

Vestibular function and gross motor development  
in children with congenital hearing loss

- Assessment of inner ear malformations -

先天性難聴に伴う前庭動眼反射と運動発達  
に関する研究

- 内耳奇形の非合併例と合併例の比較 -

(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程  
外科系耳鼻咽喉科学専攻

木村 優介

2018 年

指導教員 大島 猛史

Vestibular function and gross motor development  
in children with congenital hearing loss

- Assessment of inner ear malformations -

先天性難聴に伴う前庭動眼反射と運動発達  
に関する研究

- 内耳奇形の非合併例と合併例の比較 -

日本大学大学院医学研究科博士課程  
外科系耳鼻咽喉科学専攻

木村 優介

2018 年

指導教員 大島 猛史

## 目次

第Ⅰ章 研究の概要・・・・・・・・・・・・・・・・ (1)

第Ⅱ章 序論

1. 研究の目的・・・・・・・・・・・・・・・・ (5)

第Ⅲ章 対象と方法

1. 対象・・・・・・・・・・・・・・・・ (7)

2. 方法

1) 研究の種類・デザイン・・・・・・・・ (8)

2) 主要評価項目・・・・・・・・ (8)

3) 統計解析方法・・・・・・・・ (12)

## 第IV章 結果

### 1. 主要評価項目

1) 内耳奇形の有無とタイプ別分類 . . . . . (14)

2) 前庭動眼反射の評価 . . . . . (15)

3) 粗大運動発達の評価 . . . . . (17)

2. 統計解析結果 . . . . . (18)

第V章 考察 . . . . . (22)

第VI章 結論 . . . . . (29)

謝辞 . . . . . (30)

表 . . . . . (31)

図 . . . . . (34)

図説 . . . . . (43)

引用文献 . . . . . (48)

## 第 I 章 研究の概要

目的：内耳奇形をもつ先天性難聴幼児の回転椅子検査を用いた前庭動眼反射の評価と頸定・独歩を指標とした粗大運動発達の関係性を明らかにする。

対象：2008年6月から2017年5月までに独立行政法人国立病院機構東京医療センター 幼小児難聴・言語障害センターを受診し、聴力検査にて80dB以上の両側難聴と診断された186名の難聴児を対象とした。年齢は $2.5\pm 1.6$ 歳であった。片側性難聴、80dB未満の軽中等度難聴、片側性の内耳奇形の小児と運動発達の遅れが予想される神経筋疾患の合併、高度の視力障害をもつ小児は対象より除外した。

方法：観察研究 / 後方視的症例集積研究

主要評価項目：

- ①側頭骨 CTによる内耳奇形の有無と内耳奇形の形態的分類。
- ②回転椅子検査の結果による前庭動眼反射の評価。

③頸定、独歩の開始時期による粗大運動発達の評価をそれぞれ評価項目とした。

統計解析方法：

- ・内耳奇形の有無における頸定・独歩の獲得年齢について検定した。

- ・回転椅子検査の反応(normal, poor, no response)の3群における頸定と独歩の獲得年齢について多重比較検定した。

- ・内耳奇形の有無と回転椅子検査の反応に基づいて4つのグループに分類し、頸定と独歩の獲得年齢について多重比較検定した。

- ・回転椅子検査の反応(normal, reduced response)における内耳奇形の形態について検定した。

2群の差の検定には Mann-Whitney U 検定を用いた。

多群の差の検定には Kruskal-Wallis 検定を行い、有意差を認めた場合に、多重比較検定として Steel-Dwass 法を用いて、群間比較を行った。

いずれの検定においても有意水準は 5%とした。

結果：側頭骨 CT では 186 名中 41 名(22%)に両側の内耳奇形を認めた。回転椅子検査では 186 名中 31 名(16.6%)で回転中眼振の反応低下が認められた。回転椅子検査で反応低下を示した先天性難聴児の 31 名中 21 名(67.7%)は両側内耳奇形を認めた。回転椅子検査を用いた追跡検査を行った両側内耳奇形をもつ 17 名のうち 16 名で初回の検査と比較し、眼振数の増加を認めた。回転椅子検査の結果による頸定・独歩の開始時期は、反応低下群では反応正常群と比較し、有意に頸定と独歩の開始の遅れを認めた( $p < 0.01$ )。また、両側内耳奇形をもつ小児では有意に頸定と独歩の開始の遅れを認めた( $p < 0.01$ )。回転椅子検査で反応低下を認める内耳奇形例では、前庭( $p < 0.05$ )と外側半規管( $p < 0.01$ )の形成異常が有意に高率に認められた。

結論：内耳奇形は前庭半規管機能低下の主要な要因と考えられ、粗大運動発達にも影響を及ぼす。内耳奇形をもつ小児の前庭半規管機能と粗大運動発達は、内耳形態のなかで

も前庭と外側半規管の形成異常の有無に関係していると考えられる。組織病理学上、内耳奇形では病態により残存している前庭感覚細胞や前庭神経単位の数に差があるが、回転椅子検査を用いた前庭動眼反射の評価では、残存した前庭感覚細胞と前庭神経単位の機能は成長により成熟し、前庭動眼反射を獲得すると推測される。

## 第Ⅱ章 序論

### 1. 研究の目的

本研究の目的は、内耳奇形をもつ先天性難聴幼児の回転椅子検査を用いた前庭動眼反射と頸定・独歩を指標とした粗大運動発達の関係性を明らかにすることである。

先天性難聴の原因疾患は多岐にわたる。その中でも内耳奇形は約 20%と主要な原因疾患の一つである(1)。近年、人工内耳手術の適応拡大に合わせて、内耳奇形を原因とする先天性難聴児の聴覚評価は多く行われるようになった。先天性難聴児において、内耳奇形はタイプにより難聴の程度が異なり、治療も補聴器の装用で効果のある児や人工内耳手術が必要になる児とさまざまである。難聴の程度と同様に前庭系における前庭動眼反射の反応や粗大運動の発達も内耳奇形のタイプにより異なることが推測される。内耳奇形のタイプ別に着目した前庭動眼反射の評価を行った研究は報告がなく、先天性難聴の原因疾患の中でも内耳奇形にフォーカスを当てた研究を行うに至った。

われわれは、以前の先天性難聴の前庭機能研究から内耳奇形に関する以下の仮説を立て、検証することとした。仮説 1: 内耳奇形は前庭動眼反射や粗大運動発達に影響を及ぼす可能性がある。仮説 2: 内耳奇形をもつ小児では残存している前庭器の成熟が生じ、前庭動眼反射が出現する可能性がある。

現在まで先天性難聴児に対して行われてきた前庭動眼反射の評価としての回転椅子検査と側頭骨 CT による形態学的評価を組み合わせ、仮説を検討し内耳奇形の病態が難聴児の前庭動眼反射機構、粗大運動発達にどのような影響を及ぼすか考察する。

### 第Ⅲ章 対象と方法

#### 1. 対象

2008年6月から2017年5月までに独立行政法人国立病院機構東京医療センター 幼小児難聴・言語障害センターを受診し、聴力検査にて80dB以上の両側難聴と診断された186名の難聴児を対象とした。年齢は生後3カ月から6歳(mean±standard deviation (SD), 2.5±1.6歳)であった。除外基準として片側性難聴、80dB未満の軽中等度難聴、片側性の内耳奇形の小児と粗大運動発達の遅れが予想される神経筋疾患の合併、高度の視力障害をもつ小児は対象より除外した。

聴覚障害の程度分類については、純音聴力検査で平均聴力レベルが70dB以上-90dB未満(4分法)を高度難聴と定義するが、乳幼児では純音聴力検査での分類を用いることは困難であり、他覚的検査であるABR、ASSRを用いた聴覚評価を行い、ABR、ASSRの閾値が80dB以上の難聴児を対象とした。

## 2. 方法

### 1) 研究の種類/デザイン

観察研究 / 後方視的症例集積研究

### 2) 主要評価項目

主要評価項目として、カルテ情報から

- ①側頭骨 CT による内耳奇形の有無と奇形のタイプ別に分類した。
- ②回転椅子検査における回転中眼振の反応により前庭動眼反射を評価した。
- ③粗大運動発達の評価としての首のすわり、歩き始めの開始時期を指標とした。

なお、本研究は診療録に基づいた後方視的観察研究であり、国立病院機構東京医療センター倫理審査委員会の承認を得た。

- ・ 主要評価項目の詳細

- ① 内耳奇形の有無とタイプ別分類

側頭骨 CT は 120kV, 150mA に設定され 0.5 - 1mm の厚さで軸位断、冠状断で撮影された。内耳奇形のある症例では内耳の形態評価として、蝸牛、前庭、半規管、内耳道、前庭水管を評価した。多くの小児は人工内耳手術を予定しており、内耳奇形の分類には Sennaroglu and Saatci の分類を用いた(2,3)。半規管の奇形分類は、半規管の発生過程で胎生第 6 週には分化が終了している上半規管とそれ以降に分化する外側半規管にわけ、それぞれ normal、absent、cystic、hypoplasia に分類した。内耳道は側頭骨 CT の軸位断で 3mm 以下を狭小化と判断した(4,5)。前庭水管は中間径が 1.5mm 以上で拡大と判断した(6)。

- ② 前庭動眼反射の評価

- a. 回転椅子検査

我々は幼小児でも正確に前庭動眼反射を評価することが

できる一方向減衰回転椅子検査を用いた。一方向減衰回転椅子検査は Kaga らの報告と同じプロトコールを使用した(7)。記録電極を外眼角に置き、水平方向の回転眼振を電気眼振図(Type S-II; Nagashima Co. Ltd, Tokyo, Japan)で記録した。較正は 100 $\mu$ V の電氣的較正を使用した。単独での座位が不可能な乳幼児の場合、両親の承諾の上、親の膝の上で座位を保持してもらい検査を行った。検査は暗所にて固視抑制の影響を除いた状態で、回転速度は初速 160 度から毎秒 4 度ずつ減衰させていき、左右両方向行った。回転中眼振の解発頻度及び眼振持続時間の左右両回転の平均値を求め、Kaga らのコントロールデータと比較し評価を行った(7)。初回の検査で、回転中眼振の解発がないものを“no response”、コントロールデータと比較し年齢相応の 50%以下であれば“poor response”とした。no response と poor response を合わせた群を“reduced response”として分類し、前庭半規管機能の低下ありと判断した。

## b. 回転椅子検査の追跡検査

前庭半規管機能が正常な小児では、成長に伴い回転椅子検査で回転中眼振の解発が増加する。回転椅子検査で **no response**、**poor response** である前庭半規管機能低下を疑う小児でも同様の眼振解発の変化が予想される。そこで、前庭動眼反射の変化を評価するために、初回の回転椅子検査で **reduced response** であり、複数回の回転椅子検査を行っている内耳奇形をもつ 17 例を対象に、成長による回転眼振数の変化を評価した。

## ③ 粗大運動発達の評価指標

運動発達は粗大運動発達と微細運動発達に分けられるが、先天性難聴児では移動動作である粗大運動発達は遅れるが、微細運動機能の遅れは少ないと報告されている(8)。粗大運動発達には首のすわり、はいはい、座位、立つ・歩くなどがあるが、開始時期については両親からの報告により情報を聴取しているため、誤差を少なくするため、今回

の検討では運動発達の指標として頸定と独立歩行の開始時期を用いた。2010年厚生労働省乳幼児身体発育調査報告書を元に、到達率が80%に達する月齢すなわち、首の座りは4カ月、独歩は1歳3カ月を超える場合には運動の遅れがあるものと判断した(9)。頸定と独歩の開始時期は両親からの申告により記録しており、聴取時の年齢により頸定と独歩が不可能な児も含まれており、頸定に関しては186名中161名、独歩に関しては156名の聴取が可能であった。

### 3) 統計解析方法

①内耳奇形の有無における頸定・独歩の獲得年齢についてMann-Whitney U 検定を用いて比較した。

②回転椅子検査の反応(normal, poor, no response)の3群における頸定と独歩の獲得年齢について多重比較検定した。

③内耳奇形の有無と回転椅子検査の反応に基づいて4つのグループに分類し、頸定と独歩の獲得年齢について多重比較検定した。

④回転椅子検査の反応(normal, reduced response)における内耳奇形の形態について Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。

多群の差の検定には Kruskal-Wallis 検定を行い、有意差を認めた場合に、多重比較検定として Steel-Dwass 法を用いて、群間比較を行った。

いずれの検定においても有意水準は 5%とした。

## 第IV章 結果

### 1. 主要評価項目

#### 1) 内耳奇形の有無とタイプ別分類

186名中41名(22.0%)で両側の内耳奇形を認めた。内耳形態の詳細を表Iに示した。41名中27名で左右同様の奇形形態であった。残りの14名は左右で異なる奇形を有していた。41名82耳の内耳奇形の形態別のまとめを、表IIに示した。蝸牛奇形ではIP-IIが82耳中26耳(31.7%)と多く、19耳(23.2%)が正常構造を呈した。前庭はdilated拡大が33耳(40.2%)と最多であり、次いで24耳(29.3%)が正常構造であった。半規管では、上半規管は53耳(64.6%)が正常であったのに対し、外側半規管は23耳(28%)のみが正常構造であり、59耳(72%)に奇形を認めた。

内耳奇形の側頭骨CTを提示する。図1は症例21のCT画像で、両側Common cavityの内耳奇形である。初回の回転椅子検査でno responseであり、前庭半規管機能低下が疑われる。蝸牛と前庭は一つの嚢胞状構造で上半規管は

正常であるが、後・外側半規管は低形成である。両側の内耳道は拡大している。図 2 は症例 34 の CT 画像で、両側 cochlear hypoplasia である。この小児も初回の回転椅子検査で no response であった。病理学的特徴は蝸牛が通常よりも小さいが、蝸牛と前庭の境界は明瞭であり、後・外側半規管は無形成である。

## 2) 前庭動眼反射の評価

### a. 回転椅子検査

回転椅子検査では 155 名(83.3%)の小児(検査時年齢 mean±SD  $2.5 \pm 1.5$  歳)が normal response であった。11 名(5.6%)の小児( $2.3 \pm 2.0$  歳)が poor response、20 名(10.3%)の小児( $2.1 \pm 1.8$  歳)が no response であった。これらの結果は 186 名中 31 名(16.7%)で前庭半規管機能の低下を有することを示した。前庭半規管機能低下を示した 31 名の小児の難聴の原因疾患を表 III に示した。回転椅子検査で反応低下を示した 31 名の先天性難聴児のうち 21 名(67.7%)で両側内耳奇形を認めた。

## b. 回転椅子検査の追跡検査

内耳奇形をもつ 17 名の小児で複数回の回転椅子検査を行った。2 回目以降の検査では、17 名中 16 名で初回検査とは異なる眼振が解発された(図 3, 4)。その中で 12 名は初回検査で no response であったが、追跡検査で新たな眼振の出現を認めた。初回検査で poor response であった 5 名では 4 名で眼振数の増加が認められた。眼振解発数の増加は No.11 を除く 16 例で認めた(図 3)。7 名(No.3, 4, 7, 9, 10, 12, 14)では Kaga らのコントロールデータと比較しても良好な反応が認められた(7)。眼振持続時間は No.11 を除く 16 例で延長が認められ、13 例(No.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15)ではコントロールデータより長い持続時間を示した(図 4)。

図 5a は内耳奇形のない小児の正常な回転中眼振を示した。GJB2 遺伝子変異による両側高度難聴であり、内耳奇形は認めなかった。頸定は 3 カ月、独歩は 12 カ月で獲得し、運動発達も正常であった。検査時月齢は生後 8 カ月

で、回転椅子検査では右回転時に年齢相応の右方向の回転中眼振を認め、回転後半では左方向の回転後眼振も認めた。図 5b は No.9 追跡検査での 3 歳時点の眼振図である。この小児は両側 Common cavity の内耳奇形をもち、頸定は 7 カ月、独歩は 18 カ月と運動発達に遅れを認めた。生後 12 カ月の最初の回転椅子検査では no response であったが、3 歳時点では年齢相応の眼振解発が認められる。しかし、図 5a の電気眼振図と比較すると、最大緩徐相速度が低下し、眼振持続時間が延長する傾向にあった。

### 3) 粗大運動発達の評価

頸定の獲得時期の聴取が可能であった 161 名中 64 名 (39.8%) に頸定の遅れを認めた。同様に独歩の獲得時期は 156 名中 79 名 (50.6%) に独歩の遅れを認めた。頸定と独歩の獲得時期は頸定:  $4.7 \pm 2.1$  カ月、独歩:  $17.0 \pm 6.0$  カ月であった。

## 2. 統計解析結果

### 1) 内耳奇形の有無による頸定と独歩の獲得年齢について

内耳奇形非合併群では頸定:  $4.4 \pm 1.8$  カ月、独歩:  $16.5 \pm 5.1$  カ月であった。内耳奇形合併群は頸定:  $5.9 \pm 2.7$  カ月、独歩:  $21.1 \pm 7.1$  カ月であった。Mann-Whitney U 検定を用いて検定した結果、内耳奇形合併群で有意に頸定と独歩の遅れを認めた( $p < 0.01$ )。

### 2) 回転椅子検査の反応による頸定と独歩の獲得年齢の比較

回転椅子検査で normal response であった 155 名中で頸定の獲得年齢の聴取が可能であった 133 名中 42 名(31.6%)で頸定に遅れを認め、独歩の獲得年齢が聴取可能であった 130 名中 55 名(42.3%)に独歩の遅れを認めた。Poor response であった群の頸定と独歩はそれぞれ 10 名中 8 名(80%)、9 名中 8 名(88.9%)に遅れを認めた。No response であった群の頸定と独歩はそれぞれ 18 名中 14 名(77.8%)、17 名中 16 名(94.1%)に遅れを認めた。頸定と独

歩の獲得年齢はそれぞれ normal response 群は頸定:  $4.4 \pm 1.9$  カ月、独歩:  $15.8 \pm 5.2$  カ月、poor response 群は頸定:  $5.7 \pm 1.3$  カ月、独歩:  $23.9 \pm 7.8$  カ月、no response 群は頸定:  $6.8 \pm 2.5$  カ月、独歩:  $22.1 \pm 5.8$  カ月であった。回転椅子検査の結果による normal response 群と poor、no response 群の 3 群で頸定と独歩の獲得年齢をそれぞれ Kruskal-Wallis 検定を行い、3 群を通じて有意な遅れを認め( $p < 0.01$ )、多重比較検定として Steel-Dwass 法を用いて、群間比較を行った。その結果、各群で検討すると、normal response 群と比較し poor response 群は有意差をもって頸定(Steel-Dwass 法,  $p < 0.01$ )と独歩(Steel-Dwass 法,  $p < 0.05$ )の遅れが認められた。同様に normal response 群と比較し no response 群は有意差をもって頸定(Steel-Dwass 法,  $p < 0.01$ )と独歩(Steel-Dwass 法,  $p < 0.01$ )の遅れが認められた。poor response 群と no response 群での検定では頸定、独歩の獲得年齢に有意差は認めなかった(Steel-Dwass 法,  $p > 0.05$ )。(図 6)

3) 図 7 に 186 名の小児を回転椅子検査の結果と内耳奇形の有無に基づいて分類した。

第 I 群 (内耳奇形なし) : 145 名。

Group A(n= 135) : 回転椅子検査で normal response。

Group B(n= 10) : 回転椅子検査で reduced response。

第 II 群 (内耳奇形あり) : 41 名。

Group A(n= 20) : 回転椅子検査で normal response。

Group B(n= 21) : 回転椅子検査で reduced response。

4 つのグループ間で顎定と独歩の獲得年齢をそれぞれ

Kruskal-Wallis 検定を行い、4 群を通じて有意な遅れを認

め( $p < 0.01$ )、多重比較検定として Steel-Dwass 法を用い

て、群間比較を行った。その結果、第 I 群 Group A と比較

し、第 I 群 Group B(Steel-Dwass 法,  $p < 0.01$ )と第 II 群

Group B( $p < 0.01$ )で有意差をもって顎定と独歩の遅れが認

められた。しかし、第 I 群 Group A と第 II 群 Group A で

は顎定、独歩ともに有意差は認められなかった。第 I 群

Group B と第Ⅱ群 Group A と Group B では有意差は認められなかった。(図 8)

4) 回転椅子検査の反応が内耳の形態により影響を受けるかを検討するために、内耳奇形をもつ第Ⅱ群の Group A(回転椅子検査正常)と第Ⅱ群 Group B(回転椅子検査反応低下)間で蝸牛・前庭・半規管のそれぞれで奇形の有無を Mann-Whitney U 検定を用いて比較検討を行った。Group A と Group B 間で蝸牛( $p = 0.07$ )と上半規管( $p = 0.23$ )の形成異常の割合に有意な差は認められなかった。しかし、前庭( $p < 0.05$ )と外側半規管( $p < 0.01$ )は、有意に Group B で形成異常の割合が高率であった。したがって、回転椅子検査で反応低下を認める内耳奇形では、前庭と外側半規管の形成異常の合併率が高い結果となった。(図 9)

## 第V章 考察

先天性難聴児はしばしば前庭半規管機能の低下を伴う。**Rapin** は聾学校の生徒の観察により頸定と独歩などの粗大運動が遅れることを推測した(10)。**Kaga** らは一方向減衰回転椅子検査で無反応であった小児の粗大運動発達を評価し、先天性難聴児は頸定と独歩が遅れることを示した(7)。

前庭動眼反射と前庭脊髄反射は小児期の運動発達に重要な役割を担っていると考えられる。本研究で我々は内耳奇形をもつ先天性難聴児の前庭動眼反射と運動発達に関して、仮説をたて考察を行った。

仮説 1: 内耳奇形は前庭動眼反射や粗大運動発達に影響を及ぼす可能性がある。

我々は、結果 1-1)の通り先天性難聴児の 22%に両側内耳奇形を合併することを示した。これは以前の報告と同様であった。**Jackler** らは先天性難聴患者の約 20%が内耳奇形を呈することを示した(1)。本研究で、内耳奇形の細分類は表Ⅱに示した通り、蝸牛奇形は IP-II が 26 耳(31.7%)、前

庭奇形は dilated(拡張)が 33 耳(40.2%)に認められた。蝸牛・前庭奇形の分類に関しては、Sennaroglu and Saatci の報告と同様の結果であった(2)。しかし、本研究では、外側半規管は正常構造が 23 耳(28%)、cystic 14 耳(17.1%)、hypoplastic 16 耳(19.5%)、absent 29 耳(35.4%)であり、半規管奇形が合計で 72%に認められた。Sennaroglu and Saatci の報告では 67%が正常な半規管構造であり、今回の結果とは異なるものであった。彼らは Michel 奇形、cochlea hypoplasia、common cavity などの重度の内耳奇形に半規管奇形が関連したと報告している。本研究においては、IP-II の内耳奇形でも半規管形成異常を伴うものを認めた。大部分の IP-II の半規管形成異常は正常な上半規管が認められ、外側半規管は嚢胞状構造をもつことが多かった。IP-II は胎生第 7 週頃の発育停止から生じるとされている(3)。その時点では胚発生の過程で、半規管はまだ分化の途中であり、IP-II などのより後期の発育停止からも半規管奇形が生じると考えられる。

本研究において、結果 1-2)a の通り、回転椅子検査の結果は 186 名中 31 名(16.7%)で前庭半規管機能の低下を認め、回転椅子検査で反応低下を示した先天性難聴児の 31 名中 21 名(67.7%)に両側内耳奇形を認めた。内耳奇形は前庭半規管機能低下の主要な要因と考えられる。結果 2-1) で、内耳奇形の有無による頸定と独歩の獲得年齢の比較では、内耳奇形をもつ小児で有意に頸定・独歩の遅れを認めた。内耳奇形は頸定・独歩などの粗大運動発達にも関与していると考えられる。しかし、内耳奇形合併例でも回転椅子検査で正常反応を示し、前庭動眼反射機能が保たれている症例も存在した(第Ⅱ群 Group A)。さらに、この群では、内耳奇形のない群(第Ⅰ群)と比較しても、頸定と独歩の獲得年齢に有意差は認められなかった。内耳奇形の細分類の結果 2-4)で蝸牛、前庭、半規管の奇形率を比較すると、第Ⅱ群 Group B で、有意に前庭と外側半規管の奇形率が高い。これは、第Ⅱ群 Group A では内耳奇形がある場合でも、系統発生的に早期に分化が完了する *pars superior* (卵形囊・半規管系) の奇形の程度は軽度であると推測で

きる。その結果、前庭動眼反射が保たれ、頸定と独歩の獲得年齢にも有意差が出なかったと推測される。したがって、内耳奇形をもつ小児の前庭半規管機能と粗大運動発達は、内耳形態のなかでも前庭と外側半規管の奇形の有無に影響を受けると考えられる。

仮説 2: 内耳奇形をもつ小児では残存している前庭器の成熟が生じ、前庭動眼反射が出現する可能性がある。

Schucknecht の側頭骨組織病理学の教科書は、Mondini deformity (Sennaroglu らの分類(2,3)では IP-II に該当する) では、蝸牛は 2 回転から 3 回転間の蝸牛軸の欠損と骨ラセン板の狭小化、回転間の隔壁の消失を認めた。蝸牛神経単位は 9981(年齢による正常数は 20,800)であり、有毛細胞と神経単位の減少が認められたが、前庭感覚器と前庭神経は正常であったと報告した(図 10)。これとは対照的に、severe Mondini deformity (Sennaroglu らの分類(2,3)では IP-I に該当する) は、蝸牛軸の一部と低形成なコルチ器を

もつ円形の蝸牛を認め、コルチ器には有毛細胞は認められず、上皮細胞の隆起のみで、卵形嚢は拡張し、卵形嚢斑と膨大部稜は低形成であった。前庭感覚細胞である有毛細胞も著しく低形成であり、前庭神経単位も高度に減少していたと報告した(図 11)(11)。病理学的にも、内耳奇形の形態は前庭感覚器への損傷の程度と前庭神経単位の数と相関していると考えられる。

結果 1-2)b. の 17 名の小児を対象とした追跡検査では、新たに回転眼振が出現したものが 12 名、回転眼振数が増加したものが 4 名認められた。さらに、13 例ではコントロールデータよりも長い眼振持続時間を示した。図 5b に示したように眼振の最大緩徐相速度が低下する一方、眼振の持続時間は延長した。これは正常な眼振出現とは明らかに異なるものであった。common cavity や IP- I などの嚢胞状構造を特徴とする内耳奇形は、病態により残存している前庭感覚器や前庭神経単位の数に差があり、感覚細胞の分布なども異なるため、回転中眼振の解発と眼振持続時間に影

響を与える可能性がある。しかしながら、残存した前庭感覚細胞と前庭神経の機能は、成長により成熟し、前庭動眼反射を獲得するため、回転椅子検査で回転眼振数が増加すると推測される。

今回の検討では、内耳奇形を合併しない難聴児の中でも回転椅子検査で反応が低下している症例もあり、結果 2-3) で示したように、第 I 群 Group B では頸定と独歩の遅れも顕著であった。第 I 群 Group B の原因疾患は 10 例中 4 例が idiopathic、低出生体重が 3 例、Auditory Neuropathy が 2 例、症候群性難聴が 1 例であった。これらの疾患も前庭半規管機能の低下が生じると考えられる。低出生体重 3 例とも、1000g 未満の超低出生体重児であった。低出生体重児は前庭半規管機能の低下に合併して、未熟児網膜症による視力障害や神経筋の発達遅滞の合併も考慮するべきであり、より一層の粗大運動発達の遅れが生じたものと推測される。Auditory Neuropathy は、1996 年に Kaga ら、Starr らによって報告され、OAE は正常であるが、ABR

で無反応もしくは高度の閾値上昇を呈する聴覚障害である(12,13)。Auditory neuropathy の前庭機能評価研究により、前庭半規管機能低下の合併を伴う例とそうでない例が報告されている(12-15)。今回の検討でも、Auditory neuropathy の 8 例は回転椅子検査で正常反応であり、Auditory neuropathy で前庭半規管機能低下を合併する例としない例が存在することが示された。症候群性難聴の 1 例は生後に視力低下の進行があり、前庭半規管機能低下に合併し、視空間認知能力の低下がより一層の粗大運動発達の遅れに関与した可能性がある。

本検討では、内耳奇形が前庭半規管機能の低下と粗大運動発達の遅れの一因であることを示した。しかし、今後、先天性難聴児の前庭半規管機能と粗大運動発達の関係をさらに明らかにするため、内耳奇形だけではなく、上記の疾患ごとの検討や遺伝子異常、胎内感染症、重複障害児などのさらなる因子の検討が必要と考えられる。

## 第VI章 結論

(1) 回転椅子検査で反応低下を示した先天性難聴児の 31 名中 21 名(67.7%)は両側内耳奇形を認め、内耳奇形は前庭半規管機能低下の主要な要因である。

(2) 内耳奇形をもつ先天性難聴児は有意に頸定・独歩の遅れが認められ、内耳奇形は粗大運動発達に影響を及ぼすと考えられる。

(3) 回転椅子検査で反応低下を呈した群は、前庭と外側半規管の形成異常の割合が有意に高率であり、前庭と外側半規管の奇形の有無が前庭半規管機能と粗大運動発達に関係していることを示した。

(4) 内耳奇形では病態により残存している前庭感覚細胞や前庭神経単位の数に差があるが、残存した前庭感覚細胞と前庭神経単位の機能は、成長により成熟し、前庭動眼反射を獲得すると推測される。

## 謝辞

本稿を終えるにあたり研究の機会を与えていただき、ご指導いただきました日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 大島猛史教授、研究全般において終始ご指導いただきました独立行政法人国立病院機構東京医療センター感覚器臨床研究センター名誉センター長 加我君孝先生、増田耳鼻咽喉科医院 増田毅先生に心から感謝いたします。

表 I. 側頭骨 CT

	side	蝸牛	前庭	內耳道	前庭水管	上半規管	外側半規管
1	R	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
	L	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
2	R	IP- II	dilated	normal	normal	hypoplasia	absent
	L	IP- II	dilated	normal	normal	hypoplasia	absent
3	R	cochlear hypoplasia	normal	enlarged	normal	hypoplasia	hypoplasia
	L	cochlear hypoplasia	normal	enlarged	normal	hypoplasia	hypoplasia
4	R	IP- II	normal	normal	normal	hypoplasia	absent
	L	IP- II	normal	normal	normal	hypoplasia	absent
5	R	normal	normal	normal	enlarged	normal	normal
	L	normal	normal	normal	enlarged	normal	normal
6	R	normal	normal	normal	enlarged	normal	normal
	L	normal	normal	normal	enlarged	normal	normal
7	R	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
	L	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
8	R	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
	L	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
9	R	IP- I	dilated	normal	normal	normal	cystic
	L	IP- I	dilated	normal	normal	hypoplasia	absent
10	R	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
	L	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
11	R	IP- I	dilated	normal	normal	normal	hypoplasia
	L	common cavity	common cavity	normal	normal	normal	cystic
12	R	normal	normal	narrow	normal	normal	cystic
	L	normal	normal	normal	normal	normal	cystic
13	R	IP- II	dilated	normal	normal	normal	cystic
	L	IP- II	dilated	normal	normal	normal	cystic
14	R	normal	normal	narrow	normal	normal	absent
	L	normal	normal	narrow	normal	normal	absent
15	R	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
	L	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
16	R	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
	L	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
17	R	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
	L	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
18	R	IP- I	dilated	normal	normal	absent	absent
	L	IP- I	dilated	normal	normal	absent	absent
19	R	cochlear hypoplasia	aplasia	narrow	normal	hypoplasia	absent
	L	cochlear hypoplasia	aplasia	narrow	normal	hypoplasia	absent
20	R	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal
	L	IP- II	dilated	normal	enlarged	normal	normal

	side	蝸牛	前庭	内耳道	前庭水管	上半規管	外側半規管
21	R	common cavity	common cavity	enlarged	normal	normal	cystic
	L	common cavity	common cavity	enlarged	normal	normal	hypoplasia
22	R	IP- II	dilated	normal	normal	normal	cystic
	L	IP- II	dilated	normal	normal	normal	cystic
23	R	common cavity	common cavity	enlarged	normal	normal	hypoplasia
	L	common cavity	common cavity	enlarged	normal	normal	hypoplasia
24	R	IP- II	dilated	normal	normal	hypoplasia	absent
	L	IP- II	dilated	normal	normal	normal	hypoplasia
25	R	Michel	Michel	absent	normal	absent	absent
	L	IP- I	dilated	normal	normal	normal	cystic
26	R	IP- II	aplasia	normal	normal	hypoplasia	absent
	L	IP- II	aplasia	normal	normal	hypoplasia	absent
27	R	cochlear hypoplasia	aplasia	normal	normal	hypoplasia	absent
	L	IP- I	dilated	enlarged	normal	normal	hypoplasia
28	R	common cavity	common cavity	enlarged	normal	normal	hypoplasia
	L	IP- I	dilated	enlarged	normal	normal	hypoplasia
29	R	common cavity	common cavity	narrow	normal	hypoplasia	absent
	L	common cavity	common cavity	narrow	normal	hypoplasia	absent
30	R	common cavity	common cavity	narrow	normal	hypoplasia	absent
	L	common cavity	common cavity	narrow	normal	hypoplasia	absent
31	R	cochlear hypoplasia	dilated	normal	normal	normal	cystic
	L	cochlear hypoplasia	dilated	normal	normal	normal	cystic
32	R	IP- I	dilated	narrow	normal	normal	hypoplasia
	L	common cavity	common cavity	narrow	normal	hypoplasia	absent
33	R	common cavity	common cavity	narrow	normal	normal	hypoplasia
	L	common cavity	common cavity	narrow	normal	normal	hypoplasia
34	R	cochlear hypoplasia	aplasia	normal	normal	hypoplasia	absent
	L	cochlear hypoplasia	aplasia	narrow	normal	hypoplasia	absent
35	R	cochlear hypoplasia	normal	normal	normal	normal	hypoplasia
	L	cochlear hypoplasia	normal	normal	normal	absent	absent
36	R	IP- II	dilated	enlarged	normal	absent	absent
	L	IP- II	dilated	enlarged	normal	absent	absent
37	R	IP- II	aplasia	narrow	normal	absent	absent
	L	IP- II	aplasia	normal	normal	absent	absent
38	R	cochlear hypoplasia	dilated	narrow	normal	normal	hypoplasia
	L	normal	dilated	normal	normal	normal	cystic
39	R	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
	L	normal	normal	narrow	normal	normal	hypoplasia
40	R	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
	L	normal	normal	narrow	normal	normal	normal
41	R	common cavity	common cavity	narrow	normal	absent	absent
	L	common cavity	common cavity	enlarged	normal	normal	cystic

IP-I: incomplete partition type I, IP-II: incomplete partition type II

表 II. 内耳奇形 41 名 82 耳のまとめ

蝸牛		前庭		内耳道	
Michel	1 (1.2%)	Michel	1 (1.2%)	absent	1 (1.2%)
common cavity	15 (18.3%)	common cavity	15 (18.3%)	narrow	27 (32.9%)
IP- I	9 (11%)	aplasia	9 (11%)	enlarged	12 (14.6%)
cochlear hypoplasia	12 (14.6%)	dilated	33 (40.2%)	normal	42 (51.2%)
IP- II	26 (31.7%)	normal	24 (29.3%)		
normal	19 (23.2%)				

前庭水管		上半規管		外側半規管	
enlarged	14 (17.1%)	absent	9 (11%)	absent	29 (35.4%)
normal	68 (82.9%)	hypoplasia	20 (24.4%)	hypoplasia	16 (19.5%)
		normal	53 (64.6%)	cystic	14 (17.1%)
				normal	23 (28%)

表 III. 先天性高度難聴児 186 名の原因疾患

回聴検査 Normal response		回聴検査 Poor response + No response	
原因疾患	患児数	Cause of hearing impairment	患児数
Idiopathic congenital hearing loss	92	Bilateral inner ear malformation	21
Bilateral inner ear malformation	20	Idiopathic congenital hearing loss	4
Hereditary hearing loss	12	Low birth weight	3
Cytomegalovirus infection	10	Auditory neuropathy	2
Auditory neuropathy	8	Symptomatic hearing impairment	1
Low birth weight	4	Total	31
Symptomatic hearing impairment	7		
Congenital rubella syndrome	1		
Hyperbilirubinemia	1		
Total	155		

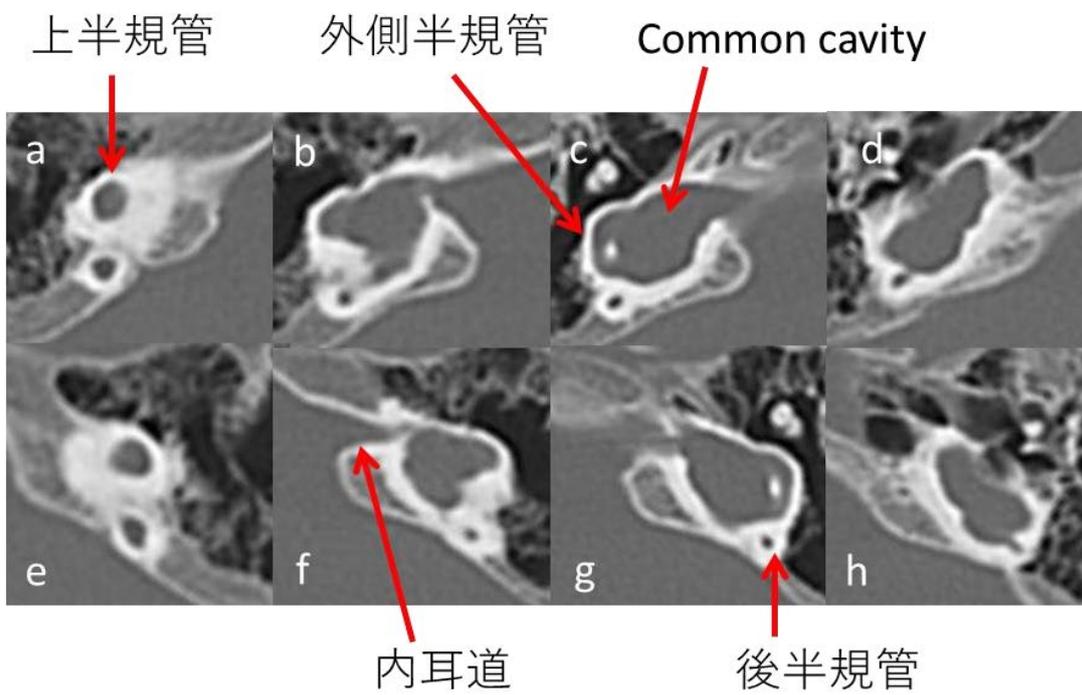


図 1.

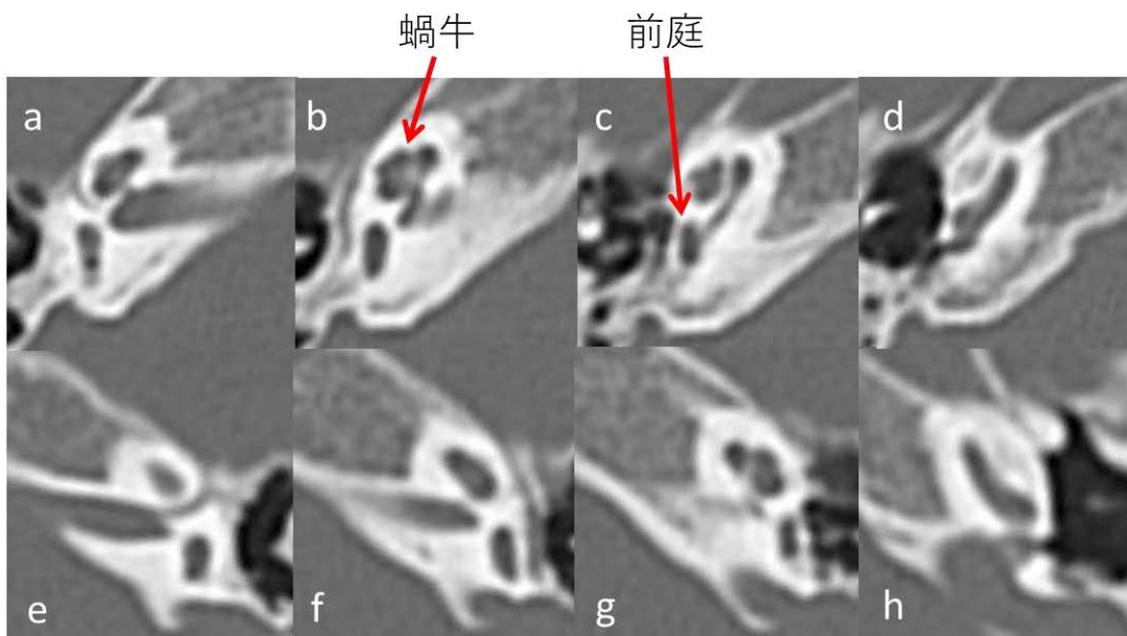
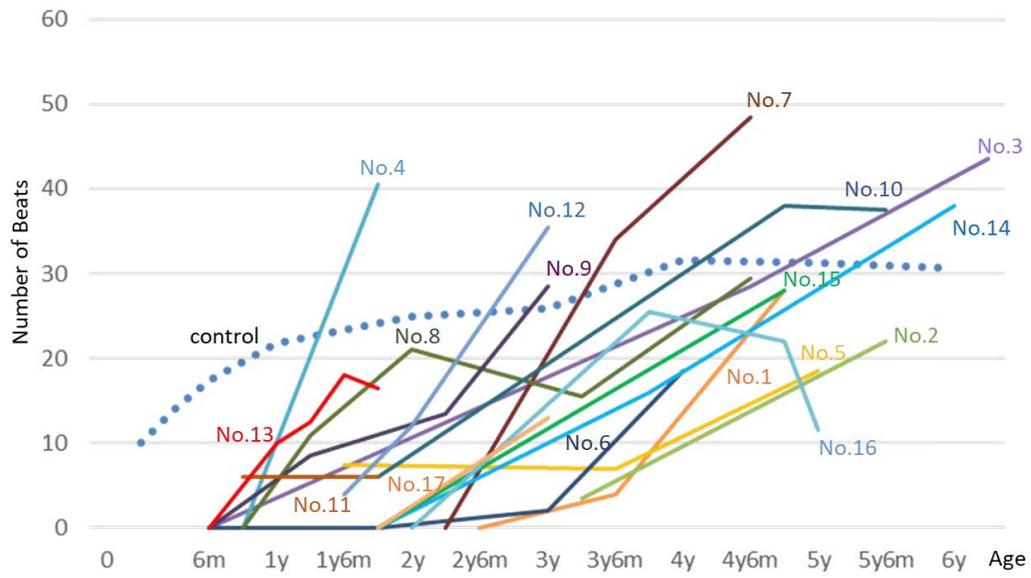
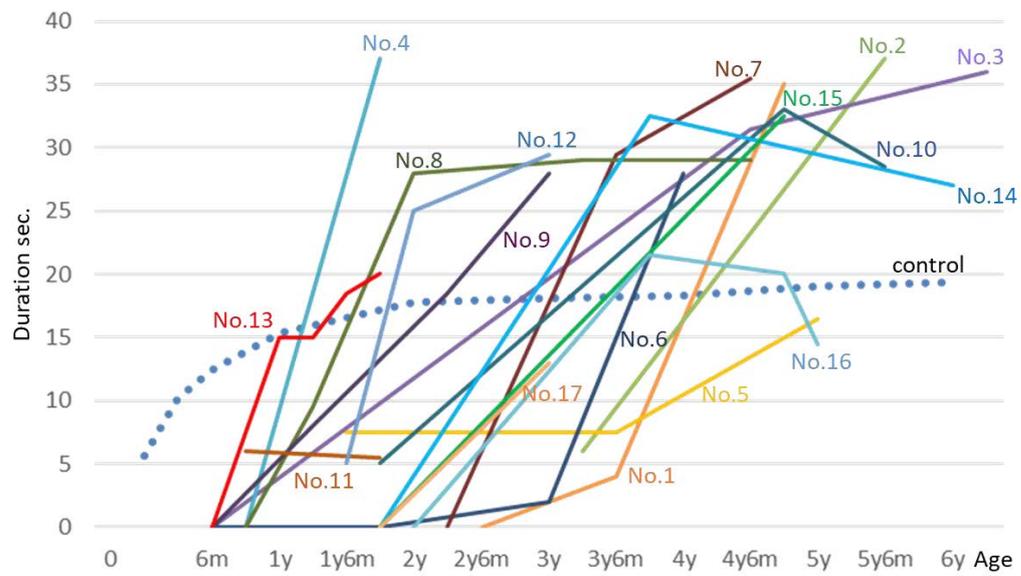


図 2.



