

研究結果

臨床症状よりアッシャー症候群タイプ2と診断した10人の患者を対象として、*USH2A*の遺伝子解析を行い、8人の患者において14種の疾患原因と考えられる変異を同定した(表1)。1種の変異(c.8559-2A>G)は4人の患者に共通して同定されたが、その他の変異は各患者に特異的であり、共通して認められる変異はなかった。14種の変異の内訳は、ナンセンス変異1種、欠失変異3種、スプライシング変異2種、ミスセンス変異7種であり、全ての変異は日本人正常コントロールにおいて1例にも認められなかった(表2)。変異は*USH2A*の全長に渡って

考察

欧米では*USH2A*遺伝子解析が積極的に行われており、タイプ2の3つの原因遺伝子(*USH2A*、*GPR98*、*WHRN*)の中で、*USH2A*が74~90%の患者において同定されると報告されている。また、1種の変異(c.2299delG)が多くの人に共通して認められ、この変異は創始者効果による欧米人の高頻度変異であると考えられている。今回我々が行った解析でも、10人中8人の患者において*USH2A*変異が同定され、本邦においても欧米と同じように、*USH2A*変異により発症するタイプ2患者が多いと考えられた。また、同定した14種の変異の中で11種は新規であったこと、c.2299delG変異は1症例にも同定されなかったことより、本邦では欧米人と全くことなる変異によりアッシャー症候群を発症している可能性が高いと思われた。さらに、c.8559-2A>Gは4人の患者におい

ほぼ均等に分布しており、明らかな変異ホットスポットは認めなかった。14種の変異の中で、11種は現在までに報告されていない新規の変異であった。

遺伝子変異を同定することができた8人の患者は、3~7歳(平均±標準偏差:5.1±1.6歳)で難聴と診断され、12~17歳(14.4±2.0歳)で夜盲を自覚し、16~30歳(23.8±4.9歳)で網膜色素変性症と診断されていた。

オーディオグラムは、高音漸傾型の中等度~高度感音難聴(62.2±13.8dB)を示していた。8人全員が1歳6カ月までに歩行を開始し、カロリックテスト(20℃、5ml)は基準値内であった。

て同定され、本邦*USH2A*患者における高頻度変異である可能性が示唆された。

結論

臨床症状よりアッシャー症候群タイプ2と診断した10人の患者を対象として、*USH2A*遺伝子解析を行い、8人の患者において14種の疾患原因変異を同定した。14種の疾患原因変異のうち、11種は新規の遺伝子変異であり、本邦では欧米人とは全く異なる遺伝子変異によりアッシャー症候群が発症している可能性が高いと思われた。また、c.8559-2A>Gは4人の患者において同定され、本邦*USH2A*患者における高頻度変異である可能性が示唆された。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

1) Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Mizuta K, Mineta Y, Minoshima S. Identification of 11 novel mutations in USH2A among Japanese patients with Usher syndrome type 2. *Clinical Genetics* 76: 383-391, 2009.

2) 中西啓、岩崎聡、瀧澤義徳、橋本泰幸、水田邦博、峯田周幸。非典型的臨床症状を示した *USH2A* 遺伝子変異例。耳鼻咽喉科臨床, 採択済

2. 学会発表

1) 中西啓、大坪正史、岩崎聡、堀田喜裕、水田邦博、峯田周幸、蓑島伸生：本邦におけるアッシャー症候群の遺伝子解析。

日本人類遺伝学会第54回大会：2000, 9, 24-26 グランドプリンスホテル高輪

2) 中西啓、岩崎聡、姜洪仁、橋本泰幸、水田邦博、峯田周幸。本邦におけるアッシャー症候群の遺伝子解析。第19回日本耳科学会総会・学術講演会：

2009. 10. 08-10 京王プラザホテル

3) Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Identification of 11 novel mutations in *USH2A* among Japanese patients with Usher syndrome type 2. Thirty-third annual mid-winter research meeting of the association for research of otolaryngology: Feb 6-10, 2010, Anaheim, CA, USA.

Copyright © 2014

知的財産権の出願・登録情報

なし

人工内耳が有用であったミトコンドリア 625G>A 変異の 1 症例

分担研究者：福田 諭（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）

共同研究者：武市紀人（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）

共同研究者：小原修幸（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）

共同研究者：藤原圭志（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）

共同研究者：赤澤 茂（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）

研究要旨

これまで報告の無かったミトコンドリア 625G>A 変異を認めた、若年性進行性両側感音難聴に対して、人工内耳埋め込み術を施行し、非常に有用な結果が得られた症例を経験したので、その経過と結果を考察、検討し報告した。

研究目的

近年、遺伝学的検査の発達とともにミトコンドリア遺伝子変異を伴った感音難聴症例の報告が増えている。また、高度難聴症例には人工内耳が有効とされる報告も数多く認められる。その一方、ミトコンドリア遺伝子関連疾患には多くの亜種があり、中枢を含む神経に障害を認める場合も多く、全てのミトコンドリア遺伝子関連疾患に人工内耳が有効か不明である。また、頻度から 3243A>G 変異、1555A>G 変異の 2 変異に限定した報告が圧倒的に多い。今回経験した 625G>A 変異は世界的にも未報告の遺伝子座変異であることから、その経過を報告、検討することは同様の疾患の今後の診断、治療に役立つものと考えられる。

研究方法

症例は 11 歳、女兒。妊娠中、出産の経過に異常なく、2 歳前に有意語の発語があった。平成 16 年（6 歳時）に音の反応が悪いことに母親が気づき、耳鼻科受診の結果軽度難聴の診断にて経過観察となる。平成 18 年（8 歳時）に学級担任より聞き取りの悪さを指摘され、耳鼻科受診の結果、両感音難聴の診断、補聴器装用開始となる。平成 20 年（10 歳時）両側聴力の悪化を認め、近医耳鼻科を受診後、当科を紹介される。家族歴に特記すべきこと無し。

研究結果

当科受診時の聴力は4分法で右 100dB、左 107.5dB。ABR では両耳とも 90dB にて無反応。知能は年齢相当であったが、低身長を認め、採血にて乳酸高値、ピルビン酸高値の結果であった。ミトコンドリア病を疑い、採血施行後、ミトコンドリア全周性ダイレクトシーケンスキットを用いて検査施行。625G>A (tRNA^{Phe}) 変異を本人のみから認め、母親を含む対象群 50 例からは同様の変異を認めなかった (図1)。以上の

結果より、ミトコンドリア遺伝子異常による難聴と診断し、補聴器の装用効果無く、改善の見込みも低いため、平成 21 年 3 月 26 日に左人工内耳埋め込み術 (CI24RCS) 施行、同 4 月 14 日に音入れを行った。術前、聴覚のみで単語理解度は 0% であったが、術後は 100% に改善した。また、手術時に行った、側頭筋生検の結果では呼吸鎖複合体酵素 III と IV の活性が健常群に比べ有意に低下していた (図1)。

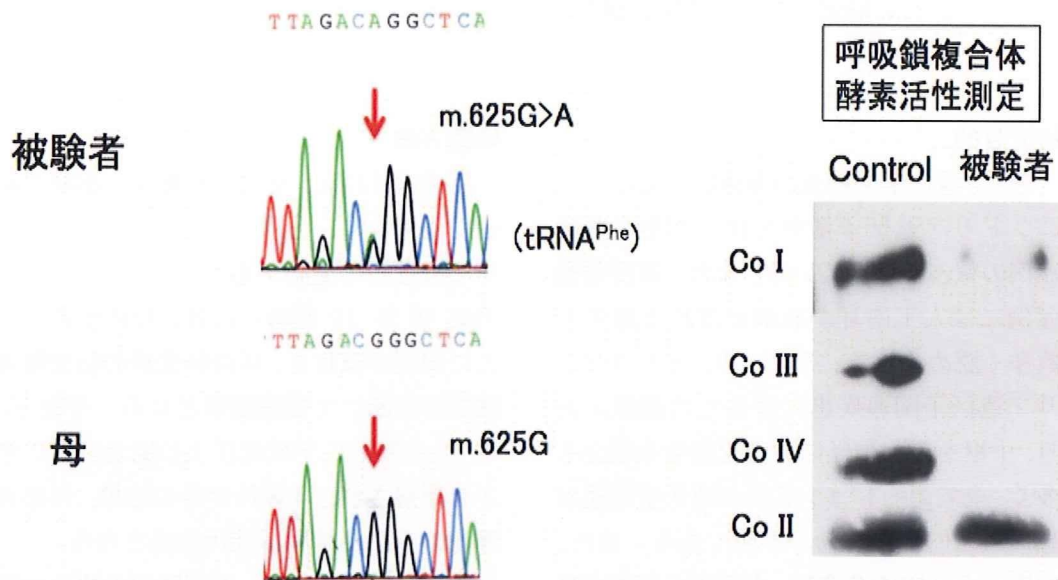
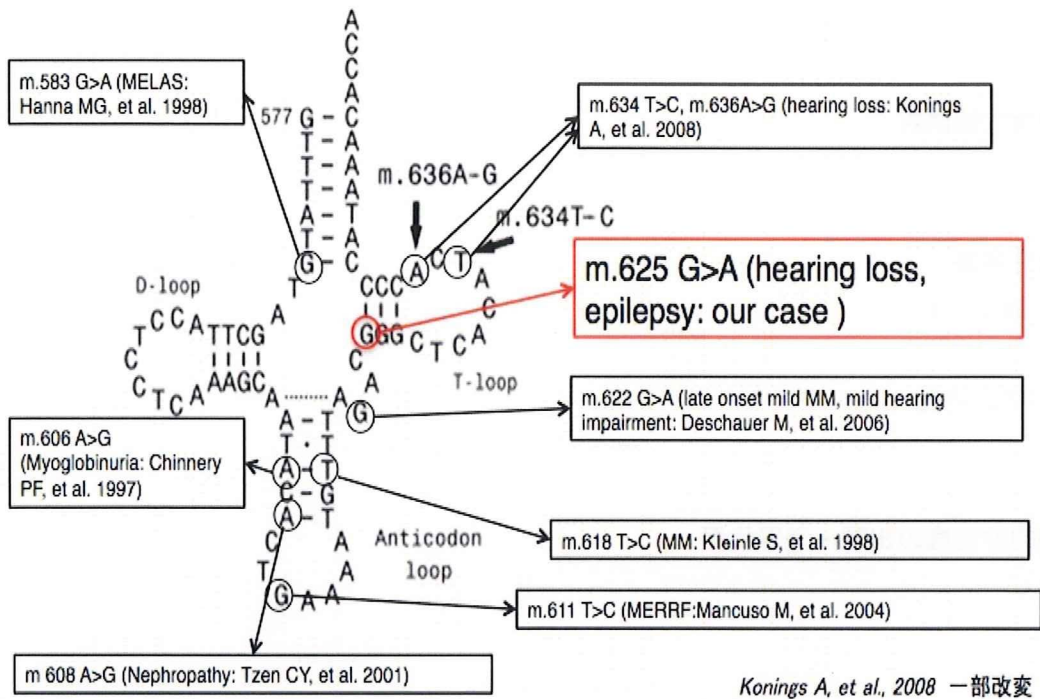


図1 左：遺伝学的検査の結果 右：筋生検（側頭筋）の検査結果

考察

本症例の遺伝子変異は未知の遺伝子座変異であるが、過去の報告において近接する遺伝子座変異において難聴を認めた報告があり（図2）、本症例においても難聴の原因と考える。ミトコンドリア遺伝子異

常は遺伝学的検査により診断可能であるが、その表現型は多種にわたり、それぞれの症例において身長に治療方針を決定する必要がある。本症例の報告は今後同様の症例に対する治療指針の一助になるものとする。



Konings A, et al., 2008 一部改変

図2 tRNA(Phenylalanine)の構造と変異

結論

若年性進行性両側感音難聴症例に対し、遺伝学的検査を施行し、ミトコンドリア遺伝子変異を同定し、確定診断をすることが可能であった。本症例に人工内耳が有効であったことは今後の治療方針の一助になると思われるが、症例ごとに慎重な対応が必要であるとともに、さらなる報告が待たれる。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

突発性難聴症例に対するバラシクロピルの投与効果

分担研究者：岡本牧人（北里大学病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：牧野寛之（北里大学病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：佐野 肇（北里大学病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：上條貴裕（北里大学病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴は未だ原因不明の疾患であるが、ヘルペスウィルスの再活性化も病因の一つに挙げられる。そこで突発性難聴患者に対し初診時に血液検査を施行し、単純ヘルペスウィルスの抗体価が高い症例の一部に対して、標準治療に併用して抗ウイルス薬を投与した。投与群と非投与群をレトスペクティブに検討すると、発症からの病日、初診時聴力、年齢、めまいの有無について差を認めなかった。そしてその2群間で聴力改善率を比較検討したが差は認められず、抗ウイルス薬の効果は示されなかった。

研究目的

- ・突発性難聴症例における単純ヘルペスウィルスと帯状疱疹ウィルスの抗体価の分布を検討する。
- ・HSV-IgGの上昇している患者に対して、バラシクロピルの投与効果を検討する。

研究方法

2007年以降当院を初診した突発性難聴患者に血液検査を施行し、単純ヘルペスウィルスと帯状疱疹ウィルスの抗体価を測定した。そして抗体価の分布を検討し、単純ヘルペスウィルス抗体価の上昇を認めた症例の一部に抗ウイルス薬（バラシクロピル）を投与した。今回それらの症例をレトロスペクティブに検討するにあたり、①2007年1月から2009年6月までに当院を初診し、初診時の血液検査において単純ヘルペス IgG が 100 (EIA index

)以上の症例、②2009年9月15日現在、聴力が固定している症例、③入院しバラシクロピルを除いて当院の標準治療を行った症例を対象とした。そして対象をバラシクロピル投与群 17例、非投与群 25例の2群に分け比較検討した。バラシクロピル投与群では初診後2から4日後に投与を開始し、1日1000mg分2を7日間内服させた。標準治療の内容は、表1の通りである。

研究結果

水痘・帯状疱疹ウィルスの分布は図1の通りで、特に偏りのない山型の分布となった。それに対して、単純ヘルペスウィルスの分布は図2のような谷型となった。抗体価の高い症例は低い症例に比べウィルスの再活性化の可能性が高いと考えられ今回の検討では100 (EIA index)

以上の症例を対象とした。

バラシクロビル投与群と非投与群の間では、発症からの病日、初診時の聴力、めまいの有無、年齢について有意差を認めなかった（表2、いずれもt検定 $P > 0.05$ ）。聴力改善率はバラシクロ投与群の方が低かったが、有意な差はなかった。次に厚生労働省急性感音難聴調査研究班による突発性難聴のGradeに従って分類し、症例数がほぼ同数のGrade3とGrade4について聴力改善率を比較検討した。その結果いずれのGradeでも有意差を認めなかった（表3、t検定 $P > 0.05$ ）。

考察

突発性難聴と同様に原因不明ながら抗ウィルス薬が治療に用いられる疾患にベル麻痺があるが、投与開始が発症から3日以内だと麻痺の改善率が高いという報告を多く認める。今回の我々の検討では投与開始が4日目以降の症例が大部分であったため、突発性難聴においても早期投与により改善率が上昇する可能性について今後検討する必要があると考えられた。

結論

突発性難聴患者のウィルス抗体価を検討し、抗体価の上昇した症例に対して抗ウィルス薬を併用した。しかし聴力改善率に差を認めず、治療効果を示すことはできなかった。

健康危険情報

なし

研究発表

第19回 日本耳科学会総会・学術講演会にて演題発表（口演）を行った。

知的財産権の出願・登録状況

なし

图1

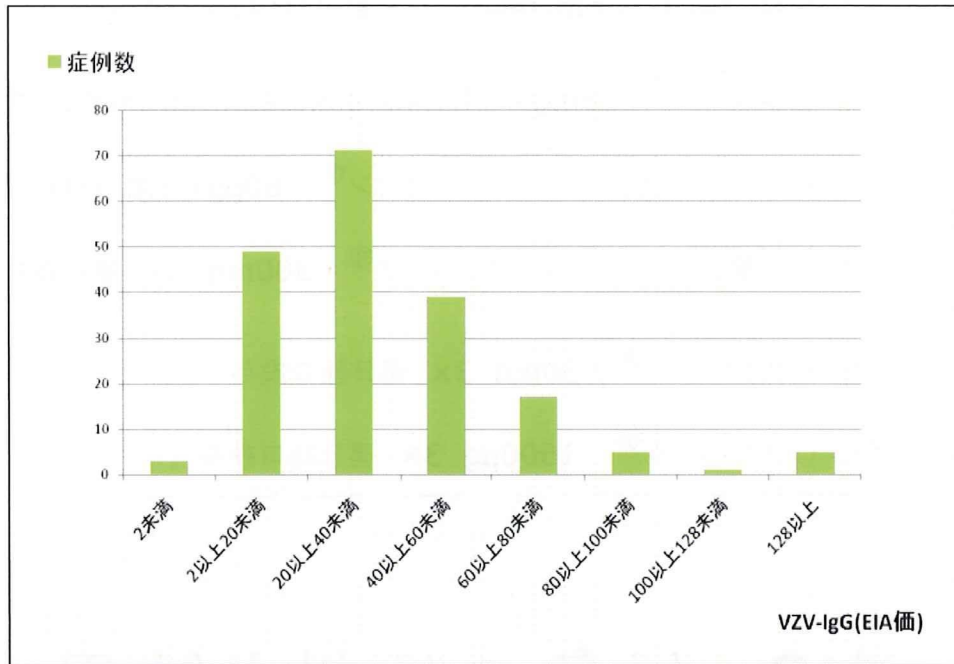


图2

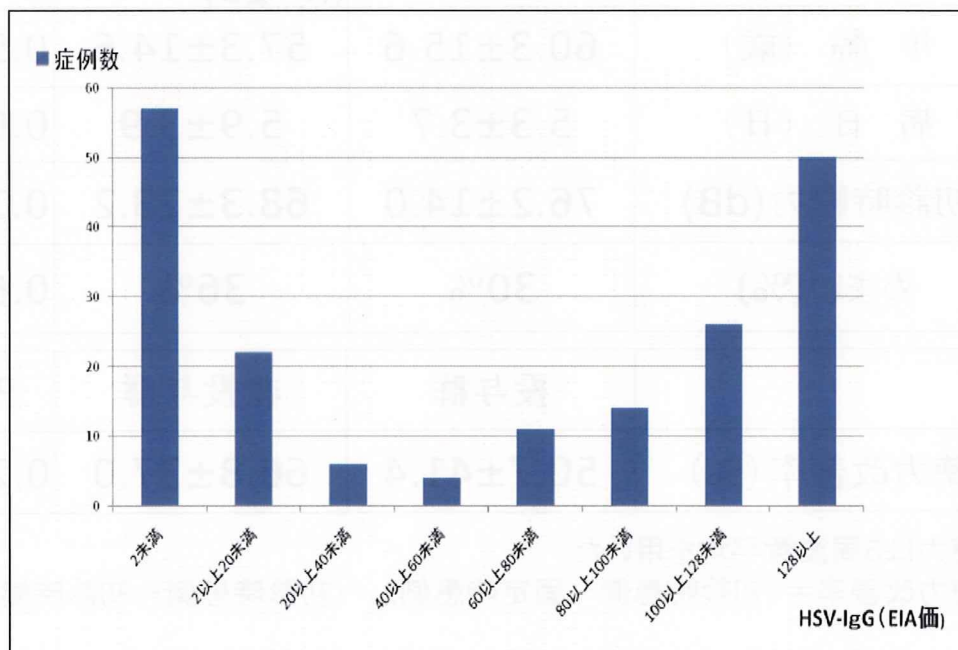


表1 当院における 突発性難聴の標準治療

- ・ベタメタゾン(リンデロン[®])を8mgから4,4,4,2,2,2,1,1,1(mg)と漸減しながら経口投与
- ・アルプロスタジルアルファデスク(プロスタンディン[®]) 60 μ g7日間 経静脈的投与
- ・アデノシン三リン酸二ナトリウム(アデホスコワ[®]) 300mg 3 \times 連日経口投与
- ・ユビデカレノン(ノイキノン[®]) 30mg 3 \times 連日経口投与
- ・メコバラミン(メチコパール[®]) 1500 μ g 3 \times 連日経口投与

表2 対象の比較と結果

パラシクロビル	投与(n=17)	非投与 (n=25)	P
年齢(歳)	60.3 \pm 15.6	57.3 \pm 14.6	0.53
病日(日)	5.3 \pm 3.7	5.9 \pm 3.9	0.62
初診時聴力(dB)	76.2 \pm 14.0	68.3 \pm 23.2	0.17
めまい(%)	30%	36%	0.66
	投与群	非投与群	P
聴力改善率(%)	50.7 \pm 41.4	66.8 \pm 37.0	0.20

- ・聴力は5周波数平均を用いた。
- ・聴力改善率=(初診時患側-固定時患側)/(初診時患側-初診時健側)

表3

Grade3

	投与群 n=12	非投与群 n=11	P
改善率	51.6±46.2	63.7±39.6	0.51

Grade4

	投与群 n=3	非投与群 n=4	P
改善率	65.2±20.8	59.4±19.9	0.73

IL-1 受容体アンタゴニストが感音難聴の治療に奏功した クリオピリン関連症候群の一例

分担研究者：福島 邦博（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）
共同研究者：平井 美紗都（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）
共同研究者：前田 幸英（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）
共同研究者：片岡 祐子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）
共同研究者：菅谷 明子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

急性感音難聴の中には、聴力が変動しながら推移するタイプのものが存在する。我々は、こうした変動する感音難聴の臨床症状を示す小児例から、自己炎症候群であるクリオピリン関連症候群に合併した感音難聴症例を経験したので、この臨床像について検討する。

研究目的

急性高度難聴を来す疾患の中には、変動する感音難聴の臨床像を示すものが含まれる。しかし、その病態は未だに多くの部分が謎であり、メニエール病などとの関連を推測する報告¹⁾や、遺伝性疾患との関連を疑うもの²⁾などがあり、様々である。

免疫系の過剰な反応によって身体に疾病を呈する疾患としては従来アレルギーや自己免疫疾患が知られていたが、最近感染や自己免疫に基づかない、炎症を反復する疾患群が自己炎症候群（Autoinflammatory disease）として存在しうることが知られるようになってきた³⁾。クリオピリン関連症候群は、その中の一つであり、*CIAS-1* 遺伝子の異常によって inflammasome による caspase-1 の活性化が維持される。このため IL-1 β 産生が亢進し、発熱、蕁麻疹様皮疹、関節痛等の炎症症状が誘導されることが知られ

ている⁴⁾。また自己炎症候群の症状のなかには、変動性感音難聴を含む様々なタイプの感音難聴が発生することも知られている⁵⁾。我々は、クリオピリン関連症候群に変動する感音難聴を合併した一例を経験したので、その聴力の変化について昨年度、経過報告を行ったが、その後難聴が進行し IL-1 受容体アンタゴニストの投与により難聴が回復することを確認したのでこれを報告する。

症例

症例は 7 歳、女児。主訴は発熱。現病歴として、生来健康であったが、2004 年夏より月一回程度の嘔吐を繰り返し、12 月には嘔吐と発熱の際に CRP の上昇を指摘された。また、結膜充血や蕁麻疹が年数回あり。症状改善後も CRP 高値（1 $\bar{9}$ mg/dl）が持続し、うっ血乳頭がみられたことから、2005 年 8 月精査目的にて当院小児科外来を受診。不明熱として精

査が行われたが診断がつかず、中耳炎に伴う発熱を否定するために2007年2月当科紹介となる。

当科初診時の検査所見では白血球増多、CRP上昇を認めた。鼓膜所見では初診時には左耳に軽度の滲出性中耳炎を認めるのみであった。純音聴力検査では両耳に高音域を中心とした感音難聴がみられた。OAEでは全体的に反応が弱く、特に高音域の反応は不良であり、純音聴力検査の結果を反映するものと考えられた。ティンパノメトリーでは左耳ではC型で、鼓膜所見に一致した結果であった。

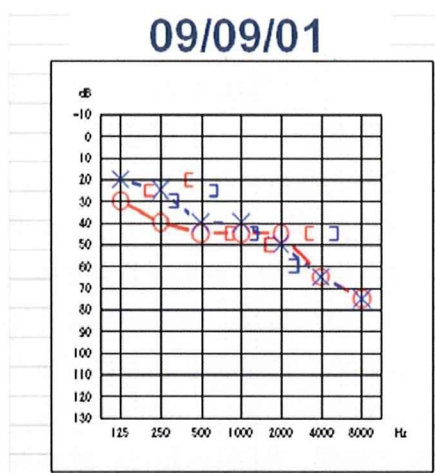
小児科で同時期にとられたMRIでは、内耳に奇形等の異常は見られなかった。左中耳に高信号部を認め、左滲出性中耳炎に一致した所見と考えた。

当科受診時の鼓膜所見は左耳だけの軽度の滲出性中耳炎であり、発熱と聴力低下の原因としては説明がつかず、またOAEの所見からも軽度感音難聴の存在が示唆された。前医に問い合わせた結果でも、少なくとも一度は聴力正常であったことが確認されたため、急性聴力低下と考え、入院によるステロイド点滴治療を開始した。本症例は、その後2007年6月に遺伝子解析によってクリオピリン関連症候群と診断された。

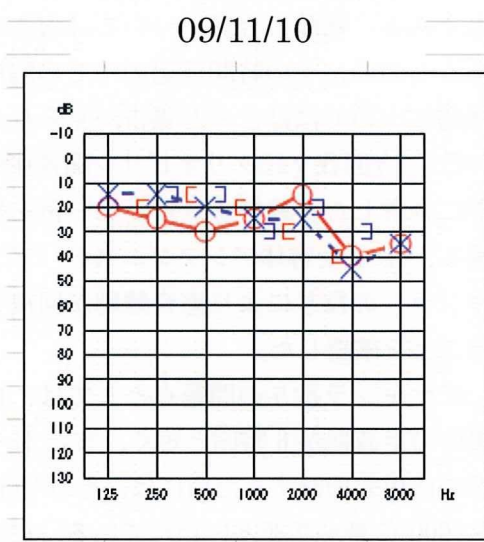
ステロイド治療にて感音難聴は一旦改善したが、その後も難聴を繰り返した。ただ、ステロイド治療をせずに経過をみても難聴は改善することも経過からわかった。しかしながらその後、経過観察をしても感音難聴の改善がみられなくなったため、再びステロイド治療目的にて入院となった。

経過

ステロイド点滴治療を行うも、聴力の改善を認めず、両耳で同じ程度の難聴が持続していた。



小児科よりIL-1受容体アンタゴニストである、アナキンラによる治療が勧められ、両親が治療に同意したため、2009年9月よりアナキンラ投与が開始となった。投与後、聴力の改善を認めた。



現在も患者はアナキンラ隔日投与を継続して行っているが、投与間隔があくと頭痛や発熱をきたすこともあり、また注

射後からはその症状がおさまる等の状態が継続しており、薬物投与はそのまま継続している。投与継続の段階では、聴力の状態は良好である。

考察

クリオピリン関連症候群は、遺伝性自己炎症性症候群のうち、CIAS1/クリオピリンの変異と関連するものとされる4)。常染色体優性遺伝で、CIAS1 のヘテロ変異で発症する。症状は、おもに蕁麻疹様皮疹、関節症状、感音難聴、無菌性髄膜炎、眼症状とされる。重症度で3つに分類されており、軽症から順に、家族性寒冷自己反応性症候群、Muckle-Wells 症候群、CINCA 症候群となっている4)。本症例では、CIAS1 のエクソン5に異常がみられる。また、両親に変異がみられなかったことから de novo 突然変異と考えられる。

クリオピリン関連症候群は世界中で1000例以下の報告しかない非常に稀な疾患である。難聴の合併については報告があるものの、その時間経過の中での臨床経過についてはほとんど報告が見られない5)。今回我々はクリオピリン関連症候群に合併した変動性感音難聴の一例を経験し、IL-1 受容体アンタゴニスト（アナキンラ）の投与により感音難聴が回復することを確認した。

アナキンラ投与の問題点としては、血漿中の半減期が6時間と短く、また IL-1 β の作用を抑制するためには、その10倍～1000倍量が必要といわれている。従って治療効果の維持のためには高容量、連日投与を要する。また報告されている副作用には、白血球減少、血小板減少、悪

性腫瘍発生、頭痛、嘔気、下痢、関節痛、注射部位の発赤・腫脹等が報告されているが、現在のところクリオピリン関連症候群例に投与した報告では、一過性の注射部位の発赤・腫脹、上気道感染症、尿路感染症のみである。

結論

前回我々は変動性感音難聴を示すクリオピリン関連症候群の一例について経過報告を行ったが、その後難聴が進行し、IL-1 受容体アンタゴニスト（アナキンラ）の投与により難聴が回復することを確認した。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

新規人工内耳コード化法 CSPE 法と音楽への応用

分担協力者：岩崎 聡（浜松赤十字病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：北澤茂良（静岡大学情報学部）

共同研究者：中西 啓（静岡大学情報学部）

共同研究者：姜 洪仁（静岡大学情報学部）

共同研究者：水田博邦（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

我々が考案した人工内耳音声処理方法（Channel Selection by Pulse Estimation:CSPE 法）の概要と単音節聴取実験結果を報告した。今後長期装用条件による評価と、より情報処理能力の高い人工内耳スピーチプロセッサによる検討が必要であると考えた。また、音楽情報を電極信号に変換して送信する方法を考案し、人工内耳による音楽情報の聴取の可能性について調査した。

研究目的

重度感音難聴に対して一般的な治療法となっている人工内耳の語音聴取成績は年々向上しているが、その理由の1つは音声処理方法（音声コード化法）の改良・進歩である。音声パラメータ符号化に始まり、スペクトル符号化による SPEAK, CIS, ACE（Advanced Combination Encoder）法や波形符号化による Fine structure processing 法が現在一般的に使用されている。我々は波形符号化による刺激頻度・刺激順序、選択するチャンネル数を可変型とした新たな音声コード化法を考案し¹⁾、CSPE（Channel Selection by Pulse Estimation）と命名した。これまで ACE 法と CSPE 法の音声コード化法を Processor Control Interface (PCI) を介して音声情報をスピーチプロセッサに

伝達させ、聴取実験を行い、CSPE 法で良好な結果を得てきた。今回はより実用化を目指し、研究用スピーチプロセッサ（SPEAR 3）に CSPE コード化法を搭載させ、ACE との比較検討を行った。

近年、人工内耳で音楽聴取を改善するために多くの信号処理の研究が行われるようになった。電流操作法、精神物理的マスキング法、F0変調法、音響電気併用法、調整添加方式などで改善が得られたと報告されている。しかし、人工内耳自体の改良では性能が大幅に向上しなければ音楽聴取は困難である。我々は音楽情報を電極信号に変換し、人工内耳装用者が聴取しやすい音楽を作成し、人工内耳への応用の可能性について検証した。

研究方法

Nucleus 24・ACE コード化法を1年以上使用している7名を対象とし、ACE 法とCSPE 法による単音節の聴取実験を行なった。コクレア社オーストラリア本社からプログラム入力可能な研究用スピーチプロセッサ（SPEAR3）を使用し、静岡大学情報学部の北澤教授の協力のもとCSPE コード化法の入力を行なった。語音聴取検査は57-S 語表による単音節による自由音場検査を防音室内にて、快適レベルのラウドネスで行った。CSPE 法による聴取テストは入力した直後と毎日装用して1～2週間後に行なった。

