

Fig. 1. Schedule of the experiment procedures.

hypothesis that continuous consumption of hydrogen water could attenuate noise-induced TTS in guinea pigs.

Thirty-four male Hartley guinea pigs weighing 250–300 g were used. Since sex differences have been associated with differing ability to detoxify ROS [13], only male guinea pigs were used. One day after arrival, their hearing was confirmed to be within the normal range (within one standard deviation of the normative laboratory baseline) with auditory brainstem response (ABR) or distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) measurements (Fig. 1). After the first baseline hearing tests, animals were randomly divided into normal water-treated and hydrogen water-treated experimental groups ( $n=17$  in each group). Treatment and control solutions were administered orally with unlimited access starting 14 days before noise exposure. Each day, supersaturated hydrogen water (Blue Mercury, Tokyo, Japan) was placed in a closed glass vessel, which minimizes the leakage of hydrogen from the water and maintains the concentration to be greater than 0.4 mM one day later [24]. Weight gains and amounts of water consumed were measured daily. This study was reviewed and approved by the Committee for Ethics in Animal Experiments of the University of Tokyo and carried out under Japanese law and the Guidelines for Animal Experiments of the University of Tokyo.

Fourteen days after starting, either normal or hydrogen water treatments, the animals were subjected to a 3-h noise exposure (115 dB SPL, 4 kHz octave band noise) generated within a single-walled, sound-deadened chamber as previously reported [28]. Two separately caged animals were tested simultaneously and allowed to move freely during exposure. The sound chamber was fitted with speakers driven by a noise generator and power amplifier. A 0.5-in. Bruel and Kjaer condenser microphone and a Fast Fourier Transform analyzer were used to measure and calibrate the sound level at various locations within the chamber to ensure stimulus uniformity within  $\pm 1$  dB.

To assess the effect of hydrogen water on TTS, 24 animals ( $n=12$  in each group) were subjected to ABR measurements immediately and at 1, 3, 7, and 14 days after noise exposure. The method of ABR measurement has been described previously [15]. In brief, animals were anesthetized intramuscularly with a mixture of xylazine hydrochloride (10 mg/kg) and ketamine hydrochloride (40 mg/kg), and needle electrodes were placed subcutaneously at the vertex

(active electrode), beneath the pinna of the measured ear (reference electrode), and beneath the opposite ear (ground). The stimulus duration was 15 ms; the presentation rate, 11/s; the rise/fall time, 1 ms; and the frequencies, 2, 4, 8, and 16 kHz. Responses of 1024 sweeps were averaged at each intensity level. The sound intensity was varied in 5 dB intervals at the intensities close to the threshold, which was defined as the lowest intensity level that produced a clear reproducible waveform peak 3 or 4. In general, amplitude at threshold was approximately 0.1  $\mu$ V.

Ten animals ( $n=5$  in each group) underwent DPOAE measurement immediately and at 1, 3, 7, and 14 days after noise exposure with an acoustic probe using the DP2000 DPOAE measurement system version 3.0 (Starkey Laboratory, Eden Prairie, MN) as described previously [20]. DP-grams comprised  $2f_1$ – $f_2$  DPOAE amplitudes as a function of  $f_2$ . The stimulus paradigm used for DPOAE input/output (I/O) growth function is constructed as follows [10]: two primary tones with a frequency ratio,  $f_2/f_1$ , of 1.2 were presented, with  $f_2$  in one-sixth-octave steps from 1 to 16 kHz. At each frequency pair, primary levels of  $L_2$  were incremented in 5 dB steps from 40 to 70 dB SPL with an  $L_1$ – $L_2$  value of 10 dB. DPOAE was defined to be present when its level exceeded that of the noise floor by 3 dB.

The overall effects of the hydrogen treatment were examined using a two-way factorial analysis of variance with Bonferroni post-tests (SPSS software).  $p$  values of less than 0.05 were considered to be statistically significant. Values are expressed as the mean (standard deviation).

Weight gain and the amount of water consumed were not statistically different between the 2 groups (data not shown). Chronological alterations in the ABR threshold shifts at 2, 4, 8, and 16 kHz before and after noise exposure with the application of hydrogen-rich or normal water are shown in Fig. 2. ABR thresholds before noise exposure were essentially equivalent between the 2 groups. In normal water-treated controls, ABR thresholds were moderately increased by approximately 45 dB at all frequencies immediately after noise exposure. Subsequently the ABR thresholds showed gradual recovery, returning to pre-exposure baseline thresholds 14 days later, indicating that the noise exposure induced TTS. Hydrogen-treated animals showed similar but smaller ABR threshold shifts after noise exposure, as compared to the controls.

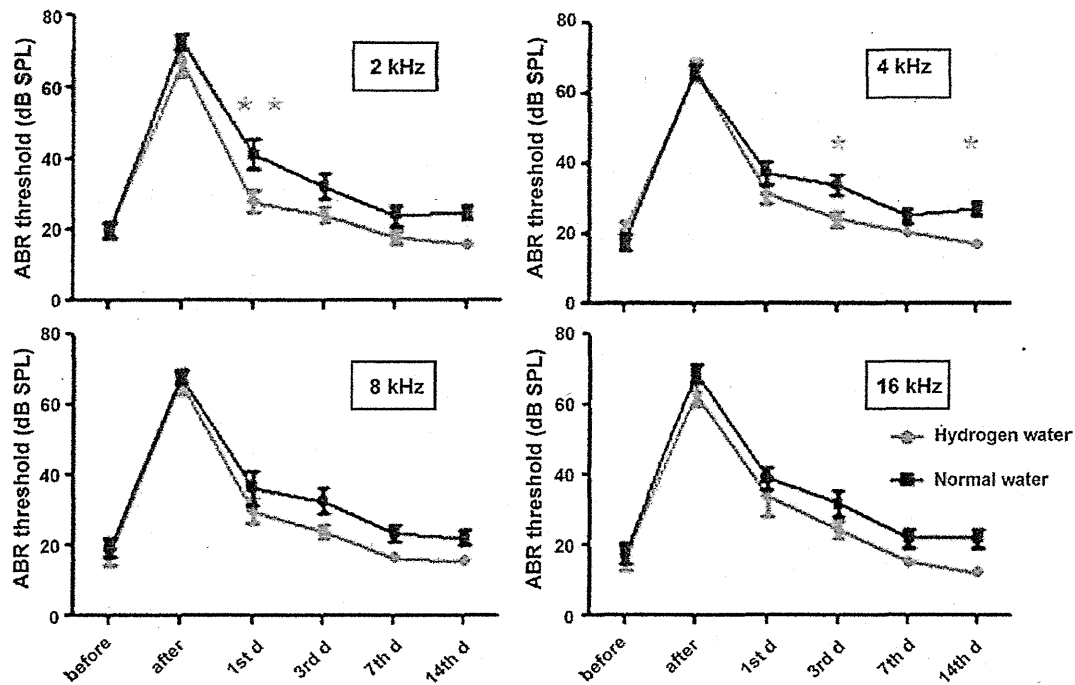


Fig. 2. Thresholds of auditory brainstem response (mean  $\pm$  S.D.) measured before, immediately after noise exposure and post-noise 1st day, 3rd days, 7th days, 14th days in normal water-treated controls and hydrogen-treated animals ( $n=12$  in each group). There is a statistical significance at all frequencies (two-way ANOVA) and post-noise 1st day for 2 kHz, 3rd day and 14th day for 4 kHz with Bonferroni post-tests (\*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ ).

The overall effect of hydrogen significantly attenuated the TTS across the measurement period for all the tested frequencies ( $p < 0.05$ ). Compared to the controls, the hydrogen-treated animals showed significantly smaller ABR thresholds at 2 kHz on day 1 day after noise exposure ( $p < 0.01$ ) and at 4 kHz on day 3 and 14 after noise exposure ( $p < 0.05$ ).

Fig. 3 shows the mean DPOAE input/output (I/O) growth functions at 16 kHz before and immediately, 1, 3, 7, and 14 days after noise exposure. There was no statistically significant difference between the 2 groups considering the amplitude of DPOAE I/O function. Both the groups showed a severe decrease in DPOAE amplitude immediately after noise exposure. Compared to the controls, the hydrogen-treated animals showed greater amplitudes during the recovery process. The overall effect of hydrogen water application was statistically significant 3 and 7 days after noise exposure ( $p < 0.01$ ), although both groups exhibited almost normal I/O function 14 days after noise exposure.

The present study showed that hydrogen attenuated noise-induced TTS and accelerated the recovery of DPOAE. It is likely that hydrogen facilitates the recovery of hearing function because of its antioxidant property [1]. A previous *in vitro* study has also demonstrated the potential of hydrogen to protect both the inner hair cells and outer hair cells from oxidant damage induced by different concentrations of antinycin A [16]. Incubation with a hydrogen-saturated medium significantly reduced ROS generation and subsequent lipid peroxidation in the auditory epithelia, leading to increased survival of hair cells. Hydrogen selectively alleviates hydroxyl radicals ( $\cdot\text{OH}$ ) and peroxyxynitrite radical ( $\text{ONOO}^-$ )-induced cytotoxicity without affecting other ROS, such as superoxide ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), or nitric oxide ( $\text{NO}^*$ ) [23]. Thus, it is unlikely that hydrogen disturbs metabolic oxidation–reduction reactions or disrupts ROS involved in cell signaling. This characteristic of hydrogen is advantageous in medical treatments because the use of hydrogen should not cause serious unwanted side effects.

In the current study, we did not examine the morphological changes in the cochlea because the abnormalities in ABR and DPOAE

measurements were minimal 14 days after noise exposure. The physiological findings, however, suggest that the noise level used in the current study induced only subtle morphological changes such as bleb formation, but not severe degeneration such as apoptosis of the outer hair cells. No significant permanent morphological changes have been shown in the hair cells in previous studies using a similar protocol of noise exposure [22]. In contrast, it has been shown that in guinea pigs, the afferent dendrites beneath the inner hair cells become swollen immediately after exposure to similar noise causing TTS [28]. Kujawa and Liberman [17] have reported that acoustic overexposures causing moderate, but completely reversible threshold elevation leave cochlear sensory cells intact but cause acute loss of the afferent nerve terminals and delayed degeneration of the cochlear nerve in mice. Although the difference of ABR thresholds immediately after noise was small between hydrogen-treated animals and controls, therefore, it is considered intriguing to examine if hydrogen attenuates such acute and chronic changes of the neural elements.

