

201317025A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **山 唄 達 也**

平成26（2014）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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 唄 達 也

平成 26（2014）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	-----	9
宇佐美真一		
岩崎聡		
工穰		
2. 遺伝学的検査が有用であった小児の残存聴力活用型人工内耳症例	-----	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. 人工内耳の電極挿入深度による残存聴力温存率の検討	-----	20
東野哲也		
5. 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-	-----	22
内藤泰		
6. 内耳機能保護と正円窓経由の人工内耳手術	-----	26
土井勝美		
7. 高温急墜型難聴に対する周波数変換型補聴器の適用	-----	29
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	-----	33
伊藤健		
9. 蝸牛神経形成不全症における高音障害型感音性難聴の割合	-----	35
安達のだか		
10. 新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究	-----	38
鈴木光也		
11. 生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良に関する研究	-----	39
柿木章伸		
近藤健二		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	42
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	47

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：山唄達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

- 1) EAS 術後は大多数の症例で残存聴力の温存が可能であったが、平均的な聴力閾値の上昇は 125Hz で約 10dB、250Hz で約 15dB、500Hz で約 27dB、1000Hz で約 14dB であり、一定の聴力閾値上昇が出ることが判明した。特に電極の挿入深度を基底回転一周に留めた場合は残存聴力を温存し得るが、それ以上挿入した場合には聾となった症例もあり、蝸牛回転の全長に渡る挿入には一定のリスクを伴うことが判明した。
- 2) EAS の聴力像を満たす症例において、主要な遺伝子を直接シーケンス法で解析した結果、約 1/4 に遺伝子異常が見つかった。EAS 手術を実施した症例で *CDH23* 遺伝子変異、Mitochondria 1555A>G 変異などを同定した。
- 3) ミトコンドリア 3243 点変異による高度難聴を呈した 6 歳小児に対し、既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を経験し、17 カ月にわたって経過観察を行った。右耳の既存補聴器と人工内耳併用によって、聴取のみで、CI-2004 幼児用 3 語文で 100%、同学童用 3～5 語文で 90% の聴取が可能となり、左補聴器との bimodal 聴取が可能となった。術後 17 カ月目では 125、250、500Hz の 3 周波数の域値上昇の平均値は 6.7dB にとどまった。既存補聴器を用いることで EAS 専用スピーチプロセッサの音響刺激機能を補完できた。
- 4) 高音急墜型難聴に対する聴覚補償デバイスの一つである、LFT（リニア移調）による周波数変換型補聴器の適用について語音聴取の点から検討した。2000Hz 以上の聴力レベルが 70dB 以上である高音急墜型感音難聴をもつ 5 名を対象に、LFT 方式の補聴器を実生活で試聴した上で聴取効果の評価を行った。LFT により 2000Hz の装用閾値は改善した一方で、語音聴取成績は単音節、単語、日常生活文のいずれにおいても聴取改善はみられず、ノイズ下においても同様の結果であった。LFT によって 2000Hz の聴取が改善したにも関わらず、語音聴取が向上しなかった理由として、周波数シフトに伴い異聴が生じたことが原因と考えられた。
- 5) 人工内耳電極に MPC ポリマーを coating した電極を作成した。モルモット蝸牛にポリマー塗布電極と対照群の非塗布ダミー電極を挿入し、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電極の方が短時間で挿入でき、操作性が高かった。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に内耳毒性を示さないことを確認した。ポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であった。

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 および通常の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 および通常の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) 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。

2) 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ズ解析を行った。また、変異の認められた場合には、直接シーケンズ法を用いて配列を決定し遺伝子変異を検索した。

また内耳奇形症例のうち、蝸牛神経形成不全例における高音急墜型感音難聴の率を調べた。

3) 高音急墜型感音難聴小児例への対応

適応基準では小児に EAS の適応は認められていない。そこで高音急墜型感音難聴小児に対して既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を行い、その評価を行った。

4) 高音急墜型難聴に対する周波数変換型補聴器の適用

高音急墜型難聴に対する聴覚補償デバイスの一つである、LFT (リニア移調) による周波数変換型補聴器の適用について語音聴取の点から検討した。2000Hz 以上の聴力レベルが 70dB 以上である高音急墜型感音難聴をもつ 5 名を対象に、LFT 方式の補聴器を実生活で試聴した上で聴取効果の評価を行った。

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絶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) EAS 術後の聴力温存と聴取成績

信州大学、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、ばらつきはあるものの全例で術後 6 カ月までは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術後 6 カ月には気導の 125Hz で 10.5dB、250Hz で 15.1dB、500Hz で 27.2dB、1000Hz で 13.8dB 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。

その後、宮崎大学において、低音部に残聴を有し、聴力温存を意図して電極挿入をした 12 例で検討したところ、挿入深度を基底回転一周に留めた 7 例では全例で残存聴力を温存し得たが、それ以外

上の深さで挿入した5例においては2例が聾となったことが判明し、蝸牛回転の全長に渡る挿入には一定のリスクを伴うことも明らかとなった。

また、日本語話者における有効性に関して、残存聴力活用型人工内耳装用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が平均26.8% (67-S・65dB SPL・静寂下)であったのが、音入れ後1ヶ月で平均44.5%、3ヶ月で59.8%、6ヶ月で63.7%と大幅な改善を認めた。また、電気刺激単独 (ES条件) と電気刺激・音響刺激併用時 (EAS条件) の比較を行った結果、併用時において日本語弁別能が高く (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を明らかにすることができた。

2) 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。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手術を実施した症例では *CDH23* 遺伝子変異、*Mitochondria 1555A>G* 変異等を同定した。

全蝸牛神経形成不全症における高音障害型感音性難聴の割合は、36例中3例 (8.33%) であった。

3) 高音急墜型感音難聴小児例への対応

ミトコンドリア 3243点変異による高度難聴を呈した6歳の小児に対し、既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を経験し、17カ月にわたって経過観察を行った。右耳の既存補聴器と人工内耳併用によって、聴取のみで、CI-2004幼児用3語文で100%、同学童用3~5語文で90%の聴取が可能となり、左補聴器とのbimodal聴取が可能となった。術後17カ月目では125、250、500Hzの3周波数の域値上昇の平均値は6.7dBにとどまった。既存補聴器を用いることでEAS専用スピーチプロセッサの音響刺激機能を補完できた。

