

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

# 新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 嵜 達 也

平成 26（2014）年 3 月

## 目 次

I . 総括研究報告	
新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	----- 1
山嶋達也	
II . 分担研究報告	
1 . 新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	----- 9
宇佐美真一	
岩崎聡	
工穰	
2 . 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	----- 14
熊川孝三	
3 . 新しい人工内耳 (EAS) に関する臨床的研究	----- 18
高橋晴雄	
4 . 人工内耳の電極挿入深度による残存聴力温存率の検討	----- 20
東野哲也	
5 . 高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、 安全性に関する調査研究	
-当科で手術を行った残存聴力活用型人工内耳症例に関する研究-	----- 22
内藤泰	
6 . 内耳機能保護と正円窓経由の人工内耳手術	----- 26
土井勝美	
7 . 高温急墜型難聴に対する周波数変換型補聴器の適用	----- 29
坂田英明	
8 . 新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	----- 33
伊藤健	
9 . 蝸牛神経形成不全症における高音障害性感音性難聴の割合	----- 35
安達のどか	
10 . 新しい人工内耳 (EAS) に関する基礎的、臨床的研究	----- 38
鈴木光也	
11 . 生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良に関する研究	----- 39
柿木章伸	
近藤健二	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 42
IV . 研究成果の刊行物・別刷	----- 47



新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究

研究代表者：山岨達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科 教授

## 研究要旨

1) EAS 術後は大多数の症例で残存聴力の温存が可能であったが、平均的な聴力閾値の上昇は 125Hz で約 10dB、250Hz で約 15dB、500Hz で約 27dB、1000Hz で約 14dB であり、一定の聴力閾値上昇が出ることが判明した。特に電極の挿入深度を基底回転一周に留めた場合は残存聴力を温存し得るが、それ以上挿入した場合には聾となった症例もあり、蝸牛回転の全長に渡る挿入には一定のリスクを伴うことが判明した。

2) EAS の聴力像を満たす症例において、主要な遺伝子を直接シーケンス法で解析した結果、約 1/4 に遺伝子異常が見つかった。EAS 手術を実施した症例で *CDH23* 遺伝子変異、Mitochondria 1555A>G 変異などを同定した。

3) ミトコンドリア 3243 点変異による高度難聴を呈した 6 歳小児に対し、既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を経験し、17 カ月にわたって経過観察を行った。右耳の既存補聴器と人工内耳併用によって、聴取のみで、CI-2004 幼児用 3 語文で 100%、同学童用 3~5 語文で 90% の聴取が可能となり、左補聴器との bimodal 聴取が可能となった。術後 17 カ月目では 125、250、500Hz の 3 周波数の域値上昇の平均値は 6.7dB にとどまった。既存補聴器を用いることで EAS 専用スピーチプロセッサの音響刺激機能を補完できた。

4) 高音急墜型難聴に対する聴覚補償デバイスの一つである、LFT（リニア移調）による周波数変換型補聴器の適用について語音聴取の点から検討した。2000Hz 以上の聴力レベルが 70dB 以上である高音急墜型感音難聴をもつ 5 名を対象に、LFT 方式の補聴器を実生活で試聴した上で聴取効果の評価を行った。LFT により 2000Hz の装用閾値は改善した一方で、語音聴取成績は単音節、単語、日常生活文のいずれにおいても聴取改善はみられず、ノイズ下においても同様の結果であった。LFT によって 2000Hz の聴取が改善したにも関わらず、語音聴取が向上しなかった理由として、周波数シフトに伴い異聴が生じたことが原因と考えられた。

5) 人工内耳電極に MPC ポリマーを coating した電極を作成した。モルモット蝸牛にポリマー塗布電極と対照群の非塗布ダミー電極を挿入し、経時的に ABR を測定し 4 週間後に側頭骨を採取した。電極挿入時はポリマー電極の方が短時間で挿入でき、操作性が高かった。ABR の経時的な測定ではポリマー塗布の有無は ABR の域値に影響せず、ポリマー塗布は明らかな内耳毒性を示さないことを確認した。ポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であった。

## A. 研究目的

両側高度感音難聴のうち低音域の残聴をもつ高音急墜型感音難聴症例に対する治療の 1 つとして、新しい人工内耳（EAS）が海外で臨床応用されている。本邦でも近い将来保険適応が見込まれる。しかし、子音の周波数成分が英語などに比べ低音域側に存在する日本語を話す日本人において、海外で推奨される手術適応基準をそのまま応用することは問題であり、低音域に残聴をもつ高音急墜型感音難聴症例の補聴器装用効果、EAS および通常的人工内耳の術後成績を比較し、日本における適応基準を設定する事を第一の目的とする。

EAS では残存聴力の温存が必要であるが、本邦では術後の聴力温存に関するデータがない。EAS および通常的人工内耳で聴力温存を意図して手術を行い、聴力温存成績を得ること、成績に影響する因子（難聴原因、手術方法、電極の種類など）

を明らかにすることを第二の目的とする。難聴の原因については難聴原因遺伝子の包括的探索を行う。

人工内耳術後聴力には手術時の障害のみでなく、免疫応答などの遅発性障害、基板振動障害も影響しうる。電極による蝸牛基板振動への影響をヒト蝸牛モデルシミュレーションで求め、聴力温存を意図した電極技術・薬剤開発を行う事を第三の目的とする。

## B. 研究方法

### 1) EAS 人工内耳術後の聴力温存率

東京大学、信州大学、虎の門病院、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で聴力温存型人工内耳（EAS）埋め込み術を受けた患者の術後聴力を標準純音聴力検査で定期的に評

価した。

## 2) 高音急墜型感音難聴の原因検索

EAS の適応となる聴力型の感音難聴患者に原因遺伝子検索を網羅的に行った。遺伝子解析研究に関する十分な説明を行った後に、書面で同意を取得して採血を行い、採血を行う時点で匿名化を行い個人が特定できないように配慮を行った。採血後に QIAGEN 社の DNeasy blood and tissue kit を用いて DNA サンプルを得た。得られた DNA サンプルを用いて、IonAmpliSeq を用い、難聴の原因遺伝子として報告されている遺伝子のエクソン領域を網羅的に増幅し、IonTorrent を用いて次世代シーケンス解析を行った。また、変異の認められた場合には、直接シーケンス法を用いて配列を決定し遺伝子変異を検索した。

また内耳奇形症例のうち、蝸牛神経形成不全例における高音急墜型感音難聴の率を調べた。

## 3) 高音急墜型感音難聴小児例への対応

適応基準では小児に EAS の適応は認められていない。そこで高音急墜型感音難聴小児に対して既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を行い、その評価を行った。

## 4) 高音急墜型難聴に対する周波数変換型補聴器の適用

高音急墜型難聴に対する聴覚補償デバイスの一つである、LFT (リニア移調) による周波数変換型補聴器の適用について語音聴取の点から検討した。2000Hz 以上の聴力レベルが 70dB 以上である高音急墜型感音難聴をもつ 5 名を対象に、LFT 方式の補聴器を実生活で試聴した上で聴取効果の評価を行った。

## 5) 聴力温存を意図した電極の作成

東京大学マテリアル工学専攻 / バイオエンジニアリング専攻との共同研究でより感染の起こりにくい人工内耳の表面コーティングの開発に着手した。コーティング剤としてはメタクリロイロキシエチル・ホスホリルコリン (MPC) という、血管内皮細胞の膜構造 (リン脂質膜) に似た物質を用いた。ヒト用人工内耳電極に MPC ポリマーをコーティングした電極を作成し、その特性を検討した。動物用人工内耳電極は本コーティング剤を塗布した電極と対照群の非塗布電極を用い、雄ハートレー系モルモット (4 週齢) 各 5 匹に挿入した。術前、術直後、術後 4 日、1 週、2 週、4 週の時点で 2-32kHz 刺激音での ABR を測定し聴力の変化を評価した。また電極挿入時の操作性について 5 段階評価を行った。術後 4 週後の時点で側頭骨を

摘出し、固定脱灰、パラフィン切片作成を行った。

## (倫理面への配慮)

臨床研究の計画は東京大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では難聴者に対する通常の検査を基本とし、人工内耳の手術適応の決定も通常の臨床として行うため、バイアスが加わり不利益が生じることはなく、手術に関する説明と同意も通常臨床の範囲で行った。対象となった患者は本研究のために新たな ID 番号を作成し、カルテ上の ID 番号との対応表を作成して連結可能な匿名化を行い、対応表は申請者が厳重に管理している。検査結果は記録用紙、記録媒体に記録しており、何れも施錠可能なロッカーおよび外部と隔離されたコンピューターに保管しており、外部に情報が流出しないよう十分に留意している。遺伝子検索については各施設の倫理委員会で承認を得ており、UMIN 臨床研究登録データベースに登録済みである。遺伝子解析研究にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

動物実験の計画は東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の許可を得ており、動物実験においては NIH の実験動物に関するガイドライン、東京大学の実験動物の取り扱いに関する規定に従い、使用する動物数が最小限となるよう実験計画を工夫している。なお研究代表者は東京大学医学系研究科動物実験講習会を受講済みであり、動物実験を担当する研究分担者も各所属施設における同様の講習会を受講している。

## C. 研究結果

### 1) EAS 術後の聴力温存と聴取成績

信州大学、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち術後 6 ヶ月以上経過した症例を対象に術前後の聴力閾値の変化に関する検討を行ったところ、ばらつきはあるものの全例で術後 6 カ月までは残存聴力の温存が可能であった。人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は術後 6 カ月には気導の 125Hz で 10.5dB、250Hz で 15.1dB、500Hz で 27.2dB、1000Hz で 13.8dB であった。また装用閾値に関しては、全周波数域で、30~40dB の閾値が得られており、術前と比較して高音部の聴取の改善が著しかった。

その後、宮崎大学において、低音部に残聴を有し、聴力温存を意図して電極挿入をした 12 例で検討したところ、挿入深度を基底回転一周に留めた 7 例では全例で残存聴力を温存し得たが、それ以

上の深さで挿入した 5 例においては 2 例が聾となったことが判明し、蝸牛回転の全長に渡る挿入には一定のリスクを伴うことも明らかとなった。

また、日本語話者における有効性に関して、残存聴力活用型人工内耳装用症例を対象に日本語聴取能の比較を行った結果、術前の補聴器装用下での語音弁別能が平均 26.8% (67-S・65dB SPL・静寂下)であったのが、音入れ後 1 ヶ月で平均 44.5%、3 ヶ月で 59.8%、6 ヶ月で 63.7%と大幅な改善を認めた。また、電気刺激単独 (ES 条件) と電気刺激・音響刺激併用時 (EAS 条件) の比較を行った結果、併用時において日本語弁別能が高く (静寂下) また、雑音下でも併用時のほうが高い語音弁別能力を示す事が明らかとなった。このように、本研究により、残存聴力活用型人工内耳手術に伴う聴力の変化および日本語話者に対する有用性を明らかにすることができた。

## 2) 高音急墜型感音難聴の原因検索

EAS の聴力像を満たす 139 例について、主要な遺伝子を直接シーケンス法で解析した結果、26% に遺伝子異常が見つかった。また高音急墜型感音難聴患者を対象に *KCNQ4* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子に関して遺伝子解析を行ない、新規遺伝子変異を同定し、その頻度も明らかにした。EAS 手術を実施した症例では *CDH23* 遺伝子変異、Mitochondria 1555A>G 変異等を同定した。

全蝸牛神経形成不全症における高音障害型感音性難聴の割合は、36 例中 3 例 (8.33%) であった。

## 3) 高音急墜型感音難聴小児例への対応

ミトコンドリア 3243 点変異による高度難聴を呈した 6 歳の小児に対し、既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を経験し、17 カ月にわたって経過観察を行った。右耳の既存補聴器と人工内耳併用によって、聴取のみで、CI-2004 幼児用 3 語文で 100%、同学童用 3~5 語文で 90% の聴取が可能となり、左補聴器との bimodal 聴取が可能となった。術後 17 カ月目では 125、250、500Hz の 3 周波数の域値上昇の平均値は 6.7dB にとどまった。既存補聴器を用いることで EAS 専用スピーチプロセッサの音響刺激機能を補完できた。

## 4) 高音急墜型難聴に対する周波数変換型補聴器の適用

LFT (リニア移調) により高音急墜型感音難聴者の 2000Hz の装用閾値は改善したが、語音聴取成績は単音節、単語、日常生活文のいずれにおいても聴取改善はみられなかった。

## 5) 聴力温存を意図した電極の作成

動物用の電極の操作性は coating ありの方が良く、挿入も容易であった。ABR の術後 4 カ月の経時的測定ではポリマー塗布の有無は ABR の域値に影響せず、ポリマー塗布は明らかな内耳毒性を示さないことが確認された。ポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であり、より侵襲性が低いことが判明した。

## D. 考察

EAS 術後の聴力温存率は本研究班の経験ではほぼ 100% と良好であり、術後聴取能は経時的に向上し、補聴器単独、人工内耳単独に比べて明らかに良好であった。ただし、人工内耳電極の挿入によって聴力閾値の上昇の平均は 125Hz から、1000Hz までのどの周波数においても 10dB 以上であり、特に聴取に最も影響する 500Hz では 20 数 dB もの閾値上昇があったことは注意を要する。裸耳聴力には一定の悪化があることが判明したが、これは手術適応において留意する必要がある。また電極の挿入深度もリスク因子であり、1 回転以上は挿入しない工夫が必要と思われた。

高音急墜型感音難聴の原因検索では主要な遺伝子を直接シーケンス法で解析した結果、26% に遺伝子異常が見つかり、EAS 手術を実施した症例のうち *CDH23* 遺伝子変異例と Mitochondria 1555A>G 変異例の成績は良好であり、これらの遺伝子異常の場合は良い手術適応と考えられる。

LFT によって 2000Hz の補聴器装用閾値が著明に改善したにも関わらず、語音聴取が向上しなかった理由として、周波数シフトに伴う異聴の問題が背景にあると考えられる。母音の第 1 と第 2 のフォルマント弁別が困難となったことが、母音異聴を招いたと推測される。今回の高音急墜型難聴の被験者は、2000Hz 以上の聴力の損失が大きい聴力図という点が共通した症例であったため、主に移調開始周波数 1260Hz の LFT を施した。このような中音域の周波数変換は、移調先 (630-1260Hz) の音との重畳により音素知覚上のキュー干渉 (母音も含め) を招くと予想される。特にア列音のオ列音への異聴が生じた点については、フォルマントの移調が原因と推察される。

聴力温存を意図した MPC コーティング電極は特性に問題が無く、動物実験でも操作性に優れ、聴力悪化などの問題は生じず、逆に内耳障害を軽減した。今後動物数を増やして、ヒト臨床研究への段階に入る予定である。

## E 結論

EAS の術後聴力温存率は高いが、一定の閾値上

昇も見られることは考慮する必要がある。特に電極の挿入深度には注意が必要である。ただこのような裸耳聴力の一定の閾値上昇があっても、EASの術後聴取成績の向上は明らかであり、本邦においてもEASは極めて有用な人工聴覚機器であることが確認された。聴力温存を意図したMPCポリマーコーティング電極は特性などに支障がなく、動物実験でも少なくとも非劣性が明らかとなり、内耳障害を軽減する上で重要な選択肢と考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 著書

1. 高橋晴雄、蓑田涼生：先天性低ガンマグロブリン血症児の髄膜炎後難聴に対する人工内耳手術；本庄 巖．耳鼻咽喉科 手こずった症例のブレイクスルー 中山書店（東京）72-73，2013
2. Naito Y：Pediatric ear diseases-Diagnostic imaging atlas and case reports．KARGER（Basel）全170頁，2013
3. 内藤 泰：第6章 脳の高次機能 8.言語 真鍋俊也、森寿、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川剛編．脳神経科学 イラストレイテッド-分子・細胞から実験技術まで．羊土社（東京）269-276，2013
4. Yamazaki H, Koyasu S, Morot S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Itoh K, Naito Y：HRCT-based prediction for cochlear implant outcomes of cases with inner ear and internal auditory canal malformations．Cholesteatoma and Ear Surgery (An Update) Kugler Publications (Amsterdam) 371-373，2013
5. 内藤 泰：小さなcommon cavity例の人工内耳手術．本庄巖編．耳鼻咽喉科 てこずった症例のブレイクスルー：中山書店（東京）74-75，2013
6. 内藤 泰：高度難聴（補聴器、人工内耳）severe to profound hearing loss (cochlear implant, hearing aid) 山口徹・北原光夫 監修, 福井次矢・高木誠・小室一成編．今日の治療指針2014年版 医学書院（東京）1371-1372，2014
7. 土井勝美：急性感音難聴．今日の治療指針．医学書院（東京）1291-1292，2013
8. Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Isono M, Terao K, Koizuka I, Ohta Y：Stapes surgery and cochlear implant surgery for severe otosclerosis．Cholesteatoma and ear surgery an update．Kugler Publications (Amsterdam) 111-113，2013

### 2. 論文発表

1. Yamasoba T, Lin FR, Someya S, Kashio A, Sakamoto T, Kondo K：Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways．Hear Res 303：30-38，2013
2. Inoue A, Iwasaki S, Ushio M, Chihara Y, Fujimoto C, Egami N, Yamasoba T：Effect of Vestibular Dysfunction on the Development of Gross Motor Function in Children with Profound Hearing Loss．Audiol Neurootol 18：143-151，2013
3. Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T：Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta．Auris Nasus Larynx 40：510-3，2013
4. Kakigi A, Takubo Y, Egami N, Kashio A, Ushio M, Sakamoto T, Yamashita S, Yamasoba T：Evaluation of the internal structure of normal and pathological guinea pig cochleae using optical coherence tomography．Audiology and Neurootology 18：335-343，2013
5. Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S．Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function．Acta Otolaryngol 133：1128-32，2013
6. Miyagawa M, Nishio SY, Ikeda T, Fukushima K, Usami S．Massively parallel DNA sequencing successfully identifies new causative mutations in deafness genes in patients with cochlear implantation and EAS．PLoS One 8:e75793, 2013
7. Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Kumakawa K, Naito Y, Takahashi H, Kanda Y, Tono T．Hearing preservation and clinical outcome of 32 consecutive electric acoustic stimulation (EAS) surgeries．Acta Otolaryngol in press 2014
8. Takehiko Naito, Shin-ya Nishio, Yoh-ichiro Iwasa, Takuya Yano, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Kotaro Ishikawa, Hiromi Kojima, Atsushi Namba, Chie Oshikawa, Shin-ichi Usami Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: Genotype-phenotype

- correlations and a founder mutation . PLoS ONE 8(5) : e63231 , 2013
9. Yoh-ichiro Iwasa, Shin-ya Nishio, Hidekane Yoshimura, Yukihiro Kanda, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Yasushi Naito, Kyoko Nagai , Shin-ichi Usami . OTOF mutation screening in Japanese severe topofound recessive hearing loss patients. BMC Medical Genetics online journal 2013
  10. Cordula Matthies ,Stefan Brill, Kimitaka Kaga, Akio Morita, Kozo Kumakawa, Henryk Skarzynski, Andre Claassen, Yau Hui, Charlotte Chiong, Joachim Müller, Robert Behr . Auditory Brainstem Implantation improves Speech Recognition in Neurofibromatosis Type II Patients . ORL 75 : 282-295 , 2013
  11. Hidekane Yoshimura, Satoshi Iwasaki, Shin-ya Nishio, Kozo Kumakawa, Tetsuya Tono, Yumiko Kobayashi, Hiroaki Sato, Kyoko Nagai, Kotaro Ishikawa, Tetsuo Ikezono, Yasushi Naito, Kunihiko Fukushima . Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1 . PLoS ONE 9(3): e90688 , 2014
  12. 熊川孝三、三澤建、松田絵美、真岩智道、鈴木久美子、加藤央、武田英彦 . 新生児聴覚スクリーニングの偽陽性率を減らすための試行制度の検討 . Audiology Japan 56 : 163-170 , 2013
  13. 田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦 . 人工内耳を装着させた自閉症スペクトラム障害及び重度知的障害を伴う難聴児の発達経過 . Audiology Japan 56 : 153-162 , 2013
  14. 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
  15. 今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼総、大橋博文、坂田英明、山嵜達也、宇佐美真一 . GJB2 変異例における進行性難聴の特徴と遺伝子型の検討 .小児耳鼻咽喉科 34:352-359 , 2013
  16. 神田幸彦、高橋晴雄 . 両側小児人工内耳における臨床効果と予後良好な因子の検討 . Audiology Japan 56(5) : 635-636 , 2013
  17. Yoshida H , Takahashi H . Long-term speech perception after cochlear implant in pediatric patients with GJB2 mutations. Auris Nasus Larynx (Tokyo) 40 : 435-439 , 2013
  18. Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Naritomi K, Tono T, Usami S, Suzuki M . Pathogenic substitution of IVS15 + 5G > A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome . BMC Medical Genetics 14 , 2013
  19. T Okuda, S Nagamachi, Y Ushisako, T Tono . Glucose metabolism in primary auditory cortex of postlingually deaf patients: FDG-PET study . ORL 75 : 342-349 , 2013
  20. 中島崇博、東野哲也、奥田 匠、松田圭二、高木 実、林 多聞、花牟禮 豊 . コンピュータ CT による蝸牛窓臨床解剖の検討 . Otol Jpn23(3) : 238-242 , 2013
  21. 白根美帆、牛迫泰明、永野由起、池ノ上あゆみ、山本麻代、近藤香菜子、後藤隆史、東野哲也 . 宮崎県における難聴児療育体制の検討 「難聴支援センター」の構築と実績 . Audiology Japan 56(2) : 178-185 , 2013
  22. 池ノ上あゆみ、永野由起、牛迫泰明、松田圭二、東野哲也、藤元昭一 . 持続する蛋白尿と難聴のみを主症状としたミトコンドリア DNA3243 変異症例 . Audiology Japan 56(6) : 769-774 , 2013
  23. 吉岡三恵子、内藤 泰 . 遅発性難聴をきたした先天性サイトメガロウイルス感染症例 . 耳鼻臨床 106 : 7-12 , 2013
  24. 内藤 泰、諸頭三郎 . 聴覚領域の検査 方向感・両耳聴検査 .JOHNS 29:1493-1496 ,2013
  25. 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 Otol134 : 58-65 , 2014
  26. Moteki H, Suzuki M, Naito Y, Fujiwara K, Oguchi K, Nishio S, Iwasaki S, Usami S . Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection . Int J Pediatr Otorhinolaryngol 98 : 285-289 , 2014
  27. Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T . Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritogenesis and neuronal morphology . Cell Tissue Res 351 : 15-27 , 2013
  28. Kondo K, Pak K, Chavez E, Mullen L, Euteneuer S, Ryan AF . Changes in responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophins across age: differential regulation of survival and

neuritogenesis .Int J Neurosci. 123(7):465-475 , 2013

29. 内藤 泰：治療の観点から見た耳疾患の画像診断．日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 31：179-185，2013
30. 佐藤満雄，小林孝光，齋藤和也，宮下美恵，寺尾恭一，土井勝美：突発性難聴に対するステロイド剤併用塩酸ファスジル治療の有効性．耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 27：93-95，2013
31. 佐藤満雄，宮下美恵，齋藤和也，磯野道夫，寺尾恭一，土井勝美：真珠腫形成による人工内耳再手術例-小児人工内耳術後の注意点．耳鼻咽喉科臨床 106：393-396，2013
32. 土井勝美【プロに学ぶ手術所見の記載法】人工内耳手術．JOHNS 29：691-696，2013
33. 日比野浩，任書晃，村上慎吾，土井勝美，鈴木敏弘，久育男，倉智嘉久：内耳内リンパ液の特殊電位環境の成立機構の理解．日本耳鼻咽喉科学会会報 116：60-68，2013
34. 山唄達也：加齢に伴う聴覚障害．Audiology Japan 57：52-62，2014
35. Ichikawa K, Kashio A, Mori H, Ochi A, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T：A new computed tomography method to identify meningitis-related cochlear ossification and fibrosis before cochlear implantation．Otolaryngol Head Neck Surg．in press 2014
36. 土井勝美：メニエール病の外科治療．Equilibrium Res 73：8-15，2014

### 3. 学会発表

1. 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工 穰、西尾信哉、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS;electric acoustic stimulation）～高度医療の成績～ 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2013.5.15-18 札幌
2. 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、三澤建、阿部聡子、眞岩智道、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪恵、大森孝一、宇佐美真一：既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例－遺伝学的検査による治療戦略の有用性－ 第58回 日本聴覚医学会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
3. 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工 穰、西尾信哉、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS;electric acoustic stimulation）の聴取能について：低音部残存聴力との相関 第58回

日本聴覚医学会・学術講演会 2013.10.24-25 松本

4. 宇佐美真一、茂木英明、塚田景大、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也：先進医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の術後成績について 第23回日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
5. 茂木英明、西尾信哉、塚田景大、鬼頭良輔、岩崎聡、宇佐美真一：両側残存聴力活用型人工内耳（EAS）の2症例 第23回 日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
6. Usami S. Clinical EAS Study in Japan. Hearing and Structure Preservation Workshop XII. 2013 Heidelberg Germany
7. Usami S. Importance of Structure Preservation for All CI Patients. EAS,VSB and BONEBRIDGE Workshop 2013.10.26-27 Hakuba Japan
8. Keita Tsukada: The effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function APSCI2013 2013.11.26-29 Hyderabad
9. Usami S. Importance of Structural preservation for cochlear implant patients. APSCI2013 2013.11.26-29 Hyderabad
10. Usami S: Hearing Restoration in Progressive Hearing Loss: Reliable Prognostic Factors for Adequate Implant Selection. 26th Course on Microsurgery of the Middle Ear and 11th Wullstein Symposium 2014.2.24-26 Wuerzburg, Germany
11. Iwasaki S: New trends in hearing implant in Japan. 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck surgery. 2013.12.5-7 Taipei
12. 坂田阿希、熊川孝三、阿部聡子、宇佐美真一、山唄達也：GJB2とSLC26A4の複合ヘテロ遺伝子変異が見出された先天性難聴の一家系 第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
13. 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、三澤建、阿部聡子、眞岩智道、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪恵、大森孝一、宇佐美真一：既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例 - 遺伝学的検査による治療戦略の有用性 - . 第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
14. 三澤建、熊川孝三、阿部聡子、松田絵美、眞岩智道、加藤央、武田英彦、宇佐美真一：当院におけるイペーダパル法による難聴遺伝子解析結果と難聴治療への応用 第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
15. 吉村豪兼、岩崎聡、西尾信哉、宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、長井今日子、石川浩太郎、池園哲郎、内藤泰、福島邦博、中西啓：Usher 症候群タイプ1における遺伝子検

- 査と耳鼻咽喉科医の役割.第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
16. 塚田景大, 岩崎聡, 茂木英明, 工穰, 西尾信哉, 熊川孝三, 内藤泰, 高橋晴雄, 東野哲也, 宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) の聴取能について: 低音部残存聴力との相関. 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
  17. 高橋 晴雄: Round Table A/Challenging Cases: From Assessment to Re-habilitation. 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation. 2013 年 5 月(トルコ)
  18. 高橋 晴雄: Round Table A/Stimulations and Sequential Bilateral Cochlear Implantation: What We Have Learned So Far? 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation. 2013 年 5 月(トルコ)
  19. 高橋 晴雄: Bilateral Cochlear Implantation for Children-Nagasaki Experience. New Trends in Hearing Implant Science 2013. 2013 年 10 月(長野)
  20. 原 稔: 一般演題 口演 第 16 群(小児人工内耳 2) 蝸牛・蝸牛神経奇形に対する小児人工内耳手術の成績. 第 25 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2013 年 11 月(宮崎)
  21. 高橋 晴雄: Guest Lecture 5: Bilateral cochlear implantation for children -Nagasaki experience. 9th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences APSCI 2013. 2013.11.26-29 インド
  22. 原 稔: Case Report: Bilateral Cochlear Implantations in a Child with Cochlear Aplasia. 9th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI 2013). 2013 年 11 月(インド)
  23. 奥田 匠, 永野由起, 木原あゆみ, 近藤香菜子, 牛迫泰明, 東野哲也: 残存聴力活用型人工内耳 6 症例の経験. 第 23 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2013.1.24-25 鹿児島
  24. 近藤香菜子, 東野哲也: 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation) 装用者の音楽聴取に関する検討. 第 58 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 2013.10.17-18 高知
  25. 奥田 匠, 池ノ上あゆみ, 近藤香菜子, 牛迫泰明, 東野哲也: 当科における白金製剤による小児の高音障害型感音難聴症例の検討. 第 58 回聴覚医学会総会・学術講演会 2013.10.24-25 松本
  26. 白根美帆, 牛迫泰明, 山本麻代, 近藤香菜子, 倉澤美智子, 池ノ上あゆみ, 永野由起, 東野哲也: 先天性一側性難聴乳幼児の実態に関する検討. 第 58 回聴覚医学会総会・学術講演会, 2013.10.24-25 松本
  27. 奥田 匠, 池ノ上あゆみ, 後藤隆史, 牛迫泰明, 松田圭二, 東野哲也: 人工内耳の電極挿入深度による残存聴力温存率の検討. 第 23 回日本耳科学会総会・学術講演会 2013.11.24-26 宮崎
  28. Naito Y: Conflict and cooperation of auditory and visual information processing in profoundly deafened subjects. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
  29. Naito Y: Reorganization of cortical language networks in CI users. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
  30. Naito Y: Cortical activation by speech in cochlear implant users. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
  31. Kishimoto I, Yamazaki H, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Naito Y: Etiology of 16 cases with rapidly progressive bilateral sensorineural hearing loss. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
  32. Hiraumi H, Nagamine T, Morita T, Naito Y, Fukuyama H, Ito J: Age related cortical change in the effect of amplitude modulation of background noise on auditory-evoked fields. 20th IFOS World Congress 2013.6.1-5 Seoul, Korea
  33. 十名理紗, 内藤 泰, 藤原敬三, 篠原尚吾, 菊地正弘, 金沢佑治, 岸本逸平, 原田博之: 人工内耳術後の中耳炎例の検討. 第 75 回耳鼻咽喉科臨床学会 2013.7.11-12 神戸
  34. 山本輪子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 篠原尚吾, 菊地正弘, 金沢佑治, 十名理紗, 岸本逸平, 原田博之, 内藤 泰: 残存聴力型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) の 5 症例の術後成績. 第 174 回日耳鼻兵庫県地方部会 2013.7.13 神戸
  35. 内藤 泰: 難聴と遺伝子診断 - 人工内耳医療との接点 (講演). 第 3 回難聴と人工内耳に関する勉強会 (神戸市立医療センター中央市民病院) 2013.8.3 神戸
  36. 内藤 泰: 「日常外来で遭遇するめまいと難聴疾患」～症例検討と最近の知見～. 奈良県耳鼻咽喉科医会学術講演会 2013.10.12 奈良
  37. 内藤 泰: 脳機能からみた難聴 (ランチョンセミナー講演). 第 58 回日本聴覚医学会 2013.10.24-25 松本
  38. 岸本逸平, 篠原尚吾, 藤原敬三, 十名理紗, 諸頭三郎, 山本輪子, 宇佐美真一, 吉村豪兼, 内藤 泰: 当科における Usher 症候群例、難聴遺伝子検査の検討. 第 58 回日本聴覚医学会 2013.10.24-25 松本
  39. 諸頭三郎, 山本輪子, 山崎朋子, 十名理紗, 藤原敬三, 篠原尚吾, 内藤 泰: 当科における小児人工内耳術後成績. 第 58 回日本聴覚医学会 2013.10.24-25 松本

40. 山本輪子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 篠原尚吾, 十名理紗, 内藤 泰: 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)の5症例の術後成績. 第58回日本聴覚医学会 2013.10.24-25 松本
41. 塚田景大, 岩崎 聡, 茂木英明, 工 穰, 西尾信哉, 熊川孝三, 内藤 泰, 高橋晴雄, 東野哲也, 宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)の聴取能について: 低音部残存聴力との相関. 第58回日本聴覚医学会 2013.10.24-25 松本
42. Naito Y: The current status of pediatric cochlear implantation in Japan (International Panel). 第23回日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
43. 岸本逸平, 篠原尚吾, 藤原敬三, 菊地正弘, 十名理紗, 金沢佑治, 原田博之, 内藤 泰: common cavity 症例における拡大内耳開窓による人工内耳術後の前庭機能評価. 第23回日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
44. 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: 耳科手術器具の工夫. 第23回日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎
45. Naito Y: Update in Pediatric Otolaryngology New born hearing screening and early intervention in Japan(Symposium). The 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery 2013.12.5-12.7 Taipei
46. 内藤 泰: Cortical processing of acoustic signals and speech observed by brain imaging(講演). 熊本大学大学院セミナー 平成25年度医学・生命科学セミナー / D1 “Medicine & Life Science Seminar, 2013” 2013.12.11 熊本
47. 木下淳, 吉川弥生, 柿木章伸, 近藤健二, 山嵜達也: 生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良. 日本耳科学会学術講演会 2013.11.24-26 宮崎
48. Kinoshita M, Yamasoba T, Kikkawa Y, Kakigi A, Kondo K: Safety and operability of cochlear implant electrodes coated with biocompatible polymer. Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences 2013.11.26-29 Hyderabad, India.

## 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
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野））  
分担研究報告書

研究分担者：宇佐美真一 信州大学医学部耳鼻咽喉科 教授  
：岩崎 聡 信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座 教授  
：工 穰 信州大学医学部耳鼻咽喉科 准教授  
研究協力者：鈴木伸嘉、茂木英明、福岡久邦、塚田景大、宮川麻衣子、内藤武彦、  
西尾信哉 信州大学医学部耳鼻咽喉科

## 研究要旨

難聴はコミュニケーションの大きな障害となるだけでなく、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こすため適切な介入が重要である。高音急墜型感音難聴は、高音部は重度の難聴であるにもかかわらず、低音部の聴力は保たれている特徴的な聴力像を示すタイプの難聴であり、難聴患者の4~10%に認められる。しかし、従来の人工内耳の適応は90dB以上の重度難聴患者に限られており、高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者は適応外となっていた。また、高音急墜あるいは漸傾型の難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることは困難な例が多く、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対する有効な治療法は無い状況であった。

本研究では、日本人高音急墜型難聴患者に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性を明らかにすることを目的に検討を行った。その結果、残存聴力活用型人工内耳手術時の聴力温存に関する検討および日本語話者における有効性の検討を多数の症例を用いて検討し、聴力温存・有効性を示すことができた。特に500Hzの残存聴力が先進医療(B)の基準を満たさない症例に関しても、残存聴力活用型人工内耳の有効性が明らかとなってきた。今後さらなる研究を行い、科学的なエビデンスを蓄積することで、適応聴力に関する基準となる情報が得られることが期待される。また、高音急墜型感音難聴の遺伝子解析に関しては、*CDH23* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子変異、および Mitochondria1555A>G 遺伝子変異を同定した。

### A. 研究目的

難聴はコミュニケーションの大きな障害となるだけでなく、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こすため適切な介入が重要である。

我々が行った研究より、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する日本人難聴遺伝子データベースに登録されている1500症例の分析より、日本人難聴患者のうちおおよそ10%程度に高音障害型難聴が認められる事が明らかとなった。

研究開始当初の人工内耳の適応は90dB以上の重度難聴患者に限られており、高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者は適応外となっていた。しかし、高音急墜あるいは漸傾型の難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることは困難な例が多く、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対する有効

な治療法は無い状況であった。

近年、高音急墜型難聴に対する新しい治療法として、低音部は音響刺激、高音部は電気刺激により聴神経を刺激する「残存聴力活用型人工内耳」が開発され、欧米を中心に臨床応用が進められている。本邦では当施設がこの新しい人工内耳を先進医療(B)として申請し、承認を得て臨床研究を実施している。

本研究では、この新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）の基礎的、臨床的研究を行い、残存聴力活用型人工内耳の機器および手術法の安全性、有効性に関するデータを収集する、残存聴力活用型人工内耳の日本語話者における有効性に関するデータを収集する。残存聴力活用型人工内耳の対象となるような高音急墜型難聴患者の遺伝的背景を明らかにする、という3つ研究を総合的にを行い、新しい人工内耳である残存聴力活用型人工内耳の

有効性に関するエビデンスを確立するとともに、その原因や発症メカニズムに関して明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 残存聴力活用型人工内耳の安全性・有効性に関する検討

信州大学、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で先進医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち、術後6ヶ月以上経過した症例を対象に、人工内耳挿入術前後の聴力閾値の変化および残存聴力活用型人工内耳の装用効果の評価を行い、残存聴力温存の程度および日本語話者における有効性に関する検討を行った。手術は全例ともMED-EL社製のPULSAR FLEX EASを用い、正円窓アプローチにより電極挿入を行った。また、装用閾値の検査としては自由音場閾値検査を、日本語話者に対する有効性に関する評価としては、術前・術後にCI2004および語音明瞭度検査(67-S・静寂下、騒音下)を実施した。

### 2) 低音部が基準から外れる症例に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

先進医療(B)で実施されている残存聴力活用型人工内耳は125Hz~500Hzの残存聴力が65dB以下の患者が対象となるが、当施設において臨床研究として実施した症例では、500Hzの残存聴力がほとんど無いケースであっても語音の聴取は非常に改善していた。そこで、本研究では残存聴力活用型人工内耳の適応聴力のうち500Hzの残存聴力が65dB以上の症例を対象に、人工内耳挿入術前後の聴力閾値の変化および残存聴力活用型人工内耳の装用効果の評価を行い、残存聴力温存の程度および日本語話者における有効性に関する検討を行った。

手術は残存聴力の程度に応じてMED-EL社製のFLEX24、FLEX SOFT電極を用い、正円窓アプローチにより電極挿入を行った。また、装用閾値の検査としては先進医療(B)での検査項目に準じて自由音場閾値検査を、日本語話者に対する有効性に関する評価としては、術前・術後にCI2004および語音明瞭度検査(67-S・静寂下、騒音下)を実施した。

### 3) 高音急墜型感音難聴患者の遺伝子解析

信州大学、虎の門病院、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した症例を対象に、遺伝子解析に関する十分な説明を行った後に、書面で同意を取得して採血を行った。採血を行う時点で匿名化を行い個人が特定できないように配慮を行った。採血後にQIAGEN社のDNeasy blood and tissue kitを用いてDNAサンプルを得た。得られたDNAサンプルを用いて、IonAmpliSeqを用い、難聴の原因遺伝子として報告されている63遺伝子のエクソン領域を網羅的に増幅し、IonTorrent PGMシステムを用いて次世代シーケンス解析を行った。また、変異の認められた場合には、直接シーケンス法を用いて配列を決定し遺伝子変異を検索した。

(倫理面への配慮)

- ・当該臨床研究に関しては信州大学医学部解析倫理委員会で承認を得ている(承認番号:1101)。また、UMIN臨床研究登録データベースに登録済みである(UMIN000002778)。
- ・遺伝子解析研究にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

## C. 研究結果及び考察

### 1) 残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

信州大学、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち、術後6ヶ月以上経過した症例を対象に術前後の聴力閾値の変化に関する検討を行った。

6ヶ月後の聴力に関しては、程度にばらつきを認めるものの全例で低音部の残存聴力の温存が可能であった。詳細に見ていくと、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は気導の125Hzで10.5dB、250Hzで15.1dB、500Hzで27.2dB、1000Hzで13.8dBであった。また装用閾値に関しては、全周波数域で、30~40dBの閾値が得られており、術前と比較して高音部の聴取が著しく改善が認められた。

また、日本語話者における有効性に関して、残存聴力活用型人工内耳装用症例を対象に日本語聴取能の比較を行った結果、術前の補聴器装用下での語音弁別能が平均 26.8% (67-S・65dB SPL・静寂下) であったのが、音入れ後 1 ヶ月で平均 44.5%、3 ヶ月で 59.8%、6 ヶ月で 63.7% と大幅な改善を認めた。また、電気刺激単独 (ES 条件) と電気刺激・音響刺激併用時 (EAS 条件) の比較を行った結果、併用時の方が日本語弁別能が高く (静寂下) また、雑音下でも併用時のほうが高い語音弁別能力を示す事が明らかとなった。このように、本研究により、残存聴力活用型人工内耳手術に伴う聴力の変化および日本語話者に対する有用性を明らかにすることができた。

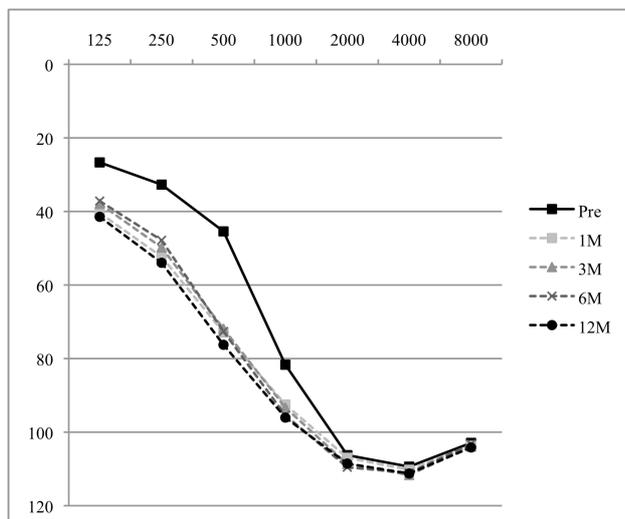
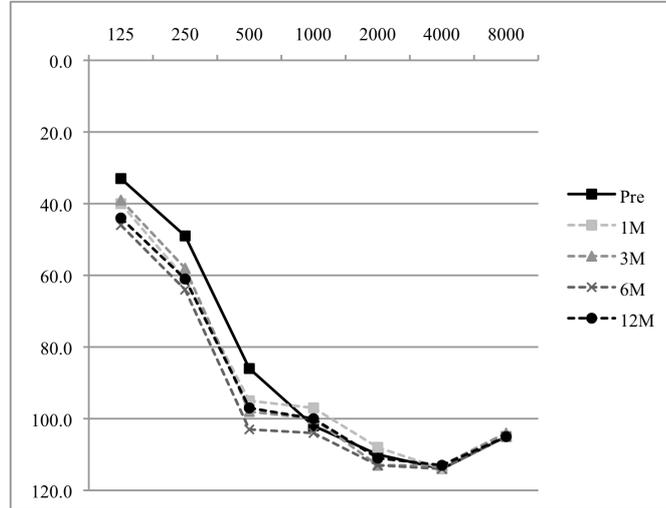


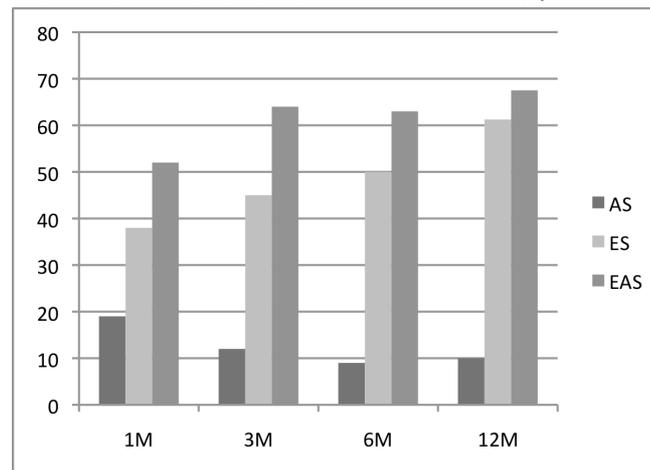
図1 残存聴力活用型人工内耳 24 症例の平均聴力の経過  
残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行しても低音部の残存聴力は温存される。(Usami et al 2014 より改変)。

図2 先進医療 (B) 残存聴力活用型人工内耳の基準と比較し、500Hz の聴力が残存していない症例の平均聴力の経過  
残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行しても低音部の残存聴力は温存される。(Usami et al 2014 より改変)。

図3 先進医療 (B) 残存聴力活用型人工内耳の基準と比較し、500Hz の聴力が残存していない症例の語音聴取能の経過  
術前の補聴器装用下での聴取能が 26.8% であったものが、音入れ後 1



ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月と経過に伴い 63.7% まで改善する。(Usami et al



2014 より改変)。

## 2) 低音部が基準から外れる症例に対する残存聴力活用型人工内耳の有効性に関する検討

先進医療 (B) で実施されている残存聴力活用型人工内耳は 125Hz~500Hz の残存聴力が 65dB 以下の患者が対象となるが、500Hz の残存聴力が 65dB 以上のケースであっても語音聴取が大幅に改善するという予備的なデータが得られていた。

そこで、本研究では残存聴力活用型人工内耳の適応聴力のうち 500Hz の残存聴力が 65dB 以上の症例を対象に、人工内耳挿入前後の聴力閾値の変化および残存聴力活用型人工内耳の装用効果の評価を行い、残存聴力温存の程度および日本語話者における有効性に関する検討を行った。

6 ヶ月後の聴力に関しては、程度にばらつきを認めるものの全例で低音部の残存聴力の温存が可能であった。詳細に見ていくと、FLEX24 電極を挿入した症例では、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は気導の 125Hz で 13.0dB、250Hz で 15.0dB、500Hz で 17.0dB であった。また装用閾値に関しては、全周波数域で、30~40dB の閾値が

得られており、術前と比較して高音部の聴取が著しく改善が認められた。また、FLEX SOFT 電極を挿入した症例では、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は気導の 125Hz で 1.7dB、250Hz で 11.7dB、500Hz で 0dB であった。

また、日本語話者における有効性に関して、残存聴力活用型人工内耳装用症例を対象に日本語聴取能力の比較を行った結果では、FLEX24 症例では、術前の補聴器装用下での語音弁別能が平均 20.0% (67-S・65dB SPL・静寂下) であったのが、音入れ後 1 ヶ月で平均 52.0%、3 ヶ月で 64.0%、6 ヶ月で 63.0% と大幅な改善を認めた。FLEX SOFT 症例でも同様に、術前の補聴器装用下での語音弁別能が平均 15.0%(67-S・65dB SPL・静寂下) であったのが、音入れ後 1 ヶ月で平均 47.5%、3 ヶ月で 60.0%、6 ヶ月で 65.0% と大幅な改善を認めた。

### 3) 高音急墜型感音難聴患者の遺伝子解析

信州大学、虎の門病院、神戸市立医療センター中央市民病院、宮崎大学、長崎大学で残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行した症例に、遺伝子解析研究に関する十分な説明を行った後に、書面で同意を取得して遺伝子解析を行った。

その結果、*CDH23* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子変異、および *Mitochondria1555A>G* 変異を同定した (Miyagawa et al., 2013, Miyagawa et al., submitted)。

現在、家系サンプルを用いたセグリゲーション解析を行っており、今後、さらに遺伝子解析を進める事により、進行性などの臨床的特徴を明らかにすることで、人工内耳電極の使い分けを含めたオーダーメイド医療を実現可能であると考えられる。

## E. 結論

本研究により、残存聴力活用型人工内耳手術時の聴力温存に関する検討および日本語話者における有効性の検討を多数の症例を用いて検討し、聴力温存・有効性を示すことができた。特に 500Hz の残存聴力が先進医療(B)の基準を満たさない症例に関しても、残存聴力活用型人工内耳の有効性が明らかになってきた。今後さらなる研究を行い、科学的なエビデンスを蓄積することで、適応聴力に関する基準

となる情報が得られることが期待される。

また、高音急墜型感音難聴の遺伝子解析に関しては、*CDH23* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子変異、および *Mitochondria1555A>G* 遺伝子変異を同定した。今後、遺伝子診断で原因遺伝子変異の明らかとなった症例ごとに残存聴力活用型人工内耳挿入術の有効性に関する検討を行うことで、将来的なオーダーメイド医療の基盤となる事が期待される。

## G. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表	5 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

### 2) 海外

口頭発表	6 件
原著論文による発表	3 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

## そのうち主なもの

### 論文発表

- [1] Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S. Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function. *Acta Otolaryngol.* 133:1128-32. 2013
- [2] Miyagawa M, Nishio SY, Ikeda T, Fukushima K, Usami S. Massively parallel DNA sequencing successfully identifies new causative mutations in deafness genes in patients with cochlear implantation and EAS. *PLoS One.* 8:e75793. 2013
- [3] Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Kumakawa K, Naito Y, Takahashi H, Kanda Y, Tono T. Hearing preservation and clinical outcome of 32 consecutive electric acoustic stimulation (EAS) surgeries. *Acta Otolaryngol* 2014 in press.

### 学会発表

- [1] 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工 穰、西尾信哉、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳 (EAS;electric

acoustic stimulation) ～高度医療の成績～ 第 114 回  
日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

[2] 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、三澤建、阿部聡子、眞岩智道、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪恵、大森孝一、宇佐美真一：既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例－遺伝学的検査による治療戦略の有用性－ 第 58 回 日本聴覚医学会・学術講演会

[3] 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工 穰、西尾信哉、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS;electric acoustic stimulation）の聴取能について：低音部残存聴力との相関 第 58 回 日本聴覚医学会・学術講演会

[4] 宇佐美真一、茂木英明、塚田景大、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也：先進医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の術後成績について 第 23 回 日本耳科学会

[5] 茂木英明、西尾信哉、塚田景大、鬼頭良輔、岩崎聡、宇佐美真一：両側残存聴力活用型人工内耳（EAS）の 2 症例 第 23 回 日本耳科学会

[6] Usami S. Clinical EAS Study in Japan. Hearing and Structure Preservation Workshop XII. Heidelberg Germany

[7] Usami S. Importance of Structure Preservation for All CI Patients. EAS,VSB and BONEBRIDGE Workshop Hakuba Japan

[8] Keita Tsukada: The effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function APSCI2013

[9] Usami S. Importance of Structural preservation for cochlear implant patients. APSCI2013 インド

[10] Usami S: Hearing Restoration in Progressive Hearing Loss: Reliable Prognostic Factors for Adequate Implant Selection. 26thCourse on Microsurgery of the Middle Ear and 11thWullstein Symposium 2014.2.24-26 Wuerzburg,Germany

[11] Iwasaki S: New trends in hearing implant in Japan. 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck surgery. Taiwan University Hospital

**H. 知的所有権の出願・取得状況**（予定を含む。）  
なし

遺伝学的検査が有用であった小児の残存聴力活用型人工内耳症例

研究分担者：熊川孝三 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター 部長

## 研究要旨

ミトコンドリア 3243 点変異による高度難聴を呈した 6 歳の小児に対し、既存補聴器を併用した聴力保存型人工内耳埋め込み手術を経験し、17 カ月にわたって経過観察を行った。右耳の既存補聴器と人工内耳併用によって、聴取のみで、CI-2004 幼児用 3 語文で 100%、同学童用 3～5 語文で 90% の聴取が可能となり、左補聴器との bimodal 聴取が可能となった。術後 17 カ月目では 125、250、500Hz の 3 周波数の域値上昇の平均値は 6.7dB にとどまった。既存補聴器を用いることで EAS 専用スピーチプロセッサの音響刺激機能を補完できた。低音域に残聴があるが既知の高度難聴を来しうる難聴遺伝子変異を有しており、かつ、進行性が予想される場合には小児においても聴力保存型人工内耳の適応が検討されても良いと考える。

## A. はじめに

われわれはミトコンドリア 3243A>G 点変異が原因と考えられる小児難聴症例に対して、保険適応となった EAS 電極と市販の既存補聴器を併用するという von Ilberg らの提唱した、いわゆる original EAS を行った小児症例を経験し、17 カ月間経過観察することができた。本症例はわが国で長期に観察された初の小児 original EAS の報告であり、また手術適応決定に当たっては難聴の遺伝学的検査がきわめて有用であったので、その聴取成績と安全性について報告する。また、その後、DUET が 2013 年 10 月に薬事承認された後に、既存補聴器 + OPUS (original EAS) と DUET との装用域値についての比較検討も行ったので、併せて報告する。

## B. 小児 EAS 症例

症例 6 歳の女兒

現病歴

自動 ABR による新生児聴覚スクリーニングはパスした。3 歳前まで聴覚は正常と思われていたが 3 歳児健診で聞き返しが多いことに気づかれた。COR では両側 30～60dB 程度の難聴であったが、進行性であり、4 歳でさらに聞こえが低下し、補聴器装用を開始した。臍帯サイトメガロウイルス検査では陰性であった。

2012 年 2 月(5 歳 10 カ月)に当院を紹介され初診した。図 1A に初診時の純音聴力検査を、図 1B に両耳の補聴器(スイス・フォナック社製 Naida UP)装用閾値を示す。

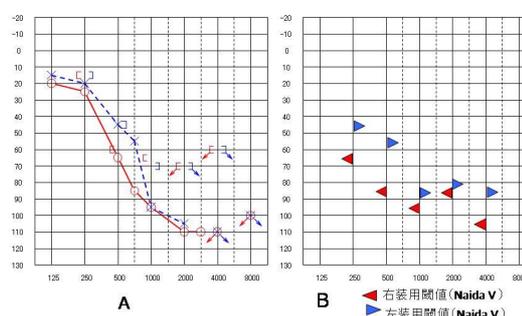


図1 初診時純音聴力検査結果(A)と左右の補聴器装用域値(B)

両側補聴器装用による音場での 67-S 語音聴力検査の成績は、右 5%、左 25%であった。

補聴器装用下での CI-2004 幼児用 3 語文の聴取(肉声呈示)では右 20%、左 76%であった。PVT-R(改訂版絵画語彙発達検査)では語彙年齢は 3 歳 2 カ月と遅れていた。CT では内耳・内耳道奇形は認められなかった。

遺伝学的検査結果とカウンセリング・治療方針原因検索のために 2012 年 4 月、父親の代諾を得て、患児の血液を採取し、既知の難聴遺伝子変異として高頻度であることが分かっている 13 遺伝子 47 変異の有無について Abe らが開発したインベーターパネル解析法による検査を行った。その結果、ミトコンドリア 3243A>G 変異のヘテロプラスミー(2%)が検出された。その後、全身症状の発症の可能性を知るために行われた骨格筋の遺伝子解析でも 0.9%のヘテロプラスミーが認められた。

家系図上は、母方の曾祖父に糖尿病のみが認められたが、他に糖尿病や難聴はなく、また両親ともに糖尿病、難聴は無く母系遺伝形式は認められなかった。患児の全身検査においても糖尿病、腎障害の発現なく、心電図異常も認められず、非症候群性難聴であると診断した。

### C.経過とEASの成績

その後、2012年7月に、EAS高度医療(対象は成人のみ)に採用されていたMED-EL社製FLEX EAS電極が名称を変えてFLEX 24(12チャンネル、電極長24.0mm、電極アレイ直径0.3~0.8mm)として保険収載された。これはスタンダード電極(12チャンネル、電極長31.5mm、電極アレイ0.5~1.3mm)よりも短く細い。そこで、FLEX24を挿入し、DUETはその時点では薬事承認が取れていなかったため、音響刺激装置を有しないOPUSと既存の装用補聴器Naidaを右耳に併用するというvon Ilbergらの提唱したoriginal EAS治療法の可能性を提案したところ、父親は同意した。

2012年7月18日、右耳に手術を行った。正円窓アプローチで、正円窓膜に小切開を加え、電極周囲の正円窓膜部分を残してPULSAR FLEX24を12電極全て挿入した。手術当日は術中と術後にデキサメサゾン2mgずつ計4mg、術後1日目に3mg、2日目に2mg、3日目に1mgと漸減して全身投与した。

術後の耳X-Pでは電極は蝸牛内に挿入され、ほぼ1回転し、先端は基底回転のdescending portionに位置した。Wrightら5)による蝸牛内特徴周波数と正円窓からの距離を示すデータに従えば、電極先端の深さは特徴周波数500~250Hzに相当する部位に位置していると考えられた。

1. 術後7カ月後のCI-2004 幼児用3語文(肉声呈示)による語音聴取成績

右補聴器Naida Vと人工内耳併用で100%であり、術前の補聴器単独での20%を大幅に上回った。ただし右人工内耳単独でも100%であった。

2. 術後13カ月後のCI-2004 学童用3~5語文(肉声呈示)による語音聴取成績

学童用文はCI 2004 幼児用よりも難度が高いが、右補聴器のみで20%、人工内耳のみで86%、右補聴器と人工内耳併用のoriginal EASで90%であり、その効果が確認された。自覚的には左の補聴器単独よりも右耳のEASの方が言葉が分かりやすく、好きということであった。騒音の多い教室でのコミュニケーションも以前より円滑になったと周囲からの評価が得られた。

3. Original EASとDUET比較

術後15カ月後の2013年10月にDUETが薬事承認された。図2Aに既存補聴器とOPUSによるEASの装用域値を、図2BにDUETによる音響刺激(Acoustic stimulation:AS)、電気刺激(Electric stimulation:ES)およびEASの装用閾値のそれぞれを示した。この結果、既存補聴器による音響刺激よりもDUETによるASの方が250Hzにおいて10dB、500Hzにおいて15dB、1000Hzにおいては30dB装用域値が低かった。ただし、クロスオーバー周波数を500Hzと設定したので、ES閾値はそれ以上の周波数においては同じ閾値を呈したた

めに、結局、装用閾値の差が生じたのは250Hzのみでとなった。

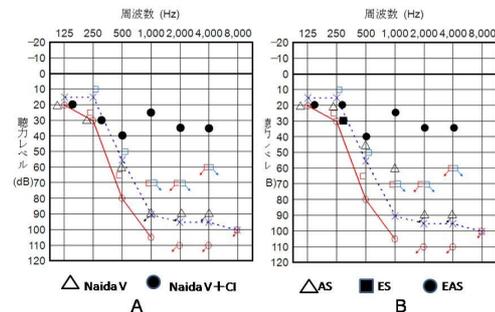


図2 original EASとDUETとの装用閾値の比較

A: Naida VとOPUSによる。B: DUETによる。ESは250Hz以外はEASの閾値と同一であるので、記載していない。

4. 聴力レベル 17カ月後の聴力図を図3に示した。術前に比べて125、250、500、1000Hzにそれぞれ0、5、15、10dBの気導閾値上昇が認められたが、低音域の残存聴力は維持されていた。

