

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

感覚器障害戦略研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究員 小嶋 弘 伸

平成21年（2009）年 3月

財団法人 テクノエイド協会

目 次

I. 総括研究報告

- 感覚器障害戦略研究 1
主任研究員 小嶋弘伸

II. 分担研究報告

1. 聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究 5
分担研究者 福島邦博
2. SLTA-ST を用いた談話分析の試み 9
分担研究者 福島邦博
3. 聴覚障害児の言語能力等の発達を評価する手法の研究 13
分担研究者 福島邦博
4. 視覚障害の発生と重症化を予防する手法に関する介入研究 16
分担研究者 石橋達朗

資 料

【雑 誌】

- 雑 誌 名：医薬ジャーナル 2008 第44巻 (6)
論文タイトル：2. 加齢黄斑変性の疫学 27
- 雑 誌 名：PHARM STAGE 2008 第8巻 (5)
論文タイトル：加齢黄斑変性の治療薬開発最前線 31
- 雑 誌 名：あたらしい眼科 2008 第25巻 (9)
論文タイトル：加齢黄斑変性の疫学 35
- 雑 誌 名：あたらしい眼科 2008 第26巻 (1)
論文タイトル：観察研究 (コホート研究)：久山町スタディ 40
- 雑 誌 名：医学のあゆみ 2008 第225巻 (8)
論文タイトル：日本人の視覚障害の原因 —15年前との比較 46
- 雑 誌 名：臨床眼科 2008 第62巻 (11)
論文タイトル：加齢黄斑変性 疫学の話 48
- 雑 誌 名：日本の眼科 2008 第79巻 (12)
論文タイトル：加齢黄斑変性：久山町スタディ 53
- 雑 誌 名：学会会報 2008 No.868
論文タイトル：高齢者に増加する加齢黄斑変性 58
- 雑 誌 名：Investigative Ophthalmology & Visual Science 2008 49 (1)
論文タイトル：Protective Role for CD1d-Reactive Invariant Natural Killer T Cells in
Cauterization-Induced Corneal Inflammation 63

雑誌名	: THE JOURNAL OF GENE MEDICINE 2008 (10)	
論文タイトル	: Newly-developed Sendai virus vector for retinal gene transfer: reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes	71
雑誌名	: Ophthalmology 2008 115 (3)	
論文タイトル	: Guidelines for PDT in Japan	83
雑誌名	: Br J Ophthalmol 2008 92 (7)	
論文タイトル	: The internal limiting membrane peeling with brilliant blue G staining for retinal detachment due to macular hole in high myopia	90
雑誌名	: Biochemical and Biophysical Research Communications 2008 374	
論文タイトル	: Investigation of the role of CD1d-restricted invariant NKT cells in experimental choroidal neovascularization	92
雑誌名	: DIABETES 2008 57	
論文タイトル	: Potent Inhibition of Cicatricial Contraction in Proliferative Vitreoretinal Diseases by Statins	98
雑誌名	: Jpn J Ophthalmol 2008 52	
論文タイトル	: Antiangiogenic Properties of Fasudil, a Potent Rho-kinase Inhibitor	108
雑誌名	: The American Journal of Pathology 2008 173 (5)	
論文タイトル	: Inhibition of Nuclear Translocation of Apoptosis-Inducing Factor Is an Essential Mechanism of the Neuroprotective Activity of Pigment Epithelium-Derived Factor in a Rat Model of Retinal Degeneration	116
雑誌名	: PNAS 2008 105 (45)	
論文タイトル	: Role of TGF- β in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target	129

厚生労働省科学研究費補助金（感覚器障害戦略研究事業）
総括研究報告書

感覚器障害戦略研究

主任研究者 小嶋弘伸（財団法人テクノエイド協会 理事長）

研究要旨

視覚、聴覚・平衡覚等の感覚器機能の障害は、その障害を有する者の生活の質を著しく損なうが、障害の原因や種類によっては、その軽減や重症化の防止、機能の補助・代替等が可能である。そのため、これらの障害の原因となる疾患の病態・発症のメカニズムの解明、発症予防、早期診断及び治療、障害を有する者に対する重症化予防、リハビリテーション及び機器等による支援等、感覚器障害対策の推進に資する研究開発を推進する。

分担研究者

福島邦博

岡山大学医学部・歯学部附属病院 講師

石橋達朗

九州大学大学院医学研究院 眼科学分野
教授

A. 研究目的

聴覚分野においては、聴覚障害児の一部に言語発達遅れが見られる。この場合、学習に困難を生じるなど、児の十分な能力の発揮が妨げられる恐れがある。言語発達は、療育の開始時期や内容、障害の発見時期、人工中耳の実施時期、その他の要因について関連が指摘されているが、その解明を行うことを目的とする。

視覚分野においては、高齢化の進展等に伴い、視覚障害をきたす眼科疾患が増加している一方で、視覚障害の発生と重症化を予防する手法については、喫煙や食生活などについて発症に関連が指摘さ

れているが、その解明を行うことを目的とする。

B. 研究方法

聴覚分野においては、聴覚障害児（0歳～15歳）を対象とし、言語発達、適応度、療育の状況、聴覚障害を発見された時期や状況、人工内耳の有無等を把握することにより、相互の関係や現状を調べる。続いてこの解析結果により、具体的な介入すべき項目を検討する。

視覚分野においては、地域住民を対象として、眼科的情報・眼科以外の医学情報・受診状況と治療内容・生活習慣などを集積して、それらが眼疾患の発生と重症化に及ぼす影響を解明し、それらを予防するうえで有効と思われる介入手法を検討する。そのため、すでに過去に眼科的状況について調査した地域において調査を実施する。

C. 研究結果

聴覚分野においては、就学前児童を対象

に、1) 主要目的変数である質問—応答関係検査の基準値の作成 2) 副次的目的変数である、各言語ドメインごとの到達度 3) 両者の関係についての分析を実施した。さらに、新規に準備する言語検査の一つとして SLTA-ST を元にし、就学後児童を対象として、4) 談話機能分析についての試行的検討を行った。こうした検討を元に、5) 症例対照研究についての研究計画を策定し、これを開始した。

視覚分野においては、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、現在のところ、視覚障害に関する大規模な前向きコホート研究は行われていない。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し、わが国の視覚障害および失明の主要原因となっている糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、緑内障、近視、網膜静脈閉塞症などの眼科疾患の発症に関わる危険因子、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、より効果的・定量的な予防法を構築し、久山町住民のみならず、国民全体の健康増進に有用なエビデンスを提供することを目的として研究を行ってきた。本年度は、とくに糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、

近視、網膜静脈閉塞症の発症に関わる危険因子、防御因子を検討した。

D. 考察

聴覚分野においては、聴覚障害児の日本語言語発達に影響を与える因子を明らかにし、発達を保障する手法を確立することにより、難聴の早期発見や、児の持つ認知的な偏り（発達障害等）が与える影響について、国際的なレベルのエビデンスを確立し、聴覚障害児に対しより良好な言語発達をもたらす方策の普及を目指ことにより、聴覚障害児により高い言語力を提供するための方策が明らかになることが考えられる。

視覚分野においては、九州大学大学院医学研究院病態機能内科学で 40 年間にわたり福岡県久山町の住民を対象にした前向きコホート調査が行われている。これに眼科として本格的に参画し、わが国の視覚障害および失明の主要原因となっている糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、近視、網膜静脈閉塞症などの眼科疾患の発症にかかわる危険因子、防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにすることにより、疾患と環境要因との関係を系統的に解析し、種々のリスクに応じて改善を促すための基本原理を見いだし、それぞれの眼科疾患の有病率、発症率のみならず危険因子、防御因子が次々と明らかとなったことでその目的は達成された。わが国ではこのように眼科疾患の有病率、発症率、危険因子、防御因子が明らかになったことはなく、研究により得られた成果はわが国において初めての研究成果と考えられる。

E. 結論

聴覚分野においては、

- i) 各検査の平均値および標準誤差について：1) 質問-応答関係検査 218.8±27.6 (平均値±1SD)、2) WFT は 21.1±9.4(2.2)、3) PVT-R(SS)は 10.2±2.7(4.8)、4) STRAW は書取が 10.7±6.6 (-2.6)、音読が 17.7±3.4(10.6)、5) STA 理解が 29.2±4.0(21.3)、産出が 2.1±0.7(0.8)であった。
- ii) 検査間相関について：主要目的変数である質問-応答関係検査とそれ以外の検査の相関について検討した。WFT (.547) や音読 (.600) が最も相関が高かった。
- iii) 主要目的変数：質問-応答関係検査を従属変数とし、各言語ドメインの検査(PVT-R、WFT、質問-応答関係簡易、他)を説明変数として重回帰分析を実施した。音読の有意確率が.05以下、WFT テストが.1以下であった。今回母集団総数を考慮し、WFT 及び音読は「コミュニケーションとしての言語」の帰属変数である質問-応答関係検査(全)に影響を及ぼしていると考えられた。今回の重回帰分析の決定係数は0.48、調整済み決定係数は0.388であった。重回帰式での分散分析の結果は $p < .001$ となり、この重回帰式の帰属変数予測の有効性が確認された。

こうしたデータをもとに、言語検査の組み合わせを最終的に決定した。

視覚分野においては、本年度は1998年から2008年までの10年間の久山町住民の眼科健診から得られた眼科臨床所見や眼底写真と内科健診成績、内科臨床記録、剖検所見と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

因との関係を横断的に解析した。さらに平成10年度をベースラインのコホート集団と設定し10年間の追跡調査の結果得られた疾患の発症率とその時代的推移や現状を解析し、眼科疾患発症に関する危険因子、防御因子を定量的に分析した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働省科学研究費補助金（感覚器障害戦略研究事業）
分担研究報告書

聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究

分担研究者 福島邦博（岡山大学医学部・歯学部附属病院 講師）

研究要旨

感覚器障害戦略研究「聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究」では、平成 20 年度から 21 年度にかけて症例対照研究を実施する予定である。この症例対照研究によって、本邦における聴覚障害児の現況を確認することを目標にし、あわせてその後の介入研究の設計の元となるデータを蓄積することを目標にしている。

A. 研究目的

聴覚障害児は、二次的に言語発達に影響が及ぶ。その影響は聴覚障害の発見が遅れるほど顕著になるとされ、新生児期に聴覚障害を早期発見する手法（新生児聴覚スクリーニング）が開発、本邦では平成 13 年度から各自治体でのモデル事業が開始された。しかし、この聴覚障害児の早期発見の効果は、明確に結論づけられていない。

聴覚障害児の約 30%には学習障害が合併するとされ、言語学習に関わる様々な認知機能の偏りが、聴覚障害児の言語発達に大きな影響を与えている可能性は以前から指摘されている。しかし本邦では、発生頻度などの記述疫学についてもほとんど報告がない。言語発達の障害における背景因子を症例対照研究の中で明らかにし、また介入研究によってその対処法を確立することを目標にしている。

また、研究対象は多施設共同症例対照研究である。

聴覚障害児特別支援教育施設、メインス

トリーム、難聴幼児通園施設、耳鼻咽喉科医療機関等においてリクルートした対象者について、言語発達検査により症例（言語発達不良群）と対照（言語発達良好群）に分け、難聴の早期発見（新生児聴覚スクリーニングによる発見）の状況を比較する。また、得られたデータについて探索的に検討を行い、聴覚障害児の日本語言語発達に関わる因子の意義付け、ことに発達障害の合併と言語発達との関連について検討する。

今回の検討では特に、聴覚障害児であり、以下の基準を満たす者としている。(1) 4 歳～12 歳（小学校 6 年生）(2) 満 4 歳未満の時点で聴力レベル 70dBHL 以上の難聴であった者（満 4 歳以降に 70dBHL 以上の難聴となった者は含まない）(3) 発達検査などが施行可能な者、とした。

B. 研究方法

対象者全員に言語等の発達検査を行い、学年別中央値より低値の者を症例、高値の者を対照とする。まず下記の主要目的変数

により分類し、次いで副次的目的変数による分類を行う。主要目的変数（主要帰結変数）としては、1）コミュニケーションのための言語力：質問応答関係検査および2）学習のための言語力：教研式標準学力検査 CRT を行う。また、理解・産生構文能力として失語症構文検査（STA）、語彙の理解力として改訂版絵画語彙発達検査 PVT-R、および標準抽象語理解力検査 SCTAW 語彙の産生力：語流暢性検査 WFT 書字読字能力：読み書きスクリーニング検査 STRAW、等を行うことを準備している。

説明変数（曝露変数）としては、難聴が発見された時期（新生児聴覚スクリーニングによるか、その後発見されたか）について検討予定であり、これは診療録や母子手帳を基準に検討する予定である。さらに交絡変数（調整変数）としては、1）聴力レベル：満4歳時点の平均聴力および固定時の平均聴力、2）単音節受聴明瞭度：67式語音聴力検査における最高語音明瞭度、3）コミュニケーションモード（音声／混合／手話）：保護者及び施設担当者による自記式調査による調査 4）全般的知能：レーヴン色彩マトリックス検査 RCPM 等を行う。また、広汎性発達障害スクリーニング：広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 PARS についても検討する。書字読字能力：読み書きスクリーニング検査 STRAW 発話明瞭度：発話明瞭度評価 SIR についても同時に検討する予定である。

基本的分析としては、ロジスティック回帰分析等を用いて交絡変数を調整しつつ、説明変数（曝露変数）と目的変数（帰結変数）のオッズ比を算定する。

目標症例数としては、各学年 100 人×8

学年=800 人程度を予定している。

C. 研究結果

現在この研究計画に基づいて、公募を行い、全国 70 を超える施設からの研究協力の申し出があった。

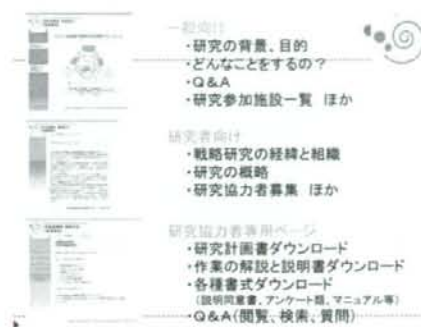
研究参加施設一覧（平成21年3月現在）



さらに、研究全体をサポートし、また研究の周知を行い、登録を迅速に進めるためのホームページを作成した。



この HP は、1）一般向け、2）一般研究者向け、および 3）研究協力者専用ページの三部構成からなり、第 3 部では特にパスワードによる管理を行いながら検査各種についての質問応答（QA）を受け付けることを予定している。



D. 結論

この研究計画は、関係諸団体への説明と同意を経た上で、平成 21 年 12 月にテクノエイド協会による研究倫理委員会の評価を受け、倫理性に問題が無いことが確認されている。今後は現実に戦略研究を運営して行きながら、地道な節約の努力を行いつつ、聴覚障害児の言語力の改善を目指したい。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働省科学研究費補助金（感覚器障害戦略研究事業）
分担研究報告書

聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究
—SLTA-ST を用いた談話分析の試み—
分担研究者 福島邦博（岡山大学医学部・歯学部付属病院 講師）

研究要旨

談話 (Discourse) とは、一つ以上の文章をつらねて、効果的に主題を伝えるために必要とされる言語機能である。この機能については、結束性と整合性という二つの側面から評価されることが一般的であるが、日本語では今までこの機能についての効果的な分析方法が存在しない。今回、我々は SLTA-ST で用いられる 4 コマ漫画を用いた談話機能分析を確立するための検討を行った。

A. 研究目的

談話 (Discourse) とは、一つ以上の文章をつらねて、効果的に主題を伝える言語機能である。一般的にこの機能については、結束性と整合性という二つの側面から評価される。結束性 (coherence) とは、特に文と文の間に文法的・語彙的な結びつきがあることを差し、その中には語彙性結束性と文法性結束性に下位分類されると言われている。整合性 (cohesion) とは、各文と主題との関連の状態を示し、主題を効果的に説明する機能を反映する。本邦において、小児の談話の研究は非常に少なく、聴覚障害児の談話機能の評価法は確立されていない。しかし、諸外国の報告では、聴覚障害児の言語機能については、文が短く、接続表現が少ない (Spencer et al 2003) などの問題点が既に報告されている。また、別の報告では、聴覚障害児の narrative ability は言語理解、統語機能、読書力と関連し、(Crosson and Geers 2001) 重要な言語能力の評価点であることが報告されている。

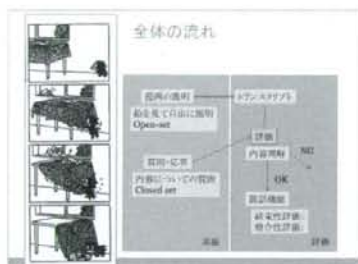
今回、我々は SLTA-ST で用いられる 4 コマ漫画を用いて、特に聴覚障害児での談話機能分析を行うことを最終的な目標として、まず聴力正常な小学校 6 年生児童を対象に評価を行った。特に、この評価について正常聴力の成人との比較を行い、この評価の妥当性について検討したので報告する。

また、研究対象は、岡山市内の普通小学校に通う小学校 6 年生のうち、書面による同意の得られた児童 21 名を対象にして、以下の方法に基づく発話サンプルを収集した。これらの児では、全例にレーブン色彩マトリシス検査および失語症構文検査を同時に行って、評価した。また、中枢性の疾患と特に伴わない成人についても同様の調査を行い、発達の因子の伴わない、mature な状態での談話機能について検討した。

B. 研究方法

全例に、SLTA-ST の「栗の木の課題」および「猫の課題」の 4 コマ漫画を見せて、これを自由に説明するように促した。

自由発話サンプルについてはそのまま録音し、後にトランスクリプトを起こし、その後の評価に供した。



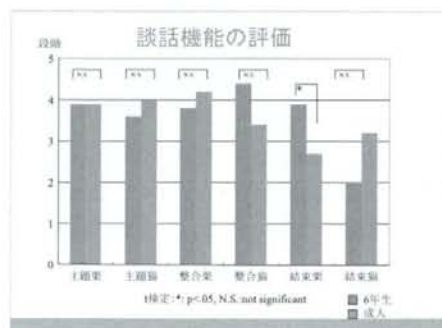
また、同じ時に主題の理解ができてい
 かどうか確認するための定型的な質問を
 行い、特に児童で主題が適切に理解でき
 ているかどうかについての closed set の
 質問を行った。これには、「2択の設問」
 と「疑問詞を用いた設問」があり、それ
 ぞれ以下の内容を含んでいた。設問 1-1：
 場面の理解 設問 1-2: 複合的行動 設問
 1-3 および設問 設問 2: 主題につながる
 解決 設問 3: 登場人物の気持ち (評価)
 設問 4: 主題の理解である。トランスクリ
 プトの内容は、既報に準拠した評価方法
 によって結束性と整合性の二視点からス
 コアリングを行った。整合性では、1)
 場面: 背景情報と、事物・登場人物およ
 び動作の説明、2) 複合的な行為: 時間
 経過による場面の展開についての情報
 3) 解決: 経時的に配列された情報で、
 主題につながる出来事 主題: 表現の中
 核となる事実、4) 評価: 主題の結果に
 ついての登場人物の反応のポイントにつ
 いて評価した。とは、主題に基づく意味
 のつながりを指す。ただし、内容につい
 ては、中核となる表現が含まれていれば
 可能とし、語の使用の誤りは判定に含ま

ないこととした。また、擬態語や、具体
 性を欠く表現については正答としないこ
 ととした。また、結束性として、登場人
 物の一貫した表現や接続・接続表現につ
 いて評価した。1) 登場人物ごとに他と
 対比して、一貫して表現することができる。
 2) 接続詞、または接続助詞を用い
 た、順接の接続表現がある。3) 前段階
 を満たし、従属文により理由、根拠を表
 す接続表現がある。4) 前段階を満たし、
 かつ逆接の接続詞がある、等について検
 討した。

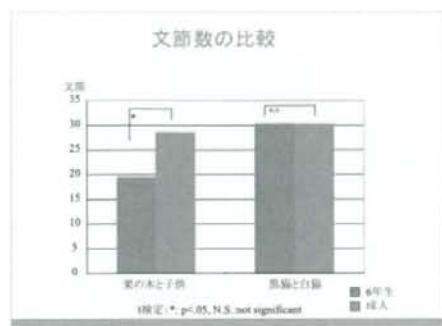
C. 研究結果

21名の普通小学校在籍(6年生)児童に
 まず検査を行い、各種検査および事前の状
 況聴取によって定型発達と判定された11
 人について検討を行った。平均年齢 11.8
 歳 知能検査(RCPM) 33.3 ± 1.3 であ
 った。除外した10名の内訳では、聴覚障害
 児1名、RCPMとSTAで低下2名、STA
 のみで低下1名、RCPMのみで低下6名で
 あった。成人例は脳の器質的疾患の既往の
 ない右利き10名であり、平均年
 齢 33.6歳: 20-55歳知能検査では、(WAIS-
 III単語 評価点) 12.2 ± 3.8 であった。

1) 総合評価



2) 文節数の解析



結束性の段階
指示・接続などの言語表現上のつながり

	栗		猫	
	小児	成人	小児	成人
登場人物を一貫した表現	1	1	0.67	1
順接の接続表現	1	0.90	1	1
従属文による接続表現	1	0.80	0.42	0.60
逆接の接続表現	0.92	0.60	0.58	0.50

通過率に有意差は認められない。

3) 整合性と結節性

通過率: 主題の理解と推論
整合性の基礎として、主題の理解を確認

	栗		猫	
	小児	成人	小児	成人
場面の理解	1	1	1	1
複合的行為	1	1	1	1
登場人物の気持ち	1	1	1	1
主題につながる解決	1	1	1	1
登場人物の評価	1	1	0.92	1
主題の理解	0.92	0.90	0.83	1

通過率に有意差は認められない。

通過率: 整合性の段階
主題に基づく意味のつながり

	栗		猫	
	小児	成人	小児	成人
場面				
背景情報、事象・登場人物の説明	0.92	1	1	1
複合的行為				
場面の展開についての情報	0.83	0.80	0.92	0.70
解決				
主題につながる出来事	1	1	1	0.90
主題				
中核となる事実	1	1	1	0.80
評価				
主題への反応	0.42	0.80	0.75	0.70

通過率に有意差は認められない。

D. 結論

談話の整合性および結束性およびその理解については、小学校6年生の結果と成人の結果については有意な違いは認められなかった。文節数、命題数、連接率と正答率について2群間で有意差を認めなかった。従って、6学年正常児は正常成人と同等の談話機能を有する可能性が示唆された。談話スコアリングシステムでは、従来の量的分析よりも短時間で評価を実施することが可能であった。今後は年齢の異なるデータを蓄積し、談話機能の発達および聴覚障害児の談話について検討することを予定している。また、今回の検討で、この談話機能評価は複雑であり、検査およびその事後検討に時間がかかることが経験された。このため、さらに簡略化した検査が疫学研究のためには望ましいと考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働省科学研究費補助金（感覚器障害戦略研究事業）
分担研究報告書

聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究

—聴覚障害児の言語能力等の発達を評価する手法の研究—

分担研究者 福島邦博（岡山大学医学部・歯学部附属病院 講師）

研究協力者 川崎聡大（岡山大学医学部・歯学部附属病院 言語聴覚士）

研究要旨

戦略研究で用いられる小児言語発達の評価方法は標準化されているものが少ない、あるいは示されている場合であっても実施している人数が少なく、全国規模の疫学研究に耐えうるだけの客観性妥当性が確保されているとは言い難い。今回の研究で各検査の基準値を作成すると共に、特に就学前児童において、「コミュニケーションのための言語」に影響を及ぼす因子について知見を得ることを目的とした。

A. 研究目的

感覚器障害戦略研究「聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究」では、各種の言語調査を行い、その発達を評価することを予定している。その検査方法そのものについては、確立されているものの、検査基準値について明らかになっていないものも多い。このため、戦略研究のための基準値作成を目的に、定型発達を示す聴力正常の児童を対象に検査を行い、その基準値作成を行った。

また、研究対象として、人口50万相当の都市部にある市私立保育園に在籍する年長児45名を対象として検討した。今回、検査内容を書面で説明した上で、保護者に同意を得ることができた聴力正常定型発達児童41名（暦年齢：5歳5ヶ月～6歳7ヶ月）である。平均月齢は72.1ヶ月、男児14名、女児45名であった。検査はすべて遮音に配慮がなされた個室にて一対一で行われた。事前に、明らかな発達障害の診断既往歴を伴い、且2年以上の知的発達遅滞を認める

ものは対象から除外した。

B. 研究方法

主要帰結変数として準備している質問—応答関係検査を実施した（以下（全）と表記）。同時にその簡易版（以下（簡易））に関しても評定を行った。語彙の産生課題として語流暢性検査（WFT）を用いた。対象年齢に合わせて語頭音想起課題3課題を実施し、カテゴリ想起課題は動物名想起のみ実施した。語頭音想起課題では「あ」「か」「し」で始まる語を1分間でできる限り産生し、産出した単語数をカウントした。この場合、人名などの固有名詞はカウントされない。同様にカテゴリ想起課題では「動物名（生物）の名前」を1分間でできる限り多く想起させた。語彙の理解課題として標準絵画語彙検査（PVT-R）を実施し、SS得点を今回検討の対象とした。

また、読み書きの到達度は読み書きスクリーニングテスト（STRAW）を用いた。

対象年齢を勘案し、仮名一文字の書取／音読のみ実施した。全て反応と結果の解釈はマニュアルに準拠した。

統語の理解と産生の課題には失語症構文検査 (STA) を用いた。それぞれの検査結果について基礎統計量を算出したのち、次いで各検査結果間の相関について検討した (ノンパラメトリック検定)。さらに各検査の-2SD値をもとにカットオフ値の作成を試みた。実際の計算には SPSS (ver.16) を用いた。

C. 研究結果

i) 各検査の結果について：

各検査の平均値、標準誤差およびカットオフ値 (-2SD に定める) を示す。質問-応答関係検査 (全) は、 218.8 ± 27.6 (平均値 \pm 1SD) であった、-2SD 値 (カットオフ) は 163.5 となった。簡易版では 72.7 ± 6.2 (カットオフ 60.3)、WFT は 21.1 ± 9.4 (2.2)、PVT-R(SS) は 10.2 ± 2.7 (4.8)、STRAW は書取が 10.7 ± 6.6 (-2.6)、音読が 17.7 ± 3.4 (10.6)、SLTA-STA は理解が 29.2 ± 4.0 (21.3)、産出が 2.1 ± 0.7 (0.8) であった。書字については標準誤差範囲が大きかった。年長児の段階で書字困難をスクリーニングする場合には直接文字を書かせる手法は困難であり、別の代替手段が必要であることが示唆された。

ii) 検査間相関について：

今回の戦略研究では主要帰結変数として質問-応答関係検査をとり上げている。本検査結果と他の検査との相関について検討したところ、WFT (.547) や音読 (.600) が最も相関が高かった。質問-応答関係検査の簡易版とは 1% 水準で正の相関を認めたが

(.469)、WFT に比して相関は低かった。

iii) コミュニケーションのための言語」に寄与する因子の検討：

「コミュニケーションのための言語」の帰結変数である質問-応答関係検査 (全) を従属変数とし、各言語モダリティーの検査 (PVT-R、WFT、質問-応答関係簡易、他) を独立変数 (説明変数) として重回帰分析を実施した。音読の有意確率が .05 以下、WFT テストが .1 以下であった。今回母集団総数を考慮し、WFT 及び音読は質問-応答関係検査 (全) に影響を及ぼしていると考えられた。

D. 結論

1) 近年聴覚障害児の介入効果の指標として、各種の言語機能検査を包括的に用いて「言語パフォーマンス」を帰結変数とする流れがある。しかし、評価内容の内容的妥当性について検証を加えているものはない。今回の検討はこうした検査バッテリーの内容的妥当性についての検討を行ったもので、戦略研究で行う検査の feasibility について検討ができた。

質問-応答関係検査は実施に 45 分以上の時間が必要であるため、一部調査実施施設から「簡易版での代用の可否」についての検討を求められていたが、今回の結果からは、簡易版での代用は妥当とは言えないことが示唆された。今回 WFT が質問-応答関係検査と相関が高かったことは、質問-応答関係検査に、同じ語産生課題が一部含まれることと、5 歳児における言語運用能力において、「状況に応じて適切に語を選択し産生する能力」が要素として重要であると考えられた。その他、詳細な得点傾向の分

析については今後実施していく予定である。

今回の重回帰分析の決定係数は 0.48、調整済み決定係数は 0.388 であった。重回帰式での分散分析の結果は $p < .001$ となり、この重回帰式の帰属変数予測の有効性が確認された。音読については 5 歳児の段階では音韻認識処理能力の発達が良好である児が、結果としてコミュニケーション能力も優れているということが考えられる。また、音読がほぼ完成している年齢 (i より) であることを考慮すれば、音声言語という手段が果たすコミュニケーション機能から文字言語が果たすコミュニケーション機能へと進展していくことから、音読困難の児は音声言語 (という手段) が果たすコミュニケーション機能についても十二分に成熟しきっていないという考察も成り立つ。全般に言語表出を伴う課題が説明変数として有効であったことは、5 歳児のコミュニケーション能力においては「状況に応じて適切に語を選択し産生する能力」が重要であることが示唆された。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働省科学研究費補助金（感覚器障害戦略研究事業）
分担研究報告書

視覚障害の発生と重症化を予防する手法に関する介入研究

分担研究者 石橋達朗

（九州大学大学院医学研究院 眼科学分野 教授）

研究要旨 久山町研究は、福岡県久山町において 1961 年より継続されている前向きコホート研究である。1998 年に眼科健診が開始され、その後継続して眼科疾患の追跡調査を行っている。このような大規模な一般住民健診に基づく前向きコホート研究によって、わが国の視覚障害および失明の主原因となっている糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、緑内障、近視、網膜静脈閉塞症などの眼科疾患の発症に関わる危険因子、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、より効果的・定量的な予防法を構築し、視覚障害の予防に結びつける。

A. 研究目的

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、今までわが国においては視覚障害に関する大規模な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原因となっている糖尿病網膜症、加齢黄斑

変性、緑内障、近視、網膜静脈閉塞症などの眼科疾患の発症に関わる危険因子、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、より効果的・定量的な予防法を構築し、久山町住民のみならず、国民全体の健康増進に有用なエビデンスを提供することを目的とする。

本年度は、とくに糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、近視、網膜静脈閉塞症の発症に関わる危険因子、防御因子を検討した。

B. 研究方法

久山町研究は、福岡県久山町において、1961 年から行われている前向きコホート研究である。1998 年から眼科健診を開始し、眼科疾患の調査を行ってきた。40 歳以上の一般住民を対象として、屈折検査、眼圧測定、細隙灯検査、眼底検査、眼底写真撮影などの眼科検査を行うとともに、病歴調査、

生活習慣調査(飲酒、喫煙など)、身体計測、血圧測定、尿検査、血液検査、心電図検査を含む包括的な内科検診も同時に施行してきた。本年度にも同様の健診を実施した。同時に健診受診者を追跡し、眼科疾患のみならず心血管病発症や、死因などに関する調査を継続して行った。

本年度は 1998 年から 2008 年までの 10 年間の久山町住民の眼科健診から得られた眼科臨床所見や眼底写真と内科健診成績、内科臨床記録、剖検所見と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横断的に解析した。さらに平成 10 年度をベースラインのコホート集団と設定し 10 年間の追跡調査の結果得られた疾患の発症率とその時代的推移や現状を解析し、眼科疾患発症に關与する危険因子、防御因子を定量的に分析した。特にわが国の視覚障害および失明の主原因となっている糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、近視、網膜静脈閉塞症などの眼科疾患を主な対象疾患とした。

(倫理面への配慮)

本研究で得られた臨床検査データは個人情報秘匿性が厳守されることが大前提である。倫理指針に準拠するのはもちろんのこと、高度なセキュリティーシステム下でデータ管理を行う。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負う。久山町研究は久山町住民と九州大学との信頼関係のもとで行われてきたが、1998 年からは九州大学病態機能内科学、眼科学と久山町の 3 者間で結ばれた「久山町民の健康づくりおよび

医学の発展に関する共同研究についての覚書」に準拠して遂行されている。住民のプライバシーへの配慮と個人情報保護の観点より、2000 年度の健診から疫学調査のインフォームドコンセントを得ている。

また、本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則の精神に基づき、対象者の人権及び福祉を守る。さらに厚生労働省及び文部科学省の疫学研究に関する倫理指針を遵守し、研究の倫理性、安全性及び研究結果の科学性、信頼性を確保する。本研究は厚生労働省倫理審査委員会にて承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 糖尿病網膜症

糖尿病網膜症は糖尿病の代表的な合併症である。厚生労働省による糖尿病実態調査ではわが国における糖尿病患者総数は 740 万人と報告されている。現在も糖尿病自体の患者数はさらに増加しつつあり、今後もその傾向は変わらないと予想されている。これに伴い糖尿病網膜症患者数も増加することが容易に想像できる。糖尿病網膜症において最も重要な点は、一旦障害されると現在の最善の治療を施しても視機能の回復は困難なことである。現時点において最善の治療は予防であり、むしろ予防医学は今後さらに重要視されるであろうと予測される。網膜症に対する予防的治療の確立のためには、糖尿病ならびに合併症の有無を把握し、長期にわたり追跡していくことが重要である。本年度は、データベースをもとに糖尿病網膜症についての発症率と危険因子の解析を行い、貴重な結果を得た。

1) 有病率および発症率

我々の解析結果から、糖尿病網膜症の有病率は2.4%、糖尿病患者の16.2%であり海外 population-based study に比較して有意に低いことがわかった。

2) 危険因子

網膜症の発症には空腹時血糖値、2時間血糖値、ヘモグロビンA1c、糖尿病罹病期間、高血圧、収縮期血圧の6因子が有意な関連を認めた。これらの6因子で多変量解析を行うと、ヘモグロビンA1c、糖尿病罹病期間の2因子が独立して網膜症の発症と有意に関連していた。ヘモグロビンA1cのレベル別に糖尿病網膜症の発症リスクを検討してみたところ、ヘモグロビンA1c7.0%未満の網膜症発症リスクをオッズ比1.0とすると、ヘモグロビンA1c7.0%~8.0%でそのリスクはオッズ比3.3と増大し、ヘモグロビンA1c8.0%以上ではそのリスクはオッズ比で8.5倍と大きく増大した。さらに糖尿病罹病期間別に網膜症の発症リスクを検討してみたところ、糖尿病罹病期間5年未満の網膜症発症リスクをオッズ比1.0とすると、糖尿病罹病期間5年~10年でそのリスクはオッズ比2.4と増大し、糖尿病罹病期間10年以上ではそのリスクはオッズ比で11.7倍と大きく増大した。つまり網膜症の発症を予防するためには、糖尿病の血糖コントロールの指標となるヘモグロビンA1cの管理が重要であり、とくに糖尿病の罹病期間が長くなると発症のリスクが増大するため血糖コントロールの管理に十分注意する必要がある。

危険因子の集積により心血管病や糖尿病のリスクが増大するといわれているメタボリックシンドロームは網膜症の発症とは

有意な関連はみられなかった。つまりメタボリックシンドロームは糖尿病の細小血管障害である網膜症の独立したリスクファクターではないことが明らかとなった。

さらに網膜症の発症予防にはビリルビンが関与しているという新しい知見を得ることができた。ビリルビンは体内での強い抗酸化物質であり、糖尿病網膜症の予防のために血清ビリルビンが何らかの働きをしていることがわかった。これにより今まで不可能とされてきた網膜症の予防につながる可能性がある。

2. 加齢黄斑変性

加齢黄斑変性は欧米では成人の失明原因の第一位を占めている疾患であり、近年我が国でも急速に増加傾向にある。今後高齢化社会に向けてますます患者数が増加することが予測される。ひとたび罹患すると視力を改善する有効な治療法がないために高齢者の視力障害の増加として大きな社会問題を引き起こす可能性がある。現時点においてこの疾患においても最善の治療は予防であり、疾患の予防対策が今後さらに重要視されるであろうと予測される。データベースをもとに加齢黄斑変性についての発症率と危険因子の解析を行い、貴重な結果を得た。

1) 有病率および発症率

加齢黄斑変性の有病率は平成10年時点のデータ解析では白人より少なく黒人より多いことがわかっていたが、平成10年以降の最近の5年発症率および9年発症率を解析した結果は欧米の白人と同程度であることがわかった。また平成10年、15年、19年にかけてその有病率は有意に増加しており、最近の有病率は欧米での白人の有病率

と同程度であることがわかった。

2) 危険因子

現時点までの我々の解析結果から、平成10年から19年にわたる9年間の追跡調査のデータから加齢黄斑変性の発症には日本人では男性、喫煙、白血球数の増加が危険因子として関与していることが明らかとなった。海外の報告ではすべて女性に多いことから、男性に多いというのは我が国に特徴的であり、今後この疾患の人種や環境による影響を検討する上で非常に興味深い。また喫煙に関しては、以前われわれの5年間の追跡調査でも関連があるということを確認していたが、今回のさらなる追跡調査で喫煙の加齢黄斑変性発症の因果関係があらためて明らかとなった。禁煙の啓蒙により高齢者の失明リスクを減少させることができる可能性が示唆される。今後は禁煙により病変の発症が予防できるか、または初期病変を有する対象者に対して禁煙をすることにより病変の進行が予防できるかどうかの検討が必要である。また白血球数の増加が加齢黄斑変性の発症に関与しているという新しい知見は、加齢黄斑変性が何らかの炎症性の疾患であることを示唆しており、今後の疾患の病態解明につながる結果として注目している。

3. 近視

わが国では近視人口が増加しているため、一般人口における近視の頻度を明らかにし、それに伴う眼底病変による視覚障害の頻度を解明することにより、近視による視覚障害を早期に予測・発見する必要がある。近視発症の危険因子を解明し、小児期から危険因子の是正による治療的介入を積極的に行うことにより、成人後の病的近視

患者の軽減、近視性視覚障害の軽減につながると予想される。

1) 有病率および発症率

40歳以上の一般住民において、網膜委縮を伴い高度の視力障害を伴う病的近視の有病率は2.5%であり、日本人の現在の人口に換算すると6,700万人にもものぼることがわれわれの解析で初めて明らかとなった。さらに両眼の病的近視の有病率は1.0%であった。海外の有病率を比較しても日本人は近視の有病率が高いことがわかった。

2) 危険因子

現時点までの我々の解析結果から、日本人では近視には身長が危険因子として関与していることが明らかとなった。この結果は海外の報告とも一致している。欧米人と比較して身長の低い日本人に近視が多いということは、今後近視に対する人種や環境による影響を検討する上で非常に興味深い。

病的近視と年齢、眼軸長に有意な関連が認められた。さらに病的近視に基づく正常眼軸のカットオフ値は約25.3mmから25.5mmであることもわかった。これらの結果は病的近視の診断基準値を検討する際に非常に重要なデータになると考えられる。

4. 網膜血管閉塞症

網膜静脈閉塞症には高血圧や動脈硬化などの因子が関与しており、生活習慣病の増加・高齢化とともに今後も発症頻度が増加し、視覚障害者が増加することが予想されているが、これまでに我が国で報告された疫学データはほとんどない。

1) 有病率および発症率

網膜静脈閉塞症の有病率は2.1%、発症率は1.9%であり、ともに海外のデータと比較して有意に高いことが我々のデータか