

201122088A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する 基礎的、臨床的研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 24（2012）年 3 月

目 次

I. 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野） 「新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する 基礎的、臨床的研究」 研究者名簿	-----	1
II. 総括研究報告 新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する 基礎的、臨床的研究 宇佐美 真一	-----	7
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	27

I. 新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する
基礎的、臨床的研究

研究者名簿

平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）
 新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する基礎的、臨床的研究

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科	教授
研究分担者	岩崎 聡	信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座	教授
	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	茂木 英明	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	福岡 久邦	信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科	助教
	西尾 信哉	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
研究協力者	熊川 孝三	虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター	部長
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院	副病院長
	東野 哲也	宮崎大学医学部感覚運動医学講座 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野	教授
	高橋 晴雄	長崎大学医学部耳鼻咽喉科	教授

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野））
総括研究報告書

新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する基礎的、臨床的研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

平成23年度は、残存聴力活用型人工内耳を装用した症例16例のデータを用いて手術時の聴力温存に関する検討および日本語話者における有効性の検討を行った。その結果、聴力温存・および日本語話者に対する有効性が明らかとなったため論文に取りまとめて報告を行った。また、高音急墜型感音難聴の遺伝子解析に関しては、*CDH23* 遺伝子および *KCNQ4* 遺伝子に新規遺伝子変異を見いだすとともに、遺伝子診断で原因遺伝子変異の明らかとなった症例に残存聴力活用型人工内耳挿入術を実施し有効性に関する検討を行った。さらに、内耳障害を抑制する新しい電極の開発として、ステロイド徐放作用を持つ電極の動物モデルを用いた解析を実施して残存聴力温存における有効性を示すとともに、内耳の障害を予防するメカニズムを明らかにした。今後、有効性に関するさらなるエビデンスの蓄積を行うことで、新しい人工内耳の基盤形成が期待される状況にある。

研究分担者：

工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科・准教授）、岩崎 聡（信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座・教授）、茂木英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科・助教）、福岡久邦（信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科・助教）、西尾信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科・助教）

研究協力者：

熊川 孝三（国家公務員共済組合連合会 虎の門病院耳鼻咽喉科・部長）、東野 哲也（宮

崎大学医学部耳鼻咽喉科・教授）、内藤 泰（地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院・副院長）、高橋晴雄（長崎大学医学部耳鼻咽喉科・教授）

A. 研究目的

難聴はコミュニケーションの大きな障害となるだけでなく、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こすため適切な介入が重要である。

研究代表者らは、平成20年～22年度に

かけて、厚生労働科学研究費を受けて、遺伝子診断に基づく難聴のサブタイプ分類と、サブタイプに応じた適切な介入法に関する研究を行い、研究成果を先進医療として臨床に還元してきた。難聴のサブタイプ分類を進める中で、難聴患者の約10%が高音急墜型の聴力像を示すことが明らかとなったが (Usami et al., 2010)、高音急墜型の聴力像を呈する難聴患者は従来の人工内耳の適応外であり、また補聴器での聴取は困難な場合が多いことより、保険診療の範囲内に有効な治療法は無い状況であった。

近年、高音急墜型難聴に対する新しい治療法として、低音部は音響刺激、高音部は電気刺激により聴神経を刺激する「残存聴力活用型人工内耳」が開発され、欧米を中心に臨床応用が進められている。本邦では当施設がこの新しい人工内耳を高度医療（第3項先進医療）として申請し、2010年7月に承認を得て臨床研究を開始した状況である。

本研究では、この新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）の基礎的、臨床的研究を行い、①新しい人工内耳機器・手術法の有効性を明らかにする、②より侵襲の少ない人工内耳手術に関するガイドラインを構築する、③難聴の遺伝子解析を組み合わせることにより、**難聴の進行を予測し、人工内耳機器を使い分けるオーダーメイド医療の基盤確立**を目指す。④ステロイド除放作用を持つ人工内耳電極の有効性を検討するとともに内耳障害を抑制するメカニズムを明らかにすることを目的とした。

本研究により、従来治療法の無かった高音急墜型難聴に対する新しい人工内耳の有効性に関する**医学的エビデンスを確立することは、今後の本医療技術の普及のために非常に重要な**基盤的データとなることが期待される。

B. 研究方法

1) 残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

信州大学で高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した9症例および臨床研究として低音部の残存聴力を温存する人工内耳手術を行った9症例を対象に、人工内耳挿入術前後の聴力閾値の変化および残存聴力活用型人工内耳の装用効果の評価を行い、残存聴力温存の程度および日本語話者における有効性に関する検討を行った。

術後1ヶ月以上経過した16例に関して評価を実施した。16例のうちFLEXeas電極（24mm/先端がしなやか）が12例、FLEXsoft電極（31.5mm/先端がしなやか）が3例、通常的人工内耳電極（31.5mm）が1例であり、全例で正円窓アプローチによる電極挿入を行った。

聴力の測定は、通常の純音聴力検査と残存聴力活用型人工内耳装用下の閾値を自由音場閾値検査を用いて測定を行った。また、日本語話者に対する有効性に関する評価としては、術前・術後にCI2004および語音明瞭度検査（67-S・静寂下、騒音下）を実施して比較検討を行った。

統計解析にはSPSS ver.18を用いた。ま

た、有意差の検定には *paired t-test* および *Wilcoxon* のマッチドペア符号付順位検定を用いた。

2) 高音急墜型感音難聴患者の遺伝子解析

信州大学が従来より管理する日本人難聴遺伝子データベースより、高音漸傾、高音急墜型の聴力像を呈する難聴患者 200 名の遺伝子解析を実施した。具体的には、*CDH23* 遺伝子および *KCNQ4* 遺伝子に関して直接シーケンス法により全エクソン領域（スプライシング部位を含む）の配列を決定し遺伝子変異を検索した。

また、コントロールとして聴力正常のボランティア 194 名分の遺伝子解析を実施し、難聴患者集団で見出された遺伝子変異の有無およびその頻度について検討を行った。

3) ステロイド除放作用を持つ電極の検討

ステロイド除放作用を持つ人工内耳電極と通常的人工内耳電極をモルモット蝸牛に正円窓経由で挿入を行い、ステロイド除放電極および通常的人工内耳電極挿入時の遺伝子発現パターンを DNA マイクロアレイを用いて測定して比較検討を行った。解析は各 3 個体行い平均値を用いて比較検討を行った。また、有意差検定は *t-test* を用いた。

(倫理面への配慮)

- ・当該臨床研究に関しては信州大学医学部解析倫理委員会で承認を得ている（承認番号：1101）。また、UMIN 臨床研究登

録データベースに登録済みである

(UMIN000002778)。

- ・遺伝子解析研究にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。
- ・動物実験に関しては信州大学動物実験委員会による承認を受けるとともに、信州大学動物実験等実施規程を遵守して実施している。

C. 研究結果

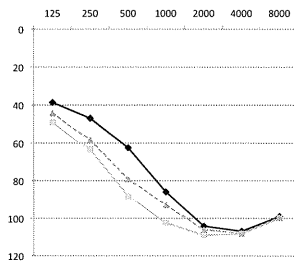
1) 残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

信州大学で高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した 9 症例および臨床研究として低音部の残存聴力を温存する人工内耳手術を行った 9 症例の合計 18 症例のうち、術後 1 ヶ月以上経過した 16 症例を対象に術前後の聴力閾値の変化に関する検討を行った。

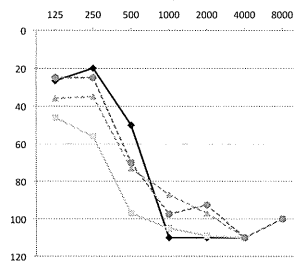
その結果、全例で残存聴力の温存が可能であった (図 1)。詳細に見ていくと、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は気導の 125Hz で 5.7dB、250Hz で 11.4dB、500Hz で 16.7dB、1000Hz で 6.9dB であり、人工内耳挿入による聴力閾値の上昇をみとめるものの、低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であった。

非常に興味深い事に、31.5mm の人工内耳電極を挿入した 4 症例においても、低音部の残存聴力が温存されることが確認された。従って、基底板の下に人工内耳電極が

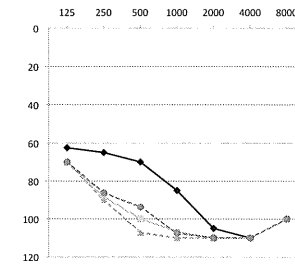
16症例の平均聴力(dB)



Case 1

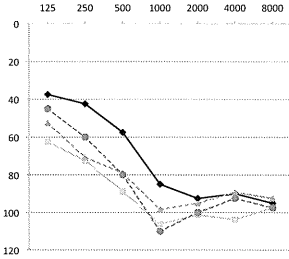


Case 2

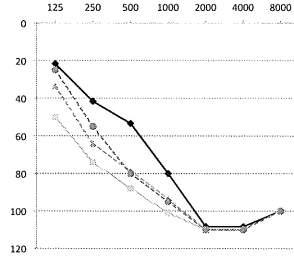


● 術前6ヶ月平均
○ 術直後
△ 1~3ヶ月
◇ 6ヶ月以降

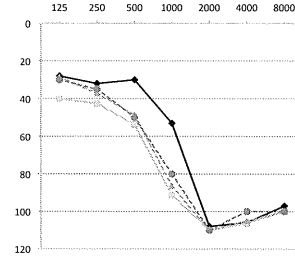
Case 3



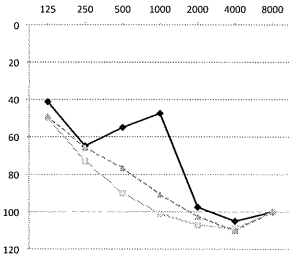
Case 4



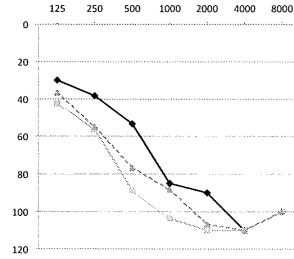
Case 5



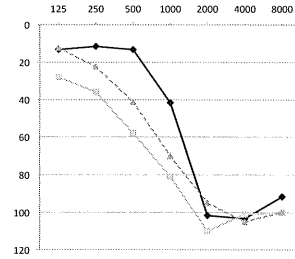
Case 6



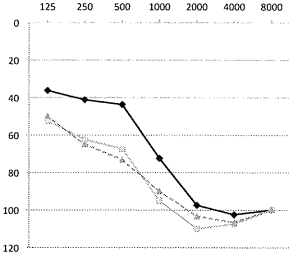
Case 7



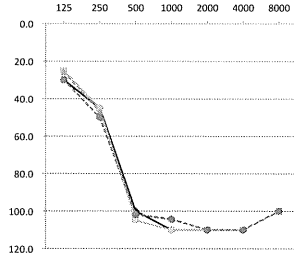
Case 8



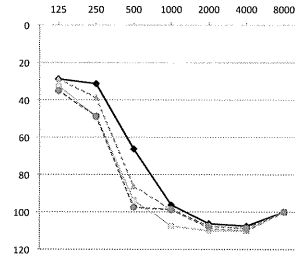
Case 9



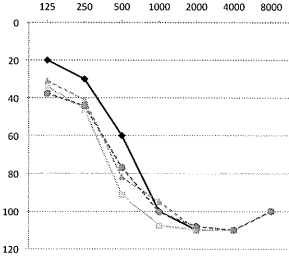
Case 10



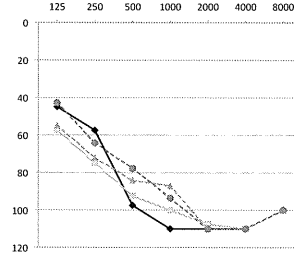
Case 11



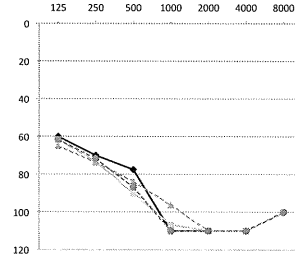
Case 12



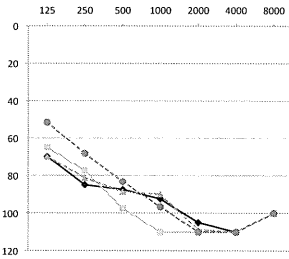
Case 13



Case 14



Case 15



Case 16

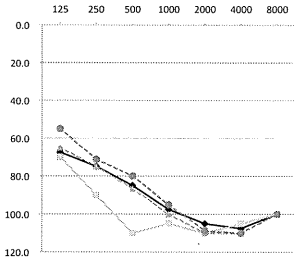


図1 残存聴力活用型人工内耳16症例の術前、術後聴力の変化

残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行して基板の下に電極が挿入されていても低音部の残存聴力は温存される。また、術直後は滲出液の貯留などにより一時的に聴力低下を認めるが、1ヶ月程度で貯留液はなくなり聴力が改善する(宇佐美ら 2011)。

16症例の平均聴力(dB)

month	A125	A250	A500	A1000	A2000	A4000	A8000	B250	B500	B1000	B2000	B4000
術前6ヶ月平均	38.7	46.9	62.5	86.0	104.2	106.9	99.0	33.2	44.9	64.6	70.0	60.0
術直後	49.2	63.6	88.2	102.3	109.0	108.3	99.8	33.0	51.0	69.7	70.0	60.0
1~6ヶ月	44.3	58.4	79.2	92.9	106.1	107.9	99.5	35.1	52.5	69.8	70.0	60.0
平均聴力変化	5.7	11.4	16.7	6.9	1.9	1.0	0.6	1.9	7.6	5.2	0.0	0.0

表1 残存聴力活用型人工内耳16症例の術前、術後の平均聴力の変化

残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行し、電極を挿入することにより、125Hzで5.7dB、250Hzで11.4dB、500Hzで16.7dB、1000Hzで6.9dBの聴力閾値の上昇をみとめるものの、低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であった。(宇佐美ら2011)。

挿入されている状況であっても内耳機能を保つこと可能であることが明らかとなった(宇佐美ら2011)。

装着後の聴力閾値の平均は、全周波数とも30~40dBの範囲内にあり、高音急墜型難聴の症例であってもフラットな聴取を可能にすることができることを示した。高音部の3周波数(2000Hz、4000Hz、8000Hz)の平均聴力では、術前平均116dBであったものが、術後平均35.7dBまで有意に改善を認めた($p = 0.00000004$: 図2)。

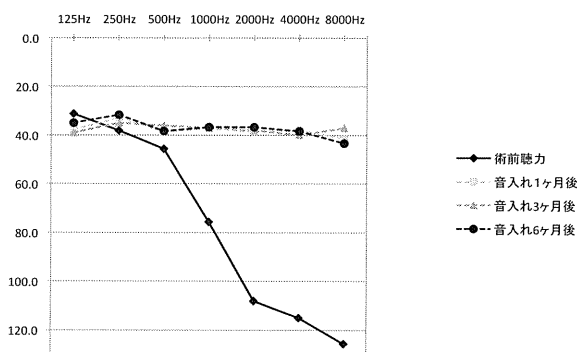


図2 高度医療症例の装着下閾値の変化

術前の聴力閾値と比較して、音入れ後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月のいずれの時点においても、全周波数とも30~40dBの装着閾値になっており、高音急墜型の難聴であってもフラットな装着閾値が得られた。(茂木ら2011)。

また、日本語話者における有効性に関して、高度医療9症例を対象に日本語聴取能の比較を行った結果、術前の補聴器装着下での語音弁別能32%(67-S・65dB SPL・静寂下)であったのが、音入れ後1ヶ月で50%、3ヶ月で62%、6ヶ月で68%と大幅な改善を認めた($p = 0.004$: 図3)。

また、残存聴力活用型人工内耳の電気刺激単独(Electric Stimulation: ES)と電気刺激・音響刺激併用時(Electric Acoustic Stimulation: EAS)の聴取能の比較を行った結果、併用時の方が弁別能が高く(静寂下)、また、雑音下でも併用時のほうが高い語音弁別能力を示す事が明らかとなった(図4)。

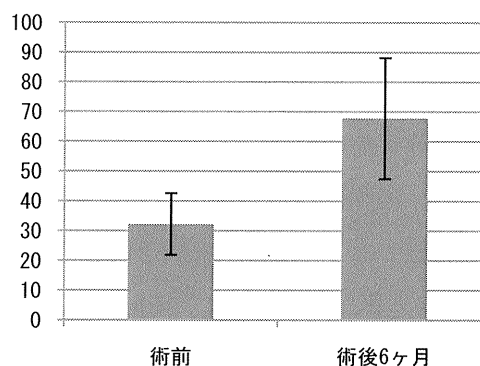


図3 高度医療9症例の語音聴取能(67S)の変化

術前の補聴器装着下での語音聴取能(67S・静寂下)が32%であったものが、音入れ後6ヶ月では68%まで有意に改善が認められた。

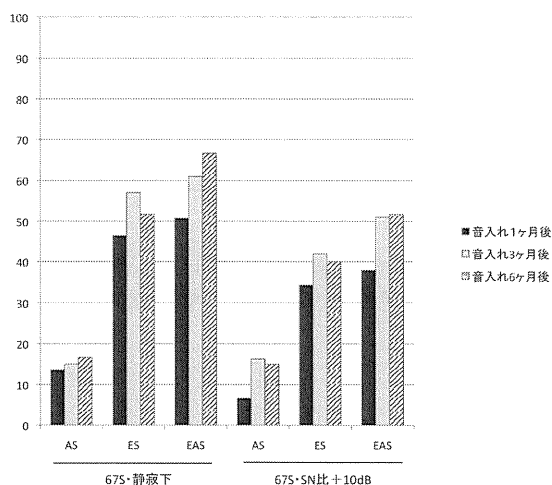


図4 高度医療9症例の語音聴取能の経過
術前の補聴器装着下での聴取能が音入れ後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月と経過に伴い改善している。また、電気刺激のみの条件(ES)と比較して電気刺激・音響刺激併用時(EAS)の方が聴取能(語音弁別能)は高いことより、残存聴力活用型人工内耳は日本語話者にも有効であることが示唆される。また、雑音下での聴取能においても、電気刺激のみの条件(ES)と比較して電気刺激・音響刺激併用時(EAS)の方がおおよそ10%良好な結果が得られており、電気刺激・音響刺激の併用が騒音下における聴取能の改善に有効であることが示された(茂木ら 2011)。

2) 高音急墜型感音難聴患者の遺伝子解析

「残存聴力活用型人工内耳」の対象となる高音障害急墜型の難聴患者(192名)を対象に *KCNQ4* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子に関して直接シーケンス法により遺伝子解析を行なった。その結果、高音急墜型の難聴患者より新規遺伝子変異を同定した(論文投稿中のため遺伝子変異の種類に関する詳細は記載しない)。

また、実際に残存聴力活用型人工内耳手術を実施した16症例の遺伝子解析により *CDH23* 遺伝子変異および Mitochondria 1555A>G 変異を同定し、これらの遺伝子変異を持つ症例に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性に関して報告した(Usami et al. 2012)。

今後、さらに遺伝子解析を進める事により、進行性などの臨床的特徴を明らかにすることで、人工内耳電極の使い分けを含めたオーダーメイド医療を実現可能であると考えられる。

3) ステロイド徐放作用を持つ電極の検討

残存聴力活用型人工内耳挿入術では、人工内耳挿入に伴う蝸牛内の急性および遅発性の障害を予防することを目的にステロイドの漸減投与を実施しているが、1) 蝸牛における局所濃度を高めるとともに2) ステロイドの作用する期間を延長することを目的に、ステロイド徐放作用を持つ人工内耳電極の有効性に関して検討を行った。

その結果、ステロイド徐放作用を持つ電極を使用した場合に、より聴力が温存される事が示された。また、遺伝子発現をDNAマイクロアレイ法を用いて比較した結果、エオタキシンやインターロイキン、TNF- α などの炎症性サイトカインの発現量に変化が認められ、内耳の障害を予防するメカニズムが明らかとなってきた(論文投稿中)。今後、臨床応用に向けて有効性に関するさらなるエビデンスの蓄積を行うことで、新しい人工内耳電極の開発が期待される。

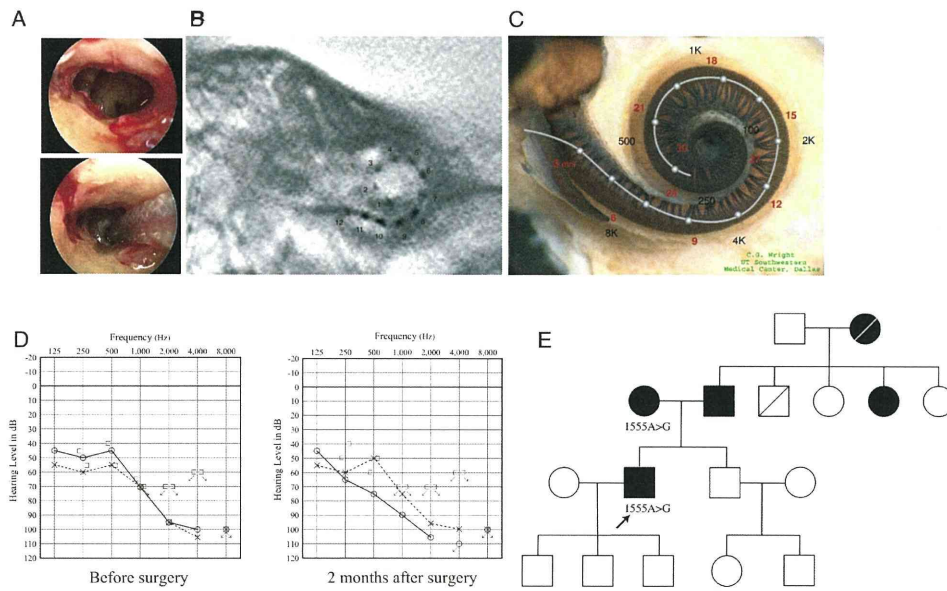


図5 残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した Mitochondria 1555A>G 変異症例の手術所見および詳細

残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した Mitochondria 1555A>G 変異による難聴症例に関する手術所見 (A)、術後の電極の様子 (B、C)、術前後の聴力の変化 (D) および家系図 (E) を示す。人工内耳挿入後も低音部の残存聴力は温存されている (Usami *et al.*, 2012)。

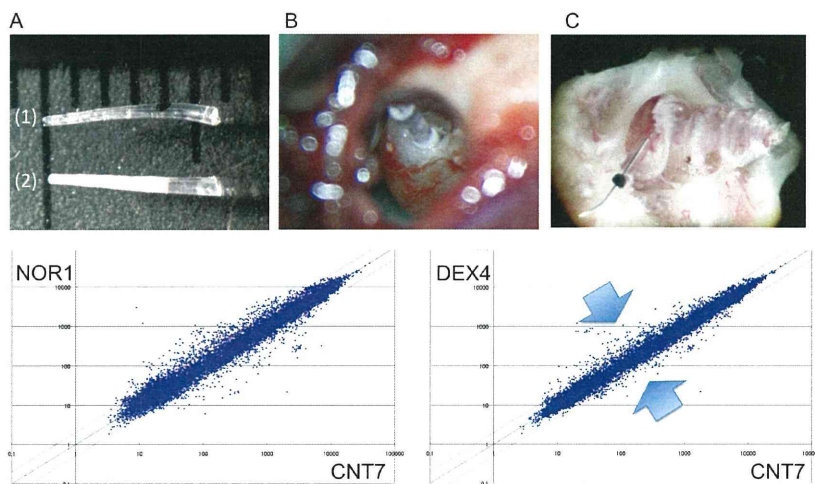


図6 ステロイド徐放作用を持つ電極の有効性に関する検討

ステロイド徐放作用を持つ人工内耳電極挿入による効果に関する検討。使用した通常電極およびステロイド徐放電極 (A) 電極挿入の様子および電極の位置 (B、C) および蝸牛における遺伝子発現の変化を示す。ステロイド徐放電極では手術にともなう遺伝子発現の変化が抑制されている (Takumi *et al.*, 投稿中)。

D. 考察

1) 残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

信州大学で高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した9症例および臨床研究として低音部の残存聴力を温存する人工内耳手術を行った9症例の合計18症例のうち、術後1ヶ月以上経過した16症例を対象に術前後の聴力閾値の変化に関する検討を行った結果、全例で残存聴力の温存が可能であった。

従来、人工内耳電極の挿入により内耳機能が破壊されると考えられていたが、しなやかな電極の使用、正円窓からの電極挿入により、内耳への侵襲を抑制しながら人工内耳電極を挿入することが可能である事を明らかにした。特に、蝸牛の完全長をカバーする31.5mmの人工内耳電極を挿入した4症例においても、低音部の残存聴力が温存されることが確認されており、基底板の下に人工内耳電極が挿入されている状況であっても、低音部分の基底板の振動は妨げられず、音響刺激を受容することが可能であることが明らかとなった。

また、高度医療症例においては、手術後のレントゲン写真から電極の挿入位置を推定する手法を用いて解析を行ったところ、完全長の電極挿入を行った症例と同様、電極が基底板の下に挿入されている事が予測される250Hz～500Hzの周波数においても聴力が温存されることから、残存聴力活用型人工内耳挿入後も内耳機能（特に基底板の振動やコルチ器の機能）が維持される

ことが明らかとなってきた。

また、術前後の聴力の変化を詳細に見ていくと、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は気導の125Hzで5.7dB、250Hzで11.4dB、500Hzで16.7dBであり、250Hzおよび500Hzを中心に若干の聴力閾値の上昇をみとめる（ $p=0.005$ paired t -test）。しかしながら、実施した症例では全て低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であった。また、少数ではあるが低音部分の聴力閾値が改善した症例を経験している。このような聴力閾値が電極挿入により改善した例は、海外からも報告があることより、今後より詳細な基底板の振動シュミレーション解析などが必要となると考えられる。

また、残存聴力活用型人工内耳の装用閾値は125Hzから8000Hzまでの全周波数にわたり30dB～40dBのフラットな聴力が得られており、高音急墜型の感音難聴に適した治療であると考えられる。高音急墜型の感音難聴症例では、低音部の残存聴力があるため、従来型の補聴器でこのようなフラットな特性を得ることは困難な例が多く、どちらかといえば人工内耳の聴力に近い。しかしながら、実際には低音部分は音響刺激、高音部分は電気刺激という2種類の刺激を組み合わせることでフラットな聴力を得ているため、単なる聴力だけでなく、日本語の聞き取りにどのような影響をおよぼすかに関して詳細に検討を行う必要がある。

本研究では日本語の聞き取りに関して検

討を行う事を目的に、語音弁別検査（67S）および CI2004 検査を静寂下および通常的生活環境に近い騒音下での検査を行った。その結果、術前と比較し、語音、単語、文章の聞き取りのいずれにおいても大幅な改善を認めた。また、聴取能の改善に関しては装用後1ヶ月の時点から大きな改善を認めるが、その後も徐々に改善しており、12ヶ月ほどでプラトーに達することが明らかとなってきた。また、残存聴力活用型人工内耳装用者の感想として、装用当初は音が2重に聞こえるが、装用後経過を追うにつれて一つに聞こえるようになるという感想を持つ例が認められた。このことから、当初は音響刺激と電気刺激のわずかな時間差を感知していたものが、総用後時間の経過とともに中枢での可塑性変化により一致して聞こえるものと考えられる。

また、音響刺激の有無が聴取能に及ぼす影響に関して詳細に見ていくと、音響刺激のみと比較して音響刺激+電気刺激の併用時のほうが聴取能が10%程度高く、騒音環境下での聞き取りの改善の効果も高いことが示された。本研究により残存聴力活用型人工内耳が、単に聴取閾値の改善だけでなく、日本語の聴取能改善にも非常に有効であることが明らかとなったことは、今後の本医療技術の普及の上で非常に大きなエビデンスになることが期待される。

2) 高音急墜型感音難聴患者の遺伝子解析

「残存聴力活用型人工内耳」の対象となる高音障害急墜型の難聴患者（192名）を対

象に *KCNQ4* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子に関して直接シーケンス法により遺伝子解析を行ない、高音急墜型の難聴患者より新規遺伝子変異を同定した（論文投稿中）。特に *KCNQ4* 遺伝子に関しては、高音急墜型の聴力像を呈する優性遺伝形式を取る遺伝性難聴の患者の5%程度に認められ、低音部分の聴力が加齢によってもほとんど変化しないことを明らかにした。一方、*CDH23* 遺伝子変異例では低音部分に残存聴力を有するものの比較的進行の速度が早く、学齢期までに通常の人工内耳の適応聴力まで進行する例を見出した。

また、実際に残存聴力活用型人工内耳手術を実施した16症例の遺伝子解析により *CDH23* 遺伝子変異および Mitochondria 1555A>G 変異を同定し、これらの遺伝子変異を持つ症例に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性に関して報告した（Usami et al. 2012）。このように遺伝子解析が進む事により、低音部分の残存聴力の程度やその進行度合いに関する予測が可能となることが期待される。また、実際に残存聴力活用型人工内耳挿入術を受けた症例が今後蓄積することにより、遺伝子型からみた残存聴力活用型人工内耳の有効性に関しても明らかにすることが可能であると期待される。

3) ステロイド除放作用を持つ電極の検討

現在の残存聴力活用型人工内耳挿入術では、人工内耳挿入に伴う蝸牛内の急性および遅発性の障害を予防することを目的にステロイドの漸減投与を実施しているが、蝸

牛における局所濃度を高めるとともにステロイドの作用する期間を延長することを目的に、ステロイド徐放作用を持つ人工内耳電極の有効性に関して検討を行った。

特に、通常の電極を用いた場合と、ステロイド徐放作用を持つ電極を使用した場合の遺伝子発現の変化を DNA マイクロアレイ法を用いて比較した結果、エオタキシンやインターロイキン、TNF- α などの炎症性サイトカインの発現量に変化が認められ、内耳の障害を予防するメカニズムが明らかとなっており、論文としてまとめて投稿を行っている。

今後、臨床応用に向けて、ステロイド徐放作用を持つ人工内耳電極の有効性に関するさらなるエビデンス（特に長期間での検討）の蓄積を行うことで、新しい人工内耳電極の開発の基盤となる情報が得られる事が期待される。

E. 結論

本年度の研究により、残存聴力活用型人工内耳手術時の聴力温存に関する検討および日本語話者における有効性の検討を多数の症例を用いて検討し、聴力温存・有効性を示すことができおり、今後の研究により医学的なエビデンスを示すことが可能である。また、高音急墜型感音難聴の遺伝子解析に関しては、*CDH23* 遺伝子および *KCNQ4* 遺伝子に新規遺伝子変異を見いだすとともに、遺伝子診断で原因遺伝子変異の明らかとなった症例に残存聴力活用型人工内耳挿入術を実施し、有効性に関する検

討を行った。さらに、内耳障害を抑制する新しい電極の開発として、ステロイド徐放作用を持つ電極の動物モデルを用いた解析を実施して残存聴力温存における有効性を示すとともに、内耳の障害を予防するメカニズムを明らかにした。今後、有効性に関するさらなるエビデンスの蓄積を行うことで、新しい人工内耳の基盤形成が期待される状況にある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[1] Usami S, Moteki H, Suzuki N, Fukuoka H, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Jolly C. Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. *Acta Oto-Laryngol* 131: 405-412. 2011

[2] Usami S, Miyagawa M, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Iwasaki S. Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for EAS (Electronic Acoustic Stimulation). *Acta Oto-Laryngol* 132: 676-682. 2012

[3] 茂木英明、西尾信哉、工穰、岩崎聡、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS: electric acoustic stimulation）：術後聴取能における検討 *Otol Jpn* 21: 771-776. 2011

[4] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、内藤武彦、西尾信哉、工藤、岩崎聡、：残存聴力活用型人工内耳（EAS: electric acoustic stimulation）～手術法と聴力保存成績について～ Otol Jpn 21: 763-770. 2011

[5] 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、工藤、岩崎聡、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS : electric acoustic stimulation）の長期装用者 3 症例における術後成績
Audiology Japan 54: 678-685. 2012

[6] 宇佐美真一 残存聴力活用型人工内耳（electric acoustic stimulation）専門医通信.
106: 14-15. 2011

[7] 宇佐美真一 補聴器と人工内耳の融合
残存聴力活用型人工内耳について 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 83: 393-401. 2011

[8] 宇佐美真一 残存聴力活用型人工内耳（EAS: electric acoustic stimulation）.
Clinical Neuroscience. 29: 1376-1378. 2011

[9] 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工藤、宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一 乳突皮質形成による残存聴力活用型人工内耳の術後聴力への影響 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 84: 91-95. 2012

2. 学会発表

[1] Shin-ichi Usami: Genetics markers

and hearing preservation with Japanese children. 13th Symposium on Cochlear Implants Children. 2011.7.14-16 シカゴ

[2] Shin-ichi Usami: Genetic diagnosis of Japanese congenital deafness using Invader assay. International meeting of Otolology society of China. 2011.8.4-5 北京

[3] Shin-ichi Usami: Genetic markers and hearing preservation. Collegium Oto-Rhino -laryngologium Amicitiae Sacrum. 2011.9.5-7 ベルギー

[4] Shin-ichi Usami: Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related science. 2011.10.25-28 デグー（韓国）

[5] Shin-ichi Usami: The genetic background of the patients with cochlear implantation. The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related science. 2011.10.25-28 デグー（韓国）

[6] Shin-ichi Usami: Surgical Techniques in Hearing Preservation Round Window Approach. Annual HEARRING meeting. 2011.10.12-13 ブラッドフォード（英国）

- [7] Shin-ichi Usami: Preliminary Results with Hearing Preservation Surgery in Japan. Hearing Preservation meeting. 2011.10.14-15 ロンドン
- [8] Shin-ichi Usami: Recent Trends in Cochlear Implantation-Hearing Preservation and Electric Acoustic Stimulation- 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011.12.8-9 神戸
- [9] Yutaka Takumi, Shinichi Usami: Genetic diagnosis of Japanese congenital deafness using Invader assay. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011.12.8-9 神戸
- [10] Shin-ichi Usami: Genetics and presbycusis. Presbycusis Reseach Meetings. 2012.1.13-14 ミュンヘン
- [11] 岩崎 聡: 人工内耳～低侵襲、残存聴力温存へ向けた新たな取り組み
第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・講演会. 2011.5.19-21
- [12] 宇佐美真一: 臨床セミナー(6)難聴の遺伝子診断—早期診断・早期療育との関連— 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・講演会. 2011.5.19-21
- [13] 岩崎聡、工 穰、茂木 英明、宇佐美真一: 人工聴覚手術症例の経験と現状について. 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2011.6.23-24
- [14] 塚田景大、茂木英明、工 穰、宮川麻衣子、西尾信哉、岩崎 聡、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳に対する骨パテを用いた乳突皮質形成による工夫. 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2011.6.23-24
- [15] 茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS:electric acoustic stimulation) の長期装用者 3 症例における術後成績. 第 56 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2011.10.27-28
- [16] 塚田景大、福岡久邦、工 穰、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS) 症例の前庭機能評価について. 第 70 回日本めまい平衡医学会総会. 2011.11.16-18
- [17] 宇佐美真一: 人工内耳の新しい流れ: EAS と低侵襲手術. 第 21 回日本耳科学会総会. 2011.11.24-26
- [18] 工 穰、小口智啓、鈴木伸嘉、西尾信哉、岩崎 聡、宇佐美真一: デキサメタゾン容出電極挿入後の蝸牛内遺伝子発現パターンについて. 第 21 回日本耳科学会総会. 2011.11.24-26

[19] 茂木英明、工 穰、岩崎 聡、西尾信哉、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS:electric acoustic stimulation）：術後聴取能における検討. 第21回日本耳科学会総会. 2011.11.24-26

**H. 知的所有権の出願・取得状況
（予定を含む。）**

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Usami S, Moteki H, Suzuki N, Fukuoka H, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Jolly C.	Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region.	Acta Oto-Laryngol	131	405-412	2011
Usami S, Miyagawa M, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Iwasaki S.	Patients with CDH23 mutations and the 155A>G mitochondrial mutation are good candidates for EAS (Electronic Acoustic Stimulation).	Acta Oto-Laryngol	132	676-682.	2012
茂木英明、西尾信哉、工藤、岩崎聡、宇佐美真一	残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) : 術後聴取能における検討	Otol Jpn	21	771-776	2011
宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、内藤武彦、西尾信哉、工藤、岩崎聡	残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) ~手術法と聴力保存成績について~	Otol Jpn	21	763-770	2011
茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、工藤、岩崎聡、宇佐美真一	残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) の長期装用者 3 症例における術後成績	Audiology Jap	54	678-685	2012