

- [38] Young S, Wong M, Tabata Y, Mikos AG. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. *J Control Release* 2005; 109: 256-74.
- [39] Kushibiki T, Matsumoto K, Nakamura T, Tabata Y. Suppression of tumor metastasis by NK4 plasmid DNA released from cationized gelatin. *Gene Ther* 2004; 11: 1205-14.
- [40] Fritzsche B, Tessarollo L, Coppola E, Reichardt LF. Neurotrophins in the ear: their roles in sensory neuron survival and fiber guidance. *Prog Brain Res* 2004; 146: 265-78.
- [41] Tan J, Ruttiger L, Panford-Walsh R, *et al.* Tinnitus behavior and hearing function correlate with the reciprocal expression patterns of BDNF and *Arg3.1/arc* in auditory neurons following acoustic trauma. *Neuroscience* 2007; 145: 715-26.
- [42] Varela-Nieto I, Morales-Garcia JA, Vigil P, *et al.* Trophic effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the inner ear. *Hear Res* 2004; 196: 19-25.
- [43] Staecker H, Van De Water TR. Factors controlling hair-cell regeneration/repair in the inner ear. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 480-7.
- [44] Malgrange B, Rigo JM, Coucke P, *et al.* Identification of factors that maintain mammalian outer hair cells in adult organ of Corti explants. *Hear Res* 2002; 170: 48-58.
- [45] Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, *et al.* Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice. *Neuroreport* 2003; 14: 1677-81.
- [46] Okano T, Nakagawa T, Endo T, *et al.* Engraftment of embryonic stem cell-derived neurons into the cochlear modiulus. *Neuroreport* 2005; 16: 1919-22.
- [47] Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, *et al.* Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation. *Neuroreport* 2003; 14: 77-80.
- [48] Hakuba N, Hata R, Morizane I, *et al.* Neural stem cells suppress the hearing threshold shift caused by cochlear ischemia. *Neuroreport* 2005; 16: 545-9.
- [49] Yoshida T, Hakuba N, Morizane I, *et al.* Hematopoietic stem cells prevent hair cell death after transient cochlear ischemia through paracrine effects. *Neuroscience* 2007; 145: 923-30.
- [50] Shingo T, Date I, Yoshida H, Ohmoto T. Neuroprotective and restorative effects of intrastriatal grafting of encapsulated GDNF-producing cells in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2002; 69: 946-54.
- [51] Ostendorf T, Tai YT, Martin P, Deglon N, Aeberscher P, Svendsen CN. Neurospheres modified to produce glial cell line-derived neurotrophic factor increase the survival of transplanted dopamine neurons. *J Neurosci Res* 2002; 69: 955-965.
- [52] Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. *Lancet Neurol* 2002; 1: 92-100.
- [53] Ohta M, Suzuki Y, Noda T, *et al.* Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. *Exp Neurol* 2004; 187: 266-78.
- [54] Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, *et al.* Transplantation of bone marrow stromal cells into the cochlea of chinchillas. *Neuroreport* 2004; 15: 1-4.
- [55] Sharif S, Nakagawa T, Ohno T, *et al.* The potential use of bone marrow stromal cells for cochlear cell therapy. *Neuroreport* 2007; 18: 351-354.
- [56] Cejas PJ, Martinez M, Karmally S, *et al.* Lumbar transplant of neurons genetically modified to secrete brain-derived neurotrophic factor attenuates allodynia and hyperalgesia after sciatic nerve constriction. *Pain* 2000; 86: 195-210.
- [57] Cao L, Liu L, Chen ZY, *et al.* Olfactory ensheathing cells genetically modified to secrete GDNF to promote spinal cord repair. *Brain* 2004; 127: 535-49.
- [58] Girard C, Bemelmans AP, Dufour N, *et al.* Grafts of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3-transduced primate Schwann cells lead to functional recovery of the demyelinated mouse spinal cord. *J Neurosci* 2005; 25: 7924-33.
- [59] Okano T, Nakagawa T, Kita T, Endo T, Ito J. Cell-gene delivery of brain-derived neurotrophic factor to the mouse inner ear. *Mol Ther* 2006; 14: 866-71.

### 聴覚検査トピックス

## 聴性脳幹インプラントに必要な聴覚検査

熊川 孝三\*

Kozo KUMAKAWA

武田 英彦\*

Hidehiko TAKEDA

射場 恵\*

Megumi IBA

熊谷 文愛\*

Fumiai KUMAGAI

● Key Words ● 聴性脳幹インプラント, 蝸牛神経核, EABR ●

### はじめに

聴神経由来の高度感音難聴に対し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。しかし最近脚光を浴びているのが、聴性脳幹インプラント (auditory brainstem implant, 以下 ABI と略す) である。これは延髄での聴覚ニューロンの中継核である蝸牛神経核を直接に電気刺激して聴覚を取り戻す人工臓器である。

本稿では、ABI の適応決定に必要な聴覚検査、術中モニタリング、術後のマッピングと評価に必要な聴覚検査について述べる。

### I. 聴覚伝導路の機能解剖

聴覚伝導路の基本的走行を図 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ーブ核に分かれて、外側網体を上行し、中脳の下丘 (inferior colliculus : IC) にて中継され、内側漆状体を通して、皮質聴覚野に伝えられる。ここで、ABI は CN 上に置かれる。ABI は左右いずれの CN 上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しなくともよい。

さらに CN よりも中枢の IC 上に電極が設置されるのが auditory midbrain implant (AMI) もすでに試みられている。

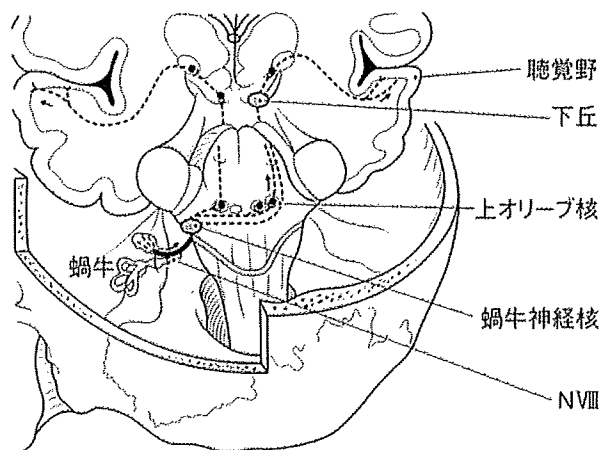


図 1 聴覚伝導路の機能解剖

### II. ABI のシステム

ABI はロサンゼルスにある House 耳科学研究所の脳外科医 Hitselberger によって考案され、1979 年に両側の聴神経腫瘍を有する神経線維腫症第 2 型の患者に第 1 例目の埋め込み手術が行われた<sup>1)</sup>。

ABI は当初、単チャンネルであったが、その後、人工内耳の改良ととも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 Nucleus 24 ABI システムは 1999 年 4 月にヨーロッパでの認可を、2002 年にアメリカ 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、まだ認可されていない。

装置のおおまかなシステムは人工内耳と同様であるが、人工内耳が蝸牛に埋め込まれるのに対し、

\* 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター  
(〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2)

ABIはCNの表面に置かれる。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3×8mm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。一方、MED-EL Combi 40+ABIの先端電極は5.5×3.0mmで12個の活性電極と1個の不活性電極が並んでいる(図2)。

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tono-topical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い<sup>2,3)</sup>。

### III. ABIの適応基準

対象疾患は両側の聴神経腫瘍である。最近の適応拡大として、Collettiら<sup>4)</sup>は先天性な内耳、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。

### IV. 術前検査と適応の決定

#### 1. 純音聴力検査、語音聴力検査、補聴器適合評価

アメリカのHouse耳科学研究所では、NF2の症例で一側の聴力が残っていても、手術時の経済的・肉体的負担を減らすために、聴神経腫瘍摘出時にそちら側に同時にABIを運び込み、将来の失聴に備えるという適応を認めていることから、聴覚的な適応基準は定められていない。しかし、人工内耳よりも劣る成績と、個人輸入による患者の経済的負担(装置代のみで約280万円)を考えれば、やはりすでに両側90dB以上の高度難聴があり、かつ補聴器の装用効果が乏しい例を適応とすべきであろう。現在のABIの語音聴取成績を考慮すれば補聴器装用下での最高語音明瞭度が10%未満の例を選択することが望ましいと考える。

聴神経腫瘍が摘出された場合にも、聴神経が解

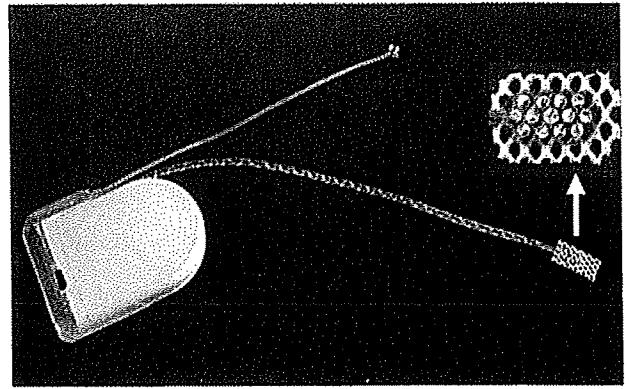


図2 MED-EL Combi 40+ABIの電極

剖学的にも機能的にも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得られることがすでに報告されている<sup>5)</sup>ので、この場合には、成績の良好な人工内耳治療を優先すべきである。この決定には、術中のEABRでの反応があることが条件となる。

