

201128147A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

先天性両側小耳症・外耳道閉鎖疾患に対する、  
良い耳介形成・外耳道・鼓膜・鼓室形成術の開発と  
両耳聴実現のためのチーム医療に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **加 我 君 孝**

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

先天性両側小耳症・外耳道閉鎖疾患に対する  
良い耳介形成・外耳道・鼓膜・鼓室形成術の開発と  
両耳聴実現のためのチーム医療に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加 我 君 孝

平成24 (2012) 年 3 月

# 目 次

<b>I. 総括研究報告</b>	
小耳症・外耳道閉鎖症例のPlastic & Otologic Surgeryの 段階的手術の3D写真の作成	----- 1
加我 君孝	
<b>II. 分担研究報告書</b>	
1. 先天性小耳症・外耳道閉鎖症に対する、良い耳介形成・鼓膜・鼓室形成術の開発と 両耳聴実現のためのチーム医療	----- 3
朝戸 裕貴	
2. 超磁歪式骨導端子と磁気コイル式骨導端子を用いた両耳骨導補聴システムについて	----- 5
竹腰 英樹	
3. 近赤外線 (NIRS) による気導補聴器と骨導補聴器の比較	----- 11
坂田 英明	
4. 耳疾患の診療情報と遺伝子解析情報の総合データベース 「日本人遺伝性難聴データベース」の作成とその活用に関する研究	----- 13
松永 達雄	
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	----- 16
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	----- 17

## 小耳症・外耳道閉鎖症例の Plastic & Otologic Surgery の 段階的手術の 3D 写真の作成

研究代表者 加我君孝 東京医療センター・臨床研究センター  
名誉臨床研究センター長

**研究要旨：**先天性小耳症・外耳道閉鎖症例に対して、われわれは形成外科と耳科による合同手術を段階的に行っている。すなわち、第 1 段階は形成外科による肋軟骨移植による耳介形成術、第 2 段階は形成外科と耳科で耳おこしと外耳道形成、聴力改善手術を行っている。この全過程を立体写真で見せることで患者教育に役立てることを考え、フジフィルム FinePix REAL3D カメラを用いて、術前、第 1 段階術後、第 2 段階術後、その後の耳穴型補聴器フィッティングの 4 つの 3D 写真を撮り、患者に対する説明用テキストを作成した。

### A. 研究目的

われわれは、先天性小耳症・外耳道閉鎖手術症例に対して形成外科と耳科が合同で、耳介形成、外耳道形成、聴力改善手術を開発してきた。しかし初診の小耳症・外耳道閉鎖疾患の子どもを連れて受診する両親にとって、手術が 9～10 歳から始まると説明を受けても、どのようなことになるのかイメージを抱くことが難しい。成長して手術年齢になった子どもが、手術でどのようなことになるのか説明を受けても不安に感じる。その心配を軽減するために 3D 写真による術前・術後の説明図の必要を感じるようになり、最近販売されたデジタル 3D カメラを用いて、術前、第 1 段階術後、第 2 段階術後、その後必要に応じて耳穴型補聴器装用の 4 つの写真からなる説明図を作ることを目的とした。

### B. 研究方法

- 1) 対象：先天性小耳症・外耳道閉鎖のために、形成外科は獨協医科大学形成外科、耳科は東京医療センター、国際医療福祉大学三田病院の耳鼻咽喉科が担当した 20 症例を対象とした。術前、第 1 段階手術後、第 2 段階手術後、その後の耳穴型補聴器装用の 4 種類の各段階のそれぞれの症例とした。
- 2) 方法：3D 撮影は、フジフィルム社製の

FinePix REAL3D カメラで撮影された 50 枚の写真の中から、研究目的にふさわしいものを選択し、4 点を左から右に並べて、患者説明用 3D 写真を作成した。

### C. 研究結果

作成した 3D 写真を本報告書の説明のために 2D として図 1 に示した。術前から耳穴型補聴器装用までの写真を 4 つ並べた結果、患者説明に満足できるものに仕上がった。外来で説明に用いたところ、全例よく理解されたという印象を抱えることが出来た。図を大量印刷して、患者家族に渡すことにした。

### D. 考察

小耳症・外耳道閉鎖症の形成外科と耳科の合同手術で重要な整容的なポイントは、立体的に新しい耳が健常者の耳介同様に立体的に作られることである。しかし、外来での説明、あるいは術前の説明でどのように出来るのかイメージを抱くことが難しいため、患者及び家族が不安に思うことがある。

われわれはそのために 3D 写真を撮ることを考えたが、良い方法がなかった。しかし 2010 年にフジフィルムから発売された 3D カメラは、3D 写真撮影を容易に実現することが出来たため利用した。図 1 に示すように

術前から術後までの経過が立体的に知ることが出来るようになった。このように3D写真による外科領域への応用は、患者教育並びに医学生、研修医、レジデント教育に大いに役立つことであろう。

### E. 結論

先天性小耳症・外耳道閉鎖症の形成外科と耳科による段階的合手術の経過を4つに分けて3D写真で示すことは、患者及び家族に理解してもらうために満足してもらえるものであることがわかった。

### F. 研究発表

#### 論文発表

・加我君孝：二つの耳の不思議. 日学新書2 感覚器[視覚と聴覚]と社会とのつながり一 見るよろこび、聞くよろこび一. 日本学術協

力財団編集・発行 東京 2011 pp136-155  
 ・朝戸裕貴、加我君孝、竹腰英樹、加地展之、三苫葉子、鈴木康俊：小耳症一私の手術法一 聴力改善を考慮した小耳症手術. 形成外科 2011.3.10;54(3):261-268

#### 学会発表

・竹腰英樹、加我君孝超磁歪式骨導端子と磁気コイル式骨導端子を用いたハイブリッド骨導補聴器の試作器開発について. 第21回日本耳科学会総会. 沖縄. 2011.11.26

### G. 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

図1：段階的合手術の全過程の3D写真



先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する、  
良い耳介形成・外耳道・鼓膜・鼓室形成術の開発と両耳聴実現のためのチーム医療

研究分担者 朝戸裕貴 獨協医科大学形成外科学

**研究要旨：**われわれは形成外科・耳科同時共同手術による耳介・外耳道形成術について、手術におけるドレッシング法、および術後の局所処置法を検討した。また共同手術の長期経過観察例から手術の効果および晚期合併症についても検討した。研究を通じて耳介・外耳道形成手術の方法論を確立することができ、その意義は大きいと考えられた。

#### A. 研究目的

小耳症・外耳道閉鎖の患者において耳介形成と外耳道形成の両者を同時共同手術として行い、形態のみならず機能面も両立して再建する術式を開発する。これにより難治性疾患である先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症の患者が、耳穴式の気導補聴器を装着できるようにすることが本研究の目的である。

#### B. 研究方法

患者は満10歳まで待機し、第一期手術として肋軟骨移植術を行う。半年の待機期間において、第二期手術として耳介挙上術と外耳道形成術の同時共同手術に臨む。この第二期手術は形成外科が分層採皮と側頭筋膜弁および再建耳介の挙上を行い、術者交代して耳科が外耳道形成を施行、再度形成外科に交代して創の閉鎖と耳介後面の植皮を行う、という手順ですすめられる。

外耳道形成部の皮膚管は小ガーゼ片をつめて固定し、耳後部の植皮部はタイオーバー固定を行った。2週間後に固定をはずして皮膚の生着を確認、その後の創処置について、外耳道部は洗浄、bFGF、銀含有ハイドロファイバー創傷被覆材、耳後部はbFGF、プロスタグランジン含有軟膏を中心として使用した。

#### （倫理面への配慮）

本手術は健康保険適応となっている術式であるが、患者および家族に対して手術の内容、考えられる合併症などを術前に十分に説明し書面にて同意を得て施行した。

#### C. 研究結果

2010年12月までに29例49件の両側小耳症に対する共同手術を経験した。2011年においては15例の共同手術を施行したが、このうち10例は片側小耳症、5例は両側小耳症に対する手術であった。

術後の処置法が確立されたため殆どの手術患者が術後2週間で退院となり、通院処置でコントロール可能であった。とくに洗浄療法は効果的で、自宅ではぬるま湯で一日2回の洗浄処置を指導した。

#### D. 考察

術後の処置において洗浄療法は局所の清浄化をはかるのみならず薬剤の浸透性を高め、患者自身にケアを習慣づける上でも有効であった。術後3か月以上6か月まで、塩化ビニル製のチューブを留置し外耳道入口部の癒着性狭窄防止をはかった。狭窄防止の手段として完成外耳道を型どりし、挿入するタイプのイヤーマールドも有効であると考えられる。

長期観察例では鼓膜の浅在化がみられる症例を多く経験した。作成外耳道の癒痕拘縮が原因のひとつと考えられ、今後の大きな課題として残されている。

## E. 結論

両側小耳症・外耳道閉鎖に対して形成外科と耳科が同時共同手術として耳介形成・外耳道鼓室形成を行うことは、患者の QOL の向上に大きく寄与するものと考えられる。今後は鼓膜浅在化などの晩期合併症を克服する方法を開発する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

- 1) 朝戸裕貴, 鈴木康俊, 加地展之, 三苦葉子: パネルディスカッション 小耳症におけるドレッシング - 当科における小耳症手術ドレッシング法の実際. 第3回日本創傷外科学会, 札幌, 2011 7 8
- 2) 朝戸裕貴, 鈴木康俊, 加地展之, 三苦葉子, 渡邊未来子: パネルディスカッション 小耳症手術の長期結果と今後の動向 - われわれの小耳症手術長期結果と今後の課題について. 第29回日本頭蓋顎顔面外科学会, 東京, 2011 11 25

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

超磁歪式骨導端子と磁気コイル式骨導端子を用いた両耳骨導補聴システムについて

研究分担者 竹腰英樹 国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科准教授

**研究要旨：**両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する両耳聴実現のため、聴力改善手術適による聴力改善が難しい症例への新しい骨導補聴器開発が目的で研究を行った。超磁歪式骨導振動子と磁気コイル式骨導振動子を用いた両耳骨導補聴システムを作成し、その出力を測定した。3,000Hzを境に低音域では磁気コイル式骨導端子の出力が大きく、高音域では超磁歪式骨導端子の出力が大きいことが示された。また、健常成人による聴覚印象は磁気コイル式骨導端子単独と比較して両耳骨導補聴システムの方が、音が鮮明に聞こえる、英会話がはっきり聞こえると記されていた。高音域でも対応できる骨導補聴器開発の基礎データを得ることができた。

A. 研究目的

両側小耳症・外耳道閉鎖症(Bilateral Microtia and Aural Atresia; BMAA)は10～20万人に1人の割合で発症し、先天的に中等度から高度難聴を示す。言語発達遅滞を生じさせないためには早期からの補聴器装用、聴能訓練が必要となる。しかしその形態異常から通常の気導補聴器装用が難しく骨導補聴器の装用となることが多い。骨導補聴器は気導補聴器と比べ、出力が弱い(特に高音域)、骨導端子が安定しにくい、調整が難しいなどの欠点がある。本研究の目的は、BMAAに対する両耳聴実現のため、超磁歪式骨導振動子と磁気コイル式骨導振動子を用いたハイブリッド骨導補聴器の試作器を作成し、その出力を測定することである。また、試作器を健聴成人に試し磁気コイル式骨導端子装用、超磁歪式骨導端子

装用の場合と聴覚印象を比較した。

B. 研究方法

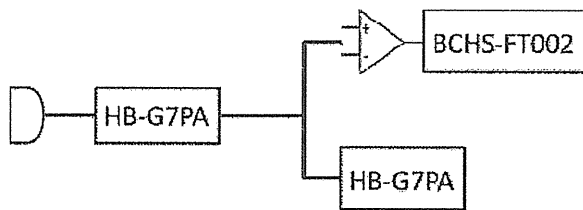
1. 新しい骨導補聴器の開発

試作器は、磁気コイル式骨導振動子として Oticon 社製 BC462、超磁歪式骨導振動子としてフレイ社製 BCHS-FT002 を使用し、フレイ社製のアンプを用いて外部入力が入るようにした。

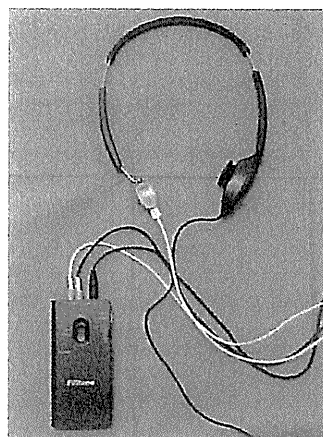
2. 試作器の出力測定

試作器の骨導最大出力を測定するため、アンプの出力を最大に設定し、Hewlett-Packard 社製信号発生機 33120A を直接アンプの外部入力端子に接続した。Brüel&Kjær 社製人工マストイド Type4930、RION 社製振動測定装置 UV-15 を用いて出力を測定した。





a : 配電図



b : 試作器

Fig.1 : 両耳骨導補聴器システム

測定周波数は、250Hz～8,000Hzで行い、磁気コイル式骨導端子、超磁歪式骨導端子の出力を測定し、高調波歪率 5%以下の限界入力値を計測した。

### 3. 試作器の聴覚印象の検討

作成した試作器を同意の得られた健聴成人 4 人に装着させ、その聴覚印象を検討した。各骨導端子は耳前部に接着した。アンプの外部端子に直接 digital media player を接続し、録音されている英会話、音楽（クラシック、女性ボーカルのポップス）を試聴させ、その聴覚印象を自由記載させた。超磁歪式骨導端子単独、磁気コイル式単独、両者を併用の順で試聴させた。

## C. 研究結果

### 1. 試作器の作成

フレイ社製 BCBS-FT002 のヘッドバンドに Oticon 社製 BC462 骨導端子を接続できるようにした。フレイ社製のアンプを用いて外部入力が接続できるようにした(Fig.1a,b)。

### 2. 試作器の出力測定

測定結果を Fig.2 に示した。3,000Hz を境に低音域では磁気コイル式骨導端子の出力が 10～15dBHL 大きく、高音域では超磁歪式骨導端子の出力が 6～8dBHL 大きいことが示された。また、250Hz の出力が両骨導端子とも小さいことが示された。

### 3. 試作器の聴覚印象の検討

超磁歪式骨導端子単独では、音が小さい (4/4)、音がシャリシャリしている (4/4) など出力の小ささ、高音域の強調が指摘された。また、音が澄んでいる (2/4)、透明感がある (2/4) など高音域が強調されているために生じる聴覚印象が記されていた。一方、磁気コイル式骨導端子単独では、音が大きく聞こえる (3/4) も、こもって聞こえる (3/4)、ホールで聞いている様な感じがする (2/4) など低音域が強調されている聴覚印象が記されていた。ハイブリッド式では磁気コイル式に比べ、立体感がある (3/4) 音が鮮明に聞こえる (2/4)、自然に聞こえる (2/4)、英会

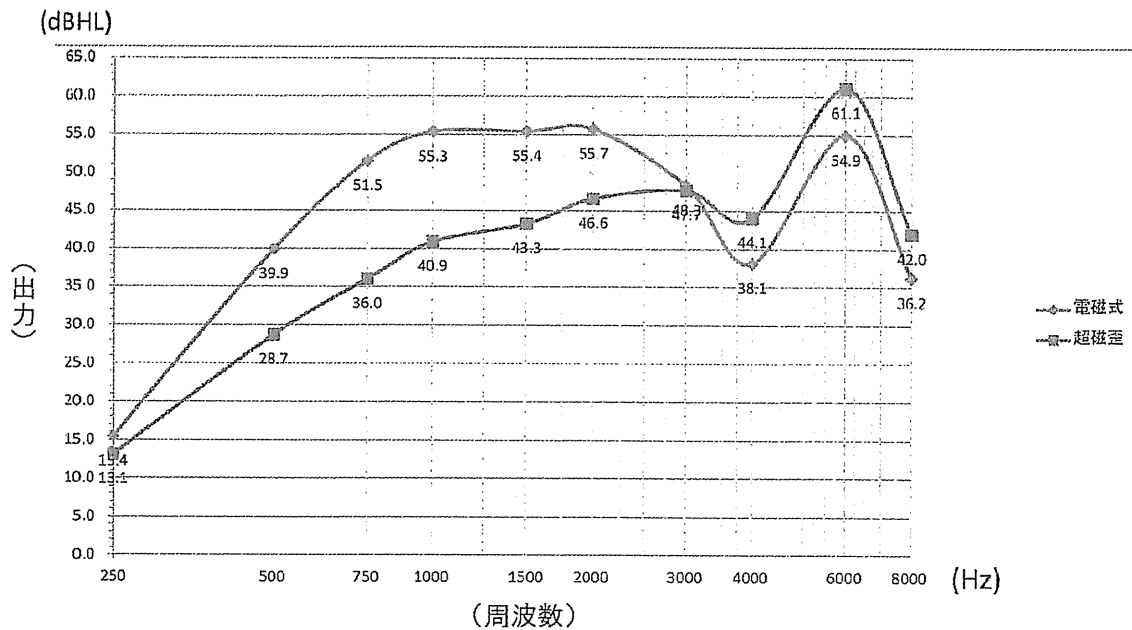


Fig.2 : 試作器の最高出力

話がはっきり聞こえる (2/4) と記されていた。

#### D. 考察

外耳道閉鎖症に対する聴力改善手術は、真珠腫性中耳炎など特別な合併症がない限りは5歳以降で行われている。しかし、外耳道閉鎖症の全てが手術により聴力改善するわけではない。外耳・中耳奇形が重度であると手術による聴力改善が困難である。Jahrsdoerfer は側頭骨奇形を10点満点の点数化し6点以上を手術の適応としている。J-scale が8点以上でも聴力が改善する症例は80%ほどである(1)。このように、両側外耳道閉鎖症で中等度難聴を示す症例は、手術前や手術困難の場合に補聴器が必要となる。外耳道が無いために骨導補聴器が適応となる。気導補聴器に比べ骨導補聴器は、①出力が弱く、

特に高音域の出力が弱い、②調整が難しい、③出力端子を強く皮膚へ当たるので痛みや皮膚の発赤が生じる、④装用の安定性が悪く運動時に外れやすい、⑤デザインが少なく審美的ではない、など欠点がある。高音域の出力が弱いと子音がとらえにくく、言葉の聞き取りが悪くなる。

これらを解決するため、皮膚を介さず直接頭蓋骨に骨導端子を埋め込む骨導補聴器 (bone-anchored hearing aid; Baha) が1977年よりSwedenで開発されてきた(2)。Bahaは1987年より商品化され1996年にFDAの認可を取得し欧米を中心に普及した。2010年には世界で約7万人が装用している。日本でも2011年3月に製造販売承認を厚生労働省より取得し、今後装用者が増えるものと考えられる。日本での適応基準は、①既存治療で改善が見込めない両側の聴覚障害症例、②原

則 18 歳以上、ただし両側外耳道閉鎖症のみ本人および保護者の同意が得られた概ね 15 歳以上の患者、③少なくとも一側の平均骨導聴力レベルが 45dBHL(0.5, 1, 2, 4kHz) 以内の症例となっている。海外では小児へ適応が拡大しており、FDA では 5 歳以降の手術が認められている(3)。Baha の埋め込み術までヘッドバンドやソフトバンドに Baha のプロセッサーを付け、従来の骨導補聴器と同様に経皮的に刺激する製品もあるが日本では未認可である。Baha は従来の骨導補聴器に比べ 15dB ほど利得の改善があり、特に 1kHz 以上の高音域で改善が報告されている(4)。Baha system はチタン製接合部が皮膚から露出しているため、埋め込み部の感染などの術後合併症が 10~20%に報告されている(5)。

15 年前より完全埋め込み型の骨導補聴器の開発研究がされてきており、海外では Vibrant Soundbridge (Med-El)、Esteem Hearing Implant (Envoy Medical Corporation)、Carina (Otologics) が臨床に応用されている。Esteem は耳小骨または鼓膜からの振動を増幅させ蝸牛近くに置く振動子で出力されるため、外耳道の無い外耳道閉鎖症には適応とならない。Vibrant Soundbridge は、マイクと電池が皮膚外にあり磁石を用いて皮下にある受信部に信号を送り floating mass と呼ばれる端子が振動する。端子は通常耳小骨に装着させるが、耳小骨奇形を伴うことの多い外耳道閉鎖症では蝸牛窓近くに端子を固定して補聴効果を得ている(6)。Carina はマイクも電池部も含め完全に埋め込む

骨導補聴器であり、装着しながら入浴、水泳が可能である。外耳道閉鎖症に Carina を装着し補聴効果が認められている(7,8)。これら完全埋め込み型骨導補聴器は我が国でも行われてくるものと予想される。しかし手術が必要であり侵襲的である。経皮的に充分な出力を与えることができる骨導振動子の開発が望まれるところである。

近年、外部から磁界をかけると金属自体が形状変化を示す超磁歪材料の中でも通常の 100 倍程度変化する超磁歪材料を用いた骨導振動子が開発されてきた。超磁歪の特性として形状変化のスピードは数  $\mu$  秒クラスであり、発生する力も非常に強い。平成 18 年に日本の企業が超磁歪式骨導振動子の小型化に成功した。この骨導振動子を用いた我々の研究では、磁気コイル式骨導振動子と比較すると高音域でも大きな出力が得られることがわかった。しかし、500Hz 以下の低音域では磁気コイル式と比較して同等もしくはやや出力が劣ることを我々は報告している。本研究にて、超磁歪式骨導振動子と磁気コイル式骨導振動子を用いたハイブリッド骨導補聴器のプロトタイプを作成し、その出力を測定した。試作器の出力は、3,000Hz を境に低音域では磁気コイル式骨導端子の出力が 10~15dBHL 大きく、高音域では超磁歪式骨導端子の出力が 6~8dBHL 大きいことがわかった。また、健常成人による聴覚印象は磁気コイル式骨導端子単独と比較してハイブリッド式骨導補聴システムの方が、音が鮮明に聞こえる、自然に聞こえる、英会話がはっきり聞こえると記されていた。これは磁

気コイル式骨導端子からの振動に超磁歪式骨導端子による高音域の増幅が聴覚伝導路で融合し音や子音を明瞭にさせているものとする。本研究にて高音域でも対応できる骨導補聴器開発の基礎データを得ることができた。しかし、試作器の250Hzの出力が両骨導端子とも小さいことが示された。補聴装具として利用するためには低音域出力の増幅を上げ、また小型化するための開発が必要と考えられた。

#### E. 結論

超磁歪式骨導振動子と磁気コイル式骨導振動子を用いた両耳骨導補聴システムは、従来の磁気コイル式骨導振動子単独装用と比較して、高音域に高出力を出すことが可能であった。聴力改善手術による聴力改善が難しい両側小耳症・外耳道閉鎖症例に活用できる新しい骨導補聴器開発の基礎として、この骨導補聴システムは有用であると考えられた。

#### F. 研究業績

##### 論文発表

・竹腰英樹：両側外耳道閉鎖症に対する補聴器の役割と進歩．医学のあゆみ，2011.10.15 239(3):232-4

##### 学会発表

・竹腰英樹，加我君孝：超磁歪式骨導端子と磁気コイル式骨導端子を用いたハイブリッド骨導補聴器の試作器開発について．第21回日本耳科学会総会，沖縄，2011，11.

##### 【参考文献】

1. Roberson JB Jr, Reinisch J, Colen TY,

Lewin S. Atresia repair before microtia reconstruction: comparison of early with standard surgical timing. *OtolNeurotol* 30:771-776; 2009.

2. Tjellström A, Lindström J, Hallén O, Albrektsson T, Brånemark PI. Osseointegrated titanium implants in the temporal bone. A clinical study on bone-anchored hearing aids. *Am J Otol*. 1981;2:304-10.
3. McDermott AL, Sheehan P. Pediatric baha. Implantable bone conduction hearing aid. Kompis M, Caversaccio MD eds, KARGER, Basel, 56-62, 2011.
4. Christensen L, Smith-Olinde L, Kimberlain J, Richter GT, Dornhoffer JL. Comparison of traditional bone-conduction hearing AIDS with the Baha system. *J Am AcadAudiol*. 2010;21:267-73.
5. Hobson JC, Roper AJ, Andrew R, Rothera MP, Hill P, Green KM. Complications of bone-anchored hearing aid implantation. *J Laryngol Otol*. 2010;124:132-6.
6. Colletti L, Carner M, Mandalà M, Veronese S, Colletti V. The floating mass transducer for external auditory canal and middle ear malformations. *OtolNeurotol*. 2011;32:108-15.
7. Siegert R, Mattheis S, Kasic J. Fully implantable hearing aids in patients with congenital auricular atresia.

Laryngoscope. 2007;117:336-40.

8. Tringali S, Pergola N, Ferber-Viart C, Truy E, Berger P, Dubreuil C. Fully implantable hearing device as a new treatment of conductive hearing loss in Franceschetti syndrome. Int J PediatrOtorhinolaryngol. 2008;72:513-7.

## －近赤外線 (NIRS) による気導補聴器と骨導補聴器の比較－

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教授

**研究要旨：**先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症は外表奇形があるため先天性難聴のハイリスク群となり難聴の診断が遅れるといったことは少ない。しかし初期の難聴診断や聴覚補償については困難なことがある。一般的には初期の難聴診断は聴性脳幹反応 (ABR) で行うこととなる。この際気導でのクリック刺激が中心となり高音部分の聴力評価だけでは十分でない場合がある。われわれはこれまでに、先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する初期の難聴診断では気導 ABR によるクリック刺激のみでなく、トーンバースト刺激による低音部の聴力閾値評価も重要であることを報告してきた。さらに骨導 ABR や骨導 ASSR を用い伝音難聴と感音難聴の鑑別と正しい骨導閾値の評価が必須であることも報告してきた。聴覚補償については骨導補聴器を装用することとなるが補聴効果の検討は困難なことが多い。そこで今回の研究では、近赤外線 (NIRS) により聴皮質レベルでの音刺激に対する気導補聴器と骨導補聴器の比較を行うことで、より効果的な先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する骨導補聴器の初期補聴を目指すことを目的とした。骨導補聴器により、骨を直接振動させると oxy-Hb 濃度の上昇、deoxy-Hb 濃度の減少変化は、気導補聴器の場合より顕著になり両側聴皮質全体で変化がみられた。近赤外線 (NIRS) は、無侵襲の脳機能検査であり聴皮質レベルでの反応の測定に有効である可能性がある。

### A. 研究目的

先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する聴覚補償は骨導補聴器を使用することが一般的である。一方難聴の診断は ABR で行うこととなる。

しかし、気導 ABR によるクリック刺激のみでは 3KHz を中心とした高音部分のみの反映となる。したがってトーンバースト刺激による低音部の聴力閾値評価も重要である。

また、先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症は伝音難聴が主体であるがまれに内耳奇形も合併し感音難聴を併発している場合もある。よって骨導 ABR や骨導 ASSR を用い伝音難聴と感音難聴の鑑別と正しい骨導閾値の評価が重要となる。

これまで、骨導 ABR や骨導 ASSR によって骨導閾値が確定しても聴皮質レベルで音刺激に対し反応しているかはわからないことが多かった。

そこで今回の研究では、近赤外線 (NIRS) により聴皮質レベルでの音刺激に対する気導補聴器と骨導補聴器の比較を行うことで、より効果的な先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する骨導補聴器の初期補聴を目指すことを目的とした。

### B. 研究方法

NIRS (近赤外線分光法) 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 ( $\lambda 1$ ,  $\lambda 2$ ) 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) 使用下で検査した。

音刺激は裸耳での固定音、移動音を用いた。音源はハープの音源を 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。

両側小耳症・外耳道閉鎖症の症例に対し気導補聴器と骨導補聴器装用下で反応を測定した。気導補聴器も骨導補聴器装用下の場合も右からの音刺激の入力とした。

### (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. 症例

症例は 2 歳女児。正常分娩で出生したが両側小耳症・外耳道閉鎖疑いにて難聴精査目的のため当院に紹介された。他に合併症はなかった。CT にて両側外耳道閉鎖症がみとめられたが内耳奇形はなかった。気導 ABR は両側 60dB であった。骨導 ASSR は 4 分法で 25dB と感音難聴は否定された。

睡眠導入剤使用下に NIRS を施行した。

70dB の刺激音圧を気導補聴器で与えると、どの

部位でも反応はまったくみられなかった。次に90dBの刺激音圧を気導補聴器で与えると、両側聴皮質レベルでoxy-Hb濃度の上昇、deoxy-Hb濃度の減少が観察され、部位によって血流変化がみられた。左側でより有意であった。

さらに骨導補聴器により、骨を直接振動させるとoxy-Hb濃度の上昇、deoxy-Hb濃度の減少変化は、気導補聴器の場合より顕著になり両側聴皮質全体で変化がみられた。

次に気導補聴器と骨導補聴器装用下による固定音と移動音との比較検討を行ったが固定音と移動音での差はみられなかった。

#### D. 考察

先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症はそのほとんどの症例が伝音難聴を呈する。聴覚補償は骨導補聴器を使用することとなるが補聴効果については閾値の評価は可能であった。具体的には骨導ABRや骨導ASSRなどを用いてきた。

しかし、聴皮質レベルでの反応がどの程度あるのかについてはこれまでほとんど報告されてこなかった。

今回の検討により近赤外線(NIRS)による聴皮質レベルでの音刺激に対する気導補聴器と骨導補聴器の比較を行うことで、骨導補聴器に対する聴皮質レベルでの反応が証明できた。

骨導補聴器は耳栓がいない、外耳道の圧迫感がない、言葉が聞き取りやすい、騒音がきになりにくい、調整が簡単などである。振動という形で出力がされるため、音圧を直接測定することはできない。出力特性は入力音圧に対する、骨導端子の振動特性として表現される。骨導端子を人工マストイドに規定の力で圧抵し、人工マストイドに加えらるフォースレベルを測定する。骨導の音圧レベルと同等に感じる気導の音圧レベルを測定し、聴感補正を行った等価レベルでの特性評価骨刺激伝導は、直接縦波として内耳に到達する骨振動音である。外耳道に生じた骨伝導音が卵円窓を介し内耳へ到達する。

今後は骨振動ではどの程度の圧抵がより効果的であるかいかや、側頭葉のみでなく後頭葉や前頭葉への影響などについても検討する必要があると考えられた。

音の方向感覚は両耳聴作用の一つであり、両耳に与えられた音の時間差と強度差を主な判断手がかりとしている。音源定位には、脳幹の反射路と高次の投射路が関与している。前者は内耳から上オリーブ核に至る経路で、上オリーブ核では両側の蝸牛神経核からの線維を受けている。ここでは両耳からの入力信号の時間差と強度差に応じて左右の上オリーブ核群に興奮と抑制が生じ、発火する神経細胞数に左右が生じる。これを受けて下丘～聴皮質に至る中枢経路で、情報処理が行わ

れ、方向感覚が成立すると加我らは報告している。

今回の検討では移動音を用いた場合でもその差はNIRSではみられなかった。これは刺激方法にも考慮の余地があることも考えられるためさらに検討したい。

#### E. 結論

先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症は伝音難聴であることが多い。近赤外線(NIRS)は無侵襲の脳機能検査であり聴皮質レベルでの反応の測定に有効である可能性がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
予定
2. 学会発表  
予定

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

耳疾患の 診療情報と遺伝子解析情報の統合データベース  
「日本人遺伝性難聴データベース」の作成とその活用に関する研究

研究分担者 松永 達雄 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター  
聴覚障害研究室長

研究要旨

本研究では遺伝子解析過程の管理、解析結果の整理、診療情報と統合したデータベース作成、その診療および研究への活用の方法を確立することを目的とした。一定のフォーマットに沿って作成された臨床情報リストおよびこれに付随する臨床情報を一定の判定規準に沿って統一したフォーマット「日本人遺伝性難聴データベース」に研究室内に限定して共有したオンラインで入力した。また、遺伝子解析は各過程を進行とともに印をつけていき、進捗状況をリアルタイムにモニター可能とした。遺伝子解析結果は、遺伝子ごとに一覧表として記録した。さらに検体別に全解析結果の要点も一覧表として記録した。検体別の解析結果は「日本人遺伝性難聴データベース」に統合した。このデータベースから特定の臨床的特徴を持つ症例の検体を抽出して新たな遺伝子の解析を行ったり、特定の遺伝子変異を持つ症例を抽出して臨床的特徴の検討を行うことが可能となった。本データベースを充実しながら活用することで耳疾患の遺伝子診療と研究をさらに促進できると考えられた。

A. 研究目的

遺伝子検査はその情報量の膨大かつ複雑な特徴のため他の検査よりも結果の判定が難しい場合が多いことであり、正しく結果を判定するためには、複雑な手順を要する場合も多い。我々は研究の一環として難聴遺伝子解析を行い遺伝子診断に活用しているが、これまでの多数の遺伝子診断の経験を通じて結果判定に至る過程の適正な管理方法の重要性を認識した。さらに臨床に役立つ成果につなげるためには、臨床情報と統合したデータベースを作成して、活用する必要があることにも気付いた。そこで、本研究では遺伝子解析過程の管理、解析結果の整理、診療情報と統合したデータベース作成、その診療および研究への活用の方法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では東京医療センター感覚器センター聴覚障害研究室で実施される遺伝子解析について、検体が到着してから解析結果を判定し、結果を整理・報告し、臨床情報との統合データベース作成し、その後の診療および研究に活用するまでについて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究を含めた研究計画は、国立病院機構東京医療センターの倫理審査委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

遺伝子解析の際に必ず送付される一定のフォーマットに沿って作成された臨床情報リスト（これがない検体の遺伝子解析は行わない）およびこれに付随する臨床情報を一定の判定



規準に沿って統一したフォーマット「日本人遺伝性難聴データベース」に研究室内に限定して共有したオンラインで入力する。作業に用いるデータはすべて匿名化後に使用し、作業は入力、数値判定確認、最終確認の3段階のチェック体制を取る。

