

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

長濱さつ絵より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第615号

学位申請者： なが はま さ つ え
長 濱 さ つ 絵

学位審査論文： Haemoglobin A1c and hearing impairment: Longitudinal analysis using a large occupational health check-up data of Japan

(ヘモグロビン A1c と聴力低下との関連：日本の職域健康診断データを用いた縦断研究)

著者： Satsue Nagahama, Ikuko Kashino, Huanhuan Hu, Akiko Nanri, Kayo Kurotani, Keisuke Kuwahara, Masashi Dan, Takehiro Michikawa, Shamima Akter, Tetsuya Mizoue, Yoshitaka Murakami, Yuji Nishiwaki

公表誌： BMJ Open 2018;8:e023220

論文内容の要旨：

【背景】現在、全世界の人口の5%が聴力低下を有しており、今後の社会の高齢化によって増えると予想されている。聴力低下の合併症として、QOLの低下、認知症、うつ病などが知られており、聴力低下を予防することで、これらの合併症を予防できる可能性がある。そのため、予防可能な聴力低下のリスク要因を明らかにすることは重要である。

糖尿病は微小血管障害を通して聴力低下のリスク要因となることが報告されている。したがって、糖尿病による聴力低下を予防するためには、他の微小血管障害の予防と同様に、血糖コントロールが重要であると考えられる。糖尿病患者における血糖コントロールの指標であるHbA1cと聴力低下との関連を示した論文は3つあるが、HbA1cと高音域の聴力低下との関連を示した論文はなく、また、糖尿病患者を対象としたHbA1cと聴力低下との関連に関する論文もない。

本研究では、日本の職域健康診断データを用いて、HbA1cと聴力低下の発症との関連を縦断的に検討した。また、糖尿病と診断された対象者におけるHbA1cと聴力低下の発症との関連についても検討した。

【方法】2008年4月から2015年12月に健康診断機関（全日本労働福祉協会）で健康診断を受けた30～65歳のうち、ベースライン（2008年4月～2009年3月）に聴力検査とHbA1c検査を受けている312,512人を対象とした。このうち、ベースラインで

聴力低下のある 51,489 人、脳卒中と心血管疾患の既往のある 913 人を除外し、データのそろっている 202,975 人（男性 131,689 人、女性 71,286 人）を解析対象とした。労働安全衛生法で定められた 40dB（4000Hz）、30dB（1000Hz）の純音聴力検査で行い、両耳で聞こえない場合をそれぞれ、高音域聴力低下、低音域聴力低下と定義した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、男女別に、HbA1c と聴力低下との関連を検討した。調整変数は年齢、運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、高血圧、脂質異常症とした。ベースライン時の空腹時血糖が 126mg/dL 以上または HbA1c が 6.5%以上、または糖尿病治療中と答えた対象者を糖尿病ありと定義し、同様の解析を行った。

【結果】 男性の高音域聴力低下の発症は 661,937 人年で 4,621 人、低音域聴力低下の発症は 670,153 人年で 1,311 人であった。女性では、高音域聴力低下の発症は 345,312 人年で 582 人、低音域聴力低下の発症は 344,057 人年で 1,207 人であった。

HbA1c と聴力低下との関連を検討した多変量解析では、HbA1c は高音域聴力低下の発症とは J 字型の関連を示した（男性 p for quadratic=0.007, 女性 p for quadratic=0.08）。HbA1c と低音域聴力低下との関連は認められなかった。喫煙習慣別に HbA1c と高音域聴力低下との関連を調べたところ、非喫煙者では HbA1c 5.0-5.4% 群と比較して、HbA1c 8.0% 以上の群では男性で HR1.46（95%信頼区間 1.11-1.92）、女性で HR2.36（95%信頼区間 1.34-4.15）と HbA1c と高音域聴力低下との統計学的に有意な関連を認めた。喫煙者では HbA1c に関係なく聴力低下の HR が高かった。

ベースラインに糖尿病がある人を対象に行った解析（n=10,154）では、HbA1c は高音域聴力低下と J 字の関連を示し、HbA1c 6.6% 群と比較して HbA1c 7.2% 以上の群で HR が統計学的有意に高かった。

【考察】 本研究では、HbA1c と高音域聴力低下との発症に J 字の関連を認めた。非喫煙者では HbA1c 8.0% 以上で高音域聴力低下との HR が有意に上昇しており、この関連はベースラインで糖尿病がある人を対象としても認められた。

本研究は HbA1c と聴力低下との関連を認めた先行研究と一致しており、また、血糖コントロールを糖化ヘモグロビン値で評価したクルックシャンクスの論文とも一致している。

糖尿病の微小血管障害による合併症は、HbA1c と J 字の関連が報告されており、低血糖は高血糖と同様に糖尿病の微小血管障害による合併症のリスクとなることが示唆されている。糖尿病による聴力低下は微小血管障害に由来すると報告されており、本研究で示された HbA1c と高音域聴力低下の J 字の関連は先行研究と一致すると考えられる。聴力低下の予防についての血糖コントロールについて結論付けるには、更なる研究が必要である。

HbA1c と高音域聴力低下との関連を喫煙習慣別に調べた結果、喫煙習慣がある群では HbA1c 値に関係なく聴力低下の発症が高いことがわかった。このメカニズムについては正確なところは不明だが、HbA1c による聴力低下のリスクより喫煙による聴力低下のリスクが大きく、HbA1c による聴力低下の発症が喫煙習慣によってマスクされた可能性がひとつの要因として考えられる。本研究は大規模データであり、単一の方法で評価された聴力検査の結果を用いているが、騒音曝露や聴力低下を来たす薬剤についての情報がない。しかし先行研究では、これらの変数に独立して糖尿病は聴力低下のリスク因子であると報告されている。また、本研究では職種を用いた感度分析を行ってもメイン解析の傾向は変わらなかった。

【結論】 HbA1c と高音域聴力低下との J 字の関連を認めた。この関連はベースラインで糖尿病がある対象者でもみられ、糖尿病による聴力低下は適切な血糖コントロールにより予防できる可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 615 号	氏 名	長 濱 さ つ 絵
学位審査担当者	主 査	長 谷 川 友 紀
	副 査	鈴 木 光 也
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	和 田 弘 太
	副 査	吉 川 衛

学位審査論文の審査結果の要旨 :

聴力低下は全世界の人口の5%が有していると報告され、聴力低下の合併症として、QOLの低下、認知症、うつ病などが知られている。日本では高齢化の進行とともに、聴力低下は重要な課題となることが予想され、予防可能な聴力低下のリスク要因を明らかにすることは重要である。糖尿病は微小血管障害を通して聴力低下のリスク要因となることが報告されている。健常者を対象とした先行研究では、対象者数が限定されており、HbA1c と高音域の聴力低下については有意な関連を明らかにすることができず、また低音域については相反する結果が報告されている。また、糖尿病患者を対象とした HbA1c と聴力低下との関連に関する報告もない。本研究では、日本の職域健康診断データ 202,975 人（男性 131,689 人、女性 71,286 人）を用いて、HbA1c と聴力低下の発症との関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて、男女別に検討した。調整変数は年齢、運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、高血圧、脂質異常症である。ベースライン時の空腹時血糖が 126mg/dL 以上または HbA1c が 6.5%以上、または糖尿病治療中と答えた対象者を糖尿病ありと定義し、同様の解析を行った。その結果、HbA1c と高音域聴力低下の発症に J 字の関連を認めた。非喫煙者では HbA1c 8.0%以上で高音域聴力低下との Hazard Ratio が有意に上昇しており、この関連はベースラインで糖尿病がある人を対象としても認められた。糖尿病の微小血管障害による合併症は、HbA1c と J 字の関連が報告されており、本研究で示された HbA1c と高音域聴力低下の J 字の関連は先行研究と一致すると考えられる。喫煙習慣別に調べた結果では、喫煙習慣がある群では HbA1c 値に関係なく聴力低下の発症が高いことがわかった。HbA1c による聴力低下のリスクより喫煙による聴力低下のリスクが大きく、HbA1c による聴力低下の発症が喫煙習慣によってマスクされた可能性が要因として考えられた。審査会では、対象集団の属性・代表性について、先行研究に対してどのような点で新規性があるか、聴力低下の定義を両側と片側で変更した場合に結果が変わるか、糖尿病の管理上望ましい HbA1c の数値は、等の質問がなされた。学位申請者は、いずれの質問に対しても適確に、かつ誠意をもって回答した。

先行研究に比較して、大規模な集団を対象に、詳細なデータを収集し統計処理を行った結果、HbA1c 値が一定以上高値になると高音難聴のリスクファクターとなり、さらに喫煙の相乗効果についても科学的に検証した学位に値する研究であると判断された。