

### 3 病態

#### ① 閉経後骨粗鬆症

骨密度、骨量は思春期から 20 歳くらいまでに最大値に達し、40 歳くらいまではその値が保たれ、その後、減少する。閉経は卵巣機能の廃絶による女性ホルモン、特にエストロゲン分泌の欠落に基づくものである。閉経はすべての女性に訪れることであるが、その影響の程度には個人差が存在する。

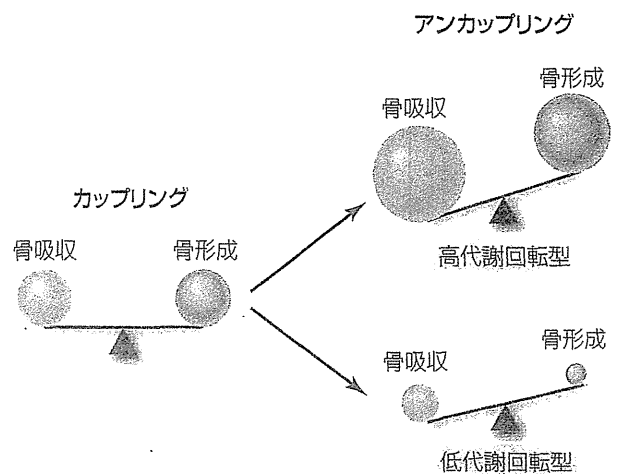
閉経によりさまざまな変化が身体にもたらされ、いくつかの症状や疾病の頻度が高まる。早期のものとしては顔面紅潮などがあげられ、骨粗鬆症や動脈硬化などは、遅れて発生するものの代表である。

女性においては閉経後の数年間に最も骨量減少速度が亢進する。この時期は骨吸収と骨形成の両者が亢進し、いわゆる高回転型の骨代謝状態で骨量減少が進むと考えられている（▶図 1）。閉経後の骨量減少が生理的な範囲を越え、病的なレベルに達した場合に閉経後骨粗鬆症と診断される。この場合、もともとの骨量が低く、それに閉経後の骨量減少が加わった場合や、若年期の骨量が正常範囲内にあったにもかかわらず、病的に速い閉経後骨量減少（いわゆる fast loser；年間 3%以上骨量が減少するもの）が病態の主体である場合も考えられる。

#### ② 加齢に伴う骨粗鬆症の増加

一方、一般的には閉経による内分泌代謝的な変化が一通り落ち着いたと考えられる 60～65 歳以降の女性でも、ゆるやかな骨量減少は進行している。また男性においても、40 歳以降は骨量減少がゆっくり進む。70 歳以降には骨粗鬆症とそれに基づく骨折の発症が男性においても臨床的課題となり、大腿骨頸部骨折の発症率も女性の数分の 1 程度にまで達する。

高齢者の骨代謝状態は一般には骨形成、骨吸収ともに低下しており、いわゆる低骨代謝（低代謝回転型）の状態では骨量減少が進むと考えられてい



▶図 1 骨吸収と骨形成の均衡の破れた状態（アンカップリング）を示す模式図

る（▶図 1）。ただし、高代謝回転型の検査所見が得られることもあるので注意を要する。

また、高齢者のカルシウム代謝の特徴として、カルシウム摂取量や腸管からの吸収低下、ならびに体内ビタミン D<sub>3</sub> 量の低下などが、二次性の副甲状腺機能亢進症とそれによる骨量減少をもたらすことが考えられ、加齢に伴う骨量減少の 1 つの機序として考えられる。

### 4 診断

骨粗鬆症は患者、あるいはその疑いがもたれる受診者が、整形外科、内科、老年科、産婦人科といった異なる診療科を訪れる点が特徴的な疾患である。このような状況のなかで、疾患に対する概念や診断基準がまちまちであってはならない。

#### ① 骨粗鬆症の診断基準

わが国においては、厚生労働省長寿科学研究「骨粗鬆症の予防と治療に関する研究班」（折茂 肇班長）が、退行期骨粗鬆症の診断に際し、骨量の減少と臨床症状の 2 つを重視し、診断基準を提唱してきた。これをたたき台として、日本骨代謝学会の専門委員により検討がなされ、現在、診断基準には 2000 年度改訂版が用いられている（▶表 2）。

▶表2 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

- I. 脆弱性骨折(注1)あり
- II. 脆弱性骨折なし

	骨密度値(注2)	脊椎 X 線像での骨粗鬆化(注3)
正常	YAM の 80%以上	なし
骨量減少	YAM の 70%以上 80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAM の 70%未満	あり

YAM : 若年成人平均値 (20~44 歳)

- 注1 脆弱性骨折: 低骨量(骨密度がYAMの80%未満,あるいは脊椎 X 線像で骨粗鬆化がある場合)が原因で,軽微な外力によって発生した非外傷性骨折,骨折部位は脊椎,大腿骨頸部,橈骨遠位端,その他
- 注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし,高齢者において,脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には,大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は,橈骨,第二中手骨,踵骨の骨密度を用いる。
- 注3 脊椎 X 線像での骨粗鬆化の評価は,従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

脊椎 X 線像での骨粗鬆化	従来の骨萎縮度判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度 I 度
あり	骨萎縮度 II 度以上

この診断基準で採用されている骨量評価は,

- ①胸腰椎の X 線撮影
  - ②二重 X 線吸収測定法(⇔ NOTE-1)による腰椎での値
- の2つの方法を基本としている。腰椎の DXA 測定が困難な場合には,前腕骨遠位端あるいは踵骨の X 線吸収度計による測定値に対する基準値があげられている。

腰椎の X 線写真では,椎体骨の側面像で椎体の変形(椎体骨折)の有無と骨粗鬆化の有無を判定し,以下のように評価する。

- 腰椎の椎体骨折が認められる場合:腰椎 X 線写真上での骨粗鬆化の疑いがある,または DXA での腰椎(L<sub>2-4</sub>)骨密度が若年女性の平均値を20%以上下回ることで判定する。
- 腰椎の椎体骨折が認められない場合:腰椎 X 線写

真上で骨粗鬆化があるか,DXAでの腰椎(L<sub>2-4</sub>)骨密度が若年女性平均値を30%以上下回ること

で診断する。  
骨粗鬆症の診断プロセスにおいて胸腰椎の X 線撮影を行うことは,椎体骨折や骨粗鬆化の判定のみならず,自覚・他覚症状の鑑別診断や腰椎骨密度測定に影響しうる変形などの有無を確かめることにも非常に有用であり,診断上必須と考えるべきである。

ただし,骨萎縮度の判定には読影者間のばらつきも存在しうることや,撮影条件によっては判定に苦慮する場合もあり,骨塩定量との有機的な連携のうえで活用していくことが必要である。

### 骨代謝マーカー

血液と尿の検査は鑑別診断にも用いられるが,近年,骨代謝状態を把握するための骨代謝マーカー測定も行われる。骨では常に骨形成と骨吸収が進行しているが,その結果生じる物質の量を測定することによって,骨代謝回転の状態を推測する。骨形成マーカーとして臨床応用されているものは血清骨特異性アルカリホスファターゼである。骨吸収マーカーとしては,骨に特異的なコラーゲンである I 型コラーゲン架橋部分の分解産物の測定が行われる。それらは,尿中デオキシピリジノリン(deoxypyridinoline; DPD),尿または血清中の I 型コラーゲン N-テロペプチド(type I collagen N-telopeptide; NTX)である。このほかに

### NOTE

#### 二重 X 線吸収測定法

- 1) dual energy X-ray absorptiometry (DXA) の日本語訳である。X 線はそのエネルギーによって,骨,脂肪,筋肉における吸収特性が異なる。これを利用して2種類のエネルギーの X 線を体に透過させ,その際の吸収の度合いを解析し,骨の部分のミネラル量(主としてカルシウム)を推計するものである。1回の検査に要する X 線線量は少なく,精度も高いことから,現時点で骨量測定)のスタンダード法ともいえる。

も酒石酸耐性酸フォスファターゼ (TRACP-5b) も骨吸収のマーカーとして用いられている。骨形成マーカーの高値は骨形成の亢進を、骨吸収マーカーの高値は骨吸収の亢進を示唆するが、骨代謝が亢進している状態、つまり高代謝回転の状態においては、両者ともに高値であることが多く、両者を合わせて骨代謝回転マーカー (bone turnover marker) と称せられる。骨代謝マーカーの利用については日本骨粗鬆症学会のワーキンググループによってガイドラインがまとめられている。骨代謝マーカーが高値であることは、単に骨代謝の亢進を示すのみならず、それ自体が骨折リスクの高まりを示す独立した臨床的指標であることが最近示されている。

