

観察研究 (コホート研究) : 久山町スタディ

Observational Study (Cohort Study) : The Hisayama Study

安田美穂*

はじめに

Evidence-based medicine (EBM) が求められるなか、わが国独自のエビデンスは少ない。しかし九州大学病態機能内科学を中心に福岡県久山町で1961年から進められている「久山町スタディ」は、日本においても世界の水準をゆく大規模な前向きコホート研究であり、その臨床疫学研究データはわが国独自のエビデンスとなっている。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割以上を検診し、徹底した追跡調査(追跡率99%)を行うとともに全期死亡例の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。この研究の全貌を知ることは、疫学研究のあり方やわが国独自の臨床医学のあり方を検討するうえで意義深いと思われる。

そもそも久山町スタディが始まったきっかけはわが国の死亡統計の信憑性に疑問が投げかけられたことに始まる。1953~1957年の脳血管疾患死亡率は日本で欧米諸国の約2倍の高率を示し、かつ脳出血の比率は約10倍以上と圧倒的に多く脳出血で死亡していた。このことについて、米国の疫学者は日本人医師の診断習慣と能力に疑問を投げかけたが、これに科学的に反論できる国内データがなかった。この疑問を解明するために、特定の地域住民を対象に、その集団内の脳卒中死亡・発症を正確にとらえた疫学研究が立案され、同時に発症要因を明らかにすることにより、疾病の予防につなげようと始めら

れたのが久山町スタディである。

I 久山町とは

複数の候補地のなかから、福岡市東部に隣接する久山町(図1)が選ばれた理由はいくつかある。研究開始時の1961年当時、久山町の人口は約6,500人の都市近郊型の農村地域で、①対象とした40歳以上の町人口の年齢分布、職業構成が日本全体の平均に近似していること、②人口の流出入が年平均5%以内と小さいこと(町の96%が市街化調整区域に指定)、③九州大学に近く、住民の検診、往診体制がとれること、そして④町当局と住民の理解と全面的な協力が得られることなどがあげられる¹⁾。



図1 久山町と人口推移(あたらしい眼科 24:1278-1290, 2004より改変)

* 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

[別冊請求先] 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

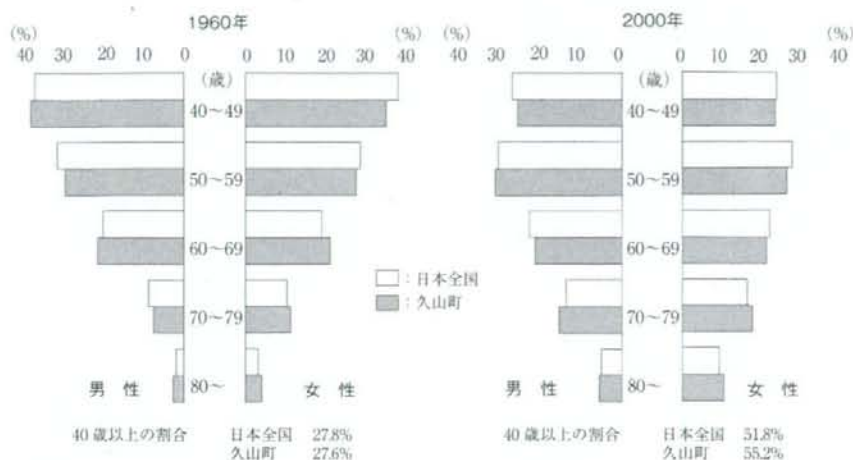


図2 久山町と全国の年齢階級別人口構成の比較 (あたらしい眼科 24: 1278-1290, 2004より)



図3 久山町と全国の就業人口の産業別割合 (あたらしい眼科 24: 1278-1290, 2004より)

1961年開始時の40歳以上の対象人口は全人口6,521名の27.6%を占め、全国の27.8%と変わらず、年齢分布も近似している。職業構成は農林業の第一次産業従事者が5%、第二次産業(工業)が23%、第三次産業(サービス業)が72%と全国のそれ(5%、28%、67%)と基本的には変わらない(図2, 3)。ほかに生活様式、疾病構造(高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病など)は各時代とともに全国統計と差異がなく、久山町はわが国の平均的な集団であり、普遍性に富んでいる。人口は40年間に1,000人増えたにすぎず、移動の少ない町である。

II 久山町スタディの特徴

久山町スタディは1961年の成人健診を皮切りに始まり、研究の基本的スタイルは脳卒中をはじめとする心血管病の前向き追跡研究である。最近ではその研究対象疾

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。九州大学眼科学分野ではこれに1998年から本格的に参画し、40歳以上の住民を対象に大規模な健診データに基づく眼科疾患の疫学調査を現在進行中である。久山町スタディに参画し大規模な眼科健診を長期的に行うことにより、前向きな眼科疫学研究(コホート研究)が可能となり、包括的な健診成績のなかより種々の眼科疾患の危険因子、防御因子および疾患と生活習慣や環境要因との関係を明らかにすることができる。

III 久山町スタディのしくみ

久山町スタディでは1年に一度の通常健診と5年ごとの大健診を行っている。眼科健診もこれに従って、1年に一度の通常健診と5年ごとの大健診を行っている。通常健診での眼科健診項目は、眼圧、眼底写真(無散瞳)の2項目で、大健診時の健診項目は、屈折、眼圧、眼軸長、網膜厚(光干渉断層計: OCT)、眼底写真(散瞳)、細隙灯検査(散瞳)、眼底検査(散瞳)の7項目を基本としているが、健診年次により項目の追加や削除を行って

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

研 究	対象人数 (人)	対象年齢 (歳)	AMDの有病率(%)		
			男性	女性	計
Rotterdam Eye Study (オランダ, 白人, 1995年)*	6,251	55~	1.4	1.9	1.7
Blue Mountains Eye Study (豪州, 白人, 1995年)	3,654	55~	1.3	2.4	1.9
Barbados Eye Study (西インド諸島, 黒人, 1992年)	3,444	40~	0.3	0.9	0.6
久山町スタディ (福岡, 日本, 1998年)	1,486	50~	1.7	0.3	0.9
久山町スタディ (福岡, 日本, 2007年)	2,676	50~	2.2	0.7	1.3

* wet type AMDのみ。

新生血管が関与する滲出型と、脈絡膜新生血管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、網膜内、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。萎縮型の定義は、脈絡膜血管の透見できる円形、楕円形の網膜色素上皮の低色素、無色素および欠損部位で少なくとも175 μm 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 (図5)。

1998年のAMDの有病率は0.9%であり、おおよそ100人に1人の頻度であった。AMDの分類別では、滲出型の有病率が0.7%、萎縮型の有病率が0.2%であり、滲出型が萎縮型よりも多くみられた。また女性 (0.3%) に比べて男性 (1.7%) は有意に高い有病率を認めた。一方、2007年のAMDの有病率は1.3%に増加し、おおよそ80人に1人の頻度であった。AMDの分類別では、滲出型の有病率が1.2%、萎縮型の有病率が0.1%であり、滲出型の有病率が増加していた。AMDの有病率の増加は滲出型の増加によるものと推測される。さらに、男性 (2.2%)、女性 (0.7%) ともに有病率の増加を認めたが、1998年と同様に男性のほうが有意に高い有病率を認めた。

わが国のAMDの有病率を欧米のpopulation-based studyによる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1)³⁻⁷⁾。これは眼内の色素や遺伝的因子、環境的要因などが関係しているのではないかと考えられている。また、欧米においては加齢黄斑変性の有病率および発症率は女性に多い

と報告されているものが多く、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日本人の特徴である。これらの性差の原因は明らかではないが、特に日本人において男性の有病率が非常に高いことは、高齢者における男性の喫煙者割合が高いことが影響していると思われる。

2. 加齢黄斑変性の発症率

どれぐらいの割合でAMD患者が増加しているのかは発症率で示される。1998年から2007年にかけての9年間で新たに発症したAMD患者を調査することによりAMDの長期発症率が明らかになった。

1998年の久山町健診を受診した住民のうち眼底検査でAMDを認めなかった住民に対してその後2007年までの9年間追跡調査を行った (追跡率78.9%)。この結果、AMDの累積9年発症率は1.4%であり、そのうち滲出型AMDの発症率が1.4%、萎縮型AMDの発症率が0.04%であった。欧米のpopulation-based studyにおいても9年以上の長期間の発症率に関する報告は数少なく、米国のThe Beaver Dam Eye Study、オーストラリアのThe Blue Mountain Eye Study、西ババルバドス諸島で黒人を対象としたThe Barbados Eye Study

表2 Population-based studyによる加齢黄斑変性の9年発症率

研 究	AMDの9年発症率		
	男性	女性	合計
Blue Mountains Eye Study (豪州, 白人)*	2.5	4.0*	3.3
Barbados Eye Study (西インド諸島, 黒人)	0.7	0.7	0.7
久山町スタディ (福岡, 日本)	2.6	0.8*	1.4

*10年発症率を9年発症率に換算したものを示す。

の3つの報告に限られている⁸⁻¹⁰⁾。これらの欧米の population-based study による疫学調査の結果と比較すると、日本人のAMDの長期発症率は白人より少なく黒人より多いことがわかった(表2)。9年間という長期追跡調査でみると、日本人のAMDの発症率は白人より少なかったものの、年々増加傾向にあることは有病率調査から明らかであり、今後は欧米並みに患者数が増加することが予想される。

3. 加齢黄斑変性の危険因子

久山町スタディにおいて1998~2003年の5年間の追跡調査の結果、加齢、男性、喫煙がAMD発症の有意な危険因子であることがすでに明らかになっている¹⁰⁾。1998~2007年の9年間へと追跡期間を延ばし、新たに発症したAMD患者を調査することによりさらなるAMDの危険因子が明らかになった。それによると、日本人におけるAMD発症には加齢、喫煙のほかに、白血球数の増加が危険因子として関与していることがわかり、AMD発症と炎症との関連が示唆された(表3)。AMDと炎症の関連は以前から報告されており、高感度CRP(C反応性蛋白)や白血球数の増加が危険因子であるという疫学的報告やドルーゼンの形成過程、ドルーゼンに対する反応としての慢性炎症がAMD発症に関与しているという実験的報告がある¹¹⁾。今回の結果は疫学的見地からAMDと炎症との関連を示すものとして興味深い。予防できる危険因子としては以前から指摘されている喫煙が重要である。特に日本人の男性においては喫煙の影響により発症率が増加していることが推測される。

表3 AMD発症に関連する危険因子の多変量解析結果：
久山町スタディ(1998~2007)

危険因子	オッズ比	95%信頼区間
年齢(1歳)	1.10**	1.05~1.16
喫煙	3.98*	1.07~14.7
白血球数(1,000/mm ³ 個)	1.38*	1.07~1.79

* p<0.05, ** p<0.01.

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、喫煙、白血球数であった(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)。

加齢黄斑変性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

久山町スタディの結果では、この9年間でAMDの頻度が増加していることが明らかとなった。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スタディのように地域一般住民を対象とした長期追跡研究のデータが少なく、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や生活習慣が異なる。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を継続していくことが必須であり、さらなる追跡調査が必要であると思われる。

文 献

- 1) Katsuki S, Hirota Y: Recent trends in incidence of cerebral hemorrhage and infarction in Japan. A report based on death rates, autopsy case and prospective study on cerebrovascular disease. *Jpn Heart J* 7: 26-34, 1966
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A et al: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102: 205-210, 1995
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Klein R, Klein BEK, Tomany SC et al: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 109: 1767-1779, 2002
- 8) Wang JJ, Rochtchina E, Lee A et al: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 114: 92-98, 2007
- 9) Leske MC, Wu SY, Hennis A et al: Nine-year incidence

of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* **113** : 29-35, 2006

10) 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

11) Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS et al : A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* **134** : 411-431, 2002

眼科学

日本人の視覚障害の原因

—15年前との比較

Recent causes of visual disturbances in Japan

— Comparison with causes fifteen years ago

視覚障害の原因に関する全国規模の疫学調査が、1988年(88調査)と2001～2004年(現調査)の2度にわたって同一の方法で行われた。両調査を比較し、この15年間のわが国における視覚障害の原因に関する変遷を検討したので報告する。

研究方法

全国をブロック(88調査8ブロック、現調査6ブロック)に分け、1ブロックから1県または1指定都市を抽出して、身体障害者診断書・意見書(視覚障害用)に基づき、1年間の18歳以上の視覚障害新規認定者(88調査2,112名、現調査2,034名)について調査した。当該年に視覚障害と認定され

た全国認定障害者数は、1988年15,894名、2001～2004年16,360名(6ブロックの各調査年度に応じて比例配分)で、調査対象数に対する抽出比率は、88調査1/7.525、現調査1/8.043であった。なお視覚障害の原因疾患は、両調査とも眼科専門医が診断書の記載内容を詳細に検討し個別に判定した。原

表1 視覚障害の原因の実態—現調査と1988年調査との比較

原因疾患・外傷	新規推定認定数		両調査の比率	割合(%)		平均年齢	
	88調査	現調査		88調査	現調査	88調査	現調査
緑内障	2,325	3,418	1.47	14.6	20.9	71.8	75.6
糖尿病網膜症	2,868	3,113	1.09	18.0	19.0	59.8	64.2
網膜色素変性	1,937	2,204	1.14	12.2	13.5	58.2	59.4
黄斑変性	775	1,528	1.97	4.9	9.3	67.7	76.8
視神経網膜脈絡膜萎縮	1,657	1,408	0.85	10.4	8.6	63.6	71.4
高度近視	1,294	1,271	0.98	8.1	7.8	62.1	69.9
脳卒中・脳腫瘍	618	869	1.41	3.9	5.3	58.5	61.4
先天性視覚障害	2,358	981	0.42	14.8	6.0	55.0	56.6
角膜炎	947	555	0.59	6.0	3.4	68.1	69.3
白内障	2,522	523	0.21	15.9	3.2	70.6	71.8
事故・外傷	998	499	0.50	6.3	3.0	62.1	62.5
全視覚障害	15,894	16,360	1.03	100.0	100.0	63.6	67.9

因疾患が複数ある場合は、その全部を原因疾患とした。先天性障害および事故・外傷については、診断書の原因欄の記載をそのまま採用した。

結果

原因疾患別に両調査の比較結果を表1に示す。現調査の原因疾患第1位は緑内障(20.9%)、第2位は糖尿病網膜症(19.0%)、第3位は網膜色素変性(13.5%)、第4位は黄斑変性(9.3%)で、88調査の糖尿病網膜症(18.0%)、白内障(15.9%)、先天性視覚障害(14.8%)、緑内障(14.6%)の順位と比べて、原因疾患の順位はこの15年間で

大きく変動している。

15年前と比べて顕著な増加がみられた疾患は、黄斑変性1.97倍(割合でみると4.9%→9.3%)、脳卒中・脳腫瘍1.41倍(3.9%→5.3%)、緑内障1.47倍(14.6%→20.9%)であり、顕著に減少した疾患は白内障0.21倍(15.9%→3.2%)、先天性の視覚障害0.42倍(14.8%→6.0%)、事故・外傷0.50倍(6.3%→3.0%)、角膜炎0.59倍(6.0%→3.4%)であった。激増した3疾患のうち、緑内障、黄斑変性は、平均年齢が75.6歳、76.8歳ともっとも高く、15年間の伸びも3.8歳、9.1歳と高い。激減した4疾患は、この15年間に1～2歳

程度の平均年齢の上昇しかみられていない。糖尿病網膜症は1位から2位へと順位は落としたが、比率はむしろ19%と、88調査の18%より上昇しており、平均年齢も4.4歳の上昇を示している。網膜色素変性は、比率も平均年齢もあまり変化がない。高度近視は、比率は変化がないが、平均年齢は8歳程度上昇した。

わが国の身体障害者福祉法で定める視力の判定方式(両眼の矯正視力の和)でみると、視覚障害の平均矯正視力は、88調査0.202、現調査0.319と改善している。国際的基準であるWHOの判定方式(よい方の矯正視力)でみても、88

調査 0.153, 現調査 0.231 と平均視力の上昇がみられる。WHO の失明の定義(よい方の矯正視力が 0.05 未満または 90% を超える視野損失)で失明者の割合をみると, 88 調査 51.8% (推定認定数 8,236 名), 現調査 54.7% (同 8,952 名)であった。

■ おわりに

視覚障害の原因に関する疫学像は, この 15 年間に大きく変貌した。この間の顕著な傾向は, 緑内障, 黄斑変性の激増にみられる高齢化の影響と, 白内障の激減, 平均視力の向上にみられる治療・技術の進歩であろう。白内障は, 世

界的にはいまだ失明原因第一位の疾患であるが, わが国でも推定で年間 500 名強の白内障の新規認定者がいることは, 失明予防の観点から患者の受療行動を見直す必要性を感じさせる。

糖尿病網膜症はベースの糖尿病患者の激増が報告されているにもかかわらず, わずか 1% の増加に止まっている。この 15 年間の内科・眼科における治療・技術の向上, 相互の連携協力が大きく貢献していることを示唆するエビデンスであろう。

失明予防の観点からは, このような二次予防, 三次予防の向上充実と合わせて, 一次予防の推進こ

そが最大の課題と位置づけられる。WHO が主導する国際的失明予防活動 (VISION2020) により, 多くの叡智と結集がはかられることを希求するものである。

謝辞: 両調査は日本失明予防協会によって主導され, 厚生労働省・網膜脈絡膜視神経萎縮症調査研究班の研究の一環として行われた。とくに妹尾 正教授 (獨協医科大学), 金井 淳名誉教授 (順天堂大学医学部), 澤 充教授 (日本大学医学部) には多大のご協力をいただいた。

- 1) 厚生労働省:平成 13 年度身体障害者実態調査, 2002.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部:社会福祉行政業務報告, 1989-2004.
- 3) 中江公裕・他:わが国における視覚障害の現況。厚生省の指標, 38(7):13-22, 1991.
- 4) 中江公裕・他:わが国における視覚障害の現状。厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班 平成 17 年度研究報告書, 2006, pp.263-267.
- 5) 中江公裕・他:長寿社会と眼疾患:最近の視覚障害原因の疫学調査から。Geriatric Medicine (老年医学), 44(9):1221-1224, 2006.
- 6) 中江公裕:わが国における最近の視覚障害の原因。Ophthalmology Update, 22(1):3-8, 2007.
- 7) 中島 章:VISION2020 と小児の失明予防。日本の眼科, 78(9):1319-1323, 2007.
- 8) 塩瀬芳彦:新しい視点による緑内障疫学共同調査結果(1988-1989)。あたらしい眼科, 11(Suppl. 1):7-11, 1994.
- 9) 岩瀬愛子:正常眼圧緑内障の疫学—多治見スタディから—。あたらしい眼科, 20(10):1343-1349, 2003.
- 10) 板上達志・他:東京都心身障害者福祉センターにおける 30 年間の視覚障害の原因 疾患の推移。眼科臨床医報, 94(10):1205-1209, 2000.
- 11) 谷戸正樹・他:視覚障害者における身体障害者手帳の取得状況。あたらしい眼科, 17(9):1315-1318, 2000.
- 12) 藤田昭子・他:新潟県における病院眼科通院患者の身体障害者手帳(視覚)取得状況。臨床眼科, 53(4):725-728, 1999.

中江公裕, 増田寛次郎, 石橋達朗 / Kimihiro NAKAE¹, Kanjiro MASUDA² and Tatsuro ISHIMASHI³
¹獨協医科大学名誉教授, ²日本失明予防協会, ³九州大学大学院医学研究院眼科学分野

加齢黄斑変性

疫学の話

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。

欧米では数多くの一般住民を母集団とした研究 (population-based study) による AMD の有病率や発症率および危険因子に関する報告がある。なかでも、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、米国の Framingham 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⁵⁾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、さまざまな眼科疾患の有病率、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。

以下の順で AMD の疫学を理解していくとわかりやすい。

- 1) 現在どれぐらいの患者がいるのか (AMD の有病率)
- 2) 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)
- 3) どのような人が AMD にかかりやすいのか (AMD の危険因子)

現在どれぐらいの患者がいるのか (有病率)

Population-based study に基づいた AMD の有病率を報告している主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ため一概には比較できないことに注意が必要である。

* やすだ・みほ 九州大学大学院医学研究科眼科学分野久山町研究室
別刷請求先: 安田美穂 〒811-2501 糟屋郡久山町久原 1822-1 ヘルス C & C センター内 九州大学久山町研究室

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

研究	対象人数 (人)	対象年齢 (歳)	AMDの有病率(%)		
			男性	女性	計
Framingham Eye Study (米国)*	2,477	52~85	6.7	10.3	8.8
Blue Mountains Eye Study (豪州)	3,654	55~	1.3	2.4	1.9
Rotterdam Eye Study (オランダ)**	6,251	55~	1.4	1.9	1.7
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

*: 初期加齢黄斑症と加齢黄斑変性の両方を含む, **: 滲出型加齢黄斑変性のみ。

1. Framingham Eye Study¹⁾

アメリカ合衆国のマサチューセッツ州フレミングハムで52~85歳の白人2,477人を対象として1977年に行われた研究である。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 age-related maculopathy: early ARM)と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る。

2. Blue Mountains Eye Study²⁾

オーストラリア、ニューサウスウェールズのブルーマウンテンズで、49歳以上の白人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。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⁾と同様に年齢に伴って有意に有病率の増加がみられる。

3. Rotterdam Eye 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、脈絡膜新生血管を伴う滲出型AMDの有病率が1.1%、地図状萎縮病巣を認める萎縮型(dry type)AMDの有病率が0.6%であった。年齢階級別の滲出型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%、また萎縮型AMDの有病率は55~64歳で0.1%、65~74歳で0.4%、75~84歳で2.4%、85歳以上で7.4%となっており、どちらの型も同様に年齢に伴って有意に有病率の増加がみられ、どの年齢階級においても滲出型AMDが萎縮型AMDよりも多くみられている。AMDにおいては滲出型AMDの占める割合が高いことが示された。

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 (Hisayama Study^{5,6)})

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、AMDの有病率が0.9%であり、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AMDの有病率が0.7%、地図状萎縮病巣を認める萎縮型AMDの

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の頻度 (久山町研究, 1998)

	年齢 (歳)	男性		女性		合計	
		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

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。

表3 Population-based study による加齢黄斑変性の 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

有病率が 0.2% であった。日本人においても滲出型 AMD が萎縮型 AMD よりも多くみられた。また日本人においては滲出型 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。年齢階級別および性別の滲出型と萎縮型 AMD の頻度を表 2 に示す。

欧米での 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。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。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。

どれくらいの割合で患者が増加しているのか (発症率)

次に 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主な研究を紹介し、発症率について検討する (表 3)。

1. Beaver Dam Eye Study^{7,8)}

アメリカ合衆国のウィスコンシン州ビーバーダムで 43~86 歳の住人 4,926 人を対象とし、1988~1990 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。さらに軟性ドレ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 AMD や地図状萎縮病巣を認める萎縮型 AMD を有意に発症しやすいことが明らかにされた。

2. Blue Mountains Eye Study⁹⁾

オーストラリアのブルーマウンテンズで、49 歳以上の住人 2,335 人を対象とし、1992~1994 年に

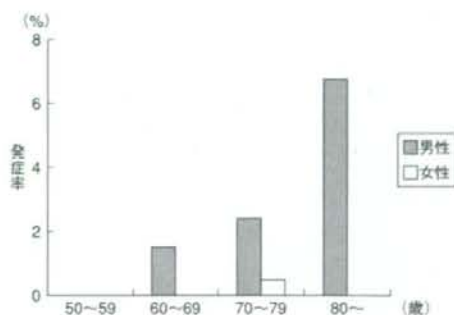


図1 加齢黄斑変性の年齢階級別および性別5年発症率 (久山町研究, 1998~2003)

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。

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 (Hisayama Study¹⁰⁾)

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Beaver Dam Eye StudyやBlue Mountains 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わかる。

どのような人がAMDにかかりやすいのか (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

表4 加齢黄斑変性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*

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)。*: $p < 0.05$ 。

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。米国の看護師および医師を対象にしたプロスペクティブ研究でも喫煙は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 Eye 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ケースコントロール研究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す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¹⁰⁾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。加齢黄斑変性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。

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データがほとんどなく、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) Kin 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) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

わかりやすい
臨床講座

加齢黄斑変性：久山町スタディ

安田 美穂

〔要 約〕

加齢黄斑変性（以下 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いる。福岡県久山町で10年前からおこなわれている久山町スタディでのAMDの長期追跡調査の結果、有病率および発

症率などの日本人のAMDの特徴が明らかになった。また、日本人におけるAMD発症には加齢、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わかり、AMD発症と炎症との関連も示唆された。

はじめに

加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (以下 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、近年ますます増加傾向が認められる。わが国においても、高齢人口が急速に増加し、それに伴いAMDが増加することが予想されている。

AMDの発症と重症化の予防策を講じるには、地域住民中のAMD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。地域住民を母集団としたAMDに関する疫学は危険因子を明らかにし発症を予防するのに役立つ。欧米では数多くの一般住民を母集団とした研究 population-based study によるAMDの有病率や発症率および危険因子に関する報告がある。わが国では、福岡県久山町の地域住民を対象に行われている久山町スタディにおいて一般住民を母集団としたAMDの疫学研究 population-based study が行われている。1998年から九州大学眼科学教室はこの久山町スタディに参加し、40歳以上の久山

町全住民を対象に前向き追跡調査を行い、さまざまな眼科疾患の有病率、発症率および危険因子を10年間にわたり調査してきている。久山町スタディの特徴と久山町スタディの結果から明らかになったAMDの疫学について概説する。

I. 久山町スタディ

久山町スタディは福岡市東部に隣接する都市近郊型農村地域で行われている前向きコホート研究で、1961年から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追跡調査が継続して行われている。複数の候補地の中から久山町が選ばれたのは、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、日本人の疫学研究をする上でわが国の標準的なサンプル集団であるという理由からである（図1）。

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、毎年40歳以上の住民の7割以上を健診し、徹底した追跡調査を行うとともに全町死亡例の8割以上を

安田 美穂：九州大学大学院 医学研究院 眼科学分野 久山町研究室

(17)

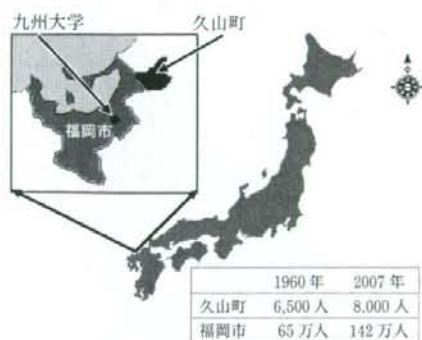


図1 久山町と人口推移

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。

わが国において、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スタディに参加し、40歳以上の住民を対象に大規模な健診データに基づく眼科疾患の疫学調査を現在進行中である。現在まで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収集して、眼科疾患の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、一年に一度の継続的な眼科健診が可能となり、眼科健診受診率も大幅に向上した。久山町研究に参画し大規模な眼科健診を長期的に行うことにより、包括的な健診成績の中から種々の眼科疾患の危険因子、防御因子および疾患と生活習慣や環境要因との関係を明らかにすることが可能となった。今までの10年間にわたる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

の結果を解析し、日本において今後高齢者の失明や視覚障害の主原因になると予想される加齢黄斑変性発症の時代的推移や現状を解析し、発症に関わる危険因子について分析した。

II. 加齢黄斑変性の国際分類

Birdらは加齢に関連した黄斑の変化を加齢黄斑症 age-related maculopathy (以下 ARM) としてまとめ、国際分類として提唱し、初期と後期に分けた¹⁾。初期加齢黄斑症 early age-related maculopathy (early ARM) とは、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。

Late ARM は、脈絡膜新生血管が関与する滲出型 (wet AMD) と、脈絡膜新生血管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 μm 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 (図2)。

海外での疫学研究との比較のためにこれらの国際分類に従って、有病率や発症率を算出した。

III. 加齢黄斑変性の有病率

現在どれぐらいの AMD 患者がいるのかは有病率で示される。1998年と2007年での久山町スタディの結果を比較することで、わが国における AMD の有病率の時代的変化が明らかになった。

まず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を行った。9年後の2007年に50歳以上の2,676人を対象として同様の方

1. 初期加齢黄斑症 early age-related maculopathy (early ARM)

ドルーゼン



網膜色素上皮の色素異常



2. 後期加齢黄斑症 late age-related maculopathy (late ARM)

滲出型



萎縮型



図2 加齢黄斑変性の国際分類

An International Classification and Grading System for Age-related Maculopathy and Age-related Macular Degeneration. (Bird AC, et al. Surv Ophthalmol 39: 367-374, 1995.)

法で AMD の程度別分類と有病率の調査を行った。

その結果、1998年のAMDの有病率は0.9%であり、おおよそ100人に1人の頻度であった。AMDの分類別では、滲出型の有病率が0.7%、萎縮型の有病率が0.2%であり、滲出型が萎縮型よりも多くみられた。また女性(0.3%)に比べて男性(1.7%)は有意に高い有病率を認めた。一方2007年のAMDの有病率は1.3%に増加し、おおよそ80人に1人の頻度であった。AMDの分類別では、滲出型の有病率が1.2%、萎縮型の有病率が0.1%であり、滲出型の有病率が増加していた。AMDの有病率の増加は滲出型の増加によるものと推測される。また男性(2.2%)女性(0.7%)ともに有病率の増加を認めたが、1998年と同様に男性のほうが有意に高い有病率を認めた。

わが国のAMDの有病率を欧米のpopulation-based studyによる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1)^{2,9)}。これは眼内の色素や遺伝的因子、環境的要因などが関係しているのではないかと考えられている。また、欧米において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わが国の特徴である。これらの性差の原因は明らかではないが、とくに日本人において男性の有病率が非常に高いことは、高齢者における男性の喫煙者割合が高いことが影響していると思われる。

IV. 加齢黄斑変性の発症率

どれぐらいの割合でAMD患者が増加しているのかは発症率で示される。1998年から2007年にかけての9年間で新たに発症したAMD患者を調査することによりAMDの長期発症率が明らかになった。

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

研究	対象人数 (人)	対象年齢 (歳)	AMDの有病率(%)		
			男性	女性	total
Rotterdam eye study (オランダ, 白人, 1995年)*	6,251	55~	1.4	1.9	1.7
Blue Mountains eye study (豪州, 白人, 1995年)	3,654	55~	1.3	2.4	1.9
Barbados eye study (西インド諸島, 黒人, 1992年)	3,444	40~	0.3	0.9	0.6
久山町研究 (福岡, 日本, 1998年)	1,486	50~	1.7	0.3	0.9
久山町研究 (福岡, 日本, 2007年)	2,676	50~	2.2	0.7	1.3

* wet type AMDのみ

表2 Population-based studyによる加齢黄斑変性の9年発症率

研究	AMDの9年発症率		
	男性	女性	合計
Blue Mountains eye study (豪州, 白人)*	2.5	4.0*	3.3
Barbados eye study (西インド諸島, 黒人)	0.7	0.7	0.7
久山町研究 (福岡, 日本)	2.6	0.8*	1.4

* 10年発症率を9年発症率に換算したものを示す

1998年の久山町健診を受診した住民のうち眼底検査でAMDを認めなかった住民に対してその後2007年までの9年間追跡調査を行った(追跡率78.9%)。この結果、AMDの累積9年発症率は1.4%であり、そのうち滲出型AMDの発症率が1.4%、萎縮型AMDの発症率が0.04%であった。欧米のpopulation-based studyにおいても9年以上の長期間の発症率に関する報告は数少なく、米国のThe Beaver Dam Eye Study, オーストラリアのThe Blue Mountain Eye Study, 西バルバドス諸島で黒人を対象としたThe Barbados Eye Studyの3つの報告に限られている⁶⁻⁸⁾。これらの欧米のpopulation-based studyによる疫学調査の結果と比較すると、日本人のAMDの長期発症率は白人より少なく黒人より多いことがわかった(表2)。9年間という長期追跡調査でみると、日本人のAMDの発症率は白人より少なかったものの、年々増加傾向にあることは有病率調査から明らかであり、今後は欧米並みに患者数が増加することが予想される。

V. 加齢黄斑変性の危険因子

久山町スタディにおいて1998年から2003年の5年間の追跡調査の結果、加齢、男性、喫煙がAMD発症の有意な危険因子であることがすでに明らかになっている⁹⁾。1998年から2007年の9年間へと追跡期間を伸ばし、新たに発症したAMD患者を調査することによりAMDの危険因子が新たに明らかになった。それによると、日本人におけるAMD発症には加齢、喫煙の他に、白血球数の増加が危険因子として関与していることがわかり、AMD発症と炎症との関連が示唆された(表3)。AMDと炎症の関連は以前から報告されており、高感度CRPや白血球数の増加が危険因子であるという疫学的報告やドルーゼンの形成過程や、ドルーゼンに対する反応としての慢性炎症がAMD発症に関与しているという実験的報告がある¹⁰⁾。今回の結果は疫学的見地からAMDと炎症との関連を示すものとして興味深い。予防できる危険因子としては以前から指摘されている喫煙が重要である。特に日本人の男性においては喫煙の影響により発症率が増加していること

表3 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(1998-2007)

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、喫煙、白血球数であった。(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歳)	1.10**	1.05-1.16
喫煙	3.98*	1.07-14.7
白血球数(1000/mm ³ 個)	1.38*	1.07-1.79

*P<0.05, **P<0.01

が推測される。加齢黄斑変性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。

おわりに

久山町スタディの結果では、この9年間でAMDの頻度が増加していることが明らかとなった。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に地域一般住民を対象とした長期追跡研究のデータが少なく、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や生活習慣が異なる。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を継続していくことが必須であり、さらなる追跡調査が必要であると思われる。

【文 献】

- 1) 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.
- 2) Mitchell P, Smith W, Attebo K, et al: Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 102: 1450-60, 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: 728-35, 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: 1153-7, 2001.
- 6) Klein R, Klein BEK, Tomany SC, et al: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 109: 1767-1779, 2002.
- 7) Wang JJ, Rochtchina E, Lee A, et al: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 114: 92-98, 2007.
- 8) Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al: Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 113: 29-35, 2006.
- 9) 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.
- 10) Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS et al: A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 134: 411-431, 2002.

高齢者に増加する加齢黄斑変性



石橋 達朗

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) は欧米をはじめとした先進国で、高齢者の失明や視力低下の主な原因となっており、近年、増加傾向がみられる眼の病気です。欧米での数多くの population-based study による五〇歳以上の有病率は約〇・五〜二・〇%、国内では我々の教室が行った一九九八年の福岡県久山町での study で約〇・九%という結果が出ています。厚生労働省の行った視覚障害の原因調査においても一九九一年にはほとんど見られなかった加齢黄斑変性は二〇〇五年の調査では視覚障害の第四位（九・一%）を占めるようになっており、今後、社会的

に重要な眼疾患になると考えられています。

「そのような病気は、聞いたことがない！」と言われる方も多いことでしょう。しかしながら日本では五〇歳以上の一〇〇人に一人は発症の可能性があるので、一体、この加齢黄斑変性とはどのような病気なのでしょう。

1 症状

当院を受診されるこの疾患の患者の自覚症状の上位三症状は、一、歪視（ゆがんで見える）、二、中心暗点、三、視力低下です。概ね、「障子の棧がゆがんで見えま

す」とか、「運転していたら、センターラインがゆがんで見えませんでした」、「コンピュータの画面中央に、黒い点が見えます」、などで来院されます。両眼とも、この病気に犯されてしまうと、自動車の運転や読書は極めて困難となりますので、自覚が明らかとなりますが、片眼発症の場合は本人が長期にわたって気づかず、かなり進行してから受診する場合があります。その場合、視力の回復は望めないことが多いです。

2 病態

「加齢黄斑変性」は、文字通り、「加齢」により、「黄斑」という場所に変化が生じる病気です。「黄斑」は視野の中心に相当する網膜で、ちょうど眼の中心の奥に存在し、針でついた程度のほんのわずかな部位です。ところがこの部位は、文字、顔、色彩を認識し、生活上大変重要な働きをするので、霊長類にしか存在しません。加齢黄斑変性では黄斑の、さらに奥の脈絡膜という組織から「新生血管」がのびてきます。この「新生血管」が厄介者なのです。

新生血管は、正常な血管に比べて破綻しやすいため、網膜の下に出血、水たまり(網膜剝離)などをおこします。出血や網膜剝離が長期にわたって存在した網膜は徐々に萎縮・変性していきます。こうして一旦黄斑部

網膜が萎縮・変性してしまうと視力の回復は難しくなるのです。

脈絡膜新生血管が生じる原因は明らかではありませんが、網膜色素上皮細胞の加齢変化、ブルッフ膜の加齢変化、脈絡膜毛細血管板の加齢変化、加齢による遺伝子発現の変化、などなど……とにかく「加齢」が主な原因ということになります。これに、血管新生因子、慢性炎症、酸化ストレスなどが加わると考えられます。

3 危険因子

加齢黄斑変性の危険因子は報告により様々です。もちろん、加齢が危険因子であるのは共通していますが、全身の疾患として高血圧、眼の所見として遠視、白内障、中心性漿液性網脈絡膜症の既往、その他の因子として喫煙、日光への暴露、血清ビタミンおよび亜鉛の低値、高コレステロール血症などがあげられています。先にのべました我々の久山町研究でも、一、加齢、と二、男性であること、が重要な危険因子であり、さらに男性では高血圧が危険因子であるという結果がでてきます。

タバコでも一服しながら、この会報を熟読中の、「実は血圧が高くてね」という男性の方々、要注意です。