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のよい場合もある<sup>6)</sup>。また患者の全聾としての実体験に伴う障害受容を待ってから手術を行う方がその後の治療リハビリがスムーズに運ぶ。慌てずに、ABI適応を決定すべきであると考え。

#### 2. プロモントリーテスト(岬角電気刺激検査)

外耳道から鼓膜を穿刺し、蝸牛表面(岬角)に電極を留置し、ここから電気刺激することで、聴神経の機能残存を判断する。筆者らはこれを半定量的検査と捉えている<sup>7)</sup>。

当院の4例目のABI埋め込み例は細菌性髄膜炎により両側内耳が骨化し、他院でプロモントリーテストが陰性であり、かつ同意の下に人工内耳を埋め込まれたが、術後まったく音知覚が得られなかった。当院でABI術中に採取された第VIII脳神経の病理組織学的な検査結果では、神経鞘の膨化および断裂、軸索の消失、神経萎縮の像が認められ、人工内耳が無効であった原因が確認された。Gantzら<sup>8)</sup>も同様に蝸牛骨化があり正円窓刺激でも無反応であった2例に人工内耳埋め込み術を行ったが、言語聴取可能レベルまで回復しなかったことを報告

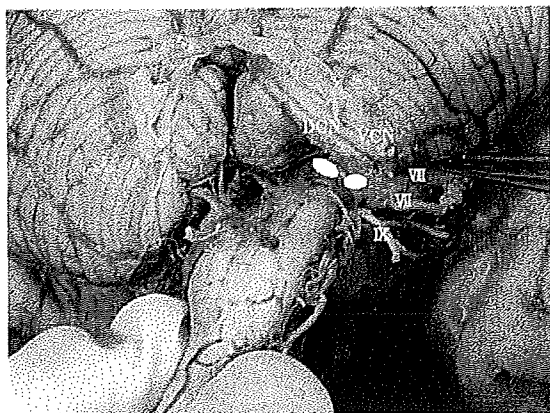


図 3 右側の蝸牛神経核とその付近の解剖  
小脳を挙上し、第IV脳室底を斜め上から見る。  
DCN：蝸牛神経背側核、VCN：同腹側核、VII～  
IX：各脳神経

している。

人工内耳適応基準ではプロモントリーテスト陰性であることが必ずしも適応禁忌を意味しないとされてはいるが、以上のように、髄膜炎後などで蝸牛の骨化があり、かつ、プロモントリーテスト特に正円窓刺激でも陰性例では人工内耳を勧めるにあたっては十分な説明と同意が必要である。人工内耳が適応されない場合の救済手術としてABIがある。

### 3. ABR と EABR

対象疾患がNF2で、すでに聴力が低下している例であれば、通常のクリック音刺激によるABRで反応は得られない。2のプロモントリーテスト時に鼓室内電極から矩形波電流（持続時間0.1ms、強さ1～2mA）を流し、刺激と反対側の耳前部電極と頭頂部電極間でEABRを記録する。聴神経が機能している場合には通常III波～IV波が記録され、主観的な音知覚を他覚的に評価できる利点がある<sup>9)</sup>。

## V. 術中検査

### 1. ABI埋め込み手術と臨床解剖

髄液は第IV脳室から外側陥凹 lateral recess を通ってクモ膜下腔に流出する。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2つからなる（図3）。その大きさはCN全体で幅2mm、長さ12mmで

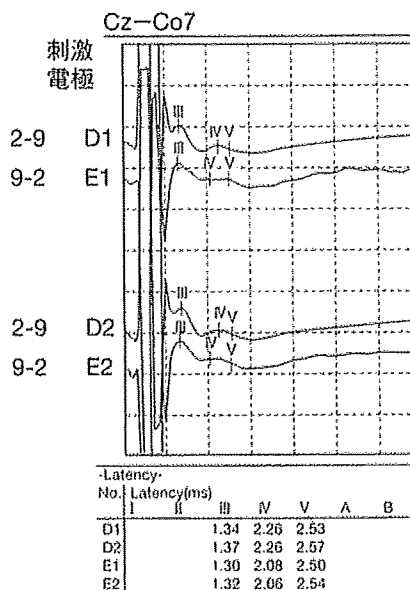


図 4 ABI埋め込み術中のEABR波形  
III波以降の記録と最小の筋原性反応が適切な  
部位の有用な決定因子である。

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<sup>10)</sup>。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>11)</sup>。

### 2. 術中EABRモニタリング

あらかじめ顔面筋の筋電図による第VII神経のモニタリングと、外喉頭筋の針電極によるIX・X脳神経のモニタリングを行っておく。これは腫瘍摘出による麻痺の予防とCN以外の神経核の電気刺激を検出するために必要である。

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モニタリングを行う。人工内耳ではEABRのII波以降が記録されるが、ABIでは蝸牛神経核とそれ以降の中樞聴覚路が刺激されることによって、EABRの第III波以降が誘発される（図4）。

MED-EL ABIでは4chのダミー電極 placing

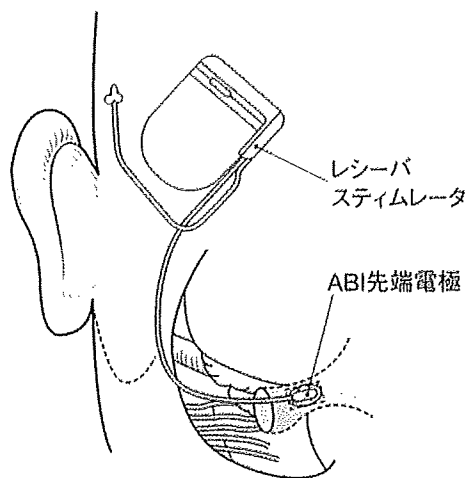


図 5 ABI 電極の設置  
先端電極を蝸牛神経核上に置き、レーザーバースティムレータを固定する。

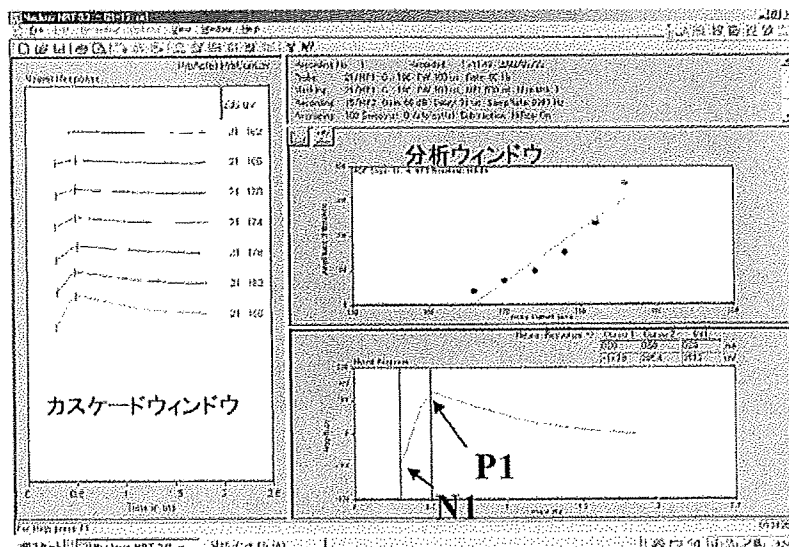


図 6 Nucleus 24ABI での神経反応テレメトリー (NRT) 記録

electrode をまず CN と思われる位置に置き、電気刺激する。刺激は幅  $60 \mu\text{s}$ 、大きさ  $100 \sim 800 \text{ cu}$  (current unit) の二相性パルスを用いて刺激頻度は  $20 \text{ Hz}$  で  $300 \sim 600$  回の加算を行う。III・IV・V 波は電気刺激後、それぞれ  $1 \text{ ms}$ 、 $2.3 \sim 2.5 \text{ ms}$  の潜時をもって出現する。筋電図を最小とし、より多くのピークが検出され、振幅が最大となる部位が最適の位置である<sup>12)</sup>。ここをマーキングしておき、ここに図 5 のように本物の 12 ch の電極を設置するという 2 段階の手順で行う。Nuclues 24ABI では最初から実際の電極を用いてモニタリングも行うという違いがある。適切な位置決めにより使用可能な電極数が決まるため、このモニタリングが成績の一因となる。

### 3. 神経反応テレメトリー (neural response telemetry : NRT)

Nucleus 24ABI では人工内耳と同様に、ABI の 1 つのチャンネルから電気刺激を行い、その際の CN の活動電位を他の電極を記録電極として使用し、測定することが可能である。これによって人工内耳同様に術後の閾値プログラミングが他覚的に予測できる (図 6)。

## VI. 術後検査

### 1. プログラミング

通常、ABI 埋め込み術後 4~8 週間目に再入院

させてスイッチオンを行う。他の神経核刺激による副作用の懸念から、スイッチオン時には心電図および脈拍をモニターしながら行う必要がある。さらに酸素吸入器、および自動体外式除細動器も準備しておくことがメーカーの説明書に明記されている。

#### 1) T/MC レベルの測定

精神物理学的測定方法によって T レベル (最少可聴閾値) および MC レベル (最適快適閾値) を測定する。この時患者に提示するスケールは、ラウドネスだけでなく、副作用の項目も含めたスケール<sup>3)</sup>を独自に作成し使用している (図 7)。また各チャンネルの音質 (ピッチ) も聴取し、電極図に記録しておく。

#### 2) ピッチランキング

CN 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。電極のピッチ配列も CN の背側から腹側に向かって高音→低音の順に配列している。しかし、その配列は蝸牛ほど整然としたものではない。さらに CN には深度における周波数配列も存在する。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、その変動も大きい、などの相違点がある<sup>3)</sup>。

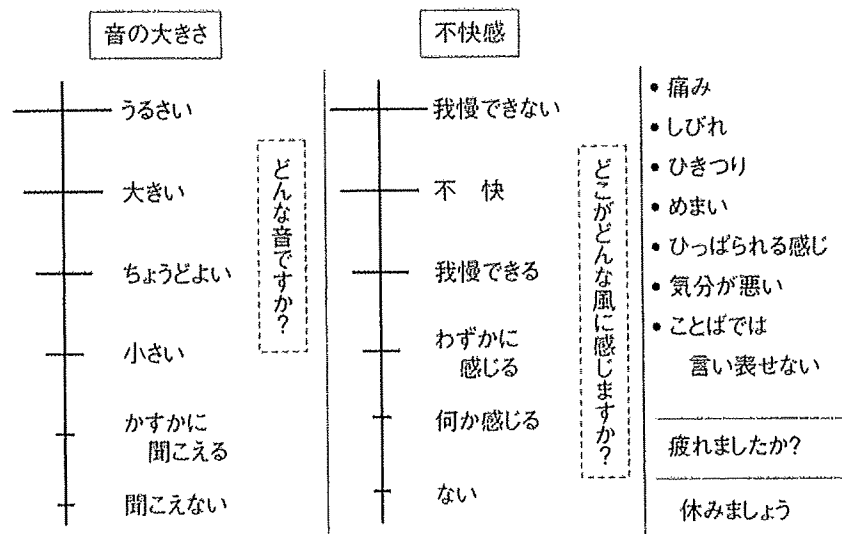


図 7 T/C レベル測定のためのラウドネスと副作用スケール

## 2. ABI 装用閾値検査

ABI 装用後に音場での装用閾値検査を行う。通常、術前 130 dB スケールアウトである例が、30～50 dB まで改善するように電流量を設定する。

## 3. CD 音源による環境音弁別検査

sound effects recognition test : SERT と呼ばれる環境音弁別検査がある。これは環境音を聞かせ、4 つの選択肢が描かれた絵から選択させるものである。

## 4. 語音検査

初期には聴覚スクリーニング検査として Ling 6 音の弁別<sup>13)</sup>が可能かどうかを見る。

成績に応じて、音節数弁別検査 (CI-2004, 幼児用の持続時間のパターン検査), 超文節的要素の評価 (CI-2004 幼児用の音節検査), 母音同定検査などを行ってゆく。聴取のみによる評価が可能な場合には CI-2004 の子音, 単音節, 単語, 文の検査を行う。

ちなみに、当院で行った 5 例の ABI 症例中 2 例で聴取のみによる評価が可能となり、環境音弁別検査がそれぞれ 80%, CI-2004 評価テストを用いた closed set の同じモーラ数の単語の聞き取り検査は聴覚のみで 100% と 88%, オープンセットの文テストの聞き取りは、聴覚のみで 31% と 21%,

聴覚と視覚併用でそれぞれ 89% と良好な聴取能が得られた。これは以前の当院での初期の ABI 例の成績<sup>14)</sup>に比べて各段に改善しており、電極を置く精度の向上が寄与していると考えられる。

## 5. ABI 満足度評価アンケート

ABI が患者のライフスタイルにどのような影響を与えたかについて、アンケートで患者の満足度を評価する。患者も生活の各場面での聴き取り能力の改善度合いについて、自己分析できるなどの利点がある。

## おわりに

ABI の術前, 術中, 術後の聴覚検査についてのべた。十分な検査とモニタリングによって適切な位置に電極が置かれれば、聴覚のみで音声の認識も可能となる。つまり検査精度も手術手技と同様に重要な治療要因である。人工内耳の効果がない内耳病変に対する救済手術ともなりうるので、今後、ますます症例数が増えてゆくと期待される。

## 文 献

- 1) Hitselberger WE, House WF, Edgerton BJ, et al : Cochlear nucleus implant. Otolaryngol Head Neck Surg 92 : 52-54, 1984.
- 2) 熊谷文愛, 射場 恵, 熊川孝三, 他 : MED-EL 社製聴性脳幹インプラントの聴取能. Audiology Japan 48 :

- 409-410, 2005.
- 3) 射場 恵, 熊谷文愛, 熊川孝三, 他 : MED-EL 社製聴性脳幹インプラントにおけるプログラミングの実際. *Audiology Japan* 48 : 411-412, 2005.
  - 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) 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.
  - 6) Kumakawa K, Takeda H, Seki Y, et al : A Nucleus CI8+1 channel Auditory Brainstem Implant in a staged operation. *Cochlear Implants ; An update*. pp553-557, Kugler Publications, 2002.
  - 7) 熊川孝三, 湯川久美子, 船坂宗太郎, 他 : Cochlear implant と蝸牛電気刺激検査. *耳鼻臨床* 82 : 537-547, 1990.
  - 8) Gantz BI, McCabe BF, Tyler RS : Use of multichannel cochlear implants in obstructed and obliterated cochleas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 98 : 72-81, 1988.
  - 9) 熊川孝三, 鈴木久美子, 武田英彦, 他 : 短期入院による乳幼児の他覚的精密聴力検査システムの紹介および ABR, 蝸電図, 聴性定常反応, EABR の検討一. *Audiology Japan* 48 : 156-164, 2005.
  - 10) 熊川孝三, 白井雅昭, 関要次郎, 他 : 聴性脳幹インプラント. *耳喉頭頸* 77 : 187-193, 2005.
  - 11) Brackmann DE, Hitselberger WE, Nelson RA, et al : Auditory brainstem implant : Issues in surgical implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108 : 624-633, 1993.
  - 12) Waring MD : Auditory brainstem responses evoked by electrical stimulation of the cochlear nucleus in human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96 : 338-347, 1995.
  - 13) Ling D : *Foundation of Spoken Language for Hearing-Impaired Children*. AG Bell, Washington DC, 1989.
  - 14) 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.

\* \* \*

## 人工内耳の最新知見 乳幼児の人工内耳の適応と手術

熊川 孝三<sup>\*</sup>  
Kozo KUMAKAWA

● Key Words ● 人工内耳, 小児, 適応基準, 人工内耳埋め込み手術 ●

### I. わが国における小児人工内耳の現況

最近では年間に約 500 例の手術が行われ、患者総数は 2008 年 5 月までに 5,000 人に達した。小児の占める率が増加し、2007 年には約 50% が小児例であった。90 年代後半には小児の占める割合が 10% 程度であったことを思うと隔世の感があり、人工内耳治療に占める小児の重要性に関しては、ようやくアメリカやヨーロッパなど人工内耳先進国の仲間入りをしたと言えよう。

### II. 現在の小児人工内耳適応基準

1998 年に日本耳鼻咽喉科学会で制定された小児の適応のガイドラインは 2006 年に以下のように改訂された<sup>1)</sup>。

- 1) 適応年齢は 1 歳 6 カ月以上とする。ただし髄膜炎後蝸牛閉塞などではそれ未満でも可能。上限は定めず、適応基準を満たした上で適切な手術時期を決定すること。
- 2) 種々の聴力検査で両側とも平均聴力レベル 90 dB 以上の高度感音難聴であること。
- 3) 少なくとも 6 カ月間、最適な補聴と療育によっても両耳とも装用閾値が話声レベル 55 dB を超えず、補聴器のみでは音声言語の獲得が不十分と判定される場合。
- 4) 聴覚を主体として療養を行う機関との連携、継続的な家族の協力が得られること。慎重な適応判断が必要なものとしては以下の場合が特記されている。
- 5) 画像診断で蝸牛に電極挿入部位が確認でき

ない場合。

- 6) 反復性の急性中耳炎が存在する場合。
- 7) 制御困難な髄液の噴出が見込まれる高度な内耳奇形を伴う場合。
- 8) 重複障害では人工内耳による聴覚補償が有効であるとする予測が必要。

一方、アメリカの人工内耳適応基準では、小児は 12 カ月以上（ただし一部機種では 18 カ月以上）で両側 90 dB 以上、補聴効果が少ないもの、とより早期の適応を認めている。

### III. 人工内耳の適応決定の流れ

最も重要な項目は他覚的な左右別の聴力レベルの正確な把握と補聴器装用効果の判定である。

#### 1. 新生児聴覚スクリーニング後の精密検査

わが国でも新生児聴覚スクリーニング検査による難聴の早期診断への流れが加速しつつある。その結果、新生児期、乳児期であっても難聴の程度について、精密でかつ養育者を納得させる他覚的な診断が求められる。ちなみに 2006 年に行われた小児人工内耳手術の 25% が新生児聴覚スクリーニング検査によって発見された例であった。

#### 1) 聴性行動反応観察検査 (BOA, COR)

板倉ら<sup>2)</sup>によればこれらの検査を用いた場合、3 回の施行で安定した結果が得られるのは満 3 歳であり、それまでは閾値を正確に測定するのは難しいという。さらに左右別の閾値の推定が困難であり、重複障害児では評価が難しい。したがって乳児でこれらの検査のみで人工内耳の適応を決定するのは困難である。

<sup>\*</sup> 虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター  
〔〒 105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2〕



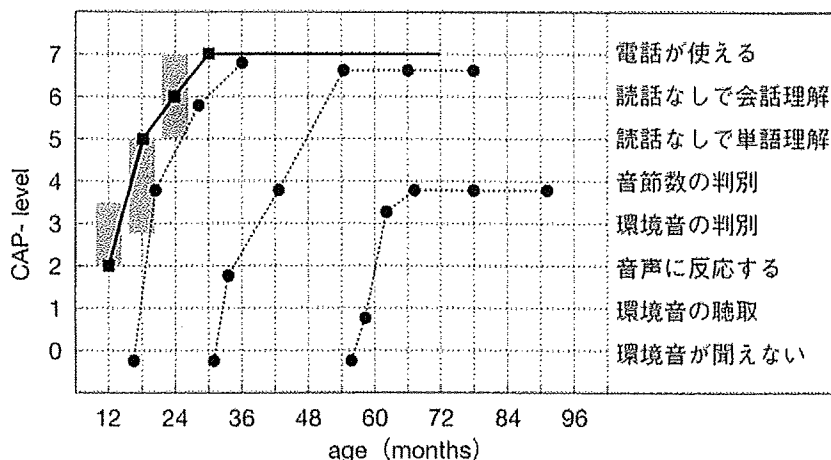


図 1 手術時期による到達 CAP レベル  
実践は健聴児の発達曲線を示す。

## 2) 聴性脳幹反応検査 (ABR)

ABR には高音域のクリック音を使うために低音域の聴力が反映されず、補聴器の装用効果を予想しがたいという難点がある。

## 3) 蝸電図検査 (ECoG), 聴性定常反応検査 (ASSR)

ECoG, ASSR は ABR の短所を補い、低音域の閾値推定をより確実にし、補聴器の有効性あるいは人工内耳適応の可能性を予測できる乳幼児の他覚的検査であり、新生児スクリーニング後の精密検査としてもきわめて有効である。

ABR 無反応 27 耳中の 25 耳 92.6%において、ECoG あるいは ASSR で反応が認められ、閾値の測定が可能であったことは、ABR 単独での診断能の限界を示すものと言える<sup>3)</sup>。

## 2. 補聴器の装用効果の判定

言語発達前までの段階では田中による聴覚発達の観察チェックリスト, IT-MAIS, MUSS 発話行動評価, Nottingham の category of performance などに沿って少なくとも 6 カ月間は経時的に評価する。聴能の発達が停滞していると考えられる場合に人工内耳の適応となる。

直接的に判定する方法としては、Ling 6 音 (/a, i, u, s, sh, m/) が聞こえているかどうかのチェックを行う。子音が聞こえていない場合には、サ行の聴取は期待しがたい。

また、日常会話音声範囲内いわゆるスピーチバナナ内に装用閾値が入ること、つまり 60 dB 未満であることが望ましい。

## 3. 手術時期による効果の違い

手術は、電気メス、MRI などの電磁波の制限、感染や異物反応のリスクを持たせるわけであるので、手術を受けるからには最善の成績が得られるように、適切な手術時期をアドバイスすることもわれわれの責務である。

図 1 は手術時期による聴取能の到達点の違いを示す。小児の聴取成績を Nottingham の category of performance にしたがって、0 から 7 までの段階に分けた場合、手術時の月齢によって平均到達点は異なっていた。髄膜炎などの医学的な理由から 18 カ月未満で手術を受けた例では、健聴児にわずかに遅れて、ほぼ同様な発達段階をたどることができる。30 カ月 (2 歳半) で手術を受けた場合には開始の遅れがあるものの、正常な発達曲線と同じ伸び方でレベル 7 にまで到達できる。一方、54 カ月 (4 歳半) で手術した場合には平均到達レベルが 4 に終わる。

Lesinski ら<sup>4)</sup>は 4 歳以下での手術が良い成績をもたらしたこと、Waltzman ら<sup>5)</sup>も 3 歳以下で手術を受けた例で聴取能が有意に高かったこと、Miyamoto ら<sup>6)</sup>も人工内耳術後の言語発達の度合いは健聴者と同様であるので、言語の遅れが小さい 3 歳

までに手術するのが良いと述べている。十分な音刺激がないままに言語獲得の臨界期（5歳以降）を過ぎれば脳の聴覚中枢の発達に限界があることは多くの臨床報告やポジトロン CT を用いた研究<sup>7)</sup>でも示されている。

これらの結果から早期の手術がもたらす効果は明らかである。これは補聴器の早期装用を勧める考え方と同じ立場である。つまり、より良い効果を得るためには補聴器の装用効果が乏しいことが確実に判断できた時点で、できるだけ早く人工内耳による聴覚刺激を開始すべきである。

#### 4. 補聴器からの変更

難聴が進行して補聴効果が乏しくなる例を時に経験する。原因の一因として補聴器による内耳障害も考慮される場合もある。補聴器がある程度有効で、コミュニケーションモードが聴覚口話法であった場合は人工内耳への変更は有効である。音声言語によるコミュニケーションモードが確立していた場合には、適応の年齢上限は考えなくてもよい。さらに不良聴耳側に行い、補聴器と人工内耳を併用することも可能である。

#### 5. 手術を成功させるための検査

人工内耳手術のための術前検査を表に示した。幼児ではことばの遅れが聴覚以外の原因に起因する場合も多く、精神発達および言語能力検査聴覚検査として津守稲毛式精神発達質問紙、新版 K 式発達検査などが使用される。

6 の EABR は auditory neuropathy、聴神経の形成不全あるいは内耳道狭窄がある場合には人工内耳の効果を予測する上で重要であり、可及的に行うべきである<sup>3)</sup>。

蝸牛の ascending segment よりも頂回転側が骨化あるいは閉塞していないことを術前の CT、MRI 検査で確認しておく。最近の CISS 法による内耳の 3 DMRI は造影剤を使用することなく内耳道内聴神経の存在を確認し、蝸牛の閉塞状態や内耳奇形、内耳道底の欠損の有無を知る上で有用である<sup>8)</sup>。

#### 6. 適応決定にあたっての説明と同意

手術による副損傷や機器の故障の可能性、モノ

表 小児人工内耳埋め込み術の術前検査

- |  |
|--|
| 1. 病歴、家庭・社会的環境                             |
| 2. 耳鼻咽喉科的一般検査および全身検査                       |
| 3. 発達検査、知能検査                               |
| 4. 聴覚検査 (BOA, COR, ABR, ASSR, 蝸電図、補聴器装用効果) |
| 5. 構音の評価                                   |
| 6. 岬角からの電気刺激による EABR                       |
| 7. 画像診断 (CT スキャン、3D MRI)                   |

ポラール電気メスや MRI 検査が禁忌 (メドエル社製では可能)、頭部をぶつけるスポーツの制限などのデメリットについても十分な説明と同意が必要である<sup>9)</sup>。

### IV. 小児人工内耳埋め込み術の実際

#### 1. 幼小児の側頭骨の発育

骨迷路は出生時から成人のそれと同じ大きさと形態を有しており、一生を通じてほとんど変わらない。耳小骨も出生時には成人の大きさに達している。しかし乳突洞は生後 5 歳頃までに急速に発達し、その後も大きくなり、15 歳から 16 歳で成人の大きさに達する。含気蜂巣は女性では 10~15 歳、男性ではさらに後まで発育を続ける。したがって、これらを考慮した成人と異なる手術手技が必要である。

#### 2. 頭皮切開

図 2 に示すようにいずれのインプラントにおいても、基本は逆 L 字型と I 字型である。耳介後部で後方に茎を有する側頭筋・骨膜弁を作製する。後述するように、この方がレシーバステイミュレータ (以下 RS) の完全被覆に優れているからである。標準的な術式では RS を頭蓋骨にナイロン糸で固定するために、切開線を後上方にやや伸ばした約 6~7 cm 長の逆 L 字型とする。この固定を行わない場合には耳後の 4 cm 長の I 字型切開のみでも可能である。ダミーを用いて耳掛け型ヘッドセットと重ならないように RS の穴の位置を頭皮から骨まで針でマーキングしておく。

#### 3. 中耳腔へのアプローチ

顔面神経窩法は側頭骨含気蜂巣の発育が良好~

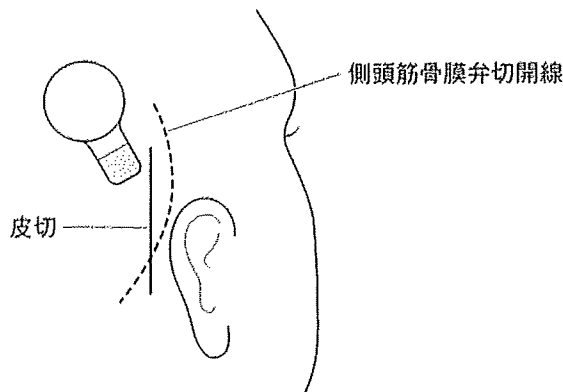


図 2 皮切と側頭骨筋膜弁の作製

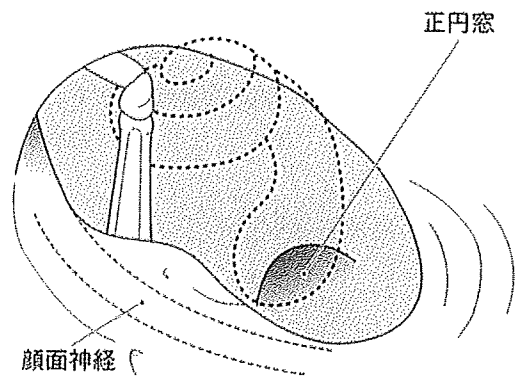


図 3 右顔面神経窩の削開  
右蝸牛の位置を点線で示す。

中等度の場合に用いる標準的なアプローチである。乳突洞削開を行う。顔面神経の走行を想定するためのランドマークとなる外側半規管隆起、キヌタ骨短脚がよく見えるまで削開する。顔面神経はキヌタ骨短脚後端と顎二腹筋節前縁を結ぶ弧状のラインとして想定される。キヌタ骨窩底部から削開を開始し、顔面神経窩を開放する（後鼓室開放、posterior tympanotomy, 図 3）。

顔面神経の垂直部は成人では乳様突起部表面から 20 mm の深さに位置するが、幼児では 12~13 mm の深さに位置していることに留意せねばならない。

鼓膜輪と顔面神経管の距離はアブミ骨の高さでは平均 4.0 mm (2.5~5.4 mm)、正円窓の高さでは平均 3.0 mm (2.2~4.2 mm) と上方で広く<sup>10)</sup>、この点からもまずアブミ骨付近の高さ、すなわちキヌタ骨窩底部で鼓室を開放すべきである。顔面神経刺激モニター装置は極めて有用であり、安全な手術の遂行上、必須である。

注意点として顔面神経を露出しない場合でも、バーの熱によって 3~4 日後に遅発性の麻痺を併発することがあるので、削開中は十分な水掛けを行う。次に行う蝸牛開窓の際に顔面神経の露出部にバーのシャフトが触れ、麻痺を起こす可能性があるため神経露出は可及的に避ける。この目的のために開発されたメドトロニクス社製コクレオストミーバーはシャフトにカバーが付いており、熱損傷のリスクを減じた優れたバーである。

一方、外耳道拡大法は含気蜂巣と乳突洞の発育

が極めて不良な例、鼓膜が癒着している例、蝸牛骨化例、内耳奇形があり外リンパ漏出時に素早い操作で奇形腔を埋めなければならない例に用いる。外耳道後壁を落とし、十分な中耳腔の視野を確保しておく。

#### 4. 蝸牛の開窓

蝸牛は図 3 のように位置している。鼓室階を開窓するには 2 つの方法がある。1 つは正円窓の前下方を削開する正円窓拡大法であり、もう 1 つは蝸牛フック部を越えた基底回転隆起部で鼓室階を直接に開窓する fenestration 法である。術中の正円窓の所見と鼓室岬角の基底回転隆起の所見によって選択する。

正円窓が同定困難な場合には fenestration 法を選択する。筆者は星野ら<sup>11)</sup>にならって岬角表面を上下に走る Jacobson 神経の 1.5 mm 後方で基底回転隆起の下面を削開する。正円窓の前下方で基底回転隆起の下面から上面へ向かって少し広めにダイヤモンドバーで少しずつ削開してゆき、暗青色に透見できる部位をピックで拡大する。骨ラセン板の高さは正円窓窩上縁に相当するので、これより上方には前庭階が存在する。

#### 5. RS 床の作製

その深さは機種によって異なるが、早晚、削開骨は再生し、盛り上がってくる。RS の受信用アンテナは側頭部の骨膜をブラインド操作で剝離し、この下に滑り込ませる。必要最小限の剝離にとど

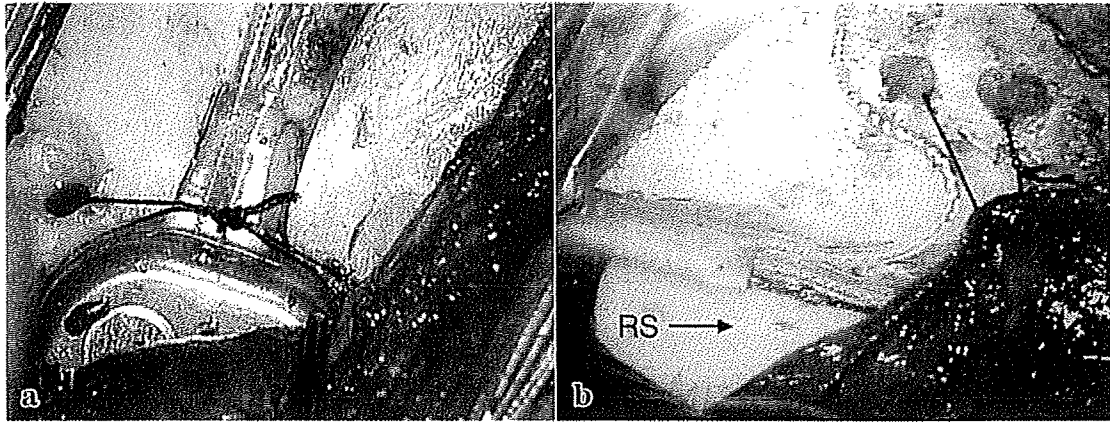


図 4 電極の固定

a: アレイ移行部でのタイダウン法、b: 骨膜弁のみによるメドエル社製 RS のタイダウン法

めることがポイントである。

## 6. 電極挿入

RS を仮固定しておいた方が偶発的な電極の抜け予防につながる。それぞれの機種では音声処理の方式や電極長が違っているので挿入法も異なる。無理な挿入は基底膜の穿孔や骨ラセン板の損傷を引き起こし、ひいてはラセン神経節の消失を引き起こすので、長期に良い成績を保つためにはむしろ避けるべきである<sup>12)</sup>。

## 7. 電極の固定とわれわれの工夫

RS 固定の必要性については議論があるが、頭蓋骨が小さくて RS が骨面から浮かび上がってしまう場合にはタイダウン用穴を設けてナイロン糸で固定する。CI24 の場合にはタイダウンの位置を RS 上ではなく、RS からアレイが出た直後で固定すると小切開でも可能である (図 4-a)。Combi 40+ の場合には骨膜弁を直接に RS 直前の骨に固定する工夫で RS 周囲に多くの孔を開ける必要性はなくなる (図 4-b)。

開窓した鼓室階からのリンパ液の漏出と電極の自然抜去を予防するために、電極周囲に骨膜片を詰め込み、電極を固定する。

幼児では中耳腔は生後わずかに拡大するが、乳突洞は生後 5 歳頃までに急速に発達する。そこで後鼓室開放部でシリコンを楔として顔面神経電極束を顔面神経窩で固定する (図 5)。ハノーバーブリッジ法に比べて容易に固定でき、自然な彎曲が

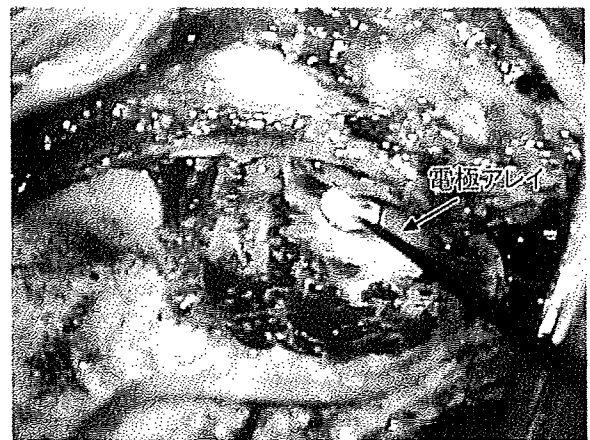


図 5 顔面神経窩でのシリコンブロックによる電極の固定

保たれ、再手術時もこれを取り除くことで入れ替え手技が容易であるという利点がある。電極束はたわみを持たせて洞内に置く。これによって将来の乳突洞の発育に備える。

## 8. 骨膜・側頭筋膜弁の処理

頭皮の薄い小児ではデバイスの露出がないように必ず骨膜・側頭筋膜でデバイスを完全に覆うべきである (図 4-b)。そのためには骨膜・側頭筋膜弁の作成時に切開は前方に置き、後方に有蓋とする方が、安全である (図 2)。

## V. 小児の適応を考える上でのトピックス

### 1. 補聴器と人工内耳の併用 (Bimodal) の考え方

Ching ら<sup>13)</sup>は、補聴器の有効性が乏しかった小児であっても人工内耳を装用後には、語音聴取能および音源定位能の両者について、人工内耳と補聴器併用の有効性が増すことを報告した。この機序としては、人工内耳装用によって言語野の発達が促され、それまで不十分な効果しか得られなかった補聴器の有用性が導かれるものと考えられる。さらに将来起こりうる対側への人工内耳埋め込みを考慮した場合、非装用耳に継続して聴覚刺激を与えておくことは人工内耳の治療上も安全かつ有効な方法であろう。

### 2. 両側人工内耳手術 (Binaural) の考え方

小児の両側人工内耳に是非については多くの議論がある。Murphy ら<sup>14)</sup>は、音源定位と騒音下の語音聴取成績の向上のみが有意な点であると結論した。一方、スウェーデンのヘルスケアに関する諮問委員会も2つの人工内耳を持つことは合併症も2倍となるリスクを持つことになるため、両側装用が2倍のコスト効果と合併症のリスクを上回る利点を有する確証はまだ得られていないと慎重な態度を示している<sup>15)</sup>。

以上より、両側人工内耳の有用性は十分に予想できるところであるが、音質や音楽などさらに詳細な評価テストが待たれるところである。

### 3. 術前の視覚言語併用

現在でも、手術への不安や聴力の確認に確信が持てないなどの理由から、すべての例が理想的な早期手術を受けているわけではない。さらに補聴器の聴覚活用が不十分であれば内言語の発達は望めない。この場合に、手話や指文字を早期から用いることで、親子のコミュニケーションの円滑化と情緒安定、並びにそれに基づいた内言語発達を図れる。特に指文字は表音文字である仮名文字と対応しているので、発音を誘発しやすく、新しい語の意味や発音を習得するに当たり、聴覚と発音訓練を併せて行うことによって日本語の音韻的知

識の獲得に役立つ。また固有名詞の獲得にも有用である。

小山ら<sup>16)</sup>は、術前に手指言語によって獲得された語彙が手術後に速やかに音声語彙に移行でき、結果的に音声言語の発達に拮抗しなかったことを報告した。実際に、手術の決断が遅れた3歳児でも内言語があればスムーズにキャッチアップする例はある。ただし、この方法の弱点として、発声・構音改善の点では早期人工内耳手術例に劣ることも養育者に伝えておく必要がある。

また、早期の人工内耳埋め込み術例でも聴覚活用が不十分な小児例は10~20%近くは存在し、不十分な言語力とコミュニケーション能力のままに普通学校へ進学し、そこで学科上の問題に直面するケースが多い。この場合にも聴覚活用が困難と判明した時点で、聴取能を補うための補助的な手段として視覚言語の導入も必要と考える。

## おわりに

人工内耳は補聴器と同様に聴覚活用の補助手段の1つであり、高度難聴児を中等度難聴児に変えるだけに過ぎない。不十分な入力情報を補う家庭・教育環境を整えることは継続して必要である。そして最終的には“人工内耳だけで聞こえて、きれいに話せる”という医学的な成功だけで終わらずに、抽象的、論理的な言語も自由に使える言語力を持たせることが目標となるべきであろう。

本研究は平成20年度厚生労働科学研究費補助金によって行われた。

## 文献

- 1) 日本耳鼻咽喉科学会福祉医療・乳幼児委員会：小児人工内耳適応基準。日耳鼻 109：506-507, 2006.
- 2) 板倉 秀, 浅野 進, 中川啓子：幼児聴力検査の信頼性と適応限界。Audiol Japan 18：183-188, 1975.
- 3) 熊川孝三, 鈴木久美子, 武田英彦, 他：短期入院による乳幼児の他覚的精密聴力検査—システムの紹介およびABR, 蝸神経, 聴性定常反応, EABRの検討—。Audiol Japan 48：156-164, 2005.
- 4) Lesinski A, Battmer RD, Bertram B：Appropriate age for cochlear implantation in children. Adv Otorhinolaryngol 52：214-217, 1977.
- 5) Waltzman SB, Cohen NL, Gomolin RH：Open-set speech perception in congenitally deaf children using

- cochlearimplants. Am J Otol 18 : 342-349, 1997.
- 6) Miyamoto RT, Kirk KL, Svirsky MA : Communication skills in pediatric cochlear implant recipients. Acta Otolaryngol 119 : 219-224, 1999.
  - 7) 内藤 泰 : 人工内耳にみられる脳の可塑性. 耳鼻咽喉科診療プラクティス, 2. 聴覚の獲得, 久保 武 (編), 222-224 頁, 文光堂, 東京, 2000.
  - 8) 熊川孝三 : 人工内耳患者の選択—高度難聴者の画像診断—. CLIENT21, 7 巻補聴器と人工内耳, 235-240 頁, 中山書店, 東京, 2001.
  - 9) 熊川孝三 : 人工内耳とインフォームドコンセント. JOHNS 12 (8) : 1083-1086, 1996.
  - 10) Young Y, Nadol JB : Dimensions of the extended facial recess. Ann Otol Rhinol Laryngol 98 : 336-338, 1989.
  - 11) 星野知之, 岩崎 聡, 浅井美洋, 他 : 人工内耳挿入に関する蝸牛の解剖. 耳鼻咽喉 66 : 399-402, 1994.
  - 12) 熊川孝三 : 人工内耳手術の実際と問題点. JOHNS 11 (4) : 551-557, 1995.
  - 13) Ching TYC, Psarros C, Hill M, et al : Should children who wear a cochlear implant in one ear use a hearing aid in the opposite ear? Ear and Hearing 22 : 365-380, 2001.
  - 14) Murphy J, O'Donoghue G : Bilateral cochlear implantation ; An evidence-based medicine evaluation. Laryngoscope 117 : 1412-1418, 2007.
  - 15) Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Bilateral cochlear implantation in children. Stockholm, SBU, 2006.
  - 16) 小山由美, 田中美郷, 熊川孝三, 他 : 人工内耳装用児における手指言語から音声言語への移行. Audiology Japan 50 : 642-650, 2007.

\* \* \*

頭頸部癌の化学療法の変遷と30有余年の治療成績を集大成した労作！

# 頭頸部癌治療における 化学療法の役割

北海道大学医学部耳鼻咽喉科学教室教授  
犬山征夫 編著

**好評書**



## 主要目次

1. 癌化学療法の歴史
2. 動注化学療法
3. 単剤化学療法 (1973~1978)
4. Cell kineticsに基づいた多剤併用療法
5. 頭頸部癌治療効果判定基準の作成
6. わが国における抗癌剤の第2, 3相試験
7. Cisplatinを組み入れた多剤併用療法の開発とその臨床成績
8. Neo-adjuvant chemotherapy
9. 放射線治療と化学療法の同時併用
10. Adjuvant chemotherapy
11. 姑息的治療としての化学療法
12. 薬物有害反応 (副作用) とその対策
13. 薬剤耐性克服およびSecond Line Chemotherapyの開発に関する基礎的・臨床的研究
14. 扁平上皮癌以外の組織型に対する化学療法
15. 頭頸部癌の化学予防に関する基礎的研究

B5判上製 480頁  
カラー写真100点・図表500点  
定価 (12,000円+税)  
ISBN4-88563-106-8

東京医学社 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

## Efficiency of a transtympanic approach to the round window membrane using a microendoscope

Harukazu Hiraumi · Takayuki Nakagawa · Juichi Ito

Received: 12 March 2008 / Accepted: 1 July 2008  
© Springer-Verlag 2008

**Abstract** There has been increasing interest in cochlear drug delivery through the round window membrane (RWM). However, placing drugs on the RWM is difficult because of anatomical barriers. We examined the efficacy of a microendoscope for a transtympanic approach to the RWM. We evaluated the visibility of the RWM using four approaches: transtympanic microendoscopic, transtympanic microscopic, transmastoid microendoscopic, and transmastoid microscopic in ten human temporal bones. For the transtympanic approach, we made a fenestration ( $2 \times 1$  mm) in the postero-inferior quadrant of the tympanic membrane. For the transmastoid approach, conventional posterior hypotympanotomy was performed. The transtympanic microendoscopic approach enabled visualization of the RWM in all specimens, whereas the transtympanic microscopic approach only permitted visualization in three specimens. Through the transmastoid approach, the RWM was visible in all specimens using either a microendoscope or a microscope. The transtympanic microendoscopic approach can be utilized for cochlear drug delivery through the RWM.

**Keywords** Microendoscope · Round window membrane · Cochlea · Drug delivery

### Introduction

Sensorineural hearing loss (SNHL) is one of the most common disabilities in industrial countries. Systemic adminis-

tration of steroids has been widely used for the treatment of acute profound hearing loss [1]; however there are limitations in their clinical efficacy [2]. At present, therapeutic strategies are limited to hearing aids and cochlear implants for patients with chronic SNHL. Based on this background, basic investigations have elucidated several agents that are effective for the treatment of SNHL. However, the problem of how to deliver drugs to the inner ear has been a considerable obstacle to the development of treatments for SNHL. The blood-inner ear barrier prevents the transportation of serum drugs to the inner ear, and the blood flow to the inner ear is very limited.

Drug transduction through the round window membrane (RWM) is one option for delivering drugs into the inner ear. Continuous infusion of RWM with an osmotic pump and microcatheter has been reported as an effective and safe approach [3]. However, it requires surgery and the invasion cannot be overlooked. Recently, new local drug application procedures using biodegradable substances are gaining interest [4, 5]. The inner ear is one of the targets for local drug administration using biodegradable gelatin hydrogels [6, 7]. In this drug delivery system, positively charged proteins or peptides are electrostatically trapped in negatively charged gelatin polymer chains. As the gelatin polymer chains degrade, proteins or peptides are released from the hydrogel. The released protein is conveyed through the RWM into the inner ear via a concentration gradient. Therefore, close contact of biodegradable hydrogels with the RWM is critical for efficient drug delivery to inner ear fluids.

The RWM is situated perpendicular to the tympanic membrane and deep in the round window niche. In some cases, a false membrane covers the RWM. For safe and certain drug administration, hydrogels containing drugs should be placed on the RWM under direct visualization. Use of a

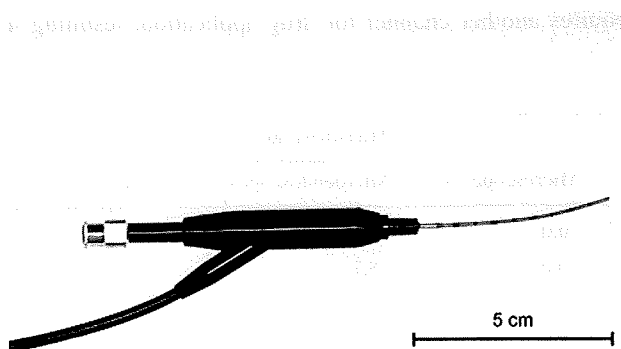
H. Hiraumi (✉) · T. Nakagawa · J. Ito  
Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery,  
Graduate School of Medicine, Kyoto University,  
Kawaharacho 54, Shogoin, Sakyo-ku, 606-8507 Kyoto, Japan  
e-mail: hhiraumi@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp

microendoscope is an effective method for visualization of the RWM [8]. It is equipped with a working channel, which can be used in drug administration. However, the potential of microendoscopes for placing substrates on the RWM has not been evaluated, and it is important to clarify the prevalence of subjects in whom the RWM is microendoscopically visible. In the present study, we examined the potential of a specially modified microendoscope for a transtympanic approach to the RWM using human temporal bones.

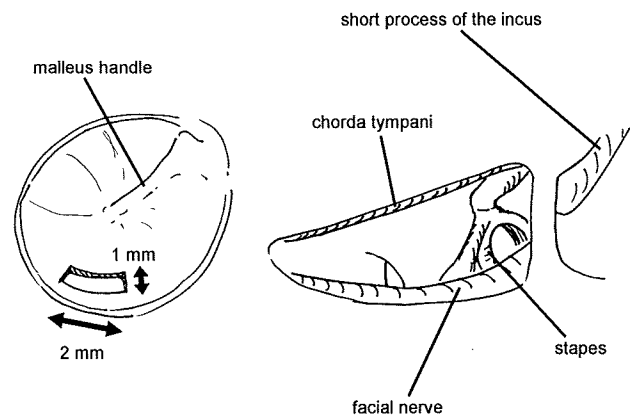
## Materials and methods

Ten formalin-fixed temporal bones with no middle or inner ear diseases were obtained from six individuals (aged from 68 to 76 years at death, five male, and one female). A microendoscope (0.9 mm in outer diameter, 50 mm in length; FiberTech, Tokyo, Japan) was specially modified in the fit angle for observation of the RWM through the tympanic membrane. The tip is curved 15° (Fig. 1). The view angle is 70°. It is equipped with a working channel (0.3 mm in diameter).

We used four different approaches to observe the RWM as follows: (1) transtympanic microendoscopic, (2) transtympanic microscopic, (3) transmastoid microendoscopic, and (4) transmastoid microscopic. For the transtympanic approach, a small fenestration (2 × 1 mm) was made in the posterior inferior quadrant of the tympanic membrane using a knife (Fig. 2). The microendoscope was inserted into the middle ear through this fenestration and set to provide the best view of the RWM. For observation with a microscope, the fenestration edge in the tympanic membrane was gently pushed with a curved needle to obtain the best access to the



**Fig. 1** A microendoscope specially modified for better visualization of the RWM. The outer diameter is 0.9 mm and the length is 50 mm. The view angle is 70°. It is equipped with a working channel (0.3 mm in diameter)



**Fig. 2** A small fenestration (2 × 1 mm) was made in the posterior inferior quadrant of the tympanic membrane using a knife. Posterior hypotympanotomy was made as large as possible. In all specimens, the facial nerve and chorda tympani were skeletonized

RWM. For transmastoid approaches, canal-wall up complete mastoidectomy and posterior hypotympanotomy were performed under conventional microscopy (Leica M300, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). The bones covering the middle cranial fossa dura, the posterior fossa dura, and the sigmoid sinus were drilled to be as thin as possible. The bony wall of the external auditory canal was preserved. The facial nerve and chorda tympani nerve were skeletonized and the facial recess was opened as large as possible (Fig. 2).

The RWM was observed through a posterior hypotympanotomy with a microendoscope or a microscope. Surgical procedures were performed by one author (Harukazu Hirakami). The view of the RWM and surrounding structures using the four approaches was video-captured. Frames showing best view of the RWM were converted into still images, and the area of the RWM was measured using image-processing program, ImageJ. An angled hook (1.0 mm sharp tip) was used as a reference. Total area of the RWM was measured after drilling the round window niche. The visibility of the RWM was calculated and graded into three classes: Grade I as no or little visualization of the RWM (<20%), Grade II as defined by >20%, and Grade III as defined by >70%. In three samples, the round window niche was covered with false membranes. In these cases, the false membranes were removed with a curved needle under microscopic view via posterior hypotympanotomy.

## Results

A microendoscope was smoothly inserted into the middle ear cavity and the incudostapedial joint was observed easily in all the specimens. The percentage of the area of the

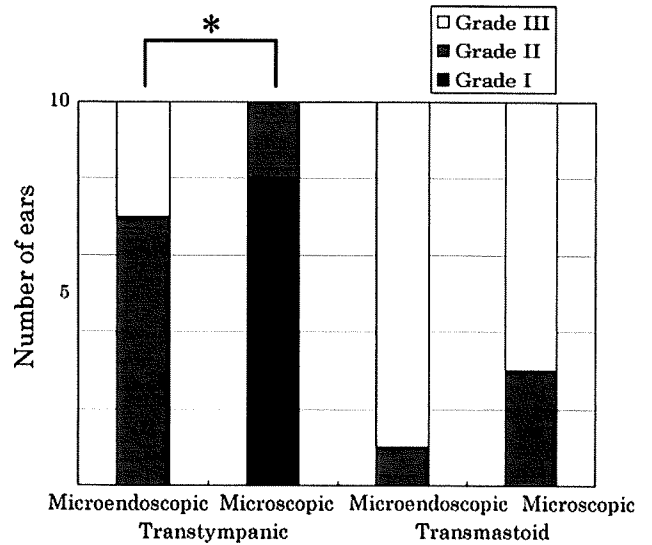


RWM under direct vision was shown in the Table 1. The transtympanic microendoscopic approach enabled visualization of the RWM in all the specimens (Fig. 3). In three specimens, the RWM was totally observed (Fig. 4a). We used the incudostapedial joint as a landmark to identify the location of the round window niche and the tip of the microendoscope was safely oriented to the RWM. No hazardous events such as ossicular dislocation or disruption of the tympanic membrane occurred. In contrast to the transtympanic microendoscopic approach, a transtympanic approach using a microscope provided visualization of the RWM in only three specimens (Fig. 3). Even in those three specimens, the view of the RWM was very limited (Fig. 4c). In the other seven specimens, the RWM was not observed, as the overhang of the round window niche was an obstacle for visualization. The visibility of the RWM through the transtympanic microendoscopic approach was significantly superior to that through transtympanic microscopic approach (Fig. 3,  $P < 0.01$ , Wilcoxon matched-pair signed-rank test).

In all the specimens, the transmastoid approach provided an excellent view of the RWM using either microendoscope (Fig. 4b) or microscope (Fig. 4d). The transmastoid microendoscopic approach provided a wide view of the middle ear cavity; for instance more than 70% of the tympanic membrane was visible in nine (microendoscopic), and seven (microscopic) specimens.

**Discussion**

The present results demonstrate that a microendoscope provided a satisfactory view of the RWM through a transtympanic approach with only a 2-mm incision on the tympanic membrane. Although the transmastoid microscopic approach provides an excellent view and favorable access to the RWM, this approach requires mastoidectomy and is



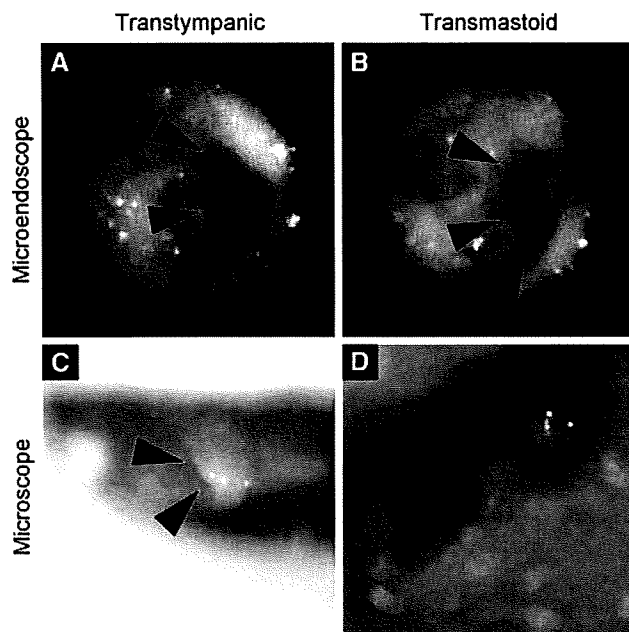
**Fig. 3** The visibility of the RWM for four approaches. Grade I as no or little visualization of the RWM (<20%), Grade II as defined by >20%, and Grade III as defined by >70%. The visibility through the transtympanic microendoscopic approach was better than that with transtympanic microscopic approach

not adequate for local drug application for treatment of SNHL. In contrast, the transtympanic microendoscopic approach requires only a small fenestration in the tympanic membrane. Therefore, the transtympanic microendoscopic approach may be applicable for office-based treatment.

Conventional endoscopes with 30° provide good visualization of the RWM [9, 10]. However, endoscopes with attached CCD cameras are not easy to handle. In office-based usage, the endoscope is usually placed just outside of the tympanic membrane [11], and tools used for drug application can hinder the view. The outer diameter is 1.7 mm or larger, requiring larger myringotomy. In addition, use of a conventional endoscope for drug delivery onto the RWM requires another channel for drug application, resulting in

**Table 1** The percentage of the visible area of the round window membrane using four approaches

No	Side	Transtympanic		Transmastoid	
		Microendoscope (%)	Microscope (%)	Microendoscope (%)	Microscope (%)
1	Left	80.2	0.0	91.6	70.1
2	Left	54.5	0.0	78.1	72.0
3	Left	78.8	23.0	87.3	79.6
4	Left	59.1	0.0	73.3	84.8
5	Left	48.2	14.6	94.8	71.6
6	Right	49.7	0.0	80.7	61.3
7	Right	79.9	0.0	87.6	75.7
8	Right	39.5	0.0	66.2	42.3
9	Right	62.0	20.1	84.9	83.2
10	Right	56.9	0.0	82.8	65.4



**Fig. 4** The RWM of bone three observed through four approaches (*arrow heads*). The transtympanic microendoscopic approach (**a**), transmastoid microendoscopic approach (**b**), and transmastoid microscopic approach (**d**) provided good views. In the transtympanic microscopic approach (**c**), only a small part of the RWM was observed with the aid of a curved needle

increase of surgical invasion on the tympanic membrane. This means that enlargement of the size of tympanotomy or making additional tympanotomy site is necessary. Conventional microendoscopes are made for the inspection of the nasolacrimal ducts, and their tips are straight. The external auditory canal is S-shaped [12], and it is difficult to direct straight microendoscope to the RWM. The modified microendoscope used in the current study is quite smaller than conventional ones, and is connected to a CCD camera system via a cable. The curved tip fitted the external auditory canal. This configuration provides excellent handling of equipment for drug delivery. In addition, the microendoscope used in this study has a working channel that can be utilized for application of substrates onto the RWM.

The aim of the current study was to evaluate the accurate RWM drug application efficacy of a microendoscope with angles modified to ease RWM access. For clinical use of previously developed local drug delivery systems [3, 8], safe and stable visualization of the RWM through the tympanic membrane is necessary. In this manuscript, we compared the transtympanic microendoscopic approach with the transmastoid microscopic approach, since it is the most common procedure to access the RWM. The transmastoid microscopic approach is the most reliable approach for observation of the RWM, and additional removal of the round window niche enabled measurement of the total area of the RWM, which was indispensable for quantitative analysis in the present study. The view provided by a

microendoscope is enough to deliver drugs or biomaterials incorporating drugs onto the RWM, although it is not satisfactory for precise surgical procedures. Previous studies have demonstrated the efficacy of biodegradable gelatin hydrogels for local application of brain-derived neurotrophic factor [6] and insulin-like growth factor 1 [7, 13]. The present findings resolve the problem of how to place a hydrogel onto the RWM in the clinic.

This study also found some drawbacks for this instrument. The resolution of the microendoscope is not as high as that of conventional microscopes, which may impede the differentiation of the false membrane from the RWM [14]. Sufficient understanding of the surgical anatomy of the middle ear is necessary for appropriate use of the microendoscope in drug delivery onto the RWM. However, we consider that refinement of the quality of view provided by microendoscopes may resolve this problem.

## Conclusion

The transtympanic microendoscopic approach provided satisfactory visualization of the RWM through the tympanic membrane, indicating that the microendoscope is a useful tool for placing drugs or drug-containing materials onto the RWM.

**Acknowledgements** This study was supported by a Grant-in-Aid for Researches on Sensory and Communicative Disorders from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, by a Grant from Japanese Foundation for Research and Promotion of Endoscopy and by a Grant from Tinnitus Research Initiative.

**Conflict of interest** We do not have a financial relationship with the organization that sponsored the research.

## References

1. Wilson WR, Byl FM, Laird N (1980) The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 106:772–776
2. Conlin AE, Parnes LS (2007) Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:573–581. doi:10.1001/archotol.133.6.573
3. Plontke SK, Zimmermann R, Zenner HP et al (2006) Technical note on microcatheter implantation for local inner ear drug delivery: surgical technique and safety aspects. *Otol Neurotol* 27:912–917. doi:10.1097/01.mao.0000235310.72442.4e
4. Jeong B, Bae YH, Lee DS et al (1997) Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. *Nature* 388:860–862. doi:10.1038/42218
5. Tabata Y, Yamada K, Miyamoto S et al (1998) Bone regeneration by basic fibroblast growth factor complexed with biodegradable hydrogels. *Biomaterials* 19:807–815. doi:10.1016/S0142-9612(98)00233-6
6. Endo T, Nakagawa T, Kita T et al (2005) Novel strategy for treatment of inner ears using a biodegradable gel. *Laryngoscope* 115:2016–2020. doi:10.1097/01.mlg.0000183020.32435.59

7. Iwai K, Nakagawa T, Endo T et al (2006) Cochlear protection by local insulin-like growth factor-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope* 116:529–533. doi:10.1097/01.mlg.0000200791.77819.eb
8. Plontke SK, Plinkert PK, Plinkert B et al (2002) Transtympanic endoscopy for drug delivery to the inner ear using a new microendoscope. *Adv Otorhinolaryngol* 59:149–155
9. Karhuketo TS, Puhakka HJ, Laippala PJ (1997) Endoscopy of the middle ear structures. *Acta Otolaryngol Suppl* 529:34–39. doi:10.3109/00016489709124074
10. Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ et al (1997) Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol* 18:586–589
11. Kakehata S, Futai K, Kuroda R et al (2004) Office-based endoscopic procedure for diagnosis in conductive hearing loss cases using OtoScan Laser-Assisted Myringotomy. *Laryngoscope* 114:1285–1289. doi:10.1097/00005537-200407000-00027
12. Remley KB, Swartz JD, Harnsberger HR (1998) The external auditory canal. In: Swartz JD, Harnsberger HR (eds) *Imaging of the temporal bone*, 3rd edn. Thieme, New York, pp 16–20
13. Lee KY, Nakagawa T, Okano T et al (2007) Novel therapy for hearing loss: delivery of insulin-like growth factor 1 to the cochlea using gelatin hydrogel. *Otol Neurotol* 28:976–981
14. Schicker S (1957) Das runde Fenster. *Laryngologie* 36:149–153

# Surgical Invasiveness of Cell Transplantation into the Guinea Pig Cochlear Modiolus

Hideaki Ogita<sup>a</sup> Takayuki Nakagawa<sup>a</sup> Kyu Yup Lee<sup>b</sup> Takatoshi Inaoka<sup>a</sup>  
Takayuki Okano<sup>a</sup> Yayoi S. Kikkawa<sup>a</sup> Tatsunori Sakamoto<sup>a</sup> Juichi Ito<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>b</sup>Department of Otolaryngology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

## Key Words

Cell transfer · Surgery · Regeneration · Spiral ganglion neuron · Cochlear function

## Abstract

**Objective:** Previous studies have demonstrated the potential of cell transplantation for regeneration of spiral ganglion neurons (SGNs). However, the effect of surgical invasion on host cochleae has yet to be evaluated. The present study investigated the efficiency and invasiveness of our surgical procedure using a fine glass pipette for injections into the cochlear modiolus. **Methods:** We examined the survival of transplanted embryonic stem cell-derived neurons in the cochlear modiolus of guinea pigs. Surgical invasiveness was assessed by measurements of electrically evoked auditory brainstem responses (eABRs) and SGN densities after an injection of 5  $\mu$ l of saline into the cochlear modiolus. **Results:** All of the transplanted animals exhibited localization of transplanted cells in the cochlear modiolus. No significant alterations in the eABR thresholds or SGN densities were found following surgery. **Conclusion:** These findings indicate that our procedure is a viable method for testing the potential of transplants for SGN replacement.

Copyright © 2008 S. Karger AG, Basel

## Introduction

The mammalian inner ear was originally believed to have no regenerative ability [1]. Therefore, in order to try and induce the regeneration of inner ear cells, novel strategies including cell and/or gene therapy have been investigated. Several studies have shown the efficacy of cell transplantation for the replacement of spiral ganglion neurons (SGNs), auditory primary neurons [2–8]. However, surgical procedures for cell transplantation involve a risk of damaging the host's auditory system. It is therefore crucial to determine the level of surgical invasiveness and evaluate the efficacy of cell transplantation on functionality, although as of the present, these issues have yet to be well documented.

We previously reported that transplantation of embryonic stem (ES) cell-derived neurons into the cochlear modiolus rescued impaired auditory function in guinea pigs [9]. In this previous study, we used a 30-gauge needle for the injection of cell suspensions into the cochlear modiolus. More recently, we have revised our surgical procedure in order to reduce the surgical invasiveness to the host SGNs. In the revised procedure, we use a fine glass pipette to introduce the cell suspensions into the cochlear modiolus of guinea pigs. In the present study, we investigated the efficiency of our revised procedure, and

## KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2008 S. Karger AG, Basel  
0301-1569/09/0711-0032\$26.00/0

Accessible online at:  
www.karger.com/orl

Takayuki Nakagawa, MD, PhD  
Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery  
Graduate School of Medicine, Kyoto University  
Kawaharacho 54, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507 (Japan)  
Tel. +81 75 751 3346, Fax +81 75 751 7225, E-Mail tnakagawa@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp