

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16960

研究課題名（和文）緑内障発症・進行リスクスコアの確立と個別化医療の基盤作成

研究課題名（英文）Establishing a risk score for glaucoma and its progression and creating a system for personalized medicine

研究代表者

藤原 康太（Fujiwara, Kohta）

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：80808121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：緑内障は多因子疾患の一つであるが、遺伝子情報と環境因子も含めた具体的な緑内障との関連については十分に解明されておらず、遺伝子多形と全身因子との相互作用、進行因子について明らかにする必要がある。2017-2018年の横断研究の成績では、本邦での緑内障有病率は高く、その要因として加齢の関与が示唆された。また正常眼圧緑内障の割合も既報と同等であり、緑内障の大半を占めることが明らかとなっている。眼科因子に加え全身因子も関連因子となり、緑内障の予防対策を行う上で眼科因子のみならず全身因子への留意も必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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眼疾患である。本邦では緑内障の前向きコホート研究は行われておらず、世界的に見ても貴重なデータが集積されることは疑いがない。詳細な全身データ、遺伝子情報との相互作用を検討し、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。さらに、遺伝要因を含めた全身因子の網羅的解析から、種々のリスクに応じた緑内障発症リスクスコアを確立することが可能となる。今後、さらなる高齢化を迎えるにあたり、本研究の意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Glaucoma is a multifactorial disease, but the relationship between genetic information and glaucoma, including environmental factors, has not been fully elucidated. The results of a cross-sectional study conducted in 2017-2018 showed that the prevalence of glaucoma in Japan is high, suggesting the involvement of aging. In addition, the proportion of normal tension glaucoma was similar to that previously reported, indicating that normal tension glaucoma accounts for the majority of glaucoma. In addition to ophthalmic factors, systemic factors also play a role, and it is necessary to pay attention to not only ophthalmic but also systemic factors when implementing preventive measures against glaucoma.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 疫学研究

1 . 研究開始当初の背景

本邦における緑内障の有病率の疫学研究は、岐阜県多治見市で行われた多治見スタディ、沖縄県久米島で行われた久米島スタディの2研究のみである。多治見スタディでの全緑内障の有病率は5%と報告されており、これは40歳以上の20人に1人が緑内障であることを示された。しかし、両疫学研究とも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検討されていない。これまで緑内障の発症を検討した疫学研究は稀有であり、追跡期間も短いものがほとんどである。緑内障は多因子疾患の一つであるが、遺伝子情報と環境因子も含めた具体的な緑内障との関連については十分に解明されておらず、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。そのため地域一般住民を対象として全身因子、遺伝子情報を含め包括的に緑内障発症・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。正常眼圧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眼疾患である。本邦における地域住民を対象とした緑内障の有病率の疫学研究は、岐阜県多治見市で行われた多治見研究¹、沖縄県久米島で行われた久米島研究²の2研究のみである。多治見研究での緑内障有病率は5.0%と報告され、病型別では正常眼圧緑内障が多いことが報告されている。また久米島スタディからは緑内障病型に地域差があることが明らかとなり、眼科的因子として角膜の菲薄化が開放隅角緑内障と関連することも報告されている。しかしながら両疫学研究とも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検討されていない。

これまで正常眼圧緑内障の発症を検討した疫学研究は稀有であり、追跡期間も短いものがほとんどである。緑内障は多因子疾患の一つであるが、遺伝子情報と環境因子も含めた具体的な緑内障との関連については十分に解明されておらず、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。そのため地域一般住民を対象として全身因子、遺伝子情報を含め包括的に正常眼圧緑内障の発症・進行との関連を検討する必要がある。

本研究で我々は段階的に以下の点を明らかにしていくことを目的としている。

正常眼圧緑内障発症率の算出 正常眼圧緑内障の危険因子・予防因子の探索、
発症リスクスコアの確立 正常眼圧緑内障進行に関する因子の探索 個別化
正常眼圧緑内障予防指導の実践

3．研究の方法

2017年(平成29年)から継続して行っている緑内障調査を2018年6月から福岡県糟屋郡久山町において実施した。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った。健診で得られた情報から眼科データと内科データを統合した緑内障データベースを作成する。緑内障の診断基準は国際的な緑内障疫学的定義である ISGEO の診断基準を用いた。正常眼圧緑内障診断のためスクリーニング検査として問診、眼科検査として非接触型眼圧、屈折、眼軸、細隙灯検査、散瞳検査、眼底写真、光干渉断層計(黄斑、視神経乳頭)を用いた検査を行った。スクリーニング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健診を実施した。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)を施行した。視野障害の判定は国際的判定基準である Anderson-Patella の基準を用いて評価し、緑内障の発症・進行を定義した。2019年も同一の診断基準を用いて緑内障調査を実施した。

4．研究成果

本研究は現在も調査を継続しており、2017年から2018年までに約3000名の調査を終了している。2017-2018年の緑内障有病率は高く、その要因として加齢の関与が示唆された。また正常眼圧緑内障の割合も既報と同等であり、緑内障の大半を占めることが明らかとなっている。眼科因子に加え全身因子も緑内障の独立した関連因子であった。緑内障の予防対策を行う上で、眼科因子のみならず全身因子への留意も必要である。

また我々は、久山町の地域住民を対象として耐糖能異常と乳頭周囲網膜神経線維層厚(circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness : cpRNFLT)との関連を検討した。対象は2012-2013年に久山町健診を受診した40-79歳の久山町住民の1,324名で、cpRNFLTはSD-OCT(OCT-1 Maestro, Spectral domain OCT, TOPCON社)を用いて測定し解析には右眼のデータを用いた。耐糖能異常である糖尿病、境界型糖尿病の診断は75g糖負荷検査を実施し、1998年のWHOの基準を使用した。耐糖能異常とcpRNFLTとの関連をみると、性・年齢調整では正常

群に比べ境界型糖尿病,糖尿病で有意に cpRNFLT が菲薄化し,さらに耐糖能レベルの増悪とともに cpRNFLT は有意に菲薄化した.またこの結果は交絡因子で調整した多変量調整後も変わりなかった.さらに血糖レベル別の検討においても,空腹時血糖,食後 2 時間血糖レベルの上昇に伴い cpRNFLT (多変量調整後)は有意に低下した。血糖上昇により視野障害のリスクが高まることが示唆される結果となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujiwara Kohta, Yasuda Miho, Hata Jun, Hirakawa Yoichiro, Hashimoto Sawako, Ueda Emi, Iwase Aiko, Araie Makoto, Yoshitomi Takeshi, Ninomiya Toshiharu, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 205
2. 論文標題 Glucose Tolerance Levels and Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a General Japanese Population: The Hisayama Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 140 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2019.03.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohta Fujiwara, Miho Yasuda, Jun Hata, Daigo Yoshida, Hiro Kishimoto, Sawako Hashimoto, Takeshi Yoshitomi, Toshiharu Ninomiya, Koh-Hei Sonoda	4. 巻 257
2. 論文標題 Long-term regular exercise and intraocular pressure: the Hisayama Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2461 ~ 2469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-019-04441-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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 地域住民における緑内障の有病率: 久山町研究
3. 学会等名 第124回日本眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原康太
2. 発表標題 糖尿病と乳頭周囲網膜神経線維層厚との関連: 久山町研究
3. 学会等名 日本緑内障学会
4. 発表年 2018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
---------	---------