遺伝子解析は遺伝子検体の到着から開始されるため、まず到着した検体のID、送付施設、送付日時、DNAの量を記した一覧表を作成し、実際の検体と照合し、検体は時系列に整理されて冷凍庫に保管される。一覧表も時系列に保管される。遺伝子診断には検体の送付とともに、臨床情報の送付が不可欠であるため、各検体の臨床情報の有無を確認する。臨床情報が到着していない検体については、送付した担当医師に連絡して送付してもらい、到着するまで解析は開始しない。検体と臨床情報を確認して、解析する遺伝子をアルゴリズムに沿って選択し、解析を開始する。各検体において解析する各対象遺伝子の解析方法ごとに「解析開始日」、「予定締め切り日」を定める。そして担当技術者により「DNA配列決定」、「遺伝子変異の判定」、「各遺伝子変異一覧表への記載」、「遺伝子研究者による結果のダブルチェック」、「医師による結果のトリプルチェック」、「報告書の作成」、という各過程を解析の進行とともに印をつけていき、進捗状況をリアルタイムにモニター可能とする。

遺伝子解析結果は、遺伝子ごとに一覧表として記録される。さらに検体別に全解析結果の要点も一覧表として記録される。検体別の解析結果は「日本人遺伝性難聴データベース」に統合される。このデータベースから特定の臨床的特徴を持つ症例の検体を抽出して新たな遺伝子の解析を行ったり、特定の遺伝子変異を持つ症例を抽出して臨床的特徴の検討を行うことが可能となった。

## D. 考察

遺伝子診断は正しい理解と適正な方法での実施により難聴診療の効果を高めることができる。しかし、新しい診断方法であり、遺伝情報を扱うという特殊性があるため、まだ一般診療への普及は少ない。我々は研究の一環として難聴の遺伝子診断に関わる中で、臨床情報と遺伝子解析情報を適正に管理して活用することで、その後の臨床および研究において極めて高い効果を得られる可能性に気付いた。このためこのような診療情報と遺伝子解析情報の統合データベース「日本人遺伝性難聴データベース」を作成し、実際に活用したところ、予想以上の効果が得られた。すなわち、膨大な症例と検体の情報の中から、特定の臨床的特徴を持つ症例の検体を抽出して新たな遺伝子の解析を行ったり、特定の遺伝子変異を持つ症例を抽出して臨床的特徴の検討を行うという、これまで必須であるにも関わらず労力の問題で実施困難であった作業が、実際に可能となった。今後、本データベースを充実しながら活用することで耳疾患の遺伝子診療と研究をさらに促進できると考えられた。

## E. 結論

耳疾患の診療情報と遺伝子解析情報の統合データベース「日本人遺伝性難聴データベース」の作成と活用により耳疾患の遺伝子診療と研究を促進できた。

## F. 研究発表

### 1 論文発表

松永達雄

Auditory Neuropathy の遺伝子

Clinical Neuroscience 29 (12) 1409-1411, 2011

### 2 学会発表

南修司郎、松永達雄、増田佐和子、臼井智

子、藤井正人、加我君孝  
WFS1 遺伝子変異と GJB2 遺伝子変異を併せ  
もった遺伝性管音難聴の 1 家系  
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  
京都市

白井智子、増田佐和子、石川和代、鶴岡弘  
美、松永達雄  
早期に発見された低音障害型難聴乳児をき  
っかけに判明した、まれな遺伝性難聴の一  
家系  
第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会  
2011 年 10 月 27-28 日  
福岡市

渡部高久、松永達雄、井上泰宏、小川郁  
KCNQ4 遺伝子変異を認めた両側性高音障害  
型感音難聴の一症例

第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会  
2011 年 10 月 27-28 日  
福岡市

松永達雄、新正由紀子、山本聡、難波一徳、  
務台英樹、加我君孝  
温度感受性 Auditory Neuropathy における  
OTOF 遺伝子の新規特異的変異の同定  
第 21 回日本耳科学会  
2011 年 11 月 24-26 日  
沖縄県宜野湾市

#### G. 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 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
朝戸裕貴 加我君孝	第6章. 耳介の先天異常と小耳症.	小林俊光 小宗静男 丹生健一	症例から見る難治疾患の診断と治療	国際医学出版	東京	2011	78-86
Hans J. Ten Donkelarr, Kaga K	The auditory system.	Clinical Neuro-anatomy	Hans J. ten Donkelarr	Springer		2011	305-29
加我君孝	二つの耳の不思議	日本学術協力財団	日学新書2. 感覚器[視覚と聴覚]と社会とのつながりー見るよるこび、聞くよるこびー.	日本学術協力財団	東京	2011	136-155

### 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
朝戸裕貴、加我君孝、竹腰英樹他	小耳症ー私の手術法ー聴力改善を考慮した小耳症手術	形成外科	54(3)	261-268	2011
竹腰英樹	両側外耳道閉鎖症に対する補聴器の役割と進歩	医学のあゆみ	239(3)	232-234	2011

第6章

# 耳介の先天異常と小耳症



朝戸 裕貴  
加我 君孝

## キーワード

形成外科と耳鼻咽喉科共同のアプローチ

小耳症外耳道閉鎖症

耳介形態の再建

外耳道形成

副耳

耳瘻孔

耳垂裂

折れ耳

constricted ear

埋没耳

立ち耳

スタール耳

無耳症