人工内耳のための音楽情報処理方法：まず20個の電極に対応した音を用いてピッチの識別検査を行なった。20個の検査音すなわち音階音のうち2つを選択し、どちらの音が高いか識別してもらった。1つ目の音を1秒間流し、その後1秒間無音とし、次の1秒間で2つ目の音を流した。人工内耳に各電極の帯域周波数に対応した楽音の系列を人工内耳音階（図1）とした。広く流通しているデジタル音楽情報（MIDI）のレンダリング機能を使用した。MIDI の原曲から主旋律だけを抽出し、その相対的な上昇下降関係を保ち、人工内耳音階に収まるよう割り当てた。

倫理面への配慮

当施設の倫理委員会で承認され、検査対象者からインフォームドコンセントを得ている。

研究結果

人工内耳装用者7名のACE・CSPE コード化法による聴取テスト成績を図2に示す。ACE法の聴取成績は平均47.1%であった。CSPE法使用直後の成績は平均34.3%、1～2週間装用語の成績は平均48.6%であった。

ピッチの識別検査結果から高さの識別が困難な高音から3つの電極（F#8, A8, B8）と帯域フィルターの幅が広い2つの電極（G3, F4）を主旋律として対応付けることから除外することとした。全く音楽を聴取していなかった2名に対し、音楽聴取実験を行なった結果、曲名は分からないが音楽らしく聞こえるとの答えを得た。

考察

CSPE（Channel Selection Pulse Estimation）と呼ぶ我々のストラテジーは、コクレア社製人工内耳（CI24M）に3つの基本的パラメータ（選択するチャンネルの数・刺激頻度・刺激の順序）を変化させたものである。ある時間内で最大の振幅の周波数を担うチャンネルだけを選び、入力されるスペクトラムによって選択されるチャンネルの数も変えることが出来る。したがって、チャンネルの刺激頻度は変化するようになる。さらに、選択されたチャンネルの刺激順序は入力された周波数情報の順序に同調する。

CSPE法装用直後の検査ではACE法による検査結果より低かったが、1～2週間

の使用により ACE と同等の成績が得られたことは十分価値のある結果であったと考える。今後さらに長期装用による検討と、今回使用したスピーチプロセッサ（SP EAR 3）より 2 倍の処理機能をもったスピーチプロセッサ（FREEDOM）による評価を検討中である。

人工内耳による音楽情報伝達で、リズムの知覚は良好であるが、ピッチ・音色・メロディの識別は困難と言われていた。これまで人工内耳への音楽聴取改善はスピーチプロセッサの情報処理方法の改善を目標に進められていた。今回我々は音楽自体を人工内耳装用者が聞きやすいように変換したものを聞かせることで、音楽聴取改善を試みた。楽音が人工内耳音階の範囲に収まらない場合とか、高音部に偏る場合はまとまった単位で転調する必要があり、また和音の調整などの問題点がある。

結論

我々が考案した人工内耳音声処理方法（CSPE 法）はさらに聞き取りの改善が期待でき、高度難聴者にとって有益なものとなりうると思われた。また、人工内耳装用者にとって音楽がより聞き取りやすくなる方法を提案した。

参考文献

1) Dashtseren E, Kitazawa S, Iwasaki S, Kiriya S.: Evaluation of a novel signal processing strategy for cochlear implant speech processors. IEICE TRANS.

INF. & SYST. E87-D (2): 463-471, 2004.

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

- 1) 北澤茂良、桐山伸也、横山貴紀、岩崎 聡、姜 洪仁：人工内耳装用者のための音楽の試作. 信学技報 50 : 7-12, 2009
- 2) 北澤茂良、桐山伸也、横山貴紀、岩崎 聡、姜 洪仁：人工内耳のための音楽の試作. 音楽音響研究会誌 81 : 29-34, 2009

2. 学会発表

- 1) 北澤茂良、下村和也、桐山伸也、岩崎 聡、姜 洪仁：聴力検査に基づく調整による人工内耳の音声聴取の改善と音楽聴取のための基礎的検討. 日本音響学会春季研究発表会 2009, 3, 17
- 2) 北澤茂良、桐山伸也、横山貴紀、岩崎 聡、姜 洪仁：人工内耳のための音楽情報処理. 日本音響学会秋季研究発表会 2009, 9, 15 (福島)
- 3) Kitazawa S, Yokoyama T, Kiriya S, Iwasaki S, Kyo K : Audiometry based fitting method for the cochlear implant. 7th Asia Pacific Symposium on cochlear implants and related

sciences. 2009, 12, 1
(Singapore)

知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

A method of speech conversion in a cochlear implant (PCT/JP2004/11077)

(日本、米国、EP、カナダ、中国)

2. 実用新案登録

なし

1. その他

なし

Electrode	Band-pass filter			CIS
	from	center(Hz)	to	
22	120	200	280	G3
21	280	360	440	F4
20	440	520	600	C5
19	600	680	760	E5
18	760	840	920	G#5
17	920	1000	1080	C6
16	1080	1160	1240	D6
15	1240	1327	1414	E6
14	1414	1519	1624	F#6
13	1624	1745	1866	A6
12	1866	2005	2144	B6
11	2144	2304	2453	D7
10	2453	2660	2856	E7
9	2856	3102	3347	G7
8	3347	3635	3922	A7
7	3922	4259	4595	C8
6	4595	4990	5384	D#8
5	5384	5846	6308	F#8
4	6308	6849	7390	A8
3	7390	8024	8658	B8

