

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：84503  
 研究種目：若手 B  
 研究期間：平成 22 年度～平成 24 年度  
 課題番号：22791642  
 研究課題名（和文） 他覚的な自閉傾向検査を難聴児に臨床応用できるか：低年齢化が進む人口内耳の現場から  
 研究課題名（英文） evaluation of effectiveness of the objective examination for autism in deaf children  
 研究代表者  
 山崎博司 (YAMAZAKI HIROSHI)  
 財団法人 先端医療振興財団診療部研究員  
 研究者番号：80536243

研究成果の概要（和文）：先天性高度難聴児の約 4 分の 1 において、難聴の主たる原因が先天性サイトメガロウイルス感染と考えられている。先天性サイトメガロウイルス感染は難聴のみならず様々な程度の高次脳機能障害を引き起こすことが知られており、研究代表者は先天性サイトメガロウイルス感染児における高次脳機能障害と人工内耳装用後の言語発達に注目した。自閉傾向を持たない人工内耳装用児では認知面の発達指数と相関する言語発達指数の改善を認めた。しかし、自閉傾向を持つ装用児では言語発達の改善は極めて緩やかであり、かつ、低次の聴能から障害されていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

Approximately 25% of congenital sensorineural hearing loss is caused by congenital cytomegalovirus (CMV) infection, which also affects higher brain functions. We evaluated cochlear implant (CI) outcomes of deaf children with congenital CMV infection, some of which suffered from pervasive developmental disorders (PDD) including autistic disorder. In cases without PDD, the postoperative CI-aided language development is significantly associated with their preoperative cognitive development, but in cases with PDD, their CI-aided language development was much lower than those expected from their cognitive development. These data suggests that mechanism of language retardation in PDD might be different from those in other higher brain dysfunctions including mental retardation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
23 年度	900,000	270,000	1,170,000
24 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：耳鼻咽喉科学：耳科学

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

人工内耳は先天性高度難聴児に対する医療として定着しており、特に合併症の無い難

聴児では人工内耳装用により良好な言語発達が得られることが明らかとなった。近年、重複障害を持つ難聴児における人工内耳装

用効果が注目されはじめているが、その中で ASD はそれ単独でも言語発達遅滞を引き起こすことが知られており人工内耳手術の適応に関しては未だコンセンサスが得られていない。この ASD 合併難聴児における人工内耳装用効果の検討は 2004 年に Donaldson が行ったアンケート調査の報告に端を発するが (Donaldson et al. Arch Otoralynol Head Neck Surg 130:666-671, 2008)、その後症例報告が散見されるのみで大きな進展は無い。

ASD の臨床像は幅が広く小児科領域ではここ数年、注視点走査や脳機能画像を用いた ASD の機能評価の報告が相次いでいる。しかし、耳鼻科領域においては、難聴集団での ASD 有病率は 1.4~4% と一般に比べて高いにもかかわらず (Carvill S: J Intellect Disabil Res 45:467-483, 2001; Jure R et al. Dev Med Child Neurol 33:1062-1072, 1991) この様な他覚的検査に基づいた ASD の重症度と人工内耳装用効果の関連を検討した報告は皆無である。

## 2. 研究の目的

本研究では、①人工内耳装用児において、ASD が言語発達に与える影響を明らかにすること、②小児科領域で最近報告された ASD 重症度の他覚的検査を難聴児に応用し、ASD の重症度 (自閉傾向) と人工内耳装用効果の関連を定量的に評価することが目的である。

## 3. 研究の方法

研究 I : 術後 4 年以上が経過した児の中で、人工内耳手術前に「かかわりにくさ」のために自閉傾向が疑われたものの、術後にこれが改善した精神発達遅滞 2 例 (MR1,2) と、術後も対人関係の問題が改善せず ASD の診断を受けた 3 例に注目した。これらの症例に対し、改変した Donaldson らのアンケート調査を行い、コミュニケーション障害を難聴による二次的な問題と (聴能)、ASD による非言語コミュニケーションの問題 (対人関係) とに分けて解析した。

研究 II : 先天性サイトメガロウイルス感染による難聴児に注目し、これらの症例における人工内耳装用児における認知面及び言語面の発達指数を新版 K 式発達検査で評価し、その相関を検討した。

研究 III : ①ASD 合併人工内耳装用児と、②術前に自閉傾向が疑われたが人工内耳装用後に改善した難聴児を対象として、ASD 症状問診と他覚的自閉傾向検査 (顔認識注視点走査、光点画像認識) を行い、臨床症状と検査値の相関を検討した。

## 4. 研究成果

研究代表者が属する神戸市立医療センタ

ー中央市民病院は日本有数の小児人工内耳手術施設であり、現在 120 人の人工内耳装用児の言語ハビリテーションを行っている。このうち、術後 4 年以上が経過した児の中で、人工内耳手術前に「かかわりにくさ」のために自閉傾向が疑われたものの、術後にこれが改善した精神発達遅滞 2 例 (MR1,2) と、術後も対人関係の問題が改善せず ASD の診断を受けた 3 例 (Subject1-3) に注目し、その臨床像を検討した (図 1) した。すると、ASD 症例 (Subject1-3) では術前・術後の「対人関係」のスコアが低いほど術後の「聴能」スコアの改善が悪く、この傾向は IT-MAIS (図 2)、言語発達検査にも反映されていた。これは ASD による対人関係の障害の程度が人工内耳効果と逆相関することを示唆している。

図 1

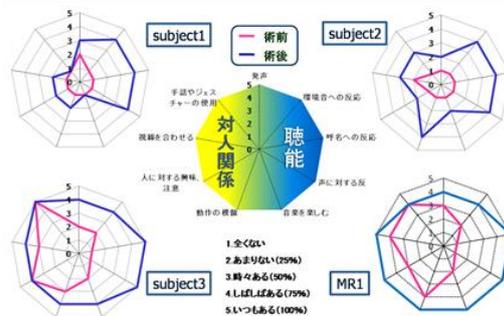
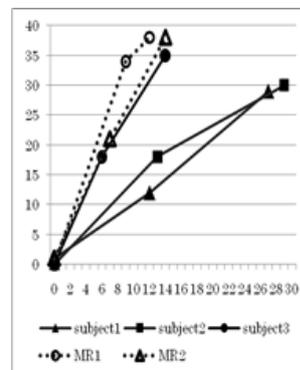


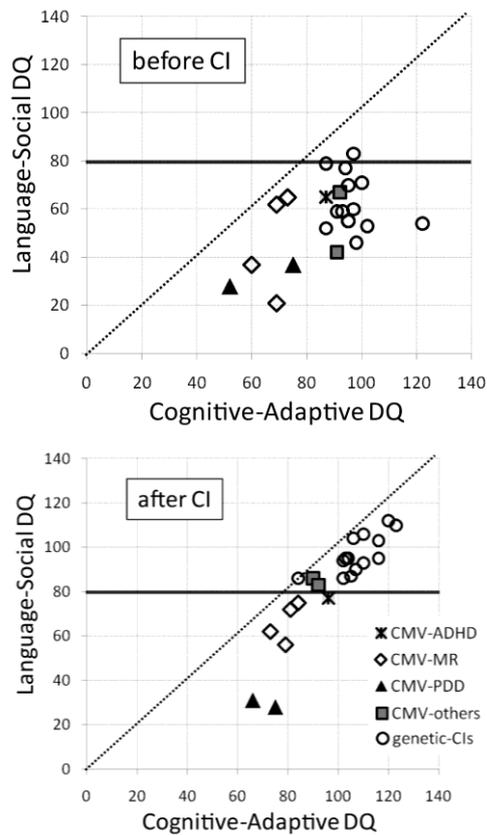
図 2 術後の IT-MAIS スコアの変化



先天性高度難聴児の約 4 分の 1 において、難聴の主たる原因が先天性サイトメガロウイルス感染と考えられている。先天性サイトメガロウイルス感染は難聴のみならず様々な程度の高次脳機能障害を引き起こすことが知られており、研究代表者は先天性サイトメガロウイルス感染児における高次脳機能障害と人工内耳装用後の言語発達に注目した。先天性サイトメガロウイルス感染児 11 例の内、mental retardation (MR)、ADHD、ASD といった高次脳機能障害を合併していたのはそれぞれ 6、1、2 例であった。MR

や ADHD を合併する人工内耳装用児では、人工内耳装用後は認知面と言語面の発達指数の差が縮小、あるいは不変となったが、ASD 合併児ではさらに拡大した (図 3)。これは、人工内耳装用児でも ASD の病態そのものが言語発達遅滞を増悪させていることを示唆している。

図 3



最後に、自閉症スペクトラム障害 (ASD) 重症度の他覚的検査 (顔認識注視点走査、光点画像認識) を難聴児に応用し、ASD の重症度と人工内耳装用効果の関連を定量的に評価することを試みた。

顔認識注視点走査の検査で、正常対照群では過去の報告と同様に言語聴覚士の目に注視したのに対し、人工内耳装用 ASD 児と人工内耳装用非 ASD 児はいずれも言語聴覚士の目ではなく口や手を注視する傾向が強かった。興味深いことに、人工内耳装用後の言語発達が良好な人工内耳装用非 ASD 児でも、口を注視する傾向が強かった。これは音声言語を用いたコミュニケーションが良好な人工内耳装用児でも、視覚情報を補助的に使用していることを示唆している。光点画像認識検査では、人工内耳装用非 ASD 児 4 人に対して検査を施行したところ、提示した画像の特

定の部分を注視することが少なく、視点が頻繁に移動するため検査自体が困難であった。検査画像に対する順応するために時間を延長する等の工夫を試みたが、難聴を伴う低年齢小児の場合、複雑な検査は困難なことが多く、児の興味を引き付ける工夫が必要であると考えられた。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

1. 山崎博司、内藤 泰、藤原敬三、菊地正弘、十名洋介、金沢佑治、栗原理紗： 抗菌薬動脈注射が奏功した頭蓋底骨髄炎合併悪性外耳道炎の 2 例. 日耳鼻 113:851-855, 2010.

2. Naito Y, Fujiwara K, Yamazaki H, Shinohara S, Kikuchi M, Moroto S, Yamamoto R, Manabe T: Brain imaging findings in cochlear implant users. 2010 年ソウル大学医学部附属病院人工内耳シンポジウム 1000 患者記念: 19-21, 2010

3. 内藤 泰、山崎博司： 当科における優性遺伝形式をとる遺伝性難聴症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金軟治性疾患克服研究事業 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 宇佐美真一. 66-68 頁, 2011. (平成 23 年 10 月発行、総ページ数 109 頁)

4. 内藤 泰、山崎博司： 当科におけるアッシャー症候群症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金軟治性疾患克服研究事業 Usher 症候群に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 宇佐美真一 平成 23(2011)年 3 月 : 48-51, 2011. (平成 23 年 10 月発行、総ページ数 94 頁)

5. 諸頭三郎、山崎博司、内藤 泰、眞鍋朋子、山本輪子、藤原敬三、篠原尚吾： 内耳奇形を伴う小児人工内耳症例の術後成績. Audiology Japan, 55(1): 68~76, 2012.

6. Yamazaki H, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Kanazawa Y, Kurihara R, Kishimoto I, Naito Y: Reversible cochlear disorders with normal vestibular functions in three cases with Wegener's granulomatosis. Auris Nasus Larynx 39: 236-240, 2011

7. Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Fujiwara K, Nakai M, Ito J,

Naito Y: Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection accompanied by psycho-neurological disorders. Acta Oto-Laryngologica 132: 420-427, 2012

〔学会発表〕(計 22 件)

1. Naito Y, Fujiwara K, Yamazaki H, Fujiki N, Ito J, Moroto S, Manabe T, Yamamoto R: Cochlear implantation in a child with CHARGE syndrome: diagnostic and surgical implications. COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM AMICITIAE SACRUM. BUDAPEST, HUNGARY 22-25 AUGUST 2010.

2. Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Kurihara R, Kishimoto I : Inner Ear Disorders Observed in ANCA-associated Vasculitis. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, Kyoto, Japan, November 14 to 17, 2010.

3. 山崎博司、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、十名洋介、金沢佑治、栗原理紗：ステロイド依存性の両側混合性難聴を初発症状とした ANCA 関連血管炎の 3 例。第 72 回耳鼻咽喉科臨床学会、2010. 7. 2-3. 倉敷市。

4. 山崎博司、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平：小児内耳・内耳道奇形症例における人工内耳手術の検討。第 20 回日本耳科学会、2010. 10. 7-9、愛媛県。

5. 諸頭三郎、山崎博司、内藤 泰、眞鍋朋子、山本輪子、藤原敬三、篠原尚吾：内耳奇形を伴った小児人工内耳症例の術後成績。第 55 回日本聴覚医学会、2010. 11. 11-12、奈良市。

6. 山崎博司、十名洋介、蛭名智正、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平、有吉孝一：当院救急外来における 3 年間のめまい症例の検討。第 69 回日本めまい平衡医学会、2010. 11. 17-19、京都市。

7. 山崎博司：人工内耳埋め込み術を施行した auditory neuropathy の 1 例。第 17 回京都耳鼻咽喉科研究会、2010. 12. 4、京都市。

8. 山本輪子、諸頭三郎、山崎博司、眞鍋朋子、藤原敬三、篠原尚吾、菊地正弘、栗原理

紗、金沢佑治、岸本逸平、原田博之、内藤泰：先天性サイトメガロウイルス感染小児の人工内耳術後成績。第 167 日耳鼻兵庫県地方部会。2011. 3. 27. 姫路市。

9. Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Fujiwara K, Nakai M, Ito J, Naito Y: Cochlear Implantation in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection Accompanied by Neurodevelopmental Disorders. COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM AMICITIAE SACRUM. Bruges-Belgium, 2011. 9. 5-7.

10. Yamazaki H: Cochlear implantation in three children with common cavity deformity: usefulness of a wide labyrinthotomy procedure and an intraoperative EABR. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences (APSCI 2011) . Daegu, Korea. 2011. 10. 25-28.

11. Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Fujiwara K, Nakai M, Ito J, Naito Y: Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection accompanied by neurodevelopmental disorders. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2011. Kobe, Japan. 2011. 12. 8-9.

12. 山崎博司、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平、原田博之：人工内耳埋め込み術を施行した auditory neuropathy の一例。第 168 回日耳鼻兵庫県地方部会（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会）。2011. 7. 2. 神戸市。

13. 子安翔、山崎博司、内藤泰、上田浩之、伊藤亨：人工内耳手術症例における内耳および内耳道奇形画像の検討。第 47 回日本医学放射線学会秋季大会。2011. 10. 21-23. 下関市。

14. 山本輪子、諸頭三郎、山崎博司、眞鍋朋子、藤原敬三、篠原尚吾、内藤 泰：先天性サイトメガロウイルス感染小児の人工内耳術後成績。第 56 回日本聴覚医学会。2011. 10. 27-28. 福岡市。

15. 山崎博司、内藤 泰、藤原敬三、菊地正弘、栗原理紗、岸本逸平：蝸牛神経描出不良例での人工内耳埋め込み術における術中 EABR の有用性。第 21 回日本耳科学会。2011. 11. 24-26. 沖縄県宜野湾市。

16. 山崎博司、内藤泰： 当科における優性遺伝形式遺伝性難聴の検討。平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業。優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究。Usher 症候群に関する調査研究。東京都。2012. 2. 4.

17. 山崎博司、内藤泰： 当科における Usher 症候群の検討。平成 23 年度 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業。優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究。Usher 症候群に関する調査研究。東京都。2012. 2. 4.

18. Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Naito Y: HRCT-based prediction for CI outcomes of cases with inner ear / Internal auditory canal malformations. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery, Nagasaki, Japan, 2012. 6. 3-7

19. Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara Y, Naito Y: Outcomes of cases with temporal bone malformations. AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO EXPO in Washington, DC, U. S. A, 2012. 9. 9-12

20. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kurihara R: Etiology of 26 cases with progressive bilateral SNHL. AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO EXPO in Washington, DC, U. S. A, 2012. 9. 9-12

21. 岸本逸平, 山崎博司, 内藤 泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 栗原理紗, 原田博之： 両側亜急性進行性感音難聴の 26 例. 第 170 回日耳鼻兵庫県地方部会, 尼崎市, 2012. 4. 1

22. 諸頭三郎, 山崎博司, 山本輪子, 眞鍋朋子, 藤原敬三, 篠原尚吾, 内藤 泰： 小児内耳・内耳道奇形例の人工内耳マッピングにおける EABR の有用性. 第 57 回日本聴覚医学会, 京都市, 2012. 10. 11-12

[図書] (計 件)

1. 山崎博司：めまいの初期診療検査 血圧・脈拍・血算・血液生化学検査でわかること. ENT 臨床フロンティア めまいを見分ける・治療する, 内藤 泰 編, 72-76 頁, 中山書店, 2012

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎博司 (YAMAZAKI HIROSHI)

研究者番号：80536243

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：