蝸牛・前庭神経刺激による脳幹反応

愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：柳原尚明教授）

暁 清 文, 柳 原 尚 明

1. 緒 言

難聴者の蝸牛を電気刺激することによって聴覚を与えようとする cochlear implant の試みは、現在のところその発展段階にあり日常会話を理解させるという最終目標には到達していない。cochlear implant には多くの問題点があるが、そのうちでも最も重要かつ困難な点はいかにして電気刺激により適切な周波数情報を聴神経に伝達するかということにある。一対の刺激電極を用いる single channel system では lip-reading の補助として役だつか、warning signal が分るにすぎないことが明らかにされており⁹⁾、現在では multi-channel system が開発され多くの研究施設で試作・実験がおこなわれている⁴⁾¹⁰⁾。

さて、cochlear implant が実際に人間に応用され目的とする効果が得られるようになるまでには動物実験において十分にその基礎的研究がなされる必要がある。しかし動物実験においては組織学的研究は容易にできるものの、動物がどのような音を聞いているかは人間には分らず、ここに動物実験の難しさがある。従って動物が聴覚を得た時にそれを他覚的に証明する方法が必要となる。

このような観点から著者は聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response: BSR) の技法を応用し、蝸牛電気刺激によって生ずる物の聴覚の指標として脳幹反応を用いる方法を発表した⁶⁾。

今回はこのような蝸牛刺激で得られた反応が確実に聴神経の刺激によって誘発された反応であることを確認するため、聴神経、前庭神経、顔面神経を個別に電気刺激し、得られた反応の比較検討をおこなった。

2. 実験方法

実験動物にはプライエル反射正常の白色成熟モルモット 8 匹 (500-950g) を用いた。動物の麻酔はイソゾール (thiamylal sodium, 25-35mg/kg) 腹腔内注射による全身麻酔と 0.5% キシロカインによる局所浸潤麻酔を併用した。腹臥位にて頭部を固定後、頭頂部の

皮膚を切開・剝離し、8 mm 間隔で頭頂骨の正中線上に 2 つの小孔を開けた。この小孔より銀ボール電極を硬膜面に挿入して固定、脳幹反応の記録電極とした。従って記録された反応はこの 2 つの電極間の差動電位を表わしている。この電極より記録された反応は 300-3,000 Hz の帯域フィルタを通して増幅し、図 1 に示す block-diagram に従って加算処理をおこなった。

図 1 実験装置の block-diagram。実験は①音刺激、②蝸牛電気刺激、③聴神経刺激、④顔面神経刺激、⑤前庭神経刺激の順でおこない、反応の記録条件はどの場合も同一とした。すなわち、加算回数、繰り返し時間、掃引時間、増幅度は一定とした。

まず音刺激による脳幹反応を記録した。次に耳後法により耳胞を開放し、手術顕微鏡下に耳小骨を除去して蝸牛を直視下においた。さらに 1 つの刺激電極を第 3 回転側壁に開けた小孔を通して中央階におき、もう 1 つの電極は正円窓を通して鼓室階においた。これら 2 本の刺激電極により蝸牛電気刺激をおこない反応を記録した。この際、刺激電極には先端を電気研磨により尖らせ、先端を除いてエナメルコーティングを施した 0.1 mm 径のタングステン線を用いた。

次に蝸牛骨壁を除去し、注意深く modiolus を形成する骨を取り除いて聴神経を露出した。この聴神経を

0.3mm 径の銀線を用いて電気刺激しその反応を記録した。また、顔面神経は錐体部で、前庭神経は内耳道入口部でそれぞれ露出し、聴神経の場合と同様の方法で神経全体が刺激されるように注意しながら電気刺激をおこなった。なお記録はすべて同一条件となるようにした。すなわち記録の掃引時間、増幅度、加算回数はいずれの場合も同一とし、それぞれの比較を容易にした。

音刺激は 4 kHz, 0.3msec のクリック音を鼓膜から 5 cm のところに設置したコンデンサ受話器より与えた。この際、信号発生器の出力が 105dB SPL の時を 0dB と規定した。電気刺激には 0.03msec の短型波を用いた。音刺激の場合も電気刺激の場合も刺激間隔は 80msec とし、得られた反応は前述の filter を通して増幅し加算処理をおこなった。掃引時間は 8 msec, 加算回数は 600回とした。反応はすべて 2 回記録し、その結果は double trace で表わした。

なお記録した脳幹反応のうち、音刺激による反応の各成分はローマ数字 (I, II, III, ……) で、電気刺激によるものはアラビア数字 (1, 2, 3, ……) で表現した。

3. 結 果

図 2 は正常モルモットの聴性脳幹反応である。従

図 2 正常モルモットの聴性脳幹反応。I—IV 波は振幅が大きく安定した反応であるが、V・VI 波は低電位の不安定な反応である。

来の報告と記録法が異なるため若干反応波形は異なっているが、I—IV 波までの振幅の大きな安定した反応と、低電位で不安定な V, VI 波がみられた。

同じ実験動物を用いた蝸牛電気刺激 (第 3 回転中央階—基底回転鼓室階) による反応の結果を 図 3 に示した。刺激矩形波の極性を (a) 鼓室階側が陰性、(b) 中央階側が陰性、とした時の反応を示している。刺激の極性とは関係なく 5~6 相性の反応がみられ、そのうちでも第 4 波は最も振幅も大きく安定していた。刺激のアーチファクトが非常に大きいのであるが、短潜時の反応がその中に混入しているかもしれないが、音刺激の IV 波に相当すると思われる 4 波が明確に認められたので、これを指標として他の波形を決定した。この際、電気刺激による反応の潜時は、音刺激が内耳へ伝達するのに要する時間を考慮に入れても、音刺激のそれよりも短いものであった。

図 4 は聴神経の電気刺激による反応である。4 波は蝸牛刺激の場合と同様明瞭な波形が認められたが、1 波は刺激のアーチファクトに混入したためか認められず、また 2, 3 波は波形が重なっていた。いずれにせよ聴神経刺激により蝸牛刺激の場合と類似の反応パターンが得られたが、4 波を指標としてその潜時を比較すると前者の方がわずかに短かった。

図 5 の前庭神経刺激による反応は biphasic な波形を示し、音刺激や蝸牛および聴神経の電気刺激によって誘発される反応とは全く異なっていた。一方、顔面神経刺激では 10V という高圧の刺激に対しても脳幹反応は誘発されなかった。

4. 考 按

聴性脳幹反応 (ABR) の各成分の起源については、第 I 波が聴神経の活動電位であることが認められている以外は確定しておらず、現在議論のあるところである¹⁾²⁾。ABR の反応成分を聴覚路の特定の神経の活動電位と結びつけて考える局在説³⁾⁸⁾もあるが、反応成分と神経との対応関係については報告者により必ずしも一致していない。一方、この反応成分は特定の神経核や中継路の活動電位を反映したものではなく種々の反応電位が重なったものだとする説⁷⁾も有力である。ABR の特徴の 1 つは深い睡眠や麻酔中でさえも反応が比較的安定して記録できることで、臨床的には脳幹障害の診断や乳幼児聴力検査においてその威力を発揮している。

ところでモルモットの ABR は 5~6 相性の反応か

図 3 蝸牛電気刺激による脳幹反応。第 3 回転中央階—基底回転鼓室階にそれぞれ電極を挿入し、双極性に電気刺激をおこなった。刺激矩形波の極性を (a) 鼓室階側が陰性, (b) 中央階側が陰性とした時の反応を示している。刺激の極性とは関係なく 5~6 相性の反応が記録された。このうち第 4 波は最も振幅の大きな安定した反応であった。

らなり、人間の反応とは少し異なる。ネコの場合と同様、モルモットにおいても ABR の反応成分のうち I-IV 波は振幅の大きな安定した反応である。とりわけ IV 波は最も振幅が大きく弱い刺激や高頻度の刺激によっても誘発されることから、人間における V 波に相当するのではないかと考えられている²⁾。なお I-IV 波は麻酔や体温の変化に対しても比較的安定した反応であるが、V, VI 波は深麻酔時や低体温下では誘発し難く不安定な反応である²⁾。従って、この脳幹反応を電気刺激による聴覚反応の指標とする立場からは、I-IV 波のうちでも最も振幅が大きく安定している IV 波を指標とするのが適切と思われる。しかし蝸牛電気刺激によって誘発される脳幹反応についてはいまだほとんど研究されておらず、電気刺激による反応の各成分が

音刺激によるそれと 1:1 に対応するか否かはさらに実験を重ねて検討する必要がある。

今回の実験で明らかになったことは ① 聴神経の刺激により蝸牛刺激の場合と類似の反応が誘発された。② 前庭神経刺激では反応持続時間の短い biphasic な反応が誘発された。③ 顔面神経刺激によっては脳幹反応は誘発されなかった、などである。

従って蝸牛刺激により聴神経が刺激されているのは確かであるが、同時に前庭神経が刺激されたとしてもその影響は早い潜時の反応にのみおよび、IV 波のような少し潜時の遅い反応には影響しない。現在のところこれら前庭神経刺激と聴神経刺激による反応を分離することは far-field response を記録する限り不可能と思われるが、filter の工夫等その道は残されている。

図 4 聴神経の電気刺激による脳幹反応。第 2, 3 波は波形が重なっていたが、第 4 波は明確な反応として認められた。

しかし上述の理由により聴覚系の反応はⅣ波を指標とすればその確認は可能である。

長期植込み実験の結果からも、一旦電極を固定さえすれば動物の麻酔や固定を考慮しなくても反応が記録できることから、脳幹反応を聴覚反応の指標とする方法はとりわけ cochlear implant の長期実験に適している。しかし、脳幹反応の反応波形自身には周波数特異性はないので本法によって frequency coding の問題は解決されず、その成果を過剰評価はできない。

ところで、最近 Chouard, ら⁵⁾ は人間において正円窓の電気刺激による脳幹反応を記録している。彼らは cochlear implant の適応をより客観的に決定する目的で本法をおこなっているが、正常者と難聴者ではその反応波形は全く異なっていたという。反応波形と障害の程度や原因が関係しているのか否かは不明であるが

図 5 前庭神経刺激による脳幹反応。聴神経刺激の場合とは異なり、持続時間の短い biphasic な反応がみられた。

興味ある問題である。

いずれにしるこのような問題はごく最近になって提示されてきたことで、さらに組織だった研究が必要と思われる。

5. ま と め

モルモットを用い、音刺激と蝸牛電気刺激によって生ずる脳幹反応を比較した。さらに、この蝸牛刺激による反応が確実に聴神経の刺激によって誘発された反応であることを確認するため、聴神経、前庭神経、顔面神経をそれぞれ個別に電気刺激し、得られた反応を比較検討した。その結果、蝸牛電気刺激によっても聴神経刺激によっても音刺激の場合と類似の 5~6 相性の反応が得られた。いずれの反応にも共通していることは第 4 波の振幅が最も大きく弱い刺激においても安定していたことである。一方、前庭神経刺激によっても持続時間の短い biphasic な反応が誘発され、聴神経刺激の場合とは全く異なっていた。また、顔面神経刺激によっても反応は全く誘発されなかった。

Brain Stem Responses Evoked by Cochlear and Vestibular Nerve Stimulation

Kiyofumi Gyo & Naoaki Yanagihara

(Department of Otolaryngology, School of

Medicine, Ehime University)

(Director: Prof. N. Yanagihara)

Electrically and acoustically evoked brain stem responses were compared in guinea pigs. Electrical stimulation of the cochlea was made by two electrodes, one to the scala tympani of the basal turn, and the other to the scala media of the third turn. Six hundred consecutive responses were averaged by a computer. Responses evoked by the direct stimulations of the cochlear, vestibular and facial nerves were respectively recorded by the same procedure.

Electrical stimulation of the cochlea could evoke a response with successive five to six waves within 8 msec, of which the fourth wave was most prominent and stable. This response was similar to that one elicited by auditory stimuli. Direct stimulation of the cochlear nerve could evoke the same pattern of the response. On the other hand, stimulations of the vestibular and facial nerves could evoke definitely different responses, or even could evoke nothing.

参 考 文 献

- 1) 安藤一郎: BSR の実験的研究. *Audiology Japan*, **20**; 210-220, 1977.
- 2) 安藤一郎: 内耳神経切断による BSR の変化.

Audiology Japan, **20**; 733-736, 1977.

- 3) Buchwald, J. S. and Huang, C.: Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science*, **189**; 382-384, 1975.
- 4) Burian, K., et al.: Designing and experience with multichannel cochlear implants. *Acta Otolaryngol.*, **87**; 190-195, 1979.
- 5) Chouard, C.H., Meyer, B., and Donadieu, F.: Auditory brainstem potentials in man evoked by electrical stimulation of the round window. *Acta Otolaryngol.*, **87**; 287-293, 1979.
- 6) 曉 清文: 正常ならびにカナマイ難聴モルモットにおける聴性および電気性脳幹反応. *日耳鼻*, **82**; 1-10, 1979.
- 7) Jewett, D.L.: Volume conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **25**; 609-618, 1970.
- 8) Lev, A. and Sohmer, H.: Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (electro-cochleogram). *Arch. Klin. Exp. Ohren Nasen Kehlkopfheilk.*, **201**; 79-90, 1972.
- 9) Schindler, R.A., et al.: Multielectrode intracochlear implants. *Arch. Otolaryngol.*, **103**; 691-699, 1977.
- 10) Simmons, F.B., et al.: A functioning multi-channel auditory nerve stimulator. *Acta Otolaryngol.*, **87**; 170-175, 1979.

(受付 54.7.26)