

**FIGURE 2.** Slit-lamp photograph and corresponding image by UBM (A) and AS-OCT (B) of bilateral Peters anomaly. The iridocorneal angle can be seen more clearly in the image of AS-OCT, although there are limitations from the sclera and poor visualization of the ciliary body.

patients with Peters anomaly. Thirty patients (27.5%) had normal fellow eyes and 79 (72.5%) showed abnormal ocular findings in the fellow eye. The abnormal ocular findings were Peters anomaly in 51 eyes, anterior staphyloma in 9, sclerocornea in 6, Rieger anomaly in 5, persistent pupillary membrane in 3, macular hypoplasia in 2, and optic disc hypoplasia, high myopia, and aniridia in 1 each. Thus, within patients with ocular abnormalities in the fellow eyes of Peters anomaly, 64.6% had bilateral Peters anomaly and 93.7% had bilateral ASD. From another viewpoint, 67.9% of patients with Peters anomaly also had bilateral ASD (Fig. 3).

**DISCUSSION**

Ocular malformation incidence in newborns is reported to be low, from 3.3 to 6.0 per 10,000 newborns<sup>22,23</sup>; although extremely rare, severe ocular malformations are a lifelong

vision-threatening disease. Bermejo and Martinez-Frias<sup>5</sup> indicate that the range in statistics emerges from a statistical bias based on samples taken from special schools or clinics and the time of data sampling. Furthermore, they also report the incidence of CCO to be 3.1 per 100,000.

Among the diverse causes of CCO, ASD stands out as the main cause at present. Furthermore, ASD incidence is rare, and our study presents the largest series of evidence assembled to date on the diagnosis of this disorder. The description of clinical features and visual outcomes for a large number of cases would be valuable for understanding the disease and a further study of the disease. Because ASD is induced by the abnormalities during embryogenesis and neural crest cell differentiations, the key to understanding ASD is to review the embryology of anterior segment. At approximately the sixth week of gestation, separation of lens vesicle and basement membrane of the surface ectoderm, which will become corneal

**TABLE 1.** Best-corrected Visual Acuity of Eyes of Bilateral and Unilateral Cases Based on the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*

Visual Acuity	Bilateral (n = 74)		Unilateral (n = 24)	
	Eyes	%	Eyes	%
Near-normal vision				
Range of normal vision (>20/25)	10	13.5	3	12.5
Near-normal vision (<20/25)	4	5.4	4	16.7
Low vision				
Moderate low vision (<20/60)	12	16.2	1	4.2
Severe low vision (<20/160)	11	14.9	1	4.2
Profound low vision (<20/400)	5	6.8	2	8.3
Near-blindness				
Near-blindness (<20/1000)	23	31.1	4	16.7
Total blindness (no light perception)	9	12.2	9	37.5

n, number of eyes.

**TABLE 2.** Best-corrected Visual Acuity in the Better Eye Based on the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*

Visual Acuity	Bilateral (n = 37)		Unilateral (n = 24)	
	Cases	%	Cases	%
Near-normal vision				
Range of normal vision (>20/25)	8	21.6	21	87.5
Near-normal vision (<20/25)	4	10.8	3	12.5
Low vision				
Moderate low vision (<20/60)	10	27.0	—	—
Severe low vision (<20/160)	5	13.5	—	—
Profound low vision (<20/400)	1	2.7	—	—
Near-blindness				
Near-blindness (<20/1000)	9	24.3	—	—
Total blindness (no light perception)	0	0	—	—

n, number of cases.

**TABLE 3.** Frequencies of Corneal Opacity Location

Opacity Location	Eyes (n = 220)	%
Diffuse	107	48.6
Center	39	17.7
Center to the periphery	24	10.9
Periphery	21	9.5
Others	29	13.2

n, number of eyes.

epithelium, occurs and is followed by 3 successful waves. The first wave gives rise to the corneal endothelium and trabecular meshwork, the second gives rise to the corneal keratocytes and corneal stroma, and the third becomes the iris. The arrest of any of these developmental stages will induce ASD.

Three-fourths of our patients showed bilateral CCO. This rate was higher than that in the previous reports from Rezende et al<sup>1</sup> (55.3%). We postulate that the difference emerges because of patient samples of CCO. We limited our patients to those with ASD; therefore, patients with popular unilateral CCO, such as limbal dermoid, were excluded from our study. Furthermore, because our data were from the corneal practice of a specialized children's hospital, the patient population seems to fall into the range of severe bilateral CCO.

In our study, the majority of ASD was diagnosed as Peters anomaly. Clinical features of Peters anomaly are diverse, from mild to severe. ASD is classified in detail by its characteristics, although it has a broad spectrum. Some cases overlap other conditions and therefore are impossible to classify. Rieger anomaly is classified as a mild ASD type, and sclerocornea and anterior staphyloma are classified as severe ASD types. The remaining cases will be classified in a broad range of Peters anomaly. Therefore, further understanding of ASD as a disease of abnormalities during embryogenesis and neural crest cell differentiations as a whole is required.

Visual acuity outcome was severe. Forty percent to 50% of both bilateral and unilateral eyes were less than 20/1000, and patients had legal blindness diagnosed according to the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*. In unilateral and bilateral cases with difference in severity, deprivation of form vision occurs in the worse eye and development of vision seems to be disturbed. Classifying by the better eye, 43.2% of patients with bilateral Peters anomaly had low vision and 24.3% were legally blind. Management for prevention of amblyopia was performed in treatable patients, although it still remains a life-long disability.

Opacity location plays an important role in the future of vision, although it is well-known that visual acuity will

**TABLE 4.** Posterior Segment Abnormalities Diagnosed by Funduscopy or B-mode Echography

Examination	Normal (%)	Abnormal (%)
Funduscopy (n = 82)	70 (85.4)	12 (14.6)
B-mode echography (n = 138)	125 (90.6)	13 (9.4)

n, number of eyes.

**TABLE 5.** Fundus Disorders Among Patients With ASD Examined by Funduscopy

Fundus Disorders	Eyes (n = 82)	%
Persistent fetal vasculature	4	4.9
Coloboma	3	3.7
Chorioretinal atrophy	3	3.7
Optic disc hypoplasia	2	2.4
No major disorders	70	85.4

n, number of eyes.

eventually be influenced by many factors. These factors include not only the location and density of the corneal opacity but also laterality, other ocular malformations, and systemic diseases, including intellectual growth. When we predict future vision of the patient, we have to take these factors into consideration.

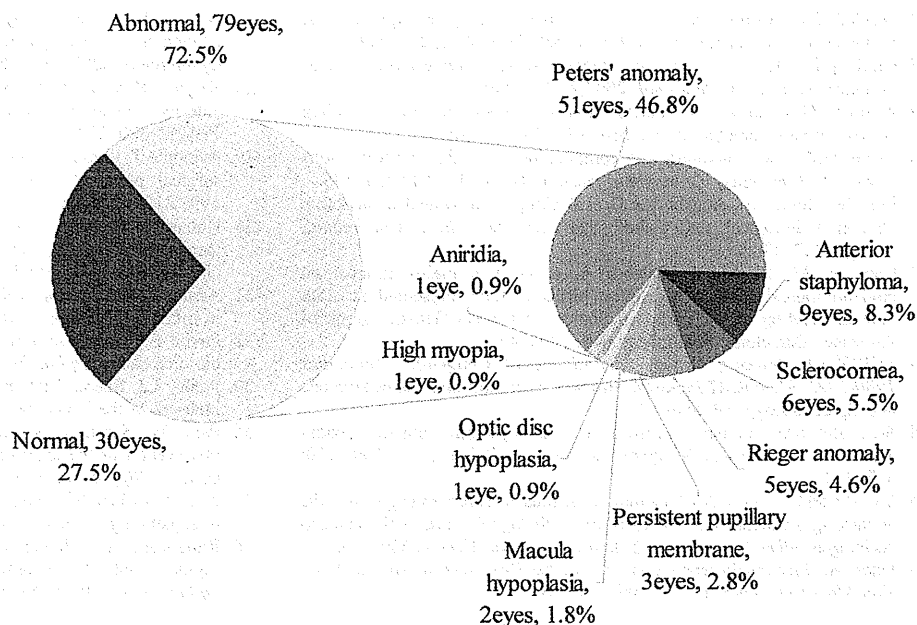
Posterior segment abnormalities were identified by funduscope in 12 of 82 eyes (14.6%). Among patients who underwent B-mode echography, 125 eyes were without major disorders (90.6%). Thus, in our results, approximately 10% of ASD was combined with posterior segment abnormalities. The combination of posterior segment abnormalities seems to be not very common. Ocular findings were diverse, but they all were derived because of the arrest of some stage or stages of embryology. As reported previously by Trauboulsi and Maumenee,<sup>4</sup> anterior and posterior segment abnormalities exist as a complex malformative syndrome affecting the globe as a whole, rather than independently.

Systemic abnormalities were seen in 25.2% of our patients (Table 6), and this percentage is similar to that of the report from Rezende et al<sup>1</sup> (21.3%). Because nonocular neural crest cells form cartilage, bone, connective tissue, teeth components (except enamel), pigment cells, and peripheral nervous system of the face,<sup>10</sup> the majority of the systemic abnormalities also have their origin in the primary neural crest cell,<sup>7</sup> which is sometimes called systemic neurocristopathy.<sup>24</sup> Trauboulsi and Maumenee<sup>4</sup> also suggest that midline body structures seem to be selectively involved in some patients with Peters anomaly, resulting from the contiguous gene syndrome or a defective homeotic gene controlling the development of the eye and body structure. Our results seem to support their theory.