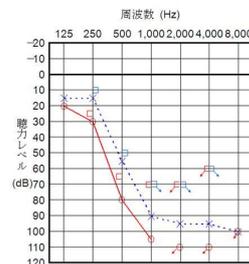


図3 術後17カ月後の純音聴力検査結果

### D.考察

本症例では、難聴の進行性が予見されることからより長い28mmの電極を選択することも検討されたが、小児の第1例目であったこと、まずは聴力保存を優先し、EAS用に開発され、かつ先行研究である成人に対するEAS高度医療で用いられたものと同じ24mm長の電極を選択した。結果的には残存聴力の十分な保存がなされ、術後人工内耳のみでも語音聴取成績が良好であったことを考慮すれば、この選択は適切であったと考える。

3. 本症例における術後の聴力保存と語音聴取成績

聴力保存については、術後17カ月後の右聴力レベルは術前に比べて、125、250、500、1000Hzにおいて、それぞれ0、5、15、10dBの閾値上昇が認められた。一方、左耳はそれぞれ0、-5、10、-5dBの閾値上昇であったことから、右の閾値上昇はミトコンドリア3243変異による難聴の進行ではなく、電極挿入手術に伴う閾値上昇と考えられた。

Skarzynskiらは小児のEAS15例について、術後48カ月後の125、250、500、1000Hzにおける閾値上昇の平均値がそれぞれ15、30、20、10dBであったと報告しているが、この結果と比べても本症例での閾値上昇は少なく、EAS手術は安全に遂行さ

れたと考える。

また、わが国における高度医療による成人の残存聴力活用型人工内耳の適応基準を満たした成人15例を対象としたEASの成績報告によれば、EAS術後6カ月目125、250、500Hzの3周波数の閾値上昇の平均値が18dBであった。本症例では高度医療と同じ電極を使用して、その平均値は17カ月後でも6.7dBにとどまったことは小児でのEASの可能性を期待させるものと言えよう。

語音聴取成績については、静寂下では人工内耳単独と補聴器と人工内耳併用での差は出にくかったのは人工内耳による電気刺激の成績が高いためと考える。ただし、騒音下では一般的に補聴器と人工内耳併用が優れているので、教室での聞き取りが良くなったことはこれによるものである。さらに、不良聴耳であった右耳のoriginal EAS治療によって、左耳の補聴器による聴取成績を上回る成績が得られ、左補聴器とのbimodal聴取を可能としたことも騒音下での良好な効果をもたらすことができた原因と考える。

#### 4. 既存補聴器とDUETの比較

図2A、Bの装用閾値の比較からはBのDUETによる音響刺激(AS)の方が既存補聴器の音響刺激に比べて有効であったと言える。ただし、クロスオーバー周波数が500Hzであり、ES閾値はそれ以上の周波数においてはEASと同じ閾値を呈したために、結局、装用閾値の差は250HzにおいてのみDUETが10dB低かった。したがって、既存補聴器を用いることでもDUETの音響刺激機能を十分に補完できることが示された。

#### 5. 遺伝学的検査とEAS

わが国で先天性難聴に対する遺伝学的検査の保険適応が世界で初めて2012年4月に認められた。さらにEAS用電極の保険収載に続いて、専用スピーチプロセッサであるDUETの薬事承認が2013年10月になされたこと、成人に対するEASの安全性と有効性が確認されたこと、など、わが国でもEAS型人工内耳を取り巻く環境は整備されつつある。また、EAS型人工内耳電極の開発と聴力保存手術手技を指向することは、基本的に内耳への低侵襲手技を目指すことになり、むしろ推奨されよう。

### E 結論

公的な保険制度で難聴の遺伝学的検査が可能となったわが国では、低音域に残聴があるが既知の高度難聴を来しうる難聴遺伝子変異を有しており、かつ、進行性が予想される場合にはEAS型人工内耳の適応が検討されても良いと考える。

### F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 1. 原著論文・総説

1. Takehiko Naito, Shin-ya Nishio, Yoh-ichiro Iwasa, Takuya Yano, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Kotaro Ishikawa, Hiromi Kojima, Atsushi Namba, Chie Oshikawa, Shin-ichi Usami : Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: Geneotype-phenotype correlations and a founder mutation PLoS ONE 8(5): e63231. doi:10.1371/journal.pone.0063231 **Published:** May 23, 2013)
2. Yoh-ichiro Iwasa, Shin-ya Nishio, Hidekane Yoshimura, Yukihiko Kanda, Kozo Kumakawa, Satoko Abe, Yasushi Naito, Kyoko Nagai, Shin-ichi Usami : OTOF mutation screening in Japanese severe topofound recessive hearing loss patients. BMC Medical Genetics 2013, 14:95 Published: 22 September 2013 (online journal)
3. Cordula Matthies, Stefan Brill, Kimitaka Kaga, Akio Morita, Kozo Kumakawa, Henryk Skarzynski, Andre Claassen, Yau Hui, Charlotte Chiong, Joachim Müller, Robert Behr : Auditory Brainstem Implantation improves Speech Recognition in Neurofibromatosis Type II Patients ORL 75:282-295, 2013.
4. Hidekane Yoshimura, Satoshi Iwasaki, Shin-ya Nishio, Kozo Kumakawa, Tetsuya Tono, Yumiko Kobayashi, Hiroaki Sato, Kyoko Nagai, Kotaro Ishikawa, Tetsuo Ikezono, Yasushi Naito, Kunihiro Fukushima, Chie Oshikawa, Takashi Kimitsuki, Hiroshi Nakanishi, Shin-ichi Usami : Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1 PLoS ONE 9(3) e90688 Published: March 11, 2014 DOI:10.1371/journal.pone.0090688
5. 熊川孝三、三澤建、松田絵美、真岩智道、鈴木久美子、加藤央、武田英彦 : 新生児聴覚スクリーニングの偽陽性率を減らすための試行制度の検討 .Audiology Japan 56:163-170, 2013.
6. 田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦 : 人工内耳を装用させた自閉症スペクトラム障害及び重度知的障害を伴う難聴児の発達経過 .Audiology Japan 56:153-162, 2013.
7. 三澤建、熊川孝三、加藤央、武田英彦 : 人工内耳埋め込み術を施行した蝸牛型耳硬化症およびvan der Hoeve症候群の長期成績と当院における治療戦略 .Otol Japan 23:841-87, 2013.
8. 今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼総、大橋博文、坂田英明、山岨達也、宇佐美真一 : GJB2変異例における進行性難聴の特徴と遺伝子型の検討 .小児耳鼻咽喉科 34:352-359,

2013.

## 2. 学会報告

1. 坂田阿希、熊川孝三、阿部聡子、宇佐美真一、山岨達也:GJB2 と SLC26A4 の複合ヘテロ遺伝子変異が見出された先天性難聴の一家系. 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
2. 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、三澤建、阿部聡子、眞岩智道、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪恵、大森孝一、宇佐美真一:既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例 - 遺伝学的検査による治療戦略の有用性 -. 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
3. 三澤建、熊川孝三、阿部聡子、松田絵美、眞岩智道、加藤央、武田英彦、宇佐美真一:当院におけるインベータパネル法による難聴遺伝子解析結果と難聴治療への応用.第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
4. 吉村豪兼、岩崎聡、西尾信哉、宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、長井今日子、石川浩太郎、池園哲郎、内藤泰、福島邦博、中西啓:Usher 症候群タイプ 1 における遺伝子検査と耳鼻咽喉科医の役割.第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.24.
5. 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工穰、西尾信哉、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳 (EAS : electric acoustic stimulation) の聴取能について:低音部残存聴力との相関.第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2013.10.25.

## H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

新しい人工内耳（EAS）に関する臨床的研究

研究分担者：高橋晴雄 長崎大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 主任教授

## 研究要旨

低音域に残聴をもつ症例の補聴効果、EASの術後聴力温存率、聴取成績を検討した。当科の経験症例を比較すると、術前の低音域の残存聴力が良いものほど、術後聴力温存、聴取能が良い結果となった。

### A. 研究目的

低音域に残聴をもつ症例の補聴効果、EASの術後聴取成績、従来型人工内耳の術後聴取成績を比較し、本邦での基準を提唱する。また聴力温存を意図した手術の成績に影響する因子（手術方法、難聴原因、使用電極など）を明らかにする。

### B. 研究方法

- 1) 補聴器を装用する高音急墜型高度感音難聴症例において聴取能を調べた。
- 2) EAS手術患者の難聴原因、聴力温存率、術後成績を検討した。

（倫理面への配慮）

研究対象者の人権の擁護のため、研究前、手術前に予測される危険性または不利益の排除、説明、同意を得た上で、個人のプライバシーを尊重し、個人情報の開示は行わないこととした。

### C. 研究結果

症例1: 43歳女性。音入れ後12か月以上経過したが、聴力低下はみられず、EAS装用閾値、最高語音明瞭度検査でも良好な結果を維持している。

症例2: 音入れ後12か月经過。純音聴力検査では、低音域の聴力が20dB閾値上昇を認め、装用閾値でも高音域は40dBHLまで聴力改善を認めた一方、低音域で術前と変化がない結果となった。最高語音明瞭度検査では、単音節・文章で術前10%未満であったが、術後12か月時で45%程度に改善を認め、日常会話が可能状態となっている。

### D. 考察

低音域の残存聴力が良い、或いは若年の対象者の方が、術後の聴力や装用閾値の結果が良いといわれる報告があり、当科での結果もその報告を支持するものと考えられた。

### E. 結論

低音部の残存聴力が良いほど、術後の良好な聴取能を得る一因ではないかと考えられた。

### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 高橋晴雄, 蓑田涼生: 先天性低ガンマグロブリン血症児の髄膜炎後難聴に対する人工内耳手術. 耳鼻咽喉科 手こずった症例のブレイクスルー. 中山書店, 東京, 72-73, 2013.
2. 神田幸彦, 高橋晴雄: 両側小児人工内耳における臨床効果と予後良好な因子の検討. Audiology Japan 56(5), 635-636, 2013.
3. Yoshida H, Takahashi H: Long-term speech perception after cochlear implant in pediatric patients with GJB2 mutations. Auris Nasus Larynx (Tokyo) 40, 435-439, 2013.

### 2. 学会発表

1. 高橋 晴雄: Round Table A/Challenging Cases: From Assessment to Re-habilitation. 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation. 2013年5月(トルコ)
2. 高橋 晴雄: Round Table A/Stimulations and Sequential Bilateral Cochlear Implantation: What We Have Learned So Far? 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation. 2013年5月(トルコ)
3. 高橋 晴雄: Bilateral Cochlear Implantation for Children-Nagasaki Experience. New Trends in Hearing Implant Science 2013. 2013年10月(長野)
4. 原 稔: 一般演題 口演 第16群(小児人工内耳) 蝸牛・蝸牛神経奇形に対する小児人工内耳手術の成績. 第25回日本耳科学会総会・学術講演会. 2013年11月(宮崎)
5. 高橋 晴雄: Guest Lecture 5: Bilateral cochlear implantation for children -Nagasaki experience. 9th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI 2013). 2013年11月(インド)
6. 原 稔: Case Report: Bilateral Cochlear Implantations in a Child with Cochlear Aplasia. 9th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI 2013). 2013年1月(インド)

**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

## 人工内耳の電極挿入深度による残存聴力温存率の検討

研究分担者：東野哲也 宮崎大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授

研究協力者：奥田匠・池ノ上あゆみ・後藤隆史・牛迫泰明・松田圭二

宮崎大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科

### 研究要旨

低音部に残存聴力を有する高音障害型感音難聴患者12例に対し、人工内耳埋込術を施行し、電極挿入深度による聴力の温存率を検討した。挿入深度を基底回転一周に留めた7例では全例で残存聴力を温存し得たが、それ以上の深さで挿入した5例においては2例が聾となった。蝸牛回転の全長に渡る挿入には一定のリスクを伴う。「聴力温存」の評価法に関しては統一した基準がないのが現状であり、早期の統一基準の策定が望ましい。

### A．研究目的

高音急墜型あるいは漸傾型の難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることはできず、コミュニケーションに必要な聴力閾値までの補聴は困難な場合がほとんどであるため、難聴治療上での大きな課題となっている。このような症例に対する治療法として、低音部分を音響刺激、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）が登場し、欧米では既に実用化され、本邦では高度医療として施行されている。電極挿入に際しては、より低侵襲な正円窓アプローチが望ましいと考えられるが、挿入深度に関しては議論のあるところである。将来の低音部の閾値上昇を見越して、30mm程度の蝸牛回転の全長に渡って電極を挿入するのが、より自然に近い形での刺激となり理想的であるが、挿入操作による直接的な刺激や、炎症性サイトカインによる遅発性障害により、残存聴力を有する低音部への影響が懸念される。6～10mmの短電極を用いた臨床研究も行われたが、この場合は人工内耳の機能が劣るようであり、挿入深度を20～22mm（基底回転一周）に留めた部分挿入での好成績が報告されている。今回、当科で同一術者により行われた残存聴力を有する症例への人工内耳手術における、電極挿入深度による聴力の温存率を検討したので報告する。

### B．研究方法

対象は、2009年11月から2013年5月の間に当科で施行した人工内耳手術のうち、主に低音部に残存聴力を有した12例で、内訳は男性5例、女性7例。右が6例、左が6例。年齢は17～76歳で、観察期間は術後1ヵ月～3年7ヵ月であった。電極はメドエル社の31.5mmの通常電極を20mm部分挿入した例が1例、同社のFLEX eas（現在はFLEX24：24mm）が5例、FLEX28（28mm）が1例、FLEX soft（31.5mm）

が4例、コクレア社のCI422（23mm挿入）が1例であった。全例正円窓アプローチが可能であった。また、遅発性障害予防を期待して、術後にデキサメサゾン6.6mgから6日間漸減投与した。術直前と最終受診時の純音聴力検査の結果を比較して評価した。骨導の残存聴力の悪化が20dB以内であったものを温存と判定した。

（倫理面への配慮）

臨床研究の倫理指針にある、倫理審査委員会の運営に関して定められた細則を遵守し、運営している（承認年月日：平成23年2月18日）。

### C．研究結果

低音域に気導60dB以内の十分な残存聴力があり、EASを目的としたFLEX24を用いた5例と31.5mmの通常電極を20mm部分挿入した1例、ならびにCI422を挿入した1例、すなわち基底回転に一致する20mm程度の挿入例では全例で温存が可能であった。一方、日常会話には寄与しないレベルの低音域の残存聴力を有する1例にFLEX28を挿入したところ、30dB弱の気導閾値上昇を来した。また、同様の状態の4例でFLEX soft（31.5mm）を挿入したところ、2例では温存できたが、2例は聾となった。

(表1) 電極挿入深度と残存聴力温存率

症例	年齢	性別	術側	電極	挿入深度 mm	残存聴力	術後期間
1	41	M	L	Standard	20(部分挿入)	温存	3年7ヵ月
2	48	M	R	CI 422	23	温存	8ヵ月
3	47	F	L	FLEX eas	24	温存	2年4ヵ月
4	21	M	R	FLEX eas	24	温存	1年5ヵ月
5	53	F	L	FLEX eas	24	温存	1年5ヵ月
6	34	M	R	FLEX eas	24	温存	1年3ヵ月
7	51	F	R	FLEX eas	24	温存	10ヵ月
8	77	F	R	FLEX 28	28	閾値上昇	5ヵ月
9	73	F	L	FLEX soft	31.5	聾	1年
10	75	M	R	FLEX soft	31.5	聾	1年
11	17	F	L	FLEX soft	31.5	温存	1年
12	76	F	L	FLEX soft	31.5	温存	4ヵ月

## D. 考察

挿入深度を20mm強(基底回転一周)に留めた7例では全例で残存聴力を温存し得たが、それ以上の深さで挿入した5例においては2例が聾となった。耳科手術に熟達した術者においても、蝸牛回転の全長に渡る挿入には一定のリスクを伴うと考えられ、その適応には慎重を要する。「聴力温存」の評価法に関しては報告によりまちまちであり、統一した基準がないのが現状である。完全聾以外を聴力温存とした報告が多いが、音響刺激が可能な聴力が温存できるか否かがより重要と考えられる。術後どの時点での聴力をもって「聴力温存」とするかも報告により異なる。術後早期には鼓室の状態や電極挿入部などの状態により閾値に変動がみられるし、術後経過が長くなれば、蝸牛内の線維化などによる影響なのか自然経過による閾値上昇なのかは判別困難となる。「聴力温存」の統一基準の策定が望まれる。

## E. 結論

人工内耳の電極挿入深度に関しては、蝸牛全長に渡っての挿入には若干のリスクを伴うが、残存聴力活用型人工内耳の適用を目的として基底回転一周に留めた7症例では、全例で残存聴力の温存が可能であった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Naritomi K, Tono T, Usami S, Suzuki M: Pathogenic substitution of IVS15 + 5G > A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome. BMC Medical Genetics 14, 2013 May 24;14:56. doi: 10.1186/1471-2350-14-56

2. T Okuda, S Nagamachi, Y Ushisako, T Tono: Glucose metabolism in primary auditory cortex of postlingually deaf patients: FDG-PET study. ORL, 75(6):342-9, 2013
3. 中島崇博, 東野哲也, 奥田 匠, 松田圭二, 高木 実, 林 多聞, 花牟禮 豊: コンビームCTによる蝸牛窓臨床解剖の検討. Otol Jpn, 23(3):238-242, 2013
4. 白根美帆, 牛迫泰明, 永野由起, 池ノ上あゆみ, 山本麻代, 近藤香菜子, 後藤隆史, 東野哲也: 宮崎県における難聴児療育体制の検討—「難聴支援センター」の構築と実績—. Audiology Japan 56(2):178-185, 2013
5. 池ノ上あゆみ, 永野由起, 牛迫泰明, 松田圭二, 東野哲也, 藤元昭一: 持続する蛋白尿と難聴のみを主症状としたミトコンドリアDNA3243 変異症例. Audiology Japan 56(6):769-774, 2013

## 2. 学会発表

1. 近藤香菜子, 東野哲也: 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)装用者の音楽聴取に関する検討. 第 58 回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 2013 年 10 月 17-18 日, 高知県高知市
2. 奥田 匠, 池ノ上あゆみ, 近藤香菜子, 牛迫泰明, 東野哲也: 当科における白金製剤による小児の高音障害型感音難聴症例の検討. 第 58 回聴覚医学会総会・学術講演会, 2013 年 10 月 24 日-25 日
3. 白根美帆, 牛迫泰明, 山本麻代, 近藤香菜子, 倉澤美智子, 池ノ上あゆみ, 永野由起, 東野哲也: 先天性一側性難聴乳幼児の実態に関する検討. 第 58 回聴覚医学会総会・学術講演会, 2013 年 10 月 24 日-25 日
4. 奥田 匠, 池ノ上あゆみ, 後藤隆史, 牛迫泰明, 松田圭二, 東野哲也: 人工内耳の電極挿入深度による残存聴力温存率の検討. 第 23 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2013 年 11 月 24 日-26 日, 宮崎県宮崎市

## 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
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野））  
分担研究報告書

—高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、安全性に関する調査研究—  
当科で手術を行った残存聴力活用型人工内耳症例に関する研究

研究分担者：内藤 泰 神戸市立医療センター中央市民病院 副院長

研究協力者：諸頭三郎、山本輪子、岸本逸平、十名理紗、藤原敬三

## 研究要旨

当科で手術を行った残存聴力活用型人工内耳 5 症例の術前と 12 か月後の臨床像を検討した。全例で語音聴取能の改善が得られたが、残存聴力温存の程度は症例によりばらつきがあった。手術による副作用、合併症は認めなかった。

### A . 研究目的

人工内耳は従来治療法がなかった高度難聴患者に大きな福音をもたらしたが、現在、人工内耳の適応は90dB以上の重度難聴に限られている。しかし最近、手術手技や電極の改良により低音部の聴力を温存したまま人工内耳手術を行うことが可能になってきた。すなわち低音部は裸耳あるいは補聴器で、高音部は人工内耳で聞き取る方法であり、これが残存聴力活用型人工内耳である。欧米ではすでに治療実績が蓄積し、その有用性が確認されてきている。

本研究では、昨年に引き続き、当科で行った残存聴力活用型人工内耳の治療成績を検討し、より長期の有効性について考察する。

### B . 研究方法

手術適応は裸耳聴力が125Hzから500Hzで65dBより良好、2000Hzで80 dB、4000Hzと8000Hzで85dBより不良の場合とした。

手術は通常的人工内耳手術と同様に耳後部から側頭部にかけて皮膚切開を行い、receiver-stimulator 格納用の凹部を作成、乳突削開、後鼓室開放を行い、正円窓窩を明視する。次いで、正円窓窩の底部分を微細ダイヤモンドバーで慎重に削除し、正円窓全体を明視できるようにし、佐藤氏の角膜刀などの微小ナイフで正円窓膜を切開する。この切開部分からMedEl 社の人工内耳電極Flex EASをゆっくり挿入し、完全に挿入できたところで電極周囲を結合組織片でシールする。術後は規定量のステロイドを投与する。

術前、術後の聴覚検査は防音室で行い、刺激語音（呈示音圧70dB SPL）は、単音節（67-S語表）、単語（CI-2004・成人用単語）を用いた。雑音負荷時の聴覚検査では、雑音を音圧60dB SPLで呈示し、雑音の種類は荷重負荷雑音とした。

（倫理面への配慮）

本研究は神戸市立医療センター中央市民病院倫理委員会の承認を受け、その指針に従い、研究計画

を遵守して行われた。また、同倫理委員会が承認した患者説明書を用いて各患者への説明を行い、十分な理解と書面による同意を得た。

### C . 研究結果

今回の研究では、上記の方法で5例の難聴患者（表1）に残存聴力活用型人工内耳を挿入した。手術は、いずれも規定通りに行われ、合併症は見られなかった。

症例	性別	初診時年齢	病歴	術側	術時年齢
1	M	46	10年前(30代)に左突発性難聴、高音急激型、補聴器装用なし。	L	53
2	F	36	18歳頃から徐々に両難聴。めまいなし、祖母難聴あり。	L	38
3	F	57	成人の頃から難聴。徐々に進行。字がもみ入っていづれも難聴あり。	R	58
4	F	36	子供のころから難聴あり、妹も同様の難聴あり。	R	43
5	M	29	10歳頃から、まず左次いで右、耳鳴りあり、母親も両側難聴。	L	35

表 1

手術側耳の術後の聴力推移では、いずれの症例においても、術後に聾となることはなく聴力が保存されたが、その程度には、症例によって差が見られ（図1）、術後、12か月の間にも閾値の変動が観察された。

術後3か月、6か月、12か月時点でのEASによる静寂下・単音節聴取成績（5例の平均値）を図2に示す。

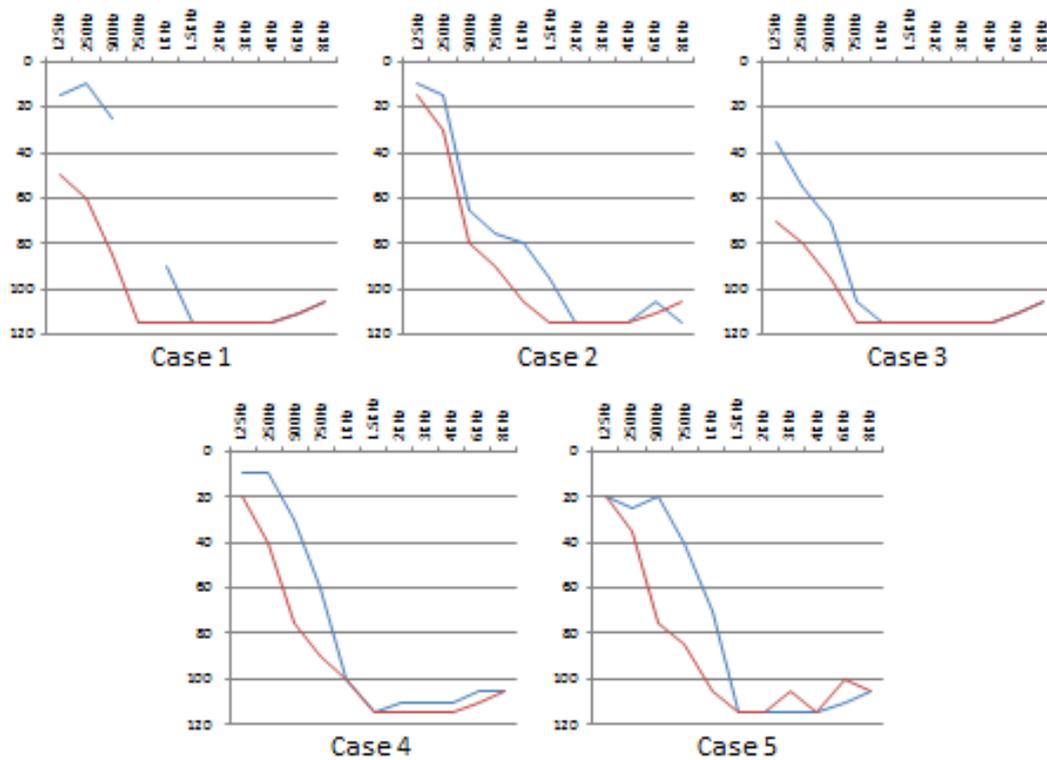


図 1：青が術前、赤が術後 12 カ月時の聴力

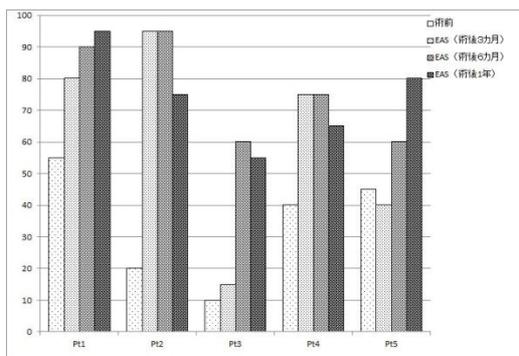


図 2

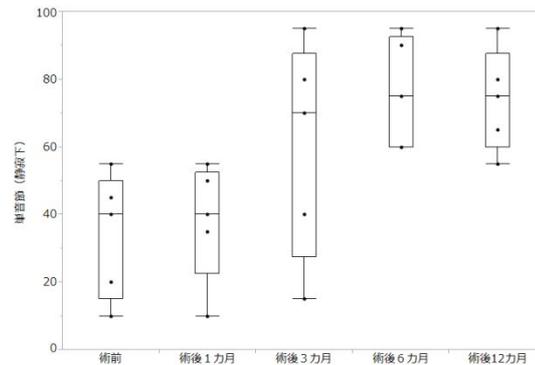


図 3

全体の結果をまとめてみると、術後 6 カ月程度で、ほぼ一定の値になるが、12 カ月時点で、さらに改善する症例も見られた。全体の平均的推移は図 3 のようになった。術後 3 カ月頃は、特に症例による結果のばらつきが大きいことが分かる。

術後 12 カ月時点での単音節弁別能は、音響刺激のみ (acoustic stimulation: AS) に比して、人工内耳の電氣的刺激単独 (electric stimulation: ES)、電氣的刺激と残存聴力を活用する音響刺激を併用した刺激モード (electric-acoustic stimulation: EAS) で、良好な弁別成績となった (図 4)。

術後 12 か月時点での EAS 使用による静寂下および雑音負荷時の単音節および単語、文章聴取能をみると (図 5)、単音節弁別能は騒音負荷 (S/N +10dB) でもわずかしか低下せず (6%)、単語聴取能、文章聴取能では雑音下でもさらに良好な聴取能が認められた。

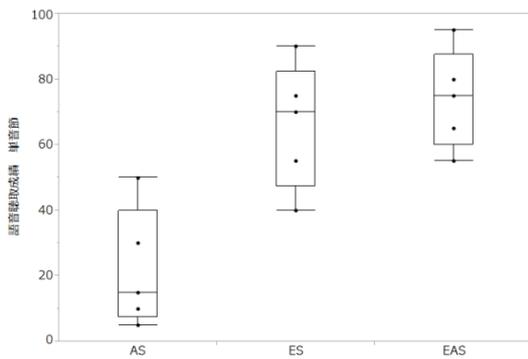


図 4

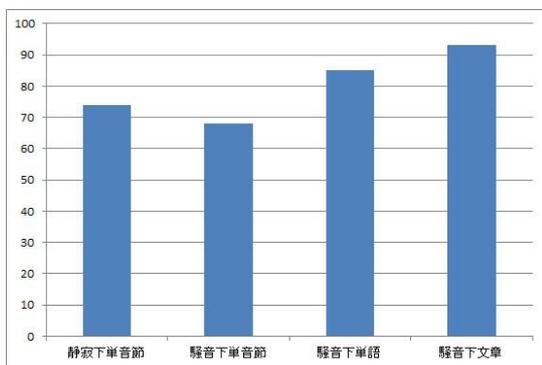


図 5

## D. 考察

従来は、高度難聴に対して人工内耳治療を選択すれば、基本的に人工内耳を介さない生理的機序による聴覚は犠牲にしなければならないという、二者択一を迫られていた。今回の一連の結果から、残存聴力活用型人工内耳（EAS）は、このような二者択一ではなく、現有聴覚を活用する道ができるだけ残しながら、その不足部分を人工内耳で補うという、より患者の必要と心情に沿った優れた手法であることが再確認された。昨年度の報告は、この手術を行った 5 症例のうち、4 症例に関する術後 6 カ月までの結果であったが、今回は 5 例全例の術後 12 カ月時点での結果を示し、同じ結論を得ることができた。

## E. 結論

当科で手術とリハビリテーションを行った残存聴力活用型人工内耳 5 症例の、手術前後の臨床像を検討した。この手術により語音聴取能の顕著な改善が得られる例があり、手術や機器による副作用、合併症も認められなかった。しかし、今回の症例の中には事前の期待ほどには語音聴取の効果が得られない例もあり、より広範で長期の検討が必要と考えられる。

## F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamazaki H, Koyasu S, Morot S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Itoh K, Naito Y: HRCT-based prediction for cochlear implant outcomes of cases with inner ear and internal auditory canal malformations. Cholesteatoma and Ear Surgery (An Update), edited by Takahashi H, Kugler Publications, Amsterdam The Netherlands, 371-373, 2013
2. 内藤 泰：小さなcommon cavity例の人工内耳手術. 耳鼻咽喉科 てこずった症例のプレークスルー, 本庄 巖 編, 第 1 版, 株式会社中山書店, 東京, 74-75頁, 2013. (全 256頁)
3. 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)
4. 内藤 泰：治療の観点から見た耳疾患の画像診断. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 31: 179-185, 2013.
5. 内藤 泰、諸頭三郎：聴覚領域の検査 方向感・両耳聴検査. JOHNS 29: 1493-1496, 2013.
6. 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 Otol 134: 58-65, 2014.
7. Moteki H, Suzuki M, Naito Y, Fujiwara K, Oguchi K, Nishio S, Iwasaki S, Usami S: Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 98 : 285-289, 2014.

### 2. 学会発表

1. Naito Y: Conflict and cooperation of auditory and visual information processing in profoundly deafened subjects. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
2. Naito Y: Reorganization of cortical language networks in CI users. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
3. Naito Y: Cortical activation by speech in cochlear implant users. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
4. Kishimoto I, Yamazaki H, Shinohara S, Fujiwara

- K, Kikuchi M, Naito Y: Etiology of 16 cases with rapidly progressive bilateral sensorinerural hearing loss. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
5. Hiraumi H, Nagamine T, Morita T, Naito Y, Fukuyama H, Ito J: Age related cortical change in the effect of amplitude modulation of background noise on auditory-evoked fields. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
  6. 十名理紗,内藤 泰,藤原敬三,篠原尚吾,菊地正弘,金沢佑治,岸本逸平,原田博之: 人工内耳術後の中耳炎例の検討. 第75回耳鼻咽喉科臨床学会,神戸市,2013.7.11-12
  7. 山本輪子, 諸頭三郎, 藤原敬三, 篠原尚吾, 菊地正弘, 金沢佑治, 十名理紗, 岸本逸平, 原田博之, 内藤 泰: 残存聴力型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) の5症例の術後成績. 第174回日耳鼻兵庫県地方部会,神戸市,2013.7.13
  8. 内藤 泰: 難聴と遺伝子診断 - 人工内耳医療との接点 (講演). 第3回難聴と人工内耳関する勉強会 (神戸市立医療センター中央市民病院),神戸市 (当院),2013.8.31
  9. 内藤 泰: 「日常外来で遭遇するめまいと難聴疾患」~ 症例検討と最近の知見~. 奈良県耳鼻咽喉科医会学術講演会,奈良市,2013.10.12
  10. 内藤 泰: 脳機能からみた難聴 (ランチョンセミナー講演). 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
  11. 岸本逸平,篠原尚吾,藤原敬三,十名理紗,諸頭三郎,山本輪子,宇佐美真一,吉村豪兼,内藤 泰: 当科におけるUsher症候群例,難聴遺伝子検査の検討. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
  12. 諸頭三郎,山本輪子,山崎朋子,十名理紗,藤原敬三,篠原尚吾,内藤 泰: 当科における小児人工内耳術後成績. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
  13. 山本輪子,諸頭三郎,藤原敬三,篠原尚吾,十名理紗,内藤 泰: 残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)の5症例の術後成績. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
  14. 塚田景大,岩崎 聡,茂木英明,工 穰,西尾信哉,熊川孝三,内藤 泰,高橋晴雄,東野哲也,宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation) の聴取能について: 低音部残存聴力との相関. 第58回日本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
  15. Naito Y: The current status of pediatric cochlear implantation in Japan (InternationalPanel). 第23回日本耳科学会,宮崎市,2013.11.24-26
  16. 岸本逸平,篠原尚吾,藤原敬三,菊地正弘,十名理紗,金沢佑治,原田博之,内藤 泰: common cavity症例における拡大内耳開窓による人工内耳術後の前庭機能評価. 第23回日本耳科学会,宮崎市,2013.11.24-26
  17. 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: 耳科手術器具の工夫. 第23回日本耳科学会,宮崎市,2013.11.24-26
  18. Naito Y: Update in Pediatric Otolaryngology New born hearing screening and early intervention in Japan(Symposium). The 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery, Taipei, 2013.12.5-12.7
  19. 内藤 泰: Cortical processing of acoustic signals and speech observed by brain imaging(講演). 熊本大学大学院セミナー 平成25年度医学・生命科学セミナー / D1 “Medicine & Life Science Seminar, 2013”,熊本市,2013.12.11

#### 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

内耳機能保護と正円窓経由の人工内耳手術

研究分担者：土井 勝美 近畿大学医学部耳鼻咽喉科 教授

## 研究要旨

1) 人工内耳手術の適応拡大が進み、従来の「高度難聴あるいは聾症例」への手術という概念から、最近では、「低音域に残聴を有する中等度～高度難聴症例」、「低音域の聴力が全く正常で、中～高音域に急墜型の高度難聴を有するいわゆる部分聾」に対する人工内耳手術が欧米を中心に標準的になってきた。これらの手術に際しては、術前に残存する骨導聴力をいかに保存するかが最重要課題である。小児例においても正円窓経由の人工内耳手術には大きな困難はなく、正円窓経由の電極挿入用に関与された最新のインプラントを用いれば、同手技による聴力保存を目指した人工内耳手術はさらに容易である。

2) 正円窓経由の電極挿入を行った 33 例について、手術前の CT 画像による顔面神経窩・正円窓窩の評価と、実際の手術時の正円窓膜の視野との相関について検討を行った。CT 画像による顔面神経窩・正円窓窩の評価と手術時の正円窓窩・膜の視野との間にはある程度の相関が見られたが、一部に相反する症例も含まれていた。CT 画像による正円窓窩評価では、EAM 角、FN 幅と 3 段階評価との相関が確認された。成人例、小児例ともに、正円窓経由の電極挿入により残存聴力および内耳機能の保存もより確実になることから、手術前の CT 検査の所見も十分に検討した上で、正円窓経由の電極挿入を基本手技と考えるべきである。

## A. 研究目的

1) 人工内耳手術の適応拡大が進み、従来の「高度難聴あるいは聾症例」への手術という概念から、最近では、「低音域に残聴を有する中等度～高度難聴症例」、「低音域の聴力が全く正常で、中～高音域に急墜型の高度難聴を有するいわゆる部分聾」に対する人工内耳手術が欧米を中心に標準的になってきた。これらの手術に際しては、術前に残存する骨導聴力をいかに保存するかが最重要課題となり、インプラントの電極先端の改良とともに、ソフトサージェリー、正円窓アプローチなどのより繊細な電極挿入法の採用により、可能な限り内耳機能を保存する必要が出て来た。

平成 22 年 4 月より平成 25 年 3 月までの期間内に 77 例の人工内耳手術を施行し、その内の 37 例が小児例であった。平成 23 年 7 月より、残存聴力および内耳機能の保存を目指し、28 例で正円窓経由の電極挿入を行ってきたが、その内の 9 例が小児例であった。正円窓経由の電極挿入では、乳突削開、後鼓室開放により正円窓窩を同定した後、正円窓膜を明視下に置けるまで骨削開を進める必要がある。今回は、正円窓経由の電極挿入を行った 9 例の小児人工内耳手術について、手術内容や手術前後での聴覚機能を検討した。

2) 平成 23 年 7 月より、残存聴力および内耳機能の保存を目指し、33 例で正円窓経由の電極挿入を行ってきた。正円窓経由の電極挿入では、乳突削開、後鼓室開放により顔面神経窩・正円窓窩を同定した後、正円窓膜を明視下に置けるまで骨削開を進める必要がある。

今回は、正円窓経由の電極挿入を行った 33 例について、手術前の CT 画像による顔面神経窩・正

円窓窩の評価と、実際の手術時の正円窓膜の視野との相関について検討を行った。

## B. 研究方法

1) 平成 22 年 4 月より平成 25 年 3 月までの期間内に人工内耳手術を施行した小児例 37 例を対象とした。性別は男児 14 例、女児 23 例で、年齢は 1 歳 5 ヶ月から 16 歳 3 ヶ月まで、年齢の中央値は 3 歳 5 ヶ月であった。4 歳以上で人工内耳手術を受けた症例は 10 例で、正円窓経由の電極挿入を行った 9 例中の 3 例が、7 歳 7 ヶ月、14 歳 11 ヶ月、16 歳 3 ヶ月で手術を受けていた。

鼓室階開窓による電極挿入が 28 例、正円窓経由の電極挿入が 9 例であった。使用したインプラントは、CI24RECA が 20 例、CI24REST が 8 例、PULSAR が 6 例、CI422 が 2 例、CONCERTO が 1 例で、正円窓経由の電極挿入を行った症例では、CI24REST が 6 例、CI422 が 2 例、PULSAR が 1 例であった。小児例 37 例の失聴原因としては、原因不明の先天性聾 29 例、CHARGE 症候群 4 例、Waardenburg 症候群 2 例、サイトメガロウイルス感染 2 例となっていた。

2) 平成 23 年 7 月から平成 25 年 6 月の期間に、正円窓経由で電極挿入を行った人工内耳手術症例は 33 例で、その内訳は成人例が 22 例、小児例が 11 例であった。使用したインプラントは、CI24REST が 18 例、CI422 が 9 例、Sonata が 3 例、PULSAR が 2 例、CI422 が 2 例、CONCERTO が 1 例であった。

手術前の CT 画像上で、Kashio らの報告(2013)に従い、外耳道後壁のライン(Aライン)、Aラインに平行で顔面神経乳突部に接するライン(Bラ

イン) 蝸牛基底回転を通るライン (BT ライン) を引いた。CT 画像上で、A ラインと B ラインの間に正円窓窩が入っているかどうかで、正円窓窩の CT 画像上の視野評価として Full、Partial、No の 3 段階評価を行った。また、A ラインと B ラインの幅を顔面神経窩幅 (FR 幅)、A ラインと BT ラインの角度を外耳道角 (EAM 角)、BT ラインから顔面神経乳突部までの距離を顔面神経幅 (FN 幅) として、それぞれ計測した。手術時の正円窓膜の視野については、手術ビデオ画像上で、Full、Moderate、Poor の 3 段階評価を行い、CT 画像上の評価および各計測値との相関を解析した。

### C. 研究結果

1) 正円窓経由の電極挿入を行った 9 例中、後鼓室開放に際して、顔面神経乳突部の露出があったのは 1 例、鼓索神経の露出があったのは 2 例で、正円窓窩の同定、正円窓膜の直視に必要な空間を確保するための後鼓室開放では、小児例でも大きな困難はなかった。術後の顔面神経麻痺の発症はなかった。

正円窓窩の骨削開により、9 例全例で正円窓膜の完全露出、直視が可能で、正円窓膜前縁に縦切開を入れた後に全電極の挿入を完了した。正円窓膜切開前と手術後にステロイド薬の全身投与を追加した。平均手術時間は 127 分であった。

4 歳以上で手術を受けた 3 例の手術前後での聴力検査では、全例で手術前の聴力が保存されていた。全例で、明らかなめまい症状・平衡障害の出現はなく、手術翌朝に明らかな眼振が観察された症例もなかった。

2) 成人例 22 例中、CT 画像評価で Full が 16 例、Partial が 5 例、No が 1 例であった。小児例 11 例中、CT 画像評価で Full が 8 例、Partial が 3 例であった。FR 幅の平均値については、成人例 Full が 4.25 mm、成人例 Partial & No が 3.95 mm、小児例 Full が 5.34 mm、症例例 Partial が 4.5 mm であった。EAM 角の平均値については、成人例 Full が 12.2 度、成人例 Partial & No が 3.6 度、小児例 Full が 15.9 度、小児例 Partial が 12.7 度であった。FN 幅の平均値については、成人例 Full が 1.06 mm、成人例 Partial & No が 0.45 mm、小児例 Full が 1.59 mm、小児例 Partial が 1 mm であった。

### D・E. 結論・考察

1) 成人例と比較して、小児例においても正円窓経由の人工内耳手術には大きな困難はなく、正円窓経由の電極挿入用に開発された最新のインプラントを用いれば、同手技による人工内耳手術はさらに容易になることが推察される。成人例と同様に、正円窓経由の電極挿入により残存聴力および内耳機能の保存もより確実にすることが期待され、

手術前の CT 検査の所見も十分に検討した上で、正円窓経由の電極挿入を基本手技と考えるべきである。

2) CT 画像による顔面神経窩・正円窓窩の評価と手術時の正円窓窩・膜の視野との間にはある程度の相関が見られたが、一部に相反する症例も含まれていた。CT 画像による正円窓窩評価では、Kashio らの報告の通り、EAM 角、FN 幅と 3 段階評価との相関が観察された。各計測値を成人例と小児例で比較してみると、FR 幅、EAM 角、FN 幅のいずれについても、小児例で計測値は大きな値を示した。手術時の印象としても、小児例における正円窓窩の視野は、成人例と比較して狭いとは言えず、むしろ観察が容易な症例が多かった。

成人例、小児例ともに、正円窓経由の電極挿入により残存聴力および内耳機能の保存もより確実にすることが期待され、手術前の CT 検査の所見も十分に検討した上で、正円窓経由の電極挿入を基本手技と考えるべきである。

### F. 健康危険情報 特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 土井勝美：急性感音難聴 . 今日の治療指針 (医学書院) 1291-1292, 2013
2. Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Isono M, Terao K, Koizuka I, Ohta Y. Stapes surgery and cochlear implant surgery for severe otosclerosis . Cholesteatoma and ear surgery an update ( Kugler Publications ) 111-113, 2013
3. 土井勝美：メニエール病の外科治療 . Equilibrium Res 73 : 8-15, 2014
4. 佐藤満雄, 小林孝光, 齋藤和也, 宮下美恵, 寺尾恭一, 土井勝美：突発性難聴に対するステロイド剤併用塩酸ファスジル治療の有効性 . 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 27 : 93-95, 2013
5. 佐藤満雄, 宮下美恵, 齋藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美：真珠腫形成による人工内耳再手術例-小児人工内耳術後の注意点 . 耳鼻咽喉科臨床 106 : 393-396, 2013
6. 土井勝美【プロに学ぶ手術所見の記載法】人工内耳手術 . JOHNS 29 : 691-696, 2013
7. 日比野浩, 任書晃, 村上慎吾, 土井勝美, 鈴木敏弘, 久育男, 倉智嘉久：内耳内リンパ液の特殊電位環境の成立機構の理解 . 日本耳鼻咽喉科学会会報 116 : 60-68, 2013

#### 2. 学会発表

- 1) 第 8 回日本小児耳鼻咽喉科学会  
平成 25 年 6 月 20 日-21 日, 前橋市  
土井勝美, 佐藤満雄, 小林孝光, 宮下美恵, 齋藤和

也：小児人工内耳手術-正円窓経由の電極挿入。

2) 第 58 回日本聴覚医学会

平成 25 年 10 月 24 日-25 日, 松本市

土井勝美, 佐藤満雄, 小林孝光, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫: 人工内耳手術を経耳的聴神経腫瘍摘出術と同時に施行した 1 例。

3) 土井勝美, 佐藤満雄, 小林孝光, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫: 正円窓経由の人工内耳手術—CT 画像による正円窓窩評価. (第 23 回日本耳科学会, 平成 25 年 11 月 24 日-26 日, 宮崎市)

4) Doi K: Bilateral VSB implantation: the first experience. (New Trends in Hearing Implant Science 2013, October 26-27, 2013, Hakuba, Japan)

#### **H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 高音急墜型難聴に対する周波数変換型補聴器の適用

研究分担者：坂田英明 目白大学保健医療学部言語聴覚学科 教授

研究協力者：富澤晃文 目白大学保健医療学部言語聴覚学科

### 研究要旨

高音急墜型難聴に対する聴覚補償デバイスの一つである、LFT（リニア移調）による周波数変換型補聴器の適用について語音聴取の点から検討した。2000Hz以上の聴力レベルが70dB以上である高音急墜型感音難聴をもつ5名を対象に、LFT方式の補聴器を実生活で試聴した上で聴取効果の評価を行った。LFTにより2000Hzの装用閾値は改善した一方で、語音聴取成績は単音節、単語、日常生活文のいずれにおいても聴取改善はみられず、ノイズ下においても同様の結果であった。LFTによって2000Hzの聴取が改善したにも関わらず、語音聴取が向上しなかった理由として、周波数シフトに伴い異聴が生じたことが原因と考えられた。

聴覚補償デバイスには、人工内耳、EAS、補聴器がある。一つ目の候補として、人工内耳電極により高音域を、音響的増幅により低音域の音情報を伝えるEAS（Electro acoustic stimulation；残存聴力活用型人工内耳）が挙げられる。二つ目の候補として、周波数変換増幅の機能をもつ一部のデジタル補聴器が挙げられる。この周波数変換増幅とは入力信号を異なる周波数に変換して出力する増幅方式を指すが、1990年代後半にイスラエル製の一部のデジタル補聴器に用いられ始めた。またEAS選択との関連においてもさらなる検討が必要と思われる。

### A. 研究目的

高音急墜型感音難聴においては高周波数帯が聴取困難となり、語音の受聴明瞭度が低下する。小寺ら（1995）は高音急墜難聴者36例の単音節明瞭度検査による語音弁別能検査の結果から、日本語の会話理解には少なくとも2000Hzまで聴力正常であることが必要と述べている<sup>1)</sup>。では2000Hz以上の聴力が損失した高音急墜型難聴への聴覚補償には、どのようなデバイスを適用すべきか。現在、聴覚補償デバイスには、人工内耳、EAS（Electro acoustic stimulation；残存聴力活用型人工内耳）システム、補聴器の3つがある。特徴的なデバイスとして、高音域を人工内耳電極によって、低音域の音響的増幅によって音情報を伝えるEASが挙げられる（宇佐美、2010）<sup>2)</sup>。他のデバイスとして、周波数変換増幅の機能をもつ一部のデジタル補聴器が挙げられる。この周波数変換増幅とは入力信号を異なる周波数に変換して出力する増幅方式を指し、1990年代半ばにイスラエル製の一部のデジタル補聴器に試みられ始めた。周波数変換増幅は補聴器である故に非侵襲的であるという利点を持ち、EAS適用にあたっては、これらの補聴器の効果を対比して両者の適用の境界についての検討することが必要と思われる。

現在、改良型の周波数変換増幅が海外の複数のメーカーで扱われており、日本で入手可能な数器種がこの機能を有している。現技術での周波数変換増幅は2つに大別され、NFC（Nonlinear Frequency Compression；ノンリニア周波数圧縮）方式とLFT（Linear Frequency Transposition；リニア移調）方式がある（S. Launer and O. Bürkli, 2007）<sup>3)</sup>。NFC方式は、ある一定の周波数以上の高音域帯を低音域帯に帯域幅を圧縮させて増幅する方式である。LFT方式は、一定の帯域幅の高周波数帯を、帯域幅を圧縮せずに低い周波数帯に移調させて、移調先の帯域に重ねて増幅させる方式である（図1）。この周波数シフトは原音の周波数構成を変更するために異聴も危惧されるところであり、さまざまな聴力型への適応や聴取効果に関してまだ一定の見解はない。昨年度の報告で、両方式の音響的検証を行ったところ、NFC方式では1000Hz以上の帯域にとどまり、1000Hz以下に達しないため不適である一方、LFT方式は1000Hz以下にまで達するという結果が得られた。そこで本研究では、2000Hz以上に聴力障害がある高音急墜型難聴に対するLFTによる周波数変換増幅の適用について、追加症例を加えて聴取効果の検討を行うこととした。

## B. 研究方法

2000Hz 以上の聴力レベルが 70dBHL 以上である高音急墜型の難聴者 5 名（症例 A～E）を対象とした。語音聴取については、2000Hz の周波数変換増幅オン/オフの補聴器装用閾値と語音聴取成績を補聴器装用下（症例 A～E は両耳装用下、症例 E のみ片耳装用下）で調べた。被験者について、症例 A は 36 歳（難聴原因不明）、症例 B は 15 歳（難聴原因不明）、症例 C は 11 歳（新生児仮死）、症例 D は 15 歳（髄膜炎後遺症疑い）、症例 E は 18 歳（SLC26A4 遺伝子異常、先天性サイトメガロウィルス感染）で、性別は全員、女性であった。

本研究で用いた補聴器は WIDEX 社のもので、移調開始周波数を可変できる LFT 機能（オーディビリティ・エキステンダー）を有する耳かけ形の器種（Mind-9、Mind-19、Clear-9）のいずれかであった。被験者に 2～4 週間、実生活で試聴させた後に、補聴器装用下の語音聴取成績を、単音節（67-S）、単語（CI-2004 成人用単語）、日常生活文（CI-2004 成人用日常生活文）を材料に、それぞれスピーカからの提示レベルを 70dB SPL とし、ノイズ負荷あり/なし（S/N 比 = +10dB）の条件下で比較した。周波数変換による音の主観的な印象評価については、面接にて自由に回答してもらった。

さらに補聴器の出力語音を録音し周波数成分の解析も行った。録音は普通積分型騒音計（Aco.Type6226）のマイクロホンに HA-2 カプラを結合して補聴器（Mind-9）をはめこんだ。騒音計の交流出力を、オーディオインターフェースを介してパソコンに接続した。スピーカから 67S 単音節を LFT の補聴器に提示し、パソコンのハードディスクに記録された出力音を、音響解析ソフト Acoustic Core 8 にてサウンドスペクトログラム（広帯域分析、分析周波数 20msec）を作製した。

（倫理面への配慮）

本研究のすべてにおける検査は、口頭にて十分な説明を行い被験者の事前の同意が得られるもののみとした。研究については分担研究者所属の倫理委員会の審査をへて許可されている。

## C. 研究結果

語音聴取について、図 2 に被験者の純音オーディオグラム、67-S 語表による最高語音明瞭度、LFT あり/なしの補聴器装用閾値を記した。LFT によって、2000Hz の補聴器装用閾値の改善がみられた。

語音聴取の結果を、図 3 に示した。LFT オフ

ノオンの比較では、単語、日常会話文はほぼ同等の成績であったが、LFT オンによって単音節の受聴明瞭度は低下していた。この傾向は、ノイズあり/なしに関わらずみとめられた。症例別の結果（図 4）をみると、検査語音の種類とノイズの影響について一定の傾向はみられなかった。異聴には、/ス/→/ク/のような同列母音の子音異聴や、/ニ/→/ヌ/、/キ/→/ク/のようなイ列音のウ列音への異聴のほか、/バ/→/ボ/、/ガ/→/ゴ/、/ア/→/オ/といったア列音のオ列音への異聴がみとめられた。主観的な音の印象評価については、症例 A と C は好印象であったが、症例 B はよい印象は述べなかった。なお症例 C は自家用車内でのウインカー作動音、バック時の電子音、自宅での電子音などが LFT によってよく聞こえるようになったと述べていた。

LFT による補聴器の出力語音の広帯域サウンドスペクトログラムを、図 5 に示した。補聴器からの出力音は 2000Hz 以上のエネルギーはなく、1000Hz 付近のエネルギーが強い結果であった。

## D. 考察

本報告では、高音急墜型難聴に対する LFT 方式の周波数変換増幅の適用について、語音聴取の点から検討した。5 例からみた LFT の語音聴取に関する最も特徴的だったことは、単音節受聴明瞭度の低下であった。単語、会話文理解への影響が少なかった者もいたが、LFT 自体が語音聴取を向上させる結果とはいえず、同時に LFT がノイズ下での語音聴取を向上させるという結果も得られなかった。補聴器装用閾値や、主観的な音色や環境音・生活場面の電子音の聴取は別としても、語音聴取改善を主たる目的にした場合、現段階の LFT 技術を積極的に利用する理由は見出せないように思われた。

LFT によって 2000Hz の補聴器装用閾値が著明に改善したにも関わらず、語音聴取が向上しなかった理由として、周波数シフトに伴う異聴の問題が背景にあると考えられる。図 4 のサウンドスペクトログラムをみると 1500Hz 以下に音エネルギーが集中していた。母音の第 1 と第 2 のフォルマント弁別が困難となったことが、母音異聴を招いた可能性がある。

今回の高音急墜型難聴の被験者は、2000Hz 以上の聴力の損失が大きい聴力図という点が共通した症例であったため、主に移調開始周波数 1260Hz の LFT を施した。このような中音域の周波数変換は、移調先（630～1260Hz）の音との重畳により音素知覚上のキュー干渉（母音も含め）を招くと予想される。特にア列音のオ列音への異聴が生じた点については、フォルマン

トの移調が原因と推察できる。周波数シフトによる高周波数子音の聴取改善に関する先行報告 (Robinson ら 2009) はあるが 4)、この報告と中音域に LFT を施した本報告は、母音への干渉という点において質の異なるものととらえるべきであろう。

高音急墜型難聴における聴取の特徴の一つとして、聴力に比して良好な語音弁別能をもつ者がいることは、小田 (1973) や服部 (1977) の報告のように従来から指摘されてきた 5,6)。小寺 (1995) は、音弁別のキューは広い範囲に分布しているため、高音急墜型難聴者は、正常者が利用しないキューを利用して語音を弁別している可能性があることを述べている 1)。本報告の 5 名の良聴耳の最高明瞭度は 55~90% であった。LFT については、今後、慣れや学習効果により異聴が改善されていく可能性が否定されたわけではないが、今回、語音聴取を高める上では周波数変換を行わない通常の増幅の方が有用と考えられる。

以上をまとめると、今回の 5 名の高音急墜型難聴の症例においては、LFT により 2000Hz を可聴周波数帯に移調することは可能ではあったが、語音聴取面の改善はみられないという結果であった。対象者の聴力型や明瞭度の高低により改善が生じるか否かについては、今後、症例数を増やした検討が必要だが、現段階で得られた知見としては、LFT が 2000Hz 以上の高音急墜型難聴の語音聴取に著明な効果をもたらすとは言いがたいと思われた。現 LFT 技術は高音急墜型難聴のための選択候補として挙げられないわけではないが、通常増幅の方が語音聴取への有効性が高いと思われ、LFT を積極的に試みる理由は見あたらないともいえる。EAS のデバイス選択という点からは、周波数非変換増幅を十分に試した上で補聴効果が低ければ、補聴器の効果の上限とみるべきと推察されるが、本研究の対象者には 250Hz 以下のみに残存聴力をもつ者や最高明瞭度が 50% 以下の者が含まれていないため、今後この点を視野に入れた検討と結論づけが必要と思われる。

## 文献

- 1) 小寺一興, 堀内美智子. 急墜型感音性難聴患者の語音弁別. *Audiology Japan*(38), 298-304, 1995
- 2) 宇佐美真一, 工穰, 鈴木伸嘉, 茂木英明, 宮川麻衣子, 西尾信哉. 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) S. Launer and O. Bürkli. Technology Options for Fitting Children. A sound foundation through early amplification. Phonak, Switzerland. pp127-133. 2007
- 4) J. Robinson, T. Baer and B. Moore. Using transposition to improve consonant discrimination and detection for listeners with severe high-frequency hearing loss. *International Journal of Audiology*, 46(6), 293-308. 2007
- 5) 小田恂. シャープカット型難聴の臨床的研究. *日耳鼻* (76) 468-484. 1973
- 6) 服部浩. シャープカット型難聴について. *耳鼻臨床* (70) 695-702. 1977

## E. 結論

高音急墜型難聴に対する聴覚補償デバイスの一つである、LFT (リニア移調) による周波数変換型補聴器の適用について語音聴取の点から検討した。LFT によって 2000Hz の聴取が改善したにも関わらず、語音聴取が向上しなかった理由として、周波数シフトに伴い異聴が生じたことが原因と考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
日本小児耳鼻咽喉科学会 (予定)

## H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

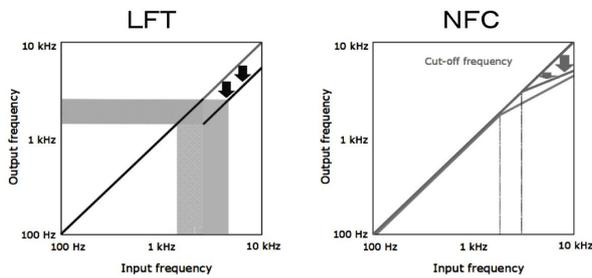


図1．周波数変換増幅の2方式

左図がLFT (Linear Frequency Lauener Transposition; リニア移調)方式、右図がNFC (NonLinear Frequency Compression; ノンリニア周波数圧縮)方式を示す。本図はS. Lauener and O. Bürkli (2007) から引用した。

補聴器装用閾値は、LFT オフ/オン時のそれぞれの結果をオーディオグラム上に記した。最高明瞭度は、67-S による気導受話器での各耳の最高語音明瞭度を示す。

図3．LFT オフ/オンによる語音聴取成績 (全症例の平均) 67-S による単音節と、CI-2004 による成人用単語、日常会話文の聴取成績の正答率 (%) の平均値および 1SD を示す。

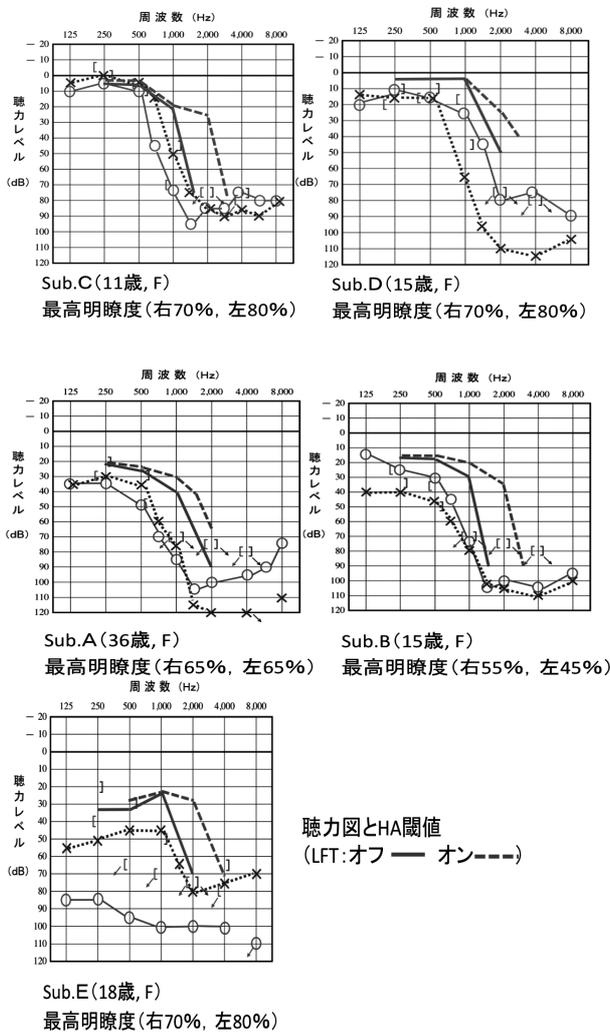
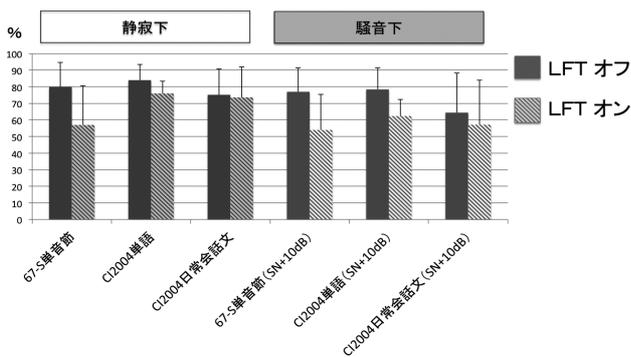


図2．症例のオーディオグラムと補聴器装用閾値



厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）  
分担研究報告書

新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究

研究分担者：伊藤 健 帝京大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科 教授

## 研究要旨

EAS（ハイブリッド型人工内耳）は成人において有効性が確かめられているが適応を小児に拡大するためには、小児において両側急墜型感音難聴がどのような経過を取るのかを検討する必要がある。今回、当科を受診した小児難聴フォローアップ症例の中から両側急墜型感音難聴例を抽出し、その経過・特徴を調べた。過去1年間にフォローアップのために当科を受診した当該症例7例について検討したところ、典型的パターンは、妊娠分娩時の異常や家族歴の無い男児で、3歳以降に初めて難聴を疑われ、徐々に進行するものの1kHz以下の周波数では聴力が保たれているため日常会話は補聴器なしでも可能といったものであった。進行性の病態であり、また補聴が有効（ないし不要）であることを勘案すると、小児においてEASが有効な場合はかなり限られるのではないかとの印象を持った。

## A. 研究目的

EAS（ハイブリッド型人工内耳）は成人において1kHz以上の周波数に高度難聴を認めるものの低音部に残存聴力がある症例において有効性が確かめられているが、小児において両側急墜型感音難聴がどのような経過を取るのかはあまり注目されていない。EASの適応を小児に拡大するためにはこの検討が必要であると考え当科受診例について調査を行った。

## B. 研究方法

過去1年間に当科を受診した小児難聴フォローアップ症例の中から両側急墜型感音難聴例を抽出し、その経過・特徴を調べた。検討した項目は、病因・家族歴・新生児スクリーニング結果・難聴を初めて疑われた年齢・急墜型の聴力像が確定した年齢・急墜周波数・低音域の聴力レベル・高音域の聴力レベル・進行の有無・補聴器使用の有無などである。

## C. 研究結果

表に抽出した7症例のプロフィールを示す。男児が多く、新生児スクリーニングを受けた3例は全てpassであった。病因・家族歴は2例以外はっきりしたものは無かった。難聴が初めて疑われた時期としては、1歳未満で疑いを持たれたものは1例のみであった。急墜周波数は2kHzが多く、低音部の聴力は40dB以内に保たれていた。経過中に聴力悪化を認めた（あるいは疑われた）のは4例であった。補聴器は3例が使用していたが、うち2例は常時着用ではなく、裸耳でもある程度会話が可能であった。

## D. E 結論・考察

今回の検討から推定される小児両側急墜型感音難聴症例の典型的パターンは、妊娠分娩時の異常や家族歴の無い男児で、3歳以降に初めて難聴を疑

われ、徐々に進行するものの1kHz以下の周波数では聴力が保たれているため日常会話は補聴器なしでも可能といったものである。難聴の程度が強い1例（症例3）でも新生児スクリーニングはpassであり、進行性の病態であることが示唆される。

以上のように小児両側急墜型感音難聴は進行性の病態であり、また補聴が有効（ないし補聴の必要がない）であることを勘案すると、小児においてEASが有効な場合はかなり限られるのではないかと思慮される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

**表** 小児両側急墜型感音難聴症例

症例	年齢	性別	新スク	病因	家族歴	難聴疑い	急墜型確定	急墜周波数	低音域平均	高音域平均	進行	補聴器使用
1	7歳	男	pass/pass	不明	両親HL	3歳	3歳	2kHz	40dB	100dB	疑い	なし
2	13歳	男		新生児黄疸	なし	8ヶ月	6歳	2kHz	20dB	90dB	あり	なし
3	6歳	男	pass/pass	不明	なし	3歳	4歳	500Hz	30dB	100dB	あり	あり(手話併用)
4	9歳	男		不明	なし	5歳	5歳	2kHz	30dB	80dB	あり	なし
5	12歳	女	pass/pass	不明	なし	7歳	7歳	2kHz	25dB	85dB	なし	なし
6	13歳	男		不明	なし	4歳	4歳	2kHz	40dB	100dB	なし	あり(7歳より)
7	12歳	男		不明	なし	2歳	5歳	2kHz	30dB	80dB	なし	あり(4歳より)

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野））  
分担研究報告書

蝸牛神経形成不全症における高音障害型感音性難聴の割合

研究分担者：安達のどか 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科 医長

研究協力者：浅沼 聡 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科

小熊栄二 埼玉県立小児医療センター放射線科

## 研究要旨

蝸牛神経形成不全症は、最近の画像診断技術の進歩とともに注目されている感音性難聴の原因の1つである。今回我々は、蝸牛神経形成不全症と診断された症例の内、画像診断としてMRIとCTの両方を撮影した症例について検討をした。今回の検討では、MRIにて蝸牛神経の同定できないものまたは内耳道内の他の神経 或いは反対側の蝸牛神経と比較して極めて細いもの以上の条件を満たす症例を蝸牛神経形成不全症とした。その内、高音障害型感音性難聴の割合を検討した。

結果、蝸牛神経形成不全症の典型例は、重度の難聴を示すものであり、36例中30例(34耳)が典型例であった。聴力が比較的保たれている症例6例(7耳)の内訳は、谷型の感音性難聴を示すものが1例、高音障害型の感音性難聴をきたすものが3例あり、そのうち1例は両側性であった。従って、全蝸牛神経形成不全症における高音障害型感音性難聴の割合としては、36例中の3例(8.33%)であった。

## A. 研究目的

蝸牛神経形成不全症は、最近の画像診断技術の進歩とともに注目されている感音性難聴の原因の1つである。今回我々は、蝸牛神経形成不全症と診断された症例の内、画像診断としてMRIとCTの両方を撮影した症例について検討をした。

また、CT軸位断にて、

蝸牛神経管(BCNC)径、以下蝸牛神経管径と略す。

内耳道中間地点での前後径を測定した。測は、DICOM Viewer によって行い、同一検者が2回測定しその平均値をとった。

内耳奇形の有無を調べた。

## B. 研究対象

平成19年1月から平成22年12月までの間に埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科を受診し中等度以上の難聴があり、原因精査のため側頭骨CTおよびMRIを撮影し、蝸牛神経形成不全症(Cochlear Nerve Deficiency: CND)と診断された症例を対象とした。

性別は男性16名 女性20名(36例41耳、一側性31例、両側性5例)、初診時年齢：生後8日から9歳8カ月であった。

## C. 研究方法

使用機種は以下の通りである。

- ・画像検査  
MRI: Intera Achieva 1.5T (PHILIPS 社)  
CT: SOMATOM Definition AS+(SIEMENS 社)
- ・生理機能検査  
ABR: MEB-2200® (日本光電)  
ASSR: Navigator Pro® (Bio-logic 社 )  
オーディオメータ: AA-76(リオン)
- ・モニター  
Flex Scan HD2452W(ナナオ)を使用した。

検討項目として、

1. 蝸牛神経管径(CT)  
1.4mm以下 or 1.5mm以下
2. 聴力が比較的保たれている症例の特徴
3. 小脳橋角槽レベルでの聴神経の左右差(MRI)を retrospective に検討した。

## D. 研究結果

今回の検討では、MRIにて蝸牛神経の同定できないものまたは内耳道内の他の神経 或いは反対側の蝸牛神経と比較して極めて細いもの以上の条件を満たす症例を蝸牛神経形成不全症とした。前者が31例36耳、後者が5例5耳であった。

(1)36例(41耳)中、CTにて蝸牛神経管径が測定可能であったのは34症例(38耳)であった。

蝸牛神経形成不全症の典型例は、重度の難聴を示すものであった。36例中30例(34耳)が典型例であった。

38耳中、35耳(92.8%)が1.4mm以下であったが、残りの3耳は1.4mmから1.5mm以内であった。

またMRIで、蝸牛神経の同定できないものが4例5耳、同定できるが反対側と比べて極めて細いものが2例であった。

内耳奇形は全例に認めず、小脳橋角槽での聴神経の幅に左右差のないものが4例、差があるものが2例であった。この2例は、何れもABR閾値が70dBであったが、幼少のため左右別の聴力像がまだ確定できない例であった。

側頭骨CTにおいて蝸牛神経管径1.5mm以下は、蝸牛神経形成不全症を示唆する妥当な診断基準であると思われた。

(2)聴力が比較的保たれている症例。

#### 1. 谷型難聴

症例1:7歳の女兒、右難聴の精査目的で紹介となった。オーディオグラム(図1)では、右耳で谷型の感音性難聴を呈した。ABR閾値は、右40dB、左20dBで各波の潜時、波間潜時は、正常範囲であった。蝸牛神経管径を観ると、左の2.03mmに対し、右は0.83mmであった。小脳橋角槽レベルで聴神経の太さに左右差は認めなかった。斜位矢状断では、左内耳道内には蝸牛神経が明瞭に認められるのに対し、右内耳道内には蝸牛神経が同定できなかった。以上より、右蝸牛神経形成不全症と診断された。

#### 2. 高音障害型難聴(3例4耳)

症例2:6歳8カ月の男児、学校の健診で左難聴を指摘され、精査目的で紹介となった。既往歴、家族歴:特記すべき所見なし。オーディオグラム(図2)では、左耳で高音障害型感音性難聴を認めた。図3に示すように、蝸牛神経管径が右の2.73mmに対し、左は1.07mmであった。小脳橋角槽レベルでの聴神経の幅に左右差は認めなかった。右内耳道内には、蝸牛神経が明瞭に認められるのに対し、左内耳道内の蝸牛神経は極めて細いものであった。以上より左蝸牛神経形成不全症と診断した。

## E. 考察・まとめ

1. CTにおける蝸牛神経管径(BCNC) 1.5mmは蝸牛神経形成不全を診断する妥当な条件と考えられた。
2. 蝸牛神経管(BCNC)の狭小があり、MRIで蝸牛神経が明瞭に描出されない例でも、聴力が比較的保たれている例が存在した。MRIにおける蝸牛神経描出の限界であり、MRIでの評価には注意が必要と思われた。しかしMRIは検査に要する時間が長く、小児では深い鎮静を必要とするため、小児病院では難聴の原因検索として第一選択とはなりえないのが現状である。
3. 小脳橋角槽レベルでの聴神経の左右差の検討では顔面神経の幅と同じか細いものは、重度の難聴を呈した。しかし、聴神経、内耳道径の左右差の有無は、難聴のレベルとは直接関係なかった。
4. 全蝸牛神経形成不全症における高音障害型感音性難聴の割合としては、36例中の3例(8.33%)であった。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

## H. 知的所有権の出願・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

図 1：症例 1 オーディオグラム

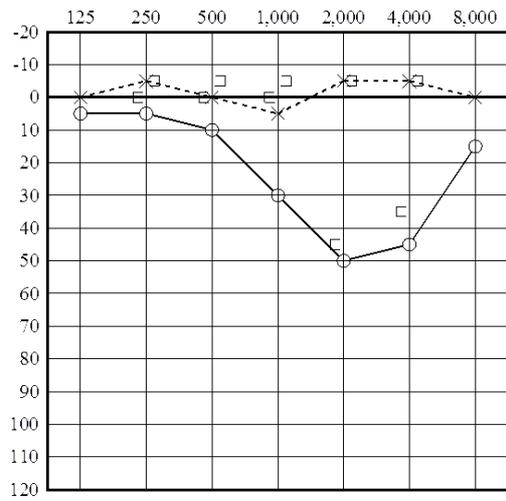


図 2：症例 2 オーディオグラム

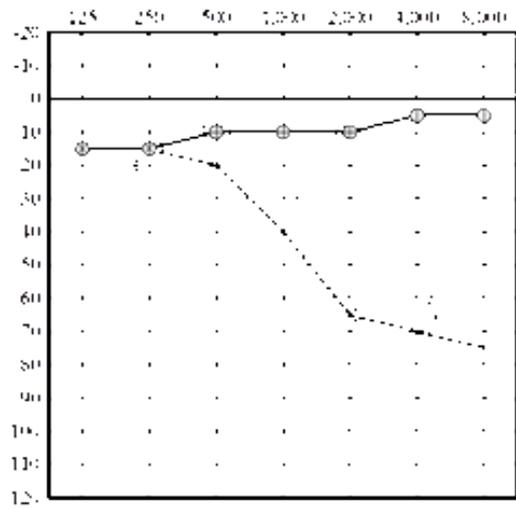
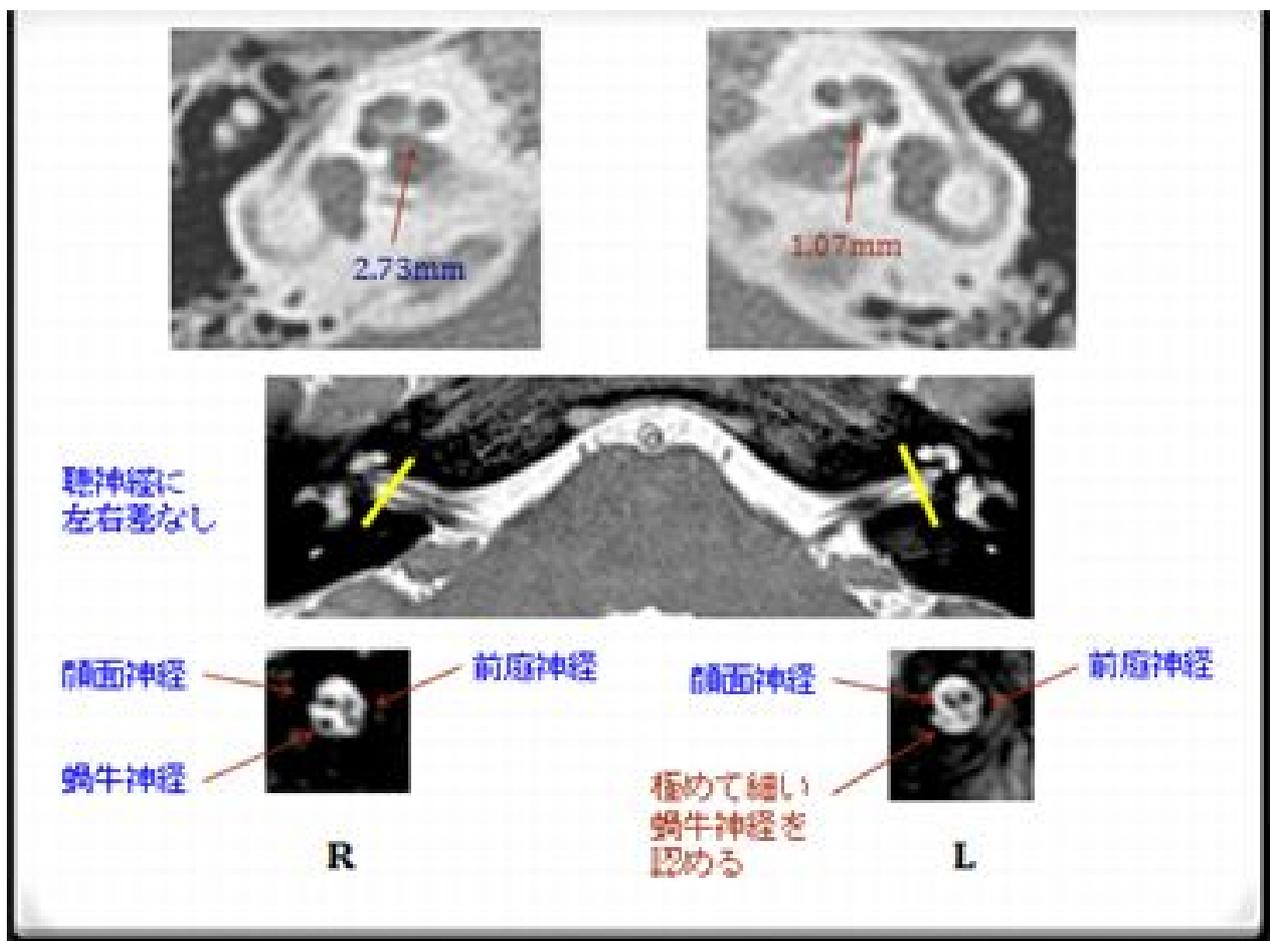


図3：症例2 高音障害型難聴  
 (上:CT所見、下:MRI所見)



新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究

研究分担者：鈴木光也 東邦大学医学部耳鼻咽喉科 教授

## 研究要旨

後ろ向き研究で高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別の解析を行った。1000Hzの聴力閾値が40dB 以下に保たれていれば語音聴取能は良好であり、EASの適応決定に際して有益な結果を得た。

### A．研究目的

後ろ向き研究で高音急墜型感音難聴における日本語の語音聴取能の検討。  
特に1000Hzにおける残存閾値の影響について。

### B．研究方法

東邦大学佐倉病院耳鼻咽喉科で純音聴力検査を施行した17200例の中から1000Hzから8000Hzの聴力レベルが70dB 以上であった30症例を抽出し東邦大学耳鼻科へデータを送付し、検討を。

（倫理面への配慮）

データは過去に臨床診療において適応に沿って行われた検査からの収集されたものである。データの利用に際しては包括同意が得られており問題はない。

### C．研究結果

1000Hzが保たれていれば母音の判別は良好であった。1000Hzでの閾値で3群（40 dB以下、45 dB以上で65dB以下、70dB以上）に分けたところ、40dB 以下の群では聴取の不良な例はほとんどなかった。500Hzでの群分けに比して聴力閾値と語音聴取成績に相関が明らかとなった。

### D．考察

高音急墜型感音難聴における日本語の語音の判別では、1000Hzが保たれていれば母音の判別は良好であり、子音についても半数程度は判別可能であった。この結果は日本語使用におけるEASの適応基準の設定において貴重なデータといえる。

### E．結論

1000Hzの残存聴力の有無が母音、子音の判別には重要であることから、EASの適応決定に際しては1000Hzの残存閾値を参考にする必要があると考えられた。

### F．健康危険情報

なし

### G．研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### 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
3. その他  
なし

生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良に関する研究

研究分担者：柿木彰伸・近藤健二 東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師

研究協力者：吉川弥生・木下淳 東京大学医学部耳鼻咽喉科

金野智浩・石原一彦 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

## 研究要旨

人工内耳手術によって起こりうる内耳組織の損傷、線維化や遅発性の感染を抑止するため、人工内耳表面の新しいコーティング法の開発に着手した。モルモット蝸牛にポリマー塗布電極と対照群の非塗布ダミー電極を挿入し、経時的に ABR を測定し 4 週間後に側頭骨を採取した。電極挿入時はポリマー電極の方が短時間で挿入でき、操作性が高かった。また ABR の経時的な測定ではポリマー塗布の有無は ABR の域値に影響せず、ポリマー塗布は明らかな内耳毒性を示さないことを確認した。さらに摘出した側頭骨を脱灰、パラフィン切片化して組織評価を行い、ポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であった。

### A．研究目的

人工内耳治療は臨床導入当初は両側聾症例のみが対象であったが、近年は高度難聴者へ適応が拡大し、またハイブリッド型人工内耳が開発されるなど残存内耳機能の活用に向けて大きなパラダイムシフトが起きている。しかしながらこうした新世代の人工内耳治療に必要とされる、電極挿入に際しての内耳保護法は十分検討されているとは言い難い。例えばハイブリッド型人工内耳では残存聴力温存が必須であるが、電極挿入によって起こる内耳組織破壊・線維化などが原因で時に不可逆的に残存聴力を喪失する例がみられる。

また人工内耳埋め込み患者の数％に感染が起こることが報告されており、抗生物質投与で制御できない場合は一時的に人工内耳の抜去が必要となることもある。

これらの内耳傷害や感染が生じる原因として、人工臓器である人工内耳の生体適合性（機器の表面と埋め込み部の軟部組織との適合）が完全ではないことが挙げられる。このため症例によってはレシーバーを異物と認識した生体の免疫系が種々の反応を起こし、結果として慢性的な細菌感染に加えて炎症の持続や線維化の原因となる。

これらの点に鑑み、より操作性が良く抗炎症作用を備えた人工内耳電極の開発が望まれる。今回我々は生体親和性に優れたリン脂質ポリマーで表面をコーティングした人工内耳電極を東京大学工学部と共同開発したので、その操作性、安全性について報告する。

### B．研究方法

東京大学マテリアル工学専攻 / バイオエンジニアリング専攻との共同研究でより生体親和性の高い人工内耳の表面コーティングの開発に着手した。コーティング剤としては動物実験で血栓症や感染などの抑止効果があることが示されている生体親和性に優れたリン脂質ポリマーを使用した。

電極のコーティングは東京大学工学部にて行い、コクレア社にて電極の特性を評価した。

動物実験は 4 週齢のハートレー系モルモット（雄）にケタラール、キシラジンによる麻酔下で同一術者が蝸牛開窓後に人工内耳電極を挿入した。リン脂質ポリマーをコートした電極を挿入した群（ポリマー電極群、n=5）とコーティングなしのシリコンダミー電極を挿入した群（ダミー電極群、n=5）に分け両群で以下の項目を評価した。

#### 1) 電極の操作性：

電極挿入に要した時間につき 5 段階評価（1 点：電極挿入不可。2 点：3 分以上。3 点：1～3 分。4 点：30～60 秒。5 点：30 秒未満。）を行った。

#### 2) 聴覚機能評価：

人工内耳埋め込み術の術前、術直後、4、7、14、28 日後にトーンバースト刺激（4、8、16、32kHz）を用いて聴性脳幹反応（auditory brain stem response, ABR）閾値を測定した。さらに聴神経機能を評価するために術前と術後 28 日目の各刺激周波数における音圧と ABR 波振幅との関係から 波入出力曲線を作製した。

### 3) 組織学的検討：

人工内耳埋め込み術後 28 日目の ABR 測定後に内耳組織を回収しパラフィン包埋切片にて組織学的評価を行った。対照として非術側の内耳組織を用いた。

#### 有毛細胞生存率

蝸牛基底回転底部と基底回転頂部における内有毛細胞、外有毛細胞の生存数を各動物 10 切片で確認し、以下の式から有毛細胞生存率を算出した。

内有毛細胞生存率 (%) =  $100 \times (\text{観察切片数における内有毛細胞生存数}) / (\text{観察切片数})$

外有毛細胞生存率 (%) =  $100 \times (\text{観察切片数における外有毛細胞生存数}) / (\text{観察切片数})$

/3

#### ラセン神経節細胞密度

ラセン神経節細胞密度は蝸牛基底回転底部と基底回転頂部におけるラセン神経節細胞数と Rosenthal 管の面積から算出した。結果解析には各動物 10 切片の平均値を用いた。

## C. 研究結果

1) **電極の操作性：**平均点はポリマー電極群が  $4.6 \pm 0.89$  点、ダミー電極群が  $2.6 \pm 0.55$  点であり電極挿入時間はポリマー電極の方が有意に短かった ( $p=0.001$ )。

2) **聴覚機能評価：**

**ABR 閾値** 術前の平均聴力はポリマー電極群が  $17.0 \pm 0.41$  dB、ダミー電極群が  $20.0 \pm 3.51$  dB で術後 28 日ではポリマー電極群が  $31.0 \pm 1.58$  dB、ダミー電極群が  $31.8 \pm 1.97$  dB で有意差はみられなかった。術後各期間における ABR 閾値は両群間でいずれの周波数においても差は認めなかった。

**波入出力曲線** 術後 28 日目の 32kHz、40dB SPL においてポリマー群は  $0.35 \pm 0.23 \mu\text{V}$ 、ダミー電極群は  $0.08 \pm 0.03 \mu\text{V}$  であり、ポリマー群は有意に波振幅が大きかった ( $p=0.03$ )。その他の周波数では両群間に差はみられなかった。

3) **組織学的検討：**

**有毛細胞生存率** 蝸牛基底回転底部と基底回転頂部における内有毛細胞生存率はいずれも両群間で差は認めず、対照との比較においても差は認めなかった。外有毛細胞生存率は蝸牛基底回転底部においてポリマー電極群は  $68.3 \pm 13.7\%$ 、ダミー電極群は  $63.3 \pm 19.2\%$ 、対照群は  $93.3 \pm 5.44\%$  であり、ポリマー電極群とダミー電極群の間に差はみられず、両群共に対照群よりも低値であった ( $p < 0.05$ )。一方、蝸牛基底回転頂部においてポリマー電極群は

$86.7 \pm 9.43\%$ 、ダミー電極群は  $65.0 \pm 8.81\%$ 、対照群は  $96.7 \pm 4.71\%$  であり、ポリマー電極群はダミー電極群よりも有意に生存率が高かった ( $p=0.03$ )。

**ラセン神経節細胞密度** 蝸牛基底回転底部においてポリマー電極群は  $251.6 \pm 28.1 / \text{mm}^2$ 、ダミー電極群は  $169.8 \pm 4.16 / \text{mm}^2$ 、対照群は  $272.0 \pm 5.16 / \text{mm}^2$  であり、ポリマー群はダミー電極群よりも有意にラセン神経節細胞密度が高かった ( $p=0.001$ )。蝸牛基底回転頂部においてポリマー電極群は  $253.9 \pm 33.4 / \text{mm}^2$ 、ダミー電極群は  $236.9 \pm 37.3 / \text{mm}^2$ 、対照群は  $286.1 \pm 1.77 / \text{mm}^2$  であり、各群間で差はみられなかった。

## D. E 考察・結論

本研究では、生体親和性ポリマーで被覆した新しい人工内耳電極の操作性と安全性について主に生理学的、組織学的に検討を行った。結果としてポリマーを塗布することにより人工内耳の挿入はより容易となり、挿入耳の組織の機械的な損傷が軽減できる可能性が示された。またポリマー塗布の有無は少なくとも 4 週間の挿入期間では ABR に影響を与えず、ポリマー塗布は内耳毒性面について比較的安全な素材であることが示唆された。さらに組織学的検討でポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であった。ポリマー電極群における操作性の向上はポリマーに含まれる多くの親水基によって外リンパで満たされる蝸牛鼓室階に電極を挿入する際に滑らかさをもたらしているものと考えられる。

本ポリマーはすでに製造承認可された人工心臓のコーティング剤として使用実績のある材料であり、これを用いることで電極、レシーバー表面の組織適合性が改善し、感染を防止できることが期待される。さらに本ポリマーは薬剤を徐放させる機能も有しているため、コーティングに炎症剤や神経栄養因子などを添加、徐放させることによりさらに電極挿入時の炎症反応や神経保護を向上させることが出来る可能性があり、今後これに関しても薬剤の検討を行っていく予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## **G . 研究発表**

### **1. 論文発表**

1. Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T: Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritogenesis and neuronal morphology. Cell Tissue Res. 2013:15-27, 2013
2. Kondo K, Pak K, Chavez E, Mullen L, Euteneuer S, Ryan AF: Changes in responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophins across age: differential regulation of survival and neuritogenesis. Int J Neurosci. 2013 (in press)

### **2. 学会発表**

1. 木下淳、吉川弥生、柿木章伸、近藤健二、山岨達也：生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良.日本耳科学会学術講演会、2013.11.24-26、宮崎 .
2. Kinoshita M, Yamasoba T, Kikkawa Y, Kakigi A, Kondo K: Safety and operability of cochlear implant electrodes coated with biocompatible polymer. Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2013.11.26-29, Hyderabad, India.

## **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
3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋晴雄 蓑田涼生	先天性低ガンマグロブリン血症児の髄膜炎後難聴に対する人工内耳手術	本庄 巖	耳鼻咽喉科手こずった症例のブレイクスルー	中山書店	東京	2013	72-73
Naito Y	Pediatric ear diseases-Diagnostic imaging atlas and case reports	Naito Y	Pediatric ear diseases-Diagnostic imaging atlas and case reports	KARGER	Basel	2013	全170頁
内藤 泰	第6章 脳の高次機能 8.言語	真鍋俊也、森 寿、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川 剛	脳神経科学イラストレイテッド - 分子・細胞から実験技術まで	羊土社	東京	2013	269-276
Yamazaki H, Koyasu S, Morotani S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Itahara K, Naito Y	HRCT-based prediction for cochlear implant outcomes of cases with inner ear and internal auditory canal malformations	Takahashi-H	Cholesteatoma and Ear Surgery (An Update)	Kugler Publications	Amsterdam The Netherlands	2013	371-373
内藤 泰	小さなcommon cavity例の人工内耳手術	本庄 巖	耳鼻咽喉科手こずった症例のブレイクスルー	株式会社中山書店	東京	2013	74-75
土井勝美	急性感音難聴	山口徹・北原光夫・福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2013	1291-1292
Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Isono M, Terao K, Koizuka I, Ohtani Y	Stapes surgery and cochlear implant surgery for severe otosclerosis	Takahashi-H	Cholesteatoma and ear surgery an update	Kugler Publications	Amsterdam	2013	111-113
内藤 泰	高度難聴(補聴器、人工内耳) severe to profound hearing loss (cochlear implant, hearing aid)	山口 徹・北原光夫 監修, 福井次矢・高木誠・小室一成 編	今日の治療指針2014年版	医学書院	東京	2014	1371-1372

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamasoba T, Lin FR, Someya S, Kashio A, Sakamoto T, Kondo K	Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways.	Hear Res	303	30-38	2013
Inoue A, Iwasaki S, Ushio M, Chihara Y, Fujimoto C, Egami N, Yamasoba T	Effect of Vestibular Dysfunction on the Development of Gross Motor Function in Children with Profound Hearing Loss	Audiol Neurotol	18	143-151	2013
Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T	Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta	Auris Nasus Larynx	40	510-3	2013
Kakigi A, Takubo Y, Egami N, Kashio A, Ushio M, Sakamoto T, Yamashita S, Yamasoba T	Evaluation of the internal structure of normal and pathological guinea pig cochleae using optical coherence tomography	Audiology and Neurootology	18	335-343	2013
Tsukada K, Moteki H, Fukuoaka H, Iwasaki S, Usami S	Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function	Acta Otolaryngol.	133	1128-32	2013
Miyagawa M, Nishio SY, Ikeda T, Fukushima K, Usami S	Massively parallel DNA sequencing successfully identifies new causative mutations in deafness genes in patients with cochlear implantation and EAS	PLoS One	8	e75793	2013
Naito T, Nishio S, Iwasa Y, Yano T, Kumakawa K, Abe S, Ishikawa K, Kojima H, Namba A, Oshikawa C, Usami S.	Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: Geneotype-phenotype correlations and a founder mutation	PLoS ONE	8(5)	e63231	2013
Iwasa Y, Nishio S, Yoshimura H, Kanda Y, Kumakawa K, Abe S, Naito Y, Nagai K, Usami S.	OTOF mutation screening in Japanese severe to profound recessive hearing loss patients	BMC Medical Genetics	14:95		2013
Matthies C, Brill S, Kaga K, Morita A, Kumakawa K, Skarzynski H, Claassen A, Hui Y, Chiong C, Müller J, Behr R.	Auditory Brainstem Implantation improves Speech Recognition in Neurofibromatosis Type II Patients	ORL	75	282-295	2013
熊川孝三、三澤建、松田絵美、真岩智道、鈴木久美子、加藤央、武田英彦	新生児聴覚スクリーニングの偽陽性率を減らすための試行制度の検討	Audiology Japan	56	163-170	2013
田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦	人工内耳を装用させた自閉症スペクトラム障害及び重度知的障害を伴う難聴児の発達経過	Audiology Japan	56	153-162	2013
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(5)	841-847	2013

今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼総、大橋博文、坂田英明、山岨達也、宇佐美真一	GJB2変異例における進行性難聴の特徴と遺伝子型の検討	小児耳鼻咽喉科	34(3)	352-359	2013
神田幸彦、高橋晴雄	両側小児人工内耳における臨床効果と予後良好な因子の検討	Audiology Japan	56(5)	635-636	2013
Yoshida H , Takahashi H	Long-term speech perception after cochlear implant in pediatric patients with GJB2 mutations.	Auris Nasus Larynx (Tokyo)	40	435-439	2013
Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Naritomi K, Tono T, Usami S, Suzuki M	Pathogenic substitution of IVS15 + 5G > A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome	BMC Medical Genetics	14:56. doi: 10.1186/1471-2350-14-56		2013
T Okuda, S Nagamachi, Y Ushisako, T Tono	Glucose metabolism in primary auditory cortex of postlingually deaf patients: FDG-PET study	ORL	75(6)	342-9	2013
中島崇博、東野哲也、奥田匠、松田圭二、高木実林、多聞花牟禮、豊	コンビームCTによる蝸牛窓臨床解剖の検討	Otol Jpn	23(3)	238-242	2013
白根美帆、牛迫泰明、永野由起、池ノ上あゆみ、山本麻代、近藤香菜子、後藤隆史、東野哲也	宮崎県における難聴児療育体制の検討—「難聴支援センター」の構築と実績—	Audiology Japan	56(2)	178-185	2013
池ノ上あゆみ、永野由起、牛迫泰明、松田圭二、東野哲也、藤元昭一	持続する蛋白尿と難聴のみを主症状としたミトコンドリアDNA 3243変異症例	Audiology Japan	56(6)	769-774	2013
内藤 泰	治療の観点から見た耳疾患の画像診断	日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌	31	179-185	2013
内藤 泰、諸頭三郎	聴覚領域の検査 方向感・両耳聴検査	JOHNS	29	1493-1496	2013
吉岡三恵子、内藤 泰	遅発性難聴をきたした先天性サイトメガロウイルス感染症例	耳鼻臨床	106	7-12	2013
佐藤満雄、小林孝光、齋藤和也、宮下美恵、寺尾恭一、土井勝美	突発性難聴に対するステロイド剤併用塩酸ファスジル治療の有効性	耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	27	93-95	2013
佐藤満雄、宮下美恵、齋藤和也、磯野道夫、寺尾恭一、土井勝美	真珠腫形成による人工内耳再手術例-小児人工内耳術後の注意点	耳鼻咽喉科臨床	106	393-396	2013
土井勝美	【プロに学ぶ手術所見の記載法】人工内耳手術	JOHNS	29	691-696	2013
日比野浩、任書晃、村上慎吾、土井勝美、鈴木敏弘、久育男、倉智嘉久	内耳内リンパ液の特殊電位環境の成立機構の理解	日本耳鼻咽喉科学会会報	116	60-68	2013

Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T.	Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritogenesis and neuronal morphology.	Cell Tissue Res.	351	15-27	2013
Kondo K, Pak K, Chavez E, Mullen L, Euteneuer S, Ryan AF.	Changes in responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophins across age: differential regulation of survival and neuritogenesis.	Int J Neurosci.	123	465-475	2013
山嵜達也	加齢に伴う聴覚障害	Audiology Japan	57	52-62	2014
Yoshimura H, Iwasaki S, Nishio S, 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	9(3)	e90688	2014
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 Otol	134	58-65	2014
Moteki H, Suzuki M, Naito Y, Fujiwara K, Oguchi K, Nishio S, Iwasaki S, Usami S	Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	98	285-289	2014
Ichikawa K, Kashio A, Morihara H, Ochi A, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T	A new computed tomography method to identify meningitis-related cochlear ossification and fibrosis before cochlear implantation	Otolaryngol Head Neck Surg	<i>in press</i>		2014
Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Kumakawa K, Naito Y, Takahashi H, Kanda Y, Tono T	Hearing preservation and clinical outcome of 32 consecutive electric acoustic stimulation (EAS) surgeries	Acta Otolaryngol	<i>in press</i>		2014
土井勝美	メニエール病の外科治療	Equilibrium Res	73	8-15	2014