Auditory Nerve Disease あるいは Auditory Neuropathy —1996年, DPOAE, 蝸電図, ABR の組み合わせた検査で発見された聴覚障害—

東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター

加 我 君 孝

1. Audiogram

2. Speech Audiogram

3. ABR

4. EchoG

5. DPOAE

図1 16歳の典型的な Auditory Neuropathy 例

1. 純音聴力検査で両耳とも低音から中音域の域値上昇が認められる。
2. 語音聴力検査で最高明瞭度は右20%, 左30%と50%以下。
3. ABRは左右とも無反応。しかし、潜時約1 msecのところに陽性の高まりがある。
4. 蝸電図はN1は認めないが、-SPは出現している。
5. DPOAEは左右とも正常反応を示す。

1. 1996年の2つの初めての報告

1996年, 著者らは Scandinavian Audiology 誌に “Auditory Nerve Disease” というタイトルで新しい聴覚障害の存在することを報告した¹⁾。すなわち, 純音聴力検査では低音部の閾値が中等度上昇し, 中音域～高音域は軽度にも上昇するだけにもかかわらず語音の弁別が著しく悪く最高明瞭度が20～40%程度という解離した結果を示す。他覚的検査では DPOAE は正常, 蝸電図では -SP

は出現するが, N1 は欠除するかあるいは著しく小さい。ABRは無反応である(図1)。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はできない。数名の人の討論はできない。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。同じ1996年, Starrら²⁾は Brain 誌に “Auditory Neuropathy”

図2 基底板 (BM) 上のコルチ器の概略図

内有毛細胞 (IHC), 外有毛細胞 (OHC), 内柱細胞 (IP), 外柱細胞 (OP), ダイテルス細胞 (DC), 求心性神経線維 (AFF), 遠心性神経線維 (EFF), 外ラセン神経束 (OSB), ラセントンネル神経束 (STB), 蓋膜 (TM). A.N.はAFFのシナプスあるいは神経そのものの病態と推測されている。(Engström H, et al. The Ear. WIDEX 社提供)

というタイトルで同様の検査所見を示す聴覚障害を報告した。4歳～49歳までの10例の報告で、3例が Charcot-Maire-Tooth 病。7例は sporadic な症例であった。それ以来15年が過ぎ、先天性症例の存在も報告され、近年、米国の研究者から A.N. Spectrum という概念が提案されている。A.N.症例の遺伝子異常も報告され、新展開を見せている。

2. 最近15年間の新展開

その後、①新生児聴覚スクリーニングで先天性の A.N.が存在することが分かってきた。ABR 無反応で DPOAE が正常なため DPOAE だけで先天性難聴を診断するのは無理があることが分かった。蝸電図を記録すると CM, SP 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 dyssynchrony 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 synchronous neural activity

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言われている。b. Myelin protein zero (MPZ) 遺伝子に変異で遺伝性の 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たが、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。病巣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は不明である。④ A.N. Spectrum: DPOAE (+), ABR (-) を示す症例を A.N. Spectrum と分類する提案がされているが問題が多い。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正常な例も発見されているからである。

表 1 Auditory Nerve Disease の著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

3. 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 に起源をもつ前庭頸筋電位（VEMP）がある。さらに前庭神経を刺激する 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手段は増えた。

著者らは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回転イス検査で左右回転とも反応欠如あるいは反応低下、③VEMPは無反応、④電気性身体動揺検査で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 とも呼ぶべき病態があると推測される。

4. 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。われわれは表 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 を加えて congenital と acquired 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。

表2 A.N.を考えるための基本事項（野村恭也、『耳科学アトラス』Springer, 2008より）

a. 神経細胞の数	b. シナプス神経伝達物質
1. 蝸牛神経 32,000~41,000	1. Glutamate (Afferent)
2. 内有毛細胞 3,500	2. Acetylcholine (Efferent)
3. 外有毛細胞 12,000	
c. 神経速度	d. シナプスの数
1. Unmyelinated fiber 3~5km/h	1. 内有毛細胞 Afferent?
2. Myelinated fiber 50~400km/h	Efferent?
	2. 外有毛細胞 Afferent?
	Efferent?
e. 蝸牛神経病変のタイプ	f. 治療
1. 脱髄	1. 不要（1対1で会話可能）
2. 軸索変性	2. 補聴器
3. Desynchronization	3. 人工内耳

5. 今度の課題

このA.N.を考える基本事項を表2に示した。

①病態生理の解明. シナプス異常, 蝸牛神経の軸索あるいは髄鞘の異常, 蝸牛神経の同期性の異常など.

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%以下と低いのかかわらず, 1対1の会話が可能なのか.

③遺伝子異常なのか否か. 高ビリルビン血症や変性疾患の一部なのか.

④治療として人工内耳手術が唯一なのか.

⑤ Vestibular 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, 初め消失していた DPOAE も ABR も出現する例など, A.N. spectrum という新概念はこれから実態が明らかになるう.

参考文献

- 1) Kaga K, et al: Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. Scand Audiol 1996; 26: 233-238.
- 2) Starr A, et al: Auditory neuropathy. Barin 1996; 119: 741-753.
- 3) Hayes D, Sininger YS, Northern J: Guidelines: Identification and management of infants and young children with auditory neuropathy spectrum disorder. The children's hospital, Colorado, USA, 2008.

連絡先 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター

加我君孝