

平成 24 年 10 月 5 日

高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」概要報告書

信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

科長 宇佐美 真一

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

TEL : 0263-37-2666 FAX : 0263-36-9164

1) 高度医療の概要

承認日：平成 22 年 7 月 21 日

適応症：高音急墜・漸傾型の聴力像を呈する両側性の感音難聴患者

症例数：24 症例

概要：難聴はコミュニケーションの大きな障害となるため、それに伴い日常生活や QOL の低下を引き起こす。しかしながら、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対する有効な治療法は無いのが現状である。近年、高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者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」が登場し、欧米を中心に治験が進められ、その有用性が認められている。本高度医療では、「残存聴力活用型人工内耳」の、日本語話者における有効性・安全性に関するエビデンスの確立を目的とする。

2) 高度医療における有効性評価項目

有効性主要評価項目：

聴覚学的検査（自由音場閾値検査、語音弁別検査）を通しての術前、および術後の装用成績を評価している。

①自由音場閾値検査

手術前の裸耳での自由音場閾値検査（あるいは純音聴力検査）および残存聴力活用型人工内耳装用後 6 ヶ月の時点で自由音場閾値検査を行い聴力閾値を測定する。通常の検査手法と同様に、被検者から 1m 離れた正面にスピーカーを設置し振音を用いて測定する。装用後 6 ヶ月の時点で、2000Hz、4000Hz、8000Hz の平均聴力閾値が手術前と比較して 30dB 以上改善した例を改善例と判断する。

②語音弁別検査

語音弁別能検査に関しては、術前および装用開始後 6 ヶ月および 12 ヶ月の時点で、日本聴覚医学会の語音聴力検査用語表 (67S) 語表を使って、静寂下で語音弁別検査を行ない、手術前より最高明瞭度（語音弁別能）が改善した場合を改善例と判断する。

有効性副次評価項目：

純音聴力検査（気導聴力、骨導聴力）により術前および術後の聴力を評価する。

③純音聴力検査

手術前および手術 3 ヶ月後、6 ヶ月後の裸耳での純音聴力検査を行い聴力閾値を測定する。純音聴力検査は通常の検査手法を準用し、適宜マスキングを行ないながら、125、250、500、1000、2000、4000、8000Hz の気導聴力閾値および骨導聴力閾値を測定する。手術前と装用後 3 ヶ月および 6 ヶ月の時点で、125Hz、250Hz、500Hz の平均聴力閾値の変化が手術前と比較して 40dB 以内であった例を有効例と判断する。

上記 3 項目に関して、症例毎に評価を行うとともに、全症例のデータの収集を行い、術前および術後の 2 群間の比較を行い統計学的有意差の有無により有効性を検討する。

3) 症例数の設定根拠

症例数の設定に関しては、下記に示す 2 つを総合的に考慮して少なくとも 12 例程度の症例数が必要であり、途中での離脱の可能性を考え 24 例を対象症例数とした。

有効性主要評価項目に関して

同様の手技により高音急墜型または高音漸傾型感音難聴を対象に治療を行なった欧州の多施設共同研究の成果 (Kiefer et al., 2004; Gstoettner et al., 2008) では、語音弁別能の改善度の平均は 39.5~53%、標準偏差は 8.6~17.1 であった。日本でも同程度と想定すると、有意水準 0.05 として、検出力 90%を得るためのサンプルサイズをペアード t 検定により計算すると、0.5~1.1 例という数字を得られる。

有効性副次評価項目に関して

同様の手技により高音急墜型または高音漸傾型感音難聴を対象に治療を行なった欧州の研究の成果 (Skarzynski et al., 2008) では、人工内耳挿入に伴う 125dB、250dB、500dB の平均聴力の低下は、28.2dB、標準偏差は 25.6 であった。日本でも同程度と仮定すると、有意水準 0.05 として、検出力 90%を得るためのサンプルサイズは 8.7 例という数字を得られる。

4) 現在までの実施状況

平成22年7月に承認を受け、現在までに24例の予定症例のうち23例の手術が完了している。また、術後6ヶ月の有効性評価が終了した症例が14症例、12ヶ月のフォロー期間が完了した症例が9症例である。本概要では6ヶ月時の有効性評価項目のデータ(14名分)の取りまとめを行った。

有効性主要評価項目：

①自由音場閾値検査

有効性主要評価項目である自由音場閾値検査に関しては、2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均閾値が術前106.2dB(標準偏差5.8dB)であったものが、6ヶ月後は39.2dB(標準偏差11.0dB)と著明改善を認めた($p=1.2 \times 10^{-11}$ 、ペアード t 検定、図1)。また、個別の評価では、術前と比較し30dB以上の聴力閾値の改善を全例で認めており、全症例で改善例であった。

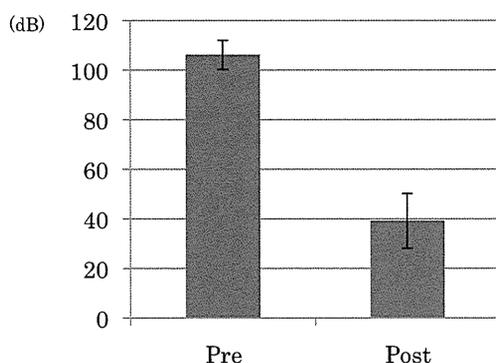


図1 自由音場閾値検査の結果
術前と比較して大幅に聴取が改善しており、聴取に有効であることが確かめられた ($p=1.2 \times 10^{-11}$)。

②語音弁別検査

有効性主要評価項目である語音弁別検査に関しては、術前の平均が31.9%(標準偏差10.5%)であったものが、6ヶ月後には平均63.1%(標準偏差19.7%)と著明改善を認めた($p=0.0009$ 、ペアード t 検定、図2)。個別の評価では14例中13例で語音弁別能の改善を認めており日本語話者における有効性が確かめられた。

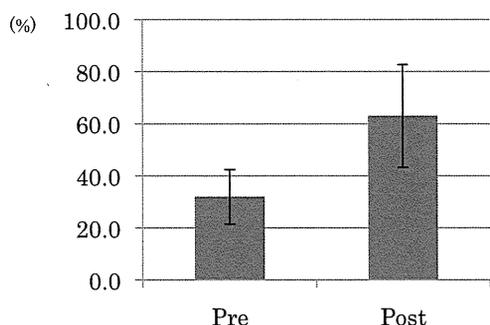


図2 語音弁別検査の結果(67S語表、65dB SPL呈示)
術前と比較して大幅に弁別が改善しており、日本語単音節の聴取に有効であることが確かめられた ($p=0.0009$)。

有効性副次評価項目：

③純音聴力検査

有効性副次評価項目である純音聴力閾値検査に関しては、125Hz、250Hz、500Hz の平均閾値が術前 37.6dB（標準偏差 12.4dB）であったものが、6 ヶ月後の閾値は平均 54.5dB（標準偏差 17.0dB）であり、当初の予測通り多少の閾値上昇は認めるものの低音部の残存聴力は温存された（ $p=0.00003$ 、ペアード t 検定、図 3）。また、個別の評価では 14 例全例で閾値上昇は 40dB 以内であり、全例有効であった。

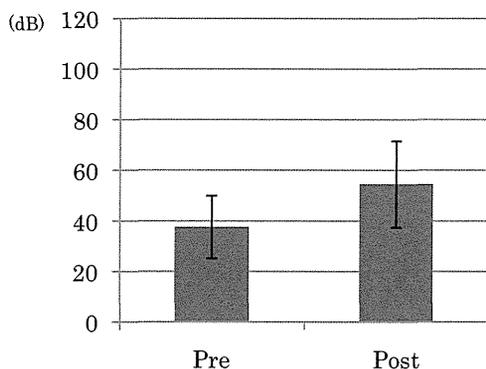


図 3 純音聴力閾値検査の結果
術前と比較して多少の閾値上昇をみとめるものの、全例 40dB 以内であり有効であることが確かめられた ($p=0.00003$)。

5) 結論

高度医療実施症例 14 例を対象にその有効性に関する検討を行った結果、残存聴力活用型人工内耳の日本語話者に対する有効性が確認できた。特に聴取閾値は全例で著明に回復しており、現在、保険診療の範囲内に治療法の無い高音急墜型あるいは漸傾型難聴に対する治療法として非常に有効な治療法であり、早期に保険導入されることが適当であると考えられる。

また、有害事象に関しては、高度医療実施と明らかな関連のある有害事象は 1 例もなかった。手術手技に関しても、現在保健医療で実施されている通常の人工内耳埋め込み術と同様であり、また体内に埋め込まれるインプラント部に関しては昨年 12 月に薬事承認されていることから安全性に関する問題もクリアされたと考えられる。

参考資料 2 対面助言記録

2012 12/03 13:30 FAX 0335069466

医薬品医療機器総合機構

0002/0004

受付日・番号：平成24年10月3日・機P682号
識別記号：メドエル人工内耳EAS
相談区分：医療機器開発前相談

薬機審長発第xxxxxxx号

平成xx年xx月xx日

(案 ver24)

