



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1572号
学位記番号	第1127号
氏名	関谷 健一
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	Broadened population-level frequency tuning in the auditory cortex of tinnitus patients (耳鳴患者聴覚野におけるマクロレベルでの周波数特異性低下) Journal of Neurophysiology Published 4 January 2017 (in press) DOI: 10.1152/jn.00385.2016
論文審査担当者	主査： 松川 則之 副査： 飛田 秀樹, 村上 信五

論文内容の要旨

Introduction

自覚的耳鳴は外部音源が無いにも関わらず生じる聴知覚であり、先進国の人口の 10-15%が慢性耳鳴を患っているとされている。現在耳鳴の治療としては薬物療法、認知行動療法、音響療法などがあるが、効果が確立された治療法はない。その理由として耳鳴の病因が解明されていないことが挙げられる。耳鳴はしばしば感音難聴によって生じるといわれる一方で中枢聴覚機能も重要な要因になっていると考えられている。近年のヒト脳イメージング研究では、耳鳴患者における皮質下及び皮質の活動の増加が示されている。しかし、耳鳴研究は聴力低下を伴ったヒトや動物での脳活動について議論しているものがほとんどであり、計測した脳活動が聴力低下、自覚的耳鳴またはその相互作用を反映しているか否かが不明であった。

本研究の目的は聴力低下の影響を排除したうえで、自覚的耳鳴がヒト聴皮質における側方抑制の低下と関連しているという仮説を立証することである。この為我々は脳磁計を用いて聴力閾値に左右差の無い片側耳鳴患者に対し、神経間の抑制を反映しているといわれる周波数特異性を他覚的に計測した。

方法

対象は両側の純音聴力検査閾値に左右差の無い 45 から 65 歳の片側性耳鳴患者 7 人。それぞれの患者に脳磁計の計測前に、純音聴力検査、ピッチマッチ検査を施行した。

提示音はそれぞれの患者の耳鳴周波数の純音 (TS) およびその周波数を中心としその周囲の 1critical bandwidth を白色雑音より除去した周波数除去雑音 (Band-Eliminated Noise (BEN)) を用いた。音提示のタイミングは BEN が 3 秒間流れる中で 2.2 秒より 2.7 秒までの間純音が加わるもの (Noisy) と、3 秒間の静音下で 2.2 秒より 2.7 秒まで純音が流れるもの (Silent) とした。BEN は両側、TS は片側より 2 つの EAR 条件下 (耳鳴耳、非耳鳴耳) に提示した。その結果、BEN 下 TS を耳鳴耳提示、非耳鳴耳提示、TS のみ耳鳴耳提示、非耳鳴耳提示の 4 種類の条件で各 150 回ずつ計測を行い、得られたデータに加算平均を行った。

結果

被験者は左側耳鳴が 6 名、右側が 1 名であった。聴力閾値に関しては全周波数で耳鳴耳と非耳鳴耳間に有意差は認めなかった。また耳鳴周波数における耳鳴側と非耳鳴側の聴力閾値も有意差を認めなかった。BEN および EAR におけるそれぞれの N1m 値に対し反復計測分散解析を行ったところ BEN による効果は有意差が得られ ($p=0.03$)、同様に BEN および EAR での相互影響に関しても有意差が得られた ($p<0.01$)。N1m 値は Noisy に比し Silent の方が有意に大きく、BEN の効果は耳鳴耳に TS を提示した方が増大した。

考察

我々は今回非耳鳴耳に比して耳鳴耳に TS が提示された際により著明に BEN による N1m 反応の減衰が認められることを示した。これらは非耳鳴耳よりも耳鳴耳で優位にマクロレベルでの周波数特異性の低下が生じていることを示唆する結果となり、求心性聴覚経路において耳鳴周波数周囲の抑制性神経メカニズムが低下しているという仮説を支持している。今回の被験者は聴力閾値に左右差を認めない患者であり、本結果は聴力障害ではなく自覚的耳鳴の存在による神経活動の変化を示している。

本研究における耳鳴耳でのマクロレベルの周波数特異性の低下は抑制神経ネットワーク内の病理

学的変化と考えられる。聴皮質における抑制性神経網は隣り合った興奮性神経の活動を抑制することを通して周波数特異性を高めることに寄与している。そのため内毛細胞の減少のような興奮性神経のダメージは聴力閾値の上昇を来すが、抑制性神経の病理学的変化は聴力閾値には影響せず聴覚システム内の周波数特異性の低下を生じる。本研究の患者は片側耳鳴を患っているが聴力閾値および DPOAE 値は耳鳴耳、非耳鳴耳間に差異はなかった。更に **Silent** での耳鳴耳における **N1m** 値は非耳鳴耳より大きく、**Noisy** では小さい結果であった。これらより耳鳴患者では抑制性神経が興奮性神経よりも病理学的障害を受けていることが示唆され、中枢聴覚経路内の抑制神経網の減少が自覚的耳鳴症状の出現と維持に重要な役割を担っているという仮説を支持している。

最後に我々は **MEG** を用いて耳鳴耳に関わるマクロレベルの周波数特異性の神経活動が聴力左右差の無い片側耳鳴患者で低下していることを確認した。この結果は抑制神経ネットワークの病理学的変化が耳鳴の知覚に重要な役割を果たしているだろう。聴皮質におけるマクロレベルの周波数特異性の低下は、臨床的な聴覚検査では不可避である音への注意により容易に補償されてしまう。今回の結果は現在非常に困難とされている自覚的耳鳴の他覚的評価法の開発に寄与するかもしれない。

論文審査の結果の要旨

【目的】

耳鳴は「外部音源が無いにも関わらず生じる聴覚」と定義されており、日本成人の10-15%が自覚している。また、耳鳴患者は先進国において増加傾向にあり、特に本邦では人口の高齢化に伴い患者の増加が予測されている。このように耳鳴は一般的な病気であるにも関わらず他覚的な診断法がなく、患者の自覚症状を頼りに診断し、治療が行われている。そして、全成人の1-3%が耳鳴による著しいQOLの低下を来しており、自殺に至ることもある。耳鳴治療として、薬物療法、音響療法、認知行動療法、人工内耳などが行われているが、効果的で確立された治療法がないのが現状である。その最大の理由が、耳鳴の他覚的評価法がないことであることから、耳鳴の他覚的評価の開発を目的に脳磁計(MEG)を用いて本研究を行った。

【方法】

対象は両側の純音聴力検査閾値に左右差の無い45歳から65歳の片側性耳鳴患者7名。MEG計測前に純音聴力検査、ピッチマッチ検査を施行し、各患者の耳鳴周波数の純音(TS)とその周囲の1臨界帯域を白色雑音で除去した周波数除去雑音[Band-Eliminated Noise (BEN)]を提示音として用いた。提示音負荷のタイミングはBENが3秒間流れる中で、2.2秒~2.7秒間純音加わるもの(Noisy)と、3秒間の静寂下で2.2秒~2.7秒まで純音流れるもの(Silent)とした。BENは両側、TSは片側より2つのEAR条件下(耳鳴側、非耳鳴側)に提示した。その結果、BEN下TSを耳鳴側提示、非耳鳴側提示、TSのみ耳鳴側提示、非耳鳴側提示の4種類の条件で各150回ずつ計測を行い、データを加算して平均化した。

【結果】

被験者のうち6名が左耳に、1名が右耳に耳鳴を自覚していた。聴力閾値に関しては全周波数で耳鳴側と非耳鳴側間に有意差は認めなかった。また、耳鳴周波数における耳鳴側と非耳鳴側の聴力閾値にも有意差を認めなかった。BENおよび計測耳における聴覚野での神経興奮量に対し反復計測分散解析を行ったところ、BENによる効果で有意差が得られ($p=0.03$)、同様にBENおよびEARでの相互影響についても有意差が得られた($p<0.01$)。また、脳の聴覚領野での反応N1m値はNoisyに比しSilentの方が有意に大きく、BENの効果は耳鳴側にTSを提示した方で増大した。

【考察】

本研究においては、TSが提示された際に耳鳴側において非耳鳴側と比較し、著明にBENによるN1m反応の減衰が認められた。これは非耳鳴側よりも耳鳴側で有意にマクロレベルでの周波数特異性の低下が生じていることを示唆している。被験者の聴力閾値に左右差がないことより、本研究の結果は聴力障害ではなく自覚的耳鳴の存在が神経活動に何らかの影響を及ぼしているものと思われる。一般的には内毛細胞の変性のような興奮性神経のダメージは聴力閾値の上昇を来すが、抑制性神経の病理学的変化は聴力閾値には影響せず聴覚システム内の周波数特異性の低下を生じる。本研究の被験者は片側耳鳴を患っているが聴力閾値およびDPOAE値は両耳間に差を認めなかった。これらの結果は中枢聴覚経路内の抑制神経網の減少が自覚的耳鳴症状の出現と維持に重要な役割を担っているという仮説を支持している。以上のことから、本研究で用いた脳磁計は現在困難とされている自覚的耳鳴の他覚的評価法開発に寄与すると思われる。

【審査の内容】

主査の松川教授より、1) MEGの特長と欠点について、2) MEGで計測している電気信号の方向について、3) 1名の被験者が対象除外となった理由について、4) 今後の治療や評価法への発展の可能性について等、計8項目、次いで第1副査の飛田教授より、1) 側方抑制がどのレベルで生じているか、2) 耳鳴側が左側に偏っているが、耳鳴と言語優位半球との関連について、3) 聴覚障害の有無では病態自体が異なるのでは等、計8項目、第2副査である村上教授より、1) 被験者に負荷した音圧について、2) 蝸牛レベルでの側方抑制について、3) 抑制性神経と興奮性神経のアンバランスの治療に関する知見について等、計5項目の質問があった。これらの質問に対し、おおむね適切な回答が得られたことから、申請者は学位論文の内容を十分に理解、把握し、また大学院修了者としての学力を備えていると判断した。本研究は、自覚的耳鳴の他覚的評価を試みた有意義な研究であり医学的にも高く評価される。よって、本論文著者は、博士(医学)の学位を授与するのに値するものと判定した。

論文審査担当者 主査 松川則之

副査 飛田秀樹 村上信五