Electrically evoked auditory brainstem response (EABR)

による残存聴神経の評価について

——蝸牛外刺激と蝸牛内刺激との比較——

東京医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：船坂宗太郎教授）

初 鹿 信 一，船 坂 宗太郎

ESTIMATION OF SURVIVING AUDITORY NERVE BY ELECTRICALLY EVOKED AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE (EABR) ——COMPARISON BETWEEN EXTRA-COCHLEAR STIMULATION AND INTRA-COCHLEAR STIMULATION——

SHIN-ICHI HATSUSHIKA, M.D. and SOTARO FUNASAKA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Medical College, Tokyo

This study investigated the possibility of using electrically evoked auditory brainstem response (EABR) for predicting surviving spiral ganglion cell populations.

EABR recordings were made from six kanamycin induced deaf cats by the round window monopolar stimulation (RW) and the scala tympani bipolar stimulation (ST). On completing the electrical stimulation, each animal was sacrificed and prepared for histological examination. The spiral ganglion cell populations were estimated by classifying them into four groups (0—25%, 25—50%, 50—75%, 75—100%) as a percentage of survival cells under magnification.

EABR thresholds and input-output function of amplitude were compared with microscopic findings of surviving spiral ganglion cell populations.

The results were as follows;

- 1) The rate of amplitude growth in response to increased stimulus intensity of electrically evoked potentials from ST was gradual, but that of RW was steep.
- 2) The vestibular potentials were elicited by RW, and at a lower stimulus intensity the RW waveform began to become distorted by the myogenic potentials.
- 3) EABR threshold was a poor predictor of surviving spiral ganglion cell populations.
- 4) There was a correlation between surviving spiral ganglion cell populations and the slope of the input-output functions of ST EABR. However, there was no correlation between that of RW EABR and the slope.

Key words: 人工内耳, EABR, 残存ラセン神経節細胞
蝸牛窓単極刺激, 鼓室階双極刺激

A92—1005—23521

はじめに

現在, 人工内耳症例は全世界で1000例を越えている。
その種類には電極の数により単チャンネルと多チャン

ネルがあるが, 後者の方がより有効であるとの評価を
受けている¹⁾。本邦においても我が教室の船坂らが, 多
チャンネルとしては初めて1985年にオーストラリア

Nucleus 社製の22チャンネル型人工内耳（メルボルン大学方式）を聾患者に埋め込んでおり、現在では15症例に至っているが、いずれも満足いく結果を得ている²⁾³⁾。

ところで人工内耳の適応を決定するに当たっては、年齢や失聴年数など多くの項目が上げられるが、その中でも Electrical stimulation of the promontory test (ESPT)（これは蝸牛岬角に電極を当てて電気刺激を行い、残存聴神経の反応性を検査するものである）は必須の項目であり、その意義について多少の異論はあるが、現在多くの施設で本検査の結果によって適応が決定されている。

一方、人工内耳の成功の要因には、残存するラセン神経節細胞数が大きく関与していると考えられる。したがって術前にその情報を得ることは極めて大切なことであり、これによって人工内耳埋め込み後の患者の会話聴取能をも推定することができるかもしれない。

そこで我々は、電気刺激に対する残存ラセン神経節細胞の量に基づく聴神経の反応の差について検討するために、聾患者のモデルとしてカナマイシンによる聾の猫を用いて、ESPT のモデルとして蝸牛窓単極刺激(RW)と鼓室階双極刺激(ST)とを同一実験動物に行い、両者の electrically evoked auditory brainstem response (EABR) について、さらには残存ラセン神経節細胞の量とも比較した。そして残存ラセン神経節細胞数の大小がEABRによって推定可能かどうかについて追求した。

対象と方法

対象は kanamycin monosulfate (30mg/kg) を皮下注射し、その1時間30分後に ethacrynic acid (50mg) を静脈注射で投与し、投与前、投与後150分、165分、180分、195分、210分さらに24時間後に ABR を記録して無反応となった難聴成熟猫6匹を使用した。なお難聴の確認には derived band ABR にて行った⁴⁾。また無反応となつてからなお3カ月飼育したのち実験に供した。

麻酔は ketamine hydrochloride (20mg/kg, i.m.) と xylazine (3.8mg/kg, i.m.) で行い、pentobarbitone sodium (30mg/kg, i.p.) で維持した。また体温が37°C から39°Cの間に保たれるよう維持した。まず気管切開を行った後、中耳骨胞を露出させ、正円窓が完全に見えるまでそれを開放した。そこでプラチナボール電極を正円窓に当ててRWを行った。次に幅0.3mmで、1.2mm間隔に設置された直径0.64mmのプラチナバンド電極を鼓室階内に3.5mm挿入してSTを行った。

電気刺激は0.2msec/phase, 33pulse per secondの二相性矩形波を用い、刺激電流は2.0mA以下を使用した。EABRは頭頂部と頸部間で記録し、フィルター条件は150Hz～3kHz、加算回数500回とした。なお実験のブロックダイアグラムを図1に示した。そしてEABRのIV波(2.5～3.0msec)の振幅、すなわちIV波の頂点(P₄)からIV～V波間の底部(N₄)（図2、3参照）を測定して閾値ならびに入出力曲線について検討した。

次に電気刺激が終了した後、直ちに実験動物の生体

図1 実験のブロックダイアグラム

灌流を行い蝸牛を取り出した。そして脱灰、固定を行った後 H-E 染色による $125\mu\text{m}$ 毎の連続切片にて、顕微鏡下に残存ラセン神経節細胞の量を数えて 0～25%、25～50%、50～75%、75～100% の 4 群に分けて評価を行い EABR の結果と比較検討した。

結 果

RW と ST の EABR を図 2、3 に示した。刺激電流の増加に対する EABR の振幅増大は ST は徐々であるが、RW ではかなり急激で (図 4、5 参照)、ST に比べてかなり低い電流量で筋原性反応が引き起こされた。また EABR の閾値の電流量は RW では ST の $1/2 \sim 1/6$ であった (表 1 参照)。

表 1 には、実験動物の蝸牛の各回転における残存ラ

セン神経節細胞の比率と RW と ST の個々の EABR の閾値を示した。すべての個体において、基底回転から蝸牛頂に向かって残存ラセン神経節細胞の比率は多くなっていた。また RW および ST のいずれにおいても、残存ラセン神経節細胞の量と EABR の閾値とは関係がなかった (図 4、5 参照)。

RW と ST における EABR の IV 波の入出力曲線および基底回転の残存ラセン神経節細胞の量を図 4、5 に示した。ST では残存ラセン神経節細胞の量に応じて EABR の入出力曲線の傾きにある程度の傾向がみられた。しかしながら RW ではその傾向は全くみられなかった。

考 察

EABR には、電気刺激によるアーチファクトや筋原性反応が、また単極刺激では前庭系反応が混入するため、波形の分析に当たっては注意を要する。

電気刺激によるアーチファクトについては、EABR の I～III 波 (1.5msec まで) に混入してくるが、我々

図 2 刺激電流に応じた蝸牛窓単極刺激による EABR。入出力曲線の分析は IV 波 (2.5～3.0msec) を指標とし、反応振幅の測定は P_4-N_4 とした (上向きが陽性)。

図 3 刺激電流に応じた鼓室階双極刺激による EABR。入出力曲線の分析は IV 波 (2.5～3.0msec) を指標とし、反応振幅の測定は P_4-N_4 とした (上向きが陽性)。

図4 蝸牛窓単極刺激によるEABRのIV波の入出力曲線。()は基底回轉のラセン神経節細胞の残存パーセンテージ。

図5 鼓室階双極刺激によるEABRのIV波の入出力曲線。()は基底回轉のラセン神経節細胞の残存パーセンテージ。

は独自に開発したアーチファクトサプレッサーを用いてその混入を防いでいる(図1, 2, 3参照)。

筋原性反応については, Starr ら⁵⁾は4.5msecより遅い成分に関与すると述べ, 一方 Honert ら⁶⁾は顔面神経の反応は, さらに速い成分のIII~IV波にも関与すると報告している。この点は我々の実験結果でも同様であった(図2参照)。しかし, この筋原性反応は大きな振幅や振幅の増加率が急激であることから容易に識

別でき, また刺激電流を下げることでその混入を防ぐことができる。

しかしながら前庭系反応については, 前庭神経を切断しないかぎりその混入は否定しえない。一般に, 前庭系反応はEABRの速い成分(2.0msecまで)に関与してくることは多くの研究者によって報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。つまり前庭神経の直接刺激によるEABRの2.0msecまでの波形と蝸牛の単極刺激から得た

表1 個々の実験動物についてのラセン神経節細胞の残存パーセンテージおよび
蝸牛窓単極刺激と鼓室階双極刺激のEABRの閾値

Cat No.	ラセン神経節細胞生存率 (%)					EABR 閾値 (mA)	
	LB	UB	LM	UM	A	RW	ST
13	75	75	75-100	75-100	100	0.1	0.3
14	75	75-100	75-100	100	100	0.05	0.2
15	50-75	50-75	75	75-100	75-100	0.05	0.1
12	50	75	75	75-100	75-100	0.05	0.1
16	25	25-50	50-75	50-75	75-100	0.1	0.2
18	25	50	50-75	50-75	75	0.05	0.3

LB—基底回転の蝸牛窓側, UB—基底回転の蝸牛頂側, LM—第2回転の蝸牛窓側,

UM—第2回転の蝸牛頂側, A—蝸牛頂

RW—蝸牛窓単極刺激, ST—鼓室階双極刺激

図6 蝸牛窓単極刺激, 鼓室階単極刺激および鼓室階双極刺激による EABR の
IV波の入出力曲線

EABR の II, III 波とが非常によく似ており, 識別が不可能であるということである。

以上より我々は, EABR の入出力曲線の分析に当たっては, 非聴神経由来の反応がほとんど影響しない IV 波 (2.5~3.0 msec) を指標とした。

RW および ST の EABR の閾値と残存ラセン神経節細胞の比率とは無関係であるため (図 2, 3, 表 1 参照), 閾値は残存ラセン神経節細胞数の大小について何らの予測を与えるものではない。この点については

Smith ら⁸⁾ や Honert ら⁶⁾ の報告と矛盾していない。さらにこのことは, かつて House ら⁹⁾ が人工内耳の適応決定に electrical promontory testing による閾値を用いていたが, 現在では臨床応用されていない事実, あるいは ESPT 閾値と術後の挿入電極で測定したダイナミックレンジの値との間に相関がない点なども矛盾しない。ただし, 閾値の測定不能やあまりにも高い閾値の症例は非適応と考えてよいであろう。

Merzenich ら¹⁰⁾ によって初めて報告された EABR

の入出力曲線の分析を用いて、残存ラセン神経節細胞の量を推定しようとする試みは、Smithら⁸⁾やLustedら¹¹⁾やSimmonsら¹²⁾によって行われた。彼らはその曲線の傾きによってその量を推定できている。しかしながら彼らの実験は鼓室階に電極を1mm挿入しての単極刺激である。これは本質的にはRWと変わらないものであり(図6参照)、その反応が確実に聴神経由来のものであるという点がはっきりしていない。

我々の結果では、RWの入出力曲線の傾きから残存ラセン神経節細胞の比率を推定することは明らかに困難である。それは表1に示した様に、残存ラセン神経節細胞の比率は蝸牛頂ほど多いため蝸牛全体を刺激するRWの場合には当然の結果である。したがって本質的にはESPTとRWは変わらないことから、ESPTによってその比率を推定することは困難であるといえる。

ところが一方、STの場合は基底回転の残存ラセン神経節細胞の比率に応じて入出力曲線の傾きが異なっている。すなわち、その比率が多いほどその傾きが急となっている(図5参照)。これは鼓室階に電極を3.5mm挿入しての双極刺激であるため、蝸牛の基底回転を限局的に刺激した結果によるものであろう。

しかし、入出力曲線の傾きによってその残存量を推定しようとするにはいささかの疑念が生じる。第一に、その傾きの度合いにはその比率を推定できるほどの差はない。第二に、入出力曲線の傾きは、入出力曲線の急なラセン神経節細胞が多く残存していれば、その反応がEABRに反映される可能性があり定量的には推定できないのかもしれない。そしてもし仮に推定できるとしても、これを臨床応用するには電極を鼓室階の中に挿入しなければならないという大きな問題が生じる。

今回はESPTの意義の基礎的検討として光顕レベルでの形態上の変化とEABRとの関係を追求したわけである。ラセン神経節細胞の消失(光顕レベルによる)と聴力図(条件反射法による)との関係は、すでにSchuknechtら¹³⁾によって猫で調べられている。この方法にならってESPTの結果と残存ラセン神経節細胞との関連を追求したが、両者の間には関連は見出せなかった。これについてはRWによる反応(人では応答、この実験ではEABR)が、もともとラセン神経節細胞の残存とは無関係であるのか、ラセン神経節細胞自体の機能が光顕的な形態と関連がないのかという問題が含まれる。これについてはもちろん解答できな

いが、今回の目的であるESPTの結果からラセン神経節細胞残存度を推定しようとする試みにある種の結論を下し得た。

ま と め

EABRによって残存ラセン神経節細胞の比率が推定可能かどうかについて、聾の猫を用いてRWとSTによるEABRを記録して、それらの閾値とIV波の入出力曲線とを残存ラセン神経節細胞の組織学的評価と比較検討した。その結果以下に述べる結論を得た。

- 1) EABRの閾値によって、残存ラセン神経節細胞の比率は推定できない。
- 2) RWによるEABRの入出力曲線の傾きによっても、残存ラセン神経節細胞の比率は推定できない。
- 3) STによるEABRの入出力曲線の傾きによって、残存ラセン神経節細胞の状態をある程度推定できるが、臨床応用するにはまだ解決すべき問題がある。

参 考 文 献

- 1) Ad Hoc Committee: Report of the Ad Hoc Committee on cochlear implant. *ASHA* 28: 29-52, 1986.
- 2) 船坂宗太郎, 林原成子, 高橋 整, 湯川久美子, 初鹿信一: 22 Channel Cochlear Implant 患者の言語聴取能. *日耳鼻* 90: 995-1003, 1987.
- 3) 船坂宗太郎, 高橋 整, 湯川久美子, 城間将江, 熊川孝三: 22 channel cochlear implant 患者の言語聴取能とその生理学的考察. *耳喉頭頸* 60(4): 283-289, 1988.
- 4) Shepherd RK and Clark GM: Progressive ototoxicity of neomycin monitored using derived brainstem response audiometry. *Hearing Res.* 18: 105-110, 1985.
- 5) Starr A and Brackmann DE: Brain stem potentials evoked by electrical stimulation of the cochlear in human subject. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88: 550-556, 1979.
- 6) Honert C and Stypulkowski: Characterization of the electrically evoked auditory brainstem response (ABR) in cats and humans. *Hearing Res* 21: 109-126, 1986.
- 7) Hartmann R, Topp G, Klinke R: Discharge patterns of cat primary auditory fibers with electrical stimulation of the cochlea. *Hearing Res* 13: 47-62, 1984.
- 8) Smith L and Simmons FB: Estimating eighth nerve survival by electrical stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 92: 19-23, 1983.

- 9) House WF and Brackman OE: Electrical promontory testing in differential diagnosis of sensorineural hearing impairment. *Laryngoscope* 84: 2163-2171, 1974.
 - 10) Merzenich MM and White MW: Cochlear implant — The interface problem. *Biomed Eng Instrument* 3: 321-340, 1979.
 - 11) Lusted HS, Shelton C, Simmons FB: Comparison of electrode sites in electrical stimulation of the cochlea. *Laryngoscope* 94: 878-882, 1984.
 - 12) Simmons FB, Lusted HS, Meyers T et al: Electrically induced auditory brainstem response as a clinical tool in estimating nerve survival. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93: Suppl. 112: 97-100, 1984.
 - 13) Schuknecht HF and Woellner RC: Hearing losses following partial section of the cochlear nerve. *Laryngoscope* 63: 441-465, 1953.
-
- 本論文の要旨は第90回日本耳鼻咽喉科学会総会において口演した。
-
- (原稿受付 1988年12月8日)
- 別刷請求先 〒160 東京都新宿区西新宿6-7-1
東京医科大学耳鼻咽喉科学教室 初鹿信一