

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 28 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462636

研究課題名(和文) 広汎性発達障害児の人工内耳両耳聴における中枢機構

研究課題名(英文) Auditory processing with bilateral cochlear implantation in patients with pervasive developmental disorder

研究代表者

平海 晴一 (HIRAUMI, Harukazu)

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10374167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：広汎性発達障害合併先天性高度感音難聴に対する両側人工内耳では、2番目の人工内耳装用を嫌がるが1番目の人工内耳を先に装用すると使用装用可能となる、1側人工内耳では言語表出に乏しいが両側人工内耳後に急激に発達、最終的にキャッチアップする、という特徴を認めた。人工内耳装用言語習得後失聴成人では「語音」と「合成音」が行動実験・聴性誘発電位計測いずれにおいても区別されていなかった。言語習得前失聴児童では、不十分ではあるものの、「語音」と「合成音」の区別が能であった。聴性誘発電位計測においては、健聴者のN1P2複合体と同様に、P2N2複合体は「語音」にくらべて「合成音」で大きい反応を示した。

研究成果の概要(英文)：Bilateral cochlear implantation (CI) recipients with pervasive developmental disorder (1) felt uncomfortable with 2nd CI, which became tolerable by wearing 1st CI first, and 2nd CI afterward, and (2) showed poor progress in verbal expression with 1st CI, and rapidly caught up with normal hearing children with 2nd CI. Postlingual hearing loss subjects with CI failed to distinguish vowels from vowel-like complex sounds. Auditory evoked response was similar with these two sounds. Prelingual CI recipients were able to distinguish vowels from vowel-like complex sounds. The P2N2 complex evoked by the vowel-like complex sounds was larger than that evoked by vowels.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：人工内耳 聴性誘発反応 広汎性発達障害

1. 研究開始当初の背景

先天性高度感音難聴児に対して人工内耳手術が有用であることは論を待たない。しかしながら、すべての患児が良好な音声言語の発達が得られるとは限らない。広汎性発達障害は対人関係の異常、コミュニケーションの障害、想像力の障害を主な症状とする発達障害であるが、広汎性発達障害を合併する高度感音難聴児への人工内耳はおしなべて不良であり近年大きな問題となっている。広汎性発達障害を合併する難聴児において人工内耳の効果が劣る理由としては、聴覚過敏や空間認識障害の関与も指摘されている。広汎性発達障害児では視覚が優位であり、特に音の急激な変化を嫌うことが知られている。人工内耳で入力される音は言語にとって重要な情報のみを抽出しており、決して自然の音では無く、聴覚過敏をきたしやすい音である。

近年、難聴児に対して両側人工内耳による両耳聴が広がりつつある。両耳聴の場合、健聴者では大脳レベルで音の急激な変化が緩和されることも知られている。この特徴は、広汎性発達障害児の聴覚過敏を緩和し、人工内耳装用をより容易かつ有効にする可能性がある。

しかしながら、広汎性発達障害を合併する先天性高度感音難聴児に対する両側人工内耳装の効果はいまだ報告されていない。さらに、先天性感音難聴児において、人工内耳から入力された音情報がどのように大脳で処理されているか、その機構が健聴者と同等なのか異なるのかも、いまだ解明されていない。

2. 研究の目的

広汎性発達障害を合併する先天性高度感音難聴児に対して、人工内耳両側装用がおよぼす影響を明らかにする。また、人工内耳装用児における言語の大脳での処理機構を、健聴者および人工内耳装用言語習得後失聴成人と比較する。

3. 研究の方法

(1) 行動観察研究

広汎性発達障害を合併する先天性高度感音難聴児に対する人工内耳両側装用の効果を、言語発達の程度、および日常生活習慣の観察から明らかにする。小児科医によって広汎性発達障害と診断された患児のうち、両側人工内耳手術を受けた患児の言語発達の経過を調査する。人工内耳の装用状況、日常生活の行動の変化なども、記述的に解析する。

(2) 聴性誘発反応検査

人工内耳装用者に対して複合音を直接入力し、その刺激によって生じた聴性誘発電位を計測できるシステムを開発する。

そのシステムを用いて、健聴者、言語習得後失聴人工内耳装用成人、言語習得前失聴人工内耳装用児童で反応を計測する。

4. 研究成果

(1) 行動観察研究

人工内耳手術を受けた先天性高度感音難聴児童で広汎性発達障害の合併を疑う患児は少なくはないが、小児科医によって確定診断を受け、また両側人工内耳手術を受けたものは3名であった。それぞれおおむね同様の経過をたどったが、代表的な1例を示す。

なお、両側人工内耳手術は一側手術後6~12か月後に反対側手術を行うことを基本としている。

① 人工内耳手術前

新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘、精密検査で高度感音難聴と診断された。CT、MRIでは異常なし。両側補聴器装用開始するも、言語発達不十分であった。聴性脳幹反応では105 dBで無反応、新版K式発達検査による発達指数は姿勢運動、認知適応は正常、言語社会は56であった。

② 人工内耳一側装用開始後

人工内耳手術は定型的に終了した。術中の神経反応は良好であった。音入れ後、音に対する反応は補聴器に比べて改善するものの、集中できる時間が短く、多動傾向があった。言葉の理解はうかがわれるが、音声模倣はわずかにとどまった。この時点で広汎性発達障害と診断された。

③ 人工内耳両側装用開始後

2番目の人工内耳は単独での装用を嫌がる態度が見られた。1番目の人工内耳のスイッチを入れてから2番目の人工内耳のスイッチを入れると装用がスムーズとなった。言語理解は引き続き発達し、さらに日常生活での落ち着き、表出言語の著明な発達を認めるようになった。語音明瞭度は右CI80% 左CI80% 両CI85%、構音は年齢相応にキャッチアップ、知能はWISC 言語性IQ105 動作性IQ120 全IQ113となった。

すべての患児で共通に認める特徴として、以下の二つの特徴を認めた。

- ① 2番目の人工内耳装用を当初は嫌がるが、1番目の人工内耳を装用してから2番目のスイッチを入れると装用可能
- ② 一側人工内耳では言語表出に乏しいものの、両側人工内耳後に急激に発達、最終的にキャッチアップする

前者は広汎性発達障害児においてしばしば

みられる触覚過敏の特徴であるが、幼少時に1番目の人工内耳手術を行うことで、この触覚過敏反応を軽減できる可能性がある。後者に関しては、1番目の人工内耳で内言語は十分発達しているにもかかわらず、言語表出が困難となっている可能性がある。健聴者において自ら表出した言語は聴覚野において抑制されることが報告されているが、広汎性発達障害の人工内耳装用児ではこの機構が不十分である可能性がある。

(2) 聴性誘発反応

① 誘発電位計測システムの開発

人工内耳装用者に対して複合音を直接入力し、その刺激によって生じた聴性誘発電位を計測できるシステムを開発した。人工内耳はコクレア社のシステムの最新3機種(Freedom, Nucleus 5, Nucleus 6)を対象とし、計測機器は日本光電のMEB-2200とMEB-2300(以下MEB)を用いた。人工内耳刺激システムにNeurobehavioral systemsのPresentationを組み込みトリガーと複合音を同時に出力、複合音は直接人工内耳に入力し、トリガーは専用の接続システムを開発してMEBに送信した。人工内耳刺激システムから提示した複合音に対する反応をMEBで加算平均した。頭の小さい小児では人工内耳のアーチファクトが大きく、FriesenとPicton(Friesen and Picton, 2010)の方法に準じて刺激間隔を2000msと500msの条件で計測、減算することでアーチファクトを除去した。また、刺激音とトリガーを音信号に変換して同時記録したところ、刺激音がトリガーより50ms遅れていることが判明し、潜時の校正を行った。その結果、人工内耳患者でも明瞭に音刺激後に生じる誘発反応が計測できるようになった。ただし、人工内耳本体周囲の電極にはノイズが大きく混入するため、頭頂部・前額部においた関電極と鼻尖部においた不関電極との間での計測を行うこととした。

② 人工内耳装用者における聴性誘発電位

言語習得後失聴成人2名(男性、人工内耳装用期間:1年3か月、5年)、言語習得前失聴児童3名(年齢8~11才、男児1名、女児2名、人工内耳装用期間:5~9年)に対して聴性誘発電位計測を行った。刺激音はアナウンサーの発声した日本語母音「あ」(以下「語音」)、および母音と基本周波数・周波数分布を一致させた複合音(以下「合成音」)を用いた(図1)。いずれも持続時間は130msとした。

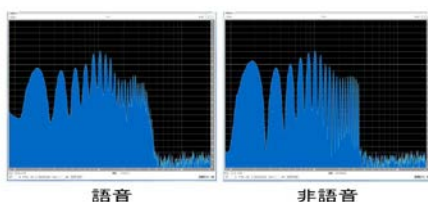


図1

① 聴覚反応に対する行動実験
これらの「語音」「合成音」を交互に提示、どのような音として聞こえたか、音の種類は何種類であったか、をインタビューした。

その結果、「語音」に関しては、言語習得後失聴成人の2名はいずれも雑音として認識した。語習得前失聴児童は、3名全員が「あ」と回答した。

「合成音」に関しては、言語習得後失聴成人の2名はいずれも雑音として知覚し、うち1名は「語音」との聞き分けが不可能であった。語習得前失聴児童は、1名が雑音として知覚したが、この2名は「え」「えん」といった「あ」以外の語音として認識した。

② 聴性誘発反応

「語音」と「合成音」を交互に提示、そこから得られる誘発電位を計測した。健聴者においては音刺激から約100ms後にN1P2複合体と呼ばれる大きな反応を認める。この反応は、「語音」にくらべて「合成音」で大きくなる(図2)。

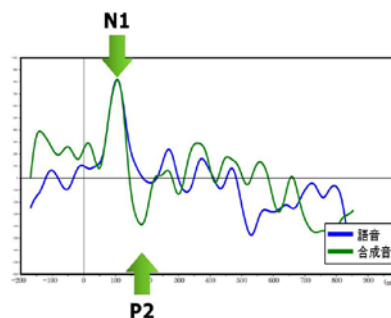


図2

同様の計測を言語習得後失聴成人で行うと、N1P2複合体は「語音」と「合成音」で潜時、大きさとも差を認めなかった(図3)。このことは、行動実験で「語音」と「合成音」の区別ができなかった結果と一致する。

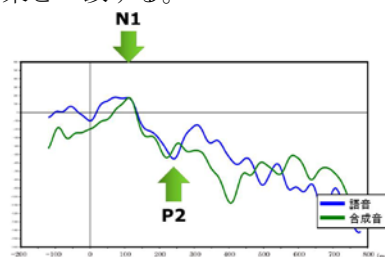


図3

言語習得前失聴児童で同様の実験を行うと、言語習得後失聴成人と同様にN1P2複合体は「語音」と「合成音」で潜時、大きさとも差を認めなかった。しかしながら、言語習得前失聴児童では刺激後約200msにN2と呼ばれる大きな反応を認めた(図4)。

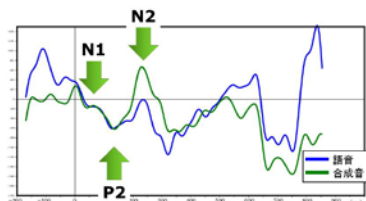


図 4

人工内耳装用小児では N1P2 複合体よりも P2N2 複合体が重要な役割と果たしているとの報告があるが (Jiwani et al., 2013)、今回の結果でも大きな P2N2 複合体を認めた。また、この反応の大きさは健聴者の N1P2 複合体と同様に、「语音」にくらべて「合成音」で大きくなっていた。

本研究では、世界で初めて人工内耳装用者における複合音に対する中枢での反応を解析した。その結果、言語習得後失聴成人では「语音」と「合成音」が行動実験においても中枢処理においても区別されていないことが判明した。健聴者において「语音」と「合成音」には、micromodulation とよばれる微細な周波数変調が重要とされている。人工内耳においてはこの micromodulation はコードされておらず、この結果は人工内耳システムの原理から妥当なものと考えられる。

一方で、言語習得前失聴児童では、不十分ではあるものの、「语音」と「合成音」の区別がある程度可能であった。このことは、これらの患児では「语音」と「合成音」の区別を健聴者と異なった情報を用いて行っていることが推測できる。聴性誘発電位計測においては、健聴者とは異なり N1P2 複合体よりも P2N2 複合体が目立つ結果であった。このことは過去の内耳電気刺激で誘発反応をみた報告に一致する結果であった。興味深い点は、健聴者の N1P2 複合体と同様に、言語習得前失聴児童の P2N2 複合体は「语音」にくらべて「合成音」で大きい反応を示した。過去の報告では言語習得前失聴児童の P2N2 複合体は反応が目立つことを示すのみでその機能までは解明できていなかった。今回の研究結果は、言語習得前失聴児童の P2N2 複合体は単に大きさが大きいだけでなく、健聴者の N1P2 複合体と同様の働きを行っていることを示唆するものであった。

今後はさらに症例を重ねて統計学的な解析を行うとともに、(1)の研究結果とも合わせて自ら発声した音に対する聴覚野の反応 (vocalization related potential) を計測し、言語習得前失聴児童の中枢における聴覚処理をさらに明らかにする予定である。

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 6 件)

1. Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K, Usami SI, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Yamamoto N, Hiraumi H, Sakamoto T, Shimizu A, Ito J. Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: A retrospective observational study. *Auris Nasus Larynx*. 2015. In press (査読あり) doi: 10.1016/j.anl.2015.12.004.
2. Hiraumi H, Arakawa Y, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. Temporal bone chondroblastoma totally invisible on MRI. *Auris Nasus Larynx*. 2015. In press (査読あり) doi: 10.1016/j.anl.2015.12.005.
3. Hiraumi H, Suzuki R, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. The sensitivity and accuracy of a cone beam CT in detecting the chorda tympani. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):873-7. (査読あり) doi: 10.1007/s00405-015-3647-0.
4. Yamamoto N, Okuyama H, Hiraumi H, Sakamoto T, Matsuura H, Ito J. The Outcome of Cochlear Implantation for Mitochondrial Disease Patients With Syndromic Hearing Loss. *Otol Neurotol*. 2015;36(8):e129-33. (査読あり) doi: 10.1097/MAO.0000000000000817.
5. Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Med*. 2014;12:219. (査読あり) doi: 10.1186/s12916-014-0219-x.
6. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. Peripheral facial palsy caused by neoplastic meningitis. *Laryngoscope*. 2014;124(9):2139-43. (査読あり) doi: 10.1002/lary.24687.

[学会発表] (計 13 件)

1. Hiraumi H, Sato H, Ito J: Papercraft Temporal Bone at the First Step Education of the Anatomy. Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology (Dallas, USA), 27-30 September 2015.
2. 平海晴一: 聴性誘発磁場に対する背景雑

音の振幅変調の影響. 第 63 回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会(福島市、福島県)、2015年7月18-19日.

3. Hiraumi H: Intra-operative imaging. International Congress of Korean Society of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery (Seoul, Korea), 25-26 April, 2015.
4. Hiraumi H: Anatomy of the temporal bone and the jugular foramen. 7th International conference on acoustic neuroma (Shanghai, China), 12-15 April, 2015.
5. Hiraumi H, Suzuki R, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: The accuracy of the cone beam CT in evaluating the size of the facial recess. 13th International Conference on Cochlear Implants and other Implantable Auditory Technologies (Munich, Germany), June 18-21, 2014.
6. Hiraumi H, Ikezono T, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: Cochlin-tomoprotein (CTP) Detection in Cholesteatoma Patients with the Labyrinthine Fistula. 4th East Asian Symposium on Otology (Shanghai, China), 8-10 May, 2014.

[図書] (計 5 件)

1. Sakamoto T, Hiraumi H: Anatomy of the Inner Ear. Targets of Regenerative Medicine for the Inner Ear. Regenerative Medicine for the Inner Ear (ed by Ito J) Springer Japan KK. Tokyo. 3-13 (2014)
2. Sekiya T, Hiraumi H: Spiral Ganglion Cell and Auditory Neuron. Targets of Regenerative Medicine for the Inner Ear. Regenerative Medicine for the Inner Ear (ed by Ito J) Springer Japan KK. Tokyo. 53-59 (2014)
3. Hiraumi H: Recent Progress in Cochlear Implant. Cochlear Implants. Regenerative Medicine for the Inner Ear (ed by Ito J) Springer Japan KK. Tokyo. 139-147 (2014)
4. Hiraumi H: Clinical Background. Spiral Ganglion Neuron Regeneration. Regenerative Medicine for the Inner Ear (ed by Ito J) Springer Japan KK. Tokyo. 237-245 (2014)
5. 高木 明、金丸眞一、辻 純、平海晴一: 耳科手術のための中耳・側頭骨 3D 解剖マニュアル(伊藤壽一監修、高木 明、平海晴一編集) 医学書院. 東京 (2014)

[産業財産権]

○出願状況 (計 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 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]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平海 晴一 (HIRAUMI Harukazu)
岩手医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 10374167

(2) 研究分担者

山口 忍 (YAMAGUCHI Shinobu)
大阪保健医療大学・保健医療学部・教授
研究者番号: 50509552

坂本 達則 (SAKAMOTO Tatsunori)
田附興風会・医学研究所・研究員
研究者番号: 60425626

山本 典夫 (YAMAMOTO Norio)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 70378644

(3) 連携研究者

()

研究者番号: