ハワイ在住日系人や白人との比較から迫る
萎縮型加齢黄斑変性のリスク要因探索

大阪大学大学院医学系研究科眼科学
助教　藤本 聡子

（共同研究者）
ハワイ大学医学部眼科 Hawaii Macula and Retina Institute
教授　Gregg T Kokame
大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学　教授　川崎 良
大阪大学大学院医学系研究科眼科　講師　原 千佳子

はじめに

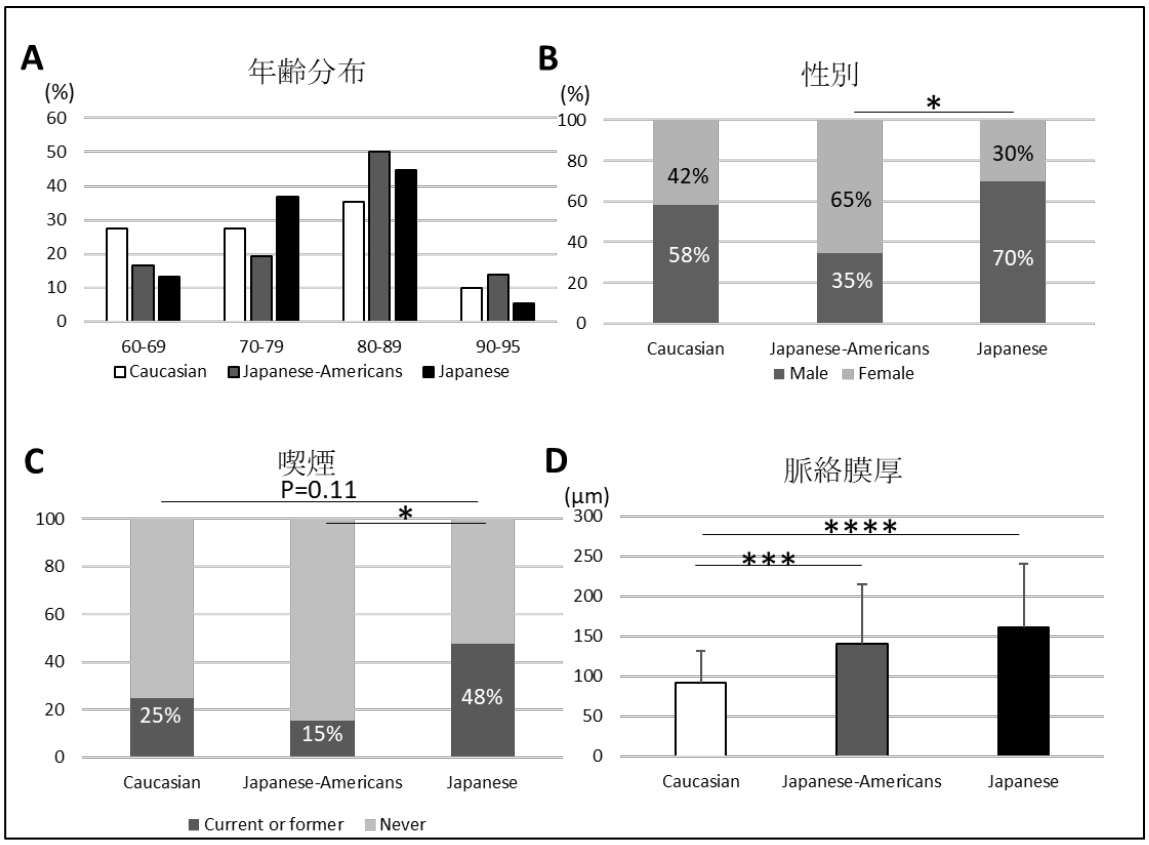
萎縮型加齢黄斑変性（Geographic Atrophy, GA）は、50歳以上の高齢者に発症する進行性の疾患で、中心視力が脅かされることで生活が困難となる深刻な加齢性疾患である。日本では欧米や東南アジアと比べてGAの頻度が低くこれまで治療法もなかったことから、日本人を対象とした臨床研究は極めて数が少ないが、昨年米国でGAの進行抑制治療薬がUS Food and Drug Administration（FDA）により承認され、日本人のGAについての研究の重要性が増している。代表者は大阪大学、ハワイ大学でGAの臨床研究の経験があり、さらにシンガポール、タイ、米国の多施設研究に携わった経験があるが、そこではアジア人では非アジア人よりGA重症度が軽いが、進行したGAでは人種差なく急激に進行することなどを明らかにした[(1)]。本研究では、「日本人」「ハワイ在住日系人」「ハワイ在住白人」の3群比較を行い、日本とハワイの比較（地理的要因、紫外線暴露量の違い)、日本人と日系人の比較（食事・代謝要因)、日本人・日系人と白人の比較（遺伝子の影響）の観点から、大阪大学医学部付属病院眼科およびハワイ大学の網膜関連施設の2施設においてカルテの後ろ向き解析や光干渉断層計を用いた画像解析を併用して、臨床的特徴を中心に定量的画像所見、重症度等の比較を行った。

結　果

36名51眼のハワイ在住白人（平均年齢79.5 ± 8.9歳, 58%男性, 平均等価球面度数（RE）-0.96 ± 0.25 D)、26名36眼のハワイ在住日系人（平均年齢81.7 ± 8.1 歳, 35%男性, 平均RE -0.07 ± 0.30 D)、30名38眼の日本人（平均年齢79.2 ± 7.7歳, 70%男性, 平均RE -0.71 ± 0.25 D）について解析を行った。3群間に年齢差はなく、年齢分布も類似していた（図1A)。日本人では男性に多く、日系人では女性に多く有意差を認めた（$P<0.05$）（図

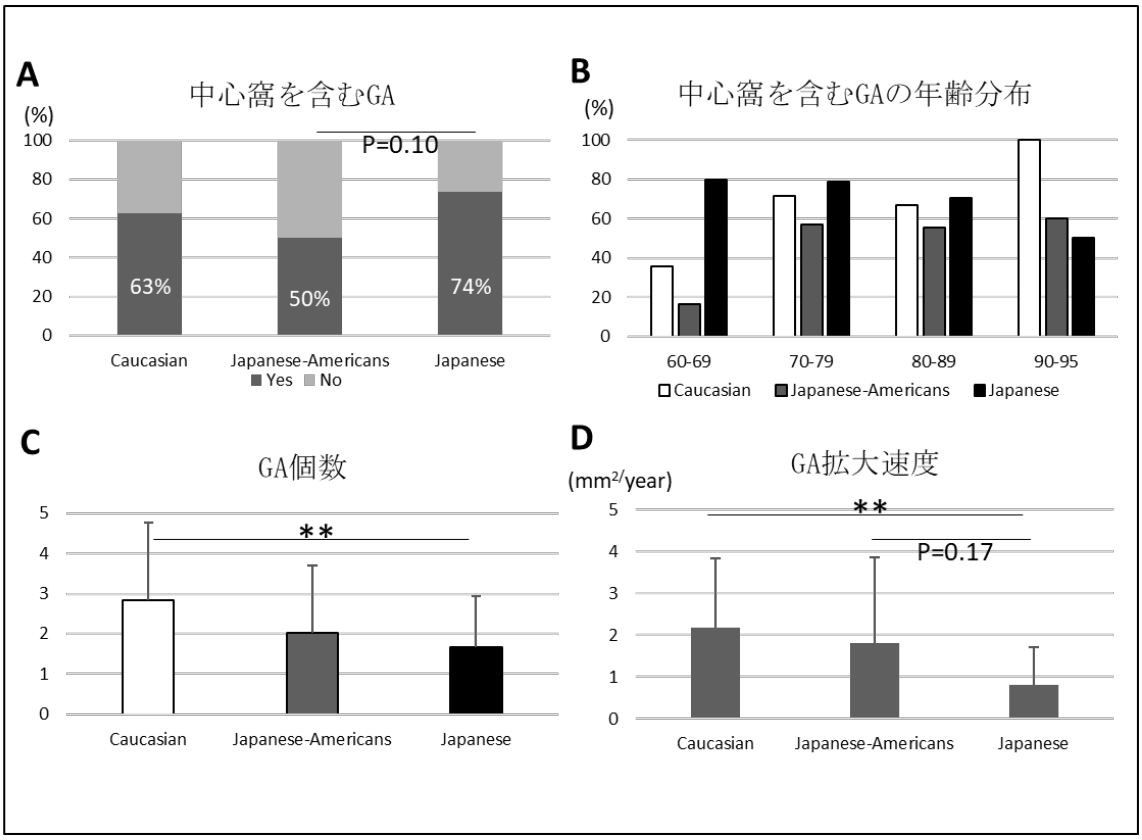
1B)。日本人では喫煙者（過去に喫煙していた患者も含む）の割合（48%）が日系人よりも有意に多く（15%, P<0.05)、白人と比べても多い傾向にあった（25%, P=0.11）（図1C)。白人の53%は両眼にGAを認めたが、両眼性のGAは日系人で38%、日本人で33%と白人よりは少なかった。片眼性GAの反対眼の疾患で最も多かったのはいずれの群も滲出型加齢黄斑変性で（白人94%, 日系人56%, 日本人70%)、2番目に多いのは前駆型加齢黄斑変性であった（白人6%, 日系人22%, 日本人20%）が、白人は全例で反対眼に前駆型、滲出型、萎縮型のいずれかの加齢黄斑変性を認めたのに対し、日系人は12%で、日本人は10%で加齢黄斑変性を反対眼に認めない症例が存在した。反対眼の滲出型加齢黄斑変性のうち、もともとがGAでのちに滲出型加齢黄斑変性を発症したものが白人には44%、日系人には33%にみられたが、日本人では7%にしかみられなかった。前駆型加齢黄斑変性の一所見であるソフトドルーゼンをGA眼底に認める割合は3群で差がなかった（白人65%, 日系人50%, 日本人70%)。同じく前駆型加齢黄斑変性の一所見であるレティキュラーシュードドルーゼンは日本人（29%）が白人（55%）より有意に少なく（P<0.05)、日系人（34%）と比べても少ない傾向にあった（P=0.10)。既報同様、脈絡膜厚は白人で最も薄く（91.6 μm)、日系人（141.6 μm, P<0.001）や日本人（160.1 μm, P<0.0001）よりも有意に薄かった（図1D)。

図1



全体的に、中心窩を含むGA（7.4 ±0.7 mm²）は含まないGA（4.5 ± 0.9 mm²）より面積が大きく（P<0.05)、中心窩を含まないGA（0.42 ± 0.04 mm/year）は中心窩を含むGA（0.24 ± 0.04 mm/year）よりも拡大速度が速かった（P<0.01)。LogMAR視力（白人0.55, 日系人0.69, 日本人0.49）やGA面積（白人7.5 mm², 日系人5.6 mm², 日本人5.2 mm²)、中心窩を含むGAの割合白人63%, 日系人50%, 日本人74%）（図2A）に3群差はなかったが、中心窩を含むGAは白人や日系人では高齢であるほど割合が増えていたが、日本人では若い年齢層でも中心窩を含む者が多かった（図2B)。また、白人GA（2.8個）は日系人GA（2.0個, P=0.11）や日本人GA（1.7個, P<0.01）よりも有意に数が多かった（図2C)。パキコロイドGAは日本人の5%に、日系人の3%に認めたが、白人では1例も認めなかった。全体の60%が追跡解析され、平均追跡期間に3群差は認めなかった（白人26.6 ± 17.2 ヶ月, 日系人32.7 ± 20.4 ヶ月, 日本人29.9 ± 23.6 ヶ月)。日本人GAの拡大速度（0.82 ± 0.91 mm²/year）は白人よりも有意に遅く（2.2 ± 1.6 mm²/year, P<0.01)、日系人よりも遅い傾向にあった（1.8 ± 2.0 mm²/year, P=0.17）（図2D)。

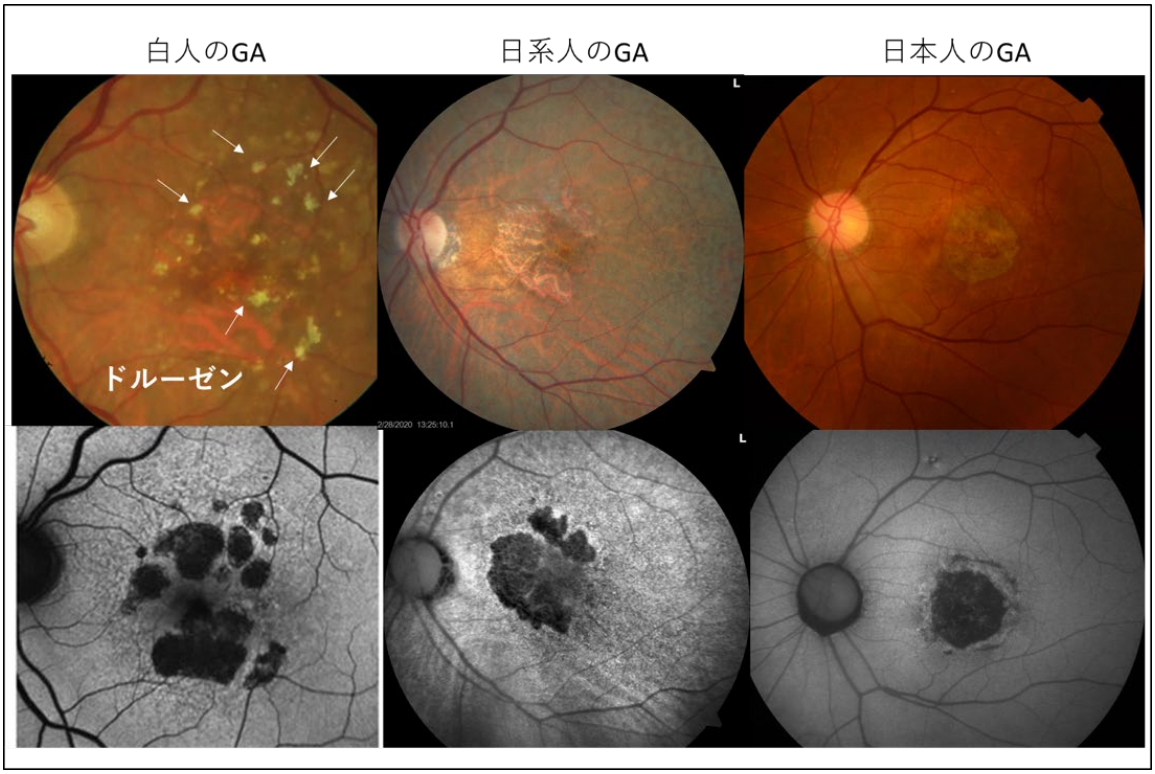
図2



次に、多変量解析を行った。ロジスティック解析の結果、中心窩を含むGAはハワイより日本に多いことが示された。（オッズ比2.93; 95%信頼区間, 1.05 – 8.17; P=0.040)。線状解析の結果、GAは年齢が上がるにつれ大きくなること（回帰係数-0.19, 95%信頼区間

-0.32 – -0.060, P=0.0043）や白人は遺伝的日本人（日本人＋日系人）よりもGA個数が多いこと（回帰係数-0.34, 95%信頼区間 -0.86 – -0.11, P=0.012)、女性は男性よりもGA個数が多く（回帰係数-0.48, 95%信頼区間 -0.66 – -0.025, P=0.035)、GA拡大速度が速いこと（回帰係数-0.46, 95%信頼区間-0.92 – -0.0087, P=0.046)、脈絡膜厚は年齢に相関して薄くなり、遺伝的日本人（日本人＋日系人）よりも白人のほうが薄いことが示された。各人種の特徴を示す代表症例を図3に示す。

図3



考　察

本研究では人種差に着目してGAの臨床的特徴を比較した。遺伝的背景を反映していることを示唆する白人と遺伝的日本人（日本人＋日系人）の相違点として、白人では両眼性GAが多く、脈絡膜が薄く、GA個数が多い点が示された。脈絡膜とGA個数の人種差に関する結果は文献1の既報と一致し、両眼性GAが白人に多いことからも、遺伝的に白人のほうが遺伝的日本人よりもGAを発症しやすいことが示唆される。地理的背景や環境的背景を反映していることを示唆するハワイと日本の相違点としては、ハワイ（白人＋日系人）では前駆型加齢黄斑変性であるレティキュラーシュードドルーゼンが多く、中心窩を含まないGAが多く、GA拡大速度が速い点が示された。ハワイでは日本より紫外線が強く食生活が欧米化されており、過去に日系人は日本人よりコレステロール値が高く、肥満や糖尿病、冠動脈疾患や大腸癌が多いことが示されているが[2-5]、本研究から、紫外線や欧米化された食生活は、

前駆型加齢黄斑変性を引き起こしやすく、中心窩外から進行し最後の中心窩に及び進行が速いタイプのGAとなりやすいことが示唆される。日本人GAでは喫煙者の割合が日系人GAや白人GAよりも多かったことから、日本人では特に喫煙者がGAになりやすい可能性が考えられる。また、日本人では最初から中心窩を含んだGAが多かったことから、中心窩を含むGAの発症には何らかの環境因子が影響している可能性が考えられる。

本研究における人種別のGA面積やGA進行速度は既報と概ね遜色ないが、白人のGA進行速度（2.2 mm^2/year）は既報（from 1.2 mm^2/year to 1.9 mm^2/year）よりやや速い[1、6-9]。個々の研究でリクルート方法、追跡期間、リクルート施設数などが異なるため、結果に影響を及ぼしている可能性がある。一方、パキコロイドGAの割合は既報（約20%）よりもかなり低い結果（白人0%, 日系人2.7%, 日本人5.2%）であった[6、7]。その既報によると、パキコロイドGAはunifocal（1個）で非常に小さい面積（0.59 - 0.9 mm^2）とのことであり、我々のプロトコルでは拾えなかった可能性が考えられる（我々は今回、電子カルテ上の病名検索でGAが挙がったものをリクルートしたが、非常に小さなGAが一つあるだけではGAの病名をつけていない可能性が考えられ、その場合拾えなくなってしまう）。

本研究は電子カルテベースの後ろ向き研究で症例数に限りがあり、国による診療方法の差が結果に影響を与えている可能性がある点は弱点であるが、日本とハワイの1施設ずつから同一プロトコル、同一検査機器でGA解析を行った初めてのGA研究であり、人種差や環境差によるGAの臨床的特徴についての新たな知見が得られた。本研究を足掛かりとし、来年以降にGA患者の前房水を採取し、各人種のGA患者の前房水に特徴的な因子をプロテオームやメタボローム、パスウェイを含む網羅的オミックス解析により同定する研究を計画しており、今後、リスク要因や予後因子を生体分子学的に模索していく予定である。

要　約

GAの臨床的特徴に関して、「日本人」「ハワイ在住日系人」「ハワイ在住白人」の3群比較から人種差、環境差に着目して比較解析を行った。GAは、日本人では男性や喫煙者に多く、中心窩を含む割合が高く、さらに若年から中心窩を含んでいるものが多かった。日本人GAの拡大速度は白人や日系人よりも遅かった。日系人では女性に多かったが、その他のいずれの臨床項目においても日本人と白人の中間の性質を示していた。日系人や日本人ではドルーゼン（加齢黄斑変性前駆病変）を認めない（＝パキコロイド気質）GAの割合が多く、滲出型加齢黄斑変性を合併する症例が少なかった。白人では遺伝的なりやすさを示唆する両眼性のものが多く、GA個数も多く、前駆病変の一種であるレティキュラーシュードドルーゼンが多くみられ、パキコロイドGAは1例もなかった。遺伝的日本人（日本人＋日系人）と白人には上記の差があり、既報同様GAは遺伝的に白人で発症しやすいことが示されたが、本研究により、日本人と日系人にもGAの臨床的特徴に差があることが示され、GAの発症や経過には食生活や紫外線曝露といった環境因子も関連していることが示唆された。日本において

も食生活の欧米化が進んでおり、今後GAが増えることが懸念される。また、日本人では喫煙者にGAを発症しやすいことが明らかとなり注意喚起が望ましいという新たな知見も得られた。

文　献

1. Teo KYC, Fujimoto S, Sadda SR, et al. Geographic Atrophy Phenotypes in Subjects of Different Ethnicity: Asia-Pacific Ocular Imaging Society Work Group Report 3. Ophthalmol Retina.7 (7) :593-604, 2023.
2. Stemmermann GN, Nomura AM, Heilbrun LK, Pollack ES, Kagan A. Serum cholesterol and colon cancer incidence in Hawaiian Japanese men. J Natl Cancer Inst. 67 (6) :1179-1182, 1981.
3. Stemmermann GN, Chyou PH, Kagan A, Nomura AM, Yano K. Serum cholesterol and mortality among Japanese-American men. The Honolulu (Hawaii) Heart Program. Arch Intern Med.151 (5) :969-972, 1991.
4. Sugihiro, T.; Yoneda, M.; Ohno, H.; Oki, K.; Hattori, N. Associations of nutrient intakes with obesity and diabetes mellitus in the longitudinal medical surveys of Japanese Americans. J. Diabetes Investig. 10, 1229–1236, 2019.
5. Yoneda, M.; Kobuke, K. A 50-year history of the health impacts of Westernization on the lifestyle of Japanese Americans: A focus on the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. J. Diabetes Investig. 11, 1382–1387, 2020.
6. Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, et al. Clinical Characteristics and Progression of Geographic Atrophy in a Japanese Population. Ophthalmol Retina. 7 (10) :901-909, 2023.
7. Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, et al. Clinical Characteristics and Progression of Pachychoroid and Conventional Geographic Atrophy. Ophthalmol Sci. 10;4 (5) :100528, 2024.
8. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 118 (4) :679-686, 2011.
9. Jeong YJ, Hong IH, Chung JK, et al. Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. Eye (Lond) . 28:209-218, 2014.