**TABLE 6.** Systemic Abnormalities Among Patients With ASD

Systemic Abnormalities	Cases (n = 139)	%
Multiple deformation	16	11.5
Cardiovascular disease	5	3.6
Neurologic disease	5	3.6
Craniofacial disease	3	2.2
Thyroid disease	2	1.4
Urinary disease	2	1.4
Otologic disease	2	1.4
No major complications	104	74.8

n, number of cases.



**FIGURE 3.** Diagnosis of the fellow eye in Peters anomaly ( $n = 109$  eyes); 93.7% had bilateral ASD.

Family history was present in 3.6% of our patients. Rezende et al<sup>1</sup> reported 2 out of 47 patients to have a family history; hence, this percentage may be appropriate. In our study, most of the patients showed Peters anomaly. Peters anomaly is known to be sporadic, but sometimes it is inherited. Because Peters anomaly appeared in the majority in our study, this percentage may represent the frequency of inheritance of Peters anomaly.

As shown previously in our study, 72.5% of patients with Peters anomaly had bilateral ocular abnormalities. The majority (93.7%) had ASD, and two-thirds had Peters anomaly.

Peters anomaly was first reported by Von Hippel<sup>25</sup> in 1897, although the cause was unclear at that time. In 1906, Peters<sup>26</sup> defined it as a dysplasia of the anterior chamber, an incomplete separation between the lens capsule or iris tissue and the Descemet membrane.<sup>20</sup> The essential feature of Peters anomaly is a congenital central corneal opacity with defects in the posterior stroma, Descemet membrane, and endothelium.<sup>6,13</sup> It shows a wide range of morphological characteristics and severity. Some cases were complicated and difficult to diagnose under slit-lamp examination because the anterior chamber was invisible because of the severe corneal opacity.

High-frequency UBM<sup>27–35</sup> and AS-OCT<sup>36</sup> assistance were effective in these cases. The UBM method was reported in 1989 by Pavlin et al,<sup>33</sup> and the possibility of rendering images of the invisible anterior segment apparent made this apparatus come into wide use. Recently, another apparatus has been developed, and clinical data have been reported. Comparative studies evaluating AS-OCT show that it produces both more accurate and consistent images of the anterior segment compared with UBM.<sup>36</sup> However, limitation by the sclera and poor visualization of the ciliary body still remain a challenge to diagnosis by imaging.

ASD shows diverse clinical features, various severities of CCO, and visual outcomes. Clinical diagnosis of each eye may differ in bilateral cases. Further understanding of the disease as

an abnormality during embryogenesis and neural crest cell differentiations may be required. Accurate diagnosis with UBM and AS-OCT assistance surely will be a step forward for the management of ASD-associated CCO in the future.

## REFERENCES

1. Rezende RA, Uchoa UB, Uchoa R, et al. Congenital corneal opacities in a cornea referral practice. *Cornea*. 2004;23:565–570.
2. Haddad AM, Greenfield DS, Stegman Z, et al. Peter's anomaly: diagnosis by ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28:311–312.
3. Cotran PR, Bajart AM. Congenital corneal opacities. *Int Ophthalmol Clin*. 1992;32:93–105.
4. Traboulsi EI, Maumenee IH. Peters' anomaly and associated congenital malformations. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1739–1742.
5. Bermejo E, Martinez-Frias ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet*. 1998;75:497–504.
6. Harissi-Dagher M, Colby K. Anterior segment dysgenesis: Peters anomaly and sclerocornea. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48:35–42.
7. Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, et al. A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:213–231.
8. Churchill A, Booth A. Genetics of aniridia and anterior segment dysgenesis. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:669–673.
9. Wilson ME. Congenital iris ectropion and a new classification for anterior segment dysgenesis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1990;27:48–55.
10. Beauchamp GR, Knepper PA. Role of the neural crest in anterior segment development and disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1984;21:209–214.
11. Bahn CF, Falls HF, Varley GA, et al. Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology*. 1984;91:558–563.
12. Waring GO III, Rodrigues MM, Laibson PR. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. *Surv Ophthalmol*. 1975;20:3–27.
13. Kenyon KR. Mesenchymal dysgenesis in Peter's anomaly, sclerocornea and congenital endothelial dystrophy. *Exp Eye Res*. 1975;21:125–142.
14. Alkemade PP. Developmental disorders of the anterior ocular segment and xerosis conjunctivae. *Ophthalmologica*. 1968;155:317–329.
15. Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (Lond)*. 2007;21:1310–1318.
16. Alward WLM. Axenfeld-Rieger syndrome and Peters anomaly. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2005:745–748.

17. Nischal KK. Congenital corneal opacities—a surgical approach to nomenclature and classification. *Eye (Lond)*. 2007;21:1326–1337.
18. Ciralsky J, Colby K. Congenital corneal opacities: a review with a focus on genetics. *Semin Ophthalmol*. 2007;22:241–246.
19. Zaidman GW, Juechter K. Peters' anomaly associated with protruding corneal pseudo staphyloma. *Cornea*. 1998;17:163–168.
20. Mayer UM. Peters' anomaly and combination with other malformations (series of 16 patients). *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1992;13:131–135.
21. Leff SR, Shields JA, Augsburger JJ, et al. Congenital corneal staphyloma: clinical, radiological, and pathological correlation. *Br J Ophthalmol*. 1986;70:427–430.
22. Clementi M, Bianchi F, Calabro A, et al. Eye malformations: an epidemiological study in a million births in Italy. Presented at: 25th Annual Meeting of the European Society of Human Genetics Book of Abstracts, Barcelona, Spain; May 6–9, 1993; 45.
23. EUROCAT Working Group. *Surveillance of Congenital Anomalies 1980–1992. EUROCAT Report 6*. Brussels, Belgium: Institute of Hygiene and Epidemiology; 1995:46–55.
24. Steinsapir KD, Lehman E, Ernest JT, et al. Systemic neurocristopathy associated with Rieger's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:437–438.
25. Von Hippel E. Über hydrophthalmus congenitus nebst bemerkungen über die verfarbung der cornea durch blufarbstoff; Pathologisch-anatomische untersuchungen. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol*. 1897;44:539–564.
26. Peters A. Über angeborene Defektbildung des Descemet'schen Membran. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1906;44:27–40.
27. Nischal KK, Naor J, Jay V, et al. Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:62–69.
28. Kiryu J, Park M, Kobayashi H, et al. Ultrasound biomicroscopy of the anterior segment of the eyes of infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;35:320–322.
29. Avitabile T, Russo V, Ghirlanda R, et al. Corneal oedemas: diagnosis and surgical planning with ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmologica*. 1998;212(Suppl 1):13–16.
30. Kobayashi H, Kiryu J, Kobayashi K, et al. Ultrasound biomicroscopic measurement of anterior chamber angle in premature infants. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:460–464.
31. Azuara-Blanco A, Spaeth GL, Araujo SV, et al. Ultrasound biomicroscopy in infantile glaucoma. *Ophthalmology*. 1997;104:1116–1119.
32. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD, et al. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology*. 1991;98:287–295.
33. Pavlin CJ, Sherar MD, Foster FS. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. *Ophthalmology*. 1990;97:244–250.
34. Park M, Kiryu J, Kurimoto Y, et al. [Ultrasound biomicroscopic observation of the anterior eye segment in a sclerocornea and a microcornea]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997;101:69–73.
35. Kim T, Cohen EJ, Schnall BM, et al. Ultrasound biomicroscopy and histopathology of sclerocornea. *Cornea*. 1998;17:443–445.
36. Ramos JL, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography—a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:81–89.

# 世界の眼科疫学研究：発展途上国編

## Epidemiology of Eye Diseases in Developing Countries

小野浩一\* 平塚義宗\*\*

### はじめに

健康政策の立案には基本となるデータの入手が必要である。たとえば、ある国で失明予防政策を立案しようとしても、失明率やその原因疾患、年代別分布などがわからなければ何も計画できない。健康政策に必要なデータの情報源には、①スクリーニング、②サーベイランス、③疾病登録情報、④サーベイなどがある。先進国ではそのいずれからも必要な健康保健情報を入手可能だが、人材や保健医療のインフラが不十分な発展途上国では国際機関や非政府機関、あるいは海外の高等教育機関の協力のもとサーベイを行うことが一般である。しかし、疫学調査は一般に多大な費用・労力・時間がかかるとされ、政策立案に必要な基本データを得るだけのためにそれらを浪費し、政策の実行・評価が行われなるとするならば、本末転倒の話となる。よって、いかに効率よく国全体あるいは特定地域の健康情報を入手するかが重要になる。

### I 世界の失明統計

世界保健機関(World Health Organization : WHO)は地理(アフリカ、米州、欧州、東地中海、東南アジア、西太平洋地域)と成人および小児死亡率の関係から世界各国を17の地域に区分し、2002年における各地域の失明者数・ロービジョン者数について推定を行った<sup>1)</sup>。成人および小児の死亡率がきわめて低い地域 mortality stratum A を先進国と定義したとき(世界銀行の定義と

表1 視覚障害者の経済・地理的分布

	人口	失明*	ロービジョン**	視覚障害者
先進国	888.5	2.0	11.3	13.4
発展途上国	5,325.4	34.8	112.9	147.8
アフリカ	715.3	7.3	21.3	28.6
アメリカ	530.2	1.7	9.1	10.8
中東	286.9	2.5	7.7	10.2
ヨーロッパ	462.6	1.8	7.4	9.1
東アジア	1,799.4	12.6	38.1	50.7
西太平洋	1,531.0	9.0	29.4	38.4
World	6,213.9	36.9	124.3	161.1

\* : 最高矯正視力が0.05未満。(単位 100万人)

\*\* : 最高矯正視力が0.05~0.3

は異なる)。先進国(人口8.9億)での失明者数約200万人に対し、発展途上国(人口53.3億)では約3,500万人と推定された(表1)。

WHOは2002年まで最高矯正視力(best-corrected visual acuity : BCVA)が0.05未満を「失明」、0.05~0.3を「ロービジョン」と定義していたが、これでは屈折異常を見逃すことになる。そこで、2004年の報告からは眼鏡を所持している人はその眼鏡を装用したときの視力を、眼鏡を所持していない人については裸眼視力を現視力(presenting visual acuity : PVA)と定義し、これによって失明とロービジョンを決めるよう政策転換がなされた。その結果、新たに屈折異常による視覚障害者が約1億5,320万人(失明820万人、ロービジョン1億4,500万人)が追加され<sup>2)</sup>、地球規模での失明原因疾患は

\* Koichi Ono : 順天堂大学医学部附属東京江東高齢者医療センター眼科 \*\* Yoshimune Hiratsuka : 国立保健医療科学院経営科学部  
〔別刷請求先〕小野浩一 〒136-0075 東京都江東区新砂3-3-20 順天堂大学医学部附属東京江東高齢者医療センター眼科

白内障 (39.1%), 屈折異常 (18.2%), 緑内障 (10.1%), 加齢黄斑変性 (7.1%), 角膜混濁 (4.2%), 糖尿病網膜症 (3.9%), 小児失明疾患群 (3.2%), トラコーマ (2.9%), オンコセルカ症 (0.7%) の順となった。

## II Trachoma Rapid Assessment

トラコーマはクラミジア・トラコマティス (*Chlamydia trachomatis*) による眼感染症で発展途上国のなかでも最貧困層の女性や不衛生な乳幼児が罹患しやすい。感染をくり返すにつれ結膜の癬痕化・睫毛内反を起し、やがて2次感染などにより角膜混濁を呈し失明に至る。この感染症による失明を防ぐためにWHOはSurgery (睫毛内反に対する手術), Antibiotics (抗生物質の投与), Facial Cleaness (顔面の清潔, つまり, 個人レベルでの衛生), Environmental Improvement (水資源へのアクセスや蠅のコントロールといった生活環境の改善) の重要性を説いた。これをSAFE Strategy (フランス語圏ではCHANCE) という。

発展途上国も経済の発展とともに生活環境が改善し急性期トラコーマの有病率は減少し, かつての流行地域でも限られたコミュニティにしか急性期トラコーマは存在しなくなった。大規模疫学調査を行えばその有病率を正確に知ることができるが, それには莫大な資金がかかってしまう。そこで, WHOはトラコーマが依然として公衆衛生学的問題なのかを知る目的で, ①最貧困層が住み, ②人口密度が高く, ③水資源へのアクセスが悪く, ④保健医療へのアクセスも悪いコミュニティを選択し, コミュニティにおけるSAFEの優先順位を決定する手段としてTrachoma Rapid Assessment (TRA) という疫学研究のガイドラインを作成した。

TRAはエチオピア, ナイジェリア, タンザニア, ガンビア, マリ共和国といったアフリカ諸国に加え, イエメン, 中国, インド, ラオス (非公表), カンボジア (非公表) などでも行われた。調査チームは, 一般社会から途絶したもっと貧しく不衛生なコミュニティを選択し1歳から10歳 (あるいは9歳) までの小児と40歳以上の成人を対象にWHOトラコーマ分類を用いて臨床診断を行う。これらの診断は眼科医でなくおもに看護師やコミュニティ・ワーカーなどによって行われることが一般

である。さらに, 小児の衛生状況 (眼脂の付着など) や水資源へのアクセス, トイレの有無, ゴミ捨て場の有無などコミュニティの環境診断を行う。Mathewら<sup>9)</sup>は西太平洋の島々のトラコーマの有病率を算出しているが, TRAはトラコーマが流行していると思われるコミュニティに限定した疫学調査であり, 結果は国あるいは地域の有病率を代表するわけではないことに注意が必要である (選択バイアス)。診断は分子生物学的な手法ではなく臨床診断によるため多くの偽陽性・偽陰性による影響も否めない (情報バイアス)。

## III Rapid Assessment of Cataract Surgical Services

白内障は手術により克服のできる失明疾患の代表であるが, 発展途上国においては医療人材の不足, 医療機器の不足, インフラの不備, 医療への予算の不足, そして患者自身の無知から十分な医療サービスが行き届いていない。保健政策を計画しようにも地域にどの程度の患者がいるかは不明で, また海外からの援助などで白内障手術を行っていたとしても診療録の管理が不十分でその追跡調査を行うこともできない。

これらの問題を解決する目的で, WHOが中心となって発展途上国の白内障をターゲットとした疫学調査のガイドラインが作られた。これをRapid Assessment of Cataract Surgical Services (RACSS) という。RACSSでは白内障有病率の高くなる50歳以上の住民を対象に, ①白内障による失明者の割合, ②白内障手術を受けている割合, ③白内障手術後の視力分布, ④白内障手術を受けない理由, などについて調査を行う。調査はTRA同様, 眼科看護師やコミュニティ・ワーカーなどによって行われることが多い。そのため, 水晶体の観察は細隙灯顕微鏡でなく懐中電灯と拡大鏡を用い, 屈折異常の診断にはピンホールによる視力をBCVAとすることが一般である。

表2にアジア・オセアニアで行われた代表的なRACSSをあげる。先進国の疫学研究と異なり参加率が約90%であることは驚きである。PVAが0.1未満の人の割合は性別や年齢による調整を行っていないため一概に比較することはできない。人口100万人に対する1

表2 アジア・オセアニア地域で行われた Rapid Assessment of Cataract Surgical Services (RACSS)

国	調査地域	文献	調査年	サンプルサイズ	参加率	現視力が0.1未満の割合	白内障により現視力が0.1の割合
東チモール	Dih District/Bobonaro District	4)	2005	1,414	96.2%	7.7%	5.9%
バブアニューギニア	Koki wangela/Rigo coastal district	5)	2004~2005	1,174	98.6%	10.2%	7.7%
パキスタン	Chakwal District	6)	1998	1,505	94.1%	11.6%	6.2%
インド	Karnataka State	7)	1995	21,950	85.2%	NA	14.3%

NA: Not available

表3 白内障手術後の現視力とピンホールによる視力が0.3以上の割合 (RACSS)

国	文献	現視力が0.3以上の割合				ピンホールによる視力が0.3以上の割合			
		眼内レンズ	無水晶体眼	カウチング	計	眼内レンズ	無水晶体眼	カウチング	計
東チモール	4)	34.6%	7.1%	—	25.0%	61.5%	7.1%	—	42.5%
バブアニューギニア	5)	40.0%	36.5%	0%	37.5%	NA	NA	NA	NA
パキスタン	6)	72.9%	47.1%	—	51.1%	79.7%	61.1%	—	64.0%
インド	7)	82.1%	41.4%	—	43.5%	NA	NA	NA	NA

年当たりの白内障手術件数 (Cataract Surgical Rate) が4,000件以上と先進国並みに多いインドで白内障による視覚障害者の割合が特に多いが、これは年齢構成の問題と調査された時期が他の疫学調査よりも早いことが影響しているかもしれない。

ある地域で白内障の手術を受けている割合を Cataract Surgical Coverage (CSC) という。CSCは眼数を基に計算されることもあれば、人数を基に計算されることもある。いずれの場合でも、CSCは白内障手術のコミュニティへの浸透度を知るのに有用な指標で、CSCの男女差や民族間での差は医療サービスが公平に行われていないことを示唆する。途上国では、男性が家財をコントロールするため女性への健康教育が不十分であることが多く、男性のほうがCSCが高くなる。このような地域では女性をターゲットにした健康教育プログラムを普及させる必要がある。表3に白内障手術後の現視力およびピンホールによる視力が0.3以上の割合を示す。特に東チモールにおいては眼内レンズが挿入されているにもかかわらず術後の屈折異常の患者が多く、このような地域では術後の屈折異常に対する眼鏡提供まで含めたパッケージとしてのサービスが望まれる。

白内障手術を受けない理由としては、「手術で視力が改善することを知らない」「手術を受ける費用がない」「付添いがいない」「怖い」などといった理由が多い。東

チモールでは両眼の視覚障害者のうち白内障手術に10ドル以上費やしてよいと答えている住民は6%しかいないのに対し、かつて手術を受けた住民はもう片眼に30ドル支払っても手術を受けてもよいと答えている。このような地域では手術を受けた住民をヘルス・ボランティアとして雇い自己の体験を視覚障害者に伝えてもらうことで、視覚障害者たちが白内障手術を受けることの利益を理解し手術へのバリアが低くなることが予想される。

#### IV Rapid Assessment of Avoidable Blindness

国レベルの失明率は先進国の約0.2%からサハラ砂漠以南のアフリカの1.2%とその国の経済状況や保健・医療サービスのインフラの度合いに影響される。先進国の失明原因が加齢黄斑変性、緑内障、糖尿病網膜症など後眼部疾患であるが、発展途上国では白内障、前眼部感染症、屈折異常によることが知られている。Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB)は途上国を対象に白内障、角膜混濁、屈折異常といった治療や予防によって避けることのできる失明疾患 (Avoidable blindness) の有病率を知ることを目的とした疫学調査のガイドラインである。

RAABではRACSSと同様の手法で視覚障害の有病率を計算するが、ピンホールによる視力が0.5未満

表4 アジアで行われた Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB)

国	場所	文献	調査年	標本数	参加率	失明率*	失明視覚障害(原因)		
							1位	2位	3位
中国	雲南省	昆明	2006	2,588	93.8%	3.7%	白内障 (63.2%)	角膜混濁 (14.7%)	緑内障 (7.45)
	江西省	Gaoan	2007	4,699	94.0%	1.5%	白内障 (61%)	後眼部疾患 (22%)	角膜混濁・眼球癆 (13%)
		Xin gan	2007	3,834	95.9%	1.8%	白内障 (46%)	後眼部疾患 (41%)	角膜混濁・眼球癆 (10%)
		Wanzai	2007	2,861	95.4%	1.6%	白内障 (50%)	後眼部疾患 (39%)	無水晶体眼 (7%)
フィリピン	Negros island		2005	2,774	76.0%	2.6%	白内障 (54%)	後眼部疾患 (31%)	角膜混濁・眼球癆 (6%)
	Antique district		2006	3,177	82.7%	3.0%	白内障 (63%)	角膜混濁・眼球癆 (18%)	後眼部疾患 (16%)
インド	15州		2007	40,447	94.7%	3.6%	白内障 (77.5%)	後眼部疾患 (5.8%)	無水晶体眼 (4.6%)
バングラデシュ	Saikhura district		2005	4,868	91.9%	2.9%	白内障 (79.0%)	後眼部疾患 (13.3%)	角膜混濁 (3.5%)

\*: WHO 定義 (良いほうの現視力が0.05未満)

表5 アジア地域で行われた国家規模の失明調査

国	調査年	文献	対象年齢	サンプルサイズ	参加率	失明率*	ロービジョン率**	失明原因		
								1位	2位	3位
マレーシア	1996~1997	13)	全年齢	17,449	69.0%	0.28%	2.42%	白内障 (39.1%)	網膜疾患 (24.5%)	屈折異常 (4.1%)
バングラデシュ	2001	14)	30歳以上	11,624	90.9%	1.39%	7.77%	白内障 (79.6%)	無水晶体眼 (6.2%)	黄斑変性 (3.1%)
パキスタン	2002~2004	15)	30歳以上	16,507	95.3%	3.4%	23.4%	白内障 (51.5%)	角膜混濁 (11.8%)	無水晶体眼 (8.6%)

\*: WHO 定義 (良いほうの現視力が0.05未満), \*\*: WHO 定義 (良いほうの現視力が0.05~0.3未満)

の場合に水晶体の検査に加え直像鏡を用いた眼底の観察を行う。本ガイドラインを用いた疫学研究はケニア、ルワンダ、ボツアナといったアフリカ大陸やメキシコでも行われており、アジアでも中国、バングラデシュ、インド、フィリピン、カンボジア (非公表)、ラオス (非公表) などでも行われている。アジア地域で行われた RAAB を表4に示す。いずれも過去5年以内に行われたものであり、参加率もきわめて高いため現在の視覚障害者の割合を知るうえでは最も信頼度の高い疫学調査といえる。失明原因はいずれも白内障の割合が高く、角膜混濁や後眼部疾患などがこれに続く。RAABでは緑内障や加齢黄斑変性、糖尿病網膜症などを後眼部疾患と一緒にしているが、これは最先端の医療技術と高価な医薬品のない途上国ではそれらを発見したとしても、現時点ではその住民に対する十分な医療サービスが提供できないためである。しかし、経済の発展に伴い途上国でも特に都市部では生活習慣が変化し糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの網膜疾患が急増することが予想されるため、今後は詳細な眼底疾患の判定が必要となるであろう。

## V 国家規模での失明調査 (National Survey of Blindness)

国家規模での失明疫学調査となると、ある特定の地域から標本を抽出するのではなく国全体から無作為に選ばれた住民を調査 (通常はランダム・クラスターサンプリング) することになる。標本数は RAAB に比べ自ずと大きくなり、莫大な費用・労力・時間がかかるため限られた国々でしか行われていない。マレーシア・バングラデシュ・パキスタンの3カ国で行われた国家規模の疫学研究の結果を表5に示す。いずれの国においても白内障が最大の失明原因であるが、マレーシアでは白内障による失明の割合がほかに比べ低く、網膜疾患による失明の割合が高い。このように社会の発展により予防・治療



によって克服できる疾患による視覚障害が減り、今までなかった疾患による視覚障害が増加する。このような疾病の構造変化を疫学転換 (epidemiologic transition) という。疫学転換が起こっているマレーシアのような中所得の途上国では RACSS や RAAB のようなスタディ・デザインではもはや意味をなさず、先進国同様後眼部疾患に注目したスタディ・デザインが考慮されるべきであろう。

#### おわりに

先進国における疫学研究の目的は学問的な関心事であることが多いのに対して、途上国のそれは国の健康政策の立案・評価に必要な基本データの入手である。視覚障害の最大の危険因子が加齢であるため途上国の疫学調査のほとんどは成人あるいは高齢者を対象としている。若年者の視覚障害者の割合は成人のおよそ 1/10 と少なく疫学調査を行うにはサンプルサイズが膨大となってしまうこと、若年者の視力検査には高度な技術と時間を要することなどから、これらを対象とした population-based survey は少なく、学校や盲学校を対象とした institute-based survey が多く行われている。しかし、途上国では学童の学校への出席率が必ずしも高いとは限らず、また盲学校へは一部の裕福層の子弟のみが通学している可能性があり、institute-based survey ではその結果の解釈には注意が必要である。

先進国の医師のなかには途上国の疫学研究結果をみて疾病の分類が不十分だとか診断されるべき疾病がリストアップされていないなどと批判したり、先進国と同様の医療器械を用いて調査を行うべきと意見する者も存在する。しかし、筆者らは日常における現実の診療とかけ離れた医療器械・検査方法による疫学調査の実施妥当性について懐疑的である。その理由は、第一に最新の技術を用いて疾病が見つかったとしてもその機器を持たない医療機関では診断や経過観察を行うことができないこと、第二に疫学調査で疾病が見つかったとしても治療が国の現在の医療水準を上回るものであれば、治療を行えず放置されてしまうこと (例 最貧国で正常眼圧緑内障が見つかったも高価な眼圧降薬を一生使えるだけの保健予算はない) が予想されるからである。途上国の疫学調査はその

地域の現状に適合した医療器械・検査方法・診断方法が用いられるべきである [これを適正技術 (appropriate technology) という]

途上国の疫学調査の参加率は先進国に比べきわめて高い。これは途上国の地域住民が疫学調査を引き受けることで、医療サービスを受けられると期待しているためである。途上国で疫学研究に携わる者は学問的な関心としてのデータ収集や解析に終始せず、そうした期待に応えるべく必要な医療サービスを提供できるインフラの整備にも貢献しなければならない。その意味で途上国の疫学調査に協力する医師は、眼科学の知識に加え public health mind をもった者であることが望まれる。

#### 文 献

- 1) Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al: Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 82: 814-851, 2004
- 2) Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti S et al: Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ* 86: 63-70, 2008
- 3) Mathew AA, Keeffe JE, Le Mesurier RT et al: Trachoma in the Pacific Islands - evidence from Trachoma Rapid Assessment. *Br J Ophthalmol* 93: 866-870, 2009
- 4) Brian G, Palagyi A, Ramke J et al: Cataract and its surgery in Timor-Leste. *Clinical and Experimental Ophthalmol* 34: 870-879, 2006
- 5) Garap JN, Sheeladevi S, Brian G et al: Cataract and its surgery in Papua New Guinea. *Clinical and Experimental Ophthalmol* 34: 880-885, 2006
- 6) Haider S, Hussain A, Lunberg H: Cataract blindness in Chakwal district, Pakistan - result of a survey. *Ophthalmic Epidemiol* 10: 249-258, 2003
- 7) Lunberg H, Kumar R: Follow-up of blindness attributed to cataract in Karnataka state, India. *Ophthalmic Epidemiol* 5: 211-223, 1998
- 8) Wu M, Yip JLY, Kuper H: Rapid assessment of avoidable blindness in Kunming, China. *Ophthalmology* 115: 969-974, 2008
- 9) Xiao B, Kuper H, Guan C et al: Rapid assessment of avoidable blindness in three counties, Jiangxi Province, China. *Br J Ophthalmol* 94: 1437-1442, 2010
- 10) Eusebio C, Kuper H, Polck S et al: Rapid assessment of avoidable blindness in negros island and antique district Philippines. *Br J Ophthalmol* 91: 1588-1592, 2007
- 11) Neena J, Rachel J, Praveen V et al: Rapid assessment of avoidable blindness in India. *Plos One* 3: e2867, 2008
- 12) Wadud Z, Kuper H, Polack S et al: Rapid assessment of

avoidable blindness and needs assessment of cataract surgical services in Satkhira district, Bangladesh *Br J Ophthalmol* **90** 1225-1229, 2006

13) Zainal M, Ismail SM, Ropilah AR et al : Prevalence of blindness and low vision in Malaysian population : result from national eye survey 1996. *Br J Ophthalmol* **86** : 951-956, 2002

14) Dineen BP, Bourne RRA, Huq DMN et al : Prevalence and

causes of blindness and visual impairments in Bangladeshi adults : results of the national blindness and low vision survey of Bangladesh. *Br J Ophthalmol* **87** : 820-828, 2003

15) Dineen BP, Bourne RRA, Jadoon Z et al : Causes of blindness and visual impairments in Pakistan : The Pakistan national blindness and visual impairment survey. *Br J Ophthalmol* **91** : 1005-1010, 2007

# 疫学研究の重要性と必要な知識

*Importance of Epidemiological Studies in Japan, with Some Technical Knowledge for Understanding Epidemiological and Clinical Researches*

平塚 義宗\*

## はじめに

臨床医にとって疫学は、教科書で病名のつぎの項目に出てくる「疾病の数」という理解で終わってしまっていることがほとんどである。公衆衛生という基礎系分野に属した事柄であり、学生時代からどうも馴染みが薄く、魅力を感じる機会も少ないという問題が根本にある。筆者もその最たるものであった。しかし、疫学に対する理解が深まってくると、「疾病の数」は疫学のごくごく一部であり、本当の疫学とはわれわれが医学部で受けた教育内容から受けるイメージとはまったく違う中身の学問であるということがわかる。

疫学研究の目的は5つある<sup>1)</sup>。

1. 疾病の原因を特定し、リスクファクターを見つけ、生じる問題を減らす。
2. 疾病の頻度を明らかにし、事の重大さを示す。
3. 疾病の自然経過と予後を研究する。
4. 予防・診断・治療方法を評価する。
5. 疾病対策に必要な根拠を提供する。

以上の5項目は、そのままわれわれが通常行っている臨床研究の内容と変わらない<sup>2)</sup>。卒前・卒後の医学教育のなかで、われわれはこの5つの目的を達成していく方法について教育を受けたであろうか。現実には、学会発表の段階で各自が初めてこの問題にぶち当たり多くの疑問を抱えたまま、毎回悪戦苦闘して、報告をつくりあげているというのが実情だろう。一方、疫学という学問においては、その方法論がしっかりと系統的に整理されて

いる。つまり、疫学について知ることは、臨床を深化させることでもある。疫学に関する理解がなければ臨床研究もうまくできない。

## I データ解釈上知っておかなければいけないこと

全体の法則性を知るには、全体を調べるのがベストである。たとえば、日本で5年ごとに行われている国勢調査は膨大な費用を使ってこの原理を忠実に実行中である。もちろん全数を調査するに越したことはない。が、現実にはまず無理である。そこで、全体 (population) を代表したサンプル (sample) を選んで解析を行うのが普通である。

疫学において目標母集団 (reference population) とは「40歳以上の日本人男女」など各種属性 (この場合は年齢と民族) により定義される集団である。しかし、この条件に合う人すべてを調査することは実際不可能であり、「2005年に久山町に住む40歳以上の全住民」というように地理的・時間的条件で調査可能な集団を限定する。この限定された集団を調査対象集団 (target population) とよぶ。さて、調査対象集団を決定したは良いが、現実には不在であったり、調査に協力的でないなど、必ずしも対象者全員を調査できるとは限らない。そこで、調査に実際参加した集団を studied population とよび、これがサンプル (=データ) である。

\*Yoshimune Hiratsuka 国立保健医療科学院経営科学部  
〔別刷請求先〕 平塚義宗 〒351-0197 和光市南2丁目3-6 国立保健医療科学院経営科学部

## 1. バイアス (bias)

全数調査ができない代わりに、サンプルは無作為に選ばれるのが理想的である。無作為に抽出されれば、選ばれたサンプルは偏り(バイアス)のない、全体の特徴をそのまま反映したものである可能性が高いからである。差は偶然(chance)の要素だけとなる。偶然はバイアスがなく、偏見がなく、フェアである<sup>3)</sup>。バイアスとは、真の値(目標母集団の平均など)からどの程度系統的に離れるかを示す。選択バイアス(selection bias)と情報バイアス(information bias)の大きく2種類に分けられる。選択バイアスとは、サンプル抽出時の問題で実際に調査に参加した人々が目標母集団を代表しないことをいう。調査対象集団の選定や、応答率(response rate)、コホート研究(後述)においては参加者の転居・死亡などによる脱落[打ち切り(censoring)]などがこの原因となる。臨床研究や健康問題に関する疫学調査では、回答なし(回答拒否、回答できない)は健康状態と関連していることが少なくない。また、コホート研究の場合、追跡不能者がランダムに脱落するのであれば問題ないが、追跡対象のアウトカムと関連のある要因により脱落している可能性があるれば、残った解析サンプルは歪んだものとなる。選択バイアスを減らすには、①目標母集団を代表する地理的条件に忠実な調査対象集団の選定、②研究目的に合った取り込み基準と最小限の除外基準の設定、③単純ランダム・系統的・クラスターサンプリングなどの確率サンプリングの選択、④調査内容の事前告知など地域と連携した参加奨励、などを行う必要がある。一方、質問者の先入観、測定・判定の誤差、参加者の思い違いや記憶違いなどによって起こるバイアスが情報バイアスである。現実的な臨床研究でよく行われる症例対照研究(後述)では、過去の状況を調査しなければならないので得られる情報が不確実なこともあり、情報バイアスが問題となる。また、QOL(quality of life)測定などで行われるアンケート調査は、測定上の多くの情報バイアス介入の余地がある。情報バイアスを減らすには、①測定法の標準化、②測定者の技術統一、③測定法の自動化と反復、④盲検化の実施などが勧められる。

## 2. 交絡(confounding)

バイアスは一般によく知られているが、同等に知っておかなければならない問題に交絡(confounding)がある。交絡因子とは、興味の対象ではないが結果に影響を及ぼしている潜在的な因子である。疫学研究ではある要因(予測因子)と結果の関連を推論することが多い。白内障手術における「術前抗菌薬点眼の頻度と眼内炎発症率の関係」について調査するとして、本当は術前点眼と眼内炎発症の2者間だけのダイレクトな関係を知りたい。しかし、実際には、術前点眼以外に涙嚢炎、術前消毒、術中後嚢破損、糖尿病合併など、術後眼内炎の発生と関係はありそうなのだが、あまり興味の対象にならない要因が他にも多く存在する。このように予測因子(点眼)と結果(眼内炎)の関係の観察に影響を与え、本当の関係とは異なった観察結果をもたらす第3の因子を交絡因子といい、このような関係を交絡という(図1)。交絡因子は、表面的に見ている予測因子(点眼)とその結果(眼内炎)の両方に関連している因子であり、かつその中間(前房内濃度←点眼頻度など)ではない因子と定義される。ランダム割り付けを行う実験研究では各群が無作為に分けられるため、あらゆる交絡因子(現在明らかになっていない未知の交絡因子までも)が理論上均等に配分される。したがって、交絡が問題になることは少ない。一方、臨床研究に多い観察研究では交絡の問題は常に意識しておくべき重要な問題である。

交絡因子を除去するには研究デザイン段階とデータ解

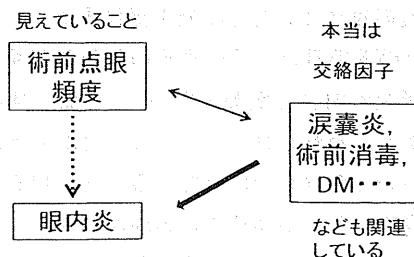


図1 交絡(confounding)

本当は術前点眼と眼内炎発症の2者間だけの因果関係を知りたい。しかし、実際には、涙嚢炎、術前消毒など、眼内炎と関係のありそうな要因が存在する。予測因子(点眼)と結果(眼内炎)の関係上、予測因子(点眼)と関連がある(赤矢印)が表には現れていない要因で、かつ結果(眼内炎)に影響を与える(青矢印)ような因子を交絡因子といい、この関係を交絡という。

析段階に工夫が必要となる。研究デザイン段階では、ランダム割り付け以外に、対象者のもつ交絡因子の数を最小限にし、その範囲外の人は対象に取り込まないようにする方法(限定)と、年齢や性別など属性を一致させ交絡を最小限にする方法(マッチング)がある。術前消毒方法を統一し、涙嚢炎や糖尿病患者を除外し、術中に後嚢破損を絶対に起こさないようにするのが限定であり、眼内炎発生頻度に年齢差がある場合には、症例と対照の年齢が一致するよう対象者を設定するのがマッチングである。しかし、マッチングしたデータは特別な解析方法が必要で、通常の統計学的方法を用いることができない。また、マッチングに用いた因子が結果に及ぼす影響を検討することが困難であったり、一方でマッチングに用いた因子が結果と関係がない(交絡因子ではない)場合に、検出力(真実がAであるときにAと判定する確率)を減少させ真の関連をわかりにくくするなど問題もある。

データ解析段階では、データ収集後、対象者を交絡因子でサブグループに分割し解析を行う層化(stratification)と、統計学的な補正で交絡を制御する多変量解析がある。涙嚢炎や糖尿病合併の有無などでいくつかのサブグループに分け、それぞれ解析を行うのが層化である。欠点は層化の数が多すぎると極端にサンプル数が少ないグループができたり、逆に層化の数が少なく層の幅が広すぎると交絡の影響を十分に減ずることができない点である。多変量解析の最大の長所は多くの交絡因子が

あっても、同時に一気にその影響を補正できることにある。しかし、採用するモデルに対する当てはまりや、結果の解釈がわかりにくいという欠点がある。

以上のように、全数調査でもなく、無作為抽出でもない現実の疫学研究や臨床研究は多かれ少なかれバイアス(選択バイアス)に曝されている。そこで、重要なことは、われわれが今扱っているサンプルがどのようなサンプルなのかを十分に認識しておくことである。サンプルの質には以下のような序列がある

1. 確率サンプル(probability sample)：対象母集団内のすべての人がある確率で皆同等にサンプルとして選ばれている。
2. 代表サンプル(representative sample)：目的母集団を代表したサンプル
3. 便宜サンプル(convenience sample)：入手しやすい都合のよいサンプル
4. ケースリポート：たまたま経験した1例から数例のサンプル。

つぎに、結果を解釈するうえで理解しておかなければならない考え方が外的妥当性と内的妥当性である(図2)。

外的妥当性：サンプルの集計結果がどれだけ一般集団にあてはまるか。

内的妥当性：データの収集・解析とその解釈はきちんとできているか。

たとえば、とても上手な一人の術者による多数症例の

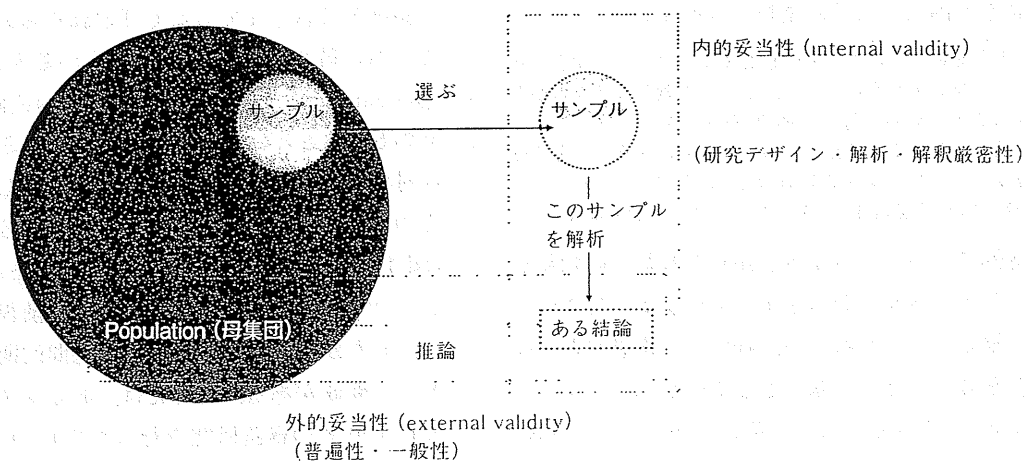


図2 内的妥当性と外的妥当性の関係(文献4より改変)

手術結果報告があったとする。これはわれわれ“普通”の眼科医の手術結果の傾向を代表したものであるといえるだろうか。たくさんの術者による多施設での報告のほうがより一般解に近いだろう。つまり外的妥当性が高いといえるだろう。EBM (evidence-based medicine) の最高峰である無作為化対照試験 (RCT)<sup>11)</sup>の外的妥当性はどうか。RCTの場合、参加者の制約は大きく、また、医療親和性が良好な人に偏るのでこれまた外的妥当性は高いとはいえない。ランダムに割り付けることで studied population のなかでは質の高い結果が得られたとしても、その結果を試験対象者集団に一般化できるか (除外基準などの問題)、そのうえに、そもそもその試験対象者集団を普通の人たち (hospital-based study の問題) の結果として一般化できるかという2段階の壁がある。一方で、実際現実に起こった症例を取り込んで検討していく症例対照研究 (後述) のほうは現実を反映しているという意味では外的妥当性は高いといえる。内的妥当性とはデータから導かれる結論がどれだけ正確であることを示す。データそのものの質・解析・解釈に問題がないかであり、一言でいえば研究デザインと統計学的解析・解釈がしっかりできているかどうかである。その研究 (サンプル) が、調査対象集団 (target population) についてどれだけ正確 (科学的に厳密に) に調査できているかを示す。RCTの内的妥当性は高いが、症例対照研究ではバイアス、交絡因子などの問題が無視できない。臨床研究の場合、その目的が目標母集団特性の推定よりも、治療効果の有無の確認や比較にあることが多いので、外的妥当性よりも内的妥当性が重視されやすい。

<sup>11)</sup> ランダムと聞いてそこで思考停止してはいけない。注意が必要なのは、ランダム選択なのか、ランダム割り付けなのかを区別すること。両者は違う。RCTのランダムとは、ランダムな選択ではなくて、未知のものまで含めた交絡因子を均等に配分するためにランダムに分ける (割り付ける) ということ。一般化 (外的妥当性) を考えたランダム選択ではない。

さて、海外では多くの疫学調査が行われ数々の知見が明らかにされているが、その結果をそのまま、日本の一般解と置き換えてよいだろうか。疫学で「疾患がどう成立するか」を考えると基本となるのが host-agent-environment モデルである。一般に疾患は、host (人) と agent (病因) と environment (環境) の相互関係によ

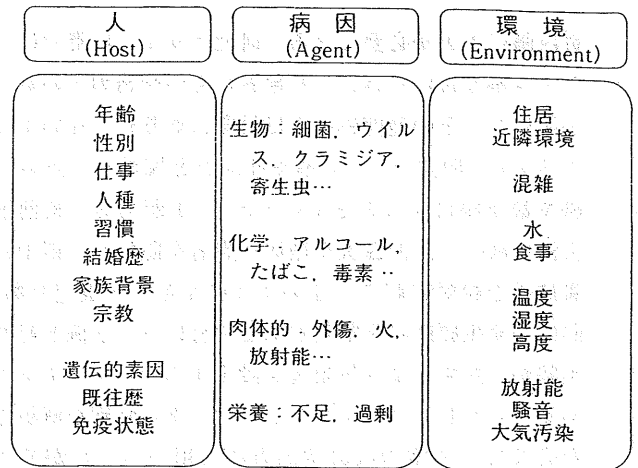


図3 疾患の要因

って成り立つ。図3に示すような人種、環境、社会文化、行動様式…など日本と他国では多くのことに相違があることは明白である。これら一つひとつの因子が現段階では明らかになっていない未知の交絡因子である可能性もある。故に、外的妥当性が低い。そこで「日本における疫学研究」が重要になってくるわけである。

## II 疫学研究が測定するもの

では、疫学研究は何を明らかにしようとしているのだろうか。疫学的に測定されるものは大きく3つに分けられる。頻度、関連性、インパクトである。

### 1. 頻度 (measures of disease frequency)

頻度とは言うまでもなく「どれくらい多いのか」である。ある時点でその患者が何人いるかが有病割合 (率) (prevalence) である。たとえば、緑内障患者が40歳以上の6%いるというのが有病割合である。有病割合研究は対象の集団をある一時期に縦切りにして患者数を調べるので横断研究 (cross-sectional studies) とよばれる (図4)。横断研究のイメージは、ある瞬間のスナップショットである。そこには時間的な前後関係が含まれない。したがって、原因と結果の時間的關係が明確でないという問題がある。たとえば、あるフィットネスクラブ会員100名の横断研究を行ったら65人が肥満であったという結果があったとする。一般人がこの結果だけを聞

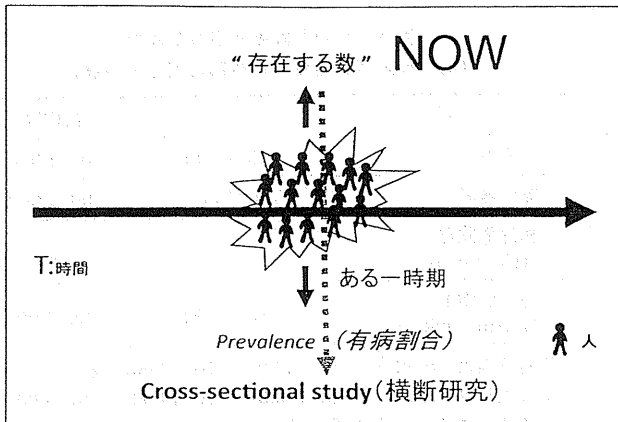


図4 Prevalence (有病割合)  
有病割合とは「ある一時期に存在する数 (NOW)」

くと、このクラブに行くとも65%の人が肥満になるという印象をもってしまふかもしれない。このクラブの効果を示すには、その100名を経時的に追って肥満度が改善することを示す必要がある。それを示すのが罹患率(=スリムな人発生率)である。

罹患率 (incidence)<sup>注2</sup> というのは「どれぐらい新しく発生するか」である。罹患率を求めるには、発生状況を調べるために集団を追っていく必要があるので手間がかかる。分母に時間の概念が入るので(だから率という)有病割合よりも格が高い。加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) の罹患率は5年で8%である。これは、50名の患者を5年間追跡するとその間に4名の新しいAMDが発生するということである。1年当たり1人弱である<sup>注3</sup>。罹患率を調べるには一般に数千から数万人という数の集団を数年から数十年間にわたって追跡していく必要がある。これをコホート研究といい、疫学研究の中心となる手法である。強力な研究方法である一方で、膨大な時間・労力・費用がかかる。発生頻度の低い疾患を追い続けても待つだけで終わる可能性もある。観察の方向性が「曝露(フィットネス)」→「疾病発生(スリムな人発生率)」であるので前向き研究 (prospective study) といわれる(図5) 有病割合と罹患率の関係はバケツにたまった水(有病割合)と蛇口から入ってくる水(罹患率)によく譬えられる。この関係は、イメージとして「貯金」と「給料」、「過去の業績」と「これからの業績」といったストックとフローの

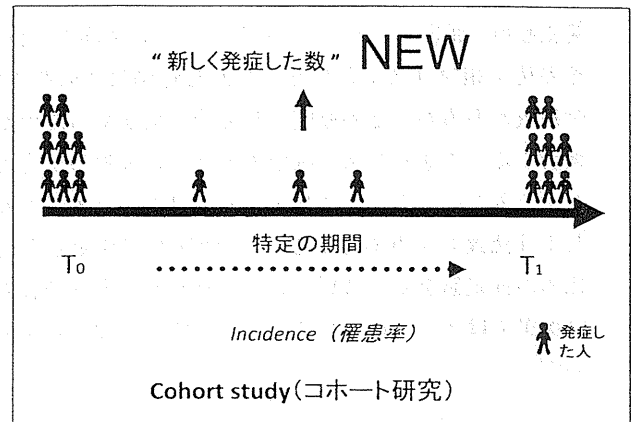


図5 Incidence (罹患率)  
罹患率とは「ある特定の期間に新しく発生する数 (NEW)」。  
赤が発生した数=3名/特定の期間。

関係であり、微積分の関係である。

<sup>注2</sup> もう少し詳しい説明は次章の「小野浩一：疫学研究に必要な統計学」の「罹患率 (incidence) と累積罹患率 (cumulative incidence)」を参照。

<sup>注3</sup> 「5年で8%」の1年分を計算する場合には単純に8%÷5=1.6%としてはいけない。正確には  $1 - (1 - 0.08)^{1/5} = 1.65\%$  である。

## 2. 関連性 (measures of association)

原因(疫学的には「曝露 (exposure)」という)と疾患(疫学的には「結果 (outcome)」という)の関連の大きさをみるものである。原因がある群とない群との間の疾病発生頻度(罹患率)の比を相対危険度 (relative risk) という。たとえば、たばこを吸う人がAMDになるリスクは2.4倍というのがあるが、これが相対危険度である。曝露が「喫煙」で結果が「AMD発症」である。たばこを吸わない人に比べて吸う人は2.4倍AMDを発症しやすい。

さて、コホート研究は理想だが、現実には容易ではない。そこでよく行われるのが、「疾病発生」→「曝露」と昔にさかのぼって検討する症例対照研究 (case-control study) である。疾患が今ここですでに発生してしまっている状態から昔にさかのぼって原因はどこにあったのかと後ろ向きに考えるので後ろ向き研究 (retrospective study) という。まれな疾患の場合、この方向で検討する以外に方法はない。コホート研究では、疾病

発生頻度（罹患率）を、原因あり・なしの両群で比較し、その比を相対リスクとした。しかし症例対照研究では、今病気があるが、その原因として昔に何があったのかを検討する。つまりリスク測定の前となる罹患率は得ることができない。よって「リスク」ではなくその代わりとして「関連」をみるしかなく、「関連」で代用した発生比率の推定値をオッズ比という。ただし、有病割合の低い疾患ではオッズ比＝リスクといってもほぼ差し支えない<sup>注4</sup>。

注4

		眼内炎		合計
		あり	なし	
術前抗菌薬	あり	a	b	a+b
	なし	c	d	c+d

aとcがともに頻度が低いとき ( $a \ll b, c \ll d$ ) (目安  $< 5 \sim 10\%$ )  
 $a/(a+b) = a/b$   $c/(c+d) = c/d$   
 相対危険度 =  $\{a/(a+b)\} \div \{c/(c+d)\} = (a/b) \div (c/d) = ad/bc =$  オッズ比

### 3. インパクト (measures of potential impact)

有病割合や罹患率、同時に相対危険度やオッズ比などが明らかになったあとには、その問題が世の中に対してどれだけインパクトをもつのかという総合的な評価が必要なる。また、何らかの対策を検討する場合に、その対策のインパクトはどの程度期待できるのかなどの検討も行われる。そこでは個人のリスク以上に集団のリスクを考えなくてははいけない。

#### 個人のリスク・集団のリスク

喫煙を例に考えてみる。喫煙者は2倍AMDになりやすいという相対危険度は個人のリスクである。一方で、まったく意識されることはないが、喫煙者は2倍白内障（核白内障が多い）になりやすいという報告もある<sup>5)</sup>。これも相対危険度＝個人のリスクである。相対危険度はリスクの違いの「比」なので、2群（喫煙者と非喫煙者）における発生頻度が40%と20%でも、10%と5%でも、1%と0.5%でも、いずれの場合にも2倍である。もし禁煙をしたらAMD患者は現実にとれぐらい減るのかということとはまったくわからない。そこで考える必要があるのがリスクの「差」、寄与危険度 (attributable risk) である (表1)。

集団のリスクを考えるうえで、禁煙を奨励し予防を達

表1 相対危険度と寄与危険度  
(例 加齢黄斑変性と白内障に対する禁煙)

群	AMD	白内障
喫煙者	20/1,000	800/1,000
非喫煙者	10/1,000	400/1,000
相対危険度 (relative risk)	2	2
寄与危険度 (attributable risk)	10/1,000	400/1,000

相対危険度 (AMD)  $(20/1,000) \div (10/1,000) = 2$

寄与危険度 (AMD)  $(20/1,000) - (10/1,000) = 10/1,000$

予防時に達成される罹患数減少インパクトは？

AMD  $(20-10)/1,000 = 1,000$ 人に10人

白内障  $(800-400)/1,000 = 1,000$ 人に400人

成したときの罹患数減少のインパクトをみてみる。1,000人の集団で考えてみよう。AMDの有病割合は1%なので1,000人に10人である。喫煙者は2倍のリスクなので1,000人に対して2倍の20人発生するとする。禁煙によりAMDの罹患数が減少するとすればその数は1,000人を予防して  $(20-10) = 10$ 人の発生を予防できる。一方、白内障の有病割合を40%とすると1,000人に400人である。同様に喫煙者は2倍のリスクなので800人発生するとする。禁煙による白内障罹患数の減少は1,000人の予防に対して  $(800-400) = 400$ 人である。つまり禁煙の白内障に対するインパクトはAMDの40倍ということになる。ここでは有病割合が威力を発揮しているのがわかる。個人のリスクが同じ2倍でも、同じ対策によって10人救えるのと400人救えるのでは大きな違いがある。眼科患者に禁煙を勧めることはAMD予防より実は白内障予防に貢献しているのかもしれない (表1)。

寄与危険度の逆数を Number Needed to Treat (NNT) といい、「どれくらい効率的なのか」の直感的な理解の助けになる。NNTとは「1人の発生を抑制するのに必要な患者の数」である。この値が小さいほどより効率的な対策ということになる。表1の場合、NNTはAMDが  $\{1 \div (10/1,000)\} = 100$ 人、白内障が  $\{1 \div (400/1,000)\} = 2.5$ 人である。つまり、1人のAMD発生を抑えるのに禁煙させる必要のある人の数は100人、1人の白内障発生を抑えるのに必要な数は2.5人という



ことである。NNTの注意点としてその値だけをみても、元にあるリスクはわからないという点があげられる。寄与危険度が同じ10%であればNNTは同じだが、死亡率を10%からほとんど0%に下げる治療と65%を55%に下げる治療ではインパクトの中身が違ってくる。同様の考え方で、Number Needed to Screen (NNS) というものもある。これは、「1人の有害事象(失明など)を抑制するのにスクリーニングしなければならない人の数」であり、スクリーニングの効率性の指標の一つである。

### III 関連と因果関係

疫学研究や臨床研究の結果からわかった関連の解釈は単純ではない。そこでは、関連と因果関係の違いについての理解が求められる。関連 (association) とは「単に関係がある」ということであり、それがそのまま「原因である」[因果関係 (causal relation) がある] とはならない。関連があることは、因果関係があることの必要条件にすぎない。したがって、関連が認められても因果関

係の証明までにはまだつぎのステップが残されている。図6は因果関係を証明するときのガイドラインである。結果の前に原因があることは因果関係を考えるうえでの大原則である。横断研究の最大の弱点はここにある。相対危険度やオッズ比は関連の強さを示す。量反応とは、曝露の量や時間が増加するにつれて、関連の強さが増すことをいう。同様の結果が異なった施設や場所から報告されていれば「結果の再現性」が高いということになり、似たような研究が違う「人・場所・時間」を対象として実施されることの意味はここにある。ほかにも、結果が他の知見とも一貫性があるか、基礎研究で明らかになっていることと整合性があるかなど、研究で認められた関連に対して、9項目がどの程度当てはまっているかを考え、最終的にはアナログな判断を下す。

#### おわりに

以上のことを理解したうえで以下の充実した各論を読んでもいただければ、世界の眼科の疫学研究のすべてがわかります。

- 結果の前に原因があるか
- 関連は強いのか
- 量反応はあるか
- 結果の再現性
  - (違う母集団や対象でも同様の結果が得られるか)
- 生物学的にもっともらしいか
  - biologic plausibility
- 他の説明はつかないか
- 原因の停止で結果は減るか
- 関連の特異性
  - (その原因は結果に対して特異的か)
- 他知識との一貫性

Leon Gordis Epidemiology(4<sup>th</sup>) Saunders

## 9 commandments of causal relationship

図6 “因果関係あり”のガイドライン

関連(単に関係がある)が、因果関係(原因である)にまで格上げされるか否かの判断は、上記の要件をどの程度満たしているかでアナログに判断する。(文献1より)

#### 文献

- 1) Gordis L Epidemiology 4<sup>th</sup> Edition Saunders, Philadelphia, USA, 2009
- 2) 川崎 良, 山下英俊 わかりやすい眼科疫学. あたらしい眼科 26 1-2, 2009
- 3) Harvey Dent The Dark Knight Warner Brothers Entertainment Inc, 2008
- 4) Fletcher RH, Fletcher SW Clinical Epidemiology. The Essentials, 4<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005
- 5) Christen WG, Manson JE, Seddon JM et al: A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men. JAMA 268: 989-993, 1992

# 眼科における疫学研究の重要性と課題： 問題解決の理論的枠組みから

*From the Problem-Solving Paradigm Perspective: Importance and Challenges of Epidemiological Studies in Eye Care*

平塚義宗\* 山下英俊\*\*

本特集は「世界の眼科の疫学研究のすべて」という非常に ambitious なテーマを設定したが、ご一読いただくと明らかにおり、題名に相応しい大変充実した内容となった。最新の疫学・臨床研究から得られた大量のエビデンスが満載されており、まさに疫学研究のすべてがわかるというよいだろう。疫学の目的は5つある<sup>1)</sup>。

1. 疾病の原因を特定し、リスクファクターを見つけ、生じる問題を減らす。
2. 疾病の頻度を明らかにし、事の重大さを示す。
3. 疾病の自然経過と予後を研究する。
4. 予防・診断・治療方法を評価する。
5. 疾病対策に必要な根拠を提供する。

そして、最終的な目標はターゲットである問題を解決することにある。ある問題に対峙したときに、問題をどう整理し、考え、解決策を見つけるかという方法論に Problem-Solving Paradigm がある。問題解決への理論的枠組みともいえるものだが、ここでは、序説として、この枠組みを利用しながら疫学研究の重要性と課題について簡単に述べる。

## ① Define the problem (問題定義)

まずは Define the problem, 問題定義である。問題とは、現在あるべき姿と現状とのギャップと定義される〔ちなみに、理想(≡本来あるべき姿)と現状とのギャップが課題〕。例として、今回の特集でも多く取り上げられている<sup>2-4)</sup>「糖尿病網膜症」を問題と定義する。

## ② Measuring magnitude (問題規模の把握)

次段階は Measuring magnitude, 問題規模の把握である。糖尿病網膜症の発症頻度はどの程度で(罹患率)、患者はどのくらい存在するのか(有病割合)、その重症度の度合い、問題全体としての重大さ(magnitude)はどうか等、これらはすべて population-based な疫学研究を元にして明らかになる。そして、この有病割合や罹患率は診断や治療の進歩に影響され絶えず時代と共に変化しているので、定点で継続的な観察が必要となる<sup>5,6)</sup>。基本データがなければ、対策も立てられない<sup>7)</sup>。

## ③ Understand the key determinants (重要な決定因子の理解)

規模が大きく解決が必要となれば、つぎは Understand the key determinants, 重要な決定要因の理解である。糖尿病網膜症対策の重要な因子は、予防と治療である。予防には網膜症にならないようにする一次予防と、網膜症の悪化を防ぐ二次予防がある。一次予防は健康習慣の改善(生活環境改善、適切な食生活、運動)と Hb(ヘモグロビン)A1c、血圧の改善である。これら改善が必要なリスクファクターの同定には正常の一般住民を含めたコホート研究が必要になる。二次予防は、早期発見と早期治療で眼底検査と血糖コントロール、進行した網膜症への対応は三次予防に含まれる治療ということになる。このような予防や治療における有効性のエビデンスは、実際のヒトを対象とした(臨床)疫学研究からしか得ることはできず、EBM (evidence-based medi-

\* Yoshimune Hiratsuka 国立保健医療科学院経営科学部/順天堂大学医学部眼科学教室

\*\* Hidetoshi Yamashita 山形大学医学部眼科学講座

〔別刷請求先〕 平塚義宗 〒351-0197 和光市南2丁目3-6 国立保健医療科学院経営科学部

ciné)の基礎となっている。

#### ④ Develop intervention/prevention strategies

##### (予防・介入戦略立案)

Develop intervention/prevention strategies. そこにどう介入していくべきか、予防手段はないか、を考えるのがつぎの段階である。ここでは問題に寄与する因子を明らかにし、それに対する介入を考えなければならない。まず考えられるのは、患者教育、スクリーニングによる早期発見、進行例に対する適切な治療だが、ここで終わってはいけない。冷静に、生物学的因子、環境因子、行動因子の3つに分けて考えると整理しやすい。糖尿病発症のベースにある発症3~6年前からの正常範囲内での比較的高血糖、インスリン抵抗性、インスリン分泌能の問題<sup>8)</sup>、また感受性遺伝子といった生物学的因子が最近明らかになってきている。血糖コントロール不良の原因には、治療継続に対するバリア(情報、金銭、アクセス、医師と患者の認識ギャップ)などの環境因子が無視できない。米国では、実際、糖尿病治療費が高額というのが治療中断の大きな原因となっているという報告もある<sup>9)</sup>。不適切な食生活、運動不足以外にも、頭では理解していてもどうしても受診を中断してしまう、行動変容が起きないという問題は第三の行動因子の問題である。現実の臨床では、時間と手間が一番かかる網膜症の患者は行動因子に問題があることが多く、糖尿病対策におけるボトルネックになっている。このような部分に対する質的研究は、問題解決において実は非常に重要であるが、臨床医の興味を引きにくいいため、看護師や視能訓練士が活躍できる分野かもしれない。

#### ⑤ Set policy/priorities (優先順位付け)

いよいよ、Set policy/priorities、対策の優先順位づけである。どの部分をターゲットと考えるのが最も適切で効率のよいアプローチであろうか。やはり、眼科医にできることが最優先事項であり、眼科医にしかできないことを高い質で世の中に提供していくことがわれわれの使命であろう。まず、定期的な眼底検査の重要性をエビデンスとともに世の中に訴えることが重要であり、マスメディアの利用から地域の集会や学校での講演など、各眼科医がそれぞれのポジションでpublic awarenessを高めることへの貢献が求められる。他科医師へのますます

の連携働きかけも必要である。現状で日本の糖尿病眼底検査受診率はOECD(経済協力開発機構)諸国のなかで最下位である<sup>10)</sup>。舟形町研究からは、網膜動脈径狭細が高血圧発症に先立つというデータも明らかになっており<sup>11)</sup>。今や眼底から得られる情報は、細小血管合併症のみならず将来の大血管合併症抑制をも視野に入れた貢献が可能になりつつある<sup>2)</sup>。早期発見された網膜症に関しては、定期的な観察と指導を行い、適正な治療の組み合わせを適切なタイミングで行い悪化を防ぐ、またハイリスク患者の治療が中断しないよう行動変容を促す必要がある。それでも重度の視覚障害に陥った場合には社会的サポートに関する情報提供も含めた包括的なロービジョン・ケア導入への道筋をつける。

#### ⑥ Implement and evaluate (実行と評価)

最後は実行と評価、Implement and evaluateである。ここが日常の臨床疫学研究<sup>12)</sup>の舞台である。網膜症治療の基本として完全に確立されている光凝固だが、凝固の強さの問題、期間の問題、Pattern Scanning Laserのような新たな方法など、光凝固ですらまだまだ評価が必要なことは多い。最新の医療技術をもってしてもいまだ解決がつかない糖尿病黄斑浮腫の治療についても試行錯誤が続いている。これらの多くは海外の多施設共同ランダム化比較試験での評価が行われ、徐々にエビデンスが示されつつある<sup>4)</sup>。研究目的に合った症例を短期間に多く集めるにはDRCR.net(Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)のような多施設共同研究を円滑に進める「仕組み」が重要である。国内での競争ではなく、世界を相手にした国内での協調という視点が求められ、このような仕組みの構築は将来的な日本の課題であろう。現在、日本眼科学会戦略企画会議第五委員会では、眼科医療における効果の比較を行うEye Care Comparative Effectiveness Research Team(ECCERT)を立ち上げ、一つの試みとして白内障手術の費用対効果を評価する多施設共同研究を実施したところである。また、実証されているエビデンスが現実の臨床にしっかり根づいているかというEvidence-practice gapにも注意を向ける必要がある。(良い悪いは別として)提供者の論理から消費者の論理へとパラダイムシフトが起きてきている医療界では、アウトカムの判断は、一般に用いら

れる客観的臨床指標以外にも患者の主観的アウトカム (Patient Reported Outcomes : PRO) からの評価が求められるようになってきている。現在、設立から50周年を迎える国民皆保険に支えられた日本の保健医療システムの総括を行う研究が進行中であり、その結果が今年のLancet誌日本特集号として出版される予定である<sup>13)</sup>。その議論のなかで、日本は基本的な健康指標のデータに関しては整備されているが、実施されている医療の質や実施された後のアウトカムに関するデータが不足しているということが指摘されている。最後に忘れてならないのが効率性、費用対効果の視点であり、高騰し続ける社会保障費 (>医療費) を前に否応なしに求められている考え方である。治療に必要なコストに対して得られる効果の比は如何ほどなのか。新しい治療を投入する場合、追加的に1人の失明を減らすのに必要な追加的なコストはどの程度であり、その治療を導入する妥当性はあるのか。このような評価は日本ではほとんど行われておらず、今後の課題である。人工透析による医療費の増大はすでに大きな問題であり、眼底情報から透析導入リスクが推測できれば、この部分にも眼科医療が貢献できるだろう。また、海外で生活する日系人研究を含めた、遺伝要因と環境要因の相互作用と疾病発生の関係などを対象にするGenetic Epidemiologyも今後の発展が期待される。特に、日本に多い正常眼圧緑内障<sup>14)</sup>やアジアに多い近視など、地域性に特色のある疾患病態の解明は日本の責務であろう。

最後に、お忙しいなか、わかりやすくそれぞれのテーマについて概説していただいた担当の先生方にこの場を

借りて深くお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 平塚義宗：疫学研究の重要性と必要な知識。あたらしい眼科 28 : 11-17, 2011
- 2) 岸川秀樹：糖尿病についての疫学研究—Hospital-based Study : 糖尿病細小血管合併症の発症進展における代謝コントロールの影響に関する国内外の研究。あたらしい眼科 28 : 55-60, 2011
- 3) 北野滋彦：糖尿病についての疫学研究—Hospital-based Study DRS, ETDRS, DRVS. あたらしい眼科 28 : 65-71, 2011
- 4) 福嶋はるみ, 加藤 聡：糖尿病についての疫学研究—Hospital-based Study : DRCR.net. あたらしい眼科 28 : 61-64, 2011
- 5) 安田美穂：久山町研究。あたらしい眼科 28 : 25-29, 2011
- 6) 川崎 良：世界の疫学研究・先進国編 あたらしい眼科 28 : 41-47, 2011
- 7) 小野浩一, 平塚義宗：世界の疫学研究：途上国編。あたらしい眼科 28 : 49-54, 2011
- 8) Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN et al : Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes : an analysis from the Whitehall II study *Lancet* 373 : 2215-2221, 2009
- 9) Hartnett ME, Key IJ, Loyacano NM et al : Perceived barriers to diabetic eye care : qualitative study of patients and physicians. *Arch Ophthalmol* 123 : 387-391, 2005
- 10) Health at a Glance 2007 OECD INDICATORS. Organization for Economic Co-operation and Development, 2007
- 11) 田邊祐資, 川崎 良, 山下英俊：舟形町研究。あたらしい眼科 28 : 30-35, 2011
- 12) 山田昌和：臨床疫学研究の基本的事項 あたらしい眼科 28 : 5-10, 2011
- 13) <http://www.jcie.or.jp/japan/csc/ghhs/lancet/>
- 14) 澤口昭一：日本における緑内障疫学。あたらしい眼科 28 : 36-40, 2011