

### 総括

聴覚障害の病期、進行に応じた内耳再生医療開発の現況について紹介した。急性期においては、IGF1などの新規薬物の難聴治療への可能性が呈示され、一部臨床試験へと進んでいる。今後、分子生物学的なレベルでの作用機序解析を進める必要があるが、同時に臨床試験で得られる結果を掘り下げることが望まれる。亜急性期の治療に関しては、第1に *in vivo* での聴力回復の実現、臨床的に使用可能な化合物の探索が次の段階に求められる。慢性期の治療として、幹細胞医学の進歩を応用することが期待され、10年が経過した。内外で、科学的に興味ある知見は得られているが、未だ明確な臨床への道筋は示されているとは言い難く、他領域との協力を含め、早期に臨床応用への道筋を明確にしたい。

### 参 考 文 献

- 1) Dallos P (1996) in *The Cochlea*, eds Dallos P, Popper AN, Fay RR (Springer-Verlag, New York), pp 1-43.
- 2) Slepecky NB (1996) in *The Cochlea*, eds Dallos P, Popper AN, Fay RR (Springer-Verlag, New York), pp 44-129.
- 3) Ono K, Nakagawa T, Kojima K, et al. Silencing p27 reverses post-mitotic state of supporting cells in neonatal mouse cochleae. *Mol Cell Neurosci* 42: 391-398, 2009.
- 4) Inaoka T, Shintaku H, Nakagawa T, et al. Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(45):18390-5, 2011.
- 5) Nakagawa T, Ito J. Local drug delivery to inner ear for treatment of hearing loss. *Current Drug Therapy* 3: 143-147, 2008.
- 6) Murillo-Cuesta S, Rodriguez-de la Rosa L, Cediell R, et al. The role of insulin-like growth factor-I in the physiopathology of hearing. *Front Mol Neurosci* 4:11, 2011.
- 7) Iwai K, Nakagawa T, Endo T, et al. Cochlear protection by local IGF-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope* 116: 526-33, 2006.
- 8) 中川隆之 内耳疾患の治療をめざして 基礎研究の最前線 薬物の経正円窓投与 日耳鼻 111: 655-663, 2008
- 9) Endo T, Nakagawa T, Kita T, et al. A novel strategy for treatment of inner ears using a biodegradable gel. *Laryngoscope* 115: 2016-20, 2005.
- 10) Lee KY, Nakagawa T, Okano T, et al. Novel therapy for hearing loss: Delivery of insulin-like growth factor-1 to the cochlea using gelatin hydrogel. *Otol Neurotol* 28: 976-81, 2007.
- 11) Fujiwara T, Hato N, Nakagawa T, et al. IGF1 treatment via hydrogels rescues cochlear hair cells from ischemic injury. *Neuroreport* 19: 1585-8, 2008.
- 12) Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, et al. Topical insulin-like growth factor-1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. *BMC Med* 8:76, 2010.
- 13) Nakagawa T, Ogino-Nishimura E, Hiraumi H, et al. Audiometric outcomes of topical IGF1 treatment for sudden deafness refractory to systemic steroids. *Otol Neurotol* 33: 941-6, 2012.
- 14) Hori R, Nakagawa T, Sakamoto T, et al. Pharmacological inhibition of Notch signaling in the mature guinea pig cochlea. *Neuroreport* 18:1911-1914, 2007.
- 15) Batts SA, Shoemaker CR, Raphael Y. Notch signaling and Hes labeling in the normal and drug-damaged organ of Corti. *Hear Res.* 249(1-2):15-22, 2009.
- 16) Lanford PJ, Lan Y, Jiang R, et al. Notch signalling pathway mediates hair cell development in mammalian cochlea. *Nat Genet.* Mar 21(3):289-92, 1999
- 17) Takebayashi S, Yamamoto N, Yabe D, et al. Multiple roles of Notch signaling in cochlear development. *Dev Biol.* 307(1):165-78, 2007.

- 18) Yamamoto N, Tanigaki K, Tsuji M, et al. Inhibition of Notch/RBP-J signaling induces hair cell formation in neonate mouse cochleas. *J Mol Med (Berl)*. 84(1):37-45, 2006.
- 19) Nakagawa T, Ito J. Cell therapy for inner ear diseases. *Curr Pharm Des* 11: 1203-1207, 2005.
- 20) Oshima K, Shin K, Diensthuber M, et al. Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell*, 141, 704-716, 2007.
- 21) Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, et al. Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice. *Neuroreport*, 14, 1677-1681, 2003.
- 22) Jeon SJ, Oshima K, Heller S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells are progenitors in vitro for inner ear hair cells. *Mol Cell Neurosci*, 34, 59-68, 2007.
- 23) Tamura T, Nakagawa T, Iguchi F, et al. Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochleae injured by cisplatin. *Acta Otolaryngol Suppl*. 551:65-68, 2004.
- 24) Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, et al. Transplantation of bone marrow stromal cells into the cochlea of chinchillas. *Neuroreport* 15: 1-4, 2004.
- 25) Matsumoto M, Nakagawa T, Higashi T, et al. Innervation of stem cell-derived neurons into auditory epithelia of mice. *Neuroreport* 16: 787-790, 2005.
- 26) Okano T, Nakagawa T, Endo T, et al. Engraftment of embryonic stem cell-derived neurons into the cochlear modiolus. *Neuroreport* 16: 1919-1922, 2005.
- 27) Matsumoto M, Nakagawa T, Kojima K, et al. Potential of embryonic stem cell-derived neurons for synapse formation with auditory hair cells. *J Neurosci Res* 86:3075-3085, 2008.
- 28) Nishimura K, Nakagawa T, Ono K, et al. Transplantation of mouse induced pluripotent stem cells into the cochlea. *Neuroreport* 20:1250-1254, 2009.
- 29) Ogita H, Nakagawa T, Sakamoto T, et al. Transplantation of bone marrow-derived neurospheres into guinea pig cochlea. *Laryngoscope* 120: 576-581, 2010.
- 30) Nishimura K, Nakagawa T, et al. Fates of murine pluripotent stem cell-derived neural progenitors following transplantation into mouse cochleae. *Cell Transplant* 21:763-771, 2012.
- 31) Miura, K.; Okada, Y.; Aoi, T.; et al. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat. Biotechnol.* 27:743-745, 2009.

## 急性感音難聴における新規治療の可能性

### ナノ DDS

中川 隆之\*

Takayuki NAKAGAWA

● Key Words ● 急性感音難聴, ドラッグ・デリバリー・システム, ナノテクノロジー, 内耳●

#### I. “ナノ” とは？

ナノとは、国際単位系に用いられる用語で、基礎となる単位の $10^{-9}$ 倍であることを意味する、といわれても、小さいということ以外は、ピンと来ないと思われる。長さの単位メートルで具体的に説明すると、1メートルが概ねヒトの身長サイズの示すとすると、髪の毛がミリ( $10^{-3}$ )メートルの単位となる。次がマイクロ( $10^{-6}$ )メートルで、組織学でよく出てくる単位で、細胞やミトコンドリアの大きさの単位である。ナノ( $10^{-9}$ )メートルは、細胞を構成しているタンパクや遺伝子のサイズになる。

ウイルスの大きさもナノメートル単位である。つまり、ナノパーティクルとは、ナノメートルサイズの粒子ということを表し、細胞よりもはるかに小さいサイズの粒子を使った薬物送達システムの内耳への応用が本稿の要旨となる。ちなみに、ナノテクノロジーとは、ナノメートルサイズでの加工技術であり、それにより製作される機械はナノマシンと呼ばれる。ちなみに、ナノの次に小さい $10^{-12}$ 単位は、ピコである。ナノパーティクルは、われわれの生活のさまざまな分野ですでに活用されている。例えば、トイレの脱臭触媒に金属系のナノパーティクルが用いられている。

#### II. “DDS” とは？

ドラッグ・デリバリー・システムの略であることは、ご存じであろう。直訳的に説明を加えれば、より良い効果を獲得するために薬物を送達するシ

ステムとなる。もう少し具体的に表現すると、薬物をマテリアルで修飾することによって薬物の作用を高める工夫、方法となる。では、どのようにして、薬物の効果を高めるのかというと、

- 1) 薬物の徐放
- 2) 薬物の体内半減期の延長
- 3) 薬物の透過, 吸収の促進
- 4) 薬物を目的細胞のみに取り込ませる (ターゲッティング)

などを目的として、薬物のマテリアルによる修飾がなされる。

ナノ DDS は、ナノスケールの粒子の中に薬物を封入する DDS 技術であり、上記の 1) ~4) のすべての目的に用いることができる。外殻のマテリアルの生体内での溶け方により、徐放がコントロールできる。パーティクルの表面加工により、肝臓など細網系への取り込みを逃れることができる。表面に特殊な修飾を行うことによって、標的細胞にのみ親和性を持たせるといった加工がなされている。

ナノスケールであることの最大の特徴は、全身投与に使えるという点と細胞内にパーティクルとして取り込まれるという 2 点に集約される。細胞内に粒子として到達することが可能であることから、遺伝子導入にも応用できる。また、サイズを調節することにより、正常の毛細血管からは漏れないが、癌組織の毛細血管は透過するように調節可能であり、癌細胞への受動的ターゲッティングがなされている<sup>1)</sup>。この技術は、enhanced permeation and retention (EPR) 効果としてよく知られており<sup>2)</sup>、すでに臨床で用いられている抗癌剤(ドキシル<sup>®</sup>)に使われている。粒子の材料となる

\* 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
(〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54)

マテリアルは数多くあり、さまざまな用途がある。興味のある方は、成書をご参照いただきたい<sup>3)</sup>。

### III. 感音難聴治療における DDS の重要性

感音難聴の薬物治療における主な標的は、蝸牛である。蝸牛に存在する有毛細胞、ラセン神経節細胞、血管条やラセン靭帯の細胞が標的細胞となる。蝸牛は、血流量が少なく、血液内耳関門があるために、全身投与された薬物は、蝸牛内の細胞に到達しにくい<sup>4)</sup>。十分な効果を発揮させるためには、大量・長期投与が必要となり、副作用のリスクは高くなる。全身投与では、なんらかの DDS 技術を使わなければ、蝸牛への適切な薬物移行は実現できない。

蝸牛への薬物投与方法としては、経正円窓膜投与を中心とした局所投与がある。正円窓膜を通過する薬物であれば、全身的な副作用のリスクを大きく軽減しつつ、多くの薬物が蝸牛内に移行することが期待できる。しかし、鼓室内に投与された薬物は直ちに耳管から排泄されてしまうし、単純な鼓室内注入では、ごく限られた時間、蝸牛の基底部に薬物が到達するのみであり、局所投与においても DDS の応用が必要となる<sup>4)</sup>。

DDS の内耳への応用としては、2つの流れがある。ひとつは、既存の臨床で使用可能である薬物を DDS を用いることによって、内耳治療に使えるようにしようとする工夫である。われわれが行っているインスリン様細胞増殖因子 1 (IGF1) をゼラチンハイドロゲルという DDS を用いて内耳治療に応用する研究<sup>5)</sup>が、これに該当する。この方法は、局所投与への応用であり、動物実験<sup>6)</sup>から開始し、現在は第 II 相臨床試験を行っている段階にある。もうひとつは、これまで感音難聴治療に使われてきた薬物を DDS 技術の応用により効果を高める研究である。局所投与、全身投与、両方で研究が行われているが、最も広く行われている研究は、ステロイド局所投与における DDS 応用である<sup>7)</sup>。

### IV. 内耳領域におけるナノ DDS の応用

内耳におけるナノ DDS 研究は、薬物送達と遺

伝子導入という 2つの方向で研究が行われている。われわれも早くからナノパーティクルの応用に着目しており、シンプルなポリ乳酸およびポリグリコールを材料とするナノパーティクルの内耳 DDS への応用に関する研究を行った<sup>8)</sup>。

前述したようにナノパーティクルは、全身投与にも用いることができるので、第一に全身投与した場合の蛍光色素を含有するナノパーティクルの蝸牛での分布を肝臓や腎臓と比較した。蝸牛の血管系にナノパーティクルの同在を認めたが、有意なものではなかった<sup>8)</sup>。実際、ステロイドを含有するナノパーティクルを用いて、音響外傷に対する効果を調べたが、通常のステロイドよりも優れた効果は認められなかった。

シンプルなポリ乳酸およびポリグリコールを材料とするナノパーティクルが有効でなかった原因として、多くのナノパーティクルが全身投与後、肝臓などの細網系でとらえられてしまい徐放効果が得られにくいことがわかった。そこで、ナノパーティクルの表面をポリエチレングリコールで修飾し、肝臓などの細網系でとらえられない工夫を行った<sup>9)</sup>。すると、通常のステロイドを投与した場合と比較して、有意に多い量のステロイドが長期にわたって蝸牛に到達することが明らかとなった<sup>9)</sup>。さらに、音響外傷に対する効果を調べたところ、通常のステロイドよりも有意に良好な聴覚改善効果が認められることがわかった<sup>9)</sup>。したがって、ステロイドの全身投与において、ナノ DDS は、急性感音難聴に対する治療効果を高める可能性があることが示唆されたといえる。

シンプルなポリ乳酸およびポリグリコールを材料とするナノパーティクルは、全身投与では有効な DDS ではないことは前述したが、局所投与では有効性が期待できることが示されている<sup>8)</sup>。正円窓膜上に留置されたナノパーティクルは、蝸牛内に移行し、鼓室階に分布することがわかった。すなわち、ナノパーティクルは正円窓膜を通過することが示されたこととなる。この結果は、他施設での実験でも同様の結果が示されており<sup>10)</sup>、蝸牛内に薬物を運ぶキャリアーとしてナノパーティクルを用いることができることがわかった。この点は、マイクロパーティクルと大きく異なる点で

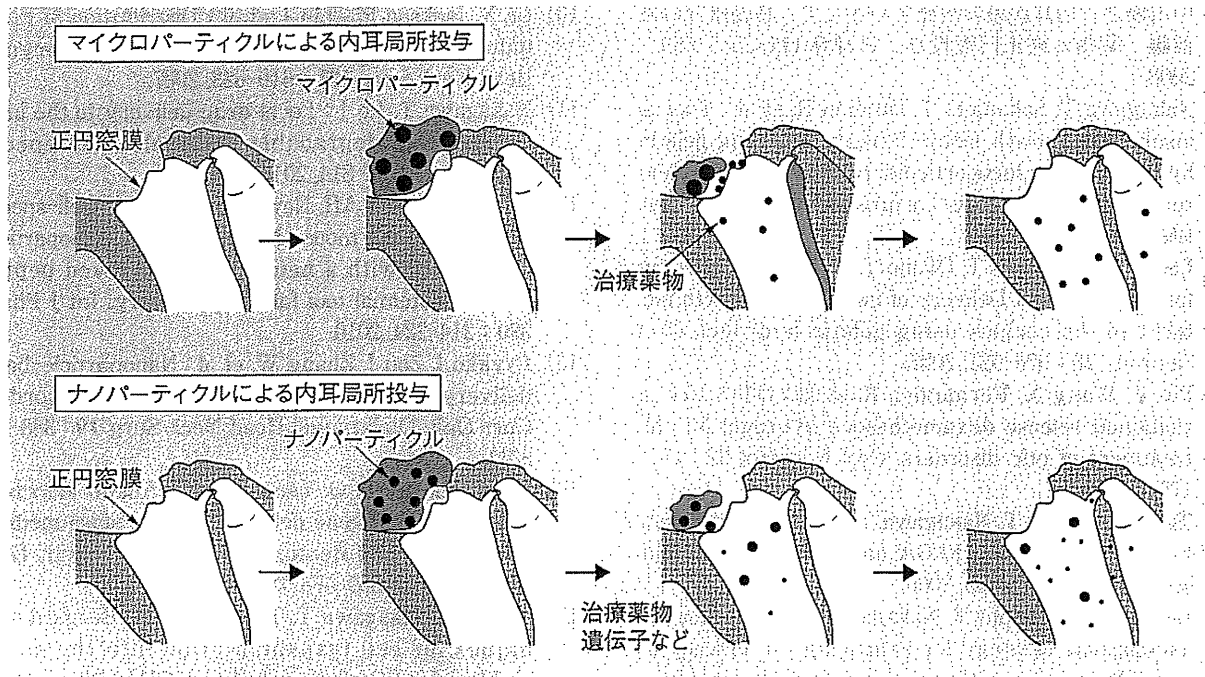


図 1 マイクロパーティクルとナノパーティクルの内耳薬物局所投与における違い (文献 11 から改変)

あり、マイクロパーティクルを正円窓膜上に置いた場合、蝸牛の外でパーティクルが分解されて、薬物が正円窓膜を通ることになるが、ナノパーティクルはパーティクルの状態で正円窓膜を通過し、蝸牛の中で薬物が放出されることになる (図 1)<sup>11)</sup>。

最近の報告では、ナノパーティクル表面を修飾することにより、投与したナノパーティクルがラセン神経節細胞内に取り込まれることが示されている<sup>12)</sup>。経正円窓膜投与では、外リンパ領域には、ある程度安定してナノパーティクルを送達することが可能となりつつあるが、中央階への送達は困難とされている<sup>13)</sup>。しかしながら、蝸牛内リンパ電位を測定する技術があれば、齧歯類の小さな蝸牛であっても聴力を損なうことなく、ウイルスベクターを中央階に送達することが可能であることが示されている<sup>14)</sup>。

過去にわれわれは、細胞移植を同様の方法で行った場合、聴力低下が起こることを報告しているが<sup>15)</sup>、この違いは、投与する物質の大きさの違いと解釈できる。すなわち、マイクロスケールの細胞を中央階に投与すると機能障害は逃れられないが、ナノスケールのウイルスであれば、機能障

害は回避できるといえる。これは、将来の内耳再生医療を見据えた場合のナノパーティクルの大きなアドバンテージといえるかもしれない。

現在、さまざまな材料を使ったナノパーティクルの内耳への応用が研究されている<sup>11)</sup>。どのような材料を使うかは、ナノパーティクル表面の修飾と合わせて、どのような薬物あるいは遺伝子をどの細胞に送り込むのかによって変わる。急性感音難聴を含めた内耳障害治療に対する内耳再生を含めた新規治療法を臨床へとトランスレーションする段階で、ナノ DDS は重要な役割を担うことが予想される。

## 文 献

- 1) Unezaki S, Maruyama K, Ishida O, et al : Enhanced tumor targeting of doxorubicin by ganglioside GM1-bearing long-circulating liposomes. *J Drug Target* 1 (4) : 287-292, 1993.
- 2) Matsumura Y, Maeda H : A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy ; mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res* 46 (12 Pt 1) : 6387-6392, 1986.
- 3) 田畑泰彦 (編) : 絵で見てわかるナノ DDS, 遺伝子医学 MOOK 別冊, メディカルドゥ, 大阪, 2007.

- 4) 中川隆之：内耳疾患の治療をめざして 基礎研究の最前線 薬物の経正円窓投与, 日耳鼻 111 : 655-663, 2008.
- 5) Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, et al : Topical insulin-like growth factor-1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss ; a prospective clinical trial. BMC Med 8 : 76, 2010.
- 6) Lee KY, Nakagawa T, Okano T, et al : Novel therapy for hearing loss ; Delivery of insulin-like growth factor-1 to the cochlea using gelatin hydrogel. Otol Neurotol 28 : 976-981, 2007.
- 7) Piu F, Wang X, Fernandez R, et al : OTO-104 ; a sustained-release dexamethasone hydrogel for the treatment of otic disorders. Otol Neurotol 32 : 171-179, 2011.
- 8) Tamura T, Kita T, Nakagawa T, et al : Drug delivery to the cochlea using PLGA nanoparticles. Laryngoscope 115 : 2000-2005, 2005.
- 9) Horie RT, Sakamoto T, Nakagawa T, et al : Stealth-nanoparticle strategy for enhancing the efficacy of steroids in mice with noise-induced hearing loss. Nanomedicine (London) 5 : 1331-1340, 2010.
- 10) Ge X, Jackson RL, Liu J, et al : Distribution of PLGA nanoparticles in chinchilla cochleae. Otolaryngol Head Neck Surg 137 : 619-623, 2007.
- 11) Nakagawa T, Ito J : Local drug delivery to the inner ear using biodegradable materials. Therapeutic Delivery 2 : 807-814, 2011.
- 12) Roy S, Johnston AH, Newman TA, et al : Cell-specific targeting in the mouse inner ear using nanoparticles conjugated with a neurotrophin-derived peptide ligand ; potential tool for drug delivery. Int J Pharm 390 : 214-224, 2010.
- 13) Pyykko I, Zou J, Zhang W, et al : Nanoparticle-based delivery for the treatment of inner ear disorders. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 19 : 388-396, 2011.
- 14) Kilpatrick LA, Li Q, Yang J, et al : Adeno-associated virus-mediated gene delivery into the scala media of the normal and deafened adult mouse ear. Gene Ther 18 (6) : 569-578, 2011.
- 15) Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, et al : Surgical techniques for cell transplantation into the mouse cochlea. Acta Otolaryngol (Suppl 551) : 43-47, 2004.

\* \* \*

## A minimally invasive approach for cochlear implantation using a microendoscope

Harukazu Hiraumi · Norio Yamamoto ·  
Tatsunori Sakamoto · Juichi Ito

Received: 25 May 2011 / Accepted: 15 March 2012 / Published online: 30 March 2012  
© Springer-Verlag 2012

**Abstract** Given the growing need for minimally invasive approaches to cochlear implantation surgery, we chose to examine the safety of a microendoscopic procedure for cochlear implantation. We performed cochlear implantation surgery on four human temporal bones using a microendoscope and evaluated the safety of the procedure. With a microendoscope, the facial recess was opened and electrodes were inserted into the cochlea. The size of the mastoidectomy ranged from  $5 \times 4$  to  $7 \times 7$  mm. For three of the temporal bones, the surgery was conducted without any damage to the surrounding structures. The chorda tympanic nerve was inadvertently sacrificed in one temporal bone, in which we skipped the identification of the incus. The microendoscope allowed cochlear implantation surgery to be performed with a mastoidectomy of minimal size.

**Keywords** Cochlear implant · Minimally invasive surgery · Microendoscope

### Introduction

Cochlear implantation is now a widely accepted treatment for profound sensorineural hearing loss. Conventional cochlear implantation surgery is conducted with the facial

recess approach, which involves the need for a wide mastoidectomy. The mastoid cell system regulates middle ear pressure [1]. Because the high area-to-volume ratio of the mastoid cell system is important for gas exchange through the mucosa [2], a wide mastoidectomy may lead to negative middle ear pressure and ear drum retraction. In cochlear implantation patients, this can result in unfavorable conditions, including cholesteatoma formation, middle ear infection, and electrode protrusion. Although some doctors are developing minimally invasive strategies for cochlear implantation surgery utilizing image guidance systems to avoid the need for a wide mastoidectomy [3, 4], these procedures are not yet commonly used. One reason for this is that surgeons are not able to see the surgical field directly. Recently, the use of microendoscopy has been reported to provide direct surgical views and requires only a small ostium [5, 6]. However, the potential use of the microendoscope in cochlear implantation surgery has not been evaluated. In this study, we examined the effectiveness and safety of microendoscopy for minimally invasive cochlear implantation surgery using human temporal bones.

### Materials and methods

Four human temporal bones with no middle or inner ear diseases were obtained from four individuals (aged from 68 to 76 years at the time of death; all four were male). A commercially available microendoscope designed for the nasolacrimal duct (0.9 mm in outer diameter, 50 mm in length, with the tip bent at an angle of approximately  $15^\circ$ ; FiberTech, Tokyo, Japan) was prepared (Fig. 1).

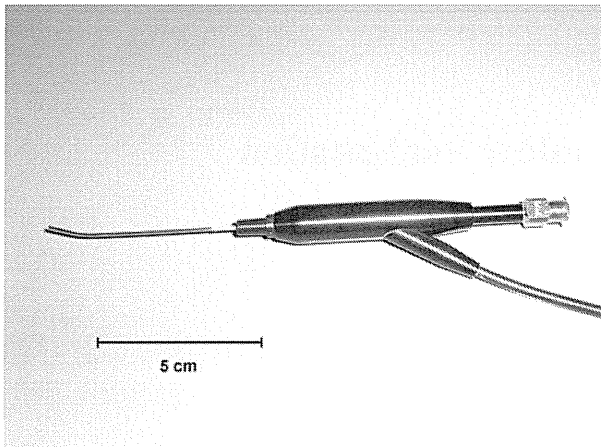
The following six steps were used to perform the cochlear implantation: (1) pre-operative planning was based on a

---

This study was presented at the Sixth International Symposium on Meniere Disease and Inner Ear Disorders, November 14–17, 2010, Kyoto, Japan.

---

H. Hiraumi (✉) · N. Yamamoto · T. Sakamoto · J. Ito  
Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery,  
Graduate School of Medicine, Kyoto University,  
Kawaharacho 54, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan  
e-mail: hhiraumi@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp



**Fig. 1** A microendoscope for the nasolacrimal duct (FiberTech, Tokyo, Japan). The outer diameter is 0.9 mm, and the length is 50 mm. The tip is bent approximately 15°. The view angle is 70°

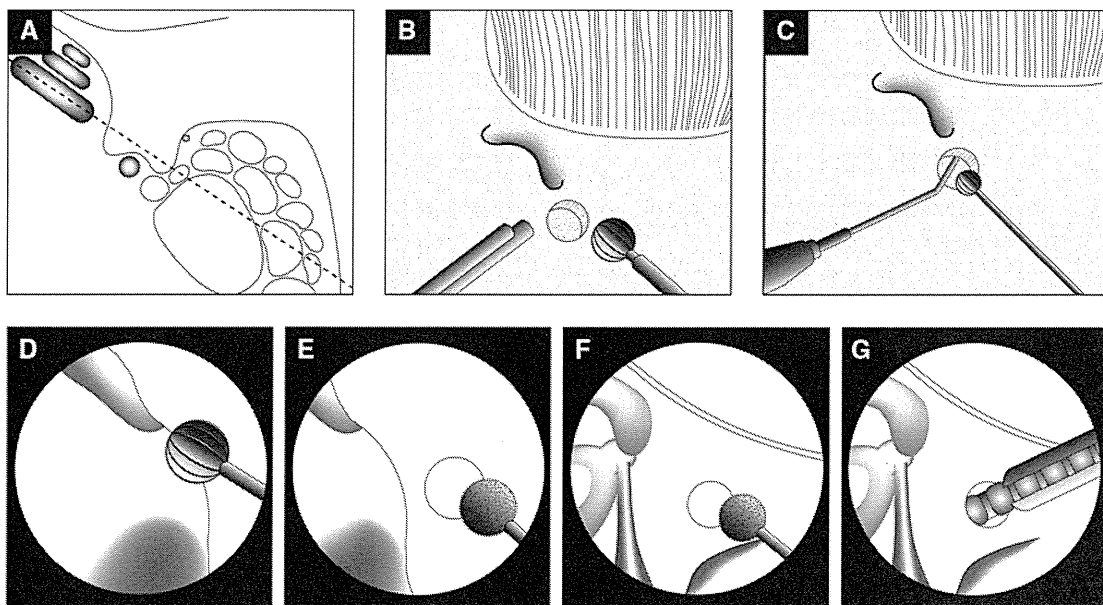
cone-beam computed tomography (CT) scan (Accuitomo, Morita, Japan). A straight line from the cortical bone to the basal turn of the cochlea was drawn on the CT scan (Fig. 2a). A three-dimensional reconstruction of the temporal bone was created, and the approaching line was projected to the cortical bone to determine where to begin drilling. (2) A small mastoidectomy hole (with a diameter of 4 mm) was made from the cortical bone to the antrum using a conventional drilling system (Fig. 2b). The following procedures were performed using a microendoscope, which was introduced through the

hole (Fig. 2c). (3) The attic is opened and the short process of the incus is identified (in this study, the incus was detected in bones 2–4) (Fig. 2d). (4) The facial recess is opened (Fig. 2e); (5) the round window niche is detected through the facial recess, and cochleostomy is performed just ventral to the round window niche (Fig. 2f). (6) Lastly, the electrode (HiRes90K 1j electrode, AB, USA) is inserted into the cochlea using an inserter (Fig. 2g). Steps 3–6 were performed using a microendoscope and a microdrill (Skeeter Otologic Drill System, Medtronic, USA). The size of the mastoidectomy was enlarged as necessary during steps 3–6. All surgical procedures were performed by one author (H.H.).

