

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592554

研究課題名(和文)片側人工内耳例に対するセカンドインプラントの効果推定検査：ポジトロン断層法の応用

研究課題名(英文)The possibility of positron emission tomography (PET) as a predictive tool for preoperative evaluation of second implant in bilateral cochlear implant patients

研究代表者

東野 哲也 (Tono, Tetsuya)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：80145424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：両側人工内耳症例のセカンドインプラントの効果予測法としてPET/CTを用いた評価法を検討した。人工内耳適応患者17例について、安静時と音負荷時での糖代謝の変化を、一次視覚野に対する一次聴覚野賦活の比で表し評価した。健聴者に対して言語習得後失聴者は一次聴覚野の糖代謝低下を認めた。音負荷試験では、一側人工内耳症例の術後成績と一次聴覚野賦活に相関は認めなかった。小児両側人工内耳症例の検討では賦活のあった症例でセカンドインプラントの成績が良く、賦活のない例では成績不良であった。効果予測検査としてPET/CTが有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to evaluate the efficacy of positron emission tomography (PET) as a tool of preoperative examination which predicts the usefulness of second implant in bilateral cochlear implant (CI) user. Seventeen patients with bilateral profound sensorineural hearing loss were examined. Glucose metabolism of the brain was measured with PET/CT after and before electrical auditory stimulation. Correlation between the postoperative results and primary auditory cortex activation of patients who underwent unilateral CI was not observed. In the pediatric patients who underwent bilateral CI, Good postoperative hearing results of the second implant were exhibited in a case that had the primary auditory cortex activation. On the other hand, in case the primary auditory cortex activation was not recognized exhibited poor postoperative results. Preoperative evaluation using PET/CT is potentially useful as test to predict the effect of the second implant.

研究分野：耳科学

キーワード：後迷路機能評価 人工内耳 高度感音難聴 PET-CT 電気蝸牛刺激検査

### 1. 研究開始当初の背景

人工内耳は高度難聴者の聴覚回復を可能とした画期的な難聴治療法であるが、我が国ではこれまで一側のみ的人工内耳手術を原則としてきた。このことは「片側聾」という状況を患者に強いることになり、騒音下での聞き取りや音の方向感に関しては不満を残しているのが現状である。近年、欧米では両側人工内耳の効果が確認されつつあり、少なくとも成人においては両耳聴効果に基づいた聴取成績の向上が検証されており、小児においても言語聴取能と方向感の他に ABR 波形の改善効果などが示されている。

人工内耳の両側装用効果については、本邦でも検証を始める機運はあるが、医療政策上の制約もあり症例数の増加は極めて緩やかである。しかし、人工内耳装用者の間に世界中の情報が飛び交う現況において、片側人工内耳装用者が対側の手術を求めて来院する頻度も増加傾向にある。とくに、言語習得前失聴小児例の場合、学校教育の場で少しでも聞き取りを向上させようとする親の望みは大きい。人工内耳非装用側の聴覚伝導路機能を評価する検査法の確立が望まれる。

これまで高度難聴者の後迷路機能評価には蝸牛電気刺激試験による聴覚心理学的評価が行われてきたが、客観性に乏しく、小児への検査は困難であった。蝸牛電気刺激による functional-MRI (fMRI)でも聴覚中枢の活動を画像評価できるが、人工内耳装用者への MRI 検査は控えるべきである。一方、ポジトロン断層法 (PET) は検査時間の短縮が可能で、入眠下の施行もできることから、小児の後迷路機能評価に適する検査法と考える。PET と CT を組み合わせた PET/CT 検査は、PET の機能画像と CT の形態画像との融合画像が得られ、診断精度の向上が図られる。

### 2. 研究の目的

両側人工内耳を希望した人工内耳片側装用例に対し、片側人工内耳装用下の聴覚刺激による脳賦活部位検出を行う。PET/CT による聴覚中枢機能の画像化により、術前検査として行った PET/CT の意義を検証する。これにより、両側人工内耳を希望する片側装用者対側耳 (second implant 側) の後迷路機能を評価する臨床検査法の一つとして基礎的データを供するものである。

### 3. 研究の方法

まず FDG-PET の有用性に関する確認試験として、言語習得後失聴群と対照群 (健聴者) で安静、静寂条件での糖代謝の比較を行なった。安静状態 (閉眼、静寂暗所) で 18F-FDG (185 ~ 220MBq, 以下 FDG) を 2 分間で静脈注射後、40 分後に脳 PET 撮影を施行。両群の糖代謝画像について統計学的に比較する。

人工内耳手術予定患者の術前に、FDG 投与後 40 分間静寂のち (小児では刺激終了直後に鎮静させて) PET/CT 撮影を行う。別

日に FDG 投与後 40 分間の音刺激 (蝸牛電気刺激検査、術予定側) ののち同様に PET/CT を撮影する。両者について画像解析を行う。

片側人工内耳装用者について、同様に静寂時と音負荷時 (人工内耳装用下) の撮影と画像解析を行う。

画像解析方法として SPM (statistical parametric mapping: 異なる解剖学的位置座標を有する個々の脳を共通の位置座標を有する標準脳に合わせこみ (解剖学的標準化)、その画像をもとに 2 群間の統計解析を行うことで賦活部位を推定する)、および 3DSRT (three-dimensional stereotaxic ROI template: 局所脳活動自動定量プログラム) を用いた。

本研究は宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号 1003 号)。

### 4. 研究成果

#### 【結果】

まず、健聴者 10 名 (26 歳から 74 歳) を正常コントロールとして言語習得後失聴者 7 名 (49 歳から 72 歳) と比較した。SPM による解析では、難聴者の右上側頭回、両中側頭回、左下側頭回、右下頭頂小葉、右下帯状回、左島皮質でコントロール群に比べ糖代謝低下を認めた。3DSRT による解析では、一次視覚野 (V) に対する一次聴覚野 (A) の比 (A/V) を見たところ難聴患者の両一次聴覚野で有意な糖代謝低下を認めた。

人工内耳術前検査として PET/CT を施行したのは 17 例であった。男性 5 例、女性 12 例、検査時年齢は 3 歳から 76 歳で、15 歳未満の小児は 4 例であった。原因疾患は先天性難聴 4 例、症候群性難聴 1 例 (Pendred 症候群)、感音難聴 10 例、メニエール病及び中耳炎後遺症がそれぞれ 1 例であった。基礎疾患では成人例 2 例に脳表ヘモジリン沈着症を認めた。と同様に A/V を検討すると、11 例で音刺激による賦活あり、6 例で賦活を認めなかった。臨床データとの比較では、賦活のあったほうで失聴期間が長くなっていた (あり: 平均 25.5 年、無し: 平均 2.3 年)。

人工内耳手術を実施出来た 15 例のうち術後語音聴取能の評価可能な 12 例について語音成績の推移をみると、賦活を認めたものと認めないもので改善度の差はなかった。人工内耳装用閾値についても同様であった。

両側人工内耳は小児 4 例、成人 2 例で施行された。小児の 4 例について方法 による評価を行なったところ、賦活あり 3 例、賦活なし 1 例であった。各側の人工内耳装用閾値をみると、賦活のあった 3 例はいずれも対側耳 (すなわち second implant 側) の閾値が良かったが、賦活のなかった 1 例はももとの装用耳 (すなわち first implant 側) のほうが成績良好であった。

#### 【考察】

聴覚野の賦活についてはすでに SPECT による血流評価、PET による糖代謝の評価があ

り、言語習得前失聴の研究では PET にて聴覚野の賦活が悪い方が人工内耳成績がよいという報告がある。人工内耳装用閾値及び装用下語音明瞭度についてみると、今回の結果からは賦活の有無と人工内耳術後成績の間に明らかな相関は認めなかった。

小児両側人工内耳症例について両耳間の成績をみると、賦活のあった 3 例は second implant 側の成績が良好で、賦活のない 1 例は不良であった。片側から対側手術までの期間は短い方が人工内耳成績がよいとされているが、本例では賦活ありが 4 年から 9 年に対して、賦活なしは 2 年であり、両耳の手術間隔は無関係と思われる。PET/CT による評価は両側人工内耳手術例における対側の効果予測に利用できる可能性が示唆される。

ところで本研究で用いた画像解析法、すなわち SPM と 3DSRT により言語習得後失聴者の一次聴覚野の糖代謝低下を評価できること、さらに 3DSRT で得られた脳糖代謝の局所定量値を、一次視覚野との比により半定量的解析が可能であることはすでに報告した(Okuda, et al: 2013)。前述の対側効果予測について考えると、賦活の無かった症例は対側を 3 歳時に施行している(他の 3 例は 5 歳以降)。画像解析における解剖学的標準化は成人脳を基準としているため、頭の小さい小児では誤差が出てくる可能性がある。小児例についてはさらなる検討が必要と思われる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

(1)Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, Morita Y, Yoshida N, Kunimoto Y, Matsui T, Sakaguchi H, Okada M, Watanabe T, Inagaki A, Kobayashi S, Iino Y, Murakami S, Takahashi H, Tono T. : Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2016 May 11:1-8. 【査読有】

(2)Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tono T., Naito Y, Doi K, Ito K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T. : Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Jun;43(3):269-80. doi: 10.1016/j.anl.2015.10.003. 【査読有】

(3)松田 圭二, 東野 哲也, 神崎 晶, 熊川 孝三, 宇佐美 真一, 岩崎 聡, 山中 昇, 土井 勝美, 内藤 泰, 暁 清文, 高橋 晴雄, 神田 幸彦 : 伝音・混合性難聴に対する FMT

正円窓留置による VIBRANT SOUNDBRIDGE の効果 . 日耳鼻 , 119(1):37-45 , 2016【査読有】

(4)Nabekura T, Nagano Y, Matsuda K, Tono T. : A case of cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome. *Auris Nasus Larynx.* 2015 Apr;42(2):160-2. doi: 10.1016/j.anl.2014.09.004. 【査読有】

(5)Nakashima T, Matsuda K, Okuda T, Tono T, Takaki M, Hayashi T, Hanamura Y. : Late pneumolabyrinth may be induced by old penetrating injury: possibility of undiagnosed posttraumatic perilymphatic fistula. *Case Rep Otolaryngol.* 2015;2015:506484. doi: 10.1155/2015/506484. 【査読有】

(6)Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio SY, 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 Jul;134(7):717-27. doi: 10.3109/00016489.2014.894254. 【査読有】

(7)Okuda T, Nagamachi S, Ushisako Y, Tono T. : Glucose metabolism in the primary auditory cortex of postlingually deaf patients: an FDG-PET study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2013;75(6):342-9. doi: 10.1159/000357474. 【査読有】

〔学会発表〕(計 10 件)

奥田 匠, 永野 由起, 牛迫 泰明, 木原 あゆみ, 東野 哲也: Usher 症候群症例における聴覚野および視覚野の PET による評価 . 第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2012 年 10 月 11 日 ~ 10 月 12 日, 京都府京都市

松田 圭二, 東野 哲也, 神崎 晶, 熊川 孝三, 宇佐美 真一, 岩崎 聡, 山中 昇, 土井 勝美, 内藤 泰, 暁 清文, 高橋 晴雄: 本邦における人工中耳(Vibrant Soundbridge)臨床治験 静寂下、雑音下の語音聴取成績 . 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2014 年 5 月 14 日 ~ 5 月 17 日, 福岡県福岡市

近藤 香菜子, 牛迫 泰明, 山本 麻代, 白根 美帆, 倉澤 美智子, 松田 悠佑, 奥田 匠, 東野 哲也: 残存聴力活用型人工内耳(EAS:electric acoustic stimulation)装用者の音楽聴取能に関する検討 . 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2014 年 11 月 27 日 ~ 11 月 28 日, 山口県下関市

東野 哲也：我が国における人工内耳医療の変遷．第 60 回日本音声言語医学会ポストコングレスセミナー，2015 年 10 月 17 日，愛知県名古屋市

池ノ上 あゆみ，白根 美帆，東野 哲也：人工内耳埋め込み術を行った先天性サイトメガロウイルス感染症児 2 例．第 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会・学術講演会，2015 年 5 月 8 日，長野県北佐久郡

中島 崇博，奥田 匠，高木 実，林 多聞，花牟禮 豊，東野 哲也：小児人工内耳術後に生じた環軸椎回旋位固定の一例．第 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会・学術講演会，2015 年 5 月 8 日，長野県北佐久郡

松田 圭二，中島 崇博，平原 信哉，梶原 啓，山田 悠祐，東野 哲也：混合・伝音難聴に対する VSB 手術の術後長期成績．第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2015 年 5 月 20 日～5 月 23 日，東京都千代田区

倉澤 美智子，北島 史織，東野 哲也：人工内耳術側決定における蝸牛電気聴覚検査 (PST) の役割．第 60 回日本音声言語医学会総会・学術講演会，2015 年 10 月 15 日～16 日，愛知県名古屋市

中島 崇博，山本 麻代，近藤香菜子，白根 美帆，倉澤美智子，松田 悠佑，平原 信哉，奥田 匠，中西 悠，長井 慎成，松田 圭二，東野 哲也：当科で経験した残存聴力活用型人工内耳 (EAS) の経過．第 30 回九州連合地方部会学術講演会，2015 年 7 月 11 日～12 日，熊本県熊本市

松田 圭二，東野 哲也，神崎 晶，熊川 孝三，宇佐美 真一，岩崎 聡，山中 昇，土井 勝美，内藤 泰，高橋 晴雄，神田 幸彦：伝音・混合性難聴に対する FMT 正円窓留置による VIBRANT SOUNDBRIDGE の効果疾患別の有効性について．第 60 回日本聴覚医学会総会・学術講演会，2015 年 10 月 21 日～10 月 23 日，東京都新宿区

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

東野 哲也 (TONO TETSUYA)  
宮崎大学・医学部・教授  
研究者番号：80145424

### (2) 研究分担者

牛迫 泰明 (USHISAKO YASUAKI)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：10185001

長町 茂樹 (NAGAMACHI SHIGEKI)

宮崎大学・医学部・准教授  
研究者番号：40180517

永野 由起 (NAGANO YUKI)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：50404405

奥田 匠 (OKUDA TAKUMI)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：60404456

福留 真二 (FUKUDOME SHINJI)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：80404458

後藤 隆史 (TAKASHI GOTO)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：20600612

中島 崇博 (NAKASHIMA TAKAHIRO)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：90315375