

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 を用いて評価した海馬容積への聴力および知的機能の効果に関する検討

研究分担者 西田裕紀子（国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室・老年学・生涯発達心理学研究員）

研究協力者 内田育恵、中村昭範、曾根三千彦、佐治直樹

研究要旨

われわれは先行研究で、地域住民を対象に知的機能の最長 12 年間の変化と、難聴の関係を解析して、知能の加齢変化に対する難聴の悪影響を報告した。今回『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 次調査で得た頭部 MRI に対して、FreeSurfer を用いた脳形態計測を行い、記憶制御の中心的役割を担う海馬、一次聴覚野、総灰白質の容積に注目して、聴力と知的機能の効果を解析した。各脳領域容積に対する良聴耳平均聴力レベルと知識 (Information) の効果では、海馬容積に対して聴力 ($p = 0.0060$) も知識 ($p = 0.0387$) も有意な効果を示し、他には聴力が左ヘシュル回容積に有意な効果 ($p = 0.0256$) があつた他は、明らかではなかつた。良聴耳平均聴力レベルと符号 (Digit Symbol Substitution) でも同様の効果がみられた。効果の方向性は、聴力については閾値上昇と海馬、ヘシュル回の脳容積が負の関係、知識および符号については高得点と海馬、ヘシュル回の脳容積が正の関係であつた。海馬容積に対する聴力の効果は、知識、符号それぞれの知的機能とは独立して有意であると示唆された。

A. 研究目的

聴力と知的機能の関連について、われわれは以前から注目しており、地域住民対象研究において、ウェクスラー成人知能検査簡易版 (Subtests of the Japanese Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms: WAIS-R-SF) による知的機能の最長 12 年間の変化と、難聴の関係を解析して英文誌に報告している (Uchida, et al. Front Aging Neurosci, 2016)。結果はベースライン

で難聴があると、WAIS-R-SF 下位項目である知識と符号において、経年によるスコア低下の傾きが有意に大きく、知能の加齢変化に対する難聴の悪影響が認められた。

今回、地域在住の 40 歳以上の男女に対する頭部 MRI より FreeSurfer を用いて海馬容積を計測し、聴力と WAIS-R-SF 下位項目である知識と符号の海馬容積に対する効果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名から、知識については2,076名、符号については2,075名を解析対象とした。

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、左右ヘシユル回容積、総灰白質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。対象特性では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、重回帰分析で、目的変数を各脳領域容積とし、良聴耳平均聴力レベルとWAIS-R-SF下位項目である知識 (Information) または符号 (Digit Symbol Substitution) を説明変数として標準化偏回帰係数を算出した。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] は調整した。

(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

集団の平均年齢は61.0 ± 12.4歳、男性割合は49.8%であった。各脳領域容積に対する良聴耳平均聴力レベルと知識 (Information) の効果では、海馬容積に対して聴力 ($p = 0.0060$) も知識 ($p = 0.0387$) も有意な効果を示し、他には聴力が左ヘシユル回容積に有意な効果 ($p = 0.0256$) があつた他は、明らかな効果は見られなかつた。良聴耳平均聴力レベルと符号 (Digit Symbol Substitution) の効果についても同様に、海馬容積に対して聴力 ($p = 0.0086$)、符号 ($p = 0.0072$)、両者が有意な効果を示し、他には聴力が左ヘシユル回容積に有意な効果 ($p = 0.0213$) があつた他は、明らかな効果は見られなかつた。効果の方向性は、聴力については閾値上昇と海馬、ヘシユル回の脳容積が負の関係、知識および符号については高得点と海馬、ヘシユル回の脳容積が正の関係であつた。

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 |

表2. 脳の各領域容積に対する聴力と知識の効果

| N=2076 | | | | |
|----------------------|---|---------------|--|---------------|
| Dependent variable | PTA speech (0.5, 1, 2, 4 kHz) | | Information | |
| | Standardised partial regression coefficient | p | Standardised partial regression coefficient | p |
| Hippocampus | -0.0702 | 0.0060 | 0.0452 | 0.0387 |
| Right Heschl's gyrus | -0.0430 | 0.1189 | 0.0106 | 0.6542 |
| Left Heschl's gyrus | -0.0630 | 0.0256 | 0.0309 | 0.2003 |
| Total gray matter | -0.0112 | 0.6530 | -0.0169 | 0.4283 |

表3. 脳の各領域容積に対する聴力と符号の効果

| N=2075 | | | | |
|----------------------|--|---------------|--|---------------|
| Dependent variable | PTA speech (0.5, 1, 2, 4 kHz) | | Digit Symbol Substitution | |
| | Standardised partial regression coefficient | p | Standardised partial regression coefficient | p |
| Hippocampus | -0.0672 | 0.0086 | 0.0830 | 0.0072 |
| Right Heschl's gyrus | -0.0403 | 0.1437 | 0.0509 | 0.1266 |
| Left Heschl's gyrus | -0.0650 | 0.0213 | 0.0179 | 0.5992 |
| Total gray matter | -0.0110 | 0.6591 | -0.0165 | 0.5847 |

D. 考察と結論

WAIS-R-SF 下位項目である知識は、言語性検査で結晶性知能を反映するとされ、意味記憶 (semantic memory) の評価に相当する。一方、符号は非言語性検査で、符号の高得点には複数の知的機能、すなわち知覚処理速度、運動速度、反応選択、注意移動、ワーキングメモリなどが関与するとされる。これら2つの知的機能は、海馬容積と有意に関連していた。またわれわれの先行報告で、これら2つの知的機能は、難聴と横断的にも縦断的にも有意な関連があることが明らかとなっている。

聴力と海馬の関係をみる上で、知識および符号の、それぞれ聴力とも海馬とも有意に関連する知的機能をモデル内に含めて解析し

ても、依然として有意な関係性が認められた。海馬容積に対する聴力の効果は、知識、符号それぞれの知的機能とは独立して有意であるといえる。

今回は、海馬、左右ヘシュル回、総灰白質の容積を扱ったが、過去の報告の中で、聴力と脳形態計測の関係を扱う研究においては、一次聴覚野、全灰白質容積、全白質容積、全脳容積などをターゲットとしており、渉猟し得た限りでは海馬を関心領域として取り上げた研究はなかった。また脳容積と聴力との関係性に、今後、包括的認知機能 global cognition の効果も考慮して、さらに解析を検討する必要があると考えられた。

E. 研究発表

学会発表

1) 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 in Paris

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