

平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

高齢者における聴覚障害と総合機能・認知機能の包括的評価：
難聴補正による認知症予防を目指した調査研究

voxel-based morphometry を用いた脳容積と聴力の関係および
難聴と認知症の相互関係に関する考察

研究分担者 内田 育恵（愛知医科大学耳鼻咽喉科准教授，国立長寿医療研究センターNILS-LSA
活用研究室客員研究員・耳鼻咽喉科非常勤医師）

研究協力者 西田裕紀子、中村昭範、曾根三千彦、佐治直樹

研究要旨

近年難聴と認知機能の関係に関心が高まっているが、聴力と脳形態の関連についての報告はまだ限定的である。われわれは『国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究：National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA)』第6次調査参加者について、voxel-based morphometryによる脳形態計測により、聴力と脳容積の関係を解析した。40歳以上の約2,000名のMRI画像を、statistical parametric mapping法にて定量化し、0.125・8 kHzの両側純音気導聴力レベルとの関係を、年齢、性、教育レベルを調整した多重回帰分析で解析した（family-wise error corrected $p < 0.005$ ）。結果は、聴力閾値上昇は、複数領域において灰白質容積減少と有意に関連していた。主な容積減少領域は、聴皮質を含む上側頭回に加え、腹側一次運動野、前頭前皮質、視床で両側に認められた。聴力低下は、聴覚野だけでなくコミュニケーション活動に重要な認知や口腔顔面運動機能に関する領域とも関連していることが示唆された。

難聴と認知機能低下を結びつけるメカニズムについて、いくつかの仮説を文献的に収集し総説にまとめて報告した。

A. 研究目的

世界の疾病・外傷・危険因子負担研究（Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study: GBD）の最新の報告であるGBD 2016によると、195の国と地域における加齢性難聴の有病者は12億7000万人で第4位にランクされ、世界人口の高齢化に

伴い、疾病負担を抱えながら暮らす期間が長くなった（GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet 2017）。

高齢期の難聴は、コミュニケーション障害、社会活動の減少、抑うつ、意欲低下（アパシー）、認知機能低下、日常生活動作

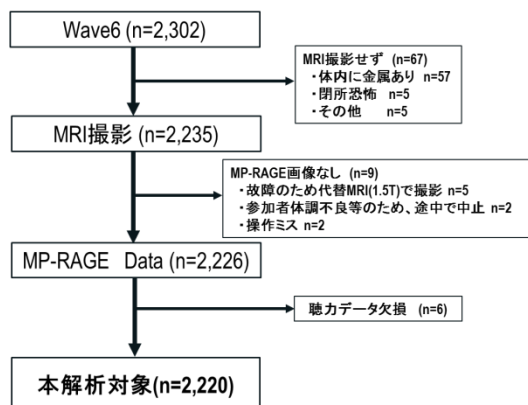
(Activities of daily living: ADL) 低下など多くの好ましくない事象と密接な関連をもつと報告されている。特に認知症との関連は近年注目されており、『認知症予防、介入、ケアに関する Lancet 国際委員会』は、「人口寄与割合 Population Attributable Fraction: PAF」を用いた認知症発生に寄与するリスク評価を行い、十分な科学的根拠が確認された修正可能な要因として、中年期以降の難聴を筆頭とする 9 要因を報告している (Livingston G et al. Lancet 2017)。

今回、地域在住の 40 歳以上の男女に対する頭部 MRI と聴力の結果を解析し、中高齢期に生じる難聴と脳容積の関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

地域住民を対象とした調査『国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究: National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA)』で、第 6 次調査 (2008 年 7 月 - 2010 年 7 月実施) 参加者のうち MRI 画像の statistical parametric mapping 法による定量化、純音聴力検査に欠損値の無い 40~89 歳の 2,220 名を対象とした (図 1)。

図 1. 本解析対象者



3.0T-MRI (Trio、Siemens) による高分解能 3D T1 強調画像で MPRAGE (magnetization-

prepared rapid gradient-echo) 法を用いて評価し、voxel-based morphometry (VBM) 分析は、画像解析ソフト Statistical Parametric Mapping software, version 8 (SPM8) を使用して行った。灰白質容積に対する周波数別聴力閾値の効果を、年齢、性、教育レベルを調整した多重回帰分析で解析した (family-wise error corrected $p < 0.005$)。

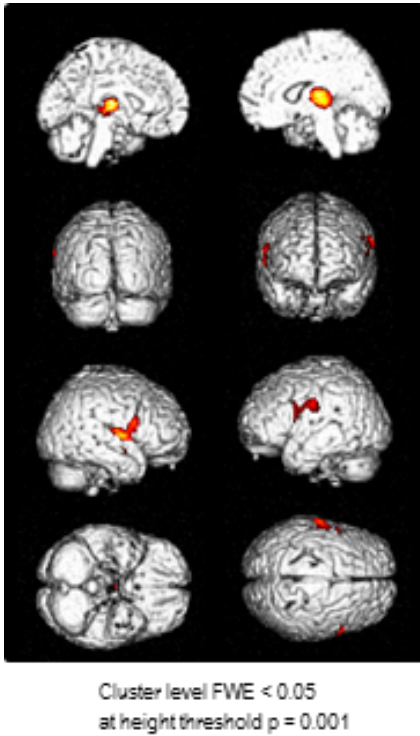
(倫理面への配慮)

NILS-LSA に関しては、すべての調査、解析に関して倫理承認取得済みであり、耳鳴対策としての補聴器活用の研究では、後ろ向きにカルテデータを匿名化して検討した。

C. 研究結果

聴力低下の程度に伴って、容積が萎縮している脳の領域が複数あった。特に高周波数領域の聴力閾値上昇と脳の複数領域の灰白質容積減少が有意に関連しており、聴力との有意な関連を認めた領域は、両側の聴皮質を含む上側頭回に加え両腹側一次運動野、内側膝状体を含む両側視床であった (図 2)。

図2. 左耳の 4, 6, 8 kHz 聴力レベルの
灰白質容積への効果



D. 考察と結論

聴力と有意な関連を認めた部位のうち、一次聴覚野を含む上側頭回をもっともであるが、腹側一次運動野に関しても Penfield 運動のこびとで発声、構音を担当する領域であることから、妥当性のある領域と考えられた。

「ことばを発音するときの筋肉の運動や感覚を制御する脳の領域が、ことばを聴き取るときにも役割を果たしている」という統合モデルが、過去の研究報告をふまえた有力な説のひとつとされている。今回われわれが得た、口腔顔面運動機能に関する腹側一次運動野が聴力と関連しているという知見も、この説により解釈できる結果であると考えた。

近年関心が集まる難聴と認知機能に関しては、両者を結びつけるメカニズムについては、いくつかの仮説が提唱されている。今年度、難聴と認知症をテーマにしたセミナー、原稿の要請があり、文献的に収集し総説にまとめて報告した。難聴と認知機能低下の因果の方

向性や、因果関係が成立するメカニズムに関しては、まだ議論があり十分解明されているとは言えない。具体的には、Cognitive Load Hypothesis (認知負荷仮説)、Common Cause Hypothesis (共通原因仮説)、Cascade Hypothesis (カスケード仮説)、Overdiagnosis or Harbinger Hypothesis (過剰診断または前駆仮説) などがあり、単一のメカニズムによるのではなく、各個人の背景に複合的に混在する可能性が考えられる。

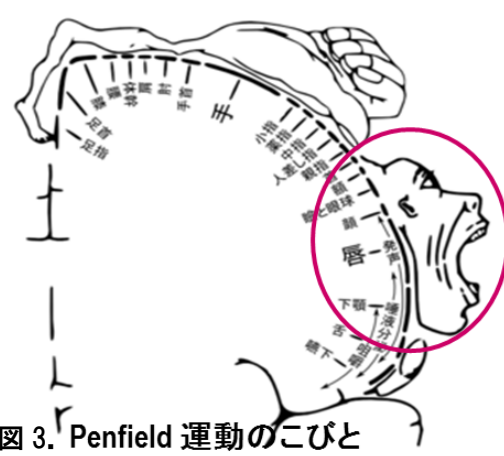


図3. Penfield 運動のこびと

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 内田育恵：特集：老人性難聴への効果的アプローチ. 老人性難聴の関連遺伝子.

ENTONI 211号 Page50-55, 2017

2) 内田育恵, 杉浦彩子：総説 シリーズ補聴器の進歩と聴覚医学「加齢と補聴器—社会交流における補聴器の役割—」Audiol Jpn 60-6, 2017

3) 内田育恵：特集：耳鼻咽喉科医に必要な認知症の知識—認知症と高次脳機能障害 6. 認知症と聴覚 1) 難聴と認知症 JOHNS vol 34, no. 3, p329-333, 2018

2. 学会発表
- 1) 内田育恵, 杉浦彩子, 鈴木宏和, 植田広海, 曾根三千彦. 中高年期の脳容積と聴力の関係: voxel-based morphometry による検討. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2017 年 5 月 18 日 広島.
 - 2) 内田育恵 「かかりつけ医が知っておきたい高齢者の難聴」第 59 回日本老年医学会学術集会 ランチョンセミナー 2017 年 6 月 16 日 名古屋
 - 3) Yasue Uchida, Yukiko Nishita, Takashi Kato, Kaori Iwata, Saiko Sugiura, Hirokazu Suzuki, Michihiko Sone, Chikako Tange, Rei Otsuka, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata, Akinori Nakamura. A link between hearing ability and brain volume in a middle-aged and elderly Japanese population revealed by voxel-based morphometry. International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies IFOS 2017. June 24 to 28, 2017 Paris
 - 4) 内田育恵. 「第 7 回生活を楽しむヒント満載教室」タイトル: 耳の役割, 補聴器の役割. 日進市委託事業 2017 年 10 月 6 日 愛知
 - 5) 内田育恵, 杉浦彩子, 伊藤恵里奈, 吉原杏奈, 清水笑子, 近藤和泉, 中島務, 植田広海. もの忘れセンター受診高齢難聴者への補聴器 6 ヶ月貸出研究 -MMSE の推移- 第 62 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017 年 10 月 19 日 福岡.
 - 6) 伊藤恵里奈, 杉浦彩子, 内田育恵, 吉原杏奈, 清水笑子, 近藤和泉, 中島務. もの忘れセンター受診高齢難聴者への補聴器 6 ヶ月貸出研究-ケース分析- 第 62 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017 年 10 月 19 日 福岡.
 - 7) 小川高生, 内田育恵, 杉浦彩子, 植田広海. 難聴が高齢者の社会的ネットワークに与える影響 - コンボイモデルを用いた検討 - 第 62 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017 年 10 月 20 日 福岡.
 - 8) 内田育恵. 補聴器と認知症. ランチョンセミナー第 27 回 日本耳科学会総会・学術講演会 2017 年 11 月 24 日 横浜.
 - 9) 内田育恵, 杉浦彩子, 鈴木宏和, 植田広海, 曾根三千彦. 中高年期の脳容積と聴力の関係: FreeSurfer を用いた海馬-嗅内皮質系容積に関する検討. 第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会 2017 年 11 月 24 日 横浜.
 - 10) 内田育恵. 高齢者の認知機能と補聴器装用. 第 6 回富山県地方部会「日本耳鼻咽喉科学会補聴器相談医」資格更新のための講習会 2017 年 12 月 3 日 富山
 - 11) 内田育恵. 高齢者の姿勢保持・平衡機能と聴力の関係. 岐阜県耳鼻咽喉科医会東濃地区研修会 2017 年 12 月 7 日 岐阜県
 - 12) 内田育恵. 難聴と認知機能, 難聴と海馬容積の関連. 第 30 回中村区認知症研究会 2018 年 2 月 3 日 名古屋
- F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
なし。