

イヌにおける聴性脳幹反応の  
臨床応用に関する研究

宇 須 雄 次

①

イヌにおける聴性脳  
幹反応の臨床応用に  
関する研究

宇塚雄次



## 目次

第1章	序論	… 1
第2章	イヌの聴性脳幹反応 (ABR) の波形に関する基礎的検討	
2-1	緒言	… 10
2-2	供試動物および実験方法	… 11
2-3	実験結果	… 14
2-4	考察	… 17
2-5	小括	… 20
第3章	イヌの聴性脳幹反応記録 (ABR) に影響をおよぼす各種要因に関する基礎的検討	
3-1	緒言	… 32
3-2	各種刺激音に対するABR波形の出現性について	… 33
3-3	ABRにおよぼす刺激音の強度の影響	… 38
3-4	ABRにおよぼす麻酔深度の影響	… 40
3-5	ABRにおよぼす体温の影響	… 42
3-6	考察	… 44
3-7	小括	… 47
第4章	実験的聴覚障害犬の作出ならびに聴性脳幹反応 (ABR) による聴覚機能評価	
4-1	緒言	… 57
4-2	カナマイシンの単回投与により生じる急性聴器障害におけるイヌのABRの変化	… 59
4-3	カナマイシンの反復投与による聴覚障害犬にみられるABR閾値の変動	… 61
4-4	考察	… 64
4-5	小括	… 67
第5章	聴覚機能障害ならびに中枢神経系障害の症例に対する聴性脳幹反応 (ABR) の臨床応用	
5-1	緒言	… 74
5-2	供試動物ならびに検査方法	… 75
5-3	検査結果	… 76

5-4 考察 … 78

5-5 小括 … 82

第6章 総合考察ならびに結論 … 94

謝辞 … 98

引用文献 … 99



## 第1章

## 序 論

獣医学領域においては、脳の機能を非侵襲的に調べる方法としてこれまで主として脳波検査が用いられてきた。しかし、一般に普及している脳波は大腦皮質表面の電氣的活動をとらえているのにすぎないことから、大腦深部や脳幹の機能を明らかにするために、別の手法が必要であり、その一つとして誘発反応が用いられ始めた。誘発反応とは感覚刺激によって誘発される脳の一過性の電位活動のことで、一定の刺激に対して定型的な潜時の一定した反応を得ることができる。この手法は、大腦深部の機能を調べるのに有効であり、感覚の大腦への投射経路や感覚の局在性の決定などに大きく貢献してきた[74]。

誘発反応は1875年Catonの「脳の電氣の流れ」という報告の中で初めて述べられた[14]。この報告は視覚誘発反応について述べられたものであったが、1898年にはLarionovが音叉を使った聴覚誘発反応の記録に成功した[51]。その後写真法の確立により、1913年にはPravdich-Neminskyが誘発反応の写真を撮影し[70]、より客観的なデータを示すことができるようになった。しかし、頭皮上から記録される誘発反応はその振幅が小さく、背景脳波に隠蔽されるのでその識別は長い間困難であった。

そこで、Dawsonは1947年に重畳法を開発し[20]、1954年にはさらに進んだ平均加算法を用いた誘発反応加算装置を発表した[21]。平均加算法によれば、刺激条件を同一にした何回かの反応波形の瞬時値を刺激開始時を基準にして、その後の各時点毎に加え合わせて加算波形を作った時、一定潜時で出現する反応は加算回数に比例して大きくなり、逆に自然脳波のようなランダムな波形はお互いに相殺されて収斂していくので、両者が混在するような場合

には誘発反応だけが拡大された形で記録される。1960年代には現在のもと同様のデジタル型反応平均加算装置が作られ、誘発反応の研究が広がってきたが、装置の分解能が低く、研究対象となるのは長い潜時を持つ反応に限定されていた。

しかし、1970年代以後はコンピューターの著しい進歩により、短い潜時の遠隔電場電位 (far field potential) の記録も可能になった。このため、大脳誘発電位の基礎研究、並びに応用への展開が急速に進み、それによって脳幹、なかんずく中脳、橋のような脳深部の機能の変化を解明することが可能になった。現在までのところ、これは脳の深部や脊髄の機能変化を知ることのできる数少ない手法の一つとすることができ、しかも被験者に何ら侵襲を加えることなく実施することが可能なため、ヒトの神経機能検査法として、広範に利用されるようになってきている。

近年では、実験動物及びイヌ、ネコのような小動物の神経機能の検査にも用いられてきている。一般に大脳誘発電位には、その刺激する感覚器及び神経の種類により、主なものとしては聴覚誘発電位 (auditory evoked potential ; A E P)、視覚誘発電位 (visual evoked potential ; V E P)、体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential ; S E P) の三種類が挙げられる[76]。

聴覚誘発電位 (A E P) とは、音によって聴覚を刺激し、感覚受容器の蝸牛に発生したインパルスが、大脳皮質側頭葉の聴中枢に達するまでの聴覚伝導路、あるいはこれに関係する部分から生じる電位変動を頭部においた電極によって記録したものであり、聴覚電気反応 (auditory electric response) あるいは聴覚誘発反応



(auditory evoked response: AER) も同義に用いられている。  
聴覚誘発電位は、潜時の上から短潜時 (0~10msec)、中潜時 (10~75msec)、長潜時 (50~1,000msec) 成分に分類される [54]。当初は長潜時成分について研究されていたが、技術の進歩にともない、1970年Jewettがネコにおいて初めて短潜時成分の記録に成功して以来 [39]、ヒトおよび動物での短潜時聴覚誘発電位の研究が盛んになってきた。短潜時聴覚誘発電位は、動物の種差に関係なく通常5~7個の波形成分からなり、その発生源は脳幹と推測されているため脳幹聴覚誘発電位 (brain-stem auditory evoked potential: BAEP) あるいは聴性脳幹反応 (auditory brainstem response: ABR) と呼ばれているが、本邦では呼称として後者が通常使用されている。

聴性脳幹反応 (ABR) は通常陽性波を波形成分とし、それをローマ数字で表示されている。その各成分の発生源は、モルモットやネコでの中継核の破壊実験 [2, 11, 96, 96] や深部記録 [1, 13, 53, 83] により、I 波は第8聴神経、II 波は蝸牛神経核、III 波は台形体を交叉する二次ニューロンの線維路とその投射核である上オリブ核、IV 波は両側性の外側毛帯とオリブ核前部付近の橋部聴覚路、V 波は反対側中脳の後丘と推測されているが、未だ完全に研究者間における合意をみているわけではない (Fig. 1-1.) [92]。

ABRの発生機序については、これまで多くの研究者によって検討されてきた。それぞれの波形成分の発電体 (generator) を解明することは、脳幹病変の部位診断に役立つだけでなく、ABRの臨床応用に際し基礎的情報を与える。現在までマウス [32-34]、ラット [24, 40, 69]、モルモット [95-97]、ネコ [1, 2, 39, 40, 44, 53]、

サル[3, 65]が研究対象として使用され、これらの中継核の破壊実験や深部記録により、A B R波形と発電体の位置との対応が研究されてきた。

この発生機序については、発見当初のLevとSohmer[53]やBuchwaldとHuang[11]の研究に代表されるような、各波と特定の解剖学的構造とが1:1に対応しているという意見と、これを否定するさまざまな意見がある。LevとSohmerはⅠ波は蝸牛神経、Ⅱ波は蝸牛神経核、Ⅲ波は上オリーブ複合体、Ⅳ波は外側毛帯腹側部（外側毛帯腹側核およびpreolivary region）、Ⅴ波は下丘に起源する波であると結論づけている。その後の研究で、これら発生起源と考えられている部位が必ずしも妥当でないとする意見[1, 2, 24]や、各波形と1個の解剖学的構造は1:1に対応するものではなく、多くの部位の誘発反応が重なりあってA B R波形が形成されるとする意見が出されたが[44, 72]、今日に至るまでこれらの対立点はいまだに解明されていない。

イヌを用いてのA B Rの研究報告は1980年代中期よりみられ始めたが、発電体との関係を追及した研究はほとんどみあたらない。現在のところ、他の動物の波形パターンとその呼称とをそのままイヌに適用している例もあるが、それが適当であるかどうかについては十分吟味されていない。実際、波形の命名法は各研究者により異なっており、例えばSimsら[78]がP VとしているコンポーネントはBodenhamer やKayらではP IVとされている[9, 43]。

以上のことから、イヌにおけるA B Rの発生機序を追求することは、各波形の命名法を確立するための手助けとなるばかりでなく、獣医学領域におけるA B Rの応用の範囲を広げることになるであ



ろう。そこで、今回の実験では、イヌを用いて下丘破壊や外側毛帯の切断実験を行い、イヌのABR波形にその発電体の一つと思われる下丘がどのように関与しているかについて検討した。そしてその知見をもとにイヌのABRの波形の命名法について考察した（第2章）。

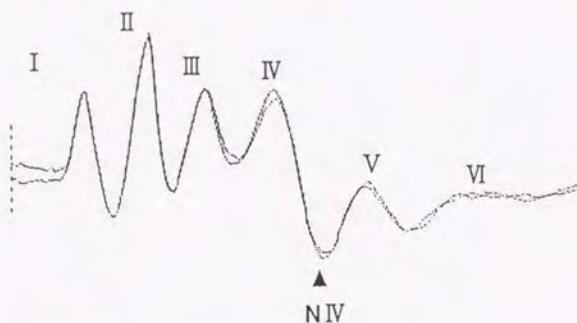
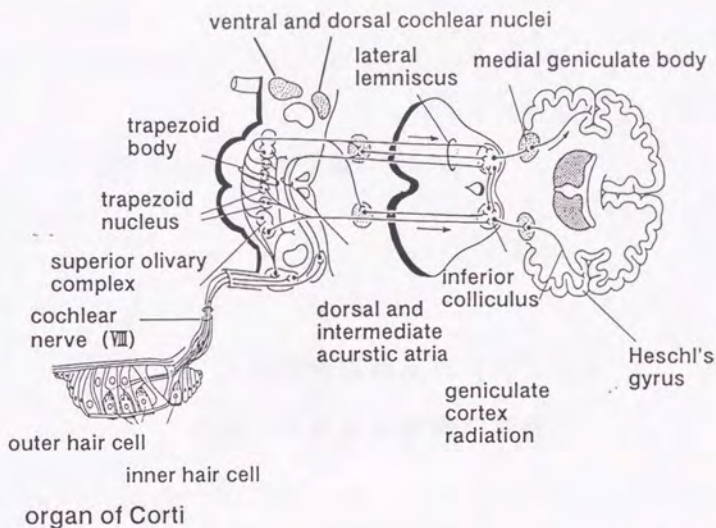
ABR波形は刺激に関するさまざまな要因のなかで、とくに刺激音による影響を強く受けることが知られている[62]。しかし、イヌにおけるABRの研究はクリック音刺激によるものがほとんどであり、この点に関しての検討は全くなされていない。とくに、聴覚機能評価という面を考慮した場合、ABRには刺激音による周波数依存性が存在するものと思われる[31]。そこで第3章では種々の刺激音に対するABR波形の相違について調べた。さらに、その他問題になりうると考えられる記録条件のうち、刺激強度、麻酔深度、体温について着目し、これらとABR波形との関係についても検討した。

またABRの記録から聴覚機能进行评估する場合、ABRの各波形成分の変化に注目するよりも、ABR波形の閾値を問題にした方がより有効であると考えられる[27]。そこで、つぎに実験犬に聴器毒性をもつ抗生物質を連日投与し、周波数の異なる刺激音に対するABR閾値の推移について検討した（第4章）。

本検査法はヒト医学では聴覚機能検査の面と同等に脳幹の神経機能検査としても活用されている。そこで、第5章では実際の臨床例における患者にABR記録を応用し、その神経機能検査法としての可能性についても病理学的所見やMagnetic Resonance Imaging（MRI）検査所見と組み合わせて検討した。



以上のように、本研究はイヌにおいてA B R検査法を導入するために基礎的ならびに応用の立場から種々の検討を行った。すなわち、イヌにおけるA B R波形の命名の確立と記録条件の吟味を行ったうえで、実際に実験的聴覚障害犬ならびに臨床例への応用を試み、獣医学領域でのその有用性を実証することを研究の目的とした。



Representative ABR wave pattern in a dog

Fig. 1-1. The auditory pathway and an example of ABR waveform in a dog. The nomenclature of ABR in dog used that in this text. Each wave suspected to be generated by correspondent position of neuron of upper auditory pathway.

## 第2章

### イヌの聴性脳幹反応 (ABR) の波形に関する基礎的検討



## 2-1 緒言

A B RについてはJewettの報告以来、多くの研究がなされている。その発生機序についても、これまで多くの研究者によって検討されてきた。現在までマウス[32-34]、ラット[24, 40, 69]、モルモット[95-97]、ネコ[1, 2, 36, 39, 53]、サル[3, 65]などが研究対象として使用され、これらの中継核の破壊実験や深部記録により、A B R波形と発電体の場所との対応が研究されてきた。しかし、イヌを対象とした研究はこれまであまりみられない。

イヌを用いてのA B Rの研究は1980年のHaung[37]が最初である。その後1980年代中期よりイヌのA B Rに関する文献がみられるようになったが[9, 27, 43, 57, 78, 90]、これらの研究はすべて記録法や正常波形に関するもので、発電体に関する研究はほとんどみあたらない。現在までのところ、他の動物の波形パターンとその呼称をそのままイヌに適用しているが、それが適当であるかどうかについてはいまだに不明な点が多い (Fig. 2-1.)。

そこで本章では、イヌを用いてクリック音刺激により誘発されるA B Rを記録し、下丘破壊や外側毛帯の切断実験を行い、イヌのA B R波形にその発電体の一つであると考えられる下丘がどのように関与しているか、またその知見をもとに他の動物のA B Rと比較してイヌのA B Rをどのように命名すべきかについて検討した。

## 2-2 供試動物および実験方法

### 2-2-1 供試動物

イヌの正常なABR波形を求めるために、供試動物として体重7~16kgの成熟したビーグル犬10頭および雑種成犬13頭を試験に供した。このうちビーグル犬4頭と雑種2頭を破壊実験に用いた。なお、これらのイヌは行動学上なんら聴覚異常は示さず、また外見上臨床的に健康なものと見られるものであった。

### 2-2-2 麻酔

麻酔前投与薬としてキシラジン（セラクター®；バイエルジャパン）2mg/kgと硫酸アトロピン（アトロピン注®；扶桑薬品）0.05mg/kgを皮下注射し、その10~20分後にペントバルビタール・ナトリウム（ネンブタール®；ダイナボット）10mg/kgの静脈内注射を行った。手術開始直前、および手術またはABR記録中は必要に応じて初回投与量の3分の1量を静脈内に追加投与した。眼球には乾燥を防ぐため、眼軟膏を塗布した。

### 2-2-3 記録および測定

イヌを伏臥保定し記録を行った。直腸温をモニターし体温を38℃に保つために必要に応じて湯タンポまたは使い捨てカイロを用いて保温した。記録電極は大脳前縁から大孔までの距離のほぼ中央正中部に、基準電極は音刺激と同側の耳翼に、接地電極は頸部背側皮下に置いた（Fig. 2-2.）。電極は先端部の被覆を剥した径の太さ120μmのエナメル銅線を25Gの注射針に通した釣り針電極を

皮下に刺入して使用した。

電極装着後、左右の耳にヘッドホンに直接当て、外耳部に密着するように伸縮ベルトで巻いて固定した。音刺激には、音刺激措置（日本光電工業製 SSS-3100）を用いクリック音で刺激した。刺激強度は110dB SPLとした。刺激頻度は10/secとし、マスキングは行わなかった。刺激音の位相は、毎回同一にしている報告者も多いが[9,41,42,57]、同一にすると蝸牛マイクロフォン電位や電磁誘導雑音が加算されるため、特別の理由がないかぎり、刺激音は通常一回毎に位相を逆転させて与えられる[55]。そこで本実験でも刺激音の位相は rarefaction と condensation を交互に与えた。

ABRの記録方法は次のとおりである。まず生体電気用前置増幅器（日本光電工業 AVB-11）の（+）端子に記録電極を、（-）端子に基準電極を、接地端子に接地電極をおのおの接続して反応を増幅（50,000倍増幅、周波数帯域0.5—3000Hz、掃引速度 1 msec/cm）し、万能現象用メモリーオシロスコープ（日本光電工業

VC-11）上に表示させた。反応はオシロスコープによるモニターと同時に、シグナルプロセッサ（NEC三栄製 7T17）または誘発反応加算装置（日本光電工業 DAT-1100）によって平均加算したものをフロッピーディスクに記録し、実験終了後分析した。

記録は手術前と小脳除去後、そして脳幹の部分破壊後に一定の時間（1～12時間）を置き波形の安定を確認してから行った。

#### 2-2-4 破壊実験のための手術

正常なABRを記録した後、脳の浮腫を防ぐためにデキサメサゾン（コルソン®；武田薬品工業）4mgを大槽より硬膜下腔に投与し、



イヌを伏臥状態で脳定位固定装置（成茂製作所製）に頭部を保定した。後頭部を切皮後、後頭骨後稜に付着している筋肉を電気メスを用いて付着部より切り離し、ついで電気ドリルを用いて後頭鱗に直径約1.5cmの円状の切り目をいれ、メスホルダーの柄で上側より大孔にかけて後頭鱗をもちあげ、除去した。小脳が露出したら、硬膜を眼科鉗により切除し、下丘が肉眼的に確認できるところまでサッカーで小脳を吸引除去した。下丘を確認した後、下丘を吸引してA B Rを記録した後、スパチュラを用いて下丘尾側で外側毛帯を切除し、A B Rを記録した。

#### 2-2-5 破壊病変の確認

実験終了後、イヌをネンブタールの静脈内投与により安楽死させ、摘出した脳幹を10%ホルマリンで固定した。脱水およびパラフィン包埋した後、25mmの横断面連続切片を10枚に1枚の割合で標本とし、ルクソールファスト青染色（クリューバー・バレーラ染色）を施した（Fig. 2-3.）。破壊損傷部の確認は、肉眼的および切片標本を用いて組織学的に行った。組織学的な部位の同定は、Sniderの“A STEREOTAXIC ATLAS OF THE CAT BRAIN”[82]と照らしあわせて行った。

## 2-3 実験結果

### 2-3-1 正常犬に見られるABR波形

Fig. 2-4. は、今回の実験で記録された正常犬に見られるABRの典型的な波形を表している。4つの振幅の大きなコンポーネントについて、5番目に振幅の小さい緩やかなコンポーネントが認められた。これらのコンポーネントを潜時の短いものから順番にI波～V波とした。23頭46耳中、20耳でⅢ波が二峰性に出現したが、この場合はⅢa波、Ⅲb波として扱った。また、Fig. 2-4. では見られないが、V波について振幅の小さいコンポーネント（VI波）がしばしば見られた。

### 2-3-2 下丘吸引および外側毛帯切断後、各個体で見られたABR波形の変化

下丘吸引および外側毛帯切断実験によるABR波形の変化は、個々のイヌでの破壊損傷部の位置とともにFig. 2-5. からFig. 2-10. に示した。

No.1では、左外側毛帯は吻側から尾側に至るまで切断されており、オリブ核と下丘との連絡は完全に断たれていた。右側外側毛帯も尾側の切片で切断が確認された。この個体におけるABR波形のV波は、左耳刺激では外側毛帯切断後には完全に消失したが、右耳刺激では外側毛帯切断後も明瞭な形で現われていた（Fig. 2-5.）。

No.2では、組織切片から、下丘の吻側は残っていたが、尾側ではその3/4の深さまで吸引されているのが確認された。V波は振

幅の低下は認められるものの、下丘吸引後も両側とも残っていた (Fig. 2-6.)。

No.3では、脳幹のかなり深部まで吸引されており、下丘は完全に除去されていた。V波は両側とも消失していた (Fig. 2-7.)。

No.4では、下丘の吸引除去では下丘の吻側がわずかに残っていた。この時点でのABRでは、左右刺激ともにV波はみられたが、左耳刺激では大きく波形が乱れ、V波は正常時に比べて振幅が75%減少していた。外側毛帯の切断では、左下丘の吻側部を損傷しただけであった。この段階で、左耳刺激のABRのV波はほとんど消失したが、右耳刺激では明瞭に残存していた (Fig. 2-8.)。

No.5では、下丘吸引除去時点で右側の下丘がわずかに残っていたが、外側毛帯切断により、外側毛帯と下丘の連絡は完全に断たれていた。下丘吸引後のABRには、両側ともV波はみられるが、振幅の減少が認められた。外側毛帯切断後、右耳刺激のABRはV波が明瞭に残っていたが、左耳刺激のABRではIV波の下降脚に重なるような波形をとった (Fig. 2-9.)。

No.6では、左側は完全に下丘の吸引除去が行われたが、右側下丘では吻側がわずかに吸引されていなかった。V波は、右耳刺激では下丘吸引後は存在が不明瞭となったが、左耳刺激では外側毛帯切断後まではっきりとみられた (Fig. 2-10.)。

### 2-3-3 陰性IV波 (NIV波) の消失

IV波とV波の間にある陰性波 (NIV) のピークは、背景脳波を基線として考えた場合、通常、基線よりもかなり陰性に現われる。小脳除去後および下丘吸引後もピークはやはり陰性にあったが、



外側毛帯を切断した後では、基線付近あるいは基線よりも陰性となる傾向にあった。このNIVの消失あるいは振幅の減少は、5例中4例（No. 3, 4, 5, 6）（Fig. 2-7., 2-8., 2-9., 2-10.）でみられた。

## 2-4 考察

ラット、モルモット、ネコにおいては、一般的にABRのコンポーネントはI波からIV波は比較的振幅が大きく安定性があるのに対し、V波以降のコンポーネントは幅の広い低振幅の波で、非常に不安定なものであるとされている[36]。本実験に供したイヌから記録されたABRでも、V波はすべての例において出現しているが、I波からIV波のコンポーネントに比べ、振幅は小さく、幅も広く、形のうえからは他の動物種に類似している。このはっきりと現われるABRの5つのコンポーネントに潜時の短いものから順にI波からV波までの呼称をあてはめるといふ本実験の見解は、BodenhamerらやKayらと一致するものである[9, 43]。Ⅲ波は時折二峰性のコンポーネントとして現われるが、SimsらやHaagenらでは、これをⅢ波およびIV波とし、IV波はしばしばⅢ波との複合波となり、はっきりと識別できないことがあるとしている[27, 78]。また、MarshallはヒトのABRの命名に類似させて、Ⅲ波の後半の波とIV波を一緒にしてIV-V波complexとしている[57]。しかし、Ⅲ波が二峰性に出現する傾向には恒常性がなく、また同一個体において、単峰性であったものが、二峰性に变化したりする場合もあるので、ラットやネコのABRの命名法に準じて、我々はこれをⅢa波、Ⅲb波とした。このように研究者によって呼称が定まらないのは、イヌにおいてABRの起源がほとんどといっていいほど明らかにされていないというのも一つの理由であろう。

ABRの起源は、ラットやモルモット、ネコなどではある程度報告されているが、各コンポーネントに対応する起源がそれぞれどこであるかという意見は、研究者によって少しずつ異なっており、

これらすべての対立点を解明する報告はいまだ発表されていない。

I波およびII波はそれぞれ蝸牛神経または第VIII脳神経および蝸牛神経核に起源しているとはほぼ意見が一致しており、またIII波も上オリブ核、またはオリブ複合体周辺が関与しているという報告が多い[11, 33, 36, 96, 97]。しかしながら、IV波およびV波の起源に関しては意見が多様に分かれている。多くの研究者が、IV波およびV波は、聴覚経路の1つの部位の活動を反映しているのではなく、多くの部位の誘発反応が重なりあって形成されると推察しており[1, 2, 44, 72]、このため起源をどこにするかで意見が分かれるものと思われる。

本実験では、下丘の吸引除去、あるいは下丘への刺激信号の入力を遮断するための外側毛帯の切断後でもV波が明瞭に出現した例が5例ほどあったが(No.1R, 2LR, 4R, 5LR, 6L)、このことは、下丘がV波の発生にはさほど重要な役割をはたしていないことを推察させる。しかしながら、対側下丘の除去により、明らかに振幅の低下を示した例がみられたことから、下丘がV波の発生にまったく寄与していないとはいえないであろう。この振幅の減少は、下丘unitはV波を構成する要素の一部であるが、V波は必ずしも下丘全体のactivityを直接反映しているとはいえないという、他の聴覚伝導路活動との関係を示唆した木村の推測[46]を支持するものと考えられる。

外側毛帯切断により陰性IV波(NIV)の振幅の減少、あるいは消失がみられた。一般にABRは陽性波のみをコンポーネントとしてとらえ検索に用いるが、陰性波もコンポーネントとして分析する方法がより有効であるとしたAchorらやWadaらの研究[2, 96]で



は、本実験と一致する結果が得られている。本実験においても、N IVの減少がみられた、にもかかわらず、それにともなう振幅の減少したV波が消失することなく観察される傾向があり、これは外側毛帯切断が1つの陰性波成分であるNIVだけに影響を及ぼしたことを示している。外側毛帯切断によるNIVの減少とV波の残存、そして下丘のV波への関与がわずかであることが推察されることから、イヌのABRにおいても、V波の起源には、外側毛帯の神経線維が下丘に到達するまでの経路、または、外側毛帯以外から下丘に入力する経路における電位変化の関与が示唆された。また、N IV以前のコンポーネントの起源は、下丘より末梢であると考えられた。

## 2-5 小括

イヌにおける波形の命名法については、ヒトや他の動物とは異なり基本的見解がなく、さまざまな報告者がそれぞれの立場で、波形を命名している。その理由の一つとしては、他の動物のように破壊実験のような基礎的実験結果が見られず、波形の形態学的観点からのみの命名が行われているためと考えられる。そこでまず、イヌにおけるABRの発生源について調べるために、ビーグルおよび雑種成犬6頭を用い、脳幹の下丘および外側毛帯を破壊する実験を行った。そしてその見解をもとに、イヌの聴性脳幹反応の命名法について考察した。

正常犬におけるABR波形は他の動物と同様に最初の四つの大きな成分とその後の長い下降脚に続く小さな五つ目の成分からなっていた。他の報告者によると、初めの大きな成分はV波までを形成し、あとに続く小さな波はVI波だとする説が多い。しかし、この呼称によればイヌの場合IV波以降の命名が他の動物とは全く違うものとなる。

また、本実験の結果では、下丘除去による聴性脳幹反応の波形の変化は一般に考えられているほど小さくなく、下丘の五つ目の成分への関与はそれほど強いものではないと考えられた。さらに外側毛帯から下丘への入力経路が陰性IV波の形成に強く関与していることがわかった。これはモルモットにおけるWadaらの実験結果と同様であり、このことはイヌのABRの命名はKayらの報告と同様に初めの大きな4つの波をI、II、IIIおよびIV波とし、長い下降脚の後に続く小さな陰性波を陰性IV波、そのあとの陽性波をV波とするのが適当であると考えられた。

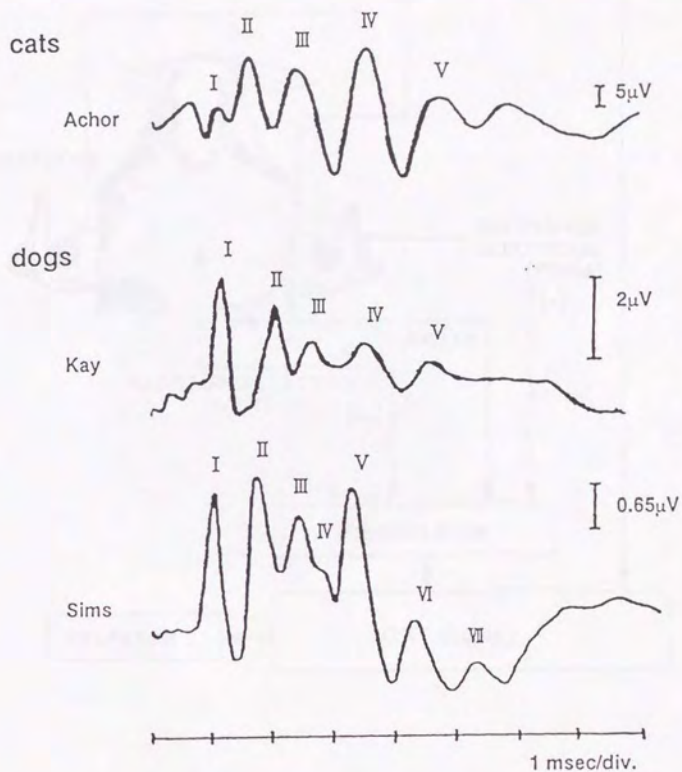


Fig. 2-1. Examples of nomenclature of ABR's components in cats and dogs.



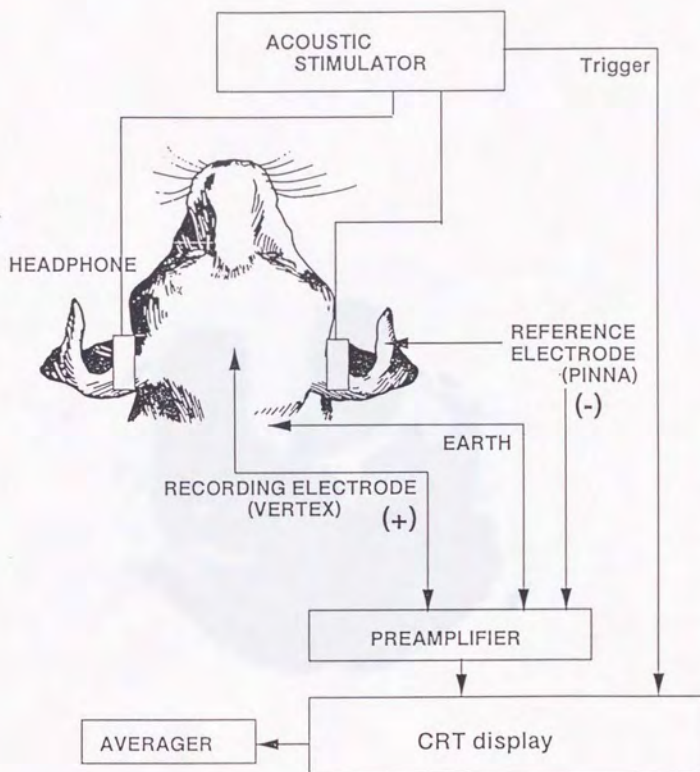


Fig. 2-2. Disposition of electrodes and arrangement of instruments used in the recording of ABR.

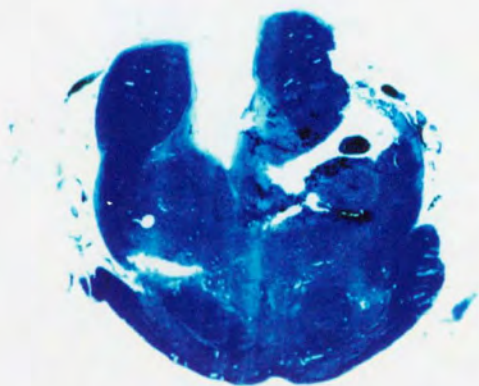


Fig. 2-3 An example of brainstem section stained by luxol fast blue. In this case, lateral part of right inferior colliculus was removed and the right lateral lemniscus was cut completely.

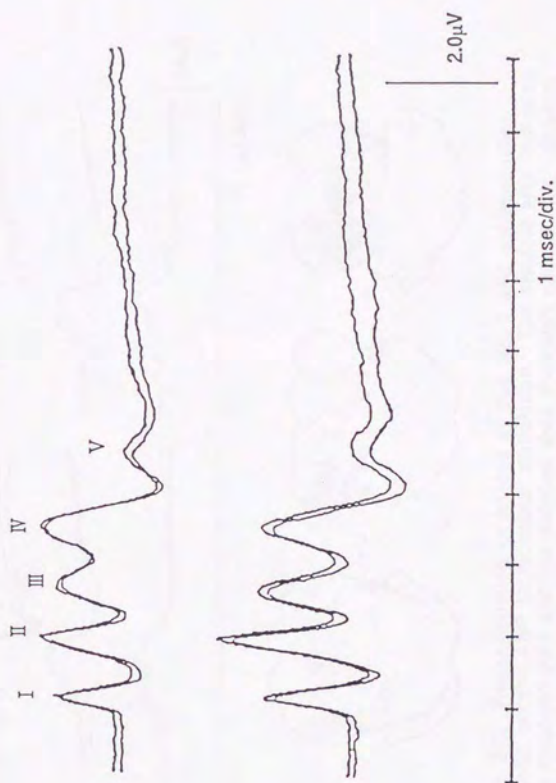


Fig. 2-4. Representative ABR of a dog in response to click stimuli at an intensity of 110 dB pe SPL, with wave I through wave V labeled. Upper traces are recorded by left stimulation and lower traces by right stimulation. The responses are superimposed on each trace to show reproducibility.



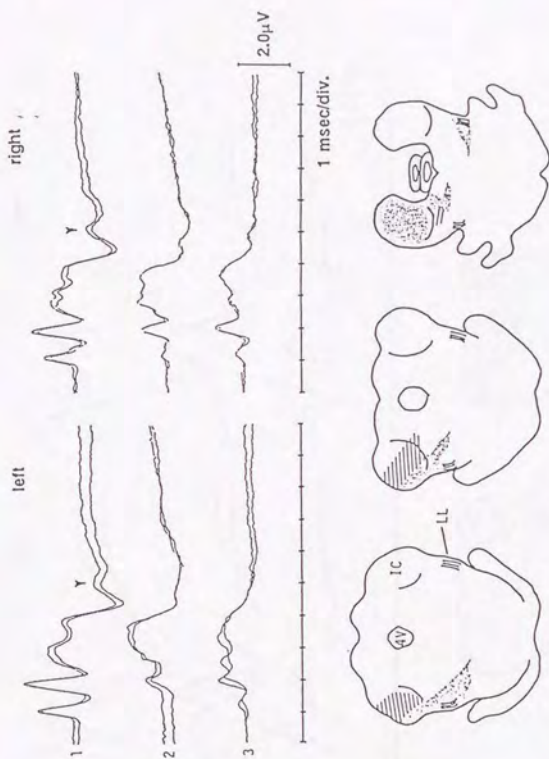


Fig. 2-5. Reconstruction of lesions in dog No. 1 and corresponding effects on the ABR to monaural stimulation. The shadow area indicates the removed part and the hatched area indicates altered part. Shadow and hatched area always shows the previous mean in this and subsequent figures. In this and subsequent figures, trace-1s represent the ABR recorded before operation and arrowheads show wave V in each trace. Trace-2s are the ABR recorded after decerebellation, and trace-3s are the ABR after section of bilateral lateral lemniscus. (The following abbreviations are used in this and subsequent figures. IC=interior colliculus; LL=lateral lemniscus; 4V=fourth ventricle.)

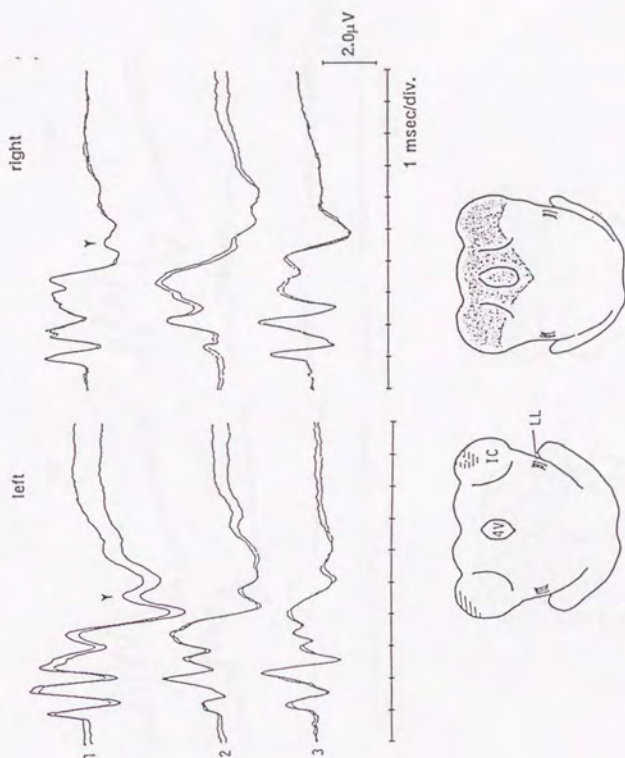


Fig. 2-6. Reconstruction of lesions in dog No. 2 and corresponding effects on the ABR to monaural stimulation. Trace-2s are the ABR recorded after decerebellation and aspiration of left inferior colliculus. Trace-3s are the ABR after aspiration of right inferior colliculus.

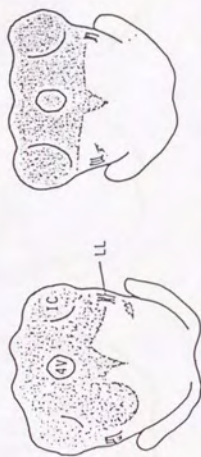
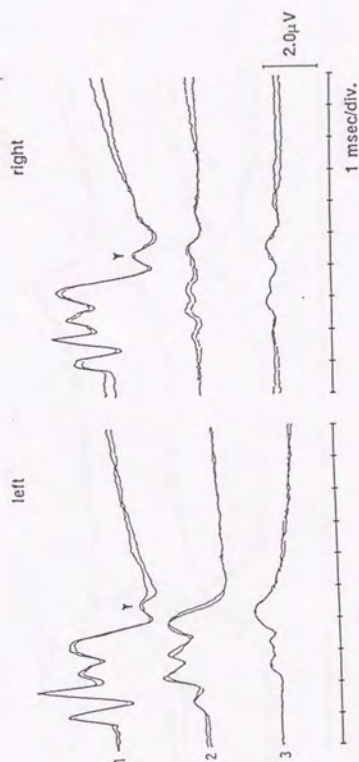


Fig. 2-7. Reconstruction of lesions in dog No. 3 and corresponding effects on the ABR to monaural stimulation. Trace-2s are the ABR recorded after decerebellation and aspiration of bilateral inferior colliculus. Trace-3s are the ABR after section of bilateral lemniscus.



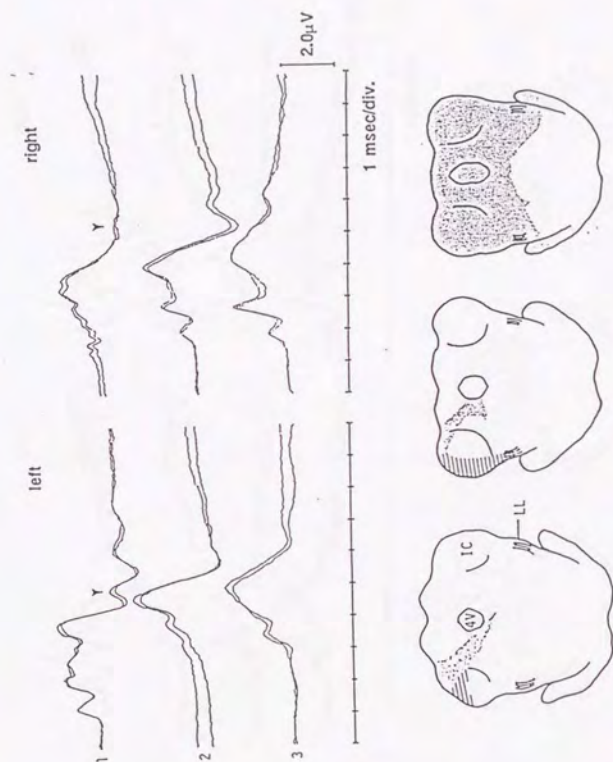


Fig. 2-8. Reconstruction of lesions in dog No. 4 and corresponding effects on the ABR to monaural stimulation. Trace-2s are the ABR recorded after decerebellation and aspiration of bilateral inferior colliculus. Trace-3s are the ABR after section of bilateral lemniscus. The section was defective.

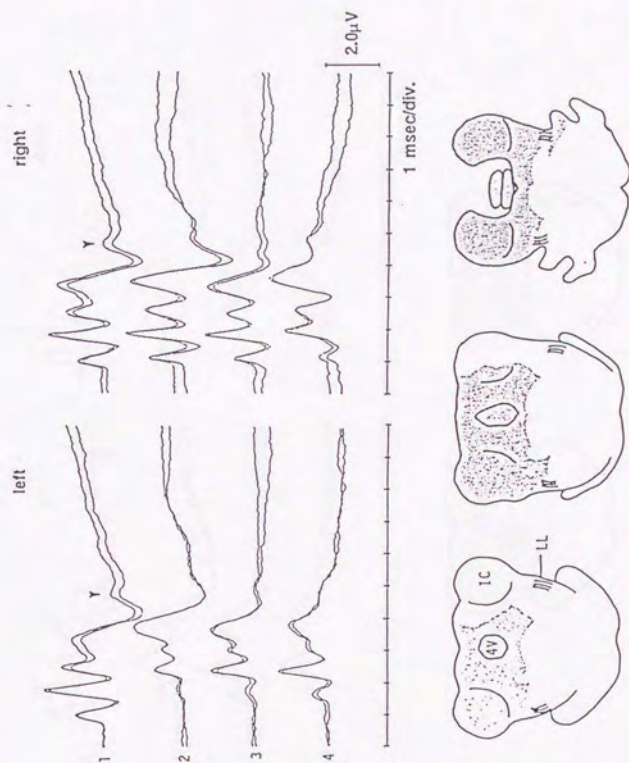


Fig. 2-9. Reconstruction of lesions in dog No. 5 and corresponding effects on the ABR to monaural stimulation. Trace -2s are the ABR recorded after decerebellation and trace-3s are the ABR after aspiration of bilateral inferior colliculus. Trace-4s are the ABR after section of bilateral lateral lemniscus.

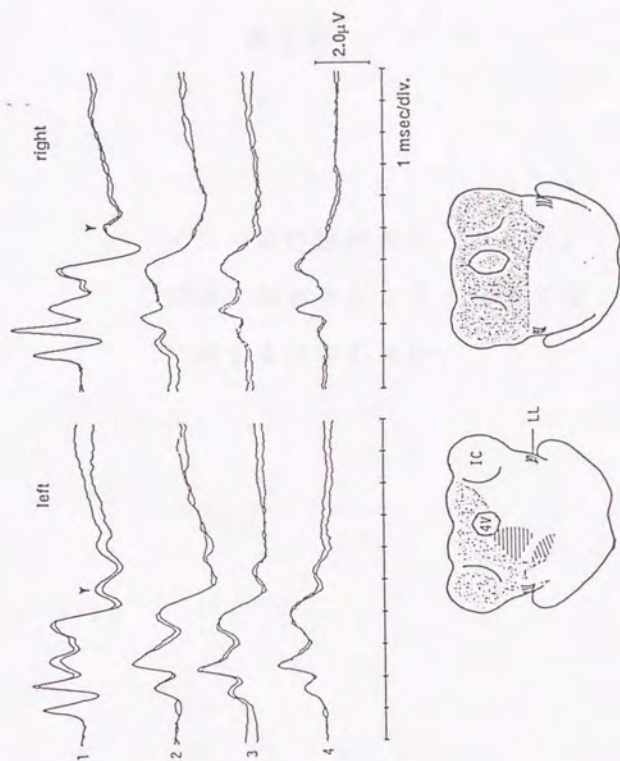


Fig. 2-10. Reconstruction of lesions in dog No. 6 and corresponding effects on the ABR to monaural stimulation. Trace-2s are the ABR recorded after decerebellation and trace-3s are the ABR after aspiration of bilateral inferior colliculus. Right dorsal IC locally remained. Trace-4s are the ABR after section of left lateral lemniscus.



### 第3章

#### イヌの聴性脳幹反応（ABR） 記録に影響をおよぼす各種要因 に関する基礎的検討

### 3-1 緒言

A B R 波形を問題にする場合には各波形成分の出現応答やそれらの潜時が重要となる。しかし、A B R 波形は今までの多くの研究により、その波形に影響をおよぼす様々な変動要因があることが知られている[38, 62]。これらの要因の中で最も大きな位置を占めるものは刺激条件であると考えられる。この音刺激に関わる種々の条件は各研究者によりまちまちであり、研究者自らが規定できるものである。ところが、イヌにおける過去の A B R の報告はその全てがクリック音刺激により得られた波形について述べられており[9, 27, 43, 57, 63, 78]、しかも刺激強度も研究者によりまちまちである。

そこでまず初めに変動要因の中で最も影響を持つと思われる音刺激条件の各種要因に着目して調べてみた。次に、獣医学領域では記録に際してほぼ必須のものと考えられる麻酔と波形の関係について調べた。さらには、麻酔に伴う体温低下がどの程度、波形潜時に影響を与えるかについて検討した。

### 3-2 各種刺激音に対するABR波形の出現性について

刺激音の種類が変わることによりABRの波形に大きな変化が生じることについては良く知られている[5, 28, 89, 93]。そこで、ここではイヌにおいてどのような刺激音がABR記録に際して適切かどうか、また正常犬における標準値を決定するために実験を行った。

#### 3-2-1 供試動物ならびに実験方法

##### (1) 供試動物

供試動物として雌雄の別なく雑種成犬15頭(体重7.0~16.0kg)を使用した。それぞれのイヌに対しては両耳を試験に用いたため検査例数は30耳となった。供試犬はいずれも行動学上特に異常は認められず、臨床上神経学的障害を持たないものを用いた。

##### (2) 実験方法

###### 1) 麻酔

麻酔前投与薬としてキシラジン(セラクター®; バイエルジャパン) 2 mg/kg と硫酸アトロピン(アトロピン注®; 扶桑薬品) 0.05 mg/kg を皮下注射し、鎮静効果の現われた10~20分後に橈側皮静脈よりペントバルビタール(ネンブタール®; ダイナボット) 10mg/kgの静脈内注射を行った。眼球には乾燥を防ぐため、眼軟膏を塗布した。

###### 2) 記録および測定

電氣的にシールドされたBOX内にイヌを伏臥保定し記録を行った。直腸温をモニターし、体温を38℃以上に保つため必要に応じて湯タンポまたは使い捨てカイロを用いて保温した。電極には、記録・



基準・接地電極ともに、直径120 $\mu$ mのエナメル線の先端部の被覆をはがして25~26Gの注射針に通し、剥離した部分を約2mm折り返して作った釣針電極を用いた。記録電極は大腦前縁から大孔までの距離のほぼ中央正中部に、基準電極は刺激と同側の耳翼ならびに軸椎の棘突起上に、接地電極は頸部背側皮下に刺入した。電極装着後、左右の耳にヘッドホンを直接当て、外耳部に密着するようにベルトで巻いて固定した (Fig. 3-1.)。

音刺激にあたっては、音刺激装置 (日本光電工業製 SSS-3100) を用い4kHzの立ち上がり時間を持つクリック音ならびに、立ち上がり立ち下がり時間 2 msec、プラトー時間 1 msec の 8kHz・4kHz・2kHz・1kHz・0.5kHz のトーンバースト音で刺激した。刺激は単耳刺激とした。なお、マスキングは行わなかった。

まず、刺激強度を5dB pe SPL単位で変化させ、最小反応出現強度 (ABR閾値) を求めた。ABR閾値は波の出現応答をみながら、Ⅲ波もしくはⅣ波が現れる最低限の刺激強度とした。次にクリック音、8kHz・4kHz・1kHzのバースト音刺激によりABR波形を記録した。刺激強度は閾値プラス 60 dB [39, 99] (但し、閾値が 50 dB 以上のものは 110 dB) とした。刺激頻度は 10/secとし、平均加算の際、刺激音の位相はrarefactionとcondensationを交互に与えた。

ABRの記録は、第2章で述べたとおりで、入力は2チャンネルとし、基準電極を刺激と同側の耳翼に置いた記録と、同時に軸椎棘突起上に置いた記録を図示させた。反応は、平均加算してフロッピーディスクに記録したものを、実験終了後分析した。

### 3-2-2 実験結果

#### (1) 波形の命名

Fig. 3-2. にビーグルで見られる典型的な ABR 波形を示した。上から順に刺激強度 110 dB pe SPL のクリック音、トーンバースト音 8、4、1 kHz の刺激により得られたイヌの ABR 波形である。各々の刺激に対してふたつの基準電極を用いて記録してある。陽性波をとるか陰性波をとるかの問題はあるが、通説に従い陽性波に着目すると、イヌの ABR は 5~7 個の陽性波よりなることがわかる (第 2 章参照)。しかし、1 kHz トーンバースト音刺激では通常の ABR 波形とは異なり、その波形は周波数追従反応

(frequency following response: FFR) と二相性の陽性-陰性緩反応が重畳した反応となった。他の刺激音により得られた ABR 波形は、潜時の短いものから順に第 2 章同様に I 波、II 波、III 波、IV 波、以下 V 波、VI 波とした。なお、VI 波以降は出現性に一貫性があまり認められなかったため解析は V 波までとした。

基準電極を軸椎棘突起上に置いた記録では I 波が峰別れを起こし、I 波と II 波の間に小さな波が現われることが多く (30 例中 15 例)、この波を Ia 波とラベルした。また、個体によりあるいは同一個体内でも連続した記録のなかで III 波が二峰性に変化することがあり、これを IIIa 波、IIIb 波と命名した (第 2 章参照)。この場合、解析時の潜時の計測はすべて IIIa 波の値をもって代表させた。

#### (2) 各刺激音に対する ABR 閾値

色々な刺激音に対する ABR 閾値は一般にクリック音と 4 kHz ト

ーンバースト音を刺激に用いたとき、その閾値が最も小さかった (Fig. 3-3.)。それに続き2kHz、8kHz、1kHz、0.5kHzトーンバースト音の順に閾値は高くなった。しかし、30耳中1耳では4kHzトーンバースト刺激より8kHz音刺激の方が閾値が低かった。

クリック音刺激に対する閾値の平均と標準偏差は $56.38 \pm 10.51$  dBであった。また、トーンバースト音のそれは各周波数に対してそれぞれ8kHz:  $67.17 \pm 15.57$ 、4kHz:  $55.34 \pm 9.44$ 、2kHz:  $61.17 \pm 9.44$ 、1kHz:  $71.33 \pm 7.06$ 、0.5kHz:  $89.83 \pm 7.71$ であった。分散の検定を行ったところ、8kHzトーンバースト音では他の刺激音に比べ有意に分散が大きかった。

次に student's t-test または cochran-cox testを用いて各刺激音間の閾値について平均値の差の検定を行ったところ、クリック音とトーンバースト音4kHz、および2kHzとの間に有意差は認められず、8kHzと2kHzおよび1kHzトーンバースト音刺激の間にも有意差が無かった。それ以外は、4kHzと2kHzの間で  $p < 0.05$  の有意差が、その他ではすべて  $p < 0.01$  の有意差が認められた。

### (3) 各波形成分の潜時

各波形成分の頂点潜時についてI波からV波までの測定と刺激音間の比較を行った。その結果、クリック音による各波の潜時はそれぞれI波:  $1.27 \pm 0.139$ 、II波:  $2.07 \pm 0.125$ 、III波:  $2.79 \pm 0.12$ 、IV波:  $3.78 \pm 0.160$ 、V波:  $5.18 \pm 0.350$  msecであった。一方、バースト音刺激では4kHzと8kHzではそれぞれI波:  $1.56 \pm 0.167$ および $1.70 \pm 0.131$ 、II波:  $2.33 \pm 0.180$ および $2.47 \pm 0.167$ 、III波:  $3.06 \pm 0.179$ および $3.27 \pm 0.187$ 、IV波:  $4.10 \pm$



0.167および $4.34 \pm 0.193$ 、V波： $5.44 \pm 0.365$ および $5.69 \pm 0.414$  msecであった（Fig. 3-4.）。1kHzトーンバースト音刺激では二相性の緩徐波を重畳するFFRが現れたので、各波の同定が困難となり、頂点潜時は計測できなかった。

これら3種類の刺激音による各波形成分の頂点潜時間にはいずれの場合にも、有意差が認められた（ $p < 0.01$ ）。

### 3-3 ABRにおよぼす刺激音の強度の影響

ABR記録に際し、音の種類と同様に重要な要因として刺激音の強度がある。ABR波形は刺激強度により影響を受けることが知られており、これについては多くの報告がなされている[16, 32, 40]。イヌにおけるABRでもいくつか報告が見られるので[9, 78]、ここでは刺激音の強度に関する検討を行った。

#### 3-3-1 供試動物ならびに実験方法

##### (1) 供試動物

供試動物として雌の雑種成犬4頭（体重7.5～11.5kg）を用いた。供試犬には行動学上なら聴覚異常は認められず、臨床的にも健全なものを用いた。

##### (2) 実験方法

###### 1) 麻酔

麻酔は前節と同様の方法で行った。

###### 2) 記録および測定

記録、解析方法も前節に述べたとおりである。

音刺激は、音刺激装置（日本光電工業製 SSS-3100）により、4kHzの立ち上がり時間を持つクリック音（一波長の正弦波）を用いて行った。刺激は単耳（左耳）刺激とした。刺激頻度は10/sec.とし、刺激の位相は rarefaction と condensation を交互に与えた。マスキングは行わなかった。刺激強度は10 dB pe SPL 単位で変化させた。

### 3-3-2 実験結果

Fig. 3-5.には基準電極を刺激同側耳翼に置き、刺激強度を変化させ、刺激頻度10Hzのクリック音で刺激した時のABR波形を示した。いずれの場合にも5から7個の陽性波が認められた。これらの波形を潜時の短い順にI波、II波、III波、IV波、V波と同定した。3番目の陽性波は、個体により二峰性を示すものが見られたので、そのような例では潜時の短い方をIIIa波、後に来る方をIIIb波とした。V波まではどの個体でも認められたが、VI波以降は必ずしも出現するとは限らなかった。

4頭のイヌにおいて刺激頻度10/sec.、クリック音立ち上がり4KHzで刺激音の強度を110dB pe SPL から10dBずつ低下させていった時のABR変化を調べたところ、Fig. 3-5に示すように強度を低下させるにしたがい、ピークが不明瞭になり、とくにV波の同定できない個体がみられるようになった。

刺激強度 50 dB pe SPL 以上のI波からV波までの各波形のピーク潜時の平均値ならびに標準偏差をFig. 3-6.に示した。各波形のピーク潜時は強度を低下させるとほぼ直線的にいずれも同じように延長した。したがってピーク間潜時には刺激強度によりほとんど相違が認められなかった。



### 3-4 ABRにおよぼす麻酔深度の影響

ヒトの場合、ABRを含む大脳誘発電位は安静時または自然睡眠下で記録されるのが一般的である。しかし動物においてはこのような条件を設定することが難しく鎮静剤や麻酔剤の使用が前提となる。また、逆に誘発脳波、とくにABRは麻酔時の神経機能を評価するのに有効とされており[29, 99]、この方面への応用も期待されている。

そこで、誘発電位記録に麻酔がどの程度影響をおよぼすかについて調べておく必要がある。ここでは、ペントバルビタール麻酔後のABRの時間経過に伴う変化について検討した。

#### 3-4-1 供試動物および実験方法

##### (1) 供試動物

雑種成犬雌4頭(体重7.5-11.5kg)を用いて実験を行った。供試犬には行動学上なんら聴覚異常を示さず、臨床的に健常なものを用了。

##### (2) 実験方法

キシラジン、アトロピンの前投与、約10分後にペントバルビタール・ナトリウム(ネンブタール®; ダイナボット)を12.5 mg/Kg 静脈内投与し、前投薬投与時点から20分後より10分間隔で麻酔が覚醒するまで(自発的体動が生じ、誘発脳波の記録が不能になるまで)ABRの記録を行った。ABRの記録は刺激にクリック音を用い、記録方法は先に述べたとおりである。

動物は、体温の低下を防止するため、外科麻酔期に入った後直ちに毛布で覆い、直腸温の監視を行った。体温の低下が認められる

場合には、湯たんぽと使い捨てカイロで保温し、実験中の体温変化を $0.4^{\circ}\text{C}$ 以内に抑えた。

### 3-4-2 実験結果

Fig. 3-7. に麻酔後120分までのピーク潜時の平均値と標準偏差を示した。1例では麻酔50分後からV波が消失した。IV波までのピーク潜時は麻酔薬投与後の時間経過に対してどの個体にも変化は見られなかったが、V波の潜時は時間が経過するにつれて若干短縮する傾向にあった。しかし、有意な差ではなかった。またピーク間潜時にも有意な変化は認められなかった。

### 3-5 ABRにおよぼす体温の影響

神経機能と体温との関係については種々の報告があり、神経伝導速度の低下やシナプス伝達時間の遅延が広く知られている[6, 12]。誘発反応と体温との報告もヒトでは数多くみられ、潜時が遅延することが知られている。それゆえ、誘発電位記録にあたっては、体温の維持に気をつけなければならない。そこで体温の変化がイヌのABRの潜時にどのような影響をおよぼすかについて検討した。

#### 3-5-1 供試動物ならびに実験方法

##### (1) 供試動物

供試動物としてビーグル成犬の雄4頭(体重10.0~14.0kg)を実験に供した。供試犬にはいずれも行動学上なんら聴覚異常を示さず、臨床的に健常なものを用いた。

##### (2) 実験方法

キシラジン、アトロピンの前投薬投与後、ペントバルビタール・ナトリウムを静脈内投与し、20分後から15分間隔でABRの記録を行った。必要に応じてペントバルビタール・ナトリウムを初回投与量の1/3量を追加投与した。室温を20℃に設定し、動物に氷袋を接触させ、体温を低下させた。この間、動物の体温としては食道温と直腸温の測定を行った。得られたデータは各波の潜時と体温との間で散布図を作成し解析に供した。

#### 3-5-2 実験結果

今回の実験では、動物を徐々に冷やしていったため、食道温と直



腸温はほぼ同様の推移をたどり、測定値も近似していた。したがって、今回の解析には体温の代表として一般的に臨床的に用いられている直腸温をとりあげた。

Fig. 3-8. は直腸温と1つめのコンポーネント（I波）の潜時の相関図である。図に示すように、直腸温が28℃と38℃の間では潜時はほぼ直線的に直腸温の低下とともに遅延していった。同様に今回調べた他の三つのコンポーネント（II、IIIおよびIV波）についても全く同じ結果が得られた。以上より、ABRの各コンポーネントの潜時は体温と直線的な負の相関を持つことがわかった。

### 3-6 考察

ABRは様々な面で臨床応用されており、ヒト医学では脳幹障害[75, 88]、聴神経腫瘍[59]、他覚的聴力検査[19]、脳死判定[49]などに利用されている。

一方、獣医学領域では基礎的な波形の報告が多く、応用的な報告としてはダルメシアン聴覚異常[58]、ウマの耳の損傷に対するABR検査[56]がある。そのほか、神経障害のイヌに対する検査結果をMyersら[64]、Steissら[86]が報告している。ABRは、オーディオメトリーが利用できない動物の世界では、安全性試験の聴覚機能モニターの重要性が増すにつれ、とくに他覚的聴力検査法としてその有用性を高めていくものと思われる。

そこでまず、本実験では刺激音に周波数特異性を持たせるためにトーンバースト音を使用した。クリック音に対するABR波形についてはkayら[43]、Simsら[78]などの報告があるが、波形については皆同様の型が得られており、波形の命名に若干の相違がみられる程度である[9, 57]。

今回得られた波形も以前に報告されたものと同様で、クリック音刺激でもトーンバースト音刺激でも5から7個の陽性波が得られた。ただし、1kHzトーンバースト音刺激になるとFFRが顕著に観察されるようになった[25, 81]。FFRは2kHz以下の刺激音に対して出現しやすいと言われているが[60]、今回用いた刺激音の中では1kHz刺激に対してのみ見られた。この刺激に対するABRはFFRに遮蔽され、陽性緩徐波だけが判別可能であった。

刺激音に対する閾値はクリック音および4kHzトーンバースト音において最も低く、4kHzから周波数が離れるにつれ閾値は次第に

高くなった。トーンバースト音刺激により誘発される ABR が果してどれだけの周波数情報を与えてくれるかについてはよくわかっていないが、少なくとも Heffner が 4 頭のイヌを使って条件反射を利用して調べた自覚聴覚閾値 [31] と、今回の閾値曲線とは類似していた。音の周波数特異性を問題にする場合は音の立ち上がり時間を緩やかにした方が良くと一般に言われているが [48]、立ち上がり時間の延長にともない、とくに 5 msec からは各波成分の識別が困難になってくることが知られている [62]。これらのことから今回用いたトーンバースト音は周波数情報を得ることと ABR 波形を得ることの両方を満足させるために適切な刺激音であったと考えられた。

各刺激音に対する頂点潜時には有意差が認められた。これはクリック音は他の二つのトーンバースト音に比べ音の立ち上がりが急なためと思われた。音の立ち上がり時間が速ければ潜時が短縮することは、今までにも何人かの報告者によって記載されている [66, 68]。また 4 kHz 刺激音の方が 8 kHz 音刺激より潜時が短かった理由としては、8 kHz 音刺激では 4 kHz 音刺激に比べ相対的に閾値が高かったため 110 dB の刺激強度では十分な刺激強度が得られなかったことが原因していると考えられる。

クリック強度を減弱していくと、ピーク潜時は延長していったが、ピーク間潜時にはほとんど変化が認められなかった。このことはこれまでの報告とだいたい一致しており [9, 15, 78]、ピーク潜時に対する影響は I 波までに受けることを示唆している。これは蝸牛基底部と蝸牛先端部の刺激を受ける音の違いによるものであろう。すなわち、蝸牛基底部（中耳側）は強い音に、蝸牛先端部は



弱い音に対して反応し、ヒトではその活性化される部位により聴神経興奮開始時間が異なり、底部と先端部では活性化に5~7msecの差があるとされている[22]。そのため、刺激強度が強くなるとピーク潜時が短縮するものと考えられる。この説明はピーク間潜時には各刺激においてあまり差が無いという事実と矛盾しない。

イヌでは無麻酔でABRを記録することはほとんど不可能なので、ABR検査の応用にあたっては麻酔の影響を調べておくことが必要である。麻酔後、時間経過を追ってABRのピーク潜時を調べた今回の実験では、それらにほとんど変化が認められなかった。これは従来から指摘されているように[8, 17]、他の大脳誘発電位とは異なり、ABRが麻酔の影響を受けにくいことを示唆している。しかし、聴覚誘発反応の中潜時成分は、麻酔により消失すると言われており[79, 84]、V波に若干の潜時の変化がみられたことは、このようなABRの遅い成分への麻酔の影響を現しているのかもしれない。

体温の低下が神経軸索の伝導時間を延長させ、シナプスにおける伝達物質の放出を低下させることにより、シナプスの伝達時間を遅延させることはよく知られている[6, 12]。刺激から波形のピークまでが10 msec以上かかる他の大脳誘発脳波に比べて、ABRは短潜時成分では約5 msecまでにその全ての成分が出現するので潜時のわずかな遅れも解釈に重大な影響を与える。すなわち、ABR記録に際してはできるだけ厳密な体温コントロールが必要と考えられる。

### 3-7 小括

A B Rの波形の検討にあたっては各反応成分の出現応答や潜時が問題とされる。そこで、ここでは波形に影響をおよぼす要因の中で最も大きな割合を占める刺激音の影響について検討した。さらに刺激系の要因に限らず、記録条件の影響として、麻酔深度ならびに体温の変化に伴うA B Rの変化について実験を行った。

トーンバースト音を刺激に用いたときのA B Rの波形は1kHz音刺激を除いては、若干の潜時の違いはあるものの、基本的な5から7個の陽性波からなる、クリック音刺激で得られるそれと同様な波形を示した。1kHz音では周波数追従反応と思われる波形が優位に出現した。刺激音に対する閾値は4kHz音で最も低く、低周波数音では閾値が高くなる傾向にあった。

刺激強度を変化させていくと、刺激強度の減弱にともない各波のピーク潜時は延長していくが、ピーク間潜時にはあまり変化が認められなかった。

今回用いたキシラジン、ペントバルビタールによる注射麻酔では麻酔後、時間が経過してもA B R波形のピーク潜時にはほとんど変化が認められなかった。すなわち記録に際しては麻酔深度についてそれほど配慮する必要が無いものと思われた。

一方、体温低下の影響はA B R波形のピーク潜時に大きな影響を与え、異常判定の基準となるとと思われる潜時延長の重要な原因となることが実証されたことから、記録に際して厳密な体温管理が必要であろう。



Fig. 3-1. Stimulation method by the use of  
headphone when the stimulus sound was  
applied to a dog.



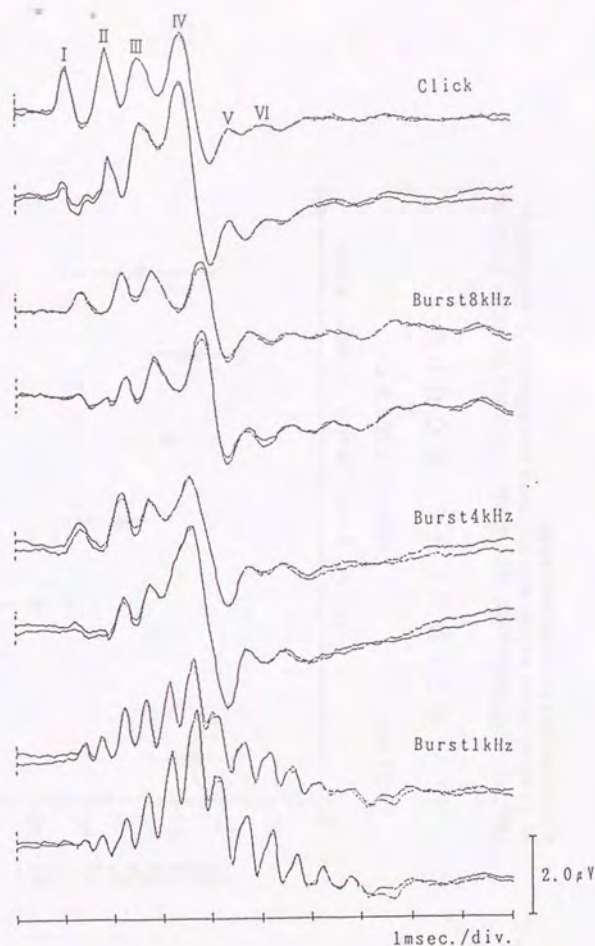


Fig. 3-2. Example of auditory brainstem response (ABR) in a dog under pentobarbital anesthesia after sedation with xylazine and atropine. Stimulations were administered monaural at a rate 10/sec and an intensity of 110 dB peak equivalent sound pressure level (pe SPL). Four kinds of stimulation were used. Each pair trace was recorded at the stimulated ipsilateral pinna of placement of reference electrode in upper trace and over the axis in the neck of replacement of reference electrode in lower trace. The abscissa of lowest horizontal line indicates the time course from acoustic stimuli.

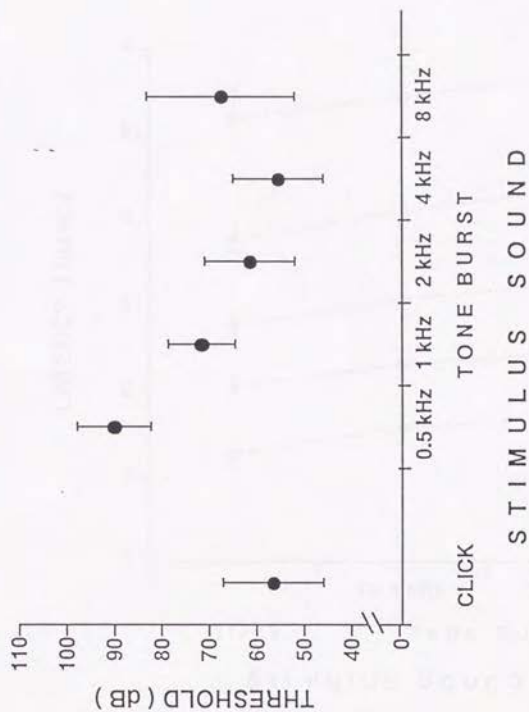


Fig. 3-3. ABR thresholds against each stimulus sound in 15 dogs, or 30 ears. Mean values and standard deviations are represented by circles and bars respectively.

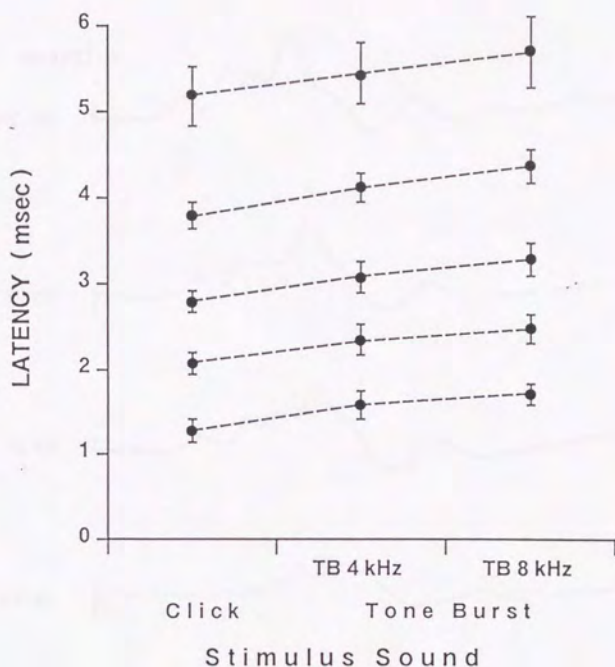


Fig. 3-4. Mean measurements of peak latency of each component for three kinds of stimulus sound. When used 1 kHz tone burst sound as stimulation, typical ABR wave did not appear.



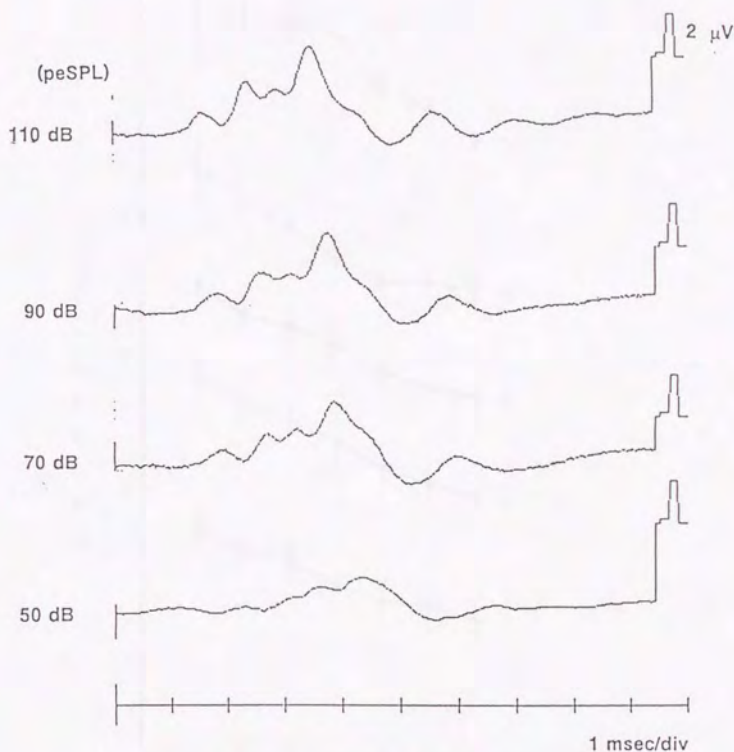


Fig. 3-5. Auditory brainstem responses of a dog in response to four levels of click intensities. Click sound repetition rate was 10/sec; 500 responses were averaged. Five waves were evident in the top tracing. At 50 dB pe SPL intensity, waves III and IV are still discernible. The auditory brainstem response threshold of this dog was 50 dB. The abscissa of lowest horizontal line indicates the time course from acoustic stimuli.

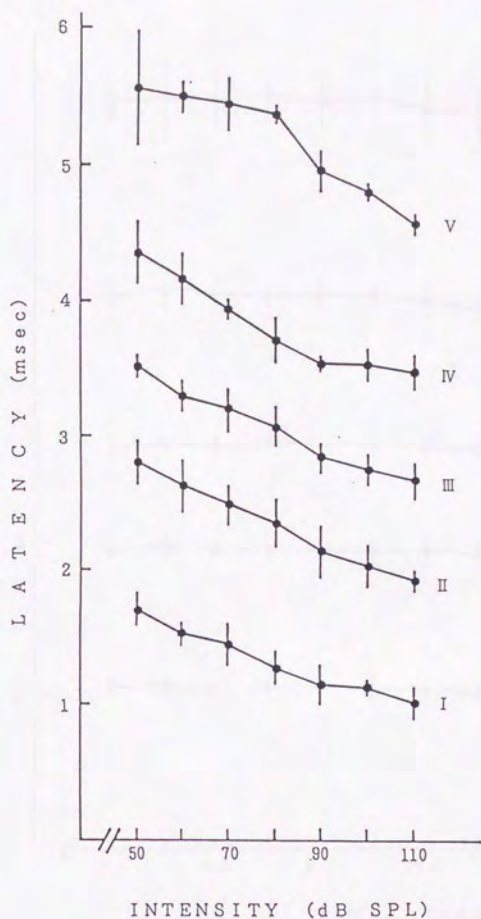


Fig. 3-6. Effects of increasing stimulus intensity on peak latency of individual waves of ABR in 4 dogs. Click stimulations were administered monaurally. Circles indicate the averaged peak latencies and bars are the standard deviations.

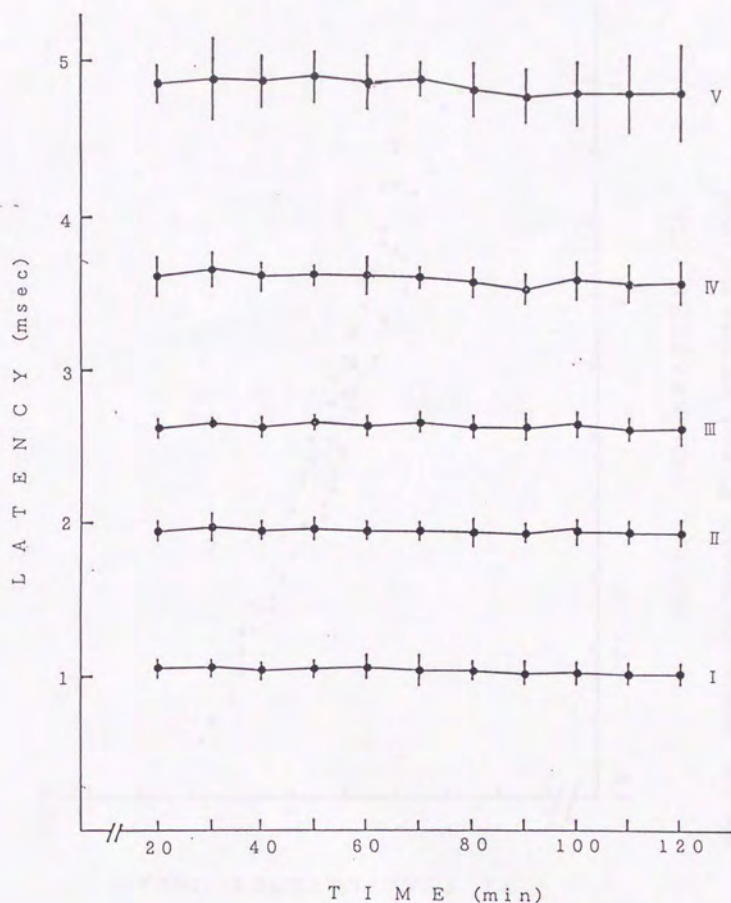


Fig. 3-7. Averaged peak latency changes of each wave in binaural ABR at stimulus intensity of 110 dB pe SPL in 4 dogs under pentobarbital anesthesia after sedation with xylazine and atropine as a function of time. There were no significant time-course changes of latency in each wave.



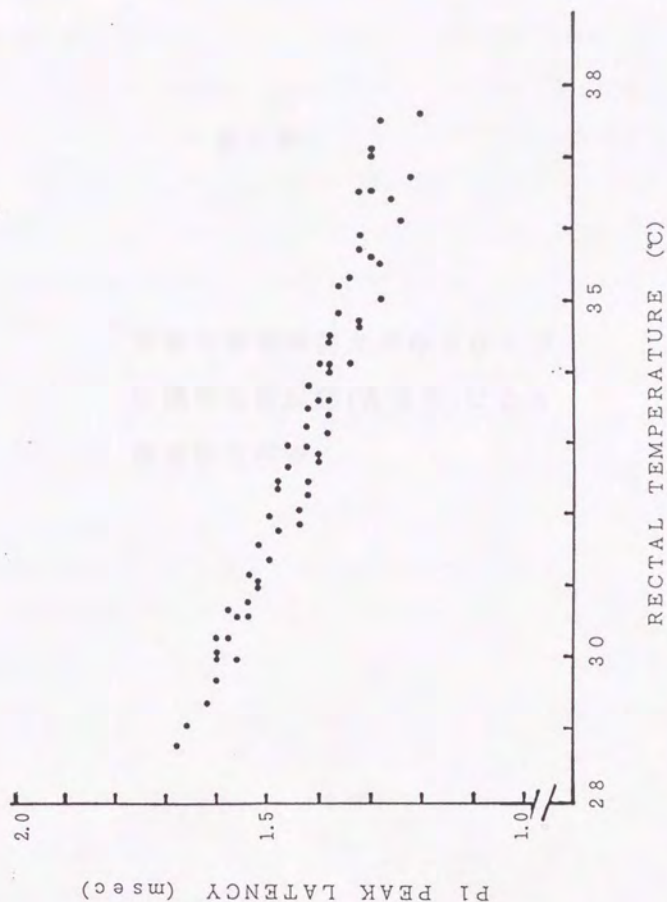


Fig. 3-8. Scatter plot between P1 peak latencies and rectal temperatures. This figure shows the effect of fall in body temperature on the peak latency of P1 component.

## 第4章

### 実験的聴覚障害犬の作出ならび に聴性脳幹反応(ABR)による 聴覚機能評価

#### 4-1 緒言

A B Rは神経機能検査法として有効なだけではなく、聴覚機能評価のうえでも有力な検査法である。その理由としては、第一に被験者に対し非侵襲的に実施できること。第二に各波の発生源が一定の局在性を有すること[11, 95-97]。第三に意識レベルや全身麻酔の影響がほとんど見られない[8, 17]ことである。言い換えれば、被験者の状態の如何にかかわらずほぼ一定した波形が得られるので、正常時に対する変化として異常がとらえやすいことになる。それゆえ、アミノ配糖体系抗生物質による内耳障害を評価するのに有効であるとして種々の報告がなされている[16, 26, 71, 88]。また、ヒトにおいて意志表示のできない幼児や精神障害者の客観的な聴力検査法としての研究も成されているが[19]、このことはA B Rの獣医学領域における応用の可能性を示唆している。

アミノ配糖体抗生物質は聴覚器毒性や腎毒性がよく知られているが、重篤なグラム陰性菌感染症や気管支肺炎、敗血症等の疾患に有効で臨床利用する頻度も決して少なくない。そのため、ヒト[7, 71]、ラット[67]、モルモット[4, 73]、ネコ[10, 45, 52]におけるこの薬剤の聴覚器毒性の研究は数多く行われ、A B Rの変化と関連づけた報告も多い。しかし、獣医临床上重要な位置を占めるイヌに関する報告は未だ少ない[63]。

また、イヌにおいてはA B Rの報告はクリック音刺激によるものがほとんどを占めているが、聴覚機能評価を考えた場合、A B Rには刺激音による周波数依存性が存在するものと思われる[31]ので、そのことを配慮した音刺激条件を設定する必要がある。また、A B Rの各波形成分の動向を追うよりも、A B R閾値の検討を行



うことが聴覚機能評価に有効であると考えられる[27]。

そこで、本章ではアミノ配糖体抗生物質の一種であるカナマイシンをイヌに投与し、その時の聴覚機能の変化をABRの閾値を指標として検討した。また、刺激音としてはクリック音と併用してトーンバースト音を用い、周波数特異性が認められるかどうかについても検討した。

## 4-2 カナマイシンの単回投与により生じる急性聴器障害 におけるイヌのABRの変化

### 4-2-1 実験材料および方法

#### (1) 供試動物ならびに供試薬剤

供試動物として、臨床的に健常な雑種成犬雄1頭および雌2頭(体重7.5~10.5kg)を用いた。主観的判断ではこれらのイヌは正常な聴力を持ち、明瞭な神経学上の異常は認められなかった。

供試薬剤としてはカナマイシン(硫酸カナマイシン明治®; 明治製薬)を用い、実験的に急性の聴覚機能異常を生じさせるために、100 mg/kgのカナマイシンを1分間で静脈内に投与したときのABRの経時的変化を調べた。

#### (2) 実験方法

カナマイシン投与前に左右の単耳刺激のABR閾値を調べ聴覚に異常の無いことを確認し、ABR波形を記録した後カナマイシンを投与し(100mg/kg, i.v.)、投与1分、10分、20分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、24時間後に左耳刺激および右耳刺激を行った時のABRを記録した。

麻酔は最初キシラジン2mg/kg(セラクタール®; バイエル・ジャパン)と硫酸アトロピン(アトロピン®; 扶桑薬品)を前投与薬として筋肉内注射し、5~10分後ベントバルビタールナトリウム(ネンブタール®; ダイナボット)を静脈内に投与した。またこの時、留置針を用いて静脈を確保し、以後の麻酔薬投与に備えた。2時間以後は記録の都度、イヌの麻酔状態に応じてキシラジンとケタミン(ケタラール50®; 三共)の静脈内投与により追加麻酔を

行った。

麻酔を行ったのち、周囲の交流波などの影響を取りのぞくためイヌを電氣的シールドボックスに移し、伏臥位保定した。直腸温をモニターし、湯たんぽと使い捨てカイロを用いて体温の維持に努めた。

A B Rの記録方法は第2章と同様で、4kHzの立ち上がり時間を持つクリック音で、110dB pe SPL の刺激強度でA B R波形を観察した。

#### 4-2-2 実験結果

Fig. 4-1., A., B. にはカナマイシン 100 mg/kg を1分間で静脈内投与した時のA B R波形の変化を示した。今回の実験においては3頭中1頭がA B Rに異常をきたした。その個体では波形の異常は左右両側性に見られた。この例ではカナマイシン投与後1分から明らかな振幅の減少と潜時の延長が認められたが、I～IV波間のピーク間潜時にはほとんど変化はなかった。投与後2時間から6時間までの間に振幅は徐々に回復したが、潜時はそれほど回復しなかった。しかし、この変化は投与後24時間になるとほぼ元の状態まで回復した。

Fig. 4-1., C. はカナマイシン投与によってA B Rの変化を示さなかった例である。このようにA B R波形の変化の出現については個体差が見られた。



#### 4-3 カナマイシンの反復投与による聴覚障害犬にみられる

##### ABR 閾値の変動

##### 4-3-1 供試動物および実験方法

###### (1) 供試動物ならびに供試薬剤

供試動物として臨床的に正常な雑種成犬雄6頭および雌3頭（体重7.0～12.0kg）を用い、18耳について検討を行った。主観的な臨床診断ではこれらのイヌは正常な聴力を持ち、明瞭な神経異常は認められなかった。供試犬は個別にケージ内で飼育され、飼育条件は同等とした。

供試薬剤として硫酸カナマイシン（カナマイシン明治®；明治製菓）を用い、100 mg/kg を筋肉内に連日投与した試験群と、対照実験群として生理的食塩水 2.0 ml を連日筋肉内注射した2群を設定し、それぞれ6頭および3頭を使用した。投与期間は全て9週間とした。

###### (2) 実験方法

カナマイシン投与前にABR波形を記録し、その閾値を測定した。以後1日1回カナマイシンまたは生理的食塩水を筋肉内注射し、投与開始から1週間毎にABRを記録した。以上の処置を9週間継続した。ABR記録時には、アトロピン 0.05 mg/kg とキシラジン 2 mg/kg の筋肉内注射による前投与後、ペントバルビタールナトリウム 8 mg/kg を静脈内投与して麻酔した。記録方法は第3章実験1と同様である。

#### 4-3-2 実験結果

カナマイシン 100 mg/kgを1日1回9週間にわたり反復投与した実験期間中、供試犬の全身状態には肉眼的にみて異常は認められなかった。また、この間体重の変化にも著変はみられなかった。

Fig. 4-2. は8kHzのトーンバースト刺激音に対するABRの変化の1例を示した。この図は同一個体の投与前と投与後5、6、7、8週間のABR波形を表している。投与期間の延長によって各波形成分は不明瞭となり、次いで等電性の波形が記録されるようになったが、その変化は2～3週間で急激に進行した。8kHzトーンバースト音刺激による反応においては他の刺激によるよりも比較的早く振幅の減少が現われ、とくにI波の消失が顕著であった。早いものでは投与後4週間で閾値の上昇が起こり、早い個体では6週間で刺激音によってはほとんど反応が見られなくなり、最終的には投与後9週間で全個体が全ての刺激音に対して無反応となった。

Fig. 4-3. にはカナマイシン投与犬におけるクリック音に対するABR閾値の変化の推移を示した。投与開始後2週間で一次的に閾値の有意な減少を認めた。また7週目からは投与前値に比べ、平均値が有意に上昇しており、9週目では全ての個体で閾値は110 dB pe SPL を越えていた。ABR閾値が110 dB pe SPL 以上のものは聴覚機能消失としてすべて110 dB pe SPL で処理した。5週目以降標準偏差が大きくなっているのは、個体により閾値の上昇がこの頃から見られ始めるからである。対照実験群には明らかなABR閾値の変化は見られなかった。

Fig. 4-4. および 4-5. はABR閾値の変化を刺激周波数ごとの平

均値を用いて、対照群、実験群のそれぞれについて三次元的に表したものである。対照群においてはほとんど閾値の変化がみられなかったが (Fig. 4-4.)、カナマイシン投与群では、ABR 閾値はすべての周波数において投与後一時的に低下した後、上昇を続けた。最終的には投与9週間では、全ての個体でどの刺激音に対しても刺激強度 110 dB では反応が見られなかった (Fig. 4-5.)。

実験群についてよくみると、8 kHz トーンバースト音刺激による ABR 閾値の上昇が最も早かった。また、1 kHz および 0.5 kHz トーンバースト音刺激においては投与前の ABR 閾値が高かったが、閾値の変化はそれより高音の刺激に対するものに比べて遅く現れた。



#### 4-4 考察

アミノ配糖体系抗生物質による聴覚機能障害はよく知られており、その投与により蝸牛の有毛細胞が基底部から損傷を受け、基底部に関与の大きい高周波音に対して選択的に難聴になることが知られている。この聴覚機能障害には急性的なものと慢性的なものとがあることが知られているので、今回イヌにカナマイシンを単回投与した時と9週間にわたり反復投与した場合の影響について、ABRを指標として聴器毒性の発現を検出できるかどうか調べた。

Gueritら[26]、Ramsdenら[71]はアミノ配糖体抗生物質投与による一過性の聴覚器毒性の例を報告している。この報告によれば、薬剤の一回投与によって血中抗生物質濃度が高くなると、ABR波形には振幅の減少およびI波のピーク潜時延長がおこり、I波からIV波にわたるピーク間潜時は正常のままか、もしくは短縮するとされている。今回の実験ではI波からIV波のピーク間潜時の短縮は確認できなかったが、他の変化は彼らの報告と類似していた。波形の変化に麻酔薬の影響を否定することはできないが、常用量のペントバルビタールやキシラジンでは、波形にほとんど影響がみられないという報告があり[9, 17]、今回認められた波形変化はカナマイシン投与によるものと判断した。体温が波形に影響を与える要因であることは前述の実験でも述べたとおりであり、1～6時間後にかけてのピーク潜時の延長は体温の低下によるものと考えられた。なぜならば、24時間後に体温が正常に復するにともない波形のピーク潜時も回復したからである。

Russelらが、モルモットにおいてカナマイシン 400 mg/kg を投与しても即時性の反応は現れなかったとしていること[73]、今

回の実験で3例中1例だけに波形の変化がみられたこと、Gueritらが片耳だけの即時的聴覚障害を指摘していること[26]などからみて、アミノ配糖体抗生物質による聴覚障害には動物種差や個体差があるものと考えられる。

イヌにおけるアミノ配糖体抗生物質長期投与による聴覚機能障害の報告は、Morganのネオマイシンについてのものがあるが[63]、これによればネオマイシン(80 mg/kg/day i.v.)投与後約3週間でABR波形が変化し始め、4日後には等電性の波形を示すようになる」とされている。今回のカナマイシン(100 mg/kg/day i.m.)投与の結果では、ABR波形の変化は投与後5週間目から起り、早い個体では1~2週間で等電性の波形が記録されるようになった。これらのことは程度の差はあるものの、波形が急激に変化するという点においては一致している。

Morgan はさらにこの変化の過程におけるI波の振幅の著明な減少を報告しているが[63]、今回の実験においても8 kHz トーンバースト音刺激によるABR波形において同様の変化がみられた。この原因については明らかではないが、Leake-Jonesも言及しているところである[52]。したがってこの一過性の変化は、抗生物質投与時の聴覚器毒性を予兆させる重要な指標となりうる可能性がある。

ところで、Morgan自身が言うように彼の実験はクリック音による刺激のみについて行われたことに注意しなければならない。クリック音は低周波から高周波までの純音が混ざってできており、特定の周波数による反応を調べることができない。今回のトーンバースト音を用いたABR閾値の検査では、カナマイシン投与に

より 8 kHz 刺激音による閾値上昇が最も早く、周波数の低い刺激音になるほど閾値変化は遅かった。Aranらのfiltered clickを用いた実験ではやはり 8 kHz 付近の周波数帯域の刺激から聴覚障害が起こり始めたと報告しており[4]、これは今回の著者らの結果と一致している。このことはトーンバースト音刺激によるABR記録でも十分に高音障害の判別が可能であることを示している。

ヒトにおいては derived response と呼ばれるクリック音とホワイトノイズを用いた精度の高い周波数特異的聴覚機能検査が行われているが[47]、装置や技術的な問題から、獣医学領域ではその実施は困難と思われる。しかし今回の成果により、比較的簡単に行うことのできるトーンバースト音刺激によるABRの記録は、聴覚機能検査においてかなり有効な指標になるであろうことが示唆された。とくに閾値の変化を調べることは、ピーク潜時や振幅の測定といった煩雑で時間のかかる手技を必要としないし、周波数特異性についても言及が可能であろう。



#### 4-5 小括

ABRは客観的に聴覚機能を評価できることから、今後実験動物による安全性試験や動物の聴覚検査にも応用されるものと考えられる。そこで、イヌに聴器毒性を有する抗生物質を単回投与または9週間連続反復投与して、試験的に聴覚器障害を惹起し、ABRによりその聴器障害を評価できるかどうかについて検討した。

供試薬剤としては硫酸カナマイシンを利用し、静脈内単回投与による急性障害と筋肉内長期反復投与による慢性聴覚障害を作出した。単回投与による急性障害ではABR波形の変化が認められ、一時的な聴覚器障害が推測された。この波形の変化は一過性の可逆的变化であり、24時間後には元の正常波形に復した。

一方、長期反復投与ではABR閾値の変動を追跡することにより、その障害が検出できた。アミノ配糖体系抗生物質の聴器毒性は蝸牛有毛細胞の損傷が原因で高音領域から聴覚障害が生じることが知られている。そこでトーンバースト音刺激を利用してABRの閾値を調べることにより、聴覚機能障害の評価に対して周波数情報も得られることがわかった。これらの結果は、イヌにおける聴覚機能評価はトーンバースト音刺激によるABRを記録することにより行なうことができることを示唆している。

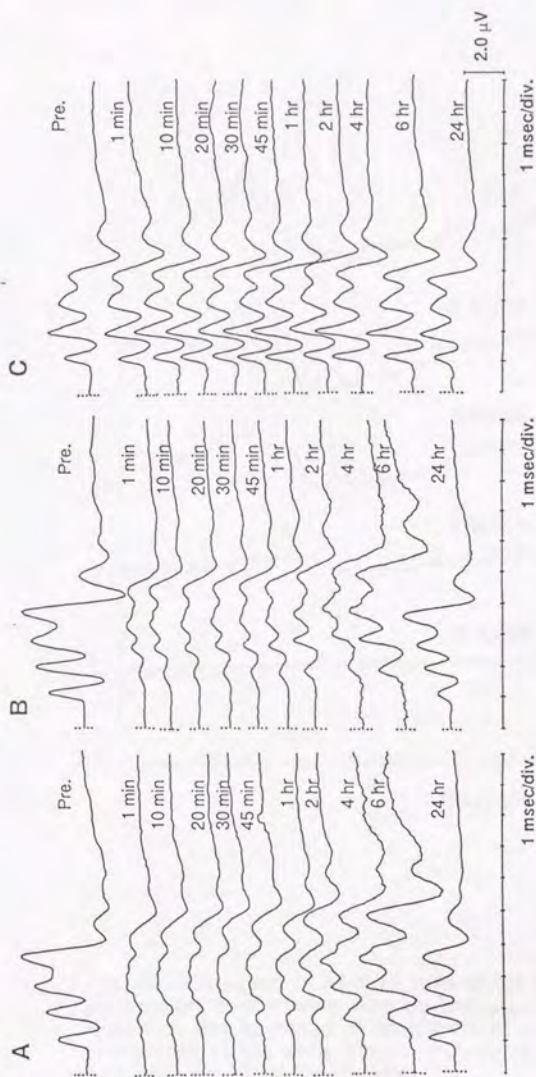


Fig. 4-1. Three series of recording auditory brainstem responses (ABR) to click stimulation following intravenous infusion of kanamycin sulfate. (A) ABR recordings for left ear stimulation in the affected dog. (B) right ear stimulation in the same dog. (C) ABR recordings for left ear stimulation in the treated but unaffected dog. In the affected dog, amplitudes of the ABR waveform markedly reduced and the latencies of the response increased. The amplitudes were gradually recovered with time. After 24 hours from the administration, the amplitudes and the latencies of ABR recording returned back to those of the pre-infusion response.

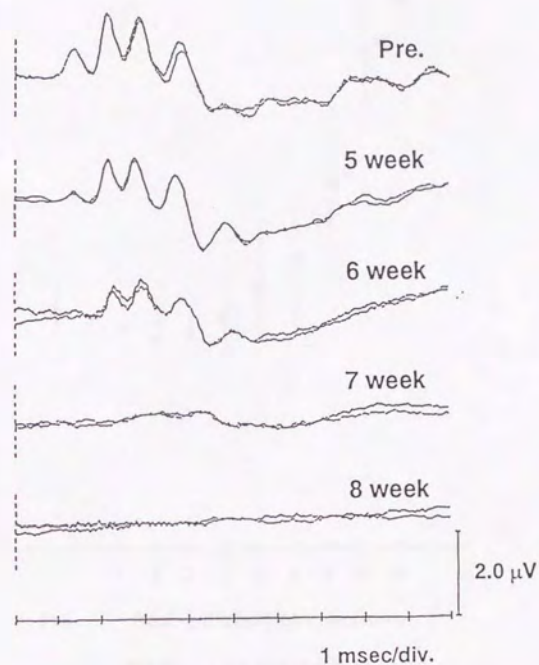


Fig. 4-2. Changes of ABR to tone burst 8 kHz stimulation in a treated dog by monaural stimulation. Note that the decrease of amplitude in wave I are recognized at the early stage. Finally, ABR of this dog became to be isoelectric.



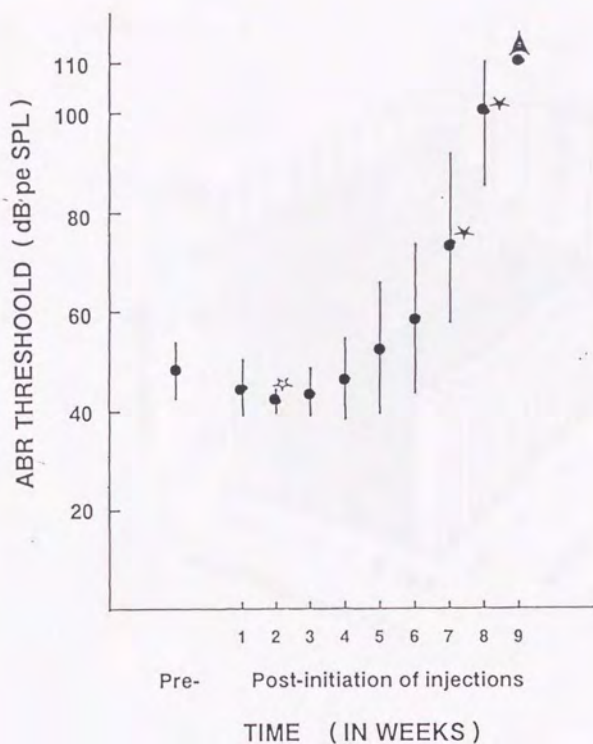


Fig. 4-3. Thresholds of auditory brainstem response (ABR) recorded from the dogs prior to and during administration of a 9-week series of intramuscular injections of kanamycin sulfate ( 100 mg/kg body weight). Arrowhea indicates ABR thresholds presumed greater than the maximum stimulus level. Stimuli were clicks with 4 kHz presented at 10/sec. The bandwidth of the recording system was 1.5-3000 Hz.

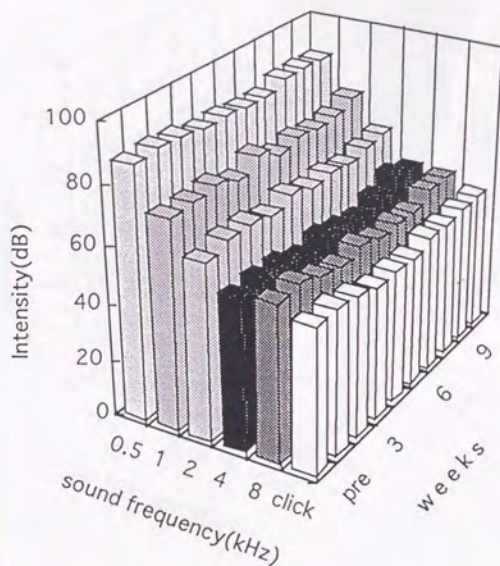


Fig. 4-4. Thresholds course of auditory brainstem response to six kinds of stimulus sound recorded from dogs prior to, and during administration of a 9-week series of intramuscular injections of saline

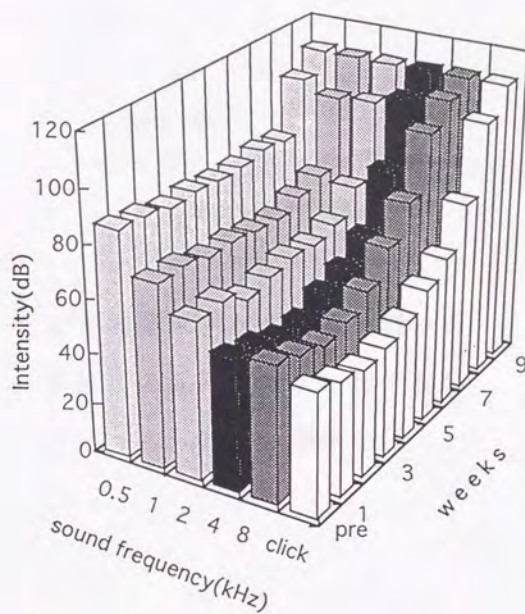


Fig. 4-5. Thresholds changes of auditory brainstem response to six kinds of stimulus sound recorded from dogs prior to, and during administration of a 9-week series of intramuscular injections of kanamycin sulfate



## 第5章

### 聴覚機能障害ならびに中枢神経 系障害の症例に対する聴性脳幹 反応（A B R）の臨床応用

## 5-1 緒言

聴覚誘発反応（ABR）は、前章で述べたように他覚的聴覚機能検査法として有用であるが、同時に、臨床面においてはとくに脳幹を中心とした神経機能検査法の一手段としても役立つことが期待される。このことはヒト医学における脳死判定の基準にABRが利用されていることから容易に推察される[49, 77]。脳幹病変としては腫瘍、変性疾患、炎症、血流障害などがあげられるが、近年非侵襲的に画像診断を行えるCTスキャンや磁気共鳴イメージング（Magnetic Resonance Imaging: MRI）が獣医臨床にも導入されつつあり、今後ますますこの方面における機能検査が必要になると思われる。とくにCTスキャンでは、腫瘍以外の病変はなかなか検出が難しいとされているため、ABR検査を併用する価値が十分にあると考えられる。

そこで、本章では実際の臨床例にABR検査法を応用し、X線、MRIおよび病理検査所見と対比することにより、ABRの臨床応用の可能性について検討した。

## 5-2 供試動物ならびに検査方法

### (1) 供試動物

1987年4月より1994年3月までに山口大学農学部付属家畜病院に患畜として来院した聴力障害犬3頭（症例 No.1~3）、神経症状を呈していた患犬4頭（症例 No.4~7）を対象に検査を行った。病歴や主訴、症状、診断は Table 5-1 に示すとおりである。

### (2) 検査方法

刺激はすべてクリック音で行った。記録方法は、まず刺激強度を徐々に低下させABR閾値を求め、波形の記録はABR閾値プラス 60 dB を基本としたが、実際には 50 dB 未満のABR閾値を持つ対象はいなかったのですべて 110 dB pe SPL の刺激強度とした。刺激音は左耳、右耳単耳刺激、両耳刺激の3種類の刺激を最低2回の反復により波形の再現性を確認しながら記録した。基準電極は、刺激同側の耳介背部に置いた。接地電極、記録方法は前章で述べたとおりである。



### 5-3 検査結果

#### (1) 聴覚障害犬3例(症例 No. 1~3.)

3例の病歴は Table 5-1. に示すとおりである。No. 1. および No. 2. の2例についてはほぼ先天的障害と考えられた。しかし、No. 3. の症例については徐々に進行した後天的なものと考えられたので、形態学的異常の有無を調べるために、MRI 検査を併用したが、MRI 画像からははっきりとした病変は確認できなかった。

これらの聴覚障害犬はいずれもABR波形が全くの無反応であった。(Fig. 5-1.)

#### (2) 症例 No. 4.

本症例は旋回運動に始まり、痙攣、昏睡といった一連の神経症状の進行を呈した例である。神経障害をなぜ呈したのか、さらになぜ進行していったのか不明であったため、ABR検査を実施した。この例では、片側性にABRが消失しており、反対側のABRも波形が不明瞭であった(Fig. 5-2.)。そこで脳全体に問題が生じているが、病気としては非対称性の疑いが持たれた。最終的には昏睡状態となったため安楽死が行われ、剖検により一側性の硬膜下出血が確認された(Fig. 5-3.)。

#### (3) 症例 No. 5.

この症例は、運動失調と旋回運動を呈して開業動物病院に通院していたが、症状が進行し、起立不能に陥ったために本学家畜病院に転院したものである。この例でも、非対称性のABR波形が得られた。右耳刺激ではほぼ正常な波形パターンであったが、Ⅲ波以降の成分は振幅の減少が認められた。、異常はとくに左耳刺激

で顕著で、Ⅲ波以降の振幅減弱が明らかであった (Fig. 5-4.)。

MRI 検査により、中脳に存在する腫瘍病変が生前診断された (Fig. 5-5.) が、生検の結果除去することは困難と判断され安楽死された。

#### (4) 症例 No.6.

本症例も旋回運動と不全麻痺を主訴とし、開業動物病院から本学家畜病院に紹介された例である。MRI 検査により脳幹部の腫瘍が生前に診断されたが (Fig. 5-6.)、患側の ABR 波形はⅡ波以降がほとんど消失していた (Fig. 5-7.)。それに対し、病変部と反対側の ABR 波形はⅡ波までがほぼ正常であるのに対し、Ⅲ波以降は振幅の低下が著しかった。。

#### (5) 症例 No.7.

この症例は知覚異常と痙攣を主訴として本学家畜病院に上診されたものである。MRI 検査で異常を認めず、X線所見により後頭骨形成異常と診断された (Fig. 5-8.)。本症例の発症機構はいまだ不明の点が多く、ABR がどのような変化をしてくるのか予測できないが、この例に限って言えば異常は見られなかった。

#### 5-4 考察

先天性難聴はダルメシアン犬と白猫で詳しく研究されているが[23]、そのほかにイヌではSimsとSelcerがイングリッシュ・セッターで報告している[80]。また、Hayesらは272例の疫学調査から、ダルメシアン、イングリッシュ・セッター、オーストラリアン・シェパード、ボストン・テリアなどの7品種で発症の危険率が高いことを証明している[30]。ABRを利用した同様な難聴犬についての検査に関してはMarshallがダルメシアン犬のグループにおいて両側性及び片側性の聾犬の報告をしている[58]。今回の例では、ダルメシアン犬種は1例だけで、他の犬種はシェットランドシープドッグ種、およびマルチーズ種であった。

初めの2例については、若年時からの機能障害が認められたことから、先天的な異常、特にABR波形が全く出現しなかったことから、聴覚受容器の異常（例えば中耳骨の欠損など）が強く疑われた。それに対し、3番目の例では成年時に異常が進行していることから後天性の異常が考えられたが、その原因についてはMRI検査を実施したにもかかわらず推測できなかった。しかし、ABRが全く出現せず、しかも異常が両側性であったことから、やはり受容器レベルでの異常が強く示唆された。

Colletらは頭骨刺激による誘発反応は聴覚由来の反応で、ABRも記録できることを証明したが[18]、Strainらは近年、イヌにおいてこの頭骨刺激による聴覚誘発反応を報告している[90]。したがって、この方法を利用することにより今後、外耳、中耳に原因を持つ伝音性難聴と、内耳より中枢側に、すなわち神経学的に原因のある感音性難聴との区別が可能になると思われる。



ヒト医学領域ではABRがさまざまな面で神経機能検査として利用されており、脳死判定[77, 99]、脱髄性疾患[87]、脳梗塞[94]などの症例における適用がみられる。今回対象とした症例は4例であり、硬膜下血腫1例、脳幹の腫瘍病変2例、後頭骨形成不全（ヒトのArnold-Chiari malformation に相当すると考えられている）[35]1例であった。

硬膜下血腫の例では、生前診断ができなかったが、ABRの波形異常から中枢性の障害を判定することができた。このような広範な病変では、波形全体の変形が著しくABRの評価が難しくなり、それゆえ病変の局在化が困難になる。ヒト医学でも脳障害患者において同様のことが言われており、subtraction やデジタルフィルターを利用してABR記録を行い、これらの難しさを改良するような努力がなされている[61]。

Kawasaki と Inada はイヌのABRに対してアナログ・フィルターの使用により徐波成分が検出できたと述べており[41]、またパワースペクトル分析を行い、周波数成分を明確にすることによって、波形の再現性が高まると報告している[42]。したがって、本症例は波形の評価を形態学的な視察に頼るのではなく、このようなフィルターや周波数分析の利用による客観的評価を必要とすることを示唆する症例であったと考えられた。

症例5、6ではMRI検査により病変が明らかになった例である。今までの実験動物を使った多くの破壊実験や中枢内直接記録の方法により、ABR波の発生源は、I波；聴神経、II波；蝸牛核、III波；オリブ核、IV波；外側毛帯、V波；下丘と言われている。

症例5では、左側オリブ核周辺に腫瘍が認められ、ABR波形

も患側でⅢ波以降に影響が現われている。ヒトでは橋髄内腫瘍ではⅣ波、Ⅴ波の異常とともにⅢ波の抑制ないしは消失がみられるといわれており[99]、この症例ではほぼそのとおりの結果が得られた。

症例6では、腫瘍病変は位置的に前庭神経核を侵していたと思われる、蝸牛神経核をも病変に巻き込んでいる可能性があり、病変部と同側の刺激ではⅡ波以降が消失していた。また病変と反対側の刺激でもⅢ波以降に影響が生じていることはこれらの発生源が反対側からの影響をも受けていることを示唆しており大変興味深い知見である。

いずれにせよ、今回の2症例においては病変の位置とABR波形の異常との関係は、誘発電位の発生源としてこれまで推測されてきた神経経路とほぼ一致した結果が得られたことになる。しかし、和田の総説によれば、発生源の理論に矛盾すると思われる臨床例がヒトで多数見つかっており、さらに検討が必要であると結んでいる[98]。したがって、イヌにおいてもさらなる症例の蓄積が必要であろう。

症例7の後頭骨形成異常と診断されたイヌにおいてはABR波形に異常は見られなかった。この疾患の発症機構は不明の点も多く、脳内圧の異常から障害が発生すると言われているが、脳幹部における障害はあまり強くないものと思われた。

神経系疾患のイヌに対するABRについてはMayerら、Steissらがすでに報告しているが[64, 86]、今回のような形態学的異常との詳細な比較はなされていない。SteissらはやはりはじめのⅠ波やⅡ波だけが残ったABRをみているが[86]、これらはすでに昏睡状

態の動物で、脳死判定に重点が置かれており、今回のような発生源との関与にはほとんど触れていない。

田原らは水頭症犬の手術後の神経機能回復の指標としてABR検査を利用しているが[91]、Steissらも言うように脳幹機能の客観的評価と同時に、炎症や脳死状態といった形態学的に判定しきれない症例ではABR検査が必要になる。その意味からも今後獣医学領域においても大いに応用すべき検査法であると考えられる。



## 5-5 小括

A B R は、聴覚機能検査法であると同時に、有力な神経機能検査法でもあり、その有用性はヒト医学領域で脳死判定の一基準として欠くことのできないものとなっていることから容易に推察できる。そこで、臨床獣医学における A B R の応用をより推し進めるために、自然発生例の聴覚機能欠損犬や中枢神経系障害を持つイヌにおいて A B R の検査を行い、その検査結果を病理学的検査や M R I 検査などの形態学的検査と照らし合わせて考察した。

第一に聴覚欠損は聴性脳幹反応の波形が等電性となり、客観的な判定ができる。とくに、他の報告によると片側性の聴覚障害をも判別することが可能であることから、従来の検査法に比べると、より有効な検査法であると考えられた。

つぎに神経系疾患の症例では、聴性脳幹反応の異常と形態学的検査には相関が見られ、脳幹の神経機能検査としての有用性が確認された。症例によっては M R I による病変から A B R 波形の発生源を推測できる例も有り、このような例では他の動物でこれまで知られている A B R 発生経路が少なくともⅡ波まではイヌの場合も同様であるということを示唆するものであった。したがって、イヌにおいても A B R は神経機能検査法として有用であると考えられた。

Table 5-1. Patient profile, chief complaint, ABR findings, and diagnosis in 7 dogs performed ABR examination

case No.	Breed	Age	Sex	Body Weight
1	Shetland sheepdog	1 year	male	12.0 kg
2	dalmatian	4 months	male	6.0 kg
3	maltese	7 y. 3 m.	male	3.5 kg
4	miniature-dachshund	3 months	male	2.2 kg
5	yorkshire terrier	5 y. 4 m.	male	2.0 kg
6	chowchow	8 years	male	23.3 kg
7	maltese	5 years	female	2.2 kg

Table 5-1. Patient profile, chief complaint, ABR findings, and diagnosis in 7 dogs performed ABR examination (Cont'd)

case No.	Chief complaint	ABR findings	Diagnosis
1	no response to sounds	no response bilaterally	congenital deafness
2	no response to sounds	no response bilaterally	congenital deafness
3	became insensible recently	no response bilaterally	acquired peripheral auditory system dysfunction
4	head tilt, circling	no response to left stimulation. only wave 3 and 4 remained faintly (Fig. 5-2.)	hemilateral subdural hemorrhage (confirmed by necropsy) (Fig. 5-3.)
5	ataxia, circling to left	amplitude decrease of component on and after wave 3 by left stimulation, normal pattern but suspected decrease of wave 3 and 4 from right stimulation (Fig. 5-4.)	cyst-like lesion of left mid-brain (by MR imaging, Fig. 5-5.)
6	circling, hemiparesis	only wave 1 appeared to left stimulation and after wave 3 by right stimulation	mass lesion of left pons (by MR imaging, Fig. 5-6.)
7	hyperesthesia, seizure	no abnormal findings on ABR	occipital dysplasia (from X-ray finding, Fig. 5-8.)



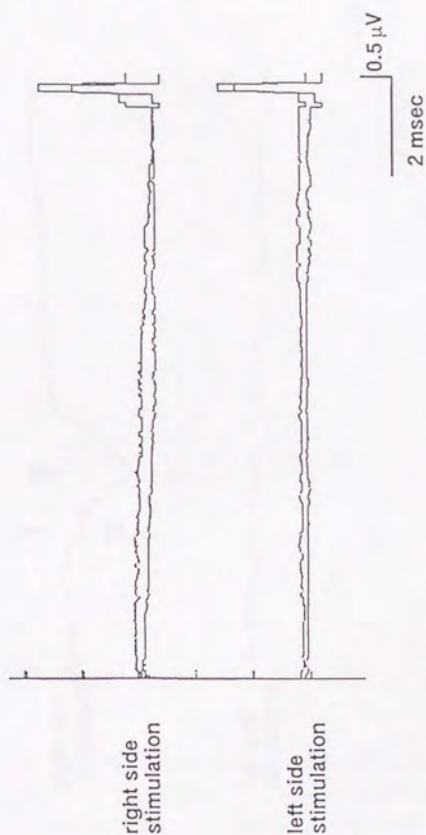


Fig. 5-1. Auditory brainstem response (ABR) in a dog (case No. 3) with auditory deficit. This dog was examined by magnetic resonance imaging (MRI) and did not have any abnormal findings upon a image.



Fig. 5-2. Auditory brainstem response (ABR) in a dog (case No. 4) with hemilateral subdural hemorrhage. This lesion was confirmed by necropsy. ABR had disappeared in an affected side. In opposite side stimulation, only wave IV (big arrowhead) and faint wave III (small arrowhead) in ABR were recorded.



Fig. 5-3. Unilateral subdural hemorrhage of case No. 4 found by necropsy. The skull was removed and the violet part under the dura showed bleeding.



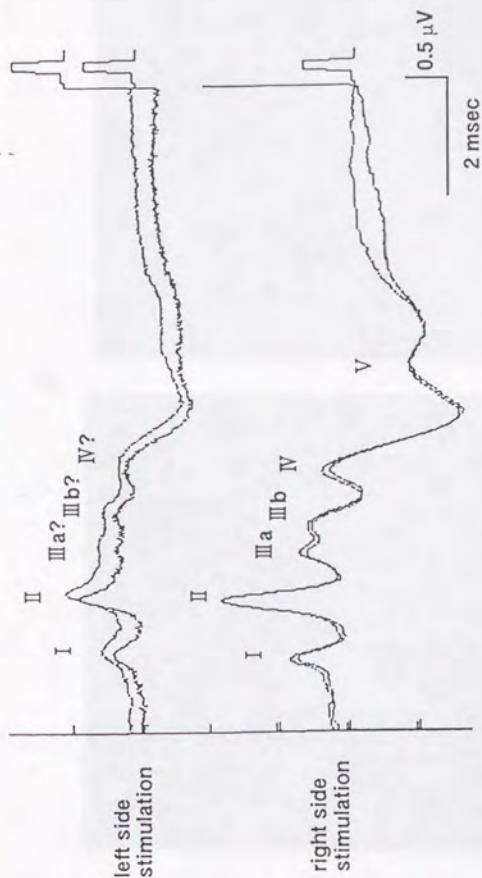
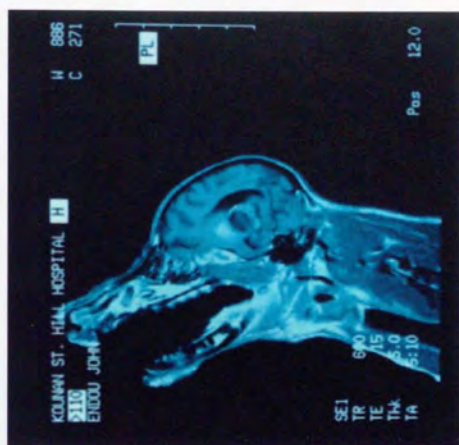


Fig. 5-4. Auditory brainstem response (ABR) in a dog (case No. 5) with a cystic-like lesion detected by magnetic resonance imaging (MRI) at the level of left mid-brain. ABR of normal lateral side stimulation was almost normal pattern. In ABR affected side stimulation, however, only wave I and wave II remained normal, and wave on and after wave III decreased on amplitude and became ambiguous.

(A)



(B)

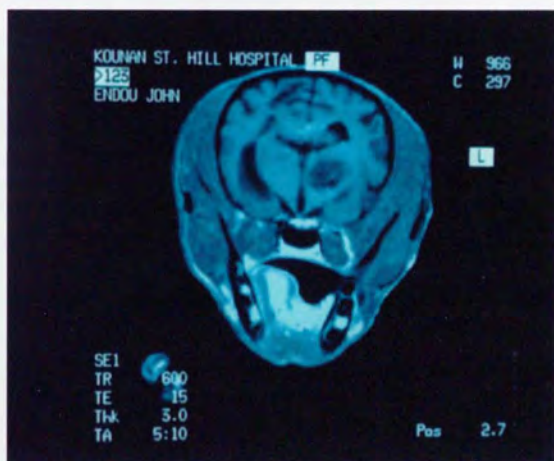


Fig. 5-5. MR imaging in a patient of case No. 5. with a cystic-like lesion at the level of left mid-brain. (A) . sagittal plane. (B) . transverse section. In transverse plane, beware that right and left is in reverse. The lesion appears the low density round.





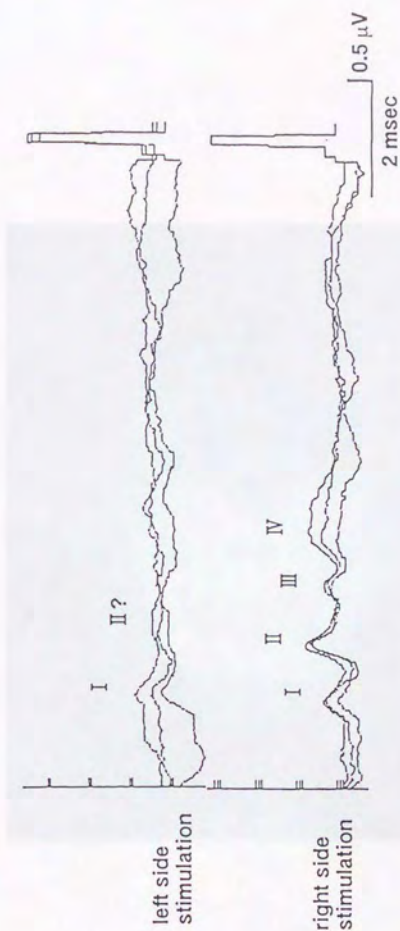


Fig. 5-7. Auditory brainstem response (ABR) in a dog with a mass lesion detected by magnetic resonance imaging (MRI) at the left pons and trapezoid body. In ABR of affected side stimulation, no wave but wave I displayed. In ABR of opposite side stimulation, wave I and wave II were normal pattern but waves III and wave IV became small and ambiguous.



Fig. 5-8. X-ray photograph of a dog (case No. 7) with an occipital dysplasia. ABR of this dog did not show any abnormal findings.

## 第 6 章

### 総合考察ならびに結論



臨床的に中枢神経系を機能的に調べる方法が脳波を除いて今までほとんど発達して来なかった。その理由として一つには獣医学領域では神経系疾患があまり取り上げられなかったことが考えられる。しかし、小動物臨床の対象が伴侶動物と呼ばれるようになり、小動物臨床がより盛んになるにつれ獣医学のなかでも神経系疾患に取り組んでいかなければならない必要性が増していくものと思われる。とくに非侵襲的な形態学的検査が、CTスキャンやMRI検査の導入により発展するにともない中枢神経系の機能検査法の発達も望まれている。

聴覚誘発反応は電気生理学的に聴覚機能を客観的に評価する方法であり、また中枢、とくに脳幹の機能検査法として優れたものと言える。そこで、この検査法をイヌに応用すべくその命名法について、発生機序の面から検討した。過去のイヌのABRの報告では、I波からV波までが大きな陽性波で、VI波が長い下降脚の後に続く小さな陽性波であるとの報告が多い[57, 78]。Wadaらはモルモットを用いた破壊実験で、IV波の陰性波の発生に外側毛帯から下丘への信号入力が大きく関与していることをつきとめた[95-97]。

今回のイヌを用いた実験でも同様に、4番目の陰性波の発生に外側毛帯から下丘への入力が大きく関与していることが明らかになった。これはすなわち、イヌにおいてもABRは長い下降脚の前までが四つの成分で、その後に続く小さな波が第V波に相当するということになり、この命名法だと、他の動物との相似性の点でも何ら問題がない。実際、イヌのABR波形の命名には不統一なところがあり、今回の結果をもとに波形の命名を行うことにより、

他の動物のデータとも互換性を持った一貫した呼称が適用できると考えられた。

次にイヌのABR波形を再現性良く記録するために、その記録条件について、4つの点から検討を行った。まず第1点は、刺激音に関してである。今までのイヌのABR波形の報告はすべてクリック音刺激のものであり、トーンバースト音またはトーンピップ音によるABR波形に関しての情報が乏しかった。今回の実験から1kHzトーンバースト音を用いた刺激では周波数追従反応(FFR)が出現すること、ABR閾値は自覚閾値と平行な関係にあることが確認された。

第2点としては、刺激強度とABRのピーク潜時との関係であるが、これについては今までにもいくつかの報告がある[9, 78]。今回の結果は今までの知見と一致しており、刺激強度の増加に伴い潜時は短縮することがわかった。これは蝸牛レベルでの活性化に要する時間が潜時に反映されるためで、それゆえピーク間潜時にはあまり影響が見られないものと思われた[22]。

第3の点としては、麻酔深度に関わる問題について検討した。Bobbinら、CohenらはABRは麻酔の影響をあまり受けないと述べている[8, 17]。今回の成績でも麻酔導入後、覚醒直前までのピーク潜時への影響はほとんど見られなかった。これはABR記録に麻酔深度をあまり考慮する必要がなく、臨床応用がしやすいということを示唆するものと思われた。

第4の点として、体温とABR波形のピーク潜時との関連について調べたところ、過去に他の動物で報告されている結果と同様に体温低下はABR波形のピーク潜時を著明に延長させることが明

かとなった。ABRは約 6~7 msec の間に出現してくる反応であることから、小さな潜時の延長が問題となるため、その意味で、改めてABR記録時の体温管理の重要性が再認識された。

次にイヌの聴覚機能評価の試みとして、ABRを利用した聴覚器毒性を有する抗生物質を投与したイヌの聴覚機能の評価を行った。このような報告はヒトやモルモットで行われているが、イヌでは久世やMorganの報告が見られる程度である[50, 63]。

一過性のABR変化についてはイヌではまったく報告がないが、Guerit、Ramsdenらのようにイヌでも振幅の低下が一時的に生じ、24時間後にはほぼ完全に回復するというパターンが見られた[26, 71]。これは、抗生剤の聴覚器毒性の判定にABRが有効であることを示唆する所見であると思われる。また、トーンバースト音刺激を用いたABR閾値の追跡はアミノ配糖体系抗生物質の長期投与による蝸牛有毛細胞の障害、とくに基底部から生じる高音難聴の評価に有効であることが今回の実験から証明されたものと考えられた。これはヒトで利用される derived response 法などの特異な機器を必要とせず、一般的なABR記録装置で判定が可能のため、獣医学領域において聴覚機能の周波数情報を得るために今後普及していくべき方法であると考えられた。

最後に実際の臨床例においてABR波形を記録し、病変との関連について言及したが、CTスキャンやMRIと言った形態学的検査と併せて利用することで、より詳細な客観的情報を与えてくれる脳幹部の機能検査であることが証明された。

Steissは脳波所見と、CTスキャンや剖検時の病変部との関連について論じているが[85]、このような機能面と形態面との両方の



分野から障害を捕えていくことが検査法の進展とともに今後必要となろう。その点でABRは現在獣医学で利用でき得る数少ない中枢の機能検査法であり、とくに脳幹の機能を調べていくときには欠かせない検査法といえる。

以上、イヌのABRについて基本的記録法の検討、聴覚障害犬を用いた聴覚機能評価の試み、臨床例におけるABRの脳幹機能の検査を行い、ABRが獣医学領域においても応用可能且つ導入すべき検査法であることが本研究から結論付けられるものと思われた。今後この検査法は獣医臨床における神経機能検査として、ならびに臨床現場と薬物の安全性試験におけるイヌの聴覚機能評価として大いに応用されるべきものと考えられた。

## 謝 辞

終わりに臨み、本論文をまとめるにあたり、終始御懇篤なるご指導をいただき、また御校閲を賜りました東京大学農学部獣医学科比較病態生理学教室教授、菅野 茂先生に謹んで感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、研究の場を与えていただき、深い御理解と激励を賜りました山口大学農学部、松本治康教授、徳力幹彦教授、大西堂文教授、原 行雄助教授に深謝いたします。最後に実験にご協力、御援助を賜りました山口大学農学部家畜内科学研究室の卒業生、学生の皆様に厚く御礼申し上げます。

### 引用文献

- [1] Achor, L.J. and Starr, A. (1980) Auditory brain stem responses in the cat. I. Intracranial and extracranial recording. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 48: 154-173.
- [2] Achor, L.J. and Starr, A. (1980) Auditory brain stem responses in the cat. II. Effects of lesions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 48: 174-190.
- [3] Allen, A.R. and Starr, A. (1978) Auditory brain stem potentials in monkey (M. Mulatta) and man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 45: 53-63.
- [4] Aran, J.M., Darouzet, J. and Erre, J.P. (1975) Observations of click evoked compound VIII nerve responses before, during and over seven months after kanamycin treatment in guinea pig. *Acta. Oto-Laryngologia (Stokholm).* 79: 24-32.
- [5] Bauch, C.D., Rose, D.E. and Harner, S.G. (1980) Brainstem responses to tone pip and click stimuli. *Ear and Hearing*, 1: 181-184.
- [6] Benita, M. and Conde, H. (1972) Effects of local cooling upon conduction and synaptic transmission. *Brain Res.* 36: 133-151.
- [7] Bernard, P.A., Pechere, J.C. and Levine, R. (1980) Altered objective audiometry in aminoglycosidetreated human neonates. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 228(3): 205-210.
- [8] Bobbin, R.P., May, J.G. and Lemine, R.L. (1979) Effects of pentobarbital and ketamine on brain stem auditory potential. *Arch Otolaryngol.* 105: 467-470.
- [9] Bodenhamer, R.D., Hunter, J.F. and Luttgen, P.J. (1985) Brainstem auditory evoked responses in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 46(8): 1787-1792.



- [10] Brown, R.D. (1972) Influence of chronic treatment with neomycin and kanamycin on N1 suppression produced by contralateral olivo-cochlear bundle stimulation in cats. *Acta Oto-Laryngologica*. (Stokholm). 73: 335-340.
- [11] Buchwald, J.S. and Chi-Ming, H. (1975) Far-field acoustic response : Origins in the cat. *Science*. 189: 382-384.
- [12] Budnick, B., McKeown, K.L., and Wiederholt, W.C. (1981) Hypothermia-induced changes in rat short latency somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 51: 19-31.
- [13] Caird, D., Sontheimer, D. and Klinke, R. (1985) Intra- and extra-cranially recorded auditory evoked potentials in cats. I. Source location and binaural interaction. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 61: 50-60.
- [14] Caton, R. (1875) The electric currents of the brain. *Brit. Med. J.* 2: 278.
- [15] Churxg, M.W., Williams, H.L. and Holloway, J.A. (1984) Brainstem auditory evoked potentials in the rat : Effects of gender stimulus characteristics and ethanol sedation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 59: 328-339.
- [16] Coats, A.C. (1978) Human auditory nerve action potentials and brain stem evoked responses. *Arch Otolaryngol.* 104: 709-717.
- [17] Cohen, M.S. and Britt, R.H. (1982) Effect of sodium pentobarbital, Ketamin, Halothan, and Chloralose on brainstem auditory evoked responses. *Anesth. Analg.* 61: 338-343.
- [18] Collet, L., Chanal, J.M., Hellal, H., Gartner, M. and Morgon, A. (1989) Validity of bone conduction stimulated ABR, MLR, and otoacoustic emissions. *Scand. Audiol.* 18: 43-46.

- [19] Davis, H., Hirsh, S.K., Poprka, G.R. and Formby, C. (1984) Frequency selectivity and thresholds of brief stimuli suitable for electric response audiometry. *Audiology* 23: 59-74.
- [20] Dawson, G.D. (1947) Cerebral responses to electrical stimulation in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 10: 137-140.
- [21] Dawson, G.D. (1954) A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 6: 65-84.
- [22] Elberling, C. (1974) Action potentials along the cochlear partition recorded from the ear canal in man. *Scand. Audiol.* 3: 13-19.
- [23] Ford, R.B. (1988) Deafness. p.p. 665-673. In: *Clinical signs and diagnosis in small animal practice*, (Ford, R.B. ed.), Churchill Livingstone, New York.
- [24] Funai H. and Funasaka, S. (1983) Experimental Study on the Effect of Inferior Colliculus Lesions upon Auditory Brain Stem Response. *Audiology* 22: 9-19.
- [25] Gardi, J.N., Merzenich, M.M. and McKean, C. (1979) Origins of the scalp-recorded frequency following response in the cat. *Audiology* 18: 353-381.
- [26] Guerit, J.M., Mahieu, P., Houben-Giurgea, S. and Herbay, S. (1981) The influence of ototoxic drugs on brainstem auditory evoked potentials in man. *Arch. Otorhinolaryngol.* 233: 189-199.
- [27] Haagen, A.J.V.-v., Siemelink, R.J.G. and Smoorenburg, G.F. (1989) Auditory brainstem responses in the normal beagle. *Vet. Quarterly* 11(3): 129-137.

- [28] Harkins, S.W., McEvoy, T.M. and Scott, M.L. (1979) Effects of interstimulus interval on latency of the brainstem auditory evoked potential. *Inter. J. Neurosci.* 10: 7-14.
- [29] 橋本 勲、根本 繁、黒岩明彦、水谷 弘 (1984) ABRによる顔面神経血管減圧手術中の聴神経機能のモニター。脳波と筋電図 12: 77.
- [30] Hayes, H.M.Jr., Wilson, G.P., Fenner, W.R., and Wyman, M. (1981) Canine congenital deafness: Epidemiologic study of 272 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17:473.
- [31] Heffner, H.E. (1983) Hearing in Large and Small Dogs: Absolute Thresholds and Size of the Tympanic Membrane. *Behavioral Neurosci.* 97(2): 310-318.
- [32] Henry, K.R. (1979) Differential changes of auditory nerve and brain stem short latency evoked potentials in the laboratory mouse. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 46: 452-459.
- [33] Henry, K.R. (1979) Auditory brainstem volume-conducted responses: Origins in the laboratory mouse. *J. Am. Auditory Soc.* 4: 173-178.
- [34] Henry, K.R. and Chole, R.A. (1979) Cochlear electrical activity in the C57BL/J laboratory mouse: Volume conducted vertex and round window responses. *Acta. Otolaryngol.* 87: 61-68.
- [35] Hoerlein, B.F. (1978) Clinical spinal disorders. p.p. 411-460. In: *Canine Neurology*, 3rd ed., (Hoerlein, B.F. ed.), W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- [36] Huang, C.M. and Buchwald, J.S. (1977) Interpretation of the vertex short latency acoustic response : a study of single neurons in the brain stem. *Brain Res.* 137: 291-303.



- [37] Huang, C.-M. (1980) A comparative study of the brain stem auditory response in mammals. *Brain Res.* 184: 215-219.
- [38] 市川銀一郎 (1985) 波形とそのパラメータ. p.p. 127-151.  
In: 聴性脳幹反応、(船坂宗太郎、大西信治郎編)、メジカルビュー社、東京.
- [39] Jewett, D.L. (1970) Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 28: 609-618.
- [40] Jewett, D.L. and Roman, M.N. (1972) Neonatal development of auditory system potentials averaged from the scalp of rat and cat. *Brain Res.* 36: 101-115.
- [41] Kawasaki, Y. and Inada, S. (1992) Effects of analog filtering on brain stem auditory-evoked potentials in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1096-1100.
- [42] Kawasaki, Y. and Inada, S. (1993) Power spectral analysis and digital filtration of brain stem auditory evoked potentials in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54(11): 1822-1826.
- [43] Kay, R., Palmer, A.C. and Taylor, P.M. (1984) Hearing in the dog as assessed by auditory brainstem evoked potentials. *Vet. Rec.* 114(1): 81-84.
- [44] Kevanishvili, Z.S. and Kajaia, D.A. (1973) On the origin of the auditory averaged evoked responses recorded from the scalp in the anesthetized cat. *Acta. Otolaryngol.* 76: 98-108.
- [45] Kiang, N.Y., Moxo, E.C. and Levine, R.A. (1976) Auditory nerve activity in cats exposed to ototoxic drugs and highintensity sounds. *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngol.* 75: 752-768.

- [46] 木村英基 (1985) 聴性脳幹反応第V波と下丘単一神経活動の  
関連に関する実験的研究. 脳波と筋電図 13: 131-141.
- [47] 金 慶訓、青柳 優、横田雅司、布施健生、鈴木利久、小池吉  
郎 (1990) derived ABRによる蝸牛基底板の進行波速度.  
Audiol. Jpn. 33(5): 377-378.
- [48] 小寺一興、山根 仁、山田 修 (1977) Tone Burstで誘発さ  
れるヒトの聴性脳幹反応、立ち上がり時間と周波数の影響.  
Audiol. Jpn. 20: 151-157.
- [49] 小柏元英 (1991) 脳死の判定. p.p. 291-305. In: 臨床神経  
生理学 (島村宗夫、柴崎浩 編)、真興交易医書出版部、東京.
- [50] 久世 博 (1990) イヌおよびラットにおける視覚器ならびに  
聴覚器の機能検査法に関する研究 東京大学農学部博士論文
- [51] Larionov, V.E. (1898) The auditory tracts. Neurolog. Vestn. 3:  
162-203.
- [52] Leake-Jones, P.A. and Vivion, M.C. (1979) Cochlear pathology  
in cats following administration of neomycin sulfate. Scanning  
Electron Microscopy. AMF O'Hare, Ill. SEM, Inc.
- [53] Lev, A. and Sohmer, H. (1972) Source of averaged neural  
responses recorded in animal and human subjects during  
cochlear audiometry (electrocochleogram). Arch. Clin. Exp.  
Ohr., u. Kehl. Heilk., 201: 79-90.
- [54] 真鍋敏毅 (1985) 聴性誘発反応の概略. p.p. 82-87. In: 聴  
性脳幹反応、(船坂宗太郎、大西信治郎 編)、メジカルビュー  
社、東京.
- [55] 真鍋敏毅 (1985) 記録法. p.p. 108-126. In: 聴性脳幹反応、  
(船坂宗太郎、大西信治郎 編)、メジカルビュー社、東京.
- [56] Marshall, A.E., Byars, T.D., Whitlick, R.H., et al., (1981)

Brainstem auditory evoked response in the diagnosis of inner ear injury in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178: 282-286.

- [57] Marshall, A.E. (1985) Brain stem auditory evoked response of the nonanesthetized dog. *Am. J. Vet. Res.* 46(4): 966-973.
- [58] Marshall, A.E. (1986) Use of brain stem auditory-evoked response to evaluate deafness in a group of Dalmatian dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188: 718-722.
- [59] Maurer, K., Strumpel, D., et al., (1982) Acoustic tumour detection with early auditory evoked potentials and neuroradiological methods. *J. Neurol.* 227: 177-185.
- [60] Merzenich, M.M., Gardi, J.N. and Vivion, M.C. (1983) Animals. p.p. 391-412. In: *Bases of auditory brain-stem evoked responses*, (Moore, E.J. ed.), Grune & Stratton, New York.
- [61] 宮本恒彦、田中 聡、植村研一 (1992) 聴覚誘発電位における潜時と波形の再現性. *脳波と筋電図* 20(2): 160.
- [62] Moore, E.J. (1983) Effects of stimulus parameters. p.p. 221-251. In: *Bases of auditory brain-stem responses*, (Moore, E. J. ed.), Grune & Stratton, New York.
- [63] Morgan, J.L., Coulter, D.B., Marshall A.E. and Goetsch, D.D. (1980) Effects of neomycin on the waveform of auditory evoked brain stem potentials in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 41(7): 1077-1081.
- [64] Myers, L.J., Redding, R.W. and Wilson, S. (1986) Abnormalities of the brainstem auditory response of the dog associated with equilibrium deficit and seizure. *Vet. Res. Commun.* 10: 73-78.
- [65] Ochikubo, F., Nagata, T., Yoshikawa, Y., Matsubara, Y., Kai, C. and Yamanouchi, Y. (1993) Electroencephalogram and



evoked potentials in the primate model of viral encephalitis.  
Electroencephalogr. clin. Neurophysiol. 88(5): 397-407.

- [66] 大西信治郎、真鍋敏毅、山田朋之 (1975) Rise time. Duration  
のB S Rへの影響. 日耳鼻. 78: 1038-1039.
- [67] Osako, S., Tokimoto, T. and Matsuura, S. (1979) Effects of  
kanamycin on the AER during postnatal development of the  
hearing of the rat. Acta Oto-Laryngologica. (Stockholm),  
88(5-6): 359-368.
- [68] Picton, T.W., Hillyard, S.A., et al., (1974) Human auditory  
evoked potentials. 1. Evaluation of components.  
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1974: 179-190.
- [69] Plantz, R.G., Williston, J.S., et al. (1974) Spatio-temporal  
distribution of auditory-evoked far field potentials in rat and cat.  
Brain Res. 68: 55-71.
- [70] Pravdich-Neminsky, V.V. (1913) Experiments on the  
registration of the electrical phenomena of the mammalian brain.  
Zbl. Physiol. 27: 951-960.
- [71] Ramsden, R.T., Wilson, P. and Gibson, W.P.R. (1980)  
Immediate effects of intravenous tobramycin and gentamycin on  
human cochlear function. J. Laryngol. Otol. 94(5): 521-531.
- [72] Rossi, G.T. and Britt, R.H. (1980) Neural generators of  
brainstem auditory evoked responses. Part 2. Electrode  
recording studies. Neurosci. Abstr. 6: 595.
- [73] Russell, N.J., Fox, K.E. and Brummett, R.E. (1979) Ototoxic  
effects of the interaction between kanamycin and ethacrynic acid.  
Acta Otolaryngol. 88: 369-381.
- [74] 佐々木和夫 (1982) 大脳皮質. p.p. 531-539. In: 新生理学、  
第5版、(問田直幹、内園耕二、伊藤正男、富田忠男 編)、

医学書院、東京.

- [75] Selters, W.A. and Brackmann, D.E. (1977) Acoustic tumor selection with brain stem electric response audiometry. *Arch. Otolaryngol.* 103: 181-187.
- [76] 島田康夫、中西孝雄 (1983) 大脳誘発電位. p.p.261-305.  
In: 臨床神経生理学入門 (中西孝雄、島村宗夫 編)、真興交易医書出版部、東京.
- [77] 塩貝敏之 (1995) 切迫脳死状態の誘発電位による脳幹機能消失所見の信頼性. *臨床脳波*. 37(2): 96-101.
- [78] Sims, M.H. and Moore, R.E. (1984) Auditory-evoked response in the clinically normal dog: early latency components. *Am. J. Vet. Res.* 45(10): 2019-2026.
- [79] Sims, M.H. and Moore, R.E. (1984) Auditory-evoked response in the clinically normal dog: middle latency components. *Am. J. Vet. Res.* 45(10): 2028-2033.
- [80] Sims, M.H. and Shull-Selcer, E. (1985) Electrodiagnostic evaluation of deafness in two English Setter littermates. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187: 398.
- [81] Smith, J.C., Marsh, J.T. and Brown, W.S. (1975) Far-field recorded frequency-following responses: Evidence for the locus of brainstem sources. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 39: 465-472.
- [82] Snider R.S. and Niemer, W.T. (1961) A stereotaxic atlas of the cat brain. The Uni. of Chicago Press, Chicago.
- [83] Spire, J.P., Dohrmann, G.J. and Prieto, P.S. (1982) Correlation of brainstem evoked response with direct acoustic nerve potential. *Advance in Neurol.* 32: 159-167.

- [84] Starr, A. and Achor, L.J. (1975) Auditory brain stem responses in neurological disease. *Arch. Neurol.* 32: 761-768.
- [85] Steiss, J.E., Cox, N.R. and Knecht, C.D. (1990) Electroencephalographic and histopathologic correlations in eight dogs with intracranial mass lesions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 51.(8): 1286-1291.
- [86] Steiss, J.E., Cox, N.R. and Hathcock J.T. (1994) Brain stem auditory-evoked response abnormalities in 14 dogs with confirmed central nervous system lesions. *J. Vet. Intern. Med.* 8(4): 293-298.
- [87] Stigsby, B., Bohlega, S., Al-Kawi, M.Z., Al-Dalaan, A., and El-Ramahi, K. (1994) Evoked potential findings in Behçet disease. Brain-stem auditory, visual, and somatosensory evoked potentials in 44 patients. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 92(4): 273-281.
- [88] Stockard, J.J., Stockard, J.E. and Sharbrough, F.W. (1977) Detection and localization of occult lesions with brain stem auditory responses. *Mayo Clin. Proc.* 52: 761-769.
- [89] Stockard, J.E., Stockard, J.J., Westmoreland, B.F., et al., (1979) Normal variation of brainstem auditory-evoked responses as a function of stimulus subject characteristics. *Arch. Neurol.*, 36: 823-831.
- [90] Strain, G.M., Green, K.D., Twedt, A.C. and Tedford, B.L. (1993) Brain stem auditory evoked potentials from bone stimulation in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54(11): 1817-1821.
- [91] 田原秀樹、小田まゆみ、柏木史郎、宇塚雄次、徳力幹彦 (1995) 先天性水頭症に対してシャント形成術（脳室—腹腔シャント）が成功したチワワの1症例. *小動物臨床*. 14(1): 55-65.



- [92] 高須俊明 (1983) 特殊感覚器官. p.p. 372-373. In: 図説神経学、(山内昭雄、中村嘉男、高須俊明、柳澤信夫、東儀英夫、平井俊策、小田雅也 訳)、丸善、東京.
- [93] Thornton, A., Mendel, M.I. and Anderson, C. (1977) Effects of stimulus frequency and intensity on the middle components of the averaged auditory electroencephalic response. *J. Speech Hearing Res.* 20: 81-94.
- [94] 栃木捷一郎、才藤栄一、川上正人、渡邊晴雄 (1994) 多発性脳梗塞型痴呆における聴覚中潜時応答と聴覚脳幹応答. *臨床脳波*. 36(8): 511-515.
- [95] Wada, S. and Starr, A. (1983) Generation of auditory brainstem responses. I. Effects of injection of a local anesthetic into the trapezoid body of guinea pigs and cats. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 56: 326-339.
- [96] Wada, S. and Starr, A. (1983) Generation of auditory brainstem responses. II. Effects of surgical section of the trapezoid body on the ABR in guinea pigs and cats. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 56: 340-351.
- [97] Wada, S. and Starr, A. (1983) Generation of auditory brainstem responses. III. Effects of lesions of the superior olive, lateral lemniscus and inferior colliculus on the ABR in guinea pig. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 56: 352-366.
- [98] 和田伸一 (1991) 聴性脳幹反応の起源推定. *臨床脳波*. 33(1): 11-16.
- [99] 和田伸一 (1991) 大脳誘発電位. p.p. 186-198. In: *臨床神経生理学*、(島村宗夫、柴崎浩 編)、真興交易医書出版部、東京.

