

# 21世紀の脳科学をみすえて

## 感 覚

### 21世紀の聴覚研究

どい か つ み く ほ たけし | 大阪大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科 (〒565-0871 吹田市山田丘2-2)  
 土井勝美, 久保 武 | E-mail: kdou@ent.med.osaka-u.ac.jp

#### SUMMARY

1980年代から開発された人工内耳 (cochlear implant: CI) 手術は、それまでの高度感音難聴に対する治療の概念を根本的に変えるまさに革命的な医療の幕開けとなった。近年、脳幹の蝸牛神経核に埋め込まれた電極により聴覚中枢路を直接電気刺激する聴性脳幹インプラント (auditory brainstem implant: ABI) 手術も臨床応用され、さらに中枢側の中脳 (下丘) への埋め込み電極による電気刺激も試みられている。同時に、PET、MEG、fMRIといった脳機能画像解析が発展し、脳内での聴覚情報の処理、視覚情報や体性感覚情報といった他の感覚情報と聴覚野の相互作用についての研究が急速に進展した。これらの研究から得られた聴覚の脳内処理に関する知見は、さらに、高度感音難聴に合併する耳鳴の認知機構についても有益な情報をもたらした。その結果として、耳鳴の中枢性発症機序という新しい概念が確立され、それはTRT (tinnitus retraining therapy) 治療、TMS (transcranial magnetic stimulation) 治療といった新しい耳鳴治療法の開発につながった。

#### ▶ はじめに

平成13年度の厚労省の調査によると、日本国内における聴覚・言語障害者数は、成人で346,000人、小児(18歳未満)で15,200人であったとされる。成人では両側90dB以上の高度難聴を有する身体障害3級相当以上のものが159,000人(46%)、小児でも両側100dB以上の高度難聴を有する身体障害2級相当以上のものが7,200人(47.4%)を占めていた。中耳病変に起因する伝音難聴に対しては、鼓室形成術・アブミ骨手術といった聴力改善手術が有効な治療法となりうる。一方、内耳や聴神経の病変を原因とする高度感音難聴に対して従来有効な治療法はなく、補聴器装用のみでは十分な補聴効果は得られなかった。

1980年代から開発された人工内耳 (cochlear implant: CI) 手術は、それまでの高度感音難聴に対する治療の概念を根本的に変えるまさに革命的な医療の幕開けとなった<sup>1)</sup>。内耳障害を病因とする先天性および後天性の高度感音難聴に対して、蝸牛内に挿入された人工内耳電極からの聴神経への通電により、かなり正確な聴覚情報が脳皮質聴覚野に届けられるようになった(図1)。近年、内耳や聴神経の機能が消失した高度感音難聴に対しては、脳幹の蝸牛神経核に埋め込まれた電極により聴覚中枢路を直接電気刺激する聴性脳幹インプラント (auditory brainstem implant: ABI) 手術も

#### KEY WORDS

人工内耳  
 聴性脳幹インプラント  
 聴覚中枢  
 PET  
 耳鳴

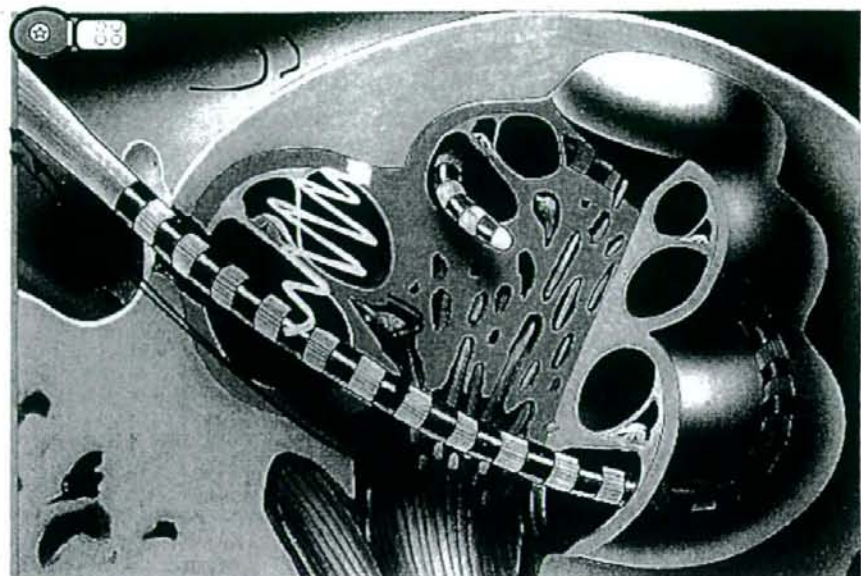


図1 人工内耳電極による聴神経電気刺激 (p.9, カラー図参照)

臨床応用され<sup>2,3)</sup>, さらに中枢側の中脳(下丘)への埋め込み電極による電気刺激も試みられている<sup>4)</sup>。

こうした人工内耳, 聴性脳幹インプラントといった画期的な新規治療法の開発と時を同じくして, PET (positron emission tomography), MEG (magnetic encephalography), fMRI (functional MRI) といった脳機能画像解析が発展したことで, 脳内での聴覚情報の処理, 視覚情報や体性感覚情報といった他の感覚情報と聴覚野の相互作用についての研究が急速に進化した<sup>5,7)</sup>。これらの研究から得られた聴覚の脳内処理に関する知見は, さらに, 高度感音難聴に合併する耳鳴の認知機構についても有益な情報をもたらした<sup>8,12)</sup>。その結果として, 耳鳴の中枢性発症機序という新しい概念が確立され<sup>13)</sup>, それは TRT (tinnitus retraining therapy) 治療, TMS (transcranial magnetic stimulation) 治療といった新しい耳鳴治療法の開発につながってきた<sup>14,15)</sup>。

本稿では, 過去10年間に報告されたこれらの聴覚研究をミニレビュー的に振り返ることで, 21世紀に

おける「脳と聴覚」に関する研究の方向性を示唆することができればと願っている。

## ▶ I. 人工内耳医療の発展

平成19年末の時点で, 人工内耳手術の症例数は世界全体で約110,000人, 日本国内で約5,000人となっている。人工内耳装用者数としては, 米国が約32,000人で第1位, ドイツが約6,000人で第2位, 日本はイギリスに次いで第4位である(2007年8月時点)。日本国内で人工内耳手術が最初に保険適応となったのは1994年, 小児例に対する人工内耳手術が保険適応となったのが1997年であり, 成人例, 小児例ともにその後も手術数は順調に増加し, 最近では年間約500例が人工内耳手術を受けている(図2)。

世界的には人工内耳手術の半数以上(52%, 2007年8月)は小児例であり, こうした小児人工内耳医療の発展により, 先天性聾(両側高度感音難聴)の症例ではできるだけ早期に人工内耳手術を行い, 臨界期(聴覚野の場合, 5~6歳とされる)を迎える前に聴覚

中枢路に電気信号を入れることが、言語聴取能や発語能力の発達のみならず、情緒、知能および社会適応能力の獲得に不可欠であることが確認されてきた。日本における小児人工内耳手術の比率は、人工内耳先進国に徐々に近づいてきており、2007年8月時点で37%まで上昇してきた。また、小児科医、産婦人科医と耳鼻咽喉科医との連携により「新生児聴覚スクリーニング」のシステムが稼働するようになり、国内の新生児120万人のうちの0.1~0.2%（約2,000人）とされる先天性聾症例を出生時に選別し、6ヵ月間以上の補聴器装着効果の有無を確認した上で、必要な症例に対して早期に人工内耳医療を提供することが可能となってきている。これに関連して、日本耳鼻咽喉科学会が定める「人工内耳適応基準」の2006年1月改定では、小児人工内耳手術の適応年齢が2歳から1歳6ヵ月に引き下げられ、聴力レベルも従来の両側100dB以上から両側90dB以上に修正された。実際に、4歳未満の人工内耳手術の比率は年々上昇し、逆に、手術時平均年齢は2007年4月時点で3.7歳まで低下した。両側高度感音難聴で、補聴器装着で言語発達が十分でない症例に対しては、より積極的に人工内耳医療を導入していくという方向性である。

人工内耳手術の年齢分布を見ると2つのピークが観

察される（図3）。一方は、前述の先天性聾を主とする2~4歳にピークを有する言語習得前・中の失聴症例であり、他方は60~65歳にピークを有するいわゆる高齢者群である。65歳以上の人工内耳高齢者群においても、その失聴原因の多くは内耳病変と推察され、他の成人例と比較しても人工内耳手術の治療効果には大きな差は見られない。このことは、一旦形成された聴覚中枢路が存在すれば、例え高齢者群であっても神経回路の可塑性は十分に保存されており、術後の言語訓練により、聴神経刺激で発生する電気信号が徐々に聴覚情報として脳内処理を受けるようになることを意味している。人工内耳手術の発展により、手術手技自体もより安全で確実なものになってきたこともあり、全身的な合併症等によりややリスクが高いと考えられる高齢者に対しても、人工内耳医療の適応は拡大してきている。

人工内耳医療の開発と同時進行の形で、主として電気生理学的な動物聴覚野での研究やヒト聴覚野での脳機能画像解析から、聴覚中枢における情報処理機構の解明が進められた。正常動物では、蝸牛内での周波数マップ（場所情報）は、下丘でも聴覚野内でも比較的正確に再現されている。すなわち、高周波数から低周波数まで、それぞれの特徴周波数に選択的に反応する

日本における年間手術数（全メーカー） 2007.8 現在

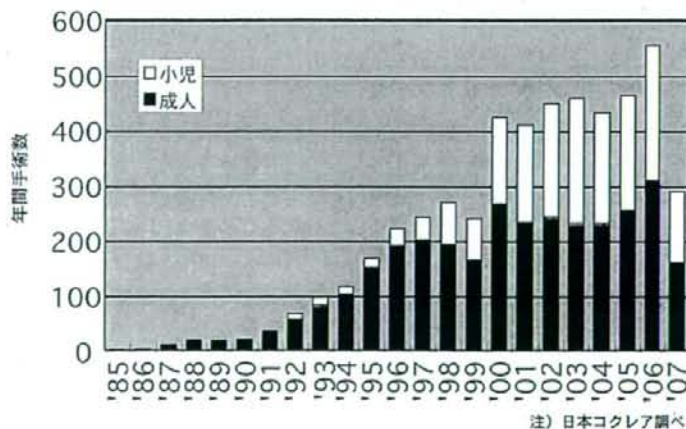


図2 人工内耳手術症例数の推移

手術年齢分布

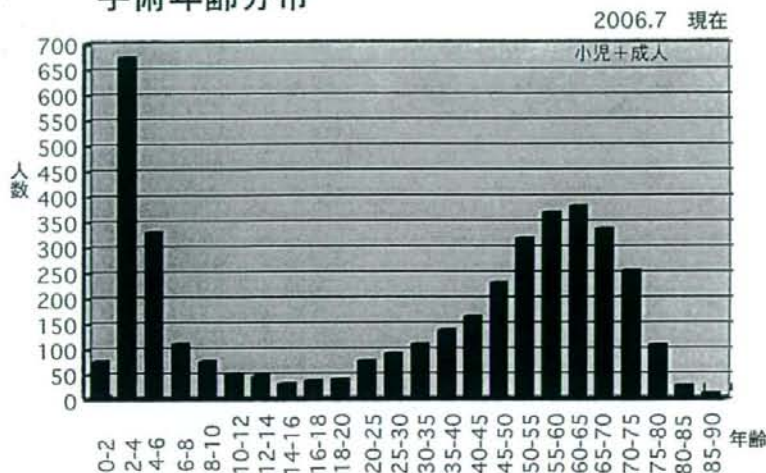


図3 人工内耳手術症例の年齢分布

神経細胞群が、下丘でも聴覚野内でも規則正しく線状に配列している。対照的に、生下時直後より聾とした動物では、聴覚情報の入力遮断される一方で、他の感覚情報（例えば視覚情報や体性感覚情報）が入力するため、聴覚野内の周波数マップには大きな乱れが生じる。しかしながら、これらの聾動物の蝸牛内に人工内耳電極を挿入し電気刺激を加えると、聴覚野内に広範な活動部位が観察されると同時に、周波数マップが再び鮮明に形成されるという。聴神経の電気刺激による聴覚野内のこの可塑的な変化は、ヒト聴覚野内でも全く同様に観察されることがPETを用いた脳機能画像解析から明らかになった。我々の教室でも、後天性聾症例の聴覚連合野が視覚情報（手話）により強く賦活化されること<sup>3)</sup>、また、それらの症例では、人工内耳手術後の聴能訓練の進行により、聴覚連合野への視覚情報の影響は徐々に弱まり、一方で、聴覚中枢は人工内耳の電気刺激で生じる聴覚情報により強く依存するようになることを確認した<sup>4)</sup> (図4)。人工内耳の装用により、術後の言語聴取能に比例して聴覚野の活動性が増強すること、聴覚野内の周波数マップに変化が生じること、より高位の聴覚中枢の活動性が逆に減少すること、手術前の聴覚野の活動性が低いほど人工内

耳手術後の言語聴取能は良好であること等、脳機能画像解析からは、聴覚情報の処理機構に関する多数の興味深い新知見が得られてきた。

現在の人工内耳システムは、ソフトおよびハードその両面から、今後さらなる発展を遂げていくことは間違いない。例えば、人工内耳で聴取する音声のコンピュータ内での処理方法については、すでにこれまでも何度か改良が施され、その結果言語聴取能は飛躍的に改善してきた。蝸牛内で聴神経により強く巻き付くタイプ（蝸牛軸近接型）の人工内耳電極の開発もなされ、コンピュータの小型化、高性能化、無ケーブル化も現実のものとなってきた（図5）。全埋め込み型人工内耳の開発を最終的には目指しながら、人工内耳医療はより広く深く浸透し、その治療効果もより良好で確実なものになっていくことが予想されるが、目標達成のためには、これまでと同様に、聴覚情報の中枢処理に関連するさまざまな脳研究の成果が十分にフィードバックされることが必要条件となる。

II. 聴性脳幹・下丘インプラントの開発

人工内耳のシステムと非常に良く似ているが、電極の設置は脳幹の蝸牛神経核に相当する部位で、蝸牛神

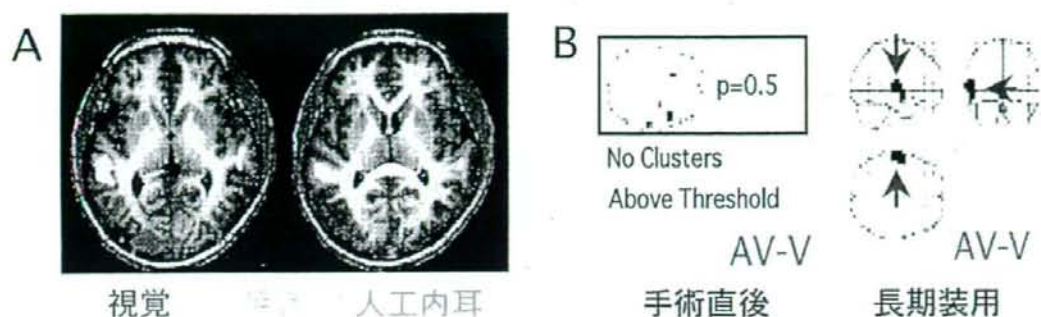


図4 視覚情報の聴覚野への影響 (p.9, カラー図参照)

A: 手話による聴覚連合野の賦活化

B: 人工内耳長期装用による聴覚情報の優位性確立

### 新型インプラントの開発

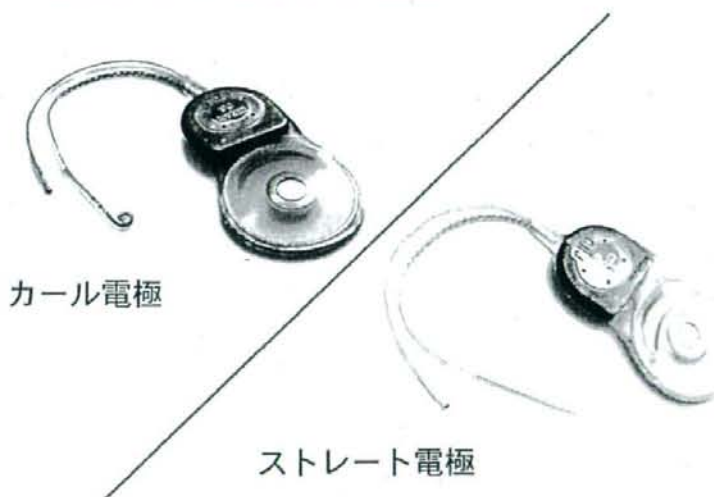


図5 蝸牛軸近接型(カール型)人工内耳電極の開発

経腹側核内の聴覚2次ニューロンを直接電気刺激するのが聴性脳幹インプラントである<sup>3)</sup>(図6)。聴性脳幹インプラントの適応は、基本的には両側性の聴神経腫瘍を特徴とする神経線維腫症2型(neuro-fibromatosis Type2: NF2)による両側聾である。両側聴神経が、腫瘍自体もしくは腫瘍摘出術による障害で全く機能しない場合、蝸牛神経核に直接聴覚情報を入れてやるこ

とで音感覚の回復が可能となる。一部では、蝸牛神経の形成不全や外傷による両側聾が適応となることもある。聴性下丘インプラントでは、同じ電極が下丘の中心核に設置されて、周波数マップの情報を聴覚野に伝えることになる<sup>4)</sup>。

1979年、米国 House Ear Clinic で2~3チャンネル型聴性脳幹インプラントの最初の手術が行われたが、人工



# Nucleus 24 ABI Implant

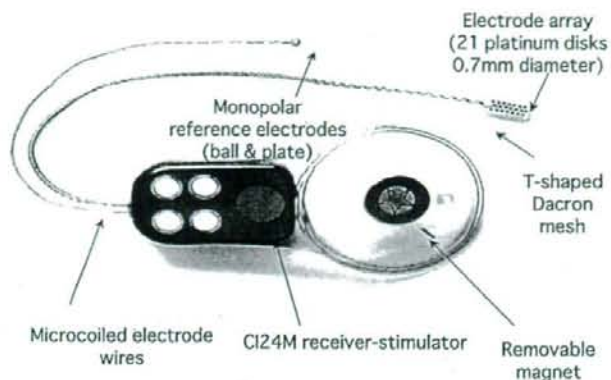


図7 コクレア社製21チャンネル聴性脳幹インプラント電極

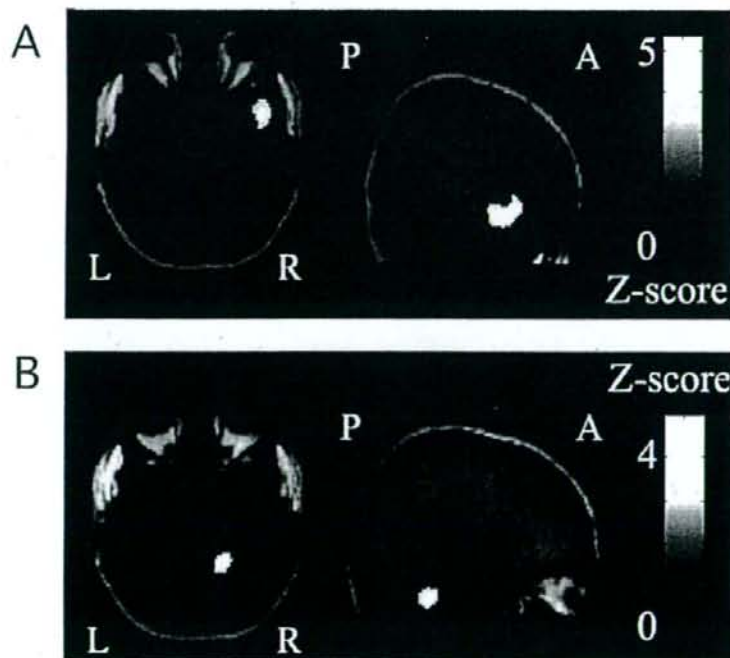


図8 人工内耳装用による耳鳴抑制時の脳内PET解析 (p.10, カラー図参照)

A : 耳鳴抑制に関連する賦活化部位 (右側頭葉前部)  
 B : 耳鳴認知に関連する賦活化部位 (小脳)

訴える割合は高くなる。総人口の1~3%では、耳鳴は不眠、就労不能あるいは精神的苦痛といったQOL (Quality of Life) の低下を招くに十分な大きさとなる。

世界で数百万人のヒトが耳鳴をQOLへの脅威と感じ、いくつかの手技は耳鳴への適応を促し、あるいは、耳鳴の性状を変化させ得ることが確認されてきた。しかしながら、耳鳴自体を消失させる根本的な治療法は現時点では確立されていない。最近、神経科学や脳機能画像診断学の進歩により、これまで十分には解明されていなかった耳鳴発生の脳内機構に関する新知見が相次いで報告されるようになった。耳鳴の中枢性発生機序を知ることは、耳鳴の治療法や予防法の開発・確立に不可欠であり、また、音感覚の脳内認知機構を知る上でも重要となる。

感音難聴に伴う耳鳴の多くが難聴を有する側の耳に偏在するという事実は、耳鳴が内耳あるいは聴神経の異常興奮により発生するとの考えの根拠とされてきた。実際には、聴神経の自発放電数は、耳鳴の動物モデル作成に使用されるサリチル酸、キニン、アミノグリコシドなどの薬剤投与により、予想に反して減少することが確認されている。臨床の場合において、聴神経腫瘍摘出術中に第8神経を切断した症例でも同側の強い耳鳴が残存する事実も、内耳末梢から聴神経を経由する興奮性の入力自体が耳鳴の本態ではないことを示唆している。むしろ、感音難聴の発症に伴い聴神経の自発放電数の低下が起こり、聴覚中枢へ伝達される興奮性・抑制性入力の不均衡が生じ、高次中枢を含む聴覚路に可塑的な変化がもたらされることで耳鳴が発生するとの考えが主流となってきた。末梢からの興奮性入力の低下は、聴覚路でのGABA・Glycineを介した抑制性入力の低下をもたらし、その結果として、聴覚中枢の過剰な活動性を惹起することが動物実験では確認されている。聴覚野におけるこれらの異常な興奮性の獲得は、皮質間あるいは視床・皮質間の抑制系の変化からも生じるとされ、耳鳴発生の本態ではないかと推察されている。

内耳からの興奮性入力の低下が、聴覚野あるいは他の脳皮質において異常な活動性や可塑的な変化を惹起することは、ヒトにおいても脳機能画像診断学の進歩により確認されることになった。感音難聴を有する耳

鳴症例の1次聴覚野(BA41)内の周波数マップをMEGにより解析したところ、耳鳴周波数に一致する部位に可塑的な変化が生じていることが確認された。さらに、耳鳴周波数への応答部位と周波数マップからのずれ(距離)は、耳鳴の自覚の大きさと正の相関を示すことも示された<sup>9)</sup>。耳鳴症例の右聴覚野と左前頭野において、アルファ波(8~12Hz)の著明な低下とデルタ波(1.5~4Hz)の異常な上昇が、MEG解析により確認されている<sup>10)</sup>。また、耳鳴症例の右運動野(小指外転領域)におけるTMS刺激に対する興奮性の上昇も報告されている。

聴覚以外の体性感覚・運動入力、例えば、正中神経や皮膚の電気刺激、手指運動、側方注視、顎関節運動、頸筋刺激などによる耳鳴の発生、耳鳴の性状変化は興味深い現象であり、そのような症例でのPET解析からも耳鳴の中枢性発生機序に関連する部位が同定されてきた。また、リドカインの静注や人工内耳の装用により、限定された時間内ではあるが、ヒト耳鳴は軽減あるいは消失することが知られていて、同様のPET解析により、耳鳴の有無と関連する脳内賦活化部位の検索が進められている。側方注視により誘発される耳鳴では、側頭・頭頂葉連合野、前頭眼野、下丘、橋、小脳虫部などで賦活化が報告され<sup>11)</sup>、我々の症例でも前頭眼野(BA4, 6, 8)と前頭前野で血流変化を観察した。顎関節の運動により誘発される耳鳴では、側頭葉、視床、海馬に血流変化が見られる。リドカイン静注による耳鳴の性状変化に対応して右前頭前野、側頭葉、頭頂葉、前楔部、下丘などに<sup>12)</sup>、また、人工内耳装用による耳鳴抑制に対応して右側頭葉前部(BA21, 38)、右小脳に、血流変化が確認されている<sup>9)</sup>。

脳神経外科領域での幻影肢・幻肢痛(phantom limb pain)に対する取り組みと全く同様に、末梢からの入力遮断により生じる側頭葉を中心とする大脳皮質内の神経ネットワークの再構築が、耳鳴の発生および認知に密接に関連するという新知見は、耳鳴に対する新しい治療法の開発につながるようになった。大脳皮質の可塑性(ニューロフィードバック)を利用するTRT治療<sup>13)</sup>やさまざまなsound therapyの治療効果はこれから評価が進むものと思われる。頭皮上から非侵襲的に脳皮質を限局的に磁気刺激することが可能なTMS



刺激は、幻肢痛、癲癇、精神分裂病などの治療としてすでに導入されている。欧米では、耳鳴に対する治療として、TMSによる側頭葉の磁気刺激が開始されていて、左1次聴覚野あるいはPET検査によりあらかじめ活動性が上昇している左右いずれかの1次聴覚野を標的として、低頻度のTMS刺激を行うと、50～60%の症例で耳鳴の消失、中等度以上の耳鳴抑制が観察されるという<sup>14,15)</sup>。さらに、その治療効果は長期(数週間から6ヵ月)にわたって持続することから、TMS刺激により1次聴覚野内に何らかの可塑的な変化、神経ネットワークの再構築が再び生じたと推察されている。

### まとめ

1. 全埋め込み型人工内耳の開発を最終的には目指しながら、人工内耳システムは、ソフトおよびハードその両面から、今後さらなる発展を遂げていくことが予想される。脳機能画像解析を中心とする聴覚情報の中核処理に関する脳研究の成果が十分にフィードバックされることが必要条件となる。
2. 聴覚野インプラントの開発をも見据えて、聴性脳幹・下丘インプラントに関しても、そのソフトおよびハード両面での改良のためには、蝸牛神経核や下丘中心核の電気刺激による聴覚情報の脳内処理機構の解明が不可欠となる。
3. 末梢からの入力遮断により生じる側頭葉を中心とする大脳皮質内の神経ネットワークの再構築が、耳鳴の発生および認知に密接に関連するという知見を踏まえて、中枢性発生機序による耳鳴に対して、聴神経や1次聴覚野に経皮的な磁気刺激を与える、脳内電極で直接電気刺激するといった新しい外科治療の発展が期待される。

### 謝辞

当教室と核医学教室(西村恒彦教授、畑澤 順教授)との共同研究は、当時大学院に在籍中の西村 洋先生、大崎康宏先生、榎本圭佑先生に遂行して頂いたもので、先生方に深謝申し上げます。人工内耳および聴性脳幹インプラントに関する貴重な情報を提供し

て頂いた佐佐格司氏(日本コクレア社)と関川宏美氏(メドエル・ジャパン社)にも感謝の意を表します。

### 参考文献

- 1) Luxford WM, Brackmann DE: The history of cochlear implants. In Gray RF (ed): Cochlear Implants. pp1-26, London, Croom Helm, 1985.
- 2) Hitselberger N, et al: Cochlear nucleus implant. *Otolaryngol Head Neck Surg* 92: 52-54, 1984.
- 3) Otto SR, et al: The multichannel auditory brainstem implant (ABI): Results in 20 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 291-303, 1998.
- 4) Colletti V, et al: The first successful case of hearing produced by electrical stimulation of the human midbrain. *Otol & Neurotol* 28: 39-43, 2006.
- 5) Nishimura H, et al: Sign language 'heard' in the auditory cortex. *Nature* 397: 116, 1999.
- 6) Nishimura H, et al: Neural plasticity detected in short- and long-term cochlear implant users using PET. *Neuroreport* 11: 811-815, 2000.
- 7) Osaki Y, et al: Auditory and tactile processing in a post-meningitic deaf-blind patient with a cochlear implant. *Neurology* 67: 887-890, 2006.
- 8) Osaki Y, et al: Neural mechanism of residual inhibition of tinnitus in cochlear implant users. *Neuroreport* 16: 1625-1628, 2005.
- 9) Muhlneckel W, et al: Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Nat Acad Sci USA* 95: 10340-10343, 1998.
- 10) Weisz N, et al: Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLOS Medicine* 2: 546-553, 2005.
- 11) Lockwood AH, et al: The functional neuroanatomy of gaze-evoked tinnitus and sustained lateral gaze. *Neurology* 56: 472-480, 2001.
- 12) Andersson G, et al: Regional cerebral blood flow during tinnitus: a PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngologica* 120: 967-972, 2000.
- 13) Jastreboff PJ: Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research* 8: 221-254, 1990.
- 14) Ridder DD, et al: Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otology and Neurology* 26: 616-619, 2005.
- 15) Kleinjung T, et al: Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 132: 566-569, 2005.

