

Review Article

Oxidative Stresses and Mitochondrial Dysfunction in Age-Related Hearing Loss

Chisato Fujimoto and Tatsuya Yamasoba

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Correspondence should be addressed to Chisato Fujimoto; cfujimoto-tky@umin.ac.jp

Received 10 March 2014; Revised 24 June 2014; Accepted 24 June 2014; Published 3 July 2014

Academic Editor: Robb E. Moses

Copyright © 2014 C. Fujimoto and T. Yamasoba. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Age-related hearing loss (ARHL), the progressive loss of hearing associated with aging, is the most common sensory disorder in the elderly population. The pathology of ARHL includes the hair cells of the organ of Corti, stria vascularis, and afferent spiral ganglion neurons as well as the central auditory pathways. Many studies have suggested that the accumulation of mitochondrial DNA damage, the production of reactive oxygen species, and decreased antioxidant function are associated with subsequent cochlear senescence in response to aging stress. Mitochondria play a crucial role in the induction of intrinsic apoptosis in cochlear cells. ARHL can be prevented in laboratory animals by certain interventions, such as caloric restriction and supplementation with antioxidants. In this review, we will focus on previous research concerning the role of the oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathology of ARHL in both animal models and humans and introduce concepts that have recently emerged regarding the mechanisms of the development of ARHL.

1. Introduction

Oxidative stress represents an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the detoxification of their reactive intermediates. ROS, such as hydroxyl radicals, superoxide anions, hydrogen peroxide, and singlet oxygen, are primarily generated by mitochondria in most mammalian cells and are generally regarded as the toxic side-products of cellular metabolism [1–3]. ROS are normally detoxified by a variety of antioxidant enzymatic scavengers, including superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione S-transferase (GST), and glutathione peroxidase (GPX) [4].

Mitochondria are a major site of ROS-induced oxidative damage [5, 6]. ROS generated by mitochondria are hypothesized to damage key mitochondrial components such as mitochondrial DNA (mtDNA), mitochondrial membranes, and respiratory chain proteins and nuclear DNA that affect mitochondrial function. mtDNA is a circular, closed, double-stranded molecule and is not protected by histones. Therefore, mtDNA is more susceptible to DNA insults in comparison with nuclear DNA. Most of mtDNA mutations are characterized by heteroplasmy, which is defined as the presence

of more than one an organellar genome within a cell or tissue from a single individual. As the percentage of mutant alleles increases, the mitochondrial bioenergetic defect becomes more severe. The expression of disease depends on the percentage of mutant alleles.

It has been widely considered that aging is the process of accumulated oxidative damage caused by ROS [7, 8]. This damage accumulates over time, causing mitochondrial dysfunction and an associated decrease of energy production, and results in tissue dysfunction. ROS production increases with age and it is known that oxidative stress and associated mitochondrial dysfunction play an important role in aging and age-related diseases [1, 2].

Age-related hearing loss (ARHL), which is also called presbycusis, is the progressive loss of hearing associated with aging and is the most common sensory disorder in the elderly population [9–11]. ARHL afflicts approximately half of the people over 65 years of age in the United States [12]. The prevalence of the ARHL is expected to increase as the elderly population grows [9, 13, 14]. It has been proposed that ARHL is associated with many factors, including environmental,

medical, and hereditary factors [12, 15]. So far, no effective treatment has been found for this age-related disorder.

Many studies have been conducted based on the assumption that age-related oxidative stress and mitochondrial dysfunction could be an underlying pathology of ARHL as well as other age-related diseases. In this review, we will focus on previous research concerning the role of the oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathology of ARHL in both animal models and humans and introduce concepts that have recently emerged as potential mechanisms for the development of ARHL.

2. Pathological Findings in ARHL

Sound waves travel down the external ear canal and cause the tympanic membrane to vibrate. The ossicles in the middle ear link the vibrating tympanic membrane to the cochlea, the auditory end organ of the inner ear. The cochlea is filled with fluid that vibrates in response to the movement of the ossicles. The inner and outer sensory hair cells are located within a core component of the cochlea, the organ of Corti. When a sound pressure wave travels from the basal turn to the apical turn of the cochlea, the basilar membrane vibrates [16]. Displacement of stereocilia, the mechanosensing organelles of the hair cell, in association with the vibration of the basilar membrane, opens transduction ion channels, allowing entry of potassium ions from the endolymph produced by the stria vascularis. This transduction current then activates voltage-dependent calcium channels along the hair cell lateral wall and base [17]. The inner hair cells release the neurotransmitter glutamate to encode acoustic signals for the adjacent spiral ganglion neurons (SGNs), which are the primary auditory neurons [18].

Based on postmortem pathological analysis, ARHL in humans is generally classified into 3 types: sensory hearing loss (loss of sensory hair cells), neuronal hearing loss (loss of SGNs), and metabolic hearing loss (atrophy of the stria vascularis) [9, 19], although it is now well established that most cases of ARHL exhibit mixed pathological changes [9]. This idea is supported by the observation that the progressive loss of hair cells and SGNs leads to ARHL because these two cell types do not regenerate in mammals.

3. Candidate Genes for ARHL Associated with Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction

Many genetic investigations of ARHL, such as genome-wide association studies and candidate-gene-based association studies, have been performed recently [20]. With regard to oxidative stress and mitochondrial function, several genes and loci have been proposed as a result of candidate-gene-based association studies, which are based on hypotheses about the relationship between specific known loci and phenotypes.

The superoxide dismutases (SODs), which catalyze the dismutation of superoxide into oxygen and hydrogen peroxide, are an important part of the antioxidant defense system

against ROS. Recently, evidence from the London ARHL cohort suggested an effect of common superoxide dismutase 2 (SOD2, also known as manganese SOD or mitochondrial SOD) promoter variation, $-38\text{ C} > \text{G}$, on SOD2 promoter regulation and linked it to ARHL risk in men; however, this association was only suggestive due to a lack of replication [21].

The glutathione S-transferases (GSTs) catalyze the detoxification of electrophilic substrates by conjugation with reduced glutathione and participate in intracellular binding and transport of lipophilic substances. Decreased glutathione and GST activity levels cause an increase in susceptibility to cell damage. A previous study investigated the association between ARHL and genes related to oxidative stress using a large set of samples from two population groups, a general European group and a Finnish group [22]. Although an association between the polymorphisms of glutathione S-transferase, mu 1 (*GSTM1*) or glutathione S-transferase, theta 1 (*GSTT1*), and ARHL was not detected in the former population, there were significant associations between both genes and ARHL in the latter population.

Mitochondrial uncoupling proteins (UCPs), which are members of the larger family of mitochondrial anion carrier proteins, facilitate the transfer of anions from the inner to the outer mitochondrial membrane and the return transfer of protons from the outer to the inner mitochondrial membrane. UCPs reduce the mitochondrial membrane potential in mammalian cells. The main function of uncoupling protein 2 (UCP2) is the control of mitochondria-derived ROS [23]. *UCP2* Ala55Val polymorphisms exhibited a significant association with ARHL in a Japanese population [24].

4. Deletions and Mutations of mtDNA in the Peripheral Auditory System of ARHL Patients

Acquired mtDNA defects have been proposed as important factors in aging. Increases in deletions, mutations, or both, in mtDNA have been reported in human temporal bone studies from ARHL patients in comparison with normal-hearing control tissues. A 4977-base pair deletion of mtDNA from celloidin-embedded temporal bone sections was significantly more frequent in cochlear tissue from ARHL patients in comparison to those with normal hearing [25]. Another study reported that quantitative analysis of the mtDNA in archival cochlear tissue samples revealed a mean common deletion level of $32 \pm 14\%$ in ARHL patients, in comparison with a level of $12 \pm 2\%$ in age-matched controls with normal hearing, and showed a significant correlation between the common deletion level and the severity of hearing loss [26]. Cytochrome c oxidase subunit 3 (*COX3*) expression was significantly diminished in SGNs from ARHL patients in comparison with age-matched normal-hearing individuals. In addition to the mtDNA common deletion, other deletions involving the mtDNA major arc contributed to the observed deficit in *COX3* expression [27]. Mutations within the cytochrome c oxidase subunit 2 (*COX2*) gene in the spiral ganglion and

membranous labyrinth from archival temporal bones occur more commonly in ARHL patients relative to controls [28].

5. Basic Research in Animals on the Role of Oxidative Stresses and Mitochondrial Dysfunction in ARHL

Although details of the aging process differ in various organisms, there is a common understanding that oxidative stress and mitochondrial dysfunction play a major part in aging. The auditory system is no exception and it is thought that oxidative damage caused by ROS and mitochondrial dysfunction plays a causal role in ARHL. The fast-aging senescence-accelerated mouse-prone 8 (SAMP8) strain that is a useful model for probing the effects of aging on biological processes displays premature hearing loss associated with strial, sensory, and neural degeneration [29]. The molecular mechanisms associated with premature ARHL in SAMP8 strain mice involve oxidative stress, altered levels of antioxidant enzymes, and decreased activity of complexes I, II, and IV, which lead to triggering of apoptotic cell death pathways.

In the organ of Corti of CBA/J mice, glutathione-conjugated proteins, markers of H₂O₂-mediated oxidation, were shown to begin to increase at 12 months, and 4-hydroxynonenal and 3-nitrotyrosine, products of hydroxyl radical and peroxynitrite action, respectively, were elevated by 18 months [30]. On the other hand, apoptosis-inducing factor and SOD2 were decreased by 18 months in the organ of Corti and SGNs [30]. Mice lacking superoxide dismutase 1 (*Sod1*) showed premature ARHL [31, 32]. Age-related cochlear hair cell loss was observed in *Sod1* knockout mice [32] and a reduced thickness of the stria vascularis and severe degeneration of SGNs were observed at middle age [31]. A previous study showed that increased GPX activity was observed in the stria vascularis and spiral ligament of the cochlea in aged Fischer 344 rats [33]. Two-month-old knockout mice with a targeted inactivating mutation of the gene coding for glutathione peroxidase 1 (*Gpx1*) showed a significant increase in hearing thresholds at high frequency [34]. Mice lacking senescence marker protein 30 (SMP30)/glucanase (GNL), which are not able to synthesize vitamin C, showed a reduction of vitamin C in the inner ear, an increase of hearing thresholds, and loss of spiral ganglion cells, suggesting that depletion of vitamin C accelerates ARHL [35]. Oxidative stress induces the expression of BCL2-antagonist/killer 1 (*Bak*); the mitochondrial proapoptotic gene, in primary cochlear cells and *Bak* deficiency prevents apoptotic cell death [36]. C57BL/6J mice with a deletion of *Bak* exhibit reduced age-related apoptotic cell death of SGNs and hair cells in the cochlea and prevention of ARHL [36]. A mitochondrially targeted catalase transgene suppresses *Bak* expression in the cochlea, reduces cochlear cell death, and prevents ARHL [36]. Collectively, these findings indicate that age-related increases in ROS levels play an important role in the development of ARHL.

