

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11318

研究課題名(和文)加齢性難聴が認知機能障害に与える影響に関する研究

研究課題名(英文)The affect of Age related hearing loss for cognitive function

研究代表者

森田 由香 (Morita, Yuka)

新潟大学・新潟大学医学部・医学部准教授

研究者番号：60547602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：離島における疫学データの解析によって加齢性難聴と認知機能の低下に相関があることを示した。また、認知機能低下に関連するとされるApoE遺伝性多型の解析を加え、ApoE遺伝子は難聴には関与せず、認知機能と関連することが示された。また補聴器装用による認知機能低下抑制が可能か前向き登録研究を開始した。登録時のデータを横断的に解析したところ、補聴器装用1年以上の群は1年未満の群と比較して、年齢に違いはなく、難聴は高度であるにも関わらず、認知機能は同等であった。さらに、QOLは高く、補聴器装用は認知機能維持とともにQOL維持に關与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会における認知機能低下予防は喫緊の課題である。本研究によって加齢性難聴が認知機能に影響することを報告した。この結果をもとに補聴器装用による認知機能低下が予防できるか前向き研究を開始し、横断的データ解析では、補聴器装用は認知機能維持やQOL維持に關与していることが示唆される結果がでている。縦断的解析の継続で、補聴器装用が認知機能に与える影響を明らかにすることが期待され、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Analysis of epidemiological data in remote islands showed a correlation between age-related hearing loss and cognitive decline. In addition, analysis of the ApoE genetic polymorphism, which is thought to be associated with cognitive decline, showed that the ApoE gene is not involved in hearing loss, but is associated with cognitive function. In addition, a prospective registry study was initiated to determine whether hearing aid use could reduce cognitive decline. A cross-sectional analysis of the enrollment data showed that the group of patients who had worn hearing aids for more than one year did not differ in age from the group who had worn hearing aids for less than one year, and their cognitive function was similar, despite their severe hearing loss. Furthermore, QOL was higher, suggesting that hearing aid use may play a role in maintaining QOL as well as cognitive function.

研究分野：耳科学

キーワード：加齢性難聴 認知機能 補聴器 疫学研究 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

我が国では近年社会の高齢化が進み、65歳以上の人口が25%を超える世界一の超高齢社会となっている。加齢性難聴は加齢により発症し徐々に進行する難聴で、65歳以上の40%が罹患しているとの報告もあり、人類でもっとも多い慢性疾患のひとつである。補聴器で十分治療介入できる場合が多いが、同じ聴力レベルでも治療を受けているかどうかは個人によってさまざまあり、十分な介入がなされていない場合も多い。また、聴器・前庭器を含む感覚器は外界からの刺激を受容しそれを中枢に伝える重要な役割を持っており、その機能低下は認知機能に大きな障害を与えるものと考えられ、加齢による聴覚低下はコミュニケーション障害のみならず認知症の発症に関与する可能性も大きい。認知機能低下に対しては、「予防」と「共生」を二大柱とした政策が公表されてきたが、実際に認知機能低下に予防的な効果がある方策は示されていない。

近年、分子遺伝学の発達により、難聴には様々な遺伝子変異が関与することが報告されるようになってきた。先天性難聴に関しては、保険診療で遺伝子変異の検索が可能となり、難聴の予後や人工内耳治療の効果予測など、さまざまな面で臨床応用されるようになってきた。加齢性難聴に関しても関連する遺伝子の報告が散見されるが、難聴のみならず、認知機能との関連を検討した研究は少ない。本研究ではヒトを対象として加齢性難聴原因遺伝子とされる遺伝子について、難聴と認知機能低下への関与があるかどうか調査する。そのためには、年齢、難聴の程度が様々な大規模な母数を対象とした研究が必要である。新潟大学では、Project in SADO for total health (PROST) と称する加齢性疾患をテーマとした診療科を超えた横断的研究を立ち上げ、2008年より本県の離島である佐渡市を対象に疫学研究をすすめている。「寝たきりゼロを目指した多面的オミックス疫学研究：佐渡島をフィールドにした統合的医療データベースの確立と解析」として臓器連関センターを設置、島内唯一の総合病院受診者から参加者を募り、患者基礎情報、検査データ、ゲノム用検体を収集している。このプロジェクトでは、加齢に伴う日常生活活動度 (ADL) の低下に対する危険因子をゲノムや横断的、縦断的医療情報などを用いて多面的に明らかにすることを目的としている。そこで本プロジェクトで既に採取、保管されているヒトゲノムサンプル・聴力や認知機能を含む患者基本情報を利用して、難聴の程度と認知機能の相関、加齢性難聴とその原因遺伝子に関する研究を企画した。難聴と認知機能低下の関連性が証明されれば、感覚器低下に介入、つまり難聴に対して補聴器による聴覚リハビリテーションによって、認知機能の維持もしくは低下防止が可能となり、まだ有効な予防手段がない認知機能低下に対する適切な介入方法を提案できると考えた。

2. 研究の目的

加齢性難聴はコミュニケーション障害をきたすのみならず、認知機能にも影響するといわれている。超高齢社会を向かえた我が国にとって、認知症対策は避けて通れない喫緊の課題である。我々は、PROST 研究において、加齢性難聴と脳血管障害、糖尿病、腎障害など他の加齢性疾患との間にその発症や程度に有意な相関のあることを発表してきた。本研究では加齢性難聴と認知症の関心に注目し、PROST に登録されたビッグデータを用いて難聴の程度と認知機能、難聴への介入 (補聴器) の認知機能への影響、加齢性難聴に関する遺伝子変異に関して検討し、最終的には加齢性難聴発症の危険因子を抽出し、早期介入することで認知症の発症を予防できるかどうか検討する。継続して行ってきた疫学調査の症例を累積して、認知機能障害と加齢性難聴の相関を評価する。また遺伝子背景の検討から、難聴や認知機能低下に関与する遺伝子多型を検討することによって、難聴と認知機能の関連を明らかにする。具体的には、加齢性難聴に関係があるとされている NAT2、APOE、GRM7、ESRRG、MTHFR、EDN1 などから、特に認知機能低下に関連するとされる ApoE 遺伝子多型に注目した。関連する遺伝子に関して、両者に関係がある可能性がたかい APOE (リポ蛋白を構成しているアポリポ蛋白：ApoE4 はアルツハイマー病の危険因子とされている) について解析する。一方、難聴への補聴器による介入による認知機能への影響に関する前向き研究については、補聴器装用患者に対する登録研究を実施し、補聴器管理にあわせて、認知機能検

査を評価し、認知機能の進行予防または改善ができるかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) PROST (離島でのヒトにおける疫学調査)

本疫学調査は新潟大学で診療科を超えた疫学調査であり、高齢化の著しい離島を対象に現在まで 2960 例以上の各種データを蓄積している。島唯一の総合病院とオンラインで情報を収集、利用することができる環境にある。その中で、純音聴力検査を施行した例は現在 2000 例近くあり、各周波数 (125、250、500、1000、2000、4000、8000Hz) の聴力閾値から加齢性難聴発症、非発症の分類を行う。また、この疫学調査では MMSE (mini mental state examination) を用いて認知機能障害の程度を評価しており、この結果と難聴の程度との関係を解析する。加齢性難聴に関係する遺伝子を調べるために、難聴と認知機能低下の両者に関連が深い *APOE* の多型と認知機能検査、聴力との相関を検討し、遺伝子多型が加齢性難聴、認知機能障害に与える影響や加齢性難聴、認知機能障害の関連性を検討する。本研究は人の動きの少ない離島住民を対象としており精度の高い研究対象からの試料で解析が可能であるため、非常に信頼性の高い結果が期待できる。

(2) 加齢性難聴患者における補聴器装用による認知機能低下予防効果の検討

新潟大学医歯学総合病院耳鼻咽喉・頭頸部外科を受診する 65 歳以上の加齢性難聴患者を対象に前向き研究を行う。純音聴力検査の他、語音聴力検査、耳音響放射検査などの精密聴力検査を施行の上、加齢性難聴と診断された患者 50 名を対象とする。認知機能障害のスケールである MMSE の他、QOL の評価には SF-36ver2 の日本語版を、うつ不安の評価には Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) を、フレイルの評価には基本チェックリストを併せて評価し、難聴との関連、補聴器装用による変化を検証する。対照群 (難聴であるが補聴器装用なし) の設定は困難であるため、単群で実施する。また症例登録数を増やすため、県内関連施設での補聴器外来受診患者の登録も実施する。

4. 研究成果

(1) 加齢性難聴のリスクファクターについて

佐渡 PROST (離島でのヒトにおける疫学調査) 高齢者における難聴についての解析を行うため、対象を 60 歳以上の 322 例に限定して解析した。MMSE の結果について、23 点以下が認知機能低下とし、0.25 ~ 8kHz の周波数平均聴力が 30dB 以上を難聴ありと定義した。難聴発症と、認知機能低下、糖尿病、高血圧、飲酒、喫煙のリスクファクターを多変量解析したところ、難聴と認知機能低下は、オッズ比 2.847 (95%CI 1.605-5.050、 $p < 0.001$) と強い相関をみとめた。一方で、アルツハイマ - 病の原因遺伝子のひとつとされる ApoE 4 遺伝子多型との関連について検討したが、難聴と ApoE4 多型の関連はなかった。2 者の関係性の方向として、ApoE は認知機能低下と関連することから、認知機能低下は ApoE を介さず、難聴と関連していると考えられ、加齢性難聴発症が認知機能低下に影響すると報告した (Otol Neurotol 2019)。

(2) 加齢難聴患者における補聴器装用による認知機能低下予防効果の検討

佐渡 PROST の解析結果をもとに、難聴に対する介入で認知機能がどのように変化するか、前向き検討を開始した。補聴器装用者もしくは装用開始者を対象とした症例登録を行い、1 年に 1 回の認知機能検査 (MMSE) QOL アンケート検査 (SF-36v2)、うつ不安のスコア (HADS)、フレイルの評価 (基本チェックリスト: KLC) を実施している。その中で、登録時の横断的解析を 71 例で実施した。WHO の聴覚障害分類を用いて、軽度 (~ 40dB)、中等度 (~ 60 dB)、高度 (~ 80dB) の 3 群間で分散分析を実施したところ、年齢、性別、SF-36v2、HADS、KLC ではいずれも有意差はなかったが、MMSE では有意差をみとめ ($p=0.036$) 群間比較 (Dunn test) では、中等度群と高度群では、高度群で有意に認知機能の低下をみとめた ($p=0.029$)。また補聴器装用期間を 1 年未満、1 年以上の 2 群で検討したところ、1 年以上の装用者は、年齢に違いはなく、難聴が高度であるにも関わらず、認知機能には差がなかったが、活力、精神的健康度が有意に高く、難聴者は補聴器装用によって認知機能や QOL が維持されている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morita Y, Sasaki T, Takahashi K, Kitazawa M, Nonomura Y, Yagi C, Yamagishi T, Ohshima S, Izumi S, Wakasugi M, Yokoseki A, Narita I, Endo N, Horii A.	4. 巻 40
2. 論文標題 Age-related hearing loss is strongly associated with cognitive decline regardless of the APOE4 polymorphism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otology&Neurotology	6. 最初と最後の頁 1263-1267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MAO.0000000000002415	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 森田由香
2. 発表標題 加齢性難聴と認知機能低下、ApoE遺伝子の関係について
3. 学会等名 日本耳科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuka Morita, Kuniyuki Takahashi, Shinsuke Ohshima, Tatsuya Yamagishi, Yamato Kubota, Shuji Izumi, Arata Horii
2. 発表標題 Risk factors of age-related hearing loss - The epidemiological study in Sado Island
3. 学会等名 17th Korea Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森田由香、和田匡史、藤崎俊之、大滝 一、堀井 新
2. 発表標題 補聴器装用者の認知機能～QOLとフレイルの関連も含めて
3. 学会等名 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田由香、和田匡史、藤崎俊之、大滝 一、堀井 新
2. 発表標題 補聴器装用者の認知機能～QOLとフレイルの関連も含めて
3. 学会等名 第92回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会新潟県地方部会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------