

Fig. 3. Effects of salicylate on $C_{nonin/lin}$ of prestin. Filled circles and thick lines show the results of transfected cells cultured without salicylate, while open circles and thin lines indicate the results of transfected cells cultured with 10 mM salicylate. (A) WT prestin and WT prestin+Sal. (B) G127A and G127A+Sal. (C) T128A and T128A+Sal. (D) S129A and S129A+Sal. (E) R130A and R130A+Sal. (F) H131A and H131A+Sal. (G) S129T and S129T+Sal. (H) Empty and Empty+Sal. When salicylate was used, NLC of G127A, T128A, S129A or R130A increased. On the other hand, in the case of H131A and S129T, NLC could not be detected in either type of cell, namely, cells cultured with and without 10 mM salicylate.

salicylate, G127A, T128A, S129A and R130A exhibited NLC, although their charge density was statistically smaller than that of WT prestin. On the other hand, H131A and S129T did not show

NLC. The charge density of WT prestin+Sal was similar to that of WT prestin, suggesting that salicylate did not affect WT prestin itself nor the properties of the cells involved in the function of

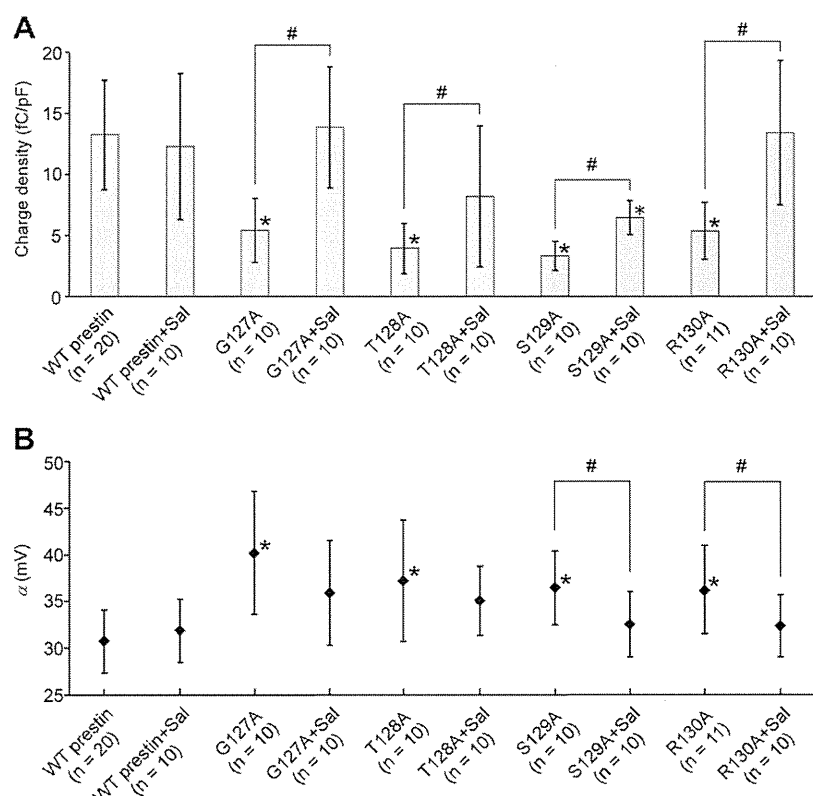


Fig. 4. Changes in the charge density and α of prestin by salicylate. (A) Charge density. The charge density of WT prestin was not affected by salicylate. On the other hand, the charge densities of G127A+Sal, T128A+Sal, S129A+Sal and R130A+Sal were statistically larger than those of G127A, T128A, S129A and R130A, respectively. (B) α . Without salicylate, the α values of G127A, T128A, S129A and R130A were statistically different from that of WT prestin. On the other hand, when 10 mM salicylate was used, there was no statistical difference in the α between the prestin mutants and WT prestin. Asterisks show the statistical differences in the charge density and α between WT prestin and the prestin mutants and between WT prestin+Sal and the prestin mutants+Sal ($p < 0.05$). Number signs indicate statistical differences in the charge density and α between cells cultured with salicylate and those cultured without it in each prestin mutant ($p < 0.05$). Error bars represent standard deviations.

prestins. On the other hand, the charge densities of G127A+Sal, T128A+Sal, S129A+Sal and R130A+Sal were statistically larger than those of G127A, T128A, S129A and R130A, respectively ($p < 0.05$). Especially, the charge density of G127A+Sal and that of R130A+Sal were similar to that of WT prestin+Sal. These results indicate that the charge density of those four mutants was recovered due to salicylate. On the other hand, H131A and S129T did not show NLC even when transfected cells were cultured with 10 mM salicylate.

The α was considered to represent properties of the anion binding of prestin [15]. Such values of G127A, T128A, S129A and R130A were statistically different from that of WT prestin when salicylate was not used (Fig. 4). On the other hand, when transfected cells were cultured with 10 mM salicylate, there was no statistical difference in α between the prestin mutants and WT prestin (Fig. 4). These results may imply that culturing the cells with salicylate somehow affects the properties of the anion binding of prestin.

3.3. Correlation between the R_p and the charge density

Without salicylate, the R_p values of all prestin mutants were lower than that of WT prestin. In this condition, the charge density of the prestin mutants was also lower or not recorded. On the other hand, salicylate increased both R_p and the charge density of G127A, T128A, S129A and R130A. Especially in G127A and R130A, R_p as well as the charge density recovered to the WT prestin level. This trend suggests that the changes in the charge density were correlated with changes in the R_p . Although R_p increased to some degree due to the addition of salicylate, H131A and S129T did not show

NLC, possibly indicating that the amount of those mutants in the plasma membrane was still insufficient for detection of NLC. Another possibility is that H131A and S129T were promoted to be expressed in the plasma membrane but were non-functional.

Regarding S129A and S129T, the replacement of Ser-129 by threonine affected both the R_p and the charge density of prestin more strongly than that by alanine. Alanine and threonine are, respectively, smaller and larger than serine. Thus, the existence of an amino acid larger than serine at position 129 of prestin may be a steric constraint, affecting its characteristics significantly.

3.4. Changes in the concentration of salicylate

Salicylate at the concentration of 10 mM was found to recover the plasma membrane expression and the charge density of G127A and R130A to the WT prestin level as described above. Effects of decreasing the concentration of salicylate from 10 mM to 5 mM and 1 mM on the promotion of the plasma membrane expression were then evaluated using the cells transfected with R130A. Confocal images of the stained cells and calculated R_p are shown in Fig. 5A and B, respectively. The R_p of R130A was unchanged by 1 mM salicylate, while it was increased by 5 mM salicylate but not to the WT prestin level, suggesting that the promotion by salicylate of the plasma membrane expression of prestin mutants was concentration-dependent.

3.5. Discovery of new effect of salicylate on prestin

Salicylate is generally known to be an antagonist of prestin [8,9]. In the present study, another feature of salicylate was

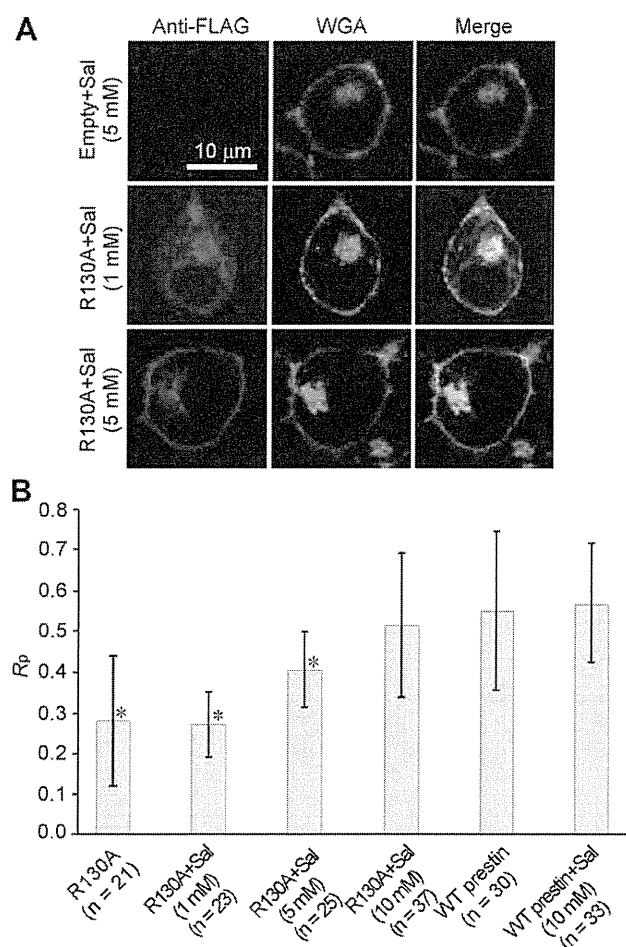


Fig. 5. Concentration dependence of the effects of salicylate on the localization of prestin. (A) Confocal microscopy images of stained cells. (B) Difference in the R_p due to the difference in the concentration of salicylate. The samples of R130A-expressing cells cultured without salicylate, with 1 mM salicylate, with 5 mM salicylate and with 10 mM salicylate are termed R130A, R130A+Sal (1 mM), R130A+Sal (5 mM) and R130A+Sal (10 mM), respectively, in this figure. In addition, the samples of WT prestin-expressing cells cultured without salicylate and with 10 mM salicylate are termed WT prestin and WT prestin+Sal (10 mM), respectively. The R_p of R130A was unchanged by 1 mM salicylate, but was increased by 5 mM salicylate. When transfected cells were cultured with 10 mM salicylate, the R_p recovered to the WT prestin level. Asterisks represent significance vs. WT prestin+Sal (10 mM) ($p < 0.05$). Error bars indicate standard deviations.

discovered, namely, it can promote the plasma membrane expression of prestin mutants accumulated in the cytoplasm, resulting in the recovery of the charge density. Various research findings have reported that if membrane proteins were accumulated in the cytoplasm due to their misfolding, a pharmacological chaperone bound to these proteins and then promoted their correct folding, resulting in their plasma membrane expression [3–7]. These reports may lead to a speculation that the prestin mutants analyzed in the present study were misfolded in the cytoplasm and that salicylate bound to these mutants and then induced their correct folding, promoting their transport to the

plasma membrane. The next step of our study is to clarify if such speculation is correct, namely, to investigate the mechanism underlying the salicylate-induced recovery of the plasma membrane expression of prestin mutants.

Acknowledgements

This work was supported by Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas 15086202 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, by Grant-in-Aid for Scientific Research (B) 18390455 from the Japan Society for the Promotion of Science, by Grant-in-Aid for Exploratory Research 18659495 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, by a grant from the Human Frontier Science Program, by a Health and Labour Science Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and by Tohoku University Global COE Program “Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre” to H.W., and by a Grant-in-Aid for JSPS Fellows from the Japan Society for the Promotion of Science to S.K.

References

- [1] Zheng, J., Shen, W., He, D.Z.Z., Long, K.B., Madison, L.D. and Dallos, P. (2000) Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature* 405, 149–155.
- [2] Ashmore, J. (2008) Cochlear outer hair cell. *Physiol. Rev.* 88, 173–210.
- [3] Loo, T.W. and Clarke, D.M. (1997) Correction of defective protein kinesis of human P-glycoprotein mutants by substrates and modulators. *J. Biol. Chem.* 272 (2), 709–712.
- [4] Loo, T.W., Bartlett, M.C. and Clarke, D.M. (2005) Rescue of folding defects in ABC transporters using pharmacological chaperones. *J. Bioenerg. Biomembr.* 37 (6), 501–507.
- [5] Janovick, J.A., Maya Nunez, G. and Conn, P.M. (2002) Rescue of hypogonadotropic hypogonadism-causing and manufactured GnRH receptor mutants by a specific protein-folding template: misrouted proteins as a novel disease etiology and therapeutic target. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (7), 3255–3262.
- [6] Morello, J.P., Salahpour, A., Laperriere, A., Bernier, V., Arthus, M.F., Lonergan, M., Petaja Repo, U., Angers, S., Morin, D., Bichet, D.G. and Bouvier, M. (2000) Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and function of misfolded V2 vasopressin receptor mutants. *J. Clin. Invest.* 105 (7), 887–895.
- [7] Ulloa-Aguirre, A., Janovick, J.A., Brothers, S.P. and Conn, P.M. (2004) Pharmacologic rescue of conformationally-defective proteins: implications for the treatment of human disease. *Traffic* 5 (11), 821–837.
- [8] Tunstall, M.J., Gale, J.E. and Ashmore, J.F. (1995) Action of salicylate on membrane capacitance of outer hair cells from the guinea-pig cochlea. *J. Physiol.* 485, 739–752.
- [9] Kakehata, S. and Santos-Sacchi, J. (1996) Effects of salicylate and lanthanides on outer hair cell motility and associated gating charge. *J. Neurosci.* 16 (16), 4881–4889.
- [10] Kumano, S., Iida, K., Murakoshi, M., Naito, N., Tsumoto, K., Ikeda, K., Kumagai, I., Kobayashi, T. and Wada, H. (2005) Effects of mutation in the conserved GTSRH sequence of the motor protein prestin on its characteristics. *JSME Int. J.* 48C, 403–410.
- [11] Kumano, S., Tan, X., He, D.Z.Z., Iida, K., Murakoshi, M. and Wada, H. (2009) Mutation-induced reinforcement of prestin-expressing cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389, 569–574.
- [12] Naoghare, P.K., Kwon, H.T. and Song, J.M. (2007) An automated method for in vitro anticancer drug efficacy monitoring based on cell viability measurement using a portable photodiode array chip. *Lab Chip* 7, 1202–1205.
- [13] Iida, K., Tsumoto, K., Ikeda, K., Kumagai, I., Kobayashi, T. and Wada, H. (2005) Construction of an expression system for the motor protein prestin in Chinese hamster ovary cells. *Hear. Res.* 205 (1–2), 262–270.
- [14] Santos Sacchi, J. (1991) Reversible inhibition of voltage-dependent outer hair cell motility and capacitance. *J. Neurosci.* 11, 3096–3110.
- [15] Oliver, D., He, D.Z.Z., Klöcker, N., Ludwig, J., Schulte, U., Waldegger, S., Ruppertsberg, J.P., Dallos, P. and Fakler, B. (2001) Intracellular anions as the voltage sensor of prestin, the outer hair cell motor protein. *Science* 292 (5525), 2340–2343.

Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium

Takatoshi Inaoka^{a,1}, Hirofumi Shintaku^{b,1}, Takayuki Nakagawa^{a,2}, Satoyuki Kawano^b, Hideaki Ogita^a, Tatsunori Sakamoto^a, Shinji Hamanishi^c, Hiroshi Wada^d, and Juichi Ito^a

^aDepartment of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan; ^bDepartment of Mechanical Science and Bioengineering, Graduate School of Engineering Science, Osaka University, Osaka 560-8531, Japan; ^cDepartment of Mechanical Engineering, Sendai National College of Technology, Miyagi 981-1239, Japan; and ^dDepartment of Bioengineering and Robotics, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Miyagi 980-8579, Japan

Edited by Dale Purves, Duke University Medical Center, Durham, NC, and approved September 13, 2011 (received for review June 25, 2011)

Cochlear hair cells convert sound vibration into electrical potential, and loss of these cells diminishes auditory function. In response to mechanical stimuli, piezoelectric materials generate electricity, suggesting that they could be used in place of hair cells to create an artificial cochlear epithelium. Here, we report that a piezoelectric membrane generated electrical potentials in response to sound stimuli that were able to induce auditory brainstem responses in deafened guinea pigs, indicating its capacity to mimic basilar membrane function. In addition, sound stimuli were transmitted through the external auditory canal to a piezoelectric membrane implanted in the cochlea, inducing it to vibrate. The application of sound to the middle ear ossicle induced voltage output from the implanted piezoelectric membrane. These findings establish the fundamental principles for the development of hearing devices using piezoelectric materials, although there are many problems to be overcome before practical application.

cochlear implant | hearing loss | mechano-electrical transduction | traveling wave | regeneration

The cochlea is responsible for auditory signal transduction in the auditory system. It responds to sound-induced vibrations and converts these mechanical signals into electrical impulses, which stimulate the auditory primary neurons. The human cochlea operates over a three-decade frequency band from 20 Hz to 20 kHz, covers a 120-dB dynamic range, and can distinguish tones that differ by <0.5% in frequency (1). It is relatively small, occupying a volume of <1 cm³, and it requires ~14 μW power to function (2).

The mammalian ear is composed of three parts: the outer, middle, and inner ears (Fig. 1A) (3). The outer ear collects sound and funnels it through the external auditory canal to the tympanic membrane. The cochlea consists of three compartments: scala vestibuli and scala tympani, which are filled with perilymph fluid, and scala media, which is filled with endolymph fluid (Fig. 1C). The scala vestibuli and scala tympani form a continuous duct that opens onto the middle ear through the oval and round windows. The stapes, an ossicle in the middle ear, is directly coupled to the oval window. Sound vibration is transmitted from the ossicles to the cochlear fluids through the oval window as a pressure wave that travels from the base to the apex of the scala vestibuli through the scala tympani and finally to the round window (Fig. 1B). The scala media are membranous ducts that are separated from the scala vestibuli by Reissner's membrane and separated from the scala tympani by the basilar membrane. The pressure wave propagated by the vibration of the stapes footplate causes oscillatory motion of the basilar membrane, where the organ of Corti is located. The organ of Corti contains the sensory cells of the auditory system; they are known as hair cells, because tufts of stereocilia protrude from their apical surfaces (Fig. 1D). The oscillatory motion of the basilar membrane results in the shear motion of the stereociliary bundle of hair cells, resulting in depolarization of hair cells.

The cochlea amplifies and filters sound vibration by means of structural elements, especially the basilar membrane, and through

an energy-dependent active process of fine-tuning that is largely dependent on the function of the outer hair cells. The location of the largest vibration in the basilar membrane depends on the frequency of the traveling wave (Fig. 1E) (4, 5). The width, thickness, and stiffness of the basilar membrane vary along the length of the cochlear spiral. Because of this variation in mechanical impedance, high-frequency sounds amplify the motion of the basilar membrane near the base of the cochlea, whereas low-frequency sounds amplify its motion near the apex (Fig. 1E). Hair cells within a frequency-specific region are selectively stimulated by basilar membrane vibration according to the traveling wave theory. The mechanical filtering of sound frequency by structural elements of the cochlea allows it to function as a highly sophisticated sensor. Additional details of cochlear macro- and micro-mechanics can be found in the review by Patuzzi (6).

Both inner and outer hair cells are arranged in four rows along the entire length of the cochlear coil (Fig. 1D). The single row of inner hair cells plays a central role in transmission of sound stimuli to the auditory primary neurons, whereas the three rows of outer hair cells amplify and filter sound vibration. The outer hair cells are capable of somatic electromotility driven by the molecular motor protein prestin, which is located in the outer hair cell membrane (7). The electromotility of outer hair cells contributes to the fine-tuning to sound frequency (8–11). The stereocilia also play a role in signal amplification in amphibians. Active hair bundle motions correlated with transduction channel gating resonate with the stimulus and enhance basilar membrane movement. A more detailed description of the mechanisms of cochlear amplification can be found in the review by LeMasurier and Gillespie (12).

Sensorineural hearing loss (SNHL) is a common disability caused by loss of hair cells (13, 14). Most cases of SNHL are irreversible, because mammalian hair cells have a limited capacity for regeneration (15, 16). The loss of outer hair cells diminishes the fine-tuning of the cochlea to sound frequency. The loss of inner hair cells results in profound hearing impairment because of lack of transmission of auditory signals from the cochlea to the central auditory system. At present, therapeutic options for profound SNHL are limited to cochlear implants, which have partially restored the hearing of more than 120,000 patients worldwide (17). A cochlear implant has both external and internal parts. The former includes microphones, speech processors, and transmitters, and the latter includes receivers,

Author contributions: H.S., T.N., S.K., T.S., H.W., and J.I. designed research; T.I., H.S., H.O., and S.H. performed research; H.O., S.H., and H.W. contributed new reagents/analytic tools; T.I., H.S., T.N., S.K., T.S., and S.H. analyzed data; and T.I., H.S., and T.N. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS Direct Submission.

Freely available online through the PNAS open access option.

¹T.I. and H.S. contributed equally to this work.

²To whom correspondence should be addressed. E-mail: tnakagawa@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp.

This article contains supporting information online at www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1110036108/-DCSupplemental.

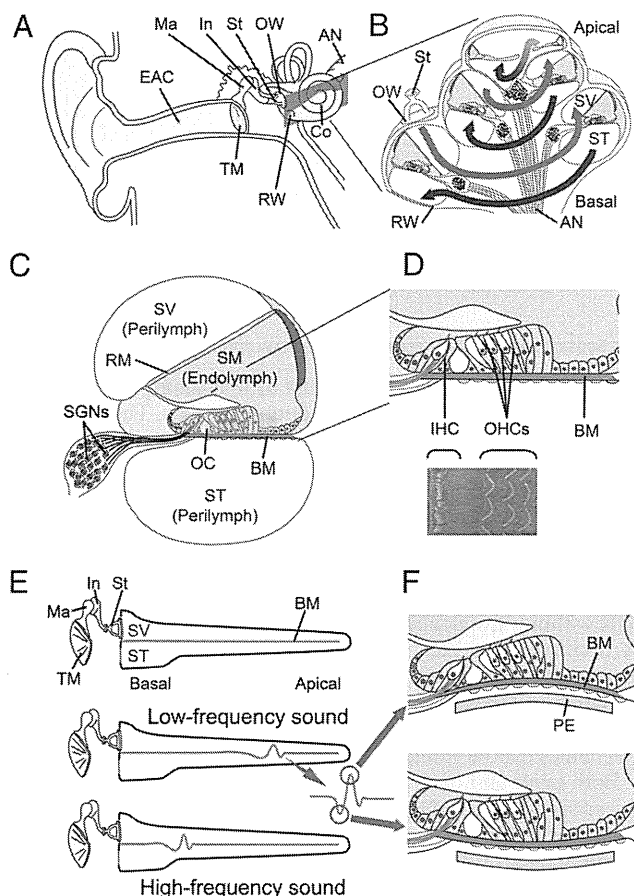


Fig. 1. Anatomy of the mammalian cochlea. (A) Schematic drawing of the human auditory system. AN, auditory nerve; Co, cochlea; EAC, external auditory canal; In, incus; Ma, malleus; OW, oval window; RW, round window; St, stapes; TM, tympanic membrane. (B) Schematic drawing of a cochlear coil. Sound vibrations transmitted to the cochlea fluid in the scala vestibule (SV) through the OW travel up from the basal turn to the apical turn (red lines) and then back to the basal turn (blue lines) in the scala tympani (ST). (C) Schematic drawing of a cochlear duct. The ST and SV are filled with the perilymph. The scala media (SM), which is separated from the ST by Reissner's membrane (RM) and separated from the SV by the basilar membrane (BM), is filled with the endolymph. The organ of Corti (OC) is located on the BM. Spiral ganglion neurons (SGNs) are located in the modiolus of the cochlea. (D) Schematic drawing and scanning EM of the organ of Corti. One row of inner hair cells (IHCs) and three rows of outer hair cells (OHCs) are arranged along the entire length of the cochlear coil. (E) Schematic drawing of traveling wave theory. Low-frequency sounds vibrate the BM in the apical portion of a cochlea, whereas high-frequency sounds provoke vibration in the basal portion of a cochlea. (F) Schematic drawing showing the vibration of the BM and a piezoelectric membrane (PE) implanted in the ST of a cochlea in response to sound stimuli.

stimulators, and electrode arrays, which are surgically inserted under the skin or into the cochlea. Arrays of up to 24 electrodes are generally implanted into the scala tympani, and they directly stimulate the auditory primary neurons. The conversion of sound stimuli to electrical signals is performed by the external speech processor and transmitter and the internal receiver and stimulator. A battery is required to generate electrical output. Schematics and additional descriptions of the history, present status, and future directions of cochlear implants can be found in the work by Zeng et al. (17).

The traveling wave theory proposed by von Békésy (4, 5) was validated using cochleae from cadavers, indicating that, even after complete loss of hair cell function, the mechanical tonotopy for sound frequency remains within the cochlea. This phenomenon also persists in deafened cochleae. However, to our

knowledge, electrical hearing devices have not yet used mechanical cochlear tonotopy for sound frequency. In theory, an implantable device that converts sound vibration to electric potential could be fabricated using microelectromechanical systems and implanted close to the basilar membrane of the cochlea. The vibration of the basilar membrane in response to sound stimuli should be transmitted to the implanted device, generating an electrical output (Fig. 1F). According to the traveling wave theory, tuning for sound frequency should be determined largely by where the device is implanted.

To test this hypothesis, we developed a prototype artificial cochlear epithelium using a piezoelectric membrane, which functions as a sensor with the capability for acoustic/electric conversion without a battery (18). The piezoelectric device, although not life-sized, showed a tonotopic map for frequencies of 6.6–19.8 kHz in air and 1.4–4.9 kHz in silicone oil, and it generated maximum electrical output from an electrode placed at the site of maximum vibration. In the present study, we showed that the electrical output from a prototype device in response to sound stimuli induced auditory brain-stem responses (ABRs) in deafened guinea pigs. We fabricated a life-sized device using microelectromechanical systems and tested its responses to sound application when implanted in the guinea pig cochlea. Our findings are a major step to developing an implantable artificial cochlear epithelium that can restore hearing.

Results and Discussion

Effects of Kanamycin and Ethacrynic Acid on Auditory Primary Neurons and Hair Cells. To examine the potential of a piezoelectric device to induce biological ABRs in deafened guinea pigs, we established a model in which all hair cells were lost but auditory primary neurons remained to avoid the confounding effects of hair cell-mediated responses. Adult Hartley guinea pigs ($n = 6$) were administered an i.m. injection of kanamycin (KM; 800 mg/kg) followed by an i.v. injection of ethacrynic acid (EA; 80 mg/kg), and the compound action potential was measured to monitor hearing function. A total loss of hearing was observed 7 d after the administration of drugs in all animals at all tested frequencies. We then examined the thresholds of electrically evoked ABRs (eABRs), which are generated by direct electrical stimulation of the auditory primary neurons to determine the survival of these cells in the animal model. Measurements of eABR showed no significant elevation of eABR thresholds in animals treated with KM and EA compared with normal animals (2.50 ± 0.50 V in normal animals, 2.83 ± 0.37 V in test animals). Histological analysis revealed no significant loss of spiral ganglion, whereas there was a total loss of hair cells in test animals (Fig. S1).

Generation of ABRs by a Piezoelectric Device in Living Guinea Pigs.

A prototype piezoelectric device (Fig. 2A) containing a PVDF membrane (40- μ m thickness) was fabricated using microelectromechanical systems as described previously (18). The piezoelectric membrane was used as a transducer, and its electrical outputs were amplified by 1,000-fold. For stimulation of auditory primary neurons, platinum-iridium ball electrodes were implanted into the scala tympani of the cochlear basal turn (Fig. 2B). Typical ABRs in response to increased acoustic stimuli were recorded in our model animals (Fig. 2C).

When acoustic stimuli of 104.4 dB sound pressure level (SPL) were applied to the piezoelectric membrane, the first positive wave of ABRs was clearly identified at a latency of 1.07 ± 0.05 ms (Fig. 2C), which was identical to the latency of the first positive wave in eABRs (0.98 ± 0.06 ms) in guinea pigs in the present study (Fig. S2). In general, the first wave of eABRs corresponds to wave II of normal ABRs (19). Compared with the latency of wave II of normal ABRs in normal guinea pigs ($n = 4$, 2.99 ± 0.11 ms) (Fig. S2), the latency of the first positive wave of piezoelectric device-induced ABRs was ~ 2 ms short. However, the latency of the first positive wave of piezoelectric device-

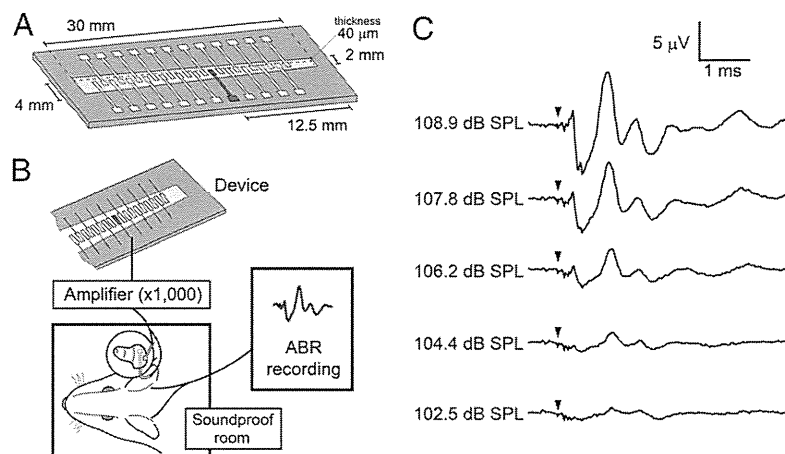


Fig. 2. ABR recording using a prototype device. (A) Schematic drawing of a prototype device with a piezoelectric membrane (yellow). A piezoelectric membrane has a thickness of 40 μm and a length of 30 mm. An array of 24 electrodes, made of aluminum thin film, is fabricated on the upper side of a piezoelectric membrane, which is aligned in the midline of the trapezoidal slit of the stainless plate. An electrode used in the experiment of stimulating auditory primary neurons is located 12.5 mm from the shorter side of the trapezoidal membrane (shown in red). (B) Schematic drawing of a setting for ABR recording using a piezoelectric device. Electrical signals generated by a piezoelectric membrane in response to acoustic stimuli are amplified and transferred to the cochlea. Bioelectrical signals were recorded as ABRs from needle electrodes inserted dorsal to ears. (C) ABRs by electrical signals derived from a prototype device by acoustic stimuli. Arrowheads indicate the timing of acoustic stimuli.

induced ABRs was almost similar to the latency between waves I and II of normal ABRs (0.83 ± 0.04 ms). These findings showed that the piezoelectric membrane generated biological ABRs by converting acoustic stimuli to electrical signals.

Transmission of Sound Vibration from the External Auditory Canal to the Implanted Piezoelectric Device. The transmission of sound waves from the external auditory canal to a piezoelectric mem-

brane implanted into the cochlea is crucial to realize hearing recovery by a piezoelectric device based on the traveling wave theory. To test the transmission of sound waves from the external auditory canal to a piezoelectric membrane, we developed an implantable device that was specialized for the basal turn of the guinea pig cochlea (Fig. 3 A and B). The device contained a PVDF fluoride trifluoroethylene [P(VDF-TrFE)] membrane with a frequency response of 16–32 kHz, which corresponded to

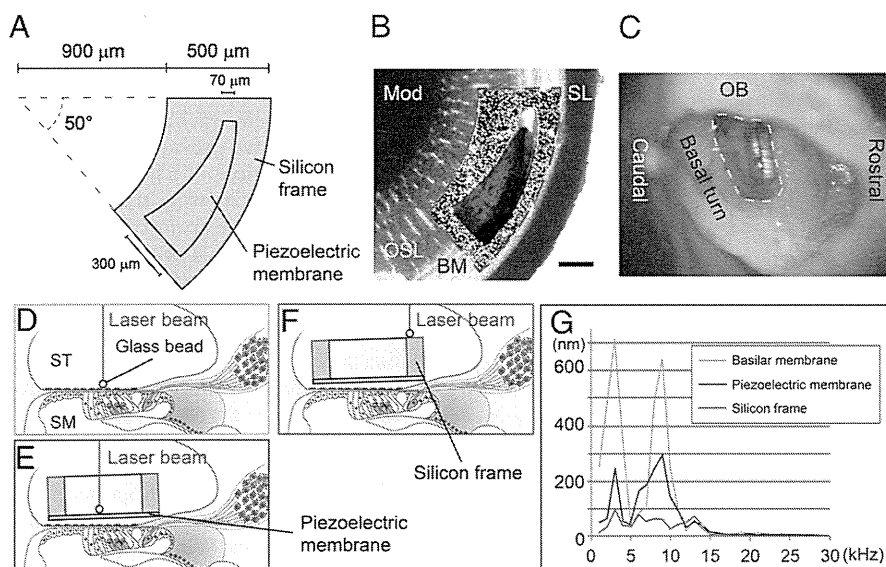


Fig. 3. Sound transmission from the external auditory canal to a piezoelectric device implanted in the cochlea. (A) Design of an implantable piezoelectric device. (B) A merged image of an implantable piezoelectric device and the basal turn of the guinea pig cochlea. To determine the radius of curvature of the outer border and the inner border of the fan-shaped silicon frame and location of the slit in the silicon frame, we measured radius of curvature of the cochlear basal turn, length between an inner edge of the spiral ligament (SL) and a medial end of the osseous lamina (OSL) where the device will be implanted, and length of the basilar membrane (BM); length between inner edge of spiral ligament and lateral end of osseous lamina. An outline of the silicon frame is shown by a red dotted line. The silicon frame is positioned on the osseous spiral lamina, and the slit of the device is located adjacent to the BM. Mod, cochlear modiolus. (Scale bar: 200 μm .) (C) A microscopic view of an implanted device in the basal turn of the guinea pig cochlea. The yellow dotted line indicates an opening in the basal turn of the cochlea. OB, otic bulla. (D–F) Schematic drawings of measuring vibration amplitudes using a laser Doppler vibrometer. A glass bead is placed on the BM (D), piezoelectric membrane (E), or silicon frame (F). Red lines indicate a laser beam from a laser Doppler vibrometer. SM, scala media; ST, scala tympani. (G) Vibration amplitudes of a BM (green), piezoelectric membrane (blue), and silicon frame (red) corresponding to frequencies of applied sounds.

the response of the basal turn of guinea pig cochleae (20). We implanted the device into the scala tympani of the basal portion of an intact cochlea (Fig. 3C). Before implantation, we measured the vibration of the basilar membrane in response to sound stimuli from the external auditory canal at various frequencies between 1 and 30 kHz. A glass bead (50- μm diameter) was placed on the basilar membrane (Fig. 3D), and its movement was measured using a laser Doppler vibrometer (21). When continuous pure tones were applied through the external auditory canal, the amplitudes for vibration of the basilar membrane showed peaks at 3 and 9 kHz (Fig. 3G, green line). In response to 3 kHz sound stimuli at 101.7 dB SPL, the largest amplitude was 642 nm, which was consistent with previous observations (21). Measurements of the vibratory movements of the piezoelectric membrane (Fig. 3E) also revealed two peaks of vibration amplitudes similar to the peaks of the basilar membrane (Fig. 3G, blue line). The maximum amplitude of the piezoelectric membrane was 293 nm in response to 9 kHz sound stimuli at 109.2 dB SPL.

In contrast to the piezoelectric membrane, measurements of the movements of the silicon frame (Fig. 3F) revealed no apparent peaks in the amplitudes of oscillations, which were all within 100 nm (Fig. 3G, red line). The differences in response between the piezoelectric membrane and silicon frame may be caused by the difference in the stiffness. In addition, the piezoelectric membrane was located closer to the basilar membrane than the silicon frame, and the basilar membrane may be a preferable location to receive sound vibration. These findings showed that sound stimuli transmitted through the external auditory canal caused vibration of a piezoelectric membrane implanted within the scala tympani of cochleae. Notably, the piezoelectric membrane exhibited similar tuning for sound frequency as the basilar membrane, indicating that it could reproduce the mechanical tonotopy of the latter. The tuning for sound frequency of the basilar and piezoelectric membranes differed from the tuning of the basilar membrane in normal guinea pig cochleae, which might have been caused by the opening of the cochlear wall for implantation of the device and taking measurements using a laser Doppler vibrometer.

Generation of Voltage Output by the Implanted Device in Response to Sound Stimuli. To show the technical feasibility of the piezoelectric hearing device, we examined whether sound stimuli generated electrical output from the piezoelectric membrane after implantation into the cochlea. For this purpose, we established an ex vivo model of a guinea pig temporal bone, in which sound stimuli were directly applied to the stapes, which transmits sound vibration to the oval window of the cochlea (Fig. 1A and B). A miniaturized device modified to contain a silicon rod carrying electrodes for monitoring the voltage output from the piezoelectric membrane (Fig. 4A and B) was implanted into the basal portion of cochleae. A miniaturized device was able to generate electrical output ranging from 0.14 to 5.88 mV in response to sound stimuli at 100 dB SPL at frequencies of 1–40 kHz in air (Fig. S3).

When 30-cycle tone-burst stimuli at 100 dB SPL at a frequency of 5, 10, or 20 kHz were directly applied to the stapes using an actuator, peak to peak voltage output of 23.7, 5.7, or 29.3 μV was recorded, respectively (Fig. 4C). After completion of the sound application, the amplitudes of voltage output gradually decreased and returned to the original level within 3 ms, which mimicked the biological response of the basilar membrane. In a control setting, in which an actuator generated sound stimuli but was not attached to the stapes, negligible voltage output was recorded (Fig. 4C). These findings showed that sound stimuli from the stapes generated voltage output from the piezoelectric device implanted in the cochlea. Notably, the voltage outputs from the piezoelectric device differed depending on the applied

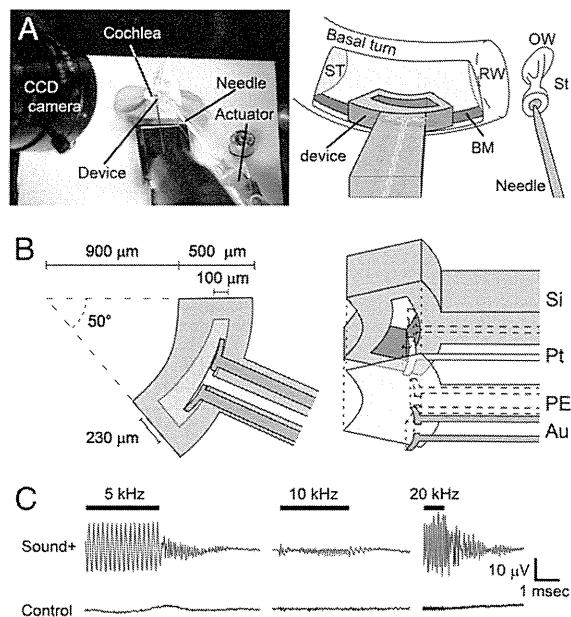


Fig. 4. Electrical output from the piezoelectric membrane implanted in the guinea pig cochlea in response to sound application to the stapes. (A) Photograph and schematic drawing showing the setting of an ex vivo system. A guinea pig temporal bone was set on a stage, and an implantable device was inserted into the scala tympani (ST) of the basal turn and placed close to the basilar membrane (BM). A needle was attached on the head of the stapes (St) to transmit sound vibrations through the oval window (OW). RW, round window. (B) Design of the implantable piezoelectric device. Au, gold film electrode; PE, piezoelectric membrane; Pt, platinum film electrode; Si, silicon frame. (C) Electrical output from a piezoelectric membrane in response to sound stimuli. Bars indicate the period for sound application. Waveforms in red show electrical output when sound stimuli are applied to the stapes, and waveforms in blue show those in a control setting.

sound frequency. The maximum voltage outputs in response to 5 and 20 kHz sound stimuli were similar (23.7 and 29.3 μV , respectively), whereas the outputs in response to 10 kHz sound stimuli were smaller (5.7 μV).

Researchers have previously attempted to develop an artificial cochlea that functions as a highly sophisticated sensor. Studies by von Békésy (4, 5) showing traveling waves in the basilar membrane using cochleae from cadavers led to the development of several physical models of the cochlea. The first group of these models comprised scaled-up versions of the cochlea (22–24). Recently, researchers have developed fluid-filled microscale models that respond to sound in a manner similar to the mammalian cochlea. The work by Zhou et al. (25) showed a tonotopic map over the 0.3- to 15-kHz band in a life-sized model. The work by Chen et al. (26) developed a beam array fixed on a trapezoidal channel and investigated the vibrating characteristics in water. The work by Wittbrodt et al. (27) developed a device containing a polyimide membrane with an aluminum frame, which shared some similarities with the biological cochlea in terms of traveling waves. The work by White and Grosh (28) used silicon micromachining technology to create their cochlea model. This work was important, because the batch micromachining process used to fabricate this system paved the way for the future integration of sensing elements into the structure to produce low-power, micromechanical, and cochlear-type sensor filters. However, these devices have no potential for generating electrical output in response to sound stimuli. Providing high-quality hearing through the cochlear implant involves the development of a device with high channel capability, low-power requirements, and small size (29). The work by Bachman et al. (29) fabricated

a micromechanical multiband transducer that consisted of an array of micromachined polymer resonators, and it examined its sensitivity to sound frequency; however, the work focused on the low-power requirements of the transducer and proposed a design that could be implanted into the middle ear cavity (29), which fundamentally differed from our concept.

The present report describes a device at the technology–biology interface that can mimic the function of the basilar membrane and inner hair cells using a combination of traditional traveling wave theory and microelectromechanical systems. This device could be described as the technological regeneration of hair cells. The device, which consists of a piezoelectric membrane and silicon frame, can be implanted into the guinea pig cochlea. It is able to resonate in response to sound stimuli similar to the natural basilar membrane and generate electric output, whereas previously reported devices required an electrical supply, and realizing low-energy requirements remains a goal for the future development of cochlear implants (29). We, therefore, consider the ability of our device to generate electrical output in response to sound stimuli to be a great advantage. In practice, the electrical output from our device is not sufficient to stimulate auditory primary neurons. The electrical output should be 10^5 -fold higher than the output of the present device for effective stimulation of auditory primary neurons when electrodes are placed in the scala tympani similar to conventional cochlear implants. We should optimize the location and fixation of a piezoelectric device in a cochlea for obtaining the maximum oscillation of a piezoelectric membrane, because electrical output from a piezoelectric membrane after implantation in a cochlea decreased to ~10% of electrical output recorded in the *in vitro* setting (Fig. S3). To increase the power of a piezoelectric device, we will examine the potential of other piezoelectric materials for generation of electrical output and the effects of reduction in thickness of a piezoelectric membrane and multilayer constructions of piezoelectric membranes. In addition, it is also important to reduce electrical output required for sufficient stimulation of auditory primary neurons. For this purpose, we are developing microelectrodes that are able to access close to auditory primary neurons. Finally, our device has only passive sensitivity to sound frequencies. To enhance this sensitivity, additional mechanisms mimicking the function of outer hair cells need to be developed.

Materials and Methods

Experimental Animals. A total of 26 female adult Hartley guinea pigs (4–10 wk, 300–600 g in weight; Japan SLC) with a normal Preyer pinna reflex served as the experimental animals. Animal care was conducted under the supervision of the Institute of Laboratory Animals, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan. All experimental procedures followed the National Institutes of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals. In all procedures necessitating general anesthesia, the animals were administered an *i.m.* injection of midazolam (10 mg/kg; Astellas Pharma) and xylazine (0.01 mg/kg; Bayer). Supplemental doses were administered every 2 h or more often if the animal withdrew its leg in response to applied pressure.

eABR Recording. Measurements of eABRs were performed as previously described (30). Biphasic voltage pulses were generated under computer control using a real-time processor (Tucker-Davis Technologies). Electrical stimuli were applied between two intracochlear platinum–iridium electrodes. Bioelectrical signals were digitally amplified, averaged for 500 repetitions, and recorded using subdermal stainless steel needle electrodes.

Prototype Piezoelectric Device. The prototype piezoelectric device was fabricated as previously described (18). A thin aluminum film was formed on both sides of the 40- μm -thick PVDF membrane by sputtering. An electrode array with 24 rectangular elements was fabricated from the aluminum film using a standard photolithography and etching process on the upper side of the PVDF membrane. The aluminum film on the lower side served as a ground electrode.

Prototype Device ABRs. The ABRs produced using the prototype device were measured 7 d after the administration of KM and EA. The generation of trigger signals and the recordings of the evoked potentials were performed using PowerLab/4sp. The trigger signals were conveyed to a function generator (WF1945B; NF Corporation), which was programmed to generate a sinusoidal output signal for each trigger. The amplitudes and frequencies of the sinusoidal outputs were digitally controlled at a base frequency and duration of 5 kHz and 0.2 ms, respectively. The output signals were connected to a custom-made actuator, which delivered acoustic waves to the device. The amplitudes applied to the actuator were calibrated to produce vibrations of the piezoelectric membrane of the device equivalent to those vibrations produced by the application of sound at pressure levels ranging from 87 to 115 dB SPL. The electrical signals generated by the prototype device in response to the acoustic waves of the actuator were transmitted to a custom-made amplifier, which produced a 1,000-fold increase, and their waveforms and amplitudes were monitored by an oscilloscope (WaveJet 314A; LeCroy). A biphasic signal was extracted from the electrical signals using a custom-made complementary metal oxide semiconductor switch to prevent the signal induced by reversion of the piezoelectric membrane. Signals from the complementary metal oxide semiconductor switch were also conducted to platinum–iridium electrodes implanted in the scala tympani of the cochlear basal turn of guinea pigs ($n = 4$) placed in a soundproof room. The bioelectrical signals were averaged for 500 repetitions, and they were recorded using subdermal stainless steel needle electrodes. The responses were verified at least two times.

Implantable Miniaturized Device. An implantable device for examining the transmission of sound from the external auditory canal to the piezoelectric membrane was fabricated using a P(VDF-TrFE) membrane (KF-W#2200; Kureha) and a silicon frame according to the methods described previously (31). The surface of the 300- μm -thick silicon substrate (100) was penetrated by hexamethyldisilazane (Tokyo Ohka Kogyo) to enhance adhesion of the P(VDF-TrFE) membrane. An *N,N*-dimethylformamide (Nacalai Tesque) solution containing P(VDF-TrFE) at a concentration of 8% weight was spun on the silicon substrate. It was then heated to crystallize the P(VDF-TrFE) at a thickness of 3 μm . The opposite side of the silicon substrate was treated with photolithography and an etching process to form a fan-shaped silicon frame with a slit to accommodate the flexible piezoelectric membrane. The fan-shaped silicon frame and the location of the slit were designed based on the shape of the cochlear basal turn of adult guinea pigs. The slit in the silicon frame was positioned such that the sheet was adjacent to the portions of the basilar membrane where it vibrated the most (32).

Surgical Procedure for Implantation of the Miniaturized Device into the Cochlea. A laser Doppler vibrometer (LV-1100; Ono Sokki) was used to measure the vibrations of the basilar membrane and the piezoelectric membrane of the device implanted in the cochlea. Under general anesthesia, a retroauricular incision was made to expose the bulla of an experimental animal with a normal cochlea ($n = 1$). An opening was made in the otic bulla while preserving the tympanic annulus, tympanic membrane, and ossicles. This opening was used to direct the laser beam to the cochlea to measure the vibrations. After a skin incision in the submandibular region, cochleostomy was made in the scala tympani of the basal turn for insertion of the implantable device. After a tracheotomy, suxamethonium chloride hydrate (10 mg; Kyorin Pharmaceutical) was injected *i.m.*, and a ventilation tube was inserted into the trachea to suppress movements from spontaneous ventilation.

Measurement of Vibrations Using a Laser Doppler Vibrometer. Sine wave signals produced by a function generator were delivered to an electrostatic speaker driver (ED1; Tucker-Davis Technologies) to generate pure tones from an electrostatic speaker as acoustic stimuli. Continuous pure tones were applied through the external auditory canal of the animals from 1 to 30 kHz at 1-kHz intervals at levels between 62.5 and 109.2 dB SPL. We measured the vibrations in response to sound stimuli using a laser Doppler vibrometer (21, 33). Initially, a glass bead (50- μm diameter) was set on the basilar membrane. A laser Doppler vibrometer beam was directed to the glass bead (Fig. 3). The vibrations of the basilar membrane were measured five times for each frequency and averaged using a custom-made program. Subsequently, the miniaturized device was manually inserted into the scala tympani with its piezoelectric membrane adjacent to the basilar membrane. The laser beam was directed to a glass bead either placed on the surface of the piezoelectric membrane (Fig. 3) or fixed on the silicon frame (Fig. 3) of the implantable device for reflection to detect vibrations.

Miniaturized Device for Voltage Output Recording. The design of an implantable miniaturized device for vibration measurement was modified to record the voltage output from the piezoelectric membrane after implan-

tation into a cochlea. An implantable miniaturized device was connected to a silicon rod carrying electrodes for monitoring the voltage output from the piezoelectric membrane. Two thin (40-nm thickness) gold electrodes, which faced the basilar membrane of the cochlea, were formed by thermal deposition on the piezoelectric membrane. One thin (100-nm thickness) platinum electrode was formed by rf magnetron sputtering on the opposite side of the piezoelectric membrane for recording the output voltage.

Recording Voltage Output from the Piezoelectric Membrane in Response to Sound Stimuli. Two right temporal bones of guinea pigs were used. The bony wall of the otic bulla was removed to expose the basal portion of the cochlea and the incudostapedial joint. After separating the head of the stapes from the incus, the tympanic membrane, malleus, and incus were removed. Cochleostomy of the basal portion of cochlea was performed to access the scala tympani. The temporal bones were then fixed on a stage. The head of the stapes and an actuator (AE0203D04F; NEC/TOKIN) were connected with a needle. The position of the tip of the needle was monitored by a CCD

camera during the recording. Tone-burst signals were delivered to an actuator using a function generator (NF Corporation). A modified miniaturized device was inserted into the scala tympani of the basal portion of the cochlea through the cochleostomy site, and it was attached to the piezoelectric membrane and the basilar membrane using a micromanipulator. The scala tympani was filled with 285 mM mannitol solution during the recording. The voltage outputs from the piezoelectric membrane were transmitted to a custom-made amplifier that produced a 1,000-fold increase, and their waveforms and amplitudes were monitored with an oscilloscope (WaveRunner 44MXi-A; LeCroy).

ACKNOWLEDGMENTS. The authors thank Shin-ichiro Kitajiri and Norio Yamamoto for technical contributions to histological analyses and Koza Kumakawa, Yasushi Naito, and Harukazu Hiraumi for contributions to the development of surgical procedures. This study was supported by grants for Research on Sensory and Communicative Disorders from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (to J.I.).

- Dallos P (1996) *The Cochlea*, eds Dallos P, Popper AN, Fay RR (Springer, New York), pp 1–43.
- Sarpeshkar R, Lyon RF, Mead C (1998) A low-power wide-dynamic-range analog VLSI cochlea. *Analog Integr Circuits Signal Process* 16:245–274.
- Slepecky NB (1996) *The Cochlea*, eds Dallos P, Popper AN, Fay RR (Springer, New York), pp 44–129.
- von Békésy G (1960) *Experiments in Hearing*, ed Wever EG (McGraw-Hill, New York), pp 404–429.
- von Békésy G (1970) Travelling waves as frequency analysers in the cochlea. *Nature* 225:1207–1209.
- Patuzzi R (1996) *The Cochlea*, eds Dallos P, Popper AN, Fay RR (Springer, New York), pp 186–257.
- Belyantseva IA, Adler HJ, Curi R, Frolenkov GI, Kachar B (2000) Expression and localization of prestin and the sugar transporter GLUT-5 during development of electromotility in cochlear outer hair cells. *J Neurosci* 20:RC116.
- Davis H (1983) An active process in cochlear mechanics. *Hear Res* 9:79–90.
- Evans BN, Dallos P (1993) Stereocilia displacement induced somatic motility of cochlear outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:8347–8351.
- Zheng J, et al. (2000) Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature* 405:149–155.
- Lieberman MC, et al. (2002) Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. *Nature* 419:300–304.
- LeMasurier M, Gillespie PG (2005) Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification. *Neuron* 48:403–415.
- Lieberman MC, Rosowski JJ, Lewis RF (2010) *Schuknecht's Pathology of the Ear*, eds Merchant SN, Nadol JB (People's Medical Publishing House-USA, Shelton, CT), 3rd Ed, pp 104–127.
- Merchant SN (2010) *Schuknecht's Pathology of the Ear*, eds Merchant SN, Nadol JB (People's Medical Publishing House-USA, Shelton, CT), 3rd Ed, pp 631–663.
- Diaz RC (2009) Inner ear protection and regeneration: A 'historical' perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17:363–372.
- Oshima K, Suchert S, Blevins NH, Heller S (2010) Curing hearing loss: Patient expectations, health care practitioners, and basic science. *J Commun Disord* 43:311–318.
- Zeng FG, Rebscher S, Harrison WV, Sun X, Feng H (2008) Cochlear implants: System design, integration and evaluation. *IEEE Rev Biomed Eng* 1:115–142.
- Shintaku H, et al. (2010) Development of piezoelectric acoustic sensor with frequency selectivity for artificial cochlea. *Sens Actuators A* 158:183–192.
- Yamane H, Marsh RR, Potsic WP (1981) Brain stem response evoked by electrical stimulation of the round window of the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89: 117–124.
- Viberg A, Canlon B (2004) The guide to plotting a cochleogram. *Hear Res* 197:1–10.
- Wada H, Homma Y, Takahashi S, Takasaka T, Ohyama K (1996) *Proceedings of the International Symposium on Diversity in Auditory Mechanics*, eds Lewis ER, et al. (World Scientific, Teaneck, NJ), pp 284–290.
- Helle R (1977) Investigation of the vibrational processes in the inner ear with the aid of hydromechanical models. *J Audiol Techn* 16:138–163.
- Chadwick RS, Fourny ME, Neiswander P (1980) Modes and waves in a cochlear model. *Hear Res* 2:475–483.
- Lechner TP (1993) A hydromechanical model of the cochlea with nonlinear feedback using PVF2 bending transducers. *Hear Res* 66:202–212.
- Zhou G, Bintz L, Anderson DZ, Bright KE (1993) A life-sized physical model of the human cochlea with optical holographic readout. *J Acoust Soc Am* 93:1516–1523.
- Chen F, et al. (2006) A hydromechanical biomimetic cochlea: Experiments and models. *J Acoust Soc Am* 119:394–405.
- Wittbrodt MJ, Steele CR, Puria S (2006) Developing a physical model of the human cochlea using micro-fabrication methods. *Audiol Neurootol* 11:104–112.
- White RD, Grosh K (2005) Microengineered hydromechanical cochlear model. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:1296–1301.
- Bachman M, Zeng FG, Xu T, Li GP (2006) Micromechanical resonator array for an implantable bionic ear. *Audiol Neurootol* 11:95–103.
- Ogita H, et al. (2009) Surgical invasiveness of cell transplantation into the guinea pig cochlear modiolus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 71:32–39.
- Shintaku H, et al. (2010) Culturing neurons on MEMS fabricated P(VDF-TrFE) films for implantable artificial cochlea. *J Biomech Sci Eng* 5:229–235.
- Nilsen KE, Russell IJ (1999) Timing of cochlear feedback: Spatial and temporal representation of a tone across the basilar membrane. *Nat Neurosci* 2:642–648.
- Wada H, et al. (1999) Measurement of dynamic frequency characteristics of guinea pig middle ear by a laser Doppler velocimeter. *JSMIE Int J Ser C* 42:753–758.

完全埋め込み型 MEMS 人工内耳

中川隆之 川野聡恭 伊藤壽一

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 29 No. 12 2011年12月1日発行

中外医学社

完全埋め込み型 MEMS 人工内耳

中川 隆之 川野 聡恭 伊藤 壽一

本稿では、内耳の病態として感音難聴をとりあげ、先駆的な治療法開発として、表題である完全埋め込み型 Micro Electro Mechanical System (MEMS) 人工内耳について紹介する。数ある感覚障害の中で聴覚障害に対する治療は最も進んでいるものといえる。完全に聴力が失われた状態、聾となっても、多くの症例では人工内耳という電子器機を用いることによって聴覚が再獲得、あるいは獲得できる。人工内耳はペースメーカーと並んで最も対費用効果の高い医療と評価されている。先進国では広く普及しており、スウェーデンでは新たに生まれる聾児の90%は人工内耳手術を受けているとされる。人工内耳では電極を内耳蝸牛に挿入し、直接聴神経細胞(ラセン神経節細胞)を電気刺激することにより聴覚を得る方法である¹⁾。人工内耳はマイクロホン、音声分析装置、刺激電極、電波の送・受信機からなる。マイクロホンが外の音声をとらえ、体外にある音声分析装置で音を電気信号に変換する¹⁾。人工内耳臨床の現況については他稿および参考文献¹⁾を参照いただきたい。本稿では、全く新しい発想に基づく、完全埋め込み型人工聴覚器の開発について、既存の人工内耳や補聴器との違いを含めて解説する。

音響刺激の有毛細胞への伝達

内耳の基本的解剖や聴覚感覚細胞である有毛細胞の構造

なかがわ たかゆき 京都大学大学院講師/医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科
 かわの さとゆき 大阪大学大学院教授/基礎工学研究科
 いとう じゅいち 京都大学大学院教授/医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

や機能については、他稿および参考文献²⁾を参照していただき、われわれが開発している聴覚デバイスと関連する聴覚機構について簡単に説明する。空気の疎密波である音響は外耳道を通り、鼓膜を振動させる(図1A)。中耳には耳小骨と呼ばれる3つの小さな骨が連結しており、内耳にある蝸牛に効率よく音響刺激を伝達する役割を果たしている。鼓膜の振動はこれら耳小骨に伝わり、蝸牛卵円窓というところに接続しているアブミ骨が振動を卵円窓を介して、音響刺激を蝸牛に伝える。蝸牛は前庭階、中央階、鼓室階の3つのコンパートメントにより形成されており、すべて液体で満たされている。この液体の中を音響刺激が伝わっていく。蝸牛卵円窓に伝えられた振動は前庭階に伝えられ、振動は蝸牛の基底部から頂部へと進み、蝸牛の頂部からは鼓室階を振動は伝播され、基底部へと下っていき、正円窓膜に至る(図1B)。この振動の伝播により中央階と鼓室階の境界にある基底板が振動する。基底板の上には有毛細胞が存在し、基底板振動が有毛細胞に伝えられ、音響刺激が神経信号に変換される。

Traveling wave theory

ハンガリーの von Békésy (フォン・ベケシー) は、特定の周波数が蝸牛内の特定の部位の基底板を選択的に大きく振動させることを発見し、ノーベル賞を受賞した³⁾。低い音では蝸牛頂部で、高い音では蝸牛基底部で最大の基底板振幅が誘導される(図2A)。周波数に伴い、基底板が最大振幅する位置が移動することから、Traveling wave theory と命名されている。高度な周波数弁別能を持つ哺乳類の蝸牛には複数の周波数特性を高める仕組みが存在するが、

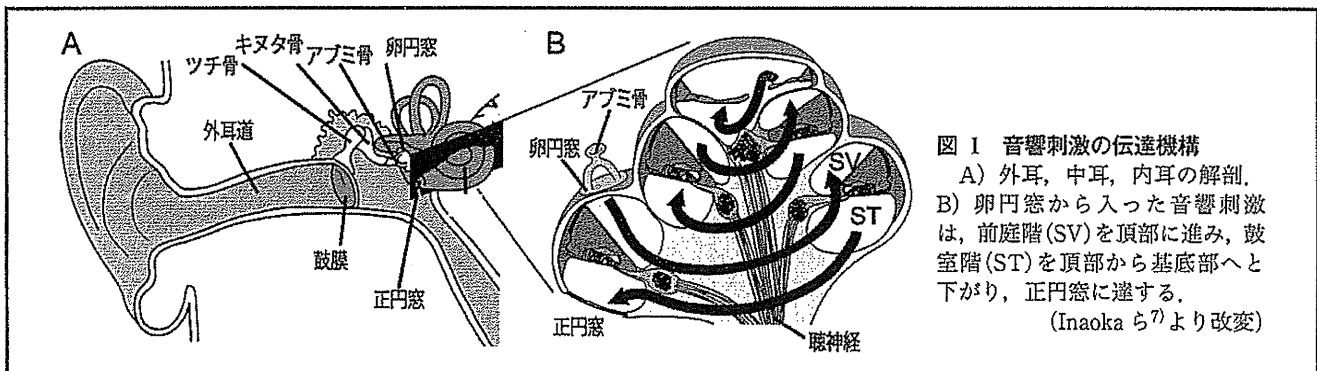


図1 音響刺激の伝達機構
 A) 外耳, 中耳, 内耳の解剖.
 B) 卵円窓から入った音響刺激は、前庭階(SV)を頂部に進み、鼓室階(ST)を頂部から基底部へと下がり、正円窓に達する。
 (Inaoka ら⁷⁾より改変)

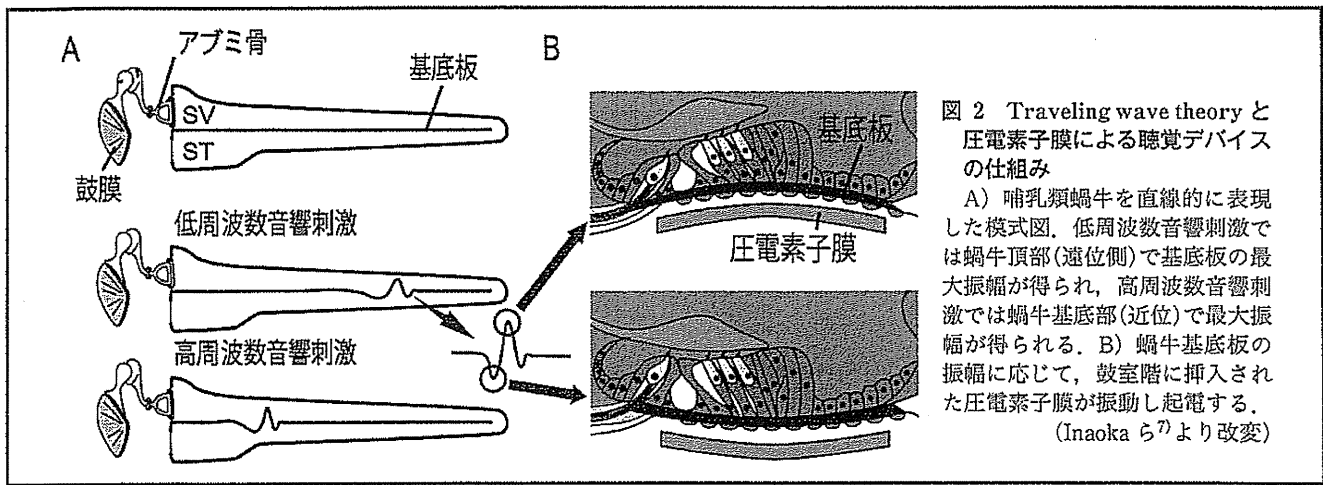


図2 Traveling wave theory と圧電素子膜による聴覚デバイスの仕組み

A) 哺乳類蝸牛を直線的に表現した模式図。低周波数音響刺激では蝸牛頂部(遠位側)で基板の最大振幅が得られ、高周波数音響刺激では蝸牛基底部(近位)で最大振幅が得られる。B) 蝸牛基底部の振幅に応じて、鼓室階に挿入された圧電素子膜が振動し起電する。(Inaoka ら⁷⁾より改変)

フォン・ベケシーが発見した蝸牛の構造自体が有する周波数弁別能は根本的な役割を果たすものであり、高度なメカニズムを持つ。フォン・ベケシーは、最初大きな機械モデルを使ってこの理論を証明し、後にヒト屍体蝸牛を使って検証している。すなわち、有毛細胞などが死滅した後の蝸牛構造にも高度な周波数弁別能力は残されているということが分かる。われわれは、この有毛細胞喪失後にも残されている蝸牛構造の持つ周波数弁別能力を応用した新しい聴覚器機が開発できないかと考えた。

感音難聴と有毛細胞

感音難聴は最も頻度の高い身体障害のひとつであるが、主たる原因は蝸牛有毛細胞の障害にあるとされている。加齢、強大音響曝露などで有毛細胞が障害、喪失すると感音難聴となる。感音難聴の根本的治療法開発が困難である理由として、有毛細胞再生ができないことがあげられる⁴⁾。有毛細胞再生に関連する研究については次稿(1382頁)を参照いただきたい。生物学的な有毛細胞再生が困難なのであれば、テクノロジーの進歩を活用して有毛細胞を再生できないかという発想が、われわれが開発する聴覚デバイス開発の発端である。有毛細胞が喪失した蝸牛にも構造的な周波数弁別能力、すなわち、特定の周波数に対して蝸牛基板が振動する部位が決まっているという点に着目し、振動を電気信号に変換する薄膜を開発すれば、この薄膜を蝸牛内に埋め込むことにより聴覚が再生できるのではないかと考えた(図2B)。いわば、生物学的な再生に対する工学的な再生ということができるとも考えられる。

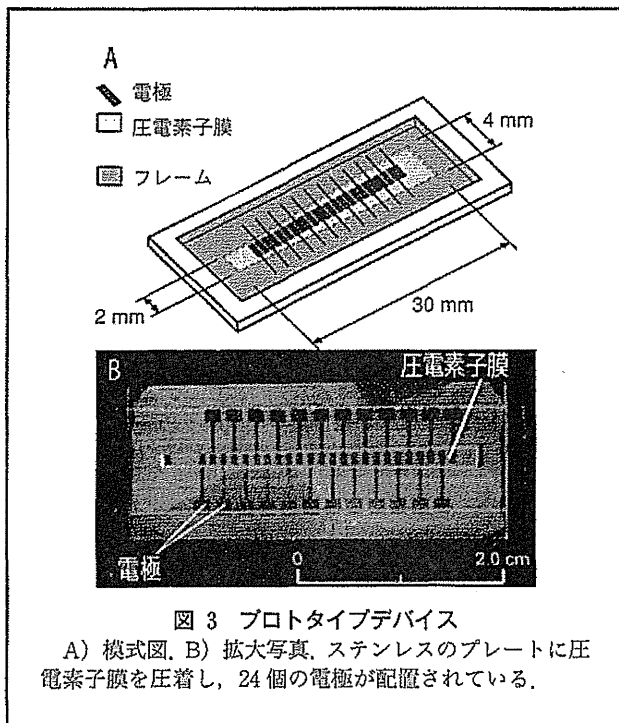
圧電素子膜

では、有毛細胞が行っている振動刺激である音響刺激から電気信号への変換を何に行わせるかが問題となる。われわれは、この役割を圧電素子からなる薄膜に担わせることにした。圧電素子とは物理的な歪みにより起電する材料であり、われわれの日常生活でも広く用いられている。例えば、ライターの発火装置に用いられている。圧電素子は電

気信号から物理的な運動への変換にも用いられ、逆圧電効果といわれ、こちらはもう少し繊細な仕事を行っている。電気刺激に対応して微細な動きを制御することに用いられ、例えば、インクジェットプリンターではピコという単位でインク噴出量を制御しているし、自動車のエンジンの燃料噴射装置にも用いられている。われわれが考案したデバイスでは、蝸牛内の基板振動という小さな動きに反応する必要がある。また、物理的に蝸牛内で基板振動を妨げない必要がある。したがって、非常に薄い圧電素子膜が必要であり、なおかつ、できるだけ起電力の大きな材料が望ましい。起電の面からも薄さは重要なファクターであり、大きな起電力を得るためには大きく歪むことが必要となる。すなわち、より薄く、剛性が低い膜であればあるほど起電にも有利ということになる。さらに、工業的には種々の圧電素子材料が用いられているが、生体に埋め込むことを考慮すると鉛などの重金属が含まれる材料は使えない。このような条件を満たし、最も広く使われている圧電素子材料である polyvinylidene difluoride (PVDF) を用いることとした。まとめると、非常に薄い PVDF 膜を蝸牛基板近くに留置し、音刺激により基板と同様の振動を誘導させ、この振動による起電力で聴神経を刺激するという仕組みである。

プロトタイプデバイス

第一に、サイズの大きいプロトタイプデバイスを作製し、体外での解析を行い応用の可能性を検討した⁵⁾。体外での解析を目的としたプロトタイプデバイスは、ステンレスのプレートに台形状のスリットを設け、そこに厚さ 40 μm の PVDF を貼り付けた構造を持つ(図3)。台形状にした理由は、圧電素子膜自体にも周波数特性を持たせることにより、より理想的な振動特性を得るといふねらいと、デバイス自体にも周波数弁別能力を持たせようという発想からである。過去の報告では種々の薄膜を用いた人工蝸牛に関する研究が行われており、台形状の構造を持たせることで、か



なり高度な周波数特性が得られることが知られている。これらの過去の報告に基づき、共振性にも考慮したデザインとする方がより興味深いと考えた。プロトタイプデバイスは長軸方向に 24 個の電極を有し、これらの電極は圧電素子膜からの発電を記録するために用いた(図 3)。空気中およびシリコンオイル中での音響刺激に対する反応を調べた。デバイスをステージ上に設置しスピーカーから音響刺激を与え、圧電素子膜の振動をレーザードップラー法にて記録し、同時に電極から起電力を記録した。結果、圧電素子膜上の最大振幅が得られる部位は音響に応じて変化し、対応する部位の電極から最大電圧が得られることが分かった。ただし、デバイスから得られる電圧は、蝸牛軸の骨壁を介して、聴神経(ラセン神経節)を刺激するためには不十分であり、さらに起電力を高める必要があると考えられた。過去の人工蝸牛に関する研究では、周波数弁別に関するセンサーとしての機能は解析されているが⁶⁾、共振する薄膜自体に発電させるといふ点がわれわれのデバイスの大きな特徴といえる。

蝸牛埋め込み型デバイス

次に、生体蝸牛に埋め込めるサイズまで小型化したデバイスを作製した。この過程では MEMS 技術が不可欠となる。工学の世界では広く用いられている用語であるが、MEMS とはマイクロスケールでの工作技術を意味する。

用いる圧電材料は、より起電力の向上が期待できる厚さ $3\ \mu\text{m}$ の poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene) [P(VDF-TrFE)] からなる薄膜を用いた。デバイスの形状は生体モルモット蝸牛への埋め込み実験を考慮し、モルモット蝸牛基底回転に合わせた扇形とし、電極は 1 対とした。プロトタイプデバイスと同様の体外での計測実験を行ったところ、1~40 kHz の音響刺激に反応してプロトタイプと同等の出力が得られることが分かった。これまでに、モルモット蝸牛埋め込み後の音響刺激による圧電素子膜の振動計測を行い、基板と同じ周波数特性を示すこと、音響刺激に反応して発電できることを確認している⁷⁾。今後、電極開発およびさらなる出力向上に向けたデバイスの改良を行う予定である。

むすび

人工内耳では、蝸牛の聴神経(ラセン神経節)を直接電気刺激して聴覚を獲得する。この場合、有毛細胞が全く存在しなくても聴覚が得られるが、蝸牛に残存している機能はほとんど活用されていない。補聴器では、基本的に入力を増幅することにより、低下した蝸牛機能、特に有毛細胞の部分的喪失に伴う機能低下を補う。つまり、蝸牛の基板振動を増幅することにより聴覚を補うシステムである。一方、われわれが開発を進めている圧電素子を用いた完全埋め込み型の聴覚デバイスは、有毛細胞が喪失された状態の蝸牛に残された機能をフルに活用しようとするものであり、既存のデバイスとは全く機構が異なる。今後、実際に生体蝸牛内への埋め込み実験を行い、われわれのデバイスの聴覚デバイスとしての可能性を明確にしていきたい。

文 献

- 1) Zeng FG, Rebscher S, Harrison WV, et al. Cochlear implants : system design, integration and evaluation. IEEE Rev Biomed Eng. 2008 ; 1 : 115-42.
- 2) Slepceky NB. Structure of the mammalian cochlea. In : Dallos P, Popper AN, Fay RR, editors. The cochlea. New York : Springer-Verlag ; 1996. p. 44-129.
- 3) von Békésy G. Travelling waves as frequency analysers in the cochlea. Nature. 1970 ; 225 : 1207-9.
- 4) Diaz RC. Inner ear protection and regeneration : a "historical" perspective. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 ; 17 : 363-72.
- 5) Shintaku H, et al. Development of piezoelectric acoustic sensor with frequency selectivity for artificial cochlea. Sensors Actuators : A Physical. 2010 ; 158 : 183-92.
- 6) Bachman M, Zeng FG, Xu T, et al. Micromechanical resonator array for an implantable bionic ear. Audiol Neurotol. 2006 ; 11 : 95-103.
- 7) Inaoka T, Shintaku H, Nakagawa T, et al. Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium. Proc Natl Acad Sci USA. in press.

論 説

人工内耳の適応に関する考察

伊 藤 壽 一

Reconsideration of Indications for Cochlear Implant Surgery

Juichi Ito

(Graduate School of Medicine, Kyoto University)

Cochlear implant surgery is used for patients with “profound hearing loss who cannot use hearing aids.” The indications were initially limited to “adults only” but were subsequently expanded to include children. In 1998, The Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan, Inc. published cochlear implantation adaptation guideline; the guideline was revised in 2006. Recently, the numbers of surgical patients who do not meet the Japanese Society of Otolaryngology’s criteria, such as pediatric patients below the age limit, patients requiring bilateral cochlear implants, cases of unilateral hearing loss and cases of multiple disabilities and central hearing loss cases have been increasing. In this paper, the indications for cochlear implants have been revised.

