研 究

蝸牛マイクロフォン電位 (CM) 遅発反応

— その特性と分析法 —

竹田 泰三・柿木 章伸・土師 知行
齋藤 春雄・青山 好希*

Delayed Response Following Cochlear Microphonics

— Its Characteristics and Analysis —

Taizo Takeda, Akinobu Kakigi, Tomoyuki Haji and Haruo Saito
(Kochi Medical School)

Yoshiki Aoyama
(Toshin Jitsugyo Co.)

Cochlear microphonics (CM) and delayed response following CM (DRCM) were investigated in 10 guinea pigs. The acoustic stimuli used were 1 kHz and 4 kHz tone pips. DRCM could be detected in all animals with a threshold less than 35 dB pe SPL in cochlear action potential (AP), but decreased or became undetectable at AP thresholds over 40 dB pe SPL. The input-output curves of DRCM revealed typical nonlinear properties and showed the saturation phenomenon at fairly low sound intensity around 60 dB pe SPL, compared to the sound level at which CM is saturated. Thus, CM and DRCM could be separated by a modification of Probst's method, taking into account their different input-output functions. DRCM differed from CM by being independent of the frequency of acoustic stimulation, although it was dependent on the phase. DRCM seemed to contain relatively low frequency ranges, 0.5 to 2.0 kHz. Therefore, DRCM evoked by 4 kHz tone pips could be separated easily from CM by high-cut filtering. The waveform of DRCM, separated by a modification of Probst's method, was quite similar to that separated by high-cut filtering. Thus, DRCM is thought to be a different evoked potential from CM.

Key words: cochlear microphonics (CM), delayed response following CM, nonlinearity

はじめに

臨床蝸電図で蝸牛マイクロフォン電位 (CM) の見かけ上の潜時が弱音刺激である程度延長することは, CM delay として既に知られていた¹⁾. しかし, 蝸牛活動電位 (AP) や加重電位 (SP) に比して, CM は電磁誘導や回路の振動によるアーチファクトの影響を受け易いことより検査としての信頼性に乏しく, この潜時の延長はもちろんのこと, CM そのものの自身があり問題とされることはなかった. ところが, 最近, 加算器や電極の改良により, 蝸電図検査の S/N 比が格段に改善され, CM の検出閾値が聴覚閾値とほぼ一致する程度まで検出可能となった. この技術的進歩を背景に CM の臨床的価値が見直され, CM の見かけ上の潜時延長も, CM-shift と名付けて再検討されるようになった²⁾. 限上らは³⁾, この CM-shift を更に詳しく調べるため, CM の入出力特性を調べ, CM も AP の H-part と L-part⁴⁾ に相当する二つの成分から構成されていることを見いだした. 更に, 西田ら⁵⁾はこの二つの構成要素が, その移行部で少なくとも共存し, 強音刺激でも両者は混在している可能性があることを指摘し, CM 遅延反応 (delayed CM) と命名した. 以前, 宮崎は, この CM の見かけ上の潜時延長現象を進行波の最大振幅部位が弱音刺激で蝸牛頂部に移行することと伝達速度が蝸牛頂部で遅くなることにより説明したが²⁾, もし, 古典的な CM と CM 遅延反応が混在するなら, 宮崎が述べたような進行波による基板上の振動様式の変化では, この潜時延長現象は説明できない. 一方, 西田らは, 人の誘発耳音響放射を構成する速成分 (fast component) と遅成分 (slow component) の二成分と臨床蝸電図 CM の速成分 (いわゆる CM) と遅成分 (CM 遅延反応) が, それらの入出力特性や両成分間の反応間隔において極めてよく類似していることより, とともに起源を同じくし, 蝸牛遠心路-外有毛細胞系による基底板の同調機構が関与している可能性があると推測した⁵⁾. しかし, この大胆な仮説が成立するた

めには, 少なくとも CM 遅延反応が単に CM の移行現象ではなく, いわゆる CM と独立した反応であることが大前提であると考えられる. だが, この点に関しては, 西田らは明確な証拠は挙げておらず, 推測の域を出ない.

最近, この CM 遅延反応はモルモットでもある程度検出可能であることが報告されている⁶⁾. そこで, 本稿では正常モルモットの CM 誘導記録を行ない, この遅延する CM の入出力特性や周波数特性を検討して, CM 遅延反応が従来より知られている CM と特性において異なり, 独立した現象と考えられるかどうかを検討する.

方 法

実験動物は, 自発耳音響放射を持たない, 体重 250~400 g の正常白色モルモット 10 匹を用いた. 実験は, pentobarbital sodium 腹腔内注射 (30 mg/kg) による全身麻酔下で気管切開を施し, 人工呼吸管理の下で, pancuronium bromide (0.1 mg/kg) により不動化して行なった. 音刺激用プローブを密着させるため, 耳介は切除して軟骨部外耳道を筒状に露出した. その後, 切除した外耳道断端を周辺組織に瞬間接着剤で接着し, プローブと外耳道が十分密着するように外耳道端を漏斗状に形成した. また, CM 記録のために, 外耳道後部より中耳骨胞を開放し, 正円窓および蝸牛基底回転骨壁を明視下に置いた. プローブアッセンブリーは, イヤホン (Rion 製, RK-63B) とミニチュアマイクロホン (Rion 製, Eu-08) から構成され, 刺激音を発生させる以外に外耳道内の入力波形のモニターも行なった. なお, 電磁誘導による CM 電位へのアーチファクト混入を極力避けるため, システムには音入出力部位を除いてすべて電磁シールドを施した. プローブの固定は, マニプレータにより漏斗状に形成した軟骨部外耳道に密着させた. CM 誘導用の電極も銀ボール先端を除いて, 電磁シールドを施し, マニプレータにより基底回転蝸牛骨壁に密着させた. また, 不関電極として, 同じく電磁シールドを施した Ag-

AgCl 電極を頭頂部皮下に留置した.

CM 誘導電位の計測システムの模式図を図 1 に示す. 誘導した蝸牛交流電位は前置増幅器(日本光電社製, Physiological response recorder MEB-3102)で増幅後, デジタルデータレコーダ(Sony 社製, PC-108M)に収録した. また, 外耳道内の音波形をモニターするためのミニチュアマイクロホンからの出力も前置増幅器(日本光電社製 Bioelectric amplifier AB-600G)で増幅し, 同じくデジタルデータレコーダに収録した. 刺激音は, 音発生装置(ダナジャパン製, Model DA-502A)より発生させた電気信号を自家製の減衰器を介し, 前述したプローブのイヤホンに入力することによって得た. 音入出力系の音圧校正は, FFT アナライザー(Rion 製, SA-74), 校正用マイクロフォン(Rion 製, NK-50)および 2 cc カプラーを用いて行なった. 刺激音波形としては, トーンピップ(1 kHz : 立ち上がり, 立ち下がり時間 0.25 msec, 持続時間 3 msec, 4 kHz : 立ち上がり, 立ち下がり時間 0.25 msec, 持続時間 1 msec)を用いた. 音刺激の強さは, 本実験シリーズでは, プローブより生じる電磁アーチファクトが無視できる 70 dB pe SPL までとした.

CM 誘導電位の検出は, デジタルデータレ

コーダより再生した蝸牛交流電位を平均加算処理して行なったが, CM 誘導電位のみを分離するため, 位相の異なる音刺激の反応をデジタルデータレコーダに収録し, それらを減算することにより AP, SP 電位を消去し CM 誘導電位のみを分離した. また, デジタルデータレコーダと加算器の間には 2 連装の変可変フィルタ(Rion 製, SA-34, 遮断特性 : 48 dB/oct)を挿入して, 必要に応じて帯域濾過し, 狭帯域の周波数成分より構成される反応を検出し, 反応波形の分析を行なった. なお, Probst らが誘発耳音響放射で線形成分を消去するために用いた方法⁷⁾を参考にして, CM 誘導電位に含まれる線形成分と非線形成分の分離も試みた. 即ち, ある音圧での反応とその音圧より 6 dB 強い逆位相の音圧の反応を 2 : 1 の加算比で加算すると, 非線形成分は反応が飽和している場合音圧が上昇しても変化しないが, 線形成分は 6 dB 高い音圧ではちょうど振幅が 2 倍となっているため, 線形成分は消去され, CM 誘導電位の非線形成分のみが残存する. また, 1 : 1 の加算比で加算した場合は, 非線形成分は消去されるが, 位相が逆転した線形成分は残存する. よって, 残存した成分を逆転させることにより CM 誘導電位の線形成分を分離することもでき

図 1 CM 誘導電位の計測システムの模式図

る(以下, 線形・非線形分離法と略す). なお, 測定はすべて, 無響室内でなされ, 人工呼吸は室外に置かれた人工呼吸器(シナノ製作所, Respirator SN-480-7)より 5 m 長のビニールチューブを介して行なわれた.

結 果

1) CM 誘導電位の特性

図 2 に, 音圧が 70 dB pe SPL 時の外耳道内でモニターした刺激音波形と CM 誘導電位の対比を示す. 刺激音の持続時間は, 電気的には

図 2 外耳道内のモニター刺激音波形と CM 誘導電位の対比

CM 誘導にもかわらず, 誘導電位の持続時間はモニター波形のそれを越している.

図 3 CM および CM 遅延反応の音圧による波形変化

1 kHz, 4 kHz トーンピップ刺激とも, 見かけ上の潜時延長がみられる. 特に, 4 kHz トーンピップ刺激では潜時の延長は CM 遅延反応(矢印)に起因する.

1 kHz トーンピップで 3.5 msec, 4 kHz トーンピップで 1.5 msec であるが, 外耳道内では反響のため, イヤープローブのあたり方や刺激音の強さによって持続時間は幾分異なる. 図 2 の場合, 外耳道内の刺激音の持続時間は, 刺激音圧が 70 dB pe SPL, 1 kHz トーンピップで約 5 msec, 同じく 4 kHz トーンピップで約 2 msec であった. 一方, CM 誘導電位の持続時間は 1 kHz で約 10 msec, 4 kHz では約 5 msec で, 明らかに入力音より持続時間の長い CM 誘導電位波形が得られた. そこで, 入力音圧による CM 誘導電位の波形変化を検討すると(図 3), 検出閾値上 20 から 30 dB では, 明らかに見かけ上の潜時は延長した. この見かけ上の潜時延長は, 1 kHz のトーンピップ刺激でより著明であるが, 4 kHz のトーンピップ刺激でも見られた. しかし, 4 kHz トーンピップ刺激時にみる見かけ上の潜時延長は, 入力音と周波数を同じくするいわゆる CM によって延長するのではなく, 図 3 矢印に示す様に, 入力音とは明らかに周波数成分が異なる遅延反応(便宜上, 以下

CM 遅延反応と呼ぶ)によって生じた. さらに, CM 誘導電位の入出力曲線を検討すると(図 4), この見かけ上の潜時延長に寄与した CM 遅延反応の振幅は, いわゆる CM 反応と異なり, 70 dB pe SPL 以下の中・低音圧刺激で容易に飽和し, 明らかな非線形特性を示した. 1 kHz トーンピップ刺激による CM 誘導電位でも, 最大振幅の入出力曲線から分かるように, この飽和現象は認められた. ただ, 1 kHz トーンピップ刺激では, ほぼ飽和した CM 誘導電位の最大振幅部位は音圧低下とともに徐々に遅延していくが, 見かけ上の潜時延長に寄与する CM 遅延反応成分と, いわゆる古典的 CM 成分とが周波数成分で大きく異ならないため, 両者を視覚的に判別することは困難であった.

2) CM 遅延反応分離法

CM 誘導電位の非線形成分が飽和現象を示す音圧周辺で, 上述した線形・非線形分離法を用い, 線形成分と非線形成分の分離を試みると, 図 5 に示す様に, 刺激音の入力直後に誘発されるいわゆる CM と CM に続発する CM 遅延反

図 4 CM および CM 遅延反応の入出力曲線

1 kHz トーンピップ刺激では, CM 反応と CM 遅延反応を視覚的に識別するのは難しいため, CM と CM 遅延反応の複合電位の最大振幅の入出力曲線を求めた. 1 kHz, 4 kHz トーンピップ刺激とも飽和現象がみられる.

応が 1 kHz, 4 kHz トーンピップ刺激とも完全に分離できた. この線形・非線形分離法で分離された CM 誘発電位の非線形成分, すなわち, CM 遅延反応は, 1 kHz トーンピップ刺激により持続時間が長かった. また, その主要構成波形の周期は, 両刺激とも明らかに 0.5 msec より長く, 換言すれば, その主たる構成周波数は 2 kHz 以下であると考えられた. よって, 4 kHz トーンピップ刺激による CM 電位と CM 遅延反応の複合電位では, 両者の周波数成分が大きく異なる. そこで, 3.5 kHz のハイカットフィルタで 4 kHz トーンピップ刺激によって誘発される CM 電位と CM 遅延反応の複合電位を濾過すると, 入力音の 4 kHz の周波数成

分から構成されている CM 成分はほぼ消失し, 比較的低い周波数成分からなる CM 遅延反応のみが記録された. このフィルタの濾過によって得た CM 遅延反応波形は線形・非線形分離法で得たものと極めて高い類似性を示した. この CM 遅延反応は, AP 閾値が 45 dB pe SPL を越さない場合, 全例認められたが, 呼吸管理の不備を含めた何らかの理由で AP 閾値が上昇すると, CM は残存するにもかかわらず, CM 遅延反応の振幅は容易に縮小, または消失した.

考 案

モルモットでも, 人にみると同様の CM 遅延反応が検出されることを岡田らは指摘している⁶⁾. 本実験では, ほぼ正常閾値を持つモルモ

図 5 CM と CM 遅延反応の分離

CM 遅延反応の反応がほぼ飽和する 70 dB pe SPL 前後では, CM と CM 遅延反応の入出力特性の違いを利用して, 線形成分と非線形成分の分離が可能である. 4 kHz のトーンピップ刺激では, CM と CM 遅延反応の周波数特性の違いを利用して線形成分と非線形成分を分離することが可能である. 3.5 kHz のハイカットフィルタによる低域濾過波形は線形・非線形分離法による非線形波形と極めてよく類似している.

ットの全例で、この反応は検出可能であった。この反応は入出力特性や周波数特性でCMと大きく性格を異にする。しかし、まず問題となるのは、この反応が蝸牛内に起源を持つ本当の誘発電位であるのかという点である。言い替えば、この反応は、単に外耳か中耳での入力音の歪を検出しているに過ぎない可能性がある。実際、90 dB pe SPL以上の高音圧で刺激すれば、刺激音は外耳道内の反響によって顕著な残響波形を伴う。だが、今回モニターした外耳道内の刺激音波形は、刺激音圧が70 dB pe SPL以下と低いため、明確な残響波形は伴わず、CM遅延反応が外耳道内の残響波形を反映している可能性は排除できる。また、AP閾値が上昇するとこのCM遅延反応は容易に減少・消失することより、中耳の非線形機構による波形歪も考慮に入れる必要はなく、その起源は蝸牛内にあると考えてまず間違いないものと思われる。では、このCM遅延反応は、蝸牛内の如何なる電気現象に起源を持つ電位と考えられるのであろうか？ 現在知られている蝸牛誘発電位は、本論文で対象としているCM電位以外に、SP電位とAP電位が挙げられる。前二者は受容器電位であり、後者のAP電位は神経活動電位であるのは言うまでもない。電位の誘導方法から考えて、AP電位が記録されることは考え難いが、本実験で4 kHzより1 kHzでより明瞭な反応が得られた事実、人においても1 kHz以下の低周波数の刺激で初めて本反応が検出されることなど²⁾³⁾⁵⁾を考慮すると、低周波数の入力音に対するAP電位の位相の同期化(phase-lock)を無視することはできない。すなわち、活動電位の発火は、神経線維の特徴周波数(CF)によって異なるが、ある特定の位相遅れを持って起こることが知られている⁸⁾。よって、位相が π だけずれた二系列の刺激によって得たAP、SP、CMの複合電位を互いに減算することによってAP電位とSP電位を消去する方法では、AP電位の若干の位相のずれのため、完全には消去しきれずに、残存したAP電

位の断片がCM電位に重なって記録される可能性が考えられる。実際、半周期のずれは0.5 kHzで1 msec、1 kHzで0.5 msecと必ずしも無視できない。しかし、位相のずれが無視できる4 kHzの音刺激でもCM遅延反応は検出できること、AP電位が消失する閾値以下でも明瞭なCM遅延反応が得られることなどより、消去しきれないAP電位が誤ってCM電位に混入したアーチファクトをCM遅延反応として見ている可能性は否定できる。一方、SP電位もデータ処理の仕方よりCM遅延反応に関与しているとは考えられず、既知の電位としてはやはりCM電位が最も関連深いと考えられる。

今回の実験で得たCM遅延反応の第一の特徴は、70 dB pe SPL以下の弱音圧で飽和現象を示すことである。一般に、正円窓近傍から誘導されるCM反応は、10 kHzを越すような高周波数でなければ、少なくとも70 dB pe SPL程度までは線形性を示すことで知られている⁹⁾¹⁰⁾。よって、CM遅延反応は、入出力特性の観点からみれば、いわゆるCM反応とは異なる性質を持つことが分かる。CM反応の最も特徴的な性質は、CM(蝸牛マイクロフォン電位)の名が示すように、反応波形が入力音に近似した周波数特性を持つことである。しかし、CM遅延反応の周波数特性は、4 kHzの音刺激で得られた反応で分かるように、入力音の周波数とは明らかに異なり、この点でもCM反応とは違った性質を持つ。CM遅延反応は、この入出力特性や周波数特性の違いを利用することにより、CM反応と容易に分離することができることを本論文で示したが、CM遅延反応がCM反応と共通する点は、得られた波形が入力音の位相に依存することのみで、両者は基本的特性で全く異なる別の反応と考えるのが妥当と思われる。

では、この新しい蝸牛誘発電位の命名法であるが、宮崎はこのCM遅延反応は進行波の振動様式の変化によるCM電位の見かけ上の潜

時延長現象で、基本的には CM 反応であるとして CM-shift と名付けた²⁾。一方、西田らは、この CM 遅延反応は基底板上の同調機構が関与する能動的課程 (active process) による蝸牛の増幅作用の側面を反映する現象であると考えたが、本質的には CM の遅延現象であるとした⁵⁾。しかし、上述したように、西田らが CM 遅延反応と名付けた反応は、少なくともその周波数特性で CM 反応とは明らかに異なる性質を持ち、CM が遅延した現象と考えるよりは、CM に遅発する CM 反応とは別の反応と考えるべきで、CM 遅発反応(あるいは電位)(delayed response (potential) following CM) と名付ける方がより適切のように思われる。

最後に、この CM 遅発反応(電位)の起源は何処にあるのであろうか？ この反応の位相が入力音の位相に大きく依存していることより、蝸牛の振動部位である基底板上の受容器にその起源を持つことはまず間違いのないところである。弱音圧刺激で反応がより著明であることより、蝸牛の増幅機構に関与する反応である可能性が高い。おそらく、Brundin と Flock らが示した音入力後に生じる外有毛細胞の運動能に起源を持つ基底板上の動きがヒントを与えてくれるであろう¹¹⁾。今後、内耳障害がこの反応に如何なる影響を与えるか詳細に検討し、蝸牛の同調機構との関係を含めた蝸牛生理でのこの反応の役割を解明する必要がある。

本論文の内容は、平成 4 年 2 月に東京で開催された第 1 回日本耳科学会基礎学会で報告した。なお、本研究は文部省科学研究費補助金 No. 04671045 の援助によって行なわれた。

参考文献

1) Tanahashi T, Matsumura K, Niwa H, et al : Cochlear microphonics and eight nerve action potentials ; clinical and experimental studies. *Electrocochleography* (ed by Ruben RJ, Elberling C and Salomon G). pp 479~499, University

Park Press, Baltimore, 1976.

- 2) 宮崎 誠 : 臨床蝸電図 CM の信頼性について. *日耳鼻* **90** : 819~830, 1987.
- 3) 限上秀高, 中田孝重, 宮崎 誠, 他 : 聴力正常者の蝸電図. *Audiology Japan* **32** : 799~803, 1989.
- 4) Yoshie N : *Electrocochleographic classification of sensorineural defects ; pathological pattern of the cochlear nerve compound action potential in man*. *Electrocochleography* (ed by Ruben RJ, Elberling C and Salomon G). pp 356~386, University Park Press, Baltimore, 1976.
- 5) 西田裕明, 岡田真由美, 田中康夫 : 蝸電図 CM の遅れと AP(N_i) 潜時曲線. *Otol Jpn* **1** : 46~50, 1991.
- 6) 岡田真由美, 西田裕明, 田中康夫 : モルモットにおける CM 遅延反応. *Audiology Japan* **34** : 741~742, 1991.
- 7) Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK, et al : Otoacoustic emissions in ears with hearing loss. *Am J Otolaryngol* **8** : 73~81, 1987.
- 8) Pfeiffer RR and Molnar CE : Cochlear nerve fiber discharge patterns ; relationship to the cochlear microphonic. *Science* **167** : 1614~1616, 1970.
- 9) Wever EG and Lawrence M : The patterns of response in the cochlea. *J Acoust Soc Am* **21** : 127~134, 1949.
- 10) Tasaki I, Davis H and Legoux JP : The space-time pattern of the cochlear microphonics (guinea pig), as recorded by differential electrodes. *J Acoust Soc Am* **24** : 502~519, 1952.
- 11) Brundin L, Flock B and Flock A : Sound induced displacement response of the guinea pig hearing organ and its relation to the cochlear potentials. *Hear Res* **58** : 175~184, 1992.

(原稿受付: 平成 5 年 1 月 19 日
原稿採択: 平成 5 年 3 月 10 日 急載
別刷請求先: 竹田泰三
〒783 南国市岡豊町小蓮
高知医科大学耳鼻咽喉科学教室)