

201415047A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

**Auditory Neuropathy の診断と治療指針の  
確立に関する研究**

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **加 我 君 孝**

平成27（2015）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

Auditory Neuropathyの診断と治療指針の確立に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加我 君孝

平成27（2015）年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
Auditory Neuropathy (成人発症型) の診断と治療指針の確立に関する研究	----- 1
加我君孝	
(資料)	
① Auditory Neuropathy (成人型) の重症度分類Ver.1 (案)	
② Auditory Neuropathy (成人型) の診療ガイドラインVer.1 (案)	
—成人発症型の後天性Auditory Neuropathy—	
③ Auditory NeuropathyとAuditory Neuropathy Spectrum Disorder	
II. 分担研究報告	
1. Auditory Neuropathyの難聴遺伝子解析について ----- 12	
松永達雄	
(資料) Auditory Neuropathy Spectrum Disorders	
2. 両側人工内耳手術を受けた小児のAuditory Neuropathyの2症例 ----- 19	
神田幸彦	
(資料) 人工内耳装用と音楽—片側人工内耳と両側人工内耳の比較—	
3. 人工内耳手術を実施せず指文字導入を行った先天性ANの1症例と補聴器の効果について	----- 24
坂田英明	
(資料) ABR、ASSRとオーディオグラム	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 34
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 35

## Auditory Neuropathy（成人発症型）の診断と治療指針の確立に関する研究

研究代表者 加我君孝 東京医療センター・名誉臨床研究センター長

**研究要旨：** 後天性の成人期の Auditory Neuropathy 17 症例について、聴覚障害の特徴、コミュニケーション能力、前庭機能障害の合併の有無、加齢変化について調べた。2 例は人工内耳手術により聴覚を再獲得した。①診断基準、②重症度分類、③診療のガイドラインの 3 つの案を作成した。

### 研究分担者

松永達雄 東京医療センター 室長  
神田幸彦 長崎ベルヒアリングセンター  
院長  
坂田英明 目白大学 教授

対象に追跡研究を行う。同時に平衡機能検査を行い、Vestibular Neuropathy の合併の有無を調べる。補聴器の適合は対象とはならないため、人工内耳手術が対象となる症例の選択と手術後の聴覚回復を研究する。（倫理面への配慮）

### A. 研究目的

後天性あるいは成人期の Auditory Neuropathy (AN) は、1996 年に Kaga ら並びに Starr らが初めて報告したものである。すなわち、純音聴力検査で低音障害、中高音域の障害の少ないクライミング型を示す。これに比し、語音明瞭度検査では 50% 以下で、言葉の聞き取りが悪い。しかし 1 対 1 で会話が可能である。耳音響放射 (DPOAE) は正常、ABR 無反応、蝸電図で多くは -SP のみで N<sub>1</sub> を欠くが、低振幅である。この状態の長期追跡研究を行う。

### B. 研究方法

純音聴力検査、語音聴力検査、耳音響放射 (DPOAE)、ABR によって AN 確実症例を

研究発表は匿名化し、臨床研究の倫理の指針に沿って研究する。

### C. 研究結果

- 1) 60 代になって加齢による難聴が加わる。前庭機能は良好なものも低下しているものもある。
- 2) われわれが長期追跡してきた 17 例は補聴器の効果なく、2 例が東京医療センターで人工内耳手術を受け、聴覚を再獲得した。
- 3) 難聴遺伝子研究では *OTOF* 遺伝子陽性のものが少ないが存在し、視覚障害を伴うものでは高頻度で *OPA* 遺伝子が陽性であった。しかし成人症例ではこの 2 つの遺伝子が見いだされない症例が多く、

今後の課題である。

- 4) 目白大学耳科学研究所クリニックから7歳女児が1例を報告された。この症例は先天性のANの可能性もあるが、発音が明瞭であることから後天性の要素も多いことが疑われる。
- 5) 中国の大連から11歳の女子中学生が原因不明の難聴の精査のため紹介された。中国の首都医科大学附属同仁病院の聴覚検査の結果を見るとANが疑われた。われわれの精密聴力検査でも典型的なANであることが判明した。中学校のクラス40人中成績は11番目、趣味は小説を書くことなど高い言語力を示し、後天性と考えられた。

#### F. 考察

ANは新生児聴覚スクリーニングが2000年頃からわが国でも導入されて、かつ2008年に米国のコロラド小児病院グループがAuditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSND)、すなわちDPOAE (+)、ABR (-)の新生児を幅広く含める考えを提唱した。それ以後、AN≠ANSNDにもかかわらず、AN=ANSNDと間違えて認識されることが、特に小耳鼻領域で少なくなく、大きな問題である。恐らく成人発症例に出会ったことがないために間違えるものと考えられる。

#### D. 結論

本研究班ではANはすでに確立した特徴のある聴覚障害であり、その診断と治療指針を作成することは意義のあることを強調したい。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kaga K ed: Vertigo and balance disorders in children. Springer, Tokyo, 2014

Kaga K: Auditory neuropathy and auditory neuropathy spectrum disorders. Aud. Vest. Res. 2014; 1(1):1-2

Kaga K, Fukami T, Masubuchi N, Ishikawa B: Effects of button pressing and mental counting on N100, N200 and P300 of auditory event-related potential recording. Int Adv Otol 2014; 10(1):14-18

Masuda T, Kaga K: Relationship between acquisition of motor function and vestibular function in children with bilateral severe hearing loss. Act Otolaryngol 2014; 134(7):672-678

Okamoto Y, Mutai H, Nakano A, Kaga K, Matsunaga T, et al: Subgroup of enlarged vestibular aqueduct in relation to *SLC26A4* mutations and hearing loss. Laryngoscope, 2014; 124(4): E134-130.

加我君孝: Auditory Neuropathy (成人型) に対する人工内耳手術による聴覚の再獲得. MB ENT, No.181, in press, 2015

##### 2. 学会発表

Matsunaga T, Mutai H, Numba K, Kaga K: Genetic diagnosis of an isolated case with congenital hearing loss by using target gene capture and next-generation sequencing. Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum. 2014.8.27 Istanbul, Turkey

南修司郎、山本修子、永井遼斗、加我君孝: 内耳奇形 24 例の人工内耳手術の検討. 第

24回日本頭頸部外科学会、2014.1.31 高松市

加我君孝 : Auditory Nerve Disease (Auditory Neuropathy)と Auditory Neuropathy Spectrum Disorders の病態生理について. 第1回九州・沖縄難聴支援懇話会. 2014.3.1 宮崎市

北村充、南修司郎、松永達雄、加我君孝他 : Auditory Nerve Disease に対する人工内耳

埋込術を施行した1例. 第24回日本耳科学会総会、2014.10.16 新潟市

北尾恭子、加我君孝、松永達雄 : 遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過. 第59回日本聴覚医学会総会. 2014.11.27、下関市

F. 知的所有権の取得状況

該当なし

# Auditory Neuropathy（成人型）の重症度分類 Ver.1（案）

平成 26 年度厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「Auditory Neuropathy の診断と治療指針の確立（H26-難治等（難）-一般-012）」 斑

研究代表者：加我君孝（東京医療センター）

研究分担者：松永達雄（東京医療センター）

神田幸彦（神田 ENT 医院、長崎ベルヒアリングセンター）

坂田英明（目白大学保健医療学部、目白大学耳科学研究所クリニック）

## 成人発症型 Auditory Neuropathy の定義

後天性の、言語を獲得した後に生じる Auditory Neuropathy とする。

## 診断基準

- 1) 後天性聴覚障害の一つである
- 2) 純音聴力検査では低音障害型が主である。例外も含める
- 3) 語音聴力検査で最高明瞭度が 50%以下である。例外も含める
- 4) 聴性脳幹反応（ABR）で無反応
- 5) 蝸電図検査で  $-SP$  が出現するが  $N_1$  は低振幅か無反応
- 6) 耳音響放射は正常反応
- 7) 難聴遺伝子検査で *OTOF*、*OPA1* が同定される。例外も含める
- 8) 構音障害および言語障害は合併しない
- 9) Vestibular Neuropathy の合併のある場合とない場合がある

## 重症度分類

- I 度：後天性聴覚障害で、1 対 1 であれば会話が可能である
- II 度：後天性の聴覚障害で、1 対 1 であっても会話は不可能である。しかし音の存在は十分わかる
- III 度：加齢による感音性難聴が進行し、音の存在はかろうじてわかる
- IV 度：高度難聴に進行し、全く聴き取れなくなるまで進行する。補聴器の効果はない

# Auditory Neuropathy（成人型）の診療ガイドライン Ver.1（案）

## —成人発症型の後天性 Auditory Neuropathy—

平成 26 年度厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「Auditory Neuropathy の診断と治療指針の確立（H26・難治等（難）-一般-012）」班

研究代表者：加我君孝（東京医療センター）

研究分担者：松永達雄（東京医療センター）

神田幸彦（神田 ENT 医院、長崎ベルヒアリングセンター）

坂田英明（目白大学保健医療学部、目白大学耳科学研究所クリニック）

### 診療の手引き

重症度分類に沿って診療のガイドラインを以下に示す

#### 重症度Ⅰ度：後天性聴覚障害で、1対1であれば会話が可能である

1対1でコミュニケーションが可能であるために特別な聴覚補償はしない。

補聴器の効果はない。フォローアップを続ける。身体障害者手帳は聴覚障害 4 級を発行し、支援する。

#### 重症度Ⅱ度：後天性の聴覚障害で、1対1であっても会話は不可能である

しかし音の存在は十分わかる

1対1での会話が不可能になっているため、コミュニケーションの再獲得を希望する限り、人工内耳手術を選択肢の一つとし、聴覚補償をする。

#### 重症度Ⅲ度：加齢による感音性難聴が進行し、音の存在はかろうじてわかる

1対1の会話が不可能になり、さらに加齢による感音性難聴が加わり、音の存在がわかりにくくなっているため、基本的には人工内耳手術による改善をすすめるが、音の存在がわかるようにするため補聴器をすすめる。身体障害者手帳聴覚 3 級に変更する。

#### 重症度Ⅳ度：高度難聴に進行し、全く聴き取れなくなるまで進行する

補聴器の効果はない

補聴器の効果はない。身体障害者手帳聴覚 2 級に変更する。聴覚補償のため人工内耳手術を積極的にすすめ、聴覚を再獲得させる。

### 言語聴覚士の関与

重症度Ⅰ度の場合は医師によるフォローアップでよいが、重症度Ⅱ～Ⅳ度は人工内耳手術もすすめられるため、言語聴覚士の関与を必要とする。

### 難聴遺伝子診断の役割

成人型 Auditory Neuropathy では視覚障害も合併する場合は難聴遺伝子の OPA1 の陽性率は 100%であるが、OTOF の陽性率は低く、今後の研究が待たれる。

