

2022年9月29日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

長期間の飲酒行動と^{らくせつ}落屑緑内障発症リスクとの関連 —大規模疫学コホートをを用いた追跡調査からの成果—

慶應義塾大学医学部眼科学教室の根岸一乃教授、羽入田明子助教、米国 Brigham and Women's Hospital の Jae Hee Kang 准教授、米国 Icahn School of Medicine at Mount Sinai の Louis Pasquale 主任教授らの研究グループは、世界最大規模の前向きコホート研究(注1)である Nurses' Health Study、Health Professionals Follow-up Study、Nurses' Health Study II の疫学データを用いて、約 20 万人を 28 年以上にわたって追跡した結果、長期間の飲酒行動により、落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）の発症リスクが上昇する可能性を明らかにしました。

緑内障は、世界における不可逆的な失明の主要な原因疾患ですが、未だ眼圧を下げる以外に有効な予防・治療法が確立しておりません。米国では、300 万人以上の患者がおり、緑内障による経済損失は年間約 30 億ドルにもおよびます。落屑緑内障は、落屑症候群（注2）に続発する緑内障で、従来、薬物治療では改善しにくく進行が速いことが知られています。落屑症候群は、異常な細胞外マトリクスの過剰産生と蓄積が眼内に認められることが知られており、様々な遺伝要因や環境要因が複雑に発症に寄与している可能性があります。

本研究グループは、米国在住の 40 歳以上の医療従事者を対象に、2~4 年毎に食習慣や生活習慣などの情報を自記式質問票により収集し、眼科診療録のデータと統合することで、落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）の罹患率との関連を前向きに検討しました。その結果、エタノール換算で 1 日 10g 飲酒量が増えるごとに、落屑緑内障の罹患率が 9% 上昇することがわかりました。また、酒の種類別に検討したところ、同じ酒量であれば、ウィスキー、ワイン、ビールの順に落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）のリスクが上昇することがわかりました。一方、赤ワインに関しては、リスクを低下させる傾向を認めました。本研究は、長期間の飲酒行動が眼疾患の発症に寄与する可能性を明らかにするとともに、落屑症候群の病態理解や予防の一助になることが期待されます。

本研究成果は、2022 年 8 月 27 日（米国東部時間）に米国の国際学術誌 *Ophthalmology* のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

落屑緑内障は、中途失明の原因第一位の疾患である緑内障のひとつで、落屑症候群に続発して発症します。落屑症候群の患者は世界に約 6 千万人程度存在すると推定され、様々な全身及び眼合併症を有することが知られております。とりわけ、高頻度に緑内障（以下、落屑

緑内障)を合併し(約30~60%)、治療が難しいことから、臨床的にも重要な疾患といえます。

これまで、複数の疫学研究(参考文献1)から、葉酸の摂取不足が、落屑症候群および落屑緑内障のリスクを上昇させることが示唆されてきました。葉酸はホモシステインの代謝に不可欠であり、葉酸の欠乏により引き起こされる高ホモシステイン血症が落屑症候群の発症に寄与すると考えられます。実際、落屑緑内障の患者では、健常者と比べて、前房水中・尿中・血中のホモシステイン量が高いこと(参考文献2,3)が報告されています。

飲酒は、葉酸に拮抗する作用があり、多量飲酒者では摂取不足、吸収不良、尿への排泄亢進から、葉酸欠乏がおきやすいことが知られています。しかしながら、これまで飲酒と落屑症候群および落屑緑内障の関連を前向きに検証した疫学研究はありませんでした。

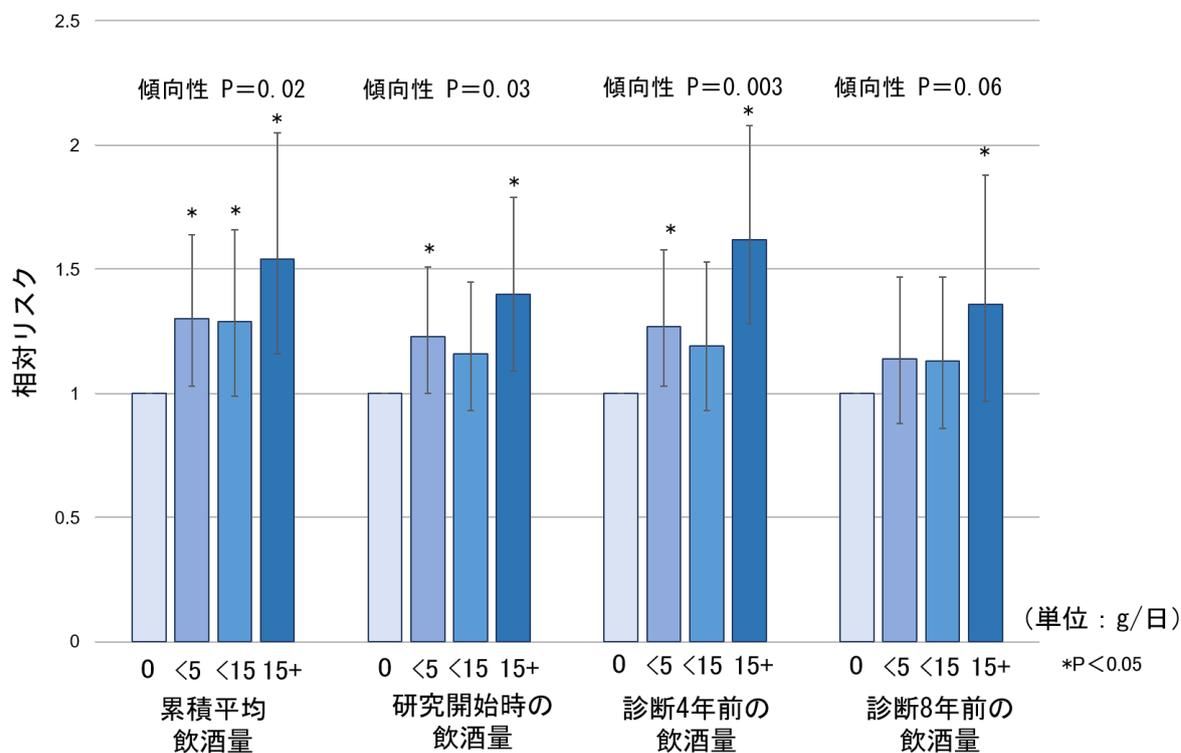
今回、本研究グループは、米国の医療従事者約20万人を28年以上にわたって追跡した結果、長期間の飲酒行動が、落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)の罹患リスクを上昇させることを明らかにしました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

米国の大規模疫学コホートであるNurses' Health Study、Health Professionals Follow-up Study、Nurses' Health Study IIの参加者のうち、研究開始時に落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)の罹患歴がなく、食事や生活習慣、眼科診療録のある40歳以上の成人195,408人を対象として、落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)の新規罹患を28年以上にわたり追跡しました。具体的には、自記式質問票を用いて、飲酒・喫煙状況、既往歴、運動習慣、妥当性のとれた食物摂取頻度調査票を用いた栄養素の摂取状況を、2~4年毎に調査しました。

曝露因子である飲酒歴については、過去一年間の平均的な飲酒頻度(「全く飲まない/月に1回以下」から「1日に6回以上」)、酒の種類(ビール、赤ワイン、白ワイン、ウイスキー、ジン)、および酒量(グラス、ボトル、缶、ショット)を質問し、各アルコール飲料の1日当たりの総飲酒量と平均アルコール度数(ビール:12.8g/355mL、ワイン:11.0g/118mL、ウイスキー:14.0g/44mL)を乗じることで、1日あたりの総エタノール摂取量(g/日)を計算しました。一人の緑内障専門医が、緑内障の疑いがもたれた対象者の眼科診療録をすべて確認し、緑内障の疑いがもたれた対象者の眼科診療録をすべて確認し、一定の基準(注3)に達した場合を落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)と定義しました。

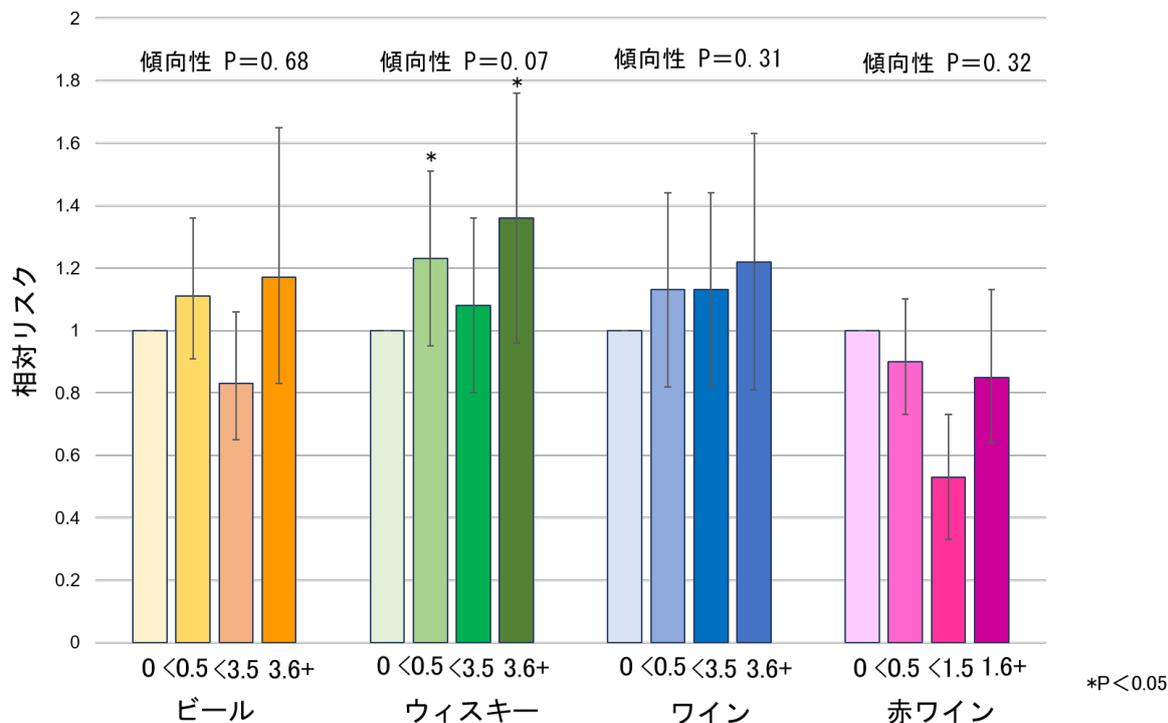
追跡期間中に、702眼(504人)の落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)を認めました。眼球ごとのCox比例ハザードモデルを用いて、多変量調整相対リスクを推定した結果、総アルコール摂取量が多いほど、落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)の罹患リスクが統計学的に有意に上昇することがわかりました。非飲酒群と比較すると、落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)罹患の調整ハザード比(95%信頼区間)(注4)は、累積平均アルコール摂取量が5g/日未満の群で1.28(1.02-1.62)、15g/日未満の群で1.38(1.08-1.77)、15g/日以上で1.54(1.17-2.03)でした(図1)。また、アルコール摂取歴の期間別に検討したところ、落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)診断の4年前の時点での累積アルコール摂取量が高いとその後の落屑緑内障(落屑緑内障疑いを含む)罹患のリスクが最も高くなるという結果を得ました(図1)。



【図 1】 飲酒量（累積平均、研究開始時、診断 4 年前、診断 8 年前）と
落屑緑内障罹患率の関連

ハザード比：全く飲酒しない（1日平均エタノール0g摂取）グループを1.0としたときのハザード比を算出。多変量解析モデルでは、年齢、コホート、リスク期間、居住地域（緯度により5地域に分類）、人種、緑内障の家族歴、自己申告による高脂血症・高血圧・糖尿病・心筋梗塞の既往、体格指標、総エネルギー摂取量、カフェイン・葉酸・ビタミンAの摂取量、喫煙年数、健康食指数、紫外線曝露量、追跡期間中の眼科検査回数を統計学的に調整。

さらに、アルコールの種類別の検討を行ったところ、非飲酒群と比較して、週に3.6回以上の飲酒群では、落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）罹患のリスクの指標である調整ハザード比（95%信頼区間）は、ビールで1.25（0.88-1.77）、ワインで1.33（1.03-1.73）、ウイスキーで1.41（1.11-1.79）と、いずれも罹患リスクが上昇する傾向を認めました（図2）。一方、赤ワインの摂取に関しては、統計学的に有意ではないものの落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）の罹患リスクを下げる傾向を認めました（図2）。



【図 2】 ビール、ウイスキー、ワイン、赤ワインと落屑緑内障罹患率の関連

ハザード比：週に一度も飲酒しないグループを 1.0 としたときのハザード比を算出。多変量解析モデルでは、年齢、コホート、リスク期間、居住地域（緯度により 5 地域に分類）、人種、緑内障の家族歴、自己申告による高脂血症・高血圧・糖尿病・心筋梗塞の既往、体格指標、総エネルギー摂取量、カフェイン・葉酸・ビタミン A の摂取量、喫煙年数、健康食指数、紫外線曝露量、追跡期間中の眼科検査回数を統計学的に調整。

本研究の結果から、長期間の飲酒行動は落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）の罹患リスクを上昇させる可能性が示唆されました。近年、分子遺伝学的研究の進歩により、落屑症候群のリスクに関連する一塩基多型（注 5）が複数報告されています（参考文献 4,5）が、これらの変異が落屑症候群を生じていない対照群にも多く認められることから、遺伝的要因に加え、環境要因が発症に寄与している可能性が示唆されています。環境要因として、落屑物質の形成にホモシステイン代謝異常が関わっていることが示唆されており、本研究結果は、落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）の発症にホモシステイン・葉酸代謝が関与している可能性を支持する結果となりました。一方、アルコール代謝産物による酸化ストレスの上昇が、網膜神経節細胞にダメージを与え、緑内障の発症に寄与している可能性もあります。本研究において、赤ワインの摂取と落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）の関連が負の傾向であったのは、赤ワインの抗酸化作用が神経保護に働いた可能性も考えられます。

世界的にも高齢化が進む中で、今後、ますます落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）の有病人口は多くなることが推測され、過剰な飲酒が眼疾患の発症に影響を与える可能性を明らかにした本研究は、公衆衛生学的にも重要な知見と考えられます。

3. 論文

英文タイトル : Long-Term Alcohol Consumption and Risk of Exfoliation Glaucoma/Glaucoma Suspect among US Health Professionals

タイトル和訳 : 長期間の飲酒と落屑緑内障 (落屑緑内障疑いを含む) 罹患の関連

著者名 : 羽入田明子、Bernard Rosner、Janey Wiggs、根岸一乃、Louis Pasquale、Jae Hee Kang

掲載誌 : *Ophthalmology*

DOI : 10.1016/j.optha.2022.08.023

【参考文献】

1. タイトル : A prospective study of folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma.
掲載誌 : *JAMA Ophthalmology*
DOI : 10.1001/jamaophthalmol.2014.100.
2. タイトル : Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma.
掲載誌 : *Journal of Glaucoma*
DOI : 10.1097/00061198-200302000-00007
3. タイトル : Plasma and aqueous humour levels of homocysteine in exfoliation syndrome.
掲載誌 : *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*
DOI : 10.1007/s00417-004-0918-7
4. タイトル : A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome.
掲載誌 : *Nature Genetics*
DOI : 10.1038/ng.3226.
5. タイトル : Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci.
掲載誌 : *Nature Genetics*
DOI : 10.1038/ng.3875

【用語解説】

(注 1) 前向きコホート研究 : コホート研究とは観察研究の一つで、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡し、疾病の罹患率や死亡率を比較することで、要因と疾患の関連を明らかにします。現在から将来にわたって観察する手法を前向きコホート研究、過去の一時点における記録や資料をもとに現在にわたって観察する手法を後向きコホート研究と呼びます。

(注 2) 落屑^{らくせつ}症候群 : 瞳孔縁や水晶体囊前面などの前眼部に、特徴的な灰白色のふけ状の物質 (落屑物質) が沈着する原因不明の多因子疾患で、加齢とともに有病率が多くなることが知られています。

(注3) 一定の基準：本研究では、細隙灯や隅角所見で落屑物質を認め、かつ、(1) 無治療眼圧が 22mmHg 以上、または、(2) 乳頭陥凹／径比が 0.6 以上または左右の乳頭陥凹／径比の差が 0.2 以上、または、(3) 緑内障性視野欠損を認めるものを“落屑緑内障（落屑緑内障疑いを含む）”と定義しました。

(注4) ハザード比：相対的な危険度を客観的に比較する統計学の用語で、ハザード比が 1.0 の場合は、比較する両群間でリスクが同等、1.0 より大きい場合には、対照群と比較してリスクが高いことを意味します。

(注5) 一塩基多型：同じ種の集団の中に存在するゲノム配列内の違い（＝遺伝子多型）の中で、一つの塩基が他の塩基に代わるものを一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism) と呼びます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 眼科学教室

助教 羽入田 明子（はにゅうだ あきこ）

TEL：03-3353-1211（内線 62402） FAX：03-3359-8302

<http://lab.ophtal.med.keio.ac.jp/program/epidemiology>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>