

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22790570

研究課題名(和文) 白内障、緑内障、加齢黄斑変性のリスク要因と一次予防対策解明のための分析疫学的研究

研究課題名(英文) Analytical epidemiological study on the risk and the primary prevention of cataract, glaucoma, and age-related macular degeneration

研究代表者

吉田 正雄 (Yoshida, Masao)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：10296543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円、(間接経費) 630,000円

研究成果の概要(和文)：コホート対象地域の住民を対象に白内障罹患に関する追跡調査を実施した。調査開始時の肥満度(BMI)を算出し、白内障罹患との関係を解析した結果、BMIが最も低いやせている群と最も高い太っている群では、罹患リスクが高くなるU字型の傾向が認められた。

茨城県水戸地域の住民を対象に眼圧に関連する因子を解明するための大規模疫学研究を実施した。解析の結果、血圧、BMIおよび喫煙習慣は眼圧と正の関連があり、特に喫煙者では眼圧高値を伴った血圧高値者が有意に多いことが確認された。さらに、対象者を約3.5年間追跡し縦断的に解析した結果、血圧およびBMIの変動量は眼圧の変動量と正の関連があることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：This 5-year prospective population-based study was conducted, based on the data of a cohort of Japanese residents, in order to clarify the relationship of age-related cataracts to body mass index (BMI). The results demonstrated a U-shaped association between BMI and the incidence of cataract in Japanese men and women. The multivariate odds ratios of cataract for those in the lowest (<19.0) and the highest (>25.0) BMI categories, compared with a BMI category of 21.0-22.9.

In this cross-sectional and longitudinal studies, we attempted to clarify whether blood pressure (BP), BMI, and smoking was associated with elevated intraocular pressure (IOP). The results of this study showed suggest that BP and BMI had a significantly positive association with IOP and that smoking was associated with high IOP, especially with "high BP accompanied by high IOP". Longitudinal changes (average follow-up period of 3.6 years) in BP and BMI also had a significant positive association with that of IOP.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学/健康科学

キーワード：白内障 緑内障 眼圧 予防医学 疫学 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

失明は、WHOの報告からも人類におけるきわめて普遍的で重要な健康損失とされており、高齢化の進行が顕著なわが国では、中高年者の生活の質(QOL)低下の主要因として予防対策の充実化が急がれる公衆衛生学的問題である。世界の失明の原因は白内障(途上国では主に手術を受けられないことによる)、わが国では緑内障が最も多く、中高齢者におけるQOV(Quality of vision)の低下に大きく関わっている疾患である。しかし少なくとも本邦ではまだ、これらの疾患のリスク要因解明を目的とした大規模かつ妥当性の高い疫学研究は実施されておらず、一次予防方法に関するエビデンスは未確立である。そこで我々は、わが国の中高齢住民を対象として、1990年より5年ごとに経時的に集積されてきた本集団における膨大な個人情報データベースを用いて疫学的解析を行うことにより、これらの疾患の予防対策に資する情報を明らかにする縦断的な分析疫学を実施することを企図するに至った。

2. 研究の目的

多目的コホート研究(JPHC Study: Japan Public Health Center-based Prospective Study)の対象地域の住民116,896名について質問票調査、血液資料および検診データの収集、眼科検診を実施し、白内障および緑内障の症例をもれなく無症状の段階から早期発見するとともに、これらの疾患とベースライン(コホートは1990年、コホートは1993年)開始5年後、10年後、15年後、20年後の各時点において入手された生活習慣情報、栄養摂取情報、疾病罹患情報等の暴露要因との関連をコホート研究により検討することにより、これらの疾患のリスク要因と一次予防対策に資する情報を明らかにする。本研究では、特に、体格(BMI)や血圧、生活習慣(飲酒、喫煙など)と白内障、緑内障および眼圧との関連について明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 研究コホートおよび対象者

白内障・緑内障研究の対象者は、1990年にスタートした多目的コホート研究(JPHC Study)におけるコホート対象地域(岩手県二戸保健所管内、秋田県横手保健所管内、長野県佐久保健所管内、沖縄県石川保健所管内)に居住する住民54,498名、コホート対象地域(茨城県水戸保健所管内、新潟県柏崎保健所管内、高知県中央東保健所管内、長崎県上五島保健所管内、沖縄県宮古保健所管内)に居住する住民62,398名の計116,896名である。対象者の研究開始時における年齢は、コホートは40歳以上60歳未満(1930年1月1日から1949年12月31日に生まれた者)、コホートは40歳以上70歳未満の者(1923年1月1日から1952年12月31日

に生まれた者)である。

(2) ベースライン調査および追跡調査

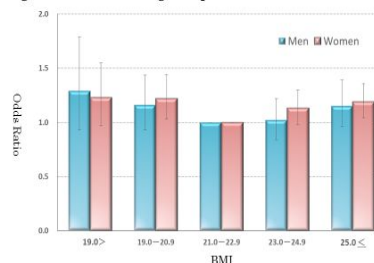
本研究コホートにおけるベースライン調査(コホートは1990年、コホートは1993年)では、質問票調査により健康状態、喫煙・飲酒、食生活、職業などの生活習慣についての情報を収集と血液試料および検診データの収集(市町村の基本健康診査や職場の定期健康診断などの機会を利用)を実施した。その後は5年ごとに追跡調査後実施し、5年後調査では質問票調査によりライフスタイルの変化、対象者の食物摂取状況(半定量的食物摂取頻度調査)開始より5年間の疾病罹患情報、血液試料および検診データの収集を、10年後調査では質問票調査と食物摂取状況(半定量的食物摂取頻度調査)および5年間の疾病罹患情報の収集を、15年後調査と20年調査では質問票調査と5年間の疾病罹患情報の収集を実施した。

4. 研究成果

(1) 白内障研究の成果

申請者らは、JPHCコホート対象地域(岩手県二戸、秋田県横手、新潟県柏崎、長野県佐久、茨城県水戸、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県石川、沖縄県宮古)に居住する住民約7万5千人の方々を5年間追跡し、調査開始時の身長と体重から肥満度(BMI: 体重(kg) ÷ [身長(m)]²)を算出し、BMIとその後5年間の白内障罹患に関する追跡調査を実施した。解析の結果、BMIが21.0-22.9の群と比較し、BMIが最も低い群(21未満)の発症リスクは、男性で1.29、女性で1.23、BMIが最も高い群(25以上)の発症リスクは、男性で1.15、女性で1.19であり、BMIが最も低いやせている群と最も高い太っている群では、男女ともに、罹患リスクが高くなるU字型の傾向が認められた(Figure 1)。欧米では肥満により白内障の発症率が上昇することが確認されている一方、栄養状態が不良な地域においては低栄養やせにより白内障の発症率が上昇するとの報告もある。今回、我々が行った追跡研究の結果、健康的なライフスタイルを維持し、肥満やせを回避することが、白内障罹患率を低下させる可能性があることが、日本人において初めて明らかにすることができた。

Figure 1. Multivariate odds ratios (ORs)† with 95% CIs for cataract diagnosis according to BMI in middle-aged Japanese men and women



† Multivariate model adjusted for age, history of hypertension and diabetes (yes or no), alcohol intake (g/week ethanol, ALC, 0: non-infrequent occasional drinkers, ALC, 1: 1-299 in men and 1-59 in women, ALC, 2: >300 in men and >60 in women), cigarette smoking (non-smokers, current smokers, and ex-smokers), and PHC area.

(2) 研究緑内障研究の成果

日本緑内障学会が岐阜県多治見市で実施した「多治見スタデー」によれば、緑内障の有病率は加齢とともに増加し、40歳以上の5%、70%以上では10%を超えることが明らかになっている。緑内障は早期には自覚症状に乏しく、視野の異常や欠損を自覚した時には、病状がかなり進行していることが少なくない。近年、米国で実施された正常眼圧緑内障患者の治療中の眼圧値と視野障害の進行に関する大規模な追跡研究によれば、たとえ正常眼圧緑内障であっても、例外なく眼圧を下降させることが治療上、最も重要であることが明らかになっている。この研究結果から、我々は、欧米人に比較して正常眼圧緑内障の占める割合の高い日本人においては、正常眼圧の範囲内で眼圧の上昇あるいは下降に關与する因子を明らかにすることは緑内障の予防上重要な意義があると考えに至った。そこで我々は、茨城県水戸地域に居住する住民1,113名を対象に、緑内障の最も重要な危険因子の1つである眼圧の上昇または下降に關連する因子を解明するための大規模疫学研究を実施した。眼圧値とさまざまな身体因子や生活習慣等に関する情報との關連を解析した結果、血圧およびBMIは眼圧と正の關連があること、喫煙習慣と眼圧は正の關連があり、特に喫煙者では眼圧高値を伴った血圧高値者が有意に多いことが、日本人においても改めて確認された(Table 1, Figure 2)。さらに、これらの対象者を約3.5年間追跡し、血圧およびBMIの変動量と眼圧の変動量との關連を縦断的に解析した結果、追跡期間中における収縮期血圧、拡張期血圧およびBMIの変動量は眼圧の変動量と正の關連があることが明らかになった。

Table 1. Univariate and multivariate standardized partial regression coefficients for IOP according to a multiple regression analysis

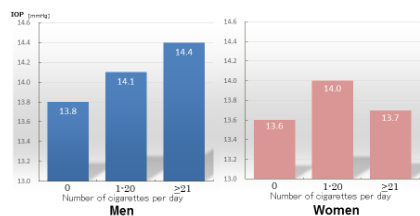
| Variables ^a | Univariate standardized regression coefficient | | Multivariate standardized partial regression coefficient | | |
|---------------------------------------|--|---------|--|---------|---------|
| | | P value | Model 1 | Model 2 | P value |
| MEN | | | | | |
| Age (years) | -0.279 | <0.01 | -0.329 | <0.01 | <0.01 |
| SBP (mm Hg) ^b | 0.154 | <0.01 | 0.205 | <0.01 | |
| DBP (mm Hg) ^b | 0.189 | <0.01 | | 0.264 | <0.01 |
| BMI (kg/m ²) ^c | 0.207 | 0.01 | 0.144 | <0.01 | 0.135 |
| Cigarette smoking | 0.170 | 0.05 | 0.145 | 0.05 | 0.149 |
| Alcohol consumption | 0.152 | 0.10 | 0.125 | 0.09 | 0.118 |
| WOMEN | | | | | |
| Age (years) | -0.227 | <0.01 | -0.295 | <0.01 | <0.01 |
| SBP (mm Hg) ^b | 0.155 | 0.03 | 0.209 | 0.03 | |
| DBP (mm Hg) ^b | 0.204 | 0.02 | | 0.278 | 0.01 |
| BMI (kg/m ²) ^c | 0.229 | 0.04 | 0.190 | 0.03 | 0.166 |
| Cigarette smoking | 0.111 | 0.16 | 0.155 | 0.17 | 0.160 |
| Alcohol consumption | 0.905 | 0.21 | 0.097 | 0.90 | 0.086 |

IOP, intraocular pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index.

^aAge, SBP (model 1) or DBP (model 2), number of cigarettes consumed per day, alcohol consumption (never or seldom = 0; several times per month = 1; several times per week = 2; everyday = 3), and regular exercise (no = 0; yes = 1) were added as independent.

^bAge, BMI, number of cigarettes consumed per day, alcohol consumption (never or seldom = 0; several times per month = 1; several times per week = 2; everyday = 3), and regular exercise (no = 0; yes = 1) were added as independent variables.