☒ 3.



☒ 4.

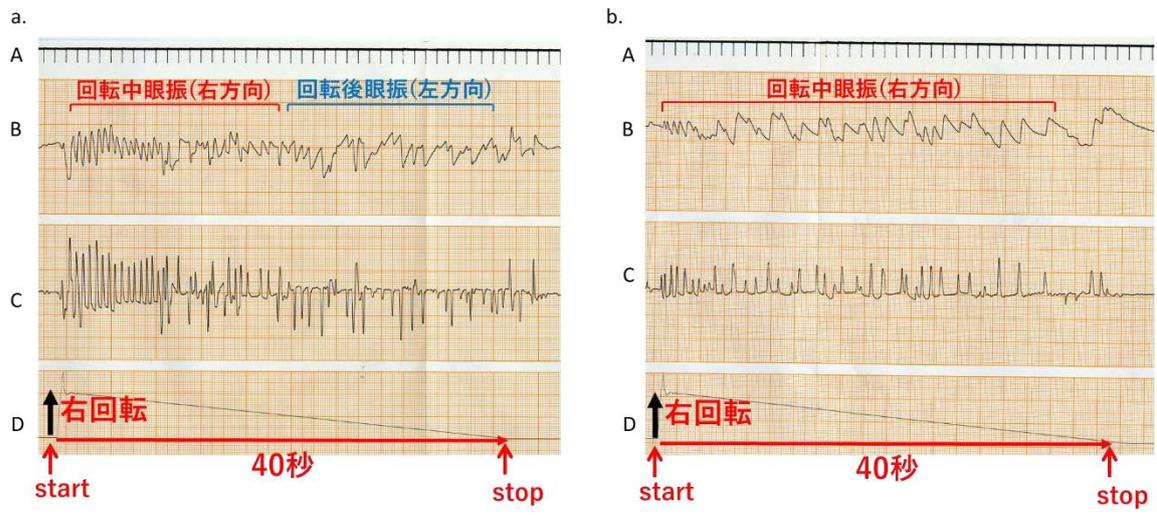


図 5.

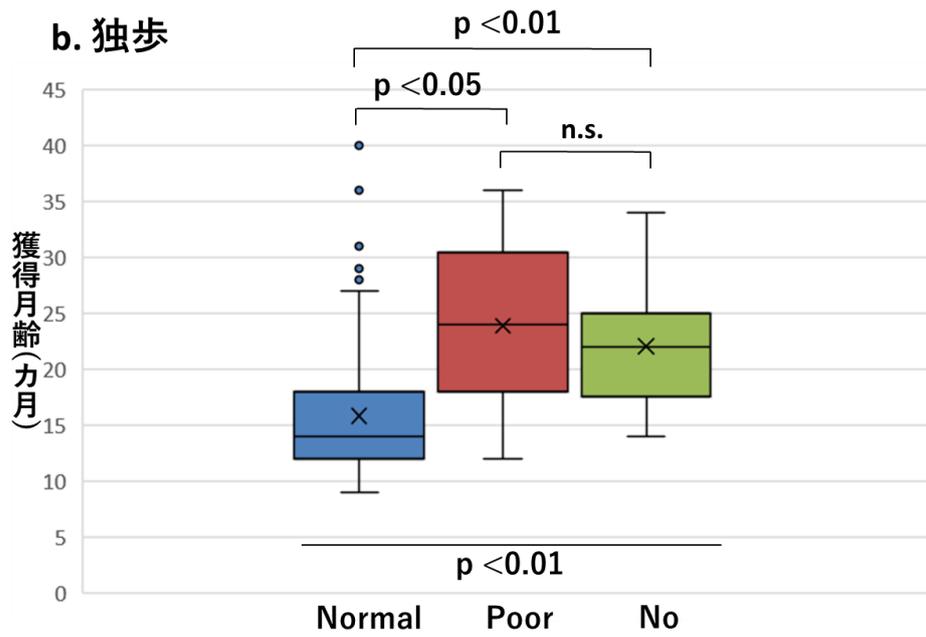
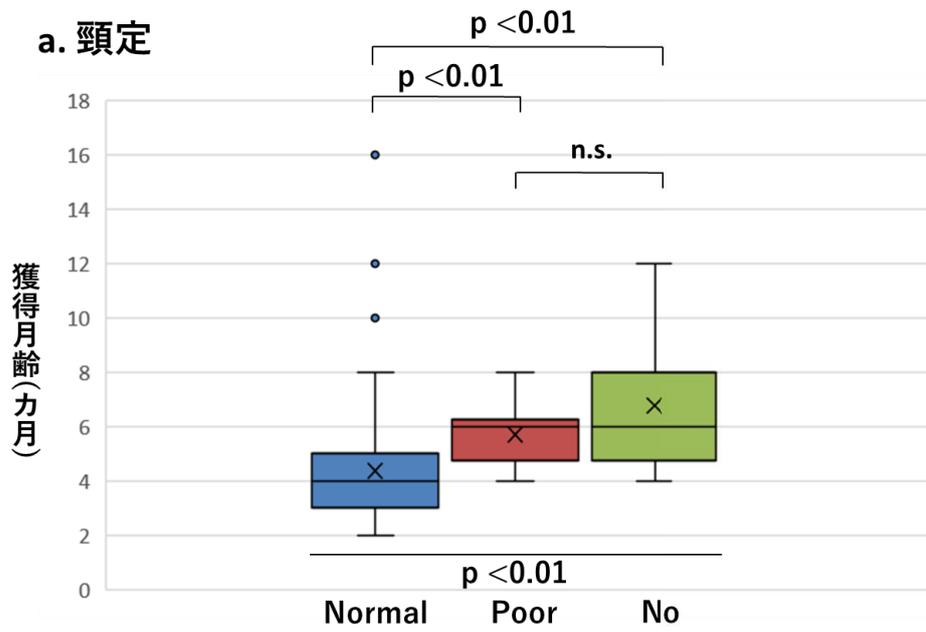


図 6.

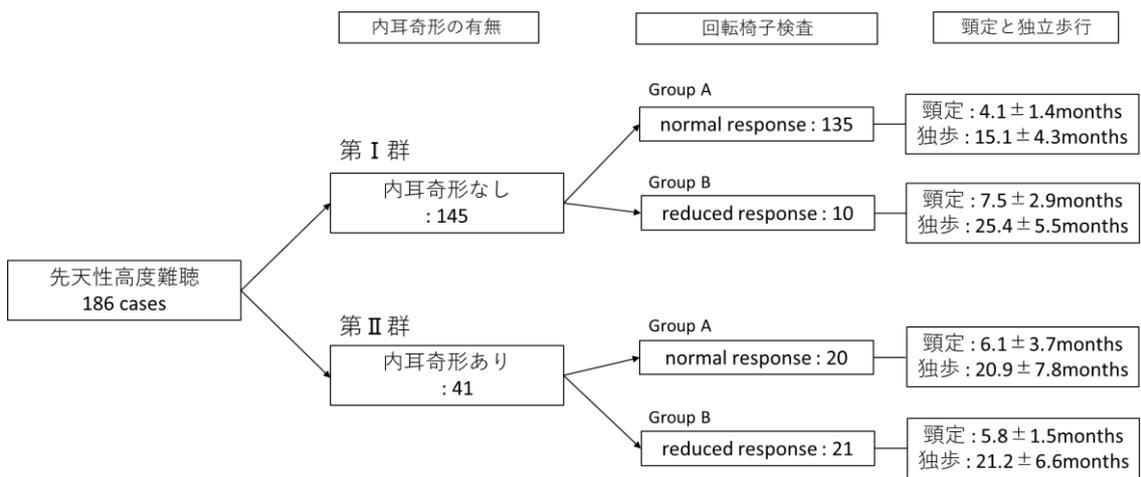


図 7.

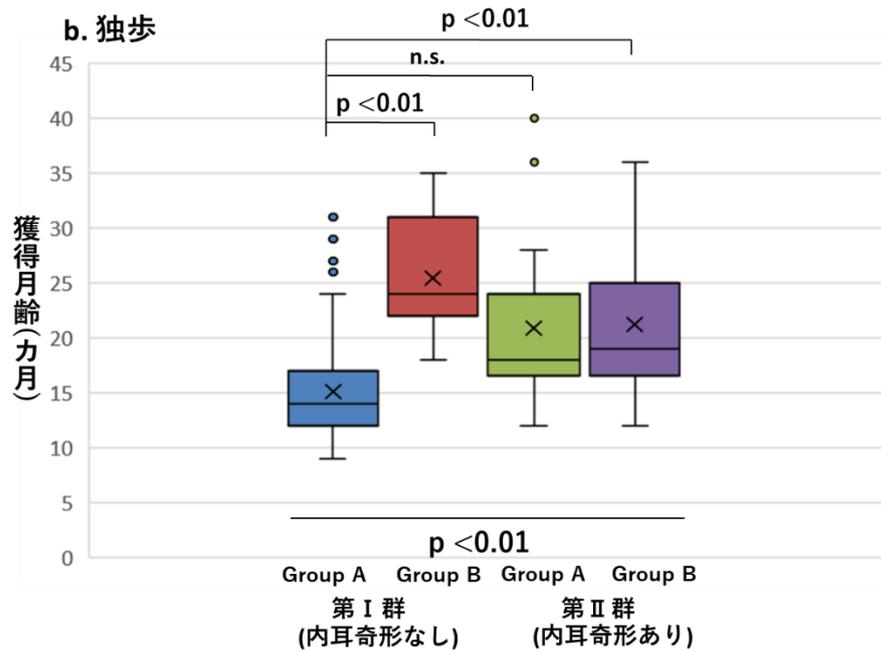
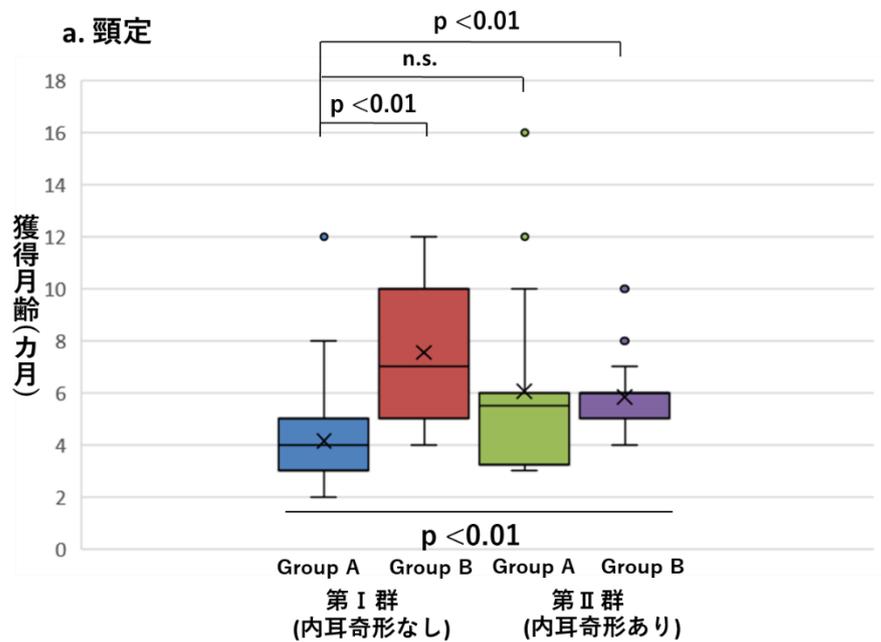
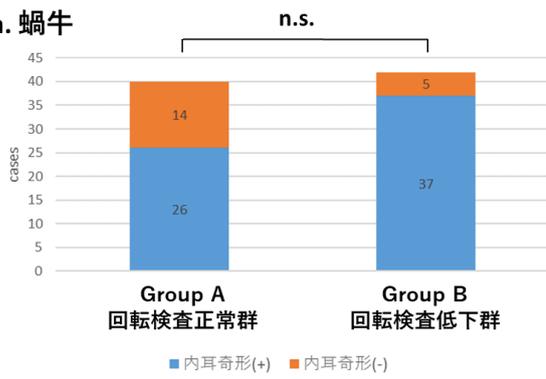
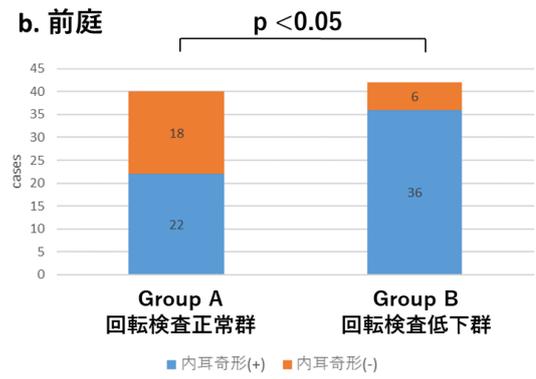


図 8.

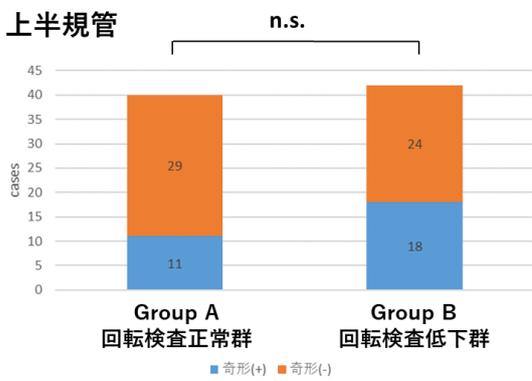
a. 蝸牛



b. 前庭



c. 上半規管



d. 外側半規管

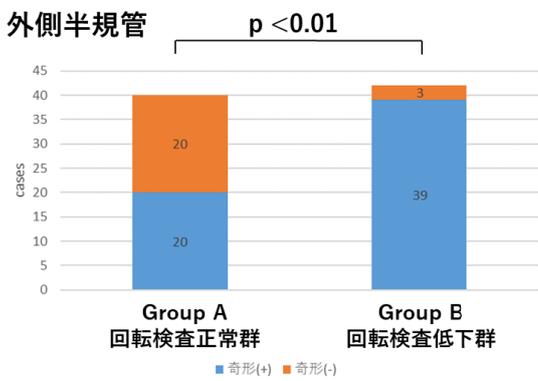


図 9.

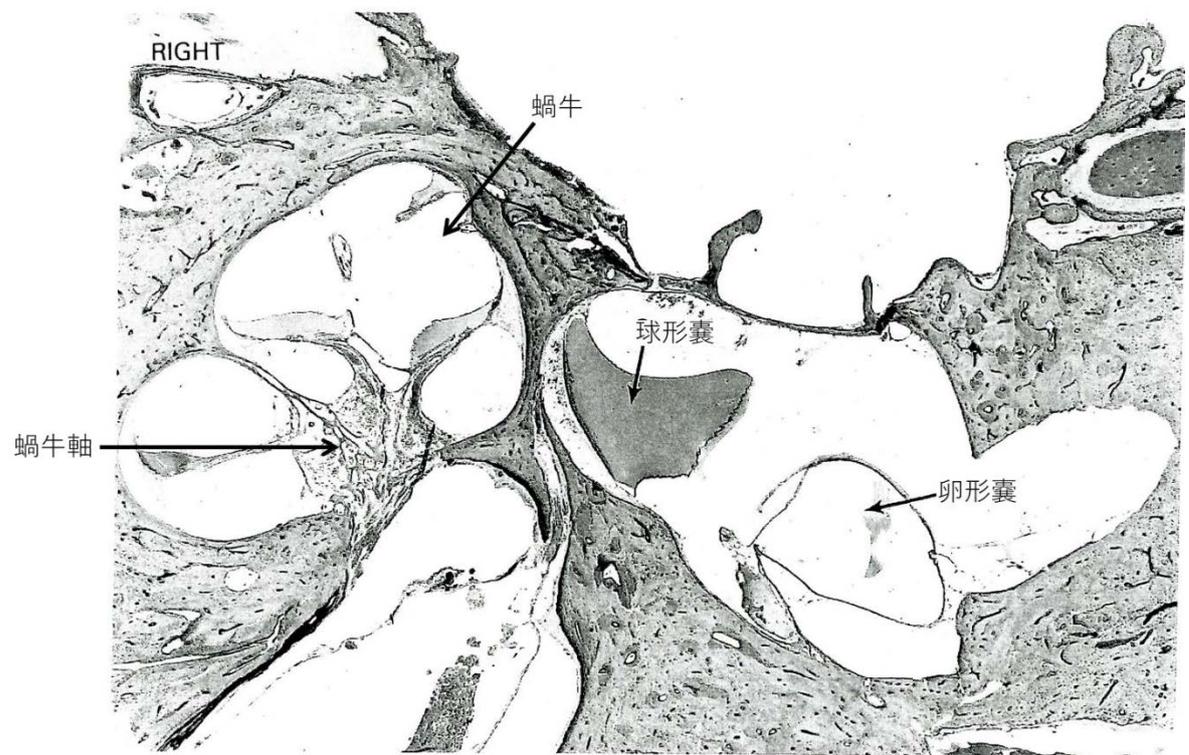


图 10.

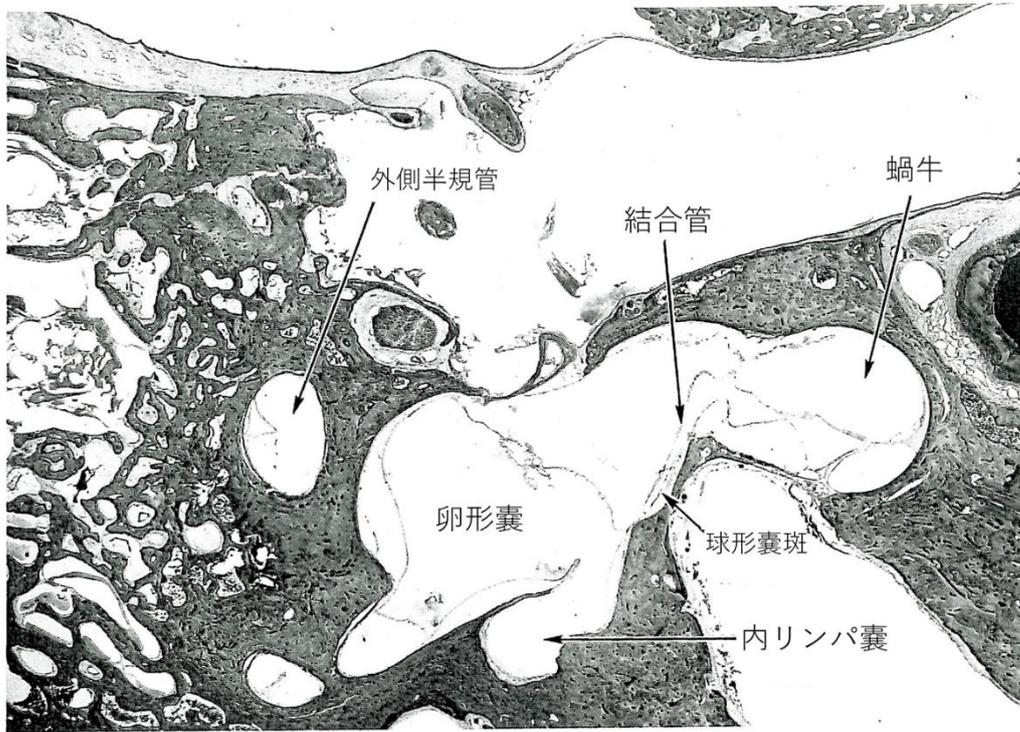


図 11.

## 図説

図 1. 側頭骨 CT. a to d (Rt), e to h (Lt). 両側 Common cavity.

蝸牛と前庭は一つの嚢胞状構造、上半規管は正常であるが、後・外側半規管は低形成である。両側の内耳道は拡大している。

図 2. 側頭骨 CT. a to d (Rt), e to h (Lt). Cochlear hypoplasia.

蝸牛が通常よりも小さいが、蝸牛と前庭の境界は明瞭であり、後・外側半規管は無形成である。

図 3. 両側内耳奇形をもつ 17 名の追跡検査における回転中眼振数の変化.

眼振解発数の増加は No.11 を除く 16 例で認めた。7 名 (No.3, 4, 7, 9, 10, 12, 14) ではコントロールデータと比較しても良好な反応が認められた。

図 4. 両側内耳奇形をもつ 17 名の追跡検査における眼振持続時間の変化.

眼振持続時間は No.11 を除く 16 例で延長が認められ、13 例(No.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15)ではコントロールデータより長い持続時間を示した。

図 5. 回転椅子検査 (右回転).

A. Time scale (one division per second). B. Angular displacement of the eyes (for time constant, 3.0 s; calibration signal, 10 degrees). C. Rotational velocity of eyes (for time constant, 0.03 s; calibration signal, 20 degrees/s). D. Angular velocity of chair rotation.

a. 回転椅子検査で正常反応の眼振図.

b. 生後 12 カ月の初回検査で無反応であり、内耳奇形を有する小児の 36 カ月時点での追跡検査時の眼振図.

図 6. 頸定と独歩の獲得年齢の比較.

a. 回転椅子検査反応別の頸定の獲得年齢

Normal response:  $4.4 \pm 1.9$  カ月 (mean  $\pm$  SD). Poor response:  $5.7 \pm 1.3$  カ月. No response:  $6.8 \pm 2.5$  カ月.

b. 回転椅子検査反応別の独歩の獲得年齢

Normal response:  $15.8 \pm 5.2$  カ月 (mean  $\pm$  SD). Poor response:  $23.9 \pm 7.8$  カ月. No response:  $22.1 \pm 5.8$  カ月.

図 7. 内耳奇形の有無と回転椅子検査の反応による分類.

図 8. 第 I 群、第 II 群間の頸定と独歩の獲得年齢の比較.

a. 頸定の獲得年齢

第 I 群: Group A:  $4.1 \pm 1.4$  カ月, Group B:  $7.5 \pm 2.9$  カ月.

第 II 群: Group A:  $6.1 \pm 3.6$  カ月, Group B:  $5.8 \pm 1.5$  カ月.

b. 独歩の獲得年齢

第 I 群:Group A: $15.1 \pm 4.3$  カ月,Group B: $25.4 \pm 5.6$  カ月.

第 II 群:Group A: $20.9 \pm 7.8$  カ月,Group B: $21.2 \pm 6.5$  カ月.

図 9. 回転検査の反応における蝸牛・前庭・上半規管・外側半規管の形成異常の比較.

図 10. Mondini dysplasia 組織病理学スライド(11).

(Sennaroglu and Saatci の分類(2,3)では IP-II に該当)

(Pathology of the EAR, Schuknecht 著, Lea & Febiger 出版, p.180 の Figure 4.113 改変)

蝸牛: 2 回転から 3 回転間の蝸牛軸の欠損と骨ラセン板の狭小化、回転間の隔壁が消失し、有毛細胞と神経単位の減少が認められた。

前庭: 前庭感覚器と前庭神経は正常。

図 11. Severe Mondini dysplasia 組織病理学スライド(11).

(Sennaroglu and Saatci の分類(2,3)では IP- I に該当)

(Pathology of the EAR, Schuknecht 著, Lea & Febiger 出版, p.181 の Figure 4.116 改変)

蝸牛：蝸牛軸の一部と低形成なコルチ器をもつ円形の蝸牛、有毛細胞は認められない。

前庭：卵形嚢は拡張し、卵形嚢斑と膨大部稜は低形成。前庭感覚細胞である有毛細胞も著しく低形成であり、前庭神経単位も高度に減少を認めた。

## 引用文献

1. Jackler RK, Luxford WM, House WF. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *The Laryngoscope* 1987;97:2-14.
2. Sennaroglu L. Cochlear implantation in inner ear malformations--a review article. *Cochlear implants international* 2010;11:4-41.
3. Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *The Laryngoscope* 2002;112:2230-41.
4. Cho SW, Kang SI, Park SJ, et al. Clinical characteristics of patients with narrow bony cochlear nerve canal: is the bilateral case just a duplicate of the unilateral case? *The Laryngoscope* 2013;123:1996-2000.
5. Song MH, Kim SC, Kim J, et al. The cochleovestibular nerve identified during auditory brainstem implantation in patients with narrow internal auditory canals: can preoperative evaluation predict cochleovestibular nerve deficiency? *The Laryngoscope* 2011;121:1773-9.
6. Harnsberger HR, Dahlen RT, Shelton C, et al. Advanced techniques in magnetic resonance imaging in the evaluation of the large endolymphatic duct and sac syndrome. *The Laryngoscope* 1995;105:1037-42.
7. Kaga K, Suzuki JI, Marsh RR, et al. Influence of labyrinthine hypoactivity on gross motor development of infants. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1981;374:412-20.
8. 堀内 美智子, 加我 君孝, 田中 美郷. 平衡機能障害を伴う先天性難聴乳幼児の運動機能の発達. *Audiology Japan* 1985;28:709-16.
9. Ministry of Health LaW. 2010 Infants physical development

- investigation2010.
10. Rapin I. Hypoactive labyrinths and motor development. *Clin Pediatr* 1974;13:922-37.
  11. Schuknecht HF. Pathology of the Ear. Second Edition. Developmental Defects. Philadelphia:Lea & Febiger; 1993:177–83.
  12. Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory Nerve Disease of Both Ears Revealed by Auditory Brainstem Responses, Electrocochleography and Otoacoustic Emissions. *Scandinavian Audiology* 1996;25:233-8.
  13. Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain* 1996;119:741-53.
  14. Nash R, Veness J, Wyatt M, et al. Vestibular function in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2014;78:1269-73.
  15. Kianoush S, Kaga K, Murofushi T, et al. Vestibular Function in Auditory Neuropathy. *Acta Oto-Laryngologica* 2000;120:849-54.