

SHORT COMMUNICATION

## Different cortical metabolic activation by visual stimuli possibly due to different time courses of hearing loss in patients with *GJB2* and *SLC26A4* mutations

HIDEAKI MOTEKI<sup>1</sup>, YASUSHI NAITO<sup>2</sup>, KEIZO FUJIWARA<sup>2</sup>, RYOSUKE KITO<sup>1</sup>, SHIN-YA NISHIO<sup>1</sup>, KAZUHIRO OGUCHI<sup>3</sup>, YUTAKA TAKUMI<sup>1</sup> & SHIN-ICHI USAMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, <sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe and <sup>3</sup>Positron Imaging Center, Aizawa Hospital, Matsumoto, Japan

### Abstract

**Conclusion.** We have demonstrated differences in cortical activation with language-related visual stimuli in patients who were profoundly deafened due to genetic mutations in *GJB2* and *SLC26A4*. The differences in cortical processing patterns between these two cases may have been influenced by the differing clinical courses and pathogenesis of hearing loss due to genetic mutations. Our results suggest the importance of hearing during early childhood for the development of a normal cortical language network. **Objectives.** To investigate the cortical activation with language-related visual stimuli in patients who were profoundly deafened due to genetic mutations in *GJB2* and *SLC26A4*. **Methods:** The cortical activity of two adult patients with known genetic mutations (*GJB2*, *SLC26A4*) was evaluated with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) with a visual language task and compared with that of normal-hearing controls. **Results:** A patient with a *GJB2* mutation showed activation in the right auditory association area [BA21, BA22], and the left auditory association area [BA42] even with visual language task; in contrast, a patient with an *SLC26A4* mutation showed no significant activation in the corresponding area.

**Keywords:** FDG-PET, visual language task, functional brain imaging

### Introduction

Functional brain imaging is an effective method for investigating the cortical processing of language, which has provided much evidence for the plasticity of the central auditory pathway following a profound loss of hearing [1–4]. Many previous studies showed that there is a capacity of the auditory cortex for cross-modal plasticity after auditory deprivation of the brain. Cerebral glucose metabolism in the primary auditory and related cortices in individuals with prelingual deafness was shown to decrease in younger patients, but to increase as they aged and, in fact, recover fully or even exceed the normal level of activation [5–7]. Children with prelingual

deafness can acquire spoken language by cochlear implantation, but its efficacy decreases with age. The development of the auditory cortex is believed to depend on the patient's auditory experience within 'critical periods' in the early lifetime. Adults who had severe congenital hearing loss in their childhood may take advantage of hearing with cochlear implants if they had exploited residual hearing with hearing aids. It has been shown that low glucose metabolism in the temporal auditory cortex predicts a good cochlear implant outcome in prelingually deafened children, which suggests that low metabolism in the auditory cortex may indicate its potential of plasticity for spoken language acquisition [7].

Correspondence: Shin-ichi Usami, MD PhD, Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan. Tel: +81 263 37 2666. Fax: +81 263 36 9164. E-mail: usami@shinshu-u.ac.jp

(Received 9 March 2011; accepted 29 May 2011)

ISSN 0001-6489 print/ISSN 1651-2251 online © 2011 Informa Healthcare  
DOI: 10.3109/00016489.2011.593719

Meanwhile, several etiological studies suggest that at least 60% of congenital hearing loss has genetic causes. Recent advances in molecular genetics have made genetic diagnosis possible [8]. The identification of the mutation responsible for hearing loss may provide some information as to cochlear damage, and help predict the time course and manifestations of hearing loss. Genetic testing can therefore be useful in decision-making regarding cochlear implantation and other necessary treatment.

Evaluation of brain function and diagnosing accurate etiology of hearing loss may be the keys to personalizing post-cochlear implantation habilitation programs and predicting the outcomes thereof.

In this study, we used 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) to measure cortical glucose metabolism with a visual language task before cochlear implantation in profoundly deaf patients whose etiologies were identified by genetic testing.

## Material and methods

### Genetic diagnosis

Genetic screening was performed in two cases using an Invader assay to screen for 41 known hearing loss-related mutations [9] and direct sequencing for *GJB2* and *SLC26A4* mutations [10,11].

### FDG-PET scanning and image analysis

FDG-PET scanning and image analysis were performed using the method described by Fujiwara et al. [12]. During the time period between the intravenous injection of 370 MBq 18 F-FDG (the dose was adjusted according to the body weight of each subject) and the PET scanning of the brain, the patients were instructed to watch a video of the face of a speaking person reading a children's book. The video lasted for 30 min, and several still illustrations taken from the book were inserted (for a few seconds each) to help the subjects to follow the story. The subjects were video-recorded to confirm that they were watching the task video. PET images were acquired with a GE ADVANCE NXi system (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Spatial preprocessing and statistical analysis were performed with SPM2 (Institute of Neurology, University College of London, UK) implemented in Matlab (Mathworks, MA, USA). The cortical radioactivity of each deaf patient was compared with that of a control group of normal-hearing adults by a *t* test in the basic model of SPM2. The statistical significance level was set at  $p < 0.001$  (uncorrected).

This study was approved by the Ethics Committee of Shinshu University School of Medicine and written consent was obtained from each participant.

### Control group

The control group consisted of six normal-hearing right-handed adult subjects. The average (mean  $\pm$  standard deviation) age of the normal-hearing subjects was  $27.5 \pm 3.8$  years. The pure-tone average hearing levels were within 20 dB HL for all.

### Case 1

A right-handed 22-year-old female with a *GJB2* mutation (235 delC homozygous) had hearing impairment that was noticed by her parents when she was 2 years old. She had used hearing aids ever since, but with insufficient hearing amplification. She used lip-reading and some sign language, and her speech was not intelligible to hearing people. Computed tomography (CT) findings of the middle and inner ear were normal. Her average pure-tone hearing levels were 102.5 dB for the right ear and 95 dB for the left ear (Figure 1A).

### Case 2

A right-handed 26-year-old male with an *SLC26A4* mutation (H723R homozygous) had hearing impairment that was noticed by his parents when he was 2 years old, from which time he had used hearing aids bilaterally. He did not use lip-reading or sign language during the acquisition age for language. He obtained spoken language with hearing aids but had progressive hearing loss, and sometimes suffered vertigo attacks. His pronunciation was clear, and his speech was almost completely intelligible. CT findings exhibited an enlarged vestibular aqueduct on each side. His average pure-tone hearing levels were 106.2 dB for the right ear and 100 dB for left ear (Figure 1B).

## Results

Figure 2 shows transaxial PET images of each participant's brain. The visual stimuli resulted in bilateral activation of the superior temporal gyrus, including Heschl's gyrus in case 1 with *GJB2* mutation (Figure 2A, white arrowhead). In contrast, in case 2 with *SLC26A4* mutation, the activation of the superior temporal gyrus was much lower than in case 1 (Figure 2B, white arrowhead).

Figure 3 shows supra-threshold clusters in each case. In case 1, activation higher than normal controls

