

加齢に伴う聴覚・平衡覚の病態解明に関する研究（28-2）

主任研究者 中田 隆文 国立長寿医療研究センター 医師

研究要旨

3年間全体について

高齢者にとって難聴、ふらつきはADLに直結する重要な問題である。また近年、難聴と認知機能との関連についても注目され、改めて聴覚の重要性が認識されている。

本研究課題では、高齢者における難聴、耳鳴などの聴覚障害や、めまい、ふらつきなどの平衡機能障害、またそれらが相互へ及ぼす影響について検討し、さらにフレイル、認知機能などとの関連性についても課題を掲げ取り組んだ。

超高齢社会にある日本において、高齢者の割合はさらに増加する。高齢者の聴覚、平衡覚障害の病態を明らかにすることはADL維持のため重要であるだけでなく、フレイル、認知機能障害の進行を抑制する可能性も考えられ、加齢性難聴・ふらつきに対する積極的な治療介入の重要性はさらに大きくなる。本研究はこれを明らかにし、健康長寿推進を目指すものである。

本研究の中で様々な課題に取り組み非常に多彩な成果を挙げた。以下に課題を挙げ、詳細については各研究者の報告内へ記載する。

- ・水頭症シャント術と聴力変動について
- ・耳鳴と抑うつ、血清亜鉛の関連について
- ・高齢めまい患者の特性
- ・補聴器外来患者とフレイル
- ・縦断的解析による難聴発生寄与因子の検討
- ・聴覚の自己評価と客観的指標の不一致に関する日米比較について検討
- ・高齢難聴者の語音弁別能と Mini-Mental State Examination (MMSE) の関係
- ・耳鳴対策補聴器導入の経過
- ・補聴器の社会交流における役割
- ・認知機能に対する補聴器の効果
- ・良性発作性頭位めまい症患者の骨折危険度について
- ・良性発作性頭位めまい症の半規管結石症とクプラ結石症の病態差について
- ・両側メニエール病と片側メニエール病の患者特性について

- ・耳鳴と炎症性サイトカイン、肥満・動脈硬化関連遺伝子多型との関連性について
- ・難聴と重心動揺との関連について

平成 30 年度について

水頭症シャント術と聴力変動について、補聴器外来患者とフレイル、高齢難聴者の語音弁別能と Mini-Mental State Examination (MMSE) の関係、認知機能に対する補聴器の効果、良性発作性頭位めまい症の半規管結石症とクプラ結石症の病態差について、めまい症状との関連因子について、耳鳴と炎症性サイトカイン、肥満・動脈硬化関連遺伝子多型との関連性についての課題に取り組んだ。

主任研究者

中田 隆文 国立長寿医療研究センター 医師 (29 年度から主任研究者)

分担研究者

杉浦 彩子 国立長寿医療研究センター 非常勤医師 (28 年度主任研究者)

豊田浄水こころのクリニック 副院長

内田 育恵 国立長寿医療研究センター 非常勤医師

愛知医科大学 准教授

寺西 正明 国立長寿医療研究センター 非常勤医師

名古屋大学 准教授

下方 浩史 名古屋学芸大学 教授

研究期間 平成 28 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日

#### A. 研究目的

良性発作性頭位めまい症 (BPPV) はめまい疾患全体の 20%を占める。加齢と共に増加し、骨代謝障害との関連が注目されている。BPPV は、耳石器から剥離した耳石が半規管内へ迷入することで生じる。頭位変換によって浮遊耳石が内リンパ流動を引き起こすものを半規管結石症、耳石が半規管膨大部のクプラに付着し頭位変換によってクプラを偏倚させるものをクプラ結石症と区別される。

この高齢者の主要なめまい疾患である BPPV はこれまで骨密度低下やビタミン D 欠乏との関連などいくつか報告されている。本研究では、BPPV 患者の骨折危険度や、半規管結石症とクプラ結石症の病態の差について検討した。

#### B. 研究方法

3 年間全体について

Barany 学会の診断基準 (von Brevern M. *J Vestib Res*, 2015) に基づき BPPV と診断し

た女性 40 人と、めまいの既往がない女性 40 人を対象群として、WHO が開発した将来の骨折発生率を予測するアルゴリズムである FRAX（骨密度なし）を用いて 10 年内の主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折の発生率を算出し比較した。統計は SASver9.3 を用い、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

Barany学会の診断基準に基づき外側半規管型半規管結石症と診断された20名、外側半規管型クプラ結石症と診断された15名を対象とした。発作時に採血を行い、血中25水酸化ビタミンD（25(OH)D）濃度を測定した。

地域コホート研究である八雲studyに参加した。事前に配布しためまい症状との関連因子を調査した。

平成 30 年度について

今年度 8 月に北海道八雲町で行われた住民健診に参加した。名古屋大学が 1981 年から行っている疫学研究であり、名古屋大学整形外科、眼科、耳鼻科、予防医学、保健学科、関西福祉大学、藤田医科大学臨床検査科等が参加している。

40 歳から 90 歳（平均 63.9 歳）の男性 226 人、女性 299 人の計 525 人を対象に、めまい症状をきたす背景、危険因子を把握するため問診を行い多変量解析を行った。

（倫理面への配慮）

3 年間全体について

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、倫理委員会の承認のもとに研究を行った。

## C. 研究結果

3 年間全体について（※平成 29 年度より本研究を主任として引き継いだ）

BPPV 患者の骨折発生危険度について：BPPV 患者群は平均  $72.4 \pm 8.6$  歳で、21 人が後半規管型、19 人が外側半規管型であった。めまい疾患の既往がない対象群の平均年齢は  $71.2 \pm 6.3$  歳であった。10 年内の主要骨粗鬆症性骨折発生率（MOF）について、BPPV 群では  $20.4 \pm 12.1\%$ 、対象群では  $14.3 \pm 6.5\%$ であった（ $p = 0.0069$ ）。10 年内の大腿骨頸部骨折発生率（HF）については、BPPV 群では  $7.7 \pm 8.4\%$ 、対象群では  $4.6 \pm 3.0\%$ であった（ $p = 0.0202$ ）（図）（表）。さらに一般線形モデルを用いて年齢を調整変数として解析を行ったところ、MOF について BPPV 群で 19.8、対象群で 14.9（ $p = 0.0007$ ）、HF について BPPV 群で 8.6、対象群で 5.4（ $p = 0.0092$ ）であった。

## 10年以内の大腿骨近位部骨折の発生率

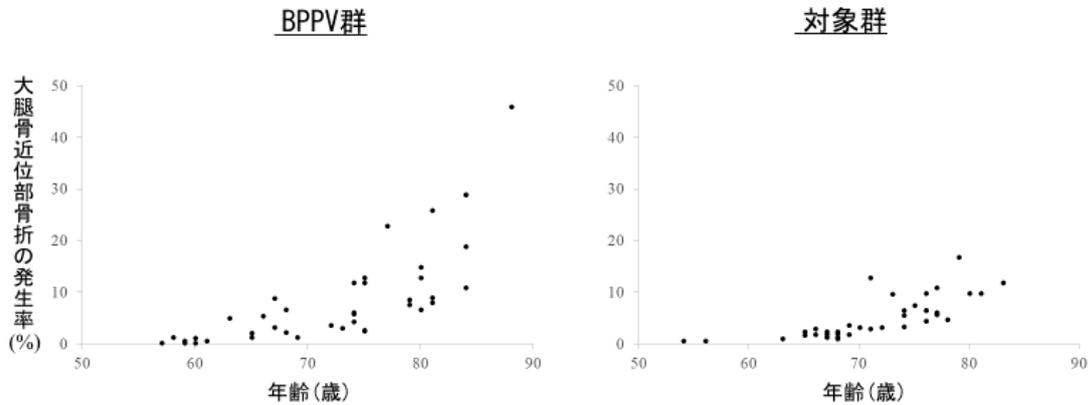


図. BPPV 群と対象群の FRAX を用いて算出した 10 年以内の大腿骨近位部骨折の発生率

	BPPV	Controls	<i>p</i> value
人数	40	40	
年齢(歳)	72.4 ± 8.6	71.2 ± 6.3	0.4796
骨粗鬆症骨折(%)	20.4 ± 12.1	14.3 ± 6.5	0.0069
大腿骨近位部骨折(%)	7.7 ± 8.4	4.6 ± 3.0	0.0202

表. BPPV 群と症例群の骨折発生率

外側半規管型半規管結石症とクプラ結石症のビタミンD濃度差について：半規管結石症、クプラ結石症での平均ビタミンD濃度はそれぞれ13.2 ± 1.4 ng/mL、20.4 ± 1.6 ng/mLであった (p=0.0014)。一般線形モデルを用いて年齢、性で調整しても有意であった。さらに、25(OH)D < 20未満がビタミンD欠乏とされるが、半規管結石症20名中18名 (90%)、クプラ結石症15名中5名 (33%) がビタミンD欠乏であった (p=0.005)。

平成 30 年度について

女性、難聴、頭痛、口渇、夜間頻尿、残尿感、アレルギー有、常用している薬剤有などが、めまいの訴えと有意に関連していた。花粉症の有無や鼻水はめまいとの関連は認められなかったが、目の充血やくしゃみとの関連が認められた。頭痛との関連では、片頭痛との関連を認めたが、両側の頭痛とは関連を認めなかった。BMI、運動習慣、握力、喫煙、飲酒、睡眠時間、頸動脈硬化度、眼底所見などは、めまいとの関連が認められなかった。

## D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

### 3年間全体について

BPPV 患者では対象群と比較し、骨密度値なしの FRAX を用いて算出した骨折危険度が有意に高かった。年齢を調整しても同様の結果が得られた。これは BPPV 発症に骨代謝が関与する結果と考えられる。BPPV は高齢者のめまい疾患で最も多いことから、高齢めまい患者ではスクリーニングとして骨折のリスクを評価することが望ましいと考えられた。これまで BPPV 発作で受診した患者に本研究で用いた問診のみの FRAX without BMD を評価し、ハイリスクであった場合 BMD を測定するなど、骨粗鬆症の早期発見に活用している。

外側半規管型半規管結石症とクプラ結石症との間でビタミン D 濃度に差を認めた。半規管結石症は脱落した耳石が半規管内を浮遊するものであり、クプラ結石症はその耳石が半規管のクプラへ付着するものであるとされている。この病態の違いにビタミン D が関与するものと推察された。

### 平成 30 年度について

八雲 study では多くの診療科が参加し、詳細な問診や多くの検査が毎年行われている。今回はめまい症状に注目し関連する因子について検討することができた。これまで聴力検査が行われていないことが重要な課題である。次回からこれを行う準備を進め、今後の研究に繋げたい。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 平成 29 年度

1) 杉浦彩子、寺西正明、内田育恵、**中田隆文**、曾根三千彦

一般地域住民における血清亜鉛値と耳鳴・難聴・抑うつについての縦断的検討. *Audiol Jpn* 61(2) p154-159, 2018.

#### 平成 30 年度

1) **Nakada T**, Sugiura S, Uchida Y, Suzuki H, Teranishi M, Sone M. Difference in Serum Levels of Vitamin D Between Canalolithiasis and Cupulolithiasis of the Horizontal Semicircular Canal in Benign Paroxysmal Positional Vertigo, *Frontiers*

*in Neurology*, 2019, Mar 1;10:176. doi: 10.3389/fneur.2019.00176. eCollection 2019.

2) Ogawa T, Uchida Y, Nishita Y, Tange C, Sugiura S, Ueda H, **Nakada T**, Suzuki H, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Hearing-impaired elderly people have smaller social networks: A population-based aging study. *Arch Gerontol Geriatr* 83, 70-85, 2019.

3) **Nakada T**, Teranishi M, Ueda Y, Sone M. Fracture probability assessed using FRAX in elderly women with benign paroxysmal positional vertigo, *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(6):1173-1177. doi: 10.1016/j.anl.2018.05.002. Epub 2018 May 18.

4) 内田育恵, 杉浦彩子, **中田隆文**, 伊藤恵里奈, 吉原杏奈, 清水笑子, 近藤和泉, 中島務, 植田広海. もの忘れセンター受診高齢難聴者への補聴器 6 ヶ月貸出研究—認知機能の推移と語音弁別能に注目した解析—. *Audiol Jpn*, in press.

5) 片山直美, 中田誠一, 大竹宏直, 中島務, **中田隆文**, 杉本賢文, 寺西正明, 曾根三千彦, 長谷川幸治. 八雲町住民検診におけるめまいの自覚的アンケート調査結果—2005年～2007年(3年間)と2015年～2017年(3年間)の結果と比較—. *Equilibrium Res*, in press.

## 2. 学会発表

### 平成 29 年度

1) **中田隆文**, 杉浦彩子, 内田育恵, 寺西正明, 曾根三千彦. 地域住民における難聴と重心動揺との関連について, 日本めまい平衡医学会, 2017, 軽井沢

### 平成 30 年度

1) **Nakada T**. Ten-year probability of a major osteoporotic or hip fracture, calculated by FRAX in elderly women with benign paroxysmal positional vertigo. 31th Politzer Society Meeting, 21-24 February 2018, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

2) **中田隆文**, 寺西正明, 上田幸夫, 曾根三千彦. 高齢女性の BPPV 患者における FRAX を用いた骨折発生危険度の評価. 中部地方連合会学術講演会, 2018 年 7 月 14 日, 岐阜

3) **中田隆文**, 杉浦彩子, 内田育恵, 寺西正明, 曾根三千彦. 高齢女性の BPPV 患者における FRAX を用いた骨折発生危険度の評価. 日本めまい平衡医学会, 2018 年 11 月 30 日, 山口

4) 杉浦彩子、鈴木宏和、中田隆文、内田育恵、曾根三千彦、中島務。高齢正常圧水頭症患者の水頭症シャント術前後における聴力変動についての検討。第119回日本耳鼻咽喉科学会総会。2018年6月1日、横浜。

5) 内田育恵、杉浦彩子、鈴木宏和、中田隆文、中島務、植田広海：もの忘れセンター受診高齢難聴者の語音弁別能とMini-Mental State Examination (MMSE) の関係。第28回日本耳科学会総会・学術講演会 2018年10月6日 大阪

6) 内田育恵、杉浦彩子、中田隆文、伊藤恵里奈、吉原杏奈、清水笑子、近藤和泉、中島務、植田広海：もの忘れセンター受診高齢難聴者への補聴器6ヶ月貸出研究 ―語音弁別能に注目した解析― 第63回日本聴覚医学会総会・学術講演会シンポジウム2018年10月18日 神戸

7) 清水笑子、伊藤恵里奈、杉浦彩子、内田育恵、鈴木宏和、中田隆文、サブレ森田さゆり、荒井有紀、吉原杏奈、相本啓太、近藤和泉。補聴器外来におけるフレイル調査。第13回愛知県言語聴覚士総会・学術集会。2018年6月3日、名古屋。

8) 清水笑子、伊藤恵里奈、杉浦彩子、内田育恵、中田隆文、吉原杏奈、近藤和泉。補聴器外来受診高齢者におけるフレイルの実態。第63回日本聴覚医学会総会・学術講演会。2018年10月19日、神戸。

9) 寺西 正明、杉浦 彩子、中田 隆文、内田 育恵、曾根 三千彦。：中高年者の耳鳴における遺伝子多型の検討。第63回日本聴覚医学会総会 平成30年10月19日、神戸

10) 片山直美、中田誠一、大竹宏直、中田隆文、杉本賢文、寺西正明、曾根三千彦、中島務。八雲町住民検診自記式アンケートを用いた自覚的なめまい感、耳の聞こえ、耳鳴りと重心動揺検査結果の比較。日本めまい平衡医学会，2018年11月29日，山口

#### G. 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