

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09565

研究課題名(和文) 聴神経腫瘍の聴力予後改善に向けた新規聴覚誘発電位測定法およびアルゴリズムの開発

研究課題名(英文) Development of a Novel Auditory Evoked Potential Measurement Method and Algorithm for Improving Hearing Prognosis in Vestibular Schwannomas

研究代表者

大石 直樹(Oishi, Naoki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：10348740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：聴神経腫瘍の聴力の自然経過の解明に取り組み、約400例の聴神経腫瘍症例を解析し、特に40歳以下では谷型の急性感音難聴を来す例が多いことを明らかにした。また、高齢者の聴神経腫瘍症例では高音域の左右差を有する症例が多いことを明らかにした。手術における聴覚モニタリング法として、聴性脳幹反応の刺激音最適化に取り組み、1波の活用による後迷路性難聴からの聴力回復の可能性を示した。さらに蝸牛内刺激電極によるモニタリング法を確立させ、世界最高レベルの聴力温存手術を達成した。一方、蝸電図の有用性は限られ、聴覚モニタリングとしては聴性脳幹反応の優位性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

聴神経腫瘍の聴力予後改善に向けて、約400例の聴神経腫瘍症例の純音聴力の特徴を解析し、特に急性感音難聴発症時の谷型聴力が有意に多いことを明らかにした。また、手術症例における聴力温存率向上に向けて以下の成果を上げた。

1) 術中聴覚モニタリングの刺激音の最適化に取り組み、世界最高レベルの聴力温存率を達成した。2) ABR 1波を用いることで、後迷路性難聴における聴力回復の可能性を示した。3) 新規術中蝸牛神経モニタリング法として、蝸牛内留置電極による蝸牛神経背側核活動電位測定を世界で初めて行い、最も信頼性の高い術中モニタリング法を確立させた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed approximately 400 cases of vestibular schwannomas and found that many cases of acute sensorineural hearing loss had U-shaped audiograms, especially in those under 40 years of age. In addition, we found that many elderly patients with vestibular schwannomas had a left-right difference in the high-frequency range.

We also demonstrated the possibility of hearing restoration from retro-cochlear hearing loss by utilizing a wave I of the auditory brainstem response during surgery. Furthermore, we achieved the world's highest hearing preservation surgery and established a new monitoring method using intracochlear stimulating electrodes. On the other hand, the usefulness of the cochlear electrogram was limited, and the superiority of the auditory brainstem response as auditory monitoring became clear.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：聴神経腫瘍 聴性脳幹反応 蝸電図 純音聴力検査 術中聴覚持続モニタリング 蝸牛神経背側核活動電位 蝸牛内刺激電極 後迷路性難聴

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

孤発性聴神経腫瘍 (AT) の発生頻度は 100 万人あたり毎年約 20 人の新規患者数とされ、国内では毎年およそ 2500 人の新規 AT 患者が存在すると推定されている。MRI の普及に伴いより小腫瘍の段階で早期発見される腫瘍が増加しているが、高度難聴まで進行し得る AT 患者の聴力に関して、早期発見されても聴力予後の改善には必ずしもつながっていない、という大きな臨床課題が存在する。経過観察中の AT 患者を対象とした観察研究において、AT 患者の QOL は聴覚障害により大きく損なわれていることが自験例から判明した (Kojima T Oishi N et al. 2019, Nishiyama T Oishi N et al. 2020)。

この数年、AT 患者の長期聴力経過がより明らかとなってきた。経過観察の継続によって初診時に語音弁別能が低下している患者の長期的な聴力予後が不良となり得ること (Stangerup SE et al. 2012) 放射線照射 (ナイフ) 照射後の 10 年を超える症例の聴力温存率がわずかに 23% であること (Coughlin AR et al. 2018) などが報告された。また急性感音難聴を呈した症例に対するステロイド投与も、長期的には聴力の悪化を防ぎ得ないことが多施設共同研究による自験例から明らかとなった (Wasano K Oishi N et al. 2021)。

したがって、早期発見された腫瘍のうち、将来的に聴力低下が見込まれる症例を正確に選別し、その症例に対して手術によって長期的な聴力温存を達成することができれば、AT 患者の長期的な QOL 向上に大きく寄与することができる。そのためには、蝸牛および蝸牛神経機能低下を早期診断する検査精度の向上が必要であり、具体的には他覚的聴力検査である聴覚誘発電位検査の測定精度を高めることが必須であると考えられた。

2. 研究の目的

(1) 蝸電図の術中モニタリング応用に向けた新規電極開発と術中聴覚モニタリングの新規アルゴリズムの開発

蝸電図電極は、鼓室内・外誘導法ともに長時間の安定した留置が難しく、信頼性が高い形での術中聴覚モニタリングへの応用が困難であった。しかしながら、術中急速に聴力低下が生じるメカニズムの一つとして、内耳道内操作における蝸牛機能低下および蝸牛近傍の蝸牛神経機能低下が考えられ、それらの機能低下を理論的には鋭敏に反映し得る蝸電図の潜在的有用性は高いと考えられた。

そこで、術中長時間鼓室内に安定して留置し得る新たな電極デザインの開発を進め、手術中の蝸牛および蝸牛神経機能変化の早期検出に努めることを目的とした。さらに、既存の術中聴覚モニタリング法である聴性脳幹反応 (ABR) および蝸牛神経背側核活動電位 (DNAP) と組み合わせ、術中の聴覚機能低下をより早期に検出する新たなアルゴリズムを作成し、術中聴覚モニタリング法を確立させることを目的とした。

(2) 機械学習を用いた ABR、蝸電図波形の正確な判定法の開発と長期聴力予後を予測する新規アルゴリズムの作成

全 AT 患者の外来 ABR 波形および蝸電図波形の軽微な変化がどのような聴力変化および画像変化と関連し得るのか、慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科へ通院中の全 AT 患者の検査データのデータベース作成および波形の抽出を進める。ABR および蝸電図波形の正確な判定から、聴力予後をより正確に予測するアルゴリズムを作成することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 現行使用可能な電極を用いて、外来での蝸電図測定 of 症例を積み重ね、より精度の高い波形が得られる工夫を重ねた。そして、蝸電図を用いた聴神経腫瘍手術中の術中聴覚モニタリングを複数の症例で施行した。さらにそれらの症例において、ABR の特に 波に着目して、波による内耳機能のモニタリングと、蝸電図によるモニタリングを併用することで、蝸牛反応の持続測定を試みた。聴力温存手術において、ABR/DNAP 測定時の刺激音の最適化を試みた。

(2) 新規蝸電図電極の開発に向けて、機械工学を応用した電極先端を試作し、その電極特性などの測定を行った。

(3) 800 例を超える当科通院中の聴神経腫瘍患者のデータベースを作成し、主に未治療の患者 400 例弱を対象に初診時の純音聴力検査、語音聴力検査、ABR、耳音響放射 (OAE) のデータの詳細をデータベース化した。それらの聴覚データと、年齢や腫瘍径などとの相互関係を検討し、また聴力や腫瘍の予後との関連などにつき解析を進めた。

4. 研究成果

(1) 外来における蝸電図の検査手技を確立させ、その手技と臨床的有用性を明らかにした一方、術中聴覚モニタリングとしての蝸電図は ABR と比較して有用性に劣ることが判明した。蝸電図に代わり ABR 波のみ観察可能な症例でのモニタリング法を開発し、ABR 波を用いることで、

術前聾からの術後聴力回復を可能にし、後迷路性難聴における聴力回復の可能性を示した。さらに、ABR/DNAP の刺激音の最適化により、術中聴覚モニタリングの精度を上げ、聴力温存聴神経腫瘍摘出術における世界最高レベルの聴力温存率を達成した。

(2) 機械工学を応用して蝸電図測定のための新たな外耳道留置電極の新規作成を試みたが、その臨床的応用に関しては解決すべき課題が多く残された。

(3) 新規術中蝸牛神経モニタリング法として、蝸牛内留置電極 (ANTS electronode) による eDNAP (electronic dorsal cochlear nucleus action potential) 測定を世界で初めて行い、聴神経腫瘍摘出と同時同側人工内耳埋め込みを行うための最も信頼性の高い術中持続聴覚モニタリング法を確立させた。一側の高度難聴を呈した聴神経腫瘍症例における、新たな聴覚再獲得の治療法を確立させた。

(4) 保存的加療を行っている 400 例を超える多数の聴神経腫瘍症例の純音聴力の特徴を解析し、特に急性感音難聴発症時の谷型聴力が有意に聴神経腫瘍症例で多いことを明らかにした。また、純音聴力検査における特徴として、高音域ほど閾値が上昇しやすいことを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2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 Makoto Hosoya, Takeshi Wakabayashi, Koichiro Wasano, Takanori Nishiyama, Nobuyoshi Tsuzuki, Naoki Oishi	4. 巻 12
2. 論文標題 Understanding the Molecular Mechanism of Vestibular Schwannoma for Hearing Preservation Surgery: Otolologists' Perspective from Bedside to Bench	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1044
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics12051044	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 Makoto Hosoya, Takanori Nishiyama, Takeshi Wakabayashi, Marie N Shimanuki, Hidemi Miyazaki, Hiroyuki Ozawa, Naoki Oishi	4. 巻 13
2. 論文標題 Vestibular Schwannoma Surgery with Endoscope-Assisted Retrolabyrinthine Approach under Modified Reinforced Continuous Intraoperative Monitoring for Hearing Preservation: Experience of 33 Cases in a Single Center	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 275
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics13020275	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 Hosoya Makoto, Nagaoka Yuriko, Wakabayashi Takeshi, Shimanuki Marie N., Nishiyama Takanori, Ueno Masafumi, Ozawa Hiroyuki, Oishi Naoki	4. 巻 52
2. 論文標題 A novel intraoperative continuous monitoring method combining dorsal cochlear nucleus action potentials monitoring with auditory nerve test system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40463-023-00671-4	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 Tsuzuki Nobuyoshi, Kitama Tsubasa, Wasano Koichiro, Wakabayashi Takeshi, Hosoya Makoto, Nishiyama Takanori, Ozawa Hiroyuki, Oishi Naoki	4. 巻 51
2. 論文標題 Characteristics of pure tone audiogram in patients with untreated sporadic vestibular schwannoma: Analysis of audiometric shape and interaural differences stratified by age and mode of onset	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 347 ~ 355
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2023.09.004	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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 細谷 誠, 西山 崇経, 若林 毅, 島貫 茉莉江, 小澤 宏之, 大石 直樹
2. 発表標題 後迷路法による聴神経腫瘍手術における聴力温存率向上に寄与する当科の取り組み
3. 学会等名 第32回日本耳科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北間 翼, 大石 直樹, 都築 伸佳, 南 隆二, 若林 毅, 細谷 誠, 西山 崇経, 和佐野 浩一郎, 小澤 宏之
2. 発表標題 未治療聴神経腫瘍症例における語音聴力・耳音響放射の特徴
3. 学会等名 第125回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都築 伸佳, 大石 直樹, 北間 翼, 南 隆二, 若林 毅, 細谷 誠, 西山 崇経, 和佐野 浩一郎, 小澤 宏之
2. 発表標題 未治療聴神経腫瘍症例における聴力型の特徴
3. 学会等名 第125回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoki Oishi
2. 発表標題 HEARING-FOCUSED STRATEGY IN THE MANAGEMENT OF VESTIBULAR SCHWANNOMA
3. 学会等名 ICORL 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 榊 悠佑, 細谷 誠, 大石 直樹, 西山 崇経, 都築 伸佳, 若林 毅, 南 隆二, 藤岡 正人, 神崎 晶, 小澤 宏之
2. 発表標題 術前スケールアウトから著明に術後聴力回復を認めた聴神経腫瘍手術例
3. 学会等名 第31回日本耳科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀 明美, 細谷 誠, 大石 直樹, 山野邊 義晴, 藤岡 正人, 悴田 かおり, 西山 崇経, 都築 伸佳, 若林 毅, 南 隆二
2. 発表標題 当科における蝸電図検査の工夫
3. 学会等名 第66回日本聴覚医学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細谷 誠, 若林 毅, 島貫 茉莉江, 上野 真史, 西山 崇経, 小澤 宏之, 大石 直樹
2. 発表標題 聴神経腫瘍摘出と同時に同側人工内耳植え込み術のための蝸牛内電気刺激による新規術中持続聴覚モニタリング法
3. 学会等名 第33回日本耳科学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石直樹
2. 発表標題 聴神経腫瘍と人工内耳 聴神経腫瘍手術における蝸牛神経温存と人工内耳埋め込み術
3. 学会等名 第33回日本耳科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上野 真史, 細谷 誠, 堀 明美, 島貫 茉莉江, 西山 崇経, 小澤 宏之, 大石 直樹
2. 発表標題 当科におけるTM電極を用いた蝸電図測定の実際
3. 学会等名 第67回日本聴覚医学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 細谷 誠, 西山 崇経, 若林 毅, 島貫 茉莉江, 小澤 宏之, 大石 直樹
2. 発表標題 当科における聴神経腫瘍に対する後迷路法での聴力温存手術の術後成績の検討
3. 学会等名 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 都築 伸佳, 大石 直樹, 和佐野 浩一郎, 辺土名 貢, 島貫 茉莉江, 西山 崇経, 平賀 良彦, 北間 翼, 新田 清一, 小川 郁, 小澤 宏之
2. 発表標題 聴神経腫瘍による突発難聴と突発性難聴の純音聴力像 聴力型の比較解析
3. 学会等名 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石直樹
2. 発表標題 聴力温存聴神経腫瘍手術
3. 学会等名 第33回日本頭頸部外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2024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
研究 分担者	細谷 誠 (Hosoya Makoto) (30645445)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	
研究 分担者	和佐野 浩一郎 (Wasano Koichiro) (40528866)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	
研究 分担者	高橋 英俊 (Takahashi Hidetoshi) (90625485)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授 (32612)	

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
---------	---------