論 説

Auditory Neuropathy

—疾患概念と臨床的問題点—

東 野 哲 也

Auditory Neuropathy: Clinical Concept,
Audiological Features and Managements

Tetsuya Tono

(University of the Ryukyus)

Auditory neuropathy (AN) is characterized by preservation of cochlear outer hair cell function, as evidenced by the presence of otoacoustic emissions and/or measurable cochlear microphonics, when the ABR is absent. Possible sites of AN are the inner hair cells, the auditory nerve and synaptic juncture between inner hair cells and the dendritic processes of the spiral ganglion cells. Thus hearing loss in AN may not be clearly categorized as cochlear or retrocochlear deafness using the currently available auditory testing methods. AN is found in patients ranging in age from infants to adults and can be clinically classified into two types, postlingual (adult) and the prelingual (infant) types, according to the age of onset. Two typical AN cases from each type are presented to discuss appropriate clinical management including cochlear implants for these patients. Despite increasing evidence from overseas showing the potential benefit of cochlear implants in prelingual-type AN, caution should be exercised when considering cochlear implantation in the postlingual type. Promontory stimulation test is thought to be useful in order for predicting postoperative performance with cochlear implants in adult patients.

Key words : Auditory neuropathy, otoacoustic emissions, auditory brain stem response (ABR), cochlear implant, promontory stimulation test

はじめに

耳音響放射検査 (OAE) による外有毛細胞機能の客観的評価法が確立した今日、聴性脳幹反応 (ABR) の消失が必ずしも蝸牛の感覚細胞障害を意味しないことが広く認識されるようになった。そのなかで ABR が無反応であるにもかかわらず正常な OAE を示す聴覚障害に対し、auditory nerve disease¹⁾ や auditory neuropathy²⁾ 等と名付けられる疾患概念が提唱された。臨床的には、純音聴力レベルに比べて語音の弁別が極端に悪いという特徴があ

る。したがって特に新しい聴覚障害を指すものではなく、本邦では佐藤ら³⁾ が、「本態性後迷路障害」として報告されている難聴とも共通する病態と思われる。ABR 無反応かつ OAE 陽性の難聴病態が、理論上必ずしも auditory nerve (第8脳神経) にのみ由来するわけではないことから「nerve disease」や「neuropathy」という病名が適切か否かの問題はあるが、現時点では国際的に「auditory neuropathy (AN)」が定着しつつある。自験例を呈示するとともに、本症にかかわる諸問題点について論じたい。

ANの疾患概念

ANは1) 難聴(純音聴力レベルに比べて語音弁別能が極端に悪い)、2) ABR 無反応、3) 外有毛細胞機能の検出(OAEまたは蝸電図CM(蝸牛マイクロホン電位)が陽性)、の3条件を満たす難聴病態である。遺伝性疾患、中毒・代謝性(酸素欠乏、高ビリルビン血症)、免疫反応、ウイルス感染などが原因となるが、多くは原因不明(特発性)である。したがって、現時点では上述のクライテリアを満たす「症候群」と考えるべき疾患である。

ニューロパチーとは本来、末梢神経の障害を示す用語であり、その意味でANは蝸牛神経の障害、たとえば脱髄や軸索変性などを想定した病名といえる。聴覚伝導路の第1次ニューロンとしての蝸牛神経は、双極細胞であるらせん神経節細胞の一極より有毛細胞に達する樹状突起と、他極より出て蝸牛神経核にいたる軸索突起からなる。末梢側の樹状突起が蝸牛からの情報を受容し、らせん神経節細胞の中で処理、変換された後、軸索突起を通じて中枢側に興奮伝達される仕組みである。ABRのI波は樹状突起末端における電気活動により生じるとされるので、ANにおける「ABR無反応かつOAE陽性」所見は、この部の障害として矛盾はない。

