

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20180

研究課題名(和文) 術中聴覚モニタリングによる残存聴覚温存人工内耳手術の開発

研究課題名(英文) Development of residual acoustic sense-conserving cochlear implantation with monitoring hearing acuity

研究代表者

村田 考啓 (Murata, Takaaki)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10569875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：人工内耳埋込術中における残存聴力の状態と手術操作による変動について、音入力による聴性脳幹反応・聴性定常反応を用いた解析を検討した。手術下において利用できる音入力の刺激装置を最初に検討した。しかし耳介や創部全体を清潔かつ密閉してカバーできる素材が未だ見つからない状況であり、入力の面で問題が生じている。手術室において各種術中モニタリング機器の測定音を小さく設定し騒音計で測定を行った結果、均一ではないが55dB未満の低騒音環境を構築することは可能だった。上記の結果から、本研究自体を進めるにあたっての前段階の状態で行うのが困難な状況であり、研究期間内に有用な方策を見出すことができなかった。

研究成果の概要(英文)：We analyzed that the intraoperative condition of residual hearing in cochlear implantation and variation influenced by operative stress are estimated with auditory brainstem response or auditory steady-state response. At first, we consider stimulation device used in intraoperative condition. Although, the adequate product adhesive covering auricle and whole surgical site was not founded. Intraoperative sound pressure produced by patient's biomonitor was configured in soft sound and estimated with sound level meter. It was enabled to construct the silent environment, under 55dB sound level, in operation room. These result reveal that it is difficult to conduct the research at a stage prior to main plan and we could not find out effectual measure in the survey period.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：聴覚医学 人工内耳

1. 研究開始当初の背景

【研究の背景】

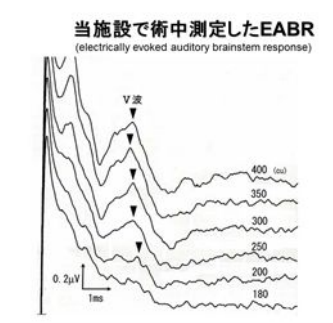
両側重度感音難聴に対する聴覚活用の手段として、人工内耳の有効性は一般的に認識されている。しかし電極という異物を手術的に蝸牛内へ挿入するために、蝸牛本来の機能は少なからず影響を受ける。平成 26 年 9 月に、低音域に残存聴力を有する両側高度難聴への残存聴力活用型人工内耳の保険医療が承認され、今後は正円窓膜経由による蝸牛内電極挿入など、蝸牛の有毛細胞や蝸牛神経への侵襲を極力抑えながら人工内耳による聴覚活用を達成することが要求される。残存機能の温存は、特に幼小児例において将来新たな治療法（再生医療など）が発明され、「既存の蝸牛器官本来の機能を利用した聴覚活用を行う」という事態が生じた際にも重要かつ問題となる。従って、人工内耳埋め込み術中における残存聴覚の状態について詳細に評価することは、残存機能の温存をより効率化する手術手技を確立する上でも重要である。

手術中における残存蝸牛機能の評価手段の候補として、蝸電図や音入力による聴性脳幹反応（Auditory brainstem response, ABR）・聴性定常反応（Auditory steady-state response, ASSR）などが挙げられる。先行研究として、人工内耳埋め込み術中における各段階での蝸電図を少数例測定し、ドリルによる蝸牛開窓（今まで蝸牛機能障害の原因の一つとして考えられていた）の後においても蝸電図の反応は温存されていたとの報告がある（Harris et al., 2011）。しかし、音圧や音域、聴覚中枢路への神経伝達状態など、より正確な聴覚機能の評価を行うためには、ABR や ASSR による評価が必要であるが、未だ詳細な報告はなされていない。

手術中にこれらの神経電気生理学的検査を行う上で、手術室内外の各種モニターや電気機器などから発生する電波が測定結果に大きな影響を与えることが多く、これが本研究領域の発展における大きな障壁となっていた。近年、申請者のグループは手術室外からの影響を遮断するシールドルーム化した手術室において、各種モニターへの接地電極装着や絶縁シートの使用などを徹底することで人工内耳埋め込み術中での綺麗な電図が安定した electrically evoked ABR 波形の検出を達成しており、関連学会で報告し一定の評価を得ている（右図）。

そこで、手術中の各段階における聴覚機能の障害程度を ABR や ASSR で評価することで、最終的には残存聴力の温存における最適な手術操作や処置を構築し、かつ術中における残存聴力モニタリングが実現化する可能性

が高いと考え、本研究を着想した。なお、申請者はこれまで内耳障害の病態生理について基礎的な生化学・分子生物学的手法を用いた解析を遂行してきたが、その中で基礎的アプローチの限界点と臨床的な生理学的手法による評価解析の重要性を再認識したことも、本研究の着想に到った要因である。



2. 研究の目的

本研究では、次の知見を明らかにすることを目標としている。

耳科手術中における音入力での ABR・ASSR の安定した測定の実現可能性・妥当性。手術前後と術中における ABR・ASSR の比較とその特性（閾値の差異など）。

術前に ABR や ASSR で反応を認める重度難聴症例に対して、人工内耳埋め込み術中の各段階における ABR・ASSR の測定と評価を行い、手術による聴覚器官への損傷に影響する要因を同定する。

については、術前で ABR 反応が残存している症例は極稀であるため、低音域の残聴例に対する ASSR での評価が主体となると想定している。これらの知見を得ることで、残存聴力の温存における最適な手術操作や処置を構築し、かつ術中における残存聴力モニタリングの実現化が期待される。

全世界的に人工内耳の有効性と普及が広がる中、低音域聴力残存症例への人工内耳適応拡大や再生医療の進歩により将来的な治療方針のパラダイムシフトが起こる可能性を考慮すると、今後は残存聴覚機能の評価とそれを適切に温存する手技の確立が急務である。本研究の特色・独創性はその命題に実現可能性を持って答えることができ、また未だ解明されていない領域であることや臨床現場への還元・寄与が容易に期待できる点である。また申請者のグループでは手術中の ABR 波形を綺麗に安定して測定できる環境設備が完備されており、人工内耳埋め込み術も幼小児から成人まで年間十数例施行し安定した成績を有しており、本研究の実施に最適な環境であることも特色である。

本研究で予想される結果は、手術中における ABR・ASSR の測定が可能であり、それらの反応閾値の変動から手術中における聴覚障害の悪化を引き起こす要因が同定されることである。本研究の成果が、蝸牛を含む聴覚神経路の適切な残存能力の温存に最適な

手術手技の提示を可能にし、かつ術中における残存機能のモニタリングとして ABR・ASSR が導入されることで、残存聴力の温存とより効率的な聴覚活用を実現化し、最終的に聴覚障害者への寄与に繋がることを目指しており、これが本研究の意義である。

3. 研究の方法

1) 耳科手術中における ABR・ASSR の安定した測定条件の同定

本研究を遂行する前段階の研究として、耳科手術中に綺麗で安定した ABR・ASSR 波形の測定が可能かを検証する。通常の耳科手術を対象として術中に ABR・ASSR を測定し、各種刺激条件や測定環境について比較検討し安定した測定条件を同定する。

伝音性難聴を有する成人慢性中耳炎症例を対象に臨床研究として同意取得後、術前と術中の各段階における術側 ABR・ASSR 波形と閾値を測定する。手術下において利用できる音入力の刺激装置として、耳介や創部全体を清潔かつ密閉してカバーできるイヤカプラ、骨導端子を用い、より有用なデバイスとその設置方法を選定する。反対側のマスキングについても同様に行う。刺激頻度や強度、ASSR においては変調周波数など測定条件について、当研究施設での標準的な測定方法を基に比較検討し、安定した波形描出に最適な各パラメータの設定を見出す。また ABR への影響が乏しいといわれている麻酔・筋弛緩剤などの要素についても ASSR において影響がないか確認を行う。先行研究として船井ら(1988)は耳小骨奇形に対する鼓室形成術中の ABR 測定を 3 症例において標準的な条件下で施行し再現性のある波形を得ている。準備研究としてサンプルサイズは 10 症例程度を想定している。

2) 耳科手術中における ABR・ASSR の測定と術前との閾値差の評価

人工内耳埋め込み術中における各種聴性反応の測定を計画するにあたり、外耳～中耳の手術操作による形態変化が音入力に大きな影響を及ぼす。通常電極挿入ルート作成時に施行される後鼓室開放がなされた状態では、外耳道や中耳による音圧増強作用や蝸牛窓の遮蔽効果も消失する。この影響について、通常の耳科手術を対象として術前と術中における ABR・ASSR の測定閾値を比較し、形態変化に伴う閾値差を評価する。

伝音性難聴を有する成人慢性中耳炎症例を対象に臨床研究として同意取得後、術前と術中の各段階における術側 ABR・ASSR 波形と閾値を測定する。音入力の刺激装置として耳介や創部全体を、カバーできるイヤカプラや骨導端子を用い反対側のマスキングも適宜行う。刺激頻度や強度など測定条件を前段階研究で同定した設定にして術前・術中の波形や気導・骨導閾値を測定する。

気骨導差の評価や波形の潜時につき、術前

と術中各段階において比較検討し、蝸牛開窓を除く手術の各段階における有意な変化について解析することで、蝸牛への障害がない状態での手術操作による閾値の変化度を確定する。

サンプルサイズとして、同様の先行研究がないため Zhou ら(2012)の報告を参照する。術中と術後における(手術自体での聴力閾値改善を認めない 69 耳例) ABR 閾値に有意な差(閾値差 $9.4\text{dB} \pm 10.6$, $P < 0.01$)を認めた結果を基に、本研究における術前・術中 ABR 閾値差が有意になると仮定した場合、信頼度 95%、検出率 80%として $n=19.6$ と計算される。脱落率を 20%と仮定し安全性や有効性を考慮すると本研究では少なくとも 25 名の参加者が妥当と考える。

3) 人工内耳埋め込み術中における ABR・ASSR 測定

術前 ABR・ASSR において術側での反応が得られた人工内耳埋め込み術を予定している症例を対象に、臨床研究として同意取得後、術前と術中の各段階における術側 ABR・ASSR 波形と閾値を測定する。術中の各段階とは具体的に、手術開始前・後鼓室開放後・蝸牛開窓後・電極挿入後に分けて計測する。術式は後鼓室開放・岬角部蝸牛開窓による電極挿入を基本とし、症例に応じて正円窓膜経由による電極挿入も選択し、各々による閾値変動の差について評価する。また人工内耳電極においても機種別に比較検討を加える。サンプルサイズとしては上記の研究計画と同様の計算となるが、当科で過去 1 年間人工内耳埋め込み術を施行した症例における低音域 ASSR 反応残存例は 11 例中 6 症例であったことを考慮すると本研究では少なくとも 30 名の参加者が妥当と考え、当科での人工内耳埋め込み術症例の頻度からすると研究期間として 2 年間は必要と考える。

4. 研究成果

本研究を遂行する前段階の研究として、耳科手術中に綺麗で安定した ABR・ASSR 波形の測定が可能かを検証するため、伝音性難聴を有する成人慢性中耳炎症例を対象に臨床研究として同意取得後、術前と術中の各段階における術側 ABR・ASSR 波形と閾値を測定した。測定器具自体は操作や測定環境として問題がなかったが、手術下において利用できる音入力の刺激装置として、当初は耳介や創部全体を清潔かつ密閉してカバーできるイヤカプラを使用検討していたが、実際の手術中の創部へフィットが可能な素材が購入できる品目がないため入力の面で問題が生じており、現在も適した素材を検討しているが未だ見つからない状況である。パイロット研究として新生児聴覚スクリーニングの AABR 測定時に用いるイヤカプラに医療用ドレッシング剤を併用して健常人の耳介部全体を被覆して測定を試みたが、音の遮蔽性が不良であ

りサイズの的にも術中に使用に耐える広範囲の被覆が困難と判断された。また手術室内の騒音の問題も浮上している。これは各種モニタリング機器を含めた環境音が想定以上に大きく、騒音計での測定では 70dB を越えることもあった。最終的には人工内耳埋め込み術が適応となる両側重度感音難聴の対象者に対して測定を試みるため入力音は環境騒音より大きくなるのが想定されるが、現時点で低騒音下での測定が可能か検討を追加する必要があった。手術室において各種術中モニタリング機器の測定音を小さく設定し騒音計で測定を行った結果、均一ではないが 55dB 未満の低騒音環境を構築することは可能だった。

上記の結果から、本研究自体を進めるにあたっての前段階の状態で施行が困難な状況であることが判明しており、研究期間内に各種検討を重ねたが有用な方策を見出すことができなかった。

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 0 件)

なし

〔学会発表〕(計 0 件)

なし

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

村田 考啓 (MURATA TAKAAKI)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10569875

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし