

公益財団法人 お酒の科学財団
2024 年度研究助成 最終報告書

代表研究者	氏 名	鈴木 淳	
	現所属機関 現役職	東北大学大学院 医学系研究科 耳鼻咽喉 頭頸部外科 准教授	
研究領域 公衆衛生学領域			
研究課題名 加齢性難聴の発症に関与するアルコール摂取習慣、遺伝要因、代謝要因の総合的検討			
助成期間		2024 年 4 月～2026 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
香取幸夫		耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授	耳鼻咽喉科学
小林祐太		耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教	耳鼻咽喉科学
高橋ひより		耳鼻咽喉・頭頸部外科 大学院生	耳鼻咽喉科学
布施昇男		東北メディカル・メガバンク機構 教授	ゲノム解析
元池育子		東北メディカル・メガバンク機構 准教授	ゲノム解析
櫻井美由紀		東北メディカル・メガバンク機構 研究員	ゲノム解析

研究実績の概要

【研究の背景と目的】

加齢性難聴は、加齢に伴って高音域から進行する両側性の感音難聴であり、特に騒音環境下での音声理解の低下を特徴とする。75 歳以上の約 70%、80 歳以上の約 80%が罹患するとされており、高齢化率が 28%を超える超高齢社会の日本において、患者数のさらなる増加が見込まれている。また、後天性の難聴は、中高年における修正可能な認知症危険因子の中で最も重要な因子であることが報告されており（Livingston 2024, *Lancet*）、本邦における検討でも、難聴は認知症の原因の 6.7%を占めるとされ、近年特に注目を集めている（Wasano 2026, *Lancet Regional Health*）。

加齢性難聴の危険因子としては、騒音曝露、生活習慣病、すなわち高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙などが報告されている。一方で、飲酒については、難聴の危険因子であるとする報告と、抑制的に作用する可能性を示す報告が混在しており、一定の見解は得られていない。

本研究では、東北メディカル・メガバンクプロジェクトの大規模な聴力検査データおよびゲノムデータを用いて、日本人における飲酒習慣と加齢性難聴との関連を検討した。さらに、アルコール代謝に関わる遺伝子多型がこの関連を修飾するかについて解析し、加齢性難聴と飲酒習慣の関係を明らかにすることを目的とした。また、地域住民における聴力の実態を把握するため、本研究のために構築したデータベースを用いて、年代別・性別の平均聴力閾値もあわせて算出した。

【研究成果①】

2021 年 7 月から 2024 年 1 月の期間に東北メディカル・メガバンクプロジェクトに参加し、4 周波数全ての純音聴力検査を受けた 25,009 人（男性 7,846 人、女性 17,163 人）から、慢性中耳炎の既往あり、49 歳以下、80 歳以上の参加者を除外した、14,971 人（男性 5,376 人、女性 9,595 人）を対象とした。加齢性難聴の定義は、左右のうち聴力が良好な側（良聴耳）における聴力閾値が 25 dB HL（Hearing Level）を超える場合を難聴と判定した。ここで「良聴耳」を用いることにより、多くが片側性に発症する突発性難聴などの感音難聴や、慢性中耳炎に代表される伝音難聴を除外し、加齢に伴う聴力低下により焦点を当てた定義とした。単変量解析では、男女間で難聴有病率や生活背景（飲酒状況、喫煙状況、学歴など）が大きく異なったため、以降の分析はすべて男女別に行った。

共変量の項目に欠損値を有する参加者を除いた二項ロジスティック回帰分析（男性：5,219 人、女性：9,266 人）の結果、男性では 1 日の飲酒量（純アルコール量）60-80g および 80g 以上群では 4,000Hz における難聴の有病率が有意に高いことが示された（それぞれ OR（Odds Ratio）：1.42；95%CI（Confidence Interval）：1.05-1.94、OR：1.55；95%CI：1.12-2.16）。女性では、1 日 10-20g の飲酒で 4,000Hz における

難聴の有病率が有意に低いことがわかった (OR : 0.81 ; 95%CI : 0.68-0.96)。

さらに、飲酒に関連する一塩基多型の二項ロジスティック回帰分析の結果、加齢性難聴に対する飲酒の影響は、遺伝型によって異なる可能性が示唆された。具体的には、rs2228093 (ALDH1B1) の変異ホモは、飲酒量にかかわらず難聴の有病率が有意に高いことが確認され、独立した関連因子である可能性が示唆された。また飲酒量との交互作用が示唆され、加齢性難聴との有意な関連が認められた一塩基多型として、男性では rs671 (ALDH2)、rs73550818 (GOT) が、女性では rs79463616 (ALDH2) が挙げられた。

これらの結果からは、飲酒量と加齢性難聴との関連には性差がある可能性が示唆された。具体的には、男性では 60g 以上の多量飲酒群で難聴の有病率が高く、女性では 10～20g の適度な飲酒群で難聴の有病率が低い傾向が認められた。さらに、この関連は特定の一塩基多型によって修飾される可能性があり、遺伝的背景によって飲酒と加齢性難聴との関連の強さや方向が異なることが示唆された。

【研究成果②】

2021 年 7 月から 2024 年 1 月の期間に東北メディカル・メガバンクプロジェクトに参加し、4 周波数全ての純音聴力検査を受けた参加者から、慢性中耳炎の既往あり、左右の 4 周波数のデータに欠損あり、聴力の左右差が 15dB 以上、20 歳未満、90 歳以上の参加者を除外した 17,287 人（男性 4,678 人、女性 12,609 人）を対象とした。男女の聴力を比較すると、500Hz は 60 代以上で女性の方が閾値が高く、2000Hz は 50 代以上、4000Hz は全ての年代で男性の方が閾値が高いという結果であった。1000Hz では明らかな男女差を認めなかった。500, 1000, 2000, 4000Hz の 4 周波数の平均聴力は、全年代で男性の方が閾値が高く、75 歳以上では男女ともに WHO 基準で中等度難聴とされる 35dB HL を超えた。

【学術的意義と社会的重要性】

本研究は、飲酒習慣と加齢性難聴との関係性を、個人の遺伝的素因（体質）に着目して、万単位の大規模データを利用して行った研究である。このように遺伝的素因に着目した飲酒と難聴に関する既報はなく、新規の研究分野を開拓するという学術的意義を有している。また、飲酒によって加齢性難聴のリスクが増加または低下するかを、個人の遺伝的素因を考慮して評価するための基礎的なデータを提供しており、お酒と個人が良好な関係を築くための個別化医療の発展に寄与すると考えられる。また、難聴予防は認知症予防に直結するため、社会的重要性も高い。本研究で得られた飲酒と難聴との関連性に関する知見、および地域住民の平均聴力データは、今後の難聴予防策の立案に資すると考えられる。

本文

1. 研究開始当初の背景

1-1 加齢性難聴の現状と予防の意義

日本社会の高齢化に伴い、加齢性難聴の患者数は今後さらに増加すると予測される。国内疫学研究では、加齢性難聴の有病率は年齢とともに急増し、特に高齢男性で高い傾向が示されている。加齢性難聴は生命を直接脅かす疾患ではないが、コミュニケーション障害を介して社会的孤立、うつ、フレイル、認知機能低下などに関連する¹⁾。難聴対策により認知症の発症リスクを低減できる可能性も報告されており^{1,2)}、高齢者の社会参加や健康寿命延伸の観点から、加齢性難聴の予防と早期発見・対応は重要な課題である。

1-2 加齢性難聴のリスク因子

加齢性難聴には、遺伝的素因、環境因子、生活習慣、併存疾患などが関与する。過去の疫学研究では、性別、人種・祖先性、遺伝子、社会経済的地位、騒音曝露、高血圧、糖尿病、喫煙などが関連因子として報告されている。特に男性では女性より有病率が高く、日本でも同様の傾向が認められる。この性差には性ホルモンの関与が示唆されている。

1-3 アルコールの加齢性難聴および各種疾患に対する影響

アルコール摂取は食道がんの危険因子である一方、心血管疾患、脳卒中、2型糖尿病などに対する影響については、保護的作用と有害性の双方が報告されている。加齢性難聴に関しても結果は一貫していない。飲酒群で難聴リスクが低いとする研究がある一方、メタアナリシスでは飲酒者で加齢性難聴リスクが高いと報告されている³⁾。これらの結果から、少量から中等量の飲酒は保護的に作用する可能性がある一方、多量飲酒ではリスクを高める可能性が示唆される。

1-4 加齢性難聴と飲酒の関連を調べた研究の結果不一致

過去の研究で結果が一致しない理由として、加齢性難聴の定義、飲酒量・飲酒歴の評価方法、性差の考慮の違いが挙げられる。聴力評価には、アンケートや純音聴力検査、語音聴力検査などが用いられ、評価耳や閾値基準も研究ごとに異なっていた。また、飲酒量を詳細に分類した研究もあれば、飲酒の有無のみで比較した研究もあり、元飲酒者の扱いも一定していない。さらに、聴力や飲酒の健康影響には明確な性差が存在するため、男女別の解析が重要である。したがって、飲酒と加齢性難聴の関連を明らかにするには、客観的な聴力評価、明確な難聴定義、詳細な飲酒情報、性別を考慮した解析が必要と考えられる。

1-5 東北メディカル・メガバンクプロジェクトの有するデータ

東北メディカル・メガバンクプロジェクトでは、東日本大震災からの地域医療復興と個別化医療の実現を目的に、2013 年から東北地方住民を対象とした大規模前向きコホート調査を実施している。地域住民コホート調査および 3 世代コホート調査では、健康情報、生物試料、ゲノム・オミックスデータに加え、詳細な食事・飲酒情報が収集されている。さらに 2021 年開始の詳細三次調査では、純音聴力検査による気導閾値測定が追加されており、日本人男女を対象に、客観的聴力指標と定量的飲酒情報を用いた大規模解析が可能となった。

2. 研究の目的

本研究では、東北メディカル・メガバンクプロジェクトにより収集された日本人を対象とする大規模データを用い、明確な難聴定義ならびに詳細な飲酒量区分に基づく横断解析を行うことで、加齢性難聴と飲酒との関連を明らかにすることを目的とした。また、作成したデータセットを用いて、地域住民の性別、年代ごとの平均聴力のリファレンスを作成することも目的とした。なお、当初の計画では代謝要因との関連も検討する予定であったが、メタボローム解析と聴力評価の実施時期が一致していなかったため、本検討は実施しなかった。

3. 研究の方法

3-1 研究デザインと母集団

本横断研究は、東北大学東北メディカル・メガバンク機構が実施する TMM CommCohort Study および TMM BirThree Cohort Study のデータを用いて実施した。本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を受けて実施し、すべての参加者から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。解析対象は、2021 年 7 月から 2024 年 1 月までの詳細三次調査で純音聴力検査を受けた宮城県在住の 20 歳以上の参加者 25,009 人とした。慢性中耳炎の既往者、49 歳以下、80 歳以上の参加者を除外して解析を行った。

3-2 聴力測定

聴力検査は、純音オーディオメーターおよび防音ブースを用いて実施した。500、1,000、2,000、4,000 Hz の気導聴力閾値を左右それぞれで測定し、4 周波数平均聴力を算出した。聴力障害の評価には、WHO の基準に準じて良聴耳の聴力を用いた。本研究では、加齢性難聴を「良聴耳の 4 周波数平均聴力閾値 >25 dB HL」と定義した。重症度は、正常、軽度、中等度、重度に分類した。また、4 周波数平均に加え、加齢の影響を受けやすい 4,000 Hz の閾値も評価した。

3-3 潜在的交絡因子

参加者の背景因子および飲酒習慣は、自己記入式質問票により評価した。心血管疾患、慢性中耳炎、高血圧、糖尿病、高脂血症、難聴の家族歴などを調査した。飲酒習慣については、飲酒の種類、頻度、1回あたりの摂取量から1日あたりの純エタノール摂取量を算出した。

飲酒状況は、非飲酒者、元飲酒者、および摂取量別の5群に分類した。男性では0-20、20-40、40-60、60-80、80 g/日以上、女性では男性の半量を基準として分類した。その他の交絡因子として、学歴、喫煙状況、騒音リスクのある職業、BMI、歯の本数などを評価した。不明項目は欠損値として扱い、多変量解析では除外した。

3-4 一塩基多型

加齢性難聴に対する飲酒の影響が遺伝子型により異なるかを検討するため、ALDH2、ADH1B、GCKR、KLB などに関連する8つの一塩基多型を選定した⁴⁾。

3-5 統計分析

統計解析は R version 4.2.1 を用いて行った。男女間の背景比較には、連続変数ではマン・ホイットニーのU検定、カテゴリー変数では χ^2 検定を用いた。連続変数は中央値〔四分位範囲〕、カテゴリー変数は数(%)で示し、 $P < 0.05$ を有意とした。

3-5-1 生活背景因子と加齢性難聴の関連

加齢性難聴との関連因子として、年齢、心血管疾患、騒音リスクのある職業、難聴の家族歴、学歴、歯の本数、喫煙状況、高血圧、糖尿病、高脂血症、飲酒状況、コホートの種類を設定した。まず単変量解析を行い、その後、これらの因子を説明変数とした二項ロジスティック回帰分析により、加齢性難聴との関連を評価した。

3-5-2 一塩基多型と加齢性難聴の関連

各一塩基多型と加齢性難聴との関連について、単変量解析および多変量ロジスティック回帰分析を行った。多変量解析では、年齢、既往歴、生活習慣、社会的因子、飲酒状況、コホートの種類などを共変量とした。

3-5-3 一塩基多型と飲酒状況の交互作用

アルコール消費に関連する一塩基多型について、飲酒量との交互作用を含むモデルを用いて評価した。交互作用が有意であった遺伝子型については、遺伝子型別にサブグループ解析を行った。

4. 研究成果

4-1 参加者の属性

解析対象は 14,971 人（男性 5,376 人、女性 9,595 人）であった。年齢中央値は男性 65.1 歳、女性 62.0 歳であり、良聴耳の 4 周波数平均聴力は男性 28.4 dB HL、女性 23.1 dB HL であった。男性では女性よりもすべての周波数で聴力閾値が高く、軽度から高度難聴まで、いずれの難聴カテゴリーにおいても男性の割合が高かった。背景因子は、難聴の家族歴を除き、男女間で有意に異なっていた（表 1）。

	男性	女性	p 値
人数	5376 (35.9)	9595 (64.1)	
コホート種別			<0.001
地域住民コホート	4632 (86.2)	8004 (83.4)	
3世代コホート	744 (13.8)	1591 (16.6)	
年齢（歳）	65.1 [62.0-69.1]	62.0 [57.1-66.3]	<0.001
良聴耳聴力 (dB HL)	28.4 [20.0-36.3]	23.1 [15.0-28.8]	<0.001
500 Hz	23.5 [15.0-30.7]	23.2 [15.0-30.5]	<0.001
1,000 Hz	20.7 [10.5-25.3]	18.9 [10.2-25.1]	<0.001
2,000 Hz	27.4 [15.4-35.8]	23.0 [15.0-30.4]	<0.001
4,000 Hz	38.3 [25.9-50.6]	23.8 [15.0-30.9]	<0.001
難聴の重症度分類			<0.001
正常 ≤ 25	2465 (45.7)	6319 (65.9)	
軽度 25 < ≤ 40	2078 (38.7)	2624 (27.3)	
中等度 40 < ≤ 70	821 (15.3)	640 (6.7)	
重度 > 70	12 (0.2)	12 (0.1)	
心血管疾患の既往	711 (13.2)	467 (4.9)	<0.001
難聴の家族歴	293 (5.5)	587 (6.1)	0.104
騒音性職業	417 (7.8)	419 (4.4)	<0.001
たばこ			<0.001
非喫煙者	1424 (26.5)	8245 (86.0)	
元喫煙者	3040 (56.5)	923 (9.6)	
現喫煙者	912 (17.0)	422 (4.4)	
高血圧	1976 (36.8)	2093 (21.8)	<0.001
糖尿病	420 (7.8)	314 (3.3)	<0.001
高脂血症	836 (15.6)	1741 (18.1)	<0.001
歯の数			<0.001
≥ 20	4072 (75.8)	7779 (81.3)	
10 to 19	810 (15.1)	1293 (13.5)	
< 10	488 (9.1)	502 (5.3)	
教育歴			<0.001
高(大学以上)	1411 (26.8)	745 (7.9)	
中(高校)	3329 (63.1)	8079 (85.9)	
低(中学校以下)	530 (10.1)	585 (6.2)	
ボディマス指数	23.9 [21.9-25.6]	22.8 [20.4-24.7]	<0.001
アルコール消費 (g/日)	20.8 [3.4-46.2]	0.29 [0.0-5.4]	<0.001
大量摂取 (g/日)			<0.001
man(≥ 40g),woman(≥ 20g)	1624 (30.2)	867 (9.0)	

表 1: 参加者の背景特性

4-2 男性における解析結果

共変量に欠損のない 14,485 人を対象に、多変量ロジスティック回帰分析を行った。男性では、4 周波数平均聴力で評価した難聴に対して、高齢、難聴の家族歴、高校以下の学歴、残存歯 10～19 本が有意に関連していた。一方、TMM BirThree Cohort Study の参加者では、TMM CommCohort Study と比較して難聴の有病率が有意に低かった。4,000 Hz における難聴では、高齢、難聴の家族歴、高校以下の学歴に加え、飲酒量 60-80 g/日および 80 g/日以上が有意なリスク因子であった。特に多量飲酒は、高音域の聴力低下と関連する可能性が示された（表 2）。

4-3 女性における解析結果

女性では、4 周波数平均聴力で評価した難聴に対して、高齢、難聴の家族歴、高校以下の学歴、残存歯 19 本未満、糖尿病が有意に関連していた。飲酒 10-20 g/日群では、難聴の有病率が低い傾向を示した。4,000 Hz における難聴でも、高齢、難聴の家族歴、高校以下の学歴、残存歯 19 本以下、糖尿病が有意に関連した。さらに、飲酒 10-20 g/日群では、非飲酒群と比較して難聴の有病率が有意に低かった。男性と同様に、TMM BirThree Cohort Study の参加者では難聴の有病率が低かった（表 2）。

性別	項目名	4周波数平均 OR (95%CI)	4000Hz OR (95%CI)
男性	年齢 60-69歳	2.95 (2.49-3.50)	2.73 (2.30-3.25)
	年齢 70-79歳	6.76 (5.48-8.37)	5.72 (4.52-7.28)
	難聴家族歴あり	1.55 (1.19-2.01)	1.40 (1.03-1.93)
	教育（高校卒）	1.59 (1.39-1.81)	1.81 (1.56-2.09)
	教育（中学卒以下）	3.07 (2.41-3.93)	3.53 (2.58-4.91)
	歯数10-19本	1.19 (1.01-1.41)	1.13 (0.92-1.39)
	3世代コホート	0.67 (0.57-0.79)	0.69 (0.58-0.83)
	アルコール摂取量 60-80g/日	1.28 (0.98-1.68)	1.42 (1.05-1.94)
	rs2228093 (ALDH1B1) 変異型ホモ	1.35 (1.08-1.69)	1.27 (0.97-1.67)
女性	年齢 60-69歳	3.23 (2.90-3.61)	2.91 (2.63-3.23)
	年齢 70-79歳	9.84 (8.35-11.61)	7.32 (6.23-8.63)
	難聴家族歴あり	1.36 (1.13-1.63)	1.25 (1.04-1.49)
	教育（高校卒）	1.43 (1.20-1.72)	1.39 (1.18-1.64)
	教育（中学卒以下）	1.74 (1.36-2.23)	1.68 (1.32-2.14)
	歯数10-19本	1.26 (1.10-1.43)	1.26 (1.10-1.43)
	歯数10本未満	1.32 (1.08-1.62)	1.23 (1.01-1.51)
	糖尿病あり	1.30 (1.02-1.66)	1.29 (1.01-1.65)
	3世代コホート	0.78 (0.68-0.88)	0.81 (0.72-0.92)
	アルコール摂取量 10-20g/日	0.86 (0.72-1.03)	0.81 (0.68-0.96)

表 2：本研究で得られた主要な結果のまとめ

4-4 遺伝子解析

アルコール消費に関連する一塩基多型と加齢性難聴との関連を検討するため、男性 3,992 人、女性 6,681 人を対象に解析した。男性では、rs2228093 (ALDH1B1) の変異型ホモ接合体 (T/T) が加齢性難聴の独立したリスク因子として認められた。一方、女性では加齢性難聴と独立して関連する一塩基多型は認められなかった。

また、アルコール摂取量との交互作用を示す一塩基多型として、男性では rs671、rs79463616、rs73550818、女性では rs79463616 が同定された。これらの結果から、飲酒が聴力に及ぼす影響は、アルコール代謝関連遺伝子型によって修飾される可能性が示唆された。

4-5 男性におけるサブグループ解析

男性では、rs671 の野生型ホモ接合体 (G/G) を有する群において、80 g/日以上 of 飲酒が 4,000 Hz での難聴有病率上昇と有意に関連した。一方、G/A または A/A 型では、飲酒量と難聴との明確な関連は認められなかった。この結果は、アルコール代謝能が高い男性において、多量飲酒が高音域聴力低下と関連する可能性を示している (表 3)。

rs671 G/A + A/A (N=1,435)					4,000Hz			
アルコール消費量 (g/日)	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
非飲酒者	197 (32.1)	295 (35.9)	1.00	-	106 (31.5)	386 (35.2)	1.00	-
0-20	247 (40.2)	311 (37.9)	0.89 (0.68-1.15)	0.368	130 (38.6)	428 (39.0)	0.97 (0.72-1.32)	0.857
20-40	84 (13.7)	114 (13.9)	0.96 (0.68-1.37)	0.832	48 (14.2)	150 (13.7)	0.95 (0.63-1.43)	0.798
40-60	45 (7.3)	54 (6.6)	0.81 (0.51-1.29)	0.377	26 (7.7)	73 (6.6)	0.82 (0.49-1.40)	0.453
60-80	24 (3.9)	28 (3.4)	0.86 (0.47-1.58)	0.620	17 (5.0)	35 (3.2)	0.65 (0.34-1.26)	0.188
≥ 80	17 (2.8)	19 (2.3)	0.72 (0.35-1.50)	0.374	10 (3.0)	26 (2.4)	0.77 (0.35-1.82)	0.538
rs671 G/G (N=2,557)					4,000Hz			
アルコール消費量 (g/日)	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
非飲酒者	42 (3.9)	40 (2.7)	1.00	-	25 (4.2)	57 (2.9)	1.00	-
0-20	319 (30.0)	393 (26.3)	0.96 (0.77-1.18)	0.693	201 (34.1)	511 (26.0)	0.91 (0.71-1.16)	0.434
20-40	289 (27.1)	387 (25.9)	0.98 (0.78-1.23)	0.857	165 (28.0)	511 (26.0)	0.95 (0.73-1.23)	0.680
40-60	183 (17.2)	311 (20.8)	1.20 (0.93-1.55)	0.152	96 (16.3)	398 (20.2)	1.22 (0.91-1.63)	0.194
60-80	122 (11.5)	180 (12.1)	1.12 (0.84-1.49)	0.453	55 (9.3)	247 (12.6)	1.29 (0.92-1.83)	0.139
≥ 80	110 (10.3)	181 (12.1)	1.22 (0.90-1.64)	0.197	47 (8.0)	244 (12.4)	1.57 (1.10-2.28)	0.015

表 3：男性における遺伝子型別 (rs671) アルコール摂取量と加齢性難聴のサブグループ解析

4-6 女性におけるサブグループ解析

女性では、rs79463616 の野生型ホモ接合体 (G/G) を有する群において、10-20 g/日の飲酒が 4 周波数平均および 4,000 Hz のいずれにおいても難聴有病率の低下と有意に関連した。一方、G/A または A/A 型を有する群では、40 g/日以上 of 飲酒が 4 周波数平均聴力で評価した難聴の有病率上昇と有意に関連した (表 4)。

以上より、女性では少量から中等量の飲酒が聴力に保護的に関連する可能性がある一方、特定の遺伝子型を有する場合には多量飲酒が難聴リスクを高める可能性が示された。

rs79463616 G/A + A/A (N= 1,805)					4周波平均				4,000Hz			
アルコール消費量 (g/日)	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		p 値	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		p 値		
非飲酒者	474 (42.9)	323 (46.1)	1.00		-	404 (41.9)	393 (46.8)	1.00		-		
0-10	417 (37.8)	244 (34.8)	0.99 (0.78-1.24)		0.912	374 (38.8)	287 (34.2)	0.88 (0.71-1.10)		0.270		
10-20	95 (8.6)	56 (8.0)	1.14 (0.76-1.69)		0.530	80 (8.3)	71 (8.5)	1.16 (0.79-1.71)		0.435		
20-30	50 (4.5)	25 (3.6)	0.92 (0.52-1.57)		0.759	39 (4.0)	36 (4.3)	1.19 (0.71-1.98)		0.506		
30-40	21 (1.9)	20 (2.9)	1.72 (0.85-3.47)		0.127	23 (2.4)	18 (2.1)	0.89 (0.44-1.78)		0.750		
≥ 40	47 (4.3)	33 (4.7)	1.82 (1.08-3.06)		0.023	45 (4.7)	35 (4.2)	1.26 (0.76-2.09)		0.371		

rs79463616 G/G (N= 4,876)					4周波平均				4,000Hz			
アルコール消費量 (g/日)	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		p 値	正常聴力 (%)	難聴 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		p 値		
非飲酒者	1470 (49.0)	1057 (56.3)	1.00		-	1282 (48.5)	1245 (55.7)	1.00		-		
0-10	986 (32.9)	605 (32.2)	1.02 (0.89-1.17)		0.756	877 (33.2)	714 (31.9)	0.97 (0.85-1.11)		0.704		
10-20	252 (8.4)	101 (5.4)	0.71 (0.54-0.92)		0.010	228 (8.6)	125 (5.6)	0.69 (0.54-0.88)		0.004		
20-30	109 (3.6)	47 (2.5)	1.00 (0.68-1.45)		0.995	99 (3.7)	57 (2.6)	0.90 (0.63-1.29)		0.567		
30-40	78 (2.6)	28 (1.5)	0.78 (0.48-1.22)		0.285	70 (2.7)	36 (1.6)	0.75 (0.48-1.15)		0.194		
≥ 40	102 (3.4)	41 (2.2)	0.78 (0.52-1.16)		0.223	85 (3.2)	58 (2.6)	0.93 (0.64-1.35)		0.709		

表 4：女性における遺伝子型別アルコール摂取量と加齢性難聴のサブグループ解析

4-7 地域住民の性別、年代ごとの平均聴力

全年代で男性の方が閾値が高く、4 周波数の平均値は 75 歳以上では男女ともに WHO 基準で中等度難聴とされる 35dB HL を超えた。

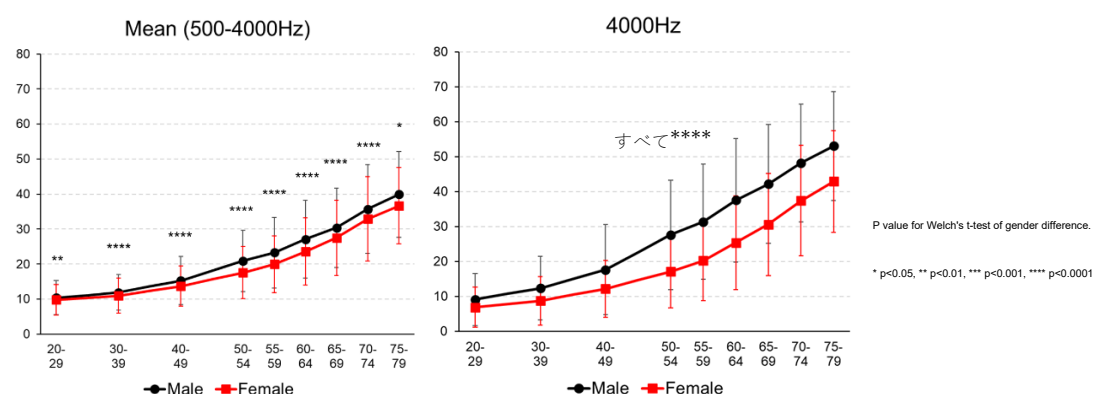


図 1：性別・年代ごとの 4 周波数平均と 4,000Hz の平均聴力

5. 結果に対する考察・結論

5-1 飲酒量データの妥当性および一般化可能性

本研究の飲酒量は自己申告に基づくため、記憶誤差や選択バイアスの影響を受ける可能性がある。そこで、飲酒量と γ -GTP との関連を検討したところ、有意な正の関連が認められ、自己申告による飲酒量が生化学的指標と一定程度整合することが確認された（データは省略）。

また、令和元年国民健康・栄養調査と比較したところ、本研究では男女とも平均飲酒量がやや高く、特に男性では習慣的に飲酒する参加者が多い可能性が示された（データは省略）。一方で、女性では全国調査と同様に中央値は 0 g/日であり、非飲酒者が多い傾向は一致していた。以上より、本研究の飲酒量データは一定の妥当性と一般化可能性を有すると考えられる。

5-2 生活習慣因子としての飲酒の位置づけ

加齢性難聴の予防には、食事、運動、睡眠、栄養素摂取などの生活習慣が関与することが報告されている。本研究では、女性において1日10～20 g程度の少量飲酒が難聴有病率の低下と関連しており、少量飲酒が聴力維持に関連する生活習慣因子の一つである可能性が示唆された。

一方、男性では1日60 g以上の多量飲酒が難聴有病率の上昇と関連していた。したがって、飲酒は量や性別によって保護的にも有害にも作用しうる二相性の生活習慣因子であり、さらに遺伝的背景によっても影響が異なる可能性がある。

5-3 先行研究との比較：保護作用について

中等度の飲酒と難聴発症との負の関連を示唆する報告があるが⁵⁾、本研究では女性においてのみ軽度の飲酒と難聴発症との有意な負の関連を認めた。これまでの先行研究との差異に関しては、先行研究では非飲酒者と元飲酒者を同一群として扱っている場合があり、これにより0 g群のリスクが過大評価されていた可能性がある。なお、本研究でも、非飲酒者と元飲酒者をまとめると男性の少量飲酒群で難聴が少なく見える結果となった。この結果は、飲酒と高血圧などで報告されているJ字型の関連、すなわち少量から中等量の飲酒ではリスクが低く、過剰飲酒ではリスクが高くなる関係が、飲酒と難聴との関連においても女性で認められる可能性を示唆している。

5-4 少量飲酒による聴覚保護作用の機序

少量飲酒による聴覚保護作用の機序として、第一にインスリン感受性やグルコース代謝の改善が考えられる。糖尿病や代謝障害は内耳の微小循環障害や酸化ストレスを介して難聴に関与するため、低～中等度飲酒による代謝変化が聴力維持に寄与する可能性がある。

第二に、エストロゲン関連ホルモンの増加を介した保護作用が考えられる。閉経後女性では内因性エストロゲンが低下しているが、少量飲酒によりエストロゲン関連ホルモンが上昇し、聴覚保護に寄与する可能性がある。ただし、現在の飲酒習慣が過去の累積曝露を反映しているとは限らず、閉経年齢や出産歴を考慮した縦断研究が必要である。

女性に限定して保護的関連がみられた理由としては、エストロゲンによるインスリン感受性やエネルギー代謝の改善効果が関与している可能性がある。ただし、性差は性ホルモンのみで説明できるものではなく、性染色体、エピジェネティクス、社会的要因を含めた多角的検討が求められる。

5-5 先行研究との比較：多量飲酒の有害作用について

多量飲酒と加齢性難聴の関連を検討した先行研究は限られている。Itouらは1日30 g以上の飲酒と難聴との有意な関連を認めなかったと報告する一方⁶⁾、Popelkaらは多量

飲酒歴と高周波域の難聴との関連を報告している⁵⁾。

本研究では、男性において1日60 g以上の飲酒が難聴有病率の上昇と関連していた。一方、女性では多量飲酒群のサンプル数が少なく、有意な関連は認められなかった。女性ではサンプル数不足により、多量飲酒の有害性が明確に検出されなかった可能性がある。

5-6 多量飲酒による聴覚増悪の機序

多量飲酒が聴覚を障害する機序として、まずエタノール自体の細胞毒性が考えられる。エタノールはミトコンドリア機能障害や活性酸素種の増加を介して内耳に障害を及ぼす可能性がある。

次に、アルコール代謝産物であるアセトアルデヒドの蓄積が挙げられる。アセトアルデヒドはDNAやタンパク質の機能障害、グルタチオン枯渇、酸化ストレス増大を介して組織障害を引き起こし、内耳障害にも関与する可能性がある。

さらに、慢性飲酒は葉酸欠乏や葉酸機能低下を引き起こし、高ホモシステイン血症、血管内皮障害、微小循環障害を介して内耳機能を低下させる可能性がある。これらの機序が相互に作用することで、多量飲酒は聴力低下に寄与すると考えられる。

5-7 遺伝的多型とアルコール摂取の関係

本研究では、アルコール摂取に関連する一塩基多型と加齢性難聴との関連を検討し、rs671、rs79463616、rs73550818が飲酒との交互作用を介して難聴と関連することを示した。また、rs2228093は飲酒との交互作用は認めなかったが、男性において難聴と独立して関連していた。

rs671については、男性の野生型ホモ接合体で1日80 g以上の飲酒が難聴有病率の上昇と関連した。これは、アルコール耐性が高く多量飲酒が可能な集団において、エタノール自体の毒性や酸化ストレスが聴力低下に関与する可能性を示唆する。

rs79463616では、女性のAアレル保有者において、1日40 g以上の飲酒が難聴有病率の上昇と関連した。rs73550818では、男性の変異型ホモ接合体で多量飲酒と難聴との関連が認められ、GOT2やASTを介したエネルギー代謝との関与が示唆された。

rs2228093では、男性の変異型ホモ接合体が飲酒とは独立して難聴と関連しており、ALDH1B1の聴覚への影響について今後の検討が必要である。

5-8 研究の限界

本研究の限界として、第一に横断研究であるため、飲酒、生活背景因子、一塩基多型と難聴との因果関係を明確に示すことはできない。今後、純音聴力検査の追跡データが得られれば、縦断的解析により因果関係の検討が可能となる。

第二に、対象が日本人に限定されており、他集団への一般化には注意が必要である。

一方、遺伝的背景が比較的均質な集団を対象とした点は、飲酒の影響を評価するうえで利点である。

第三に、飲酒量は自己申告に基づくため測定誤差の可能性がある。ただし、本研究では詳細な飲酒量区分を用いており、先行研究より実践的な解析が可能であった。

第四に、本研究では慢性中耳炎の既往者を除外し、良聴耳を用いて評価したが、騒音性難聴や薬剤性難聴などの非加齢性要因を完全に除外することは困難である。特に騒音曝露については、職種による分類にとどまり、曝露強度や期間を定量的に評価できなかった。今後は、職業歴や騒音曝露量を含む詳細な情報を収集することで、加齢性難聴との関連をより正確に評価できると考えられる。

6. 今後の展望

本研究では、男性において1日60 g以上の多量飲酒が加齢性難聴の有病率上昇と有意に関連する一方、女性では1日10～20 gの少量から中等量の飲酒が難聴有病率の低下と関連することを明らかにした。これらの結果は、飲酒が聴覚に及ぼす影響が、飲酒量および性別によって異なる可能性を示唆している。さらに、rs671、rs79463616などの一塩基多型を用いた解析により、遺伝的背景が飲酒と聴力との関連を修飾する可能性が示された。これらの知見は、飲酒量のみならず、遺伝的背景を考慮した加齢性難聴予防の可能性を示すものである。今後は、縦断研究による因果関係の検証に加え、遺伝・環境要因の交互作用を詳細に検討することで、加齢性難聴のハイリスク群の早期発見や、個別化された生活指導法の確立につながる知見の創出を目指す。

引用文献

- 1) Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404:572-628.
- 2) Wasano K, Jørgensen K. The potential for dementia prevention in Japan: a population attributable fraction calculation for 14 modifiable risk factors and estimates of the impact of risk factor reductions. *Lancet Reg Health West Pac*. 2026 Jan 11;66:101792.
- 3) Qian P, Zhao Z, Liu S, et al. Alcohol as a risk factor for hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023; 18(1): e0280641
- 4) Koyanagi YN, Nakatochi M, Namba S, et al. Genetic architecture of alcohol consumption identified by a genotype-stratified GWAS and impact on esophageal cancer risk in Japanese people. *Sci Adv* 2024; 10(4): eade2780
- 5) Popelka MM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, et al. Moderate alcohol consumption and hearing loss: a protective effect. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(10): 1273-1278
- 6) Itoh A, Nakashima T, Arao H, et al. Smoking and drinking habits as risk factors for hearing loss in the elderly: epidemiological study of subjects undergoing routine health checks in Aichi, Japan. *Public Health* 2001; 115(3): 192-196

特記事項 ＜論文発表＞ Takahashi H, Suzuki J, Motoike IN, Sakurai M, Kobayashi Y, Watarai G, Tozuka H, Kogure M, Kawase T, Honkura Y, Ikeda R, Kinoshita K, Nakaya N, Obara T, Hozawa A, Kuriyama S, Fuse N, Yamamoto M, Katori Y. Relationship between age-related hearing loss and alcohol consumption in a Japanese population. Sci Rep. 2025 Dec 2;16(1):336. doi: 10.1038/s41598-025-29634-7.
＜学会発表＞ 鈴木 淳、高橋ひより、小林祐太、戸塚大幾、香取幸夫. 地域住民 17287 名における年代別平均聴力の検討. 第 126 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会（2025 年 5 月 27～30 日） 高橋ひより、鈴木淳、小林祐太、戸塚大幾、本藏陽平、渡来剛右、川瀬哲明、池田怜吉、香取幸夫. 東北メディカル・メガバンクプロジェクトのデータを用いた加齢性難聴と飲酒に関する疫学研究. 第 70 回日本聴覚医学会総会・学術講演会（2025 年 10 月 15～17 日）
＜図書発表＞ なし
＜産業財産権＞ なし