

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2020

課題番号：16K11271

研究課題名（和文）加齢黄斑変性、緑内障等の眼科疾患のリスク要因解明のための分析疫学研究

研究課題名（英文）Analytical epidemiological study for investigating risk factor of ophthalmic diseases including age-related macular degeneration, and glaucoma.

研究代表者

結城 賢弥（YUKI, Kenya）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：00365347

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）：本研究は茨城県筑西市において行われた眼科疫学研究である。本研究には約一万人の筑西市住民に参加いただいた。本研究では本検診参加者の屈折度数測定、眼圧測定、角膜内皮細胞数測定、前房深度ならびに眼軸長測定、光干渉断層計を用いた網膜厚測定と眼科疾患スクリーニング、眼底写真による眼科疾患スクリーニングを行なった。その結果、近視眼では角膜内皮形状不良が有意に多いこと、糖尿病患者では眼圧が高値であること、黄斑上膜と網膜神経線維束欠損が合併する率が高いこと、眼圧と近視が関連していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では近視眼では角膜内皮形状不良が有意に多いこと、糖尿病患者では眼圧が高値であること、黄斑上膜と網膜神経線維束欠損が合併する率が高いこと、眼圧と近視が関連していることを明らかにした。本研究で眼科疾患がそれぞれ複雑に関与していることを住民ベースで証明できたと考えている。近視は日本が直面している、予防可能とわかりつつある大きな問題である。本研究は眼圧が上がることにより近視が進行する可能性、近視のリスクや近視に伴い生じるリスクを証明できたと考えている。

研究成果の概要（英文）：This study is an ophthalmic epidemiological study conducted in Chikusei City, Ibaraki Prefecture. About 10,000 residents of Chikusei City participated in this study. In this study, the refractive index measurement, intraocular pressure measurement, corneal endothelial cell number measurement, anterior chamber depth and axial length measurement, retinal thickness measurement and ophthalmic disease screening using optical coherence tomography, and fundus photography. As a result, we have revealed that there is a significant increase in corneal endothelium malformation in myopia, high intraocular pressure in diabetic patients, high rate of association between epiretinal membrane and retinal nerve fiber bundle defect, and association between intraocular pressure and high myopia.

研究分野：眼科

キーワード：疫学研究 眼科 住民対象 緑内障 黄斑変性 近視 角膜内皮 光干渉断層計

1. 研究開始当初の背景

生活習慣の改善により眼疾患を予防したい、改善したいという希望は日常臨床を行なっていると、多くの人々が有していると実感する。では眼科疾患と生活習慣、食習慣との関与はどの程度明らかになっているのだろうか？例えば喫煙と加齢黄斑変性との関連では、11 の大規模な横断研究があり、そのうちの 10 研究が喫煙と加齢黄斑変性の間に正の関連が有意にあるとしており、負の関連があるとしたものはない。また 8 つの縦断研究があり、その全てが喫煙と加齢黄斑変性の間に正の関連があると報告している。緑内障と生活習慣の関与はどうであろうか？緑内障は加齢黄斑変性ほど確実な生活習慣との関与がある因子は見つかっていない。緑内障と喫煙の関与は 2 つの横断研究、5 つの縦断研究により解析されたがいずれも明らかな関与を示さなかった。本邦において生活習慣や食生活を中心とした眼疾患に関する大規模な疫学研究はないために、本研究をおこなった。

2. 研究の目的

本研究は、主に緑内障、加齢黄斑変性を対象とし生活習慣や食習慣に関する危険因子を明らかにしようとする前向きコホート研究である。本研究は次世代多目的コホート研究内の眼科研究部門として国立がんセンター、大阪大学、筑波大学と共同で 2013 年から茨城県筑西市にて行われている。検診内容は眼底写真、光干渉断層計による網膜厚測定、眼圧検査、屈折検査、中心角膜厚検査、眼軸長検査などで、それらにより眼疾患をスクリーニングし 2 次検診にて各疾患の確定診断を得る。それらの診断結果や、網膜の厚みや眼圧などのパラメーターと眼局所の因子や、生活習慣アンケートの結果、採血結果などから、横断的ならびに縦断的に眼科疾患の危険因子など一次予防に資するエビデンスの高い情報を得ることが目的である。

3. 研究の方法

平成 24 年度から 28 年度にかけて、筑西市の地域住民健診会場の数 10 カ所において、眼科検診を実施する。本研究の対象者は、筑西市地域（明野地区、関城地区、下館地区、協和地区）に居住する住民約 10 万名のうち、本調査に同意が得られた者である。健診受診の際にインフォームドコンセントを得て、問診票調査を行う。また地域集団健診で行う無散瞳眼底写真、光干渉断層計、眼圧検査、屈折検査、眼軸長検査ならびに角膜内皮細胞検査を用い緑内障、黄斑変性、糖尿病網膜症等の眼底疾患をスクリーニングする。ロジスティック回帰分析により、曝露情報と眼科疾患の関連性を分析する。また網膜厚、眼圧、角膜内皮細胞数測定の際に得られる中心角膜厚と曝露情報との関連を重回帰分析により明らかにする。

4. 研究成果

1)2013 年～2015 年に JPHC-NEXT Eye Study の一環として茨城県筑西市において 40 歳以上の健診受診者を対象に眼科検診を行い、緑内障、眼科手術歴のなかった 5,713 人を対象に近視と角膜内皮パラメータ異常との関連を断面的に解析した。等価球面度数 +0.5D 以上を遠視、+0.5D ~ -0.5D を正視、-0.5D ~ -6.0D を軽度～中等度近視、-6.0D より強い近視を強度近視、角膜内皮細胞密度 2000 個/mm² 未満、変動係数 0.40 以上、六角細胞出現率 50%以上を内皮パラメータ異常と定義し、近視を説明変数、各内皮パラメータ異常を目的変数とする多変量ロジスティック解

