

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00203

研究課題名(和文) 老人性難聴に関連する認知機能と脳の構造変化とストレス関連ホルモン動態の解明

研究課題名(英文) Involvement of brain volume and stress-related hormone in cognitive impairment with age-related hearing loss

研究代表者

青木 光広 (Aoki, Mitsuhiro)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30283302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：36人の高齢者のうち、中等度または重度の難聴グループは正常または軽度難聴グループよりもCortisol/DHEAS比(C/D比)、アルブミン、ASTが高く、炎症性マーカーの合計値、海馬の萎縮率、うつスコアが高かった。加齢の影響を排除した偏相関では、C/D比、高周波数聴力レベル、HP%が相互に相関した。中周波数聴力レベルはMDA-LDL、アルブミンと正の相関を認めた。年齢とC/D比の影響を除去した偏相関では、高周波数聴力レベルと海馬の萎縮率との相関は消失した。高いC/D比や酸化ストレスや高カロリーは聴力レベルを悪化させ、結果として、間接的に海馬萎縮と関連す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

高齢者における認知症の発症因子に難聴があるとされてきた。本研究からは、平均聴力レベルが40デシベル未満(軽度難聴もしくは正常とされるレベル)の群は40デシベル以上(中等度以上の難聴)の群より、腎機能が悪く、脳MRIにおける海馬萎縮の割合が高い結果となった。また、ストレス関連ホルモンや炎症性サイトカインによる慢性炎症が聴力レベルと正の相関を示したことから、ストレスや慢性炎症は加齢性難聴を促進させる可能性がある。さらにストレス関連性ホルモンであるコルチゾールとDHEASの比が高いほど、海馬萎縮は進行するが、難聴の程度とは直接的な相関は示さなかった。難聴と認知症は直接的には関連性は少ない。

研究成果の概要(英文)：Of the 36 elderly, the moderate or severe deafness group had higher Cortisol / DHEAS ratio (C/D ratio), albumin, AST, total inflammatory markers (CRP + IL-6 + TNFα), hippocampal atrophy rate (HP%), and depression score than the normal or mild deafness group. In the partial correlation excluding the effect of age, the C/D ratio, high frequency hearing level, and hippocampal atrophy rate were correlated each other. The average hearing level in the middle frequency range was positively correlated with MDA-LDL and albumin. In the partial correlation whilst controlling for the effects of age and C/D ratio, the correlation between high frequency hearing level and hippocampal atrophy rate disappeared, and high frequency hearing level correlated with DHEAS only. It suggests that high C / D ratio, oxidative stress, and high calories may worsen hearing levels, resulting in hippocampal atrophy and depression.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：老人性難聴 慢性炎症 ストレス関連ホルモン 海馬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本の高齢化率は危機的状況にあることは否めない。その中でも、老人性難聴などの加齢に伴うコミュニケーションツールの機能低下は、高齢者の生活質低下や社会的孤立につながるため、それらの機能低下をいかに最小限に止めるかが急務な課題である。しかし、加齢に伴い低下した蝸牛機能を回復させることは極めて困難であり、その予防法はいまだなく、末梢受容器をターゲットにした老人性難聴の治療には限界があると考えられる。

聴覚をはじめ様々な感覚入力は海馬歯状回に送られ、そこで収斂され、1次感覚野での入力処理に影響している。ヒトが言葉を聞くと、聴覚野で判断するのみでなく、情動や感情的な判断、記憶や想起といった高次機能により修飾され反応する。この際の語音弁別には、大脳辺縁系(海馬や扁桃体)の関与がある(Rawool, Hearing Review, 14, 36-43,2007)。

加齢に伴い脳神経細胞ではシナプス密度の減少、樹状突起の退縮などに続いて神経細胞の脱落がみられるようになる。とくに、臨床的に症状を伴わない高齢者であっても、認知や記憶機能に関連する前頭前野や海馬の萎縮がみられる(Sowell et al, Nat Neurosci, 6:309-315, 2003)。また、背側蝸牛神経核、下丘、内側膝状体、視床を含む聴覚の中樞神経経路は、視床下部、脳幹網様体、大脳辺縁系などの聴覚外経路との連結があることが知られている (Al-Mana, et al, Neuroscience, 153, 881-900, 2008)。従って、高齢者にみられる語音弁別能低下には、蝸牛および聴覚系神経経路のみならず、海馬などの聴覚外経路における加齢変化が関与するものと考えられる(Rawool, Hearing Review, 14, 36-43,2007)。また、聴覚系中枢経路におけるニューロンには増殖能力はないが、海馬歯状回におけるニューロンには増殖能力があることが分かっており、感覚情報をより入力することにより、言語の弁別能を含めた高齢者の認知機能を増強させることが可能になると考えられる。こうした面からのアプローチは、回復が難しいとされる高齢者の弁別能低下に対する新たな治療法の発見につながるものと思われる。

一方、聴覚外経路には、不安や抑うつなどの心理的ストレスに関連性がある Hippocampus-Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA)系ホルモンの受容体が多く分布している。これらのホルモンバランスの障害は聴覚外経路を介して、聴覚機能に影響を与えられている(Al-Mana, et al, Neuroscience, 153, 881-900, 2008)。進行性難聴を生じるメニエール病を対象とした先行研究において、高音域の聴力レベル(老人性難聴では高音域聴力レベル低下が著明)は早朝血清コルチゾール値と有意に相関することを我々は報告した。また、耳鳴難治例では HHPA 系の副腎皮質ホルモンであるコルチゾールとデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEAS)比に有意な上昇を認めた (Aoki M, et al. Int J Audiol, 2011)。さらに、我々は耳鳴を伴う感音難聴症例を対象にしたランダム化二重盲検試験において、酵素処理した蜂の子には聴力改善ならびに耳鳴りに対する苦痛軽減作用があることを報告し、とくに耳鳴改善例や聴力改善例においてはコルチゾールの低下ならびにコルチゾール/DHEAS 比の低下がみられ、HHPA 系ホルモンバランスを正常化させることが聴力機能の改善や維持に重要であることを報告した (Aoki et al, Ear Hearing 33: 430-436, 2012)。

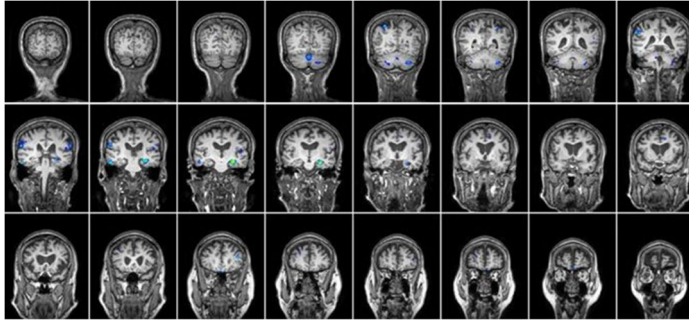


図 1 Voxel-Based-Morphometry (VBM)による Whole brain および関心領域 (Hippocampus) の萎縮度評価

2. 研究の目的

コルチゾールは加齢とともに増加し、放出過剰となったコルチゾールはネガティブフィードバック機構により海馬の萎縮を進行させる。とくに、認知機能低下のある高齢者ではコルチゾール/DHEAS 比が高い傾向にある (Carison et al, Horm Behav. 35: 254-263)。しかし、聴覚機能の加齢変化と HHPA 系ホルモンとの関連性はいまだ不明である。

近年、全脳をカバーして局所の脳体積や組織密度の違いを構造 MRI から計算する Voxel Based Morphometry (VBM、詳細は研究計画に記載)の手法が確立しつつある (Ashburner & Friston, Neuroimage 11, 805-821, 2000)。この手法を用いて、高齢者における語音弁別能の低下に対する、聴覚外経路を中心とした脳局所の構造変化ならびに HHPA 系ホルモン動態変化の関連性から、高齢者における語音弁別能低下のメカニズムを明らかにするとともに、その治療および悪化予防戦略を考案することを本研究の目的とする。

近年、全脳をカバーして局所の脳体積や組織密度の違いを構造 MRI から計算する Voxel Based Morphometry (VBM、詳細は研究計画に記載)の手法が確立しつつある (Ashburner & Friston, Neuroimage 11, 805-821, 2000)。この手法を用いて、高齢者における語音弁別能の低下に対する、聴覚外経路を中心とした脳局所の構造変化ならびに HHPA 系ホルモン動態変化の関連性から、高齢者における語音弁別能低下のメカニズムを明らかにするとともに、その治療および悪化予防戦略を考案することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、当施設倫理委員会の承認を得たのち、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) に登録し、岐阜大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科受診患者を中心に対象者を募る。対象は 65 歳以上で、耳鏡検査にて鼓膜穿孔、中耳貯留液がないことを確認できたものとする。なお、研究主旨ならびに内容を文書により説明し、同意を得る。

遮音室にて、標準純音聴力検査、67 語表を用いた語音聴力検査 (語音弁別能評価) (Rion 社製 AA-78: 既有)を行う。

午前 8 時～9 時の時間帯に、30 分以上の安静ののち、座位にて指定のスピッツに血液を採取し、各種血液検査 (血球数・血液像・肝機能・腎機能・CRP・IL-6・TNF- α ・HDL-C・LDL-C・酸化 LDL・DHEAS・コルチゾール・HbA1c・アディポネクチン)の測定を行う。また、検者によるバイアスをなくすために第 3 者機関である SRL 社(今までの研究において測定委託を行っている)に採血後のスピッツの収集・保管・測定を依頼する。

ミニメンタルステート検査 (Mini Mental State Examination: MMSE) は、認知症の診断用に開発された質問セットである。見当識、記憶力、計算力、言語的能力などをカバーし、30 点満点中、27 点以上で正常と判断、26 点以下では軽度認知障害、21 点以下では中等度の認知障害 (認知症疑い)と診断することができる (Folstein MF et al, J Psychiat Res 12: 189-198, 1975)。今回 21 点以下の例は適応外とした。

Geriatric Depression Scale (GDS: 老年うつ病スケール) は、1.憂鬱気分、2.気力が出ないなどの訴え、3.不安・焦燥感、4.自律神経症状の 4 つの症状から構成されており、10 点以上がうつ状態とされる。GDS は高齢者用に作成されており、うつ状態の重症度や経過をみるのが可能である (Neal and

Baldwin, Age Ageing. 23:461-464, 1994).

前述した対象者のうち、MRI 撮影が可能なものに、3 テスラ MRI 装置を用いて、MPRAGE 法で MRIT1 強調画像 (TR = 11.08 ms, TE = 4.0 ms, matrix = 256 x 256, 160 slices, voxel size = 0.82 x 0.82 x 1.2mm) を撮影し、デジタル画像データとして DVD に保存する。Voxel-Based-Morphometry (VBM)は、個々の MRI 画像を標準脳座標上に変換し、画素の信号強度や位置情報から推測される確率をもとに灰白質、白質、脳脊髄液に分類し、特定の脳部位の容積を評価する方法である (Ashburner & Friston, Neuroimage 11:805-821, 2000)。この手法は Montreal Neurological Institute(MNI)による MNI152 標準脳に合わせられた MRI のデータをボクセル単位で統計的に評価することが可能である。撮影した MRI 画像を用いて、VBM8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/>)により、VBM 解析を行う。

以上の結果をもとに、純音聴力レベル、語音弁別能と、HPHA 系ホルモン濃度、炎症性サイトカイン、生化学検査、GDS スコアと、海馬萎縮度の相関性を定量的に解析する。

4. 研究成果

36 人の高齢者のうち、中等度または重度の難聴グループは、通常の難聴または軽度難聴グループよりも Cortisol/DHEAS 比 (C/D 比)、アルブミン、AST が高く、炎症性マーカーの合計値 (CRP+IL-6+TNFα)、海馬の萎縮率 (HP%)、うつスコアが高かった。加齢の影響を排除した偏相関では、C/D 比、高周波数聴力レベル、海馬萎縮率が相互に関連した。中周波数域の平均聴力レベルは MDA-LDL、アルブミンと正の相関を認めた。年齢と C/D 比の影響を除去した偏相関では、高周波聴力レベルと海馬の萎縮率との相関は消失し、DHEAS との相関のみがみられた。高い C/D 比や酸化ストレスや高カロリーは聴力レベルを悪化させ、結果として海馬萎縮と関連する可能性が示唆された。

	MN group (n=14)		MS group (n=22)		F	p	t	df	p
	Ave.	SD	Ave.	SD					
Age	74.00	4.11	75.05	5.12	1.14	0.29	-0.67	32.01	0.505
Cortisol	8.76	2.91	10.73	4.18	1.27	0.27	-1.67	33.64	0.105
DHEAS	97.93	51.79	82.23	49.55	0.00	0.95	0.90	26.90	0.375
C/D	0.11	0.05	0.18	0.13	10.12	0.00	-2.53	30.17	0.017
IL-2	384.79	130.82	418.86	118.28	0.55	0.46	-0.79	25.73	0.436
LA	15.03	10.07	15.12	9.41	0.00	0.99	-0.03	26.40	0.979
HDL	55.43	17.03	62.59	18.22	0.55	0.46	-1.20	29.24	0.241
LDL	99.79	37.74	109.23	21.38	1.66	0.21	-0.85	18.38	0.405
LDL/HDL	2.38	2.59	1.85	0.53	4.51	0.04	0.76	13.71	0.461
MDA-LDL	84.64	27.14	101.77	28.56	0.00	0.99	-1.81	28.90	0.081
MDA-LDL/LDL	1.74	3.63	0.95	0.27	5.75	0.02	0.82	13.09	0.429
HbA1c	5.66	0.47	5.96	0.55	0.00	0.98	-1.79	31.15	0.083
Alb	4.26	0.16	4.46	0.32	3.41	0.07	-2.48	33.04	0.018
CRP	0.09	0.12	0.17	0.30	2.30	0.14	-1.03	29.53	0.311
UN	16.65	4.67	17.05	4.57	0.03	0.87	-0.25	27.38	0.805
Cre	0.72	0.22	0.83	0.23	0.08	0.78	-1.43	28.89	0.163
GFR	74.32	15.81	63.56	16.20	0.46	0.50	1.97	28.35	0.059
UA	4.89	1.08	5.33	1.33	0.08	0.78	-1.10	31.81	0.280
AST	22.21	6.82	27.00	6.16	0.12	0.73	-2.13	25.73	0.043
ALT	19.00	15.36	22.95	10.56	0.12	0.74	-0.84	20.83	0.408
IL-6	1.31	0.52	2.83	3.73	5.47	0.03	-1.88	22.29	0.073
TNFα	0.87	0.25	1.05	0.28	1.29	0.26	-2.03	30.02	0.051
CRP+IL-6+TNFα	2.28	0.67	4.05	3.92	5.18	0.03	-2.08	22.90	0.049
SD%	91.79	13.10	77.95	19.19	4.56	0.04	2.57	33.77	0.015
WB%	3.77	1.66	3.26	1.75	0.00	1.00	0.88	28.97	0.385
HP%	0.49	0.76	2.26	3.78	25.45	0.00	-2.13	23.61	0.044
WM	3.34	1.87	6.07	12.18	1.45	0.24	-1.03	22.54	0.314
GDS	3.14	2.38	5.30	3.37	4.73	0.04	-2.19	31.99	0.036
MF	28.21	6.75	53.41	10.55	4.97	0.03	-8.74	33.99	0.000
HF	51.07	14.23	67.84	13.72	0.02	0.89	-3.49	27.06	0.002

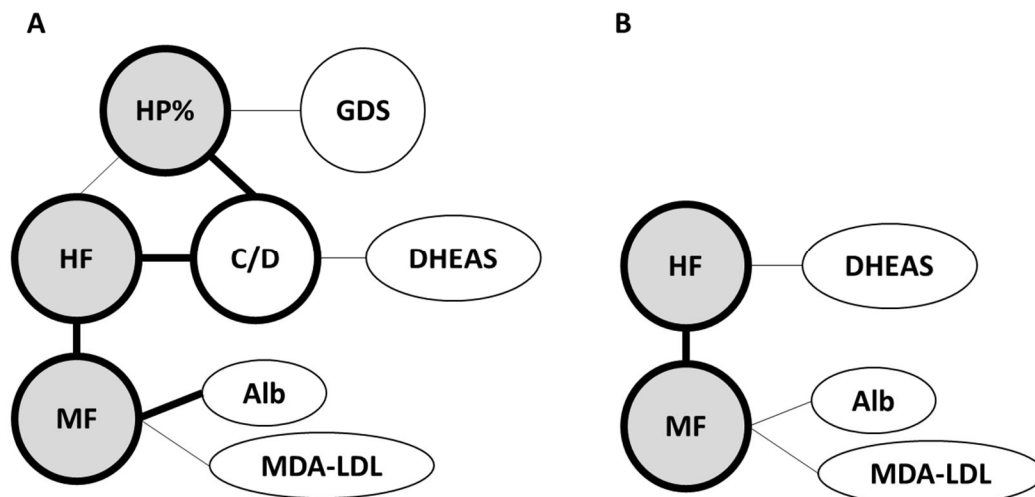
表1 軽度難聴または正常聴力群 (Mild or Normal group: MNgroup) と中等度以上の難聴群 (Moderate or Severe group: MS group) での比較

age	SD%	WB	HP	MF	HF	age C/D	SD%	WB	HP	MF	HF
cortisol	0.171	0.067	-0.128	0.214	0.146	cortisol	0.217	0.103	-0.222	0.182	0.089
DHEAS	0.191	0.226	-0.330	-0.022	-0.073	DHEAS	0.022	0.100	-0.010	0.258	0.402
C/D	-0.254	-0.224	0.469	0.290	0.475	IL-2	-0.464	0.212	-0.066	0.127	-0.026
IL-2	-0.389	0.247	-0.151	0.061	-0.117	LA	0.114	0.208	-0.160	-0.098	0.081
LA	0.061	0.157	-0.051	-0.038	0.159	HDL	-0.052	0.057	-0.191	0.294	0.198
HDL	-0.062	0.045	-0.147	0.294	0.196	LDL	-0.111	-0.064	-0.212	0.150	0.105
LDL	-0.104	-0.060	-0.193	0.140	0.086	LDL/HDL	0.137	0.164	-0.116	-0.337	-0.233
LDL/HDL	0.117	0.147	-0.075	-0.306	-0.177	MDA-LDL	-0.199	0.072	-0.094	0.396	-0.089
MDA-LDL	-0.169	0.090	-0.124	0.352	-0.121	MDA-LDL/LDL	0.089	0.275	0.049	-0.080	-0.213
MDA-LDL/LDL	0.121	0.297	-0.022	-0.116	-0.252	HbA1c	0.067	0.010	0.321	0.147	-0.102
HbA1c	0.034	-0.017	0.337	0.174	-0.033	Alb	0.199	0.088	-0.311	0.399	0.075
Alb	0.096	0.005	-0.100	0.458	0.222	CRP	0.100	-0.268	0.057	-0.062	-0.210
CRP	0.115	-0.244	0.016	-0.081	-0.219	UN	-0.283	0.028	0.232	0.024	-0.066
UN	-0.257	0.041	0.175	0.004	-0.087	Cre	-0.527	0.089	0.078	0.108	0.018
Cre	-0.527	0.070	0.103	0.125	0.050	GFR	0.615	-0.073	-0.068	-0.161	0.101
GFR	0.618	-0.047	-0.109	-0.184	0.039	UA	-0.357	0.426	0.127	0.074	0.045
UA	-0.348	0.413	0.116	0.073	0.043	AST	0.099	-0.128	0.054	0.275	0.115
AST	0.084	-0.134	0.068	0.276	0.122	ALT	0.187	-0.059	-0.047	0.203	-0.163
ALT	0.220	-0.020	-0.118	0.145	-0.219	IL-6	0.015	0.044	-0.291	-0.089	-0.089
IL-6	-0.004	0.026	-0.221	-0.063	-0.043	TNFa	-0.351	0.099	0.059	0.147	0.055
TNFa	-0.332	0.103	0.038	0.132	0.034	CRP+IL-6+TNF	-0.053	0.025	-0.245	-0.057	-0.099
CRP+IL-6+TNF	-0.064	0.013	-0.193	-0.039	-0.063	SD%	1.000	-0.105	0.055	-0.181	-0.090
SD%	1.000	-0.042	-0.072	-0.241	-0.197	WB	-0.105	1.000	-0.047	-0.179	0.010
WB	-0.042	1.000	-0.145	-0.232	-0.098	HP	0.055	-0.047	1.000	0.209	0.217
HP	-0.072	-0.145	1.000	0.312	0.391	WM	-0.166	0.366	-0.013	0.194	0.384
WM	-0.169	0.348	0.005	0.196	0.354	GDS	-0.134	0.041	0.274	0.252	0.060
GDS	-0.185	-0.013	0.345	0.302	0.162	MF	-0.181	-0.179	0.209	1.000	0.543
MF	-0.241	-0.232	0.312	1.000	0.595	HF	-0.090	0.010	0.217	0.543	1.000
HF	-0.197	-0.098	0.391	0.595	1.000						

表2 各パラメータ間における年齢、年齢 + C/D 比の影響を除外した偏相関係数
濃灰色: $p < 0.01$ 、薄い灰色: $p < 0.05$

図2 聴力レベルと海馬萎縮度との相関性

A 年齢の影響を除いた偏相関係数 B 年齢と C/D 比の影響を除いた偏相関係数
HF: 4000、8000Hz の平均聴力レベル、MF: 500、1000、2000Hz の平均聴力レベル、



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 青木光広
2. 発表標題 高齢者の語音弁別能に影響する因子の検討
3. 学会等名 日本聴覚医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木光広
2. 発表標題 高齢者の語音弁別能に影響する因子の検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019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
研究分担者	林 寿光 (Hayashi Hisamitsu) (70397347)	岐阜大学・大学院医学系研究科・助教 (13701)	
研究分担者	若岡 敬紀 (Wakaoka Yoshinori) (70550317)	岐阜大学・医学部附属病院・助教 (13701)	