

201224038A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

新しい人工内耳(EAS)に関する基礎的、臨床的研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **山 唄 達 也**

平成25（2013）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）

新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 唄 達 也

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	-----	1
山唄達也		
II. 分担研究報告		
1. 新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	-----	10
宇佐美真一		
岩崎聡		
工藤		
2. 既存補聴器併用によるオリジナルEASを行った小児症例の経過	-----	14
熊川孝三		
3. 新しい人工内耳 (EAS) に関する臨床的研究	-----	18
高橋晴雄		
4. 新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	-----	19
東野哲也		
5. 当科で手術を行った残存聴力活用型人工内耳症例に関する研究	-----	24
内藤泰		
6. 内耳機能保護と正円窓経由の人工内耳手術	-----	30
土井勝美		
7. 周波数変換増幅を用いた補聴器の高音急墜型難聴への適用		
-音響特性と語音聴取能について-	-----	34
坂田英明		
8. 新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	-----	40
伊藤健		
9. 先天性難聴児の聴力改善群におけるABR波形と特徴	-----	42
安達のどか		
10. 日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準に関する研究	-----	44
柿本章伸		
11. 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・薬剤の開発に関する研究	-----	47
鈴木光也		
12. 高分子ポリマー塗布による人工内耳の感染防止に関する研究	-----	48
近藤健二		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	50
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	53

新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究

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

- 1) 海外基準でEASの適応となる高音急墜型感音難聴患者の聴取能を評価したところ、多くの患者で比較的良好な聴取状態であることが判明した。最高語音明瞭度を50%および55%でそれ以上、以下の2群で分けて検討したところ、1000Hzの聴力閾値が大きく語音聴取能に影響することが判明した。
- 2) 高音急墜型難聴を再現するlow pass filterを作成し、日本語と英語文にfilterをかけて聞き取り比較を行った。日本語話者はLow Pass Filter 500Hzでも96%聴取するが、英語話者はLow Pass Filter 700Hzですでに聴取能が悪化し、Low Pass Filter 500Hzでは89%しか聴取できない状況にあった。言語の聞き取りを比べると、英語の方がより高いLow Pass Filterでも聴取が悪化することから、英語の聴取には、より高音域の聴力が重要であることが示唆された。
- 3) EAS術後は全例で残存聴力の温存が可能であったが、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は125Hzで10dB、250Hzで15.4dB、500Hzで25.4dB、1000Hzで22.9dBであり、一定の聴慮閾値上昇が出ることが判明した。
- 4) EASの聴力像を満たす139例について、主要な遺伝子を直接シーケンス法で解析した結果、26%に遺伝子異常が見つかった。KCNQ4遺伝子、CDH23遺伝子に関して遺伝子解析を行ない、新規遺伝子変異を同定した。また、EAS手術を実施した18症例でCDH23遺伝子変異3例とMitochondria 1555A>G変異1例を同定した。
- 5) 人工内耳電極にMPCポリマーをcoatingした電極を作成し、特性に問題が無いことを確認した。動物実験では操作性は良く、coatingによって難聴を来たさないことを証明した。

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、新しい人工内耳（EAS）が海外で臨床応用されている。本邦でも近い将来保険適応が見込まれる。しかし、子音の周波数成分が英語などに比べ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応用することは問題であり、低音域に残聴をもつ高音急墜型感音難聴症例の補聴器装用効果、EASおよび通常的人工内耳の術後成績を比較し、日本における適応基準を設定する事を第一の目的とする。

EASでは残存聴力の温存が必要であるが、本邦では術後の聴力温存に関するデータがない。EASおよび通常的人工内耳で聴力温存を意図して手術を行い、聴力温存成績を得ること、成績に影響する因子（難聴原因、手術方法、電極の種類など）を明らかにすることを第二の目的とする。難聴の原因については難聴原因遺伝子の包括的探索を行う。

人工内耳術後聴力には手術時の障害のみでなく、免疫応答などの遅発性障害、基板振動

障害も影響しうる。電極による蝸牛基板振動への影響をヒト蝸牛モデルシミュレーションで求め、聴力温存を意図した電極技術・薬剤開発を行う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用下の聴取能

EASの適応およびそれに近い聴力の感音難聴症例（低音域の残聴をもつ高音急墜型感音難聴症例）に対して、標準純音聴力検査に加えて、語音聴取検査、雑音下の聴取能検査など詳細に評価を行った。特に語音明瞭度と聴力図の関係、異聴傾向を検討した。またその結果を2)のLow Pass Filterをかけた時の日本語話者の成績と比較した。

- 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複数の難聴フィルタを作成し、聴力正常で日常会話の英語に不自由しない日本人 25 名と英語を母国語とし日本語会話の単能な米国人 5 名を対象とし、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) EAS 人工内耳術後の聴力温存率

東京大学、信州大学、虎の門病院、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で聴力温存型人工内耳 (EAS) 埋め込み術を受けた患者の術後聴力を標準純音聴力検査で定期的に評価した。

4) 高音急墜型感音難聴の原因検索

EAS の適応となる聴力型の感音難聴患者に原因遺伝子検索を網羅的に行った。遺伝子解析研究に関する十分な説明を行った後に、書面で同意を取得して採血を行い、採血を行う時点で匿名化を行い個人が特定できないように配慮を行った。採血後に QIAGEN 社の DNeasy blood and tissue kit を用いて DNA サンプルを得た。得られた DNA サンプルを用いて、IonAmpliSeq を用い、難聴の原因遺伝子として報告されている遺伝子のエクソン領域を網羅的に増幅し、IonTorrent を用いて次世代シーケンス解析を行った。また、変異の認められた場合には、直接シーケンス法を用いて配列を決定し遺伝子変異を検索した。

5) 聴力温存を意図した電極の作成

東京大学マテリアル工学専攻/バイオエンジニアリング専攻との共同研究でより感染の起こりにくい人工内耳の表面コーティングの開発に着手した。コーティング剤としてはメタクリロイロキシエチル・ホスホリルコリン (MPC) という、血管内皮細胞の膜構造 (リン脂質膜) に似た物質を用いた。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、その特性を検討した。動物用人工内耳電極は本コーティング剤を塗布した電極と対照群の非塗布電極を用い、雄ハートレー系モルモット (4 週齢) 各 5 匹に挿入した。術前、術直後、術後 4 日、1 週、2 週、4 週の時点で 2-32kHz 刺激音での ABR を測定し聴力の変化を評価した。また電極挿入時の操作性について 5 段階評価を行った。術後 4 週後の時点で側頭骨を摘出し、固定脱灰、パラフィン切片作成を行った。

(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。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った。対象となった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離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。遺伝子検索については各施設の倫理委員会で承認を得ており、UMIN 臨床研究登録データベースに登録済みである。遺伝子解析研究にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

動物実験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

海外基準で EAS 適応となる高音急墜型感音難聴患者の聴取能を評価したところ、大多数の患者で比較的良好な聴取状態であった。また低中音域の聴力がより悪い患者との比較では、母音はほぼ判別可能であること、子音も半数近くは十分判別できる傾向が示された。

最高語音明瞭度を 50% および 55% でそれ以上、以下の 2 群で分けて検討したところ、1000H の聴力閾値が大きく語音聴取能に影響することが判明した (図 1)。

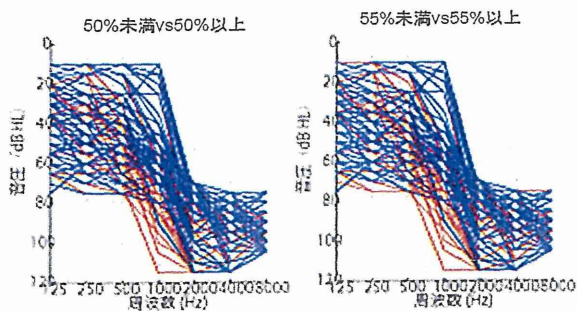


図 1

1000Hz での閾値を①45dB 未満、②45dB 以上 70dB 未満、③70dB 以上の三つに分けて (図 2) みると、①群では語音明瞭度は良好で、異聴もほとんどなく、誤答の場合もほとんどは同じ構音形式の枠内にとどまった。また健常者に low pass filter (<1kHz) をかけて聞かせた時と同じような結果となった。②群では全体に正答率は下がるが異聴パターンは変わらず、健常者に Low pass filter <700Hz を聴かせた場合に近い結果となった。③群は全体に成績不良となり、異聴も異なる構音形式の枠内に入る率が増えており、健聴耳に Low pass filter <500Hz を聴かせた場合に近い結果であった (図 3)。

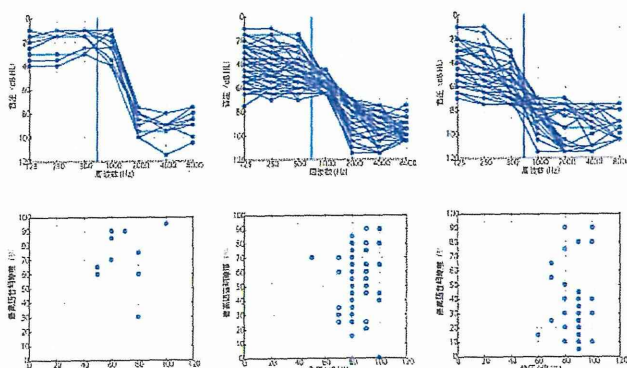


図 2

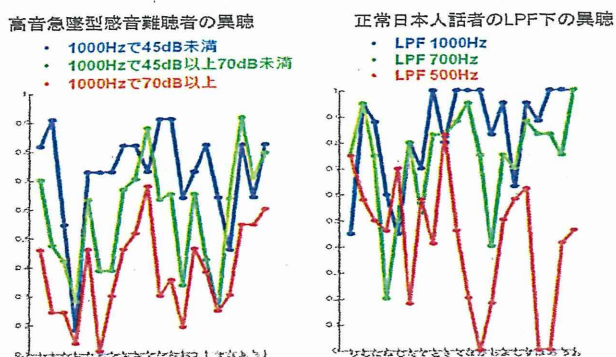


図 3

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

low pass filter をかけて日本語と英語文の聞き

取り比較を日常英会話の堪能な日本人 (正常聴力者) で解析したところ、filter が低音域にまでかかるほど正答率は低下したが、日本語の聴取成績は英語のそれに比べて常に良好であった。日本語話者は Low Pass Filter 500Hz でも 96% 聴取するが、英語話者は Low Pass Filter 700Hz ですでに聴取能が悪化し、Low Pass Filter 500Hz では 89% しか聴取できない状況にあった (図 4)。言語の聞き取りを比べると、英語の方がより高い LPF から聴取が悪化することから、英語の聴取にはより高音域の聴力が重要であることが示唆された。

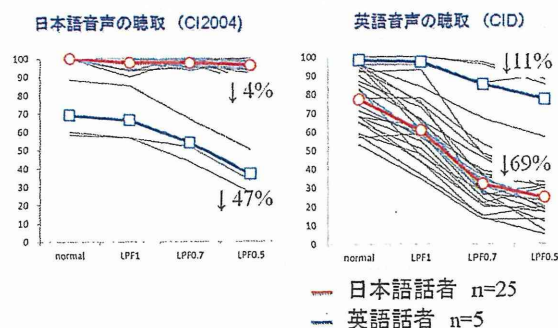


図 4

3) EAS 術後の聴力温存

信州大学、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学で高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち術後 1 ヶ月以上経過した 16 症例を対象に術前後の聴力閾値の変化に関する検討を行ったところ、全例で残存聴力の温存が可能であった。人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は気導の 125Hz で 10dB、250Hz で 15.4dB、500Hz で 25.4dB、1000Hz で 22.9dB であった。また装用閾値に関しては、全周波数域で、30~40dB の閾値が得られており、術前と比較して高音部の聴取の改善が著しかった。東京大学で EAS を行った症例も術後聴力は温存されたが、術後 4 か月時点から低音部の聴力変動が見られ、EAS の調整が困難である。

4) 高音急墜型感音難聴の原因検索

EAS の聴力像を満たす 139 例について、主要な遺伝子を直接シーケンス法で解析した結果、26% に遺伝子異常が見つかった (図 5)。また高音急墜型感音難聴患者を対象に *KCNQ4* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子に関して遺伝子解析を行ない、新規遺伝子変異を同定し、その頻度も明らかにした。EAS 手術を実施した 18 症例では *CDH23* 遺伝子変異 3 例と Mitochondria 1555A>G 変異 1 例を同定した。

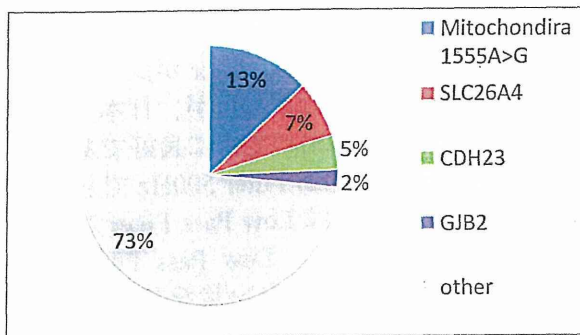


図 5

5) 聴力温存を意図した電極の作成

生体吸収性ポリマーを用いたヒト用の人工内耳電極では走査電子顕微鏡による観察でcoating があるなしの差は見られなかった。1000パルス刺激後にも明らかな変化はなかった(図6)。48時間電気刺激後も電圧偏倚は少なく、インピーダンスも安定していた。

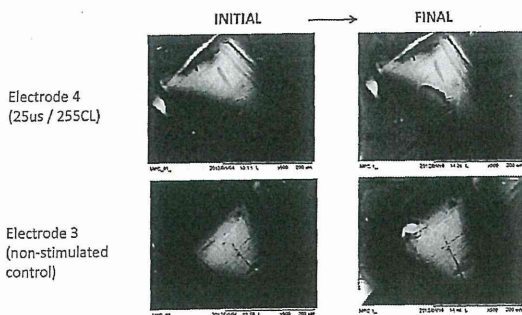


図6

動物用の電極の操作性はcoatingありの方が良く、挿入も容易であった(図7)。術後のABRは両群ともに一度悪化した後改善し、群間の差は無かった。

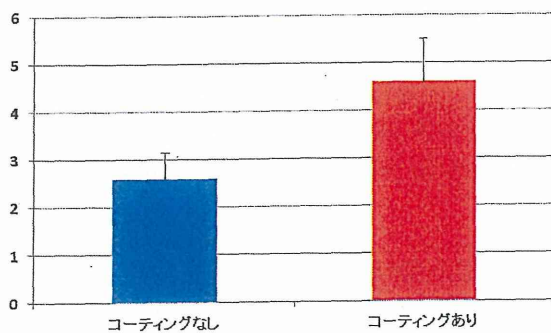


図 7

D. 考察

海外基準で EAS 適応となる高音急墜型感音難聴患者の聴取能を評価したところ、大多数の患者で比較的良好な聴取状態であった。また 1000Hz の聴力閾値が大きく語音聴取能に影響することが判明した。特に 1000Hz での閾値が

70dB 以上の場合は聴取能が不良となり、異聴も異なる構音形式の枠内に入る率が増えることから、EAS の適応の目安になることが示唆された。

また高音急墜型難聴を再現する low pass filter による日本語と英語の聴取成績の比較でも、filter が低音域にまでかかるほど正答率は低下したが、日本語の聴取成績は英語のそれに比べて常に良好であった。日本語話者は Low Pass Filter 500Hz でも 96%聴取するが、英語話者は Low Pass Filter 700Hz ですでに聴取能が悪化し、Low Pass Filter 500Hz では 89%しか聴取できない状況にあったことも日本語と英語における中音域残存聴力の影響が大きく異なることを示唆しており、海外の EAS の基準をそのまま日本人にあてはめることの問題を示している。一方 EAS 術後の聴力温存率は本研究班の経験では 100%と良好であり、術後聴取能は経時的に向上し、補聴器単独、人工内耳単独に比べて明らかに良好であった。ただし、人工内耳電極の挿入によって聴力閾値の上昇の平均は 125Hz で 10dB、250Hz で 15.4dB、500Hz で 25.4dB、1000Hz で 22.9dB であり、わずかではあっても一定の裸耳聴力の悪化があることを意味しており、手術適応において留意する必要がある。

高音急墜型感音難聴の原因検索では主要な遺伝子を直接シーケンス法で解析した結果、26%に遺伝子異常が見つかり、EAS 手術を実施した症例のうち CDH23 遺伝子変異 3 例と Mitochondria 1555A>G 変異 1 例の成績は良好であり、これらの遺伝子異常の場合は良い手術適応と考えられる。

聴力温存を意図した MPC コーティング電極は特性に問題が無く、動物実験でも操作性に優れ、聴力悪化などの問題は生じなかった。今後動物数を増やして、ヒト臨床研究への段階に入る予定である。

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 の閾値が良ければ母音の判別は良好で、子音の異聴も限られること、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、海外の適応基準をそのまま応用するのではなく、語音聴取能の評価および、1000Hz の閾値を考慮することの重要性が示された。また EAS の術後聴力温存率は高いが、一

定の閾値上昇も見られることは考慮する必要がある。聴力温存を意図した MPC ポリマーコーティング電極は特性などに支障がなく、動物実験でも少なくとも非劣性が明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 著書・総説

1. 熊川孝三 (分担執筆) 今日の小児治療指針 (大関武彦ら総編集) 第15版 感音難聴(人工内耳、補聴器) pp823~824、2012年2月
2. 内藤泰: 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究 平成23年度総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 107-110頁、2012.
3. 内藤泰: 人工内耳. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン (試案) 2012. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究. 平成23年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 18-21頁、2012.
4. 内藤泰: Usher症候群に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. Usher症候群に関する調査研究平成23年度総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 54-58頁、2012.
5. 内藤泰: 前庭水管拡大に伴う難聴とめまい. ENT臨床フロンティア めまいを見分ける・治療する. (内藤泰編). 261-264頁、中山書店、2012.
6. 内藤泰: めまい、平衡障害 vertigo and disequilibrium. 今日の治療指針2013年版 (Volume 55). (山口徹、北原光夫、福井次矢編) 1310-1311頁、医学書院、2013.
7. 内藤泰: 第6章 脳の高次機能. 8. 言語. 脳神経科学 イラストレイテッド-分子・細胞から実験技術まで, 真鍋俊也、森寿、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川剛編, 269-276頁, 第3版, 羊土社, 東京, 2013
8. Yasushi Naito: Pediatric Ear Diseases – Diagnostic Imaging Atlas and Case Reports. Karger, Basel, 2013, 169 pages
9. 内藤泰: 補聴 (補聴器・人工内耳) と高次聴覚機能. 音声言語医学 53: 138-143, 2012.
10. 内藤泰: 人工内耳と高次脳機能. 日耳鼻専

門医通信 115: 562-563, 2012.

11. 内藤泰: 高度難聴者における皮質言語機構の再編成. 耳鼻臨床 補132: 32-37, 2012.
 12. 吉岡三恵子、内藤泰: 遅発性難聴をきたした先天性サイトメガロウイルス感染症例. 耳鼻臨床 106: 1; 7-12, 2013
- ### 2. 論文発表
1. Kashio A, Sakamoto T, Kakigi A, Suzuki M, Suzukawa K, Kondo K, Sato Y, Asoh S, Ohta S, Yamasoba T: Topical application of the antiapoptotic TAT-FNK protein prevents aminoglycoside-induced ototoxicity. *Gene Ther* 19: 1141-1149, 2012
 2. Yamasoba T, Miller JM, Ulfendal M. Altschuler RA: Frontier in the treatment of hearing loss. LePrell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds). *Noise-induced hearing loss: Scientific advances. Springer Handbook of Auditory Research* 40: 339-367, 2012
 3. Inoue A, Iwasaki S, Ushio M, Chihara Y, Fujimoto C, Egami N, Yamasoba T. Effect of Vestibular Dysfunction on the Development of Gross Motor Function in Children with Profound Hearing Loss. *Audiol Neurootol*. 2013;18: 143-151.
 4. Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T. Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritogenesis and neuronal morphology. *Cell Tissue Res*. 2013;351:15-27.
 5. Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfect. *Auris Nasus Larynx*. in press
 6. 赤松裕介, 山嵜達也: 補聴器. 診断と治療 100: 121-126, 2012
 7. Miyagawa M, Nishio S, Usami S. Prevalence and Clinical Features of Hearing Loss Patients with CDH23 Mutations: A Large Cohort Study *PLoS ONE* 7: e40366. 2012
 8. Usami S, Miyagawa M, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Suzuki M, Kitano Y, Iwasaki S. Patients with CDH23 mutations and the 1555A>G mitochondrial mutations are good candidates for electric acoustic stimulation(EAS) *Acta Otolaryngol* 132: 377-384. 2012
 9. 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、工藤、岩崎聡、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS:electric acoustic stimulation) の長

- 期装用者 3 症例における術後成績
Audiology Japan 54: 678-685, 2012
10. 宮川麻衣子, 茂木英明, 工籾, 宇佐美真一:
人工内耳埋め込み術を行った CDH23 遺伝子変異による難聴症例 耳喉頭頸 84: 59-63, 2012
 11. 宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) ~低侵襲手術、聴力保存成績、術後聴取能、遺伝的背景について~ 耳鼻臨床 補 132: 3-12, 2012
 12. 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, 工籾, 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 115: 894-901, 2012.
 13. 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。—EAS型人工内耳の適応基準への提言— 耳鼻臨床 補132:13-19, 2012.
 14. 小池卓二, 坂下輔, 塙慎太郎, 熊川孝三: 有限要素法による蝸牛基底板振動シミュレーション: 人工内耳電極挿入時の基底板振動挙動特性。耳鼻臨床 補 132 24-31, 2012.
 15. Usami S, Abe S, Nishio S, Sakurai Y, Kojima H, Tono T, Suzuki N: Mutations in the NOG gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. Clin Genet, 2012
 16. 白根美帆, 山本麻代, 近藤香菜子, 永野由起, 牛迫泰明, 東野哲也: 宮崎県の新生児聴覚スクリーニング事業—新生児聴覚スクリーニングセンターと難聴支援センターの実績—. 耳鼻, 58(3):115-121, 2012.05
 17. 東野哲也, 永野由起, 奥田匠: 人工内耳医療から学んだ難聴病態: 蝸牛電気刺激検査と後迷路性難聴. 耳鼻臨床, suppl.132: 104-108, 2012.06
 18. 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, 長井今日子, 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, 工籾, 宇佐美真一: Usher症候群の臨床的タイプ分類の問題点. 日本耳鼻咽喉科学会会報 115: 894 -901, 2012.
 19. Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Fujiwara K, Nakai M, Ito J, Naito Y: Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection accompanied by psycho-neurological disorders. Acta Oto-Laryngologica 132: 420-427, 2012.
 20. 土井勝美: 人工内耳 Up-to-Date. 山口県医学会誌 2012; 46: 21-30
 21. 太田有美, 長谷川太郎, 川島貴之, 宇野敦彦, 今井貴夫, 諏訪圭子, 西村洋, 大崎康宏, 増村千佐子, 北村貴裕, 土井勝美, 猪原秀典: 人工内耳手術の遅発性合併症の検討. Otology Japan 2012; 22: 244-250
 22. 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 1430: 25-34, 2012
 23. Kondo K, Pak K, Chavez E, Mullen L, Euteneuer S, Ryan AF: Changes in responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophins across age: differential regulation of survival and neuritogenesis. Int J Neurosci. 2013 (in press)
- ### 3. 学会発表
1. 市川千恭, 樫尾明憲, 越智篤, 狩野章太郎, 坂本幸士, 柿木章伸, 岩崎真一, 山嵜達也 骨化蝸牛への人工内耳埋め込み例の画像的検討 日本耳鼻咽喉科学会 2012.5.10~12 新潟
 2. 浅沼聡, 安達のどか, 横田進, 坂田英明, 山嵜達也, 加我君孝 新生児期から乳児期の軽・中等度難聴の検討 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012.6.21~22 岡山
 3. 赤松裕介, 尾形エリカ, 樫尾明憲, 狩野章太郎, 加我君孝, 山嵜達也 小児人工内耳装用者における環境音聴取能の検討 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012.6.21~22 岡山
 4. 尾形エリカ, 赤松裕介, 樫尾明憲, 狩野章太郎, 山嵜達也 小児人工内耳装用者における音楽聴取能の検討 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012.6.21~22 岡山
 5. 樫尾明憲, 尾形エリカ, 赤松裕介, 安達のどか, 狩野章太郎, 山嵜達也 一定の補聴効果を認めた上で5歳以降に人工内耳を施行した先天性重度難聴児4例の検討 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012.6.21~22 岡山
 6. 安達のどか, 浅沼聡, 横田進, 坂田英明, 山嵜達也, 加我君孝 先天性難聴児の聴力改善群における ABR の波形と特徴 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012.6.21~22 岡山
 7. 今井直子, 熊川孝三, 安達のどか, 浅沼聡,

- 坂田英明、山嵜達也、宇佐美真一 難聴の進行を認めたGJB2遺伝子変異の4例 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012.6.21~22 岡山
8. 鴨頭輝、樫尾明憲、尾形エリカ、赤松裕介、狩野章太郎、坂本幸士、柿木章伸、岩崎真一、山嵜達也 内耳奇形症例に対する人工内耳埋め込み術の検討 第22回日本耳科学会 2012.10.4~6 名古屋
 9. 樫尾明憲、安達のどか、尾形エリカ、赤松裕介、坂田英明、柿木章伸、山嵜達也 当科における先天性サイトメガロウイルス感染症に伴う難聴症例 第22回日本耳科学会 2012.10.4~6 名古屋
 10. 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2報第57回聴覚医学会 2012.10.11~12 京都
 11. 赤松裕介、尾形エリカ、樫尾明憲、狩野章太郎、柿木章伸、岩崎真一、山嵜達也、廣田栄子 早期人工内耳装用小児例における聴性行動と音声発話行動の経時的検討 第57回聴覚医学会 2012.10.11~12 京都
 12. 赤松裕介、尾形エリカ、山嵜達也、廣田栄子 人工内耳装用者の単音節聴取能の検討—検査音源別の分析—第57回音声言語医学会 2012.10.18~19 大阪
 13. Tatsuya Yamasoba, Ken Ito, Akinori Kashio, Takuya Yasui, Nodoka Asanuma, Hideaki Sakata, Katsumi Doi, Kozo Kumakawa, Erika Ogata, Yusuke Akamatsu. Factors that influence speech and language development in deaf Japanese children after cochlear implantation. Collegium ORLAS 2012.8.26-29 ローマ
 14. Shin-ichi Usami, Maiko Miyagawa, Takehiko Naito, Shinya Nishio, Yutaka Takumi, Satoshi Iwasaki: The genetic background of the patients with cochlear implantation. Collegium ローマ
 15. 矢野卓也、西尾信哉、宇佐美真一: ミトコンドリア遺伝子全領域シーケンスによる難聴の遺伝子解析 第22回日本耳科学会総会 名古屋
 16. 内藤武彦、西尾信哉、岩佐陽一郎、茂木英明、石川浩太郎、市村恵一、宇佐美真一: 難聴患者における KCNQ4 遺伝子遺伝子解析: genotype-phenotype 相関解析 第22回日本耳科学会総会 名古屋
 17. 塚田景大、茂木英明、工藤、西尾信哉、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳における術後早期の聴力経過について 第22回日本耳科学会総会 名古屋
 18. 渡邊舞、西尾信哉、茂木英明、工藤、岩崎聡、宇佐美真一: 高音急墜型難聴の語音弁別能の検討 第57回日本聴覚医学会総会 京都
 19. Shin-ichi Usami: MERF oration-Genetics of deafness. Kodai ORL 15th Annual State Conference インド
 20. Shin-ichi Usami: Hearing Preservation Study in Japan; New Genetic Study. 11th Hearing Preservation Workshop カナダ
 21. 三澤建、加藤央、武田英彦、熊川孝三: 人工内耳埋め込み術を施行した蝸牛型耳硬化症および van der Hoeve 症候群 12 例の長期成績 第22回日本耳科学会 2012.10.4-6 名古屋
 22. 熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦: 新生児聴覚スクリーニング検査での偽陽性を減らすための試行制度の検討。第57回日本聴覚医学会 2012.10.11-12 京都
 23. 加藤央、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。第22回日本耳科学会奨励賞受賞者講演 2012.10.4-6 名古屋
 24. 岩佐陽一郎、吉村豪兼、宇佐美真一、熊川孝三: 日本人高度感音難聴者における OTOF 遺伝子変異の検討。第113回日本耳鼻咽喉科学会 2012.5.9~12 新潟市
 25. 熊川孝三、武田英彦、鈴木久美子、加藤央、今井直子、真岩智道、三澤建: 鼓室型先天性真珠腫の耳内法アプローチ。第113回日本耳鼻咽喉科学会 2012.5.9~12 新潟
 26. 東野哲也: 人工内耳と人工中耳の手術: 混合難聴耳への救済手術。第22回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会 2012.1.26-27 福島県福島市
 27. 奥田匠、平原信哉、永野由起、牛迫泰明、東野哲也: 残存聴力活用型人工内耳2症例の経験。日耳鼻, 115(4):419 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012.5.10-12 新潟県新潟市
 28. 白根美帆、木原あゆみ、牛迫泰明、福島邦博、東野哲也: ABR, ASSR, COR にて異なる閾値を示した乳児例。小児耳鼻, 33(2):173 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012.6.21-22 岡山県岡山市
 29. 永野由起、奥田匠、牛迫泰明、東野哲也: 人工内耳成績と電気聴覚検査の検討。Otol Jpn, 22(4):726 第22回日本耳科学会総会・学術講演会, 2012.10.4-6 愛知県

30. 奥田匠, 永野由起, 牛迫泰明, 木原あゆみ, 東野哲也: Usher 症候群症例における聴覚野および視覚野の PET による評価. *Audiol Jpn*, 55(5):327-328 第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2012.10.11-12 京都府
31. 白根美帆, 山本麻代, 近藤香菜子, 木原あゆみ, 永野由起, 牛迫泰明, 東野哲也: 宮崎県における難聴児療育体制の検討—「難聴支援センター」の構築と実績—. *Audiol Jpn*, 55(5):445-446 第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2012.10.11-12 京都府
32. 牛迫泰明, 山本麻代, 白根美帆, 近藤香菜子, 永野由起, 東野哲也: 小児セカンドインプラントの臨界年齢—後天聾児の場合—. *Audiol Jpn*, 55(5):277-278 第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2012.10.11-12 京都府
33. Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Naito Y: H RCT-based prediction for CI outcomes of cases with inner ear / Internal auditory canal malformations. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012.6.3-7.
34. Kurihara R, Naito Y, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki H, Fujiwara K, Kikuchi M, Shinohara S: Auditory-visual integration during speech perception in prelingually deafened children revealed by McGurk effect. *COLLEGIUM Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum*. Roma, Italy, 2012.8.26-29.
35. Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara Y, Naito Y: Outcomes of cases with temporal bone malformations. *AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO EXPO in Washington, DC, U.S.A.* 2012.9.9-12.
36. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kurihara R: Etiology of 26 cases with progressive bilateral SNHL. *AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO EXPO in Washington, DC, U.S.A.* 2012.9.9-12.
37. 岸本逸平, 山崎博司, 内藤泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 栗原理紗, 原田博之: 両側亜急性進行性感音難聴の26例. 第170回日耳鼻兵庫県地方部会. 尼崎市. 2012.4.1.
38. 岸本逸平: 両側亜急性進行性感音難聴の26例. 第20回京都耳鼻咽喉科研究会. 京都市. 2012.4.7.
39. 岸本逸平, 山崎博司, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 栗原理紗, 原田博之, 内藤泰: 急速に進行した両側感音難聴の23例. 第74回耳鼻咽喉科臨床学会, 東京都, 2012.7.5-6.
40. 内藤泰: 治療の観点から見た耳疾患の画像診断. (ランチョンセミナー, 講演) 第42回日本耳鼻咽喉科感染症研究会 第36回日本医用エアロゾル研究会 下関市 2012.9.7-8.
41. 内藤泰: 小児の耳科・神経耳科画像診断 —基本知識と症例検討— (公募インストラクションコース). 第22回日本耳科学会, 名古屋市, 2012.10.4-6.
42. 諸頭三郎, 山崎博司, 山本輪子, 眞鍋朋子, 藤原敬三, 篠原尚吾, 内藤泰: 小児内耳・内耳道奇形例の人工内耳マッピングにおけるEABRの有用性. 第57回日本聴覚医学会, 京都市, 2012.10. 11-12.
43. 栗原理紗, 内藤泰, 山本輪子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 篠原尚吾, 山崎博司: 先天性高度難聴小児における聴覚・視覚統合のMcGurk効果を用いた評価. 第57回日本聴覚医学会, 京都市, 2012.10. 11-12.
44. 岸本逸平, 内藤泰: 当科におけるUsher症候群、遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究の検討. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等克服研究事業) 「遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班」「Usher症候群に関する調査研究班」合同研究成果報告会. 東京, 2013.2.24
45. Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Isono M, Terao K, Koizuka I, Ohta Y: Stapes surgery and cochlear implant surgery for severe otosclerosis. *Cholesteatoma 2012 June 4-6, Nagasaki*
46. Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Terao K: Expressions of HGF and its high-affinity receptor C-MET in the early developing rat cochlea. *IEB 2012 September 29-October 2, Tubingen, Germany*
47. Sato M, Miyashita M, Saito K, Terao K, Doi K: Expression of HERG and ERG channels in the rat cochlea. *IEB 2012 September 29-October 2, Tubingen, Germany*
48. 斎藤和也, 磯野道夫, 佐藤満雄, 土井勝美: 当科における内耳奇形症例—反復性髄膜炎症例を中心として. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012.5.11 新潟
49. 土井勝美, 佐藤満雄, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一: 正円窓経由の電極挿入による人工内耳手術. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012.5.11 新潟

50. 宮下美恵, 斎藤和也, 土井勝美: CHARGE 症候群の両側高度感音難聴に対して人工内耳埋め込み術を施行した3症例. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会2012.6.21 岡山
51. 土井勝美, 佐藤満雄, 小林孝光, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一: 聴力保存を目指した人工内耳手術—正円窓膜経由の電極挿入. 第22回日本耳科学会 2012.10.6 名古屋
52. 岩本依子, 太田有美, 森鼻哲生, 今井貴夫, 宇野敦彦, 川島貴之, 長谷川太郎, 李杏菜, 諏訪圭子, 土井勝美, 猪原秀典: 当科における後期高齢者に対する人工内耳埋め込み術の検討. 第22回日本耳科学会 2012.10.4 名古屋
53. 宮下美恵, 佐藤満雄, 斎藤和也, 小林孝光, 村本大輔, 小濱久美, 木下智美, 村山佳子, 土井勝美: 人工内耳埋め込み術を施行した CHARGE症候群の3症例. 第57回日本聴覚医学会 2012.10.11 京都
54. 安達のどか, 浅沼聡, 坂田英明, 山唄達也, 加我君孝: 先天性難聴児の聴力改善群における ABR 波形と特徴. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012.6.21-22 岡山

4. 講演・シンポジウム・パネル

1. 三澤建, 熊川孝三, 武田英彦: 蝸牛型耳硬化症に対する治療戦略. 第22回日本耳科学会 2012.10.4-6 名古屋
2. Kozo Kumakawa : Baha in Japan: Now and the Future. Thirty Years of Sound Evening Symposium 2013.1.26, Tokyo American Club
3. 内藤泰: 側頭骨画像診断 (インストラクター). 第16回京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 公開側頭骨手術解剖実習セミナー. 京都市 2012.7.10.
4. 内藤泰: 難聴と人工内耳 (講義) 神戸市きこえとことばの教室難聴研修会. 神戸市 2012.10.30.
5. 内藤泰: 耳鼻咽喉科領域の脳機能イメージング (講演) 第67回山形県耳鼻咽喉科疾患研究会 山形市 2012.12.9.
6. 内藤泰: CI422 for a common cavity case (シンポジウム) “Thirty Years Of Sound” Evening Symposium. コクレア社セミナー 東京都 2013.1.26
7. 内藤泰: 脳機能画像による聴覚中枢の評価 難聴と耳鳴の影響 (講演) 第2回長崎耳鳴研究会 長崎市 2013.2.2

H. 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

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

新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究

研究分担者：宇佐美真一 信州大学医学部耳鼻咽喉科 教授
：岩崎聡 信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座 教授
：工穰 信州大学医学部耳鼻咽喉科 准教授

研究協力者：鈴木伸嘉、茂木英明、福岡久邦、塚田景大、宮川麻衣子、
内藤武彦、西尾信哉
信州大学医学部耳鼻咽喉科

A. 研究目的

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

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

本研究では、この新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）の基礎的、臨床的研究を行い、①残存聴力活用型人工内耳の機器および手術法の安全性、有効性に関するデータを収集する、②残存聴力活用型人工内耳の日本語話者における有効性に関するデータを収集する。③難聴の遺伝子解析を組み合わせることにより、高音急墜型難聴患者の遺伝的背景を明らかにするの3つ研究を総合的に行い、新しい人工内耳である残存聴力活用型人工内耳の有効性に関するエビデンスを確立するとともに、その原因や発症メカニズムに関して明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 残存聴力活用型人工内耳の安全性・有効性に関する検討

信州大学、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学で高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち、術後6ヶ月以上経過した16症例を対象に、人工内耳挿入前後の聴力閾値の変化および残存聴力活用型人工内耳の装用効果の評価を行い、残存聴力温存の程度および日本語話者における有効性に関する検討を行った。手術は全例ともMED-EL社製のPULSAR FLEX EASを用い、正円窓アプローチにより電極挿入を行った。また、装用閾値の検査としては自由音場閾値検査を、日本語話者に対する有効性に関する評価としては、術前・術後にCI2004および語音明瞭度検査（67-S・静寂下、騒音下）を実施した。

2) 高音急墜型感音難聴患者の遺伝子解析

信州大学、虎の門病院、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した29症例に、遺伝子解析研究に関する十分な説明を行った後に、書面で同意を取得して採血を行った。採血を行う時点で匿名化を行い個人が特定できないように配慮を行った。

採血後に QIAGEN 社の DNeasy blood and

tissue kit を用いて DNA サンプルを得た。得られた DNA サンプルを用いて、IonAmpliSeq を用い、難聴の原因遺伝子として報告されている 54 遺伝子のエクソン領域を網羅的に増幅し、IonTorrent を用いて次世代シーケンス解析を行った。また、変異の認められた場合には、直接シーケンス法を用いて配列を決定し遺伝子変異を検索した。

(倫理面への配慮)

- ・ 当該臨床研究に関しては信州大学医学部解析倫理委員会で承認を得ている (承認番号: 1101)。また、UMIN 臨床研究登録データベースに登録済みである (UMIN000002778)。
- ・ 遺伝子解析研究にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

C. 研究結果及び考察

1) 残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

信州大学、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学で高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち、術後1ヶ月以上経過した16症例を対象に術前後の聴力閾値の変化に関する検討を行った。

その結果全例で残存聴力の温存が可能であった。詳細に見ていくと、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は気導の125Hzで10dB、250Hzで15.4dB、500Hzで25.4dB、1000Hzで22.9dBであった。また装用閾値に関しては、全周波数域で、30~40dBの閾値が得られており、術前と比較して高音部の聴取の改善が著しい。

また、日本語話者における有効性に関して、高度医療9症例を対象に日本語聴取能の比較を行った結果、術前の補聴器装用下での語音弁別能31% (67-S・65dB SPL・静寂下)であったのが、音入れ後1ヶ月で44.2%、3ヶ月で61.9%、6ヶ月で63.1%と大幅な改善を認めた。また、

電気刺激単独と電気刺激・音響刺激併用時の比較を行った結果、併用時の方が弁別能が高く (静寂下)、また、雑音下でも併用時のほうが高い語音弁別能力を示す事が明らかとなった。このように、本年度の研究により、残存聴力活用型人工内耳手術に伴う聴力の変化および日本語話者に対する有用性が明らかとなってきた。次年度以降、より多くの症例を用いて検討する事により、医学的なエビデンスを確立することが可能である。

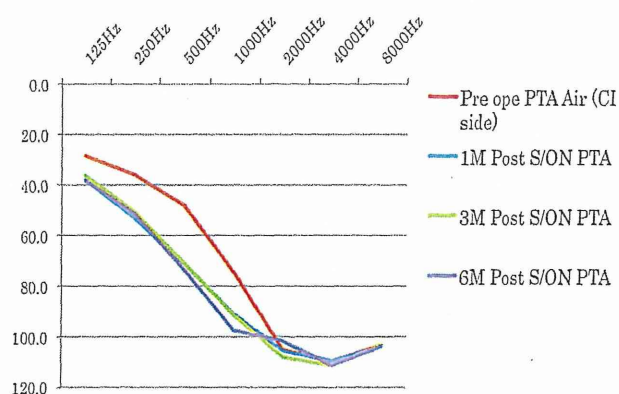


図1 残存聴力活用型人工内耳16症例の平均聴力の経過
残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行しても低音部の残存聴力は温存される。(宇佐美ら2011, 2012より改変)。

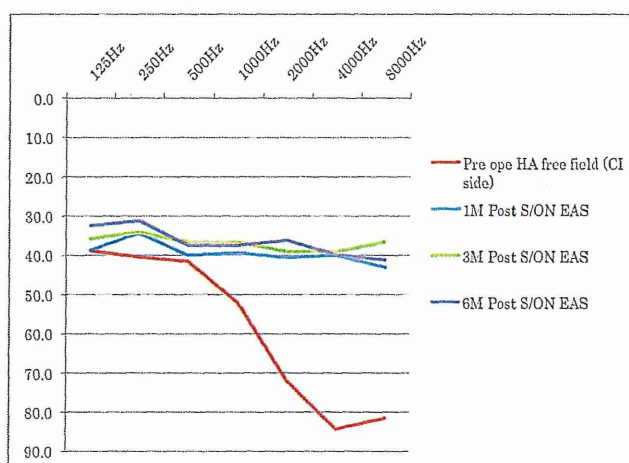


図2 残存聴力活用型人工内耳16症例の補聴閾値の経過
残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行後は全音域にわたり30~40dBの補聴閾値が得られており良好な聴取である。(宇佐美ら2011, 2012より改変)。

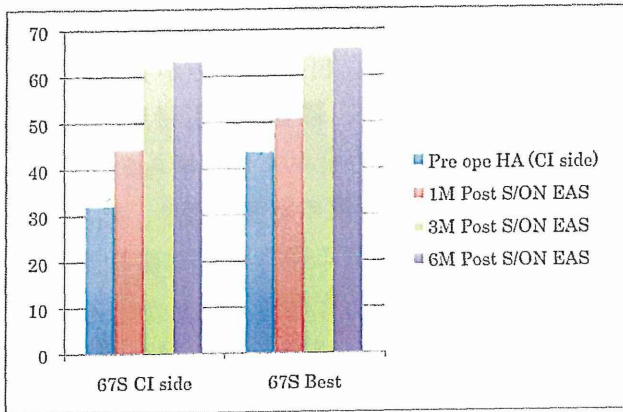


図3 高度医療 16 症例の語音聴取能の経過
術前の補聴器装着下での聴取能が 31%であったものが、音入れ後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月と経過に伴い 63%まで改善する。(茂木ら 2011 より改変)。

2) 高音急墜型感音難聴患者の遺伝子解析

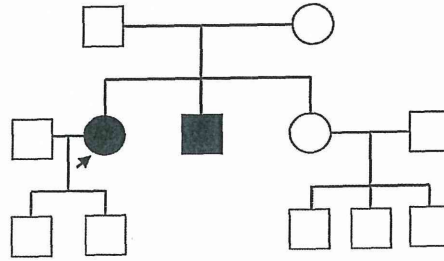
信州大学、虎の門病院、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した 29 症例に、遺伝子解析研究に関する十分な説明を行った後に、書面で同意を取得して遺伝子解析を行った。

その結果、*CDH23* 遺伝子、Mitochondria 遺伝子変異を含む複数の原因遺伝子変異を見出した。(Usami et al. 2011)。

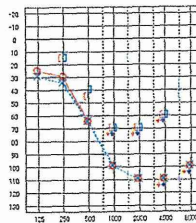
また、劣性遺伝形式をとる 1 家系より、現在までに日本人で報告の無かった *TMPRSS3* 遺伝子変異を同定し報告を行った (Miyagawa et al., 2013 in press)。

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

A: 家系図



B: 術前聴力



C: 人工内耳埋め込み術後のXp像

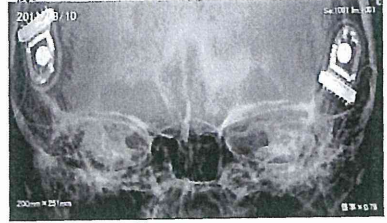


図4 残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した *TMPRSS3* 変異症例の家系図および聴力
残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した *TMPRSS3* 変異による難聴症例に関する (A)、家系図 (B)、術前聴力、(C) 人工内耳埋め込み後の Xp 像を示す。(Miyagawa et al., 2013 in press)。

E. 結論

本年度の研究により、残存聴力活用型人工内耳手術時の聴力温存に関する検討および日本語話者における有効性の検討を多数の症例を用いて検討し、聴力温存・有効性を示すことができ、今後の研究により医学的なエビデンスを示すことが可能である。また、高音急墜型感音難聴の遺伝子解析に関しては、*CDH23* 遺伝子および Mitochondria 1555A>G 変異を見いだすとともに、日本人難聴患者において新規の原因遺伝子変異として *TMPRSS3* 遺伝子変異を同定した。今後、遺伝子診断で原因遺伝子変異の明らかとなった症例ごとに残存聴力活用型人工内耳挿入術の有効性に関する検討を行うことで、将来的なオーダーメイド医療の基盤と鳴る事が期待される。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	4 件
原著論文による発表	3 件
それ以外 (レビュー等) の発表	3 件

2) 海外

口頭発表	6 件
原著論文による発表	2 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Miyagawa M. Nishio S. Usami S. Prevalence and Clinical Features of Hearing Loss Patients with CDH23 Mutations: A Large Cohort Study PLoS ONE 7: e40366. 2012
2. Usami S. Miyagawa M. Nishio S. Moteki H. Takumi Y. Suzuki M. Kitano Y. Iwasaki S. Patients with CDH23 mutations and the 1555A>G mitochondrial mutations are good candidates for electric acoustic stimulation(EAS) Acta Otolaryngol 132: 377-384. 2012
3. 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、工籙、岩崎聡、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS:electric acoustic stimulation) の長期装用者 3 症例における術後成績 Audiology Japan 54: 678-685. 2012
4. 宮川麻衣子、茂木英明、工籙、宇佐美真一: 人工内耳埋め込み術を行った CDH23 遺伝子変異による難聴症例 耳喉頭頸 84: 59-63. 2012
5. 宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) ー低侵襲手術、聴力保存成績、術後聴取能、遺伝的背景についてー 耳鼻臨床 補 132: 3-12. 2012

学会発表

1. Shin-ichi Usami, Maiko Miyagawa, Takehiko Naito, Shinya Nishio, Yutaka Takumi, Satoshi

Iwasaki: The genetic background of the patients with cochlear implantation. Collegium ローマ

2. 矢野卓也、西尾信哉、宇佐美真一: ミトコンドリア遺伝子全領域シーケンスによる難聴の遺伝子解析 第 22 回日本耳科学会総会 名古屋
3. 内藤武彦、西尾信哉、岩佐陽一郎、茂木英明、石川浩太郎、市村恵一、宇佐美真一: 難聴患者における KCNQ4 遺伝子遺伝子解析: genotype-phenotype 相関解析 第 22 回日本耳科学会総会 名古屋
4. 塚田景大、茂木英明、工籙、西尾信哉、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳における術後早期の聴力経過について 第 22 回日本耳科学会総会 名古屋
5. 渡邊舞、西尾信哉、茂木英明、工籙、岩崎聡、宇佐美真一: 高音急墜型難聴の語音弁別能の検討第 57 回日本聴覚医学会総会 京都
6. Shin-ichi Usami: MERF oration-Genetics of deafness. Kodai ORL 15th Annual State Conference インド
7. Shin-ichi Usami: Hearing Preservation Study in Japan;New Genetic Study. 11th Hearing Preservation Workshop カナダ
7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。) なし

既存補聴器併用によるオリジナル EAS を行った小児症例の経過

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：山田奈保子、鈴木雪恵 福島県総合療育センター

研究要旨

存聴力活用型人工内耳（以下 EAS）用 MED-EL 社製 PULSAR Flex EAS 電極と既存補聴器を使用した残存聴力活用型人工内耳の小児症例について報告した。

電極は正円窓膜から一部、膜を残して挿入したが、小児でも可能であった。

遺伝学的検査の結果が治療戦略に大きく関与した。進行性が予測され、介入時期が早まった。今後、遺伝学的検査を加味した治療戦略を計画することが有用と思われた。小児での EAS による聴力保存についても、術後 6 か月間では悪化を認めておらず、安全性が確認された。

A. 目的

残存聴力活用型人工内耳 Electro-acoustic stimulation: EAS は低音域聴力が残っている高音漸傾型難聴症例に対して標準よりも細く短い電極を使用し、ソフトサージャリー＋ステロイド投与による内耳保護を行い、残った低音域は補聴器で増幅、高音域は人工内耳で刺激するという、いわばハイブリッド型人工内耳である。両者を同じ耳に一つの装置で適用する。

当院において経験した EAS 症例を 1 年間経過観察することが出来たので、その成績と安全性についても報告する。

B. 症例

症例 6 歳 2 カ月 女

NHS はパス。3 歳までは正常と思っていたが 3 歳児健診で聞き返しが多いことに気づかれた。某医大の COR では 30～60 dB 程度。進行性であり、4 歳でさらに聞き取り低下。ASSR で 90 dB の高度難聴と診断。

PTA で右 97 dB, 左 89 dB。臍帯 CMV 陰性。

6 歳で当院初診。

右 HA (NaidaV) 装用 CI2004 肉声呈示

単音節 5% 単語 20%

左 HA (NaidaV) 装用

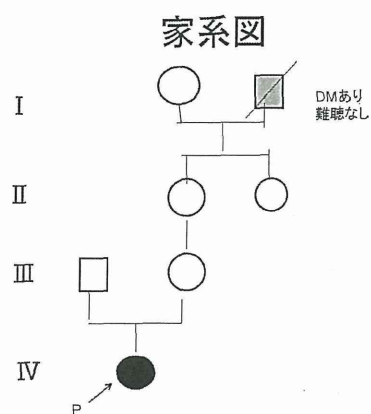
単音節 25% 単語 76%

遺伝学的検査結果

血液 mit3243A>G 変異ヘテロプラスミー (2%)。筋肉 0.9% の変異。糖尿病発現なし、EKG 異常なし。以上より、現在のところ、非症候群性難聴。家系的には明らかに母系遺伝ではない。

カウンセリングは「MELAS や、重度の全身症状が起こるとは考えにくい、糖尿病については定期的な観察や検査が必要と考える。難聴は進行するであろう」と伝えた。

TMPRSS3 変異についても信州大学にて直接シーケンスを行ったが、変異は検出されなかった。



遺伝学的検査を加味した治療方針 mit3243A>G 変異による難聴は今後も進行性に悪化するであろう。そこで、完全失聴前に装用閾値および聴取能の観点から、HA の活用不良な右耳に聴力保存による EAS 型人工内耳電極埋め込みを行うことで、さらに進行した場合

も HA からの移行もスムーズであろう。また左 HA との併用効果も期待できる。という方針で、両親の同意を得て、右耳における HA と CI の併用を行った。HA はもともと装用中の Naida V を併用するという、つまり von Ilberg らの提唱した original EAS を目指した。

2012年7月18日 右CI埋め込み術施行。術中と術後のステロイド点滴も行った。保険適応である EAS 用 MEDEL 社製 PULSAR FLEX24 電極を正円窓アプローチで、膜の振動部分を残して埋め込んだ。

術後の X-P では適切に蝸牛内に電極が挿入されていた。先端は正常な蝸牛における特徴周波数 250Hz 付近の位置に存在した (図 3)。

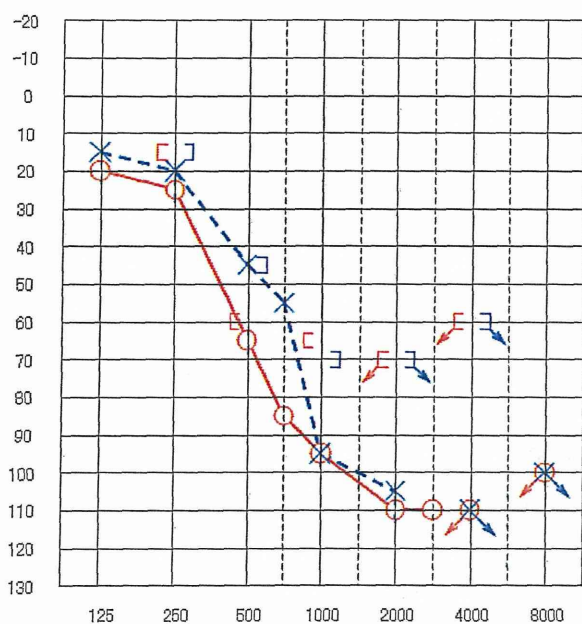


図 1 術前聴力図

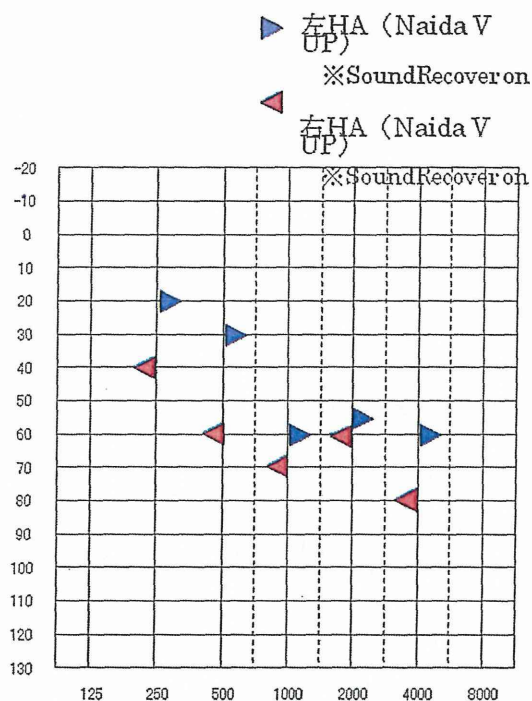


図 2 補聴器の装用閾値

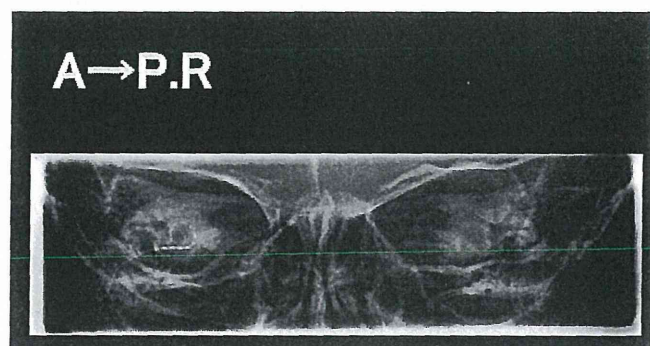


図 3 術後 X-P

C. 結果と成績

6 カ月後の聴力図を図 4 に示した。500Hz にのみ軽度の悪化はあったが、低音域に有効な聴力が保存された。

1. CI2004 幼児用 3 語文 (肉声呈示) による 語音聴取成績

右 HA (NaidaV)+C I で 100%聴取可能であった。ただし右 C I のみでも 100% であった。

2. CI2004 学童文 3~5 語文による 語音聴取成績

右 HA + C I (EAS) で 100%聴取可能。右 HA のみで 70%であった。以上より、より難度の高い評価法では EAS の成績が左 HA の

成績を上回った。

自覚的には 左の HA よりも右 EAS の方が言葉が分かりやすく、好きと右 EAS として常時装着 コミュニケーションも以前よりスムーズになったと周囲からの評価が得られた。

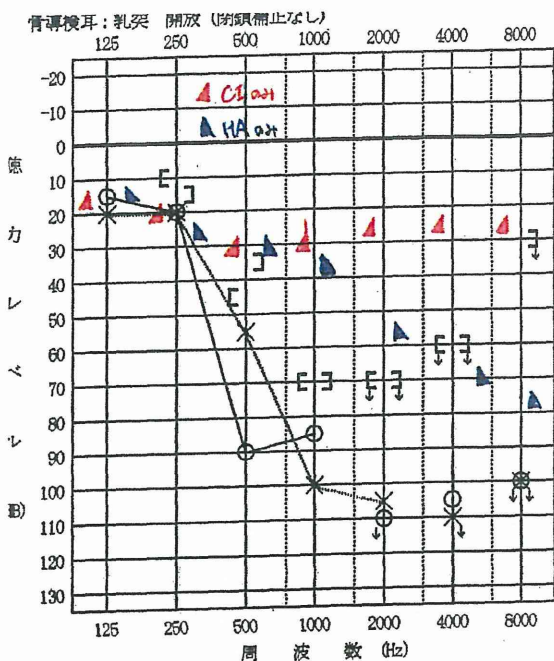


図4 術後6カ月後の聴力レベル
補聴器とEASの装着域値

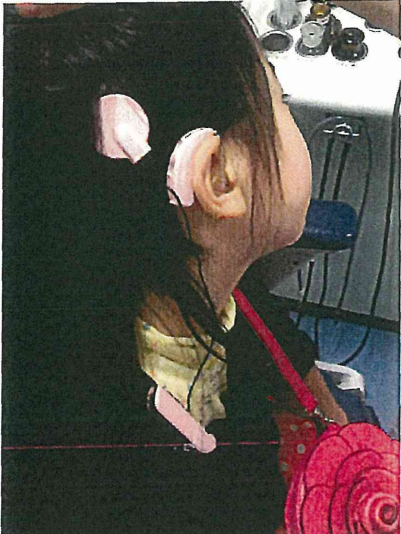


図5 HAとCIの併用

D. 結論

残存聴力活用型人工内耳（以下 EAS）用 MED-EL 社製 PULSAR FlexEAS 電極ともとも使用していた既存補聴器を使用した EAS 小児症例を報告した。電極は正円窓膜から一部、膜を残して挿入した。術後6カ月の時点で低音域の聴力の低下は軽度にとどまっている（図4）。

遺伝学的検査の結果が治療戦略に大きく関与した。（進行性が予測され、介入時期が早まった）今後、EASでも、遺伝学的検査を加味した治療戦略を計画することが有用と思われた症例であった。

小児での RW 経由のEASによる聴力保存についても、6か月間では安全性が確認された。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 著書
 1. 熊川孝三（分担執筆）今日の小児治療指針（大関武彦ら総編集）第15版 感音難聴（人工内耳、補聴器）pp823～824、2012年2月
2. 原著論文・総説
 1. 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 115: 894-901, 2012.
 2. 加藤央、熊川孝三、鈴木久美子、武田英彦：耳下腺腺房細胞癌—血清アミラーゼがマーカーとなった1例— 耳鼻臨床 105:510-511, 2012.
 3. 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。—EAS型人工内耳の適応基準への提言— 耳鼻臨床 補132:13-19, 2012.
 4. 小池卓二、坂下輔、埴慎太郎、熊川孝三：有限要素法による蝸牛基底板振動シミュレ

ーション：人工内耳電極挿入時の基底板振動挙動特性。耳鼻臨床 補132 24-31, 2012.

5. 熊川孝三：アブミ骨手術—難易度が高い症例に対する手術— 頭頸部外科 22:127-132, 2012.
6. 熊川孝三：公募シンポジウムI 耳科教育—若手の育て方(I)「耳科手術における基本手技の教育—共有化を目指して Otol JPN 22:115-119, 2012.

3. 学会報告

1. 三澤建、加藤央、武田英彦、熊川孝三：人工内耳埋め込み術を施行した蝸牛型耳硬化症および van der Hoeve 症候群 12 例の長期成績 第22回日本耳科学会 2012年10月4-6日 名古屋
2. 熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦：新生児聴覚スクリーニング検査での偽陽性を減らすための試行制度の検討。第57回日本聴覚医学会 2012年10月11-12日 京都
3. 射場恵、熊谷文愛、加藤央、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三：片側外耳道閉鎖例と片側高度感音難聴例における埋め込み型骨導補聴器(BAHA)の装用効果。第57回日本聴覚医学会 2012年10月11-12日 京都
4. 加藤央、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。第22回日本耳科学会奨励賞受賞者講演 2012年10月4-6日 名古屋
5. 岩佐陽一郎、吉村豪兼、宇佐美真一、熊川孝三：日本人高度感音難聴者における OTOF 遺伝子変異の検討。第113回日本耳鼻咽喉科学会 2012年5月9~12日 新潟市
6. 熊川孝三、武田英彦、鈴木久美子、加藤央、今井直子、真岩智道、三澤建：鼓室型先天

性真珠腫の耳内法アプローチ。第113回日本耳鼻咽喉科学会 2012年5月9~12日 新潟

7. 今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼聡、坂田英明、山嵜達也、宇佐美真一 難聴の進行を認めた GJB2 遺伝子変異の4例。第7回小児耳鼻咽喉科学会 2012年6月21-22日 岡山

4. 講演・シンポジウム・パネル

1. 熊川孝三：アブミ骨手術 第74回耳鼻咽喉科臨床学会 2012年7月5日
2. 熊川孝三：突発性難聴に対する鼓室内薬物注入は第一選択治療になりうるか？ 2 その臨床 ランドマイズドスタディによる評価 第4回東京耳鼻咽喉科手術手技研究会 平成24年9月13日 東京
3. 三澤建、熊川孝三、武田英彦：蝸牛型耳硬化症に対する治療戦略。第22回日本耳科学会 2012年10月4-6日 名古屋
4. Kozo Kumakawa : Baha in Japan: Now and the Future. Thirty Years of Sound Evening Symposium 2013.1.26, Tokyo American Club

H. 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