

2009 30020A

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害戦略研究事業

感覚器障害戦略研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小嶋 弘 伸

平成22年（2010）年 3月

財団法人 テクノエイド協会

目 次

I. 総括研究報告書	
感覚器障害戦略研究	1
主任研究者 小嶋弘伸	
II. 分担研究報告書	
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. 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	9
分担研究者 石橋達朗	

資 料

【雑 誌】

雑 誌 名：今日の治療指針 2009	
論文タイトル：高度難聴（人工内耳・補聴器）.....	20
雑 誌 名：J Biomed Mater Res A. 2009 第 89 卷（1）	
論文タイトル：Recombinant human bone morphogenetic protein-2/atelocollagen composite as a new material for ossicular reconstruction	22
雑 誌 名：音声言語医学 2010 第 51 号（1）	
論文タイトル：漢字書字困難児における方法別の書字訓練効果 一単語属性条件を統制した単語 群を用いた検討—.....	32
雑 誌 名：小児耳鼻咽喉科 2009 Vol.30, No.3	
論文タイトル：人工内耳埋め込み術を行った Townes-Brocks 症候群の 1 例.....	40
雑 誌 名：耳鼻と臨床 2009 Vol.55, No.6	
論文タイトル：頭頸部癌術後患者に対する TE シヤントによる発声訓練とそのコミュニケーション 手段としての実用度の検討.....	46
雑 誌 名：Otol Jpn 2009 Vol.19, No.2	
論文タイトル：siRNA を用いた内耳遺伝子治療モデル	54
雑 誌 名：聴覚障害 2009 第 703 号	
論文タイトル：人工内耳についての最近の知見.....	59
雑 誌 名：Ophthalmology 2009 第 116 卷	
論文タイトル：Nine-Year Incidence and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in a Defined Japanese Population The Hisayama Study.....	69
雑 誌 名：Investigative Ophthalmology & Visual Science 2010 in press	
論文タイトル：Prevalence and Systemic Risk Factors for Retinal Vein Occlusion in a General Japanese Population: The Hisayama Study.....	75

雑誌名	: Ophthalmology 2009 in press	
論文タイトル	: The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians A Systematic Review and Meta-Analysis	80
雑誌名	: Ophthalmology 2010 No.117	
論文タイトル	: The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia	87
雑誌名	: 日本内科学会雑誌 2009 第 98 巻	
論文タイトル	: 糖尿病の血管合併症のトータルケア：早期診断、そして予防へ 3) 糖尿病網膜症	95
雑誌名	: あたらしい眼科 2009 第 26 巻	
論文タイトル	: 観察研究（コホート研究）：久山町スタディ	99
雑誌名	: 厚生労働科学研究費補助金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調査研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書 2009	
論文タイトル	: 一般住民における病的近視の有病率と眼軸長分布	105
雑誌名	: 厚生労働科学研究費補助金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調査研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書 2009	
論文タイトル	: 網膜静脈閉塞症の有病率および 9 年発症の検討：久山町研究	109
雑誌名	: 厚生労働科学研究費補助金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調査研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書 2009	
論文タイトル	: 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	112

厚生労働科学研究費補助金（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

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。

A. 研究目的

【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】

聴覚障害児の一部に言語発達の遅れが見られる。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。

【視覚障害の発生と重症化を予防する手法に関する介入研究】

高齢化の進展等に伴い、視覚障害をき

B. 研究方法

【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（4歳～12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。

【視覚障害の発生と重症化を予防する手法に関する介入研究】

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况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】

聴覚障害児の現状を調査し、その言語発達に影響を与える因子を分析することを目標に、①全国の難聴医療・療育・教育施設から難聴児のエントリーを行った結果、最終的には医療施設 66、特別支援教育機関（聾学校等）34、メインストリーム小学校 5、難聴幼児通園施設 9、その他 10 の国内 124 施設が研究に参加し、研究協力者として 253 名が登録され、本研究がすでに関連する専門分野から広い支持と協力を受けている。さらに、②個々の児童に言語発達検査を行い、現在解析中であるが、4 歳児～12 歳児の「非言語知能 (RCPM)」、「言語性コミュニケーション能力 (質問-応答関係検査: 主要帰結変数)」のデータを集積し、今後さらに解析することによって、わが国における難聴児を取り巻く現状について明らかにされる。

【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】

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、網膜静脈閉塞症の①有病率及び発症率、②危険因子、③防御因子が包括的な健診成績の中より明らかにされ、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。

D. 考察

【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。

【視覚障害の発生と重症化を予防する手法に関する介入研究】

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】

これまで全国の約1/10に相当する聴覚障害児の研究参加に対する同意が得られ、データベース化を進めているが、データの解析が進めば、順次これらのデータを公開し、わが国における難聴児の実態、現状について新たな事実が明らかにされる。

【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】

わが国の視覚障害及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、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、防御因子が明らかにされたことにより、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・発見し重症化の予防に繋がります。視覚障害の予防手段の確立を通じて、国民の保健・医療・福祉の向上をもたらす、特に高齢者医療費の削減に繋がると期待される。

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」において、本年度は、聴覚障害児の現状を調査し、その言語発達に影響を与える因子を分析することを目標に1) 全国の難聴医療・療育・教育施設から難聴児のエントリーを行い、2) 個々の児童に言語発達検査を行った。また、3) それぞれの児の背景因子を調査するためのアンケートを行っている。この研究の実施期間は、平成22年3月までであり、現在もまだ新しいデータが送付されてきているため、現時点までの経過について報告する。

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。この発見時期の他にも、家庭での教育環境や、補聴の状態、児の認知特性と指導方法のマッチングの問題など、様々な因子が、聴覚障害児の言語発達に関わり、影響を与えることが報告されている。しかし本邦では、そもそも聴覚障害児に出現する言語障害の発生頻度など、記述疫学についてもほとんど報告がなく、その全体像をまず把握することは極めて重要である。さらに、言語発達の障害における背景因子を探索的に明らかにし、適切な介入方法を明らかにするこ

とによって対処法を確立することが、本研究の最終的な目標である。

B. 研究方法

全国の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、および一般へのインターネット上の公募等において対象者をリクルートした。この研究用ホームページでは本研究の内容を一般に周知するだけでなく、それぞれの施設での言語検査進行をスムーズに行い、サポートするためのQ&Aなども掲載して円滑な検査遂行を行対象となる聴覚障害児は、以下の基準を満たす者とした。(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、である。対象者全員に言語等の発達検査を行った。

この時点で行った言語発達検査としては、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）について検討を行い、これは診療録や母子手帳を基準に調査票を用いて確認した。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 RC PM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した。

C. 研究結果

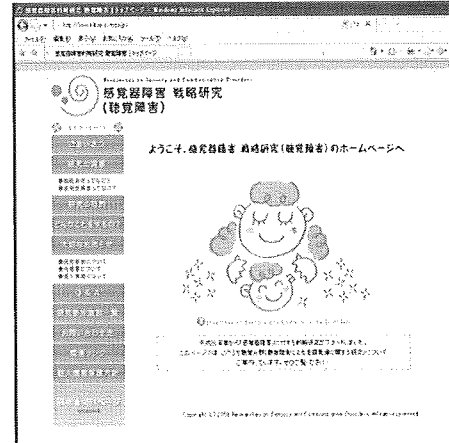
1. 研究協力体制の確立

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。

本研究では既に述べたとおり、研究の周知とサポートのためにホームページの立ち上げと運営を行ってきたが、

<http://www.kikoe-kotoba.jp/> 1月の立ち上

げ以来、トップページで9587件のアクセスが、また、研究者用ページで3249件のアクセスがあり、一定の役割を果たしてきた。



また、各地のアドバイザー委員（ブロックリーダー）を中心に周知とエントリーの努力が行われた。これを受けて、研究参加施設は、最終的には医療施設66、特別支援教育機関（聾学校など）34、メインストリーム小学校5、難聴幼児通園施設9、その他10の国内124施設が参加した。参加する研究協力は合計253名（うち医師64名、言語聴覚士109名、教諭68名、その他12名）であった。それぞれの施設からの複数名の研究協力者がおり、また、一人の児童に対して複数の施設（医療施設と教育施設など）の協力が有るため、多くの施設参加となった。しかし、このことは同時に難聴に関わる専門施設が、これだけの数で戦略研究に関わっているということであり、本研究がすでに関連する専門分野の広い支持と協力を取り付けているという事実を裏打ちしている。

2. 同意取得の状況

これらの研究協力体制確立の結果として、難聴児の同意取得については、平成21年11月現在で、総数437名であり、その内訳は次の表に示す。（表）

この数字はただし、11月現在のものであり、3月現在でも、検査データと伴に送られてくる同意書が多数ある。

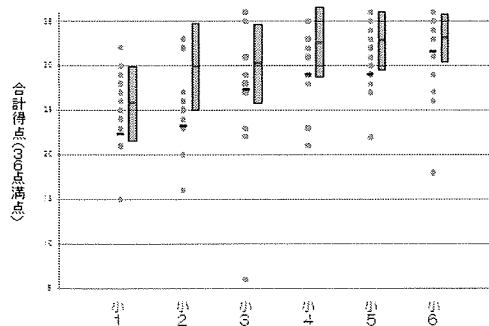
年齢	人数	うち、新スクによる 難聴児見数	うち、人工内耳 装着児数
4歳児	84	36	37
5歳児	57	33	30
小学校1年生	57	25	30
小学校2年生	51	18	21
小学校3年生	55	15	21
小学校4年生	45	7	21
小学校5年生	40	3	9
小学校6年生	48	2	16
計	437	139	185

このため、最終的には、全体で720例を超える同意が得られる見込みである。本邦における難聴児童のうち、補聴器ないしは人工内耳を装着した上で学校に在籍している児の数は、一学年約600～700人程度報告されている。このうち、本研究の度と報対象である「聴力レベル70 dB以上」かつ「言語検査が施行しうる程度の発達段階にある状態」の児童は、各学年およそ500人と推測される。今回のエントリー数人程は、全国の難聴児童で、本研究の対象となるもののうち、10人に1人が参加していると想定される。現在、既に施行した検査結果のデータベースへの入力が行われている段階であるが、結果についての解析が始めることが待たれる。

3. 中間的な言語発達状況の分布

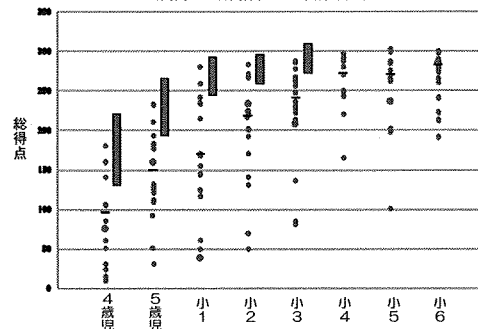
現時点では、聴覚障害児童の言語発達検査結果については、データベース入力が行われている段階であり、まだその結果について解析するのは時期尚早である。このため、現時点までに収集された検査結果の分布について検討する。事務局ですでにデータが収集されている各学年20人分の概要について次に示す。

非言語性知能 (RCPM)



この図のそれぞれのドット (●) は、各難聴児の実測のデータであり、横に並べた箱によって、事務局で収集したデータの平均および1標準偏差値を示す。非言語性知能として検討したRCPMでは、一部に大きく遅れる児童を含むものの、今回の検討が非言語的知能の点では聴児と変わらない対象に行われていることが分かる。

言語性コミュニケーション能力
(質問-応答関係検査: 主要帰結変数)



主要帰結変数となる、言語性コミュニケーション能力としての質問応答関係検査の総得点を示す。ここまでの分布の検討では、聴覚障害児童の言語検査スコアは、大きくばらつく傾向が見られたが、特に小学校低学年までの群では、分布は大まかに3群に分かれる傾向が見られた。すなわち、1) 聴児とほぼ変わらない発達を示すグループ

均下位を形成するグループと、3)全体の中では大きく言語発達が遅れるグループの3群である。特に、第2のグループは、難聴児の約半数以上を占めており、こうした児童への積極的な介入を考えると、聴覚障害児の言語力を全体に向上させることにつながるものと考えられる。

D. 考察

ここまでのアプローチはあくまで元データの分布を示したものに過ぎない。症例対照研究としての分析として、今後は言語発達良好群と、不良群との比較を進めていきたい。しかし、ここまでの分布を見るだけでも非連続な3つのグループが存在している状態が観察できる。また、これらのデータは、11月時点までに収集された一部データに過ぎない。このため、最終的な結果では、また新たな事実が明らかになる可能性がある。また現在、聴児におけるデータも同様に集積している状況であり、データの解析が進めば、順次これらのデータを公開していきたい。

E. 結論

現在までに、全国の難聴児の約10分の1に相当する児童の研究参加に対する同意が得られ、データベースへの登録が進行している段階である。今後はこのデータ解析によって難聴児を取り巻く本邦における現状について調査を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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

大規模な一般住民健診に基づく観察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の実態を把握し、疾患の発症にかかわる危険因子、防御因子を明らかにすることを第一の目的とし、さらに観察研究によって明らかになった眼科疾患と環境要因や生活習慣などとの関係を系統的に解析し、生活習慣の改善などの介入による効果的・定量的な予防法を構築して視覚障害の予防に結びつけることを第二の目的とする。このように(1) 観察研究、(2) 介入研究、の2つのサブ研究を行うことにより、観察研究の結果をもとに研究早期に眼科疾患の危険因子についての分析を行い、最終的には介入研究により予防法を確立させ、政策提言に結びつく結果に到達する。

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。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2007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た。

B. 研究方法

本年度は、とくに過去の眼科健診のデータを含めて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た。具体的には、平成19年度から21年度までの眼科データを統合し、久山町眼科データベースを作成した。個人の全情報を統合し、住民基本情報、同意書の有無、既往歴、家族歴、通院歴、服薬歴、眼科データ、内科データ、栄養調査データ、運動調査データなどを入力し、コンピュータ上で管理でき

るようにした。また以後の解析に利用できるようなデータベースを作成した。作成したデータベースソフト内に住民基本情報、同意書の有無、既往歴、家族歴、通院歴、服薬歴、平成19年度から21年度眼科データ、血液解析データ、内科データ、栄養調査データ、運動調査データ、剖検データをカルテからコンピュータへの入力作業を行うとともに、入力されたデータを解析できるように修飾し、久山町眼科健診データベースを完成させた。データベースをもとに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まず横断的な解析を行った。さらにデータベースを用いて、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縦断的に解析し、眼科疾患発症に関与する危険因子、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加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症などの眼科疾患を主な対象疾患として種々の解析を行い、発症率や危険因子を明らかにした。今後はその結果をもとに効果的・定量的な予防法を構築し、視覚障害の予防的介入に結びつける。

(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情報の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。本研究は研究実施団体の倫理審査委員会で承認を得て行った。

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A1c 7.0%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A1c 7.0%~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A1c 8.0%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。

3) 予防因子

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。さらなる研究によりいままでも不可能をとされてきた網膜症の予防につながる可能性がある。また運動習慣も血糖値や糖尿病罹病期間、高血圧、高脂血症などで調整しても独立して強い予防効果を示した。運動習慣により網膜症の発症が予防できる可能性があり、今後はこれらの指導により実際に網膜症が予防できるか、またその進行が阻止できるかなどの検討が必要である。

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予測していたが、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) 予防因子

ベースライン時の食事頻度調査のデータを使用して、9 年間の追跡調査の結果、抗酸化ビタミンの摂取により発症が予防されることがわかった。これらの喫煙習慣や食習慣は生活習慣の改善により、予防可能な因子である。この結果に基づき、禁煙や食事指導などの生活習慣改善への介入試験により失明や視力低下につながる眼科疾患、とくに加齢黄斑変性の予防法を確立できると期待される。

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、嚴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。

さらに追跡調査の結果により、網膜静脈閉塞症の発症には慢性腎不全が独立した危険因子であることも明らかとなった。慢性腎不全を有する者については網膜静脈閉塞症発症のリスクが高いためその発症に十分注意する必要がある。

D. 考察

加齢黄斑変性は 50 歳以上の中高齢者に発症し、現在欧米では 50 歳以上の失明原因の第 1 位である。わが国でもこの 10 年間で急速に増加し、現在は失明原因の第 4 位となっており、患者数は平成 10 年の約 37 万人から平成 20 年では約 70 万人と 10 年間で倍増している。今後わが国では超高齢化社会を迎えるためこの疾患に対する予防対策を考えることがますます重要であると考えられる。また、糖尿病網膜症や緑内障などは現在治療法が確立されているが、加齢黄斑変性は近年、抗新生血管阻害薬が治療法として導入されたものの、ひとたび疾患が発症し網膜の黄斑部が障害されるとこれらの治療を施しても視力の回復は困難であ

り、現時点での最善の治療は予防医療であり、疾患を発症する前の予防医学の研究が重要視されている。一方、加齢黄斑変性は片眼だけでなく両眼発症へ移行することが多く、片眼の失明であれば就労を継続し納税者のままでいられる症例も両眼発症すれば両眼の視力を失い失業するだけでなく身体障害者となり保護の対象となることに鑑み、両眼失明に至ることを予防することの意義は大きい。以上の点から加齢黄斑変性を本研究の対象疾患とすることは妥当であり、予防研究をこのような内容で実施することがなければ本邦における加齢黄斑変性予防研究は頓挫することになる。そこで下段に詳述するような内容で研究実施することで研究成果を有効に活用していく。

具体的には、限られた期間内（5 年間のうち残り 2 年間）で介入試験を行い介入の効果を判定するためには、未発症者すべてを対象とした発症予防研究を実施することは困難である。しかしながら加齢黄斑変性は両眼発症へ移行することが多く、片眼から両眼への移行率は 1 年で 13%、2 年で 23%、3 年で 29%と報告されていて介入研究のエンドポイントを既に疾患を発症している加齢黄斑変性の片眼から両眼への発症予防効果と発症眼の進行抑制効果にすることで 2 年間という期間内に確実に結果をだすことが可能となる。具体的には 禁煙と食事指導による介入を行うが、2 年間での加齢黄斑変性の片眼から両眼への発症は 20%～30%であり、禁煙によりそのリスクは 1 年間で 50%減少する。そのため、検出力を 0.8、統計学的有意差を 0.05 と仮定し、喫煙群の発症率を 20%、禁煙群の発症率を 10%とすると統計学的な有意差を出すのに必要な各

群のN数は219人、また喫煙群の発症率を30%、禁煙群の発症率を15%とすると統計学的な有意差を出すのに必要な各群のN数は134人となる。この計算から考えると各群200名は妥当と考えられるが、中途脱落例も考慮し各群300名、合計600名に研究計画を変更し確実に期間内で結果が出るようにする。また、抗酸化ビタミン摂取により発症のリスクは25%~30%減少するため、検出力を0.8、統計学的有意差を0.05と仮定し、対照群の発症率を20%、食事介入群の発症率を14%とすると統計学的な有意差を出すのに必要な各群のN数は469人、また対照群の発症率を30%、食事介入群の発症率を20%とすると統計学的な有意差を出すのに必要な各群のN数は313人と推定できるこの計算から考えると各群200名ではN数が不足するため脱落例も考慮し各群500名、合計1,000名に研究計画を変更し確実に期間内で結果が出るように介入研究を行う。確実に症例数を確保するため、被験者を他施設からリクルートする研究デザインにする。

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。われわれの研究によって、わが国の視覚障害および失明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、近視などの眼科疾患の発症にかかわる危険因子、防御因子が明らかになった。この結果をもとに、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。さらに介入研究をおこない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. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 116: 2135-2140, 2009

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

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

Ophthalmol Vis Sci (in press), 2010

3. 石橋達朗、安田美穂

糖尿病の血管合併症のトータルケア：早期診断、そして予防へ 3) 糖尿病網膜症 日本内科学会雑誌 98 (9) 149-152, 2009

4. 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

5. 安田美穂、荒川 聡、畑 快右、石橋達朗、清原 裕

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.

厚生労働科学研究費補助金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調査研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書、157-159、2009

6. 野田佳宏、安田美穂、畑 快右、清原 裕、飯田三雄、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.

厚生労働科学研究費補助金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調査研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書、150-153、2009

7. 荒川 聡、安田美穂、畑 快右、石橋達朗、清原 裕

網膜静脈閉塞症の有病率および 9 年発症の検討 : 久山町研究.

厚生労働科学研究費補助金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調査研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書、154-156、2009

2. 学会発表

1. Yasuda M, Arakawa S, Hata Y, Kiyohara Y, Ishibashi T

Prevalence and Systemic Risk Factors of Retinal Vein Occlusion in a General Japanese Population: the Hisayama Study.<poster>

2009 JOINT MEETING, San Francisco, 2009.10

2. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S,

Hata Y, Ishibashi T

Prevalence and Systemic Risk Factors of Retinal Vein Occlusion in a General Japanese Population: the Hisayama Study.

THE SECOND JOINT MEETING OF JAPAN-CHINA-KOREA

OPHTHALMOLOGISTS, Fukuoka Japan, 2009.11

3. Arakawa S, Yasuda M, Hata Y, Kiyohara Y, Ishibashi T

CKD is the Strongest Risk Factor for Retinal Vein Occlusion in a General Japanese Population: the Hisayama Study.<poster>

THE SECOND JOINT MEETING OF JAPAN-CHINA-KOREA

OPHTHALMOLOGISTS, Fukuoka Japan, 2009.11

4. 安田美穂、荒川聡、畑快右、石橋達朗、清原裕

網膜静脈閉塞症の発症に関する全身因子の検討 : 久山研究

平成 20 年度班会議 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班、2009 年 1 月 名古屋市

5. 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.

第 113 回日本眼科学会総会、2009 年 4 月 東京都

6. 安田美穂、荒川 聡、畑 快右、石橋達朗、清原 裕、飯田三雄

糖尿病網膜症の発症に関する危険因子の検討 : 久山町研究.

第 79 回九州眼科学会、2009 年 5 月 福岡市

7. 安田美穂

近視の疫学：久山町スタディ<シンポジウム>近視の科学.

第 48 回日本白内障学会総会・第 24 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会・第 45 回日本眼光学学会総会、2009 年 6 月 東京都

8. 安田美穂、荒川 聡、畑 快右、石橋達朗、清原 裕

血清ビリルビンによる糖尿病網膜症の予防効果：久山町研究.

第 63 回日本臨床眼科学会、2009 年 10 月 福岡市

9. 安田美穂

網膜静脈閉塞症の疫学と危険因子<シンポジウム>網膜静脈閉塞の基礎.

第 63 回日本臨床眼科学会、2009 年 10 月 福岡市

10. 安田美穂

加齢黄斑変性の疫学<シンポジウム>加齢黄斑変性のトータルケア.

第 63 回日本臨床眼科学会、2009 年 10 月 福岡市

11. 野田佳宏、安田美穂、畑快右、清原裕、飯田三雄、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

平成 20 年度班会議 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究、2009 年 1 月 名古屋市

12. 野田佳宏、安田美穂、荒川 聡、畑 快右、清原 裕、飯田三雄、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.

第 113 回日本眼科学会総会、2009 年 4 月 東京都

13. 荒川聡、安田美穂、畑快右、石橋達朗、清原裕

網膜静脈閉塞症の有病率および 9 年発症率の検討：久山研究

平成 20 年度班会議 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班、2009 年 1 月 名古屋市

14. 荒川 聡、安田美穂、畑 快右、石橋達朗、清原 裕

網膜静脈閉塞症の有病率および 9 年発症率の検討.

第 113 回日本眼科学会総会、2009 年 4 月 東京都

15. 荒川 聡、安田美穂、畑 快右、石橋達朗、清原 裕

網膜静脈閉塞症と慢性腎臓病の関連.

第 63 回日本臨床眼科学会、2009 年 10 月 福岡市

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

研究成果の刊行に関する一覧表

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
福島邦博	高度難聴（補聴器・人工内耳）	山口徹、北原光男、福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2009	1109

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
Takeuchi A, Tsujigiwa H, Murakami J, Kawasaki A, Takeda Y, Fukushima K, Rodriguez AP, Nagatsuka H, Yamada M, Nishizaki K	Recombinant human bone morphogenetic protein-2/atelocollagen composite as a new material for ossicular reconstruction	J Biomed Mater Res A.	89 (1)	36 - 45	2009 Apr
藤吉昭江、宇野彰、川崎聡大、田口智子、春原則子、福島邦博	漢字書字困難児における方法別の書字訓練効果 一単語属性条件を統制した単語群を用いた検討一	音声言語医学	51 (1)	12 - 18	2010
平井美紗都、福島邦博	人工内耳埋め込み術を行った Townes-Brocks 症候群の 1 例	小児耳鼻咽喉科	Vol.30, No.3	222 - 226	2009
古西隆之、川崎聡大、小野田友男、福島邦博、千田益生、西崎和則	頭頸部癌術後患者に対する TE シャントによる発声訓練とそのコミュニケーション手段としての実用度の検討	耳鼻と臨床	Vol.55, No.6	236 - 242	2009
前田幸英、福島邦博、西崎和則	siRNA を用いた内耳遺伝子治療モデル	Otol Jpn	Vol.19, No.2	107 - 111	2009
福島邦博	人工内耳についての最近の知見	聴覚障害	703 号	19 - 25	2009