メドエルジャパン株式会社
代表取締役 関川 宏美 殿

貴社から平成24年10月2日付けで相談申込のあったメドエル人工内耳EASの医療機器開発前相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることに留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長 矢守 隆夫

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門家を「機構専門家」と言い、相談申込者であるメドエルジャパン株式会社の担当者を「相談者」、相談申込者側の専門家を「相談者側専門家」と言う。

1. 対面助言実施日：平成24年10月26日（金）

2. 出席者

機構；

<医療機器審査第二部>

鈴木由香、藤原藍、市川雄大、小野寺陽一

<機構専門家>

小川郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学 教授）（書面）

相談者；

<メドエルジャパン株式会社>

勝見誠、浅野印龍、十川亜紀子、俵木裕毅

相談者側専門家；

宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授）

西尾信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座）

3. 相談品日の概要及び相談事項

(1) 相談品目の概要

モデル人工内耳 EAS（以下「本品」という。）は、補聴器では効果が十分得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、低音域を音響刺激し高音域は電気刺激することで音声等の情報を知覚させるための人工内耳システムである。オーディオプロセッサ（音声信号処理装置）は、内蔵されたマイクロフォンにより受信した音信号を、周波数帯域フィルターで分割して信号処理し、高音域は既承認品目の人工内耳と同様にインプラントの電極から電気刺激により音を知覚させ、低音域は音声として増幅し外耳道から音響刺激で知覚させる。

本品の申請にあたり、承認申請書に添付するデータパッケージの妥当性について、機構の見解を問うために、本相談が申し込まれた。

(2) 相談事項

相談者からの相談事項は以下の1項目である。

相談事項：当該医療機器の申請にあたり、承認申請書に添付するデータパッケージの妥当性について

4. 助言の概要

(1) 相談事項に関する助言

相談事項：当該医療機器の申請にあたり、承認申請書に添付するデータパッケージの妥当性について

機構の助言は、以下の通りである。

- ① 本品は、人工内耳としての電気刺激機能に加えて音響刺激機能を有している機器であることを踏まえ、承認申請時には非臨床試験として下記の評価資料が必要である。また、電気刺激機能と音響刺激機能の同期等、両機能が連動する動作については、設計要求事項等を確認の上、必要な場合、評価資料を提出する必要がある。
 - ・ 人工内耳性能
 - ・ 音響刺激機能
 - ・ 電気的安全性
 - ・ 電磁両立性
 - ・ 生物学的安全性
 - ・ 機械的安全性
 - ・ 安定性
 - ・ 無菌性の保証
 - ・ エチレンオキサイド滅菌の残留物
- ② 本品は感覚機能補助器であること、また従来の人工内耳とは適用対象患者が異なることから、原則として臨床試験の試験成績に関する資料が必要である。

③ 海外で実施された臨床試験の試験成績を添付資料とする場合、人種差や本邦との医療実態の違いを考慮する必要があるので、下記の通知等を踏まえて十分な説明を行うこと。なお、GCP 上問題なく受け入れ可能かどうかは、申請後の GCP 調査によって判断されることに留意すること。

- ・平成18年3月31日 薬食機発第0331006号「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」
- ・平成9年3月31日 薬発第479号「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」

④ 海外で実施された臨床試験の試験成績の日本人への外挿性については、下記の観点から十分な説明を行うこと。これらについて適切な説明がなされれば、当該臨床試験成績を評価資料として受け入れることは可能と考える。

- ・当該試験で用いられた被験機器が本品とは異なること
- ・使用言語の周波数帯や患者適用範囲、手術手技等の点で、本邦における医療実態と異なるが、これらが臨床試験成績に与える影響

なお、高度医療評価制度において実施された臨床試験成績は GCP に従って実施された治験ではないことから添付資料として扱うことはできないが、本品の日本人への適用に関して有用な情報となりうることから、参考資料として提出すること。併せて、関連論文等を海外臨床試験成績の補足説明のために、参考資料として提出すること。

<その他の留意点>

相談者は、本品について改良・臨床ありの区分で申請を予定しているとのことだが、本品は新医療機器となる可能性があるので留意すること。既に製造販売の承認を受けている医療機器と構造、使用方法、効能、効果又は性能が明らかに異なる場合、新医療機器に該当する。

また、インプラント2種類を1品目に含めることは適切でないと考えため、1品目の範囲について検討すること。

以上

参考資料 3 PMDA 審査報告書

審査報告書

平成 25 年 8 月 2 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での
審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別] : 医療用品 (04) 整形用品
- [一般 的 名 称] : 人工内耳
- [販 売 名] : メドエル人工内耳 EAS
- [申 請 者] : MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH
- [申 請 年 月 日] : 平成 25 年 1 月 18 日
- [特 記 事 項] : 優先審査品目
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 25 年 8 月 2 日

- [類 別] : 医療用品 (04) 整形用品
- [一般的名称] : 人工内耳
- [販売名] : メドエル人工内耳 EAS
- [申請者] : MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH
- [申請年月日] : 平成 25 年 1 月 18 日

審査結果

「メドエル人工内耳 EAS」(以下、「本品」という。)は、補聴器では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、低音域を音響刺激し、高音域は電気刺激することで音声等の情報を知覚させるための人工内耳システムである。オーディオプロセッサ(音声信号処理装置)とインプラント(電極及び刺激器)からなり、オーディオプロセッサに内蔵されたマイクロフォンで受信した音信号のうち、高音域は既存の人工内耳と同様に電極から電気刺激により音を知覚させ、低音域は音声として増幅し、外耳道から音響刺激で知覚させる。

非臨床試験の評価資料として、物理的、化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性試験、機械的安全性試験、性能を裏付ける試験の成績が提出され、特段の問題は認められなかった。

臨床試験の評価資料として、欧州で行われた多施設共同非対照オープン試験成績が添付資料として、また現在本邦で実施されている高度医療における評価資料と、国内外の文献が参考資料として提出された。臨床試験においては、主要評価項目として音場語音明瞭度検査の経時的評価が、副次評価項目として低音域の残存聴力の経時的変化、主観的有用性の経時的変化等が設定され、術前及び術後で有意な改善が認められ、残存聴力を温存しつつ聴取能が改善されることが示された。安全性については特段問題は認められなかった。また、参考資料として提出された高度医療においても日本語話者に対する有効性及び安全性が示され、国内外の文献においても良好な成績が得られ、有用であることが確認された。

これらの試験結果等について、専門協議の議論を踏まえ総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性が示されたと判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断

薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

補聴器装用では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、聴覚障害者の聴覚路に音響刺激及び電気刺激を与え聴覚の一部を回復させる。

承認条件

高音急墜型感音難聴の病態や治療等に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

審査報告

平成 25 年 8 月 2 日

1. 審議品目

[類 別]: 医療用品 (04) 整形用品

[一般的名称]: 人工内耳

[販売名]: メドエル人工内耳 EAS

[申請者]: MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH

[申請年月日]: 平成 25 年 1 月 18 日 (製造販売承認申請)

[申請時の使用目的]: 補聴器装用では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、聴覚障害者の聴覚路に音響刺激及び電気刺激を与え聴覚の一部を回復させる。

[特記事項]: 優先審査品目

2. 審議品目の概要

「メドエル人工内耳 EAS」(以下、「本品」という。)は、補聴器では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、低音域を音響刺激し、高音域は電気刺激することで音声等の情報を知覚させるための人工内耳システムである。本品は、オーディオプロセッサ(音声信号処理装置) DUET2 (以下、「DUET2」という。)、及びインプラント(電極及び刺激器) CONCERTO FLEX24 (以下、「CONCERTO FLEX24」という。)から構成される。DUET2 は既承認品「メドエルオーディオプロセッサ OPUS (22100BZI00010000)」(以下、「OPUS」という。)の音声信号処理装置に音響刺激機能が追加されたものであり(図 1)、CONCERTO FLEX24 は既承認品「メドエル人工内耳 CONCERTO (22400BZI00016000)」(以下、「CONCERTO」という。)と同一である(図 2)。

またインプラントは既承認品と同一であることから、ある程度の有効性及び安全性は期待される。しかしながら、本品の長期的な有効性及び安全性について評価資料としては十分に確認されていないことから、市販後使用成績調査において、本品を継続して使用しているものについて、一定期間の長期的安全性及び有効性に関する調査を行い、長期成績データを収集する必要があると考える。

6. EU 臨床試験においては 14 歳以上を、高度医療においては成人を対象としており、14 歳以下の小児へ適応した評価資料は提出されていない。しかしながら、参考資料として提出された文献においては、本邦も含めて月齢 9 か月以上の小児に対する EAS の有効性及び安全性が報告されていること、また欧州では本品の適応年齢に制限はないこと、言語習得や発達の観点から早期に装用を開始する必要があること、さらに、本品のインプラントは 18 か月以上を適応とした既承認品 CONCERTO と同一で安全性は既知であることを踏まえ、小児に対しても適応を認めることが妥当と判断した。なお、本品においては低音域に残存聴力を有する患者を適応としており、特に小児についてはその判断が成人と比べて難しいことから適応対象を判断する際には慎重に行う必要がある。小児についての適応判断に関する注意を添付文書等で記載することとした。また、ガイドラインにより本品の適応基準を明確にする必要があると判断した。また、既存の人工内耳の不具合報告においても確認されるように、小児は外力による問題の発生が多いと想定されるため、既存の人工内耳と同様に、生活指導、保護者による管理・監督の徹底や使用上の注意による対応を行う必要がある。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、補聴器では効果が十分得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、低音域を音響刺激し高音域は電気刺激することで音声等の情報を知覚させるための人工内耳システムである。

本品の審査における論点は、1. EU 臨床試験、高度医療及び文献により確認された有効性の臨床上の意義及びその適応範囲の妥当性、2. 本品を用いた治療による長期的な有効性及び安全性、であった。以上の論点を含め、専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

1. EU 臨床試験及び高度医療において、主要評価項目である音場語音明瞭度検査、自由音場閾値検査、語音弁別検査の結果において術前からの有意な改善が認められた。EU

臨床試験の EAS による有効性及び主観的有用性の経時的評価や参考資料においても示されているように、本品は装用後に徐々に改善率や成績が向上し 6 か月でプラトーに達する傾向がみられる。これは、EAS 装用後のフォローアップ検査の度にフィッティングを行い各個人に最適化されていくこと、また本品の使用にあたっては音響刺激と電気刺激のわずかなタイムラグが存在するが、装用当初は音が二重に聞こえるものの時間の経過とともに中枢での可塑性変化により一致して聞こえるようになることが成績向上の理由と考えられ、装用後 6 か月において明らかな改善が認められていることから本品の高音急墜型聴力像を呈する感音難聴患者に対する有効性は十分に示されていると考えられる。

高音急墜型感音難聴患者の年齢層は、EU 臨床試験で対象とされなかった 14 歳以下の小児や幼児にも及ぶ。しかしながら、EU 臨床試験及び参考資料として提出された高度医療が 14 歳以上又は成人を対象としたものであったために、申請時は本品の適応年齢は成人に限定されていた。しかしながら、本邦においても高音急墜型感音難聴の小児患者は存在し、小児ほど早期治療による言語習得への影響が大きいことを考慮すると、小児に対しても治療の選択肢を増やす意義は大きいと考えた。小児については、本品のインプラントが既承認品と同一であり、高度難聴を対象に適応年齢 18 か月以上で承認されており安全性は既知であること、現在欧州における本品の適応年齢に制限はないこと、提出された文献から小児適応についての有効性及び安全性が確認できたことを踏まえ、本邦での適応を 18 か月以上の小児及び幼児とすることが適当と判断した。なお、本品の適応の判断に際しては、低音域に残存聴力を有することを純音聴力検査等の患者の判断を要する検査により確認する必要があるが、言語習得前の幼児においてはその判断が困難となることが想定される。適応の判断に際しては、適切な複数の検査等により慎重に判断する旨、添付文書にて注意喚起を行うことが妥当であると判断した。また、適正使用にあたっては、高音急墜型感音難聴患者の病態や治療に対する十分な知識・経験を有する医師によって、関連学会の協力の下、本品の適応基準を定めたガイドラインに基づいて使用することが適切であると考え、後述の承認条件を付すことが妥当であると判断した。

2. 本品の適応である進行性の高音急墜型感音難聴は、徐々に残存聴力が損なわれ、重度難聴となる可能性が高い。したがって、本品の音響刺激機能はその進行の程度に伴って使用周波数帯も減少し、最終的には通常の人工内耳として機能することになる。したがって本品の長期的な安全性については既存の人工内耳とほぼ同様と考えることはできるが、有効性については、EU 臨床試験ではフォローアップ 1 年を評価したものであり、評価資料としては長期成績が十分に確認されていないことから、市販後の使用成績調査において長期成績を調査するよう、申請者に指示した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す承認条件を付した上で、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

補聴器装用では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、聴覚障害者の聴覚路に音響刺激及び電気刺激を与え聴覚の一部を回復させる。

承認条件

高音急墜型感音難聴の病態や治療等に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

II. 分担研究報告

—高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、安全性に関する調査研究—

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

研究分担者 内藤 泰 神戸市立医療センター中央市民病院 副院長

研究協力者 諸頭三郎、山本輪子、岸本逸平、十名理紗、藤原敬三

研究要旨

当科で手術とリハビリテーションを行った残存聴力活用型人工内耳 5 症例の術前と 12 か月後の臨床像を検討した。全体として、この手術により語音聴取能の改善が得られ、手術や機器による副作用、合併症は認められなかった。

