正弦波的振幅変調音による聴性定常反応

第2報 睡眠時反応の検討

信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：田口喜一郎教授）

梅 垣 油 里

AUDITORY STEADY-STATE RESPONSE TO SINUSOIDALLY AMPLITUDE-MODULATED TONES
SECOND REPORT: INVESTIGATION OF RESPONSE IN THE SLEEPING STATE

YURI UMEGAKI, M.D.

Department of Otolaryngology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

The auditory steady state response (SSR) elicited by a sinusoidally amplitude-modulated (SAM) tone may be an important technique in objective audiometry, which provides frequency-specific information. This response is affected the state of arousal of the subject. An effect of sleep on the amplitude of this response has been observed by a number of previous investigators. Since young children must usually be sedated to carry out evoked potential testing, the effects of sleep on this response are a crucial factor limiting clinical applicability.

The basic characteristics of SSR elicited by a 500 Hz SAM tone were studied in 21 adults with normal hearing during sleep. The responses while sleeping were compared with the responses in the awake state. The responses to 2048 stimuli were averaged with the analysis time set at 102.4 ms, and responses were judged by passing the waveforms through a 20-100 Hz digital filter. The same technique was performed in 25 infants (2 months—2 years 9months) evaluated as having normal hearing.

The results obtained are summarized as follows:

The amplitude of the response while sleeping was approximately half the amplitude in the awake state. Responses with a modulation frequency of 70Hz, however, showed a persistent decrease in 71.0%, suggesting a trend different from that seen at a modulation frequency of less than 70Hz.

The effect of modulation frequency on response amplitude was almost the same for the sleeping state and the awake state. Even during sleep, the response amplitude was maximal at modulation frequencies of 20, 30 and 40Hz, and there was no significant difference between the values at 20Hz and 40Hz.

The latency of the response was measured by the Diamond method, and the results showed that latency is significantly prolonged while sleeping ($p < 0.01$).

The response threshold at the 500Hz SAM tone (modulation rate 40Hz, modulation depth 90%) was 8.5dBnHL when awake and 13.9dBnHL during sleep. The rise in threshold as a result of sleep was no more than about 5dB.

In infants, the response amplitude at a modulation frequency of 20Hz was maximal, and amplitude at the 40Hz was significantly smaller ($p < 0.01$). Latency measured by the Diamond method in infants was 12.8ms. Thus, a difference from the response in adults was confirmed. Comparisons were made between the responses of infants under 1 year of age and infants over 1

year of age to confirm changes in response according to age.

Key words: 正弦波的振幅変調音, 聴性定常反応, 睡眠時反応
乳幼児反応, 他覚的聴力検査

A 98-0430-20022

結 言

一つの反応が終了するのに十分な間隔で、連続して刺激を与え、これにより生ずる反応を平均加算し得られた聴性誘発反応、いわゆる transient response は、その反応潜時により fast, middle, slow, late に分類されている。この内 fast response である反応潜時 10ms 前後に生ずる聴性脳幹反応 auditory brain-stem response (ABR) は、反応の安定性、再現性の良さ、また反応閾値が自覚閾値とよく一致することにより、現在他覚的聴力検査法として広く臨床応用されている。しかし ABR は on-反応であるため、通常は反応誘発に有利な立ち上がりの急峻な click が刺激音として用いられる。この click の周波数特性を考慮すると、ABR は 2KHz 以上の聴力評価には信憑性が高いが、低音領域の聴力を的確に反映することは不可能である。さらに、逆に低音領域に残聴能力が存在している難聴例において、ABR では高音域の聴力閾値を正確に把握できない¹⁾。

これに対し、頭頂部緩反応 slow vertex response (SVR) は、on-反応ではあるが、立ち上がり時間の長い tone burst、すなわち純音に近い音刺激による誘発が可能である。しかしこの反応は記録に時間がかかることに加え、被検者の意識状態により反応が変化し、覚醒成人においては自覚閾値と反応閾値の差は 10dB 以内とされているが²⁾、睡眠乳幼児における反応の出現率は低い³⁾という難点がある。

聴性中間反応 auditory middle latency response (MLR) は、250~500Hz の低周波数の tone burst に対し良好な反応が得られ、低周波数領域の他覚的聴力検査法として期待が持たれたが、小林ら⁴⁾、Kodera ら⁵⁾の報告によれば、この反応は tone burst の立ち上がり部分に左右され、ABR と同様に、音の持続部分に対する continuing response (sustained response) は期待できないとされている。さらに他覚的聴力検査を必要とする乳幼児における MLR の恒常性に関しては疑問視する報告が多い⁶⁾⁻¹²⁾。

このため、周波数特異性のある他覚的聴力検査法に対する様々な検討がなされてきたが、いまだに満足の

いく結論には至っていない。

1981年 Galambos ら¹³⁾により、刺激後 8~80ms の間に生ずる MLR 波形が、40Hz サイン波の 3~4 サイクル分の波形に近似するため、立ち上がり立ち下がり時間 2ms、持続時間 6ms の tone burst を、40Hz の刺激頻度にて与えると、生体内で MLR 波形は互いに重なり合い、刺激頻度 10Hz にて得られた短音 MLR の 2~3 倍の振幅を持つ、40Hz の周期性を有した正弦波形が生ずることが報告された。彼らはこの反応を 40Hz event-related potential (40Hz ERP: 40Hz 事象関連電位) と命名し、この反応が聴力正常成人において自覚閾値付近まで存在するとした。しかしながら、tone burst により生ずる反応は、周波数特異性という点に関してまだ不確実である。

また、1986年 Kuwada ら¹⁴⁾は純音をある周期で振幅変調した正弦波的振幅変調音 sinusoidally amplitude modulated tone (以下 SAM 音) により誘発される、変調周波数に一致した周期を持つ正弦波形を amplitude modulation following response (AMFR) の名称で発表し、SAM 音の周波数スペクトルが、変調前の純音(搬送波)成分と搬送周波数±変調周波数のみであるため、変調周波数が搬送周波数に比して著しく小さい時、tone burst などに比べ周波数特異性が極めて高い反応であるとした。さらに変調深度が 100% 以下であれば本反応における刺激音の断続はなく、onset effect も否定し得る。純音による誘発反応の記録が困難である以上、SAM 音は今までの刺激音に比べ周波数特異性という点では優れていると言える。

Kuwada ら¹⁴⁾は、聴力正常成人及び各種難聴成人につき本反応の反応閾値と自覚閾値を比較し、その差は 15~25dB 以内であるとしている。前報¹⁵⁾にて著者は、覚醒時本反応の特性につき検討し、本反応は振幅に個人差が大きい、搬送周波数が低いほど高振幅の反応が得られ、搬送周波数 500Hz、変調周波数 40Hz、変調深度 90% の SAM 音における反応閾値は 15.0dB であるとした。また本反応が刺激音の周期に沿った周期性を持つ反応形態を示すため、フーリエ解析法による測定¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾や、coherence analysis¹⁸⁾及び位相スペクト

ル解析¹⁹⁾などにより、さらに反応閾値を自覚閾値に近似するレベルで求めることが可能であるとする報告が多い。

以上より SAM 音を用いた聴性誘発反応は周波数特異性を持つ他覚的聴力検査法として期待される。しかし本反応は睡眠の影響を受けることが指摘されており、本反応における睡眠中の基本的な性状には不明解な点が多い。特に乳幼児における聴性誘発反応の測定には、被検者の安静を保つために入眠させることがほぼ不可欠であり、本反応における睡眠の影響は臨床応用を左右する重要な因子となる。本研究では、睡眠が本反応の実測の波形にどのような影響を与えるかにつき検討し、覚醒時反応と比較した。

なお著者は、本反応を古典的には Regan²⁰⁾が、また最近では Picton ら^{21,36)}が提唱した steady-state evoked response あるいは、steady-state response (定常反応と仮称、以下 SSR と略す) という名称を用い、正弦波的振幅変調音による聴性定常反応 (SAM 音による SSR) と記することにした。

方 法

1. 刺激音

周波数 500Hz の純音(搬送波)を、変調深度 90% にて 20, 30, 40, 50, 60, 70Hz の頻度で正弦波的に振幅変調した SAM 音を使用した。

SAM 音は刺激音発生装置(リオン MG-64B)により作製し、受話器(TDH-49)を通して、原則として被検者の右耳に与えた。なお反応解析始動のためのトリガーパルスは、変調音の包絡線が無変調搬送波の包絡線を振幅増の方向に横切る時点で発生するようになっていた。

2. 被検者と記録法

1) 被検者

被検者は、聴力正常の成人(18~29歳) 21名(全実験を通じての総数、男子 11 名、女子 10 名)、及び鼓膜所見、家族歴、既往歴等に耳疾患を疑わせる要因を認めず、COR、及び ABR にて聴力正常と判定された乳幼児(2カ月~2歳9カ月) 25名(男子 14 名、女子 11 名)である。検査に先立ち、成人の場合は被検者自身に、乳幼児の場合は被検者の両親に対し本実験の趣旨と内容を説明し承諾を得た。なお成人被検者では、反応記録開始前に、刺激音に対する各被検耳の搬送周波数 500Hz、変調深度 90%、変調周波数 40Hz の刺激音に対する自覚閾値を 1dB ステップ上昇法にて測定し、正常

範囲内(平均自覚閾値+5dB 以内)であることを確認した。

2) 検査条件

被検者はシールドされた防音室のベットに仰臥した状態で記録を行った。成人覚醒時の記録には 1 条件の記録終了ごとに検者がインターホンを通じて被検者に声をかけて十分な覚醒状態にあることを確認した。覚醒時の記録終了後、原則として自然睡眠、必要に応じフルニトラゼパム 1mg 内服により入眠させ、モニター脳波が睡眠状態を示すのを待って記録を開始した。

一方乳幼児には全例トリクロホスナトリウム 80mg/kg の内服もしくは抱水クロラル坐薬 250~500mg を投与して入眠した後記録を開始した。

3) 記録方法

反応導出用電極には脳波用皿電極を用い、前額部正中の髪の生え際と、左側乳突部の約 1cm 後下方に固定し、接地電極は鼻根部に固定した。反応は三栄測器 7S11A により 0.8~4000Hz の通過帯域フィルタを通して増幅した後、トリガーパルスとともにいったんデータレコーダ(TEAC, R-410)により磁気テープに収録した。磁気テープに収録された反応を、シグナルプロセッサ(三栄測器 7T08)を用いて、解析時間 102.4ms、加算回数 2048 回の加算波形として X-Y レコーダ上に描出した。加算反応波形は前額部正中電極の陽性変動が上向きになるように調整し、さらに波形判読を容易にするため 20~100Hz のデジタルフィルタを通した加算波形を作成した。

3. 反応測定法

振幅測定には、解析時間 102.4ms の加算波形の中のそれぞれの陽性ピークから反応の基線に垂線を下ろし、その線が陽性ピークの前後の陰性ピークを結ぶ線

図 1 反応振幅の測定方法

搬送周波数 500Hz、変調深度 90%、変調周波数 40Hz、刺激音強度 50dBnHL での典型的な反応波形を示す。陽性ピークから反応の基線に垂線を下ろし、この線がその陽性ピークの前後の陰性ピークを結ぶ線に交わるまでの距離を測定した。この波形における反応振幅は a, b, c, d の平均値となる。

図2 覚醒時・睡眠時反応波形の1例
(M.S. 18歳♀)

搬送周波数 500Hz, 変調深度90%, 刺激音強度 50dBnHL. 左の数字は変調周波数を示す。前額正中部電極の陽性変動が上向きに描出されている。

と交わる点までの距離(電位差)を求め、一つの加算波形で計測し得た測定値を平均してその波形の振幅とした(図1に変調周波数40Hzを用いた場合の実際の振幅測定法を図示した)。

睡眠時の反応振幅は、数時間の睡眠中、各刺激音にて数回の記録を行い、それぞれの結果を平均してその刺激音に対する測定値とした。睡眠深度の違いに対する検討は行わなかった。

搬送周波数 500Hz, 変調深度90%, 変調周波数 40HzのSAM音に対する睡眠時反応閾値は、検者自身による visual inspection にて求めた。100msの解析時間の間に約25msの間隔で陽性ピークが3個以上認められる場合を反応陽性の判定基準とした。

成 績

1. 成人反応

1) 反応振幅に及ぼす睡眠の影響

図2に変調周波数20~70Hzにおける反応波形の典型的な1例を示す。覚醒時に比し睡眠時に著明な反応振幅の縮小が認められる。しかし睡眠時においてもすべての変調周波数にて変調周波数に一致した周期を持つ正弦波が確認できる。図3に変調周波数ごとの覚醒

図3 変調周波数ごとの覚醒時及び睡眠時平均反応振幅(成人)

搬送周波数 500Hz, 変調深度90%, 刺激音強度 50dBnHLにおける各変調周波数ごとの平均反応振幅±標準偏差を覚醒時と睡眠時とを対比して示した。また睡眠時/覚醒時の振幅比を図の下方に変調周波数ごとに列記した。

時と睡眠時の平均反応振幅と標準偏差を対比して図示し、覚醒時反応振幅に対する睡眠時反応振幅の比を呈示した。

変調周波数が反応振幅に及ぼす影響は、覚醒時反応に関しては前報と同様の結果であり、50Hz以上の変調周波数から反応振幅は急速に減少している。今回変調周波数20Hzにても測定を行い最大の反応振幅を得たが、変調周波数20~40Hzの条件下では、振幅の値に有意な差は認めなかった。睡眠時においても変調周波数と反応振幅との関係は覚醒時と同様であった。

変調周波数20Hz~60Hzでは、睡眠により振幅は47.2~48.6%の間の縮小率を示し、睡眠による反応振幅の減衰は50%弱とほぼ一定している。しかし、変調周波数70Hzでは71.0%の縮小に留まった。

2) Diamond法による反応潜時

Diamond法による反応潜時の概念及びその実際の求め方に関しては、前報にて報告したため省略する。

今回、覚醒時と睡眠時のそれぞれに対してDiamond法による潜時を求めた(図4)。覚醒時に関しては前報にて37.5msという値を得、今回の測定では38.1msであった。これに対し睡眠時の値は42.3msであった。

さらに被検者14名それぞれに対し覚醒時、睡眠時のDiamond法による「潜時」を求め、図5に対比して図示した。14名中11例において睡眠時潜時の延長を認め、潜時の平均値を比較し、有意な睡眠時潜時の延長を確

図4 Diamond 法による反応潜時 (成人)

Y 軸には刺激周期すなわち変調周波数を, X 軸には各反応波形の各陽性ピークまでの時点を求め, 被検者14名におけるその値を平均してプロットしている。これらの点を縦に結ぶ回帰直線が1点に収斂する値 (覚醒時 38.1ms, 睡眠時 42.3ms) が潜時となる。

図5 Diamond 法による覚醒時・睡眠時の反応潜時の変化 (成人)

●印は覚醒時反応潜時を示し, 直線で結ばれた○印は同一被検者における睡眠時反応潜時を示す。

認した ($p < 0.01$)。

3) 睡眠時反応出現率と反応閾値

図6に覚醒時 (13名) と睡眠時 (14名) における刺激音強度と反応出現率との関係を示した。同一被検者で覚醒時と睡眠時の双方の反応閾値を求めた場合もあ

図6 覚醒時及び睡眠時反応出現率 (成人)

搬送周波数 500Hz, 変調深度90%, 変調周波数 40Hz における覚醒時及び睡眠時反応陽性率を示した。

同一被検者で覚醒時と睡眠時の双方の記録を行った場合もあるが, 総被検者21名をランダムに覚醒時, 睡眠時に振り分けて記録を行い, 覚醒時13例, 睡眠時14例の結果を得た。

るが, 総被検者21名の記録の中で, 無作為に覚醒時及び睡眠時反応閾値を振り分けて記録し, 覚醒時13例, 睡眠時14例の結果を得た。刺激音の条件は, 搬送周波数 500Hz, 変調周波数 40Hz, 変調深度90%である。前

図7 各変調周波数における平均反応振幅
搬送周波数 500Hz, 変調深度90%, 刺激音強度 50dBnHL での、
各変調周波数ごとの平均反応振幅を、成人睡眠時と乳幼児睡眠時
とを対比して図示した。縦線は標準偏差を示す。

表1 覚醒時・睡眠時反応閾値分布 (成人)

刺激音強度 (dBnHL)	覚醒時	睡眠時
0	3	0
5	2	1
10	6	8
20	2	4
30	0	1
平均反応閾値 (dBnHL)	8.5	13.9

報にて本反応の反応閾値が 10dBnHL 前後であることが予想されたため、今回、30～10dBnHL までは 10dB ステップで記録を行い、さらに 5dBnHL と 0dBnHL の記録を行った。反応の有無の判定は検者自身の visual inspection によった。覚醒時反応出現率は、10～20dBnHL の段階において前報の出現率よりやや高い。睡眠時との比較においては、5dBnHL の時点では覚醒時反応陽性率が66.7%に対し睡眠時は16.7%にすぎないが、10dBnHL では覚醒時84.6%に対し睡眠時64.3%。さらに 20dBnHL では覚醒時100%, 睡眠時92.9%と、刺激音圧上昇に伴い急速に両者の差は狭まる。このため覚醒時と睡眠時の平均反応閾値の差は、表1に示したごとく約 5dB に留まった。

2. 乳幼児反応

図7に、前述した成人睡眠時反応振幅と、生後2カ

図8 各変調周波数における平均反応振幅の年齢による変化
搬送周波数 500Hz, 変調深度90%, 刺激音強度 50dBnHL。

月から2歳9カ月までの乳幼児25名の睡眠時平均反応振幅を対比して表示した。成人では、変調周波数 20～40Hz の振幅に有意な差を認めず、50Hz より振幅の減少を認めたが、乳幼児では 20Hz, 30Hz にて反応振幅は最大であり、40Hz より振幅が漸減しており成人反応と相違を認めた。

さらに変調周波数と反応振幅の関係に年齢的な成長による影響を確認するため、乳幼児症例を1歳未満の群と1歳以上3歳未満の群に分けて変調周波数ごとの平均反応振幅を対比して図示した(図8)。1歳以上の群では、変調周波数 20Hz における反応振幅が、1歳未

図9 Diamond法による反応潜時（乳幼児）

満児の振幅に比べ著明に増大して成人域に達しているのに対し、変調周波数 40Hz の反応振幅は 1 歳未満児と差がなく、成人との間にはっきりした差があることが注目される。

図 9 は、Diamond 法で求めた睡眠時乳幼児反応の「潜時」である。その結果、12.8ms という成人の場合とは全く異なる測定値を得た。

考 察

1. 反応振幅における睡眠の影響

短音 SSR における睡眠の影響に関しては多くの報告があるが^{13)21)~28)}、Plourde ら²³⁾ は、SSR では意識レベルによる影響が特に強く、反応振幅は睡眠により覚醒時の 30~50% に減少すると述べている。

SAM 音 SSR に対する睡眠の影響に関しても以前から注目されていたが¹⁴⁾、実際の反応波形における振幅減少の具体的なデータは少ない。今回の結果では、搬送周波数 500Hz の SAM 音を 50dBnHL に与えた場合の SSR 反応振幅は、変調周波数 20~60Hz の条件下では、睡眠により覚醒時の 50% 弱 (47~49%) に減少した。これらは前記した短音 SSR の値とほぼ一致するものであった。

睡眠深度との関係については、Linden ら²²⁾ が、睡眠の stage を REM 睡眠を含めた 6 段階に分類し、入眠により 40Hz-SSR の反応振幅は著明に減少するが、睡眠 stage の変化に伴う振幅の差は認めなかったと報告している。これに対し Jerger ら²¹⁾ は、睡眠深度に伴う反応の変化を示唆しており、福田ら²⁵⁾ も同様に入眠による反応振幅の減少に加え、睡眠 stage 3~4 では、刺激音圧 30dBHL にて反応はさらにノイズレベルと区別できないまでに減少したと報告している。また別の

観点で Plourde ら²⁶⁾ は、全身麻酔下で 500Hz tone burst を用いて 40Hz-SSR を記録し、反応振幅が被検者の麻酔深度（意識レベル）に従い敏感に変化することを述べている。本研究では、反応の安定性を得るため 50dBnHL という比較的強い刺激音圧を用いたため、被検者が stage 3~4 という深睡眠に陥ることが少なく、主に stage 2 もしくは stage 1 にて記録を行ったが、記録条件を同一とするためモニター上の脳波が、slow wave sleep の状態となった場合の記録はできる限り排除した。このような記録上の条件設定のため、今回は睡眠深度に対する検討は行っていない。

2. 成人における覚醒時及び睡眠時の反応振幅と変調周波数との関係

成人覚醒時の短音 SSR 反応振幅が刺激頻度によって影響を受け、刺激頻度 30~40Hz において最大振幅に達することは、Galambos ら¹³⁾ 以来多くの研究者によって認められている²²⁾²³⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。さらに SAM 音による SSR でも、搬送周波数 1000Hz を使用した場合には、変調周波数 40Hz において反応振幅のピークが認められている¹⁴⁾¹⁶⁾³⁰⁾。

搬送周波数 500Hz を用いた本研究では、前報¹⁵⁾と同様、搬送周波数 1000Hz の SAM 音を用いた場合に認められる変調周波数 40Hz における反応振幅のピークは認められず、覚醒時反応振幅は変調周波数 20Hz にて最大値を示したが、20, 30, 40Hz の変調周波数における反応振幅の間には有意な差を認めず、50Hz より振幅は減少した。同様の所見は既に Rees ら¹⁶⁾ が報告しており、搬送周波数 250Hz を用いた場合、反応振幅は変調周波数 20Hz を中心とした幅広いピークを形成した後、60Hz より急速に減少する傾向を認めている。今回の結果はこの Rees ら¹⁶⁾ の成績とよく一致している。

睡眠時の短音 SSR における反応振幅と刺激頻度との関係については、Linden ら²²⁾ が 500Hz tone burst による刺激頻度を 10~60Hz の間で 2Hz 間隔にて変化させ、覚醒時と睡眠時の反応振幅を比較し、反応振幅に対する刺激頻度の影響は睡眠時においても覚醒時と同一であったと述べている。SAM 音による本研究の結果もこれとよく一致しており、変調周波数が反応振幅に及ぼす影響は、覚醒時と睡眠時において同様であり、変調周波数 20~60Hz の範囲内における反応振幅比（睡眠時/覚醒時）は、47.2~48.6% と極めて狭い範囲に集約されている。

今回の成績で注目すべきは、変調周波数 70Hz では、

睡眠時反応振幅が覚醒時の71%に留まり、変調周波数20~60Hzの場合に比べ明らかな相違の認められた点である。今回行った解析時間100msでのvisual inspectionによる反応波形の判定では、変調周波数が80Hz以上となるとnoiseと反応との判定が困難となるため、70Hzより高い変調周波数によるデータがなく確認はできないが、すでに青柳ら³¹⁾⁽³²⁾は、位相スペクトル解析によるcomponent synchrony measure (CSM) 値での本反応の閾値判定で、成人覚醒時では、実際の反応波形及びCSM値共に変調周波数40Hzにて最良の反応が得られるのに対し、睡眠時では変調周波数40Hzでの反応が不明瞭となり、80~100Hzで安定した結果が得られると報告している。本研究における所見はこの成績と一致しており、50もしくは60Hz領域までの低い変調周波数（もしくは刺激頻度）とそれ以上の変調周波数におけるSSRには睡眠による影響に相違があるものと思われる。

何故、睡眠による振幅減少に変調周波数による違いが生ずるのかについては、さらに高い変調周波数での検討を行わないと十分な結論が出せないと思われるが、Galambosら¹³⁾が提言したように、本反応がMLRなどのtransient responseの重なり合いによって生じた反応であるとすれば、変調周波数の多いSAM音によるSSRは、変調周波数の少ない場合に比べ、潜時の短いtransient responseを主要構成成分としていることは容易に推察される。一方MLR及びABR成分に対する睡眠の影響に関しては以前より様々な報告があるが、その多くは睡眠により変化を生ずるのはMLRのPa component以降の長潜時反応であり、Pa componentより早い潜時の反応は睡眠による影響が小さいとしている³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾。今回の変調周波数70Hzでの睡眠の影響が、60Hz以下の変調周波数による反応よりも少ないという結果は、反応を構成するtransient responseの相違が睡眠による影響の相違を惹起したものであると推測できる。

3. 睡眠による振幅減少の原因

上述のように睡眠時短音SSRの反応振幅減少に関しては、様々な報告がなされているが、何故睡眠によりこれほどの振幅減少をきたすのかについては、いまだに明白な結論はでていない。

睡眠によって短音SSRが、そのSSRを構成するtransient responseよりも、より著明な振幅減少をきたすことは、すでに何人かの研究者によって指摘されているが²⁴⁾⁽²⁶⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾、Osterhammelら³³⁾、Jonesら³⁵⁾は、

MLRのmajor peakの潜時延長により、波形の40Hz周期性が消失し有効な反応の重疊が生じなくなることが、40Hz-SSRの著明な振幅減少の主因であると推論している。しかしこの推論は、反応振幅と刺激頻度の関係は、頻度60Hz以下では睡眠時と覚醒時で同一であるというLindenら²²⁾の見解や、今回の成績と矛盾する。そのようなことから鈴木ら²⁴⁾は、40Hz-SSRの睡眠時振幅減少が、MLRの潜時延長に伴う重ね合わせ効果の劣化のみでは説明がつかないものであると指摘している。さらに鈴木ら³⁷⁾⁽³⁸⁾は、両耳相互作用bin-aural interaction (BI)の面から睡眠時SSRの構成にはABRの比重が重くなっていることを示唆しており、Jonesら³⁵⁾もclick音、4000Hz tone pip、500Hz tone pipによる睡眠時SSRの反応振幅の比較から(Jonesら³⁵⁾図6)、睡眠時SSRにおいては、ABRとNa componentより早い成分が反応の有効な構成成分となることを推測している。恐らくSSRを構成するMLRの一部のcomponentが、刺激頻度20~60Hzの範囲において睡眠による著明な影響を受け、振幅減少をきたすものと推測されるが、具体的なことは明らかにされていない。また睡眠の影響について、短音SSRとSAM音によるSSRとの間に差があるか否かについても不明であり、今後の検討を待たなければならない。

4. 成人における反応潜時について

Regan²⁰⁾は、異なる様々な周期の視覚刺激によって誘発されたSSRにおいて、反応の位相の遅れ(phase lag)と刺激頻度との間に直線的な関係があることを指摘し、その回帰直線から“apparent latency”を算出した。後にDiamond³⁹⁾は、同様な様々な間隔の視覚刺激によるSSRが、刺激開始後ある時点にて同一位相になることに注目し、その時点までの時間をSSRの潜時とみなし、Diamond法にてこの時点算出している。

Stapellsら²⁷⁾は、短音SSRに対し上記2方法を用い、Diamond³⁹⁾により提唱された「潜時」とRegan²⁰⁾により提唱された“apparent latency”が本質的に同一であると報告している。本研究ではDiamond法を用いて本反応の「潜時」を求め、覚醒時38.1msという値を得た。前報¹⁵⁾にて同様の方法で覚醒時潜時を求め37.5msという値を得たが、覚醒時に限り前回とほぼ同等の値であり、またDiamond法によるStapellsら²⁷⁾の値34.0ms及びphase lagによるapparent latencyにおける諸家の報告(Kuwada¹⁴⁾31.9±2.8ms、Picton¹⁷⁾37.2ms、Stapells²⁷⁾34.0ms)ともほ

ば同様の値であった。また今回睡眠時反応に対し同法にて潜時を算出し、42.3msという値を得た。さらに被検者ごとに同法にて覚醒時及び睡眠時の潜時を算出し、t-検定法にて両群を比較し睡眠時潜時の有意な延長を確認した ($p < 0.05$)。

Stapells ら²⁷⁾ はこのようにして得られた値が、結果的に MLR の Pa component の出現する潜時の領域であることをその論文の中で示唆している。しかしこのような測定値の生理的意味についてはまだよく解明されておらず、Hari ら⁴⁰⁾ は apparent latency を反応波形や反応の generator と関係づけることは困難であることを述べている。また鈴木ら³⁰⁾ は、SAM 音にて覚醒睡眠を問わずに記録を行い、Diamond 法で潜時を求め 12.2ms という値を得ている。加えて Plourde ら²³⁾ は、刺激頻度 35.5~44.5Hz の比較的狭い間隔で apparent latency を求め 17ms としている。何故同一の手法にてこのような差が生ずるのかもまた不明である。

以上の理由により Diamond 法にて求めた SSR の睡眠時潜時延長が、transient response における潜時延長とは全く異なった次元のものであることは明らかであるが、SSR のような連続刺激による連続した反応の重疊により描出された一連の反応に、時間の要因を持たせる一手法として Diamond 法を用い、今回の結果を得た。しかしながら、Linden ら²²⁾ の報告によれば、SSR の刺激頻度と位相の関係は睡眠の影響を受けず、apparent latency にはすべての睡眠 stage を通して有意な差を認めなかったとしている。また鈴木ら³⁰⁾ は、反応の最初の陽性ピークまでの潜時につき検討しているが、覚醒時、睡眠時にて大きな差は認めていない。また福田ら²⁹⁾ は、睡眠 stage ごとに各ピーク間潜時の測定を行い、有意な差は認めなかったとしている。

今回渉猟した範囲では、Diamond 法もしくは apparent latency に対する睡眠の影響に関して他の報告は見当たらず、この点に関しては、睡眠により反応の表出される大きさ、すなわち振幅は変化するが、その反応を形成する成分の phase lag には変化を生じないということにもつながり、SSR の発生機序も含めた具体的な解明が必要と思われる。

5. 反応閾値について

搬送周波数 500Hz、変調周波数 40Hz、変調深度 90% の SAM 音による SSR 波形の visual inspection での反応閾値判定では、今回の平均閾値は覚醒時 8.5dBnHL であり、覚醒時と睡眠時の差はわずか 5.4dB であった。具体的な反応閾値を示してはいない

が、同様のことを Jerger ら²¹⁾、Linden ら²²⁾ も指摘し、睡眠による閾値の上昇は認めないとしている。

Dauman⁴¹⁾ は、500Hz tone pip を用い 40Hz-SSR の睡眠時反応閾値を検討し、高音障害型の難聴成人にて自覚閾値と反応閾値との差が 12dB ほどであったとしている。これは今回の結果と同様の傾向であり、覚醒時における諸報告¹⁴⁾⁴²⁾⁴³⁾ と合わせて考慮すると、本反応の閾値は自覚閾値上 10~20dB と思われる。しかし本反応では今回の検討においても認められたように、30~40dB の高い反応閾値を示す例が散見され、このような症例の取り扱いに関しての検討が、本反応の臨床応用への問題点になると思われる。

前報¹⁵⁾ にて同条件下の覚醒時反応の平均閾値は、15.0dBnHL であり、今回のデータと若干の差が認められるが、その原因としては、(1) 前回は覚醒状態を長時間保つ必要上、実験中体動を最小限に抑えた上で、被検者に好みの雑誌を読むことを許したため、体動による noise が大きかった可能性があること、(2) 波形判定に対する検者の習熟度の相違、及び (3) 閾値付近での visual inspection における検者の主観的判定基準の変化などの検者側の要因が考えられる。このため本反応の閾値判定には他覚的判定法の確立がより重要となるとと思われる。短音刺激によるものを含めた SSR の他覚的閾値判定には、位相を用いた方法²²⁾、coherence analysis を用いた方法¹⁸⁾、及び phase coherence (PC) を用いた方法¹⁹⁾ などが検討されており、それぞれ visual inspection による閾値判定よりも低い閾値が得られるとしており、また睡眠による影響もわずかなこととの報告²¹⁾²²⁾ もあり期待される。

6. 乳幼児における反応振幅と変調周波数との関係
前報¹⁵⁾ 及び今回の検討により、聴力正常成人において本反応の基本的性状が、反応振幅の著明な減少を除いて、睡眠時においても覚醒時とそれほど差がないことが判明した。本研究の最終目的は、睡眠中の乳幼児に対する本反応の適応である。今回、変調周波数が振幅に及ぼす影響に関し乳幼児につき検討を行い、成人のものと比較した。

SSR 振幅と刺激頻度の関係が成人と乳幼児で異なることはすでに Kileny⁴⁴⁾、Suzuki ら²⁹⁾、Jerger ら⁴⁵⁾、Stapells ら²⁸⁾ によって報告されており、その要点は成人 SSR においては、刺激頻度 30~50Hz、特に 40Hz の周辺に振幅のピークが見られるのに反し、乳幼児においてそのピークが存在せず、刺激頻度 20Hz から 50Hz に向かって振幅は漸減の傾向を示すということであ

る。この相違の主因は、乳幼児 MLR では成人に見られるような明瞭な Pa 成分が未発達な点にあるものと考えられる²⁹⁾。

本実験においても同様の結果が得られ、成人睡眠時と比較すると、成人では変調周波数 20~40Hz の振幅間に差は認められなかったが、乳幼児では 20, 30Hz で反応振幅は最大であり、40Hz より有意に減少している ($p < 0.01$)。さらに今回の乳幼児例を 1 歳未満と 1 歳以上に分けて比較してみると、反応振幅と変調周波数との関係について両群の間に差のあることが認められ、本反応の年齢的成長の一端をうかがうことができた。

7. 乳幼児における反応潜時について

乳幼児においても Diamond 法にて本反応の「潜時」を求め、12.8ms という成人とは大きく異なった値を得た。Jerger ら⁴⁵⁾ は、乳幼児において 500Hz tone burst を 20~50Hz の刺激頻度で与えて得られる SSR の振幅が、1Hz の刺激で得られた ABR の振幅と同レベルであることと、また乳幼児 MLR では、刺激頻度を 4Hz 以上とすると 50ms 周辺に認められた陽性ピークを残し後方成分が消失することとを考え併せ、乳幼児 SSR は ABR の加算波形として説明がつくと述べた。今回得られた Diamond 法による潜時の値は、成人のものに比べ非常に短い。前述したように transient response における潜時と、Diamond 法による「潜時」とを一概に比較することはできないが、結果的に乳幼児における「潜時」は ABR V 波の潜時により近く、このことから乳幼児 SSR が成人 SSR とは異なった性格を有することが示唆された。

ま と め

500Hz SAM 音 SSR における睡眠時反応の基本的特性に関し聴力正常成人 21 名について検討を行い、覚醒時反応との比較を行った。反応は解析時間 102.4ms にて 2048 回加算し、20~100Hz のデジタルフィルタを通した加算波形により判定した。さらに聴力正常と判定された乳幼児 (2 カ月~2 歳 9 カ月) 25 名につき、同様の条件にて記録を行い、変調周波数ごとの反応振幅を測定し、成長による変化を確認した。以下その成績を要約する。

1. 入眠により反応振幅は覚醒時の約 50% に減少した。しかし変調周波数 70Hz では覚醒時の 71.0% までの減少に留まり、それ以下の変調周波数とは異なる傾向が認められた。

2. 変調周波数が反応振幅に及ぼす影響に関しては覚醒時、睡眠時を通じて同様であり、睡眠時においても変調周波数 20, 30, 40Hz にて反応振幅は最大であり、20~40Hz の値に有意な差は認められなかった。

3. Diamond 法による反応潜時は、覚醒時 38.1ms、睡眠時 42.3ms であり、睡眠による有意な延長を確認した ($p < 0.01$)。

4. 500Hz SAM 音 (変調周波数 40Hz, 変調深度 90%) の反応閾値は、覚醒時 8.5dBnHL, 睡眠時 13.9dBnHL であり、睡眠による閾値上昇は約 5dB に留まった。

5. 乳幼児では、変調周波数 20Hz における反応振幅が最大であり、変調周波数 40Hz での反応振幅は有意に小さく ($p < 0.01$)、成人反応との相違を確認した。また Diamond 法による乳幼児反応潜時は 12.8ms であり、成人の値に比べ著しく短かった。

6. 1 歳未満の群と 1 歳以上 3 歳未満の群で反応を比較し、年齢による反応の変化を確認した。

文 献

- 1) 船井洋光, 堀内康治: クリック刺激による ABR と蝸牛機能との関係. *Audiology Japan* 29: 43-50, 1986.
- 2) McCandless GA, Best L: Evoked responses to auditory stimuli in man using a summing computer. *J Speech Hear Res* 7: 193-202, 1964.
- 3) Suzuki T, Taguchi K: Cerebral evoked response to auditory stimuli in young children during sleep. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 77: 102-110, 1968.
- 4) 小林潔子, 平林 源, 高木範男, 鈴木篤郎: 聴性中間反応を誘発する刺激音の有効部分について. *Audiology Japan* 25: 473-474, 1982.
- 5) Kodera K, Hink R, Yamada O et al: Effect of rise time on simultaneously recorded auditory-evoked potentials from the early, middle and late ranges. *Audiology* 18: 395-402, 1979.
- 6) Engel R: Early waves of the electroencephalic auditory response in neonates. *Neuripaediatic* 3: 147-154, 1971.
- 7) Skinner P, Glatke TJ: Electrophysiologic response audiometry: state of the art. *J Speech Hear Dis* 42: 179-198, 1977.
- 8) 堀内潔子: 純音刺激による聴性脳幹反応および頭頂部中間反応とその臨床応用—幼児における検討—, *耳喉* 50: 429-436, 1978.
- 9) 堀内潔子: 聴性誘発反応の middle latency response

- の検討. 日耳鼻 79: 1549-1558, 1976.
- 10) 沖津卓二, 河本和友, 広瀬富美子: 覚醒時および睡眠時における幼児の聴性中間反応. *Audiology Japan* 23: 179-183, 1980.
 - 11) 沖津卓二, 小林俊光, 河本和友, 広瀬富美子: 頭頂部中間反応 (middle latency response) について. *Audiology Japan* 20: 171-179, 1977.
 - 12) 半林 源: 聴性電気反応の中間成分に関する研究—第1報 反応の年齢的变化について—. *日耳鼻* 82: 449-456, 1979.
 - 13) Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ: A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 2643-2647, 1981.
 - 14) Kuwada S, Batra R, Maher VL: Scalp potentials of normal and hearing impaired subjects in response to sinusoidally amplitude-modulated tones. *Hear Res* 21: 179-192, 1986.
 - 15) 梅垣油里: 正弦波的振幅変調音による聴性定常反応—第1報 覚醒時反応の検討—. *日耳鼻* 96: 1279-1287, 1993.
 - 16) Rees A, Green GGR, Kay RH: Steady state evoked responses to sinusoidally amplitude modulated sounds recorded in man. *Hear Res* 23: 123-133, 1986.
 - 17) Picton TW, Skinner CR, Champagne SC et al: Potentials evoked by the sinusoidal modulation of the amplitude or frequency of a tone. *J Acoust Soc Am* 82: 165-178, 1987.
 - 18) Tucci DL, Wilson MJ, Dobie RA: Coherence analysis of scalp responses to amplitude modulated tones. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 109: 195-201, 1990.
 - 19) 青柳 優, 布施健生, 横田雅司, 鈴木利久, 金 慶訓 他: 正弦波的振幅変調音による聴性定常反応に対する位相スペクトル解析. *Audiology Japan* 34: 149-157, 1991.
 - 20) Regan D: Some characteristics of average steady state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20: 238-248, 1966.
 - 21) Jerger J, Chmiel R, Frost JD et al: Effect of sleep on the auditory steady state evoked potential. *Ear and Hearing* 7: 240-245, 1986.
 - 22) Linden RD, Campbell KB, Hamel G et al: Human auditory steady state evoked potentials during sleep. *Ear and Hearing* 6: 167-174, 1985.
 - 23) Plourde G, Stapells DR, Picton TW: The human auditory steady state evoked potentials. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 491: 153-160, 1991.
 - 24) 鈴木篤郎, 小林潔子, 梅垣油里: 40Hz 聴性定常反応における睡眠の影響. *Audiology Japan* 36: 28-34, 1993.
 - 25) 福田正弘, 市川銀一郎, 原田克己, 芳川 洋: 音刺激による 40Hz 事象関連電位 (40Hz-ERP) と睡眠深度. *Audiology Japan* 26: 654-658, 1983.
 - 26) Plourde G, Picton TW: Human auditory steady state response during general anesthesia. *Anesth Analg* 71: 460-468, 1990.
 - 27) Stapells DR, Linden D, Suffield JB et al: Human auditory steady state potentials. *Ear and Hearing* 5: 105-113, 1984.
 - 28) Stapells DR, Galambos R, Costello JA et al: Inconsistency of auditory middle latency and steady-state responses in infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71: 289-295, 1988.
 - 29) Suzuki T, Kobayashi K: An evaluation of 40Hz event related potentials in young children. *Audiology* 23: 599-604, 1984.
 - 30) 鈴木篤郎, 小林潔子, 青木記美恵: 正弦波的振幅変調音による聴性定常反応. *Audiology Japan* 31: 747-754, 1988.
 - 31) 青柳 優, 喜連照夫, 金 慶訓, 鈴木 豊, 小池吉郎: 乳幼児睡眠時の Amplitude-modulation following response における最適な変調周波数. *Audiology Japan* 35: 562-571, 1992.
 - 32) 青柳 優, 喜連照夫, 金 慶訓, 鈴木 豊, 布施健生 他: 聴性定常反応の反応検出法について—位相スペクトル解析と spectral amplitude 法の比較—. *Audiology Japan* 35: 652-658, 1992.
 - 33) Osterhammel PA, Shallop JK, Terkildsen K: The effect of sleep on the auditory brainstem response (ABR) and the middle latency response (MLR). *Scand Audiol* 14: 47-50, 1985.
 - 34) Erwin R, Buchwald JS: Midlatency auditory evoked response differential effects of sleep in the human. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65: 383-392, 1986.
 - 35) Jones LA, Baxter RJ: Changes in the auditory middle latency responses during all-night sleep recording. *British Journal of Audiology* 22: 279-285, 1988.
 - 36) Hori A, Yasuhara A, Naito H et al: Steady-state auditory evoked potentials (SSAEPs) in the rabbit. Contribution of the inferior colliculus. *Electroen-*

- cephalogr Clin Neurophysiol 88: 229-236, 1993.
- 37) 鈴木篤郎, 小林潔子, 青木記美恵: 聴性定常反応の両耳相互作用. *Audiology Japan* 32: 190-194, 1989.
- 38) 鈴木篤郎, 小林潔子, 青木記美恵: 聴性定常反応, ABR 及び MLR の両耳相互作用 睡眠の影響. *Audiology Japan* 32: 772-777, 1989.
- 39) Diamond AL: Latency of the steady state visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42: 125-127, 1977.
- 40) Hari R, Hamalainen M, Joutsiniemi SL: Neuro-magnetic steady-state responses to auditory stimuli. *J Acoust Soc Am* 86: 1033-1039, 1989.
- 41) Dauman R, Szyfter W, Sauvage RC et al: Low frequency thresholds assessed with 40Hz MLR in adults with impaired hearing. *Arch Otorhinolaryngol* 240: 85-89, 1984.
- 42) Milford CA, Birchall JP: Steady state auditory evoked potentials to amplitude-modulated tones in hearing-impaired subjects. *Brit J Audiol* 23: 137-142, 1989.
- 43) Griffith SK, Chambers RD: The amplitude modulation-following response as an audiometric tool. *Ear and Hearing* 12: 235-241, 1991.
- 44) Kileny P: Auditory evoked middle latency responses: current issues. *Seminars in Hearing* 4: 403-413, 1983.
- 45) Jerger J, Chmiel R, Glaze D: Rate and filter dependence of the middle-latency response in infants. *Audiology* 26: 269-283, 1987.
-
- 稿を終えるにあたり, ご指導ご校閲を賜りました田口喜一郎教授に深謝いたします。さらに終始懇切なるご指導をいただきました鈴木篤郎名誉教授に深く感謝いたします。
- 本論文の要旨は, 第38回及び第39回日本聴覚医学会において発表した。
-
- (1994年8月15日受稿 1995年1月4日受理)
- 別刷請求先 〒390 松本市旭3-1-1
信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室 梅垣油里

<p><u>A 98—0457—32841</u></p> <p>顔面神経麻痺における 2-5 オリゴアデニル酸 合成酵素 (2-5AS) の検討</p> <p>中里秀史・池田 稔 (日大)</p> <p>非特異的ウイルス感染において上昇すると言われている 2-5 オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS) を末梢性顔面神経麻痺におけるウイルス感染の診断目的にて、ベル麻痺 83 例、ハント症候群 20 例、および健康者 74 人において測定した。</p> <p>測定は血清 2-5AS 活性および末梢血白血球 2-5AS 活性の両者につき施行した。</p> <p>血清 2-5AS はウイルス感染の診断には有用とは言えず、白血球 2-5AS も診断的有用性は十分とは言えなかったが、ベル麻痺において、白血球 2-5AS 活性が著しい高値を示した症例が 3 例 (13.0%) あり、この 3 例はウイルスが麻痺の原因である可能性が高いと考えられた。</p>	<p><u>A 98—0430—20022</u></p> <p>正弦波的振幅変調音による聴性定常反応 第 2 報 睡眠時反応の検討</p> <p>梅垣油里 (信大)</p> <p>正弦波の振幅変調音 (SAM 音) により誘発される auditory steady state response (聴性定常反応 SSR) が、他覚的聴力検査法として有用か否かを明らかにする目的で検討を行っている。今回は、本反応の覚醒の波形に睡眠がどのような影響を与えるかにつき検討し、覚醒時反応との比較を行った。</p> <p>搬送周波数 500 Hz の SAM 音 (変調深度 90%, 変調周波数 20~70 Hz) を用いて、本反応の反応振幅、Diamond 法による反応潜時、visual inspection による反応閾値につき、覚醒時と睡眠時の反応とを比較した。また同様の条件にて睡眠時の乳幼児で本反応を記録し、成人反応と比較すると共に、本反応における年齢的成長を確認した。</p>
	<p><u>A 98—0442—50422</u></p> <p>咽頭拡大術が構音に与える影響</p> <p>中井 健 (大阪医大)</p> <p>咽頭拡大術による声道形態の変化が構音に与える影響を、その代表的術式である口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (UPPP) を行った症例について検討した。日本語単音節 25 音による聴覚的検討 (12 例) では手術前後の発語明瞭度に有意な変化はなく、特定の音節への異聴傾向も認められなかった。5 母音のホルマント周波数 (F1, F2) についての音響学的検討 (20 例) では、術後に /e/F1, /e/F2 の上昇傾向および /u/F2, /o/F2 の低下傾向が認められたが、F1, F2 の個人内変動との比較では、手術による変化は個人内変動の範囲内であった。以上より、咽頭拡大術による構音への影響は、音韻性について問題がないことが示された。</p>