

より募集され、介入パイロット研究においては計 14 名（医師 3 名、言語聴覚士 9 名、学校教師 2 名）、本研究においては計 43 名（医師 8 名、言語聴覚士 26 名、教師 8 名、教育施設補助員／職員 1 名）であった。また研究参加施設は、16 都道府県より総計 22 施設（病院 14、難聴幼児通園施設 2、特別支援学校 2、その他（研究施設など）4）であった（うちパイロット研究では計 7 施設（病院 3、難聴幼児通園施設 2、ろう学校／特別支援学 1、その他 1））。

各施設にて、症例対照研究の研究対象者を中心として上記の基準を満たす者をリクルートし、書面による同意を得た後に介入研究対象者としてエントリーした。

2) 研究デザイン

前後比較デザインとし、介入前後の言語発達スコアの変化を検討した。パイロット研究における目標症例数を 20 名として実施したところ、その結果から最終的な必要例数は 63 名と推計されたため、介入研究全体として 70 名を目標症例数とした。

3) データ収集方法

研究協力者を対象に、評価ならびに指導に関する説明講習会を行い、手法の統一化を図った。言語発達評価の項目は、ALADJIN から以下を抜粋した。

- ・総合的な言語性コミュニケーション能力の評価：質問－応答関係検査 (TQAID)
- ・語彙理解能力の評価：絵画語彙発達検査 (PVT-R)、標準抽象語理解力検査 (SCTAW)
- ・語彙産生能力の評価：語流暢性検査 (WFT)
- ・統語理解能力の評価：失語症構文検査

(STA)理解課題、日本語文法理解テスト (J.COSS)

- ・統語産生能力の評価：失語症構文検査 (STA)産生課題

4) 介入方法

介入を、①言語発達評価、②課題のある言語ドメイン検討、③指導プログラム手順書に基づく指導計画立案と実施、④最終評価、の一連のパッケージとして実施した。すなわち評価と指導を一体化させ実施することを介入と定義した。介入指導期間は 6 ヶ月間・合計 12 回の指導とし、家庭学習課題を併用した。

指導プログラム手順書は、ドメイン（語彙・統語・談話）ごとに対象児の言語発達レベルに応じた指導手法を列挙し、指導担当者（言語聴覚士）と研究事務局との間で指導計画立案と実施に関する協議と行ったうえで介入指導を進める体制とした。

5) 評価項目

主要評価項目

総合言語発達スコア：語彙理解 (PVT-R)・語彙産生 (WFT)・統語理解 (STA 理解)・統語産生 (STA 産生) の Z 得点平均値

副次的評価項目

以下の各項目について、介入前後の変化を検討した。

- ・語彙発達スコア：改訂版絵画語彙発達検査 PVT-R・語流暢性検査 WFT の Z 得点平均値
- ・構文発達スコア：失語症構文検査 (STA) の理解および産生課題 Z 得点平均値
- ・主観的变化：保護者および指導者による評価（アンケート調査）

6) 研究期間

パイロット研究

エントリー期間：平成 22 (2010) 年 8 月～11 月

介入期間：平成 22 (2010) 年 8 月～平成 23 (2011) 年 4 月

本研究

エントリー期間：平成 23 (2011) 年 4 月～6 月

介入期間：平成 23 (2011) 年 4 月～12 月

7) 比較対照データ

参考として、症例対照研究エントリー児のうち一部児童の追跡調査および介入開始前（待機期間中）の介入研究対象児データを用いた非介入聴覚障害児（対照群）を設定し、介入群との比較を試みた。

8) 倫理面への配慮

本研究の計画においては、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ことを第一とした。また、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（平成 20 年 12 月 1 日改正）および臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）を遵守し、研究の倫理性、安全性及び研究結果の科学性、信頼性を確保することとした。本研究の実施に先立ち、研究計画書を財団法人テクノエイド協会感覚器障害戦略研究倫理審査委員会に提出し、平成 22 年 7 月 16 日に承認を受けた。さらに倫理委員会を有している研究参加施設においては、その申請と承認ののちに研究を実施した。

C. 研究結果

1. 症例対照研究

エントリーされた研究対象者は、総計 781 名（目標充足率 97.6%）であった。データクリーニングの過程で対象外とされた児を除くと、最終的な解析対象人数は 638 名であり、その内訳は年中児 107 名、年長児 90 名、1 年生 102 名、2 年生 76 名、3 年生 76 名、4 年生 63 名、5 年生 67 名、6 年生 57 名であった。

主要評価項目（新生児聴覚スクリーニングが言語発達に与える効果）については、目的変数である言語性コミュニケーション能力（質問－応答関係検査(TQAID))のスコアに小学校 4 年生以降で天井効果が見られたことから、その影響を回避するために年中児（4 歳）～小学校 3 年生（9 歳）までを対象とし、さらに聴覚障害以外に言語発達に影響を及ぼす因子（知的発達障害、広汎性発達障害、発達性読み書き障害）の合併が疑われる児を除外した計 319 名を用いた検討をおこなった。交絡因子として裸耳聴力、家族のコミュニケーション状況、療育教育への態度、年収、世帯人数、性別を調整したロジスティック回帰分析の結果、言語性コミュニケーション能力に対する新生児聴覚スクリーニング(NHS)の調整オッズ比は 1.32 ($p=0.37$)であった。一方、同様の手法で早期療育開始（生後 6 か月以内の補聴開始）の調整オッズ比を求めると、3.23 ($p<0.01$)であった。さらに早期療育開始に対する NHS の調整オッズ比は 20.21 ($p<0.001$)と極めて高値であった。

目的変数	言語性コミュニケーション能力	調整オッズ比	<i>P</i>	95%CI 下限	95%CI 上限
説明変数	新生児聴覚スクリーニングの受検	1.32	0.37	0.72	2.44
	生後6ヶ月以内の補聴開始	3.23	<0.01	1.56	6.67

自記式質問票から明らかになった家庭環境については、まず世帯収入を国民生活基礎調査（2008年）と比較すると、全国平均691.4万円に対して聴覚障害児世帯では511.8万円であり、全国平均の74%にとどまっていた。また世帯人員一人当たりの平均所得金額についても、全国平均165.2万円に対して聴覚障害児のいる家庭では118.7万円と明らかに低値であった。また家族の行動や考え方の視点から見ると、聴児と比べてより積極的に子どもと関わっている様子が確認された。児の有する言語発達と、家庭内のコミュニケーションは相関する傾向が見られた。これを言語発達から見ると、言語発達良好群では家庭内での会話が豊富で、また教育や進学に対する保護者

の期待がより言語発達が良好である結果であったが、これは相関の方向性が逆（言語発達が良好であるために会話が豊富となっている）である可能性もあるため評価には注意が必要である。

補聴手段や装用閾値を見ると、638名のうち人工内耳装用児は285名（44.7%）であり、そのうち198名（69.5%）が両耳装用（一側耳人工内耳+他側耳補聴器）であった。また人工内耳装用開始時期の平均は3歳6か月であったが、早期の人工内耳装用ほど語音聴取に優れている傾向があった（ $r = 0.52$ ）。また補聴器・人工内耳の装用閾値と言語発達の関連を見ると、装用閾値が40 or 45dB以内か否かにより、以下の通り有意差がみられた。

項目	装用閾値との関連	<i>p</i> 値
言語性コミュニケーション	装用閾値 45dB 以内では良好	< 0.05
語彙	理解・産生とも、装用閾値 45dB 以内では良好	<0.05
統語	理解・産生とも、装用閾値 45dB 以内では良好	<0.05
語音明瞭度	装用閾値 40dB 以内ではオッズ比 6.06~8.86 で良好	<0.05
	良好群は言語性コミュニケーションが良好	< 0.01

この結果から、良好な言語発達を目指すためには望ましくは40dB～45dB程度の装用閾値を目指すべきと考えられた。現状では人工内耳の適応基準は55dBを目安とされているが、今回の検討では補聴器で45dBの装用閾値が達成困難である場合には人工内耳を選択することも必要であると考えられた。

また、療育方法やコミュニケーションモードが言語発達に及ぼす影響についても検討を行った。音声聴覚のみで療育をおこなった群（聴覚群）と、それに視覚的方法（手話、指文字など）を併用した群（併用群）とに分け検討では、ドメインとしての語彙・統語・コミュニケーションの各能力の発達には両群間に差は無かったものの、それらをベースに習得されるべき学習習得度や抽象的語彙理解においては、聴覚群のほうが有意に高スコアであった。一方、手話を日常的に用いている児においては、音声を主に用いる児と比べおよそ小学校4年生まではコミュニケーションや語彙の発達が低値であるものの、小学校5年生以降では差が無くなる傾向であった。これは手話をベースとした日本語の学習が追いついてくることを示唆していた。基本的な言語指導では差が明らかでは無いにもかかわらず、学習習得度で差が見られるという結果からは、手話（この場合多くは手指日本語）を用いた日本語指導の問題ないしはこうした児を「日本語」の尺度から評価することそのものの問題である可能性が考えられた。

言語発達を下支えする医療や療育環境を全国15の地域別に検討すると、語彙および統語の理解・産生においては、最も高値な地域と低値な地域との間に有意差（ $p <$

0.05）がみられた。また新生児聴覚スクリーニングの受検率（14%～71%）、難聴発見時期（9.3か月～16.8か月）、人工内耳装用率（0～100%）、手話使用率（5～100%）などについて大きな差があり、特に医療的側面（NHS受検、難聴発見、人工内耳使用など）についてその均てん化をどのように図っていくかは大きな施策上の課題であると考えられた。

最後に、聴覚障害児の言語発達を概観すると、年齢を問わず大きく3群（上位群、中間群、下位群）に分かれることが判明した。それぞれの特徴は以下の通りである。

- ・上位群（約40%）：聴児とほぼ同等の言語発達を有している。
- ・中間群（約45%）：は聴覚障害児としては平均的である。しかしより詳細に見ると、言語産生能力においては中間的であるものの、言語理解能力においては下位群と差が無いレベルに留まっている。
- ・下位群（約10%強）：言語発達の全ての要素において大きく遅れている。その中には重複障害（知的発達障害、広汎性発達障害など）を有する児が比較的多く含まれる。

このうち、下位群は聴覚および言語発達以外にも各児により大きく異なる様々な障害や問題点に対する対応が求められ、その手法については未だ定まっておらず、大きな課題と考えられる。一方で、中間群についてはALADJINによる客観的な分析に基づく言語指導が効果を上げうると考えられ、その検証を目的に次項に示す介入研究を行った。

これらの症例対照研究における成果を、

広く社会に周知することを目的に次の様なアプローチを実施した。

・公開シンポジウムの開催：東京（平成 23 年 6 月 18 日）、名古屋（同 8 月 2 日）、福岡（同 10 月 29 日）にて、研究協力者を主な対象としたシンポジウムを開催した。総数 159 名の参加者を得て、ALADJIN とそれを用いた研究成果の普及を図った。

・冊子の出版：研究アドバイザーらを中心として、症例対照研究の成果をまとめた冊子「聴覚障害児の日本語言語発達のために～ALADJIN のすすめ～」を刊行し、研究協力者（計 272 名）および研究参加施設（36 都道府県・計 130 施設）、更には関係諸団体（全国聾学校校長会、全国難聴児を持つ親の会、全日本ろうあ連盟、全日本難聴者・中途失聴者団体連合会、全国公立学校難聴・言語障害教育研究協議会、日本手話研究所、日本耳鼻咽喉科学会、日本言語聴覚士協会、ほか）および希望者に配布した。

・一般向け講演の実施：聴覚障害児の保護者を対象とした講演会に特別講師として参加し、戦略研究の内容と成果について説明した。（「きつともっとずっと聴こう！」平成 22 年 9 月 18 日—20 日長崎、および平成 23 年 11 月 5 日大阪）

・関係諸団体に対する説明会：全国聾学校

校長会、全国難聴児を持つ親の会、全日本ろうあ連盟、全日本難聴者・中途失聴者団体連合会、全国公立学校難聴・言語障害教育研究協議会、日本手話研究所に対して個別に説明会を開催し、戦略研究成果についての説明と理解を得た。

2. 介入研究

同一プロトコルにより実施されたパイロット研究および本研究のデータを総合して検討した。

インフォームドコンセントのうえエントリーされた研究対象者は、総計 72 名（パイロット研究 27 名、本介入 45 名）であった。このうち、プロトコルが完了できたもの（＝解析データ数）は 60 名であった。すなわち 12 例は中止例であり、その内訳は「母親の妊娠や病気のため通院継続が困難となった（3 名）」「対象児の人工内耳故障や再手術（2 名）」「その他：東日本大震災、両親離婚、他疾患診断など（7 名）」であった。一方、対照群は 30 名のデータが得られた。

介入群の介入前後比較による言語発達スコアの変化を下に示す。いずれのスコアにおいても、有意な上昇が認められた。

介入前後比較による言語発達スコアの変化 (two sample t-test)			
評価項目	介入前	介入後	p 値
総合言語発達スコア	54.30±5.23	59.47±4.70	<0.001
コミュニケーション 発達スコア	52.96±7.62	57.03±6.08	<0.001
語彙発達スコア	53.69±5.12	58.60±5.88	<0.001
構文発達スコア	54.30±7.31	59.81±5.61	<0.001

次に、1ヶ月あたりのスコア変化量を持ちいて、対照群と介入群との比較を行ったところ、以下の通りいずれのスコアにおいても介入群において有意な上昇が認められた。

介入群と対照群との背景因子（年齢、出生時体重、知的発達、広汎性発達障害の行動特性の有無、装用時聴力、語音明瞭度、仮定の関わり、世帯の総人数、男女比、NHS受検率、年収、早期療育開始者割合、人工内耳装用者割合、手話使用者割合）を比較したが、いずれも両群に有意な差は見られなかった。

さらに、対象児の主観的変化を保護者および指導担当者に対して行ったアンケート

調査から検討すると、表現力・会話・友達との関係・全体的印象などすべての項目において、介入後に言語発達スコアの有意な上昇を認めた(p<0.001)。介入群における1ヶ月あたりの言語発達スコアの上昇は、症例対照研究で観察された、自然な言語発達スコアの上昇率の約4倍であり、およそ6ヶ月間の言語指導によって、2年分の自然上昇に匹敵する改善率を示していた。

なお、介入研究に伴う有害事象は認められなかった。

介入群と対照群との比較 (1ヶ月あたりの変化量) (two sample t-test)			
評価項目	対照群	介入群	p 値
総合言語発達スコア	0.428±0.504	0.792±0.511	0.003
コミュニケーション 発達スコア	0.183±0.256	0.673±0.706	<0.001
語彙発達スコア	0.423±0.721	0.753±0.644	0.036
構文発達スコア	0.437±0.467	0.872±0.739	0.002

D. 考察

1. 症例対照研究

本症例対照研究のテーマの一つである、早期の療育開始がどの程度難聴児の言語発達に寄与するか、という疑問については今回の検討で明確な答えが得られた。早期療育開始は、就学期における言語発達に対しても明らかなメリットを有しており、社会的なシステムとしての早期療育を可能とする体制が整備されるべきである。一方で、聴覚スクリーニングを受けただけであれば、そのインパクトは小さく、あくまで早期療育が達成されて初めてその意義があると結論づけることが出来るであろう。勿論聴覚スクリーニングによる早期発見は現時点では早期療育を可能にする唯一の手段であるので、必ずしも全国で聴覚スクリーニングが実施されていない現状からは聴覚スクリーニングの充実もまた必要な対策であると考えられる。

ALADJIN を構成する検査はこれまで単体で使用されていたものであるが、施設あるいは担当者によりその取捨選択はさまざまであり、また、しばしば施設独自の評価基準が用いられる等して、全国的に体系的な言語発達評価がなされているとはいえない状況であった。また、いわゆる知能検査の発達指数等をもちいて言語発達を概観することもしばしば行われており、言語としての発達評価はこれまで不十分な面があったと言わざるを得ない。本研究により、全国的に ALADJIN という総合的な評価手法が周知され、かつ実践できるようになったことは、単に子どもの利益にとどまらず、施設間の連携や指導担当者のスキルアップなど多くのメリットを生み出したと考えら

れ、実際に ALADJIN を用いた検討結果などの発表が多く見られているところにもその一端を垣間見ることが出来る。

家庭環境のうち、世帯収入が全国平均を大きく下回る理由については、小児を有する家庭の労働者は比較的若い世代であると考えられること、また聴覚障害児を抱える世帯ではその構成員の少なくとも 1 名が児の療育に関わるキーパーソンに専従する必要があり、正規労働の担い手が減ること、などが考えられる。また言語発達が良好な群では、家族の関わり（行動・コミュニケーション）が高い傾向が見られたが、これは相互に関連している可能性も充分にありうるが、現実的な対策を考える上では、やはり家族の関わりを高めるための環境（保護者の就労や収入確保など）の支援が児の言語発達の上でも有益であることが示唆された。

ALADJIN によって明らかになってきた問題点の一つに、難聴の言語発達には中間群と呼ばれるべきグループが存在することである。従来、明らかに言語発達が遅延しているグループの存在はしばしば指摘されていたが、この中間群においても聴児と比較すると明らかな言語発達の遅れが確認できる。中間群は数的にも多いグループであり、こうした児童に対する適切な介入方法を確立する事は、聴覚障害児童の福祉に資する為にも最も有効な手段と考えられる。このため、中間群への介入を手配することを考え、介入研究のプランニングを行った。

2. 介入研究

介入研究では、1) 言語発達評価を行い、苦手とする領域の同定をまず行い、2) それ

に対する言語指導を行う、という評価と指導をセットにした「言語指導」の有効性について検証した。介入が行われた群は、すべての言語発達スコアにおいて、いずれの比較でも介入後に有意なスコア上昇効果を示した。これは介入研究の手法、すなわち評価とそれに基づく指導との一体的な実施が有益であることを示していると考えられる。

介入の実施に際しては、指導担当者（介入研究協力者）に対する評価ならびに指導方法の講習と、指導経過中のモニタリングを行った。その有用性や必要性を検証することは困難であるが、指導担当者によっては不慣れな指導法を行うケースもあり得ることから、プロトコルからの逸脱傾向を示す事例が起り得る印象であった。したがって研究の対象者である聴覚障害児のみならず、指導担当者（主に言語聴覚士）への適切かつ定期的な指導も言語指導を成功に導くうえで重要な要素であると考えられた。

本手法は、対象者に直接的な侵襲がないことから健康被害が生じる恐れは極めて乏しいと考えられたが、有害事象やそれに伴う中止例が見られなかったことでそれを裏付ける結果となった。その一方で家庭環境（保護者の健康状況など）により定期的な指導の継続が困難となる事例が改めて確認されたことから、聴覚障害児に定期的かつ安定的な指導を提供するための社会福祉施策上の対策を検討すべきと考えられた。

E. 結論

本邦の聴覚障害児の日本語言語発達を評価するうえで、ALADJIN は極めて有益なツールであり、本研究を通して広く全国に浸透が進んでいる。

聴覚障害児の日本語言語発達を担保するためには、NHS による早期の難聴発見とともに、それを早期の療育開始に繋げることが極めて重要である。

聴覚障害児に対する客観的な言語発達評価とそれを基にした科学的な言語指導は、1つのパッケージとして実践することにより、比較的短期間（6ヶ月間・計12回）で大きな効果を上げることができる。

F. 研究発表

1. 論文発表 (英文)

1. Kunihiro Fukushima, Norio Kasai, Kana Ohmori, Akiko Sugaya, Akie Fujiyoshi, Tomoko Taguchi, Takayuki Konishi, Syuuhei Sugishta, Wataru Takei, Hiroshi Fujino, Toshiyuki Ojima, Kazunori Nishizaki
An assessment package for the language development in Japanese hearing-impaired children (ALADJIN) as a test battery for the development of practical communication.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2012;121 suppl 202:3-15.
2. Norio Kasai, Kunihiro Fukushima, Kana Omori, Akiko Sugaya, Toshiyuki Ojima
Effects of early identification and intervention on language development in Japanese children with prelingual severe to profound hearing impairment.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2012;121

- suppl 202:16-20.
3. Akiko Sugaya, Kunihiro Fukushima, Norio Kasai, Akie Fujiyoshi, Tomoko Taguchi, Kana Omori, Toshiyuki Ojima, and Kazunori Nishizaki
Language ability in the intermediate-scoring group of hearing impaired children.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2012;121 suppl 202:21-27.
 4. Akie Fujiyoshi, Kunihiro Fukushima, Tomoko Taguchi, Kana Omori, Norio Kasai, Shinya Nishio, Akiko Sugaya, Rie Nagayasu, Takayuki Konishi, Syuuhei Sugishita, Jyunpei Fujita, Kazunori Nishizaki
Syntactic development in Japanese hearing-impaired children.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2012;121 suppl 202:28-34.
 5. Syuuhei Sugishta, Kunihiro Fukushima, Norio Kasai, Takayuki Konishi, Kana Ohmori, Tomoko Taguchi, Akie Fujiyoshi, Toshiyuki Ojima
Language development, interpersonal communications and academic achievement among Japanese children as assessed by ALADJIN.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2012;121 suppl 202:35-39.
 6. Satoshi Iwasaki, Shinya Nishio, Hideaki Moteki, Yutaka Takumi, Kunihiro Fukushima, Norio Kasai, Shin-ichi Usami
Language development in Japanese children who receive cochlear implant and/or hearing aid.
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 76(3):433-438, 2012
- (和文)
1. 神田 幸彦、伊藤 亜紀子、柿田 陽子、他：当施設における「厚労省感覚器障害戦略研究-聴覚分野-言語発達検査データ」の検討。 *Audiology Japan* 53(5): 637-638, 2010
 2. 岩崎 聡、西尾 信哉、川端 右子、他：補聴手段(人工内耳/補聴器)による言語発達検査と背景の検討：感覚器障害戦略研究・症例対照研究結果から：第1報。 *Audiology Japan* 53(5): 573-574, 2010
 3. 福島邦博：聴覚障害児の言語発達支援全国における現状から。 *小児耳鼻咽喉科* 31(3): 220-223, 2010
 4. 福島 邦博乳幼児難聴の聴覚医学的問題「原因診断における問題点」。 *Audiology Japan* 54 (4): 263-269, 2011
 5. 菅谷明子、福島邦博：新生児聴覚スクリーニングの現状と問題点。 *外来小児科* 14(2): 119-124, 2011
 6. 福島邦博：難聴。 *小児科臨床* 63(8): 1711-1716, 2010
 7. 福島邦博：難聴と人工内耳。 *日本小児科医会会報* 40: 80-84, 2010
 8. 岩崎 聡、西尾 信哉、茂木 英明、工 穰、笠井 紀夫、福島 邦博、宇佐美 真一：人工内耳装用時期と言語発達の検討ー全国多施設調査研究結果ー。 *Audiology Japan* 55(1): 56-60, 2012

9. 福島 邦博：乳幼児健診の充実のために難聴と人工内耳. 日本小児科医会会報 40:80-84. 2011
10. 菅谷 明子、福島 邦博：新生児聴覚スクリーニングの現状と問題点. 外来小児科 14:119-124. 2011
11. 中澤 操：新生児聴覚スクリーニングはなぜ必要なのか. JOHNS 28(3): 278-279, 2012
12. 笠井 紀夫：言語習得前の難聴は言語発達に影響するのか？ JOHNS 28(3): 301-303, 2012
13. 笠井 紀夫：言語発達遅滞では何を考え、何を検査するのか？ JOHNS 28(3): 304-307, 2012
14. 大橋 謙策、福島 邦博、笠井 紀夫、大森 佳奈ほか：聴覚障害児の日本語言語発達のために ～ALADJIN のすすめ～. 公益財団法人テクノエイド協会 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウムなど

第 112 回・日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会

平成 23 年 5 月 19 日～21 日：国立京都国際会館(京都府京都市)

岩崎聡(シンポジスト)「人工聴覚器の将来」
福島邦博 臨床セミナー：「難聴の遺伝子診断 —早期診断・早期療育との関連—」

第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会サテライトシンポジウム

平成 23 年 6 月 25 日～26 日：白馬東急ホテル(長野県北安曇郡白馬村八方和田野の森)
New Trends in Hearing Implant Science

福島邦博 特別講演：「Cochlear Implants and Language Development 難聴児の言語発達の現況と発達を促す方法」

第 25 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会

平成 23 年 11 月 19 日～20 日：財団法人大阪国際交流センター(大阪市天王寺区)

福島邦博 シンポジウム「少子化時代の子どもの健診と検診 一歳半・三歳児検診」

第 6 回 人工内耳・中耳研究会

平成 23 年 11 月 26 日：沖縄コンベンションセンター (沖縄県宜野湾市)

福島邦博 特別講演「人工内耳装用児の言語力」

(2) 一般演題

第 55 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

平成 22 年 11 月 11 日～12 日：奈良県新公会堂(奈良県春日野町 101)

福島邦博ほか「補聴手段(人工内耳/補聴器)による言語発達検査と背景の検討 —感覚器障害戦略研究・症例対照研究結果から：第 1 報—」

第 6 回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術講演会

平成 23 年 6 月 16 日～17 日：大宮ソニックシティ (埼玉県さいたま市)

藤吉昭江、福島邦博、笠井紀夫ほか「聴児および聴覚障害児における構文発達の検討」

第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会

平成 23 年 6 月 23 日～24 日：松本文化会館・松本市総合体育館 (長野県松本市)

福島邦博、笠井紀夫ほか「先天性高度聴覚

障害児に対する日本語言語発達評価方法」

第 56 回 日本音声言語医学会総会学術講演会

平成 23 年 10 月 6 日～7 日：ホテルグランドヒル市ヶ谷（東京都新宿区）

藤野博、福島邦博「聴覚障害児における心の理論と言語発達の関係」

第 56 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会

平成 23 年 10 月 27 日～28 日：アクロス福岡（福岡市中央区）

岩崎 聡ほか「聴覚を活用するコミュニケーションに筆談が及ぼす聴覚障害児の言語発達への影響について」

工藤陽子、村井盛子、笠井紀夫、福島邦博ほか「難聴児の言語発達に影響を及ぼす要因に関する研究～当科における人工内耳装用児の言語能力の検討～」

川端右子、西尾信哉、岩崎聡、茂木英明、工藤、宇佐美真一、福島邦博、笠井紀夫「補聴手段（人工内耳装用の有無）による言語発達の相違について」

中川尚志、永田里恵、村上健、樋口仁美、笠井紀夫、福島邦博「聴覚障害児の裸耳、装用時聴力と言語発達評価結果の検討」

菅谷明子、福島邦博、笠井紀夫ほか「当院で人工内耳手術を施行した児の言語発達の特徴」

西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一、福島邦博、笠井紀夫「難聴児の言語発達に影響を及ぼす要因に関する研究－感覚器障害（聴覚）戦略研究・症例対象研究より－」

新谷朋子、吉野真代、笠井紀夫、福島邦博ほか「聴覚障害児の発話明瞭度について－感覚器障害戦略研究・症例対照研究におけ

る結果から」

西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一、福島邦博、笠井紀夫ほか「人工内耳手術年齢による言語発達検査の検討－感覚器障害戦略研究・症例対象研究結果から－」

第 21 回 日本耳科学会総会学術講演会

平成 23 年 11 月 24 日～26 日：沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

笠井紀夫、福島邦博「高度聴覚障害児の日本語言語性コミュニケーション能力に対する早期療育開始の寄与」

菅谷明子、福島邦博、笠井紀夫ほか「難聴児の療育方針別の言語発達の違いについて」

藤吉昭江、福島邦博、菅谷明子、笠井紀夫ほか「人工内耳装用児の日本語統語構造の獲得年齢についての検討」

第 139 回日耳鼻秋田県地方部会学術講演会

平成 23 年 12 月 4 日：秋田ビューホテル（秋田市）

中澤操、菅谷明子、笠井紀夫、福島邦博「聴覚障害児における療育法・教育法別の言語発達の様相の違いについて～感覚器障害戦略研究（聴覚分野）症例対照研究報告～」

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（感覚器障害戦略研究事業）

総合研究報告書

課題 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

研究リーダー 石橋達朗（九州大学医学研究院 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。

結語

本研究により、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。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。

【研究班員】

統計解析責任者：清原 裕
九州大学医学研究院 基礎医学部門
社会環境医学講座 環境医学分野 教授
流動研究員：安田 美穂
公益財団法人テクノエイド協会
流動研究員：吉田大悟
公益財団法人テクノエイド協会

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を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

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。

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き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 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も予測していたが、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、網膜萎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。

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. 研究発表

【平成 19 年度】

1. 論文発表

1. Sonoda KH, Yoshimura T, Takeda A, Ishibashi T, Hamano S, Yoshida H: WSX-1 plays a significant role for the initiation of experimental autoimmune uveitis. *Int Immunol* 19(1):93-98, 2007
2. Kita T, Hata Y, Kano K, Miura M, Nakao S, Noda Y, Shimokawa H, Ishibashi T: Transforming Growth Factor- β 2 and Connective Tissue Growth Factor in Proliferative Vitreoretinal Diseases. *DIABETES* 56:231-238, 2007
3. Matsumoto H, Yamanaka I, Hisatomi T, Enaida H, Ueno A, Hata Y, Sakamoto T, Ogino N, Ishibashi T: Triamcinolone acetonide-assisted pars plana vitrectomy improves residual posterior vitreous hyaloid removal: ultrastructural analysis of the inner limiting membrane. *Retina* 27(2):174-179, 2007
4. Yamakiri K, Sakamoto T, Noda Y, Yokoyama M, Furukawa M, Sonoda Y, Yamada T, Doi N, Enaida H, Hata Y, Ishibashi T: Reduced incidence of intraoperative complications in a multicenter controlled clinical trial of triamcinolone in vitrectomy. *Ophthalmology* 114(2): 289-296, 2007.
5. Nakao S, Hata Y, Miura M, Noda K, Kimura YN, Kawahara S, Kita T, Hisatomi T, Nakazawa T, Jin Y, Dana MR, Kuwano M, Ono M, Ishibashi T, Hafezi-Moghadam A: Dexamethasone inhibits interleukin-1 β -induced corneal neovascularization: role of nuclear factor- κ B-activated stromal cells in inflammatory angiogenesis. *Am J Pathol* 171(3):1058-1065, 2007
6. Ueno A, Hisatomi T, Enaida H, Kagimoto T, Mochizuki Y, Goto Y, Kubota T, Hata Y, Ishibashi T: Biocompatibility of brilliant blue g in a rat model of subretinal injection. *Retina* 27(4): 499-504, 2007.
7. Qiao H, Sonoda KH, Ikeda Y, Yoshimura T, Hijioka K, Jo YJ, Sassa Y, Tsutsumi-Miyahara C, Hata Y, Akira S, Ishibashi T: Interleukin-18 regulates pathological intraocular neovascularization. *J Leukoc Biol* 81(4):1012-1021, 2007
8. Kita T, Hata Y, Miura M, Kawahara S, Nakao S, Ishibashi T: Functional Characteristics of Connective Tissue Growth Factor on Vitreoretinal Cells. *DIABETES* 56 :1421-1428, 2007
9. Hisatomi T, Sonoda KH, Ishikawa F, Qiao H, Nakazawa T, Fukata M, Nakamura T, Noda K, Miyahara S, Harada M, Kinoshita S, Hafezi-Moghadam A, Ishibashi T, Miller JW: Identification of resident and inflammatory bone marrow derived cells

- in the sclera by bone marrow and haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* Apr;91(4):520-526, 2007
10. Murakami Y, Yoshida S, Yoshikawa H, Yamaji Y, Ikeda Y, Ueno A, Ishibashi T: CRMP-5-IgG in patient with paraneoplastic optic neuritis with lung adenocarcinoma. *Eye* 21(6):860-862, 2007
11. Tada H, Yoshida S, Yamaji Y, Fujisawa K, Ishibashi T: NEMO mutational analysis in a Japanese family with incontinentia pigmenti. *Eye* 21(6):888-890, 2007
12. Yamashita T, Sakamoto T, Yamakiri K, Miura M, Enaida H, Ueno A, Atsumi I, Matsuhisa K, Sakamoto Y, Kida T, Ishibashi T: Polylactic Acid for Visualizing the Vitreous Body during Vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(7):3277-3282, 2007.
13. Hata Y, Enaida H, Sassa Y, Ueno A, Miura M, Hisatomi T, Goto Y, Ishibashi T: Preclinical investigation of fluorometholone acetate as a potential new adjuvant during vitreous surgery. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 245(7): 1019-1025, 2007.
14. 吉田 翼、吉川 洋、石橋達朗：眼付属器リンパ腫とクラミジア感染症の関連 *臨床眼科*61(8): 1549-1553, 2007
15. Hiroishi G, Murata T, Ishibashi T: Effect of Thiazolidinedione on the Proliferation of Bovine Retinal Endothelial Cells Stimulated by Vascular Endothelial Cell Growth Factor. *Jpn J Ophthalmol* 51: 21-26, 2007
16. Kawahara S, Hata Y, Miura M, Kita T, Sengoku A, Nakao S, Mochizuki Y, Enaida H, Ueno A, A Hafezi-Moghadam, Ishibashi T: Intracellular Events in Retinal Glial Cells Exposed to ICG and BBG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(10): 4426-4432, 2007
17. Sakamoto H, Sakamoto M, Hata Y, Kubota T, Ishibashi T: Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after topical and/or oral administration. *European Journal of Ophthalmology* 17(3):372-376, 2007
18. Zhan Zhang, Sonoda K, Qiao H, Oshima T, Hisatomi T, Ishibashi T: Development of a new mouse model of branch retinal vein occlusion and retinal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 51:251-257, 2007
19. Ueno A, Enaida H, Hata Y, Hisatomi T, Nakamura T, Mochizuki Y, Sakamoto T, Ishibashi T: Long-term clinical outcomes and therapeutic benefits of triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy: a case study. *Eur J Ophthalmol*. 17: 392-398, 2007
20. 廣石悟朗、廣石雄二郎、長谷川裕平、小池生夫、池田康博、吉田茂生、藤居 仁、