

Table II. Polymorphic sites characteristic of 12 major haplogroups.

Haplogroup	Polymorphisms
F	3970C>T (ND1: syn), 13928G>C (ND5: S531T), 10310G>A (ND3: syn)
B	8272 (9 bp deletion in noncoding region)
A	663A>G (12S rRNA), 8794C>T (ATP6: H90Y)
N9a	5231G>A (ND2: syn), 12358A>G (ND5: T8A), 12372G>A (ND5: syn)
N9b	5147G>A (ND2: syn), 11016G>A (ND4: S86N), 14893A>G (Cytb: syn)
M7a	2772C>T (16S rRNA), 4386T>C (tRNA-Gln)
M7b	4071C>T (ND1 syn), 4048G>A (ND1: D248N), 6680T>C (CO1: syn), 12811T>C (ND5 Y159H)
G1	709G>A (12S rRNA), 4833A>G (ND2: T122A), 5108T>C (ND2: syn), 8200T>C (CO2: syn), 15497G>A (Cytb: G251S)
G2	709G>A (12S rRNA), 4833A>G (ND2: T122A), 5108T>C (ND2: syn), 13563A>G (ND5: syn), 7600G>A (CO2: syn)
D4a	4883C>T (ND2: syn), 5178C>A (ND2: L237M), 3010G>A (16S rRNA), 14979T>C (Cytb: I78T), 8473T>C (ATP8: syn)
D4b	4883C>T (ND2: syn), 5178C>A (ND2: L237M), 3010G>A (16S rRNA), 1382A>C (12S rRNA)
D5	4883C>T (ND2: syn), 5178C>A (ND2: L127), 10397A>G (ND3: syn)

Cytb, cytochrome b; syn, synonymous substitution.

of the mitochondrial genome had been determined by direct sequencing to the Luminex method. In each instance, the genotype determined by the Luminex sequence-specific oligonucleotide hybridization assay system was identical to that determined by the direct sequencing.

Statistical analysis

The frequency of each haplogroup in patients with suspected hereditary HL and in controls was compared by using chi-squared tests of JMP version 8 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan). The *p* value, odds ratio (OR), and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Twelve common mtDNA haplogroups accounted for 77.6% and 73.3% of haplogroups in the patients with HL and the controls, respectively. The numbers of patients with HL and controls belonging to each haplogroup are shown in Table III. Comparing the patients with the controls, we calculated that the frequency of the patients belonging to the mitochondrial haplogroup D4b was significantly higher than that of the controls (OR 1.70 [95% CI 1.03–2.79], *p* = 0.036), as shown in Table IV. With regard to the other 11 haplogroups, we did not find any significant difference between the 2 groups. Next, as the subdivision of D4 into D4a and D4b had been proposed earlier on the basis of distinctive mutational motifs [11], we subclassified these patients and controls belonging to haplogroup D4b. Five (1.4%) of the

37 patients belonging to haplogroup D4b were assigned to haplogroup D4b1, and the other 32 patients (9.1%) to haplogroup D4b2. Seven (1.5%) of the 31 controls belonging to haplogroup D4b were assigned to haplogroup D4b1, and the other 24 controls (5.0%) to haplogroup D4b2. The frequency of the HL patients in the haplogroup D4b2 subgroup was significantly higher (OD 1.89 [95% CI 1.09–3.28], *p* = 0.021) than that for the control group, whereas the frequencies of the patients and the controls belonging to haplogroup D4b1 were low and did not differ significantly.

Table III. Haplogroup distribution in patients with hereditary hearing loss (HL) and in controls.

Haplogroup	HL patient, % (<i>n</i>)	Control, % (<i>n</i>)
F	9.1 (32)	6.9 (33)
B	14.7 (52)	11.7 (56)
A	6.8 (24)	7.3 (35)
N9a	3.4 (12)	2.9 (14)
N9b	3.1 (11)	2.1 (10)
M7a	7.4 (26)	9.0 (43)
M7b	6.2 (22)	5.0 (24)
G1	3.4 (12)	4.8 (23)
G2	2.0 (7)	3.1 (15)
D4a	7.9 (28)	8.6 (42)
D4b	10.5 (37)	6.5 (31)
D5	3.1 (11)	5.4 (26)
Others	22.4 (79)	26.7 (128)
Total	100 (353)	100 (480)

Table IV. Chi-squared test for haplogroup/subhaplogroup D4b, D4b1, and D4b2.

Haplogroup/subhaplogroup	<i>p</i> value	OR (95% CI)
D4b	0.036	1.70 (1.03–2.79)
D4b1	0.96	1.03 (0.32–3.27)
D4b2	0.021	1.89 (1.09–3.28)

Discussion

We examined the association between suspected hereditary HL and each of 12 major mitochondrial haplogroups in a Japanese population. Among the 12 major mitochondrial haplogroups, haplogroup D4b was associated with the pathogenesis of hereditary HL in the patients with presumed HL. In particular, subhaplogroup D4b2 accounted for this association. No association was found between patients with HL and subhaplogroup D4b1.

Mitochondrial haplogroup D4b is characterized by m.514delCA and m.8020G>A, and subhaplogroup D4b2 by m.1382A>C, m.8964C>T, and m.9824T>A, according to our previous study [8]. One or several of these polymorphisms may influence the expression of hereditary HL. Three of them, namely m.8020G>A, m.8964C>T, and m.9824T>A polymorphisms, are located in the genes encoding proteins involved in oxidative phosphorylation, and these three substitutions are synonymous ones. Of the five polymorphisms characterizing haplogroup D4b2, one of them, namely the m.1382A>C polymorphism, is located in the 12S rRNA gene, and this polymorphism may possibly affect the secondary structure of 12S rRNA. Previous studies have demonstrated that several mutations represented by m.1555A>G or m.1494C>T are associated with nonsyndromic HL, possibly due to a change in the secondary structure of 12S rRNA [12]. Besides, it has been revealed that mitochondrial 12S rRNA variants also could be associated with nonsyndromic HL [13]. The gene encoding mitochondrial 12S rRNA is considered a hot spot for mutations associated with HL. We suppose that this m.1382A>C polymorphism could also be a polymorphism associated with HL. Previous studies suggest that the phenotypic expression of the deafness-associated 12S rRNA mutations might be modulated by the mitochondrial haplotype [14,15].

Being a polymorphism characterizing haplogroup D4b associated with HL, m.514delCA is located in the mtDNA control region and may be a functional polymorphism. Although the m.514delCA is a sporadic substitution, it was previously reported that the mtDNA content in the skeletal muscle is lower in subjects with m.514(CA)₄ than in those

with m.514(CA)₅ [16]. The mtDNA content is significantly associated with mitochondrial function such as citrate synthase activity in the skeletal muscle and the VO₂ peak [17]. This m.514(CA)_n repeat may be also associated with HL, because mitochondrial function plays an important role in maintaining the function of the inner ear [18]. Therefore, we propose this polymorphism to be a candidate affecting the phenotypic expression of hereditary HL.

If modulating factors such as nuclear modifier genes, environmental factors or mitochondrial haplotypes are related to the phenotypic expression, we should consider the existence of these modifiers as being at play in hereditary HL. Several nuclear DNA polymorphisms have previously been demonstrated to be associated with HL [3,19]. Therefore, it is natural that mtDNA polymorphisms would also be thought to be associated with HL, because cells of the inner ear contain many mitochondria [18]. As a haplogroup is a group of similar haplotypes, the mitochondrial haplogroup could modulate the phenotypic expression of hereditary HL.

Our previous study demonstrated that subhaplogroup D4b2 is related to longevity [20]. We can speculate that the m.1382A>C, which is a subhaplogroup D4b2-specific polymorphism, might affect the functionality of the 12S rRNA, thereby conferring resistance against reactive oxygen species (ROS) or decreasing the production of ROS in the mitochondria. This matter seems to be contradictory to the results of the present study showing that subhaplogroup D4b2 enhanced the phenotypic expression of hereditary HL. We suppose that the mechanism underlying the ROS effect on the inner ear is not entirely the same as that for the lifespan. It should be noted that (1) the sample size of the present study was relatively small, especially as we had divided the subjects into 12 mitochondrial haplogroups, and (2) the problem of multiple comparisons remains. Further extensive studies are necessary to understand the functional link between mitochondrial haplogroups and hereditary HL.

Acknowledgment

This work was supported in part by grants from the programs Grants-in-Aid for Young Scientists (B) (no. 22791577 to T.K.), Grants-in-Aid for Scientific Research (B) (no. 21390459 to K.K.), Grants-in-Aid for Young Scientists (A) (no. 21680050 to N.F.), and Grants-in-Aid for Scientific Research (A-22240072, B-21390459, and C-21590411 to M.T.) from the Ministry of Education Culture, Sports, Science and Technology; and by a grant-in-aid for scientific research from the Ministry of Health, Labor and

Welfare of Japan (H23-kankaku-005 to K. K.); and by Grants-in-Aid for the Research on Intractable Diseases (Mitochondrial Disease H23-016 and H23-119) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare (to M.T.); and by grants for scientific research from the Takeda Science Foundation (to M.T.)