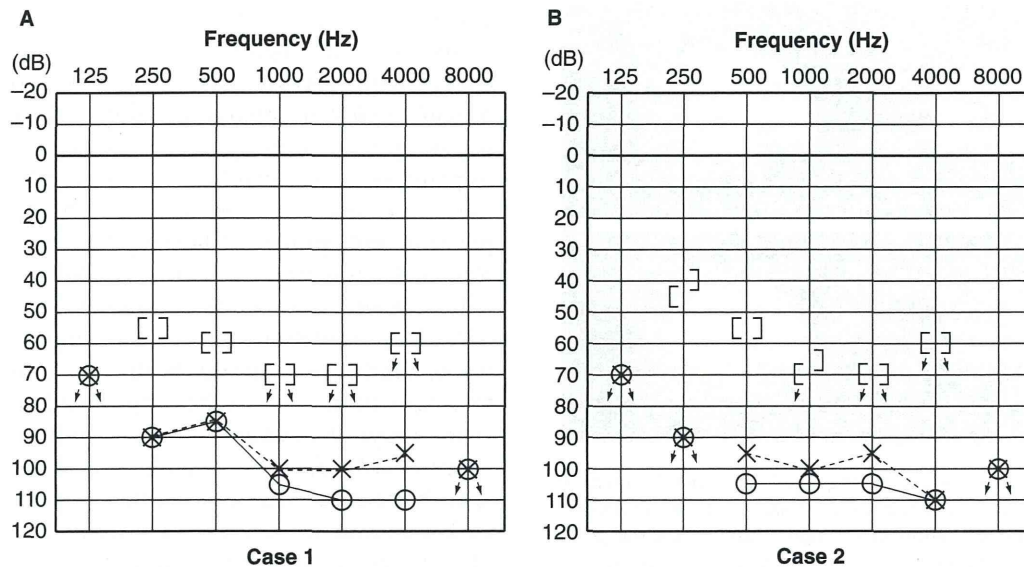


Figure 1. Pure-tone audiograms: (A) a 22-year-old female with a *GJB2* mutation; (B) a 26-year-old male with an *SLC26A4* mutation. There were no clear differences in hearing thresholds in these two cases.

was observed in the right auditory association area [BA21, BA22], and the left auditory association area [BA42] ( $p < 0.001$ ). In case 2, the right superior frontal gyrus [BA9], and the middle temporal gyrus [BA20], showed higher activation than normal controls ( $p < 0.001$ ).

**Discussion**

More than half of congenital hearing loss has been estimated to be from genetic causes, and phenotypes are affected by genetic mutations. There have been no

reports of the influence of phenotype on brain function associated with hearing. This is the first report on evaluation of cortical processing of language in patients with genetic mutations as a main etiology of hearing loss. The auditory association area was activated bilaterally in case 1 (*GJB2* mutation), but not activated in case 2 (*SLC26A4* mutation). A previous study indicated that the temporal lobe is activated during speech-reading in normal subjects [13] and another study found that the temporal lobe is not activated when reading fluent speech from a talking face [14]. For the present study we used a

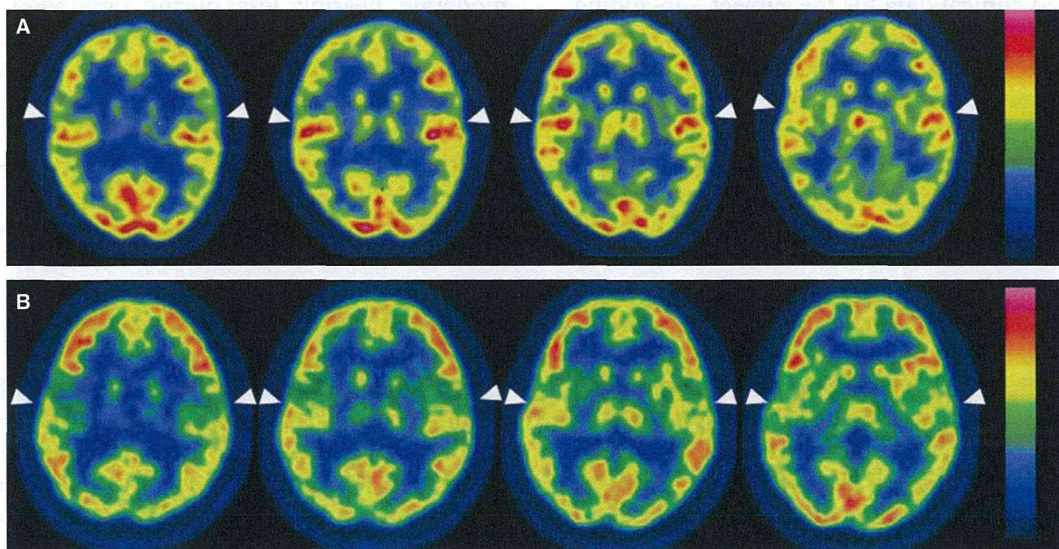


Figure 2. Transaxial PET images of each participant’s brain: activation (arrowheads) of the superior temporal gyrus with visual language stimuli in each case. (A) Case 1 (*GJB2* mutation). The superior temporal gyri were strongly activated bilaterally. (B) Case 2 (*SLC26A4* mutation). The superior temporal gyri exhibited less activation than in case 1.

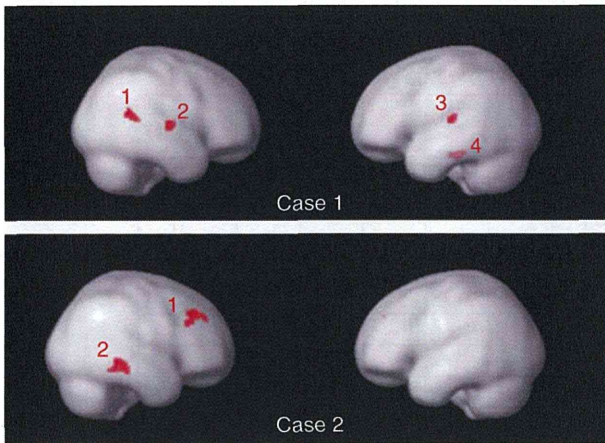


Figure 3. Cortical activation by language-related visual stimuli in the two profoundly deafened cases. Case 1 (*GJB2* mutation) showed significant activation in the right middle temporal gyrus [BA21] (1), superior temporal gyrus [BA22] (2), and left superior temporal gyrus [BA42] (3), and left cerebellum (4), while case 2 (*SLC26A4* mutation) exhibited significant activation in the right superior frontal gyrus [BA9] (1), and middle temporal gyrus [BA20] (2) (SPM2,  $p < 0.001$ , uncorrected).

fluent speech-reading task, similar to that described by Hall et al. [14]. Fujiwara et al. in a FDG-PET study using the same methods and task as the present study, showed that subjects with better spoken language skills had less temporal lobe activation [12].

To summarize these reports, the patients with hearing aids with better spoken language skills have less temporal lobe activation with a visual language task. Otherwise, Nishimura et al. [15] reported a sign language activation of the bilateral auditory association areas in a congenitally deafened subject. However, detailed clinical data for the subject – including his hearing levels, time course of hearing loss, and the cause of deafness – were not described. The different visual language activation patterns in the auditory cortices revealed in the current two profoundly deafened subjects with different genetic etiologies and hearing loss progressions may, thus, add further knowledge of the cross-modal plasticity brought about in the superior temporal association areas by lack of hearing.

The differences in cortical processing patterns between cases 1 and 2 – who both had hearing loss of cochlear origin – may have been influenced by the differing clinical courses of hearing loss. *GJB2* is currently known to be the most prevalent gene responsible for congenital hearing loss worldwide. Patients with severe phenotypes who have *GJB2* mutations are good candidates for implantation, because their hearing loss is of cochlear origin and non-progressive [16,17]. *SLC26A4* is known as a commonly found gene and is associated with enlarged

vestibular aqueduct [11]. This phenotype includes congenital and progressive hearing loss, usually associated with vertigo [18]. In most cases hearing remains in low frequencies, enabling the understanding of spoken language with hearing aids. Cochlear implantation has resulted in remarkable improvements in auditory skills and speech perception for patients with profound hearing loss associated with *SLC26A4* mutations as well as *GJB2*.

Comparing case 1 (*GJB2* mutation) with case 2 (*SLC26A4* mutation), the crucial importance of the use of hearing aids during childhood up to age 6 years for acquisition of better hearing is evident. In case 1, even though she was able to hear sound with the use of hearing aids, she was unable to recognize enough speech language due to insufficient hearing amplification during the critical periods in her childhood. She therefore used lip-reading and some sign language in addition to hearing aids. Increased metabolism was observed by FDG-PET in the auditory association area, where no significant activation was found in the normal-hearing controls. In contrast, in case 2, a 26-year-old patient with an *SLC26A4* mutation, there was no significant activation in the corresponding area. He obtained rather hearing ability and spoken language by hearing aids with residual hearing at lower frequencies during his childhood. His hearing was supposed to be better than case 1, because 1) he did not use lip-reading or sign language during the acquisition age for language from anamnestic evaluation; 2) his pronunciation was clear, indicating better hearing (at least 40–50 dB) during the acquisition age for language; 3) from an etiological point of view, patients with *SLC26A4* mutation usually have mild to moderate hearing loss during childhood and this shows a progressive nature [18]. He had progressive hearing loss in the natural history as a phenotype of *SLC26A4* mutation. The difference in activation patterns in the cases with *GJB2* and *SLC26A4* mutations was clearly demonstrated by statistical processing with SPM, as well as in the PET scans. These results suggest the importance of hearing during early childhood for the development of a normal cortical language network, and that reorganization had occurred in the auditory cortex of the patient with a *GJB2* mutation; i.e. processing visual aspects of language in the superior temporal gyri. This implies that cross-modal plasticity as a consequence of the lack of hearing during the critical period for spoken language acquisition in early childhood was influenced by the time course of hearing loss characterized by genetic mutations.

Previous studies have suggested that auditory areas presented high accumulation of FDG with deafness of early onset, and plastic changes in auditory cortices

were strongly affected by the duration of auditory deprivation [1,5,6,19,20]. Since low activation of the auditory cortices with visual stimuli suggests the subject's lesser dependence on visual communication methods and substantial residual plasticity in his auditory cortices, case 2 with an *SLC26A4* mutation may be determined to be an appropriate candidate for cochlear implantation.

Accurate diagnosis of hearing loss and early cochlear implantation are important for successful spoken language development. The approach using PET could help those involved in the habilitation and education of prelingually deafened children to decide upon the suitable mode of communication for each individual.

Both of the patients received cochlear implantation after PET examination. Further follow-up of these cases may indicate that efficacy of the combination of genetic diagnosis and functional brain imaging helps to predict long-term outcomes of cochlear implantation. Examination of more cases is necessary to define the relationship of the varying cortical activation patterns with each genetic mutation.

### Acknowledgments

We thank A.C. Apple-Mathews for help in preparing the manuscript. We also thank Masanori Sakaguchi MD and radiologic technologists, Kouichi Anraku and Hiroyuki Fujimoto, for excellent technical assistance.

**Declaration of interest:** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

### References

- [1] Okazawa H, Naito Y, Yonekura Y, Sadato N, Hirano S, Nishizawa S, et al. Cochlear implant efficiency in pre- and postlingually deaf subjects. A study with H2(15)O and PET. *Brain* 1996;119:1297–306.
- [2] Naito Y, Hirano S, Honjo I, Okazawa H, Ishizu K, Takahashi H, et al. Sound-induced activation of auditory cortices in cochlear implant users with post- and prelingual deafness demonstrated by positron emission tomography. *Acta Otolaryngol* 1997;117:490–6.
- [3] Naito Y, Tateya I, Fujiki N, Hirano S, Ishizu K, Nagahama Y, et al. Increased cortical activation during hearing of speech in cochlear implant users. *Hear Res* 2000;143:139–46.
- [4] Tateya I, Naito Y, Hirano S, Kojima H, Inoue M, Kaneko K, et al. Inner ear hearing loss modulates ipsilateral temporal lobe activation by monaural speech stimuli. *Neuroreport* 2003;14:763–7.
- [5] Catalán-Ahumada M, Deggouj N, De Volder A, Melin J, Michel C, Veraart C. High metabolic activity demonstrated by positron emission tomography in human auditory cortex in case of deafness of early onset. *Brain Res* 1993;623:287–92.
- [6] Deggouj N, Devolder A, Catalan M, Melin J, Michel C, Gersdorff M, et al. Positron emission tomography in deaf patients at rest. *Adv Otorhinolaryngol* 1995;50:31–7.
- [7] Lee DS, Lee JS, Oh SH, Kim SK, Kim JW, Chung JK, et al. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature* 2001;409:149–50.
- [8] Usami S, Wagatsuma M, Fukuoka H, Suzuki H, Tsukada K, Nishio S, et al. The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 2008;128:446–54.
- [9] Abe S, Yamaguchi T, Usami S. Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using Invader Assay. *Genetic Testing* 2007;11:333–40.
- [10] Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ. Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000;37:41–3.
- [11] Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 1999;104:188–92.
- [12] Fujiwara K, Naito Y, Senda M, Mori T, Manabe T, Shinohara S, et al. Brain metabolism of children with profound deafness: a visual language activation study by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta Otolaryngol* 2008;128:393–7.
- [13] Calvert GA, Bullmore ET, Brammer MJ, Campbell R, Williams SC, McGuire PK, et al. Activation of auditory cortex during silent lipreading. *Science* 1997;276:593–6.
- [14] Hall DA, Fussell C, Summerfield AQ. Reading fluent speech from talking faces: typical brain networks and individual differences. *J Cogn Neurosci* 2005;17:939–53.
- [15] Nishimura H, Hashikwa K, Doi K, Iwaki T, Watanabe Y, Kusuoka H, et al. Sign language 'heard' in the auditory cortex. *Nature* 1999;397:116.
- [16] Fukushima K, Sugata K, Kasai N, Fukuda S, Nagayasu R, Toida N, et al. Better speech performance in cochlear implant patients with *GJB2*-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62:151–7.
- [17] Tsukada K, Nishio S, Usami S-i. A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 2010;78:464–70.
- [18] Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, Abe S, Kumakawa K, Nagai K, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. *Acta Otolaryngol* 2007;127:1292–7.
- [19] Nishimura H, Doi K, Iwaki T, Hashikawa K, Oku N, Teratani T, et al. Neural plasticity detected in short- and long-term cochlear implant users using PET. *Neuroreport* 2000;11:811–15.
- [20] Giraud AL, Truy E, Frackowiak R. Imaging plasticity in cochlear implant patients. *Audiol Neurootol* 2001;6:381–93.

## 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的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

応聴力検査 (behavioral observation audiometry: BOA), 条件詮索反応聴力検査 (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/jigyosho/JYOSEI/shinseiji\\_html/shi-top.html](http://www.jaog.or.jp/japanese/jigyosho/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1a）、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1b）。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

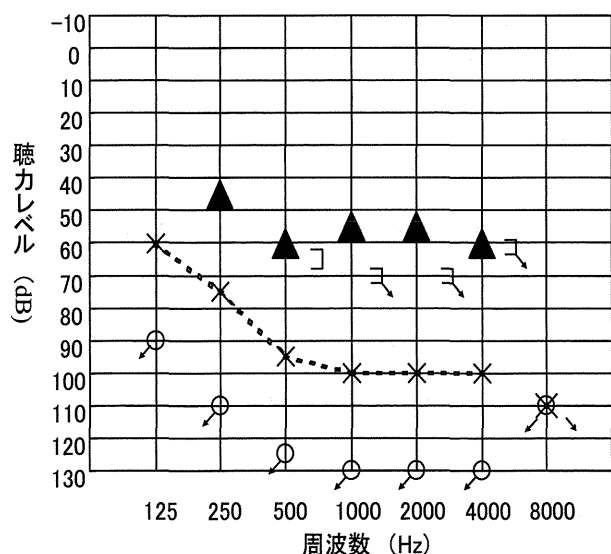


図1a 初診時オージオグラム（遊戯聴力検査）▲は補聴器装用時閾値を示す。

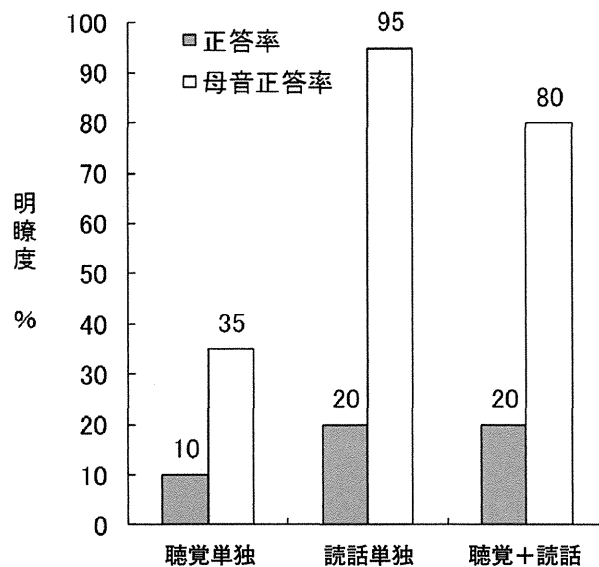


図1b 音節明瞭度（67-S語表：肉声）



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まだ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の効果が十分活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