図 1

ACE 方式の周波数フィルターの特性と対応する音階を示す。

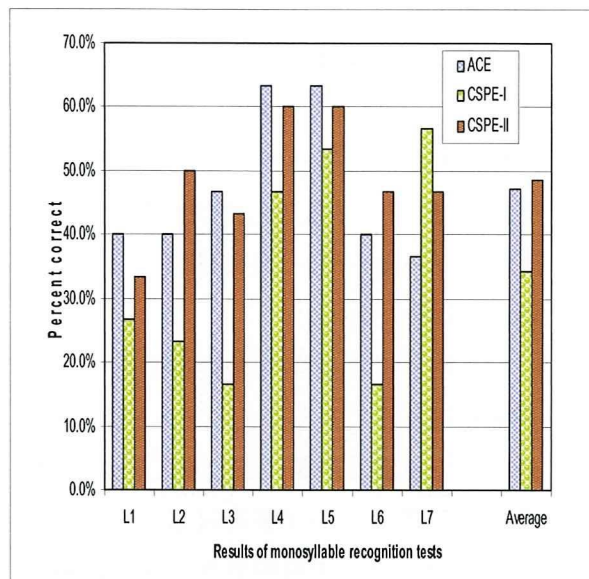


図 2

ACE 法と CSPE 法（装用直後と 1~2 週間装用後）による単音節聴取検査結果。

急性音響外傷マウスモデルにおける血清フリーラジカル測定 of 解析

主任研究者：小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：井上 泰宏（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：南 修司郎（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：渡部 高久（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

近年、強大音響刺激による内耳障害において、蝸牛内での活性酸素およびフリーラジカルの産生が増加する事が報告されている。今回、WISMERLL 社製 Free Radical Analytical System4 F.R.E.E.を用いて、音響外傷モデルマウスから採取された血液より酸化ストレス度、抗酸化力を測定し、これまでに報告された音響外傷に伴う内耳での活性酸素(ROS)・フリーラジカルの増加を、血液検体にて検出できるのかを検証した。

研究目的

近年、強大音響刺激による内耳障害において、蝸牛内の活性酸素およびフリーラジカルの産生が増加する事が報告されているが、それらの方向は、組織学的に蝸牛内でフリーラジカルや活性酸素、その反応物質の増加を確認した物であった。WISMERLL 社製 Free Radical Analytical System4 F.R.E.E. (以後 FRAS4) は、生体内の酸化ストレス度と抗酸化力を簡便、短時間、再現性高く測定する分析器である。今回、FRAS4 を用いて、音響外傷モデルマウスから採取した血液から d-ROMs test により酸化ストレス度、OXY-adsorbent test により抗酸化力を測

定し、蝸牛内でのフリーラジカルや活性酸素の増加を FRAS4 によって検出可能かを検討した。

研究方法

1.対象

CBA/JNCr1j マウス 8-12 週齢に音響暴露条件；周波数 4000Hz、音圧 117dB SPL のオクターブバンドノイズを2時間暴露した音響外傷マウスモデルを対象とした。同モデルは、当科の予備実験で出された、暴露後 6 時間から 14 日間において難聴を認めた障害モデル（恒久的閾値上昇、permanent threshold shift;以下 PTS モデルと略す）である。

2.方法

PTS モデルマウスにおいて、音響暴露前、暴露直後、暴露 1 週間後に血清 4 μ l を採取し、それぞれの検体について、FRAS4 を用いて、d-ROMs test にて酸化度測定を、OXY 吸着 test にて抗酸化力測定を施行した。得られたデータを一元配置分散分析法による統計的解析を施行した。

3. 結果

解析可能であった検体数は、d-ROMtest 4 例、OXY 吸着 test 6 例であった。d-ROM test 値は、暴露前平均値 126U.CARR、暴露直後平均値 117U.CARR、そして暴露 1 週間後 182U.CARR であった。OXY 吸着テスト値は、暴露前平均値 353.17 μ mol、暴露直後平均値 343.17 μ mol、そして暴露 1 週間後平均 272.67 μ mol であった。

d-ROMtest 値は暴露直前、直後、1 週間後において統計学的に有意な変化は認めなかった。しかし、OXY 吸着テストにおいて、音響暴露前、直後に比して、1 週間後において、統計学的に有意な低下を認めた (ANOVA P 値=0.006)。この結果は、血液検体からは酸化ストレス度の悪化は確認されなかったが、抗酸化力の低下が時間の経過によって検出された事を示す。

今後、動物モデルのデータを蓄積し、妥当性を確認すると共に、抗酸化力の低下が音響暴露後のどの段階において検出されるのか検討していく予定である。

結 論

今回の検討において、PTS マウスモデルからの血液検体を用いて、音響暴露前後の酸化ストレス度、抗酸化力の評価を施行し、音響暴露後 1 週間において抗酸化力の有意な低下を確認した。

今後、データ集積を進め、その傾向の妥当性を確認すると共に、抗酸化力の低下が、音響暴露後のどの段階において検出されるのか検討する必要がある。また、抗酸化力低下後に、音響暴露後 1 週間後では検出されなかった酸化ストレス度の悪化を認めるのかも検討する必要がある。

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし