

令和 4 年 4 月 19 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09374

研究課題名(和文)原因診断に基づく人工聴覚器の使い分け指針の確立に関する研究

研究課題名(英文)Development of the guideline for appropriate hearing implants use based on causal diagnosis

研究代表者

岩崎 聡 (Iwasaki, Satoshi)

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：00232653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：人工内耳症例における遺伝的背景を検討した結果、これまでの報告同様、多くの患者に遺伝子が関与していることが明らかになった。特に言語習得前発症症例においては原因遺伝子変異の同定率が高く、遺伝学的検査は正確な診断に基づく治療を進める上で必須の検査であることが再確認された。また、遺伝学的検査によって原因が特定され内耳に原因があることが確認された症例については人工内耳によって良好な術後成績が得られる可能性が高く、治療法の選択において有用な情報となると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工内耳症例における遺伝的背景を検討した結果、多くの患者に遺伝子が関与していることが明らかになった。特に言語習得前発症症例においては原因遺伝子変異の同定率が高く、遺伝学的検査は正確な診断に基づく治療を進める上で必須の検査であることが再確認された。また、遺伝学的検査によって原因が特定され内耳に原因があることが確認された症例については人工内耳によって良好な術後成績が得られる可能性が高く、治療法の選択において有用な情報となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Cochlear implantation (CI) provides a good outcome in the majority of cases, some individual differences in outcome exist. Among the various factors affecting the outcomes of CI, genetic factors are known to be one of the most important to consider. Genetic disorders are known to be the most common cause of congenital/early-onset sensorineural hearing loss and are also involved in a considerable proportion of cases of late-onset hearing loss. When etiology is located within the cochlea, there is a potential for good CI performance. Therefore, it is essential to determine which region of the cochlea is affected by identification of the responsible genes. In this study, we performed genetic testing for 87 patients receiving CI. For genetic analysis, patients were screened for 63 known deafness genes, with gene mutations that cause hearing loss identified in about 25% (22/87).

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：人工内耳 難聴遺伝子検査

1．研究開始当初の背景

近年、高度・重度難聴症例に対する一般的治療として人工内耳（CI）手術が広く行われるようになってきている。また、2014 年より低音域に残存聴力を認める症例に対しては残存聴力活用型人工内耳（Electric-Acoustic Stimulation: EAS）が保険適応となった。

難聴の原因診断としては、2012 年より難聴に対する遺伝学的検査が保険収載され、2015 年には次世代シーケンスを用いた遺伝子解析が可能になったことや、指定難病である若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子の遺伝学的検査が保険収載（2016 年より）された。遺伝学的検査の目的の一つに治療法の選択があり、特に内耳に原因があることが明らかである場合には人工内耳が有用であることが多くの論文で明らかになっており、特に小児人工内耳においては必須の検査として位置付けられるようになって来ている。

2．研究の目的

今回我々は、当科で人工内耳手術と遺伝学的検査を行なった症例に対し、遺伝学的検査の結果及び術前後の聴取能に関する検討を目的とした。「原因診断に基づく人工聴覚器の使い分け指針の確立に関する研究」において、原因診断を次のように分類して評価を行った。

遺伝子診断結果別、 両側難聴と一側難聴別、 先天性難聴と後天性難聴別、

術前の聴力検査と語音検査結果別、 術前の前庭機能検査結果別で評価した。また、人工聴覚器としては人工内耳、残存聴力活用型人工内耳（EAS）、人工中耳（Vibrant soundbridge: VSB）を使用して評価した。また、両側人工内耳が増加傾向にある中で、今後の人工内耳の使い分けとして、同時手術と逐次手術の評価を行い、選択基準作成のための基礎データを提示した。

具体的には以下の項目の評価を行い、それぞれの結果を示す。

- 1）人工内耳装用者と遺伝子変異—その成績の評価
- 2）一側難聴に対する VSB の評価
- 3）一側難聴に対する人工内耳の評価
- 4）両側人工内耳の同時手術と逐次手術の評価（小児と成人）
- 5）先天性難聴者の成人人工内耳の評価
- 6）人工内耳装用者の術前前庭機能評価
- 7）術前聴力と補聴器装用下語音成績による人工内耳適応基準の評価

3．研究の方法

2013年10月から2019年12月までに当科で遺伝学的検査を施行した531名のうち、人工内耳手術を行なった87症例を対象に遺伝学的検査の結果を検討した。87症例の男女比は男性39名、女性48名であった。難聴発症年齢は、3歳以下の言語習得前発症が24名、4歳～就学期までが10名、8～15歳が15名、20～40歳が21名、41歳以降が15名、明確な発症年齢不明な言語習得後難聴症例が2名であった。術時年齢は0歳～5歳が11名、6歳～12歳が3名、13歳～18歳が3名、18歳以上が70名であった（平均年齢45.9歳±24.5）。術側平均聴力レベル（4分法）は、純音聴力検査が可能であった5歳以上の例（77名）において87.9dBHL、幼少によりヘッドホンでの聴力検査が困難であった3歳以下の症例（10名）においてはいずれの症例もABRもしくはASSRで90dB以上の高度難聴であった。87名のうち、60名に人工内耳、27名には残存聴力活用型人工内耳を施行した。

4. 研究成果

87例のうち、19例で原因と考えられる遺伝子変異が同定された。全体での遺伝子変異同定率は約22%であり、同定された遺伝子変異の内訳はSLC26A4遺伝子変異が5例、次いでCDH23遺伝子変異が4例、GJB2遺伝子変異が3例、Mit.1555A>G変異、MYO15A遺伝子変異、OTOF遺伝子変異が2例ずつ、LOXHD1遺伝子変異が1例であった。言語習得前・後発症群で比較すると、言語習得前発症難聴群では24例中12例で原因となる遺伝子変異が同定され（同定率50%）、言語習得後群では63例中7例で同定された（11%）。

言語習得前群（n=8）及び言語習得後群（n=49）の術前後の単音節聴取成績はそれぞれ改善を認めており、2群間に有意差は認められなかった。

また、遺伝学的検査陽性群（n=9）及び遺伝学的検査陰性群（n=48）での比較でも術前後の成績はそれぞれ改善していたものの、有意差は認められなかった。

言語習得前群の中で遺伝学的検査陽性・陰性で検討すると、陽性例の方が陰性例に比してやや術前後での改善度が大きかった。

言語習得前発症難聴症例においては50%（12/24）で遺伝子変異が同定された一方、言語習得後発症難聴群では11%（7/63）の同定率にとどまり、言語習得前発症難聴群は遺伝子変異同定率が高く、さらに陰性群に比べ陽性群で術後成績が良好であったことから、言語習得前失聴の場合は人工内耳の適応決定に遺伝子検査は有用であると考えられた。

今回の研究で原因診断別の要因として、難聴遺伝子検査陽性例、一側難聴例、言語習得前失聴の成人例、術前の聴力レベル・補聴器装用下の語音明瞭度、前庭機能別に人工聴覚器の使い分けについても検討した。

小児人工内耳の適応決定には難聴遺伝子検査は有用と判断された。一側難聴は人工内耳、人工中耳ともに有効性が認められ、今後適応すべきと考える。言語習得前失聴の成人に対しては聴覚口話法で教育を受けてきた場合は人工内耳の有効性が期待できる。現時点では聴力レベル 70dB、補聴器装用下最高語音明瞭度 50%どちらかの条件に合致すれば人工内耳の適応になると考える。術前前庭機能検査結果は聴力温存手術の必要度に反映すると考える。

両側同時手術か逐次手術かの選択にはまだどの要素が重要か、今回の研究では明示する事は難しかった。今後さらに症例数を増やして検討して行く。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shinagawa J, Moteki H, Nishio S, Ohyama K, Otsuki K, Iwasaki S, Masuda S, Oshikawa C, Ohta Y, Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Abe S, Sakurai Y, Sakaguchi H, Ishino T, Uehara N, Usami S	4. 巻 10
2. 論文標題 Prevalence and clinical features of hearing loss caused by EYA4 variants.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 3662
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-63690-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Miyajima H, Moteki H, Day T, Nishio SY, Murata T, Ikezono T, Takeda H, Abe S, Iwasaki S, Takahashi M, Naito Y, Yamazaki H, Kanda Y, Kitajiri SI, Usami S	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel ACTG1 mutations in patients identified by massively parallel DNA sequencing cause progressive hearing loss.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7056
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-63690-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 岩崎 聡、高橋優宏	4. 巻 247
2. 論文標題 人工中耳VSB（Vibrant Soundbridge）. 耳鼻咽喉科診療の新しいテクノロジー .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MB ENT	6. 最初と最後の頁 9-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 岩崎 聡	4. 巻 92
2. 論文標題 人工中耳・人工内耳手術 特集 エキスパートに学ぶ手術記録の描き方	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳喉頭頸	6. 最初と最後の頁 596-599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高橋優宏、岩崎 聡	4. 巻 248
2. 論文標題 補聴器と人工中耳の聞こえ方の特徴の差 特集・補聴器、人工中耳、人工内耳、軟骨伝導補聴器-聞こえを取り戻す方法の比較.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MB ENT	6. 最初と最後の頁 40-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 櫻井 梓、久保田江里、高橋優宏、古舘佐起子、岩崎 聡	4. 巻 60
2. 論文標題 高齢者の人工内耳装用効果について;術後3ヶ月での評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 音声言語医学	6. 最初と最後の頁 23-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高橋優宏、岩崎 聡、古舘佐起子、久保田絵里、岡野光博、野口佳裕、宇佐美真一	4. 巻 30
2. 論文標題 一側混合性難聴に対する人工中耳 (Vibrant Soundbridge; VSB) 埋込み症例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Otology Japan	6. 最初と最後の頁 36-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩崎 聡	4. 巻 35
2. 論文標題 人工内耳埋め込み術 耳科手術におけるインフォームド・コンセント	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 180-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩崎 聡、高橋優宏	4. 巻 29
2. 論文標題 先天性外耳道閉鎖症に対する人工中耳手術：術式の選択とその手技について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otol Jpn	6. 最初と最後の頁 39-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩崎 聡	4. 巻 91
2. 論文標題 一側性難聴のQOL . 一側性難聴の現状とその対応	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳喉頭頸	6. 最初と最後の頁 208-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Motobayashi M, Nishio SY, Ohira S, Yano T, Iwasaki S, Shinozawa T, Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Koike K, Usami SI	4. 巻 7
2. 論文標題 A rational approach to identifying newborns with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection by dried blood spot screening.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 高橋優宏、岩崎 聡、西尾信哉、鬼頭良輔、新田清一、神崎 晶、小川 郁、宇佐美真一	4. 巻 61
2. 論文標題 一側聾に対する人工内耳の装用効果	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 270-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 久保田江里、櫻井 梓、高橋優宏、古館佐起子、品川 潤、岩崎 聡	4. 巻 61
2. 論文標題 聴力レベルによる補聴器と人工内耳の比較 (第1報)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 531-537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 櫻井 梓、久保田江里、高橋優宏、古館佐起子、岩崎 聡	4. 巻 60
2. 論文標題 高齢者の人工内耳装用効果について～;術後3ヶ月での評価	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 音声言語医学	6. 最初と最後の頁 23-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 品川 潤、岩崎 聡、古館佐起子、高橋優宏、岡野光博、加我君孝、宇佐美真一	4. 巻 28
2. 論文標題 両側小耳症・外耳道閉鎖症の術後耳に対してBonebridgeTM埋め込み術を施行した成人の1例。	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Otol Jpn	6. 最初と最後の頁 681-686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 高橋優宏、岩崎 聡、古館佐起子、岡 愛子、岡晋一郎、野口佳裕、岡野光博
2. 発表標題 先天性外耳道閉鎖症における人工中耳 (Vibrant Soundbridge) 植込み症例の検討。
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保田江里、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、植草智子、櫻井 梓、渡邊佳奈、岩崎 聡
2. 発表標題 ECAP閾値とMCIレベルの電荷量との関係について.
3. 学会等名 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植草智子、高橋優宏、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、久保田江里、櫻井 梓、岩崎 聡
2. 発表標題 両側同時成人人工内耳手術症例の検討.
3. 学会等名 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡晋一郎、高橋優宏、古舘佐起子、小山田匠吾、久保田江里、植草智子、櫻井 梓、岩崎 聡
2. 発表標題 人工内耳患者における遺伝学的検査結果及び術後聴取能の検討.
3. 学会等名 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井 梓、高橋優宏、久保田江里、植草智子、古舘佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、岩崎 聡
2. 発表標題 学齡期の両側同時人工内耳手術施行例の経過について;第2報.
3. 学会等名 第65回日本音声言語医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山田匠吾、渡邊佳奈、櫻井 梓、植草智子、久保田江里、岡晋一郎、古館佐起子、高橋優宏、岩崎 聡
2. 発表標題 先天性・言語習得前難聴者の思春期以降に人工内耳を受けた症例の言語習得成績について
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎 聡
2. 発表標題 成人人工内耳 新規医療委員会報告「人工聴覚器の適応基準とこれからの方向性」
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山田匠吾、岩崎 聡
2. 発表標題 局所麻酔鎮静下にて施行した人工内耳手術 2 症例の経験.
3. 学会等名 第82回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎 聡、古館佐起子
2. 発表標題 先天性外耳道閉鎖症に対する人工中耳VSB術式の考察
3. 学会等名 第81回耳鼻咽喉科臨床学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwasaki S.
2. 発表標題 Experience with middle ear implant for unilateral profound conductive hearing loss by meatal atresia.
3. 学会等名 15th Japan-Tiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎 聡
2. 発表標題 一側性伝音・混合性難聴に対するVSB症例
3. 学会等名 第29回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwasaki S.
2. 発表標題 Comparison of outcomes between VSB and HA. Symposium 15: Middle Ear Implant/BC Implant
3. 学会等名 12th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎 聡
2. 発表標題 Middle ear implant and auditory brainstem implant. AUDITORY IMPLANTS
3. 学会等名 第29回日本耳科学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwasaki S
2. 発表標題 Indication criteria for adult cochlear implantation.
3. 学会等名 6th East Asia Symposium on Otology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwasaki S
2. 発表標題 Active middle ear implant (VSB) vs hearing aids: multicenter study in Japan.
3. 学会等名 31st Plitzer Society Meeting 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎 聡
2. 発表標題 補聴器、人工内耳、人工中耳の最新事情
3. 学会等名 平成30年度補聴器適合判定医師研修会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎 聡、高橋優宏
2. 発表標題 鎖耳に対する人工中耳手術：卵円窓アプローチの手技とその適応 人工中耳医療の未来
3. 学会等名 第28回日本耳科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎 聡、高橋優宏、古館佐起子、野口佳裕、久保田江里
2. 発表標題 人工内耳と補聴器による平均聴力レベルと語音明瞭度の比較
3. 学会等名 第28回日本耳科学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 高橋優宏、岩崎 聡	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 24-27
3. 書名 患者、家族への説明ガイド	

1. 著者名 岩崎 聡	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 623-624
3. 書名 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------