4) 高音急墜型難聴に対する周波数変換型補聴器の適用

LFT (リニア移調) により高音急墜型感音難聴者の2000Hzの装用閾値は改善したが、語音聴取成績は単音節、単語、日常生活文のいずれにおいても聴取改善はみられなかった。

5) 聴力温存を意図した電極の作成

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。ABRの術後4カ月の経時的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が確認された。ポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であり、より侵襲性が低いことが判明した。

D. 考察

EAS術後の聴力温存率は本研究班の経験ではほぼ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から、1000Hzまでのどの周波数においても10dB以上であり、特に聴取に最も影響する500Hzでは20数dBもの閾値上昇があったことは注意を要する。裸耳聴力には一定の悪化があることが判明したが、これは手術適応において留意する必要がある。また電極の挿入深度もリスク因子であり、1回転以上は挿入しない工夫が必要と思われた。

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* 遺伝子変異例と *Mitochondria 1555A>G* 変異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。

LFTによって2000Hzの補聴器装用閾値が著明に改善したにも関わらず、語音聴取が向上しなかった理由として、周波数シフトに伴う異聴の問題が背景にあると考えられる。母音の第1と第2のフォルマント弁別が困難となったことが、母音異聴を招いたと推測される。今回の高音急墜型難聴の被験者は、2000Hz以上の聴力の損失が大きい聴力図という点が共通した症例であったため、主に移調開始周波数1260HzのLFTを施した。このような中音域の周波数変換は、移調先 (630-1260Hz) の音との重畳により音素知覚上のキュー干涉 (母音も含め) を招くと予想される。特にア列音のオ列音への異聴が生じた点については、フォルマントの移調が原因と推察される。

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ず、逆に内耳障害を軽減した。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

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。特に電極の挿入深度には注意が必要である。ただこのような裸耳聴力の一定の閾値上昇があっても、EASの術後聴取成績の向上は明らかであり、本邦においてもEASは極めて有用な人工聴覚機器であることが確認された。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り、内耳障害を軽減する上で重要な選択肢と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 著書

1. 高橋晴雄、蓑田涼生：先天性低ガンマグロブリン血症児の髄膜炎後難聴に対する人工内耳手術；本庄 巖. 耳鼻咽喉科 - 手こずった症例のブレークスルー 中山書店（東京）72-73, 2013
2. Naito Y : Pediatric ear diseases-Diagnostic imaging atlas and case reports. KARGER (Basel) 全170頁, 2013
3. 内藤 泰：第6章 脳の高次機能 8.言語 真鍋俊也、森寿、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川剛編. 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）269-276, 2013
4. 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) Kugler Publications (Amsterdam) 371-373, 2013
5. 内藤 泰：小さなcommon cavity例の人工内耳手術. 本庄巖編. 耳鼻咽喉科 てこずった症例のブレークスルー：中山書店（東京）74-75, 2013
6. 内藤 泰：高度難聴（補聴器、人工内耳）severe to profound hearing loss (cochlear implant, hearing aid) 山口徹・北原光夫 監修, 福井次矢・高木誠・小室一成編. 今日の治療指針2014年版 医学書院（東京）1371-1372, 2014
7. 土井勝美：急性感音難聴. 今日の治療指針. 医学書院（東京）1291-1292, 2013
8. 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 and ear surgery an update. Kugler Publications (Amsterdam) 111-113, 2013

2. 論文発表

1. Yamasoba T, Lin FR, Someya S, Kashio A, Sakamoto T, Kondo K : Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. Hear Res 303 : 30-38, 2013
2. 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 18 : 143-151, 2013
3. 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 40 : 510-3, 2013
4. Kakigi A, Takubo Y, Egami N, Kashio A, Ushio M, Sakamoto T, Yamashita S, Yamasoba T : Evaluation of the internal structure of normal and pathological guinea pig cochleae using optical coherence tomography . Audiology and Neurootology 18 : 335-343, 2013
5. Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S. Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function. Acta Otolaryngol 133 : 1128-32, 2013
6. Miyagawa M, Nishio SY, Ikeda T, Fukushima K, Usami S. Massively parallel DNA sequencing successfully identifies new causative mutations in deafness genes in patients with cochlear implantation and EAS. PLoS One 8 : e75793, 2013
7. Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Kumakawa K, Naito Y, Takahashi H, Kanda Y, Tono T. Hearing preservation and clinical outcome of 32 consecutive electric acoustic stimulation (EAS) surgeries Acta Otolaryngol in press 2014
8. Takehiko Naito, Shin-ya Nishio, Yoh-ichiro Iwasa, Takuya Yano, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Kotaro Ishikawa, Hiromi Kojima, Atsushi Namba, Chie Oshikawa, Shin-ichi Usami Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: Genotype-phenotype

- correlations and a founder mutation. PLoS ONE 8(5) : e63231, 2013
9. Yoh-ichiro Iwasa, Shin-ya Nishio, Hidekane Yoshimura, Yukihiko Kanda, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Yasushi Naito, Kyoko Nagai, Shin-ichi Usami. OTOF mutation screening in Japanese severe topofound recessive hearing loss patients. BMC Medical Genetics online journal 2013
 10. Cordula Matthies, Stefan Brill, Kimitaka Kaga, Akio Morita, Kozo Kumakawa, Henryk Skarzynski, Andre Claassen, Yau Hui, Charlotte Chiong, Joachim Müller, Robert Behr. Auditory Brainstem Implantation improves Speech Recognition in Neurofibromatosis Type II Patients. ORL 75 : 282-295, 2013
 11. Hidekane Yoshimura, Satoshi Iwasaki, Shin-ya Nishio, Kozo Kumakawa, Tetsuya Tono, Yumiko Kobayashi, Hiroaki Sato, Kyoko Nagai, Kotaro Ishikawa, Tetsuo Ikezono, Yasushi Naito, Kunihiro Fukushima. Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1. PLoS ONE 9(3): e90688, 2014
 12. 熊川孝三、三澤建、松田絵美、真岩智道、鈴木久美子、加藤央、武田英彦. 新生児聴覚スクリーニングの偽陽性率を減らすための試行制度の検討. Audiology Japan 56 : 163-170, 2013
 13. 田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦. 人工内耳を装着させた自閉症スペクトラム障害及び重度知的障害を伴う難聴児の発達経過. Audiology Japan 56 : 153-162, 2013
 14. 三澤建、熊川孝三、加藤央、武田英彦. 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 症候群の長期成績と当院における治療戦略. Otol Japan 23 : 841-87, 2013
 15. 今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼総、大橋博文、坂田英明、山嵜達也、宇佐美真一. GJB2 変異例における進行性難聴の特徴と遺伝子型の検討. 小児耳鼻咽喉科 34 : 352-359, 2013
 16. 神田幸彦、高橋晴雄. 両側小児人工内耳における臨床効果と予後良好な因子の検討. Audiology Japan 56(5) : 635-636, 2013
 17. Yoshida H, Takahashi H. Long-term speech perception after cochlear implant in pediatric patients with GJB2 mutations. Auris Nasus Larynx (Tokyo) 40 : 435-439, 2013
 18. Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Naritomi K, Tono T, Usami S, Suzuki M. Pathogenic substitution of IVS15 + 5G > A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome. BMC Medical Genetics 14, 2013
 19. T Okuda, S Nagamachi, Y Ushisako, T Tono. Glucose metabolism in primary auditory cortex of postlingually deaf patients: FDG-PET study. ORL 75 : 342-349, 2013
 20. 中島崇博, 東野哲也, 奥田 匠, 松田圭二, 高木 実, 林 多聞, 花傘禮 豊. コンピュータ CT による蝸牛窓臨床解剖の検討. Otol Jpn23(3) : 238-242, 2013
 21. 白根美帆, 牛迫泰明, 永野由起, 池ノ上あゆみ, 山本麻代, 近藤香菜子, 後藤隆史, 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—. Audiology Japan 56(2) : 178-185, 2013
 22. 池ノ上あゆみ, 永野由起, 牛迫泰明, 松田圭二, 東野哲也, 藤元昭一. 持続する蛋白尿と難聴のみを主症状としたミトコンドリア DNA3243 変異症例. Audiology Japan 56(6) : 769-774, 2013
 23. 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 : 7-12, 2013
 24. 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
 25. 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 Otol134 : 58-65, 2014
 26. 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
 27. 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
 28. 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.* 123(7): 465-475, 2013
29. 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
 30. 佐藤満雄, 小林孝光, 齋藤和也, 宮下美恵, 寺尾恭一, 土井勝美：突発性難聴に対するステロイド剤併用塩酸ファスジル治療の有効性. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス* 27 : 93-95, 2013
 31. 佐藤満雄, 宮下美恵, 齋藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美：真珠腫形成による人工内耳再手術例-小児人工内耳術後の注意点. *耳鼻咽喉科臨床* 106 : 393-396, 2013
 32. 土井勝美【プロに学ぶ手術所見の記載法】人工内耳手術. *JOHNS* 29 : 691-696, 2013
 33. 日比野浩, 任書晃, 村上慎吾, 土井勝美, 鈴木敏弘, 久育男, 倉智嘉久：内耳内リンパ液の特殊電位環境の成立機構の理解. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 116 : 60-68, 2013
 34. 山唄達也：加齢に伴う聴覚障害. *Audiology Japan* 57 : 52-62, 2014
 35. Ichikawa K, Kashio A, Mori H, Ochi A, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T : A new computed tomography method to identify meningitis-related cochlear ossification and fibrosis before cochlear implantation . *Otolaryngol Head Neck Surg.* in press 2014
 36. 土井勝美：メニエール病の外科治療. *Equilibrium Res* 73 : 8-15, 2014
3. 学会発表
1. 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)～高度医療の成績～ 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2013.5.15-18 札幌
 2. 熊川孝三, 熊谷文愛, 射場恵, 三澤建, 阿部聡子, 眞岩智道, 加藤央, 武田英彦, 原田綾, 山田奈保子, 鈴木雪恵, 大森孝一, 宇佐美真一：既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例－遺伝学的検査による治療戦略の有用性－ 第58回 日本聴覚医学会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
 3. 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・学術講演会 2013.10.24-25 松本
 4. 宇佐美真一, 茂木英明, 塚田景大, 西尾信哉, 工 穰, 岩崎聡, 熊川孝三, 内藤泰, 高橋晴雄, 東野哲也：先進医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の術後成績について 第23回 日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
 5. 茂木英明, 西尾信哉, 塚田景大, 鬼頭良輔, 岩崎聡, 宇佐美真一：両側残存聴力活用型人工内耳(EAS)の2症例 第23回 日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
 6. Usami S. Clinical EAS Study in Japan. *Hearing and Structure Preservation Workshop XII.* 2013 Heidelberg Germany
 7. Usami S. Importance of Structure Preservation for All CI Patients. *EAS, VSB and BONEBRIDGE Workshop* 2013.10.26-27 Hakuba Japan
 8. Keita Tsukada: The effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function *APSCI2013* 2013.11.26-29 Hyderabad
 9. Usami S. Importance of Structural preservation for cochlear implant patients. *APSCI2013* 2013.11.26-29 Hyderabad
 10. Usami S: Hearing Restoration in Progressive Hearing Loss: Reliable Prognostic Factors for Adequate Implant Selection. *26th Course on Microsurgery of the Middle Ear and 11th Wullstein Symposium* 2014.2.24-26 Wuerzburg, Germany
 11. Iwasaki S: New trends in hearing implant in Japan. *12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck surgery.* 2013.12.5- 7 Taipei
 12. 坂田阿希, 熊川孝三, 阿部聡子, 宇佐美真一, 山唄達也:GJB2とSLC26A4の複合ヘテロ遺伝子変異が見出された先天性難聴の一家系.第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
 13. 熊川孝三, 熊谷文愛, 射場恵, 三澤建, 阿部聡子, 眞岩智道, 加藤央, 武田英彦, 原田綾, 山田奈保子, 鈴木雪恵, 大森孝一, 宇佐美真一:既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例－遺伝学的検査による治療戦略の有用性－. 第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
 14. 三澤建, 熊川孝三, 阿部聡子, 松田絵美, 眞岩智道, 加藤央, 武田英彦, 宇佐美真一：当院におけるインバーダパル法による難聴遺伝子解析結果と難聴治療への応用.第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
 15. 吉村豪兼, 岩崎聡, 西尾信哉, 宇佐美真一, 熊川孝三, 東野哲也, 佐藤宏昭, 長井今日子, 石川浩太郎, 池園哲郎, 内藤泰, 福島邦博, 中西啓:Usher 症候群タイプ1における遺伝子検

- 査と耳鼻咽喉科医の役割.第 58 回日本聴覚医学学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
16. 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工藤、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 回日本聴覚医学学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
 17. 高橋 晴雄:Round Table A/Challeng-ing Cases: From Assessment to Re-habilitation.11th European Symposium on Paed-iatric Cochlear Implantation.2013 年 5 月(トルコ)
 18. 高橋 晴雄:Round Table A/Stimulat-ions and Sequential Bilateral Cochl-ear Implantation: What We HaveLearned So Far?11th European Symposium on Paed-iatric Cochlear Implantation.2013 年 5 月(トルコ)
 19. 高橋 晴雄:Bilateral Cochlear Implanta-tion for Children-Nagasaki Exp-erience.New Trends in Hearing ImplantScience 2013.2013 年 10 月(長野)
 20. 原 稔:一般演題 口演 第 16 群(小児人工内耳 2) 蝸牛・蝸牛神経奇形に対する小児人工内耳手術の成績.第 25 回日本耳科学会総会・学術講演会.2013 年 11 月(宮崎)
 21. 高橋 晴雄:Guest Lecture 5:Bilateral cochlear implantation for children –Nagasaki experience.9th Asia Pacific Symposium onCochlear Implants and RelatedSciences APSCI 2013, .2013.11.26-29 インド
 22. 原 稔:Case Report: Bilateral Coch-lear Implantations in a Child withCochlear Aplasia.9th Asia Pacific Symposium onCochlear Implants and RelatedSciences (APSCI 2013).2013 年 11 月(インド)
 23. 奥田 匠, 永野由起, 木原あゆみ, 近藤香菜子, 牛迫泰明, 東野哲也 : 残存聴力活用型人工内耳 6 症例の経験. 第 23 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2013.1.24-25 鹿児島
 24. 近藤香菜子, 東野哲也 : 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)装用者の音楽聴取に関する検討. 第 58 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 2013.10.17-18 高知
 25. 奥田 匠, 池ノ上あゆみ, 近藤香菜子, 牛迫泰明, 東野哲也 : 当科における白金製剤による小児の高音障害型感音難聴症例の検討. 第 58 回聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
 26. 白根美帆, 牛迫泰明, 山本麻代, 近藤香菜子, 倉澤美智子, 池ノ上あゆみ, 永野由起, 東野哲也 : 先天性一側性難聴乳幼児の実態に関する検討. 第 58 回聴覚医学会総会・学術講演会, 2013.10.24-25 松本
 27. 奥田 匠, 池ノ上あゆみ, 後藤隆史, 牛迫泰明, 松田圭二, 東野哲也 : 人工内耳の電極挿入深度による残存聴力温存率の検討. 第 23 回日本耳科学会総会・学術講演会 2013.11.24-26 宮崎
 28. Naito Y: Conflict and cooperation of auditory and visual information processing in profoundly deafened subjects. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
 29. Naito Y: Reorganization of cortical language networks in CI users. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
 30. Naito Y: Cortical activation by speech in cochlear implant users. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
 31. Kishimoto I, Yamazaki H, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Naito Y: Etiology of 16 cases with rapidly progressive bilateral sensorinerural hearing loss. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
 32. 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 2013.6.1-5 Seoul, Korea
 33. 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 2013.7.11-12 神戸
 34. 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: electoric acoustic stimulation) の 5 症例の術後成績. 第 174 回日耳鼻兵庫県地方部会 2013.7.13 神戸
 35. 内藤 泰: 難聴と遺伝子診断—人工内耳医療との接点 (講演) . 第 3 回難聴と人工内耳関する勉強会 (神戸市立医療センター中央市民病院) 2013.8.3 神戸
 36. 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 2013.10.12 奈良
 37. 内藤 泰: 脳機能からみた難聴 (ランチョンセミナー講演) . 第 58 回日本聴覚医学会 2013.10.24-25 松本
 38. 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 2013.10.24-25 松本
 39. 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 2013.10.24-25 松本

40. 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 2013.10.24-25 松本
41. 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 2013.10.24-25 松本
42. Naito Y: The current status of pediatric cochlear implantation in Japan (International Panel). 第23回日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
43. 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 2013.11.24-26 宮崎
44. 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 2013.11.24-26 宮崎
45. 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 2013.12.5-12.7 Taipei
46. 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” 2013.12.11 熊本
47. 木下淳、吉川弥生、柿木章伸、近藤健二、山嵜達也: 生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良. 日本耳科学会学術講演会 2013.11.24-26 宮崎
48. Kinoshita M, Yamasoba T, Kikkawa Y, Kakigi A, Kondo K: Safety and operability of cochlear implant electrodes coated with biocompatible polymer. Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences 2013.11.26-29 Hyderabad, India.
- 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

研究要旨

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。高音急墜型感音難聴は、高音部は重度の難聴であるにもかかわらず、低音部の聴力は保たれている特徴的な聴力像を示すタイプの難聴であり、難聴患者の4~10%に認められる。しかし、従来の人工内耳の適応は90dB以上の重度難聴患者に限られており、高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者は適応外となっていた。また、高音急墜あるいは漸傾型の難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることは困難な例が多く、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状況であった。

本研究では、日本人高音急墜型難聴患者に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性を明らかにすることを目的に検討を行った。その結果、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た。特に500Hzの残存聴力が先進医療(B)の基準を満たさない症例に関しても、残存聴力活用型人工内耳の有効性が明らかとなってきた。今後さらなる研究を行い、科学的なエビデンスを蓄積することで、適応聴力に関する基準となる情報が得られることが期待される。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、*TMPRSS3* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子変異、および *Mitochondria1555A>G* 遺伝子変異を同定した。

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。

我々が行った研究より、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する日本人難聴遺伝子データベースに登録されている1500症例の分析より、日本人難聴患者のうちおよそ10%程度に高音障害型難聴が認められる事が明らかとなった。

研究開始当初の人工内耳の適応は90dB以上の重度難聴患者に限られており、高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者は適応外となっていた。しかし、高音急墜あるいは漸傾型の難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることは困難な例が多く、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

な治療法は無い状況であった。

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先進医療(B)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残存聴力活用型人工内耳の対象となるような高音急墜型難聴患者の遺伝的背景を明らかにする、という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、長崎大学で先進医療「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ヶ月以上経過した症例を対象に、人工内耳挿入術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) 低音部が基準から外れる症例に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

先進医療(B)で実施されている残存聴力活用型人工内耳は125Hz~500Hzの残存聴力が65dB以下の患者が対象となるが、当施設において臨床研究として実施した症例では、500Hzの残存聴力がほとんど無いケースであっても語音の聴取は非常に改善していた。そこで、本研究では残存聴力活用型人工内耳の適応聴力のうち500Hzの残存聴力が65dB以上の症例を対象に、人工内耳挿入術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。手術は残存聴力の程度に応じてMED-EL社製のFLEX24、FLEX SOFT電極を用い、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先進医療(B)での検査項目に準じて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。

3) 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症例を対象に、遺伝子解析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63遺伝子のエクソン領域を網羅的に増幅し、IonTorrent PGMシステム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、長崎大学で先進医療(B)「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。

6ヶ月後の聴力に関しては、程度にばらつきを認めるものの全例で低音部の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10.5dB、250Hzで15.1dB、500Hzで27.2dB、1000Hzで13.8dB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が著しく改善が認められた。

また、日本語話者における有効性に関して、残存聴力活用型人工内耳装用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が平均 26.8% (67-S・65dB SPL・静寂下) であったのが、音入れ後 1 ヶ月で平均 44.5%、3 ヶ月で 59.8%、6 ヶ月で 63.7% と大幅な改善を認めた。また、電気刺激単独 (ES 条件) と電気刺激・音響刺激併用時 (EAS 条件) の比較を行った結果、併用時の方が日本語弁別能が高く (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を明らかにすることができた。

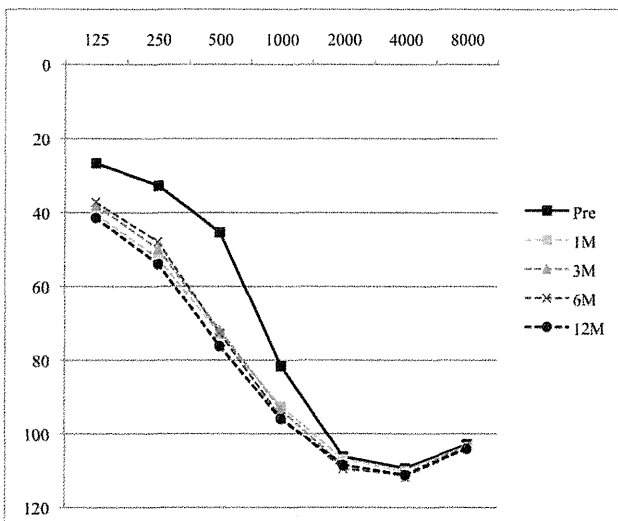
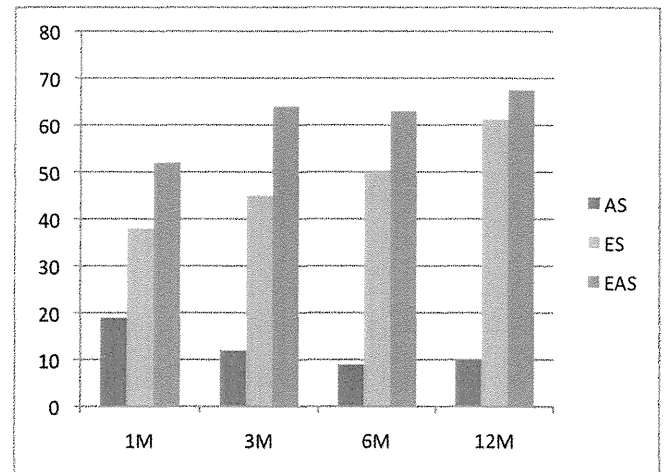
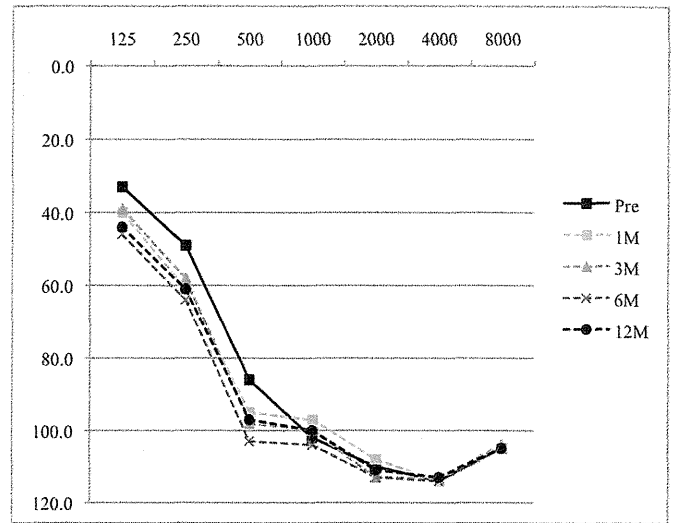


図1 残存聴力活用型人工内耳 24 症例の平均聴力の経過
残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行しても低音部の残存聴力は温存される。(Usami et al 2014 より改変)。

図2 先進医療 (B) 残存聴力活用型人工内耳の基準と比較し、500Hz の聴力が残存していない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。(Usami et al 2014 より改変)。

図3 先進医療 (B) 残存聴力活用型人工内耳の基準と比較し、500Hz の聴力が残存していない症例の語音聴取能の経過
術前の補聴器装用下での聴取能が 26.8% 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 63.7% まで改善する。(Usami et al 2014 より改変)。



2) 低音部が基準から外れる症例に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

先進医療 (B) で実施されている残存聴力活用型人工内耳は 125Hz~500Hz の残存聴力が 65dB 以下の患者が対象となるが、500Hz の残存聴力が 65dB 以上のケースであっても語音聴取が大幅に改善するという予備的なデータが得られていた。

そこで、本研究では残存聴力活用型人工内耳の適応聴力のうち 500Hz の残存聴力が 65dB 以上の症例を対象に、人工内耳挿入術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。

6 ヶ月後の聴力に関しては、程度にばらつきを認めるものの全例で低音部の残存聴力の温存が可能であった。詳細に見ていくと、FLEX24 電極を挿入した症例では、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 13.0dB、250Hz で 15.0dB、500Hz で 17.0dB 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が著しく改善が認められた。また、FLEX SOFT 電極を挿入した症例では、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 1.7dB、250Hz で 11.7dB、500Hz で 0dB であった。

また、日本語話者における有効性に関して、残存聴力活用型人工内耳装用症例を対象に日本語聴取能の比較を行った結果では、FLEX24 症例では、術前の補聴器装用下での語音弁別能が平均 20.0%

(67-S・65dB SPL・静寂下) であったのが、音入れ後 1 ヶ月で平均 52.0%、3 ヶ月で 64.0%、6 ヶ月で 63.0% と大幅な改善を認めた。FLEX SOFT 症例でも同様に、術前の補聴器装用下での語音弁別能が平均 15.0% (67-S・65dB SPL・静寂下) であったのが、音入れ後 1 ヶ月で平均 47.5%、3 ヶ月で 60.0%、6 ヶ月で 65.0% と大幅な改善を認めた。

3) 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、*TMPRSS3* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子変異、および *Mitochondria1555A>G* 変異を同定した (Miyagawa et al., 2013, Miyagawa et al., submitted)。

現在、家系サンプルを用いたセグリゲーション解析を行っており、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。

E. 結論

本研究により、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た。特に 500Hz の残存聴力が先進医療(B)の基準を満たさない症例に関しても、残存聴力活用型人工内耳の有効性が明らかになってきた。今後さらなる研究を行い、科学的なエ

ビデンスを蓄積することで、適応聴力に関する基準となる情報が得られることが期待される。

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、*TMPRSS3* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子変異、および *Mitochondria1555A>G* 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なる事が期待される。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	5 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

2) 海外

口頭発表	6 件
原著論文による発表	3 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] Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S. Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function. *Acta Otolaryngol.* 133:1128-32. 2013

[2] Miyagawa M, Nishio SY, Ikeda T, Fukushima K, Usami S. Massively parallel DNA sequencing successfully identifies new causative mutations in deafness genes in patients with cochlear implantation and EAS. *PLoS One.* 8:e75793. 2013

[3] Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Kumakawa K, Naito Y, Takahashi H, Kanda Y, Tono T. Hearing preservation and clinical outcome of 32 consecutive electric acoustic stimulation (EAS) surgeries. *Acta Otolaryngol* 2014 in press.

学会発表

[1] 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）～高度医療の成績～ 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

[2] 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、三澤建、阿部聡子、眞岩智道、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪恵、大森孝一、宇佐美真一：既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例－遺伝学的検査による治療戦略の有用性－ 第58回日本聴覚医学会・学術講演会

[3] 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・学術講演会

[4] 宇佐美真一、茂木英明、塚田景大、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也：先進医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の術後成績について 第23回日本耳科学会

[5] 茂木英明、西尾信哉、塚田景大、鬼頭良輔、岩崎聡、宇佐美真一：両側残存聴力活用型人工内耳（EAS）の2症例 第23回日本耳科学会

[6] Usami S. Clinical EAS Study in Japan. Hearing and

Structure Preservation Workshop XII. Heidelberg Germany

[7] Usami S. Importance of Structure Preservation for All CI Patients. EAS,VSB and BONEBRIDGE Workshop Hakuba Japan

[8] Keita Tsukada: The effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function APSCI2013

[9] Usami S. Importance of Structural preservation for cochlear implant patients. APSCI2013 インド

[10] Usami S: Hearing Restoration in Progressive Hearing Loss: Reliable Prognostic Factors for Adequate Implant Selection. 26thCourse on Microsurgery of the Middle Ear and 11thWullstein Symposium 2014.2.24-26 Wuerzburg,Germany

[11] Iwasaki S: New trends in hearing implant in Japan. 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck surgery. Taiwan University Hospital

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）
なし

遺伝学的検査が有用であった小児の残存聴力活用型人工内耳症例

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

研究要旨

ミトコンドリア 3243 点変異による高度難聴を呈した 6 歳の小児に対し、既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を経験し、17 カ月にわたって経過観察を行った。右耳の既存補聴器と人工内耳併用によって、聴取のみで、CI-2004 幼児用 3 語文で 100%、同学童用 3～5 語文で 90%の聴取が可能となり、左補聴器との bimodal 聴取が可能となった。術後 17 カ月目では 125、250、500Hz の 3 周波数の域値上昇の平均値は 6.7dB にとどまった。既存補聴器を用いることで EAS 専用スピーチプロセッサの音響刺激機能を補完できた。低音域に残聴があるが既知の高度難聴を来しうる難聴遺伝子変異を有しており、かつ、進行性が予想される場合には小児においても聴力保存型人工内耳の適応が検討されても良いと考える。

A.はじめに

われわれはミトコンドリア 3243A>G 点変異が原因と考えられる小児難聴症例に対して、保険適応となった EAS 電極と市販の既存補聴器を併用するという von Ilberg らの提唱した、いわゆる original EAS を行った小児症例を経験し、17 カ月間経過観察することができた。本症例はわが国で長期に観察された初の小児 original EAS の報告であり、また手術適応決定に当たっては難聴の遺伝学的検査がきわめて有用であったので、その聴取成績と安全性について報告する。また、その後、DUET が 2013 年 10 月に薬事承認された後に、既存補聴器+OPUS (original EAS) と DUET との装用域値についての比較検討も行ったので、併せて報告する。

B. 小児 EAS 症例

症例 6 歳の女児
現病歴

自動 ABR による新生児聴覚スクリーニングはパスした。3 歳前まで聴覚は正常と思われていたが 3 歳児健診で聞き返しが多いことに気づかれた。COR では両側 30～60dB 程度の難聴であったが、進行性であり、4 歳でさらに聞こえが低下し、補聴器装用を開始した。臍帯サイトメガロウイルス検査では陰性であった。

2012 年 2 月(5 歳 10 カ月)に当院を紹介され初診した。図 1A に初診時の純音聴力検査を、図 1B に両耳の補聴器(スイス・フォナック社製 Naida V UP) 装用閾値を示す。

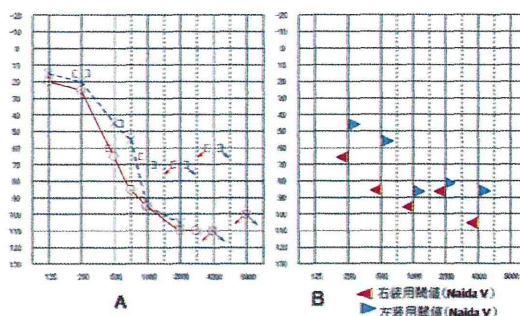


図1 初診時純音聴力検査結果(A)と左右の補聴器装用域値(B)

両側補聴器装用による音場での 67-S 語音聴力検査の成績は、右 5%、左 25%であった。

補聴器装用下での CI-2004 幼児用 3 語文の聴取(肉声呈示)では右 20%、左 76%であった。PVT-R (改訂版絵画語彙発達検査)では語彙年齢は 3 歳 2 カ月と遅れていた。CT では内耳・内耳道奇形は認められなかった。

遺伝学的検査結果とカウンセリング・治療方針
原因検索のために 2012 年 4 月、父親の代諾を得て、患児の血液を採取し、既知の難聴遺伝子変異として高頻度であることが分かっている 13 遺伝子 47 変異の有無について Abe らが開発したインベーターパネル解析法による検査を行った。その結果、ミトコンドリア 3243A>G 変異のヘテロプラスミー (2%)が検出された。その後、全身症状の発症の可能性を知るために行われた骨格筋の遺伝子解析でも 0.9%のヘテロプラスミーが認められた。

家系図上は、母方の曾祖父に糖尿病のみが認められたが、他に糖尿病や難聴はなく、また両親ともに糖尿病、難聴は無く母系遺伝形式は認められなかった。患児の全身検査においても糖尿病、腎障害の発現なく、心電図異常も認められず、非症候群性難聴であると診断した。

C.経過と EAS の成績

その後、2012年7月に、EAS 高度医療（対象は成人のみ）に採用されていた MED-EL 社製 FLEX EAS 電極が名称を変えて FLEX 24（12チャンネル、電極長 24.0mm、電極アレイ直径 0.3~0.8mm）として保険収載された。これはスタンダード電極（12チャンネル、電極長 31.5mm、電極アレイ 0.5~1.3mm）よりも短く細い。そこで、FLEX24 を挿入し、DUET はその時点では薬事承認が取れていなかったため、音響刺激装置を有しない OPUS と既存の装用補聴器 Naida V を右耳に併用するという von Ilberg らの提唱した original EAS 治療法の可能性を提案したところ、父親は同意した。

2012年7月18日、右耳に手術を行った。正円窓アプローチで、正円窓膜に小切開を加え、電極周囲の正円窓膜部分を残して PULSAR FLEX24 を 12 電極全て挿入した。手術当日は術中と術後にデキサメサゾン 2mg ずつ計 4mg、術後 1 日目に 3mg、2 日目に 2mg、3 日目に 1mg と漸減して全身投与した。

術後の耳 X-P では電極は蝸牛内に挿入され、ほぼ 1 回転し、先端は基底回転の descending portion に位置した。Wright ら 5) による蝸牛内特徴周波数と正円窓からの距離を示すデータに従えば、電極先端の深さは特徴周波数 500~250Hz に相当する部位に位置していると考えられた。

1. 術後 7 カ月後の CI-2004 幼児用 3 語文（肉声呈示）による語音聴取成績

右補聴器 Naida V と人工内耳併用で 100% であり、術前の補聴器単独での 20% を大幅に上回った。ただし右人工内耳単独でも 100% であった。

2. 術後 13 カ月後の CI-2004 学童用 3~5 語文（肉声呈示）による語音聴取成績

学童用文は CI 2004 幼児用よりも難度が高いが、右補聴器のみで 20%、人工内耳のみで 86%、右補聴器と人工内耳併用の original EAS で 90% であり、その効果が確認された。自覚的には左の補聴器単独よりも右耳の EAS の方が言葉が分かりやすく、好きということであった。騒音の多い教室でのコミュニケーションも以前より円滑になったと周囲からの評価が得られた。

3. Original EAS と DUET 比較

術後 15 カ月後の 2013 年 10 月に DUET が薬事承認された。図 2A に既存補聴器と OPUS による EAS の装用域値を、図 2B に DUET による音響刺激 (Acoustic stimulation: AS)、電気刺激 (Electric stimulation: ES)、および EAS の装用閾値のそれぞれを示した。この結果、既存補聴器による音響刺激よりも DUET による AS の方が 250Hz において 10dB、500Hz において 15dB、1000Hz においては 30dB 装用域値が低かった。ただし、クロスオーバー周波数を 500Hz と設定したので、ES 閾値はそれ以上の周波数においては同じ閾値を呈したた

めに、結局、装用閾値の差が生じたのは 250Hz のみでとなった。

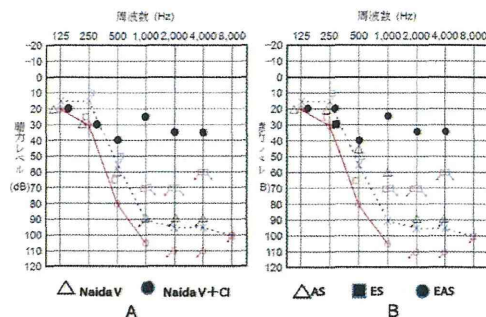


図2 original EASとDUETとの装用閾値の比較

A: Naida VとOPUSによる。B: DUETによる。ESは250Hz以外はEASの閾値と同一であるので、記載していない。

4. 聴力レベル 17 カ月後の聴力図を図 3 に示した。術前に比べて 125、250、500、1000Hz にそれぞれ 0、5、15、10dB の気導閾値上昇が認められたが、低音域の残存聴力は維持されていた。

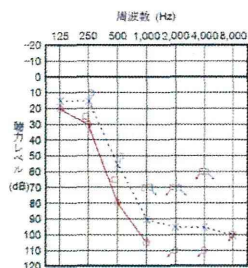


図3 術後17カ月後の純音聴力検査結果

D.考察

本症例では、難聴の進行性が予見されることからより長い 28mm の電極を選択することも検討されたが、小児の第 1 例目であったこと、まずは聴力保存を優先し、EAS 用に開発され、かつ先行研究である成人に対する EAS 高度医療で用いられたものと同じ 24mm 長の電極を選択した。結果的には残存聴力の十分な保存がなされ、術後人工内耳のみでも語音聴取成績が良好であったことを考慮すれば、この選択は適切であったと考える。

3. 本症例における術後の聴力保存と語音聴取成績

聴力保存については、術後 17 カ月後の右聴力レベルは術前に比べて、125、250、500、1000Hz において、それぞれ 0、5、15、10dB の閾値上昇が認められた。一方、左耳はそれぞれ 0、-5、10、-5dB の閾値上昇であったことから、右の閾値上昇はミトコンドリア 3243 変異による難聴の進行ではなく、電極挿入手術に伴う閾値上昇と考えられた。

Skarzynski らは小児の EAS15 例について、術後 48 カ月後の 125、250、500、1000Hz における閾値上昇の平均値がそれぞれ 15、30、20、10dB であったと報告しているが、この結果と比べても本症例での閾値上昇は少なく、EAS 手術は安全に遂行さ

れたと考える。

また、わが国における高度医療による成人の残存聴力活用型人工内耳の適応基準を満たした成人15例を対象としたEASの成績報告によれば、EAS術後6カ月目125、250、500Hzの3周波数の閾値上昇の平均値が18dBであった。本症例では高度医療と同じ電極を使用して、その平均値は17カ月後でも6.7dBにとどまったことは小児でのEASの可能性を期待させるものと言えよう。

語音聴取成績については、静寂下では人工内耳単独と補聴器と人工内耳併用での差は出にくかったのは人工内耳による電気刺激の成績が高いためと考える。ただし、騒音下では一般的に補聴器と人工内耳併用が優れているので、教室での聞き取りが良くなったことはこれによるものであろう。さらに、不良聴耳であった右耳のoriginal EAS治療によって、左耳の補聴器による聴取成績を上回る成績が得られ、左補聴器とのbimodal聴取を可能としたことも騒音下での良好な効果をもたらすことができた原因と考える。

4. 既存補聴器とDUETの比較

図2A、Bの装用閾値の比較からはBのDUETによる音響刺激(AS)の方が既存補聴器の音響刺激に比べて有効であったと言える。ただし、クロスオーバー周波数が500Hzであり、ES閾値はそれ以上の周波数においてはEASと同じ閾値を呈したために、結局、装用閾値の差は250HzにおいてのみDUETが10dB低かった。したがって、既存補聴器を用いることでもDUETの音響刺激機能を十分に補完できることが示された。

5. 遺伝学的検査とEAS

わが国で先天性難聴に対する遺伝学的検査の保険適応が世界で初めて2012年4月に認められた。さらにEAS用電極の保険収載に続いて、専用スピーチプロセッサであるDUETの薬事承認が2013年10月になされたこと、成人に対するEASの安全性と有効性が確認されたこと、など、わが国でもEAS型人工内耳を取り巻く環境は整備されつつある。また、EAS型人工内耳電極の開発と聴力保存手術手技を指向することは、基本的に内耳への低侵襲手技を目指すことになり、むしろ推奨されよう。

E 結論

公的な保険制度で難聴の遺伝学的検査が可能となったわが国では、低音域に難聴があるが既知の高度難聴を来しうる難聴遺伝子変異を有しており、かつ、進行性が予想される場合にはEAS型人工内耳の適応が検討されても良いと考える。

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. 原著論文・総説

1. Takehiko Naito, Shin-ya Nishio, Yoh-ichiro Iwasa, Takuya Yano, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Kotaro Ishikawa, Hiromi Kojima, Atsushi Namba, Chie Oshikawa, Shin-ichi Usami : Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: Geneotype-phenotype correlations and a founder mutation PLoS ONE 8(5): e63231. doi:10.1371/journal.pone.0063231 Published: May 23, 2013)
2. Yoh-ichiro Iwasa, Shin-ya Nishio, Hidekane Yoshimura, Yukihiko Kanda, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Yasushi Naito, Kyoko Nagai, Shin-ichi Usami : OTOF mutation screening in Japanese severe to profound recessive hearing loss patients. BMC Medical Genetics 2013, 14:95 Published: 22 September 2013 (online journal)
3. Cordula Matthies, Stefan Brill, Kimitaka Kaga, Akio Morita, Kozo Kumakawa, Henryk Skarzynski, Andre Claassen, Yau Hui, Charlotte Chiong, Joachim Müller, Robert Behr : Auditory Brainstem Implantation improves Speech Recognition in Neurofibromatosis Type II Patients ORL 75:282-295, 2013.
4. Hidekane Yoshimura, Satoshi Iwasaki, Shin-ya Nishio, Kozo Kumakawa, Tetsuya Tono, Yumiko Kobayashi, Hiroaki Sato, Kyoko Nagai, Kotaro Ishikawa, Tetsuo Ikezono, Yasushi Naito, Kunihiko Fukushima, Chie Oshikawa, Takashi Kimitsuki, Hiroshi Nakanishi, Shin-ichi Usami : Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1 PLoS ONE 9(3) e90688 Published: March 11, 2014 DOI:10.1371/journal.pone.0090688
5. 熊川孝三、三澤建、松田絵美、真岩智道、鈴木久美子、加藤央、武田英彦 : 新生児聴覚スクリーニングの偽陽性率を減らすための試行制度の検討. Audiology Japan 56:163-170, 2013.
6. 田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦 : 人工内耳を装用させた自閉症スペクトラム障害及び重度知的障害を伴う難聴児の発達経過. Audiology Japan 56:153-162, 2013.
7. 三澤建、熊川孝三、加藤央、武田英彦 : 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症候群の長期成績と当院における治療戦略. Otol Japan 23:841-87, 2013.
8. 今井直子、熊川孝三、安達のか、浅沼総、大橋博文、坂田英明、山嵜達也、宇佐美真一 : GJB2変異例における進行性難聴の特徴と遺伝子型の検討. 小児耳鼻咽喉科 34:352-359,

2013.

2. 学会報告

1. 坂田阿希、熊川孝三、阿部聡子、宇佐美真一、山嵜達也:GJB2 と SLC26A4 の複合ヘテロ遺伝子変異が見出された先天性難聴の一家系. 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
2. 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、三澤建、阿部聡子、眞岩智道、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪恵、大森孝一、宇佐美真一:既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例－遺伝学的検査による治療戦略の有用性－. 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
3. 三澤建、熊川孝三、阿部聡子、松田絵美、眞岩智道、加藤央、武田英彦、宇佐美真一:当院におけるインペーダパネル法による難聴遺伝子解析結果と難聴治療への応用.第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
4. 吉村豪兼、岩崎聡、西尾信哉、宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、長井今日子、石川浩太郎、池園哲郎、内藤泰、福島邦博、中西啓:Usher 症候群タイプ 1 における遺伝子検査と耳鼻咽喉科医の役割.第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
5. 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工籙、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 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.25.

Ⅱ. 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