

は重度難聴例で聴覚活用を進めて音声言語を習得するには、たとえ内耳奇形があっても人工内耳を使用する以外に有効な方法がないことによる。

内耳奇形のうち最も重篤なのは内耳が形成されない Michel 型奇形であり、次に位置づけられるのが蝸牛の無形成である。蝸牛と前庭両者の原器は形成されたが、その後の分化がないために内耳が単一の嚢状構造となっているものを common cavity 奇形と呼ぶ。前庭・半規管と蝸牛がはっきりと分れ、ともにある程度形成されるが、蝸牛において基底回転と上方回転の輪郭はあるものの、各々の隔壁や蝸牛軸が CT 上観察できないものを incomplete partition type I (IP-I) とする。さらに分化が進んだものが incomplete partition type II (IP-II) で、蝸牛が 1.5 回転以上形成され、基底回転と上方回転間の隔壁も明瞭であるが、基底回転より上の部分は嚢状である。蝸牛軸は基底回転で確認できる。IP-II の前庭系では半規管の奇形は軽微で、前庭の僅かな拡大がある程度であるが、前庭水管の拡大をとまなう。この所見は、Carlo Mondini が 1791 年に報告した内耳奇形症例の所見に合致する。Mondini 奇形は内耳奇形の中で最も有名なものであるが、この用語が現在まで必ずしも厳格な定義に沿って用いられてこなかったため、本来は異なる様々な奇形を一括して指すと理解されがちである。Sennaroglu の研究⁹⁾では IP-II という、最も軽い範疇に属する奇形を明確に定義することで、これが Mondini の報告例に正確に当てはまることを示しており、その点において Sennaroglu 分類の意義は大きい。

症例 4：3 歳 男児

新生児聴覚スクリーニングで要精査となり、近くの総合病院耳鼻咽喉科で精密検査を受けた。当科紹介初診時の聴力は右側が 120dB、左側が 110 から 120dB。新版 K 式発達検査での発達指数は、姿勢・運動：100、認知・適応：94、言語・社会：64 と、言語社会領域の選択的な遅滞があり、一般的な発達遅滞を伴わない難聴児として典型的な

プロフィールである。

症例 5：7 歳 女児

新生児聴覚スクリーニング検査で両側とも要精査、総合病院の耳鼻咽喉科で両側内耳奇形に伴う中等度難聴と診断された。3 歳 10 カ月時に精査および将来の人工内耳適応検討のために当科を紹介初診。平均聴力レベルは右 77.5dB、左 92.5dB で、両耳に補聴器を装用して順調に音声言語を習得しており、音声言語に歪を認めなかった。しかし、その後両側とも聴力悪化と改善を繰り返しながら徐々に聴力レベルが低下し、7 歳時に特に誘因なく両側聴力が悪化して両側聾となった。ステロイド治療と経過観察の後、左人工内耳埋め込み術を行った。術後の人工内耳による語音聴取は良好である。

IP-I と IP-II の違い

内耳奇形の診断において、IP-I と IP-II の鑑別は非常に重要である。これは、両者とも頻度の高い奇形であり形態的な差異が大きくないにも関わらず、人工内耳による治療効果が大きく異なることによる。Fig. 5 に IP-I と IP-II の典型例を示す。IP-I (Fig. 5 : a, b) では、生下時から重度の難聴があり、基底回転と上方回転が分離せず、骨性の蝸牛軸が観察できない。上方回転が嚢状に融合している (Fig. 5 : b ↓)。人工内耳の効果は概し

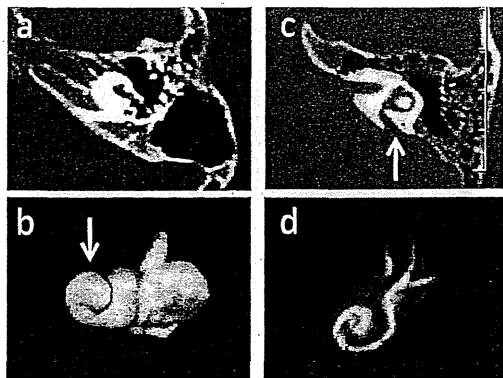


Fig. 5 CT and MRI of IP-I and IP-II inner-ear malformation

て不良であり、蝸牛開窓で gusher をきたす例が多い。一方 IP-II (Fig. 5 : c, d) では、生下時には一定の残存聴力を有して言語習得できる例が多く、生後に聴力悪化をきたす。蝸牛の上方回転が囊状に融合しているが基底回転と上方回転が分離している (Fig. 5 : d)。骨性の蝸牛軸は CT で一部観察できる。また、原則として前庭水管が拡大している (Fig. 5 : c ↑)。人工内耳の効果は良好で、原則として手術時の gusher はない。

症例 6 : 1 歳 男児

生後 8 カ月時にインフルエンザ菌による細菌性髄膜炎に罹患し、小児科入院となった。抗菌薬とステロイド治療で髄膜炎は完治したが、退院前に内耳障害の有無確認のため聴性脳幹反応検査 (ABR) を行ったところ、右側の反応がないことが分かり、精査のため当科紹介となった。当科で ASSR 検査を行うと、左はほぼ正常であるが、右側の閾値は 70 dB (500Hz) から 110 dB (4000Hz) と上昇していた。しかし、DPOAE 検査では両側ともほぼ正常の反応が確認された。

側頭骨ターゲット CT 所見 : 右側では内耳道底から蝸牛軸への移行部、いわゆる蝸牛神経管の径が 1.7mm であり (Fig. 6 : a 拡大写真 矢印)、左側の 2.4mm (Fig. 6 : c 拡大写真 矢印) より明らかに狭い。その他の内耳、中耳には異常所見を認めない。

MRI 所見 : 右内耳道底部の神経を観察すると、

蝸牛神経の描出が不明瞭 (Fig. 6 : b 矢印) で、左側できれいに観察できる蝸牛神経 (Fig. 6 : d 矢印) との間に歴然とした差がある。また、内耳道径も右側 2.4mm、左側 3.7mm で、右側が若干狭い。解説 : 内耳道の前下部は内耳道底からやや奥まった構造になっているが、解剖学的構造としての神経管は存在しない。しかし一部の感音難聴例では、この部分が狭く、管状の構造を形成する。このような管状構造は bony canal for the cochlear nerve¹⁰⁾ として報告され、その後は単に cochlear nerve canal¹¹⁾ と呼ばれることが多くなった。CT 画像でその狭窄を伴う高度難聴例では MRI で蝸牛神経の低形成を認めることが多い。治療の観点からは、蝸牛神経管の狭窄、蝸牛神経の低形成があると人工内耳の効果不良が予測されるため¹²⁾、先天性感音難聴症例における臨床画像診断上の重要な着眼点である。

ま と め

耳の画像診断では、耳だけでなく頭蓋内や頭蓋底の合併症にも留意が必要である。診断のモダリティとしては側頭骨 CT が基本であるが、症状や、想定される疾患に応じて脳 CT、MRI、MR-venographyなどを併用する。観察目的を十分に考えて撮像法を選択することが大切であり、治療後の経過観察では低侵襲で簡便な方法を考慮する。

文 献

- 1) 内藤 泰 : 画像でみる耳の診断と治療 - 小児編, 国際医学出版, 東京, 2011
- 2) Zinis LOR, Gasparotti R, Campovecchi C, et al. Internal jugular vein thrombosis associated with acute mastoiditis in a pediatric age. *Otol Neurotol* 2006 ; 27 : 937-944.
- 3) van den Bosch MA, Vos JA, de Letter MA, et al. MRI findings in a child with sigmoid sinus thrombosis following mastoiditis. *Pediatr Radiol.* 2003 ; 33 : 877-879.

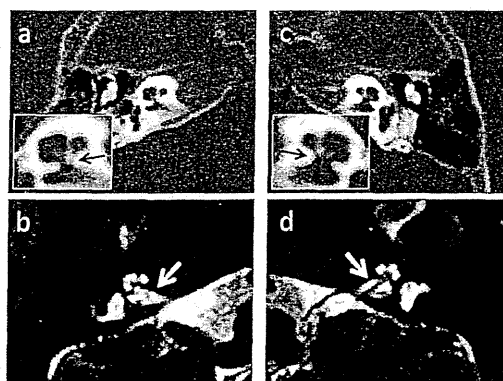


Fig. 6 Temporal bone CT and MRI of right cochlear nerve deficiency

- 4) Vazquez E, Castellote A, Piqueras J, et al. Imaging of complications of acute mastoiditis in children. *Radiographics*. 2003 ; 23 : 359-372
- 5) De Foer B, Vercruyse JP, Bernaerts, et al. : Middle ear cholesteatoma : non-echo-planar diffusion-weighted MR imaging versus delayed gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging-value in detection. *Radiology* 2010 ; 255 : 866-872.
- 6) 内藤 泰 : 側頭骨骨折 - 確実な診断法は ? . 耳鼻咽喉科臨床フロンティア 急性難聴の鑑別とその対処. 高橋晴雄編, pp87-92, 中山書店, 東京, 2012
- 7) Greinwald Jr JH, et al : Temporal bone and skull base trauma. *Neurotology* Second edition. In Jackler RK and Brackmann DE (eds), Elsevier Mosby, Philadelphia, pp1070-1088, 2005.
- 8) Jackler RK and Luxford WM : Congenital malformation of the inner ear. *Laryngoscope* 97 : 2-14, 1987.
- 9) Sennaroglu L, Saatci I : A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 2230-2241.
- 10) Fatterpekar GM, Mukherji SK, Alley J, Lin Y, Castillo M. Hypoplasia of the bony canal for the cochlear nerve in patients with congenital sensorineural hearing loss : initial observations. *Radiology*. 2000 ; 215 : 243-246.
- 11) Stjernholm C, Muren C. Dimensions of the cochlear nerve canal : a radioanatomic investigation. *Acta Otolaryngol*. 2002 ; 122 : 43-48.
- 12) Papsin BC. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy. *Laryngoscope* 2005 ; 115 (Suppl. 106) : 1-26.

連絡先 : 内藤 泰

〒 650-0047

神戸市中央区港島南町 2 丁目 1 - 1

神戸市立医療センター中央市民病院

TEL 078-302-4321 FAX 078-302-7537

聴覚領域の検査

方向感・両耳聴検査

内藤 泰* 諸頭 三郎*
Yasushi NAITO Saburo MOROTO

● Key Words ● 方向感, 両耳聴, カクテルパーティー効果 ●

はじめに

聴覚に異常をきたす中枢疾患の診断において、CTやMRIなどの画像診断は極めて有用であるが、形態的異常を伴わない病態や、形態変化が明確にならない段階での疾患等を機能的側面から診断するには、個々の機能障害に応じた聴覚機能検査が大きな役割をはたす。また近年、人工内耳の両耳装用効果が注目されてきているが、この適否を検討するには各耳単独での検査を行うだけでは不十分で、両耳聴が関与する高次の聴覚機能も評価する必要がある。

本稿では、両耳で聴くことについての聴覚機能検査のうち、方向感と両耳聴検査についてまとめるとともに、両耳人工内耳の効果判定に用いられる検査についても自験例を含めて概説する。

I. 両耳聴の定義と生理学的意義

両耳聴 (binaural hearing) とは、音刺激が両方の耳に与えられる聴取状態を指す¹⁾。両方の耳で音を聴くと、片耳の機能が反対側にも加わるだけでなく、両耳からの聴覚情報が上オリーブ核より上位の中枢聴覚路で統合あるいは分離されることで、片耳では得られないより高次の聴覚情報が得られる。

両耳聴の効果としては、

- 1) 両耳で同じ音を聴いたときに片耳の場合より閾値が低下し、ラウドネス、明瞭度が向上する両耳加重現象 (binaural summation)
- 2) 両耳に与えられた同種刺激音に位相や時間

- 差がある場合に単一の音像ができる両耳融合現象 (binaural fusion)
 - 3) 両耳に同時に与えられた異なる音刺激を分離して弁別できる両耳分離現象 (binaural separation/discrimination)
 - 4) 音源の方向がわかる音源定位 (sound localization)
- などが挙げられる²⁾。

これらの両耳聴機能は日常生活のなかでさまざまな効果として現れており³⁾、両耳で聴く方が片耳より若干音が大きく明瞭に聞こえ、背景雑音のある状態での音声聴取が改善し、多数の話者が同時に話している状況で1人の話者の音声を聴取することが容易になる(カクテルパーティー効果)⁴⁾。

II. 方向感の生理学的機序

音の定位 (localization ; auditory localization) は、音場において聴覚によって聴取者が感じる距離感と方向感を伴った音源の位置感覚と定義される¹⁾。音源定位は、頭部に対して垂直方向と水平方向に大別され、各々機序が異なる。垂直方向の定位は、主に頭部や耳介による音の反射や直達音との干渉など頭部の形態による音の修飾・変化(頭部伝達関数, head related transfer function : HRTF)を手掛かりとしており、水平方向の定位はHRTFに加えて両耳に到達する音の違いを利用する。音源定位の手掛かりとしては、これら以外にも対象音の音量や音色、音源と聴取者の間あるいは周囲にある物体による音の反射、吸収、遮蔽なども挙げることができる⁵⁾。

頭部に対する音源の位置に応じて、左右の耳で聴取される音の音圧(両耳間音圧差, interaural

* 神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島中町2-1-1)

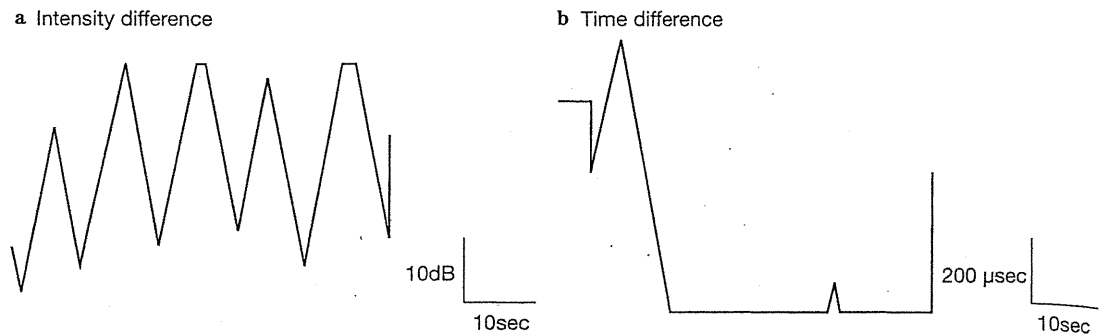


図1 小児 auditory neuropathy 例の両耳聴検査結果 (文献7より引用)
IID (a) では音像が一定の幅の中で定位できるが, ITD (b) では時間差が大きくなっても音像が定位できていない。

level difference : ILD あるいは interaural intensity difference : IID), 到達時間 (両耳間時間差, interaural time difference : ITD), 位相などに相違が生じる。ILD/IID は頭部に対して正中から横にずれた方向から音がやってきた場合, 音源と反対側の耳が頭の影になり, 音が回折して到達するので, 直接到達する耳に比べてわずかに減衰した音を聴取するために生じ, この効果は音の周波数が高いほど大きい。一方, ITD は主に低周波数領域で音源方向の効率的な手掛かりになる³⁵⁾。両耳間の聴取音の相違は, これら種々の手掛かりを通じて, 聴者周囲の空間そのものの認知に貢献する⁶⁾。

III. 方向感と両耳聴の検査

方向感の検査には, 無響室内で被験者の周囲に多数のスピーカーを配置して行う方法と, ヘッドフォンを用いて両耳に入力する音の音圧やタイミングを変えて行う方法がある。

前者は HRTF も含んで, より自然な状況での検査であるが, 無響室というスペースが必要で, さらに検査室空間内での音場の均一性やスピーカーの配置などに細心の注意を要する。また, このような音場検査では実際の音源を使用するので ILD/IID と ITD を独立して変化させることも困難である。

一方, ヘッドフォンを使用する検査は, 頭蓋内に形成される音像の位置を被験者に応答させるも

ので, 実際の音源の方向が変わるのでない分, 非生理的であるが, 普通の聴力検査室で実施可能であり, ILD/IID と ITD を別個に検査できる利点もある。例えばリオン社の聴力検査装置 AA-75 では ITD の検査が可能で, 臨床的検査として実用的である。ITD 検査の臨床応用については多くの報告があるが, 例えば Kaga らは, auditory neuropathy 症例で語音弁別能が純音聴力に比して不釣り合いに低下すると同時に, ILD/IID は感知できるが ITD による音像定位ができない事例を報告している (図1)⁷⁾。この例は, 聴神経の病態が中枢聴覚路での時間分析を劣化させ, これが語音弁別能低下につながることを示唆し, 興味深い。

IV. 人工内耳装用者での知見

両耳聴検査の意義が問われる病態の1つに, 人工内耳の両側装用の問題がある。通常, 人工内耳の効果を評価するためには静寂下の単音節/単語聴取検査などが行われるが, これらのように片耳でも良好な結果が得られやすい検査では両耳装用の本質的な効果を示しにくく, 両耳聴の観点から種々の工夫が必要である。

両耳聴では加重効果があり, 健常聴力者で 3~5 dB 程度閾値が下がるが, 両側人工内耳では 1~2 dB とされる。方向感覚では ILD/IID と ITD が主に寄与するが, このうち ITD では左右のわずかな (健常聴力者で 70 μs 程度以下) 時間差が利用される。しかし, 人工内耳電極アレーの刺激頻度は数

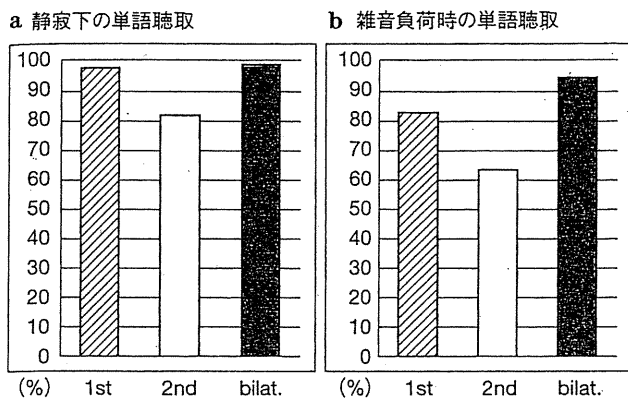


図 2 両耳人工内耳使用小児における静寂下 (a) および雑音負荷時 (b) の単語聴取成績

1st: 最初に手術した側の人工内耳単独での成績。

2nd: 2 回目の手術で埋め込んだ人工内耳単独での成績。

bilat.: 両側の人工内耳を使用して聴取した場合の成績。

百から 1000 Hz までであり、しかも通常は左右のプロセッサが独立して機能している。このため、両耳人工内耳の状態でもコードできる ITD は 1 ms のオーダーになり、方向感には活用できない。したがって、両耳人工内耳の方向感には主に ILD/IID によって得られていると考えられる。今後、両耳人工内耳で ITD を活用するためには、左右プロセッサを一体的に同期させた駆動が 1 つの課題になるであろう。

両耳聴の利点の 1 つに“カクテルパーティー効果”があり、人工内耳使用者の評価でもさまざまな方向から雑音と語音を同時に提示し、語音が弁別できる S/N 比や、一定の雑音レベルでの語音弁別能などが計測される。例えばわれわれの施設での両側人工内耳小児例 11 名 (検査時平均年齢 5 歳 11 カ月) の単語聴取検査 (図 2) において、初回手術の人工内耳単独、2 回目手術の人工内耳単独、両耳人工内耳の成績を比べると、静寂下の検査では初回手術耳単独と両耳装用で差が出ない。一方、正面の語音に対して左右 45 度の 2 方向から S/N 比 0 dB で加重不規則雑音を負荷した場合、単耳人工内耳での弁別能は初回手術の人工内耳単独が平均 82%，2 回目手術の人工内耳単独が平均 63% であるのに対し、両耳人工内耳では 94% まで改善し、このような検査ではじめて両耳人工内耳の効果が評価できる。

Dunn ら⁸⁾は成人で単耳人工内耳使用者と両耳人工内耳使用者を比較し、語音 (単語) の音源に対して約 60 度離れた方向からスピーチノイズを

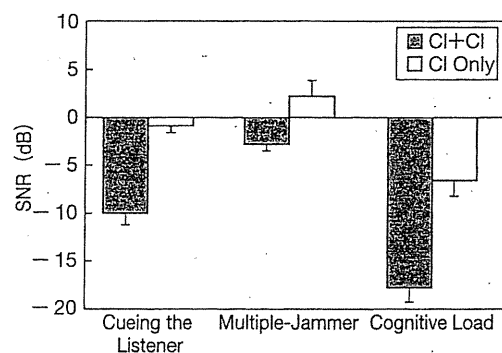


図 3 語音の音源に対して約 60 度離れた方向からスピーチノイズを負荷したときの単耳人工内耳使用者と両耳人工内耳使用者の比較 (文献 8 より引用)

語音聴取に側方の離れた角度の単一音源からスピーチノイズを負荷する条件 (左グラフ) では、両耳人工内耳使用者 (灰色) の方が単耳人工内耳者 (白) より低い S/N 比で語音弁別できるが、雑音源が 2 つになると成績が下がって両者の差が小さくなる (中央グラフ)。語音聴取に側方のノイズと、視覚的認知課題を同時に負荷する条件では両耳人工内耳例の方が、より低い S/N 比で聴取可能である (右グラフ)。

負荷し、単語弁別成績が 50% になる S/N 比を求めている (図 3)。この実験では両耳人工内耳使用者では単耳人工内耳使用者に比べて 9 dB 低い S/N 比に耐えることが示された。雑音源が複数 (左右 2 個) になると全体の弁別成績が下がるが、この状態でも両耳使用者の方が単耳使用者より 5 dB 良好な成績になっている。興味深いのは、この単語弁別課題を視覚認知課題と同時に負荷した場合で、単耳と両耳の差は 11 dB にもなっている。

日常生活では往々にして聴覚と同時に視覚その他多様な認知処理を並行して行う場面があり、両耳聴の機能を評価するにはこのような複数の認知課題の負荷も考慮すべきである。

両耳人工内耳のカクテルパーティー効果については、否定的意見もある。Loizouら⁹⁾は雑音負荷下の語音弁別検査をいくつかの条件で行い、妨害雑音が単独で目的音源と離れた角度にあるときは両耳人工内耳の効果が得られるが、雑音原が複数になると単耳と両耳の効果の有意差がなくなり、“カクテルパーティー効果”という観点からは日常生活上でのメリットが少ないと結論している。その機序として、上述したように現在の人工内耳ではITDが活用できない点が大いだが、両耳人工内耳でIID/ILDは活用可能であり、聴覚機能から見た両耳人工内耳の利点と限界を評価するには、さらに精緻な検査が必要であろう。

まとめ

- 1) 両耳聴には両耳からの聴覚情報の加重、融合、分離、さらに音源定位など単耳聴では得られないさまざまな機能がある。
- 2) 方向感覚（音源定位）には多様な音響的手がかりが活用されるが、特に水平方向の定位には両耳で聴取される音のILD/IIDとITD

が重要な役割を果す。

- 3) 両耳人工内耳の効果においても限定的ではあるが両耳聴機能が寄与し、その有効性の評価には両耳聴も勘案した検査が必要である。

文献

- 1) 日本聴覚医学会用語集 (2011.9.16). Audiology Japan 55 : 698-738, 2012.
- 2) 野村恭也, 加我君孝 : 第3章8) 聴覚伝導路と聴皮質中枢. 新耳鼻咽喉科学, 野村恭也 (監), 加我君孝 (編), 42-44頁, 南山堂, 東京, 2013.
- 3) Moller AR : Chapter 6, 7 Directional hearing. Hearing-Anatomy, Physiology, and Disorders of the Auditory System. 2nd ed, pp142-150, Academic Press, 2006.
- 4) Haykin S, Chen Z : The cocktail party problem. Natural Comput 17 : 1875-1902, 2005.
- 5) 森 浩一 : 音源定位. CLIENT 21, 第10巻 感覚器, 本庄 巖 (編), 54-64頁, 中山書店, 東京, 2000.
- 6) Blauert J, Lindemann W : Auditory spaciousness : some further psychoacoustic analysis. J Acoust Soc Am 80 : 533-542, 1986.
- 7) Kaga M, Kona K, Uno A, et al : Auditory perception in auditory neuropathy : Clinical similarity with auditory verbal agnosia. Brain Dev 24 : 197-202, 2002.
- 8) Dunn C, Noble W, Tyler R, et al : Bilateral and unilateral cochlear implant users compared on speech perception in noise. Ear Hear 31 : 296-298, 2010.
- 9) Loizou PC, Hu Y, Litovski R, et al : Speech recognition by bilateral cochlear implant users in a cocktail-party setting. J Acoust Soc Am 125 : 372-383, 2009.

* * *

聴覚

鳴頭輝 狩野章太郎 山嵜達也

はじめに

聴覚は、空気を媒質とした疎密波である音を電気信号である神経の活動信号に変換し、音の強弱、音源の左右の定位、音色、音声言語等の様々な情報を認識する働きである。この機序には大きく分けて伝音系と感音系がある。伝音系の働きは、外耳における共鳴効果による増幅効果と、中耳におけるインピーダンス整合による空気の疎密波から液体である内耳液の疎密波への変換の働きに分けられる。感音系の働きは、内耳での液体の疎密波から神経の活動電位への変換と、延髄から視床を経て大脳皮質に至るまでに行われる情報伝達の処理に分けられる。

聴覚器の解剖

聴覚器は大きく外耳、中耳、内耳に分けられる。外耳は耳介軟骨に支えられた皮膚のヒダで、鼓膜に至るまでの外耳道を形成している。中耳は主に鼓室、耳小骨からなる。鼓膜は、外耳道からつながる重層扁平上皮、線維束、中耳粘膜から連なる単層扁平上皮の3層からなる。鼓室は耳小骨を入れた空洞となっており、内部は粘膜に覆われている。耳小骨はツチ骨・キヌタ骨・アブミ骨の3つの骨がそれぞれ関節で連合し、耳小骨連鎖を形成している。また、ツチ骨前突起には前ツチ骨靭帯が、キヌタ骨短突起には後キヌタ骨靭帯が鼓室に固定されており、耳小骨連鎖の振動の回転軸としての意味を持っている。内耳は蝸牛・前庭・三半規管が互いに交通し、内外リンパを満たした膜迷路を形成している。

伝音系の働き

外耳の共鳴効果は、一端が鼓膜で閉鎖された共鳴管としての働きによるもので、2.5~4 kHzの間に約10 dB程度

の増強効果がある。この効果は、ヒトでみられる気導聴力の周波数毎の感度差の一因とされている。耳介自体には集音の働きはないが、両耳に到達する音の周波数・位相が変化することで音源の立体的な定位に役立っている。

中耳でのインピーダンス整合は、空気から液体である内耳の外リンパに疎密波を変換する働きを持つ。空気の疎密波が液体に達した場合、そのエネルギーの大部分は空気・液体の境界で反射されてしまい、液体に伝わるエネルギーはわずかとなってしまふ。この問題を解決するため、中耳ではツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨の耳小骨連鎖・耳小骨靭帯の形成するテコ比・面積比によって、空気の振動を効率的に液体の振動に変換している。ツチ骨、キヌタ骨の間にはテコのような作用があり、長さにして1.3:1程度、約2.5 dBの増強効果がある。また、空気振動を受ける鼓膜の面積と液体振動を伝えるアブミ骨底の面積は17:1程度、約25 dBの増強効果がある。以上、合計27.5 dBの増強効果によって、中耳では、空気の疎密波が液体である内耳の外リンパの疎密波に効率的に変換されている。

感音系の働き

内耳液での疎密波が神経の活動電位に変換されるのは、蝸牛基板・有毛細胞の働きによる。

中耳より変換された内耳外リンパの疎密波は基板を振動させる。この振動は、基板の特徴的な形状により、周波数によって異なった基板の部位に最大振幅を生じさせる。これは進行波と呼ばれ、高音では基底回転に近い部位で、低音では蝸牛頂に近い部位で最大振幅が生じる。ここまでは内耳伝音系と呼ばれており、外有毛細胞や神経細胞による能動的な作用がなくても、おおまかな周波数特性を持つ。

基板上に生じた振幅は、基板に接触している有毛細胞との間にずれ運動を引きおこし、有毛細胞の聴毛を屈曲する。外有毛細胞の聴毛は蓋膜にささるように保持されて

かものがしら てる 東京大学/耳鼻咽喉科学
 かりのしょうたろう 同 特任講師
 やまそば たつや 同 教授

おり、基板振動により直接ずれが生じる¹⁾。内毛細胞の聴毛は蓋膜とは接していないが、この間の内リンパの流れにより聴毛が屈曲する。聴毛の屈曲により、聴毛の tip-link の付け根に存在するイオンチャンネルが開き、カリウムイオンが流入して脱分極が生じる^{2,3)}。聴毛を最長側に屈曲させた時に細胞は最も刺激され、聴毛の周期的な屈曲により脱分極・過分極が繰り返される⁴⁾。この働きにより機械的エネルギーが電気的エネルギーに変換される。外毛細胞は膜電位の変化により機械的に伸縮する働きがあり、基板での振動をさらに増強し、周波数弁別能を高めている。この外毛細胞の働きは基板・前庭窓・耳小骨・鼓膜と通常とは逆向きに伝わり、耳からマイクロホンとらえることができる(耳音響放射)。

蝸牛は内リンパ、外リンパの2種類の細胞外液で満たされている。外リンパは通常の細胞外液とほぼ同じようなイオン組成であるが、内リンパはカリウムイオンが約140 mMと高濃度、ナトリウムイオンは約10 mMと低濃度であり、カルシウムイオン濃度は非常に低くなっており、外リンパと比べて約80 mVと高電位になっている⁵⁾。基板に存在する有毛細胞は、感覚毛を有する頂上の膜のみを内リンパに接しており、音刺激の発生時に感覚毛に有するチャンネルがわずかに開くだけで大量のカリウムイオンが有毛細胞内に流入し、刺激に対し敏感に反応することができるようになってきている。また、このチャンネルは無音時でも10%程度開口しており、音に対する感度が上がるようになってきている。この内リンパ・外リンパ間のイオン濃度差・電位差は、血管条によるカリウム・ナトリウムの能動的な輸送とタイトジャンクションによる働きによるものである^{6~8)}。

有毛細胞の直下では蝸牛神経の樹状突起が神経終末となってシナプスを形成しており、有毛細胞からの神経伝達物質をスパイク放電に変換している。音の入力により有毛細胞からの神経伝達物質が増加すると、スパイク放電の頻度が上昇し、高位ニューロンへと情報を伝達する。各神経線維には最も鋭敏に応じる周波数があり、特徴周波数と呼ばれている。この周波数の幅は音圧によって異なる。低音圧では蝸牛の周波数特性と変わらないが、音圧が上がると蝸牛神経から上位のニューロンになるに従って、それぞれの神経線維の応じる周波数範囲は鋭くなり、内側膝状体で

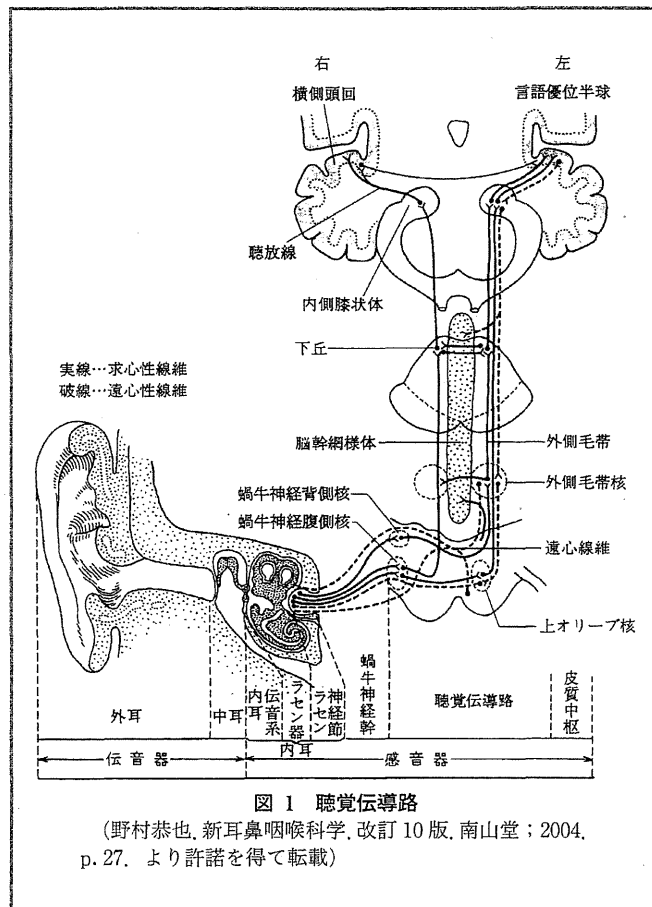


図1 聴覚伝導路
(野村恭也, 新耳鼻咽喉科学, 改訂10版, 南山堂; 2004, p. 27. より許諾を得て転載)

完成される。

音刺激の神経活動信号の処理

蝸牛軸内に存在するラセン神経節から蝸牛神経背側核・腹側核、上オリブ核、外側毛帯、下丘を経て内側膝状体に至るが、この経路中で左右での時間差、音圧差、周波数成分の差等の検出が行われている。哺乳類では内側上オリブ核で左右の時間差情報が検出されており、シナプスにより形成された遅延回路により両耳間の時間差が神経の発火頻度にコードされていると推定されている⁹⁾。また、左右の音圧差は外側上オリブ核で行われていると考えられ、同側の音で興奮し、対側の音で抑制される細胞により音圧がコード化されると考えられる¹⁰⁾。周波数成分の差は蝸牛神経背側核、下丘により行われている。音源が移動すると耳介によって周波数成分にノッチが生じ、下丘には特定の周波数帯が弱くなると特異的に興奮する細胞が存在す

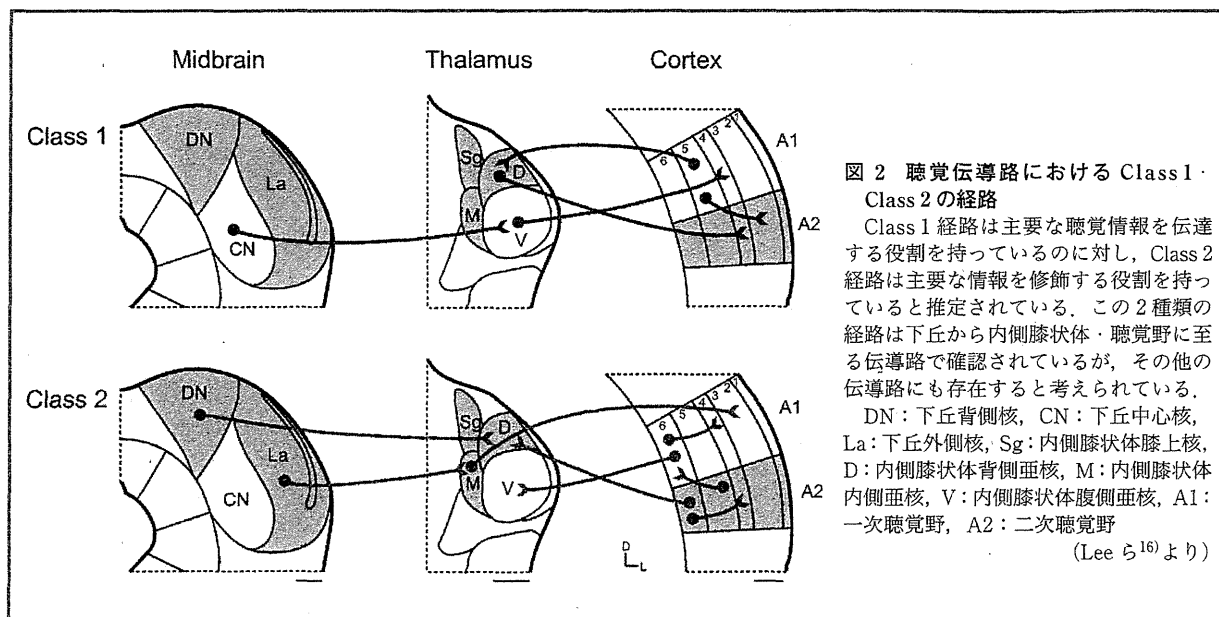


図 2 聴覚伝導路における Class 1・Class 2 の経路
 Class 1 経路は主要な聴覚情報を伝達する役割を持っているのに対し、Class 2 経路は主要な情報を修飾する役割を持っていると推定されている。この 2 種類の経路は下丘から内側膝状体・聴覚野に至る伝導路で確認されているが、その他の伝導路にも存在すると考えられている。
 DN: 下丘背側核, CN: 下丘中心核, La: 下丘外側核, Sg: 内側膝状体膝上核, D: 内側膝状体背側亜核, M: 内側膝状体内側亜核, V: 内側膝状体腹側亜核, A1: 一次聴覚野, A2: 二次聴覚野
 (Lee ら¹⁶⁾より)

るため、音源の定位として知覚できる¹¹⁾。以上の、左右の時間差、音圧差、周波数成分の差等が下丘で統合され、上丘では聴覚と視覚との情報が統合され空間地図が認知されていると考えられている。

下丘は、視床の神経核である内側膝状体に情報を入力するとともに、上位神経核から抑制性的の入力を受けている。内側膝状体でも、下位である下丘から周波数・音圧・両耳間の差についての情報を受け取るとともに、視床網様核・大脳皮質と入出力の経路を持ち、ネットワークを形成している。

内側膝状体・視床網様核・大脳皮質が形成する回路は内側膝状体での下丘からの情報を修飾し、時間軸に沿って情報を処理し、大脳皮質に伝達する役割があると考えられる。内側膝状体は音反応に特化した神経核であると考えられてきたが、近年、ラット等における実験から、その一部は体性感覚や視覚といった異種の感覚により影響を受けていることが分かってきた。

内側膝状体は腹側亜核(MGBv)、内側亜核(MGBm)、背側亜核(MGBd)、膝上核(SG)に大きく分けられ、それぞれにおいてニューロンの細胞膜特性や細胞形態に違いがある。MGBvには白色雑音刺激に対し、短い潜時で反応するSL細胞と長い潜時で反応するLL細胞が認められており、SL細胞は下丘から音刺激に対する興奮性の刺激を受け

取っているのに対し、LL細胞は音刺激により誘発される内側膝状体・視床網様核・大脳皮質のループの活動に応じて興奮が左右されると考えられている^{12,13)}。この働きにより、大脳皮質の高次の情報が内側膝状体で聴覚情報に重み付けされていると考えられる。また、聴覚刺激への報酬による重み付けはMGBdにおいても認められており、MGBvでは体性感覚によって音刺激に対する反応が抑制される現象が確認されている¹⁴⁾。内側膝状体のいずれの亜核においても、下丘よりの音刺激の感覚入力と、先行して処理された感覚入力とがループ回路によって処理されており、それらに加えて大脳で処理された高次の情報の入力や視覚・体性感覚といった異種の感覚入力に影響し、周波数・音圧といった情報を処理し、一次聴覚野・二次聴覚野に伝達する働きを持っていると考えられる。

内側膝状体からは聴放線が形成され、同側の聴覚野に至っている。一次聴覚野は側頭葉の背側面にある横側頭回に存在し、Brodmannの41野にあたる。後方から前方に向けて低音から高音に反応する領域が配列し、ここにおいても周波数局在性が認められている。この一次聴覚野でも、視覚・触覚といった異種の感覚に反応する細胞による多感覚応答が見出されており¹⁵⁾、他の感覚との結合についても徐々に明らかになっている。

聴覚中枢の神経経路には、神経細胞の生理学的な特徴に

より分類される Class 1 と Class 2 の 2 種類の経路がある。Class 1 経路は主要な聴覚情報を伝達する役割を持っていると考えられ、この経路のシナプスは樹状突起は密で、軸索は太く、神経終末は大きく、大きな EPSP によりイオンチャンネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) を興奮・抑制する。Class 2 経路のシナプスは Class 1 で伝達される情報を修飾する役割を持っていると考えられ、シナプスは Class 1 に比べ樹状突起は粗で、軸索は細く、神経終末は小さく、EPSP は小さく、iGluR や代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) を興奮・抑制する¹⁶⁾。

下丘から内側膝状体に至る経路では、下丘中心核 (ICc) から MGBv に投射する Class 1 の経路と、下丘背側核 (ICd)・下丘外側核 (ICl)・下丘尾側核 (ICca) から MGBd・MGBm に投射する Class 2 との異なった経路が認められ、毛帯・非毛帯経路に分けられる^{16, 17)}。

内側膝状体から聴覚野への投射でも 2 種の経路が認められる。MGBv・MGBd から聴覚野の 4 層と 6 層に至る経路が Class 1 経路にあたり、主要な聴覚情報を伝達している。もう一つは MGBm から聴覚野の 2 層と 3 層に至る経路であり、聴覚情報を修飾する Class 2 経路にあたる^{16, 18, 19)}。

聴覚野から内側膝状体へ至る下行性の投射でも同様に 2 種の経路があると考えられる。聴覚野の 5 層から MGBd に至る経路では Class 1 経路の生理学的特徴が認められるのに対し、聴覚野の 6 層から MGBv に至る経路では Class 2 経路の特徴が認められる²⁰⁾。

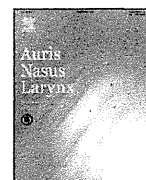
聴覚野の各層間や聴覚野間での経路の中にも同種の経路があると考えられており、徐々に明らかになってきている。

むすび

以上に述べたような働きにより、空気の疎密波が音の強弱、音源の左右の定位、音色、音声言語、空間等として認知される。従来は聴覚のみに特化していると考えられてきた視床や聴覚野において、異種の感覚に対する応答が確認されるようになり、視覚・体性感覚といった異種の感覚が統合され、聴覚が認識されていることも分かってきている。

