

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、従来的人工内耳の適応は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、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、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。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つ研究を総合的にを行い、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、遺伝子解析研究に関する十分な説明を行った後に、書面で同意を取得して採血を行った。採血を行う時点で匿名化を行い個人が特定できないように配慮を行った。採血後にQIAGEN社のDNeasy blood and tissue kitを用いてDNAサンプルを得た。得られたDNAサンプルを用いて、IonAmpliSeqを用い、難聴の原因遺伝子として報告されている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。

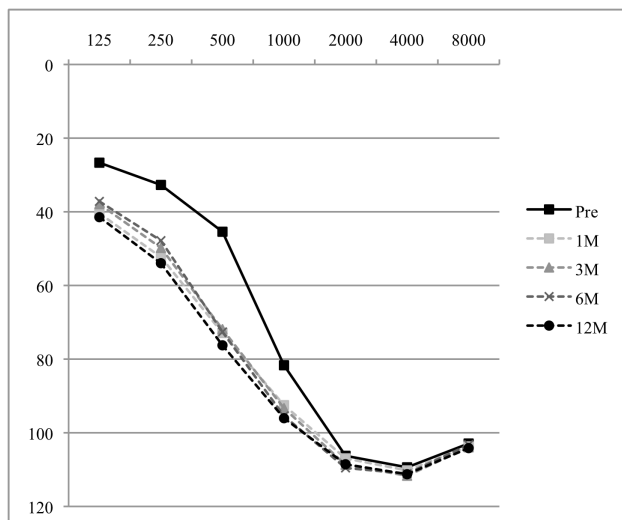
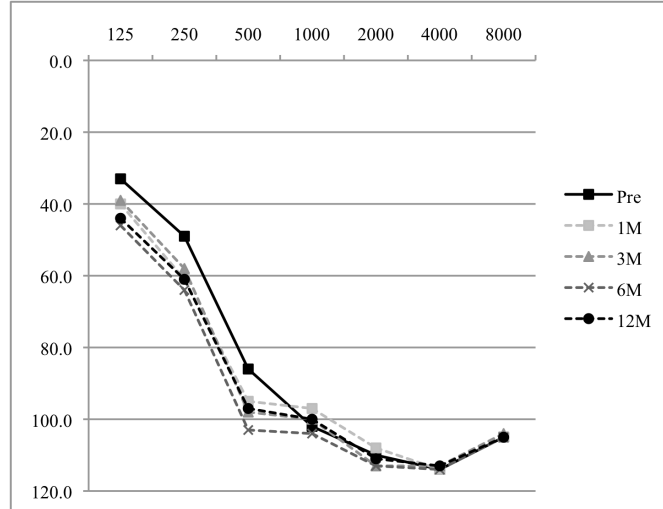


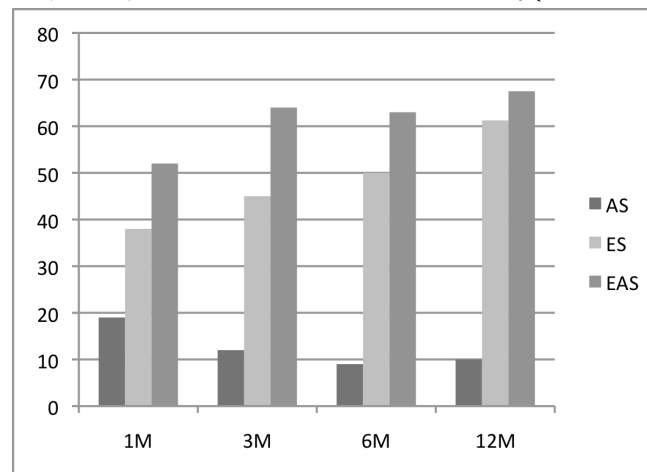
図1 残存聴力活用型人工内耳 24 症例の平均聴力の経過  
残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行しても低音部の残存聴力は温存される。(Usami et al 2014 より改変)。

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力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