

博士論文

物理音響的手法における耳鳴軽減システムの研究

平成 25 年度 (2014) 2 月

長岡技術科学大学

大学院工学研究科博士課程

生物統合工学専攻

外山 竹弥

学籍番号 06533391

指導教官：福本 一郎

目次

1 緒言	ページ
1.1 背景	1
1.2 耳鳴りとは	2
1.2.1 医学的定義	2
1.2.2 発生機序	3
1.2.3 原因となる疾患と危険因子	3
1.2.4 自覚的耳鳴と他覚的耳鳴	4
1.2.5 急性耳鳴と慢性耳鳴	5
1.2.6 末梢性耳鳴と中枢性耳鳴	5
1.2.7 耳鳴音の種類	7
1.3 耳鳴の治療方法	8
1.3.1 薬物療法	8
1.3.2 漢方	9
1.3.3 鍼灸療法	9
1.3.4 心理学的療法	10
1.3.4.1 TRT (療法)	10
1.3.5 理学的療法	12
1.3.5.1 マスカー療法 (音響療法)	13

2 聴覚における解剖学的基礎

2.1 末梢の聴覚伝導路（耳介から蝸牛神経発火まで）	16
2.1.1 外耳（耳介・外耳道）	17
2.1.2 中耳（鼓膜・耳小骨）	17
2.1.3 内耳（蝸牛）	18
2.1.3.1 基底板上の進行波	20
2.1.3.2 内有毛細胞と外有毛細胞	22
2.1.3.3 外有毛細胞の振動修飾機構	24
2.1.3.4 蝸牛マイクロフォン電位	29
2.2 中枢の聴覚導経路（蝸牛神経発火以降大脳聴覚野まで）	33
2.2.1 蝸牛神経核応答パターンと脳幹コーディング	34
2.2.1.1 腹側蝸牛神経核の神経インパルス応答特性	35
オンセット型(On set Type)	36
プライマリー型(Primary-like Type)	36
チョッパー型(Chopper Type)	36
ポージャー型(Pauser Type)	36
2.2.1.2 背側蝸牛神経核の神経インパルス応答特性	39

3 本研究の耳鳴治療システムの独自性

3.1 音響物理学的手法による耳鳴軽減システムについて	42
3.1.1 末梢性耳鳴へ期待される効果	44
3.1.2 中枢性耳鳴へ期待される効果	47

3.2	仮想耳鳴による耳鳴モデル	50
3.2.1	末梢性耳鳴 Ipsi モデル	50
3.2.2	聴覚中枢耳鳴 Contra モデル	51
3.3	逆位相で効果を得るために必要な耳鳴周波数精度について	53
4	聴性脳幹反応検査 について	
4.1	SVR (緩反応)	55
4.2	MLR (聴性中間反応)	56
4.3	ABR (聴性脳幹反応)	56
4.3.1	ABR の解剖学的起源	58
4.3.2	ABR と聴覚閾値との相関	59
5	予 備 試 験	
5.1	予備試験方法	62
5.1.1	ABR (聴性脳幹反応) 測定環境	63
5.2	予備試験結果	67
5.2.1	末梢性耳鳴 Ipsi モデル低音刺激結果	67
5.2.2	末梢性耳鳴 Ipsi モデル高音刺激結果	69
5.2.3	中枢性耳鳴 Contra モデル低音刺激結果	71
5.2.4	中枢性耳鳴 Contra モデル高音刺激結果	73

6 試 験 方 法

6.1	被験者試験の実施手順	75
6.2	耳鳴検査及び耳鳴評価指標について	76
6.2.1	詳細な耳鳴周波数同定検査	76
6.2.2	耳鳴評価指標について	76
6.3	位相同期方法について	81
6.3.1	時間遅延法による位相同期	81
6.3.2	改良型位相同期システム	82
6.4	被験者への音源の負荷について	85

7 試 験 結 果

7.1	耳鳴被験者の基本情報と耳鳴検査結果	90
7.2	時間遅延法による位相同期結果	92
7.3	改良型位相調整システムによる位相同期結果	92
7.4	試験前後における VAS・THI 変化	94
7.5	難聴度別分類による VAS 変化	98
7.6	耳鳴支障度 THI 評価スコア別分類による VAS 変化	99

8	考 察	100
---	-----	-----

9	結 語	110
---	-----	-----

10	今 後 の 展 望	111
----	-----------	-----

11	謝 辞	-----	112
12	参 考 文 献	-----	113
13	付 録		
13.1	倫理審査結果通知書	-----	123
13.2	臨床試験説明文書、同意書及び同意撤回書	-----	124

1. 緒 言

1.1 背 景

日常生活の中で慢性的に耳鳴りを感じている人の頻度は全成人の 15%といわれる。またそのうちの 20%が激しい耳鳴りに悩まされているという^{1) 2)}。江戸時代の曹洞宗の僧侶で、歌人でもあった良寛和尚(1758-1831)も、その直筆の漢詩集である草堂集「無常信迅速」の中に“耳蟬竟夜鳴”一耳蟬竟夜鳴り一との記載を残し耳鳴りについて詠んだのではないかと思われる詩がある³⁾。良寛和尚も耳鳴りに悩まされていたのではないかと推測される。耳鳴りはおそらく人類の誕生とともに感じてきたようであり、インドのある部族では頭の中に虫が住んでいて、それがほかの虫や異物と戦う音と信じられていた。

耳鳴り(Tinnitus)という言葉起源は、ラテン語 Tinnre (=ring または tinkle の意)が語源ではないかと言われる。耳鳴りは現代特有の問題ではなく既に古代から耳鳴りに対する治療が行われていたようである。B.C.1600年のエジプト医学パピルスである“エーベルス・パピルスに「a bewitched ear」(呪文にかけられた耳)に関する治療法について 20 通り以上の処方や治療法の記載がある⁴⁾。耳鳴りの治療のため耳に薬液を流し込んでいる絵がパピルスに描かれている。B.C.7世紀のバビロンの粘土に書かれた医学書では耳鳴りの治療として「呪術」や「おまじない(雌ヤギの歯を身につける)」「外耳道に様々な物質を流し込む」などが記述されている⁵⁾。人類の長い歴史の中で、耳鳴りも古くから認識されており、おそらく長い間多くの人々を苦しめてきたと思われる。

ベートーヴェンも長年耳鳴りに悩まされており、1801年に友人への手紙で、自分の耳鳴りについて以下のように書いている。"Only my ears whistle and buzz continuously day and night. I can say I am living a wretched life"

訳：私の耳は昼も夜もキーンと鳴ったりゴーンと鳴ったりし続けている。私

の人生は苦難な道のりが続くだろう⁴⁾。

耳鳴りで病院を受診した患者の 8 割から 9 割は、何らかの難聴を伴うと報告されている。難聴やめまいなど基礎となる疾患に伴うものが多く、まずその治療が優先される。しかし基礎疾患が治癒したにも関わらず耳鳴りが継続するもの、基礎疾患自体が難治性のもの、あるいはストレスなどによる精神的な疾患を伴うもの、原因が全く不明なものなど多くの耳鳴り難治症例が存在する⁶⁾。

耳鳴りの治療は現在も多くの研究が行われている。しかし耳鳴りの治療に目を向けてみると、これまでの半世紀に臨床導入された画期的な治療法は皆無であるといっても過言ではない⁷⁾。

耳鳴り患者の多くは「耳鳴りは治らない」と説明され落胆する。残念ながら医学的根拠に乏しいと思われる耳鳴りの民間療法も数多く存在する。耳鳴りに悩む患者さんは、平均して 10 種類程度の民間療法を試しているといわれている。これは逆に効果的な治療法が存在しないことを裏づけるものと考えられる⁴⁾。

1.2 耳鳴りとは

1.2.1 医学的定義

耳鳴りとは「周囲の音と無関係に耳あるいは頭の中で音が聞こえる」と自覚する状態である。耳鳴りは実際の音刺激がないにもかかわらず音を感じてしまう状態であるが、非常に主観的な症状であるため、耳鳴りの定義によって耳鳴りの頻度は変化する。例えば遮音室では、正常な聴力の成人でも 9 割が何らかの耳鳴りを感じるとの報告がある⁸⁾。耳鳴りは極めてあふれた症状であり、「キーン」あるいは「ゴー」といった音持続して聞こえるといった頑固な耳鳴りを訴える患者も二割程度を占める。耳鳴りは基本的には聴覚システムの内部で発生したものが脳で拡大されたものであり、普段はその音が小さいため感知され

ない。しかし耳鳴りが問題となるのは、聴覚が耳鳴りに支配された状態であると考えられている⁴⁾。

1.2.2 発生機序

特に騒音性難聴との関連が深く、耳鳴患者の約3割は騒音性難聴を合併しているとの報告もある⁹⁾。原因・病態は多様で、重篤な他科疾患も多く含まれる。当然まず基礎疾患の治療が第一選択とされる。診断・治療の手順は、原因疾患の検索に加え、耳鳴りの重症度評価と耳鳴り検査、うつなどの心理的合併症の検索を行う。基本的には急性の耳鳴りについては、急性感音難聴の唯一の自覚症状であることもあり、早期の耳鼻咽喉科受診が基本である。なお医学的に耳鳴りは「耳鳴（じめい）」と表記されており以下耳鳴と記述する。

1.2.3 原因となる疾患と危険因子

耳鳴の原因には大別して「耳自体の疾患」で起こる場合と、「他の病気の治療との関連」で生じるものがある¹⁰⁾。耳自体の疾患が原因の耳鳴は、その大部分が内耳の障害から生じたものである。突然めまいと共に難聴が起こる突発性難聴や、大きな騒音に長時間さらされた事が原因で起きる騒音性難聴や音響外傷、内耳障害などが含まれる。他に外耳道疾患や耳管疾患、中耳疾患（鼓膜炎、中耳炎）や聴覚中枢系の脳疾患、聴神経腫瘍などがある¹¹⁾。

「他の病気の治療との関連」で生じるものとして、かぜ薬や抗菌剤、循環改善剤、降圧剤、ステロイド剤、鎮痛剤、精神安定剤、利尿剤などの薬剤服用による副作用の一つとして耳鳴が発症する場合や、耳の手術（鼓膜形成術や鼓室形成術など）や、顔面神経麻痺や聴神経腫瘍などの手術後に生じる耳鳴がある。

また、高血圧、不整脈、腎炎、腎機能障害、高脂血症、膠原病、甲状腺疾患などの全身性の疾患に伴う耳鳴も報告されている。これらの全身疾患と耳鳴の因果関係を証明するのは困難であるが、共通していることは血管病変を起ししやすい疾患であるということである。これにより内耳血管に病変を起し、結果的に内耳障害を発症するのではないかとされている¹⁰⁾。当然まず基礎疾患の治療が第一選択とされる。

耳鳴の危険因子として確定されてこれまでに報告されているものに、年齢、心・脳血管病変、薬剤、耳疾患（音響外傷、中耳炎、耳硬化症、メニエール病、突発性難聴、聴神経腫瘍など）、頭頸部外傷、甲状腺機能亢進症・低下症などが上げられる。他にもアルコール、不安、抑うつ、喫煙、健康状態、BMI、教育歴、低身長、定収入、居住地、副鼻腔炎、眩暈症、髄膜炎、頭痛などとの関連も報告されている^{12) 13)}。

1.2.4 自覚的耳鳴と他覚的耳鳴

耳鳴は他覚的耳鳴と自覚的耳鳴の二種類に分類される。耳鳴は音源の存在しない音の知覚であるが、一部には実際に音源の存在する超出耳鳴もある。血管性の拍動などが聴神経に対して解剖学的に接近、あるいは接触している等によってパルス刺激として伝達されたものなどである。

これらは他覚的耳鳴に分類され、耳小骨の振動や血管の拍動など、実際の耳鳴様音を外部より第三者によって検索可能である。症例頻度は全体の10%以下である。また頻度は少ないが脈拍と同調する耳鳴の一部には、腫瘍や血管病変に起因するものがあるため注意が必要である¹⁴⁾。自覚的耳鳴は、外部からの音の検索は基本的に困難である。耳鳴を有する者のみが自覚する音で検索には本人からの申告が必須となる。評価において被験者の主観的な評価が中心となり客

観的な評価が困難である。また音源は基本的に存在しないため、神経興奮信号の検索も困難である。これらは難聴とともに出現する事が多く、外有毛細胞の障害などがその主な原因であると言われている¹⁵⁾。

1.2.5 急性耳鳴と慢性耳鳴

急性耳鳴とは突然に耳鳴が起きるもので、多くは感音性の難聴を伴う¹⁶⁾。例えば大音響に長時間曝された事による音響外傷や、突発難聴などによるものを含む。多くの場合は一過性で、発症してからできるだけ早い時期に治療を開始する事で高い治療効果を得る事ができる。ごく一時的な耳鳴については生理的なものも多く特に臨床的には問題ない。これは健常者も良く経験する。

慢性耳鳴とは、一般的に3か月以上症状が持続するものをいう。急性症状が治癒せずそのまま慢性に移行したものが多い。病的なものは意外と少なく、基礎疾患を持たない場合は、予後不良などの心配はないといわれている。慢性耳鳴の基礎疾患では、内耳損傷（音響外傷を含む）、メニエール病、脳血管障害、頸椎変性症、顎疾患、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常などがある¹⁴⁾。

1.2.6 末梢性耳鳴と中枢性耳鳴

耳鳴は、外耳道から大脳皮質に至るまでの聴覚路のあらゆる部位で生じる。外耳から大脳皮質までのどこに原因があっても生じる可能性があるが、大別すると主に内耳もしくは聴神経の障害とする末梢説と、脳に原因があるとする中枢説の二種類に分類される。¹⁰⁾¹⁵⁾

末梢性耳鳴とは、耳介から蝸牛神経発火までの過程のいずれかに原因があっ

て生じる耳鳴を示すことが多い。主な原因として、外耳及び中耳原因説、蝸牛原因説、聴神経原因説などがある。

外耳、中耳原因説とは耳垢や中耳炎、耳管の炎症や、また他覚的耳鳴とも分類されるが、ラセン器における基底膜にある動脈性血管による拍動性耳鳴などがある¹⁰⁾。

蝸牛原因説では、音源による刺激がないにもかかわらず、聴神経から絶えず不規則な自発放電を認めるものなどである。一般的には多くの耳鳴が蝸牛障害に合併することから、蝸牛神経の自家放電の増加として理解される。また、メニエール病などのように、内リンパ水腫による有毛細胞の圧迫による障害、内リンパ組成の変化、音響外傷による蓋膜と聴毛(後述)の離脱(decoupling)など、複数の病態による可能性もある。特に、聴毛が障害されると、通常反応しない程度の信号でも興奮が発生し耳鳴となるという説がある。また、聴毛は振動を制御する機構も合わせ持つ(後述)が、これが機能不全を起こし耳鳴の原因になるという説もある¹⁰⁾。

聴神経原因説とは、聴覚神経に耳鳴の発生源があるものである。例えば聴神経腫瘍や聴神経周辺にある腫瘍(小脳橋角部腫瘍)、あるいは血管輪などによる聴神経の圧迫による。聴神経自体の損傷では神経線維周辺のミエリン髄鞘の消失で線維間に刺激の移動 cross-talk が起こり隣接する線維で周期性の発火が起こり耳鳴として認知される。中枢性耳鳴との境界線に留意されたい。

中枢性耳鳴とは、蝸牛以降から大脳の聴覚野までの過程のいずれかに原因があつて生じる耳鳴を示す。蝸牛障害により聞こえが悪くなることで、脳の聴覚路の視床下部(内側膝状体;後述)への情報が減少し、発火の変調(後述)が起きるといわれる。脳の機能には、多くの興奮させる神経と抑制させる神経があり、両者の協調で調和が保たれているが、蝸牛障害により興奮性の刺激が減少すると、脳の聴覚路の抑制系の活動も低下し、これによって逆に脳の聴覚野

に過剰興奮が生じると推測される¹⁵⁾。

苦痛度の大きい耳鳴は神経系の異常に原因があり、神経の「可逆性」の結果と推測される。可逆性とは、障害された構造の機能を他の部分で補うことを示す。例えば障害を起こした蝸牛からの自発放電が減少すると、その障害部位と正常部位の境界にあるニューロンが増加し、失った機能を補おうとする。このことが逆に聴覚過敏となり異常放電し耳鳴として認知される。

また、不安、イライラ、怒りなどがあると、これらの情動は聴覚路と並行して扁桃体、海馬に伝わるが、その際に蝸牛からの情報と同期し持続的な耳鳴となるのではないかといわれている。なお、中枢性耳鳴は非常に多岐にわたり、いまだ原因不明のものも多い。蝸牛障害性の耳鳴を含まない神経経路に原因がある耳鳴に分類される¹⁶⁾。

1.2.7 耳鳴音源の種類

耳鳴の81%は純音 (simple pure tone) タイプ、9%が雑音 (noise) タイプ、10%が複合 (complex) タイプであるといわれている。また両耳にかかわらず耳鳴を常に感じる人は83%、頭の中に感じる人は14%、その他3%と報告されている¹⁷⁾。片耳に感じる耳鳴は騒音暴露歴 (外傷性難聴) のある不良耳に多いとされるが、耳鳴の不快感は良聴耳の聴力にも影響する。また左右では左側の耳鳴が優位に多いとの報告もある¹⁸⁾¹⁹⁾。

1.3 耳鳴の治療方法

耳鳴の原因とされる基礎疾患を治療する事が第一選択である。治療は原因となる基礎疾患に依存し、例えば原因であった難聴から回復すれば耳鳴も解消することが多い。基礎疾患の治癒に伴い耳鳴も消失もしくは軽減するとされる²⁰⁾。しかし基礎疾患が難治性なもの、もしくは小康状態のもの、または、治癒した後に耳鳴症状のみが残った慢性症例など、耳鳴治療困難症例が多く存在する。

その場合、治療方法で一般的に行われているものには、薬物療法（主として脳の血液循環の改善を目的とするもの）、心理学療法、鍼灸治療理、理学療法（音響療法はこの中に含まれる）などがある¹⁶⁾。急性期にはステロイド剤の投与や点滴、高気圧酸素療法など、血流動態を改善させる治療が有効である。

特に原因疾患が難治性の場合は、心理的要因も強く影響する。「治らない」と知らされ、患者は現在のつらさや不快感が一生続く、あるいは更に悪化すると思い抑うつが生じ、ドクターショッピング（精神的・身体的な問題や疾患に対して、医療機関を次々に、あるいは同時に受診すること）を誘発することとなる。「気にしないように」という指示は、自らはそのようにできないため受診しているものも多く、各種の耳鳴療法の選択など具体的な治療対策を行う⁷⁾。

1.3.1 薬物療法

非常に多くの薬剤が耳鳴治療に使用されているが、耳鳴を有意に減衰させる薬剤は少なく、有効率は6割程度までのものが多い²⁰⁾。

主に循環改善剤、代謝賦活剤、抗利尿剤、ビタミン剤、抗不安剤、抗うつ剤、睡眠薬などが使用され、その症状に応じて選択し投与する。抗不安薬と眠剤には有効率が比較的高いものがあるが、依存や耐性をきたしやすく使用には注意

が必要である。抗うつ剤は効果発現まで時間を要する反面、急に中止することで重篤な副作用の危険もある²¹⁾。

1.3.2 漢方

漢方とは先人の治療経験に基づく伝統的医学といわれる。基本的な考え方に「気・血・水（き・けつ・すい）」というものがあり、耳鳴は水分のバランスが悪い状態、つまり水の異常（水毒・水滞）によって起こると考えられる。水の異常を整える漢方薬が処方されることが多い。

具体的には、八味地黄丸（はちみじおうがん）、牛車腎気丸（ごしゃじんきがん）、苓桂朮甘湯（りょうけいじゅつかんとう）、釣藤散（ちょうとうさん）、五苓散（ごれいさん）などが良く処方される。

また、「腎は耳に開竅する」と表現され、腎と耳は深くかかわっていると考えられている。西洋医学でいう腎臓と異なる概念であるが、腎は体液の恒常性を保つために極めて重要な臓器であり、上記の水分バランスの異常を改善するという考えに沿ったものと考えられる。

耳鳴軽減が内耳への漢方薬の効果であるかは不明である。耳鳴と一緒にある肩こり、のぼせ、不眠などの改善により耳鳴も軽減するのではないかと考えられている²²⁾。

1.3.3 鍼灸治療

鍼灸による耳鳴治療も多く試みられている。耳鳴の局所治療部位では耳門、聴宮、聴会などが経穴として良く使用される。頸肩の筋緊張による椎骨動脈の血流障害が、同時に内耳の血流にも影響を及ぼしているのではないかと考えられている²³⁾。

1.3.4 心理学的療法

耳鳴患者には抑うつ、不安、自律神経失調傾向、神経症的傾向が高頻度に合併し心理学的療法が有効な患者も多い²⁴⁾。耳鳴りの発生機序としてその神経モデルを提唱した Jastreboff は、耳鳴りの治療とは、耳鳴を消すことを目的にするのではなく、耳鳴りの認知の改良であるとした²⁵⁾。

このモデルに基づき体系化した治療法に TRT (Tinnitus Retraining Therapy 耳鳴順応療法)がある²⁴⁾。なお「TRT 療法は TRT とし療法は表記しない」と第 50 回日本聴覚医学会総会で決定されたため以下 TRT とする。

これは指示的カウンセリングと音響療法が組み合わされたものである。医師と臨床心理士によってカウンセリング及びブリーフセラピーが行われ、心身医学的アプローチを行う。いくつかの耳鳴治療において最も重要な要素はカウンセリングであり、患者の苦悩を受容するというプロセスを含む心身医学的アプローチが効果的であるとされる²⁶⁾。

1.3.4.1 TRT (Tinnitus Retraining Therapy)

TRT は生活環境音について着目した耳鳴順応療法である。「Jastreboff の耳鳴神経学モデル」によると、耳鳴りが生活に支障が出るほど、場合によっては生活自体を困難にするほどまでひどくなるかについて、内耳などの末梢側の問題ではなく、中枢側を中心に耳鳴りを非常に意識し警戒する悪循環のネットワークが形成されると説明している²⁷⁾。この悪循環のネットワークさえ断ち切れれば、耳鳴りの消失はできなくとも、患者は耳鳴りに支配された生活から通常の生活に戻れるという考え方に基づいた治療法である。

通常日常生活上において生活環境音は意識しない。音情報として脳に届いているが意識下にあるため音として認識していない状態にある。通常耳鳴は被験者にとっては非常に気になる存在の音であるため常に意識上にある。これを訓

練によって意識下に置き、脳が生活環境音として意識しないようにする。この事を臨床に応用するために研究され試行されている²⁸⁾。

装置は耳鳴治療器（TCI: Tinnitus Control Instrument）と呼ばれ、わずかな音量の雑音を印加するものである。装置外観を Fig.1 に示す。補聴器によく似た外観を有する。

この療法は心理学的療法にも分類されるようにカウンセリングが非常に重要となる。耳鳴の遮断や消失を期待する場合、あるいは以下に該当すると思われる患者には効果が期待できないか適応外となる²⁹⁾。

TRT 適応外該当条件には

1. 高度難聴を伴う
2. “うつ”などの精神疾患の要素が強い
3. カウンセリングを含めた治療の内容について理解度が低い
4. 耳鳴の完全な消失を希望する

などが挙げられる。

TRT は後述するマスカー療法と根本的な考え方が異なり、雑音印加によって耳鳴を遮蔽しない。目的は生活環境音と耳鳴との音量差であるコントラストを低下させ耳鳴の認知度を下げることにある。

耳鳴りの音を小さくする治療が、すべてのケースで心理的苦痛度・生活支障度を改善する事にはならない。耳鳴の完全消失は困難であり、臨床的に心理的苦痛や、生活支障度の改善が重要となる場合、心理療法を選択することも効果的であるとしている³⁰⁾。なお TCI は昨年 8 月で販売中止となっている。現在は補聴器と組み合わせたコンビネーションタイプのみ販売されている。

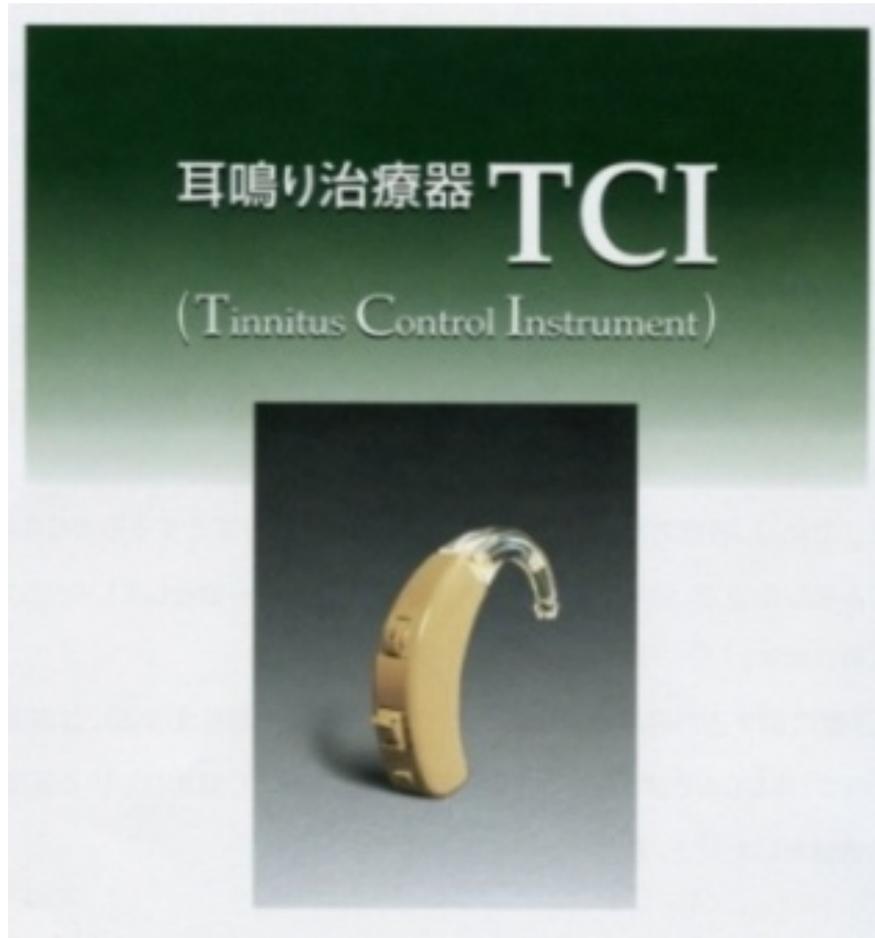


Fig.1 TRT で使用される耳鳴治療器 TCI シーメンス社製⁴⁾

1.3.5 理学的療法

主として運動や物理的な手段を加えることで治療を行うものと分類される。例えば音響療法、低周波療法、電磁波療法、マッサージ、運動療法、温熱療法などがある。このうちこの耳鳴軽減システムにおけるアプローチに比較的近似した治療法である音楽療法について説明する。

1.3.5.1 マスカー療法（音響療法）

サウンドジェネレーターTCI (Fig.1)、マスカー治療器 (Fig. 2a)、ラジオの局間ノイズ、環境音音源、ヒーリング系音源などを使用したものの他に、 $1/f$ ゆらぎ音³¹⁾ や、周波数除去音楽を用いたもの³²⁾³³⁾ などもある。この中でマスカー療法について説明する。

マスカー療法とは、耳鳴に近似した周波数の帯域雑音を使用し、耳鳴を自覚できなくなる音量まで上げ聞いていただくものである³⁴⁾³⁵⁾。「マスカー」とはマスキング（遮蔽）を意味して命名された。帯域雑音によって耳鳴が遮蔽される。耳鳴消失の効果は、雑音を聞いている間のみである。音を負荷している間は耳鳴を感じないため、患者は長年の耳鳴りから解放されることになる。臨床上最も効果があった治療法といわれる。治療ではなく対症療法であるが、RI^{*後述} による後効果が報告されており、耳鳴治療としても有効であった。残念ながらあまり普及せず、現在この治療を行っている施設は少ない¹⁰⁾。なお治療機器はリオサービスセンター株式会社より 35,000 円程度で販売されていたが、現在は製造を中止している。装置概要を Fig.2a に、帯域雑音調整用の二種類のフィルター切り替えスイッチと音量調整パネルを Fig. 2b に示す。

*Residual inhibition (RI) について

耳鳴検査における遮蔽検査で得られた耳鳴最小遮蔽レベルより 10dB 大きい音圧レベルの雑音を耳鳴側耳に印加し、遮蔽停止後の自覚的变化を観察すると、帯域雑音印加を停止した後も一定時間耳鳴の抑制（マスキング効果）が持続することが報告されている。これを Residual inhibition (RI) という³⁶⁾。蝸牛神経の疲労により一時的ではあれ耳鳴軽減効果が期待できるのではないかと考えられている。



Fig.2a 耳鳴マスキング装置外観 リオンサービスセンター社製

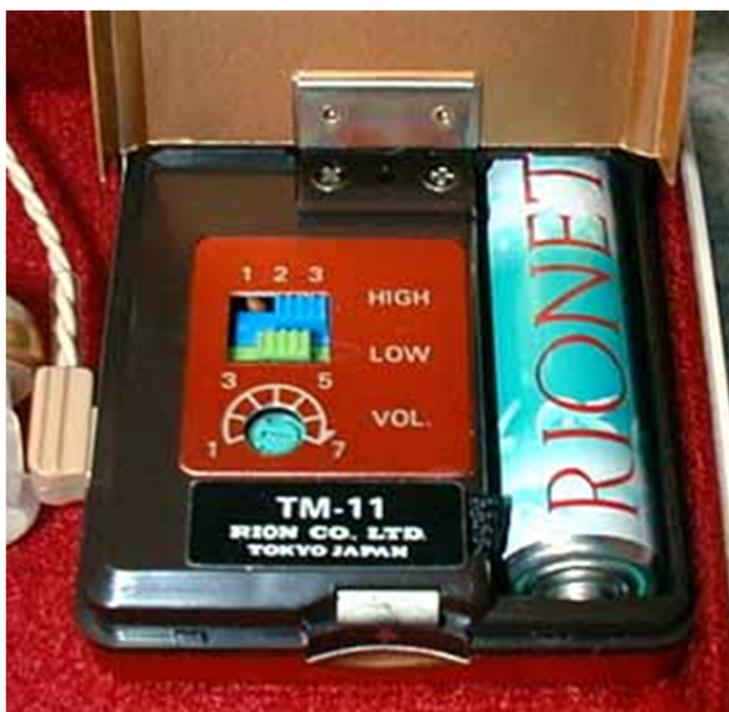


Fig. 2b 耳鳴マスキング装置 帯域雑音及び音量設定パネル

全面パネルを開けた状態。白色雑音の帯域幅調整用の高域遮断フィルターと低域遮断フィルターが確認できる。9種類の帯域幅から耳鳴に最も近いものを選択する。

耳鳴治療における治療法選択に使用される一例を Fig.3 に示す。この他にも、耳鳴治療には多数の民間療法がある。これは対象となる耳鳴で悩む方が非常に

多数存在すること、いまだ有効な治療法が比較的少ないことを裏付けている。試してみる価値がないわけではないが、それぞれ相応の費用が発生し患者さんの負担は大きい。決定的な治療法は存在しないにも関わらず、「輝かしい成功例」や「唯一の方法」「完全に治す」といった信憑性のないものや、「気の流れ」といった非科学的な方法、意味不明な「力」やカリスマ的なセラピストによる「儀式」めいた施行など、医学的にみて治療効果にかなり疑問のあるものも非常に多い³⁷⁾。

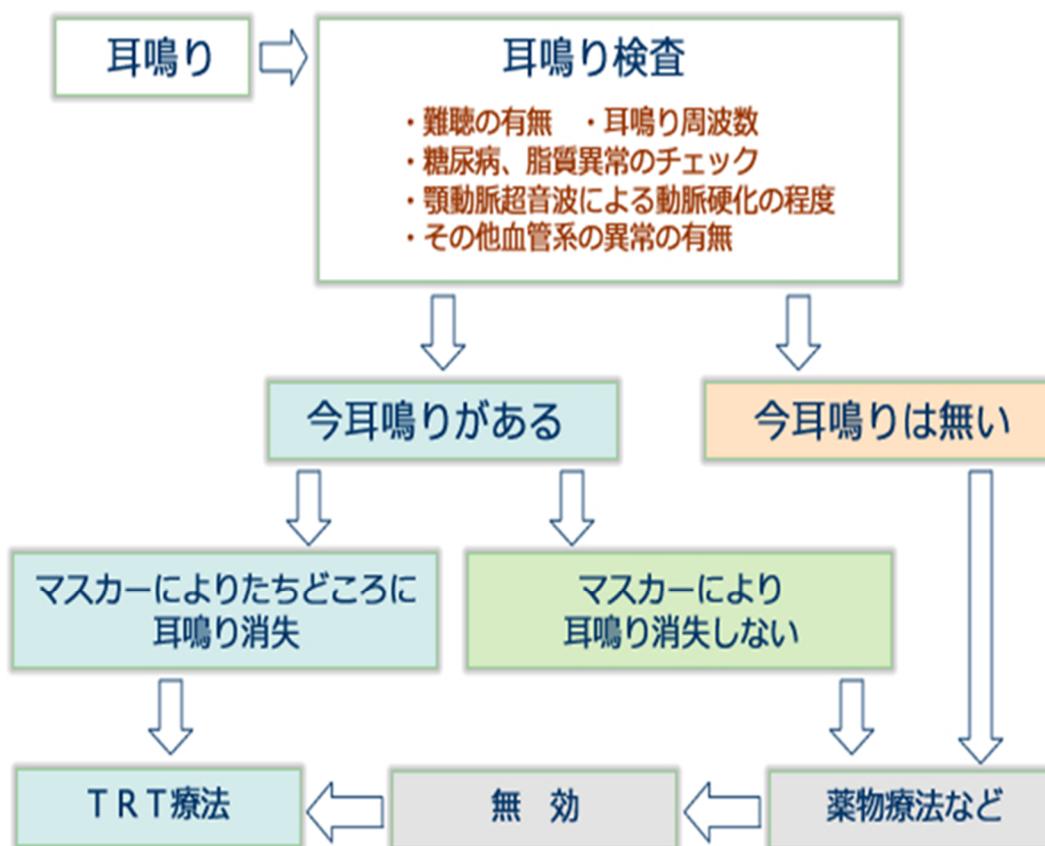


Fig.3 耳鳴治療法の選択例³⁵⁾

2. 聴覚における解剖学的基礎

2.1 末梢の聴覚伝導路（耳介から蝸牛神経発火まで）

外耳道より入力された音は鼓膜を振動させる。その物理的エネルギーは耳小骨に伝達され、アブミ骨の振動を介して蝸牛内での内耳液の波動として伝えられる。蝸牛内の内耳液波動は、内耳内の基板及び有毛細胞を振動させ、物理的エネルギーから電気エネルギーへ変換され、神経インパルス信号となる。

耳介から鼓膜までが外耳、鼓膜から耳小骨が存在する鼓室が中耳、蝸牛以降が内耳と分類される。構造を Fig.4 に示す³⁸⁾。

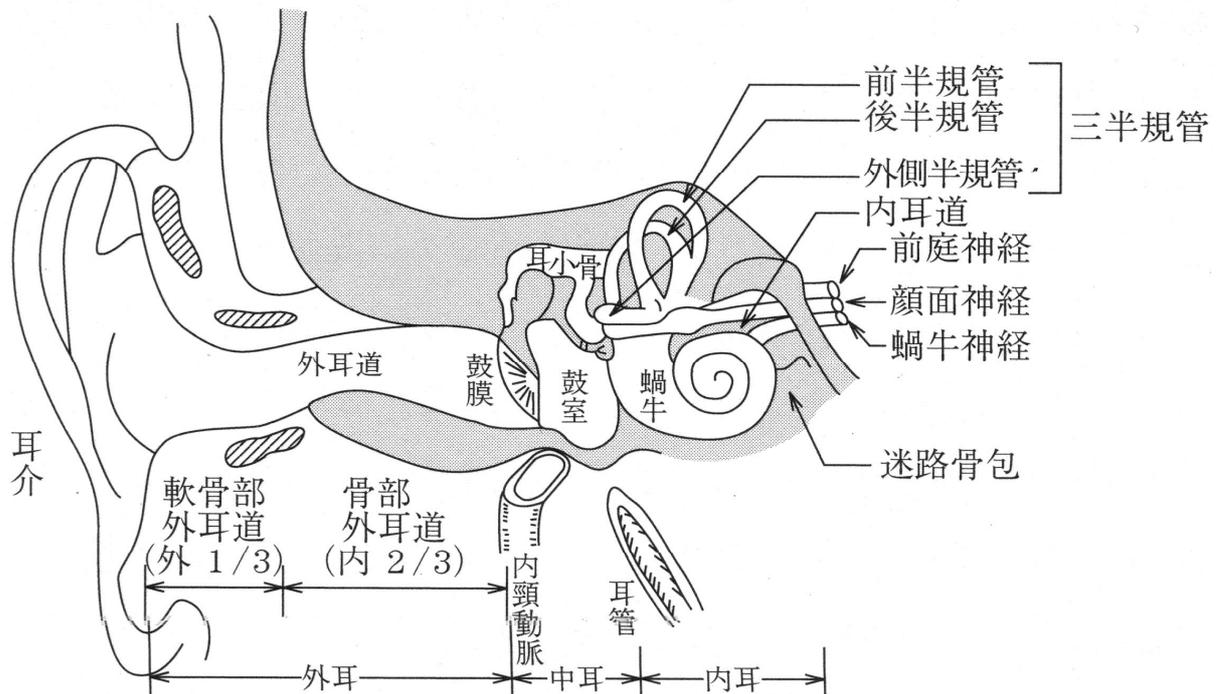


Fig.4 外耳、中耳、内耳の構造³⁹⁾

2.1.1 外 耳（耳介・外耳道）

耳介には集音機能があり、手を添えて音源の方を向くと 1kHz 以上の音は約 6dB（2 倍）に増強される。外耳道は軟骨部外耳道と骨部外耳道に分けられる。外耳道は共鳴管としての機能を有し、共鳴周波数は 2~4kHz（2.5kHz で最大）で約 10dB の増幅効果がある³⁹⁾。

2.1.2 中 耳（鼓膜・耳小骨）

鼓膜は、円錐型を呈し周波数特性は広くエネルギー効率に優れる。振動形態は周辺、中間部、中心部に 3 部位に分かれる。低・中周波数（~2KHz）では鼓膜全体で同振幅、同位相で振動するが、高周波数となる多分割的振動となり、隣接する領域でお互いに逆位相となりエネルギー損失が起こりやすい³⁹⁾。

耳小骨は、インピーダンスの低い空気と、高い水（内リンパ液）との間でのエネルギー損失を最小限に抑えるためインピーダンス整合が行われる。エネルギー損失約 30dB について、耳小骨のツチ骨柄とキヌタ骨長脚の長径比 1:1.3 による約 2.5dB、そして、鼓膜面積とアブミ骨底板の面積比 17 対 1 による約 25dB の合計 27dB の増幅によって補う³⁹⁾。アブミ骨に接している前庭窓（かつては卵円窓と呼ばれた蝸牛の前庭階に連なる部位）、ならびに薄い可動性膜で覆われている蝸牛窓（かつては正円窓と呼ばれた蝸牛の鼓室階に連なる部位）は、中耳腔（鼓室）の内側壁に開いている。中耳腔の内側壁は、蝸牛の外側壁であり鼓室岬角ともいわれる。

音エネルギーによる振動は、中耳腔のアブミ骨の振動を介して前庭窓から内耳液へ伝達される。前庭窓の下方にある蝸牛窓膜は、内耳液の振動により逆向

きに外側へ押し出される形となり、蝸牛頂を介してお互いにシーソー運動の様相を呈する。中耳が耳小骨の消失等で障害されると、このエネルギーは直接蝸牛膜にも逆位相で伝わりエネルギーが抑制される。これを抑制効果(cancel effect)といい約 12dB もの損失となる。中耳は同位相の音圧が蝸牛窓に影響しないための働きも持つ。もし中耳の機能が消失された場合、上記の同位相抑制機能損失のほかにも、前述の中耳インピーダンス整合機能喪失により、合計約 40dB のエネルギー損失となる³⁹⁾。

2.1.3 内 耳 (蝸 牛)

蝸牛は聴覚を感受する。蝸牛ならびに平衡感覚にあずかる前庭・三半規管を内耳と呼ぶ。蝸牛は頭骨岩様部の錐体内部の前内方、前庭・三半規管は後外方に位置する。概略図を Fig.5 に示す。医学及び生理学では「広義の内耳」として蝸牛神経・聴覚中枢路・大脳皮質聴覚中枢までも含むことがある⁴⁰⁾。なお本章では(内耳)蝸牛に言及して述べる。



Fig.5 内耳構造 (蝸牛、三半規管、前庭) の模式図⁴¹⁾

蝸牛はカタツムリの殻の形をし、そのラセン形の巻き数は2と1/3回転である。蝸牛ラセン管は、骨性ラセン板と基底膜、前庭膜（Reissner膜）の2つの板状あるいは膜状の組織で3層、前庭階、中央階（蝸牛管）、鼓室階に分かれる。（Fig.6）この前庭階及び鼓室階の閉鎖管となっており外リンパ液で満たされ、蝸牛頂のある蝸牛孔を介して相通じている。回転している蝸牛を引き伸ばした概略図を Fig.7 に示す。中央階（蝸牛管）は内リンパ液で満たされており、基底膜のほぼ中央に蝸牛の感覚器であるラセン器（コルチ器）がある。

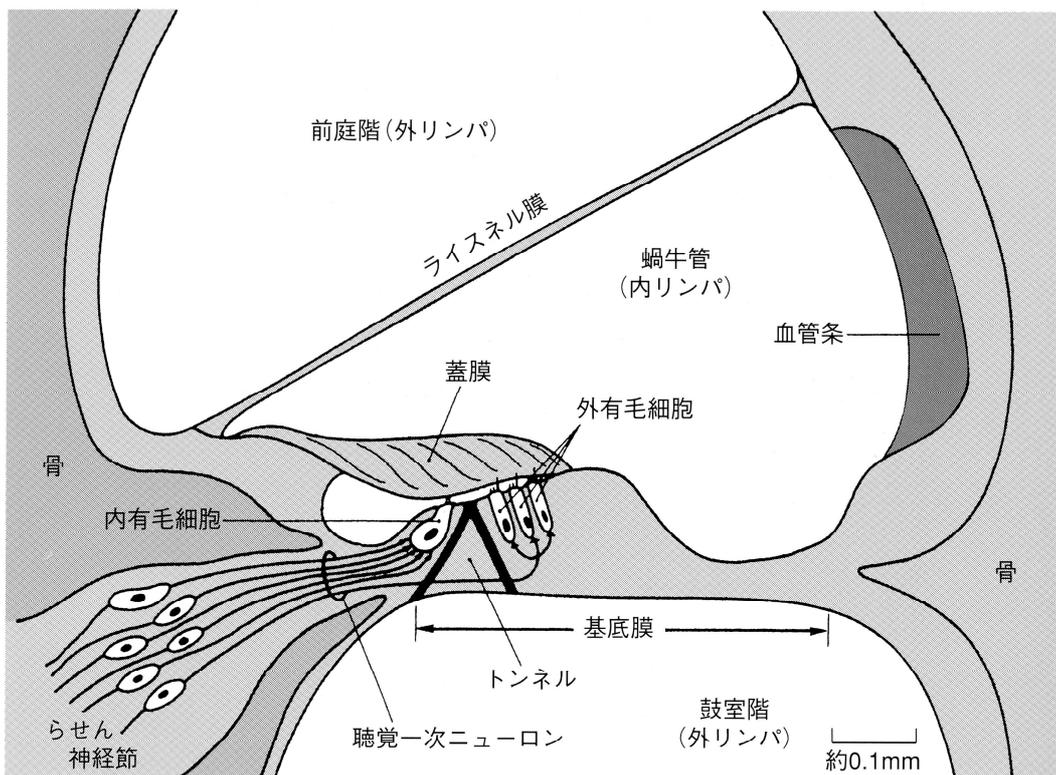


Fig.6 蝸牛ラセン管構造：鼓室階、前庭階（外リンパ）、蝸牛管（内リンパ）⁴¹⁾
 図の基底膜左側で外有毛細胞と内有毛細胞、蓋膜で形成されているのがラセン器（コルチ器）である。

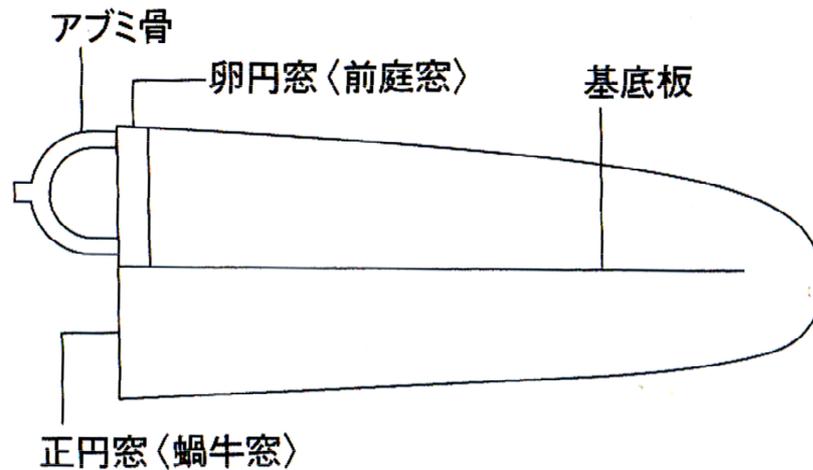


Fig.7 蝸牛ラセン管概略図¹⁰⁾

上階と下階はラセン管蝸牛頂（図右端）で交通する。前庭窓（階）側に薄いライスネル膜で区分された蝸牛管（内リンパ）がある。

2.1.3.1 基底板上の進行波

伝達された音エネルギーは蝸牛内基板を振動させる。この進行波(travelling wave)は周波数によって基底板上で最大振幅部位が異なる。高周波領域は蝸牛の基底回転に、低周波領域は頂回転に最も鋭敏な感受部位が存在する³⁸⁾。これにより周波数弁別が可能となる。基底膜の進行波振動の概略図を Fig.8 に示す。これは近代聴覚医学の基礎となった Von Bekesy が 1960 年に発表した「進行波説」による蝸牛内周波数応答による実験結果を基にした概略図である。

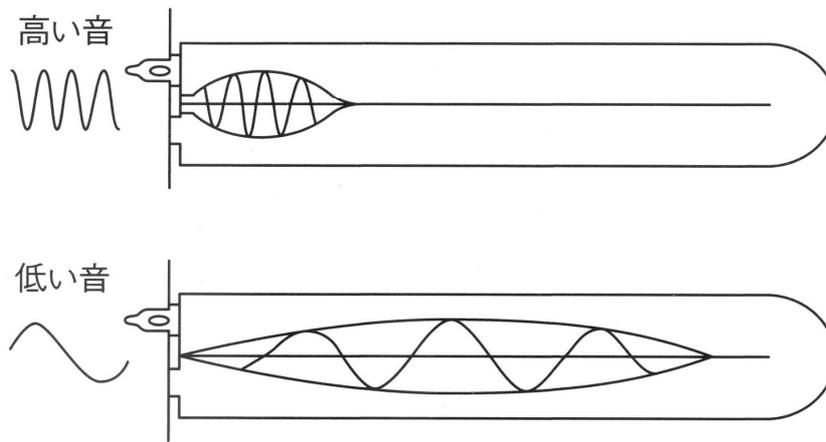


Fig.8 基底膜の進行波振動の概略図

Von Békésy (1960) が測定した蝸牛内 6 か所の基底膜振動の周波数応答の結果を Fig.9 に示す⁴²⁾。これは死体の耳に純音を入れ蝸牛内 6 か所の基底膜振動の周波数応答を測定したもので、その功績により 1961 年にノーベル賞が授与された。また、蝸牛ラセン管の基底膜幅は頂部ほど厚くなっている。音源の周波数による基底膜の最大振幅部位と基底膜幅の概略図を Fig.10 に示す。

アブミ骨に与える振動に振幅を一定にした条件で、周波数を変えたときの進行波の包括線の振幅を測定している。測定位置のアブミ骨からの距離を、それぞれ曲線の上に示す。

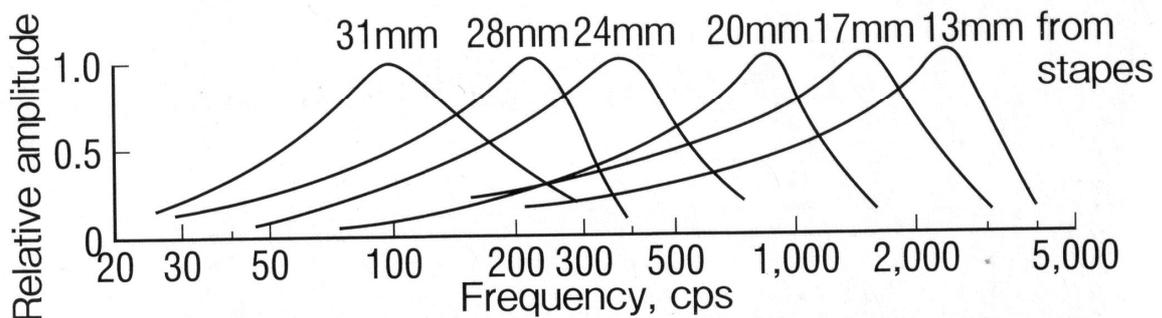


Fig.9 Von Békésy (1960) が測定した蝸牛内 6 か所の基底膜振動の周波数応答⁴²⁾

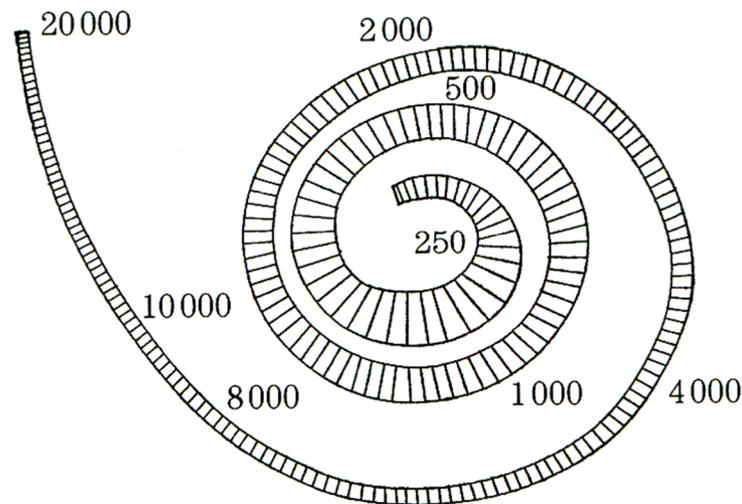


Fig.10 基底膜の幅と音源周波数による最大振幅部位⁴⁰⁾

2.1.3.2 内有毛細胞と外有毛細胞

ラセン器には音刺激の受容にあずかる内有毛細胞と、大きな振動と精密な周波数分析で基底板が振動するように修飾を行う外有毛細胞がある。基底板上のラセン器の外側（血管条側）に三列で配置されているのが外有毛細胞、内側（神経線維側）一列で配置されているのが内有毛細胞である。そして有毛細胞を支える支持細胞、内、外有毛細胞群を分けるトンネルを形成する柱細胞、ラセン神経末梢から構成される。ラセン器の上方には蓋膜があり、外有毛細胞の上部の網様板上の毛（聴毛）は蓋膜に挿入され密着し厚いゼラチン様物質で支持されている。なお内有毛細胞の聴毛は、蓋膜にわずかに接するのみで固定されていない。内有毛細胞と外有毛細胞の構造を Fig.11 に示す。

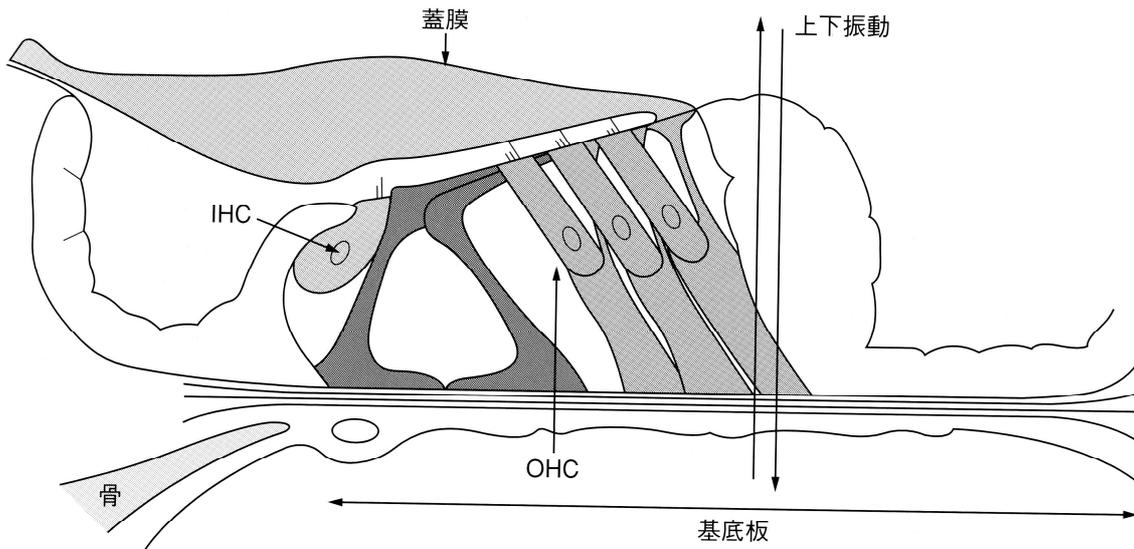


Fig.11 内毛細胞と外毛細胞の構造⁴¹⁾
(OHCは外毛細胞、IHCは内毛細胞を示す。)

基底板上の進行波は、高低差のある振動軸を中心とした上下動である。従って静止時の基底板と蓋膜の対応部は相対的な位置移動を生じる。内・外毛細胞の底部は基底板上にあり、外毛細胞上部の聴毛は蓋膜に接触しているため、相対的位置移動で聴毛の「なびき」が起こる。基底板は、それぞれ支持点の高さが異なった円弧運動をする。蓋膜と基底膜で振動軸が異なる運動が生じ、これにより内毛細胞がなびき様の運動を呈する。(Fig.12) この「なびき」運動は、内毛細胞上面のイオン透過性を変化させ、有毛細胞内に電位差が生じ、有毛細胞の底部に接している求心性神経終末や遠心性神経終末に急激な一過性上昇(神経インパルス)が生じる。これを機械—電気変換チャンネル(Mechano electrical transduction channel : METチャンネル)という。

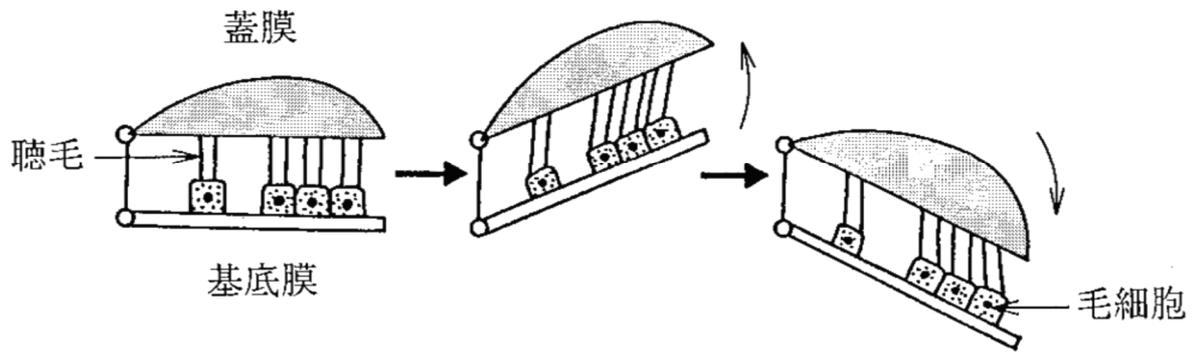


Fig.12 基底膜と蓋膜のなびき運動⁴⁴⁾

左側の3つの細胞が外有毛細胞である。蓋膜と基底膜を支持している。

右側の一つの細胞が内有毛細胞で蓋膜にわずかに接する。

聴毛と MET チャンネルの感度の高さは想像を絶する。我々が聞く大小さまざまな音の90%は50~120nmの感覚毛の傾き($\pm 1^\circ$)で処理される。有毛細胞は最少で 0.003° 、距離に換算すると約 $\pm 0.3\text{nm}$ の聴毛の傾きに反応できるといわれており、これは原子一個の直径とほぼ等しい。聴毛を東京タワーと例えると、その頂部がヒトの親指ほど揺れただけで反応する計算になる。この最少閾値反応では有毛細胞が $100\mu\text{V}$ 脱分極する⁴¹⁾。内有毛細胞と外有毛細胞の概略図をFig.13に示す。

2.1.3.3 外有毛細胞の振動修飾機構

蝸牛は、Von Békésyの観察より低い閾値と精細な周波数弁別能を呈していることがわかってきた⁴³⁾。進行波説では基底膜上の最大振幅が生じる前後の位置にも興奮が伝わると考えられ、生体の鋭い周波数弁別能について説明がつかない。また彼自身も蝸牛基底膜の振動は低周波通過フィルターの役割をしているに過ぎないとしていた。

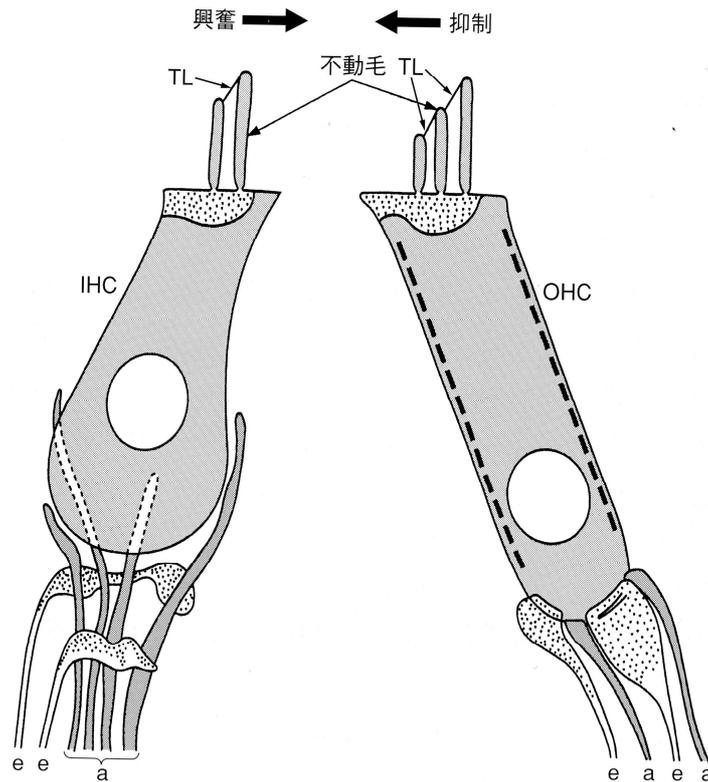


Fig.13 内有毛細胞と外有毛細胞の概略図 41)

IHC : 内有毛細胞、OHC : 外有毛細胞、TL : tip link(不動毛間を結ぶヒモ)
 a:求心性神経、e:遠心性神経、

IHC には 2 列、OHC には 3 列の不動毛が存在する。背の高い不動毛が興奮側に傾くと、近接する低い不動毛が TL により引っ張られチャンネルが開き脱分極（興奮）を起こす。抑制方向に傾くと過分極となる。

近年、実験動物を用いて基底膜振動が観察されるようになり Von Bekesy が示したよりもよりずっと鋭い同調曲線を描くことが判明した 44)。この機能は Davis により機能的機械増幅課程（Active process）と命名された 43)。外有毛細胞は振動に対して自動伸縮能があり、入力された音に対して共振し振動を増幅させる。これにより特定周波数に対して Von Bekesy よりはるかに鋭いピークを持つ振動が観察される。この概略図を Fig.14 に示す。この振動の修飾機能を、蝸牛増幅

機構 (cochlear amplifier) といい、この機能を持つ蝸牛を能動蝸牛 (active cochlea) という。これにより進行波説では説明がつかない鋭い周波数弁別能が解明されている。

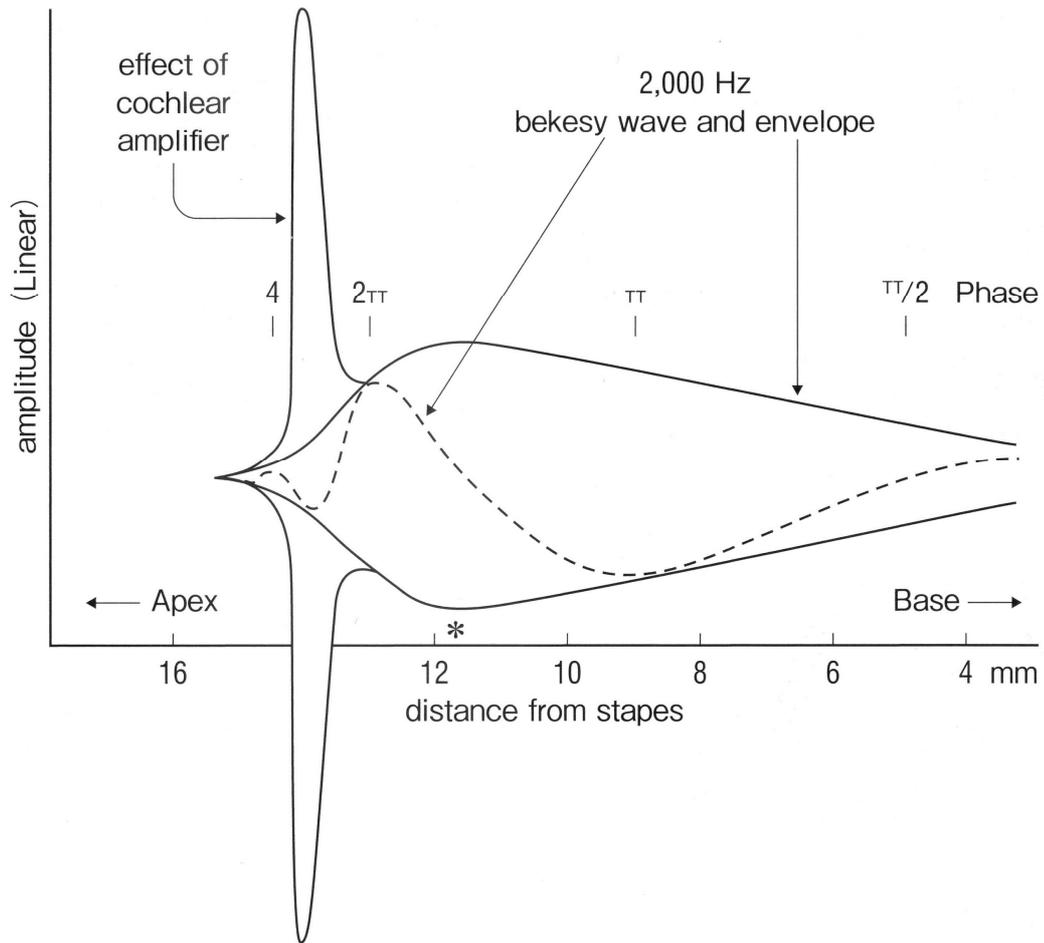


Fig.14 Davis(1982) による active process、あるいは蝸牛増幅機構 (cochlear amplifier) の概略図 ⁴³⁾

点線は Von Bekesy が記載した進行波で、やや太い実線がその包括曲線を示す。細い実線は active process により蝸牛頂部に現れた鋭い振動のピークを示す。

蝸牛の状態が悪い (能動蝸牛でない) 場合の概略図を Fig.15 に示す。これは Davis の概念図から斉藤ら ⁴⁵⁾ によって作成された。これは蝸牛の状態が悪い (内

耳性難聴)により能動蝸牛の機能を消失した場合周波数弁別能が低下することを説明している。能動蝸牛でない蝸牛では、聴力閾値、周波数弁別能ともに低下し音声言語の聞き取りも障害される。小さな音が聞き取れないのみでなく会話音声の聞き分けが低下した難聴となる。難聴の多くは蝸牛の機能障害である。

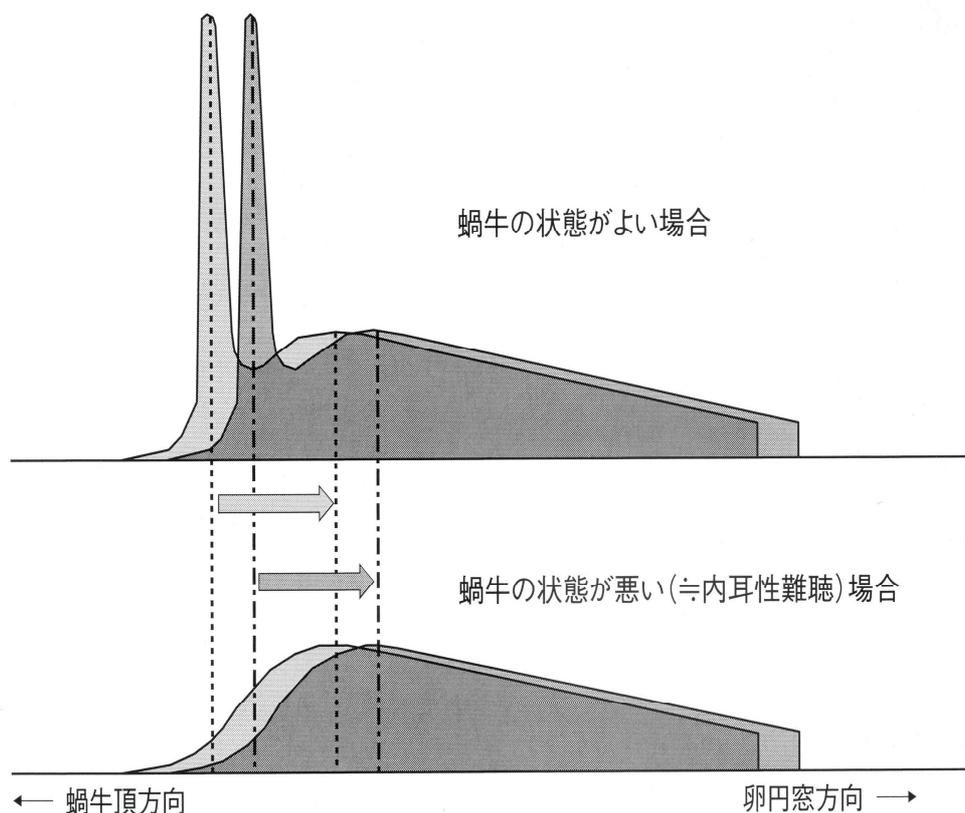


Fig.15 Davisらの概念図をもとに斉藤らによって作成された概念図⁴⁵⁾

上段は蝸牛の状態が良い(正常に近いとき)の状態を表し、下段は状態が悪いとき(内耳性難聴のとき)の状態で、ある周波数に対する蝸牛基底膜の進行波の包括線をイメージしたものである。上段では近接する周波数の音に対してピーク位置の違いが明確であるが、下段では不明瞭である。また上段と下段のピーク位置(点線と一転鎖線で示す)の違いから、周波数感覚もずれていることが類推される。

この外有毛細胞の修飾機能が障害されると、通常は蓋膜に接していない内
毛細胞が接触を起こしてしまう。内毛細胞が機能している場合、本来反応し
ない僅かな振動にも過剰反応を起こし耳鳴として認知される場合がある⁴⁰⁾。

外有毛細胞を含めた抑制系は、周波数に特異的に反応するよう機能するが、
外有毛細胞の障害を内毛細胞が補足するよう感度上昇が起きる。これらは内
耳性の疾患が原因による耳鳴とされる。例えば巨大音の被爆により蓋膜と外有
毛細胞の連結不全が起き、これが内毛細胞と蓋膜の相対的可動性を増加させ、
ブラウン運動のような熱雑音にも内毛細胞が反応し、耳鳴りとして認知され
るという場合などである。この概略図を Fig.16 に示す。

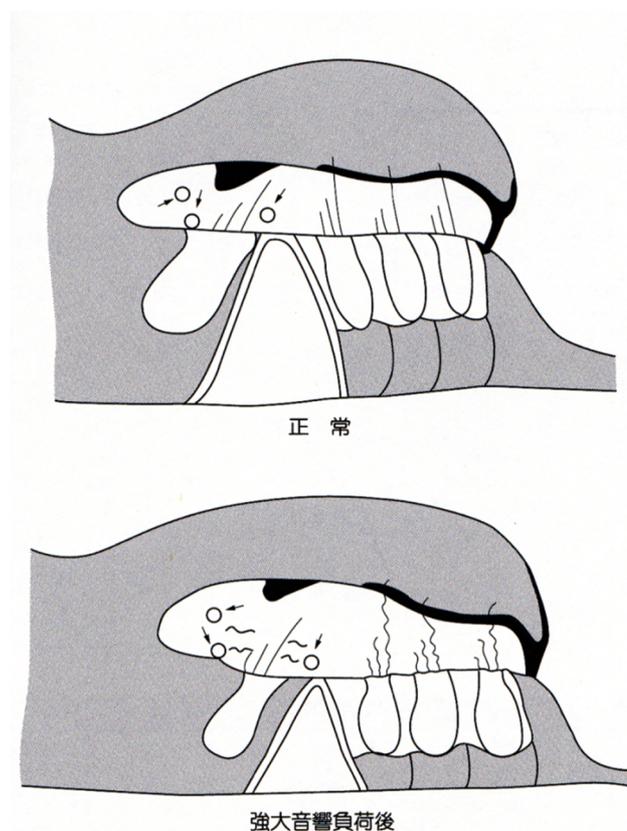


Fig.16 蓋膜と聴毛間の連結不全¹⁰⁾

強大音量により外有毛細胞が障害され、蓋膜との連結不全によって発生した異常
振動に内毛細胞が反応している。

2.1.3.4 蝸牛マイクロフォン電位

ラセン器（コルチ器）の内有毛細胞の感覚毛の機械的刺激は、蝸牛マイクロフォン電位（cochlear microphonics ;CM）と呼ばれる受容体電位に変換される。CMにより有毛細胞とシナプス結合している聴神経へ神経伝達物質が放出され聴神経が興奮（放電）する。有毛細胞は音響刺激に対する機械的振動から電気信号への変換器の役割を持つ。また、シナプス結合部位での伝達物質は、通常刺激がなくともランダムな時間にわずかずつ放出され、聴神経にインパルスの電位変化（興奮と呼ぶ）を促している。この興奮は自発性放電（spontaneous firing, SP）と呼ばれる。頻度は不規則であるが、その頻度は毎秒 50~100 回程度が確認される⁴⁶⁾。

純音刺激に対する聴神経の発火の位相ヒストグラムを Fig.17 に示す。発火の整流特性のほか、発火頻度は波形の大きさにほぼ比例するという位相同期（phase lock）の性質を有し、その性質は大きな入力刺激に対してもほぼ保存されていることがわかる。入力波形をよく追従した反応を呈する⁴⁷⁾。

また聴神経は基底膜振動のある特定の位相で興奮するが、その極性は有毛細胞の傾き方向による。顕微鏡下の観察において、マウスの蝸牛から取り出した基底膜上の内有毛細胞(IHC)の毛束に変異振動刺激（傾き刺激）を与え、その応答と変位（毛束の頂部の変位）刺激の関係を測定したものを Fig.18 に示す⁴⁸⁾。脱分極方向の応答は過分極方向に比較して大きいことが観察される。

刺激純音の位相で発火時間を集計した周期ヒストグラムと、その逆位相入力に対するヒストグラムの反転ヒストグラムを合成したものを合成周期（compound period）という⁴⁹⁾。

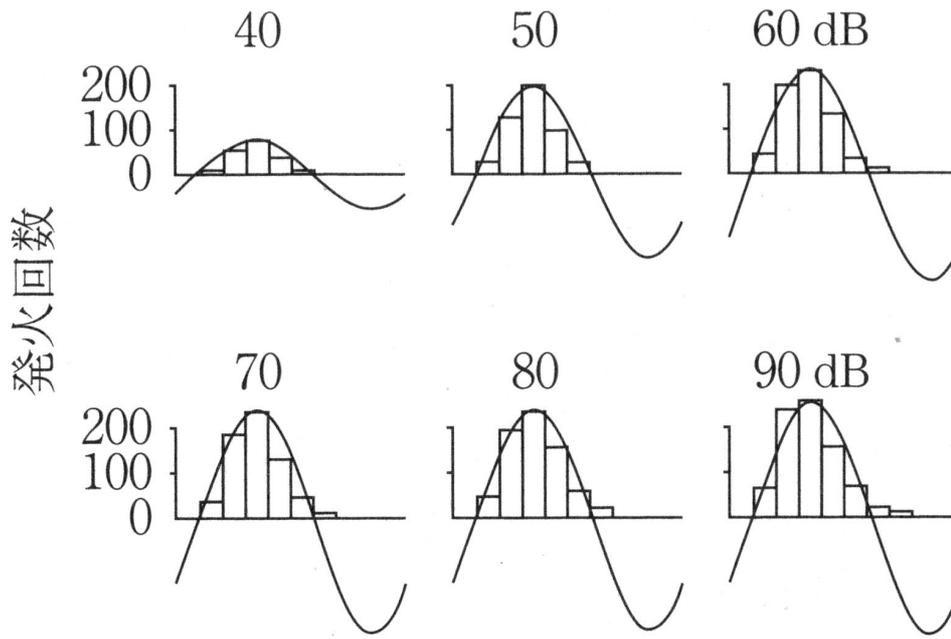


Fig.17 純音刺激に対する聴神経発火の位相ヒストグラム 47)

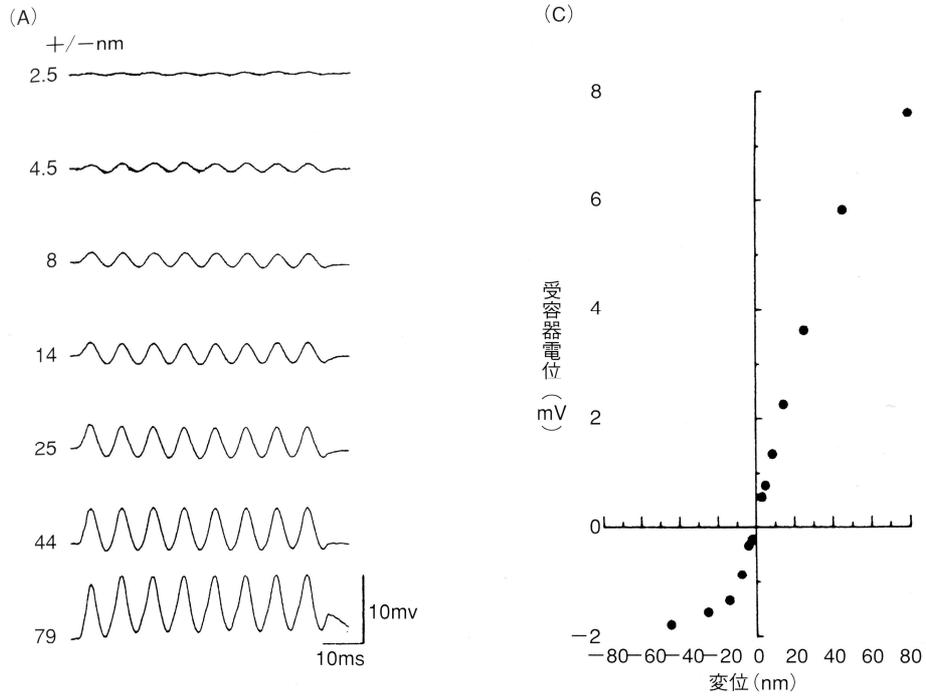


Fig.18 毛束の変位と受容器電位の関係 (Russel ら、1986) 48)

次に神経発火の位相同期の性質について、発火時刻の時間間隔のヒストグラムを Fig.19 に示す。グラフ下部数値は特徴周波数と一秒当たりの発火回数である。図(a)では 0.48kHz の純音における反応を示す。この特徴周波数(CF)を横軸の 20ms あたりで換算すると約 8.12 周期となる。これはグラフ上の発火スペクトル数とほぼ一致する。同様に図(b)では CF から横軸 20ms あたり 16 周期となる。やはりグラフ上の発火スペクトル数とほぼ一致する。図(c)では CF から横軸 20ms で 16 周期となりほぼ一致することがみてとれる。図(d)では CF から 20ms あたり 25 周期、図(e)では CF から 10ms あたり 20 周期、図(f)では CF から 10ms あたり 23 周期となる。いずれも刺激音周波数は発火スペクトル数とほぼ一致することがわかる。

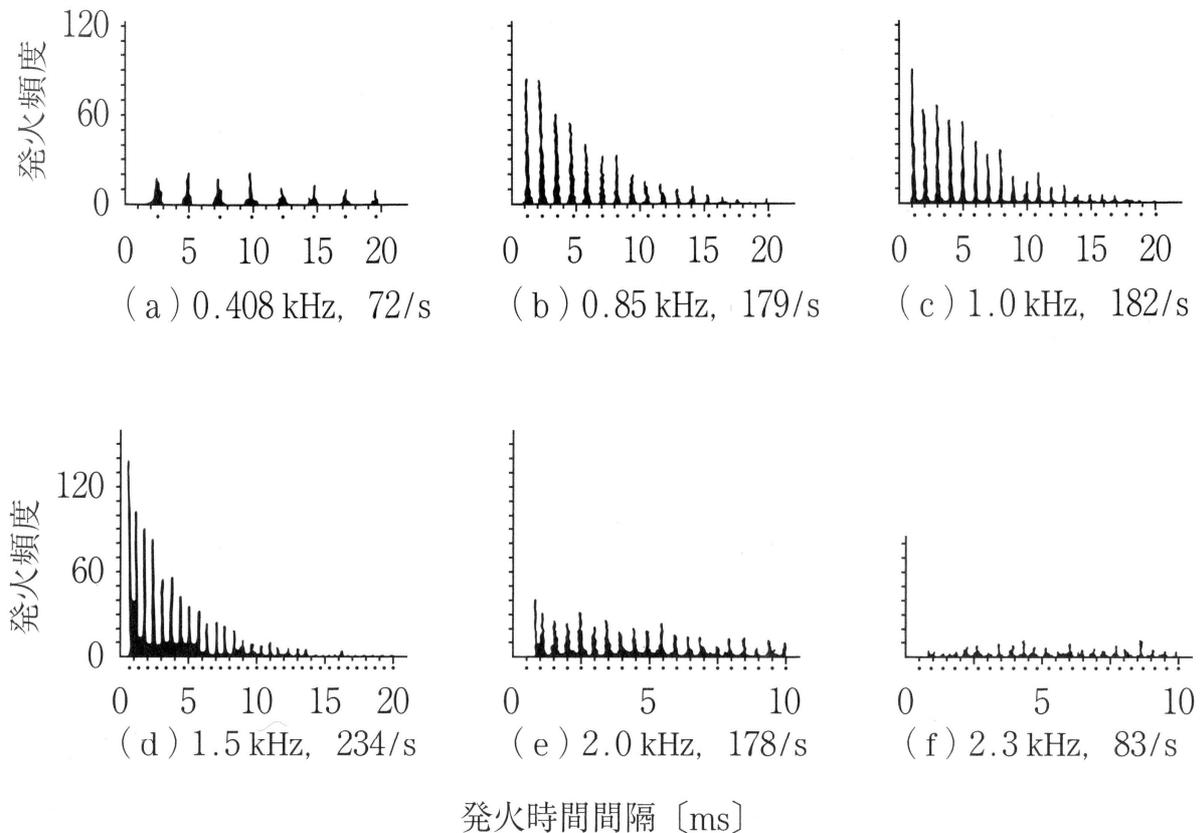


Fig.19 純音刺激に対する聴神経発火の時間間隔ヒストグラム 46)

神経発火頻度では、0.408kHz から 1.5kHz までは上昇しているが、以降頻度が低下していることがわかる。興奮の頻度は刺激音のレベルと共に増大するが飽和する。この飽和現象は聴神経の有する不応期特性から生じると考えられる。発火頻度だけからは、入力刺激の周波数はもちろんレベルも推し量ることができない⁵⁰⁾。音刺激の強さと聴神経の発火率との関係を Fig.20 に示す。

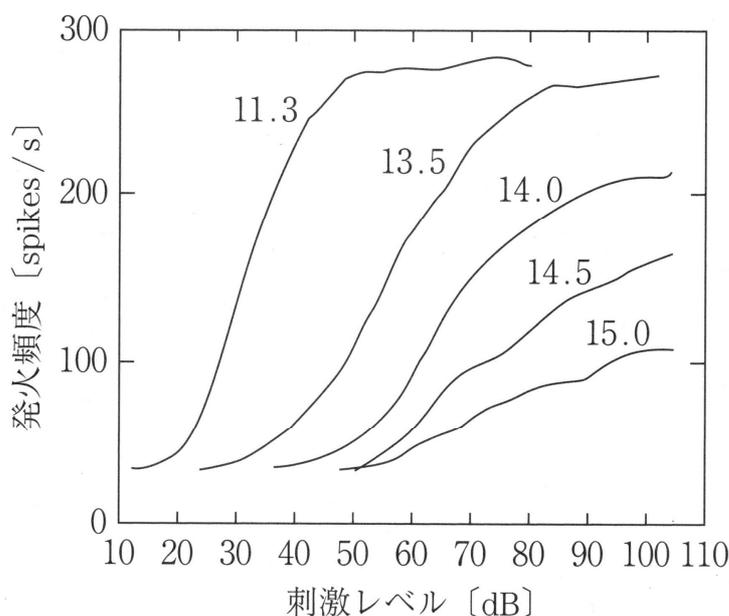


Fig.20 音刺激の強さと聴神経の発火率との関係⁵⁰⁾

グラフ上の数字は特徴周波数(CF)kHzを示す。

音刺激によって生じる内耳及び蝸牛神経の電気反応を、鼓膜表面もしくは鼓膜内の岬角に設置した電極により記録したものを蝸電図という。この構成成分は、蝸牛マイクロフォン電位の他に、加重電位 (summing potential; SP)、蝸牛神経由来の神経複合活動電位 (compound action potential; CAP) を含む。SP はラセン器の内部から記録される直流性電位、CAP は聴神経とのシナプスで興奮伝達物質の放出が起こる際に発生する電位で蝸牛全体に生じたスパイク放電の総和である⁵¹⁾。

2.2 中枢聴覚伝導路 (蝸牛神経発火以降大脳聴覚野まで)

聴神経と大脳の間には、脳幹という神経機構があり、この間の聴覚神経路には核と呼ばれる神経細胞の密集している部位がいくつかある。脳幹に複数の神経核が存在する神経構造は、視覚などほかの感覚器には見られない聴覚特有のものである。聴覚神経求心路を Fig.21 に示す。

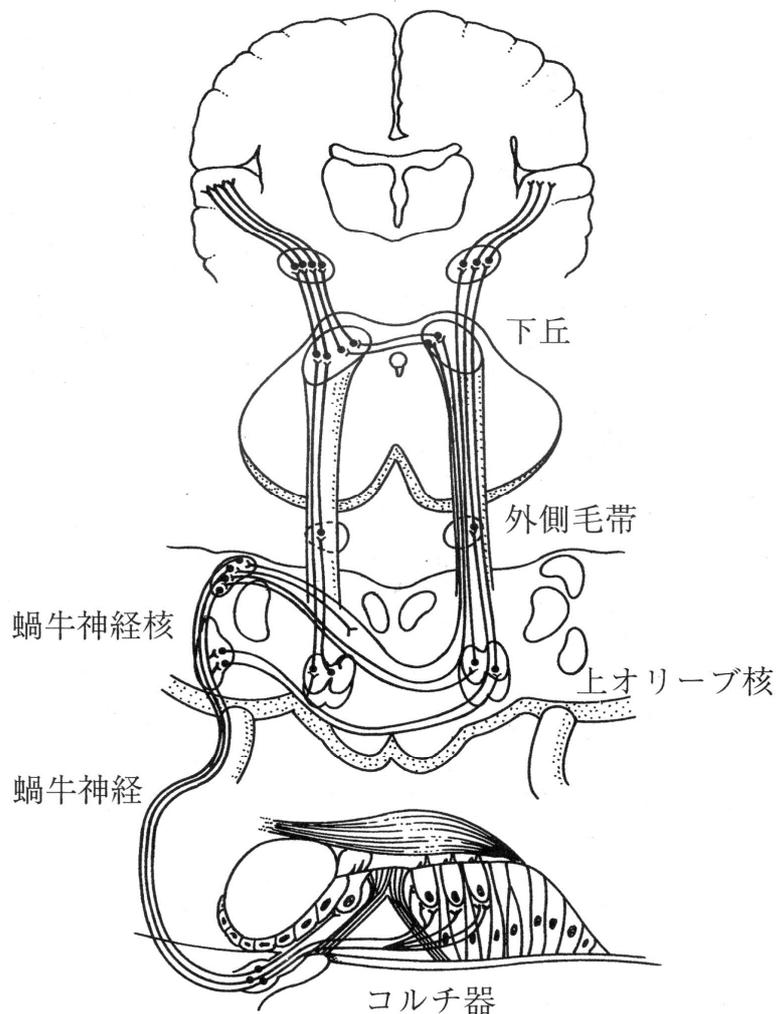


Fig.21 聴覚神経求心路模式図³⁹⁾

蝸牛で変換された神経インパルス信号は、蝸牛神経を通り蝸牛神経核に到達する。その後交差して、ほとんどの信号は反対側に移動し上オリーブ複合体に

達する。その後同側を上行し、外側毛帯核—下丘—内側膝状体—聴放線と伝達され皮質聴覚領の脳聴覚野に到達し音として認識される³⁸⁾。

最も鋭敏な周波数特定機能を持つのは下丘であるとされるが、音の伝達や言葉の認識等にどのように作用するのかは不明である。音域や音圧などの性質が分析され、大脳皮質聴覚野で複雑な言語処理や語音認知などが行われていると考えられている⁴⁰⁾。

2.2.1 蝸牛神経核応答パターンと脳幹コーディング

聴神経は 2 万数千本の神経線維で構成されており、蝸牛で分析され神経発火された音声情報（神経インパルス信号）は各神経核で記号化される。蝸牛で処理された聴覚情報は、聴神経を介して蝸牛神経核（CN）に運ばれる。

その後両耳処理に特化した上オリーブ複合体（SOC）を経由して上位の神経核に向かう系と一部の経由しない系に分かれる。SOC からの情報は外側毛帯核（nucleus of lateral lemniscus:NLL）や下丘（IC）に運ばれる。一方で必ずしも両耳の情報を必要としない単耳性の聴覚処理の場合、上オリーブ核を経由せず蝸牛神経核（CN）から外側毛帯核（NLL）や下丘（IC）へ情報が伝達される。より上位の神経核ほどニューロン応答は複雑になる。聴覚神経の伝導経路について Fig.22 に示す³⁹⁾

情報は最終的に数種類の発火パターンで認識される。情報の符号化をコーディングという。聴神経線維の興奮インパルスの周波数別、及び頻度別パターンとして聴覚中枢路に伝送される。

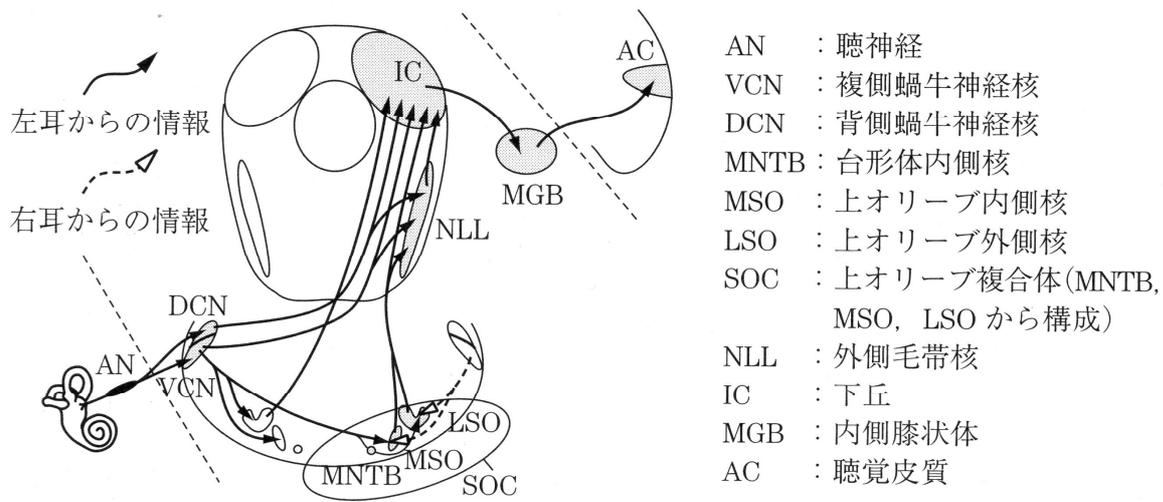


Fig.22 聴覚情報の伝達経路³⁹⁾

2.2.1.1 腹側蝸牛神経核 (VCN) の神経インパルス応答特性

蝸牛神経核 (CN) は、腹側蝸牛神経核 (ventral cochlear nucleus:VCN) と背側蝸牛神経核 (dorsal cochlear nucleus:DCN) に二分される。腹側蝸牛神経核 (DCN) のニューロンは、末梢の聴神経では見られないような多様な時間応答パターンを示す。ここでいう時間応答パターンとは、音に対するニューロンの反応を、時間経過とともに観察した際に現れるパターンの事である。これらのニューロンの多様な時間応答パターンは、初期聴覚の時間情報処理と関係が深いと考えられている。ニューロンの発火頻度の時間経過を表し、ニューロンの発火 (反応) をある微小な時間幅ごとに加算することで得られる度数分布を表示したものを PST ヒストグラム(Post-stimulus-time histogram)という。腹側蝸牛神経核でみられる時間応答パターンは主に 3 種類である。

オンセット型(On set Type)、プライマリーライク型(Primary-Like Type)、チョッパー型(Chopper Type)である。この命名は PST ヒストグラムの外形に由来している。

オンセット型 (On Set Type)

開始時のみの単発インパルスのみで、応答開始直後のみ反応する。一様なインパルス発射や漸減的発射をする聴神経の反応に比べ複雑な機構を持つ。これは蝸牛神経核でのニューロン交換に際し、神経インパルス間で統合や促進が行われるためである³⁸⁾。2.1kHzの音刺激に対して測定された応答反応を Fig.23 に示す。

プライマリーライク型 (Primary-like Type)

神経興奮インパルスの連続発火を行うもの。神経インパルスが一様にほぼ規則的に発射される。3.5kHzの音刺激に対して測定された応答反応を Fig.24 に示す。

チョッパー型 (Chopper Type)

神経インパルス間の時間分布が一様ではないが、統計的に処理するといくつかの時間分布帯を示してインパルス発射をして周期的変化を伴うもの。7.0kHzの音刺激に対して測定された応答反応を Fig.25 に示す。

基本応答型は上記 3 種類に分類されるが、他にサブタイプが分類されることもある。サブタイプのポージャー型を以下に説明する。

ポージャー型 (Pauser Type)

音の初期に多くのインパルス発射があり、短期間の休止の後インパルス頻度のやや低い持続的な応答をするもの。開始時と短期間の休止後に低頻度のインパルスが生じる。6.6kHzの音刺激に対して測定された応答反応を Fig.26 に示す。プライマリーライク型とチョッパー型の間中型を呈する⁵²⁾。

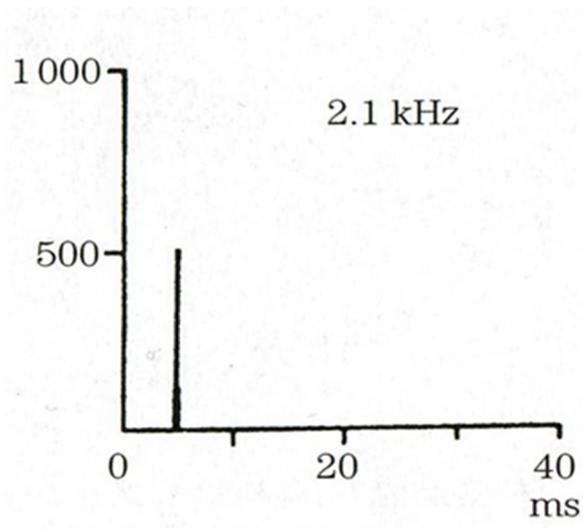


Fig.23 オンセット型(On Set Type)

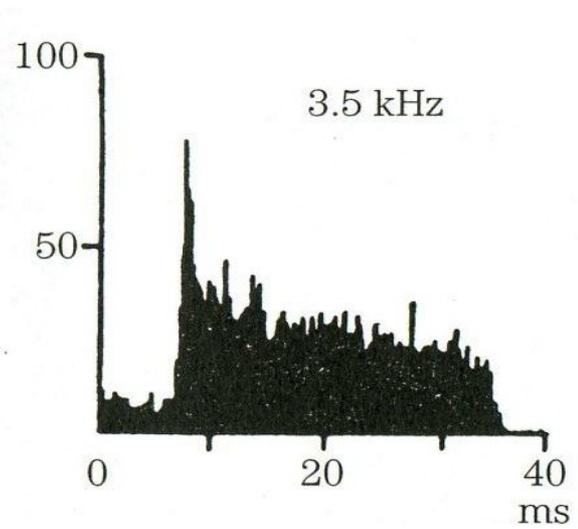


Fig.24 プライマリ型(primary-like Type)

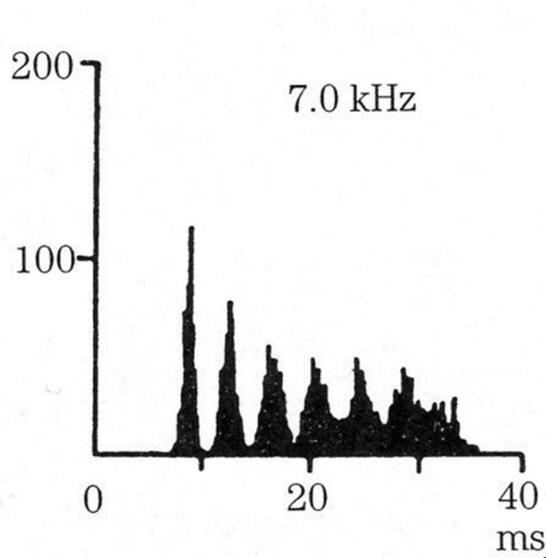


Fig.25 チョッパー型(Chopper Type)

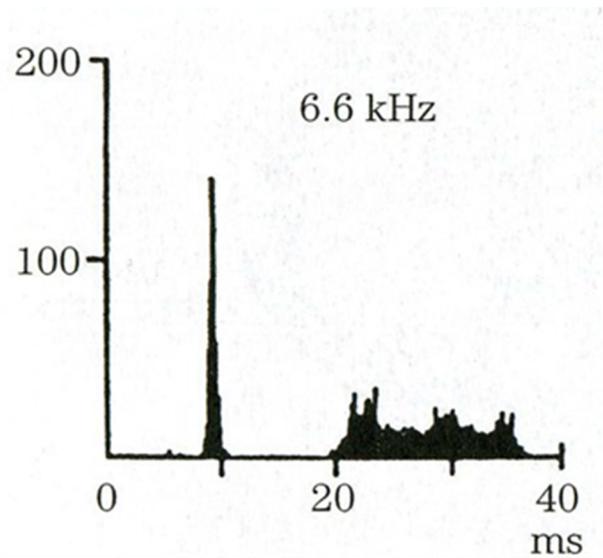


Fig.26 ポーザー型(Pauser Type)

腹側蝸牛神経核ニューロンの、時間応答パターン分類に用いられた「決定木」⁵³⁾を Fig.27 に示す。大きく 3 種類に分けられた時間応答パターンのカテゴリーとその外形を示す。これらの反応は、末梢には見られない腹側蝸牛神経核ニューロンの多様な時間応答パターンであり、初期聴覚の時間処理情報と関連が深いと考えられている。

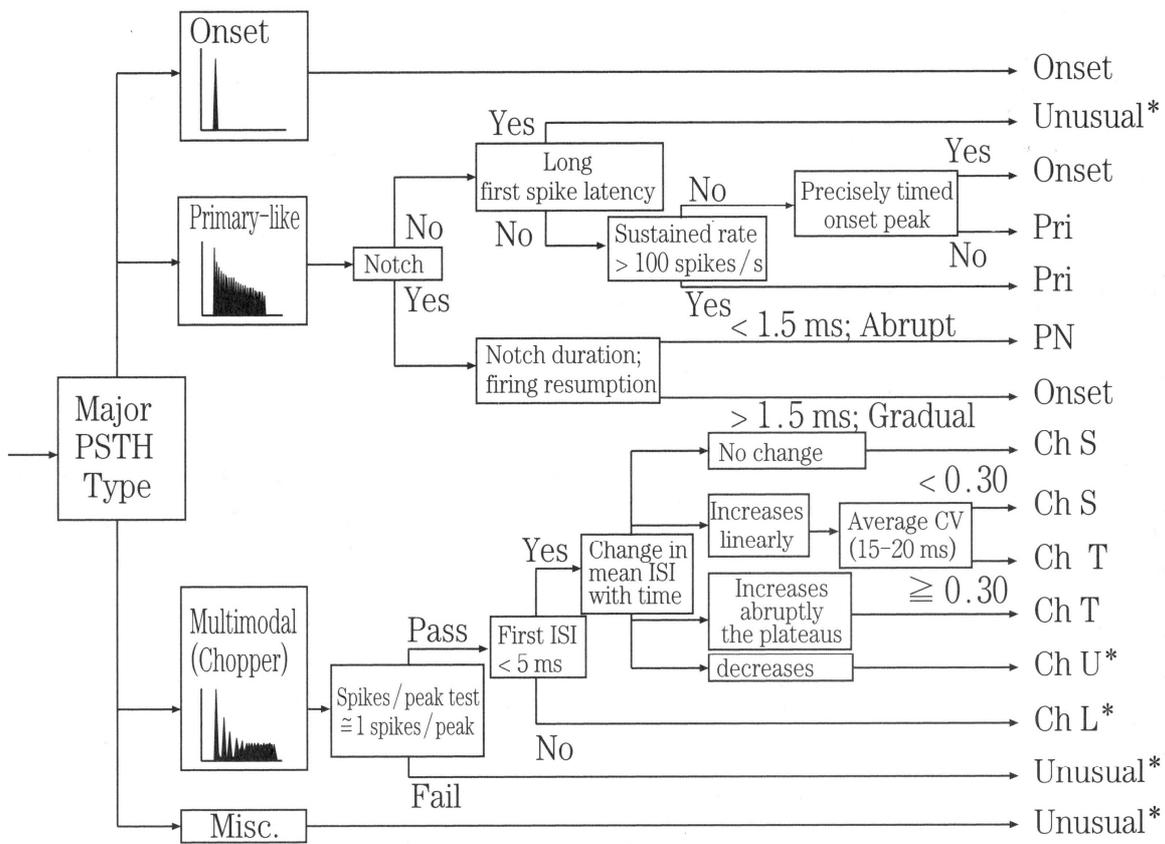


Fig.27 腹側蝸牛神経核ニューロンの時間応答パターン分類に用いられた「決定木」。ISI とはスパイク時間間隔を示す。Blackburn and Sachs.⁵³⁾から引用

2.2.2.2 背側蝸牛神経核 (DCN) の神経インパルス応答様式

背側蝸牛神経核 (DCN) では、時間応答パターンの多様化とともに周波数応答パターンも複雑化する。ここで周波数応答パターンとは、様々な周波数の音に対するニューロンのスパイク数をカウントし、反応強度 (発火頻度) を周波数の関数で表したものであり、腹側核とは異なり、複雑な周波数応答パターンが数多く存在することから、背側核は聴覚の複雑な周波数処理を担っていると考えられる。背側蝸牛神経核で観察される周波数応答パターンを Fig.28 に示す。

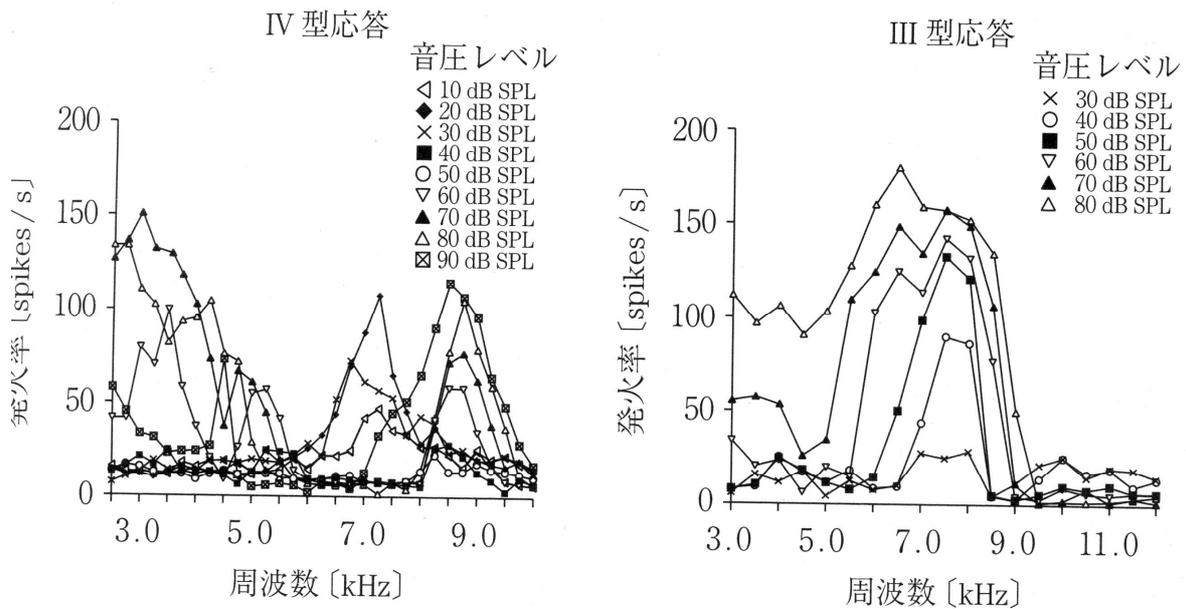


Fig.28 蝸牛神経核背側核で観察される周波数応答パターン⁵⁵⁾

複雑な応答をするものはIV型応答と呼ばれ、背側核に特有の応答パターンである。腹側核でも観察される単純な応答型はI型、II型、あるいはIII型応答に属する。III型応答は音圧レベル上昇とともに、ニューロンの特徴周波数付近で発火率が単調に増加する。IV型では音圧レベルが低い時に高い発火率を示していた周波数が音圧レベルの上昇で抑制が起き、その周辺帯域に移動するという

複雑なパターンが観察される。

特にこの背側核に特有のIV型応答の発生メカニズムを説明するために、これまでいくつかの概念的なモデルが提案された。⁵⁴⁾⁵⁵⁾ ニューロンがどのような入力をどこのニューロンから受け取ってきたのかを調べることは技術的に困難なため、計算モデルによる検証が行われている。⁵⁶⁾⁵⁷⁾

音源定位等における手がかりの一つであるスペクトル処理も背側核が関与しているのではないかとされている。

前述した神経興奮インパルス型は、各神経核を通過する際に脳幹コーディングといわれている脳のパターン認識が行われ、他の神経インパルス型に変換される⁵⁸⁾⁵⁹⁾。その変換様式では、脳幹の上位核（たとえば上オリーブ核複合体）になると、プライマリーライク型はきわめて少ないかあるいはなくなり、代わりに音の始まりにのみインパルスを出すオンセット型、同様の機序であるが時間軸が異なり、音の終わりにのみインパルスを出すオフセット型などが見られる。この脳幹コーディングパターンと音認識、言語理解の過程との関係はいまなお不明とされる⁵⁹⁾。ニューロンモデルには今までに数多くのものが提案されている。⁶⁰⁾⁶⁸⁾ しかし多様な時間応答パターンをモデルにより再現しようとする試みは少ない。⁶⁹⁾⁷⁰⁾

聴神経の興奮パターン（左側）、聴神経核の神経細胞興奮パターン（中央）、上オリーブ核の神経興奮パターン（右側）を Fig.29 に示す。

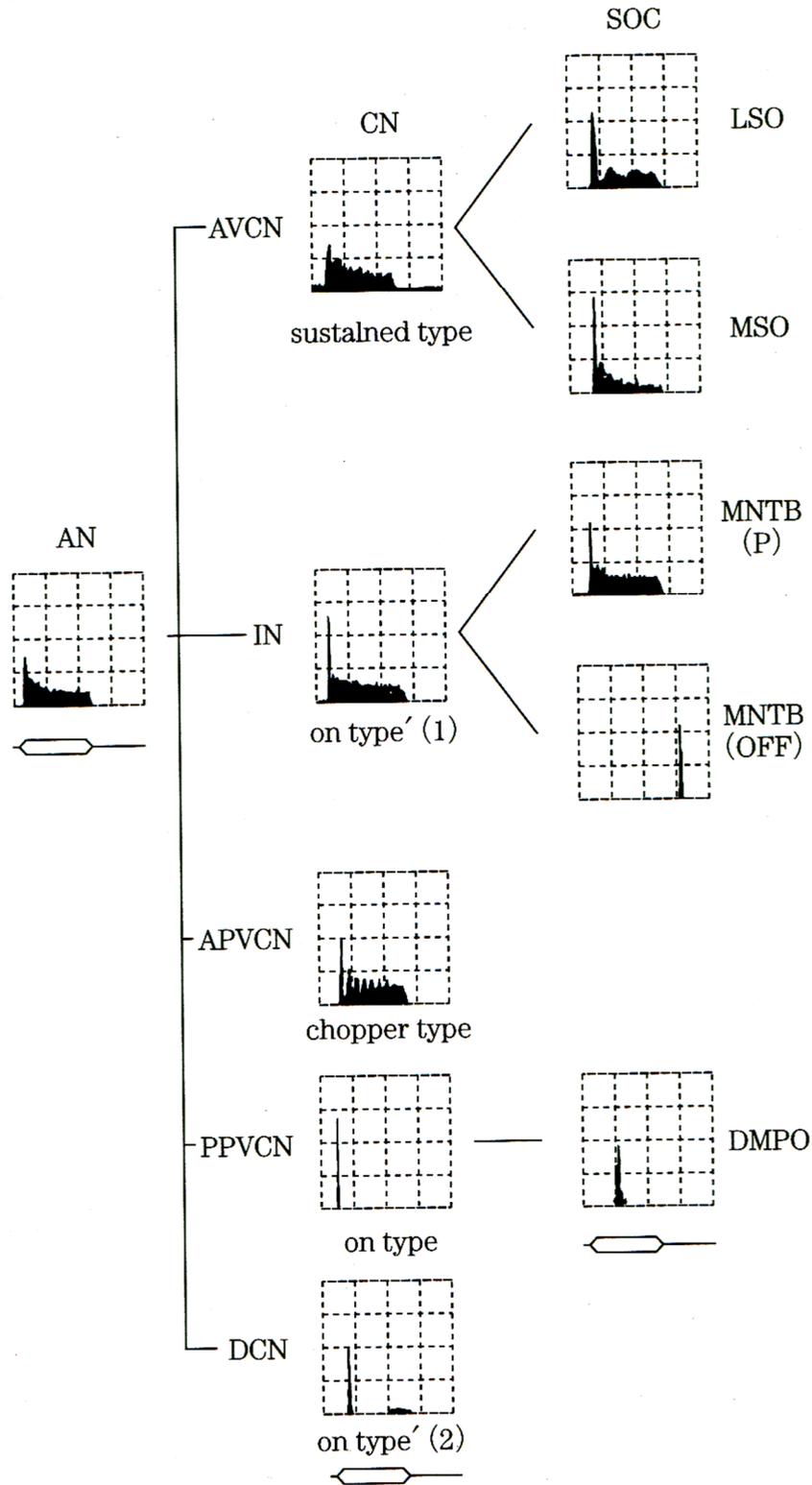


Fig.29 聴神経の興奮パターン (左側)、聴神経核の神経細胞興奮パターン (中央)、上
オリーブ核の神経興奮パターン (右側) 71)

音は 2.5ms の開始・終止時間をもつ 25ms 持続のトーンバースト音を使用した。

3. 本研究における耳鳴治療システムの独自性

3.1 音響物理学的手法による耳鳴軽減システムについて

本研究における音響物理学的手法による耳鳴軽減システムは、耳鳴の近似音を正確に検索し、その音源から位相反転させた処理音を印加する。これにより被験者が自覚している耳鳴音の減弱を試みるものである。(Fig.30)

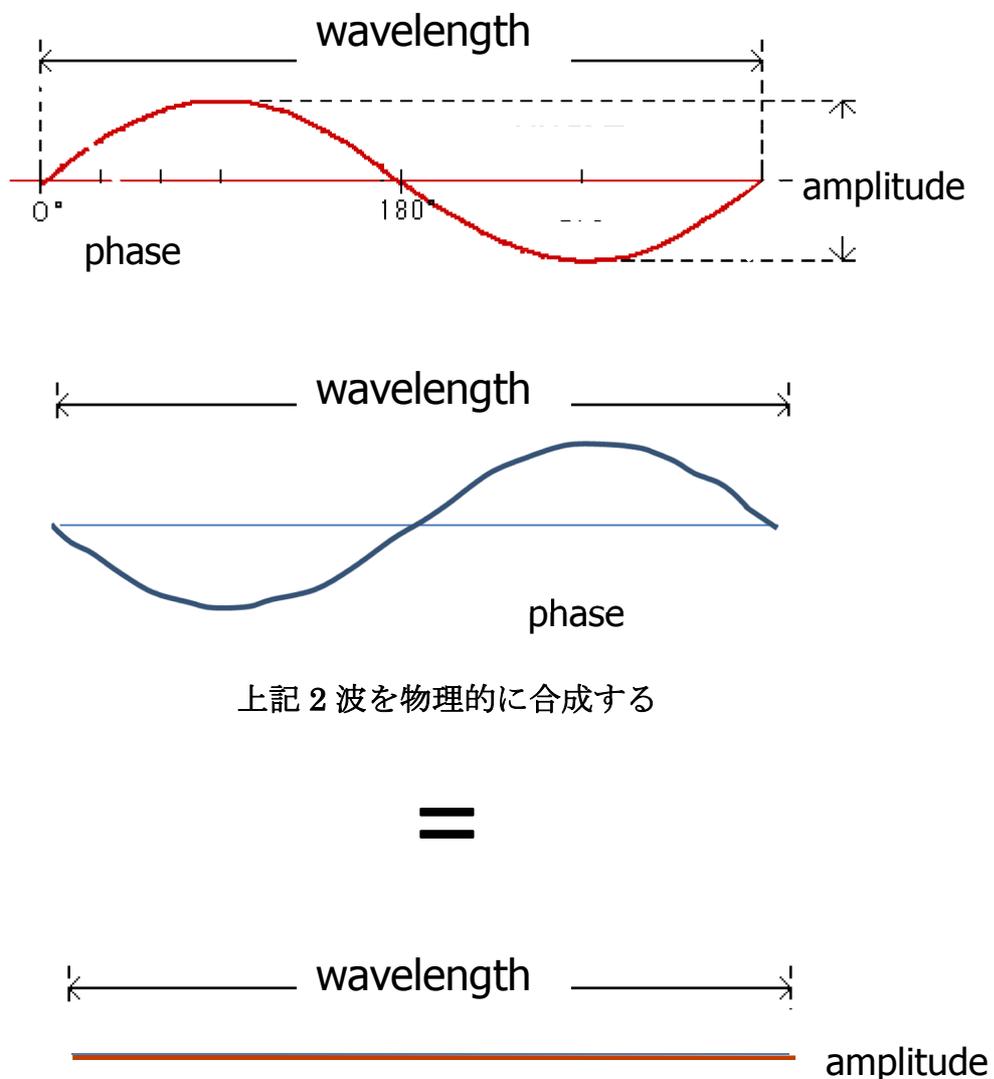


Fig.30 波形合成による相殺の概念図

基準音に対して位相反転させた逆位相音を印加することで、波形の相殺が発生し振幅低減が可能ではないかと考えた。最も人体に侵襲の少ない印加方法は、生体に本来備わっている特殊感覚器(耳)に適刺激を入力する事である。推定した耳鳴発振信号と、その音源の位相を 180 度ずらした正弦波音響信号を聴覚器に印加することにより耳鳴を低減・消失させることを試みた。

既存療法のマスカー療法と比較して、帯域雑音で耳鳴りを遮蔽するものではないため、より生理的な耳鳴消失が可能となる。また TRT と比較した場合、直接耳鳴りを軽減できる可能性を持つと考える。従って既存の治療法と比較しても独自性が高い。

また、本研究における耳鳴軽減システムは、基本的な物理現象を応用して耳鳴りを軽減させることを目的とするため、他の治療機器に比して安価なシステムの構築・製品化が可能である。未だ医学的に有効な治療法が確立されていない耳鳴りに悩む人が多いこと、眼鏡や補聴器などと同様に一般的に広く使用できる可能性が大きい事などから産業的にも効果が期待される。

なお本研究では、前記した通り他の基礎疾患を持たない者、あるいは基礎疾患が難治性のもの、もしくは主症状が耳鳴りである方を対象とした。

なお他覚的耳鳴りは今回の研究対象からは除外した。理由は外科的療法にて治癒性のものが多く他の有効な治療手段が期待できるからである。

研究の内容を十分に理解でき、試験に対して協力いただける旨について文書で同意が得られた方を対象として実施した。

3.1.1 末梢性耳鳴へ期待される効果

耳鳴が内耳障害による内有毛細胞の異常興奮や暴走が原因の場合、音刺激は存在しないが、音以降の神経インパルス情報は存在する可能性が高い。

これを内有毛細胞が基底膜振動の振動により神経発火をした状態と推測すると、逆位相の音源印加により、合成された音源が抑制に働き耳鳴軽減をもたらす可能性がある。内耳蝸牛で神経インパルス信号に変換された情報は、まだ十分に音としての情報を有する。

二音を蝸牛に印加した場合の刺激に対する聴神経発火の応答を Fig.31 に示す。

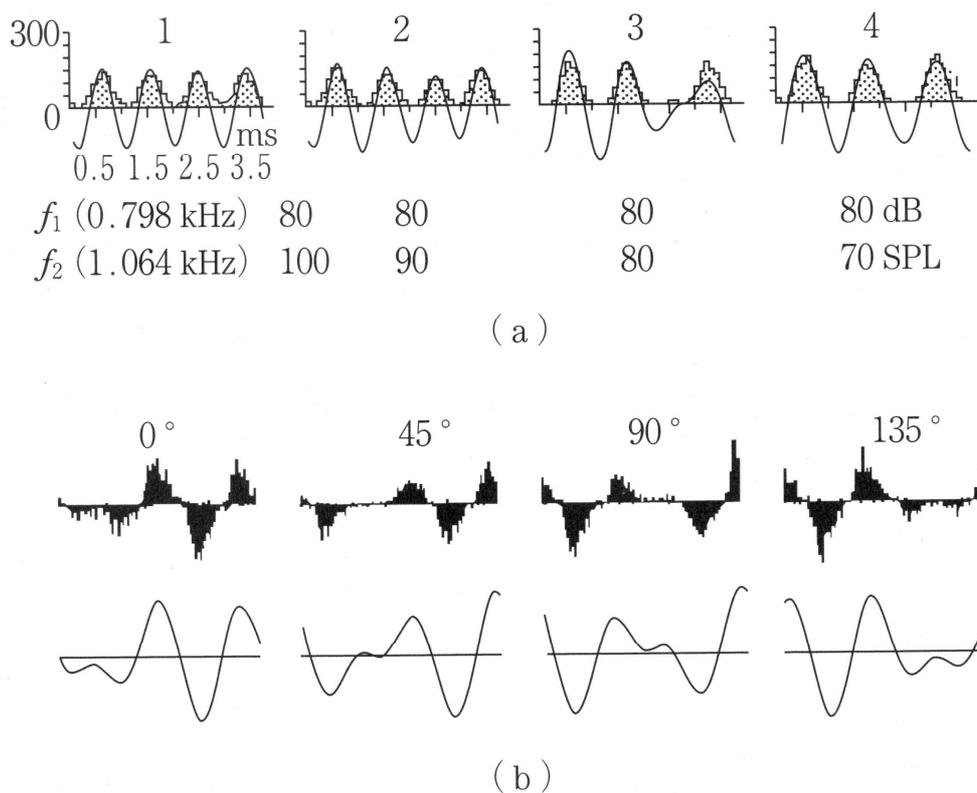


Fig.31 2音刺激に対する聴神経の応答⁷²⁾

この場合にも前述の位相同期 phase-lock の性質が見られる。

図(a)では両音のレベルと位相（それぞれの単独音入力時の周期ヒストグラムの位相から両音の位相差を算出）から計算した波形も同時に示してある⁷²⁾。計算により得た合成波形を、神経発火が追跡し反応していることが確認できる。

図(b)では 0.538kHz、0.807kHz の二つの純音に対する合成周期ヒストグラムである⁷³⁾。上図の数値は両音の位相差であり、両音のレベルと位相から推定した入力波形を併記している。

神経発火の飽和特性は非線形の入出力関係を持つが、聴神経発火で観測される非線形現象の典型的な例として、二音抑圧現象がある。これは特徴周波数(CF)と等しい周波数の純音を入力して神経を興奮させた状態下で、第2音として応答野外の領域の周波数の純音を重畳し、第2音のレベルを上げていくとその神経が応答しなくなる現象を Fig.32 に示す。

図(a)の上部、下部は、それぞれ 80dB でかつ、0.8kHz のバースト音、そのバースト音に 77dB でかつ 11.3kHz の純音を重畳させた入力音に対する発火パターンで重畳により発火が抑制されている。図(b)では第1音（△で示す周波数、レベル）による発火頻度が、その音に重畳させた第2音（●で示す周波数、レベル）によりある程度の割合で抑圧されている。その第2音の周波数とレベルの範囲（抑圧野と呼ぶ）を斜線で示す⁷³⁾。○印で結んだ曲線は応答野を示す。

図(a)では下部でインパルス信号の欠損が確認できる。また図(b)では斜線部分が第2音により抑圧された領域を示す。

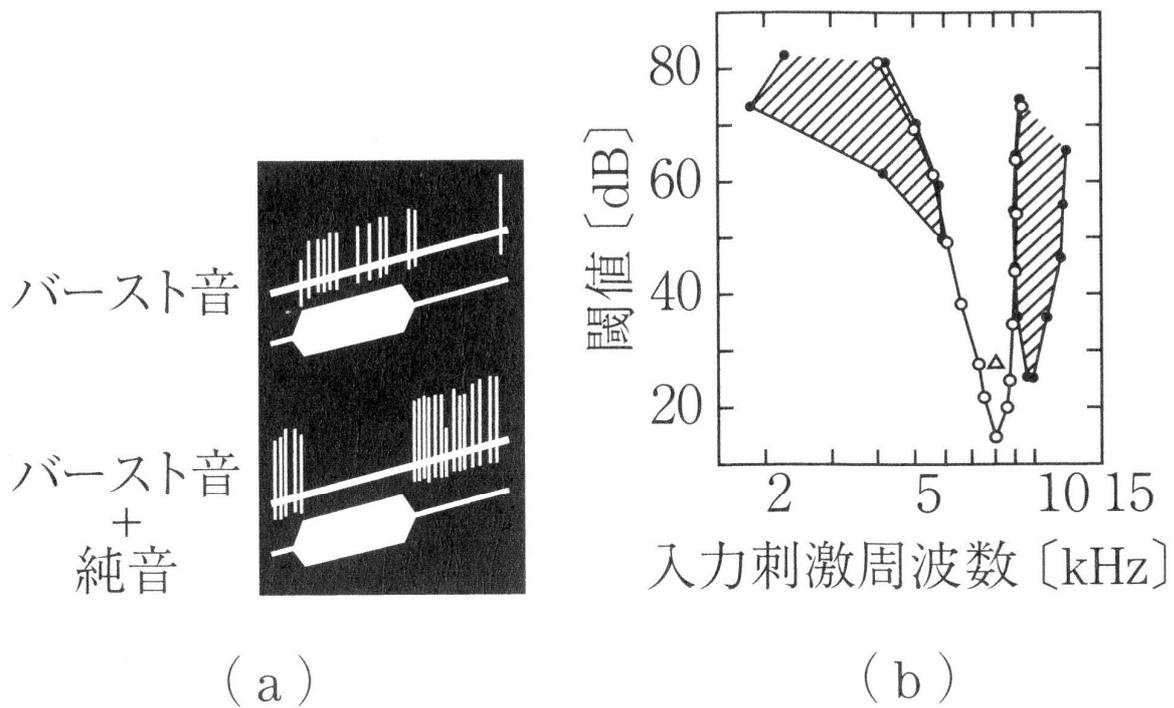


Fig.32 聴神経の2音抑圧現象⁷³⁾

図(a)の下部でインパルス信号が欠損、図(b)では斜線部分が第2音により抑圧された領域を示す。

次にそれぞれ 100ms でかつ左端の数値のレベルのバースト音、そのバースト音に 8.08kHz でかつ 28dB の純音を重畳させた入力音に対する聴神経発火の刺激後 PST (post-stimulus time) ヒストグラムを Fig.33 に示す⁷⁴⁾。左側では刺激閾値を減少させていくと純音に対する反応が減弱していくが、右側のようにバースト音が同時に存在すると、純音に対する反応が早く減弱することが読みとれる。純音の反応が抑圧されていることがわかる。

蝸牛障害により神経インパルス信号が存在し、それが耳鳴の原因である場合には本治療システムにおいて治療効果が十分期待できるものとする。

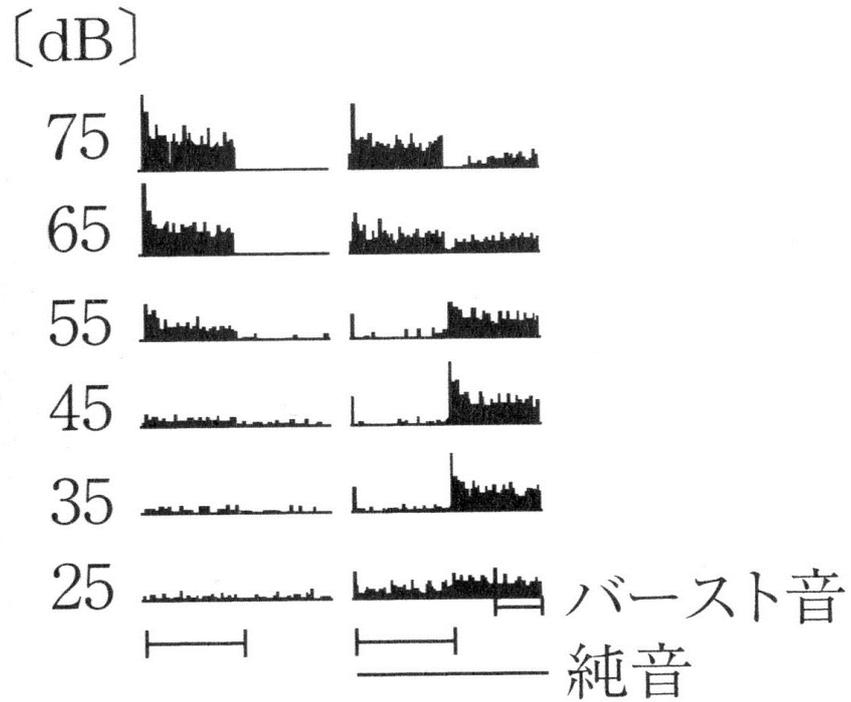


Fig.33 聴神経の2音抑圧現象⁷⁵⁾

3.1.2 中枢性耳鳴へ期待される効果

耳鳴が内耳蝸牛以降の中枢性に原因がある場合、神経インパルス情報の存在自体も不明である。逆位相に印加された音情報が上向き神経核を通過する際に、脳幹でどのようなコーディング処理がされるのか多くのモデルが提唱されているが解明されていない。

