

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750167

研究課題名(和文)エコードップラー法による胎生期聴覚検査機器の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Measurement of Doppler blood flow velocity in middle cerebral artery induced by sound stimulation in human fetuses

研究代表者

笠井 美里 (KASAI, Misato)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：70549279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本システムは発信器により可聴周波数信号を発生し、 piezoドライバにて電圧変換し、積層型圧電素子により、妊婦腹部表面を加振し、羊水を通して胎児に可聴音振動を与える。胎児が音刺激を受容したときの中大脳動脈の血流微小変化をエコー血流計測装置で検出することで胎児の聴力計測を試みた。末梢血管抵抗Pulsatility index (PI) 値の音刺激後の上昇によって反応ありと判定した。2000Hz 75dBの音刺激を28週から34週の正常妊娠者を対象に行った。42症例に対して行いデータ収集の時点で適当と思われる症例は30症例となった。PI値は2000Hzの音刺激に関して有意性を認めた。

研究成果の概要(英文)：We developed a device for fetal auditory stimulus. Auditory signals generated by the function generator are amplified by the piezo-driver, and are input into the piezo-electric vibrator. The piezo-electric vibrator is placed on a pregnant-woman's abdominal surface facing towards the fetal head, and the vibration stimulus produced by the system reaches the fetus through the amniotic fluid. Prenatal Hearing Screening was applied to 30 healthy women in the period of 27 to 33 weeks gestational age. Burst tones were delivered through the piezo-electric device at an intensity of 75dB, frequency of 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz. Brain circulation changes caused by the sound stimulation are registered in the middle cerebral artery. The changes in the pulsatility index (PI) of the fetal middle cerebral artery before and after sound exposure were measured by a Doppler ultrasound device. PI gradually decreased as time progressed. The change of the PI- induced sound stimulation was marked at 2000Hz.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：先天性難聴 胎児聴力検査 聴覚スクリーニング 胎児中大脳動脈 超音波検査機器 聴覚閾値

1. 研究開始当初の背景

難聴は全ての先天性疾患のうちでも最も頻度の高い疾患の1つであり、約800出生に1人と高頻度に発症し、聴覚と言語発育の著しい障害を引き起こし極めて高度なQOLの低下をもたらす。

先天性難聴の発症原因の半数は環境因子である サイトメガロウイルス(CMV)や風疹などの胎内感染症、母体の耳毒性薬剤曝露、低体重、低酸素症などである (Yoshikawa, Ikeda et al, ANL 2004)。また他の半数は遺伝子異常が原因で、症候群性と非症候群性がある (Ikeda, TJEJ 2004)。

従来先天性難聴の診断と治療の戦略としては、出生後に欧米で確立されている新生児聴覚スクリーニングによる早期の難聴発見と早期聴覚教育が本邦にも導入されている。一方、内耳は胎生22週から28週にかけて発達・成熟・完成し、胎生期の環境因子ならびに遺伝子によって先天性難聴が規定されている。難聴遺伝子変異モデル動物による我々の研究成果より、内耳の発育段階での異常が判明しており (Science 1999; Hum Mol Genet 2003; Neuroscience 2008; Neuroscience 2009)、ヒトでは胎生期で既に難聴が始まっていることを意味している。胎生期に発症・進行する難聴を極めて早期(初期)に検出し、原因因子を同定することによって、難聴の進行の予防や新規の治療を導入することができる。

産婦人科領域においては従来胎児刺激に使用される音響刺激装置により28週以降の胎児の瞬き反射を認める報告 (Birnholze et al., Science, 1983) や胎児心拍変化、胎児中大脳動脈の血流変化を認める報告 (Swartz et al., Obstetrics and Gynecology.2009) はあるが、胎児の聴力検査としては不十分と考える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胎児聴力検査に適した機器を開発し、ドップラーエコーを利用して胎児聴覚検査法を確立し、胎児聴覚の閾値を明らかにすることである。また将来の展望としては、胎児聴覚検査を施行することにより、胎生期での難聴の初期検出が可能となる。

出生後の先天性難聴は既に高度な難聴に陥っていることが多く、変性した内耳を再生することは極めて困難であり、現行の内耳再生技術の戦略には限界がある。内耳の病変の発生初期の段階を胎生期に検出することによって、不可逆性の障害に至る以前に病変の進行の予防や根本的治療を導入させることで、重度な障害を回避または回復させることである。

胎生期における臨床応用可能な先天性難聴の診断・予防・治療法の開発は国内外をみても全く皆無であり、本研究の崇高な独自性・独創性は世界に先駆けた新たな発信である。本研究で内耳の病変の発生初期の段階を胎生期に検出することによって、不可逆性の障害に至る以前に病変の進行の予防や根本的治療を導入させることで、重度な障害を回避するまたは回復させることが可能である。従って、出生後に補填される治療の効果が増強され、難聴の永続的な治療費が大幅に削減可能となる。国内の年間の新生児120万人のうちの0.1~0.2%の約2,000人が先天性難聴とされている。難聴児発見早期には補聴器が装着されるが、人工内耳の手術適応児は徐々に増加傾向である。本研究の成果によって、難聴の重症度を)人工内耳の適応から補聴器装着へ、)補聴器適応から健聴耳へ軽減させることが可能となり、医療費が削減可能となる。また難聴患者の日常生活における負担は大幅に減り、聴覚障害者用屋内信号装置・通信装置・情報受信装置などの日常生活用具

給付事業の支給・貸与の費用の軽減により長期的な医療費が大幅に削減できると考えられる。この技術が臨床に適用されると、聴覚医学に新しい局面を迎えることができる。

難聴児の出生の危惧に悩み、また今後先天性難聴児として苦しむであろう数百万人の患者への大きな福音となり、国民生活の質的向上をもたらす極めて有意義な研究である。

1. ドップラーエコー法による胎児聴力検査機器の開発

本スクリーニングシステムは、発信器、ピエゾドライバ、積層型圧電素子およびエコー血流測定器から成る。発信器により可聴周波数信号を発生し、ピエゾドライバにて電圧変換し、積層型圧電素子に投入する。積層型圧電素子により、妊婦腹部表面を加振し、羊水を通し、胎児に可聴音振動を与える。胎児が羊水中で満たされた気導、もしくは骨導により音刺激を受容した場合、中大脳動脈の血流に微小変化が生じるため、これをエコー血流計測装置で検出することにより、胎児の聴覚閾値を計測する。

2. 胎児聴覚スクリーニングへの応用

妊婦の定期検診時で汎用しているエコー検査時に上述した胎児聴力検査装置を用いて、胎児の聴覚能を判定する。順天堂医院にて500 胎児を目標に検査を実施し、順天堂医院にて検査データの収集と解析を行う。

3. 研究の方法

1. ドップラーエコー法による胎児聴力検査機器の開発(協力者:小池卓司、松岡理奈)

胎児環境に適した音響刺激装置を開発本スクリーニングシステムは、発信器、ピエゾドライバ、積層型圧電素子およびエコー血流測定器から成る。発信器により可聴

周波数信号を発生し、ピエゾドライバにて電圧変換し、積層型圧電素子に投入し、音波を発生する。積層型圧電素子により、妊婦腹部表面を加振し、羊水を通し、胎児に可聴音振動を与える。

従来の音響刺激装置は30~80Hzであり母体並びに胎児の皮膚知覚の影響が強いと考える一方、今回の振動の発生源はいわゆる超音波探触子に近いものであり胎児に与える刺激は聴覚以外ごくわずかと考える。



胎児モデル下における音響レベルの校正

開発された音響刺激装置を使用して、胎児環境下での可能である刺激音圧レベルを明らかにする。その際に考える環境の変化にも応用、対応できるようなバリエーションに富んだ胎児モデルをシリコンフォーム並びに生理食塩水等で作成し、生理食塩水内のマイクロフォンを胎児聴覚器の代替として計測する。胎児に与える音圧レベルを把握することにより可聴閾値の測定を可能とする他、胎児への音響刺激も最小限に抑えられより安全に行える。

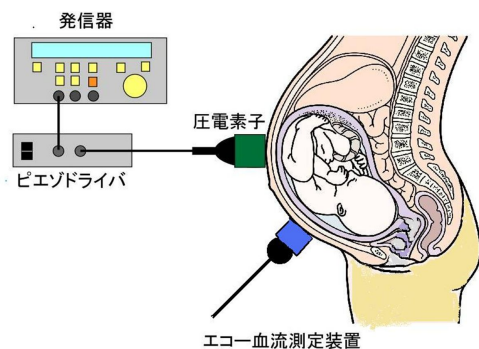
胎生期聴覚スクリーニングへの応用(研究代表者 沖崎貴子、協力者 松岡理奈、稲垣徹訓)

測定方法の確立

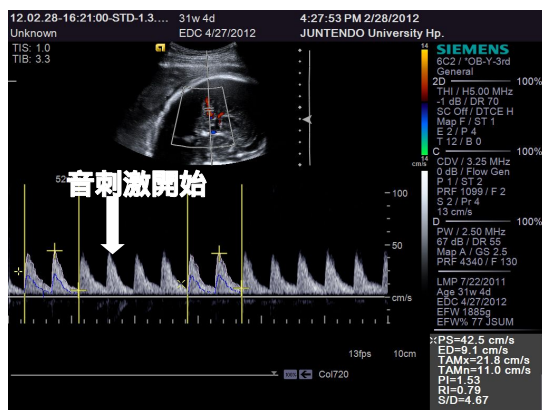
エコードップラーで胎児の中大脳動脈をとらえ、圧電素子より音刺激を加える。その

際に生じる血流の変化を特異的な反応として音刺激によるものとする。刺激時の状況も考慮したうえでより有意な測定方法を確立させる。なお、胎児状況を確認する際に胎児中大脳動脈を計測するが、聴覚野の栄養血管であるため今回の計測血管として選択した。また刺激音圧も刺激時間も最少を目指しており、安全面でからみても胎児聴覚検査法として適している。

<胎児聴力測定機器のダイアグラム>



<実際の超音波モニター画面>



可聴閾値の特定

本刺激装置を用いることにより、刺激音の音圧レベルと振動数は可変となる。よって、確立された測定方法により胎児の可聴閾値が明らかとなる。

先天性難聴の診断

胎児の可聴閾値をもとに、妊婦の定期検診時で汎用しているエコー検査時に上述した胎児聴力検査装置を用いて、28週以降の胎

児の聴覚能を判定する。500胎児を目標に検査を実施し、順天堂医院にて検査データの収集と解析を行う。出産後には代替策として新生児聴覚スクリーニング検査結果と照らし合わせる。

4. 研究成果

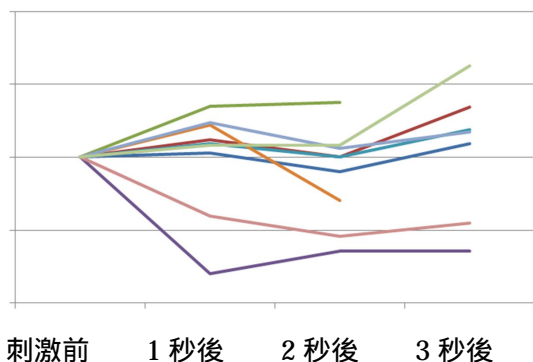
本スクリーニングシステムは、発信器・ピエゾドライバ・積層型圧電素子・超音波血流測定器から成る。発信器により可聴周波数信号を発生し、ピエゾドライバにて電圧変換し、積層型圧電素子に入力した。積層型圧電素子により、妊婦腹部表面を加振し、羊水を通し、胎児に可聴音振動を与えた。胎児が羊水で満たされた気導、もしくは骨導により音刺激を受容した場合、中大脳動脈の血流に微小変化が生じるため、これをエコー血流計測装置で検出することにより、胎児の聴力計測を試みた音刺激を加えた。前後の Pulsatility index (PI) 値の上昇によって反応ありと判定した。PI 値とは末梢血管抵抗を意味しており胎児の状態の指標である。多数の指標を比較した際に音刺激による変化を一律に認めており、これを当検査の指標とした。また、出産後に現行されている新生児聴覚スクリーニングを実施し今回の検査結果と対比させ、聴覚刺激による変化の裏付けの一つとした。

従来の音響刺激装置は 30 ~ 80Hz であり母体並びに胎児の皮膚知覚の影響が強いと考える一方、今回の振動の発生源はいわゆる超音波探触子に近いものであり胎児に与える刺激は聴覚以外ではごくわずかと考える。開発された音響刺激装置を使用して、胎児環境下での可能である刺激音圧レベルを明らかにした。その際に考えうる環境の変化にも応用、対応できるようなバリエーションに富んだ胎児モデルをシリコンフォーム並びに生理食塩水等で作成し、生理食塩水内のマイクロフォンを胎児聴覚器の代替と

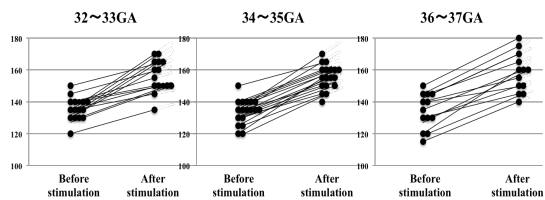
して計測した。胎児に与える音圧レベルを把握することにより可聴閾値の測定を可能とする他、胎児への音響刺激も最小限に抑えられより安全に行える。当検査を確立するにあたり、当初は 2000Hz 75dB の音刺激を 28 週から 34 週の正常妊娠者対象に行った。42 症例に対して行い解析を行った。この検査は環境因子が強く関係し、母体の状況、胎児の状況、計測の仕方を統一し、データ収集の時点で適当と思われる症例は 30 症例となった。計測は音刺激直前直後で行い、PI 値に着眼したところ有意性を認めた。今回の計測で胎児中大脳動脈のドップラー測定をしているが、中大脳動脈を測定血管に選んだ理由としては、聴放線聴皮質（聴覚野）の栄養血管であること、胎児の脳血管の抽出がもっともクリアに確認できることがあげられる。その上で PI 値を指標とするにいたった。2000Hz の音刺激に関しては有意性を認めたが 1000Hz、4000Hz の音刺激に対しては有意性を認めなかったことに関しては、周波数による蝸牛単体との感度の違いがあげられる。

我々は音刺激後の反応として新たに聴性誘発反応および心拍数に着目した。心拍数に関しては胎児の睡眠状況を考慮に入れた結果、REM 睡眠期において 32 週以降の胎児では 30 例全例で 2000Hz 75dB の音刺激に対して 15bpm 以上の心拍数の上昇をみとめた。今後は妊娠 20 週以降を対象を広げ検討を行う予定である。

< 2000Hz75dB 音刺激後の PI 値の変化 >



< 2000Hz75dB 音刺激後の心拍変化 >



図：REM 睡眠期を確認して計測した結果、全例で 70dB 音刺激後心拍数上昇を確認。

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 2 件)

1. ドップラーエコーにおける胎児聴力測定を試み
松岡 理奈, 池田 勝久, 西村 将彦, 笠井 美里, 竹田 省, 牧野 真太郎, 稲垣 徹訓, 小池 卓二, 大瀧 直也
日本耳鼻咽喉科学会会報(0030-6622) (査読無)116 巻 4 号 Page496(2013.04)

2. Piezoelectric vibrator-stimulated potential and heart rate accelerations detected from the fetus
Rina Matsuoka, Sinyoung Lee, Miho Sato, Remi Hibiya, Yota Shimanuki, Misato Kasai, Kazusaku Kamiya, Atsuo Itakura, Takuji Koike, Katsuhisa Ikeda
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (査読有) 掲載予定

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笠井美里 (Kasai, Misato)
順天堂大学・医学部・非常勤助教
研究者番号：70549279

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

松岡理奈 (MATSUOKA, Rina)
順天堂大学・医学部・非常勤助教
研究者番号：80433770

小池卓二 (KOIKE, Takuji)
電気通信大学・情報理工学(系)研究科・教授
研究者番号：10282097