

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21300281

研究課題名（和文）

抗酸化物質による加齢性難聴の予防 前向きコホートデザインによる栄養疫学研究

研究課題名（英文）

Prospective cohort study of age-related hearing loss

研究代表者

西脇 祐司 (NISHIWAKI YUJI)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：40237764

研究成果の概要（和文）：

追跡研究により、ベースライン時の抗酸化物質濃度と難聴罹患との関連を検討した。時間断面研究で予防的な関連が示唆された retinol を含め、他の抗酸化物質に関しても、統計学的に有意な関連を示すものはなかった。次に、紫外線曝露指標と難聴との関連を調べた結果、血中抗酸化物質レベルが低い群では、紫外線曝露と難聴に関連を認めた。抗酸化物質レベルが低い場合には、紫外線曝露による全身性酸化ストレスにより難聴を惹起する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Our finding from the population-based cohort study suggested that baseline antioxidant levels including retinol were not associated with incidental hearing loss. Whereas, in men, facial wrinkle (surrogate marker of UV exposure) was positively associated with hearing loss. This association was particularly pronounced in men with the low levels of antioxidants and without occupational noise exposure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010 年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学、食生活学

キーワード：健康と食生活、抗酸化物質

## 1. 研究開始当初の背景

加齢によるきこえの低下（加齢性難聴）は、高齢者のもっともありふれた状態の一つであり、人口の高齢化にともないその有病率は増加傾向にある。高齢先進国のわが国では、

その数が1000万とも2000万とも推定されている。加齢性難聴は、コミュニケーション障害を招来し、高齢者のQOLやADLを低下させることから、その対策は公衆衛生上喫緊の課題である。しかしその対策としては、補聴器による3次予防が主たるものであり、1次予防手段を欠いている。

近年の研究により加齢性難聴の成因に関して酸化ストレスの関与が示唆されることから、抗酸化物質による予防効果が期待されている。しかし動物実験による知見は散見されるものの、本課題に関する疫学的エビデンスはまったく不足しているのが現状である。とくに集団代表性の高い Population-based の研究は皆無といえる。

このような研究基盤の下、科学研究費補助金（平成 19-20 年度：加齢性聴力損失の栄養学的予防戦略研究—抗酸化物質の役割に着目して—）を得て、コホート参加者約 850 名を対象に 8 種類の血清抗酸化物質測定と聴力検査を実施し、時間断面解析から血清レチノール濃度およびプロビタミン A 濃度が高くなるに従い、加齢性難聴者の割合が低下することを明らかにした。（図 1）

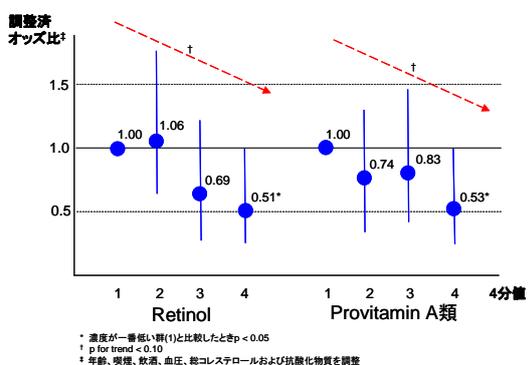


図 1 Retinol および provitamin A 類と聴力低下の関連

しかし、時間断面研究の制約上、原因と結果のどちらが先に起きているのか、すなわち因果関係の推論上「関連の時間性」が証明できない。加齢性難聴になってから食生活が変化し、特定の抗酸化物質の摂取が減少した可能性も完全には否定できないからである。本問題を解決し、レチノールやプロビタミン A 類が加齢性難聴の新規発生や進展の予防に寄与していることを証明するためには、前向きな追跡研究を実施する以外になく、本研究を実施するに至った。

## 2. 研究の目的

コホートデザインにより、ベースライン時に評価した抗酸化物質濃度の高低が、追跡中に発生する加齢性難聴に関連するか否かを検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本報告の対象者は、2006 年から 2007 年の客観評価に参加した 758 名のうち、良聴耳で 1kHz 30dB が聞こえない（4kHz 40dB も聞こえない）参加者を除外した 609 名である。2

年後にも客観評価に参加し、聴力データのある 408 名（男性 178 名、女性 230 名）が以降の解析の対象である。

### <血清抗酸化物質レベル評価>

フィールド調査時に採取した血清は、ただちに $-80^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存した。分析は、教室内のラボで高感度 HPLC+UV 検知器により行った。測定した物質は、retinol,  $\alpha, \gamma$ -tocopherol,  $\alpha, \beta$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -Cryptoxanthin, lutein+ Zeaxanthine の 8 物質であった。

### <聴力検査>

2 年追跡時の純音聴力検査により、良聴耳で 1kHz 30dB、4kHz 40dB が聴取できないものを難聴の発生ありとした。

### <統計解析>

すべての解析は STATAver11.0 により行った。

8 つの抗酸化物質につき、性特異的に 3 分割し、難聴発生との関連を検討した。解析はロジスティック回帰分析により、まず年齢調整のみを行ったモデルでの検討を行った。次に多変量モデルにて、年齢に加え、喫煙、飲酒、職業性騒音曝露、教育歴、糖尿病の現病ないし既往、重大疾患（脳卒中、心筋梗塞・狭心症、がん、パーキンソン病）の既往を調整した。

関連の強さは、オッズ比とその 95%信頼区間で表した。

## 4. 研究成果

抗酸化物質レベルと追跡時の加齢性難聴発生との関連を次ページの表 1 に示した。

これによると、時間断面研究で予防的な関連が示唆された retinol に関して、難聴発生との間に関連は見られなかった。一番低いレベルを基準にすると、中間位および一番高いレベルでの難聴発生の OR (95%CI) は、それぞれ 1.94 (0.78-4.81)、1.60 (0.64-3.97) であった。その他の抗酸化物質に関しても、難聴発生と統計学的に有意な関連を示すものはなかった。

表 1 抗酸化物質と難聴との関連

	Sex-specific tertile	Median (interquartile range) (µmol/L)	Prevalence n (%)	Age-adjusted OR (95% CI)	Multi-adjusted OR (95% CI)
Retinol	1 <sup>st</sup>	1.59 (1.36-1.77)	11/135 (8.2)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	2.17 (2.02-2.30)	14/136 (10.3)	1.59 (0.68-3.75)	1.94 (0.78-4.81)
	3 <sup>rd</sup>	2.86 (2.65-3.25)	15/137 (11.0)	1.68 (0.72-3.92)	1.60 (0.64-3.97)
β-Cryptoxanthin	1 <sup>st</sup>	0.11 (0.07-0.13)	10/134 (7.5)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	0.19 (0.16-0.22)	14/133 (10.5)	1.58 (0.66-3.79)	1.96 (0.78-4.94)
	3 <sup>rd</sup>	0.33 (0.28-0.43)	16/141 (11.4)	1.83 (0.78-4.31)	1.95 (0.78-4.89)
α-Carotene	1 <sup>st</sup>	0.06 (0.04-0.07)	13/127 (10.2)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	0.10 (0.09-0.12)	20/138 (14.5)	1.58 (0.74-3.41)	1.86 (0.83-4.17)
	3 <sup>rd</sup>	0.18 (0.14-0.23)	7/143 (4.9)	0.50 (0.19-1.32)	0.37 (0.12-1.14)
β-Carotene	1 <sup>st</sup>	0.35 (0.25-0.51)	9/135 (6.7)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	0.72 (0.54-0.88)	18/136 (13.2)	2.66 (1.11-6.36)	2.68 (1.09-6.58)
	3 <sup>rd</sup>	1.32 (1.06-1.83)	13/137 (9.5)	1.54 (0.62-3.83)	1.43 (0.55-3.70)
Lycopene	1 <sup>st</sup>	0.09 (0.07-0.11)	10/135 (7.4)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	0.19 (0.17-0.22)	15/136 (11.0)	1.99 (0.83-4.80)	2.05 (0.81-5.19)
	3 <sup>rd</sup>	0.45 (0.35-0.65)	15/137 (11.0)	2.10 (0.87-5.09)	2.47 (0.94-6.48)
Lutein plus zeaxanthin	1 <sup>st</sup>	0.37 (0.32-0.41)	13/135 (9.6)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	0.53 (0.49-0.57)	15/135 (11.1)	1.19 (0.53-2.67)	1.10 (0.47-2.60)
	3 <sup>rd</sup>	0.75 (0.68-0.86)	12/138 (8.7)	0.89 (0.38-2.07)	0.79 (0.32-1.93)
α-Tocopherol	1 <sup>st</sup>	18.96 (17.26-20.30)	13/135 (9.6)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	24.01 (22.70-26.21)	11/136 (8.1)	0.92 (0.39-2.16)	0.96 (0.39-2.40)
	3 <sup>rd</sup>	33.87 (30.03-41.07)	16/137 (11.7)	1.30 (0.59-2.88)	1.36 (0.59-3.14)
γ-Tocopherol	1 <sup>st</sup>	1.35 (0.93-1.67)	17/134 (12.7)	reference	reference
	2 <sup>nd</sup>	2.51 (2.24-2.76)	15/137 (11.0)	0.85 (0.40-1.82)	0.96 (0.42-2.17)
	3 <sup>rd</sup>	3.97 (3.42-4.81)	8/137 (5.8)	0.45 (0.18-1.11)	0.56 (0.22-1.44)

OR: odds ratio; CI: confidence interval

We included smoking status, alcohol drinking, occupational noise exposure, educational level, history of diabetes, and history of major illnesses (stroke, myocardial infarction/angina, cancer, and Parkinson disease)

### 紫外線曝露と聴力低下との関連

次に、本コホート参加者を対象に、紫外線曝露指標としての顔面皮膚指標と聴力低下との関連を調べた。解析対象は、必要なデータがそろった 805 名（男性 342 名、女性 463 名）である。

#### <紫外線曝露>

紫外線曝露の指標として、被験者の頬部顔面を中心に高解像度デジタルカメラで撮影、専用ソフトを用いて頬部と目尻の一定領域を指定し、その指定面積に対するしわ、しみの面積の割合を計算した。

#### <アウトカム>

訓練を受けた技師が純音聴力検査を実施し、良聴耳で 1kHz 30dBHL および 4kHz 40dBHL

が、聴取できない場合、聴力低下と定義。

#### <統計解析>

関連の強さの指標としてオッズ比を算出した。すなわち、しわ、しみが少ない群を対照とした時の中間、多い群に関する聴力低下のオッズ比を求めた。交絡因子は、ロジスティック回帰モデルにて調整した。さらに、紫外線曝露と聴力低下との関連を修飾する因子の有無を検討した。

#### <結果>

紫外線曝露と聴力低下の関連を図 2 に示した。男性のしわでは、統計学的に有意な関連を認めた。しかし、しみに関しては男女とも関連を認めなかった。

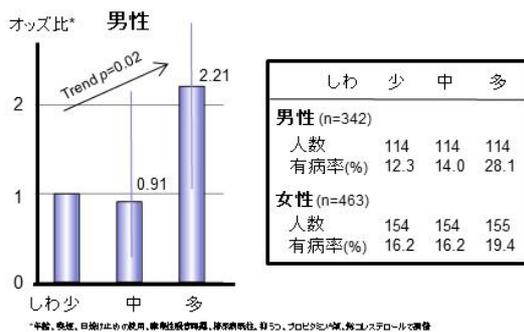


図2 紫外線曝露と聴力低下の関連

次に、喫煙、職業性騒音曝露、血清カロテノイド類レベルで層化した場合の、紫外線曝露と聴力低下の関連を表2に示した(男性)。職業性騒音曝露なし群、低抗酸化物質濃度群では、紫外線曝露と聴力低下に関連を認められた。喫煙の有無は、関連に影響していなかった。

表2 紫外線曝露(しわ)と聴力低下の関連: 層化(男性)

しわ(男性のみ)	少	多(オッズ比*)	Trend p
<b>喫煙</b>			
なし群 (n=185)	1.00	2.22 (0.74-6.66)	0.10
過去、現在群 (n=141)	1.00	2.09 (0.62-7.09)	0.22
<b>職業性騒音曝露</b>			
なし群 (n=216)	1.00	3.24 (1.03-10.19)	0.01
あり群 (n=127)	1.00	1.60 (0.49-5.16)	0.50
<b>血清カロテノイド類</b>			
低濃度群 (n=174)	1.00	2.94 (0.96-9.03)	0.01
高濃度群 (n=187)	1.00	1.78 (0.53-5.96)	0.50

以上の結果を総合的に解釈すると、抗酸化物質が高いと加齢性難聴の発生に予防的に働くという直接のエビデンスは得られなかったが、抗酸化物質レベルが低い場合には、紫外線曝露に代表される全身性の酸化ストレスが加わった場合に、難聴を惹起する可能性が示唆された。

本分野の更なる知見の集積が必要である。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Takehiro Michikawa, Yuji Nishiwaki, Keiko Asakura, Greg Hillebrand, Kukizo Miyamoto, Masaji Ono, Yoshihide Kinjo, Suminori Akiba, and Toru Takebayashi. Sunlight Exposure May Be a Risk Factor of Hearing

Impairment: A Community-Based Study in Japanese Older Men and Women. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* (in press) 査読有, DOI: 10.1093/gerona/gls114

- ② Mutsuko Yamada, Yuji Nishiwaki, Takehiro Michikawa, and Toru Takebayashi. Self-Reported Hearing Loss in Older Adults Is Associated with Future Decline in Instrumental Activities of Daily Living but Not in Social Participation. *JAGS* (in press) 査読有

- ③ Yamada M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Takebayashi T. Impact of hearing difficulty on dependence in activities of daily living (ADL) and mortality: A 3-year cohort study of community-dwelling Japanese older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2011;52(3):245-9 査読有, DOI: 10.1016/j.archger.2010.04.023

[学会発表] (計4件)

- ① 道川武紘, 西脇祐司, 朝倉敬子, 小野雅司, 秋葉澄伯, 武林亨. 紫外線曝露と聴力低下との関連: 倉渕高齢者コホート. 第22回日本疫学会, 2012年1月28日, 東京.
- ② 山田睦子, 西脇祐司, 道川武紘, 朝倉敬子, 岩澤聡子, 桑原絵里加, 中野真規子, 原田成, 武林亨. 地域在住高齢者における聴力困難性とIADL低下 倉渕高齢者コホート. 第70回日本公衆衛生学会. 2011年10月19日, 秋田.
- ③ 道川武紘, 西脇祐司, 菊池有利子, 山田睦子, 岡本ミチ子, 武林亨. 地域在住高齢者における感覚器疫学研究 全戸訪問調査による耳鳴と抑うつとの関連. 第68回日本公衆衛生学会. 2009年10月23日. 奈良.
- ④ 齊藤秀行, 水足邦雄, 西脇祐司, 道川武紘, 菊池有利子, 武林亨, 小川郁. 加齢性難聴が将来の抑うつ傾向に及ぼす影響の検討 倉渕研究3年間の追跡より. 第9回日本抗加齢医学会. 2009年5月29日. 東京.

### 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
西脇 祐司 (NISHIWAKI YUJI)

東邦大学・医学部・教授  
研究者番号：40237764

(2)研究分担者

武林 亨 (TAKEBAYASHI TORU)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号：30265780

(3)連携研究者

斎藤 秀行 (SAITO HIDEYUKI)  
慶應義塾大学・医学部・講師  
研究者番号：10235062

岡村 智教 (OKAMURA TOMONORI)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号：00324567