論 説

内耳機能と音響易傷性の個体差

田 中 康 夫

Inner Ear Function and Individual Differences in Susceptibility to Noise-Induced Hearing Loss

Yasuo Tanaka

(Dokkyo University School of Medicine Koshigaya Hospital)

Inner ear physiology has made rapid progress the last 10 years. New devices to facilitate measuring basilar membrane motion in living animals have been developed. It was suggested that the very sharp frequency selectivity of the basilar membrane was possibly due to a feedback force produced by outer hair cell motility. Since Kemp reported otoacoustic emissions (OAEs) in 1978, basic studies of the OAEs have continued. Findings obtained from electrical stimulation of the crossed olivocochlear bundle suggested that the OAEs related to basilar membrane motion are linked with the outer hair cell motility.

It has been shown morphologically that sensory hairs become brittle to sounds with relatively low levels. The fine transduction system of the outer hair cells is one of the presumed factors of susceptibility. Our previous study revealed that evoked OAEs with prolonged duration (C-EOAEs) were more frequent in ears with dip type hearing loss than in ears without such a loss. The relationship between C-EOAEs and the dip type hearing loss was verified in practical studies of junior high school brass bands. The results suggested that the C-EOAEs might express the individual constitution of the inner ear susceptible to acoustic impairments. The measurement of OAEs will become a useful tool in predicting individual susceptibility to noise-induced hearing loss.

Key words : noise-induced hearing loss, outer hair cells, otoacoustic emissions, inner ear susceptibility

はじめに

ヒトが比較的強大な音響や衝撃音に曝露されることによって起る聴覚障害の程度には、個体差が大きいことはよく知られている。そのような個体差が何に起因しているかは、古くから多くの研究者の関心の的となってきた課題である。しかし、現在までに音響障害に関する論文は数千に及ぶが、易傷性の個体差を明解に説明する研究成果は得られていない。

今から165年も前に、Fosbrooke¹⁾は耳の易傷性に個体

差のあることを既に言及している。彼によると、聴器にはある種の固有の性質があり、それが強い刺激に対する耳の特有な易傷性の程度を決めているという。そのような事がないと、同じ外因がある個体には殆ど影響を及ぼさないのに他の個体には直接的な刺激になるような易傷性の差異を説明できないと述べている。共鳴腔や耳小骨連鎖の伝達関数などの中耳性の個体差も考えられるが、進行した音響障害の主病変は形態学的には蝸牛有毛細胞の変性であることが示されているので²⁾。個体差の生ず

る主要な部位の1つは内耳に求められる。

蝸牛外有毛細胞の伸縮性

哺乳類内耳の研究は1980年代に入って著しく進展した。1983年に、単離した外有毛細胞が側底部の通電によって伸縮することがBrownellによって初めて報告された³⁾。外有毛細胞は脱分極によって長軸に沿った短縮を起し、また側底部へAChを作用させることによって同様な短縮を起すことが引続いて示された⁴⁾。それより数年前に、Kempによって蝸牛内微小機械系の非線形性に基づいた音響反応の報告がなされ⁵⁾、刺激音によって起る誘発耳音響放射(EOAE)に加え、その反応の結合音現象(DPOAE)や自発耳音響放射(SOAE)も観察された⁶⁾。

DPOAEは外有毛細胞に至っている遠心性神経線維の電気刺激により変化することが後に示された⁷⁾⁸⁾。この知見は耳音響放射と外有毛細胞との間には連係があり、ひいては外有毛細胞の伸縮によるエネルギーの付与が微小機械系の変換過程を調節しており、その結果としての蝸牛再共鳴がOAEに反映されることを示唆するものである。Mountain⁹⁾によると図1に示すように、進行波が到達した特定部位の受動的な基板振動は外有毛細胞の感覚毛を変位させ、先ず感覚毛側に電気伝導度の変化が起る。それによって生じた電位変動は次いで細胞の伸縮を起し、基板の振動が能動化される。つまり外有毛細胞の順行的な機械・電気変換と逆行的な電気・機械変換により力が基板振動にフィードバックされるという考えである。

外有毛細胞の伸縮には2つの作用が考えられている。1つは急速な小伸縮作用であり、上述のように細胞の電位変動に依存して起る。それは1 mVの電位変動に対し

図1 外有毛細胞の伸縮によるエネルギー変換と基板振動へのネガティブ・フィードバックの模式図
(Mountain DC : 1986⁹⁾より改変)

通常の細胞静止電位のレベルでは2 nm, 脱分極時には15 nm になるようなごく小さい振幅であり¹⁰⁾, 5 kHz ぐらいまでの速い動きをする伸縮運動であることが報告されている¹¹⁾。この速い伸縮は静水学やアクトミオシンによる筋収縮の仕組みから説明することは難しく、誘電体に電場をかけた時に僅かに変型を生ずる電歪現象によるのではないかと考えられている。すなわち細胞皮質部に圧電振動子のような電気・機械変換器を想定するもので、形態学的にはそれに当たる構造として側壁にある細胞膜下槽が挙げられている。もう1つの作用は緩徐な持続性の伸縮である。この緩徐な伸縮は細胞外液のKイオン濃度の上昇¹²⁾やAChの作用⁴⁾によって、あるいは外有毛細胞に特有な伸縮性蛋白¹³⁾の初動作に次いでみられる。緩徐な伸縮作用は急速な伸縮作用のように基板振動への能動的なフィードバックには直接に関与せず、聴力閾値近辺の基板振動を数ms以内で調節する役割を果たしているのかも知れないと考えられている¹²⁾。

音響障害と易傷性の変動要因

音響曝露によって起る聴覚障害にはc⁵ディップを呈する初期像が多く、進行するにしたがって高音域の低下が低音域にまで波及することが知られている¹⁴⁾。音響の負荷が瞬時的ないしは短期的であるか、あるいは持続的ないしは反復性であるかによって、障害は急性と慢性に通常分けられている。また強大な音曝露で起る障害に対して音響外傷という疾患名もしばしば用いられている。音響負荷による聴力レベル(ヒト)、もしくは聴覚閾値の上昇が可逆的な場合を一過性閾値変化または閾値上昇、不可逆的な場合を永続性閾値変化または閾値上昇と呼んでいる。一過性閾値上昇はその帯域の外有毛細胞に対応する基板部位の疲労現象であろうと考えられている¹⁵⁾。永続性閾値上昇の場合の動物実験による蝸牛病態は様々で、160 dB SPLを超えるような爆風に曝された場合のらせん器破壊¹⁶⁾は別として、感覚毛に起る変化には急性障害と慢性障害の間に明確な差異が示されている訳ではない。

チンチラを用いた永続性閾値上昇の動物実験で、長時間で比較的低レベルの音響負荷と短時間で強大な音負荷の間の障害周波数における差異が報告されている¹⁷⁾。2 kHzと7 kHzにピークをもつような115 dBの強大雑音の30分曝露と85 dBの雑音の512時間曝露では、ABRの検出閾値の上昇の最大周波数は短時間曝露では2

kHzにあったものが長時間曝露で4 kHz および12.5 kHzに移行することが示されている。この研究結果は種の違いこそあれ、慢性障害の初期の聴力像がc⁵ディップあるいは高音域の聴力損失を呈すことの多いことを動物実験で示唆している。しかし、それらの蝸牛病態は十分に明らかではない。

動物の音響障害における永続的閾値上昇の程度に個体差の大きいことの原因としてBorgら¹⁷⁾は8つの項目を挙げている(表1)。それらのうち、化学的または物理的な外因については対象を詳細に検討することにより除外することができる。刺激音や負荷雑音の計測、あるいは聴力閾値の測定には精密な装置と手技が必要である。対象の形態および機能的特徴のうち、伝音機能やあぶみ骨筋反射は測定可能である。動物の内耳液のKイオンやNaイオンの濃度の測定値の偏差も血清や脳脊髄液のそれらと大差はない¹⁸⁾。内リンパ液の濃度の偏差が大きいのは採取上の量的あるいは手技的な限界があるためである。内リンパ液のCaイオン濃度は特に微量¹⁹⁾であるにも拘らず、蝸牛機能はCaイオン濃度の変化に極めて敏感である²⁰⁾。それ故、Caイオン濃度の僅かな変動は個体差の原因となる可能性がある。血流や自律神経も全身的な影響に加え、内耳独自の調節があるとすれば、それも個体差の原因の1つとなることが考えられる。

現在、内耳機構で最も関心のもたれている部分は微小機械系における変換過程である。曝露音圧レベルがさほど強くない音響で起る永続的閾値上昇の場合には、有毛細胞の変性に至るほどの形態変化は来さないまでも、能動的フィードバックに関与する外有毛細胞の特異な構造が侵襲を受け易いであろうと思われる²¹⁾。

細胞の変性や欠損を惹起しない程度の音響による永続性閾値上昇の際に、想定できる外有毛細胞の感覚毛に特

異な微細構造の障害が指摘されている。図2の矢印に示すように、a)感覚毛束上縁における最長の感覚毛先端と蓋膜の連結部、b)感覚毛の先端と隣接の軸部との関係、c)感覚毛間の結合構造、d)軸に沿ったアクチンのマトリックスとコア、e)アクチンフィラメントの基部集束の結合構造、およびルートレットとクチクラ板の連結など、これらが音響曝露により断裂を起すと報告されている²²⁾。また感覚毛のこれらの障害に加え、上端と下端の2カ所における弯曲、軸部の部分的痩せ細り、感覚毛のよじれやもつれなどが観察されている²³⁾。蓋膜もまた感覚毛と関係して外有毛細胞の能動的フィードバックの初期過程に関与している。内リンパ液のCaイオン濃度をキレート剤を用いて低めると蝸牛マイクロホン電位が濃度依存性に縮小する²⁴⁾。Caイオン濃度の低下で蓋膜が膨化するという実験結果²⁵⁾があり、電位の縮小は蓋膜の質量の変化によるものかも知れない。Caイオンは、内リンパ腔の内面の表面被覆と結合して蓋膜・感覚毛の変形を起したり、質量やスティフネスを変化させたりするので、フィードバック系を変動させる要因の1つと云える。外有毛細胞側壁の細胞膜下槽は能動的フィードバック過程の電気・機械変換器と見做されている装置であり、この部位は比較的低音圧レベルの負荷に対する

図2 さほど強大でない負荷音で影響を受け易いと考えられる外有毛細胞の障害部位(矢印)
(Saunders JC, et al; 1985²²⁾より改変)

表1 音響による永続性閾値上昇の個体差に関係する因子¹⁷⁾

1. 変動の多い不正確な負荷音
2. 音響曝露時の耳の位置、保護具使用の条件
3. 外・中耳の形状と伝音機能、あぶみ骨筋機能
4. 内耳の形態あるいは変換過程における特性
5. 血流、自律神経、遠心性調節、内耳液などの生理学的因子
6. 感染、中毒、遺伝、加齢などの障害因子
7. 仕事上の負荷: 振動、温度、化学物質、放射線などの生物工学的因子
8. 聴力閾値測定上の誤差

易傷性の重要な一因子であろう。

音響易傷性と誘発耳音響放射

前述したように EOAE は外有毛細胞に起因したフィードバック力による基板振動の増幅を反映していると考えられるので、能動の変換過程における易傷性の個体差があるとすれば、EOAE によりそれを推測することができる筈である。EOAE に関する本邦の臨床的研究において、音響障害について 2 つの重要な知見が示され、引続き検討が行われている。1 つは永続的聴力閾値上昇にしたがって EOAE の検出閾値が上昇するという成績で²⁶⁾、これは音響障害が内耳の能動的フィードバック系の異常に起因していることを客観的に示すものである。もう 1 つは、かつて Fosbroke が示唆したような内耳固有の易傷性と EOAE の関係についての研究結果である²⁶⁾²⁷⁾。

刺激音に追従して誘発される EOAE の持続の長びく耳があり、正常聴力の耳では 6 ms 以上に持続する EOAE (C-EOAE) を示す耳(図 3)の発現頻度が約 30% であるのに対し、 c^5 ディップを有する耳では 90% 以上であることが見出されている。さらに一側性 c^5 ディップ型聴力損失の症例の健側耳でも 90% に近い高頻度で C-EOAE 耳が観察された。 c^5 ディップは音響障害の初期像として認められることが多いので、それらの研究結果から C-EOAE は音響易傷性の内耳素因を表現しているので

図 3 持続性の誘発耳音響放射 (C-EOAE)

はなかろうかということが示唆された。この場合、C-EOAE を記録する際の刺激音は 1.0~1.4 kHz であり、 c^5 ディップ型損失を示す耳では 1 kHz 近辺の聴力レベルは正常範囲内である。ディップが 1 kHz にある場合は EOAE の検出閾値はディップの深さに応じて当然上昇するが、通常ディップはそれより高域にあることが多い。C-EOAE は外有毛細胞の能動的フィードバック過程に関係した持続的な同期性の亢進と考えられ、変換機構を考える上に興味深い現象である。蝸牛のモデリングからは基板上の不規則点が 1 カ所あれば C-EOAE をシミュレートできるが²⁸⁾、今の処、不規則点に関する生理学的な解明はなされていない。

C-EOAE のある耳の発現頻度は年齢と関係があり、10歳台で最も多く 50% 近い頻度であるが、年齢の上昇と共に低下し 50歳以上では 20% 以下となる²⁶⁾。したがって、C-EOAE の発現頻度に関する研究の場合は年齢が一定範囲内にある対象を選んで検討が行われるべきである。かかる観点から中学校の吹奏楽部員を対象として聴覚検査と EOAE の測定が施行された²⁹⁾。聴力像では自記オーディオグラム上で深さ 10 dB 以上の小ディップ型聴力損失が多く、多くの耳で認められた。ある中学校の部員の 118 耳で純音聴力検査上の 10 dB 以上のディップ型聴力損失は 12 耳、10.2% であったが、自記聴力検査の施行が可能であった 96 耳では小ディップは 59.4% に認められ、連続周波数でみるとディップ数は約 6 倍も多いことが判った。この対象群で C-EOAE を有する耳の頻度は 42.4% であった。C-EOAE のある耳において小ディップのある耳は 82.0% であった。図 4 に示す通り両者の関係は強く、統計学的にもユール連関係数 $Q=0.79$ が示された。ま

図 4 中学校吹奏楽部員の検査結果における小ディップと C-EOAE の関係

た2年後の追跡調査で32耳のうち1耳がC-EOAEが「なし」から「あり」に変化しただけで、C-EOAEの再現性は極めて良かった。他の中学校の調査でもC-EOAEのある36耳における小ディップのある耳の頻度は80.6%であり、両校ともに同様な関係がみられている。

これらの研究成果を理解する際に考えるべき2つの問題点がある。第1点は、音響障害ではc⁵ディップから高音障害型の聴力像に進行することが古くから知られているけれども¹⁴⁾、自記オーディオグラム上の小ディップが本当に音響障害の初期像だろうかという問題である。剣道難聴と考えられる3兄弟の検査で小ディップが経験年数に応じて、ディップ型聴力損失に進行していくことや、高等学校吹奏楽部のディップのもつ耳の頻度はディップの進行に応じて低下するが周波数分布の特徴は保たれることなどが最近の研究で観察されている(未発表データ)。これらの成績は吹奏楽部員の小ディップが音響障害の初期像である可能性を示唆している。

第2点はC-EOAEと小ディップの関係についてであるが、どちらかが原因あるいは結果であるのか、または一方が素因の関係にあるのかという問題である。一側性のc⁵ディップ聴力損失の症例で健側耳でもC-EOAEが90%近い高率で認められたこと、中学校吹奏楽部員の2年後の追跡調査で再現性が良好だったことなどは、C-EOAEが素因を表現していると考えられる成績である。

おわりに

この10数年の間に著しい進展をみた聴器の生理学を概観し、音響障害に対する易傷性の個体差について論じた。Bekesyによる進行波説³⁰⁾以来、高い壁に突き当たっていた末梢聴覚機構の生理学は新しい測定器の開発導入により飛躍的な進展をみた。Evansら³¹⁾の第2濾波器説を経て、Mössbauer³²⁾法やレーザー光干渉計³³⁾による生体基底板振動の観察が可能になり、蝸牛内微小機械系の変換過程で周波数選択性は十分に尖鋭であることが判ってきた。

この尖鋭な周波数選択性の成因は、酸素欠乏などの生理学的な実験結果や形態学的な所見から蓋膜・外有毛細胞感覚毛系からのエネルギー付与に求められていた。OAEの発見⁵⁾とそれに約5年遅れた外有毛細胞の伸縮性の発見³⁾は基底板振動へのエネルギー付与のメカニズムを解明に導く画期的な出来事であった。さらに、遠心性線維の電気刺激によりDPOAEの変化を認めた研究

成果^{7,8)}はそのような機構の存在を実証するものであった。

音響障害の易傷性の個体差は聴器情報処理過程の各レベルに多かれ少なかれ存在するであろう。しかし、動物実験の結果から易傷性の主要部位はらせん器に存在し、中でも特に外有毛細胞の能動的フィードバック系がより重要な易傷部位²¹⁾であり、その繊細な細胞構築から易傷性の個体差も大きいと考えられる。能動的フィードバック系に連係しているであろうEOAEの持続時間の延長が易傷性の違いを表現しているらしいという新しい研究結果が得られている。EOAEは今迄になかなか捕え難かった内耳の易傷性の指標となし得る可能性がある現象であり、研究の集積により易傷性の予知に役立つような成果が期待されるところである。

謝 辞

本研究は文部省科研費(C 06671730)に負うところが多く付記して謝意を表します。

参考文献

- 1) Fosbrooke J: Practical observation on the pathology and treatment of deafness. *Lancet* 1: 740~743, 1830.
- 2) Engström B, Borg E and Canlon B: Morphology of stereocilia on cochlear hair cells after noise exposure. *Basic and Applied Aspects of Noise-Induced Hearing Loss* (ed by Salvi RJ, Henderson D, Hamernik RP, et al). pp 1~9, Plenum Press, New York, 1986.
- 3) Brownell WE: Observation on a motile response in isolated outer hair cells. *Mechanisms of Hearing* (ed by Webster WR and Aitkin LM). pp 5~10, Monash University Press, Clayton, 1983.
- 4) Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, et al: Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science* 227: 194~196, 1984.
- 5) Kemp DT: Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64: 1386~1391, 1978.
- 6) Kemp DT: Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification. *Arch Otorhinolaryngol* 224: 37~45, 1979.
- 7) Mountain DC: Changes in endolymphatic potential and crossed olivocochlear bundle stimulation after cochlear mechanics. *Science* 210: 71~72, 1980.
- 8) Siegel JH and Kim DO: Efferent neural control of cochlear mechanics? *Hear Res* 6: 171~182, 1982.

- 9) Mountain DC : Electromechanical properties of hair cells. *Neurobiology of Hearing : The Cochlea* (ed by Altschuler RA, Bobbin RP and Hoffman DW). pp 77~90, Raven Press, New York, 1986.
- 10) Santos-Sacchi J : Asymmetry in voltage-dependent movements of isolated outer hair cells from the organ of Corti. *J Neuroscience* **9** : 2954~2962, 1989.
- 11) Ashmore JF : A fast motile response in guinea-pig outer hair cells ; the cellular basis of the cochlear amplifier. *J Physiol* **388** : 323~347, 1987.
- 12) Zenner HP, Zimmermann U and Schmitt U : Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hear Res* **18** : 127~133, 1985.
- 13) Flock Å : Contractive proteins in hair cells. *Hear Res* **2** : 411~412, 1980.
- 14) Ward WD : The identification and treatment of noise-induced hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* **2** : 89~110, 1969.
- 15) LePage EL : Hysteresis in cochlear mechanics and a model for variability in noise-induced hearing loss. *Noise-Induced Hearing Loss* (ed by Dancer AL, Henderson D, Salvi RJ, et al). pp 106~115, Mosby-Year Book, St. Louis, 1992.
- 16) Hamernik RP, Turrentine G, Roberto M et al : Anatomical correlates of impulse noise-induced mechanical damage in the cochlea. *Hear Res* **13** : 229~247, 1984.
- 17) Borg E, Canlon B and Engström B : Individual variability of noise-induced hearing loss. *Noise-Induced Hearing Loss* (ed by Dancer AL, Henderson D, Salvi RJ, et al). pp 467~475, Mosby-Year Book, St. Louis, 1992.
- 18) Rauch S and I : Physico-chemical properties of the inner ear especially ionic transport. *Handbook of Sensory physiology V/1* (ed by Keidel WD and Neff WD). pp 647~682, Springer-Verlag, Berlin, 1974.
- 19) Boshier SK and Warren RL : Very low calcium content of cochlear endolymph, an extracellular fluid. *Nature* **273** : 377~378, 1978.
- 20) Tanaka Y, Asanuma A and Yanagisawa K : Potentials of outer hair cells and their membrane properties in cationic environments. *Hear Res* **2** : 431~438, 1980.
- 21) Cody AR and Russell IJ : Effects of intense acoustic stimulation on the nonlinear properties of mammalian hair cells. *Noise-Induced Hearing Loss* (ed by Dancer AL, Henderson D, Salvi RJ, et al). pp 11~27, Mosby-Year Book, St. Louis, 1992.
- 22) Saunders JC, Canlon B and Flock Å : Mechanical changes in stereocilia following overstimulation ; observations and possible mechanisms. *Basic and Applied Aspects of Noise-Induced Hearing Loss* (ed by Salvi RJ, Henderson D, Hamernik RP, et al). pp 11~29, Plenum Press, New York, 1985.
- 23) Pickles JO, Comis SD and Osborne MP : The morphology of stereocilia and their cross-links in relation to noise damage in the guinea pig. *Basic and Applied Aspects of Noise-Induced Hearing Loss* (ed by Salvi RJ, Henderson D, Hamernik RP, et al). pp 31~41, Plenum Press, New York, 1985.
- 24) Tanaka Y, Asanuma A and Yanagisawa K : Effect of EDTA in the scala media on cochlear potentials. *Proc Jap Acad* **55 B** : 31~36, 1979.
- 25) Kronester-Frei A : The effect of changes in endolymphatic ion concentration on the tectorial membrane. *Hear Res* **1** : 81~94, 1979.
- 26) Tanaka Y, Suzuki M and Inoue T : Evoked otoacoustic emissions in sensorineural hearing impairment ; its clinical implications. *Ear Hear* **11** : 134~143, 1990.
- 27) Tanaka Y, Inoue T and Tokita N : Continuity of otoacoustic emission in ears with dip type hearing loss. *Proc Jap Acad* **64 B** : 311~314, 1988.
- 28) Fukazawa T : Evoked otoacoustic emissions in a nonlinear model of the cochlea. *Hear Res* **59** : 17~24, 1992.
- 29) Tanaka Y, Inoue T, Nakagawa M, et al : School brass band surveys of otoacoustic emissions on susceptibility to noise exposure. *ECoG, OAE and Intraoperative Monitoring* (ed by Hohmann D). pp 261~264, Kugler Publ, Amsterdam, 1993.
- 30) Bekesy G von : Vibratory pattern of the basilar membrane. *Experiment in Hearing* (tr and ed by Wever EG). pp 404~429, McGraw-Hill Book, New York, 1960.
- 31) Evans EF and Wilson JP : The frequency selectivity of the cochlea. *Basic Mechanisms in Hearing* (ed by Moller AR). pp 519~554, Academic Press, New York, 1973.
- 32) Rhode WS : An investigation of post-mortem cochlear mechanics using the Mossbauer effect. *Basic Mechanisms in Hearing* (ed by Moller AR). pp 49~67, Academic Press, New York, 1973.
- 33) Khanna SM and Leonard DGB : Basilar membrane tuning in the cat cochlea. *Science* **215** : 305~306, 1982.

(別刷請求先 : 田中康夫
〒343 越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科)