

Figure 3. Case no. 18. (A) Endoscopic view of round window insertion, (B) montage CT image, (C) imaging with putative location of electrode and the referential tonotopic map, (D) preoperative ASSR findings (blue, left; red, right) and postoperative COR audiogram finding. (E) Pedigree and the mutations found in the *CDH23* gene. (F) Auditory behavioral development assessed by LittEARS® Auditory Questionnaire. The development curve shows rapid improvement in auditory behavior reaching the curve of normally developed children.

mutations. In contrast, DFNB12, which has a milder phenotype, is associated with missense mutations [11,12]. The mutations found in the present three cases (we previously reported case nos 16 and 17 as

family no. 3 [5]) are consistent with the general genotype–phenotype correlation rule.

In Usher type I patients, known to have the same etiology, improvement in sound detection as well as

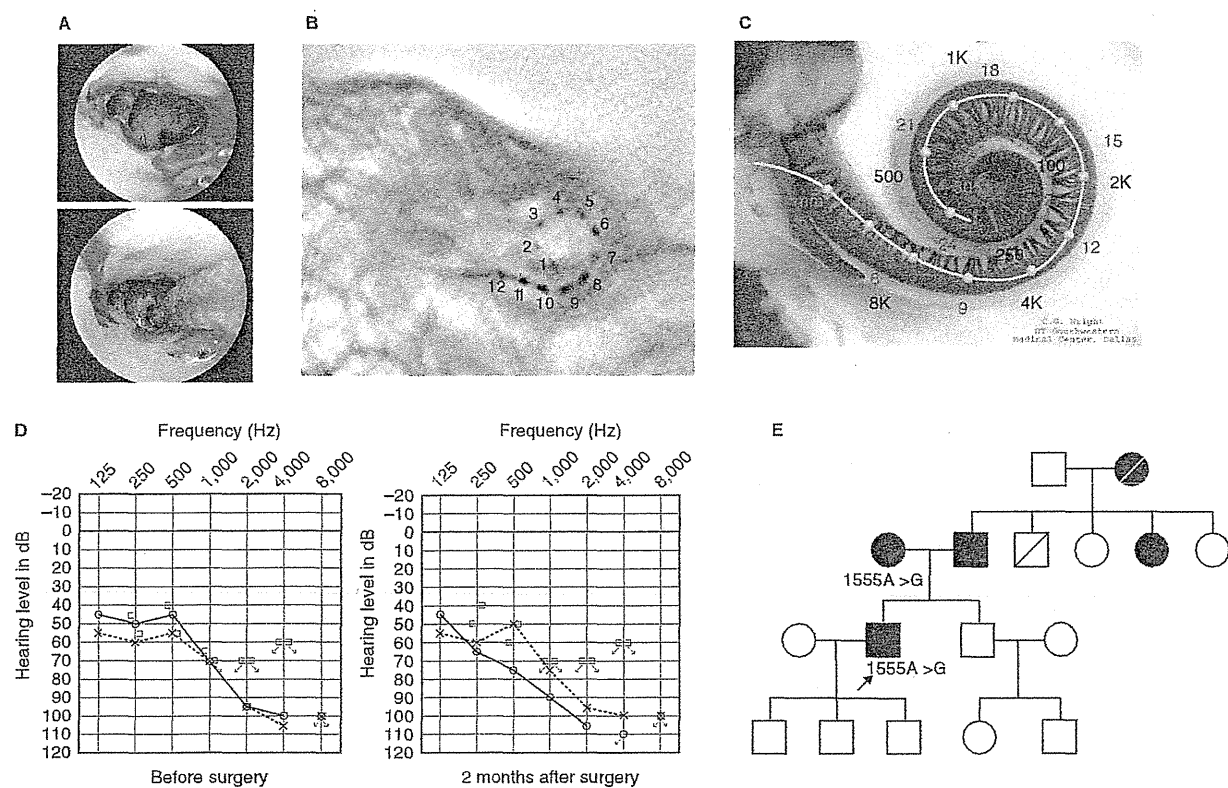


Figure 4. Case no. 9. (A) Endoscopic view of round window insertion, (B) postoperative X-ray finding, (C) imaging with putative location of electrode and the referential tonotopic map, (D) preoperative and postoperative audiograms. (E) Pedigree and the subjects with the mitochondrial 1555 mutations.

speech perception was seen in all patients, especially younger ones [13]. The present study clearly indicates that patients with the *CDH23* mutations are good candidates for EAS. The previous report together with the present cases indicates that progressiveness of hearing loss is a characteristic feature of the patients with this mutation [5,12]. Therefore, deep insertion with longer electrodes is recommended to prevent future deterioration. Successful hearing preservation and prediction of future hearing level by genetic diagnosis may facilitate decision making for early intervention.

It is interesting that *GJB2*, the most prevalent causative gene among the prelingual patients, was not found in the present series of patients. This is probably due to their more or less flat audiograms [1] and therefore they may be good candidates for conventional cochlear implantation.

In very young children, pure tone audiograms are not available. Acoustic brainstem response (ABR) is usually used to evaluate their hearing, but it is difficult to measure residual hearing in the low frequencies. Recently, acoustic steady-state response (ASSR) has been clinically available to measure hearing levels of 500 Hz or 250 Hz, but sometimes the low frequency

part is not reliable or convincing [14]. In addition to such hearing testing, genetic testing is useful to predict the residual hearing at low frequencies. Especially for cases with *CDH23* mutations, predicted audiograms can be obtained for the very young patients. Based on this concept, together with consideration of their expected long life (which includes a risk of progression), we chose a longer atraumatic electrode (MEDEL PULSAR CII100/FLEXsoft electrode) for three patients with *CDH23* mutations.

It is known that patients with the 1555A>G mitochondrial mutation are susceptible to aminoglycoside antibiotics [15]. The 1555A>G mutation is one of the most important mutations among the hearing loss population in Japan, and approximately 3% of patients with sensorineural hearing loss possess this mutation [16]. Their hearing loss is known to be slowly progressive [6,17]. This mutation is an important cause in the post-lingual cochlear implant patients, found in 10% of them [16]. It has been reported that a patient with cochlear implantation showed excellent auditory performance [18], indicating that cochlear implantation is a valuable choice of therapy for patients with profound hearing loss caused by this mutation. This mutation was also found in

patients without any aminoglycoside exposure and their hearing loss was usually milder than those with aminoglycoside exposure [19]. Environmental causative factors other than aminoglycoside antibiotics – such as noise or mechanical stress – have been speculated, although not confirmed. The present study provided an important clinical experience that EAS could be safely performed even if the patients have this mutation and therefore possible association of susceptibility for any mechanical stress.

For outcome of EAS, together with successful hearing preservation, all four patients obtained 25–35 dB in average hearing threshold after implantation. Since EAS was implanted as a second cochlear implant for three cases with *CDH23* mutations, it is difficult to evaluate the independent benefit of EAS. However, improvement of word recognition scores after EAS was observed in case nos 16 and 17, indicating that additive benefit was clearly obtained even after a rather long period following the first implants (at 7 years and 6 years, respectively). For case no. 18, although it is also difficult to evaluate the independent benefit of EAS because of the very young age, the auditory behavioral development as assessed by the LittlEARS<sup>®</sup> Auditory Questionnaire was significantly improved after two consecutive implantations. Since the *CDH23* mutation will be potentially found in rather young candidates, this genetic marker could be available for the existence of residual hearing. For those patients, it is strongly suggested that the surgeon keep in mind the option of performing atraumatic surgery.

In the present series, there are many families with autosomal dominant hearing loss (6 of 18), suggesting that many other genes responsible for dominant hearing loss may be involved. It is also important to note that all of the patients showed progressive hearing loss. We are currently searching for the responsible genes for the patients with high frequency hearing loss.

In conclusion, the *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation were identified among our series of EAS patients, confirming that these genes were important in high frequency hearing loss. Successful hearing preservation in these patients as well as good outcomes of EAS indicated that those with these mutations are good candidates for EAS. The present study indicates that genetic testing provides useful information regarding residual hearing and consequent therapeutic options.

#### Acknowledgments

We thank A.C. Apple-Mathews for help in preparing the manuscript. This study was supported by a Health and Labour Sciences Research Grant for

Comprehensive Research on Disability Health and Welfare from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (S.U.), by the Acute Profound Deafness Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (S.U.), and by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan (<http://www.mext.go.jp/english/>) (S.U.).

**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] Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, Moteki H, Nishio S, Takumi Y, et al. Genetic background of candidates for EAS (Electric-Acoustic Stimulation). *Audiol Med* 2010;8:28–32.
- [2] Usami S, Moteki H, Suzuki N, Fukuoka H, Miyagawa M, Nishio SY, et al. Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. *Acta Otolaryngol* 2011;131:405–12.
- [3] Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ. Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000;37:41–3.
- [4] Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 1999;104:188–92.
- [5] Wagatsuma M, Kitoh R, Suzuki H, Fukuoka H, Takumi Y, Usami S. Distribution and frequencies of *CDH23* mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. *Clin Genet* 2007;72:339–44.
- [6] Usami S, Abe S, Kasai M, Shinkawa H, Moeller B, Kenyon JB, et al. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 1997;107:483–90.
- [7] Suzuki T, Ogiba Y. Conditioned orientation reflex audiometry. *Arch Otolaryngol* 1961;74:192–8.
- [8] Tsiakpini L, Weichbold V, Kuehn-Inacker H, Coninx F, D'Haese P, Almadin S. 2004. LittlEARS Auditory Questionnaire. Innsbruck: MED-EL.
- [9] Coninx F, Weichbold V, Tsiakpini L, Auriqque E, Bescond G, Tamas L, et al. Validation of the LittlEARS ((R)) auditory questionnaire in children with normal hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1761–8.
- [10] Siemens J, Lillo C, Dumont RA, Reynolds A, Williams DS, Gillespie PG, et al. Cadherin 23 is a component of the tip link in hair-cell stereocilia. *Nature* 2004;428:950–5.
- [11] Bork JM, Peters LM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed ZM, Ness SL, et al. Usher syndrome 1D and non-syndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene *CDH23*. *Am J Hum Genet* 2001;68:26–37.
- [12] Astuto LM, Bork JM, Weston MD, Askew JW, Fields RR, Orten DJ, et al. *CDH23* mutation and phenotype heterogeneity: a profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness. *Am J Hum Genet* 2002;71:262–75.
- [13] Liu XZ, Angeli SI, Rajput K, Yan D, Hodges AV, Eshraghi A, et al. Cochlear implantation in individuals with Usher type 1 syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:841–7.

- [14] Picton TW, Durieux-Smith A, Champagne SC, Whittingham J, Moran LM, Giguère C, et al. Objective evaluation of aided thresholds using auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol* 1998;9:315-31.
- [15] Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289-94.
- [16] Usami S, Abe S, Akita J, Namba A, Shinkawa H, Ishii M, et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 2000;37:38-40.
- [17] Lu SY, Nishio S, Tsukada K, Oguchi T, Kobayashi K, Abe S, et al. Factors that affect hearing level in individuals with the mitochondrial 1555A>G mutation. *Clin Genet* 2009;75:480-4.
- [18] Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, Usami S, Abe S, Shinkawa H, et al. Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 1998;19:754-7.
- [19] Usami S, Abe S, Akita J, Shinkawa H, Kimberling WJ. Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* 2000;56:203-11.

# 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation) の長期装用者3症例における術後成績

茂木英明<sup>1)2)</sup>, 西尾信哉<sup>1)</sup>, 宮川麻衣子<sup>1)</sup>, 工 穰<sup>1)2)</sup>, 岩崎 聡<sup>2)</sup>, 宇佐美真一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>信州大学 医学部 耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>信州大学 医学部附属病院 人工聴覚器学講座

要旨: 低音部に残存聴力を有する高音急墜, 漸傾型の感音難聴の場合, 補聴器を装用しても良好な聴取能が得られない場合が多い。欧米ではこのような症例に対する治療法として, 低音部分を経外耳道的に音響刺激を行い, 高音部を人工内耳で電気刺激する「残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation)」が開発されてきた。我々はその有効性を検証するため3症例に対してEAS専用のMED-EL社製FLEXeas電極の埋め込みを行い, 術後1年経過した。低音部の残存聴力は1年後でも温存されていた。福田版の単音節では補聴器装用下で平均17.3%が音入れ後12ヶ月で67.7%に改善を認めた。欧米ではその有効性が認められ, すでに臨床応用されているが, 日本人においても低音部に残存聴力のある症例に対してEASは有効な治療法になることが示唆された。

## —キーワード—

残存聴力, 人工内耳, 補聴器, 聴取成績

## はじめに

低音部に残存聴力を有するが, 高音部の難聴が高度である, 特に1,000Hzを境とするような高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する感音難聴の場合, 補聴器を装用しても良好な聴取能が得られない場合が多い。本邦での人工内耳埋込みの適応基準では, 補聴器装用効果が得られないことに関する表記はなされているが, 聴力レベルとして両耳とも平均聴力レベルが90dB以上とされており, このような高音急墜型の感音難聴に対する適応はない場合もある。しかし, 1999年にIlbergらが, 低音部のみに残聴がある症例に対し, 低音部を音響刺激で, 高度難聴の中・高音部を電気刺激するため人工内耳の電極を部分挿入にとどめる手術法を報告<sup>1)</sup>して以降, 欧米ではこのような症例に対する治療法として, 低音部分を経外耳道的に音響刺激を行い, 高音部を人工内耳で電気刺激する「残存聴力活用型人工内耳

(EAS: electric acoustic stimulation)」が開発されてきた。コンセプトとして提唱され始めた当初は通常の人工内耳電極を使用し, 低音部の聴力を保存するための工夫として蝸牛の基底回転のみに部分的に電極を挿入していた。当科でも2008年に通常の人工内耳電極を用い, 同じ手術操作で低音部の残存聴力を温存できた症例を経験している<sup>2)</sup>。その後, 多くの検討がなされ, 低音部の残存聴力を保存するための手術手技と低侵襲型の人工内耳電極, 専用のスピーチプロセッサが開発された。結果, その有効性と安全性が認められヨーロッパではCEマークを取得し, 臨床に応用されている。2010年8月より, 本邦でもこの「残存聴力活用型人工内耳」(以下, EASと略す)が高度医療(第3項先進医療)の承認を受け, 現在までにすでに10症例以上に対し手術が行われている<sup>3)</sup>。

我々はこの高度医療施行前に, その有効性を検証するため3症例に対してEASの埋め込みを行って

いる。これら3症例に関しては、埋め込み後1年以上経過しており、残存聴力の状態や聴取能についての長期成績を検討することができたので、その有用性を含め報告する。

## 対 象

当科にて両側感音難聴と診断し、いずれも言語習得後、進行の遅い感音難聴で低音部に聴力を有し、補聴器の装用効果のない症例である。高度医療のEASの適応基準では、純音聴力検査にて、両側とも125Hz, 250Hz, 500Hzが65dBHL以下、2000Hzが80dBHL以上、4000, 8000Hzが85dBHL以上の聴力像となっているが(図1)、これら3症例はこの適応基準にあてはまらない、より低音部の残存聴力が失われている症例である。

## 説明と同意

信州大学医学部倫理委員会の承認(2008年5月13日)後、説明と同意を得た。説明書には(1)EASは本邦では医療機器としては未承認である、(2)治療器具の概要と手術方法、(3)適応は、低音部の聴力が残存しているが高音部が高度難聴であり補聴器の効果が少ない症例である、(4)予想される合併症、等を記載した。

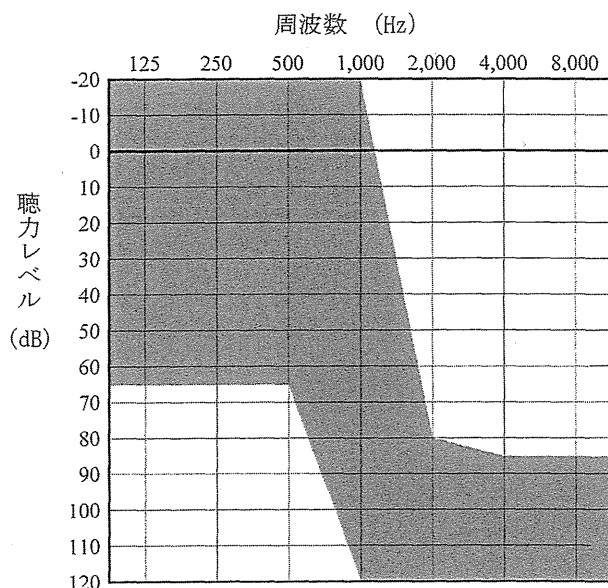


図1 高度医療(第3項先進医療)における残存聴力活用型人工内耳(EAS)の適応聴力

## 方 法

### 1. 手術方法

手術はすべて同一術者により行われた。インプラントはMED-EL社製PULSAR CI100、電極はFLEXeasを使用した。これは通常用いるスタンダード電極よりも短く、かつ先端が細く設計されており、蝸牛に対する侵襲を低減させるものである。乳突削開の後、後鼓室開放で中鼓室に到達する。後鼓室開放ののち、正円窓小窩の骨縁を削除、正円窓膜に微小な耳用ピックで小切開を加え、電極を挿入する、いわゆる正円窓アプローチ法(Round window approach)<sup>4)</sup>で行った。術中、蝸牛保護を目的としデキサメタゾン(デカドロン)6.6mgを静注した。全電極を挿入し、正円窓膜周囲はフィブリン糊を用いて小筋膜片でシールし固定した。術後翌日よりデキサメタゾンの漸減投与を5日間行った<sup>5)</sup>。

### 2. スピーチプロセッサの装用

術後、中耳腔に貯留した血液や滲出液が消失した4から5週間後に音入れを行った。スピーチプロセッサはEAS専用のMED-EL社製、DUET 2を使用した。これはひとつのプロセッサの中に電気刺激部分と音響刺激部分を内蔵している。プロセッサの調整はMED-EL社のフィッティングガイドラインをもとに行った。低音部の残存聴力が65dBHLにあたる周波数を電気刺激部の下限周波数とし、電気刺激部のマッピングを行った。このスピーチプロセッサは仮に低音部の残存聴力が温存できない場合は、低音部からすべて電気刺激を行うことが可能である。音響刺激部は従来の補聴器と同じように外耳道から音響を入力するため、イヤーマールドを作成した。プログラムコントロールはデジタル制御であり、最大ゲインは43dBで周波数帯域は125Hzから1700Hzである。利得は500Hzの聴力閾値に対しハーフゲインルールを適用し調整を行った。低周波スロープの調整とボリューム調整により電気刺激部とのオーバーラップとラウドネスバランスを調整した。

### 3. 聴取能の評価

音入れ後より1, 3, 6, 12ヶ月目に裸耳の純音聴力検査と電気刺激: Electric stimulation (以下ESと略す)、音響刺激: Acoustic stimulation (以下AS

と略す), 両者を合わせたもの: Electric acoustic stimulation (以下 EAS と略す) の各 3 条件での装用閾値検査, およびこの 3 条件での音場での 67S 語表を用いた語音聴力検査, 「人工内耳埋込み患者の音声知覚能力の評価のための音声・口形材料」の聴覚情報 (以下福田版聴覚条件と略す) による聴取能の評価を行った。装用閾値の検査では対側耳は耳栓とイヤーマフを使用して遮蔽した。AS 条件では人工内耳の送信コイルを頭皮から外した状態で検査し, ES 条件では送信コイルを装着し外耳道を耳栓で遮蔽した。語音聴力検査と福田版聴覚条件ではスピーカを被検者の前方 1m の位置に設置し呈示音は 65dB SPL とし, 非術側耳は遮蔽した。以上の検査条件はヨーロッパでの検査条件と同様にするためである。騒音下の検査では被検者の前方 1m の位置にスピーカを 2 台設置し, 下方の 1 台からは語音を,

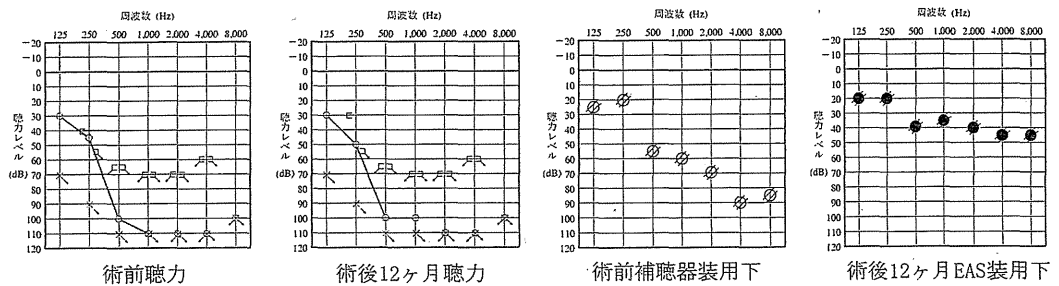
上方の 1 台からはスピーチノイズを呈示した。スピーチノイズは 50dB SPL とし SN 比 +15 の条件とした。

症 例

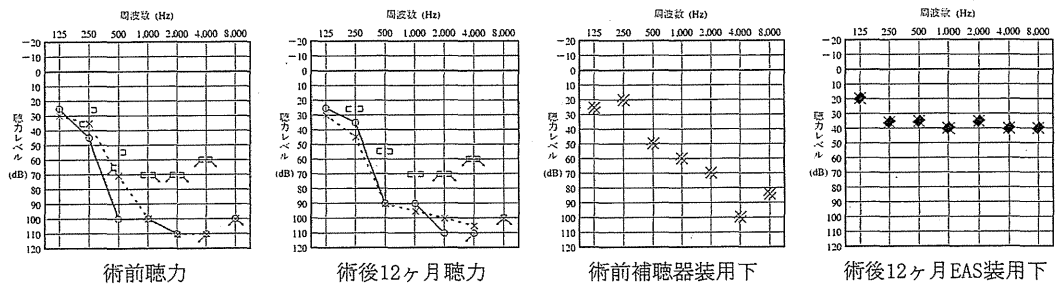
症例 1

39 歳男性。左耳は生下時より聾。6 歳の頃に右耳の難聴を指摘された。その後より徐々に進行し 30 歳頃から右補聴器の装用を開始。36 歳の時には補聴器を装用しても日常生活ではほとんど聴き取れない状態となった。CT, MRI では中耳内耳奇形を認めなかった。術前の純音聴力検査の結果を図 2 上段に示す。術前の右補聴器装用下での 67S 語表による正答率は 10% であった。2009 年 11 月 16 日に右耳に対し EAS 人工内耳埋込み術を行った。

症例 1



症例 2



症例 3

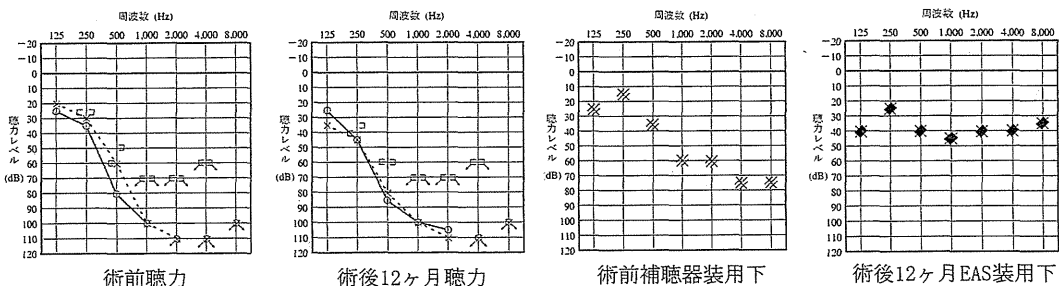


図 2 各症例の術前および術後12ヶ月の純音聴力, 音場における術前の補聴器装用閾値および術後12ヶ月の残存聴力活用型人工内耳 (EAS) の装用下閾値  
 ○: 右補聴器装用    ✖: 左補聴器装用    ●: 右 EAS 装用    ✖: 左 EAS 装用

症例 2

45歳女性。25歳頃から両耳の耳鳴と難聴を自覚。両側高音部の感音難聴と診断された。徐々に進行し35歳の時に左補聴器装用を開始した。しかし、騒音下ではうるさく感じるため満足な装用効果は得られなかった。その後、徐々に難聴の進行もあり左補聴器の効果も得られなくなったため装用を中止した。術前の純音聴力検査の結果を図2中段に示す。術前の左補聴器装用下での67S語表による正答率は25%であった。2009年11月18日に左耳に対しEAS人工内耳埋込み術を行った。

症例 3

38歳女性。小学校の検診の際に両側難聴を指摘された。徐々に進行し、25歳の時に両側の補聴器装用を開始した。この時点でも十分な装用効果は得られず、とくに騒音下での聴取は極めて困難であった。経過とともに難聴が進行し装用効果は低下、静寂下でゆっくり話せば1対1の会話が成立する程度となった。術前の純音聴力検査の結果を図2下段に示す。左補聴器装用下での67S語表による正答率は25%であった。2009年12月21日に左耳に対しEAS人工内耳埋込み術を行った。

結 果

1. 術後残存聴力

各症例の術後の純音聴力検査の結果を図2に示

す。術後12ヶ月以上経過したが、低音部の聴力が温存されていることが確認された。

2. EAS 装用 閾 値

図2に術前の補聴器装用下の音場での聴取閾値とEAS装用下の閾値を示す。低音部から高音部まではほぼ40dB HL程度の装用閾値となっている。音入れ後1ヶ月で十分な装用閾値を認めた。12ヶ月後も装用閾値においては大きな変化は見られなかった。

3. EAS 装用後の聴取成績

図3に福田版聴覚条件下での正答率について、3症例の平均値を示す。術前は補聴器を装用した状態、術後はEASの状態での結果である。音入れ後1ヶ月目から各検査項目で聴取能の向上が認められた。単音節では術前の補聴器装用下で平均17.3%が音入れ後3ヶ月目には52.7%、12ヶ月後に67.7%と改善した。単語についても、同様の経過で改善が認められ術前平均12.7%が12ヶ月後に80.0%と改善した。文章については術前が平均40%であったが、術後1ヶ月で90.1%と大きく改善し、以降12ヶ月目では平均97.7%とほぼ天井効果が生じていると思われる。

4. AS, ES と EAS の聴取能の変化

図4に67S語表を用いた、静寂下でのAS, ES, EAS入力条件での正答率の結果を音入れ後からの経過で示す。音入れ後1, 3, 6, 12ヶ月時点での3症例の平均値をそれぞれ棒グラフで示した。静寂

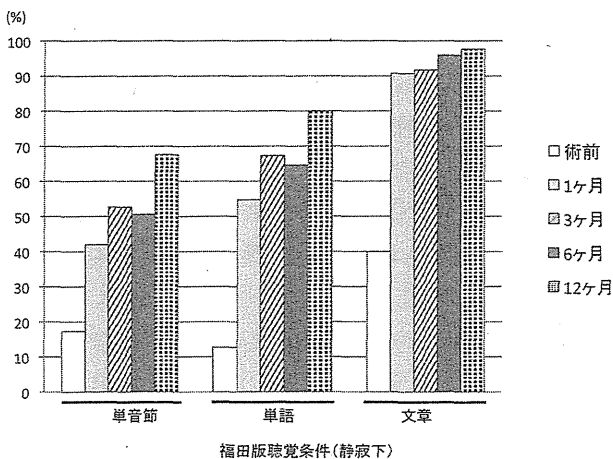


図3 福田版聴覚条件下での単音節、単語、文章の正答率の経過（3症例の平均値）経過とともに改善する傾向が認められた。

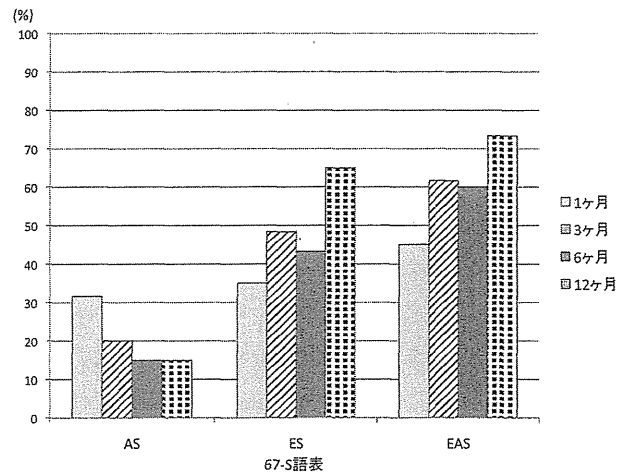


図4 67S語表を用いた語音検査の正答率の経過 AS: 音響刺激, ES: 電気刺激, EAS: 残存聴力活用型人工内耳 (AS+ES)



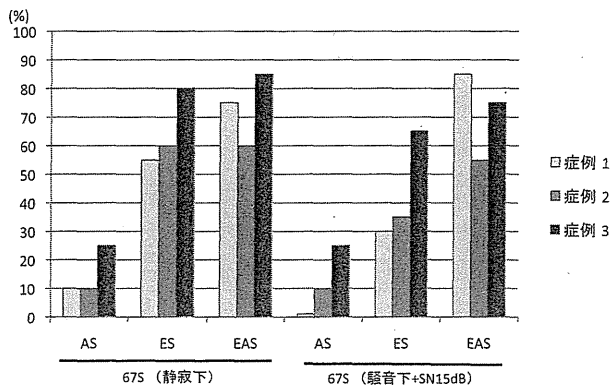


図5 12ヶ月時点での67S語表を用いた語音検査の静寂下と騒音下での正答率  
静寂下と騒音下 (SN+15dB) におけるAS: 音響刺激, ES: 電気刺激, EAS: 残存聴力活用型人工内耳 (AS+ESの状態) の各条件での結果

下において, EAS条件がESに対してわずかながら優れている傾向が見られた。また音入れ後の経過に伴いAS単独での正答率が低下している傾向があることが認められた。ESとEASの正答率では音入れ後, 6ヶ月以降の12ヶ月時点でも改善していることが認められた。

#### 5. 雑音下での単音節聴取成績

図5に67S語表を用いた, 雑音下 (SN+15dB) でのAS, ES, EAS入力条件での各症例の正答率を示す。音入れ後12ヶ月時点での結果である。静寂下においてはEAS条件がESに対してわずかに優れていたが, 雑音下ではさらにEAS条件が優れている傾向が見られた。

### 考 察

高音急墜型の感音難聴症例に対する本治療法のコンセプトは, 低音部の残存聴力を温存し蝸牛内に電極を挿入し高音部を人工内耳で刺激し, 温存された低音部に対し音響刺激で聴取するものである。従来の人工内耳埋め込みは蝸牛内に電極を挿入することで本来の内耳機能は失われると考えられていた。人工内耳はコルチ器などの蝸牛の機能が失われた重度感音難聴に対してラセン神経節, 蝸牛神経を刺激することを目的としていたため, 蝸牛内に電極が挿入されればそれで聴取能を確保できる。このため通常的人工内耳電極には蝸牛内の基板やコルチ器などを損傷しないような根本的な配慮はなされていなか

った。しかし低音部に残存聴力がある症例に対して人工内耳埋め込みを行う場合, 蝸牛の中回転から頂回転でのこれら機能を保存する必要がある。電極挿入による蝸牛への損傷に関しては, 直接的な機械的障害と, 炎症性サイトカインによる遅発的障害が関与すると言われている。前者に関しては専用電極, 低侵襲な正円窓アプローチ法により危険性を低下させることが可能と思われる。後者に関する発生機序としては基底回転側の損傷で生じた炎症性サイトカインや内・外リンパの混合液などがリンパ液の流れで頂回転側に到達することで遅発的に生じる損傷が原因とする考え方<sup>9)</sup>があり, この点からも低侵襲な電極と手術方法やステロイドなどの薬剤投与が重要であると思われる。今回使用した専用電極, FLEXeasのような先端を細く, しなやかな形状にする工夫<sup>7), 8)</sup>や, 電極挿入時に蝸牛への障害を最小限に抑える手技の工夫<sup>4), 9)</sup>, 術中術後のステロイド投与など薬剤による保護<sup>10)</sup>など, 多くの基礎的臨床的検討がなされている。海外での術後の低音部聴力の温存率もおよそ80から100%である<sup>11)-13)</sup>。今回の検討では術後12ヶ月経過で3症例とも低音部の聴力は温存され, 電極挿入後長期間にわたり, 蝸牛内における障害が起こっていないことが確認された。

中高音部の電気刺激と低音部の音響刺激の中核での統合に関しては不明な点もあるが, 音入れ直後は「二重に聞こえる, こだまのように音がズレて聞こえる。」といった感想があったが, 比較的すみやかにこの現象は消失し, 少なくとも二重にずれて聞こえるといったことが長時間にわたって持続することはなかった。聴取能に関しては, 装用後, 比較的早期に改善しはじめた。海外での報告では, およそ6ヶ月程度ではほぼ最良の聴取能に達する傾向であるが<sup>12), 14)</sup>, 今回の3症例では12ヶ月時点でもそれ以前に比較して改善が認められ, 言語の違いや年齢, その他の要因が考えられるが, 今後さらに長期に経過を追う必要があると思われる。EASはすでに海外でその有効性が認められているが, 今回我々が検討した症例からも, 日本語においても良好な成績が期待できる治療方法と考えられた。

低音部がはたしてどれほど聴取能に寄与しているか, AS条件, ES条件とEAS条件で比較すると, AS単独での聴取には当然ながら限界があり, スピーチ

プロセッサの音響刺激部分は補聴器よりも機能が制限されているためその効果は相対的に低い。ES と EAS 条件では、静寂下においては単音節、単語、文章の各検査項目でわずかに EAS 条件が優れている傾向であるが、聴取内容の多くは ES からの入力で行われていると思われる。しかし、騒音下での聴取においては ES と EAS 条件下で差を認め、AS が加わることで騒音下での聴取能の有用性が認められることが示唆された。また、装用者の装用感としては「AS があるほうが音に厚みを感じられ、聴き取りやすい」、「ES のみよりも柔らかい印象」という感想を述べていた。AS 単独では聴取に寄与する部分はわずかであるが、この AS 入力と ES 入力との相乗効果により EAS での雑音下での聴取能が改善するものと思われた。他の報告でも ES と EAS の比較では特に雑音下での聴取能に違いがあることが示されており<sup>13), 15)</sup>、EAS のメリットであると思われた。海外での研究で、通常の人工内耳群と残存聴力のある EAS 群において静寂下での聴取成績を検討しており、静寂下であっても EAS 群が優れていることが示され、これは残存聴力の影響と報告<sup>16)</sup>している。

今回対象とした 3 症例は、低音部に残存聴力を有するものの四分法平均聴力ではいずれも 90dBHL 以上であり、従来の人工内耳の適応基準を満たす症例である。しかし従来の人工内耳は、電極の形状、埋め込みの手術方法に関して、低音部の残存聴力を温存するための考慮はなされていなかった。EAS を用いることで低音部の聴力を温存できる可能性が高く、低音部のわずかな聴力であってもそれを音響刺激で、人工内耳の電気刺激に加えることで、従来の人工内耳よりも優れた聴取能を獲得できることが示唆された。

さらに特に注目すべき点は、これら 3 症例は通常の EAS の適応基準よりも純音聴力検査の結果が悪い症例である。EAS 電極を埋め込み、低音部の残存聴力を温存できたとしても、難聴の自然経過として、低音部の聴力が次第に悪化する可能性があり、今回の 3 症例の聴取能の結果をみても、通常の EAS の適応の症例 (図 1) が自然経過として聴力が悪化した場合でも本治療方法で十分な聴取能を確保できるものと思われた。このような高音急墜、漸傾型感

音難聴の原因は明らかでない場合も多いが、当科で検討した結果このような聴力像を示す症例からミトコンドリア遺伝子 1555 変異、SLC26A4 遺伝子変異、CDH23 遺伝子変異、GJB2 遺伝子変異をもつ症例が認められた<sup>17)</sup>。難聴の遺伝子検査を行うことで、進行性の可能性も含めて EAS の適応や将来的な予測も可能になるものと思われる。

人工内耳による電気刺激部分はマッピングにより調整可能であり、低音部の残存聴力の程度により低音部までの刺激が可能である。音響刺激部分との協調をとりながら両者を調整することで、たとえわずかに残されている低音部の聴力であっても、これを音響刺激で有効に利用することで、単なる人工内耳よりも優れた聴取能を獲得できることが示唆された。現在、信州大学を中心に複数の機関で、高度医療として EAS が施行されており、検討が行われている。また今後、人工内耳の音声コード化法の開発と相まって、スピーチプロセッサの低音部を入力する音響刺激部分が改良されることでさらに良好な聴取能を獲得する可能性もある。EAS はふたつの刺激部分を持つため、それぞれの設定の方法など、日本語の特徴をふまえて今後検討してゆくことも必要であると考えられた。

### Results of electric acoustic stimulation for partial deafness in japan : three case reports

Hideaki Moteki<sup>1), 2)</sup>, Shin-ya Nishio<sup>1)</sup>, Maiko Miyagawa<sup>1)</sup>, Yutaka Takumi<sup>1), 2)</sup>, Satoshi Iwasaki<sup>1), 2)</sup>, Shin-ichi Usami<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Hearing Implant Sciences, Shinshu University School of Medicine

We evaluated the benefits of Electric Acoustic Stimulation (EAS) for patients with normal or moderate hearing loss in the lower frequencies or steeply sloping severe high-frequency hearing loss, and determined the effects of EAS in individuals

with residual lower frequency hearing. All patients underwent cochlear implantation by the round window approach as an atraumatic surgery, using the MED-EL FLEXeas electrode array. They received treatment with the DUET2 processor, which combines electric and acoustic stimulation in one device. Assessment using an audiological test battery was performed as follows: postoperative residual hearing in lower frequencies; Japanese monosyllable words and speech discrimination abilities were evaluated at the time-points of 1, 3, 6 and 12 months after the EAS. Low-frequency residual hearing was preserved in all three patients during the long-term observation after cochlear implantation. The audiological test results revealed significant efficacy and benefits of EAS as compared to electrical stimulation alone, especially under noisy conditions. Thus, lower-frequency hearing preservation is possible after cochlear implantation by the round window approach and use of the FLEXeas electrode. We suggest that EAS is an effective treatment strategy for partial deafness, and yields improvements in monosyllable word discrimination and speech perception, even in Japanese speakers.

#### 参考文献

- 1) von Ilberg C, Kiefer J, Tillein J, et al: Electric-acoustic stimulation of the auditory system: New technology for severe hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* **61**: 334-340, 1999
- 2) 宇佐美真一, 工穰, 鈴木伸嘉, 他: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) を使用した一症例 人工内耳手術における残存聴力保存の試み。 *Otology Japan* **20**: 151-155, 2010
- 3) 宇佐美真一: 【最新技術 補聴器と人工中耳・人工内耳】 補聴器と人工内耳の融合 残存聴力活用型人工内耳について。 *耳喉頭頸* **83**: 393-401, 2011
- 4) Skarzynski H, Lorens A, Piotrowska A, et al: Preservation of low frequency hearing in partial deafness cochlear implantation (PDCI) using the round window surgical approach. *Acta Otolaryngol* **127**: 41-48, 2007
- 5) Usami S, Moteki H, Suzuki N, et al: Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. *Acta Otolaryngol* **131**: 405-412, 2011
- 6) Adunka O, Unkelbach MH, Mack M, et al: Cochlear implantation via the round window membrane minimizes trauma to cochlear structures: a histologically controlled insertion study. *Acta Otolaryngol* **124**: 807-812, 2004
- 7) Baumgartner WD, Jappel A, Morera C, et al: Outcomes in adults implanted with the FLEXsoft electrode. *Acta Otolaryngol* **127**: 579-586, 2007
- 8) Gstoettner W, Helbig S, Settevendemie C, et al: A new electrode for residual hearing preservation in cochlear implantation: first clinical results. *Acta Otolaryngol* **129**: 372-379, 2009
- 9) Roland PS, Wright CG, Isaacson B. Cochlear implant electrode insertion: the round window revisited. *Laryngoscope* **117**: 1397-1402, 2007
- 10) Connolly TM, Eastwood H, Kel G, et al: Pre-operative intravenous dexamethasone prevents auditory threshold shift in a guinea pig model of cochlear implantation. *Audiol Neurootol* **16**: 137-144, 2011
- 11) Lorens A, Polak M, Piotrowska A, et al: Outcomes of treatment of partial deafness with cochlear implantation: a DUET study. *Laryngoscope* **118**: 288-294, 2008
- 12) Helbig S, Van de Heyning P, Kiefer J, et al: Combined electric acoustic stimulation with the PULSARCI (100) implant system using the FLEX (EAS) electrode array. *Acta Otolaryngol* **131**: 585-595, 2011
- 13) Talbot KN, Hartley DE: Combined electro-acoustic stimulation: a beneficial union? *Clin Otolaryngol* **33**: 536-545, 2008
- 14) Gstoettner WK, van de Heyning P, O'Connor AF, et al: Electric acoustic stimulation of the auditory system: results of a multi-centre investigation. *Acta Otolaryngol* **128**: 968-975, 2008

- 15) Wilson BS: Partial Deafness Cochlear Implantation (PDCI) and Electric-Acoustic Stimulation (EAS). *Cochlear Implants Int* 2010 Suppl **11**: 56-66, 2010
- 16) Adunka OF, Pillsbury HC, Adunka MC, et al: Is electric acoustic stimulation better than conventional cochlear implantation for speech perception in quiet? *Otol Neurotol* **31**: 1049-1054, 2010
- 17) Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, et al: Genetic background of candidates for EAS (electric-acoustic stimulation). *Audiological Medicine* **28**: 28-32, 2010

(2011年9月28日受稿 2011年11月9日受理)

---

別冊請求先: 〒390-8621

長野県松本市旭3-1-1

信州大学医学部耳鼻咽喉科

茂木英明

Hideaki Moteki

Department of Otorhinolaryngology,  
Shinshu University School of Medicine,  
3-1-1 Asahi Matsumoto, 390-  
8621, Japan

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<sup>1)</sup>。

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<sup>2,3)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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<sup>4)</sup>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<sup>4)</sup>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, もてき 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

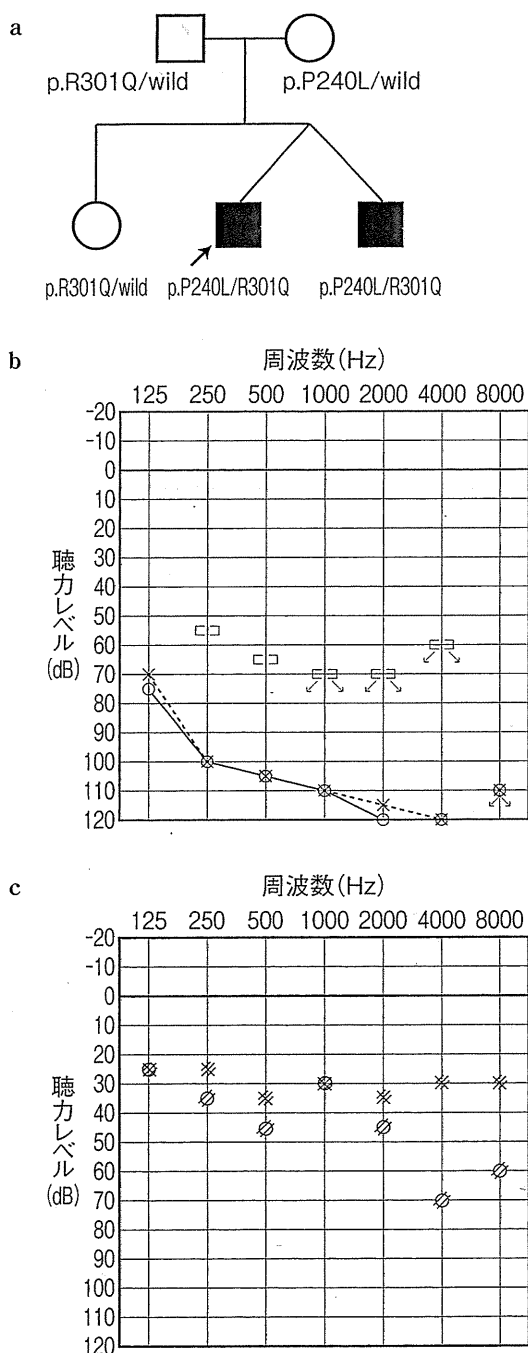


図 1 症例 1 の家系図(a)・術前聴力(b)・装用閾値(c)

た。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<sup>4)</sup> 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<sup>4)</sup>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)。

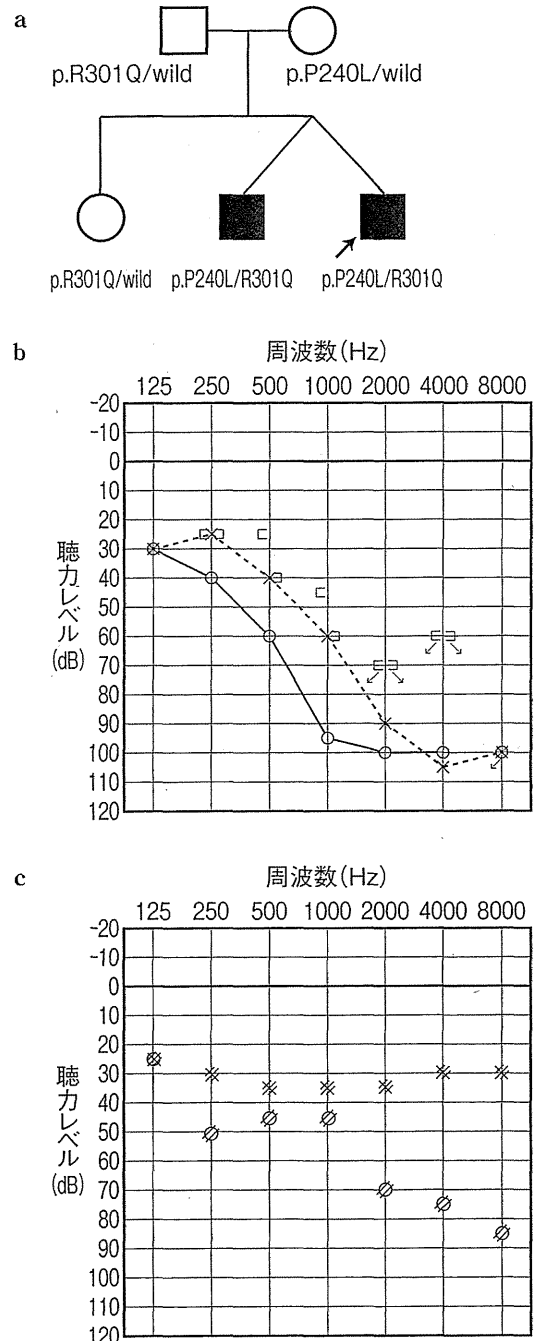


図2 症例2の家系図(a)・術前聴力(b)・装用閾値(c)

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のみ
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のみ
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				
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<sup>1)</sup>、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

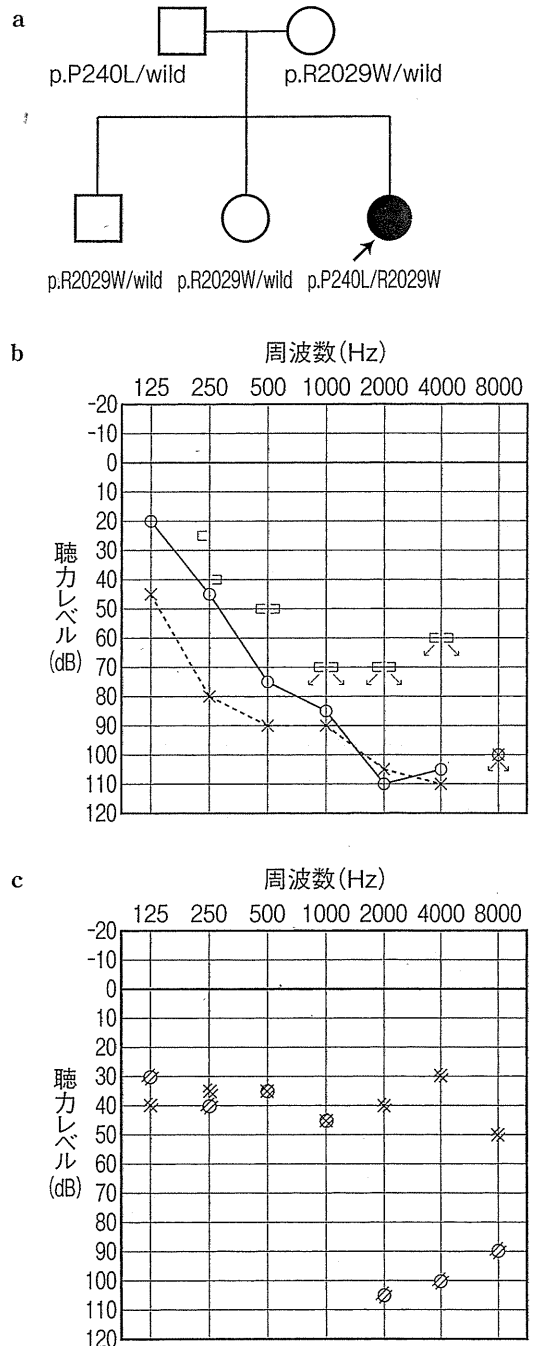


図 3 症例 3 の家系図 (a)・術前聴力 (b)・装用閾値 (c)

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.

医療・介護ビジネスの必携書

# MBAの 医療・介護経営

編集 田中 滋 / 古川俊治



医療関連産業の“プロ”経営人の基本図書。医療をとりまく様々な問題を踏まえ、医療経営に必要な戦略、マーケティング、人事・組織、管理会計、財務等を解説。医療・介護ビジネスに興味のある医療職はもとより、他業界から参入する際の指南書として読むこともできる。理論と実務に精通した執筆陣による、時代の要請に応える1冊。

● A5 頁408 2009年 定価4,830円 (本体4,600円+税5%) [ISBN978-4-260-00545-6]  
消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL : 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail : sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 : 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



## 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の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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>、聴力保存成績<sup>2)3)</sup>、前庭機能<sup>2)</sup>、および術後聴取能<sup>4)~6)</sup>、日本語における有効性<sup>4)~6)</sup>、患者の遺伝的背景<sup>7)8)</sup> 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

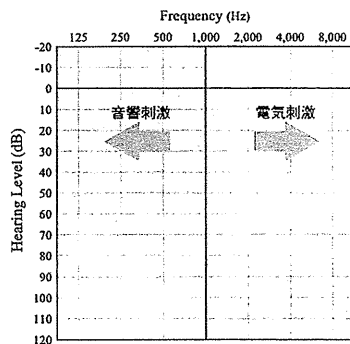


図 1 EAS の適応となる聴力像

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たと報告されている<sup>9)</sup>。  
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、先端を細くし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<sup>10)</sup>。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<sup>10)11)</sup>、  
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<sup>11)</sup>。

#### 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つた  
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<sup>12)13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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カ所が 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<sup>16)</sup>. Cochleostomy アプローチでよい保存成績をあげている施設もあり<sup>17)</sup>, 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

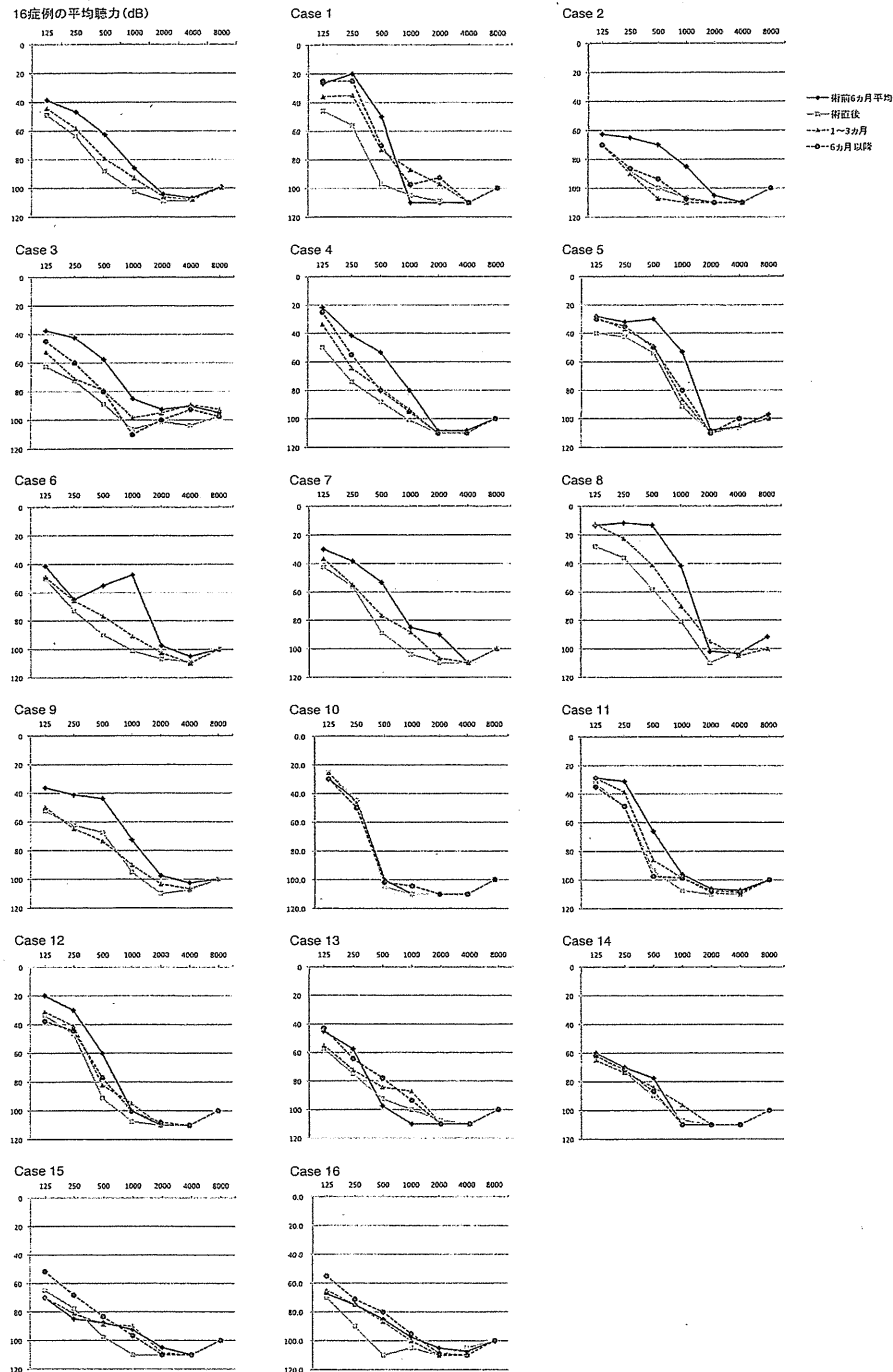


図2 人工内耳手術前後の聴力変化 (文献3より引用)  
 (術後6ヵ月平均, 術直後, 術後1~6ヵ月平均, 術後6ヵ月以上平均の比較)  
 低音部の残存聴力は術後もよく保たれている.