

- 5) Kitahara T, Doi K, Maekawa C, Horii A, Kubo T and Kiyama H: Meniere's attacks occur in the inner ear with excessive vasopressin type-2 receptors. *J Neuroendocrinol* 20: 1295-1300, 2008.
- 6) Maekawa C, Kitahara T, Kizawa K, Okazaki S, Kamakura T, Horii A, Imai T, Doi K, Inohara H and Kiyama H: Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease. *J Neuroendocrinol* 22: 1157-1164, 2010.
- 7) Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, Takeda T, Hyodo M and Yamasoba T: Morphological and functional changes in a new animal model of Ménière's disease. *Lab Invest* 93: 1001-1011, 2013.
- 8) 堀井 新: 心因性疾患診療の最新スキル メニエール病 *ENTONI* 213: 54-59, 2017.
- 9) Horii A, Saika T, Uno A, Nishiike S, Nishimura M, Mitani K, Kitahara T, Fukushima M, Nakagawa A, Masumura C, Sasaki T, Kizawa K and Kubo T: Factors relating to the vertigo control and hearing changes following intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Otol Neurotol* 27: 896-900, 2006.
- 10) 堀井 新, 北原 紀, 今井貴夫, 西池季隆, 猪原秀典: イソソルビド服薬コンプライアンスとめまい自覚症状: ボトル品と分包品の比較. *Equilibrium Res* 69: 96-101, 2010.
- 11) Kitahara T, Horii A, Imai T, Ohta Y, Morihana T, Inohara H and Sakagami M: Does endolymphatic sac decompression surgery prevent bilateral development of unilateral Ménière disease? *Laryngoscope* 124: 1932-1936, 2014.
- 12) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N and Kubo T: Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness. *Otol Neurotol* 25: 536-543, 2004.
- 13) Horii A, Uno A, Kitahara T, Mitani K, Masumura C, Kizawa K and Kubo T: Effects of fluvoxamine on anxiety, depression, and subjective handicaps of chronic dizziness patients with or without neuro-otologic diseases. *J Vestibular Res* 17: 1-8, 2007.
- 14) Horii A, Imai T, Kitahara T, Uno A, Morita Y, Takahashi K and Inohara H: Psychiatric comorbidities and use of milnacipran in patients with chronic dizziness. *J Vestibular Res* 26: 335-340, 2016.
- 15) Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K and Okamoto M: Water may cure patients with Meniere disease. *Laryngoscope* 116: 1455-1460, 2006.

2 耳鳴について

野々村 頼子

新潟大学大学院医歯学総合研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Psycho-somatic interaction in ENT: Tinnitus

Yoriko NONOMURA

Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Niigata University.

Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

耳鳴とは、「外環境から音刺激の欠如した中で音を受容すること」と定義されている。小林

一茶は「夜の霜 耳はしんしん 蟬の声」、石川啄木は「遠方に電話の鈴なるのごとく 今日も耳鳴る 悲しき日かな」と耳鳴の苦痛を詠んでいるが、彼らから約100～200年経過した現代でさえ、本邦では未だ約300万人以上の患者が耳鳴の苦痛に悩まされている。

耳鳴は、音源が体内に存在する「他覚的耳鳴」と音源が体内に存在しない「自覚的耳鳴」の2種類に分けられる。「他覚的耳鳴」は筋肉や血管に由来する音源が体内にあり、他者が聴診器やオトスコープなどで聴取できることが多く、原因の特定は比較的容易である。しかしながら、耳鳴患者の大部分を占めるのは「自覚的耳鳴」であり、これは体内に音源がないゆえ原因を確定することが難しい。加えて、症状の把握は本人の自己申告に頼る部分が大きく、診断や評価にも苦慮する。耳鳴の治療についても、これまでステロイド製剤、ビタミンB₁₂、ATP製剤、漢方などが用いられてきたが、特効薬がないのが現状であった。

しかし、近年、耳鳴の病態解明が少しずつ進むとともに、耳鳴と不安、抑うつなど情動の関連が報告されるようになった。それに伴い、治療法についても新たな選択肢が増え、指示的カウンセリングと音響療法を組み合わせる Tinnitus Retraining Therapy: TRT が考案され、代表的な治療の一つとなっている。また、薬物治療としては、抗うつ薬治療などが一定の効果を示す報告も散見されるようになってきた。

本稿では耳鳴の発生機序と心身相関、治療を紹介するとともに、現在、われわれが進めている臨床研究の一端を紹介する。

キーワード：耳鳴、不安・抑うつ、心身相関、抗うつ薬

耳鳴の発生機序

耳鳴は外耳から聴覚中枢に至る聴覚経路のあらゆる部位の障害で生じうる。伝音難聴や感音難聴を発症した患者に耳鳴を認めることはかなり多いが、その一方で、難聴がない耳鳴（無難聴性耳鳴）を訴える患者も存在し、耳鳴の原因は難聴だけでなく、様々な要因が複合的に関与しているのではないかと考えられている。現在、耳鳴の発生メカニズムについては不明な点も多いが、音を受容する蝸牛を発生源とする耳鳴末梢発生説（蝸牛発生説）と中枢側を発生源とする中枢発生説が唱えられている。

・耳鳴末梢発生説（蝸牛発生説）

従来、耳鳴の発生源は音を受容する蝸牛にあり、

蝸牛求心性神経線維の自発放電が増加することによるものと考えられていた。そのメカニズムとして、蝸牛を満たす内リンパ液のイオン組成、細胞膜のイオンチャネルの変化¹⁾などにより内有毛細胞が興奮しやすい状態となり、自発放電が増加し耳鳴になる説などが唱えられていた。しかし、末梢発生説では、内耳障害があっても耳鳴を訴えない場合や、内耳機能が消失した聾の患者、手術により内耳神経を切断した患者の耳鳴について説明ができなかった。そこで次に述べる中枢発生説が提唱されるようになった。

・耳鳴中枢発生説と耳鳴神経生理学モデル

聴覚皮質には、「トノトピックマップ」とよばれる音の周波数を表現する地図が存在する。音響外傷による難聴の動物モデルではトノトピックマ

Reprint requests to: Yoriko NONOMURA
Department of Otolaryngology Head and
Neck Surgery, Niigata University.
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科

野々村頼子

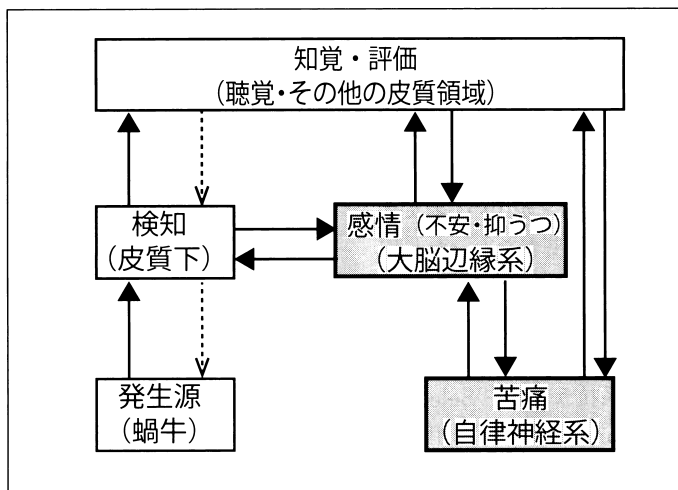


図1 耳鳴の神経生理学的モデル
文献3)より引用

ップの再構築と、再構築部位での自発性神経活動の増加が報告された²⁾。そして、トノトピックマップ再構築部位における過剰興奮が、耳鳴発生に関与しているのではないかと考えられるようになった。また、不安や抑うつなどの精神的背景は耳鳴の増悪因子の一つと考えられ、Jastreboffらは感情と関連深い大脳辺縁系、自律神経系などの非聴覚野と聴覚野の神経同期を耳鳴の神経生理学的モデルとして提唱した³⁾。すなわち、何らかの原因によって生じた耳鳴に対し、不安や抑うつなどの負の情動が生じると、大脳辺縁系や自律神経系が刺激される。そして、耳鳴に対する感受性が高まり、通常であれば順応する耳鳴に対して意識が向き、耳鳴に対する悪循環が形成されるというものである(図1)。実際、耳鳴患者の53.4%にうつ傾向を認め⁴⁾、うつ病の重症度と耳鳴の苦痛度は相関する⁵⁾などの報告もあり、臨床的に耳鳴と抑うつとの関連性が示唆されるとともに、近年では、functional MRIなどを用いて、耳鳴と非聴覚野の情動を司る部位(帯状回や扁桃体やなど)の関連が報告されてきている⁵⁾⁶⁾。

耳鳴治療

耳鳴の病態や発生機序が十分に解明されてい

いゆえ、耳鳴を消失させる根治的治療はまだ開発されていない。本稿では、現在の耳鳴の代表的治療である Tinnitus retraining therapy (TRT) と、研究され始めている新たな薬物療法について紹介する。

・ Tinnitus retraining therapy (TRT)

TRT 治療は、前項で述べた Jastreboff らの耳鳴神経生理学モデルを背景とし、指示的カウンセリングと音響療法を組み合わせで行う。指示的カウンセリングでは、聴覚の機能や構造を説明し、耳鳴の治療目標は耳鳴の消失ではないこと、耳鳴と心理的苦痛(不安、抑うつ)の悪循環や、音響療法の概念(難聴などにより減少した入力音圧を補聴器などによって増やすことで、知覚される耳鳴を減弱させて、順応できるようにすること)を繰り返し説明する。また、音響療法では、難聴のない耳鳴ではサウンドジェネレーターを使用し、難聴のある耳鳴では補聴器とサウンドジェネレーターを組み合わせで行う。2014年の米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会(American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Foundation: AAO-HNSF)の診療ガイドラインにて耳鳴に対する教育やカウンセリング、補聴器は recommend とされており、近年の補聴器、人工内耳などの機器の著しい進歩と相

まって、TRT治療は、ますます耳鳴治療の中核をなすものになると考えられる。

・薬物治療

これまで耳鳴治療については、ステロイド製剤、ビタミンB₁₂、ATP製剤、漢方などが用いられてきたが、エビデンスは乏しく、特効薬がなかった。現在、耳鳴と抑うつ、不安の関連が報告されているようになり、耳鳴増悪の悪循環を取り除くための補助療法として、抗うつ薬治療が行われ始めている。耳鳴患者に対して三環系抗うつ薬や Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) を用いた臨床研究では Nortriptyline, Paroxetine, Sertraline⁷⁾ などで、耳鳴に対する有効性の報告があるが、AAO-HNSFのガイドラインでは、薬物治療は Recommendation against とされ、未だ確立していない。

臨床研究(抗うつ薬の耳鳴治療効果について)

耳鳴の抑うつ不安と関連、抗うつ薬の治療効果についてはさらなる検討が必要な状態であり、われわれは現在、外来にて耳鳴と抑うつ、不安に焦点を当て臨床研究を行っている。耳鳴の原因について精密聴力検査やCT、MRIなど行い精査するとともに、THI (Tinnitus Handicap Inventory) にて耳鳴の苦痛度を、HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) にて不安や抑うつを評価している。HADSにてうつ傾向がある患者には抗うつ薬(SSRIやSerotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor: SNRI)などを投与し、その治療効果をTHIやHADSの変化で捉えるとともに、耳鳴の大きさや音色の変化についても検討している最中である。また、うつ傾向の低い患者に対してはTRT治療を行っている。

おわりに

耳鳴は頻度の高い疾患であり、患者の心理的苦

痛は大きく、集中力低下や不眠などQOLを低下させる。未だ発生機序や治療法については確立されていない部分も多い。当科では、耳鳴とうつ、精神疾患の方面から耳鳴にアプローチを始めたところである。今後、耳鳴についての新たな知見や抗うつ薬の治療効果について報告していきたい。

参考文献

- 1) Allen F Ryan and Lina M. Mullen: Molecular Biology of Hearing and Tinnitus, In: James B. Snow (ed) Tinnitus: Theory and Management, BC Decker Inc, Hamilton, London, pp43-51, 2004.
- 2) 高橋 姿: 聴覚中枢伝達路のイメージング解析とその展望 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告. 新潟大学医学部耳鼻咽喉科, 新潟, pp126-159, 2010.
- 3) Jastreboff PJ: Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. J Am Acad Audiol 11: 162-177, 2000.
- 4) 白石孝之ら: 耳鳴患者のうつ傾向と抗うつ剤(スルピリド)の効果. Audiology Japan 33: 303-309, 1990.
- 5) Ueyama T, Donishi T, Ukai S, Ikeda Y, Hotomi M, Yamanaka N, Shinosaki K, Terada M and Kaneoke Y: Brain Regions Responsible for Tinnitus Distress and Loudness: A Resting-State fMRI Study. PLoS One: 8: e67778, 2013.
- 6) Maudoux A, Lefebvre P, Cabay JE, Demertzi A, Vanhaudenhuyse A, Laureys S and Soddu A: Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus. Brain Res 1485: 10-21, 2012.
- 7) Salvi R, Lobarinas E and Sun W: PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR TINNITUS: NEW AND OLD. Drugs Future 34: 381-400, 2009.