

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09881

研究課題名(和文) 安静時fMRIと構造MRIの聴覚中枢解析手法を用いた聴覚疾患の診断と予後判定

研究課題名(英文) Diagnosis and prognosis of auditory disorders using resting-state fMRI and structural MRI auditory center analysis techniques.

研究代表者

南 修司郎 (Minami, Shujiro)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・その他部局等・医長

研究者番号：00399544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：人工内耳(CI)効果予測は臨床判断最適化に重要である。術前全脳3DT1強調MRI画像を用いた皮質表面ベースの形態学で効果予測可能か検証した。対象は両側70dB以上難聴患者64名(先天性難聴19名、後天性難聴45名)であった。Desikan-Killiany皮質アトラスで34の関心領域(ROI)皮質厚解析した。各ROI内皮質厚残差を年齢と東北メディカルメガバンク健聴対照群回帰線に基づいて算出し、CI装着効果と順位ロジスティック解析を行った。右半球6ROI、左半球5ROIとCI効果との間に有意な関連が確認。CI装着効果予測に皮質表面ベースの形態学が有望であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究では、人工内耳手術前のMRI画像を使って手術後の効果を予測する方法を検証した。64名の高度難聴患者を対象に、脳の特定領域の皮質厚さを分析し、CI効果との関連性を調査した。右半球6つ、左半球5つの領域とCI効果との間に有意な関連が見られました。学術的意義は、術前の脳画像を用いてCI効果を予測する方法が開発されたことである。社会的意義としては、予測手法が実用化されることで、患者と医師が手術のリスクや効果についてより正確な情報を持ち、適切な治療方針を立てられるようになる。また、効果的なCI手術で難聴患者の生活の質が向上し、社会参加が促進されることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Prediction of cochlear implant (CI) efficacy is important for clinical decision optimization. We tested whether cortical surface-based morphology using preoperative whole brain 3DT1-weighted MRI images can predict efficacy. Sixty-four patients (19 congenital, 45 acquired) with bilateral hearing loss >70 dB were included in the study. 34 regions of interest (ROIs) were analyzed for cortical thickness using the Desikan-Killiany cortical atlas. Cortical thickness residuals within each ROI were calculated based on age and the Tohoku Medical Megabank healthy hearing control group regression line, and CI wearing effect and rank logistic analysis were performed. Significant associations were found between right hemisphere 6 ROIs and left hemisphere 5 ROIs and CI effect, suggesting that cortical surface-based morphology is promising for predicting CI wearing effect.

研究分野：聴覚医学

キーワード：人工内耳 脳科学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

難聴は一般的な感覚障害であり、全世界の約 23% の人が罹患しており、そのうち 2.5% が高度重度難聴である。高度重度難聴は、コミュニケーション、社交、日常生活の能力を損なうため、個人の QOL に与える影響は重大である。人工内耳は、高度重度難聴の患者に対する治療の選択肢の一つであるが、人工内耳装用効果は患者によって大きく異なる。人工内耳の有効性を予測する要因としては、難聴の期間、原因、年齢、認知機能、術前の補聴器の有効性などが知られているが、客観的な指標ではない。電氣的誘発聴覚脳幹反応や電氣的誘発複合活動電位、蝸電図などの客観的予測方法は、人工内耳手術時に行われるが、これらの方法を術前に行うことは困難である。つまり、人工内耳の有効性を術前に予測することは依然として難しく、臨床的な意思決定を強化するための客観的予測方法が求められていた。

我々は、難聴者を対象とした難聴脳データベースを構築してきて、難聴の程度や期間に応じて脳皮質が変化することが明らかにされている。これらの知見は、大脳皮質表面に基づく形態計測が、人工内耳の転帰に貴重な洞察を与える可能性を示唆していた。大脳皮質は年齢とともに変化することから、聴覚研究において皮質表面形態計測を臨床応用するためには、様々な年齢層の健聴者のコントロールデータが必要であった。そこで、東北メディカル・メガバンク (ToMMo) から、1918 人に及ぶ皮質表面形態計測の膨大なコントロールデータの提供を受けた。

### 2. 研究の目的

本研究では、ToMMo のデータを活用し、人工内耳手術前に取得した全脳 3 次元 T1 強調 MRI 画像を用いた皮質表面ベースのモルフォメトリーが、人工内耳の有効性を予測できるかどうかを検討した。術前予測因子としての皮質表面ベースモルフォメトリーの可能性を探ることで、本研究は人工内耳候補者の臨床的意思決定に寄与することを目的としている。

### 3. 研究の方法

両側 70dB 以上の高度重度難聴で、人工内耳手術が予定されており、粗大な脳病変やアーチファクトがなく、MRI 撮像の禁忌がなく、本研究に同意した患者を登録した。

高解像度 3D T1 強調脳 MRI 画像は、FreeSurfer の推奨プロトコルに従って実施した。各メーカーの撮像パラメータは以下の通りである： 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)。

ToMMo から健聴者 1918 名の皮質表面ベースのモルフォメトリーデータを取得した。平均年齢は 53.6 歳 (標準偏差 12.5 歳) 20 歳から 85 歳までで、男性 530 人、女性 1388 人である。全員が選択的聴力検査で 1000Hz 30dB、4000Hz 40dB で両側可聴であることが確認された。各性別について、Desikan-Killiany 皮質アトラスの 34 の関心領域 (ROI) ごとに、皮質厚を Y 軸に、年齢を X 軸に回帰直線を作成し、各回帰直線の傾きと切片を計算した。

被験者データ解析として、MRI DICOM データは dcm2nii 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 cortical atlas を使用して 34 ROI に分け、解析した。各 ROI 内の皮質の厚さについては、被験者の年齢から ToMMo 健聴者コントロールからの回帰直線を用いて予測値を算出し、予測値と実測値の残差を統計解析に使用した。人工内耳手術後 6 ヶ月後に、静かな環境下での単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。

SPSS を用いて、人工内耳効果を従属変数とし、被験者の ROI ごとの皮質厚の残差、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。

### 4. 研究成果

男性 22 名、女性 42 名の計 64 名の患者を登録した。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植込み手術を受け、14 名が両側の人工内耳を受けた。2 名の患者は、術後の人工内耳装用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 名の患者が「poor」と評価し、32 名の患者が「good」と評価し、15 名の患者が「excellent」と評価された。

左右の脳について、各 ROI の順位ロジスティック回帰分析のオッズ比と信頼区間は以下の通り

である。右脳では、Superior Temporal Sulcus (10.96, 0.66-181.70), Caudal Anterior Cingulate Cortex(2.27, 0.30-17.18), Caudal Middle Frontal Cortex(14.08, 0.57-350.57), Cuneus (0.24, 0.0034-16.35), Entorhinal Cortex (6.95, 1.62-29.82), Fusiform Gyrus (13.22, 0.66-263.05), Inferior Parietal Cortex (0.72, 0.02-25.08), 下側頭回 (34.04, 2.01-577.40), 帯状皮質 (3.25, 0.20-52.24), 外側後頭葉 (1.61, 0.05-47.71), 外側眼窩前頭皮質 (13.03, 0.62-275.41), 舌状回 (0.01, 0.0001-0.67), 内側眼窩前頭皮質 (29.98, 1.56-577.43), 中側頭回 (10.94, 0.45-266.93), 海馬傍回 (1.15, 0.11-11.82), 傍中心小葉 (1.18, 0.11-12.46), Pars Opercularis (3.69, 0.20-68.94), Pars Orbitalis (8.21, 0.69-97.33), Pars Triangularis (2.45, 0.13-45.82), Pericalcarine Cortex (0.65, 0.01-42.25), Postcentral Gyrus (0.89, 0.03-23.62), 後帯状皮質 (5.41, 0.31-95.75), 前中心回 (1.29, 0.09-18.56), 前楔 (1.19, 0.04-37.82), Rostral Anterior Cingulate Cortex (2.94, 0.29-29.95), 吻側中前頭皮質 (20.87, 0.35-1261.50), 上前頭回 (16.02, 0.66-388.17), 上頭頂皮質 (1.02, 0.03-31.29), 上側頭葉回 (8.11, 0.51-128.89), Supramarginal Gyrus (4.41, 0.18-105.69), 前頭極 (0.37, 0.03-3.90), 側頭極 (7.33, 1.21-44.34), Transverse Temporal Gyrus (0.39, 0.04-4.11), 島皮質 (26.17, 1.29-532.53)であった。左脳では、Superior Temporal Sulcus(2.08, 0.10-43.76), Caudal Anterior Cingulate Cortex(4.99, 1.06-23.51), Caudal Middle Frontal Cortex (19.72, 0.65-597.30), Cuneus (0.04, 0.0005-2.82), Entorhinal Cortex (5.32, 1.23-23.01), Fusiform Gyrus (3.47, 0.17-71.15), Inferior Parietal Cortex (1.53, 0.05-46.15), 下側頭回 (19.87, 1.14-347.50), 帯状皮質 (1.10, 0.12-9.91), 外側後頭葉 (0.08, 0.002-3.64), 外側眼窩前頭皮質 (12.23, 0.68-220.52), 舌状回 (0.01, 0.0002-0.47), 内側眼窩前頭皮質 (103.79, 4.95-2174.55), 中側頭回 (1.50, 0.06-39.11), 海馬傍回 (0.50, 0.07-3.60), 傍中心小葉 (1.12, 0.14-9.05), Pars Opercularis (2.53, 0.13-47.38), Pars Orbitalis (4.82, 0.40-58.57), Pars Triangularis (1.38, 0.05-36.49), Pericalcarine Cortex (0.06, 0.0008-4.17), Postcentral Gyrus (0.22, 0.01-6.23), Posterior Cingulate Cortex (2.73, 0.13-6.23), 2.74, 0.25-30.53), 前頭回 (4.33, 0.30-63.02), 前楔 (1.01, 0.03-32.43), 吻側前帯状皮質 (6.01, 0.72-50.26), 吻側前頭葉中部皮質 (28.28, 0.47-1686.05), 上前頭回 (11.27, 0.76-167.42), 上頭頂皮質 (0.81, 0.03-25.28), 上側頭回 (6.07, 0.31-117.49), Supramarginal Gyrus (1.01, 0.03-36.05), 前頭極 (3.66, 0.45-29.55), 側頭極 (1.12, 0.17-7.63), Transverse Temporal Gyrus (0.44, 0.05-3.91), 島皮質 (5.81, 0.23-146.75)であった。右半球では、Entorhinal Cortex、Inferior Temporal Gyrus、Lingual Gyrus、Medial Orbitofrontal Cortex、Temporal Pole、Insulaで有意で、p値はそれぞれ0.009、0.015、0.032、0.024、0.030、0.034であった。左半球では、Caudal Anterior Cingulate Cortex、Entorhinal Cortex、Inferior Temporal Gyrus、Lingual Gyrus、Medial Orbitofrontal Cortexで有意で、p値はそれぞれ、0.042, 0.025, 0.041, 0.019, 0.003であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Minami Shujiro Bando, Yamanobe Yoshiharu, Nakano Atsuko, Sakamoto Hirokazu, Masuda Sawako, Takiguchi Tetsuya, Katsunuma Sayaka, Sugiuchi Tomoko, Morita Noriko, Kaga Kimitaka, Matsunaga Tatsuo	4. 巻 10
2. 論文標題 A High Risk of Missing Congenital Cytomegalovirus-Associated Hearing Loss through Newborn Hearing Screening in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 5056 ~ 5056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10215056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minami Shujiro B., Yamamoto Nobuko, Hosoya Makoto, Enomoto Chieko, Kato Hidetoshi, Kaga Kimitaka	4. 巻 42
2. 論文標題 Cochlear Implantation in Cases of Inner Ear Malformation: A Novel and Simple Grading, Intracochlear EABR, and Outcomes of Hearing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 e117 ~ e123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.00000000000002879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinden Seiichi, Suzuki Noriomi, Oishi Naoki, Suzuki Daisuke, Minami Shujiro, Ogawa Kaoru	4. 巻 48
2. 論文標題 Effective sound therapy using a hearing aid and educational counseling in patients with chronic tinnitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 815-822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Enomoto Chieko, Minami Shujiro, Kaga Kimitaka	4. 巻 141
2. 論文標題 EABR measurements during cochlear implantation in one-year-old, infant, child, adult, and elderly patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 78 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1826576	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 南 修司郎, 竹腰 英樹, 加我 君孝	4. 巻 125
2. 論文標題 東京医療センターにおける残存聴力のある人工内耳手術症例への取り組み	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報	6. 最初と最後の頁 24-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minami Shujiro B., Oishi Naoki, Watabe Takahisa, Wasano Koichiro, Ogawa Kaoru	4. 巻 5