A. 研究目的

人工内耳は従来治療のなかった高度難聴患者に大きな福音をもたらしたが、現在、人工内耳の適応は90dB以上の重度難聴に限られている。しかし最近、手術手技や電極の改良により低音部の聴力を温存したまま人工内耳手術を行うことが可能になってきた。すなわち低音部は裸耳あるいは補聴器で、高音部は人工内耳で聞き取る方法であり、これが残存聴力活用型人工内耳である。欧米ではすでに治療実績が蓄積し、その有用性が確認されてきている。

本研究では、昨年に引き続き、当科で行った残存聴力活用型人工内耳の治療成績を検討し、より長期の有効性について考察する。

B. 研究方法

手術適応は裸耳聴力が図1の赤で示した領域に当てはまる場合である。

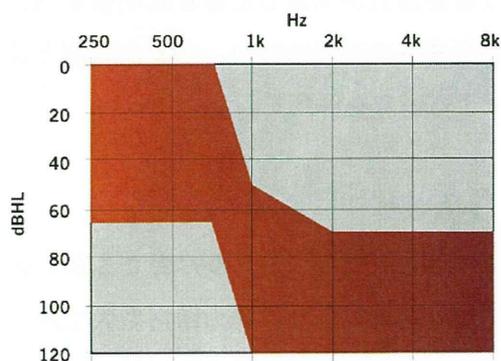


図1

手術は通常的人工内耳手術と同様に耳後部から側頭部にかけて皮膚切開を行い、receiver-stimulator 格納用の凹部を作成、乳突削開、後鼓室開放を行い、正円窓窩を明視する。次いで、正円窓窩の底部分を微細ダイヤモンドバーで慎重に削除し、正円窓全体を明視できるようにし、佐藤氏の角膜刀などの微小ナイフで正円窓膜を切開する。この切開部分からMedEl 社の人工内耳電極Flex EASをゆっくり挿入し、完全に挿入できたところで電極周囲を結合組織片でシ

ールする。術後は規定量のステロイドを投与する。

術前、術後の聴覚検査は防音室で行い、刺激語音（呈示音圧70dB SPL）は、単音節（67-S語表）、単語（CI-2004・成人用単語）を用いた。雑音負荷時の聴覚検査では、雑音を音圧60dB SPLで呈示し、雑音の種類は荷重負荷雑音とした。

（倫理面への配慮）

本研究は神戸市立医療センター中央市民病院倫理委員会の承認を受け、その指針に従い、研究計画を遵守して行われた。また、同倫理委員会が承認した患者説明書を用いて各患者への説明を行い、十分な理解と書面による同意を得た。

C. 研究結果

今回の研究では、上記の方法で5例の難聴患者（表1）に残存聴力活用型人工内耳を挿入した。手術は、いずれも規定通りに行われ、合併症は見られなかった。

症例	性別	初診時年齢	病歴	術側	術時年齢
1	M	46	10年前(20代)に左突発性難聴、高音急激型、補聴器着用なし。	L	53
2	F	38	18歳頃から徐々に両難聴。めまいなし。祖母難聴あり。	L	38
3	F	57	成人の頃から難聴。徐々に進行。子ども2人でいずれも難聴あり。	L	58
4	F	38	子供のころから難聴あり。妹も同様の難聴あり。	R	43
5	M	29	10歳頃から、まず左側で右、耳鳴りあり、母も両側難聴。	L	35

表1

手術側耳の術後の聴力推移では、いずれの症例においても、術後に聾となることはなく聴力が保存されたが、その程度には、症例によって差が見られ、術後、12か月の間にも閾値の変動が観察された。

術後3か月、6か月、12か月時点でのEASによる静寂下・単音節聴取成績（5例の平均値）を図1に示す。

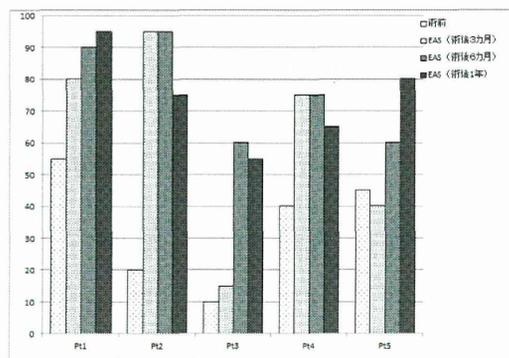


図1

全体の結果をまとめてみると、術後6か月程度で、ほぼ一定の値になるが、12か月時点で、さらに改善する症例も見られた。全体の平均的推移は図2のようになった。術後3か月頃は、特に症例による結果のばらつきが大きいことが分かる。

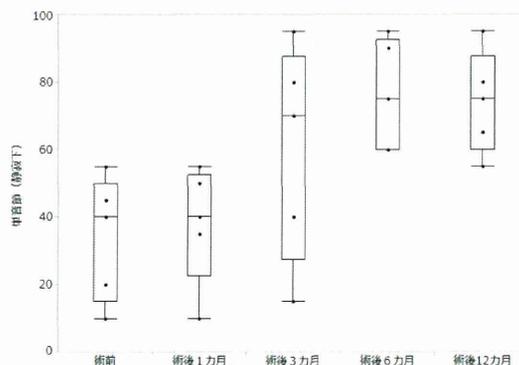


図2

術後12か月時点での単音節弁別能は、音響刺激のみ（acoustic stimulation: AS）に比して、人工内耳の電氣的刺激単独（electric stimulation: ES）、電氣的刺激と残存聴力を活用する音響刺激を併用した刺激モード（electric-acoustic stimulation: EAS）で、良好な弁別成績となった（図3）。

術後12か月時点でのEAS使用による静寂下および雑音負荷時の単音節および単語、文章聴取能をみると（図4）、単音節弁別能は騒音負荷（S/N +10dB）でもわずかしか

低下せず（6%）、単語聴取能、文章聴取能では雑音下でもさらに良好な聴取能が認められた。

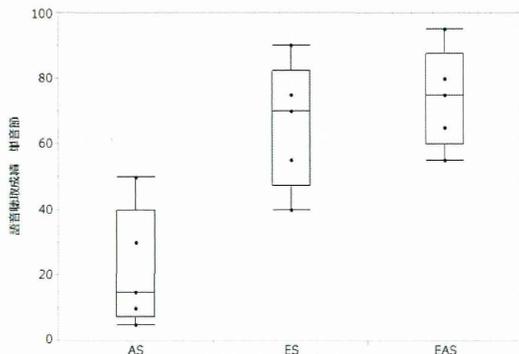


図 3

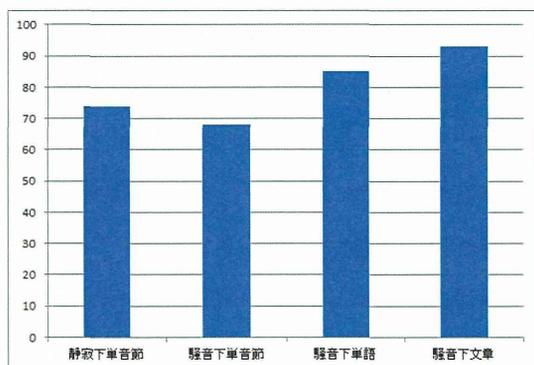


図 4

D. 考察

従来は、高度難聴に対して人工内耳治療を選択すれば、基本的に人工内耳を介さない生理的機序による聴覚は犠牲にしなければならないという、二者択一を迫られていた。今回の一連の結果から、残存聴力活用型人工内耳（EAS）は、このような二者択一ではなく、現有聴覚を活用する道ができるだけ残しながら、その不足部分を人工内耳で補うという、より患者の必要と心情に沿った優れた手法であることが再確認された。昨年度の報告は、この手術を行った 5 症例のうち、4 症例に関する術後 6 カ月ま

での結果であったが、今回は 5 例全例の術後 12 カ月時点での結果を示し、同じ結論を得ることができた。

E. 結論

当科で手術とリハビリテーションを行った残存聴力活用型人工内耳4症例の、手術前後の臨床像を検討した。この手術により語音聴取能の顕著な改善が得られる例があり、手術や機器による副作用、合併症も認められなかった。しかし、今回の症例の中には事前の期待ほどには語音聴取の効果が得られない例もあり、より広範で長期の検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 内藤 泰：治療の観点から見た耳疾患の画像診断. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 31: 179-185, 2013.
2. 内藤 泰、諸頭三郎、山本輪子：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. 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 山嵜達也, 24-29頁, 2013
3. Yamazaki H, Koyasu S, Morot S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Itoh K, Naito Y: HRCT-based prediction for cochlear implant outcomes of cases

- with inner ear and internal auditory canal malformations. *Cholesteatoma and Ear Surgery (An Update)*, edited by Takahashi H, Kugler Publications, Amsterdam The Netherlands, 371-373, 2013
4. 内藤 泰、諸頭三郎：聴覚領域の検査方向感・両耳聴検査. *JOHNS* 29: 1493-1496, 2013.
 5. Iwase Y, Nishio S, Yoshimura H, Kanda Y, Kumakawa K, Abe S, Naito Y, Nagai K, Usami S: OTOF mutation screening in Japanese severe to profound recessive hearing loss patients. *BMC Medical Genetics* 2013, accepted for publication.
 6. 内藤 泰：小さなcommon cavity例の人工内耳手術。耳鼻咽喉科 てこずった症例のブレイクスルー，本庄 巖編，第1版，株式会社中山書店，東京，74-75頁，2013。（全256頁）
 7. Moteki H, Suzuki M, Naito Y, Fujiwara K, Oguchi K, Nishio S, Iwasaki S, Usami S: Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 98 : 285-289, 2014.
 8. 内藤 泰：高度難聴（補聴器、人工内耳） severe to profound hearing loss (cochlear implant, hearing aid). 今日の治療指針2014年版, 山口 徹・北原光夫監修, 福井次矢・高木 誠・小室一成 編, 第1刷, 医学書院, 東京, 1371-1372, 2014 (全2014頁)
 9. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Tona R, Harada H: Clinical features of rapidly progressive bilateral sensorineural hearing loss. *Acta Otol* 134: 58-65, 2014.
2. 学会発表
 1. Naito Y: Conflict and cooperation of auditory and visual information processing in profoundly deafened subjects. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 2. Naito Y: Reorganization of cortical language networks in CI users. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 3. Naito Y: Cortical activation by speech in cochlear implant users. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 4. Kishimoto I, Yamazaki H, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Naito Y: Etiology of 16 cases with rapidly progressive bilateral sensorineural hearing loss. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 5. Hiraumi H, Nagamine T, Morita T, Naito Y, Fukuyama H, Ito J: Age related cortical change in the effect of amplitude modulation of background noise on auditory-evoked fields. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 6. 十名理紗, 内藤 泰, 藤原敬三, 篠原尚吾, 菊地正弘, 金沢佑治, 岸本逸平, 原田博之:

- 人工内耳術後の中耳炎例の検討. 第75回耳鼻咽喉科臨床学会,神戸市,2013.7.11-12
7. 山本輪子、諸頭三郎、藤原敬三、篠原尚吾、菊地正弘、金沢佑治、十名理紗、岸本逸平、原田博之、内藤 泰: 残存聴力型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) の5症例の術後成績. 第174回日耳鼻兵庫県地方部会,神戸市,2013.7.13
 8. 内藤 泰: 「日常外来で遭遇するめまいと難聴疾患」～症例検討と最近の知見～. 奈良県耳鼻咽喉科医会学術講演会,奈良市,2013.10.12
 9. 内藤 泰: 脳機能からみた難聴 (ランチオンセミナー講演). 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
 10. 岸本逸平,篠原尚吾,藤原敬三,十名理紗,諸頭三郎,山本輪子,宇佐美真一,吉村豪兼,内藤 泰: 当科におけるUsher症候群例、難聴遺伝子検査の検討. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
 11. 諸頭三郎,山本輪子,山崎朋子,十名理紗,藤原敬三,篠原尚吾,内藤 泰: 当科における小児人工内耳術後成績. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
 12. 山本輪子,諸頭三郎,藤原敬三,篠原尚吾,十名理紗,内藤 泰: 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation) の5症例の術後成績. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
 13. 塚田景大,岩崎 聡,茂木英明,工 穰,西尾信哉,熊川孝三,内藤 泰,高橋晴雄,東野哲也,宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) の聴取能について: 低音部残存聴力との相関. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
 14. Naito Y: The current status of pediatric cochlear implantation in Japan (InternationalPanel). 第23回日本耳科学会,宮崎市,2013.11.24-26
 15. 岸本逸平,篠原尚吾,藤原敬三,菊地正弘,十名理紗,金沢佑治,原田博之,内藤 泰: common cavity症例における拡大内耳開窓による人工内耳術後の前庭機能評価. 第23回日本耳科学会,宮崎市,2013.11.24-26
 16. 藤原敬三,内藤 泰,篠原尚吾,菊地正弘,金沢佑治,十名理紗,岸本逸平,原田博之: 耳科手術器具の工夫. 第23回日本耳科学会,宮崎市,2013.11.24-26
 17. Naito Y: Update in Pediatric Otolaryngology New born hearing screening and early intervention in Japan(Symposium). The 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery, Taipei, 2013.12.5-12.7
 18. 内藤 泰: Cortical processing of acoustic signals and speech observed by brain imaging(講演). 熊本大学大学院セミナー 平成25年度医学・生命科学セミナー /D1 “Medicine & Life Science Seminar, 2013” ,熊本市,2013.12.11