

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：84423

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 22 年度～平成 24 年度

課題番号：22591960

研究課題名（和文）網膜血管変化に基づく網膜疾患発症予測システムの構築

研究課題名（英文）Risk prediction system of retinal disease based on retinal vascular changes.

研究代表者

川崎良（KAWASAKI RYO）

財）大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター健康開発部・特別研究員

研究者番号：70301067

研究成果の概要（和文）：

我が国の失明原因の上位にある網膜静脈閉塞症等の発症を予測する網膜血管の指標を探すことを目的としました。その結果、「軽度の網膜症」と、「血管交差角の狭小」、「網膜動静脈径比の左右差」の三つの特徴が将来の網膜静脈閉塞の発症の危険と関連していることが明らかとなりました。特に、網膜動静脈径比の左右差（0.05 以上）は検診などに応用し発症予測につながる新しい検診項目としての応用の可能性が示されました。

研究成果の概要（英文）：

Retinal vein occlusion is a major cause of blindness in Japan. In this study, we directly quantified retinal vascular characteristics and aimed to determine local ocular characteristics associated with future development of the retinal vascular diseases. We identified three characteristics associated with increased risk of retinal vein occlusion, namely, “isolated retinopathy”, “narrowing of the arterio-venous crossing angle”, and a “discrepancy in the arterio-venous ratio between right eye and left eye”. Of the three characteristics, discrepancy in the arterio-venous ratio is a potential parameter applicable to screening program.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
平成 23 年度	800,000	240,000	1,040,000
平成 24 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：

科研費の分科・細目：眼科学

キーワード：失明予防、網膜血管、網膜静脈閉塞症、眼検診、スクリーニング

## 1. 研究開始当初の背景

我が国の失明原因である眼疾患の中でも糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症等の網膜血管性疾患の発症予測は今なお困難である。全身因子や生活習慣などの危険因子を明らかにする研究は盛んだがそれらの危険因子に基づく発症予測は十分とは言え

ない。

眼底には様々な全身疾患に伴う特異的な所見が見られることから 1970 年代から循環器検診の一環として世界に先駆けて無散瞳眼底カメラによる眼底検診が導入された。循環器疾患の発症予測に用いられてきた網膜血管所見の評価法、例えば

Keith-Wagner の分類や Scheie の分類などを用いた古典的な評価法は 1930 年代に報告されたものである。当時は非常に重症な高血圧患者が多く、その分類は重症高血圧患者の臓器障害を反映するものとして有用であった。

しかし、現在では高血圧患者の軽症化、早期治療の導入など高血圧そのものが変わってきており、古典的な評価法に代ってコンピューターソフトウェアを用いた解析法が応用されてきた。これは一般的な眼底カメラで撮影された眼底写真を半自動で処理することにより定量的に網膜血管の直径を測定するものであり、過去に撮影した眼底画像の解析も行える点が優れている。代表的な解析として、網膜血管径の推定値である Central Retinal Arteriolar Equivalent および Central Retinal Venular Equivalent (CRAE および CRVE)、その比である動静脈比 (Arterio-venous ratio, CRAE/CRVE) が用いられる。

一方で眼科疾患の発症予測を目的とした検診は行われてこなかった。例えば網膜静脈閉塞症は高血圧や動脈硬化などの全身の危険因子は知られているがその発症は通常片側性で、個体内で左右どちらの眼に網膜静脈閉塞を発症するかに関しての危険因子はほとんど知られていなかった。またこれまでの主な眼科検診の目的は早期発見であり、発症の危険を予測するような指標は検診に応用されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、網膜静脈分枝閉塞発症眼を対象に、眼局所にみられる兆候で発症予測に応用できる指標、特に定量的網膜血管径測定を応用した指標を用いた指標を同定することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究に必要な疫学資料は疾患が発症してから受診するという通常の病院情報では得ることが出来ないが、定期的に健診を行っている大阪がん循環器予防センター (旧・大阪府立健康科学センター) のデータベースを用いることで可能となった。連続した検診受診時の眼底写真を疾患発症からさかのぼって解析した点は国内外でも例がない。疾患発症前の眼底写真から発症の兆候となる網膜血管の定量的指標を抽出し、将来の眼疾患の発症と合わせて解析した。

### 1) 症例と対照の選定

1995 年から 2009 年までに大阪府立健康科学センターの循環器系ドックで既にベース

ライン調査が終了している男女 (平均年齢約 60 歳) のデータベース化された眼底写真の中から網膜静脈分枝閉塞症の 25 症例を選定できた。

### 2) 眼底写真解析

眼底写真の保存状態、画角、撮影フィールドを確認しフィルムからデジタル化を行う。デジタル化された眼底写真について網膜血管解析ソフトウェアを用いて解析した。

解析の内容は、(1) 網膜血管径測定として Central Retinal Artery Equivalent (CRAE) および Central Retinal Vein Equivalent (CRVE)、(2) 動静脈比 (AV Ratio)、(3) 血管交叉分岐角、(4) 動静脈交叉現象、(5) 二回交叉、(6) 分岐部近傍の交叉、(7) 軽微な網膜症 (網膜静脈分枝閉塞と直接関連しないもの) の存在、とした。

### 3) 解析

疾患発症眼と非発症眼 (同一者の反対側眼) との間での網膜血管所見、血管径の左右差を比較した。統計解析には頻度の比較についてはカイ二乗検定、連続変数の比較については t 検定およびマンホイットニー U 検定を適宜用いた。

なお、本研究は大阪府立健康科学センターの倫理審査委員会の承認を受けた研究事業の一環として実施した。

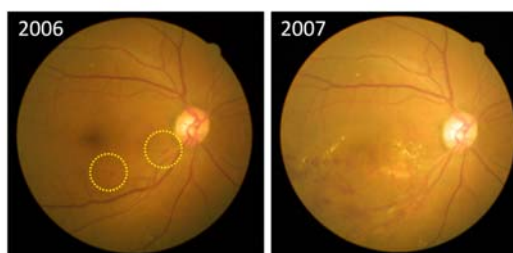
## 4. 研究成果

### 1) 対象者の背景因子

解析対象者の平均年齢は  $61.4 \pm 11.2$  歳、53.6% が男性であった。平均収縮期血圧/拡張期血圧は  $135.7/79.6$  mmHg、BMI は  $24.3$  kg/m<sup>2</sup>、血糖値は  $110.8$  mg/dl であった。高血圧の有病率、高脂血症の有病率はそれぞれ 46.4%、35.7% であった。

### 2) 網膜血管所見の比較

網膜静脈分枝閉塞発症眼は反対側眼に比べて、強い動静脈交叉と軽微な網膜症を有意に多く有していた (下図) ( $39.1\%$  vs.  $2.6\%$ ,  $p < 0.001$ ;  $47.8\%$  vs.  $7.69\%$ ,  $p < 0.001$ )。血管交叉分岐角の狭小も有意に発症眼に多くみられた ( $82.6\%$  vs.  $46.2\%$ ,  $p = 0.005$ )。

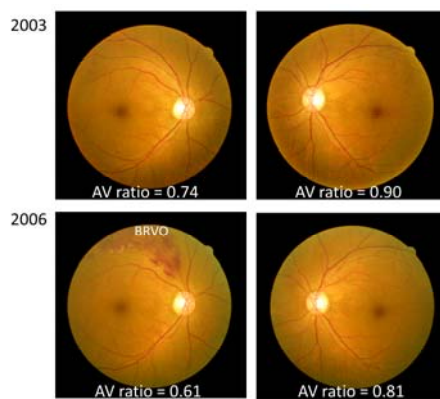


### 3) 網膜血管径、動静脈比の比較

網膜動脈径 (CRAE) は発症眼で小さく (157.5 $\mu$ m vs. 164.8 $\mu$ m,  $p=0.14$ )、網膜静脈径 (CRVE) は発症眼で大きかった (232.5 $\mu$ m vs. 225.8 $\mu$ m,  $p=0.77$ ) がこれらは統計学的な有意差には至らなかった。

	網膜静脈閉塞発症眼	反対側眼	p
Central Retinal Artery Equivalent ( $\mu$ m)	157.5	164.8	0.14
Central Retinal Vein Equivalent ( $\mu$ m)	232.5	225.8	0.77
Arterio-Venous Ratio	0.68	0.73	0.03

網膜動静脈比 (AV ratio) は発症眼で反対側に比べ 0.05 低く、これは統計学的に有意な差であった (下図) (0.68 vs. 0.73,  $p=0.03$ )。



### 4) 成果の意義

本研究により、これまで知られていた網膜動静脈交叉現象に加えて新たに軽度の網膜症と、血管交差角の狭小、網膜動静脈径比の左右差が将来の網膜静脈閉塞の危険と関連していることが明らかとなった。特に、定量的な指標として網膜動静脈径比の左右差が 0.05 以上であることが網膜静脈閉塞の危険を示している可能性が示された。

網膜血管径は網膜血流動態を反映する一つの指標に過ぎず、この情報から例えば血流量や血流速度などによって評価されるような詳細な循環動態を知ることはできない。その反面、高価な検査機械を必要とせず測定も容易で簡便な指標という利点があり 10 年ほど前から多くの大規模疫学研究に応用されてきた。

網膜血管径の変化を引き起こす機序として年齢、高血圧以外にも喫煙、アルコール摂取、脂質との関わりなど多くの研究が集積されつつある。さらには動脈径のみならず静脈径が選択的に変化するという興味深い現象もみられ、それには炎症 (C 反応性蛋白、白血球数等) や血管内皮機能不全、肥満に伴う全身血液量の増加などの関与が示唆されている。このように多岐にわたる因子と関連しているが、逆に検診への応用を考えると疾患

特異性が高い指標が必要であるという問題点もある。この点を鑑みるに、今回新たに明らかとなった網膜動静脈径比の左右差が 0.05 以上であるという指標は、網膜静脈閉塞症に特異的な指標であり、発症予測の指標としての検診への応用など更なる可能性が広がると考えている。

### 5) 成果の展望

今回の結果は我が国に多い網膜静脈閉塞症の発症予測につながる新しいスクリーニングプログラムに応用が可能である。このような新しい眼底スクリーニング法が確立されれば、失明・重篤な視力障害を予防し、国民の健康増進に寄与することが期待できるのみならず、医療費を始め社会的損失・経済的負担の軽減につながる可能性もある。今後さらに対象疾患を広げ、また、判定の自動化などの展開をめざし、失明予防につながる眼科検診制度の設立を目指したい。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Kawasaki R, Nagano E, Uno M, Okada M, Kawasaki Y, Kitamura A. Retinal Vascular Features Associated with Risk of Branch Retinal Vein Occlusion. *Current Eye Research In press DOI: 10.3109/02713683.2013.798420*
- ② Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Mitchell P. Retinal Vessel Caliber is Associated with the 10-year Incidence of Glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):84-90.
- ③ 川崎良. 網膜血管径計測と予防医学. あたらしい眼科 2012;29:44-48.
- ④ 川崎良. 疫学に基づいた糖尿病網膜症の管理. 月刊糖尿病 2013;5:23-29.

- ⑤ Che Azemin MZ, Kumar DK, Wong TY, Kawasaki R, Mitchell P, Wang JJ. Robust Methodology for Fractal Analysis of the Retinal Vasculature. Transaction on Medical Imaging IEEE 2011;30:243-250.
- ⑥ Aliahmad B, Kumar DK, Janghorban S, Axemin MZ, Hao H, Kawasaki R. Automatic retinal vessel profiling using multi-step regression method. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011:2606-2609.
- ⑦ 川崎良. 眼底から得られる全身疾患情報 臨床眼科増刊号 2011;65:261-267
- ⑧ 齋藤公子、川崎良. 眼底検診と全身疾患 日本の眼科 2010;61:101.

[学会発表] (計 10 件)

- ① Kawasaki R, Nagano E, Uno M, Okada M, Kitamura A. Discrepancy in retinal arteriovenous Ratio between eyes as a risk of branch retinal vein occlusion. ARVO Annual Meeting Fort Lauderdale FL USA, May 2012.
- ② 川崎良、永野 英子、宇野 充子、岡田 睦美、北村明彦. 網膜中心静脈分枝閉塞症の発症予測に関わる網膜血管変化. 第 112 回日本眼科学会総会、東京; 2012 年 4 月
- ③ Kawasaki R. Epidemiology of retinal diseases: Diabetic retinopathy and Age-related macular degeneration, Prevention of Blindness Symposium. The 26<sup>th</sup> Asia Pacific Academy of

Ophthalmology Congress, Sydney March 24 2011.

- ④ Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Lee A, Wong TY, Mitchell P. Narrower Retinal Vessel Calibre Predicts Incident Glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. ARVO Annual Meeting Fort Lauderdale FL USA, May 2011.
- ⑤ Kawasaki R. Retinal vascular signs and cardiovascular diseases: New insights into old classics. The 41<sup>st</sup> Annual Congress in Medical Ultrasound, Australian Society for Ultrasounds in Medicine. September 9 th, 2011, Melbourne, Australia.
- ⑥ 川崎良. 糖尿病網膜症の疫学 第 66 回日本臨床眼科学会総会 2011 年 10 月 8 日東京.
- ⑦ Kawasaki R. Diabetic Retinopathy in Asian Populations: Epidemiology and Potential of Novel Screening. January 20st, 2011, Asian ARVO Singapore
- ⑧ Kawasaki R. Epidemiology of Retinal Vein Occlusions in Asia. Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress 2010, September 2010, Beijing, China
- ⑨ Kawasaki R. The Asian Eye: How do the epidemiology and mechanisms of eye diseases differ between Asia and the West? Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress 2010, September 2010, Beijing, China

- ⑩ 川崎良. 糖尿病網膜症と大血管症—糖尿病患者の眼底所見から大血管発症の危険を評価できるか? 網膜 2010/第 16 回日本糖尿病眼学会, 大阪 11 月 2010

[図書] (計 1 件)

- ① Kawasaki R, Wong TY. Retinal Vascular Imaging for Cardiovascular Risk Prediction. Ed. Yogesan K, Goldschmidt L, Cuadros J. Digital teleretinal Screening. Part 1, Pages 77-89. Springer Berlin Heidelberg, 2012. [ISBN 978-3-642-25810-7]

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川崎 良 (KAWASAKI RYO)

(財) 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病  
予防センター健康開発部・特別研究員  
研究者番号: 70301067

### (2) 研究分担者

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)

(財) 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病  
予防センター健康開発部・部長  
研究者番号: 80450922

### (3) 連携研究者

なし