

4)疫学的検討について

両側小耳症・外耳道閉鎖症例は、東は秋田県、西は滋賀県・奈良県より受診のために来院しており、人工対比の疫学的把握は困難である。従来から推察されている、片側小耳症・外耳道閉鎖症は1万人の出生に対して1人程度と見なされている。これを基に推察すると、われわれが手術あるいは手術を待機してフォローアップしている症例は全国の20~30%を占めるものと推定される。

E. 結論

両側小耳症・外耳道閉鎖症について

- 1) 診断基準は耳介奇形については Marx 分類、外耳道閉鎖症については Shuknecht の分類を用いているが、今後も同じ方向で良い。
- 2) 診療ガイドラインの作成については、耳介形成術と外耳道形成術を行う場合と、埋込型骨導補聴システム手術と、耳介についてはプロテーゼ(人工物)を使用する2つに分けて、診療ガイドラインを作成する方向を今後選択する。
- 3) 海外については、診断基準については1)が用いられ、診療ガイドラインについては2)が新しい動向である。
- 4) 疫学的には、従来から報告されているように10万人の出生に1人、すなわち全国的に毎年10~20例が出生すると見込まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kaga K, Asato H ed: Microtia and atresia combined approach by plastic and otologic surgery. KARGER, Switzerland, 2013

加我君孝:『2つの耳』—左右の耳の形と聴こえの改善手術— 第8集 2014. 第9回青空の会、第8回TCの会.

加我君孝:『2つの耳』—左右の耳の形と聴こえの改善手術— 第9集 2015. 第10回青空の会、第9回TCの会.

2. 学会発表

Kaga K, Asato H: Bilateral microtia and atresia combined reconstruction surgery for shape and functions by plastic surgeon and otologist. IFOS June 2, 2013, Seoul, KOREA

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

フレエイ社と超磁歪型骨導補聴器の共同開発を行っており、特許の準備中である。

図1：Marxの耳介形成の分類



表1：Marxの分類

I	II	III	無耳
耳介構成成分がかなり識別できるもの	耳介構成成分が一部残存するもの	単なる皮膚の隆起にとどまるもの	

図2：外耳道閉鎖のShuknechtの分類

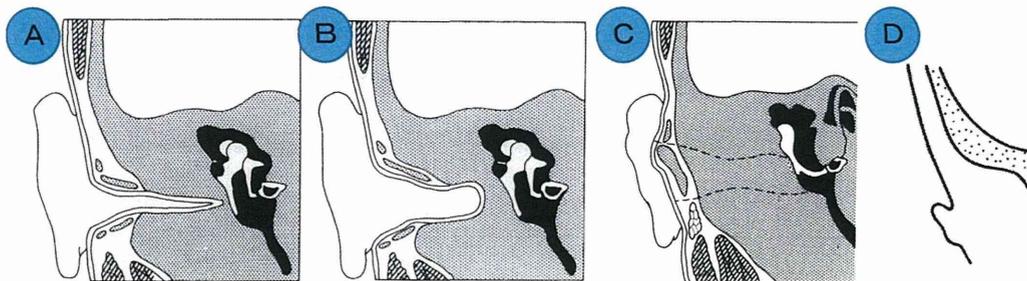


表2：Shuknechtの分類

Type A	Type B	Type C	Type D
軟骨部の狭窄。その内側に真珠腫 canal cholesteatoma が存在する	軟骨部、骨部とも狭窄し、彎曲がいちじるしい。鼓膜、ツチ骨の異常がみられる	鎖耳：キヌタ骨は融合しており、ツチ骨柄と鼓膜は欠損している。アブミ骨は可動性を示す	鎖耳：含気がわるい。耳小骨奇形は高度。顔面神経しばしば aberrant

内耳奇形の分類とその臨床的意義

研究協力者 岸本逸平

研究分担者 内藤 泰

神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科

研究要旨

当研究は、内耳奇形の診療ガイドラインの策定を念頭に置き、同疾患の分類とその臨床的意義について把握することを目的とした。平成16年4月から平成27年2月まで当科で診療を行い、難聴の程度が人工内耳手術適応基準に達していた先天性高度難聴患児281名のうち、内耳奇形例は51名、18%を占めた。奇形の内訳ではIP-I、IP-II、Common cavityの3種が大部分を占めており、内耳奇形に対する人工内耳手術を考える場合、まず、それらの3タイプに対する手術方法の把握が重要と考えられた。これらの3タイプの術後成績は概ね良好であるが、他方、内耳道狭窄、蝸牛神経管狭窄が存在する例の術後成績は相対的に不良であった。内耳奇形に対する個別の治療指針は現時点では本邦において存在せず、人工内耳の適応が拡大しつつある現状を踏まえるとその必要性は高まりつつあり、早期の策定が望まれる。今後は、疾患頻度、遺伝子検査による診断の導入、人工内耳の推奨電極形態とその臨床的根拠の提示などの各課題について検討しつつ、具体的な原案の作成を行っていくことが必要である。

A. 研究目的

の

内耳奇形の診療ガイドラインの策定を念頭に置き、同疾患の分類とその臨床的意義について把握することを目的とした。

B. 研究方法

平成16年4月から平成27年2月までに当院を受診し、側頭骨CTで内耳奇形が確認された51例について、表1に示すSennaroglu ら

分類	ミシェル奇形 (Michel deformity)		遊離の完全な耳形成
	蝸牛の無形成	Common Cavity	
蝸牛の奇形	Incomplete Partition	type I	蝸牛・前庭の未分化な囊状奇形
		type II	Mendini 奇形
		type III	蝸牛軸なし、X連鎖性遺伝
	Cochlear Hypoplasia (小さな蝸牛)	type I	小さな囊状蝸牛
		type II	囊状底形成蝸牛、蝸牛軸なし
type III	2回転未満の蝸牛、蝸牛軸あり		
前庭系の奇形	前庭の拡張		
	半規管の奇形		
前庭水管と蝸牛水管の奇形	内耳道の奇形		
	蝸牛水管の奇形		

Sennaroglu L. et al. Laryngoscope 2002 / Sennaroglu L. Cochlear Implants Int 2010

表1 Sennaroglu の分類

分類[1, 2]に従って内耳奇形を分類するとともに、各奇形タイプの手術方法や術後成績についてまとめた。また、これまでの報告を参考にしながら、本邦における内耳奇形の診療ガイドライン策定にむけての現時点での課題を挙げた。

C. 結果

当科で診療を行い、難聴の程度が人工内耳手術適応基準に達していた先天性高度難聴患者 281 名のうち、内耳奇形例は 51 名、18%を占めていた。当院における内耳奇形の分類別頻度を表に示す(表 2)。

奇形の分類	症例数	
ミシェル(Michel)奇形	0	
蝸牛の無形成	1	
Common cavity	7 (3)	
蝸牛の奇形	IP-I	12 (1)
	IP-II	12
	IP-III	1
	CH-I	1 (1)
	CH-II	0
	CH-III	4 (3)
	LVAS	5
	既存分類なし	1
内耳道・蝸牛神経管の奇形	内耳道狭窄	7 (5)
	蝸牛神経管狭窄	11 (3)

括弧内の数字は複数種の奇形を有する患者数

表2 当院での内耳奇形の内訳

各奇形は必ずしもそれぞれが独立して見られるわけではなく、蝸牛奇形、前庭系奇形、前庭水管等の奇形は1患者に混在する場合もあり、左右の奇形タイプが異なる例も見られた。蝸牛奇形に関しては IP-I、IP-II、

Common cavity の 3 タイプを合わせると 31 例であり蝸牛奇形の過半数を占めた。

全 51 例のうち、蝸牛の無形成 1 例を除く残りの 50 症例で人工内耳埋め込み術が施行された。それぞれの蝸牛奇形タイプ別の術後語音聴取成績を表に示す(表 3、4、5)。CI-2004(単語)、67-S、CAP score のいずれにおいても、IP-I や IP-II 症例では聴取能力が比較的良好であるのに対し、内耳道・蝸牛神経管狭窄症例では相対的に不良であった。

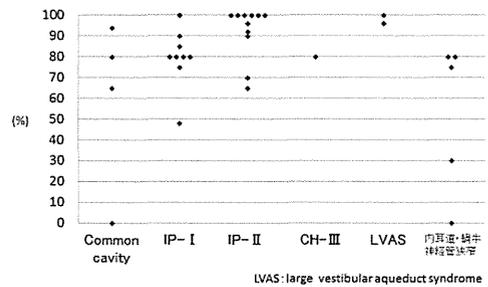


表3 術後成績: CI-2004(単語)

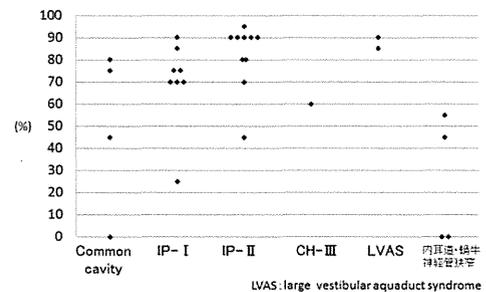


表4 術後成績: 67-S(単音節)

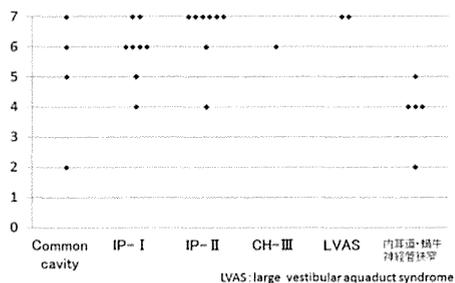


表5 術後成績:CAP score

D. 考察

内耳奇形は、先天的な内耳の形態学的異常で、一般的に蝸牛、前庭、半規管のみならず、内耳道、前庭水管、蝸牛小管の異常も含まれる[1, 3]。内耳奇形の分類については、Sennaroglu [1, 2]の提唱したものが臨床に即しており用いやすく、今回の研究でも同分類に従って当院の症例を検討した。

一般に、内耳奇形は先天性高度難聴の約5~20%に見られるとされる[3, 4]。また人工内耳症例の約35%であったとの報告もある[5]。当院においては人工内耳施行小児例の約18%とやや低値であった。このように、人工内耳症例における内耳奇形の頻度が報告によって異なるのは、人工内耳の適応基準や社会的位置づけ、医療機関における手術適応の考え方等が均一でないためと考えられる。

内耳奇形症例では補聴器装用効果の乏しい高度難聴である場合が多く、治療としては人工内耳が主な選択肢となるが、実際の手術に際しては、通常の内耳形態での手術と異なり、顔面神経麻痺やGusherなどのリスクが相対的に高く、また挿入する電極アレーの形態も、各蝸牛奇形タイプに応じた選

択が必要である。当院での内訳ではIP-I、IP-II、Common cavityの3種が大部分を占めており、内耳奇形に対する人工内耳手術を考える場合、まず、それらの3タイプに対する手術方法の習熟が重要である。IP-IIでは基底回転とその部分の蝸牛軸は存在し、蝸牛神経の位置も正常と同様であるため、正常形態症例と同様の電極選択、手術法が可能である。IP-Iでは基底回転は存在するが蝸牛神経の分布状況が確定できないため、ストレート電極を挿入するのが好ましい。Common cavityでは蝸牛と前庭が一体となっているため、蝸牛に相当すると考えられる部分へのストレート電極の敷設を行う工夫が必要である。

術後成績においては、上記3タイプでは比較的良好な手術成績が得られており、特にIP-IIでは良好であった。IP-IIを主体とした蝸牛奇形群と、正常形態群とで術後成績は同等であるとの報告もある[6]。一方、重度の蝸牛奇形、内耳道狭窄、蝸牛神経管狭窄が存在する症例では術後成績は相対的に不良である[5, 7]。術後成績は、蝸牛奇形に規定されるよりむしろ内耳道・蝸牛神経の奇形に影響されて不良である場合が多い。

E. 結論

内耳奇形に対する個別の治療指針は現時点では本邦において存在しない。人工内耳の適応が拡大しつつある現状を踏まえるとその必要性は今後高まると考えられ、早期の策定が望まれる。策定における現時点での課題としては、

1. 難病としての疾患頻度の算定

2. 中耳奇形の診断基準との関係の明確化
3. 遺伝子検査による診断手法の追加
4. 奇形診断における計測値導入の検討
5. 前庭機能評価の位置付けの検討
6. 補聴器・人工内耳・残存聴力保存人工内耳の選択基準の提示
7. 人工内耳の推奨電極形態と、推奨の臨床的根拠の提示

が挙げられる。今後はこれらの各項目について、具体的な原案の作成を行っていくことが必要である。

参考文献

1. Sennaroglu, L. and I. Saatci, A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope*, 2002. 112(12): p. 2230-41.
2. Sennaroglu, L., Cochlear implantation in inner ear malformations--a review article. *Cochlear Implants Int*, 2010. 11(1): p. 4-41.
3. Jackler, R.K., W.M. Luxford, and W.F. House, Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope*, 1987. 97(3 Pt 2 Suppl 40): p. 2-14.
4. Van Wermeskerken, G.K., et al., Audiological performance after cochlear implantation: a 2-year follow-up in children with inner ear malformations. *Acta Otolaryngol*, 2007. 127(3): p. 252-7.
5. Papsin, B.C., Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy. *Laryngoscope*, 2005. 115(1 Pt 2

Suppl 106): p. 1-26.

6. Bille, J., V. Fink-Jensen, and T. Ovesen, Outcome of cochlear implantation in children with cochlear malformations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015. 272(3): p. 583-9.
7. Mylanus, E.A., L.J. Rotteveel, and R.L. Leeuw, Congenital malformation of the inner ear and pediatric cochlear implantation. *Otol Neurotol*, 2004. 25(3): p. 308-17.

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

学会発表

1. Naito Y: Symposium (1) How to preserve cochlea? "Hearing preservation surgery using CI422 electrode array" (Speaker). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
2. Naito Y: Panel (1) Hearing preservation surgery (Panelist). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
3. Naito Y: Symposium (2) Partial deafness treatment. "Patient selection and surgical outcomes of EAS surgery" (Speaker). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
4. Naito Y: Panel (2) How to treat partial deafness (Panelist). The 2nd SOREE INTERNATIONAL COCHLEAR IMPLANT SYMPOSIUM, Seoul Korea, 2014.4.12-13
5. 内藤 泰: 側頭骨の画像診断(ランチョンセミナー)。第115回日本耳鼻咽喉科学会, 福岡市, 2014.5.14-17
6. 岩崎 聡, 神崎 晶, 熊川孝三, 宇佐美真一, 山中 昇, 土井勝美, 内藤 泰, 暁 清文, 東野 哲也, 高橋晴雄: 本邦で実施した人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験について。第76回耳鼻咽喉科臨床学会, 盛岡市, 2014.6.26-27
7. 藤原敬三, 内藤 泰, 篠原尚吾, 菊地正弘, 金沢佑治, 十名理紗, 岸本逸平, 原田博之: 両側先天性外耳道閉鎖症に対して人工中耳(MVS)手術を行った1症例。第76回耳鼻咽喉科臨床学会, 盛岡市, 2014.6.26-27

8. 内藤 泰: 人工内耳と脳機能(教育講演). 長野県地方部会 第195回例会, 松本市, 2014.6.8
9. 金沢佑治, 内藤 泰, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 十名理紗, 岸本逸平, 原田博之, 伊藤壽一: 錐体部の骨折を伴った小児の側頭骨骨折例. 第118回日耳鼻京滋合同地方部会, 京都市, 2014.7.5
10. 山崎博司, 内藤 泰, 伊藤壽一: 蝸牛神経低形成症例におけるMRI・EABR所見と人工内耳装用効果の関連. 第24回日本耳科学会, 新潟市, 2014.10.15-18
11. 岸本逸平, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 十名理紗, 原田博之, 内藤 泰: 両側人工内耳埋め込み症例に対する術中EABR結果の検討. 第24回日本耳科学会, 新潟市, 2014.10.15-18
12. 内藤 泰: 人工内耳両耳装用児の最近の結果—小児適応基準の変更を経て(Medical Hearing Implant in 2014、ランチョンセミナー). 第59回日本音声言語医学会, 福岡, 2014.10.9-10
13. Naito Y: Brain Functional Imaging of Cochlear Implant Patients(Speaker). XIII Hearing and Structure Preservation Workshop. Tokyo, 2014.10.2-5
14. Kishimoto I, Yamazaki H, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Suehiro A, Tona R, Harada H, Kuwata F, Moroto S, Yamamoto R, Naito Y: Evaluation of Intraoperative Electrically Evoked Auditory Brainstem Response Findings in Patients with Bilateral Cochlear Implants. Inner Ear Biology Workshop 2014 in Kyoto, Kyoto, 2014.11.1-4
15. 諸頭三郎, 玉谷輪子, 大西晶子, 十名理紗, 岸本逸平, 藤原敬三, 篠原尚吾, 内藤 泰: 内耳奇形を伴う小児人工内耳例のマッピングの特徴と語音聴取成績. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
16. 岩崎聡, 神崎晶, 熊川孝三, 宇佐美真一, 土井勝美, 内藤 泰, 暁清文, 東野哲也, 高橋晴雄, 神田幸彦: 人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験の概要と安全性について. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
17. 熊谷文愛, 射場恵, 熊川孝三, 武田英彦, 神崎晶, 宇佐美真一, 岩崎聡, 土井勝美, 内藤 泰, 暁清文, 東野哲也, 高橋晴雄, 神田幸彦: 本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験—フィッティング手技について—. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
18. 松田圭二, 東野哲也, 神崎晶, 熊川孝三, 宇佐美真一, 岩崎聡, 山中昇, 土井勝美, 内藤 泰, 暁清文, 高橋晴雄: 本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験—アンケートによる自覚的評価結果について—. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
19. 神田幸彦, 高橋晴雄, 宇佐美真一, 土井勝美, 熊川孝三, 東野哲也, 内藤 泰, 暁清文, 小川郁, 岩崎聡, 加我君孝: 本邦で実施した人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験における補聴器と人工中耳の比較検討. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
20. 土井勝美, 神崎晶, 岩崎聡, 熊川孝三, 宇佐美真一, 山中昇, 内藤 泰, 暁清文, 東野哲也, 高橋晴雄, 神田幸彦: 人工中耳MVS の伝音難聴・混合性難聴に対する有効性・安全性の検証試験—静寂下および雑音下の語音聴取成績. 第59回日本聴覚医学会, 下関市, 2014.11.27-28
21. 内藤 泰: 側頭骨(耳鼻咽喉科疾患の最新画像診断)(講演). 第28回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会, 横浜市. 2014.11.22-23
22. 内藤 泰: 聴力保存を目指した人工内耳手術—聴力保存に重要な因子は何か?. 第25回日本頭頸部外科学会イブニングセミナー, 大阪市, 2015.1.29
23. 岸本逸平, 内藤 泰: 内耳奇形の分類とその臨床的意義. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性聴覚町外に関する調査研究 研究成果報告会, 東京, 2015.2.15
24. 内藤 泰: 人工内耳—その大いなる成功と未来展望(講演). 第120回日本解剖学会・第92回日本生理学会合同大会ランチョンセミナー6, 神戸市, 2015.3.21

論文発表

1. Kanazawa Y, Naito Y, Tona R, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Yamazaki H, Kishimoto I, Harada H: Predictive value of middle ear aeration before second-stage operation in staged tympanoplasty with soft-wall reconstruction. Acta Otol 134: 135-139, 2014
2. 内藤 泰: 高度難聴(補聴器、人工内耳) severe to profound hearing loss (cochlear implant, hearing aid). 今日の治療指針2014年版, 山口 徹・北原光夫 監修, 福井次矢・高木 誠・小室一成 編, 第1刷, 医学書院, 東京, 1371-1372, 2014(全2014頁)
3. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Tona R, Harada H: Clinical features of rapidly progressive bilateral sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol 134: 58-65, 2014.
4. Yoshimura H, Iwasaki S, Nishio SY, Kumakawa K, Tono T, Kobayashi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S: Massively parallel DNA

sequencing facilitates diagnosis of patients with usher syndrome type 1. PLOS One 11;9(3):e90688,2014

5. 岸本逸平,内藤 泰: 内耳・その他 先天性高度感音難聴ー内耳奇形. 子どもを診る高齢者を診る 耳鼻咽喉科外来診療マニュアル, 山嵜達也 編, 第1版, 株式会社中山書店, 東京, 95-104, 2014.

6. Yamazaki H, Kikuchi M, Shinohara S, Naito Y, Fujiwara K, Kanazawa Y, Tona R: Intra-arterial administration of antibiotics for refractory skull base osteomyelitis. Auris Nasus Larynx 41: 380-383, 2014.

7. 内藤 泰,諸頭三郎: 方向感・両耳聴検査. Monthly Book ENTONI 169: 49-54, 2014.

8. 内藤 泰,玉谷輪子: 純音聴カレベルに比べて語音明瞭度が極めて低い!. JOHNS 30: 9; 1095-1097, 2014.

9. 内藤 泰: 人工内耳と脳機能. 日本耳鼻咽喉科学会長野県地方部会 会報長野99: 4-5, 2014.

10. Tona R, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Kishimoto I, Harada H, Naito Y : Risk factors for retropharyngeal cellulitis in Kawasaki disease. Auris Nasus Larynx 41; 5: 455-458, 2014.

11. Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Tamaya R, Yamazaki T, Fujiwara K, Ito J: SLC26

A4 p.Thr410Met homozygous mutation in a patient with a cystic cochlea and an enlarged vestibular aqueduct showing characteristic features of incomplete partition type I and II. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol 78(12): 2322-2326, 2014.

12. 内藤 泰: 耳鼻咽喉科の最新画像診断 2)側頭骨. 日本耳鼻咽喉科学会第28回専門医講習会テキスト123-127頁、2014.

13. 内藤 泰: 科学技術の進歩と聴覚医学「聴覚と脳機能画像」. Audiology Japan 57: 6; 659-669, 2014.

14. 内藤 泰: 電気信号を用いた神経機能再建 人工内耳(cochlear implant). 脳21 18: 1; 71-75, 2015.

15. 内藤 泰: 難聴. 今日の診療のためにガイドライン外来診療2015, 泉 孝英 編, 第15版, 日経メディカル開発,東京,561-564,2015.

16. 内藤 泰: 側頭骨の画像診断. 日耳鼻 118:182-191, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
- 3.その他:なし

平成26年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

中耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

平成26年度事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」の分担研究として、中耳奇形に関する多施設共同研究を施行した。参加17施設による過去20年の中耳奇形症例の観察研究で、平成27年3月現在3施設のデータが集積された。現在汎用されている船坂およびTeunissen分類を検討すると、上鼓室以外でのツチ・キヌタ固着症例や、キヌタ骨長脚からアブミ骨上部構造にかけての分類で問題点が挙げられた。両分類の整合性や、その他の分類法など文献的考察を行なった。

A. 研究目的

中耳奇形の分類には船坂分類（1979）およびTeunissen&Cremers分類（1993）がよく用いられるが、いずれも再検討の余地がある。もともと希少疾患であるがゆえ、単施設では十分な疫学的・臨床的検討ができないという問題があった。近年、伝音難聴に対する手術法は、従来の術式や機器の改良だけでなく、骨導インプラントや人工中耳などの人工聴覚器の導入により著しい進歩を見せている。したがって、昨今の多彩な治療法選択に対応出来る、より詳細な発生病態学分類を再検討する必要性が生じてきた。

そこで、平成24年度厚生労働省難治性疾

患等克服研究事業「遺伝性難聴および外耳・中耳・内耳奇形に関する調査研究」研究班の分担研究として、「我が国における遺伝性伝音難聴とくに中耳奇形分類法確立に向けた多施設共同研究」が発足した。研究班の再編に伴い、平成26年度から「難治性聴覚障害に関する調査研究」の対象疾患として外耳、中耳及び内耳奇形が含まれる形で研究継続中である。本研究では、臨床情報の収集および分析を行ない、診断基準・重症度分類・および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及および改正等を行うことを最終的な目的とする。

B. 研究方法

多施設共同観察研究による症例集積である。対象症例は、参加施設の耳鼻咽喉科で過去 20 年および本研究期間内に新規に確認された、中耳奇形症例及び明確な形態異常のない先天性伝音難聴症例とした。これらについて、病歴、聴力検査、CT、手術所見、術後経過を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究に関するすべての情報は、個人情報情報の漏えい、盗難、紛失などが起こらないよう宮崎大学耳鼻咽喉科において適切に保管する。新たなコード番号を記載し、連結可能匿名化とする。コード番号は各施設で付され、対応表が無ければ個人を特定できないよう配慮する。本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行され、参加各施設倫理委員会の承認を得て実施する。

C. 研究結果

平成 24 年度開始時の参加 17 施設中、平成 27 年 3 月までで 3 施設から登録票送付があった。船坂分類と対応する Teunissen 分類、それぞれの群の耳数を表 1 に示す。

表 1 分類結果

船坂分類	Teunissen	耳数(n=121)
I	3b	5
II	3a or 1	54
III	1	12
I + II	3	4
I + III	2	1
II + III	2 or 4	39
I + II + III	2 or 4	3
分類不能	分類不能	3

D. 考察

1. 診断基準について

過去の報告のほとんどは、①非進行性難聴、②反復性中耳炎の既往が無い、③手術にて形態異常等の奇形所見が確認された症例について検討されている。本研究も原則的にこれに則っているが、この基準では側頭骨 CT にて明らかな中耳奇形を認める非手術症例は含まれない。耳小骨奇形に対する側頭骨ターゲット CT の有用性は多数報告されており、320 列 CT など機器の精度も向上している。固着病変の評価は困難という画像診断の限界を考慮しつつ、今後の更なる症例集積と、手術所見や聴覚所見との整合性の分析を進め、診断基準策定へ反映させる必要があると思われる。

2. 分類について

中耳奇形に関する分類は本邦では船坂分類 (1979) 以後、狩野ら (1996)、Hashimoto et al (2002) などの報告があるが、現在まで船坂分類が最も頻用されている。発生学

的考察から、ツチ・キヌタ固着、キヌタアブミ関節形成不全、及びアブミ骨底板固着の単独あるいは複合奇形として分類したものである。臨床的に理解しやすく分類が容易な一方、本分類では①上鼓室壁以外でのツチ・キヌタ骨固着の分類が出来ない（表1の3行目）、②キヌタアブミ関節形成不全の群に離断、変形、固着など多彩な病態が全て含まれる（表1の9行目）等の問題点がある。①は malleus bar やツチ・キヌタ関節癒合などの奇形である。これに対して、近年の発生学的見地から、耳小骨が神経堤由来であることを考慮した新しい分類の提唱（小島ら, 2014（会議録））などがある。また、鰓弓に基づく分類の再考を提起した報告（Yamamoto et al, 2014）も認められる。②ではキヌタ骨長脚からアブミ骨上部構造に至る種々の形態異常が含まれ（中島ら, 2014）対応する術式を複雑にしている。これを整理するためにキヌタアブミ関節形成不全を離断と変形に分けるべきとする意見（岡野ら, 2003）がある。また、耳小骨のみでなく鼓室側の形態異常に起因する伝音障害（アブミ骨筋腱骨化や顔面神経管との固着など）もあり、術式も考慮した、鼓室全体を含めた評価法が望まれる。

海外の分類としては Teunissen 分類（1993）が一般的で、より術式に配慮された分類となっている。この分類を基にアブミ骨に焦点を絞った分類も提唱されている（Parks et al, 2007）。この Teunissen 分類にも前述した①②の問題点が当てはまる。改善策として②の病態のひとつであるアブ

ミ上部構造固着に対して細分類を提唱した報告（Nandapalan, 1997）がある。

船坂分類と Teunissen 分類を比較した場合、前者はアブミ骨底板固着と前庭窓閉鎖を明確に分けておらず、術式を反映した分類とは言えない。この部分を改善することで両者の整合性を図ることは可能と思われる。いずれも共通の問題点があり、それを踏まえた分類案策定が必要である。

以上の形態学的分類のほか、中耳奇形を含めた聴器奇形全般に対する手術適否の重症度分類として、Siegert-Mayer-Weerda の CT 所見によるスコアリングシステムがある。満点を 28 点として伝音再建の適否を判断するもので、Jahrsdoerfer のスコアリングシステムを拡張したものである。骨導インプラントや人工中耳の進歩により治療の選択肢は拡大しており、単純なスコアリングの数値による手術適否ではなく、項目も考慮した術式の選択手段という、スコアリングシステムの新しい利用法が出来るかも知れない。

3. 診断基準案、分類案に向けて

前述の考察をもとに、表 2 のような診断基準を立案した。画像診断による確実例を設け、小児などの手術待機例や混合性難聴への骨導インプラント適応症例など、鼓室開放をしない症例にも適応できるよう配慮した。先天性難聴に対する遺伝子検査は、中耳奇形を合併する症候群性難聴や若年性耳硬化症など、鑑別が困難であった伝音障害を診断できる可能性がある。これらを疑い例に含むことで中耳奇形の病態を遺伝性

難聴の側面からも把握できるようにした。これら項目について集積症例を検討するとともに、分類案の策定を進めていく。

表 2 診断基準案

確実例	手術確認例：伝音障害＋手術所見
	画像確認例：伝音障害＋画像所見
疑い例	手術確認例で
	炎症機転や先天性真珠腫の関与
	不完全固着例
	小児後天性進行性伝音難聴
	先天性伝音難聴の家族歴

E. 結論

船坂分類、Teunissen 分類とも鼓室側の形態異常との関連で問題点が残る。発生学的見地、人工聴覚器の進歩、画像診断の進歩を踏まえて、診断基準、分類法の改訂が必要と考えられる。外耳および内耳奇形との関連については今後の検討課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

後藤隆史、東野哲也、松田圭二. 耳小骨奇形を伴った乳突洞限局性先天性真珠腫の一例. *Otol Jpn*, 2014;24(1);34-38.

中島崇博、東野哲也. 先天性アブミ骨固着症の難聴病態と手術. *Otol Jpn*, 2014;24(5);829-833.

2. 学会発表

中島崇博、福留真二、松田圭二、東野哲也. 先天性アブミ骨固着症におけるアブミ骨上部構造固着の検討. *Otol Jpn*, 2014;24(4);680.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

平成26年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

耳硬化症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 熊川 孝三（虎の門病院 耳鼻咽喉科）

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部 耳鼻咽喉科）

研究要旨

難治性聴覚障害のうち、耳硬化症に関する調査研究を目的として、診断基準、重症度分類を作成し、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成を目指した。疫学調査のために、他施設で入力可能な調査票を作成した。これに基づいて、ファイルメーカーでの登録プログラムを完成し、研究班での登録を開始する予定である。

A. 研究目的

耳硬化症の概要

耳硬化症は海綿状変化がアブミ骨の輪状靭帯に波及し、アブミ骨底の硬化をきたし、伝音性・混合性難聴をきたす疾患である。好発部位は前庭窓前部であるが、海綿状変化が蝸牛軸に及ぶと、神経線維、ラセン神経節の退行変性が起こり、感音性難聴を来し、この状態が蝸牛型耳硬化症と呼ばれている。両側罹患80%が多いが片側例20%もある。

難聴発症のピークは30～40歳代で、女性にやや多く、妊娠・出産・子育ての時期に重なることが多い。

迷路骨包全体に病変が拡大すると、蝸牛障害が加わって混合難聴となる。まれに高度難聴（中途失聴）に至る例もある。

聴力検査では2000ヘルツの骨導聴力レベルが上昇するカルハルトノッチが特徴である。耳硬化症の難聴は進行性であり、比較的若年期より発症し、徐々に進行、アブミ骨が完全固着することで伝音難聴は固定する。耳硬化症における難聴の進行率は2～3 dB/年と考えられている。

蝸牛型耳硬化症では蝸牛周囲のendochondral layerの骨吸収が生じ、CTスキャン上でもdouble ring signと呼ばれる内耳骨包周囲の骨脱灰像として観察される。蝸牛型耳硬化症の側頭骨CTの評価方法として、Rotteveelら¹⁾が提唱している脱灰像の位置と範囲による分類を採用した。この分類では、CT画像をGrade1から3に分類し、Grade1は窓周囲のみに脱灰像が認められるもの、Grade2は蝸牛を中心に周囲に

脱灰像が認められるもの、Grade3は海綿状変化が広範に蝸牛周囲へ癒合し、蝸牛形態が判然としない状態と定義されている。Grade2はさらにAからCの3つのサブタイプに分類される。Type Aは周囲にリング状に脱灰像を認めるもの、Type Bは基底回転の狭窄を認めるもの、Type CはA、B両方の所見を認めるものとなっている。

B. 研究方法

これらの耳硬化症の診断基準を作成した(表1)。

Merkusら²⁾は語音弁別能、側頭骨CT所見、気導骨導差を評価因子とした進行した蝸牛型耳硬化症の治療ガイドラインを提唱した。当院での人工内耳の長期成績が良好であったことを踏まえて、このガイドラインに沿って日本語を母国語とした蝸牛型耳硬化症患者に対する補聴器、アブミ骨手術、人工内耳埋め込み手術の治療方針を提案する(図4)。

C. 考察

1. 耳硬化症における高度難聴患者の治療指針

我々は当院での人工内耳の長期成績が良好であったことを踏まえて、Merkusら²⁾のガイドラインに沿って日本語を母国語とした蝸牛型耳硬化症患者に対する補聴器、アブミ骨手術、人工内耳埋め込み手術の治療方針を提案した³⁾(図4)。

その流れは以下のようなものである。現在の人工内耳の適応ガイドラインを満たし、補聴

器装用下でCI-2004による両側の語音聴力検査(単音節、単語、日常会話文)が30%未満であれば不良聴耳側に人工内耳を勧める。語音聴力検査が30%~50%であり、CT所見で高度の脱灰像が認められれば、より蝸牛周囲の破壊や蝸牛回転の狭窄の少ない側に人工内耳を勧める。この理由は最近の細く短い残存聴力活用型人工内耳電極の保険承認、術中・術後のステロイド投与および正円窓膜からの挿入技術による聴力の保存術式の広がりにより、聴力を悪化させるリスクが減ったことを踏まえて、電極挿入の手技が困難になる前に埋め込み手術を終了しておくのがより良いと考えるからである。手術を希望しない場合は補聴器で経過観察とする。

脱灰像が高度でない場合は気導骨導差が30dB以上ある場合はアブミ骨手術を勧め、30dB未満であれば補聴器を勧める。補聴器装用下でCI-2004による語音聴力検査がそれぞれ50%以上で、気導骨導差が30dB以上あればアブミ骨手術を勧め、気導骨導差が30dB未満であれば補聴器で経過観察とする、というものである。

D. 研究結果

添付の耳硬化症診断および診療ガイドライン(表1、図1、2、3、4)を作成した。

参考文献

1. Rotteveel LJ, Proops DW, Ramsden RT, et al.: Cochlear implantation in 53

patients with otosclerosis: demographics, computed tomographic scanning, surgery, and complications. *OtolNeurotol* 25:943-952, 2004.

2. Merkus P, van Loon MC, Smit CF, et al: Decision making in advanced otosclerosis: an evidence-based strategy. *Laryngoscope*. 2011 Sep;121(9):1935-41.

3. 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.

F. 研究発表

I 論文発表

1. Hidekane Yoshimura, Satoshi Iwasaki, Shin-ya Nishi, Kozo Kumakawa, Tetsuya Tono, Yumiko Kobayashi, Hiroaki Sato, Kyoko Nagai, Kotaro Ishikawa, Tetsuo Ikezono, Yasushi Naito, Kunihiro Fukushima,

Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1

PLoS ONE 9(3) e90688 Published: March 11, 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0090688

2. Takayuki Nakagawa, Kozo Kumakawa, Shin-Ichi Usami, Naohito Hato, Keiji

Tabuchi, Mariko Takahashi, Keizo Fujiwara, Akira Sasaki, Shizuo Komune, Tatsunori Sakamoto, Norio Yamamoto, Shiro Tanaka, Harue Tada, Michio Yamamoto, Atsushi Yonezawa, Toshiko Ito-Ihara, Takafumi Ikeda, Akira Shimizu, Yasuhiko Tabata, Juichi Ito:

A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine* 11/2014; 12:219.

3. Abe SI, Nagano M, Nishio SY, Kumakawa K, Usami S.

High-frequency involved hearing loss caused by novel mitochondrial DNA mutation in 16S ribosomal RNA gene.

Otol Neurotol. 2014 Jul;35(6):1087-90.

4. 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、阿倍聡子、三澤建、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪江、宇佐美真一: 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。 *Audiology Japan* 57:135-142, 2014.

5. 熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦: アブミ骨手術時の floating footplate への対処法と予後 *Otol Japan* 24: 209-214, 2014.

6. 射場恵、熊谷文愛、熊川孝三、三澤建、

武田英彦：片側高度難聴における植込型骨導補聴器（BAHA）の装用効果—伝音難聴と感音難聴、それぞれの効果と有用な評価法について—
耳鼻臨床 107:675-683, 2014.

II 総説

7. 熊川孝三、武田英彦：小児難聴と人工内耳 耳喉頭頸 86: 147-153, 2014.

8. 熊川孝三：特集 よくわかる遺伝子—遺伝子検査と遺伝子診断。JOHNS 30:677-682, 2014.

III, 学会発表

1. Kozo Kumakawa: Histological study of the cochlear nerve in a case implanted salvage ABI after CI. 13th International Conference on Cochlear Implants and other Implanted Auditory Technologies. Munich Germany June 18-21, 2014.

2. Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Shin-ichi Usami: EAS and residual hearing with positive genetic background. 13th International Conference on Cochlear Implants and other Implanted Auditory Technologies. Munich Germany June 18-21, 2014.

3. Takeru Misawa, Kozo Kumakawa, Hidehiko Takeda, Megumi Iba, Fumiai Kumagai: The

long-term outcome of cases with cochlear implantation due to advanced otosclerosis and Van der Hoeve syndrome. 13th International Conference on Cochlear Implants and other Implanted Auditory Technologies. Munich Germany June 18-21, 2014.

4. Kozo Kumakawa, Shin-ichi Usami: Hearing preservation for the patients with the mitochondrial 3243A>G mutation. 13th Hearing and Structural Preservation Workshop. Tokyo Japan, 2014.

5. 岩崎聡*、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄：本邦における人工中耳（Vibrant Soundbridge）臨床治験—適応と対象者について—。第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014. 5. 15.

* 国際医療福祉大学 三田病院

6. 松野圭二*、東野哲也、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、高橋晴雄：本邦における人工中耳（Vibrant Soundbridge）臨床治験—静寂下、雑音下の語音聴取成績—。第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014. 5. 15.

* 宮崎大学

7. 土井勝美*、岩崎聡、宇佐美真一、熊川

孝三、神崎晶、山中昇、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄:本邦における人工中耳MVS (Vibrant Soundbridge) 臨床治験ー中耳疾患に対するMVS手術の実際ー. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014. 5. 15.

*近畿大学

8. 熊川孝三、神崎晶、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄: 本邦における人工中耳 (Vibrant Soundbridge) の臨床治験ーアンケートによる自覚的評価結果についてー. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014. 5. 15.

9. 中川隆之*, 坂本達則、平海晴一、山本典生、熊川孝三、宇佐美真一、羽藤直人、田淵経司、村上信五、内藤泰、佐々木亮、小宗静男、伊藤壽一: 突発性難聴に対するIGF1局所投与有効性に関するランダム化対照試験. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014. 5. 15.

*京都大学大学院

10. 吉村豪兼*, 岩崎聡、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: 次世代シーケンサーによるUsher症候群の原因遺伝子解析. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014. 5. 15.

*信州大学

11. 大多和優里、熊川孝三、松田絵美、眞岩智道、加藤央、武田英彦、阿部聡子、宇佐美真一: ミトコンドリア 8296A>G 変異を認めた高度難聴の一家系について. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014. 5. 15.

12. 武田英彦、久田真弓、三澤建、大多和優里、加藤央、熊川孝三: 人工内耳埋め込み術後に診断された脳表へモジデリン沈着症の一例. 第24回日本耳科学会総会・学術講演会, 2014. 10. 16.

13. 熊川孝三、久田真弓、三澤建、大多和優里、加藤央、武田英彦: 小児の両側人工内耳埋め込み手術の問題点とその対処法. 第24回日本耳科学会総会・学術講演会, 2014. 10. 17.

14. 吉村豪兼*, 福島邦博、熊川孝三、西尾信哉、工藤、岩崎聡、宇佐美真一: 視聴覚障害例で鑑別すべきPHARC病の2例. 第24回日本耳科学会総会・学術講演会, 2014. 10. 17.

*信州大学

15. 中川隆之*, 熊川孝三、宇佐美真一、羽藤直人、田淵経司、高橋真理子、藤原敬三、佐々木亮、小宗静男、坂本達則、平海晴一、山本典生、伊藤壽一: 突発性難聴に対するゼラチンハイドロゲルを用いたIGF-1局所投与の有効性. 第24回日本耳科学会総会・学術講演会, 2014. 10. 18.

*京都大学大学院

16. 塚田景大*、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、工藤、岩崎聡、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、神田幸彦、東野哲也、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS) 30 例 (32 耳) の術後成績について. 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2014. 10. 18.

*信州大学

17. 松田圭二*、東野哲也、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、高橋晴雄: 先天性外耳道閉鎖症への VSB 手術 - Subfacial approach による FMT の正円窓留置 - . 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2014. 10. 18.

*宮崎大学

18. 熊川孝三、三澤建、加藤央、武田英彦、中川隆之、伊藤壽一: randomized study による突発性難聴に対する IGF1、デキサメサゾン鼓室内投与療法の比較. 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2014. 11. 27.

19. 岩崎聡*、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄、神田幸彦: 人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 臨床治験の概要と安全性について. 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2014. 11. 28.

*国際医療福祉大学三田病院

20. 熊谷文愛、射場恵、熊川孝三、武田英彦、

神崎晶、宇佐美真一、岩崎聡、土井勝美、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄、神田幸彦: 本邦における人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 臨床治験 - フィッティング手技について - . 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2014. 11. 28.

21. 松田圭二*、東野哲也、神崎晶、熊川孝三、宇佐美真一、岩崎聡、山中昇、土井勝美、内藤泰、暁清文、高橋晴雄: 本邦における人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 臨床治験 - アンケートによる自覚的評価結果について - . 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2014. 11. 28.

*宮崎大学

22. 神田幸彦*、高橋晴雄、宇佐美真一、土井勝美、熊川孝三、東野哲也、内藤泰、暁清文、小川郁、岩崎聡、加我君孝: 本邦で実施した人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 臨床治験における補聴器と人工中耳の比較検討. 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2014. 11. 28.

*神田 E・N・T 医院

23. 土井勝美*、神崎晶、岩崎聡、熊川孝三、宇佐美真一、山中昇、内藤泰、暁清文、東野哲也、高橋晴雄、神田幸彦: 人工中耳 MVS の伝音難聴・混合性難聴に対する有効性・安全性の検証試験 - 静寂下および雑音下の語音聴取成績 - . 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2014. 11. 28.

*近畿大学

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