Keywords : indications, cochlear implant, bilateral cochlear implant, residual hearing, insurance

はじめに

人工内耳がわが国に臨床応用されてから 25 年になる。この間 5000 人以上が人工内耳手術を受け、一定の効果をあげている。補聴器も使用困難な高度難聴者にとって聴覚でコミュニケーションを取れる現時点で唯一の手段として、今後も人工内耳手術を受ける難聴者は増加すると考えられる。

人工内耳手術の適応に関しては、本手術が開始された当初は、医師主導治験のような医師の裁量で開始され、その後高度医療の適応、保険適用へと進んできた。医学的適応に関しては「補聴器を使用しても言語が判別できない高度難聴症例」それも当初は「成人に限る」とされてきた。これが小児への適応へと拡大したが、基本的な適応条件の詳細はとくに見直されていない。米国では食品医薬品局 (FDA ; Food and Drug Administration, 以下 FDA と略す) がかなり詳細な適応基準を設けている。これに対し、日本では日本耳鼻咽喉科学会が 1998 年、2006

年と人工内耳適応に関する指針を発表し、2006 年の改訂では小児に対する適応を検討し、小児人工内耳手術前後の教育支援について詳細に記載した。しかし、これらの適応基準はあくまで参考基準であり、実際これらの適応基準外の手術例に対してはとくに規制するわけではない。最近では日本耳鼻咽喉科学会の基準以外の手術症例も増加する傾向がある。小児年齢基準以下の症例、成人・小児を問わず両側人工内耳症例、一側難聴例への手術症例、中枢性難聴例や重複障害例への手術症例などである。これらの症例に対する人工内耳手術に関しては、医学的側面だけでなく、家庭・療育施設の要望などの社会的側面、また人工内耳が高額医療費を要することから費用対効果を鑑みた医療経済面も考慮する必要がある。

これらを総合して、本稿ではわが国での人工内耳手術の適応について考察したい。

これまでの人工内耳適応経緯

人工内耳手術が開始された当初は「治験」, 「臨床試験」などの概念が現在に比べてやや希薄であり, ある程度は各医師の裁量で手術の適応が決定されていた。基本的には「ほぼ聾に近い両側高度感音難聴者で成人の中途失聴者」が手術の適応とされた。海外での成績もまだ完全には蓄積されていない状態であったので, ①難聴の程度, ②年齢の上下限, ③失聴期間の上限, ④言語失聴前または言語獲得時期での失聴者で学童期を過ぎた者に対する人工内耳手術の適応などはあいまいな部分が多かった。さらに当初は小児に対する手術の適応には慎重であり, わが国で最初に小児に手術が行われたのは1991年になってからである。

人工内耳に対する最初の適応基準が示されたのは1998年になってからであり, その時の日本耳鼻咽喉科学会の「人工内耳に対する適応指針」を表1に示す。この適応基準の重要な点は, 難聴の程度を90 dB以上と定めたことと, 小児に対する年齢制限を「2歳以上」「就学期までが望ましい」と定めた点にある。とくに小児に対する適応基準が明確になったことにより, 多くの施設がその基準に従い, 小児症例数が増加していった。成人症例に対する適応に関しては, むしろ年齢の上限が議論される位であり, とくに大きな問題は生じなかったが, 小児症例が増加するにつれさまざまな問題点が生じてきた。年齢下限の問題, 内耳奇形症例への適応, 重複障害児への適応, 学校関係者など支援体制の充実などである。これらの問

題を受け, 2006年に日本耳鼻咽喉科学会が人工内耳の適応に関して再度改訂を行った。この改訂版を表2に示す。この改訂では小児の年齢下限が1歳6ヵ月となったことが特筆されるが, 改訂内容で重点が置かれているのは, むしろ教育支援体制についてである。人工内耳医療はとくに小児では手術が終了してからが真のスタートとなる。ここから年余にわたる音声言語獲得とその表出という医療・療育が開始されるわけである。人工内耳のみですべての難聴医療が解決するわけではなく, 家族, 療育支援体制の充実があって初めて成り立つ医療である。その点に関しては2006年の改訂でもかなり詳細に記載されているので, 本稿ではそれらの点に関してはとくに深く言及しない。

以下, 現在問題になっている各適応項目について考察を加える。

聴力レベルに関する考察

聴力レベルに関しては, 90 dBが目安になっており, これは妥当なところであるが, 小児, 成人と分けて考慮すべきである。

小児の場合は新生児スクリーニング検査などが行き渡ったこともあり, 耳鼻咽喉科初診年齢の低年齢化が一般的となっている。そのため聴力検査は聴性脳幹反応(ABR), 聴性定常反応(ASSR), 条件検索反応聴力検査(COR)などを総合して判断する。また, 補聴器装用閾値の正確な把握も必要になる。そのため聴力閾値のみな

表1 日本耳鼻咽喉科学会人工内耳適応指針, 1998年度版

<p>成人人工内耳適応基準</p> <p>年齢: 18歳以上。</p> <p>聴力および補聴器の装用効果: 純音聴力は原則として両耳とも90デシベル以上の高度難聴者で, かつ補聴器の装用効果の少ないもの。補聴器の装用効果の判定にあたっては通常の人工内耳装用者の語音弁別成績を参考にして慎重に判定することが望ましい。</p> <p>禁忌: 画像(CT・MRI)で蝸牛に人工内耳が挿入できるスペースが確認できない場合。ただし奇形や骨化は必ずしも禁忌とならない。その他活動性の中耳炎, 重度の精神発達遅滞, 聴覚中枢の障害など。その他重篤な合併症など。</p> <p>本人の意欲と周囲の支援体制: 本人および家族の意欲と理解が必要。</p>
<p>小児人工内耳適応基準</p> <p>年齢: 適応の年齢は2歳以上, 18歳未満とする。ただし先天聾(言語習得前失聴者)の小児の場合, 就学期までの手術が望ましい。</p> <p>聴力および補聴器の装用効果: 純音聴力は原則として両側とも100デシベル以上の高度難聴者で, かつ補聴器の装用効果の少ないもの。補聴器の装用効果の判定にあたっては十分な観察期間で, 音声による言語聴取および言語表出の面でその効果がまったく, あるいはほとんどみられない場合。</p> <p>禁忌: 画像(CT・MRI)で蝸牛に人工内耳が挿入できるスペースが確認できない場合。ただし奇形や骨化は必ずしも禁忌とはならない。そのほか, 活動性の中耳炎, 重度の精神発達遅滞, 聴覚中枢の障害など。その他重篤な合併症など。</p> <p>リハビリテーションおよび教育支援態勢: 両親, 家族の理解と同意が必須である。また, リハビリテーション, 教育のための専門的組織的スタッフ(言語聴覚士)と施設が必要。さらに通園施設, 聴覚教育施設などの理解と協力が得られることが望ましい。</p>

表2 日本耳鼻咽喉科学会（小児）人工内耳適応指針，2006年度版

1. 手術年齢
 - A) 適応年齢は原則 1歳6ヵ月以上とする。年齢の上限は定めず，上記適応条件を満たした上で，症例によって適切な手術時期を決定する
 - B) 髄膜炎後蝸牛閉塞など，1歳6ヵ月未満での手術を要する場合がある
 - C) 言語習得期以後の失聴例では，補聴器の効果が十分でない高度難聴であることが確認された後には，獲得した言語を保持し失わないために早期に人工内耳を検討することが望ましい
2. 聴力，補聴効果と療育
 - A) 種々の聴力検査を用いても両耳とも平均聴力レベル 90デシベル以上である場合
 - B) 少なくとも 6ヵ月以上にわたる 最適な補聴と療育によっても両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず，補聴器のみでは音声言語の獲得が不十分と予想される場合
3. 禁忌：中耳炎などの感染症の活動期
4. 慎重な適応判断が必要なもの
 - A) 画像診断で蝸牛に人工内耳が挿入できる部位が確認できない場合
 - B) 反復性の急性中耳炎が存在する場合
 - C) 制御困難な髄液の噴出が見込まれる場合など，高度な内耳奇形を伴う場合
 - D) 重複障害および中枢性聴覚障害では慎重な判断が求められ，人工内耳による聴覚補償が有効であるとする予測がなければならぬ

小児の人工内耳では，手術前から術後の療育に至るまで，家族および医療施設内外の専門職種との一貫した協力体制がとれていることを前提条件とする。

1. 医療機関における必要事項
 - A) 乳幼児の聴覚障害について熟知し，その聴力検査，補聴器適応について熟練していること。
 - B) 地域における療育の状況，とくにコミュニケーション指導法などについて把握していること。
 - C) 言語発達全般および難聴との鑑別に必要な他疾患に関する知識を有していること。
2. 療育機関に関する必要事項：聴覚を主体として療育を行う機関との連携が確保されていること。
3. 家族からの支援：幼児期からの人工内耳の装用には長期にわたる支援が必要であり，継続的な家族の協力が見込まれること。
4. 適応に関する見解：医学的条件を満たし，人工内耳実施の判断について当事者（家族および本人），医師，療育担当者の意見が一致していること。

らず，補聴器装用閾値も適応基準の参考に入れてもよいと考えられる。

成人の場合，90 dB は適当な基準値であるが，これにはいくつかの問題がある。海外では基準閾値を下げていく傾向があるが，単に純音聴力検査の結果のみならず，語音聴力レベルが重要である。現在では多くの先進国で人工内耳手術の適応に語音聴力を考慮している。人工内耳の到達目標は当初の「まず音が入り環境音が聞ければよい」から「人工内耳からの音声と口話を併用してことばが聞き取れる」からさらに進み「人工内耳単独でもことばが聞き取れ，できれば音楽なども楽しみたい」と進んでいる。現在すべての人工内耳装用者においてこれらが可能ではない。しかし，純音聴力検査のレベルで手術適応を定めると，「人工内耳の効果はありそうであるが，聴力検査のレベルで適応に至らない」患者がこれまでも多く存在し，これからも手術を受けられなくなると考えられる。語音聴力の悪い例では仮に純音聴力がある程度残存していても手術への道を開くべきである。この面からも術前の語音聴力検査は必須検査であり，成人例では手術の適応基準のなかに語音聴力の項目を入れるべきで

ある。現在の身体障害の認定では基本的には純音聴力検査の結果を基にして等級を定めているので，患者の身体障害認定等級により医療費の負担に差が出る可能性もある。これらも考慮する必要がある。

成人症例では，とくに低音部に残存聴力がある場合，海外では補聴器を併用した「ハイブリッド型人工内耳」を使用することがあるが，日本ではまだ同機器を保険適応のもとで使用できない事情もあり，ほとんど手術対象となっていないが，今後は検討していく余地がある。

適応年齢に対する考察

現在では小児に対する手術年齢の下限を1歳6ヵ月としている。各種聴覚検査などの施行状況などから考えるとこのように定めたのは妥当であると思われる。一方海外では年齢の下限を1歳としている国が多い。最近では新生児聴覚スクリーニング検査の結果，生後数ヵ月で耳鼻咽喉科を受診する患者が多い。正確な聴力を把握できない場合もあるが，内耳画像検査の進歩，各種遺伝子検査の可能性も広がり，ある程度の聴覚発達の推移が予測できるようになってきた。高度難聴で将来人工内耳が唯

一の聴覚獲得手段と考えられる場合、年齢下限の「1歳6ヵ月」が縛りとなって1年以上も手術を待つことは両親にとっての精神的苦痛は大となる。手術年齢が低いほど人工内耳を用いての言葉の聞き取りが良好であることはすでに確定して事実であるが、やはり1歳以下での手術は手術の種類を問わず危険度が増すものである。これらを総合すると手術年齢の下限を海外と同様「1歳」とするのが妥当であろう。あくまで1歳を過ぎればすぐ手術に取りかかるという意味ではなく、可能な年齢下限が1歳であるという意味である。以前に適応年齢下限を2歳から1歳半になった時も急激に手術年齢が低下し、手術件数が急増したわけではない。各施設が適切に判断した結果と考えられ、仮にこれから1歳と下限を定めても、手術時年齢は各施設が適正に判断すると考えられる。

なお、髄膜炎症例などで蝸牛の内腔が閉塞することが画像検査などで経時的に検討され、時間が経過すると人工内耳手術の可能性もなくなると予測されるような特殊な場合は1歳以下でも手術をすべきであると思われる。

成人症例は年齢の上限をどこにするかが問題にはなるが、一般的には何歳になっても手術ができる医学的体力と本人の意欲があれば手術は可能である。とくに聴覚障害によるコミュニケーション不足が低下すると社会とのつながりがしだいに希薄になり、社会活動も低下すると考えられる。それによる医療経済的損出は医療費を上回るという試算もある。この意味からも可能であれば手術に対する年齢的上限はとくに設ける必要はない。

内耳奇形例、重複障害例への適応

問題となるのは、小児の内耳奇形例、とくに奇形の程度で適応を決めるのかという点である。蝸牛無形成例は問題外として、蝸牛低形成例、common cavity 蝸牛例、蝸牛神経低形成を疑う例などが、人工内耳手術の適応となるにしても術後の結果が必ずしも良好でないと考えられる。この中でとくに術後の結果が判断しにくいのは内耳道狭小例、蝸牛神経低形成例であろう。また cochlear neuropathy 例では人工内耳手術の結果にあいまいな面もある。手術の適応を考えると、蝸牛無形成は適応外であるが、それ以外の内耳奇形例は人工内耳手術の適応となる。ただし、奇形の程度により術後の結果に差異があると推測されることを家族には周知する必要がある。

他の重複障害がある例、自閉症、アスペルガー症候群などの広範性発達障害例に対する人工内耳手術の適応決

定にはとくに慎重にする必要がある。まず、これらの病態を診断するには多くの経験が必要である。また人工内耳適応下限の1歳半位で正確に病態を診断するには困難を伴う。これらの症例に対しては、一般には手術の適応から外れることはないが、症例によっては術後の経過が期待されるほどでない場合もあることを事前に家族にも知らせるべきである。

両側人工内耳手術に関する考察

現在とくに小児の人工内耳手術に関してもっとも大きな問題になっているのが「両耳装用」に関する問題である。1) 両耳装用の利点、問題点、2) 手術時期：同時に手術をするのか、1側耳ずつ手術をするのか、またその場合は2回の手術間隔はどの位あけるのか、3) 費用はどうなるのか、両耳とも保険が適用されるのか。などが問題となる。これらすべての問題点を検討する場合、成人と小児とで事情は大きく変わるので、それぞれ分けて検討する必要がある。

1) 手術の利点、問題点：補聴器の両耳装用の効用を考えると、両耳人工内耳装用では術後の聞き取りは向上するのではないかと考えられる。成人の場合は最初から両側を考える場合はほとんどない。両耳装用する場合は、最初の人工内耳の聞き取りが悪くなり、同側に再手術することが何らかの原因で困難な場合、または聞き取りが悪くても完全に機能不全になってない場合に限られる。その場合、両耳での聞き取りは1側に比べ当然向上し、利点は多い。

小児の場合は海外では最初から両耳装用を行うこともあるが、1側に比べ聞き取りが向上したとするはっきりとしたデータはそれほど多くはない。成人症例での結果も参考にして、騒音下での聞き取りの向上や、明瞭度が改善したという報告もある。また一般にいわれている「方向感覚の改善」は1側装用より多少は有利であろうと推測される。両側に手術を行う問題点として、仮に両側の前庭半規管機能が手術により損なわれる場合があれば、患者は長期にわたりふらつき、平衡障害に悩まされることになる。また両側の鼓索神経の損傷がおこれば味覚障害の問題は出現すると考えられる。

2) 手術時期：成人の場合は最初から両側に行うことは考えにくく、両耳装用する時期は「必要に応じて」ということになる。

小児の場合は手術時期が問題となる。1側耳ずつ手術を

表3 両側人工内耳手術に対する各国の対応

米国：メディケア（連邦政府が管轄している高齢者、障害者向け公的医療保険制度）では両側装用の給付に関する特別なガイドラインはなく、保険給付対象になるという保証はない。しかし多くの病院で人工内耳適用基準に合致している限り、ほとんどの両側装用に保険が給付されている。民間保険では両側装用は補償対象とする。ただし同時手術の場合第2側の手術に支払われる金額は所定の償還価格の50%となることが多い
カナダ：両側装用は可能である。ただし、それぞれの症例で両側装用の必要性、妥当性を検証して決定する
英国：両側装用は推奨していないが、担当医師がその効果を十分に認め、かつ十分なインフォームドコンセントを行った場合は可能である
ドイツ：両側装用に保険は全額償還されるが、同時手術の場合第2側目は20%程度減額されることがある
フランス：小児は両側人工内耳手術に対して100%保険が償還される。しかし手術間隔が6ヵ月以上空いた場合は両側装用とみなされない。成人の両側装用は年間の症例数が限定されている
オーストラリア：民間保険では両側装用も補償対象となるが、医師からの依頼を受けた上での個別審査となる。公的資金では補償内容は州によって異なる
韓国：両側装用は可能であるが、とくに両側装用が切に必要とされると医師が判断した場合に限られる

するのか、手術をするとすれば2回の手術の間隔はどれくらいが適当か。同時に手術をするか。これらを検討する必要がある。まだはっきりとしたデータはないが、2度に分けて手術する場合は、術後の言語訓練などを考えると、1年以内、可能であれば6ヵ月以内に手術することが望ましいと思われる。最初から両耳装用を基本方針とするドイツのグループなどは手術も両側同時に行っている。とくにこれらのグループは1歳までに手術を行うことが多く、生後6～12ヵ月の幼児にとっての手術侵襲は懸念されるところであるが、これまでとくに目立った有害事象は報告されていない。むしろ2度手術をすると手術のリスクが倍になり、2度にわたり両親に対して精神的負担をかけること、医療経済的に、全身麻酔・手術が2度にわたることは無駄であるとの考えもある。

3) 費用はどうなるのか、両耳とも保険が適用されるのか：成人の場合同時に手術することはほとんどなく、「必要に応じて」2回目の手術を行うのでその旨添記すれば保険適応は可能と考えられる。日本では人工内耳手術は当初から1側を考えてスタートしており、両側に関する記載はない。2008年3月の厚生労働省保険局医療課発通知では「人工内耳用材料の交換にかかわる費用は破損した場合等においては算定できるが、単なる機種の変換などの場合は算定できない」の記載のみで、1側人工内耳の不具合が生じた時、再手術、または反対側への手術への保険が適用される。この通知通りであると小児への両側人工内耳手術に対しては、1側のみが保険適用となる。両側に手術をする場合は、臨床試験など、何らかの公的資金を使用するか、医師の裁量での自由診療しか方法はない。現実には日本でも都道府県により、また施設により小児に対して両側の手術がすでに行われている。最近

ではインターネット上でそのような情報はすぐに伝わり、難聴の子供を持つ両親は不安感を募らせる。すでに手術を終えた症例では反対側を追加すべきか。またこれから手術をする場合、最初から両側装用を行うべきか、などの問いに対して医療側として回答しなくてはならない。これまでの経験からは、人工内耳手術を行い、術後の聞き取りがむしろ非常に順調に進んでいる症例からの反対側への手術追加の希望が多い。現在の保険の状況からは基本的には1側のみ手術と説明すると、自費または海外渡航しても手術をしたいという希望を出す両親もある。またある特定の都道府県で両側手術を行うようなことがあれば、患者側、医療側とも混乱をきたし、大きな社会問題となる。できる限り早急に、たとえば日本耳鼻咽喉科学会などが中心となり、実態を調査し、公的な正式通知を得るべきであろう。

日本と諸外国では保険制度は異なるが、海外での主な国での両側人工内耳での保険適応などの現状を表3に示す。この表からも伺えるように、少なくとも小児に対しては医師の判断で両側の利点があると考えられれば、両側に手術を行うことに対する保険適応可能な正式通知が必要とされる。

一側聾に対する適応

一側聾に対し、人工内耳手術を行い、「ことばの聞き取りが改善し、また耳鳴りが改善して患者のQOLに貢献した」という報告がみられるようになってきた。これらは基本的に成人例であり、改善の程度は多くは患者の主観的な感覚によるものである。実際改善するものであればこのような症例にも適応を拡大してもよいが、改善の程度とそこに投与される医療費との関係の、いわゆる医

療経済効果を考慮すると現在の限られた医療費を考えるとすぐに適応に入れた方がよいとは判断しにくい。

手術施設数の問題

人工内耳手術を開始した当初は手術ができる施設は東京医科大学、虎の門病院、京都大学、札幌医科大学、琉球大学に限られていた。その後1990年代に入り施設が増えた。初期の頃に手術件数がそれ程増えなかったのは、費用面の問題で、各種研究費、高度医療の適応など制限が設けられていたことによる。現在のように多施設が手術を行うようになったのは人工内耳手術の保険適応が整備されてからである。

手術のできる施設が非常に拡大し、1国に50施設以上もあるのは世界的にみても類のない多さである。施設数が多いことにより利点、欠点が考えられる。利点は当然、患者サイドから考えると、多くの地域では「近くに手術を受けられる病院がある」ことにある。欠点としては以

下のものが考えられる。患者の数にしては施設数が多すぎるため、1施設で行われる手術数に大きなばらつきが出る。そのためデータの蓄積ができず、結果的にたとえば「両側装用による術後聞き取りの改善」などという命題を掲げても結果の判定に困難が生じる。またあまりにも症例数が少ないと手術適応決定にも問題が生じる。人工内耳手術手技は比較的容易と考えられているが、思わぬ困難例に遭遇することもある。患者サイドの必要性などを考えると、たとえば年間5例以上の症例数のある施設を人工内耳手術施設認定とするなどの制限を設けるべきである。手術施設より術後のリハビリ施設の不足の方がむしろ問題である。可能であればこれらの施設増加を目指すことが望ましい。

別刷請求先：伊藤壽一

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

原 著

日耳鼻 114: 498-504, 2011

人工内耳手術における電極入れ替え症例の検討

石川 正昭
 平海 晴一*
 山本 典生*
 坂本 達則*
 金丸 眞一**
 伊藤 壽一*

福井赤十字病院耳鼻咽喉科

*京都大学大学院医学研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

**田附興風会北野病院耳鼻咽喉科

人工内耳手術が普及し、多くの患者がその恩恵を問題なく享受できている。一方で電極の入れ替えを必要とする症例も徐々に増えつつある。今回、最近23年間の京都大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科における人工内耳手術症例において電極の入れ替えを施行した症例について検討した。人工内耳手術を行った252名（小児129名，成人123名）のうち電極の入れ替えを要した症例は小児6名，成人4名であり，初回手術から入れ替え手術までの期間は小児で平均50.3カ月，成人で平均89カ月であった。入れ替えの原因として多かったのは小児では Hard failure と，感染と人工内耳機器本体の皮膚への露出のそれぞれ2名（小児全体の33%），成人では Soft failure の3名（成人全体の75%）であった。電極の再挿入に関して全電極を埋め込むことができた症例は8名（80%）であったが，再挿入に難渋した症例も存在した。母音，子音，文節における術後の語音聴取能はいずれも入れ替えによる悪化を認めなかった。人工内耳手術における電極の入れ替えは手技的に困難な場合はあるが，入れ替え後の語音聴取能は入れ替え前に比べて有意な悪化を認めなかった。

キーワード：人工内耳手術，電極の入れ替え，入れ替えの原因，語音聴取能

はじめに

本邦で人工内耳手術が施行されてから約25年が経過し，多くの患者がその恩恵を受けている。しかし中にはさまざまな問題により電極の入れ替えを余儀なくされる症例もあり^{1)~7)}，今後その機会は増えていくと考える。電極の入れ替えにおける手技的な問題点やその対応は医療側が知っておくべき事柄であり，また入れ替え後の語音聴取能がどのように変化するかは医療側だけでなく患者側にも有用な情報である。

今回京都大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科において人工内耳手術症例の中で電極の入れ替えを施行した症例の詳細と術前後の語音聴取能について若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

京都大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科で1987年4月から2009年5月までの間に人工内耳手術を行った症例は252名であり，その内訳は小児が129名，成人が123名であった。これらの症例において当科で初回手術を施行し経過中に人工内耳の電極入れ替え手術を施行した症

例，および他院で初回手術を施行され経過中に当科で電極入れ替え手術を施行した症例を検討した。

初回手術から電極入れ替え手術までの期間，電極入れ替えの原因，初回と入れ替え機種の種類，アクティブ電極挿入状況と再挿入時の手術所見，電極入れ替え前後の語音聴取能を検討項目とした。電極入れ替えの原因は Brown ら⁸⁾の報告に準拠して，Hard failure，Soft failure，感染と人工内耳機器本体の皮膚への露出，電極の変位（露出，スリップアウト）に分類した。Hard failure は機器の明らかな物理的故障で，Soft failure は電極の変位などの異常がないにもかかわらずパフォーマンスの低下を認め，機器の異常が疑わしい状態とした。語音聴取能として術前は入れ替え前に記録した最良の結果を，また術後は電極入れ替え後から半年以上経過した結果を採用した。

小児，成人共に語音検査は無響室内でスピーカー2台を患者から1m離れた真正面に置き，コンピューターを使って男性の録音した音声で80dB SPLで提示した。人工内耳の感度は日常使用レベルに設定し，検査内容は，母音・子音・文節（3～5文節からなる短文を，20文節