

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 歳の女兒

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 UP)装用閾値を示す。

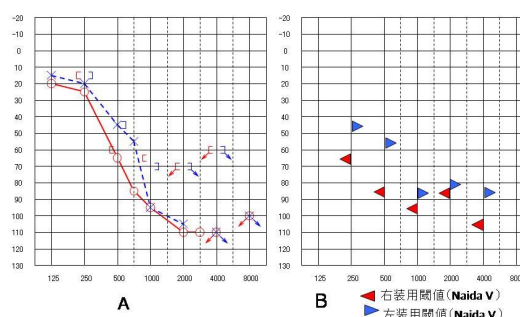


図1 初診時純音聴力検査結果(A)と左右の補聴器装用域値(B)

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。

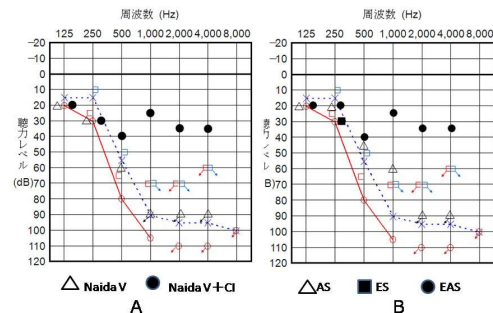


図2 original EASとDUETとの装用閾値の比較

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。

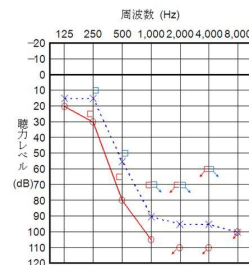


図3 術後17カ月後の純音聴力検査結果

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か月後の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る。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 topofound 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, Kunihiro 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、安達のどか、浅沼総、大橋博文、坂田英明、山岨達也、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、山岨達也: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:当院におけるインベータ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 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.25.

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし