

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592575

研究課題名(和文) 視覚障害を及ぼす眼科疾患の危険因子および予防因子の解明：久山町研究

研究課題名(英文) Risk factors for eye diseases in the Hisayama study

研究代表者

安田 美穂(宮崎美穂)(Yasuda, Miho)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00336033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：15年間におよぶ九州大学久山町研究での眼科健診データを内科健診データおよび食事や運動習慣などの生活習慣データと合わせてデータベース化して解析可能な状態とし、眼科の失明につながる重要ないくつかの疾患について、危険因子、防御因子の解析をおこなった。具体的には加齢黄斑変性を病型別に解析し、滲出型の加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症とともに喫煙、加齢が危険因子であり、近視性黄斑変性についても頻度と危険因子を解析し、眼軸長、屈折値が近視性黄斑変性発症の重要な危険因子であることを解明した。また糖尿病網膜症は体内の抗酸化物質であるビリルビンにより血糖値とは独立して発症が予防されることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Glaucoma, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration (AMD) are the leading causes of irreversible visual impairment and blindness in elderly populations in Japan. Despite the magnitude of this problem, the pathogenesis of these diseases remains poorly understood. It is thus very important to determine the precise epidemiology of these diseases and to identify their risk factors to develop preventive measures of the disease. The purpose of this study was to examine the incidence of eye diseases and their risk factors in a prospective study of a general Japanese population. Our findings suggest that the 9-year incidences of late AMD are lower among the Japanese than among white people in Western countries, while it is higher than among black people. Smoking habits and higher circulating WBC count are significant risk factors for the development of late AMD in the Japanese.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：疫学研究 危険因子 予防因子 有病率 発症率 加齢黄斑変性 糖尿病網膜症 近視性網膜症

1. 研究開始当初の背景

わが国では、高齢人口が急速に増加し、それに伴い視覚障害をきたす眼科疾患が増加して大きな医療、社会問題となっている。視覚障害の発生と重症化の予防策を講じるには、地域住民中の視覚障害の実態を把握しその危険因子を明らかにする必要がある。しかし、これまでわが国においては地域住民を対象として視覚障害に関する前向きコホート研究は行われておらず、視覚障害の原因疾患の発症率、危険因子などが不明であり予防策を講じることが困難であった。福岡県久山町では40年以上にわたり九州大学大学院医学研究院病態機能内科学により40歳以上の住民を対象とした前向きコホート調査が行われており、その基盤が整備されている。九州大学大学院医学研究院眼科学分野ではこれに1998年から本格的に参画することにより、わが国の視覚障害および失明の主要原因となっている眼科疾患の発症に関わる有病率、発症率、および危険因子、防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにするとともに、疾患と環境要因との関係を系統的に解析し、眼科疾患発症に關与する危険因子、防御因子を明らかにしてきた。

今後も引き続き継続して久山町住民の眼科健診を行い、追跡調査を行うことによって、日本において成人の失明や視覚障害の主要原因となっている眼科疾患の危険因子、防御因子および全身疾患との関連をさらに明らかにしていくとともに、疾患の予防法を構築し、視力低下や失明を防ぐために研究成果を活用していく。また、久山町では2002年より生活習慣病のゲノム疫学研究も開始され、脳梗塞や糖尿病などの生活習慣病の遺伝子解析が進んでいる。今後さらに眼科健診を行うことによって、運動・食事性因子、高血圧、糖尿病などの生活習慣や生活習慣病を含む包括的な健診を基盤とした追跡調査のデータとわが国トップレベルのゲノム解析の結果得られた遺伝的要因を組み合わせることによって、視覚障害の原因となる眼科疾患の危険因子がさらに包括的に解明できると考えられる。わが国では、高齢人口の急速な増加とともに視覚障害者をきたす眼科疾患が増加しており、予防や早期治療を含めた総合的な対策を講じて、この視覚障害者増加に歯止めをかけることはわが国の医療行政における焦眉の課題である。わが国の視覚障害および失明の主要原因となっている眼科疾患の危険因子、防御因子を明らかにし、効果的・定量的な予防法を構築することによって疾患による視覚障害を早期に予測・発見し重症化を予防することが期待される。さらに危険因子を解明し、危険因子の是正を積極的に行うことにより、視覚障害の軽減につながると期待される。以上の成果は、視覚障害の予防手段の確立を通して、国民の保健・医療・福祉の向上をもたらす、とくに高齢者医療費の削減につながると期待される。

2. 研究の目的

1998年より九州大学大学院医学研究院眼科学分野では久山町健診に参加し、その後約12年間にわたり3,000人以上におよぶ住民を追跡しデータを集めて病態の把握につとめてきた。その結果、久山町当局・住民・実地医家と良好な信頼関係を築き、継続的な眼科健診および追跡調査が可能となった。今までの久山町住民の眼科健診や追跡調査および今後引き続き行う追跡調査から得られる眼科臨床所見や眼底写真と内科健診成績、内科臨床記録、剖検所見の結果をデータベース化し、眼疾患と種々の全身疾患との関係およびその危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、栄養、運動、飲酒、喫煙などの生活習慣、環境要因との関係を縦断的な解析で明らかにしていくとともに、生活習慣、環境要因と併せてゲノム解析で得られた遺伝的要因と眼科疾患との関連も包括的に解析することによって、日本において成人の失明や視覚障害の主要原因となっている加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、緑内障、高度近視、網膜静脈閉塞症などの発症にかかわる危険因子、防御因子を包括的なデータから明らかにするとともに遺伝的危険因子も同定し、生活習慣・環境要因と遺伝的要因の相互作用について明らかにする。

3. 研究の方法

1998年より約12年間にわたり3,000人以上におよぶ久山町住民を追跡し収集した眼科の臨床データを個々の内科健診データおよび食事や運動習慣などの生活習慣データ、遺伝子解析から得られた遺伝子データ、剖検から得られた剖検データと合わせてデータベース化し、眼科疾患の危険因子・防御因子を解析する。大型計算機システムによる大規模多変量統計解析を行うことで、眼疾患と全身疾患および環境要因との関係を多角的に解析し、リスクレベルに応じて疾患を予防するための基本原理を見いだす。さらに疾患と生活習慣および環境要因だけでなく遺伝的因子との関係も多角的に解析し、とりわけリスクレベルの高い危険因子を選択することで予防効果が着実な予防対策を立案する。

研究スタイル—前向きコホート研究

国民レベルで眼科疾患とその危険因子の実態を把握するには、偏りのない一般住民を対象とした前向きコホート調査が最も優れた疫学的手法の一つと言われている。久山町研究は1961年より40年以上にわたり継続している地域一般住民を対象とした前向きコホート研究であり、眼科健診も1998年に開始し10年以上にわたり追跡調査をおこなっている。わが国においてはこのように地域住民を対象として視覚障害に関する前向きコホート研究はほとんど行われておらず、本研究においてわが国における一般住民の視覚障害の原因疾患とその疾患の危険因子を明らかにすることを目的としている。

代表的な日本人のサンプル集団

久山町住民は年齢構成・職業構成が全国平均と一致し、住民の栄養摂取状況も国民栄養調査の成績とほとんど変わらない。つまり、久山町住民は偏りのない日本人の代表的なサンプル集団と考えられ、この地域の視覚障害とその危険因子はわが国の実態を比較的に正確に反映していると考えられる。

包括的な健診項目

2007年の久山町眼科健診では、40才以上の受診者3,119人(受診率79.8%)に対して眼圧検査、細隙間灯検査、散瞳後の眼底検査、眼底写真撮影を実施した。また、この健診では、問診、腹囲測定を含む身体計測、血圧測定、検尿、血液検査、心電図、頸部エコー検査、肺機能検査、骨密度、詳細な栄養調査、加速度計による運動習慣調査など包括的な検査を実施するとともに、75g経口糖負荷試験をほぼ全員に行い耐糖能も正確に評価した。また2002年の健診以降、同意書にて同意の得られた受診者にたいして、ゲノム解析のための遺伝子採血を行いゲノムワイドに遺伝子を評価している。

徹底した追跡調査

1961年の研究開始時より、40才以上の住民の約80%以上が健診を受診し、徹底した追跡調査システムにより追跡脱落者が0.2%以下と極めて少ない。また死亡例の約80%について剖検を施行し死因、臓器病変を特定しており、世界で類をみない極めて精度の高い疫学研究である。

以上の研究成果により、視覚障害の原因となる眼科疾患の危険因子や予防因子に関して、極めて詳細な情報を得ることができると期待される。

4. 研究成果

当初の計画では、15年間におよぶ九州大学久山町研究での眼科健診データを個々の内科健診データおよび食事や運動習慣などの生活習慣データ、遺伝子解析から得られた遺伝子データ、剖検から得られた剖検データと合わせてデータベース化し解析できるようにするのが目標であったが、当初の予定どおり、得られたデータはすべて安全に保存され解析できるための専用コンピュータをおき、得られた情報はデータベース化してコンピュータに保存し高度なセキュリティー管理下におき、解析可能な状態とした。

さらに眼科の失明につながる重要ないくつかの疾患について、危険因子、防御因子の解析をおこなった。具体的には加齢黄斑変性を病型別に危険因子を解析し、滲出型の加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症はともに喫煙、加齢が危険因子であることがわかった。また、近視性黄斑変性についても病型別の頻度と危険因子を解析し、眼軸長、屈折値が近視性黄斑変性発症の重要な危険因子であることを解明した。また糖尿病網膜症は体内の抗酸化物質であるビリルビンにより血糖値

とは独立して発症が予防され、運動習慣も糖尿病網膜症の発症予防に効果的であることがわかった。さらに、血圧値の上昇、血糖値の上昇、喫煙習慣はそれぞれ網膜厚の菲薄化に関連しており、眼底疾患発症に影響与えることも解明した。

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 1 件)

Asakuma T, Yasuda M, Ninomiya T, Noda Y, Arakawa S, Hashimoto S, Ohno-Matsui K, Kiyohara Y, Ishibashi T.

Prevalence and risk factors for myopic retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study, Ophthalmology, 査読有、119巻、2012、pp1760-176

[学会発表](計 2 件)

安田美穂 PCV の疫学 第29回眼循環学会(招待講演)2012年7月 秋田市

安田美穂 AMD の疫学 東京黄斑疾患研究会 2012年9月 東京都

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

安田美穂 (Yasuda Miho)

九州大学病院 眼科 助教

研究者番号: 00336033

(2)研究分担者

石橋達朗 (Ishibashi Tatsuro)

九州大学大学院医学研究院 眼科学分野

教授
研究者番号： 30150428

清原 裕 (Kiyohara Yutaka)
九州大学大学院医学研究院 環境医学分
野 教授
研究者番号： 80161602

(3)連携研究者
なし