同じ周波数の音源で位相の異なる2音を両耳にそれぞれ負荷した場合、各耳に入力される音源に位相差が存在した場合、抑制でなく左右のわずかな時間差として認知される可能性がある。これは音源を被験者の正面から左右いずれかの方向に偏移し負荷した状態に相当する。

両耳間の時間差は、上オリーブ内側核(Medial superior olive:MSO)で、また両耳音圧差は上オリーブ外側核(lateral superior olive:LSO)で処理されるとい

われる。この両耳時間差処理機構として Jeffress らの提唱した、上オリーブ複合体における両耳聴モデルを Fig.34 に示す。これは両耳に入力される音源のわずかな時間差を処理する機構を説明したものである⁷⁵⁾。

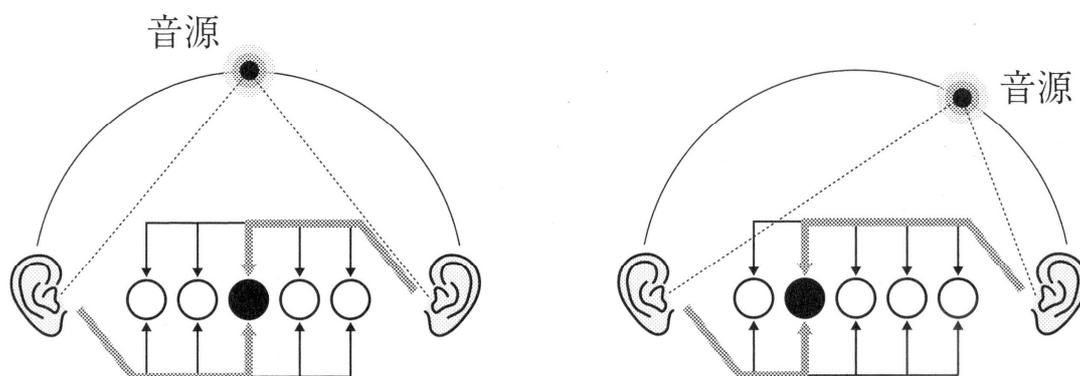


Fig.34 Jeffress らの提唱した上オリーブ複合体における両耳聴モデル⁷⁵⁾

音源が正面の場合（左図）左右時間差なく音情報が到達する。左右からの情報は左右同じ速度で中央のニューロンに向かい脳内を伝播する。中央の●で示したニューロンは左右の情報を同じタイミングで受け取る。この時入力強度が高まり反応する。音源が右寄りにある場合（右図）右耳へ音情報が早く到達する。左右の音情報のタイミングが一致せず左寄りのニューロンで一致し反応する。この反応したニューロンの位置から音源位置を推測可能となる。

この Jeffress のモデルは、メンフクロウ（鳥類）で実験を行ったものであったが、近年スナネズミを使用した実験ではそのモデルに従わず、哺乳類には当てはまらないとする議論も起こっている⁷⁴⁾。この議論で提起された両耳時間差におけるニューロンの反応を Fig.35 に示す。

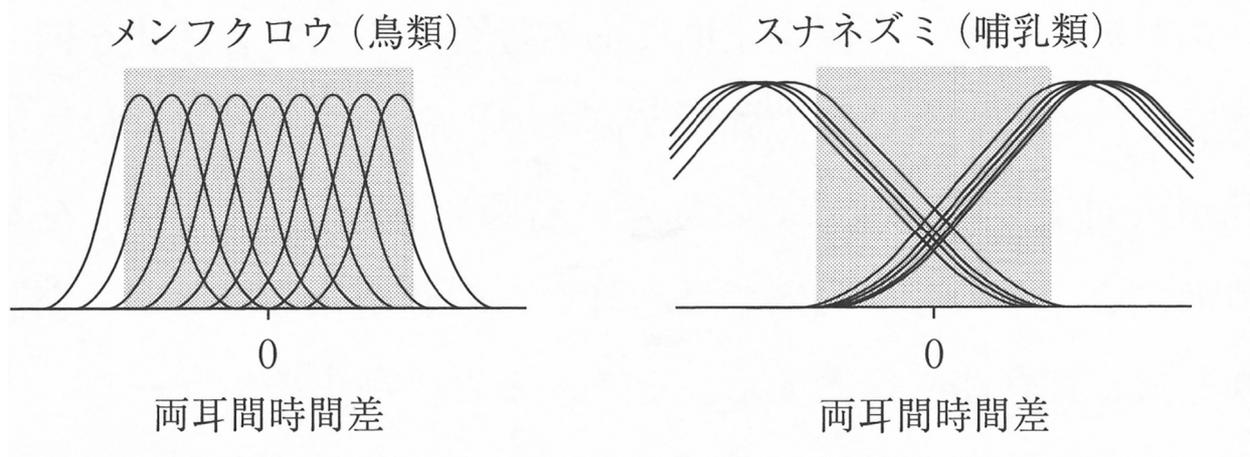


Fig.35 両耳時間差におけるニューロンの反応⁷⁴⁾

グレーの領域はそれぞれの動物の頭部で生じるニューロンの反応を示す。複数の線はそれぞれ複数のニューロンの反応を示す。

スナネズミ（哺乳類）では両耳間時間差の範囲にニューロン反応のピークは存在せず反応が重なっていることを発見した。また反応するニューロンやピーク値では音の方向の判断ができないことを証明した。哺乳類には Jeffress モデルは当てはまらないという説が有力になりつつある⁷⁶⁾。

中枢性耳鳴の場合、この耳鳴治療システムの効果については未知数である。直接抑制を行うことは困難が伴うと推測されるが、左右の方向感や頭鳴（両耳鳴）に変化を与える可能性がある。

本システムの有用性を検証するために予備試験として仮想の耳鳴モデルを設定し聴性脳幹反応検査 Auditory Brain Response: ABR で追跡した。被験者の聴覚閾値の変動を追跡し評価を行うことで脳幹コーディングへの影響を検証することを考えた。聴性脳幹反応 ABR の概要について以下に記す。

3.2 仮想耳鳴による耳鳴モデル

3.2.1 末梢性耳鳴 Ipsi (Ipsilateral) モデル

蝸牛で基準音である仮想耳鳴と逆位相音を合成するモデルである。耳後部の骨部に骨導受話器を装着し、耳側骨部を経由して内耳蝸牛に直接基準音を印加し、これを仮想耳鳴とした。骨導受話器を使用することで蝸牛までに到達する時間による位相移動が少ないこと、音で印加されるのではなく直接、蝸牛内へ到達し基底膜の振動及び内リンパ、内有毛細胞の偏移に変換することを目的とした。これは蝸牛障害による耳鳴を想定した。蝸牛障害による異常な神経発火による耳鳴を想定した。

仮想耳鳴である既知音源と逆位相音を、同側の気導経由と骨導経由で同時に負荷した。これは同側の蝸牛に両音源が印加され蝸牛内で音源合成されると想定した。同側蝸牛へ二種類の刺激を印加していることから同側 *ipsilateral* の意から *Ipsi* モデルと命名した。この耳鳴モデルは、蝸牛内の有毛細胞で音源が神経インパルス信号に変換される際に、逆位相音の影響を検証する。逆位相音の印加で聴覚が認識抑制される結果が得られれば、内有毛細胞への物理的な抑制、2音による蝸牛での音源合成による神経発火、内リンパ液波動への物理的な抑制などの可能性が示唆される。

蝸牛の障害による耳鳴には外部音源はないが、音以降は音刺激時と同様な神経発火があることは明らかである³⁹⁾。つまり蝸牛障害による耳鳴を再現しているものとする。耳鳴の原因が有毛細胞異常興奮や異常発火の場合、本システムは耳鳴抑制に有効である可能性がある。このモデルの概要を Fig.36 に示す。

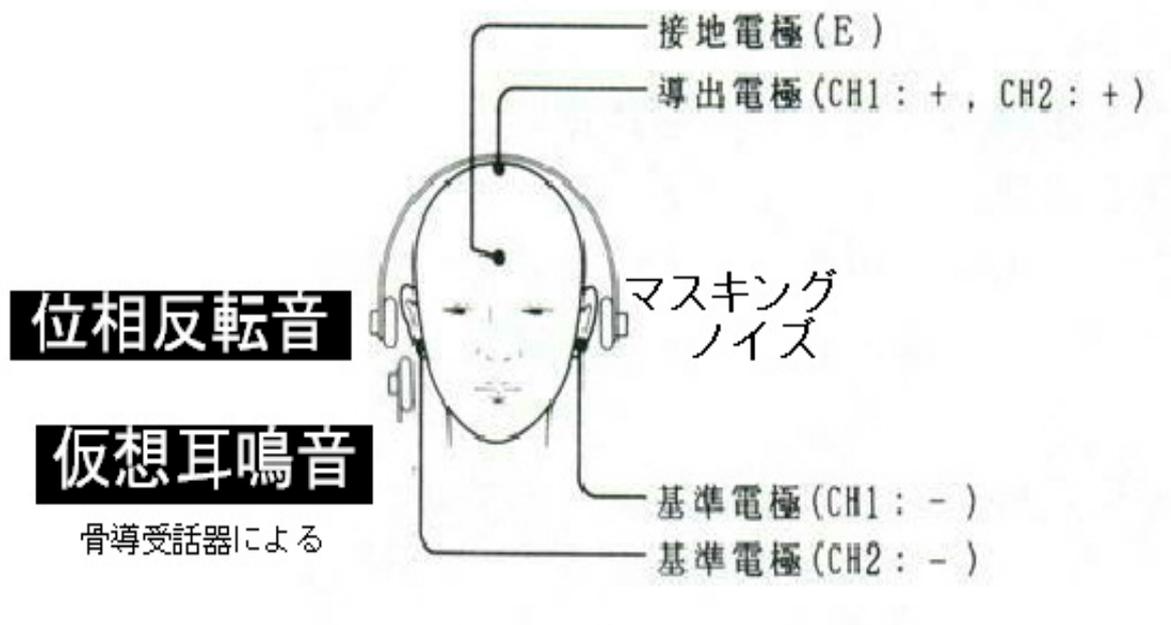


Fig.36 末梢性耳鳴 Ipsi モデル概要図

3.2.2 聴覚中枢性耳鳴 Contra モデル

蝸牛以降で基準音である仮想耳鳴と逆位相音を合成するモデルである。耳後部の骨部に骨導受話器を装着し、耳側骨部を経由して内耳蝸牛に直接基準音を印加しこれを仮想耳鳴とした。仮想耳鳴である既知音源と逆位相音を、各側にそれぞれ気導経由と骨導経由で同時に負荷した。両側蝸牛へ二種類の刺激を印加していることから反対側 *Contralateral* の意から *Contra* モデルと命名した。

双方の蝸牛内で音源が独立して神経インパルス信号に変換された後に、蝸牛神経以降、上オリーブ複合体以降で音源合成されると想定したモデルである。

両側の蝸牛に別々の音源が印加され、蝸牛内で神経発火に変換された後に情報が聴覚中枢を上向し、神経インパルス信号の変換（コーディング）や認識が

どのように行われるのかを検証する³⁹⁾。蝸牛で変換された神経インパルス信号は、蝸牛神経を通り蝸牛神経核に到達する際に交差し、ほとんどの信号は反対側に移動し上オリーブ複合体に達する。その後同側を上行し、外側毛帯核—下丘—内側膝状体—聴放線と伝達される。最終的に皮質聴覚領の脳聴覚野に到達し音として認識される。この経路間の刺激音源に対する生体反応を検証する。このモデルの概要を Fig.37 に示す。

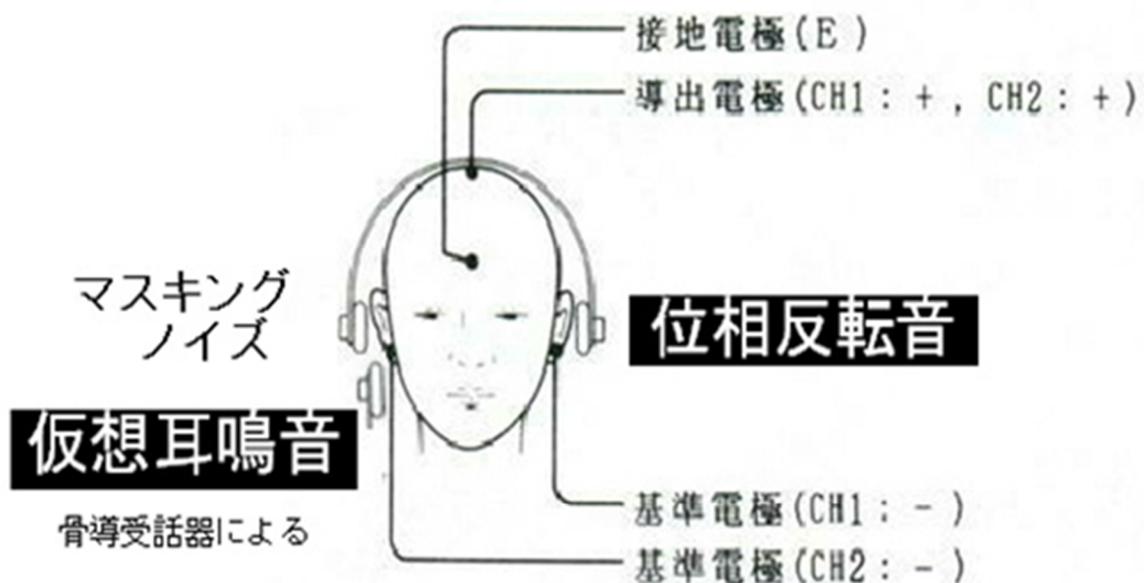


Fig.37 聴覚中枢性耳鳴 Contra モデル概要図

3.3 逆位相で効果を得るために必要な耳鳴周波数精度について

本治療システムでは音源に正弦波を使用する。従って音色は耳鳴と一致するとは限らない。いろいろな音色をもつ複合波はいくつかの純音に分解することができる。主な音源のフーリエ解析によって得られた各周波数音源を Fig.38 に示す。逆位相音には基本的に正弦波を使用するが、同定周波数について完全に耳鳴と一致するまでの精度がなくとも効果が期待される。理由として構成される主要な音源、もしくはその一部でもキャンセルできれば、全体の振幅減少は可能であること、そして特に、蝸牛に障害を持つ感音性難聴の場合、周波数弁別能は低下しており、基底膜振動により近隣の有毛細胞も興奮し発火している可能性が強いことが挙げられる。耳鳴も神経発火の特徴周波数(CF)が広範囲になっている可能性がある。通常の耳鳴ピッチマッチ検査より詳細な周波数の同定を試みることで対抗が可能となると考える。被験者には、音色と周波数の高低や音量（振幅）について十分な理解が必要である。共通の認識で問診を主なうことで耳鳴周波数をかなり正確に同定できる⁸⁷⁾。問診では、理論的に整合する結果を得るために、不要に時間をかけると逆に不正確となる場合があり被験者に配慮しながら問診を行う⁸⁷⁾。

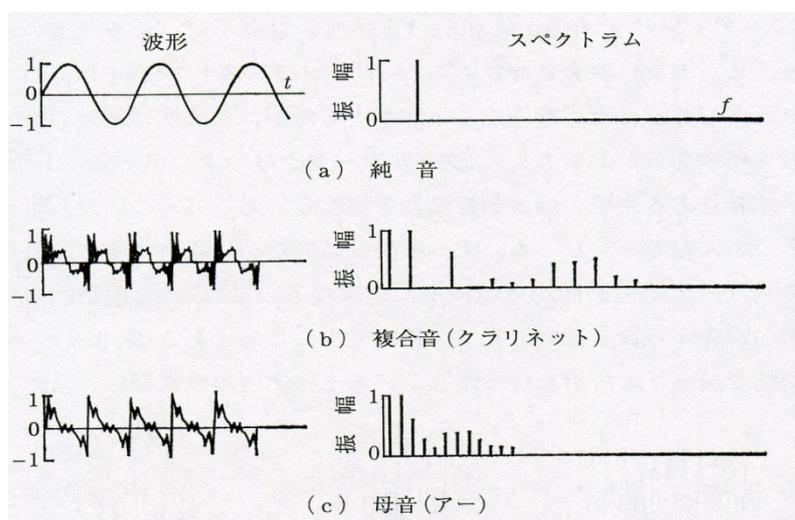


Fig.38 各種音源の波形とスペクトラム⁴⁰⁾

4. 聴性脳幹反応検査について

聴性脳幹反応とは、ヒト頭頂部より音刺激によって誘発される脳波による電位変化を記録したものである⁷⁾。この反応は通常の脳波に比較して非常に微弱である。従って通常の脳波波形に完全に覆われてしまうため通常の脳波測定は困難である。そのため測定に際しては1000~2000回程度の加算平均化処理化を行い、目的信号を増幅させ外来雑音をキャンセルする手法が必要となる。その基本的なブロックダイアグラムを Fig.39 に示す。

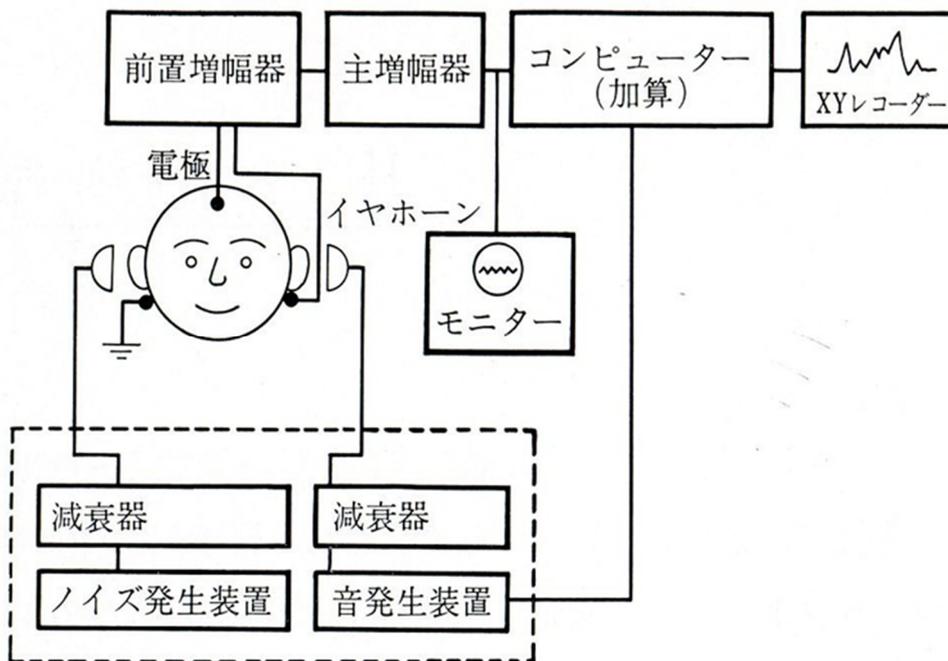


Fig.39 聴性脳幹反応記録装置ブロックダイアグラム⁷⁾

その解析時間から以下の3種類に大別される。解析時間400msまでのSVR緩反応、解析時間50msまでのMLR中間潜時反応、解析時間10~20msであるABR聴性脳幹反応、などである。反応を有する潜時が50msを境にして、「遅い成分」と「速い成分」に分けられる⁷⁸⁾。

4.1 SVR (緩反応)

この遅い成分については1939年、P.A.Davisが“on effect”、H.Davis、が“K-complex”として発表したもので、聴覚に特異的な反応ではなく体制知覚や視覚などの刺激によっても出現する非特異的誘発反応とされている。特に頭頂部(Vertex)誘導にて最も明瞭に記録される事から、Bancaudらにより“V-potential”と呼ばれるようになった。そして「速い成分」であるABRとMLRなどとは区別され、潜時が50ms以後の遅い成分はSVRと呼称されるようになった⁷⁹⁾。

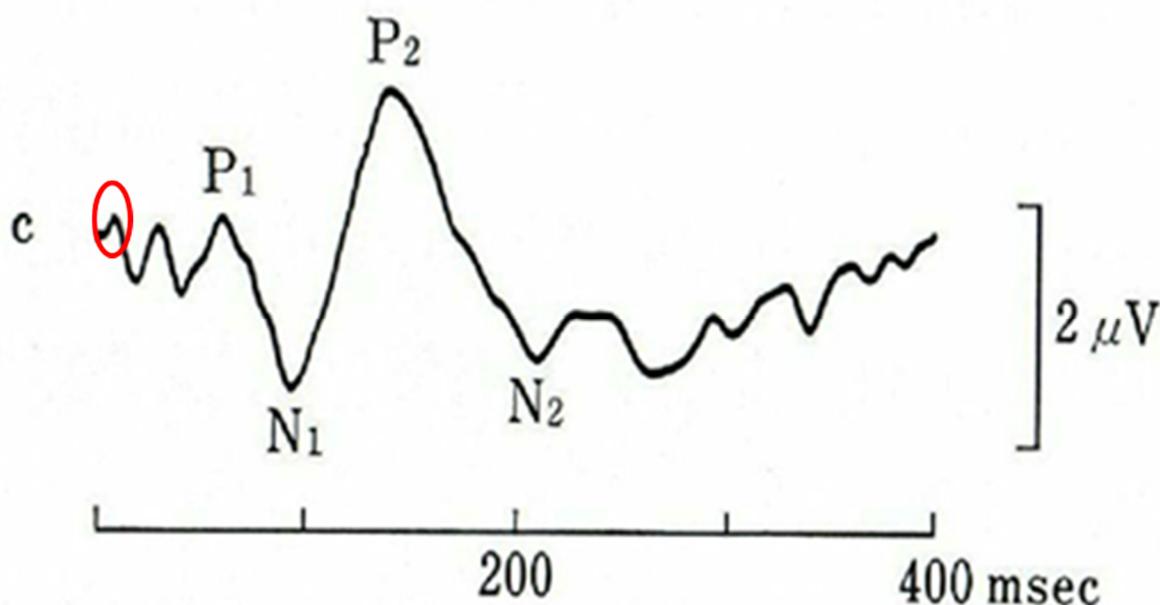


Fig.40 SVR 波形⁷⁹⁾

典型的波形として P1、N1、P2、N2 の 4 相の波形を示すが、西田らは SVR の反応波形について詳細に検討した結果、波形は 5～6 の型に分けられることを報告した。波形を Fig.40 に示す。赤枠は ABR 波形の範囲である。⁶⁵⁾⁶⁶⁾ 反応波形には種々の型があり、必ずしも 4 相の P1、N1、P2、N2 を命名するのは容易ではない。MLR（聴性中間反応）と比較し、より高位中枢からの反応と考えられている。Picton らは Frontal association cortex が N1 および P2 の origin と推測している⁸⁰⁾。

4.2 MLR（聴性中間反応）

頭皮上にて記録される誘発脳波の潜時 50ms 以内に認められる反応である。反応波形の判定に関しては再現性に富み、かつ安定性のある P0、Na、Pa 成分を指標としている。波形を Fig.41 に示す。特に Na-Pa 成分が最も再現性が高く安定している。1958 年に Geisler らによって報告された⁸¹⁾。

4.3 ABR（聴性脳幹反応）

音刺激によって音エネルギーが感覚装置である外耳、中耳、内耳を通過した後、神経インパルス信号に変換され第 8 神経を通過し脳幹に至る経緯での神経インパルスを追跡可能である。ABR 波形を Fig.42 に示す。

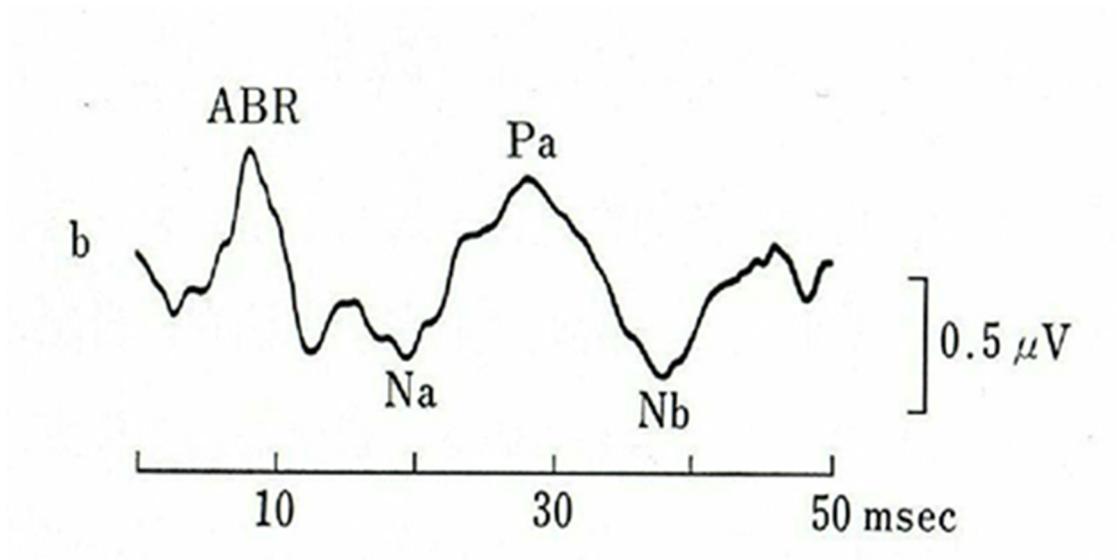


Fig.41 MLR 波形 77)

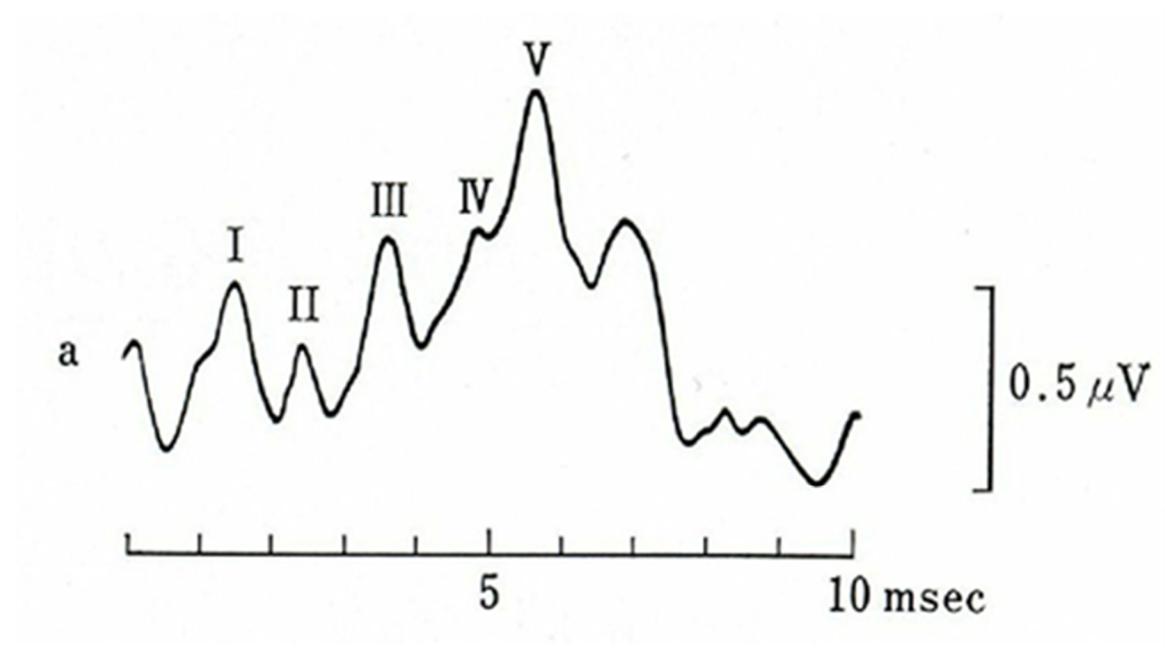


Fig.42 ABR 波形 77)

4.3.1 ABR の解剖学的起源

ABR の発生部位の概略について Fig.43 に示す。以下に各波形（第 I 波より第 V 波まで）の解剖学的起源について述べる。第 I 波は蝸牛神経由来によるものである。第 II 波が蝸牛神経核由来、第 III 波が上オリーブ核由来、第 IV 波が外側毛帯由来、そして第 V 波が下丘由来といわれている。それぞれの波形と解剖学的位置の概略を Fig.44 に示す。ABR における各波形の出現潜時はその部位からの活動電位に由来する。

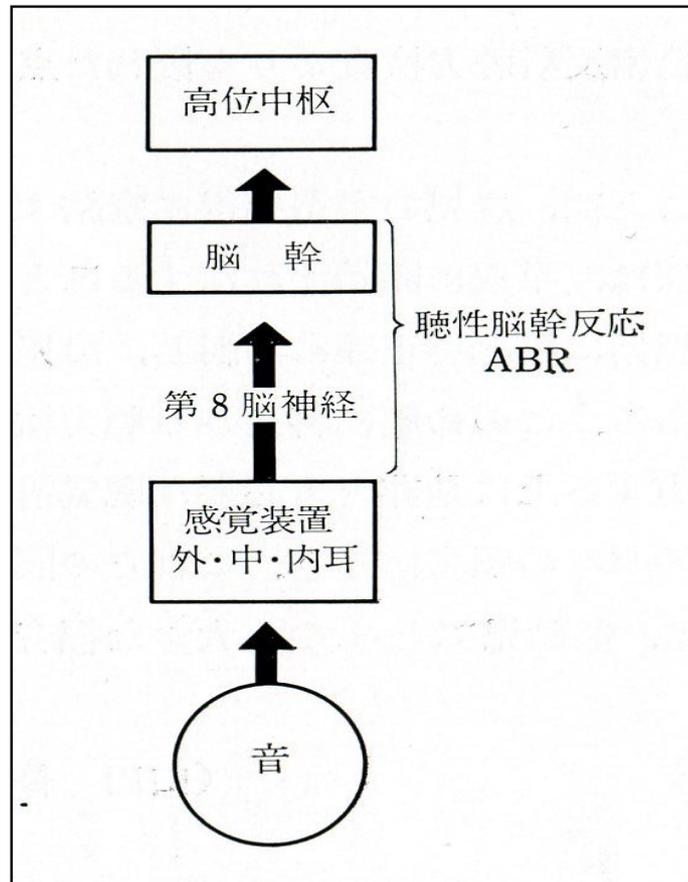


Fig.43 ABR 発生部位概略 77)

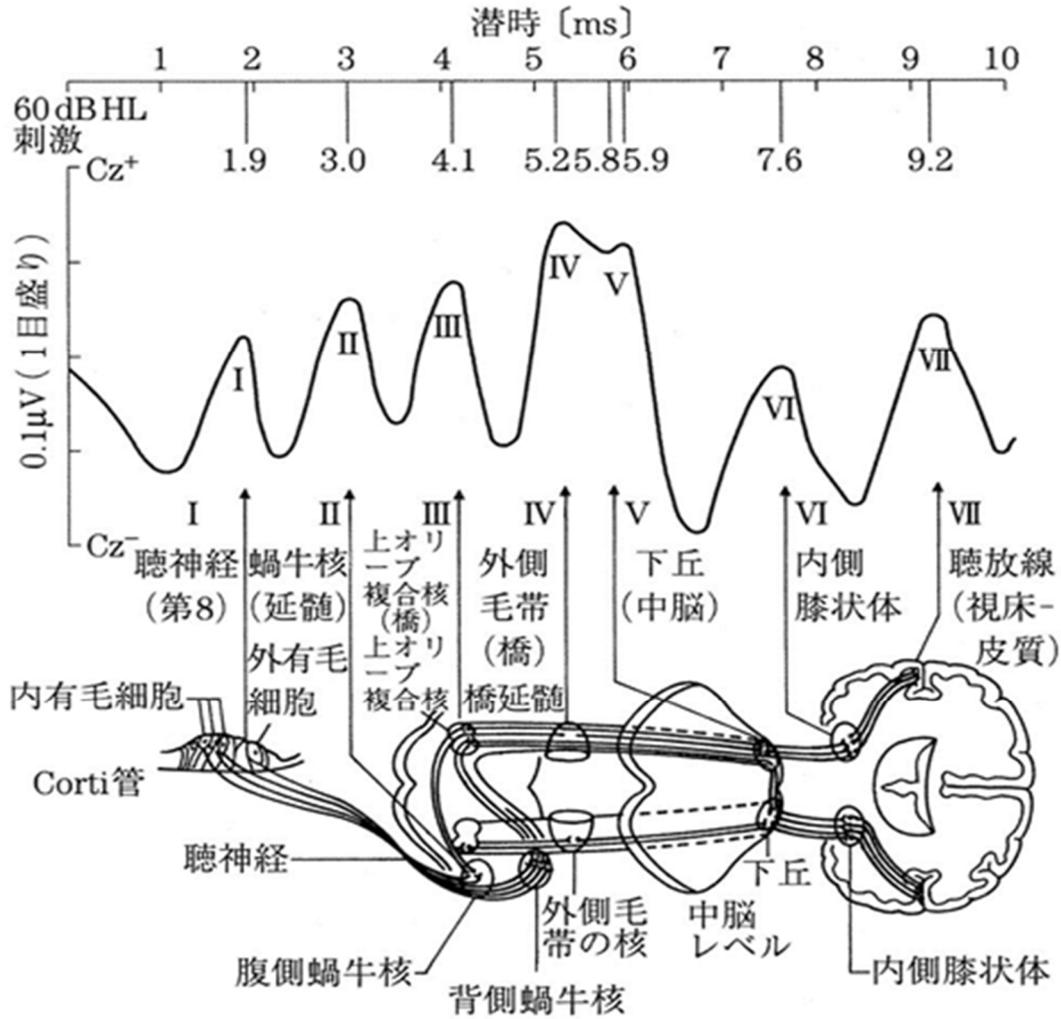


Fig.44 ヒトの聴性脳幹反応各成分の発生部位概略⁸³⁾

4.3.2 ABR 閾値と聴覚閾値との相関

純音による聴力閾値（標準純音聴力検査）と ABR 閾値との関係を Fig.45 に示す。ABR にて刺激音の振幅を減弱していくと各波の潜時は延長傾向を示し、やがて聴覚閾値付近において急激な潜時延長もしくは消失を伴う。その時の刺激音圧を ABR 閾値という。この値は聴覚閾値と良く相関する。特に第 V 波においては聴覚閾値と非常に良く相関し、他覚的聴覚検査として確立している⁸²⁾。乳幼児など通常の聴力検査の応答が不可能な場合に聴力検査として頻用される

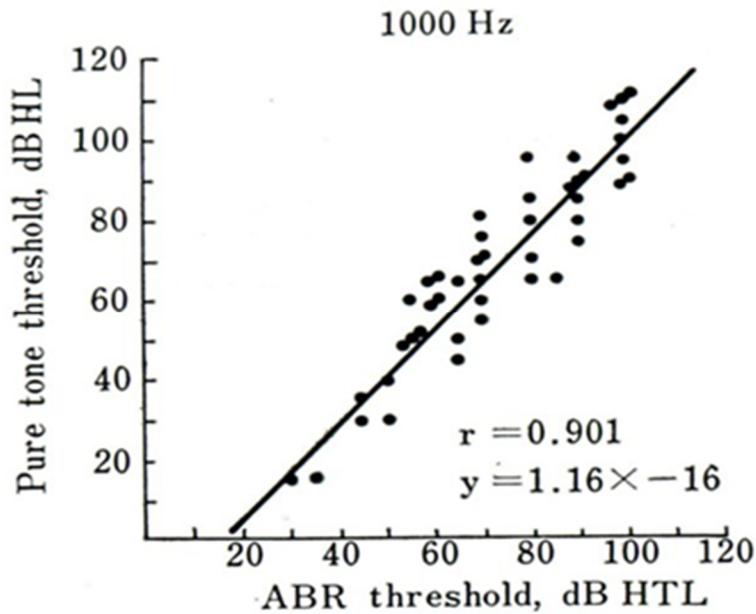


Fig.45 聴力閾値と ABR 閾値⁷⁷⁾

標準聴力者と伝音難聴では、ABR 閾値は純音閾値より 15dB ほど高く、中等度難聴では ABR 閾値は純音閾値より 10dB ほど高い結果となる。しかし高度感音難聴では ABR 閾値と純音聴力閾値の平均は一致する。ABR 閾値から純音閾値を推定するには、約 10dB 程度の誤差を考えると良い。健常聴力者における ABR 検査音圧と各波形の潜時、振幅比について Table 1 に示す。

なお骨導受話器を使用した検査における健常聴力者の反応例を Fig.46 に示す。約 10 名の被験者の V 波のピーク潜時は、50dB HTL で 7.5 ± 0.5 msec、40dB HTL で 8.2 ± 0.5 msec、30dB HTL で 9.0 ± 0.6 msec、20dB HTL で 10.3 ± 0.9 msec、10dB HTL で 11.5 ± 1.0 msec を示している⁸³⁾。

Table 1 検査音圧の変化と ABR の潜時、振幅比⁸³⁾

dB	I波	II波	III波	IV波	IV-V波	V波	VI波	V/I 振幅比
80	1.6±0.1	2.7±0.1	3.8±0.1	5.0±0.2	5.4±0.2	5.8±0.2	7.0±0.2	1.4±0.1
70	1.7±0.1	2.8±0.1	3.9±0.1	5.1±0.2	5.5±0.2	5.9±0.2	7.0±0.2	1.2±0.2
60	1.8±0.1	2.9±0.2	4.0±0.2	5.2±0.3	5.6±0.2	6.0±0.2	7.3±0.2	1.2±0.2
50	1.9±0.1	2.9±0.2	4.1±0.2	5.3±0.3	5.7±0.3	6.1±0.2	7.4±0.2	1.2±0.2
40	2.1±0.2	3.2±0.3	4.2±0.2	5.3±0.3	5.8±0.3	6.2±0.2	7.4±0.3	
30	2.4±0.2		4.4±0.1	5.4±0.3	6.1±0.3	6.4±0.3	7.7±0.3	
20	2.5±0.3				6.6±0.3	6.9±0.3		
10						7.5±0.4		

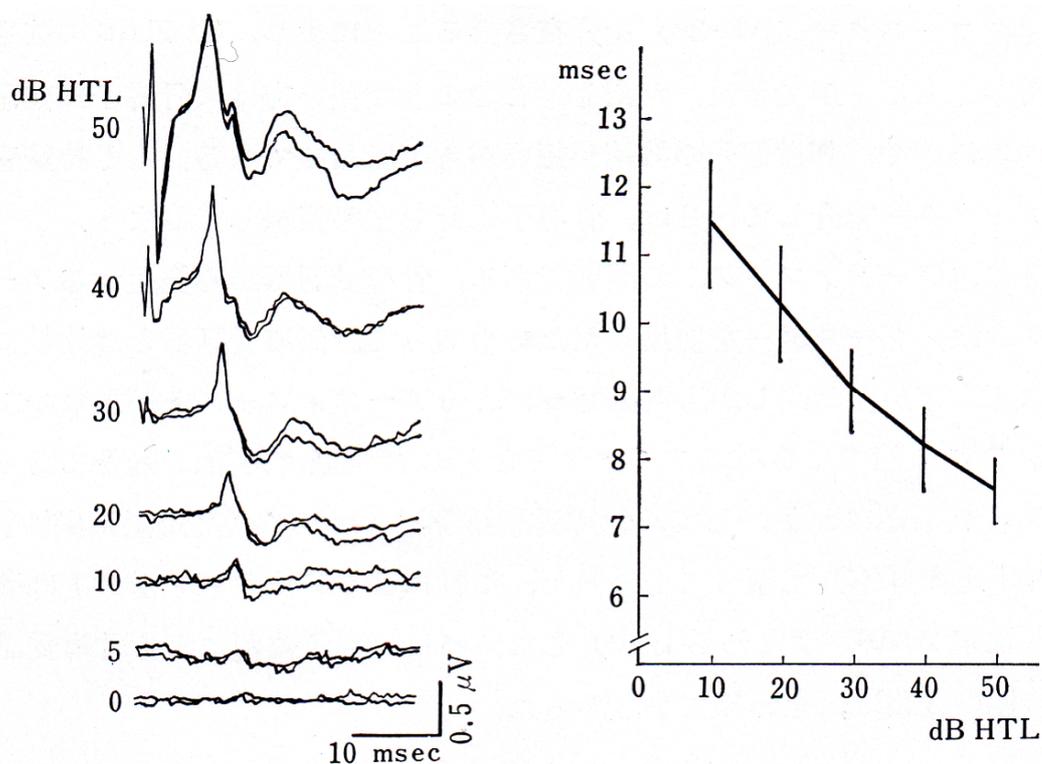


Fig.46 健常聴力者の骨導 ABR (左)、骨導 ABRV 波潜時—強さ曲線 (右)⁸³⁾

5. 予備試験

5.1 予備試験方法

なぜ耳鳴りが起こるのか。耳鳴は、外耳道から大脳皮質に至るまでの聴覚路のあらゆる部位で生じる。耳鳴の分類にはいくつかあるが、障害部位で大別すると主に内耳もしくは聴神経自身の障害とする末梢説と、脳に原因があるとする中枢説の二種類に分類される¹⁰⁾。

末梢性耳鳴は、耳介から蝸牛神経発火までの過程のいずれかに原因があつて生じる耳鳴を示し、その原因の多くが蝸牛の障害に起因する。

中枢性耳鳴とは、蝸牛以降から大脳の聴覚野までの過程のいずれかが原因で生じる耳鳴を示す¹⁰⁾。

本試験の有効性を検証するために、それぞれの耳鳴について、仮想の耳鳴を設定し、その逆位相を蝸牛に印加して音源刺激による生体反応を検証した。仮想耳鳴音とした既知基準音とその逆位相音が、聴覚伝導路の、音合成が行われると思われる部位から 2 種類の耳鳴モデルを作成した。基準既知音と逆位相音を同時に蝸牛に印加し ABR（聴性脳幹反応）の潜時値の変動を追跡した。逆位相処理を行わないものをコントロールとして比較検証した。ABR における潜時値を比較することで聴覚閾値を推測するものである⁸⁴⁾。耳鳴モデルは、「3.2 仮想耳鳴による耳鳴モデル」参照されたい。

被験者には、耳鳴を有さない健常学生 7 名（男性 5 名、女性 2 名）年齢 23.0 歳±1.0 歳に検査内容を説明し、同意を得た後に実施した。試験風景を Fig.50 に示す。各モデルの聴性誘発反応検査(ABR)を測定し、第 V 波域値の有意差を各モデルのコントロールとの比較を行い検証した。なおこの試験は北里大学保健衛生専門学院倫理審査委員会の承認を得て実施した。

5.1.1 ABR（聴性脳幹反応）測定環境

データ加算処理回数 1000 回、解析時間 20ms、フィルター処理条件 Low cut filter 10Hz、High cut filter 3kHz とし、脳波電極位置は 10/20 法による Cz-A1 Cz-A2 によって測定を行った。

聴性脳幹反応検査（ABR）は加算平均処理のため同期処理を行う。クリック処理を行うため、純粋な正弦波を使用しても正確には正弦波と異なる別の音色を有する。反応の信頼性および再現性を十分に確保するために、経験的に 3KHz の純音を 10Hz でクリック処理音に変換したものを標準としている。ただしクリック処理波形は、正弦波とは異なり音刺激として臨床上聴覚域値との相関に疑問があるとの報告もある⁸³⁾。基準音である仮想耳鳴には、低音 500Hz、高音 2kHz におけるトーンバースト音を使用した。音の概略図を Fig.47 に示す。また刺激音の設定を Table 2 に示す。

Table 2 ABR における刺激音源設定

Auditory Type	Tone Burst
Tone Frequency	500Hz/2 KHz
Output Phase Virtual Tinnitus	COND (Condensation)
Phase Inversion	RARE (Rarefaction)
Plateau Time	50ms
Rise Time	10ms
Fall	10ms
Stimulus Rate (Click Rate)	10 Hz
Stimulus Duration Time	0.1ms

仮想耳鳴として設定した既知基準音の出力位相(Output Phase) はCONDに、気導経路による逆位相音は RARE に設定した。出力位相の模式図を Fig.48 に示す。骨導受話器には、標準純音聴力検査で使用される「骨導端子」を使用し、耳介骨部にヘッドバンドにて圧着固定した (Fig.49)。なお実験に使用した骨導受話器を Fig.50 に示す。

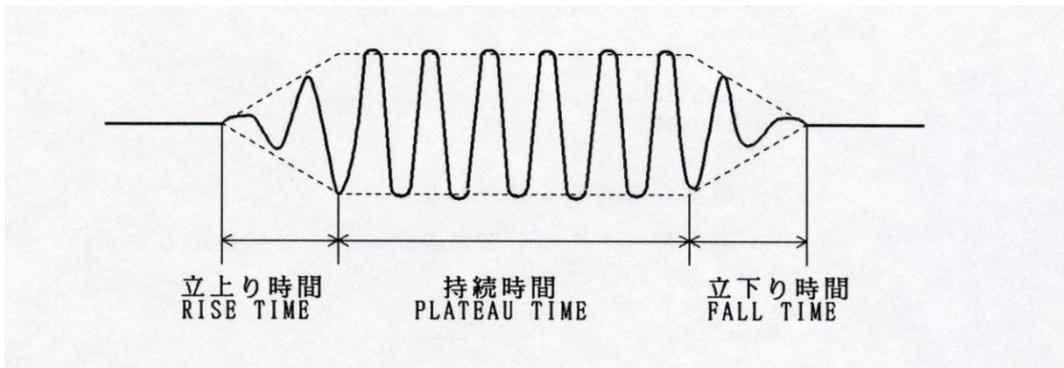


Fig.47 トーンバースト概略図 83)

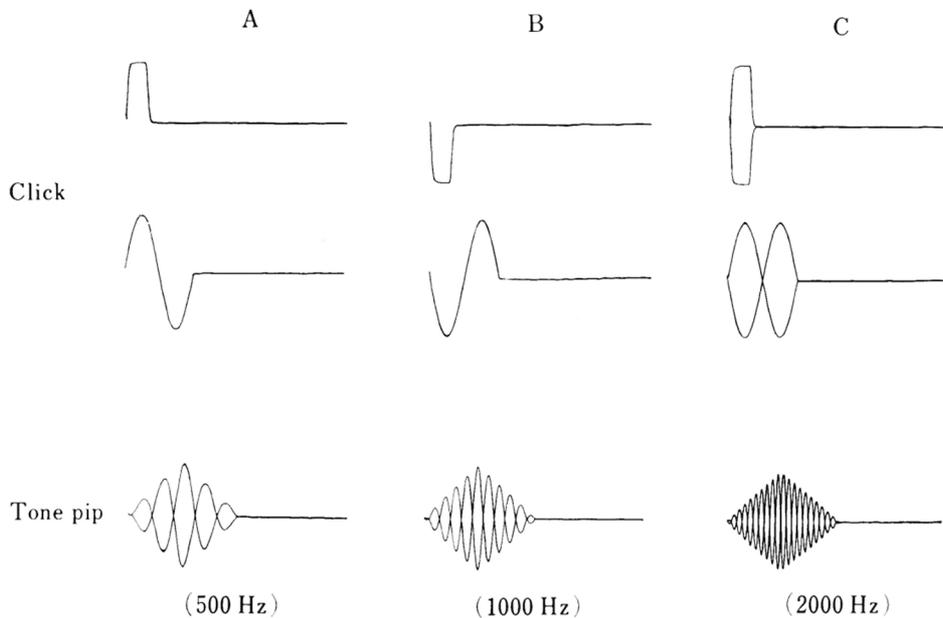


Fig.48 上段はクリック(上は $100\mu\text{s}$ の矩形波、下は 3kHz のサイン波一周期) Aは Rarefaction、Bは Condensation、Cは Alternate のクリックを示す。下段は 500 、 1000 、 2000Hz のトーンピップ波形(持続時間なし)で、逆位相波形を重ねてある。77)



Fig.49 骨導受話器「骨導端子」装着風景



Fig.50 骨導受話器 BR41-0008、骨導ヘッドバンド BR41S047.RION Medical

予備試験における ABR 測定風景を Fig.51 に、測定に使用した筋電図・誘発反応検査装置日本光電社製 M4104/MEB5304 を Fig.52 に示す。

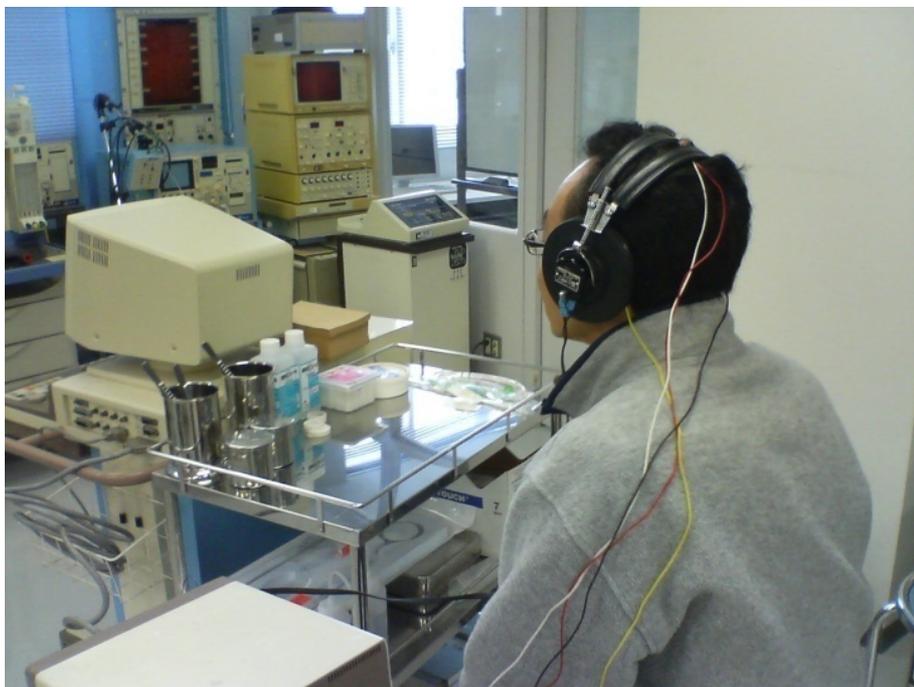


Fig.51 予備試験 ABR 測定風景



Fig.52 (筋電図)誘発反応検査装置 日本光電社製 M4104 (左) /MEB5304 (右)

5.2 予備試験結果

5.2.1 末梢性耳鳴 Ipsi モデル低音刺激結果

ABR V 波の潜時について、コントロールと逆位相を比較した結果を Fig.53 a に示す。7 例中 5 例で延長を認めた。明らかな延長 2 例、延長傾向 3 例、短縮 2 例であった。Fig.53 b にそれぞれの閾値の平均値とその標準誤差を示す。

Paired-t test による結果では、コントロールと逆位相音との ABR 潜時に有意差は得られなかった($p>1.0$)。上記結果を潜時変化量で比較したものを、Fig.53 c に示す。潜時変化範囲は+0.56ms から-0.66ms、平均値 0.04ms、標準偏差は 0.37 であった。

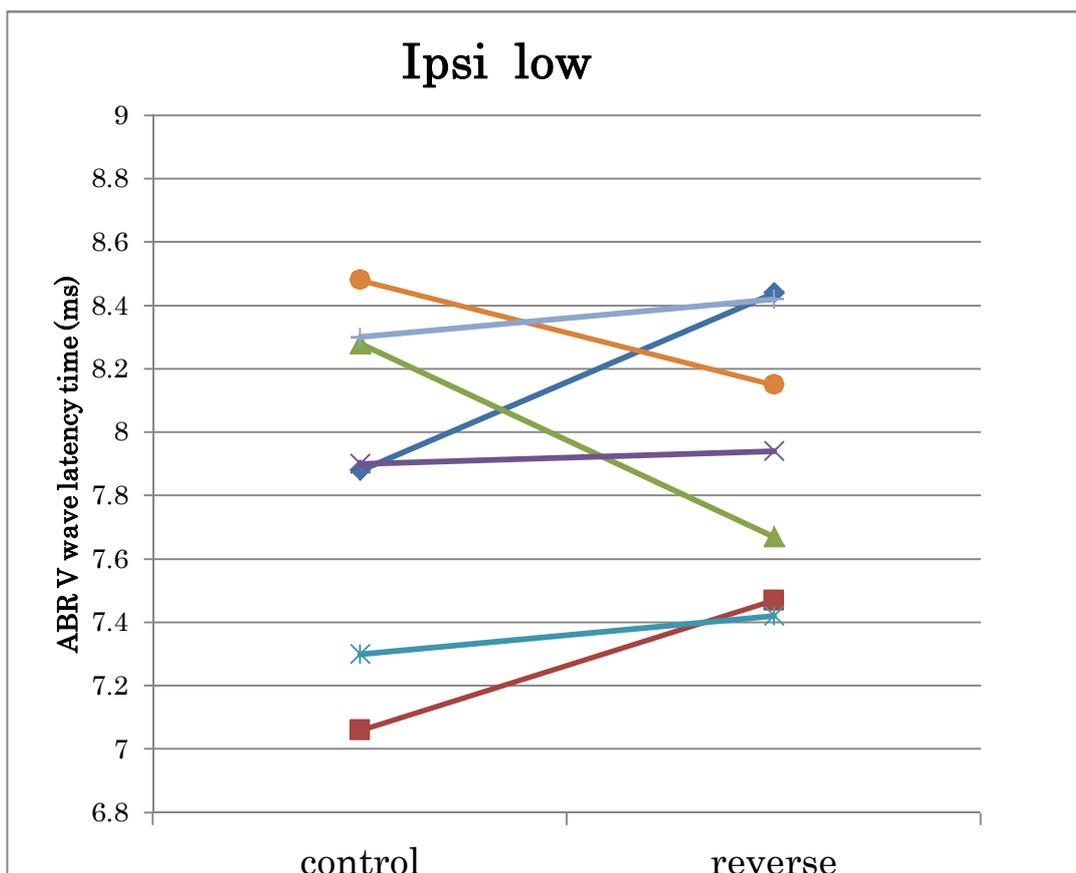


Fig.53a 末梢性耳鳴 Ipsi モデル低音刺激による ABR 潜時変化

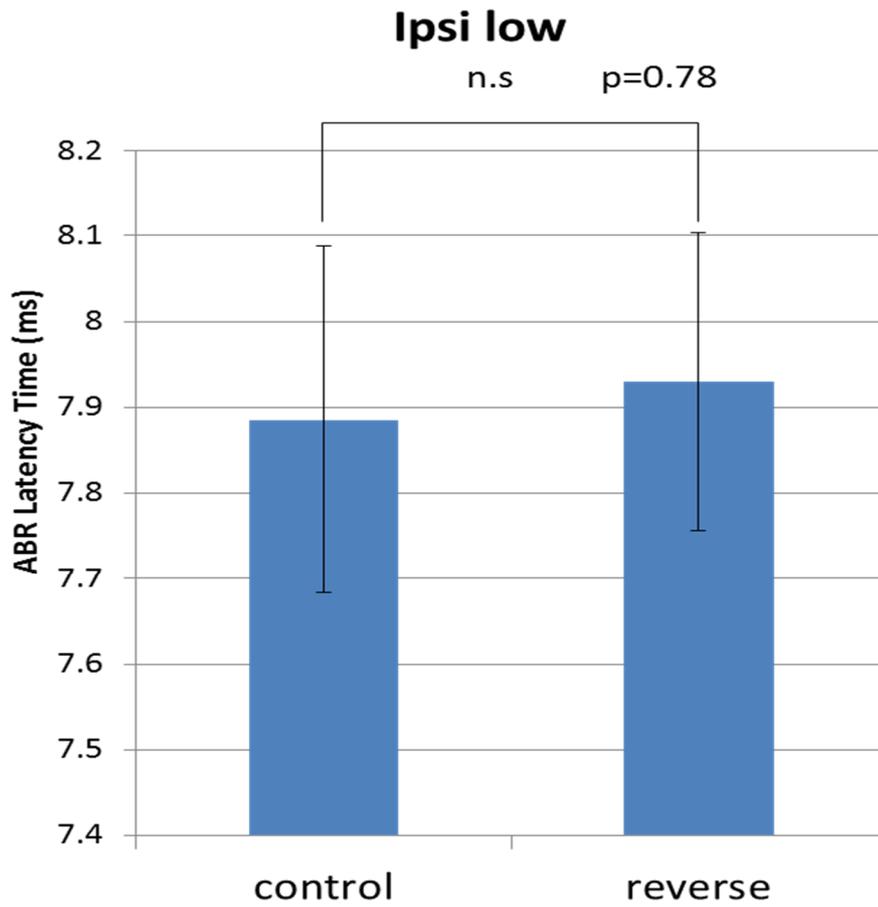


Fig.53b コントロールと試験後の ABR 潜時比較

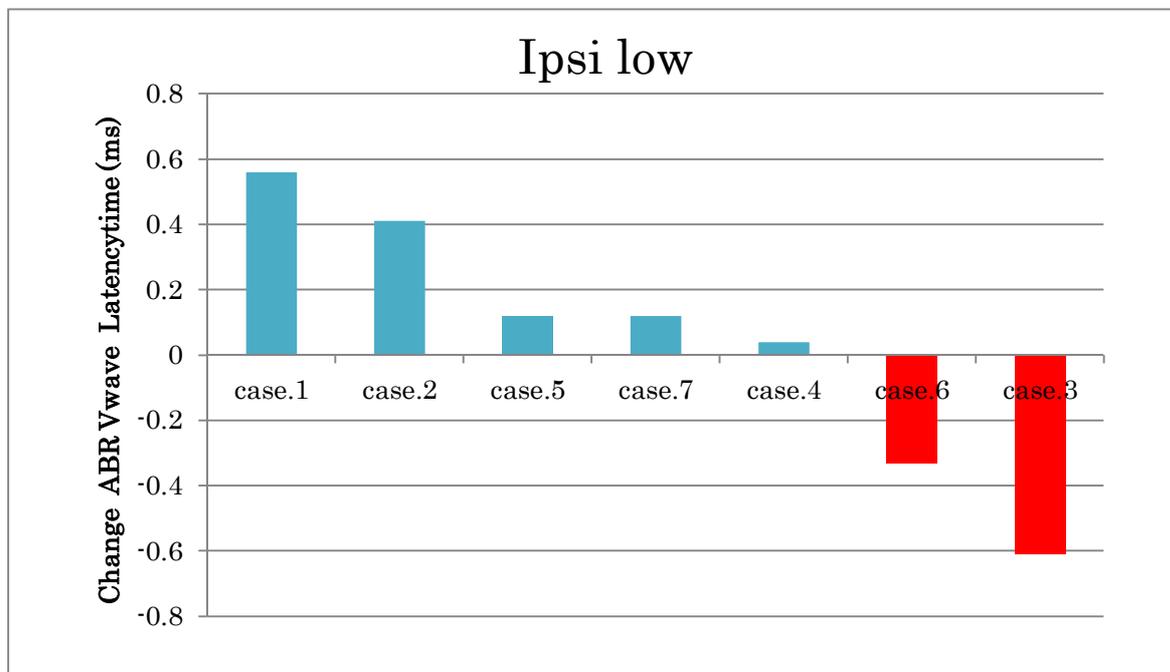


Fig.53c 末梢性耳鳴 Ipsi モデル低音刺激による ABR 潜時変化量

5.2.2 末梢性耳鳴 Ipsi モデル高音刺激結果

潜時をコントロールと比較した結果を Fig.54 a に示す。7 例中全例で短縮を認めた。Fig.54 b にそれぞれの閾値の平均値とその標準誤差を示す。Paired-t test による結果では、コントロールと逆位相音の比較で潜時変化に有意差を得た($p < 0.001$)。上記結果を潜時変化量で比較したものを Fig.54 c に示す。潜時変化範囲は最大 -0.14ms 、最小 -0.56ms で、平均値 -0.33ms 、標準偏差は 0.12 であった。

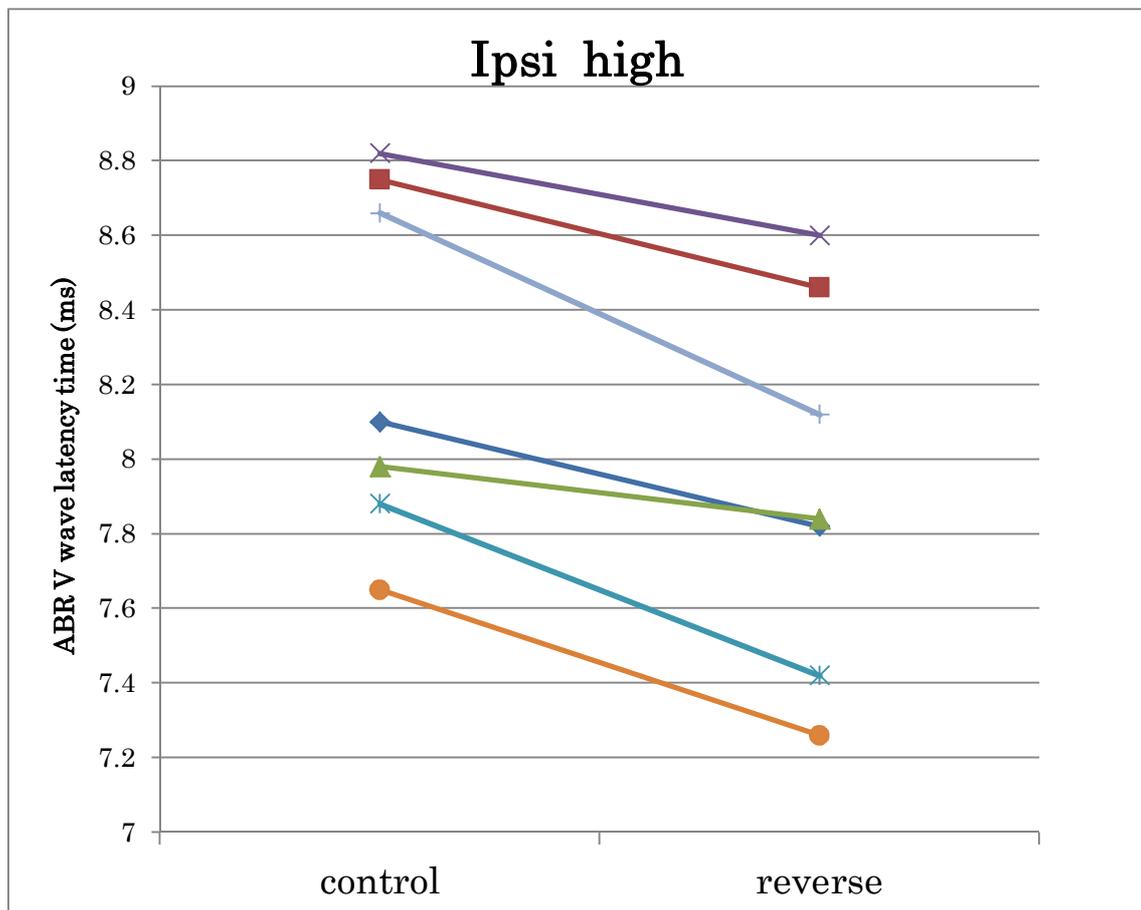


Fig.54 a 末梢性耳鳴 Ipsi モデル高音刺激による ABR 潜時変化

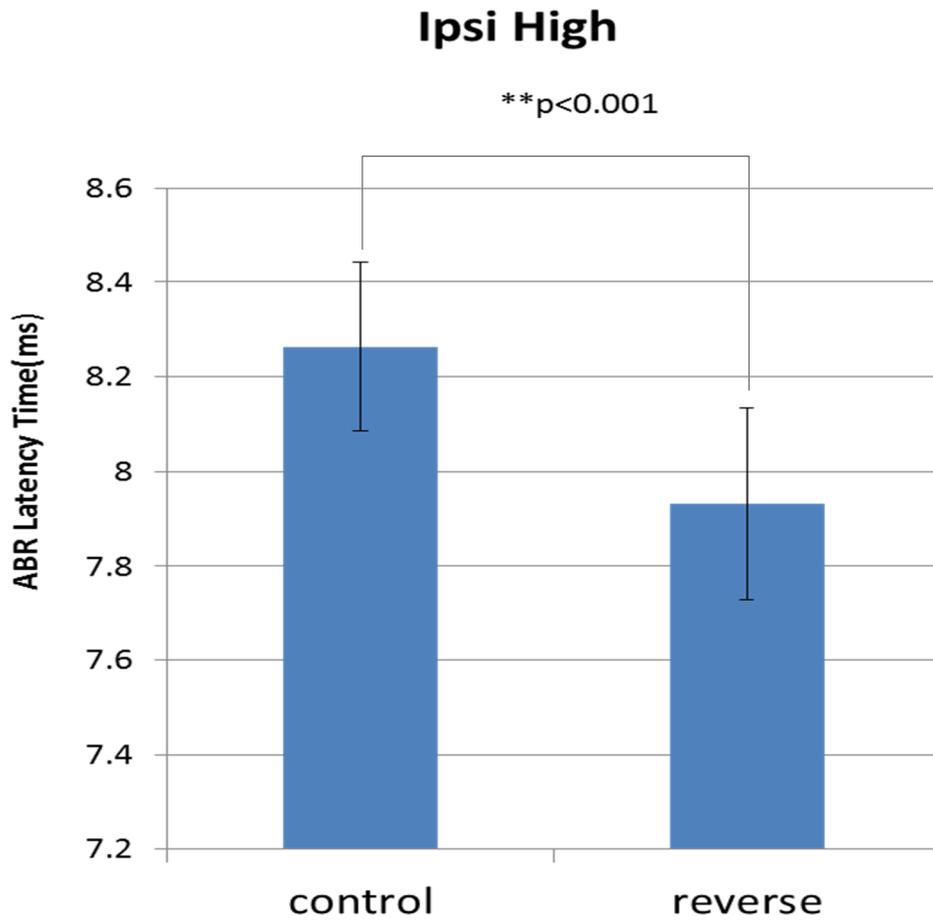


Fig.54 b コントロールと試験後の ABR 潜時比較

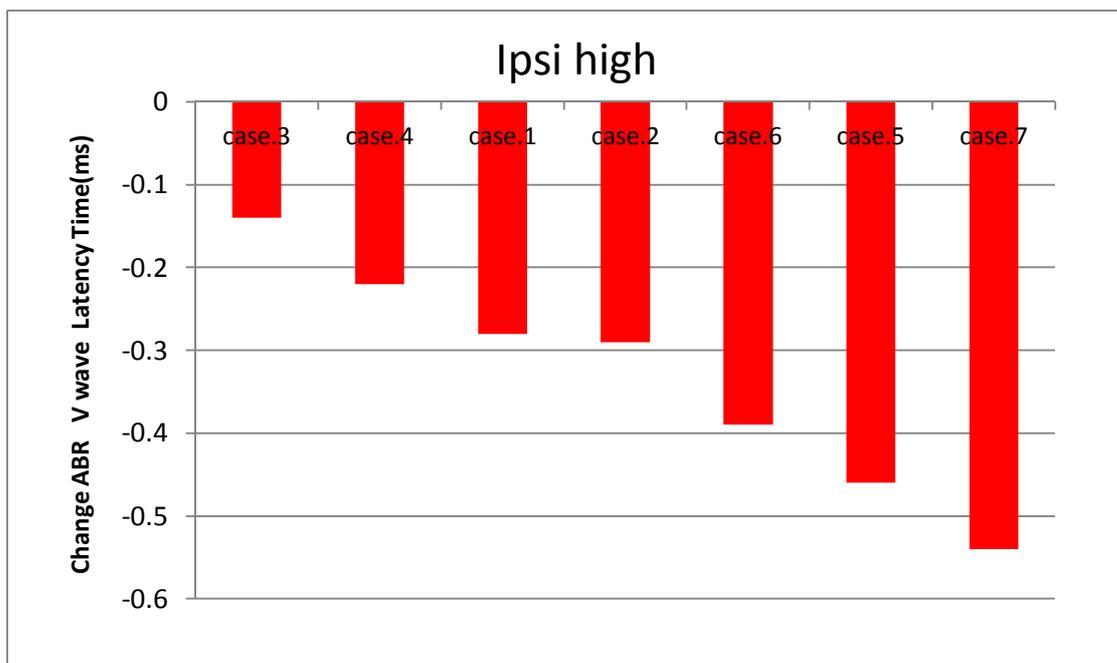


Fig.54 c 末梢性耳鳴 Ipsi モデル高音刺激による ABR 潜時変化量

5.2.3 中枢性耳鳴 Contra モデル 低音刺激

潜時をコントロールと比較した結果を Fig.55 a に示す。7 例中 5 例で延長を認めた。明らかな延長 2 例、延長傾向 3 例、短縮傾向 1 例、短縮 1 例であった。Fig.55 b にそれぞれの閾値の平均値とその標準誤差を示す。Paired-t test による結果では、コントロールと逆位相音の比較で潜時変化に有意差は得られなかった($p>0.10$)。潜時変化量を比較したものを Fig.55 c に示す。潜時変化量の範囲は最大 0.88ms、最小 -0.33ms で、平均値 0.21ms、標準偏差は 0.36 であった。

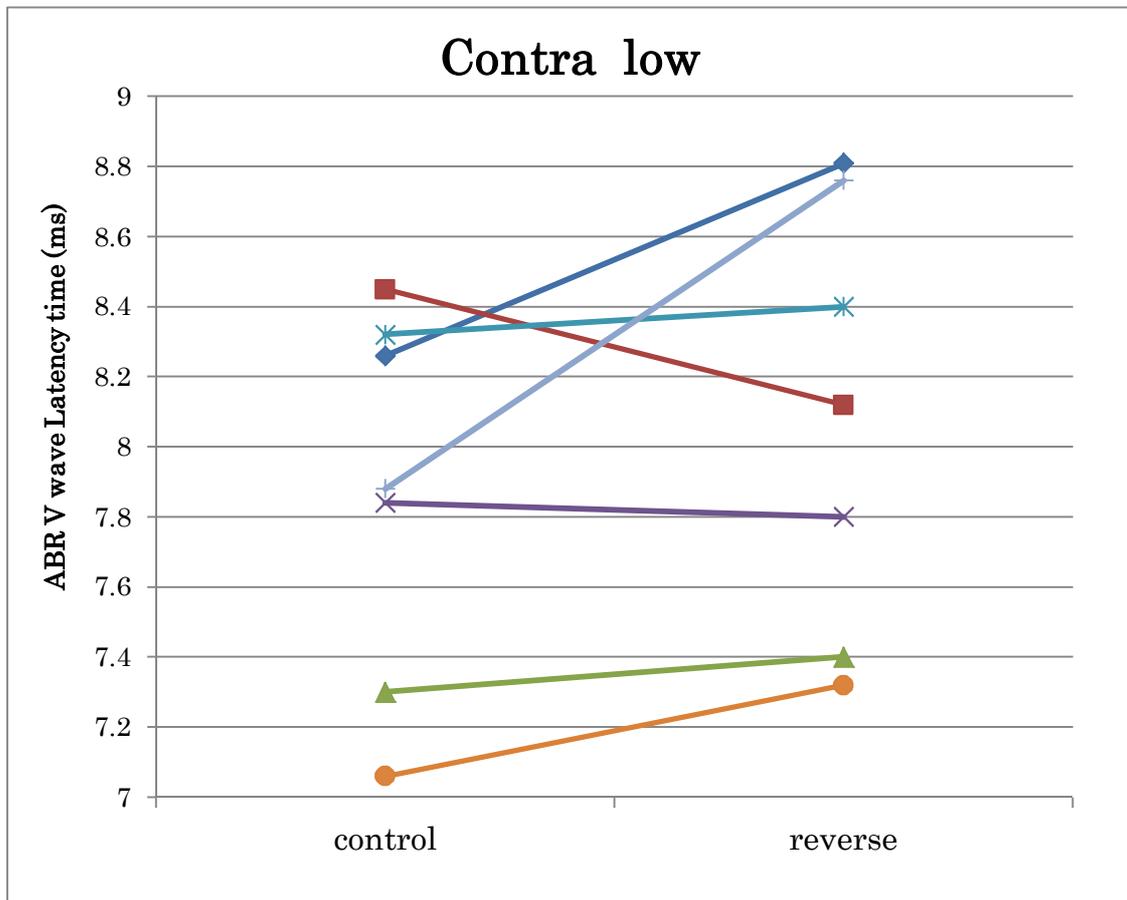


Fig.55 a 中枢性耳鳴 Contra モデル低音刺激による ABR 潜時変化

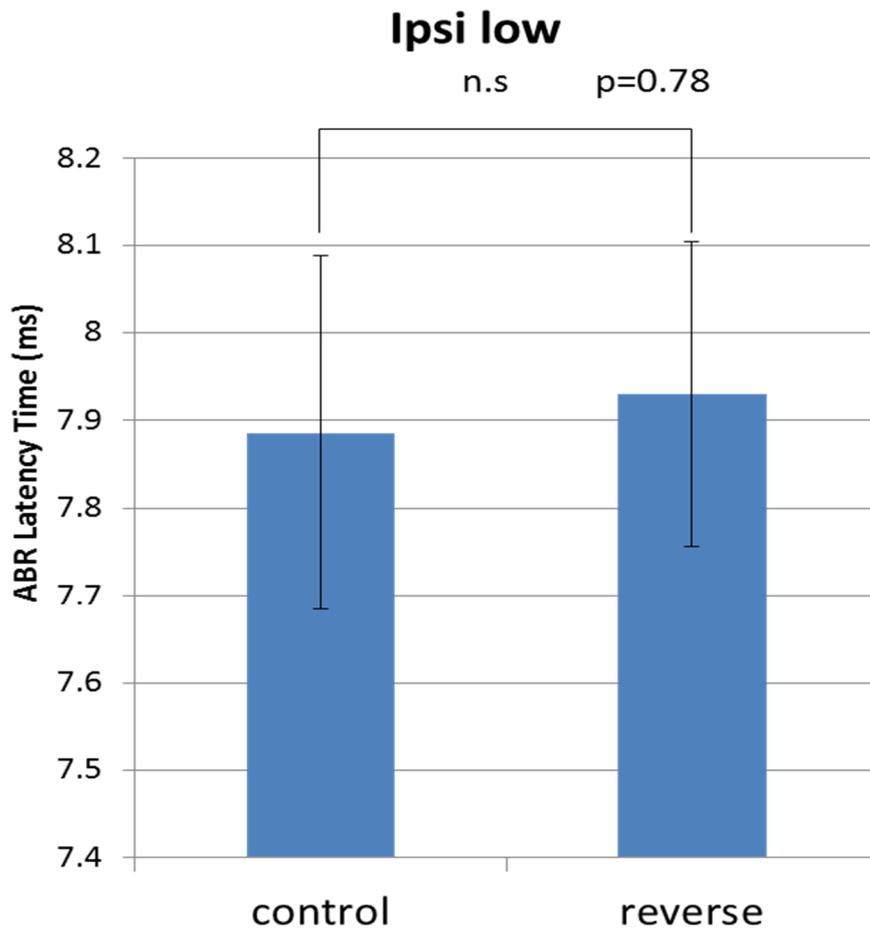


Fig.55 b コントロールと試験後の ABR 潜時比較

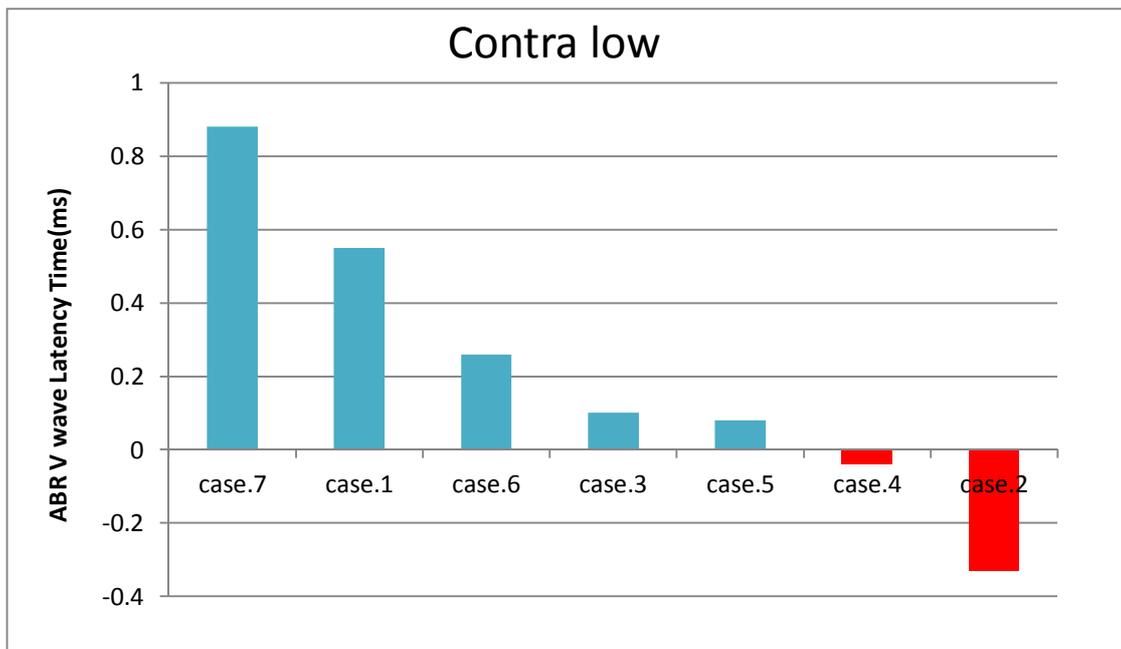


Fig.55 c 中枢性耳鳴 Contra モデル低音刺激による ABR 潜時変化量

5.2.4 中枢性耳鳴 Contra モデル 高音刺激

潜時をコントロールと比較した結果を Fig.56 a に示す。7 例中 3 例において位相反転による潜時延長を認めた。延長 1 例、延長傾向 2 例、短縮傾向 2 例、短縮 2 例であった。Fig.56 b にそれぞれの閾値の平均値とその標準誤差を示す。Paired-t test による結果では、コントロールと逆位相音の比較で潜時変化に有意差は得られなかった($p>0.1$)。潜時変化量を比較したものを Fig.56 c に示す。潜時変化量は最大で 0.58ms、最小で -0.66ms、平均値 -0.07、標準偏差 0.35 であった。

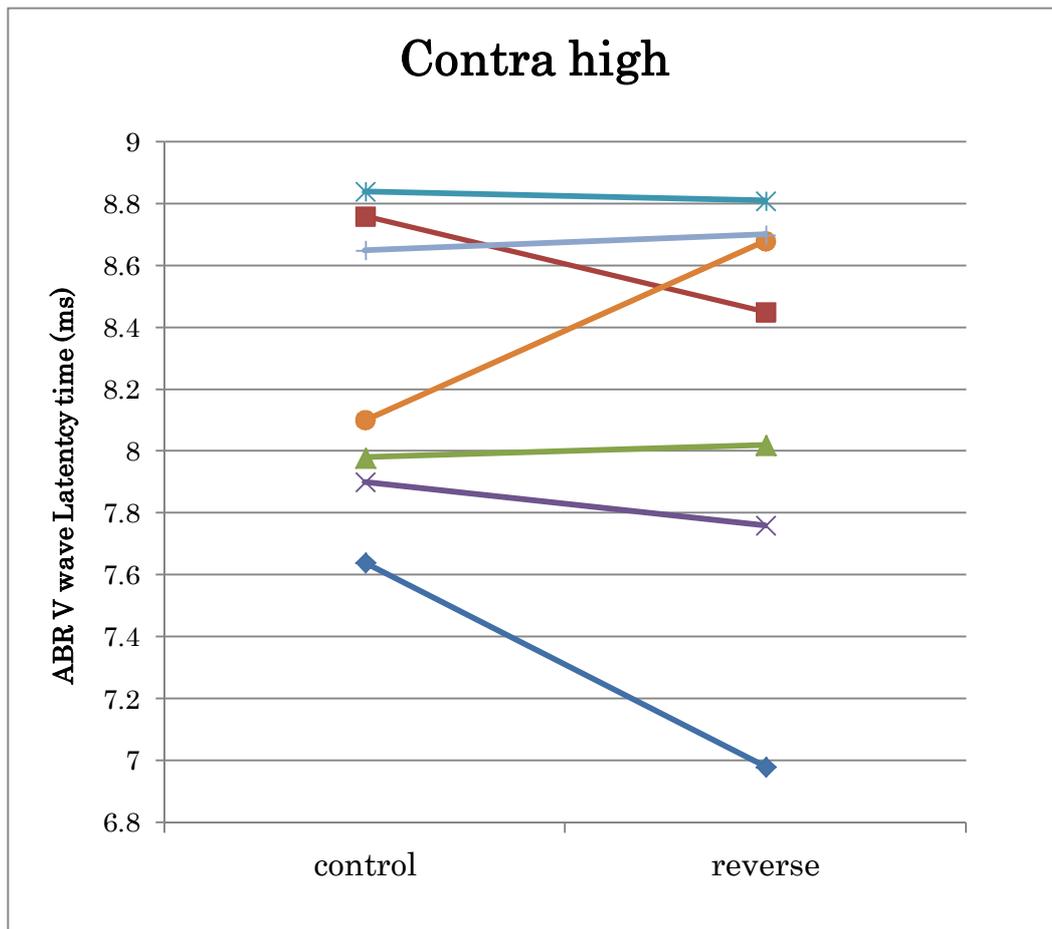


Fig.56 a 中枢性耳鳴 Contra モデル高音刺激による ABR 潜時変化

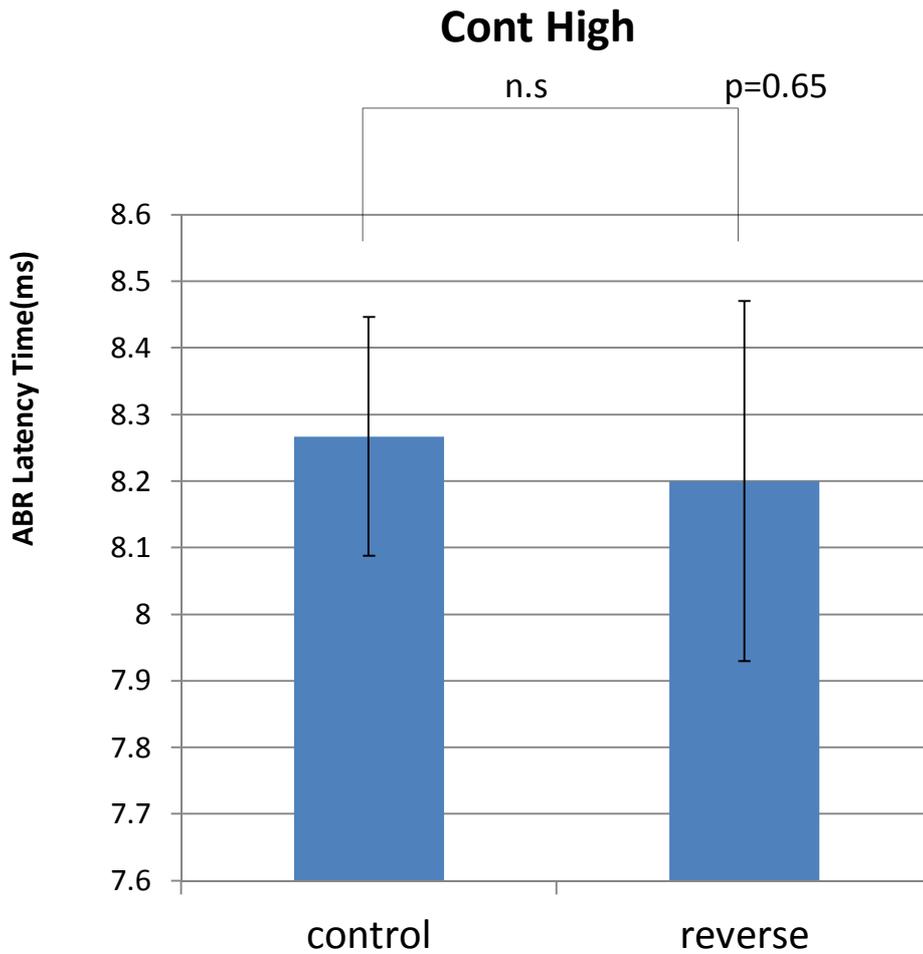


Fig.56 b コントロールと試験後の ABR 潜時比較

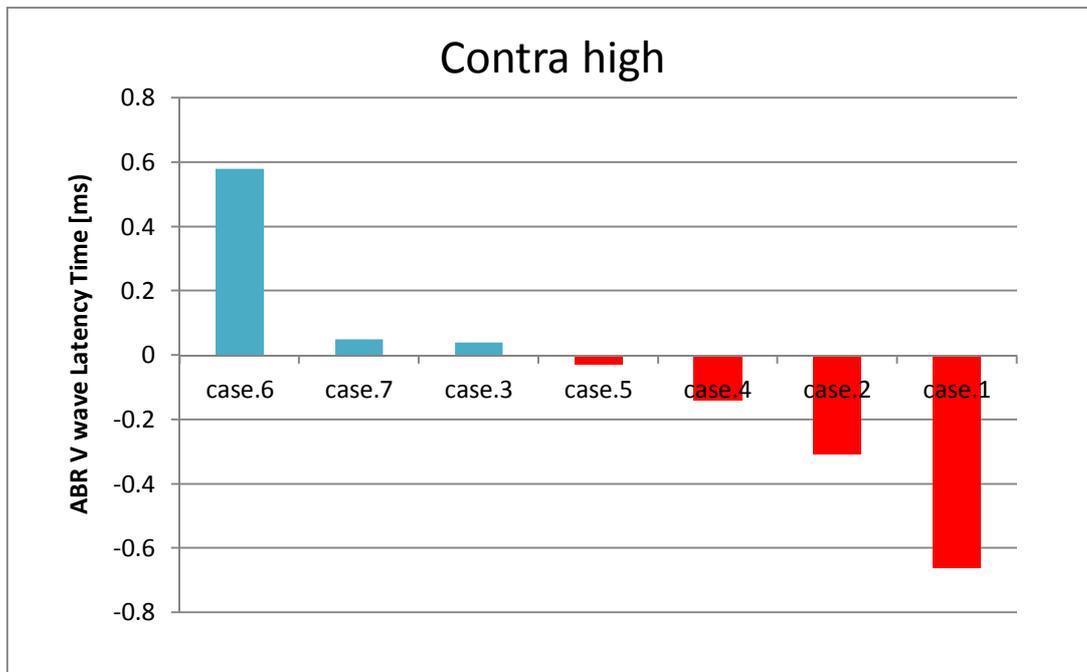


Fig.56 c 中枢性耳鳴 Contra モデル高音刺激による ABR 潜時変化量

6. 試験方法

6.1 被験者試験の実施手順

被験者試験では、基礎疾患を持たない耳鳴を有する被験者を対象に、臨床研究に関する説明文書に沿って説明を行い、同意が得られた方を対象として実施した。この試験は北里大学倫理審査委員会による承認を得て実施している。「患者様（臨床研究の対象者）への説明文書」「研究同意書」「研究同意撤回書」を付録に添付する。なお音源を加えることを、内耳蝸牛へは「印加」、被験者へは「負荷」と記載した。

被験者試験の概略図を Fig.57 に示す。以下 1. 「検出」、2. 「演算」、3. 「提示」の順番に説明する。

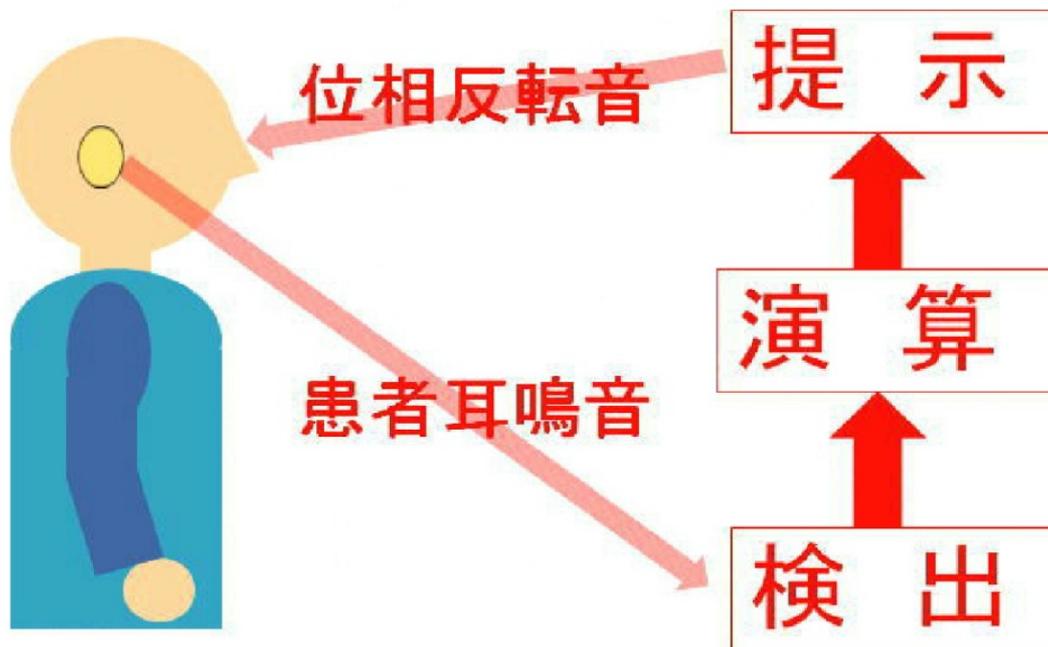


Fig.57 被験者試験の概略図

6.2 耳鳴検査及び耳鳴評価指標について

6.2.1 詳細な耳鳴周波数同定検査

被験者試験概略図での「検出」に該当する。音響物理学的な処理を行う際の基準音となる耳鳴音同定を行う。問診により耳鳴に最も近い音を検索する。通常医療施設で実施される耳鳴標準検査法 1993 の手順について以下に記す⁸⁵⁾⁸⁶⁾。

1. 純音によるピッチマッチ検査、ラウドネスバランス検査
2. 耳鳴と純音、帯域雑音の音色比較
3. 純音より帯域雑音の方に音色が近ければ、音色マッチした帯域雑音でピッチマッチ、ラウドネスバランス検査を実施
4. 純音・帯域雑音でピッチマッチ困難な場合は白色雑音でラウドネスバランス検査実施
5. 遮蔽検査、RI 検査

検査は基本的に耳鳴と同側で実施するが、検査困難な場合は他側を使用する。

6.2.2 耳鳴評価指標について

耳鳴の評価には主観的評価指標として THI、VAS の 2 項目を使用した。

THI Tinnitus Handicap Inventory

25 項目からなる耳鳴りの日常生活への支障度を評価する問診表を Table 4a 及びその日本語翻訳を Table 4b に示す。THI 評価スコアを Table 5 に示す。重症度は 0～16.GRADE1.非常に軽度な耳鳴、18～36.GRADE2.軽度な耳鳴、38～56.GRADE3.中等度耳鳴、58～76.GRADE4.重度耳鳴、78～100.GRADE5.非常に重度な耳鳴、の 5 種類に分類される²⁹⁾。

Table 3a THI chart (Tinnitus Handicap Inventory) ²⁸⁾

Patient

MRN

Date

Stanford University
Otolaryngology
Head & Neck Surgery

801 Welch Road Stanford, CA 94305-5739
 Voice: 650-738-4351 Fax: 650-725-6685



Tinnitus Handicap Inventory

INSTRUCTIONS: The purpose of this questionnaire is to identify difficulties that you may be experiencing because of your tinnitus. Please answer every question. Please do not skip any questions.

- | | | | |
|---|-----|-----------|----|
| 1. Because of your tinnitus, is it difficult for you to concentrate? | Yes | Sometimes | No |
| 2. Does the loudness of your tinnitus make it difficult for you to hear people? | Yes | Sometimes | No |
| 3. Does your tinnitus make you angry? | Yes | Sometimes | No |
| 4. Does your tinnitus make you feel confused? | Yes | Sometimes | No |
| 5. Because of your tinnitus, do you feel desperate? | Yes | Sometimes | No |
| 6. Do you complain a great deal about your tinnitus? | Yes | Sometimes | No |
| 7. Because of your tinnitus, do you have trouble falling to sleep at night? | Yes | Sometimes | No |
| 8. Do you feel as though you cannot escape your tinnitus? | Yes | Sometimes | No |
| 9. Does your tinnitus interfere with your ability to enjoy your social activities (such as going out to dinner, to the movies)? | Yes | Sometimes | No |
| 10. Because of your tinnitus, do you feel frustrated? | Yes | Sometimes | No |
| 11. Because of your tinnitus, do you feel that you have a terrible disease? | Yes | Sometimes | No |
| 12. Does your tinnitus make it difficult for you to enjoy life? | Yes | Sometimes | No |
| 13. Does your tinnitus interfere with your job or household responsibilities? | Yes | Sometimes | No |
| 14. Because of your tinnitus do you find that you are often irritable? | Yes | Sometimes | No |
| 15. Because of your tinnitus, is it difficult for you to read? | Yes | Sometimes | No |
| 16. Does your tinnitus make you upset? | Yes | Sometimes | No |
| 17. Do you feel that your tinnitus problem has placed stress on your relationships with members of your family and friends? | Yes | Sometimes | No |
| 18. Do you find it difficult to focus your attention away from your tinnitus and on other things? | Yes | Sometimes | No |
| 19. Do you feel that you have no control over your tinnitus? | Yes | Sometimes | No |
| 20. Because of your tinnitus, do you often feel tired? | Yes | Sometimes | No |
| 21. Because of your tinnitus, do you feel depressed? | Yes | Sometimes | No |
| 22. Does your tinnitus make you feel anxious? | Yes | Sometimes | No |
| 23. Do you feel that you can no longer cope with your tinnitus? | Yes | Sometimes | No |
| 24. Does your tinnitus get worse when you are under stress? | Yes | Sometimes | No |
| 25. Does your tinnitus make you feel insecure? | Yes | Sometimes | No |

Table 3b THI chart 問診票（日本語訳）²⁸⁾

	よくある	たまにある	ない
1 耳鳴のために物事に集中できない。	4	2	0
2 耳鳴の音が大きくて人の話が聞き取れない。	4	2	0
3 耳鳴に対して腹が立つ。	4	2	0
4 耳鳴のために 混乱してしまう。	4	2	0
5 耳鳴のために絶望的な気持ちになる。	4	2	0
6 耳鳴について多くの不満を訴えてしまう。	4	2	0
7 夜眠るとき耳鳴が妨げになる。	4	2	0
8 耳鳴から逃げられないかのように感じる。	4	2	0
9 あなたの社会的活動が耳鳴により妨げられる。(例えば、外食をする、映画を観るなど)	4	2	0
10 耳鳴のために挫折を感じる。	4	2	0
11 耳鳴で自分がひどい病気であるように感じる。	4	2	0
12 耳鳴のために日々の生活を楽しめない。	4	2	0
13 耳鳴りが職場や家庭での仕事の妨げになる。	4	2	0
14 耳鳴のために、いらいらする。	4	2	0
15 耳鳴で読書ができない。	4	2	0
16 耳鳴のために気が動転する。	4	2	0
17 耳鳴で家族や友人との関係にストレスを感じる。	4	2	0
18 耳鳴から意識をそらすのは難しいと感じる。	4	2	0
19 自分一人で耳鳴を管理するのは難しいと感じる。	4	2	0
20 耳鳴のために疲れを感じる。	4	2	0
21 耳鳴のために落ち込んでしまう。	4	2	0
22 耳鳴のために体のことが心配になる。	4	2	0
23 耳鳴とこれ以上つきあって行けないと感じる。	4	2	0
24 ストレスがあると耳鳴がひどくなる。	4	2	0
25 耳鳴のために不安な気持ちになる。	4	2	0

Table 4 THI 評価スコア (Tinnitus Handicap Inventory Score)²⁸⁾

0 – 16	Slight (Only heard in quiet environments)	GRADE 1
18 – 36	Mild (Easily masked by environmental sounds and easily forgotten with activities)	GRADE 2
38 – 56	Moderate (Noticed in presence of background noise, although daily activities can still be performed)	GRADE 3
58 – 76	Severe (Almost always heard, leads to disturbed sleep patterns and can interfere with daily activities)	GRADE 4
78 – 100	Catastrophic (Always heard, disturbed sleep patterns, difficulty with any activities)	GRADE 5

VAS Visual Analogue Scale

一般的には自覚的な痛みの評価などに用いられる。痛み評価の VAS スケールを Fig.58 に示す。今回はこれを耳鳴の自覚的に感ずる大きさの評価として使用した。耳鳴用 VAS を Fig.59 に示す。左端を「耳鳴無し」として右端は「耳鳴極めて大きい」とした。被験者自らこの間の任意の位置を提示してもらいその距離を計測した⁸⁸⁾。

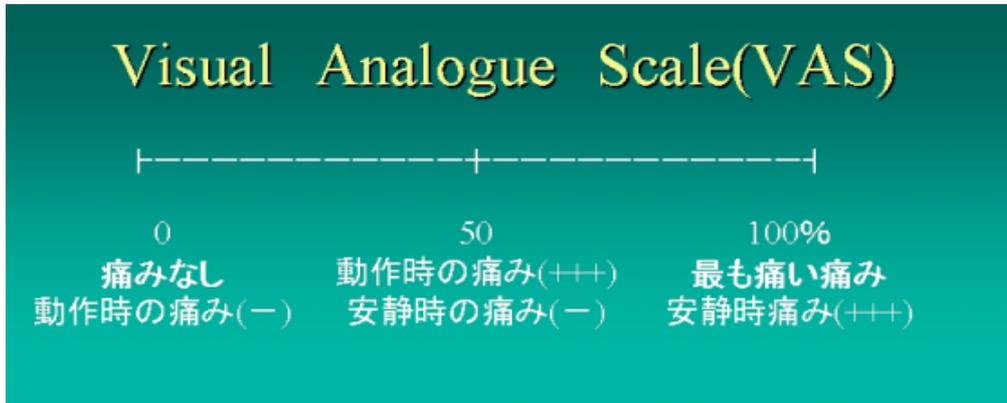


Fig.58 VAS Visual Analog Scale⁸⁸⁾

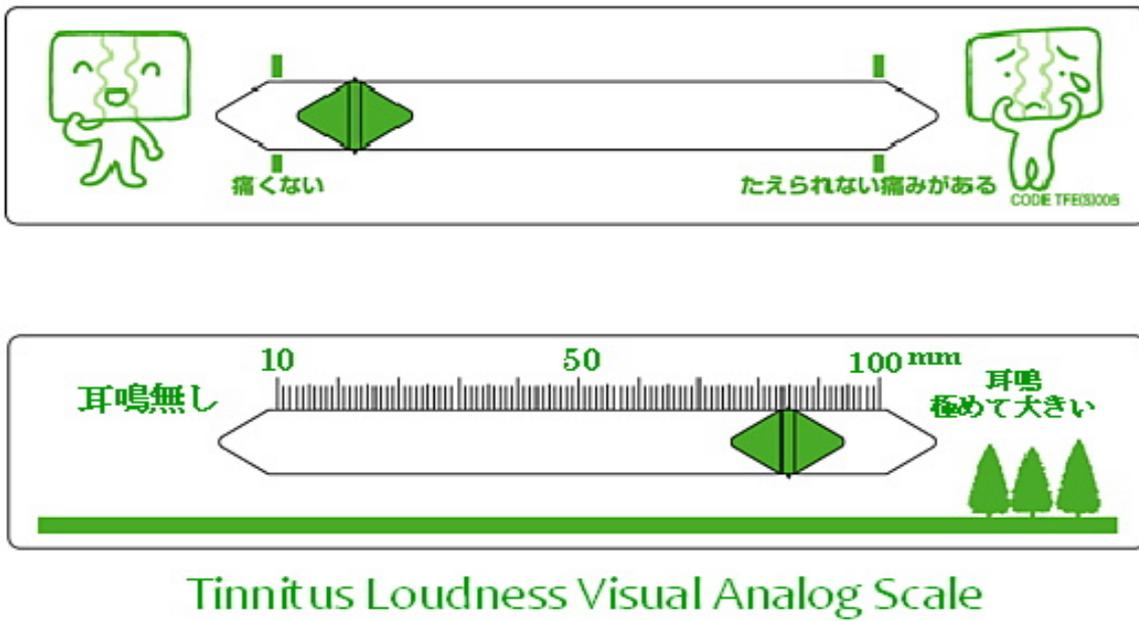


Fig.59 VAS (フェルビナクエルメッドエーザイ) TL-VAS

6.3 位相同期方法について

6.3.1 時間遅延法による位相同期

被験者試験の概要での「演算」に該当する。逆位相の音源作成に基準となる耳鳴音の同定は重要である。しかし基準音（耳鳴音）の位相は同定不可である。基準が明確に同定できない環境では位相反転音の作成は無理と当初は思われたが、これを解決するため位相反転音側の時間遅延によって位相を時間的に遅らせる手法を採用した。時間遅延法により基準音の位相角を移動させ、被験者に負荷を行い耳鳴音が減少するポイントを検索した。基準音の位相は不明であるが 180° 移動の間に存在することは間違いない。正弦波の周波数帯域の変更、振幅変更はオーディオジェネレータ Audio Generator GA A-810 GW インストルメンツ社製で行った。位相角の変更は時間遅延処理により行い、デジタルフィールドプロセッサ-DSP-100 YAMAHA 社製で A/D 変換の後 0.1~30m 秒の範囲で時間遅延処理を行った。標準純音聴力検査及び耳鳴検査には、オーディオメーター AA63BN, RION 社製を使用した。(Fig.60)

詳細ピッチマッチ検査で得た耳鳴情報（耳鳴周波数）を参考に、同周波数の正弦波を出力しデジタルフィールドプロセッサに入力、音響物理処理を加えて骨導受話器で被験者に負荷した。耳鳴と同程度と自覚する音源まで被験者と問診を行いながら音量を上昇した。

次に時間遅延処理を行い、入力音を基準に 0ms~30ms の範囲で時間遅延処理をした。被験者には耳鳴音に注意を向けてもらうよう依頼し、遅延値を可変しながら耳鳴音変化を感じた時にボタンを押していただくよう依頼した。



Fig.60 Audiometer AA63BN RION 社製 (写真左) Audio Generator GA A-810
GW・Instruments 社製 (中央) Digital Field Processor DSP-100 YAMAHA
社製 (右上/右中央)

6.3.2 改良型位相同期システム

時間遅延法の場合、使用する周波数によって時間遅延値が異なる。特に高音を使用する場合、デジタルフィールドプロセッサの精度が時間遅延値の最小値が 0.1ms であることから、正確な位相同期は不可能であった。そこで位相同期をコンピュータのプログラムで行う手法を模索した。また、更に被験者に位相移動について視覚的に理解が容易なインターフェイスに変更した。プログラムには、ナショナルインスツルメンツ社の Lab View 8.2 を使用して作成した。プログラム概略を Fig.61 に示す。一部をループさせ連続処理が可能になるようにしている。

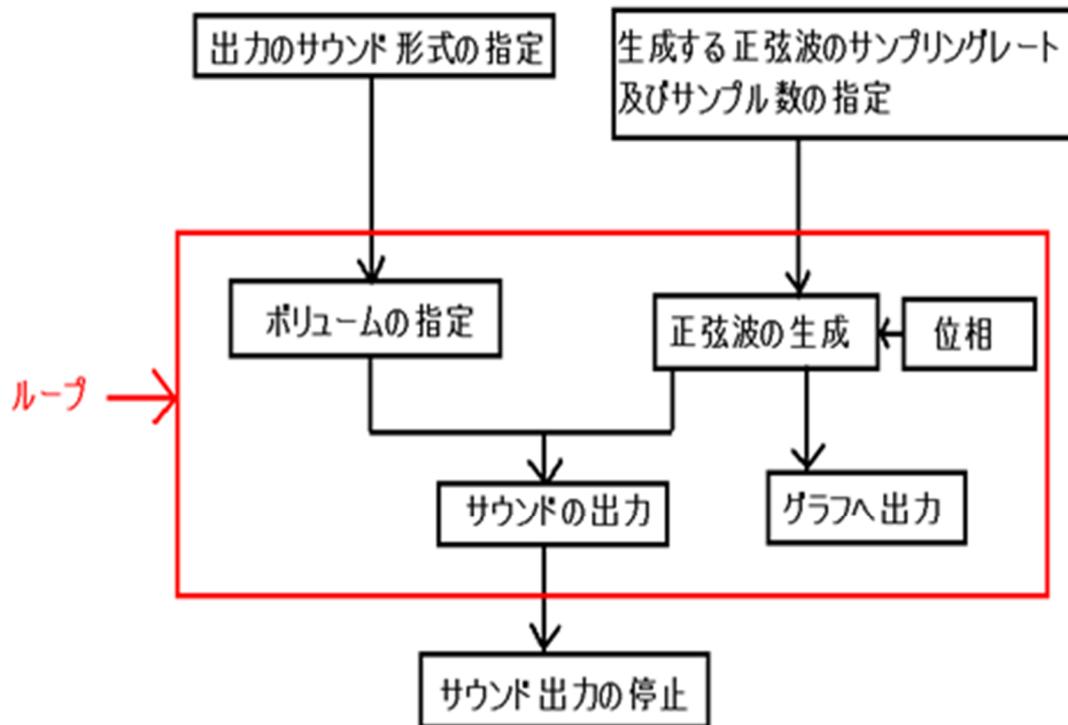


Fig.61 改良型位相調整システム(Lab View 8.2)プログラム概略図

また被験者とのインターフェイス画面を Fig.62 に示す。カラーパネルを配置している。上図は位相 0° 、下図は位相 180° で出力した際の画面である。改良型の位相同期システム作成手法とそのインターフェイスは、位相移動程度が視覚的に容易に理解でき、位相変化と連動する大きなカラーパネルを画面上に設定した。位相角が容易に理解できるよう配慮し、位相角 $0^\circ \sim 180^\circ$ の変換でカラーパネルも連動して赤～青へと変化するようにした。カラーパネルの色と位相角は同期し、被験者はカラーパネルの色から位相角を知ることが可能となる。同色で同様の条件（位相角）であることが視覚的に理解でき、一巡までの間で理論上は自覚音の軽減するポイントがあるはずである。これは位相角の「色」が耳鳴変化の検索に有意義な情報となる。

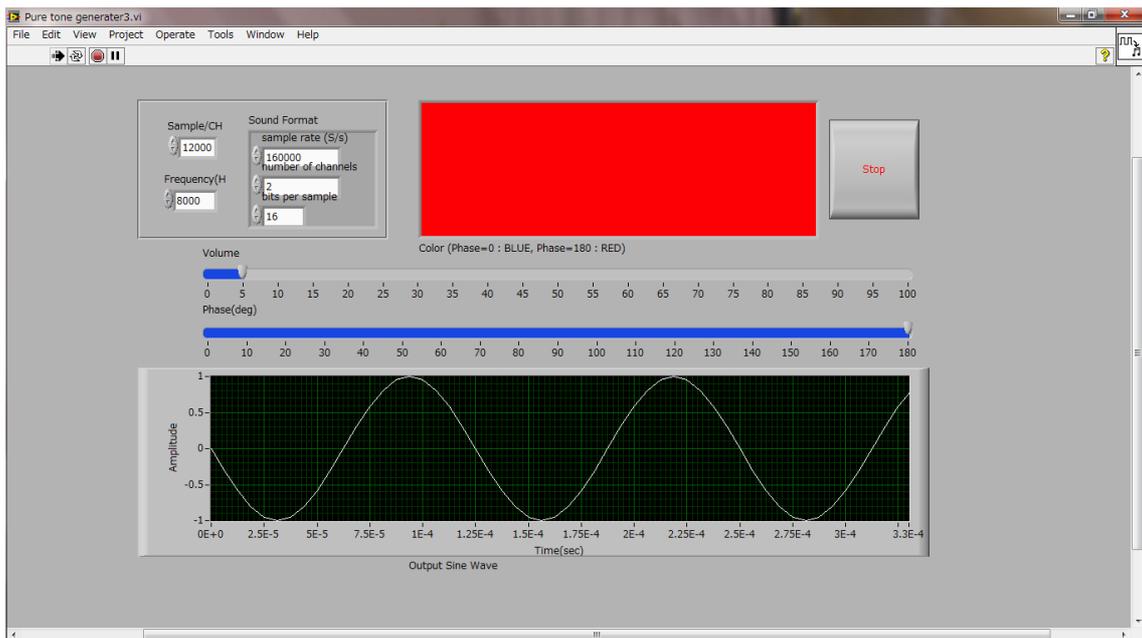
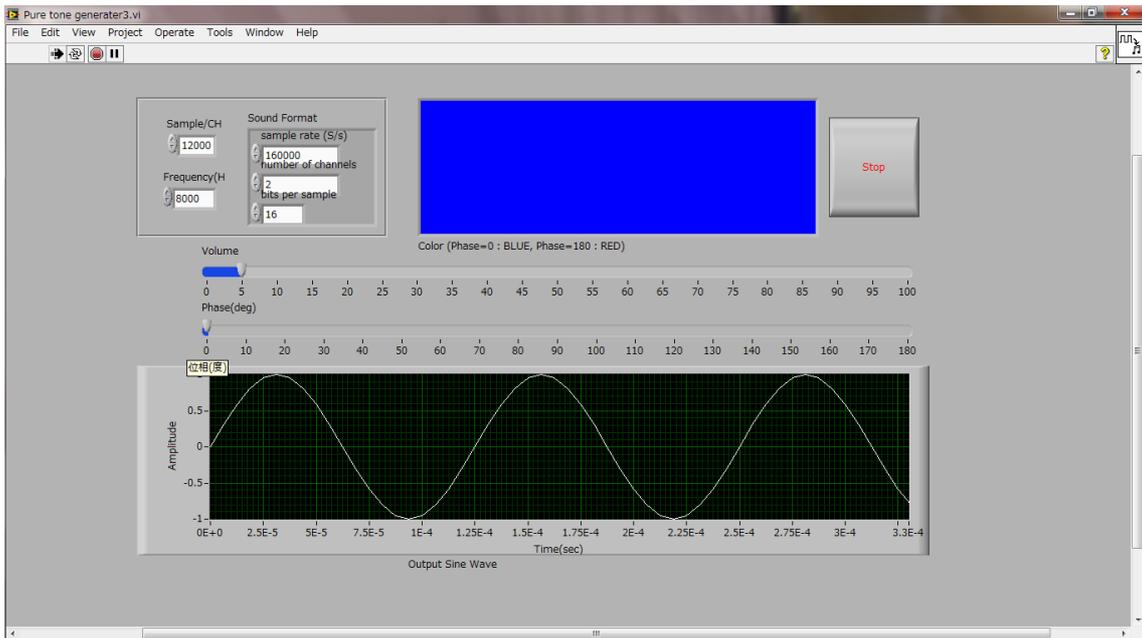


Fig.62 改良型位相反転システム被験者インターフェイス画面

上図は位相 0° のカラーパネル（青）、下図は位相 180° のカラーパネル（赤）を示す。波形グラフの正弦波が、上図と下図では位相逆転している。

6.4 被験者への音源の負荷について

被験者を対象とした試験実施手順の概要を Fig.63 に示す。

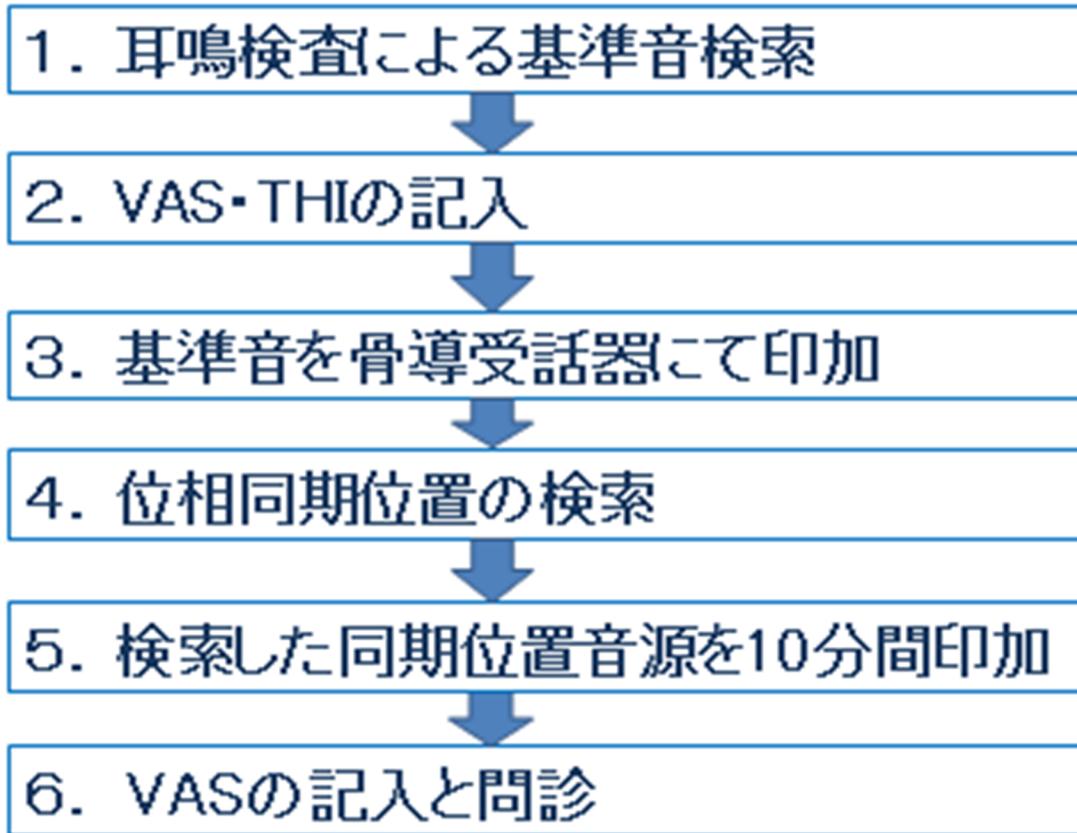


Fig.63 被験者試験実施手順の概要

被験者試験実施手順について説明する。また被験者試験実施風景を Fig.64 に示す。

1. ピッチマッチ検査及びラウドネスバランス検査を行い耳鳴音の検索を行った。
検索された検査音をジェネレータから正弦波として出力し、耳鳴近似周波数正弦波を使用し、被験者と問診を行いながら詳細周波数を検索し周波数同定した。
2. 被験者に耳鳴に関する問診票*THI(Tinnitus Handicap Inventory)及び

*VAS(Visual Analogue Scale)への記入を依頼した。(*耳鳴評価指標参照)

3. 骨導受話器を使用し基準音源を被験者に負荷した。
4. 基準音源に位相変化処理を行い、耳鳴音が変化する処理音の条件を検索した。
時間遅延法では遅延時間を変更し(Case.1~2)、位相調整プログラムでは位相角を変更し(Case.1~3)、その再現性も検証した。
5. 耳鳴変化した処理音を骨導受話器で被験者に 10 分間負荷した。
耳鳴変化処理音の条件が複数個ある場合は、10 分間で均等に割り振りした。
6. 終了時再度 VAS への記入を依頼し、耳鳴音の変化について問診を行った。

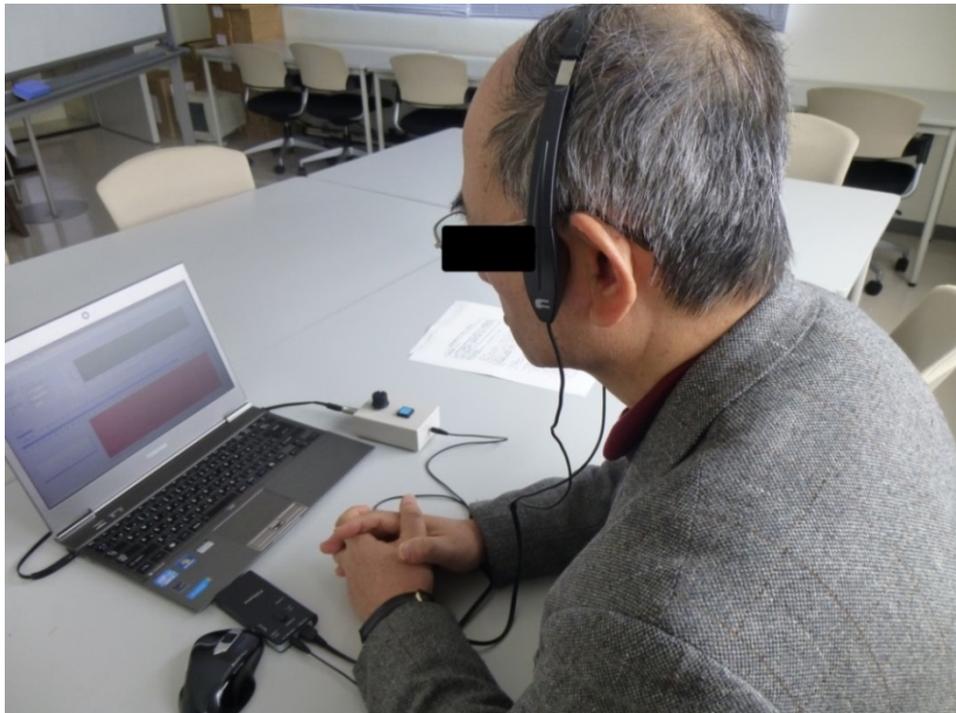


Fig.64 被験者試験実施風景

case.4 以降の被験者試験では、上記 4. ~6 を連続位相変換する方法へ変更した。以下に変更したものについて記す。

変更後 4. 位相同期位置の検索は行わずそのまま基準音源を 10 分間被験者に負荷しこれをコントロールとした。

変更後 5. 終了後に VAS の再記入を依頼した。

変更後 6. 音源負荷中に位相角を一定速度で変換した音源を 10 分間印加した。
位相角移動速度は 360° /分とした。

変更後 7. 終了時に再度 VAS への記入を依頼した。

なおコントロールと位相処理音の試験間隔は 2 分以上を確保した。

被験者試験概略図での「提示」に該当する、検査に使用した骨導受話器について説明する。通常の聴力検査で使用される骨導受話器「骨導端子」R41-0008、RION Medical 社製では周波数特性が悪く、特に高音域での出力が得られず試験への使用が困難となった。その周波数特性を Fig.65 に示す。そこで試験では高音域特性に優れているといわれる市販の音響用骨導受話器／フィルチューン社製 BCHS-FT002 を使用した。Fig.66 に装置外観を示す。周波数特性をフィルチューン社問い合わせたところ振動子のため音響データはないとの事であり、以下の方法で実測を行った。ジェネレータから骨導受話器へ正弦波を入力し骨導受話器の振動子とマイクロフォンを圧迫固定してマイクロフォンからの出力を計測した。聴覚閾値上、同程度に聴取できた出力電圧を参考に入力電圧を決定し、出力電圧を計測した。なお周波数 10000Hz 及び 12000Hz では実際に装着した状態で聴覚閾値上出力が得られることを確認したが、出力電圧は測定限界以下となった。周波数特性計測結果を Table5 に、周波数特性グラフを Fig.67 に示す。

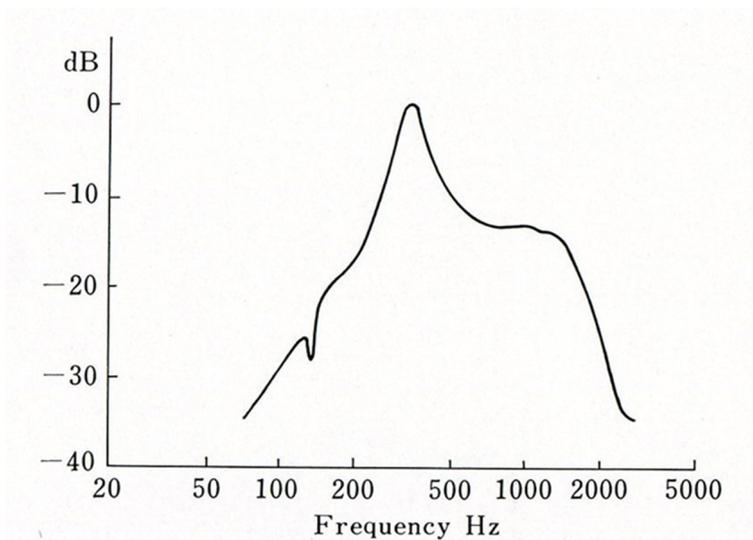


Fig.65 聴力検査用骨導受話器周波数特性³⁷⁾



Fig.66 骨導受話器 BCBS-FT002 骨伝導型受話器/フィルチューン社製

Table 5 骨導受話器 BCHS-FT002 周波数特性実測結果

周波数(Hz)	聴覚閾値 (mV)	入力電圧(mV)	出力電圧(mV)	増幅度(dB)
100	223	230	4.2	-34.7
200	93	94.5	5.3	-25
500	25	26.3	4.2	-15.9
1000	3.4	129.3	12.3	-20
2000	1	140.7	6.2	-27.1
3000	0.5	126.3	5.1	-27.8
5000	0.3	102.8	4.8	-26.6
6000	4.9	9120	3.8	-67.6
7000	7.6	9460	1.4	-76.6
8000	7.8	9810	1.6	-75.6
10000	7.8	—	—	—
12000	7.9	—	—	—

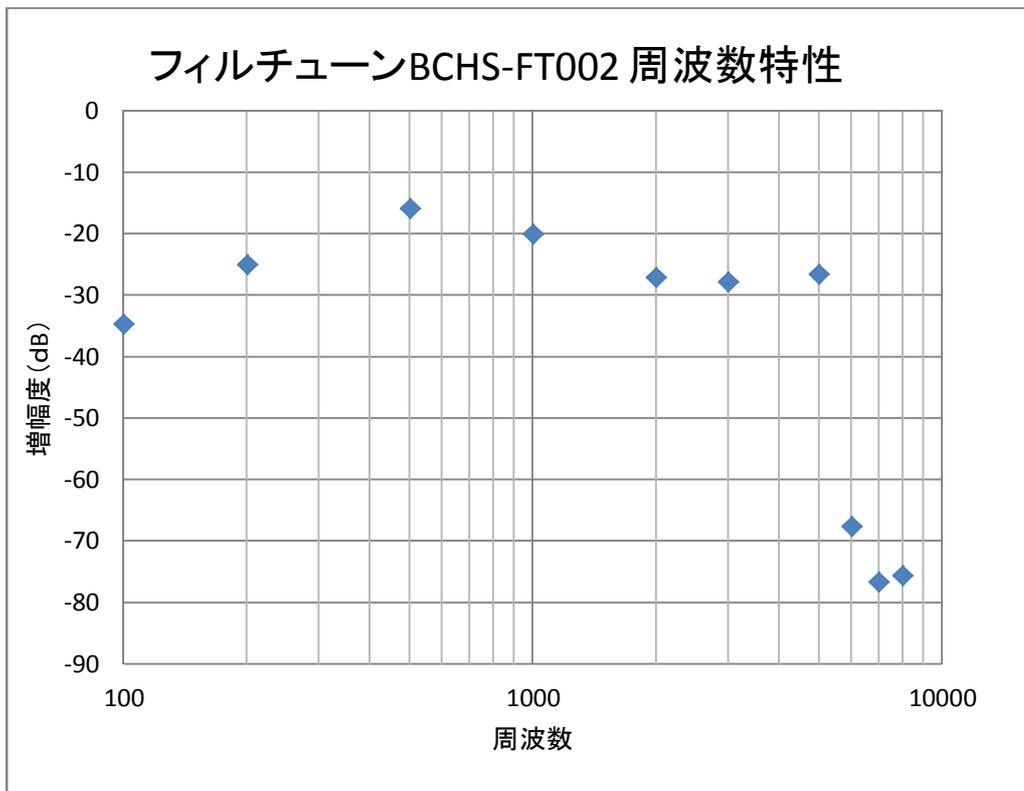


Fig.67 音響用骨導受話器 BCHS-FT002 周波数特性グラフ

7. 試験結果

7.1 耳鳴被験者の基本情報と耳鳴検査結果

耳鳴を有する被験者の基礎情報を Table 6 に記す。なお男性 7 名、女性 3 名で平均年齢は 53.3 歳±11.4 歳であった。耳鳴支障度 THI の大きい順に表記した。

Table 6 耳鳴を有する被験者の基礎情報

Slight-HL は軽度難聴、Moderate-HL は中等度難聴を表す。

Years	Sex	Auditory act.	tinnitus	Tinnitus Frequency (Hz)	THI score	THI (Grade)	VAS
47	M	Normal	Right	2250	48	3	38
53	M	Normal	Right	8260	46	3	32
64	M	Slight-HL	both	8850	38	3	26
67	M	Slight-HL	Both	8260	26	2	23
34	F	Normal	left	10200	24	2	26
74	M	Moderate-HL	left	7850	14	1	49
44	F	Moderate-HL	Right	3825	14	1	88
44	F	Moderate-HL	Right	8280	12	1	77
53	M	Normal	Right	5230	10	1	38
53	M	Normal	Right	5300	8	1	41

なお耳鳴を有する被験者の標準聴力検査結果を Fig.68～70 に示す。正常聴力群、軽度難聴群、中等度難聴群に分類し、難聴度分類には ISO 国際標準化機構 (R389-1970) を基準³⁴⁾とし、境界の場合は難聴程度の大きい方とした。

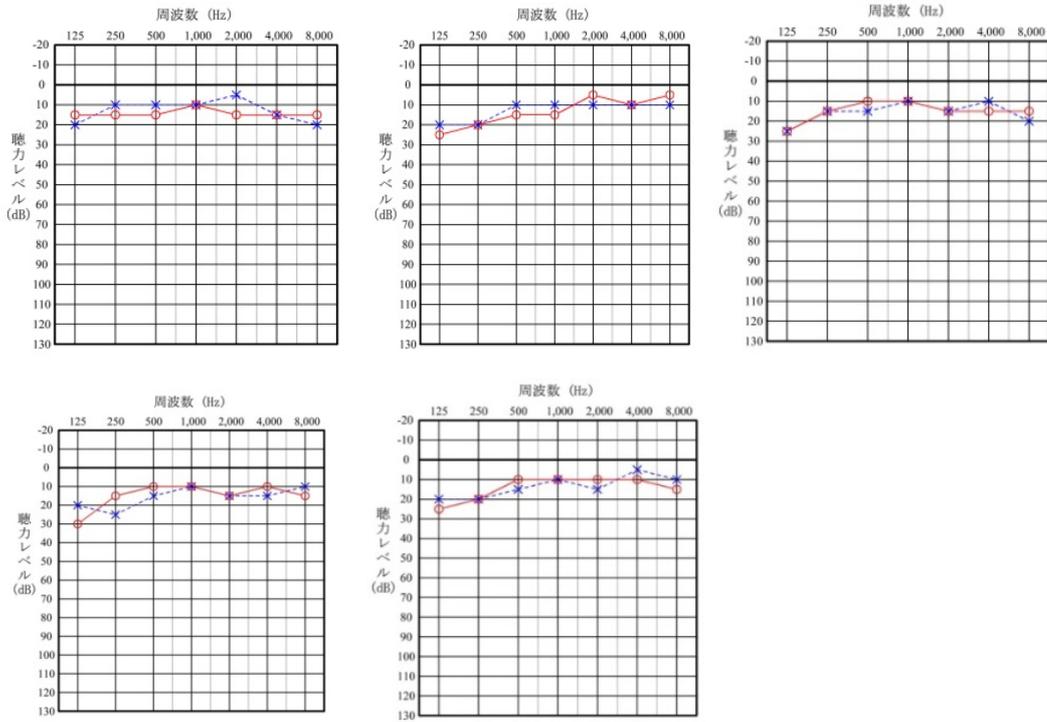


Fig.68 正常聴力群

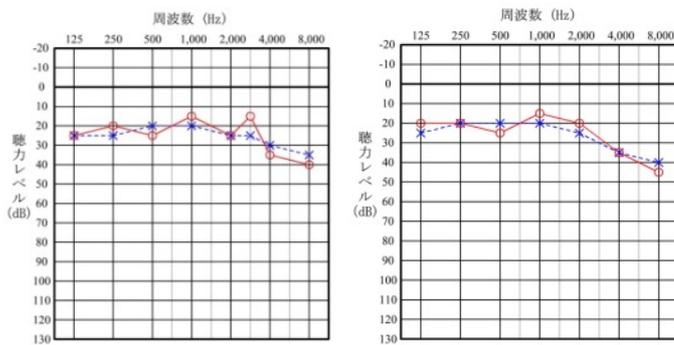


Fig.69 軽度難聴群

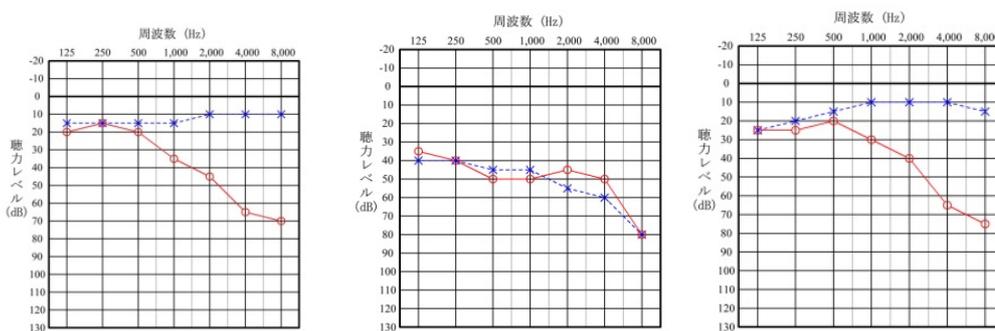


Fig.7.0 中等度難聴あり群

7.2 時間遅延法による位相同期結果

耳鳴周波数を同定後、位相同期を目的に時間遅延処理を行い耳鳴音の変化を感じる遅延時間を検索した。Case.1で16.0ms、Case.2で8.0ms、及び29.0msの遅延時間で耳鳴音変化の応答を得た。結果をTable 7に示す。なおTF波長は、TF（耳鳴周波数）から計算した一波長あたりの所要時間、TF/PMDTは応答時間に存在する波長数である。今回使用した機器は時間遅延最小値0.1msの精度であり、位相同期に十分な精度がないことが見て取れる。

7.3 改良型位相同期システムによる位相検索

改良型位相同期システムでCase.1～3で位相同期検査を行った結果をTable 8に示す。耳鳴音が軽減したと応答が得られた位相角はCase.1では3か所、Case.2では5か所、Case.3では一か所であった。これらの位相処理条件を10分間に均等に割り振り被験者に音源を負荷した。

Table 7 時間遅延法による位相同期

Case No.	Tinnitus Frequency (TF::Hz)	TF 波長 (TF ⁻¹ ::ms)	Phase Match Delay Time (PMDT::ms)	TF/PMDT 遅延時間における TF 波長数
1	2250	0.44	16.0	36.4
2-1	10200	9.8×10^{-5}	8.0	81.6
2-2	10200	9.8×10^{-5}	29.0	295.8

Table 8 Case.1~3 における位相角検査結果

Phase	Trial.1	Trial.2	Trial.3	Trial.4
Case.1	25°	50°	130°	—
Case.2	110°	90°	145°	40°
	—	145°	—	45°
Case.3	130°	—	—	—

7.4 試験前後における VAS/THI 変化

試験前後の VAS 及び THI の試験前後変化の一覧を Table 9 に示す。VAS 変化グラフを Fig.71 に示す。また試験前後の VAS の平均値とその標準誤差を Fig.72 に示す。試験前後で VAS 変化は Paired-t test による結果で $0.05 < p < 0.1$ の範囲を示し有意傾向があるのではないかとと思われる結果を得た。また試験前後の THI 変化グラフを Fig.73 に、試験前後の THI 平均値比較と標準誤差を Fig.74 に示す。THI は試験前後でほとんど変化なく Paired-t test による結果でも有意差を認めなかった ($p > 0.1$)。

Table 9 耳鳴検査結果及び試験前後の VAS/THI 結果

VAS Score		THI score	
Pre	Post	Pre	Post
38	26	48	48
32	39	46	46
26	21	38	38
23	20	26	26
26	24	24	24
49	71	14	12
88	4	14	12
77	74	12	12
38	28	10	10
41	39	8	8

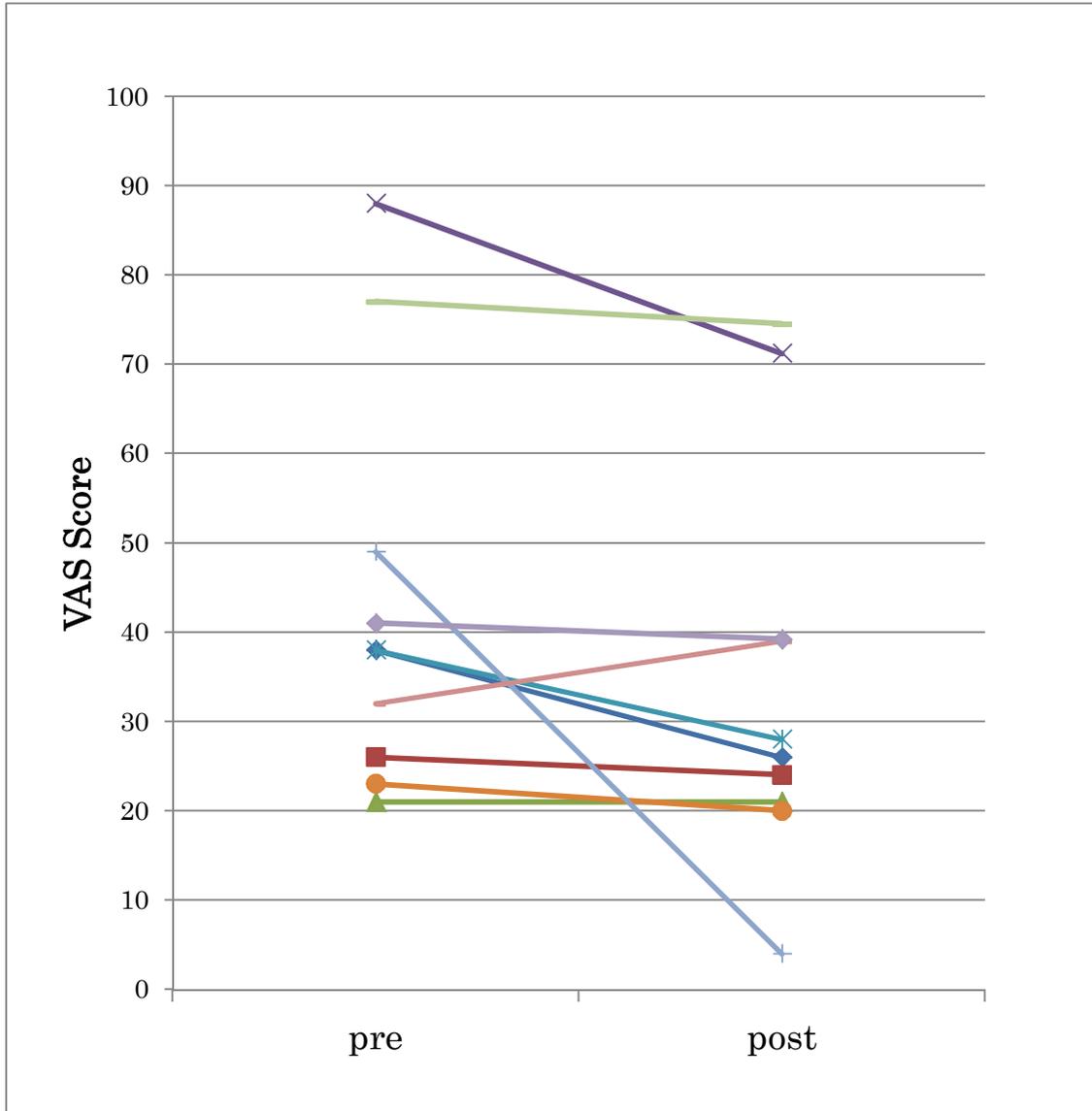


Fig.71 試験前後のVAS変化グラフ

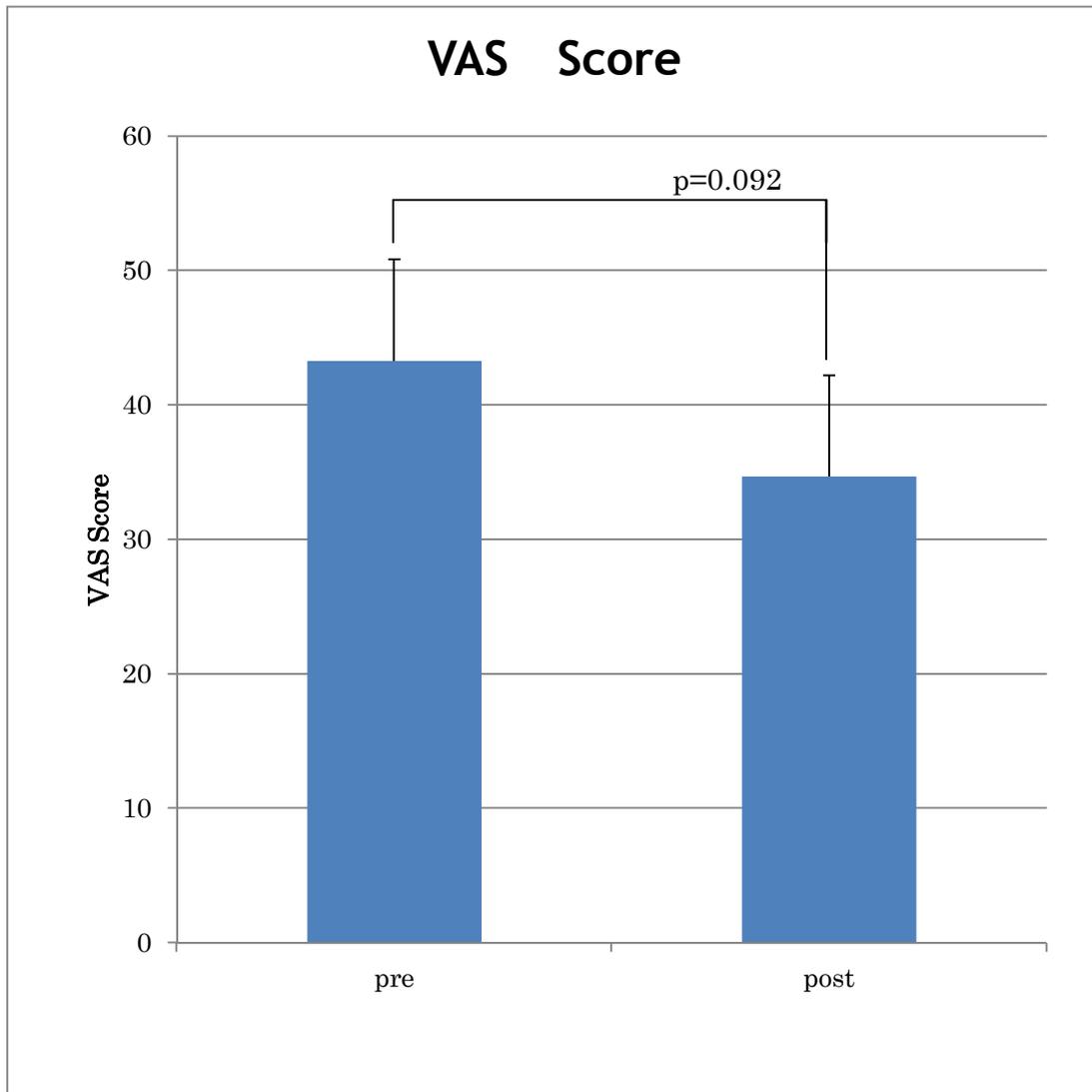


Fig.72 試験前後の VAS の平均値と標準誤差

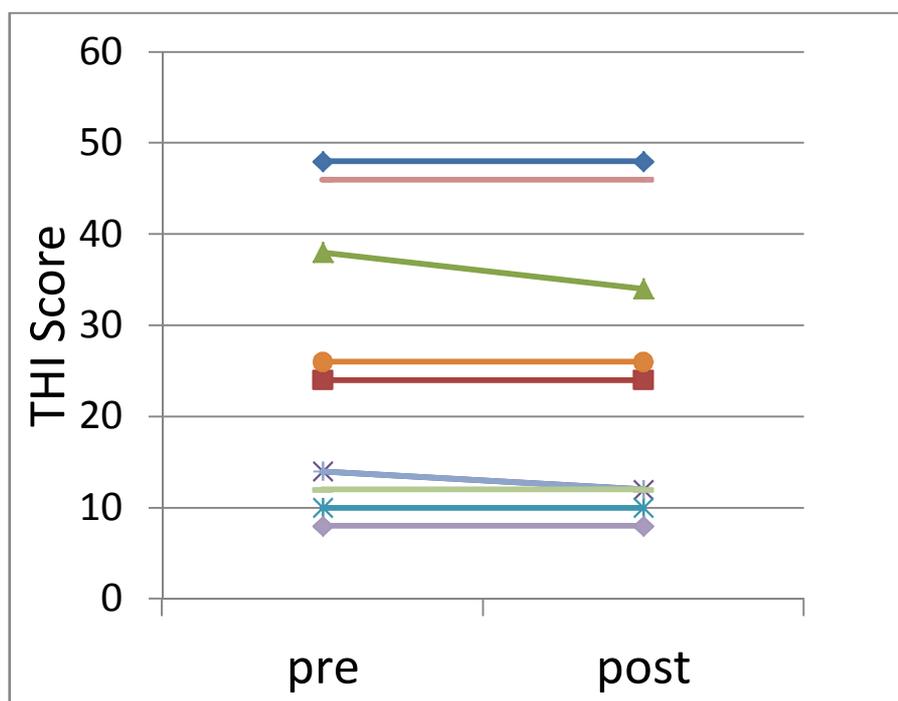


Fig.73 試験前後の THI 変化

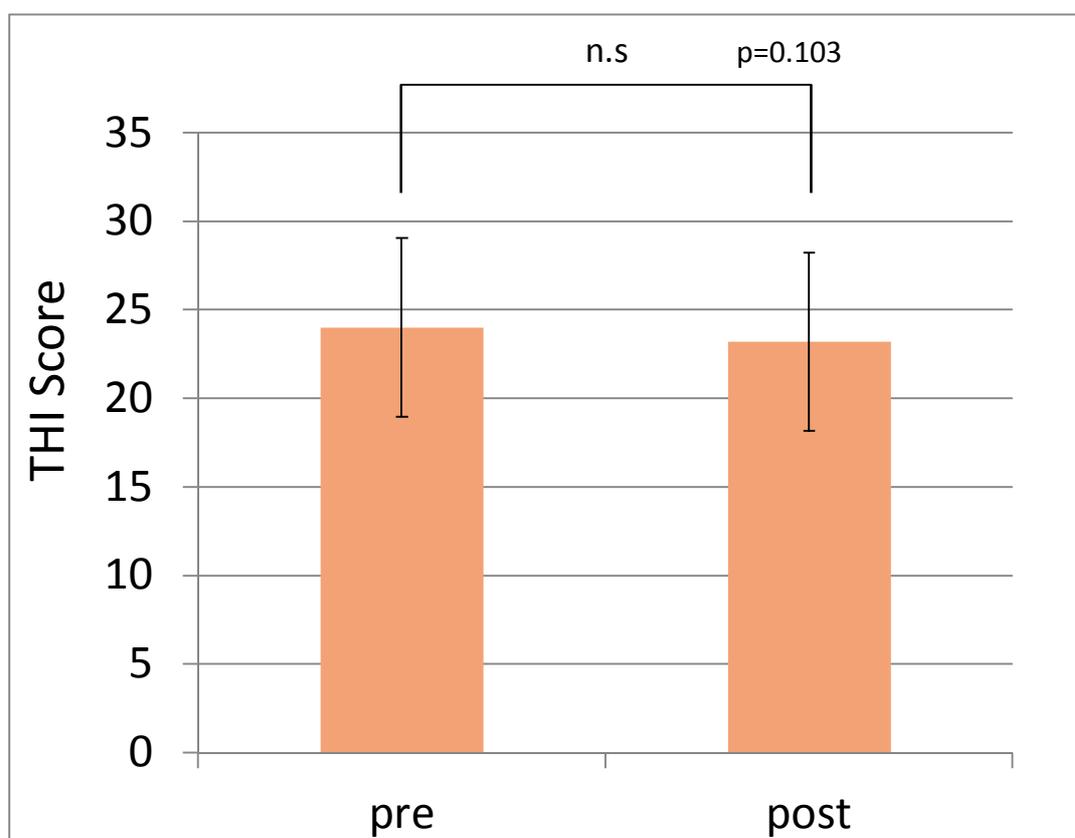


Fig.74 試験前後の VAS の平均値と標準誤差

7.5 難聴度別分類による VAS 変化

次に聴覚の難聴度別に分類した被験者で比較した VAS 変化について、正常群、軽度難聴群、中等度難聴群について比較したものを Fig.75 に示す。中等度難聴で大きく減少し、軽度難聴で最も減少が少ない結果となったが、有意差は得られなかった。

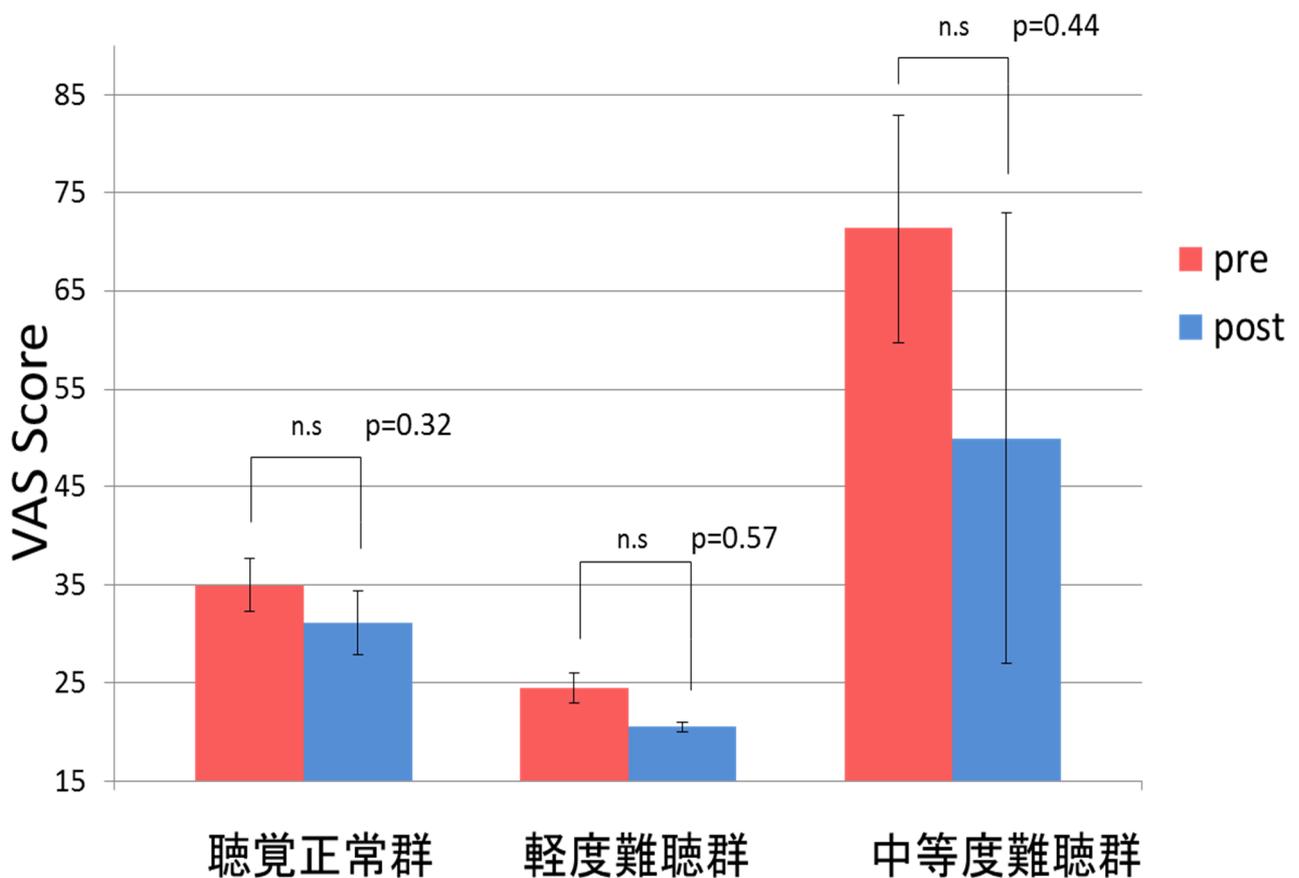


Fig.75 難聴度分類による VAS 変化の平均値と標準誤差

7.6 THI 支障度別分類による VAS 変化

次に耳鳴支障度TH評価スコア別に分類した被験者で比較したVAS変化について、非常に軽度な耳鳴(grade1)、軽度な耳鳴(grade2) 中等度耳鳴(grade3)の3つの群に分け VAS 変化を比較検証したグラフを Fig.76 に示す。Grade1で最も大きく変化し grade2 で最も変化の少ない結果となった。各群とも有意差はなかった。

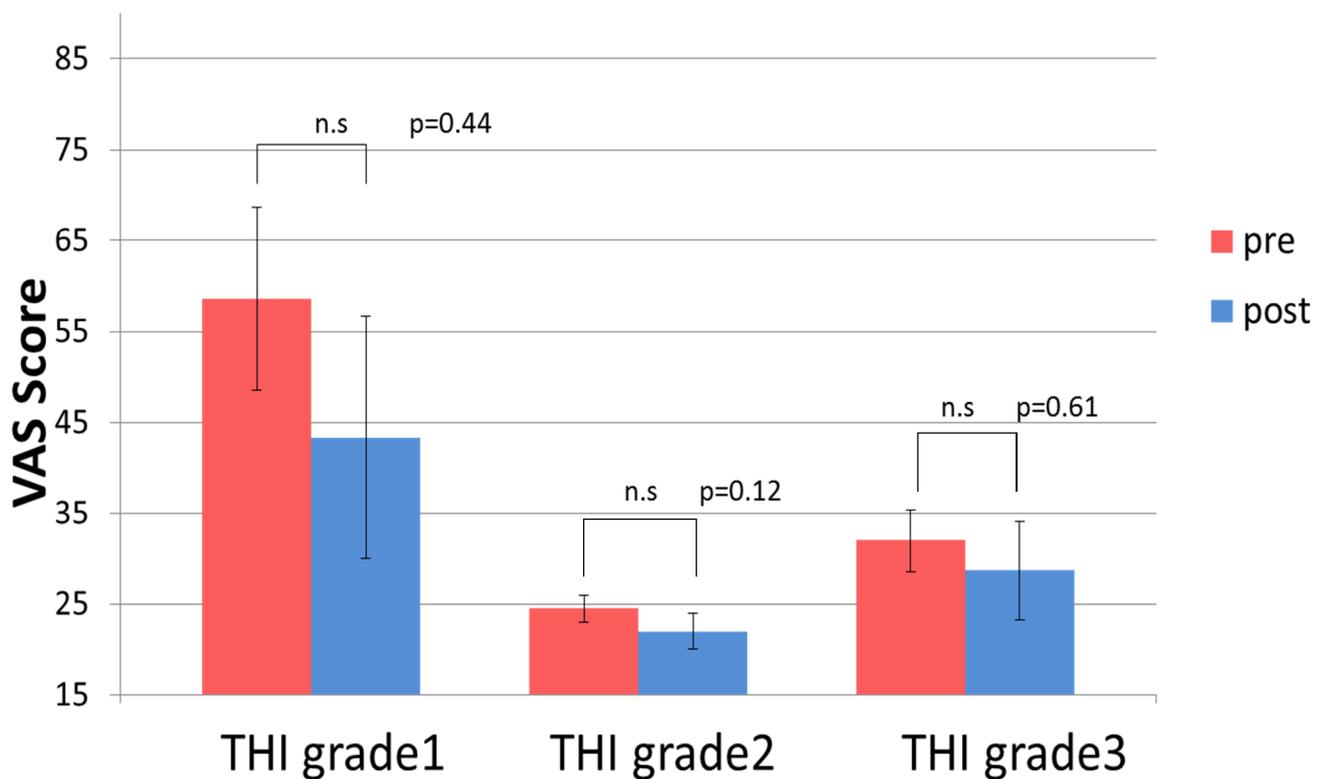


Fig.76 耳鳴支障度分類による試験前後の VAS 変化の平均値と標準誤差

8. 考 察

末梢性耳鳴 Ipsi モデル（以下 Ipsi と表記する）は、内耳蝸牛内で二音合成される場合に音の認知抑制が可能か検証するものである。

このモデルにおける高音刺激で、コントロールと比較して ABR 潜時に有意差を得た。 $(p>0.001)$ これは聴覚反応が鋭敏になったことを意味し、コントロールと比較し音源振幅が増加したことが推測される。しかしコントロールとの差異は、位相が異なるのみで物理的な音圧エネルギー総和は同じである。逆位相によって抑制でなく振幅増加となった事は、少なくとも位相情報が潜時に影響を与えたと解釈される。位相同期が測定に影響を与えるなら、位相調整を十分管理できれば耳鳴抑制は可能である。高音は高周波ゆえ短周期であり、位相同期に際し高い精度が必要となる。従って位相調整の不良に起因するものと推測した。潜時変化の絶対値の総量をみると低音 2.19ms、高音 2.32ms で、近い値を示すが、潜時変化の総量は低音では+0.31ms、高音では-2.32ms となり、高音で潜時減少が強いことが潜時変化グラフからも明らかに見てとれる。

位相同期について音の伝播速度から検証する。内耳蝸牛について水温 37°の k 水液体と考えると、音速 1530m/S より仮想の低音耳鳴 500Hz の場合、波長は 3060 cm、同様に 2000Hz は波長 765 cmとなる。骨伝導の場合は、頭蓋骨の骨密度 (BMD) 0.676 g/cm²として、音速 4080m/s より 500Hz では波長 8160 cm、2000Hz では波長 2040 cmとなる。気導経路では音速 340m/s より、500Hz では波長 680 cm、2000Hz では波長 170 cmとなる。つまり耳介部より内耳蝸牛までの距離を概ね 10cm とした場合、検査音 2000Hz では骨導負荷と比較して約 $1/8 \pi$ 程度のズレが生じる。基準音と逆位相音は、それぞれ気導と骨導で行っており、音を提示した際は位相が正確に逆になっていても、蝸牛に到達した時点で位相角が移動した可能性がある。しかし Ipsi 低音刺激で潜時変化に有意差

がなかった($p>0.1$)ことは、位相同期不良では説明がつかない。低音を使用した ABRV 波の生体反応波形は、高音に比較し非常に小さく加算平均を行っても測定中の外来雑音(アーチファクト)を十分に除去できなかつた可能性が最も大きいと推測する。

また、Ipsi で蝸牛内にて音響物理的に抑制された可能性もある。これは 2 音がそれぞれ片方は蝸牛に直接、片方は内耳(耳小骨)経由で基底膜を振動させ、この振動が音響物理的に抑制された可能性である。しかし、そもそも蝸牛障害による耳鳴という病態では、音自体は存在しないが音以降の反応は音刺激があった場合と同様のはずである。耳鳴患者の 8 割が何らかの難聴を伴う¹⁶⁾とされるが、蝸牛障害による難聴の場合には有毛神経細胞の異常興奮や暴走による耳鳴が存在する。これらの耳鳴は蝸牛内での内リンパ液振動、基底膜振動及び有毛細胞の神経インパルス信号が存在すると考えられる³⁹⁾。これは骨導受話器による既知音源による仮想耳鳴状態に近似するものである。

しかし骨伝導経由の音印加では、同時に気導受話器を使用した場合に外耳道が閉塞され、外耳道の共振現象により音源の増強作用がある。気導経由の場合、鼓膜及び耳小骨による音の増幅効果、及び外耳道の共振によって 3kHz 及びその周辺の周波数が増強される⁹⁶⁾。つまり蝸牛へ直接印加した音は、骨部外耳道に到達し外耳道内の空気を振動させ、鼓膜を経由し耳小骨から蝸牛に伝達される。当然その間で位相も変化しており外部雑音となった可能性がある。しかし、前述のように中耳は同位相の音圧が蝸牛窓に影響しないための働きも持ち、正円窓と同位相(つまり卵円窓と逆位相)を抑制する機能を有する。逆位相音は中耳(耳小骨)経由では約-12dB(1/4 倍)の損失があり、蝸牛に到達する以前に音圧損失を起こしたか、音響物理的に消失(聴覚閾値以下)した可能性がある。また、位相のみならず音量についても中耳経由と比較し骨導経由の損失は非常にわずかなことから、2 音に音量変化が生じてしまい十分に抑制できなかつた

った可能性がある。

中枢性耳鳴 **Contra** モデル（以下 **Contra** と表記する）は、内耳蝸牛以降で神経インパルス信号に既に返還された後の、最終的に大脳聴覚野での耳鳴抑制を想定したもので、神経インパルス信号が神経核を通過する際に脳幹コーディングに影響を与えるかを検証するものである。このモデルでは低音刺激では7例中5例で潜時延長をみたが、コントロールとの比較では変化に有意差はなかった($p>0.1$)。高音刺激では7例中3例に潜時延長をみたが、コントロールとの比較では変化に有意差はなかった($p>0.1$)。潜時変化の絶対値総量では低音が、2.24ms、高音が1.81ms、潜時総量は低音1.5ms、高音-0.47msであり、低音で潜時の延長が多く、高音で潜時短縮が多いことがグラフから見てとれる。絶対値で比較すると低音刺激の変動総量が大きい。この理由は不明であるが **Ipsi** と同じ傾向を示しており、**ABR** 測定による外部雑音の影響も疑われる。

Contra で低音、高音とも有意差が得られなかったことについて、両耳効果による影響の観点から考察する。両耳から入力された音源は、蝸牛から脳へ信号が到達し処理分析をする際に音の方向感や空間感覚についても認識している。両耳から入力される音源のわずかな時間相違を検知する¹⁰³⁾。音響的事象は時間経過の中で正起し、その聴覚系における神経活動のパターンは音響的時間情報によって活発かつ正確に伝達されるとされる¹⁰⁴⁾。

両耳に音刺激を行った **ABR** では、両耳刺激効果として反対側にマスキングノイズを印加した場合と比較してV波、及びVI波における振幅に相互変化が認められるとの報告がある¹⁰⁵⁾。潜時短縮について明らかな有意差はない。聴覚閾値に変動はないが聞こえは改善していると説明している。これは聴覚中枢の高次な処理によるもので、両耳聴では聴覚が鋭敏となるといわれる。方向感や空間感覚まで認知可能である。例えば両耳に補聴器を装着すると、(両耳装用)補聴器では機器の増幅度の抑制に有効で、電源も長持ちする。また両耳装用効果に

より雑踏のなかで選択的にヒトの声を聞き分けることが可能となる。

また、両耳聴では聴覚能力のほかに聴覚における弁別能も大きく影響する。例えば聖徳太子は「日本書紀」のなかで、彼がまだ厩戸皇子であったころ請願者 10 名が同紙に喋った言葉をすべて理解したと伝えられている⁹⁴⁾。これは、例えば絶対音感能力など（基準音なしで音の高さを正確に把握できる能力）と同様に、知覚としての聴覚は内耳蝸牛からの情報のみでないことを示すものである。聴覚野の構造は、実際の音源情報の他に視覚情報、触覚情報、期待、注意など多くの情報に影響を受けている。これらは脳の認知の観点から、実際には存在しない音の知覚までもが数多く存在する。

実際に存在しない音について、耳鳴以外に何があるのかについて、これらは耳鳴と定義が異なり、脳の認知システムによる。これを空耳に例えて検証した報告がある⁹⁴⁾。これらを耳鳴と比較すると非常に興味深く、知覚（聴覚）を生み出す脳の情報処理を錯覚（錯聴）という観点で分析していて面白い。

ここでは存在しない音が聞こえることを「錯聴」と定義し、脳における認知の高次元な処理について説明している。例えば音声情報では、短時間で断続的な遮断処理を行うと、その情報は既に言葉としての情報を消失する。単なる雑音となり意味のある言語ではなく聞き取りは不可となる。しかし欠損した情報の位置にノイズを加えると全体が把握可能となり言葉が理解できるという⁹⁵⁾。

これは既に削除された音情報について、脳が認知した後に情報を推測し復活させるものである。前後の情報から欠落した情報を脳が高度処理を行い、推測し補完している。このような脳の認知システム処理によって、左右からのインパルスが独立して上向き脳で認識される際に影響を与えた可能性がある¹⁰⁶⁾。閾値変動に有意差はないが振幅変動があった場合、神経インパルスの発火タイミングに時間差はないが、インパルス強度が増加したことを意味する。

また ABR 検査で使用する刺激音について、より純音（正弦波）に近い音で、

かつ反応が鋭敏であることが望ましいとされる。通常は最も反応が安定する 3kHz のクリックが使用される。クリック周期は経験的に反応が安定する 10Hz 程度が頻用される。今回音源にはトーンバーストを使用した。これは正弦波に近似し、かつクリック音と同様の鋭敏な反応を各周波数で得ることが目的である。しかし反応における鋭敏さは明らかに 3kHz クリックが優位であった。音条件 Rise+Fall time20ms、(Rise=Fall)、Plateau 50ms、10Hz のクリック処理について、Plateau Time では全体の 7 割程度となり、立ち上がりの音圧エネルギーにおいて不利であった。コントロールも同様の条件のため潜時変化に与えた影響は少ないと考えるが、反応波形が小さく相対的に加算平均を行っても雑音相殺に不利となったことは残念である。

次に骨伝導による音の反対側への移動について検証する。骨導受話器では、音は骨を伝導するため反対側（非検査側）へ容易に移動する。これを Shadow Hearing(反対側の聴覚による音の検知)といい、音圧損失は気導経路では 40dB、骨伝導では 5~10dB 程度とされる。従って検査時には、骨導受話器から非検査耳に音が伝わらないように反対側耳を帯域雑音でマスキング（遮蔽）する。この遮蔽に使用する帯域雑音のことをマスキングノイズ(masking Noise)という。今回の試験で、この雑音音量は、標準聴力検査法に準じ聴覚閾値上+40dB で設定した。もし音量が不足していた場合、理論的には両耳鳴モデルの結果は同様な傾向を示すはずである。また、音量過多であった場合には反応は消失すると思われる。これらの傾向はいずれも認めることはなかったため、マスキングノイズ音量は適正であったと判断した。

次に被験者試験について検証する。試験実施前後の VAS の変化について 9 例中 8 例に VAS 減少に有意な傾向があったと思われた($0.05 < p < 0.01$)。減少症例のうち一例に、試験 20 分後に耳鳴が大きくなったとの回答があり VAS を測定

したところ試験後より上昇を認めたが試験前 VAS 値以下であった。これは、試験で耳鳴と同様、もしくは近似した音源を蝸牛に印加したことで、印加音と耳鳴が重なり耳鳴が増強したように感じた可能性がある。試験後に音源印加を停止したため耳鳴のみとなり、知覚音源が減少（耳鳴軽減）を感じたと推測する。THI スコアで有意差がなかったのは、10 分間の音 負荷での変化を捉えるのは困難であったためと考える。もともと長期的に耳鳴支障度をとらえる目的で作成された問診票であり、試験前後の評価としては適切でなかった。

次に標準聴力検査結果より被験者を「聴覚正常」群、「軽度難聴」群、「中等度難聴」群に分け、試験前後で VAS 変化を比較検証したところ、中等度難聴群に最も大きな変化を認め、軽度難聴群で最も少ない結果を得たが有意差を得るには至らなかった。耳鳴支障度 (THI) 別分類による VAS 変化の比較では、grade1 「非常に軽度な耳鳴」群に大きな変化を認め、grade2 「軽度な耳鳴り」群で最も変化が少ない結果を得たが、これも有意差を認めるに至らなかった。これは心理的側面や蝸牛障害による感音性難聴の影響について不明だが、症例数が少ない(n=10)ため効果について評価するのに十分ではない。しかしこの実験が被験者の耳鳴に影響を与え耳鳴軽減につながったことは明らかである。

次に被験者試験での位相調整法について検証する。時間遅延法による結果では、症例 1 で基準音の時間遅延値 16.0ms、症例 2 で、基準音の時間遅延値 29.0ms 及び 18.0ms の位置で自覚音量が減少するポイントを得たと報告したが、応答があった時間遅延値では、2250Hz では 16.0ms、これは一周期で計算すると 44ms、つまり遅延時間内は 36 周期が存在する。時間遅延法で調整可能な最小値は 0.1ms であり、位相同期のため十分な精度がないと判断したため中止した。VAS 評価では両被験者とも改善傾向を示し位相調整は十分ではなかったが耳鳴音減少に効果がある可能性が示唆された⁹⁷⁾⁻¹⁰²⁾。

改良型位相調整システムはプログラムで位相同期を行った。耳鳴音が変化す

る位相角の検索では応答が少なく、再現性も十分でなかった。従って以降に試験では、位相を一定速度で連続的に変化させることへ変更を行った。

しかし残念ながら信頼性のある値を得ることはできなかった。被験者の耳鳴音変化が十分に認知できていないと思われた。もし同期コントロールが十分に行われ逆位相で抑制が期待できるのなら、理論上は最大 2 倍差 (6dB) までの振幅変化が得られるはずである。健常者聴覚は音量の知覚最小閾値が 4~5dB 程度であるといわれており理論上は音量差を認知可能である。

さらに、耳鳴患者に多い難聴のうち蝸牛障害による感音性難聴の場合、補充現象が存在する可能性がある。補充現象とは、最少感知閾値が減少しても全体のダイナミックレンジは変動せず、閾値音量を超えると急激に音の認知が拡大する病態である。外有毛細胞の損傷により基底膜振動の修飾が得られなくなった状態といわれる。この補充現象を捉える検査に SISI テストがある。連続音の中で 5 秒間に一回、1~2dB 音を大きくして一定時間内に何回音が大きくなったことが聞き取れるかを検査するもので、感音性難聴の場合は 80~100%聞き取れるといわれる。ラウドネスバランスでは、標準耳鳴検査法に準じて、被験者との問診により聴覚閾値上わずかに聞こえる音量とした。適正な音量で負荷ができてるように配慮した。ただし SISI テストの場合は聴覚閾値上 20dB 程度の音量を負荷しており、今回の試験より大きい。同じ感度は期待できない可能性がある。また、音量が低すぎて聞こえていなかったことを避けるために、試験の最初に断続音を提示し、応答が同期することを確認した。わずかに聞こえる程度の音量であったことも、音量変化の認知に影響があったと考える。

次に、位相を変えた音を被験者に負荷し、耳鳴軽減に効果を得たという論文を引用し本研究との差異について検証する。2007 年に発表された論文では、耳鳴の位相反転音を負荷して耳鳴治療を行い、30 名に対して 2 週間に 3 回治療を実施し全 6 週間の治療で実施後に TQ スコアの有意な減少($p=0.003$)を認めたと

いう報告がある¹⁰⁸⁾。なお TQ とは、筆者らが VAS・THI スコアの合計を TQ(Tinnitus score)スコアとして評価した。

また、同様に 2007 年に発表された論文で、耳鳴の位相反転音を負荷して耳鳴治療を行い、2 週間の治療を行った 37%の患者に THI の 5%減少を得た。また患者の 43%は平均 2 日間の期間で耳鳴が依然と同様かそれ以上になることはなかったと報告された¹⁰⁹⁾。また 2010 年には 2 編の位相反転による耳鳴治療の論文が発表された。耳鳴近似音を 360°/30 秒の速度で位相角を変化させ、21 名の純音の耳鳴患者と 14 名の雑音の耳鳴患者に対して実施したところ、純音患者は VAS に有意な減少($p=0.002$)を認め、雑音患者には有意差はなかったというものである¹¹⁰⁾。次の論文では、耳鳴近似音を 360°/30 秒の速度で位相角を変化させ患者に負荷し、493 名に対して治療を 6 か月間実施したところ、実施前と比較し VAS の減少を 49~72%の患者に認めた。またこの治療システムを“Phase-out”と命名し特許を取得している¹¹¹⁾。また 2012 年にも近似した論文が発表され、22 名に対して位相反転治療を 1 週間で 3 時間半実施し、位相シフトなし純音負荷と比較したところ、VAS 評価で耳鳴変化に有意差はなかったというものである¹¹²⁾。

これらの論文との最も大きな差異について、本研究では音負荷に骨導受話器に使用していることが挙げられる。骨導受話器による特徴的な利点を以下に述べる。

1. 音を蝸牛に直接を印加することが可能である。骨伝導であれば蝸牛まで損失無く速やかに伝達され位相調整も容易である。
2. 骨伝導であれば、患者は試験中も耳を塞がれることなく会話が可能である。日常生活の支障にならず、患者に周囲との閉塞感を与えることもない。
3. 骨導による負荷は気導と比較して直接蝸牛に到達するため、中耳の影響を受けにくい。従って伝音性難聴を合併していても音量を上げず実施が可能であり患者の負担も軽減される。

なお本研究の耳鳴軽減システムは特許申請を行い特許査定された¹¹³⁾。我々の特許公開日は2009.9.24である。またDrChoyら¹¹¹⁾による位相反転手法による治療システム“phase out”は「耳鳴を制御する装置及び方法」と題し国際特許を取得しており、その特許公開日は2011.3.03である。我々の特許公開日の方が早く、これは本研究がオリジナルであることを示すものである。

また、本研究では骨導受話器以外にも、他論文と全く異なる独自のシステムがある。以下にその概要を述べる。

1. 本研究では詳細な耳鳴周波数の同定を行う。他の報告では耳鳴音同定は患者自身が周波数と音源と選択する。
2. 本研究では位相角情報を被験者へ提示するため、被験者自身が位相角変化による耳鳴変化を検証することが可能である。

Dr.Choy¹¹¹⁾らは音源の連続的な位相変換を行うが、その変換は本研究の倍の速度を有するものである。効果的な周波数をより多く提示したいという目的は理解できるが、当然各時間も短くなり効果も少ないはずである。また、Dr.Choyらは論文の中で位相同期について“ライフルでなくショットガンを使用するようなものだ。”と述べている¹¹¹⁾。もっと効果的な位相角を丁寧に探すべきであると我々は考える。

本試験では逆位相の音による抑制を目的にしていることから、耳鳴検査における耳鳴音検出は重要と考える。臨床における通常の耳鳴検査でのピッチマッチ検査では十分でない。詳細に検査することは臨床的には大きな意味をなさないが本試験では重要な因子である。耳鳴周波数の特定には問診が重要である。被験者の音への理解度、例えば振幅や周波数の違いが認識できるかなどに大きく影響を受ける。被験者によって問診の整合性や再現性に大きな差があり測定値の信頼度も全く異なる。理解度の高い被験者では応答や回答に矛盾なく再現

性も得られ信頼度も高い。耳鳴同定検査による被験者との問診を行った印象では、被験者との信頼関係や検査への期待度なども効果に影響があったように思われた。これは改めてこの手法の評価の難しさを示すものである。

耳鳴音同定の問題点は多い。耳鳴が複数の音成分から構成される複合音では、純音のように簡単に高さが規定できない。もし耳鳴構成音が複数だった場合でも主要周波数を抑制できれば、全体の音源に影響を与えるはずである。一般的には、複合波の基本周波数の純音と同じ高さになるといわれるが、耳鳴周波数の検索では理論的に基本周波数の波を含まない場合でも基本波に相当する高さ（レジデューピッチ）が知覚される場合が存在する。この現象は「高さは波形の周期に基づく」とする時間説と、スペクトルパターンに基づく」とする場所説という 2 つの案が報告されている。³⁹⁾

時間説は基本的に振幅包絡の周波数に相当する高さが知覚される。しかし周波数の時間構造を変化させても高さの変化が見られないなどの指摘があり、このような背景から、パターン認識（場所説）の原理を適用したモデルが作成された。このモデルでは聴覚末梢系による周波数分析と、中枢系でのパターン認識という 2 段階の処理がある。パターン認識によって、基本波が存在しない場合でも倍音構造等の基本構造から基本周波数を推定認識できる¹⁰⁸⁾。高さ知覚では、時間説、場所説などの単純な二者選択ではなく「両者が共にスペクトル抽出にも貢献し、中枢ではこれに何らかの処理が加えられて高さの決定が行われる」と考えられる。これは中枢系由来の耳鳴の場合、耳鳴検査による特定周波数の同定は非常に困難である可能性がある。

しかし耳鳴音同定で有利な点もある。例えば蝸牛障害による耳鳴の場合、耳鳴周波数の特定が比較的容易な可能性がある。例えば末梢性耳鳴で想定した蝸牛障害のなかでも、特に外有毛細胞の障害があると周波数の弁別能が低下する。これにより、患者は言葉（語音）の聞き取り能力が低下し、音は聞こえるが何

を言っているのか理解できない状態となる。健常者では、外有毛細胞の伸縮効果により特徴周波数帯域(CF)で基底膜振動に鋭いピークを有することは前述の通りである。これが障害され耳鳴周波数においても CF 周辺で広範囲に内有毛細胞が反応し複合音となっている可能性がある。これは CF 周辺周波数でも逆位相音で抑制効果が得られる可能性がある事を示し、効果が期待できる耳鳴周波数同定を容易にするものである。

耳鳴音同定は問診による情報収集が基本となるため、高い検査技術と被験者の十分な音への理解が不可欠である。

9. 結 語

予備試験における結果では、末梢性耳鳴を模倣したモデルにおいて、逆位相音が蝸牛からの神経インパルス情報に影響を与える可能性が示唆された。

実際に耳鳴を有する被験者に実施した試験でも、耳鳴の程度を判断する指標 VAS が試験後に有意に減少する結果を得た。(p<0.001)

本手法が耳鳴り軽減に有効であることが示唆された。中枢性耳鳴への効果は未知だが、理論的にも末梢性耳鳴には効果が大きい可能性がある。耳鳴音は本人のみが認識し外部に取り出すことはできない。基準となる耳鳴音が正確に同定できなければ、逆位相において振幅抑制を期待できない。しかし耳鳴患者の 8 割が難聴を伴い、蝸牛障害による難聴を呈する患者も多い。この難聴の病態は、基板上の振動が緩徐となり周波数弁別能も低下する。つまり比較的広範囲で神経発火も存在する可能性があり、広い帯域幅の音源で逆位相音による抑制効果が期待できる可能性がある。音響物理的处理を行った音源の蝸牛への印加は、耳鳴音に影響を与え試験後の耳鳴軽減をもたらした。また本研究は音の負荷に骨導受話器を使用しており、中耳を介せず直接蝸牛に音を届けることが可能な

ため位相調整が容易であり、音負荷中も耳を塞がないので会話が可能であることなどそのメリットは大きい。本研究は新しい耳鳴治療法となる可能性を示唆するものである。

10. 今後の展望

THI 及び VAS による評価は、被験者の検査に対する期待や不安による影響が無視できない。本試験を評価する指標に、他の生理学的指標についても検討してきた。精神的ストレス検査指標として使用される唾液中クロモグラニン A (CgA)、心電図 LF/HF によるストレス評価を検討中であるが、耳鳴強度および不快程度との相関が示すためには更に工夫が必要である。

自覚耳鳴音検査では、耳鳴の主成分周波数の同定が重要である。被験者との問診が重要であり、理解度の高い被験者であることも求められる。耳鳴周波数同定が容易となるマニュアル及び、信頼度を評価できる基準が必要である。

また、今後耳鳴を有する被験者に、耳鳴同定した音源で ABR を測定し影響を検証すると興味深い。その際にマスキングノイズの影響も検証する。また ABR 評価では、第 V 波潜時の他に I-V 波間隔、及び振幅についても比較検証が必要である。また MLC (中間潜時反応) の Na 波が聴覚と相関があるとされるため検討に加える。同様に脳磁図による、耳鳴患者に逆位相音を印加した状態の追跡も興味深い。

11. 謝 辞

本研究を行うに当たり、多くのご教示、ご指導を賜りました神尾記念病院 副院長 耳鼻咽喉科医師 相原康孝先生、野々村医院 耳鼻咽喉科医師 野々村直文先生、慶應義塾大学 耳鼻咽喉科医師 佐藤美奈子先生、大阪工業大学 大須賀美恵子教授、長岡技術科学大学大学院医用生体工学研究室 福本一朗教授、高原美規准教授、大沼清特任准教授、内山尚志助教、共同研究者としてご協力を頂いた北里大学保健衛生専門学院臨床工学専攻科 専任教員 高橋大志先生、田口洋介先生に深く感謝致します。また被験者としてご協力を戴いた北里大学保健衛生専門学院臨床工学専攻科の学生諸氏、及び貴重な助言を数多く頂きました長岡技術科学大学大学院医用生体工学福本研究室の諸氏に深く感謝致します。

12. 参 考 文 献

1. 小川 郁 耳鼻咽喉科領域における最近の話題—めまい、耳鳴り、難聴. 日医雑誌 第134巻 第8号 p.1495 平成17年11月
2. Hoffman HJ, Reed GW: Epidemiology of Tinnitus. Tinnitus: Theory and management, Snow JB(ed), pp15-41, BC Decker Inc, London, 2004
3. 伊藤 宏見: 良寛の優遊と近代の歌人・文人たち 文化書房博文 2007
4. 小川 郁 新田 清一 監修 耳鳴りのはなし-慢性的な耳鳴りを克服するための手引き-Dr .Birgit Mazurek, Prof. Dr.Volker Jahnke (et.al) シーメンスヒアリングインスツルメンツ
5. 関谷芳正 耳鳴りなんかもう怖くない: 耳鳴りとは.<http://www31.ocn.ne.jp/~solhns/framehajime/2013.10>.
6. 北原 正章 “耳鳴の治療” Modern Physician Vol.19 No.2 1999-2
7. 小川 郁 耳鳴りの治療—TRT 日医雑誌 第134巻 第8号 pp1495-1499 平成17年11月
8. Heller MF, Bergman M: Tinnitus aurium in normally hearing persons, Ann Oto Rhinol Laryngol 62 :pp73-83, 1953
9. Reed GF: An audiometric study of two hundred cases of subjective tinnitus. Arch Otolaryngol 71:pp94-104.1960
10. 神崎 仁: 耳鳴りを治す—コントロールしながらうまくつきあう、慶應義塾大学出版会、2004
11. 勝木保次 耳鳴の発生機構に就いて 耳鼻咽喉科 27.pp743-749.1955
12. Hoffman HJ, Reed GW: Epidemiology of tinnitus, : Theory and management, Snow JB(ed), pp.16-41, BC Decker Inc, London, 2004
13. Sindhusaka D, golding M, Wigney D et al: Factors predicting severity of tinnitus: a population based assessment. J Am Acad Audiol 15, 269-280 2004

14. 小川 郁 (編) “耳鳴治療の最前線” ENTONI.49 全日病院出版 東京 2005
15. 桂 資泰 他 “耳鼻咽喉科臨床 97” p.481, 2004
16. 北原 正章 “耳鳴の治療” Modern Physician Vol.19 No.2 1999-2
17. Tinnitus Date Registry :<http://tinnitusarchive.org/2009>
18. RRA Coles: Classification of causes, mechanisms of patient disturbance. and associated counseling Mechanism of tinnitus Vernon JA, Moller AR (ed),pp11-19,A Simon & Schuster Company MA 1995
19. Hazel JW :Patterns of tinnitus ;medical audiologic finding,J Laryngol Otol S4:39-47.1981
20. 金田祐治、氷川敦裕、佐藤宏昭ほか、耳鳴り治療の最前線：1 薬物療法の変遷 ENTONI 49 : 40-41. 2005
21. Buans DD 野村総一郎他、いやな気分よ さようなら：自分で学ぶ「抗うつ」克服法 増版改訂第2版、星和書店 東京 2004
22. 広瀬 磁之：疾患と漢方、入門東洋医学、初版、日本東洋医学会学術教育委員会(編)、pp241-244、南江堂、2002
23. 佐々木和郎：“耳鳴りにおける鍼灸治療の適応、不適応の鑑別”医道の日本 第768号 (2007.9)
24. 佐藤美奈子：耳鳴問診と心理的背景 JOHNS 23(1) : 40-44. 2007
25. Jastreboff PJ、et al :JArn Acad Audiol 200:11:162-177/Jastreboff PJ et al : Am J Ctol,1996 : 17 : 236-240
26. 和田 匡史 藤崎 俊之 佐藤 斎 高橋 姿“新しい耳鳴の治療法 TRT (Tinnitus Retraining Therapy)の治療効果について”新潟県医師会報No.678.H18.9
27. Jastreboff PJ, Jastreboff MM :Tinnitus retraining therapy(TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients, J Am Acad Audiol 11(3):162-177,2000

28. 和田 匡史 藤崎 俊之 佐藤 斎 高橋 姿“新しい耳鳴の治療法 TRT (Tinnitus Retraining Therapy) の治療効果について”新潟県医師会報 №678.H18.9
29. 関谷芳正 松田 太志 高橋真理子 村上信五“耳鳴に対する新しい治療法・TRT (療法)”耳鼻臨床 95 6 ; 639~646, 2002
30. 佐藤美奈子：耳鳴りの心理療法、日医雑誌 第 134 卷 第 8 号 pp1503 平成 17 年 11 月
31. 武者 利光：生体の $1/f$ ゆらぎと情報処理、生物物理 27 : 206-208, 1987
中川 雅文 杉田 玄 三原 芳絵ほか：耳鳴に対する $1/f$ 音響療法の検討、AudiologyJapan51(5) : 323-324, 2008
32. 齋藤 晶、山下 大介、よくわかる聴覚障害 難聴と耳鳴りのすべて pp292. 永井書店.
33. Okamoto, H. et al: Listening to tailormade notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. Proc Natl Acad Sci USA, 2009
34. 神尾 友和、相原 康孝：耳鳴の masker 治療、耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Mook 号 : 22, pp107-111, 2001
35. 神尾 友和、相原 康孝：めまい、難聴、耳鳴りはここまで治る : p158、主婦と生活社、2002
36. 馬場俊吉 : Residual Inhibition, 耳鳴の検査, 立木 孝、曾田 豊二 編 pp69-79 金原出版 東京 1999
37. 小川 郁：最新めまい・耳鳴り・難聴、pp175, 平成 8 年 4 月主婦の友社
38. 山下 大介：聴覚のメカニズム：よくわかる聴覚障害、難聴と耳鳴りのすべて : pp11、2009
39. 森 周司 香田 徹編：聴覚モデル：音響サイエンスシリーズ③ 日本音響学会、コロナ社 2011.

40. 船坂 宗太郎 “聴覚診断と聴覚補償” 日本音響学会 編 音響テクノロジーシリーズ pp17-20 コロナ社 2007
41. 田中康夫 編 OAE 耳音響放射活用ガイド 金原出版 pp23-36.2004
42. Von Bekesy G:Experiments in hearing. McGraw-Hill.NewYork,1960
43. Davis.H:An active process in cochlear mechanics.Hearing Res.9:79-90. 1983
44. Sellick PM.Patuzzi R,johnstone BM:Measurement of basilar membrane motion in the guinea pig using the Mossbauer technique,J Acoust Soc Am 72:131-134. 1982
45. 齋藤 秀行、小川 郁、よくわかる聴覚障害 難聴と耳鳴りのすべて pp27. 永井書店.
46. J.E.Rose, J.F.Brugge, D.J.Anderson, J.E.Hind, in Hearing Mechanisms in Veterbrates,eds.by A.V.S.de Reuck,J.Knight, pp.144-168.1968
47. J.E.Rose, J.E.Hind, J.Anderson, J.F.Brugge,J.Neurophysiol,34,pp685-699, 1971
48. Russell IJ,Richardson GP,Cody AR: Mechanosensitivity of mammalian auditory hair cell in vitro Nature 321:pp517-519,1986
49. R.M.Arthur,R.R.Pfeiffer,N.Suga,J.Physiol,212,pp.593-606.1971
50. M.B.Sachs,P.J.Abaas,JASA,56,pp,1835-1847.1974
51. 原 晃、和田 哲郎 : 蝸電図検査、Audiology Japan 51:45-53, 2008
52. M.I.Banks and M.B.Sachs:Regularity analysis in a compartmental model of chopper units in the anteroventral cochlear nucleus.,J.Neurophysiol.,65, pp,606-629, 1991.
53. C.C Blackburn and M.B.Sachs:Classification of unit types in the anteroventral cochlear nucleus:Histograms and regularity analysis,

- J.Neurophysiol,62,pp1303-1329,1989
54. I.Nelken and W.E..Young:Two separate inhibitory mechanisms shape the responses of dorsal cochlear nucleus type IV units to narrowband and wideband stimuli.,J.Neurophysiol.,71、 pp.2446-2462.1994 .
55. K.A.Davis.J.Ding,T.E.Bensin and H.F.Voigt: Response properties of units in the dorsal cochlear nucleus of unanesthetized decerebrate gerbil.,J.Nourophydiol.,75,pp.1411-1431.1996
56. 牧 勝弘、赤木 正人、廣田 薫：蝸牛神経核背側核細胞の周波数応答特性に関する神経回路モデル、トーンバースト刺激に対する応答：音響：音響学会誌、60,1,pp.3-11.2004
57. 力丸 裕 (1998): 聴覚系における情報処理の構造. 数理科学 36(1): 22-33.
58. J.E. Arle D.O.Kim : Neural modeling of intrinsic and spike-discharge properties of cochlear nucleus neurons,Biol.Cybern、 64,pp.273-283, 1991
59. 原 晃、和田 哲郎：蝸電図検査、Audiology Japan 51:45-53, 2008
60. M.I.Banks and M.B.Sachs:Regularity analysis in a compartmental model of chopper units in the anteroventral cochlear nucleus.,J.Neurophysiol.,65, pp,606-629, 1991.
61. M.J.Hewitt and R.Meddis:Regularity of cochlear nucleus stellate cells:A computational modeling study,J Acoust.Soc Am.,93,pp.3390-3399,1993.
62. M.J.Hewitt and R.Meddis: A computer model of dorsal cochlear nucleus pyramidal-cells :intrinsicmembraneproperties.,J.Acoust,Soc.Am.,97,pp2405-2413,1995
63. J.S.Rothman,E.D.Young and P.B.Manis : Convergence of auditory nervefibers onto bushycells in the entral cochlearucleus : Implication of a computationalmodel.,J.Neurophysiol.,70,pp,2562-2583,1993

64. D.O.Kim,S.Ghoshal,S.L,Khant and K.Parham: A computational model with ionic conductances for the fusiform cell of the dorsal cochlear nucleus.,J.Acoust.Soc,Am.,96,pp.1501-1514,1994
65. X.Wang and M.B.Sachs:Transformation of temporal discharge patterns in a ventral cochlear nucleus stellate cell model: Implication for physiological mechanisms.,J.Nourophysiol.,73,pp.1600-1616.1995
66. Y.Cai,E.J.Walsh and J.McGee: Mechanisms of onset responses in octopus cells of the cochlear nucleus:Implicayion of a model.,J. Neurophysiol 78,pp.872-883.1997
67. D.R.Kipke and K.L.Levy:Sensitivity of the cochlear nucleus octopus cell to synaptic and membrane properties :A modeling study.,J. Acoust. Soc. Am.,102,pp.403-412,1997
68. K.L.Levy and D.R.Kipke: A computation model of the cochlear nucleus octopus cell,J.Acoust.Soc.Am.,102,pp.391-402,1997
69. G.F.Meyer and W.A.Ainsworth:Modeling response patterns in the cochlear nuvleus using simple units.,Advances in Speech,Hearing and Language Orocessing,3,Part B,JAI Press Inc.,pp。 403-466,1996
70. 牧 勝弘、赤木 正人、廣田 薫 : 蝸牛神経核の機能モデルの提案、前腹側核細胞の応答特性 : 音響学会誌、56,7,pp.457-466.2000
71. T.J.Imig.N.G.Bibikov,P,Poirier,F.K.Samson:Directionality derived from pinna-cue spectral notches in cat dorsal cochlear nucleus.J.Nourophysiol, 83、 pp.907-925,2000
72. J.F.Brugge,D.J.Anderson,J.E.Hind,J.E.Rose,J.Neurophysiol,32,pp.386-407.1969
73. T.J.Golick,Jr.,R.R.Pfeiffer,JASA,46,pp924-938. 1969
74. M.Nomoto,N.Suga,Y.Katsuki,J.Neurophysiol,27,pp,768-787,1964

75. L.A.Jeffress : A place theory of sound Localization,J.Comp. Physiol. 41,pp,35-39.1948
76. B.Grothe : New roles:Forsy naptic inhibition in sound localization, Nat.Rev. Neurosci, 4, pp.540-550.2003
77. 鈴木 篤郎 (監)、船坂 宗太郎、大西 信治郎 (編) “聴性脳幹反応その基礎と応用”メジカルビュー社 東京 1985
78. 加我 君孝 古賀良彦 大澤美貴雄 平松謙一 (編) 事象関連電位 (ERP) マニュアル 篠原出版 1995
79. 末続 義幸 : 頭頂部緩反応 (SVR) の検討—反応潜伏時間を中心に—日耳鼻 81 869-882 1978
80. Picton TW, Hillyard SA,Krausz HI and Galambos, R. Human auditory Evoked potentials. I. Evaluation of components. Electroenceph. chin. Neurophysiol 36 179-190 1974
81. Geisler CD,Frishkopf LS and Rpsenblith WA:Extarcranial responses to acousitic clicks in man. Science 128 :1210-1211 1958
82. 市川 銀次郎、川村 正三、西田 正剛、宮崎 雅之、末続 義幸、聴性脳幹反応の検討、第3報、誘発反応と自覚域値について Audiology ,Japan16 243-244、1973
83. 船坂 宗太郎 監修 聴性脳幹反応ガイドブック、メジカルビュー社(2000)
84. 草刈 潤 “聴性脳幹反応検査”Audiology ,Japan49 322-338、2006
85. 立木 孝 他 (編) “耳鳴の検査“ 金原出版 東京 1999
86. 立木 孝 (監) 日本聴覚医学会 (編) “聴覚検査の実際”改定 2 版 南山堂 東京 2004
87. 玉木 克彦—耳鳴り検査の信頼性に関する研究 耳鼻臨床 89:7:881~893, 1996
88. McCormack HM, HomeDJL, Sheather S:Clinical applications of visual

- analogue scale:A critical review.Psychol Med18:1007-1019, 1988
89. 三浦雅展 柳田益造 “多音源による時間差ステレオの可能性”音響学会 春季全国大会 2-4-8 1999
90. 佐藤 正幸 吉野 公喜：聴覚系における時間情報処理に関する文献的考察：心身障害学研究 Bull.Spec.Educ.12(2)：13-20, 1988
91. 山内 盛雄 山本 悦生 中村 一 岩永 迪孝 聴性脳幹反応 ABR における両耳刺激効果 - 耳鼻臨床 74：10：2363～2273 1981
92. 伊藤 真朗：両耳刺激による聴性脳幹反応（ABR）についての研究：日本耳鼻咽喉科学会会報 85(12), 1578-1590、1982
93. 勝木 保次：聴覚、新生理学、下巻（問田、内菌、伊藤、富田 編）pp882～905、医学書院(1982)
94. 柏野 牧夫:空耳の科学-だまされる脳、聞き分ける脳-:シナノ印刷、pp63-78, 2012
95. 柏野 牧夫：音のイリュージョン 知覚を生み出す脳の戦略：pp.5-12 岩波書店.2010
96. 山本 香列：誘発反応聴力検査における判定に関する研究” 日耳鼻 77 641-649.1974
97. Takeya TOYAMA, Daishi TAKAHASHI, Yousuke TAGUCHI, Ichiro FUKUMOTO, Attempt at Treating Tinnitus with Brain Cognition Sound. Assistive Technology Research Series.Vol.33.634-639.2013,
98. Takeya TOYAMA, Daishi TAKAHASHI, Yousuke TAGUCHI, IchiroFUKUMOTO, Basic Study on Treating Tinnitus with brain cognition sound. Active Media Technology. Springer. LNCS.8210. 258-265.2013,
99. 外山 竹弥 高橋 大志 田口 洋介 福本 一郎 位相反転印加法を用いた耳鳴治療システムの研究 日本東方医学会誌 29(2).45-50.2013
100. 外山 竹弥 内山 尚志 福本 一郎 バイオフィードバックを利用した

- 物理音響的耳鳴治療の試み 長岡技術科学大学工学研究科医用生体工学教室
北里大学保健衛生専門学院臨床工学専攻科 バイオフィードバック研究
36(1).55-62.2009
101. 外山 竹弥、高橋 大志、田口 洋介、福本 一郎、音響物理処理を行った移相音源による耳鳴治療への試み 北里大学 保健衛生専門学院紀要.
31-38,2013
102. 外山 竹弥 内山 尚志 福本 一郎 位相反転音刺激における耳鳴治療への新しい試み 北里大学 保健衛生専門学院紀要 14.12-21.2009.
103. 森本 正之、藤森 久嘉、前川 純一：見かけの音源の幅と音に囲まれた感じの差異、日本音響学会誌 46、449-457、1990
104. 池谷 裕二：脳はなにかと言いつくす：祥伝社、pp.105-106.2006
105. 細川 智 中枢神経疾患の聴性脳幹反応について - 日耳鼻, 82 : 11~26
1979
106. 力丸 裕 脳が作る「聞こえない音」 五感(5)聴覚 朝日新聞 2004.5.19 朝刊科学欄
107. 耳鳴り治療のための神経回路モデルにおける高周波正弦波刺激を用いた振動抑制:岡本博紀, 佐藤雅哉, 藤本憲市, 長篠博文, 木内陽介, 電気関係学会四国支部連合大会論文集 RONBUNNO.14-24, 2007
108. K.Vermeire.et.al. : Phase-shift tinnitus:an open prospective clinical trial: B.NET,2007,3,Suppl,65-69
109. Lipman RI, Lipman SP.: Phase-shift treatment for predominant Tinnitus. Otolaryngol Head Neck Surg.2007.May; 136(5); 763-8.
110. Meeus O, et al.:Phase-shift treatment for tinnitus of cochlear origin. Eur Arch Otorhinolaryngol.2010;267(6):881-8.
111. S Choy,R A Lipman,G P Tassi.:Worldwide experience with sequential phase-shift sound cancellation treatment of predominant tone tinni-

tus.The Journal of Laryngology & Otology,2010;124(4):136-9.,1 of 4

112. Heijneman KM, et.al. : A randomized double-blind crossover study of phase-shift sound therapy for tinnitus.Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;147(2):308-15.

113. 特許公開 2009-213597 P2009-213597A 外山竹弥・福本一朗・佐橋昭:
「耳鳴り軽減情報設定装置、耳鳴り軽減装置及び耳鳴り軽減情報設定方法」
2008.3.10

13. 付 録

13.1 倫理審査 審査結果通知書

(研究倫理委員会 → 研究実施施設の長 → 申請者)

様式2

2013年11月7日

審査結果通知書

研究実施施設の長
北里大学保健衛生専門学院
学院長 石原 和彦 殿
申請者
北里大学保健衛生専門学院
外山 竹弥 殿

研究倫理委員会
北里大学北里研究所病院研究倫理委員会
委員長 鈴木 幸男 印

研究倫理委員会における審査結果を下記のとおり通知いたします。

審査種別	<input checked="" type="checkbox"/> 新規		
	<input type="checkbox"/> 継続 研究 No. _____	<input type="checkbox"/> 計画書等の変更 <input type="checkbox"/> 有害事象・安全性 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 1年毎の継続審査 <input type="checkbox"/> 終了・中止報告
研究課題名	音響物理的手法による耳鳴軽減システムの開発		
申請者/所属	外山 竹弥 (北里大学保健衛生専門学院)		
審査区分	<input checked="" type="checkbox"/> 委員会審査 (審 査 日 : 2013年11月6日)		
	<input type="checkbox"/> 迅速審査 (審 査 日 : _____年 月 日)		
	<input type="checkbox"/> 付議不要 (報 告 日 : _____年 月 日)		
審査結果	修正の上で承認		
「承認」以外の 場合の理由等	<p>●プロトコルの2. 研究デザインに、症例数が「10人程度」とありますが、明確に「10名」と記載してはいかがでしょうか。また、「耳鳴治療効果の確認には野々村の臨床的判断も加える」とありますが客観的な耳鳴治療効果の評価方法について記載してください。</p> <p>●説明文書の2. 研究の方法 1) に「耳鳴り音を科学的に調べます。」とありますが、具体的にどんな方法か記載してください。</p> <p>●研究同意書に宛先がありません。本研究実施医療機関は野々村医院ですので野々村先生を宛先として追記してください。また、「研究協力者署名・捺印」とありますが、一般的に研究協力者は研究スタッフのことを指します。ここでは「患者署名」と修正してはいかがでしょうか。なお、署名があれば捺印は不要です。「説明日」の記載欄を「研究担当者署名」の上に行に移動してください。これらについては「同意撤回書」についても同様にご対応ください。</p>		
修正確認	2013年12月10日		
研究番号	13081		

2014
2013年 12月 24日

申請者
北里大学保健衛生専門学院
外山 竹弥 殿

依頼のあった研究に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

学院長 石原 和彦 印



北里大学北里研究所病院

13.2 臨床試験説明文書、同意書及び同意撤回書

患者様(臨床研究の対象者)への説明文書

【臨床研究について】

より効果的で安全な治療法を患者様にご提供するために、医療技術の進歩・発展は、とても重要です。この目的を達成するためには、多くの研究が必要です。それらの中で、健康な人や患者様のご理解とご協力によって成り立っている研究を「臨床研究」といいます。

臨床研究計画の要旨

研究課題「音響物理的手法による耳鳴り軽減システムの開発」

1. 研究の目的

耳鳴りとして聞こえる音は人によって異なります。この研究では患者様個人の耳鳴り音を科学的に検討し、それに近い音で耳鳴り音を打ち消す可能性のある音を探しだします。この探し出した音を聞いていただくことで耳鳴りの音が軽減するかどうかを調べるのが、この臨床研究の目的です。なお、今回の研究に先立って、健康な人を対象として耳鳴りに近い状態を起こし、この耳鳴り軽減法の効果を調べたところ、有効と判断できる結果がえられております。

2. 研究の方法

今回の臨床研究では、実際に耳鳴りの症状をお持ちの患者様に協力していただき、以下の方法で臨床試験を実施します。

- 1) 耳鳴り検査を標準耳鳴検査法 1993 に準じて行います。調べる項目は耳鳴り音の高さと音の大きさです。
- 2) その後に耳鳴り音を打ち消す音（位相反転音といいます）を、骨導受話器を通じて聞いていただきます。骨導受話器とは耳の穴の前の骨の部分に当てて、骨を穏やかに振動させて音を聞く機器です。痛みはありません。機器はヘッドホンと同様にヘッドバンドで固定します。
- 3) 耳鳴り音の大きさに近づくまでゆっくりと音量を大きくします。耳鳴り音と同じ音量になったら応答ボタンを押していただきます。
- 4) 5 秒程度連続で音を聞いていただきます。数回繰り返しますが、途中休止時間を3秒程度とります。患者様が不快にならないようこのような配慮をします。
- 5) 試験音を聞いていただいている間に耳鳴り音を打ち消す音をさがすため音を変えていきます。音量、音の高さ、音質など少しでも変化を感じた時には、すぐ応

答ボタンを押していただきます。

6) これを連続で数回（時間にして1分程度）繰り返します。

7) 探し出した音を10分ずつ2回、計20分程度聞いていただきます。

以上で試験終了です。

試験所要時間は、耳鳴り音の検査と合わせて30～40分程度です。

3. 研究への参加期間

参加予定期間は、経過観察期間を含め初回から最大で2か月以内とします。初回を含め1回を基本とします。ただしご本人のご希望がある場合はこの限りではありません。費用等の負担はありません。謝礼もありません。

4. 予想される臨床上の利益や危険性または不便

【臨床上の利益】

耳鳴りが軽減する可能性があります。効果は直後の一時的なものから、持続的な効果が得られる可能性があります。また耳鳴りに近い音を聞くことで、試験後に一時的に耳鳴りが軽減したように感じることがあります。

【危険性又は不便】

耳鳴りに近い音を聞いていただきますので、試験中は耳鳴りが増強されたように感じる事があります。試験中および直後に耳鳴りが軽減したように感じた場合に、暫くして元に戻る可能性もあります。

5. 研究への参加は患者様の自由意思に基づくものです。研究に参加されても、いつでも拒否及び撤回ができます。不快な事項が発生した場合、それがいかなる理由であっても試験休止あるいは中止が可能です。また研究に参加しないとしても、不利益な対応を受けることはありません。

6. データの管理について

得られたデータはどの患者様のデータであるかが分からないように匿名化し適正に管理します。ご希望があれば、他の参加者の個人情報保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画および方法についての情報をお知らせします。また、この研究に関するご質問がありましたらいつでも研究責任者にお尋ね下さい。

7. その他

本研究における手法は特許出願の後、査定を通過し特許登録されています。

特開 2009-213597 P2009-213597A 外山竹弥・福本一朗・佐橋昭：「耳鳴り軽減情報設定装置、耳鳴り軽減装置及び耳鳴り軽減情報設定方法」 2008. 3. 10

【知的財産権の帰属について】

この研究の成果による特許権等の知的財産権は参加者に属しません。

研究における取得情報使用について

結果の公表について

結果について学会及び論文にて公表することがあります。ただしこの場合個人が特定できる可能性のある情報については記載を行わない事とします。取扱いには細心の注意を払い、被験者のプライバシーを保全致します。

また、同意され既に臨床試験が終了した後においても、不利益を受けることなく同意を撤回することができます。同時にお渡しする「同意撤回書」に署名して下記までお申し出下さい。その場合、すでに提供していただいたデータについては廃棄され、それ以降それらの情報が研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究成果が論文などで公表されていた場合や、データが完全に匿名化されて、個人が特定できない場合等には廃棄できないことがあります。

なお、この研究において研究同意書にて許可を頂いた場合のみ試験風景として撮影を行う場合があります。この場合、撮影画像（静止画、動画）[または音声記録]の公開についても同意書に記載頂いた内容を順守します。また上記同様に撮影後に同意撤回することもできます。提供していただいた画像を含む全てのデータについて、それらが不要になった場合には確実に廃棄を行い、それ以降それらの情報が研究のために用いられることはありません。

8. 研究責任者・研究統括者氏名・所属及び連絡先

研究責任者

氏名 外山 竹弥 (トヤマ タケヤ)
所属 学校法人北里研究所北里大学 保健衛生専門学院
職位 臨床工学専攻科学科長 専任教員 (講師待遇)
連絡先 〒949-7241 新潟県南魚沼市黒土新田 500 番
臨床工学専攻科 直通電話 025-779-5061
メールアドレス t-toyama@kitasato-u.ac.jp

研究統括者

氏名 石原 和彦 (イシハラ カズヒコ)
所属 学校法人北里研究所北里大学 保健衛生専門学院
職位 学院長
連絡先 〒949-7241 新潟県南魚沼市黒土新田 500 番
電話番号代表 025-779-4511
メールアドレス isiharak@kitasato-u.ac.jp

研究同意書

学校法人北里研究所北里大学 保健衛生専門学院 外山 竹弥 殿

私は、臨床研究「音響物理的手法による耳鳴り軽減システムの開発」の実施に際し、担当者から説明を受けた事を以下の□に✓を入れて示します。

- 1. 研究の目的と方法（施行時間・回数をふくむ）
- 2. 予想される臨床上の利益や危険性または不便
- 3. 研究への参加が協力者の自由意思によるものであり、研究への参加を随時拒否・撤回できること、またこれによって参加者が不利な扱いを受けないこと
- 4. データの管理には細心の注意を払うこと
- 5. 知的財産権等の帰属について
- 6. 研究責任者の氏名・職業・連絡先

上記研究内容について理解し、承知した上で、以下の□に✓を入れた事項について、本研究への参加に同意致します。

- 1. 個人情報保護を厳守し協力者のプライバシーが保全されること、個人の特定が不可能な状態とすることを前提として、取得されたデータの使用及び公表に同意します。
- 2. 試験風景の撮影（静止画、動画）や音声記録に同意します。
- 3. 撮影した試験風景や記録した音声の公開を、研究者を対象とする学術目的に限り、また個人の特定が不可能な状態（顔や眼部などの消去やぼかし）に処理された場合のみに限って、同意します。

同意日 : 年 月 日

患者様署名 : _____

【代諾者署名 : _____（続柄） _____】

説明日 : 年 月 日

研究責任者署名 : _____

研究責任者及び統括者:学校法人北里研究所北里大学保健衛生専門学院 外山 竹弥
所属長（学院長）石原 和彦 〒949-7241 新潟県南魚沼市黒土新田 500 番

本同意書は2通作成し研究協力者と研究責任者が一部ずつ保管する。

同意撤回書

学校法人北里研究所北里大学 保健衛生専門学院 外山 竹弥 殿

私は臨床研究「音響物理的手法による耳鳴り軽減システムの開発」の実施に際し、同研究についての説明を担当者から受け、研究に参加することに同意しましたが、以下の□に✓を入れた事項について、これを撤回します。

- 1. 本研究への参加についてすべて撤回します。
- 2. 試験により得られた情報の使用に同意しましたが、これを撤回します。
- 3. 試験風景の撮影や音声の録音に同意しましたが、これを撤回します。

患者様署名 : _____

【代諾者署名 : _____ (続柄) _____】

同意日 : 年 月 日

撤回日 : 年 月 日

本研究に関する同意は撤回されたことを確認し、了承しました。

撤回確認日 平成 年 月 日

研究責任者署名 _____

研究責任者及び統括者:学校法人北里研究所北里大学保健衛生専門学院 外山 竹弥
所属長(学院長)石原 和彦 〒949-7241 新潟県南魚沼市黒土新田 500 番

本同意書は2通作成し研究協力者と研究責任者が一部ずつ保管する。