

# Multi-channel surface microelectrode を用いた蝸牛神経核同定に関する検討

織田 潔, 川瀬 哲明\*, 山内 大輔, 香取 幸夫, 小林 俊光

医学系研究科 神経・感覚器病態学講座  
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 准教授

E-mail: kawase@orl.med.tohoku.ac.jp



## 1. はじめに

脳幹インプラント (Auditory brainstem implant: ABI) は、聴神経が原因で聴力を失った患者に対する脳幹に電極を埋め込み聴覚を取り戻す人工臓器技術である。すでに、わが国でも広く臨床応用されている人工内耳が、障害された内耳 (蝸牛) に変わり、聴神経 (蝸牛神経) を電気刺激するのに対し、ABI は脳幹にある蝸牛神経核を直接刺激して聴覚を回復しようとするものである。

脳幹インプラントの最もよい適応になる神経線維腫症 (Neurofibromatosis type II) は、両側性聴神経鞘腫を主徴とする常染色体優性の遺伝性疾患で、厚生労働省特定疾患に認定されている (発生率 1/35,000 人)。これらの患者さんでは、腫瘍の増大に伴い早晩聴力を失うが、これまで聴覚損失後の有効な方策がなく、患者の不安、悲しみは計り知れないものがあつた。

近年、臨床応用された人工内耳は、内耳性難聴による聾には非常に有効であるが、本症のような聴神経障害に対する聴力損失には適応が無い。遺伝性疾患の為、遺伝子治療が根本的な治療となりえるが、現時点では実現性に関する見通しは全くたっており、新たな聴覚再獲得法の臨床応用が急務であつた。

聴性脳幹インプラントは、これらの患者さんに対する福音として、欧米で治験段階の臨床応用に入り、成功例では満足すべき成績が得られることがわかってきたが、成功率が十分でないこともあり [1-3]、我が国における効果的な臨床応用のためには、問題点の解決が急務であつた。

同じ、電氣的聴覚による聴覚再建医療である人工内耳にくらべ、その成績が十分ではない原因としては、

- ① ABI では蝸牛神経核を表面電極で刺激するが (図 1)、副作用のために、実際に使用できる電極数が限られてしまうことが多いこと

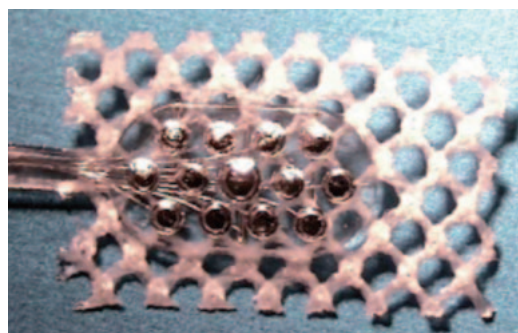


図 1. 聴性脳幹インプラント埋め込み電極 (MEDEL社製 表面電極)

サイズは 5.5mm×3mm, 電極数は 12. 脳幹表面の蝸牛神経核上に置く。

- ② 蝸牛神経核の tonotopic organization (特徴周波数の分布構造) が蝸牛に比べ複雑で、精度の高い周波数割り振りが難しいこと、
- ③ 人工内耳では、蝸牛鼓室階に電極を挿入するが、ABI では電極を埋め込む至適部位の同定が、解剖学的指標のみからは決定できないことが多い。そのため、術中の電気生理学的同定により決定しているが [4]、現時点では、数mm以上の間隔を有する電極 (図 2) を用いているため、精度が不十分なことなどが挙げられる。

ABI の成績向上のためには、針電極による深部刺激による方法も注目されているが、これらの方法が成功するためには、より正確な蝸牛神経核の同定が必要となる。

そこで、本研究では、より精度の高い蝸牛神経核の同定を目的に、multi-channel surface microelectrode を用いた electrical evoked auditory response の計測と、同反応を用いた蝸牛神経核の mapping を動物実験にて検討した。

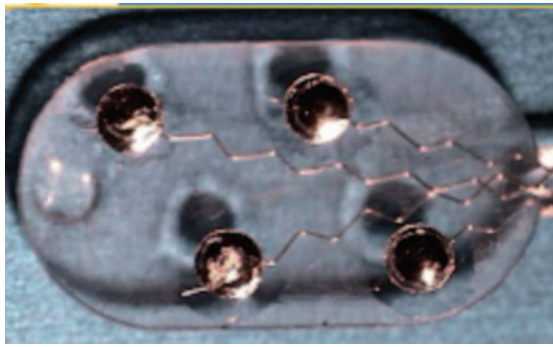


図2. 臨床で用いている位置決めプローブ (MEDEL社製)

実際の聴性脳幹インプラントの手術ではプローブの電極4つのうちの任意の2つの電極を刺激して聴性脳幹反応を検出している。サイズは長さ5.5mm幅3mm

## 2. 方法

動物は、250-500gのモルモットを使用した。ケタミン(60mg/kg), 並びにキシラジン(5mg/kg)投与により(筋注)により十分麻酔を行ったのち、

click音刺激による聴性脳幹反応(auditory evoked brainstem response : AABR)を計測し(Neuropack  $\mu$ , Nihon-Kohden), 聴力に異常がない事を確認した。

その後、動物を腹臥位に固定, 耳後部に皮膚切開を置き, 蝸牛神経核を露出し, 図3に示す特注の64チャンネルmicroelectrode (MED64システム)を蝸牛神経核の上に留置した。本電極は, 0.7×0.7mmの範囲に64個の電極が100 $\mu$ m間隔で設置されている。

本電極の64チャンネルのうちの任意の2点を選び電気刺激を行い electrical evoked brainstem response (EABR)を記録した。尚, EABR記録のための関電極は聴覚野表面に, 不関電極はステンレス製の針で電気刺激側の耳後部に, アースは前額部にそれぞれ留置した。EABRは, AABRと同様のシステム(Neuropack  $\mu$ , Nihon-Kohden)を用い, 加算回数100回, Low cut filterは1000Hz, High cut filterは3000Hzの条件下に加算処理して記録した。

また, 電気刺激は日本光電社製のパルスジェネレーター-SEN-3401, ならびにアイソレータSS-203Jを用いて持続時間80usecのbipolarパルスを作成した。

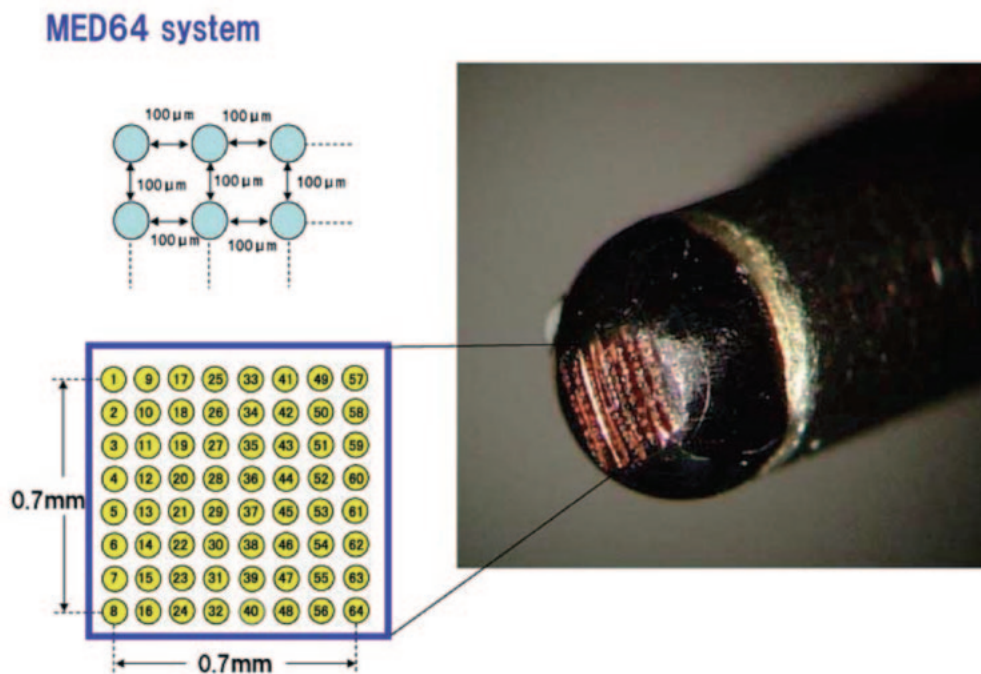


図3. 64チャンネルmicroelectrodeシステム (MED64). サイズは0.7×0.7mmで電極間は100 $\mu$ m, 電極数は64.

### 3. 結果

#### 1) EABR 記録波形

試作品の 64 チャンネルの刺激電極の  $100\ \mu\text{m}$  2 点間刺激により、再現性のある蝸牛神経核を電気刺激した際の聴性脳幹反応を記録することができた。代表的な蝸牛神経核電気刺激による電気刺激誘発聴性脳幹反応 (EABR) の代表的な波形を図 4 に示す。

通常、音響性聴性脳幹反応 (AABR) では、蝸牛のラセン神経節から下丘までのさまざまな 5~6 つピークが記録されるが [5]、蝸牛神経核を電気刺激した際の聴性脳幹反応は個体差があり、ヒトではピークが 1~4 つ出現するとされている [1]。AABR の波形の起源には諸説があるものの、I 波は同側の蝸牛神経、II 波は同側の蝸牛神経核、III 波は対側の上オリーブ核に関与した波とされている [2]。EABR では、II 波は電気刺激のアーチファクトにより隠れてしまうので蝸牛神経核を電気刺激した際の聴性脳幹反応は III 波から出現すると考えられる。この例でも、電気刺激による artifact に続き、III 波から V 波に相当すると思われる波が記録された。

尚、これらの波は動物を sacrifice をした後は消失しており、電気的な artifact でないことが確認された。

#### 2) EABR 入出力特性

図 5 には、代表的な 2 症例の EABR III 波入出力特性を示す。

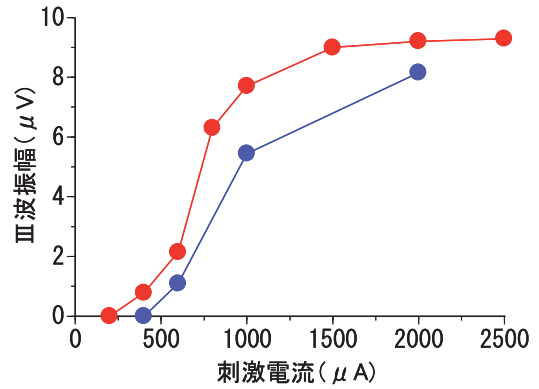


図 5. 代表的な 2 例の EABR 入出力特性. 横軸は刺激電流の強さを、縦軸は、III 波の振幅を示す。

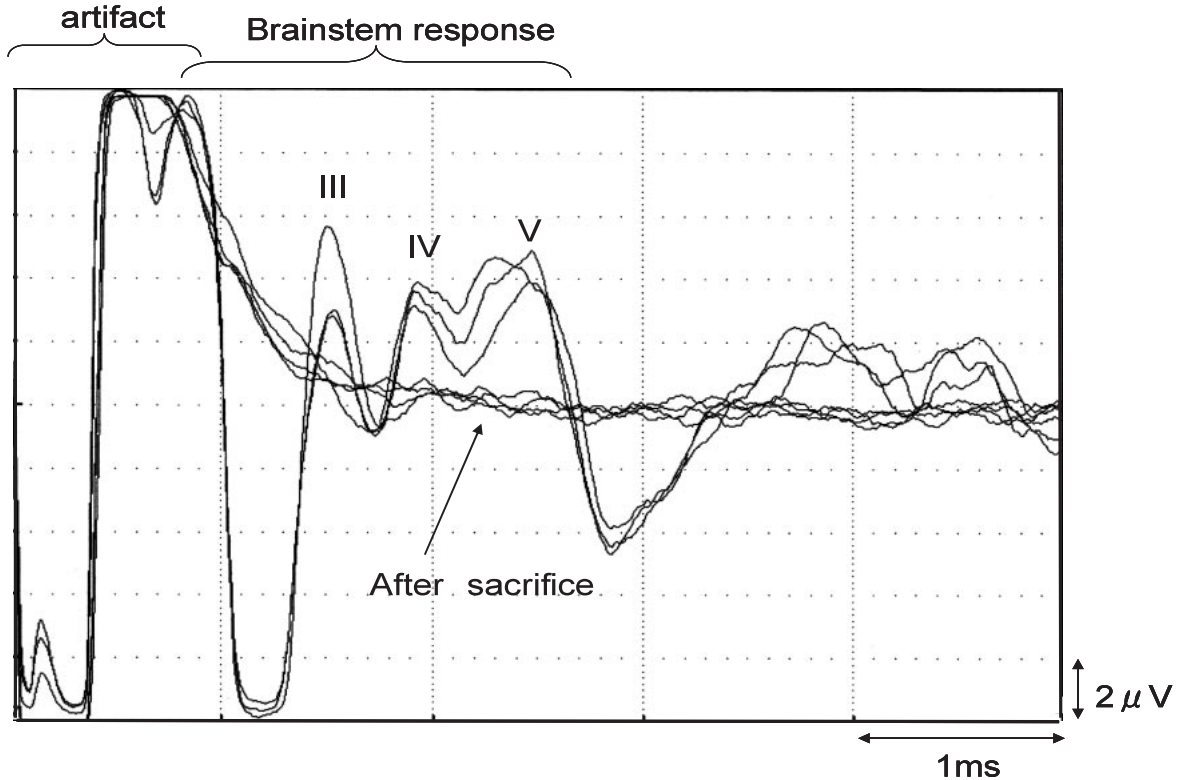


図 4. 代表的な EABR 波形. 電気刺激による artifact 波形に続き、音響性聴性脳幹反応波形の III, IV, V 波に相当すると思われる波形が記録されている。これらの波形は、sacrifice により消失し、artifact 波形と明瞭に区別される。



ほとんどの症例で、この 2 例に示されるように EABR 波形の閾値は 200–300  $\mu$ A であり、1000  $\mu$ A を越えると次第に saturation を示した。

### 3) 64 チャンネル microelectrode システムを用いた蝸牛神経核の電気生理学的 mapping

以上の実験より、良好な再現性を有する EABR が記録されることが確認されたため、次に、本電極を用いた蝸牛神経核の電気生理学的 Mapping を試みた。Mapping には、sensitivity と良好な S/N を有した再現性のある波形が記録できる刺激を用いることが望ましいと思われる。そこで、図 5 の EABR 入出力特性を参考に、基本的には、その dynamic portion である 600  $\mu$ A ~ 1000  $\mu$ A の電気刺激を用いて mapping を行うこととした。

図 6 には、代表的な EABR による蝸牛神経核部の mapping 結果を示す。

この例では、蝸牛神経核部に置いた MED64 電極を、図 6 中①から⑧の部位で bipolar 刺激を行っている。それぞれの、部位で記録された EABR 波形をみると、①から⑥の刺激部位では、EABR 波形が記録されているが（記録波形、図中青矢印）、⑦、⑧の刺激部位では明らかな EABR が記録されていない（記録波形、図中赤矢印）。図中黄色の点線は、本記録から推定される蝸牛神経核の境界である。

また、EABR が記録された刺激部位①～⑥の波形を観察すると、記録された EABR 波形の形状や潜時はさまざまであったが、比較的近い刺激部位から得られた EABR 波形には類似性も認められた。

（①～③の刺激では 1 峰性、④～⑥の刺激では 2 峰性の EABR 波が記録されているが、同じ 1 峰性の EABR 波形でも、その潜時は、①、②の刺激時に比べて、③の刺激時の潜時が短くなっている。一方、2 峰性の波形の 2 つのピークの潜時をみると、波形

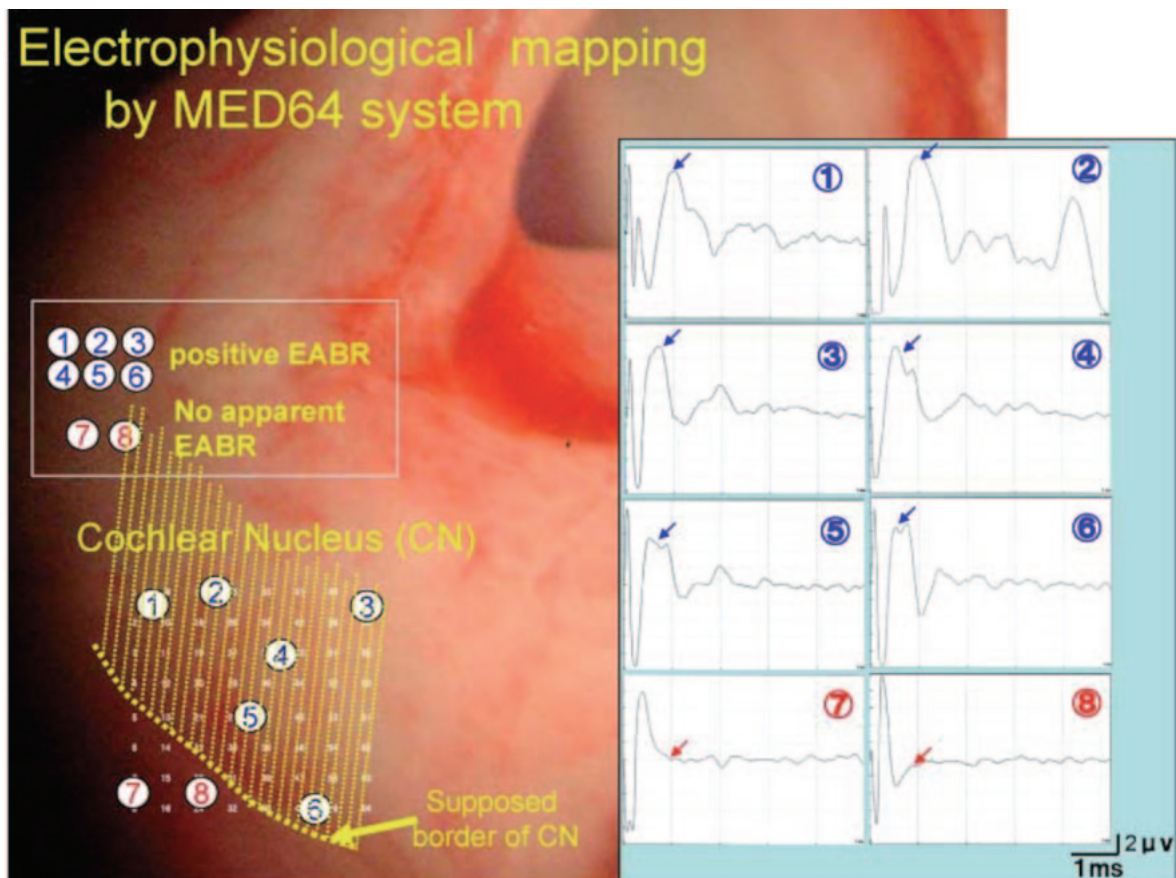


図 6. MED64 システムを用いた、蝸牛神経核部の電気生理学的マッピング。図中の蝸牛神経核の表面に付した数字は bipolar 刺激の位置を示す。また、それぞれの部位での電気刺激により記録された EABR を右側に示す。図中黄色の点線は、本記録から推定される蝸牛神経核の境界。

①②の潜時と波形③の潜時に類似しているように見える)

図7は別の症例によるマッピング結果である。図には刺激部位と、EABR 反応記録の有無を記してある。

図7には、記録された波形は示さなかったが、図6に示した例と同様に、近い刺激点では波形が類似する傾向が認められ、また、EABR 陽性と陰性が明瞭に区別できた。

一方、図8には、蝸牛神経核表面の血管による影響が認められた例を示す。

この症例では、蝸牛神経核表面に血管が認められ、同血管部分を含む部位に 64 チャンネル microelectrode を置き電気刺激したところ、血管の存在部位に一致した部位での、EABR 閾値が上昇していた(同じ刺激の強さでは EABR 波形が記録できなかった)。

現在まで行った、microelectrode システムを用いた蝸牛神経核の電気生理学的 mapping の結果をまとめると以下ようになる。

- ① 100  $\mu\text{m}$  の bipolar 刺激により再現性良好な EABR 波形が記録できる。
- ② ほとんどの例で EABR 波形が記録できる刺激部位とできない刺激部位の境界は比較的明瞭に区

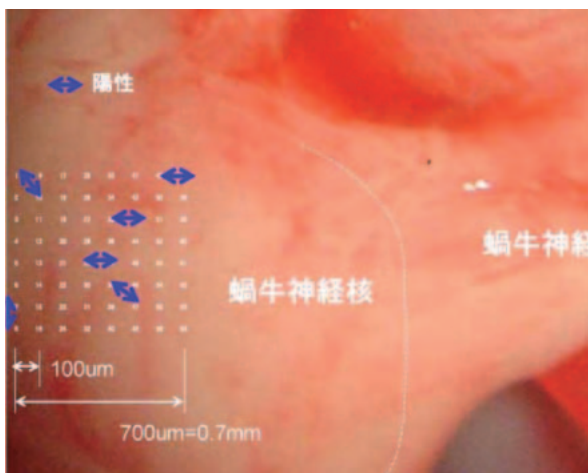


図7. MED64 システムを用いた、蝸牛神経核部の電気生理学的マッピング結果(別の症例)。図中の矢印は bipolar 刺激の電極の組み合わせを示す。EABR 波形が記録された刺激部位を青矢印で示されている。

この症例では、記録部位すべてにおいて EABR 波形が記録された。図6の例に比べると、記録部位が若干前方になっている。

別できる(境界部位では 100  $\mu\text{m}$  刺激部位がずれると、EABR が記録されなくなる)。

- ③ 電気刺激部位の表面の状態の影響を受けられる場合があり(図8)、結果解釈には注意を要する場合がある。

#### 4. 考察

感音難聴により聴覚を失った高度難聴者の聴覚再建医療における人工内耳の有用性は周知のとおりである。人工内耳は、蝸牛に刺激電極を挿入し、

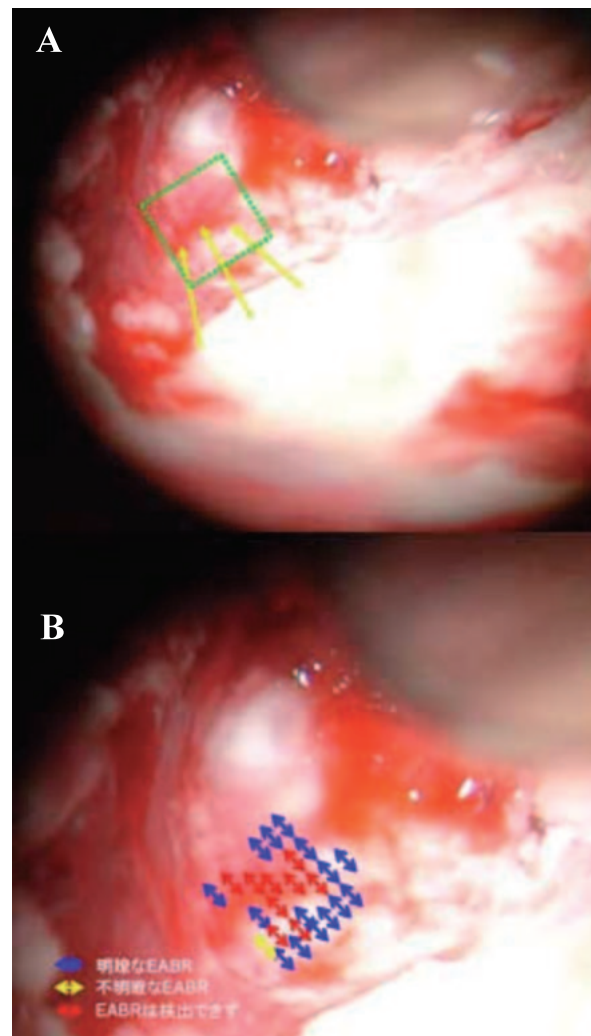


図8. 蝸牛神経核表面の血管による影響が認められた例。この例では、蝸牛神経核表面に血管が認められた(図8A 黄色の矢印)。同血管部分を含む部位に 64 チャンネル microelectrode を置き電気刺激したところ、血管の存在部位によく一致して、同じ刺激の強さでは EABR 波形が記録できなかった(図8B 赤矢印)。

蝸牛の tonotopic organization (特徴周波数の分布構造)に従った電気刺激を行うことにより、蝸牛神経上に正常時に生ずる神経の興奮パターンを再現しようとするものである。

一方、聴神経由来の高度感音難聴に対しては、人工内耳は適応にならず、その中枢側にある蝸牛神経核を直接電気刺激する聴性脳幹インプラント (ABI) が考案された。ABI の基本的な構造は、人工内耳と同じであるが、人工内耳では紐状の電極を内耳 (蝸牛) に埋め込むのに対し、ABI では脳幹にある蝸牛神経核表面にシート状あるいは皿状の電極を置く。

蝸牛神経核においても、周波数の tonotopic organization 存在するため、刺激電極ごとにピッチの弁別が可能であり、これを利用して言葉の情報を伝達しようとするものである。しかし、蝸牛における tonotopic organization が蝸牛の回転に沿って基底側から頂回転に向かって規則正しく連続に配列しているのに対し、蝸牛神経核では 3 次的に、しかも分枝して層状に配列する (図 9)。

したがって、現在の ABI 表面電極を用いた電気刺激で実現可能な tonotopic organization に基づいた周波数ごとの刺激の精度には限界があるのが実情である。

そのため、蝸牛神経核内での蝸牛神経の分枝を考慮した、微小深部針電極を刺入する方法も考案されている [7]。

また、深部電極では、電極の固定性も向上でき、聴取能の改善が期待されている。

今回の研究では、電極間距離が  $100\mu\text{m}$  という実際の臨床で用いられる電極間距離の 10 分の 1 以下の微細な表面電極を用いて、EABR を記録できた。また、同電極を用いた蝸牛神経核部の mapping では、非常に明瞭な電気生理学的境界の設定が可能であった。

今回の結果の臨床的意義、課題としては、以下のようなものがあげられる。

#### ① 蝸牛神経核 mapping への応用

現行の ABI のみならず、将来応用されるであろう微小針電極型の ABI においても、できるだけ詳細に蝸牛神経核の mapping ができることが、ABI による言語聴取成績向上には、不可欠である。

今回は、実験段階として、 $0.7 \times 0.7\text{mm}$  の電極を用いた。より正確に位置決めをするためには短い間隔で数多くの刺激点で電気生理学的マッピングするのが理論的には理想的と考えられるが、ヒトの蝸牛神経核の大きさは約  $8\text{mm} \times$

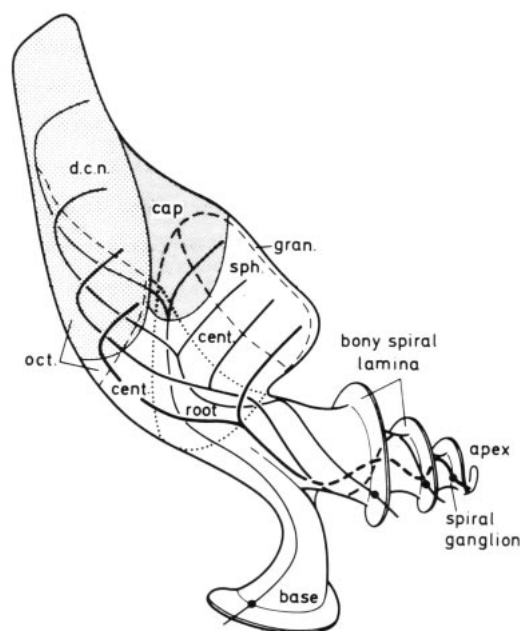


図 9. ネコの蝸牛神経核内における蝸牛神経の走行 (Moore and Osen, 1979 [6]より引用, 改変)

蝸牛神経核は、解剖学的に背側核と腹側核に分類され、さらに腹側核は前核、後核に分類される。一次聴神経は、蝸牛神経核内分枝するが、上行枝は前腹側核に、下行枝は後腹側核から背側核に神経終末を形成する。

聴覚伝導路内のニューロンの特徴周波数が音の高さにより規則正しく配列していることを、tonotopic organization と呼ぶが、蝸牛神経核内では、背側から腹側に向かって、ニューロンの特徴周波数が高い周波数のものから低い周波数のものへと配列されている。

3.5mm であることを考慮すると、今後は、臨床応用を前提とした、電極形状 (電極数、電極間距離など) を検討してゆく必要がある。

図 8 に示した症例のように血管が走行している場合には陰性とすることがあり、蝸牛神経核の全輪郭を推測するためには蝸牛神経核を全て網羅できるようなより大きな刺激電極が必要と考えられる。

また、今回の実験では、電気生理学的 mapping から、EABR 陽性範囲を比較的明瞭な境界として見出すことができたが、これらが、実際の解剖学的な境界とどのような関係になっているかについては、未確認である。実際の ABI では、反応の有無が判明すれば目的が達せられ



るが、今後、電気生理学的境界—解剖学的境界の関係も検討したいと考えている。

## ② ABI 刺激電極としての可能性

今回、電極間距離  $100\mu\text{m}$  の bipolar 刺激で再現性のある、十分な EABR が記録できた。また、刺激部位をわずかにずらすだけで、EABR の反応が急に記録できなくなったり、波形の形状が変化するなど、本電極を用いて、比較的局所的な電気刺激が実現できていることが示唆された。

したがって、微細電極を ABI の刺激電極として応用することにより、より細かいピッチの区別を実現できる可能性があるものと思われる。

今回は、蝸牛神経核の mapping を主な目的としたため、EABR を指標に実験を実施したが、今後、聴皮質聴覚野での周波数特異的の反応を指標に同様の検討することで、極狭 bipolar 刺激による周波数弁別についての検討ができるものと考えている。

## 5. 謝辞

本研究は、文部省特別教育研究経費（平成 18 年度—19 年度）の援助により行われたものである。

## 文献

[1] Otto SR, Brackmann DE, Hitselberger WE, Shannon RV, and Kuchta J. Multichannel auditory brainstem implant: update on performance in 61 patients. *J Neurosurg* **96**, 1063-71, 2002.

[2] Nevison B, Laszig R, Sollmann WP, Lenarz T, Sterkers O, Ramsden R, Fraysse B, Manrique M, Rask-Andersen H, Garcia-Ibanez E, Colletti V, and von Wallenberg E. Results from a European clinical investigation of the Nucleus multichannel auditory brainstem implant. *Ear Hear* **23**,170-183, 2002.

[3] Behr R, Muller J, Shehata-Dieler W, Schlake H-P, Helms J, Roosen K, Klug N, Holper BM, and Lorens R. The High rate CIS auditory brainstem implant for restoration of hearing in NF-2 patients. *Skull Base* **17**, 91-108, 2007.

[4] Nevison B. A guide to the positioning of brainstem implants using intraoperative electrical auditory brainstem responses. *Adv Otorhinolaryngol* **64**, 154-66, 2006.

[5] 北原伸朗. 動物の波形と起源—ラット, モルモット—. ABR ハンドブック 14-15.

[6] Moore JK and Osen KK. The human cochlear nuclei. *Exp Brain Res (Suppl II)*, 36-44, 1979.

[7] Otto SR, Brackmann DE, Hitselberger WE, et al. Brainstem electronic implants for bilateral anacusis following surgical removal of cerebellopontine angle lesion. *Otolaryngol Clin North Am* **34**, 485-499, 2001.