

201419065A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

他覚的耳鳴検査の開発と  
耳鳴リハビリテーション法の確立

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小川 郁

平成 27(2015)年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

他覚的耳鳴検査の開発と  
耳鳴リハビリテーション法の確立

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

# 目 次

I. 総括研究年度終了報告	
他覚的耳鳴検査の開発と耳鳴りハビリテーション法の確立……………	1
小川 郁 (慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科)	
II. 分担研究年度終了報告	
1. 客観的耳鳴検査法の開発……………	35
神崎 晶 (慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科)	
2. 純音刺激による脳波 Fp1 部位の反応に関する解析……………	38
満倉 靖恵 (慶應義塾大学工学部)	
3. 無難聴性耳鳴患者に対する安静時 fMRI 機能的結合による評価……………	46
大石 直樹 (慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	51

# I. 総括研究年度終了報告

## 総 括

代表研究者 小川 郁

第1章 耳鳴の新しい他覚的評価法

- ① 簡易型脳波測定による評価法の開発
- ② 耳鳴に関する遺伝子解析
- ③ 耳鳴に対する中枢性画像診断

第2章 耳鳴に対する電氣的(中枢性)制御

第3章 耳鳴を伴う一側ろうに対する人工内耳による治療について

## 第1章 耳鳴の新しい他覚的評価法

### ① 簡易型脳波測定による評価法の開発

#### 簡易型脳波測定による評価法の開発

耳鳴をはじめとする聴覚異常感の有症率は極めて高く、また、近年の超高齢社会に伴い増加傾向にある。しかし、聴覚異常感の病態は不明であり、治療のアルゴリズムもない。聴覚異常感の病態を解明するためには他覚的評価法が不可欠であり、その開発は喫緊の課題である。本章では我々が取り組んでいる聴覚異常感の新しい他覚的評価法を紹介する。これらの評価法は未だ開発段階であるが、そのいくつかが近い将来に臨床応用されることを期待したい。

#### 脳波解析手法

##### データ

データ解析は、対象とする状況下の脳波測定を行い、逐次データを蓄積する。さらに、過去のデータとのマッチングを行い、最初の10秒で類似パターンを学習し、取得したい評価に対する実験を行う。外乱除去はそれぞれ対象となる実験中は常に行っている。

##### 脳波の重要周波数決定

対象とする実験を行い、得られたデータをノイズ除去した脳波を、帯域に注目することなく、単独周波数に着目し、その組み合わせで状態を定義している。これらの組み合わせは遺伝的アルゴリズムによって決定している。

本年度は、臨床研究①人が様々な高さの音を聴いているときの脳波を用いて、聴いていた純音の高さを識別できるか、臨床研究②耳鳴の客観的評価について検証した。

#### 課題1 純音刺激による脳波解析

##### 1) 目的

さまざまな周波数の純音を聴かせて純音の違いを、Fp1の脳波で鑑別できるか検討する。

本実験では、健常者が様々な高さの単一周波数の音を聴いているときの脳波を計測する。はじめに、被験者は椅子に着席し、脳波計およびヘッドホンを装着する。1回の脳波計測は20秒間行なう。計測開始時から10秒の間、音を聴いていない状態の被験者の脳波を計測する。音を聴いていない状態をここでは平常状態とする。計測開始時から10秒が経過した時点で1種類の音を発生し、音を聴いている状態の被験者の脳波を10秒間計測する。計測をしている間、被験者は閉眼状態となる。眼を閉じた状態で計測することで、瞬きにより眼の周囲の筋肉から生じる電気信号が脳波データに混入することを抑制できる。さらに、視覚情報の脳波への影響を防ぐ

ことができる。

実験に用いる音の種類は11種類で、125, 250, 500, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000Hzとする。これらの音は臨床現場のピッチマッチテストで実際に用いられている。被験者は11種類の音をランダムに聴取することを2回繰り返す。このとき、音の大きさは音量一定とする。被験者は10代から30代の男女30名である。全データから欠損データを取り除き、19名分のデータを解析に使用する。使用するデータの被験者の平均年齢は25.4歳である。

## 脳波パターン分類

### 一般的な分類処理

識別器では、データを複数のクラスに分類可能か調査する。クラス分類では、データの特徴量を用いてデータのクラスを分ける境界を決定した後、境界によってどの程度の精度でデータを分類できるか評価する。クラスの境界を決定するために用いるデータを学習用データというのに対し、境界によるデータの分類精度を調べるために用いるデータを評価用データという。

ここでは、2クラスのデータを線形分離できる場合を例として、分類処理の流れを説明する。クラス  $w_1$  とクラス  $w_2$  に属すデータが図 4 (a) のように分布しているとする。ただし、この図では○印がクラス  $w_1$  に属すデータであり、×印がクラス  $w_2$  に属すデータとする。まず、図 6 (b) のように学習用データを用いて2クラスの最適な境界線を決定する。次に、この境界線によってデータがどちらのクラスに属すか判別し、識別結果として出力することを考える。たとえば、クラス  $w_1$  に属す評価用データが図 6 (c) の赤いプロットに位置しているとする。このとき、データは境界線によってクラス  $w_1$  に属していると識別される。この場合、識別結果が評価用データの属すクラスと一致するため、評価用データは正しく分類されたことになる。

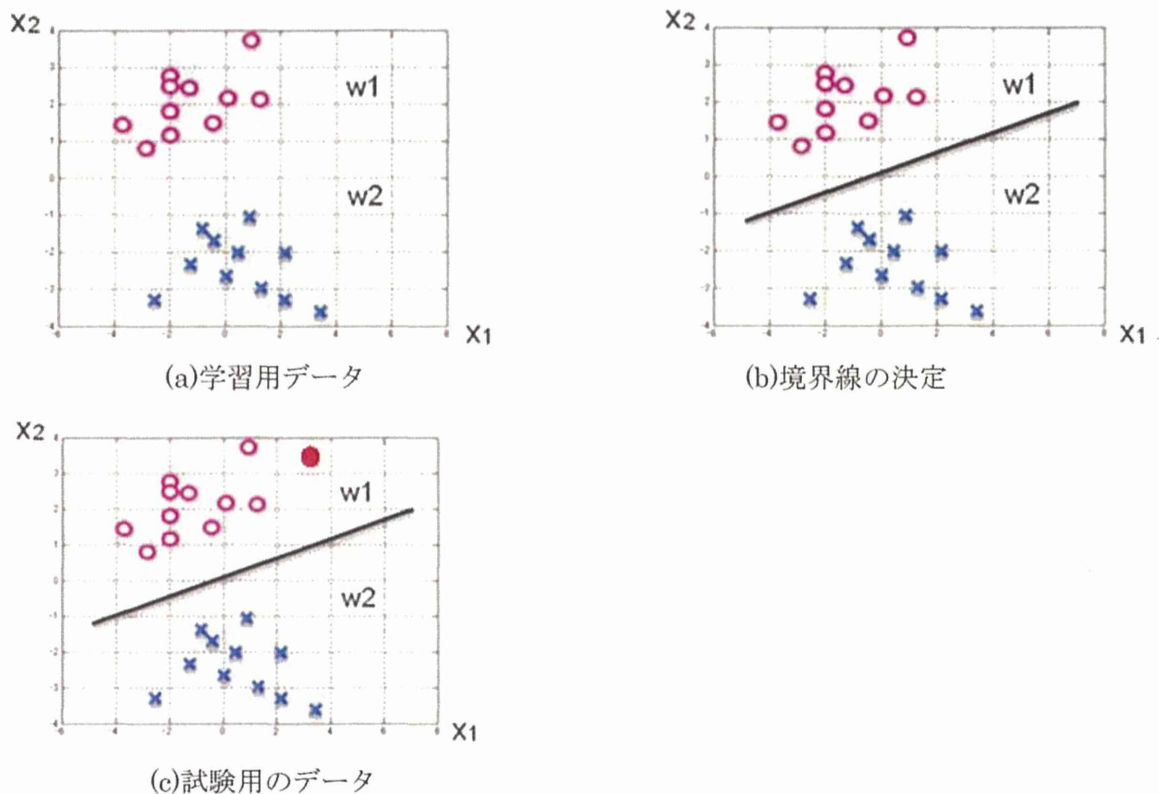


図4 一般的な分類処理

### サポートベクタマシン

先に示した例は、データを線形分離できる場合である。一方、データの分布によっては、線形分離できない場合がある。本解析で扱う脳波データも線形分離できないことが経験的に分かっている。そこで本解析では、識別器にサポートベクタマシン (SVM) を用いる。SVMは、データのクラスを識別する手法の1つであり、データのクラスを線形分離できない場合にも適用可能である。また、識別手法のなかでも、識別性能が高いことで知られている。

一般的に、データの特徴量の次元数が高いほど、データを線形分離できる可能性が高まる。

SVMではこの性質を利用し、特徴量をもとより高次元の空間へ写像する。データを高次元へ写像する際に用いる関数をカーネル関数という。本解析では、カーネル関数として線形カーネル、多項式カーネル、およびRBFカーネルを用いる。カーネル関数を $K$ と置くと、線形カーネル、多項式カーネル、およびRBFカーネルはそれぞれ以下の式で与えられる。



$$K(x, x') = x * x'$$

$$K(x, x') = (\gamma * x * x' + b)^y$$

$$K(x, x') = \exp(-\gamma * |x - x'|^2)$$

ただし、係数 $\gamma$ および次元数 $y$ は自分で設定できるパラメータである。 $x$ および $x'$ は特徴空間上の2点とする。

ここで、SVMの主な短所を2点述べる。1点目は、SVMは2クラス分類手法であることである。このため、データの属するクラスが3クラス以上の場合には問題となる。しかしながら、2クラス分類によって決定する識別面を組み合わせることで多クラス分類問題に適用することができる。本解析では音の高さの違いによって脳波データを11クラスに分類することを試みる。2点目は、用いるデータのクラス分類問題に適したカーネル関数やパラメータの数値を予め知ることができないことである。このため、解析では被験者ごとにカーネル関数の種類とパラメータの組み合わせを変更してクラス分類を繰り返し行ない、最適なカーネル関数の式を実験的に決定する。

### 交差検証法

分類精度を評価するための指標として、識別率を算出する。識別率は、境界によって正しいクラスに識別されたデータ数を、評価のために用いたデータ数で除することで得られる。

評価のために、10分割交差検証法を用いる。10分割交差検証法は、学習用データとは異なるデータを評価用データとして用いる手法の1つである。学習用データとは異なるデータを評価用データとして用いると、未知のデータに対する識別精度を推定することになる。

10分割交差検証法では、データ数を10分割し、9/10のデータを学習用データとし、残りの1/10のデータを評価用データに割り当てる。次に、学習用データにより決定境界を引き、評価用データを用いて識別率を算出する。そして、全データが一度は評価用データとなるまで、学習用データと評価用データの組合せを変更し、識別率の算出を繰り返す。全組合せで得る識別率の平均を求め、これを推定精度とする。

### 結果

SVMを用いて聴いている音の高さの違いにより脳波データを11クラスに分類した結果、全被験者に共通して、RBFカーネルを用いた場合に識別率は最大となった。ただし、カーネル関数の

最適パラメータは被験者ごとに異なる値であった。表1には、被験者において最も良好な識別率が得られたときの結果を記載している。この結果より、脳波データを用いて平均24.5%の精度で聴いていた音の高さを識別できていることが分かる。

次に、比較的識別率が良好であった被験者18の脳波データがどのように分類されたか調べる。表2は、実際に聴いていた音の周波数のクラス（正解クラス）ごとに、脳波データが判別されたクラス（判別クラス）のデータ数を記載している。まず、表の見方を説明する。たとえば、実際には125Hzの音を聴いていたときの脳波で、クラス分類により250Hzの音を聴いていたときの脳波であると判別されたデータ数は3である。また、表2の対角線上に位置する赤い数値は、正解クラスに判別されたデータ数を示している。

表1 各被験者における最大識別率

被験者	識別率 [%]	被験者	識別率 [%]
No. 1	24.1	No. 11	24.5
No. 2	28.2	No. 12	23.9
No. 3	21.8	No. 13	25.2
No. 4	27.0	No. 14	22.3
No. 5	28.4	No. 15	22.7
No. 6	21.8	No. 16	25.5
No. 7	26.6	No. 17	34.1
No. 8	27.7	No. 18	30.2
No. 9	23.0	No. 19	18.2
No. 10	22.3	平均	24.5

表2 正解クラスと分類されたクラス（被験者No. 18）

判別クラス 正解クラス	125 Hz	250 Hz	500 Hz	800 Hz	1000 Hz	1500 Hz	2000 Hz	3000 Hz	4000 Hz	6000 Hz	8000 Hz
125Hz	18	3	4	2	1	5	2	0	1	3	1
250Hz	4	9	2	1	1	4	2	7	2	3	5
500Hz	4	0	23	0	0	1	4	0	5	2	1
800Hz	2	0	2	16	4	4	0	3	1	4	4
1000Hz	5	0	2	3	20	3	2	0	1	3	1
1500Hz	6	2	2	3	2	11	0	1	2	6	5
2000Hz	6	6	1	5	3	2	8	3	2	3	1
3000Hz	3	8	2	2	0	0	4	9	6	5	1
4000Hz	6	2	3	3	0	3	4	6	7	3	3
6000Hz	2	1	3	5	4	4	1	1	2	14	3
8000Hz	2	0	1	7	1	3	2	1	6	2	15

表 2 より，被験者 No. 18 の場合は 500Hz の音聴取時の脳波データのうち正しく識別されたデータ数は 23 であり，比較的多い．これに対し，4000Hz の音聴取時の脳波を分類したときには誤識別が多く起きている．このため，誤識別が起こりやすいクラスと起こりにくいクラスがあると言える．また，1500Hz の音を聴いているときの脳波データに着目すると，比較的音の高さの近い 2000Hz には一度も識別されていない．一方，音の高さが大きく異なる 125Hz には 6 回識別されている．このため，音の高さの近さは誤識別の起こりやすさと無関係であることが示唆される．

## まとめ

本研究では，聴いている音の高さを脳波により識別することを目的とした．このため，実験では簡易型脳波計を用いて，健常者が様々な高さの音を聴いているときの脳波を計測した．解析では，被験者ごとに音の高さの違いにより脳波データを多クラス分類することを試みた．結果として，脳波により平均 24.5% の精度で 11 種類の音の高さを識別できることが示された．この精度はパターン認識の分野においてはまずまずの数値である．このため，将来的には耳鳴患者の脳波を用いて耳鳴音の高さを推定できる可能性があると考えている．

今後は，まず識別率を向上することを目指す．このためには，誤識別が起こりやすいクラスと起こりにくいクラスが存在する原因を調べる必要がある．識別率が向上すれば，実際に耳鳴患者の耳鳴がしているときの脳波を用い，耳鳴音の高さを推定することを目指す．

## 課題2 耳鳴脳波データの解析

### 目的

簡易型脳波計測装置を用いた脳波測定によって、耳鳴に対する不快感と耳鳴のピッチを他覚的に評価する試みについて紹介する。感覚器から得られた情報を脳波からさぐる事が可能であるか、耳鳴検査としての有用性を検証した。

### 方法

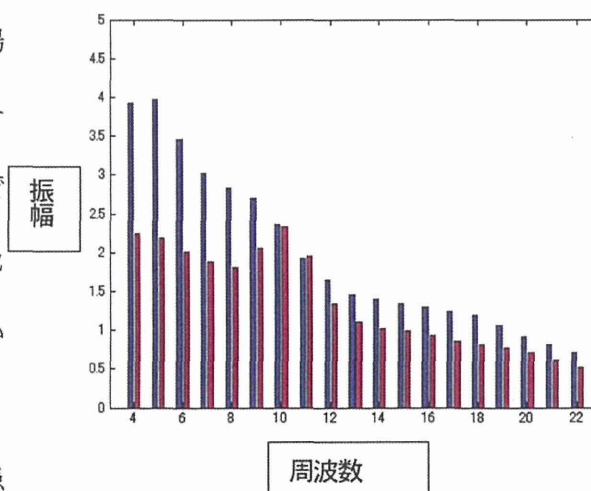
共同研究者である慶應義塾大学理工学部満倉研究室が開発した「簡易型脳波計測装置」を用いて行った。本機器で前頭前野を反映する Fp1 領域を測定できる脳波を測定し、耳鳴の有無を推定するシステムを提案した。耳鳴患者と健常人にそれぞれ脳波計測装置(前述)を装着し測定した。30秒の休憩を挟んで、30秒計測を2回測定した。データの特性を知るために平均分散分析と有意差検定を行った。解析において、脳波帯域に注目するのではなく、単独周波数に着目し、その組み合わせで状態を定義した。この組み合わせは遺伝的アルゴリズムによって決定し、パターン認識手法で興味度の程度を推定した。

### 結果

昨年の予備研究データから症例数を加えて24名の耳鳴患者を対象とした。耳鳴患者と健常人の間で脳波パターンを比較したところ、症例数を増やしても、耳鳴患者では、10 Hzの脳波に特徴的なパターンが認められた。10 Hzが突出していない点が耳鳴の不快感と関連しているかもしれない。

しかしながら、数例、このパターンにあてはまらない患者がおり、

そもそも耳鳴を感じていないのか、実際に詐病なのかは不明であり、今後の検討課題である。



## 考察

本検査による生理学的意義は不明であり、現時点で予備実験のデータではあるものの、本検査機器によって耳鳴の客観的評価を簡便に行える可能性があり、他覚的検査として詐病の判定、治療効果の客観的定量的な判定にも使用できる。簡単に装着し測定しうるため、ストレスと耳鳴とを抽出できることから、日々の耳鳴状況やストレス度のライフログとして使用することができると考えられる。

### 課題3 耳鳴患者における脳波パターンの解明

#### 方法

共同研究者である慶應義塾大学理工学部満倉研究室が開発した「簡易型脳波計測装置」を用いて行った。本機器で前頭前野を反映するFP1領域を測定できる脳波を測定し、耳鳴の有無を推定するシステムを提案した。耳鳴患者と健常人にそれぞれ右上図のような脳波計測装置を装着し測定した。30秒の休憩を挟んで、30秒計測を2回測定した。

データの特性を知るために平均分散分析と有意差検定を行った。

解析において、脳波帯域に注目するのではなく、単独周波数に着目し、その組み合わせで状態を定義した。この組み合わせは遺伝的アルゴリズムによって決定し、パターン認識手法で興味度の程度を推定した。

また、各症例の脳波パターンを4つに分けた。

その4パターンの分布を耳鳴なし、耳鳴あり群それぞれで検討した。

本研究に際して、慶應義塾大学病院の倫理委員会の承認を得て行われ、ご協力いただく患者に説明し同意を得てから本研究は行われた。

#### 結果

耳鳴患者と健常人を含めてすべての被験者における出現する脳波パターンを4つに分けた。

これらのパターンが耳鳴あり・なしどちらのグループに分布するかを示す。

### 耳鳴あり群

脳波パターン	人数
A	11
B	4
C	7
D	3

### 耳鳴なし群

脳波パターン	人数
A	1
B	0
C	24
D	0

感度 72% 特異度 94%であった。

耳鳴なし群では 24 例がパターン C であった。

耳鳴あり群ではパターン C が 7 例いたが、いずれも耳鳴苦痛度 (THI スコア) の低い例であり、耳鳴なし群に近い病態と考えられた。

### 考察

本検査機器によって耳鳴の客観的評価を簡便に行える可能性があり、他覚的検査として詐病の判定、治療効果の客観的定量的な判定にも使用できる。簡単に装着し測定しうるため、ストレスと耳鳴とを抽出できることから、日々の耳鳴状況やストレス度のライフログとして使用することができると考え

られる。

本検査による生理学的意義の詳細は不明であるが、快・不快は前頭前野で現れることが知られている。

さらに、最近の報告では、前頭皮質腹内側核の萎縮によるノイズキャンセリングシステムの破綻があることが想定されていることから、それらの病態を反映している可能性はある。

## ② 耳鳴に関する遺伝子解析

はじめに

### (1) 耳鳴とうつ状態との関連性

耳鳴は Jastrohoff の提唱する耳鳴神経生理学的モデルにおいて示されている様に、中枢聴覚系に加え、大脳辺縁系、自律神経系にも影響を及ぼすとされている(1)。ヒトの耳鳴における functional magnetic resonance imaging (fMRI) の解析においても聴覚野に加え、前頭頂野、扁桃体などの情動に関連する領域の活動亢進が示されている。実際に、耳鳴患者におけるうつ状態の発生率は一般人口における発生率よりも高率であると報告されている(5)。われわれは、Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) の一つである Paroxetine の耳鳴に対する有効性を報告している。

この様に、耳鳴とうつ状態との関連性を示す多くの報告がある。近年、うつ病やうつ病に対する抗うつ薬や電気刺激治療の効果に、神経伝達物質、視床下部-下垂体-副腎系ホルモン、神経栄養因子に関連する遺伝子の変異や多型が関連しているとの報告が多数なされている。耳鳴とうつ状態の関連性からすると、うつ状態に関連する遺伝的背景が耳鳴の苦痛度や治療効果に関連する可能性が考慮される(7)。しかし、抗うつ薬や心理療法による耳鳴治療に効果を示す症例が多くある一方で、効果を示さない症例も経験する。これらの治療効果を予測する客観的指標がないことが、耳鳴治療を難しくする要因の一つになっている。

### (2) うつ病に関連する遺伝的背景 (表1)

#### 1) 抗うつ薬の標的部位

抗うつ薬である SSRI や三環系抗うつ薬の作用メカニズムに関連するセロトニントランスポーターである SLC6A4 における Variable number of tandem repeat (VNTR) である 5-HTTLPR (serotonin transporter-linked polymorphic region) が SSRIs の効果に関連する部位として挙げられている(8, 9)。ノルアドレナリントランスポーター (NAT) は放出されたノルアドレナリンをノルアドレナリン作動性神経のシナプス前終末に再取り込みする働きを持ち、抗うつ薬、特に第2世代の三環系抗うつ薬のターゲットとなる。SLC6A2 は NAT をコードしており第2世代の三環系抗うつ薬の効果に関連する部



位として報告されている。

### (3) 神経伝達物質受容体

セロトニン 1A と 2A の受容体 (5-HT1A, 5HT2A) はうつ病の原因や、抗うつ薬のターゲットとして重要である。特に 5HT1A の機能障害はうつ病のリスクを増加させる。一方、5HT2A の拮抗薬は有効な抗うつ薬になる事が示されている。HTRA1A、2A は 5HT1A、2A をコードする遺伝子であり、遺伝薬理学的にうつ病と関連する部位として報告がなされている (11, 12)。

### 3) 神経伝達物質の生合成、分解に関連する因子

セロトニンはトリプトファンから合成され、その過程にトリプトファン水酸化酵素が必要となる。TPH1、2 はその酵素をコードする遺伝子であり、薬理遺伝学的にうつ病と関連すると考えられている (13, 14)。ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンといったカテコラミンは、Catechol-O-methyl transferase (COMT) やモノアミン酸化酵素 (MAOA, MAOB) によって不活化される。COMT, MAOA はうつ病患者においてその活性が上昇しており、その抑制は抗うつ効果に繋がる事が示されている (15-18)。特に、COMT の 158Val/Met アミノ酸置換と抗うつ薬との関連性が報告されている (15, 16)。

### (4) その他のうつ病との関連する因子

視床下部-下垂体-副腎系の異によるコルチゾールの増加はうつ病の病因に関連する事が示されている。この系における抗うつ薬の効果に影響を及ぼす因子として、corticotrophin releasing hormone receptor 1 (CRHR1)、glucocorticoid receptor (NR3C1)、FK506 結合蛋白 5 (FKBP5) が調べられているが、特に FKBP5 の多型が最も影響力のある因子として考えられている。うつ病の病因として以前からストレスに伴う海馬の萎縮が指摘されており、ストレス後の神経新生の不良がそのメカニズムとして考えられている。その為、神経栄養因子である BDNF も抗うつ薬の効果に影響する因子として考慮された。BDNF をコードする遺伝子の多型である rs6265 や Val166Met は抗うつ薬の効果に影響する因子として報告されている。さらに BDNF 受容体をコードする NTRK2 もその関連性が指摘されている。

表1 耳鳴の苦痛度に関連する可能性がある遺伝子

---

セロトニントランスポーター：
SLC6A4
ノルアドレナリントランスポーター：
SLC6A2
セロトニン 1A/2A レセプター：
HTR1A/HTR2A
セロトニン合成に必要となる酵素：
TPH1/ TPH2
カテコラミン神経伝達物質の不活化に関連する因子：
COMT
セロトニン・ノルアドレナリン代謝に関連するモノアミン酸化酵素：
MAOA/ MAOB
うつ病のメカニズムに関連する視床下部-下垂体-副腎系ホルモン受容体とその結合蛋白：
CRHR1/ NR3C1, FKBP5
ストレスにより誘導される海馬の萎縮に関連する神経栄養因子とその受容体：
BDNF, NTRK2

---

## 課題1 耳鳴の苦痛度に関連する遺伝子背景の解析

### 目的

耳鳴は中枢聴覚系に加え、大脳辺縁系、自律神経系にも影響を及ぼすとされている。人の耳鳴における機能的MRIにおいて、前頭頂野、扁桃体の様な情動に関連する領域の活動亢進が示されている。更に、耳鳴患者でのうつ状態の発生率は一般人口での発生率よりも高率であるとされている。この様に、耳鳴とうつ状態との関連性を示す多くの報告がある。近年、うつ病やうつ病に対する抗うつ薬や電気刺激による治療効果に関連する遺伝的背景について多数の報告がなされており、これらが耳鳴の苦痛度や治療効果にも関連する可能性が考慮された。本研究では、耳鳴の苦痛度や耳鳴治療の効果と、うつ病の背景に関連する遺伝子を中心とした遺伝子多型 (SNP) との関連性の解明を目的とした。

### 対象と方法

3ヶ月以上継続する慢性耳鳴を有し、当研究への参加に同意の得られた患者を対象とした。対象患者はTinnitus retraining therapy (TRT) を中心として、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬等による薬物療法、心理療法を組み合わせた治療法がなされた。臨床評価は耳鳴苦痛度の指標Tinnitus Handicap Inventory (THI)、耳鳴の大きさ・苦痛度のVisual analogue scale (VAS)、状態不安・特性不安の尺度 State-trait anxiety inventory (STAI)、うつの尺度Self-rating Depression Scale (SDS) を用いて、治療開始前、開始後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月の時点でなされた。遺伝子多型の評価はTaqMan SNP genotyping assayにより施行した。候補SNPはうつ病に関連する遺伝的背景として報告がなされた物で、HapMap、千人ゲノムプロジェクトにおける日本人のマイナーアレル頻度に基づき、日本人が持ち得る可能性のある物を選択した。その結果、カテコラミン神経伝達物質の不活化に関連したcatechol-O-methyltransferase (COMT)、モノアミン酸化酵素 (MAOB)、脳血管障害や神経発達障害との関連性も指摘されているメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR)、背外側前頭前野や海馬の容量に影響しうつ病との関連が指摘されるtype1アンギオテンシン2レセプター (AGTR1)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、視床下部-下垂体-副腎系に関連しコルチゾールの合成に関連

するFKBP5、そしてセロトニン合成に関連するトリプトファン水酸化酵素（TPH1）における計10種類のSNPを候補とした。上述した遺伝子多型について、治療前THIとの関連性を1) Trendの検定、2) 治療前THI 58未満の軽・中等症と58以上の重・最重症の2群に分けFisher's確率変数の検定により有意水準5%にて解析した。

## 結果

2013年1月～5月にかけて98例採取され、うち治療前THIのなされている83例が解析対象となった。男性43例、女性40例、年齢 $61.20 \pm 13.62$ 歳であった。治療前THIは $53.48 \pm 22.73$ 、軽・中等症群49例、重・最重症群34例であり、正規性分布が確認された。また、治療前SDSは $43.67 \pm 8.90$ であり、正規性分布が確認された。治療前THIとSDSの間には相関係数0.58と統計学的に有意な相関を認め、これまでの報告と同様の結果が確認された。Trend検定、Fisher's確率変数検定において治療前THI値と有意に関連を示すSNPは認められなかった。

## 考察

本検討であった様に、THIとSDSは正の相関を示す事は報告されており、耳鳴と各SNPとの関連性はうつ病と各SNPとの関連性と同様の傾向を示す事が考えられた。COMT、MAOB、FKBP5の各SNPは抗うつ薬の有効性を、TPH1のSNPは、BDNFのSNPはSSRIの、MTHFRのSNPはSNRIの有効性を高めると報告されている。メカニズムの観点から考慮すると、抗うつ薬の有効性が期待できる事はうつ病との関連性が高いと考える事もできる。また、AGTR1のrs10935724はうつ病の重症化と関連すると報告されている。本検討でのFKBP5例においてTHIが高値を示しており、うつ病との関連性と同様に耳鳴苦痛度と関連している可能性が考慮された。しかし、まだ症例数が少なく、症例数を積み重ねる事が重要である。