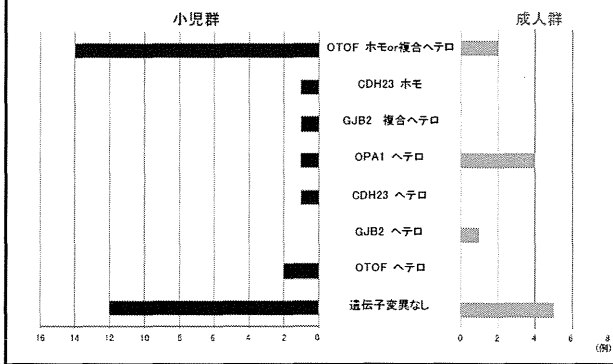
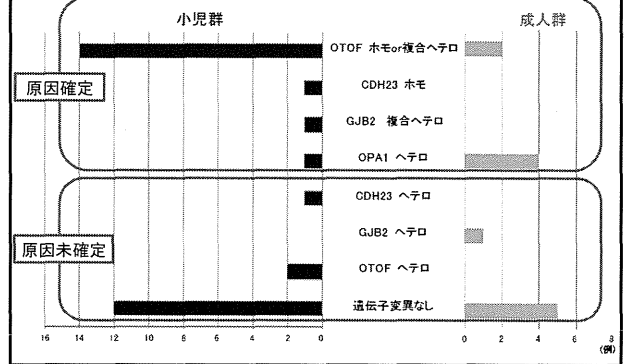


遺伝子解析結果と症例数

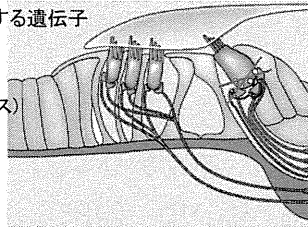


遺伝子解析結果と症例数



OTOF遺伝子変異とOAE反応低下

- 細胞膜蛋白質otoferlinをコードする遺伝子
- 胎生期は外有毛細胞、内毛細胞両方に発現 (マウス)
- 生後は内毛細胞でシナプス小胞の放出に働く



DPOAE反応低下のメカニズムは不明

(8)Roux I. et al:Cell. 2006.
<http://7e.biopsychology.com/vs09.html>

まとめ

- Auditory Neuropathyの小児例、成人例ともに半数以上で経過中にDPOAEの反応が低下または消失した
- 小児群において2歳までに一部の症例が反応消失した
- OTOF遺伝子変異群は変異なし群に比べ早期に反応消失の傾向を認めた
- DPOAE反応低下はAuditory Neuropathyの原因に他の要因を伴う場合に起こるという仮説を提唱した

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

担当責任者 神田幸彦 長崎ベルヒアリングセンター
(医) 萌悠会耳鼻咽喉科 神田 E・N・T 医院理事長・院長

研究要旨：Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSD)は蝸牛神経障害であるが故に人工内耳の成果は理論的には弱いとされているがそれが本当かどうかを追跡する。

A. 研究目的

人工内耳手術を受けた小児 2 症例で最終的には両側人工内耳装用となっている小児 2 名の術後人工内耳聴取能および言語発達を評価する。

B. 研究方法

症例 1:15 歳女児。2 歳 0 ヶ月で右耳人工内耳手術を受ける。また 13 歳 8 ヶ月で左耳人工内耳手術を受ける。現在普通中学 3 年生である。

症例 2:12 歳女児。2 歳 5 ヶ月で右耳人工内耳手術を受ける。また 9 歳 9 ヶ月で左耳人工内耳手術を受ける。現在普通小学 6 年生である。

それぞれのお子さんの術前後の診断、術後人工内耳聴取能、言語発達の経過を検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報には配慮し可能な限り保護する。
倫理的側面にも配慮した。

C. 研究成果

症例 1: 単語理解度 (3 音節) CD (TY-89)

70dB SPL-100%、60dB SPL-92%、ノイズ下単語理解度 (80/70) -88%、語音明瞭度 (単音節) CD (67-S) 70dB SPL-100%、60dB SPL-90%、ノイズ下語音明瞭度 (80/70) -90%、CI2004 (単語) CD: 70dB SPL-96% (文章) CD: 70dB SPL-100%。

PVT:12Y0M(生活年齢 9Y10M)、構音検査: 100%

症例 2: 単語理解度 (3 音節) CD (TY-89) 70dB SPL-100%、60dB SPL-92%、ノイズ下単語理解度 (80/70) -88%、語音明瞭度 (単音節) CD (67-S) 70dB SPL-100%、60dB SPL-90%、ノイズ下語音明瞭度 (80/70) -90%、CI2004 (単語) CD: 70dB SPL-96%、(文章) CD: 70dB SPL-100%。

PVT:9Y11M(生活年齢 8Y10M)、構音検査: 100%

D. 考察

症例 1 は DPOAE (Biologic Scout) 反応 (+)、ABR:反応 (-)。症例 2 は OTOF 遺伝子変異 (+) であった。AN でも人工内耳小児の術後経過は良好で聴取能も良く

言語発達も健聴児（生活年齢）よりも良い程であった。

E. 結論

たとえ AN でも早期に人工内耳を行い、聴覚を管理し聴覚を活用する教育を行えば予後良好な場合がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Kumakawa K, Naito Y, Takahashi H, Kanda Y, Tono T: Hearing preservation and clinical outcome of thirty-two consecutive EAS surgeries. *Acta Otolaryngol.* July: 134(7), 717-727, 2014

2. 学会発表

- Kanda Y, Yoshida H, Hara M, et al.: A consideration about the tinnitus suppressing effect by cochlear implant (Round table). CI2014 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany, June 18–21, 2014)
- Yoshida H, Kanda Y, Hara M, et al.: Observation of cortical activity during speech stimulation in prelingually-deaf adolescent and adult patients with CI by PET-CT. CI2014 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany, June 18–21, 2014)
- Hara M, Kanda Y, Yoshida H, et al.: Case report: an accidental fall that could have required an MRI in the early stages after cochlear implantation surgery. CI2014 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany, June 18–21, 2014)
- Hara M, Kanda Y, Yoshida H, et al.: Outcomes of cochlear implantation in Japanese children with malformation of the cochlear and/or cochlear nerve. CI2014 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany, June 18–21, 2014)
- Kihara C, Kanda Y, Yoshida H, et al.: Cochlear implantation on a patients with usher syndrome (type I) by the MYO7A gene variation –a case report. CI2014 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany, June 18–21, 2014)
- Hatachi K, Kanda Y, Yoshida H, et al.: Cochlear implantation for postmeningic deaf patients: Nagasaki experiences. CI2014 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany, June 18–21, 2014)
- Kitaoka K, Kanda Y, Yoshida H, et al.: The effect of the Cochlear implantation in teenagers with progressive hearing loss. CI2014 13th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany, June 18–21, 2014)
- Watanabe T, Kanda Y, Yoshida H, et al.: Cochlea implantation on a patient with

sudden-onset deafness due to otitis
media with ANCA-associated vasculitis
-a case report. CI2014 13th
International Conference on Cochlear
Implants and Other Implantable

Auditory Technologies (Munich,
Germany, June 18–21, 2014)

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

神田幸彦^{1) 2)}

- 1) 神田E・N・T医院、長崎ベルヒアリングセンター
- 2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

症例

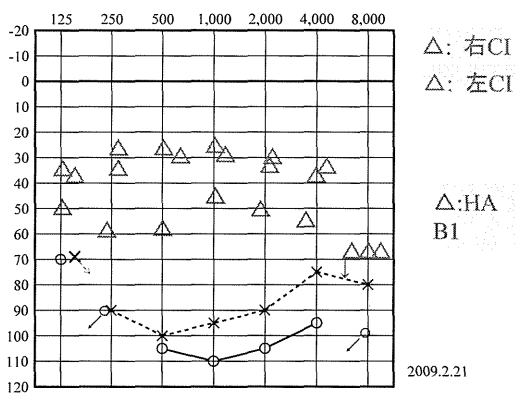
症例 1

16歳5ヶ月女児。K県在住
 新生児聴覚スクリーニングなし
 出生児体重は2916g

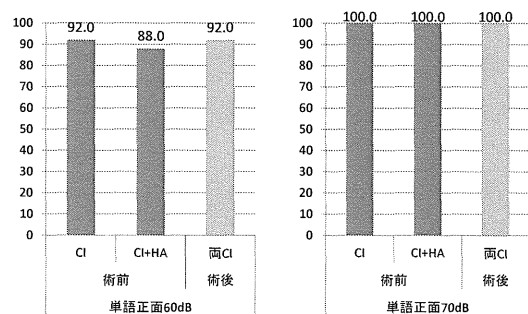
1歳頃母親が呼びかけても全く気づかない
 開業医⇒K
 大学でABR: 無反応
 引っ越しで長崎大学受診

1歳過ぎにNろう学校で補聴器適合
 DPOAE (Biologic Scout):
 全周波数反応(+)
 CT、MRI: 異常なし

2Y1Mで右人工内耳(コクレア、Sprint)
 13Y8Mで左人工内耳
 (コクレア、コンチュア)

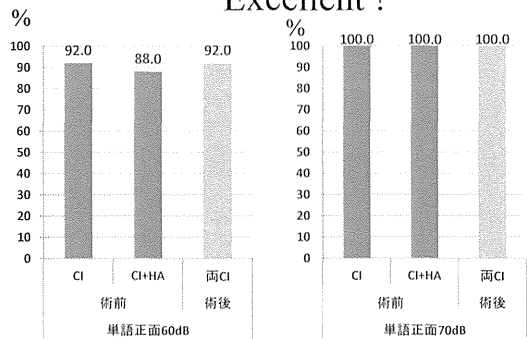


単語了解度(TY-89) 3音節結果

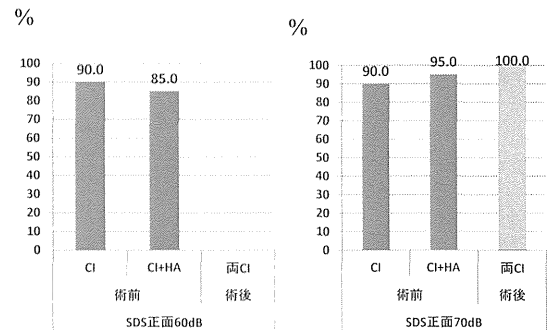


単語了解度(TY-89) 3音節結果

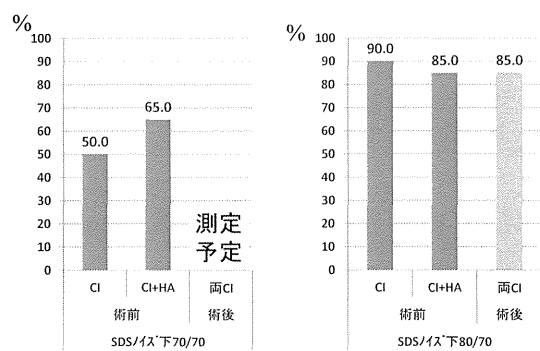
Excellent!



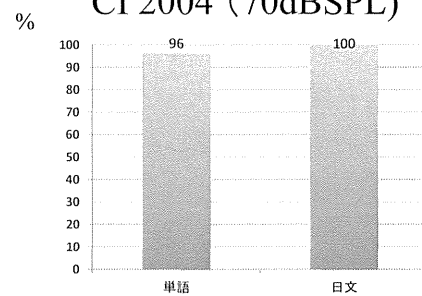
語音明瞭度(67-S) 単音節結果



雑音下語音明瞭度(67-S) 単音節



CI 2004 (70dB SPL)



PVT:12Y0M(生活年齢9Y10M)
構音検査:100%

症例 2

11歳13ヶ月女児。K県在住
新生児聴覚スクリーニング両側pass
38週普通分娩 3358gで出生

保育園の先生から「後ろから呼んでも振り向かない」と指摘され精査

こども病院でABR:右反応なし
左重度難聴

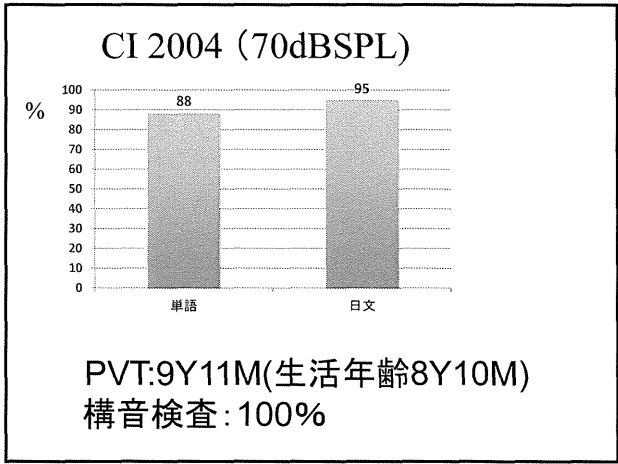
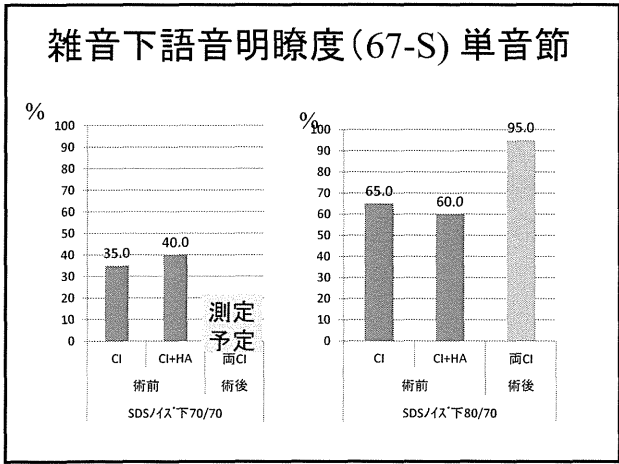
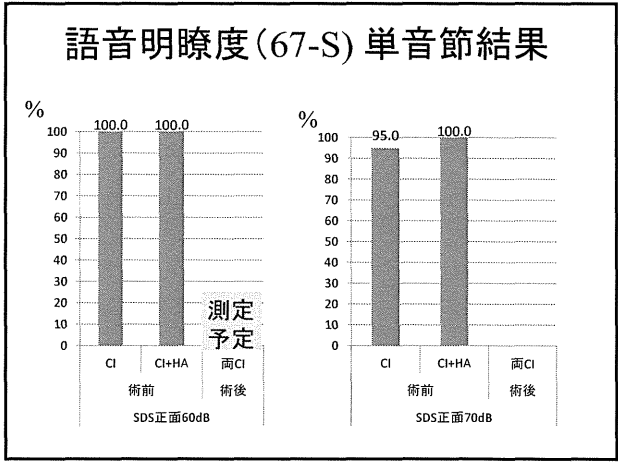
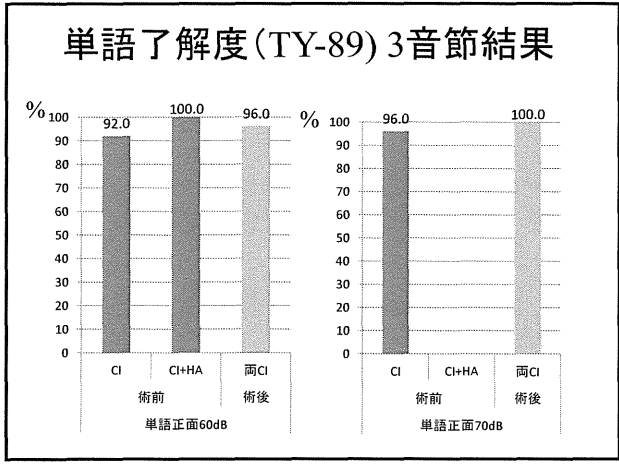
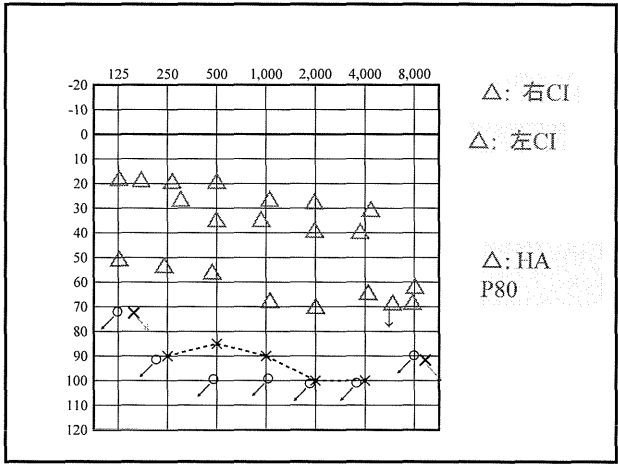
⇒Iセンターで療育

Iセンターの他の児の母から勧められて
平成18年4月(2Y4M)受診

CTおよび3D-MRI: 異常なし
 DPOAE: 2kHzに反応あり
 ABR: 両側90dBHL無反応

遺伝子変異は当初確認されなかった
 (直接シーケンス解析)が、
 5年後OTOF遺伝子変異であることが判明

2Y5M: 右人工内耳(コクレア、Sprint)
 9Y9M: 左人工内耳(コクレア、コンチュア)



Music Test

きらきらぼし
ドレミの歌
さんぽ
となりのトトロ

CIのみ 歌詞 4/4 ラララ 2/4 ピアノ 4/4
CI+HA 歌詞 4/4 ラララ 3/4 ピアノ 4/4

【WISC-IV】

全検査(FSIQ):116
言語理解(VCI):127
知覚推理(PRI):111
ワーキングメモリ(WMI):91
処理速度(PSI):110

【WISC-IV】

全体的に平均以上の結果。
特にVCI(言語理解)の合成得点は127と非常に高く、優秀。下位検査ごとに見ると、WMIの「③数唱」とPSIの「⑩記号探し」が平均以下であったが、「⑩記号探し」は疲れのために集中できなかった可能性も考えられる。

小学1年生:学年で1番多く本を読み表彰
1年間で300冊以上

夏休みは、毎朝6時半から勉強をしている
そうで、音読は欠かさずやっている

また、暗記力も良く枕草子を覚えたとお母
さんが話された

ピアノは小学校1年生から習っており、現
在ブルグミュラーの「貴婦人の乗馬」を弾
いている。次はソナチネ。ピアノは年齢の
割に弾ける方だと思われれます

卒業式で「Believe」の伴奏をする。
学内のオーディションに受かって伴奏する
ことになった。
一週間で譜読みをし、仕上げたそう。
音楽の先生もビックリしていた。

厚生労働省
戦略研究
2人の結果

		質問応答-関係検査												
学年	CA	発達年齢	総得点	1.日常質問	2.なぞ	3.仮定	4.類概念	5.語義説明	6.理由	7.説明	8.系列	9.物説明	10.文理解	
	H21.10時点	6歳超	303	34	20	24	30	24	20	27	16	30	78	
症例2	年長	5:10	6歳超	282	34	20	24	30	21	20	24	16	27	66
症例1	小4	10:2	6歳超	303	34	20	24	30	24	20	27	16	30	78

厚生労働省
戦略研究
2人の結果

PVT-R 言葉年齢(CA)	語流暢性検査						標準抽象語理解力検査			失語症構文検査	
	あ	か	し	動物名	スポーツ	職業	正答数	理解正答数	産生得点	文法得点	
12:31							32	40	60		
症例2 5:9(5:8)	5	5	2	14				22	45		
症例1 11:6(10:1)	4	5	4	14	7	0	29	40	60		

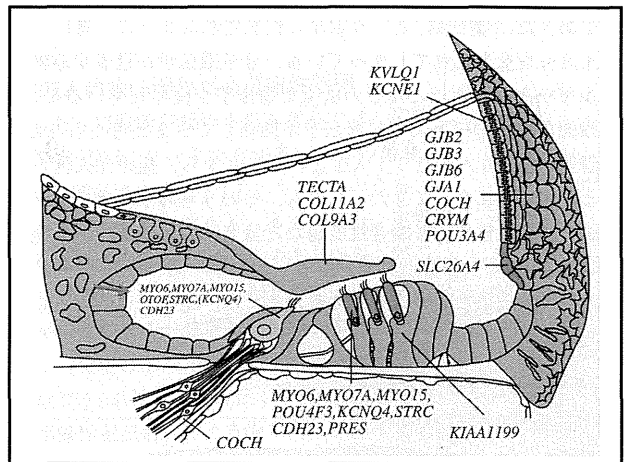
厚生労働省
戦略研究
2人の結果

		読み書き検査										レーン色彩検査			
学年	CA	音読		書取								総得点			
	H21.10時点	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	かな1字	漢字1字	漢字1字	36
		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
症例2	年長	5:10	20												
症例1	小4	10:2	20	20	20	20	20	20	19	20	20	20	20	20	34

厚生労働省
戦略研究
2人の結果

学年	CA	レーン色彩検査 総得点	PARS		心の理論課題					教研式		
			幼児期ピーク得点	現在得点	ボールの問題	ハムスターの問題	国語	算数				
	H21.10時点	36	5以上PDD示唆	7以上PDD示唆	事実	記憶	信念	本心	理解	理由		
症例2	年長	5:10	12	1	○	○	×	○	×	未		
症例1	小4	10:2	34	13	4	○	○	○	○	○	83	88

考察



Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006 Apr;70(4):689-96. Epub 2005 Oct 13. Rouillon I, Marcolla A, Roux I, Marlin S, Feldmann D, Couderc R, Jonard L, Petit C, Denoyelle F

OTOF遺伝子に変異のある聾患者

この変異のある聾では誘発耳音響放射 (TEOAE) があるのが特徴であり、後迷路性の障害か、迷路性の障害かの、2つの病因が考えられ、これらの区別が治療やスクリーニングに重要となる。

この2人は、OTOFに変異を持ち、DFNB9聴覚障害であることが分かっている。2人とも、埋込術は成功し、18ヶ月後・36ヶ月後のフォローを行っている。

結論: 神経学的所見がなく、AEP陰性でTEOAE陽性の場合、OTOFの変異の遺伝子スクリーニングを行い、適切な治療を行うことができる。

言語獲得前からの神経性の聾である DFNB9(MIM601071)は1996年に発表された。原因遺伝子は2p23.1に位置し、オトフェリンをコードする OTOFである。

2003年に、Vargaは、誘発耳音響放射(TEOAE)の保たれている重症の難聴としてこの疾患を初めて報告した。

Auditory neuropathyは聴覚脳幹誘発電位(AEP)の反応があり、TEOAEが保たれているという特徴がある。

Auditory neuropathyの原因としてはいくつかあり、新生児期の高ビリルビン血症・低酸素脳症など、感染によるもの(ムンプス等)、遺伝性のもので(フリートライヒ運動失調症・Charcot-Marie-Tooth病・ミトコンドリア病など)、免疫によるもの(ギランバレーなど)、その他の知られていないものがある。

OTOFは、細胞膜アンカーを持つ細胞質基質タンパクであるオトフェリンをコードし、このタンパクは、カルシウムリン脂質結合ドメインとして知られている6つのC2ドメインを持っていると推定されている。

Q829X変異と同様に、イントロン44のスプライス供給部の変化(IVS44 +1G>A)によって、エクソン22と44のストップコドンとなり、通常より短くなることで、機能しないタンパクが生成されることになる。R1520Q変異は、オトフェリンの5番目のC2ドメインのアミノ酸の変異により、タンパクの機能不全をひきおこしたり、安定性に問題が生じると考えられている。

DFNB9は、音響放射が存在するのが特徴で、外有毛細胞の働きは保たれている。

他の論文でも言及されているように、今回の症例でも、時間の経過と共にTEOAEの悪化が見られた。

この原因としては、外有毛細胞でのOTOFの変異や補聴器の使用による音響外傷が考えられる。

スペインでは、Ballesterosは、非症候性劣性の言語獲得前の難聴の中では5%の有病率と推定している。

VargaやTekinらによって報告されているように、DFNB9では症候性の症状や脳神経系の異常がなく、純音聴力検査では一部で低下せず全体に下がる。また、人工内耳の埋込によって効果が得られることから、少なくとも聴神経の一部の機能は保たれていると思われる。

結語

たとえANSDでも人工内耳で効果が期待できる

遺伝子検査で早期にANSDの診断がなされ
重度難聴であれば早期の人工内耳手術が
推奨される

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

担当責任者 守本倫子 国立成育医療研究センター 医長

研究要旨：OTOF 遺伝子変異を認めた AN の 3 症例に対して人工内耳留置術を行い、4-5 年後の言語経過を検討した。術後 4 年頃から音声の聞き分け、構音の改善などが認められるようになり、人工内耳の効果は徐々に現れることがうかがわれた。

A. 研究目的

OTOF 遺伝子陽性であった Auditory Neuropathy 症例に対する人工内耳手術の長期的な効果と問題点を明らかにする。

B. 研究方法

Auditory Neuropathy のうち、OTOF 遺伝子が陽性であった患者のうち、人工内耳留置術を行ったのは 3 例であった。現在 3 例とも 7-8 歳になっているため、言語評価などが十分に行えるようになった。そこで、3 症例の人工内耳留置時期、および術前、術直後と 4-5 年経過後の言語発達、聞きとり、聞き分けの能力および構音について検討を行った。

(倫理面への配慮)

研究においては倫理面に配慮し、結果は学会や論文で発表されるが、その際個人が特定されるような形では公表されない。

C. 研究結果

症例 1：7 歳 10 ヶ月男児。新生児聴覚スクリーニングで発見された。11 ヶ月から補聴器装用を開始し、2 歳 5 ヶ月で人工内耳を

留置した。5 歳時の IT-MAIS は 10 点であり、単音節の聞き取りは 28%であった。7 歳時に電極不良のため電極の入れ替えを行った後より口元を見なくても言語を聞き分けられるようになったが、カ行、サ行の聞き分けにはまだ困難がある。

症例 2：8 歳 1 ヶ月女児。難聴発見が遅れ、2 歳 5 ヶ月時に補聴器装用を開始し、3 歳で人工内耳留置した。5 歳時の WPPSI では動作性 IQ が 97 に対し、言語性 IQ が 53 であり、特に概念形成に遅れの傾向があった。言葉の聞き取りも良好で単語の復唱は 100%、筆記が 80%であり、特に 7 歳からの 1 年で伸びた。カ行の聞き分け、構音に困難が見られている。

症例 3：8 歳 4 ヶ月男児。新生児聴覚スクリーニングにて発見されたが、裸耳で COR にて 40dB で反応が認められたため、補聴器装用開始が 11 ヶ月であった。手話によるコミュニケーションが可能であり、3 歳時 IT-MAIS10 点であったが 3 歳 4 ヶ月時に右人工内耳留置術を施行した。5 歳 10 ヶ月時の WISC-IV にて知覚推理・処理速度は平均レベルであったが言語理解とワーキングメ

モリーは有意に遅れが認められた。カ行は声門破裂音であったが、徐々にスムーズに構音できるようになってきている。

D. 考察

OTOF 遺伝子変異が認められ、現在 8 歳前後の 3 症例について検討を行った。症例 1, 3 は新生児聴覚スクリーニングで発見され、1 歳前に補聴器装用を開始することができたが、症例 2 は遅くなって発見された症例であった。人工内耳手術は 3 歳前後で行っているが、言語の聞き分けや構音などは 7 歳ごろからようやく改善してきている。今までに同一症例の言語発達を長期的に検討した報告はないが、諸家の報告によると人工内耳留置後 2 年頃までは内耳性難聴に比較して言語の聞き取り能力が劣るとされ、反対に 3 年を過ぎる頃からは AN の方が聞き分ける能力が高かったとしている。今回の検討では、同一テストバッテリーを用いた評価が行われていなかったため内耳

性難聴のみならず、症例ごとに比較することも難しかった。さらにちょうど電極を入れ替えた時期と聞きとり能力が向上した時期が重なっている症例もあった。しかし、術後 4 年経過してから構音が改善してきている症例や、視覚に頼らずに言語を理解できるようになってきていることから、AN の人工内耳の効果はすぐには現れない可能性を念頭において療育や指導にあたるべきであると考えられた。今後同一テストバッテリーを用いた言語評価を行い、比較検討する予定である。

E. 結論

OTOF 遺伝子変異を認めた AN 症例に対する人工内耳手術の効果は術後すぐには現れにくいですが、長期的には高い言語聴取能力が見込まれる可能性が高いと考えられた。

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

OTOF遺伝子を持つANSDに対する人工内耳留置術の長期的効果

国立成育医療研究センター
守本倫子

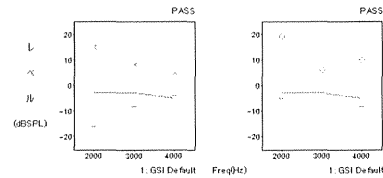
Table 2. Comparison of Reports of Hearing recognition and understanding, related to the time of CI use in children with ANSD and SNHL. Both groups CI users.

Time of CI use	ANSD		SNHL	
	Words	Sentences	Words	Sentences
6 months	9%	2%	20%	20%
1 year	Monosyllabic: 80% Word recognition test (CASP) 100% Petersen et al. (2009)		Word recognition test (CASP) 80% Petersen et al. (2009)	
1 year & 6 months	Word recognition test (CASP) 66-73% Schubert et al. (2010)	HMFT C in open set 100% Word/US 100% Schubert et al. (2010)	Word recognition test (CASP) 66-73% Schubert et al. (2010)	HMFT C in open set 100% Word/US 100% Schubert et al. (2010)
2 years	Word recognition test (CASP) 100% Lindsay et al. (2010)		Monosyllabic 20-100% Word recognition test (CASP) 83% Petersen et al. (2009)	30-100% Petersen et al. (2009)
3 years	Word recognition test (CASP) 81% Petersen et al. (2007)	HMFT C in open set 100% Word/US 100% Schubert et al. (2010)	Monosyllabic 70-100% Word recognition test (CASP) 70% Petersen et al. (2009)	30% Word recognition test (CASP) 70% Petersen et al. (2009)
4 years	Monosyllabic 95% Katz et al. (2013)		Monosyllabic 75% Katz et al. (2013)	
5 years	Monosyllabic 93% Katz et al. (2013)		Monosyllabic 70% Katz et al. (2013)	HMFT C in open set 100% Word/US 100% Schubert et al. (2010)

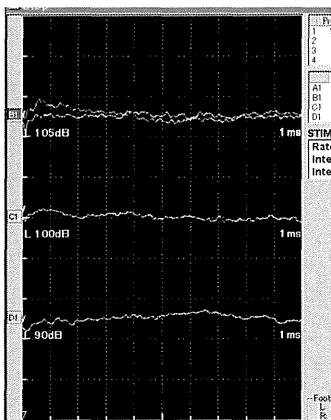
症例3 現在8歳4ヵ月 男児

39W5d で出生、新生児聴覚スクリーニングにて難聴を指摘され、ABRで両側反応なく、生後6ヵ月時に当科受診。
周産期のトラブルなし。
側頭骨CTでも内耳奇形その他の異常所見なし。

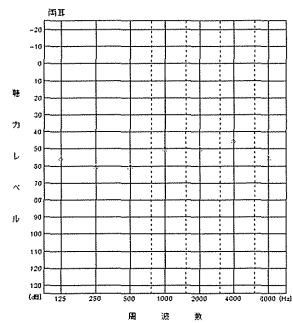
DPOAE



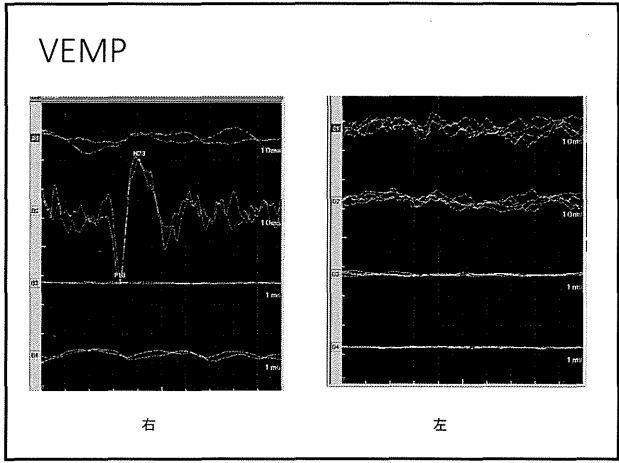
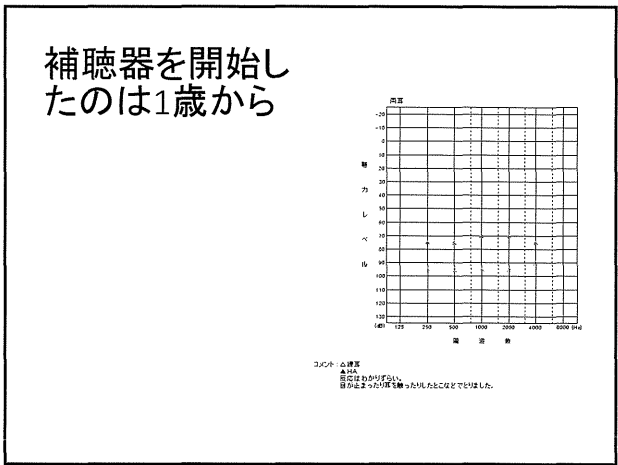
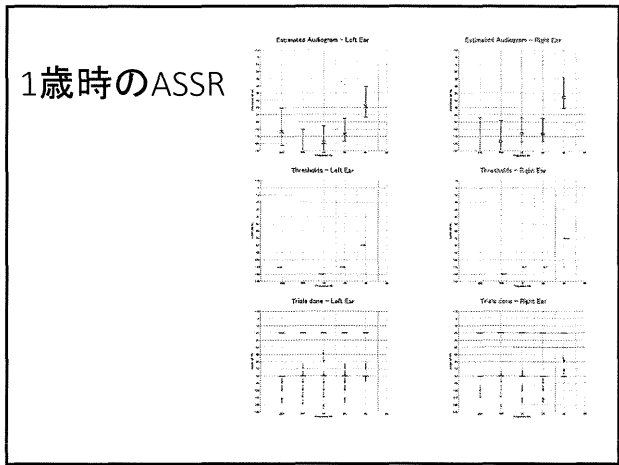
左				右			
2000	3000	4000		2000	3000	4000	
GP	11.7	9.2	7.1	GP	19.0	9.6	10.7
Noise	-11.4	-9.3	-4.3	Noise	-5.3	-1.4	-1.0
SP-10F	32.1	16.5	10.0	SP-10F	24.3	10.0	18.7



生後6ヵ月時のCOR

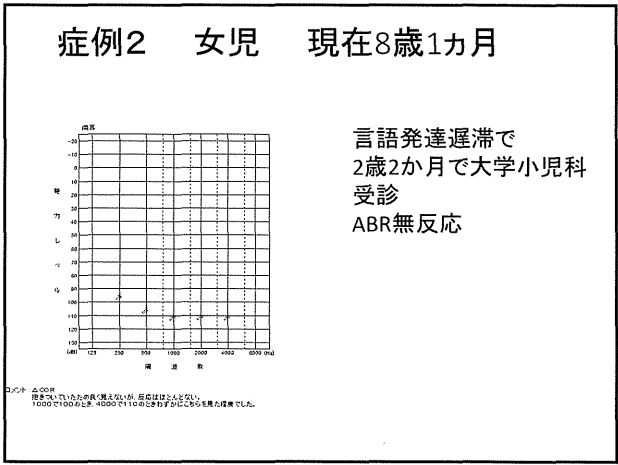
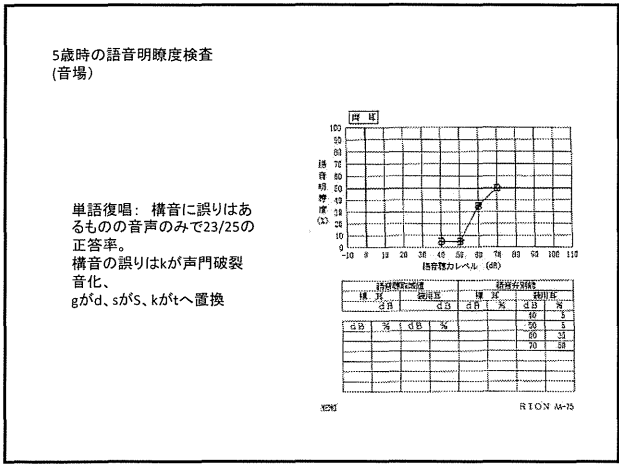


この小 △ COR 測定時
目録録音(2013)しています。
(入宅後耳鼻科受診済み)



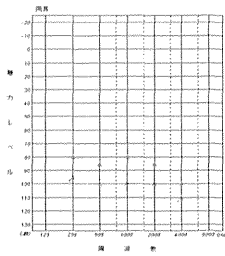
3歳4か月 右人工内耳留置

聴力検査: 50dB程度でフラットの果。
 太鼓・鈴の音弁別訓練: 聴取した方の写真を触る。弁別は難しい。(りんごの木)
 a / 太鼓の音
 弁別訓練(りんごの木)弁別可能。

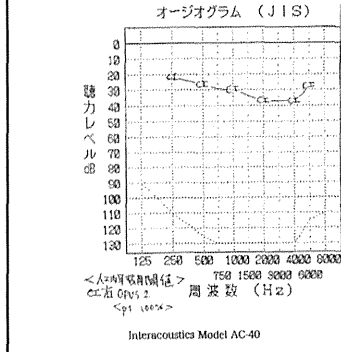


2歳7か月から補聴器開始

新版K式発達検査 2:10
 姿勢・運動 109
 認知・適応 100



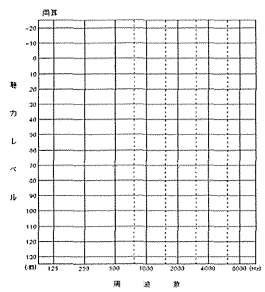
この図は OAE
 ▲ OAE
 △ OAE
 ※ OAEは耳の聞こえの指標にはなりません。
 ※ OAEは耳の聞こえの指標にはなりません。
 ※ OAEは耳の聞こえの指標にはなりません。



2歳11か月
 右人工内耳留置

5歳時 WPPSI
 動作性IQ 97
 言語性IQ 53
 概念形成に遅れの傾向

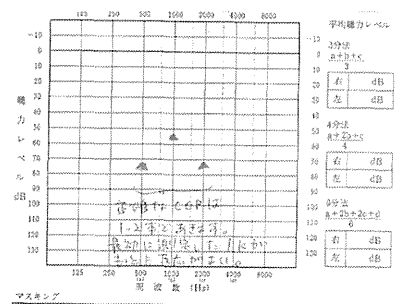
症例1 7歳10か月男児



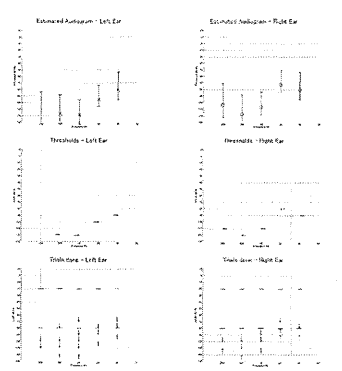
新生児聴覚スクリーニングにて
 Refer
 DPOAEでは正常であったため、「難
 聴」と診断がつくのが遅くなり、
 11か月から補聴器装用を開始。

この図は OAE
 ※ OAEは耳の聞こえの指標にはなりません。

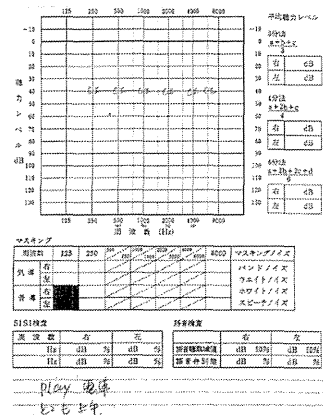
2歳時の補聴器装用効果



2歳時の ASSR



2歳5か月時 に人工内耳 留置



症例まとめ

症例	1	2	3
人工内耳年齢	2歳5か月	2歳11か月	3歳4か月
就学	永福	日本ろう語学校	通常級
知的遅れ	正常下限	なし	なし
術前のコミュニケーション	手話 自発少ない	手話(2歳5か月～)	手話 3語文
Aより>Bふつう>C乏しい	B~C	B	A
術前の聴力(CORなど)	110dB	100dB	100dB
補聴器装用効果	65dB	60dB	62.5dB

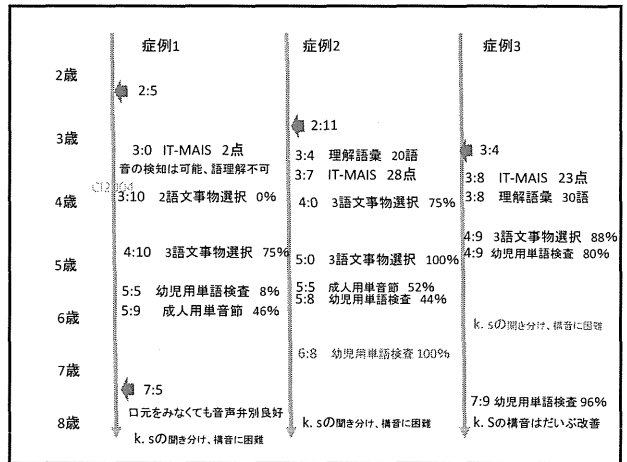


Table 2. Comparison of results of hearing recognition and word learning, related to the time of CI use in children with ANSD and SNHL.

Time of CI use	ANSD		SNHL	
	Hearing recognition	Hearing understanding	Hearing recognition	Hearing understanding
6 months	Words: 7%	Sentences: 1%	Words: 2%	Sentences: 0%
1 year	Monosyllabic: 100% Word recognition test (CASP) 100% Peterson et al. (2007)		Word recognition test (CASP) 100% Peterson et al. (2007)	
1 year & 2 months	Word recognition test (CASP) 100% Schramm et al. (2015)	Word recognition test (CASP) 100% Schramm et al. (2015)	Word recognition test (CASP) 100% Schramm et al. (2015)	Word recognition test (CASP) 100% Schramm et al. (2015)
2 years	Word recognition test (CASP) 75% Cavanagh et al. (2019)	Word recognition test (CASP) 75% Cavanagh et al. (2019)	Word recognition test (CASP) 75% Cavanagh et al. (2019)	Word recognition test (CASP) 75% Cavanagh et al. (2019)
3 years	Word recognition test (CASP) 82% Peterson et al. (2007)	Word recognition test (CASP) 82% Peterson et al. (2007)	Word recognition test (CASP) 82% Peterson et al. (2007)	Word recognition test (CASP) 82% Peterson et al. (2007)
4 years	Monosyllabic: 95% Kuhl et al. (2011)	Monosyllabic: 73% Kuhl et al. (2011)	Monosyllabic: 73% Kuhl et al. (2011)	Monosyllabic: 73% Kuhl et al. (2011)
5 years	Monosyllabic: 75% Kuhl et al. (2011)	Monosyllabic: 75% Kuhl et al. (2011)	Monosyllabic: 75% Kuhl et al. (2011)	Monosyllabic: 75% Kuhl et al. (2011)

今後の課題

- 同一テストバッテリーを使用して、同一の時期に評価
- 知的レベル、手術時期がほぼ同様のANSDとSNHLの比較

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 disorder の一症例 - 新生児聴覚スクリーニング後 5 年の経過 -

担当責任者 仲野敦子 千葉県こども病院 部長

研究要旨：自動 ABR による新生児聴覚スクリーニングは一側要精査で、その後の ABR 検査では両側無反応であったために両側高度難聴を疑ったが、最終的には両側 50dB の中等度難聴であった ANSD 症例を経験した。診断確定までの経緯と、その後の経過を検討し報告する。

A. 研究目的

新生児聴覚スクリーニングの普及により耳音響放射 (OAE) で見逃される Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) の存在が注目されるようになっている。聴性脳幹反応 (ABR) は無反応あるいは高度難聴の所見であるにも関わらず、外有毛細胞機能の検出(OAE 陽性)を示す疾患であるが、経過とともに OAE の消失する例も多いことが報告されている。ANSD は当初極めて稀な病態と考えられていたが、最近では小児高度難聴の 0.5-15%が ANSD であるという報告や、高度~重度の非症候群性劣性遺伝性感音難聴の 3.2-7.3%に ANSD を示す OTOF 遺伝子変異が検出されたとの報告がある。

我々は自動 ABR による新生児聴覚スクリーニングは一側要精査で、その後の ABR 検査では両側無反応であったために両側高度難聴を疑ったが、最終的には両側 50dB の中等度難聴であった ANSD 症例を経験した。ANSD の病態解明のために、本症例の診断確定までの経緯と、その後の聴力検査と臨床経過を検討する。

B. 研究方法

症例検討

C. 研究成果

【症例提示】 初診時生後 3 か月男児
主訴 新生児聴覚スクリーニング 左要精査 (自動 ABR)
成育歴 39 週 0 日 2705g で出生 周産期には特に異常なし。
家族歴 難聴の家族歴なし
経過 初診時、鼓膜所見は正常であった。ABR では両側 105 dBnHL でも波形は確認できなかったが、検査中には 80dBnHL の刺激音に対しても驚愕反射がみられていた。DPOAE は、右耳は反応不良であったが左耳正常パターンであった。同日に施行した ASSR では、左は 1000Hz では反応を認めたが他の周波数では無反応で、右は 80-90dB の結果であった。COR では 50-70dB で反応が確認できた。それぞれの検査結果に乖離を認めたが、これらの結果から左高度、右中等度~高度難聴、ANSD 疑いとして両側補聴器装用を開始した。

1 歳および 2 歳 4 か月に ABR を再検した

が、両側とも無反応で変化はなかった。2歳4か月時の ASSR は初診時とやや異なる結果となり左 70-100dB、右 60-100dB で反応が確認できた。DPOAE は2歳4か月で、両側良好な反応がみられている。初診時以降3歳まで COR は裸耳で 50-70dB、補聴器装用で 40dB でありほぼ一定していた。3歳6か月で遊戯聴力検査が実施可能となり、聴力は左右ほぼ同程度で、水平型 40dB の中等度難聴で補聴器装用では 25 dB 程度であった。現在5歳であるが、現在まで変化は認められていない。

CT、MRI では内耳奇形、蝸牛神経低形成等を認めなかった。難聴遺伝子解析では GJB2 遺伝子変異は認められず、OTOF 遺伝子にヘテロ変異(ミスセンス変異)を認めた。

生後7か月から補聴器装用とともに難聴児療育施設での療育が開始となったが、保護者は裸耳でも音への反応があること、補聴器を装用しても反応が変わらないことを訴え補聴器装用はなかなか進まなかった。また、ANSD では FM 補聴器が有効との報告があったために、早期から使用を検討したが、保護者は効果を実感せずに使用に至らなかった。補聴器装用、療育開始後も COR の結果と比較すると、聞き取りが悪く、発音も不明瞭であった。

D. 考察

本症例は、ABR および OAE の結果から ANSD と診断した。しかし ASSR、COR の

結果と日常生活での言葉の聞き取りにも乖離があり、新生児聴覚スクリーニングから最終的に聴力が確定するまでに時間を要した。

ANSD は OAE を使用した新生児聴覚スクリーニングで見逃される可能性が高く注意が必要な疾患であるが、今回の症例は自動 ABR でも一側はパスしていた。一側がパスとなった原因は不明であるが、一側要精査症例にこのような症例が含まれる可能性もある事、さらには自動 ABR でパスとなる ANSD も存在する可能性が示唆された。

本症例の OTOF 遺伝子変異はヘテロであり、本症例の病態にどのように関係するかまたは関係がないのかは不明であると考えている。ASSR は ANSD 聴力像の推測にはある程度有用であり、補聴器の調整の参考とはなったが、実際の聴力像との間にはやはり乖離は認められた。

E. 研究発表

学会発表

仲野敦子、有本友季子、松永達雄、齊藤伸子、高橋典子、工藤典代：補聴器装用での療育指導が有効であった Auditory neuropathy spectrum disorder の一症例—新生児聴覚スクリーニング後5年の経過—、第59回日本聴覚医学会総会、2014.11.28 下関市

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

新生児聴覚スクリーニング一側パスであった
両側Auditory neuropathy spectrum disorderの一症例
新生児聴覚スクリーニング後5年の経過

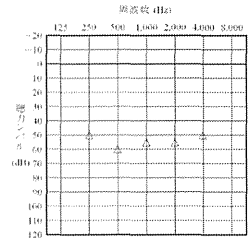
仲野敦子(千葉県こども病院)

症例 初診時 生後3カ月男児

主訴 新生児聴覚スクリーニング 右refer
生育歴 39週0日 2705gで出生 Appgar Score 8/9
家族歴 特記すべきことなし
現病歴

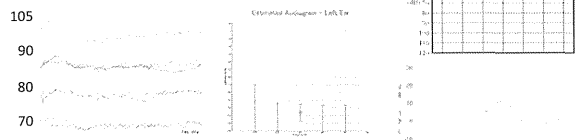
自動ABR2回施行
35dB 左pass、右refer
精査目的に当院紹介
音への反応あり

初診時所見
鼓膜正常
COR 50-60dB

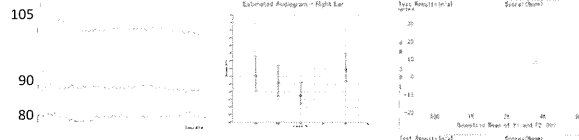


初診時ABR/ASSR/DPOAE

左耳



右耳



難聴原因検索

- CT、MRI
 - 内耳奇形、内耳道狭窄なし
 - 蝸牛神経低形成なし
- 難聴遺伝子解析
 - GJB2遺伝子変異なし
 - OTOF遺伝子 ヘテロ変異
- ABR無反応
- DPOAE反応あり

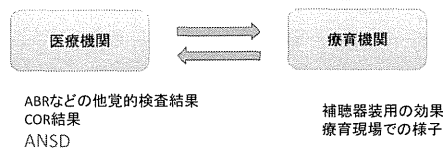
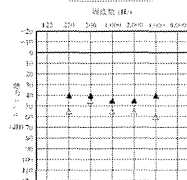


Auditory Neuropathy Spectrum Disorder

経過 補聴器装用/療育開始

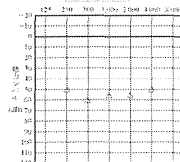
- 生後7か月から補聴器装用開始
- 難聴児通園施設での療育開始

生後8か月

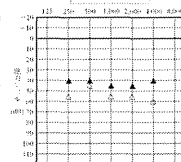


聴力検査結果

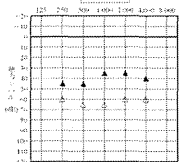
3か月



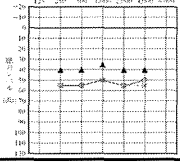
1歳8か月



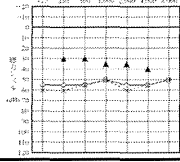
2歳



3歳



4歳



5歳