It has been shown that accumulation of mtDNA mutations leads to premature aging in mice expressing a proof-reading-deficient version of the mtDNA polymerase γ (POLG D257A mice), indicating a causal role of mtDNA mutations

in mammalian aging [37, 38]. POLG D257A mice accumulate mitochondrial mutations more rapidly than wild-type mice. At 9-10 months old, POLG D257A mice showed a variety of premature aging phenotypes, including the early onset of ARHL. Histological findings in the cochlear basal turn confirmed that POLG D257A mice at the age of 9-10 months showed a severe loss of SGNs and hair cells and significant elevation in TUNEL-positive cells and cleaved caspase-3-positive cells in the cochlea [39].

Mitochondrial biogenesis and degradation are involved in mitochondrial turnover. In the SGNs of SAMP8 strain mice, mitochondrial biogenesis, characterized by the ratio of mtDNA/nuclear DNA and the activity of citrate synthase, was increased at younger ages and decreased in old age [29]. Age-related reductions of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α), one of the key regulators of mitochondrial biogenesis, might be an important factor for mitochondrial function in age-related diseases [40]. When it comes to mitochondrial function in the cochlea, the overexpression of PGC-1 α with a consequent increase of nuclear respiratory factor 1 (NRF1) and mitochondrial transcription factor A (TFAM) caused a significant decrease in the accumulation of damaged mtDNA and the number of apoptotic cells in the strial marginal cells senescence model [41]. Autophagy is one of the major intracellular degradation pathways along with the ubiquitin-proteasome system [42]. Unnecessary cytoplasmic proteins and organelles are enclosed by the autophagosome and then delivered to the lysosome by autophagy. It has been reported that the SGNs of SAMP8 undergo autophagic stress with accumulation of lipofuscin inside these cells [29]. Downregulation of mitophagy, the selective removal of damaged and dysfunctional mitochondria by autophagosomes will cause abnormal mitochondrial morphological changes. Impairment of mitophagy might result in the formation of giant mitochondria, which have been characterized as having low ATP production, a loss of cristae structure, and a swollen morphology [43]. Accumulation of abnormally functioning and shaped mitochondria accelerates apoptosis [44], which merits further investigation in the cochlea.

6. Prevention and Retardation of ARHL by Supplementation or Caloric Restriction

Several studies have reported the effects of supplementation of antioxidants against ARHL. A cross-sectional and 5-year longitudinal study in Australia demonstrated that dietary vitamin A and vitamin E has a significant association with the prevalence of hearing loss, although dietary antioxidant intake did not increase the incidence of hearing loss [45]. Another cross-sectional study in Australia showed that higher carbohydrate, vitamin C, vitamin E, riboflavin, magnesium, and lycopene intakes were significantly associated with larger transiently evoked otoacoustic emission (TEOAE) amplitudes and better pure tone averages (PTAs) whereas higher cholesterol, fat, and retinol intakes were significantly associated with lower TEOAE amplitude and worse PTAs [46]. Another further cross-sectional study in the United States showed that higher intakes of beta-carotene, vitamin C,

and magnesium were associated with better PTAs at both speech and high frequencies, and high intakes of beta-carotene or vitamin C combined with high magnesium compared with low intakes of both nutrients were significantly associated with better PTAs at high frequencies [47].

In animal studies, Fischer 344 rats given vitamin C, vitamin E, melatonin, or lazaroid had better auditory sensitivities and a trend for fewer mtDNA deletions in comparison with placebo subjects [48]. Fischer 344 rats of 18–20 months old supplemented orally for 6 months with lecithin, a polyunsaturated phosphatidylcholine (PCP) which has antioxidant effects, showed significantly better hearing sensitivities, higher mitochondrial membrane potentials, and reduced frequency of the common aging mtDNA deletion in the cochlear tissues compared with controls [49]. Aged dogs fed a high antioxidant diet for the last 3 years of their life showed less degeneration of the spiral ganglion cells and stria vascularis in comparison with dogs fed a control-diet [50]. In C57BL/6 mice, supplementation with vitamin C did not increase vitamin C levels in the cochlea or slow ARHL [35], but animals fed with a diet comprising 6 antioxidant agents (L-cysteine-glutathione mixed disulfide, ribose-cysteine, NW-nitro-L-arginine methyl ester, vitamin B12, folate, and ascorbic acid) showed significantly better auditory sensitivity [51]. When C57BL/6 mice were fed with a diet containing one of 17 antioxidant agents (acetyl-L-carnitine, alpha-lipoic acid, beta-carotene, carnosine, coenzyme Q10, curcumin, d-alpha-tocopherol, epigallocatechin gallate, gallic acid, lutein, lycopen, melatonin, N-acetyl-L-cysteine, proanthocyanidin, quercetin, resveratrol, and tannic acid), ARHL was nearly completely prevented by alpha-lipoic acid and coenzyme Q10 and partially by N-acetyl-L-cysteine, but not by other agents [36]. When CBA/J mice were fed with an antioxidant-enriched diet containing vitamin A, vitamin C, vitamin E, L-carnitine, and alpha-lipoic acid from 10 months through 24 months of age, the antioxidant capacity of the inner ear tissues was significantly increased, but the loss of hair cells and spiral ganglion cells and the magnitude of ARHL were not improved [52]. These studies show that the prevention and retardation of ARHL by supplementation with antioxidants can be influenced by many factors such as the type and dosage of antioxidant compounds, the timing and duration of the treatment, and the species and strains involved.

Caloric restriction (CR) extends the lifespan of various organisms including yeast, worms, flies, rodents and non-human primates. It has been reported that CR plays an important role in reducing age-related diseases such as cancer [53], protecting age-related mitochondrial dysfunction [54] and reducing mtDNA damage [55]. It has also been reported that CR can protect neurons against degeneration in animal models of neurodegenerative diseases, as well as promote neurogenesis and enhance synaptic plasticity [56]. The ability of CR to prevent cochlear pathology and ARHL has been extensively studied using laboratory animals [57]. C57BL/6 mice with CR by 15 months of age maintained normal hearing and showed no obvious cochlear degeneration and a significant reduction in the number of TUNEL-positive and cleaved caspase-3-positive cells in the spiral ganglion cells in comparison with controls [58]. Fischer 344 rats with CR to 70% of

the control intake beginning at one month of age and then housed for 24–25 months showed significantly better hearing thresholds, reduced hair cell loss, and decreased mtDNA common deletion in the auditory nerve and stria vascularis of the cochlea than control rats [48]. Beneficial effects of CR for the prevention of ARHL has been reported in the AU/Ss, CBA/J strains of mice as well as the C57BL/6 strain, but not in the DBA/2J, WB/ReJ, or BALB/cByJ strains [57]. The effects of CR may depend on genetic background. On the other hand, a high fat diet given to Sprague Dawley rats for 12 months resulted in elevated hearing thresholds in the high-frequency region, increased ROS generation, expression of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and UCP, accumulation of mtDNA common deletion, and cleaved caspase-3 and TUNEL-positive cells in the inner ear [59]. A microarray analysis study of the cochlea revealed that CR down-regulated the expression of 24 apoptotic genes, including *Bak* and BCL2-like 11 (*Bim*), suggesting that CR could prevent apoptosis of cochlear cells [58]. It has been reported that the mitochondrial deacetylase Sirtuin 3 (*Sirt3*) mediates reduction of oxidative damage and prevention of ARHL under CR [60]. CR failed to reduce oxidative DNA damage or prevent ARHL in C57BL/6 mice lacking *Sirt3* [60]. In response to CR, *Sirt3* directly deacetylated and activated mitochondrial isocitrate dehydrogenase 2 (*Idh2*), leading to increased NADPH levels and an increased ratio of reduced-to-oxidized glutathione in mitochondria [60]. In cultured human kidney cells (HEK293), overexpression of *Sirt3* and/or *Idh2* increased NADPH levels and gave protection from oxidative stress-induced cell death [60].

7. Putative Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in ARHL

The important role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the development of ARHL has been established by reviewing previous studies. The severity of hearing loss is probably associated with cochlear degeneration. Accumulation of mtDNA damage, ROS production, and decreased antioxidant function are primarily involved in the process of cochlear senescence in response to aging stress. Mitochondria play a crucial role in the induction of intrinsic apoptosis in cochlear cells. ARHL in laboratory animals can be prevented by certain interventions, such as CR and supplementation with antioxidants. Further large clinical studies are needed to confirm whether ARHL can be prevented by the above-mentioned interventions in humans.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science & Technology in Japan to Chisato Fujimoto and Tatsuya Yamasoba and from

the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology to Tatsuya Yamasoba.

References

- [1] R. S. Balaban, S. Nemoto, and T. Finkel, "Mitochondria, oxidants, and aging," *Cell*, vol. 120, no. 4, pp. 483–495, 2005.
- [2] M. T. Lin and M. F. Beal, "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases," *Nature*, vol. 443, no. 7113, pp. 787–795, 2006.
- [3] J. F. Turrens, "Mitochondrial formation of reactive oxygen species," *Journal of Physiology*, vol. 552, no. 2, pp. 335–344, 2003.
- [4] B. Halliwell and J. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 2007.
- [5] S. Orrenius, "Reactive oxygen species in mitochondria-mediated cell death," *Drug Metabolism Reviews*, vol. 39, no. 2-3, pp. 443–455, 2007.
- [6] L. I. Racheck, L. V. Yuzefovych, S. P. LeDoux, N. L. Julie, and G. L. Wilson, "Troglitazone, but not rosiglitazone, damages mitochondrial DNA and induces mitochondrial dysfunction and cell death in human hepatocytes," *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 240, no. 3, pp. 348–354, 2009.
- [7] K. B. Beckman and B. N. Ames, "The free radical theory of aging matures," *Physiological Reviews*, vol. 78, no. 2, pp. 547–581, 1998.
- [8] D. Harman, "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry," *Journal of Gerontology*, vol. 11, no. 3, pp. 298–300, 1956.
- [9] G. A. Gates and J. H. Mills, "Presbycusis," *The Lancet*, vol. 366, no. 9491, pp. 1111–1120, 2005.
- [10] X. Z. Liu and D. Yan, "Ageing and hearing loss," *Journal of Pathology*, vol. 211, no. 2, pp. 188–197, 2007.
- [11] S. Someya and T. A. Prolla, "Mitochondrial oxidative damage and apoptosis in age-related hearing loss," *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 131, no. 7-8, pp. 480–486, 2010.
- [12] B. Gopinath, E. Rochtchina, J. J. Wang, J. Schneider, S. R. Leeder, and P. Mitchell, "Prevalence of age-related hearing loss in older adults: blue mountains study," *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 4, pp. 415–416, 2009.
- [13] M. A. Gratton and A. E. Vázquez, "Age-related hearing loss: current research," *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, vol. 11, no. 5, pp. 367–371, 2003.
- [14] T. N. Roth, D. Hanebuth, and R. Probst, "Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 268, no. 8, pp. 1101–1107, 2011.
- [15] B. Gopinath, J. Schneider, E. Rochtchina, S. R. Leeder, and P. Mitchell, "Association between age-related hearing loss and stroke in an older population," *Stroke*, vol. 40, no. 4, pp. 1496–1498, 2009.
- [16] T. Ren, "Longitudinal pattern of basilar membrane vibration in the sensitive cochlea," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, no. 26, pp. 17101–17106, 2002.
- [17] M. LeMasurier and P. G. Gillespie, "Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification," *Neuron*, vol. 48, no. 3, pp. 403–415, 2005.
- [18] P. A. Fuchs, E. Glowatzki, and T. Moser, "The afferent synapse of cochlear hair cells," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 13, no. 4, pp. 452–458, 2003.
- [19] H. F. Schuknecht, "Presbycusis," *Laryngoscope*, vol. 65, no. 6, pp. 402–419, 1955.
- [20] T. Yamasoba, F. R. Lin, S. Someya, A. Kashio, T. Sakamoto, and K. Kondo, "Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways," *Hearing Research*, vol. 303, pp. 30–38, 2013.
- [21] L. S. Nolan, B. A. Cadge, M. Gomez-Dorado, and S. J. Dawson, "A functional and genetic analysis of SOD2 promoter variants and their contribution to age-related hearing loss," *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 134, no. 7-8, pp. 298–306, 2013.
- [22] E. Van Eyken, G. Van Camp, E. Franssen et al., "Contribution of the N-acetyltransferase 2 polymorphism NAT2*6A to age-related hearing impairment," *Journal of Medical Genetics*, vol. 44, no. 9, pp. 570–578, 2007.
- [23] D. Arsenijevic, H. Onuma, C. Pecqueur et al., "Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production," *Nature Genetics*, vol. 26, no. 4, pp. 435–439, 2000.
- [24] S. Sugiura, Y. Uchida, T. Nakashima, F. Ando, and H. Shimokata, "The association between gene polymorphisms in uncoupling proteins and hearing impairment in Japanese elderly," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 130, no. 4, pp. 487–492, 2010.
- [25] U. Bai, M. D. Seidman, R. Hinojosa, and W. S. Quirk, "Mitochondrial DNA deletions associated with aging and possibly presbycusis: a human archival temporal bone study," *The American Journal of Otology*, vol. 18, no. 4, pp. 449–453, 1997.
- [26] A. Markaryan, E. G. Nelson, and R. Hinojosa, "Quantification of the mitochondrial DNA common deletion in presbycusis," *Laryngoscope*, vol. 119, no. 6, pp. 1184–1189, 2009.
- [27] A. Markaryan, E. G. Nelson, and R. Hinojosa, "Major arc mitochondrial DNA deletions in cytochrome c oxidase-deficient human cochlear spiral ganglion cells," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 130, no. 7, pp. 780–787, 2010.
- [28] N. Fischel-Ghodsian, Y. Bykhovskaya, K. Taylor et al., "Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency on mitochondrial mutations," *Hearing Research*, vol. 110, no. 1-2, pp. 147–154, 1997.
- [29] J. Menardo, Y. Tang, S. Ladrech et al., "Oxidative stress, inflammation, and autophagic stress as the key mechanisms of premature age-related hearing loss in SAMP8 Mouse Cochlea," *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 16, no. 3, pp. 263–274, 2012.
- [30] H. Jiang, A. E. Talaska, J. Schacht, and S. Sha, "Oxidative imbalance in the aging inner ear," *Neurobiology of Aging*, vol. 28, no. 10, pp. 1605–1612, 2007.
- [31] E. M. Keithley, C. Canto, Q. Y. Zheng, X. Wang, N. Fischel-Ghodsian, and K. R. Johnson, "Cu/Zn superoxide dismutase and age-related hearing loss," *Hearing Research*, vol. 209, no. 1-2, pp. 76–85, 2005.
- [32] S. L. McFadden, D. Ding, A. G. Reaume, D. G. Flood, and R. J. Salvi, "Age-related cochlear hair cell loss is enhanced in mice lacking copper/zinc superoxide dismutase," *Neurobiology of Aging*, vol. 20, no. 1, pp. 1–8, 1999.
- [33] D. Coling, S. Chen, L. Chi, S. Jamesdaniel, and D. Henderson, "Age-related changes in antioxidant enzymes related to hydrogen peroxide metabolism in rat inner ear," *Neuroscience Letters*, vol. 464, no. 1, pp. 22–25, 2009.
- [34] K. K. Ohlemiller, S. L. McFadden, D.-L. Ding, P. M. Lear, and Y.-S. Ho, "Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (*Gpx1*) increases noise-induced hearing loss in mice," *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 1, no. 3, pp. 243–254, 2000.
- [35] A. Kashio, A. Amano, Y. Kondo et al., "Effect of vitamin C depletion on age-related hearing loss in SMP30/GNL knockout

- mice," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 390, no. 3, pp. 394–398, 2009.
- [36] S. Someya, J. Xu, K. Kondo et al., "Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is mediated by Bak-dependent mitochondrial apoptosis," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 46, pp. 19432–19437, 2009.
- [37] G. C. Kujoth, A. Hiona, T. D. Pugh et al., "Medicine: mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging," *Science*, vol. 309, no. 5733, pp. 481–484, 2005.
- [38] A. Trifunovic, A. Wredenberg, M. Falkenberg et al., "Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase," *Nature*, vol. 429, no. 6990, pp. 417–423, 2004.
- [39] S. Someya, T. Yamasoba, G. C. Kujoth et al., "The role of mtDNA mutations in the pathogenesis of age-related hearing loss in mice carrying a mutator DNA polymerase γ ," *Neurobiology of Aging*, vol. 29, no. 7, pp. 1080–1092, 2008.
- [40] T. Wenz, "Mitochondria and PGC-1 α in aging and age-associated diseases," *Journal of Aging Research*, vol. 2011, Article ID 810619, 2011.
- [41] X. Zhao, J. Sun, Y. Hu et al., "The effect of overexpression of PGC-1 α on the mtDNA4834 common deletion in a rat cochlear marginal cell senescence model," *Hearing Research*, vol. 296, pp. 13–24, 2013.
- [42] N. Mizushima and M. Komatsu, "Autophagy: renovation of cells and tissues," *Cell*, vol. 147, no. 4, pp. 728–741, 2011.
- [43] A. Terman and U. T. Brunk, "Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology," *Cardiovascular Research*, vol. 68, no. 3, pp. 355–365, 2005.
- [44] A. Y. Seo, A. Joseph, D. Dutta, J. C. Y. Hwang, J. P. Aris, and C. Leeuwenburgh, "New insights into the role of mitochondria in aging: mitochondrial dynamics and more," *Journal of Cell Science*, vol. 123, no. 15, pp. 2533–2542, 2010.
- [45] B. Gopinath, V. M. Flood, C. M. McMahon et al., "Dietary antioxidant intake is associated with the prevalence but not incidence of age-related hearing loss," *Journal of Nutrition, Health and Aging*, vol. 15, no. 10, pp. 896–900, 2011.
- [46] C. Spankovich, L. J. Hood, H. J. Silver, W. Lambert, V. M. Flood, and P. Mitchell, "Associations between diet and both high and low pure tone averages and transient evoked otoacoustic emissions in an older adult population-based study," *Journal of the American Academy of Audiology*, vol. 22, no. 1, pp. 49–58, 2011.
- [47] Y. H. Choi, "Antioxidant vitamins and magnesium and the risk of hearing loss in the US general population," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 99, no. 1, pp. 148–155, 2014.
- [48] M. D. Seidman, "Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis," *Laryngoscope*, vol. 110, no. 5 I, pp. 727–738, 2000.
- [49] M. D. Seidman, M. J. Khan, W. X. Tang, and W. S. Quirk, "Influence of lecithin on mitochondrial DNA and age-related hearing loss," *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, vol. 127, no. 3, pp. 138–144, 2002.
- [50] T. Le and E. M. Keithley, "Effects of antioxidants on the aging inner ear," *Hearing Research*, vol. 226, no. 1-2, pp. 194–202, 2007.
- [51] S. E. Heman-Ackah, S. K. Juhn, T. C. Huang, and T. S. Wiedmann, "A combination antioxidant therapy prevents age-related hearing loss in C57BL/6 mice," *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, vol. 143, no. 3, pp. 429–434, 2010.
- [52] S. Sha, A. Kanicki, K. Halsey, K. A. Wearne, and J. Schacht, "Antioxidant-enriched diet does not delay the progression of age-related hearing loss," *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 5, article 1010, pp. e15–e16, 2012.
- [53] R. Weindruch, P. H. Naylor, A. L. Goldstein, and R. L. Walford, "Influences of aging and dietary restriction on serum thymosin(α 1) levels in mice," *Journals of Gerontology*, vol. 43, no. 2, pp. B40–B42, 1988.
- [54] R. S. Sohal, H. Kua, S. Agarwal, M. J. Forster, and H. Lal, "Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses: during aging and in response to food restriction in the mouse," *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 74, no. 1-2, pp. 121–133, 1994.
- [55] S. Melov, D. Hinerfeld, L. Esposito, and D. C. Wallace, "Multi-organ characterization of mitochondrial genomic rearrangements in ad libitum and caloric restricted mice show striking somatic mitochondrial DNA rearrangements with age," *Nucleic Acids Research*, vol. 25, no. 5, pp. 974–982, 1997.
- [56] M. P. Mattson, W. Duan, and Z. Guo, "Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms," *Journal of Neurochemistry*, vol. 84, no. 3, pp. 417–431, 2003.
- [57] S. Someya, M. Tanokura, R. Weindruch, T. A. Prolla, and T. Yamasoba, "Effects of caloric restriction on age-related hearing loss in rodents and rhesus monkeys," *Current Aging Science*, vol. 3, no. 1, pp. 20–25, 2010.
- [58] S. Someya, T. Yamasoba, R. Weindruch, T. A. Prolla, and M. Tanokura, "Caloric restriction suppresses apoptotic cell death in the mammalian cochlea and leads to prevention of presbycusis," *Neurobiology of Aging*, vol. 28, no. 10, pp. 1613–1622, 2007.
- [59] Z. Du, Y. Yang, Y. Hu et al., "A long-term high-fat diet increases oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the inner ear of d-galactose-induced aging rats," *Hearing Research*, vol. 287, no. 1-2, pp. 15–24, 2012.
- [60] S. Someya, W. Yu, W. C. Hallows et al., "Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under Caloric Restriction," *Cell*, vol. 143, no. 5, pp. 802–812, 2010.

聴覚に関わる社会医学的諸問題

「加齢に伴う聴覚障害」

山嵜達也¹⁾, 越智 篤²⁾

¹⁾東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能講座耳鼻咽喉科学分野

²⁾亀田総合病院耳鼻咽喉科

要旨：加齢に伴う聴覚障害では、末梢聴覚、中枢聴覚、認知の三つの機能が複合的に障害されている。老人性難聴では聴力は高音域から閾値上昇し、難聴の進行は年と共に加速し、個人差が大きいことが知られる。語音明瞭度は聴覚レベルに応じて悪化するが、高齢になるほど聴力レベルよりも悪化する傾向にある。耳音響放射や聴性脳幹反応は主に聴力レベルに応じて障害されるが、年齢自体の影響も見られる。Gap detectionなどで評価できる時間分解能も加齢により悪化する。難聴のために日常生活上の会話に不自由を感じる場合には補聴器装用が治療の第一選択となる。補聴効果が無くなった場合は人工内耳が高齢者においても有用であるが、装用開始年齢が高齢であるほど術後の聴取成績が悪い傾向にある。加齢に伴う聴覚障害に対しては不要な強大音曝露の回避や動脈硬化の予防や治療などが有用と考えられる。また聴覚に基づく認知訓練が時間分解能の改善に役立つ可能性も示唆されている。

—キーワード—

老人性難聴, 聴覚検査, 人工内耳, 時間分解能

はじめに

老人性難聴は加齢に伴い生じる聴覚障害の総称であり、純音聴力閾値の低下、(特に騒音下での)語音聴取能の低下、聴覚情報の中枢処理遅延、音源認知の障害などが知られる。この結果、日常会話、音楽聴取、社会生活活動などにおいて困難を感じることになる。

加齢に伴う聴覚障害には、大きく分けて三つの要素、すなわち①末梢聴覚の機能低下、②中枢聴覚の機能低下、③認知機能全般の低下、が関与している。高齢者が聞き取りの障害を訴える場合にはこれら末梢・中枢・認知の三機能が複合的に障害されていると考える必要がある¹⁾。日常診療でよく耳にする「雑音の中でうまく会話が聞き取れない」という訴えは、若年の内耳性難聴症例でも同様に雑音下聴

取が障害されることから、末梢聴覚の機能低下が主に影響していると考えられる。一方、空間聴や音源分離の機能が脳幹にあることから中枢聴覚の障害も(雑音下)聴取を低下させる原因となる。また認知機能の低下も音源への注意に影響し、雑音下聴取がより困難になると推測されている。実際、難聴者や雑音下聴取の悪い被験者は認知機能が低いとの報告も存在している²⁾。また逆に難聴の程度と認知症の相関^{3,4)}も認められ、うつ⁵⁾、社会的孤立、低い自己評価⁶⁾との相関も報告されている。

加齢による聴覚障害の評価においては、蝸牛障害を少なからず伴うため、聴覚中枢だけを評価することは困難とされている。本稿ではこの限界を考慮した上で、加齢に伴う聴覚障害につき、老人性難聴を中心にレビューする。

疫学およびリスク因子

2003年 JAMA に掲載された Yueh ら⁷⁾ の総説では、65歳以上の25~40%、75歳以上の40~66%、85歳以上の80%以上において、加齢に伴う難聴があると推定されている。韓国の2000年の報告⁸⁾では、500, 1,000, 2,000, 4,000Hz の6分法平均気導聴力レベルが27dBHL以上の割合は65歳以上で37.8%、41dBHL以上は8.3%である。内田ら⁹⁾は「国立長寿医療センター 老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」データを検討し、WHO の聴力障害基準に従い、500, 1,000, 2,000, 4,000Hz の会話音域4周波数平均気導聴力レベルを基準とした良聴耳聴力レベルが25dBHLを超えた場合を「難聴あり」として、第6次調査(2008-2010年)参加者の難聴有病率を集計した。その結果を図1に示すが、難聴有病率は60~64歳までは徐々に増加し、65歳以上で急速に増加する傾向が見て取れる。なおいずれの年代においても男性の有病率が女性より高いが、有意差は65~69歳でのみ見られている。この結果をもとに65歳以上の全国難聴有病者数を推計すると1655万程度であり、また「耳疾患の既往なし」「職場騒音の就労歴なし」と答えた者のみの集計結果から計算すると1569万人超と推計されるという。この数は膨大であり、加齢に伴う難聴にどのように対処していくかが国民的課題である事が認識される。

一方、この高い難聴の頻度は先進国にのみ見られる可能性も高い。Rosen ら¹⁰⁾ はスーダンに住む Mabaan 族の聴力検査を行い、高齢に至るまで聴力

が明らかに良く保たれていることを報告している。この地域は特に静かな場所であり、人種の差(肌色の差)や遺伝的素因の影響もあると思われるが、先進国における老人性難聴では純粋な老化に加え、環境要因が大きく影響していることが示唆される。

一般に老人性難聴の発症や程度に影響する因子としては、遺伝要因のほか、人種差、騒音曝露歴、喫煙、飲酒、糖尿病・循環器疾患等の合併、性ホルモンなどが挙げられている¹¹⁾。遺伝的要因の関与は0.35-0.55と推定されており、また黒人の方が白人より難聴の程度が軽い事も知られている¹²⁾。NILS-LSAにおいては、動脈硬化や肥満に関与する遺伝子多型の関与が示唆されている¹³⁾。遺伝子多型ではエンドセリン1、脂肪酸結合蛋白2、ミトコンドリア脱共役蛋白2などが報告されている^{12,14)}が、その多くが動脈硬化や酸化ストレスと関与するものであることは興味深い。遺伝外要因については、NILS-LSAでは騒音曝露歴、内頸・腎動脈の動脈硬化、糖尿病などの関与が報告されている¹³⁾。文献的には、高血圧、心血管疾患、脳血管疾患、喫煙、糖尿病、騒音曝露等との相関が報告されている¹²⁾。

加齢に伴う聴覚変化の特徴

1) 純音聴力検査

多数例を用いて加齢に伴う純音聴力閾値の変化を調べた報告はいくつかある¹⁵⁻¹⁸⁾が、ほぼ同様の傾向である。図2に立木ら¹⁹⁾の検討における、30歳代から5歳ごとの年齢別聴力(平均)を示す。この図からわかる特徴は二つある。一つは聴力が初期には高

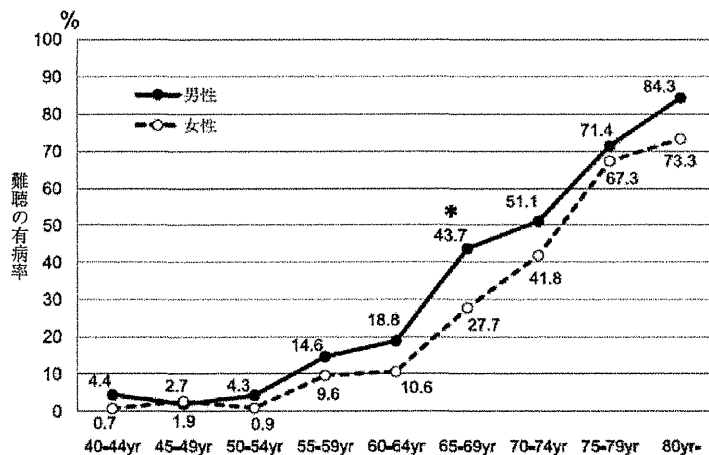


図1 NILS-LSAにおける難聴の有病率 * : p<0.05 (文献9より改変)

周波数域から障害され、難聴が進行するにつれ低音から中音域まで障害されることである。二つめは聴力の進行が年をとるほど加速する傾向にあることであり、その傾向は高周波数ほど明らかである。またこの他に三つめの特徴として難聴に個人差が大きいことも挙げられる。さらに男女差が存在する事も良く知られている。図3に男性と女性の年齢別平均聴力を示す¹⁷⁾。同年齢では男性が女性よりも聴力が悪い傾向にある^{9,17)}が、最近では以前の報告より男女差は縮まりつつあるとされ¹⁵⁾、男女の生活様式の近

似化などの影響も示唆される。

2) 語音明瞭度

本邦において語音明瞭度と年齢の関係を調べた報告、特に感音難聴者を対象とした報告は多くない。下田¹⁸⁾は65歳以上の360耳(65-69歳160耳、70-74歳92耳、75-79歳64耳、80歳以上44耳)の語音弁別能について、57S語表を用いて1000Hz純音のMCLレベルで聴取した時の語音明瞭度として調べた。これら4年代群では平均聴力は年齢とともに低下し、語音弁別能もそれぞれ81.0%、71.3%、67.2%、55.9%であった。すべての群で平均聴力レベルと語音弁別能に有意な相関がみられたが、若年齢群の高音漸傾型感音難聴者120例と比較すると聴力閾値上昇に伴う語音弁別能の悪化がより顕著であった。すなわち、語音明瞭度は聴力閾値上昇に伴って悪化するが、さらに年齢の要素も加わるという結果であった。下田¹⁸⁾は、方向感も加齢に伴い悪化するが、方向感の成績と語音弁別能は従属事象であると報告している。前田ら²⁰⁾も感音難聴者329例の平均聴力レベルと語音明瞭度の関係を年齢別に検討し、平均聴力レベルが30-60dBHL台では年齢が上昇すると明瞭度が低下する傾向にあり、30、40、50dB台では70歳代と80歳代で有意差があり、60dBHL台では60歳代と70歳代で有意差があったと報告している(図

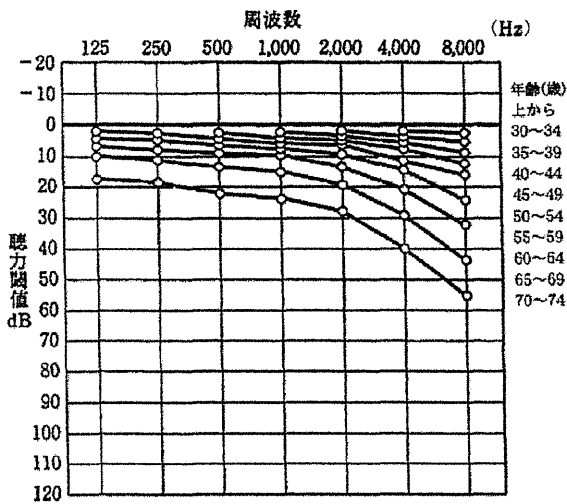


図2 年齢ごとの平均聴力(文献19より改変)

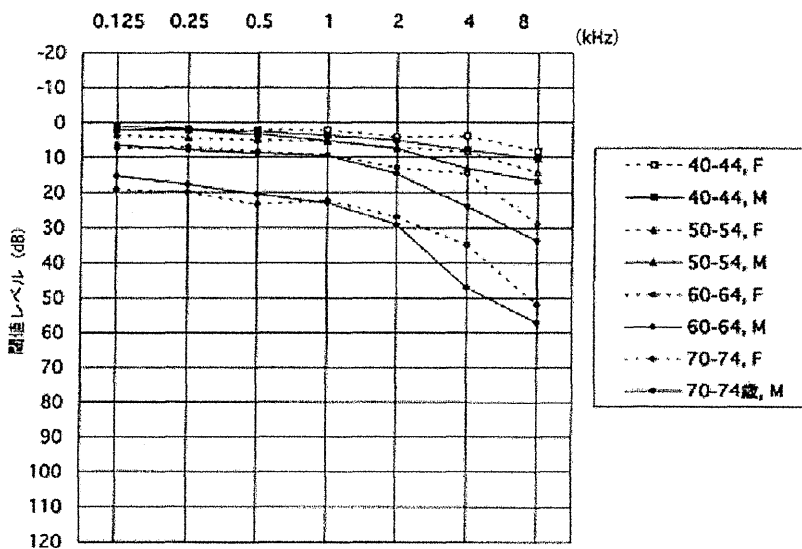


図3 加齢による聴力の変化の男女の違い(文献17より改変)
どの年齢群でも男性の方が女性より聴力が悪い傾向にあるが、その差は大きくない。

4)。

騒音下において語音聴取能が悪化することはよく知られた現象であり、海外では多くの研究があるが、本邦での報告は少ない。廣田ら²¹⁾は平均聴力レベル 40dBHL 以下の高齢者48例 (60, 70, 80歳台がそれぞれ16例) と聴力正常成人 (20-22歳) で騒音下の聴取能を調べた。この対象では、67S 語表の語音弁別能に若年者と高齢者の差は少なかったが、最高語音明瞭度条件で騒音を負荷すると、高齢者は若年者に比べ、より少ない音圧でのスピーチノイズ負荷で明瞭度が低下し、最高語音明瞭度より 20-25 dB 低い音圧条件での語音明瞭度では騒音負荷による明瞭度低下はより顕著であった。Frisna ら²²⁾は若年 (18-39歳) 正常聴力10例、高齢 (60-81歳) 40例 (正常聴力10例、高音域難聴30例 (聴力閾値の上昇程度により10例ごと3群にさらに分類)) を対象に、spondee word と2種類の target word (それが推測されやすい文章と推測されにくい文章の中の2種類) を聞かせ、speech reception threshold (SRT) を求めた。なおこの対象者では単語聴取は全例96-100%の正答であった。その結果、SRT は聴力正常者では若年と高齢者で差はなかったが、高齢者では高音域の閾値が上昇すると SRT も上昇した。さらに SRT の 30dB 上の音圧での聴取成績が50%になる multi-talker noise の音圧を求めたところ、正常聴力者では若年者が高齢者よりも S/N 比が低く、年齢が騒音下の聴取に影響することが示された。高齢者の群間比較では高音域の聴力閾値が上昇するほど S/N 比が増加し、特に推測しにくい文章中の target word でその傾向が明らかであった。この結果は年齢の他に聴力閾値上昇も騒音下の聴取に影響することを示唆している。

3) 耳音響放射

加齢により耳音響放射に影響が出る事はよく知られ、自発耳音響放射 (spontaneous otoacoustic emissions (SOAE)) の出現率も加齢とともに減少する。例えば Mazelová ら²³⁾は高音漸傾型感音難聴を示す高齢者30例 (67-93歳) と若年30例 (19-27歳) を比較したところ、若年では53%の耳に SOAE がみられたが、高齢者では3耳のみ (5%) であったとしている。

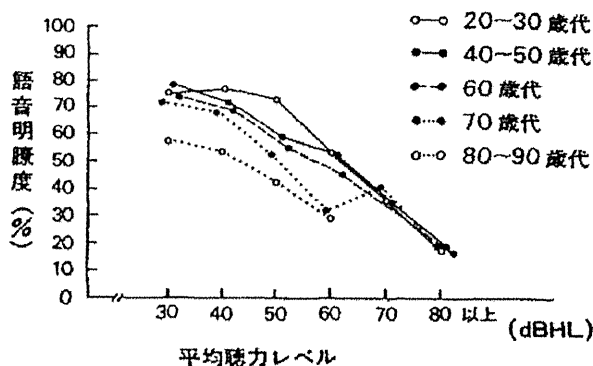


図4 年代別における平均聴力レベルと語音明瞭度の関係 (文献20から改変)

70歳以上の群は若年齢群と比較すると平均聴力に比べて語音明瞭度が悪い傾向にある。

誘発耳音響放射 (transitory evoked otoacoustic emissions (TEOAE)) についても加齢とともに反応レベルが低下し、検出率が下がることが知られている。上述の Mazelová ら²³⁾の検討では reproducibility が60%以上を反応ありとすると、若年者の97%で反応が得られたのに対し、高齢者では55%であり、TEOAE レベルも高齢者で有意に減少していた。同様の報告は他にも多く、例えば Bonfils ら²⁴⁾は60歳までは100%で TEOAE は記録できたがそれ以降は35%であったと報告している。本邦でも同様の傾向が報告されており、例えば大内ら²⁵⁾は 125Hz~8kHz の7周波数の聴力レベルがすべて 30dBHL 以内の41名52耳 (6~73歳: 平均40.0歳) を対象として、500Hz~4kHz のトーンバースト刺激による TEOAE に対する加齢の影響を検討したところ、TEOAE の最大振幅に対する加齢の明らかな影響は認められないが、加齢に伴い見かけ上の閾値は明らかに上昇すると報告している。

歪成分耳音響放射 (distortion product otoacoustic emissions (DPOAE)) も加齢により反応が低下することが知られている^{23,26)}。高橋ら²⁷⁾は10歳から69歳までの32名58耳で DPOAE を解析 ($f_2/f_1=1.2$, $P_1=P_2$) し、60歳代では 70dB SPL などの高い入力音圧では良好に検出されるが、低い入力音圧ではノイズレベルまで低下すること、純音聴力レベルでは有意差が無い場合でも10歳代と50歳、60歳代との間で DPOAE 検出閾値に有意な差があることを報告している。

耳音響放射の反応低下には年齢自体が影響するのか、加齢に伴う聴力閾値の上昇が影響するのか、議論のあるところである。これまでの多くの報告ではその聴力が若年者と差が無いとされている高齢者でもわずかながら難聴が存在していることや報告の症例数が少ないことが結果や解釈の違いに影響している。例えば TEOAE に関する 71 耳（正常聴力 47 耳、老人性難聴 24 耳）を検討した最近の報告では、TEOAE は年齢とより相関が強いが、聴力レベルも一定の影響をするとされている²⁸⁾。しかし多数例の報告では年齢自体より、聴力閾値の影響が大きいとされている。Cliento ら²⁶⁾ は Framingham cohort に参加した 486 例（男性 209 例 36-82 歳、女性 277 例 31-80 歳）を調べ、DPOAE の振幅低下は年齢より聴力閾値に有意に相関すると報告した。Hoth ら²⁹⁾ は通常臨床でのさらに多数例（0 歳から 90 歳までの 5142 名）のデータを用い、聴力、TEOAE、DPOAE の得られた 5424 耳を解析した。1-4kHz の聴力閾値が 10dBHL 以下の群と年齢相当に閾値上昇した群に分けたところ、どちらの群でも OAE の振幅は年齢とともに悪化したが、聴力正常群では 3、4kHz での DPOAE でのみ反応低下が明らかであったのに対し、難聴群では TEOAE の振幅低下は明らかで、DPOAE は全周波数で反応が低下し高周波数ほど顕著であったと報告している。これら多数例の検討結果から、少なくとも DPOAE における高齢者の反応低下は年齢よりも聴力閾値上昇を主に反映することが示唆される。

4) 聴性脳幹反応

加齢の聴性脳幹反応 (auditory brainstem response (ABR)) に対する影響は 30 年ほど前を中心に多くの検討がなされたが、その結果は方法や対象によりやや異なっている³⁰⁾。ABR における閾値は聴力閾値の上昇により上昇するが、両者の差は若年者に比べ高齢者で大きいと報告されている。例えば 1、2、4kHz のトーンピップを用いた場合の差は若年者では 12、7.5、8dB であったのに対し高齢者では 17.5、18、21dB であったという³⁰⁾。この理由としてラセン神経節細胞数の低下や神経興奮同期性の低下が考えられている。また各波の振幅についても高齢者で低下するという報告が多い³⁰⁾。

各波の絶対潜時については高齢者で延長する傾向にあるという報告が多い。一方波間潜時については報告間に差が大きい。若年者に比べて高齢者では V 波潜時も I-V 波間潜時も延長するという報告^{31,32)} もあるが、波間潜時は延長しないという報告も多い^{30,33)}。横小路と加我³⁴⁾ は難聴を訴える 70 歳以上の高齢者 47 人 94 耳を検討し、I-V 波間潜時が延長していたのは 5 耳 (5.3%) であったと報告している。また波間潜時の延長があるという報告においても、それが年齢によるものか聴力閾値の上昇によるものか、異なった意見が多い（詳細は Boetther³⁰⁾ の総説を参照されたい）。

5) Temporal Gap Detection 検査等

高齢者では通常末梢聴覚障害を伴うため中枢聴覚機能のみを評価するのが難しい。上述した日常臨床で用いられている聴覚検査では高齢者の聴覚中枢のみを評価することはできない。主に蝸牛の基板振動に基づくと考えられる聴覚の周波数分解能とは異なり、聴覚の時間分解能は蝸牛神経以降の中枢機能に基づいていると考えられており、聴覚心理学実験では末梢機能に関わらず聴覚中枢の時間情報処理能は加齢に伴い低下し、それが語音明瞭度に影響するとされている。一般的な検査ではないが、両耳間時間差 (ITD)、Binaural Masking Level Difference (BMLD)、Temporal Gap Detection (GD)、Voice Onset Time (VOT) などによる評価で時間分解能の障害傾向が報告されている³⁵⁾。前二者は両耳の時間情報比較、後二者は単耳の時間分解能であり、BMLD と VOT は speech を、ITD と GD は non-speech を見ているが、高齢者では感音難聴の有無によらず、これらすべてが障害されるとされる。なお単耳の時間分解能の低下は語音聴取低下の原因の一つになるが、non-speech と speech の時間分解能低下には異なるメカニズムが存在すると考えられている。

GD 検査は、広帯域雑音の中間に時間的な無音区間を挿入して、この無音区間 (Temporal Gap) が検知できるかどうかを計測する、非語音を用いた聴覚心理学的なタスクであり、正常若年者では（条件にもよるが）通常 3-5ms 程度の短い Temporal Gap まで検知できる。Mazelová ら²³⁾ は高音漸傾型感音

難聴を示す高齢者では検出時間が長く、SRTと相関するとした。Mooreら³⁶⁾は、純音聴力検査上閾値上昇のない高齢者と軽度閾値上昇のある高齢者のGD検査を施行し、閾値上昇のない高齢者においても若年者より検出閾値の増加がみられ、軽度難聴の高齢者と差がなかったと報告している。このように純音聴力検査閾値の上昇がほとんどない高齢者を用いることにより、末梢聴覚の影響を(ある程度)除いて中枢の影響を評価する手法は聴覚心理学的によく行われており、他の研究³⁷⁾でもGD閾値の増大が報告されていることから、末梢聴覚の障害の有無に関わらず、中枢聴覚における時間分解能は加齢とともに低下していると考えられる。このGD閾値の上昇がどのように高齢者の語音聴取能に関わっているかは明らかではないが、雑音下での聞き取りにおいて、雑音レベルが短い瞬間での語音聴取 (hearing in temporal dip) の低下に関わっていることが示唆されている³⁸⁾。

GD以外の聴覚心理学的タスクでも加齢変化が検討されている。例えば非語音タスクでは、刺激音の長さの弁別や両耳間時間差による方向感の認知が加齢性に低下することが確認されており、語音タスクではVOTの実験で高齢者は感度が低いことが報告されている。子音 [p] と子音 [b] は唇の閉鎖が開放された瞬間から母音が発生されるまでの時間VOTが長いか短いかにによって違いが聞き分けられているが、高齢者ではたとえオーディオグラムが正常に近くてもこのような破裂音・破擦音をVOTで聞き分ける感度が低くなり、パ行 [p] とバ行 [b] の聞き違いがおくと説明されている³⁵⁾。

Gap 検知は蝸牛神経の発火頻度の増減で示されるミリ秒単位での時間分解能を反映していると考えられている³⁷⁾が、聴覚中枢は蝸牛神経の発火のマイクロ秒単位での位相差(時間差)をとらえて処理する能力があり、たとえば両耳間時間差検知 (interaural time difference, ITD) は右聴覚路と左聴覚路でのわずかな位相のずれを聴覚中枢(上オリーブ複合体)が検知することで音の方向感を生成している³⁷⁾。これらのマイクロ秒単位の位相(時間)の差は、temporal fine structure (TFS, 時間微細構造)とよばれ、ヒトや動物におけるTFSの聴覚処理能力について様々な検討が繰り返されてい

る。我々はこのTFSを手掛かりにピッチ感覚を引き起こすといわれる音刺激を用いて、前期高齢者群においてITD検知閾およびTFS検知閾の低下を比較したところ、両耳のTFSを手掛かりとして方向感をひきおこすITD検知閾は有意な低下を示さなかったのに対し、片耳のTFSを手掛かりにピッチ知覚をひきおこすTFS検知閾値が有意に低下していた(Ochi et al, 投稿中)(図5)。後期高齢者ではITD検知閾も有意に低下すると言われており³⁸⁾、TFSの時間処理能の加齢に伴う低下はより複雑な形で起こることが示唆される。

6) 人工内耳聴取成績

一般に高齢者においても人工内耳装用により良好な聴取成績が得られると報告されている。しかし多数例での検討では加齢による影響が見られている。Lenarzら³⁹⁾は後天性難聴1,005例の成人を18~39歳(220例)、40~59歳(420例)、60~69歳(235例)、70歳以上(130例)に分け、聴取成績を調べた。なおこれらの群間には術前聴力レベルと失聴期間に差は無かった。その結果、人工内耳装用後の2年間の聴取成績の向上は、70歳以上の高齢者もその他の年齢群と同様であり、静寂下での単音節や文章聴取にも

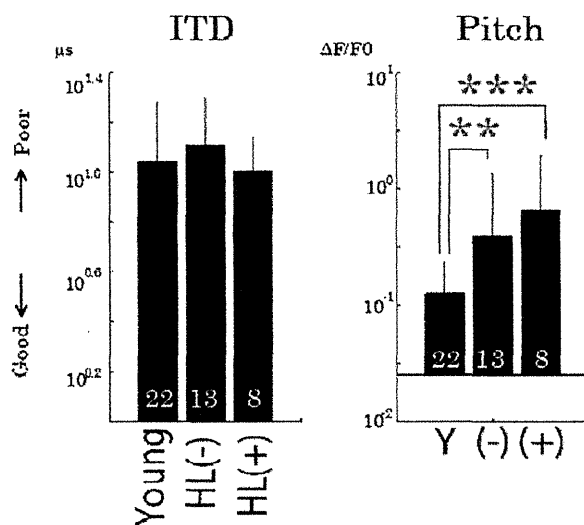


図5 若年(Young)群, 高齢で難聴のない群(HL-), 高齢で軽度感音難聴群(HL+)群における両耳間時差検知(ITD)とピッチ感覚 ITDタスクでは各群に差がないが、ピッチ感覚タスクでは有意差が見られる。
** : p<0.01, *** : p<0.001

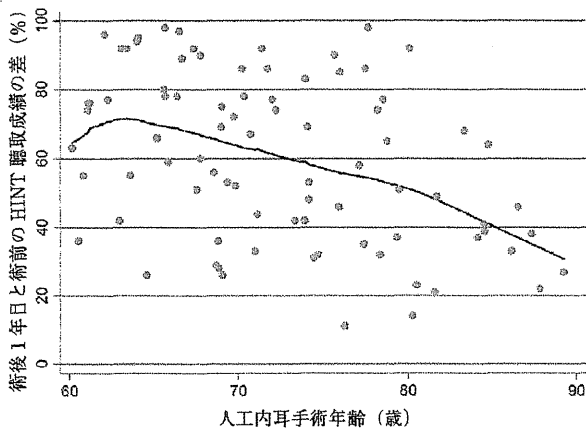


図6 人工内耳手術後1年目と術前におけるHINT聴取成績の差と手術年齢との関係（文献40より改変）
手術年齢が高くなるほど術後のHINT聴取成績の改善が少ない傾向にある。

差は無かったが、騒音負荷条件（S/N比+10dB）での文章聴取は70歳以上の高齢者群で有意に悪化していた。Linら⁴⁰⁾は60歳以上で人工内耳手術を受けた445例中、術前と手術1年後に同じ条件でHINT（hearing in noise test）を受けた83例を解析したところ、高齢者になるにつれて術後の成績が悪いこと（図6）、手術前の聴取能が良いほど（40%以下の症例に対して40-60%の症例において）術後聴取成績が良いことを示した。これらの結果は、高齢人工内耳装用者の騒音下での語音聴取には年齢の影響は無視できないほど大きいことを示しており、高齢者の騒音下の語音聴取において後迷路・中枢聴覚の変化や注意・記憶と言った認知機能低下の影響が大きい事を示唆している。

なお高齢の人工内耳装用者において、装用年数が増すにつれ、すなわちより高齢になるにつれて聴取成績が低下するのかわかっていない。Dillonら⁴¹⁾は65歳以上で人工内耳手術を受け10年以上装用した14例につき、静寂下と騒音負荷での単語聴取成績を調べたところ、装用開始1年から5年の間に聴取成績はさらに向上し、5年から10年の間は安定していたと報告している。この結果は高齢者においても術後の装用経験により聴取成績は向上し、加齢による学習効果に対する悪影響は無い事を示唆している。ただし、さらに高齢になると聴取能が低下してくるかどうかについては今後検討が必要である。

老人性難聴の予防と対策

ヒトの老人性難聴の発症機序は動物とは必ずしも同じでないと考えられるが、疫学データや動物実験の結果からは、加齢に伴う蝸牛内の酸化ストレスによりミトコンドリアDNA変異が蓄積し、またミトコンドリア機能も悪化し、その結果有毛細胞、ラセン神経節細胞、血管条など聴覚機能に重要な細胞が障害を受けて難聴が進行性に生じると考えられている¹²⁾。この仮説に従うと、蝸牛内における過剰なfree radical産生の予防が重要ということになり、不必要な強大音への暴露を若いうちから極力避けることが勧められる。また騒音環境では蝸牛の酸素消費、すなわち血流の増加が必要となるが、動脈硬化があると十分な血流供給が障害されて相対的虚血、となり、さらに騒音曝露終了後の再灌流によるfree radicalの過剰産生を引き起こしやすいと考えられる。この意味から動脈硬化を予防することも重要と考えられ、生活習慣（食事、塩分、運動、禁煙など）に対する指導も必要である。高脂血症、糖尿病、高血圧症などを持病に持つ患者またはその予備軍では内科的治療などの早期介入も勧められる。free radicalを除去するサプリメント、特にミトコンドリア内で作用するものの摂取も予防効果が期待されているが、ヒトにおける老人性難聴予防効果のエビデンスはまだ無く、その検証は今後の課題である¹²⁾。なおこれらの予防的対応には難聴の進行を遅らせるという意味もあり、難聴が生じた後であっても一定の効果が期待される。

老人性難聴が生じて生活上の不具合を感じる場合、すなわちコミュニケーション障害が生じる場合、補聴器の活用が勧められる。アメリカの退役軍人を対象としてHearing Handicap Inventory in the Elderly（HHIE）やGeriatric Depression Scaleなどを用いて補聴器装用後1年間の経過を見た検討では、補聴器装用は認知機能、社会性、感情、鬱傾向、コミュニケーションに明らかに有益であったと報告されている⁴²⁾。横断研究であるBlue Mountains Eye Studyに参加した60歳以上1328名の検討でも、両側軽度難聴（500～4000Hzの平均が25-40dBHL）者で鬱の傾向が強く、1日1時間以上補聴器を装用する者では有意に鬱傾向は抑制されていると報告され

ている⁴³⁾。このように補聴器の有用性については言うまでもないが、特に「騒音下での聞き取りが悪い」ということに配慮し、ノイズリダクション機能を活用することが重要である。なお補聴器を両側に装用するか一側にするかという点について、一般的には両耳聴効果や騒音下聴取の改善を考慮して両耳装用が有利と思われるが、一側装用の方が聞き取りやすいという患者にも時に遭遇する⁴⁴⁾。Henkinら⁴⁵⁾は28例(平均72.8歳)の軽度から高度の両側感音難聴者に対し、右耳装用、左耳装用、両耳装用の三条件において、背後から与えた騒音(S/N比+10dB)下で正面から70dB SPLで与えた単語の聴取成績を評価したところ、71%の患者で両耳装用よりも片耳装用において成績が良かったと報告している。このように日常生活場面を想定した研究は本邦でも積極的に行う必要があろう。

会話においては時間分解能が障害されていることを念頭に置き、「ゆっくりと話してもらおう」ように指導する。また顔が良く見える位置で会話すると視覚情報も活用できる。時間分解能の機能低下は補聴器では補えないが、聴覚を用いた認知訓練である程度改善する可能性がある。Andersonら⁴⁶⁾は55-70歳の67例を対象に、トレーニング群では家庭で8週間のBrain Fitness cognitive trainingを用いて聴覚に基づいた認知訓練を行い、対照群は科学や歴史などの教育DVDを見て(注意してDVDを見るため)Multiple Choice Questionに答える訓練を行った。評価は6つのformantを持つ170msの[da]を刺激音とした脳幹反応(静寂下と騒音下(S/N比+10dB)で記録)、騒音下の単語聴取(S/N比0~25dB)、短期記憶などで行った。その結果、トレーニング群では騒音下のformant transitionに対応する時間が早くなり、短期記憶が向上し、騒音下聴取成績が改善し、脳幹反応のピークの騒音負荷による遅れも減少したが、対照群では効果は見られなかった。この結果は、聴覚に基づいた認知訓練が加齢に伴う時間分解能低下をある程度改善させうる可能性を示唆している。

ま と め

本稿では、加齢に伴う聴覚障害について、老人性難聴を中心に、また主に臨床に用いられている検査

を中心にレビューした。加齢に伴う聴覚障害は末梢聴覚障害に加えて中枢聴覚・認知の障害も加味され、極めて複雑な障害となっている。今後超少子高齢化を迎える日本において、高齢者の聴覚障害を適切に評価して対策を講じることがますます重要となってくる。騒音下での両耳聴や補聴器装用効果など日常生活を想定した評価・研究、老人性難聴予防に関する基礎研究・介入研究、日本人向けの聴覚認知訓練の開発など、我々の取り組むべき課題は多く残されている。

Age-related auditory disorder

Tatsuya Yamasoba, MD, PhD.¹⁾, Atsushi Ochi, MD.²⁾

¹⁾Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, University of Tokyo

²⁾Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Kameda General Hospital

Age-related auditory disorder is a complex disorder characterized by a decline in peripheral and central auditory and cognitive functions. Hearing thresholds, which begin to be elevated from higher frequencies, vary significantly among the subjects and the speed of the threshold elevation increases with age. Speech perception is affected in subjects with presbycusis, due mainly to their hearing loss, but is more severely so in patients of advanced age. Otoacoustic emissions and auditory brainstem responses are also impaired, mainly reflecting the subjects' hearing threshold elevations, and less significantly, their age. Auditory temporal processing, which can be evaluated by psychoacoustic tests such as the gap detection test, is also deteriorated in elderly subjects. For elderly subjects with difficulty in speech communication in daily life, hearing aid (HA) is the treatment of choice. When HAs no longer provide benefit, cochlear implantation is the treatment of choice; excellent results of cochlear implantation have been demonstrated even in eld-

erly subjects, although those who are older at implantation tend to show lower speech understanding scores postoperatively. It is considered important to avoid unnecessary exposure to loud noises and to prevent/treat atherosclerosis in order to prevent age-related auditory disorder. Auditory-based cognitive training may be useful to restore age-related deficits in temporal processing.

参考文献

- 1) Humes LE, Dubno JR, Gordon-Salant S, et al: Central Presbycusis. A Review and Evaluation of the Evidence. *J Am Acad Audiol* **23**: 635-666, 2012
- 2) Gates GA, Beiser A, Rees TS, et al: Central auditory dysfunction may precede the onset of clinical dementia in people with probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* **50**: 482-488, 2002
- 3) Uhlmann RF, Larson EB, Rees TS, et al: Relationship of hearing impairment to dementia and cognitive dysfunction in older adults. *JAMA* **261**: 1916-1919, 1989
- 4) Gates GA, Cobb JL, Linn RT, et al: Central auditory dysfunction, cognitive dysfunction, and dementia in older people. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **122**: 161-167, 1996
- 5) Carabellese C, Appollonio I, Rozzini R, et al: Sensory impairment and quality of life in a community elderly population. *J Am Geriatr Soc* **41**: 401-407, 1993
- 6) Mulrow CD, Aguilar C, Endicott JE, et al: Association between hearing impairment and the quality of life of elderly individuals. *J Am Geriatr Soc* **38**: 45-50, 1990
- 7) Yueh B, Shapiro N, MacLean CII, et al: Screening and management of adult hearing loss in primary care: scientific review. *JAMA* **289**: 1976-1985, 2003
- 8) Kim HN, Kim SG, Lee HK, et al: Incidence of presbycusis of Korean population in Seoul, Kyunggi and Kangwon provinces. *J Korean Med Sci* **15**: 580-584, 2000
- 9) 内田育恵, 杉浦彩子, 中島 務, 他: 全国高齢難聴者数推計と10年後の年齢別難聴発症率—老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSAより)。日本老年医学会雑誌 **49**: 222-227, 2012
- 10) Rosen S, Beragman M, Plester D, et al: Presbycusis study of a relatively noise-free population in the Sudan. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **71**: 727-743, 1962
- 11) Van Eyken E, Van Camp G, Van Laer L: The complexity of age-related hearing impairment: contributing environmental and genetic factors. *Audiol Neurootol* **12**: 345-358, 2007
- 12) Yamasoba T, Lin FR, Someya S, et al: Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. *Hear Res* **303**: 30-38, 2013
- 13) 下方浩史: 高齢者の聴力に個人差が大きいのは何故か—全身の老化との関係において—。Audiology Japan **51**: 177-184, 2008
- 14) Uchida Y, Sugiura S, Ando F, et al: Molecular genetic epidemiology of age-related hearing impairment. *Auris Nasus Larynx* **38**: 657-665, 2011
- 15) 岡本牧人: 老人性難聴の特徴。JOINS **5**: 1723-1727, 1989
- 16) 八木昌人, 川端五十鈴, 佐藤恒正, 他: 高齢者の聴力の実態について。日耳鼻 **99**: 869-874, 1996
- 17) 立木 孝, 笹森史朗, 南吉 昇, 他: 日本人聴力の加齢変化の研究。Audiology Japan **45**: 241-250, 2002
- 18) 下田雄丈: 老年者における聴覚研究。日耳鼻 **98**: 1426-1439, 1995
- 19) 立木 孝, 一戸孝七: 加齢による聴力悪化の計算式。Audiology Japan **46**: 235-240, 2003
- 20) 前田知佳子, 広田栄子, 小寺一興: 感音性難聴者における語音明瞭度と補聴器使用の年齢別検討。Audiology Japan **33**: 215-219, 1990
- 21) 廣田栄子, 武智司尾子, 吉川千絵, 他: 高齢者における騒音下の語音明瞭度の検討。Audiology Japan **45**: 443-444, 2002
- 22) Frisina DR, Frisina RD: Speech recognition in

- noise and presbycusis: relations to possible neural mechanisms *Hear Res* **106**: 95-104, 1997
- 23) Mazelová J, Popelar J, Syka J: Auditory function in presbycusis: peripheral vs. central changes *Experimental Gerontology* **38**: 87-94, 2003
- 24) Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A: Evoked otoacoustic emissions: normative data and presbycusis. *Audiology* **27**: 27-35, 1988
- 25) 大内利昭, 小形 章, 増野博康, 他: 誘発耳音響放射に対する加齢の影響。 *Otol Jpn* **1**: 24-27, 1991
- 26) Cilento BW, Norton SJ, Gates GA: The effects of aging and hearing loss on distortion product otoacoustic emissions. *Otolaryngol Head Neck Surg* **129**: 382-389, 2003
- 27) 高橋 辰, 池田勝久, 高坂知節, 他: 歪成分耳音響放射に及ぼす年齢の影響。 *日耳鼻* **99**: 978-984, 1996
- 28) Keppler H, Dhooge I, Corthals P, et al: The effects of aging on evoked otoacoustic emissions and efferent suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Clin Neurophysiol* **121**: 359-365, 2010
- 29) Iloth S, Gudmundsdottir K, Plinkert P: Age dependence of otoacoustic emissions: the loss of amplitude is primarily caused by age-related hearing loss and not by aging alone. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **267**: 679-690, 2010
- 30) Boettcher FA: Presbycusis and the auditory brainstem response. *J Speech Lang Hear Res* **45**: 1249-1261, 2002
- 31) Rowe MJ 3rd: Normal variability of the brainstem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **44**: 459-470, 1978
- 32) Jerger J, Hall J: Effects of age and sex on auditory brainstem response. *Arch Otolaryngol* **106**: 387-391, 1980
- 33) Martini A, Comacchio F, Magnavita V: Auditory evoked responses (ABR, MLR, SVR) and brain mapping in the elderly. *Acta Otolaryngol Suppl* **476**: 97-103, 1990
- 34) 横小路雅文, 加我君孝: 70歳以上の高齢者の純音聴力, ABR, 語音明瞭度について。 *Audiology Japan* **37**: 475-476, 1994
- 35) Strouse, A, Ashmed DH, Ohde RN, et al: Temporal processing in the aging auditory system. *J Acoust Soc Am* **104**: 2385-2399, 1998
- 36) Moore BC, Peters RW, Glasberg BR: Detection of temporal gaps in sinusoids by elderly subjects with and without hearing loss. *J Acoust Soc Am* **92**: 1923-1932, 1992
- 37) Moore BCJ: Cochlear hearing loss, physiological, psychological and technical issues (2nd). John Wiley and Sons, 2007, pp117-142
- 38) Dobрева MS, O'Neill WE, Paige GD: Influence of aging on human sound localization. *J Neurophysiol* **105**: 2471-2486, 2011
- 39) Lenarz M, Sönmez H, Joseph G, et al: Cochlear implant performance in geriatric patients. *Laryngoscope* **122**: 1361-1365, 2012
- 40) Lin FR, Chien WW, Li L, et al: Cochlear implantation in older adults. *Medicine* **91**: 229-241, 2012
- 41) Dillon MT, Buss E, Adunka MC, et al: Long-term speech perception in elderly cochlear implant users. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* **139**: 279-283, 2013
- 42) Mulrow CD, Tuley MR, Aguilar C: Sustained benefits of hearing aids. *J Speech Hear Res* **35**: 1402-1405, 1992
- 43) Gopinath B, Wang JJ, Schneider J, et al: Depressive symptoms in older adults with hearing impairments: the Blue Mountains Study. *J Am Geriatr Soc* **57**: 1306-1308, 2009
- 44) Pacala JT, Yueh B: Hearing deficits in the older patient: "I didn't notice anything". *JAMA* **307**: 1185-1194, 2012
- 45) Henkin Y, Waldman A, Kishon-Rabin L, et al: The benefits of bilateral versus unilateral amplification for the elderly: are two always better than one? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* **18**: 201-216, 2007
- 46) Anderson S, White-Schwoch T, Parbery-Clark

A, et al: Reversal of age-related neural timing delays with training. Proc Natl Acad Sci USA **110**: 4357-4362, 2013

(2013年12月27日受稿 2014年1月5日受理)

別冊請求先: 〒113-8655

文京区本郷7-3-1

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

山嵜達也

Tatsuya Yamasoba

Department of Otolaryngology and
Head and Neck Surgery, University of
Tokyo

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-
8655, Japan

難聴の基礎と臨床

Hearing Loss : Basic knowledge into Clinical Practice

山嵜 達也

Tatsuya Yamasoba

(東京大学医学系研究科外科学専攻耳鼻咽喉科学分野教授)

E-mail : tyamasoba-tky@umin.ac.jp

Class

専門医向け



Key Words

- 老人性難聴
- 有毛細胞
- ラセン神経節
- 血管条
- 騒音

Summary

The ear has external, middle, and inner portions. Conductive deafness occurs due to abnormalities in the external or middle ear, while sensorineural deafness occurs when there is damage to the inner ear (cochlea), or to the nerve pathways from the inner ear to the auditory cortex. Age-related hearing loss (AHL), also known as presbycusis, is a type of sensorineural deafness, which is characterized by a decline of auditory function, such as increased hearing thresholds and poor frequency resolution. The primary pathology of AHL includes the hair cells, stria vascularis, and afferent spiral ganglion neurons as well as the central auditory pathways. A growing body of evidence in animal studies has suggested that cumulative effect of oxidative stress could induce damage to macromolecules such as mitochondrial DNA (mtDNA) and that the resulting accumulation of mtDNA mutations/deletions and decline of mitochondrial function play an important role in inducing apoptosis of the cochlear cells, thereby the development of AHL. Epidemiological studies have demonstrated risk factors of AHL, including noise exposure, genetic predisposition, and health co-morbidities such as atherosclerosis. Exposure to noise is known to induce excess generation of reactive oxygen species (ROS) in the cochlea, and cumulative oxidative stress can be enhanced by relatively hypoxic situations resulting from the impaired homeostasis of cochlear blood supply due to atherosclerosis etc, which could be accelerated by genetic and co-morbidity factors. Antioxidant defense system may also be influenced by genetic backgrounds. These may explain the large variations of the onset and extent of AHL among elderly subjects.

耳の構造と機能

耳は解剖的に外耳、中耳、内耳に分けられる(図1)。外耳には耳介と外耳道があり、その奥に厚さ約0.1mmの薄い鼓膜が存在する。中耳には3つの耳小骨(鼓膜から順にツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨)が存在する。内耳には蝸牛、前庭、三半規管が存在し、蝸牛は聴覚を、後二者は平衡機能を司る。蝸牛は2回転半ほどの渦巻き状の骨で覆われた管を形成し、内部は3つの区画(前庭階、中央階、鼓室階)になっている。中央階と鼓室階を区切る膜が基底板であり、アブミ骨側から蝸牛頂方向に向かうほど幅広く、かつ柔軟になっている。前庭階と鼓室階は外リンパで満たされ、中央階はカリウムイオンに富んだ内リンパで満たされている。前庭階の基部に前庭窓があり、外耳道から入った音が耳小骨を経て前庭窓から蝸牛に伝わり、蝸牛内部にある基底板を振動させる。基底板にはコルチ器と呼ばれる感覚上皮が存在し、1列の内毛細胞と3列の外毛細胞が規則正しく並んでいる(図2)。ヒトでは内毛細胞が約3,500、外毛細胞が12,000ほど存在する。外毛細胞は興奮により伸縮して基底板の振動を修飾する。内毛細胞は一次感覚受容器である。ヒトでは数十Hzから20,000Hz程度までの音を感じることができ、アブミ骨に近い蝸牛基底回転側では高周波数の音を、頂回転側では低周波数の音を感じる。コルチ器上部には蓋膜が存在し、基底板の振動時に

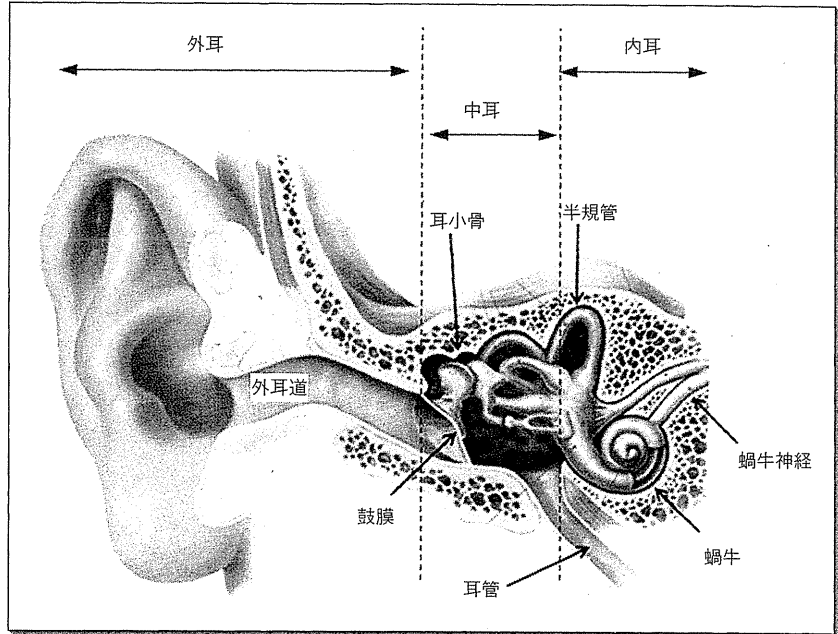


図1. 耳の構造

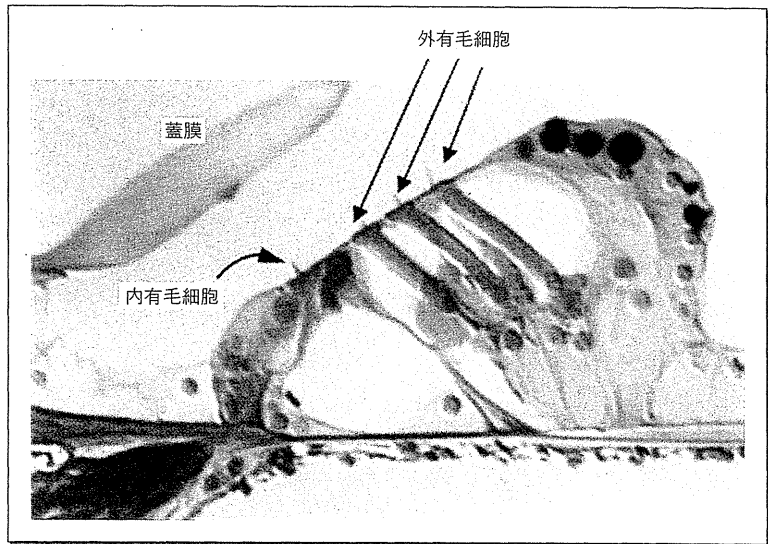


図2. コルチ器の構造

有毛細胞表面の聴毛を動かして、有毛細胞の興奮を引き起こしている。蝸牛軸に存在するラセン神経節細胞が内

毛細胞とシナプス結合を形成し、蝸牛神経を経て蝸牛核に投射し、上オリブ核、外側毛帯、下丘、内側膝状体を

経て大脳の聴覚皮質に伝達される。

難聴の種類と鑑別診断

難聴は大きく2つのタイプ、①外耳・中耳の病変による伝音難聴、②内耳およびより中枢の病変による感音難聴に分けられる。この両者は純音聴力検査で鑑別できる。すなわち、両者ともに気導聴力閾値は上昇するが、内耳からそれ以降の機能を反映する骨導聴力閾値は伝音難聴では正常で、感音難聴では上昇する。

伝音難聴の代表的なものには急性中耳炎、慢性中耳炎、滲出性中耳炎などがある。滲出性中耳炎は乳幼児と高齢者の2つの年齢層でよくみられる。小児では急性中耳炎の頻度も高いことなどが原因であるが、高齢者では耳管の

開閉機能が悪くなることが原因と考えられている。また、稀に上咽頭腫瘍が原因の場合もある。高齢者では耳垢が外耳道に充満して難聴をきたしていることもある。

感音難聴はさらに内耳の障害と後迷路障害（蝸牛神経とそれより中枢側の障害）に分けられる。感音難聴の多くは内耳障害により生じ、後迷路障害によることは稀である。この両者の鑑別は精密聴覚検査〔自記オーディオメータ、耳音響放射検査（OAE）、聴性脳幹反応（ABR）など〕で可能である。一般に内耳障害ではOAEは異常（振幅減少または消失）となり、補充現象は陽性のことが多い（補充現象とは、難聴のために小さな音は聞こえないが、閾値を超えると自覚的な音の大きさの感覚が急速に増加し、健聴耳と同じような大きさに感じる現象である）。言

葉の聞き取り検査（語音弁別能）は軽度難聴ではほぼ正常であり、中等度以上の難聴になると聴力閾値の上昇に比例して悪化する。一方、後迷路障害ではOAEは正常で、補充現象はなく、疲労現象がみられる（疲労現象とは一過性閾値上昇とも呼ばれ、一定の周波数の音を連続して聞かせると、聴力閾値が徐々に上昇する現象である）。語音弁別能は聴力が比較的良好でも著明に悪くなる。ABRでは障害部位以降の波が出現しないか、振幅の著明減少・潜時の著明延長などがみられる。なお、聴覚中枢の障害では、純音聴力閾値は正常で、言語が理解できない状態となる。

図3に、発症様式からみた感音難聴の鑑別を示す。急性に発症する場合には単発性と再発・変動をきたすものに分けられる。急性単発発症の代表的な

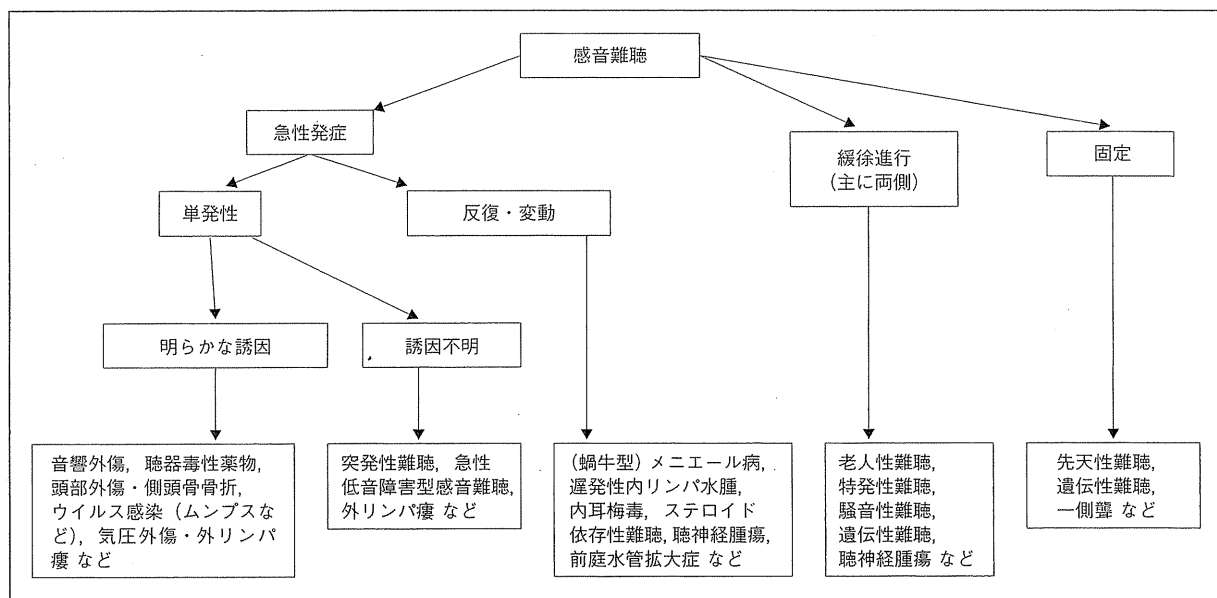


図3. 感音難聴の発症様式からみた鑑別