正常及び内耳障害モルモットにおける蝸電図と Derived—AP (他覚的なオーディオグラムの作成)

長崎大学医学部第二生理学教室

嶋 本 昭

NARROW-BAND ACTION POTENTIALS OF THE GUINEA-PIG COCHLEA AS COMPARED WITH THE ORDINARY ELECTROCOCHLEOGRAMS UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

AKIRA SHIMAMOTO, M.D.

Department of Physiology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

The narrow-band action potentials (NAP) and the ordinary electrocochleograms were recorded from the guinea-pig cochlea under normal and pathological conditions in order to study whether the NAP could be a useful measure to detect cochlear dysfunctions. The cochlea damaged either by the administration of kanamycin or by a mechanical lesion of the round window served as pathological materials.

Recordings showed that the threshold and amplitude measured for the N_1 potential of NAPs ran in parallel with those of the cochlear microphonic potentials (CM), under both normal and pathological conditions of the cochlea. This implies that the CM could be replaced by the NAP when difficulties were present in recording CMs. It may be inferred that the NAP reflects responses of the inner hair-cells and cochlear nerves, while the CM would mainly be derived from responses of the outer hair-cells to the frequency-specific movements of the basilar membrane. If so, the NAP should offer a good means for the objective audiometry. Recording NAPs is also superior to the ordinary electrocochleography in that the method makes it possible to obtain responses generated near the apex of the cochlea, i. e., responses to low-pitch sound stimuli.

Key words: EcochG, narrow band AP, Audiogram

A 93—0640—23020

I. はじめに

臨床蝸電図は聴覚の障害部位やその程度を他覚的に推定し得る点で、重要な検査である。現在その反応記録として、AP (compound action potential), CM (cochlear microphonics), SP (summing potential) を測定しているが、Teasらが提唱した¹⁾ Derived—AP (Narrow Band AP) [以下 NAP²⁾ と略す] は蝸牛基底板の限局した範囲に関係する AP で蝸牛障害の広がり検出に利用出来るとされる³⁾。

今回正常及び実験的に内耳障害を起こしたモルモットで NAP を測定し、蝸電図、特に CM の反応と NAP

との相関を検討し、方法が煩雑ではあるが CM に比して記録が比較的容易であると思われる NAP は、内耳から聴神経レベルにおいての有効な情報源になり得るのではないかと考えた。またそれに関連し、他覚的な聴覚の閾値検査 (周波数別)、すなわち他覚的なオーディオグラム作成の可能性についても論述した。

II. 実験方法

始めに、対照とする正常例を以下のように記録した。ブライエル反射正常のモルモットをネンブタール (30mg/kg) にて麻酔した後、シールドされた防音箱内

に置き、耳後部から中耳骨胞を露出、開窓し、正円窓に銀―塩化銀ボール電極を探查電極として置いた。基準電極及び接地電極は頸筋群内に置いた。

まず蝸電図の AP 及び SP 記録であるが、刺激音は自作のデジタル音源装置⁴⁾から、4kHz 純音の一波長 (0.25ms) より作製したクリックを使用した。CM 除去の目的で、クリックは位相の交互反転 (alternate) モードを使用した。CM の刺激音は同じデジタル音源装置からの、8k, 4k, 2k, 1k, 500Hz のショートトーンバーストを使用した。このトーンバーストは、いずれも立ち上がり、立ち下がり時間は 1ms で、持続時間は 8k, 4k, 2kHz が 3ms, 1kHz が 4ms, 500Hz が 6ms である。CM 記録の際に AP 及び SP を消去する方法は、やはり位相の交互反転モードを使用し、1 回毎に刺激音の位相を反転させると同時に、アナログスイッチにてアンプの入力極性を反転させる方法⁴⁾によった。これらの信号をオーディオメーター (RION AA-34) の外部入力端子より本体の減衰器 (attenuator) に通し音圧の減衰を行えるようにした後、音響増幅器 (Pioneer Model A-8600X) で増幅し、スピーカー (YAMAHA NS-R1) より与えた。加算の際の音刺激間隔は AP では 200ms, CM では 100ms とした。音の強さは検査耳の場所で、騒音計 (RION NL-10) の C 特性で校正した。単位は dB SPL で騒音計のデジタル値を直読した。

音刺激反応は、高インピーダンス (100M Ω) の前置増幅器⁵⁾を通し、2000倍の生体増幅器 (15Hz~4kHz) で増幅後、NEC 製パーソナルコンピュータ PC-9801 で構成された加算器にて加算平均した。加算回数は、AP 及び CM では 10 回、NAP では 50 回とし、解析時間は AP, CM は 10ms とし、NAP は 5ms とした。

NAP 記録に必要なマスキング音は、オーディオメーター (RION AA-34) より発生させたホワイトノイズを 96dB/oct の遮断特性をもつハイパスフィルタ (日本オーディオ VCF-2 CH48 を 2 個直列に使用) に通過させて作製した。このハイパスされたノイズ (以下ハイパスノイズと表記する) を刺激音とは独立した経路で音響増幅器 (前記と同型) で増幅後、刺激音とは別のスピーカー (前記と同型) より与えた。音圧の校正も同様に騒音計のデジタル値 (dB SPL) を直読した。ハイパスノイズの減衰方法はオーディオメーターのホワイトノイズ発生段階で本体の減衰器により行った。

NAP を求める方法は Eggermont らの方法^{2,6,17)}に従い、96dB/oct のハイパスフィルタを使用した。使用

したフィルタは電圧制御型で、コマンド電圧を変化させることにより、20Hz~20kHz (+10mV~+10V) の間で任意の遮断周波数を得ることが出来る。

また、1 種類の NAP 波形を得るための遮断周波数の間隔 (狭帯域の幅) は 1 オクターブとした。具体的な方法は、たとえば 4kHz~2kHz 間の NAP を得る場合について述べると、まず遮断周波数 4kHz のハイパスノイズの持続音でマスキングを開始し、その直後にクリックで同時刺激を行う。加算回数を 50 回としてこの条件下での AP を記録し、これをディスクに保存する。次に 2kHz の遮断周波数で同様に AP を記録し、やはりディスクに保存する。オンライン処理が終わった後、オフラインで 2 つの AP の差を計算し、得られた NAP 波形をディスクに記録し、波形の平滑化処理⁸⁾を行った後プロッタで記録紙に記録する。

実験的な内耳障害は、カナマイシン 400mg/kg (以下 KM と略記) を隔日に 6 回投与したものを 5 例検討した。また単独例ではあるが、KM を短期間投与したものや、種々な程度で正円窓を障害したものを正常例と同様の方法で AP, CM, NAP を記録し検討した。

III. 実験結果

(1) 正常例の NAP

正常モルモットにおける NAP の記録の例を図 1 に示す。Teas らの原文¹⁾と異なり、現在我々が臨床蝸電図で上向き陰性波 (negative up) としていることに対応させ、混乱を避ける意味でもここでは NAP も上向き陰性波として示した。以下第一波とは N_1 のことであり、 N_1 の潜時測定の基準点は CM 出現開始点とし、電位測定の基準は基線からとした。各波形の右に示したものは NAP のいわゆる中心周波数である。フィル

図 1 正常モルモットにおける NAP 例 (右に記したものは中心周波数)

図 2-a KM2w 投与後の AP の入出力曲線 (平均及び標準誤差)

タの遮断特性が 96dB/oct で、狭帯域の幅が 1 オクターブの場合は、低い方の遮断周波数と中心周波数はほぼ一致する⁹⁾。またこの条件では、上下の周波数の帯域の広がり、ほぼ 1 オクターブであり⁹⁾、NAP は以上の条件によって規定された音刺激に対する周波数特異的な反応と考えることが出来、同じように比較的周波数特異性の高いと考えられる CM と相関があるのではないかと想像させる。中心周波数が低くなるに従い、N₁ の潜時が延長しているのは、主に進行波による遅延であると思われる。

(2) 実験的内耳障害例の蝸電図及び NAP

次に実験的に内耳障害を起こしたモルモットで、蝸電図及び NAP を記録した。ここで注意しておきたいのは、以下に述べる 1) と 2) とでは NAP の記録目的及び方法が異なるということである。1) での NAP は、比較的強い刺激音圧のクリックとハイパスマスキングノイズの 1 種類の組み合わせ (クリックは 75dB SPL ~ 85dB SPL, マスキングは 65dB SPL ~ 75dB SPL) についてのみ測定しており、その潜時と電位の動向から、病的内耳と正常内耳を比較検討したものである。これに対し、2) では NAP の各中心周波数に対する検出閾値を調べるために、クリックの音圧を 20dB SPL

図 2-b KM2w 投与後の NAP の潜時—中心周波数及び電位—中心周波数曲線 (平均及び標準誤差)
(刺激条件は 80dB SPL クリック + 70dB SPL マスキング)
(またこの例で 500Hz は良好なデータが得られなかった)

~80dB SPL の間を 10dB ステップで検査している。その方法は、例えば 20dB SPL の場合について説明すると、この音圧のクリックで AP を誘発し、ハイパスフィルタをかけないホワイトノイズで同時マスキングを行う。AP がほとんど抑圧された時のマスキング音圧を調べて固定し、この状態でホワイトノイズをハイパスフィルタに通すという方法をとった。この方法では、クリックの音圧変化に伴い AP を抑圧するマスキング音圧も当然変化させる。これは、後に考察に述べる中心周波数との関連で重要な事項である。

1) 誘発条件を固定した NAP とその蝸電図

a) KM を比較的大量投与した場合

図 2-a, b, c は KM400mg/kg を隔日で 6 回、総量 2,400mg/kg を投与した 5 例の平均である。

図 2-a は AP の潜時と電位の入出力曲線である。アスタリスク (*) で示したものが KM 投与例の平均で、丸印 (○) で示したものが 9 例の正常例の平均である。KM 投与例では、正常例に比較して 60dB SPL

図2-b' 図2-bの潜時-中心周波数曲線の1kHz以上を拡大

図2-c 70dB SPLにおけるCMの電位の平均及び標準誤差

以上の音圧における電位に有意な差 ($p < 0.01$) を認めるものの、潜時に有意差は認めなかった。つまり AP 単独では電位の低下以外には特徴的な所見はない。一方、図2-bは80dB SPLのクリックと70dB SPLのマスクングによる NAP の平均および標準誤差をグラフ化したものである。正常では中心周波数が高くなるのに従い NAP-N₁ の潜時は短縮し、電位も上昇する(ただし8kHzでは、刺激系の周波数特性の問題によるものか、電位は再び小さくなった)が、KM 投与例で

は中心周波数が3kHz以上ではっきりした潜時の延長と電位の低下(共に $p < 0.05$) が認められた。また興味のあることに、1kHzではかえって潜時は有意に短縮 ($p < 0.05$) している。この理由は不明であるが、Eggermont らの論文²⁾に述べられているような、内耳障害例で NAP の中心周波数別の潜時の差が小さいタイプに相当するものと考えられ、後の考察に述べる外有毛細胞の機能の欠落に関係があるのかも知れない。

図2-cは70dB SPLにおけるCMの電位の平均

図3-a KM 1,200mg/kg 投与例の AP 波形及び入出力曲線

図 3 - b KM 1,200mg/kg 投与例と正常例の CM 波形及び入出力曲線 (4kHz, 1kHz)

図3-c KM 1,200mg/kg 投与例の NAP 波形及び潜時—中心周波数，電位—中心周波数曲線

とその標準誤差をプロットしたものであるが、KM 投与例は全周波数で正常例に比して有意に低下 (8kHz のみ $p < 0.05$, その他は $p < 0.01$) している。ここで図2-bの電位—中心周波数曲線と比較すると、同じく KM 投与例は正常例に比して有意な電位低下 (8k, 6k, 4kHz は $p < 0.01$, 3k, 2kHz は $p < 0.05$) が 2kHz 以上の周波数において認められ (1kHz では有意差は認められなかったが、やはり低電位の傾向にある)、CM の反応と各中心周波数における NAP の電位とは 1kHz 以上で対応していると考えられる。

b) KM を短期間投与した場合

KM2,400mg/kg 投与例では、かなり有毛細胞の障害が進行していると考えられ、CM はすべての周波数及びすべての音圧において、正常より低電位であったが、ここでは半量に当たる、400mg/kg を隔日 3 回投与、総量 1,200mg/kg を投与した 1 例を示す。この程度の量であると有毛細胞の障害もまだそれほど進行していないのか、蝸電図的に以下のような特徴的な所見を認めることが出来る。図3-aは、この例の AP 波形及びその入出力曲線である。AP は潜時の延長がみられる

ものの、電位は正常に比して全体的に高い。特に 70dB SPL あたりから急激に伸びている。図3-bは、この例と正常例の CM 波形及びその入出力曲線である。ここでは 4kHz 及び 1kHz のみ示したが、8kHz, 2kHz, 500Hz を含む CM の全周波数で、90dB SPL では正常より高電位であるにもかかわらず、音圧を下げるに従い急激に電位が低下する。また 4kHz, 8kHz では検出閾値が上昇した。図3-cは、この例の NAP 波形及び周波数別の潜時と電位のグラフである。蝸電図の AP 単独では、比較的強音圧での過剰な反応以外は聴力との関連を示唆する特徴的な所見を得ることは出来ないが、NAP では早くも潜時の延長と電位の低下が全周波数で認められており各周波数で聴力が既に何らかの障害を受けているのではないかと思わせる所見である。これは NAP の有用性を示す 1 例であると言えよう。

2) 誘発条件を変化させた NAP の検出閾値と CM の検出閾値

(他覚的オーディオグラム作成)

a) 正円窓の障害例

図4-aは検出閾値付近の NAP の波形例である。

図 4-a 正円窓障害直後の NAP 波形 (70 及び 50dB SPL)

図 4-b 正円窓障害直後の NAP 及び CM の検出閾値

図 4-c 正円窓軽度障害例の NAP 及び CM の検出閾値

これは外リンパ漏を起こした直後のものであるが、中心周波数とクリックの刺激音圧によって検出閾値は異なる。

図 4-b は、この例の NAP 及び CM の検出閾値をプロットしたものである。破線は正常例の NAP の検出閾値の平均 ($n = 5$) であり、点線は正常例の CM の

検出閾値の平均 ($n = 9$) である。図に示したように、正常では NAP の検出閾値の方が全周波数で CM に比べて約 10dB 低い。また低周波数では検出閾値がやや上昇する。丸で示したものがこの例の NAP の検出閾値で、プラスが同じく CM の検出閾値であるが、NAP と CM との関係がよく一致している。なお、この実験における外リンパ漏に伴う聴力の変化は、外リンパが、アブミ骨周辺に貯留したために起きる伝音障害ではなく、蝸電図的に強音圧刺激時における AP の潜時がほぼ正常で、L-part を欠如したパターンであり、内耳障害によるものと考えられた。

図 4-c は正円窓を軽度障害した例である。500Hz, 1kHz, 2kHz で検出閾値が上昇したが、NAP と CM との関係が非常によく一致している。

b) KM 短期間投与例

図 5 は、KM を短期間投与した、(2)-1)-b) の例の NAP 及び CM の検出閾値のグラフである。この例では、CM の検出閾値が 4kHz, 8kHz で正常に比して 10dB 上昇している。これに対し NAP の検出閾値は正常レベルである。しかし検出閾値は正常ではあるが、音圧を上げてても電位は正常のように立ち上がらず、だらだらと上昇して行く特徴があった。

IV. 考 察

(1) NAP の中心周波数

既発表の筆者の論文⁹⁾で述べたように、NAP 誘発の有効刺激は、ハイパスフィルタの遮断特性、マスキング音圧、2つの遮断周波数の選び方、また誘発される個体の閾値等によって、その中心となる周波数(中心周波数)や帯域の広がり異なる。今回の実験では遮断特性は 96dB/oct を使用し、2つの遮断周波数の間

