

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
総括研究報告書

難聴脳データベースを用いた人工内耳装用効果予測に関する研究

研究代表者 南 修司郎

国立病院機構東京医療センター・耳鼻咽喉科・科長

研究要旨

本研究は、術前の全脳3D T1強調MRI画像の表面ベースのモルフォメトリが、人工内耳手術の臨床結果を予測できるかどうかを明らかにすることを目的とした。人工内耳手術が予定されている高度～重度難聴（両側70dB以上）患者64名が登録された。その内訳は、先天性難聴19名、後天性難聴45名である。参加者は人工内耳手術前に高解像度3D T1強調脳MRI撮影を行い、FreeSurferを使用して画像を解析した。Desikan-Killiany皮質アトラスによる34の関心領域（ROI）内の皮質厚の残差は、年齢と健聴対照の回帰直線に基づいて算出した。順位ロジスティック回帰分析により、人工内耳装用効果と右半球の5つのROI、左半球の5つのROIとの間に有意な関連性が検出された。右Entorhinal Cortexと左Medial Orbitofrontal Cortexの皮質厚を用いた予測モデリングにより、音声弁別能力と有意な相関があることがわかった。この相関は、先天性難聴の患者よりも後天性難聴の患者でより高かった。術前の表面形態計測は、人工内耳の転帰を予測し、患者選択と臨床的意思決定を支援する可能性がある。しかし、これらの知見を確認し、一般化可能性を判断するためには、より大規模で多様なサンプルを用いたさらなる研究が必要である。

A. 研究目的

両側の高度重度感音難聴児・者にとって人工内耳は、選択肢の一つである。人工内耳の効果を予測する要因として、難聴期間、難聴の原因、年齢、認知機能、術前の補聴器の使用効果などが示されているが、術前に客観的に人工内耳装用効果を予測する方法はまだない。本研究では、人工内耳手術前に撮像した全脳3DT1強調画像を用いて、術後の人工内耳装用効果を予測する方法を開発する。

B. 研究方法

聴覚障害者登録

SPHL が両側 70dB 以上の感音難聴で、人工内耳手術が予定されており、脳の粗大病変やアーチファクトがなく、MRI 画像撮像の禁忌がなく、本研究に同意した患者を登録した。

本研究は、東京医療センター倫理委員会にて承認を得て、全ての登録患者より同意を頂き登録した。

MRI 撮像プロトコル

高解像度 3DT 強調全脳 MRI 画像は、FreeSurfer の推奨プロトコルに沿って実施した。各メーカーの撮像パラメータは以下の通りとした：Philips (TR=6.8ms, TE=3.1ms, TI=845.9ms,

Flip angle=9deg, Matrix 256×256, FOV=256×240×204mm, Voxel size=1×1×1.2mm), GE (TR=7.7ms, TE=3.1ms, TI=400ms, Flip angle=11deg, Matrix 256×256, FOV=260×260×240, Voxel size=1×1×1.2mm), Siemens (TR=1900ms, TE=2.52ms, TI=900ms, Flip angle=9deg, Matrix 256×256, FOV=256×256×192, Voxel size=1×1×2mm)。

健聴者脳データの取得

東北メディカルメガバンクを利用して、選択的聴力検査において両側健聴であることが確認され、全脳3DT1強調画像による1918名のSurface-based Morphometry データを取得した。平均年齢は53.6歳（標準偏差12.5歳）で、対象者は20歳から85歳までの男性530人と女性1388人で構成されている。Desikan-Killiany皮質アトラスの34の関心領域（ROI）ごとに、男性と女性別に皮質の厚さをY軸に、年齢をX軸にした回帰直線を作成し、各回帰直線の傾きと切片を計算した。

被験者データ解析

MRI DICOM データはdcm2niixを用いてNIfTIデータに変換し、FreeSurfer version 7を用いて解析した。Desikan-Killiany皮質アトラスを用いて、34個のROIを皮質的にパーセレーション

し、解析した。各 ROI 内の皮質の厚さについては、健聴者の対照から回帰直線を用いて求めた聴覚障害者の年齢から予測値を算出しました。予測値と測定値の残差は、被験者の残差の絶対値の平均値で割り、統計解析に使用した。

人工内耳装用効果の評価

人工内耳手術後 6 ヶ月後に、静かな環境下での一音節の聞き取りやすさを評価し、30%未満を”poor”、30～70%を”good”、70%以上を”excellent”と評価した。

統計解析

SPSS を用いて、人工内耳効果を従属変数とし、被験者の各 ROI の皮質の厚さ、性別、病因（先天性難聴、後天性難聴）を共変数として、順位ロジスティック回帰分析を行った。それぞれについてオッズ比とその 95%信頼区間を算出した。

C. 研究結果

男性22名、女性42名の計64名の高度重度の聴覚障害児・者を登録した。このうち、先天性難聴は19名、後天性難聴は45名であった。先天性難聴群の平均年齢は28.4歳 (SD=18.1歳)、後天性難聴群の平均年齢は63.0歳 (SD=18.2歳) である。参加者のうち、29名が右側、21名が左側の人工内耳手術を受け、14名が両側の人工内耳を受けた。2名の患者は、術後の人工内耳埋め込み効果の評価が不十分であったため、その後の統計解析から除外した。人工内耳移植の効果は、15人の患者が「poor」と評価し、32人の患者が「good」と評価し、15人の患者が「excellent」と評価された。

順位ロジスティック回帰分析により、CIアウトカムと特定のROIの皮質厚との間に有意な関連があることが明らかになった。右半球では、Entorhinal Cortex (OR=8.62, 95% CI=1.94-38.29, p=0.005)、Inferior Temporal Gyrus (OR=47.67, 95% CI=2.11-1078.09, p=0.015)、舌小節 (OR=0.0033, 95% CI=0.000027-0.40, p=0.020)、側頭極 (OR=6.89, 95% CI=1.05-45.24, p=0.045)、島 (OR=52.52, 95% CI=1.59-1731.37, p=0.026)。左半球では、Cuneus Cortex (OR=0.0077, 95% CI=0.000074-0.79, p=0.039)、Entorhinal Cortex (OR=7.22, 95% CI=1.61-32.39, p=0.02)に有意差がみられた。010)、下側頭回 (OR=28.75, 95% CI=1.29-641.63, p=0.034)、舌回 (OR=0.0027, 95% CI=0.000028-0.25, p=0.011) および内側眼窩前頭皮質 (OR=104.79, 95% CI=3.38-3249.49, p=0.008)。

D. 考察

下側頭回 (Inferior Temporal Gyrus) は、その形態が両半球の CI 成功と有意に関連しており、高

次の視覚処理と単語認識に関連している。我々は、舌小体の厚さと人工内耳の治療成績の間に負の相関を見いだした。舌小帯は視覚処理、特に複雑な視覚刺激の処理に関与している。右半球で有意であった側頭極は、社会的認知や言語処理など複数の認知機能に関与している。右半球で有意な値を示した島は、感情、インターオセプション、感覚情報の統合など、多様な機能に関連している。また、島皮質が聴覚処理や音声知覚に関与していることも知られている。右半球の Entorhinal Cortex と左の Medial Orbitofrontal Cortex が予測モデルにおける重要な領域であることは、興味深いことである。嗅内皮質は聴覚処理、記憶、空間ナビゲーションに重要な役割を果たし、内側眼窩前頭皮質は意思決定や報酬処理などの認知機能に不可欠である。これらの領域は聴覚処理に直接関係しないが、その表面形態は、人工内耳の結果に影響を与える認知・記憶機能を反映している可能性がある。脳 ROI の皮質領域と人工内耳の治療成績との関係や、その背景にある生理的過程や分子機構を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

E. 結論

術前の表面形態計測は、人工内耳の転帰を予測し、患者選択と臨床的意思決定を支援する可能性がある。しかし、これらの知見を確認し、一般化可能性を判断するためには、より大規模で多様なサンプルを用いたさらなる研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

南修司郎 【CT 典型所見アトラス-まずはここを診る!】耳領域 外耳・中耳・内耳奇形 先天性外耳道閉鎖症/耳小骨奇形/内耳奇形/前庭水管拡大症 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 94 巻 4 号 Page315-319 2022.

南修司郎 【子どもの難聴を見逃さない!】人工内耳の適応と療育 ENTONI271 号 Page21-25 2022

加藤 秀敏, 南 修司郎, 加我 君孝 【先天性難聴への対応】両側小耳症と骨伝導補聴器・軟骨伝導補聴器 JOHNS38 巻 7 号 Page757-760 2022.

榎本 千江子, 南 修司郎, 竹腰 英樹, 加我 君孝 【先天性難聴への対応】人工内耳埋め込み術を 10 代で施行した先天性および進行性難聴術前発話明瞭度と術後日常会話文聴取の比較 JOHNS38 巻 7 号 Page771-774 2022

南修司郎 【人工感覚器の最新情報】最新の人工内耳 耳鼻咽喉科 2 巻 2 号 Page169-173 2022.

南修司郎 人工内耳の電極選択 耳鼻咽喉科 2 巻
6号 Page831-835 2022.

Shujiro Minami, Masahiro Takahashi,
Seiichi Shinden, Kyoko Shirai, Naoki Oishi,
Hiroshi Nishimura, Masatsugu Masuda,
Sawako Masuda, Takanori Nishiyama,
Makoto Hosoya, Masafumi Ueno, Akinori
Kashio, Hiroyuki Yamada, Tatsuo
Matsunaga, Kimitaka Kaga, Ayumi Shintani,
Kiyotaka Nemoto. Prediction of cochlear
implant effectiveness with surface-based
morphometry. *Otology & Neurotology* 投稿中

3. その他

2. 学会発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Shujiro Minami, Yuri Nishiyama, Ryoko
Ijuin, Tomoko Kuroki, Satoko Wakabayashi,
Kimitaka Kaga Japanese Monosyllabic
Errors with HA and CI AG Bell Listening
and Spoken Language Symposium 29th June
2022 On-line

南修司郎, 榎本千江子, 加藤秀敏, 橘奈津美,
伊原素子, 加我君孝 重複障害児に対する人工
内耳の術後成績 第67回音声言語医学会総会・
学術講演会 2022年11月25日 京都

Shujiro Minami, Amina Kida, Satomi Inoue,
Kiyomitsu Nara, Hideki Mutai, Kazuki
Yamazawa, Tatsuo Matsunaga *MTTS1* gene
variant in 7 families with syndromic and
non-syndromic hearing loss. 日本人類遺伝学
会第67回大会 2022年12月16日 横浜

Shujiro Minami, Kanako Imamura,
Masahiro Takahashi, Naoki Oishi, Takanori
Nishiyama, Makoto Hosoya, Akinori Kashio,
Kyoko Shirai, Haruo Yoshida, Sawako
Masuda, Ken Kato, Masaru Tateda, Tomoko
Yamaguchi, Akiko Shigehara, Yusuke Akagi,
Hiroshi Nishimura, Takashi Kojima,
Hiroyuki Yamada, Masafumi Ueno, Seiichi
Shinden, Masatsugu Masuda, Tatsuo
Matsunaga, Kimitaka Kaga Differences in
cortical thickness between individuals with
severe-to-profound hearing loss and normal
hearing: a surface-based morphometry study
IFOS DUBAI ENT WORLD CONGRESS 17-
21 January 2023 Dubai, United Arab
Emirates

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

難聴脳データベースについて特許出願準備中

2. 実用新案登録

人工内耳装用効果予測モデルについて実用新
案登録準備中