

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16905

研究課題名（和文）胎児聴覚スクリーニング検査の試み

研究課題名（英文）Trial of Fetal Hearing Screening Test

研究代表者

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では以前の計測システムを改良し、発信機、パーソナルアンプ、GMMバイブレーターおよび分娩監視装置からなる計測システムを用いた。2000 Hz、90 dB、5秒の純音で母体腹部から胎児に音刺激を行い、音刺激前後の心拍数変化を分娩監視装置にて測定した。正常聴力の胎児では音刺激による心拍数上昇は妊娠20週目から認め、妊娠28～37週で動睡眠状態の全ての児で心拍数の上昇がみられた。聴覚成熟の観点から胎児聴覚検査は妊娠28週以降、動睡眠状態を示唆する心拍数変化の状態での音響刺激が適当であることが実証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は内耳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、重度な障害を回避または回復させることを目的として行われた。

本スクリーニングシステムにおいて妊娠28週以降、動睡眠状態での音響刺激で胎児の聴覚能が推定可能であることが実証された。本成果を基盤として、胎児期や出生直後での遺伝子治療など難聴の根治治療に繋げる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we improved the previous measurement system and used a measurement system consisting of a function generator, a personal amplifier, a GMM vibrator and a tocomonitor. The fetus was stimulated from the maternal abdomen with pure tone 2000 Hz, 90 dB, 5seconds. Changes in the fetal heart rate (FHR) before and after the sound stimulation were measured by a tocomonitor.

At 28-37 weeks gestational age (GA), the positive rate to detect FHR accelerations due to sound stimulation was 100% in moderate FHR baseline variability.

Considering development of human fetal hearing, the method should be performed between 28 and 37 weeks GA and during moderate FHR variability corresponding to active sleep conditions.

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 胎児心拍数 音刺激装置 聴覚閾値

1. 研究開始当初の背景

本研究は、先天性疾患の中で最も高頻度で重篤な疾患のひとつである先天性内耳性難聴を、胎生期に検出するための非侵襲性聴力検査機器を開発し、胎児聴力検査法を確立することを目的とした。研究代表者らは、胎児環境に適した音響刺激装置の開発、音響刺激による胎児脳電位反応、心拍変化に基づいた胎児聴力検査法についてすでに研究し、国際誌に報告している (Matsuoka, *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol* 2017)。本研究では、聴力検出の精度を上げるために胎児聴力検査機器の開発の継続、胎児の週数を引き下げるなどの対象症例の拡大、胎児聴力スクリーニングへの応用、そして診断に基づき先天性難聴発症因子の探求を行った。将来的には、原因・病態に基づく胎生期での難聴予防・治療および出生直後の治療の早期介入を目標とする。

2. 研究の目的

本研究は、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、重度な聴覚障害を回避または回復させることを目的とする。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、本研究の独自性・独創性は世界に先駆けた新たな発信である。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用されるが、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 i) 人工内耳の適応から補聴器装用へ、ii) 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。

3. 研究の方法

妊娠 20~37 週の胎児 39 人を対象とした。本研究では過去に報告した胎児刺激装置を改良し発信機、パーソナルアンプ、GMM バイブレーターおよび分娩監視装置からなる計測システムを用いた。研究代表者らが過去に報告した胎児モデル (Matsuoka, *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol* 2017) を用いて胎児への音刺激の校正を行った。母体の腹部上から児頭に 2000 Hz、90 dB、5 秒の純音刺激を行い、分娩監視装置を用いて胎児心拍数変化を測定した。音刺激による胎児心拍数 (FHR) 上昇は刺激から 60 秒以内に発生し、妊娠 20~31 週で 10 bpm 以上、妊娠 32~37 週で 15 bpm 以上の上昇と定義した (MacOnes GA. *Obstetrics and Gynecology* 2008)。音刺激前の 1 分間の FHR の変動が 5bpm 以下の場合 minimal FHR variability、6bpm 以上の場合 moderate FHR variability と分類し、minimal は静睡眠、moderate は動睡眠状態とした (Nijhuis, *Early Hum Dev* 1982)。今回、各睡眠状態での FHR 上昇の発生率を比較した。体格指数、喫煙歴、アルコール歴、母体年齢、胎児性別、婦人科手術歴と FHR 発生の関連も調べた。本研究に参加した胎児は全例、出生後の新生児聴覚スクリーニング検査で正常聴力を確認した。

4. 研究成果

正常聴力の胎児では音刺激による FHR 上昇は妊娠 20 週目から認め、妊娠 28 週以降の動睡眠状態の胎児では 100% の陽性率を認めた。妊娠 27 週以前では音刺激前の睡眠状態に関係なく、聴覚の未熟性によって FHR の上昇率は低い。そのほか体格指数やアルコール歴、母体年齢、胎児性別、婦人科手術歴は検査の反応性に関連がないことが実証された。

聴覚成熟の観点から胎児聴覚検査は妊娠 28 週以降で有効であり、胎児は静睡眠状態では刺激への反応性が低下しているため、FHR 計測による胎児聴覚検査時には胎児睡眠サイクルを考慮に入れる必要があると論文報告した (Hibiya-Motegi, *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol* 2020)。

図 1

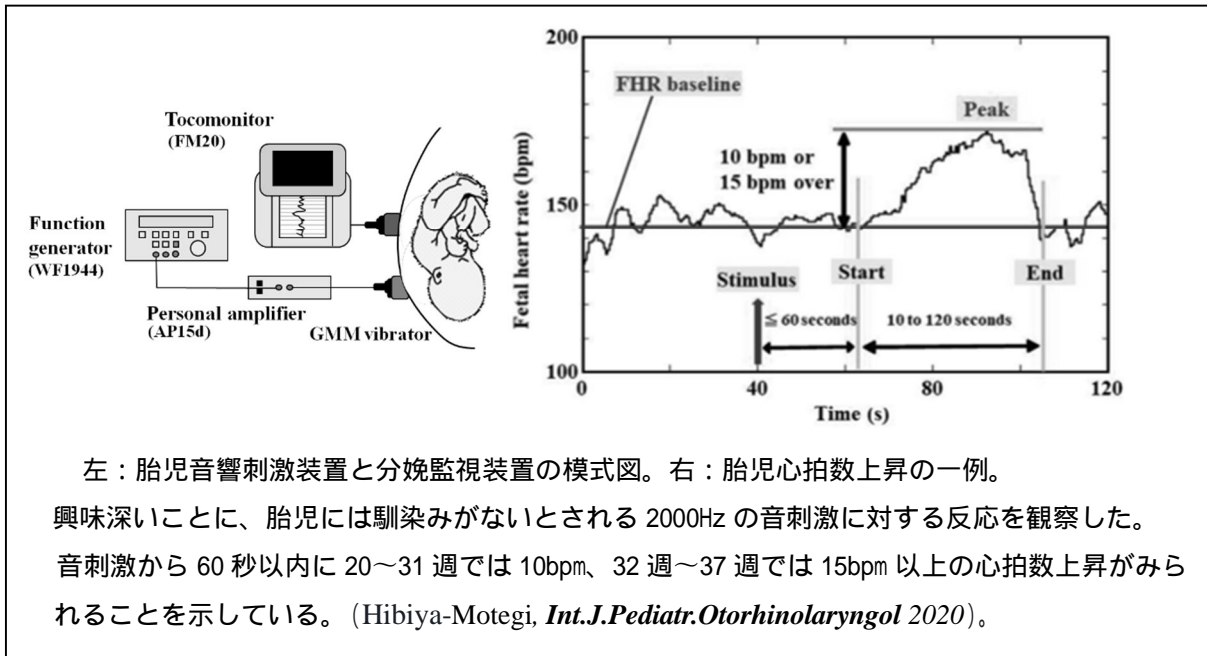
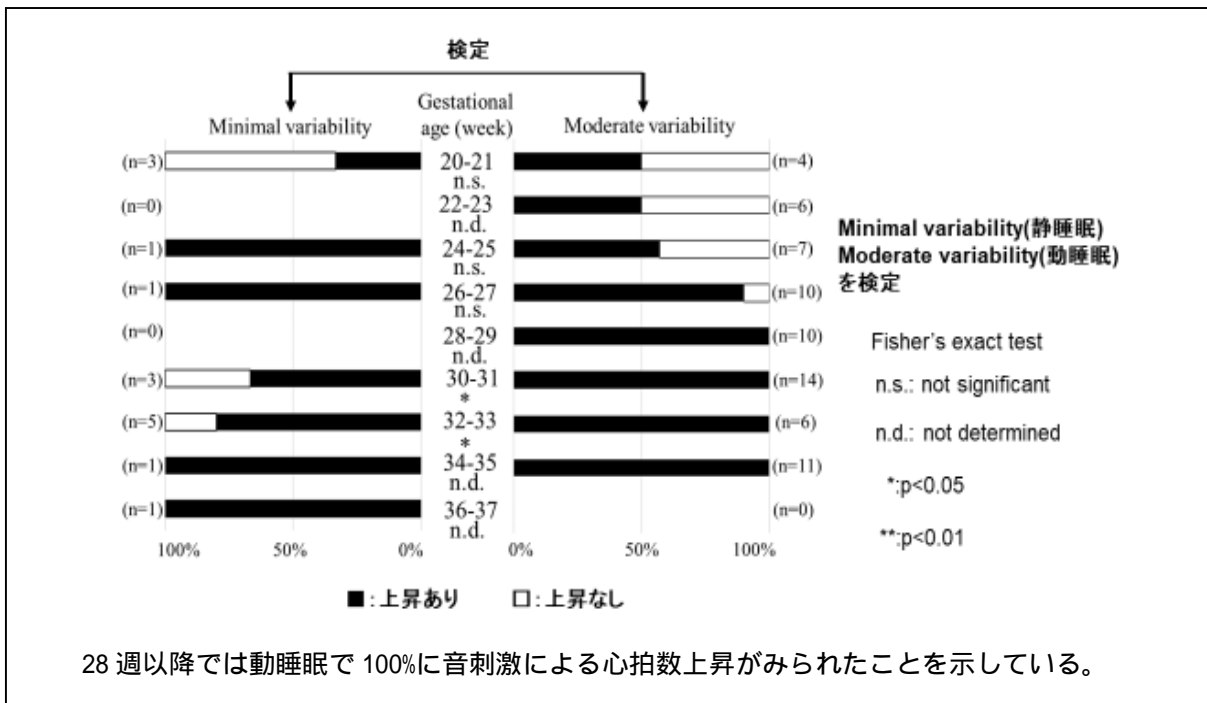


図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hibiya-Motegi Remi, Nakayama Marina, Matsuoka Rina, Takeda Jun, Nojiri Shuko, Itakura Atsuo, Koike Takuji, Ikeda Katsuhisa	4. 巻 133
2. 論文標題 Use of sound-elicited fetal heart rate accelerations to assess fetal hearing in the second and third trimester	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology	6. 最初と最後の頁 110001 ~ 110001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijporl.2020.110001	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 -
1. 著者名 Fukunaga Ichiro, Oe Yoko, Danzaki Keiko, Ohta Sayaka, Chen Cheng, Iizumi Madoka, Shiga Takahiro, Matsuoka Rina, Anzai Takashi, Hibiya-Motegi Remi, Tajima Shori, Ikeda Katsuhisa, Akamatsu Wado, Kamiya Kazusaku	4. 巻 53
2. 論文標題 Generation of two iPSC lines from siblings of a homozygous patient with hearing loss and a heterozygous carrier with normal hearing carrying p.G45E/Y136X mutation in GJB2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102290	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 -
1. 著者名 Inoshita Ayako, Matsumoto Fumihiko, Ohba Shinichi, Sata Naoko, Matsuoka Rina, Suzuki Yo, Ito Shin, Koiwai Hiroko, Shiroshita Nanako, Kasai Takatoshi, Ikeda Katsuhisa	4. 巻 -
2. 論文標題 Severe obstructive sleep apnea after concurrent chemoradiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer managed by CPAP	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.05.003	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 -
1. 著者名 Fukunaga Ichiro, Shiga Takahiro, Chen Cheng, Oe Yoko, Danzaki Keiko, Ohta Sayaka, Matsuoka Rina, Anzai Takashi, Hibiya-Motegi Remi, Tajima Shori, Ikeda Katsuhisa, Akamatsu Wado, Kamiya Kazusaku	4. 巻 43
2. 論文標題 Generation of the induced pluripotent stem cell (hiPSC) line (JUFMD0i004-A) from a patient with hearing loss carrying GJB2 (p.V37I) mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 101674 ~ 101674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2019.101674	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 Inoshita Ayako, Kasai Takatoshi, Matsuoka Rina, Sata Naoko, Shiroshita Nanako, Kawana Fusae, Kato Mitsue, Ikeda Katsuhisa	4. 巻 11
2. 論文標題 Sex differences in the development of upper airway morphology: is this the new kid on the block?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 S2032 ~ S2033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2019.08.79	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 Iwasa Yoh-ichiro, Nishio Shin-ya, Sugaya Akiko, Kataoka Yuko, Kanda Yukihiko, Taniguchi Mirei, Nagai Kyoko, Naito Yasushi, Ikezono Tetsuo, Horie Rie, Sakurai Yuika, Matsuoka Rina	4. 巻 14
2. 論文標題 OTOF mutation analysis with massively parallel DNA sequencing in 2,265 Japanese sensorineural hearing loss patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 15932 ~ 15932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0215932	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 松岡理奈, 日比谷怜美, 板倉敦夫, 小池卓二, 池田勝久	4. 巻 32巻
2. 論文標題 胎児聴性誘発電位と心拍数変化に基づく胎児聴力検査の試み	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	6. 最初と最後の頁 35-37
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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Rina Mastuoka, Sinyoung Lee, Miho Sato, Remi Motegi, Yota Shimanuki, Misato Kasai, Kazusaku Kamiya, Atsuo Itakura, Takuji Koike, Katsuhisa Ikeda
2. 発表標題 Piezoelectric Vibrator-Stimulated Potential and Heart Rate Accelerations Detected from the Fetus
3. 学会等名 Inner Ear Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井下綾子, 松岡理奈, 佐田直子, 鈴木陽, 池田勝久
2. 発表標題 小児閉塞性睡眠時無呼吸症の成長段階別性差の検討
3. 学会等名 第14回日本小児耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂木怜美 松岡理奈 池田勝久
2. 発表標題 心拍数計測法による胎児聴力検査の開発
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井下 綾子, 松岡 理奈, 川名 ふさ江, 加藤 光恵, 葛西 隆敏, 池田 勝久
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症の治療によっててんかん症状が安定した小児症例の検討
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 茂木 怜美, 松岡 理奈, 小池 卓二, 池田 勝久
2. 発表標題 心拍数計測法による胎児聴力検査の試み
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡 理奈, 日比谷 怜美, 板倉 敦夫, 小池 卓二, 池田 勝久
2. 発表標題 胎児聴性誘発電位と心拍数変化に基づく胎児聴力検査の試み
3. 学会等名 第36回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日比谷 怜美, 松岡 理奈, 池田 勝久
2. 発表標題 心拍数計測法による胎児聴力検査の開発
3. 学会等名 第63回音声言語医学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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