

高齢者の難聴の実態把握と予防・治療の標準化に関する研究 (25-2)

研究者名及び所属

主任研究者

中島 務 (国立長寿医療研究センター先端診療部耳鼻咽喉科部長)

分担研究者

杉浦彩子 (国立長寿医療研究センター先端診療部耳鼻咽喉科医師)

内田育恵 (愛知医科大学耳鼻咽喉科特任准教授)

下方浩史 (名古屋学芸大学栄養科学研究科教授)

寺西正明 (名古屋大学耳鼻咽喉科講師)

研究要旨

脳の評価のために撮っている MRI から耳垢栓塞をピックアップできることがわかった。国立長寿医療研究センターもの忘れ外来初診患者は、脳 MRI を撮っているのので、これをもとにして耳垢栓塞を除去し、聴力アップ、認知機能への好影響が期待できる。

難聴があると耳鳴を伴うことが多く、耳鳴苦痛度について検討した。『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』(NILS-LSA)第 4 次調査に参加した一般地域住民で耳鳴があると答えた参加者 536 人と、国立長寿医療研究センターおよび名古屋第一赤十字病院に耳鳴が主訴で受診した患者 162 人とで、特性を比較した。患者の方が年齢が高く、聴力が悪く、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) 平均値は NILS-LSA 参加者の約 2 倍であった。

NILS-LSA の結果をもとに、炎症性メディエーター関連、とくに腫瘍壊死因子 (TNF) 関連遺伝子多型の中老年地域住民の難聴への効果を検討した。*TNF- α* rs1800630 と *TNFRSF1B* rs1061624 は、変異アレルの増加が中高年者の難聴リスク増加と有意に関連していることが示された。また、血管内皮増殖因子 (VEGF) の効果に関しては *VEGF* rs3025039 で、変異アレル増加と高周波数領域難聴リスク増加の有意な関連が得られた。

難聴が認知機能および知的機能に及ぼす影響について NILS-LSA のデータを用いて縦断的解析を行った。年齢、性、生活習慣病などの既往歴、耳疾患、既往歴、騒音職場歴、教育年収、補聴器の有無、ベースラインの MMSE スコアを調整

しても、高齢期の難聴が約8年後の認知機能低下への危険因子であることが示唆された。

名古屋大学耳鼻いんこう科を受診したメニエール病患者と NILS-LSA に参加した一般住民（コントロール群）との間で発症リスクを遺伝子多型の面から検討した。多重ロジスティック回帰分析による解析では、GPIa(rs11226643)の遺伝子多型は、メニエール病のリスクと関連することが示唆された。

A. 研究目的

高齢者の難聴は、認知機能に影響を与える。高齢者では、耳垢栓塞の頻度が高くなるが、耳垢栓塞を除去することによって聴力のアップが期待できる。耳垢栓塞をみつける手段として、もの忘れ外来で撮っている脳 MRI が活用できないか検討した。

難聴に影響を与える遺伝子的要因・環境要因につき様々な観点から検討をおこなった。耳鳴は、難聴に伴って出現することが多い。耳鳴による苦痛度及ぼす因子について検討した。

B. 研究方法

【脳 MRI を用いた耳垢栓塞の検出】 耳垢栓塞を除去することにより、500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000Hz の4周波数の平均聴力が、左右どちらか、あるいは両側15 dB以上よくなった6人の12耳を対象とした。対象は、長寿医療研究センター耳鼻いんこう科で行った研究データから聴力15 dB以上アップの症例を選択した。これら6人のもの忘れ外来で撮っていた脳 MRI を放射線科医に左右どちらに耳垢栓塞があったか、MRI の撮影は耳垢栓塞除去前か後か全く不明にして読影を依頼した。

【耳鳴に関する研究】 NILS-LSA の第4次調査（2004～2006年）に参加し、聴力検査や耳鳴の問診などのデータに欠損のない1623名の男女、国立長寿医療研究センターおよび名古屋第一赤十字病院を耳鳴を主訴として受診したそれぞれ100名、68名の男女を対象とした。NILS-LSA では耳鳴の有無については「常にある」「たまにある」のどちらかに○をつけたものを耳鳴有、「なし」に○をつけたものは耳鳴無、耳鳴による不快感については「たいへん不快に思う」「まあまあ不快に思う」のどちらかに○をつけたものを不快有、「特に思わない」に○をつけたものは不快無とした。高血圧・脂質異常症・糖尿病・耳疾患の既往歴の有無、騒音職場歴の有無、CES-D は自記式問診票よりの回答とした。

【加齢性難聴における遺伝子多型の研究】 NILS-LSA のデータをもとに加齢性難聴における遺伝子多型について今まで検討を行ってきた。今年度は、特に炎症性メディエーター関連遺伝子に注目し、結果の解析と国際誌へ投稿できるレベ

ルの review をおこなった。

【難聴と認知・知的機能との関係に関する研究】 NLS-LSA に継続的に参加している人を対象に縦断的研究をおこなった。

【メニエール病発症のリスクとなる遺伝子多型の研究】 メニエール病のケースは名古屋大学病院を受診した 83 名、コントロールは、NLS-LSA に参加した地域住民 1946 名である。13 の遺伝子多型について年齢、性別なども考慮して遺伝子型分布をケース、コントロール群で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立長寿医療研究センターや所属大学などの各施設における倫理委員会の承認もおこなった。

C. 研究結果

【脳 MRI を用いた耳垢栓塞の検出】 耳垢栓塞があった耳か、なかった耳か、まったくわからなかった放射線医のレポートで耳垢栓塞のあった 3 耳、耳垢栓塞のなかった 5 耳は、読影結果が一致した。耳垢栓塞有無が MRI から判定不明であった 4 耳のうち、耳垢栓塞有は 2 耳、無は 2 耳であった。これら結果は、放射線科医が耳垢栓塞有と MRI から読影できる例では耳垢栓塞があることを示している。

【耳鳴に関する研究】 NLS-LSA の耳鳴無と耳鳴有では耳鳴有で有意に男性が多く、年齢が高く、耳疾患の既往歴・騒音職場歴の頻度が高く、聴力が悪く、CES-D スコアが高かった。耳鳴の状況を経時的にみた検討では、「耳鳴がたまにある」と答えた群で大きく変化しており、「耳鳴が常にある」と答えた群での変化は乏しかった。

【加齢性難聴における遺伝子多型の研究】 *TNF- α* 、rs1800630 と *TNFRSF1B*、rs1061624 は、変異アレルの増加が中高年者の難聴リスク増加と有意に関連していることが示された。*VEGF* rs3025039 では、変異アレル増加により、高周波数領域難聴に対して有意なオッズ比が得られた。結果および review を 2 編、国際誌に発表した。

【難聴と認知・知的機能との関係に関する研究】 難聴と認知機能に関して 8 年後の認知機能低下の有無に対する難聴のオッズ比は 1.36 (95%CI : 1.03-1.80, $p=0.03$) であった。難聴と知的機能に関しては、難聴の有無による傾きの差の検定は知識が $p=0.0045$ 、類似が $p=0.1546$ 、絵画完成が $p=0.1977$ 、符号が $p=0.0014$ と知識と符号で有意であった。また性別でも検討した結果、男性では知識と符合が、女性では符合が有意な結果であった。

【メニエール病発症のリスクとなる遺伝子多型の研究】 ICAM1 (rs5498) と GPIa (rs1126643) はメニエール病症例とコントロールの間で有意差がみられた。

多重ロジスティック回帰分析による解析では GP1a(rs1126643)は、年齢、性別を調整因子として検討すると有意差認め（調整因子ありでのオッズ比は 1.435）、メニエール病のリスクと関連することが示唆された。

D. 考察と結論

本研究の多くは、NLS-LSA のデータをメインあるいはコントロールとしている。NLS-LSA のデータから、難聴、耳鳴に関してだけでも多くの研究成果が出ることを示している。NLS-LSA のデータを、今後も幅広く活用していくことが重要である。本年度は、加齢性難聴やメニエール病の遺伝子多型の研究をおこなった。また、耳鳴や難聴と認知機能との関連につきコホートスタディをおこなった。これら成果はすでに論文化、あるいは今後の論文化のベースとなっている。

本研究課題の評価では、「研究が多岐にわたる。耳垢栓塞にテーマをしぼったらどうか」というコメントもいただいた。耳垢栓塞に関する研究は、国立長寿医療研究センターが世界をリードして行っている研究とあって過言でない。26年度は、画像から英文論文をまとめることができたが、今後も新しい観点を含めて研究を進めていくつもりである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

補聴器外来受診者の語音明瞭度 - 他年齢群と比較した超高齢群の特徴

内田育恵, 杉浦彩子, 安江穂, 植田広海, 中島務

Audiology Japan 57 巻 3 号 Page195-201(2014. 6)

補聴器外来受診高齢者における語音聴力検査結果の検討

安江穂, 杉浦彩子, 内田育恵, 中島務

日本耳鼻咽喉科学会会報 117 巻 8 号 Page1080-1086(2014. 8)

老人性難聴・耳鳴

内田育恵, 杉浦彩子, 植田広海

《ENT 臨床フロンティア》シリーズ

山嵜達也先生編集『子どもを診る・高齢者を診る—耳鼻咽喉科外来診療マニュアル』

p. 260-270 中山書店 (2014. 5)

認知機能障害のある難聴高齢者に対する補聴器適合

杉浦彩子, 安江穂, 内田育恵, 伊藤恵里奈, 中島務

Audiology Japan vol. 58 Page81-87 (2015)

難聴と認知症

- 杉浦彩子、内田育恵、中島務、下方浩史
Geriatr Med vol. 52 Page781-784(2014)
- 難聴に対するリハビリテーション
杉浦彩子、内田育恵、中島務
MB Med Reha vol. 170 Page 104-110 (2014)
- Progress and Prospects in Human Genetic Research into Age-Related Hearing Impairment.
Uchida Y, Sugiura S, Sone M, Ueda H, Nakashima T.
BioMed Research International 2014; Epub 2014 Jul 22. Review.
- The association between hearing impairment and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population
Uchida Y, Sugiura S, Ueda H, Nakashima T, Ando F, Shimokata H.
Immun Ageing. 2014 Nov 26;11(1):18.
- Factors Contributing to Postural Sway in Patients with Diabetes in an In-Hospital Education Program
Sugimoto S, Fukunaga Y, Katayama N, Yoshida T, Teranishi M, Sugiura S, Uchida Y, Kamiya H, Oiso Y, Nakashima T.
Audiol Neurotol Extra 2014;4:23-31.
- Effect of cerumen impaction on hearing and cognitive functions in Japanese older adults with cognitive impairment
Sugiura S, Yasue M, Sakurai T, Sumigaki C, Uchida Y, Nakashima T, Toba K.
Geriatr Gerontol Int. 2014 Apr;14 Suppl 2:56-61.
- Cerumen impaction revealed by brain magnetic resonance imaging in patients with cognitive impairment
Nakashima T, Sugiura S, Naganawa S, Yasue M, Inui Y, Sakurai T, Uchida Y, Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Ito K, Toba K.
Geriatr Gerontol Int. in press.
- 特集：よくわかる遺伝子 4. 体質と疾患 1) 老人性難聴・突発性難聴
内田育恵 JOHNS 30 巻6号 Page770-774 (2014. 6)
- 【こんなときどうする】 耳科学・聴覚領域 アブミ骨が見つからない!
植田広海, 内田育恵, 岸本真由子, 土屋吉正
JOHNS 30 巻9号 Page1129-1131(2014. 9)
- 診断に苦慮した Landau-Kleffner 症候群の言語発達の経過
木全未紘, 岸上美智代, 内田育恵, 平山肇, 岸本真由子, 植田広海, 中村有里
Audiology Japan vol. 57 Page78-83 (2014)
- 小児期における先天性真珠腫増加要因の検討

植田広海, 平山肇, 岸本真由子, 土屋吉正, 内田育恵

Otology Japan 24 卷5号 Page755-759 (2014)

Numerical assessment of cholesteatoma by signal intensity on non-EP-DWI and ADC maps.

Suzuki H, Sone M, Yoshida T, Otake H, Kato K, Teranishi M, Suga K, Nakada T, Naganawa S, Nakashima T. *Otol Neurotol* 2014, 35, 1007-1010

Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Ménière's disease.

Nakada T, Yoshida T, Suga K, Kato M, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Sugiura S, Kuno K, Pyykkö I, Naganawa S, Watanabe H, Sobue G, Nakashima T. *J Neurol*. 2014,261 2079-2084.

糖尿病と突発性難聴・変動性感音難聴

寺西正明、曾根三千彦

MB ENT 2015, 177, 1-7

Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Endolymphatic Hydrops in Cases with

Otosclerosis. Mukaida T, Sone M, Yoshida T, Kato K, Teranishi M, Naganawa S, Nakashima T.

Otol Neurotol. 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]

Imaging of endolymphatic hydrops in 10 minutes: a new strategy to reduce scan time to one third

Naganawa S, Kawai H, Ikeda M, Sone M, Nakashima T

Magn Reson Med Sci. 2015;14(1):77-83.

Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan.

Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, Teranishi M, Sone M, Fukunaga Y, Kobashi G, Takahashi K, Matsui S, Ogawa K.

Acta Otolaryngol. 2014 Nov;134(11):1158-63.

MR imaging of Ménière's disease after combined intratympanic and intravenous injection of gadolinium using HYDROPS2.

Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Iida T, Sone M, Nakashima T.

Magn Reson Med Sci. 2014;13(2):133-7.

Visualization of white matter tracts using a non-diffusion weighted magnetic

resonance imaging method: does intravenous gadolinium injection four hours prior to the examination affect the visualization of white matter tracts?

Yamazaki M, Naganawa S, Kawai H, Ikeda M, Bokura K, Isoda H, Nakashima T.

PLoS One. 2014 Mar 12;9(3):e91860.

書籍

杉浦彩子「驚異の小器官 耳の科学」講談社ブルーバックス 2014年10月20日

2. 学会発表

難聴と認知機能低下に関するシステマティックレビュー

杉浦彩子、安江穂、内田育恵、中島務

第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

会期：2014年5月15日-17日 福岡

高年齢者における難聴の知的機能に対する長期的影響

内田育恵、杉浦彩子、安江穂、植田広海、中島 務

第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

会期：2014年5月15日-17日 福岡

高年齢者における難聴の認知機能に対する縦断的影響

安江穂、杉浦彩子、内田育恵、中島務

第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

会期：2014年5月15日-17日 福岡

12年間の縦断データ解析による高齢期難聴の知的機能への影響

内田育恵、杉浦彩子、西田裕紀子、丹下智香子、中島務、大塚礼、安藤富士子、下方浩史

第56回日本老年医学会学術集会

会期：2014年6月12日-14日福岡

介護老人保健施設における耳科診察の必要性

杉浦彩子、安江穂、内田育恵、中島務、福岡秀記、長屋政博

第8回聴覚アンチエイジング研究会

会期：2014年7月5日東京

一般地域住民における耳鳴の長期経過

杉浦彩子、中島務、安江穂、内田育恵

第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会

会期：2014年11月27日-28日山口

Vascular endothelial growth factor polymorphisms and hearing impairment in

Japanese aged population

Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, Ueda H, Otsuka R, Ando F, Shimokata H

Inner Ear Biology Workshop 2014 in Kyoto

Date: November 1 (Sat) - November 4 (Tue), 2014

Venue: Kyoto International Conference Center (ICC Kyoto)

A population-based cohort study of tinnitus in Japan.

Sugiura S, Nakashima T, Yasue M, Uchida Y, Otsuka R, Ando F, Shimokata H

Inner Ear Biology Workshop 2014 in Kyoto

Date: November 1 (Sat) - November 4 (Tue), 2014

Venue: Kyoto International Conference Center (ICC Kyoto)

良聴側補聴耳に発生した超高齢者真珠腫の手術経験

内田育恵, 杉浦彩子, 中島務, 植田広海

第 24 回 日本耳科学会総会・学術講演会

2014 年 10 月 16 日-18 日朱鷺メッセ (新潟) (発表 10 月 16 日)

第 59 回 日本音声言語医学会総会・学術講演会

シンポジウム 3 「高齢社会における音声言語医学の未来」

高齢期難聴がもたらす影響と期待される介入の可能性

2014 年 10 月 10 日 (金) 福岡

**VISUALIZATION OF ENDOLYMPHATIC HYDROPS WITH MR IMAGING IN
PATIENTS WITH MENIERE'S DISEASE**

Masaaki Teranishi, Tadao Yoshida, Michihiko Sone and Tsutomu Nakashima

15th Korea-Japan Joint Meeting (April 2014, Korea)

**POLYMORPHISMS IN GENES INVOLVED IN THE IMMUNO-INFLAMMATORY
PROCESS IN PATIENTS WITH MÉNIÈRE'S DISEASE**

Masaaki Teranishi, Yasue Uchida, Naoki Nishio, Ken Kato, Hironao Otake,

Tadao Yoshida, Michihiko Sone, Saiko Sugiura, Fujiko Ando, Hiroshi

Shimokata and Tsutomu Nakashima

51st Inner Ear Biology Workshop (August 2014, Britain)

メニエール病における炎症関連の遺伝子多型の検討

寺西正明、内田育恵、加藤 健、大竹宏直、吉田忠雄、西尾直樹、曾根三千彦、

杉浦彩子、中島 務

第 24 回日本耳科学会 (平成 26 年 10 月、新潟)

知的財産権の出願・登録状況

なし