

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21791612

研究課題名（和文）複合音マスキングの脳磁場解析による耳鳴ジェネレーターの解明

研究課題名（英文）Exploration of the generator of tinnitus using magnetencephalography

研究代表者 平海 晴一 (HIRAUMI HARUKAZU)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10374167

研究成果の概要（和文）：

聴性誘発磁場の周波数解析では、音刺激後約 100 ミリ秒でアルファ帯域に事象関連同期を、約 200 ミリ秒でベータ帯域に事象関連脱同期をみとめた。一側耳鳴患者において自発脳磁場計測を行い、聴覚野でのガンマ帯域での周波数解析を行った。全患者においてガンマ帯域でのパワーは耳鳴と反対側に偏っていた。マスキングノイズの負荷により、この左右差は消失し、左右でほぼ均等となった。

研究成果の概要（英文）：

The spectral analysis of the auditory evoked magnetic fields revealed alpha synchronization and beta de-synchronization in auditory cortex. Spontaneous gamma band activity was measured in unilateral tinnitus patients. In all patients, the gamma band activity around the auditory cortex showed predominance in the non-tinnitus side. This asymmetry diminished after the administration of masking noise.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
平成 22 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：耳鳴、脳磁場計測、ガンマ帯域

## 1. 研究開始当初の背景

耳鳴は体の外部になんら音源がないにもかかわらず音を感じる症状である。米国やドイツにおける疫学調査では人口の約 15%が何らかの耳鳴りを感じており、その内の約 20%が激しい耳鳴りに難渋しているとされる。日本でも 300~400 万人が耳鳴りにより苦痛を感じていると推測されており、生活の質（QOL）を悪化させる重大な因子である。しかしながら、現時点では確立された耳鳴りの治療法は存在しない。その原因としては、耳鳴

のジェネレーターが多様であること、および確立した評価方法がないことがあげられる。

現在、耳鳴のジェネレーターは症例によって異なると推測されており、内耳、脳幹、大脳皮質などが候補として考えられている。しかしながら、耳鳴ジェネレーターの多様性は、聴神経腫瘍手術で蝸牛神経を切断した症例における耳鳴の大きさの変化などから推測されているのみで、ほとんどの症例ではジェネレーターを診断する方法はない。耳鳴の原

因が末梢にある場合と中枢にある場合では治療戦略も異なることから、耳鳴の治療法を確立するには、非侵襲的な手段によって症例ごとにジェネレーターを解明することが必要となる。

また、現在耳鳴に対する客観的評価法は存在せず、治療効果は自覚症状での増悪・改善で評価せざるを得なかった。しかしながら、耳鳴は脳基底核とも連絡があり心理状況に大きく左右されることから、真に有効な治療方法を確立するためには客観的評価法の確立が不可欠である。このため脳機能画像による耳鳴の研究も以前から行われてきたが、従来の脳機能画像は定常状態と刺激を与えた状態の比較が主体であり、定常状態で存在する耳鳴の解明は充分とはいえなかった。近年脳磁場を定常状態で計測して得られた波形に対して周波数解析を行う実験で、耳鳴患者においては様々な周波数帯域のエネルギーの割合が変化していることが報告された (Weisz et al. Neuromagnetic indicators of auditory cortical reorganization of tinnitus. PLoS Med. 2005)。この方法は耳鳴の客観的評価に結びつく可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、耳鳴患者に対してマスキングを行い、脳磁場を計測して得られた波形を周波数解析することにより、耳鳴患者の中枢における変化とジェネレーターを解明することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 聴性誘発磁場の周波数解析

周波数解析による聴覚解析の妥当性を検討するため、健聴者における聴性誘発磁場に対して、周波数解析および空間フィルターによる解析を行った。

脳磁場計測計は、VectorView を使い、記録周波数は 0.10 - 200 Hz、サンプリングレートは 600 Hz で記録を行った。健聴者において語音類似の周波数分布を持つ複合音による聴性誘発磁場を計測した。反応は 100 回以上の計測を行った。

得られ刺激後の時間変化による周波数解析を行った。計測した源波形からノイズを除去、その後音刺激を基点として、約 600 ミリ秒までの周波数解析を行った。得られた結果から、各周波数帯において事象関連同期 (event related synchronization)、および事象関連脱同期 (event related de-synchronization) を抽出、その結果を空間フィルターを使用し

て MRI 上に投影した。

### (2) 耳鳴に対するマスキングによる聴覚野の変化

耳鳴患者において聴性誘発磁場を計測、最も聴覚野の反応を反映するチャンネルを選択して、聴覚野の自発活動を測定した。計測周波数としては、ガンマ帯域 (30 - 50 Hz) を選択した。脳磁場計測計は、VectorView を使い、まえの研究と同様に記録周波数は 0.10 - 200 Hz、サンプリングレートは 600 Hz で記録を行った。

