主論文の要旨

Contributing factors to hearing of diabetic patients in an in-hospital education program

（糖尿病教育入院患者の聴力に関わる因子の評価）

名古屋大学大学院医学系研究科　細胞情報医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座　耳鼻咽喉科学分野
（指導：寺﨑 浩子　教授）
杉本 賢文

【緒言】

難聴は主要な糖尿病合併症とは認識されていないが、各国の研究者より糖尿病と難聴に関する報告が相次いでいる。本研究の目的は、糖尿病関連要因と聴力の関連を検討し、糖尿病による聴力障害の病態解明につながる情報を得ることである。

【対象及び方法】

2009 年 10 月から 2011 年 4 月までの期間に、名古屋大学附属病院糖尿病内分泌内科に糖尿病教育目的に入院した 46 名を対象とし、詳細な問診と神経伝導速度検査を含めた糖尿病関連項目の評価を実施した。鼓膜所見を評価した後、聴覚評価のために、純音聴力検査、聴性定常反応（ASSR）、歪成分耳音響放射検査（DPOAE）を行った。純音聴力検査は RION 社製 AA-79S を用い、125、250、500、1000、2000、3000、4000、6000、8000Hz の 9 周波数の気導聴力レベルを測定した。そして、500、1000、2000、4000Hz の 4 周波数の平均気導聴力レベルを用いて良聴耳の決定を行った。ASSR は Grason-Stadler 社製 Audera を使用し、覚醒時の安静臥床状態にて 46Hz の混合変調音を用いて 500、1000、2000、4000Hz の 4 周波数の聴力レベルを測定した。DPOAE では Otodynamics 社製 ILO 292-USB (ILO V6)を用いた。入力する 2 つの音の設定はそれぞれ 70dB SPL とし、周波数を f1、f2（f1＜f2）とすると、周波数比 1.22 にて、f2 を 1001、2002、3088、4004、6165Hz と変化させた 5 周波数の DPOAE レベルを測定した。神経伝導速度検査は Nicolet 社製 Nicolet Viking Electrodiagnostic System を用い、左右どちらか一側の計測を行った。運動神経では、正中神経、尺骨神経、腓骨神経、脛骨神経における複合筋活動電位の振幅、潜時、速度を測定した。正中神経、脛骨神経では F 波の最小潜時も測定した。感覚神経では、正中神経、尺骨神経、腓腹神経における知覚神経活動電位の振幅、潜時、速度を測定した。そして、2 種類以上の神経にて異常を認めた場合、糖尿病性神経障害ありと定義した。微量アルブミン尿、タンパク尿、定期的な透析のいずれかを認める患者を糖尿病性腎症ありと定義した。糖尿病性網膜症は改変 Davis 分類に基づいて、0：網膜症無し、1：単純網膜症、2：増殖前網膜症、3：増殖網膜症の 4 段階にて分類を行った。解析には PASW Statistics 20 (SPSS) を使用し、p 値＜0.05 を有意とした。耳手術歴などを有する 3 名を除外した 43 名を実際の解析対象とした。聴力に影響を与える因子を検討するため、各周波数における純音聴力レベル、ASSR 推定聴力レベル、DPOAE レベルを目的変数とした、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。モデルに投入した独立変数としては、年齢、性別（男性＝1、女性＝0）、Body Mass Index、糖尿病病悩期間、空腹時血糖値、HbA1c 値、血清クレアチニン値、クレアチニン-クリアランス値などの腎機能指標、糖尿病性網膜症の重症度（0～3）、インスリンの使用、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害といった糖尿病三大合併症、高血圧、脂質異常症、虚血性心疾患、脳血管障害などの既往歴と騒音職場への就労歴の有無（有＝1、無＝0）、正中神経複合筋活動電位の振幅を用いた。良聴耳と不良聴耳の聴力差、糖尿病三大合併症の有無による群間での聴力差については t 検定にて評

価を行った。聴力と神経伝導速度検査の各パラメーター間における相関関係はピアソンの相関係数にて評価を行った。

【結果】

対象の平均年齢は 58.1±15.1 歳（21 歳～81 歳）、平均 HbA1c は 9.5%（NGSP 値）とコントロール不良患者が多く含まれていた（表 1）。対象の純音聴力レベルは高音域になるにつれて若干の閾値上昇を認め、多くの周波数域にて良聴耳、不良聴耳間に有意差を認めた（500～6000Hz）（表 2）。神経伝導速度検査の各パラメーターの中で、正中神経複合筋活動電位の振幅のみが、各周波数の純音聴力レベル（不良聴耳 250Hz を除く）と強く相関していた。聴力へ影響を与える因子を解析するために行った重回帰分析では、純音聴力検査の複数の周波数にて、正中神経複合筋活動電位の振幅減少が聴力悪化を来す因子として検出された。加齢による影響はすべての聴力検査の多くの周波数域で認めた。ASSR、DPOAE では、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症の重症度、クレアチニン-クリアランス値や糖尿病性腎症の存在といった腎機能悪化を示す因子が、聴力レベル悪化との関係を示した（表 3）。糖尿病三大合併症の有無による群間で純音聴力に有意な差を認めたのは、糖尿病性神経障害のみであった（表 4）。

【考案】

正中神経複合筋活動電位の振幅減少と純音聴力悪化との間に有意な関連を認めた。我々が渉猟限りでは、この点を指摘したのは本研究が初めてである。一般的に糖尿病性神経障害は下肢の感覚神経を主に障害する。糖尿病性末梢神経障害を上肢に認める場合には、下肢における障害は既に進行しているため、正中神経の障害は糖尿病性神経障害の進行を示す指標と成り得、この関係が聴力障害との関連を生み出したのかもしれない。各種聴力検査すべてにおいて、加齢と聴力悪化との関係を強く認めた。検査対象群の平均年齢が高いため、他の糖尿病関連因子の影響が隠されてしまった恐れがある。諸家の報告でも、糖尿病性聴力障害の影響は、比較的若年者に対して認めるとの報告が多い。糖尿病性神経障害の有無による群間を比較したところ、複数の周波数域において純音聴力の有意差を認めたが、重回帰分析で有意な因子として実際に検出されたのは、DPOAE（良聴耳 3088Hz）のみであった。検出の多かった正中神経複合筋活動電位の振幅と糖尿病性神経障害の間の共線性が、重回帰分析の結果に影響を与えた可能性が考えられた。ASSR、DPOAE では、糖尿病性腎症の存在とクレアチニン-クリアランス値の低下が、聴力レベルの悪化と関係していた。一方、血清クレアチニン値の上昇は、聴力レベル改善と関係していた。糖尿病患者 12000 名以上を調査した Kakarlapudi らは、血清クレアチニン値＞2.5mg/dl であることが、聴力悪化と関連があることを報告しているが、当研究の対象群における血清クレアチニン値は 0.3～1.5mg/dl （平均 0.8 mg/dl）と、多くの患者が正常範囲内であった。血清クレアチニン値は腎機能だけでなく、クレアチニンの産生源である筋肉量にも影響を受けるため、こういった一面が反映されたのかもしれない。総合的に考えると、腎機能悪化

や糖尿病性腎症は、糖尿病性聴覚障害と関連していると思われる。

【結論】

糖尿病のコントロールが不良な患者群において、正中神経複合筋活動電位の振幅減少と純音聴力悪化との間に有意な関連を認めた。糖尿病性神経障害と糖尿病性聴覚障害との結びつきが示唆された。