文 献

- 1) Furness DN, Hackney CM. Cross-links between stereocilia in the guinea pig cochlea. *Hear Res.* 1985; 18: 177-88.
- 2) Glowatzki E, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat Neurosci.* 2002; 5: 147-54.
- 3) Gillespie PG, Müller U. Mechanotransduction by hair cells: models, molecules, and mechanisms. *Cell.* 2009; 139: 33-44.
- 4) Kitajiri S, Sakamoto T, Belyantseva IA, et al. Actin-bundling protein TRIOBP forms resilient rootlets of hair cell stereocilia essential for hearing. *Cell.* 2010; 141: 786-98.
- 5) Von Békésy G. DC resting potentials inside the cochlear partition. *J Acoust Soc Am.* 1952; 24: 72-6.
- 6) Salt AN, Melichar I, Thalmann R. Mechanisms of endocochlear potential generation by stria vascularis. *Laryngoscope.* 1987; 97: 984-91.
- 7) Ikeda K, Morizono T. Electrochemical profiles for monovalent ions in the stria vascularis: cellular model of ion transport mechanisms. *Hear Res.* 1989; 39: 279-86.
- 8) Nin F, Hibino H, Doi K, et al. The endocochlear potential depends on two K⁺ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 1751-6.
- 9) Jeffress LA. A place theory of sound localization. *J Comp Physiol Psychol.* 1948; 41: 35-9.
- 10) Mogdans J, Knudsen EI. Representation of interaural level difference in the VLVp, the first site of binaural comparison in the barn owl's auditory system. *Hear Res.* 1994; 74: 148-64.
- 11) Nelken I, Young ED. Two separate inhibitory mechanisms shape the responses of dorsal cochlear nucleus type IV units to narrowband and wideband stimuli. *J Neurophysiol.* 1994; 71: 2446-62.
- 12) Huguenard JR, Prince DA. Intrathalamic rhythmicity studied in vitro: nominal T-current modulation causes robust antioscillatory effects. *J Neurosci.* 1994; 14: 5485-502.
- 13) Smith PH, Bartlett EL, Kowalkowski A. Unique combination of anatomy and physiology in cells of the rat paralamina thalamic nuclei adjacent to the medial geniculate body. *J Comp Neurol.* 2006; 496: 314-34.
- 14) Donishi T, Kimura A, Imbe H, et al. Sub-threshold cross-modal sensory interaction in the thalamus: lemniscal auditory response in the medial geniculate nucleus is modulated by somatosensory stimulation. *Neuroscience.* 2011; 174: 200-15.
- 15) Lakatos P, Chen CM, O'Connell MN, et al. Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron.* 2007; 53: 279-92.
- 16) Lee CC, Sherman SM. On the classification of pathways in the auditory midbrain, thalamus, and cortex. *Hear Res.* 2011; 276: 79-87.
- 17) Bartlett EL, Smith PH. Effects of paired-pulse and repetitive stimulation on neurons in the rat medial geniculate body. *Neuroscience.* 2002; 113: 957-74.
- 18) Huang CL, Winer JA. Auditory thalamocortical projections in the cat: laminar and areal patterns of input. *J Comp Neurol.* 2000; 427: 302-31.
- 19) Viaene AN, Petrof I, Sherman SM. Synaptic properties of thalamic input to layers 2/3 and 4 of primary somatosensory and auditory cortices. *J Neurophysiol.* 2011; 105: 279-92.
- 20) Winer JA, Diehl JJ, Larue DT. Projections of auditory cortex to the medial geniculate body of the cat. *J Comp Neurol.* 2001; 430: 27-55.



Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta

Yoshimi Makizumi, Akinori Kashio, Takashi Sakamoto, Shotaro Karino, Akinobu Kakigi, Shinichi Iwasaki, Tatsuya Yamasoba*

Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 May 2012

Accepted 9 November 2012

Available online 6 December 2012

Keywords:

Cochlear implantation
Osteogenesis imperfecta
Facial nerve stimulation

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a connective tissue disorder characterized by a deficit in the synthesis of type I collagen. Hearing loss affects 42–58% of OI patients and progresses to deafness in 35–60% of these patients. For OI patients, cochlear implantation (CI) is the only promising treatment option. However, literature on CI in patients with OI is relatively rare. After CI, speech perception is generally good. However, among patients with severe demineralization of the cochlea, most patients are reported to have complications of facial nerve stimulation (FNS), preventing some patients from using the cochlear implant on a daily basis. Here we report a successful CI using a Nucleus CI24 Contour Advance cochlear implant in a patient with OI. Although high-resolution computed tomography (HRCT) showed extensive demineralization of the cochlea, intracochlear electrodes were inserted properly. The use of a modiolus-hugging device and the advance off-stylet technique contributed to the successful implantation, with no complications such as FNS or misplacement of electrodes. Therefore, CI can be used for treating deaf patients with OI.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a connective tissue disorder characterized by a deficit in the synthesis of type I collagen [1]. OI was first described by van der Hoeve and de Kleyn in 1917 [2] and, therefore, is also known as van der Hoeve–de Kleyn syndrome. The disease is characterized by brittle bones, blue sclerae, defective dentition and hearing loss [3]. Progressive hearing loss has been reported, including conductive, sensorineural, or mixed types [4]. Conductive hearing loss may be the result of a fracture or localized dehiscence of the stapedial arch, distal atrophy of the long process of the incus, or fixation of the stapedial footplate [1]. Sensorineural hearing loss is caused by microfractures, hemorrhage, and encroachment of reparative vascular and fibrous tissue in and around the cochlea [1]. Previous studies have reported hearing loss in 42–58% of OI patients and profound deafness in 35–60% of OI patients [5–9]. Hearing loss usually begins in the late teens in OI patients. The sensorineural component appears and progresses gradually in the third decade, resulting in profound deafness by the end of the fourth to fifth decade [7]. Cochlear implantation (CI) is the only treatment option for profound sensorineural hearing loss. However, the scientific and medical literature on CI in patients

with OI is relatively rare [5–10]. After CI, speech perception is generally good. However, most patients with severe demineralization of the cochlea are reported to have complications of facial nerve stimulation (FNS). Several cases of electrode mis-insertion have also been reported. Some patients with such complications give up daily use of the cochlear implant [7,11].

Here, we report a successful CI using a Nucleus CI24 Contour Advance (CA) cochlear implant in a patient with OI. Although high-resolution computed tomography (HRCT) showed extensive demineralization of the cochlea, intracochlear electrodes were properly inserted without any of the common complications.

2. Case presentation

A female patient had several episodes of bone fractures due to minor trauma from childhood. At 18-years of age, she began to complain of bilateral hearing loss. A clinical examination revealed blue sclerae with hearing loss, and the patient was diagnosed as OI based on the clinical criteria [12] at the age of 21 years. The patient had no family history of OI or hearing loss, except for her grandfather who had presbycusis. At the age of 27 years, the patient underwent an ossiculoplasty of the left ear that unfortunately resulted in deafness. Subsequently, she began to wear a hearing aid in the right ear. At the age of 52 years, the patient consulted our department when her hearing acuity in the right ear worsened. An otoscopy examination revealed normal tympanic membranes in both ears. A pure-tone audiogram demonstrated

* Corresponding author at: Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Tel.: +81 3 5800 8924; fax: +81 3 3814 9486.

E-mail address: tyamasoba-tky@umin.ac.jp (T. Yamasoba).

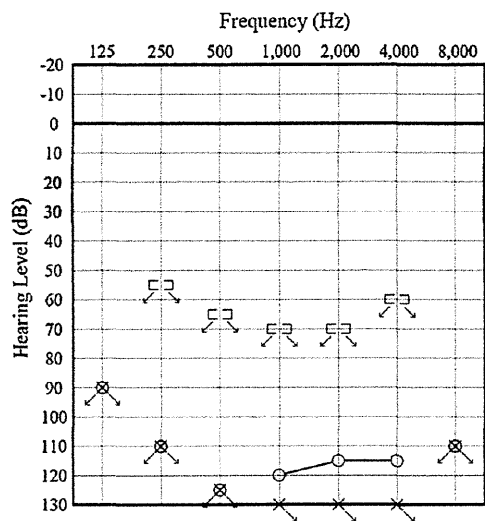


Fig. 1. Preoperative audiogram. A pure-tone audiogram demonstrated profound sensorineural hearing loss in both ears.

profound sensorineural hearing loss in both ears (Fig. 1). A speech discrimination test revealed no identification ability in both ears. Speech recognition scores with a hearing aid showed that only 10% of phonemes were recognized in the open set condition and 24%

were recognized with verbal cues. The vestibular evoked myogenic potential (VEMP) was absent in both sides. A caloric test did not evoke nystagmus in either ear. A promontory stimulation test produced good auditory perception in both ears. HRCT revealed severe demineralization of the pericochlear and vestibular areas in both sides, and the outline of the cochlea was almost unrecognizable (Fig. 2). Magnetic resonance imaging (MRI) showed fluid intensity in the entire cavity of the right cochlea. However, fluid intensity in the scala tympani of the basal turn was decreased in the left cochlea (Fig. 3). The right and left cochlear nerves were well recognized on MRI.

Because there was a long period of auditory deprivation of the left ear and the MRI suggested partial occlusion in the basal turn, we decided to perform CI for the right ear. At the age of 54 years, the patient underwent surgery in the right ear to implant the Nucleus CI24R Contour Advance device. A mastoidectomy and a posterior tympanotomy were performed uneventfully. The foramen obturatum and the oval window were obliterated, and the round window was barely identified by the new bone formation of the promontory. We performed cochleostomy using the location of stapes as a landmark. The bone of the cochlear capsule was spongiotic and fragile; however, a cochleostomy was easily performed and the scala tympani was identified. All of the 22 electrodes were inserted successfully using the advanced off-stylet (AOS) technique. Postoperative neural response telemetry (NRT) showed good responses in all electrodes without FNS. Postoperative radiography and HRCT revealed the fully inserted electrodes inside the cochlea (Fig. 4). All of the electrodes showed normal impedance at first stimulation, and

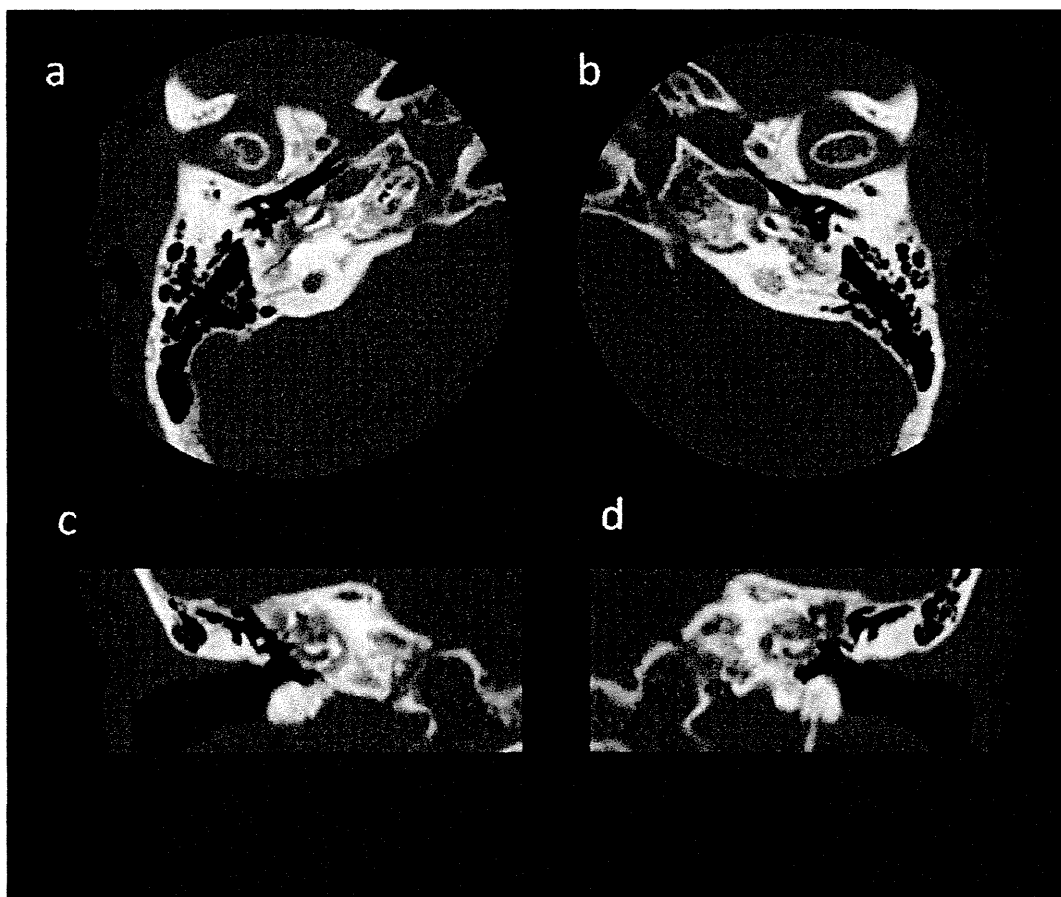


Fig. 2. Preoperative CT image of the cochlea. High resolution computed tomography (HRCT) revealed significant demineralization of the right and left pericochlear and vestibular areas, and the structures of the cochlea were almost unrecognizable.

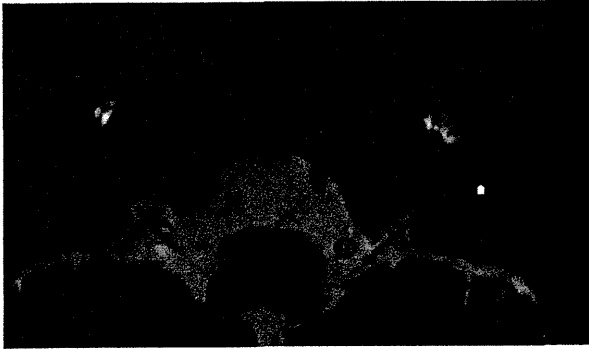


Fig. 3. Preoperative MRI image of the cochlea. MRI demonstrated fluid content in the entire right cochlea. However, in the left cochlea, the fluid content in the scala tympani of the basal turn showed a defect, which suggested a partial occlusion.

no FNS was found during the stimulation. At the 6-month postoperative evaluation, the perception scores of monosyllables, words, and sentences using the CI and without any other cues were 62%, 70%, and 91%, respectively. These results indicated that the patient had good speech perception.

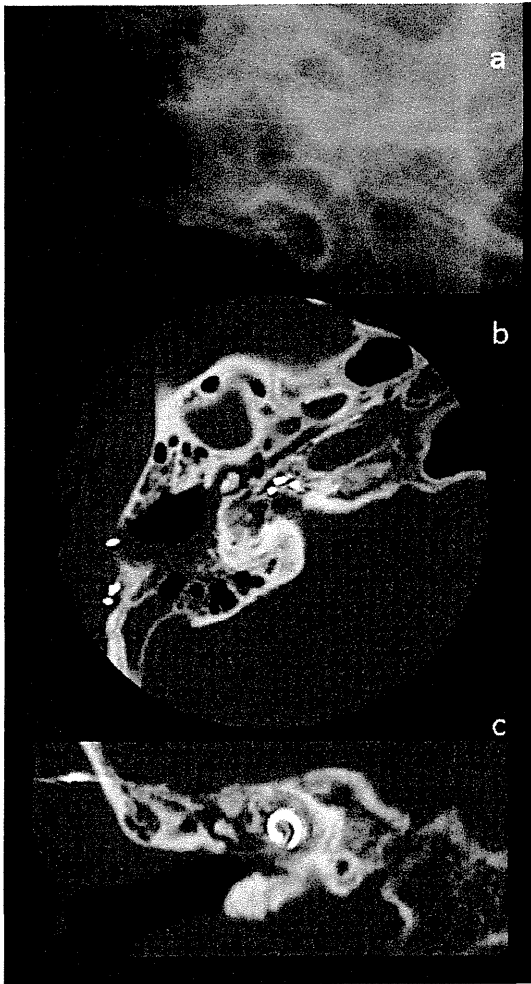


Fig. 4. Intraoperative radiograph and postoperative HRCT images of the cochlea. Intraoperative radiograph (a) and postoperative HRCT images (b and c) showed fully inserted electrodes.

3. Discussion

We have reported the case of an OI patient with a severely demineralized cochlea who underwent a successful operation for CI, resulting in good speech perception. No complications such as FNS and misplacement of electrodes were observed following the operation.

OI is a heterogeneous disease of the connective tissue caused by defective genes (*COL1A1* and *COL1A2*). *COL1A1* and *COL1A2* are responsible for the production of collagen type I, and mutations lead to defects in the bone matrix and connective tissue [7]. Recent studies have shown that reduced bone mineral density as a feature of OI and examining bone mineral density using the devices such as X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography as well as genetic screening are becoming another powerful tool for the diagnosis of OI [13]. In this case, however, we made the diagnosis of OI based on the traditional criteria introduced by Silience et al. [12]. Previous studies have reported various results for the prevalence of OI, ranging from 1/10,000 to 1/30,000 [6,14]. It has been reported that 2–35% of OI patients progress to deafness, with CI being the only promising treatment option [7–9]. To date, only 10 cases of CI with OI have been reported, including the present case. The HRCT findings of OI are as follows: (1) extensive dematerialized bone involving all or part of the otic capsule and extending as high as the upper margin of the superior semicircular canal; (2) fenestral manifestations caused by proliferation of bone, such as a narrow middle ear cavity, an enveloped stapes footplate, and obliterated windows with irregular and indistinct margins; and (3) involvement of the facial nerve canal in the dysplastic process [15]. These clear findings can lead surgeons to underestimate the remaining cochlear structure and space for electrodes thus improperly limiting the scope of CI. This may be the reason for the relatively small number of CIs reported for OI. In the present case, HRCT demonstrated extensive demineralization of the bony labyrinth, and the structure of cochlea was barely distinguishable. In contrast, a T2-weighted fast spin-echo (3D-FSE) MRI revealed a distinct fluid signal in the right cochlea. Based on this additional information provided by the MRI, we confidently decided to carry out CI.

In the present case, MRI showed a partial occlusion of the basal turn in the left ear. The previous ossiculoplasty might have elicited the occlusion, but we cannot deny the possibility that this occlusion was the result of ossification due to OI. Occlusion of the cochlea has also been reported in patients with otosclerosis, who have shown a similar proliferation of bones around the cochlea [16]. The genetic association with *COL1A1* has been reported also in otosclerosis. Chen et al. suggested that otosclerosis has an association with single nucleotide polymorphisms in the regulatory regions of *COL1A1*, whereas OI is caused by a reduction in total *COL1A1* mRNA secondary to mutations in *COL1A1* [17]. It is possible that the association with *COL1A1* in both of two diseases may cause the similar demineralization of the cochlea and that the difference in the mechanisms of *COL1A1* disorder may determine the characteristics of each disease. As the present report shows, the condition of the cochlea should be carefully examined preoperatively by both HRCT and MRI. Otherwise, an evaluation by CT alone may lead to a misunderstanding of the operative indication for CI.

Because of severe demineralization of the otic capsule, CI in OI is challenging and is often accompanied by several complications. One such complication is FNS, and another is the misplacement of electrodes. Six patients with severe demineralization of the otic capsule have been reported to experience FNS as a complication after CI [5–8]. Most of the patients continued using the implant after switching off several

electrodes that caused the FNS. However, 2 patients discontinued use of the cochlear implant due to severe discomfort. It has been postulated that FNS is induced by deviant current spread throughout dehiscent or otospongiotic bone, where impedance is low, resulting in an electrical field in the proximity of the facial nerve [18]. Perimodiolar electrodes of the Nucleus CI24R CA device are tightly shielded against the lateral spread of current and theoretically are less likely to elicit FNS [19]. A CI study of patients with otosclerosis who had histopathologically similar demineralization of the cochlea showed a higher incidence (44%) of FNS in patients implanted with non modiolus-hugging devices than in those implanted with modiolus-hugging devices (10%) [20]. In the present case, no FNS occurred despite severe demineralization of the otic capsule. This is the first report of a successful CI with a perimodiolar designed electrode in an OI patient with severe demineralization of the cochlea. Additional cases are needed to establish the efficacy of the perimodiolar electrode for preventing FNS. However, perimodiolar designed electrodes may be preferable for OI patients to prevent FNS complications.

Another significant complication of CI in OI patients is misplacement of the electrodes. Two cases of misplacement have been reported. The risk of misplacement of the electrode array in a spongiotic otic capsule has also been described in patients with otosclerosis [20]. Cochlear otosclerosis is similar to OI because otospongiotic changes of the otic capsule and abnormal bone proliferation around a promontory of the otic capsule are observed in both conditions. In an OI patient, it is difficult to identify the round window niche or oval window [5]. Therefore, cochleostomy is challenging due to a lack of anatomical landmarks. Even when cochleostomy is performed in the proper place, the electrode can easily destroy the capsule and penetrate into the surrounding structures during insertion due to the soft and brittle nature of the cochlear bone. Recently, CI devices have been developed to minimize insertion trauma. The CA electrode may be used as an alternative to the traditional straight electrode, applying the AOS insertion technique so that the electrode does not touch the outer wall of the cochlea, thus reducing the risk of trauma to the cochlea [21]. With this technique, the slower insertion speed of the electrodes is also reported to impact the insertion force and reduce the risk of trauma [22]. Therefore, using this new, less traumatic device with a slower electrode insertion speed can prevent misplacement.

Our patient could recognize of 62% of phonemes, 70% of words, and 91% of sentences. Therefore, we concluded that the CI was successful. Berger et al. [23] reviewed the histopathology of the temporal bone in OI and suggested that progressive sensorineural hearing loss results from hemorrhage into the inner ear spaces. Subsequently, the accumulated cells and plasma proteins may disturb the inner ear dynamics and alter the electrolyte gradients. In this pathological condition, the spiral ganglion cells are assumed to be well preserved; therefore, good performance can be expected after CI. Nevertheless, 3 patients had an unsuccessful result in previous report. Two of these unsuccessful results were attributed to misplacement of the electrodes and severe FNS [7]. Another case involved a 6-year-old child who had profound sensorineural hearing loss from 6 months of age [8]. The poor result observed in this case can be attributed to the late age of implantation. These results show that if the electrodes are inserted properly within the appropriate period, sufficient speech perception can be expected and that CI surgery is a promising choice of treatment for OI.

4. Conclusion

We reported the case of an OI patient showing severe demineralization of the cochlea on HRCT. Preoperative MRI showed sufficient space for the CI in the basal turn of the right cochlea. All 22 intracochlear electrodes were successfully inserted, and no complications, such as FNS and mis-insertion, occurred. We attribute this success to the use of modiolus-hugging electrodes. The results of postoperative speech perception were good and consistent with those of previous reports.

Conflict of interest

None.

References

- [1] Nager GT. Osteogenesis imperfecta of the temporal bone and its relation to otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:585–93.
- [2] van der Hoeve J, de Kleyn A. Blaue sclerae, knochenbruechigkeit und schwerhoerigkeit. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1918;95:81–93.
- [3] Proscop DJ, Kuivaniemi H, Tromp G. Hereditary disorders of connective tissue. In: Isselbacher E, Braunwald JD, Wilson JB, Martin AS, Fauci DL, Kasper, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed., McGraw-Hill International; 1994. p. 2111–3.
- [4] Pedersen U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. *Scand Audiol* 1984;13:67–74.
- [5] Streubel SO, Lustig LR. Cochlear implantation in patients with osteogenesis imperfecta. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:735–40.
- [6] Cohen BJ. Osteogenesis imperfecta and hearing loss. *Ear Nose Throat J* 1984;63:283–8.
- [7] Rotteveel LJ, Beynon AJ, Mens LH, Snik AF, Mulder JJ, Mylanus EA. Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: imaging, surgery and programming issues. *Audiol Neurootol* 2009;13:73–85.
- [8] Migirov L, Henkin Y, Hildesheimer M, Kronenberg J. Cochlear implantation in a child with osteogenesis imperfecta. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:677–80.
- [9] Huang TS, Yen PT, Liu SY. Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta and otospongiosis. *Am J Otolaryngol* 1998;19:209–12.
- [10] Szilvássy J, Jóri J, Czigner J, Tóth F, Szilvássy Z, Kiss JG. Cochlear implantation in osteogenesis imperfecta. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1998;52:253–6.
- [11] Mens LH, Mulder JJ. Averaged electrode voltages in users of the Clarion cochlear implant device. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:370–5.
- [12] Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101–16.
- [13] Swinnen FK, De Leenheer EM, Goemaere S, Cremers CW, Coucke PJ, Dhooge IJ. Association between bone mineral density and hearing loss in osteogenesis imperfecta. *Laryngoscope* 2012;122:401–8.
- [14] Kaurila K, Grenman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000;159:515–9.
- [15] Tabor EK, Curtin HD, Hirsch BE, May M. Osteogenesis imperfecta tarda: appearance of the temporal bones at CT. *Radiology* 1990;175:181–3.
- [16] Ruckenstein MJ, Rafter KO, Montes M, Bigelow DC. Management of far advanced otosclerosis in the era of cochlear implantation. *Otol Neurotol* 2001;22:471–4.
- [17] Chen W, Meyer NC, McKenna MJ, Pfister M, McBride Jr DJ, Fukushima K, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin Genet* 2007;71:406–14.
- [18] Bigelow DC, Kay DJ, Rafter KO, Montes M, Knox GW, Yousem DM. Facial nerve stimulation from cochlear implants. *Am J Otol* 1998;19:163–9.
- [19] Cohen IT, Richardson LM, Saunders E, Cowan RS. Spatial spread of neural excitation on cochlear implant recipients: comparison of improved ECAP method and psychophysical forward masking. *Hear Res* 2003;179:72–87.
- [20] Rotteveel LJ, Proops DW, Ramsden RT, Saeed SR, van Olphen AF, Mylanus EA. Cochlear implantation in 53 patients with otosclerosis: demographics, computed tomographic scanning, surgery, and complications. *Otol Neurotol* 2004;25:943–52.
- [21] Roland Jr JT. A model for cochlear implant electrode insertion and force evaluation: results with a new electrode design and insertion technique. *Laryngoscope* 2005;115:1325–39.
- [22] Kontorinis G, Lenarz T, Stöver T, Paasche G. Impact of the insertion speed of cochlear implant electrodes on the insertion forces. *Otol Neurotol* 2011;32:565–70.
- [23] Berger G, Hawke M, Johnson A, Proops D. Histopathology of the temporal bone in osteogenesis imperfecta congenita: a report of 5 cases. *Laryngoscope* 1985;95:193–9.

原著

GJB2 変異例における進行性難聴の特徴と 遺伝子型の検討

今井直子^{1,2)}, 熊川孝三^{1,3)}, 安達のどか⁴⁾, 浅沼 聡⁴⁾,
大橋博文⁵⁾, 坂田英明⁶⁾, 山嵜達也⁷⁾, 宇佐美真一⁸⁾

- 1) 虎の門病院耳鼻咽喉科
- 2) 社会保険中央総合病院耳鼻咽喉科
- 3) 公益財団法人冲中記念成人病研究所
- 4) 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科
- 5) 埼玉県立小児医療センター遺伝科
- 6) 目白大学保健医療学部言語聴覚学科
- 7) 東京大学医学部耳鼻咽喉科
- 8) 信州大学医学部耳鼻咽喉科

【目的と方法】

先天性難聴の原因として最も頻度が高いのは GJB2 遺伝子変異であり, 一般的に非進行性難聴を呈するとされる。今回我々は GJB2 変異97例について遺伝子型と難聴の進行の有無について検討した。

【結果】

遺伝子型は従来アジア人に多いとされている235 delC が最も多く, 欧米人に多い35 delG は認められなかった。当初からの重度難聴例を除いた41例のうち, 1年以上の間隔で聴力が2回以上測定されている症例は32例であった。明らかな難聴の進行例は1例, 進行疑い例は3例であったが, 遺伝子型の特定の傾向は認められなかった。

【結論】

GJB2 変異においては難聴の進行は稀であり, 進行性難聴を呈する特定の遺伝子型は指摘できなかった。しかし乳幼児では特に難聴の程度が言語発達に大きく影響を与えるため, GJB2 遺伝子変異例であっても稀に難聴が進行するということをふまえて注意深く難聴の経過を追う必要がある。

キーワード: GJB2 変異, コネキシン26, 進行性難聴, 遺伝子型, 先天性難聴

はじめに

先天性難聴は出生約1000人に1人の割合で

発生すると言われており, 原因のうち遺伝子要因が占める割合は, 少ない報告で40%¹⁾, 多い報告では50%以上^{2,3)}と言われる。遺伝性難聴

のうち約70%が非症候性難聴であり、そのうち約80%は常染色体劣性遺伝形式である。これらの約半数を占めており、遺伝性難聴で最多の原因となっているものが GJB2 変異である²⁾。

GJB2 遺伝子は、コネキシン26をコードする遺伝子である。蝸牛においてコネキシン26はその他のコネキシンタンパクと共にギャップジャンクションチャンネルを形成しており、細胞間のカリウムイオンの誘導的な通路となることで蝸牛内電位を維持しており、有毛細胞の興奮と機能に不可欠である⁴⁾。そのため、GJB2 遺伝子に変異が生じると、生成されるタンパクの変性の割合によって軽度～高度難聴を呈する。現在世界で100種類以上の GJB2 変異が報告されており、遺伝子型によって難聴の程度が決まると言われる³⁾。

GJB2 変異例では一般的には出生時から難聴が存在し、非進行性であると考えられているが、文献的には難聴が進行する症例の報告も散見される。特に乳幼児期における聴力の程度は、言語獲得に大きな影響を与えうするため、難聴の進行の有無は非常に重要である。今回我々の施設で経験した GJB2 変異例について、遺伝子型による難聴の程度、難聴の進行の有無について検討したので報告する。

方法と対象

(1) 対象

虎の門病院耳鼻咽喉科（2009年～2012年）、埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科（2003年～2012年）を受診した難聴患者において、GJB2 変異の有無について遺伝子解析を行い、GJB2 変異が認められた97例（女性57例、男性40例、成人例9例（21歳～77歳、平均38.3歳）、小児例88例（0歳～13歳、平均5.9歳））について後方視的に遺伝子型と難聴の程度、難聴の進行の有無について検討した。本研究は、虎の門病院では同ヒトゲノム倫理委員会において2009年3月31日に承認され、先進医療として行われた。埼玉県立小児医療センターでは臨床研究としての臨床的検査として2003年7月

29日付で倫理委員会で承認を受けた。

(2) 遺伝解析

GJB2 変異の解析は虎の門病院では、連結可能匿名化を行い、患者の血液から DNA を抽出した。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46変異を用いた Abe ら⁵⁾が開発した Invader matrix を用いて図1のフローに従って解析した。埼玉県立小児医療センターの症例については GJB2 遺伝子について蛋白翻訳領域全長（681塩基）を PCR で増幅後に direct sequence を行った⁶⁾。Connexin Deafness Homepage に記載のある GJB2 変異の複合ヘテロ、またはホモ接合体を認めた場合、GJB2 変異による難聴と判断した。

(3) 聴力評価

乳幼児においては聴性脳幹反応検査 (ABR)、聴性定常反応検査 (ASSR)、条件詮索反応聴力検査 (COR) を測定し、結果から総合的に判断して左右の聴力レベルを判定した。小児と成人においては標準純音聴力検査または遊戯聴力検査を行い、4分法（(500 Hz + 1000 Hz × 2 + 2000 Hz) / 4）で聴力レベルを決定した。難聴の程度は21-40 dBHL を軽度難聴、41-55 dBHL を中等度難聴、56-70 dBHL を中等度高度難聴、71-90 dBHL を高度難聴、91 dBHL 以上を重度難聴として分類した。左右の聴力で差がある場合は良聴耳の聴力で分類した。

(4) 進行性難聴の評価

1年以上の間をあけて2回以上の聴力検査を施行されている症例については難聴の進行の有無について検討した。両側にて4分法で1 dB/年以上の進行がある場合を進行例と判断した。

結 果

(1) 遺伝子型と難聴の程度

GJB2 変異（複合ヘテロあるいはホモ接合体）を認めた97例のうち、軽度難聴例は1例、中等度難聴例は10例、中等度高度難聴例は14例、高度難聴例は12例、重度難聴例は56例、進行例は1例、進行疑い例は3例であった。それぞれの聴力における遺伝子型を表にまとめ

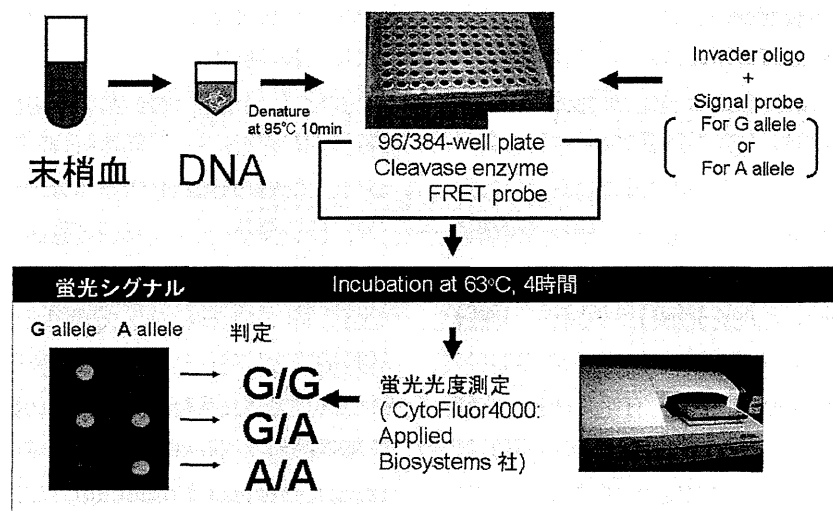


図1 Invader 法測定フロー

た。なお、進行・進行疑い例では最終聴力で分類した(表1, 2)。

(2) 進行性難聴を呈した症例

当初から重度難聴であった56例を除いた41例のうち、32例で1年以上の期間をあけて2回以上の聴力検査が施行されていた。成人例が3例(31歳~70歳, 平均50.0歳, 追跡期間72~288カ月, 平均176カ月), 小児例が29例(1歳~13歳, 平均6.3歳, 追跡期間12カ月~116カ月, 平均44カ月)であった。このうち明らかに難聴が進行したと考えられる症例は1例であり、3例においては、聴力の変化が比較的小さく「進行疑い例」とした(表3)。

以下に、進行例1例を提示する。

症例: 70歳女性

既往歴: 2型糖尿病

難聴の家族歴: 父母, 8人兄弟のうち本人以外に難聴者なし

現病歴:

幼少期の難聴歴は詳細不明であるが、37歳頃より耳鳴、めまいをはっきり自覚するようになった。徐々に難聴が進行し、45歳時より左補聴器装用を開始した。58歳時には右55 dB, 左70 dBと言われていたが、その後66歳時に左耳失聴、70歳時に右耳失聴となったため、虎の門病院耳鼻咽喉科を紹介初診となった。遺伝

子解析にて *GJB2* 変異 (R143W, 235delC の複合ヘテロ接合体) を認めた。ミトコンドリア 3243変異も認められなかった。

聴力所見: 右耳は6年間で62.5 dB, 左耳は6年間で47.5 dB の難聴の進行を認めた(図2)。

70歳時に左人工内耳埋め込み術を施行され、経過良好である。

考 察

1. 人種による *GJB2* 変異の遺伝子型

GJB2 変異はこれまでに100種類以上の遺伝子型が発見されており、人種によって遺伝子型の頻度が異なる。35 delG はアラブ民族・白色人種で最多^{2,7,8)}であり、167 delT はアシュケナーシ系ユダヤ人に多い²⁾。アジア民族では235 delC, V37Iが多いと言われている^{2,9)}。

Tsukada ら⁹⁾は日本人における *GJB2* 変異について1511家系の3056名を対象に大規模調査を行っており、日本人においてはその他のアジア民族と同様に235 delG が最多であり、次いでV37Iが多かったと報告している。また、Abe ら¹⁰⁾による日本人の非症候性劣性遺伝性両側感音難聴25家系の調査によると *GJB2* 変異では235 delG のほか、Y136X, R143W が多く、白色人種に多い35 delG 変異例は認めなかった。

表1 各聴力における遺伝子型

難聴の程度	遺伝子型	例数(例)
軽度	V37I/F191L	1
中等度	235delC/235delC	3
	235delC/299-300delAT	2
	G45E/Y136X/235delC	1
	176-191del16/235delC	1
	T86R/T86R	1
	R143W/V37I	1
	G45E/G45E/Y136X/Y136X	1
中等度高度	235delC/235delC	5
	G45E/Y136X/235delC	3
	176-191del16/T86R	1
	235delC/T86R	1
	235delC/299-300delAT	1
	235delC/R143W	1
	299-300delAT/R143W	1
	G45E/Y136X/T86R	1
	G45E/Y136X/R143W	1
高度	235delC/235delC	5
	235delC/299-300delAT	3
	G45E/Y136X/235delC	2
	235delC/R143W	2
	176-191del16/235delC	1
	G45E/Y136X/299-300delAT	1
重度	G45E/Y136X/235delC	13
	235delC/235delC	11
	235delC/R143W	10
	235delC/T86R	5
	176-191del16/235delC	4
	G45E/Y136X/R143W	3
	235delC/299-300delAT	3
	R143W/605ins46	1
	V37I/R143W	1
	T86R/299-300delAT	1
	299-300delAT/R	1
	43W1235delC/V37I	1
	R143W/R143W	1
	G45E/Y136X/T86R	1
	G45E/299-300delAT/Y136X	1

表2 各遺伝子型の頻度

遺伝子型	検出数
235delC	102
G45E/Y136X	29
R143W	24
299_300delAT	14
T86R	12
176-191del(16)	7
V37I	4
605ins46	1
F191L	1

今回の検討においても235 delC が最も多く認められ、次いで G45E/Y136X, R143W という順に多かった(表1)。Abe らの検討と同様、35 delG は皆無であった。

2. GJB2 変異における難聴の程度と遺伝子型

GJB2 変異においては遺伝子型によって難聴の程度が決まるとされている。フレームシフトを起こす変異であるナンセンス変異, 欠失変異, 挿入変異, 重複変異やプライス部位の変異を truncating mutation, アミノ酸置換や in-frame deletion などの変異を nontruncating mutation と分類すると難聴の程度は truncating mutation のホモ接合体, truncating/nontruncating mutation の複合ヘテロ, nontruncating mutation のホモ接合体の順に軽くなると報告されている^{2,11)}。また, 遺伝子型でみると M34T, V37I, L90P は比較的軽度(平均25~40 dB)の難聴になると言われる^{2,11,12)}。欠失変異のホモ接合体は一般に高度難聴になるが, 35 delG / R143W, 35 delG / del (GJB6-D13S1830) の2つの複合ヘテロに関しては35 delG ホモ接合体よりさらに重度になると報告されている²⁾。Tsukada ら⁹⁾の報告においても235 delC を含む変異の中では235 delC/R143W が最も重度の難聴を示す傾向を認めており, R143W を含む変異は他の GJB2 遺伝子変異と比較して高度の難聴になる傾向があると考えら

表3 進行例・進行疑い例の遺伝子型と聴力変化

	進行例		進行疑い例					
	症例1		症例2		症例3		症例4	
年齢(歳)	70		12		49		31	
genotype	235delC deletion R143W missense 複合ヘテロ		235delC deletion R143W missense 複合ヘテロ		235delC deletion 235delC deletion ホモ		176-191del16 deletion T86R missense 複合ヘテロ	
患側	右	左	右	左	右	左	右	左
初診時聴力 (dB) (4分法)	61.3	78.8	80.0	80.0	71.3	63.8	66.0	61.0
最終聴力 (dB) (4分法)	123.8	126.3	110.0	83.8	75.0	75.0	83.8	68.8
初診時からの聴力変化 (dB)	62.5	47.5	30.0	3.8	3.7	11.2	17.8	7.8
観察年数(年)	6	6	8.0	8.0	14	14	24.0	24.0
難聴進行開始年齢(推定)	37	37	4.0			33	4.0	
難聴進行速度 (dB/年)	10.4	7.9	1.3	0.2	0.26	0.8	0.7	0.3

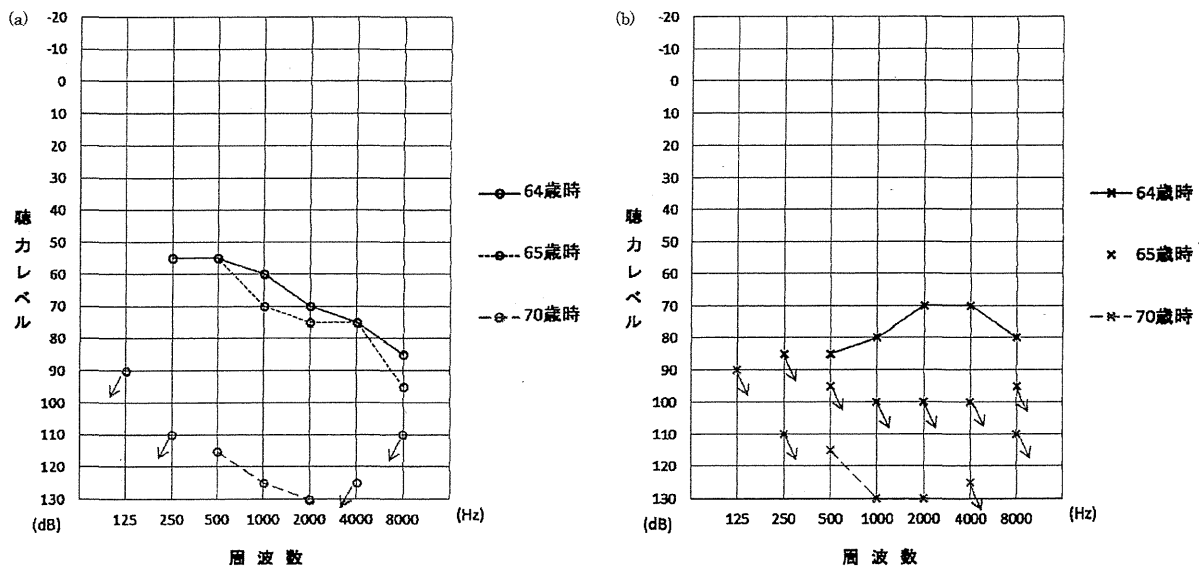


図2 症例1 聴力の推移(a)右聴力, (b)左聴力

れている。

本研究の結果でも R143W を含まない non-truncating mutation のみの複合ヘテロ例は 2 例のみであったが軽度, 中等度難聴であり, 難聴の程度は軽かった。重度難聴例59例のうち, 57例では truncating mutation を含んでおり, これらを含んでいない 2 例はともに R143W を含む変異であった。

3. GJB2 変異において難聴の進行を示す割合と遺伝子型

今回認められた難聴の進行例, 進行疑い例においては明らかな遺伝子型の傾向は認められず, 難聴の進行開始年齢もさまざまであった。これまでの GJB2 変異における進行性難聴についての報告 (表4) からも, 現在のところ進行性難聴を示す GJB2 変異の遺伝子型は明確にはなっておらず, 難聴の進行時期も乳幼児期から