

中年の耳鳴患者における血清 BDNF 値測定による 新しい診断法の確立

慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科

講師 神崎 晶

はじめに

耳鳴りは全人口の 20%以上が経験していると報告されており、大部分が 50 歳以上の世代に発生し、男性が女性と比較してやや多いと言われている。耳鳴りは例外を除いて他人には聞こえないものである。たとえば、セミの鳴く音、モータ音、拍動音などが耳鳴の音として訴える。原因として大部分が内耳、聴神経、聴覚野（脳）における障害であり、加齢性変化も多いと考えられている。

さらに、重症の耳鳴は不眠を伴い、不安、うつをはじめとする精神疾患を合併することが多いと示唆されている。致死的ではない症状であるため、なお原因は不明であり、診断・治療法も開発されてこなかった。その上、高齢化や社会的ストレスの増加に伴い、耳鳴患者は将来的にも増加する可能性が高い。

うつ病患者の血清値は Brain derived neurotrophic factor (BDNF) が低値であることが報告されている。BDNF は神経栄養因子の一つであり、insulin growth factor (IGF-1)、vascular endothelial growth factor (VEGF) などと同様に神経新生を促進することが報告されている。

また、神経細胞においてセロトニン減少によって BDNF が低下するという現象が知られている。うつ病の中枢で報告されている本現象であるが、興味深いことに耳鳴動物モデルでは内耳や、脳幹に存在する蝸牛神経核で BDNF が低下することが報告されており、いくつかの共通点がある。

これらの共通点から、うつ病と耳鳴には病変部位が異なるだけで、類似した病態が潜在していることを示唆するものではないか、と考えている。さらに

最近、耳鳴による日常生活に対する苦痛度が高い患者ほどうつ傾向が強いのではないか、というデータもあり (Oishi et al 投稿中)、臨床的にも関連が注目される。さらに、耳鳴に伴った不安・うつ傾向を有する患者に対しては、抗うつ薬の一つであるセロトニン取り込み阻害剤 (SSRI) 投与により、耳鳴の日常生活に対する苦痛度を軽減させる効果が示されている (Oishi N, Kanzaki et al, Audiol and Neurotol)。これらについてまとめると、耳鳴患者に対して SDS と呼ばれるうつ尺度、STAI と呼ばれる不安特性をみる心理検査を施行し、表 1 のように耳鳴の患者を 4 群に分類しようと試みた。

表 1 うつと不安を有する患者の分類

	うつ+	うつー
不安+	うつ+不安+	不安のみ+
不安ー	うつのみ+	正常

うつ傾向の強い群をうつ+、不安傾向の強い群を不安+とした。

今回の検討では、うつのみ+の患者群は存在しなかったため、結果的に 3 群に分類された。3 群の患者層の詳細を表 2 に示す。

表 2 今回分類された耳鳴患者のデータ

	うつ・不安強い群	不安強い	正常群
男性 %	56	43	41
年齢	59±15	62±12	65±8
耳鳴病悩期間,	61±146	45±61	22±40
聴力レベル (dBHL)	35±18	41±18	43±18
THI スコア	70±20	58±14	53±22*
耳鳴の大きさVASスコア	78±20	80±15	76±18
耳鳴の苦痛VAS スコア	85±20	86±18	77±23
SDS スコア	53±4	39±4*	37±8*
STAIスコア	60±9	52±7*	38±5*
疾患名	13 老/6 突/2 感/4 耳の	5 老/3 突/5 感/1 耳の	9 老/4 突/3 感/1 耳の

THI tinnitus handicap inventory (耳鳴苦痛度を示す指標；高いほど苦痛が強いことを示す)

VAS visual analog scale (耳鳴の大きさや苦痛が最大時を 10cm として、現在の状態が何 cm であるかを記載する)

SDS Self-Rating Depression Scale (うつ病自己評価尺度)

STAI the trait section of the State-Trait Anxiety Inventory (不安になりやすい性格かどうかをみる心理検査)

(略語) 老；老人性難聴、突；突発性難聴 感；感音難聴、耳の；耳鳴のみ難聴なし

Oishi et al Audiol Neurotol 2010;15:187-193 表1より抜粋

表 2 に示す通り、40 代から 70 代前半までの中高年者における耳鳴の割合が多く、原因としても老人性難聴に伴う耳鳴(加齢に伴う耳鳴)が原因として最多であった。うつ・不安傾向の強い群では男性が多いこともわかる。これらの患者群の SSRI

の治療効果を表 3 に示す。

表 3 心理状況の違いによる SSRI 治療効果の差異

	うつ・不安強い群		不安強い群		正常群	
	前	6 ヶ月後	前	6 ヶ月後	前	6 ヶ月後
THI スコア	70±20	39±24**	58±15	38±29*	53±23	41±25*
耳鳴の大きさVASスコア	78±20	60±29**	79±15	66±29	76±18	77±14
耳鳴の苦痛VASスコア	84±20	59±35**	85±18	62±36*	77±23	75±22
SDS スコア	53±4	45±8**	39±4	38±7	37±8	37±6
STAI スコア	60±9	48±10**	53±7	44±9**	38±5	36±7

** P<0.01 * P<0.05 統計学的に有意であることを示す。

THI tinnitus handicap inventory (耳鳴苦痛度を示す指標；高いほど苦痛が強いことを示す)

VAS visual analog scale (耳鳴の大きさや苦痛が最大時を 10cm として、現在の状態が何 cm であるかを記載する)

SDS Self-Rating Depression Scale (うつ病自己評価尺度)

STAI the trait section of the State-Trait Anxiety Inventory (不安になりやすい性格かどうかをみる心理検査)

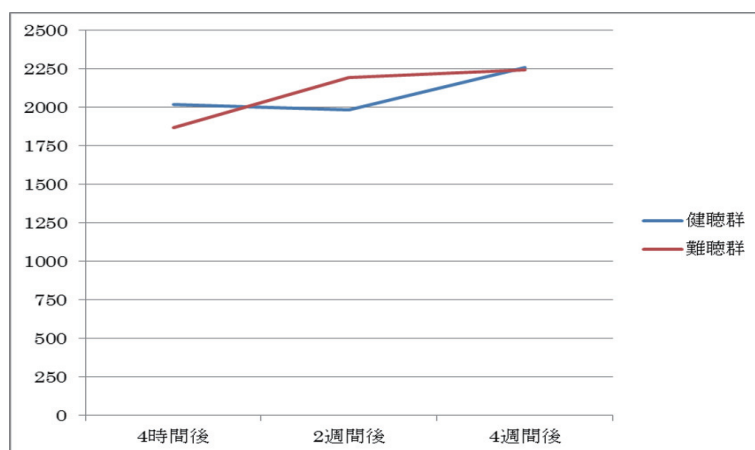
Oishi et al Audiol Neurotol 2010;15:187-193 表1より改変

表 3 をみると、うつ・不安傾向の強い患者、不安傾向の強い患者では、そうでない正常群よりも 6 ヶ月後の SSRI の治療効果が認められていることがわかる。

上記の臨床データを踏まえて SSRI がどうやって効果があるかを解明するため、耳鳴モデルマウスを作成して血清 BDNF を測定しメカニズムを検討することとした。
目的：耳鳴モデル動物、耳鳴患者において神経栄養因子の 1 つであるの血清値を測定し、耳鳴の病態解明、診断法の確立を目的とする。

方法：CBA マウス (8 週齢) に対して強大音響に暴露させて耳鳴マウスモデルを作成した。本マウスモデルで難聴になることはわれわれがすでに報告済みである (Masuda M et al 2006, Fujioka M et al 2006)。音響暴露後、経時的に血清 BDNF を測定し影響を測定し、経時的な変化を調べた (当大学施設実験動物委員会承認済)。音響暴露はないが、音響暴露をさせたマウスと同様な環境で飼育されたマウスを対照群として、それぞれのタイムポイントで比較した。

図3 マウスにおける血清 BDNF の変化



(図解説：縦軸に血清 BDNF (pg/mL)，横軸は時間経過を示す)

図3に示す通り、血清 BDNF 値が高値を示したのは、音響負荷後2週間後であった。さらに4週間後になると対照群との差が減少した。いずれのタイムポイントにおいても対照群との統計学的有意差は認められなかった。

考察

今回の検討では、マウスモデルにおける血清 BDNF 値は統計学的に有意差が出ず、臨床における状態を確認することができなかった。

耳鳴が発生していることは、行動動物学的見地から科学的に示されたモデルであるが、ヒトと同じ病態であるかどうかという検証は困難である。また、今回用いた音響外傷という負荷は、音響に伴うストレス負荷という形でうつになったという可能性も否定できず、ストレス負荷の方法についても検討の必要があるかもしれない。内耳、聴覚伝導路の非常に小さい部位による障害が原因となると、血液中に流出する BDNF 量が小さいのかもしれない。

しかしながら、耳鳴の原因としてセロトニンあるいは BDNF が関与していることが解明されれば新しい創薬の開発にも有用である。また、欧米ではセロトニン受容体の一つである 5HT1 受容体の agonist を含む製剤が臨床試験中であり、今後なお検討を要するフィールドである。

今回の解析では、動物では臨床の病態を説明しうるデータが得られなかったため、今後は本研究の目的の一つである耳鳴患者の血清 BDNF 値を測定し、質問紙票にて不安・うつ傾向を測定していき、臨床研究で本病態を解析していく予定である。臨床的には、血清 BDNF 値が高い患者と低い患者の予後を比較し有意差があれば、新しい治療法のアルゴリズムを確立することができると考えている。

要約

セロトニン取り込み阻害剤である SSRI と呼ばれる抗うつ剤を用いて中高年の耳鳴患者に対する効果を検討したところ、患者の心理特性によって薬剤の効果が異なることがわかった。特にうつ、不安が強い耳鳴患者において耳鳴が日常生活に与える苦痛度が低かった。ストレス社会において感覚器にも障害を訴える患者は少なくない。耳鳴という症状はうつ・不安などに影響を互いに及ぼしあうものと考えられる。セロトニンは BDNF に作用することが知られており、動物モデルで病態を解明しようと試みたが、臨床病態とは異なることが考えられた。この結果、耳鳴の解明は臨床研究として対応する必要性があると考えられた。

文献

1. Shujiro B. Minami, Shinden S, Okamoto Y, Watada Y, Watabe T, Oishi N, Kanzaki S, Saito H, Inoue Y, Ogawa K, Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus, Auris Nasus Larynx(in press)
2. Oishi N, Kanzaki S, Shinden S, Saito H, Inoue Y, Ogawa K, Effects of selective serotonin reuptake inhibitor to treat tinnitus in patients stratified for the presence of depression or anxiety, Audiol Neurotol. 2009 Oct 23;15(3):187-193.
3. Oishi N, Shinden S, Kanzaki S, Saito H, Inoue Y, Ogawa K, Role of Tinnitus Handicap Inventory in Evaluating Tinnitus Severity and Estimating Comorbid Depression and Anxiety, J Int Audiology (in submission)