2 アレルの変異を認めた。純音聴力検査では全例で中等度難聴から高度難聴を呈していた。随伴する蝸牛奇形としては 2 例 (34%) (症例 5, 6) で Mondini 奇形を認めた。前庭症状は、1 例 (17%) (症例 2) のみ疲労時のふらつきを訴えているが、難聴に伴う回転性めまいは伴っていなかった。甲状腺腫は 1 例 (17%) (症例 3) に認め、甲状腺腫に対して甲状腺片葉切除術を受けていた。甲状腺機能は検査症例全例で正常であったが、症例 3 の術前の結果は不明であった。また 2 アレルに *SLC26A4* 遺伝子変異を認めた 2 症例 (症例 4, 5) では TG 値の上昇が認められた。

## 考 察

前庭水管拡大の診断基準についてはさまざまな報告がされている。そのため CT 検査で前庭水管拡大症とするかの判断に苦慮する場合がある。Madden ら<sup>5)</sup> は前庭水管の幅と蝸牛・前庭症状との比較から、このような判断に苦慮する症例に対してボーダーラインを定義し臨床像を検討した。そこでは前庭水管中間部 1.0mm-1.4mm をボーダーライン、1.5mm 以上を確実例とした結果、ボーダーライン群にも前庭水管拡大確実例と同様の難聴進行例があると報告した。そこで今回我々は前庭水管拡大を確実例と、ボーダーライン例とに分類し、それぞれの遺伝的背景と臨床所見について検討した。

まず前庭水管拡大の程度と *SLC26A4* 遺伝子変異について検討した。Madden ら<sup>5)</sup> は *SLC26A4* 遺伝子の変異アレル数が多くなるほど両側前庭水管の中間径の平均は大きいことを報告し、前庭水管拡大の大きさと変異アレル数には明らかな相関関係があったと述べている。本検討では 1.5mm 以上の確実例では約 90% に 2 アレル変異を認めるが、中間径が 1.0mm から 1.4mm のボーダーライン例では 34% に 2 アレル変異を認め、前庭水管拡大と遺伝子変異に強い相関が見られた ( $P = 0.004$ )。今回の結果から確実例では、高頻度で遺伝子変異があると想定される。しかしボーダーライン例でも 2 アレル変異を持つ症例があることより、確実例と同様に遺伝的背

景をある程度念頭において診療を行う必要があると考えられる。

変異アレル数が多くなるほど最終聴力が悪化しやすいという報告<sup>13)</sup>もある。例えば Madden らの変異数と最終聴力の検討では、2 アレル変異は 80.6 dB, 1 アレル変異は 64.4 dB, 変異なしは 49.4 dB と変異数と最終聴力にも明らかな相関関係があると述べている。*SLC26A4* ノックアウトマウスによる動物実験<sup>14)</sup>では、内耳における Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>交換系の障害の他に、蝸牛外側壁の中間細胞障害による K リサイクルの障害による蝸牛内電位の低下が難聴を生じると報告がされている。我々の変異アレル数と聴力との検討では 2 アレル変異の聴力は中等度から高度難聴症例が中心で、変異なしでは中等度難聴で変異アレル数が多いほど高度になる傾向があると考えられる。

遺伝子変異の種類について見てみると、Suzuki らの報告<sup>14)</sup>では日本人では 2168A>G 変異が 39 症例中 28 症例 (71.8%) に認めているが、本確実例においては 15 症例中 5 症例 (33%) と少ない。今後日本人の変異の特徴についてさらなる検討が必要と考える。

前庭水管拡大に伴う内耳奇形としては Mondini 奇形が特徴的である。Azaiz による報告<sup>7)</sup>では前庭水管拡大に Mondini 奇形を合併する例は、前庭水管拡大で *SLC26A4* 変異が確認された症例中 50% の頻度であったとしている。今回の検討では確実例・ボーダーライン例併せて 2 アレル変異を持つ 10 症例中 7 症例 (70%) で Mondini 奇形を合併していたが、それぞれの群には有意差は見られなかった ( $P = 0.266$ )。Mondini 奇形は蝸牛形成後期の障害で発生するが、*SLC26A4* 遺伝子変異が前庭水管拡大に Mondini 奇形が合併するはっきりとした理由はまだ分かってない。

前庭水管拡大症では前庭障害によるめまい症状は合併しやすい。Suzuki ら<sup>14)</sup>は 0 歳から 76 歳の 39 症例で 70.6% にめまいを合併したと報告している。Azaiz らの報告<sup>7)</sup>ではめまい症状の合併の頻度は 50-70% 程度としているが、Madden ら<sup>5)</sup>は 6 ヶ月から 23 歳の 77 症例中 3 例 (4%) と非常に少ないとしており、報告により違いがある。めまい症状としては Meniere 病に似た回転性めまいが特徴で、聴力悪化

に伴ってめまい発作を発症すると報告<sup>15)</sup>がされている。頭部への衝撃などによる脳圧の変化によって内リンパ嚢から拡大した前庭水管を通り前庭や蝸牛へ高浸透圧性のリンパ液の流入によって引き起こされるとする説<sup>10)</sup>や、*SLC26A4* ノックアウトマウスによる動物実験での前庭の変性や奇形による前庭機能障害が生じるという報告<sup>16)</sup>がある。本検討でのめまい症状は確実例の症例2では感音難聴の急性増悪に伴う強い回転性めまいを反復して認め典型と考えられる。しかし症例全体で見ると確実例では33%でボーダーライン例では17%と少なく、それぞれの群で有意差は認められなかった ( $P=0.604$ )。また、一般には頭部外傷によるめまいの増悪や難聴発作を起こすことがいわれているが、本症例中には明らかな頭部外傷によるめまいや聴力悪化を認めた症例は認めなかった。今回のめまい発作の頻度が少ない理由として乳幼児期の症例が多く、詳細なめまいの聴取が出来ないことがめまいの既往の率を下げている可能性があり、今後成長と共に経過を詳細にかつ注意して見ていく必要があると考えられる。

Pendred 症候群を含めた前庭水管拡大症の遺伝子解析の報告がされるようになってきた。Choi ら<sup>9)</sup>は2アレル変異を持つものは Pendred 症候群を発症しやすく、1アレルのものは非症候群性を呈しやすいといった報告や、Madco ら<sup>17)</sup>は PDT (Parchlorate discharge test) を Pendred 症候群に対して行ったところ2アレル変異を認める症例に高率に PDT 陽性が認められたとしている。また、この前庭水管拡大に対して甲状腺エコーを行ったところ変異のない群に比べて2アレル変異をもつ群の方が幼小児期から甲状腺体積が大きいことを報告した。本検討では成人4症例(症例1-4)中2例(症例2, 4)で甲状腺腫を持つ症例を Pendred 症候群と診断したが、Pendred 症候群の甲状腺腫は一般には思春期以降に発症するとされており、今回検討した小児症例については今後発症してくる可能性がある。PDT は Pendred 症候群の診断に必要であるが、放射線被曝の問題や施行できる施設に限られる点で普及していない。今後は *SLC26A4* 遺伝子検査で代用可能な場合が増すと考えられる。加えて甲状腺体積測定も有用になる可能性があり今後試みていきたい。一方 Iwasaki らの報告<sup>18)</sup>では幼小児期の

TG 値上昇が Pendred 症候群を予測出来る可能性を指摘している。今回の検討でも成人症例は不明を含めると75%にTG値の上昇を認めた。TG値と *SLC26A4* 遺伝子検査、画像検査により Pendred 症候群の早期発見や早期対応が可能となることが示唆された。

## ま と め

近年前庭水管拡大と遺伝子変異との関係やその臨床的特徴がある程度分かってきた。我々の今回の検討では、前庭水管拡大確実例ではボーダーライン例に比較して *SLC26A4* 遺伝子が強く相関することが分かった。Mondini 奇形は伴う症例が多いが、それぞれの群での有意差は見られなかった。前庭症状は確実例とボーダーライン例とで発症に有意な差はみられなかった。甲状腺の検討でもそれぞれの群に有意な差は見られなかった。しかし甲状腺腫は2アレル変異をもつ成人症例には伴いやすいが、13歳以下の症例ではTGの上昇を示す例があり、特にこのような症例は今後の甲状腺機能低下や甲状腺腫に注意が必要であると考えられた。

これらの結果は今後の遺伝カウンセリングにおいて用いることで聴力予後、めまいの説明や、甲状腺疾患の早期診断と早期発見にも有用であるため、今後も引き続き症例を増やしてさらに検討を加えていきたい。

(第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会で口演した。)

## Mutations of *SLC26A4* are associated with the clinical features in patients with bilateral enlargement of the vestibular aqueduct

Yasuhide Okamoto<sup>1)</sup>, Tatsuo Matsunaga<sup>2)</sup>, Hide-nobu Taiji<sup>3)</sup>, Noriko Morimoto<sup>3)</sup>, Hideaki Sakata<sup>4)</sup>, Nodoka Adachi<sup>5)</sup>, Ayako Kanno<sup>1)</sup>, Satoko Ymaguchi<sup>6)</sup>, Atsuko Nakano<sup>7)</sup>, Akira Takagi<sup>8)</sup>, Kimitaka Kaga<sup>2)</sup>, Kaoru Ogawa<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Inagi Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Department of Otorhinolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Otorhinolaryngology, National Center for Children and Development

<sup>4)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Mejiro University Clinic

<sup>5)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Saitama childrens Medical Center

<sup>6)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

<sup>7)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Chiba Children's Hospital

<sup>8)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Shizuoka General Hospital

<sup>9)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Keio University Hospital

参考文献

Enlargement of the vestibular aqueduct (EVA) is an inner ear malformation associated with both non-syndromic and syndromic forms of sensorinural hearing loss and dizziness, including Pendred's syndrome. Mutation of *SLC26A4* has been found in many patients with EVA, although the mechanism by which this mutation gives rise to the malformation is still unclear. In this study, we subclassified fifteen patients with bilateral EVA into an 'enlarged' or 'borderline' group based on axial CT imaging, and examined the correlation of the *SLC26A4* genotype with the clinical features. Two mutant *SLC26A4* alleles were found in 89% of the 'enlarged' cases and 33% of the 'borderline' cases. Mondini's dysplasia was detected in 67% of the 'enlarged' cases and 33% of the 'borderline' cases. Episodes of dizziness occurred in 33% of the 'enlarged' cases and 17% of the 'borderline' cases, and goiter was present in 22% of the 'enlarged' cases and 17% of the 'borderline' cases. Serum thyroglobulin levels were elevated in 50% of patients with either mutant allele. Mutational analysis of *SLC26A4* may facilitate the diagnosis of Pendred's syndrome and non-syndromic recessive deafness in patients with EVA.

- 1) Smith SD, Harker LA: Singlegene influences on radiologically-detectable malformation of the inner ear. *J Commun Disord* **31**: 391-410, 1998
- 2) Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, et al: Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol* **53**: 268-273, 1998
- 3) Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al: Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* **17**: 411-22, 1997
- 4) Usami S, Abe S, Weston MD, et al: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* **104**: 188-92, 1999
- 5) Madden C, Halsted M, Benton C, et al: Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* **24**: 625-32, 2003
- 6) Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, et al: *SLC26A4*/PDS genotype phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet* **42**: 159-165, 2005
- 7) Azaiez H, Yang T, Prasad S, et al: Genotype-phenotype correlations for *SLC26A4*-related deafness. *Hum Genet* **122**: 451-457, 2007
- 8) Madden C, Halsted M, Meinzen-Derr J, et al: The influence of mutations in the *SLC26A4* gene on the temporal bone in a population with enlarged vestibular aqueduct. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **133**: 162-8, 2007
- 9) Choi Byung, Andrew K, Stewart, et al: Hypo-Functional *SLC26A4* Variants Associated with Nonsyndromic Hearing Loss and Enlargement of the Vestibular Aqueduct: Genotype-Phenotype Correlation or Coincidental Polymorphisms? *Human Mutation* **30**: 599-608. 2009
- 10) Levenson MJ, Parisier SC, Jacobs M, et al: The large aqueduct syndrome in children; A review of 12 case and the description of a new clinical

- cal entity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115**: 54-58, 1989
- 11) Okumura T, Takahashi H, Honjo I, et al: Sensorineural hearing loss in patients with large vestibular aqueduct. *Laryngoscope* **105**: 289-294, 1995
- 12) 松本真吏子, 星野知木, 木倉幹乃, 他: 側頭骨CTにおける前庭水管拡大の診断基準 ボーダーライン症例についての検討。 *Otology Japan* **15**: 633-638, 2005
- 13) Colvin IB, Beale T, Katherine Harrop-Griffiths, et al: Long-Term Follow-up of Hearing Loss in Children and Young Adults With Enlarged Vestibular Aqueducts: Relationship to radiologic findings and Pendred Syndrome diagnosis. *Laryngoscope* **116**: 2027-2036, 2006
- 14) Suzuki H, Oshima A, Usami S, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with SLC26A4 mutations. *Acta Oto-Laryngologica* **127**: 1292-1297, 2007
- 15) Stinckens C, Huygen PL, Joosten FB, et al: Fluctuant, progressive hearing loss associated with Menière like vertigo in three patients with the Pendred syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **61**: 207-15, 2001
- 16) Wangemann P, Nakaya K, Wu T, et al: Loss of cochlear HCO<sub>3</sub>-secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca<sup>2+</sup> reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* **292**: 1345-53, 2007
- 17) Madeo AC, Manichaikul A, Reynolds AC, et al: Evaluation of the Thyroid in Patients With Hearing Loss and Enlarged Vestibular Aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **135**: 670-676, 2009
- 18) Iwasaki S, Tsukamoto K, Usami S, et al: Association of SLC26A4 mutations with clinical features and thyroid function in deaf infants with enlarged vestibular aqueduct. *J Hum Genet* **51**: 805-810, 2006

(原稿受付 平成22.3.30)

---

別冊請求先: 〒206-0801

東京都稲城市大丸1171

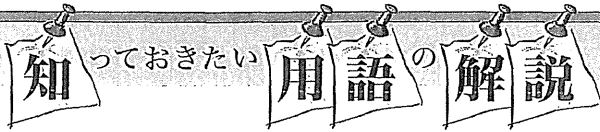
稲城市立病院 耳鼻咽喉科

岡本 康秀

**Reprint request:**

Yasuhide Okamoto

206-0801 Department of Otorhinolaryngology, Inagi Municipal Hospital, 1171 Omaru, Inagi-shi, Tokyo 206-0801, Japan



## 新生児聴覚スクリーニング

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  
か がきみたか たけこしひでき しんじょうゆ き こ うちやま つとむ  
加我君孝, 竹腰英樹, 新正由紀子, 内山 勉

### I. 背景

先天性難聴児は500～1,000人の出生に対し1人の割合で生まれる。これは世界共通である。先天性疾患の中で最も頻度が高い。いかにして産科入院中に電気生理学的、あるいは他覚的に難聴を発見するかを目的として技術が2つ開発された。1つはThorntonらによる自動ABR (Automated auditory brainstem response, AABR)で、もう1つは英国のKempが発見したOAE (Otoacoustic emission) 耳音響放射検査である<sup>1)</sup>。米国のItanoはAABRを用いて新生児聴覚スクリーニングに取り組み、精密聴力検査による真の難聴児について補聴器装用下の言語発達の追跡研究を行った<sup>2)</sup>。すなわち、生後6カ月前より難聴が発見され補聴下の教育をしたグループと、生後6カ月以降に難聴が発見され、補聴下の教育を受けたグループに分けた。両グループを3歳になった時点での言語力を評価したところ、難聴の軽重にかかわらず、6カ月前のグループの方が6カ月以後のグループに比し有意に高い言語力を獲得することを1998年に報告した。この報告は世界各国に強い影響を与えたが、わが国もその一つである。

### II. 目的

出来る限り新生児期の聴覚スクリーニングを全国に普及させ、難聴の疑い例を次のステップである難聴の精密聴力検査に進める。このようにして真の難聴児を早期発見し、生後6カ月以内に補聴を早期に行い、成人した時に一般社会で共存共生して生きていけるだけの聴覚と言語力を身につけて聴いて話せるようにする。

### III. スクリーニングの方法（産科・新生児科）

AABRとOAEの2つの方法が使用されている。いずれの検査機器も外国製品で300～400万円もする。

#### 1. AABR

35～40dBをスクリーニングのレベルに設定されている。ABRの波形そのものは出ない。結果だけがpassあるいはreferとして出る。したがって軽～中等度の難聴もreferとしてスクリーニングされる(図1)<sup>3)</sup>。

#### 2. 耳音響放射

聴覚検査用のOAEにはTOAE (Transient otoacoustic emission)とDPOAE (Distortion product otoacoustic emission)の2つがある。15～20 dB前後がスクリーニング

音の大きさ (デシベル: dB)	聴力レベル
~20dB 以内	正常聴力
20~50	軽度難聴
50~70	中等度難聴
70~90	高度難聴
90dB 以上	重度難聴

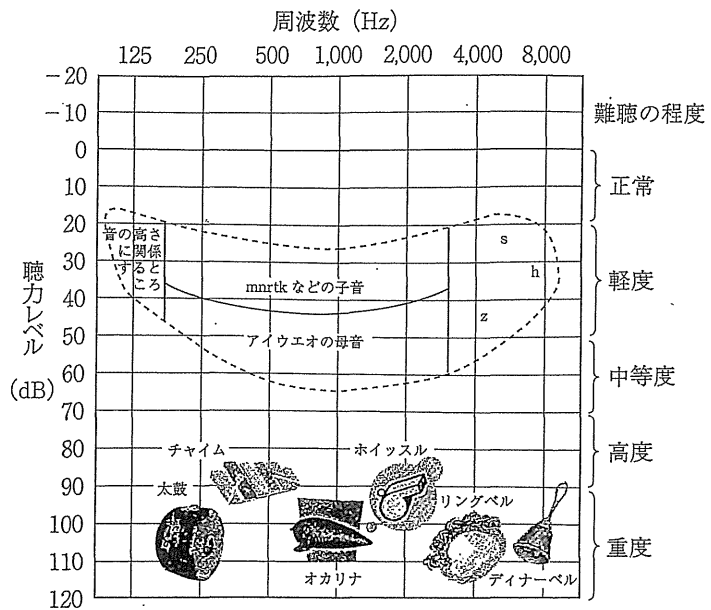


図1 難聴の重さの分類と新生児聴覚スクリーニングレベル (35~40dB)

レベルとなる。結果は反応あり、あるいは反応なしとして表現される。したがって中耳に滲出液があると反応は出現しない。

### 3. 注意すべき点

AABR と OAE の両検査とも、もし refer であっても軽・中等度難聴か高度難聴か重度難聴か全く区別ができない。

## IV. 精密聴力検査 (耳鼻咽喉科)

スクリーニングで refer とされた新生児は、生後1カ月前後で耳鼻咽喉科の外来で、① ABR, DPOAE, ②行動反応聴力検査, ③小児神経科的に立直り反射や原始反射の検査を行って総合的に診断する。

### 1. ABR

ABR は閾値だけでなく、強刺激時の ABR の波形も参考にする。ABR 強刺激で無反応であっても潜時 0~2 msec の間に、蝸牛マイクロフォン電位 (CM, Cochlear microphonics), 加重電位 (-SP, summing potential) の有無もチェックする。強刺激の波形が Wave I を含め波形全体の潜時が延長していると伝音難聴成分が含まれることが多

い。閾値が中等度の場合、Latency intensity curve を描き、伝音性か感音性か判断する。Wave I と Wave V の波間潜時が著しく延長している時には脳幹の未熟性あるいは脳幹障害を疑う。ABR が無反応であっても新生児期の蝸牛や脳幹の未成熟のために難聴がないこともあり、次に記載する行動反応聴力検査と比較して診断する。たとえ ABR が無反応でも残存聴力はほとんどの例で存在する<sup>4)</sup>。

### 2. 行動反応聴力検査 (Behavioral Audiometry)

防音室で行う検査で、スピーカーより各周波数ごとに音圧を変えて音刺激を与え、驚愕反射 (目を開ける, 目を閉じる), 定位反射 (ふりむき反射) などを見る。このほかにネオメーターやインファントオーディオメーターのように限られた周波数の音圧を変え反応を観察するものや、鈴や太鼓などを併用して音刺激に対する反応の有無をチェックする。小生は伝声管 (通称, ベートーベンの補聴器, ラッパ補聴器, トランペット型補聴器などと呼ばれる) を用いて新生児の反応を観察する (図2)。これは大いにすすめられる方



図2 伝声管を用いて名前を呼びかけ、新生児の聴覚反応を観察している外来の診察風景

法で、ほとんどの難聴児で何らかの反応を示す。母親も体動を感じて安心する。

### 3. 小児神経耳科的検査

小児の平衡機能検査のことで原始反射、迷路性立直り反射、姿勢反射をチェックする。先天性難聴児は約20%程度の頻度で前庭機能障害（三半規管、耳石器の障害）を合併する。そのために頸の据わりが遅かったり、抱くと首が後ろにそったりする。すなわち筋肉の緊張低下のために頭部が後屈することがある。成人では温度眼振検査が前庭機能検査の中心であるが、乳幼児では制御可能な回転椅子眼振検査で前庭眼反射の有無を調べる。泣いても電気眼振計に記録可能であるので便利である。

## V. 新生児聴覚スクリーニングの過去10年の成果

われわれは、新生児聴覚スクリーニングが始まる2000年より20年も前の1980年頃から小児の難聴の診断と療育に取り組んできた。2000年以降現在に至るまでと比較し、いかに新生児聴覚スクリーニングがこの領域の医療を変革したか、日本耳鼻咽喉科学会乳幼児医療委員会の調査を引用しながら以下にまとめ

る<sup>5)</sup>。

1) 新生児聴覚スクリーニングは全出生児の約60~70%が受けていると推定される。以前は保健所で問診があったのみであったため、スクリーニングとは言えない状況であった。

2) 認定された全国の耳鼻科の精密聴力検査施設163カ所がインターネット上で紹介されている。

3) 新生児聴覚スクリーニング後の精密聴力検査で真の重い難聴であると確定診断されるのは10~20%程度と少ない。軽~中等度の難聴が疑われるのが20~30%もある。

4) 1歳以内ではABRの難聴パターンから正常化する例が少なくない。例えばダウン症がその例である。正常児でも同様のことがある。

5) 真の難聴であることが判明した時に、病院の方からどの療育施設に紹介して、どのような教育を期待するか熟慮しなければならない。聴覚口話法のための教育か、手話併用聴覚口話法か、手話のみか、3つの選択がある。両親には事情がわからないため、いずれかを選択することになるが、よくわかるような説明が必要である。将来の学校の選択、成人になった時のおおよその未来像も話すことが望まれる。両親は「親権」によりいずれかを選ぶことを決断する。難聴児通園施設、公立の療育センター、ろう学校（特別支援学校）などへ紹介した後も病院でのフォローアップは必要で、療育施設やろう学校と協力して発達と成長を医学的に見守り支援を怠らない。

6) 1歳半から2歳にかけて補聴器の効果と言語発達に与える影響を観察し、効果に著しく限界のある時は人工内耳手術をすすめるようにする。脳の可塑性が豊富のうち実施したい。術後も長期のフォローアップをする。スクリーニングの導入は人工内耳手術を

低年齢化させるのに大きな貢献をした。

7) 新生児聴覚スクリーニングの導入によって、この領域の医療はスクリーニング、精密聴力検査、そして補聴器・人工内耳手術、その後の言語と教育にも医師が関与するというシームレスなシステムが形成され、これに参加する若手の耳科医の育成が課題となっている。

8) 発達障害や自閉の合併が後にわかることが目立つようになった。人工内耳手術の低年齢化により、発達障害児や自閉症児がこの中に含まれることがわかり、小児神経科医や臨床心理士との連携が必要となっている。

9) 耳鼻科外来に新生児が紹介されることは、かつては稀であった。そのため新生児を診察・診断する小児耳科医としての再教育の必要が生じている。

10) 小児科に新生児科があるように耳鼻科でも新生児外来が必要になっている。良い例として埼玉県立小児医療センターの耳鼻科や目白大学クリニックでは難聴ベビー外来を開いており、新生児聴覚スクリーニングが生んだ新たな動きである。

## VI. 新たな問題

1) 新生児聴覚スクリーニングを実施され

ていない都道府県の産科で出生した新生児の中に難聴児が含まれている。その場合、難聴に気がつく、あるいは発見されるまでに時間がかかる。かつてと同様に1歳後半や2歳になって初めて難聴が発見されることが東京でも少なくない。

2) 新生児聴覚スクリーニングで refer となっただけでただちに難聴があると伝える医療関係者がいるが、精密聴力検査で約60%は正常であり問題である。

3) 精密聴力検査で難聴が強く疑われた場合でも、真の難聴の場合と1歳になるまでに正常化する例もありフォローアップによる検査が必要である。

4) 発達障害が難聴に合併する例があり、その療育方法と対策が必要になっている。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Yoshinaga-Itano C, Sedney AL et al : Language of Early-and later-identified children with hearing loss. Pediatrics 102 : 1161~1171, 1998
- 3) 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
- 4) 加我君孝：ABR ハンドブック。金原出版，1998
- 5) 日耳鼻乳幼児医療委員会報告。日耳鼻 113 : 502~517, 2010

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆



## 聴覚はどのように発達するのか？



内山 勉\*

Tsutomu UCHIYAMA

◎ Key Words ◎発達, 聴覚, 乳幼児, 反応閾値◎

## ◎回答◎

- ①在胎 23 週以降の胎児は聴覚機能が完成するとともに、子宮内で母体内の音（心臓の拍動、母親の声など）や生活環境で生じるさまざまな音や人の声を聴いている。母体の身体組織を通過する途中で、これらの音声のうち 1000 Hz 以上の高音域は減衰するため、胎児の内耳に到達する音域は 250～1000 Hz の範囲に限られる。
- ②生後 6 カ月以降の乳児では、熟練した検査者ならばスピーカ法による乳幼児聴力検査を繰り返すことで信頼できる反応閾値を得ることができる。
- ③出生後、乳児は生活の中でさまざまな音や声を聴くと同時に、音源を見る（視覚）、触る（皮膚感覚）、においをかぐ（臭覚）などの感覚が結びつくことで音や声の意味を理解できるようになる。
- ④乳児は母親や周囲の人が話す言語（母語）を構成する言語音に発達初期より敏感であり、生後 6 カ月ごろから母語の言語音を他の音から区別し始め、生後 9 カ月ごろより母語の言語音を聴き取ることが可能となる。すなわち乳児は聴覚機能を活用して言語（母語）を習得する。

## ◎解説◎

## 1. 胎児と聴覚

胎児の視覚は母体内が暗闇であることから機能していないが、聴覚については母体内であっても音刺激は伝わるため、内耳が完成する在胎 23～24 週から胎児の聴覚は機能し始める。在胎 23～24 週の胎児は子宮内で羊水を通して母体の心臓の拍動、腸や血管からの音、母親の声を聴き、さらに母体外のさまざまな音や人の声を母体の組織を通過した音として聴いている。とくに母体外からの音声は母体の組織や羊水を通過する中で、1000 Hz 以上の高音部は減衰するため、胎児は低音部（250～1000 Hz）を聴いていると考えられている。この胎児期での音を聴いた経験は出生後も記憶されており、心臓の拍動や環境音や声の低音部を聴かせると新生児が泣きやむ、体動が減ることが生後しばらくの間（1 カ月程度）は観察できる<sup>1～4)</sup>。

## 2. 乳幼児の反応閾値の変化

新生児は 3000 Hz を中心に 2000～4000 Hz の音

への反応に敏感なことが知られており、騒音の中でも母親の声を知覚できる生来的な聴覚機能と考えられている。この月齢では首が座っていないことから、音への反応（反応閾値）は「体動が止まる、目を開ける、またたきする」など行動上の動きの変化で判断する。この月齢での反応閾値（音への反応行動が確認される音圧レベル）については、スピーカ法（ワーブルトーン 1000 Hz）で 75 dB が目安である。ただし、生後 2 カ月では音刺激への反応がはっきりしない場合もあり、行動上からの聴覚閾値（反応閾値）の判定は困難な場合も少なくない。生後 3、4 カ月以降は首が座り、体を安定して保持できるようになるとともに、音への反応は明らかになってくる<sup>1,4)</sup>。

スピーカ法による乳幼児聴力検査（ワーブルトーン 1000 Hz）では、4 カ月以降は 12 カ月までは 50～40 dBHL を標準値として健常な反応閾値を設定できる。1 歳以降の健常な幼児の反応閾値は年齢とともに変化しており、1 歳は 30 dBHL、

2歳で20 dBHL, 3歳で15 dBHL (スピーカ法での測定上限) に到達する。2歳以降はヘッドホン装用による標準気導純音聴力検査が可能となる。なお、乳幼児は周波数により反応閾値が異なり、1000 Hz 以上の高音域の音に敏感であり、5, 6歳ではほぼ成人と同様の聴力閾値を得ることができる。しかし、6歳以上の児童であっても低音域(500 Hz 以下)の音には成人に比べ鈍感であり、10歳で低音域の検査結果が成人と同じ聴力閾値レベルなるといわれている。聴力検査結果に見られる乳児での月齢変化および幼児の年齢変化は、小さな音に注意を向ける程度が乳児期には月単位で、幼児には年単位で向上するために生じると考えられる<sup>1,4,5)</sup>。

この乳幼児の時期では、乳幼児の体調、聴力検査場面での緊張や慣れの程度、聴覚反応の個人差などさまざまな要因で反応閾値は変化するため、検査者は被検児の聴性行動を詳細に観察する必要があり、確実な検査結果を得るためには聴力検査を複数回繰り返す必要がある。また乳幼児の聴力検査では成人のような厳密な判定基準を設定できないため、乳幼児の聴力検査を行う施設ごとに健常乳幼児での聴力検査データをもとに、乳児での月齢別、および幼児での年齢別での正常な反応閾値範囲を作成することが望まれる<sup>4,5)</sup>。

### 3. 環境音・言語音・楽音の知覚

音の周波数の相違、持続と消失、強弱など音の特性・変化への知覚は乳児期初期からある程度できることが実験で確かめられている。これらの聴覚機能を背景に、乳児は環境音の判別(日常的な音「自動車の音」と新奇な音「ガラスが割れる音」)、複雑な言語音の判別(子音/r/と/l/の判別、母親の声・父親の声・見知らぬ人の声の判別)、さらに音楽への聴覚的注意を向けることが可能となる<sup>1~3)</sup>。

音楽リズムの変化を新生児は知覚しているといわれており、生後6カ月になると乳児はリズムの相違をはっきりと判別している。そして生後9カ月にはリズムとともに体を動かすようになる。リズムの知覚は、歌や楽器演奏の習得には欠かせない基本的な認知機能である<sup>2,3)</sup>。

世界のどこでも“子守唄”があり、母親が子守

表 健常児の乳幼児聴力検査での反応閾値(HL)の月齢別・年齢別標準値(スピーカ法:ワーブルトーン使用, 1000 kHz)

乳児期		幼児期	
新生児期	75 dB	1歳(12~23カ月)	30 dB
3~4カ月	60 dB	2歳(24~35カ月)	20 dB
4~7カ月	50 dB	3歳(36~43カ月)	15 dB
7~9カ月	45 dB		
9~12カ月	40 dB		

とくに乳児期の場合、数値はあくまで反応閾値の標準値であって、同一の被検児であっても体調・気分により検査ごとに反応閾値は変化し、さらに被検児間の差(個人差)が大きいことから、健常児の反応閾値範囲は上記の標準値±10 dB程度を想定する必要がある。また検査者の技量(熟練者・未熟練者)により検査結果に差がでることに留意する必要がある。このため各施設の聴力検査室ごとに健常乳幼児の反応閾値範囲を設定することが望ましい。

唄を歌うことで乳児は泣きやみ、寝始める効果がある。この子守唄にはゆっくりした速さで繰り返しが多く、リズムや音程の変化が少ないという共通した特徴がある。この子守唄には400~500 Hz範囲でのラ音やソ音が多く出現するが、この音域は乳児の泣き声の音域、および子宮内で胎児が聴いている音域と一致している<sup>2)</sup>。

乳児が音楽をどのように聴いているかは明らかでないが、細かい音程の違いや速さではなく、乳児は全体の音の印象で音楽を聴いており、日常的に聴く音楽に敏感になるといわれている。このため幼児ではよく聴く音楽には敏感であるが、なじみのない音楽には鈍感になる傾向がある。このことから、乳幼児期から身近で歌や楽器の演奏を聴くことが音楽に親しむ上で重要なことと思われる<sup>2,3)</sup>。

### 4. まとめ

聴覚とは単に音を聴くだけでなく、さまざまな音の集まりから意味ある部分を拾い出し、環境音・言語音・楽音として意味付ける高次の認知機能であり、乳幼児期から人にとって生活に欠かすことのできない機能である。最近の研究では胎児期から聴覚が機能し始め、乳児期は視覚よりも聴覚優位で行動していることが明らかになっている<sup>2)</sup>。このように乳幼児の健やかな発達には健全

な聴覚機能が不可欠であることを考慮すれば、難聴児の乳児期での発見と早期療育の重要性は明らかである。今後小児医療・保健の分野で乳幼児の聴覚発達についての関心が高まることを期待したい。

## 文 献

1) Werner LA, Marean C : Human Auditory Develop-

ment. Brown & Benchmark, Madison, 1996.

2) 呉 東進：赤ちゃんは何を聞いているの？，北大路書房，京都，2009。

3) 梅本堯夫：子どもと音楽，東京大学出版会，東京，1999。

4) Northern JL, Downs MP : Hearing in Children. 5th, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.

5) 内山 勉，伊集院亮子，天道文子，他：1～3歳児を対象とする幼児聴力検査の正常聴力閾値について，Audiology Japan 42 : 674-681, 1999.

---

\* 富士見台聴こえとことばの教室 [〒177-0034 東京都練馬区富士見台 2-34-4]

\* \* \*

## 言語はどのように発達するのか？



内山 勉\*

Tsutomu UCHIYAMA

◎ Key Words ◎ 発達, 言語, 乳幼児, 聴覚機能◎

## ◎ 回 答 ◎

- ①乳児は毎日の生活の中で親たちが話す言語（母語）を聴きながら、さまざまな体験（見る、触る、動く、食べる、大人と関わる……）を積み重ねる中で音声言語を習得する。
- ②新生児であっても人の音声に敏感であり、生後6カ月の乳児はさまざまな言語の発話の最小単位である音素（母音と子音）を判別できる。しかし、生後9カ月以降の乳児は母語の音素のみ判別して聴覚的注意を向けるようになり、母語の韻律に似た無意味発話（喃語）を発声する。
- ③生後9カ月から、乳児はことばを聴いて理解できるようになり、生後12カ月には意味のある単語を発話するようになる。そして、1歳6カ月を過ぎると急激に発話する語彙量が増え、1歳10カ月より2つの単語からなる二語文を発話するようになる。
- ④2歳以降、幼児は常に言語と関連付けて考えるようになる。3歳0カ月の語彙数は1000語程度であり、三語文をつなげた重文（～そして～）で表現するようになる。
- ⑤4歳以降、同年齢児とは会話（言語によるコミュニケーション）をしながら遊ぶようになり、同年齢児と会話する中で相手が自分とは異なる考えや気持ちを持っていることを知り、また自分の考え・気持ちを相手に伝えることを意識的に行うようになる（心の理論：他者には自分と異なる考え・感情があることを意識すること）。
- ⑥5歳以降は会話を通じて集団行動を行い、会話の中でさまざまな修飾表現（形容詞、副詞の使い方）を覚え、表現も複雑となり（理由の表現：～なので、逆接表現：～けども～）、大人の話す長い物語やことば遊びを楽しめるようになる。また文字に興味を持ち始め、絵本のかな文字を読み、続いて自分でかな文字を書き始める。
- ⑦幼児期が終わる6歳までに生活の中で習得した音声言語（語彙：6000語程度、助詞を正確に使用した構文、正確な日本語の構音での発話）を背景に、小学校に就学した児童は読書や教科学習を通じて読み書き能力（literacy：リテラシー）を向上させ、また言語的コミュニケーション（同級生たちとの会話）を活発化する。とくに読書や教科学習は児童の日常生活では経験できない広い視野の形成、目に見えない社会的ルールの理解（社会性：相手への配慮、社会的判断）、さらに抽象的思考力（論理的な思考、科学的な思考）、豊かな感性・情緒（文学的・芸術的な感性）を高めるために不可欠である。12歳ごろからは児童は向上した言語能力を基礎に物事を理論的・抽象的に考えることができるようになり、青年期へと移行していく。

## ● 解 説 ●

## 1. 0～2歳までの言語発達

乳児は6カ月くらいまでには言語音の最小単位である音素を判別できるといわれている。6カ月

を過ぎると生活環境の中で話される言語（母語：日本では日本語）の音素のみに敏感になっていく。この過程は効率よく母語を習得するための機能と考えられている。そして乳児は個々の音素の判別