

論 説

ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害

山 唄 達 也

Inner Ear Disorders and Mitochondrial DNA Mutation

Tatsuya Yamasoba

(Faculty of Medicine, University of Tokyo)

Mitochondrial DNA lesions are closely associated with sensorineural hearing loss in approximately 70% of the three most common mitochondrial disorders: MELAS, MERRF, and CPEO. After reviewing mitochondrial DNA and inner ear disorders, we discuss the putative mechanism of deafness. We then detail clinical features associated with 1555 A-to-G substitution in the 12S ribosomal RNA gene, focusing on the possibility of this gene damaging protein synthesis, since muscular degeneration is observed similar to that in other mitochondrial encephalomyopathies. We next describe clinical auditory and vestibular dysfunction and temporal bone histopathology associated with 3243 A-to-G substitution in transfer RNA (tRNA)^{Leu(UUR)} gene. We also discuss how to prevent deafness progression and the cochlear implantation role in subjects with mitochondrial DNA lesions.

Keywords : hearing loss, diabetes, aminoglycoside, oxidative stress

ミトコンドリア遺伝子の特徴

ミトコンドリアは 1 μ m 程度の大きさの細胞内器官であり、酸化リン酸化によるエネルギー産生、脂肪酸の β 酸化、Ca貯蔵、apoptosisの誘導などの機能を持つ。ミトコンドリアDNAはヒトでは16,569塩基対の環状二本鎖で、核DNAの約30億塩基対に比べて非常に小さい。ミトコンドリアDNAは一つのミトコンドリアにつき数コピー、1細胞に数千コピー存在する。ミトコンドリアDNAの基準配列は多数の変異とともにMITOMAP (A human mitochondrial genome database : <http://www.mitomap.org/MITOMAP>) で知ることができる。

ミトコンドリアの機能の多くは核DNAの遺伝情報にも司られており、ミトコンドリア病と呼ばれるミトコンドリアの異常による疾病にもミトコンドリアDNAの異常に起因するものと核DNAの異常に起因するものとが

ある。ミトコンドリアDNAには2個のリボソームRNA (rRNA, タンパク質の生産工場であるリボソームを形作るRNA) 遺伝子, 22個の転移RNA (tRNA, タンパク質の材料であるアミノ酸を運ぶRNA) 遺伝子, 13個のタンパク質遺伝子がある (図1)。

ミトコンドリアDNAにはいくつかの特徴がある。第1の特徴は母系遺伝である。すなわちミトコンドリアDNAは母親からだけ子供に伝わり、父親のミトコンドリアDNAは次世代には伝わらない。

第2の特徴は非常にコンパクトな環状のDNAということである。図1に示すようにtRNAの遺伝子はrRNAやタンパク質の遺伝子を区切るような形で存在し、ミトコンドリアDNAの全体の9割以上が遺伝子を指定し、むだな塩基配列はわずか7%しかない。

第3の特徴は核DNAに比べて塩基置換の起こる速度

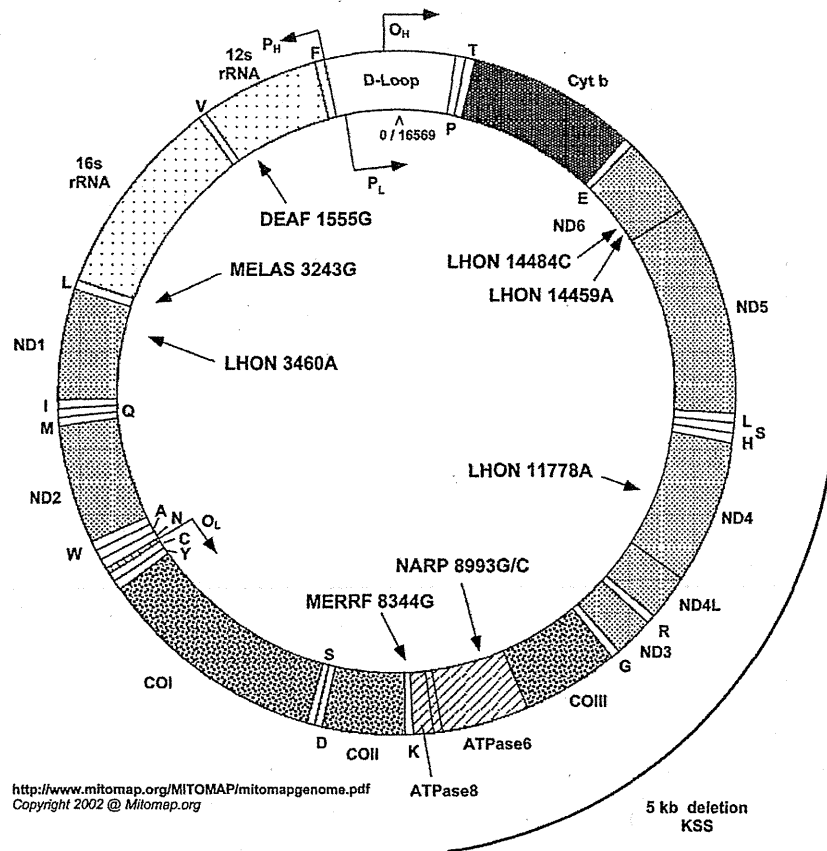


図1 Mitochondrial DNA map (MITOMAP (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>) より引用)

リボソーム RNA, 転移 RNA, タンパク質遺伝子, および代表的な遺伝子変異と欠失の位置を示している。

が速いことである。ミトコンドリア DNA の塩基配列をヒトとチンパンジーで比較すると 9%ほど異なるが、核 DNA ではわずか 1%しか相違がない。共通の祖先から分岐した後の時間はミトコンドリアも核も同じであるため、塩基置換の頻度がミトコンドリア DNA の方が核 DNA より 9 倍近く高いことがわかる (核 DNA の塩基置換速度は遺伝子によってバラツキがあるため、ミトコンドリア DNA では核 DNA の 5 ~ 10 倍の速さで塩基置換が起こっていると判断される)。

第 4 の特徴は、起こった変異を修復する修復酵素系が核内に比べ脆弱であることである。一般に DNA 修復系は、1) 塩基除去修復系、2) 組み換え修復系、3) ミスマッチ修復系、4)ヌクレオチド除去修復系の 4 つに大きく分類されるが、ヒトミトコンドリアでは塩基除去修復のみがなされている。

第 5 の特徴はミトコンドリア DNA の数の多さである。

1 個の細胞に核は 1 つしかないがミトコンドリアは数百個存在し、ミトコンドリア 1 個にミトコンドリア DNA が数個あるため、1 細胞当たりミトコンドリア遺伝子は数千存在することになる。

第 6 の特徴は正常 DNA と変異 DNA が混在することである (heteroplasmy と呼ぶ)。変異したミトコンドリア DNA が存在しても、その比率によって疾病の重症度や発現型が変わることがありうる。代表的な例として 3243 位の変異の比率が高い時には重度のミトコンドリア脳筋症 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes : MELAS) となり、低い時には糖尿病と難聴が主たる発現型となる。

ここで述べた特徴の詳細は成書 (文献 1 など) に詳しいので、参照にされたい。

ミトコンドリア遺伝子異常に伴う難聴の特徴

ミトコンドリア脳筋症の三大疾患には、MELAS, MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers), Kearns-Sayre 症候群などの進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia : CPEO) があるが、これらの疾患では半数以上に難聴が伴う。このほかにも難聴を主症状とするものがあり、表 1 に難聴をきたす遺伝子変異と随伴症状をまとめた。

1555 位点変異ではアミノ配糖体抗菌薬による蝸牛の易受傷性が亢進し、少量のアミノ配糖体抗菌薬投与で難聴を生じる。この変異家系にはアミノ配糖体抗菌薬未使用で難聴を生じたものもみられ²⁾³⁾、心筋症⁴⁾やパーキンソン病に關与する可能性も報告されている。3243 位点変異は、MELAS のほかに糖尿病・難聴 (MIDD) 家系の原因となる^{5)~8)}。7445 位点変異は難聴のみ生じると初期に報告されたが、palmoplantar keratoderma もきたすとされている⁹⁾。7472 位の heteroplasmic insertion-mutation では、難聴のほかに晩発性の神経症状 (myoclonus や ataxia など) をきたすことが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。7511 位の点変異は難聴以外の明らかな筋・神経症状はきたさないとされている (ただし家系中クモ膜下出血が 1 例に、糖尿病が 3 例にみられている)¹²⁾¹³⁾。著者らが最近見いだした家系では、難聴以外に明らかな異常はみられていない¹⁴⁾。

ミトコンドリア遺伝子異常の障害は、赤ぼろ筋線維 (ragged-red fiber : RRF) を筋病理の特徴として示すもの (MELAS, MERRF, CPEO など) と protein-coding gene の変異によって生じ RRF などをきたさない純粋な encephalopathy に大きく区分される。難聴は前者で高率にみられ

表 1 難聴をきたすミトコンドリア遺伝子異常と随伴症状

遺伝子異常	随伴症状
DelT961Cn	なし (アミノ配糖体耳毒性の感受性亢進?)
T1095C	パーキンソン病
A1555G	なし (アミノ配糖体耳毒性の感受性亢進)
A3243G	MELAS, 糖尿病 (MIDD)
A7445G	palmoplantar keratoderma
7472insC	ataxia, myoclonus など
T7510C	なし
T7511C	なし
A8344G	MERRF
T8356C	MERRF
大欠失	CPEO (KSS)

るが、後者ではほとんどみられない。酸化的リン酸化は両者ともに障害されるが、ミトコンドリアでの蛋白合成障害は前者にのみ認められることから、難聴は RRF の発現と同様の機序 (蛋白合成障害など) によって生じていることが疑われる。難聴以外の症状がまずみられない 1555 位点変異においても、われわれ³⁾が cytochrome c oxidase (COX) 活性低下を伴う moth-eaten 像と inclusion body を含むミトコンドリア形態異常、少量の RRF を、Santorelli ら⁴⁾が NADH-dehydrogenase と COX の活性低下を報告している。同様に 7511 位点変異でも COX 活性低下がみられるとの報告がなされている¹²⁾¹³⁾。

