

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

黄斑疾患のスクリーニング法を検討するために、加齢黄斑変性（AMD）、近視に伴う黄斑部合併症、黄斑上膜などの頻度の高い日本人の黄斑疾患の特徴について検討し、有効なスクリーニング検査について収集した情報をまとめた。特に AMD に関しては、その初期変化である drusen にも着目し、造影眼底撮影や光干渉断層系（OCT）がその検出には有効であることを再確認した。病的近視・黄斑上膜もやはり OCT による検出が有効であることが確認された。視覚障害原因疾患の第 3 位の病的近視（12%）、第 4 位の AMD（11%）では、検診による失明減少効果は、それぞれ 24%・41%と高く、スクリーニングによる早期発見の重要性は高い。実際に、島根県松江市、宮城県仙台市、東京都世田谷区の 3 地域の一般住民を対象とした詳細な眼科検査では黄斑変性 16 例（1.2%）、近視性網脈絡膜萎縮 7 例（0.5%）、黄斑上膜 39 例（2.9%）が検出された。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

日本人の視覚障害原因第 4 位である加齢黄斑変性（AMD）、視覚障害原因第 3 位である近視に伴う黄斑部合併症、黄斑上膜も含めた日本人の黄斑疾患の検診方法についていくつかの方法を検討した上で、国内 3 地域での眼科検診データをもとに検証することが今年度の研究の目的である。特に、光干渉断層系（OCT）を最大限に活用した手法の有効性について考察を深めることも目的に含めた。

B. 研究方法

まず、報告されている論文などの精査を行い、日本人の AMD・ポリープ状脈絡膜新生血管（PCV）・近視に伴う黄斑部合併症・黄斑上膜の臨床的特徴と有効なスクリーニング検査について収集した情報をまとめた。

そのうえで、眼底検査を中心とした眼科疾患スクリーニング方法の改善として OCT を追加することの意義を検討するために、島根県松江市、宮城県仙台市、東京都世田谷区の 3 地域の一般住民を対象とした詳細な眼科検査を、合計 16 の眼科クリニックで実施した。具体的には、特定健診を契機に眼科を受診した対象に眼底検査、眼底写真撮影に OCT を加えた眼科検査を行った。

### C. 結果

AMD は視覚障害原因疾患の第 4 位となっており、全体の 11%を占め、検診による失明減少効果は 41%とされる。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 を用いた場合 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が検出できる。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。

近視では眼球が前後方向に伸びる際に、伸びきれなくなった網膜がはがれてきてしまうことがあり、網膜剥離またはその前段階である網膜分離を起こす。特に乳頭耳側でのびまん性網膜脈絡膜以上の萎縮性変化もしくは、後部ぶどう腫を有する状態のこ

とを病的近視と呼ぶ。病的近視は、視覚障害原因疾患の第 3 位となっており、全体の 12%を占め、検診による失明減少効果は 24%とされる。

病的近視では、網膜や脈絡膜が高度に菲薄化し、びまん性萎縮、限局性萎縮、ラッカークラックなどを含めた様々な萎縮性病変も生じる。さらに、約 1 割に網膜剥離や網膜分離がみられ、進行すると網膜剥離や黄斑円孔などのより重篤な合併症に進行する危険がある。診断には網膜の断層像を観察することができる OCT が有用である。

加齢による後部硝子体剥離が起きる過程で、硝子体ポケット（岸ポケット）の後壁の一部に穴があき、硝子体の皮質が網膜側に付着して残存する状態が起こり得る。その後、残存している硝子体皮質を足場に細胞が増殖することで、黄斑上膜は形成されるとされている。そのため、黄斑上膜の検出には黄斑部を横断的に観察できる OCT が有用とされる。

根県松江市、宮城県仙台市、東京都世田谷区の 3 地域での調査で解析対象となったのは 1,360 例で、性別は男性 442 例(32.5%)、女性 918 例(67.5%)、年齢は 40-74 歳 (63.7+/-8.7 歳)であった。黄斑疾患として加齢黄斑変性 16 例 (1.2%)、近視性網脈絡膜萎縮 7 例(0.5%)、黄斑上膜 39 例(2.9%)が検出された。

### D. 考察

今回の島根県松江市、宮城県仙台市、東京都世田谷区の 3 地域の一般住民を対象とした詳細な眼科検査では黄斑変性 16 例

(1.2%)、近視性網脈絡膜萎縮 7 例 (0.5%)、黄斑上膜 39 例 (2.9%) が検出された。黄斑変性、近視性網脈絡膜萎縮、黄斑前膜などの黄斑疾患は眼底写真だけでは判定しにくく、光干渉断層計検査の併用が有用であることが示唆された。成人眼科検診によって視神経障害である緑内障だけでなく、失明の主要な原因となる黄斑疾患、網膜疾患を同時にスクリーニングすることができる。

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、造影眼底撮影検査は診断精度は高いが、侵襲的で時間を要するためにスクリーニング法としては非現実的である。研究段階では遺伝子検査の活用も期待されるが、スクリーニングに供するという視点ではまだ非現実的な段階といえる。その一方で、汎用化が進む OCT は非侵襲的であり、短時間で施行できるためにスクリーニング検査として有効であるとされている。このように、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。

今回の検討では、1) 特定健診時に眼底写真撮影を行い、別の場所で読影を行う方式、2) 眼底写真撮影に光干渉断層計 (OCT) 検査を加える方式、3) 眼科医療機関で包括的眼科検査を行う方式の 3 つの方法が比較された。スクリーニング方式として、眼底写真だけで評価する場合は費用や実施可能性の面で有利であり、視力・屈折検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を含む包括的眼科検査は検診としての精度 (感度・特異度) で有利と考えられる。また、眼底写真の評価に補助検査として OCT 検査を加えることで、検診の精度を向上できる可能性がある。

AMD は視覚障害原因疾患の第 4 位で全体の 11% を占めるにとどまるが、検診による失明減少効果は 41% と高く、病的近視は、視覚障害原因疾患の第 3 位で全体の 12% を占め、検診による失明減少効果 AMD ほど高くはないが、それでも 24% にのぼる。OCT が検出に有効な両疾患あわせると、緑内障と同程度の頻度もあり、スクリーニングによる早期発見の重要性は高いと考えられる。

#### 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. Nishikawa K, Oishi A, Hata M, Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Miyata M, Tamura H, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Kawashima Y, Tsujikawa A.

Four-Year Outcome of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.

Sci Rep. 2019 Mar 6;9(1):3620. doi: 10.1038/s41598-019-39995-5.

2. Hiragi S, Goto R, Tanaka Y, Matsuyama Y, Sawada A, Sakai K, Miyata H, Tamura H, Yanagita M, Kuroda T, Ogawa O, Kobayashi T.

Estimating the net utility gains among

- donors and recipients of adult living donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2019 Apr;51(3):676-683. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.049. Epub 2019 Jan 26.
3. Wakazono T, Yamashiro K, Miyake M, Hata M, Miyata M, Uji A, Nakanishi H, Oishi A, Tamura H, Ooto S, Tsujikawa A. Time-Course Change in Eye Shape and Development of Staphyloma in Highly Myopic Eyes *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Nov 1;59(13):5455-5461. doi: 10.1167/iovs.18-24754.
  4. Hiragi S, Tamura H, Goto R, Kuroda T. The effect of model selection on cost-effectiveness research: a comparison of kidney function-based microsimulation and disease grade-based microsimulation in chronic kidney disease modeling. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2018 Nov 9;18(1):94. doi: 10.1186/s12911-018-0678-7.
  5. Inoue S, Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M. Assessment of physical inactivity and locomotor dysfunction in adults with visual impairment. *Sci Rep.* 2018 Aug 13;8(1):12032. doi: 10.1038/s41598-018-30599-z.
  6. Helou S, Yamamoto G, Kondoh E, Tamura H, Hiragi S, Sugiyama O, Okamoto K, Nambu M, Kuroda T. Understanding the Roles of EMR Systems in Japanese Antenatal Care Settings. *Stud Health Technol Inform.* 2018;251:257-260.
  7. Hirose F, Kiryu J, Tabata Y, Tamura H, Musashi K, Takase N, Usui H, Kuwayama S, Kato A, Yoshimura N, Ogura Y, Yasukawa T. Experimental proliferative vitreoretinopathy in rabbits by delivery of bioactive proteins with gelatin microspheres. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018 Jun 12. pii: S0939-6411(18)30294-7. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.06.013.
  8. Miyata M, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Hata M, Ueda-Arakawa N, Yoshikawa M, Numa S, Tsujikawa A. Five-Year Visual Outcomes after Anti-VEGF Therapy with or without Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy *Br J Ophthalmol.* 2018 Jun 6. pii: bjophthalmol-2018-311963. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311963.
  9. Yoshikatsu Hosoda, Manabu Miyata, Akihito Uji, Sotaro Ooto, Kenji Yamashiro, Hiroshi Tamura, Akio Oishi, Naoko Ueda-Arakawa, Masahiro Miyake, Masayuki Hata, Yuki Muraoka, Ayako Takahashi, Akitaka Tsujikawa. Novel Predictors of Visual Outcome in Anti-VEGF Therapy for Myopic Choroidal Neovascularization Derived Using OCT Angiography *Ophthalmology Retina.* 2018 doi.org/10.1016/j.oret.2018.04.011.
  10. Sato M, Kondoh E, Iwao T, Hiragi S, Okamoto K, Tamura H, Mogami H,

Chigusa Y, Kuroda T, Mandai M, Konishi I, Kato G.

Nationwide survey of severe postpartum haemorrhage in Japan: an exploratory study using the national database of health insurance claims

J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Apr 15:1-151. doi: 10.1080/14767058.2018.1465921.

## 2. 学会発表

11. 細田祥勝, 三宅正弘, 大音壮太郎, 山城健児, 田村 寛, 大石明生, 宇治彰人, 宮田 学, 上田奈央子, 高橋綾子, 辻川明孝, 機械学習を用いた加齢黄斑変性と pachychoroid 新生血管の分類, 第 57 回日本網膜硝子体学会総会プログラム・講演抄録集, p.74, 2018.12.7, 国立京都国際会館, 京都市,
12. 秋山由貴, 大石明生, 山城健児, 大音壮太郎, 田村 寛, 宇治彰人, 宮田 学, 上田奈央子, 高橋綾子, 辻川明孝, 視力不良の滲出型加齢黄斑変性に対する治療成績, 第 57 回日本網膜硝子体学会総会プログラム・講演抄録集, p.75, 2018.12.7, 国立京都国際会館, 京都市, 一般口演
13. 加藤源太 田村 寛, 平木秀輔, 大寺祥佑, 佐藤大介, 奥村泰之, 酒井未知, 明神大也, 西岡祐一, 久保慎一郎, 野田龍也, 患者調査に

おける NDB データの利用可能性に関する評価—患者一元化および傷病名特定アルゴリズムの観点から—, 第 38 回医療情報学連合大会 (第 19 回日本医療情報学会学術大会) 論文集, pp.860-861, 2018.11.25, 福岡市, 一般口演

14. 松浦和也, 山本豪志朗, 香月幸志郎, 首藤真義, 佐々木順三, 北山恵子, 辻 佳奈, 草野康弘, 三本奈津子, 小谷将司, 藤田健一郎, 芦田雅弘, 古澤公浩, 武本基嗣, 大野美香子, 平木秀輔, 田村 寛, 黒田 知宏, 京都大学医学部附属病院資格管理システムの取組事例～専門医・認定医等資格情報の一元管理に向けて～, 平成 30 年度 大学病院情報マネジメント部門連絡会議抄録集, pp. , ポスターセッション, 2019.1.31-2.1, 熊本市
15. 高橋綾子, 大音壮太郎, 山城健児, 田村寛, 大石明生, 宇治彰人, 宮田学, 上田奈央子, 三宅正裕, 辻川明孝  
萎縮型加齢黄斑変性の診断・臨床像  
第 124 回京都眼科学会 京都府立医大  
2018 年 6 月 24 日

## 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