

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20198

研究課題名(和文) 低侵襲人工内耳手術が前庭機能に及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文) Effects on vestibular function after atraumatic cochlear implant surgery

研究代表者

塚田 景大(Keita, Tsukada)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：90419375

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)：人工内耳手術の適応となりうる遺伝性難聴患者のめまい随伴症状の有無や前庭機能を評価し、人工内耳手術における内耳保護手技がどの程度前庭機能に好影響を及ぼすかを究明することを目的とした。原因遺伝子が特定できた遺伝性難聴症例の前庭機能を評価した結果、およそ半数の症例で何らかの前庭機能障害を示した。人工内耳手術症例においては、低侵襲手術における前庭機能の比較検討では、いずれの検査においても低侵襲手術による良好な前庭機能温存が可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Although numerous studies have reported the effects of cochlear implant surgery on the vestibular function, there have been no reports examining the vestibular function of the postoperative effects of new atraumatic concepts of electrode and surgical techniques, and only a few reports on vestibular function in patients with hereditary hearing loss who will be candidates of cochlear implantation surgery. In this research, we examined the vestibular functions in patients diagnosed with hereditary hearing loss and the changes in vestibular functions after implantation in patients who underwent atraumatic surgery. About 50% of the patients with causative genes of hereditary hearing loss who underwent vestibular tests (caloric testing, cVEMP and oVEMP) had at least one vestibular dysfunction. The vestibular function was well preserved after atraumatic cochlear implantation surgery. The round window approach and soft electrode are preferred to decrease the risk of impairing vestibular function.

研究分野：耳鼻咽喉科学 めまい平衡医学 耳科学

キーワード：人工内耳 遺伝性難聴 めまい 前庭機能 カロリックテスト VEMP

## 1. 研究開始当初の背景

両側高度感音難聴に対する治療方法として人工内耳の有効性についてはすでに広く知られており、特に幼小児期の高度難聴患者においては言語獲得においてはなくてはならない治療法となっている。また、近年、人工内耳の技術進歩に伴い、両側高度難聴のみならず、補聴器ではなかなか効果が上がらない高音急墜型もしくは高音障害型感音難聴に対しても残存聴力活用型人工内耳 (EAS) が登場し難聴患者における人工内耳の適応拡大およびその需要はさらに高まっている。

特に残存聴力活用型人工内耳では、手術において残存聴力をいかに保存するかが重要であり、聴力温存のための柔らかい電極の開発、手術方法の改善 (正円窓アプローチ: RWA, 図1)、内耳保護のための薬剤の使用により術後においても残存している聴力の悪化は認めず、蝸牛に対する低侵襲手技、技術の発達が見られている。

このような技術革新は、聴力温存のみならず内耳全体に対する低侵襲手術手技と考えられており、人工内耳手術においては Structure Preservation という概念が非常に重要視されるようになってきている。この Structure Preservation を評価するための要素の一つが前庭機能であり、人工内耳手術において前庭機能を評価することは非常に重要であると考えられる。しかし、人工内耳手術における内耳保護という新しい概念をベースに臨床的に前庭機能について詳細に検討・評価している研究はほとんどないのが現状であった。

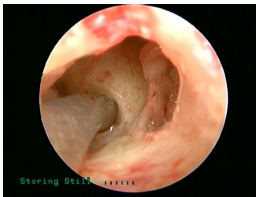


図1 RWAによる人工内耳挿入

また、人工内耳の適応となる両側高度感音難聴や高音急墜型感音難聴患者の多くは、遺伝性難聴が関与していると考えられ、原因遺伝子により聴力像など臨床像の特徴を捉えることができるようになり、当教室でも日本人における *GJB2* 変異を持つ難聴患者の聴力像 (Tsukada et al. 2010)、*SLC26A4* 変異症例の遺伝子型と聴力像 (Suzuki et al. 2007) および *CDH23* 遺伝子変異を持つ非症候群性難聴の聴力の検討 (Wagatsuma et al. 2007) など数多くの遺伝性難聴の臨床像について報告してきた。

遺伝子診断の発展と共に臨床像の特徴を捉えることは、人工内耳適応症例の難聴に関する正確な診断が可能になり、難聴の進行や変

動など予後の推測、合併症の予測、治療法の選択さらには予防や遺伝カウンセリングといった情報提供に非常に有用になると考えられる状況であった。

## 2. 研究の目的

人工内耳における電極の開発や手術方法の改善、内耳保護のための薬剤の使用など技術の発達に伴い、残聴のある難聴患者の聴力温存が可能となり、人工内耳の適応拡大をもたらした。その一方、これらの技術革新が、蝸牛に隣接する前庭末梢器官に及ぼす影響について詳細な検討がなされていないのが現状である。

本研究では、人工内耳適応症例となりうる遺伝性難聴の原因を明らかにし、遺伝性難聴患者のめまい随伴症状の有無や前庭機能を評価し、人工内耳症例の前庭末梢器で起こるメカニズムについて解明し、さらに、人工内耳手術における内耳保護手技がどの程度前庭機能に影響を及ぼすかを究明するため本研究を企図した

## 3. 研究の方法

難聴患者に対して遺伝子解析を行い、その原因を解明するとともに、遺伝性難聴症例の前庭機能障害の頻度、程度を検索する。また、内耳を保護するための手技を用いて手術した人工内耳症例を対象として、次の平衡機能検査を術前および術後に施行し前庭機能の評価を行う。半規管機能としてカロリック検査および vHIT、球形嚢検査として VEMP を行い、卵形嚢機能検査として oVEMP による平衡機能検査を行う。人工内耳適応症例の平衡機能を検索し、内耳保護のための手術方法や電極が末梢前庭器の保護に有用かを評価、検討を行う。

具体的には

(1) 難聴症例に対して遺伝的検索を行い遺伝性難聴と診断された 122 例に対してめまい症状の有無および前庭機能の障害 (カロリックテスト, vHIT, oVEMP) の頻度について検討した。

(2) 人工内耳適応症例を対象に前庭機能を評価し、術前および術後に平衡機能検査を行った。

vHIT による検討

人工内耳を施行した 9 例に対して、術前および術後 2 週間以内の早期、術後 3~6 か月後の後期に vHIT (外側半規管系) を測定し、VOR gain の変化について検討を行った。すべての症例は、同一術者で Round window approach および柔らかい電極素材を用いた低侵襲手術を行った。

#### oVEMP による検討

ocular VEMP (oVEMP) は主に卵形嚢機能を反映すると考えられ、近年、臨床検査として応用されてきている。低侵襲手術による人工内耳手術を行った 17 例について術前の oVEMP を評価し、術側の術前機能が正常であった 13 例について術前および術後の oVEMP の振幅の変化について検討を行った。

小児人工内耳症例における術後平衡機能 6 歳以下で人工内耳手術を行った 18 例に対して術後前庭機能をカロリックテスト、cVEMP、oVEMP を用いて評価を行った。検討は低侵襲手術 (RWA) による耳と非低侵襲手術 (Cochleostomy) を施行した耳の 2 群に分けて前庭機能の比較を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 遺伝性難聴患者のめまい症状および前庭機能障害の頻度について

遺伝性難聴と診断された 112 例についてめまい症状の有無を問診したところ、27% の症例でめまい症状の既往を認めた。我々が、過去に検討した感音難聴患者 2,867 例のめまい症状の頻度は 22% であり、2 群を比較しても遺伝性難聴に特徴的にめまい頻度が増加するわけではないと考えられた。

また、遺伝性難聴と診断された 122 例の前庭機能障害の頻度および各検査の頻度を図 2 に示す。何らかの前庭機能障害を来す症例は全体の 57% と高率であり、各検査別に検討すると cVEMP (球形嚢) 異常の頻度が高い傾向にあった。

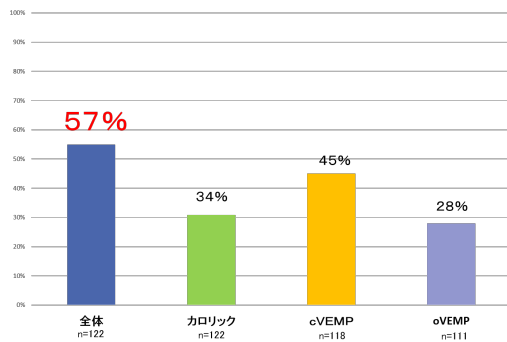


図 2 : 遺伝性難聴症例の前庭機能障害の頻度

(2) 人工内耳術前後の平衡機能について

#### vHIT による検討

vHIT を術前、術後早期、術後後期に施行した 9 例について検討した結果を図 3 に示す。

術前に高度な VOR gain の低下を示した症例は存在せず、術後早期、術後後期において外側半規管の有意な VOR gain の低下を示した症例は存在しなかった。以上の結果より、「低侵襲な人工内耳手術が半規管機能に与える

影響は少ない」と考えられた。

術前～術後の術側VOR gainの推移

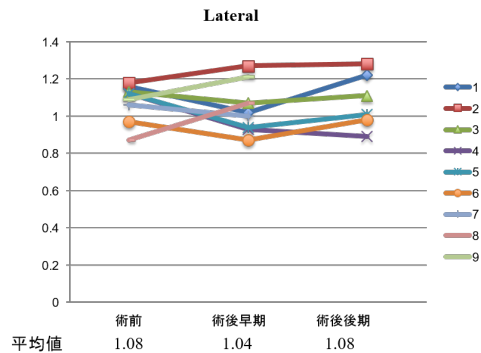


図 3 術前後の VOR gain の変化

#### o-VEMP による検討

人工内耳術前 oVEMP 正常症例 13 例に対して、術後 oVEMP の反応を絶対値比較において検討した結果を図 4 に示す。その結果、術前後を比較して振幅の絶対値比較においても明らかな卵形嚢機能低下を示した症例は存在しなかった。したがって、低侵襲手術は卵形嚢機能の保護においても非常に有用であることが示された。

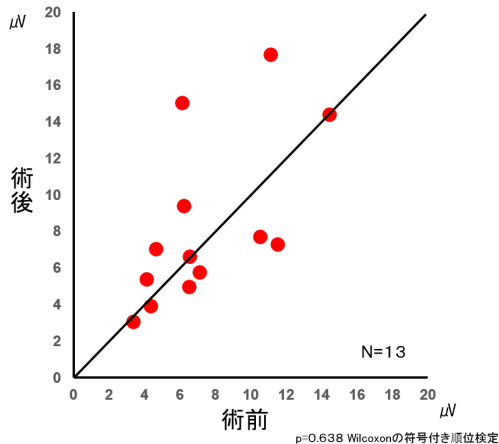


図 4 術前後の o-VEMP の結果

小児人工内耳症例における術後平衡機能の検討

また、RWA 群と cochleostomy 群の術後前庭機能の比較を図 5 に示す。小児人工内耳症例に対して網羅的な前庭機能検査を施行した結果、カロリックテストおよび oVEMP については手術方法の間に差異は得られなかった。しかし、cVEMP について検討すると Round Window Approach 群において有意に術後前庭機能が良好であった。

cVEMP にて無反応を呈する術後耳も、RWA 群で 18% (2/11 耳) であったが、Cochleostomy 群では 62% (8/13 耳) と多い傾向にあった。したがって、小児人工内耳手術においては、術後前庭機能に留意した手術方法の選択が

要されると考えられる。

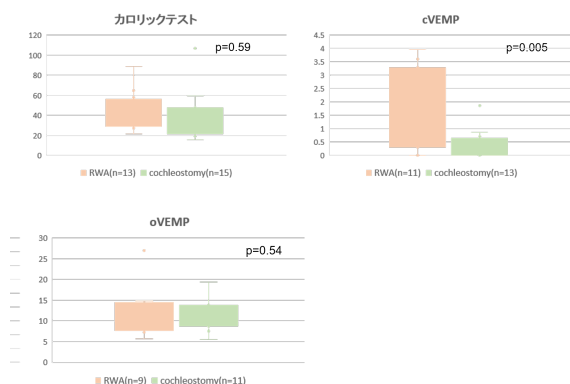


図5：RWAとcochleostomyの比較

#### <引用文献>

Tsukada K, Nishio S, Usami S; Deafness Gene Study Consortium. A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet*. 78(5), 2010 464-470.

Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, Abe S, Kumakawa K, Nagai K, Satoh H, Kanda Y, Iwasaki S, Usami S. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. *Acta Otolaryngol*. 127, 2007, 1292-1297.

Wagatsuma M, Kitoh R, Suzuki H, Fukuoka H, Takumi Y, Usami S.

Distribution and frequencies of *CDH23* mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. *Clin Genet*. 72, 2007, 339-344.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

塚田 景大, 福岡 久邦, 宇佐美 真一, ムンブス難聴症例における平衡機能障害の検討, 耳鼻と臨床, 63 巻, 203-210, 2017, 査読有

宇佐美真一, 塚田景大, 【診断に苦慮した耳鼻咽喉科疾患-私が経験した症例を中心に-】進行性難聴、変動する難聴, ENTONI, 205号, 1-5, 2017 査読なし

Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami SI. Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Otolaryngol*. 137(5), 2017, 516-521, 査読有 doi: 10.1080/00016489.2016.1252061.

[学会発表](計 12 件)

塚田 景大, 宇佐美 真一 蝸牛 vs 前庭 類似点と相違点 遺伝性難聴から見た蝸牛と前庭, 第 76 回日本めまい平衡医学会, 2017

渡邊 築, 塚田 景大, 小林 正史, 宇佐美

真一, Waardenburg 症候群症例における平衡機能の検討, 第 76 回めまい平衡医学会, 2017  
北野 友裕, 塚田 景大, 小林 正史, 宇佐美 真一, POU4F3 遺伝子変異症例における平衡機能障害の検討, 第 76 回めまい平衡医学会, 2017

茂木 英明, 杉山 健二郎, 塚田 景大, 宮川 麻衣子, 宇佐美 真一, 小児両側同時人工内耳埋め込み術に関する検討, 第 6 2 回日本聴覚医学会, 2017

塚田 景大, 小林 正史, 宇佐美 真一, SLC26A4 遺伝子変異症例における聴力・めまいの長期経過, 第 79 回日本耳鼻臨床学会, 2017

茂木 英明, 杉山 健二郎, 塚田 景大, 野口 佳裕, 宇佐美 真一, 両側同時人工内耳埋め込みを行った症例の検討, 第 79 回日本耳鼻臨床学会, 2017

茂木 英明, 宮川 麻衣子, 西尾 信哉, 塚田 景大, 工 穰, 岩崎 聡, 宇佐美 真一, 残存聴力活用型人工内耳 (EAS:Electric Acoustic Stimulation)における残存聴力と聴取成績, 第 6 回日本耳科学会, 2016

北野 友裕, 塚田 景大, 森 健太郎, 小林 正史, 宇佐美 真一, 小児人工内耳症例における術後平衡機能の検討, 第 75 回日本めまい平衡医学会, 2016

塚田 景大, 小林 正史, 森 健太郎, 宮川 麻衣子, 宇佐美 真一 SLC26A4 遺伝子変異症例における平衡障害の検討, 第 75 回日本めまい平衡医学会, 2016

塚田 景大, 森 健太郎, 小林 正史, 宇佐美 真一, 人工内耳症例における ocular VEMP による評価, 第 74 回日本めまい平衡医学会, 2015

森 健太郎, 塚田 景大, 小林 正史, 宇佐美 真一, 人工内耳埋込術前術後の半規管機能について vHIT を用いた検討, 第 74 回日本めまい平衡医学会, 2015

茂木 英明, 宮川 麻衣子, 西尾 信哉, 塚田 景大, 工 穰, 岩崎 聡, 宇佐美 真一, 残存聴力活用型人工内耳 (EAS:Electric Acoustic Stimulation)の長期経過, 第 60 回日本聴覚医学会, 2015

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

塚田 景大 (TSUKADA, Keita)

信州大学・学術研究院医学系 (医学部付属病院)・助教

研究者番号: 90419375