

ら明らかになった。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、今後も発症頻度が増加することが予測された。

2) 危険因子

網膜静脈閉塞症との関連を解析すると、収縮期血圧、拡張期血圧、ヘマトクリット値、高血圧が網膜静脈閉塞症と有意な関連を認めた。さらに年齢、性別、ヘマトクリット値、高血圧、の4因子で多変量解析を行うと、年齢、ヘマトクリット値、高血圧はそれぞれ独立して有意に網膜静脈閉塞症と関連していることがわかった。

また、高血圧を2007ESH-ESCガイドラインにもとづいて、至適血圧、正常血圧、正常高値、高血圧の4つに分類すると、正常高値のレベルからリスクが有意に上昇した。ヘマトクリット値を4分位に分けて網膜静脈閉塞症の有病率とリスクを検討すると、ヘマトクリット値が上昇するとともに有病率は有意に上昇し、第4分位のレベルからリスクが有意に上昇した。また、高血圧とヘマトクリット高値の合併によりリスクが高まるかどうかの交互作用を調べてみると、高血圧とヘマトクリット高値の合併によりリスクはオッズ比で36.0と大きく上昇した。

網膜静脈閉塞症の危険因子として高血圧は多くの論文 (population-based study, Case-control study, clinical-based observations) で共通して指摘されている。本研究においても、収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意に関連していることが示された。網膜静脈閉塞症の病因は今のところ明らかではないが、高血圧などにより生じた網膜細動脈の動脈硬化により隣接した

静脈壁が圧迫され、局所的な血流変化がおこり静脈に血栓を生じると推測されている。我々のデータも高血圧と網膜血管疾患との強い関連を示唆する。また、血圧レベルが上がるほど有病率が有意に増加しており、十分な血圧コントロールが網膜静脈閉塞症の予防に重要である。とくに正常高値のレベルからすでにリスクが上昇しており、発症を予防するにはさらに厳重な血圧の管理が必要である。

ヘマトクリットは血液中の赤血球の濃度であり、ヘマトクリット値の上昇は血液粘度の増加を示している。本研究において、ヘマトクリット値の上昇と網膜静脈閉塞症には有意な関連を認め、ヘマトクリット値が上がるほど有病率が有意に増加していることが示された。また血液粘度の増加する多発性骨髄腫やマクログロブリン血症で網膜静脈閉塞症が多く見られるという報告があり、血液粘度の増加は網膜の静脈閉塞を引き起こす可能性が示唆される。

網膜静脈閉塞症の発症予防には、厳重な血圧管理が重要である。特に高血圧患者において血液の粘性が高くなった状態では発症の危険が高まるので注意が必要である。

D. 考察

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とともに、

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すことが本年度の目的であり、視力低下の主原因となる多くの眼科疾患の有病率、発症率のみならず危険因子、防御因子が数多くと明らかとなったことでその目的は達成された。

久山町の長期疫学研究は 40 年以上もの間、久山町当局・住民と良好な信頼関係を築き、常に 40 歳以上の住民の 8 割以上を健診し、徹底した追跡調査（追跡率 99%）を行うとともに全町死亡例の 8 割以上を剖検して死因を明らかにするなど、世界でも類をみない精度で多種多様な臨床記録を収集してきている。現在、研究対象疾患は脳血管障害、虚血性心疾患、腎疾患、悪性腫瘍、老年期痴呆、肝疾患から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、喫煙などに及んでおり、久山町の住民は生活習慣を長期にわたり包括的に検討できるわが国で唯一の集団といえる。日本においては、眼科疾患に関するこのような大規模な一般住民における疫学研究はいまだ行われていない。久山町の疫学研究は、その精度・データの多様性から日本人におけるさまざまな眼科疾患の長期的な疫学研究に最も適した研究といえる。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 10 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、継続的な眼科健診が可能となった。今まで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

の結果を解析し、日本において成人の失明や視覚障害の主原因に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今後もさらに明らかにし、疾患の予防法を構築し、視力低下や失明を防ぐことが可能となる。

E. 結論

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いる。予防、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原因となっている加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、緑内障、近視などの眼科疾患の発症にかかわる危険因子、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は、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し、とくに高齢者医療費の削減につながると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

I. Oshima T, Sonoda K, Nakao S, Hijioka K, Taniguchi M, Ishibashi T.

Protective Role for CD1d-Reactive Invariant Natural Killer T Cells in Cauterization-Induced Corneal Inflammation. Invest Ophthalmol Vis Sci

- 49(1): 105-112, 2008
2. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Tanaka S, Kondo H, Okano S, Kohno R, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K.
Newly-developed Sendai virus vector for retinal gene transfer : reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes. *J Gene Med* 10 :165-176, 2008
3. Tano Y, Ishibashi T and Ophthalmic PDT Study Group
Guidelines for PDT in Japan. *Ophthalmology* 115(3):585-585, 2008
4. Mochizuki Y, Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Miura M, Arita R, Kawahara S, Kita T, Ueno A, Ishibashi T.
The internal limiting membrane peeling with brilliant blue G staining for retinal detachment due to macular hole in high myopia. *Br J Ophthalmol* 92(7):1009, 2008
5. Hijioka K, Sonoda KH, Tsutsumi-Miyahara C, Fujimoto T, Oshima Y, Taniguchi M, Ishibashi T.
Investigation of the role of CD1d-restricted invariant NKT cells in experimental choroidal neovascularization. *Biochem Biophys Res Commun* 374(1):38-43, 2008
6. Kawahara S, Hata Y, Kita T, Arita R, Miura M, Nakao S, Mochizuki Y, Enaida H, Kagimoto T, Goto Y, Hafezi-Moghadam A, Ishibashi T.
Potent inhibition of cicatricial contraction in proliferative vitreoretinal diseases by statins. *Diabetes* 57(10):2784-2793, 2008
7. Hata Y, Miura M, Nakao S, Kawahara S, Kita T, Ishibashi T.
Antiangiogenic property of fasudil, a potent Rho-kinase inhibitor. *Jpn J Ophthalmol* 52(5):16-23, 2008
8. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Onimaru M, Nakagawa K, Kohno R, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura M, Yabe T, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K.
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. *Am J Pathol* 173:1326-38, 2008
9. Kita T, Hata Y, Arita R, Kawahara S, Miura M, Nakao S, Mochizuki Y, Enaida H, Goto Y, Shimokawa H, Hafezi-Moghadam A, Ishibashi T.
Role of TGF-beta in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *PNAS* 45: 17504-9, 2008
10. Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, Iida M, Ishibashi T.
Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Ophthalmology* in press, 2008
11. 石橋達朗

高齢者に増加する加齢黄斑変性 学会会報 868 : 85-89, 2008

12. 中江公裕、増田寛次郎、石橋達朗
日本人の視覚障害の原因-15年前との比較
医学のあゆみ 225(8):691-693, 2008

13. 安田美穂
観察研究(コホート研究):久山町スタディ
あたらしい眼科 26(1) 25-30, 2009

14. 安田美穂
加齢黄斑変性:久山町スタディ 日本の眼科
79(12) 1691-1695, 2008

15. 安田美穂
加齢黄斑変性 疫学の話 臨床眼科 62
(11) 195-9, 2008

16. 安田美穂
加齢黄斑変性の疫学。あたらしい眼科 25
(9) 1191-95, 2008

17. 大島裕司、安田美穂、石橋達朗
加齢黄斑変性の治療薬開発最前線。ファーム
ステージ 8(5) 68-71, 2008

18. 安田美穂、石橋達朗
加齢黄斑変性の疫学。医薬ジャーナル 4
4(6) 117-120, 2008

2. 学会発表

1. Ishibashi T.
The Pathologic Myopia in Japan: The Hisayama Study.

WOC June 26, 2008, Hong kong

2. Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S Iida M, Ishibashi T.

The 9-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a general Japanese population: The Hisayama Study.

The first joint meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists, November 2008, IIsan, K

orea

3. Miyazaki-Yasuda M, Noda Y, Hata Y, Kiyohara Y, Ishibashi T.

Prevalence and risk factors for retinal vein occlusion in a Japanese population: The Hisayama Study.

Association for Research in Vision and Ophthalmology, May 2008, Fort Lauderdale, USA

4. Arakawa S, Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Iida M, Ishibashi T.

Comparison of diagnostic method for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population: The Hisayama Study.

The first joint meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists, November 2008, IIsan, Korea

5. Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S Iida M, Ishibashi T.

The 9-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a general Japanese population: The Hisayama Study.

Fukuoka Macular seminar, September 2008, Fukuoka, Japan

6. 石橋達朗

糖尿病網膜症の疫学と予防

眼科診療アップデートセミナー2008in京都, 2008年 3月 京都市

7. 石橋達朗

あなたにも身近な目の病気と失明「失明につながる怖い眼底の病気」

スリーサム・イン福岡 市民公開講座, 2008年 7月 福岡市

8. 石橋達朗

糖尿病網膜症～最近の話題～

富山内眼糖研究会2008, 2008年 7月 富山

市

9. 石橋達朗

失明につながる怖い目の病気:加齢黄斑変性と糖尿病網膜症

日本学術会議 市民公開講座, 2008 8月
東京都

10. 石橋達朗

加齢黄斑変性の疫学的背景と診断

マクジェン新発売記念講演会, 2008 10月
大阪市

11. 石橋達朗

これからの眼科医療と社会のかかわり

第62回日本臨床眼科学会, 2008 10月 東京都

12. 石橋達朗

怖い目の病気:加齢黄斑変性について

福岡県医薬卸業協会・勤務薬剤師会福岡県支部主催 第27回教育研修管理者 継続研修会, 2008 11月 福岡市

13. 石橋達朗

増加する加齢黄斑変性

第85回秋田眼科集談会, 2008 12月 秋田市

14. 安田美穂

眼科疾患の疫学; 久山町研究

第4回 次世代医療を考える会, 2009年 1月
神戸市

15. 安田美穂、荒川聡、畑快右、清原裕、石橋達朗

網膜静脈閉塞症の発症に関する全身因子の検討; 久山町研究

平成20年度 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班班会議, 2009年 1月 名古屋市

16. 荒川聡、安田美穂、畑快右、清原裕、石橋達朗

網膜静脈閉塞症の有病率および9年発症率の検討; 久山町研究

平成20年度 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班班会議, 2009年 1月 名古屋市

17. 野田佳宏、安田美穂、畑快右、清原裕、石橋達朗

一般住民における病的近視の有病率と眼軸長分布; 久山町研究

平成20年度 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班班会議, 2009年 1月 名古屋市

18. 安田美穂、荒川聡、畑快右、清原裕、石橋達朗

加齢黄斑変性の有病率の時代的変遷および9年発症率と危険因子の検討; 久山町研究

第62回日本臨床眼科学会, 2008年 10月 東京都

19. 安田美穂

久山町研究と糖尿病網膜症

第23回日本糖尿病合併症学会、シンポジウム、2008年 10月 東京都

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
安田美穂、石橋達朗	2. 加齢黄斑変性の疫学	医薬ジャーナル	44 (6)	117 - 120	2008
大島裕司、安田美穂、石橋達朗	加齢黄斑変性の治療薬開発最前線	PHARM STAGE	8 (5)	68 - 71	2008
安田美穂	加齢黄斑変性の疫学	あたらしい眼科	25 (9)	1191 - 1195	2008
安田美穂	観察研究 (コホート研究): 久山町スタディ	あたらしい眼科	26 (1)	25 - 30	2009
中江公裕、増田寛次郎、石橋達朗	日本人の視覚障害の原因 — 15年前との比較	医学のあゆみ	225 (8)	691 - 693	2008
安田美穂	加齢黄斑変性 疫学の問題	臨床眼科	62 (11)	195 - 199	2008
安田美穂	加齢黄斑変性: 久山町スタディ	日本の眼科	79 (12)	1691 - 1695	2008
石橋達朗	高齢者に増加する加齢黄斑変性	学術会報	868	85 - 89	2008
Toru Oshima, Koh-Hei Sonoda, Shintaro Nakao, Kuniaki Hijioka, Masaru Taniguchi, and <u>Tatsuro Ishibashi</u>	Protective Role for CD1d- Reactive Invariant Natural Killer T Cells in Cauterization- Induced Corneal Inflammation	Investigative Ophthalmology & Visual Science	49 (1)	105 - 112	2008
Yusuke Murakami, Yasuhiro Ikeda, Yoshikazu Yonemitsu, Sakura Tanaka, Haruhiko Kondo, Shinji Okano, Ri-ichiro Kohno, Masanori Miyazaki, Makoto Inoue, Mamoru Hasegawa, <u>Tatsuro Ishibashi</u> , Katsuo Sueishi	Newly-developed Sendai virus vector for retinal gene transfer: reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes	THE JOURNAL OF GENE MEDICINE	10	165 - 176	2008
PDT Study Group	Guidelines for PDT in Japan	Ophthalmology	115 (3)	585 - 585.e6	2008
Y Mochizuki, H Enaida, T Hisatomi, Y Hata, M Miura, R Arita, S Kawahara, T Kita, A Ueno and <u>T Ishibashi</u>	The internal limiting membrane peeling with brilliant blue G staining for retinal detachment due to macular hole in high myopia	Br J Ophthalmol	92 (7)	1009	2008
Kuniaki Hijioka, Koh-Hei Sonoda, Chikako Tsutsumi-Miyahara, Takeshi Fujimoto, Yuji Oshima, Masaru Taniguchi, <u>Tatsuro Ishibashi</u>	Investigation of the role of CD1d-restricted invariant NKT cells in experimental choroidal neovascularization	Biochemical and Biophysical Research Communications	374	38 - 43	2008
Shuhei Kawahara, Yasuaki Hata, Takeshi Kita, Ryoichi Arita, Muneki Miura, Shintaro Nakao, Yasutaka Mochizuki, Hiroshi Enaida, Tadahisa Kagimoto, Yoshinobu Goto, Ali Hafezi-Moghadam, and <u>Tatsuro Ishibashi</u>	Potent Inhibition of Cicatricial Contraction in Proliferative Vitreoretinal Diseases by Statins	DIABETES	57	2784 - 2793	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuaki Hata, Muneki Miura, Shintaro Nakao, Shuhei Kawahara, Takeshi Kita, and <u>Tatsuro Ishibashi</u>	Antiangiogenic Properties of Fasudil, a Potent Rho-kinase Inhibitor	Jpn J Ophthalmol	52	16 - 23	2008
Yusuke Murakami, Yasuhiro Ikeda, Yoshikazu Yonemitsu, Mitsuho Onimaru, Kazunori Nakagawa, Ri-ichiro Kohno, Masanori Miyazaki, Toshio Hisatomi, Makoto Nakamura, Takeshi Yabe, Mamoru Hasegawa, <u>Tatsuro Ishibashi</u> , and Katsuo Sueishi	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	The American Journal of Pathology	173 (5)	1326 - 1338	2008
Takeshi Kita, Yasuaki Hata, Ryoichi Arita, Shuhei Kawahara, Muneki Miura, Shintaro Nakao, Yasutaka Mochizuki, Hiroshi Enaida, Yoshinobu Goto, Hiroaki Shimokawa, Ali Hafezi-Moghadam, and <u>Tatsuro Ishibashi</u>	Role of TGF- β in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target	PNAS	105 (45)	17504 - 17509	2008

特集2 加齢黄斑変性

2. 加齢黄斑変性の疫学

安田美穂*¹⁾・石橋達朗*²⁾

加齢黄斑変性 (AMD) は、欧米をはじめとした先進国において成人の失明や視力低下の主要原因となっている。わが国における AMD の疫学研究の結果から、最近5年間の AMD の発症率は欧米とほぼ同程度であり、わが国でも近年 AMD が増加傾向にあることが推定される。AMD に関する疫学は、その危険因子を明らかにし、発症を予防するのにも役立つ。AMD の疫学について欧米の population-based study での結果とわが国における population-based study での結果を比較検討しながら、概説する。

1. はじめに

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) は欧米をはじめとした先進国において成人の失明や視力低下の主要原因となっており、近年ますます増加傾向が認められる。AMD に関する疫学はその危険因子を明らかにし、発症を予防するのに役立つ。

AMD の疫学を知るには、一般住民を母集団とした研究 population-based study が有用である。ある程度大きな人口を有し、かつ人口の移動が少ない地区を対象に参加率の高い研究を行っている大規模疫学研究として、アメリカの Beaver Dam Eye Study¹⁾やオーストラリアの Blue Mountains Eye Study²⁾、オランダの Rotterdam Eye Study³⁾、西インド諸島バルバドスの Barbados Eye Study⁴⁾ などがある。

わが国において AMD の疫学研究として一般住民を母集団とした研究 population-based study が行われているのは、福岡県久山町の一般住民を対象に行われている久山町研究がある。本稿では各国で行われている population-based study に

よる大規模疫学研究の結果と、わが国で行われている久山町研究の結果を比較検討しながら、AMD の疫学について概説する。

2. AMD の疫学

AMD の疫学は以下の手順で理解していくと分かりやすい。

- ① 現在どれくらいの患者がいるのか。(AMD の有病率)
- ② どれくらいの割合で患者が増加しているのか。(AMD の発症率)
- ③ どのような人が AMD にかかりやすいのか。(AMD の危険因子)

1) 現在どれくらいの患者がいるのか？
(AMD の有病率)

福岡県久山町で、1998年に50歳以上の1,486人を対象として両眼散瞳下で倒像検眼鏡、細隙顕微鏡、カラー眼底写真による眼底検査が施行され、AMDの程度別分類と有病率の調査が行われた。その結果が表1～3である。ドルーゼン(網膜色素上皮とブルッフ膜との間の限局性沈着物で眼底検査で白い塊として見ることが出来る)の有

*九州大学大学院医学研究院眼科学分野 ¹⁾ (やすだ・みほ) ²⁾ 教授 (いしばし・たつろう)

■特集2・加齢黄斑変性

病率は加齢とともに上昇し、80歳以上では約20%の人に見られる。AMDのうち、脈絡膜新生血管を伴う滲出型AMDの有病率が0.7%、非滲出型AMDの有病率が0.2%であり、滲出型AMDが非滲出型AMDよりも多く見られることが分かる。また、AMDは、滲出型、非滲出型ともに有病率に男女差が見られ、男性の頻度が有意に高くなっている⁵⁾⁶⁾。

欧米の population-based study による報告では、欧米においてはAMDの有病率および発症率は女性に多いと報告しているものが多く、わが国で男性の方が女性より有意に有病率が高いという

表1 年齢階級別のドルーゼンの頻度：久山町研究 (1998)

初期病変であるドルーゼンの頻度を年齢別に片眼と両眼に分けて示す。

年齢(歳)	人数(人)	片眼	両眼
		頻度(%)	頻度(%)
50～59	440	6.1	3.0
60～69	565	6.9	4.1
70～79	391	13.8	9.2
80以上	90	24.4	20.0
合計	1,486	9.6	6.1

(文献5, 6より)

ことは非常に興味深い。また、わが国のAMDの有病率を欧米の結果と比較してみると、日本人では白人より少なく黒人より多いことが推定される。(表4)。これらの人種差の原因は明らかではない

表2 年齢階級別の網膜色素上皮色素異常の頻度：久山町研究 (1998)

初期病変である網膜色素上皮色素異常の頻度を年齢別に示す。

	年齢(歳)	人数(人)	頻度(%)
色素沈着	50～59	440	0.0
	60～69	565	1.2
	70～79	391	1.8
	80以上	90	1.1
	合計	1,486	1.0
脱色素	50～59	440	3.0
	60～69	565	2.1
	70～79	391	1.3
	80以上	90	2.2
	合計	1,486	2.2
合計	50～59	440	3.0
	60～69	565	3.4
	70～79	391	3.1
	80以上	90	3.3
	合計	1,486	3.2

(文献5, 6より)

表3 年齢階級別および性別の滲出型と非滲出型AMDの頻度：久山町研究 (1998)

AMDの2つのタイプである滲出型と非滲出型(萎縮型)の頻度を年齢別、男女別に示す。

	年齢(歳)	男性		女性		男女込み	
		人数(人)	頻度(%)	人数(人)	頻度(%)	人数(人)	頻度(%)
滲出型AMD	50～59	155	0	285	0.7	440	0.5
	60～69	231	1.7	334	0.3	565	0.9
	70～79	180	1.1	211	0	391	0.5
	80以上	32	3.1	58	0	90	1.1
	合計	598	1.2	888	0.3	1,486	0.7
非滲出型AMD	50～59	155	0	285	0	440	0
	60～69	231	0.9	334	0	565	0.4
	70～79	180	0	211	0	391	0
	80以上	32	3.1	58	0	90	1.1
	合計	598	0.5	888	0	1,486	0.2

AMD：加齢黄斑変性

(文献5, 6より)

AMD：age-related macular degeneration (加齢黄斑変性)

2. 加齢黄斑変性の疫学

表4 Population-based study による AMD の有病率

海外のスタディと日本のスタディの比較を示す。調査方法や対象年齢が異なるため一概には比較できない点は注意を要する。

研究	対象人数 (人)	対象年齢 (歳)	AMD の有病率 (%)		
			男性	女性	total
Beaver Dam eye study (米国)	4,471	43 ~ 86	1.2	2.2	1.6
Rotterdam eye study (オランダ)	6,251	55 ~	1.4	1.9	1.7
Blue Mountains eye study (豪州)	3,654	55 ~	1.3	2.4	1.9
Barbados eye study (西インド諸島, 黒人)	3,444	40 ~	0.3	0.9	0.6
久山町研究 (福岡, 日本)	1,486	50 ~	1.7	0.3	0.9

AMD: 加齢黄斑変性

(筆者ら作成)

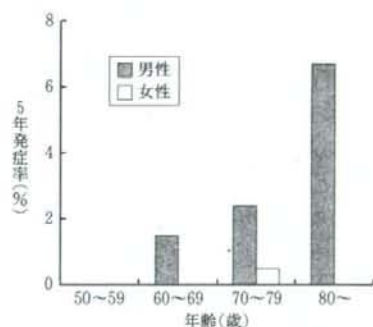


図1 AMDの年齢階級別および性別5年発症率：久山町研究(1998～2003)

AMDの5年間の発症率を男女別にグラフで示す。男性は年齢とともに発症率が有意に増加している。

AMD: 加齢黄斑変性

(文献7より)

表5 Population-based study による AMD の5年発症率

海外のスタディと日本のスタディの比較を示す。調査方法や対象年齢が異なるため一概には比較できない点は注意を要する。

研究	対象人数 (人)	対象年齢 (歳)	AMD の5年発症率 (%)		
			男性	女性	total
Beaver Dam eye study (米国)	3,583	43 ~ 86	0.5	1.3	0.9
Blue Mountains eye study (豪州)	2,335	49 ~	0.7	1.4	1.1
久山町研究 (福岡, 日本)	963	50 ~	1.9	0.2	0.8

AMD: 加齢黄斑変性

(筆者ら作成)

が、遺伝的な要因や環境因子によるものと考えられている。わが国でのAMDの有病率は0.9%なので、現在AMDにかかっている人は50歳以上の約100人に1人であると言える。これを2001年度の日本人50歳以上の総人口に換算すると、AMD患者は43万人にもなることが推定される。

2) どれくらいの割合で患者が増加しているのか? (AMDの発症率)

福岡県久山町で、50歳以上の住人1,475人を

対象とし、1998年にベースライン時の調査を行い、その後5年後に追跡調査を行った研究結果が図1と表5である。男性は年齢とともに有意に発症率が増加し、わが国では、男性の発症率が女性よりはるかに高いことが分かる。また、1998年から2003年までの5年間のわが国でのAMDの累積発症率は0.8%である⁷⁾。この発症率はBeaver Dam Eye StudyやBlue Mountains eye studyの結果とほぼ同様であり、差は見られない。

■特集2・加齢黄斑変性

表6 AMDの危険因子

現在までに海外などで報告されている主な危険因子を示す。

- ・加齢
- ・皮膚弾性線維変性
- ・高血圧
- ・心疾患
- ・喫煙
- ・紫外線
- ・血清ビタミン、亜鉛の低値
- ・遠視
- ・虹彩低色素
- ・白内障
- ・中心性漿液性網脈絡膜症の既往
- など

AMD:加齢黄斑変性 (筆者ら作成)

この結果から、最近5年間の日本人のAMDの発症率は、ほぼ欧米並みであり、今後は欧米並みにますます患者数が増加していくことが予想される。

3) どのような人がAMDにかかりやすいのか？(AMDの危険因子)

AMDの危険因子としては、表6のように、多数のものが報告されている。しかし、共通して指摘されているのは喫煙のみであり、他の因子は報告により異なっている。米国の看護師を対象にした prospective study および医師を対象にした prospective study でも喫煙はAMD発症の危険因子であり、総喫煙量が多いほどそのリスクが増すことが報告されている。また、前述の Rotterdam study と Blue Mountains eye study においても喫煙は危険因子とされ、禁煙しても禁煙期間が20年未満の場合はリスクを減少させることはできないと報告されている。日本人を対象にした case-control study においても喫煙と滲出型AMDの関連が指摘されている。喫煙は活性酸素を増加させ、脂肪の過酸化を促進するとともに、脈絡膜の血液循環にも影響を及ぼし、黄斑部の変性が生じやすくなると考えられている。

日本人の population-based cohort study である久山町研究においても、日本人におけるAMDの危険因子を調査しており、その結果が表7である。久山町研究の結果から、日本人でも加齢、喫煙が有意な危険因子であることが明らかになっ

表7 AMD発症に関連する危険因子の多変量解析結果：久山町研究(1998～2003)

AMDの発症に関連する危険因子を多変量解析すると、AMDの発症に関連するものは年齢と喫煙であった。(年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、飲酒、BMI、白血球数の因子で調整)

危険因子	オッズ比	95%信頼区間
年齢	1.04	1.01～1.07*
喫煙	2.22	1.14～4.33*

*P<0.05

AMD:加齢黄斑変性, BMI:body mass index
(文献7より)

た。AMDの予防のためには是非禁煙の重要性を啓蒙する必要がある。

文 献

- 1) Klein R, et al: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* **109**: 1767-1779, 2002.
- 2) Mitchell P, et al: Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **102**: 1450-1460, 1995.
- 3) Vingerling JR, et al: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* **102**: 205-210, 1995.
- 4) Schachat AP, et al: Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* **113**: 728-735, 1995.
- 5) Oshima Y, et al: Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* **85**: 1153-1177, 2001.
- 6) Miyazaki M, et al: Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* **87**: 469-472, 2003.
- 7) Miyazaki M, et al: The 5-year incidence and risk factors for age related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *IOVS* **46**: 1907-1910, 2005.

加齢黄斑変性の治療薬開発最前線

大島 裕司, 安田 美穂, 石橋 達朗 九州大学大学院医学研究院眼科学

1 はじめに

加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) は高齢者の黄斑部に生じる疾患であり、欧米をはじめとする先進国における高齢者の中途失明や視力低下の主原因となっている。我が国でも近年増加傾向をしめしており、新規視覚障害認定の原因疾患の第4位に位置する重篤な眼疾患である。その特効的治療法は現時点ではなく、病因解明と新しい治療法の開発が待たれるところである。

AMDの有病率や発症率を調べるために欧米では数々の疫学研究が行われてきた。我が国において、一般住民を母集団とした population-based study が行われているのは福岡県久山町の久山町研究である。この久山町研究によると我が国においてはAMDの有病率は50歳以上の0.9%であり、そのうち脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) を伴う滲出型 (wet type) は0.7%、地図状脈絡膜萎縮を認める萎縮型 (dry type) は0.2%であると報告されている。これら有病率から日本人のAMDは欧米の白人の有病率よりも少なく、黒人の有病率よりも多いことが推察されたことは興味深い¹⁾。また久山町研究では5年間でのAMDの発症率は0.8%とほぼ欧米並であり、今後はますます患者数が増加していくことが予想されている²⁾。

AMDには萎縮型と滲出型の二つのタイプがあり、滲出型が予後不良のタイプである。網膜の中心部にあたる黄斑部において脈絡膜より発生する脈絡膜新生血管 (Choroidal Neovascularization: CNV) が網膜色素上皮下から網膜下に発生、伸展し、このCNVから出血や滲出が網膜下、および網膜内に広がり視機能の低下を招く疾患である。AMDのみならず、眼内血管新生には血管

内皮細胞の分裂・増殖に大きな役割を果たす血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) が重要な働きをしていることが知られている³⁾。AMDにおいては網膜色素上皮 (RPE) および周辺組織、そしてCNVから高濃度のVEGFが分泌され、AMD患者の硝子体液、血清中、そして手術で摘出した網膜下新生血管膜にもVEGFが有意に多く認められている⁴⁾。また実験的にレーザー光凝固過剰照射によって作成されたCNVモデル眼のRPEにおいてVEGFのmRNAの発現が亢進していることが報告されている。

AMDの治療はその原因となっている脈絡膜新生血管CNVを閉塞、消退させることが目標となるが、CNVを直接レーザーにて光凝固するとその周辺の正常組織をも破壊してしまい、網膜中心窩下に病変が及んでいる患者が多い本疾患では視機能の回復が不良となるため通常のレーザー光凝固が適応となる場合はきわめて少ない。

そこで近年本邦でも治療が行われるようになった光感受性物質を用いた光線力学療法と近日中に治療可能となる抗VEGF薬について述べる。

2 光線力学療法

光線力学療法 (photodynamic therapy; PDT) とは、滲出型AMDのCNV閉塞を目的とした光感受性物質ベルテポルフィン (ビスダイン®) を用いた治療法で本邦でも2004年に臨床使用が開始された。ベルテポルフィンを患者の静脈内に投与し、その15分後、ベルテポルフィンがCNVに集積したところで正常組織には影響を与えない弱い出力のレーザーを照射し、CNVを閉塞させるという治療法である。この治療はPDT講習会受講終了認定医によって入院設備のある施設で行われる (光

感受性物質のため初回治療は48時間の入院が課せられる)。PDTは臨床使用開始以来累計3万例以上の症例に行われ、我が国でも多く行われている治療である。我が国におけるPDTの成績は欧米に比べて良好で、平均視力は治療後12ヶ月間あるいは24ヶ月間にわたって治療前と同様に維持され、12ヶ月目の視力変化をみると、改善と不変を合わせた視力維持率が80%であることが知られている。本邦では全ての病変のタイプに対してPDTは有効であり、特に本邦に多くみられるポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy ; PCV) では治療後平均視力が他の病型より有意に高いことが知られている⁵⁾。

3 抗VEGF薬

抗VEGF薬は現在、滲出型加齢黄斑変性に最も期待されている薬である。VEGFはヒトにおいてはVEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206という四つのアイソフォームが知られているが、網膜に発現しているのはVEGF121とVEGF165の二種である。

3.1 Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumabは大腸癌に対して開発された薬剤で抗VEGFモノクローナル抗体を元に作られ、その分子量は約150kDである。この薬剤がAMD患者に投与されたところ有効性が認められたために世界的に広まったが、本邦はもちろんのこと米国でも眼科疾患への投与はいまだ承認を得ていない。Bevacizumab 2.5mgをAMD60眼に硝子体注射を行い、滲出が残存する症例には1ヶ月ごとに再投与した臨床研究では治療前と1年後を比較して、平均視力、中心窩網膜厚ともに有意に改善したと報告されている⁶⁾。また光線力学療法 (PDT) と治療成績を比較した研究ではPDTに比して平均視力、中心窩網膜厚ともに有意に改善したという報告もある⁷⁾。

3.2 Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumabは眼科用に開発された薬剤で抗VEGF抗体のFab断片で分子量が約49kDと小さく、VEGFとの親和性が高い(図1)。分子量が小さいために網膜深層にまで効果的に移行することができる、Fc部分がないために眼内投与でのぶどう膜炎などの合併症が少ないとされている。米国ではすでに承認を得られている薬剤であり、本邦でも近日中に承認が得られる予定である。



Bevacizumabは全長ヒト化VEGF抗体で、その分子量は約150kDである。RanibizumabはFab fragmentであり約48kDと分子量が小さい。

Fab : fragment antigen binding

図1 BevacizumabとRanibizumabの模式図(筆者ら作成)

MARINA studyといわれる4週間に一度のranibizumab硝子体注射とプラセボ群を比較した臨床研究ではranibizumab群が有意に視力低下を抑制できたと報告している⁸⁾。またANCHOR studyとよばれるranibizumabとPDTを直接比較した研究ではranibizumab群の方がPDTより有意に1年後の視力経過が良かったと報告している⁹⁾。Ranibizumab硝子体投与とPDTの併用療法の安全性と効果を調べたFOCUS studyでは併用療法を行った方が1年後の視力予後が良好であったと報告している¹⁰⁾。これらの研究ではranibizumabの硝子体注射を4週間毎に行っており、頻回投与になるほど合併症の発症率も高くなる。このため投与回数を検討するPrONTO study, PIER study,

SAILOR studyが行われている。そのうちPIER studyでは最初の3ヶ月は4週毎の投与を行い、その後は3ヶ月毎の投与を行い、1年後には治療群の視力は、無治療群よりは良好だがベースラインと同等であるという結果が得られ、ranibizumabの効果を最大に得るためには毎月の投与が必要であったと報告している¹¹⁾。

3.3 Pegaptanib sodium (Macugen®)

PegaptanibはVEGF-A165と選択的に結合、阻害するペグ化VEGFアプタマーで28塩基対である。RanibizumabとBevacizumabがVEGF-A121とVEGF-A165の両方を阻害するのに対してPegaptanibはVEGF-A165のみを阻害する。VEGF-Aは血管新生作用と炎症作用をもち、滲出型AMDの病態に大きく関与するVEGFと言われており、VEGF-A165のみを阻害するpegaptanibでも十分は治療効果を得られ、かつ全身への副作用などの影響が少ないと考えられている。滲出型AMDに対して0.3mg, 1.0mg, 3.0mgのpegaptanibの硝子体注射を6週間毎に行ったVISION studyでは1年後の視力経過が0.3mg投与群で一番良く、無治療群に比して有意に良好であった。また2年目も投与を続けた場合は1年後視力が維持できると報告している¹²⁾。このpegaptanibは本邦でも臨床治験を終了し近日中に承認される予定である。

3.4 抗VEGF治療の合併症

抗VEGF治療では硝子体内注射を行うため、その手技に伴う水晶体損傷、網膜剥離、硝子体出血、感染性眼内炎などの重篤な合併症を引き起こす危険性は十分に考えなければならない。また眼合併症としてぶどう膜炎、急激な視力低下、網膜中心動脈閉塞、網膜色素上皮裂孔などの報告がある。全身合併症としてはVEGFを阻害するため、高血圧、深部静脈閉塞、脳梗塞、月経異常などが危惧されている。

4 おわりに

PDTの登場で中心窩下にCNVを有するAMDに対する治療は飛躍的に向上した。また今後抗VEGF療法は新たな治療法として我が国でも重要な位置を占めることが予測される。しかしこれらの治療を用いても病変を根治し視力を改善させることは難しく、また種々の合併症も不安視されることから今後もさらなる新しい治療法の開発が待たれるところである。

参考文献

- 1) Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, et al. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10):1153-7
- 2) Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, et al. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(6):1907-10
- 3) Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2000; 184(3):301-10
- 4) Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(2):154-62
- 5) Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(6):1049-61
- 6) Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(2):249-56
- 7) Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, et al. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(10):1357-61
- 8) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14):1419-31
- 9) Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for

- predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6): 850-7
- 10) Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(11): 1532-42
- 11) Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(2): 239-48
- 12) Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(9): 1508 e1-25

加齢黄斑変性の疫学

Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration

安田美穂*

はじめに

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD) は欧米をはじめとした先進国において成人の失明や視力低下の主原因となっており、近年わ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ひき起こす可能性がある。現時点においてこの疾患の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。AMDに関する疫学はその危険因子を明らかにし、発症を予防するのに役立つ。AMDの疫学を知るには一般住民を母集団とした研究 (population-based study) が有用である。ある程度大きな人口をもち、かつ人口の移動が少ない地区を対象に参加率の高い研究を行っている大規模疫学研究として、アメリカ合衆国の Framingham Eye Study¹⁾ やオーストラリアの Blue Mountain Eye Study²⁾、オランダの Rotterdam Study³⁾、西インド諸島バルバドスの Barbados Eye Study⁴⁾ などが知られている。わが国において AMD の疫学研究として population-based study が行われているのは、福岡県久山町の一般住民を対象に行われている久山町研究⁵⁾ や山形県舟形町の一般住民を対象に行われている舟形町研究がある。久山町研究は福岡市東部に隣接する人口約 7,500 人の都市近郊型農村地域で行われている追跡研究で、久山町の人口の年齢分布や職業構成

および生活様式や疾病構造が全国統計と差異がなく、わが国の平均的な集団を対象とした研究である。1998 年からわれわれ九州大学眼科学教室はこの久山町研究に参加し、40 歳以上の久山町全住民を対象に前向きな追跡調査を行い、AMD の有病率、発症率および危険因子を調査してきた。各国で行われている population-based study による大規模疫学研究の結果と筆者らが行っている久山町研究の結果を比較検討しながら、AMD の疫学について概説する。

以下の手順で AMD の疫学を理解していくとわかりやすい。

1. AMD の国際分類。
2. 現在どれぐらいの患者がいるのか (AMD の有病率)。
3. どれぐらいの割合で患者が増加しているのか (AMD の発症率)。
4. どのような人が AMD にかかりやすいのか (AMD の危険因子)。

I 加齢黄斑症 (age-related maculopathy) の分類

Bird らは加齢に関連した黄斑の変化を加齢黄斑症 (age-related maculopathy : ARM) としてまとめ、国際分類を提唱し、初期と後期に分けた⁷⁾。初期加齢黄斑症 (early age-related maculopathy : early ARM) とは、

* Miho Yasuda : 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 久山町研究室
〔別刷請求先〕 安田美穂 : 〒811-2501 福岡県糟屋郡久山町大字久原 1822-1 ヘルス C&C センター内 九州大学久山町研究室

ドルーゼンや網膜色素上皮の色素異常 (hyperpigmentation, hypopigmentation) などがみられるもので、後期加齢黄斑症 (late age-related maculopathy: late ARM) がいわゆる AMD を指す。

後期加齢黄斑症 (late ARM) は、脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) が関与する滲出型 (wet AMD) と、CNV が関与せず網膜色素上皮や脈絡膜毛細血管の地図状萎縮病巣を認める萎縮型 (dry AMD) に分類される。

滲出型 (wet AMD) の定義は、網膜色素上皮剝離、網膜下および網膜色素上皮下新生血管、網膜上および網膜内および網膜下および色素上皮下にフィブリン様増殖組織の沈着、網膜下出血、硬性滲出物などのいずれかを伴うものとされている。

萎縮型 (dry AMD) の定義は、脈絡膜血管の透見できる円形および楕円形の網膜色素上皮の低色素および無色素および欠損部位で少なくとも $175\mu\text{m}$ 以上の直径をもつもの (30°あるいは35°の眼底写真において) とされている。まれに、地図状萎縮から新生血管が発生する場合がある。これらの国際分類に従って、有病率や発症率は算出されている。

II 現在どれぐらいの患者がいるのか? (加齢黄斑変性の有病率)

Population-based study に基づいた加齢黄斑変性の有病率を報告しているおもな研究の対象の詳細については表1に示す。AMD の定義や背景因子が異なることから一概には比較できないことに注意が必要である。

1. The Framingham Eye Study¹⁾

アメリカ合衆国のマサチューセッツ州 Framingham で52~85歳の住人2,477人を対象とし1977年に行われた研究である。人種はほとんどが白人種 (Caucasian) であり、いわゆる upper-middle class の住民が対象となっている。この研究では初期加齢黄斑症 (early ARM) と後期加齢黄斑症 (late ARM) のうち脈絡膜新生血管を伴う滲出型 AMD (wet type) を合わせて AMD の有病率として報告している。そのため結果の数字はいずれも高く算出されているが、その結果は男性6.7%、女性10.3%であり、女性の有病率が有意に高く、男女合わせた有病率は8.8%であった。年齢階級別の有病率は52~64歳で1.6%、65~74歳で11.0%、75~85歳で27.9%となっており、年齢の増加に伴って有意に有病率が増加する傾向がみられている。

2. The Blue Mountain Eye Study²⁾

オーストラリア、ニューサウスウェールズの Blue Mountains で、49歳以上の住人3,654人を対象とし、1995年に行われた研究である。人種は99%が Caucasian であった。この研究では後期加齢黄斑症 (late ARM) いわゆる AMD の有病率は1.9%であった。また AMD のうち両眼性はおよそ60%、片眼性は40%であったと報告している。この結果から片眼性に比較して両眼性が多いことが示された。この研究での AMD の年齢階級別の有病率は55~64歳で0.2%、65~74歳で0.7%、75~84歳で5.4%、85歳以上で18.5%となっており、Framingham Eye Study¹⁾と同様に加齢に伴って有意に有病率の増加がみられている。

表1 Population-based study による加齢黄斑変性 (AMD) の有病率

研究	対象人数 (人)	対象年齢 (歳)	AMD の有病率 (%)		
			男性	女性	合計
Framingham Eye Study (米国)*	2,477	52~85	6.7	10.3	8.8
Rotterdam Eye Study (オランダ)**	6,251	55~	1.4	1.9	1.7
Blue Mountains Eye Study (豪州)	3,654	55~	1.3	2.4	1.9
Barbados Eye Study (西インド諸島, 黒人)	3,444	40~	0.3	0.9	0.6
久山町研究 (福岡, 日本)	1,844	50~	1.7	0.3	0.9

*初期加齢黄斑変性 (early ARM) と AMD の両方を含む。

**wet type AMD のみ。

3. Rotterdam Study³⁾

オランダ、ロッテルダムの Ommoord 在住で 55 歳以上の住民 6,251 人を対象とし、1995 年に行われた研究である。この研究では、後期加齢黄斑症 (late ARM) のうち脈絡膜新生血管を伴う滲出型 (wet type) AMD の有病率が 1.7% であったと報告されている。年齢階級別の滲出型 (wet type) AMD 有病率は 55~64 歳で 0.2%、65~74 歳で 0.8%、75~84 歳で 3.7%、85 歳以上で 11.0% となっており、加齢に伴って有意に有病率の増加がみられている。後期加齢黄斑症 (late ARM) いわゆる AMD においては地図状萎縮を認める萎縮型より滲出型 (wet type) AMD の占める割合が高いことも示された。

4. Barbados Eye Study⁴⁾

西インド諸島バルバドスで出生し在住している 40~80 歳の黒人住民 3,444 人を対象として行われた研究である。この研究では後期加齢黄斑症 (late ARM) いわゆる AMD の有病率は 0.6% であった。このうち男性の有病率は 0.3%、女性の有病率は 0.9% で有意に女性の有病率が高い傾向がみられた。欧米の白人を対象とした研究と比較すると AMD の有病率は黒人では低いことが示された。

5. 久山町研究 (The Hisayama Study)⁵⁾

福岡県久山町で、1998 年に 50 歳以上の 1,486 人を対象として両眼散瞳下で倒像検眼鏡、細隙灯顕微鏡、カラ

一眼底写真による眼底検査が施行され AMD の程度別分類と有病率の調査が行われた。その結果、AMD の有病率が 0.9% であり、おおよそ 100 人に 1 人の頻度であった。AMD のうち、脈絡膜新生血管を伴う滲出型 (wet type) AMD の有病率が 0.7%、地図状萎縮病巣を認める萎縮型 (dry type) AMD の有病率が 0.2% であった。日本人においても滲出型 (wet type) AMD が萎縮型 (dry type) AMD よりも多くみられた。また日本人においては滲出型 (wet type) AMD の有病率は女性に比べて男性に有意に高い傾向が認められた。年齢階級および性別の滲出型と萎縮型 AMD の頻度を表 2 に示す。欧米の population-based study による報告では、加齢黄斑変性の有病率および発症率は女性に多いと報告しているものが多く、わが国で男性のほうが女性より有意に有病率が高いということは非常に興味深い。さらにわが国の AMD の有病率を欧米の結果と比較してみると、日本人では白人より少なく黒人より多いことが推定される。これらの人種差の原因は明らかではないが、遺伝的な要因や環境因子によるものと考えられている。

III どれぐらいの割合で患者が増加しているのか？ (加齢黄斑変性の発症率)

つぎに population-based study に基づいた前向きコホート研究において対象住民を追跡調査して加齢黄斑変性の発症率を報告しているおもな研究を紹介し、発症率について検討する (表 3)。

表 2 年齢階級別および性別の滲出型と非滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の頻度：久山町研究 (1998)
— AMD の 2 つのタイプである滲出型と非滲出型 (萎縮型) の頻度を年齢別、男女別に示す—

	年齢 (歳)	男性		女性		男女込み	
		人数 (人)	頻度 (%)	人数 (人)	頻度 (%)	人数 (人)	頻度 (%)
滲出型 AMD	50~59	155	0	285	0.7	440	0.5
	60~69	231	1.7	334	0.3	565	0.9
	70~79	180	1.1	211	0	391	0.5
	80 以上	32	3.1	58	0	90	1.1
	合計	597	1.2	889	0.3	1,486	0.7
非滲出型 AMD	50~59	155	0	285	0	440	0
	60~69	231	0.9	334	0	565	0.4
	70~79	180	0	211	0	391	0
	80 以上	32	3.1	58	0	90	1.1
	合計	597	0.5	889	0	1,486	0.2

表3 Population-based studyによる加齢黄斑変性 (AMD) の5年発症率

研究	対象人数 (人)	対象年齢 (歳)	AMD の5年発症率 (%)
Beaver Dam Eye Study (米国)	4,926	43~86	0.9
Blue Mountains Eye Study (豪州)	2,335	49~	1.1
久山町研究 (福岡, 日本)	1,475	50~	0.8

1. The Beaver Dam Eye Study^{9,10)}

アメリカ合衆国のウィスコンシン州 Beaver Dam で43~86歳の住人4,926人を対象とし1988年から1990年にベースライン時の調査を行い、その5年後、10年後に追跡調査を行った研究である。この研究ではAMDの累積5年発症率は0.9%、累積10年発症率は2.1%と報告している。年齢の増加に伴って発症率は有意に増加した。また75歳以上では男性に比べて女性に高率に発症する傾向がみられた。さらに軟性ドローゼンや網膜色素上皮の色素異常がある部位は脈絡膜新生血管を伴う滲出型 (wet type) AMD や地図状萎縮病巣を認める萎縮型 (dry type) AMD を有意に発症しやすいことが明らかにされた。

2. The Blue Mountain Eye Study¹¹⁾

オーストラリア、ニューサウスウェールズの Blue Mountains で、49歳以上の住人2,335人を対象とし、1992年から1994年にベースライン時の調査を行い、その5年後に追跡調査を行った研究である。この研究の結果、AMDの累積5年発症率は1.1%であった。これらの発症率は The Beaver Dam Eye Study の結果とほぼ同様であり差はみられなかった。また、年齢の増加に伴って発症率は有意に増加し、脈絡膜新生血管を伴う滲出型 (wet type) AMD は男性に比べて女性に2倍高率に発症する傾向がみられた。

3. 久山町研究 (The Hisayama Study)¹²⁾

福岡県久山町で、50歳以上の住人1,475人を対象とし、1998年にベースライン時の調査を行い、その5年後に追跡調査を行った研究である。この研究の結果、AMDの累積5年発症率は0.8%であった。年齢階級別および性別5年発症率を図1に示す。これらの発症率は The Beaver Dam Eye Study や The Blue Mountain

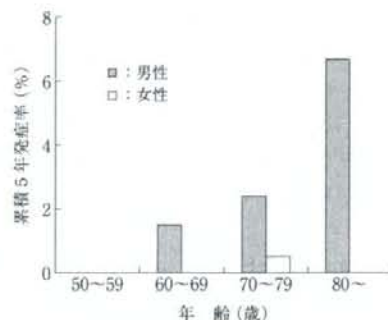


図1 加齢黄斑変性 (AMD) の年齢階級別および性別5年発症率: 久山町研究 (1998~2003)

AMDの5年間の発症率を男女別にグラフで示す。男性は年齢とともに発症率が有意に増加している。

Eye Studyの結果とほぼ同様であり差はみられなかった。この結果から、最近5年間の日本人のAMDの発症率は、ほぼ欧米並みであることが示された。

IV どのような人がAMDにかかりやすいのか? (加齢黄斑変性の危険因子)

AMDの危険因子としては、加齢、皮膚弾性線維変性、高血圧、喫煙、紫外線、血清ビタミンおよび亜鉛の低値、遠視、虹彩低色素、白内障、中心性漿液性網脈絡膜症の既往など、多数のものが報告されている。しかし、共通して指摘されているのは喫煙のみであり、他の因子は報告により異なっている。前述の Rotterdam Study と Blue Mountains Eye Study においても喫煙は危険因子とされ、禁煙しても禁煙期間が20年未満の場合はリスクを減少させることはできないと報告されている。米国の看護師を対象にした prospective study および医師を対象にした prospective study でも喫煙はAMD発症の危険因子であり、総喫煙量が多いほどそのリスクが増すことが報告されている。日本人を対象にした case-

表4 加齢黄斑変性 (AMD) 発症に関連する危険因子の多変量解析結果: 久山町研究 (1998~2003)

危険因子	オッズ比	95%信頼区間
年齢	1.04	1.01~1.07*
喫煙	2.22	1.14~4.33*

* $p < 0.05$.

AMDの発症に関連する危険因子を多変量解析すると、AMDの発症に関連するものは年齢と喫煙であった(年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、飲酒、BMI、白血球数の因子で調整)。

control studyにおいても喫煙と滲出型AMDの関連が指摘されている。喫煙は活性酸素を増加させ、脂肪の過酸化を促進するとともに、脈絡膜の血液循環にも影響を及ぼし、黄斑部の変性を生じやすくなると考えられている。

日本人の population-based cohort studyである久山町研究¹²⁾においても日本人におけるAMDの危険因子を調査しており、その結果が表4である。久山町研究の結果から、日本人では加齢、男性、喫煙が有意な危険因子であることが明らかになっている。AMDの予防のためにはぜひ禁煙の重要性を啓蒙する必要がある。

おわりに

久山町研究の結果では、AMDの頻度が0.9%であり、2001年度の日本人50歳以上の総人口に換算すると、AMD患者は43万人にもものぼることが推定される。わが国では今後かつてない超高齢化社会を迎え、AMD患者数はさらに増加することが予想される。わが国においては久山町研究のような大規模住民研究の追跡データが少なく、欧米のデータを参考とすることはできるが、欧米での研究を参考とするには人種が異なる。効率的な発症予防、進展予測のためにもこのような大規模住民研究が必須であり、さらなる追跡調査が望まれる。

文 献

- 1) Kini MM, Leibowitz HM, Colton T et al: Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *Am J Ophthalmol* **85**: 28-34, 1978
- 2) Mitchell P, Smith W, Attebo K et al: Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **102**: 1450-1460, 1995
- 3) Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A et al: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* **102**: 205-210, 1995
- 4) Schachat AP, Hyman L, Leske MC et al: Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* **113**: 728-735, 1995
- 5) Oshima Y, Ishibashi T, Murata T et al: Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* **85**: 1153-1157, 2001
- 6) Kawasaki R, Wang JJ, Ji G et al: Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: The Funagata Study. *Ophthalmology*, in press, 2008
- 7) Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M et al: Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* **87**: 469-472, 2003
- 8) Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* **39**: 367-374, 1995
- 9) Klein R, Klein BE, Jensen SC et al: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **104**: 7-21, 1997
- 10) Klein R, Klein BE, Tomany SC et al: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* **109**: 1767-1779, 2002
- 11) Mitchell P, Wang JJ, Foran S et al: Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **109**: 1092-1097, 2002
- 12) Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A et al: The five-year incidence and risk factors for age related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**: 1907-1910, 2005