

A-4 紫外線の増加がヒトの健康へ及ぼす影響に関する疫学的視点を中心とした研究

3) 白内障の実態把握並びに「白内障発症と紫外線被曝との関連性に関する国際比較研究」

研究代表者	金沢医科大学眼科学教室	佐々木 一之
研究者担当者	金沢医科大学眼科学教室	小島 正美 佐々木 洋
	東京女子医大衛生・公衆衛生学教室	加藤 信世
	国立環境研究所	小野 雅司
研究協力者	Department of Ophthalmology Iceland University	Fridbert Jonasson
	Singapore Eye Research Institute	Hong-Ming Cheng Sek Jin Chew Ying Bo Shui
	Royal Victorian Eye and Ear Hospital University of Melbourne	Hugh Taylor, Catherine McCarty Luba Robman

要 旨

ヒト白内障の様相は異なる環境下、あるいは異人種間でどう変わるかの検討はこれまでは少ない。国内外で太陽紫外線のヒト白内障発現に及ぼす影響が注目されているが、これを明らかにするには実験的検討、疫学的検討の両者が必要とされる。本研究は国内2地域（能登、奄美）、海外3地域（レイキャビック、シンガポール、メルボルン；予備調査）の住民を対象とした白内障の疫学調査であるが、これまでに各群の水晶体混濁有所見率をはじめ病像の特徴を明らかにすることができた。対象者は何れも調査地域に永く在住する一般住民で、能登、奄美対象群ではそれぞれ615名、339名、レイキャビック、シンガポール群では1,045名、517名であった。全ての調査は能登調査と全く同じ手法を用い、固定した研究者の構成をもって行われた。白内障発現のペースとなる生理的な水晶体透明度の加齢変化の傾向は対象群により異なっていた。その傾向はアイスランド、能登群間および奄美、シンガポール群間では差はなかったが、前2群と後2群間には明らかな差が60歳代、70歳代でみられた。生理的な水晶体透明度の低下の原因となる共通因子が各2群間にあるものと考えたい。臨床的には三つの基本病型：皮質、核、嚢下白内障を一括して白内障と呼ぶが、それぞれの発現は必ずしも同一機序で説明できないため、病型別の検討も必要である。ある程度進行した水晶体混濁の年代別有所見率は調査地域の紫外線照射量に相関するものであった。白内障の進行を能登対象群とレイキャビック、シンガポール対象群と比較すると、日本人（能登対象群）ではレイキャビック群より約10年早く、シンガポール群よりもおよそ10数年遅いことが明らかとなった。疫学的には魅力ある結果ではあったが、現時点で全病型を含めた白内障の有病率を太陽紫外線照射量の差に結び付ける程の根拠はもたない。白内障の中で圧倒的に頻度の高いのは皮質白内障であるが、レイキャビック群の皮質白内障の有所見率は能登、奄美、シンガポール対象群にくらべ有意に低いものであった。今回の研究からは、少なく共皮質白内障に関しては紫外線誘発説を支持する疫学データは得られたものと考ええる。核混濁の有所見率がシンガポール、奄美で高かったが、これと紫外線被曝との関係は現時点では明らかではない。慢性の紫外線被曝により誘発される眼疾患として翼状片がよく知られているが、この有所見率は能登、奄美、シンガポール、レイキャビックでそれぞれ6.4%、25.4%、11.1%、0.2%で、照射量によく関連していた。また、シンガポール対象群について紫外線被曝防止としてのサングラス装用効果を翼状片発現者と非発現者の間で検討したところその効果を肯定するデータが得られた。

紫外線被曝量が大きく異なる日本人、アイスランド人、シンガポール人の水晶体混濁の病像、翼状片の発現を直接比較した本研究は、今後の紫外線誘発眼病変発現の検討に有用な基礎情報をもたらしたものと考ええる。

キーワード：白内障、紫外線-B、危険因子、アイスランド、シンガポール、能登、疫学調査

Abstract

Cataract figures may differ between races and environmental conditions including climate, but only a few studies with a reliable approach have been made to confirm it. Since the early 1990s, the influence of solar UV rays to human eye diseases, cataract in particular, has become a global concern. However, in order to clarify the scenario of UV-induced cataract formation in human eyes, further experimental and epidemiological studies have been required. Based on the above concept, epidemiological studies of cataracts have been carried out in two places in Japan (Noto and Amami) and three places overseas (cities of Reykjavik, Iceland, Singapore, and Melbourne Australia for preliminary survey). The number of subjects in Noto, Amami, Reykjavik and Singapore was 615, 339, 1,045 and 517 respectively, all over 50 years old except for the Amami subjects. All of the surveys were population based studies. The applied methodology in each survey was the same as that of Noto study. The examiners (for documentation of lenses, diagnosis of cataract classification and grading, data analysis) were the same throughout each survey. Among the examined items, decrease of physiological lens transparency with ageing, prevalence of cataract including whole types, pterygium and the preventative effect of wearing sunglasses against pterygium formation were discussed in this report.

Although the decrease of lens transparency with ageing was different in each group, there were similarities between the Icelanders and Noto and Amami and Singapore, respectively. However, there were clear differences between the former two and latter two in the 60s and 70s age groups. Common risk factors for decreasing lens transparency might exist in both the former and latter two subjects groups. Although the clinical definition of cataract generally includes types of cortical, nuclear and subcapsular lens opacification, their cataract formation mechanisms are not the same. This is why data analysis by cataract type is also important. The comparison of cataract prevalence (including whole types) with rather progressed stages between the Noto, Singapore and Reykjavik groups showed a significant relationship with irradiation dose of solar UV-B. Progression of cataract noticed in the Noto subjects seems to appear about 10 years earlier than that in Reykjavik and that in Noto seems to appear more than 10 years after that in Singapore. Among three types of lens opacification, cortical is the type most frequently seen. The prevalence of cortical cataract in the Reykjavik subjects was significantly lower than in Noto, Amami and Singapore. However the prevalence of nuclear cataract in the Amami and Singapore subjects was significantly higher than in Noto and Reykjavik. At present, no proof has been epidemiologically found to support UV-B induced nuclear cataract. From this study, the authors would like to consider that the scenario of UV-induced cataract is acceptable for at least cortical type of cataract. Formation of pterygium is also influenced by long term chronic solar UV exposure. The prevalence of it in Noto, Amami, Singapore and Reykjavik was 6.4 %, 25.4%, 11.2% and 0.2%, respectively. These prevalences were well related to the UV-B irradiation dose of each place. The preventative effect of wearing sunglasses against pterygium formation was noticed in the subjects of Singapore by a case and control study.

The comparative cataract epidemiological study carried out in Japan, Iceland and Singapore may reveal basic but new information for the study of UV-induced cataract in the future.

1. 序

近年白内障は先進国、途上国にかかわらず眼科領域では頻度の高い重要疾患に位置づけられている。先進国では人口の高齢化にともなう患者の急増により、白内障治療費が医療財源圧迫の主原因の一つとまでなっている。一方、途上国でも最大の失明原因が感染症から白内障へ移っており、その数も世界的には1,600万人と推定されている(1)。WHOはじめ関係機関が今、その対策に取りかかった理由もここにある。

数ある白内障発現危険因子の中で、紫外線(以下UVと略)、中でもUV-Bの被曝が注目をあびているが、環境汚染の結果とされるオゾン層破壊がどれ程地表への紫外線照射増につながるのか、またこれが白内障患者の増加にどの程度影響するのかについては未だ十分な検討がない。本研究は前報(2)とは別に国内2カ所、海外3カ所での白内障疫学調査を行ったものである。

2. 研究目的

主課題は太陽紫外線の被曝がヒト(日本人)健康にどれ程の障害を与えているのかを主として疫学的アプローチにより検討しようというものであるが、我々はこの中で紫外線誘発眼病変、中でも白内障に焦点を置いた研究を続けてきた。白内障発現と太陽紫外線被曝との関係をより具体的に検討するにはグローバルな視点からの比較検討も欠かせない。太陽紫外線照射量が異なるわが国の2地域と、更に大きく異なる海外3地域で白内障疫学調査を現地の研究機関との共同研究(海外のみ)として開始した。平成10年度までに国内では石川県能登地域、鹿児島県奄美地域を、国外ではアイスランド、シンガポール、メルボルンをフィールドとした調査が行われている。

3. 対象地域と対象群

〔国内調査〕 (研究課題 I, II)

国内2地域は石川県能登地域の門前町(以下M町)(課題 I 以下能登調査)及び鹿児島県奄美地域の喜界島町(以下K町)(課題 II 以下奄美調査)である。能登地域M町ではこの地域に永く在住する50歳以上の一般住民615名(平成10年3月現在)である、水晶体所見の解析が可能であったのはこの内600名であった。奄美地域の対象はK町に在住する40歳以上の一般住民339名であるが、水晶体所見の解析が可能であったのはこの内の301名であった。

〔海外調査〕 (研究課題 III, IV, V)

アイスランド調査はレイキャビック市(課題 III 以下アイスランド調査)に在住する50歳以上の一般住民(白人のみ)1,045名であるが、解析可能症例は993名であった。

シンガポール調査はシンガポール市内(課題 IV 以下シンガポール調査)に在住する50歳以上の一般住民(中国系シンガポール人)517名であるが、解析可能症例は468名であった。

オーストラリア調査(メルボルン市)(課題 V 以下オーストラリア調査)は同じく地域在住の50歳以上の一般住民であるが、対象者は白内障のない者に限り、現時点までに351眼の解析が行われた。

	能登	奄美	アイスランド	シンガポール	オーストラリア
緯度	64° 09'(N)	28° 19'	64° 04'	01° 22'(N)	37° 49'(S)
経度	21° 51'	130° 00'	21° 54'	103° 55'	144° 58'(E)
平均気温	13.0°C	21.3°C	4.4°C	26.7°C	15.5°C
平均湿度	82%	74%	82%	84%	65%
降水量	805mm/年	2,870mm/年	798.1mm/年	2171.5mm/年	638.7mm/年
UV-B量	122.9kj/m ²	186.8kj/m ²	40.3kj/m ²	315.0kj/m ²	135.7kj/m ²

表1 調査地域の気象条件 (1998年)

4. 調査参加への呼びかけと調査・眼科検査内容

調査参加への呼びかけ：能登、レイキャビック調査は無作為に母集団を抽出し、この中で呼びかけに応じた者を対象群とした。奄美、シンガポール調査は予め広報、新聞、TVで調査の趣旨を一般住民に伝え、これに応じた者である。

調査内容：25項目にわたる問診票(3)があらかじめ眼科診察に先立ち対象群に配布された。受診前に回答可能な範囲で質問事項を充たしたものを持参させた。受診時に記載不備な項目については調査担当者から再度の説明を受けた後回答してもらった。なお、問診事項中の戶外活動歴についてはこれまでの調査以上詳細に聞き取った。

眼科検査内容：1. 視力検査(裸眼、矯正)、2. 眼圧測定、3. 細隙灯顕微鏡下前眼部観察、4. 前眼部解析システム(4)による普通瞳孔下での前眼部撮影(前房深度、隅角の計測)、5. 無散瞳型立体眼底カメラによる乳頭、黄斑部の記録(レイキャビック、シンガポールのみ)、6. 散瞳下での水晶体、眼底観察、7. 散瞳下での前眼部解析システムによる水晶体スリット像、徹照像の撮影である。

諸検査の中で前眼部細隙灯顕微鏡所見(非散瞳下、散瞳下)の観察は、メルボルン調査を除き水晶体観察に習熟し、経験の豊かな研究班の1名が全症例を担当した。また撮影画像の解析も固定したスタッフで行われた。水晶体所見の最終診断は画像診断を原則としたが、鮮明な水晶体画像がとられなかった症例については、画像のあるものに限っては医師の肉眼観察を参考により判定した。皮質白内障、嚢下白内障の病型、程度分類は日本白内障疫学調査班分類(図1)(5)に準じたが、核白内障については金沢医科大学変方分類：程度I-IV(6)を参考にしたが、混乱を避けるために金沢医科大学方式程度IIIおよびIVを合わせて程度IIIとした。

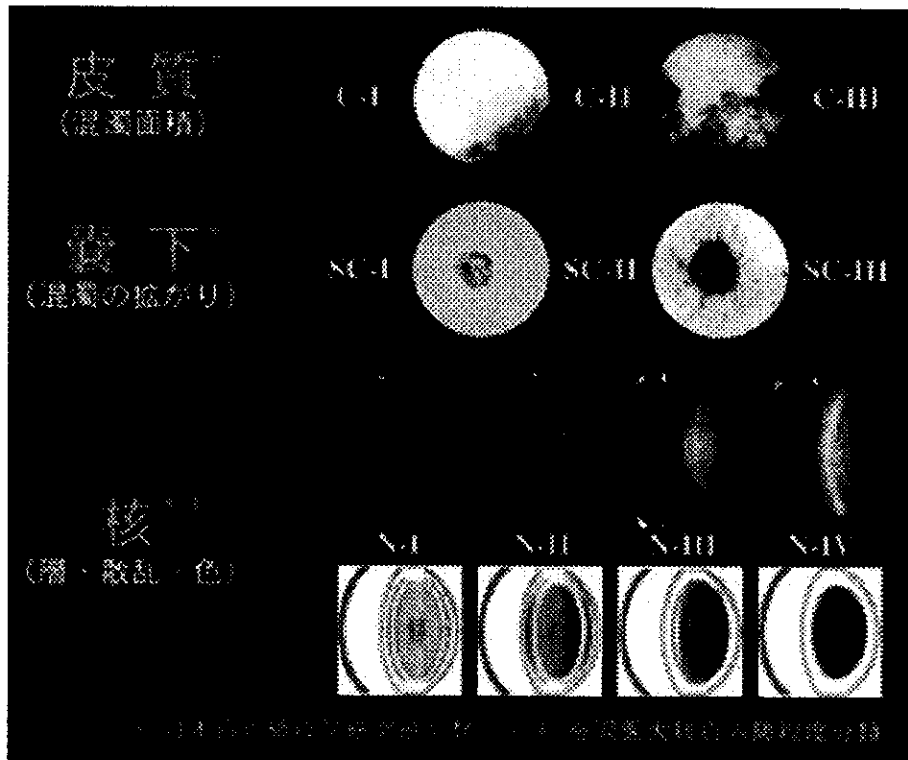


図1 白内障疫学調査班分類

症例の解析：症例別（1 症例 1 眼、皮質混濁単独、核混濁単独、囊下混濁単独、混合型）検討では、左右眼の病型が異なる症例では程度の高い眼を、同程度であっても病型の異なる症例では右眼をもって症例を代表させた。これとは別に皮質、核、囊下混濁については混合型であっても存在する病型は全てとりあげ解析の対象とした（7）。なお、40歳代と80歳以上の受診者は対象者が少なかったため全ての検討でこれを参考データにとどめた。

統計処理：検討項目についてはT-test, χ^2 test, Mantel-Haenszel testによった。

5. 結果

調査結果の中から、各対象群の透明水晶体保持率、白内障（全病型を含む）有所見率、混濁病型の特徴、翼状片の有所見率、サングラスの防御効果（課題；VI）について以下に報告する。

課題 I：能登調査

i. 水晶体透明性の加齢変化

水晶体の透明性は加齢とともに低下していた。両眼共に透明水晶体であったものの、割合は50歳代で60.4%、60歳代で35.7%、70歳代で14.4%であった。

ii. 水晶体混濁有所見率

全ての混濁病型、程度（程度Ⅰ-Ⅲ）を含む水晶体混濁の有所見率は、50歳代で39.6%、60歳代で64.3%、70歳代で85.6%であった。臨床的にも白内障の存在が明らか程度Ⅱ以上の水晶体混濁の有所見率は、50歳代で5.3%、60歳代で23.5%、70歳代で56.8%であった。

iii. 病型別有所見率

水晶体混濁の病型分布を1眼に存在する全ての病型をとりあげ、これを検討した。全検討可能例600例の中で皮質混濁を呈した者は、50歳代で93.2%、60歳代で69.1%、70歳代で86.6%、核混濁および囊下混濁はそれぞれ5.4%、16.6%、45.4%と4.1%、4.0%、0.8%であった。

iv. 翼状片

翼状片の有所見率は6.8%であった。

課題Ⅱ：奄美調査

i. 水晶体透明性の加齢変化

透明水晶体保有率は、両眼共が40歳代、50歳代、60歳代、70歳代、80歳以上で、それぞれ68.0%、46.0%、16.9%、3.1%、0%であった。

ii. 混濁水晶体の有所見率

初期病変までを含む水晶体混濁（全病型を含む）の有所見率は、40歳代、50歳代、60歳代、70歳代、80歳以上で32.0%、54.0%、83.1%、96.9%、100%であった。混濁程度Ⅱ以上の有所見率は、それぞれ4.0%、12.7%、26.2%、60.0%、83.3%であった。

iii. 病型別有所見率

混濁水晶体の病型では皮質混濁が96.1%と最も高く、核混濁は48.5%、囊下混濁は14.7%であった。

iv. 翼状片

翼状片の有所見率は25.4%であった。年代別では40歳代で16.0%、50歳代、60歳代、70歳代、80歳以上では24.6%、27.4%、27.9%、16.7%にみられた。男女別には有所見率に有意差はなかった。70代で翼状片を有する例での混濁水晶体有所見率がやや高い傾向があったのを除き、翼状片発現と混濁水晶体出現との間には有意な関連はなかった。

課題Ⅲ：アイスランド調査

i. 水晶体透明性の加齢変化

透明水晶体保有率は、両眼共が50歳代、60歳代、70歳代、80歳以上で、それぞれ57.3%、39.0%、14.7%、0%であった。

ii. 混濁水晶体の有所見率

程度にかかわらず水晶体混濁は50歳代で42.7%、60歳代で61.0%、70歳代で85.3%、80歳以上で100%であった。若干進行した程度Ⅱ以上の混濁の有所見率はそれぞれ2.2%、10.5%、35.9%、62.3%であった。

iii. 病型別有所見率

白内障の主病型は皮質混濁の92.2%、核混濁の25.6%、囊下混濁の4.1%がこれに次いだ。混濁病型の中に特徴的な日本人ではみることの少ない顆粒状混濁（図2）（分類上は皮質混濁に含めた）が6.6%にみられた。

iv. 翼状片

翼状片の有所見率は0.2%ときわめて低い値であった。

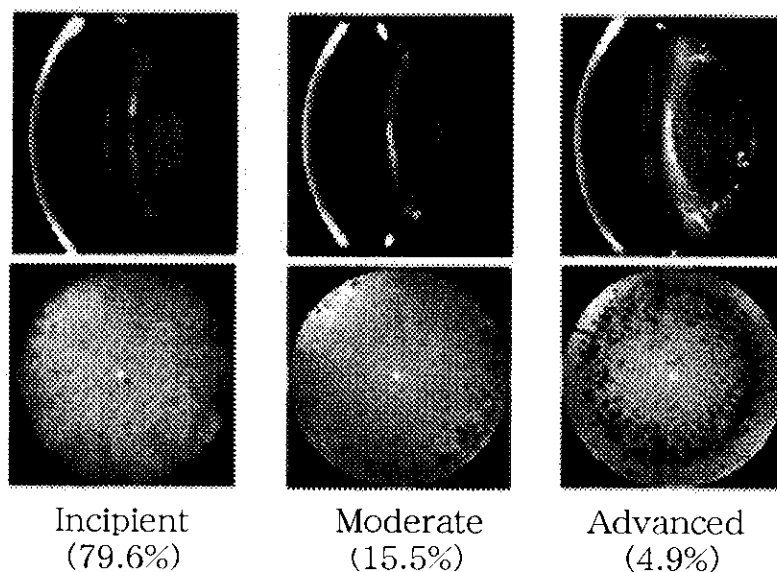


図2 顆粒状混濁

課題IV: シンガポール調査

i. 水晶体透明性の加齢変化

水晶体が両眼共に透明であった症例は26.1%で年代別では50歳代の47.3%から60歳代の11.7%、70歳代1.9%、80歳以上の0%まで加齢にともない減少していた。性別では、各年代を通して男女間に有意差はみられなかった。

ii. 混濁水晶体有所見率

全ての病型、程度を含めた白内障を認めた者は50歳代対象群で52.7%、60歳代で88.3%、70歳代で98.1%、80歳以上で100%であった。同じく程度Ⅱ-Ⅲの混濁を認めた者は50歳代対象群で16.1%、60歳代で51.9%、70歳代で78.8%、80歳以上で100%であった。性別に差はなかった。

iii. 病型別有所見率

皮質混濁、核混濁、囊下混濁がそれぞれ78.6%、68.4%、19.7%であった。

iv. 翼状片

翼状片の有所見率は11.2%であった。

課題V: オーストラリア調査 (予備調査)

これまで検査の終了した対象群について能登及びシンガポール群とオーストラリア群との間で水晶体透明度加齢変化の比較を試みた。

オーストラリア群は年齢54歳~82歳の374眼、能登群は40歳~69歳の724眼、シンガポール群は50歳~75歳の296眼を解析対象とした。各群とも同一年齢群での散乱光強度値は正規母集団から抽出されたものとして、スミルノフの検定で極端な値を棄却した。棄却後の対象はオーストラリア群が55歳~75歳の351眼、能登群が40歳~69歳の716眼、

シンガポール群が50歳～75歳の296眼である。

年齢と水晶体不透明度（散乱光強度値）の相関解析は水晶体前皮質部の散乱光強度を指標にを行った。55歳～67歳の各年齢から10眼を無作為に抽出し、3地域の年齢分布をマッチさせた上で、3地域の水晶体不透明度及びその加齢変化を比較した。

3対象群の年齢をマッチさせ、不透明度を比較した結果、55歳～64歳の間においてシンガポール群は他の2群に比べ有意に散乱光強度が高く、オーストラリア群が最も低い傾向を示した。オーストラリア群と能登群の間には有意差を認めなかった。65歳以上になると3群間には有意差はなかったが、オーストラリア群の進行速度（回帰直線の傾き）が最も速かった。

課題VI：サングラスの効用

サングラスの紫外線防御効果については、疫学調査の中のシンガポール対象群で、眼鏡装用習慣の有るものに翼状片への防御効果が検出された（表2）。

*0.05 < p < 0.1, **p < 0.05

[帽子]	30～40代	50代～
いつも～時々着用	1.0	1.0
着用しない	1.02 (0.44～2.19)	1.52 (0.69～3.33)
[眼鏡]		
いつも～時々着用	1.0	1.0
着用しない	1.95 (0.96～3.97) *	2.24 (1.15～4.38) **
[サングラス]		
いつも～時々着用	1.0	1.0
着用しない	2.51 (1.03～6.16) **	2.52 (1.03～6.19) **

表2 紫外線防御手段と翼状片の発現（シンガポール）

6. 考 察

本研究は同一研究グループ、同一手法により行われた白内障疫学調査であるが、これまでは内外共にこの種の報告はない。地表への紫外線照射量はレイキャビックを1とすると、能登はそのおよそ3倍、奄美は5倍シンガポール、メルボルンは7～8倍に相当する。紫外線の人眼への影響を疫学面から検討する目的からは、理想的な対象群が得られたと考える。

白内障発現のベースとなる生理的な水晶体透明度の加齢変化の傾向は対象群により異なっていた。その傾向はアイスランド、能登群間および奄美、シンガポール群間では差はなかったが、前2群と後2群間には明らかな差が60歳代、70歳代でみられた。生理的な水晶体透明度の低下の原因となる共通因子が各2群間にあるものと考えたい（図3）。

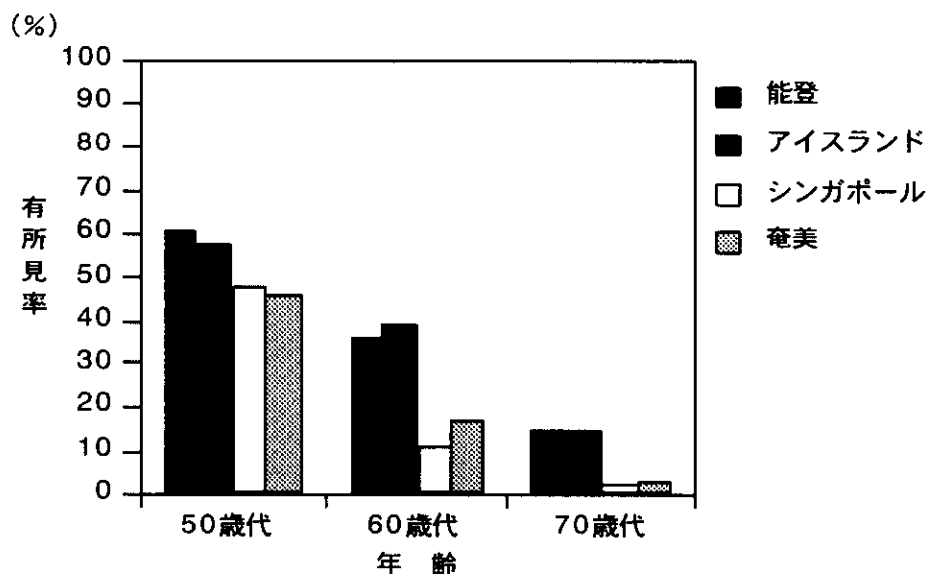


図3 水晶体透明性の加齢変化

白内障発現機構の中に紫外線誘発説がある。実験レベルでは既に紫外線誘発白内障モデルがあり、これに異論をはさむ者はないが、人眼でもこの考えが受け入れられるか否かについては未だ十分な確証は示されていない。疫学的な証明が要求される理由である。結果に示したように全ての病型を一括して白内障とした時、その有病率（程度Ⅱ以上）は、太陽紫外線の照射量の多寡によく相関した（図4）。白内障の進行を能登対象群とレイキャビック、シンガポール対象群と比較すると、日本人（能登対象群）ではレイキャビック群より約10年早く、シンガポール群よりもおよそ10数年遅いことが明らかとなった。疫学的には魅力ある結果ではあったが、現時点で全病型を含めた白内障の有病率を太陽紫外線照射量の差に結び付ける程の根拠はもたない。

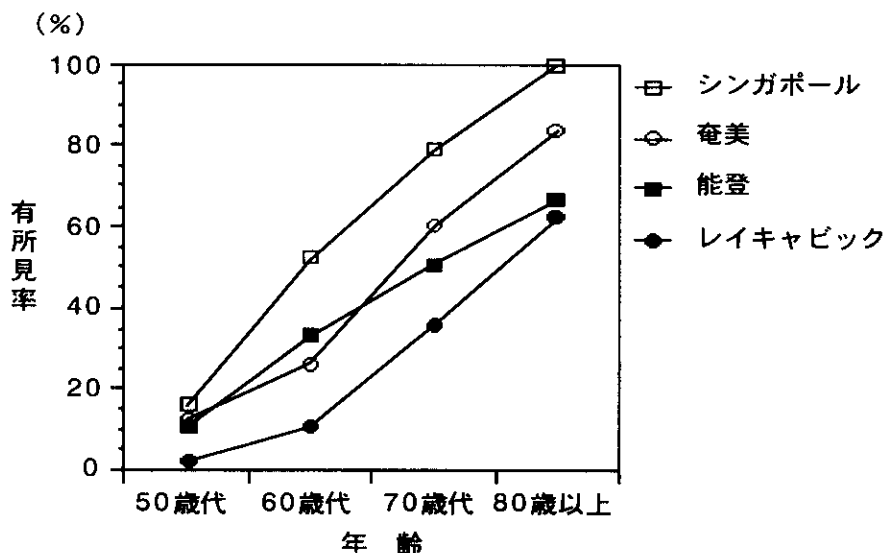
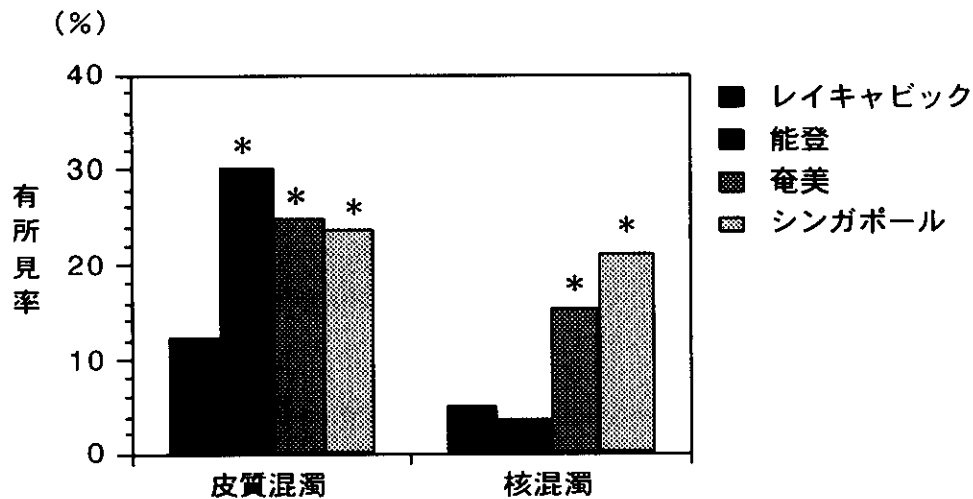


図4 混濁水晶体有所見率（程度Ⅱ-Ⅲ）

白内障には基本の3病型があるが、その想定される発症メカニズムは必ずしも共通するものではない。正確には病型毎の検討をすることが望ましく、欧米の最近の研究もこの方向に進んでいる。実験的根拠のある病型は現時点では皮質白内障であることから、我々は当面皮質混濁をターゲットに検討を行ってきたが、皮質白内障に限ってはこのシナリオを支持してよいデータは得られたものとする(図5)。紫外線照射量の多い地域での核白内障の頻度が高かったことは新しい発見である。核白内障発現にUV-Bも関与するのか、UV-Aが影響するのか最近議論的となり研究が進められているが未だ結論的な見解は得られていない。



年齢補正、*レイキャビック対能登、奄美、シンガポール：P < 0.01

図5 皮質混濁、核混濁有所見率(程度II以上)

紫外線の翼状片発現への関与は白内障以上に強く推定されている。今回の能登、奄美、シンガポール、レイキャビック対象群間に明らかな有病率の差をみたこと、シンガポール対象群で紫外線防御としてのサングラス装用効果(8)が翼状片で見られたことは紫外線誘発眼病変を考える時意味ある所見と考える有用な所見となり得ると考える。

本研究は白内障研究領域の中では国際的にも注目されている。なお継続的な検討は必要ではあるが、紫外線誘発白内障のシナリオ証明に一步近づいた感はある。人種、生活様式も白内障発現に関与していることを示唆する結果も出ており、国際共同研究の意義を裏付けるものであった。

7. 文 献

1. WHO : The Effects of Solar UV Radiation on the Eye. WHO/PBL/EHG/94,1.1-50.
2. 佐々木 一之、小野雅司、青木 功喜、加藤信世、他 : 生活環境の異なる三地域に在住する住民を対象とした白内障の疫学調査 ー第 1 報有所見率、病型を中心としてー. 日眼会誌 99:204-211, 1995.
3. N Katoh, K Sasaki, H Obazawa, et al.: Interview Form Applied to a Cataract Epidemiology Study. Dev Ophthalmol 21:108-114, 1991.
4. K Sasaki, Y Sakamoto, T Shibata, Y Emori : The Multi-Purpose Camera : A New Anterior Eye Segment Analysis System. Ophthalmic Res 22:3-8, 1990.
5. K Sasaki, T Shibata, H Obazawa, et al. : Classification System for Cataracts Application by the Japanese Cooperative Cataract Epidemiology Study Group. Ophthalmic Res 22:46-50, 1990.
6. 佐々木一之、坂本保夫、藤沢来人 : 新しい核白内障程度分類「金沢医大分類」の提唱. 眼紀 48:240-244, 1997.
7. K Sasaki : Cataract Epidemiology Performed with Scheimpflug Documentation Ophthalmic Res 31:75-85, 1999.
8. 坂本 保夫、小島 正美、佐々木 一之 : 眼鏡装用による眼部紫外線防御効果. 日眼会誌 103:379-385, 1999.