

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
「成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究」

分担研究報告書  
「黄斑疾患のスクリーニング法（検診方法）についての調査」

研究分担者 田村 寛 京都大学国際高等教育院附属データ科学  
イノベーション教育研究センター 特定教授

研究要旨

成人眼科検診における黄斑疾患のスクリーニング法を検討するために、日本人の加齢黄斑変性（AMD）の特徴について検討した。特に AMD 全体の有病率と臨床的特徴・ポリープ状脈絡膜新生血管（PCV）の特徴・脈絡膜透過性亢進を伴う滲出型加齢黄斑変性や日本人の萎縮型加齢黄斑変性などについては、その初期変化である drusen や、境界疾患として注目が集まる Pachychoroid neovascularopathy 等に注目しさらに詳細な検討を行った。その結果、日本人における AMD は増加の一途をたどっており、特に初期変化である drusen の診断には一般的な眼科検診に加えて、造影眼底撮影や光干渉断層計（OCT）がその検出には有効であることが再確認された。黄斑疾患のスクリーニングにおいては OCT の活用の重要性が増している一方で、遺伝子の活用も今後には期待されるが、スクリーニングに活用できるところまでは成熟した研究結果が得られていないことも確認された。黄斑疾患のスクリーニングにおいては、従来の眼底写真や眼底検査に加えて、OCT の活用も重要と考えられる。

A. 研究目的

本年度は日本人の加齢黄斑変性の検診方法について診療実態の調査を継続した。

日本人の加齢黄斑変性（AMD）には、欧米人で記載されてきた特徴が必ずしも当てはまらないことがある。日本人と欧米白人の AMD の臨床像の違いを踏まえ、光干渉断層系（OCT）を最大限に活用し、日本人 AMD で有効な検診方法について調査を継続した。

B. 研究方法

報告されている論文などの精査を行い、日本人の AMD 有病率と臨床的特徴・ポリープ状脈絡膜新生血管（PCV）の特徴・脈絡膜透過性亢進を伴う滲出型 AMD・日本人の萎縮型 AMD、について収集した情報をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守したうえで行った。

### C. 結果

AMD は滲出型と萎縮型に分けられ、ドルーゼンと色素沈着が重要な初期変化である。日本人後期 AMD 症例の 14% に pseudodrusen を認め、地図状萎縮・網膜血管腫状増殖と関連があり、高率に両眼性に後期AMDを発症することがわかっている。ARMS2 遺伝子における一塩基多型が加齢黄斑変性の発症と関与していることも報告されているが、ARMS2 遺伝子が pseudodrusen にも関与している事も判明した。また日本人の pseudodrusen 症例は大きく 2 つのタイプに分けられ、これには CFH I62V 遺伝子が関与していることも理解が進んだ。こうした症例での診断には、OCT が感度・特異度とも最も良いことを示し、波長掃引型 OCT を用いて pseudodrusen 症例では脈絡膜が菲薄化し、脈絡膜血管密度が低下していることを報告した。更に pseudodrusen 症例では網膜感度が低下していて、網膜感度の低下は pseudodrusen の位置・数と相関することも判明した。pseudodrusen は後期加齢黄斑変性の危険因子であるだけでなく、それ自体が視機能障害を引き起こすわけであり、早期加齢黄斑変性の段階から視機能障害を予防する治療の開発・研究が必要であるが、その際に OCT が果たす役割は大と考えられる。

滲出型 AMD の表現型がアジア人と欧米人で大きく異なることが知られている。欧

米人の AMD では高頻度に見られるドルーゼンがアジア人の AMD では必ずしも存在しない。欧米人の AMD ではポリープ状脈絡膜血管症(PCV)の頻度は高くないが、アジア人の AMD では PCV が約半数を占める。こうした表現型の違いは、民族差だけでは説明が困難であり、疾患概念そのものを見直す必要がある。Pachychoroid neovascuopathy は中心性漿液性網脈絡膜症あるいは pachychoroid pigment epitheliopathy に続発して生じた脈絡膜新生血管の新しい概念である。pachychoroid neovascuopathy がこれまで滲出型 AMD と考えられてきた症例の 20%に存在し、pachychoroid neovascuopathy は表現形・遺伝子型とも滲出型 AMD とは異なることが示されてきた。今年度は、pachychoroid neovascuopathy と滲出型 AMD の前房水中 VEGF 濃度が異なることが新たに判明した(Hata et al. IOVS 2017)。これらの結果は、pachychoroid neovascuopathy と滲出型 AMD の脈絡膜新生血管発症メカニズムが異なっていることを示唆している。また pachychoroid neovascuopathy という考え方により、アジア人と欧米人の AMD の違いを説明できる可能性もある。現在この pachychoroid 関連疾患に注目し、さまざまな臨床研究が継続されている。

### D. 考察

日本人における AMD は増加の一途をたどっており、一般的な眼科検診に加えて、造影眼底撮影や OCT がその検出には有効であるとされている。黄斑疾患のスクリーニングにおいては OCT の活用の重要性がましている。遺伝子の活用も今後には期待

されるが、スクリーニングに活用できるところまでは成熟した研究結果が得られていない。

#### E. 結論

黄斑疾患のスクリーニングにおいては、従来の眼底写真や眼底検査に加えて、OCTの活用も重要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sakai-Bizmark R, Goto R, Hiragi S, Tamura H.

Influence of Japan's 2004 postgraduate training on ophthalmologist location choice, supply and distribution.

BMC Med Educ. 2018 Mar 27;18(1):49. doi: 10.1186/s12909-018-1147-9.

2. Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, Yoshida K, Kondo N, Matsubara T, Yanagita M, Tamura H, Kuroda T.

Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study.

Clin Epidemiol. 2018 Mar 6;10:265-276. doi: 10.2147/CLEP.S158110. eCollection 2018.

3. El Helou S, Karvonen T, Yamamoto G, Kume N, Kobayashi S, Kondo E, Hiragi S, Okamoto K, Tamura H, Kuroda T.

Generation of openEHR Test Datasets for Benchmarking.

Stud Health Technol Inform.

2017;245:1266.

4. Tsujikawa A, Akagi-Kurashige Y, Yuzawa M, Ishibashi T, Nakanishi H, Nakatani E, Teramukai S, Fukushima M, Yoshimura N; AMD2000 study group.

Baseline data from a multicenter, 5-year, prospective cohort study of Japanese age-related macular degeneration: an AMD2000 report.

Jpn J Ophthalmol. 2017 Dec 21. doi: 10.1007/s10384-017-0556-3.

5. Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Yuzawa M, Ishibashi T, Nakanishi H, Nakatani E, Teramukai S, Fukushima M, Yoshimura N; AMD2000 study group.

A 5-year multicenter prospective cohort study on the long-term visual prognosis and predictive factors for visual outcome in Japanese patients with age-related macular degeneration: the AMD2000 study. Jpn J Ophthalmol. 2017 Dec 9. doi: 10.1007/s10384-017-0554-5.

6. Kawamura T, Sato I, Tamura H, Nakao YM, Kawakami K.

Influence of comorbidities on the implementation of the fundus examination in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

Jpn J Ophthalmol. 2017 Dec 5. doi: 10.1007/s10384-017-0551-8

7. Takahashi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Oishi A, Miyata M, Hata M, Yoshikawa M, Yoshimura N, Tsujikawa A.

Pachychoroid Geographic Atrophy: Clinical and Genetic Characteristics

- Ophthalmology Retina. In press  
doi.org/10.1016/j.oret.2017.08.016
8. Tomohiro Kuroda, Hiroki Shiomi, Eri Minamino-Muta, Yugo Yamashita, Tomohide Iwao, Hiroshi Tamura, Kazuo Ueshima, Takeshi Kimura.  
Evaluation of NISHIJIN e-textile for 12-lead ECG measurement through automatic ECG analyzer.  
Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 1234-1237, 2017  
doi:10.1109/EMBC.2017.8037054
9. Yamashiro K, Mori K, Honda S, Kano M, Yanagi Y, Obana A, Sakurada Y, Sato T, Nagai Y, Hikichi T, Kataoka Y, Hara C, Koyama Y, Koizumi H, Yoshikawa M, Miyake M, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Matsumiya W, Ogasawara M, Obata R, Yoneyama S, Matsumoto H, Ohnaka M, Kitamei H, Sayanagi K, Ooto S, Tamura H, Oishi A, Kabasawa S, Ueyama K, Miki A, Kondo N, Bessho H, Saito M, Takahashi H, Tan X, Azuma K, Kikushima W, Mukai R, Ohira A, Gomi F, Miyata K, Takahashi K, Kishi S, Iijima H, Sekiryu T, Iida T, Awata T, Inoue S, Yamada R, Matsuda F, Tsujikawa A, Negi A, Yoneya S, Iwata T, Yoshimura N.  
A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration.  
Sci Rep. 2017 Aug 23;7(1):9196. doi: 10.1038/s41598-017-09632-0.
10. Kawashima-Kumagai K, Yamashiro K, Yoshikawa M, Miyake M, Ming GCC, Fan Q, Koh JY, Saito M, Sugahara-Kuroda M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Nakata I, Nakanishi H, Gotoh N, Oishi A, Tamura H, Ooto S, Tsujikawa A, Kurimoto Y, Sekiryu T, Matsuda F, Khor CC, Cheng CY, Wong TY, Yoshimura N.  
A genome-wide association study identified a novel genetic loci STON1-GTF2A1L/LHCGR/FSHR for bilaterality of neovascular age-related macular degeneration.  
Sci Rep. 2017 Aug 3;7(1):7173. doi: 10.1038/s41598-017-07526-9.
11. Kuroda Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Oishi A, Nakanishi H, Miyata M, Hata M, Takahashi A, Wakazono T, Yoshimura N, Tsujikawa A.  
MACULAR ATROPHY AND MACULAR MORPHOLOGY IN AFLIBERCEPT-TREATED NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION.  
Retina. 2017 Jul 4. doi: 10.1097/IAE.0000000000001765. [Epub ahead of print]PMID: 28691937
12. Kawashima Y, Hata M, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Miyata M, Uji A, Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A.  
Association of Vascular vs. Avascular Subretinal Hyperreflective Material with Aflibercept Response in Age-related Macular Degeneration.  
Am J Ophthalmol. 2017 Jun 29. pii: S0002-9394(17)30260-X. doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.015.
13. Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, Koike

- Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Ogi T, Endo Y, Tamura H, and Utani A. Calcification in Dermal Fibroblasts from a Patient with GGCX Syndrome Accompanied by Upregulation of Osteogenic Molecules. *PLoS One*. 2017 May 11;12(5):e0177375. doi: 10.1371/journal.pone.0177375. eCollection 2017. PMID: 28494010
14. 黒田知宏, 田村 寛, 南部雅幸, 岡本和也, 杉山 治, 平木秀輔,  
代を重ねて更に進化を遂げた京大の HIS 物流管理システムとも高度な連携を図り、経営、臨床、安全の質を格段に高める／  
月刊 新医療, Vol.44, No.11 (2017 November 11, No.515), pp.8-13, 2017.11.1
  2. 学会発表
    1. Di Zhu, Shusuke Hiragi, Osamu Sugiyama, Masayuki Nambu, Goshiro Yamamoto, Kazuya Okamoto, Hiroshi Tamura, Tomohiro Kuroda.  
Inflection-Point Detection Attempt Toward Glomerular Filtration Rate Analysis.  
In : 2018 IEEE International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI'18) on March 4-7, 2018: Las Vegas,NV, USA.
    2. El Helou S, Karvonen T, Yamamoto G, Kume N, Kobayashi S, Kondo E, Hiragi S, Okamoto K, Tamura H, Kuroda T.  
Generation of openEHR Test Datasets for Benchmarking.  
*Stud Health Technol Inform*. 2017;245:1266.
    3. 田川美穂, 大音壮太郎, 畑 匡侑, 三宅正裕, 宮田 学, 宇治彰人, 大石明生, 田村 寛, 山城健児, 辻川明孝,  
pachychoroid neovascularopathy の OCT を用いた脈絡膜輝度解析,  
第 56 回日本網膜硝子体学会総会 p.93.2017.12.2,東京都 (東京国際フォーラム)
    4. 西川慶一, 大石明生, 大音壮太郎, 山城健児, 宮田 学, 田村 寛, 上田奈央子, 畑 匡侑, 若園知尊, 高橋綾子, 川島 祐, 辻川明孝,  
滲出型加齢黄斑変性に対する実臨床でのアフリベルセプト硝子体内投与 4 年成績,  
第 56 回日本網膜硝子体学会総会 p.99.2017.12.3,東京都 (東京国際フォーラム)
    5. 平木秀輔, 近藤尚哉, 谷口陽平, 東浦 緑, 宇野久美子, 中嶋由紀, 小林永治, 藤田健一郎, 高井康平, 塚本達雄, 柳田素子, 岡本和也, 田村 寛, 黒田知宏,  
情報共有の深化を目指した, 透析部門に関する機能をもつ電子カルテモジュールの開発,  
JAMI 第 37 回医療情報学連合大会 (第 18 回日本医療情報学会学術大会), pp.469-471,2017.11.21,大阪市
    6. 西川慶一, 大石明生, 大音壮太郎, 山城健児, 宮田 学, 田村 寛, 上田奈央子, 畑 匡侑, 若園知尊, 高橋綾子, 川島 祐, 辻川明孝, 滲出型加齢黄斑変性に対する実臨床でのアフリベルセプト硝子体内投与 4 年成績, 第 68 回京大眼科同窓会学会(平成 29 年度) 2017.10.22. 京都.
    7. 肥田 侯矢, 岡村 亮輔, 西崎 大輔, 坂井 義治, 小西 毅, 赤木 智徳, 山口 智弘, 秋吉 高志, 福田 明輝, 山本 聖一郎, 山本 倫生, 森田 智視, 有菌 茂樹, 田村 寛, 渡邊 昌彦, 腹腔鏡下大腸切除研究会  
「それぞれの癌」難治性癌に対する治療戦略 大腸・虫垂 進行下部直腸癌に対する腹腔鏡下

手術と開腹手術 多施設共同研究結果と追加調査

日本癌治療学会学術集会抄録集 55 回 Page WS8-1(2017.10)

8. 岩尾友秀, 大寺祥佑, 酒井未知, 平木秀輔, 大鶴繁, 近藤英治, 加藤源太, 田村寛, 黒田知宏:  
A reconstruction method of health insurance claims database for epidemiological research,  
生体医工学シンポジウム 2017, 上田, Sep.15.2017(査読あり)
9. 岩永 聡, 大久保 佑美, 与崎 マリ子, 小池 雄太, 鍛塚 大, 富村 沙織, 山本 洋介, 池田 聡司, 前村 浩二, 築城 英子, 北岡 隆, 田村 寛, 遠藤 雄一郎, 三嶋 博之, 吉浦 孝一郎, 荻 朋男, 谷崎 英明, 金田 眞理, 服部 友保, 宇谷 厚志

本邦における弾性線維性仮性黄色腫 76 人の解析

西日本皮膚科 (0386-9784)79 巻 4 号 Page413(2017.08)

10. 岩尾友秀, 平木秀輔, 大寺祥佑, 酒井未知, 田村 寛, 加藤源太, 黒田知宏,  
レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB)を対象とした疫学研究に適した分析用データベースの構築,  
第 11 回 IT ヘルスケア学術大会抄録集, IT ヘルスケア,12(1),2017.5.28,名古屋市

#### 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