## ④ 診断の留意点

この診断基準は原発性骨粗鬆症に対するものであり、続発性骨粗鬆症をきたす疾患をもっている場合や、骨粗鬆症以外の骨量減少をきたす疾患を有している際には適用してはならない。骨量の測定のみで骨粗鬆症が診断されてはならず、病歴の詳しい聴取が必要であることはもちろん、血算、血清ならびに尿中カルシウム/リンの測定、肝・腎機能の把握、その他、必要な情報を得ながら診断を進めていく。

## ⑤ 治療

骨粗鬆症の予防と治療における基本は、危険因子 (▶表 3) の除去であり、他の生活習慣病と同様に食事と運動に関する留意、つまり非薬物療法が必要なことである。

近年、骨粗鬆症の予防や早期発見を目的とした骨粗鬆症検診も普及しつつあり、日常生活のなかに潜む危険因子に関する啓発活動は進んでいる。また、わが国における大腿骨頸部骨折の危険因子の究明もなされてきた。さらに遺伝的素因に関する検討も進行しており、環境因子との関連においても解析が期待されている。

▶表 3 骨粗鬆症の危険因子

除去しえない危険因子	加齢、性 (女性)、人種 (白人 > 黄色人種・黒人)、遺伝因子、遅い初潮、早期閉経
除去しうる危険因子	カルシウム不足、ビタミン D 不足、ビタミン K 不足、運動不足、日照不足、喫煙、過度の飲酒、多量のコーヒー

## ① 薬物療法

骨粗鬆症の診断が下され、その合併症である骨折が発症する可能性が生じる 50 歳代後半以降には、骨量の維持/増加を介して骨折予防を目指す薬物療法を考慮すべきことが多い。薬物療法を開始するにあたっては、骨の評価と鑑別診断という診断のプロセスが確実に踏まれていることが必要である。

骨粗鬆症の薬物治療は、脆弱性骨折としての椎体骨折または大腿骨近位部骨折を有する場合は骨密度の測定結果にかかわらず開始することがすすめられ、それ以外の脆弱性骨折 (前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折) の場合は骨密度が YAM の 80% 未満である場合に薬物治療がすすめられる。脆弱性骨折がない場合には、骨密度が YAM の 70% 未満で薬物治療をすすめるが、70~80% 未満の場合には、大腿骨近位部骨折の家族歴 (両親いずれかに既往あり) か FRAX<sup>®</sup> の主要骨粗鬆症性骨折の 10 年確率が 15% 以上のときに薬物治療をすすめる。

## ② 薬物の選択

薬物の選択にあたっては、理論的には骨吸収が亢進しているタイプには骨吸収抑制薬を、骨形成が低下している場合には骨形成促進薬を使用することが望まれる。

現在わが国で用いることができる薬物とその主な効果を表 4 にまとめた。わが国においては多くの薬物が使用可能であり、それぞれの特徴を生かした使用が望まれる。原則的には単剤を使用し、効果があり有害事象がないかぎり、できるだけ長く使用する。骨粗鬆症治療のガイドラインは 1998

▶表 4 骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧

分類	薬物名	骨密度増加	椎体骨折防止	非椎体骨折防止	大腿骨近位部骨折防止
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	C	C	C	C
	リン酸水素カルシウム	C	C	C	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン*1	A	A	A	A
	エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミン D <sub>3</sub> 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミン K <sub>2</sub> 薬	メナテトレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬*2	エルカトニン	B	B	C	C
	サケカルシトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド (遺伝子組み換え)	A	A	A	C
その他	イプリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

グレード A：行うよう強くすすめられる，グレード B：行うようすすめられる，グレード C：行うようすすめるだけの根拠が明確でない。

\*1：骨粗鬆症は保険適用外，\*2：疼痛に関して鎮痛作用を有し，疼痛を改善する（グレード A）

〔骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（編）：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版，p.126，ライフサイエンス出版，2011 年より〕

年にまとめられ，その後改訂が繰り返され，最新版は 2011 年版である。

### (1) 活性型ビタミン D<sub>3</sub>

わが国で最も汎用されている骨粗鬆症治療薬は活性型ビタミン D<sub>3</sub> である。本薬物の骨折予防効果は，小規模な研究ながら早期から報告されている。活性型ビタミン D<sub>3</sub> 薬による骨量増加効果はわずかであるか，骨量が維持される程度であるが，有意な骨折予防効果が得られるとされている。アルファカルシドール，ロカルトロールに加えて近年エルデカルシドールが実用化された。

ビタミン K<sub>2</sub> 薬についても骨量増加をあまり伴わない骨折予防効果が観察されており，現在大規

模な前向き研究で骨折予防効果に関する検証が進められている。なお，ビタミン K<sub>2</sub> 薬は血液凝固抑制薬であるワルファリン服用患者には絶対禁忌である。

### (2) ビスホスホネート

ビスホスホネート薬のうち第一世代とも呼ばれているエチドロン酸ナトリウムについても椎体骨折予防効果が示されているが，窒素含有型のビスホスホネート薬ではそれを上回る効果が得られている。

窒素含有型ビスホスホネート薬の 1 つであるアレンドロン酸ナトリウム水和物は，すでに 1 つ以上の椎体骨折を有する対象については骨折リスク

を約半分に、椎体骨折を 2 つ以上有するさらなる高リスク群においては 84% ものリスクを軽減し、大腿骨骨折についても 54% のリスク軽減が報告されている。同様の効果は、もう 1 つの窒素含有型のビスホスホネート薬であるリセドロネートナトリウム水和物においても認められている。上記 2 種は週に 1 回服用するものが普及しているが、さらにわが国で開発されたミノドロネートには 4 週間に 1 回服用する製剤があり、アレンドロン酸については 4 週間に 1 回点滴静注製剤も利用可能になっている。

リセドロネートは、平均 74 歳の骨粗鬆症女性患者を対象とした 3 年間のプラセボを対照としたランダム化前向き研究において、大腿骨頸部骨折の累積発生率を 40% 低下させている。一方、低骨量以外の“非骨性リスクファクター”をもつ平均年齢 83 歳の高齢女性を対象とした場合には、大腿骨頸部骨折の累積発生率に対して有意な効果をもたらさなかった。その理由はいくつか考察されているが、後期高齢者においては、ADL の低下、骨折歴などの危険因子が薬物療法では凌駕しがたいものであることも示唆されている。

### (3) 性ホルモン

ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy; HRT) は、閉経後骨粗鬆症の原因を治療するものともいえるが、その評価は最近大きく変容した。

閉経後骨粗鬆症における女性ホルモン補充療法はさまざまな更年期障害に対しても有効であり、エストロゲンの使用によって骨量減少を予防し、あるいは骨量を増加させ、大腿骨頸部骨折や前腕骨遠位端の骨折リスクを有意に抑えたという報告が多かった。これらのことにより、閉経後骨粗鬆症治療の“golden standard”とも考えられていた。

また、骨折予防をエンドポイントとした大規模なランダム化比較試験 (randomized control study; RCT) によってホルモン補充療法が見直されるようになった。特に米国国立衛生研究所 (NIH) によって企画され、1991 年に開始され 15 年間の前向き

研究であった WHI (Women's Health Initiative) 研究の影響が大きい。この研究は、閉経後女性における各疾患の発症予防対策を総合的に評価するものであり、骨折以外に虚血性心疾患、Alzheimer (アルツハイマー) 病などもエンドポイントに含まれている。この試験における骨折予防効果は有意なものであり、大腿骨頸部骨折、椎体骨折ともに 34% の減少、相対危険度 0.66 が得られた。

しかしながら、2002 年 5 月のデータならびに安全性諮問委員会において、エストロゲンとプロゲステロンを併用するホルモン補充療法はリスク (浸潤乳癌のリスク) がベネフィット (骨折抑制効果や結腸癌や直腸癌のリスク減少) を上回ると判断され、この部分の臨床試験は中止された。

現在では、閉経後骨粗鬆症の治療薬としてホルモン補充療法は“golden standard”ではなくなるといわざるをえないものの、閉経後早期の更年期障害を伴った患者においては、適応を十分考慮したうえで活用すべき治療法であろう。

### (4) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

SERM はエストロゲン受容体に対する作用を介して骨吸収抑制に働く (⇨ NOTE-2)。代表的な SERM であるラロキシフェン塩酸塩は、骨や心血管系のエストロゲン受容体に対しては agonistic (作用促進的) に、子宮や乳腺においては antagonistic (抑制的) に作用する。

ラロキシフェンによる骨量増加効果や骨代謝マーカーの低下については再現性が高く、骨折予防効果については、大規模 RCT である MORE (multiple outcomes of raloxifene evaluation) study によって明らかにされた。この試験によると、既存骨折のない閉経後女性において、新規脊椎骨折の発症を 68%、既存骨折があった群においても 66% 減少させた。

また、NNT (number needed to treat to prevent one vertebral fracture) (⇨ NOTE-3) という指標からみると、ラロキシフェンの効果はアレンドロン酸ナトリウム水和物に近く、食後の服用が

可能であることから服薬コンプライアンスの高さが期待される。同様の薬物にバゼドキシフェンがある。

### (5) テリパラチド

テリパラチドは副甲状腺ホルモンの構造の一部を用いてつくられたものであり、骨形成を促進させる効果をもつ。現在は骨折リスクが高い骨粗鬆症患者について用いることができる。毎日1回自己注射するものと週に1回医療機関で注射するものがある。ただし前者は24か月、後者は18か月のみ使用可能である。

### (6) その他

植物由来のフラボノイドであるイプリフラボンについては、骨折予防効果に関して否定的な報告が相次ぎ、今後の使用範囲は狭まってこよう。

蛋白質同化ホルモンには骨粗鬆症に適応をもつものがいくつかあるが、他の治療が無効な重症例以外には応用される場合は少なく、骨粗鬆症治療における臨床データの集積は少ない。

## NOTE

### ④ 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator; SERM)

主要な女性ホルモンであるエストロゲンは、子宮、乳腺、神経、血管、骨、免疫系細胞など、さまざまな臓器に対して作用する。その作用は核内の受容体にエストロゲンが結合することによって惹起される。閉経後骨粗鬆症の治療においてエストロゲンが有用であることは認められていたものの、子宮癌や乳癌のリスクを増大させることが欠点である。子宮や乳腺のエストロゲン受容体に対しては抑制的に、骨のエストロゲン受容体に対しては作用促進的に作用する薬物が探索され、ラロキシフェン塩酸塩を皮切りにしてSERMが骨粗鬆症領域で実用化され始めた。

### ④ NNT

NNT (number needed to treat) とは、臨床試験において有効例一例を得るために治療することが必要な症例数を示す。骨粗鬆症の治療におけるNTTは、1例の骨予防例を得るために治療することが必要な症例数であり、その数字が小さいほど治療効果が大きいことを意味する。

▶表5 転倒を反復する要因

内因	心血管系	1. 不整脈
		2. 起立性(姿勢)低血圧
		3. 心不全
		4. 脳循環障害(内頸動脈狭窄, 椎骨脳底動脈不全など)
		5. その他(頸動脈洞不全)
	神経系	1. パーキンソンニズム
		2. 脊髄後索障害
		3. 末梢性ニューロパシー
		4. てんかん
		5. 小脳障害
6. その他(不随意運動など)		
下肢運動系	1. 関節痛(関節リウマチ, 変形性関節症など)	
	2. ミオパシー	
	3. 骨折, 脱臼	
	4. その他	
感覚受容器	1. 白内障	
	2. 屈折異常, 眼鏡不適	
	3. 緑内障	
	4. その他	
薬物	1. 鎮静薬, 安定薬	
	2. 睡眠薬	
	3. その他(低血糖薬, パーキンソンニズムを生じやすい薬物など)	
心因性(転倒不安, うつ状態など)		
外因	1. 照明不良	
	2. 生活環境変化	
	3. カーペット, 床などの凸凹	
	4. 路上(室内)障害物	
	5. その他	

[江藤文夫: 歩行障害と転倒. 医学と薬学, 19:37-42, 1988より改変]

また、骨粗鬆症の症状の1つとして腰背痛があるが、さまざまな疾患によって生じるため鑑別診断が必要である。骨粗鬆症による腰背痛の治療には、安静や湿布による局所療法のほかに、カルシトニン製剤による治療(筋注)が有用である。

## ④ 骨折の治療と予防

骨粗鬆症の合併症として最も重要なものは骨折であるが、脊椎の椎体骨折は安静ならびに疼痛のコントロール(カルシトニン, 非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), 湿布, コルセットなど)といった保存的治療が主体となる。前腕骨, 大腿骨頸部の骨折

が発生した際には整形外科医に治療を委ねることはもちろんである。

骨粗鬆症に対する治療効果を骨量で評価する場合には、最も精密に測定ができると考えられる腰椎の DXA 法をもってしても 6 か月あるいはそれ以上の期間を要する。6 か月から 1 年くらいのところで、それまでの治療を見直し、継続、追加、または変更をすることが望ましい。

骨折予防のためには骨自体の強度のみならず、筋力の増強、関節可動域の確保といった運動能力の維持・増進や転倒防止を念頭においた環境の整備も、特に高齢者においては重要な課題である。

繰り返す転倒の危険因子を表 5 にあげた。これらの把握と排除が重要である。

## D 変形性関節症 (OA)

### 1 加齢による関節の変化と変形性関節症の病態

骨において骨吸収と骨形成が常時進行しているように、関節においては軟骨細胞によるコラーゲンやプロテオグリカンの合成と分解が繰り返されている。生理的な状態ではこれらの間のバランスが保たれ、恒常性が維持されている。

加齢に伴う変化として、基質内コラーゲン線維の増加、プロテオグリカンの相対的増加などが認められ、これらに加えて積年の荷重による負担が高齢者における変形性関節症 (osteoarthritis; OA) の増加をもたらしている。

変形性関節症は関節疾患のなかでも最も頻度が高いものであり、その病態は関節軟骨の変性を基盤に形成される。変性した軟骨基質がさらに関節運動で摩耗する。また、変性によって軟骨の弾性が低下し、関節軟骨に加わった負荷が軟骨下の骨に伝達されやすくなり、その刺激が骨の増殖を促し、関節の変形を引き起こすことになる。関節の

変形によって関節の運動制限と疼痛は増強され、さらには関節の拘縮をきたすことになる。

以上が変形性関節症に共通する病態であるが、それらによる臨床症状や対処の方法は発症する部位によって異なる。以下に、高齢者に頻発する変形性関節症について、部位別に概説する。

## 2 変形性脊椎症

### ① 病態

変形性脊椎症において変性する関節軟骨は、椎間板と椎間関節の軟骨である。椎間板は髄核と線維輪からなり、青年期においてはそれらの 80～90%が水分であるが、壮年期以降減少し、高齢者では 70%前後になるといわれている。このため、椎間板の弾力性が減弱し、変形をきたしやすくなる。

椎間関節は滑膜関節の 1 つである。他の滑膜関節と同様な加齢に伴う変化が椎間関節にも生じ、変形が進行する。これらの変化によって脊椎の機能障害や不安定化が引き起こされ、さまざまな臨床像を呈することになる。これらの変化が年余にわたって慢性的に継続することによって、70 歳以降には椎間関節関節包の線維化、椎間板の高度狭小化、骨棘形成の進行という変化としてとらえられる。

### ② 症状

主要な症状は疼痛であり、進行した場合に脊椎の可動性が制限される。通常は神経症状を伴わないが、稀に神経根や脊髄、さらに稀には椎骨動脈の圧迫によって神経症状をきたすこともある。骨 X 線写真では、椎間板の狭小化や“真空現象”が認められる (⇒ NOTE-4)。

### ③ 治療

治療の第一は、まず椎間板と関節軟骨になるべく負担をかけないことであり、中腰での作業を避ける必要がある。また、腰椎の前彎を減少させる姿勢をとるような指導、固めのベッドをすすめる

なども有用であることが多い。

急性期の疼痛に対しては安静、鎮痛薬の処方、局部注射、硬膜外ブロックを用いる。理学療法としては牽引療法や電気療法などが用いられる。コルセットによる外固定は脊椎の不安定性に対して有効である。ただし、コルセットの長期間装着は体幹の筋力低下をきたす危険性があるため、症状の寛解に合わせて徐々に外すことをすすめる。

症状寛解期の腰痛体操としては腹筋を強化するものを中心に指導する。

### 3 変形性膝関節症

#### ㊦ 病態

変形性膝関節症は変形性関節症の代表的なものであり、整形外科における外来患者全体のなかでも最も多いものであろう。増悪因子として、加齢、肥満、その他のものがあげられるが、根本的原因は不明である。

なお、外傷や代謝性疾患に続発する二次性変形性膝関節症も一部に存在する。

#### ㊦ 症状

主要症状は膝の運動痛であり、一般に可動域制限が生じる。また、進行すると伸展制限が増悪する。日本人では内反変形が多く、この場合、膝内側に疼痛が限局する。また、立位において、いわゆる O 脚変形が認められる。

#### ㊦ 診断

単純 X 線写真では、立位正面像（特に軽度屈曲位）において関節裂隙の狭小化が認められる。そ

#### NOTE

##### ㊦ 真空現象

真空現象 (vacuum phenomenon) とは、椎間板が弾性減弱のために圧迫力による塑性変性をきたし、伸展位で陰圧になった椎間板断裂部に、主に窒素を含むガスが集積する像が見えることである。

の程度は関節軟骨の摩耗程度を示す。また、膝関節伸展位での立位正面像を撮影することにより、大腿骨頭中心と足関節中心とを結ぶ下肢機能軸偏位の評価が可能であり、特に整形外科的治療に有用であるとされている。

#### ㊦ 治療

治療は、日常生活指導、装具療法、薬物療法、手術療法からなる。

##### (1) 日常生活指導

日常生活の指導としては、関節面に負担をかけることを目標として、体重の減量、杖の使用、筋力強化（特に大腿四頭筋）をすすめる。肥満がある場合の減量は非常に有効であるので、ぜひ励まして実行させたい。

