

利用孟德爾隨機化對於眼部疾病進行因果關係之探討

Exploring the Causal Relationship of Eye Diseases Using Mendelian Randomization

學生:史哲宇 指導老師:盧子彬教授

一、前言

- 吸菸是長期存在的公共衛生問題，在台灣男性吸菸率高達24.4%。
- 吸菸會導致多種疾病，如肺癌、心血管疾病、免疫功能失衡。
- 目前已有大量研究探討吸菸與常見疾病的關聯，但對眼部疾病的影響研究較少
- 眼部疾病（如白內障、乾眼症、青光眼等）在老年人口中盛行率高，影響生活品質，應進一步釐清其可能風險因子。
- 為了釐清吸菸與眼疾間的因果性，本研究使用孟德爾隨機化（Mendelian Randomization, MR）方法進行分析，利用基因作為工具變量，避免混淆因子干擾。

二、文獻回顧

青光眼:

- 盛行率與影響：台灣 40–64 歲族群青光眼盛行率自 2001 年的 0.115% 上升至 0.268%。該病會造成視野縮小、視力喪失，視神經損傷後難以恢復，影響生活。
- 歐洲一項MR研究顯示吸菸起始風險與青光眼無顯著因果關係；另一篇分析喝茶與青光眼的研究中，吸菸為顯著危險因子。FinnGen 的結果則與前者一致，顯示無因果性。研究結果互有矛盾，且皆來自歐美，台灣本地數據不足，需進一步驗證。

乾眼症:

- 盛行率與影響：在台灣 65 歲以上族群中，盛行率約 32–38%。雖不致失明，但症狀如乾澀、灼熱與視力模糊會降低生活品質。
- 尚無 MR 研究探討吸菸與乾眼症因果性。一篇統合分析顯示整體不顯著，但中國三篇研究皆發現吸菸者風險提升（OR > 2）。其他觀察性研究也顯示正相關，顯示有進一步研究必要。

白內障:

- 盛行率與影響：2013 年台灣 40 歲以上人口中，白內障盛行率為 11.84%。症狀為視力模糊與色彩辨識困難，為全球常見致盲原因。
- UK Biobank 與 FinnGen 的多項MR研究指出吸菸會增加白內障風險，但亦有研究未達顯著，可能與納入青光眼等因子有關。台灣目前尚無相關MR研究，顯示本研究的必要性。

黃斑部病變:

- 盛行率與影響：台灣 65 歲族群約 5% 患病，80 歲以上升至 24%。主要影響中央視力，導致閱讀與辨識困難。
- IAMDGC 的 MR 研究指出吸菸與年齡相關黃斑部病變具因果關係，但樣本以歐洲人為主。台灣研究發現年齡、血壓與日照具相關性，尚未驗證吸菸因果性。

視網膜剝離:

- 盛行率與影響：台灣 40–44 歲族群年發生率為每十萬人 28.3，顯著高於其他國家，可能導致永久視力喪失與術後後遺症。
- 目前無 MR 研究探討吸菸與視網膜剝離之因果關係。瑞典與美國的觀察研究顯示吸菸可能為保護因子，但機轉不明，需更多研究佐證。

飛蚊症:

- 盛行率與影響：成年人口盛行率為 24%，50–59 歲可達 87%。症狀由玻璃體退化引起，嚴重者與視網膜剝離有關。
- 目前尚無文獻探討吸菸與飛蚊症的因果或相關性。已有研究顯示其與玻璃體老化與視網膜病變有關。

	青光眼	乾眼症	白內障	黃斑部病變	視網膜剝離	飛蚊症
過去有MR研究	是	否	是	是	否	否
盛行率(發生率)	40至64歲 0.268%	65歲以上 32~38%	40歲以上 11.84%	80歲以上 24%	發生率為 28.3/十萬人 年	50至59歲 87%
危險因子	眼內壓、年齡、性別	吸菸、甲狀腺病史、糖尿病	年齡、吸菸、性別、糖尿病	年齡、日照、血壓	近視、年齡、性別	年齡、視力

三、資料介紹

本研究使用台灣基因資料庫中通過QC process且具有 TWB2 編號的 98,004 位個體資料。分析資料包括吸菸包數、六項眼部疾病（青光眼、白內障、黃斑部病變、乾眼症、視網膜剝離、飛蚊症）及控制變項（年齡、性別、BMI、高度近視、重度近視）。基因資料依標準 GWAS 流程進行 QC process，所有表徵資料皆是以問卷調查所得。

四、研究方法

本研究分為三階段

- 首先進行表徵資料處理，保留吸菸量、眼部疾病與控制變項（如性別、年齡、BMI、近視度數），處理缺失與極端值。
- 使用 GWAS 分析吸菸變項，設定顯著門檻 $p < 5 \times 10^{-6}$ ，並透過LD clumping篩選出顯著相關 SNPs 作為工具變量，依據標準品質控制流程去除低頻率與高缺失資料，並使用線性迴歸評估基因與吸菸之關聯。
- 進行 2SLS迴歸，透過顯著 SNP 預測吸菸程度，並以其預測值對六項眼疾進行羅吉斯迴歸，估計吸菸對疾病的因果影響。為確認方法效度，使用高血壓進行正向驗證（應具因果關係），並以隨機變項作負向驗證（應無因果關係）。此外，計算 F-statistics 評估工具變量強度，並以 Egger regression 截距項檢驗 MR 假設是否成立，確保正確推導結果。



五、結果

本研究初始 SNP 數為約 1620 萬，經過補值和 QC process處理後，透過主成分分析控制族群分層，最終保留 704 萬個 SNPs和98004位個體。

GWAS 分析和結果:

- 經 LD-clumping 篩選後，最終保留 10 個獨立的顯著 SNPs作為工具變量。包含:rs77354204_T、rs77374857_C、rs79751441_T、rs147180034_G、rs11955142_A、rs74354790_A、rs1176621569_G、rs1383826343_A、rs143445630_A、rs117331905_A

分析結果:

- 吸菸對六項眼疾（青光眼、白內障、乾眼症、飛蚊症、黃斑部病變、視網膜剝離）皆未達統計顯著水準，推論吸菸與這些眼疾無明確因果關係。
- 吸菸對高血壓具顯著正向因果效應（ $p = 0.019$ ），符合既有文獻，有助於驗證研究方法的效力與可靠性。

MR 假設檢定結果:

- 強工具變量假設：第一階段模型 F-stat = 355，工具變量效力充足。
- 排他性假設（Exclusion Restriction）：MR-Egger 截距皆未達顯著，顯示工具變量未經由其他路徑影響結果，支持模型正確性。

疾病	OR (95% CI)	P-value	MR-Egger 截距	SE	Egger P-value
白內障	1.012 (0.993, 1.031)	0.23	0.003	0.0041	0.4846
青光眼	0.986 (0.943, 1.030)	0.523	-0.0009	0.0016	0.5857
視網膜剝離	0.981 (0.938, 1.027)	0.417	-0.0023	0.0015	0.1794
飛蚊症	1.001 (0.985, 1.017)	0.91	-0.0091	0.0044	0.0711
乾眼症	0.997 (0.980, 1.014)	0.706	0.0015	0.0042	0.726
黃斑部病變	0.983 (0.926, 1.044)	0.583	-0.0008	0.0012	0.5021
高血壓	1.021 (1.003, 1.039)	0.019	-0.0031	0.0055	0.5886
隨機亂數	0.964 (0.775, 1.199)	0.74	-	-	-

六、結果討論與改進

- 本研究結果顯示，吸菸與青光眼、白內障、乾眼症、飛蚊症、視網膜剝離及黃斑部病變皆無顯著因果關係。透過高血壓與隨機變數進行雙向驗證，以及 F-statistics 與 Egger regression 截距檢驗，確認所用孟德爾隨機化方法具穩定性與可信度。
- 與過去文獻相比，本研究在青光眼與白內障的結論與歐洲族群研究結果大多一致，但部分差異可能來自人種、樣本定義或共變項控制不足。
- 本研究的限制在於共變數選擇尚不完整，未針對特定疾病納入糖尿病、甲狀腺疾病等共變項進行更精確的控制，未來應依據各眼疾特性建立客製化的控制變項。後續研究可結合更多生理機轉與眼部疾病型別資訊，進一步驗證吸菸對不同種類眼部疾病之可能影響。