

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

聴覚障害児に対する人工内耳植込術施行前後の効果的な療育手法の開発等に資する研究

研究分担者 宇佐美 真一 信州大学学術研究院医学系 教授

研究要旨：人工内耳は高度～重度難聴に対する治療として広く用いられているがその装用効果には個人差があることが知られている。個人差を生じる原因のひとつに、難聴の原因の違いが影響することが考えられる。残存聴力活用型人工内耳に関しては成人例が多く、先天性から小児期発症の高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳に関しては報告が少ない状況であった。そこで、本研究では文献検索を行い、原因遺伝子毎に人工内耳の装用効果に関するエビデンス、先天性から小児期発症の高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳に関するエビデンスを収集した。その結果、人工内耳に関しては、難聴の原因の違いがその装用効果に影響を及ぼすことを明らかにした。先天性の高度～重度難聴患者に比較的多く見られるGJB2 遺伝子、SLC26A4遺伝子、CDH23遺伝子、OTOF遺伝子、MYO15A遺伝子、LOXHD1遺伝子の6種類の遺伝子に関しては人工内耳の装用効果が良好であり、積極的実施することが望ましいと考えられる。また、先天性から小児期発症の高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳の装用効果または聴力温存に関しては、抽出した論文の全てが良好とする報告であり、実施することを推奨するエビデンスを確立することができた。

A．研究目的

高度～重度感音難聴児に対する人工内耳植込術は、保険診療で行われる一般的な医療として広く普及し、先天性重度難聴に対しては標準的治療となってきた。人工内耳を装用することにより重度難聴であっても音声言語獲得に十分なレベルの補聴が可能になるなど、非常に有効な治療法であるが、その効果には個人差があることが知られている。人工内耳装用効果に個人差が生じる原因としては、難聴発見時期、難聴の程度、補聴器装用開始時期、人工内耳手術時期、療育環境など様々な要因が影響を及ぼすことが知られている。また、近年の研究では、難聴の原因の違いも人工内耳装用効果に大きな影響を及ぼすファクターであることが明らかとなってきた。

そこで、本研究では先天性難聴の原因のうち60～70%を占めるとされる遺伝性難聴に関して、人工内耳の装用効果に及ぼす影響に関して調査を行うとともに、文献情報よりエビデンスを収集し、原因に応じた個別化医療を提案するための基盤を確立することを目的とした。

また、残存聴力活用型人工内耳の登場により、近年注目されている高音急墜型感音難聴に関しても、成人例では多くの症例が行われるようになってきているものの、小児例に関しては、比較的症例数が少ない。

そこで、先天性または小児期発症の高音

急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性に関して、文献検索を行い、有効性に関するエビデンスを収集、ガイドラインに示すことを目的とした。

B．研究方法

B-1. 遺伝性難聴に対する人工内耳のエビデンス確立

2019年5月に分担研究項目である遺伝性難聴および高音急墜型難聴に関して文献的エビデンスを収集することを目的に、PubMedデータベースの検索・文献リストの作成を行った。その後、抽出された文献に関して論文要旨（アブストラクト）のチェックを行い、人工内耳の介入効果に関して言及のある文献を抽出した。論文要旨のチェックにより抽出された文献に関しては、内容の精読を行い、原因遺伝子毎に有効性のエビデンスをまとめたアブストラクトテーブルを作成した。

遺伝性難聴に関する文献検索には「GJB2 AND cochlear implant」および「GJB2 AND hearing aid」のように「遺伝子名 + cochlear implant」および「遺伝子名 + hearing aid」の検索式で検索を行った。対象遺伝子としては、先天性～小児期発症の日本人難聴患者に比較的高頻度で認められ、高度～重度難聴を呈するGJB2 遺伝子、SLC26A4遺伝子、CDH23遺伝子、OTOF遺伝子、MYO15A遺伝子、LOXHD1遺伝子を対象とした。

また、収集されたエビデンスを元に、

ガイドラインに記載する文書（案）を作成した。

B-2. 高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳のエビデンス確立
2019年5月に分担研究項目である高音急墜型感音難聴に関して文献的エビデンスを収集することを目的に、PubMedデータベースの検索・文献リストの作成を行った。その後、抽出された文献に関して論文要旨（アブストラクト）のチェックを行い、残存聴力活用型人工内耳の効果や聴力温存に関して言及のある文献を抽出した。論文要旨のチェックにより抽出された文献に関しては、内容の精読を行い、有効性のエビデンスをまとめたアブストラクトテーブルを作成した。

文献検索には("child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND ("electric acoustic stimulation"[All Field])を用いた。また、より広く治療法に関するエビデンスを収集するため("child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND ("partial deafness"[All Field]) AND ("treatment"[All Field])も用いて検索を行った。また、収集されたエビデンスを元に、ガイドラインに記載する文書（案）を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、文献検索を中心に遺伝性難聴および、高音急墜型感音難聴に対する治療法のエビデンスを収集することを目的に実施した研究であり、倫理的問題のある事項は無いと考えられる。信州大学症例に関する臨床情報の収集等の疫学研究に関しては、信州大学医学部倫理委員会にて審査を受け実施している（承認番号：4314）。

C. 研究結果

C-1. 遺伝性難聴に対する人工内耳のエビデンス確立

人工内耳は高度～重度感音難聴に対する治療法として有効な治療法であるが、その効果には個人差が大きい。個人差を生じる原因の一つに難聴の原因の違いが影響を及ぼすことが知られている。GJB2遺伝子のように、障害部位が内耳のみに限局することが示唆される遺伝子変異が同定された場合には、良好な人工内耳の装用効果が期待できる。一方、DFNB59遺伝子のように聴神経が障害されるタイプの難聴では、人工内耳の効果が限定的になると考えられる。そこで、原因遺伝子

毎に人工内耳の有効性のエビデンスを明らかにするために、研究方法に記載の方法にて文献検索を実施した。

抽出された文献のうち、GJB2遺伝子とSLC26A4遺伝子に関しては、報告文件数が比較的多数であったため、1例のみに関して人工内耳の効果を記載したケースレポートを対象から除外した。一方、CDH23遺伝子、OTOF遺伝子、MYO15A遺伝子、LOXHD1遺伝子に関しては、抽出文件数が少数であったためケースレポートも含めて精読を行った。その結果、GJB2 遺伝子では40報、SLC26A4遺伝子では15報、CDH23遺伝子では5報、OTOF遺伝子では15報、MYO15A遺伝子では5報、LOXHD1遺伝子では3報が最終的に抽出された。各遺伝子の概要を以下にまとめる。

GJB2遺伝子：

先天性難聴の原因として最も頻度の高い原因遺伝子である。難聴は高音漸傾型～水平型の難聴が多く進行しないことが多い。障害部位が内耳に限局されることより、人工内耳の装用効果は一般的に良好である。

SLC26A4遺伝子：

前庭水管拡大（EVA）を伴う難聴の原因遺伝子である。内耳では蝸牛の外側壁のspiral prominenceに発現しており、重炭酸イオンと塩化物イオンの交換輸送に関与していると考えられる。めまい発作を繰り返すのが特徴であり、聴力変動を伴いながら徐々に進行する高音漸傾型の聴力を呈する。遅発的に甲状腺腫を伴いPendred症候群となる症例もある。人工内耳の装用効果は良好である。

CDH23遺伝子：

低音部に残存聴力を有する高音漸傾型～急墜型の進行性難聴を呈するのが特徴である。蝸牛内では内・外有毛細胞の聴毛のTip Linkを構成している。変異の種類によっては、遅発的に網膜色素変性症を発症するアッシャー症候群となる。一般的に人工内耳の装用効果は良好である。また、低音部に残存聴力を有する例では残存聴力活用型人工内耳の適応となる。残存聴力活用型人工内耳実施時の低音部の聴力温存、装用効果は良好である。

OTOF遺伝子：

Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSO)の主要な原因のひとつである。

内耳では内毛細胞から神経伝達物質であるグルタミン酸が放出されるプロセスに関与しているため、見かけ上はANSDの臨床像を呈するものの、実際の障害部位は内耳に限局されている。人工内耳の効果は良好とする報告が多い。

MY015A遺伝子：

人工内耳装用患者に比較的多く認められる原因遺伝子であり、先天性の重度難聴を呈するケースと、高音障害型の進行性難聴を呈するケースの2タイプが存在する。障害部位が内耳に限局されることから人工内耳・残存聴力活用型人工内耳の装用効果は良好である。

LOXHD1遺伝子：

人工内耳装用患者に比較的多く認められる原因遺伝子であり、高音障害型の進行性難聴を呈する。障害部位が内耳に限局されることから人工内耳の成績が期待できる原因遺伝子であり、実際に人工内耳装用効果は良好である。

その他の遺伝子：

現在までに難聴の原因として100種類を超える原因遺伝子が報告されているが、大部分は内耳に障害部位が限定されており、人工内耳は有効である場合が多いと考えられている。一方、ANSDを生じる難聴の原因や内耳奇形を生じる原因遺伝子に関しては、人工内耳の効果が限定的であることが示唆される。Auditory Neuropathyを起こす原因遺伝子としては、AIFM1遺伝子、DIAPH3遺伝子、DFNB59遺伝子（PJVK遺伝子）、OPA1遺伝子が知られている。また、内耳奇形を伴う難聴の原因としては、EYA1遺伝子、SIX1遺伝子、POU3F4遺伝子、COL4A6遺伝子、ROR1遺伝子などが知られている。

Wuらは、人工内耳装用患者を装用成績良好な群と装用成績不良な群の2群に分け、どのような原因遺伝子が見出されるかに関して検討を行った結果、人工内耳成績が不良な群にDFNB59遺伝子変異症例とPCDH15遺伝子変異症例が認められたことを報告している。

C-2. 高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳のエビデンス確立
高音急墜型難聴の場合、高音部の聴取が不良であることより、特に高周波数成分を含む子音の弁別不良、子音の構音障害を引き起こす。その結果、語音弁別・発話明瞭度の低下を生じコミュニケーション上の大きな障害となるため、早期の介入が必要となる。

難聴に対する介入としては、まずは補聴器で補聴を行うことになるが、低音部に残存聴力を有する高音急墜型難聴では補聴器の調整が難しい場合が多いため、残存聴力活用型人工内耳の適応基準を満たす場合には、早期からの残存聴力活用型人工内耳装用も検討すべきである。

現在までに、残存聴力活用型人工内耳に関しては、成人例での報告が多く小児例に関しては、比較的症例数が少ない。そこで、小児例に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性のエビデンスを明らかにするために、研究方法に記載の方法にて文献検索を実施した

その結果、高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳の装用効果または聴力温存に関する記載のあった文献は15報であった。人工内耳手術後の低音部聴力の温存に関しては、いずれも、成人例と同等あるいは成人例よりもむしろ良好な低音部の聴力温存が得られるとする報告であった。また、装用効果に関しては語音弁別検査を用いた評価に関する報告があり、装用効果良好とする報告が多くあった。また、術前の補聴器や電気刺激のみとEAS条件を比較した文献では、EAS条件の弁別能が最も良好であるとする報告があった。

D. 考察

疫学調査の結果によると、先天性難聴あるいは小児期発症の難聴の60～70%に遺伝子が関与することが推測されており、先天性難聴あるいは小児期発症の難聴の原因として最も可能性が高いのが遺伝性難聴である。

我が国では、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、少子化が進んでいるため、同胞に罹患者（家族歴）の認められない孤発例が増加している。従って、家族歴の有無にかかわらず原因として最も頻度が高いのが遺伝性難聴であると考えて診療に当たることが重要である。

遺伝学的検査を行い、原因遺伝子変異を明らかにすることで、聴力型や重症度、難聴の進行性の有無、随伴症状の有無などを推測することが可能である。今回実施した研究により、GJB2 遺伝子、SLC26A4遺伝子、CDH23遺伝子、OTOF遺伝子、MYO15A遺伝子、LOXHD1遺伝子に関しては、人工内耳が有効とする報告が大部分であり、これら原因遺伝子変異が同定された症例に対して、人工内耳手術を積極的に勧める科学的根拠を確立することができ

たと考えている。抽出された報告数に関してはGJB2遺伝子に関する報告が最も多かったが、これは先天性の高度から重度難聴の主要な原因であり、罹患者頻度が最も高い原因遺伝子であることを反映していると考えられる。加えて、エクソン1つのみの遺伝子であり解析が容易であるため、GJB2遺伝子のみ解析が海外で広く行われていること、また、最初に見つかった難聴原因遺伝子であり、長らく解析されてきた経緯があることが影響していると考えられる。

OTOF遺伝子に関しては、罹患者頻度はそれほど高くないものの、Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSD)の主要な原因のひとつであり、人工内耳の効果が注目されていたこと。また、モデル動物を用いた研究から、内有毛細胞から神経伝達物質であるグルタミン酸が放出されるプロセスに関与しているため、見かけ上はANSDの臨床像を呈するものの、実際の障害部位は内耳に限局されていることなどの基礎的研究の成果もあり人工内耳に関する報告が多いと考えられる。一方、LOXHD1遺伝子など比較的稀な遺伝子や最近報告された遺伝子に関しては、人工内耳の装用効果に関する報告が少なく、必ずしも十分な文献的エビデンスを得ることができなかった。今後、遺伝子解析が進展することにより、報告が増加しエビデンスが増加していくことが期待される。

残存聴力活用型人工内耳の登場により、近年注目されている高音急墜型感音難聴に関しても、成人例では多く報告があるものの、小児例に関しては、比較的報告が少なかった。本研究で文献検索を実施した結果、先天性から小児期発症の高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳の装用効果または聴力温存に関しては、抽出した論文の全てが良好とする報告であった。

低音部の聴力温存に関しては、いずれも、成人例と同等あるいは成人例よりもむしろ良好な低音部の聴力温存が得られるとする報告であった。また、装用効果に関しては語音弁別検査を用いた評価に関する報告があり、装用効果良好とする報告が多くあった。また、術前の補聴器や電気刺激のみとEAS条件を比較した文献では、EAS条件の弁別能が最も良好であるとする報告があった。

自験例でも若年者の方が低音部の聴力温存が比較的良好であることを報告している (Moteki et al., 2018)。また CDH23遺伝子、MYO15A遺伝子、MYO7A遺伝子などstereociliaに発現する遺伝子。

変異による難聴の場合、聴力の残存率が良いことを報告している (Yoshimura et al., 2020)

本研究により、先天性から小児期発症の高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳の実施に関しては、有効性を支持するエビデンスが確立したと考えられる。しかしながら、手術に伴い低音部の残存聴力が低下する場合や、術後残存していた低音部の聴力が難聴の進行 (自然経過) に伴い低下する場合も考えられるため、実施に際しては本人 (あるいは親権者) に対して十分な説明と同意が重要であると考えられる。

また、遺伝子診断を行い難聴の原因を明らかにすることは、高音急墜型感音難聴の診断に有用である。日本人難聴患者に比較的高頻度に認められるSLC26A4遺伝子、CDH23遺伝子、MYO15A遺伝子では、先天性～小児期発症の例が多く、高音急墜型感音難聴の原因として重要な遺伝子である。これら原因遺伝子変異が見出された症例では、低音部に残存聴力を有している可能性があるため、聴力検査を行う際の参考情報として有用である。なお、SLC26A4遺伝子、CDH23遺伝子、MYO15A遺伝子のいずれも、人工内耳、残存聴力活用型人工内耳の装用効果が良好であることが報告されている

E . 結論

人工内耳に関しては、難聴の原因の違いがその装用効果に影響を及ぼすことを文献検索により明らかにした。先天性の高度～重度難聴患者に比較的多く見られるGJB2 遺伝子、SLC26A4遺伝子、CDH23遺伝子、OTOF遺伝子、MYO15A遺伝子、LOXHD1 遺伝子の6種類の遺伝子に関しては人工内耳の装用効果が良好であり、積極的実施することが望ましいと考えられる。

また、先天性から小児期発症の高音急墜型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳の装用効果または聴力温存に関しては、抽出した論文の全てが良好とする報告であり、実施することを推奨するエビデンスを確立することができた。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

[1] Yoshimura H, Moteki H, Nishio SY, Miyajima H, Miyagawa M, Usami SI. Genetic testing has the potential to impact hearing preservation following cochlear implantation. Acta Otolaryngol. 2020. Epub ahead of print.

[2] Usami SI, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Yoshimura H. Cochlear Implantation From the Perspective of Genetic Background. Anat Rec (Hoboken). 2020; 303: 563-593.

[3] Maekawa K, Nishio SY, Abe S, Goto SI, Honkura Y, Iwasaki S, Kanda Y, Kobayashi Y, Oka SI, Okami M, Oshikawa C, Sakuma N, Sano H, Shirakura M, Uehara N, Usami SI. Mutational Spectrum and Clinical Features of Patients with LOXHD1 Variants Identified in an 8074 Hearing Loss Patient Cohort. Genes (Basel). 2019;10: E735.

2. 学会発表

[1] Usami SI. Can Genetic Diagnosis Predict Cochlear Implant Results? 1st International Joint Conference on Otolology, 2019/5/25. Soule, Korea

[2] Usami SI. Genetics in Hearing Loss: High-throughput Sequencing and Disease Modeling. 2nd World Congress of Otolology. 2019/5/29. Warsaw, Poland.

[3] Yoshimura H, Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Usami SI. Hearing preservation cochlear implant surgery based on genetic testing. Collegium Oto-Rhino-Laryngologium. 2019/8/25. Bern Switzerland

[4] 宇佐美真一 Factors Affecting hearing preservation. 第29回 日本耳科学会学術講演会 (2019/10/10 山形).

[5] Usami SI. Can genetic dg predict CI outcomes? 14th European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation. 2019/10/17. Bucharest, Romania.

[6] Usami SI. Genetics. 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2019) 2019/11/30. 東京

[7] Usami SI. What we have learned from patients: On going genetic marker study. New trend in Hearing Implant Sciences 2019. 2019/11/30. 軽井沢

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
該当なし