析を行った。男性では近視と各内皮パラメータ異常との関連はみられなかった。一方、女性の強度近視では正視と比較し、変動係数異常のオッズ比は 2.07 [95%信頼区間 : 1.39-3.10]、六角細胞出現率異常のオッズ比は 2.04 [1.29-3.23] であり、コンタクトレンズ装用歴で調整した場合には弱まったものの、同様に有意な関連が示された。本研究から強度近視と内皮パラメータ異常との関連が示唆された(Aketa N,... Yuki K, et al. Sci Rep 2021)。

2)茨城県筑西市で眼科検診を実施した中で、研究参加に同意のある 40 歳以上 9940 人のうち、眼科手術歴がなく、血液検査や眼圧のデータがある 6,786 人を今回の分析の対象とした。糖尿病は、自己申告と HbA1c (NGSP 値) 6.5%以上と定義した。さらに、血液検査で得られた HbA1c (過去 1 ~ 2 か月間の血糖値を反映する指標) および血糖値を解析に使用した。本研究では、糖尿病の「有」「無」、HbA1c および血糖値の「高い」「低い」でそれぞれ 2 群に分類し、糖尿病の無い群、HbA1c・血糖値の「低い群」を基準とした他のグループの高眼圧症の有病率を比較した。高眼圧症は、眼科検査で得られた眼圧などの計測データや、研究開始時に行った問診票から得られた情報をもとに、視神経に緑内障性の変化がなく、眼圧 22mmHg 以上と定義した。そのほか、調整因子として、年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒歴、高血圧の既往を取り入れた。6786 人の研究対象者のうち、734 人 (10.9%) が糖尿病を有していた。糖尿病の有病者は、糖尿病の有病のない人に比べて、有意に眼圧が高い傾向を認めた。平均眼圧は、糖尿病を有している群で 14.4 ± 0.1 mmHg、糖尿病を有さない群で 13.9 mmHg であった。また、糖尿病の有病者は、糖尿病を有さない人と比べて、高眼圧症の有病率が統計学的に有意に高かった。同様に、HbA1c が高い群、血糖が高い群は、それぞれ低い群と比べて、高眼圧症の有病率が統計学的に有意に高かった (Hanyuda A,... Yuki K, et al. Sci Rep. 2020)

3)2013 年から 2015 年に検診に参加し、40 歳以上、研究参加に同意のある 7098 人のうち、眼科手術歴のない 6,101 人を対象とした。今回の研究では、強度近視は等価球面度数 -6.0 diopter(D)より強い近視を強度近視とした。高度近視に関連する要因として、眼圧、角膜構造、角膜内皮細胞密度、年齢、身長、BMI、血圧、生化学的プロファイル、全身性疾患および眼疾既往を考慮した。高度近視のオッズ比は、ロジスティック回帰モデルを使用して推定した。高度近視の有病率は、男性で 3.8%、女性で 5.9% であり、有意差を認めた。結果、女性、年齢が低いこと、眼圧が高いことと強度近視有病率の高さが関連していた(Mori K, ...Yuki K, et al. J Clin Med 2019)。

4)視神経乳頭カップリング (CD 比 0.7) および網膜神経線維層欠損 (NFLD) などの緑内障性眼底変化と網膜上膜 (ERM) の存在との関係を断面的に調べた。2013 年の検診参加者のうち合計 1990 人がこの研究に参加することに同意した。眼底写真の質が十分で、眼内手術の病歴がない 1755 名を解析対象とした (平均年齢: 62.3 ± 10.0 歳)。ERM の全体的な有病率は 12.9% であった。年齢、性別、屈折異常で調整した後、NFLD は ERM の存在と正の関連があった (オッズ比 [OR]: 2.48; 95% 信頼区間 [CI]: 1.24, 4.96; $P = 0.010$) が、視神経乳頭カップリングに関しては有意な関連を認めなかった (OR: 1.33; CI: 0.71, 2.48; $P = 0.37$)。本研究結果は NFLD と黄斑上膜の因果関係は示していないが緑内障性網膜変化と ERM の関連を示している点で重要である (Uchida A, Sasaki M,..Yuki K. et al. Sci Rep 2020)

これらの研究は全て本邦初となる大規模な生活習慣や眼科データを用いた疫学研究結果である。本研究からは今後も多数の生活習慣と眼科疾患の関与を示す世界初の報告が為されると思う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hanyuda A, Sawada N, Yuki K, Uchino M, Ozawa Y, Sasaki M, Yamagishi K, Iso H, Tsubota K, Tsugane S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationships of diabetes and hyperglycaemia with intraocular pressure in a Japanese population: the JPHC-NEXT Eye Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-62135-3.	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 -

1. 著者名 Uchida A, Sasaki M, Motomura K, Yuki K, Kurihara T, Tomita Y, Ozawa Y, Yamagishi K, Kawasaki R, Hanyuda A, Sawada N, Tsubota K, Tsugane S, Iso H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationship between nerve fiber layer defect and the presence of epiretinal membrane in a Japanese population: The JPHC-NEXT Eye Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-57260-7.	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 -

1. 著者名 Mori K, Kurihara T, Uchino M, Torii H, Kawashima M, Sasaki M, Ozawa Y, Yamagishi K, Iso H, Sawada N, Tsugane S, Yuki K, Tsubota K.	4. 巻 8
2. 論文標題 High Myopia and Its Associated Factors in JPHC-NEXT Eye Study: A Cross-Sectional Observational Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cli Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm8111788.	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0件

〔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
---------	---------