

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	阿部 康範
審査委員	主査 満田 憲昭 副査 伊賀瀬 道也 副査 溝上 志朗 副査 田中 景子 副査 永井 勅久

論文名 難聴発症の新たな危険因子の模索；血小板と難聴の関係  
審査結果の要旨

### 【背景と目的】

聴覚障害に対しては、補聴器や人工内耳などの電子機器で補聴するしか治療法がないのが現状である。聴覚障害に対しての新たな治療法・予防法の開発が望まれており、そのためには聴覚障害発症の新たな危険因子の同定が極めて重要である。今回、申請者は血小板に着目して検討した。

### 【方法と結果】

2014年4月から2019年12月の間にJA愛媛厚生連健診センターの健康診断を受けた受診者のうち、聴力検査を受けた症例を対象として、後ろ向きコホート研究を行った。2014年時に年齢60歳未満で血小板値が正常範囲内、加えて難聴のない受診者のうち、解析に使用する変数に欠損の無い者は1897人であった。これを、2014年時の血小板値によって正常高値群 ( $n=684$ ;  $>2.5 \times 10^5$  cells/ $\mu$ L)、正常低値群 ( $n=1213$ ;  $<2.5 \times 10^5$  cells/ $\mu$ L) の二群に分け、各群において2017年と2019年時における聴力障害（高、低周波数帯域でそれぞれ診断）の発症者数を調べた。

その結果、血小板正常低値群では正常高値群と比して、高周波数帯および低周波数帯において難聴と診断される割合が年を追うごとに増加していた ( $p < 0.05$ )。低周波数帯の難聴の発症をアウトカムとして多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、血小板正常低値であることは低周波数帯難聴の発症に対して独立した危険因子であることが判明した(オッズ比: 2.34,  $p < 0.05$ )。さらに血小板正常低値群のなかで、2014年時に比べて2019年時の血小板数が減った

群 (n=460) と増えた群 (n=753) に分類して調べたところ、血小板減少群の方が低周波数帯の難聴を多く発症していた(p < 0.01)。

#### 【結論】

血小板値が正常低値であること、そして血小板数が低下することは低周波数帯域における難聴発症の独立した危険因子であると考えられた。血小板数を上昇させることは難聴に対しての新たな治療法となり得るかもしれない。

本論文は、大きな規模のコホート研究において、血小板数が低値であることが難聴発症の独立した危険因子となることを示唆した初めての報告である。

公開審査会は、令和3年1月21日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後に、審査員から本研究に関する以下の質問がなされた。

- ① 60歳未満の被検者を対象とした理由は、65歳未満と65歳以上では難聴の危険因子が異なってくると考えたからなのか。
- ② 低音域の難聴と高音域の難聴との病理学的な違いはなにか。
- ③ 臨床的に低用量アスピリンを投与するケースが多いが、それが将来的に難聴の原因となる可能性についてどう考えるか。
- ④ 疫学研究のデザインとしては、年齢で区切ったり、血小板数で区切ったりして、最初から人数を減らすのはいかなものか。
- ⑤ ロジスティック解析において、連続変数には線形の検定を行う必要がある。年齢が連続変数で投入されているが、線形の検定は行ったか。
- ⑥ 疫学的な研究デザインの短所 (selection biasやinformation bias) についてどう考えるか。
- ⑥ 解析対象となる被験者の血小板数を15万~40万/ $\mu$ Lに設定した根拠はなにか。また、25万/ $\mu$ Lで正常高値群と正常低値群に区切った根拠はなにか。
- ⑦ 血小板減少を来す疾患や化学療法による血小板減少などで、難聴が発生したという症例報告はあるか。
- ⑧ 聴覚障害を起こすマウスを用いて基礎的な実験をしているが、マウスと人間の内耳に解剖学的・生理学的な違いはあるか。
- ⑨ 血小板減少の場合には肝機能障害も疑う必要があると考えているが、解析には飲酒に関する情報は含まれているのか。
- ⑩ 認知症の危険因子のなかで、難聴は修正可能なものととらえているが、血小板の観点からなにか改善できるものはあるか。
- ⑪ 今後 *in vitro* の実験が必要とのことだが、具体的にどのような実験を想定しているか。

申請者はそれらの質問に対し、日本語で的確に応答した。

以上より、審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。