##### (2) 装具療法

装具としては足底板が用いられる。内側型の関節症には楔状の外側補高を付けたものを、外側型の関節症には内側補高の足底板を用いる。

##### (3) 薬物療法

疼痛に対して NSAIDs の内服療法が行われ、症状の消長に合わせて増減または休薬、そして再開される。ステロイド剤の関節内注入は疼痛増悪期に行われるが、副作用を勘案し、使用量は最小限にとどめる。高分子ヒアルロン酸は関節軟骨の再生を促す作用を有するとされている。

##### (4) 手術療法

手術療法の主な適応は、膝の内反変形が著明であるが ADL は保たれている活動的な患者である。その場合、高位脛骨骨切り術による変形矯正が行われる。人工関節置換術は変形が高度で膝の内外両側の関節面に変性が及んだ症例や、活動性の低い高齢症例において考慮する。

### 4 変形性股関節症

#### ㊦ 病態

変形性股関節症の 70～80% は二次性のものであるとされている。すなわち、原疾患に続発するも



のが多い。原疾患としては臼蓋形成不全が最も多い。股関節関節面にかかる力学的負荷は大きく、関節面がわずかに減少していても関節軟骨にかかる負担は増大する。

## ① 症状

初期症状は歩行時や荷重時の疼痛であり、より末梢や体幹への放散痛もしばしば認められる。進行すると逃避性の跛行<sup>はこぎ</sup>や安静時痛も生じてくる。股関節の可動域は減少し、日常生活での支障が増大していく。

診断には単純 X 線検査が有効であり、両股関節単純正面像での center-edge angle (CE 角) が臼蓋側方被覆度を判定するのに有効である。この数値が  $15^\circ$  以下の場合、変形が進行するとされている。

## ② 治療

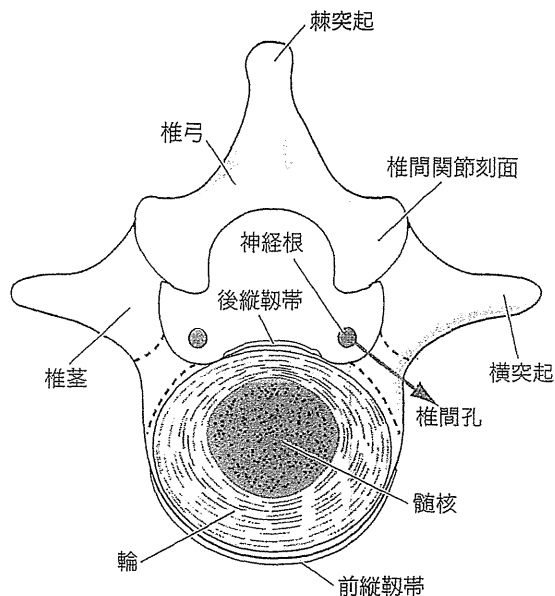
治療においては他の部位における変形性関節症と同様、免荷が重要であり、体重減量や重い物を持たないことは保存療法での基本である。疼痛に対して NSAIDs の内服や外用が行われる。手術療法は骨切り術による変形の矯正と人工股関節置換術によるものと分けられる。近年後者が普及しており、よい成績が収められている。

ただし、高齢者においては、術後の血栓による臓器障害の可能性や人工関節周囲の骨吸収の可能性なども考慮したうえで、慎重に適応を決定する必要がある。

## ③ 後縦靭帯骨化症 (OPLL)

### 1 病因と病態

後縦靭帯は脊椎椎体後面を連結する靭帯であるが (▶ 図 2)、後縦靭帯骨化症 (ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL) において、現時点では原因不明の機序によって、この靭帯が



▶ 図 2 脊椎の構造と後縦靭帯

骨化する。また、欧米人に比べてアジア人に多く発症するという特徴をもつ。日本を含めた東南アジアでは、50 歳代の男性を中心に人口の約 2% に発症するが、欧米では稀な疾患である。その重症度はさまざまであるが、骨化が高度に進行した場合、脊髄圧迫による脊髄症をもたらす疾患であり、難病に指定されている。

本症は頸椎に好発し、胸椎以下での発症頻度は低い。このため、多くの臨床症状は一般の頸椎症と同様である。骨化した靭帯による脊柱管の狭窄が 60% を超えると、ほとんどの場合、脊髄症を発症する。また、通常の頸椎症に比べて、より軽微な外傷をきっかけに重篤な脊髄症を発現する危険が高く、注意が必要である。

### 2 診断

本症の診断は X 線画像による骨化の証明と臨床症状によってなされる。骨化が軽度の場合は、臨床症状との因果関係は慎重に検討すべきであり、鑑別診断を怠ってはならない。また、単純 X 線写真で骨化の有無を判定することが困難であるときは断層撮影を行う。

骨化のパターンによって、連続型、分節型、混合型、その他に分類される。

CT 撮影では骨化の水平方向の広がり、MRI では骨化と脊髄との関係がよくとらえられる。

## 3 治療

軽症例に対しては、頸椎の安静を保持する目的で頸椎牽引や頸椎カラー装着による治療を行う。ブロック療法は疼痛が激しい場合に行われる。手術療法は、これらの保存的治療を行っても症状の改善が認められず、疼痛や脊髄麻痺によって日常生活に対する支障が生じた際に考慮する。

▶表 6 関節リウマチ診断基準  
(アメリカリウマチ学会, 1987)

関節リウマチを診断するには、基準として以下の 4 項目以上が存在しなければならない。

- 1 1 時間以上の朝のこわばりが、少なくとも 6 週間以上あること
- 2 3 か所以上の関節腫脹が、少なくとも 6 週間以上あること
- 3 手関節、中手手節間 (MP) 関節、または近位指節間 (PIP) 関節の腫脹が少なくとも 6 週間以上あること
- 4 対称性関節腫脹
- 5 関節リウマチに定型的な、骨びらんあるいは明確な骨脱灰像を含む手の X 線所見
- 6 リウマトイド結節
- 7 正常人の 5% 以下が陽性となる方法での血清リウマトイド因子

## F 関節リウマチ (RA)

### 1 病態と症状

自己免疫疾患のなかで関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は最も高頻度に発症するものである。RA は一般的に女性に多く、発症年齢のピークは 40 歳代にあるが、発症年齢層は幼児から高齢者まで広い範囲に及ぶ。

高齢者における RA を考えるとき、若年発症で長い経過をたどってきた症例と高齢期に初めて発症した症例の両方が存在することを念頭におく必要がある。近年の研究により、高齢発症 RA の臨床的特徴がとらえられつつあり、若年発症のものに比べて予後が良好であることも示唆されている。

RA の臨床像は診断基準 (▶表 6) に明らかにされているが、本症に対する長期の薬物療法が二次的にもたらす影響が臨床像に重なってくることも忘れてはならない。また、関節周囲の骨量低下のみならず、全身的な骨量減少が原疾患ならびに治療薬 (特に免疫抑制剤やステロイド剤) によって引き起こされる可能性もあり、骨折予防を念頭においた二次性骨粗鬆症に対する注意が必要である。

### 2 治療

RA に対する治療は、薬物療法と運動機能の維持や改善のための運動療法、リハビリテーションである。薬物療法に用いられる薬物は、NSAIDs、抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs)、免疫抑制剤、ステロイド剤に大別される。

一般的には診断が確実であって、疾患の活動性があるならば、なるべく早期に NSAIDs と DMARDs を使用する。これらの薬物は臨床症状の程度と経過を注意深く観察しながら選択され、使用量が決定されなければならない。

しかしながら、高齢者においては、薬物の副作用発現の頻度が若年者に比べて高いことや、すでに諸種の治療を受けつつ長い経過をたどっている症例も多く存在することを考慮する必要がある。個々の症例における諸臓器の予備能、RA 以外の併発症とその治療、薬物相互作用を避けることなどを十分に勘案し、慎重な処方が望まれる。

先にも述べたように、高齢者 RA 患者においては骨粗鬆症の予防と治療に注意を払う必要がある。もともと骨粗鬆症は高齢者において高頻度で発症するうえに、RA の病態とその治療薬がそれぞれ

骨量低下をまねく要因となる。特にステロイド剤を使用する際には治療早期から骨粗鬆症治療薬を併用し、骨量減少、さらには骨折の予防を目指すべきである。経過中の定期的な骨量測定と脊椎 X 線撮影による骨の評価が必要である。

## 6 理学・作業療法との関連事項

骨粗鬆症による骨折が生じた場合、急性期における理学・作業療法は、疼痛緩和に重きをおいたものである。疼痛がコントロールされてからは、骨折再発予防を念頭においた転倒予防の指導が必要である。

変形性関節症の治療においては、疼痛管理、関節可動域の維持・拡大に向けて理学・作業療法が果たす役割は大きい。関節リウマチによる関節変形が強い場合には手術療法の適応となる。各診療科が連携した診療が必要であり、理学・作業療法においても病期や状態に適合した対応が必要である。

### ★療法士の視点から

本章で述べられていることは、理学・作業療法士にとって専門的なところであるので、逆にそのことに安心してしまい、復習や新たな知識の習得

に力が注がれていない危険性もある。この点は厳に意識しておくべきで、常に研鑽する姿勢が求められる。

また、骨・運動器については、理学・作業療法士が健康教育などの場面で、一般市民に知識を提供することが多いが、時に誤った情報を提供していたり、内容は正しくとも難解に過ぎて、結果的に効果が得られていない場面に出会うこともある。

このようなことを防ぐには、たとえば、理学・作業療法士どうしで互いの知識を確認し合ったり、一般市民を想定して知識の伝え方が適当であるかなどのチェックを行うことが効果的である。

#### ●引用文献

- 1) Cauley, J.A., et al.: Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 11:556-561, 2000.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(編): 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. ライフサイエンス出版, 2011.

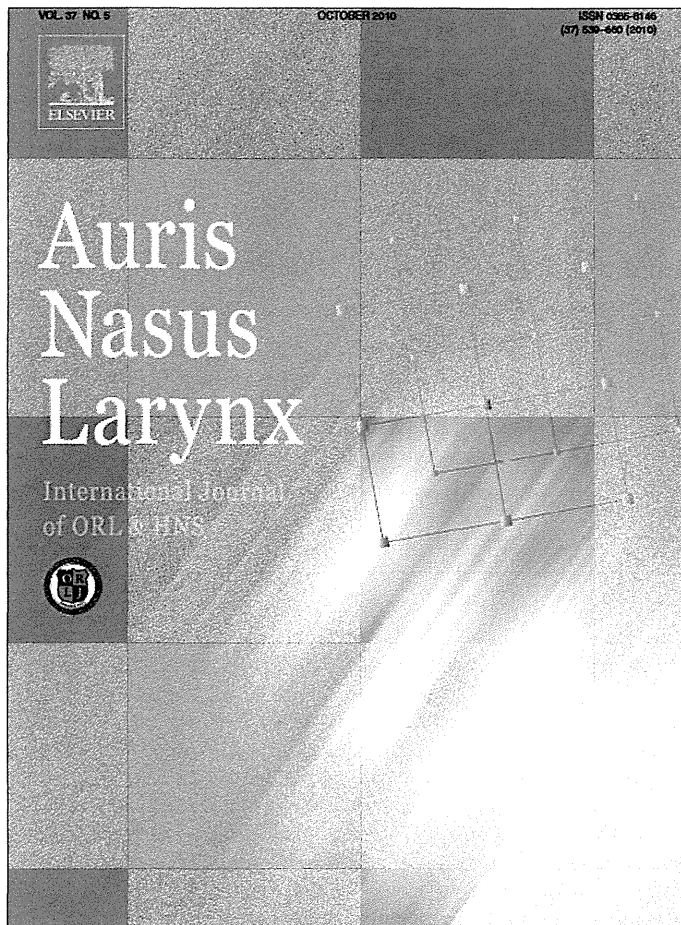
#### ●参考文献

- 1) 折茂 肇ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌, 18:76-82, 2001.
- 2) 骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン作成ワーキンググループ: 骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン—2002 年度改訂版. *Osteopor. Jpn.*, 10(4):635-709, 2002.
- 3) 日本骨粗鬆症学会 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2002 年度版). *Osteopor. Jpn.*, 10:251-261, 2002.



- 高齢者の骨折を引き起こす要因をまとめ、予防策を考える。
- 骨粗鬆症の診断と治療をまとめる。
- 変形性関節症の病態と部位ごとの特徴を理解する。
- OPLL (後縦靭帯骨化症) の特徴をまとめる。
- 関節リウマチの治療と理学療法・作業療法の方法を検討する。

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



# The impact of arterial sclerosis on hearing with and without occupational noise exposure: A population-based aging study in males<sup>☆</sup>

Mayumi Yoshioka<sup>a</sup>, Yasue Uchida<sup>b,\*</sup>, Saiko Sugiura<sup>b</sup>, Fujiko Ando<sup>c,d</sup>,  
 Hiroshi Shimokata<sup>d</sup>, Hideki Nomura<sup>d</sup>, Tsutomu Nakashima<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Otorhinolaryngology Cognitive and Speech Medicine, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-Cho, Showa Ward, Nagoya City, Aichi Prefecture 466-8550, Japan

<sup>b</sup> Department of Otorhinolaryngology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka, Obu City, Aichi Prefecture 474-8511, Japan

<sup>c</sup> Faculty of Medical Welfare, Aichi Shukutoku University, 23 Sakuragaoka, Chikusa Ward, Nagoya City, Aichi Prefecture 464-8671, Japan

<sup>d</sup> Department of Epidemiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka, Obu city, Aichi prefecture 474-8511, Japan

Received 13 September 2009; accepted 23 February 2010

Available online 28 April 2010

## Abstract

**Objectives:** Arterial sclerosis contributes to inadequate blood supply to multiple organs, suggesting that general atherosclerosis may play an important role in the inner ear. Since noise is a major etiology for hearing loss, the aim of this study was to evaluate both the respective and the combined effects of arterial sclerosis and occupational noise exposure on hearing after accounting for age in middle-aged and elderly men.

**Methods:** The evaluation was conducted using 773 subjects from a population-based sample of 1189 men, aged 40–83 years. The impact of carotid atherosclerosis (CA) or retinal arteriosclerosis (RA) on hearing was assessed according to history of occupational noise exposure (Noise) obtained in a questionnaire. Differences in the mean pure-tone thresholds at each frequency, between the CA (+) and CA (–) groups or between the RA (+) and RA (–) groups, based on noise exposure were compared using the general linear model (GLM) Procedure in SAS, with adjustments for age. Then, the main effect of CA or RA, and the interactive effect of noise and either CA or RA on pure-tone threshold at seven frequencies were analyzed using an analysis of covariance (ANCOVA), after adjusting for age.

**Results:** In the Noise (+) group, a statistically significant deterioration in hearing was found in the CA (+) group compared with the CA (–) group at 500 and 1000 Hz. The results in RA were significant at even lower frequencies than in CA. In the results from ANCOVA, the significant main effect of CA was shown in the pure-tone threshold at 8000 Hz, but not in the analysis of RA. A significant interactive effect of either CA or RA and Noise was observed in hearing at the range from 125 to 1000 Hz.

**Conclusions:** The present study suggests that the impact of arterial sclerosis on hearing is limited but significantly hazardous in middle-aged and elderly men, and that arterial sclerosis exacerbates the deleterious effects of noise on hearing. Early recognition of arterial sclerosis might be contributory to the hearing prognosis after middle age, especially for noise-exposed men.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Carotid atherosclerosis; Retinal arteriosclerosis; Population study; Hearing loss; Noise exposure

## 1. Introduction

Arterial sclerosis contributes to the pathogenesis and the risk of inadequate blood supply to multiple organs,

suggesting that general atherosclerosis may play an important role in reducing blood flow to the inner ear. The cochlea is richly supplied with blood vessels and previous studies have shown that reductions in cochlear blood supply induce hearing threshold shifts [1]. However, the impact of either atherosclerosis or arteriosclerosis on hearing has not been well investigated.

Noise exposure is a major etiology of hearing loss [2,3]. Noise causes various mechanical damages in the cochlea. The outer hair cells are the most prominent pathological target and

<sup>☆</sup> This study was partially supported by a Grant-in-Aid for Comprehensive Research on Aging and Health, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H17-choju-ippan-033). The Ministry played no role in the design, analysis and interpretation of data, or writing of the study.

\* Corresponding author. Tel.: +81 562 46 2311; fax: +81 562 44 8518.  
 E-mail address: yasueu@ncgg.go.jp (Y. Uchida).

with more severe noise exposures, the pathology spreads to include inner hair cell death, loss of auditory nerve fibers, and damage to stria vascularis [3]. As a long-term result of noise exposure, the overall size of the stria vascularis shrinks. Noise exposure is implicated to reduce cochlear blood flow [1,4,5]. Therefore, arterial sclerosis may contribute to noise-induced cochlear damage and pathogenesis.

The objectives of the present study were to evaluate both the respective and the combined effects of arterial sclerosis and occupational noise exposure on hearing, after accounting for age in a population-based sample of men. Intima-media thickness (IMT) and the stage of Keith, Wagener, and Barker (KWB) classification of the retinal arteriole were used as parameters to assess the severity of arteriosclerosis and atherosclerosis.

## 2. Methods

### 2.1. Study subjects

The National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) is a population-based cohort study of aging and age-related diseases, which has been conducted in the city of Obu and town of Higashiura, Aichi Prefecture, positioned in the center of Japan. The study consists of measurements of visual and auditory function, blood chemical analysis, body composition and anthropometry, physical function, nutritional analysis, and psychological tests. The study protocol was approved by the Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology. All participants gave their written informed consent before participating in the study. Details of the study purpose, design, and examination procedures have been described elsewhere [6].

The subjects in this study were selected from 1189 men who participated in a third wave examination of the NILS-LSA from May 2002 to May 2004. Of the 1189 participants, 393 subjects had previously suffered from ear diseases and were excluded. Out of the remaining 796 subjects, 773 subjects between 40 and 83 years of age who had no missing data were included in the study. There were not enough females with a history of occupational noise exposure for analysis, so this study investigated noise exposure only in males.

### 2.2. Audiometry

Air conduction pure-tone thresholds at octave intervals from 125 to 8000 Hz for the right and left ears were obtained using a test method recommended by the Japan Audiological Society (Audiology Japan, 1990), using a diagnostic audiometer (AA-73A, RION, Tokyo) calibrated according to JIS (Japanese Industrial Standards T 1201). Thresholds over the maximum output level of the audiometer were recorded as the level plus an additional 5 dB (that is to say, 105 dB at 500–4000 Hz, 75 dB at 125 Hz, 90 dB at 250 Hz,

and 100 dB at 8000 Hz). The better-hearing ear (BE) was used for the analysis, depending on the average thresholds at 500, 1000, 2000, and 4000 Hz, in accordance with the World Health Organization classification [7].

### 2.3. Occupational noise exposure

Participants filled out detailed questionnaires prior to their examination visit. Information on occupational noise exposure was also recorded using a self-administered questionnaire. Occupational noise was defined as background noise in a work environment over which the worker could not hold a conversation in a normal voice. Subjects with previous and current noise exposures were collectively viewed as the Noise (+) group.

### 2.4. IMT measurements

Carotid artery ultrasound scanning was carried out using an Ultrasonic Tomography (EUS-655, Hitachi Medical Corp., Japan) with a 10 MHz linear artery transducer. Subjects were examined in a supine position with the neck extended. Walls of the common carotid artery (CCA) were scanned longitudinally and transversely to assess the maximal and minimal IMT points of the CCA. All IMT measurements were made in longitudinal planes where the maximal or minimal IMT points could be well identified. The IMT was defined as the distance between the inner echogenic line representing the intima–blood interface and the outer echogenic line representing the adventitia-media junction, as described by Pignoli et al. [8].

The MAX-IMT was defined as the greater maximum IMT in the CCA on both sides. If the MAX-IMT was greater than or equal to 1.1 mm [9], the subject was considered to have carotid atherosclerosis positive (CA (+)), and if the MAX-IMT was less than 1.1 mm, the subject was labeled as carotid atherosclerosis negative (CA (–)). The subjects were divided into the four following groups to analyze the effects of noise exposure and MAX-IMT: (1) Noise (–) CA (–), (2) Noise (+) CA (–), (3) Noise (–) CA (+), and (4) Noise (+) CA (+).

### 2.5. Retina fundus camera

Fundus photographs were taken with a Topcon fundus camera (TRC-NW5S) at 20° and 45° angles for each eye without pupil dilation. Diabetic retinopathy, arteriosclerosis, and macular degeneration were assessed on photographs taken at 45° angles. Vertical cup to disc ratio was measured on photographs taken at 20° angles. The participants were kept in the dark while the operator focused the camera on the retinal plane using infrared light and a television monitor. The picture was taken with a flash of light. Color and red-free pictures were obtained.

We use the term retinal arteriosclerosis (RA) to refer to narrowing of the retinal arterioles included in the Keith,

Wagener, and Barker (KWB) classification [10]. The RA (–) group included subjects with a KWB grade I or lower, and RA (+) group included subjects with KWB grade II or higher. The subjects were divided into four groups to analyze the effects of noise exposure and KWB classification: (1) Noise (–) RA (–), (2) Noise (+) RA (–), (3) Noise (–) RA (+), and (4) Noise (+) RA (+).

### 2.6. Statistical analysis

Data were analyzed with the Statistical Analysis System (SAS) version 8.2 (SAS Procedures Guide, Version 8 (2000), Cary, NC: SAS Institute Inc.). Differences in the mean pure-tone thresholds at each frequency between the CA (+) and CA (–) groups based on noise exposure were compared using the general linear model (GLM) Procedure in SAS, with adjustments for age. Differences in the mean pure-tone thresholds at each frequency between RA (+) and RA (–) groups based on noise exposure were also compared after age adjustments. Finally, the main and interactive effects of noise and carotid atherosclerosis or noise and retinal atherosclerosis on audiometric thresholds were analyzed by an analysis of covariance (ANCOVA) using the GLM Procedure and controlling for age. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

### 3. Results

The mean age of the 773 subjects was  $60.3 \pm 11.6$  years (range 40–83 years). The age distribution of the CA (+), (–) and Noise (+), (–) subjects is shown in Table 1. The same subjects are grouped by RA (+), (–) and Noise (+), (–) in Table 2. Among 773 subjects, 28% ( $n = 218$ ) were exposed to occupational noise. Thirty percent of subjects had CA and

28% had RA. The rate of people with atherosclerosis, either CA or RA, increased with age.

The mean air conduction thresholds were compared in the Noise (–) and Noise (+) groups with either CA or RA (Table 3). In the Noise (+) group, a statistically significant deterioration in hearing was found in the CA (+) group compared with the CA (–) group at 500 and 1000 Hz (upper panel, Table 3). A statistically significant difference was observed between the RA (+) group and the RA (–) group at 125, 250, and 500 Hz in the Noise (+) group (lower panel, Table 3). Meanwhile CA or RA had no effects on hearing in the Noise (–) group. The presence of CA or RA exacerbated the hearing thresholds in noise-exposed subjects.

The ANCOVA analysis results on the main and interactive effects of noise and carotid atherosclerosis or noise and retinal arteriolosclerosis on the pure-tone threshold at each frequency are shown in Table 4. A significant main effect of CA on pure-tone threshold was observed at 8000 Hz. The effect of CA at other test frequencies was not statistically significant. A significant effect of noise and a strong effect of age were demonstrated at all measured frequencies. RA did not have a significant main effect on pure-tone thresholds at any of the test frequencies.

A significant combination effect of noise exposure and CA was found at 500 and 1000 Hz. A significant association between noise exposure and RA was found at 125, 250, and 500 Hz. Focusing on 500 Hz, the interactive effects of CA and noise exposure are graphically presented in Fig. 1a. In the CA (–) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.6 dB and increased to 18.0 dB with noise exposure. In the CA (+) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.3 dB and significantly increased to 21.3 dB with noise exposure ( $p < 0.05$ ). There was a deleterious combination of CA and noise at a hearing threshold of 500 Hz. Similarly, the joint effects of RA and

Table 1  
Number of subjects with and without carotid atherosclerosis (CA) and/or noise exposure by age.

Age	40–49 year	50–59 year	60–69 year	70+ year	Total
Noise (–), CA (–)	100 (62)	128 (60)	94 (47)	64 (32)	386 (50)
Noise (–), CA (+)	11 (7)	36 (17)	47 (24)	75 (38)	169 (22)
Noise (+), CA (–)	48 (30)	38 (18)	37 (18)	29 (15)	152 (20)
Noise (+), CA (+)	2 (1)	11 (5)	23 (11)	30 (15)	66 (8)
	161 (100)	213 (100)	201 (100)	198 (100)	773 (100)

The column percentages are indicated in parentheses.

Table 2  
Number of subjects with and without retinal atherosclerosis (RA) and/or noise exposure by age.

Age	40–49 year	50–59 year	60–69 year	70+ year	Total
Noise (–), RA (–)	103 (64)	137 (64)	97 (48)	59 (30)	396 (51)
Noise (–), RA (+)	8 (5)	27 (13)	44 (22)	80 (40)	159 (21)
Noise (+), RA (–)	46 (29)	42 (20)	44 (22)	33 (17)	165 (21)
Noise (+), RA (+)	4 (2)	7 (3)	16 (8)	26 (13)	53 (7)
	161 (100)	213 (100)	201 (100)	198 (100)	773 (100)

The column percentages are indicated in parentheses.

Table 3  
Adjusted mean air conduction pure-tone thresholds (dB) for age in the better-hearing ear of subjects with and without occupational noise exposure and carotid atherosclerosis (CA) or retinal atherosclerosis (RA).

	125Hz	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	8000Hz	
Noise (–)	CA (–)	25.1 (24.2-26.0)	21.0 (20.0-21.9)	16.6 (15.6-17.5)	13.5 (12.4-14.5)	19.2 (18.0-20.5)	26.7 (25.2-28.2)	37.3 (35.6-39.0)
	CA (+)	25.5 (24.1-26.8)	21.3 (19.8-22.7)	16.3 (14.8-17.7)	13.4 (11.8-15.1)	20.1 (18.2-22.0)	28.3 (26.0-30.5)	40.6 (38.0-43.2)
Noise (+)	CA (–)	27.3 (25.9-28.7)	22.7 (21.3-24.2)	18.0 (16.5-19.4)	14.8 (13.2-16.5)*	22.7 (20.8-24.7)	35.3 (33.0-37.7)	44.0 (41.4-46.7)
	CA (+)	27.6 (25.4-29.7)	23.6 (21.3-25.9)	21.3 (19.0-23.5)	18.5 (16.0-21.1)	26.0 (23.0-29.0)	36.8 (33.2-40.4)	45.5 (41.4-49.6)
Noise (–)	RA (–)	25.2 (24.3-26.1)	21.1 (20.2-22.1)	16.6 (15.7-17.5)	13.4 (12.3-14.4)	19.3 (18.0-20.5)	27.0 (25.5-28.4)	37.6 (36.0-39.3)
	RA (+)	25.3 (23.9-26.7)	20.9 (19.4-22.4)	16.2 (14.7-17.7)	13.7 (12.0-15.4)	20.1 (18.1-22.1)	27.7 (25.3-30.1)	39.9 (37.2-42.6)
Noise (+)	RA (–)	26.4 (25.0-27.7)*	21.8 (20.4-23.2)*	18.0 (16.6-19.4)*	15.4 (13.8-17.0)*	23.1 (21.2-24.9)	34.8 (32.6-37.0)	43.6 (41.0-46.1)
	RA (+)	30.6 (28.2-33.0)	26.7 (24.2-29.2)	22.1 (19.7-24.6)	17.6 (14.8-20.5)	25.8 (22.5-29.1)	38.8 (34.8-42.8)	47.3 (42.7-51.8)

The 95% confidence intervals are indicated in parenthesis. \*Statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

noise exposure at 500 Hz are graphically presented in Fig. 1b. In the RA (–) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.6 dB and increased to 18.0 dB with noise exposure. In the RA (+) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.2 dB and significantly increased to 22.1 dB with noise exposure ( $p < 0.05$ ). The combination of RA and noise was deleterious at a 500 Hz-hearing threshold.

#### 4. Discussion

In the current study, a significant main effect of CA on pure-tone threshold was observed at 8000 Hz, and RA has no significant main effect on pure-tone thresholds at any of the test frequencies.

While vascular disturbance is believed to affect hearing through a diminished cochlear blood supply, there are only a

few previous findings available regarding the association of systemic macro- or micro-vascular changes (e.g., carotid atherosclerosis and retinal arteriolosclerosis, respectively) and hearing in the general population. John et al. reported that the carotid intima-media thickness was associated with hearing disorder in the analysis of 2619 individuals from a general population sample in north-eastern Germany aged 45–81 years, even after adjustment for cigarettes per day, waist circumference, diabetes, exposure to noise, age and sex [11]. Hearing disorder was assessed by self-statements in their study, and the author mentioned it as the main limitation. Although self-statements are valid and often used in general population surveys [12], audiologic measurements provide highly advantageous information such as the affected frequency and the extent of hearing loss. Liew et al. examined the relation of retinal micro-vascular abnormalities and hearing measured by audiometry among 1511 individuals (ages 54+ years) from the Blue Mountains Eye

Table 4  
Results from ANCOVA. *F*-values for the pure-tone threshold at each frequency. Objective variable: pure-tone threshold at each frequency.

	125 Hz		250 Hz		500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz		8000 Hz	
	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df
Noise	9.7*	1	6.9*	1	11.8*	1	9.0*	1	18.8*	1	54.2*	1	21.7*	1
CA	0.2	1	0.3	1	0.8	1	1.3	1	2.2	1	1.6	1	3.9*	1
Noise × CA	0.0	1	0.1	1	5.1*	1	4.2*	1	1.3	1	0.0	1	0.4	1
Age	144.1*	1	127.9*	1	138.8*	1	193.7*	1	313.9*	1	521.8*	1	683.4*	1
Noise	10.3*	1	7.4*	1	12.1*	1	9.1*	1	19.2*	1	55.1*	1	22.4*	1
RA	2.7	1	2.0	1	1.1	1	0.9	1	1.6	1	1.6	1	3.3	1
Noise × RA	6.6*	1	9.3*	1	7.5*	1	0.9	1	0.7	1	1.5	1	0.2	1
Age	134.6*	1	123.1*	1	139.3*	1	193.3*	1	312.0*	1	514.4*	1	671.2*	1

Explanatory variables: (upper panel) noise, CA, noise × CA, age, (lower panel) noise, RA, noise × RA, age.

\* Statistically significant ( $p < 0.05$ ).



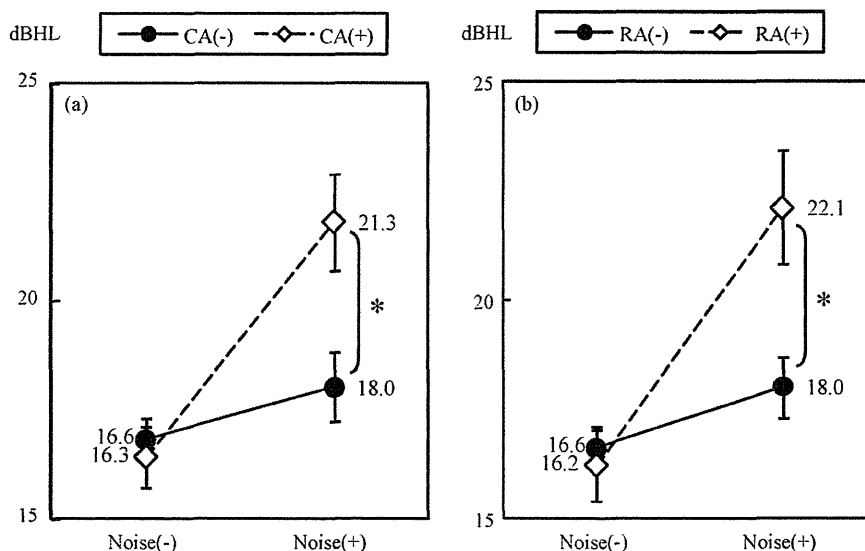


Fig. 1. (a) Comparative plotting of mean pure-tone thresholds at 500 Hz by occupational noise exposure and carotid atherosclerosis (CA) with adjustments for age. (b) Comparative plotting of mean pure-tone thresholds at 500 Hz by occupational noise exposure and retinal atherosclerosis (RA) with adjustments for age. Error bars show the standard error of the mean. Asterisk shows statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

Study population [13]. They concluded that in an older population, retinopathy, a sign of retinal micro-vascular damage, was associated with hearing loss in women, particularly low-frequency losses.

We found that a significant main effect of CA was present at 8000 Hz even after controlling for the strong association of noise and age with hearing. The proximal portion of the cochlea, where high-frequency sounds are transduced, is vulnerable to many factors, such as age, noise exposure, ototoxic drugs, and therefore these risk factors are more frequently associated with high-frequency hearing loss [14]. As is shown in Table 4, *F*-values for noise and age at high-frequency thresholds were extremely high. Despite this disadvantageous condition, an independent effect of CA has persisted without being masked by the enormous effects of noise and age. The data suggest that the impact of arterial sclerosis on hearing is limited but significantly hazardous.

The interactive effects of noise exposure and arterial sclerosis were greater at low-frequency thresholds than at high-frequency thresholds. Possible interpretation is that the blood supply of the cochlea is most distal at the apex where low-frequency sounds are transduced [15,16]. It is also likely that diffuse vascular lesions affect low-frequency hearing [14]. Another explanation is that, because the respective effects of noise and age are enormous for high-frequency hearing loss, the interactive effects of noise and arterial sclerosis may be so small as to be masked by these predominant effects on high-frequency hearing loss.

An epidemiological approach has been performed to investigate the association between vascular risk factors and hearing loss. Hypertension and cardiovascular disease have been thought to have some relation to hearing loss [17,18]. Gates et al. reported that low-frequency hearing (250–

1000 Hz) was related to cardiovascular disease events in both genders, especially women [17]. They proposed that noise-induced hearing loss may overshadow the effects of cochlear micro-vascular disease in men, while micro-vascular disease plays a greater role in low-frequency hearing loss in women. In this analysis, we assessed the impact of arterial sclerosis on hearing in men, taking account of the contribution of noise exposure. Our findings suggest that arterial sclerosis plays a role in hearing loss in men, and that the combined effects of noise exposure and arterial sclerosis in the cochlea could be synergistic. Determining if these combined risks also affect women will require additional studies.

Certain limitations should be noted. First, the present investigation on noise exposure was qualitative and not quantitative. The extent that noise affects cochlear blood flow appears to be heavily influenced by the length and intensity of noise exposure [19]. The variability in individual noise exposure could not be accounted for in this analysis. Second, neither the common carotid artery IMTs nor the stage of KWB classification is a direct indicator of cochlear blood flow. The inner ear artery (labyrinthine artery), which is usually a branch of the anterior inferior cerebellar artery (AICA), nourishes the inner ear, which is composed of the cochlea and the vestibular apparatus [16]. To date, there are no studies that have reported a useful and easily accessible marker for cochlear blood flow, and it was difficult to find direct evidence of impaired cochlear blood flow. This is because the cochlea, unlike the ocular fundus, is surrounded by bone, which prevents the direct observation of blood vessels [16].

We used both intima-media thickness of the carotid artery and narrowing of the retinal arterioles as indicators of

cochlear blood flow. The IMT of the common carotid artery provides an index of general atherosclerosis in other vascular regions and has been shown to be associated with most atherosclerosis risk factors [20]. Recently, an increase in the carotid IMT has been directly associated with an increased risk of myocardial infarction and stroke in older adults with no history of cardiovascular disease [21]. The retinal microcirculation offers a unique opportunity to assess correlates and consequences of systemic micro-vascular disease in a non-invasive fashion, suggesting that retinal micro-vascular changes may reflect structural and functional damage elsewhere in end-organ tissues. Narrowing of the retinal arterioles has been associated with persistently elevated blood pressure and inflammation and predicts stroke independently of other risk factors [22,23]. Both the IMT of the common carotid artery, a marker of early atherosclerosis, and retinal arteriolar narrowing, a marker of arteriolosclerosis, are associated with a higher risk and greater pathogenesis of general atherosclerosis throughout the body. The advantages of these two markers have been shown when predicting vascular pathology, such as ischemic stroke and cardiovascular disease, even though the vascular source of each marker is different from that of the target organ; therefore, the IMT and the stage of KWB classification are representative and non-invasive risk indicators of arterial sclerosis. In the present study, both atherosclerosis and arteriolosclerosis were associated with increased effects of noise exposure on hearing, implying that these vascular markers could predict the pathology of cochlear blood flow.

The advantages of the current analysis are that it is a large, population-based study with a careful assessment of study factors and outcome factors. In addition, we used two risk indicators to assess arterial sclerosis; IMT and the stage of KWB classification.

Whether there is a relationship between impaired cochlear blood flow and damage in a hearing frequency domain remains an important question. However, our findings suggest that reduced blood flow does contribute to hearing loss as the impact of arterial sclerosis at high-frequency, and as the interactive effects of noise exposure and arterial sclerosis at low frequencies. Underlying arterial sclerosis potentially results in increased susceptibility for many risk factors for hearing loss. Early recognition of arterial sclerosis found in carotid artery and retinal changes might be contributory to the hearing prognosis after middle age, especially for noise-exposed men.

## 5. Conclusions

The main effect of arterial sclerosis and the combined effect with noise exposure on hearing were investigated in a community-dwelling middle-aged and elderly sample of men. A significant main effect of CA on pure-tone threshold was observed at 8000 Hz. The presence of CA and RA

aggravated the hearing thresholds in noise-exposed subjects, especially at low frequencies. The present study suggests that the impact of arterial sclerosis alone was limited but significantly hazardous on hearing, and that the harmful effects of noise exposure on hearing were enhanced by arterial sclerosis. Early recognition of general atherosclerosis might be contributory to the hearing prognosis after middle age, especially for noise-exposed men.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## Acknowledgements

We thank all of the participants and colleagues in the NILS-LSA. This study was supported by a Grant-in-Aid for Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

## References

- [1] Seidman MD, Quirk WS, Shirwany NA. Mechanisms of alternations in the microcirculation of the cochlea. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:226–32.
- [2] Liberman MC. Chronic ultrastructural changes in acoustic trauma: serial section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res* 1987;26:65–88.
- [3] Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 2006;27:1–19.
- [4] Axelsson A, Vertes D, Miller JM. Immediate noise effects on cochlear vasculature in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 1981;91:237–46.
- [5] Bohne BA, Clark WW. Growth of hearing loss and cochlear lesion with increasing duration of noise exposure. In: Hamernik RP, Henderson D, Salvi R, editors. *New perspectives on noise-induced hearing loss*. New York: Raven Press; 1982. p. 283–301.
- [6] Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000;(Suppl. 10):S1–9.
- [7] World Health Organization. *Primary care and training resource*. Advanced level. Geneva: World Health Organization; 2006.
- [8] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–406.
- [9] Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerosis plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310–6.
- [10] Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974;268:336–45.
- [11] John U, Baumeister SE, Kessler C, Völzke H. Associations of carotid intima-media thickness, tobacco smoking and overweight with hearing disorder in a general population sample. *Atherosclerosis* 2007;195:e144–9.
- [12] Sindhusake D, Mitchell P, Smith W, Golding M, Newall P, Hartley D, et al. Validation of self-reported hearing loss. The Blue Mountains Hearing Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:1371–8.

- [13] Liew G, Wong TY, Mitchell P, Newall P, Smith W, Wang JJ. Retinal microvascular abnormalities and age-related hearing loss: the Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear* 2007;28:394–401.
- [14] Shucknecht HF. Further observation on the pathology of presbycusis. *Arch Otolaryngol* 1964;80:369–82.
- [15] Tyagi I, Nakashima T, Ito A, Yanagita N. Effect of hemorrhagic hypotension on blood flow to the basal and upper turns of the cochlea. *Auris Nasus Larynx* 1995;22:93–5.
- [16] Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Rev* 2003;43:17–28.
- [17] Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:156–61.
- [18] Rosenhall U, Sundh V. Age-related hearing loss and blood pressure. *Noise Health* 2006;8:88–94.
- [19] Lamm K, Arnold W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO<sub>2</sub> and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Hear Res* 2000;141:199–219.
- [20] Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841–50.
- [21] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
- [22] Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsh JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relations with hypertension, cardiovascular diseases and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59–80.
- [23] Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: the Atherosclerosis Risk in the Communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644–50.



Received: 2009.12.18  
Accepted: 2010.03.12  
Published: 2010.07.01

## Diabetes reduces auditory sensitivity in middle-aged listeners more than in elderly listeners: A population-based study of age-related hearing loss

### Authors' Contribution:

- A** Study Design
- B** Data Collection
- C** Statistical Analysis
- D** Data Interpretation
- E** Manuscript Preparation
- F** Literature Search
- G** Funds Collection

Yasue Uchida<sup>1ACDEF</sup>, Saiko Sugiura<sup>1BF</sup>, Fujiko Ando<sup>2,3BD</sup>, Tsutomu Nakashima<sup>4DF</sup>, Hiroshi Shimokata<sup>3BCDEG</sup>

<sup>1</sup> Department of Otorhinolaryngology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan

<sup>2</sup> Faculty of Medical Welfare, Aichi Shukutoku University, Aichi, Japan

<sup>3</sup> Department of Epidemiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan

<sup>4</sup> Department of Otorhinolaryngology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

**Source of support:** This work was partially supported by a Grant-in-Aid for Comprehensive Research on Aging and Health (H17-choju-ippan-033), and by the Research Grant for Longevity Sciences (21A-17), from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

### Summary

#### Background:

Diabetes mellitus (DM) and hearing impairment are both highly prevalent in older adult populations, but how the impact of diabetes on hearing varies by age is not well-studied.

#### Material/Methods:

The subjects were 2306 adults aged 40 to 86 years who participated in a population-based study of aging, and were divided into 2 age groups, 40–64 years and 65–86 years, for cross-sectional analysis. Air-conduction pure-tone thresholds at octave intervals from 125 to 8000 Hz were obtained. Outcomes were categorized in relation to presence or absence of DM. Hearing levels at 7 frequencies were set in the general linear model as objective variables with adjustment for confounders. Explanatory variables were age (<65 years vs. ≥65 years), DM (absence vs. presence), and interaction between age and DM.

#### Results:

A statistically-significant adverse effect of DM on hearing was observed. This effect varied by age at the higher frequencies. The DM-age interaction was not synergistic at any test frequencies. No significant effects of the DM-age interaction were observed below 4000 Hz. In contrast, significant reciprocal effects of the DM-by-age interaction were found at 4000 Hz and 8000 Hz. Diabetes may accordingly affect higher-frequency hearing more strongly in the younger age-bracket.

#### Conclusions:

This study demonstrated that diabetes detrimentally affected hearing in community-dwelling middle-aged and elderly people, and that the effect of diabetes on higher-frequency hearing might be stronger in middle age. Screening for hearing impairment in diabetic patients may provide benefits for intervention or prevention of early presbycusis, particularly in this age group.

#### key words:

diabetes • aging • hearing • interaction • population-based study

#### Full-text PDF:

<http://www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=880914>

#### Word count:

2508

#### Tables:

3

#### Figures:

1

#### References:

25

#### Author's address:

Yasue Uchida, Department of Otorhinolaryngology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka, Obu, Aichi 474-8511, Japan, e-mail: yasueu@ncgg.go.jp