

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16877

研究課題名（和文）前視野緑内障の予防法構築に向けた疫学エビデンスの確立：久山町研究

研究課題名（英文）Establishment of epidemiological evidence for the construction of prevention methods for preperimetric glaucoma: the Hisayama Study

研究代表者

藤原 康太 (Fujiwara, Kohta)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80808121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：緑内障の構造異常は視野異常に先行し、前視野緑内障と定義される。前視野緑内障の疫学的知見は早期の緑内障の発見や治療介入に直結することは明白である。我々は光干渉断層計を用いた緑内障有病率調査を2017-2018年に実施した。本邦での最新の緑内障有病率は7.6%と高く、およそ40歳以上の13名に1名が緑内障を有している結果となった。このベースライン調査を継続することで、前視野緑内障の有病率・発症率ならびにその関連因子が明らかとなる。この集団は前向きに追跡しており、前視野緑内障を含めた緑内障の早期診断・治療を啓蒙する上で、重要な医学的エビデンスとなる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は2017年に福岡県久山町の地域住民約3000名を対象にして緑内障有病率調査を実施し、前向きコホート研究として追跡を続けている。本調査では光干渉断層計を活用して緑内障、前視野緑内障を鋭敏に検出していることが特徴である。世界的に見てもコホートレベルでの光干渉断層計パラメータと緑内障発症との関連は明らかになっていないため、我々のデータセットは学術的価値が高い。また詳細な全身・遺伝因子のデータが取得されていることも本研究の強みとなる。高齢化社会において緑内障の罹患者ならびに緑内障による視覚障害者が大きく増加することを考えれば、その一次予防に繋がる本研究の社会的な意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：Structural abnormalities in glaucoma precede visual field abnormalities and are defined as preperimetric glaucoma. Epidemiological findings of preperimetric glaucoma are important for early glaucoma detection and therapeutic intervention. We conducted a glaucoma survey using optical coherence tomography in 2017-2018. The results showed that the glaucoma prevalence in Japan was as high as 7.6%, with approximately 1 in 13 persons aged 40 years or older having glaucoma. This baseline study will be continued to determine the prevalence and incidence of preperimetric glaucoma and its associated factors. This target population is being prospectively followed and will provide important epidemiological evidence to elucidate the factors about early diagnosis and treatment of glaucoma, including preperimetric glaucoma.

研究分野：眼科

キーワード：疫学 緑内障

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障予防の上ではその前段階である前視野緑内障の解明が重要となる。我々はこれまでに緑内障予防法の確立を目標として全身因子と眼圧との関連を明らかにし(Fujiwara K, et al. IOVS, 2015. Fujiwara K, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019)、さらに光干渉断層計を用いた緑内障の調査を行ってきた(Fujiwara K, et al. Am J Ophthalmol, 2019)。緑内障予防に繋がる前視野緑内障の実態や病態解明のため、疫学調査で有病率、発症率を明らかにする必要がある。そのための緑内障追跡調査を実現させるため、2017年に福岡県久山町の40歳以上の地域住民3405人において、光干渉断層計を用いた緑内障調査を実施した。これまでの本邦における緑内障疫学調査は眼科に特化した横断研究であり、詳細な全身因子との関連は十分には検討されていなかった。また光干渉断層計を用いておらず前視野緑内障の疫学データの報告もない。我々の調査では光干渉断層計から得られる緑内障構造データに加え、遺伝子データを含む詳細な全身データが付随する。これまで前視野緑内障の発症を検討した疫学研究はなく、追跡研究もない。緑内障は多因子疾患の一つであるが、その前段階である前視野緑内障の遺伝子情報と環境因子も含めた具体的な関連については解明されておらず、遺伝子多形と全身因子との相互作用、進行因子についての検討は行われていない。そのため地域住民を対象として全身因子、遺伝子情報を含め包括的に前視野緑内障の発症・進行との関連を検討する必要がある。

## 2. 研究の目的

本邦での視覚障害の第1位は緑内障であり、緑内障が進行すると日常生活や労働能力に著しい低下をもたらすだけでなく、生活の質の低下にも影響を及ぼしてしまう。緑内障は加齢とともに有病率が高くなることが報告されており、高齢化が進む本邦においては今後さらなる増加が懸念される。久山町研究は、眼科的検査に加えてあらゆる全体的検査を行い、長期間にわたり続いている疫学調査であり、緑内障に関する前向き追跡研究を行っている。この成績から地域住民における前視野緑内障の有病率・発症率ならびにその関連因子を明らかにすることが目的である。久山町の人口構成、職業構成、栄養摂取状況は全国平均と近似し、健診受診率と研究同意率が高いバイアスの小さい日本人の代表的なサンプル集団であるといえる。久山町研究で前視野緑内障発症データを採取することには学術的独自性が高い。また、詳細な全身データ、遺伝子情報との相互作用を検討し、前視野緑内障との関連を探索的に調査することは、予防医学的、公衆衛生学的見地からも大変意義がある。

## 3. 研究の方法

2017年から継続して行っている緑内障調査を久山町住民健診時に福岡県糟屋郡久山町の久山町C&Cセンターにおいて実施する。久山町住民健診にて眼科健診を行うと同時に内科健診にて全身の精査を行い、データを収集する。ベースライン調査では前視野緑内障の診断のため問診、非接触型眼圧、屈折、眼軸、細隙灯検査、散瞳、ステレオ眼底写真、光干渉断層計を用いて行っている。ベースライン時の検査で緑内障疑いとなった者・緑内障治療者を対象として

精密検査をC&C センターまたは近隣のクリニックで実施する。緑内障の診断は国際的な緑内障疫学的定義であるISGEOの診断基準(Foster PJ et al.Br J Ophthalmol,2002)を用いる。前視野緑内障は視神経乳頭所見がISGEOのカテゴリ-1に入り視野異常がない者と定義する。精密検査項目は矯正視力、隅角検査、視野検査(ハンフリーSITA Standard 30-2)を実施する。視野の読影には国際的な視野の判定基準であるAnderson,Patella (Anderson et al. Mosby,1999)の基準を用いて視野異常がないことを確認する。眼科検診を行うと同時に内科検診にて全身の精査を行いデータを収集する。検診で得られた情報から、眼科データと全身データを統合した前視野緑内障発症・進行データベースを作成する。同一の基準で前視野緑内障の発症調査を継続する。眼科臨床データを遺伝子データ、全身データ(内科疾患、睡眠時無呼吸、服薬、家族歴、食事、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣、栄養)と統合して解析できるようにデータベース化し、作成したデータベースを基に網羅的解析を行う。遺伝子解析においては、これまで報告された感受性遺伝子のうち、最も信頼性、再現性の高いISNP((TMCO 1、CDKN 2 B-AS 1 (Burdon KP et al. Nat Genet, 2011)、SIX 1 / 6 (Wiggs JL et al. PLoS Genet 2012) などのSNPs))を10個程度選択する。

#### 4. 研究成果

我々は2017年から2018年に緑内障ベースライン調査を実施し、その結果をまとめ、緑内障の最近の有病率と全身因子の関連として報告した。40歳以上の対象者3405名の中で、緑内障を有する者は259名であり、有病率は7.6%となった。およそ40歳以上の13名に1名が緑内障を有している結果となった。年齢階級別の緑内障有病率は40代での緑内障有病率は2.7%であり、年齢階級の上昇とともに有病率は高くなり、70歳以上では11.5%と40代のおよそ4倍の有病率となった。年齢階級の上昇とともに有意に有病率は高くなる傾向性を認めた。緑内障病型別の検討では、全体の緑内障7.6%のうち、原発開放隅角緑内障5.8%、原発閉塞隅角緑内障0.7%、落屑緑内障1.1%、続発緑内障 0.1%であり、どの年代においても原発開放隅角緑内障の割合が多かった。さらに全身因子が調査可能であった3084名において全身因子と緑内障病型別との関連を検討した。まず原発開放隅角緑内障では、加齢、眼圧、眼軸、角膜厚の菲薄化で有意にオッズ比は上昇し、全身因子の中では腎機能低下で緑内障のオッズ比は1.15と上昇した。次に原発閉塞隅角緑内障は加齢、女性が危険因子となり、全身因子では糖尿病でオッズ比は2.81と有意に上昇した。続いて落屑緑内障では加齢、角膜厚の菲薄化に加え、糖尿病でオッズ比が2.15と上昇した。このように緑内障病型により危険因子は異なり原発開放隅角緑内障では腎機能の影響を受け、一方、原発閉塞隅角緑内障、落屑緑内障では加齢や糖尿病のオッズ比が高くなり、病型別で危険因子が異なる結果となった。

本邦での緑内障有病率は7.6%と高く、その要因として加齢の関与が強く示唆される結果であった。さらに全身因子との関連では眼科因子に加え腎機能低下や糖尿病も関連因子となった。またこの調査では光干渉断層計を用いて調査しており、前視野緑内障についても調査している。この集団は前向きに調査しているため、緑内障の早期診断・治療を啓蒙する上で、重要な医学的エビデンスとなる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kohta Fujiwara, Miho Yasuda, Jun Hata, Satoko Nakano, Sawako Hashimoto, Emi Ueda, Shun Nakamura, Yusuke Murakami, Takako Nakamuro, Aiko Iwase, Makoto Araie, Akihiko Tawara, Toshiaki Kubota, Takeshi Yoshitomi, Toshiharu Ninomiya, Koh-Hei Sonoda	4. 巻 11
2. 論文標題 Prevalence of glaucoma and its systemic risk factors in a general Japanese population: The Hisayama Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/tvst.11.11.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤原康太
2. 発表標題 地域一般住民における緑内障に関与する因子：久山町研究
3. 学会等名 日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohta Fujiwara
2. 発表標題 Glucose tolerance levels and retinal nerve fiber layer thickness: the Hisayama Study
3. 学会等名 Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------