### 3. 蝸牛神経疾患

## 1) Auditory Neuropathy と Auditory Neuropathy Spectrum Disorder

[東京医療センター・感覚器センター，国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科] 加我君孝

Auditory Neuropathy(以下，A.N.)とは，1996年に筆者とアメリカのA. Starrが別々に報告した新しい聴覚障害のことである。成人の純音聴力検査では，低音域の閾値上昇を示す中等度感音難聴に比し，語音明瞭度検査では50%と著しく低い。OAE(耳音響放射)正常で，蝸電図では-SP優位で $N_1$ は低振幅が無反応，ABR無反応を呈する。

これに対して，新生児聴覚スクリーニング後，OAE正常でABR無反応の症例が気づかれるようになり，2008年，アメリカのコロラド小児病院がAuditory Neuropathy Spectrum Disorderという概念を与えた。しかし成長すると，一時的なものと恒久的なものに分かれる。乳幼児例と成人例では，病態生理が異なることがわかってきた。

### 病態生理

#### A 1996年の二つの初めての報告

1996年，筆者らはScandinavian Audiology誌に“Auditory Nerve Disease”というタイトルで，新しい聴覚障害が存在することを報告した<sup>1)</sup>。すなわち，純音聴力検査(pure tone audiometry: PTA)では低音部の閾値が中等度上昇し，中音域～高音域は軽度にもかかわらず語音の弁別が著しく悪く，20～40%程度という乖離した結果を示す。他覚的検査ではDPOAE(歪成分耳音響放射: distortion product otoacoustic emission)は正常，蝸電図では-SPは出現するが， $N_1$ は欠除するかあるいは著しく小さい。ABRは無反応で，後天性であり，日常生活では1対1で話すと会話は成立するが電話は聞き取れない。騒音のあるところでは会話ができない。数人との討論もできない。補聴器は効果がない。検査所見はラセン神経節よりもさらに末梢で，しかし感覚細胞より中枢側に障害部位が存在することを示唆している。

Starrら<sup>2)</sup>は同年，Brain誌に“Auditory Neuropathy”というタイトルで，同様の検査所見を示す聴覚障害も報告した。4～49歳までの10例の報告で，3例がCharcot-Marie-Tooth病。7例は様々なバックグラウンドの症例であった。初めての報告から16年が過ぎ，先天性症例の存在も報告され，近年，アメリカの研究者からAuditory Neuropathy Spectrum Disorder<sup>3)</sup>という概念が提案されている。さらに，A.N.症例の遺伝子異常も報告され，新展開を見せている。

#### B 最近16年間の新展開

1996年以降，A.N.に関して，以下のようなことが明らかになってきた。

①新生児聴覚スクリーニングで先天性のA.N.が存在することがわかってきた。ABR無反応でDPOAE正常なため，DPOAEだけで先天性難聴を診断するのは無理があることがわかった。

表1 Auditory Nerve Diseaseの筆者らの新しい分類に関する提案

1. 発症	a. 先天性 b. 後天性
2. 病態生理	タイプI Auditory Neuropathy タイプII Auditory and Vestibular Neuropathy タイプIII Vestibular Neuropathy
3. 障害側	a. 両側性 b. 片側性
4. 障害部位	a. 内有毛細胞のシナプス b. ラセン神経節(蝸牛神経)

注：vestibular neuropathy は上前庭神経と下前庭神経の vestibular neuropathy に分ける

蝸電図を記録するとCM(蝸牛マイクロホン電位：cochlear microphonics), SP(加重電位：summing potential)が記録され、蝸電図はA.N.の診断に重要である。

- ②人工内耳手術で聴覚が回復する例が多い。その理由として非同期状態の蝸牛神経に人工内耳により電気刺激を行うことで同期的反応をもたらすためであろうと推測されている。
- ③遺伝子異常が報告されている。a. Otoferlin は成体マウスでは内有毛細胞に発現されている蛋白で、シナプス小胞のシナプス前膜への結合に関与する遺伝子といわれている、b. Myelin protein zero (MPZ) 遺伝子は、遺伝性の sensory motor neuropathy と難聴を呈する。ラセン神経節と神経線維の著しい脱落を認めるが、外有毛細胞は頂回転で30%脱落している以外は正常、c. 視力障害を合併する OPAI 遺伝子も報告されている。病態が内有毛細胞のシナプスにあるのか、蝸牛神経そのものにあるのか不明である。
- ④A.N. Spectrum Disorder：DPOAE(+), ABR(-)を示す症例をA.N. Spectrum Disorder<sup>3)</sup>と分類する提案がされているが問題が少なくない。発達とともにDPOAEが消失して、感音難聴に変わったり、逆にABRが出現するようになったりすることが知られるようになった。さらにDPOAE(+), ABR(-)の症例で聴覚言語の発達が良好な例も発見されているからである。

### C Vestibular neuropathy の併存の有無について

三半規管の検査にはカロリックテストと回転イス眼振検査がある。耳石器機能検査ではsacculus(球形嚢)に起源をもつ前庭誘発筋電位(vestibular evoked myogenic potential：VEMP)がある。さらに前庭神経そのものを刺激するgalvanic stimulationがあり、前庭器により前庭一次ニューロンの生理学的検査の方法は増えた。

筆者らは10例の後天性のauditory nerve disease症例について調べたところ、①カロリックテストで両耳とも反応低下～無反応、②回転イス眼振検査で左右回転とも反応欠如あるいは反応低下、③VEMPでは無反応、④身体動揺計検査で3反応が低下していた。これらの結果を総合的に考えると、前庭器および前庭一次ニューロンにもA.N.に相当するvestibular neuropathyともよぶべき病態の存在が推測される<sup>4)</sup>。

### D 新しい分類の提案(表1)

本疾患には聴覚障害だけでなく、平衡覚障害を伴う症例の存在が明らかになった。筆者らは表1に示すように本疾患をauditory nerve diseaseとし、これにはauditory neuropathyのみ、auditory

and vestibular neuropathy の両方の合併, vestibular neuropathy のみと3つに分けるのが妥当ではないかと提案したい. これに etiology(病因論)を加えて congenital(先天性)と acquired(後天性)に分ける. 片側性と両側性も追加するのが適当と考えられる<sup>4)</sup>.

## F 今後の課題

- ①病態生理の解明. シナプス異常の有無, 蝸牛神経の軸索あるいは髄鞘の病態の異常, 蝸牛神経の同期性の低下など.
- ②聴覚認知の障害の解明. 純音聴力検査の結果に比し, なぜ語音聴力検査での最高明瞭度が50%以下と低いにもかかわらず, 1対1の会話が可能なのか.
- ③遺伝子異常なのか否かあるいは高ビリルビン血症や変性疾患の一部なのか<sup>5)</sup>.
- ④治療として人工内耳手術が唯一なのか.
- ⑤vestibular neuropathy 単独の疾患は存在するか. しかし DPOAE が外有毛細胞に起源をもつ反応であるが, 前庭器の感覚細胞の機能だけを他覚的に評価する検査法はまだない.
- ⑥新生児聴覚スクリーニングで DPOAE が新生児期に出現し, 発達とともに消失する例や, はじめ消失していた DPOAE も ABR も出現する例など, A.N. Spectrum Disorder という新概念はこれから実態が明らかになる.
- ⑦A. N. Spectrum Disorder の実態を長期フォローアップにより解明する必要がある. 症状が異なる症例が多いため, 診断名を告げるとき注意がいる.

## 検査法とその組み合わせ

自覚的聴力検査と他覚的聴力検査, 前庭機能検査を組み合わせ, 初めて診断が可能となる. 以下の検査が少なくとも必要である. 純音聴力検査, 語音聴力検査, DPOAE, ABR, 蝸電図, VEMP, カロリックテスト, 回転椅子検査.

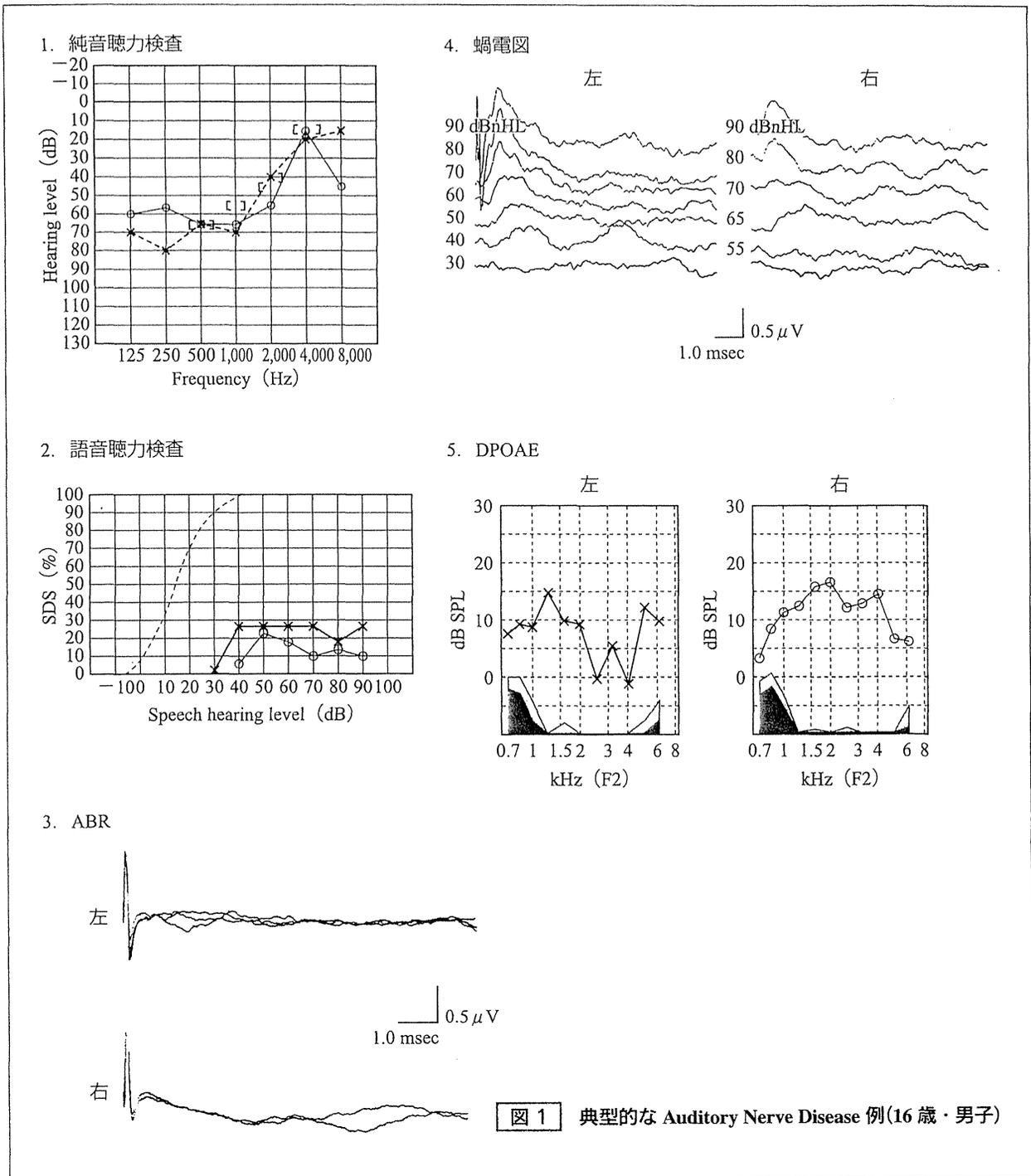
## 症例呈示

### A 患者プロフィールと検査

月齢・性別	16歳, 男子
検査法	純音聴力検査, 語音聴力検査, ABR, 蝸電図, DPOAE
検査のコツ	DPOAEが正常で ABR 無反応, その中間の蝸電図で -SP が出現する

### B 検査所見(図1)

- ①純音聴力検査: 両耳とも低音から中音域の閾値上昇が認められる.
- ②語音聴力検査: 最高明瞭度は右20%, 左30%と50%以下.
- ③ABR: 左右とも無反応. しかし, 潜時約1 msecのところに陽性の高まりがある.
- ④蝸電図:  $N_1$  は認めないが, -SP は出現している.
- ⑤DPOAE: 左右とも正常反応を示している.



### C 鑑別診断のポイント

Auditory Neuropathy を考えるための組織学的, 生理学的, 病理学的な基本事項を表2<sup>6)</sup>に示した。

#### 文献

- 1) Kaga K, Nakamura M, et al. : Scand Audiol 1996 ; 25 : 233-238
- 2) Starr A, Picton TW, et al. : Brain 1996 ; 119 : 741-753

**表 2** Auditory Neuropathy を考えるための基本事項

<p>a. 神経細胞の数</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 蝸牛神経 32,000 ~ 41,000</li> <li>2. 内有毛細胞 3,500</li> <li>3. 外有毛細胞 12,000</li> </ol> <p>c. 神経伝導速度</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unmyelinated fiber 3 ~ 5 km/h</li> <li>2. Myelinated fiber 50 ~ 400 km/h</li> </ol> <p>e. 蝸牛神経病変のタイプ</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脱髄</li> <li>2. 軸索変異</li> <li>3. Desynchronization</li> </ol>	<p>b. シナプス神経伝達物質</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glutamate (Afferent)</li> <li>2. Acetylcholine (Efferent)</li> </ol> <p>d. シナプスの数(現在のところ不明)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 内有毛細胞 Afferent Efferent</li> <li>2. 外有毛細胞 Afferent Efferent</li> </ol> <p>f. 治療</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 不要</li> <li>2. 補聴器</li> <li>3. 人工内耳</li> </ol>
--	---

(野村恭也, 原田勇彦ほか: 耳科学アトラス—形態と計測値. 第3版, Springer, 2008 より)

- 3) Hayes D, Sininger YS, et al. : Guidelines : Identification and management of infants and young children with auditory neuropathy spectrum disorder. The children's hospital, Colorado, USA, 2008
- 4) Kaga K, Starr A : Neuropathies of the Auditory and Vestibular Eighth Cranial Nerves. Springer, 2009 ; 13-20
- 5) Matsunaga T, Kaga K, et al. : Clin Genet 2012 in press
- 6) 野村恭也, 原田勇彦ほか: 耳科学アトラス—形態と計測値. 第3版, Springer, 2008

## Auditory Neuropathy の難聴遺伝子解析について

研究分担者 松永達雄 国立病院機構東京医療センター  
臨床遺伝センター長 聴覚障害研究室長  
加我君孝 国立病院機構東京医療センター  
名誉臨床研究センター長

**研究要旨：** 遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy 47 症例の DPOAE の経過について検討した。この結果、Auditory Neuropathy 症例では経時的変化で DPOAE の反応が低下していく症例が 8 割前後あることが判明した。OTOF 遺伝子変異ホモ接合体群・複合ヘテロ接合体群が最も早く DPOAE の反応が消失していく傾向にあった。しかし、DPOAE の経過には、Auditory Neuropathy 原因遺伝子以外の要因が関わっている可能性も推定された。

### A. 研究目的

Auditory Neuropathy は、1996 年に Kaga ら、Starr らによって報告された OAE 正常、ABR で無反応あるいは高度の閾値上昇を呈する聴覚障害の疾患概念である。原因の一つは遺伝子変異であり、その中では OTOF 遺伝子変異が最も多く、他には OPA1 遺伝子変異などが挙げられる。Auditory Neuropathy において、診断時に OAE が正常でも経過とともに異常となっていくことは、小児例の報告などで散見されている。今回我々は、当研究室において遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy 47 症例の DPOAE の経過について検討した。

### B. 研究方法

対象は Auditory Neuropathy と診断された 47 例である。男性 25 例、女性 22 例。年齢は 1 歳 2 ヶ月 - 77 歳 1 ヶ月。2 回以上

DPOAE 検査を行っていた症例の観察期間は 2 ヶ月 - 8 年 5 ヶ月であった。遺伝子解析は東京医療センター感覚器センターで行われた。

遺伝子解析：末梢血から抽出された DNA を用いて全例 GJB2 遺伝子、A1555G および A3243G ミトコンドリア DNA 変異、OTOF 遺伝子を調べ、臨床データを基に一部の症例で CDH23 遺伝子、OPA1 遺伝子も調べた。

DPOAE：診療記録から DPOAE 検査結果を収集し、測定した機器（ILO292、GSI70 他）のそれぞれの測定周波数に対し、ノイズレベルより DP レベルが上回っている場合を「反応あり」とし、「反応あり」ポイント数と全体の測定ポイント数の割合を「反応率」として算出した。

#### （倫理面への配慮）

関連する研究指針を遵守し、各参加施設の倫理委員会の承認を受けて、書類によ

る十分なインフォームドコンセントを得て実施した。

### C. 研究成果

小児 Auditory Neuropathy 例の原因は、OTOF 遺伝子変異ホモ接合体群・複合ヘテロ接合体群合わせて 14 例 28 耳、OTOF 遺伝子変異ヘテロ接合体群 2 例 4 耳、CDH23 遺伝子変異群 2 例 4 耳、GJB2 遺伝子変異群 1 例 2 耳、OPA1 遺伝子変異群 1 例 2 耳、原因不明群 12 例 24 耳であった。成人 Auditory Neuropathy 例の原因は、OTOF 遺伝子変異ホモ接合体・複合ヘテロ接合体群 2 例 4 耳、OPA1 遺伝子変異群 4 例 8 耳、GJB2 遺伝子変異ヘテロ接合体群 1 例 2 耳、CMT 病遺伝子変異群 1 例 2 耳、原因不明群 5 例 10 耳であった。

全体では、2 回以上測定結果が集められた 32 例 64 耳のうち、DPOAE の反応率が低下した症例は 29 例 51 耳(80%)であった。その内訳は小児例では 23 例 46 耳のうち 20 例 38 耳(83%)、成人例では 9 例 18 耳のうち 9 例 13 耳(72%) 反応率が低下していた。反応率が 0%になった症例は、全体では 11 例 16 耳(25%)、小児例では 9 例 14 耳(30%)、成人例では 2 例 2 耳(11%)であった。

小児例において、2 歳時点ですでに反応率が 0 になっていた症例を計 4 耳(OTOF 遺伝子変異ホモ接合体群・複合ヘテロ接合体群で 2 例 3 耳、GJB2 遺伝子変異群で 1 例 1 耳)認めたが、原因不明群や OTOF 遺伝子変異ヘテロ接合体群、CDH23 遺伝子変異群では 0 耳であった。

### D. 考察

今回検討した Auditory neuropathy 症例では経時的変化で DPOAE の反応が低下していく症例が 8 割前後あることが判明した。一般的に、初回検査時に OAE が異常値を示す場合は内耳性難聴と診断されるが、

今回の結果から、当初は Auditory Neuropathy であっても、医療機関で検査を初めて行う時点で OAE が異常となっており Auditory neuropathy と診断されない症例が潜在している可能性が考えられた。こういった症例は、同レベルの純音聴力検査の結果を示す内耳性難聴症例と比べると語音聴力検査結果、補聴器装用効果、言語発達が悪いと考えられる。したがって、そのような症例では DPOAE が異常であっても Auditory Neuropathy の病態も考慮する必要がある。

小児例において 2 歳までに DPOAE 反応の完全消失となるものが OTOF 遺伝子変異や GJB2 遺伝子変異をもつ症例に認められた。原因不明群には 2 歳までの完全消失が 1 例もなかった。このため、OTOF などの遺伝子に DPOAE 早期完全消失をさせる因子がある可能性も考えられたが、OTOF 遺伝子変異を持っていても反応率 100%のまま経過する症例も複数認められたため、他の要因も関係していることが推定される。

### E. 結論

遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy 症例の DPOAE の経過を検討した。DPOAE の反応が低下していく症例が多数みられた。OTOF 遺伝子変異ホモ接合体群・複合ヘテロ接合体群が最も早く DPOAE の反応が消失していく傾向にあった。DPOAE の経過には、Auditory Neuropathy 原因遺伝子以外の要因が関わっている可能性も推定された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

松永達雄：難聴の遺伝子診断・遺伝子治療. 脳 21：東京 2014;17(3):290-292

## 2. 学会発表

北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄：遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過. 第 59 回日本聴覚医

学会総会・学術講演会 2014.11.27-28

下関市

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## III. 病態生理と診断・治療 1. 先天性難聴

## 2) Auditory Neuropathy Spectrum Disorders

[東京医療センター・感覚器センター]

松永達雄

## Key Points

- Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD) は ABR が無反応あるいは高度の反応低下で OAE が正常な難聴である。
- 様々な原因があり, 小児高度難聴の 5~15% に認められる。
- 純音聴力に比して語音明瞭度が低いため補聴器の効果が乏しい。
- 人工内耳の効果は高い例が多いが, 内耳性難聴と比べると効果が低い例が多い。
- 家族歴以外に難聴の危険因子がない先天性 ANSD の多くは *OTOF* 遺伝子変異が原因であり, この場合は人工内耳効果が高い。

## はじめに

Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD) は ABR (auditory brainstem response: 聴性脳幹反応) が無反応あるいは高度の反応低下で, OAE (otoacoustic emission: 耳音響放射) が正常な難聴である。本難聴は 1996 年に Kaga ら, Starr らにより Auditory Neuropathy あるいは Auditory Nerve Disease として成人例で報告され, その後, 様々な病因により同様の検査結果を呈する難聴が報告され, これらをまとめた疾患概念が ANSD として提唱された<sup>1,2)</sup>。その後の研究で ANSD は先天性難聴に頻度が高いことが判明した。また, ANSD では補聴器の効果が乏しいこと, 人工内耳の効果が低い例が内耳性難聴より多いことが問題となっており, これは先天性難聴の診療において特に影響が大きい。

## 疫学と分類

小児の高度感音難聴における ANSD の有病率は 5~15% である。NICU でケアを受けた小児では特に有病率が高い。ANSD の大部分は両側性であり, 原因は遺伝因子 (症候群性) が 42%, 低酸素症,

高ビリルビン血症, 免疫反応, ウイルス感染などが 10%, 原因不明の特発性が 48% という報告がある<sup>3)</sup>。近年, 特発性 ANSD には *OTOF* 遺伝子の変異の頻度が高いことが報告されており<sup>4)</sup>, 日本人では特にその頻度が高いこと (図 1a), そして日本人には *OTOF* 遺伝子の p. R1939Q という変異が半数以上の家系で認められることが判明している (図 1b)<sup>5)</sup>。症候群性 ANSD の原因となる遺伝性神経疾患としては, Charcot-Marie-Tooth 病, Friedrich 失調症, ミトコンドリア脳筋症などが知られているが, これらの疾患は生後発症が大部分であり, 先天性 ANSD における頻度は低い。

一部の新生児では出生時に ANSD と同様の聴覚所見が認められ, 発達とともに 1 年から数年で ABR の反応の正常化が認められ, 一過性 ANSD とよばれる。低出生体重児における ANSD で特に頻度が高く, 蝸牛神経および脳幹の発達の遅れが原因と考えられている。

## 臨床的特徴

ANSD では, 純音聴力検査で判定される難聴の

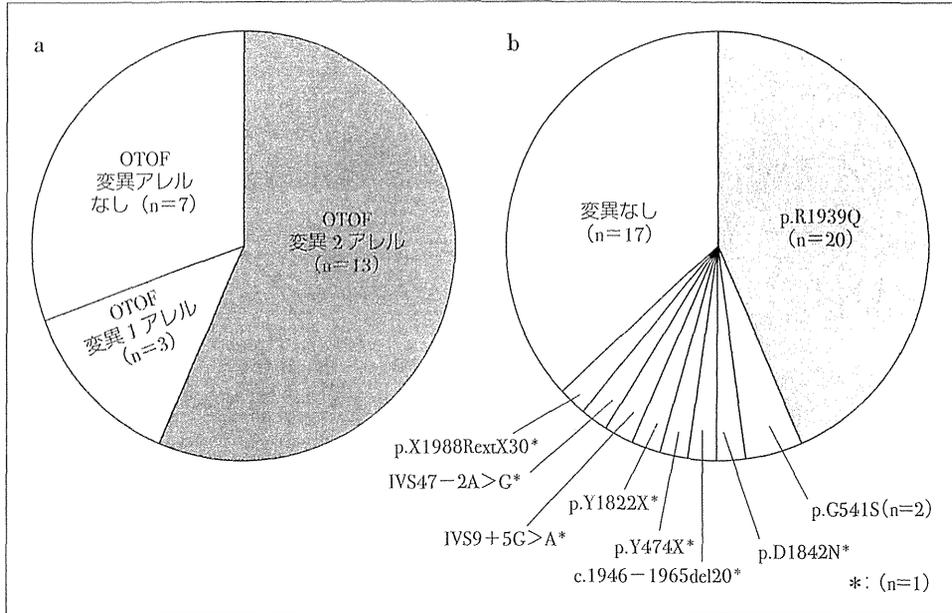


図1 日本人の先天性 ANSD の原因

- a. OTOF 遺伝子変異の頻度. 遺伝以外の難聴の危険因子を認めない非症候群性の先天性 ANSD の 23 家系 23 人での OTOF 遺伝子解析結果を, 2 アレル変異 (確実例), 1 アレル変異 (疑い例), 変異アレルなしで示した.
- b. a の 23 人における OTOF 遺伝子変異の種類別アレル頻度. P.R1939Q 変異の頻度が高く, それ以外はすべて 1 家系での同定である. p.G541S 変異は近親婚によるホモ変異のため 2 アレルである.

程度 (純音聴力) に比べて言語の聞き取りが極めて困難である. これは語音明瞭度が通常の感音難聴 (内耳性難聴) と比較して著しく低下しているためである. 最近, 日本国内での ANSD の診断例数が増加しており, その背景としては, 本症の診断に必要な OAE 検査機器と新生児聴覚スクリーニングの普及による先天性難聴の早期診断が関係している. 後述するように, 多くの ANSD 症例は生後数年で OAE の反応が消失して内耳性難聴との鑑別が困難になるため, 早期難聴診断増加により ANSD の診断数が増加している.

### 新生児聴覚スクリーニングにおける問題

新生児聴覚スクリーニング検査には AABR (automated auditory brainstem response: 自動聴性脳幹反応) または OAE スクリーナーが用いられる. ANSD では OAE が正常であるために, OAE スクリーナーによるスクリーニング検査では「PASS」と判定され, 難聴診断, 療育開始が遅れることが問題となっている. したがって OAE スクリーナーによる新生児聴覚スクリーニングで「PASS」と判

定された新生児・乳幼児の音への反応, 言語の発達に疑問を感じた場合には, ANSD を考慮して ABR を実施することが重要である.

### 病態生理

OAE は音に対する外有毛細胞の反応であり, ABR は音に対する蝸牛神経から脳幹レベルの反応である. このため, ANSD 診断の根拠となる OAE が正常で ABR が異常となる病態は, 内有毛細胞あるいは蝸牛神経の障害と予測される (図 2)<sup>6)</sup>. 日本人の先天性 ANSD の主たる原因は OTOF 遺伝子の変異であり, 本遺伝子は内有毛細胞で otoferlin という蛋白を産生し, 内有毛細胞からのシナプス小胞の放出に働いている. OTOF 遺伝子変異では, 内有毛細胞からのシナプス小胞の放出に異常が生じるため, 蝸牛神経に対して正確にシグナルを伝えられずに難聴となる (図 3).

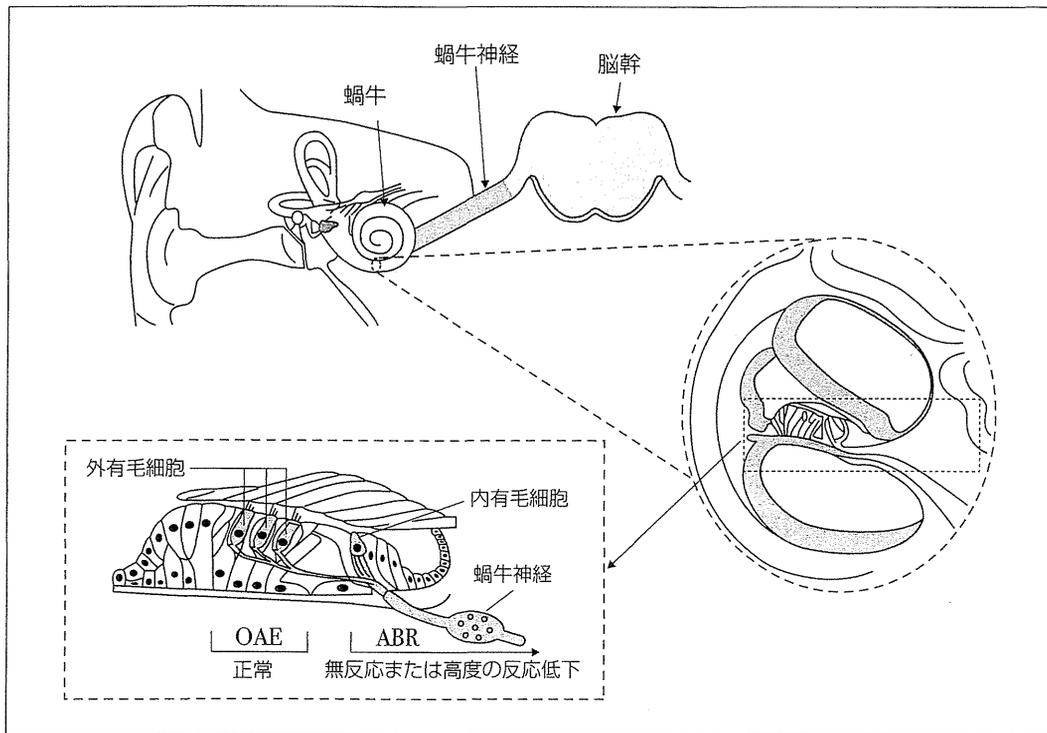


図2 ANSDの障害部位と聴覚検査所見

内有毛細胞あるいは蝸牛神経の障害ではOAEは反応正常，ABRは無反応または高度の反応低下となり，ANSDが診断される。

(松永達雄：Auditory Neuropathyの遺伝子，Clinical Neuroscience 2011；29：1409-1411より)

## 診断

### ① 先天性難聴児でのANSD診断

先天性難聴児での，ANSDの診断にはOAEとABRの検査が必要である。OAEでは全周波数または一部の周波数帯域を除く大部分の周波数での反応が正常である。ABRでは最大音圧で無反応あるいは高度の反応低下を認める。ANSDと診断された難聴児でも発達とともに数年でOAEが消失していく例も多い。初診時にすでにOAEが消失していて，臨床像からANSDの病態が疑われる場合は，後述する遺伝子検査で鑑別できる場合がある。

### ② 難聴の程度測定

難聴の程度を測定するために，発達年齢に応じた乳幼児聴力検査を実施する。難聴の程度は様々であるが，高度難聴の場合が多い。ABRは難聴の程度と関係なく無反応，または高度の反応低下のため，本検査で難聴の程度を予測できない。ASSR (auditory steady-state response：聴性定常反応)につ

いては中等度反応低下から高度反応低下まで報告があるが，難聴の程度との関係はまだ確定していない。

### ③ 原因診断

まず環境因子を鑑別するために難聴危険因子の有無について問診する。遺伝性神経疾患に伴う症候群性ANSDの鑑別のために小児神経学的診断，視覚評価を行う。ANSDの一部で認められる内耳奇形，蝸牛神経低形成の鑑別のために，CTおよびMRIの画像検査を行う。非症候群性ANSDの最も高頻度な原因であるOTOF遺伝子変異は，遺伝子検査で診断可能である<sup>6)</sup>。日本人ANSDではOTOF遺伝子の遺伝子型と難聴の程度にある程度の相関があり，遺伝子検査の結果から難聴の程度を予測できる場合がある<sup>5)</sup>。



## 治療

先天性ANSDに対する根本的治療はまだなく，補聴器あるいは人工内耳による言語聴覚リハビリ