Figure 2. Adjusted mean levels of IOP by number of cigarettes consumed per day



IOP, intraocular pressure

Mean IOP levels were adjusted for age, systolic blood pressure, body mass index, alcohol consumption (never or seldom = 0; several times per month = 1; several times per week = 2; everyday = 3), and regular exercise (no = 0; yes = 1).

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計7件)

Yoshida M, Ishikawa M, Karita K, Kokaze A, Harada M, Take S & Ohno H : Association of blood pressure and body mass index with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents: a cross-sectional and longitudinal study. Acta Medica Okayama 68 : 27-34, 2014. 査読有
http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/68_1_27.pdf

Yoshida M, Take S, Ishikawa M, Kokaze A, Karita K, Harada M & Ohno H : Association of smoking with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents. Environ Health Prev Med 19 : 100-107, 2014. 査読有

doi : org/10.1007/s12199-013-0359-1
Yoshida M, Meguro A, Okada E, Nomura N & Mizuki N : Association study of fibroblast growth factor 10 (FGF10) polymorphisms with susceptibility to extreme myopia in a Japanese population. Mol Vis 19 : 2321-2329, 2013. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834595/>

Yoshida M, Meguro A, Yoshino A, Nomura N, Okada E & Mizuki N : Association study of IGF1 polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese population. Clin Ophthalmol 7 : 2057-2062, 2013. 査読有
doi:10.2147/OPHT.S52726

Yoshida M, Take S, Ishikawa M, Karita K, Kokaze A, Harada M & Ohno H : Interrelationship among blood pressure, intraocular pressure, and life-style in middle-aged and older Japanese resident. Health 5 : 1527-1532, 2013. 査読有

doi:org/10.4236/health.2013.510207
Yoshida M, Ishikawa M, Kokaze A, Harada M & Karita K : Association of blood pressure and body mass index with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents. Jpn J Human Ecology 79 : 99-106, 2013. 査読有

doi:org/10.3861/jshhe.79.99
Yoshida M, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S & JPHC Study Group : Association of body mass index with risk of age-related cataracts in a middle-aged Japanese population: the JPHC Study.

Environ Health Prev Med 15 : 367-373,
2010. 査読有
doi:10.1007/s12199-010-0153-2

(3)連携研究者
なし

〔学会発表〕(計6件)

吉田正雄、井上真奈美、岩崎 基、苅田香苗、岳 真一郎、津金昌一郎：多目的コホート研究（JPHC Study）における白内障のリスク要因と一次予防対策解明のための分析疫学的研究～BMIと白内障発生率との関係～．第55回全日本病院学会、さいたま、2013年11月3日．

吉田正雄、石川 守、岳 真一郎、小風 暁、原田まつ子、苅田香苗：眼圧値の変動に関連する因子と緑内障一次予防対策解明のための分析疫学的研究．第72回日本公衆衛生学会総会、津、2013年10月25日．

吉田正雄、岳 真一郎、石川 守、小風 暁、原田まつ子、苅田香苗：眼圧値の変動に関連する因子と緑内障一次予防対策解明のための分析疫学的研究～1年間の縦断研究～．第20回日本慢性期医療学会、福井、2012年11月8日．

吉田正雄、石川 守、小風 暁、原田まつ子、苅田香苗：肥満度および血圧値の変化が眼圧値の変動に及ぼす影響～1年間の縦断研究～．第71回日本公衆衛生学会総会、山口、2012年10月25日．

Yoshida M, Karita K, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S & the JPHC Study Group: Association of body mass index with risk of age-related cataracts in a middle-aged Japanese population. 19th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Edinburgh (Scotland), Aug 9, 2011.

吉田正雄、石川 守、細井克美、糸井英雄、苅田香苗：肥満度および血圧値の変化が眼圧値の変動に及ぼす影響．第51回日本人間ドック学会学術大会、旭川、2010年8月26日．

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉田 正雄 (YOSHIDA, Masao)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：10296543

(2)研究分担者

なし