

201122089A

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）

日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準の提唱
および蝸牛を保護する電極・術式・薬剤の開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **山 唄 達 也**

平成24（2012）年3月

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）

日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準の提唱
および蝸牛を保護する電極・術式・薬剤の開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 唄 達 也

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準の提唱 および蝸牛を保護する電極・術式・薬剤の開発 山唄達也	1
II. 分担研究報告	
1. 人工内耳手術前後の残存聴力の変化 土井勝美	6
2. 高音急墜型難聴フィルタを介した日本語と英語文の聴取成績の比較 -残存聴力活用型人工内耳の適応基準への提言- 熊川孝三	9
3. 先天性サイトメガロウイルス感染症の診断・治療について -人工内耳症例の脳機能評価と頭部MRI・CTによる神経発達予後- 坂田英明	14
4. 日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準の提唱 および蝸牛を保護する電極・術式・薬剤の開発 伊藤健	18
5. 新生児聴覚スクリーニング後の問題点 安達のどか	20
6. 日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準の提唱 および蝸牛を保護する電極・術式・薬剤の開発 鈴木光也	23
7. 高分子ポリマー（MPCポリマー）塗布による 人工内耳の感染防止に関する研究 柿木章伸・近藤健二	24
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	29

日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準の提唱および蝸牛を保護する電極・術式・薬剤の開発

研究代表者：山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

低音域の残聴をもつ高音急墜型感音難聴症例に対して、補聴器と人工内耳の機能を併せ持つハイブリッド型人工内耳が海外で臨床応用されており、本邦でも近い将来保険適応となることが見込まれる。本研究では日本人における適応基準を設定する事、聴力温存率に影響する因子を明らかにする事、聴力温存術式と電極、薬剤の開発を行うことを目的とした。研究では、1) 補聴器を装着する高音急墜型高度感音難聴症例における聴取能と異聴、2) 言語間の聴取の違いを明らかにするため、英語、日本語に low pass filter をかけて（音急墜型難聴を再現して）の聴取成績の比較、3) 人工内耳術後の聴力温存率について前向きおよび後方視的検討、4) 電極の性状、位置などの違いによる蝸牛基底板振動への影響のコンピューターヒト蝸牛モデルによるシミュレーション解析、5) 聴力温存型電極の試作と特性の検討を行った。その結果、単音節語音聴取成績を急墜する周波数が①1000Hzと2000Hzの間、②500Hzと1000Hzの間、③250Hzと500Hzの間の3つに分けたところ、語音明瞭度は急墜周波数が下がる程低くなり、母音の判別では、①群は全てをほぼ判別可能であったが、②群では「え」の判別が不良となり、③群では「い・う・え・お」の判別が不良となった。子音の聴取においては③群においては全ての子音聴取が不良であったが、②群においては「か」行の判別が可能で、①群では、「た」・「は」・「が」・「な」・「や」行が判別できるようになった。低音域に聴力が残る4種類の難聴フィルタを作成し、聴力正常な英語と日本語の日常会話に不自由しない8人を対象に聞き取り実験を行ったところ、CI-2004（日本語）ではCID（英語）に比べて正答率が高く、フィルタありとフィルタなしの間に有意差がみられた。シミュレーションでは蝸牛窓が固着した場合全周波数で基底板振動は低下したが、蝸牛窓膜が完全に骨化状態にならなければ聴力低下量はこれよりも少なくなった。また電極の位置は基底板直下よりも鼓室階中心に近い方がより良い結果となった。動物用人工内耳電極にMPCポリマーをコーティングした電極を作成したが、その特性に明らかな違いは見られなかった。以上の結果は、高音急墜型感音難聴における日本語語音の判別では1000Hzが保たれていれば母音の判別は良好で子音も半数程度が判別可能であることを示唆している。

A. 研究目的

両側高度感音難聴のうち低音域の残聴をもつ高音急墜型感音難聴症例に対する治療の1つとして、補聴器と人工内耳の機能を併せ持つハイブリッド型人工内耳（EAS）が英語やドイツ語などを言語とする海外で臨床応用されて、本邦でも近い将来保険適応となることが見込まれる。しかし、低音域の母音の占める割合が英語やドイツ語より多く、子音の周波数成分もより低音域側に存在する日本語を話す日本人において、海外で推奨される手術適応基準をそのまま用いることには問題がある。本研究では低音域に残聴をもつ高音急墜型感音難聴症例の補聴効果とEASおよび従来型人工内耳の術後聴取成績の静寂下および騒音下での比較、また異なる言語を用いた場合の聴取成績の比較により、日本語を話す日本人における適応基準を設定する事を第一の目的とする。またEASでは残存聴力の温存が必要であるが、本邦では人工内耳術後の聴力温存に関するデータがほとんどない。聴力温存を意図して多数例に手術を行い、前向き研究としてその成績を得ること、さらに聴力温存率に影響する因子を明らかにすることを第二の目的とする。さらに人工内耳手術では手術時の障害のみでなく、免疫応答などの遅発性の障害や電極の

位置、性状、長さなどによる基底板振動の物理的抑制も術後聴力に影響する。これらの因子を変えた場合の基底板振動への影響をコンピューターヒト蝸牛モデルによるシミュレーションで解析し、聴力保存のための最適な状態を予測する。また蝸牛を保護する人工内耳電極（形状、コーティング、薬剤徐放技術）の開発および蝸牛保護薬剤の開発を行う。これらの基礎研究により人工内耳の電極や術式の改良に臨床応用する事を第三の目的とする。

B. 研究方法

(1) 低音域に残聴をもつ高度難聴症例の補聴器装着下の聴取能

高音急墜型感音難聴（2kHz以上の周波数においては高度感音難聴を示す）症例に対し、単音節語音聴取成績を、急墜する周波数が①1000Hzと2000Hzの間、②500Hzと1000Hzの間、③250Hzと500Hzの間の3つに分けて検討した。特に間違いやすい単音に注意して解析した。

(2) 高音急墜型難聴を再現するフィルタによる日本語と英語の聴取成績

英語は CID 日常文 TEST KEY List 1 (20 の短文から成り、キーワード計 100 語)、日本語は人工内耳の適応、評価判定の検査語音としてわが国でも広く用いられている CI-2004 (試案) の成人用日常会話文検査 リスト 1 (15 の短文から成り、キーワード計 60 語) を用いた。低音域に聴力が残る 4 種類の難聴フィルタを作成し、聴力正常な英語と日本語の日常会話に不自由しない 8 人 (うち 4 人が 10 代前半までに獲得した前期バイリンガル者、残る 4 人が後期バイリンガル者) を対象として、同一被験者による英語と日本語の聞き取り実験を行った。

(3) 人工内耳術後の聴力温存率

東京大学と大阪大学で以前に人工内耳手術を受けた症例の中で、手術年齢が 20 歳以上でブースターを用いた術前聴力検査をし、術側の残存聴力を確認でき、術後に埋め込み側の聴力を測定できた症例を対象に聴力残存率を後方視的に解析した。

(4) ヒト蝸牛モデルによる基底板振動シミュレーション

アブミ骨底板、輪状靭帯、卵円窓、正円窓、前庭、リンパ液、基底板、骨ラセン板、蝸牛水管からなるヒト蝸牛モデルを作成した (簡単化のため、蝸牛の形状は直線状とし、ライスネル膜は無視した)。各部の形状や物性値は過去の報告値を用い、不明な部分については、振動計測結果との比較により決定した。有限要素法を用い、電極の性状、位置、正円窓膜の剛性 (ヤング率) が基底板振動挙動に及ぼす影響を、コンピュータモデルを用いて解析した。

(5) 聴力温存を意図した電極の作成

ヒト用人工内耳電極に MPC ポリマーをコーティングした電極を作成し、その特性の検討を開始した。また MPC ポリマーにステロイドを含有する素材の試作を行った。動物用人工内耳電極はモルモット蝸牛に留置し、術前後で ABR による計測を行い、組織学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究の計画は東京大学医学部倫理委員会の承認を得た。なお本研究では難聴者に対する通常の検査を基本とし、人工内耳の手術適応の決定も通常の臨床として行うため、バイアスが加わり不利益が生じることはなく、手術に関する説明と同意も通常臨床の範囲で行う。対象となる患者は本研究のために新たな ID 番号を作成し、カルテ上の ID 番号との対応表を作成して連結可能な匿名化を行い、対応表は申請者が厳重に管理している。検査結果は記録用紙、記録媒体に記録しており、何れも施錠可能なロッカーおよび外部と隔絶されたコンピューターに保管しており、外部に情報が流出しないよう十分に留意している。

動物実験の計画は東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の許可を得ており、動物実験にお

いては NIH の実験動物に関するガイドライン、東京大学の実験動物の取り扱いに関する規定に従い、使用する動物数が最小限となるよう実験計画を工夫している。なお研究代表者は東京大学医学系研究科動物実験講習会を受講済みであり、動物実験を担当する研究分担者も各所属施設における同様の講習会を受講している。

C. 研究結果

1) 低音域に残聴をもつ高度難聴症例の補聴器装用下の聴取能について、

高音急墜型感音難聴を、急墜する周波数が① 1000 Hz と 2000 Hz の間、② 500 Hz と 1000 Hz の間、③ 250 Hz と 500 Hz の間の 3 つに分けて検討したところ、語音明瞭度は急墜周波数が低くなるほど悪化した。母音の判別においては、①群は母音全てをほぼ判別可能であったが、②群では「え」の判別が不良となり、③群では「い・う・え・お」の判別が不良でとなった。子音の聴取においても急墜周波数が低い程結果が悪かった。③群においては全ての子音聴取が不良であったが、②群においては「か」行の判別が可能であった。急墜周波数が上がると (①群)、「た」行・「は」行・「が」行・「な」行・「や」行が判別できるようになった。高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別では、1000 Hz が保たれていれば母音の判別は良好であり、子音についても半数程度は判別可能であった。

(2) 高音急墜型難聴を再現するフィルタによる日本語と英語の聴取成績の差について

8 人の正答率は低音域の難聴が軽度になるに従い高くなったが、CI-2004 では CID に比べて全被験者での正答率が高く、また被験者間に大きなバラつきが存在した。8 例について、対応のある 2 群の *t* 検定を用いて、フィルタなし、フィルタ 1, 2, 3, 4 の 5 条件毎に得られた正答率の平均値の差の検定を行ったところ、CI-2004 では CID に比べて、フィルタ 4 とフィルタなしの場合を除いて、フィルタ 1, 2, 3 で正答率は高く、それぞれ危険率 0.5%, 0.5%, 1% で統計学的に有意差があることが示された。

(3) 人工内耳の聴力温存率について

東京大学で解析対象となった症例は 27 例であり、平均年齢は 51 歳 (20-76 歳)、デバイスは Cochlear 社製 25 例 (全例 22 電極以上挿入)、MEDEL 社製 2 例 (全長挿入) であった。27 例の平均聴力低下レベルは 16dB (6-35) であり、21 例 (78%) で 10 dB 以上の聴力低下を認めた。N24 ストレート電極使用者 14 例については術後聴力低下レベルと T レベル電流量の有意な相関を認めた。大阪大学での解析対象は 68 例であり、周波数により差はあるものの、術後の閾値の残存率は約 50% であっ

た。

(4) ヒト蝸牛モデルによる基底板振動シミュレーション

蝸牛窓が固着したと仮定した場合、すべての周波数において基底板振動は低下した。ただし、蝸牛窓膜が完全に骨化状態にならなければ、聴力低下量はこれよりも少ないものと考えられた。内耳に電極を挿入する場合は、電極の長さを短くし、容積を小さくする方が、500Hz以下における残存聴力を利用しやすく、また各周波数域で電極の位置が基底板の直下よりも鼓室階中心に近い方がより良い効果が期待できた。蝸牛窓を完全に閉塞固定した場合でも柔らかい電極を挿入することで電極表面が変形し、蝸牛窓同様リンパ液に圧力変化を生じさせる働きを持ち、基底板振動の抑制を相殺できた。

(5) 聴力温存を意図した電極の作成

ヒト用人工内耳電極に MPC ポリマーをコーティングした電極を問題なく作成することができた。その特性についてはオーストラリアにあるコクレア社に送り、解析中であるが、解析できたものにおいては明らかな特性の変化は見られなかった。また MPC ポリマーにステロイドを含有する素材も試作している。通常の動物用人工内耳電極をモルモット蝸牛に留置した場合、数は少ないが、術前後での ABR による明らかな難聴は見られなかった。現在組織解析を施行中である。

D. 考察

1) 達成度について

低音域に残聴をもつ高度難聴症例の補聴器装用下の聴取能については、後方視的には 50 例以上の症例で十分な解析ができており、計画通りに進行している。一方新規登録症例は少なく、日常環境に近い騒音下での解析は不十分である。フィルターを用いた聴取成績の解析は初期の予定を達成し、異なる条件でも例数を加えるなど次の段階に前倒しで入っている。人工内耳の聴力温存率については、後方視的解析は十分に施行できているが、前向き研究に登録した症例数はまだ少ない。EAS に関しては東京大学の自主臨床試験の承認を得ており、研究参加施設でも申請中であるため、今後症例集積が期待できる。ヒト蝸牛モデルによる基底板振動シミュレーションについては十分な解析ができており、聴力温存を意図した電極作成についても計画通りに進行している。

2) 研究成果の学術的意義について

高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別では、1000Hz が保たれていれば母音の判別は良好であり、子音についても半数程度は判別可能であった。このような詳細な解析は本邦では過去にわずかになされたのみであり、データの意

義は高い。またフィルター処理した日本語と英語の聴取成績の差は初めての試みであり、極めて独創的であるとともに、二つの言語の聴取に関する比較について新しい分野を拓いたと言える。ヒト蝸牛モデルによる基底板振動シミュレーションは有限要素法を用いてコンピューター解析する独自の手法であり、臨床経験とは異なる理論的アプローチとして価値がある。聴力温存を意図した電極の開発は炎症反応の抑制と薬剤の徐放が可能になる新しい素材という点で学術的にも注目される。

3) 研究成果の行政的意義について

高音急墜型感音難聴における急墜する周波数別の日本語語音の判別成績は EAS の適応基準の決定に大いに有用である。またフィルター処理した日本語と英語を正常聴力者に呈示して高音急墜型感音難聴を模した聴取検査で、二つの言語の聴取成績に明らかな差が見られたことも、海外の基準ではなく、本邦独自の EAS 適応基準決定の必要性を示唆している。

4) その他特記すべき事項について

聴力温存を意図した電極の開発は現在使用されている人工内耳の会社とも共同して研究しているものであり、特許申請に向けて準備している。

E 結論

高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別では急墜する周波数により差が出ること、高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別では 1000Hz が保たれていれば母音の判別は良好で子音も半数程度は判別可能であること、高音急墜型感音難聴を模倣した状況での聴取では日本語の方が英語より聴取成績が良いことが判明した。この結果から、本邦に EAS 型人工内耳を導入する際には、適応基準において、低音域の残存聴力レベルは海外の基準より閾値が高くても良い可能性が示された。ヒト蝸牛モデルによる基底板振動シミュレーション研究の結果では、蝸牛窓振動を保つ EAS のアプローチの重要性が示された。この成果は術式の改良に応用できる。聴力温存を意図した電極として MPC ポリマーをコーティングした電極を作成した。臨床応用に向けて動物実験などさらに解析を進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kashio A, Sakamoto T, Kakigi A, Suzuki M, Suzukawa K, Kondo K, Sato Y, Asoh S, Ohta S, Yamasoba T. Topical application of anti-apoptotic

TAT-FNK protein prevents aminoglycoside-induced ototoxicity. *Gene Therapy* in press

Baba M, Matsumoto Y, Kashio A, Cabral H, Nishiyama N, Kataoka K, Yamasoba T. Micellization of cisplatin (NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs. *J Control Release*. 2011 Jul 23. [Epub ahead of print]

Nomoto T, Matsumoto Y, Miyata K, Oba M, Fukushima S, Nishiyama N, Yamasoba T, Kataoka K. In situ quantitative monitoring of polyplexes and polyplex micelles in the blood circulation using intravital real-time confocal laser scanning microscopy. *J Control Release*. 2011;151:104-9.

Suzuki M, Goto T, Kashio A, Yasui T, Sakamoto T, Ito K, Yamasoba T. Preservation of vestibular function after scala vestibuli cochlear implantation. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38: 638-42.

Lin Y, Kashio A, Sakamoto T, Suzukawa K, Kakigi A, Yamasoba T. Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neurosci Lett*. 2011;487:12-6.

Terao K, Cureoglu S, Schachern PA, Morita N, Nomiya S, Deroee AF, Doi K, Mori K, Murata K, Paparella MM: Cochlear changes in presbycusis with tinnitus. *Am J Otolaryngol* 2011; 32: 215-220

Mullen LM, Pak KK, Chavez E, Kondo K, Brand Y, Ryan AF. Ras/p38 and PI3K/Akt but not Mek/Erk signaling mediate BDNF-induced neurite formation on neonatal cochlear spiral ganglion explants. *Brain Res* in press

山嵜達也. 乳幼児難聴の聴覚医学的問題点「治療における問題点」*Audiology Japan* 54:649-664

熊川孝三. 高音急墜型難聴フィルタを介した日本語と英語文の聴取成績の比較—EAS型人工内耳の適応基準への提言—*耳鼻臨床* in print
射場 恵、熊谷文愛、熊川孝三、鈴木久美子、武田英彦. 語音聴取評価検査「CI-2004(試案)」を用いた人工内耳装用者の聴取能 *Audiology Japan* 54:277-284, 2011.

加藤 央、大多和優里、武田英彦、熊川孝三. 神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較. *Otol Japan* 21:244-249, 2011.

田中学、安達のどか、浅沼聡、坂田英明: 両側高度感音難聴を伴った広汎性発達障害の特徴小児耳鼻咽喉科 2011;21(1): 91-95

山嵜達也. ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害. *耳鼻咽喉科臨床* 104:533-540, 2011

岩崎 聡、吉村豪兼、武市紀人、佐藤宏昭、石川浩太郎、加我君孝、熊川孝三、古屋信彦、池園哲郎、中西 啓、内藤 泰、福島邦博、東野哲也、君付 隆、西尾信哉、工 穰、宇佐美真一. Usher症候群の臨床的タイプ分類の問題点と課題. *日本耳鼻咽喉科学会会報* in print

2. 学会発表

土井勝美: 人工聴覚器の将来 人工中耳

—BAHAとVSB. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年5月19日 京都
宮下美恵、佐藤満雄、正垣直樹、齋藤和也、村本大輔、磯野道夫、寺尾恭一、土井勝美、長谷川太郎、太田有美、宇野敦彦、諏訪圭子、猪原秀典、山下麻紀: 好酸球性中耳炎への人工内耳埋め込み手術. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年5月19日 京都

岩崎真一、菅澤恵子、千原康裕、牛尾宗貴、江上直也、山嵜達也. 難治性メニエール病に対するデキサメサゾン鼓室内注入療法の効果. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年5月19-21日 京都

伊藤健、樫尾明憲、安井拓也、安達のどか、坂田英明、土井勝美、熊川孝三、山嵜達也. 人工内耳を装用した先天性高度感音難聴小児例の聴覚・言語発達に関する因子について. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年5月19-21日 京都

井上亜希、岩崎真一、江上直也、牛尾宗貴、菅澤恵子、山嵜達也. 両側高度感音難聴を来す疾患における末梢前庭機能の検討. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年5月19-21日 京都

熊川孝三、三澤建、加藤央、大多和優理、真岩智道、鈴木久美子、武田英彦. 残存聴力活用型人工内耳電極埋め込み症例の手術と聴取成績. 第112回日本耳鼻咽喉科学会 2011年5月19-21日 京都

安達のどか、今井直子、浅沼聡、小熊栄二、坂田英明、山嵜達也、加我君孝. 先天性難聴の原因検索と重複例の解析. 第6回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年6月16-17日 大宮

齋藤真紀、樫尾明憲、狩野章太郎、尾形エリカ、赤松裕介、安達のどか、浅沼聡、坂本幸士、柿木章伸、山嵜達也. 再手術を要した小児人工内耳症例の検討. 第6回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年6月16-17日 大宮

赤松裕介、尾形エリカ、樫尾明憲、安井拓也、安達のどか、浅沼聡、山嵜達也. 当科における重複障害児に対する人工内耳成績. 第6回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2011年6月16-17日 大宮

土井勝美: 高齢者への人工内耳手術. 大阪人工内耳フォーラム2011 2011年7月2日 大阪
赤松裕介、尾形エリカ、山嵜達也、廣田栄子. 小児人工内耳症例における雑音下の語音聴取能の検討. 第56回日本音声言語医学会総会・学術講演会 2011年10月6-7日 東京

Doi K, Miyashita M, Sato M, Saito K K, Terao K, Suwa K, Inohara H, Ohta Y, Hasegawa T, Morihana T: Residual hearing after ordinary

- cochlear implant surgery with scala tympani cochleostomy and full-electrodes insertion. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Miyashita M, Sato M, Saito K, Terao K, Doi K: Successful cochlear implantation in the case of eosinophilic otitis media with bilateral, progressive and profound sensorineural hearing loss. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Sato M, Miyashita M, Saito K, Terao K, Doi K: Scala vestibuli cochlear implantation in the case of cochlear incomplete partition with CSF gusher and persistent bleeding via cochleostomy opening of scala tympani. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Yamasoba T, Kumakawa K, Doi K, Ito K, Sakata H, Adachi N, Kashio A, Yasui T, Ogata E, Akamatsu Y: Factors that influence on the speech and language development in Japanese deaf children following cochlear implantation. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Ohta Y, Doi K, Hasegawa T, Suwa K, Hanamot A, Nishimura H, Osaki Y, Inohara H: Cochlear implantation in patients with middle ear disease. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Megumi Iba, Fumiai Kumagai, Makoto Tateno. Linguistic characteristics and candidacy criteria of electric acoustic stimulation in Japanese language speaking patients. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Kozo Kumakawa, Takuji Koike. Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation. An analysis using computational structures technology. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Hiromu Kato, Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Fumiai Kumagai, Megumi Iba. Comparison of cochlear implantation and auditory brainstem implantation in Neurofibromatosis type 2 patients. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Fumiai Kumagai, Megumi Iba, Hiromu Kato, Hidehiko Takeda, Kozo Kumakawa. Outcomes of the Auditory Brainstem Implant: Its light and shade APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Ogata E, Akamatsu Y, Kashio A, Yasui T, Kakigi A, Yamasoba T. Our experience on bilateral cochlear implantation for three children. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Adachi N, Yasui T, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear implants in children with GJB2 gene mutation. APSCI 2011 October 25-28, 2011, Daegu, Korea
- 越智篤、山嵜達也、古川茂人. 加齢が詳細時間情報処理能力に及ぼす影響. 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2011年10月27-28日 福岡
- 狩野章太郎、赤松裕介、越智篤、山嵜達也. 雑音負荷時の子音聴取 - 信号音源と雑音音源の空間的配置との関連. 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2011年10月27-28日 福岡
- 坂田英明, 遠藤まゆみ, 加我君孝, 丸山泰幸. 幼児期のめまい・平衡障害. 日本めまい平衡医学会 2011年11月18日 千葉
- 樫尾明憲、山嵜達也. 内耳タンパク治療 -PTD技術による内耳領域への応用-. 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 公募シンポジウム 2011年11月24-26日 沖縄
- 熊川孝三、加藤央、武田英彦. 前提水管拡大症における増悪機序と保存治療. 第21回日本耳科学会 2011年11月24-26日 沖縄
- 岩佐陽一郎、岩崎聡、西尾信哉、工譲、宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、長井今日子、武市紀人、石川浩太郎、池園哲郎、内藤泰、福島邦博. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する研究. 第21回日本耳科学会 2011年11月24-26日 沖縄
- 馬場美雪、松本有、樫尾明憲、片岡一則、山嵜達也. シスプラチン内包高分子ミセルの内耳毒性軽減効果. 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 2011年11月24-26日 沖縄
- 藤本千里、尾関英徳、鈴木佳吾、近藤健二、加我君孝、山嵜達也. 内耳発生をモニターするトランスジェニックマウスを用いた、耳朧領域特異的なトランスクリプトーム解析. 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 2011年11月24-26日 沖縄
- 浅沼聡、安達のどか、坂田英明、松永達雄、山嵜達也、加我君孝. 蝸牛神経形成不全症例の検討. 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 2011年11月24-26日 沖縄
- 坂田英明, 浅沼聡, 安達のどか, 山嵜達也, 加我君孝: 「先天性サイトメガロウイルス感染症の発生率・診断・治療について」, 第21回日本耳科学会 2011年11月25日 沖縄
- 宮下美恵, 佐藤満雄, 正垣直樹, 齋藤和也, 村本大輔, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美, 森鼻哲生, 坂下哲史: 前庭階に人工電極挿入を行った Mondini 奇形症例. 第21回日本耳科学会 2011年11月26日 沖縄

Ⅲ. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

人工内耳手術前後の残存聴力の変化

研究分担者： 土井勝美 近畿大学医学部耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

人工内耳医療は進化を続け、手術適応の拡大も進み、人工内耳開発当初の「高度難聴あるいは聾症例」への人工内耳手術という概念から、最近では、「低音域に残聴を有する中等度～高度難聴症例」に対するいわゆるハイブリッド人工内耳（EAS）の治験成績が多数報告されるようになった。ハイブリッド人工内耳の手術に際しては、術前に残存する骨導聴力をいかに保存するかが重要課題となり、インプラントの電極先端の改良とともに、ソフトサージェリーと称される繊細な電極挿入法の採用により、可能な限り蝸牛内組織の損傷を防止する必要がある。本研究では、1) 正円窓膜経由、2) 鼓室階開窓による二つの異なった手術操作により、術前の残存聴力は術後どの程度保存されるのかを検討した。

1) 10症例で、正円窓窩の骨壁を丁寧に削除して正円窓膜を明視下においた後、正円窓膜前下縁に小縦切開を入れて人工内耳電極の挿入を行った。内耳保護の目的で、術中・術後にステロイド薬投与を追加した。同手術法を施行した成人例について、術前と術後に聴力検査を施行したところ、6例前例で残存聴力の保存が可能であった。一方、ほぼ同時期に鼓室階開窓による電極挿入を行った成人例5例中の3例では術後の聴力は測定不能となった。

2) 正円窓窩前下方で蝸牛鼓室階に小さく2 mm程度開窓を行う通常の手術操作により、術前の残存骨導聴力にどのような影響があるのかを検討した。術前に骨導閾値が確認できた症例のうち、成人例では約半数、小児例では約8割の症例で、術後の骨導閾値の測定が不能となった。一方で、術後も骨導聴力が保存できた症例では、骨導閾値の平均値はほぼ術前と同じレベルに保たれていた。

本研究の結果、通常電極を使用する人工内耳手術では、1) 正円窓膜経由、2) 鼓室階開窓のいずれの手術法を選択しても、術後の残存聴力の保存は困難な症例が少なくなく、EASの臨床導入に際しては、内耳保護により適したEAS専用電極を使用した新たな手術法の開発が必要と考えられた。

A. 研究目的

人工内耳医療は進化を続け、新型インプラントおよび高性能スピーチプロセッサの開発とともに、その手術適応に関しても、欧米を中心に手術時期の低年齢化と同時もしくは連続的な両耳埋込みがトレンドになりつつある。聴力レベルに関しても適応拡大が進行し、人工内耳開発当初の「高度難聴あるいは聾症例」への人工内耳手術という概念から、最近では、「低音域に残聴を有する中等度～高度難聴症例」に対するいわゆるハイブリッド人工内耳（EAS）の治験成績が多数報告され、さらに、「低音域の聴力が全く正常で、中～高音域に急墜型の高度難聴を有するいわゆる部分聾」に対する人工内耳手術も試みられている。

ハイブリッド人工内耳の手術に際しては、術前に残存する骨導聴力をいかに保存するかが最重要課題となり、インプラントの電極先端の改良とともに、ソフトサージェリーと称されるより繊細な電極挿入法の採用により、可能な限り蝸牛内組織の損傷を防止する必要がある。

本研究では、1) 正円窓膜経由、2) 鼓室階開窓による二つの異なった手術操作により、術前の残存聴力はどのように変化するのかを検討する

こととした。

B. 研究方法

1) 平成22年4月～24年3月の期間内に、近畿大学耳鼻咽喉科において人工内耳手術を施行した症例は50例である。その内訳は、成人例24例、小児例26例、男性21例、女性29例、デバイスとしてはコクレア社CI24RECA28例、CI24REST14例、メドエル社Pulsar7例である。

電極の挿入に際して、蝸牛鼓室階に開窓して入れる方法、正円窓膜経由で入れる方法の二つが提唱されている。当科の50症例では、鼓室階開窓が40例、正円窓膜経由が10例であった。正円窓膜経由の10症例では、成人例8例、小児例2例であった。正円窓膜経由の電極挿入では、通常の後鼓室開放の後、正円窓窩の骨の飛び出しを削除し、正円窓膜を明視下に置き、正円窓膜前下縁で縦に小切開を入れ、同部よりCI24RESTを鼓室階内に挿入した。挿入部は、結合組織の小片で閉鎖した。内耳保護の観点から、電極挿入の直前と術後6日間にわたってステロイド薬点滴の投与を行った。

手術前後で純音聴力検査を行い、各周波数での

気導聴力を測定し、手術前後で比較検討した。

2) 大阪大学および近畿大学耳鼻咽喉科において人工内耳手術を行った成人症例および小児例を対象とした。術前に 250Hz~4 kHz のいずれかの周波数において骨導閾値が確認できた症例を抽出し、各症例について術後の骨導閾値の残存の有無、骨導閾値の変化を解析した。術後の骨導閾値としては、最終検査時のデータを採用した。低音域の骨導測定に際しては、振動覚のみを感知した症例は除外し、純粋に音感覚を認識した症例のみを抽出した。

骨導閾値の残存率と骨導閾値の変化に影響を与える因子として、性別、手術時年齢、失聴原因、手術操作(術者の別)、インプラントの違いなどが推察されるため、骨導閾値への影響を各因子別にも検討した。

C. 研究結果

1) 当科で人工内耳手術を施行した成人例で、鼓室階開窓症例は 16 例、正円窓膜経由の電極挿入症例は 8 例であった。これらの症例の内、手術前後で残存聴力の測定を行った症例は、鼓室階開窓症例 5 例、正円窓膜経由症例 6 例であった。鼓室階開窓の 5 例中 3 例は、術後に聾(スケールアウト)となった。一方、正円窓膜経由の 6 症例では、6 例前例とも術後も残存聴力が確認された。カイ二乗検定を行ったところ、残存聴力の保存に関して、両群間には有意差が認められた($P=0.025$)。

さらに、手術前後で残存聴力の測定を行った鼓室階開窓症例 5 例、正円窓膜経由症例 6 例について、純音聴力検査上での 125-1000 Hz における聴力レベルを手術前後で比較検討した。スケールアウトの周波数での聴力レベルは、最大の聴力(音圧)レベル+5 dB で算出した。鼓室階開窓症例では、125Hz、250 Hz、500 Hz、1000 Hz における術前の聴力レベルは、それぞれ 72 dB、91 dB、100 dB、108 dB であった。これらの症例の 125Hz、250 Hz、500 Hz、1000 Hz における術後の聴力レベルは、それぞれ 82 dB、103 dB、117 dB、118 dB であった。一方、正円窓膜経由症例では、125Hz、250 Hz、500 Hz、1000 Hz における術前の聴力レベルは、それぞれ 68 dB、79 dB、84 dB、87 dB であった。これらの症例の 125Hz、250 Hz、500 Hz、1000 Hz における術後の聴力レベルは、それぞれ 79 dB、97 dB、105 dB、114 dB であった。いずれの周波数でも術後に聴力低下が認められたが、統計学的な有意差($P<0.05$)は 125 Hz と 1000 Hz でのみ確認された。

2) 術前と術後の標準純音聴力検査のデータを確認できた成人 333 症例中で、術前にいずれかの周波数で骨導閾値が確認できた症例は 68 症例

(20.4%) であった。性別は、男性が 24 症例、女性が 44 症例で、術側は、右耳が 38 症例、左耳が 30 症例であった。年齢別にみると、20~40 歳代が 19 症例、50~60 歳代が 32 症例、70 歳以上が 17 症例であった。

周波数によりわずかな差はあるものの、術後の骨導閾値の残存率は概ね 50%前後であった。術後の骨導閾値が残存した症例では、術前の骨導閾値の平均値と比較して有意な低下は認められなかった。男性と女性の比較では、女性の術後の骨導閾値の残存率が低い傾向にあった。手術時の年齢別では、骨導閾値の残存率に大きな差は見られなかった。

標準純音聴力検査のデータを確認できた小児 141 症例中で、術前にいずれかの周波数で骨導閾値が確認できた症例数は 12 症例(8.5%)であった。小児例では、術後に骨導閾値の残存率は 20%前後にとどまった。術後の骨導閾値は、術前と比較して有意な低下は認められなかった。また、術後に初めて標準純音聴力検査が実施可能で、いずれかの周波数に骨導閾値が確認できた症例数は 18 症例であった。

D. E 結論・考察

1) 正円窓膜経由の人工内耳電極の挿入では、鼓室階開窓と比較して、術前の残存聴力はより効率に保存される傾向にあった。一方、125 Hz-1000Hz の気導聴力は、いずれの周波数でも低下した。術前・術後の聴力レベルの統計学的な検討では、125 Hz と 1000 Hz では、有意な聴力低下が確認された。

2) 通常の蝸牛開窓では、術前に骨導閾値が確認できた症例のうち、成人例では約半数、小児例では約 8 割の症例で、術後の骨導閾値の測定が不能となった。術後に骨導閾値が残存した症例では、骨導閾値の平均値はほぼ術前と同じレベルに保たれていた。術側、手術時年齢の違いによる骨導保存率の差は認められなかった。一方、男女の性別では、男性において低音部の骨導保存率が高い傾向が観察された。失聴原因、手術操作、インプラントの違いなど、骨導閾値の残存率と閾値変化に影響を与える可能性がある因子別の検討をさらに加えていく予定である。

本研究の結果、通常電極を使用する人工内耳手術では、1) 正円窓膜経由、2) 鼓室階開窓のいずれの手術法を選択しても、術後の残存聴力の保存は困難な症例が少なくなく、EAS の臨床導入に際しては、内耳保護により適した EAS 専用電極を使用した新たな手術法の開発が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

K. Terao, S. Cureoglu, PA. Schachern, MM. Paparella, N. Morita, S. Nomiya, T. Inagaki, K. Mori, K. Murata: Pathologic correlations of otologic symptoms in acute lymphocytic leukemia. Am J Otolaryngol-HNS, 32: 13-8, 2011.

K. Terao, S. Cureoglu, PA. Schachern, MM. Paparella, N. Morita, t. Sata, K. Mori, K. Murata, K. Doi: Marrow-middle ear connections: a potential cause of otogenic meningitis. Otol Neurotol, 32: 77-80, 2011.

K. Terao, Cureoglu, PA. Schachern, N. Morita, S. Nomiya, AF. Deroee, K. Doi, K. Mori, K. Murata, MM. Paparella: Cochlear changes in presbycusis with tinnitus. Am J Otolaryngol-HNS, 32: 215-20, 2011.

土井勝美: 私の処方箋—良性発作性頭位めまい症. JOHNS, 27: 1328-30, 2011.

土井勝美: 急性感音難聴の最新治療戦略: メニエール病. JOHNS (印刷中).

土井勝美: 反復するめまいへの対応: メニエール病. ENTONI 136: 1-7, 2011.

土井勝美: 突発性難聴とめまい. Clin Neurosci (印刷中).

福島邦博, 假谷伸, 長安吏江, 福田諭, 小林俊光, 喜田村健, 熊川孝三, 宇佐美真一, 岩崎聡, 土井勝美, 暁清文, 東野哲也, 西崎和則: 先天性外耳道閉鎖症例における埋め込み型骨導補聴器(BAHA)の有効性に関する検討. 日耳鼻 114: 761-7, 2011.

2. 学会発表

土井勝美, 宮下美恵, 佐藤満雄, 斎藤和也, 寺尾恭一, 磯野道夫, 長谷川太郎, 太田有美, 宇野敦彦, 猪原秀典, 諏訪圭子: 人工内耳症例の普通小学校への進学率. 第21回日本聴覚医学会 (2011. 11, 沖縄)

宮下美恵, 佐藤満雄, 正垣直樹, 斎藤和也, 村本大輔, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美, 森鼻哲生, 坂下哲史: 前庭階に人工内耳電極挿入を行った Mondini 奇形症例. 第21回日本耳科学会 (2011. 11, 沖縄)

太田有美, 長谷川太郎, 川島貴之, 諏訪圭子, 土井勝美, 西村洋, 大崎康宏, 猪原秀典: 人工内耳手術後の遅発性合併症の検討. 第21回日本耳科学会 (2011. 11, 沖縄)

花本麻佐美, 諏訪圭子, 川島貴之, 長谷川太郎, 太田有美, 西村洋, 大崎康宏, 土井勝美: 5歳以上で人工内耳手術を受けた小児例の語音聴取能について. 第56回日本聴覚医学会 (2011. 10, 福

岡)

K. Doi, M. Miyashia, M. Sato, K. Saito, K. Terao, K. Suwa, H. Inohara, Y. Ohta, T. Hasegawa, T. Morihana: Residual hearing after ordinary cochlear implant surgery with scala tympani cochleostomy and full-electrodes insertion. APSCI2012 (2011. 10, Korea)

M. Sato, M. Miyashia, K. Saito, K. Terao, K. Doi: Scala vestibuli cochlear implantation in the case of cochlear incomplete partition with CSF gusher and persistent bleeding via cochleostomy opening of scala tympani. APSCI2012 (2011. 10, Korea)

M. Miyashia, M. Sato, K. Saito, K. Terao, K. Doi: Successful cochlear implantation in the case of eosinophilic otitis media with bilateral, progressive and profound sensorineural hearing loss. APSCI2012 (2011. 10, Korea)

Y. Ohta, K. Doi, T. Hasegawa, T. Kawashima, K. Suwa, M. Hanamoto, H. Nishimura, Y. Osaki, H. Inohara: Cochlear implantation in patients with middle ear disease. APSCI2012 (2011. 10, Korea)

