

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

萎縮型加齢黄斑変性に関する調査研究

研究分担者  
関西医科大学・医学部・教授 高橋 寛二  
東京女子医科大学・医学部・教授 飯田 知弘  
九州大学・大学院医学研究院・教授 園田 康平  
京都大学・大学院医学研究科・教授 辻川 明孝

研究要旨：

平成 27 年から開始した日本人の萎縮型加齢黄斑変性 (dry AMD) の診断基準作成に基づいて行った全国 2 次アンケート調査による疫学研究のデータ解析を施行し、本症の疫学的特徴に関して英文論文化を行った。次のステップとして、さらに多数例において本症の臨床的特徴を明らかにするため、国内から広く症例を収集し病態の分析を行う後ろ向き研究に進むこととした。

A. 研究目的

日本人の萎縮型加齢黄斑変性 (dry AMD) に関する多施設データ解析を行い、本邦における萎縮型加齢黄斑変性患者の臨床的特徴の検討および有病率の再考を行う。

B. 研究方法

本症の治療法につながる可能性がある病態を解明するために、「日本人の萎縮型加齢黄斑変性症に関する他施設データ解析」を開始。京都大学を中央センターとして、本疾患のデータを 260 例以上集積し、他施設において患者データを解析できるように収集した。(倫理面への配慮) 本研究は京都大学眼科を中央センターとして、参加する全施設において倫理審査を受審した上で研究を開始している。

C. 研究結果

集積症例のうち、173 名の患者の 173 眼を対象として解析した。173 の研究眼のうち、101 名の患者の 101 眼が追跡群に含まれた。すべて、50 歳以上であり、少なくとも 1 眼に萎縮型加齢黄斑変性に伴う明確な地図状萎縮 (GA) があった。

GA 面積は、眼底自家蛍光 (FAF) 画像を使用して半自動的に測定した。FAF 画像で 6 ヶ月以上の追跡期間がある追跡群では、平方根変換 (SQRT) 法を用いて、GA 進行率を  $\text{mm}^2/\text{年}$  およ

び mm/年で計算した。単回帰分析と重回帰分析を使用して、GA 進行率に関連する因子を特定した。今回の症例群の平均年齢は  $76.8 \pm 8.8$  歳で、109 名 (63.0%) が男性であった。62 名 (35.8%) の患者は両側性 dry AMD を有していた。平均 GA 面積は  $3.06 \pm 4.00$  mm<sup>2</sup> ( $1.44 \pm 1.00$  mm [SQRT]) であった。38 眼 (22.0%) がパキコロイド GA (比較的若年のアジア人種のうち、脈絡膜が比較的厚く、脈絡膜血管透過性が亢進しており、ドルーゼンを伴う頻度が低く、比較的進行がゆっくりした GA) と分類された。軟性ドルーゼンと reticular pseudodrusen は、それぞれ 115 眼 (66.5%) と 73 眼 (42.2%) で検出された。平均網膜下脈絡膜厚は  $194.7 \pm 105.5$  μm であった。追跡群 (追跡期間:  $46.2 \pm 28.9$  ヶ月) では、GA 進行率は  $1.01 \pm 1.09$  mm<sup>2</sup>/年 ( $0.23 \pm 0.18$  mm/年 [SQRT]) であった。多変量解析において、ベースライン時点での GA 面積 [SQRT] ( $P=0.007$ ) と reticular pseudodrusen の存在 ( $P=0.009$ ) が、より高い網膜萎縮進行速度 [SQRT] に有意に関連していることが明らかになった。

#### D. 考察

この dry AMD の日本人 173 人を対象とした研究は、アジア人集団における GA の臨床的特徴を明らかにし、GA の進行率とその影響要因を評価した。その結果、このアジア人集団の GA は男性が優勢で、小さな病変、比較的厚い脈絡膜、軟性ドルーゼンと reticular pseudodrusen の発生率が低く、GA 進行率が低いことが明らかになった。また、大きな GA 面積と reticular pseudodrusen は、GA の進行速度が速くなることが示された。アジア人集団における dry AMD の特徴には白色人種とは異なるものが示唆されている。先行研究によると、白色人種において dry AMD の有病率には性差がないと報告されているが、当研究では、dry AMD 患者は男性が優勢であった (63%)。これはアジア人集団において地理的萎縮のメタアナリシスでも一致しており、男性では 1.62/1000、女性では 0.87/1000 の発生率でした。当研究の患者の GA 面積は、白色人種の報告よりも小さかった。経過観察を行えたすべての患者が時間の経過とともに GA の進行を示した。疾患ステージが GA 面積の違いの一部を説明している可能性がある。

Reticular pseudodrusen は、当研究患者の 42.2% で観察された。これは、以前の日本人患者の報告と類似しているが、白人よりも低い。AMD に関する以前の報告に基づくと、ドルーゼンおよび Reticular pseudodrusen の有病率に明らかな民族差がある。以前の白人 ( $1.59 \sim 2.07$  mm<sup>2</sup>/年) や韓国の報告 ( $1.47$  mm<sup>2</sup>/年) と比較して小さかった。

GA 進行速度に関連する初期因子について調査した。以前の研究では、多焦点 GA、網膜偽ドルーゼン、および両側性 dry AMD が、より高い GA 進行速度 [SQRT] の予後因子であった。上記のように、GA 進行速度 [SQRT] は、初期 GA 面積に独立している。しかし、私たちの多変量分析の結果は、基線 GA 面積 [SQRT] と GA 進行速度 [SQRT] の相関を示し

た。以前のさまざまな研究では、Reticular pseudodrusen と速い GA 進行の関連が報告されている。

本研究では、38 眼 (22.0%) がパキコロイド GA と分類された。最近、EYE-RISK コンソーシアムは、ゲノタイプとフェノタイプによって定義される GA のサブグループが存在するかどうかを決定するため、196 人のヨーロッパ人 GA のクラスター分析を報告した。彼らの分析では、遺伝的リスクスコアが低く、黄斑萎縮が見られ、ドルーゼンが少ないサブグループ 2 (11.2%) のヨーロッパ GA は、遺伝的および眼底の特徴の点で pachychoroid GA にかなり類似しており、pachychoroid GA がアジア人だけでなく、白人の集団にも存在する可能性があることを示唆した。

## E. 結論

本研究はアジア人集団における最大の dry AMD 数と平均追跡期間を持ち、アジア人集団における臨床的特徴と黄斑萎縮 (GA) 進行率を明らかにし。我々の結果は、アジア人の GA 患者の一部の特徴が白人とは異なることを示した。GA のグローバルなマルチセンター研究にアジア人患者を含める際には、民族的な違いに注意を払う必要がある。今後、アジア人集団における GA の臨床的および遺伝的特徴を解明するために、さらなる研究が必要である。結果に沿って今後の本症の発症予防などに役立つ情報が得られる可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yukiko Sato, Naoko Ueda-Arakawa, Ayako Takahashi, Hideki Koizumi, Ryo Kawasaki, M.D., Maiko Inoue, Yasuo Yanagi, Tomohiro Iida, Kanji Takahashi, Taiji Sakamoto, Akitaka Tsujikawa. Clinical Characteristics and Progression of Dry Age-Related Macular Degeneration in the Japanese Population. *Ophthalmol Retina* (in revision)

### 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし