

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462657

研究課題名(和文) 安静時fMRIを用いた聴覚異常感脳ネットワークの解明及びその中枢制御

研究課題名(英文) Resting-state fMRI study and central regulation against auditory abnormal sensation and

研究代表者

南 修司郎 (Minami, Shujiro)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・聴覚平衡覚研究部・医長

研究者番号：00399544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：安静時fMRIを用いた耳鳴の客観的診断法の開発を目指した。健聴コントロール群19人、難聴性耳鳴群18人、無難聴性耳鳴群11人を対象とし、安静時fMRIでの機能的結合解析を行った。β値>0.5と厳しい閾値設定とした場合、聴覚関連領域の機能的結合は、健聴コントロールでは30%が陽性だったが、難聴性耳鳴では14%、無難聴性耳鳴では3%のみが陽性であった。一方、非聴覚関連領域では、健聴コントロールは3%、難聴性耳鳴は3%、無難聴性耳鳴は2%が陽性であり、どの群も同等であった。聴覚関連領域間の神経同期の乱れは、耳鳴知覚との関連が考えられ、耳鳴の客観的診断法として安静時fMRIは応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate brain functional connectivity in tinnitus patients, and to develop objective diagnosis for tinnitus. Nineteen volunteers with normal hearing, 11 tinnitus patients without hearing loss, and 18 tinnitus patients with hearing loss were enrolled in this study. The subjects were evaluated with resting-state fMRI. With a beta threshold of >0.5, 30% of all possible connections between auditory-related ROIs in the control group remained intact, whereas only 14% and 3% of such connections were present in the tinnitus groups. Between non-auditory-related ROIs, the rates of intact connections at a beta threshold of >0.5 were 3% in the control group and 3% and 2% in the tinnitus groups. The levels of functional connectivity between auditory-related regions were lower in the tinnitus group than in the control group. The data suggest that the associations between auditory-related networks are weakened in tinnitus patients, even if they have normal hearing.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：脳機能画像 耳鳴

### 1. 研究開始当初の背景

高齢になる程、難聴及び耳鳴りの罹患率が高くなり、65歳以上の40%が自立・社会参加を妨げる聴覚障害をもっており、難聴は苦痛度の高い耳鳴りの原因とされている。厚生労働省が2001年に行った国民生活基礎調査によると、慢性的に耳鳴りを感じている人は26.8%にも達し、4人に1人が耳鳴りに悩んでいることになる。米国 The Public Health Agency が1988年に行った National Health Survey では、人口の約15%、3,600万人の成人が何らかの耳鳴りを有しており、そのうちの約20%、720万人が激しい耳鳴りに悩まされていると報告されている。同様にドイツにおける最近の疫学調査でも、人口の約25%が一時的であっても何らかの耳鳴りを経験しており、持続的耳鳴りは15%、4%が治療しており、持続的耳鳴りは15%、4%が治療を必要としていた。また1~2%は日常生活や就業にも影響するような耳鳴りを有していると報告されている。Jerger は老人性難聴および耳鳴りは機能的には後迷路性障害の要素が強く、その主病変は中枢聴覚路にあると報告している。老化による中枢聴覚路の形態的变化としては、神経細胞の減少、縮小、樹状突起の減少、ミエリンの変化、マイクログリアの増殖、リポフスチンなどの脂質沈着など、極めて多彩であるが、これら中枢聴覚路の形態的变化が老人性耳鳴りの発現にどのように関与するのかについては、まだ明らかになっていない。近年、聴覚野の大脳皮質における re-organization や可塑性が証明されており、耳鳴りとの関連で論じられている。

### 2. 研究の目的

本研究は次の2つのことを目的としている。

(1)安静時 fMRI を用いた耳鳴りの客観的診断法の開発を目指した。

機能的結合とは相互相関解析から有意に同期して活動する神経細胞間の結合をいう。安静時 fMRI は1995年に Biswal らが安静時脳活動の揺らぎから運動関連領域間の機能的結合の抽出を実証している<sup>5)</sup>。つまり安静時 fMRI は、安静時の自発的脳活動に由来する複数の脳領域間の機能的結合の評価を行う手段である。無難聴耳鳴、難聴性耳鳴、健聴コントロールを対象に、安静時 fMRI 解析を行い、聴覚伝導路以外も含めた機能的結合を解析・検討を行った。

(2)経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) を用いた聴覚リハビリテーションへの応用を目指した。tDCS は2面の電極を通して加えられる非侵襲性の大脳皮質刺激手段であり、陽極では神経細胞を脱分極させることにより局所の大脳皮質に対して興奮効果を与え、陰極では過分極が起こり抑制効果を与える<sup>6)</sup>。健聴コントロール及び耳鳴患者に対し tDCS 刺激を行い、安静時 fMRI にて左右聴覚野の機能的結合が変化するか、また耳鳴症状に変化をもたらすかを検討した。

### 3. 研究の方法

(1)健聴コントロール群19人(男性10人、女性9人、年齢 $34 \pm 5$ 歳)、難聴性耳鳴群18人(男12人、女6人、年齢 $63 \pm 9$ 歳、THI $50 \pm 21$ )、無難聴性耳鳴群11人(男性4人、女性7人、年齢 $41 \pm 15$ 歳、THI $39 \pm 26$ )を対象とし、安静時 fMRI での機能的結合解析を行った。無難聴性耳鳴は、純音聴力検査で全周波数において20dB以内のものとした。難聴性耳鳴の聴力レベルは、非良聴耳で軽度4例、中等度6例、高度5例、重度3例であった。MRI撮影には1.5T臨床用MR装置(Philips社)を用いた。被験者をMRIテーブル上に仰臥位とし、標準ヘッドコイル内で頭を固定し、撮影中は開眼安静を指示した。3次元解剖学的画像(3D fast gradient echo法)と安静時機能的画像(gradient echo - echo planar imaging法、TR=2500ms、Matrix size =  $3.44 \times 3.44$ 、スライス厚=4mm、スライス数=34)を撮像した。Matlab上の解析ソフトウェアConnを用い、FDR(False Discovery Rate)でp値0.05以下を有意な機能的結合とし、その相関係数からフィッシャーのZ変換した値(値)を機能的結合値として用いた。聴覚関連領域は、ヘシュル回、側頭平面、極平面、弁蓋皮質、島皮質、上側頭回とした。

(2)対象は健聴コントロール12人(男性9人、女性3人、平均年齢は33歳)、慢性耳鳴患者11人(男性8人、女性3人、59歳)である。耳鳴患側は右1人、左4人、両側6人であり、耳鳴重症度を示すTHI12(24点満点)の平均点数は12.4点であった。tDCS刺激はDC-Stimulator (NeuroConn社)と $5 \times 7$ cmの陽極・陰極刺激パッドを用いた。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で、刺激時間は10分とした。まず安静時 fMRI1回目を撮影し、速やかにtDCS刺激を行い、また速やかに安静時 fMRI2回目の撮影を行った。tDCS前後のfMRI撮影は前述と同様である。

### 4. 研究成果

(1)安静時 fMRI を用いた耳鳴りの客観的診断法の結果

聴覚関連領域の機能的結合(図1)

値 $>0.2$ を閾値とした場合、健聴コントロールでは91%、難聴性耳鳴では83%、無難聴性耳鳴では66%が陽性であった。値 $>0.5$ と厳しい閾値設定とした場合、健聴コントロールでは30%が陽性だったが、難聴性耳鳴では14%、無難聴性耳鳴では3%のみが陽性であった。

非聴覚関連領域の機能的結合

値 $>0.2$ を閾値とした場合は、健聴コントロールは17%、難聴性耳鳴は16%、無難聴性耳鳴は15%が陽性、値 $>0.2$ を閾値とした場合は、健聴コントロールは3%、難聴性耳鳴

は 3%、無難聴性耳鳴は 2%が陽性であり、どの群も同等であった。

聴覚-非聴覚関連領域間の機能的結合

値 > 0.2 を閾値とした場合、健聴コントロールでは 15%、難聴性耳鳴では 12%、無難聴性耳鳴では 7%が陽性であった。値 > 0.5 を閾値とした場合の陽性割合は、健聴コントロールは 0.1%、難聴性耳鳴は 0%、無難聴性耳鳴は 0%が陽性であった。

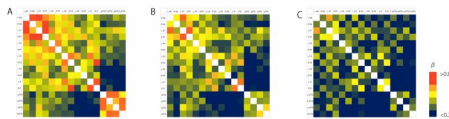


図 1 : 聴覚関連領域の機能的結合のヒートマップ

A 健聴コントロール群、B 難聴性耳鳴群、C 無難聴性耳鳴群

(2)tDCS リハビリテーションの結果(図 2) tDCS 刺激によりコントロール群、耳鳴患者群ともに左右聴覚野間の機能的結合値は有意な変化を認めなかった(tDCS 刺激後のコントロール群左右 BA41 値:0.75, 左右 BA42 値:0.82, tDCS 刺激後の耳鳴患者群左右 BA41 値:0.55, 左右 BA42 値:0.72)。しかしながら耳鳴患者群で tDCS 刺激により左右 BA42 間の機能的結合値が 0.2 以上上昇している症例が 6 例あり、その 6 例では tDCS 後に THI12 点数の改善が認められた。

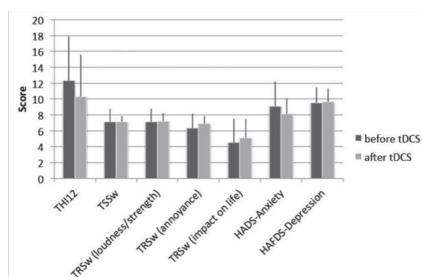


図 2 : tDCS 治療前後の評価結果

THI12 (Tinnitus Handicap Inventory-12), TSSw (Tinnitus Severity Scale 1-week version), TRSw (Tinnitus Rating Scale 1-week version) (loudness/strength, annoyance, and impact on life), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (anxiety and depression)

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

(1)Shujiro Minami, HIDEKI MUTAI, Tomoko Suzuki, Arata Horii, Naoki Oishi, Koichiro Wasano, Motoyasu Katsura, Fujinobu Tanaka, Tetsuya Takiguchi, MASATO FUJII, KIMITAKA KAGA Microbiomes of the Normal Middle Ear

and Ears with Chronic Otitis Media The Laryngoscope in press

(2)南 修司郎, 榎本 千江子、加藤 秀敏、山本 修子、細谷 誠、若林 毅、利國 桂太郎、松永 達雄、加我 君孝

当医療センターで初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育先及びその後の就学状況調査

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2017 89 巻 3 号 265-269

(3)Minami SB, Mutai H, Namba K, Sakamoto H, Matsunaga T. Clinical characteristics of a Japanese family with hearing loss accompanied by compound heterozygous mutations in LOXHD1. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Dec;43(6):609-13. doi: 10.1016/j.anl.2016.02.010.

(4)Minami SB, Oishi N, Watabe T, Uno K, Kaga K, Ogawa K. Auditory resting-state functional connectivity in tinnitus and modulation with transcranial direct current stimulation. *Acta Otolaryngol*. 2015 Dec;135(12):1286-92

(5)Shujiro B. Minami, Hideki Takegoshi, Yukiko Shinjo, Chieko Enomoto, and Kimitaka Kaga Usefulness of Measuring Electrically Evoked Auditory Brainstem Responses in Children with Inner Ear Malformations During Cochlear Implantation *Acta Otolaryngol*. 2015;135(10):1007-15.

〔学会発表〕(計 8 件)

(1)南 修司郎, 大石 直樹, 小川 郁 聴覚障害の画像診断と聴覚機能検査 難聴性と無難聴性耳鳴の安静時 fMRI 機能的結合の検討 第 61 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、盛岡、2016.10. 20~21

(2)南 修司郎, 山本 修子, 細谷 誠, 松永 達雄, 加我 君孝 Auditory neuropathy spectrum disorder3 児の人工内耳 EABR 波形の検討 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会、長野、2016.10.6~8

(3)南 修司郎, 竹腰 英樹, 加我 君孝 蝸牛無形成疑い症例に対する人工内耳手術適応についての考察 第 25 回日本耳科学会総会・学術講演会、長崎、2015.10.10

(4)南 修司郎, 榎本 千江子, 増田 毅, 小淵 千絵, 城間 将江, 加我 君孝 蝸牛神経底形成 20 症例の術前聴覚反応・前庭機能、術中 EABR、および術後装用効果に関する検討 第 60 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、東京、2015.10.22

(5) Shujiro Minami Evaluation of Cochlear Nerve Deficiency (CND)\_The 30th Politzer Society Meeting 2015.7.3 Niigata Japan

(6) Shujiro B. Minami Multimodality evaluation and treatment of tinnitus\_8th International TRI Tinnitus Conference, Auckland, New Zealand, 2014.3.11

(7) 南 修司郎, 大石直樹, 渡部高久, 小川郁 無難聴性耳鳴と難聴性耳鳴の安静時 fMRI による聴覚路機能的結合の検討 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、山口、2014.11.28

(8) 南 修司郎, 竹腰 英樹, 北村 充, 松永達雄, 新正 由紀子, 加我 君孝 術中人工内耳刺激 EABR および ECAP を行った内耳奇形 18 耳を含む 48 耳の検討 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会、新潟、2014.10.16

〔図書〕(計 5 件)

(1) Shujiro Minami, Kimitaka Kaga EABR of Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency After Cochlear Implantation in Children Cochlear Implantation in Children with Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency Part of the series Modern Otology and Neurotology pp 97-109 Springer Singapore 2016

(2) 南修司郎 EABR とは何ですか？ 今さら聞けない！小児のみみ・はな・のど診療 巻(加我君孝、山中昇)全日本病院出版会 66-68 2015.4.20

(3) 南修司郎 補聴器と人工内耳の違いは何ですか？ 今さら聞けない！小児のみみ・はな・のど診療 巻(加我君孝、山中昇)全日本病院出版会 74-76 2015.4.20

(4) 南修司郎 電気聴覚とは何ですか？ 今さら聞けない！小児のみみ・はな・のど診療 巻(加我君孝、山中昇)全日本病院出版会 105-107 2015.4.20

(5) 南修司郎 人工内耳は MRI で故障しますか？ 今さら聞けない！小児のみみ・はな・のど診療 巻(加我君孝、山中昇)全日本病院出版会 116-119 2015.4.20

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
南 修司郎 (MINAMI, Shujiro)  
独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・聴覚平衡覚研究部・医長  
研究者番号：399544

(2) 研究分担者 ( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号：

(4) 研究協力者 ( )