

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

織田 潔²⁾, 川瀬 哲明^{*1)}, 山内 大輔²⁾,
日高 浩史²⁾, 小林 俊光²⁾

1) 東北大学大学院医工学研究科 聴覚再建医工学研究分野 教授

2) 東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

E-mail: oda@orl.med.tohoku.ac.jp, kaw@mail.tains.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。

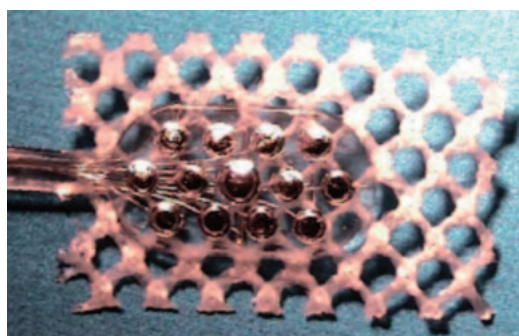


図 1. 聴性脳幹インプラント埋め込み電極 (MEDEL 社製 表面電極)

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。

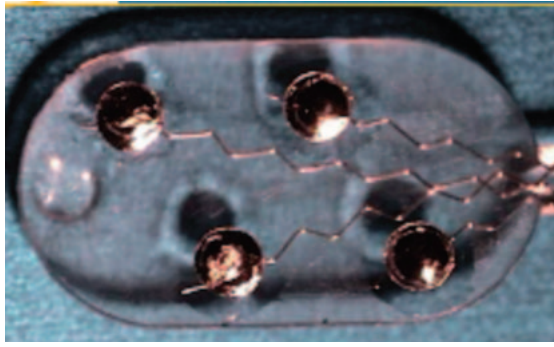


図 2. 臨床で用いている位置決めプローブ (MEDEL 社製)

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. 昨年度までの研究成果

昨年度は、図 3 左に示す 64 チャンネル microelectrode system (MED 64) をもちいた、モルモット蝸牛神経核刺激による電気生理学的 mapping を試み、以下の結果を得た。

- ① 100 μ m の bipolar 刺激においても再現性良好な 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別できる (境界部位では 100 μ 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る場合があり、結果解釈には注意を要する場合がある。

以上より、microelectrode を用いた電気生理学的 mapping の有用性が示唆されたため、本年度は、実際の臨床応用を念頭に、①よりサイズの大きい 260 チャンネル microelectrode system (図 3 右) を用いた、電気生理学的 mapping system の検討、並びに、②単チャンネル microelectrode システム (bipolar) とナビゲーションシステムを組み合わせたナビゲーションシステムの画面上でのバーチャルマッピングシステムの検討を行った。

3. 260 チャンネル microelectrode system を用いた、電気生理学的 mapping system の検討

3.1 方法

動物は、250-500 g 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 μ , 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 右に示す特注の 260 チャンネル microelectrode を蝸牛神経核の

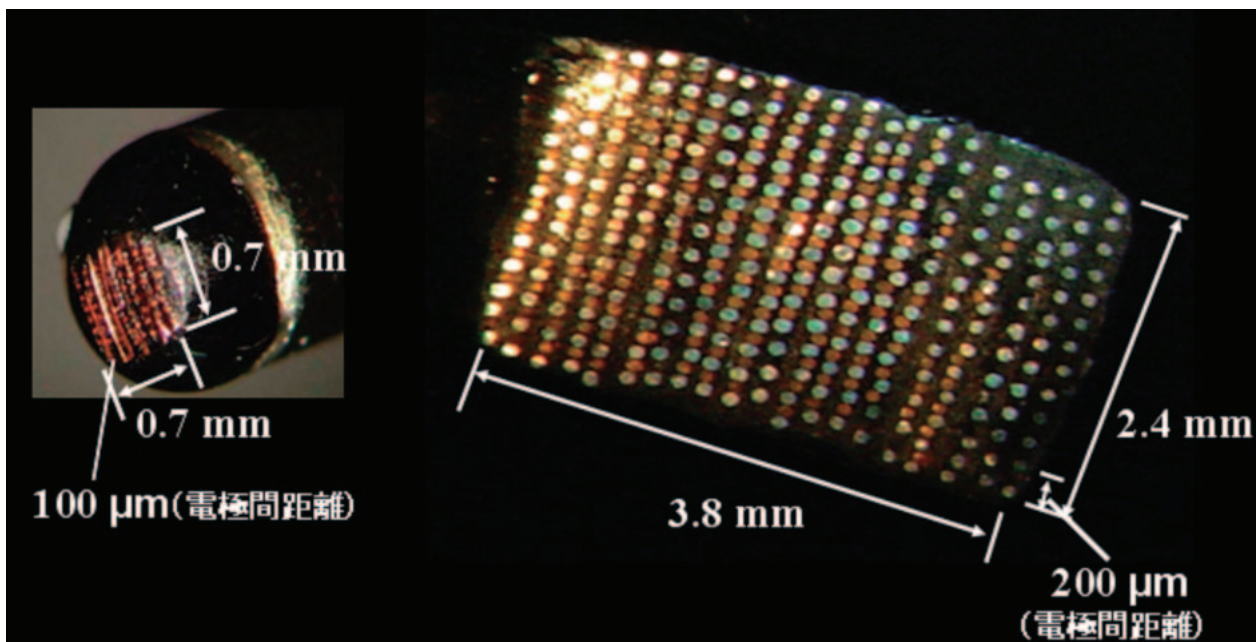


図 3. 64 (左), 260 (右) チャンネル microelectrode. 64 チャンネルのサイズは 0.7×0.7mm で電極間隔は 100 μ m, 電極数は 64, 電極の直径が 50 μ m.

上に留置した．260 チャンネルは， $3.8 \times 2.4 \text{ mm}$ の範囲に 260 個の直径 $100 \mu\text{m}$ の電極が $200 \mu\text{m}$ 間隔で設置されている．

本電極の多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 μ , Nihon-Kohden) を用い，加算回数 100 回，Low cut filter は $200 \sim 1000 \text{ Hz}$ ，High cut filter は 3000 Hz 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 $80 \mu\text{s}$ の bipolar パルスを作成した．

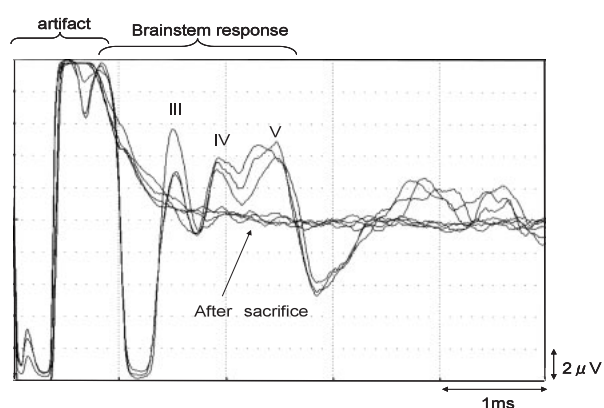


図 4．代表的な EABR 波形．電気刺激による artifact 波形に続き，音響性聴性脳幹反応波形の III，IV，V 波に相当すると思われる波形が記録されている．これらの波形は，sacrifice により消失し，artifact 波形と明瞭に区別される．

3.2 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係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 (図 5)．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．

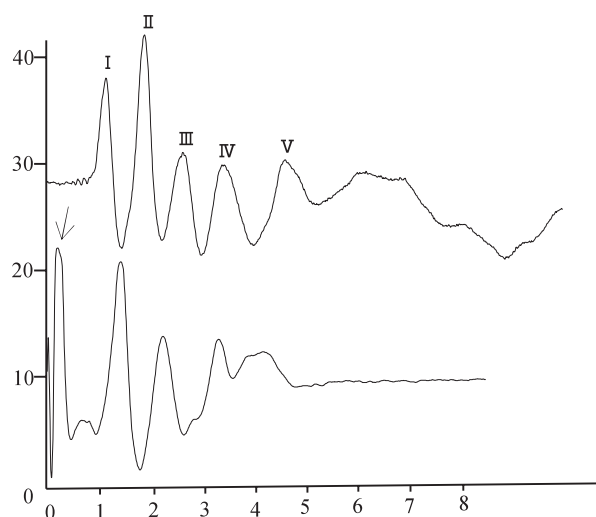


図 5．ABR と EABR

縦軸が電位 (μV)，横軸が時間 (ms)．上が 90dB のクリック音に対する ABR，下が蝸牛神経核を電気刺激することで得られた ABR．矢印は電気刺激による artifact 波形である．

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

2) 入出力特性

260 チャンネル微細電極を蝸牛神経核表面に留置し，図 6 に示されるような入出力特性を得た．閾値は $50 \mu\text{A}$ で $1000 \mu\text{A}$ 辺りから飽和が出現している．

ここでは代表例を示したが，ほとんどの例で同様の特性を示していた．

3) 260 チャンネル微細電極による蝸牛神経核のマッピング

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

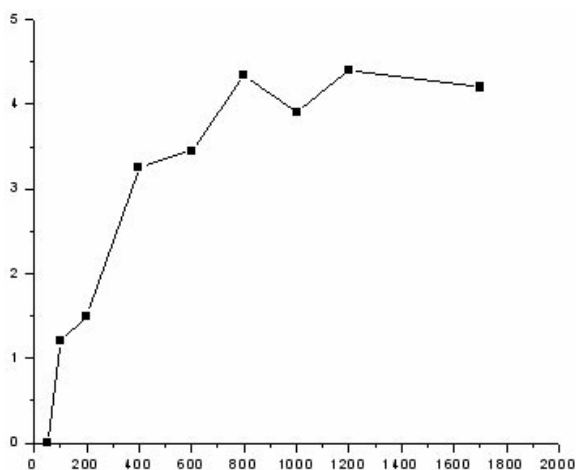


図 6. 入出力特性

縦軸がⅢ波の振幅 (mV), 横軸が刺激電圧 (μA). 閾値は $50 \mu A$ で $1000 \mu A$ を越えると次第に saturation を示した.

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, その dynamic portion である $400 \mu A \sim 800 \mu A$ の電気刺激を用いて mapping を行うこととした.

260 チャンネル微細電極を蝸牛神経核表面に留置した実際の術野を図 7 に示した.

モルモットの temporal bulla を大きく削除し, 小脳を圧排して蝸牛神経核を露出した. 通常, 図 7 に示すように, 蝸牛神経核の上方の border をまたぐように 260 チャンネル微細電極を留置した.

本電極を用いて蝸牛神経核マッピングを行った 2 症例を次に提示する.

症例 1 (図 8) では電極間距離が $200 \mu m$ の 2 点間刺激を 63 箇所に行い, 22 箇所の陰性箇所と 41 箇所の陽性の箇所を得た. 陽性と陰性の境界が明瞭に検出された. これは, 蝸牛神経核の背側の部分と小脳の境界であると推測された.

症例 2 (図 9) では電極間距離が $200 \mu m$ の 2 点間刺激を 70 箇所, $1166 \mu m$ の 2 点間刺激を 4 箇所, $4494 \mu m$ の 2 点間刺激を 2 箇所に行った. 電極間距離が $200 \mu m$ の 2 点間刺激については 29 つの陰性箇所と 41 つの陽性箇所を得た. 陽性と陰性の境界が明瞭に検出された. これは, 蝸牛神経核の背側部と小脳の境界であると推測された. 一番距離の遠い $4494 \mu m$ の 2 点間刺激は $200 \mu m$ の 2 点間刺激における陽性—陰性の領域を共に結んでおり, EABR 陽性であった. 更に, これは 260 チャンネル微細電極の 4 隅が脳に接触しているという証明にもなりうる. $1166 \mu m$ の 2 点間刺激の 4 箇所は背側より順に陰性,

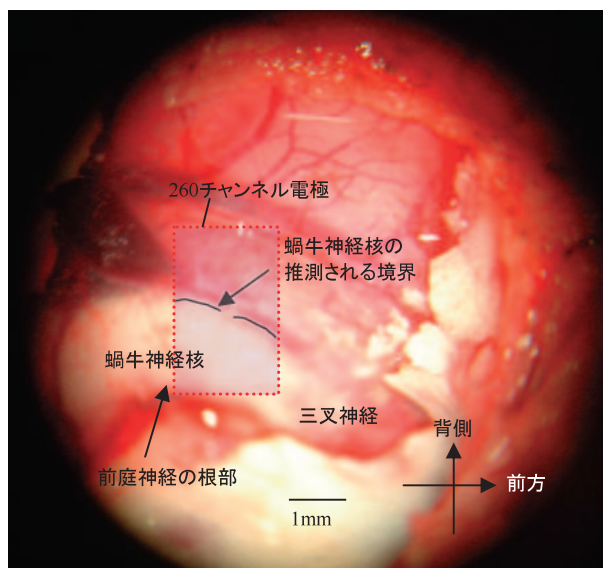


図 7. 右蝸牛神経核

動物実験での視野. 蝸牛を破壊し, 小脳を圧排して蝸牛神経核を露出した. 点線の部分が 260 チャンネル微細電極を留置した範囲.

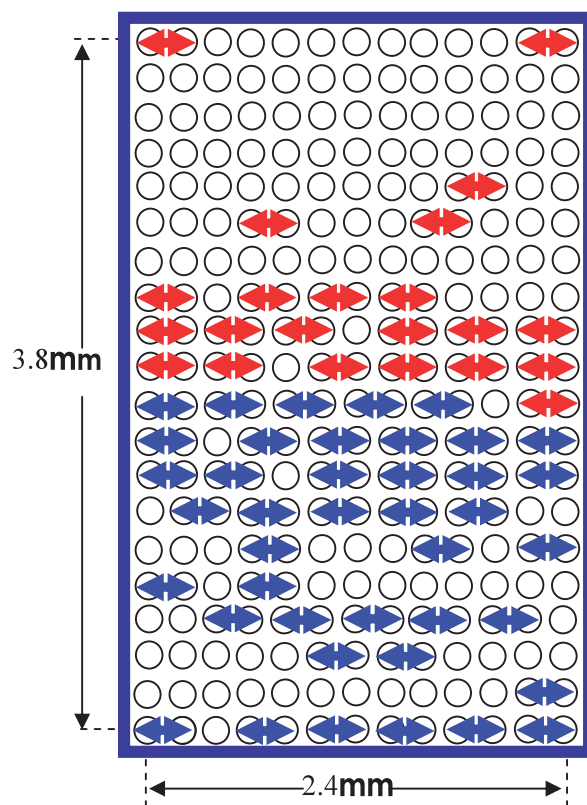


図 8. 260 チャンネル微細電極によるマッピング (症例 1)

上が背側, 右が口側. 赤い矢印が EABR が検出された点 (22 箇所), 青い矢印が EABR が検出されない点 (41 箇所)

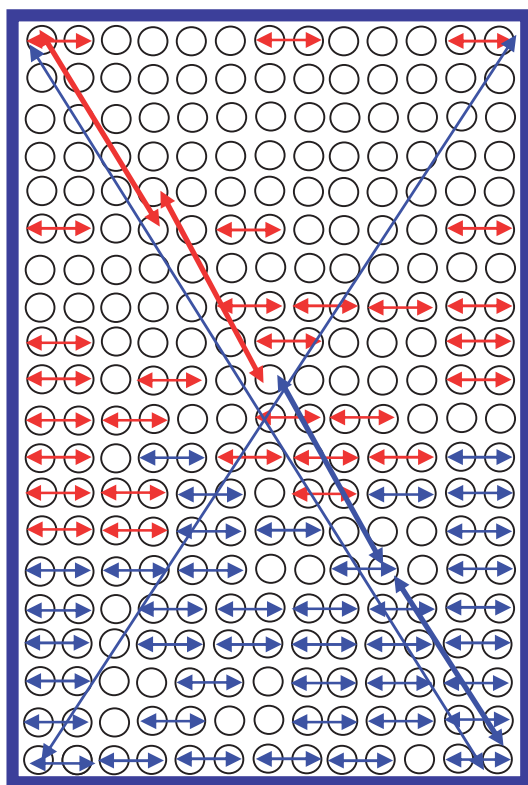


図 9. 260 チャンネル微細電極によるマッピング (症例 2)

上が背側，右が口側．電極間距離が $200\mu\text{m}$ (70 箇所)， $1166\mu\text{m}$ (4 箇所)， $4494\mu\text{m}$ (2 箇所) の 2 点間刺激を行った．赤い矢印が EABR が検出された点 (31 箇所)，青い矢印が EABR が検出されない点 (45 箇所)

陰性，陽性，陽性であった．これらは順に $200\mu\text{m}$ の 2 点間刺激における陰性—陰性，陰性—陰性，陰性—陽性，陽性—陽性の領域を結んでいる．

3.3 小 括

今回の検討からは，電極間距離が $200\mu\text{m}$ のバイポーラー刺激電極を用いても，選択的な刺激が可能で，電気生理学的な蝸牛神経核のマッピングが可能であることが示された．

また症例 2 では，図 9 に示すように $200\mu\text{m}$ ， $1166\mu\text{m}$ ， $4494\mu\text{m}$ の 3 種類の電極間距離の 2 点間刺激を行ったが，長い電極間距離の 2 点間刺激では一方が陽性の領域であると，たとえもう一方が陰性の領域であったとしても陽性とでる可能性が示唆された．これらは，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であることを支持する所見である．

電気生理学的に区別された境界と解剖学的な境界との関連性については検討が必要であるが，電極間距離が 100 ， $200\mu\text{m}$ のバイポーラー刺激電極で明瞭な EABR の検出が可能であり，刺激する部位を少し動かただけで EABR が突然消失したり，波形が変化したりすることから，電極は選択的な刺激を与えることが示唆される．

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反応を指標に同様の検討することで，極狭バイポーラ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．

4. 単チャンネル microelectrode システム (bipolar) とナビゲーションシステムによるパーチャルマッピングシステムの検討

4.1 方法

1) 刺激電極

本システムに用いる刺激電極システム (プロトタイプ) を図 10, 11 に示す．

全長はハンドル部 100mm ，シャフト部 100mm ，チャンネルのバイポーラ電極である．ハンドル部には，3D ナビゲーションシステム用のアンテナが装着できるようになっている．

EABR は，AABR と同様のシステム (Neuropack μ , Nihon-Kohden) を用い，加算回数 3000 回，Low cut filter は 200Hz ，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 $80\mu\text{sec}$ の bipolar パルスを作成した．刺激頻度は 20Hz ，刺激の電圧は 500 ， $1000\mu\text{A}$ を用いた．

2) 1 チャンネル表面バイポーラ電極と 3D ナビゲーションとの併用による蝸牛神経核のマッピング

まず，プロトタイプの微細電極のハンドル部に 961-573J SureTrak2 アクティブパッシブシステム (スモールパッシブフィルター + スモールマウント) を設置し，3D ナビゲーションとの連動をさせ，トレーサーの登録を行った (図 12) ．



図 10. 人間用のプロトタイプの微細電極

仕様は全長はハンドル部 100mm, シャフト部 100mm, 電極部は 1 チャンネルのバイポーラ, フラット電極.

電極のハンドル部に 3D ナビゲーションシステム用のアンテナが装着できる (*)

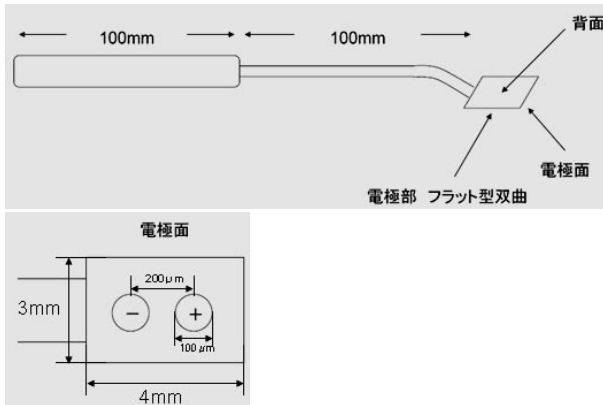


図 11. プロトタイプの仕様

仕様は全長はハンドル部 100mm, シャフト部 100mm, 電極部は 1 チャンネルのバイポーラ, フラット電極で電極間距離は $200\mu\text{m}$, 電極の直径は $100\mu\text{m}$

4.2 結果・考察

本年度は, 試行として聴神経腫瘍の患者の手術で腫瘍を摘出する際に刺激点をナビゲーションの画像上に反映させた後に, 聴神経にプロトタイプの微細電極を当てて電気刺激を試みた (図 13). 刺激点の登録が可能であり, 最終的には NF-II の症例で聴神経腫瘍を摘出後, 蝸牛神経核に ABI を留置する際に, 術者に EABR の検出点に基づく蝸牛神経核の解剖学的情報を提供することが理論的には可能であるものと考えられた. 尚, プローブ製品の誤差は 0.5mm 以下, ナビゲーションの誤差は 2mm 以下であった.

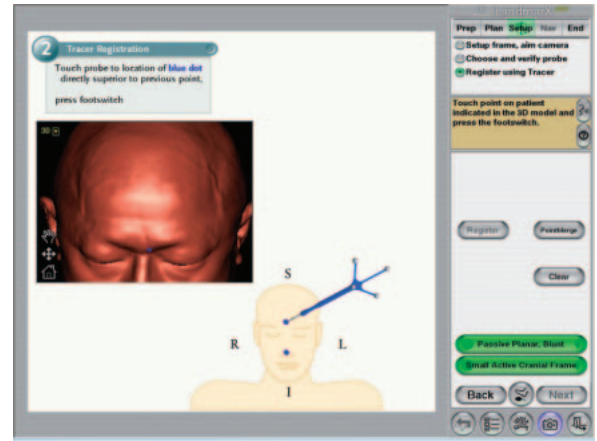


図 12. トレーサー登録

プロトタイプの微細電極のハンドル部に 961-573J SureTrak2 アクティブパッシブシステム (スモールパッシブフィルター + スモールマウント) を設置し, 3D ナビゲーションとの連動をさせ, トレーサーの登録を行った

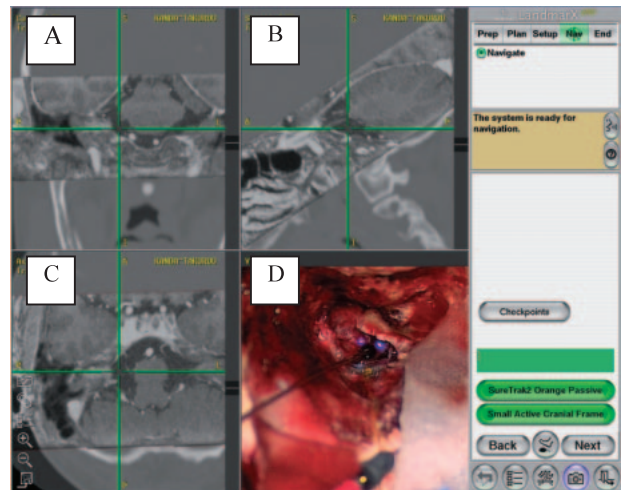


図 13. 3D ナビゲーションガイド下の電気刺激

A, B, C は CT と MRI を合成した画像. A; 冠状断, B; 矢状断, C; 水平断, D; 術野 (微細電極で蝸牛神経を刺激しているところ)

聴神経腫瘍の患者の手術で腫瘍を摘出する際に刺激点をナビゲーションの画像上に反映させた後に, 聴神経にプロトタイプの微細電極を当てて電気刺激を試みた (図 13). 刺激点の登録が可能であり, 最終的には NF-II の症例で聴神経腫瘍を摘出後, 蝸牛神経核に ABI を留置する際に, 術者に EABR の検出点に基づく蝸牛神経核の解剖学的情報を提供することを目標としている. 尚, プローブ製品の誤差は 0.5mm 以下, ナビゲーションの誤差は 2mm 以下である.

5. 総括

電極間距離が $200\ \mu\text{m}$ のバイポーラー刺激電極を用いた①260 チャンネル microelectrode system による蝸牛神経核の電気生理学的マッピング、並びに②単チャンネル microelectrode システム (bipolar) とナビゲーションシステムを組み合わせたナビゲーションシステムの画面上でのバーチャルマッピングシステムの検討を行った。

電極間距離は昨年度検討したシステム ($100\ \mu\text{m}$) の2倍であったが、蝸牛神経核背側の境界を明瞭に抽出することができ、脳幹インプラントのためのマッピングという点で、その精度に問題はないものと考えられた。

蝸牛神経核を刺激する電極については、これまで種々の検討がなされてきた。

一般に、電極の種類は表面と針の2種類あるが、Liu ら[6]は両方の電極でモルモットとネコの蝸牛神経核を電気刺激する実験を行い、モルモットにおいては、針のタイプの電極は表面電極に比べ閾値が低くダイナミックレンジが広いといった点により優れていたことを報告している。

しかし、電極による組織侵襲の観点からは、表面電極では蝸牛神経核の表面・内部ともに明らかな形態学的な変化は認められなかったのに対し、針電極を留置した場合形態では神経密度の減少や体細胞の面積の増加から腹側蝸牛神経核の浮腫が推測されるなどの問題点も指摘してされている[6]。

一方、電極の刺激方法については、おもにモノポーラーとバイポーラーの2つが検討されてきた。Snyder ら[7]は蝸牛に人工内耳を留置して下丘の活動を測定して、刺激方法による違いを評価したが、モノポーラー刺激はバイポーラー刺激に比べて選択性が低いこと、またバイポーラーの電極間距離が短くなるとより周波数選択性が向上するが、閾値が上昇することなどを報告している。

すなわち、これまでの先行研究からも、①針電極に比べて表面電極は蝸牛神経核への障害を減らし、より安全性を確保できること、②モノポーラに比べてバイポーラは電極間距離を短くすることでより選択的な刺激をすることで周波数選択性の向上を図ることが示唆され、今回検討した微小バイポーラー刺激電極の臨床応用の妥当性が支持されるものと思われる。

6. まとめ

①電極間距離が $200\ \mu\text{m}$ のバイポーラー刺激電極 (260 チャンネル microelectrode system) を用いた蝸牛神経核の電気生理学的マッピングを検討した。

②明瞭な EABR の検出が可能で、蝸牛神経核の電気生理学的マッピングによりその境界を明瞭に抽出することができた。

③臨床応用を目的とした単チャンネル microelectrode システム (bipolar) とナビゲーションシステムによるバーチャルマッピングシステムの検討では、反応陽性ポイントをナビゲーションシステム上で登録可能であることが示された。

蝸牛神経核に ABI を留置する際に、術者に EABR の検出点に基づく蝸牛神経核の解剖学的情報を提供することが理論的には可能であるものと考えられ、今後の臨床応用が期待される。

謝辞

本研究は、文部省特別教育研究経費、並びに東北大学グローバルCOE「新世紀成果の成長焦点に築くナノ医工学拠点」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, Frayssé 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] Liu X, McPhee G, Seldon HL, and Clark GM. Histological and physiological effect of the central auditory prosthesis: surface versus penetrating electrode. *Hear Res* **114**, 264-274, 1997.
- [7] Snyder RL, Middlebrookes JC, and Bonham BH. Cochlear implant electrode configuration effects on activation threshold and tonotopic selectivity. *Hear Res* **235**, 23-38, 2007.