K. Doi: Binaural advantage in CI patients. APSCI2012 (2011. 10, Korea)

宮下美恵, 佐藤満雄, 正垣直樹, 斎藤和也, 村本大輔, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美, 長谷川太郎, 太田有美, 宇野敦彦, 猪原秀典, 諏訪圭子, 山下麻紀: 好酸球性中耳炎への人工内耳埋め込みを行った1例. 第112回日本耳鼻咽喉科学会 (2011. 5, 京都)

伊藤健, 榎尾明憲, 安達のどか, 坂田英明, 土井勝美, 熊川孝三, 山唄達也: 人工内耳を装用した先天性高度感音難聴小児例の聴覚・言語発達に關与する因子について. 第112回日本耳鼻咽喉科学会 (2011. 5, 京都)

土井勝美: 人工聴覚器の将来: 人工中耳—BAHAとVSB. 第112回日本耳鼻咽喉科学会 (2011. 5, 京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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））
分担研究報告書

高音急墜型難聴フィルタを介した日本語と英語文の聴取成績の比較
—残存聴力活用型人工内耳の適応基準への提言—

研究分担者：熊川孝三 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター 部長
研究協力者：射場恵 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター
熊谷文愛 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター
加藤央 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター
太田昌孝 リオン株式会社
館野誠 リオン株式会社

研究要旨

日本語では、裸耳単独あるいは補聴器装用下で日常会話を聴取可能な高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する難聴患者が多い。そこで、残存聴力活用型人工内耳以下の日本語での適応基準の参考とすべく、低音域に聴力が残った高音急墜型難聴を再現する4種類のフィルタを作成し、これを介して日本語・英語文の聞き取り比較実験を行った。実験用の語音はCID 日本文およびCI-2004 日常会話文のCDを用いた。被験者として聴力正常な英語と日本語の日常会話に不自由しないバイリンガル者のうち、両者の検査語音をフィルタなしで聞き取った場合の成績が両者とも95%以上の者8名を採用した。その結果、CI-2004ではCIDに比べて、低音域の残聴がある場合に正答率は高く、それぞれ危険率0.5%、0.5%、1%で統計学的に有意差があることが示された。結論として、わが国に本人工内耳を導入する際の適応基準について、①低音域の残存聴力レベルに関しては海外の基準よりも閾値が高くても良い可能性があること、②照合・類推能力の個人差も評価する必要があること、③そのために、単音節検査に加えて、録音された材料での文章の了解度検査も導入すべきであること、と結論した。現時点ではCI-2004が適応決定のための評価材料として適していると考えられる。

A. 研究目的

Electric-acoustic stimulation: EAS 本邦では残存聴力活用型人工内耳と名称された)が1999年に von Ilbergら1)によって開発された。海外では有用性が認められ、すでにヨーロッパでは臨床応用が認められている。欧米での適応基準は、①純音聴力検査で低音域の周波数125,250,500,750Hzの純音聴力閾値が65dB以内であり(図1, 1kHz以上では高度の急墜型の高度難聴であること、②静寂下65dB SPL呈示の単音節聴取能が60%未満であること、を満たした場合とされている。

一方、実際の日常診療では、低音域に残存聴力がある感音難聴者で裸耳単独あるいは補聴器装用下で日常会話を聴取可能な高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する難聴患者が多い。症例1(図2)、症例2(図3)はいずれも聴力図と単音節語音弁別能が前述のEASの適応基準を満たしてはいるが、補聴器装用によるCI-2004の文章了解能では、当院の人工内耳装用者の平均値である78%2)を上回っており、したがって人工内耳の必要性に乏しいことが分かる。この事実は日本語では低周波数域聴力の残存が他言語よりも重要であることを強く推測させる。

そこで、EAS型人工内耳の日本語での適応基準の参考とすべく、低音域に聴力が残った高音急墜

型難聴を再現するフィルタを作成し、これを介して日本語・英語文の聞き取り比較実験を行った。

B. 研究方法

1. 使用した語音検査材料

英語はCID 日本文 TEST KEY List 1(キーワード計100語)、日本語はCI-2004(試案)3,4)の成人用日常会話文検査リスト1(キーワード計60語)である。

2. 難聴フィルタの作成

実験用の語音はCID 日本文およびCI-2004 日常会話文のCDから、図4のような4種類の閾値上昇を再現したフィルタ(以下、難聴フィルタと仮称する)を製作した。

3. 被験者

聴力正常な英語と日本語の日常会話に不自由しない8人である。うち4人が10代前半までに獲得した前期バイリンガル者、残る4人が後期バイリンガル者であった。ここでの「バイリンガル」の定義は前述の両者の検査語音材料をフィルタなしで聞き取った場合の成績が両者とも95%以上の者とした。

4. 検査語音の呈示方法

CI-2004検査手引書3)にしたがって、防音室内でCD player YAMAHA CDX-496で再生し、オーディオメータ RION AA-75を介してスピーカ

YAMAHA NS-10MMT から呈示した。スピーカは被験者の外耳道入り口を結んだ線の正中から前方 1 m 前に設置し、この部で再生された校正音の音圧レベルが 60dB SPL となるように呈示した。CID あるいは CI-2004 の語音検査を、フィルタ 4, 3, 2, 1, フィルタなし、の順に呈示した。同一被験者に両方の語音の検査を行った。なお、被験者ごとに英語と日本語の順番を変えた。

C. 研究結果

8 例の平均値および標準偏差値を、図 7 に示した。対応のある 2 群の t 検定を用いて、フィルタなし、フィルタ 1, 2, 3, 4 の 5 条件毎に得られた正答率の平均値の差の検定を行ったところ、CI-2004 では CID に比べて、フィルタ 4 とフィルタなしの場合を除いて、フィルタ 1, 2, 3 で正答率は高く、それぞれ危険率 0.5%, 0.5%, 1% で統計学的に有意差があることが示された。さらに、日本語である CI-2004 の聴取では、CID に比べて大きな標準偏差が認められた。

D. 考察

1. 難聴フィルタ処理で聴取成績の差をもたらす要因

フィルタ 3, 2, 1 では両者の正答率に統計的な有意差が認められた。この差の成因を考察するために、CI-2004 と CID の全検査語音のパワースペクトラム解析結果を図 8 に示した。この結果から、CI-2004 では 1kHz 以下の音圧が CID に比べて、5~10dB 大きいことが判明した。また、1.5kHz 付近にピークが認められ、第 2 ホルマントに相当すると思われた。

さらに、検査語音のサウンドスペクトログラム解析を図 9 に示した。CI-2004 ではリスト 1 の 13 番 (音素長 2.587 秒)、CID では List 1 の 4 番 (音素長 3.024 秒) を用いた。CID に比べて CI-2004 において、母音のホルマントの倍音層状構造がより明瞭で高周波数にまで及び、さらに文全体に占めるホルマント音の比率も高いことが分かる。

これを証明するために、検査語音の音声解析結果を表 1 に示した。すべての文章の解析は困難であるので、両者の音素長がほぼ等しくなる 3 文として、CI-2004 についてはリスト 1 の短文 13, 14, 15 の 3 つの短文 (音素長 5.65 秒)、CID についてリスト 1 の 4, 5, 6 の 3 つの短文 (音素長 6.105 秒) を選び、音声解析を行った。ただし、音素の時間解析については、無声子音はスペクトラムの波形を見て判断できるが、母音と有声子音はスペクトラム上での鑑別は難しく、開始点を少しずつ後ろにずらしながら、有声子音が聴覚判断上で母音に変換される点を決め、それ以降を母音と判断した。

この結果、CI-2004 では、母音数が 44 個で、母音の時間比率が 59.1% であるのに対して、CID で

は母音数 25 個、時間比率 35.9% であり、CI-2004 で有意に母音数が多く、時間比率も長いことが判明した。音響スペクトラム解析 (図 8) で CI-2004 の低音域の音圧が約 10dB 高いこと、第 2 ホルマントと思われるピークの存在もこれによって説明可能と考える。

日本語では、ヤ行の子音にあたる /j/ (硬口蓋わたり音)、およびワ行の子音にあたる /w/ (軟口蓋わたり音) は、後続母音へのホルマント遷移パターンが存在することが知られている。また粕谷 4) によれば、日本語では、鼻音 /m/, /n/ のキューは 250Hz 付近にホルマントを有し、有声子音とわたり音 (半母音) はともに低周波数の成分を含んでいるという。

本研究の結果は、CI-2004 では母音、わたり音 (半母音) を含むホルマント音の時間比率が高いこと、その明瞭度が高いこと、子音の連続性が少ないことなどが低周波数域の音声情報伝達を有利にして、高音域のフィルタを用いても良好な弁別能を維持することに関与していると考察した。

2. EAS 適応基準への提言

小寺ら 5) は、日本人高音急墜型感音性難聴患者 38 例をパターン毎に 5 群に分けて 57-S 語表の単音節明瞭度検査を検査語音の自覚閾値上 50dB SL で行い、その結果を報告した。これによれば 2kHz, 1kHz, 500Hz, 250Hz までの聴力が正常であれば、それぞれの群で平均 85%, 60%, 40%, 20% の明瞭度が得られること (ただし論文には数字の記載が無いため図から類推した)、特に母音の正答率は 500Hz の閾値が正常で、1kHz が 60dB 付近にある難聴者群では 75% の正答率を得られたこと、/s/ を除く無声子音弁別のキューは 1kHz 以下に含まれていることを報告した。われわれのフィルタ処理による実験は文章検査であるが、基本的にこの報告と矛盾しないと考える。CI-2004 では 1kHz の閾値が 60dB (フィルタ 1)、70dB (フィルタ 2)、80dB (フィルタ 3) 90dB (フィルタ 4) での正答率がそれぞれ 80.5%, 67.3%, 37.4%, 7.9% となった。したがって高音漸傾型難聴では 1kHz の閾値が少なくとも 70dB (フィルタ 2) 以上では補聴器装用の必要性が高くなること、1kHz の閾値が 90dB (フィルタ 1) 以上では裸耳での普通会話音の聴取は困難となることが推定される。

E. 結論

わが国に EAS 型人工内耳を導入する際の適応基準について、①低音域の残存聴力レベルに関しては海外の基準よりも閾値が高くて良い可能性があること、②脳内辞書における照合・類推能力の個人差も評価する必要があること、③そのために、単音節検査に加えて、録音された材料での文章の了解度検査も導入すべきであること、と結論した。

また、現時点では CI-2004 が適応決定のための評価材料として適していると考える。

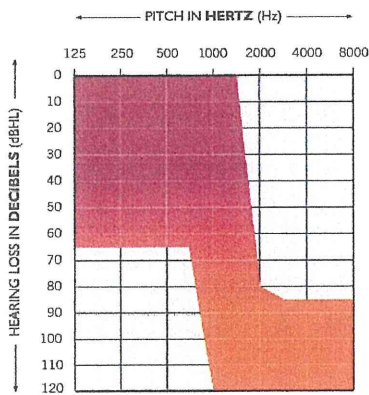


図1 欧米での EAS 型人工内耳の適応基準

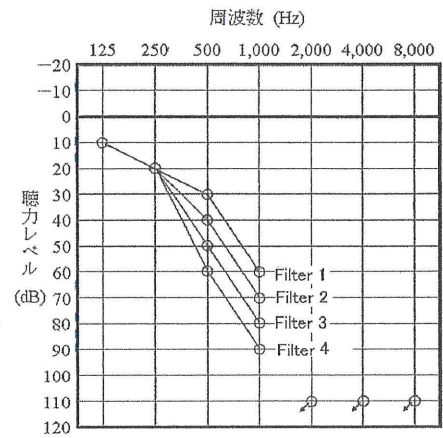


図4 低音域のレベルを変えた4種類の難聴フィルタ

難聴フィルタを介したCI-2004とCIDの聴取成績の比較 n=8

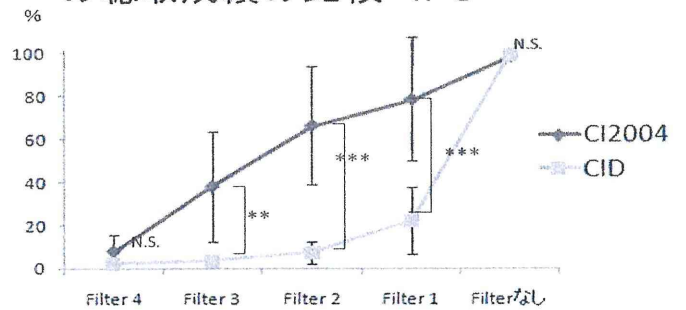


図5 難聴フィルタを介した CI-2004 と CID の聴取成績の比較 (n=8)
平均値と標準偏差を示す。

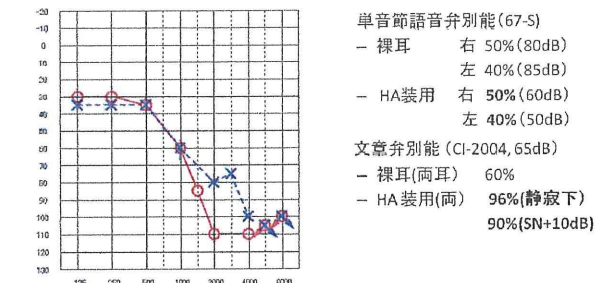


図2 症例1 (62歳、女性)

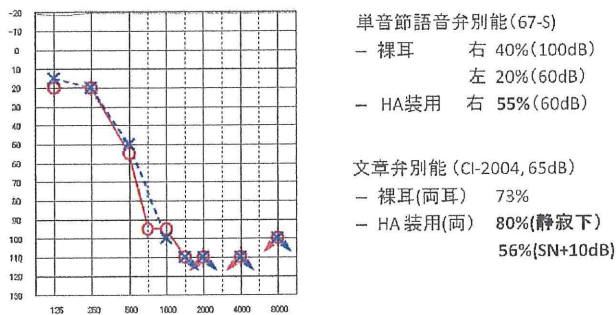


図3 症例2 (63歳、女性)

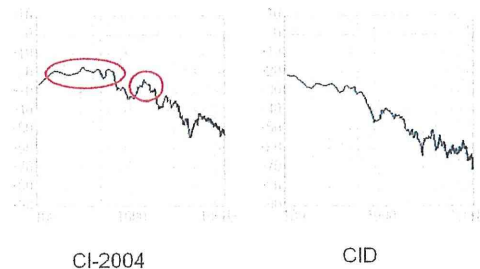


図6 検査語音のPower-spectrum 解析

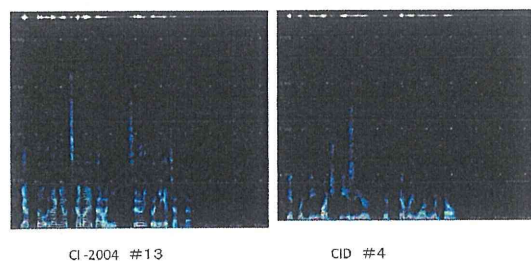


図7 検査語音のサウンドスペクトログラム

表1 サウンドスペクトログラムによる検査语音の解析

	無声		有声		無声		有声		子音 長さ	母音 長さ
	音素長 (秒)	子音 数	子音 数	母音数	子音 長さ	子音 長さ	子音 長さ	母音 長さ		
CI2004 13	2.587	8	10	21	0.42	0.569	0.98	1.6		
CI2004 14	0.943	1	3	7	0.04	0.248	0.29	0.66		
CI2004 15	2.12	9	7	16	0.67	0.368	1.04	1.08		
	5.65	18	20	44	1.13	1.185	2.31	3.34		
					19.9%	21.0%		59.1%		
CID 4	3.024	6	13	10	0.48	1.494	1.97	1.05		
CID 5	0.737	0	6	4	0	0.425	0.43	0.31		
CID 6	2.344	3	13	11	0.22	1.297	1.52	0.83		
	6.105	9	32	25	0.7	3.216	3.92	2.19		
					11.4%	52.7%		35.9%		

参考文献

- ① von Ilberg C, et al: Electric-acoustic stimulation of the auditory system. New technology for severe hearing loss. ORL J Otorhinolaryngol Relate Spec 61, 334-340, 1999.
- ②射場 恵, 熊谷文愛、熊川孝三: 語音聴取評価検査「CI-2004 (試案)」を用いた人工内耳装用者の聴取能 Audiology Japan 54:277-284, 2011.
- ③人工内耳装用のための語音聴取評価検査CI2004 (試案) 検査手引書 エスコアール, 2004.
- ④粕谷英樹: Vことばの言語学的基礎 3. 音響学. 言語聴覚士テキスト 第2版 (廣瀬肇 監修) 195-204 頁, 医歯薬出版, 東京, 2011.
- ⑤小寺一興, 堀内美智子: 急墜型感音性難聴患者の語音弁別. Audiology Japan 38: 298-304, 1995.

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 著書

熊川孝三 (分担執筆) : 言語聴覚士テキスト X 聴覚障害学 3人工内耳 廣瀬肇 監修 小松崎篤ら編 医師薬出版株式会社 pp. 324~331, 2011.

2. 原著論文・総説

- 射場恵、熊谷文愛、熊川孝三、鈴木久美子、武田英彦: 語音聴取評価検査「CI-2004(試案)」を用いた人工内耳装用者の聴取能 Audiology Japan 54:277-284, 2011.
- 加藤央、大多和優里、武田英彦、熊川孝三: 神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較 Otol Japan 21:244-249, 2011.
- 福島邦博、假谷伸、長安吏江、福田諭、小林俊光、喜多村健、熊川孝三、宇佐美真一、岩崎聡、土井勝美、暁清文、東野哲也、西崎和則: 本邦における埋め込み型骨導補聴器 (Bone-Anchored

Hearing Aid: BAHA) の有効性に関する検討 日本耳鼻咽喉科学会会報 114: 761-767, 2011.

- 熊川孝三: 特集 最新技術—補聴器と人工内耳・人工中耳 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83 : 384-390, 2011.
- 熊川孝三: 小児人工内耳—最近の動向 総合臨床 60:2149-2150, 2011.
- 熊川孝三、武田英彦: 高音急墜型難聴フィルタを介した日本語と英語文の聴取成績の比較. 耳鼻臨床 補132: in print. 2012
- 熊川孝三: 人工臓器-最近の進歩「高度難聴に対する人工聴覚臓器」人工臓器 40 巻3号 : 189-193 2011

3. 学会報告

- Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Megumi Iba, Fumiai Kumagai, Makoto Tateno: Linguistic characteristics and candidacy criteria of electric acoustic stimulation in Japanese language speaking patients. APSCI 2011 Korea Dague 2011年10月25-28日
- Kozo Kumakawa, Takuji Koike: Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation: An analysis using computational structures technology APSCI 2011 Korea Dague 2011年10月25-28日
- Hiromu Kato, Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Fumiai Kumagai Megumi Iba: Comparison of cochlear implantation and auditory brainstem implantation in Neurofibromatosis type2 patients. APSCI 2011 Korea Dague 2011年10月25-28日
- Fumiai Kumagai, Megumi Iba, Hiromu Kato, Hidehiko Takeda, Kozo Kumakawa: Outcomes of the Auditory Brainstem Implant: Its light and shade APSCI 2011 Korea Dague 2011年10月25-28日
- Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Megumi Iba, Fumiai Kumagai, Makoto Tateno: Linguistic characteristics and candidacy criteria of electric acoustic stimulation in Japanese language speaking patients. New Trends in Hearing Implabt Sscience EAS and VSB workshop in Hakuba 2011年6月25-26日
- Takuji Koike, Kozo Kumakawa: Simulation of the inner ear vibration: Optimaization of electric acoustic stimulation. New Trends in Hearing Implabt Sscience EAS and VSB workshop in Hakuba 2011年6月25-26日
- 熊川孝三, 武田英彦、射場恵、熊谷文愛、小池卓二: 残存聴力の保存を目指す人工内耳電極埋め込み術: ヒト蝸牛モデルを用いた基板振動シミュレーション。第55回聴覚医学会 2010年11月11-12日 奈良
- 射場恵、熊谷文愛、加藤央、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三: 同時マスキングを利用した音声

処理方式MP300を用いて聴取能を評価した人工内耳一症例。第55回聴覚医学会 2010年11月11-12日 奈良

熊川孝三、三澤建、加藤央、大多和優理、真岩智道、鈴木久美子、武田英彦 残存聴力活用型人工内耳電極埋め込み症例の手術と聴取成績 第112回日本耳鼻咽喉科学会 2011年5月19日-21日 京都

假谷伸、福島邦博、熊川孝三、西崎和則：人工内耳埋め込み術を施行した PHARC 症候群の1例 第73回耳鼻咽喉科臨床学会 2011年6月23-24日 松本市

熊川孝三、小池卓二：人工内耳電極埋め込み術における聴力保存：ヒト蝸牛モデルによる基底板シミュレーション 第73回耳鼻咽喉科臨床学会 2011年6月23-24日 松本市

三澤建、熊川孝三：新生児スクリーニング検査で偽陽性を減らすための試行制度の検討 第73回耳鼻咽喉科臨床学会 2011年6月23、24日 松本市

熊川孝三、加藤央、武田英彦：前庭水管拡大症における増悪機序と保存治療。 第21回日本耳科学会 2011年11月24日～26日 那覇市

岩佐陽一郎、岩崎聡、西尾信哉、工譲、宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、長井今日子、武市紀人、石川浩太郎、池園哲郎、内藤泰、福島邦博 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する研究。第21回日本耳科学会 2011年11月24日～26日 那覇市

今井聡、小原修幸、武市紀人、福田論、熊川孝三：前庭水管クリッピング後に人工内耳埋め込み術を施行した前庭水管拡大症の一例 第21回日本耳科学会 2011年11月24～26日 那覇

Ⅲ. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

先天性サイトメガロウイルス感染症の診断・治療について
- 人工内耳症例の脳機能評価と頭部 MRI・CT による神経発達予後 -

研究分担者：坂田英明 目白大学保健医療学部言語聴覚学科
研究協力者：大石 勉（埼玉小児感染免疫科）
藤田英寿（愛和病院小児科）
鬼本博文（山王クリニック小児科）

研究要旨

これまで先天性感音難聴の原因は不明であることが多かったが、最近の診断技術の進歩により約 70% は明らかになってきた。現在確立した治療法はなく、聴覚補償は補聴器・人工内耳によるところが大である。しかし、先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は症例によっては治療対象となることもあるため感音難聴の中ではとくに重要である。また難聴のみならず、脳の神経発達予後の検討も課題である。

一般に先天性 CMV 感染症は、胎内感染のなかでもっとも頻度が高くよく知られている疾患である。CMV による先天性感染が重症である場合は、難聴、低出生体重、小頭症、脳の石灰化、肝脾腫などを合併するため本疾患を疑いやすい。しかし、約 90% は不顕性感染でありほとんど所見がないためすべての新生児の診断は困難であるのが現状である。

先天性 CMV 感染症の診断については検査時期に問題があり、外来初診時が生後 3 週間以内と生後 3 週間以降について分けなければならない。外来初診時が生後 3 週間以降である場合は、後天性感染が疑われることになる。

一方、産科を中心に 1999 年より始まった新生児難聴の早期発見を目的とした新生児聴覚スクリーニング（NHS）が各地で盛んに行われており、現在全国で約 70% の受診率となり人工内耳適応症例も増加している。最近、産科で NHS と CMV 検査の両方を検査として導入している病院もあり、CMV 検査陽性例に対しては難聴の有無にかかわらず頭部 MRI・CT を早期に施行する傾向があり、神経発達予後の検討も重要な課題になってきている。

先天性 CMV 感染症の治療については、従来はほぼ症候性の先天性 CMV 感染症に対してのみ行われていた。しかし、近年 CMV 検査陽性で両側高度感音難聴と診断された症例に対しては、家族の同意のもと治療が行われるようになってきた。

今回の研究では、これまでの研究の総括として先天性 CMV 感染症の診断方法、発生率の調査、抗サイトメガロウイルス剤の治療効果、MRI による頭部画像検査所見、人工内耳術前後での脳機能評価について検討した。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は、胎内感染のなかでも最も頻度が高くよく知られている疾患である。しかし、約 90% は不顕性感染でありほとんど所見がないためすべての新生児の診断は困難で何が重要であるのか不明のことが多かった。

2000 年わが国において全新生児を対象とした新生児聴覚スクリーニング（NHS）が実施されて約 10 年が経過し、現在検査普及率は約 71% となった。発見後の精密検査により原因の特定もある程度可能となってきた。その結果人工内耳適応症例も飛躍的に増加し手術時期も早まってきている。

そこで本研究では、新生児の先天性 CMV 感染症の診断方法、発生率を調査し、抗ウイルス剤による難聴の治療、頭部 MRI 所見、人工内耳術前後での脳機能評価をすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 先天性 CMV 感染症の診断

対象は、産科での NHS 後 refer となった症例や小児科より難聴疑いにて初診した症例とした。CMV 感染症の診断は尿、唾液、血液、髄液などからの PCR 法（real time 法）による検査がある。また、一般的には後天性感染は問題とならないとされており正確な先天性感染の診断が重要となる。検査時が生後 3 週以内の場合は CMV 陽性であれば先天性と診断される。方法は尿を採取する（尿パックをあて約 0.5cc 採取、滅菌スピッツに入れ、いったん冷凍保存した）。検査が生後 3 週以降の場合は、後天性感染も考慮しなければならない。この場合はガスリー検査として使用された乾燥濾紙に付着した乾燥血液を用いる。ガスリー検査の乾燥濾紙は地域により検査センターが異なるため、問い合わせ

を行い借用することもある。ガスリー検査で使用した乾燥濾紙が残存していない場合は、両親に臍帯保存の有無を聞き、保存している場合は臍帯に付着する乾燥血液を使用し CMV の DNA を検査する。

2. 先天性 CMV 感染症の発生率

対象は産科での正常分娩により出生した新生児とした。埼玉県内 2ヶ所の一般産科病院にて親権者の同意が得られた 11,835 名の新生児に対して先天性 CMV 感染症の検査を退院前までに行った。期間は、A 病院では 2008 年 12 月の開始から 2011 年 12 月までの 3 年間、B クリニックにおいては 2009 年 6 月の開始より 2011 年 12 月までの 2 年 6 ヶ月間である。

3. 抗サイトメガロウイルス剤による治療

NHS 後や難聴疑いにて紹介された症例の中で、先天性難聴の精密検査の結果、原因が先天性 CMV 感染症による難聴と診断された症例に対し治療の検討を行った。抗サイトメガロウイルス剤による治療については、原則両側重度感音難聴とし、その功罪について十分説明した結果両親の同意が得られた場合のみとした。治療は点滴静注の場合 GCV (12mg/kg/day)、入院管理とし、内服の場合 VGCV(32mg/kg/day)とし外来管理で行った。治療期間は約 6 週間を基本とした。

4. 頭部 MRI・CT による画像評価

先天性 CMV 感染症は、石灰化、小頭症、多小脳回、皮質形成異常、白質病変、脳室拡大などが多いことが報告されており、神経学的な評価が重要であるため、頭部 MRI・CT を行い評価した。

5. 近赤外線(NIRS)による人工内耳の評価

先天性 CMV 感染症で人工内耳を施行した場合の聴皮質レベルでの脳機能検査として光トポグラフィを施行した。近赤外線分光法(光トポグラフィ: 日立製作所)による脳活動計測は、可視できる近赤外光を用いた 2 波長分光計測 (λ_1 , λ_2) により生体組織中の oxy-Hb、deoxy-Hb 濃度変化を測定した。頭部に照射点、検出点を約 3cm 離して配置し、その間の大脳皮質(両側側頭葉)における活動(Hb 濃度変化記号)を計測した。検査は睡眠導入剤(トリクロロールシロップあるいはエスクレ座薬、ラボナ散剤)使用下で検査した。音刺激は裸耳での気導音、人工内耳装用下でのクラシック音楽、360 度移動する音とした。この音源はハーブの音源を 360 度移動させたものを 60 秒間流し、30 秒休止で一回とし、計三回聞かせた。

(倫理面への配慮)

本研究のすべてにおける検査は、書面および口頭にて十分な説明を行い被験者の代理人より事前

の同意が得られるもののみとした。

C. 研究結果

1. 先天性 CMV 感染症の診断

産科での NHS 後 refer となった症例や小児科より難聴疑いにて初診し、CMV 検査を施行し得た 245 例の内訳は、初診が生後 3 週間以内で尿中 PCR 法により検査したのが 115 例(46.9%)、初診が生後 3 週間以降でガスリー検査用の乾燥濾紙が残存しており使用したのが 98 例(40.0%)、臍帯を使用したのが 32 例(13.1%)であった。すべての CMV 検査の結果 CMV 陽性例は 245 例中 15 例 (6.1%) であった。そのうち 13 例(86.6%)は難聴であった。CMV 検査は陽性であったが聴力正常だったのは 2 例でありこの症例はその後の難聴の出現の可能性があり得るので 3 ヶ月ごとの厳重経過観察とした。

