

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

FreeSurfer による脳容積と聴力の関係：海馬容積に注目した検討

研究分担者 中村昭範（国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・脳機能画像
診断開発部脳機能診断研究室長）

研究協力者 内田育恵、西田裕紀子、曾根三千彦、佐治直樹

研究要旨

近年、中年期以降の難聴が認知症の修正可能リスク要因のひとつとして注目されているが、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。今回われわれは『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次調査について、記憶の制御の中心的役割を担う海馬に注目し、FreeSurferを用いた脳形態計測により、聴力と海馬容積の関係を解析した。40～89歳の2,082名のMRI画像から計測した左右海馬総容積と0.5, 1, 2, 4kHzの4周波数平均気導聴力レベルとの関係を、年齢など10項目の交絡要因を調整したTukey-Kramer多重比較および重回帰分析で解析した。海馬容積は、難聴あり群 vs 難聴なし群 8563.4mm^3 vs 8712.1mm^3 と難聴あり群で有意に小さく ($p = 0.006$)、聴力閾値上昇に伴い海馬容積は小さくなるという量-反応関係を示した（重回帰： $p = 0.0029$ ）。

聴力と海馬容積の負の関係が、交絡要因を考慮しても有意であったことは、難聴と認知症の相互関係理解に有意義な知見と考えられた。

A. 研究目的

近年、中年期以降の難聴が認知症の修正可能リスク要因のひとつとして注目されている。記憶障害は認知症の中核症状のひとつであるが、記憶の制御は、海馬が側坐核などの評価系や扁桃体などの情動系と密接に協調しながら制御していると考えられている。神経画像研究において、海馬は診断上の注目点で様々なアプローチで探求されている。

今回、難聴と認知機能低下の関連性に迫るため、地域在住の40歳以上の男女の頭部MRIと聴力を扱った。MRIの解析にFreeSurferを用いて海馬容積に焦点をあて、中高齢期に生じる難聴と海馬容積の関係性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2,302名のうちMRI画像データ不備や脳外科手術や脳卒中の既往者や、純音聴力検査など解析に必要なデータ欠損者を除いた、40～89歳の2,082名を対象とした。

脳領域容積の計測は、FreeSurfer 5.3 [http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/]による3テスラMRI (Trio, Siemens)でMPRAGEにより撮像された3次元T1強調画像をFreeSurferで処理して脳を領域毎に分割し、得られた個人の左右の海馬総容積を個人の頭蓋内容積で割り、全被験者平均頭蓋容積を乗じることによって標準化したものを分析に用いた。

聴力は、0.5, 1, 2, 4kHzの4周波数平均気導聴力レベルを基準とした良聴耳聴力レベルを使用した。WHO基準に従い両聴耳聴力レベルが25dBを超える場合、難聴（Hearing impairment）ありとした。

統計学的解析は、Statistical Analysis System (SAS) ver. 9.3を用い、難聴の有無の2群間における海馬容積を、Tukey-Kramer多重比較で比較し、単回帰分析と重回帰分析では、目的変数を左右海馬の総容量とし、良聴耳平均聴力レベルを説明変数として実施した。Tukey-Kramer多重比較と重回帰分析では、年齢、性、教育年数、うつ尺度、喫煙、アルコール摂取量、生活習慣病〔高血圧、脂質異常症、心疾患、糖尿病〕を調整して解析した。

（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、調査参加時に文書による同意書を取得している。

C. 研究結果

解析対象の基本特性を表1に示す。WHO基準に従い両聴耳聴力レベルが25dBを超える場合、難聴（Hearing impairment）ありとして分けると、アルコール摂取量、喫煙、うつ尺度以外の項目は難聴の有無の2群間ですべて有意な差が認められた。

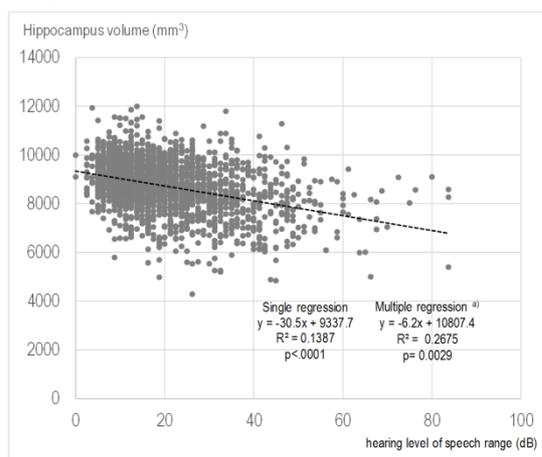
難聴の有無の2群間における海馬容積は、難聴あり群8563.4mm³に対し難聴無し群8712.1mm³と、有意に難聴あり群で小さかった（ $p = 0.006$ ）。

海馬容積と良聴耳聴力レベルの関係を図1に示す。聴力レベルと海馬容積は負の相関を示し、会話領域の聴力閾値上昇に伴い海馬容積は小さくなり、その関係は単回帰（ $p < 0.0001$ ）でも重回帰（ $p = 0.0029$ ）でも有意であった。

表1. 本解析対象者

Characteristic	N = 2082	PTA speech (0.5, 1, 2, 4 kHz)		p value
		No hearing impairment	Hearing impairment	
Mean age, year	61.0 ± 12.4	56.9 ± 10.7	72.7 ± 8.9	<.0001
PTA speech, dB	19.9 ± 12.5	13.8 ± 5.6	37.3 ± 10.3	<.0001
Education, year	12.7 ± 2.8	13.2 ± 2.5	11.2 ± 2.8	<.0001
Alcohol consumption, ml/day	13.8 ± 24.3	14.2 ± 24.5	12.9 ± 23.8	0.2791
Sex, male [n (%)]	1036 (49.8)	735 (47.6)	301 (56.0)	0.0009
Hypertension [n (%)]	574 (27.6)	332 (21.5)	242 (45.0)	<.0001
Hyperlipidemia [n (%)]	417 (20.0)	290 (18.8)	127 (23.6)	0.0161
Diabetes [n (%)]	152 (7.3)	87 (5.6)	65 (12.1)	<.0001
Cardiac disease [n (%)]	74 (3.6)	36 (2.3)	38 (7.1)	<.0001
Smoker [n (%)]	292 (14.0)	227 (14.7)	65 (12.1)	0.1317
Depressive symptoms [n (%)]	263 (12.6)	184 (11.9)	79 (14.7)	0.0962

図1. 海馬容積と良聴耳聴力レベルの関係(単回帰、重回帰分析結果を含む)



D. 考察と結論

高齢者の難聴と認知症については、50年以上前から関係が論じられていたが特に2011年以降、世界各国からの論文報告が急増し、近年メディアで取り上げられることも多く、社会的にも注目されているテーマである。研究報告には一部にネガティブ・スタディもみられるものの、難聴と認知機能低下の関連を立証する多くのエビデンスが集積され、また数多くの学術論文に対するシステムティックレビューおよびメタアナリシスも増えてきている。

本解析で、40歳以上の地域在住住民2,000名超において、会話音域の難聴があると交絡要因を調整してもなお有意に海馬容積が小さく、聴力閾値上昇に伴い海馬容積は小さくなるという有意な量-反応関係が認められたことは、先行する多くの疫学研究で得られた結果を、さらに強固に支持するものと考えられる。本報告内では示していないが、海馬同様に灰白質総容積を目的変数とした解析も行っているが、聴力との有意な関係は認められず、その点からも海馬と聴力の特異的な結びつきが示唆された。

今回は横断解析を行ったが、今後、個人の脳容積の経年変化に聴力が影響するのかわか、またその影響は脳の領域ごとに違いがあるのかわかを検討することが課題である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura A, Cuesta P, Kato T, Arahata Y, Iwata K, Yamagishi M, et al. Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017;7:6517
- 2) Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, et al. Decreased glucose metabolism in medial prefrontal areas is associated with nutritional status in patients with prodromal and early alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2017;60:225-233
- 3) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for alzheimer's disease. *Nature.* 2018;554:249-254
- 4) Nakamura A, Cuesta P, Fernández A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, et al. Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of alzheimer's disease. *Brain.* 2018:awy044-awy044 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A. 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). June 24-28, 2017, Paris

- 2) Nakamura A: Electrophysiological biomarkers for early stages of the Alzheimer's Disease continuum. Bioinformatics & Preventive Medicine: The use of advanced cutting-edge Bioinformatics & Preventive Medicine for Alzheimer's Disease. Tohoku Forum for Creativity: Aging Science: from Molecules to Society. May 19, 2017, Sendai.
- 3) Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, J-ADNI Group: Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in patients with mild cognitive impairment, 2017 ASIAN NUCLEAR MEDICINE ACADEMIC FORUM 2017, May 13, 2017, Shanghai, China
- 4) Nakamura A, Cuesta P, Fernandez A, Ito K, Maestu F, Kato T: MEG markers for the pre-dementia stages of Alzheimer's disease. The 6th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG (ISACM), Biomagnetic Sendai 2017, May 22-24, 2017, Sendai.
- 5) Cuesta P, Kato T, Arahata Y, Maestu F, Ito K, Nakamura A: Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease. The 6th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG (ISACM), Biomagnetic Sendai 2017, May 22-24, 2017, Sendai.
- 6) Nakamura A, Cuesta P, Fernández A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Washimi Y, Takeda A, Maestú F, Ito K, Kato T. Regional spectral patterns of resting state magnetoencephalography in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017), Sep, 19, Kyoto, 2017
- 7) Kato T, Iwata K, Kizawa G, Fukaya N, Kuratsubo I, Kimura Y, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group, Age-related change of THK-5351 PET in amyloid-negative and non-demented elderly subjects. January 17-19(18), 2019, Miami beach, Florida, United States
- 8) Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in individuals with mild cognitive impairment, The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology (AOCNMB 2017), October 5-7, 2017, Yokohama, Japan

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