

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、療育終了時点で行った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皮質・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、多次元的解析を施行し、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事<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：山唄達也，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、多次元的解析研究であり、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

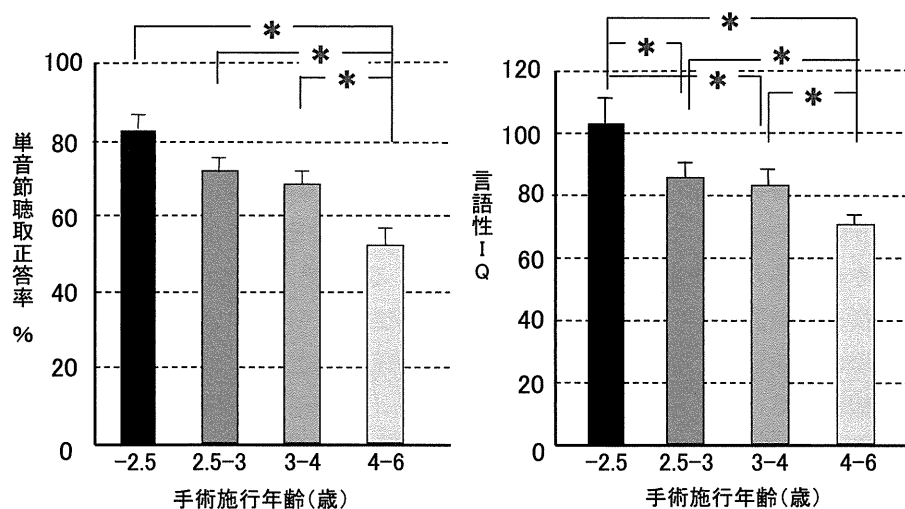


図2 人工内耳手術年齢と就学時成績(内耳奇形・重複障害を除く)

\*:  $p < 0.05$

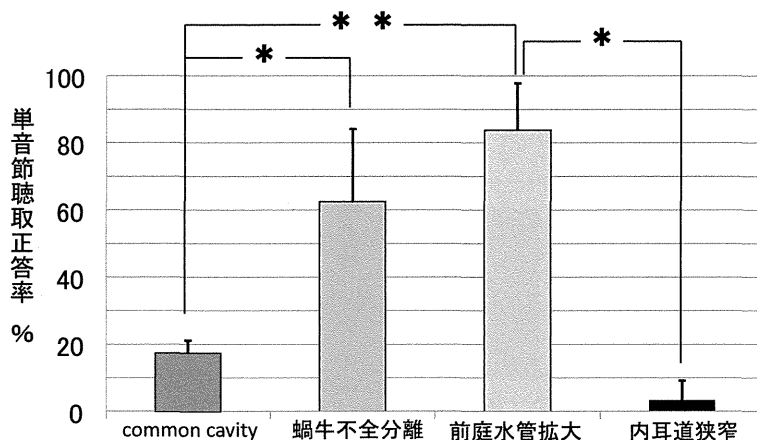


図3 内耳奇形タイプ別の人工内耳の成績 (就学時)

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$

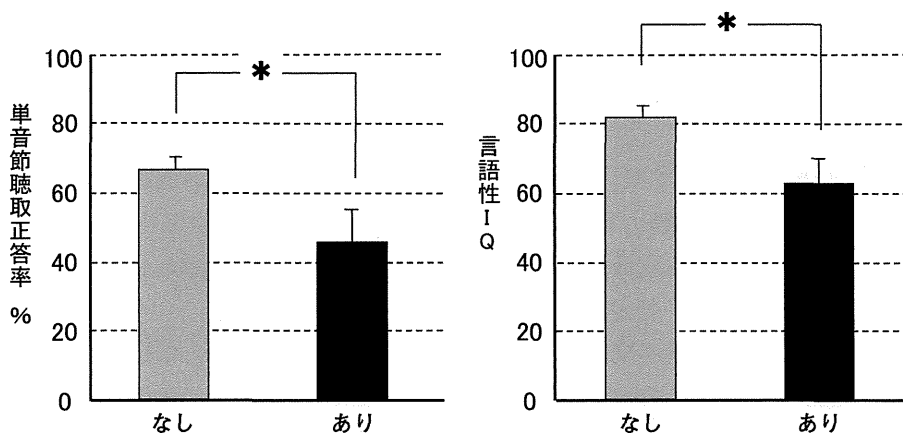


図4 重複障害の有無による人工内耳術後就学時の成績 (内耳奇形を除く)

\* :  $p < 0.05$

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場合、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

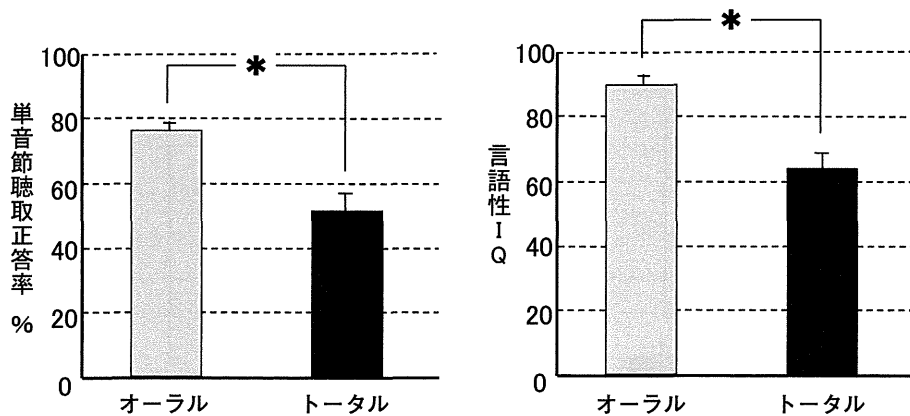


図5 コミュニケーションモードによる人工内耳術後就学時の成績（重複障害を除く）  
\*:  $p < 0.05$

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カ月以上とされ、髄膜炎などで蝸牛閉塞の可能性のある場合は1歳6カ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カ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

るかどうかが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カ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カ月齢では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を得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

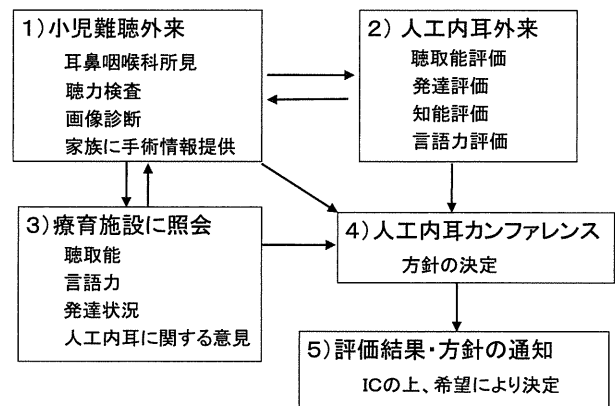


図6 東京大学における小児人工内耳手術決定までの流れ

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
聴力	家族歴, 遺伝性疾患の有無
	純音聴力検査・COR 結果 (裸耳)
平衡機能	純音聴力検査・COR 結果 (補聴器装用下)
	温度眼振検査
画像所見	cVEMP
	回転検査
補聴状態	側頭骨 CT 所見
	頭部 MRI 所見
聴覚活用状況	補聴器装用開始月齢
	補聴器装用時間
総合的な発達状態	MAIS 得点
	MUSS 得点
	語彙数 (音声)
	語彙数 (身振り, 手話)
療育状況	発達検査結果 (発達指数など)
	知能検査結果 (動作性 IQ など)
家族の意見・状況	療育開始月齢
	療育施設名
	療育施設側の意見
その他医学的情報	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<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の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のが肝要である。

## 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。Otology Japan **12**: 581-585, 2003
- 8) Psarommatis IM, Goritsa E, 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: 幼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

ORIGINAL ARTICLE

## Anatomical feature of the middle cranial fossa in fetal periods: Possible etiology of superior canal dehiscence syndrome

NAOTO TAKAHASHI, ATSUNOBU TSUNODA, SATOSHI SHIRAKURA & KEN KITAMURA

*Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan*

### Abstract

**Conclusion:** Different from adults, the superior semicircular canal (SSC) protrudes into the cranium during the fetal period. This might cause adhesion of the membranous labyrinth to dura as the bony labyrinth develops much later than the membranous labyrinth. This adhesion interferes with ossification and leads to a bony defect in the SSC. **Objectives:** The purpose of this study was to investigate a possible etiology of superior canal dehiscence syndrome (SCDS) from a view point of ontogeny. **Methods:** Forty-two adult cadavers and 4 fetal cadavers were used for macroscopic observation of the middle cranial fossa (MCF). In addition, six fetuses underwent computed tomography (CT) examinations. The volume data of the CT obtained from four adults were also used for comparison. Using these CT data, we investigated the anatomic relationship between the MCF and SSC. **Results:** The SSC and the cochlea in fetuses protruded into the cranium in macroscopic anatomy and CT examination. On the other hand, the SSC of all adults was completely or mostly buried in the temporal bone.

**Keywords:** *Fetus, hearing loss, superior semicircular canal, vertigo*

### Introduction

The superior semicircular canal (SSC) is situated in the most superior part of the inner ear approximating to the middle cranial fossa (MCF), but rarely shows dehiscence of the bony roof of the SSC. The presence of this dehiscence is known to both anatomists and otologists [1]; however, disorders relating to superior canal dehiscence (SCD) were unknown for many years. Minor et al. first reported the relationship between dehiscence of bone overlying the SSC and pressure-induced vertigo or hearing loss [2]. This pathology is named superior canal dehiscence syndrome (SCDS) and its clinical features, diagnosis, and treatment have been investigated [3–5]. However, the etiology of the bony dehiscence itself is still unclear. The height and angle of the SSC were estimated by an imaging study in patients with and

without SCD, and no statistically significant difference was reported [6].

With the progress of high resolution computed tomography (HRCT), detection of this dehiscence has become easier using coronal section of the HRCT, and patients having this dehiscence without symptoms of vertigo or hearing loss have been reported [7]. The presence of this dehiscence as well as SCDS has also been reported among pediatric populations [8,9]. According to a report on cadavers with SCD, the shape of the bony defect itself was consistent with the congenital bony defect based on mathematical analysis [10]. These data indicate that the cause of this dehiscence is attributable to a congenital defect; therefore, anatomic analysis during the fetal period might be a clue to solving this problem. In this study, we aimed to investigate the anatomic relationship between the MCF and SSC. We report

characteristic features of the fetus and discuss our hypothesis of the etiology of SCDS.

### Material and methods

Forty-two adult and 6 fetal cadavers were enrolled for this study. These fetuses were provided by courtesy of the Department of Clinical Anatomy, Tokyo Medical and Dental University. The fetuses were aged 16, 18, 20, 26, 26, and 28 weeks, respectively, and the ages were estimated by biparietal diameters.

#### Macroscopic observation

In three of these fetuses (aged 16, 20, and 26 weeks), the crania had already been opened and the other fetus (aged 18 weeks) had half of the head specimen; therefore, a total of seven temporal bones were examined. In the adult cadavers, the crania were opened without damaging the skull base, and then the brains were removed with extreme care while observing the MCF.

#### Image analysis of the temporal bone

Volume data of the CT were obtained using a cone-beam CT scanner (Aquitomo<sup>®</sup>, Morita Co. Ltd, Kyoto and MSX-100CT<sup>®</sup>, Shimadzu Co. Ltd, Kyoto, Japan). To obtain high resolution images, the CT's X-ray was collimated to 0.5 mm (Aquitomo<sup>®</sup>) and 0.25 mm (MSX-100CT<sup>®</sup>), so the voxel data were obtained with minimum 0.125 and 0.016 mm<sup>3</sup>. Volume data obtained from four adults (two men aged 20 and 43 years, and two women aged 29 and 54 years) were used for image analysis. These four adults underwent CT examination for screening of

a disease and did not have any disorder in either the middle ear or inner ear. The CT examinations were performed for the six fetuses in the same manner.

These data were transferred to a personal computer. Using image software (One View<sup>®</sup>, Morita Co. Ltd), three-dimensional (3D) images and multiplanar images, which were perpendicular or parallel to the SSC, were reconstructed. Analyzing these images, we studied the anatomic relationship between the MCF and SSC.

All protocols were approved by the Ethics Reviewing Committee (Tokyo Medical and Dental University No. 1060) and the CT examinations of the four adults were carried out only after obtaining written informed consent.

### Results

#### Macroscopic anatomy of the MCF

Several eminences and ridges were observed in the MCF in all 42 adult cadavers and they corresponded mainly with the sulcus of the temporal lobe. There was no bony eminence that completely reflected the contour of the SSC, in other words, most of the SSC was completely or mostly buried in the temporal bone. Thus, it was difficult to detect the SSC from the MCF (Figure 1).

In contrast, four fetuses had an MCF with a smooth surface and no ridges as were seen in the MCF in adults (Figure 2). Instead, a large protrusion perpendicular to the petrous ridge was observed in the posterior part of the temporal bone. This protrusion was observed symmetrically on both sides of the MCF but was not observed in the adult MCF. In addition to this protrusion, another slight protrusion was also observed that was situated slightly anterior to the internal

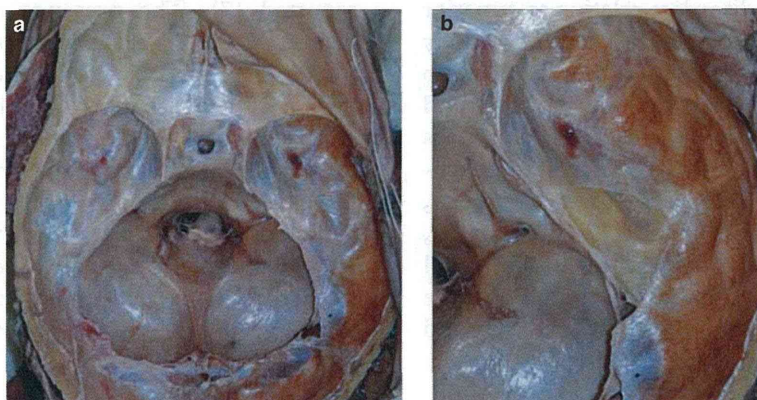


Figure 1. The middle cranial fossa (MCF) of an adult cadaver. The cranial fossa covered with dura (a). Several eminences and ridges are observed in the MCF and the surface shape of the MCF is not symmetrical. It is difficult to detect the exact location of the superior semicircular canal (SSC) even though the dura has been removed (b).

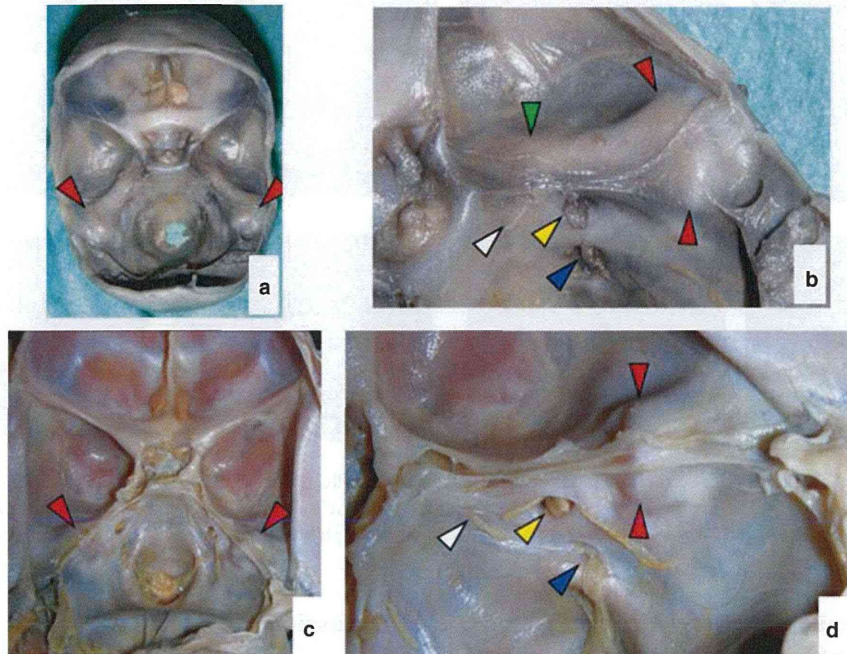


Figure 2. Skull base of fetal cadavers aged 16 weeks (a, b) and 26 weeks (c, d). These middle cranial fossas (MCFs) have a smooth and symmetrical surface as compared with those of adults. Apparent protrusion is observed in the posterior part of the temporal bone (red arrowheads). This protrusion is observed at the posterior end of the MCF in the fetus aged 16 weeks and is observed relatively anterior in the fetuses aged 26 weeks (b, d). There is another slight protrusion (green arrowhead), which is situated anterior to the internal auditory canal (yellow arrowheads). The latter protrusion is not apparent at 26 weeks. These protrusions were solid on palpation; however, other surfaces were elastic and soft. White arrowheads, abducens nerve; blue arrowheads, jugular foramen and IX–XI cranial nerves.

auditory canal and was also observed symmetrically on both sides. Soft and thick fibrous tissue, which was thought to be developing dura, covered the skull base. The skulls were very soft and assumed to have been in a stage before complete ossification. However, the abovementioned protrusions were solid on palpation and apparently different from the other skull components.

*Image analysis of the temporal bone*

The three-dimensional images from the fetus are shown in Figure 3. A large protrusion observed in the posterior part of petrous bone was clearly reconstructed on the CT. Coronal images of this large protrusion revealed that this protrusion was precisely consistent with the SSC. The fetus aged 16 weeks had

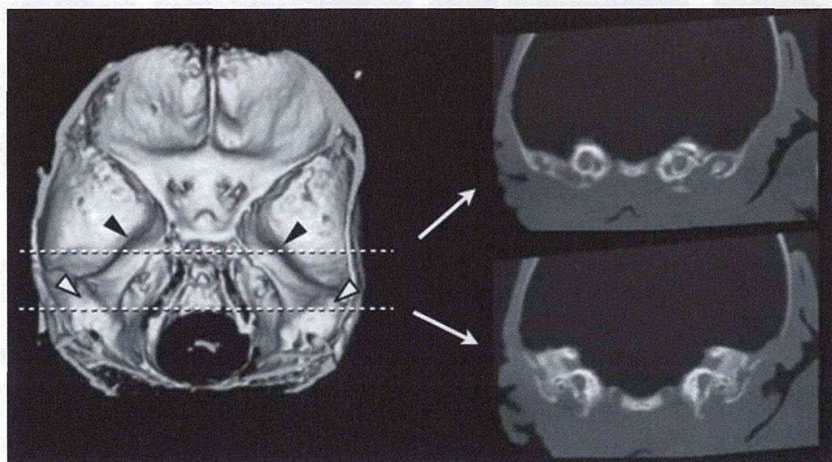


Figure 3. Three-dimensional reconstructed image from a fetus aged 16 weeks. Large protrusions (white) are reconstructed symmetrically in the posterior part of petrous bone. Slight protrusions (black arrowheads) are also reconstructed. Coronal images were made along the dotted lines. These images indicate that the large protrusions correspond to the superior semicircular canal (SSC) and the slight protrusions correspond to the cochlea.

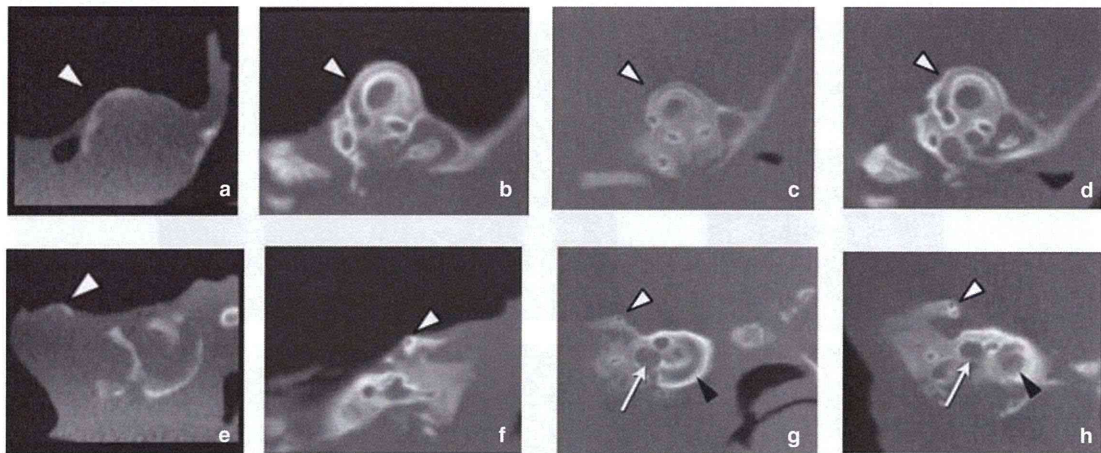


Figure 4. Images of the right fetal superior semicircular canal (SSC). Sections parallel to the SSC (a–d) and those perpendicular to the SSC (e–h) are reconstructed. Most of the SSC protrudes into the middle cranial fossa (MCF) (white arrowheads). Ossification is not completed in the fetus aged 16 weeks (a, e). Fetuses aged 26 weeks (b, f) and (c, g), and 28 weeks (d, h). White arrows, internal auditory canal; black arrowheads, cochlea.

not matured so we could not clearly identify the inner ear structure from the CT image; however, the protrusions corresponded precisely to the SSC. Moreover, most of the SSC was situated in the cranium (Figure 4). The other protrusion of anterior part of the MCF corresponded completely with the cochlea on both sides (Figure 3). As shown in the figures, the relative sizes of the inner ears were large and filled most of the petrous bone, especially in the fetus aged 16 weeks.

On the other hand, there was no protrusion seen in CT examinations of adults. In the vertical and axial section image of the SSC, the arc of the SSC rather was located entirely in the temporal bone other than protruding into the cranium (Figure 5). Furthermore, the inner ears of adults were relatively smaller than those of fetuses.

### Discussion

Congenital bony defect of the temporal bone has well documented anatomic characteristics and occurs in the bony labyrinth and other areas of the temporal bone [11]. When we consider the cause of the dehiscence of the SSC, we notice unique anatomic findings of the SSC, which are not observed in the other semicircular canals. The SSC is located very close to the MCF; however, the distance between the SSC and MCF differs in each individual [12]. The SSC is believed to cause the arcuate eminence, which is a bony protrusion into the MCF. Although a previous study demonstrated that the arcuate eminence was not derived from the SSC in adults, the present study revealed a significant protrusion of the SSC into the

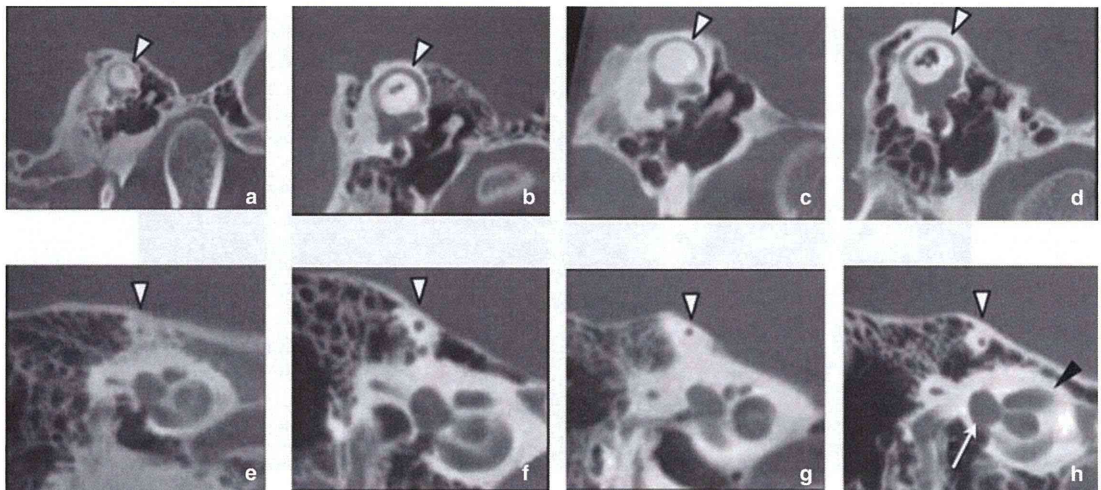


Figure 5. Images of the right adult superior semicircular canal (SSC). Sections parallel to the SSC (a–d) and those perpendicular to the SSC (e–h) are reconstructed. The SSC is encased in the middle cranial fossa (MCF) (white arrowheads). The SSC is well ossified and mostly surrounded by air cells. White arrow, internal auditory canal; black arrowhead, cochlea.

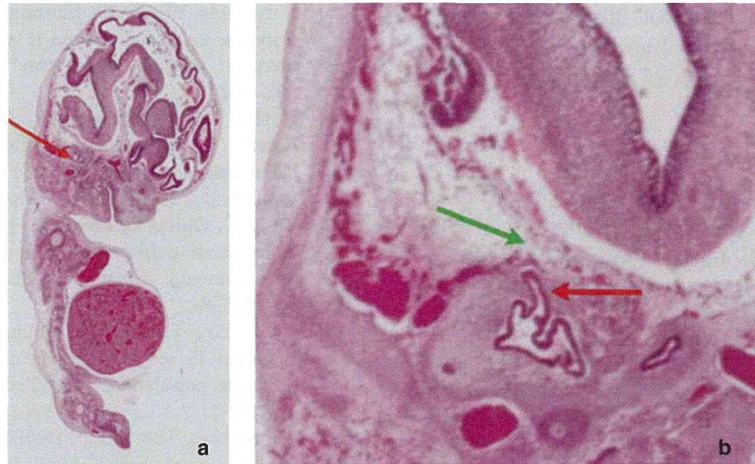


Figure 6. (a) Histological section of the fetus aged 8 weeks; (b) enlarged image. The superior semicircular canal (SSC) (red arrow) is growing and is very close to the developing brain. Dura mater (green arrow), which arises mainly from paraxial mesoderm, is also developing between the SSC and brain. When the SSC is too close to the brain, development of the cartilage covering the superior part of the SSC becomes immature, leading to a bony defect.

MCF during the fetal period [12,13]. Furthermore, previous studies revealed the presence of an idiopathic dehiscence of the bone overlying the SSC [10,14]. In the present study, the fetal skull base was very soft, which implied that the temporal bone was completely ossified. Nevertheless, dura was observed even in the fetus aged 16 weeks.

Considering these data, we aimed to clarify the cause of the bony roof dehiscence of the SSC and to indicate the pathophysiology of SCDS based on the fetal temporal bone study. The membranous labyrinth of the inner ear is formed at an early stage of embryonic development and the osseous labyrinth has already developed to a size similar to that in the adult by 21 weeks of fetal age [15,16]. During the fetal period, the inner ears are relatively much larger than the other organs, including the cerebrum and the cranium, which continue growing after birth. Therefore, the size of inner ear is much larger compared with the other skull components including the petrous bone.

Due to this size disproportion, the SSC protrudes directly to the MCF during the fetal period (Figures 2 and 3). This protrusion might cause adhesion of the membranous labyrinth to dura before complete ossification of the bony labyrinth. These anatomic characteristics could hamper ossification of the bone overlying the SSC causing the dehiscence. This is in contrast to the anatomic findings for the other semicircular canals, whose surrounding structures, namely mastoid air cell, start developing well after the bony labyrinth has been completely ossified.

To confirm our hypothesis, we investigated histological sections of embryos, which were provided courtesy of the Evolutionary Anatomy in the Research Department of Cell and Developmental Biology, the

University College London (Figure 6). The mesenchyme enclosing the otocyst becomes chondrified to form the otic capsule in the eighth week. The SSC is close to the developing brain. Dura mater arising mainly from the paraxial mesoderm also develops between the SCC and brain (Figure 6b). When the SCC is too close to the developing dura, cartilage formation covering the superior part of the SSC may be disturbed, leading to a bone defect on the roof of the SSC. An enlarged superior petrosal sinus was also reported to be a cause of SCD and this was also explained in the same manner [17].

According to our hypothesis, since the dehiscence exists at birth, people having SCD may show clinical symptoms immediately after birth or complain of characteristic symptoms in their youth [8,9,18]. However, most SCDS patients are adults and often develop symptoms after episodes of barotrauma or loud sounds [19,20]. The possible explanation is as follows. The congenital bony dehiscence itself does not cause SCDS because it has been suggested that the dura of the MCF is tightly attached to the membranous labyrinth. The dura mater seems to play a role in plugging the dehiscence; therefore changes in the pressure of the inner ear and/or intracranial space do not interfere with the sensory organs in the inner ear. SCDS might develop as a syndrome when attachment of the dura comes off the membranous labyrinth by various causes, such as minor head trauma or barotrauma.

In the present study, the cochlea also protruded slightly into the MCF like the SSC. However, we did not encounter spontaneous cochlear dehiscence and 'cochlear dehiscence syndrome' has not been reported yet. Further investigation is needed to



make sure of the mechanism of labyrinthine bone defect. However, the above hypothesis could be proved concerning the genesis of SCD and SCDS.

### Acknowledgment

Fetus sections were provided courtesy of the Evolutionary Anatomy in the Research Department of Cell and Developmental Biology, University College London. The authors deeply appreciate Professor Keiichi Akita, Dr Kumiko Yamaguchi, Clinical Anatomy, Tokyo Medical and Dental University, and Professor Fred Spoor, Evolutionary Anatomy in the Research Department of Cell and Developmental Biology, University College London for providing fetus specimens. The study was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research (nos 22659305, 21390459, 23390399) from the Ministry of Science, Education, Sports and Culture of Japan, and by Health and Labour Sciences Research Grants (H23-005; Researches on Sensory and Communicative Disorders, and H23-021; Research on Measures for Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

**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] Proctor B 1989. Surgical anatomy of the ear and temporal bone. New York: Thieme Medical Publishers. p 145–50.
- [2] Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, Zee DS. Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:249–58.
- [3] Minor LB. Labyrinthine fistulae: pathology and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:340–6.
- [4] Zhou GW, Gopen Q, Poe DS. Clinical and diagnostic characterization of canal dehiscence syndrome: a great otologic mimicker. *Otol Neurotol* 2007;28:920–6.
- [5] Friedland DR, Michelle MA. Cranial thickness in superior canal dehiscence syndrome: implications for canal resurfacing surgery. *Otol Neurotol* 2006;27:346–54.
- [6] Potyagaylo VL, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Superior canal dehiscence is not due to cephalic displacement of the labyrinth. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1039:498–502.
- [7] Ceylan N, Bayraktaroglu S, Alper H, Sava R, Bilgen C, Kirazli T, et al. CT imaging of superior semicircular canal dehiscence: added value of reformatted images. *Acta Otolaryngol* 2010;130:996–1001.
- [8] Zhou G, Ohlms L, Liberman J, Amin M. Superior semicircular canal dehiscence in a young child: implication of developmental defect. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1925–8.
- [9] Chen EY, Paladin A, Phillips G, Raske M, Vega L, Peterson D, et al. Semicircular canal dehiscence in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:321–7.
- [10] Tsunoda A, Terasaki O. Dehiscence of the bony roof of the superior semicircular canal in the middle cranial fossa. *J Laryngol Otol* 2002;116:514–18.
- [11] Merchant SN, Nadol JB 2010. Schuknecht's pathology of the ear, 3rd edition. Shelton, CT: People's Medical Publishing House. p 259–62.
- [12] Tsunoda A. Arcuate eminence in Caucasian populations. *J Laryngol Otol* 2001;115:9–13.
- [13] Tsunoda A, Kimura Y, Sumi T, Komatsuzaki A, Sato T. The arcuate eminence is not a protrusion of the superior semicircular canal but a trace of sulcus on the temporal lobe. *J Laryngol Otol* 2000;114:339–44.
- [14] Carey JP, Minor LB, Nager GT. Dehiscence or thinning of bone overlying the superior semicircular canal in a temporal bone survey. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:137–47.
- [15] Donaldson JA, Lampert PM, Duckert LG, Rubel EG 1992. Anson Donaldson: Surgical anatomy of the temporal bone, 4th edition. New York: Raven Press. p 1–139.
- [16] Schuknecht HF, Gulya AJ 1989. Anatomy of the temporal bone with surgical implications. Philadelphia: Lee & Febiger. p 235–88.
- [17] Puwanarajah P, Pretorius P, Bottrill I. Superior semicircular canal dehiscence syndrome: a new aetiology. *J Laryngol Otol* 2008;122:741–4.
- [18] Hegemann SC, Carey JP. Is superior canal dehiscence congenital or acquired? A case report and review of the literature. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:377–82.
- [19] Watters KF, Rosowski JJ, Sauter T, Lee DJ. Superior semicircular canal dehiscence presenting as postpartum vertigo. *Otol Neurotol* 2006;27:756–68.
- [20] Jacqueline O, Nathan CP, Timothy HE. Postpartum vertigo and superior semicircular canal dehiscence syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;114:434–6.

## ORIGINAL ARTICLE

# Extended screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss

Tomofumi Kato<sup>1,2</sup>, Yutaka Nishigaki<sup>2</sup>, Yoshihiro Noguchi<sup>3</sup>, Noriyuki Fuku<sup>2</sup>, Taku Ito<sup>3</sup>, Eri Mikami<sup>2</sup>, Ken Kitamura<sup>3</sup> and Masashi Tanaka<sup>2</sup>

Hearing loss (HL) is the most common sensory disorder in humans. Many patients with mitochondrial diseases have sensorineural HL (SNHL). The HL of these patients manifests as a consequence of either syndromic or nonsyndromic mitochondrial diseases. Furthermore, the phenotypes vary among patients even if they are carrying the same mutation. Therefore, these features make it necessary to analyze every presumed mutation in patients with hereditary HL, but the extensive analysis of various mutations is laborious. We analyzed 373 patients with suspected hereditary HL by using an extended suspension-array screening system for major mitochondrial DNA (mtDNA) mutations, which can detect 32 other mtDNA mutations in addition to the previously analyzed 29 mutations. In the present study, we detected 2 different mtDNA mutations among these 373 patients; m.7444G>A in the *MT-CO1* gene and m.7472insC in the *MT-TS1* gene in 1 patient (0.3%) for each. As these two patients had no clinical features other than HL, they had not been suspected of having mtDNA mutations. This extended screening system together with the previous one is useful for the genetic diagnosis and epidemiological study of both syndromic and nonsyndromic HL.

*Journal of Human Genetics* (2012) 57, 772–775; doi:10.1038/jhg.2012.109; published online 13 September 2012

**Keywords:** hereditary hearing loss; mitochondrial DNA; mutation; suspension array

## INTRODUCTION

We can find many patients with hearing loss (HL) among those with mitochondrial DNA (mtDNA) mutations. These patients are classified into two categories; those having only HL (nonsyndromic HL) and those with HL plus other symptoms of mitochondrial disease (syndromic HL). Furthermore, as the severities and phenotypes of mitochondrial diseases vary from patient to patient, we often find mtDNA mutations in unexpected cases.<sup>1</sup> The fact that there are many cases without any apparent family history makes it more difficult to diagnose mitochondrial diseases.<sup>2</sup> Sensorineural HL (SNHL) is the most common sensory disorder in humans, having a prevalence of 2.7 per 1000 in children under 5 years of age.<sup>3</sup> The frequency of patients with HL caused by mtDNA mutations increases with age, because mitochondrial diseases usually become aggravated with age. Therefore, it is necessary to analyze many different suspected mutations in mtDNA, but it is very exhaustive to examine these mutations one by one.

Previously, we reported the results of extensive and rapid screening for major 29 major point mutations of mtDNA in patients with hereditary HL by using a suspension array technology.<sup>4</sup> Our previous survey of 373 patients with suspected HL by use of this screening system revealed the m.1555A>G mutation in 11 patients, the

m.3243A>G mutation in 9 patients, and the m.8348A>G, m.11778G>A and m.15498G>A mutations in 1 patient each. In the present extended study, we increased the number of mutations that could be detected from 29 to 61. We examined the applicability of this extended screening system for genetic diagnosis of hereditary HL by analyzing these same 373 patients with suspected hereditary HL.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

The study population included 373 unrelated Japanese patients with suspected hereditary HL, who visited the outpatient clinic of the Department of Otolaryngology, University Hospital of Medicine, Tokyo Medical and Dental University. The subjects included patients with a family history of HL and those with no apparent cause of HL, even though they did not have any apparent family history of HL. Their detailed demographic and audiometric features are shown in Table 1. The average age of them was 40 years, with a range between 1 and 77 years.

The study protocol complied with the Declaration of Helsinki, and it was also approved by the Committee on the Ethics of Human Research of the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology and the Institutional Review Board (IRB no. 68) of Tokyo Medical and Dental University. This study was carried out only after obtaining the written informed consent of each individual and/or the parents in the case of children.

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan and <sup>3</sup>Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan  
 Correspondence: Dr M Tanaka, Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan.

E-mail: mtanaka@tmig.or.jp

Received 27 June 2012; revised 14 August 2012; accepted 15 August 2012; published online 13 September 2012

**Table 1 Demographic features of HL patients**

<b>Sex</b>	
Male (%)	144 (38.6)
Female (%)	229 (61.4)
<b>Onset age of HL (years)</b>	
Newborn or 0 (%)	31 (8.3)
1~3 (%)	23 (6.2)
4~10 (%)	80 (21.4)
11~20 (%)	43 (11.5)
21~30 (%)	39 (10.5)
31~40 (%)	50 (13.4)
41~50 (%)	37 (9.9)
51~60 (%)	31 (8.3)
61~70 (%)	12 (3.2)
71~80 (%)	5 (1.3)
Unknown (%)	22 (5.9)
<b>Mode of inheritance</b>	
Autosomal dominant (%)	92 (24.7)
Autosomal recessive (%)	52 (13.9)
Maternal (%)	47 (12.6)
X-linked (%)	0
Sporadic (%)	179 (48.0)
Unknown (%)	3 (0.8)
<b>Type of audiogram</b>	
High-frequency steeply sloping (%)	80 (21.4)
High-frequency gently sloping (%)	104 (27.9)
Flat (%)	39 (10.5)
U-shaped (Cookiebite) (%)	39 (10.5)
Reverse U-shaped (%)	4 (1.1)
Low frequency (%)	39 (10.5)
Deafness (%)	21 (5.6)
Others (%)	43 (11.5)
Unknown (%)	4 (1.1)
Total (%)	373 (100)

Abbreviation: HL, hearing loss.

### Extended screening of mtDNA pathological mutation by use of suspension-array technology

DNA samples were purified from the blood by using a standard procedure. The mtDNA from each patient was analyzed with the previously described extended suspension array-based screening system.<sup>5</sup> The targets of the present analysis were 32 mtDNA mutations in 15 genes: 1 in each of *MT-TQ* (*tRNA<sup>Gln</sup>*), *MT-TW* (*tRNA<sup>Tyr</sup>*), *MT-TC* (*tRNA<sup>Cys</sup>*), *MT-TH* (*tRNA<sup>His</sup>*), *MT-TL2* (*tRNA<sup>Leu(CUN)</sup>*), *MT-ND6* and *MT-CYB* genes; 2 in each of *MT-TN* (*tRNA<sup>Asn</sup>*), *MT-ATP6*, *MT-TG* (*tRNA<sup>Gly</sup>*) and *MT-TE* (*tRNA<sup>Glu</sup>*) genes; 3 in the *MT-ND3* gene; 4 in the *MT-CO1* gene; and 5 in each of the *MT-TI* (*tRNA<sup>Ile</sup>*) and *MT-TS1* (*tRNA<sup>Ser(UCN)</sup>*) genes as shown in Table 2. The mtDNA mutations reported in our previous study were within the DNA fragments amplified by multiplex PCR for mtDNA haplotyping, which was mainly designed for anthropological purposes. For the present study, we newly designed a second multiplex PCR system to analyze the 32 additional mtDNA mutations (including m.7445, which is known to cause of HL).

### Comparison of results between suspension array and direct DNA sequencing

DNA sequencing was carried out by using an Applied Biosystems 3130 × 1 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), a BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) and Sequencher version 4.2.2 (Gene Codes, Ann Arbor, MI, USA) to compare the sequences with the revised Cambridge reference sequence,<sup>6,7</sup> while following the standard procedure.<sup>8,9</sup>

**Table 2 List of 32 mutations examined by use of the extended suspension array-based system for the detection of mtDNA mutation detection system**

Nucleotide position (m)	Nucleotide change	Amino acid	Locus	Clinical phenotype
		change		
4269	A>G		MT-TI	Encephalopathy/FICP
4295	A>G		MT-TI	MHCM
4298	G>A		MT-TI	CPEO/MS
4300 <sup>a</sup>	A>G		MT-TI	MICM
4320	C>T		MT-TI	MHCM
4332	G>A		MT-TQ	MELAS/encephalopathy
5537	A>insT		MT-TW	MILS
5698	G>A		MT-TN	CPEO/MM
5703	G>A		MT-TN	CPEO/MM
5814	T>C		MT-TC	Encephalopathy
7443 <sup>b</sup>	A>G	Ter-G	MT-CO1	DEAF
7444 <sup>b</sup>	G>A	Ter-K	MT-CO1	LHON/SNHL/DEAF
7445 <sup>b</sup>	A>C	Ter-S	MT-CO1	DEAF
7445 <sup>a</sup>	A>G	Ter-Ter	MT-CO1	SNHL
7472 <sup>b</sup>	C>insC		MT-TS1	PEM/AMDF
7497 <sup>a</sup>	G>A		MT-TS1	MM/exercise intolerance
7510	T>C		MT-TS1	SNHL
7511 <sup>a</sup>	T>C		MT-TS1	SNHL
7512 <sup>a</sup>	T>C		MT-TS1	PEM/MERRF + MELAS
8993	T>C	L>P	MT-ATP6	NARP/MILS
8993	T>G	L>R	MT-ATP6	NARP/MILS
9997	T>C		MT-TG	MHCM
10010	T>C		MT-TG	PEM
10158 <sup>a</sup>	T>C	S>P	MT-ND3	MILS
10191	T>C	S-P	MT-ND3	ESOC/Leigh-like disease/MILS
10197 <sup>a</sup>	G>A	A-T	MT-ND3	MILS/dystonia/stroke
12147	G>A		MT-TH	MERRF + MELAS/cerebral edema
12297	T>C		MT-TL2	Dilated cardiomyopathy
14568 <sup>b</sup>	C>T	G-S	MT-ND6	LHON
14709 <sup>a</sup>	T>C		MT-TE	MM + DMDF/encephalomyopathy
14710	G>A		MT-TE	Encephalomyopathy + retinopathy
15243	G>A	G>E	MT-CYB	MHCM

Abbreviations: AMDF, ataxia, myoclonus and deafness; ATP6, ATP synthase F<sub>0</sub> subunit 6; CO1, cytochrome c oxidase subunit I; CPEO, chronic progressive external ophthalmoplegia; CYB, cytochrome b; DEAF, maternally inherited deafness or aminoglycoside-induced deafness; DMDF, diabetes mellitus + deafness; ESOC, epilepsy, strokes, optic atrophy and cognitive decline; FICP, fatal infantile cardiomyopathy, plus a MELAS-associated cardiomyopathy; LHON, Leber hereditary optic neuropathy; MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; MERRF, myoclonic epilepsy and ragged-red fibers; MHCM, maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy; MICM maternally inherited cardiomyopathy; MILS, maternally inherited Leigh syndrome; MR, mental retardation; MS, multiple sclerosis; mtDNA, mitochondrial DNA; NARP, neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa; ND, NADH dehydrogenase subunit; SNHL, sensorineural hearing loss; PEM, progressive encephalomyopathy.

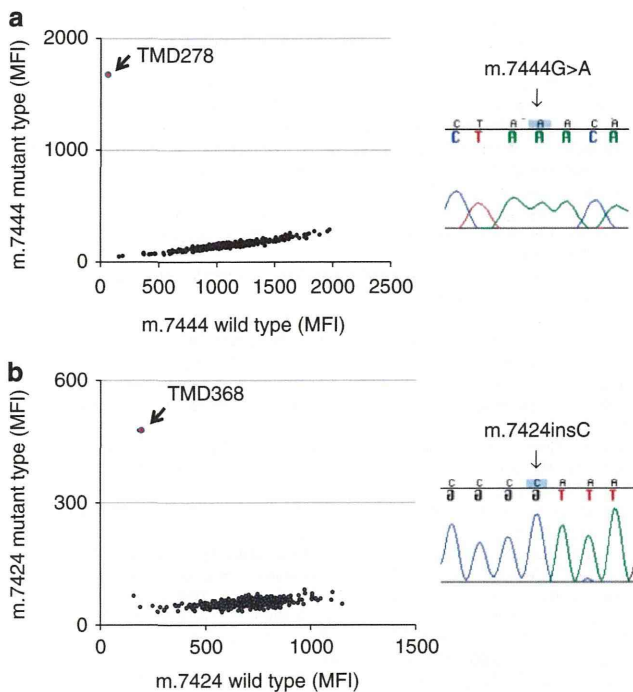
Abbreviations and information about mutations are annotated in the MITOMAP database.

<sup>a</sup>Mutation reported as both homoplasmic and heteroplasmic.

<sup>b</sup>Mutation reported as homoplasmic.

## RESULTS AND DISCUSSION

In the present extended study, 2 of the 32 mtDNA mutations, m.7444G>A and m.7472insC, were detected by the screening system, each in 1 patient out of the 373 patients with SNHL. The median fluorescent intensities for the m.7444G>A mutation and the 7472insC mutation are displayed in scatter diagrams (Figure 1). When the median fluorescent intensity values for the wild-type signals were below the cut-off values, we regarded the mutations as homoplasmic. The m.7444G>A mutation was homoplasmic and the 7472insC mutation was heteroplasmic. On the basis of the



**Figure 1** Scatter diagrams with mutant median fluorescent intensity values on the y axis and wild-type ones on the x axis and electropherograms of DNA sequences for the m.7444G>A homoplasmic mutation (a) and the m.7472insC heteroplasmic mutation (b). All 373 DNA samples were analyzed by the m.7444G>A and m.7472insC mutation detection systems, using universal 96-well plates. Later on, each result was merged into the two separate scatter diagrams. Red circles indicate median fluorescent intensity values for mutation-positive DNAs.

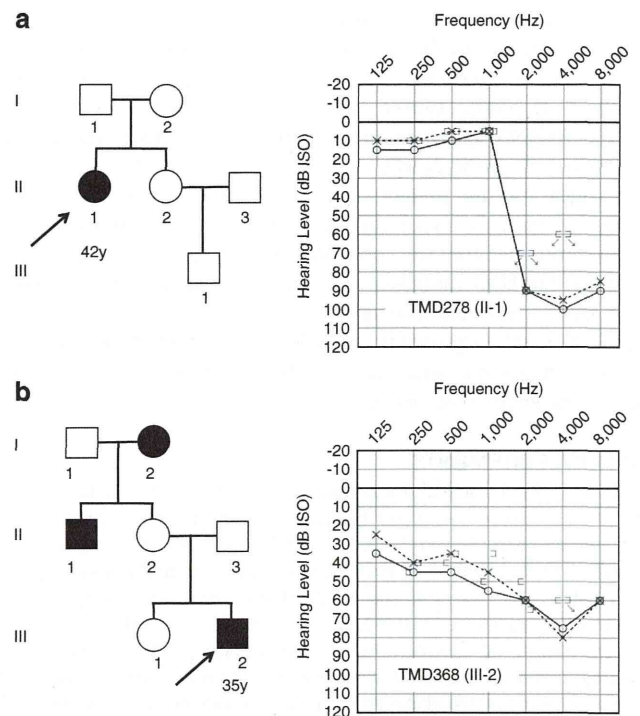
**Table 3** Mitochondrial DNA mutations detected in 373 patients with hereditary HL screened by the previous and present detection system

mtDNA mutation	Number	Frequency (%)
<i>Previous study (Kato, 2010)</i>		
m.1555A>G	11	2.9
m.3243A>G	9	2.4
m.8348A>G	1	0.3
m.11778G>A	1	0.3
m.15498G>A	1	0.3
<i>Present study</i>		
m.7444G>A	1	0.3
m.7472insC	1	0.3
Undetected	348	93.3
Total	373	100

Abbreviation: HL, hearing loss.

chromatogram, the mutation load was estimated as 59%. None of the other 30 mutations were detected in these patients with SNHL. We summarized the mtDNA mutations detected by the previous and the present analytical systems in Table 3.

SNHL is one of the most common disorder in patients with mitochondrial diseases,<sup>10</sup> which is represented by the mutations of the homoplasmic m.1555A>G and the heteroplasmic m.3243A>G.<sup>11–16</sup> We previously reported that not only these mutations but also other



**Figure 2** Pedigrees of the families and audiograms of patient TMD278 (a) and patient TMD368 (b). Clinical features are depicted: black-filled circles or squares as individuals with deafness. Arrows indicate probands. Symbols on pure tone audiograms: dB, decibels; ISO, international standards organization. I, left-ear bone conduction; [, right-ear bone conduction; O, right-ear air conduction; X, left-ear air conduction.

mutations could be detected in the patients with either nonsyndromic or syndromic hereditary HL. The m.7444G>A mutation was earlier reported as a cause of aminoglycoside-induced and nonsyndromic HL.<sup>17</sup> However, patient TMD278, carrying this mutation, had no history of aminoglycoside injection in her detailed clinical history. On the other hand, we should mention that this mutation characterizes haplogroup V7 and H40b, and there is no direct evidence that these haplogroups tend to have HL.<sup>18</sup> Furthermore, it was also reported that the m.7444G>A mutation is a secondary mutation found in patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) and that this mutation has an additional role in the pathogenesis of LHON.<sup>19,20</sup> Primary mutations, m.11778G>A, m.3460G>A and m.14484T>C can cause LHON. However, these mutations had already been examined in our previous study and the patient TMD278 was negative for them. With regard to her clinical data, she had high-tone SNHL as shown in Figure 2a, although she was 42 years of age. The onset of her HL occurred during her childhood, after which the HL became progressive. She had started wearing hearing aids 3 years before visiting our clinic. Her clinical feature seemed sporadic because she had neither other clinical disorders such as LHON nor a family history of HL.

The m.7472insC was reported as a pathogenic heteroplasmic mutation within the coding region of tRNA<sup>Ser(UCN)</sup>. This mutation was previously reported to be associated with progressive myoclonus epilepsy or syndromic disorders including HL, ataxia and myoclonus in previous reports.<sup>21</sup> The phenotypes of this mutation, however, vary even among individuals within the same family.<sup>22</sup> The audiogram of TMD368 showed moderate SNHL (Figure 2b), although this patient