

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462640

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 and protect 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・特別教員

研究者番号：00336033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：国民の視力低下、失明予防に役立つ有用なエビデンスを提供することを目的として一般住民を対象とした眼科の前向きコホート疫学研究を開始した。前向き疫学研究として20年にわたる3000人以上におよぶ地域一般住民を追跡調査した。この追跡調査で長年にわたり収集した眼科のデータと内科のデータおよび食事や運動習慣などの生活習慣データなどをあわせてデータベースを構築しさらに引き続き行う毎年の健診のデータも追加して。わが国の視覚障害および失明の主原因となっている緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、高度近視、網膜血管閉塞症などの眼科疾患の有病率、発症率、危険因子を包括的な健診成績を解析することにより明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The town of Hisayama is a suburb of Fukuoka city in Japan. The population-increasing rate of Japan from 1960 to 2010 is similar to those of Hisayama town. Age distribution was almost same across age categories in both 1960 and 2010 compared to all of Japan. Moreover, distribution of labor population for industry was also similar between Japan and Hisayama town. Therefore, we can say that Hisayama population is a good sample for Japan. The Hisayama Study is an ongoing, long-term cohort study on cardiovascular disease and its risk factors in the town of Hisayama. As a part of the overall study, an epidemiologic study of eye disease among residents of the town has been under way since 1998. The purpose of our group is to clarify the prevalence, incidence and risk factors for common ocular disease, which cause visual impairment and vision loss, in a general Japanese population.

研究分野：眼科疫学研究

キーワード：コホート研究 危険因子 発症率 有病率

1. 研究開始当初の背景

国民の視力低下、失明予防に役立つ有用なエビデンスを提供することを目的として一般住民を対象とした眼科の前向きコホート疫学研究を開始した。

2. 研究の目的

わが国一般住民を対象とした眼科の前向きコホート研究を行うことによって、わが国の視覚障害および失明の主原因となっている緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、高度近視、網膜血管閉塞症などの眼科疾患の有病率、発症率、危険因子を包括的な健診成績を解析することにより明らかにすることを目的とした。

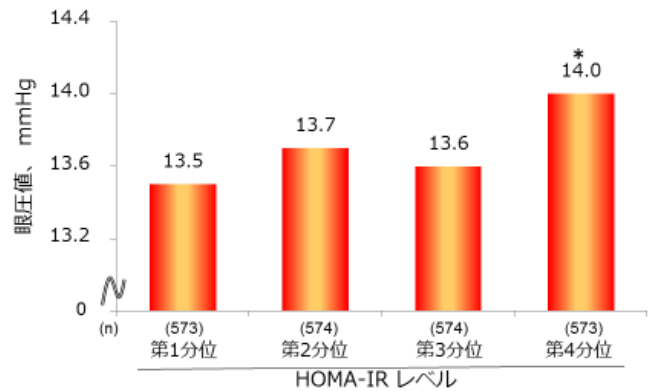
3. 研究の方法

約20年にわたり3000人以上におよぶ福岡県久山町の地域一般住民を追跡調査した。この追跡調査で長年にわたり収集した眼科のデータと内科の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などをあわせて、データベース化を行い解析に利用できるようにデータベースを構築し、さらに引き続き行う毎年の健診のデータも追加して解析可能とすることにより眼科疾患の危険因子、有病率、発症率を解析した。

4. 研究成果

(1) わが国の視覚障害および失明の主原因となっている緑内障の重要な危険因子である眼圧が全身疾患であるインシュリン抵抗性と関連していることを明らかにした。眼圧測定は非接触型眼圧型 (TOPCOM NT4000) を使用し、多変量調整における調整因子には以下年齢、性別、BMI、高血圧、総コレステロール、喫煙、飲酒、運動の8因子を使用して、一般化線形モデルを用い、両眼の眼圧データを使用して解析したところ、インスリン抵抗性は眼圧上昇と有意な正の関連を認めた。またインスリン抵抗性は非糖尿病群、肥満のない者においても眼圧上昇と正の関連を認めた。

HOMA-IRレベル別にみた眼圧値
久山町2,254人、40歳以上、2007年、多変量調整後



調整因子：性、年齢、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、BMI、腹囲、喫煙、飲酒、運動
*傾向性p<0.001

各因子別にみたHOMA-IRと眼圧との関係
久山町2,254人、40歳以上、2007年、多変量調整

	n	1 log HOMA-IR上昇ごとの回帰係数 (標準誤差)	p値	異質性p値
男性	1005	0.23 (0.2)	0.18	
女性	1249	0.34 (0.1)	0.01	0.08
40-64歳	1431	0.42 (0.1)	0.002	0.44
65歳以上	823	0.34 (0.2)	0.05	
糖尿病 (-)	2044	0.32 (0.1)	0.004	0.42
糖尿病 (+)	210	0.27 (0.3)	0.41	
高血圧 (-)	1271	0.34 (0.1)	0.02	0.43
高血圧 (+)	983	0.40 (0.2)	0.01	
高コレステロール血症 (-)	1383	0.29 (0.1)	0.03	0.35
高コレステロール血症 (+)	871	0.32 (0.2)	0.06	

調整因子：性、年齢、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、BMI、腹囲、喫煙、飲酒、運動

各因子別にみたHOMA-IRと眼圧との関係
久山町2,254人、40歳以上、2007年、多変量調整

	n	1 log HOMA-IR上昇ごとの回帰係数 (標準誤差)	p値	異質性p値
BMI<25	1684	0.20 (0.1)	0.08	0.23
BMI≥25	570	0.50 (0.2)	0.02	
BMI<27.5	2042	0.26 (0.1)	0.02	0.14
BMI≥27.5	212	0.74 (0.3)	0.02	
喫煙 (-)	1745	0.23 (0.1)	0.05	0.17
喫煙 (+)	509	0.61 (0.2)	0.01	
飲酒 (-)	1098	0.43 (0.1)	0.003	0.63
飲酒 (+)	1155	0.21 (0.2)	0.17	
運動 (-)	1976	0.37 (0.1)	0.001	0.10
運動 (+)	270	-0.04 (0.3)	0.89	

調整因子：性、年齢、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、BMI、腹囲、喫煙、飲酒、運動

結果のまとめ

- 1) インスリン抵抗性レベルの増加に伴い、眼圧は有意に上昇した。
- 2) これらの関連は、眼圧上昇の危険因子を調整しても変わりなかった。
- 3) 層別解析では、インスリン抵抗性と眼圧上昇との関係に有意な違いを認めなかった。

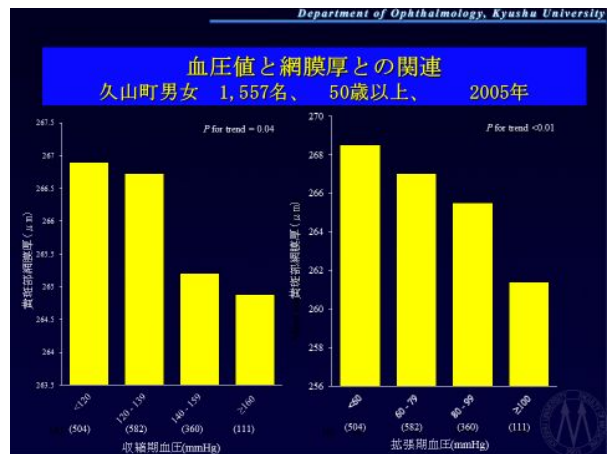
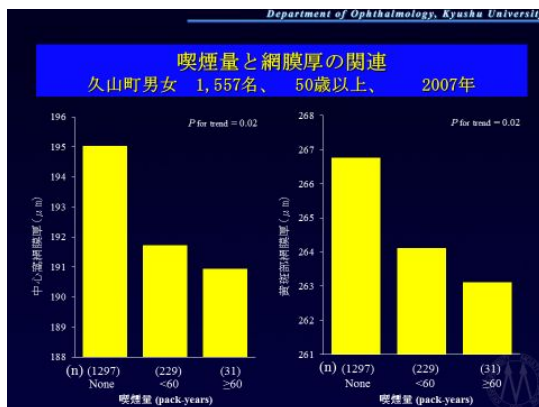
17

(2) さらに、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性などの疾患で重要になる網膜厚が喫煙と血圧と関連しており、喫煙すると網膜厚が薄くなり血圧が高いほど網膜が薄くなることを明らかにした。

Department of Ophthalmology, Kyushu University

黄斑部網膜厚と関連因子
久山町男女 1,557名、50歳以上、2005年

関連因子	性・年齢調整 ¹		多変量モデル	
	β値	P値	β値	P値
年齢 (year)	-0.397	<0.001	-0.319	<0.001
性別 (女性)	-5.760	<0.001	-4.892	<0.001
身長 (cm)	0.159	0.03	0.151	0.038
BMI (kg/m ²)	-0.120	0.323		
高血圧	-2.176	0.011	-2.067	0.02
HbA1c (%)	-3.625	0.003	-1.435	0.021
総コレステロール (mmol/L)	0.069	0.885		
喫煙	-0.114	0.024	-2.774	0.017
飲酒	-0.031	0.126		



Department of Ophthalmology, Kyushu University

中心窩網膜厚と喫煙との関連について

中心窩網膜厚は喫煙者において有意に薄かった。

過去の報告は一報のみ

Kelty PJ, et al : Invest Ophthalmol Vis Sci 2008

組織学的研究・・・喫煙により脈絡膜の血流が変化

Wimpissinger B, et al : Br J Ophthalmol 2004

酸化ストレスにより視細胞が減少

Murakami Y, et al : Am J Pathol 2012

初期加齢黄斑変性において中心窩網膜厚は減少

Wood A, et al : Am J Ophthalmol 2011

喫煙は加齢黄斑変性の危険因子

Yasuda M, et al : Ophthalmology 2009

喫煙による網膜厚の減少が病態発症に関連している可能性

(3) また糖尿病網膜症の発症から糖尿病の診断基準を作成した。具体的には福岡県久山町の糖尿病網膜症 (DR) の有病率調査の成績より、糖尿病の診断に対する血糖関連指標のカットオフ値とその有用性を検討した。【方法】40-79歳の住民2,681名に75gOGTTを施行してHbA1c、グリコアルブミン (GA)、1,5-AGを測定し、DRの有無を判定した。【結果】FPG、2hPG、HbA1c、GA、1,5-AGレベルの10分位別にみると、DRの頻度はFPGでは112-123mg/dl、2hPGでは166-224mg/dl、HbA1cでは5.9-6.2%、GAでは16.2-17.5%以上のレベルで、1,5-AGでは9.6-13.5 μg/ml以下のレベルで急上昇した。ROC解析でのカットオフ値はFPG117mg/dl、2hPG207mg/dl、HbA1c6.1%、GA17.0%、1,5-AG12.1 μg/mlだった。感度およびROC曲線下面積はいずれも2hPGが最も

高（大き）かった。糖尿病診断のカットオフ値は FPG、HbA1c では現在の診断基準値に比べ低く、一方 2hPG ではほぼ一致し、その診断能は高かった。

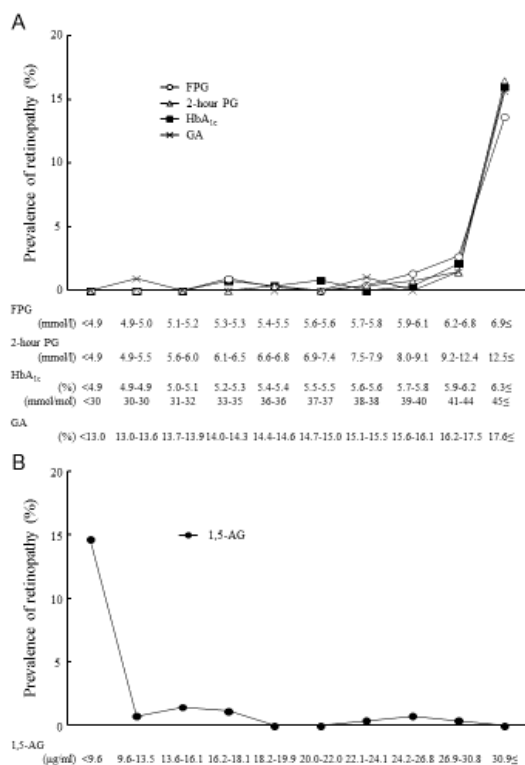


Figure 1

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2件)

1. Hashimoto S, Yasuda M,

Ninomiya T, Doi Y, Noda Y, Asakuma T, Hirakawa Y, Kiyohara Y, Ishibashi T. Normal foveal and macular thickness measurements using optical coherence tomography in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmic Epidemiol* 23:202-208, 2016

2. Mukai N, Yasuda M, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M,

Nakamura U, kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Thresholds of various glyceic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: The Hisayama Study. *Cardiovascular Diabetology* 13:45, 2014.

[学会発表](計0件)

[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 (Miho Yasuda)
九州大学・大学病院・特別教員
研究者番号：00336033

(2) 研究分担者

石橋 達朗 (Tasturo Ishibashi)
九州大学・大学病院・病院長
研究者番号：30150428