

201446013A

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究開発事業）

新生児聴覚スクリーニングにおける  
Auditory Neuropathy Spectrum Disorders 症例の  
長期追跡研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 加 我 君 孝

平成27（2015）年3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、  
独立行政法人国立病院機構東京医療センター 院長 武田純三が実施した  
平成26年度「新生児聴覚スクリーニングにおけるAuditory Neuropathy  
Spectrum Disorders症例の長期追跡研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究開発事業）

新生児聴覚スクリーニングにおける  
Auditory Neuropathy Spectrum Disorders 症例の  
長期追跡研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 加 我 君 孝

平成27（2015）年3月

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
新生児聴覚スクリーニングにおけるAuditory Neuropathy Spectrum Disorders症例の 長期追跡研究-----	1
加我君孝 （資料）検討会でのスライド原稿	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
Auditory Neuropathy Spectrum Disorders症例の検討会	
1) 聴覚が正常化したANSDの高度難聴の2症例 -----	8
坂田英明 （資料）検討会でのスライド原稿	
2) Auditory Neuroopathyの遺伝的要因とDPOAEの経過-----	13
松永達雄 （資料）検討会でのスライド原稿	
3) 両側人工内耳手術を受けた小児のAuditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSD) 2症例の術後成績 -----	18
神田幸彦 （資料）検討会でのスライド原稿	
4) OTOF遺伝子陽性AN症例に対する人工内耳留置術の長期的効果 -----	28
守本倫子 （資料）検討会でのスライド原稿	
5) 新生児聴覚スクリーニングで一側要精査であった両側性Auditory Neuropathy Spectrum Disordersの一症例—新生児聴覚スクリーニング後5年の経過— -----	34
仲野敦子 （資料）検討会でのスライド原稿	
6) 先天性Auditory Neuropathy小児における聴覚・発達検査の所見と補聴について —Q県からきたANの一例— -----	38
富澤晃文 （資料）検討会でのスライド原稿	
7) Pelizaeus-Merzbacher病の一例 -----	45
浅沼 聡 （資料）検討会でのスライド原稿	
8) 小児神経疾患におけるAuditory Neuropathyと関連疾患 —聴性脳幹反応無反応の重症低酸素性虚血性脳症後遺症における耳音響放射-----	51
加我牧子 （資料）検討会でのスライド原稿	
III. 学会等発表実績 -----	56
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	59

厚生労働科学研究委託費  
(障害者対策総合研究事業 (障害者対策総合研究開発事業) (感覚器障害分野))  
委託業務成果報告 (総括)

新生児聴覚スクリーニングにおける Auditory Neuropathy Spectrum Disorders 症例の  
長期追跡研究

業務主任者 加我 君孝 東京医療センター 名誉臨床研究センター長  
担当責任者 新正由紀子 東京医療センター 研究員 医師

**研究要旨** : Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD) の多施設共同研究の平成 26 年度の成果報告、検討会を行った結果、各施設とも新生児 DPOAE (+)、ABR(-)であったものが発達とともに 3 つのタイプに細分化されることがわかった。今後の研究でさらに新しいタイプが発見される可能性がある。

**担当責任者**

松永達雄 東京医療センター  
臨床遺伝センター長、室長  
新正由紀子 東京医療センター 医師  
坂田英明 目白大学 教授  
富澤晃文 目白大学 講師  
神田幸彦 長崎ベルヒアリングセンター  
神田 ENT クリニック 院長  
守本倫子 国立成育医療研究センター医長  
仲野敦子 千葉県こども病院 部長  
浅沼 聡 埼玉県立小児医療センター科長  
加我牧子 東京都立東部療育センター院長

**A. 研究目的**

新生児聴覚スクリーニングで DPOAE (+)、ABR (-) で refer とされた症例は、その後の追跡研究で 3 つに細分類化されることが出来、Type I は ABR (-) が、ABR が正常化し、かつ聴力も正常となる。Type II は、DPOAE (+) であったものが、DPOAE (-) となり、高度難聴化する。Type III は DPOAE (+)、ABR

(-) の先天性 Auditory Neuropathy (AN) そのものであるという 2013 年、トルコで開催された Politzer Society の AN シンポジウムで加我が発表した案を紹介した。本研究班では各施設の症例が以上の 3 つのタイプに含まれるものか否か検討することを目的とした。