2. 先天性 CMV 感染症の発生率

先天性 CMV 検査を施行した A 病院においては合計 7,800 例中陽性は 21 例、陽性出現率は 0.27%であった、うち難聴は 1 件(全体の 0.01%、CMV 陽性の 4.7%)であった。難聴は両側性で ABR で両側とも 100dB で無反応であった。B クリニックにおいては合計 4,035 例中陽性は 18 例、陽性出現率は 0.45%であった。うち難聴は 1 件(全体の 0.09%、CMV 陽性の 5.5%)であった。難聴は両側性で ABR 右 60dB、左 80dB であった。

CMV 発生率は 0.32%、難聴の発生率は CMV 陽性の 5.1%であった。

3. 抗ウイルス剤による難聴の治療効果

先天性 CMV 感染症による難聴について抗ウイルス剤(点滴静注の場合 GCV 12mg/kg/day、入院管理とし、内服の場合 VGCV 32mg/kg/day)による難聴の治療を行ったところ、16 例中、2 例で著効(12.5%)、2 例で有効(12.5%)、不変が 11 例(68.8%)、1 例が悪化(6.2%)であった。合併症は点滴静注で行った場合、静脈炎、血小板減少などがみられた。いずれも一時的であり休薬により回復した。経過中入院継続困難、片側性難聴などの理由から内服に切り替えた症例も存在した。薬物療法後難聴が不変であった 4 例については人工内耳を装用、1 名は今後装用予定である。

4. MRI・CT による頭部画像評価

頭部 MRI・CT が施行できた 18 例中の頭部画像所見は、以下(例)のごとくであった(重複あり)。

大脳委縮	5
側脳室拡大	7
皮質形成異常(多小脳回)	5
石灰化*	4
小脳低形成	2

髄鞘化遅延	7
上衣下偽性のう胞	10
のう胞様白質病変	9
多発性斑状白質病変	14
側脳室下角拡大	11

5. 近赤外線(NIRS)による人工内耳の評価

人工内耳を装用した患者 3 名に術前と比較して聴性行動(MAIS)は 22 から 39、1 から 19、5 から 28 と改善がいずれでもみられた。発話行動 (MUSS) は 6 から 31、1 から 9、2 から 15 といずれでも改善が見られた。遠赤外線の結果は、3 例とも裸耳では反応はなかったが、人工内耳装用後 3 例ともクラシックを流すと酸化型 Hb の変化が見られ聴皮質での血流変化が確認された。音源を移動させた場合では 2 例で反応がみられたが 1 例では反応がなかった。

D. 考察

先天性 CMV 感染症はよく知られており、産科や小児科領域の日常臨床ではきわめて一般的である。しかし、そのほとんどが不顕性感染であり、明らかな所見や症候がない場合は、いつどのように診断するか困難であった。

診断では先天性感染と後天性感染との鑑別が重要となる。また CMV 検査は、血液、唾液、尿、髄液などから行うことが一般的である。先天性感染か否かは受診時期によって検査方法が異なる。今回われわれは、初診時が生後 3 週間以内の場合は比較的感度がよく簡易である尿を用い CMV の DNA を PCR 法で行った。生後 3 週間以降の場合に尿を使用すると後天性感染との鑑別が困難となるため、ガスリー検査での乾燥濾紙に付着した乾燥血液を使用した。乾燥濾紙が残存していない場合は臍帯に付着した乾燥血液を使用した。尿中 PCR 法のほうが感度が高く検査が容易である。

今後現在行われている NHS と CMV 検査を有効に組み合わせ全新生児への有効なスクリーニングをどう行うかが課題の一つである。

今回の検討では正常出産児の CMV 感染症の発生率は 0.32% であり従来の報告と同じ 300 人に 1 人であった。これは胎内感染症のなかではもっとも多い疾患である。さらに難聴であった場合の治療法の確立や CMV 感染症が及ぼす他の臓器、とくに脳へのウイルスの影響などについても検討する必要がある。

現在日本人や欧米での抗 CMV 抗体保有率が以前に比べ急速に低下していることを考えれば、妊娠中に感染することは十分考慮しなければならず、早期に CMV を検査することで先天性難聴の治療が可能となる。

CMV 陽性で難聴がなかった症例の厳重な経過観察は重要である。これまでの報告によれば CMV

は当初正常であった聴力が徐々に悪化する後天性難聴の原因として、遷延性肺高血圧 (Persistent Pulmonary Hypertension : PPHN)、先天性横隔膜ヘルニアや前庭水管拡大症とならび多いとされている。聴力の経過観察はどの程度が妥当なのか不確定であるが、兆候がない場合三ヶ月に一回は検査をしている。

CMV 陽性例で難聴が合併しており直ちに治療を開始した。CMV 陽性例で難聴を合併した症例への治療についての報告は、抗ウイルス剤であるガンシクロビルが開発されて以来増加している。しかし、これらは CMV を疑わせる所見がありたまたま難聴も合併していたため治療したという報告である。本来不顕性感染がほとんどである CMV ではいかに多くの症例をスクリーニングし NHS とからめ治療対象とするかが重要となる。

治療開始時期については、今回のわれわれの検討では聴力が著明に改善した一例は、生後 1 ヶ月であった。それ以外の聴力が不変であった症例は治療開始時期が遅れていた。治療開始時期については、できるだけ早期がよい結果に結びつくのかもしれないため今後十分に検討する必要がある。

今回の検討では薬剤の副作用について恒久的で重篤なものではなかった。しかし、4 例で一時的な血小板の減少や CMV 感染自体による肝障害などが見られた。しかし、全例休薬により軽快した。一例は薬剤の pH が高いことによると考えられる静脈炎となり内服の VGCV に切り替えた。

現在使用されているガンシクロビルは毒性が強いことが知られており、今後は早期治療が可能となった場合の新生児に投与することを考慮し、毒性に軽減された薬剤の開発や難聴に限っていえば局所投与などが望まれる。最近の内服 (VGCV 32mg/kg/day) 治療でも点滴静注とほぼ同等の血中濃度が維持できることから内服治療を主体としている。

ガンシクロビルによる難聴改善の機序については不明な点が多い。経胎盤感染による CMV モルモットでは内耳のラセン神経節に CMV 感染の局在を示したとする報告がある。しかし一般に動物とひとではウイルスは同じであっても発症機序は異なることが多いためひとでの CMV 感染の基礎的報告が重要である。

今回の検討で CMV 陽性となった症例は、難聴以外にも所見があった。すなわち小頭症、脳の石灰化や大脳委縮、髄鞘化遅延、白質病変などである。多くの症例は出生時に明らかな特記事項がなかった。もし、産科で CMV 検査を受けていなければ後々までわからなかった可能性がある。

このことは現在難聴児のなかで軽度発達障害などを指摘されている場合に、CMV 陽性例が存在していることを示唆しておりきわめて重要である。

頭部 MRI 所見の評価では、白質病変が中心であった。この異常は髄鞘化が進み後に正常範囲内になるのか、てんかん・知的異常・行動異常などに移行するのか神経発達の予後を検討する必要がある。先天性 CMV 感染症が 1000 人に 3 人で発生することを考えると、神経学的発達の予後検討はきわめて重要な課題である。

新生児聴覚スクリーニングの普及にともない、先天性難聴の超早期発見が可能となった。従来先天性難聴のコミュニケーション手段としては、補聴器が中心であったが人工内耳の登場により飛躍的に聴覚学習が可能となった。しかし、同時に人工内耳の適応は慎重でなければならなくなった。内耳奇形などの形態異常は CT や MRI を駆使して行い、プロモントリーテストなど電気生理学的検査を行うことでさらに詳細に評価が可能である。しかし、先天性 CMV 感染症は脳の異常がでることもあり画像検査では機能予後については限界がある。近赤外線 (NIRS) を用いた検査で脳皮質の表面の反応をみるものであり、3 例全例で音楽にたいして反応がみられたことは、人工内耳の効果を客観的に評価できる可能性がある。今後は症例を増やし人工内耳術後の経過観察を検討していく必要がある。

E. 結論

先天性 CMV 感染症はまれな疾患ではなく発生率は高く難聴や脳神経の発達に影響を及ぼす場合もある。今後は非症候性であっても全新生児へむけたスクリーニングが重要であると考えられた。

難聴がみられた場合、早期治療により改善する症例もあることからその治療はいつから、どのように、どの程度行うのかについて早急に検討する必要がある。薬剤は抗サイトメガロウイルス剤があるが、無効なことも多く聴覚補償は補聴器や人工内耳装用も念頭に考慮しなければならない。人工内耳の場合はその効果判定も重要となる。

また今後はワクチンの検討や妊婦の 30% は CMV に未感染であること、1 歳までに 15% は後天感染することなどから保母や保育士に対しての衛生教育、認知を高めていく必要もあると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

田中学、安達のどか、浅沼聡、坂田英明：両側性高度感音難聴を伴った広汎性発達障害児の特徴 小児耳鼻咽喉科 32 (1) : 91-95 2011
横田進、榎本英雄、安達のどか、浅沼聡、坂田

英明：ASSR 検査における入眠導入時間と検査時間の検討 小児耳鼻咽喉科 32 (1) : 64-69 2011

富澤晃文、坂田英明：インサートイヤホンによる SPL フィッティングのためのデシベル換算手順 Audiology Japan 54 : 123-129 2011

坂田英明、富澤晃文：耳の聞こえとことば 母子保健 625 : 8-9 2011

2. 学会発表

坂田英明、浅沼聡、安達のどか、山唄達也、加我君孝：「先天性サイトメガロウイルス感染症の発生率・診断・治療について」、第 21 回日本耳科学会、2011 年 11 月 24 日～26 日、沖縄

Ⅲ. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし