

③ 耳鳴に対する中枢の画像診断

近年、脳機能画像検査の進歩により耳鳴の発症に関わる脳の機能に対する理解が著しく高まっている。本章では、世界でこれまでにに行われている耳鳴に関する脳機能画像検査研究を紹介するとともに、現在当教室で行っている resting-state fMRI（安静時機能的磁気共鳴画像法）について、その耳鳴臨床への応用も含めて検討した。

はじめに

1. 耳鳴の脳機能画像検査とモデュレーション

聴覚中枢領域

初期の耳鳴に対する脳機能画像研究は聴覚皮質が注目されていた。具体的には、陽電子放出型断層撮影法（PET）を用いた研究で、耳鳴の患側に関わらず、耳鳴を患った患者の聴覚皮質では異常な非対称性があり、左側の自発的神経活動レベルがより高いということが判明した。また、MEG（脳磁図）の研究結果からは、次のような「thalamocortical dysrhythmia」と呼ばれる現象を説明することが出来る。正常な聴覚視床皮質ループはアルファ周波数（8～12Hz）での振動発火が起こっている。内耳性難聴などの聴覚障害を発症している場合には、病初は細胞が蝸牛からの情報を受けとることがなく、処理される情報の量が減少するため、より低いシータ周波数（3～7Hz）で振動発火する。脳細胞内の10Hzより高周波の振動発火は、周囲の細胞の活動を抑制する「側方抑制」が起きる。一方、10Hzより低い周波数振動発火の周囲では側方抑制が減少する。低いシータ周波数では、側方抑制が低下し、「エッジ効果」とも呼ばれる高周波のガンマ振動帯（30～80 Hz）発火を誘発する。また、このガンマ振動帯発火は、機能的MRI（fMRI）の血中酸素濃度依存性（BOLD）画像信号と相関関係をもつとされる。

非聴覚中枢領域

耳鳴の神経活動の変化は中枢聴覚路に限定されるものではない。耳鳴に伴う苦痛の病態生理学について理解することが必要である。疼痛や身体表現性障害などの研究データから、扁桃体、前帯状皮質、前島から構成される「general distress network」の存在が示唆されている。この「general distress network」の活動が、前述の「thalamocortical dysrhythmia」、即ち聴覚皮質内のガンマ活動と同期し

た場合には、耳鳴知覚から苦痛感を生み出されると推測される。

脳中枢活動のモデュレーション

経頭蓋磁気刺激 (TMS)、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) といった経頭蓋脳皮質刺激装置の発達に伴い、耳鳴や聴覚過敏といった聴覚異常感を中枢制御できる可能性が出て来た。聴覚異常感に対する脳刺激装置による制御を成功させるためには、次の2つの問題に対処せねばならない。第1に、脳内において聴覚皮質の活動亢進が生じている位置を正確に決定すること。次に、患者の脳に対するスキンの結果から、活動亢進が生じている領域を TMS または tDCS によって正確に狙うことである。あるパイロット研究においては、刺激を加えた後の耳鳴の評価測定において、耳鳴が改善しているということが、治療前評価に比べ、rTMS での治療後に撮影した PET スキャンで活性が減少していることに反映されている。このことは機能的画像検査が、治療の効果を測定する重要な客観的指標となりうることを示唆している。

2. Resting-state fMRI

当教室で取り組んでいる安静時機能的磁気共鳴画像法 (resting state fMRI : 以下, 安静時 fMRI) は 1995 年に安静時脳活動のゆらぎから運動関連領域間の機能的結合 (functional connectivity) の抽出を実証した Biswal らの報告にさかのぼる。当時は事象関連型 fMRI が脚光を浴び始めたところで、撮像中に課題をまったく行わない安静時 fMRI は神経活動に由来しない雑音をみているに過ぎないという懐疑論が大勢を占めていた。しかし、その後の MRI ハードウェアと解析の技術的進歩とも相まって、今や安静時 fMRI は脳機能画像研究のホットトピックとなり、脳ネットワークの理論的研究から Alzheimer 病などのバイオマーカーとしての臨床研究まで幅広い研究が展開されている。当教室では安静時 fMRI にて耳鳴患者の functional connectivity を明らかにし、耳鳴の治療前及び治療後評価への臨床応用を研究している。

安静時 fMRI 撮影法と解析法

BOLD 信号への感受性が強い gradient echo echo planar image (GE EPI) を 2~3 秒に 1 ボリュームずつ数百ボリューム連続撮影する。反復時間 (TR) は、0.1Hz 未満の信号を検出することが目的な

ので TR=4~5 秒でも原理的には問題ないが、TR=2~3 秒を用いて、さまざまな由来の雑音エイリアシングで低周波領域に落ちることを防ぎ、同一撮影時間で撮像ボリュームを増やして耐ノイズ性や統計の自由度を若干でも増やすようにする。安静時 fMRI 解析にはさまざまな解析が用いられているが、関心のある脳領域間の活動の相関を計算すること、または探索的に活動が同期している領域をさがすことから始まる。起点相関法 (seed-based correlation method) と独立成分分析 (independent component analysis) の 2 つがよく用いられている。起点相関法は起点である関心領域からその領域の信号値の時系列を描出した領域の時系列との相関を計算する基本的な解析手法である。起点と相関が有意に高い領域を機能的結合マップ (functional connective map) として作成する。一方、独立成分分析は起点などの事前情報を用いない探索的解析手法であり、機能画像の時系列は複数の空間的に独立の脳領域マップの線形和に分離される。分離されたおのおのの脳領域マップは、その時間経過が同じであることから機能的結合マップとして扱うことができる。

脳中枢領域での耳鳴ネットワークは、時間の経過と共に変化する可能性がある。耳鳴は 1 つの大きなネットワークの中の創発特性として見なされるべきなので、耳鳴ネットワークは感情、心理、寛容などの経過と共に変化すると思われる。経頭蓋脳刺激が有益であるか否かは、その時の耳鳴ネットワークの状態に依存しているのかもしれない。当該ネットワークの正確な状態は、集団データから引き出すことができないが、経頭蓋脳刺激治療に反応を示す患者と反応を示さない患者間の安静時 fMRI の違いを調べる研究を行うことが、これらの問題を解明するための有益であろうと考えている。

機能的 MRI は、耳鳴の他覚的評価法として有用である可能性が示唆された。

tDCS 刺激は、一部の耳鳴患者において中枢の可塑性を誘導し、耳鳴治療への臨床応用が可能である可能性が示唆された。

図1 正常コントロールと耳鳴患者における機能的結合の比較

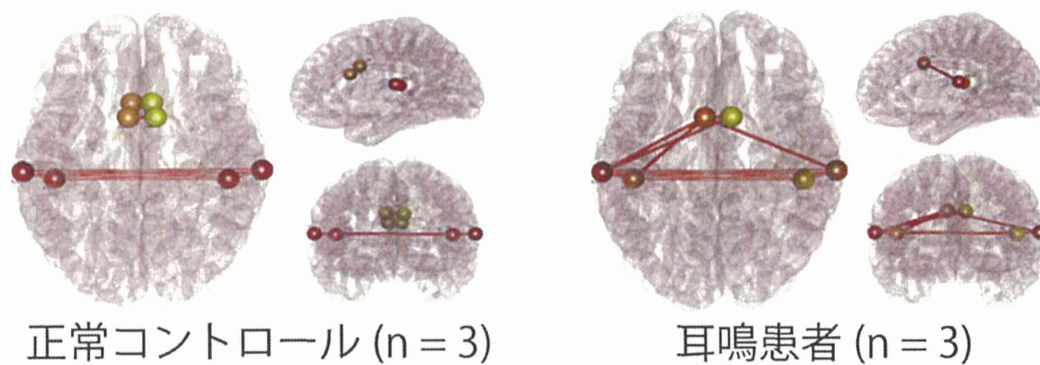
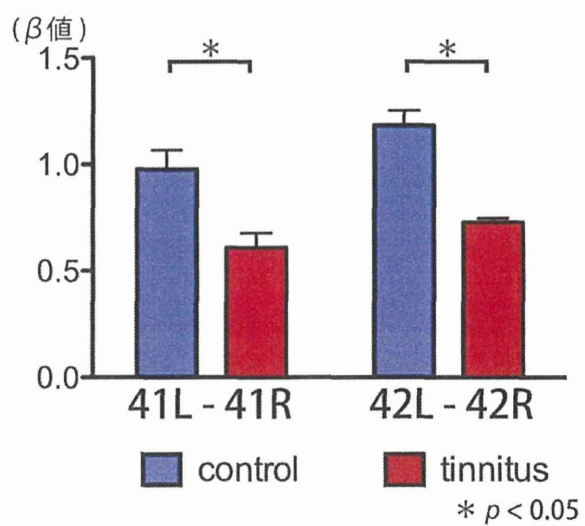


図2 正常コントロールと耳鳴患者における左右聴覚皮質間の機能的結合強度の比較



課題1 耳鳴患者に対する安静時 fMRI 機能的結合による評価と経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) による耳鳴の中枢性制御

方法

慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科外来を受診した慢性耳鳴患者で、当研究の同意が得られた成人症例を対象とした。また耳鳴の無いコントロールとして、慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科外来を受診し耳鳴症状の無い難聴患者で当研究の同意が得られた成人症例または健康な成人ボランティアを対象とした。MRI 撮影は、1.5T の MRI (フィリップス社) を用いた。tDCS 装置は NeuroConn 社の DC-Stimulator を用いた。tDCS 刺激部位は、左後上側頭回 (国際 10-20 法で TP7 と C5 の 1/3 点) を陰極刺激、右後上側頭回 (TP8 と C6 の 1/3 点) を陽極刺激とし、刺激強度は 1mA、刺激時間は 10 分とした。fMRI データの解析には、Matlab 上のソフトウェア Conn を用いた。FDR (False Discovery Rate) で p 値 0.05 以下を有意な機能的結合とした。得られた有意な機能的結合それぞれの相関係数からフィッシャーの Z 変換した値 (β 値) を機能的結合値として用いた。本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。研究施行にあたって、当該患者からは十分なインフォームドコンセントを得た。

結果

- 1) 耳鳴患者 (N=12) は、健常者 (N=18) に比べて、左右聴覚野間の機能的結合が統計学的に有意に減少していた。また、耳鳴患者では前帯状回と聴覚野との間に統計学的に有意な機能的結合がみられた。
- 2) 健聴コントロール群では左右 IC 間、IC-MGB 間、左右 MGB 間、MGB-AC 間、左右 AC 間に有意な機能的結合を認めた。特に左右聴覚野間には強い相関がみられた。難聴性耳鳴群では左右 IC 間、左右 MGB 間、左右 AC 間に有意な機能的結合は認めたが、健聴コントロールに比べて弱い相関関係であった。無難聴性耳鳴群では左右 AC 間の有意な機能的結合は認めたが、その他の領域間では有意な機能的結合は認められなかった。

3) tDCS 施行前後では、健常者 (N=12)・耳鳴患者 (N=11) とともに左右聴覚野間に有意な機能的結合の変化は認められなかったが、耳鳴患者で tDCS により左右聴覚野間機能的結合が改善している症例は耳鳴苦痛度も改善する傾向が見られた。

考察

今回の検討より、安静時機能的MRI 撮影は、耳鳴患者における中枢性変化を他覚的に捉えるために有用な検査である可能性が示唆された。左右聴覚野の機能的結合度が耳鳴患者において低くなることは、先行研究においても示されているが、前頭前野や前帯状回といった非聴覚路との機能的結合を示せたことは、耳鳴の中枢性治療の根拠となり得る重要な情報と思われた。無難聴性耳鳴における聴覚伝導路内の機能的結合の消失

は、耳鳴の発症に難聴以外で聴覚伝導路内の機能的結合を阻害する病態が存在し関わっていることが示唆され、同様に耳鳴の中枢性治療の根拠となり得る重要な情報と思われた。tDCS 刺激は、反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) に比べてより簡便に治療可能であり、汎用化が期待できる治療法であるが、全体としては耳鳴の有意な改善は得られなかった。ただし、症例によっては fMRI による他覚的所見および耳鳴苦痛度が改善しており、有効な症例を選択する基準を示すことが今後できれば、治療法の一つとして臨床応用できる可能性があると考えられた。

結論

機能的MRI は、耳鳴の他覚的評価法として有用であり、耳鳴の中枢性治療の根拠となり得る可能性のある結果が得られた。また tDCS 刺激は、一部の耳鳴患者において中枢の可塑性を誘導し、耳鳴治療への臨床応用が可能である可能性が示唆された。

第2章 耳鳴の経頭蓋磁気刺激・電気刺激制御

① 耳鳴の経頭蓋磁気刺激

はじめに

磁気刺激の原理は1831年にイギリスのFaradayによって発見された電磁誘導の法則に端を発する。ヒトに対する経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation: TMS)は1985年にBarkerらが中枢神経を安全に刺激できる新しい方法としてLancetに報告したのが始まりである。以来、TMSは様々な中枢神経の生理学的研究や臨床検査法として、さらには様々な疾患の治療やリハビリテーションに応用されるようになってきている。2002年の医療保険点数改定からTMSが神経・筋検査として診療報酬の算定も可能となり、その応用は研究分野にとどまらず臨床の現場においても広がりつつある。

TMSは頭蓋上においた刺激コイルに流した電流によりパルス磁場をつくり、それと逆方向に生じる渦電流を利用して神経組織を刺激するものである。磁気刺激装置は装置本体と刺激コイルからなる。コイル電流により約1.5~2テスラの磁場をコイル表面に出力することにより、頭蓋骨から約1.5~2cmの深さまでの大脳皮質神経細胞を刺激できるとされている。コイルからの距離が離れると大きく磁場が低下し、直接的な刺激は大脳皮質野に限定される、しかしながら刺激は機能的に連結している遠隔領域に至るまで経シナプ的に伝播され、脳の広い範囲まで間接的に影響を与えることが可能である。装置本体から1回の刺激に必要なパルス電流を0.2ミリ秒程度コイルに流すが、臨床で汎用されている反復性経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)では繰り返し刺激をするので、例えば1秒間に2回刺激をすれば2Hz刺激という表現をする。コイルの種類には円形コイル、8の字コイル、円錐型コイル等の形状があり、形状により刺激範囲が広いものや焦点性に刺激できるものもある。特に8の字コイルはコイルの交点の直下で磁場強度が最大となり、刺激部位の空間分解能が高いことから治療目的では最も広く用いられている。

rTMSが幅広い領域で注目されるようになった要因の一つは、rTMSにおける刺激のパラメータを変化させることによって大脳皮質の興奮性を変化させることが可能なことであり、刺激方法の組み合わせにより単に興奮性に刺激するのみならず、刺激部位の神経活動を抑制することもできる。rTMSを行

うにあたって設定するパラメータとしては刺激頻度 (Hz)、刺激強度 (intensity) や刺激時間 (train duration)、刺激回数 (frequency) がある。例えば、刺激頻度としては 1Hz 以下の低頻度 rTMS では刺激部位の神経活動を抑制し、5Hz 以上の高頻度 rTMS では神経活動を興奮性に刺激する。刺激強度は運動閾値を基準に設定する。手の短母指外転筋の一次運動野を刺激し、その閾値の 80~120% の刺激強度が用いられることが多い。刺激時間は Wassermann の国際ワークショップにおける rTMS に関するガイドラインに基づき刺激頻度と刺激強度によって決定することが推奨されている。

副作用としては、てんかんの誘発が開発当初より懸念されており、rTMS の重篤な副作用を防ぐ為の指針「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」が示されている。この中で、頭蓋内の金属、高い頭蓋内圧、妊娠、乳幼児、心臓ペースメーカー、三環系抗うつ薬、中枢刺激薬、てんかんの家族歴が禁忌とされている。これまでに rTMS による重篤な副作用は報告されていないが、指針の遵守は重要である。

このように rTMS は興奮性に働いたり、抑制性に働いたりする複雑なネットワークを呈する中枢神経で、一定の法則のもとで刺激方法を組み合わせることによって各種疾患の病態に基づいた治療への応用が低侵襲で安全に実施できる事が期待される。これまで rTMS が治療法として試みられた疾患はパーキンソン病の他、うつ病、統合失調症、強迫性障害、てんかん、ジストニア、脊髄小脳変性症、脳梗塞後遺症、排尿障害と多岐にわたる。耳鳴が聴覚中枢の活性の増加により生じる症状である事から、神経活動の抑制を誘導できる rTMS が耳鳴の治療法として応用できる可能性が期待されるようになり、多くの報告がなされている。

課題 1 rTMS を用いた耳鳴抑制効果

方法

当科においても聴覚中枢の活性の増加により生じた耳鳴を低頻度 rTMS にて抑制できるという仮説をたて、慢性耳鳴患者に対し rTMS を施行した。倫理委員会の認可を得た上で対象者より同意書に署名を得て行った。対象は慢性耳鳴患者 16 例 (男性 9 例、女性 7 例) で、平均年齢は 60.5 歳 (23~79 歳)、

平均罹病期間は 9.5 ± 13.9 年であった。患側は右 5 例、左 7 例、両側 4 例であった。磁気刺激には Magstim Rapid® (Magstim 社) と直径 70mm の 8 の字型刺激コイルを用いた。まず日本神経臨床生理学会のガイドラインに基づき運動閾値を測定し、その 110% の強度で左側頭葉 Heschl 回を 1Hz、20 分間 (1200 回) 刺激した。Heschl 回の目安は 10-20 法を利用し、左側の T3~Cz を結ぶ線上で T3 の上方 2.5cm、後方 1.5cm とした。治療効果判定には Newman の Tinnitus Handicap Inventory (THI) の日本語訳と、耳鳴の大きさ、耳鳴の持続時間、耳鳴の苦痛度の visual analogue scale (VAS) を用いた。

結果

rTMS 前の VAS は、耳鳴の大きさ 74.1 ± 14.4 mm、耳鳴の持続時間 96.1 ± 6.5 mm、耳鳴の苦痛度 62.1 ± 25 mm であり、THI 値では治療前が 41.6 ± 24.9 点であった。rTMS 直後ではそれぞれ VAS において耳鳴の大きさが 55.1 ± 20.1 mm、耳鳴の持続時間 95.3 ± 9.4 mm、耳鳴の苦痛度 42 ± 22.7 mm であり、7 日後では耳鳴の大きさ 66.5 ± 15.0 mm、耳鳴の持続時間 95.0 ± 10.6 mm、耳鳴の苦痛度 48.3 ± 27.6 mm で、THI は 38.8 ± 23.0 点であった (図 1)。本治療を通じて現時点までは特に有害事象は認めなかった。耳鳴の大きさ、および苦痛度は刺激直後に低下し、特に苦痛度への効果は刺激後 1 週間まで持続したが、THI の変化は 41.6 から 38.8 とわずかな変化にとどまった。rTMS が耳鳴に対して一過性であっても何らかの効果の有ることが確認できたが、その効果の個人差は大きく、今後、連日刺激や刺激パラダイムによる効果についてさらに検討する必要がある。

rTMS の単回刺激で一過性であっても何らかの効果を確認された事に基づき、連日刺激による効果について検討した。単回刺激同様、当院倫理委員会の許可を取得した。対象は慢性耳鳴患者 9 例 (男性 6 名、女性 3 名) で、平均年齢 58.9 歳 (38-80 歳)、平均罹患期間 5.2 ± 3.8 年、耳鳴優位側は右 3 例、左 4 例、中央 1 例であった。磁気刺激は単回刺激同様、Magstim Rapid® (Magstim 社) と直径 70mm の 8 の字型刺激コイルを用いた。刺激強度、位置、頻度、回数も単回刺激に準じた。刺激は月曜日から 5 日間連続で施行された後、土日をはさんで、更に 5 日間連続で施行され、計 10 回施行された。治療効果判定は THI、耳鳴の大きさ、苦痛度の VAS に加え、抑うつ指標 Self-rating Depression Scale (SDS)、不安の指標 State-Trait Anxiety Inventory (STAI) を用いて検討された。治療前の THI

は 58.7 ± 20.8 点、VAS (大きさ) 81.2 ± 7.5 mm、VAS (苦痛度) 83.7 ± 14.4 mm、SDS 41.6 ± 6.6 点、STAI (状態) 57.7 ± 9.4 点、STAI (特性) 45.7 ± 10.2 点であった。単回刺激において耳鳴の苦痛度への効果が確認された刺激後 1 週間において、THI の変化率は -21.94% と連続刺激においても効果が確認された。更に、刺激後 6 ヶ月においても -20.91% とその効果の持続が確認された (図 2)。THI の改善に加え、状態不安の指標である STAI (状態) も改善を示した。THI の改善に遅れて、刺激後 1 ヶ月において -12.8% と改善を認め、6 ヶ月においても -13.6% と効果の持続が STAI (状態) においても確認された (図 3)。単回刺激において一過性であった効果が、連続刺激において、効果の持続につながる事が確認された。また、耳鳴苦痛度の改善に続いて、状態不安の改善という情動領域への効果も示す事が確認された。

考察

低頻度 rTMS の単回刺激で得られた一過性の効果が連続刺激により、用量依存的に効果持続を得られる事が確認されたが、これまでに低頻度刺激、高頻度刺激それぞれの有効性を示した様々な報告がなされている。Plewnia らは 2003 年に rTMS をはじめて耳鳴治療に応用し、耳鳴患者 14 例に対して左側頭～頭頂野の高頻度 (10Hz) 刺激を行い、57% で耳鳴が抑制されたと報告した (100)。耳鳴治療のための rTMS が神経活動を興奮性に刺激する高頻度 rTMS から試みられ、その後も同様の高頻度刺激による臨床試験の結果が報告されている。De Ridder らは一側性耳鳴 114 例に対して 1~20Hz の高頻度から低頻度刺激を行い、48% で耳鳴が抑制されたと報告した。興味深いことに耳鳴の罹患期間が短いほど高頻度 rTMS の効果が高かったという。高頻度 rTMS の有効率は 40~60% であったが、ほとんどの報告でその効果は一過性であった。また、神経活動を興奮性に刺激する高頻度 rTMS ではてんかん誘発の危険性も危惧され、連日刺激を行いくいという問題点もあった。一方、低頻度 (1Hz) 刺激をはじめて行ったのが Kleinjung らであり、耳鳴患者 14 例に対して 33 分間の低頻度 (1Hz) 刺激を 5 日間行い、57% で有効であったと報告した。効果が 6 ヶ月持続した症例もあったという。以来、低頻度刺激による検討が多くなっている。低頻度刺激は 1Hz で 20~33 分間を 1~10 日間、110~120% の刺激強度で行われている。Londero らは低頻度刺激 (1Hz、20 分)、高頻度刺激 (10Hz、3 秒) の効果を fMRI で最

も神経活動が高い側頭葉の部位を刺激し比較した(104)。高頻度刺激では13例中1例のみで一過性の効果を認めたが、低頻度刺激では62.5%に効果が認められ、平均5日間効果が持続したとしている。これらの知見や本研究の結果から、安定的な効果を示し、連日刺激が可能な、低頻度 rTMSの方が耳鳴抑制には効果的と考えられる。また、本研究において rTMS が情動領域への効果を間接的に示した結果であった訳であるが、この結果は、前頭頂野といった情動領域への直接刺激も耳鳴苦痛度の軽減に効果的である可能性を示している。実際に、その様な報告も認められるようになってきている。

この様に、耳鳴に対する rTMS の効果を示す多くの知見がある訳であるが、耳鳴抑制効果には個人差があり、さらに安定的な効果を認めたとはいえない。また、rTMSによる耳鳴抑制効果は仮説に基づいて成り立っており、そのメカニズムの解明はなされていない。耳鳴の根治的治療法として広く臨床応用されるためには不十分であると言わざるを得ない。一方で、一定の耳鳴抑制効果を有することも事実であり、今後その効果をさらに確実にするための検討を重ねる価値はあるだろう。今後、動物モデルを用いての rTMS の中枢聴覚路への影響を評価する事によるメカニズムの解明に加え、臨床的見地においても刺激方法の改良、正確かつ確実な刺激部位の同定のための PET や fMRI などによるナビゲーション刺激法の確立等の検討を勧めていく必要がある。

表1 rTMSの有害事象

報告のあるもの	可能性のあるもの
てんかん	組織障害
認知への影響	kindling
情動への影響	長期促進
一過性のホルモン分泌への影響	長期抑制
一過性の免疫リンパ系への影響	てんかん誘発による社会的影響
一過性聴覚閾値上昇	
疼痛(頭痛)	
皮膚熱傷	
てんかん誘発による心理的影響	

表2 耳鳴に対する rTMS 治療についての過去の報告

	n	刺激方法	刺激回数
高頻度刺激			
Plewnia (2003)	14	10Hz/120%	1
De Ridder (2005)	114	1-20Hz/90%	1
Fregni (2006)	7	10Hz/120%	1
Folmer (2006)	15	10Hz/100%	1
Londero (2006)	13	10Hz/120%	1
低頻度刺激			
Kleijnung (2005)	14	1Hz/110%	5
Londero (2006)	13	1Hz/120%	5
Rossi (2007)	14	1Hz/110%	5
Plewnia (2007)	6	1Hz/110%	10
Smith (2007)	4	1Hz/110%	5
Kleijnung (2007)	45	1Hz/110%	10
Khedr (2008)	66	100/100/90%	10
Lee (2008)	8	0.5Hz/100	5
Langgth (2008)	32	1Hz/110%, 6Hz/90%	10
Marcondes (2009)	19	1Hz/110%	5
Frank (2010)	194	1Hz/110%	10

課題2 耳鳴の在宅電気刺激療法の試み経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の応用

目的

経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation : tDCS) は頭皮の表面に電極を装着して、数mAという弱い電流を流すことにより脳細胞の活動を刺激し、rTMSと同様に様々な中枢神経疾患の治療やリハビリテーションに応用しようとする医療技術である。直流電流は脳組織の中に電場を作り出し、それがニューロンの膜内外の電位差を変化させると考えられている。tDCSで陽極を刺激し頭の電極に電子が流れ込む状態にすると、ニューロンの膜電位はプラス方向に変化し、発火(興奮)しやすくなる。tDCSにより、下流側のニューロン末端のNMDA受容体タンパク質の量を増やすことが示唆された。このように、ニューロン間の神経伝達能率が促進された状態になることがtDCSの脳機能活性化の生理学的、薬理的な要因であると考えられている。

方法

慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科外来を受診した慢性耳鳴患者で、当研究の同意が得られた成人症例を対象とした。また耳鳴の無いコントロールとして、慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科外来を受診し耳鳴症状の無い難聴患者で当研究の同意が得られた成人症例または健康な成人ボランティアを対象とした。MRI撮影は、1.5TのMRI(フィリップス社)を用いた。tDCS装置はNeuroConn社のDC-Stimulatorを用いた。tDCS刺激部位は、左後上側頭回(国際10-20法でTP7とC5の1/3点)を陰極刺激、右後上側頭回(TP8とC6の1/3点)を陽極刺激とし、刺激強度は1mA、刺激時間は10分とした。fMRIデータの解析には、Matlab上のソフトウェアConnを用いた。倫理面への配慮本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。研究施行にあたって、当該患者からは十分はインフォームドコンセントを得た。

結果

耳鳴患者の安静時 fMRI による機能的結合解析と tDCS の評価

耳鳴患者 (N=12) は、健常者 (N=18) に比べて、左右聴覚野間の機能的結合が統計学的に有意に減少していた。また、耳鳴患者では前帯状回と聴覚野との間に統計学的に有意な機能的結合がみられた。tDCS 施行前後では、健常者・耳鳴患者とも左右聴覚野間に有意な機能的結合の変化は認められなかった。また耳鳴患者の耳鳴苦痛度も有意な改善は得られなかった。但し、tDCS にて左右聴覚野の機能的結合が 0.2 以上改善した 6 症例では、耳鳴の苦痛度の有意な改善が得られた。

考察

安静時機能的MRI 撮影は、耳鳴患者における中枢性変化を他覚的に捉えるために有用な検査である可能性が示唆された。左右聴覚野の機能的結合度が耳鳴患者において低くなることは先行研究においても示されているが、前頭前野や前帯状回といった非聴覚路との機能的結合を示せたことは、耳鳴の中枢性治療の根拠となり得る重要な情報と思われた。tDCS 刺激は、反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) に比べてより簡便に治療可能であり、汎用化が期待できる治療法であるが、全体としては耳鳴の有意な改善は得られなかった。ただし、症例によっては fMRI による他覚的所見および耳鳴苦痛度が改善しており、有効な症例を選択する基準を示すことが今後できれば、治療法の一つとして臨床応用できる可能性があると考えられた。

結論

機能的MRI は、耳鳴の他覚的評価法として有用である可能性が示唆された。また tDCS 刺激は、一部の耳鳴患者において中枢の可塑性を誘導し、耳鳴治療への臨床応用が可能である可能性が示唆された。

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

耳鳴を伴う一側ろうに対してヨーロッパのみであるが、人工内耳埋め込み術が行われている。今まで国内では一側ろうに対する治療法がなかったが、今回、信州大学医学部耳鼻咽喉科、国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科と共同研究を行った。当大学において本研究に対する倫理委員会の承認を得て、患者と家族にも説明し同意を得てから行われた。

症例；64歳女性で突発性難聴に罹患し半年経過するも聴力も耳鳴も改善を認めなかった。このため、2014年6月4日に人工内耳埋め込み術を施行した。

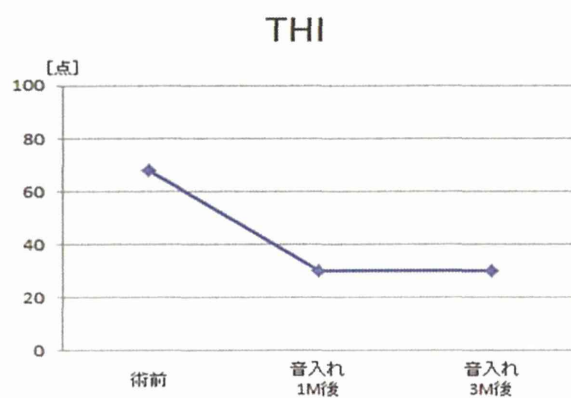
一側難聴の改善を認めることで方向感、QOLも改善した。さらに、本研究課題である耳鳴苦痛度（THI）は術後1か月後（すなわち音入れ後から）から改善し、そのまま効果は継続している。耳鳴が消失し、THIが0になることが最も理想ではあるものの、ろうに対する症例においては補聴器の適応がないため、人工内耳による神経制御（neuro-modulation）が重要であることを示した。今後、先進医療として症例を追加していく予定である。

表1は耳鳴の周波数とラウドネス（大きさ）の経過、図1はTHIの経過をそれぞれ示す。

表1 耳鳴のピッチ（周波数）とラウドネス（大きさ）

	ピッチ [Hz]	種類	ラウドネス [dB HL]
術前	2000	純音	45
	12000	バンドノイズ	60
1ヶ月	10000	バンドノイズ	65
	8000		35
3ヶ月	2000	純音	45
	125		25

図1 THIの経過



Ⅱ. 分担研究年度終了報告

客観的耳鳴検査法の開発

分担研究者：神崎晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

分担研究者：満倉靖恵（慶應義塾大学理工学部）

研究要旨

結果）耳鳴患者と耳鳴なし群（健常人）を鑑別することができるかを検討した。以上の2群間で出現する脳波パターンを比較したところ、パターンCが耳鳴なし群に特徴的であり、このパターンを示す例では耳鳴なしと判断すると感度72% 特異度94%であることが示された。

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。

A 研究目的

目的）簡易型脳波計測装置を用いた脳波測定によって、耳鳴に対する不快度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ことが可能であるか、耳鳴検査としての有用性を検証する。

B 研究方法

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

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。

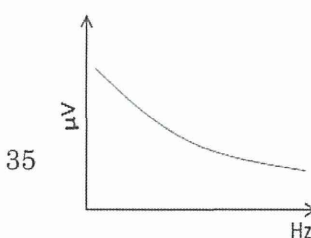
その4パターンの分布を耳鳴なし、耳鳴あり群それぞれで検討した。

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。

C 研究結果

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。

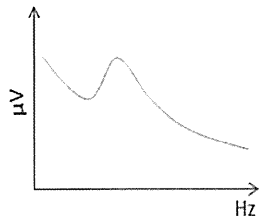
A パターン A: 高周波数漸減



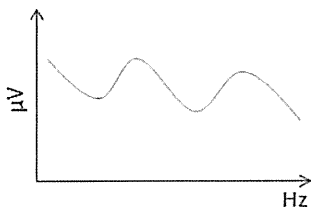
簡易型脳波計



パターン B/C: ピークが
8 Hz (B) ないし 9-11Hz(C)



パターン D: α/β 波優位



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

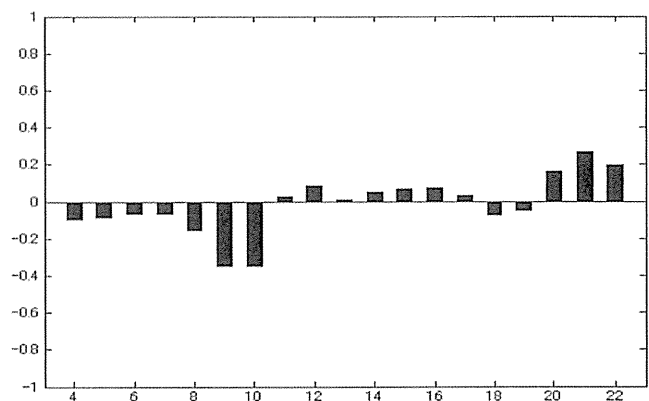
耳鳴なし群

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。

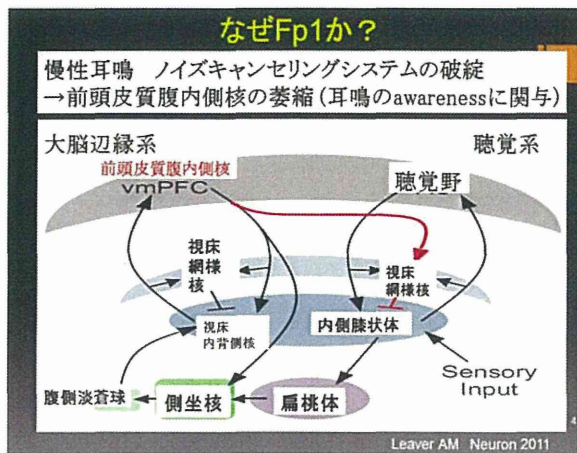
脳波周波数と THI score の比較



D 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思われる。

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。



F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

神崎晶、大石直樹、山田浩之、(他に5名)、
小川郁ら、「客観的耳鳴検査法の開発」

Audiology Japan (印刷中)

1. 学会発表

神崎晶、大石直樹、山田浩之、(他に5名)、
小川郁ら、「客観的耳鳴検査法の開発」

日本聴覚医学会(下関) 26年10月

H 知的財産権の出願・登録状況

特になし