図5 KM 1,200mg/kg 投与例の NAP 及び CM の検出閾値

隔は1オクターブに固定した。この条件において厳密には「A」マスキング音圧と、「B」個体の閾値の変化に伴い中心周波数は変化するが、普通の誘発条件(マスキング音圧が96dB まで)では、中心は概ね低い方の遮断周波数からやや高い周波数側に寄った所(最大でも1/2オクターブ程度)にあり、帯域の幅は2オクターブを越えない。図6-a は70dB SPLのマスキング時における NAP 誘発のための有効刺激の模式図であるが、遮断周波数の一対が4kHz と2kHz の場合、斜線部が有効刺激となる⁹⁾。図6-b はマスキングの音圧の変化で有効刺激の中心と強さが変化するを示した図である⁹⁾。この事実を踏まえた上で NAP の中心周波数を、本論文上では低い遮断周波数で代表させ統一して表記している。たとえば実験結果(2)-1)と(2)-2)の図において、図2-b、図3-c と図4-b、c、図5における中心周波数は、厳密には意味は異なるが、低い遮断周波数で統一した。意味が異なると言うのは次の理由による。実験結果(2)-1)のように潜時を問題にする場合、中心周波数の移動は当然 N_1 の潜時に影響すると考えられ、NAP の誘発刺激条件を可能な限り正常例と同じにすべきである。つまり図2-b や図3-c は、刺激条件が同一であり、記載した各中心周波数の移動は、B)の「個体の閾値変化」という要因のみの影響に留まっている。一方実験結果(2)-2)のように検出閾値を問題にする場合は、刺激条件を変化させる必要があり、図4-b、c や図5に記載した中心周波数は、「個体の閾値変化」の要因のみならず、A)の「マスキング音圧の変化」が要因として加わり、微妙に移動していることを念頭に置く必要がある。しかしこれらの差を厳密に扱うのは現実的でないため、今回は近似の代表的な周波数で統一した。

(2) CM と NAP との関連性及び KM の投与量に

図6-a NAP 誘発の有効刺激(斜線部) <文献9>より引用>

図6-b マスキング強度と有効刺激の変化(中心と大きさ)を示す <文献9>より引用>

対する蝸電図的な差異について

ここで CM と NAP の関連について述べてみたい。最近の CM について述べられている文献¹⁰⁾によれば、CM の起源は外有毛細胞とする考えが多数である。解剖学的に、求心神経である聴神経は、内有毛細胞にそのほとんどが終わっていることに対し、オリーブ蝸牛束の遠心繊維は、主に外有毛細胞を支配している。最近の外有毛細胞の運動性を示す数々の論文にあるよう

に、外有毛細胞の働きは、内耳の機能を何らかの形で修飾しているものと考えられる。Davis の論文¹¹⁾の中で、Cochlear Amplifier (CA) について述べられているが、聴覚正常者の蝸電図において、L-part と H-part の 2 相性を持つことや閾値付近で潜時が延長すること (閾値付近は CA が働くための余分の時間が必要とされる)、つまり正常の聴覚において、低音圧刺激での非線形的な感度の上昇や高度の周波数選択性を認めること等は、何らかの方法で内耳が増幅作用 (Cochlear Amplifier) を持っているからであるとし、この現象は選択的に外有毛細胞を障害した実験動物で認められないことから、おそらく外有毛細胞の機能によるものであろうとしている。また Zenner の論文¹²⁾¹³⁾では、外有毛細胞の運動に速いものと遅いものがあるとしており、遅いタイプのものは内耳を過大音響から守るものではないかとし、速いタイプのものは Cochlear Amplifier に役立っている (能動的な音響振動子)¹¹⁾かもしれないと述べている。これらのことを考えながら、実験結果(2-1)-b)の KM 短期間投与の CM の反応をみてみると以下のように解釈出来る。

多くの論文や書物から³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, KM による有毛細胞の障害は主に外有毛細胞から始まるとされている。その理由として考えられるのは、外有毛細胞は内有毛細胞のようにしっかりと支持細胞で囲まれていないので、外的な障害 (薬物も含む) に易受傷性であることがあげられている¹⁰⁾。また、CM の起源についてであるが、同じ理由 (支持細胞で囲まれていない) から、発生した電流自体も周囲に滑脱しやすい¹⁰⁾と考えられていることや、Russell ら¹⁷⁾の内有毛細胞の細胞内記録において、刺激周波数が 2kHz 以上の高い周波数になると、記録の交流成分が失われ (ただし論文の中では、膜容量、膜抵抗による膜特性及び記録系のローパスフィルタ特性によって高域周波数の減衰を起こすからであるとしている)、SP 類似の直流成分のみになること、さらに Cody ら¹⁸⁾の *in vivo* のモルモットの基底回転の外有毛細胞の細胞内記録において、2kHz の刺激周波数で直流成分はほとんど認められず、ほぼ正負対称の交流成分が記録されていること等を考え合わせると、外有毛細胞が CM の起源として最も合理的であると思われる。

ここでこの仮説が正しいとすれば、実験結果(2-1)-b)で、CM があたかも AP における H-part 化のような反応を示すこと、つまり強音圧で過剰な反応を示し (外有毛細胞の運動が遅いタイプのいわばダン

パーとしての機能の欠落か、もしくは高い周波数選択性が障害され比較的広い範囲の蝸牛小分画が反応したためか)、また急激に反応が低下し閾値が上昇する (外有毛細胞の Cochlear Amplifier としての機能の欠落か) ことが、うまく説明出来る。ただし正常と比較しても潜時の延長がないことを考えると、これらの変化は中枢を介さない有毛細胞単独による機能と考えざるを得ないであろう。仮に遠心繊維が関与しているのなら、一般的に生体機能を維持するために当然備わっていると考えられる負帰還が働き、入力 (この場合聴力) が低下した場合に上位中枢はセンサーである有毛細胞全体を賦活化し (これは正常耳では抑制的な制御を受けていた状態が解除されるという可能性も含む)、記録時には、既に有毛細胞の機能に何らかの変化を与えていたか、あるいは外有毛細胞の前述のダンパーとしての機能に変化を与え、基底膜のコンプライアンスが上昇し、振動しやすい状態になっており、過剰な CM が出現したと考えるのが妥当であろう。また単に機能の欠落と述べたが、これは有毛細胞自体の減数など器質的な障害によるのか、単に機能のみの障害によるのかは今後の問題である。Zenner ら¹³⁾は外有毛細胞の速い自動運動は、細胞の骨格が正常でも細胞膜が正常でなければ起こらず、生物物理学や分子メカニズムによる運動であるとしていることや、Ashmore¹⁹⁾の、外有毛細胞の自動運動は、細胞の cortex の構造に関係していることなどは、機能の障害の存在を示唆し興味深い。

また AP についてであるが、KM 1 週間投与例は、70dB SPL あたりから急激に電位の伸びを認め、CM の反応と矛盾しない。これらの所見は、大沢²⁰⁾の報告した、蝸電図的な補充現象陽性パターンに類似しており、有毛細胞の障害の程度と補充現象の有無に関して興味を持たれる。なお、4kHzCM の正常例で、90dB SPL における波形は大きく見えるが、飽和に達しているためか、電位は KM 1 週間投与例には及ばない。また 1kHzCM の正常例では、宮崎²¹⁾の報告した CM の位相の移動 (CM-shift) が認められる。

以上のように、KM 短期投与例では有毛細胞の機能障害を思わせる所見を認めるに対し、KM 2 週間投与群で蝸電図的に AP、CM が明らかに低下しているのは、Dallos ら¹⁴⁾の KM400mg/kg を 10 日間投与したモルモットで外有毛細胞の選択的な消失、変形を認めたという報告にあるように、すでに外有毛細胞の欠落と言う器質的な障害に進展しているためと推察される。

こうしてみると CM の反応の良否は、聴力にとってももちろん高い相関関係にあるが、そのみで他覚的にオージオグラムを作成するのは、まだ十分とは言えない。やはり内毛細胞からの反応が、より聴覚と関係が深いと考えるのが合理的であろう。CM の反応が良好でも、純音聴力及び AP が不良の突発性難聴やメニエール病の例があることを考えてみてもこのことは明らかである²¹⁾²²⁾²³⁾。これに対し NAP はあくまで AP であるから、基底膜や内外毛細胞を含むコルチ器 (presynaptic)、シナプス (synaptic)、聴神経 (post-synaptic) の周波数特異的な狭い範囲 (蝸牛小分画からの感覚単位の集合) の機能を知ることが出来ると思われる。CM より他覚的なオージオグラム作成の方法として理にかなっている。ただ一般的には、外毛細胞が障害を受けると、内耳機能を修飾していると思われる前述の機能が欠落し聴覚も同時に落ちてしまうと考えられ、CM の反応と聴覚の変化は良く一致しているようである。実験結果 (2) - 2) - a), b) の (図 4 - b), (図 4 - c) は検出閾値に関してであるが、CM と NAP は非常によく一致している。これは閾値に関しては、CM の反応が記録条件の不良などによって取れないような場合でも、NAP を取れば代用出来る可能性があることを示す。

(3) NAP の有用性

実験等で観血的に正円窓を露出することが出来る場合は、誘発電位は十分に大きいので、CM 記録は良好に観察される。しかし臨床応用となると、遠電場記録 (far-field recording) とならざるを得ず、外来雑音のうち、特にスピーカーや受話器を駆動する電流からの電磁誘導によるノイズは、CM 波形と相似形で判別がかなり難しくなる。これらの悪条件の中で実際に CM を記録するには技術と経験が必要で、長崎大学耳鼻咽喉科教室では以前から CM 様の電磁ノイズを低減する目的で、針電極にシールド線を用いる等の方法によって臨床的に十分実用可能な CM 記録が行われているが、一般的には必ずしも容易ではないかもしれない。また 500Hz などの低域の CM については、宮崎²⁴⁾によれば、モルモットによる正円窓誘導の CM 記録においても、蝸牛頂回転部の反応をあらく反映することが出来るとしているが、基底回転からの反応も少なからず反映している (特に強音圧で) 事実是否めない。

一方 NAP は AP を記録さえできれば、方法が煩雑ではあるが技術的にさほど困難ではない。正常モルモットで外耳道誘導による NAP を記録した例では、検

出閾値が 10~20dB 程度上昇し、電位も低い、潜時や全体的な波形は正円窓誘導によるものと、ほぼ同一であり、今後のシステムの改良次第では、臨床的に鼓室内誘導が出来ない症例にも、CM に代わるものとして利用出来る可能性がある。また低域に関しても、基底回転からの反応は減算で消去してしまうという NAP の性質上、かなり信頼のおけるものではないかと考えられる。NAP 記録には、今までの装置 (ただし波形の減算が出来るプロセッサ) にハイパスフィルタを加えるだけで良い。

(4) 他覚的なオージオグラム作成における Derived ABR との比較

NAP が内耳から聴神経までの情報であることに対し、小出ら²⁵⁾の報告した derived ABR による聴力測定は、V 波を指標にしており、さらに高位の中樞まで含まれると言う点で、より合理的ではあろう。しかし ABR を記録するための加算回数は 2,000~4,000 回は必要で、10 回/秒の刺激を与えるとして、ひとつの条件下で一波形を得るための時間は単純に計算しても 4~7 分程度必要である。中心周波数が 500Hz, 1kHz, 2kHz, 4kHz, 8kHz の 5 種類を帯域幅が 1 オクターブとし、derived ABR を求めると、ひとつの音圧につき 6 波形を記録する必要がある。これを閾値測定のために音圧を少なくとも 4 回程度 (例えば 20~50dB の間を 10dB のステップで測定するとする) 変化させたものを記録するとすれば、一波形 5 分でも、 $5 \times 6 \times 4 = 120$ 分と最低 2 時間が必要で、さらに準備やその他に要する時間を考えれば、3 時間弱は必要になろう。これに対し、NAP は AP 測定の加算回数ですみ、鼓室内誘導法では多くても約 200 回程度で、ABR の 1/10 から 1/20 である。時間的に 1/10 といえは 15 分~20 分弱であり、これなら実用性は高いと言えよう。

V. ま と め

以上のことから、NAP についてまとめてみると、

- 1) NAP と CM は高い相関関係にあると考えられ、その検出閾値に関しても同様であることから、周波数別の他覚的聴覚検査の有効な手段となり得る。
- 2) 低音域の反応部位である蝸牛頂からの情報は、AP のみでは得られないが、NAP では記録可能である。
- 3) NAP による聴覚検査は、Derived-ABR による方法に比して、より短時間で済み、CM 記録ほど技術的に難しい。
- 4) 周波数に特異的な、狭い範囲の蝸牛からの反応で