# 聴性脳幹インプラントの手術手技と微小解剖

熊川 孝三<sup>1</sup>・中富 浩文<sup>2</sup>・臼井 雅昭<sup>2</sup>・関 要次郎<sup>3</sup>

## Abstract

The auditory brainstem implant (ABI) is a surgically implanted device designed to directly stimulate the cochlear nucleus (CN) in the brainstem for those who have interruption of the auditory nerve and cannot benefit from the cochlear implant. ABI is of particular benefit to patients with Neurofibromatosis type 2 where hearing is often impaired by either acoustic neurinomas or the surgery to remove them. It can be also a salvage surgery for the unsuccessful cochlear implant cases such as cochlear agenesis, or total ossification of the cochlea.

The translabyrinthine or the suboccipital approach is used for tumor removal and ABI implantation into the lateral recess. The former approach requires minimal cerebellar retraction, however, the latter provides a wider view to the eighth cranial nerve and the lateral recess.

The landmarks for identification of the lateral recess include the seventh, eighth and ninth cranial nerves, the flocculus of the cerebellum, the choroids plexus, and taenia choroidea.

**Key words:** neurofibromatosis type 2, cochlear nucleus, auditory brainstem implant

## I. はじめに

内耳よりさらに中枢の聴神経由来の高度感音難聴については人工内耳も効果がなく、これまで外科的治療は困難であった。このような難聴の外科的治療法として、聴神経よりも脳の聴覚中枢に近い蝸牛神経核（延髄での聴覚ニューロンの中継核）の表面に電極を置いて固定し、これを直接に電気刺激して聴覚を取り戻す人工臓器が聴性脳幹インプラント (auditory brainstem implant, 以下 ABI と略す) である。

## II. 聴覚伝導路の機能解剖

聴覚伝導路の基本的走行を Fig. 1 に示した。内耳の蝸牛で音は振動から電気的な信号に変

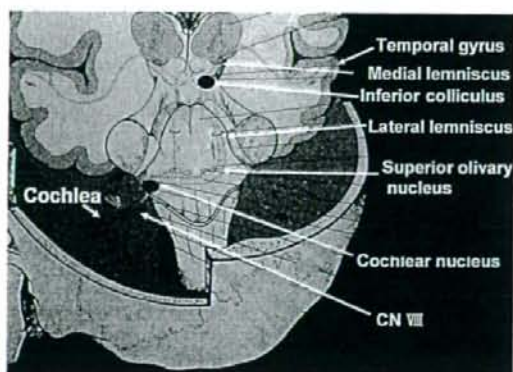


Fig. 1 Schematic diagram of the auditory pathways.

換され、同側延髄の中継核である蝸牛神経核 (cochlear nucleus : CN) に届く。ここから同側と対側の上オリブ核に分かれて、外側網体を上行し、中脳の下丘 (Inferior colliculus :

<sup>1</sup> 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター；<sup>2</sup> 同脳神経外科；<sup>3</sup> 東京共済病院脳神経外科

*Auditory Brainstem Implantation and Related Microanatomy*

Kozo KUMAKAWA<sup>1</sup>, Hirohumi NAKATOMI<sup>2</sup>, Masa-aki USUI<sup>2</sup>, Yojiro SEKI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Otolaryngology, Hearing center, Toranomon Hospital, Tokyo; <sup>2</sup> Department of Neurosurgery, Toranomon Hospital, Tokyo; <sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

IC) にて中継され、内側膝状体を通して、皮質聴覚野に伝えられる。

ここで、ABI は CN 上に置かれる。一方、さらに中枢の IC に電極が設置される auditory midbrain implant (AMI) も開始された。ABI は左右いずれに設置されても伝導路が交叉し、両側側頭葉に信号が伝えられるので言語の優位半球については考慮する必要がない。一方、IC レベルでのニューロンの交差は蝸牛神経核レベルに比べて少ないので、AMI は可及的に優位半球側の IC 上に設置される方が有利であろう。

ちなみに、利き手と言語脳が関連することはすでに明らかになっており、右利きの場合は 90% において左半球優位であるが、左利きの場合、40% が左半球優位で、他の 40% は左右両方の脳が言語を担当、残りの約 20% が右半球優位であるといわれている。

### III. ABI の歴史とシステム

ABI はロサンゼルスにある House 耳科学研究所の脳外科医 Hitzelberger によって考案され、1979 年に両側の聴神経腫瘍を有する NF2 の患者に第 1 例目の埋め込み手術がおこなわれた<sup>1)</sup>。

ABI は当初、単チャンネルであったが、その後、人工内耳の改良と共に多チャンネル化が図られた。現在、Cochlear 社製 Nuclues 24 ABI (24 チャンネル) と MED-EL 社製 Combi 40 + ABI (12 チャンネル) の 2 種類がある。現在 Cochlear 社製 Nuclues 24 ABI システムは 1999 年 4 月にヨーロッパでの認可を、2002 年に米国 FDA の認可を受けた。MED-EL Combi 40 + ABI は、2003 年 4 月にヨーロッパでの認可を受けた。わが国では、まだ保険適用はなされていない。

装置のおおまかなシステムは人工内耳と同様であるが、人工内耳が内耳(蝸牛)に埋め込まれるのに対し、ABI はさらに中枢にある脳幹の蝸牛神経核 cochlear nucleus (CN) の表面に置

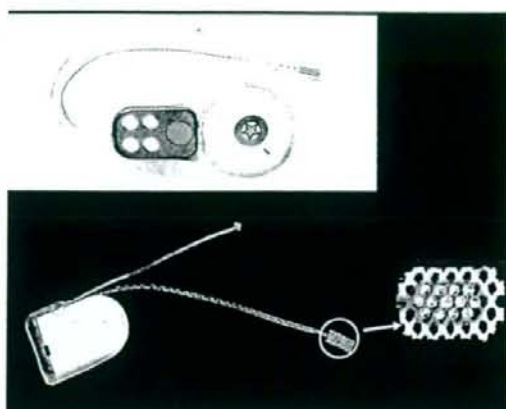


Fig. 2 Electrode devices of auditory brainstem implant. Upper: Nucleus 24 ABI (24ch), Lower: MED-EL Combi40+ ABI (12ch).

かれる。このため、人工内耳のリング状電極と異なり、Cochlear 社製 Nuclues 24ABI の先端電極は  $3 \times 8$  mm の長方形で、ここに 22 個のディスク状電極が配列している (Fig. 2 上段)。一方、MED-EL Combi 40 + ABI の先端電極は  $5.5 \times 3.0$  mm で 12 個の活性電極と 1 個の不活性電極が並んでいる (Fig. 2 下段)。

蝸牛神経核内においても神経細胞は周波数にしたがって tonotopical に配列しており、電極ごとのピッチ弁別が可能である。しかし、その配列は蝸牛ほど整然としたものではなく、さらに深度における周波数配列も存在するという特徴がある。このため、刺激電流量により同一チャンネル内でも自覚的ピッチが変化し、音質そのものが変わるので、人工内耳と比べて、ピッチランキングが難しく、聴取成績も劣る。

### IV. ABI の適応基準

対象例は両側の聴神経腫瘍 NF2 である。原則として聴神経腫瘍摘出時に電極埋め込み手術を行う。大きな腫瘍による脳幹の変形が強い例では、段階手術として電極埋め込みを考慮した方が術後の脳の変形が戻る段階での電極位置の相対的ズレを防ぐためによい場合も

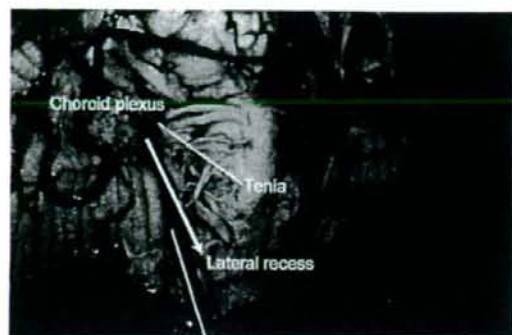


Fig. 3 Lateral view of the brain stem and right petrosal surface of the cerebellum showing the lateral recess and surrounding structures.



Fig. 4 Postero-lateral view of the lateral recess showing the two cochlear nucleus. DCN: dorsal cochlear nucleus, VCN: ventral cochlear nucleus.

ある<sup>2)</sup>。

ガンマナイフ治療例ではCNの神経節数が減少するために良好な成績が得られない可能性があるが、まったく適応とされないわけではない。

聴神経が保存された場合には高度難聴となっても人工内耳治療によって良好な語音聴取能がえられることがすでに報告されている<sup>3)</sup>ので、この場合には、人工内耳治療を優先すべきである。ただし、術中に聴力レベルの的確な評価が不可能であること、患者の障害受容を待ってから行う方がその後の治療がスムーズであることから、術後の聴力検査の結果を待ってABI適応を決定するのが安全である。

最近の適応拡大として、Collettiら<sup>4)</sup>は先天的な内耳、聴神経の形成不全の小児にABIを埋め込んでいる。その他、外傷で聴神経が切断された場合、あるいは人工内耳の手術が無効あるいは埋め込み不可能な両側内耳の完全骨化なども適応としている。

これまでに経験した5例のABI埋め込み例も、原因疾患はNF2によりすでに両側高度難聴となっていたもの4例、および細菌性髄膜炎により両側内耳が骨化し、電気刺激によっても両側の聴神経が無反応であったneuropathyの1例である。

## V. ABI埋め込み手術と臨床解剖

第IV脳室から髄液は外側陥凹 lateral recess を通ってくも膜下腔に流出する。この開口部がルシユカ孔である。小脳橋角部でルシユカ孔を同定するランドマークとして、脈絡叢 choroid plexus、第VII脳神経、第VIII脳神経の断端、第IX脳神経がある (Fig. 3)。

CNは lateral recess の底部で延髄外側に位置し、背側蝸牛神経核 DCN と腹側蝸牛神経核 VCN の二つに分けられる (Fig. 4)。その大きさはCN全体で幅2mm、長さ12mmである。第IV脳室底でのDCNは正中溝 median sulcus から6mm外側に位置している。ただし適切な位置確認には後述するように電気刺激によるモニタリングが重要である。

CNへのアプローチ方法としては、経迷路法と後頭下法の2つの方法がある (Fig. 5, 6)。

### 1. 経迷路法 transabyrinthine approach

乳突洞を削開し、内耳道を開放し、腫瘍を摘出する。腫瘍完全摘出後に、第VII、VIII脳神経断端、脈絡叢などの位置関係から、第4脳室に通じるルシユカ孔を確認し、ここから lateral recess に入る。麻酔科医師に脳圧を高めてもらうことで髄液の流出を確認することも有用である。第VIII神経の断端を脳幹に向か

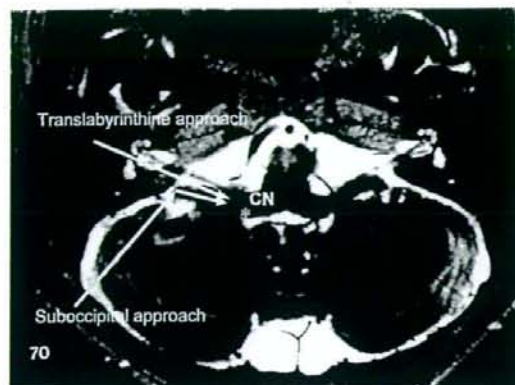


Fig. 5 Two approaches into the lateral recess and the cochlear nucleus on a MR image.

って追求し、その連続する延長線上にCNがある。

アプローチの軸と lateral recess の軸とが一致している (Fig. 5) ので、電極を挿入しやすい利点がある<sup>5)</sup>。電極をCN上に置くが、このアプローチではCNを確認できない。電極を移動しながら、電気刺激によって最適位置を決める。最適位置が定まれば、この上に脂肪組織あるいはサージセルを置き、フィブリングルーで固定する。電極は脳軟膜とくも膜の2枚を通して蝸牛神経核に接する。電極周囲のダクロン膜がくも膜と線維性に結合するので、電極の移動率は8%と少ない<sup>6)</sup>。

## 2. 後頭下法 suboccipital approach, retro-sigmoid approach

本アプローチは経迷路法に比べて lateral recess の確認や挿入角度の点からABIの埋め込みには不利であると考えられていたが、実際には視野が広く、他のランドマークも見やすい。脳幹と硬膜との間を十分に下方まで剥離し、小脳片葉 floculus を脳ペラで引くと、ルシカ孔が拡大され、lateral recess の内部が見やすくなる。第VIII脳神経と第IX脳神経の延長軸とルシカ孔縁の作る三角形の lateral recess 底部にCNが存在する<sup>7)</sup>。

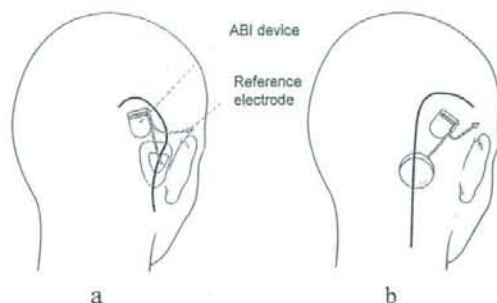


Fig. 6 Skin incision and placing of the ABI device. a: translabrynthine approach, b: suboccipital approach. Translabrynthine approach requires minimal cerebellar retraction, however, suboccipital approach provides a wider view to see the eighth nerve and the lateral recess.

脈絡叢を内側に引き上げる操作で、蝸牛神経核の隆起を直接に観察できる (Fig. 7A)。電極アレイを内側に曲げることで、電極をCN上に置く (Fig. 7B)。おおよその電極設置後に、電極を微小に移動しながら、EABRモニタリングによって最適位置を確認し、フィブリングルーで固定する。

電極を置く位置は背側CN側に置くのがよい。その理由は、腹側CN上ではVII, IX, 下小脳脚などの非聴覚刺激が起きやすいこと、VIII神経切断後に神経根が変性しやすいためである<sup>5)</sup>。

## 3. 術中モニタリングと成績

あらかじめ第VII, VIII, IX・X脳神経のモニタリングを行っておく。さらに電極が適切な位置にあるか否かを決定するのに、術中の電極の電気刺激によるEABRモニタリングはきわめて重要である。ABIでは蝸牛神経核が刺激されれば、それよりも中枢の聴覚路が刺激されることによってABRの第III波以降が誘発される。III, IV, V波は電気刺激後、それぞれ1 ms, 2.3~2.5 msの潜時をもって出現する。EABRを最大にし、かつ筋原性反応を最小にする電極位置が設置部位として適切である<sup>8)</sup>。適切な位置決めにより使用可能

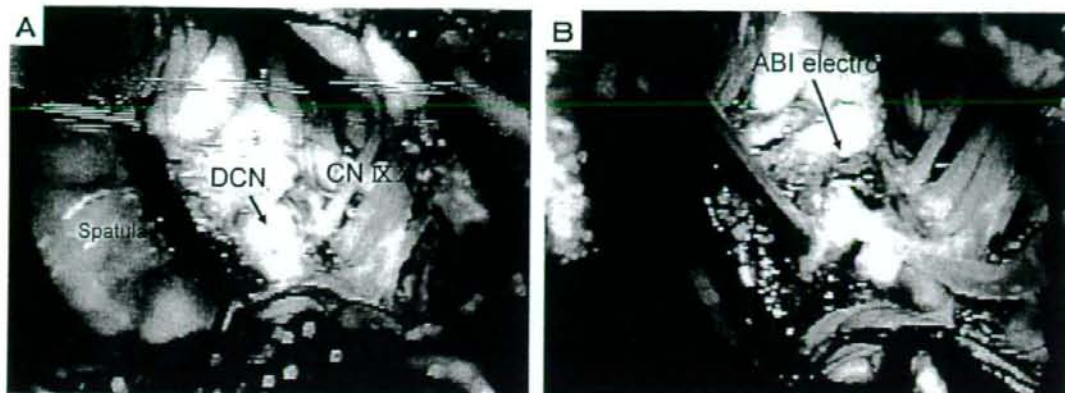


Fig. 7 A: Intraoperative photograph during ABI implantation with suboccipital approach. Right dorsal cochlear nucleus (arrow) is clearly visible by retracting the choroid plexus.  
B: The electrode of ABI was placed on the dorsal cochlear nucleus.

な電極数が決まるため、このモニタリングが成績の決め手となる。

Nucleus 24ABI では人工内耳と同様に電極を刺激と記録の両者に利用した術中の神経反応テレメトリー-NRT が可能であり、これによって術後の閾値プログラミングが予測できる<sup>9)</sup>。術後のリハビリテーション、実際の言語聴取成績については筆者ら<sup>9,10)</sup>の報告を参照されたい。

#### 4. 手術のピットフォール

- (1) 設置する電極は電極面が lateral recess 内で下面（脳幹側）に向かい、ダクロン付着面が上面（小脳側）を向くこと。
- (2) アクシデンタルな電極抜去を防ぐために、先にレーザーバスティミュレータをしっかりと側頭骨に固定しておくこと。
- (3) 両側の lateral recess を完全に閉塞させると、両側の第IV脳室外側口からの髄液流出が妨げられる。万が一、第IV脳室内側口（Magendie 孔）も癒着閉塞すると、術後合併症として水頭症を併発する危険があるので定期的な画像診断が必要である。この場合、ABI術後にMRIが禁忌となる電極もあるので注意が必要である。

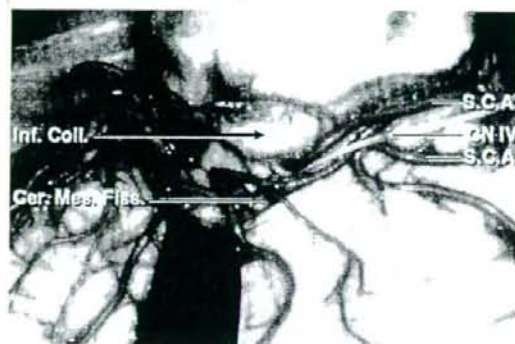


Fig. 8 Infratentorial supracerebellar approach. The right inferior colliculus (arrow) is visible by retracting the cerebellar hemisphere downward.

#### V. AMI の利点と展望

CN に比べて IC では、(1) VIII 神経切断後の聴神経ニューロンの変性が少ない、(2) 聴覚以外の電気刺激副作用が少ない、という利点がある。ただし AMI では、ABI のアプローチとは異なり、IC を直視するためには Fig. 8 のように infratentorial supracerebellar approach が必要である。したがって AMI は NF2 以外の適応疾患、すなわち先天的な内耳、聴神経の形成不全、両側内耳の完全骨化例に適すると思われる。

## 文 献

- 1) Hitselberger WE, House WF, Edgerton BJ, et al: Cochlear nucleus implant. *Otolaryngol Head Neck Surg* 92: 52-54, 1984
- 2) Kumakawa k, Takeda H, Seki Y, et al: A Nucleus CI8+1 channel Auditory Brainstem Implant in a staged operation. *Cochlear Implants-An update*. Kugler Publications, 2002, pp 553-557
- 3) Temple RH, Axon PR, Ramsden RT, et al: Auditory rehabilitation in neurofibromatosis type 2: a case for cochlear implantation. *J Laryngol Otol* 113: 161-163, 1999
- 4) Colletti V, Carner M, Fiorino F, et al: Hearing restoration with auditory brainstem implant in three children with cochlear nerve aplasia. *Otol Neurotol* 23:682-693, 2002
- 5) Brackmann DE, Hitselberger WE, Nelson RA, et al.: Auditory brainstem implant: Issues in surgical implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108:624-633, 1993
- 6) Otto SR, Ebinger K, Staller SJ: Clinical Trials with the auditory brainstem implant. *Cochlear Implants*. Thieme Medical Publishers, 2000, pp 357-365
- 7) Kuroki A, Moller A R. : Microsurgical anatomy of the foramen of Luschka in relation to intraoperative recording of auditory evoked potentials from the cochlear nuclei. *J Neurosurg* 82: 933-939,1995
- 8) Waring MD: Auditory brainstem responses evoked by electrical stimulation of the cochlear nucleus in human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 96: 338-347, 1995
- 9) 熊川孝三, 望月義也, 高橋直一 他: 8チャンネル聴性脳幹インプラント埋め込み症例の語音聴取能. *日耳鼻* 104: 510-513, 2001
- 10) 熊川孝三, 白井雅昭, 関要次郎, 他: 聴性脳幹インプラント. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 77: 187-193, 2005

[連絡先: 〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2  
虎の門病院耳鼻咽喉科 熊川孝三]

報 告

感覚器医学ロードマップ 改訂第二版  
感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間



平成 20 年 (2008 年) 8 月 28 日

日本学術会議 臨床医学委員会 感覚器分科会



この報告は、第20期日本学術会議臨床医学委員会感覚器分科会の審議結果を  
取りまとめ公表するものである。

日本学術会議臨床医学委員会感覚器分科会

|      |               |                                 |
|------|---------------|---------------------------------|
| 委員長  | 田野 保雄 (第二部会員) | 大阪大学医学部眼科 教授                    |
| 副委員長 | 加我 君孝 (連携会員)  | 国立病院機構東京医療センター感覚器<br>センター センター長 |
|      | 飯野ゆき子 (連携会員)  | 自治医科大学附属大宮医療センター<br>耳鼻咽喉科 教授    |
|      | 石橋 達朗 (連携会員)  | 九州大学医学部眼科 教授                    |
|      | 伊藤 壽一 (連携会員)  | 京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>教授        |
|      | 小林 俊光 (連携会員)  | 東北大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>教授        |
|      | 坪田 一男 (連携会員)  | 慶應義塾大学医学部眼科 教授                  |
|      | 樋田 哲夫 (連携会員)  | 杏林大学医学部眼科 教授                    |
|      | 福田 諭 (連携会員)   | 北海道大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部<br>外科 教授      |
|      | 松村 美代 (連携会員)  | 関西医科大学眼科 前教授                    |
|      | 八木 聰明 (連携会員)  | 日本医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>教授         |
|      | 山下 英俊 (連携会員)  | 山形大学医学部眼科 教授                    |

制作協力者

|       |                          |
|-------|--------------------------|
| 池園 哲郎 | 日本医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>准教授 |
| 岩崎 聡  | 浜松赤十字病院耳鼻咽喉科 部長          |
| 宇佐美真一 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科学 教授         |

|       |                                   |
|-------|-----------------------------------|
| 大鹿 哲郎 | 筑波大学臨床医学系眼科 教授                    |
| 大橋 裕一 | 愛媛大学医学部眼科 教授                      |
| 川北 哲也 | 慶應義塾大学医学部眼科 講師                    |
| 木下 茂  | 京都府立医科大学眼科 教授                     |
| 熊川 孝三 | 虎の門病院耳鼻咽喉科 部長                     |
| 近藤 峰生 | 名古屋大学医学部眼科 准教授                    |
| 榛村 重人 | 慶應義塾大学医学部眼科 准教授                   |
| 鈴鹿 有子 | 金沢医科大学耳鼻咽喉科 准教授                   |
| 園田 康平 | 九州大学医学部眼科 講師                      |
| 高橋 政代 | 理化学研究所発生・再生科学総合研究<br>センター チームリーダー |
| 谷原 秀信 | 熊本大学医学部眼科 教授                      |
| 中川 隆之 | 京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>講師          |
| 中村 誠  | 神戸大学医学部眼科 講師                      |
| 平塚 義宗 | 順天堂東京江東高齢者医療センター<br>准教授           |
| 不二門 尚 | 大阪大学大学院医学系研究科医用制御<br>工学講座 教授      |
| 山嵜 達也 | 東京大学医学部耳鼻咽喉科 教授                   |

|   |    |
|---|----|
| 5) 補聴器, BAHA の適応 .....                          | 45 |
| 6) 人工中耳開発 .....                                 | 47 |
| 3. 内耳・蝸牛神経 .....                                | 49 |
| 1) 先天性難聴 .....                                  | 49 |
| 2) 後天性難聴 .....                                  | 58 |
| 3) 人工内耳 .....                                   | 65 |
| 4) Auditory Brainstem Implant (ABI) とその適応 ..... | 67 |
| 5) 蝸牛神経障害 .....                                 | 70 |
| 4. 前庭障害 (平衡覚障害) .....                           | 70 |
| 1) 平衡障害への対応と現状 .....                            | 70 |
| 2) 平衡障害の病態生理 .....                              | 71 |
| 3) 平衡覚障害の予防医学, 疫学 .....                         | 73 |
| 4) 平衡障害患者の実像と QOL .....                         | 74 |
| 5) 平衡障害の治療戦略 .....                              | 74 |
| 6) 平衡障害の臨床疫学研究の必要性 .....                        | 77 |
| 7) 平衡障害の研究とその動向 .....                           | 78 |
| <b>IV. 疫学予防医学 10 年後に向けてのロードマップ II</b> .....     | 79 |
| 1. 感覚器の予防医学 .....                               | 79 |
| 1) 感覚器の健康増進に何が必要か .....                         | 79 |
| 2) 視覚障害の予防医学 .....                              | 80 |
| 3) 聴覚障害の予防医学 .....                              | 81 |
| 2. 感覚器の疫学 .....                                 | 83 |
| 1) 視覚障害の疫学 .....                                | 83 |
| 2) 聴覚障害の疫学 .....                                | 84 |
| 3. 医療経済 .....                                   | 84 |
| 1) 視覚障害と医療経済 .....                              | 84 |
| 2) 聴覚障害と医療経済 .....                              | 85 |
| 4. 国際協力 .....                                   | 87 |
| 1) 視覚障害における国際協力 .....                           | 87 |
| 2) 聴覚障害における国際協力 .....                           | 87 |
| 5. 公衆衛生との連携 .....                               | 88 |

良い治療指針を作成していく。特発性内耳疾患（突発性難聴，メニエール病など）のうち外リンパ瘻によるものを治療対象とし，治療効果の検討を行う。

### 3) 人工内耳

#### a. 新しい人工内耳

人工内耳は1960年ごろの蝸牛神経電気刺激による研究により始まり，1970年代にシングルチャンネルモデル，1980年代にはマルチチャンネルモデルが実用化され，順調に進化を遂げてきた。機器の進化に伴って電極を刺激するコード化法も改良され，現在は患者の多くが，静寂環境下での一対一の会話が可能なレベルとなっている。しかしながら，近年も人工内耳は徐々に改良されつつあるものの，飛躍的な進化を遂げているとはいえない。現在の技術の有用性を確保しつつ，あらたな技術の導入により今までとは異なったアプローチにより一層の躍進を目指す。

##### i) 新しい電極の開発

人工内耳の電極数に関しては，8個程度以上に増やしても成績向上にはつながらないとされてきた。電極間の距離も最適な距離があり，あまり電極を密に置いて電極間距離が短くなると逆に成績が低下するとの報告もある。その理由として電極間の距離が短くなると電極ごとに異なった部位の蝸牛神経を刺激できなくなることが示唆されている。しかしながら，現在の人工内耳電極は蝸牛軸に近接して留置され，かつ電極の間にセパレーターが置かれているため，電極の距離が短くても別部位のラセン神経節細胞を刺激できる可能性がある。現に近年中国語においては最大16個まで電極数を増やしたところ，語音聴取成績が向上したとの報告もなされており，音の種類や刺激方法によっては電極数の増加が語音聴取成績向上にチャンネル可能性がある。そのため，電極数の増加と，近接した電極が別個のラセン神経節細胞を刺激できるような人工内耳の開発が必要である。

電極数は，薄膜技術といった小型化技術の応用により，従来の8～22個から一気に数百の電極もつ超多電極システムが可能となる。それに伴って短くなった電極間距離を補うため，電極が蝸牛軸・もしくは聴神経に直接接するような装置を開発する。また，従内耳再生技術を応用して電極上に幹細胞を移植し，その細胞がラセン神経節と電極を有機的に連結することにより，より精密な tonotopy が再現できる可能性がある。これらの技術が実用化されれば，音質の向上と同時に，音感を得るのに必要な電流が少なくなり電池の寿命を長くすることにもチャンネル。

##### ii) 新しいアルゴリズムとプロセッサ開発

従来，人工内耳は言語を問わず同一の装置と刺激アルゴリズムが使用されてきた。これは人工内耳が未熟なため，言語による差を反映できる性能に達していなかったためと考えられる。先に述べたように，言語によっては最適な電極数も異なっており，電極の刺激アルゴリズムも言語によって最適ものが異なる可能性がある。近年の人工内耳では，刺激頻度を上げる方向でアルゴリズムとプロセッサの開発が進んでいる。しかしながら，ACE法などの周波数情報を重視するアルゴリズムでは刺激頻度を上げて成績向上につながらないことが報告されており，さらに細かな周波数情報を処理できるアルゴリズムの開発が今