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- [1] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med* 2006;354:2151–64.
- [2] Schapira AH. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006;368:70–82.
- [3] Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Nakashima T, Shimokata H. Hearing impairment risk and interaction of folate metabolism related gene polymorphisms in an aging study. *BMC Med Genet* 2011;12:35.
- [4] Furuta T, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with sudden sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Int J Immunogenet* 2011;38:249–54.
- [5] Noguchi Y, Yashima T, Ito T, Sumi T, Tsuzuku T, Kitamura K. Audiovestibular findings in patients with mitochondrial A1555G mutation. *Laryngoscope* 2004;114:344–8.
- [6] Tamagawa Y, Kitamura K, Hagiwara H, Ishida T, Nishizawa M, Saito T, et al. Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:338–42.
- [7] Kato T, Nishigaki Y, Noguchi Y, Ueno H, Hosoya H, Ito T, et al. Extensive and rapid screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss. *J Hum Genet* 2010;55:147–54.
- [8] Tanaka M, Cabrera VM, Gonzalez AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, et al. Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res* 2004;14:1832–50.
- [9] Dunbar SA. Applications of Luminex xMAP technology for rapid, high-throughput multiplexed nucleic acid detection. *Clin Chim Acta* 2006;363:71–82.
- [10] Fuku N, Park KS, Yamada Y, Nishigaki Y, Cho YM, Matsuo H, et al. Mitochondrial haplogroup N9a confers resistance against type 2 diabetes in Asians. *Am J Hum Genet* 2007;80:407–15.
- [11] Yao YG, Kong QP, Bandelt HJ, Kivisild T, Zhang YP. Phylogeographic differentiation of mitochondrial DNA in Han Chinese. *Am J Hum Genet* 2002;70:635–51.
- [12] Ballana E, Morales E, Rabionet R, Montserrat B, Ventayol M, Bravo O, et al. Mitochondrial 12S rRNA gene mutations affect RNA secondary structure and lead to variable penetrance in hearing impairment. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341:950–7.
- [13] Lu J, Li Z, Zhu Y, Yang A, Li R, Zheng J, et al. Mitochondrial 12S rRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. *Mitochondrion* 2010;10:380–90.
- [14] Li R, Xing G, Yan M, Cao X, Liu XZ, Bu X, et al. Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss. *Am J Med Genet A* 2004;124A:113–17.
- [15] Chen B, Sun D, Yang L, Zhang C, Yang A, Zhu Y, et al. Mitochondrial ND5 T12338C, tRNA(Cys) T5802C, and tRNA(Thr) G15927A variants may have a modifying role in the phenotypic manifestation of deafness-associated 12S rRNA A1555G mutation in three Han Chinese pedigrees. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1248–58.
- [16] Murakami H, Ota A, Simojo H, Okada M, Ajisaka R, Kuno S. Polymorphisms in control region of mtDNA relates to individual differences in endurance capacity or trainability. *Jpn J Physiol* 2002;52:247–56.
- [17] Wang H, Hiatt WR, Barstow TJ, Brass EP. Relationships between muscle mitochondrial DNA content, mitochondrial enzyme activity and oxidative capacity in man: alterations with disease. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;80:22–7.
- [18] Xing G, Chen Z, Cao X. Mitochondrial rRNA and tRNA and hearing function.. *Cell Res* 2007;17:227–39.
- [19] Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. Endothelin-1 gene polymorphism and hearing impairment in elderly Japanese. *Laryngoscope* 2009;119:938–43.
- [20] Alexe G, Satya RV, Seiler M, Platt D, Bhanot T, Hui S, et al. PCA and clustering reveal alternate mtDNA phylogeny of N and M clades. *J Mol Evol* 2008;67:465–87.

原
著

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

宮川麻衣子* 茂木英明* 工 穰* 宇佐美真一*

I. はじめに

CDH23 遺伝子は内耳有毛細胞の動毛, 不動毛の間を架橋するチップリンクの構成蛋白であるカドヘリン 23 をコードする遺伝子であり, 聴覚にとって重要な機能的役割を担っている¹⁾。

また, CDH23 遺伝子は Usher 症候群 type 1D, DFNB12 の原因遺伝子であることが知られている^{2,3)}。

Usher 症候群 type 1D は, 先天性高度感音難聴に加え, 思春期頃までに前庭機能障害と網膜色素変性症が進行するのが特徴である。CDH23 遺伝子のフレームシフト変異やナンセンス変異, ミスセンス変異によって起きるとされる³⁾。

一方, DFNB12 は, 非症候群性難聴であり, めまいや視覚障害などの随伴症状はなく, CDH23 遺伝子のミスセンス変異によるといわれている³⁾。

われわれは CDH23 遺伝子変異が日本人の難聴の重要な原因であることを報告した⁴⁾。

臨床的には進行性の高音障害型感音難聴である例が多く, 難聴の発見や, 補聴器の装用時期, 人工内耳手術の時期などについて配慮が必要である。過去に GJB2 遺伝子や SLC26A4 遺伝子については, 人工内耳の効果についてさまざまな検討がなされている⁵⁾。一方, CDH23 遺伝子による非症候群性難聴については介入法, 治療法に関する報告はない。

今回, われわれは CDH23 遺伝子変異による先天性高音障害型感音難聴を呈し, 人工内耳埋め込

み術を行った 3 症例 2 家系を経験したので臨床像とその治療効果について報告する (表 1)。

遺伝子解析の詳細は省略するが, 今回の症例は Wagatsuma ら⁴⁾が報告した 5 家系のうち 2 家系 (#3 および #5) 3 症例である。

II. 症例

症例 1

12 歳, 男児。症例 2 の一卵性双生児の兄 (Wagatsuma ら⁴⁾の報告の家系 #3) (図 1a)。基礎疾患なし。妊娠中毒症のため誘発分娩にて出産 (妊娠 36 週) した。運動発達は異常なし。新生児聴覚スクリーニング (自動 ABR) は受けていない。1 歳 9 か月のとき, 双子の弟に比べて音への反応が悪く, 発語がないことから, 当科を受診した。聴性脳幹反応 (ABR) はクリック音に対し, 右 100 dBnHL, 左 105 dBnHL で反応を認めた。ASSR 閾値は 4 周波数平均が右 90 dBnHL, 左 100 dBnHL であった。COR 閾値は, 95 dBHL の高音障害型難聴を認めた。DPOAE 検査は 1 kHz 以上で両側反応低下していた。CT, MRI では, 中耳や内耳, 蝸牛神経に異常を認めなかった。

2 歳 3 か月から両側補聴器装用を開始した。補聴器装用閾値は 50 dBHL (3 歳 9 か月) であった。

5 歳 2 か月のとき, 弟とともに CDH23 遺伝子 p.P240L/p.R301Q コンパウンドヘテロ接合体による難聴と診断された。Usher 症候群との鑑別のために眼科で精査 (視力/眼底検査および electroretinograph) を行ったが, 眼科的な異常は認めなかつ

受稿日: 2011.11.28

* みやがわ まいこ, もてぎ ひであき, たくみ ゆたか, うさみ しんいち: 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 (連絡先) 宮川麻衣子: 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 (〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

表 1 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

症例	<i>CDH23</i> 遺伝子変異	発見時期	進行の有無	聴力像	内耳奇形
1	P240L/R301Q 変異	1歳9か月	進行性?	高音障害型難聴	なし
2	P240L/R301Q 変異	3歳6か月	進行性	高音障害型難聴	なし
3	P240L/R2029W 変異	3歳6か月	進行性	高音障害型難聴	なし

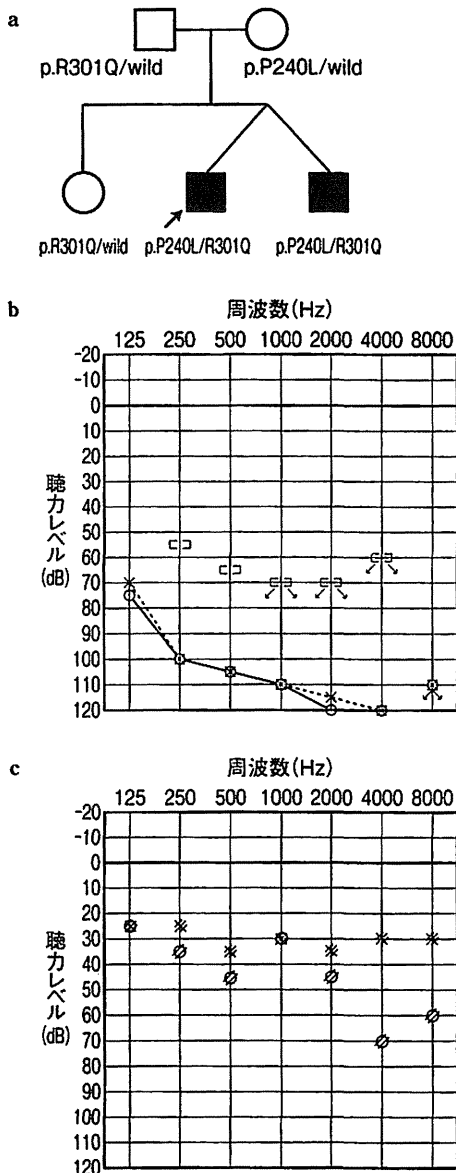


図 1 症例 1 の家系図(a)・術前聴力(b)・装用閾値(c)

また、カロリック検査は両側正常であり、前庭機能障害は認められなかった。

4歳時の純音聴力検査(図1b)では重度の高音

障害型難聴であり、補聴器では子音の聞き取りが不十分であると考えられたため、5歳7か月時に左人工内耳埋込術(Nucleus® CI24M, コクレア社)を施行した。術後、すぐに音への反応がみられるようになり、言語も順調に発達した。術後6年の人工内耳装用下閾値は平均26.7 dBHLと良好であった(図1c)。術後6年1か月で、福田版語音聴取検査にて人工内耳側と補聴器側を比較したところ、人工内耳側は単音節66%、単語72%、文章44%、補聴器側は単音節20%、単語28%、文章15%であった。補聴器と比べて人工内耳による効果は非常に良好であった(表2)。

