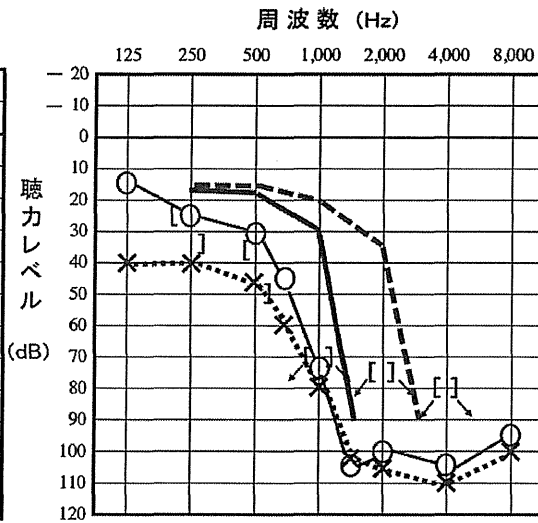
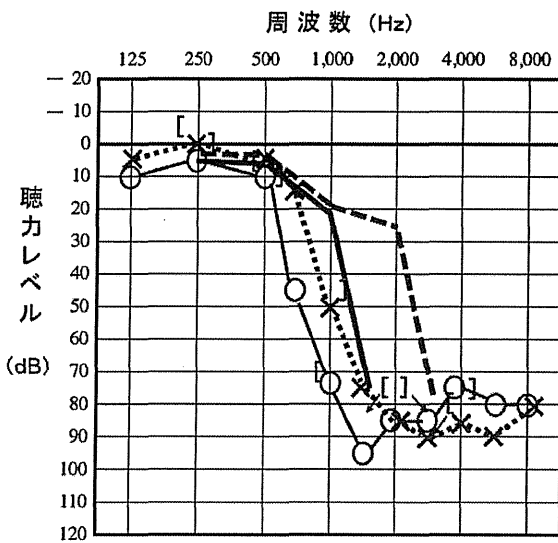


症例A(36歳, F)  
最高明瞭度(右65%, 左65%)



症例B(15歳, F)  
最高明瞭度(右55%, 左45%)



症例C(11歳, F)  
最高明瞭度(右70%, 左80%)

補聴器装用閾値  
LFTオフ ———  
オン - - - -

図2. 各症例のオーディオグラムと補聴器装用閾値

補聴器装用閾値は、LFTオフ/オン時のそれぞれの結果をオーディオグラム上に記した。最高明瞭度は、67-Sによる気導受話器での各耳の最高語音明瞭度を示す。

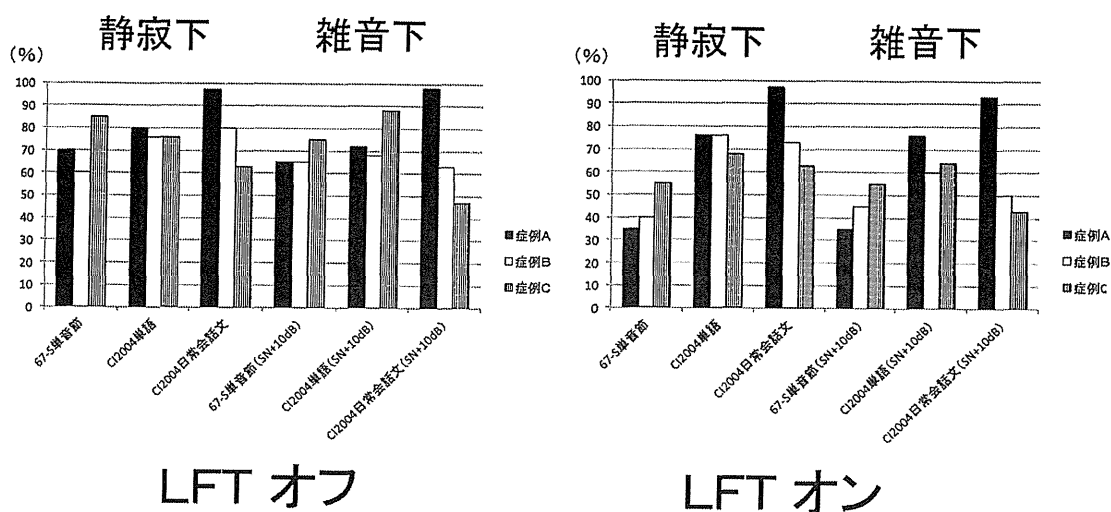


図3. 各症例のLFTオフ/オンによる語音聴取成績

67-Sによる単音節と、CI-2004による成人用単語、日常会話文の聴取成績を正答率(%)で示した。

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：伊藤健 帝京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

EAS（ハイブリッド型人工内耳）は、聴覚保障デバイスとして従来本質的に別々のものであると考えられてきた補聴器と人工内耳を統合するデバイスであるが、これは感音難聴が存在する高音部にもラセン神経節細胞が残存していることが前提となる。またこの様な難聴例において将来的に悪化する可能性がある低音部の神経萎縮は一般にどの程度であるかを知っておくことも参考となる。今回は手始めとして、オーディオグラムが保存されている高音漸傾型難聴例の左右側頭骨標本からコクレオグラム（cytococholeogram）を作成した。外有毛細胞は基底回転で脱出が多かったが、内有毛細胞はほぼ全長にわたり保存されていた。ラセン神経節も比較的軽度の脱出であり、回転による際は大きくなかった。血管条は特定の位置で脱出が強かった。左右差は乏しかった。今後様々な聴力パターンとコクレオグラムの関係一般を検討し、高音急墜型との対比を行ってゆく予定である。

A. 研究目的

EAS（ハイブリッド型人工内耳）は、聴覚保障デバイスとして従来本質的に別々のものであると考えられてきた補聴器と人工内耳を統合するデバイスであるが、これは感音難聴が存在する高音部にもラセン神経節細胞が残存していることが前提となる。またこの様な難聴例において将来的に悪化する可能性がある低音部の神経萎縮は一般にどの程度であるかを知っておくことも参考となる。休止中であった当教室の側頭骨研究室が本年度より移転・再開したので、まず手始めとしてオーディオグラムが保存されている高音漸傾型難聴例のコクレオグラムを検討した。

B. 研究方法

オーディオグラムが保存されている高音漸傾型難聴例の左右側頭骨標本からコクレオグラム（cytococholeogram）を作成し、内有毛細胞・外有毛細胞・血管条・ラセン神経節の状態をグラフ化した。

C. 研究結果

右側のオーディオグラムならびにコクレオグラムを図1に、左側を図2に示す。外有毛細胞は基底回転で脱出が多かったが頂回転・中回転では保たれていた。内有毛細胞は全長にわたりほぼ保存されていた。ラセン神経節も比較的軽度の脱出であり、回転による際は大きくなかった。血管条は特定の位置（頂回転・中回転の境界付近）で脱出が強かった。有毛細胞は右側が、ラセン神経節は左側がより保存されている傾向を認めたものの左右差は小さかった。

図1

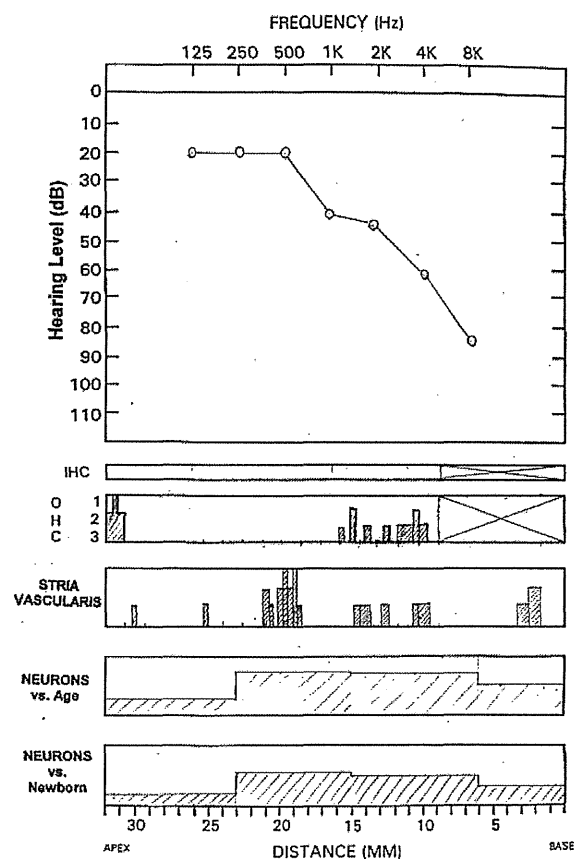
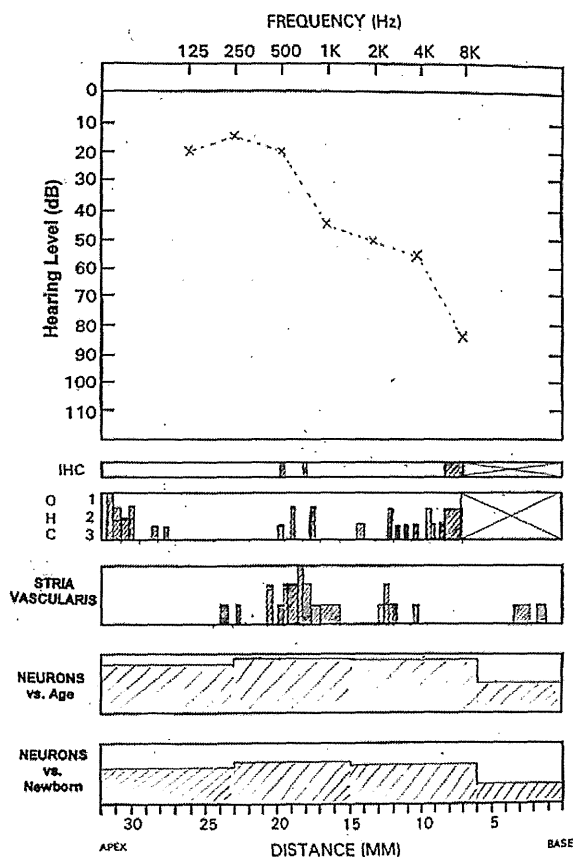


図2



#### D. E 結論・考察

高音漸傾型1例のコクレオグラムであり、おそらく難聴の程度が高度でなかったためにラセン神経節は比較的保たれていた。

今回は標本観察ならびにコクレオグラム作成の試運転程度の内容となった。今後様々な聴力パターンとコクレオグラムの関係一般を検討し、高音急墜型との対比を行ってゆく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

先天性難聴児の聴力改善群における ABR 波形と特徴

研究分担者：安達のだか 埼玉県立小児医療センター 医長

研究要旨

聴性脳幹反応（ABR:auditory evoked response）は他覚的聴力検査として幅広く施行されており、特に先天性難聴児における新生児聴覚スクリーニング後の聴力判定には極めて有用である。ABR の起源を指標に脳幹における部位診断が可能なことより、新生児がその後約1年間におこりうる聴力改善例の部位診断を目的に検討した。

今回われわれは、新生児聴覚スクリーニング後に発見された先天性難聴児に対し、ABR での聴力経過にて 30dB 以上の聴力改善もしくは、100dB にて無反応が後に反応が出現した ABR 波形に注目し、難聴原因精査結果とその特徴を検討した。

先天難聴児の聴力変化については以前より議論されていたが、今回の研究解析により、ABR の詳細な解析により改善部位を予測することが可能であった。脳幹成熟（髄鞘化）もしくは ABR 同期性改善などによる聴力改善は、主に I-III 波間潜時改善が認められたことより、主に下部脳幹（蝸牛神経-上オリーブ核）に経時的変化が予想される。今後 MRI 所見を含めた観察が期待される。小児の聴力経過はこのような ABR の特徴を踏まえて、他の聴覚検査を適宜組み合わせる必要があると思われる。

A. 研究目的

聴性脳幹反応（ABR:auditory evoked response）は他覚的聴力検査として幅広く施行されており、特に先天性難聴児における新生児聴覚スクリーニング後の聴力判定には極めて有用である。ABR の起源を指標に脳幹における部位診断が可能なことより、新生児がその後約1年間におこりうる聴力改善例の部位診断を目的に検討した。

今回われわれは、新生児聴覚スクリーニング後に発見された先天性難聴児に対し、ABR での聴力経過にて 30dB 以上の聴力改善もしくは、100dB にて無反応が後に反応が出現した ABR 波形に注目し、難聴原因精査結果も検討した。

B. 研究対象

1999年8月～2012年1月にかけて、埼玉県下の産婦人科もしくは当院未熟児新生児科にて NHS (ABR and/or OAE) を施行し要再検（一側 or 両側）となり当科を受診した。受診日当日に ABR を施行し、両側 50dB 以上の難聴を認めた 217 例のうち、後の ABR にて 30dB 以上の改善を認めた群（A 群）11 例（20 耳）と 100dB にて無反応であった症例で後の反応が出現した群（B 群）12 例（15 耳）を対象に行った。

C. 研究方法

当院における ABR 潜時の年齢別参考値（刺激音圧 80dB おける潜時（平均値±2SD））に基づき、click 刺激における各波の潜時、波間潜時、tone burst 刺激（250Hz）における V 波を測定した。難聴原因検索として HRCT、CMV (DNA)、Connexin26、周産期異常/難聴リスクファクター（1500g 以下、仮死など）、また症候性の確定診断のついた症例を retrospective に検討した。

D. 研究結果

(1) ABR 各波の延長とその後の変化をそれぞれ以下に示す。

- ・初回 ABR I 波延長：10 耳（I 波短縮例なし） 2 回目 I 波改善：6 耳
- ・初回 ABR III 波延長：10 耳（III 波短縮 1 例） 2 回目 III 波改善：9 耳
- ・初回 ABR V 波延長：11 耳（V 波短縮 2 例） 2 回目 V 波改善：6 耳であった。

以上より I 波、III 波、V 波それぞれの延長を認め、III 波の改善率が高いことが分かった。

(2) 各波間潜時の短縮と延長についてそれぞれ以下に示す。

- ・ I-III 波間潜時 短縮：5 耳 延長：1 耳 正常：9 耳
- ・ III-V 波間潜時 短縮：0 耳 延長：1 耳 正常：17 耳

・ I-V波間潜時 短縮：4 耳 延長：2 耳  
正常：10 耳であった。

以上より III-V 波間潜時はほとんどが初回時より正常であり、III-V を示す上部脳幹についての異常は認められないことがわかった。

以前より、新生児においては下部脳幹の髄鞘化は完成しているが、上オリーブ核より上位の髄鞘化が完成していないため、潜時の延長するといわれていたが、今回の結果では反対の結果が示唆された。つまり上オリーブ核より上位の髄鞘化は完成されており、下部脳幹の伝導路が未熟であるという仮説が考えられる。

### (3) ABR の tone burst の結果解析

・ A 群における tone burst の出現・改善率は 10/12 耳 (83%) であった。

・ B 群における tone burst の出現率は 1/2 耳 (50%) であった。

click 刺激は主に 2~4kHz の高周波数域を測定していることより、更に低周波数域として 250Hz tone burst での反応をみたところ click と同様に改善傾向が認められることが分かった。

(4) B 群 (100dB にて無反応であった症例で後の反応が出現した群) における波形の特徴をそれぞれ以下に示す。

初回 flat：11 耳

初回 I 波：4 耳

2 回目 V 波出現：4 耳

2 回目 I V 波：3 耳

2 回目 III V 波：2 耳

2 回目 I III V 波：6 耳

という結果がそれぞれ認められた。

### (5) 聴力が正常化した症例

A・B 群より一側正常化 6 例、両側正常化 7 例と聴力の改善を認めた。

### (6) 合併症の有無

A 群において、合併症などの異常あり 12 例 (Down 症候群 4 例、周産期異常 5 例、遺伝疾患 3 例)、異常なし 3 例であった。

B 群において、合併症などの異常あり 8 例 (Down 症候群 5 例、周産期異常 3 例、connexin 26,2 例、CMV1 例、Auditory Nerve Disease1 例、両側蝸牛神経管狭窄 1 例)、異常なし 4 例であった。

以上より、従来より指摘されている Down 症候群の改善率が高いことと、合併症などの異常を有しない割合が低いことが分かった。

## E. 考察・まとめ

先天難聴児の聴力変化については以前より議論されていたが、ABR の詳細な解析により改善部位を予測することが可能であった。脳幹成熟 (髄鞘化) もしくは ABR 同期性改善などによる聴力改善は、主に I-III 波間潜時改善が認められたことより、主に下部脳幹 (蝸牛神経-上オリーブ核) に経時的変化が予想される。今後 MRI 所見を含めた観察が期待される。小児の聴力経過はこのような ABR の特徴を踏まえて、他の聴覚検査を適宜組み合わせる必要があると思われる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

投稿中

### 2. 学会発表

1. 安達のどか、浅沼聡、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 波形と特徴. 第 7 回日本小児耳鼻咽喉科学会 2012 年 6 月 21 日-22 日,岡山

## H. 知的所有権の出願・登録状況

(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

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

研究分担者：柿木章伸 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 講師

## 研究要旨

今回我々は適応基準に当てはまった症例にハイブリッド型人工内耳を埋め込むことができた。この症例の術前術後の聴力経過を記録することにより、日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準について検討を加えたので報告する。

### A. 研究目的

これまで、ハイブリッド型人工内耳の適応基準は欧米の高音急墜型感音難聴者をもとに作成されてきた。しかしながら、英語をはじめとする西ヨーロッパ語は日本語とは使用する周波数や母音の違いがある。したがって、欧米の基準を日本人に適応することは必ずしも合理的とはいえない。

今回我々は術前術後の聴力経過を記録することにより、日本におけるハイブリッド型人工内耳の適応基準について検討を加えたので報告する。

### B. 研究方法

以下の選択基準に当てはまった症例にハイブリッド型人工内耳(コクレア社製 Hybrid L24)を埋め込み、術前術後の聴力経過を記録した。

#### 選択基準

- 1) 両耳が以下の気導聴力の条件全てを満たす高音急墜型感音難聴患者  
125Hz、250Hz、500Hzの純音聴力閾値が65dB以下、2000Hzの純音聴力閾値が80dB以上、4000Hz、8000Hzの純音聴力閾値が85dB以上。  
ただし上記に示す周波数のうち、1箇所が10dB以内の範囲で外れる場合は対象とする。
- 2) 補聴器装用下において静寂下での語音弁別能が65dBで60%未満であること。
- 3) 同意取得時において年齢が20歳以上の患者。
- 4) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。
- 5) 本人の人工内耳装用に対する十分な意欲があること。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

症例は39歳男性で、主訴は言葉の聞き取りが難しいである。

現症は、3500g帝王切開で出生。仮死なし。小学校2年の健診で両側難聴を指摘された。図1に純音聴力経過を示す。1981年（8歳）の聴力検査では両側とも高音部の閾値上昇。1983年（10歳）時の聴力は悪化していた。両耳とも1000Hzおよび4000Hzで補充現象陽性。最初は右耳の耳鳴あり。めまいなし。その後高音部中心にわずかずつ聴力悪化のエピソードあり。ステロイド数回内服しているが奏功せず。1986年（13歳）頃より補聴器使用開始（中学進学時）。当時英語のhearingも良いとカルテに記載あり。1987年聴覚障害6級を取得。1988年（16歳）頃には両側とも1000Hz以上の閾値は100dB前後になっており以後大きな変化なし。2011年よりハイブリッド型人工内耳の適応について検討を開始。

#### 家族歴

母は、19歳時にメニエール病で岡山大に入院歴を有す。1984年に当科で聴力検査を行い、右耳は聾。以後左難聴も進行し、当科で経過観察中である。父は、聴力正常である。

#### 遺伝子検索

ミトコンドリア3243変異および1555変異なし。

#### 就労状況

プログラミングを主とするエンジニア。会議のような仕事はほとんど参加していない。職場でも難聴のことはある程度理解されている。

#### 検査結果

##### 画像診断

HRCT：両側側頭骨に異常所見なし。

MRI：両側の内耳・内耳道・中枢聴覚路に異常所見なし。

ABR：両側無反応

ASSR：両側とも純音聴力検査の閾値とほぼ一致

DPOAE：両側無反応

利き手：左利き

平衡機能検査

カロリックテスト：最大緩徐相速度は右10degree/s、左17degree/sで右CP25%。

クリックによるcervical VEMPは両側反応良好。

Tone burstによるcervical VEMPは左反応低下。

聴取評価

近年は裸耳での最高語音明瞭度の左右差は小さい。しかし、左右別では右耳に補聴器を装用した成績が良い。

読話にて日常生活可能だが、専門用語では筆談が必要である。雑音負荷での聴取能は従来型の人工内耳使用者よりも格段に悪い。単語、短文とも健聴者に500Hz low pass filterをかけて聴かせた場合よりも聴取能が悪い。

術側の検討

低音部の難聴の進行は緩慢のため16mmのHybrid L24を使用。Hybrid+反対側の補聴器に期待して、わずかながら補聴効果の高い右耳を残し、左耳を術側に選択した。

手術所見

蝸牛窓を開けず、蝸牛窓窩やや前下方で鼓室階に開窓(cochleostomy)し、Hybrid L24の全電極を挿入。術中gusherは認めなかった。内耳障害予防の目的で術中・術後にステロイドを使用した。

術後経過

図2に術後の純音聴力経過を示す。術側の左耳の裸耳の聴力閾値は術後4か月時点から低音部の変動が見られる。このためハイブリッド型人工内耳の調整が困難である。特に補聴器での補聴パートが頻回の調整を要す。

## D. 考察

ハイブリッド型人工内耳は、低音部に残存聴力を有する患者に、より良い聴力を提供する目的で開発された。本症例も低音部に活用可能な聴力が有り、難聴の進行は緩慢のため16mmのHybrid L24を使用した。手術は、Hybrid+反対側の補聴器に期待して、わずかながら補聴効果の高い右耳を残し、左耳に施行した。術後早期には残存聴力は術前と同等であったが、術後4か月時点から低音部の変動が出現した。術前聴力が安定していても術後聴力が変動する可能性があるため、長期の聴力予後には慎重な観察が必要である。低音部の残存聴力が悪化することもあるので、埋め込み電極の長さの選択が重要と考える。

## E. 結論

術前聴力が安定していても術後聴力が変動する可能性があるため、長期の聴力予後には慎重な観察が必要である。埋め込む人工内耳の器種選択が重要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(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



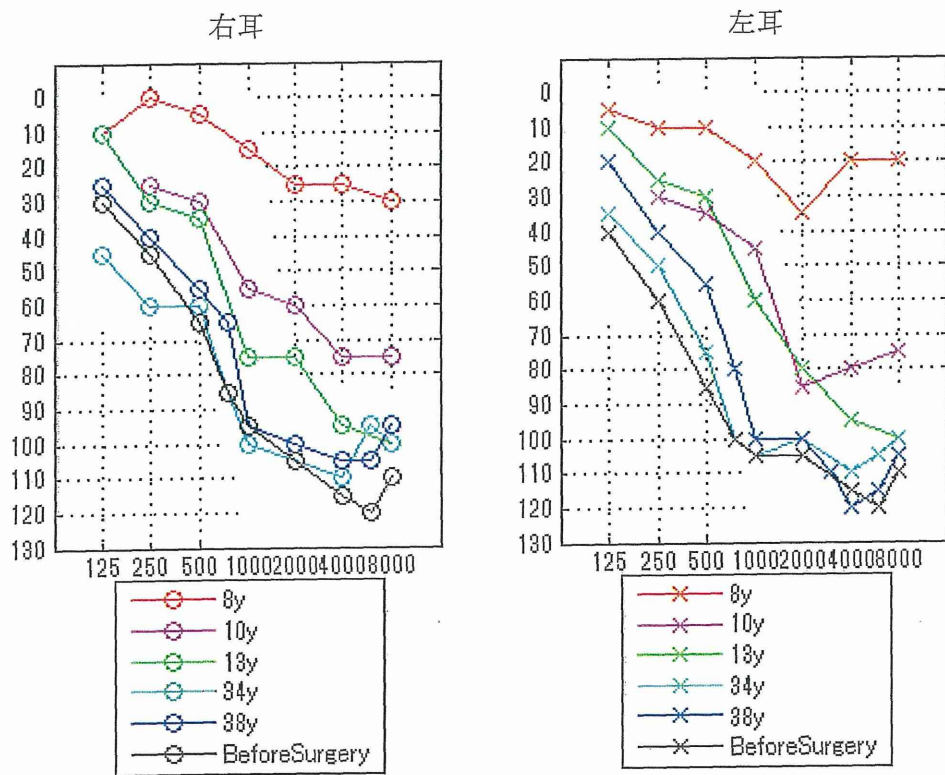


図 1 術前の純音聴力経過

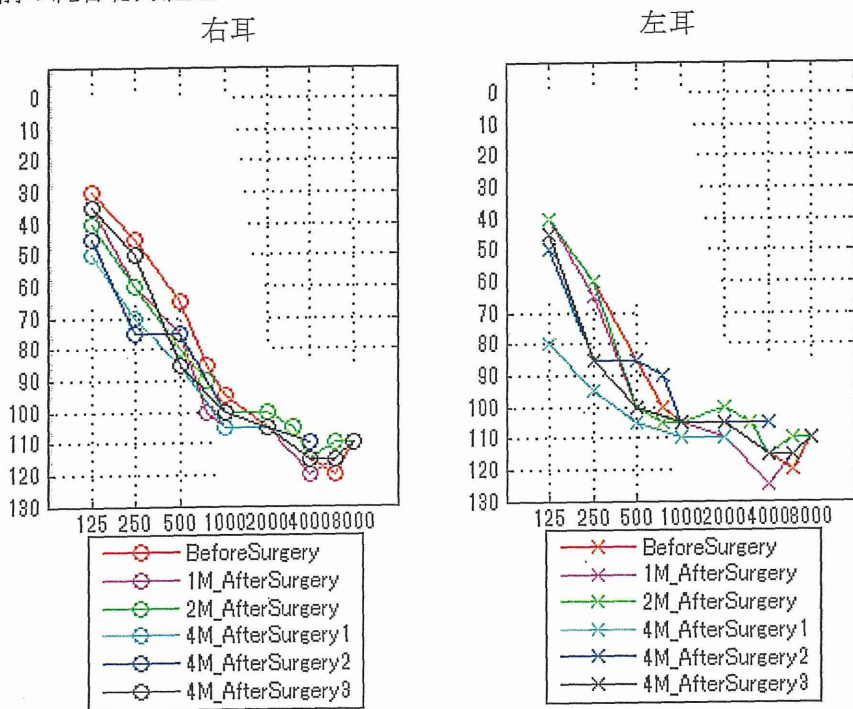


図 1 術後の純音聴力経過

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策研究事業（感覚器障害分野））  
分担研究報告書

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

研究分担者：鈴木光也 東邦大学医学部耳鼻咽喉科 教授

## 研究要旨

後ろ向き研究で高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別を目的として、さらに症例を追加し検討した。母音、子音の判別には1000Hzの保存が重要であった。

### A. 研究目的

後ろ向き研究で高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別の解析

### B. 研究方法

昨年度に引き続き、東邦大学佐倉病院耳鼻咽喉科で純音聴力検査と語音明瞭度検査を施行した60歳未満6600例の中から、1000Hzから8000Hzの聴力レベルが70dB以上であった症例を検討したところ、新たに5例が認められた。これらを対象に語音明瞭度検査の結果の詳細をまとめ、本研究班に提出した。

（倫理面への配慮）

データは過去に一般診療において適応に沿って行われた検査からの収集されたものである。データの使用に当たってはその旨を外来に掲示し承諾を得ているため倫理的に問題はない。

### C. 研究結果

老年者と同様に壮年者、青年者においても1000Hzが保たれていれば母音の判別は良好であり、子音についても半数程度は判別可能であった

### D. 考察

高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別では、1000Hzが保たれていれば母音の判別は良好であり、子音についても半数程度は判別可能であり、これは年齢にかかわらず一定した傾向がみられた。日本語を対象としたこのような詳細な解析はこれまでわずかになされたのみであり、日本語使用におけるEASの適応基準の設定において貴重なデータといえる。

### E. 結論

日本語においては1000Hzの残存聴力の有無が母音、子音の判別には重要であった。

### F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

### G. 研究発表

- 論文発表
1. Tamura Y, Suzuki M, Yamamoto M, Yoshida T: Extensive pneumocephalus extending into the lateral ventricles from a brain abscess: an intracranial complication of cholesteatoma. *J Laryngol Otol.* 127:192-195, 2013
2. Suzuki M, Iwamura H, Kashio A, Sakamoto T, Yamasoba T. Short-term functional and morphological changes in guinea pig cochlea following intratympanic application of Burow's solution *Ann Otol. Rhinol. Laryngol* 121:67-72. 2012
3. Yasui T, Iwasaki S, Sugawara K, Sakamoto T, Kashio A, Suzuki M, Kakigi A, Yamasoba T. Admittance tympanometry with 2-kHz probe tones in patients with low-frequency hearing loss. *Laryngoscope* (in press)
4. Kishi M, Sakakibara R, Yoshida T, Yamamoto M, Suzuki M, Kataoka M, Tsuyusaki Y, Taten A and Taten F. Visual Suppression is Impaired in Spinocerebellar Ataxia Type 6 but Preserved in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Diagnostics* 2: 52-56; 2012
2. 学会発表
1. Suzuki M, Tamura Y, Yamamoto M, Yoshida T, Nomura T, Ikemiyagi Y, Ikemiyagi F : Extensive pneumocephalus extending into the lateral ventricles from the brain abscess: An intracranial complication of cholesteatoma; 9th International Conference on Cholesteatoma & Ear Surgery, Nagasaki, Japan, June 3-7, 2012

### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

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

研究分担者： 柿木章伸、近藤健二 東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師

研究協力者： 吉川弥生、木下淳 東京大学医学部耳鼻咽喉科

## 研究要旨

人工内耳手術の合併症である術後の感染を防止するため、人工内耳表面の新しいコーティングの開発に着手した。モルモット蝸牛にポリマー塗布電極と対照群の非塗布電極を挿入し、経時的にABRを測定し4週間後に側頭骨を採取した。電極挿入時はポリマー塗布電極の方が短時間で挿入でき、操作性が高かった。またABRの経時的な測定ではポリマー塗布の有無はABRの域値に影響せず、ポリマー塗布は明らかな内耳毒性を示さないことを確認した。現在摘出した側頭骨を脱灰、パラフィン切片化しており今後蝸牛組織の電極周囲の感染、免疫応答、炎症性変化について組織評価を行う予定である。

### A. 研究目的

人工内耳埋め込み患者の数%にレシーバー周囲の感染が起こることが報告されており、抗生物質投与で制御できない場合は一時的に人工内耳の抜去が必要となることもある。再手術そのものが患者の肉体負担になる上に、特に年少児にとっては感染が制御されるまでの一定期間人工内耳が使用できないことにより言語発達が妨げられることが大きな問題となる。感染が生じる原因として、人工臓器である人工内耳の生体適合性（機器の表面と埋め込み部の軟部組織との適合）が完全ではないことが挙げられる。このため症例によってはレシーバーを異物と認識した生体の免疫系が種々の反応を起こし、結果として慢性的な細菌感染に加えて炎症の持続や線維化の原因となる。そこで本研究では感染を防止するための新しいコーティング方法について検討することを目的とした。

### B. 研究方法

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。本素材は動物実験で血栓症や感染などの抑止効果があることが示され、すでに製造承認認可された埋め込み型補助人工心臓「EVAHEART」のコーティング剤として用いられている。

本コーティング剤を塗布した動物用人工内耳電極と対照群の非塗布電極を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、4、8、16、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（1：挿入不能、2：3分以上要す、3：抵抗あるも3分以内で挿入可能、4：30秒程度、5：すぐに挿入可）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。

### C. 研究結果

まず電極挿入時の操作性評価では、ポリマー塗布群の方が対照群に比べて有意にスコア値が

高く、挿入が容易であることが示された。また ABR の経時的測定では術後4週までの全期間においてポリマー塗布群と対照群で域値に差は見られなかった。現在側頭骨のパラフィン切片を用いて蝸牛組織の免疫応答、炎症性変化、線維化の解析を行っている。

#### D. E 考察・結論

今回の検討でポリマーを塗布することにより人工内耳の挿入はより容易となり、挿入耳の組織の機械的な損傷が軽減できる可能性が示された。またポリマー塗布の有無は少なくとも4週間の挿入期間では ABR に影響を与えず、ポリマー塗布は内耳毒性面について比較的安全な素材であることが示唆された。本ポリマーはすでに製造承認認可された人工心臓のコーティング剤として使用実績のある材料であり、これを用いることでレシーバー表面の組織適合性が改善し、感染を防止できることが期待される。さらに本ポリマーは薬剤を徐放させる機能も有しているため、コーティングに抗炎症剤や神経栄養因子などを添加、徐放させることによりさらに電極挿入時の炎症反応や神経保護を向上させることが出来る可能性があり、今後これに関しても薬剤の検討を行っていく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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
2. 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. 351:15-27, 2013

3. 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)

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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
熊川孝三 (分担執筆)	感音難聴(人工内耳、補聴器)	大関武彦、古川漸、横田俊一郎、水口雅	今日の小児治療指針	医学書院	東京	2012	823-824
内藤泰	前庭水管拡大に伴う難聴とめまい	内藤泰	めまいを見分ける・治療する	中山書店	東京	2012	261-264
内藤泰	脳の高次機能. 言語	真鍋俊也、森寿、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川剛	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	羊土社	東京	2012	269-276
Yasushi Naito	Congenital Anomalies	Yasushi Naito	Pediatric Ear Diseases – Diagnostic Imaging Atlas and Case Reports	Karger	Basel, Switzerland	2013	169 pages

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
Kashio A, Sakamoto T, Kakigi A, Suzuki M, Suzukiawa 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
Yamasoba T, Miller JM, Ulfendal M, Altschuler RA	Frontier in the treatment of hearing loss	Springer Handbook of Auditory Research	40	339-367	2012
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 Neurot	18	143-151	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	351	15-27	2013
Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T	Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta	Auris Nasus Larynx	<i>In Press</i>		
赤松裕介, 山嵜達也	補聴器	診断と治療	100	121-126	2012
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
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
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
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、工藤、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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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板振動シミュレーション：人工内耳電極挿入時の基板振動挙動変化	耳鼻臨床	補132	24-31	2012
東野哲也、永野由起、奥田匠	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	補132	104-108	2012
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
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
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
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
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
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 neuriteogenesis	Int J Neurosci	<i>In Press</i>		

## 感音難聴(人工内耳, 補聴器)

sensory-neural hearing loss (cochlear implant, hearing aid)

熊川孝三 虎の門病院・耳鼻咽喉科部長(東京)

### ●病態

感音難聴は原因疾患により内耳性、蝸牛神経性、中枢性の障害に分けられるが、小児ではコルチ器の有毛細胞の障害による内耳性難聴が多い。純音聴力レベルの会話域平均値が40~70 dB までを中等度難聴、70 dB を超える場合を高度難聴と呼ぶ。

### ▣内耳性

原因としては、宇佐美によれば、GJB2 遺伝子変異が26%、SLC26A4 優遺伝子変異が14%と合わせて40%を占め、劣性遺伝による発症が難聴の原因として重要である。ほかに、ミトコンドリア1555あるいはミトコンドリア3243変異などによる優性遺伝による難聴が10%と報告されている。ついで、サイトメガロウイルス感染が6%であり、妊娠中の風疹、あるいは新生児仮死も原因となる。Jensenは先天性高度難聴者の20%に内耳奇形が認められるとしており、早期の側頭骨CT撮影が勧められる。

### ▣中枢性

先天性難聴にはまれに両側内耳道および聴神経の形成不全に伴う高度難聴がある。蝸牛神経の形成不全が二次的に内耳道の狭窄を引き起こすと考えられているため、側頭骨CTで内耳道の狭窄があれば、CISS法MRIで第8神経の有無を確認する。

### ●治療方針

### ▣検査・診断

わが国の小児の聴覚管理体制として、生後2~3日目に行う新生児聴覚スクリーニング検査(⇨824頁)が、すでに産科施設の約7割近くで整備されつつある。その結果、新生児の0.1%、つまり1,000人に1人が高度の聴覚

障害をもって生まれることが判明した。さらに1歳6か月児健診および3歳児聴覚検診も行われており、難聴の早期発見によって、早期からのインターベンションが可能となり、音声言語獲得に有効な治療法の選択が可能となっている。

聴覚検査としては、通常、生後3~6か月では聴性行動反応検査(BOA)を、生後6か月~3歳では条件詮索反応聴力検査(COR)を、3~5歳では遊戯聴力検査を、幼児期以降では純音聴力検査を行う。ただし、BOAやCORなどの検査では確実性や再現性、片側ずつの把握が困難である、などの問題があり、また骨導検査は実施が難しい。

他覚的な聴覚検査法としては、聴性脳幹反応(ABR)があるが、高音のクリック音を使用するため、低音域に聴力が残っていても高音域の聴力が悪ければ無反応と判定され、低音域の補聴効果が推定できない。最近では、低音域の他覚的聴力レベルを推定できる聴性定常反応検査(ASSR)が一般的となり、さらに骨導音刺激によるASSRも加えることで、感音難聴か伝音難聴かの鑑別診断が小児でも可能である。

聴覚検査のみならず、画像検査、遺伝学的検査も併せて行うことで、より確実な病態診断が可能である。

### ▣補聴器

中等度以上の両側難聴が発見されれば、早期(6か月~1歳)からベビー型あるいは箱型補聴器を装用させる。高度難聴の場合には、音声言語が獲得されるためには、補聴器装用閾値が日常会話音声範囲内つまり60 dB未満に入ることが望ましい。

音声をデジタル変換して聞きやすくするデジタル補聴器は雑音の抑制に効果があり、またボリューム操作が不要なので、細かい操作ができない小児の場合にも勧められる。



## ㊦ 人工内耳

内耳周囲のラセン神経節を電気刺激するもので、高度の内耳性難聴が適応となる。

2006年に日本耳鼻咽喉科学会が定めた小児の人工内耳適応基準は、①1歳半以上で両側90 dB以上の難聴であること、②十分な期間、補聴器を装用しても音声言語の聴取・表出がほとんどみられないこと、③十分なリハビリテーションおよび教育支援体制が得られること、である。

最近は年間に約500例の手術が行われ、約50%が小児例である。その25%が新生児聴覚スクリーニング検査によって発見された例である。人工内耳では装用閾値を高い周波数領域においてもフラットに30~40 dBまで改善できる。その結果、子音の聴取や発話へ

のフィードバックに有利となり、音声言語の獲得が可能である。

手術時期は、補聴器の装用効果が乏しいことが判断できた時点で、可及的早期に、できれば3歳までに行うのが望ましい。人工内耳はすでに保険も適用され、早期に手術を受けた高度難聴児の70%が普通学校へ行っている。十分な音刺激がないままに言語獲得の臨界期(5歳以降)を過ぎると、音声による言語中枢の発達や聴取能にも限界がある。

## ㊧ 聴性脳幹インプラント

脳幹の蝸牛神経核を電極で刺激するもので、両側の聴神経の形成不全、先天性な高度の内耳奇形、内耳の完全骨化例が適応となるが、まだ保険適用外である。

## 前庭水管拡大に伴う難聴とめまい

前庭水管の拡大を呈する内耳奇形の多くには共通する類型がある。蝸牛は1.5回転以上形成され、基底回転と上方回転間の隔壁も明瞭であるが、基底回転より上の部分は嚢状である。蝸牛軸は基底回転で確認できる。一方、前庭系では半規管の奇形は軽微で、前庭のわずかな拡大がある程度である。この所見は、Carlo Mondiniが1791年に報告した内耳奇形症例の所見<sup>1)</sup>に合致する。Mondini奇形は内耳奇形のなかで最も有名なものであるが、この用語が現在まで必ずしも厳格な定義に沿って用いられてこなかったため、本来は異なるさまざまな奇形を一括してさすとして理解されがちである。

しかし、最近のSennarogluの分類<sup>2)</sup>では、蝸牛軸と隔壁の形成不全を呈するincomplete partitionという一群の内耳奇形のうち、奇形が最も軽微で前庭水管拡大を伴うものをincomplete partition type II (IP-II) とよび、これがMondiniの報告例に正確に当てはまることが示され、内耳奇形の分類が非常に明快になった。

前庭水管拡大症 (enlarged vestibular aqueduct: EVA) は、上記のようにIP-IIとほぼ同義で頻度の高い内耳奇形であり、先天性難聴に加えて生後も難聴が進行する例が多い。聴力悪化は徐々に進むものが多いが、約1/3では突然の悪化がみられ、頭部打撲や運動、感冒罹患などを契機とするものが8割近くを占める<sup>3)</sup>。本症では前庭症状として難聴の増悪時にめまいを伴うことが多く、重症例では頭を傾けただけで回転性めまいを生じる例もある。

本項では前庭水管拡大症の原因、病態、診断、治療について、症例も示しながら概説する。

### EVAの原因

SLC26A4/PDS遺伝子の変異はPendred症候群 (難聴と甲状腺腫を伴う症候群)の原因となるが、前庭水管拡大症も引き起こしうることが明らかになっている<sup>4,5)</sup>。しかし、前庭水管拡大症例のなかでSLC26A4遺伝子変異が認められる頻度については約30~90%と、報告によりばらつきがある<sup>6,7)</sup>。

SLC26A4遺伝子が内耳において内リンパ嚢や内リンパ管、平衡斑周囲や蝸牛中央階外側の血管条などに発現していることと、前庭水管の解剖学的拡大程度と難聴程度の相関が必ずしも明らかでないことを考えると、SLC26A4遺伝子は前庭水管の形態だけでなく内リンパの恒常性や電位の維持を通じて内耳機能そのものにおいても直接的な役割を果たしていると推測される<sup>8)</sup>。

なお、明らかな前庭水管拡大症例でもSLC26A4遺伝子変異が陰性の場合もあり、またSLC26A4遺伝子変異とGJB2遺伝子変異を合併している前庭水管拡大症例も報告されている<sup>9)</sup>。これらの知見は複数の異なる原因が前庭水管の拡大という共通の形態的異常を引き起こしうることを示している。

前庭水管拡大症の多くはSLC26A4遺伝子変異によって生じるが、例外もある。

### 症例報告

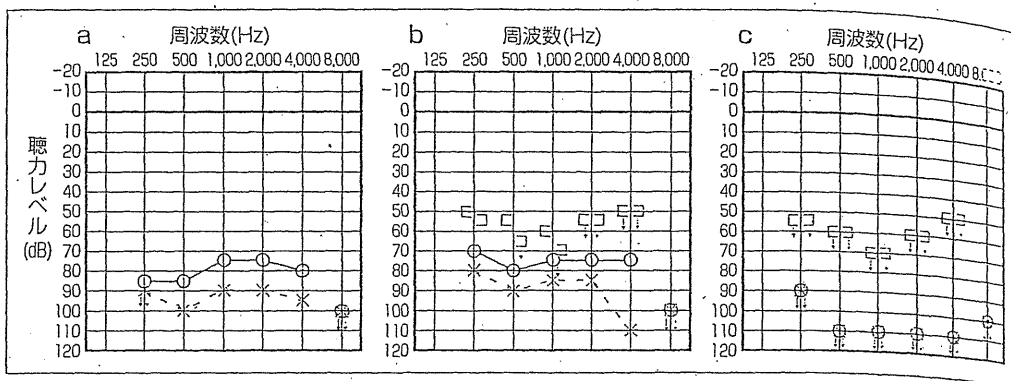
患者：7歳、女児<sup>9)</sup>。

病歴：新生児聴覚スクリーニング検査で両側とも要精査となり、聴覚の諸検査と画像検査を受けて両側内耳奇形に伴う中等度難聴と診断された。3歳10か月時の平均聴力は右78 dB、左93 dB (図1-a)で、両耳に補聴器を装着して順調に音声言語を習得していた。しかし、その後両側とも聴力悪化と改善 (図1-b)を繰り返しながら徐々に聴力レベルが低下し、7歳時にとくに誘因なく両側聴力が悪化して両側聾となった (図1-c)。

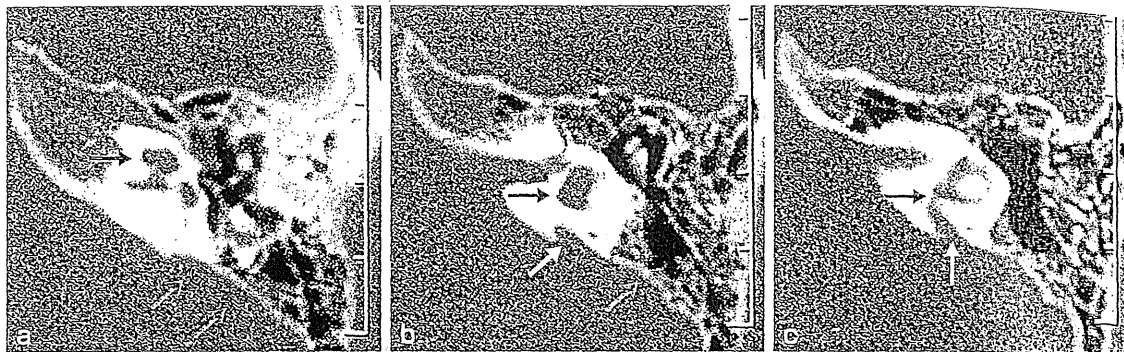
CT所見：内耳のうち、蝸牛では基底回転がやや太く、上方回転では蝸牛軸や回転間の隔壁が見られず一塊となっている (図2-a:→)。前庭では、水平半規管がやや低形成で、前庭 (図2-b:→)は通常より拡大しているが、最も顕著な所見は前庭水管の異常な拡大である。内リンパ嚢に該当する部分が錐体後面の凹部として明らかに観察でき (図2-b, c:→)、前庭水管そのものと、その後頭蓋窩への開口部幅が極端に広い (図2-b, c:⇨)。また、前庭の総脚基部から内側、後方に水管が直接導出しているのが明瞭に観察できる (図2-c:→)。

●症例1の聴力レベル

- a: 3歳10か月.
- b: 5歳10か月.
- c: 7歳4か月.



●症例1のCT所見



●症例1のMRI所見



MRI 所見：蝸牛神経は正常の太さで明瞭に描出されており (●-a: →), 蝸牛軸も明確に観察できる (●-a: →). 内リンパ嚢は, 近位部では T2 高信号, T1 低信号であり脳脊髄液に類似した性状であるが (●-a: →, ●-b: →, ●-c: →), 遠位部では T2 中~低信号 (●-b: →), T1 中等度信号であり (●-c: →), 蛋白などに富む粘稠な液の貯留が推測される. このように, 異常に拡大した内リンパ嚢の中では部位によって内容液の性状が異なることがわかる<sup>10)</sup>.

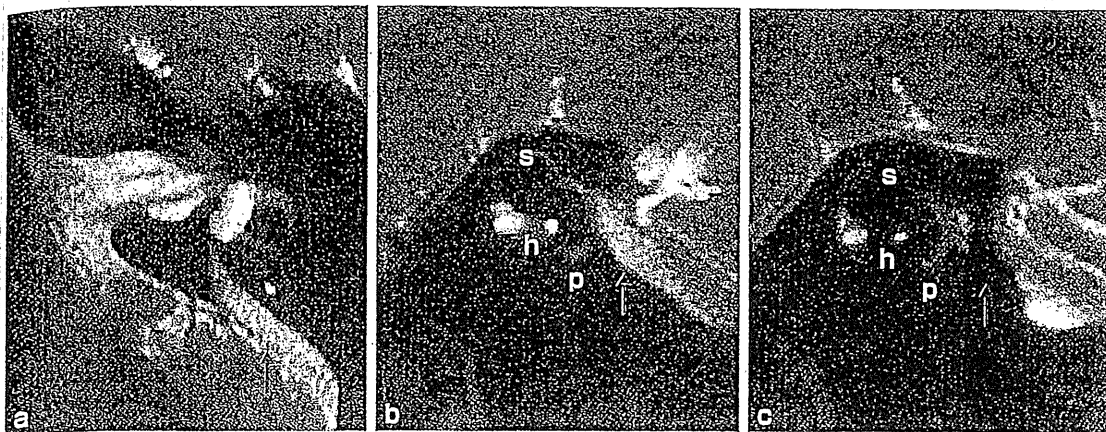
手術所見：左人工内耳埋め込み術を行った. 蝸牛基底回転を開窓するとリンパが拍動しながら流出してきたが, しばらく待つと流出は停止した. 人工内耳電極は通常どおり問題なく挿入され, 術中

の蝸牛神経反応も良好であった. 術後経過は順調で, 最終的な語音弁別能は 100 % (67S 語表) に達した.

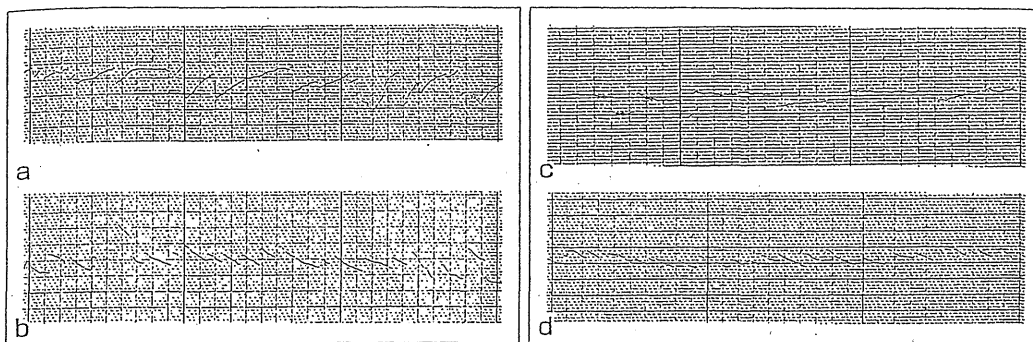
考察：前庭水管拡大症では両側の進行性感音難聴をきたし, 多くの場合, 人工内耳手術を要するようになるが, 人工内耳の成績はきわめて良好である.

画像上の前庭水管拡大の診断基準

前庭水管は, 前庭から内側後方に起始した直後の部分が最も狭く, 峽部 (isthmus) とよばれる. 前庭水管の計測値については Ogura らの報告<sup>11)</sup> があり, 全長が平均 8.7 mm, 後頭蓋窩への開口部の上下幅が平均 6.2 mm, 峽部の径が平均 0.3 mm とな



②症例2の側頭骨MRI  
s: 前半規管.  
h: 水平半規管.  
p: 後半規管.



③症例2の頭位眼振  
a: 術前右下頭位.  
b: 術前左下頭位.  
c: 左術後右下頭位.  
d: 左術後左下頭位.

っている。ValvassoriとClemisは側頭骨の断層X線像で前庭水管を観察し、総脚と錐体後面への開口部との中間点で前後径が1.5mm以上ある場合を異常拡大とし、そのような症例のほとんどに難聴を伴うことを示して、“large vestibular aqueduct syndrome”という疾患概念を最初に提唱した<sup>9)</sup>。

一方、近年のMaddenらの報告では側頭骨CT軸位断像で前庭水管中間部径が0.9mm、弁蓋部径が1.8mm以上を異常拡大としている<sup>6)</sup>。ほかにも、前庭水管中間部径単独なら2.0mm以上、同側の内リンパ嚢拡大があるか、対側の中間部径が2.0mm以上なら中間部径1.4mm以上で前庭水管異常拡大とするという報告もある<sup>9)</sup>。

なお、本症は当初、“large vestibular aqueduct”あるいは略してLVAとよばれ、最近では“enlarged vestibular aqueduct”, 略してEVAと呼称される場合のほうが多いが、指し示す病態は同じである。

画像上、前庭水管径がおおむね2mm以上であれば前庭水管拡大症と診断できる。

### 症例2

患者：14歳、男児。

病歴：幼少時から難聴とふらつきがあり、とくに臥位でのめまいが強く日常生活に支障をきたしていた。平均聴力は、右84dB、左99dBで両耳に補聴器を装着している。

検査所見：側頭骨CT, MRI (②)で両側の前庭水管と内リンパ嚢の著明な拡大が認められる (②-a: →)。本例では明確な頭位眼振があり、右下頭位で左向き、左下頭位で右向きの水平性で持続性の眼振が見られた (③-a, b)。頭位めまいの軽減を期待して、不良聴耳の左耳の前庭水管、内リンパ嚢閉鎖術を行った<sup>12)</sup>。術前と術後の矢状断MR像を②-b, cに示す。内リンパ嚢と前庭水管が閉塞されているのが画像でわかる (②-c: →)。術後は術側の左を上(右下)にした頭位でめまいが消失し (③-c)、日常生活での支障が大幅に軽減した。また、術側平均聴力は術後12dB低下したが、約1年で術前レベルまで回復した。

考察：前庭水管拡大症では聴力悪化時にめまいを伴うことが多く、重症例では頭位性めまいも伴う。めまいが強い症例では前庭水管・内リンパ嚢閉鎖術が有効。