2. 論文標題 Age related change of auditory functional connectivity in Human Connectome Project data and tinnitus patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 132 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lio2.338	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minami Shujiro B., Yamamoto Nobuko, Hosoya Makoto, Enomoto Chieko, Kato Hidetoshi, Kaga Kimitaka	4. 巻 42
2. 論文標題 Cochlear Implantation in Cases of Inner Ear Malformation: A Novel and Simple Grading, Intracochlear EABR, and Outcomes of Hearing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 e117 ~ e123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000002879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Enomoto Chieko, Minami Shujiro, Kaga Kimitaka	4. 巻 141
2. 論文標題 EABR measurements during cochlear implantation in one-year-old, infant, child, adult, and elderly patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 78 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1826576	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinden Seiichi, Suzuki Noriomi, Oishi Naoki, Suzuki Daisuke, Minami Shujiro, Ogawa Kaoru	4. 巻 Online
2. 論文標題 Effective sound therapy using a hearing aid and educational counseling in patients with chronic tinnitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.01.001	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minami SB, Oishi N, Watabe T, Wasano K, Ogawa K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Age-related change of auditory functional connectivity in Human Connectome Project data and tinnitus patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investig Otolaryngol	6. 最初と最後の頁 132-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lio2.338.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minami SB, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Sakamoto H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T.	4. 巻 704
2. 論文標題 A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 86-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2019.04.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaga K, Minami S, Enomoto C.	4. 巻 140
2. 論文標題 Electrically evoked ABR during cochlear implantation and postoperative development of speech and hearing abilities in infants with common cavity deformity as a type of inner ear malformation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 14-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2019.1692147.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 南 修司郎
2. 発表標題 高度難聴児の診療と療育 高度難聴児の、難聴確定診断のための適切な精密聴力検査法は何か、適切な療育開始時期はいつか、人工内耳適応決定の適切な時期はいつか
3. 学会等名 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shujiro Minami
2. 発表標題 Systematic Review of Cochlear Implantation in Children With Autism Spectrum Disorder
3. 学会等名 13th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shujiro Minami
2. 発表標題 Speech-Perception in DHH who Received AVT in Japan
3. 学会等名 2021 AG Bell Listening and Spoken Language Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shujiro Minami
2. 発表標題 Employment of EABR in clinical practice on pediatric cochlear implantation.
3. 学会等名 International Congress of ORL-HNS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shujiro Minami
2. 発表標題 Monosyllabic recognition errors in children with hearing aids and children with cochlear implants.
3. 学会等名 7th East Asian Symposium on Otology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南 修司郎, 大石 直樹, 和佐野 浩一郎, 松永 達雄, 小川 郁, 加我 君孝
2. 発表標題 Surface-based Morphometryを用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討
3. 学会等名 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南 修司郎
2. 発表標題 各種の側頭骨・脳幹・大脳標本から見えてくる聴覚機能の進化と内耳奇形の病態
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南 修司郎, 福島 邦博, 神田 幸彦, 高橋 晴雄
2. 発表標題 「自閉症スペクトラム障害を合併する難聴児に人工内耳は有効か」に関するシステムティックレビュー
3. 学会等名 第15回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南 修司郎
2. 発表標題 中耳のマイクロバイーム
3. 学会等名 第8回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南 修司郎
2. 発表標題 人工内耳手術のTips & New developments 内耳奇形の新しいGrading と合併症ゼロを目指して
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 6.Minami SB, Oishi N, Ogawa K.
2. 発表標題 Age-related change of auditory functional connectivity in Human Connectome Project data and tinnitus patients.
3. 学会等名 the 12th conference of Tinnitus Research Initiatives（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 7.Minami SB, Yamamoto N, Enomoto C, Kato H, Kaga K
2. 発表標題 Cochlear implantation of inner ear malformation (IEM): A novel and simple classification of IEM, intracochlear EABR, and outcomes of speech and hearing.
3. 学会等名 IERASG 2019 Symposium 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 11.Minami SB, Uchiyama T, Kaga K.
2. 発表標題 Assessment of verbal IQ in children with severe or profound hearing loss who received AVT in Tokyo.
3. 学会等名 the 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関