

前に対応することが可能となった。難聴の遺伝学的検査は、難聴以外の疾患の早期発見と治療につなげるという点においても有効であると考えられる。

D. 結論

網羅的解析により同定されたm. 3243A>G症例を対象に、難聴遺伝子変異による多彩な臨床症状を示した。

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

1. 本田圭司、野口佳裕、加藤智史、奥野秀次、喜多村 健：耳小骨奇形を合併し診断に苦慮したミトコンドリアDNA3243変異例。第22回日本耳科学会、名古屋、2012年10月。
2. 野口佳裕、本田圭司、加藤智史、奥野秀次、喜多村 健：遺伝子診断が有用と考えられた耳小骨奇形による混合難聴合併のミトコンドリア3243変異。第57回日本人類遺伝学会、東京、2012年10月。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

インベーターSNP解析法による難聴の遺伝子解析と臨床応用

分担研究者 熊川孝三¹⁾、阿部聡子¹⁾、

1) 虎の門病院 聴覚センター、

2) あべ耳鼻咽喉科アレルギー科、

研究要旨

日本人に高頻度に同定されている難聴遺伝子に対応するインベーターパネルを作成し、インベーターSNP解析法を用いて、網羅的、効果的にスクリーニングすることにより、難聴の正確な診断が可能となるか否かを検討した。これまでに小児難聴例を中心に118例の解析を行った。その結果として、*GJB2* 変異ホモ8例、*GJB2* 複合ヘテロ19例 *GJB2* ヘテロ10例 *SLC26A4* ホモ2例 *SLC26A4* 複合ヘテロ6例 *SLC26A4* ヘテロ4例、ミトコンドリア1555A>G 2例、同 3243A>G 6例、同8269 A>G 1例の計58例について難聴を引き起こす変異が検出された。変異検出症例数は121例中58例で、検出率は49.2%であった。これは、従来想定されていた遺伝子変異による難聴よりも高頻度であった。これによって、難聴の正確な診断とそれに対応した予後の推測、合併症の予測、適切な治療戦略の選択、および適切なカウンセリングを行うことが可能となった。

A. 研究目的

疫学調査によれば出生1000人に一人の割合で高度難聴児が生まれてくるとされている。現在、多くの自治体で新生児聴覚スクリーニングが始まり多くの難聴児が早期に発見されるようになってきているが、これまでの研究の結果、先天性難聴の少なくとも40%は遺伝子の関与によるものとされている。

遺伝子変異が関与する難聴の特徴として、症候（難聴）は一つであるが、関与する遺伝子として、これまでに100種類もの変異が報告されている。したがって、ダイレクトシーケンス法でこれらを検索するには時間と経費が必要で、効率も悪いという問題

点があった。

そこで、日本人に高頻度に同定されている難聴遺伝子に対応するインベーターパネルを作成し、インベーターSNP解析法を用いて、網羅的、効果的にスクリーニングすることにより、診断率の向上が可能となるか否かを検討した。

また、先進医療期間中はBMLでの二重チェックを行い、当院解析結果との二重チェックを行った。

B. 研究方法

図1の測定フローにしたがって、患者の血液からDNAを抽出し、既知の難聴遺伝子変異として高頻度であることが分かっている

10遺伝子47変異を用いたInvader matrixを使って解析した。採血は難聴患者に耳鼻科外来で採血し、連結可能匿名化を行い、PCシステム上には解析結果を残していない。

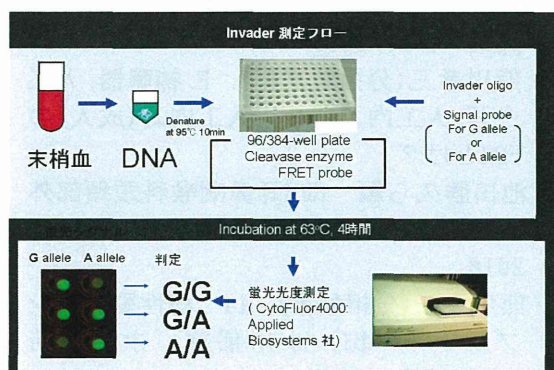


図1. インベダー法の測定フロー

C. 対象

検査同意を得た先天性難聴と考えられる患者、患児（代諾者による署名）

発端者ならびに血縁ある難聴者である。

2009.3～2012年4月までの先進医療による期間に90例、これが保険収載された後の2012年5月より2013年2月までに28例、合計118例について検索した。

D. 結果

表1に示したように、常染色体劣性遺伝形式をとるGJB2変異とALC26A4変異（Pendred症候群を起こす）では、GJB2変異ホモ8例、GJB2複合ヘテロ19例、GJB2ヘテロ10例、SLC26A4ホモ2例、SLC26A4複合ヘテロ6例、SLC26A4ヘテロ4例について変異が認められた。

またミトコンドリア1555A>G 2例、同

3243A>G 6例、同8269 A>G 1例の計61例について難聴を引き起こす変異が検出された。

変異検出症例数は118例中58例であり、検出率は49.2%であった。これは、従来よりも高頻度であった。

先進医療期間中はBMLでの二重チェックを行ったが、結果の不一致は認められなかった。

表1. 難聴遺伝子変異の分析結果

GJB2	homo	8例
GJB2	複合hetero	19
GJB2	hetero	10
SLC26A4	homo	2
SLC26A4	複合hetero	6
SLC26A4	hetero	4
Mit 1555A>G		2
Mit 3243A>G		6
Mit 8296A>G		1
変異あり		58/118(49.2%)

考察

Invader法では従来のPCR-RFLP法に比べて、ゲノムDNAから直接に一塩基多型(SNPs)の解析が可能である。ホモジニアスな反応系で、操作が極めて簡便、臨床検査に堪え得る高い精度と高処理能力の両立が可能であるという利点がある。日本人に特徴的なあるいは頻度の多い遺伝子変異47遺伝子を、Invader解析パネルを用いて網羅的、効果的にスクリーニングすることにより、変異検出率は向上した。これにより、難聴の原因診断とそれに対応した予後の推測、合併症の予測、適切な治療戦略の選択とカウンセリングを行うことが可能となった。

特に先天性小児難聴患児に高度難聴を生じる遺伝子変異が見つかった場合、両親がわが子への人工内耳埋め込み手術を、より早期に積極的に受け入れる決断をするのに役立った。

結論

Invader法で従来の報告よりも高い頻度の遺伝子変異を検出することができた。本方法は、院内での臨床検査に堪えうる高い精度と処理能力の両者を有する検査法である。

2. これにより、難聴の原因診断とそれに対応した予後の推測、合併症の予測、適切な治療戦略の選択とカウンセリングを行うことが可能となった。

3. 特に先天性小児難聴患児に高度難聴を生じる遺伝子変異が見つかった場合、両親がわが子への人工内耳埋め込み手術を、より早期に積極的に受け入れる決断をするのに役立った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 著書

- ・熊川孝三(分担執筆) 今日の小児治療指針(大関武彦ら総編集)第15版 感音難聴(人工内耳、補聴器) pp823~824、2012年2月
- ・熊川孝三(分担執筆) 5-1 遺伝カウンセリング 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン(試案)(宇佐美真一編) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班総括研究報告書

pp29-32. 2012年4月

- ・熊川孝三(分担執筆): 言語聴覚士テキスト第2版 X 聴覚障害学 3 人工内耳 廣瀬肇 監修 小松崎篤ら編 医師薬出版株式会社 pp. 324~331, 2011.
- ・熊川孝三(分担執筆): 14 聴性脳幹インプラント(ABI) 小川郁編 永井書店 pp370-373, 2010.
- ・熊川孝三(分担執筆): E. 補聴器, 人工中耳, 人工内耳 3. 人工内耳(成人)のEBMとは? 池田勝久ら編 EBM耳鼻咽喉科頭頸部外科の治療 中外医学社 pp176-178, 2010.
- ・熊川孝三(分担執筆): 14 聴性脳幹インプラント(ABI) 小川郁編 永井書店 pp370-373, 2010.
- ・熊川孝三: 内耳手術—人工内耳によるコミュニケーション: 1) 成人の人工内耳の適応と術前準備 高齢者難聴のケア 財団法人長寿科学振興財団発行 pp81-87, 2009.

2. 原著論文・総説

- ・岩崎 聡、吉村豪兼、武市紀人、佐藤宏昭、石川浩太郎、加我君孝、熊川孝三、古屋信彦、池園哲郎、中西 啓、内藤 泰、福島邦博、東野哲也、君付 隆、西尾信哉、工 穰、宇佐美真一: Usher症候群の臨床的タイプ分類の問題点と課題 日本耳鼻咽喉科学会会報 115: 894-901, 2012.
- ・加藤央、熊川孝三、鈴木久美子、武田英彦: 耳下腺腺房細胞癌—血清アミラーゼがマーカーとなった1例—耳鼻臨床 105:510-511, 2012.
- ・熊川孝三、武田英彦: 高音急墜型難聴フィルタを介した日本語と英語文の聴取成績の比較。—EAS型人工内耳の適応基準への提言—耳鼻臨床 補132:13-19, 2012.
- ・熊川孝三: アブミ骨手術—難易度が高い症例に対する手術— 頭頸部外科 22:127-132, 2012.
- ・熊川孝三: 公募シンポジウム I 耳科

教育—若手の育て方(I)」耳科手術における基本手技の教育—共有化を目指して Otol JPN 22:115-119, 2012.

- 熊川孝三: 一側性耳硬化症は手術するののか? JOHNS 26:1045-1049, 2010.
- 熊川孝三: アブミ骨手術における器具と手技の工夫 JOHNS 26:1211-1215, 2010.
- 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、中富浩文、臼井雅昭、関要次郎、内藤泰: 聴性脳幹インプラント JOHNS 26:833-837, 2010.
- 熊川孝三: 内耳奇形の聴覚検査所見. JOHNS 25:49-54, 2009.
- 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛: 聴性脳幹インプラントに必要な聴覚検査. JOHNS 24:807-812, 2008.
- 熊川孝三: 乳幼児の人工内耳の適応と手術. JOHNS 24:1428-1434, 2008.

3. 学会報告

- 三澤建、加藤央、武田英彦、熊川孝三: 人工内耳埋め込み術を施行した蝸牛型耳硬化症およびvan der Hoeve症候群12例の長期成績 第22回日本耳科学会 2012年10月4, 5, 6日 名古屋
- 熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦: 新生児聴覚スクリーニング検査での偽陽性を減らすための試行制度の検討。第57回日本聴覚医学会 2012年10月11, 12日 京都
- 射場恵、熊谷文愛、加藤央、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三: 片側外耳道閉鎖例と片側高度感音難聴例における埋め込み型骨導補聴器 (BAHA) の装用効果。第57回日本聴覚医学会 2012年10月11, 12日 京都
- 加藤央、武田英彦、熊川孝三: 神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較。第22回日本耳科学会 奨励賞受賞者講演 2012年10月4, 5, 6日 名古屋
- 岩佐陽一郎¹⁾、吉村豪兼¹⁾、宇佐美真一¹⁾、熊川孝三²⁾: 日本人高度感音難聴者におけるOTOF遺伝子変異の検討。1)信州大学耳鼻咽喉科、2)虎の門病院耳鼻咽喉科 第113回日本耳鼻咽喉科学会 2012年5月9~12日 新潟市

• 熊川孝三、武田英彦、鈴木久美子、加藤央、今井直子、真岩智道、三澤建: 鼓室型先天性真珠腫の耳内法アプローチ。第113回日本耳鼻咽喉科学会 2012年5月9~12日 新潟

• 今井直子¹⁾、熊川孝三¹⁾、安達のどか²⁾、浅沼聡²⁾、坂田英明³⁾、山岨達也⁴⁾、宇佐美真一⁵⁾ 1) 虎の門病院耳鼻咽喉科 2) 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科、3) 目白大学保健医療学部言語聴覚学科、4) 東京大学医学部耳鼻咽喉科、5) 信州大学医学部耳鼻咽喉科

難聴の進行を認めた*GJB2*遺伝子変異の4例。第7回小児耳鼻咽喉科学会 2012年6月21, 22日 岡山

1) Kozo KUMAKAWA, Hidehiko Takeda 1, Megumi Iba, Fumiai Kumagai, Masataka Ohta, Makoto Tateno: Linguistic issues in candidacy criteria of electric acoustic stimulation method 第4回Consensus in audiology implants June 16-21, 2010 Parma, Italy

2) Kozo Kumakawa, Hidemi Miyazaki, Chiaki Sakamoto, Takuji Koike: Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation: An analysis using computational structures technology 第4回Consensus in audiology implants June 16-21, 2010 Parma, Italy

3) Inaoka T¹, Nakagawa T¹, Shintaku H², Kawano S², Wada H³, Hamanishi S⁴, Yasuhiko T⁵, Kumakawa K⁶, Naito Y⁷, Ito J¹. : Development of Bionic Sensory Epithelium.

6th International symposium on Meniere's disease and Inner ear disorders November 14 (Sun) - 17 (Wed), 2010 Kyoto International Conference Center

4) Takeda H, Kumakawa K, Tanaka Y, Ashino S, Koyama Y

Pre-operative Electrophysiological evaluation in young cochlear implant

- candidates with cochlear nerve lesions.
12th Symposium on Cochlear Implants in Children 2009.6.17-20 Seattle, USA
- 5) Takatoshi Inaoka, Takayuki Nakagawa, Hirofumi Shintaku, Satoyuki Kawano, Shinpei Sato, Hitoshi Wada, Shinji Hamanishi, Yasuhiko Tabata, Kozo Kumakawa, Yasushi Naito, Juichi Ito
A New Concept for Hair Cell Regeneration: Implantation of An Artificial Sensory Epithelium
33rd Association for Reserch in Otolaryngology Midwinter Meeting 2,6-10, 2009 Anaheim USA
- 6) 眞岩智道 三澤建 河村さやか 加藤 央 藤野睦子 武田英彦 熊川孝三
難聴を伴った骨パジェット病の一例
第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台
- 7) 宇佐美真一¹⁾、熊川孝三²⁾、東野哲也³⁾、福島邦博⁴⁾
1) 信州大学耳鼻咽喉科、2) 虎の門病院耳鼻咽喉科、3) 宮崎大学耳鼻咽喉科、4) 岡山大学耳鼻咽喉科先進医療(先天性難聴の遺伝子診断)の現況
第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台
- 8) 熊川 孝三¹⁾、福田 諭²⁾、小林 俊光³⁾、喜多村 健⁴⁾、東野 哲也⁵⁾、宇佐美 真一⁶⁾、土井 勝美⁷⁾、西崎 和則⁸⁾、暁 清文⁹⁾、岩崎 聡¹⁰⁾
- 9) 本邦における埋め込み型骨導補聴器 (Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA) 治験
—皮膚反応評価, 有害事象, 不具合, 中止・脱落のまとめ—
第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台
- 10) 福島 邦博¹⁾、假谷 伸¹⁾、長安吏江¹⁾、福田 諭²⁾、小林 俊光³⁾、喜多村 健⁴⁾、熊川 孝三⁵⁾、宇佐美 真一⁶⁾、岩崎 聡⁷⁾、土井 勝美⁸⁾、暁 清文⁹⁾、東野 哲也¹⁰⁾、西崎 和則¹⁾
本邦における埋め込み型骨導補聴器 (Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA)
- 外耳道閉鎖症例のまとめ—
第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台
- 11) 大多和 優里、武田 英彦、加藤 央、熊川 孝三
人工内耳術後顔面神経刺激をきたし、反対側に再埋め込み術を施行した2症例
第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
- 12) 加藤 央、大多和優里、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三
神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較
第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
- 13) 内藤武彦、宇佐美真一、熊川孝三
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する実態調査と臨床象
第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
- 14) 稲岡孝敏、中川隆之、坂本達則、平海晴一、熊川孝三、内藤 泰、和田 仁、伊藤壽一
新コンセプトに基づき設計された聴覚デバイスとその可能性
第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
- 15) 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、小池卓二：
残存聴力の保存を目指す人工内耳電極埋め込み術: ヒト蝸牛モデルを用いた基板振動シミュレーション。第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良
- 16) 射場恵、熊谷文愛、加藤央、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三：
同時マスクングを利用した音声処理方式MP300を用いて聴取能を評価した人工内耳一症例。第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良
- 17) 吉田有子、田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦、浅野公子
田中の言語発達障害児検査法(改訂版)でみた小学校に在籍する人工内耳装用児のコミュニケーション能力について。

- 第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良
- 18) 小山由美、田中美郷、芦野聡子、吉田有子、針谷しげ子、熊川孝三、浅野公子
難聴の程度を異にする双生児の早期療育支援経験。第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良
- 19) 大多和優里、三澤建、加藤央、真岩智道、鈴木久美子、藤野睦子、武田英彦、熊川孝三
蝸牛の「第3の窓」により難聴を呈した稀な2症例
平成22年度耳鼻咽喉科夏期症例検討会 2010年7月17日 東京大学山上会館
- 20) 大多和優里 眞岩智道 加藤央 鈴木久美子 武田英彦 熊川孝三
診断が困難であった舌根部・中咽頭潰瘍の一例。平成22年度耳鼻咽喉科冬季症例検討会 2010年12月18日 東京大学山上会館
- 21) 熊川孝三、眞岩智道、鈴木久美子、藤野睦子、武田英彦、阿部聡子、熊川孝三、中富浩文、内藤泰、関要次郎、小松崎篤
当院における聴性脳幹インプラント装用者の術後成績について
第110回日本耳鼻咽喉科学会 2009年5月14日～16日 東京
- 22) 藤野睦子、眞岩智道、鈴木久美子、中西重夫、武田英彦、阿部聡子、熊川孝三（虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター）、宇佐美真一（信州大学耳鼻咽喉科）
当科における難聴遺伝学的検査の現況
第110回日本耳鼻咽喉科学会 2009年5月14～16日 東京
- 23) 伊藤壽一、稲岡孝俊、中川隆之、坂本達則、平海晴一、内藤泰、熊川孝三、和田仁：
人工感上皮（人工蝸牛）の開発—HIBIKIプロジェクト。
第110回日本耳鼻咽喉科学会 2009年5月14日～16日 東京
- 24) 阿部聡子¹⁾²⁾、熊川孝三²⁾、西尾信哉³⁾、宇佐美真一³⁾：
新規ミトコンドリア遺伝子変異が同定された難聴家系の一例
- 第19回日本耳科学会 2009年10月8～10日 東京
- 25) 熊川孝三、加藤 央、河村さやか、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、太田昌孝、館野誠：
高音急墜型フィルタを介した日本語と英語文の聴取成績の比較—ハイブリッド型人工内耳の適応基準を考える— 第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京
- 26) 熊谷文愛、射場恵、河村さやか、加藤央、武田英彦、熊川孝三：
聴性脳幹インプラント装用者の長期経過。
第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京
- 27) 射場恵、熊谷文愛、武田英彦、熊川孝三：
埋め込み型骨導補聴器（BAHA）と従来型補聴器との装用効果を比較しえた1例。
第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京
- 28) 岩崎 聡¹⁾、喜多村 健²⁾、福田 諭³⁾、小林俊光⁴⁾、熊川 孝三⁵⁾、宇佐美 真一⁶⁾、土井 勝美⁷⁾、西崎 和則⁸⁾、暁 清文⁹⁾、東野 哲也¹⁰⁾
本邦における埋め込み型骨導補聴器（Bone-Anchored Hearing Aid:BAHA）治療—補聴器との比較について—
第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京
- 29) 工 穰¹⁾、宇佐美 真一¹⁾、岩崎 聡²⁾、喜多村 健³⁾、福田 諭⁴⁾、小林 俊光⁵⁾、熊川 孝三⁶⁾、土井 勝美⁷⁾、西崎 和則⁸⁾、暁 清文⁹⁾、東野 哲也¹⁰⁾
本邦における埋め込み型骨導補聴器（Bone-Anchored Hearing Aid:BAHA）治療—片側聾への評価について—
第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京
- 30) 田中美郷、芦野聡子、小山由美、吉田有子、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、浅野公子
我々の臨床で指導を受けた学齢期にある人工内耳装用児の実態。
その1 人工内耳及び補聴器の活用状

況と学業の実態

第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

- 31) 吉田有子、田中美郷、芦野聡子、小山由美、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、浅野公子

我々の臨床で指導を受けた学齢期にある人工内耳装用児の実態。

その2 日常及び学校生活に於けるコミュニケーションの実態

第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

- 32) 小山由美、田中美郷、芦野聡子、吉田有子、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、浅野公子

我々の臨床で指導を受けた学齢期にある人工内耳装用児の実態。

その3 手指コミュニケーションから聴覚口話への移行

第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

- 33) 芦野聡子、田中美郷、小山由美、吉田有子、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、浅野公子

我々の臨床で指導を受けた学齢期にある人工内耳装用児の実態。

その4 知能検査からみた言語発達

第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

- 34) 熊川孝三、阿部聡子、真岩智道、鈴木久美子、藤野睦子、武藤奈緒子、武田英彦：当科における難聴遺伝外来の現況。

第183回日本耳鼻咽喉科学界東京都地方部会講演会 2009年3月7日東京明治製菓ビル大ホール

4. 講演・シンポジウム・パネル

・熊川孝三：アブミ骨手術 第74回耳鼻咽喉科臨床学会 2012年7月5日

・熊川孝三：突発性難聴に対する鼓室内薬物注入は第一選択治療になりうるか？

2 その臨床 ランドマイズドスタディによる評価

第4回東京耳鼻咽喉科手術手技研究会 平成24年9月13日 東京

・三澤建、熊川孝三、武田英彦：蝸牛型耳

硬化症に対する治療戦略。第22回日本耳科学会 2012年10月4, 5, 6日 名古屋

・Kozo Kumakawa: Baha in Japan: Now and the Future. Thirty Years of Sound Evening Symposium 2013.1.26 Tokyo American Club

・熊川孝三：人工聴覚治療技術の進歩 第34回東京電機大学ME講座 2010年11月24日 東京電気大学

・熊川孝三：補聴器に関する最近の研究 高音急墜・漸傾型難聴の補聴

日本耳鼻咽喉科学界東京都地方部会講演会

2010年7月10日 東京明治製菓ビル大ホール

・熊川孝三：聴性定常反応ASSRの原理と臨床。第42回関東神経生理検査技術講習会 2010年6月27日 東京女子医科大学第一臨床講堂

・熊川孝三、古庄知己：遺伝性難聴症例に対する遺伝カウンセリングの実践ロールプレイ 第2回難聴遺伝子の研究会 2010年7月3日 東京虎の門病院講堂

・Kozo kumakawa: ① Surgery and Speech performance of auditory brainstem implant. ② Linguistic issues in candidacy criteria of hybrid cochlear implant

Forum on current otology and auditory implant at Gaungzhou (広州) 2009年 9月21日 中国 広州

・熊川孝三：特別講演1 病院と療育機関とのチームアプローチの重要性

第183回日本耳鼻咽喉科学界東京都地方部会講演会 2009年3月7日 東京明治製菓ビル大ホール

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

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究

分担研究課題：遺伝性難聴の遺伝カウンセリングに関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨

信州大学医学部附属病院では、平成19年4月より、耳鼻科難聴グループに遺伝子診療部が協力する形で、耳鼻科遺伝性難聴外来を行っている。月2～3回、プライバシーが守られる人工内耳室において、宇佐美（臨床遺伝専門医・指導医）、難聴外来担当医、古庄（小児科医、臨床遺伝専門医・指導医）が、1ケースあたり約1時間をかけて、対応している。主に、遺伝子検査（インベータ法による既報告変異スクリーニングを中心に）結果が出た患者・家族に対して、①難聴の経過、状態、その理解や受け止め方を聴取する（宇佐美）。②遺伝子検査結果の説明、病態の理解、治療方針の整理を行う（宇佐美）。③DNA、遺伝子に関する一般的な事項から患者・家族固有の遺伝的状态と現実的な対応法の整理まで、「遺伝」に関する詳しい説明をする（古庄）、という流れである。外来開設以来6年間で、173家系185患者に対し、遺伝カウンセリングを行った。インベータ法によるスクリーニングにより遺伝子変異が検出されたのは53家系64人であった（スクリーニングの検出率は31%）。候補遺伝子スクリーニングにより変異が検出されたのは5家系5人であった。遺伝子変異は検出されなかったが、症候群性が疑われるケースは8家系8人であった。難聴診療・研究に精通した耳鼻科専門医と症候群の診療・研究に精通した非耳鼻科臨床遺伝専門医が連携を取り合い、協力して対応する本外来の診療体制は有意義であると考えられる。

A. 研究目的

遺伝医療の目標は、①遺伝性・先天性疾患を持つ人々が、最新の情報を十分提供された上で、自身の身体的特徴を受け止め、必要な医療的（診断、治療、リハビリテーション）・社会的支援（教育、福祉）を受けることにより、できる限り健康的に生活すること、②本人やその家族が、疾患に関する遺伝的リスクを理解し、将来設計や妊娠・出産などの家族計画について自律的な選択ができること、である。遺伝カウンセ

リングは、遺伝医療を実践するための診療的基盤であり、以下のように定義される。

「遺伝カウンセリングとは、臨床遺伝専門医を中心に認定遺伝カウンセラー、担当医、看護・心理職種が協力して、自身または家族の遺伝に関する問題を抱えるクライアントを対象に、臨床情報の収集に基づき正確な診断と発症・再発リスク評価を行い、わかりやすく遺伝に関する状況の整理と疾患に関する情報提供を行うこと、同時にクラ

イベントが遺伝に関連した様々な負担にその人らしく向き合い、現実的な意思決定(家族性腫瘍の遺伝学的検査やそれに基づく治療・予防のように医学的有用性が認識されているものもあれば、出生前診断や神経難病の発症前診断のように本人・家族の心理社会的有用性に基づいて検討されるものもある)を行っていけるよう継続的な心理社会的支援を行うこと、を含んだ診療行為である。」(古庄・福島, 2009)

信州大学医学部附属病院では、平成19年4月より、耳鼻科難聴グループに遺伝子診療部が協力する形で、耳鼻科遺伝性難聴外来を行っている。月2〜3回、プライバシーが守られる人工内耳室において、宇佐美(臨床遺伝専門医・指導医)、難聴外来担当医、古庄(小児科医、臨床遺伝専門医・指導医)が、1ケースあたり約1時間をかけて、対応している。主に、遺伝子検査(インベータ法による既報告変異スクリーニングを中心に)結果が出た患者・家族に対して、①難聴の経過、状態、その理解や受け止め方を聴取する(宇佐美)。②遺伝子検査結果の説明、病態の理解、治療方針の整理を行う(宇佐美)。③DNA、遺伝子に関する一般的な事項から患者・家族固有の遺伝的状态と現実的な対応法の整理まで、「遺伝」に関する詳しい説明をする(古庄)、という流れである。平成24年度からは、インベータ法による既報告変異スクリーニングおよび結果説明の際の遺伝カウンセリングが保険収載されたので、再診料金に加えて、遺伝カウンセリ

ング加算をとって診療している。

本分担研究では、これまで同外来で対応したケースの概要を明らかにする。

B. 研究方法

平成25年2月末日までに、173家系185患者に対し、遺伝カウンセリングを行った。これらのケースの概要を診療録より調査した。

C. 研究結果

15歳未満の小児が100人、15歳以上が85人であった。

インベータ法によるスクリーニングにより遺伝子変異が検出されたのは53家系64人であった(スクリーニングの検出率は31%)。その内訳は、*GJB2*変異が22家系26人で最多、次いでミトコンドリア3243変異が16家系17人、*SLC26A4*変異が8家系9人、ミトコンドリア1555変異が5家系11人、ミトコンドリア8296変異が2家系2人であった。

候補遺伝子スクリーニングにより変異が検出されたのは5家系5人であった。内訳は、Auditory neuropathy (*OTOF*遺伝子)、*TECTA*遺伝子、CHARGE症候群(*CHD7*遺伝子)、Usher症候群(*MYO7A*遺伝子)、Jervell and Lange-Nielsen症候群(*KCNQ1*遺伝子)、いずれも1家系1人であった。

104家系105人において、インベータ法によるスクリーニングは陰性であった。このなかに、劣性遺伝難聴の遺伝子変異をヘテロ接合体で有するケースがあった。*GJB2*遺伝子のヘテロ接合性変異は5家系5人におい

て、*SLC26A4*遺伝子のヘテロ接合性変異は1家系1人において、検出された。

遺伝子変異は検出されなかったが、症候群性が疑われるケースは8家系8人であった。内訳は、特定しえない症候群4家系4人、耳硬化症2家系2人、Alström症候群1家系1人、Oculoauriculovertebral spectrum 1家系1人であった。

先天性サイトメガロウイルス感染症が2人において証明された。

D. 考察

当院では、本邦最大規模の遺伝性難聴の遺伝カウンセリングを行っている。多数かつ多彩なケースを適切にマネジメントし、質の高い情報提供、心理的支援を行っているのは、以下のような背景を有しているからと考えられる。

- ①新生児聴覚スクリーニングに始まり、早期の専門医療機関受診、補聴器装用、そして必要者には人工内耳挿入術という先天難聴児への治療・支援が耳鼻科の中核的診療として行われていること。
- ②インベクタ法による遺伝子変異スクリーニングシステムの開発、候補遺伝子変異スクリーニングによる解析、さらに、次世代シーケンスを用いた網羅的解析と、原因検索・病態解明のための基礎的研究体制が充実している。
- ③遺伝子診療部が、小児期から成人期に至るまであらゆる症候群の臨床的診断、健康管理に精通していること。

遺伝子変異が検出されれば、難聴の経過の予測ができ、最適な治療方針を提示できるという利点があると同時に、遺伝形式を含めた家族計画上の留意点を情報提供することができる。

遺伝子変異が検出されなくても、遺伝形式が推測される（常染色体優性遺伝など）場合には、at risk 者に対する積極的な聴覚検診を促すことができる。

遺伝子変異が検出されなくても、症候群性であることが示せれば、他の合併症の早期発見、早期治療を提案することができる。

遺伝子変異が検出されず、非症候群性であり、かつ、孤発のケースにおいても、その時点での難聴の状態をふまえて最善の治療方針を提案することができると同時に、経験的再発率（両親健聴で1人先天性高度難聴なら次子の再発率は1/10）を伝え、新生児聴覚スクリーニングおよび早期発見早期治療の有用性を確認することができる。

時には、子どもの難聴に対して、親が大きい心理的負荷（罪悪感）持ってしまうケースに遭遇することもある。そのような際には、思いをまずはしっかり傾聴すること、そして、例えば*GJB2*遺伝子変異による難聴であれば両親が偶然保因者同士であったというだれの責任でもない運命によって発症したことを丁寧に解説することなどによって、数年～数十年にわたる親の心理的負荷から解放することに貢献できる場合もある。

遺伝性難聴の遺伝カウンセリングは、先天性障害という側面への心理的配慮、遺伝

的背景に関する正確な解釈と心理的配慮、人工内耳を含めた適切な治療手段の選択、という多様な要素を持ち、これらの内容が医学の進歩に伴い変化していくことから、難聴診療・研究に精通した耳鼻科専門医と症候群の診療・研究に精通した非耳鼻科臨床遺伝専門医が連携を取り合い、協力して対応する診療体制は有意義であると考えられる。

E. 結論

当院遺伝性難聴外来における6年間の遺伝カウンセリング状況の概要を示した。難聴診療・研究に精通した耳鼻科専門医と症候群の診療・研究に精通した非耳鼻科臨床遺伝専門医が連携を取り合い、協力して対応する本外来の診療体制は有意義であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T. Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. In: Current Genetics in Dermatology (Oiso N, Kawada A, eds), InTech.

Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers-Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. In: Progress in heritable soft tissue disease, Springer (in press).

Tsurusaki Y[#], *Kosho T[#] (# denotes equal

contribution), Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saito H, Miyake N, *Matsumoto N (*: co-correspondence). Exome sequencing identifies an *OFDI* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. Clin Genet 83(2): 135-144, 2012.

Kondo E, Nishimura T, Kosho T (corresponding author), Inaba Y, Mitsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K. Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. Am J Med Genet A. 2012 Apr;158A(4):772-8

Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, Kosho T (corresponding author), Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature. Am J Med Genet Part A 158(4): 861-868, 2012.

古庄知己. きこえと遺伝子2(宇佐美真一編), 金原出版, 2012.

古庄知己. 結合組織疾患-Marfan症候群と Ehlers-Danlos症候群. 内分泌・糖尿病・代謝内科 34(3): 210-220, 2012.

古庄知己. デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. 信州医学雑誌 59(5): 305-319, 2011.

古庄知己. Marfan症候群, Ehlers-Danlos症候群. 小児内科増刊号・小児疾患の診断治療基準第4版(編集:『小児内科』『小児外科』編集委員会), 東京医学社(東京) 44: 850-853, 2012.

古庄知己. エーラスダンロス症候群. 別冊日本臨床・新領域別症候群シリーズ

No. 20・先天異常症候群第2版（下），日本臨牀社，721-726，2012.

2. 学会発表

古庄知己、清水健司、岡本伸彦、三宅紀子、大橋博文、松本直通、福嶋義光. D4ST1欠損に基づくEhlers-Danlos症候群の診断基準および健康管理指針の構築. 第35回日本小児遺伝学会（平成24年4月19日 於 久留米大学筑水会館、久留米）.

古庄知己、福嶋義光、三宅紀子、松本直通、水本修二、菅原一幸、坂翔太、野村義宏、岳鳳鳴、佐々木克典、中山淳、岡田尚巳、武田伸一. デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1の欠損による新型Ehlers-Danlos症候群の発見、疾患概念の確立、遺伝子治療の開発. 第110回信州整形外科懇談会（平成24年8月18日 於 信州大学医学部附属病院）.

岳 鳳鳴、古庄 知己、滝澤 佐季子、吉江 進、増田 章子、森崎 美圭、横山 忠幸、友常 大八郎、佐々木 克典. Patient-specific iPS cell-derived neurons of DD-EDS syndrome. 第12回日本再生医療学会総会（平成24年3月21～23日 於 パシフィコ横浜）.

Kosho T, Mizumoto S, Kobayashi M, Fujita Y, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. Pathophysiological features of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome (DD-EDS). American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, Nov 6-10, 2012.

招待講演「デルマタン硫酸4-O-硫酸基転移酵素（D4ST-1）欠損による新型エーラスダンロス症候群の発見および疾患概念の確立～根治療法の開発をめざして～」古庄知己 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 所内セミナー（平成24年4月20日 於 研究所3号館セミナールーム、小平）.

招待講演「整形外科疾患は遺伝性・先天性疾患の宝庫～代表的疾患から古庄型EDS

まで～」古庄知己 信州大学医学部整形外科教室・整形外科セミナー（平成24年9月3日 於 信州大学医学部附属病院）.

招待講演「デルマタン硫酸4-O-硫酸基転移酵素（D4ST-1）欠損による新型エーラスダンロス症候群の発見および疾患概念の確立」古庄知己 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・市民公開シンポジウム（平成24年6月9日～10日 於 信州大学医学部附属病院、松本）

招待講演「EDSの臨床～基本的なこと、新しいこと～」古庄知己 2012年度JEFA総会（2012/6/30、於 横浜市浦舟地域ケアプラザ）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

岩手医大における過去11年間の中耳奇形手術例

研究分担者 佐藤 宏昭 (岩手医科大耳鼻咽喉科)

共同研究者 小林由美子 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

当研究班で予定されている新たな中耳奇形分類法の確立に向けた多施設共同研究への参加にあたり、過去11年間の当施設における調査対象者について調査した。中耳奇形の手術例は36例38耳あり、船坂分類ではI-S離断が24例と最も多く、M-I固着は4例、I-S離断+M-I固着2例、アブミ骨固着2例、アブミ固着+I-S離断2例、アブミ固着+I-M固着1例、MI complexのみが1例であった。Teunissen & Cremers分類ではclass 1、2、3、4はそれぞれ2例、2例、31例、3例でclass3が82%と最も多く認められた。遺伝性が疑われる家族内発症の1家系(姉妹に2例3耳)、B0症候群がそれぞれ1例認められた。他に、染色体異常を有する例が1例(22q11.2症候群)認められた。

A. 研究目的

当研究班で予定されている新たな中耳奇形分類法確立に向けた多施設共同研究への参加にあたり、当施設における過去11年間の中耳奇形手術例36例38耳について、従来の分類(船坂分類、Teunissen & Cremers分類)による頻度を調べた。

B. 研究方法

平成14年1月～平成25年1月の過去11年間に当科で手術を行った中耳奇形例、36例38耳を対象とした。手術記録に基づき、船坂分類およびTeunissen & Cremers分類の頻度を調査し、Teunissen & Cremers分類を一部変更したPark分類の頻度についても調査した。

C. 研究結果

36例のうち一側性は30例、両側性は6例で、合併奇形の内訳は内耳奇形が1例、小耳症が3例、先天性外耳道閉鎖症が7例(3例は外耳道真珠腫を合併)であった。

船坂分類の内訳はI-S離断が24例と最も多く、次いでM-I固着4例、I-S離断+M-I固着2例、S固着2例、S固着+I-S離断2例、S固着+I-M固着1例、で、Teunissen & Cremers分類はclass 1、2、3、4はそれぞれ2例、2例、29例、3例であった(表1、表2)。Teunissen & Cremers分類による術後成績はClass4が0%と不良で、他のClassは50～60%であった。Park分類ではType1が15例、Type2が16例と両方で全体の82%を占めた。Park分類による術後成績は、Type4、Type5は0%と不良で、他のTypeは67%～100%と良好であった。

表 1. 船坂分類 (1979)

1	M-I固着	4 例
2	I-S離断	24 例
3	アブミ骨固着	4 例
4	M-I固着+I-S離断	2 例
5	I-S離断+アブミ骨固着	2 例
6	I-M固着+アブミ骨固着	1 例
7	MI complexのみ	1 例

表 2. Teunissen & Cremers 分類(1993)

	主奇形	症例数	成績 (ABG<10dB)
Class1	アブミ骨固着	2	50%
Class2	アブミ固着+他の耳小骨奇形	2	50%
Class3	耳小骨奇形+アブミ骨底板可動性あり	31	58%
Class4	卵形窓、正円窓の無形性や高度形成異常	3	0%

遺伝性が疑われる例は家族内発症の1家系（姉妹に2例3耳：I-S離断）、B0症候群の疑われる先天性耳瘻孔+I-S離断が1例認められた。他に、染色体異常を有する例がI-S離断+S固着例に1例（22q11.2症候群）認められた。

D. 考察

船坂分類は外耳、耳介の奇形を伴わない中耳奇形を対象とした分類である。三種類の簡便なタイプ分類で使いやすいが、分類が複数のタイプにまたがる有重複例が、38耳中5耳（13%）に認められた。さらに、先天性外耳道閉鎖症でツチ・キヌタ骨癒合のみを認めた1例ではこの分類で分類できないこともわかった。また、本分類では前庭窓閉鎖症例もアブミ骨固着に分類されている1)。今回はこれに従い、2例の前庭窓閉鎖症をアブミ骨固着に含めたが、過去の報告2、

3)、今回の検討結果のいずれにおいても前庭窓閉鎖例の術後成績はアブミ骨固着例に比べ著しく不良なため、両者は区別して扱うべきと考えられた。

今回の検討においても、Teunissen & Cremers分類、Park分類はいずれも術後聴力成績とよく関連していた。Park分類は耳介、外耳奇形を伴わない中耳奇形を対象としているため、Type1の成績を良好としているが、今回の結果では67%と不良であった。これは、Type1の15例に先天性外耳道閉鎖症例が6例含まれていたためと考えられる。実際に6例を除く10例では全例がABG≤10dBで100%であった。

E. 結論

乳当科における過去11年間の中耳奇形手術例36例38耳において、船坂分類、Teunissen & Cremers分類の内訳を調査した。

表 3. Park & Choung 分類 (2009)

	主奇形	症例数	成績 (ABG<20dB)
Type1	I-M固着 or I-S離断	15	67%
Type2	耳小骨奇形+アブミ骨底板可動性あり	16	94%
Type3	アブミ骨固着	3	100%
Type4	アブミ固着+他の耳小骨奇形	1	0%
Type5	卵形窓、正円窓の無形性や高度形成異常	3	0%

船坂分類では該当しない例があり、2つのタイプにまたがる重複例も少なくないことがわかった。Teunissen & Cremers分類、およびこれを一部変更したPark分類はいずれも術後成績と概ね相関することが確認できた。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- 1) 船坂宗太郎、牛島達次郎、矢野 純：先天性キヌタ・アブミ関節離断症（仮称）－発生学的ならびに臨床的考察による新名称の提唱－. 日耳鼻 82:476-482、1979
- 2) Teunissen EB, Cremers CWRJ: Classification of congenital middle ear anomalies report on 144 ears. Ann Otol Rhinol Laryngol 102:606-612, 1993
- 3) Park K, Choung Y-H: Isolated congenital ossicular anomalies. Acta Otolaryngol 129:419-422, 2009

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

VRAによる両側小耳症や外耳道閉鎖症などの 聴覚障害乳幼児の骨導聴力測定に関する研究

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

研究要旨

乳幼児期の両側小耳症や外耳道閉鎖症などの伝音難聴の診断は、骨導ABR、骨導ASSRなどあるが困難なことが多い。しかし、乳幼児期における伝音難聴、感音難聴の鑑別はその後の聴覚補償や治療の観点からもきわめて重要である。

米国ASHAによる0～5歳児の聴覚診断ガイドライン（2004）では¹⁾、気導聴力に異常がみられた場合には骨導聴力推定を推奨している。同ガイドラインは、誘発検査などの他覚的検査所見と行動観察的検査の2面からみたクロスチェック方式による聴覚診断の必要性を述べている。月齢5ヵ月以降の行動観察的検査に関しては、気導聴力測定法としてVRA (visual reinforcement audiometry) がインサートイヤホンとともに推奨手順として含まれており、さらには同手順により骨導測定を推定する必要性についても記載されている。

今回、聴覚障害乳幼児における気骨導差の有無を把握することを目的に、条件詮索反応を用いる行動観察的な乳幼児聴力検査法によって気導・骨導聴力測定を試みたので報告する。VRAによる骨導聴力測定により聴覚障害乳幼児の骨導聴力を一定レベルまで測定できることが示されたことから、今後は乳幼児における気骨導差の把握、治療や補聴器特性処方に關するさらなる検討が必要と思われる。

A. 研究目的

米国ASHAによる0～5歳児の聴覚診断ガイドライン（2004）では¹⁾、気導聴力に異常がみられた場合には骨導聴力推定を推奨している。同ガイドラインは、誘発検査などの他覚的検査所見と行動観察的検査の2面からみたクロスチェック方式による聴覚診断の必要性を述べている。月齢5ヵ月以降の行動観察的検査に関しては、気導聴力測定法としてVRA (visual reinforcement audiometry) がインサートイヤホンととも

に推奨手順として含まれており、さらには同手順により骨導測定を推定する必要性についても記載されている。今回、聴覚障害乳幼児における気骨導差の有無を把握することを目的に、条件詮索反応を用いる行動観察的な乳幼児聴力検査法によって気導・骨導聴力測定を試みたので報告する。

B. 研究方法

対象児は、先天性両側難聴のある乳幼児4名（1～2歳児）であった。以下のよう

に1名(症例A)は伝音性難聴、3名(症例B～D)は感音性難聴が疑われる症例であった。

症例AはTreacher-Collins症候群で、クリック刺激による気導ABRは右=60dB、左=50dBnHLであった。両側とも著明な外耳道狭窄があり、CT画像では鼓膜・耳小骨・鼓室に低形成がみられた。内耳・内耳道に明らかな所見はなく、伝音性難聴が疑われた。

症例B～DはNHSにより先天性難聴を疑われた。症例Bはクリック刺激によるABRでは両側とも80dBnHLの反応閾値で、DPOAEも無反応であった。画像診断・ティンパノグラムともに異常を示唆する所見はみられず、遺伝子検査で*GJB2*変異による感音性難聴が疑われた。症例Cはクリック刺激によるABRで両側とも90dBnHLの反応閾値で、難聴原因は不明であった。症例Dは両側ともABRでは100dBnHLであったが、DPOAEでは反応がみとめられた。CT画像では内耳道の狭窄がみとめられたことからANSDが疑われた。症例C、Dは伝音系障害を示唆する所見はなく、高度感音性難聴が疑われた。

行動観察的検査として、VRAを施行した2)。オーディオメータはInteracoustics社、AD229eを使用し、検査刺激音には中心周波数から±5パーセント変調させた振音を使用した。気導聴力測定は、イヤモールド(耳かけ形補聴器用)をもつ乳幼児に対しては3Aインサートイヤホンを使用した。骨導聴力測定は、ヘッドバンドから外した骨導振動子(Radioear B-71)を頭部にソフトバンドを巻いて側頭部に固定して実施した。使

用オーディオメータによる骨導のダイヤルレベルの上限値(dBHL)は、250Hzで45dB、500Hzで65dB、1000Hzで70dB、2000Hzで75dB、4000Hzで80dBであった。この骨導VRAでは対側耳へのマスクングは行わず、良側骨導値を得ることとした。なお、骨導ASSRを施行した症例(症例B)については両者の結果と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究のすべてにおける検査は、現在保険診療で実施されている一般的検査であり口頭にて十分な説明を行い被験者の事前の同意が得られるもののみとした。

C. 研究結果

症例Aは、気導VRA(音場)の反応閾値が60dBHLであったのに対して、骨導VRAの反応閾値は20dBHLであり、オーディオグラム上に40dBの気骨導差が示された。症例Bの気導(インサートイヤホン使用)・骨導VRAともに60～70dBHLで気骨導差はみられなかった。また各周波数における骨導VRAと骨導ASSRの結果は10dB以内の差で近似した。症例Cの気導VRA(インサートイヤホン使用)による反応閾値は左右とも80dBHL、症例Dは100dBHLであったが、骨導VRAはスケールアウトを示した。

D. 考察

乳幼児を対象とした行動観察による骨導聴力測定に関する先行報告は少ないが、Hulecki(2007)は7ヵ月以降の聴力正常乳

幼児について検討し、500、1000、2000、4000Hzの4周波数が10～20dBHL台の反応域値（90パーセンタイル値）で得られたことを報告している³⁾。同報告では骨導端子の頭部への固定方法も検討点として挙げられており、対象児に応じて3つの固定方法（金属製ヘッドバンド、ソフトバンド、手で押し当てる）が試みられていた。本報告は4症例ともソフトバンドを使用した。骨導振動子の圧抵と駆動、および頭部への安定した装着については今後も工夫が求められるところと思われる。

今回の骨導VRAは聴覚障害乳幼児を対象とした症例報告であるが、Treacher – Collins症候群例（症例A）で正常の骨導値が得られたこと、およびGJB2変異例（症例B）で気骨導値がなかったことは他の検査所見と整合していた。今回の一致した結果をみると、今後、中耳奇形の疑いを含む様々な乳幼児症例の聴覚診断を想定した場合、VRAによる骨導聴力測定は、伝音系障害の有無に関する情報を得るために活用しうる検査法の一つとなる可能性が高いと思われる。一方で、症例C、Dの2名においては、骨導受話器の出力レベルの上限が限られているために骨導値はスケールアウトとなった。高度感音難聴症例の骨導聴力測定に限界があるという問題は、やはり本手法でも解決されなかったことなる。

本手順による骨導VRAは、マスクングなしに良側骨導値を測定するもので左右耳別の真の骨導値は得るものではないが、短時間で乳幼児の骨導聴力を測定しうる点は骨導

ABR/ASSRと比べると利点であろう。VRAによる骨導聴力測定により聴覚障害乳幼児の骨導聴力を一定レベルまで測定できることが示されたことから、今後は乳幼児における気骨導差の把握、治療や補聴器特性処方に関するさらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

乳幼児期の両側小耳症や外耳道閉鎖症などの伝音難聴の診断は、骨導ABR、骨導ASSRなどあるが困難なことが多い。しかし、乳幼児期における伝音難聴、感音難聴の鑑別はその後の聴覚補償や治療の観点からもきわめて重要である。米国ASHAによる0～5歳児の聴覚診断ガイドライン（2004）では¹⁾、気導聴力に異常がみられた場合には骨導聴力推定を推奨している。月齢5ヵ月以降の行動観察的検査に関しては、気導聴力測定法としてVRA（visual reinforcement audiometry）がインサートイヤホンとともに推奨手順として含まれており、さらには同手順により骨導測定を推定する必要性についても記載されている。今回、聴覚障害乳幼児における気骨導差の有無を把握することを目的に、条件詮索反応を用いる行動観察的な乳幼児聴力検査法によって気導・骨導聴力測定を試みた結果、VRAによる骨導聴力測定により聴覚障害乳幼児の骨導聴力を一定レベルまで測定できることが示された。今後は乳幼児における気骨導差の把握、治療や補聴器特性処方に関するさらなる検討が必要と思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

日本小児耳鼻咽喉科学会（予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（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