

歪成分耳音響放射を用いた蝸牛機能評価の研究

学位論文内容の要旨

非線形性を有する一つの系に対して、異なる周波数を持った2つの信号を同時に入力するとその非線形性の性質に基づき、入力信号とは異なる周波数を持った成分が出力信号の中に含まれてくることが知られている。歪成分耳音響放射 (Distortion Product Otoacoustic Emission、以下DPOAE) は蝸牛基底板の振動様式が外有毛細胞の能動的振動により非線形の性質を有していることに基づくものであり、内耳に2つの周波数の音刺激を入力した際に生じる音響学的反応である。DPOAEが蝸牛由来の反応であることから、その検出測定により全聴覚路の中で蝸牛より末梢の機能だけを周波数ごとに評価できる期待が持たれている。さらに外有毛細胞の能動運動により生じる信号であると考えられるため、外有毛細胞障害性の難聴疾患においては早期の障害をも検出できる可能性など、従来の聴覚検査では把握できない部分を評価し得る新しい検査としての確立が期待されている。本研究では臨床において種々の難聴耳および正常耳の純音聴力およびDPOAEを測定し、DPOAEの臨床検査としての有用性を検討することを目的とした。

<対象と方法>全対象は693名882耳の正常聴力耳および難聴耳である。蝸牛機能評価法としてのDPOAEの有用性を検討するため、症例を選別し以下の7つのStudyを施行し検討した。[Study1]: 正常聴力耳のDPOAE-gramの検討。正常聴力耳278耳の結果から正常DPOAE-gramを算出した。[Study2]: 呼吸によるノイズの影響の検討。正常聴力者20耳により安静呼吸時と意図的呼吸時のDPOAE音圧およびノイズレベルの変動を検討し、呼吸の影響を検討した。[Study3]: 同一個体でのDPOAEの測定回ごとの再現性の検討。同一個体に測定日、験者を変えて測定を行い、測定回ごとの安定性を検討した。[Study4]: 同一周波数におけるDPOAE音圧と純音聴力レベルの比較。正常聴力耳および内耳性難聴耳692耳において純音聴力とDPOAEの周波数が一致する1、2、4kHzで両者のレベルの相関係数を算出した。またこの3周波数においてDPOAE音圧から「正常聴力を有する」と診断する際の感度・特異度を求め、診断の基準値を算出した。[Study5]: 純音聴力に反映されない程度の微細な蝸牛障害の検出の可能性の検討。耳毒性薬剤であるシスプラチン投与症例27名50耳において、DPOAE音圧の低下と純音聴力の低下がどちらが先に生じるか検討した。また、別の蝸牛障害因子として加齢をあげ、同じ聴力を有する症例を各年齢群ごとに分けDPOAE音圧を比較した。さらに臨床応用として[Study6]で新生児および小児における他覚的聴覚検査としての有用性の検討として新生児68名113耳およびシスプラチンの投与を受けた乳幼児6名12耳においてDPOAEを測定し、[Study7]では機能性難聴症例15耳を対象としてこれらの症例における他覚的聴覚検査としての有用性の検討を行った。DPOAEはOtodynamic社製耳音響放射測定装置ILO92を使用し測定した。本研究では、刺激音f1とf2の周波数比と

入力音圧を一定に保ったままで f_2 の周波数を変化させながら $2f_1-f_2$ のDPOAEを計測して得た、いわゆるDPOAE-gramを評価の方法として用いた。刺激音圧は70dB SPLとし、刺激音 f_1 と f_2 の周波数比を1.22に設定し測定周波数については11点（696, 830, 1001, 1257, 1587, 2002, 2515, 3174, 4004, 5042, 6348Hz）とした。DPOAE-gramの表示は横軸を f_2 の周波数、縦軸をDPOAE音圧として行った。他の周波数についての検討が必要と考えられた際は、該当周波数における $2f_1-f_2$ のDPOAEを上述の証条件下で別に測定した。

<結果> 上述の条件により、成人例では一連の測定に要する時間は一側の耳に対し2分程度であった。[Study1]：正常聴力耳のDPOAE-gramでは $f_2=1001$ Hzから2515Hzに上向きのピークを、 $f_2=2515$ Hzから5042Hzの間で下向きのピークを有した一定のパターンのDPOAE-gramが得られた。しかしDPOAEの音圧、ノイズともに個体差が大きく、特に $f_2=1257$ Hz以下の周波数ではそれ以上の周波数に比べ個体ごとのばらつきが統計学的有意差（ $p<0.01$ ）を持って大きかった。[Study2]：DPOAEでは $f_2=1001$ Hz以下で、ノイズレベルでは $f_2=1257$ Hz以下で呼吸ノイズの影響により統計学的有意に（ $p<0.01$ ）音圧が上昇していた。[Study3]：いずれの周波数でも測定回ごとのDPOAE音圧の変動の平均値は5dB以内であり、特に $f_2=1257$ Hz以上の周波数では3dB以内であった。[Study4]：DPOAE音圧と聴力レベルの相関係数は1kHzでは-0.531、2kHzで-0.676、4kHzで-0.721（ $n=692$, $p<0.01$ ）であった。また、「正常聴力」と診断するためのDPOAE音圧の基準値は、感度・特異度曲線の交点とした場合、1kHzで0dB、2kHzで-1.8dB、4kHzで-3.4dBであり、疑陽性率が5%以下となる点とした場合それぞれ6.4dB、6.2dB、2.4dBという結果であった。[Study5]：シスプラチン投与症例で純音聴力が低下した18例のうち3例（16.7%）でDPOAE音圧の低下が先行して認められた。年齢群間の比較では同一聴力であっても年齢が高くなるにつれDPOAE音圧が統計学的有意に低下しており、高周波数領域でより顕著であった。[Study6]：満期産正常体重出生児では85耳中74耳（87.1%）で良好な反応が得られ、早期産低体重出生児でも $f_2=4004$ HzのDPOAEが28耳中25耳（89.3%）で良好に検出され、最も早期のものでは修正週数34週でDPOAEが測定可能であった。またシスプラチンの投与を受けた乳幼児症例では、3例において従来の検査では確認できなかった難聴の進行を評価することができた。[Study7]：機能性難聴例においては15耳全例において良好な反応が得られ他覚的検査としての有用性が示された。

<考察> DPOAEは高い周波数特性と測定回ごとの安定性を有した他覚的蝸牛機能検査法として臨床応用が可能であると思われた。その音圧は聴力レベルと相関していたが個体差が大きいため、DPOAEによる正確な聴力の推測は困難であったが「正常か否か」の判定のための基準値の設定は可能であった。ただし低い周波数では呼吸音の影響を受け信号が不安定となるため測定に際しては注意を要すると考えられた。一方で従来の聴覚検査では検出できない微細な蝸牛障害を評価できた症例も認められ、蝸牛障害の早期検出法として応用が可能であると思われた。またDPOAEはその測定の簡便さから特に新生児・乳幼児の聴覚の経過観察法として極めて有用性が高いと考えられた。先天性難聴の言語獲得の早期化が提唱される近年ではDPOAEによる新生児難聴スクリーニングは有用性が高く、またその周波数特異性により従来の検査では評価できなかった薬剤による障害も評価可能であると思われた。DPOAEは今後さらに臨床での応用が期待されるが、従来の検査に新たにあって代わるものではなく、お互いに補い合うものとして位置づけられるべきと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 犬 山 征 夫
副 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

歪成分耳音響放射を用いた蝸牛機能評価の研究

歪成分耳音響放射 (Distortion Product Otoacoustic Emission、以下DPOAE) は蝸牛基底板の振動様式が外有毛細胞の能動的運動により非線形の性質を有していることに基づくものであり、内耳に2つの周波数の音刺激を入力した際に生じる音響学的反応である。DPOAEが蝸牛由来の反応であることから、その検出測定により全聴覚路の中で蝸牛より末梢の機能だけを周波数ごとに評価できる期待が持たれている。さらに外有毛細胞の能動運動により生じる信号であると考えられるため、外有毛細胞障害性の難聴疾患においては早期の障害をも検出できる可能性など、従来の聴覚検査では把握できない部分を評価し得る新しい検査としての確立が期待されている。本研究では臨床において種々の難聴耳および正常耳の純音聴力およびDPOAEを測定し、DPOAEの臨床検査としての有用性を検討することを目的とした。

<対象と方法>全対象は693名882耳の正常聴力耳および難聴耳である。蝸牛機能評価法としてのDPOAEの有用性を検討するため、症例を選別し以下の7つのStudyを施行し検討した。[Study1]: 正常聴力耳のDPOAE-gramの検討。様々な周波数におけるDPOAEの結果をグラフ化したDPOAE-gramを作成し、正常聴力耳278耳の結果から正常DPOAE-gramを算出した。[Study2]: 呼吸によるノイズの影響の検討。正常聴力者20耳により安静呼吸時と意図的呼吸時のDPOAE音圧およびノイズレベルの変動を検討し、呼吸の影響を検討した。[Study3]: 同一個体でのDPOAEの測定回ごとの再現性の検討。同一個体に測定日、験者を変えて測定を行い、測定回ごとの安定性を検討した。[Study4]: 同一周波数におけるDPOAE音圧と純音聴力レベルの比較。正常聴力耳および内耳性難聴耳692耳において純音聴力とDPOAEの周波数が一致する1、2、4kHzで両者のレベルの相関係数を算出した。またこの3周波数においてDPOAE音圧から「正常聴力を有する」と診断する際の感度・特異度を求め、診断の基準値を算出した。[Study5]: 純音聴力に反映されない程度の微細な蝸牛障害の検出の可能性の検討。耳毒性薬剤であるシスプラチン投与症例27名50耳において、DPOAE音圧の低下と純音聴力の低下がどちらが先に生じるか検討した。また、別の蝸牛障害因子として加齢をあげ、同じ聴力を有する症例を各年齢群ごとに分けDPOAE音圧を比較した。さらに臨床応用として[Study6]で新生児および小児における他覚的聴覚検査としての有用性の検討として新生児68名113耳およびシスプラチンの投与を受けた乳幼児6名12耳におい

てDPOAEを測定し、[Study7]では機能性難聴症例15耳を対象としてこれらの症例における他覚的聴覚検査としての有用性の検討を行った。DPOAEはOtodynamic社製耳音響放射測定装置ILO92を使用し測定した。

<結果>成人例では一連の測定に要する時間は一側の耳に対し2分程度であった。

[Study1]: 正常聴力耳のDPOAE-gramでは $f_2=1001\text{Hz}$ から 2515Hz に上向きのピークを、 $f_2=2515\text{Hz}$ から 5042Hz の間で下向きのピークを有した一定のパターンのDPOAE-gramが得られた。しかしDPOAEの音圧、ノイズともに個体差が大きく、特に $f_2=1257\text{Hz}$ 以下の周波数ではそれ以上の周波数に比べ個体ごとのばらつきが統計学的有意差 ($p<0.01$) を持って大きかった。[Study2]: DPOAEでは $f_2=1001\text{Hz}$ 以下で、ノイズレベルでは $f_2=1257\text{Hz}$ 以下で呼吸ノイズの影響により統計学的有意に ($p<0.01$) 音圧が上昇していた。[Study3]: いずれの周波数でも測定回ごとのDPOAE音圧の変動の平均値は 5dB 以内であり、特に $f_2=1257\text{Hz}$ 以上の周波数では 3dB 以内であった。[Study4]: DPOAE音圧と聴力レベルの相関係数は 1kHz では -0.531 、 2kHz で -0.676 、 4kHz で -0.721 ($n=692$, $p<0.01$) であった。また、「正常聴力」と診断するためのDPOAE音圧の基準値は、感度・特異度曲線の交点とした場合、 1kHz で 0dB 、 2kHz で -1.8dB 、 4kHz で -3.4dB であり、疑陽性率が 5% 以下となる点とした場合それぞれ 6.4dB 、 6.2dB 、 2.4dB という結果であった。[Study5]: シスプラチン投与症例で純音聴力が低下した18例のうち3例 (16.7%) でDPOAE音圧の低下が先行して認められた。年齢群間の比較では同一聴力であっても年齢が高くなるにつれDPOAE音圧が統計学的有意に低下しており、高周波数領域でより顕著であった。[Study6]: 満期産正常体重出生児では85耳中74耳 (87.1%) で良好な反応が得られ、早期産低体重出生児でも $f_2=4004\text{Hz}$ のDPOAEが28耳中25耳 (89.3%) で良好に検出され、最も早期のものでは修正週数34週でDPOAEが測定可能であった。またシスプラチンの投与を受けた乳幼児症例では、3例において従来の検査では確認できなかった難聴の進行を評価することができた。[Study7]: 機能性難聴例においては15耳全例において良好な反応が得られ他覚的検査としての有用性が示された。

<考察>DPOAEは高い周波数特性と測定回ごとの安定性を有した他覚的蝸牛機能検査法として臨床応用が可能であると思われた。その音圧は聴力レベルと相関していたが個体差が大きいため、DPOAEによる正確な聴力の推測は困難であったが「正常か否か」の判定のための基準値の設定は可能であり、他覚的な聴力検査として利用が可能であると思われた。一方で従来の聴覚検査では検出できない微細な蝸牛障害を評価できた症例も認められ、蝸牛障害の早期検出法として応用が可能であると考えられた。またDPOAEはその測定の簡便さから特に新生児・乳幼児の聴覚の経過観察法として極めて有用性が高かった。先天性難聴の言語獲得の早期化が提唱される近年では、DPOAEによる新生児難聴スクリーニングは意義深く、またその周波数特異性により従来の検査では評価できなかった薬剤による障害なども評価可能であると思われた。また機能性難聴の診断にも有用性が認められた。DPOAEは今後さらに臨床での応用が期待されるが、従来の検査に新たにとって代わるものではなく、お互いに補い合うものとして位置づけされるべきと考えられた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。