

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462573

研究課題名(和文) Auditory NeuropathyのCHIRP音蝸電図とVEMPによる研究

研究課題名(英文) A study of auditory neuropathy using the chirp sound stimulus ABR and vestibular evoked myogenic potential

研究代表者

竹腰 英樹 (Takegoshi, Hideki)

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・研究員

研究者番号：10302738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：Auditory Neuropathy (AN)は、ABRは無反応であるが耳音響放射は正常、クリックによる蝸電図ではN1は無反応か低振幅、-SP1は良好に出現する。従来はANの病態は内耳有毛細胞-蝸牛神経間シナプスの伝達異常と考えられてきたが、CHIRP音を用いると蝸電図では蝸牛複合電位が出現することがわかった。本研究では後天性と先天性のAN症例に対してCHIRP音を用いた蝸電図、ABR、VEMPによりANの病態生理を明らかにする研究を行った。電気刺激によるGalvanic VEMP (GVEMP)はANIに合併するVestibular Neuropathyの病態の解明に有用であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Auditory neuropathy is a newly found hearing disease which was reported by Kaga K, et al and Starr A, et al in 1996 and in the different journals. Auditory neuropathy is characterized by absence of ABR, normal otoacoustic emission and poor N1 but presence of -summing potential of electrocochleography. These features of the objective audiometry suggested a synaptic transmission problem between the inner ear hair cell and the cochlear nerve. In order to reveal the pathophysiology of auditory neuropathy, we conducted to record the chirp sound stimulus electrocochleography, ABR and VEMP. Moreover, we introduced newly the galvanic VEMP in order to explore vestibulo neuropathy in patients with congenital and late onset auditory neuropathy and found complication of vestibulo neuropathy in auditory neuropathy.

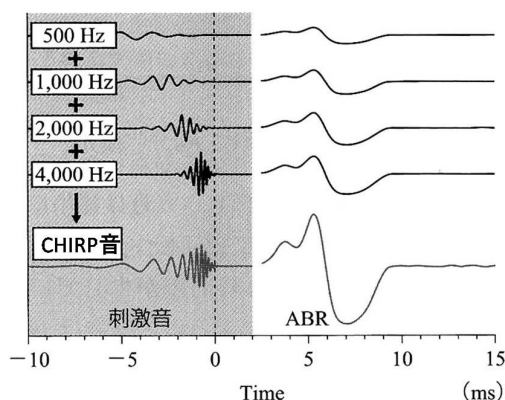
研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：Auditory Neuropathy 蝸電図 ABR VEMP GVEMP クリック Chirp音 シナプス電位

1. 研究開始当初の背景

Auditory Neuropathy は 1996 年に Kaga K らと Starr A らにより独立して発表された新しい聴力障害の概念である。純音聴力検査では低音障害感音難聴を示すが、語音聴力検査では最高明瞭度が 50% 以下で著しく聴き取りが悪い。最初の報告は成人が主であったが、その後先天性難聴の約 10% がこれに含まれることがわかった。難聴遺伝子研究では主に *OTOF* 遺伝子の mutation によると考えられるようになってきた。しかし例外もある。研究代表者を含めた研究グループは、2007 年に Elberling らによって開発された人工的音刺激である CHIRP 音を用いることで、従来のクリック音刺激では蝸電図も ABR も反応のない症例に対して、蝸電図では蝸牛複合電位が出現する症例の存在することを確認した(図 1)。これは、従来の内耳有毛細胞 - 蝸牛神経間シナプスの伝達異常という説では説明できない現象である。VEMP は耳石器由来の反応である。Auditory Neuropathy のサブタイプに前庭障害を伴う症例のあることが報告されているが、VEMP による評価の報告は現在のところまだない。本研究では、CHIRP 音を用いた神経生理学的検査によって、*OTOF* 遺伝子の異常が実際の聴力障害に至るメカニズムにつき、新しい聴覚と前庭の生理学的見地より知見を得ることを目標とする。

図 1 . CHIRP 音の波



2. 研究の目的

Auditory Neuropathy (AN) は、他覚的検査では ABR は無反応であるが耳音響放射は正常、クリックによる蝸電図では蝸牛複合電位の N1 は無反応か低振幅、-SP は良好に出現する。そのため、従来は AN の病態は内耳有毛細胞 - 蝸牛神経間シナプスの伝達異常と考えられてきたが、CHIRP 音を用いると、蝸電図では蝸牛複合電位が出現することがあることがわかってきた。本研究では、後天性と先天性の Auditory Neuropathy 症例に対して CHIRP 音を用いた蝸電図、ABR、EABR (人工内耳症例)、VEMP および GVEMP により、これまでに解明されていない AN の病態生理を明らかにすることを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

20 ~ 50 歳の聴力正常な健常成人を対象に、クリック音、ショート・トーンバーストおよび Chirp 音の 3 つの異なる音刺激を用い、蝸電図、ABR、VEMP を記録する。

成人の AN 症例に対しては蝸電図、ABR、VEMP、カロリックテスト、回転検査を行う。

幼児 AN 症例においては ABR と回転検査を行う。

AN 症例に対して Galvanic VEMP を行う。

4. 研究成果

健常成人のコントロールデータ収集: 蝸電図は波形は -SP、N1 について音圧変化による潜時・振幅曲線を描いた。ABR も 3 つの音刺激に対して潜時・振幅曲線を描いた。VEMP については 3 つの音刺激に対する P13、N14 の潜時と振幅を測定した。

AN 成人 3 症例: 蝸電図は -SP は出現する(図 2) が ABR は出現しなかった。2 例は人工内耳術中の EABR 記録では良好な波、波が

記録できた(図3)。3例とも回転検査は良好で前庭系は保たれていた。

幼児症例： 幼児の ANSD5 症例では ABR は 2msec 以内に -SP と考えられる小さな反応を認めた。人工内耳術中の EABR は全例 波、波が出現した(図4)。

以上より、成人と小児の EABR の記録により、AN は内毛細胞と蝸牛神経の間のシナプ스에病巣があることを発見した。さらに、平成 29 年 1 月になって電気刺激による Galvanic VEMP (GVEMP) の記録の技術開発を行った。GVEMP は AN に合併する Vestibular Neuropathy の病態に少なくとも 2 種類あることがわかり、この解明に有用であることがわかった(図5)。

図2 . AN の 1 症例の蝸電図

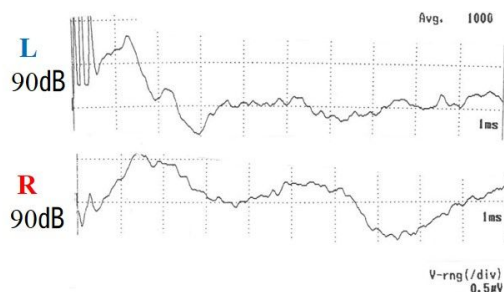
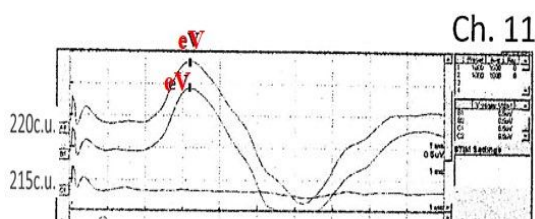


図3 . AN の成人 2 例の人工内耳術中 EABR 症例 1



症例 2

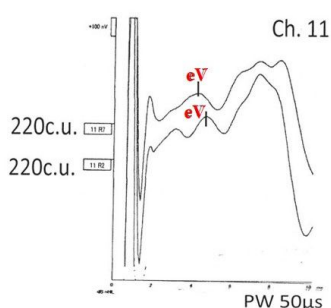


図4 AN の幼児 1 症例の人工内耳術中 EABR

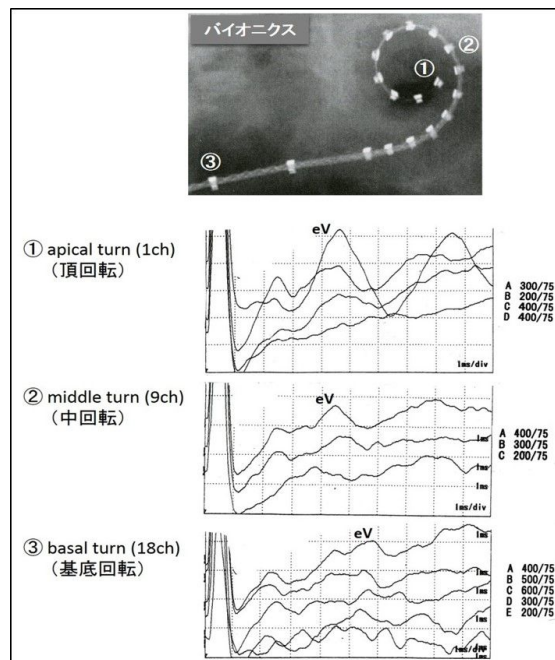
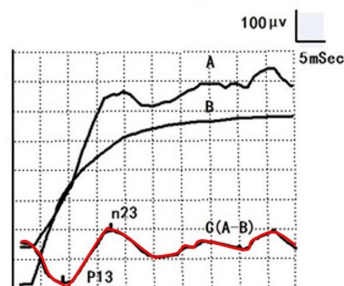


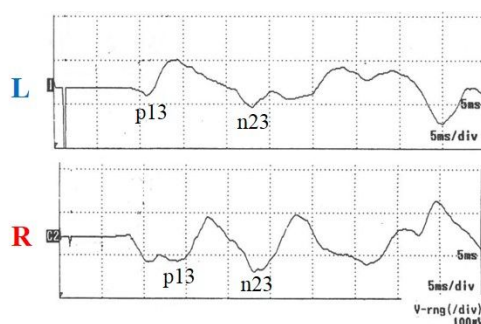
図5 . GVEMP 記録

正常例



A is the reflex response that occurred with SCM contraction.
B is the reflex response that occurred without SCM contraction.
C is obtained by subtracting B from A in order to remove artifact obtaining the real trace of Galvanic VEMP

AN の 1 症例



5. 主な発表論文等

研究者番号：80082238

〔雑誌論文〕(計5件)

Kaga K. Auditory neuropathy and auditory neuropathy spectrum disorders. Auditory and Vestibular Research, 査読無、2014, p1-2.

Kaga K. Auditory nerve disease and auditory neuropathy spectrum disorders. ANL, 査読有、2016, 43:10-20.

Cheng Y, Kimura Y, Kaga K. A study on vestibular-evoked myogenic potentials via galvanic vestibular stimulation in normal people. 査読有、Journal of Otology, March 2018, 13(1):16-19.

加我君孝. Auditory Neuropathy (成人型) に対する人工内耳手術による聴覚の再獲得. MB ENT、査読無、2015、181:61-67.

加我君孝. ANとANSD. JOHNS、査読無、2015、31(11):1601-1606.

加我君孝. 松永達雄. Auditory neuropathy と auditory neuropathy spectrum disorders - 聴覚障害の病態生理と難聴遺伝子変異.耳鼻頭頸、査読無、2017、89(7):530-542.

〔学会発表〕(計1件)

Kaga K. Auditory neuropathy and auditory neuropathy spectrum disorders. The 2nd International Advanced Forum on Auditory Neuropathy, 2017.11.2. Stockholm.

〔図書〕(計2件)

Kaga K., ed. Vertigo and Balance Disorders in Children. Springer, 2014.

Kaga K., ed. Cochlear implantation in children with inner ear malformation and cochlear nerve deficiency. Springer, 2017.

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹腰 英樹 (TAKEGOSHI, Hideki)

独立行政法人国立病院機構東京利用センター・研究員(医師)

研究者番号：10302738

(2)研究分担者

加我 君孝 (KAGA, Kimitaka)

独立行政法人国立病院機構東京医療センター・名誉臨床研究センター長