現在は、日常会話や言語理解に問題なく、普通中学校へ通学中である。

症例 2

12歳、男児。症例1の一卵性双生児の弟(Wagatsumaら⁴⁾の報告の家系#3)(図2a)。基礎疾患なし。妊娠中毒症のため誘発分娩にて出産(妊娠36週)。運動発達は異常なし。新生児聴覚スクリーニング(自動ABR)は受けていない。

2歳までに2語文の発語がみられたため、聴力は正常と思われていた。ところが3歳時、急に本人が右耳の難聴を訴えたことから難聴の存在を疑い、3歳6か月時に当科を受診した。初診時、ABRはクリック105 dBnHLに対し両側無反応であり、聴性定常反応(acoustic steady state response: ASSR)閾値は右90 dBnHL、左100 dBnHLであった。DPOAE検査では両側反応低下を認めた。Conditional oriented response audiometry: COR)閾値は、4周波数平均で73.7 dBHLの高音障害型難聴を認めた。CT、MRIでは中耳や内耳、蝸牛神経に異常は認められなかった。

3歳9か月から補聴器装用を開始した。補聴器装用下COR閾値は、42.5 dBHLであった。しかし、その後も難聴が進行し、十分な補聴効果が得られないようになった(図2b)。兄と同様、*CDH23* 遺

伝子 p.P240L/p.R301Q コンパウンドヘテロ接合体による難聴と診断された。眼科的精査や前庭機能検査では異常所見は認められなかった。

6歳5か月時に左人工内耳埋め込み術(Nucleus® CI24M, コクレア社)を行った。術後、音への反応は良好であった。術後6年1か月の術後人工内耳装用下閾値は35 dBHL(図2c)であり、聞き取り(福田式)では人工内耳側は単音節66%, 単語40%, 文章46%, 補聴器側は単音節20%, 単語8%, 文章1%と補聴器と比較して人工内耳による効果が認められた(表2)。

現在は、日常会話や言語理解に問題なく、兄と共に普通中学校へ通学中である。

症例3

18歳, 女性(Wagatsumaら⁴⁾の報告の家系#5)(図3a)。基礎疾患なし。妊娠, 出産歴に異常なし。

出生後から言語発達は正常だったが, 子音の発音が不明瞭であった。3歳6か月時の保育園入園時検診で難聴を疑われ, 当科を受診した。初診時, ABRはクリック音刺激にて, 右70 dBnHL, 左は105 dBnHLに対して無反応であった。DPOAE検査は両側反応低下を認めた。純音聴力検査では右77.5 dBHL, 左67.5 dBHLの高音障害型難聴を認めた(図3b)。CT, MRIでは中耳や内耳, 蝸牛神経には異常を認めなかった。3歳8か月より両耳補聴器装用を開始した。しかし, 高音障害型難聴のため補聴器では, 子音の入力が困難であった。

12歳2か月の時, 遺伝学的検査によりCDH23遺伝子 p.P240L/p.R2029W コンパウンドヘテロ接合体による難聴と診断された。

12歳頃からさらに難聴が進行し, 補聴効果が得られなくなってきたことから, 13歳7か月時に左人工内耳埋め込み術(Nucleus® CI24M, コクレア社)を行った。

術後4年8か月の時点で, 人工内耳装用下閾値は40 dBHL(図3c)であり, 福田版語音聴取検査にて人工内耳側と補聴器側を比較したところ, 人工内耳側は単音節60%, 単語64%, 補聴器側は単音節32%, 単語32%であった。補聴器と比べて人工内耳による効果は非常に良好であった(表2)。

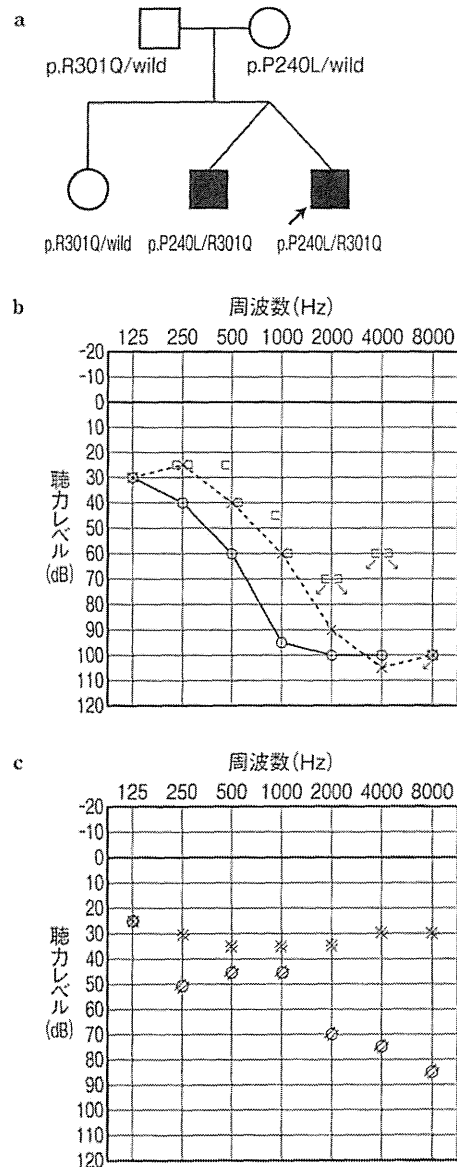


図2 症例2の家系図(a)・術前聴力(b)・装用閾値(c)

現在, 普通高校を卒業し, 大学進学している。眼科的検査では正常であり, 前庭機能異常も認めない。また, 知的発達や運動発達にも異常を認めない。

III. 考察

CDH23 遺伝子変異による高音障害型感音難聴を呈し, 人工内耳埋め込み術を行った3症例2家系を経験した。

表 2 各症例の語音聴取能 (福田版語音聴取検査)

症例 1	単音節		単語		文章	
	Aのみ	A+V	Aのみ	A+V	Aのみ	A+V
左耳 (CI)	66%	90%	72%	72%	44%	
右耳 (HA)	20%	72%	28%	36%	15%	

症例 2	単音節		単語		文章	
	Aのみ	A+V	Aのみ	A+V	Aのみ	A+V
左耳 (CI)	66%	82%	40%	81%	46%	
右耳 (HA)	20%	50%	8%	23%	1%	

症例 3	単音節		単語	
	Aのみ	Aのみ	Aのみ	Aのみ
左耳 (CI)	60%	64%		
右耳 (HA)	32%	32%		

すべての症例で眼科的異常はなく、前庭機能も正常であることから、Usher 症候群は否定的であり、非症候群性難聴 (DFNB12) との診断を得ている。

今回報告した 3 症例のうち 2 例は、一度は発語がみられるほどの聴力であったにもかかわらず、難聴が徐々に進行し、耳鼻咽喉科を受診した。これらの症例のように *CDH23* 遺伝子変異は進行性難聴が多いと推測される。したがって、*GJB2* 遺伝子変異などのほかの先天性高度感音難聴症例と比較して術前の聴覚活用ができていた可能性が高く、より高い効果が期待できると考えられた。また、*CDH23* 遺伝子は、有毛細胞の感覚毛を結びつけるチップリンクをコードする遺伝子であり、内耳性難聴をきたすことから理論的にも人工内耳の効果が高いと推測される。

実際、術後の福田式による評価では、すべての症例で補聴器側より人工内耳側の聞き取りが高く、人工内耳による効果は良好であった。

近年、遺伝学的検査の臨床応用が進められ聴力の重症度や予後の推測、治療法の決定に重要な役割を担っている。難聴の障害部位がピンポイントで明らかになることにより治療法の決定に際しても重要な情報となる。本症例のように遺伝学的検査により *CDH23* 遺伝子変異が見いだされた場

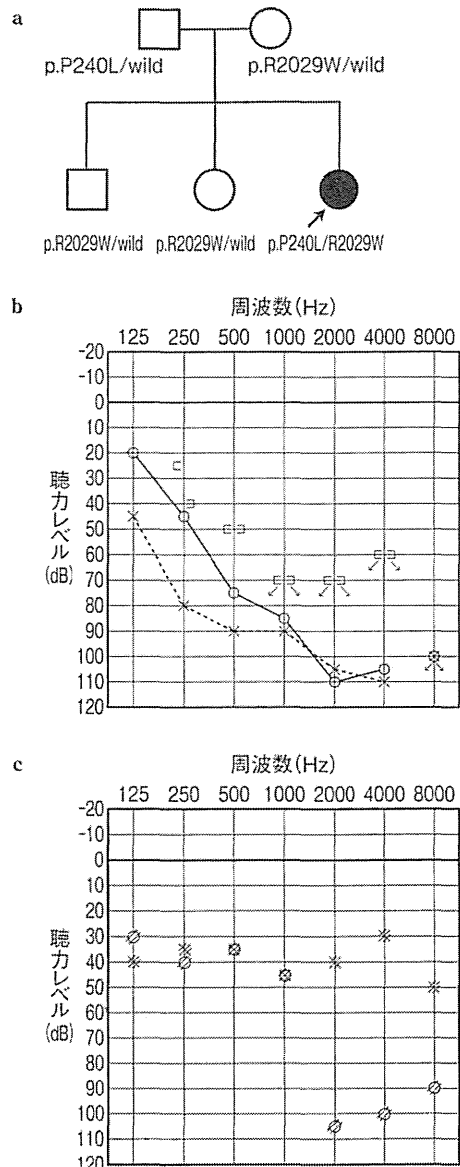


図 3 症例 3 の家系図 (a)・術前聴力 (b)・装用閾値 (c)

合、聴力像や経過の推測が可能となり、診療にあたるうえで重要な情報が得られた。特に難聴が進行した際には早期に人工内耳について積極的に検討することが可能となると思われた。

CDH23 遺伝子変異による難聴は高音障害型や高音急墜型難聴を呈することが多く、乳幼児の場合 ABR や ASSR では低音域の評価が不確実になってしまう点も、実際の診療で陥りやすい問題点である。また低音域の聴力が残存している例が

多く、近年進歩が著しい EAS (残存聴力活用型人工内耳) の良い適応になる場合が多いと思われる。今後選択肢として検討して行くべき治療法と考えられる。

文献

- 1) Bolz H, et al : Mutation of *CDH23*, encoding a new member of the cadherin gene family, causes Usher syndrome type 1D. *Nat Genet* 27 : 108-112, 2001
- 2) Bork JM, et al : Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness *DFNB12* are caused by

allelic mutations of the novel cadherin-like gene *CDH23*. *Am J Hum Genet* 68 : 26-37, 2001

- 3) Astuto LM, et al : *CDH23* mutation and phenotype heterogeneity : a profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness. *Am J Hum Genet* 71 : 262-275, 2002
- 4) Wagatsuma M, et al : Distribution and frequencies of *CDH23* mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. *Clin Genet* 72 : 339-344, 2007
- 5) Fukushima K, et al : Better speech performance in cochlear implant patients with *GJB2*-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 62 : 151-157, 2002

Abstract

Cochlear implantation in the patients with *CDH23* mutations

Maiko Miyagawa, MD, et al.
Department of Otolaryngology,
Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

Mutations in the *CDH23* gene are known to be responsible for both Usher syndrome type ID (USH1D) and non-syndromic hearing loss (*DFNB12*), and molecular confirmation has become important in the diagnosis

of these conditions. Hearing loss of the patients with *CDH23* mutations is congenital or early onset, progressive high frequency involved hearing loss. With regard to the intervention of the patients with *CDH23* mutations, no detailed study has been published. In the present paper, we reported three patients received cochlear implantation and showed good performance after implantation. We concluded that cochlear implantation is a good therapeutic intervention for the patients with *CDH23* mutations.

難聴遺伝子はどこまで解明されたのか？

宇佐美真一*

Shinichi USAMI

● Key Words ● インベーター法, GJB2 遺伝子, SLC26A4 遺伝子, ミトコンドリア遺伝子 ●

● 回 答 ●

先天性あるいは小児期発症の難聴の60%以上に遺伝子が関与していると考えられている。ヒトゲノム解析研究の発展に伴い多くの難聴原因遺伝子が同定された結果、現在までに50以上の遺伝子が報告されており、一部は遺伝子検査として臨床応用が始まっている。

● 解 説 ●

1. 遺伝子の関与

最近の研究では先天性あるいは小児期発症の難聴の60%以上に遺伝子が関与していると考えられている¹⁾。実際に現在までに50以上の難聴の原因遺伝子が報告されており²⁾、一部は遺伝子検査として臨床応用が始まっている。現在、多くの自治体で新生児聴覚スクリーニングにより難聴児が早期に発見されるようになってきている。このような背景のもと、小児難聴の診療現場では早期の難聴診断に引き続き、難聴の原因診断を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。

2. 効率的な遺伝子スクリーニング

原因遺伝子の数に関しては従来から数十から100前後の原因遺伝子が推測されているが、難聴は多種類の遺伝子が“難聴”という同じ表現型をとる(遺伝子異質性: locus heterogeneity)のために、実際に難聴を主訴に外来を受診した患者にどの原因遺伝子が関与しているかを推測することは困難である。興味あることに従来までの研究で日本人に見出される変異は欧米人に見出される変異部位と大きく異なっていることが明らかになっている。これは創始者効果(民族の共通先祖に突然変異が起こるとその子孫に同じ変異が受け継がれる)によると考えられている。したがって原因遺伝子を見つけるためには、まず日本人に特徴的なあるいは頻度の多い遺伝子変異を網羅的にスク

リーニングするのが効率的である。

インベーター法は同時に複数の遺伝子の多数の変異を同時に検出可能なスクリーニング法として注目されている。多施設共同研究としてインベーター法を用い13遺伝子47変異の有無について一次スクリーニングを実施、さらに必要に応じ直接シーケンス法を用いた二次スクリーニングを行い変異確認、新規変異検索を行った結果では、難聴患者の約35%(発症年齢が6歳以下の先天性難聴患者に限ると44.3%)の検出率が得られインベーター法によるスクリーニングが臨床検査として有用であることが確認されている³⁾。

3. 先進医療としての「先天性難聴の遺伝子診断」

現在、この方法を用いた難聴遺伝子スクリーニングは先進医療(第2項先進医療)として全国27施設で行われている。先進医療で承認された“先天性難聴の遺伝子診断”では遺伝学的検査を行い、結果を遺伝カウンセリングとともに返すまでを医療として位置づけている。これは難聴の遺伝子解析研究の臨床応用への具体的な第一歩になるとともに医療として遺伝学的検査が遺伝カウンセリングとともに認められた点で画期的なものである。現在までに全国で実施した223症例での集計結果では約40%の症例で原因遺伝子が見出されている(図1)。

難聴の原因を知ることは難聴の治療にとっての

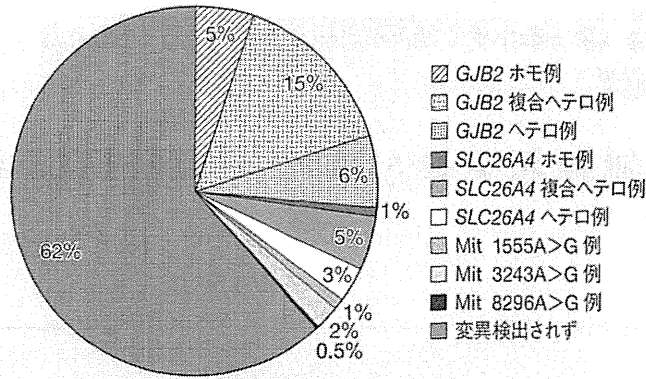


図1 わが国における先進医療（先天性難聴の遺伝子診断）の現況 (2011.8.15 現在)

第一歩であり、先天性難聴の遺伝子診断は今後ますますニーズが高まって行くと考えられる。先進医療は保険収載が妥当かどうかを評価する医療として現在 88 項目の医療技術が承認され実施されている。2 年毎の保険改訂では先進医療の中から実績数や有効性が評価され保険収載されているが今後“先天性難聴の遺伝子診断”が保険収載され難聴の診断ツールとして耳鼻咽喉科医の難聴医療に定着することが望まれる。

4. 日本人に多く見出される原因遺伝子

インバーダー法による網羅的な難聴遺伝子解析により、日本人難聴患者において高頻度で見出される遺伝子/遺伝子変異が次第に明らかになってきた (図1)。先天性難聴では *GJB2* 遺伝子変異、*SLC26A4* 遺伝子変異が多く、後天性難聴にはミトコンドリア遺伝子変異が多く見出される。*GJB2* 遺伝子は現時点で最も高頻度で見出される先天性難聴の原因遺伝子として全世界で研究が進められている遺伝子である。日本人難聴患者では約 15% に遺伝子変異が認められている。とくに 0~3 歳 (先天性または言語獲得前難聴) の難聴患者の約 25% に *GJB2* 変異が認められ、日本人先天性難聴患者の重要な原因の 1 つであることが明らかとなっている。

SLC26A4 遺伝子変異は難聴と甲状腺腫を伴う

ペンドレッド症候群および前庭水管拡大を伴った難聴の原因遺伝子として知られており特徴的な臨床像を呈する。高頻度で見出される代表的なミトコンドリア遺伝子変異として 1555A>G 変異および 3243A>G 変異が知られている。前者はアミノグリコシド系抗菌薬に対する高感受性との関連性が明らかとなっておりアミノグリコシド系抗菌薬を避けることにより予防が可能であることが知られている。

5. サブタイプ分類の重要性

それぞれの遺伝子により臨床像が異なることから、現時点でも原因遺伝子ごとにサブタイプ分類をすることにより、難聴の重症度、進行性や変動の有無、随伴症状の有無を予測することが可能である。原因に応じ、より適切な医療を提供することが可能になりつつある。

文 献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening- A silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151-2164, 2006.
- 2) Van Camp G, Smith RJH: Hereditary Hearing Loss Homepage (URL: <http://hereditaryhearingloss.org>)
- 3) Usami S. et al: Simultaneous screening of multiple mutations by Invader assay improves molecular diagnosis of hereditary hearing loss: A multicenter study. *PLoS one* (in press).

* 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室 [〒 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1]

* * *

急性感音難聴の治療戦略 両側性特発性感音難聴

宇佐美真一*
Shinichi USAMI

● Key Words ● 急性感音難聴, 両側性特発性感音難聴, 遺伝性難聴, 遺伝学的検査 ●

はじめに

両側性特発性感音難聴は、

- 1) 進行性
- 2) 原因不明
- 3) 両側性

の3条件を満たす感音難聴と定義され、原因不明で治療方法が確立していない難治性疾患克服研究事業対象疾患として研究が進められている疾患の1つである。

両側性特発性感音難聴は進行性であることが多くしばしば急性に増悪するために治療や対応に苦慮することが少なくない。本疾患は種々の疾患群の集合体と考えられており多彩な病態が関与していると考えられているため、治療に際しても関与している病態を考えながら戦略を立てる必要がある。本疾患の年齢分布は若年性と高齢にピークをもつ二峰性を示すことが知られているが、若年発症のものには家族歴に難聴者の存在することが多

く遺伝子の関与が考えられている。

また、成人になって発症したものには遺伝的素因の他、環境因子の関与も考えられている。最近の遺伝子診断の進歩により、両側性特発性感音難聴患者の中に遺伝子変異による遺伝性難聴が少なからず含まれていることが明らかになってきた。原因遺伝子が明らかになった場合には遺伝性難聴として両側性特発性感音難聴から除外されるため、今後病因が特定されることにより特発性感音難聴から除外される症例が増えて行くと思われる。

1. 遺伝子の関与

自験例で遺伝子の関与を検討するために遺伝形式ごとに検討した結果、常染色体優性遺伝形式または母系遺伝形式をとる症例に進行性難聴が多い傾向にあった。60歳以下の両側感音難聴患者のうち54%が難聴の進行を自覚しており、そのうち32%が常染色体優性遺伝または母系遺伝形式を示していた(図1)。

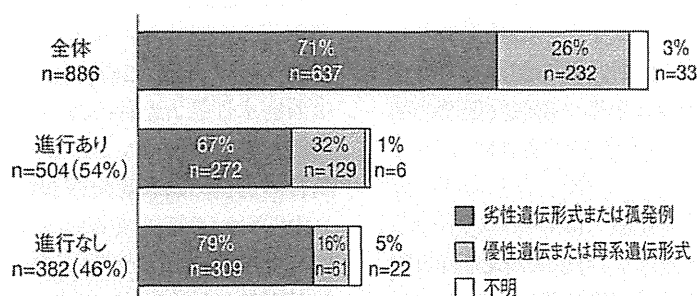


図1 感音難聴患者における進行性の有無と遺伝形式

* 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室
〔〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1〕

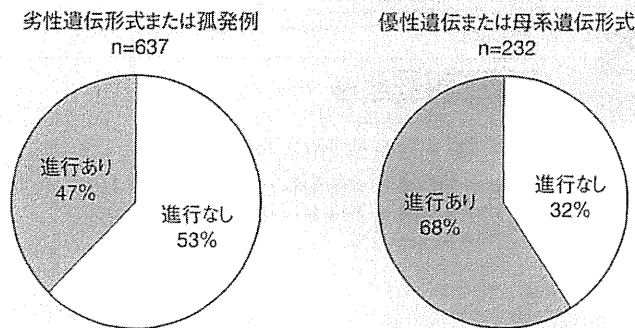


図 2 遺伝形式による進行性の有無

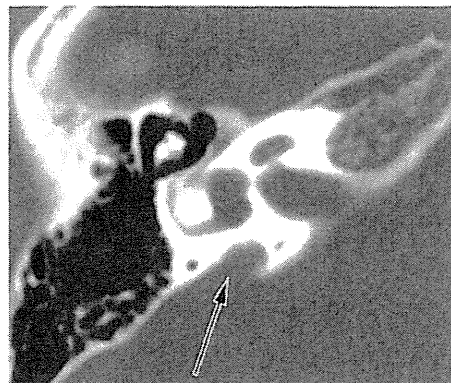
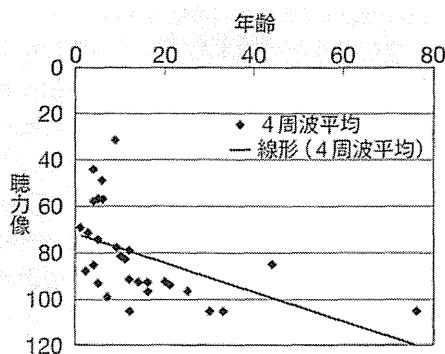


図 3 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者の CT 所見と難聴の進行度 (Suzuki ら, 2007)¹⁾

難聴の発症年齢で検討すると、難聴発症が10歳以上の症例では80%が進行を自覚していた。常染色体劣性遺伝/孤発例、常染色体優性遺伝/母系遺伝で進行性の有無を検討した場合、前者では47%に難聴の進行を自覚したのに対して、後者では68%と高率に進行性を自覚しており常染色体優性遺伝形式または母系遺伝形式をとる難聴患者では進行する可能性が高い(図2)。したがって特発性難聴の中には優性遺伝形式をもつ遺伝性難聴の症例が少なからず存在する可能性が示唆されている。

II. 診断のポイント

家族歴や進行性など遺伝子の関与が疑われる場合には遺伝学的検査を行う。“先天性難聴の遺伝子診断”は平成20年7月に先進医療として認められ全国27施設の難聴医療の場で実績数と有効性が検証された結果、平成24年4月の診療報酬改訂

により健康保険適用となった。今後、遺伝子診断を軸にした難聴医療が展開されることが期待される。

常染色体劣性遺伝形式をとる難聴の中で進行性難聴を呈するものとして、*SLC26A4* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子変異がある。両者とも先天的に難聴が認められるが、比較的早期に進行性を呈する場合が多い。*SLC26A4* 遺伝子変異を持つ患者では前庭水管拡大を伴うことから画像診断で診断が可能である(図3)。*SLC26A4* 変異による難聴は高音障害型の難聴を呈するが、変動とめまいを繰り返しながら進行するのが特徴で、しばしば急性増悪を繰り返す。短期的には回復が見られるものの長期的には進行する経過をとる例が多い(図3、4)¹⁾。

CDH23 遺伝子変異による難聴は低音部に残存聴力を認める進行性の高音障害型難聴を呈するの

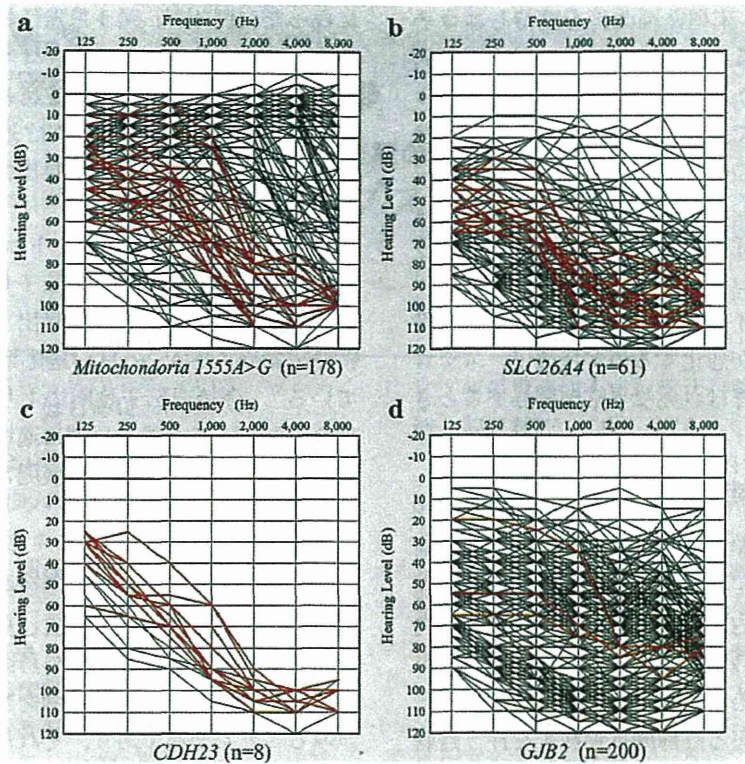


図 4 難聴原因遺伝子の聴力像 (重ね合わせオーディオグラム, Usami ら⁴⁾より引用)

ミトコンドリア遺伝子 1555 変異 (a), *SLC26A4* 遺伝子 (b), *CDH23* 遺伝子 (c), *GJB2* 遺伝子 (d) に変異を持つ患者の中に EAS 人工内耳の適応患者が含まれる。

が特徴である²⁾(図 4)。*CDH23* はほぼすべての患者で残存聴力を認め EAS の良い適応になると考えられる。常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合は経過観察中に徐々に進行するのが特徴的であり、*KCNQ4*, *TECTA*, *COCH*, *WFS1* 変異による進行性感音難聴が日本人難聴患者に報告されている³⁾。それぞれ聴力像や進行パターンに特徴があり遺伝子検索の際の参考になることがある。

KCNQ4 変異による難聴は高音部から徐々に進行する難聴を呈し、*TECTA* 変異症例では皿型で徐々に進行する中等度難聴が特徴的である。また、*COCH* 変異による難聴に伴うめまい、*WFS1* 変異による両側低音障害型の難聴などそれぞれ臨床的な特徴を有している。ミトコンドリア遺伝形式 (母系遺伝) をとる進行性感音難聴として、糖

尿病を合併する 3243A>G 変異, アミノ配糖体抗生物質に感受性の高いミトコンドリア 1555A>G 変異が知られており, 両者とも進行性の感音難聴を示す³⁾。

III. 薬物療法

進行性難聴の症例では定期的な聴力検査は必須である。経過中に難聴の顕著な進行が見られた場合には急性感音難聴に準じて薬物療法を行う。原因不明の進行性難聴であるので根本的な治療はないが、コルチ器、血管条、ラセン靱帯などの細胞の機能的回復 (可逆性) を期待して薬物治療が行われる。病態は必ずしも特定できない場合が多いが、抗炎症・免疫抑制作用などを期待する場合にはステロイド、細胞代謝亢進作用を期待する場合には脳代謝賦活薬、末梢神経障害改善を期待し

ビタミンB₁₂製剤, 末梢循環改善を期待しニコチン酸などを用いることが多い。内リンパ水腫の病態が関与しているか否かに関してはグリセロール試験を行い, 陽性であればイソソルビドなどの浸透圧利尿薬で聴力の改善を見ることがある。

近年, MRIを用い内リンパ水腫の画像診断が可能になった。また症例の中に自己免疫難聴を疑うものがあればステロイドを検討することがある。この難聴はステロイド投与により難聴が改善し投与中断により聴力が悪化するのが特徴で, ステロイド依存性難聴と呼ばれ免疫異常が関与するとされている。

IV. 補聴器, 人工内耳

薬物療法の効果がない非可逆的な感音難聴に対しては補聴器, 人工内耳の適応となる。進行性難聴の症例では人工内耳のタイミングが遅れる傾向があるが, いたずらに補聴器のみで観察期間を引き延ばすことなく, ある時点で人工内耳を視野に入れることが重要である。前庭水管拡大を伴う難聴(*SLC26A4* 遺伝子変異による難聴)では増悪を繰り返しながら進行することから, 原因が明らかになった場合, 補聴効果が十分でない場合には早いタイミングで人工内耳に切り替えることを勧めるのが良い。

高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する難聴患者に対して, 低音部は音響刺激で, 高音部は電気刺激で音を送り込む“残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)”が開発され注目を集めている。人工内耳の適応や可能性を広げるものとして注目されている残存聴力活用型人工内耳の適応になる難聴患者は先天性進行性難聴患者あるいは後天性の難聴患者の中に見出されるが, 両側対称性のオーディオグラムを呈すること, ほぼ同じような経過で進行することから病因として遺伝的背景が考えられている。EASの適応基準を満たすオーディオグラムを呈する患者(139名)の臨床像の特徴と遺伝的背景を検討した結果, 27%の患者で原因遺伝子変異が特定可能であり, 少なくとも4種類の原因遺伝子が残存聴力活用型人工内耳の適応となる聴力像を示すことが明らか

になった(図4)⁴⁾。図4は遺伝子ごとの重ね合わせオーディオグラムであるが, ミトコンドリア遺伝子1555変異(12.9%), *SLC26A4* 遺伝子(7.2%), *CDH23* 遺伝子(4.3%), *GJB2* 遺伝子(2.2%)の難聴患者の中に適応患者が見出されることがわかる。

これらの遺伝子のうちミトコンドリア遺伝子1555変異および*CDH23* 遺伝子変異が残存聴力活用型人工内耳の装用患者に見出されており良好な言語成績からEASの良い適応になると考えられている⁵⁾。今後遺伝子診断によりあらかじめ聴力型を予測することで, 早期に適切な介入法を選択するオーダーメイド医療が展開されることが期待される。

V. 鑑別診断

遺伝子変異による難聴, 自己免疫性感音難聴, 両側メニエール病などが除外診断として重要である。病態を再検討しつつ症例を選んで薬物療法を試みることも必要であり, それと同時に病態を把握するうえで重要な情報になるきっかけになることもある。

文 献

- 1) Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. *Acta Otolaryngol* 127: 1292-1297, 2007.
- 2) Wagatsuma M, Kitoh R, Suzuki H, et al: Distribution and frequencies of *CDH23* mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. *Clin Genet* 72: 339-344, 2007.
- 3) Usami S, Wagatsuma M, Fukuoka H, et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128: 446-454, 2008.
- 4) Usami S, Suzuki N, Moteki H, et al: Genetic background of candidates for EAS (Electric-Acoustic Stimulation). *Audiological Medicine* 8: 28-32, 2010.
- 5) Usami S, Miyagawa M, Nishio S, et al: Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Otolaryngologica*: (in press).

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～

宇佐美 真 一

Our Experience with EAS (Electric Acoustic Stimulation) in Japan

—Atraumatic Surgery, Hearing Preservation, Outcome, and Genetic Background of the Patients—

Shin-ichi Usami

(Shinshu University School of Medicine)

Advances in developing new atraumatic concepts of electrode design as well as in the surgical technique have enabled hearing preservation after cochlear implantation surgery, and EAS (electric acoustic stimulation) accompanied with hearing preservation is a new trend for patients with residual hearing at the lower frequencies. Combined post-operative imaging with the referential tonotopic map clearly indicated that hearing preservation can be achieved even in the presence of a long electrode covering the residual hearing region. Achievement of atraumaticity of round window insertion in the present cases has been confirmed from the viewpoint of minimal drilling time as well as preserved vestibular function. Post-operative evaluation after full insertion of the electrodes showed hearing at low frequencies was well preserved in all 16 cases (16 ears) who were followed up for more than one month. As for outcome of EAS, together with successful hearing preservation, all patients obtained 25-40dB in their average hearing threshold after implantation. The word recognition score significantly improved post-operatively. With regard to the genetic background of the patients, *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation were identified among our series of EAS patients, confirming that these genes were the important genes responsible for high frequency involved hearing loss. Successful hearing preservation as well as good outcomes from EAS in these patients indicated that those with this combination of mutations are good candidates for EAS.

Keywords : EAS (electric acoustic stimulation), atraumatic surgery, hearing preservation, *CDH23*, gene, mitochondria

はじめに

高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する難聴患者は低音部に残存聴力を有するものの高音部の聴取能がきわめて悪く, 補聴器のフィッティングが難しいために患者の望む補聴効果の得られない場合が多い。一方, 低音部の聴力が残存しているために従来的人工内耳の適応に当てはまらず, 有効な治療法がなかった。近年, 残存聴力のある低音部は音響刺激で, 重度難聴の高音部は電気刺激で音を送り込む「残存聴力活用型人工内耳 (electric acoustic stimulation : EAS)」が開発され, 人工内耳の適

応や可能性を広げるものとして注目されている (図 1, 2)。従来は内耳に電極を挿入することにより, もともとの内耳機能 (基底板の振動による音響入力) は失われると考えられていたが, 1999年 von Ilberg ら¹⁾が低音部に残存聴力を有する高音急墜型の聴力像を呈する難聴患者に対して, 低音部は音響刺激で, 高音部は人工内耳で聞き取るいわゆる EAS を臨床的に応用し報告した。これは通常の音の振動による情報と, 人工内耳により聴神経に入れた電氣的刺激による情報が聴覚中枢で融合可能であることを初めて実証したきわめて画期的な報告である。

その後、電極の改良、スピーチプロセッサの開発、および手術法の検討が進められ、欧米を中心に臨床研究が進められた。その結果、現在ヨーロッパではその有用性が認められて CE マークを取得し、高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する難聴患者の治療法として確立しつつあり、米国 FDA でも現在治験が進められている。日本でも 2010 年 8 月に厚生労働省から「残存聴力活用型人工内耳挿入術」が高度医療（第 3 項先進医療）として承認を受け、臨床研究が開始されている。

高度医療で認められた EAS の適応としては、ヨーロッパで使用されている基準をもとに下記の基準を用いて行われている（図 1、表 1）。有効性が確認されるに伴い、将来的にはさらに適応の拡大が行われていくと思われる。

当施設では現時点（2011 年 8 月）までに 18 例 19 耳（うち高度医療 9 例）の経験を重ね、手術法²⁾、聴力保存成績²⁾³⁾、前庭機能²⁾、および術後聴取能^{4)~6)}、日本語における有効性^{4)~6)}、患者の遺伝的背景⁷⁾⁸⁾ などについて検討を重ねてきたが、本稿ではそれらの症例から明らかになった以下の 5 つのポイントを中心に解説を加えたい。

- (1) 低侵襲手術をすることにより残存聴力の保存が可能である。
- (2) 電極を挿入した部位でも基底板の可動性は保たれる。
- (3) 低侵襲手術は前庭機能の温存のためにも重要である。
- (4) EAS は日本語においても有用である。
- (5) 患者の遺伝的背景が明らかになってきた。

低侵襲手術による聴力保存

EAS は蝸牛への電極挿入と聴力温存という相反する目

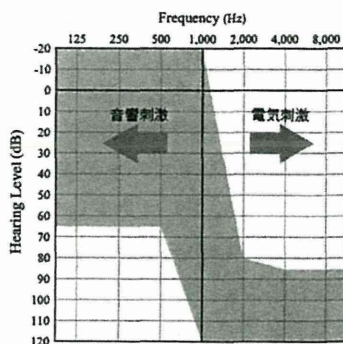


図 1 EAS の適応となる聴力像

的を達成しなければならない点に医療技術の難しさがある。聴力温存を目的とした人工内耳手術の報告をレビューした総説によれば、24%の患者で術後聴力が悪化し、13%の患者では全聴力喪失したと報告されている⁹⁾。人工内耳電極挿入による聴力低下に関しては、直接的な機械的障害、炎症性サイトカインによる遅発的障害、基底板の振動特性の変化などが関与していると考えられている。近年、内耳に対する障害を最小限にするために以下のような工夫がなされてきた。

1) 電極の改良

近年、先端を細くてしなやかな形状にし、直接的な機械的障害や基底板の振動に対する影響を少なくする電極が開発されている¹⁰⁾。モデルを用いたシミュレーション実験では蝸牛外側壁に加わる圧力が従来の電極に比して有意に軽減されていることが証明されており¹⁰⁾¹¹⁾、側頭骨を用いた検討でも蝸牛への侵襲が少ないことが証明されている¹¹⁾。

2) 低侵襲手術

手術法に関しても残存聴力を残すための低侵襲手術の試みがなされている。電極挿入のアプローチとして従来は鼓室岬角（蝸牛）の骨壁を削開し蝸牛鼓室階にアプローチする cochleostomy からの電極挿入が一般的であったが、近年、正円窓からのアプローチによる電極挿入がより低侵襲であり、残存聴力をより高い確率で保存できることが明らかになってきた¹²⁾¹³⁾。従来 cochleostomy からの電極挿入の際にも可能な限り低侵襲の手術が望ましいとされ、soft surgery が推奨されてきた¹⁴⁾。しかしながら挿入電極の位置について、CT を用いて retrospective に検証した研究によれば、電極が鼓室階ではなく、前庭階に挿入された例、あるいは鼓室階から基底板を貫き前庭階に挿入されている例が報告されている¹⁵⁾。このような場合には当然のことながら聴力の温存は不可能であ

表 1 EAS の適応基準（高度医療）

両耳とも以下の条件を満たす感音難聴患者

1) 純音聴力検査

- ・ 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz の純音聴力閾値が 65 dB 以内
- ・ 2000 Hz の純音聴力閾値が 80 dB 以上
- ・ 4000 Hz, 8000 Hz の純音聴力閾値が 85 dB 以上

ただし、上記に示す周波数のうち 1 ヶ所が 10 dB 以内の幅で外れる場合には対象とする。

2) 補聴器装用下において静寂下での語音弁別能が 65 dB SPL で 60% 未満であること。

る。近年の総説で EAS を目的とした人工内耳の手術法の変遷についてレビューされているが、正円窓アプローチによる手術法が導入されてから聴力保存率が改善して

いることが記載されている¹⁶⁾。Cochleostomy アプローチでよい保存成績をあげている施設もあり¹⁷⁾、いずれのアプローチでも残存聴力を温存させる低侵襲手術を行うこ

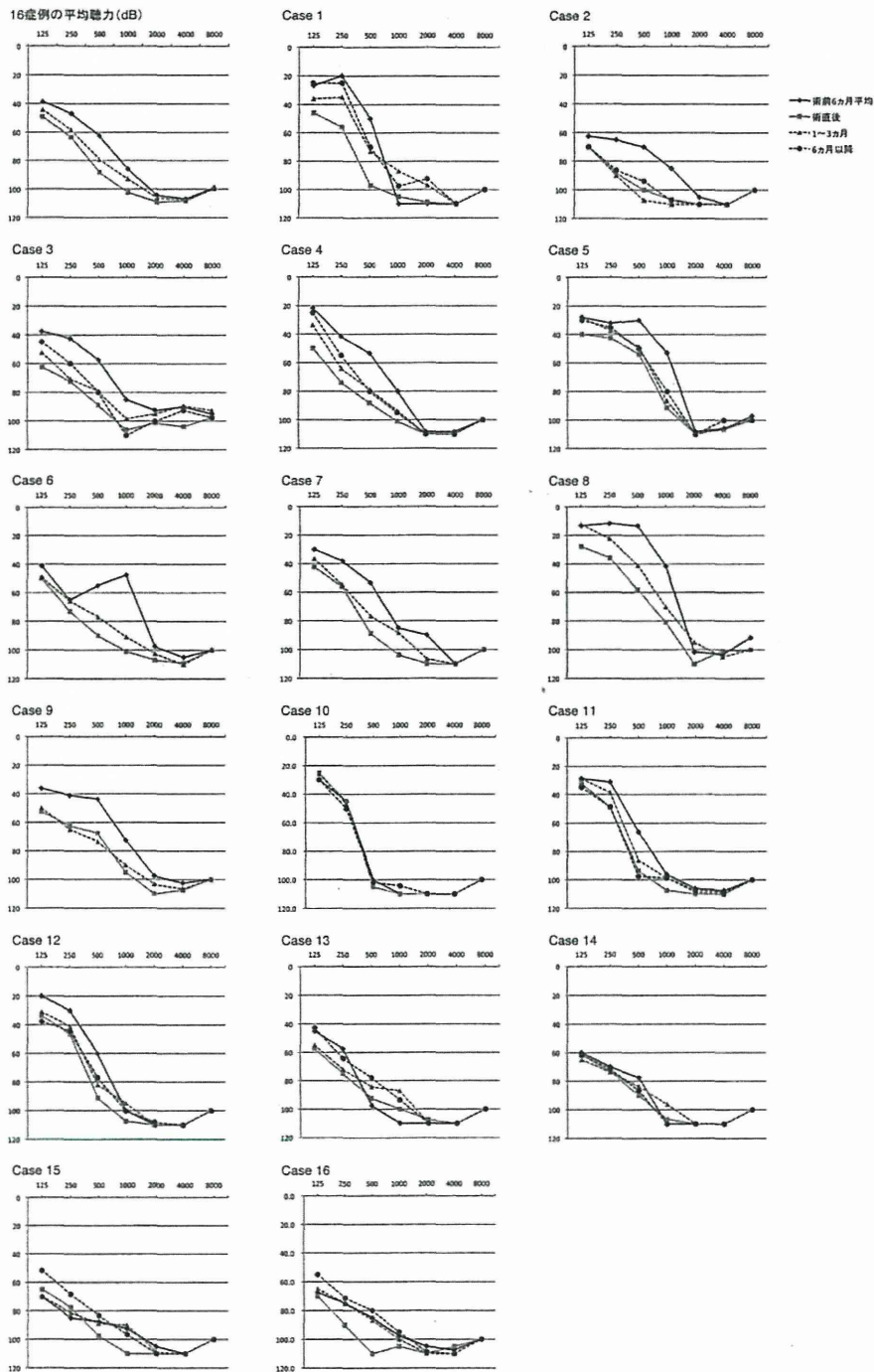


図2 人工内耳手術前後の聴力変化 (文献3より引用)
 (術後6か月平均, 術直後, 術後1~6か月平均, 術後6か月以上平均の比較)
 低音部の残存聴力は術後もよく保たれている。

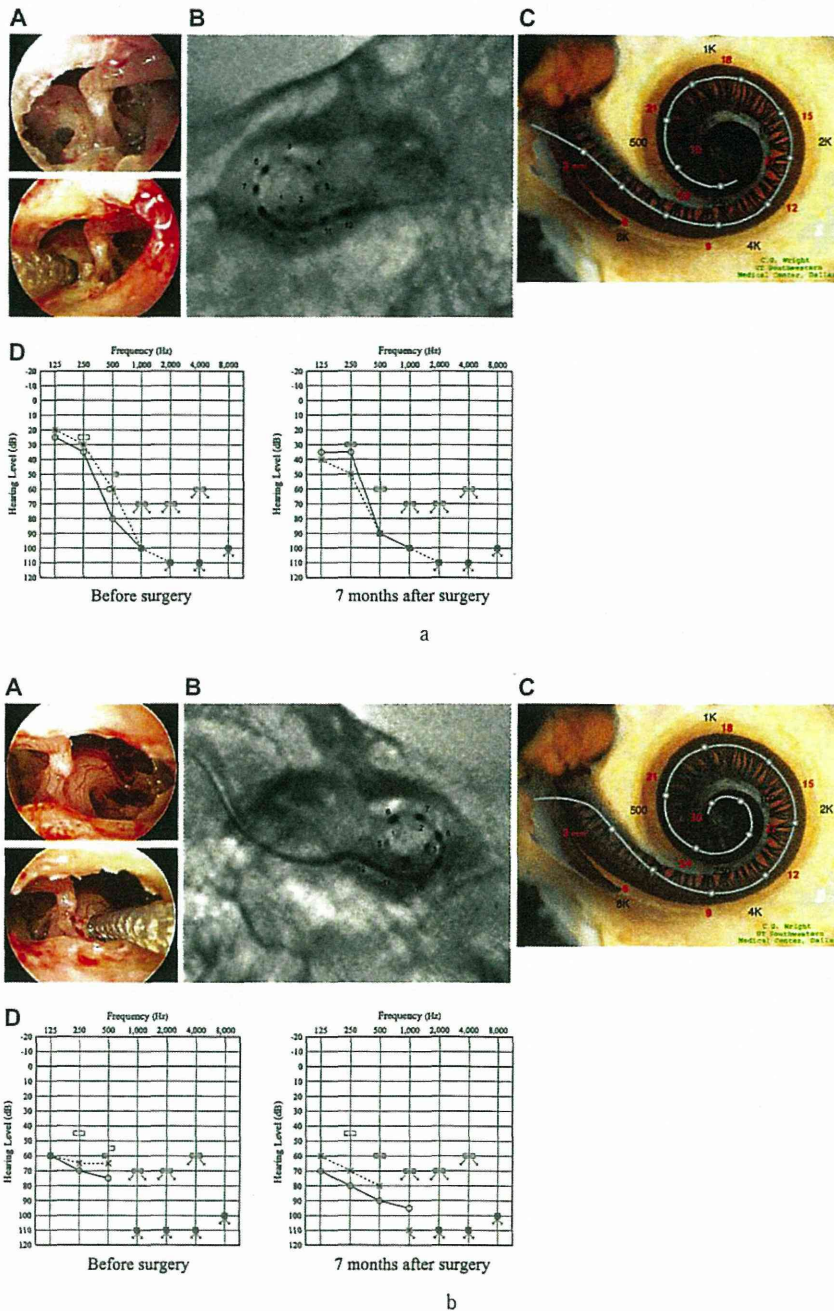


図3 電極挿入深度 (a: 24 mm, b: 31.5 mm) と聴力保存 (文献2より引用)

24 mm (a) あるいは31.5 mm (b) の長さの電極を full insertion した場合でも低音部の残存聴力が保存でき、電極の存在している周波数帯でも基底板が機能する (聴力が保存可能である)。

とが必要である。

現在われわれの施設では鼓室階に確実に挿入できる利点に加え、音響外傷のリスクおよび前庭機能温存の面から、人工内耳手術はすべて正円窓アプローチで行っている。蝸牛骨壁削開の際の音響レベルに関して実際に測定

した報告によればその音響レベルは114~128 dB SPLとされ、音響外傷を起こすのに十分なレベルに達していることが報告されている¹⁸⁾。われわれ²⁾は正円窓アプローチがより低侵襲であることを音響外傷の面から検証し、正円窓アプローチでは cochleostomy からの電極挿入に比

較し、骨削開時間が1/5以下の時間で終了しており音響外傷のリスク軽減という点からもより優れた低侵襲手術であることを明らかにした。また後述のように正円窓アプローチでは前庭機能温存という点からもより優れた低侵襲手術といえる。

3) ステロイドの使用

①浅い挿入でも電極の存在しない低音部の聴力低下が認められる症例があること、②遅発性の障害が認められる症例があることから、電極挿入に伴う炎症性サイトカインの誘導が起こることが推測されている。したがって聴力温存のためには電極挿入による直接的な影響とともに電極挿入に伴う炎症性サイトカインの誘導を抑制することが重要になる。遅発性聴力障害の予防に関してはステロイドの使用が有効であることが動物実験でも実証されており¹⁹⁾、臨床例でも局所あるいは全身投与されることが多い。現在、高度医療で行われているプロトコルではステロイドの全身投与を6日間(術中から術後5日目まで、デキサメタゾン8, 8, 4, 4, 2, 2mg)を1クールとして、さらに必要に応じてもう1クール行っている²⁾。

これら電極の改良、低侵襲手術、ステロイドの使用などに伴い聴力の温存成績が上がってきており、EASに関する近年の報告や総説によれば、聴力保存成績は90～100%とするものが多くなっている^{3)16)17)20)～23)}。

信州大学において2008年11月から2011年8月までに行われたEAS患者18例19耳を対象とし、術後1ヵ月以上経過し純音聴力検査のデータが得られている16例16耳についての聴力温存について詳細な検討を行ったところ、すべての症例で残存聴力の保存が可能であった³⁾(図2)。

電極挿入と蝸牛基底板の可動性

挿入深度に関しては、EASの開発当初は電極挿入により基底板の可動性が障害されると考えられており、6～10mmの短い電極を用いて基底回転のみ(高音部)に電極を挿入する方法²⁴⁾や、長い電極を途中まで挿入する方法²⁵⁾が試みられてきた。われわれ²⁾は24mmあるいは31.5mmの長さの電極をfull insertionした場合でも低音部の残存聴力が保存でき、電極の存在している周波数帯でも基底板が機能する(聴力が保存可能である)ことを明らかにし、報告した(図3)。これまでにわれわれ³⁾が経験した18例19耳(FLEXeas電極13例、FLEXsoft電

極5例、COMBI40+standard電極1例)ではすべてfull insertionが行われたが、全症例で聴力が温存でき、電極を深く挿入しても残存聴力の保存は可能であることを再確認できた。電極の挿入深度についてはまだ結論は出ていないが、Skarzynskiら²⁶⁾も同様に低侵襲電極をより深く挿入し聴力を保存しえたとの報告を行っている。EASの適応になる患者は進行性の難聴を呈することが多いこと、手術に伴う急性、遅発性の聴力障害へのレスキューを考えると、より長い電極を安全に挿入するのが、今後最良の方法になると考えられる。

低侵襲手術による前庭機能温存

人工内耳手術の際に忘れがちになるのが前庭機能である。従来から人工内耳の術後にめまい、前庭機能の低下が起きることがあることが報告されてきたが、前庭には代償作用があるため一側の手術の際には日常生活上問題とならない場合が多い。しかしながら今後人工内耳が普及するにつれ両側例が増えて行くことを考えると、今後聴力の残存とともに前庭機能の温存が重要となることが予想される。前庭機能に関しては、cochleostomyアプローチ症例でVEMP (vestibular evoked myogenic potential) およびカロリック反応が低下する例が多く認められたことから、正円窓アプローチの方が前庭機能の低下およびめまいのリスクを軽減するとされている²⁷⁾。われわれ²⁾も手術アプローチを前庭機能温存の面から検討した結果、温度眼振検査では両アプローチで差がないものの、cochleostomyアプローチ症例ではVEMPの反応低下が認められた(図4)。前庭機能の温存という点からも正円窓アプローチは優れた低侵襲手術であるといえる。

術後聴取能と日本語における有用性

術後聴取能および言語成績に関して、高音急墜あるいは漸傾型聴力像を示す難聴患者を対象にヨーロッパを中心に行われたEASの臨床研究では、EAS装用での聴取能が大幅に改善しており(単音節の正答率平均が50%以上改善)、その有効性が確かめられている^{28)～31)}。使用された電極、挿入深度、施設、術後治療などがさまざまであり一概に比較は困難であるが、複数の関連論文の成績をCenter for Evidence Based Medicineのgrading systemを用いたエビデンスのレベル付けに基づいて検討したレビューでも、周波数弁別に関して通常の人工内耳と比較し92%の有用性が認められている⁹⁾。多施設研究でも術

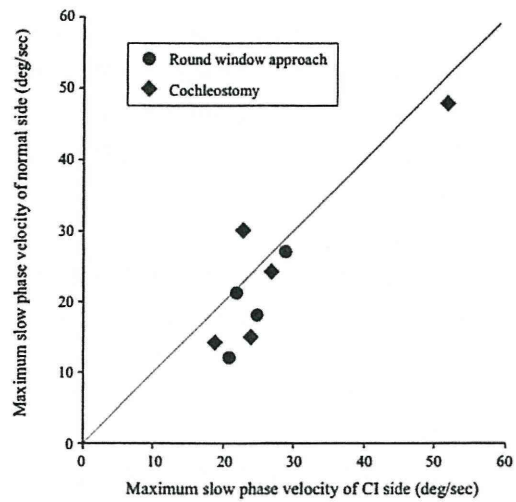
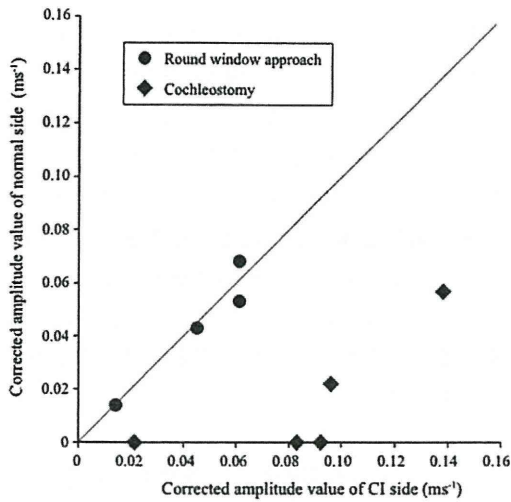


図4 人工内耳後の VEMP および温度眼振検査 (文献2より引用)
 cochleostomy 症例で VEMP (vestibular evoked myogenic potential) の反応低下が認められた。温度眼振検査については cochleostomy 症例、正円窓アプローチ症例とも反応は保たれている。

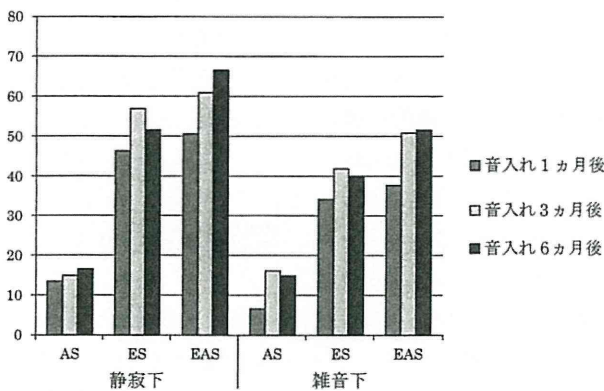


図5 67-S 語表を用いた静寂下と雑音下での聴取能 (n=8)
 (文献6より引用)
 音響刺激 (AS), 電気刺激 (ES), 残存聴力活用型人工内耳 (EAS)

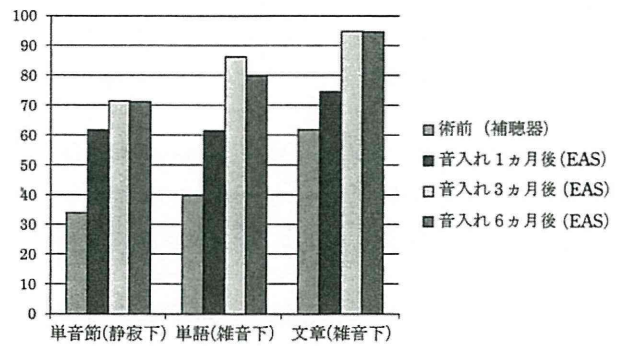


図6 CI2004 の各検査項目における聴取能 (n=8)
 (文献6より引用)

後の聴取成績は個人差があるものの、おおよそ術後 6ヵ月まで改善し、とくに騒音下の聴取成績で優れた成績を示すことが報告されている。またアンケート調査でも良好な成績が得られている³⁰⁾。

現在、日本語における有用性をさまざまな患者について検証しているが、自験例でも、音入れ後 6ヵ月で単音節で 50% の聴取能を獲得でき、日本語の聴取にも大きなメリットがあることが確認できている⁴⁾。高度医療で行われた EAS 患者 8 例について検討した結果では、装用後の閾値は音入れ後 1ヵ月で低音部から高音部までほぼ

40 dB SPL 以下となり十分な装用閾値を認めた⁶⁾。67-S 語表あるは CI2004 を用いた、静寂下と雑音下での AS, ES, EAS 入力条件での聴取能の結果では、EAS 条件が ES に対して優れている傾向がみられた⁶⁾ (図 5, 6)。この傾向は静寂下よりも雑音下で顕著に認められた。全体的な聴取能としては音入れ後、比較的早期である 3ヵ月目ですでに大きく改善していた。また高度医療の適応外ではあるが、低音部に残存聴力を有する 3 例についての長期聴取能成績の検討でも EAS による聴取能の改善が認められており、EAS がより幅広い難聴患者に有用である可能性を示唆している⁵⁾。