**B. 研究方法**

新生児聴覚スクリーニングで DPOAE (+)、ABR (-) を呈する症例を ANSD と定義し、発達をフォローアップし、DPOAE および ABR がどのように変わるものか追跡研究を行う。

(倫理面への配慮)

患者の登録および学会等での発表は名前を匿名化し、厚生労働省の臨床倫理の研究指針に沿って研究をすすめた。

**C. 研究結果**

1. ANSD の正常化する症例について、目白大学の坂田英明先生から 2 症例報告された。Type I に相当することがわかった。

2. Type II の高度難聴化症例には人工内耳手術が良い成果があることが、国立成育医療研究センターの守本倫子先生と長崎ベルヒアリングセンターの神田幸彦先生、東京医療センターの松永達雄先生より報告された。神田先生より報告された2症例は両耳人工内耳手術で両耳聴を獲得している。治療には人工内耳手術が効果的であることがわかった。
3. Type III の先天性 AN 症例が千葉県こども病院の仲野敦子先生から紹介された。補聴器装用下に教育を受け、平成 27 年 4 月より難聴学級のある普通小学校へ入学する予定であることが報告され、今後普通小学校での適応が注目された。
4. Type III に相当する最近の真の小児の AN 症例が 2 施設より紹介された。目白大学耳科学研究所クリニックでは、九州の K 県で幼児期に育った症例で発音が美しいのが特徴で、現在補聴器のフィッティングを工夫していることが富澤晃文先生より報告された。東京医療センターの加我より、中国大連から精査を受けに来日した 12 歳女子について報告された。聴覚系の多種検査は AN そのものであることが明らかであるが、普通中学の 1 年生で 40 人のクラスで成績が 11 番、趣味は小説を書くことである。このことは言語レベルは何ら問題なく、聴き取りは少し悪いが補聴器も人工内耳も不要であるという結論であった。
5. Type II に相当する小児神経疾患の DPOAE (+)、ABR (-) 症例が 2 施設から紹介された。都立東部療育センターの加我牧子先生、山本晃子先生の両先生から、長期入院中の多数の低酸素事故症例が寝たきりのままであるが、ABR (-)、DPOAE (+) であることが紹介された。埼玉県立小児医療センターの浅沼聡先生から DPOAE (+)、ABR は I、II 波のみ、Plizaeus

Merzbacher 症の 1 例が報告された。この症例も寝たきりの状態である。

#### D. 考察

第 1 回の検討会は ANSD は長期フォローアップすると多様な聴覚障害に分かれることが示唆される内容であった。今後は Type I、II、III の症例の発達を追跡するとさらに多様な聴覚障害により細分化する可能性があり、ANSD の解明のために本研究班の役割が期待される。新生児聴覚スクリーニングを経た ANSD 症例と小児神経疾患症例のそれぞれの病態生理の研究が大きな課題であることが判明した。

#### E. 結論

ANSD は DPOAE (+)、ABR (-) である多様な難聴の新生児期の一時的な病態生理と考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 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.

田中学、浅沼聡、安達のどか、坂田英明、加我君孝: 先天性大脳白質形成不全症における ABR、頭部 MRI 所見および臨床経過の検討. *小児耳鼻* 2014; 35(1):57-62

加我君孝: 聴覚障害と発達障害. 発達障害基礎と臨床. 有馬正高、熊川公明、加我牧子編、日本文化学社、2014:152-155

## 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

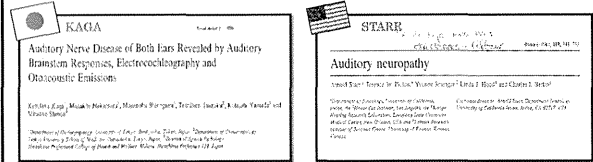
該当なし

## Auditory Neuropathy Spectrum Disorders and Cochlear Implantation

**Kimitaka Kaga, MD, PhD**  
National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center

## The First Two Papers of AN in 1996 ~KAGA & STARR~

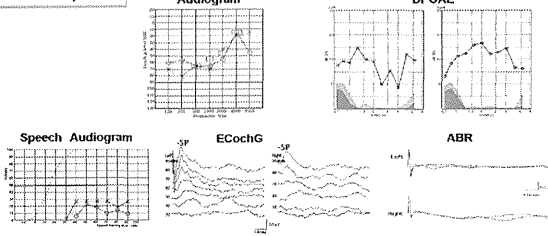
In the same year of 1996, a new type of bilateral hearing disorders which is auditory nerve disease and auditory neuropathy was reported by Dr. Kaga, et al. and Dr. Starr, et al. in different papers. Auditory nerve disease paper was published in the *Scandinavian Audiology* by Dr. Kaga and the auditory neuropathy paper was published in the *Brain* by Dr. Starr. These two different terms are considered to be identical in its pathophysiology.