ただ、らせん神経節細胞の90%以上が大型のI型細胞で、その樹状突起を内有毛細胞に送っていることが知られている。したがって、「OAE陽性」で示唆される外有毛細胞運動機能が機能していても、内有毛細胞や蓋膜に障害があれば「ABR無反応」でありうる。また、一つの内有毛細胞に15~20個のらせん神経節細胞樹状突起がシナプスを作ることが知られている。つまり、それぞれの内有毛細胞の脱分極が、数多くの蝸牛神経を一斉に興奮させることができるよう構築されている。もし、この神経興奮の「同期化」の障害が起これば、ABRとして開発されるべき反応波形は認められなくなってしまう。このような病態を想定したauditory dys-synchronyという病名も提唱されている⁴⁾。

このように、ANの障害部位としては、蝸牛神経のみでなく、内有毛細胞や樹状突起との間のシナプス機能をも包括した範囲で考えておく必要がある。つまりANは純粋な意味での後迷路性難聴に含めるのではなく、内耳性難聴の1部(内有毛細胞性難聴)および両者のジャンクションの障害がかかわった難聴と認識すべきである。障害の部位や拡がりにはANの病因や発症年齢によって異なることが予想されるが、臨床的に障害部位を特定する

検査法がないのが現状である。内有毛細胞や樹状突起の選択的障害モデル、内有毛細胞—らせん神経節細胞間シナプス伝達物質であり、興奮毒性の主役でもあるグルタミン酸の調節機構など、今後の聴覚研究の展開を期待したい。

ANの臨床像と問題点

ANの臨床像については、発症時期により次の2つに分類できる。すなわち、言語習得後に発症して進行する成人型と言語習得前に発症する乳幼児型である。それぞれについて自験例を呈示しながら臨床的問題点を含めて述べる。

1) 成人型(言語習得後発症型)

言語習得後の発症のため言語の障害はないが、青少年期以降、潜行性・進行性に言葉の弁別能悪化が表面化するタイプである。一対一の会話はある程度可能であっても、多人数のなかでの音声や電話の聞き取りが悪いため、学校生活や社会生活が困難となる。純音聴力が比較的保たれているにもかかわらず、補聴器の効果が乏しく装用が続かない。純音聴力検査のみでは身体障害者福祉法による聴覚障害の認定がなされないまま放置される可能性がある。

症例1: 54歳、女性。幼児期に中耳炎の既往がある。難聴の家族歴はない。

13歳の頃より両難聴を自覚し、徐々に増悪した。特に学校内など多人数の場での会話が苦手であった。15歳頃、月に1回ほどふらつきがあり、両耳鳴(ジャージャー)も自覚するようになった。現在も時折、起立時や頭位変換時にふらつくことがある。17歳頃、左耳に補聴器装用を試みたが、音が大きく聞こえるだけで言葉が全く聞き取れなかったため、短期間のうちに使用しなくなった。その後、1対1の会話も徐々に困難となり、この数年はほとんど筆談に頼って生活をしている。

耳介、外耳道、鼓膜に異常所見なし。初診時純音聴力検査では右68.3dB、左56.7dBの波状のオーディオグラムを示す感音難聴を認めた(図1)。語音聴力検査は最高語音明瞭度が右10%、左15%と悪く、補聴器装用効果も単音節正答率が右耳8%、左耳18%と、ほとんど効果が認められなかった。自記オーディオメトリーでは両側ともJerger III型を示した(図2)。ティンパノメトリーは両側A型、アプミ骨筋反射は両側無反応であった。ABRは両

図1 初診時オーディオグラム

側無反応で、蝸电图 AP も認めなかったが、CM は両側とも良好に検出された (図3)。プロモントリーテストでは両側音感覚は得られたが、高度の疲労現象 (同一刺激レベルで電気刺激を続けると音感覚が減衰する) を伴っていた。温度眼振検査は右耳無反応、左耳は高度反応低下を示した。ほかの脳神経機能に病的所見はなく、正中神経、後脛骨神経の神経電導速度も正常範囲であった。

図2 自記オーディオグラム

C : 持続音刺激, P : 断続音刺激. 持続音刺激で閾値上昇を認める.

画像所見は CT で両側乳突蜂巣の含気、発育は良好で内耳、中耳の形態異常を認めず、MRI でも蝸牛、半規管の描出は良好で、内耳道、脳幹部に異常所見はなかった。

臨床的問題点：本例は人工内耳候補者として初診した例であり、AN としては比較的進行例と考えられる。初診時の OAE 検査は施行されていないが、蝸电图 CM が明瞭に記録されており、少なくとも初診時には外有毛細

クリック

1kHz トーンバースト

図3 蝸电图反応波形 (左耳)

左：クリック刺激 (76 dB pe SPL), 右：トーンバースト刺激 (90 dB SPL)

それぞれ上方より condensation 相 (C), rarefaction 相 (R), 加算波形, 減算波形.

胞機能が保たれてた状態であったことは間違いない。補聴器装用による語音聴取能はきわめて不良であるにもかかわらず、純音聴力レベルは 70 dB 以内であり、両者の乖離所見も AN 難聴の特徴である。自記オーディオグラムは典型的な Jerger III 型を示し、教科書的には後迷路障害を支持する所見である。

臨床的問題点：筆者が経験した成人型 AN の 2 症例はいずれも 50 歳代の女性で、共通の神経耳科学的所見を呈していた。auditory nerve disease として Kaga ら¹⁾が報告した 2 症例も 50 ～ 60 歳代の女性であることから、本例は成人型 AN の典型例といってよいと思われる。ただ、加齢による外有毛細胞障害が加わるにつれ OAE や蝸電図 CM が検出困難となり、その段階になって受診しても AN の臨床診断が難しいことが予想される。実際に、症例 1 が 62 歳になった時点での OAE 検査では有意な DPOAE レベルは記録されなかった。外有毛細胞障害を伴った AN 診断法の確立が今後の課題であろう。

その候補の一つに岬角や鼓膜を通電して音感覚の有無をみる蝸牛電気刺激検査⁵⁾（プロモントリーテスト）がある。人工内耳の術前検査として施行される両側高度難聴成人において本検査が異常を示す例は現実にはきわめて少ない。筆者の経験した異常例のうち、ほかの神経症状を伴わない感音難聴は 2 例のみで、いずれも AN の診断基準を満たしていた。そのなかの 1 例は音感覚陰性、ほかの 1 例が呈示例（症例 1）であった。症例 1 において認められた「疲労現象」は、OAE が消失した後も確認されたことから、外有毛細胞の障害程度にかかわらず AN に特徴的な所見と考えられる。音刺激に対する疲労現象が Jerger III 型として検出されたのと同様の機序が、電気刺激によりもたらされる音感覚にも当てはまるものと推測される。

本例初診時（1994 年）の段階では、プロモントリーテストの結果を重視した当時の人工内耳適応基準⁶⁾に則って人工内耳非適応と判断した。しかし、いかなる補聴器適合も受け入れられない状況が続くため、純音聴力レベルの悪化や OAE 消失を確認した 8 年後に人工内耳手術を施行することになった（術後成績については後述）。

2) 乳幼児型（言語習得前発症型）

ABR と OAE が組み合わされることによって乳幼児の AN 診断は容易となったが、産科で行われ始めた新生児聴覚スクリーニングが耳音響放射のみで行われると、本症

を取りこぼす危険性がある。聴覚スクリーニングに自動 ABR の使用が望まれる背景には、乳幼児 AN の発生頻度が意外に高い（ハイリスク児の 0.23%，難聴児の 11%⁷⁾）可能性が認識されるようになったこともある。最近、遺伝性 AN の原因遺伝子も同定され、なかでも劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴家系から見いだされた Otoferlin 遺伝子⁸⁾は、内毛細胞のシナプス機能にかかわる遺伝子として、AN 病態が分子レベルで裏付けられようとしている。