はじめに 1000 Hz 純音による聴性誘発磁場を計測、音刺激後約 100 ms に生じる N100m と呼ばれる反応を用いて最も聴覚野の反応を反映するチャンネルを選択し、聴覚野の自発活動を測定する部位を決定した。その後、静寂環境下、および 70 dB SPL のホワイトノイズ両耳マスキング下で、5 分間自発脳磁場を計測した。離散フーリエ変換を用いて自発脳磁場のパワースペクトラムを算出し、各周波数で laterality index =  $(L-R)/(L+R)$  を計算した (図 1)。このうち、耳鳴と共通の機序が想定されている幻肢痛で反応の変化が報告されているガンマ帯域 (30 - 50 Hz) の laterality index を積算した。

静寂環境下、および 70 dB SPL のホワイトノイズ下での聴覚野におけるガンマ帯域での自発活動を計測、そのパワーを算出して左右の半球で laterality index を求めた。

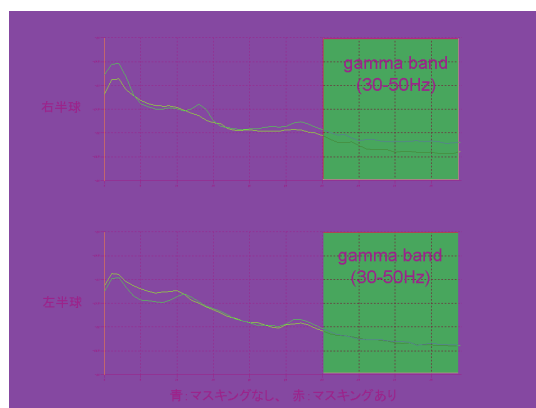


図 1. 左耳鳴患者における周波数解析の結果

30 - 50 Hz のガンマ帯域のパワーを積算し、その左右の半球での laterality index を計算した。この患者では、右半球においてマスキングによりガンマ帯域のパワーが低下していることが分かる。Laterality index でも、マスキング前は右半球の優位性を認めたが、マスキング後は左右差は小さくなった。

#### 4. 研究成果

##### (1) 聴性誘発磁場の周波数解析

健聴者における聴性誘発磁場に対して、周波数解析および空間フィルターによる解析を行った。スペクトラム解析では、音刺激後約100ミリ秒でアルファ帯域に事象関連同期を、約200ミリ秒でベータ帯域に事象関連脱同期をみとめた。

これらの結果を、空間フィルターを使用してMRI上に投影すると、いずれの反応も側頭平面周囲に投影された(図2)。これらの結果から、音刺激に対して側頭平面で同期や脱同期が生じていること、および周波数解析により聴覚野での反応を評価できることが判明した。

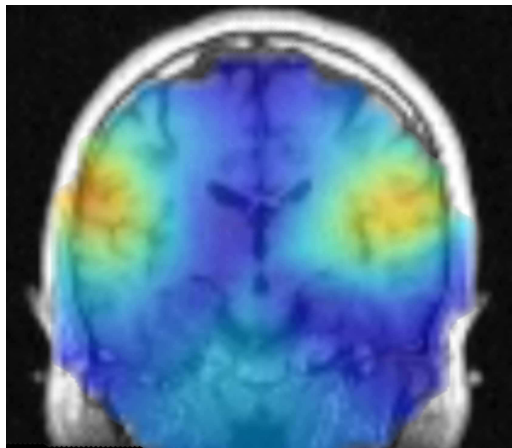


図2. 聴性誘発磁場の周波数解析

両側側頭平面で事象関連同期が生じていることが分かる

##### (2) 耳鳴に対するマスクングによる聴覚野の変化

片側性耳鳴患者3名に対して静寂環境下、および70 dB SPLのホワイトノイズ両耳マスクング下で聴覚野の反応を周波数解析した。その結果、静寂環境下ではガンマ帯域でのパワーは全例耳鳴と反対側に偏寄していることが分かった。

また、マスクングの負荷により laterality index の絶対値は全例で小さくなり、またガンマ帯域でのパワーは静寂環境下に比べて健側に移動することがわかった(図3)。

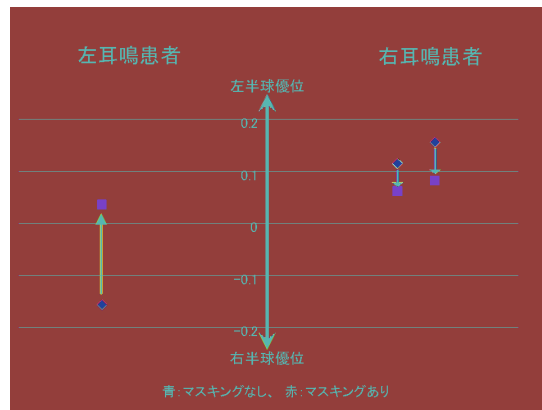


図3. Laterality Index に対するマスクングの効果

マスクングの付与により、全例で laterality index は小さくなり、健側優位から正中よりに聴覚野の反応が移動した。

対側マスクングによる研究などからホワイトノイズは中枢よりも末梢で強く影響を及ぼすことが知られている。このことから、今回検討した症例では耳鳴のジェネレーターが末梢に存在している可能性がある。

また、耳鳴は客観的な評価法が存在しないことから有効な治療の開発が進んでいなかった。この方法により、耳鳴の有無が客観的に評価でき、耳鳴に対する治療の進展が期待できる。

#### 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6件)

1. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. Multivariate analysis of hearing outcomes in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol Suppl. 563:24-28, 2010 査読有.
2. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. Cochlear implantation in patients with prelingual hearing loss. Acta Otolaryngol Suppl. 563:4-10, 2010 査読有.
3. Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, Kikkawa YS, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ono K, Yamamoto M, Tabata Y, Teramukai S, Tanaka S, Tada H, Onodera R, Yonezawa A, Inui K, Ito J. Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden

- sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. BMC Med. 25:8:76, 2010 査読有.
4. 平海晴一、山口 忍、伊藤壽一：人工内耳の問題点と対応. 音声言語医学 51: 2; 203-206, 2010 査読無.
  5. Usui K, Ikeda A, Nagamine T, Matsubayashi J, Matsumoto R, Hiraumi H, Kawamata J, Matsuhashi M, Takahashi R, Fukuyama H. Abnormal auditory cortex with giant N100m signal in patients with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. Clin Neurophysiol. 120: 1923-1926, 2009 査読有.
  6. Hiraumi H, Nakagawa T, Kanemaru S, Ito J. Lobulated petrous apex cholesterol granuloma treated with infracochlear and transsphenoidal approaches. Int Adv Otol. 5: 404-407, 2009 査読有.
- [学会発表] (計 12 件)
1. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: Minimally Invasive Approach for Cochlear Implantation Using a Microendoscope. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders (Kyoto), Nov 14-17, 2010
  2. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: Temporal bone chondroblastoma totally invisible on MRI. 13th Korea Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (Seoul), Sep 9-11, 2010
  3. 平海晴一、山本典生、坂本達則、伊藤壽一：言語習得前失聴者における人工内耳. 第 72 回耳鼻咽喉科臨床学会 (倉敷市)、2010 年 7 月 2-3 日
  4. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: The effect of pre-operative developmental delay on speech intelligibility of children with cochlear implant. Joint Meeting - Vth EAONO Instructional Workshop / IVth Consensus in Auditory Implants (Parma), June 16-19, 2010.
  5. 平海晴一、山本典生、坂本達則、伊藤壽一：人工内耳 ピンホールサージェリーの試み. 第 111 回日本耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会学術講演会 (仙台市)、2010 年 5 月 20-22 日
  6. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: Cochlear implantation in deaf children with additional disabilities. 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Singapore), Dec 1-4, 2009.
  7. 平海晴一：重複障害のある難聴児への聴覚言語獲得支援. 人工内耳の問題点と対応. 第 54 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 (福島市)、2009 年 10 月 15-16 日.
  8. 平海晴一、山本典生、坂本達則、伊藤壽一：人工内耳埋め込み術後耳に対する再手術症例の検討. 第 19 回日本耳科学会総会・学術講演会 (東京都)、2009 年 10 月 8-10 日.
  9. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: Revision in Cochlear Implant Surgery. 27th Politzer Society Meeting (London), Sept 3-5, 2009.
  10. 平海晴一、三浦誠、金丸眞一、山本典生、坂本達則、伊藤壽一：経乳突手術時に大錐体神経を明瞭に確認できた 1 例. 第 71 回耳鼻咽喉科臨床学会 (旭川市)、平成 21 年 7 月 2-3 日
  11. 平海晴一、金丸眞一、山本典生、坂本達則、伊藤壽一：蜂巣発育不良耳での経迷路法による聴神経腫瘍摘出. 第 110 回日本耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会学術講演会 (東京都)、2009 年 5 月 14-16 日.
  12. Hiraumi H, Kanemaru S, Miura M, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J: Histopathology of the soft tissues preserved in the cholesteatoma surgery. The 6th Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media (Seoul), May 6 - 10, 2009.
6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
平海 晴一 (HIRAUMI HARUKAZU)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号:10374167