

③ 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 SSRI 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。HTR1A、2A は 5HT1A、2A をコードする遺伝子であり、遺伝薬理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な酵素：
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。

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 ± 13.62 歳であった。治療前THIは 53.48 ± 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 ± 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。

④ 耳鳴に対する中枢性画像診断

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レーション

(1) 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。

(2) 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。

(3) 脳中枢活動のモデレーション

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。

(1) 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

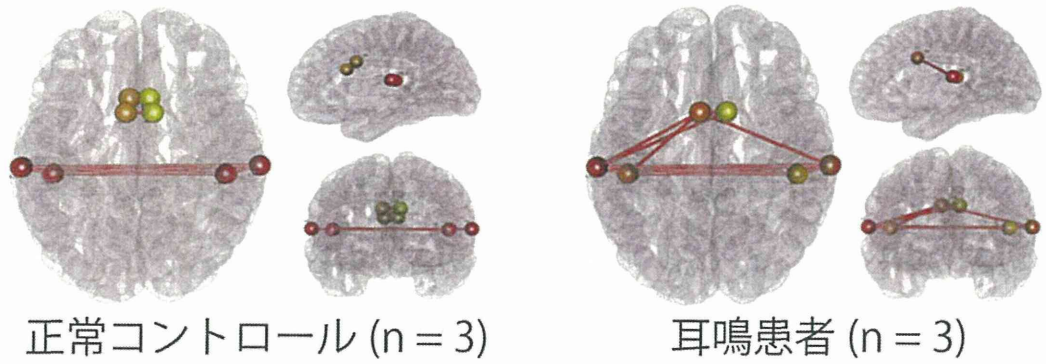
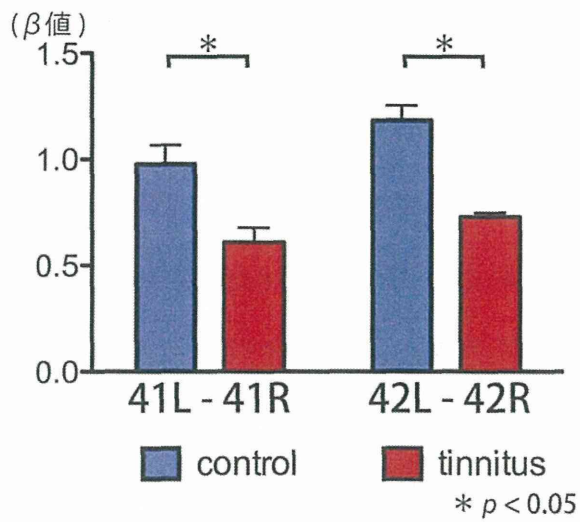


図2 正常コントロールと耳鳴患者における左右聴覚皮質間の機能的結合強度の比較



第2章 耳鳴の経頭蓋磁気刺激・電気刺激制御

課題1 耳鳴の経頭蓋磁気刺激

目的

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スの伝播され、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ことから、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。

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を有す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が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様になってきている。

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の中樞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			
Kleinjung (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
Kleinjung (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を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。

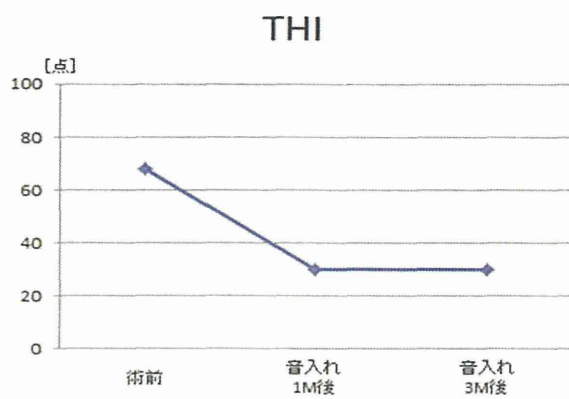
一側難聴の改善を認めることで方向感、QOLも改善した。さらに、本研究課題である耳鳴苦痛度 (THI) は術後1か月後 (すなわち音入れ後から) から改善し、そのまま効果は継続している。耳鳴が消失し、THIが0になることが最も理想ではあるものの、ろうに対する症例においては補聴器の適応がないため、人工内耳による神経制御 (neuro-modulation) が重要であることを示した。今後、先進医療として症例を追加していく予定である。

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. 研究成果の刊行に関する一覧表