The efficacy of any single antioxidant may be limited by several factors, including limited access to cellular compartments, action against only a few forms of ROS, interference with redox-based signaling, or a tendency to throw innate ROS protections out of balance [22]. Thus, despite its mild effect, molecular hydrogen is still an optimal choice. It reacts only with the strongest oxidants. Besides, it can penetrate biological membranes by gaseous rapid diffusion and target organelles like the mitochondria and nucleus, which makes it highly effective for reducing cytotoxic radicals. This unique feature of molecular hydrogen is especially favorable for drug delivery to the inner ear compared to other antioxidants, because the blood–labyrinthine barrier blocks many therapeutic compounds and does not allow them to reach cochlear hair cells.

The present study shows that hydrogen can promote hearing recovery from acoustic trauma-induced TTS and can attenuate TTS. This improvement likely reflects hydrogen's scavenging of detrimental ROS. Since hydrogen has already been used in humans clinically to treat decompression sickness in divers with few or no side effects, our findings reinforce the potential clinical utility of

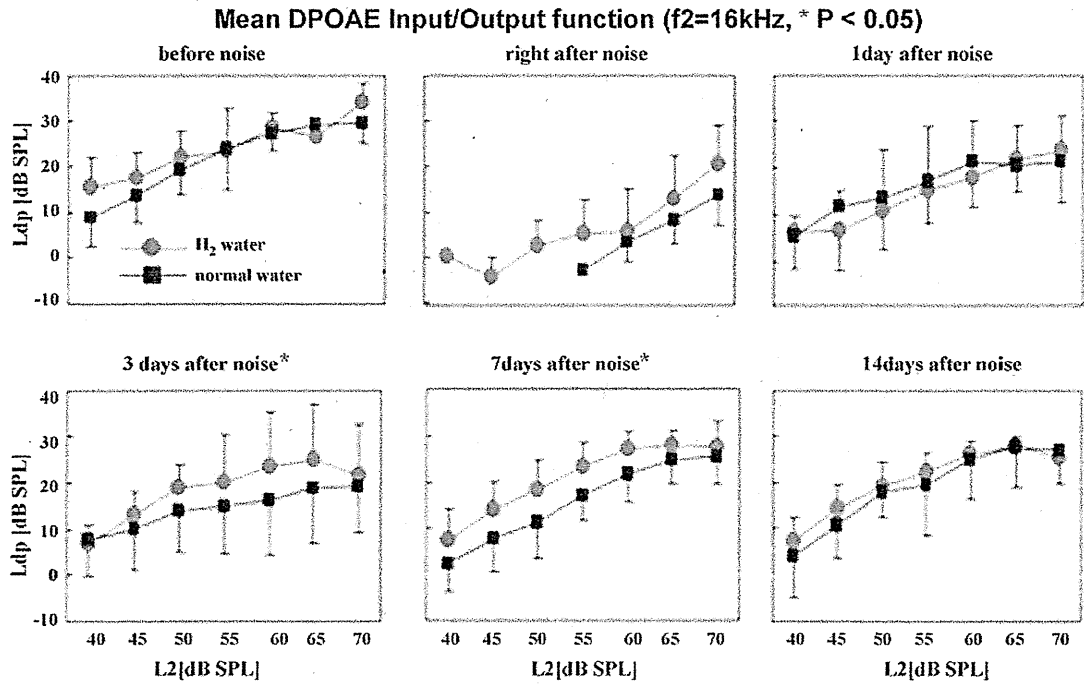


Fig. 3. Mean DPOAE input–output function at different time points at  $f_2 = 16$  kHz in normal water-treated controls and hydrogen-rich water-treated animals ( $n = 5$  in each group). There is a statistical significance on post-noise days 3 and 7 days. \* $p < 0.05$ .

hydrogen as an adjuvant agent for noise-induced hearing loss in humans.

#### Acknowledgments

This work was supported by a Grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan awarded to T. Yamasoba. We thank Dr. Y. Kikkawa for valuable advice, Dr. Y. Noguchi of Tokyo Medical and Dental University for DPOAE measurement, and Mr. Y. Mori and Ms. A. Tsuyuzaki for technical assistance.

#### References

- J.H. Abraini, M.C. Gardette-Chauffour, E. Martinez, J.C. Rostain, C. Lemaire, Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture, *J. Appl. Physiol.* 76 (1994) 1113–1118.
- B.M. Buchholz, D.J. Kaczorowski, R. Sugimoto, R. Yang, Y. Wang, T.R. Billiar, K.R. McCurry, A.J. Bauer, A. Nakao, Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury, *Am. J. Transplant.* 8 (2008) 2015–2024.
- J. Cai, Z. Kang, K. Liu, W. Liu, R. Li, J.H. Zhang, X. Luo, X. Sun, Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model, *Brain Res.* 1256 (2009) 129–137.
- J. Cai, Z. Kang, W.W. Liu, X. Luo, S. Qiang, J.H. Zhang, S. Ohta, X. Sun, W. Xu, H. Tao, R. Li, Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model, *Neurosci. Lett.* 441 (2008) 167–172.
- J.S. Cardinal, J. Zhan, Y. Wang, R. Sugimoto, A. Tsung, K.R. McCurry, T.R. Billiar, A. Nakao, Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats, *Kidney Int.* 77 (2009) 101–109.
- H. Chen, Y.P. Sun, Y. Li, W.W. Liu, H.G. Xiang, L.Y. Fan, Q. Sun, X.Y. Xu, J.M. Cai, C.P. Ruan, N. Su, R.L. Yan, X.J. Sun, Q. Wang, Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 393 (2010) 308–313.
- Y. Fu, M. Ito, Y. Fujita, M. Ito, M. Ichihara, A. Masuda, Y. Suzuki, S. Maesawa, Y. Kajita, M. Hirayama, I. Ohsawa, S. Ohta, K. Ohno, Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.* 453 (2009) 81–85.
- K. Fujita, T. Seike, N. Yutsudo, M. Ohno, H. Yamada, H. Yamaguchi, K. Sakumi, Y. Yamakawa, M.A. Kido, A. Takaki, T. Katafuchi, Y. Tanaka, Y. Nakabeppu, M. Noda, Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease, *PLoS One* 4 (2009) e7247.
- K. Fukuda, S. Asoh, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, I. Ohsawa, S. Ohta, Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361 (2007) 670–674.
- D.D. Gehr, T. Janssen, C.E. Michaelis, K. Deingruber, K. Lamm, Middle ear and cochlear disorders result in different DPOAE growth behaviour: implications for the differentiation of sound conductive and cochlear hearing loss, *Hear. Res.* 193 (2004) 9–19.
- K. Hayashida, M. Sano, I. Ohsawa, K. Shimura, K. Tamaki, K. Kimura, J. Endo, T. Katayama, A. Kawamura, S. Kohsaka, S. Makino, S. Ohta, S. Ogawa, K. Fukuda, Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373 (2008) 30–35.
- D. Henderson, E.C. Bielefeld, K.C. Harris, B.H. Hu, The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss, *Ear Hear.* 27 (2006) 1–19.
- R.H. Julicher, L. Sterrenberg, G.R. Haenen, A. Bast, J. Noordhoek, Sex differences in the cellular defense system against free radicals from oxygen or drug metabolites in rat, *Arch. Toxicol.* 56 (1984) 83–86.
- S. Kajiyama, G. Hasegawa, M. Asano, H. Hosoda, M. Fukui, N. Nakamura, J. Kitawaki, S. Imai, K. Nakano, M. Ohta, T. Adachi, H. Obayashi, T. Yoshikawa, Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance, *Nutr. Res.* 28 (2008) 137–143.
- A. Kashio, T. Sakamoto, K. Suzukawa, S. Asoh, S. Ohta, T. Yamasoba, A protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-x(L) derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity in vivo, *J. Neurosci. Res.* 85 (2007) 1403–1412.
- Y.S. Kikkawa, T. Nakagawa, R.T. Horie, J. Ito, Hydrogen protects auditory hair cells from free radicals, *Neuroreport* 20 (2009) 689–694.
- S.G. Kujawa, M.C. Liberman, Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss, *J. Neurosci.* 29 (2009) 14077–14085.
- K. Nagata, N. Nakashima-Kamimura, T. Mikami, I. Ohsawa, S. Ohta, Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice, *Neuropsychopharmacology* 34 (2009) 501–508.
- N. Nakashima-Kamimura, T. Mori, I. Ohsawa, S. Asoh, S. Ohta, Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 64 (2009) 753–761.
- Y. Noguchi, K. Kurima, T. Makishima, M.H. de Angelis, H. Fuchs, G. Frolenkov, K. Kitamura, A.J. Griffith, Multiple quantitative trait loci modify cochlear hair cell degeneration in the Beethoven (Tmc1Bth) mouse model of progressive hearing loss DFNA36, *Genetics* 173 (2006) 2111–2119.
- H. Oharazawa, T. Igarashi, T. Yokota, H. Fujii, H. Suzuki, M. Machide, H. Takahashi, S. Ohta, I. Ohsawa, Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51 (2010) 487–492.

- [22] K.K. Ohlemiller, Recent findings and emerging questions in cochlear noise injury, *Hear. Res.* 245 (2008) 5–17.
- [23] I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh, S. Ohta, Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nat. Med.* 13 (2007) 688–694.
- [24] I. Ohsawa, K. Nishimaki, K. Yamagata, M. Ishikawa, S. Ohta, Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377 (2008) 1195–1198.
- [25] Y. Sato, S. Kajiyama, A. Amano, Y. Kondo, T. Sasaki, S. Handa, R. Takahashi, M. Fukui, G. Hasegawa, N. Nakamura, H. Fujinawa, T. Mori, M. Ohta, H. Obayashi, N. Maruyama, A. Ishigami, Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 375 (2008) 346–350.
- [26] K. Xie, Y. Yu, Y. Pei, L. Hou, S. Chen, L. Xiong, G. Wang, Protective effects of hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and HMGB1 release, *Shock* 34 (2010) 90–97.
- [27] K. Xie, Y. Yu, Z. Zhang, W. Liu, Y. Pei, L. Xiong, L. Hou, G. Wang, Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model, *Shock* (2010), doi:10.1097/SHK.0b013e3181def9aa.
- [28] T. Yamasoba, A. Pourbakht, T. Sakamoto, M. Suzuki, Ehselen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift, *Neurosci. Lett.* 380 (2005) 234–238.
- [29] X. Zheng, Y. Mao, J. Cai, Y. Li, W. Liu, P. Sun, J.H. Zhang, X. Sun, H. Yuan, Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats, *Free Radic. Res.* 43 (2009) 478–484.

## 乳幼児難聴の聴覚医学的問題 「治療における問題点」

山唄達也

東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 感覚運動機能講座 耳鼻咽喉科学分野

要旨：乳幼児難聴では早期発見・早期支援が重要であり，新生児聴覚スクリーニングを広く行うことに大きな意義があるが普及率は高くない。スクリーニング未施行例や進行性難聴例では介入が遅れる傾向にある。高度難聴のみでなく軽度から中等度難聴でも早期発見・早期介入が重要であり，看過された場合はコミュニケーションに支障をきたし，言語発達，情緒，社会性の発達などに影響が生じる。補聴効果に限界があると予想される高度難聴の場合はコミュニケーションモードの選択を視野に入れた対応が求められ，療育上人工内耳が選択肢と考えられる場合には速やかに人工内耳医療を専門とする医療施設に紹介することが重要である。小児における人工内耳の術後成績には手術年齢，難聴の原因，重複障害の有無，コミュニケーションモードなど多くの因子が影響する。手術適応決定にはこれらの因子を含め考慮すべき多くの因子があり，多職種によるチーム医療での対応が求められる。乳幼児難聴の臨床上的特徴は患児のみならず保護者も対象とし，その経過が長期にわたる事とダイナミックな発達の变化を含む事である。聴力検査一つをとっても高い専門性が求められ，児の生活上の困難や保護者のニーズを把握するには聴覚医学だけでなく発達医学や心理学の知識も必要である。適切な時期の適切な判断が児の将来の発達に影響することを念頭に置いて治療にあたるのが肝要である。

### キーワード

新生児聴覚スクリーニング，補聴器，人工内耳，重複障害

### はじめに

乳幼児の聴覚障害に対する治療における問題は多岐に渡り，例えば難聴発見の遅れ，不正確な診断または診断の遅れ，診断後の対応の遅れや誤り，不適切な治療の選択などが挙げられる。乳幼児の聴覚障害が適切に対応されない場合，コミュニケーションに支障をきたし，言語発達が遅れ，情緒や社会性の発達にも影響が生じうる。難聴は重度であれば1歳前後までに気付かれることが多いが，軽・中等度の場合は言語発達の遅れにより2歳以降に発見されて診断や療育の開始が3歳以降になることもしばしば見られる。

難聴発見の遅れは新生児聴覚スクリーニング (newborn hearing screening: NHS) が普及したためかなり減少してきているが，NHSの施行率およびその後の対応には地域差も多く，いまだに大きな問題である。難聴の検査や診断における問題点については当誌に総説が掲載されている<sup>1,2)</sup>が，難聴の不正確な診断または診断の遅れがその後の治療に影響する事は言うまでもなく，諸検査の限界と意義の十分な理解が重要である。聴覚障害については，聴性脳幹反応 (auditory brainstem response: ABR)，聴性定常反応 (auditory steady-state response: ASSR)，耳音響放射 (otoacoustic emissions: OAE) などの他覚的検査のほか，年齢に応じて聴性行動反

聴力検査 (behavioral observation audiometry: BOA), 条件聴索反応聴力検査 (conditioned orientation response audiometry: COR), 遊戯聴力検査を行うことが重要であり, 診断後は裸耳の他補聴器 (hearing aid: HA) 装用下での評価も重要となる。

難聴診断後の治療法の選択・対応は難聴児の聴取能, 言語力の発達に大きく影響する。しかしながら個々の症例に対する具体的な対応について十分に理解している耳鼻咽喉科医師が多くない現状にある。NHSや人工内耳 (cochlear implant: CI) の導入以前に, 耳鼻咽喉科医師・医療機関で難聴の診断が確定した難聴児の療育やHA調整を地域の療育施設に依存する体制が (一部の地域を除いて) 構築されてしまった経緯があるため, 診断において十分な知識を有する医師においても, 難聴児の治療や療育について経験・知識が乏しく, 実際の対応に関する理解が不足する傾向が生まれた。小児のCIが広く行われるようになった現在においても小児難聴の専門外来を開設している医療機関は限られ, 小児難聴について研修する教育体制が十分に整っていない状態といえる。

早期に十分な教育を行う施設の問題も挙げられる。現在我が国において難聴児を指導する主な施設は, 文部科学省管轄の聴覚特別支援学校, 厚生労働省管轄の難聴幼児通園施設や医療機関の言語訓練部門などが挙げられる。いずれも0歳から療育を行っているが, その介入の密度には大きな差がある。積極的に支援を行っている施設では, 例えば0-1歳児に対して, 個人指導, 母親指導, グループ指導をそれぞれ週1回以上行い, ビデオ指導を月1回以上, 発達チェック表による家庭指導を月1回, 両親講座, 家族参観, 家庭訪問などを年複数回, 同時に聴覚の評価を週1回以上, HAの評価を月1回以上, 達成度評価, 発達評価を年数回行うなど, 細やかな指導がなされている。一方, 概ね週1回程度の指導 (親子ふれあい遊び, 歌とリズム, 絵本, 屋外遊びなどの活動を通してコミュニケーションの実際を学ぶ, など) と適宜施行する聴力検査とHAフィッティング, 家庭訪問などに留まる施設もある。

さらに難聴児の療育を担当する施設・言語聴覚士などの療育担当者間で教育方針が大きく異なることも問題を複雑にしている。例えばCIが一般的な

医療になりつつあるとはいえ, CIにかなり否定的な意見を持つ施設や療育担当者も存在し, CIの積極的な適応にあると考えられる児の家族に対しても十分な情報を与えず, 十分な効果を受けられる機会が奪われていることもしばしば経験する。難聴児療育の一つの大きな目標は言語力を高めることであり, 聴覚入力, 視覚入力のいずれの療育方法であっても濃密な教育と症例に応じたコミュニケーションモードの判断が求められるはずである。CIでは難聴児の聴覚が健聴児と同じレベルにまで獲得されるわけではないが, 補聴効果の十分でない場合にはより多くの聴覚情報が得られる可能性が高い。療育施設として長期的な療育目標の中からコミュニケーションモードの選択とそれに伴う聴覚入力手段の選択を適宜検討し, 保護者に対し積極的な情報提供をすべきであるが, それが十分なされない状況がまだ残っている。

#### 難聴発見時期・療育開始時期の影響

##### 1) NHSの影響

新生児の聴覚障害の約半数は, 極低出生体重児, 重症仮死, 高ビリルビン血症 (交換輸血施行例), 子宮内感染 (風疹, サイトメガロウイルス (CMV) など), 家族性, 先天異常症候群などのハイリスク児であるが, 残りの半数は出生時に異常を示さない児であり, 通常の健診等では聴覚障害の早期発見が難しいことがある。早期に支援を開始するためには早期発見が必須であり, そのためには全新生児を対象としたNHSを行うことが重要となる。

米国では2000年に, 生後入院中に最初のNHSを行って生後1か月までにはNHSの過程を終え, 生後3か月までに精密診断を実施し, 生後6か月までに療育を開始する (1-3-6ルール) という聴覚障害の早期発見・早期療育ガイドラインを出した<sup>3)</sup>。これは生後6か月までの難聴発見・聴覚補償教育開始の重要性を指摘したYoshinaga-Itanoらの研究<sup>4)</sup>に大きな影響を受けている。本邦では平成12年度より年間5万人規模の新生児聴覚検査モデル事業が予算化され, 平成13年度より岡山県など4県で開始, 平成16年度までに17都道府県・政令都市で実施された。このモデル事業は平成16年度で終了となり, 「新生児聴覚検査事業」は平成17年度から創設され

た「母子保健医療対策等総合支援事業」の対象事業として実施された（平成19年度からは対象事業ではなくなった）。日本産婦人科医会による平成17年度の調査では分娩取り扱い施設の約60%が新生児聴覚検査を行っている。また難聴幼児通園施設および聾学校教育相談における0～1歳児の60%以上がNHSにより発見された児であり、平成18年においては全出生児の約60%以上がNHSを受けたと推定されている。ただし県別の検査施行率には県間で大きな差が見られる（新生児聴覚スクリーニングマニュアルHP；[http://www.jaog.or.jp/japanese/jigyo/JYOSEI/shinseiji\\_html/shi-top.html](http://www.jaog.or.jp/japanese/jigyo/JYOSEI/shinseiji_html/shi-top.html)）。この事業によりNHSの重要性は広く認識されるようになり一定の普及をしてきているが、NHSの浸透はまだ十分ではなく、いまだ難聴発見が大幅に遅れる症例も散見される。最近我々が経験した、就学時まで難聴が発見されなかった特異な一例について示す。

この症例は初診時6歳8ヶ月の男児で3人兄弟の末っ子である。妊娠・分娩時に異常は無く、NHSは未施行であった。喃語様の発声はあったものの有意味語の表出はなかったにも拘らず、乳幼児健診で聴覚障害などの異常を指摘されなかった。就学時健診ではじめて言語発達遅滞を指摘され、近医総合病院耳鼻咽喉科を受診した。聴力検査では両側聾であり、ABRで両側無反応のため、当科を紹介受診した。初診時、外耳・鼓膜は正常で、遊戯聴力検査に

て右耳は聾、左耳に残聴を認めた。WISC-III知能検査では動作性IQは正常域、言語性IQは測定不能であった。画像診断では内耳奇形（蝸牛は低形成で、前庭は嚢胞性）と内耳道狭窄を認めた。左耳へのHAの仮装用では利得40dB程度での装用が可能であり（図1 a）、フィッティングが可能と判断し、療育先を紹介した。9歳3カ月の時点では、HA装用は常用にいたっているが、聴取能は極めて不良である（図1 b）。コミュニケーションモードは視覚中心で言語発達は緩慢であり、語彙はいくつかあるものの文字として入っているものはわずかで語彙検査では3歳未満に相当した。11歳時点でのコミュニケーション能力はジェスチャーとキュードスピーチでわずかに可能な程度である。本児に対しても0歳時からの早期療育を開始していれば、少なくとも視覚入力を併用して、より早期での言語獲得は可能であったと思われる。就学時まで高度難聴が見逃される事は極めて稀ではあるが、このような不幸な事例がいまだ存在する事は注意が必要である。

2) 軽度・中等度難聴の影響

難聴支援や療育の開始時期については、難聴が軽度～中等度であっても高度であっても早期ほど良いと考えられる。軽度から中等度難聴児は一見聴こえも発育も悪くなく見えるために発見が遅れやすい傾向にある。しかし部分的な聴覚の感覚遮断状態にあるため、放置されると言語発達に深刻な影響が予想

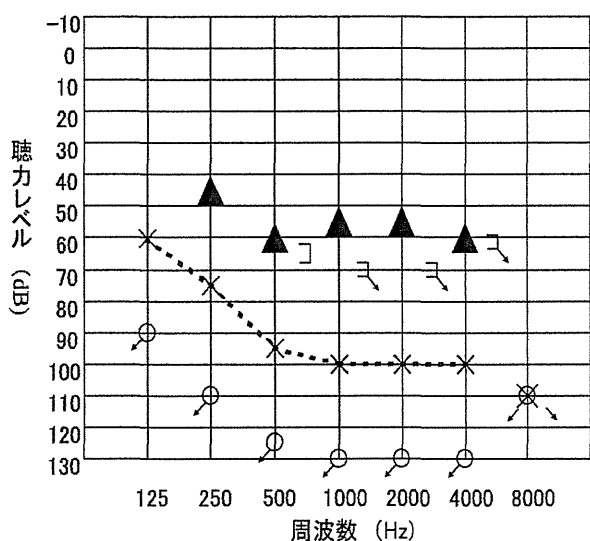


図1 a 初診時オーヂオグラム（遊戯聴力検査）▲は補聴器装用時閾値を示す。

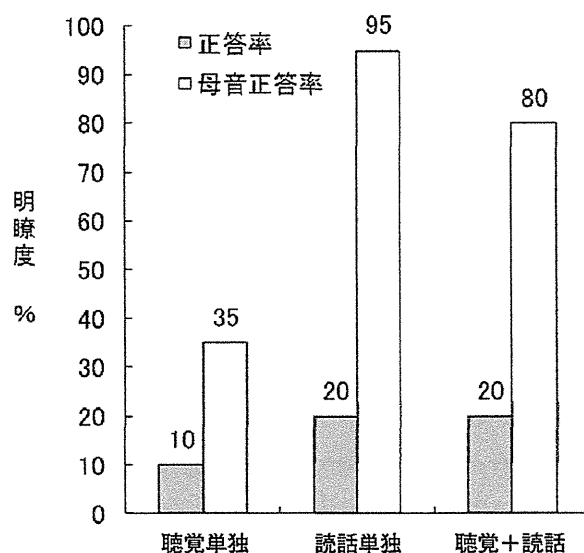


図1 b 音節明瞭度（67-S 語表：肉声）

される。就学期あるいは入学してから言語の遅れにより発見されることも NHS 導入以前には多く、その場合言語発達の遅れは小学校高学年あるいは中学まで続き、高校入試での国語力の低下にまでつながることも少なくなかった。NHS によって軽度から中等度難聴児も早期に発見されるようになり、早期教育を始めることで言語発達の遅れの予防が可能になりつつある。しかし裸耳で音に反応があり、HA は自己負担で購入せねばならず、外観上抵抗があることなどの理由から、高度難聴児以上に HA 装用指導に困難を伴いやすいことも事実である。

杉内ら<sup>5)</sup>は NHS 導入前に HA 外来にて聴覚管理を行ってきた軽度・中等度難聴児30名を対象に、難聴診断時期、HA 装用開始時期、HA 使用状況などを調査し、24名に WISC-III 知能検査を行った。その結果難聴を疑った時期は平均2歳10カ月と遅く、診断は平均4歳2カ月、HA 装用開始が平均5歳3カ月と、難聴を疑いながらも診断・補聴がさらに遅れる傾向にあること、HA を有効に活用できていない児のいることを示した。また知能検査を施行した24例中14例では言語性 IQ が動作性 IQ より15以上も低く、言語発達に遅れが見られたと報告している。田中<sup>6)</sup>は通常小学校での学業ないしは就学にあたって苦慮した5歳以上の難聴児22名（感音性19名、伝音性3名）を調べたところ、良聴耳は30～97.5dB に分布し（18名は80dB 以下）、難聴発見は3歳代5例、4歳代3例、5歳以上5例であったとしている。このうち言語発達の遅れは19例にみられ、学校教育においては発見の遅れる中等度難聴児ほど深刻な問題を抱える傾向にあると啓蒙している。

中等度難聴の影響は感音難聴だけでなく伝音難聴においても認められる。千原ら<sup>7)</sup>は両側中等度伝音難聴が6歳、7歳、12歳まで補聴されなかった3症例について言語性 IQ と動作性 IQ の聴力改善手術前後の推移を調べたが、治療前も後も言語性 IQ は低いままであり、言語発達の遅れもみられたと報告している。Psarromatis ら<sup>8)</sup>は726例の言語発達遅滞児を調べ、72例の症候性を除く654例のうち87例（13.3%）に難聴が認められ、55例は感音難聴、32例は伝音難聴であったと報告している。

このような事実から軽度から中等度難聴児におい

ても早期発見・早期聴覚支援を考慮するべきである。林ら<sup>9)</sup>は「平均聴力が30dB 後半から40dB 台と聴力が比較的良好でも言語性 IQ が80台の症例には装用装用や言語指導を勧める」としている。我々は40dB 程度以上の難聴がある場合は積極的に HA 装用を勧め、30-40dB の場合は定期的な聴力検査と言語発達の評価により、方針を決めることにしている。

### 3) 高度難聴の影響

高度難聴児においては早期教育の効果は明らかである。難聴児の療育開始が6歳からの義務教育であった時代には、多くの高度難聴児の言語力・学力は健常児の9歳レベル以上には向上せず、言語力にいわゆる“9歳の壁”があることが知られていた。その後 Yoshinaga-Itano ら<sup>4)</sup>が6カ月以前に難聴を診断し療育を開始することの重要性を示し、本邦でも早期介入の効果を示す追試で証明された。例えば内山と徳光<sup>10)</sup>は6歳時点での良耳聴力平均が80dB 以上、動作性 IQ が正常範囲、他障害がない難聴児を対象とし、療育開始時期が0歳代（6名）、1歳代（19名）、2歳代（14名）の三つの群における言語性 IQ を比較した結果、6歳時点の聴力およびPIQ に群間差はなかったが、言語性 IQ は0歳群では平均98、1歳群では平均88、2歳群では平均77と療育開始年齢が遅れるとともに低くなる傾向があり、0歳群と2歳群では有意差が見られたと報告した。さらに小学校就学後も追跡ができた難聴児の言語性 IQ についても、0歳台群（6名）は2歳代群（10名）より有意に高かった。これらの結果は高度難聴児において0歳代からの早期療育が効果的であることを示している。

しかしながら聴力レベルが100dB 以上の難聴児では HA を装用しても装用閾値は50dB に達しないことも多く、言語音の聴き取りが容易ではないため、聴覚を活用しつつも読話を併用する必要があった。難聴児が読話併用を会話理解の手段として利用する限り、日常生活の中で健常児と同様の言語習得は困難であった。このようなより高度の難聴児に対しても CI を装用すると装用閾値約35dB 程度で聴くことが多くの症例で可能になった。この結果 CI 装用児は相手の発話を聴覚だけで聴き取り、正確な構音を聴覚活用により習得することが可能となって



いる。残念なことにこのCIの利点が広く認知されておらず、CI装用児に対しても従来のHA装用重度難聴児に対する療育法がいまだ多くの施設でなされている現状がある。小児CI症例を多数経験している海外では、十分な聴取能が得られなかった症例や重複障害を伴う症例などを除き、すでに auditory verbal communication が療育の主流となっている。本邦ではCI症例に対しても依然として total communication を主に用いている施設が多く、CIの効果が生かされていないことは大きな問題である。

### 難聴進行の可能性

NHSでpassとなった症例でもその後に難聴が出現することがあり、また先天性難聴症例で経過中にさらに難聴が進行することもある。前者の代表的なものには先天性横隔膜ヘルニア（横隔膜の裂肛閉鎖障害により、胃、腸管などの腹腔内臓器が胸郭内に侵入して呼吸障害を来す先天性疾患）があり、難聴は約3割に生じるが遅発性のことが多い。後者としては、先天性CMV感染症、遺伝性難聴、Auditory Neuropathy などがある。遺伝性難聴で進行性を示す遺伝子には、常染色体優性では *COCH*, *KCNQ4*, *WFS1*, *TECTA* など、常染色体劣性では *SLC26A4*, *CDH23* など、ミトコンドリア遺伝子異常では3243位点変異、1555位点変異などがある。*SLC26A4* 遺伝子異常による前庭水管拡大症では聴力が変動や進行しやすく、特に頭部打撲などをきっかけに難聴が進行しやすい。先天性難聴のなかで遺伝子異常として最も頻度の高い *GJB2* 遺伝子変異例で両側性に進行を示す症例は数%程度と考えられている。

西澤<sup>11)</sup>は両側中等度もしくは高度難聴児を5年以上または10歳以上まで経過観察できた63例について平均11.6年経過を追跡し、初診時と最終診察時の聴力検査の比較で連続する2周波数において15dB以上の閾値上昇を認めたものは25例(39.7%)であり、うち半数では10歳以下に進行が見られたと報告した。また家族または血縁に難聴者のみられる水平型聴力のものに難聴進行が多く見られたとしている。杉内ら<sup>12)</sup>は小児感音難聴児45例を9-22年間経過観察し、1周波数で15dB以上または2周波数で10dB以上閾値上昇した場合を聴力悪化と判定し、

聴力の急性増悪時には副腎皮質ステロイドを用いた積極的治療と補聴指導を行った。その結果、36例(80%)が聴力変動を示し、うち29例は急性増悪であったと報告している。また経過観察最終時まで初期の聴力が維持されたのは23例(51.1%)であったが、うち14例は急性増悪が治療で回復したこと、初期聴力が維持されなかった22例中7例では徐々に聴力が低下し、15例は急性増悪であったがその多くは治療に反応したことも示している。

難聴が進行した場合、本人の訴えや家族により気付かれることも多いが見過ごされる場合もある。上述したように小児の難聴増悪は稀ではなく、療育における影響も大きい。従って難聴増悪のリスクが高い場合は1カ月に1度、その他の場合でも最低3カ月に1度は聴力検査で評価することが望まれる。難聴増悪時には副腎皮質ステロイドなどの積極的治療が必要である。先天性CMV感染症では保険適応はないが抗ウイルス薬投与が有効な場合もある。難聴が増悪して固定した場合はHAの調整が必要である。

### 重複障害の影響

難聴が知的障害や脳性麻痺などの他障害と合併することは少なくない。その内容は多様であり、身体的疾患（眼疾患、心臓疾患、腎臓疾患、外表奇形、口蓋裂、小耳症など）、運動機能障害（脳性まひなど）、発達障害（精神運動遅滞、広汎性発達障害など）などが、単一または複合した障害として合併しうる。重複障害の頻度は概ね25-35%程度と推定される。英国で1980-1995年に誕生した両側40dB以上の難聴児17,160名の疫学調査では約30%に他の障害が見られたと報告されている<sup>13)</sup>。内山は平成5年から15年に在籍した難聴児100名を調べ、身体的疾患・奇形・障害を合併するものは32%、発達遅滞・自閉的発達障害・学習障害などの発達障害を合併するものは25%、両者を伴うものは16%であったとしている<sup>14)</sup>。合併する多様な障害の中で療育上特に問題となるのは、自閉的傾向、学習障害、多動傾向などの軽度発達障害を合併している難聴児である。

一般に重複障害児では聴力レベルの確定に時間がかかることが少なくない。また発達の評価も困難なことが多い。特に発達障害が軽度な場合、難聴が原

因であるための発達の偏りなのか、認知機能・行動の偏りなのか、判断が困難な場合もある。重複障害の発見には発達評価は必須であり、さらに日常生活、療育場面での行動観察も重要である。比較的軽度の発達障害であっても早期療育を進めるうえで支障となりやすいが、HAを装用して障害・発達程度に応じて働きかけることで聴覚活用は可能である。

CIに関しても一定の効果があるとの報告が多い。Pymanら<sup>15)</sup>は20例の重複障害例（認知発達遅滞17例を含む）と障害の無い55例の術後聴取成績の変化を調べ、重複障害を持つ場合、特に認知発達が緩慢な場合は障害のないCI装用児に比べ聴取能の向上は遅れるが、装用経験年数に伴って発達は見られると報告している。同様にWaltzmanら<sup>16)</sup>も31例のCIを装用した重複障害児の経過を観察し、聴取能の向上は遅れるがCIの効果は明らかであり、17例（59%）はoral communicationを行うようになったと報告している。

NHSによる難聴の早期発見や他覚的検査精度の向上などに伴い、難聴の診断を受けた後に他障害が気付かれる事例も増えている。医療者、療育担当者は保護者に適切な情報提供を行い、コミュニケーション発達について目標を共有して療育に取り組む必要がある。HA装用、CI装用のいずれにおいても重複障害児では療育効果が明らかになるまで時間がかかることから、長期的で総合的な療育プログラムを組むことが求められる<sup>17)</sup>。

## 人工内耳をめぐる問題

### 1) 人工内耳と補聴器装用の差

90dB以上の高度難聴児をCIで療育した場合とHAで療育した場合、将来の言語能力に差が生じるのか、まだよくわかっていない。海外ではCIの効果は裸耳聴力が80-90dB程度の難聴者のHA装用レベルに相当するとみなされるようになっている<sup>18)</sup>。例えばBlameyら<sup>19)</sup>は聴覚口話法で教育している47例のCI装用児（平均聴力106dB）と40例のHA装用児（平均聴力78dB）の聴取能、言語力、言語獲得速度などを比較し、明らかな差がなかったことを報告している。日本において難聴以外に身体および知的・学習機能に差がない難聴の小児を対象として、CI装用児とHA装用児の間の言語能力に

ついて多数例を用いて統計的に比較検討した報告はほとんどない。

加我ら<sup>20)</sup>は2005年3月まで難聴幼児通園施設で療育を受け、同年4月に普通小学校に就学した難聴児に対し、療育修了時点で行ったWPPSI知能検査をもとに療育効果を検討した。対象児は知的障害等の他障害が合併しない21例で、CI装用児7名、聴力80dB以上のHA装用児7名（平均91dB）、聴力80dB未満のHA装用児7名（平均60dB）である。3群とも動作性IQに差はみられない。CI装用群の半数はNHSにより難聴の診断を受けている。療育開始月齢はCI群とHA群（80dB以上）は平均14ヵ月で統計学的に差がないが、HA群（80dB未満）は平均42.4ヵ月と有意に遅れていた。就学時の言語性IQはCI群が平均101（標準偏差14）、HA群（80dB以上）が平均90（標準偏差16）、HA群（80dB未満）が平均82（標準偏差15）であり、CI群は同年齢の正常児とほぼ同等の言語性IQを示した。CI群の言語性IQは、統計的に有意ではないがHA群（80dB以上）より良い傾向にあり、HA群（80dB未満）より有意に良好であった。CI群がHA群（80dB未満）より言語性IQが良かったのは療育が早期に開始されたためと考えられる。80dB以上の症例数を増加するとCI優位の傾向がより明らかとなるかどうかについては今後の検討課題である。

### 2) 騒音下での聴取成績

CIにおける単音節明瞭度は症例により個人差が大きく、また個々の装用環境により効果は異なり、CI聴覚の実用性については多様と想定される。これらCIの日常生活に即した音声処理特徴を測定しようと、近年では雑音を負荷した評価が報告されているが、これまで日本語音声による小児例の報告はほとんど無い。そこで我々はCI埋込み術を施行した小児例における雑音負荷条件の聴取能について中途失聴成人例及び健聴児と比較した（赤松裕介他、音声言語医学会2011発表）。対象は当科にて聴覚管理を行っている小児CI例41名であり、対照群として成人CI装用者35名、健聴児童20名に同様の評価を行った。評価はCI2004語音聴取評価の文章課題を用い、CI装用下に2台のスピーカから検査語音と加重不規則雑音を提示した。検査語音レベルを一定にし、静寂条件、SN比20dB、10dB、5dB、0dB

の5条件で雑音を変化させた。その結果健聴児ではSN比0dB条件で減衰率が有意に低下したが個人差は少なかったのに対し、小児CI例ではSN比10dBで減衰率の有意な低下がみられ個人差が大であった。成人CI例でも小児CI例と同様の結果であった。

この結果はCI装用により静寂下で良好な聴取能を示す症例においても健聴者との雑音下での聴覚情報量の差が明らかであることを示している。従って、SN比改善のためのプログラム設定や補助機器などを積極的に活用することには大きな意義がある。

### 3) 人工内耳の術後成績に影響する因子

中途失聴成人がCIを装用した場合、言語の認知に関与する聴覚質・聴覚連合野を含む高次中枢は形成されているため、その術後聴取能は末梢から入力される情報量、すなわち挿入電極の種類・数、蝸牛の状態（残存神経線維数など）に主に依存する。例えば失聴期間が長くなるほど聴取成績が悪化する事はよく知られているが、これは蝸牛神経・ラセン神経節の変性が進行するためと考えられる。従って適応を適切に決定すれば、もちろんリハビリテーションは重要であるが、成人例の大半はCI装用後に良好な聴取能を再獲得することができる。一方先天性高度難聴の小児例では新たに聴覚活用を介して言語を獲得するという行程を要するため、多くの因子がその術後成績に関与する。すなわち、難聴の原因、内耳奇形の有無など末梢からの情報入力量に影響する因子だけでなく、聴覚補償の開始時期、療育状況、重複障害の有無なども重要な因子と考えられる。例えばNiparkoら<sup>21)</sup>は米国の6つの医療施設で5歳までにCIを施行した188例を3年間追跡する前向き、縦断的、多次元解析を施行し、言語理解も発話行動も術前より著明に改善したが若年で手術を受けた方がより速やかであり、術前の残存聴力が良いほど、両親と子供の交流関係が密なほど、また経済的に恵まれた環境にいるほど、言語の理解と表出が良好であったと報告している。

海外からの報告の多くは日本語を話す我々においてもかなりあてはまると考えられるが、言語の違いや療育環境の差なども考慮する必要がある。日本では小児例に関するまとまった報告が少なく、比較的

明らかな傾向、例えば早期CI装用ほど術後成績が良いこと<sup>22)</sup>や内耳奇形の種類により成績に差が出ること<sup>23)</sup>などについてはいくつかの報告があるが、海外のように多数例によるエビデンスは確立されていない状況にあった。これは一施設当たりのCI症例数が一部の施設を除き限られているためである。日本ではこれまで六千数百例にCI手術が施行されたが、小児例はその4割に過ぎない。最近では年間四百数十例のCI手術のうち小児例が約6割を占めるようになってきているが、3歳以下は全体の約3割にとどまっている。一方CI手術を施行する施設数は100施設近くに及ぶため、まだ多くの施設で小児例を少数しか経験していない状態にある。

このような背景から、我々は厚生労働科学研究費の支援を得て、「人工内耳を装用した先天性高度感音難聴小児例の聴覚・言語能力の発達に関するエビデンスの確立」に関する多施設共同研究（研究代表者：山嵜達也，研究分担者：土井勝美，熊川孝三，伊藤健，坂田英明，安達のどか）を2008年から2010年に施行した。本研究の結果はまだ論文化されていないため詳細は割愛するが、概略は以下の通りである。方法は後方視的、縦断的、多次元解析研究であり、6歳までに大阪大学・東京大学・虎の門病院でCI手術を受け就学年齢に達した324例のうち、言語習得後症例を除く316例を対象とした。NHS導入以前の症例も多く含まれているため診断年齢は遅く平均1.3歳（標準偏差1.5歳）であり、HA装用開始年齢は1.6歳（標準偏差1.7歳）、CI手術時年齢は4.4歳（標準偏差2.7歳）、評価時年齢は9.9歳（標準偏差5.0歳）である。患者基本情報として、現在年齢、性別、難聴の原因、重複障害の有無、診断年齢、HA装用年齢、CI装用年齢、療育先、主たるコミュニケーションモード、機種・音声処理法、術中NRT情報を登録した。評価項目には施設間に差があるため、Meaningful Auditory Integration Scale (MAIS)、Meaningful Use of Speech Scale (MUSS)、語音聴取能（67-S語表、CI2004）、絵画語彙発達検査（Picture Vocabulary Test: PVT）、言語能力（言語性IQ）を解析した。そして、CI装用開始年齢、難聴の原因、重複障害の有無、コミュニケーションモードなどの影響について調べた。難聴の原因は側頭骨CT、MRIにより内耳奇形の有無を調べ、GJB2

遺伝子異常, 先天性 CMV 感染については可能な範囲で検査した。

まず CI 装用開始年齢の影響につき, 内耳奇形症例, 重複障害症例を除いた症例で, 30カ月以下, 31-36ヶ月, 36-48ヶ月, 48カ月以上の4群に分けて比較した。発話行動を示す MUSS の得点は聴性行動を示す MAIS に少し遅れて向上したが, どの手術年齢群においても MAIS, MUSS とも術後は順調に向上し, 手術年齢による成績の伸びに明らかな差は見られなかった。しかし就学時に評価した語音聴取能力と言語能力は手術年齢に大きく影響されていた(図2)。語音聴取能力は手術年齢が遅いほど成績不良の例が多く見られ, 4歳以降手術施行群では4歳前に比して統計的にも有意に悪いという結果であった。また言語能力も2歳半までの手術施行群が最も良好で4歳以降手術施行群が最も不良となった。なお就学時の語音聴取能力と言語能力の関係を見たとこ, 語音聴取能力と言語能力には統計的に有意な正の相関がみられた。聴取能が悪くても高い言語力を持つ症例やまたその逆の症例も存在するなど, ばらつきが多い傾向にあったが, 全体としてみると CI を装用した小児例では「きこえの良し悪し」がその後の言語能力に影響するという結果であった。

次に難聴の原因について調べた。GJB2 遺伝子異常, 先天性 CMV 感染については限られた症例のみ実施したため, 大多数の208例が原因不明であり,

先天性 CMV 感染が17例, GJB2 遺伝子異常が23例, 内耳奇形が32例(前庭水管拡大症6例含む), その他に髄膜炎, 先天性風疹症候群, 遺伝性疾患などが含まれていた。そこで原因不明例と CMV 感染, GJB2 遺伝子異常, 前庭水管拡大症, その他の内耳奇形を比較したところ, CMV 感染, GJB2 遺伝子異常, 前庭水管拡大症では難聴原因不明例と同等またはそれ以上の聴取能・言語力の発達が見られた。一方内耳奇形では MAIS, MUSS の点数は伸び悩み, 就学時に評価した語音聴取能力, 言語能力は他の群に比べ有意に低かった。そこで内耳奇形の内訳をさらに分けて調べたところ, 就学時の語音聴取能力は common cavity, 内耳道狭窄で極めて悪く, 一方蝸牛不全分離や前庭・半規管のみの奇形症例では原因不明例と遜色ない聴取能であった(図3)。

重複障害は存在が確定されたものが8.5%, 疑い例が7.6%であり, その内訳は精神発達遅滞が6割, 次いで広汎性発達障害, 学習障害であった。就学時における言語力の評価では予想通りに重複障害がある症例で言語能力が有意に低い結果であった。また聴取能力も重複障害ありの群で有意に低かった(図4)。Pyman ら<sup>15)</sup> や Waltzman ら<sup>16)</sup> の報告のようにこの成績が今後伸びていくかどうか観察が必要である。

コミュニケーションモードについては大きく oral communication (口話), total communication (手

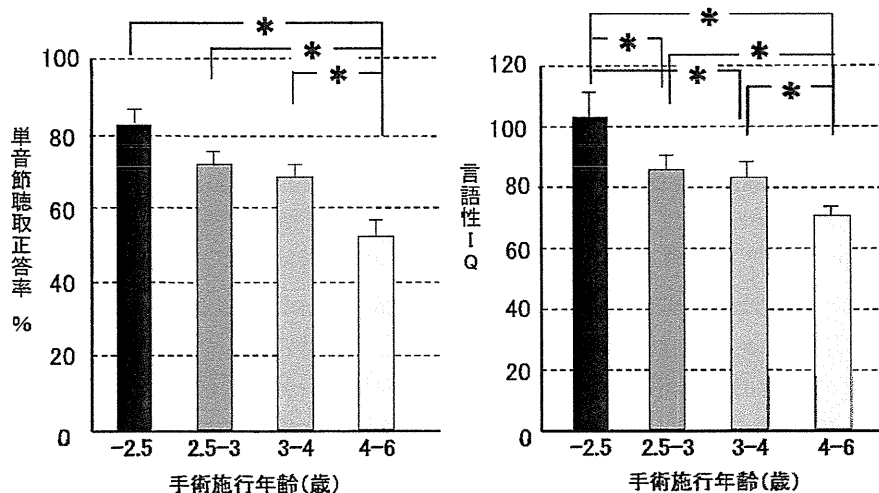


図2 人工内耳手術年齢と就学時成績 (内耳奇形・重複障害を除く)

\*:  $p < 0.05$

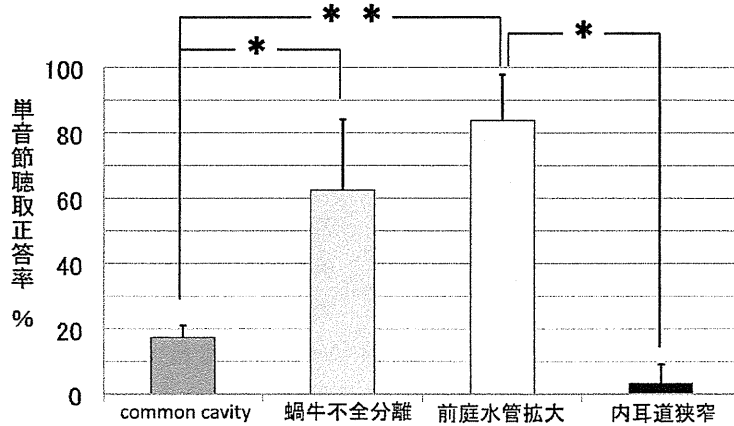


図3 内耳奇形タイプ別の人工内耳の成績 (就学時)  
 \*\*: p<0.01, \*: p<0.05

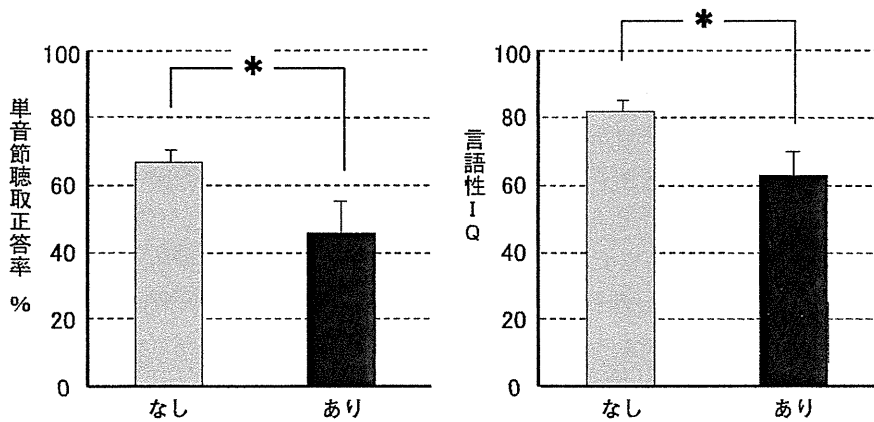


図4 重複障害の有無による人工内耳術後就学時の成績 (内耳奇形を除く)  
 \*: p<0.05

話、キュードスピーチや指文字など視覚言語と口話を併用)、サイン (視覚言語) の三つに分けて検討した。療育先が口話教育を掲げている、実際の指導場面で視覚言語を用いている場合は total communication として分類した。聾学校に通った175例では oral communication が12例、total communication が163例、通園施設53例では oral communication 42例、total communication 11例となっており、聾学校に通っている CI 装用児の多くが total communication での療育を受けていたのが特記すべき点である。oral communication と total communication の2群を比較すると、MAIS、MUSS は就学時には若干 oral communication 群の方が良好であるが、どちらの群も順調な伸びを示した。しかし就学時の語

音聴取能力、言語能力のどちらにおいても oral communication の方が有意に良好な結果となった (図5)。2群を詳細にみれば背景 (難聴の程度や原因など) に差がある可能性も否定できないため、CI の術後成績が良好と予想される GJB2 遺伝子異常症例 (重複障害例は除く) に限って検討したところでも同様の結果であり、MAIS では術前に見られた oral communication と total communication の得点差は術後2年半経過しても縮まらず、MUSS では術前に差がなかったものが術後1年で得点差が生じ、2年半までにさらに差が広がるという結果であった。この結果は本来術後成績が良いとされる GJB2 遺伝子異常症例においても視覚入力を活用しすぎると CI 装用から期待できる十分な聴覚利得が

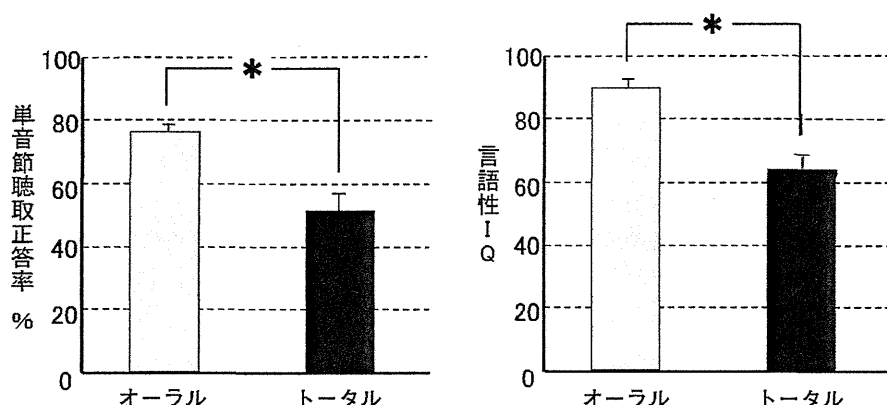


図5 コミュニケーションモードによる人工内耳術後就学時の成績（重複障害を除く）  
\* :  $p < 0.05$

得られないという事を如実に示したものと言える。

#### 4) 小児人工内耳の適応基準

CI適応条件として、手術前から術後の療育に至るまで、家族および医療施設内外の専門職種との一貫した協力体制がとれていることが前提条件となる。医療機関における必要事項としては、1) 乳幼児の聴覚障害について熟知し、その聴力検査、HA適合について熟練していること、2) 地域における療育の状況、特にコミュニケーション指導法などについて把握していること、3) 言語発達全般および難聴との鑑別に必要な他疾患に関する知識を有していることが求められている。また聴覚を主体として療育を行う機関との連携が確保されていることが必要であり、乳幼児期からのCIの装用には長期にわたる支援が必要なことから継続的な家族の協力も求められている。後述する医学的条件を満たした上で、CI実施の判断について当事者（家族および本人）、医師、言語聴覚士、療育担当者の意見が一致していることが重要であり、療育方針の違いなどは手術前に解消されている必要がある。

医学的条件について表1に示す。適応年齢は現在原則1歳6か月以上とされ、髄膜炎などで蝸牛閉塞の可能性のある場合は1歳6か月未満でも手術を要するとされている。日本では以前の適応は2歳以上とされていたが、海外での早期手術の有効性報告に影響され、2006年に適応年齢を引き下げた経緯がある。米国では12ヶ月以上を推奨しており、また最近では12か月未満に対する手術の有効性も多く報告されている。従って日本で今後さらに適応年齢を下げ

るかどうか検討する必要がある、重要な課題といえる。ただCIの適応決定においては「少なくとも6か月以上にわたる最適な補聴と療育によって両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず、HAのみでは音声言語の獲得が不十分と予想されること」の確認が必要である。NHSで難聴が発見された例で6か月前後からHA装用を開始することを考慮すると、適応年齢を下げたとしても「1歳以上」とするのが妥当であろう。

年齢の上限については定められていないが、聴覚音声回路をほとんど活用しない状態で言語獲得をした症例に対しても手術をして良いという意味ではない。聴覚音声回路を用いて言語獲得をし、その後失聴した症例に対しては年齢制限が無いという意味である。例えば、健聴児が髄膜炎で失聴した場合や良好な補聴効果のあった難聴児において難聴が高度に進行して補聴効果が無くなった場合などが挙げられる。またHAによって一定の補聴効果があり言語発達もみられた児が成長後により良好な聴取能を求められる場合も対象となる。

聴力の基準については2006年の改定までは平均聴力レベルが100dB以上となっていたが、現在は平均聴力レベルが両耳とも90dB以上、平均補聴レベルが話声レベルを超えないことが条件となっている。米国では12ヶ月から24か月齢では90dB以上を推奨しているが、24か月以上では70dB以上としており、日本よりも基準が緩い。FDAの基準が緩くなった背景にはHA装用とCI装用の比較研究の成果が大きく貢献している。すなわち1990年代前半に

表1 小児人工内耳手術の医学的条件

1. 手術年齢
A) 適応年齢は原則1歳6カ月以上とする。年齢の上限は定めず、上記適応条件を満たした上で、症例によって適切な手術時期を決定する。
B) 髄膜炎後蝸牛閉塞など、1歳6カ月未満での手術を要する場合がある。
C) 言語習得期以後の失聴例では、補聴器の効果が十分でない高度難聴であることが確認された後には、獲得した言語を保持し失わないために早期に人工内耳を検討することが望ましい。
2. 聴力、補聴効果と療育
A) 種々の聴力検査を用いても両耳とも平均聴力レベル90dB以上である。
B) 少なくとも6カ月以上にわたる最適な補聴と療育によっても両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず、補聴器のみでは音声言語の獲得が不十分と予想される。
3. 禁忌
中耳炎などの感染症の活動期
4. 慎重な適応判断が必要なもの
A) 画像診断で蝸牛に人工内耳が挿入できる部位が確認できない場合。
B) 反復性の急性中耳炎が存在する場合。
C) 制御困難な髄液の噴出が見込まれる場合など、高度な内耳奇形を伴う場合。
D) 重複障害および中枢性聴覚障害では慎重な判断が求められ、人工内耳による聴覚補償が有効であるとする予測がなければならぬ。

はCIの効果は裸耳聴力が100dB程度の難聴者のHA装用時に匹敵するということがあったが、その後の新しいコード化法の出現により1990年代後半には小児での境界レベルは90dB程度と変わり、さらに80-90dB程度の難聴者のHA装用レベルに相当するとみなされるようになったことによる<sup>18)</sup>。我々の印象でも聴取良好なCI症例の聴取成績は約80dB程度の難聴者のHA装用に匹敵するが、個人差が大きいことから、日本における聴力基準をさらに緩和する必要性は低いと考えている。なお聴取能評価がより正確に行える年齢に到達した場合は、聴力レベルより語音聴取能を判断基準にすべきである。例えば平均聴力が90dB前後の症例でHA装用によって良好な言語発達が見られた児が成長後にさらなる聴取能向上を期待して受診した場合は、難聴の原因、聴力経過、聴力型、HA装用下の聴取能などをもとに総合的に判断することが必要となる。

慎重な適応判断が必要なものとして、画像診断で蝸牛にCIが挿入できる部位が確認できない場合が

挙げられている。蝸牛無形成などは適応外である。髄膜炎による蝸牛骨化症例ではdrill outにより基底回転の半回転以上はスペースを確保できる。内耳奇形では髄液が噴出する場合があるが、筋膜を蝸牛の電極周囲に充填するなどの操作で対処できる。ただし蝸牛軸が低形成の場合電極が内耳道内に誤挿入される可能性があり、術中透視装置のある施設で手術を行うべきである。上述したように内耳奇形のうち前庭・半規管に局限した奇形、前庭水管拡大症、蝸牛不全分離では術後成績は良好で手術適応となる。一方common cavityではCIの効果は限定的である。内耳道狭窄ではさらに成績が悪く、聴覚刺激のみでの言語発達は見込めないことが多く、最終的にnon-userになることもある。不良な術後成績が予想される場合は家族に情報を正確に提供し、家族の期待と大きな差がある場合にはCI装用を断念するよう勧めることも必要となる。重複障害の合併においても慎重な判断が求められるが、障害・発達程度に応じて働きかけることで聴覚活用は可能である。

療育効果が現れるまで時間がかかるため、長期的で総合的な療育プログラムを組むことが求められる。

#### 5) 小児人工内耳の適応におけるチーム医療

上述したいくつかの医学的条件を満たした上で CI 実施の判断について当事者（家族および本人）、医師、療育担当者の意見が一致した場合に手術適応が決定する。しかしながら、手術適応の決定においては往々にして医療者または療育担当者が「最終的には家族が決めること」という態度を取り、医療従事者に比して少ない知識や情報しか持たない家族に判断を委ねがちである。個々の症例で予想される術後成績を詳細に当事者に示し、期待に沿っているかどうか十分考える機会を与えることが重要である。上述した「CI の術後成績に影響する因子」についてよく説明する必要がある。また手術を受けることが療育の（再）スタートであることを家族がよく理解している必要がある。

CI 手術が検討される場合にはインフォームドコンセントの過程、(リ)ハビリテーションを受ける際のニーズの評価など、あらゆる介入場面で多職種によるチームでの取り組みが重要視されている<sup>24)</sup>。図6に当院での体制を示す。療育施設から紹介されてくる場合もあるが、医療機関からの紹介または両親がインターネットなどで情報を得て受診することが多い。また半数は NHS を受けていない。初診時は医師がまず診察し、問診、耳鼻咽喉科所見・全身所見の診察を行い、その後聴力検査を行う。発達状況に応じて BOA, COR, 遊戯聴力検査を適宜行い、その後 ABR, OAE, ASSR などの他覚的聴力検査を行う。聴力的に手術適応がある高度難聴児では側頭骨 CT, 頭部 MRI も順次行い、希望者には *GJB2* 遺伝子異常などの遺伝子検査、臍帯の CMV 感染の有無についても調べている。初診時には CI に関する資料を提供し、また家族の理解度も判断する。療育施設からの情報提供が無い場合には、療育施設での評価を照会し、CI 施行に対しての意見も得る。次に言語聴覚士により詳細な評価（聴取能、全体発達、認知能力、言語力など）と並行して CI に関するガイダンス、カウンセリングを行う。これらの情報が揃った段階で療育施設の意見も勘案して複数の医師・言語聴覚士がカンファレンスを行い、意見の共有を図る。表2にカンファレンスにおける共有情報

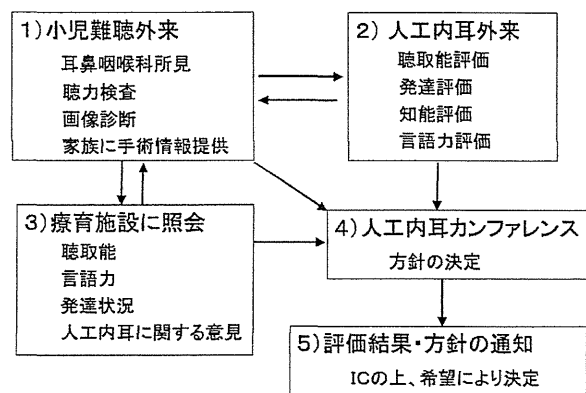


図6 東京大学における小児人工内耳手術決定までの流れ

を示す。各症例の到達目標を確認した上で、CI の選択が各症例において妥当かどうか総合的に判断する。その後療育施設との意見調整、マッピング場面の家族の見学、機器の選択のガイダンスを行い、最終的に保護者との十分時間をかけた話し合いで手術について決定する。最終的な意思決定の主体は保護者にあるが、保護者の十分な理解と適切な期待を得るために、各職種が適切な情報を入れることが重要である。

#### 6) 今後の課題

CI では電極、コード化法など常に改良が続いており、適応基準も改定されてきた。低音域に残聴のある症例に対するハイブリッド型 CI (electric acoustic stimulation: EAS) は海外では臨床応用が開始され、日本でも一部の施設で高度医療または臨床研究として開始されている。日本での EAS の適応基準の決定が急がれるところであるが、低音域に残聴のある小児に対しては将来 EAS の適応となる可能性を考慮した治療方針や手術術式の決定が今後求められよう。

海外では1歳未満（時には数カ月齢）での CI 手術や一側高度難聴者への CI 手術も行われてきている。一側高度難聴者に対する CI 手術については EAS の初期の報告同様、はじめは批判的に受け止められていたが、最近は追試の報告が増え肯定的な意見も増えつつある。このような手術適応の拡大傾向は今後も続くものと予想されるが、その動向は注意深く見守る必要がある。

両側 CI 装用についてはいまだに議論のあるところである。小児例に対する報告論文を渉猟した Spar-



表2 東大病院人工内耳カンファレンスにおける共有情報の例

病歴	難聴発見月齢 難聴発見の契機 中耳炎・感染性疾患の有無 加療歴・入院歴 家族構成・主たる支援者 家族歴、遺伝性疾患の有無
聴力	純音聴力検査・COR 結果（裸耳） 純音聴力検査・COR 結果（補聴器装用下）
平衡機能	温度眼振検査 cVEMP 回転検査
画像所見	側頭骨 CT 所見 頭部 MRI 所見
補聴状態	補聴器装用開始月齢 補聴器装用時間
聴覚活用の状況	MAIS 得点 MUSS 得点 語彙数（音声） 語彙数（身振り、手話）
総合的な発達状態	発達検査結果（発達指数など） 知能検査結果（動作性 IQ など）
療育の状況	療育開始月齢 療育施設名 療育施設側の意見
家族の意見・状況	人工内耳に対する期待・不安 家庭環境（母の就業・療育のキーパーソン）
その他医学的情報	難聴以外の疾患の有無 遺伝子異常の有無 CMV 感染の有無（臍帯・ガスリー）

reboom ら<sup>25)</sup>の論文では、報告内容のばらつきからメタアナリシスはできないが、定性的評価では静寂下および騒音下での聴取能の向上があったとし、方向感については方法が様々なこともあり効果ははっきりしないと報告されている。精力的に両側 CI 手術を行っているトロント大学からの報告<sup>26)</sup>では両側同時手術を受けた児の方が初回手術後2年以上間隔をあけて対側耳に CI 装用を開始した児よりも騒音下での言語聴取能が有意に良いことが示されている。しかし他施設からは初回手術後数年後に対側の CI 手術を受けても騒音下の聴取や方向感が改善するとの報告もあり、対側への手術時期と効果の関係はまだはっきりしていない。日本では両側 CI 施行例は少なく明らかなエビデンスはない。我々の施設では臨床研究として3例の小児に両側 CI 手術を行い術後良好な聴取能と言語発達をみているが、効果

を議論するには時期早尚である。

## まとめ

乳幼児難聴の治療における問題点について概説した。たとえ軽度から中等度難聴であっても早期発見・早期介入が重要であり、看過された場合はコミュニケーションに支障をきたし、言語発達が遅れ、情緒や社会性の発達にも影響が生じうる。適切な補聴と療育によっても両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず補聴効果に限界があると予想される高度難聴の場合は、コミュニケーションモードの選択を視野に入れた対応が求められる。療育上、CI が選択肢となった場合には速やかに CI 医療を専門とする医療施設に紹介することが重要である。CI の手術適応決定には考慮すべき多くの因子があり、多職種による詳細な評価などチーム医療での対応が

求められる。

乳幼児難聴の臨床上的特徴は患児のみならず保護者も対象とし、その経過が長期にわたる事とダイナミックな発達的变化を含む事である。また聴力検査一つをとっても高い専門性が求められ、児の生活上の困難や保護者のニーズを把握するには聴覚医学だけでなく、発達医学や心理学の知識も求められる。適切な時期の適切な判断が児の将来的な発達に影響することを念頭に置いて治療にあたることが肝要である。

## 謝 辞

本報告の一部は厚生労働省科学研究費の支援を受けた。共同研究者の土井勝美先生（近畿大学耳鼻咽喉科）、熊川孝三先生（虎の門病院耳鼻咽喉科）、伊藤健先生（帝京大学耳鼻咽喉科）、坂田英明先生（目白大学保健医療学部）、安達のどか先生（埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科）に深謝する。論文作成においては東京大学耳鼻咽喉科榎尾明憲先生、赤松裕介先生、尾形エリカ先生の協力を得た。

### Important issues to be considered in the medical care of hearing-impaired children

Tatsuya Yamasoba, M.D., Ph.D.

Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery University of Tokyo

Early detection of hearing impairment followed by early intervention and support is mandatory for the medical care of hearing-impaired children. Newborn hearing screening (NHS) is of great significance, although it is still not performed ubiquitously or widely. In children who have not undergone NHS or those with late-onset deafness, intervention and support tend to be delayed. Early intervention and support is important not only for children with severe or profound hearing loss, but also for those with mild to moderate hearing loss. When deafness is overlooked, it influences language acquisition, emotion, and the development of social-

ity. Children with profound deafness who are expected to obtain limited benefit from hearing aids require correspondence with consideration given to the choice of communication modes in their training and rehabilitation. When cochlear implant is considered as one of the most suitable choices, the candidate should be introduced without delay to medical facilities that specialize in providing medical care related to cochlear implantation. The age at cochlear implantation, cause of deafness, presence/absence of additional disability, and communication modes are associated with the degree of improvement of language comprehension and expression after the surgery. Various factors, including the above-mentioned, need to be considered to determine the suitability of a child for cochlear implant surgery, and care by a multidisciplinary team, including doctors and speech therapists, is necessary. In the medical treatment of hearing-impaired children, care needs to be provided not only to the affected children, but also to their parents, and long-term follow-up is required because of the dynamic developmental changes. Even simple audiological examinations require a high level of skill and knowledge, and to understand the difficulty in the lives of the children and the needs of the parents, knowledge not only in the field of audiology, but also in the fields of developmental medicine and psychology is required. It is of particular importance to understand that an appropriate judgment made at the appropriate time is necessary to avoid a negative influence on the future development of deaf children.

### 参考文献

- 1) 泰地秀信：乳幼児難聴の聴覚医学的問題「聴覚検査における問題点」。Audiology Japan 54: 185-196, 2011
- 2) 福島邦博：乳幼児難聴の聴覚医学的問題「原因診断における問題点」。Audiology Japan 54: 263-269, 2011
- 3) Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pe-

- diatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* **106**: 798-817, 2000
- 4) Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, et al: Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* **102**: 1161-1171, 1998
- 5) 杉内智子, 佐藤紀代子, 浅野公子, 他: 軽度・中等度難聴児30症例の言語発達とその問題。日耳鼻 **104**: 1126-1134, 2001
- 6) 田中美郷: 発見の遅れた難聴児の実態。音声言語医 **35**: 213-218, 1994
- 7) 千原康裕, 狩野章太郎, 加我君孝: 未補聴で発見された両側中等度伝音性難聴児の3例—治療前後の言語性IQの変化。Otolary Japan **12**: 581-585, 2003
- 8) Psarommatas IM, Goritsa F, Douniadakis D, et al: Hearing loss in speech-language delayed children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **58**: 205-210, 2001
- 9) 林初美, 工藤典代, 笹村佳美: 軽度および中等度難聴児の言語発達について。小児耳鼻 **18**: 53-58, 1997
- 10) 内山勉, 徳光裕子: 12カ月未満の難聴児の早期療育効果について。音声言語医学 **45**: 198-205, 2004
- 11) 西澤伸志: 5歳以前の感音難聴児の経時的観察。日耳鼻 **87**: 450-460, 1984
- 12) 杉内智子, 岡本途也, 浅野公子, 他: 小児感音難聴における長期経過の観察法と聴覚管理。日耳鼻 **100**: 754-761, 1997
- 13) Fortnum HM, Marshall DH, Summerfield AQ: Epidemiology of the UK population of hearing-impaired children, including characteristics of those with and without cochlear implants—audiology, aetiology, comorbidity and affluence. *Int J Audiol* **41**: 170-179, 2002
- 14) 内山勉: 重複障害児。加我君孝編, 新生児聴覚スクリーニング, 金原出版, p 160-165, 2005
- 15) Pyman B, Blamey P, Lacy P, et al: The development of speech perception in children using cochlear implants: effects of etiologic factors and delayed milestones. *Am J Otol* **21**: 57-61, 2000
- 16) Waltzman SB, Scalchunes V, Cohen NL: Performance of multiply handicapped children using cochlear implants. *Am J Otol* **21**: 329-335, 2000
- 17) 尾形エリカ, 赤松裕介, 山嵜達也: 重複障害児の人工内耳手術。JOHNS **24**: 1439-1442, 2008
- 18) 城間将江, 山嵜達也, 加我君孝: 小児人工内耳の長期的言語聴取能力に寄与する要因。文献考察, ENTONI **27**: 46-63, 2003
- 19) Blamey PJ, Sarant JZ, Paatsch LE, et al: Relationships among speech perception, production, language, hearing loss, and age in children with impaired hearing. *J Speech Lang Hear Res* **44**: 264-285, 2001
- 20) 加我君孝, 新正由紀子, 山嵜達也, 他: 小児の難聴に対する人工内耳手術による聴覚と言語の発達。脳と発達 **39**: 335-346, 2007
- 21) Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, et al: Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA* **303**: 1498-1506, 2010
- 22) 内山勉: 言語発達と臨界期。JOHNS **27**: 1185-1189, 2011
- 23) 坂井有紀, 赤松裕介, 尾形エリカ, 他: 小児内耳奇形に対する人工内耳埋込術と術後成績。Audiology Japan **51**: 633-640, 2008
- 24) 赤松裕介, 尾形エリカ, 坂井有紀, 他: 小児難聴児への対応—小児人工内耳におけるチーム医療。耳鼻・頭頸外科 **80**: 845-849, 2008
- 25) Sparreboom M, van Schoonhoven J, van Zanten BG, et al: The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in children: a systematic review. *Otol Neurotol* **31**: 1062-1071, 2010
- 26) Chadha NK, Papsin BC, Jiwani S et al.: Speech detection in noise and spatial unmasking in children with simultaneous versus sequential bilateral cochlear implants. *Otol Neurotol*. **32**: 1057-1064, 2011

(2011年11月14日受稿 2011年11月21日受理)

---

別冊請求先：〒113-8655

東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院 医学系研究科外科学

専攻 感覚運動機能講座 耳鼻咽喉科

学分野

山嵜達也

Tatsuya Yamasoba, M.D., Ph.D.

Department of Otolaryngology and

Head and Neck Surgery University of

Tokyo

Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-

8655, Japan