After the surgery, a CT scan was obtained, and the closest distance from the drilled path to the facial nerve and to the chorda tympani was calculated. The electrode was then removed, and the size of the mastoidectomy was measured along the surface of the temporal bone. Subsequently, the bones were drilled to check for damage to the surrounding structures. After the total mastoidectomy, the size of the posterior tympanotomy was measured using an image processing program (ImageJ: National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

## Results

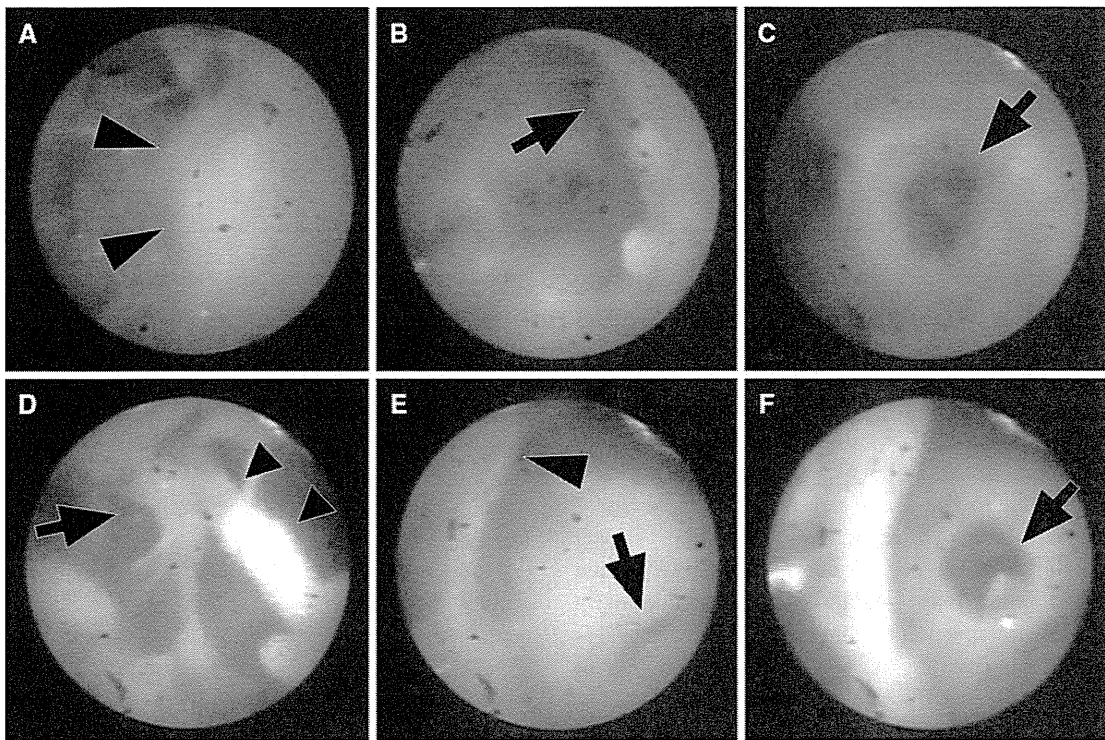
In all specimens, the prominence of the lateral semicircular canal was easily identified. In bones 2–4, the short process



**Fig. 2** Illustrations of the surgical procedure. A straight line from the cortical bone to the basal turn of the cochlea via the antrum and the facial recess was drawn on the CT scan to determine where to start drilling (a). A small mastoidectomy was made using a conventional drilling system (b). The microendoscope and microdrill were

introduced into the antrum (c). The attic was opened, and the short process of the incus was identified (d). The facial recess was opened (e). The microendoscope and microdrill were inserted through the facial recess, and a cochleostomy was performed (f). The electrode was inserted into the cochlea using an inserter (g)





**Fig. 3** Surgical views from the microendoscopic cochlear implantation surgery performed on bone 4. **a** The prominence of the lateral semicircular canal (*arrowhead*) and **b** the short process of the incus (*arrow*) were observed. **c** The facial recess was opened (*arrow*). **d** The

incudo-stapedial joint (*arrow*), and the chorda tympani (*arrowhead*) are visible. **e** The round window niche (*arrow*) was detected (*arrowhead*: the incudo-stapedial joint). **f** The cochlea was opened (*arrow*)

of the incus was detected after a transmastoid atticotomy, and a posterior tympanotomy was performed safely. In bone 1, we did not undertake the process of identifying the incus. In this bone, the fallopian canal was opened, which was noted immediately, and severe damage to the facial nerve was avoided. However, the chorda tympani was inadvertently sacrificed. In bones 2–4, we opened the attic and detected the short process of the incus. In these bones, the fallopian canal and the chorda tympani were preserved. After opening the facial recess, the round window niche was easily detected, and a cochleostomy was performed. The intra-operative findings for bone 4 are shown in Fig. 3. In all bones, the electrodes were fully inserted into the cochlea (Fig. 4). The size of the required mastoidectomy, the size of the posterior tympanotomy, as well as the shortest distances to the facial nerve and the chorda tympani are summarized in Table 1. The surgical time required was about 90 min.

**Discussion**

In this study, we demonstrate that cochlear implantation using a microendoscope is possible and requires only a



**Fig. 4** The CT image taken after the electrode was fully inserted into the cochlea of bone 4

small mastoidectomy. The view provided by the microendoscope was sufficient to identify important landmarks while performing cochlear implantation. The handpiece of the microendoscope is quite small, and the tip is bent by 15°, which minimizes the interaction between the microendoscope and other surgical instruments. These

**Table 1** The size of the required mastoidectomy and posterior tympanotomy, and the shortest distances to the facial nerve and the chorda tympani

		Size of the mastoidectomy (mm)	Size of the posterior tympanotomy (mm)	Distance to the facial nerve (mm)	Distance to the chorda tympani (mm)
1	Lt	7 × 7	2.4 × 3.7	0.0	0.0
2	Rt	7 × 5	2.1 × 2.5	0.4	0.3
3	Lt	8 × 4	2.1 × 2.9	0.4	0.5
4	Rt	5 × 4	2.1 × 2.1	0.8	0.7

characteristics of the microendoscope allow minimally invasive cochlear implantation surgery to be performed under direct visualization.

Cochlear implantation surgery with minimal bone drilling has been explored for years. Kiratzidis et al. [7] reported the usefulness of the trans-canal wall approach. With this approach, the authors created a tunnel through the cortical bone to the facial recess using a specially developed perforator. However, this technique is performed without direct visualization. Recently, some authors have applied image guidance systems to minimally invasive cochlear implantation surgery. Majdani et al. [4] succeeded in performing a cochleostomy in human cadavers through a narrow single-channel mastoidotomy with a navigation system. Labadie et al. [8] applied stereotactic techniques to cochlear implantation surgery and showed that this method precisely identified the line from the cortical bone to the cochlea through the facial recess. While these image guidance systems “visualize” the surgical path, they do not guarantee the accuracy required for ear surgery [9, 10]. In contrast, microendoscope-based cochlear implantation surgery provides a direct surgical view. We were able to detect surgical landmarks directly and complete the surgery using the same processes as those used in the conventional facial recess approach.

However, to apply this surgery to actual patients, there are some problems that need to be addressed. For one, the resolution of the microendoscope is not as high as that of the microscope. Furthermore, the view obtained with the microendoscope is two dimensional, and it is distorted at the marginal area. Another problem is the surgical time. In this study, the surgical time was considerably longer than the time required for conventional surgery, which resulted from the low power of the microdrill and fogging of the microendoscope lens. These two points are problematic, especially in children. In small children, the area between the facial nerve and chorda tympani is small, and highly accurate procedures are needed. In addition, a surgical procedure with a short duration and minimal bleeding is required. Other potential limitations include a poorly pneumatized mastoid. In such patients, large amounts of bone must be removed, which results in a protracted surgical time. It is likely that the development of new devices specialized for microendoscopic cochlear implantation will resolve these problems. Another option to overcome these

problems is the combination of microendoscopy and use of an image guidance system. The image guidance systems provide information about temporal bone anatomy during the surgery, which enhances the accuracy of microendoscopic cochlear implantation. This also enables us to use a powerful conventional drilling system during the early stages of the operation. The effectiveness of the combination of these two technologies should be explored.

## Conclusion

This study demonstrates that the use of a microendoscope allows cochlear implantation surgery to be performed with a minimally sized mastoidectomy. The view provided by the microendoscope is sufficient to detect important landmarks, which allows for the safe execution of the facial recess approach. Microendoscopy may be applied to minimally invasive cochlear implantation in combination with other currently available technologies.

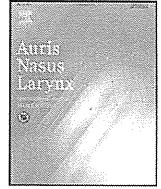
**Acknowledgments** This study was supported by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (No. 21791612) and by a grant from the Japanese Foundation for Research and Promotion of Endoscopy.

**Conflict of interest** None.

## References

1. Takahashi H, Sugimaru T, Honjo I et al (1994) Assessment of the gas exchange function of the middle ear using nitrous oxide. A preliminary study. *Acta Otolaryngol* 114:643–646
2. Magnuson B (2003) Functions of the mastoid cell system: auto-regulation of temperature and gas pressure. *J Laryngol Otol* 117:99–103
3. Labadie RF, Balachandran R, Mitchell JE et al (2010) Clinical validation study of percutaneous cochlear access using patient-customized microstereotactic frames. *Otol Neurotol* 31:94–99
4. Majdani O, Bartling SH, Leinung M et al (2008) A true minimally invasive approach for cochlear implantation: high accuracy in cranial base navigation through flat-panel-based volume computed tomography. *Otol Neurotol* 29:120–123
5. Hiraumi H, Nakagawa T, Ito J (2009) Efficiency of a transtympanic approach to the round window membrane using a microendoscope. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:367–371
6. Plontke SK, Plinkert PK, Plinkert B, Koitschev A, Zenner HP, Lowenheim H (2002) Transtympanic endoscopy for drug delivery to the inner ear using a new microendoscope. *Adv Otorhinolaryngol* 59:149–155

7. Kiratzidis T, Arnold W, Iliades T (2002) Veria operation updated. I. The trans-canal wall cochlear implantation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 64:406–412
8. Labadie RF, Noble JH, Dawant BM, Balachandran R, Majdani O, Fitzpatrick JM (2008) Clinical validation of percutaneous cochlear implant surgery: initial report. *Laryngoscope* 118:1031–1039
9. Grauvogel TD, Soteriou E, Metzger MC, Berlis A, Maier W (2010) Influence of different registration modalities on navigation accuracy in ear, nose, and throat surgery depending on the surgical field. *Laryngoscope* 120:881–888
10. Grayeli AB, Esquia-Medina G, Nguyen Y et al (2009) Use of anatomic or invasive markers in association with skin surface registration in image-guided surgery of the temporal bone. *Acta Otolaryngol* 129:405–410



## The effect of pre-operative developmental delays on the speech perception of children with cochlear implants

Harukazu Hiraumi\*, Norio Yamamoto, Tatsunori Sakamoto, Shinobu Yamaguchi, Juichi Ito

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyoto University, Graduate School of Medicine, 54, Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 24 February 2011

Accepted 8 May 2012

Available online 20 June 2012

#### Keywords:

Cochlear implant  
Developmental delay  
Speech perception

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the relationship between developmental delays and speech perception in pre-lingually deafened cochlear implant recipients.

**Methods:** This study was a retrospective review of patient charts conducted at a tertiary referral center. Thirty-five pre-lingually deafened children underwent multichannel cochlear implantation and habilitation at the Kyoto University Hospital Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. A pre-operative cognitive–adaptive developmental quotient was evaluated using the Kyoto scale of psychological development. Post-operative speech performance was evaluated with speech perception tests two years after cochlear implantation. We computed partial correlation coefficients (controlled for age at the time of implantation and the average pre-operative aided hearing level) between the cognitive–adaptive developmental quotient and speech performance.

**Results:** A developmental delay in the cognitive–adaptive area was weakly correlated with speech perception (partial correlation coefficients for consonant–vowel syllables and phrases were 0.38 and 0.36, respectively).

**Conclusion:** A pre-operative developmental delay was only weakly associated with poor post-operative speech perception in pre-lingually deafened cochlear implant recipients.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The criteria for cochlear implantation in pre-lingually deafened children have recently been expanded, and many children with additional disabilities have undergone this procedure [1]. Although many of these children show progress after surgery [2], the benefit they receive from cochlear implantation ranges widely. For example, progress after cochlear implantation has been shown to be low in children diagnosed with pervasive developmental disorder [2,3]. Congenitally deaf–blind children also show limited development in auditory perception [2]. A developmental delay is found in approximately 30% of children who undergo cochlear implantation [4,5]. Previous studies have reported that deaf children with developmental delays, particularly delays in cognitive functioning, show poor development of speech perception skills after implantation [5–7]. However, many reports have reached this conclusion by comparing the speech outcomes of children with developmental delays to children with normal development, and little information has been presented the relationship between the extent of a pre-operative cognitive delay and outcomes [4]. Because speech perception is variable in

children with cochlear implantation [6], it is not sufficient to compare speech outcomes between delayed and non-delayed children. Instead, it is necessary to examine the relationship between development and speech outcomes in each child. To determine this relationship, we created a scatter plot of developmental quotients in cognitive–adaptive areas and post-operative speech perception scores and calculated the correlation coefficients between these factors in pre-lingually deafened children receiving cochlear implantation.

### 2. Materials and methods

Between January 1996 and December 2008, 42 pre-lingually deafened children (whose age at device implantation was younger than 60 months) underwent cochlear implantation surgery and speech habilitation therapy at the Kyoto University Hospital Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. We excluded four children with an obstructed cochlea, one child with a narrow internal auditory canal and one child who spoke a foreign language. Another child failed to take both the consonant–vowel syllables and phrase perception tests for non-medical reasons and was also excluded from the analysis. In total, 35 children were included in the analysis. All children were implanted with Nucleus multichannel devices (Cochlear Ltd., Australia). The children received the most current devices and coding strategies available

\* Corresponding author. Tel.: +81 75 751 3346; fax: +81 75 751 7225.  
E-mail address: [hiraumi@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:hiraumi@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp) (H. Hiraumi).

**Table 1**  
Subject characteristics.

Characteristics	
Male/female	21/14
Mean (range) age at cochlear implantation (in months)	37 (18–58)
Mean (range) average aided hearing threshold (dBHL)	75.0 (55.0–110.0)
Etiology of deafness	
Congenital	
Unknown	27
Inner ear malformation	5
Acquired	
Bacterial meningitis	1
Viral infection	2
Device	
CI22M	6
CI24M	18
CI24R	11
Coding strategy	
ACE	27
SPEAK	8

Male/female ratio, etiology of deafness, implant device, and coding strategy are reported as the number of children included in these groups.

in Japan at the time of the surgery. Six children were implanted with CI22M, 18 children were implanted with CI24M, and 11 children were implanted with CI24R. The coding strategies used at the post-operative evaluation were SPEAK, for 8 children, and ACE, for 27 children. In all cases, all of the active electrodes were successfully inserted into the cochlea. The patients' information is shown in Table 1.

The developmental quotients were evaluated according to the Kyoto scale of psychological development, which is one of the most widely used developmental tests in Japan. In the version administered in this study, the valid age range was from 3 months to 14 years. The Kyoto scale of psychological development is highly correlated with the Stanford–Binet intelligence scale and is reported to be useful in assessing the development of small children with various disabilities [8]. We routinely administer this test to children who undergo cochlear implantation surgery. This test is an individualized, face-to-face test that assesses a child's development in the following three areas: postural–motor (fine and gross motor functions), cognitive–adaptive (non-verbal reasoning or visuospatial perceptions assessed using materials) and language–social (interpersonal relationships, socializations and verbal abilities). Typically, it takes approximately 30 min to complete the tests. A score from each of the three areas is converted to a developmental age. The developmental age for each area is divided by the child's chronological age and multiplied by 100 to yield a developmental quotient. Of the developmental quotients for the three areas, the developmental quotient for the cognitive–adaptive area (DQCA) was used in the current study. The standard deviation of the developmental quotients in the Kyoto scale of psychological development is 10. Therefore, children with a DQCA score below 80 were considered delayed, and children with a DQCA score above 80 were considered non-delayed.

Speech perception tests were conducted 2 years after implantation. Consonant–vowel (CV) syllables and short sentences were used in the tests. In the CV syllable perception test, thirteen CV syllables, composed of thirteen Japanese consonants and the vowel /a/, were presented twice (a total of 26 CV syllables). In the phrase perception test, 40 phrases were arranged to form 10 short sentences. The CV syllable perception test was a closed set, and the phrase perception test was an open set. These parts of speech were spoken by a male professional announcer and digitized at a sampling rate of 44,100 Hz. Speech was presented through speakers at 70 dB SPL (using a PowerMac PM-7300/166 computer, Apple, USA) in a random order, and the percentage of correct

answers was recorded. Some children were not able to complete the speech perception test because of poor understanding or poor expressive abilities. For these patients, the percentage of correct answers was set to a chance level (in the CV syllable perception test) or to zero (in the phrase perception test). Five children did not take the phrase perception test for non-medical reasons. These children were excluded from the phrase perception test analysis.

The association between the pre-operative DQCA and speech perception scores was analyzed in two ways. First, the speech perception scores of delayed and non-delayed children were compared using *t*-tests. Second, a correlation analysis was conducted between the pre-operative DQCA and speech perception scores. We calculated the Pearson's correlation coefficient and the partial correlation coefficient. The Pearson's correlation analysis represents an estimated linear regression line. The partial correlation analysis is a multivariate analysis that clarifies a relationship between two factors, taking into account the influence of other factors. In the current study, a partial correlation coefficient was calculated, controlling for age at the time of implantation and the average pre-operative aided hearing level. All statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 11.0 (SPSS Inc., Illinois, USA).

### 3. Results

The DQCA scores ranged from 45 to 118, with a mean value of 87. Eleven children (31%) were considered developmentally delayed, and 24 children (69%) fell into the normal development range. The age at time of implantation and the pre-operative aided hearing level were not significantly different between the delayed and the non-delayed groups ( $p = 0.11$  and  $p = 0.93$ , respectively; *t*-test). The cause of deafness, the implant device, and the coding strategy did not differ between the two groups ( $p = 0.56$ ,  $p = 0.56$ , and  $p = 0.67$ , respectively; chi-square test). The speech perception scores of the delayed and non-delayed groups are presented in Table 2. The CV syllable and phrase perception scores in the non-delayed group were significantly higher than those in the delayed group ( $p < 0.05$  for the CV syllable test and  $p < 0.05$  for the phrase perception test; *t*-test).

Scatter plots of the DQCA and speech perception scores are shown in Figs. 1 and 2. The relationship between the DQCA scores and the speech perception scores was moderate (correlation coefficient = 0.48,  $p < 0.01$  for the CV syllable perception test; correlation coefficient = 0.49,  $p < 0.01$  for the phrase perception test; Pearson's correlation coefficient). After removing the effect of age at the time of implantation and the average pre-operative aided hearing level, we found that the relationship between the DQCA scores and the speech perception scores was weak (partial correlation coefficient = 0.38,  $p < 0.05$ , one-tailed, for the CV syllable perception test; partial correlation coefficient = 0.36,  $p < 0.05$ , one-tailed, for the phrase perception test).

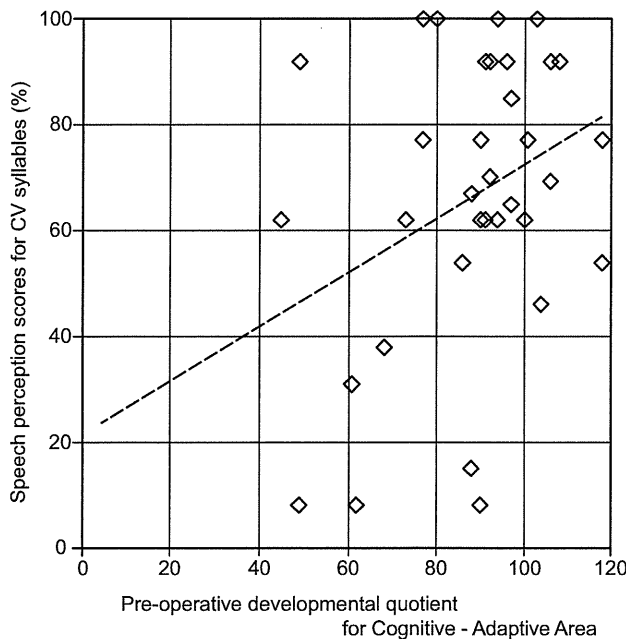
**Table 2**  
Speech perception scores of delayed and non-delayed children.

	Mean	SEM	Significance
CV syllable perception score			
Delayed group	44%	11%	0.02*
Non-delayed group	70%	5%	
Phrase perception score			
Delayed group	52%	14%	0.03*
Non-delayed group	84%	7%	

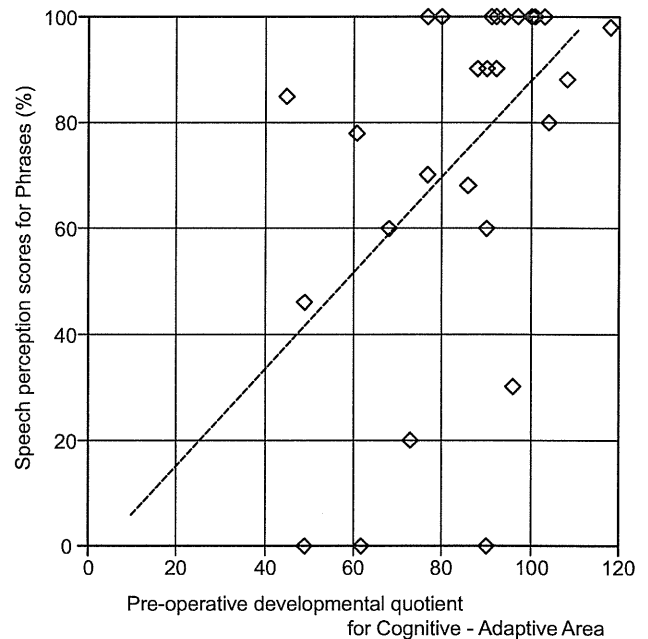
Mean speech perception scores of delayed and non-delayed children are reported as percentages. The delayed group scored significantly lower than the non-delayed group in CV syllable and phrase perception tests (*t*-test).

SEM: standard errors of the means.

\*  $p < 0.05$ .



**Fig. 1.** Scatter plot relating pre-operative DQCA scores to post-operative CV syllable perception scores. The dotted line indicates the estimated linear regression. Children with higher pre-operative DQCA scores had better post-operative CV syllable perception scores (Pearson's correlation coefficient = 0.48,  $p < 0.01$ ; partial correlation coefficient = 0.38,  $p < 0.05$ ). However, the outcomes varied between children with similar pre-operative developmental quotients.



**Fig. 2.** Scatter plot relating pre-operative DQCA scores to post-operative phrase perception scores. The dotted line indicates the estimated linear regression. Many children with a normal DQCA score (above 80) scored above 80% on the post-operative phrase perception test, although the relationship between pre-operative DQCA and post-operative phrase perception scores was not strong (Pearson's correlation coefficient = 0.49,  $p < 0.01$ ; partial correlation coefficient = 0.36,  $p < 0.05$ ).

#### 4. Discussion

In this study, 31% of implanted children were considered developmentally delayed. The incidence of developmental delays in children who have undergone cochlear implantation was previously reported to be 23–34% [4–7], and our results fell within this range. Children with a developmental delay are reported to show poor speech outcomes. Pyman et al. compared the speech perception of children with a developmental delay to that of children with normal development and found that children with developmental delays tended to progress more slowly than other children [7]. In a study by Holt and Kirk, children with a developmental delay also showed slower progress in sentence recognition tests [6]. In that study, the authors stressed that the intersubject variability was quite large. In the present study, children with a developmental delay in the cognitive–adaptive area showed significantly poorer speech perception than children without a developmental delay, and the intersubject variability was large, particularly in children with developmental delays.

This large intersubject variability was also observed in the correlation analysis. The correlation between the pre-operative DQCA and the post-operative speech perception scores was weak after removing the effect of other factors. This finding indicates that individual variability is large in children with similar developmental statuses. This result seems reasonable because the outcome of the cochlear implantation can be influenced by several factors, including the habilitation program, technological improvements, and family characteristics. Edwards et al. reported a high coefficient of determination between a developmental delay in cognitive areas and speech perception outcomes [4], which differs from the findings in the present study and a previous study [6]. This difference in findings may be explained by the characteristics of the children included in the studies. In our study, 11 of 35 children were developmentally delayed, and many were only mildly delayed. In the Edwards et al. study, 11 of 32

children were delayed, and 3 children were significantly delayed. This specific patient population may have led to the high coefficient of determination. In the study by Edwards et al., children with a mild delay made appreciable progress [4], and this result is consistent with the present study.

In the present study, a developmental delay showed a weak but significant correlation with speech perception scores. Holt and Kirk suggested that a low speech perception score in delayed children does not necessarily indicate poor listening ability; poor knowledge of grammar or a limited vocabulary may also lead to low speech perception scores [6]. In the present study, we used CV syllables and phrases to evaluate speech perception. Although the two tests require different degrees of linguistic ability, the correlation coefficients were similar. This finding suggests that the low speech recognition scores in delayed children are a result of poor listening ability. However, this result does not indicate that these children are not good candidates for cochlear implantation. Some children with developmental delays had speech perception scores that were comparable to children without developmental delays. Children with poor results may be delayed only at the stage in which they were classified at the time of examination. It is possible that these children will catch up to non-delayed children after several years.

This study showed that a pre-operative developmental delay negatively affected post-operative speech perception, but the impact was not large. Children with a similar pre-operative development status showed variable outcomes. Thus, it does not seem possible to define a developmental quotient cutoff level for the indication of cochlear implantation.

#### 5. Conclusions

Pre-operative developmental delays were only weakly associated with poor post-operative speech perception two years after cochlear implantation. Outcomes varied between children with

similar pre-operative developmental quotients. These results indicate that it is not appropriate to exclude children from candidacy for cochlear implantation based only on a developmental delay.

#### Conflict of interest

We do not have a financial relationship with the organization that sponsored the research or any other conflicts of interest.

#### Ethical issues

All the data obtained from the patients were stored in a computer with password. All patient-identifiable data are anonymized in a linkable fashion.

#### Acknowledgments

This study was supported by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (No. 21791612).

This study was presented at IV Consensus in Auditory Implants, held in Parma, Italy, in June 2010.

#### References

- [1] Kim LS, Jeong SW, Lee YM, Kim JS. Cochlear implantation in children. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:6–17.
- [2] Daneshi A, Hassanzadeh S. Cochlear implantation in prelingually deaf persons with additional disability. *J Laryngol Otol* 2007;121:635–8.
- [3] Edwards LC. Children with cochlear implants and complex needs: a review of outcome research and psychological practice. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2007;12:258–68.
- [4] Edwards LC, Frost R, Witham F. Developmental delay and outcomes in paediatric cochlear implantation: implications for candidacy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1593–600.
- [5] Wiley S, Meinzen-Derr J, Choo D. Auditory skills development among children with developmental delays and cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:711–8.
- [6] Holt RF, Kirk KI. Speech and language development in cognitively delayed children with cochlear implants. *Ear Hear* 2005;26:132–48.
- [7] Pyman B, Blamey P, Lacy P, Clark G, Dowell R. The development of speech perception in children using cochlear implants: effects of etiologic factors and delayed milestones. *Am J Otol* 2000;21:57–61.
- [8] Koyama T, Osada H, Tsujii H, Kurita H. Utility of the Kyoto Scale of Psychological Development in cognitive assessment of children with pervasive developmental disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:241–3.

## 成人人工内耳長期装用例における 装用閾値と後迷路機能

森 尚彫<sup>1),2)</sup>, 伊藤壽一<sup>1)</sup>, 平海晴一<sup>1)</sup>, 山口 忍<sup>1),3)</sup>, 柴田尚美<sup>1)</sup>, 山本典生<sup>1)</sup>,  
坂本達則<sup>1)</sup>, 岩井詔子<sup>1)</sup>, 小島 憲<sup>2)</sup>, 松本昌宏<sup>2)</sup>, 扇田秀章<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

<sup>2)</sup>京都通信病院耳鼻咽喉科

<sup>3)</sup>大阪保健医療大学リハビリテーション学科

要旨：成人人工内耳（以下 CI）長期装用者45例の CI 装用閾値の推移と，術時年齢，失聴期間，失聴原因との関連を調査した。さらに，閾値良好群・不良群の2群に分類し，CI の TC レベル，ダイナミックレンジおよび語音明瞭度・了解度の比較から，CI 装用閾値に影響を与える要因について検討し，以下の知見をえた。

1. 術前因子では，失聴期間が1年以内と短い場合は，CI 装用閾値が良好に得られる傾向にあった。
2. 閾値不良群は，閾値良好群より C レベルと子音正答率が有意に低かった。
3. 閾値不良群では，C レベルが低く，ダイナミックレンジの拡大が困難であるため，T レベルの上昇も困難であった。そのため，装用閾値が高く，語音聴取能力が低いと考えられた。
4. 閾値不良群が閾値を得られない要因として，後迷路の神経機能が低下している可能性が考えられた。
5. CI 装用効果における装用閾値や語音聴取に影響を与える一因として，後迷路機能の問題があると考えられた。

### キーワード

人工内耳，装用閾値，TC レベル，ダイナミックレンジ，後迷路機能

### はじめに

人工内耳（Cochlear Implant, 以下 CI）は，メーカーや CI 機種によって感度設定は異なるが，マッピングにおいて，TC レベルが適切に設定されていれば，CI の感度設定どおりの装用閾値が得られるしくみになっている。メーカーが推奨する感度設定では，25~40dB SPL 程度の装用閾値が得られるとされているが，マッピングで調整を図っても，推奨設定の装用閾値より高い閾値しか得られない症例が存在している。

CI の装用効果に関しては，患者の満足度も含めた装用効果を検討する必要があることや高齢者における CI の有用性の指摘等，多くの報告<sup>1)~12)</sup>があるが，CI 装用後の聴取能に関する検討が中心であり，CI 装用閾値に関する報告は多くない。聴取能に影響を与える要因としては，失聴時期や失聴期間，使用電極数，T レベル，ダイナミックレンジ等があげられており，失聴期間が短いほど言語聴取能は良好であるという報告<sup>7)~10)</sup>や，TC レベルやダイナミックレンジが聴取能に関与しているという報告<sup>11),12)</sup>があるが，CI の装用効果において語音聴取



の土台となる CI 装用閾値の検討も重要である。

そこで、本研究では、成人 CI 長期装用者の装用閾値の推移と、術前因子である、術時年齢、失聴期間、失聴原因との関連を調査し、さらに、CI の推奨感度設定で期待される閾値が得られない症例について、CI の TC レベル、ダイナミックレンジおよび語音明瞭度・了解度から、CI 装用閾値に影響を与える要因について検討した。

## 対 象

症例は、当院および関連病院において、2000年以降に CI 埋め込み術を実施し、コクレア社 N24 で、スピーチプロセッサは Sprint, ESPrIt, ESPrIt3G のいずれかを長期装用している成人45例を対象とした。全症例における CI 術前の術耳平均裸耳聴力は、112.3dBHL (4分法) であった。電極は平均 21.6本挿入 (最少は19本) されており、コード化法は ACE を使用した。コクレア社の上記3機種では、推奨感度設定で 35~40dB SPL 程度の閾値が得られるとされているが、現機種の Freedom は、推奨感度での閾値が 25~30dB SPL と設定が異なっているため、今回は除外した。対象の概要を表1に示した。なお、本論文への記載については、各症例から同意をいただいている。

## 方 法

CI マッピング時に定期的に測定されている CI 装用閾値 (防音室でスピーカ使用。閾値は4分法で算出。dB SPL は dBHL に換算) の結果を、5年間追跡調査した。そして、5年間の CI 装用閾値に差があるかどうかを、術前因子である術時年齢、失聴期間、失聴原因において検討した。次に、最終評価時の CI 装用閾値が 45dBHL 未満を閾値良好群、45 dBHL 以上を閾値不良群として分類し、最終評価時の TC レベル、ダイナミックレンジ、語音明瞭度・

了解度の差の有無を検討した。2群の分類は、CI 装用閾値を dBHL に換算すると、推奨感度で 30~35 dBHL 程度の閾値となり、閾値測定を 5dB ステップで行っているため、誤差を 5dB 程度として、40 dBHL までを閾値良好群、45dBHL 以上を閾値不良群とした。なお、CI 術前の術耳裸耳聴力レベルは、各周波数において2群間に有意な差はみられなかった。

術時年齢、失聴期間、失聴原因は診療録記載から確認した。CI の TC レベル、ダイナミックレンジは、会話音域に相当する周波数 (250Hz, 500Hz, 1 kHz, 2kHz, 4kHz) が割り当てられた電極の値を調べ、250Hz を低音部、500Hz から 2kHz の平均値を中音部、4kHz を高音部と分類した。また、語音聴取検査は、防音室内で、1m 離れた前方に、スピーカ (Roland DS-90) 2台を横に並べ、各スピーカが左右の外耳道の高さで、左右それぞれの耳の正面から音が出るように設置して実施した。オーディオメータは、ダイヤル値が dBHL を示すように校正を行い、刺激音はコンピューターを使って 80dBHL で提示し、復唱法によって回答させた。単音節は5母音と13子音の計18音節を1リストとし、文章は1文が3~5文節からなる10短文の計40文節を1リストとした。各リストを1回ずつ提示し、正答数から正答率を算出した。

CI 装用閾値測定と語音聴取検査時、CI の感度は各機種の推奨設定で実施し、各項目の差の検討は分散分析 (Repeated measure ANOVA) を用いた。

## 結 果

### 1. CI 装用閾値 (図1)

全症例における CI 装用閾値の全経過の平均値は 41.3dBHL で、最も閾値が低い症例は平均 34.4 dBHL、最も閾値が高い症例は平均 53.3dBHL であった。CI 装用閾値の平均値の推移を図1に示す。

表1 対象概要

性別		CI 耳平均裸耳聴力 (術前)	平均年齢	平均 CI 装用年数	CI 機種	
男性	18(40%)	112.3dBHL	66.7歳	6.0年	Sprint	14(31%)
女性	27(60%)				ESPrIt	8(18%)
					ESPrIt3G	23(51%)

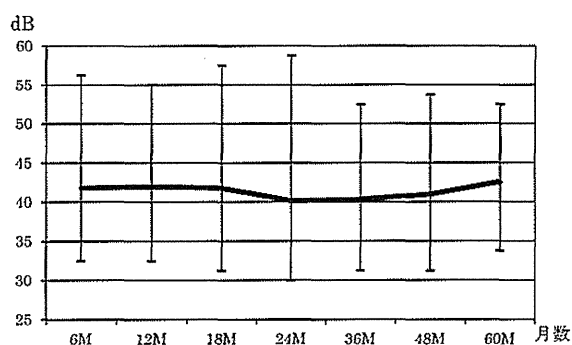


図1 平均CI装用閾値

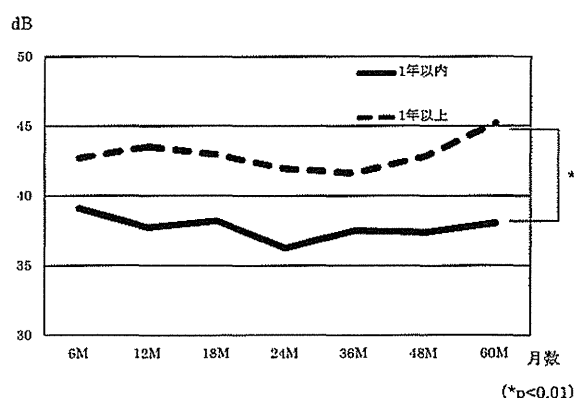


図3 失聴期間別CI装用閾値

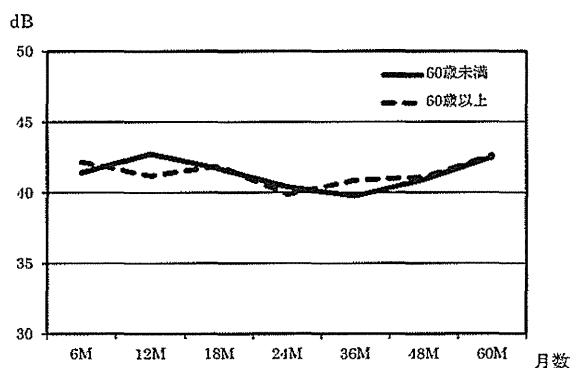


図2 術時年齢別CI装用閾値

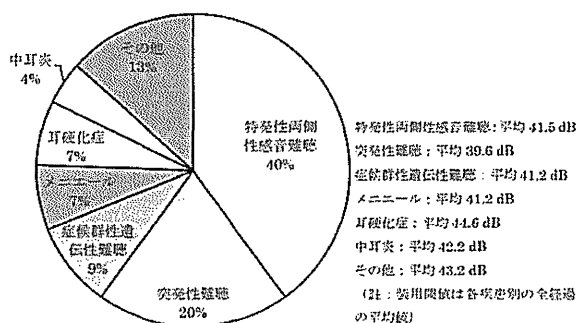


図4 失聴原因別CI装用閾値

また、最終評価時のCI装用閾値45dBHL未満の閾値良好群は31例(69%)、45dBHL以上の閾値不良群は14例(31%)であった。

2. 術時年齢 (図2)

CI埋め込み術を施行した平均術時年齢は、59.0歳(20~82歳)であった。中央値で2群に分類した60歳未満(21例, 47%)と60歳以上(24例, 53%)では、60歳未満のCI装用閾値の平均値は41.5dBHL、60歳以上は41.3dBHLで有意な差はみられなかった。

3. 失聴期間 (図3)

平均失聴期間は5.7年(3ヵ月~40年)で、中央値で2群に分類した、失聴期間1年を含む失聴1年以内(22例, 49%)と1年以上(23例, 51%)では、失聴1年以上のCI装用閾値が有意に高くなっていた( $f=4.06, p=0.0004$ , 交互作用なし)。失聴1年以内のCI装用閾値の平均値は38.5dBHL、1年以上は42.5dBHLで、1年以内22例は、装用6ヵ月後より40dBHL以下となり、35~40dBHLを推移し、1年以上の23例は、40dBHL以上を推移してい

た。

4. 失聴原因 (図4)

失聴原因別では、特発性両側性感音難聴が40%で最も多く、次いで、突発性難聴が20%であった。症候群性遺伝性感音難聴(ミトコンドリア脳筋症やアッシュャー症候群等)9%、メニエール病7%、耳硬化症7%、中耳炎4%となっており、ストマイ難聴や髄膜炎等のその他が13%で、各疾患別でCI装用閾値に有意な差はみられなかった。

5. TCレベル

1) Tレベル (図5): 閾値良好群のTレベルは、中音部が最も大きく、低音部、高音部の順に、閾値不良群では、中音部、高音部、低音部の順になっており、それぞれ、周波数別で有意な差はみられなかった。また、2群間では、良好群のTレベルが高く、不良群のTレベルが低くなっていたが、有意な差ではなかった。

2) Cレベル (図6): 閾値良好群、不良群ともにCレベルは、中音部、高音部、低音部の順になっ

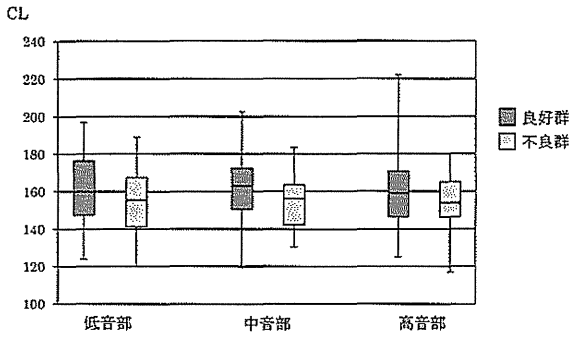


図5 Tレベル

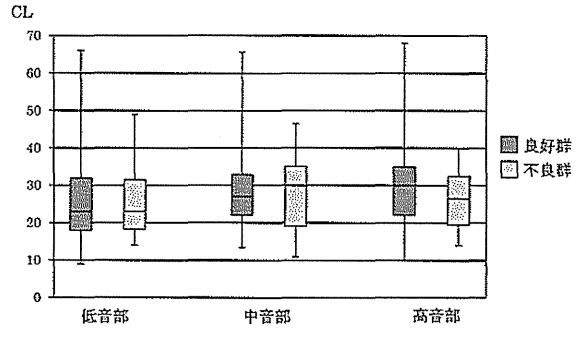


図7 ダイナミックレンジ

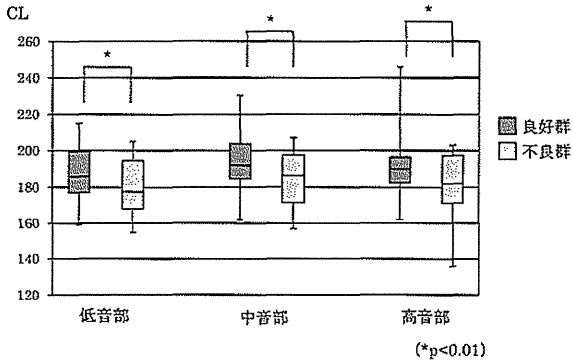


図6 Cレベル

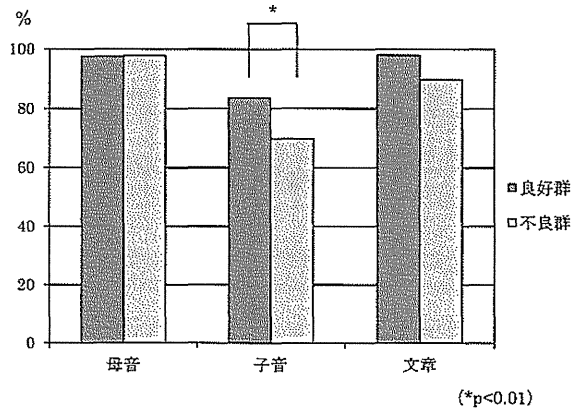


図8 語音明瞭度・了解度

ており、周波数別で差はみられなかった。2群間では、閾値良好群のCレベルが有意に高くなっていた ( $F=7.77, p=0.006$ )。

3) ダイナミックレンジ (図7): 閾値良好群のダイナミックレンジは、高音部、中音部、低音部の順で、低音部が低くなっていたが、周波数別で有意な差はみられなかった。閾値不良群は、中音部、高音部、低音部の順になっており、周波数別に差はみられなかった。2群間では、中音部と高音部で、閾値良好群が高値、閾値不良群が低値であったが、有意な差ではなかった。

6. 語音聴取能力 (図8)

1) 母音: 閾値良好群の平均正答率98.0%, 閾値不良群の平均正答率97.1%で有意な差はみられなかった。

2) 子音: 閾値良好群の平均正答率83.7%, 閾値不良群の平均正答率69.8%で、子音の正答率は閾値良好群が有意に高くなっていた ( $F=4.07, p=0.007$ )。

3) 文章: 閾値良好群の平均正答率97.4%, 閾値

不良群の平均正答率91.2%で有意な差はみられなかった。

考 察

術前因子では、失聴期間でCI装用閾値に差がみられた。失聴期間が1年以内の22例では、閾値良好群18例 (82%), 閾値不良群4例 (18%) で、約80%の症例はCIの推奨設定感度での閾値が得られていた。城間<sup>9)</sup>は、語音聴取能は、失聴時期と失聴期間が関与すると指摘しており、装用閾値も同様に、失聴期間が短い方が良好である傾向にあると考えられた。

閾値良好群と閾値不良群とで差がみられたのは、Cレベルと子音正答率だった。閾値良好群では、Cレベルが有意に高く、Tレベルやダイナミックレンジも高い傾向にあったが、装用閾値に最も関与していると考えられるTレベルでは、有意な差はみられなかった。

成人の場合、マッピングにおけるTCレベルの測

定は、パソコンに接続されたCIによって、電極が1本ずつ刺激され、入力刺激に対するラウドネスを自己申告で行い、コクレア社のCIでは、きこえ始めやかすかにきこえるという申告の電流量の値をTレベルとして設定する。しかし、マッピング時に、Tレベルが検出された後で電気刺激レベルを上げていっても、ラウドネス感覚が大きくなるといってTテイルの症状<sup>13)</sup>を示す例も存在しており、閾値不良群では、14例中7例(50%)にTテイルがみられた。CI装用閾値検査では、閾値の30~35dBHLの音に対して、Tレベルの値の電気刺激が行われ、音が認識されるというしくみになっており、正確に音がCIに入力されれば、全ての症例で30~35dBHL程度の装用閾値が得られるはずであるが、実際には失聴期間の長い症例やTテイルの症状を示す症例を中心に装用閾値は上昇していた。この理由として、マッピング時に反応が得られていたTレベルでは、音場検査の閾値付近の小さな音に反応することが難しく、ある程度音が大きくなり、電気刺激が大きくなると反応できず、閾値が上昇しているというTテイルと同様の症状が起きている可能性が考えられる。

また、ダイナミックレンジに関して、蝸牛らせん神経節細胞の残存を反映しており、らせん神経節細胞が多いほどダイナミックレンジが広がるという指摘<sup>12)</sup>やダイナミックレンジは電気刺激によって発火する神経の数を反映するものという報告<sup>14)</sup>があり、閾値良好群では、4分法での装用閾値の周波数に該当する中音部のダイナミックレンジが、閾値不良群より広い傾向にあり、らせん神経節細胞が多く残存している可能性が考えられる。さらに、ダイナミックレンジの拡大は、Cレベルの上昇によるところが大きく<sup>15)</sup>、閾値良好群では、閾値不良群よりCレベルが有意に高く、ダイナミックレンジの拡大が可能であったのに対し、閾値不良群では、Cレベルの上昇が困難であり、TCレベル、ダイナミックレンジとも低い傾向にあったことが、らせん神経節細胞が少ないことを示唆し、装用閾値が得られないことに関与している可能性が推測される。つまり、閾値不良群はらせん神経節細胞が少ないため、情報量が乏しく、音場検査において、閾値付近の小さな音によるTレベルの刺激ではラウドネス感覚が十分な

いことが、閾値が得られない原因である可能性がある。

そして、ダイナミックレンジの拡大には電気刺激による音感覚への心理的耐性の上昇が関与しているという指摘<sup>15)</sup>やダイナミックレンジは広いほど聴取能がよい傾向にあり、聴取能に強く関与していたという報告<sup>4), 11), 16), 17)</sup>からも、Cレベルの上昇が重要であると考えられる。閾値不良群では、Cレベルは低い傾向にあり、高いレベルの電気刺激を拒否、または高い電気刺激の受容が困難であると考えられるため、Cレベルの上昇が難しく、ダイナミックレンジの拡大ができないことで、子音正答率が有意に低いことが推測される。さらに、装用閾値を得ようとしてTレベルを上げれば、Cレベルも上げなければダイナミックレンジが狭まり、聴取能がより低下してしまう可能性があるため、Cレベルの上昇が困難な場合、Tレベルの上昇も困難であり、その結果、Tレベルが十分なラウドネス感覚が得られる刺激に設定できず、装用閾値が得られない可能性が考えられた。

これらから、閾値不良群において、Cレベルの上昇やダイナミックレンジの拡大が困難で、装用閾値が得られない要因として、後迷路の機能に問題があるのではないかと考えられた。後迷路については、失聴により末梢神経から大脳皮質までの聴覚経路で神経線維の変性が起こり、長期失聴例ほどその影響を強くうけるという指摘<sup>18)</sup>や長期失聴により脳の可塑性が損なわれたという指摘<sup>19)</sup>があり、失聴によって後迷路の機能が障害されると考えられる。その一方で、聴覚中枢の可塑性の報告<sup>20), 21)</sup>や音の再入力によって、神経細胞が再生、あるいは新しいネットワークの構築により機能が回復した可能性が示唆されたという指摘<sup>18)</sup>や長期の失聴期間があっても、CIのような電気刺激を聴神経に与えることで、語音の再学習が可能になり、聴覚伝導路の可塑性が全く奪われていたわけではなかったことが実証されたという報告<sup>22)</sup>もあり、聴神経の末梢にあるらせん神経節細胞の可塑性の報告もみられる<sup>23), 24)</sup>。

これらのことから、閾値良好群では、聴覚路の可塑性やらせん神経節細胞の残存によって、後迷路が有効に機能していることが推測され、閾値不良群では、Cレベルが有意に低く、ダイナミックレンジの