成人型 AN と異なり、言語獲得を目的とした本症乳幼児への補聴器適合や装用指導はさらに多くの困難を伴う。神経の成熟過程で自然軽快する例⁹⁾もあれば、逆に経過中に OAE が消失する例¹⁰⁾もある。AN の特性から通常の難聴児よりも聴力レベルの判定が難しいこと、また、外有毛細胞機能が残っていることがわかっているだけに、医療者の立場からは補聴器装用による音響外傷を避けたいという心理も働く。また、人工内耳効果が期待できるからといって、蝸牛神経に問題があり、かつ外有毛細胞機能が保たれていることが明らかな内耳への電極挿入に対して慎重な配慮を要することはいうまでもない。

症例 2：1 歳 4 ヶ月、男児。妊娠 37 週、正常分娩にて出生（体重 2626 g, Apgar 9/10）。

生後 13 日目に発熱、尿路感染症による敗血症との診断で入院の上、抗生剤治療（CAZ + GM）が開始された。DIC となったため交換輸血が行われたが、T-Bil 33 と重症黄疸を併発したため、光線療法も併用された。生後 33 日には軽快し退院となったが、その際に行われた ABR で両側とも無反応といわれた。

生後 4 ヶ月、当科紹介受診となった際の ABR でも 105 dB で無反応であったが、同日に行われた DPOAE では両側ともに良好な反応が検出された（図 4）。MRI 検査で内耳、内耳道、後迷路の器質的病変は認めないことから、新生児 AN と診断された。COR で閾値の判定が困難な状況が続いたが、月齢 9 ヶ月頃より左耳に補聴器の装用を開始、12 ヶ月頃から条件詮索反応聴力検査（COR）で 90 dB 程度の再現性のある閾値が確認されるようになった。補聴器装用によっても音への反応がほとんど認められなかったが、装用開始後 1 ヶ月で左耳の 4000 Hz における DPOAE レベルが dip 状に低下したため、補聴利得はできるだけ抑えた。その後 6 ヶ月間は DPOAE 上の「4000 Hz-dip」の進行が認められたが（図 5）、その後中

図 4 初診時 DPOAE (ILO292)

補聴器装用開始

図 5 DPOAE の変化

補聴器装用開始後から 4 kHz DPAOE レベルの低下を認める。

耳炎の反復により両耳ともに OAE が検出不能な状態のまま経過している。

臨床的問題点：新生児～乳幼児 AN は、ABR と OAE を組み合わせることで診断は容易であるが、その後の精密検査機関では、成長に応じた乳幼児聴力検査を順次行うことになる。AN は成人例でも純音に対する反応が不明瞭であったり閾値が変動することが多い難聴病態である。先天性あるいは新生児期に発症した AN による聴覚障害児の聴力測定は、経験を積んだ言語聴覚士において

も厳しい判断が要求される。聴力の変動や自然軽快を示す例があることを認識して、ABR や OAE とともに検査を密に繰り返すことが必要である。

このような状況のなかでの聴覚管理はさらに困難を極めるが、一方では言語獲得のための迅速な対応も迫られる。補聴器装用に関しては、補聴効果が乏しいこと、正常外有毛細胞に対する音響障害が懸念されることなど、明確な方針を立てづらい状況がある。本症例においても、一側装用、しかも利得を低めに設定、月に一度の OAE 検査による外有毛細胞機能のモニターを心がけた。装用側

の DPOAE のみに記録された進行性の「4000 Hz-dip」は、AN が音響に対する受傷性が高いことを示す所見と思われる。AN における遠心性神経を介した抑制系の機能低下が関与しているのかもしれない。

乳幼児 AN の診断に不可欠である OAE が、2 次的に生じる外有毛細胞の変化や中耳炎に伴う伝音系の変化に伴って短期間のうちに陰性化しうることは本例の経過からも明らかである。したがって OAE を用いて乳幼児 AN を診断できるのは限られた期間である可能性がある。その意味で ABR 異常を示す新生児には OAE 検査を徹底して、AN の早期検出につとめる必要があろう。

乳幼児型 AN の原因として、低酸素血症、高ビリルビン血症、感染、薬物・免疫反応などが想定されているが¹¹⁾、本例でも重症黄疸が発症にかかわった可能性が高い。ビリルビンによる神経障害の機序として細胞内カルシウムの調節障害の関与が実験的にも証明されている¹²⁾。

AN に対する人工内耳

AN の病態を蝸牛神経障害による後迷路性難聴と考えると、人工内耳の効果は厳しいことが予想されるが、小児の AN に対する人工内耳の良好な成績（非 AN 先天性高度難聴児と同等）が、海外から相次いで報告されている^{13)~17)}。このことは、少なくともこれらの AN においては、人工内耳電極を介した電気刺激により、らせん神経節細胞が機能しうる病態であることを意味する。小児 AN の病態を、音刺激に対する蝸牛神経の同期性反応の欠如（auditory dys-synchrony）に求める仮説が出た背景もここにある¹⁶⁾。人工内耳による電気刺激が蝸牛神経興奮の同期化を促すことにより音知覚の効率を高めることが想像されるが、まだその根拠を示す証拠はない。乳幼児型 AN 例にも人工内耳による言語習得の可能性が示されたことは福音となったが、効果予測のための術前検査法の開発が今後の課題であろう。

呈示した乳幼児型 AN 例（症例 2）においても当然、人工内耳手術を念頭に置いた聴覚管理を行っている。補聴器装用効果の評価がきわめて難しいこと、神経系の成熟過程による症状改善の可能性が残されていること、電極挿入による外有毛細胞機能の破壊が避けられないこと、現時点では人工内耳効果の予測が困難であることなどを両親に説明したうえで、遅くとも満 3 歳前後には方向性を決めたいと考えている。

成人例の場合には、AN のような後迷路に問題を有す

表 1 語音聴取成績（短音節正当率）

	術前 (右補聴器装用)	術後 8 ヶ月 (右人工内耳)	1 年 9 ヶ月 (右人工内耳)
聴覚のみ	6%	14%	30%
読唇併用	16%	20%	40%

る例の人工内耳効果の予測に蝸牛電気刺激検査が有用である¹⁷⁾¹⁸⁾。筆者の経験した成人型 AN 2 例のうち 1 例は音感覚陰性、ほかの 1 例（症例 1）が上述のとおり、音感覚はあるが高度の疲労現象を伴っていた。初診の段階では人工内耳の適応はないと判断したが、小児型 AN に対する人工内耳有用性の報告が相次ぐことを患者に説明し、2002 年 9 月に人工内耳手術を行った。その結果を表 1 に示すが、筆者らの施設における人工内耳成人例の術後成績¹⁹⁾としては決してよくはない結果であった。ただ、ほかに聴覚補償の方法がない病態だけに、人工内耳という新しい手段を用いて聴覚リハビリテーションが可能な状況となり、少しずつではあるが語音聴取能が改善していることに、患者の満足が得られている。術後 3 年経過した現在なお常時人工内耳を使用していることから、成人型 AN に対する聴覚管理においても人工内耳の果たすべき役割は大きいと思われる。ただ、蝸牛電気刺激検査で音感覚陰性の場合には高度の神経障害を伴っている事が予想され、現時点では安易な人工内耳手術は控えるべきと考えている。

おわりに

AN はきわめてまれな病態とされてきたが、一方で香港の聾学校の生徒を対象に OAE でスクリーニングすると、2.44% という頻度で AN が発見されたとする報告もある²⁰⁾。偽陰性例や中耳疾患を伴う例などを考慮すれば、高度難聴の中には決して無視できない頻度で AN 病態が隠れている可能性がある。AN 患者の一生のなかで OAE や蝸牛図で外有毛細胞機能を臨床的に検出できるのはむしろ限られた期間だけかもしれない。スクリーニング装置の一つとして OAE が多用されたことが、新生児 AN の発見につながった経緯からもわかるように、よりまれと思われる成人型 AN の発見のためには、日常臨床のなかに OAE 検査を積極的に取り入れて、感音難聴の診断に当たることが鍵となる。感音難聴における AN の位置付けや発生頻度、小児型と成人型の関係を明らかにするためにも、今後の症例の蓄積が必要である。

参考文献

- 1) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. : Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem response, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 25 : 233 ~ 238, 1996.
- 2) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. : Auditory neuropathy. *Brain* 119 : 741 ~ 753, 1996.
- 3) 佐藤恒正, 鈴木秀明, 八幡則子, 他 : 本態性後迷路障害の聴力像. *Audiology Jap* 28 : 758 ~ 771, 1985.
- 4) Berlin CI, Hood L, Morlet T, et al. : Auditory neuropathy/dys-synchrony: diagnosis and management. *Ment Retard Der Disabil Res Rev* 9 : 225 ~ 231, 2003.
- 5) 東野哲也, 田中克典 : 蝸電図検査, 蝸牛電気刺激検査. *JOHNS* 21 : 1085 ~ 1087, 2005.
- 6) 本庄 巖 : 人工内耳の適応, 人工内耳. 36 ~ 39 頁, 中山書店, 東京, 1994.
- 7) Rance G, Bee DE, Cone-Wesson B, et al. : Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 20 : 238 ~ 252, 1999.
- 8) Varga R, Kelly PM, Keats BJ, et al. : Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutation in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 40 : 45 ~ 50, 2003.
- 9) Madden C, Rutter M, Hilbert L, et al. : Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 : 1026 ~ 1030, 2002.
- 10) Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, et al. : Auditory neuropathy with preserved cochlear microphonics and secondary loss of otoacoustic emissions. *Audiology* 38 : 187 ~ 195, 1999.
- 11) Kraus N : An historical and current perspective. Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders (ed by Sininger Y and Starr A). pp 1 ~ 14, Singular, San Diego, CA, 2001.
- 12) Shapio SM : Bilirubin toxicity In the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 29 : 410 ~ 421, 2003.
- 13) Shalloo JK, Peterson A, Facer GW, et al. : Cochlear Implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 111 : 555 ~ 562, 2001.
- 14) Madden C, Hilbert L and Rutter M : Pediatric cochlear implantation in auditory neuropathy. *Otol Neurotol* 23 : 163 ~ 168, 2002.
- 15) Sininger YS and Trautwein P : Electrical stimulation of the auditory nerve via cochlear implants in patients with auditory neuropathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111 : 29 ~ 31, 2002.
- 16) Buss E, Labadie RF, Brown CJ, et al. : Outcome of cochlear implantation in pediatric auditory neuropathy. *Otol Neurotol* 22 : 328 ~ 332, 2002.
- 17) Mason JC, De Michele A, Stevens C, et al. : Cochlear implantation in patients with auditory neuropathy of varied etiologies. *Laryngoscope* 113 : 45 ~ 49, 2003.
- 18) 東野哲也, 竹中美香, 西田 真, 他 : 中枢病変を伴った例に対する人工内耳. *耳鼻* 48 補 2 : S120 ~ S125, 2002.
- 19) Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, et al. : Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 19 : 754 ~ 757, 1998.
- 20) Tang TP, McPherson B, Yuen KC, et al. : Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony in school children with hearing loss: frequency of occurrence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68 : 175 ~ 183, 2004.

別刷請求先 : 東野哲也

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207

琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室