ある NAP を、現在の蝸電図検査に加えることで、さらに多くの内耳の情報を得ることが出来ると考えられる。

参考文献

- 1) Teas DC, Eldredge DH and Davis H: Cochlear response to acoustic transients: An interpretation of whole nerve action potentials. *J Acoust Soc Am* 34: 1348-1489, 1962.
- 2) Eggermont JJ: Narrow band AP latencies in normal and recruiting human ears. *J Acoust Soc Am* 65: 463-470, 1979.
- 3) 森満 保(編集): 内耳の聴覚電気生理, 金原出版 KK, 東京, 1984, 103-117頁.
- 4) 嶋本 昭, 小野憲爾: 蝸電図用簡易型音源発生装置の試作. *Audiology Jpn* 30: 792-797, 1987.
- 5) 平本幸夫, 竹中敏文: 実験生物学講座 5. 電氣的測定法. 丸善, 東京, 1982, 8-71頁.
- 6) Eggermont JJ: Analysis of compound action potential response to tone bursts in the human and guinea pig cochlea. *J Acoust Soc Am* 60: 1132-1139, 1976.
- 7) Prijs VF and Eggermont JJ: Narrow band analysis of compound action potentials for stimulus conditions in the guinea pig. *Hearing Research* 4: 23-41, 1981.
- 8) 南 茂夫: 科学計測のための波形データ処理. 第 5 章 演算処理による雑音除去法, CQ 出版, 東京, 1986, 84-110頁.
- 9) 嶋本 昭: ハイパスフィルタ法による Derived AP とその中心周波数. *Audiology Jpn* 32: 263-269, 1989.
- 10) 村田計一: 内耳生理学の進歩. 聴覚心理研究会資料(資料番号 86-1-1) 1986.
- 11) Davis H: An active process in cochlear mechanics. *Hearing Research* 9: 79-90, 1983.
- 12) Zenner HP: Living cochlear hair cells. *日耳鼻* 92: 1767-1768, 1989.
- 13) Zenner HP, Zimmerman U and Gitter AH: Fast motility of isolated mammalian auditory sensory cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 149: 304-308, 1987.
- 14) Dallos P and Wang CY: Bioelectric correlates of kanamycin intoxication. *Audiology* 13: 277-289, 1974.
- 15) Evans EF and Harrison RV: Correlation between cochlear outer hair cell damage and deterioration of cochlear nerve tuning properties in the guinea-pig. *J physiol* 265: 43P-44P, 1975.
- 16) Dallos P and Harris D: Properties of auditory nerve response in absence of outer hair cells. *J Neurophysiol* 41: 365-383, 1978.
- 17) Russell IJ and Sellick PM: Low-frequency characteristics of intracellularly recorded receptor potentials in guinea-pig cochlear hair cells. *J physiol* 338: 179-206, 1983.
- 18) Cody AR and Russell IJ: The response of hair cells in the basal turn of the guinea-pig cochlea to tones. *J physiol* 383: 551-569, 1987.
- 19) Ashmore JF: A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: The cellular basis of the cochlear amplifier. *J Physiol* 388: 323-347, 1986.
- 20) 大沢広秀: 蝸電図からみた補充現象. *日耳鼻* 87: 27-38, 1984.
- 21) 宮崎 誠: 臨床蝸電図 CM の信頼性について. *日耳鼻* 90: 819-830, 1987.
- 22) 隈上秀伯: 突発性難聴と蝸電図. *日耳鼻* 88: 98-101, 1985.
- 23) 西田裕明, 土肥勝徳, 隈上秀伯: 蝸電図よりみた突発性難聴の病態. *耳喉* 49: 93-104, 1977.
- 24) 宮崎 充: 蝸牛の障害部位差による蝸電図の変化. *日耳鼻* 87: 149-157, 1984.
- 25) 小出富士夫, 吉江信夫, 阿瀬雄治: Deriver ABR による聴力測定. *日耳鼻* 88: 747-759, 1985.
- 26) 後藤敏郎(監修): 耳鼻咽喉科学. 医学書院, 東京, 1984.
- 27) 中西孝雄, 吉江信夫: 臨床誘発電位診断学. 南江堂, 東京, 1989, 1-122頁.
- 28) 問田直幹, 内園耕二, 伊藤正男, 富田忠雄(編集): 新生理学(上巻) 第 5 版第 21 編 聴覚. 医学書院, 東京, 1982, 854-905頁.

稿を終えるに臨み、御校閲を賜りました長崎大学第二生理学教室松田好弘教授に深謝致します。また研究に必要な機材を快く設計開発して頂きました同教室小野憲爾助教授、ならびに実験動物の管理等、多大な御協力を頂きました同教室の皆様へ感謝致します。なお論文の内容の一部は第 40 回西日本生理学会において口演した。

(1990年1月5日受稿 1990年2月27日受理 急載)
別刷請求先 〒852 長崎市坂本町12-4

長崎大学医学部第二生理学教室 嶋本 昭