## The Original Audiological Findings of A.N.

The auditory nerve disease or auditory neuropathy in adults is a disorder characterized by mild-to-moderate pure-tone hearing loss, poor speech discrimination, absent ABR but normal cochlear outer hair cell function revealed by normal OAE and -SP of Electrocochleography.

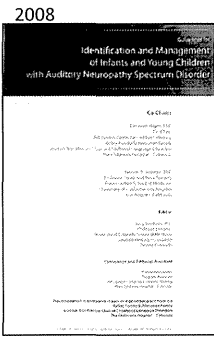
Case 1: 16yrs. M



## Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD)

**Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD) are a new classification which was proposed by Colorado Children's Hospital group in 2008 and defined as normal otoacoustic emissions and absent ABRs in newborns.**

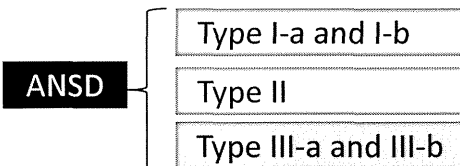
2010  
Multi-site diagnosis and management of 260 patients with Auditory Neuropathy/Dys-synchrony (Auditory Neuropathy Spectrum Disorder)



## Auditory Neuropathy ≡ Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD)



Our Classification of ANSD in Tokyo Medical Center 2013



## A List of Subtypes in Infants and Children with ANSD ~Classified by Following Up DPOAE, ABR & COR~

Subtype	Diagnosis	Number of Cases	Remarks
Type I-a	Normalization	6	BW 640g, 700g, 1142g, 1694g
I-b	Normalization	3	BW 500g, Well Baby, Brothers
Type II	Profound Hearing Loss	4	BW Well Babies, 819g, CHARGE Syndrome
Type III-a	True ANSD	2	BW Well Babies
III-b	Pseudo ANSD	2	BW 493g, 538g
Total		17	



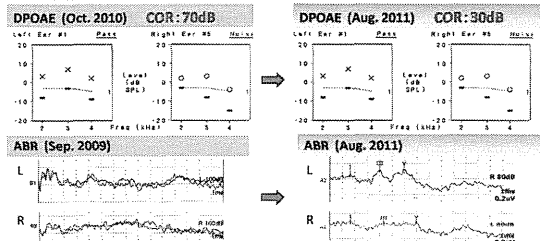
## ANSD: Type I-a (Normalization)

Type I is classified into two subtypes.

During the newborn age, DPOAE (+) but no ABR.

In type I-a, DPOAE is constantly present but ABR changes to normal wave configuration and patients are able to acquire normal hearing and speech.

Case 2 : 640g (BW). F

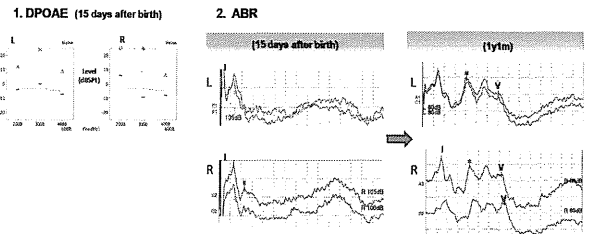


## ANSD: Type I-b (Normalization)

In this type I-b, waves of I and II are present.

In this subtype, DPAOs are normal and ABRs become normal later and patients are able to acquire normal speech and hearing.

Case 3 : 3yrs. F



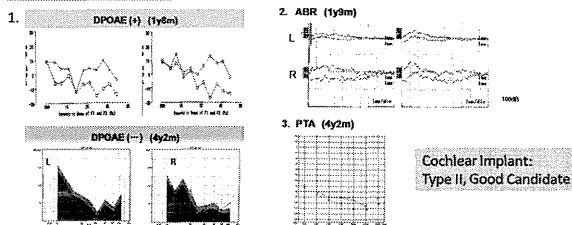
## ANSD: Type II ( Profound Hearing Loss)

During the newborn age, DPOAE is present but ABR is absent.

However, DPOAE disappears in the early infantile age and the patients manifest profound hearing loss. Type II is a good candidate of Cochlear Implant.

A typical patient's data before and after cochlear implant are illustrated. Early cochlea implant is very effective for speech and hearing acquisition. Type II is a transient ANSD to profound hearing loss.

Case 4 : A Well Baby



## ANSD: Type III

True AN or Pseudo AN? That is a question.

In this type III, whether true AN or pseudo AN? That is a question.

In the type III, normal OAE and absent ABR would not change with development. However, type III is divided into type III-a and type III-b.

Type III-a is good candidate of cochlear implant because of poor auditory perception but type III-b is not the candidate because children in this type III-b are able to acquire speech and hearing without hearing aid or cochlear implant in spite of normal OAE and absent ABR.

Cochlear Implant:

Type III-a Good Candidate  
Type III-b Not Necessary

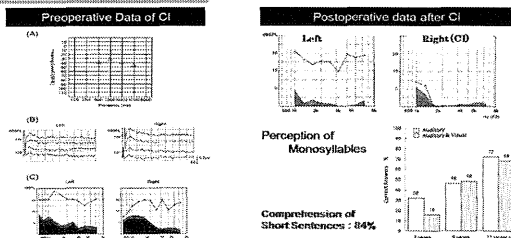
## ANSD: Type III-a (True A.N)

This is a typical case of type III-a.

This boy's speech and hearing did not develop with hearing aid.

He underwent cochlear implant at age of three years. He was educated at the auditory oral school for deafness. Seven years after cochlear implant, he can speak very well now. The auditory tests reveal very good speech perception.

Case 5 : CI: 3yrs. → 11yrs. M



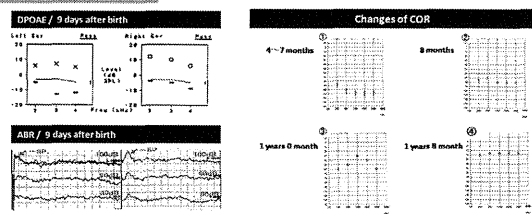
## ANSD: Type III-b (Pseudo A.N)

This is type III-b.

In this group, children are able to hear and speak well naturally with development although DPOAE is present and ABR is absent.

Most patients are born with extremely low birth weight between 400g and 800g or well baby. The cochlear implant is contraindication in the type III-b because they can hear and speak well with improvement of COR threshold although DPOAE (+) and ABR (-).

Case 6 : A Well Baby



## Summary

### Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD); Our classification in Tokyo Medical Center

Type I-a	Normalization from absent ABR
I-b	Normalization form Wave I & II of ABR
Type II	Disappearance of DPOAE and Change to profound hearing loss. Cochlear implant candidate
Type III	True Auditory Neuropathy
III-a	Poor auditory perception, Cochlear implant candidate
III-b	Hearing auditory neuropathy No indication of cochlear implant

## Conclusion

ANSD infants should be carefully followed up and repeatedly examined by DPOAE, ABR and COR before planning of cochlear implant

1. Type II and type III-a are good candidates of cochlear implant because of serious hearing problems.
2. Type I-a and type I-b and type III-b are unnecessary candidates of cochlear implants because of good hearing and speech.
3. In ANSD, we should very carefully follow with DPOAE, ABR and COR and wait for their development of speech and hearing.

# 中国・大連から来た Auditory Neuropathyの 12歳の女子中学生

加我君孝<sup>1,2)</sup>

松永達雄<sup>1)</sup>、増田毅<sup>1)</sup>、木村優介<sup>1)</sup>、  
薬師丸令子<sup>1)</sup>、中村雅子<sup>2)</sup>

1. 東京医療センター・聴床研究センター  
2. 国際医療福祉大学三田病院

## 中学1年生（12歳） 女子

主訴：クラスでの聴き取りが悪い。電話は出来ない。  
両親との自由会話可能。

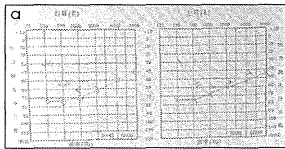
補聴器：効果がない

出生時体重：3900g、周産期に特別なことはなし  
教育歴：普通小学校→普通中学校

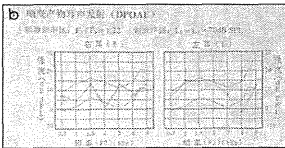
現在、中学1年生。成績はクラス（40人）で11位  
趣味：小説を書くこと

## 中国での聴覚検査

首都医科大学附属同仁病院耳鼻咽喉科  
(黄麗輝先生の病院)



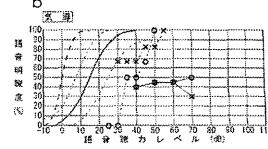
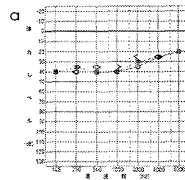
- a. 純音聴力検査：低音障害型
- b. DPOAE：正常
- c. ABR：無反応



検査項目	結果
純音聴力検査	低音障害型
DPOAE	正常
ABR	無反応

## 東京での検査（1）

国際医療福祉大学三田病院  
中村雅子先生



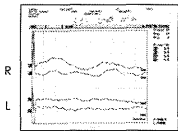
- c. 環境音検査：絵のマッチング（+） 42 %  
絵のマッチング（-） 88 %
- d. Token Text：163点（98%）

## 東京での検査（2）

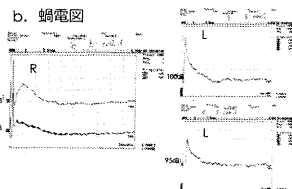
東京医療センター

1. 誘発電位 (増田, 木村先生)

a. ABR (-)



b. 蝸電図



2. 回転椅子による前庭機能検査 (薬師丸先生)：左右とも反応正常

3. 難聴遺伝子検査 (松永先生)：5月に結果判明予定

## まとめ

1. 心理的聴力検査も他覚的聴力検査も典型的な Auditory Nerve Disease (Auditory Neuropathy)
2. 学校の成績が良く、小説を書くなど、言語力が高いレベルにあり、先天性ではなく後天性と考えられる
3. 今後は特殊な軽度の後天性の聴覚障害であることを周囲に理解してもらい、支援をお願いする

## 聴覚が正常化した ANSD の高度難聴の 2 症例

担当責任者 坂田英明 目白大学保健医療学部言語聴覚学科 教授  
力武正浩 目白大学保健医療学部言語聴覚学科 講師  
富澤晃文 目白大学保健医療学部言語聴覚学科 講師  
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：** Auditory neuropathy spectrum disorder(ANSD)において、経過観察中に聴力が変動する例が認められる。今回我々は先天性の高度難聴にて ANSD と診断されたが、経過観察中に聴力閾値が正常まで改善した二症例を経験したので報告する。

### A. 症例報告

症例 1 は新生児聴覚スクリーニングでリファアとなり精査し、BOA 検査で高度難聴が認められたが OAE で反応を認め、ABR で反応が認められなかった。以上より ANSD と診断され補聴器装用を開始した。4 ヶ月時の BOA 検査では 250Hz で 95dB、500Hz で 100dB、1000Hz で 100dB 以上の反応であった。11 ヶ月時の COR 検査でも 100dB 以上の難聴を認めていたが 1 歳 2 ヶ月になり COR 検査での反応が 80dB とやや改善が認められた。2 歳 8 ヶ月時には COR 検査で 25dB にまで改善した。聴力は劇的に改善し現在ほぼ正常聴力である。症例 2 は双胎妊娠で胎児エコーにて一子無心体、患児は心嚢水貯留を認めたため帝王切開にて 31 週 2 日、1654 g で出生した。出生後、チアノーゼと、筋緊張の低下を認めたため NICU に入った。高ビリルビン血症に対し光線療法が行われ、全身管理をされていた。28 日目に肺炎が悪化し気管内挿管となり数日間、人工呼吸を行った。約 2 ヶ月間の入院を要した。聴覚の評価のためにまず

ABR が行われたが、両側 100dB で反応が認められなかった。また COR 検査では 70dB で反応を認めなかった。3 ヶ月時の ABR では両耳 90dB で反応を認めず、DPOAE では正常反応であった。8 ヶ月時の COR では両耳平均 80dB の反応であり高度難聴として補聴器の装用を開始した。2 歳時の COR 検査では 40dB と改善が認められた。6 歳時の標準純音聴力検査では右耳が 20~30dB、左耳が 30~40dB 程度と正常に近い聴力となって現在も同程度の聴力である。二例とも経過観察中に聴性反応が出現し、その閾値が徐々に改善し COR 検査にて聴力はほぼ正常となった。補聴器装用は中止し、言語発達も順調に進んだ。聴力が正常閾値に改善後も OAE では反応が認められるが、ABR では高度難聴タイプのままであった。

### B. 考察

症例 1 では高ビリルビン血症は認めず、症例 2 では高ビリルビン血症が認められた。このことから症例 2 では高ビリルビンが内

耳に影響し一時的な AN を引き起こしていたと考えられる。また症例 2 では合併症も多く、NICU 在室時に投与された薬剤の影響による AN も否定できない。ABR が改善する例では神経の髄鞘化の未熟性が考えられるが、症例 1 では ABR は改善していないが、やはり聴覚伝導路の髄鞘化、あるいは聴覚刺激の同期性の改善が影響しているのではないかと考える。髄鞘化や神経刺激の同期性が徐々に発達し、聴覚も改善し、数年後には正常聴力となったのではないかと考える。

### C. 結論

ANSD 症例では、ANSD が引き起こされる原因を検討し、対応する必要がある。経過観察中に聴力閾値が変化する例が認められるため、長期にわたる経過観察と定期的な聴力検査による評価と必要に応じた補聴が重要である。

### D. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 聴覚が正常化したANSD高度難聴二例

坂田英明, 力武正浩, 富澤晃文  
目白大学言語聴覚学科

加我君孝  
東京医療センター感覚器センター

## はじめに

今回我々は新生児期に高度難聴を呈し、経過観察中に聴覚が正常化した特異なANSD二例を経験したので報告する。

## 症例

難聴を認め目白大学耳科学研究所クリニック  
小児難聴外来を受診した男児2例。

## 聴覚検査

BOA、COR (VRA)、ABR、ASSR、DPOAE

## 症例 1

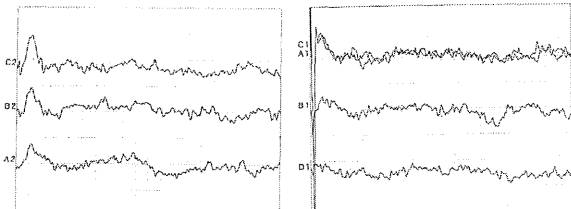
## 症例

周産期に異常を認めない男児。新スク（自動ABR）で  
両側referとなり精査目的にて紹介となる。

CT：中内耳・蝸牛神経に異常認めず。

## 症例 1：1ヶ月時ABR

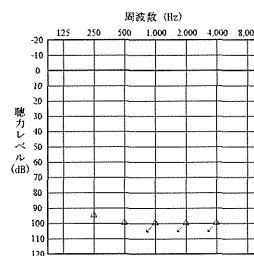
右 左



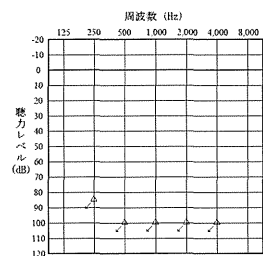
DPOAEでは両側反応(+)

## 症例 1：4ヶ月BOA、11ヶ月COR

## BOA

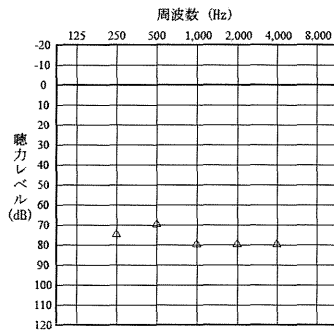


## COR

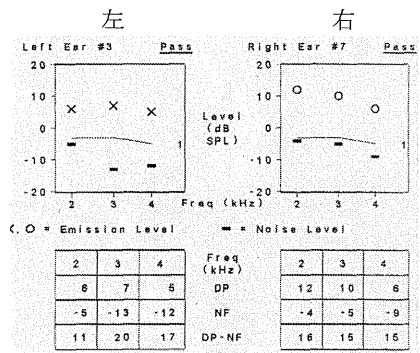


4ヶ月時からHA装用開始した。

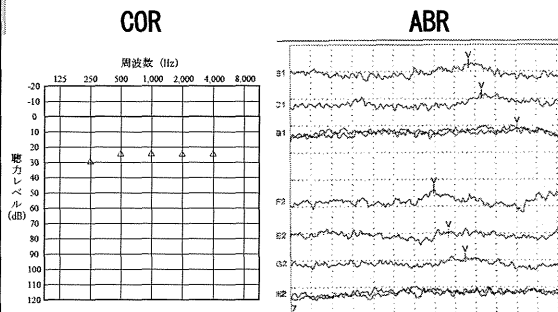
### 症例1 : 1歳2ヶ月COR



### 症例1 : 1歳8ヶ月 DPOAE



### 症例1 : 2歳8ヶ月COR、2歳9か月ABR



### 症例2

#### 症例

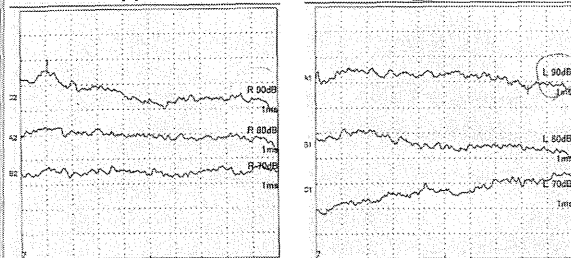
31週2日 1654gで出生男児。双胎妊娠で一子無心体。胎児エコーにて心嚢水貯留認め緊急帝王切にて出生。Apgarスコア1分5点、5分8点。全身チアノーゼ、筋緊張低下ありNICU入院。挿管や光線療法等全身管理行われ日齢44でNICU退室。

入院中のABRにて両側70dBで反応認めず精査目的にて受診となる。

CT: 中内耳・蝸牛神経には異常認めず。  
MRI: 大脳白質低形成疑い。

### 症例2 : 3ヶ月時聴力検査

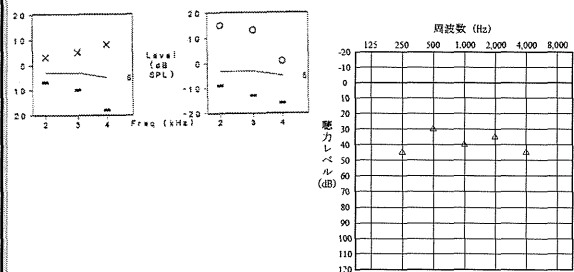
右ABR                      左ABR



DPOAEで両側ともpass、COR (8か月時) は80dBでHA装用開始

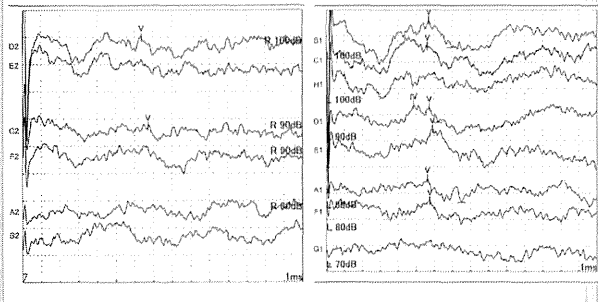
### 症例2 : 2歳時

DPOAE                      COR



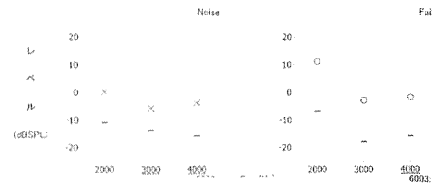
## 症例2：5歳時ABR

右 左



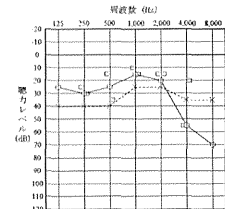
## 症例2：6歳時

DPOAE



語音聴力検査  
右40dB 95%、  
左40dB 100%

PVT-R 絵画語彙発達検査  
3歳9カ月時→3歳0カ月  
6歳8カ月時→7歳0カ月



## 考察：ANSDとAN

ANSD→蝸電図、OAEで正常反応

ABRで無反応または高度難聴パターンで診断  
ANとは同一ではないが、ANの病態を考慮する。  
ANは、内毛細胞、シナプス、蝸牛神経それぞれ、  
あるいは複合異常で障害が引き起こされる。

Star→AN分類提唱

Type I (Pre synaptic), Type II (Post synaptic)  
auditory nerve disorder  
auditory synaptic disorder

## 考察1

Starr, Deltenre

AN症例において経過とともにOAE消失例。  
逆行性変性が原因？

Madden

高ビリルビン血症例におけるANSDで聴覚改善例が多かった。

Psarommatis

SFD児において改善が認められることが多く乳幼児期に改善が多かった。

今回の症例も聴覚の改善を認めている。

## 考察2

### 症例1

神経の髄鞘化、神経伝導路の未熟性が原因か？

### 症例2

高ビリルビン血症、NICU入室時の薬剤の影響で、  
一過性のANSD、SFD出生児のため神経の髄鞘化、  
神経伝導路の未熟性も否定できない。

今回の2症例では、CORでの聴覚閾値は改善しているが、ABRには十分には改善していない。

## まとめ

- ①聴性行動が正常化したANSD症例2例を経験した。
- ②両症例とも高度難聴と診断され補聴器装用開始したが、CORが改善し正常に近い聴力となった。
- ③ANSD症例では聴力や検査結果が変化する症例が認められることがあるため病態を検討し長期にわたる定期的な経過観察が必要である。



## Auditory Neuropathy の遺伝的原因と DPOAE の経過

担当責任者 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  
北尾恭子 国立病院機構東京医療センター 聴覚障害研究室研究員  
守本倫子 国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科 医長  
仲野敦子 千葉県こども病院 耳鼻咽喉科 部長  
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** : 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。原因別の OAE の経過を解明するために、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、その中には 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 症例では経時的变化で 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

松永達雄：先天性難聴児の遺伝子変異の研究と診療における新しい動向. 音声言語医学（印刷中）

## 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

## 遺伝子解析をした Auditory NeuropathyのDPOAE経過

松永達雄、北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、加我君孝

国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター  
 国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科  
 千葉県こども病院 耳鼻咽喉科  
 国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター

## はじめに

- Auditory Neuropathy (AN) :  
 OAE正常  
 ABR無反応または重度閾値上昇  
(1)Kaga K, et al.: Scand Audiol.1996.  
 (2)Starr A, et al.: Brain.1996.
- 原因: 遺伝性疾患が約半数  
 (OTOF遺伝子変異, OPA1遺伝子変異, CMT病など)  
(3)Matsunaga T, et al.: Clin Genet. 2012.
- 小児例では経過中にOAE消失例の報告あり  
(4)Ruchika M, et al: Int J Ped Otor. 2012.  
 (5)Deltenre P, et al: Audiology.1999.

## 目的

- これまでANでOAEの反応がどのくらいの症例でどの程度低下するのかを原因別に検討した報告はない
- OAEの経過を原因別に明らかにすることは、AN患者の適切な診療につながる

AN症例のOAE経過を原因別に詳しく明らかにする

## 対象

- 東京医療センター聴覚障害研究室で  
 2003年7月-2014年7月までに遺伝子解析を行った  
 Auditory Neuropathy 45症例
- 男性 25例、女性 20例
- 年齢 2歳1ヶ月-77歳6ヶ月 (現時点)  
 (平均値 17歳2ヶ月、中央値 10歳4ヶ月)
- OAE初回検査日が 10歳未満の症例: 32例→小児群  
 10歳-17歳の症例: 0例  
 18歳以上の症例: 13例→成人群

## 方法

DPOAEの測定結果を後ろ向き研究で解析

- 反応低下の割合、時期、程度  
 DPOAE検査の間隔 → 1ヶ月-8年5ヶ月  
 (検査2回以上の例)
- 遺伝子解析結果との関係

## DPOAE反応率を定義

- 測定した機器 (ILO92, ILO292, Scout, GSI60, GSI70他) のそれぞれの測定点に対し、ノイズレベルよりDPレベルが上回る → 「反応あり」

$$\text{「反応率(\%)」} = \frac{\text{「反応あり」測定点の数}}{\text{全体の測定点の数}}$$