ミトコンドリア遺伝子異常による難聴の代表的な 2 疾患

1) 1555 位点変異

アミノ配糖体抗菌薬に対する内耳の易受傷性亢進に關与するもので、家族歴 (とくに母方家系) にアミノ配糖体抗菌薬投与による難聴者がいる場合は、この遺伝子異常を疑う必要がある。遺伝子変異は通常 homoplasmy (遺伝子の 100% が変異) である。

この遺伝子異常に伴う難聴の特徴は、後天性、両側性、左右対称性、高音障害型 (急墜型が多い)、進行しうる、めまいを訴えることはまれ、とまとめられる。難聴の程度には個人差があるが、一般に年齢が高いほど、またアミノ配糖体抗菌薬投与歴のあるものほどより高度な難聴を呈する。図 2 に 1555 位点変異の代表的 2 例の家系図と聴力を示す。同じ家系内にアミノ配糖体抗菌薬投与歴がない難聴症例も混在している。この 2 症例は若年時にアミノ配糖体抗菌薬治療を受けた後に進行性の難聴を示している。

1555 位点変異による難聴の発症機序は定かではない。一般にアミノ配糖体抗菌薬の作用機序にはリボソームにおける蛋白合成阻害と細胞膜障害が知られているが、前者が主である。アミノ配糖体抗菌薬はリボソームに不可逆的に結合してメッセンジャー RNA の情報を読み誤らせ、蛋白合成を阻害する。ヒトのミトコンドリア DNA 1555 位近傍には細菌から哺乳類まで強く保存された構造があり、アミノ配糖体抗菌薬のリボソーム RNA への結合部位の一つである。この部位の突然変異が細菌における抗菌薬耐性をきたすことが知られており¹⁵⁾、1555 位点変異により 12S リボソーム RNA の構造が変わってアミノ配糖体抗菌薬が付きやすくなることが示唆されており¹⁶⁾¹⁷⁾、われわれはこの変異を導入した p0Hela 細胞にお

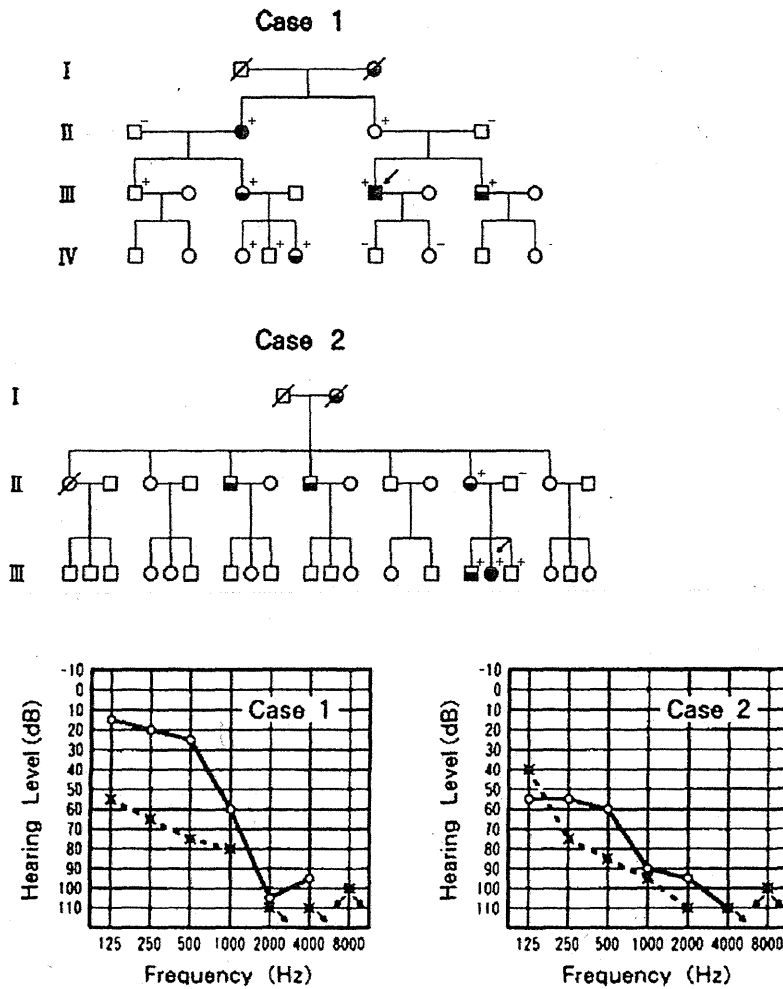


図2 mitochondrial DNA 1555 位点変異の2家系と発端者の聴力
 +は遺伝子変異の存在を, -は遺伝子変異がないことを意味する。遺伝子変異は母親から子孫に伝わっているが, 父親からは伝わっていない。
 ■: 難聴, □: アミノ配糖体の使用歴, 矢印: 発端者。
 (一部文献3より引用改変)

いて, ストレプトマイシンに対する感受性が亢進することを見いだしている¹⁸⁾。

アミノ配糖体抗菌薬投与で難聴が生じる機序は, 1555位点変異症例と正常例で異なると考えられる。というのは, 通常前庭・半規管優位に障害をきたす硫酸ストレプトマイシンの少量投与により, 1555位点変異症例では前庭・半規管機能はほぼ保たれたまま, 感音難聴が出現する³⁾¹⁹⁾ ことによる。蝸牛の代謝活性は前庭の数~10倍といわれ, 蝸牛の血管条や有毛細胞では K^+ , Na^+ , Ca^{2+} などのイオン輸送が盛んで, これに要する ATP が常にミトコンドリアで合成されている。このためミトコンドリア

機能の障害は蝸牛により影響しやすいと考えられる。実際他のミトコンドリア遺伝子異常 (3243位点変異や欠失など) による難聴症例でも, 血管条や蝸牛有毛細胞の変性は著明であるのに, 前庭・半規管の機能や形態は保たれていることが多い⁸⁾²⁰⁾²¹⁾。

なお1555位点変異症例では上述の理由からアミノ配糖体抗菌薬により難聴が惹起されると思われるが, 家系の中にアミノ配糖体抗菌薬未使用にもかかわらず難聴を生じたものも同時に存在する。この原因は不明であるが, 核遺伝子や未知の外因が影響している可能性も考えられている。われわれはストレプトマイシン難聴家系のスト

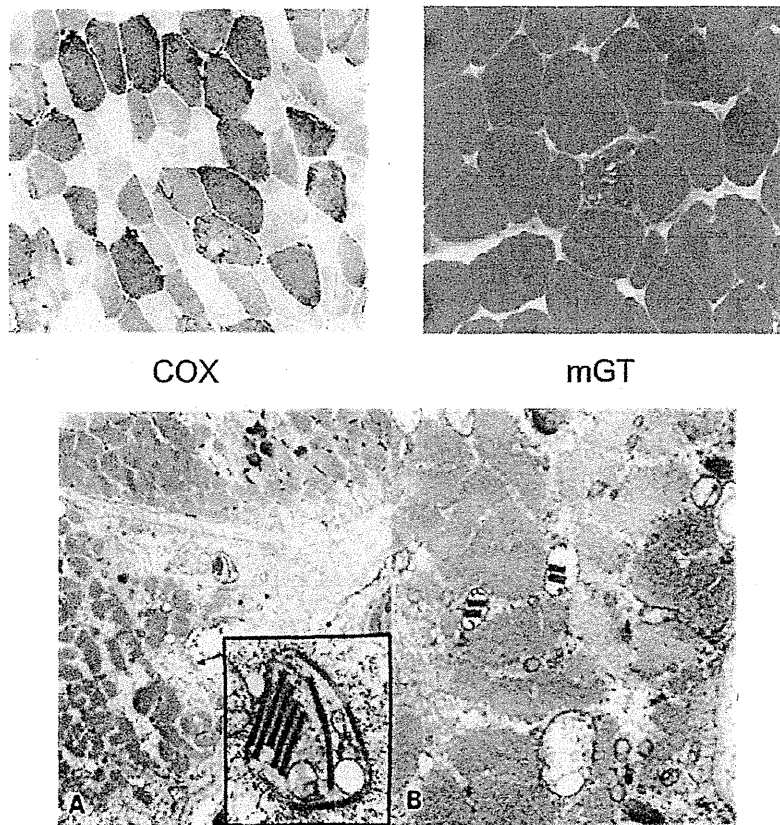


図3 mitochondrial DNA 1555 位点変異の筋病理

(左上 cytochrome c oxidase (COX) 染色 ×100, 右上 modified Gomori trichrome (mGT) 染色 ×100, 下2枚 透過電子顕微鏡所見 A: ×8000 (inlet ×40000) B: ×23000)

COX 活性は不均一に低下し, moth-eaten appearance, および少量の赤ぼろ繊維がみられる. 透過電顕ではミトコンドリア内に封入体が存在する.

(一部文献3より引用改変)

マイ投与を受けた発端者と, その投与歴のない母親で難聴者の筋生検を行い, 両者に類似の所見 (COX の酵素活性低下を伴う moth-eaten 像と inclusion body を含むミトコンドリアの形態異常, 少量の RRF) を認めている (図3)³⁾. Santorelli ら⁴⁾ は 1555 位点変異が heteroplasmy である心筋症家系において骨格筋の NADH-dehydrogenase と COX の酵素活性が低下していたと報告しており, これらの結果は, 1555 位点変異によって明らかな脳筋症の臨床症状は出現しなくとも, 少なくとも骨格筋ではミトコンドリア形態・機能の異常が生じうることを示唆している. この異常に加齢などの影響が加わることで, アミノ配糖体抗菌薬未使用でも難聴が生じる可能性もある.

2) 3243 位点変異

3243 位点変異では heteroplasmy が高い場合には

MELAS を生じ, 低い場合には主に難聴と糖尿病をきたす (maternally-inherited diabetes and deafness: MIDD) と一般に考えられている.

難聴は通常後天性であり, 両側対称性に水平型～高音障害型を示す (図4). 少なくとも初期における難聴の責任部位は内耳と考えられている⁶⁾⁷⁾. 当科での経験例ではすべて補充現象陽性であり, 疲労現象を呈したものはない. また歪耳音響放射は聴力閾値相当に振幅低下または消失しており, 聴力との乖離を示したものはなかった. 聴性脳幹反応においても測定した症例すべてにおいて, 波間潜時の延長や VI 波振幅比の低下などの後迷路障害を示唆する所見は得られなかった.

難聴は一般に徐々に進行する. 当科での聴力を8年以上観察しえた MIDD 7 例の平均聴力の推移を図5に示す.

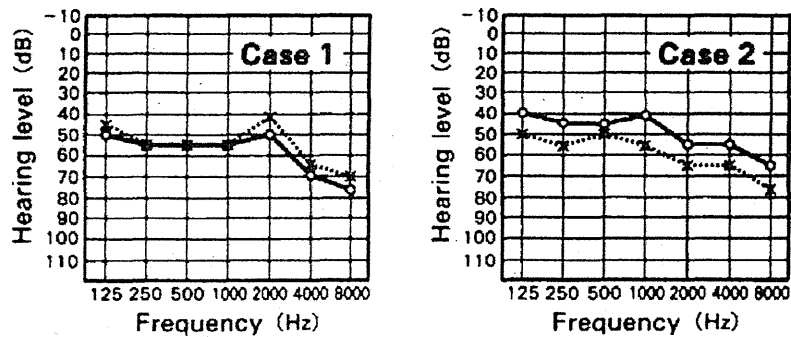


図4 mitochondrial DNA 3243 位点変異 2 例の初診時聴力像
水平型～高音漸傾型を示す。(文献7より引用改変)

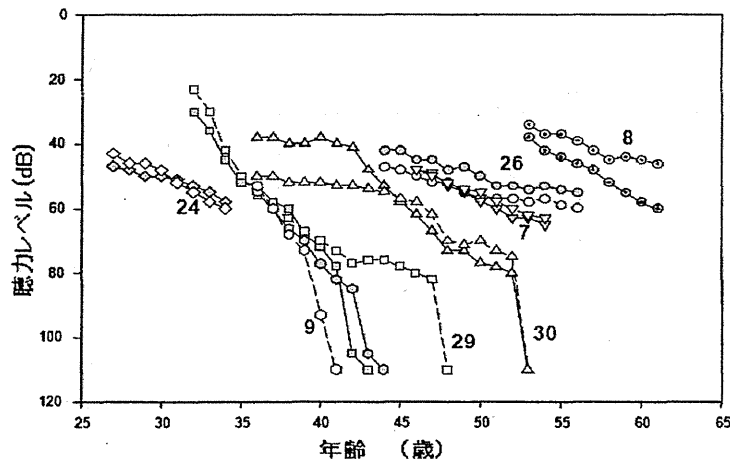


図5 8年以上聴力経過を経時的に追えた mitochondrial DNA 3243 位点変異の7例の平均聴力(3分法)の推移

図中の数字は heteroplasmy のパーセントを示す。同じ記号の2つのシンボルは同一症例のものであり、灰色は右耳、白抜きは左耳を意味する。聴力は徐々に悪化し、その速度は heteroplasmy とは明らかな相関はない。聴力は左右ほぼ同様に悪化する。3例では聴力レベルが 80dB 近くになったのち、急に悪化して聾となっている。うち2例は左右ほぼ同時期に聾となったが、1例では一側が聾になって数年後まで対側の聴力は保たれた。

heteroplasmy が高いほど早期に難聴が生じる傾向にあるが、その後の難聴の進行とは明らかな相関はなかった。なお3例では最終的には急速に難聴が悪化して聾となったが、とくに聴力閾値が 70 dB を超えると急速悪化の危険性が高いことがわかった。この聴力の急速悪化は左右ほぼ同時の場合もあれば、数年異なっているものもあった。なお糖尿病についても heteroplasmy が高いほど早期に発症する傾向がある²²⁾²³⁾。

平衡機能に関する検討では、初期の報告では異常はほとんどないというものが多かった。しかし長期に経過を追っていくと、徐々に平衡障害が出ることも経験している。最近のわれわれの検討では、多くの症例が浮動性め

まいを自覚し、回転性めまいの既往も1例で認めた。温度刺激検査では約半数で両側の反応が低下し、両側とも正常反応を呈したものはわずかであった。VEMP 検査を施行した症例でも約半数で反応がなかった。なお VEMP が無反応であった症例に直流電流刺激による VEMP 検査を施行したところ、すべての症例で反応があり、難聴と同様に平衡機能についても末梢性の障害が主であると考えられる。なお温度刺激検査、VEMP 検査ともに、その成績と年齢や難聴の程度との相関はなかったが、難聴の罹患年数が長くなるにつれて両側平衡機能障害の割合が増加する傾向であった²⁴⁾。

3243 位点変異例の側頭骨病理の報告は少ない。MELAS



図6 MIDD症例の側頭骨病理 (HE染色, ×10)

右上に示すように血管条の萎縮が著明であるが, 有毛細胞やラセン神経節の障害は中等度にとどまっていた。

の2例の報告では, 血管条の著明変性とラセン神経節の障害が主と報告されている²⁰⁾。われわれのMIDDの1例では聾になっていたが有毛細胞の変性は中等度にとどまり, ラセン神経節は基底回転優位に障害されるがある程度残存し, 血管条の変性は高度であった。一方, 前庭系の変性は軽度であった(図6)⁸⁾²⁵⁾。最近経験したMELASの1例の側頭骨病理でも血管条の変性が高度であるのに対し, 有毛細胞やラセン神経節の変性は限られていた(未発表データ)。

ミトコンドリア遺伝子異常による内耳障害の治療

ミトコンドリア脳筋症にはコエンザイムQ10など, いくつかの薬剤投与が試みられたが, 確実に効果のある治療法はまだないのが現状である。体内の酸化ストレスが高いほどミトコンドリア機能の悪化をきたすという考え方があり, フリーラジカルスカベンジャーなどの投与も試みられているが, その効果は不明である。われわれがミトコンドリア3243位点変異の患者で血中の酸化ストレス状態を調べたところ, 個人差が大きいものの全体にきわめて高値であった(未発表データ)。このことから, フリーラジカルスカベンジャーを投与することで, 難聴も含めた臨床症状の悪化進行を抑制できるのではないかと期待されるが, その実証はこれからの課題である。なお急速に難聴が進行して聾になった3症例に対し, 突発性難聴の治療に準じて副腎皮質ホルモンを投与したが, 治

療効果はまったくなかった。

難聴が両側高度になった場合は人工内耳が適応となる。これまで, MELAS, MIDD, CPEO, 1555位点変異に対して人工内耳がなされているが, 難聴の原因遺伝子にかかわらず, 術後の成績はおおむね良好とされている²⁶⁾。われわれの施設ではMIDDの4症例に対して人工内耳を施行したが, その成績はきわめて良好であり, 3例では電話を用いた会話が可能となっている。この良好な成績は, 高度な血管条の変性に比べ有毛細胞やラセン神経節の変性が比較的限られることによるものと推測される。なお3243位点変異症例では自覚症状が軽くても高度の心筋症などが合併することもあるため, 手術前には糖尿病のほか循環器系の精査が必要である。

参考文献

- 1) ミトコンドリアとミトコンドリア病. 日本臨床(増刊)2002 日本臨床社.
- 2) Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al.: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4: 289-294, 1993.
- 3) Yamasoba T, Goto Y, Oka Y, et al.: Atypical muscle pathology and a survey of cis-mutations in deaf patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene. *Neuromuscul Disord* 12: 506-512, 2002.
- 4) Santorelli FM, Tanji K, Manta P, et al.: Maternally inherited cardiomyopathy: an atypical presentation of the mtDNA 12S rRNA gene A1555G mutation. *Am J Hum Genet* 64: 295-300, 1999.
- 5) Goto Y, Nonaka I and Horai S: A mutation in the tRNA (Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348: 651-653, 1990.
- 6) Sue CM, Lipsett LJ, Crimmins DS, et al.: Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol* 43: 350-359, 1998.
- 7) Yamasoba T, Oka Y, Tsukuda K, et al.: Auditory findings in patients with maternally inherited diabetes and deafness harboring a point mutation in the mitochondrial transfer RNA(Leu)(UUR) gene. *Laryngoscope* 106: 49-53, 1996.
- 8) Yamasoba T, Tsukuda K, Oka Y, et al.: Cochlear histopathology associated with mitochondrial transfer RNA(Leu)(UUR) gene mutation. *Neurology* 52: 1705-1707, 1999.
- 9) Seviour KB, Hatamochi A, Stewart IA, et al.: Mitochondrial A7445G mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness. *Am J Med Genet* 75: 179-185, 1998.

- 10) Ensink RJ, Verhoeven K, Marres HA, et al. : Early-onset sensorineural hearing loss and late-onset neurologic complaints caused by a mitochondrial mutation at position 7472. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 886-891, 1998.
- 11) Tiranti V, Chariot P, Carella F, et al. : Maternally inherited hearing loss, ataxia and myoclonus associated with a novel point mutation in mitochondrial tRNASer(UCN) gene. *Hum Mol Genet* 4: 1421-1427, 1995.
- 12) Sue CM, Tanji K, Hadjigeorgiou G, et al. : Maternally inherited hearing loss in a large kindred with a novel T7511C mutation in the mitochondrial DNA tRNA(Ser(UCN)) gene. *Neurology* 52: 1905-1908, 1999.
- 13) Friedman RA, Bykhovskaya Y, Sue CM, et al. : Maternally inherited nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet* 84: 369-372, 1999.
- 14) Yamasoba T, Tsukuda K and Suzuki M : Isolated hearing loss associated with T7511C mutation in mitochondrial DNA. *Acta Otolaryngol Suppl* 559: 13-18, 2007.
- 15) Li M, Tzagoloff A, Underbrink-Lyon K, et al. : Identification of the paromomycin-resistance mutation in the 15 S rRNA gene of yeast mitochondria. *J Biol Chem* 257: 5921-5928, 1982.
- 16) Hutchin T, Haworth I, Higashi K, et al. : A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21: 4174-4179, 1993.
- 17) Cortopassi G and Hutchin T : A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78: 27-30, 1994.
- 18) Inoue K, Takai D, Soejima A, et al. : Mutant mtDNA at 1555 A to G in 12S rRNA gene and hypersusceptibility of mitochondrial translation to streptomycin can be co-transferred to rho 0 HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 223: 496-501, 1996.
- 19) Usami S, Abe S, Kasai M, et al. : Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107: 483-490, 1997.
- 20) Takahashi K, Merchant SN, Miyazawa T, et al. : Temporal bone histopathological and quantitative analysis of mitochondrial DNA in MELAS. *Laryngoscope* 113: 1362-1368, 2003.
- 21) Lindsay JR and Hinojosa R : Histopathologic features of the inner ear associated with Kearns-Sayre syndrome. *Arch Otolaryngol* 102: 747-752, 1976.
- 22) Asano T, Tsukuda K, Katagiri H, et al. : Clinical relevance of heteroplasmic concentration of mitochondrial A3243G mutation in leucocytes. *Diabetologia* 42: 1439-1440, 1999.
- 23) Suzuki S, Oka Y, Kadowaki T, et al. : Clinical features of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243 (A-G) mutation in Japanese: maternal inheritance and mitochondria-related complications. *Diabetes Res Clin Pract* 59: 207-217, 2003.
- 24) Iwasaki S, Egami N, Fujimoto C, et al. : The mitochondrial A3243G mutation involves the peripheral vestibule as well as the cochlea. *Laryngoscope*, 2011 (in press).
- 25) Yamasoba T, Someya S, Yamada C, et al. : Role of mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA mutations in age-related hearing loss. *Hear Res* 226: 185-193, 2007.
- 26) Sinnathuray AR, Raut V, Awa A, et al. : A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 24: 418-426, 2003.

別刷請求先：山唄達也
〒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・運動機能医学講座耳鼻咽喉科学分野

Observation of Cortical Activity During Speech Stimulation in Prelingually Deafened Adults With Cochlear Implantation by Positron Emission Tomography–Computed Tomography

Haruo Yoshida, MD; Yukihiro Kanda, MD; Haruo Takahashi, MD;
Izumi Miyamoto, PhD; Kenya Chiba, MD

Objectives: We evaluated the cortical activity of 2 successful prelingually deafened adult cochlear implant (CI) users who have been trained by auditory-verbal/oral communication since childhood.

Methods: Changes in regional cerebral blood flow were measured by positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose while the subjects were receiving auditory language stimuli by listening to a story. Ten normal-hearing volunteers were observed as age-matched control subjects.

Results: In both cases, the auditory-related regions, when compared to same regions in the control subjects, showed hypermetabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex and the left precentral gyrus — similar to that in successful CI users who are prelingually deafened children or postlingually deafened adults. Both subjects had the ability to activate these areas, and this ability might be one of the reasons that accounts for such exceptionally good performance in older prelingually deaf CI users. As for the visual-related regions, hypometabolism was observed in Brodmann areas 18 and 19, and this finding might be related to the intensive auditory-verbal/oral education that the subjects had received since childhood.

Conclusions: Despite the limits imposed by the small sample size and the spatial resolution of positron emission tomography, this study yielded insights into the nature of the brain plasticity in prelingually deafened adults who are successful CI users.

Key Words: auditory cortex, auditory-verbal/oral education, positron emission tomography, regional cerebral blood flow.

INTRODUCTION

Although cochlear implantation is recognized as an effective treatment for patients with severe to profound sensorineural hearing loss (SNHL),¹⁻³ prelingually deaf adolescents and adults have achieved only limited postimplantation improvement, and hence have not been considered good candidates for implantation.⁴⁻⁷ In previous reports, age at implantation and duration of deafness were pointed out as the most important factors in influencing postimplantation performance.^{2,8}

On the other hand, there has been some literature reporting good performance in language perception even in prelingually deaf adults.⁹⁻¹² We reported that cochlear implantation can be recommended to some prelingually deafened adults if they receive good habilitation with consistent auditory-verbal/oral training using well-fitted hearing aids (HAs).¹³ The clinical

reasons for such exceptionally good performances in these implantees are considered to be related to the recently improved quality of cochlear implants (CIs)¹⁴⁻¹⁶ and/or use of an aurally based educational program.⁹ However, there have been few studies on functional neuroimaging of cortical activity in successful prelingually deaf adults with CIs. The aim of this study was to evaluate the brain metabolic activity of prelingually deaf adults who are successful users of CIs and have been educated with auditory-verbal/oral communication since early childhood.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. The subjects were 2 prelingually deafened adults who constituted 0.7% of the total of 279 patients who underwent cochlear implantation at Nagasaki University Hospital from 1997 to 2010. Details of their clinical information are shown in Table 1. Both of them showed 90 dB or worse hear-

From the Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Yoshida, Kanda, Takahashi), Nagasaki Bell Hearing Center (Kanda), and the Departments of Radiology (Miyamoto) and Orthopedic Surgery (Chiba), Nishiusahaya Hospital, Nagasaki, and the Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Urushino Medical Center, Saga (Yoshida), Japan.

Correspondence: Haruo Yoshida, MD, Dept of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan.

TABLE 1. CLINICAL INFORMATION

	Subject 1	Subject 2
Age at CI	34 y	29 y
Sex	Female	Male
Implanted ear	Left	Right
Time since CI	70 mo	24 mo
Age at receipt of HA	18 mo	18 mo
Education	Deaf and ordinary school	Deaf school
Cause of deafness	Unknown	Unknown
Family history of HL	Yes (son)	Yes (father and brother)

CI — cochlear implantation; HA — hearing aid; HL — hearing loss.

ing loss on auditory brain stem response testing before the age of 2 years, and thus received a diagnosis of severe to profound SNHL. Thus, both diagnoses were of prelingual deafness rather than progressive hearing loss.

Subject 1 received a diagnosis of severe hearing loss at the age of 1 year, and high-power box HAs were fitted in both ears at the age of 1½ years. She attended an ordinary elementary school in which she received habilitation by auditory-verbal/oral communication until high school. She underwent cochlear implantation at 34 years of age, and positron

emission tomography (PET) superimposed with brain computed tomography images (PET-CT) was performed 70 months later, by which time her articulation was slightly distorted but her communication abilities with the CI were excellent, leading to improvements in the quality of her life. Her use of the CI is the longest and most successful among prelingually deafened adult users of CIs in our institute. The cause of her hearing loss is uncertain, as genetic testing has not been performed, but her son also has severe congenital hearing loss (Table 1).

Subject 2 received a diagnosis of severe hearing loss at the age of 1 year. He used high-power box HAs in both ears after the age of 1½ years, and attended an elementary school for deaf children in which he received habilitation by auditory-verbal/oral communication until high school. He underwent cochlear implantation at 29 years of age, and underwent our PET-CT study 24 months later, by which time his communication skills with the CI were excellent.

Ten right-handed adult volunteers (mean age, 27.1 years; age range, 22 to 34 years; 6 male and 4 female) with normal hearing (pure tone air conduction thresholds of less than 20 dB hearing level at 0.5, 1.0, and 2.0 kHz) and without any evidence of

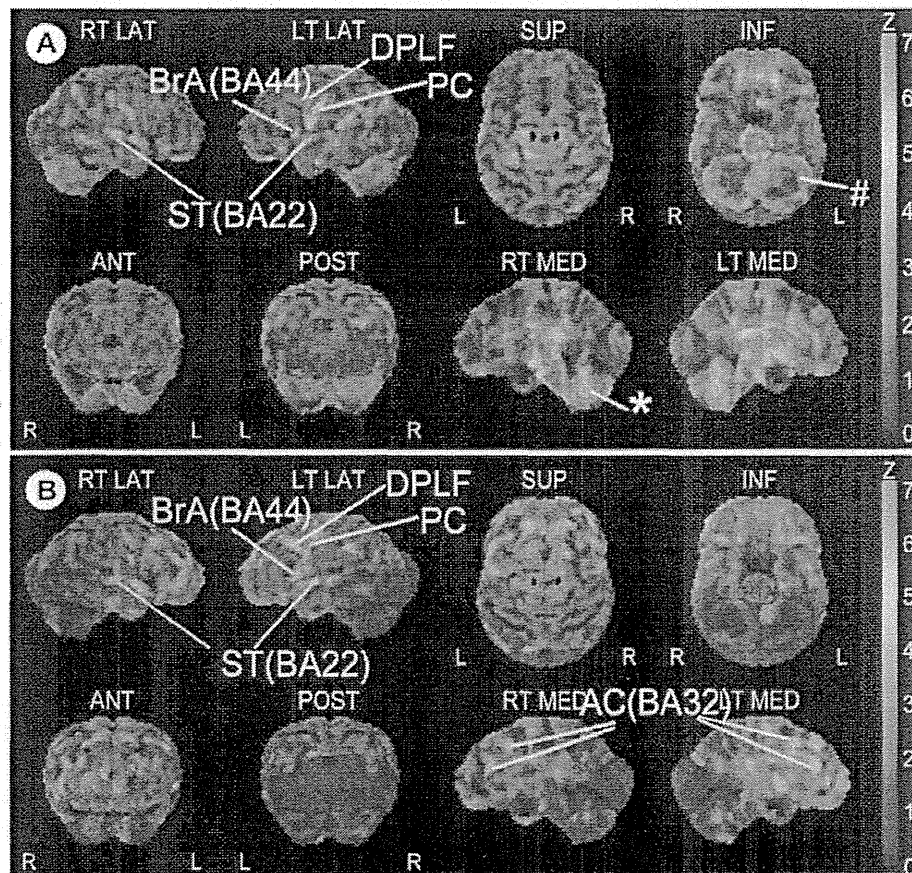
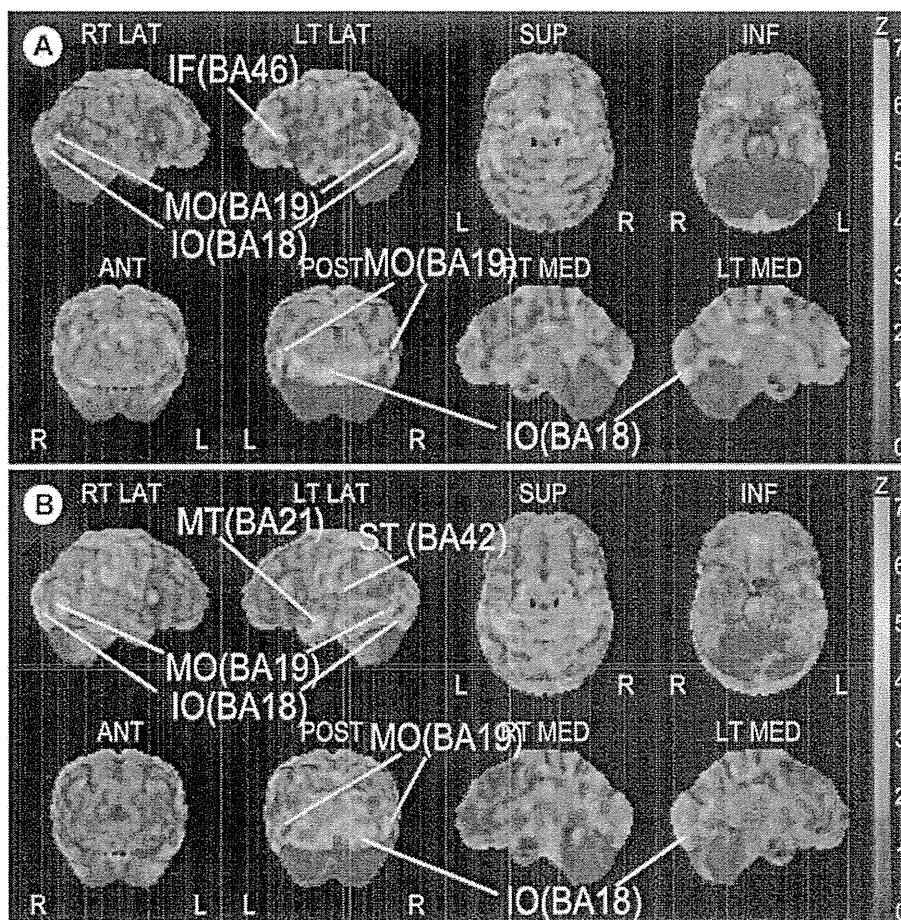


Fig 1. Z-score map computed by iSSP (Interface Stereotactic Surface Projection) application (iNEUROSTAT+) shows increased ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake areas examined by positron emission tomography-computed tomography. A) Subject 1. B) Subject 2. Cortical activity is shown as grading image of more-deviant regions in red (*) and less-deviant regions in purple (#) by pixel. R, RT — right; L, LT — left; LAT — lateral; SUP — superior; INF — inferior; ANT — anterior; POST — posterior; MED — medial; BA — Brodmann area; ST — superior temporal gyrus; DPLF — dorsolateral prefrontal cortex; PC — precentral gyrus; AC — anterior cingulate gyrus.

Fig 2. Decreased ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake areas examined by positron emission tomography-computed tomography. **A)** Subject 1. **B)** Subject 2. BA — Brodmann area; IF — inferior frontal gyrus; MO — middle occipital gyrus; IO — inferior occipital gyrus; MT — middle temporal gyrus; ST — superior temporal gyrus.



ear disease, history of noise exposure, previous ear surgery, or severe head injury were observed as control subjects who underwent the PET-CT study in the same manner as the 2 study subjects. All of the subjects gave written informed consent before participating in the study, which was approved by the ethical committee of our institute (approval number 08043067).

Scans. We injected 4 MBq/kg of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) intravenously 72 seconds before the PET scan of the brain. All of the subjects were instructed to listen to a 40-minute story that was read aloud by one speaker located out of sight of the subjects. Afterward, a video recording of the session was reviewed to ensure that the participants had been listening carefully throughout, and several questions were posed on the contents of the task story to exclude those subjects from the study who were unable to correctly answer 70% of the questions. The ^{18}F -FDG-PET scans were performed with a Discovery ST PET scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin).

Analysis of Scans. The original ^{18}F -FDG-PET image data were transformed into a binary format and

then into a stereotactic standard Talairach space by use of the 3-dimensional Stereotactic Surface Projection (3D-SSP) application of the iNEUROSTAT+ program,¹⁷ and the cortical radioactivity of the 2 CI users was compared with that of the group of normal-hearing adults. The usefulness of this program as compared with Statistical Parametric Mapping (SPM) has been reported.¹⁷⁻¹⁹ Stereotactic coordinates and anatomic regions, including Brodmann areas (BAs), were automatically computed. The resulting images are shown as a Z-score map, which was computed by each study subject's score derived from the mean score of the standard deviation of the control subjects, and are shown as graded images from more-deviant regions in red to less-deviant regions in purple by pixel (Figs 1 and 2).

RESULTS

Table 2 shows the preoperative hearing level, the aided hearing level with HAs, the preoperative and postoperative speech discrimination scores, and the speech perception rates with CIs of the 2 study subjects. Their mean preoperative hearing levels were greater than 100.0 dB, and their aided hearing levels were 52.5 dB and 61.3 dB, respectively. After co-

TABLE 2. AUDIOLOGICAL OUTCOMES

	Subject 1	Subject 2
Before implantation		
Mean hearing level right ear	105.0 dB	105.0 dB
Mean hearing level left ear	105.0 dB	105.0 dB
Mean aided hearing level	52.5 dB	61.3 dB
SDS (auditory and visual)	43%	23%
SDS (auditory)	10%	0%
After implantation		
Mean hearing level with implant	28.7 dB	28.8 dB
SDS (auditory and visual)	73%	53%
SDS (auditory)	47%	37%
Speech perception rates*	90%	85%
SDS — speech discrimination score.		
*Only open-set sentences without hearing aids.		

chlear implantation, their hearing levels improved to 28.7 dB and 28.8 dB, respectively. Their speech discrimination scores, with auditory stimulation only, also improved, from 10% to 47% and from 0% to 37%, respectively. Their postoperative speech perception rates, which were tested by open-set sentences, were as good as 90% and 85%, respectively.

Regions showing significant increase and decrease in ^{18}F -FDG uptake compared to the control subjects are displayed in Fig 1 and Fig 2, respectively. As for the auditory-related regions, the ^{18}F -FDG uptake was increased in the left dorsolateral prefrontal cortex, the left precentral gyrus, and the superior temporal gyrus (BA22) in both subjects (Fig 1). Only in subject 2 was hypermetabolism observed bilaterally in the anterior cingulate gyrus (BA32; Fig 1B).

On the other hand, hypometabolism was observed in the left inferior frontal gyrus (BA46) of subject 1 and in the left middle temporal gyrus (BA21) of subject 2 (Fig 2). As for the visual-related regions, hypometabolism was observed bilaterally in the occipital gyrus (BA19 and BA18) in both subjects.

DISCUSSION

In many of the previous reports about prelingually deafened CI users, the results of deaf children were compared with those of adult control subjects.²⁰⁻²⁴ However, the glucose metabolism in the brain changes with age, and this may have had an influence on the interpretation of brain activity results.^{22,25} Therefore, in this study, we sought to compare prelingually deafened adults with age-matched normal-hearing adults in order to avoid age-related errors in interpreting the results and identifying neurophysiological factors that might determine the outcome of cochlear implantation. The brain metabolic activity of prelingually deaf adult CI users was evaluated by auditory stimulation only, in order to

avoid visual-related effects such as lipreading.

Both subjects showed hyperactivity in the left dorsolateral prefrontal cortex. Functionally, the left dorsolateral prefrontal cortex is generally recognized as participating in higher cognitive functions such as reasoning, control of attention, and working memory.^{26,27} In postlingually deafened adult subjects who showed good performance in language perception with a CI, this area was reported to be activated while the subjects were listening to voices.²⁸ In prelingually deaf children with a CI, postoperative speech scores were associated with enhanced metabolic activity in this area, and subjects in whom this region becomes active during spontaneous brain activity are believed to have an advantage in acquisition of auditory language.²⁹ The left precentral gyrus was also hypermetabolic in both of our subjects. According to the previous report, these regions are crucial for language processing and are particularly implicated in processing of speech with a CI, and deaf subjects who engage these regions tended to have better performance.²⁹ According to those results, the ability of our subjects to activate these areas might have been related to their exceptionally good performance with CIs.

The ^{18}F -FDG uptake was increased bilaterally, especially in the left superior temporal gyrus (BA22), in both subjects. Lee et al²⁹ reported that the age at implantation was positively correlated with increased activity in the right superior temporal gyrus, and their results seem compatible with our present results.

Only in subject 2, hypermetabolism was observed bilaterally in the anterior cingulate gyrus (BA32), and this area is believed to be involved in attention and arousal processes.^{30,31} Although both subjects were successful CI users by the standards of prelingually deafened adults, subject 2, who is a more recent user of CIs and has less developed speech perception skills with CIs than does subject 1, often needs to pay more attention when communicating with CIs than does subject 1. In other words, subject 1 does not need to make as much of an effort when communicating with CIs in daily life.

As for the visual-related regions, the integration of audiovisual inputs in auditory speech perception was reported to be crucial for successful speech perception in subjects with CIs in a series of neuroimaging studies.^{28,32} The brain activity of children with early-onset deafness was greater in the medial visual cortex and bilateral occipitoparietal junctions after cochlear implantation, and these findings suggest that speech learning resulted in a greater demand

on the visual and visuospatial processing subserved by the early visual cortex and parietal cortices.³³ In our study, however, hypometabolism was observed in the visual-related regions of the posterior medial lingual cortex (BA18 and BA19). We speculate that this result may be related to the fact that both subjects had received intensive auditory-verbal/oral education without visual sensation since childhood. Because communication without visual information is a part of the auditory-verbal/oral education, it may be thought that the auditory center of a subject who was educated in this manner becomes active so as to avoid utilizing visual pathways during listening and that hypometabolism in the visual center thus develops.

In this study, we used the iNEUROSTAT+ program for anatomic standardization and 3-dimensional Stereotactic Surface Projection (3D-SSP), which can more correctly translate data from an atrophied brain to that of a standard brain¹⁸ and complement

inappropriate anatomic standardization.¹⁷ Moreover, Statistical Parametric Mapping (SPM) normalizes the metabolic counts to global counts, and iNEUROSTAT+ can normalize pixel values of an individual's image set to the whole brain, the thalamus, the pons, the cerebellum, or the sensorimotor region and select a suitable region as a reference region for normalization.¹⁹

CONCLUSIONS

Even in prelingually deafened adults, intensive training by auditory-verbal/oral communication since childhood may activate the auditory-related cortices by language stimulation through a CI as in postlingually deafened successful CI users, and might result in exceptionally good CI performance, as in the present 2 subjects. Despite the limits imposed by the small sample size and the spatial resolution of PET, this study yields insights into the nature of the brain plasticity in successful adult users of CIs with prelingual deafness.

REFERENCES

1. Balkany TJ, Hodges AV, Eshraghi AA, et al. Cochlear implants in children — a review. *Acta Otolaryngol* 2002;122:356-62.
2. UK Cochlear Implant Study Group. Criteria of candidacy for unilateral cochlear implantation in postlingually deafened adults II: cost-effectiveness analysis. *Ear Hear* 2004;25:336-60.
3. Arnoldner C, Baumgartner WD, Gstoettner W, Hamzavi J. Surgical considerations in cochlear implantation in children and adults: a review of 342 cases in Vienna. *Acta Otolaryngol* 2005;125:228-34.
4. Busby PA, Roberts SA, Tong YC, Clark GM. Results of speech perception and speech production training for three prelingually deaf patients using a multiple-electrode cochlear implant. *Br J Audiol* 1991;25:291-302.
5. Waltzman SB, Cohen NL, Shapiro WH. Use of a multi-channel cochlear implant in the congenitally and prelingually deaf population. *Laryngoscope* 1992;102:395-9.
6. Skinner MW, Binzer SM, Fears BT, Holden TA, Jenison VW, Nettles EJ. Study of the performance of four prelinguistically or perilinguistically deaf patients with a multi-electrode, intracochlear implant. *Laryngoscope* 1992;102:797-806.
7. Teoh SW, Pisoni DB, Miyamoto RT. Cochlear implantation in adults with prelingual deafness. Part I. Clinical results. *Laryngoscope* 2004;114:1536-40.
8. Quaranta N, Bartoli R, Quaranta A. Cochlear implants: indications in groups of patients with borderline indications. A review. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004;552:68-73.
9. Teoh SW, Pisoni DB, Miyamoto RT. Cochlear implantation in adults with prelingual deafness. Part II. Underlying constraints that affect audiological outcomes. *Laryngoscope* 2004;114:1714-9.
10. Chee GH, Goldring JE, Shipp DB, Ng AH, Chen JM, Nedzelski JM. Benefits of cochlear implantation in early-deafened adults: the Toronto experience. *J Otolaryngol* 2004;33:26-31.
11. Waltzman SB, Cohen NL. Implantation of patients with prelingual long-term deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1999;108(suppl 177):84-7.
12. Waltzman SB, Roland JT Jr, Cohen NL. Delayed implantation in congenitally deaf children and adults. *Otol Neurotol* 2002;23:333-40.
13. Yoshida H, Kanda Y, Miyamoto I, Fukuda T, Takahashi H. Cochlear implantation on prelingually deafened adults. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:349-52.
14. Clopton BM, Spelman FA. Technology and the future of cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2003;112(suppl 191):26-32.
15. Wilson BS, Schatzer R, Lopez-Poveda EA, Sun X, Lawson DT, Wolford RD. Two new directions in speech processor design for cochlear implants. *Ear Hear* 2005;26(suppl):73S-81S.
16. Spelman FA. Cochlear electrode arrays: past, present and future. *Audiol Neurootol* 2006;11:77-85.
17. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238-48.
18. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001;42:548-57.
19. Ishii K, Kono AK, Sasaki H, et al. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:575-83.
20. Fujiki N, Naito Y, Hirano S, et al. Brain activities of prelingually and postlingually deafened children using cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;109(suppl 185):12-4.
21. Hirano S, Naito Y, Kojima H, et al. Functional differen-

- tiation of the auditory association area in prelingually deaf subjects. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:303-10.
22. Lee DS, Lee JS, Oh SH, et al. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature* 2001;409:149-50.
23. Oh SH, Kim CS, Kang EJ, et al. Speech perception after cochlear implantation over a 4-year time period. *Acta Otolaryngol* 2003;123:148-53.
24. Fujiwara K, Naito Y, Senda M, et al. Brain metabolism of children with profound deafness: a visual language activation study by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta Otolaryngol* 2008;128:393-7.
25. Lee JS, Lee DS, Oh SH, et al. PET evidence of neuroplasticity in adult auditory cortex of postlingual deafness. *J Nucl Med* 2003;44:1435-9.
26. Badre D, Wagner AD. Selection, integration, and conflict monitoring: assessing the nature and generality of prefrontal cognitive control mechanisms. *Neuron* 2004;41:473-87.
27. Volle E, Pochon JB, Lehericy S, Pillon B, Dubois B, Levy R. Specific cerebral networks for maintenance and response organization within working memory as evidenced by the "double delay/double response" paradigm. *Cereb Cortex* 2005;15:1064-74.
28. Giraud AL, Truy E, Frackowiak RS, Grégoire MC, Pujol JF, Collet L. Differential recruitment of the speech processing system in healthy subjects and rehabilitated cochlear implant patients. *Brain* 2000;123:1391-402.
29. Lee HJ, Giraud AL, Kang E, et al. Cortical activity at rest predicts cochlear implantation outcome. *Cereb Cortex* 2007;17:909-17.
30. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 1988;240:1627-31.
31. Naito Y, Tateya I, Fujiki N, et al. Increased cortical activation during hearing of speech in cochlear implant users. *Hear Res* 2000;143:139-46.
32. Giraud AL, Price CJ, Graham JM, Truy E, Frackowiak RS. Cross-modal plasticity underpins language recovery after cochlear implantation. *Neuron* 2001;30:657-63.
33. Kang E, Lee DS, Kang H, et al. Neural changes associated with speech learning in deaf children following cochlear implantation. *Neuroimage* 2004;22:1173-81.

臨 床

長崎県における公的全県新生児聴覚スクリーニング4年半の経過

川田 晃弘¹⁾・神田 幸彦¹⁾²⁾・隈上 秀高¹⁾・原 稔¹⁾
道祖尾 弦¹⁾・高崎 賢治¹⁾・高橋 晴雄¹⁾

Universal Newborn Hearing Screening in Nagasaki Prefecture

—Experience for 4.5 Years—

Akihiro Kawata, Hidetaka Kumagami, Minoru Hara,
Yuzuru Sainoo, Kenji Takasaki and Haruo Takahashi

(Nagasaki University Hospital)

Yukihiko Kanda

(Nagasaki University Hospital, Kanda E·N·T Clinic, Nagasaki Bell Hearing Center)

New born hearing screening was started on a trial basis in Japan in 1997.

Community-based newborn hearing screening started in Nagasaki prefecture in October 2003. We investigated 45,924 infants who underwent universal newborn hearing screening from October 2003 to March 2008.

Ninety-four to ninety-six percent of neonates in Nagasaki prefecture were screened in from 2005 to 2008. The referral rate after the screening process was 0.5-0.7%. The incidence of hearing loss was 0.15-0.20%.

We compared the age in lunar months of the screened and non-screened infants at the time of diagnosis, intervention, fitting of the first hearing aid, and the age of cochlear implantation. The age at the time of diagnosis ($p < 0.0001$), intervention ($p < 0.0001$), fitting of the first hearing aid ($p < 0.0001$), and the age at which cochlear implantation was performed ($p = 0.0025 < 0.01$) were significantly lower in the screened infants.

These results show that universal new born hearing screening is very useful for early detection of, and intervention for infants with hearing loss.

The integration of medical, educational, and social assistance is very important for infants diagnosed as having hearing loss after newborn hearing screening.

Keywords : universal newborn hearing screening, hearing aid, cochlear implant

はじめに

1960年代から米国を中心に行われるようになった新生児聴覚スクリーニングの試みは、1990年代から短時間で検査を可能にする自動聴性脳幹反応（以下自動 ABR）や

耳音響放射（以下 OAE）の機器の出現により、欧米では飛躍的に普及した。米国では 1993 年に National Institutes of Health (NIH) が、すべての新生児に生後 3 ヶ月までに聴覚スクリーニングを受けることを推奨して以後¹⁾,

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

2) 神田 E·N·T 医院, 長崎ベルヒアリングセンター (長崎市)

1994年には米国耳鼻咽喉科学会, 米国小児科学会および米国言語聴覚学会による Joint Committee on Infant Hearing (以下 JCIH) が「生後3ヵ月までに聴覚障害を診断し, 生後6ヵ月までに介入することが望ましい」と勧告し²⁾, 全出生児対象の新生児聴覚スクリーニングの法制化が進んだ。10年以上経過した現在, 米国では実施率は90%を越えその体制は確立されているが, 一方で多数の診断所見が報告されない例や, 結果の書類提示がない例などの問題点も発生しているとの報告がある^{3)~5)}。

また, 本邦における公的な新生児聴覚スクリーニングは聴覚障害の早期発見・診断および早期療育を目的とし, 国の新生児聴覚検査モデル事業として2001年度に岡山県, 秋田県, 神奈川県, 栃木県の4県で開始された⁶⁾。長崎県においても国庫補助事業として, 耳鼻咽喉科, 産婦人科, 小児科, 療育機関, 行政, 県医師会が連携して, 2003年10月より公的全县新生児聴覚スクリーニングが開始された。県主導での公的スクリーニングは2007年度で終了したが, 2008年度からは県内の全市町が実施主体となり事業が継続されている。2008年度のスクリーニング実施率は96%となり, 2005年からは4年間94%以上を維持しており, 全国の報告をみてもこのように高い実施率を4年以上継続した報告は岡山県⁷⁾以外, われわれが渉猟した範囲ではまだみられない。長崎県において施行されている公的全县新生児聴覚スクリーニングの4年

半の経過について結果の検討を行い若干の考察を加え報告する。

対象と方法

2003年10月から2008年3月までの4年半に長崎県で出生した新生児59,132名のうち, 長崎県新生児聴覚検査推進事業において公的スクリーニングの対象となる, 長崎県に住所を有する新生児は50,307名であった。そのうちスクリーニング検査を希望し施行された新生児45,924名を対象とした。これは県内出生児数の91.3%にあたる。

分娩施設(スクリーニング実施機関)に入院中に自動ABRまたはOAE(約90%がDPOAE, 10%がTEOAE)を用いて初回検査を行い, refer(要再検)であった児は退院前に再検査が行われた。再検査は初回検査と同じ検査を行い, 再検査においてもreferであった児については耳鼻咽喉科(精密検査実施医療機関)で確認検査および精密検査を行った。確認検査において, OAEでreferだった児については自動ABRでの検査を行い, また自動ABRでreferであった児は精密検査を行っている(図1)。ABR, 聴性行動反応聴力検査(BOA), 条件詮索反応聴力検査(COR)などで総合的に判断した結果, 聴覚障害ありと診断された児については, 必要に応じて療育機関へ紹介し, 療育の介入を開始した。それ以外の児についても精密検査実施医療機関で定期的な聴力評価と経過観察を

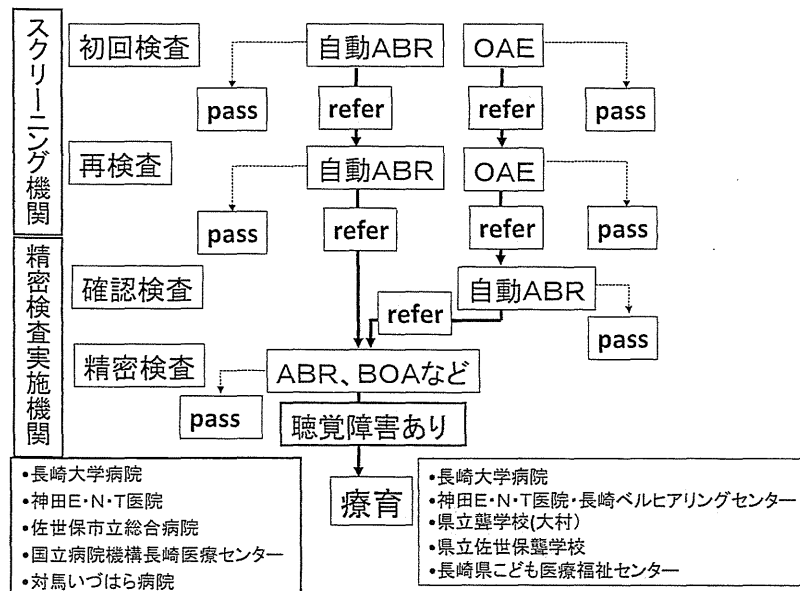


図1 スクリーニングの流れ

長崎県におけるスクリーニングの流れを示す。

行った(図1)。スクリーニング結果については長崎県においては県で集約され長崎県新生児聴覚検査推進事業検討協議会において例年報告会が行われており、そこでのデータをもとに年度ごと(各年度4月～翌年3月末,2003年度のみ10月～翌3月末までの6ヵ月)にスクリーニング受診状況および結果の検討を行った。

また、新生児聴覚スクリーニング4年半で最終的に両側聴覚障害ありと診断された児36名の経過を追い、両側平均聴力70dBHL以上の難聴を認めた児29名について診断時期・介入時期を、また補聴器を装用した児16名について補聴器開始時期を、新生児聴覚スクリーニングが始まる前(1997年～2000年の4年間)の両側平均聴力70dBHL以上の難聴児35名のデータと比較検討した。さらに人工内耳小児症例で長崎県在住の小児において言語習得前の症例を新生児聴覚スクリーニング施行例と未施行例に分けて検討した。

結 果

1. スクリーニング受診状況と結果

2003年度は対象児6,132名のうちスクリーニング検査受診児4,750名で受診率77%であったが、以後年々受診率は上がり、2005年度からは94%以上を維持している(表1)。2007年度には対象児10,833名のうち10,331名

が検査を受けており受診率は95%に達した(表1)。スクリーニングを受けた児のうち毎年0.5～0.7%が精密検査を耳鼻咽喉科で受けており、そのほぼ半数が正常聴力であった(表2)。また、スクリーニングで聴覚障害ありと診断された児は4年半で80名(0.17%)おり、そのうち両側性は32名(40%)、一側性は48名(60%)であった(表2)。検査を行った範囲では先天性サイトメガロウイルス感染症の児はいなかった。一側性難聴はそのほとんどが定期的な経過観察となっていたが、途中でドロップアウトし観察不能となった例もみられた。

2. スクリーニング後両側聴覚障害ありと診断された児の経過

スクリーニング後の経過観察で最終的に両側聴覚障害ありと診断された児は、スクリーニング時点の32名から4名増加し、36名であった。増加した4名の中にはオーディトリニューロパシーが1名みられている。これはOAEにより診断できなかった症例である。また他の3名はNICUに長期入院した後に検査し発見された。両側聴覚障害を診断された36名のうち、補聴器を装用している児が7名、人工内耳手術を受けた児が9名であった。その他20名は、軽度から中等度難聴の児で経時的に聴力が良くなり補聴器なしで経過をみている児や、聴覚以外にも重度の障害があり発達の経過を追っている児であ

表1 スクリーニングの受診状況

	2003	2004	2005	2006	2007	計
対象児(名)	6,132	11,453	10,819	11,070	10,833	50,307
スクリーニング受診児	4,750 (77%)	10,220 (89%)	10,231 (95%)	10,392 (94%)	10,331 (95%)	45,924 (91%)

各年度は4月～翌3月までのものを示す(ただし、2003年度のみ10月～翌3月まで)。

表2 スクリーニングの結果

	2003	2004	2005	2006	2007	計
受診児(名)	4,750	10,220	10,231	10,392	10,331	45,924
要精密検査	30 (0.6%)	64 (0.6%)	66 (0.6%)	72 (0.7%)	55 (0.5%)	287 (0.6%)
正常	15	31	34	39	29	148
聴覚障害	8 (0.17%)	17 (0.17%)	15 (0.15%)	21 (0.20%)	19 (0.18%)	80 (0.17%)
両側	4	9	7	7	5	32
一側	4	8	8	14	14	48
その他	7	16	17	12	7	59

各年度は4月～翌3月までのものを示す(ただし、2003年度のみ10月～翌3月まで)。その他には、未受診・経過観察などが含まれる。

表 3 スクリーニング後, 両側聴覚障害ありと診断された児の経過

	2003	2004	2005	2006	2007	計
補聴器装用	2	1	1	0	3	7
人工内耳装用	2	1	2	3	1	9
その他	2	8	4	4	2	20
計	6	10	7	7	6	36

各年度は 4 月～翌 3 月までのものを示す (ただし, 2003 年度のみ 10 月～翌 3 月まで).

その他には, 軽度～中等度難聴児や経時的に聴力が良くなり補聴器なしで経過を見ている児, 聴覚以外にも重度の障害を有している児, 転居, 死亡などが含まれる.

た. (表 3). 高度難聴と診断された児で聴力の回復が認められた児はいなかった.

補聴器および人工内耳を用いて聴覚口話で療育されている 16 名の原因疾患の内訳は, 前庭水管拡大で進行性難聴が 3 名, GJB2 遺伝子変異が 2 名, 家族性が 6 名, 不明 5 名であった. 原因不明の 5 名には, 双生児未熟児 2 名, 多指症 2 名を認めた.

3. 診断・介入時期・補聴器装用開始時期・人工内耳手術時期

新生児聴覚スクリーニング 4 年半で, 両側中等度以上の難聴を認めた 29 名の診断時期は平均 2.2 ヶ月であり, 療育の介入時期は平均 3.2 ヶ月であった. また, 29 名のうち補聴器を装用した 16 名 (人工内耳手術を受けた児 9 名を含む) の補聴器装用開始時期は平均 10.2 ヶ月であった. これらはスクリーニングのない 1997 年から 2000 年の 4 年間の両側中等度以上の難聴児の診断時期の平均 17.2 ヶ月 ($p < 0.0001$), 療育の介入時期の平均 21.7 ヶ月

($p < 0.0001$), 補聴器開始時期の平均 24.7 ヶ月 ($p < 0.0001$) と比べて統計学的に有意に早くなっていた (図 2). さらに, 2010 年 8 月現在, 長崎大学における人工内耳小児症例で長崎県在住の小児において, 言語習得前の症例 38 例を新生児聴覚スクリーニング施行例と未施行例に分けて検討したが, 新生児聴覚スクリーニング施行例 14 例の人工内耳手術月齢は平均 36.2 ヶ月で導入前の未施行例では平均 56.0 ヶ月と統計学的に有意に早かった ($p = 0.0025 < 0.01$) (図 3).

考 察

米国の JCIH では, スクリーニングの体制について 1) 95% 以上の受診率, 2) 95% のフォローアップ (経過観察) 率, 3) 4% 以下の refer 率, 4) 3% 以下の偽陽性率が望ましいと勧告している⁸⁾. 長崎県のスクリーニング体制について結果を検討すると, 受診率に関しては, 2007 年には 95% に達しており, 2008 年度以降も市・町により新生児聴覚検査事業が継続されており, 2009 年度の長崎県新生児聴覚検査推進事業検討協議会報告によると 2008 年度は 96% であった. 経過観察率に関しては, 4 年半で聴覚障害ありと診断された児 80 名のうち両側性は 30 名 (93.8%), 一側性は 42 名 (87.5%) を経過観察しており, 全体では経過観察率 90% であった. refer 率は 0.5 ~ 0.7% であり 4% 以下であった. refer 率が 0.5 ~ 0.7% と比べて低いのは長崎県において 2 段階スクリーニング体制をとっているためと思われる. また, 実際は正常であったのにスクリーニングで refer となったのは, 45,924 名中 148 名で偽陽性率は 0.32% で 3% 以下であった. 以上のことより, 長崎県におけるスクリーニング体制はほぼ確立されてきている. 米国ではスクリーニング率がアップし長年 90% 以上に達しているが, 経過観察や報告の欠如が問題視されており, 30% 以上が書類による報告

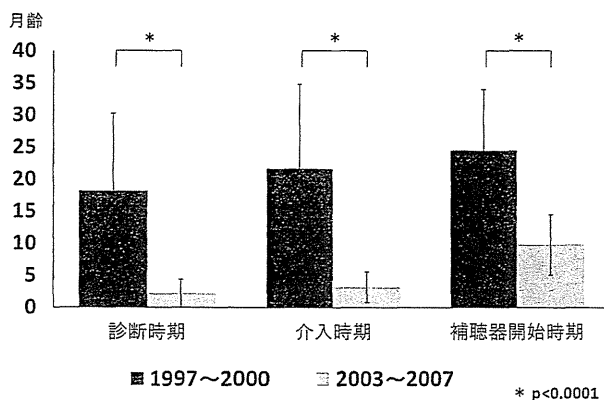


図 2 診断・介入時期, 補聴器装用開始時期

診断時期・介入時期・補聴器装用開始時期ともに新スク導入前と導入後では新スク導入後早くなっており, 統計学的に有意差を認める. (t 検定, $p < 0.0001$)

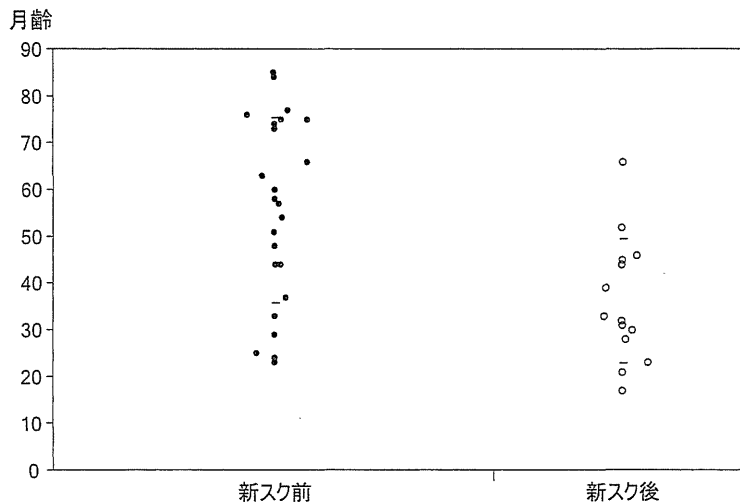


図3 人工内耳手術月齢

●は新スク導入前, ○は新スク導入後である。縦軸は月齢を示す。言語習得前小児の人工内耳手術月齢は新スク導入前と導入後では新スク導入後早くなっており, 統計学的に有意差を認める。(t検定, $p < 0.01$)

が行われず, 介入のサービスを受けているかどうかの立証ができていない場合があると報告している³⁾。米国ヘルスケアが新生児聴覚スクリーニングに関して高度に優先される項目として, 1) 診断, 2) 治療, 3) 両親や社会の認知, 4) 質的改善の継続, 5) 結果の管理を推奨している⁵⁾が, 長崎県でも, 今後質的な改善の継続や報告の義務と結果の管理の精度アップと継続を続けて行く事が課題である。また, スクリーニングの開始により診断時期は平均2.2ヵ月, 介入時期は平均3.2ヵ月と早くなり, JCIHの「生後3ヵ月までに聴覚障害を診断し, 生後6ヵ月までに介入することが望ましい」という勧告を満たしており, スクリーニングの目的である早期診断・早期療育への介入は達成できていると考えられる。補聴器装用開始時期はスクリーニング開始前の平均24.7ヵ月から開始後は平均10.2ヵ月となっており, 三科⁹⁾, 新正ら¹⁰⁾の報告と同様に著明に早くなっていった。また, 人工内耳の手術月齢についても新生児聴覚スクリーニング施行例と未施行例に分けて検討したが, 施行例は手術月齢平均36.2ヵ月, 未施行例は平均56.0ヵ月で施行例が有意に早かった。人工内耳の手術月齢が低いほど言語能力は, 理解・表出ともに発達が良好である事は広く知られている^{11)~14)}。手術月齢が早くなった事は, 新生児聴覚スクリーニングにより早期診断・早期療育が可能となり, 早期に人工内耳手術のみきわめができるようになったためであろう。

ポーランドでは国家をあげてスクリーニングが行われており, 4年間の報告では出生児の96.3%にあたる1,392,427名の新生児がスクリーニングを受け2485名の難聴が診断, 312名が最重度難聴児(0.02%)で145名が高度難聴児(0.01%)であった¹⁵⁾。われわれの4年半の検討でも人工内耳症例になるほどの最重度難聴児は言語習得前に限ると45,924名中9名の0.0195%であり, ほぼ同程度であった。ポーランドのように国全体で新生児聴覚スクリーニングを行い, 報告も的確にできる事は, 先天性の聴覚障害児の将来および地域格差のない社会を考えると今後わが国においても重要な課題と考える。また栃木県の報告¹⁶⁾では, 療育体制の整備なくして新生児聴覚検査事業は継続できないとして終了した事実に関連して, 難聴児に対する療育, 教育を含めた事後措置を十分行える体制が整っていないければ, Universal newborn hearing screeningの意義は失われるという意見¹⁷⁾を挙げ, 早期発見のみでは意味がなく, 療育, 教育など十分な事後措置が行える事が重要と述べている。

まとめ

1. 長崎県において施行されている公的全県新生児聴覚スクリーニングの4年半の経過について結果の検討を行った。
2. 2003年10月より開始されたが2005年度からは実施率が4年連続94%を越え, 聴覚障害と診断された児は

0.17%であった。県から全市町が実施主体と変革された2008年度以降も新生児聴覚検査事業が継続されており、2008年度の実施率は96%であった。

3. 新生児聴覚スクリーニングによって、施行前よりも難聴の診断、療育の介入、補聴器装用開始時期、人工内耳手術時期が有意に早くなっていた。

謝 辞

本研究の遂行にあたっては長崎大学高度化推進経費の助成をいただいた。

また、遺伝子診断にご協力を頂いた信州大学宇佐美真一教授と医局の先生方に深謝します。

本論文の要旨は、第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会(2009年10月、横浜市)において口演した。

参考文献

- 1) National Institute of Health : Early identification of hearing impairment in infants and young children. NIH Consensus Statement 11: 1-24, 1993.
- 2) Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement. American Academy of Pediatrics Joint Committee on Infant Hearing. Pediatrics 95: 152-156, 1995.
- 3) Gaffney M, Green DR and Gaffney C : Newborn hearing screening and follow-up: are children receiving recommended services? Public Health Rep 125: 199-207, 2010.
- 4) Shulman S, Besculides M, Saltzman A, et al. : Evaluation of the universal newborn hearing screening and intervention program. Pediatrics 126: s19-27, 2010.
- 5) Russ SA, Dougherty D and Jagadish P : Accelerating evidence into practice for the benefit of children with early hearing loss. Pediatrics 126: s7-18, 2010.
- 6) 加我君孝, 新正由紀子 : 【新生児聴覚検診の役割】 検診の実際とその結果 高度難聴・人工内耳・中等度難聴と言語性IQによる評価. 耳鼻・頭頸外科 79: 473-480, 2007.
- 7) Fukushima K, Mimaki N, Fukuda S, et al. : Pilot study of universal newborn hearing screening in Japan: district-based screening program in Okayama. Ann Otol Rhinol Laryngol 117: 166-171, 2008.
- 8) Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, 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.
- 9) 三科 潤 : 新生児聴覚スクリーニング 聴覚スクリーニングの現状と今後の方向. 周産期医 35: 1254-1257, 2005.
- 10) 新正由紀子, 加我君孝 : 東大病院に2000～2004年の間紹介された新生児聴覚スクリーニングを経た症例に関する検討. Otol Jpn 15: 639-645, 2005.
- 11) Zimmerman-Phillips S, Robbins AM and Osberger MJ : Assessing cochlear implant benefit in very young children. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 185: 42-43, 2000.
- 12) Helms J, Mueller J, Schoen F, et al. : Surgical concepts for cochlea implantation in young and very young children. Adv Otorhinolaryngol 57: 199-201, 2000.
- 13) Papsin BC and Gordon KA : Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. N Engl J Med 357: 2380-2387, 2007.
- 14) Philips B, Corthals P, De Raeve L, et al. : Impact of newborn hearing screening: comparing outcomes in pediatric cochlear implant users. Laryngoscope 119: 974-979, 2009.
- 15) Szyfter W, Wróbel M, Radziszewska-Konopka M, et al. : Polish universal neonatal hearing screening program-4-year experience (2003-2006). Int J Pediatr Otorhinolaryngol 72: 1783-1787, 2008.
- 16) 深美 悟, 中村真美子, 馬場廣太郎, 他 : 栃木県における新生児聴覚検査事業と精密聴力検査の結果. 日耳鼻会報 112: 66-72, 2009.
- 17) 服部 浩 : 全乳児聴覚スクリーニング (UNHS) 導入への疑問. 小児耳鼻 24: 29-31, 2003.

原稿受付 : 2011年 4月 8日
 原稿採択 : 2011年 8月 10日
 別刷請求先 : 川田晃弘
 〒792-8586 新居浜市北新町1-5
 十全総合病院耳鼻咽喉科