

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293138

研究課題名(和文) 新しい網膜血管イメージング・バイオマーカーを応用した循環器疾患の発症予測

研究課題名(英文) Risk prediction of cardiovascular diseases based on novel retinal vascular imaging biomarkers

研究代表者

川崎 良 (Kawasaki, Ryo)

山形大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70301067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：背景：網膜血管系は生体下で唯一直接血管を観察できる「窓」であり、高血圧や細動脈硬化の評価は循環器検診で用いられてきた。従来の方法では再現性が低く、定量的な新しい網膜血管解析法が望まれていた。目的：より精度の高い循環器疾患のイメージング・バイオマーカーとして改めて網膜血管の定量的評価指標を持つ意義を評価した。結果：網膜血管性疾患の存在は有意に脳卒中のイベント発症の危険が高く、また、網膜血管径は喫煙者における呼吸機能悪化につながる喫煙感受性の他、微量アルブミン尿、インスリン抵抗性など循環器危険因子と密接な関連があることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Background: Retinal vasculature is unique “window” where vessels can be observed in vivo. Retinal vascular signs have been utilized as a marker to indicate risk of hypertension and arteriosclerosis. However, there was an issue that inter-rater agreement is not good; thus, quantitative markers have been warranted. Aim: We studied whether newer markers of retinal vasculature by quantifying retinal morphological features. Results: We found that the presence of retinal vascular diseases was associated with higher risk of stroke. Retinal vascular calibre was associated with smoking sensitivity related to deterioration in male smokers, risk of micro-albuminuria, and insulin resistance all associated with the further risk of cardiovascular diseases.

研究分野：疫学

キーワード：予防医学 疫学 循環器 網膜

1. 研究開始当初の背景

(1) 循環器検診における眼底検査の意義と

問題点: 「定性検査ではなく定量検査が必要」

網膜血管系は生体下で唯一直接血管を観察できる「窓」であり、高血圧や細動脈硬化の評価は循環器検診で用いられてきた。評価法としてはKeith-Wagener分類などが用いられ、医師が目視により主観的な判断を行うが、この方法には再現性が低いという問題がある。

(2) 新しい網膜血管解析法: より精度の高い循環器疾患のイメージング・バイオマーカーとしての可能性

近年、循環器疾患の危険を評価する目的で細小血管傷害の指標としてコンピュータ画像解析技術を用いた新しい網膜血管解析法が注目されている。この方法を用いて、全身疾患の窓としての網膜血管系を最大限に活かした新しい検診法につながる可能性がある。

(3) 古典的な危険因子に基づく循環器疾患の一次予防には向上の余地あり

循環器疾患の危険予測を目的としてフラミンガムスコア等の予測式があるが、実際には過大・過小評価することがある。より精度の高い発症予測を目的として動脈硬化病変・血管の状態を評価できるバイオマーカーが期待されている。しかしながら、現在用いられている新しいバイオマーカーを用いても発症予測精度が向上されないという報告もある。これらの動脈硬化病変(主にアテローム性粥状硬化)のバイオマーカーとは別の視点から、すなわち、中大血管の動脈硬化に加えて細小血管傷害の重要性も注目されている。特にわが国では脳卒中発症が依然多くを占め、特に脳内小動脈の細動脈硬化の進行による穿通枝系梗塞の割合が依然大きいことが

網膜血管解析の発展の歴史



報告されている。

(4) 新たな循環器疾患の危険因子として注目される慢性腎臓病(CKD)と慢性閉塞性肺疾患(COPD)と細小血管傷害の関連は?

CKDは循環器疾患の危険因子として注目されるが、全身の細小血管傷害をもたらし、それを網膜血管で評価できる可能性がある。加齢や喫煙を主な危険因子とするCOPDは全身の炎症性疾患であり、循環器疾患の危険因子である。COPDが循環器疾患の予後を悪化させる病態として血管内皮機能障害など全身の細小血管傷害を引き起こしている可能性がある。CKDやCOPDで細小血管傷害としての網膜血管に変化がみられるかはまだ十分に理解されていない。

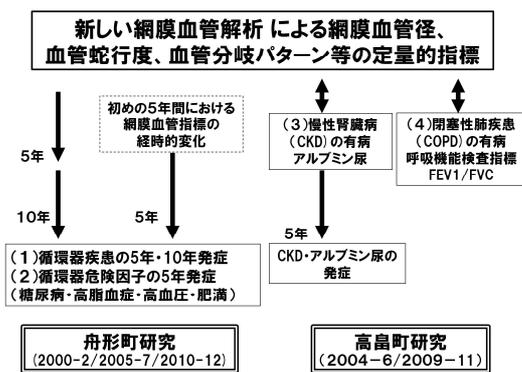
2. 研究の目的

本研究はこの新しい網膜血管解析が循環器疾患の発症の危険予測の精度を向上させるイメージング・バイオマーカーとなるか明らかにすることを目的とする。それにより、網膜血管指標は動脈硬化指標とは別に、細小血管傷害の視点から新たな情報を追加する稀有なイメージング・バイオマーカーとして応用できるか、その可能性を探る。

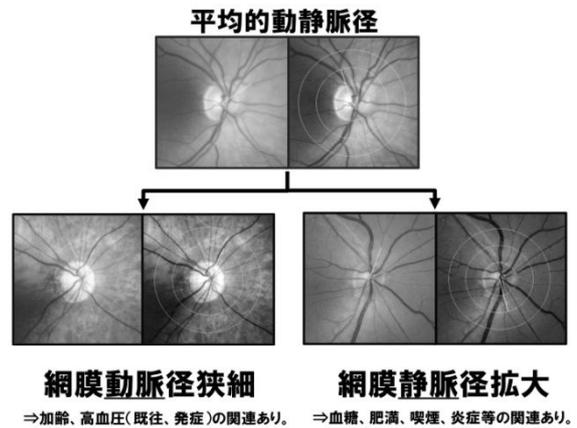
3. 研究の方法

(1) 舟形研究: 山形県舟形町では 2000-2 年(第一期) 2005-7(第二期) 2010-12 年(第三期) に眼底写真を含む検診を行っている。循環器疾患関連死亡は総務庁統計局の許可を得て死亡小票を集計し ICD-9 あるいは ICD-10 で分類する。本研究では 2000/2-2010/2012 年のデータに基づき、ベースライン時の網膜血管指標と循環器疾患と危険因子の 5/10 年次までの発症の危険の関連について明らかにする。

(2) 高島研究: 高島研究は、山形県高島町では 2004-6 年(第一期) 2009-11 年(第二期) に眼底写真を含む検診を行なっている。CKD、微量・顕性アルブミン尿、呼吸機能検査に基づき COPD の診断を行った。今回の研究では 2004/6-2009/11 年のデータに基づき、ベースラインにおける網膜血管指標と CKD・アルブミン尿、COPD・呼吸機能検査異常指標の有病の関連を明らかにする。更に、CKD・アルブミン尿の 5 年発症の危険との関連について明らかにする。



(3) 網膜血管解析法: 網膜血管の幾何学的特徴を定量的に評価する解析法として、網膜血管径、血管蛇行度、血管分岐パターン・フラクタル次元等の指標を定量化する。また、従来目視で主観的に行なっていた定性的判定についても自動判定・定量化を試みた。



(4) 統計解析

5 年もしくは 10 年間の累積発症数としてロジスティック解析を用いて網膜血管指標単位あたりのオッズ比を求める(例: 網膜血管径 1 標準偏差あたりの循環器危険因子調整済みオッズ比、推定閾値による群分け(異常・正常)を行い、正常群に対する異常群の調整済みオッズ比等)。

4. 研究成果

(1) 舟形町研究: 網膜形態変化と死亡

山形県舟形町研究において、網膜血管形態変化と死亡の関連について解析を行った。網膜血管径と死亡の間には有意な関連が確認されなかった。一方、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性を有する者では有意に脳卒中のイベント発症の危険が高かった。加齢黄斑変性の前駆病変を有する者で有意に脳卒中、心筋梗塞のイベント及び循環器関連死亡の頻度が高かったが、調整すると統計学的な有意差には至らなかった。

(2) 高島町研究: 喫煙感受性のマーカーとしての網膜血管径

COPD の危険因子として重要なのが喫煙だが、喫煙者であっても呼吸機能が良好に保たれるものが存在する。逆に、喫煙により呼吸機能障害が起きやすい、喫煙感受性の高いものも存在する。この喫煙感受性に関して、細小

血管の障害の指標である網膜血管径との関連を調査した。高畠町研究において、2004-6年にブリンクマン指数 400 以上の男性喫煙者 102 名について、%FEV1 が年率 2.5%より大きく悪化したものを喫煙感受性有りと定義した。6.7 年の追跡で 12.7%が年率 2.5%より大きく%FEV1 が低下し、喫煙感受性有りとなった。年齢、BMI、ブリンクマン指数で調整を行った多変量解析で、網膜細動脈の狭細化が喫煙感受性者との関連が示唆された (-1 標準偏差あたりの調整済みオッズ比 1.93 [95%信頼区間 0.95-4.20])。このことから、喫煙感受性に男性喫煙者において細小血管の狭細化がその後の喫煙感受性を示す指標となる可能性が示された。

(3) 高畠町研究：生活習慣および食事栄養調査から見た循環器関連危険因子

①現在、我が国では特定健康診査を中心に循環器疾患の予防を目的として肥満対策がとられている。そこで肥満の重要な指標である BMI の 6 年間での変化に関連する因子について解析した。高畠町研究で 2004 年から 2006 年間にベースライン調査を実施し、2011 年に追跡調査を行った。追跡調査を受けた 704 名 (男性 294 名、女性 410 名; 平均年齢 61 歳) の初回、追跡調査での平均 BMI はそれぞれ 23.3 kg/m²、23.1 kg/m²であった。6 年間での BMI 変化量をアウトカムとし、多変量線形回帰分析によって性別、年齢、喫煙の有無、既往歴および運動量で調整を行った上で有意な相関が認められたのは高感度 C 反応性蛋白であった (p=0.027)。層別化による検討を行った結果、BMI が 25 kg/m²未満の者、過去喫煙者、心臓病既往および高脂血症既往者で特に関連が強かった。本研究結果は日本疫学会で報告した。

②栄養摂取状況と循環器関連危険因子の関連について複数の食品、栄養素の摂取を「食パターン」として評価することが重要である

と考えた。そこで主成分分析および自己組織化マップによって食パターンを分類し循環器関連危険因子との関連を調べた。山形県コホート研究(高畠)の初回調査(2004年から2006年)で、簡易型自記式食事歴法質問票(brief-type self-administered diet history questionnaire, BDHQ)による食事栄養調査結果から食パターンを主成分分析と自己組織化マップを用いて分類した。第一主成分は「健康食型」、第二主成分は「加工食品摂取型」、第三主成分は「アルコール摂取型」の3つの食パターンと解釈できた。「健康食型」の傾向が強まるほどに γ GTP が高く(P for trend <0.001)、「加工食品摂取型」と「アルコール摂取型」の傾向が強まるほどに低い傾向が認められた。「加工食品摂取型」においては総コレステロール、LDL コレステロール、ヘモグロビン A1c、 γ GTP が少なく、血清鉄と ALT が多い傾向が認められた (P for trend <0.05)。「アルコール摂取型」においては総コレステロール、LDL-C、 γ GTP が少なく、収縮期血圧、ALT が高い傾向が認められた (P for trend <0.05)。今回検討した項目のうち BMI、肥満はいずれの食事パターンにおいても有意な関連は認められなかった。自己組織化マップを用いたパターン分けについては意義なパターンは見いだせなかった。

(4) 網膜血管指標と微量アルブミン尿

網膜血管と腎血管は共に糖尿病や高血圧に伴う細小血管障害を来す部位として共通点を有する。微量アルブミン尿は早期腎障害の指標として知られ死亡・心血管イベントの独立した危険因子として知られている一方、網膜血管径も心血管イベントの発症に関わるとする報告がある。2004-2006 年の高畠研究ベースライン調査で眼底検査と微量アルブミン尿検査を施行し、2011 年のフォローアップ調査で微量アルブミン尿検査を施行したものを対象とした。微量アルブミン尿測定は

早朝尿の尿中アルブミン濃度、尿中クレアチニン濃度から尿中アルブミン・クレアチニン比(Urinary Albumin-Creatinine Ratio : UACR)として算出した。微量アルブミン尿はUACR ≥ 30 mg/gとした。観察期間(平均 6.7 ± 0.6 年)中、45例(6.3%)で微量アルブミン尿の発症を認めた。微量アルブミン尿の累積発症には年齢、HbA1c高値、血清ホモシステイン高値、CRAE狭小が他の調整因子と独立して関連していた。サブグループ解析ではBMI ≥ 25 kg/m²以上の過体重者とCRAEの狭小との間に有意な交互作用が存在することを明らかにした。網膜細動脈狭小自体が複数の因子が集合した結果である表現型であるため評価が難しいが、過去の文献から酸化ストレスなど動脈硬化と関わることを示唆されており、過体重によってもたらされるインスリン抵抗性と相乗して血管内皮障害を助長し、尿中アルブミン排泄が促進された可能性もある。また、尿中アルブミン排出の増加がさらに将来の高血圧発症の危険との関連があることも明らかにした。すなわち、UACR < 5 mg/g者に比べて、UACR 10-29mg/g者では7年累積高血圧発症が2倍以上であった(調整オッズ比 2.15, 95%信頼区間 1.36-5.38)。網膜血管径が尿アルブミンや高血圧に先立つイメージング・バイオマーカーとしての役割があることが示唆される結果であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

- Wanezaki M, Watanabe T, Nishiyama S, Hirayama A, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyamoto T, Kawasaki R, Fukao A, Kubota I. Trends in the incidences of acute myocardial infarction in coastal and inland areas in Japan: The Yamagata AMI Registry. *J Cardiol*. 2015. pii: S0914-5087(15):274-9. 査読有
- Saito K, Kawasaki Y, Nagao Y, Kawasaki R. Retinal arteriolar narrowing is associated with 4-year risk of incident metabolic syndrome. *Nutr Diabetes* 2015;5:e165. 査読有
- Narimatsu H, Nakata Y, Nakamura S, Sato H, Sho R, Otani K, Kawasaki R, Kubota I, Ueno

Y, Kato T, Yamashita H, Fukao A, Kayama T. Applying data envelopment analysis to preventive medicine: a novel method for constructing a personalized risk model of obesity. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126443. 査読有

Nakamura S, Narimatsu H, Ito Sasahara Y, Sho R, Kawasaki R, Yamashita H, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yoshioka T, Fukao A, Kayama T. Health management in cancer survivors: Findings from a population-based prospective cohort study-the Yamagata Study (Takahata). *Cancer Sci*. 2015;106:1607-1615. 査読有

Nakamura S, Narimatsu H, Sato H, Sho R, Otani K, Kawasaki R, Karasawa S, Daimon M, Yamashita H, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yoshioka T, Fukao A, Kayama T. Gene-environment interactions in obesity: implication for future applications in preventive medicine. *J Hum Genet*. 2015 Dec 10. doi: 10.1038/jhg.2015.148. [Epub ahead of print] 査読有

Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Cheung CY, Shaw J, Kawasaki R, Lamoureux EL, Wang JJ. Retinal vessel tortuosity and its relation to traditional and novel vascular risk markers in persons with diabetes. *Current Eye Research* 2015;1-7. 査読有

Hirayama A, Konta T, Hozawa A, Kawasaki R, Watanabe T, Shibata Y, Kayama T, Fukao A, Kubota I. Slight increase in urinary albumin excretion within the normal range predicts incident hypertension in a community-based Japanese population: the Takahata study. *Hypertension Research* 2015;38(1):56-60. 査読有

Namba H, Kawasaki R, Narumi M, Sugano A, Homma K, Nishi K, Murakami T, Kato T, Kayama T, Yamashita H. Ocular higher-order wavefront aberrations in the Japanese adult population: the Yamagata Study (Funagata). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 Dec 11;56(1):90-7. 査読有

〔学会発表〕(計17件)

Kawasaki R. Epidemiological studies in Ophthalmology. 第120回日本眼科学会総会 2016年4月7-10日, 仙台市.

Kawasaki R. Polypoidal Choroidal Vasculopathy – all you need to know. Asian Pacific Academy of Ophthalmology 2016 Taipei, March 25, 2016 Taiwan

早坂美希、平山敦士、邵力、川崎良、深尾彰。主成分分析を用いた食パターンと生活習慣病関連指標の関連。第42回山形県公衆衛生学会 2016年3月7日 山形県山形市。山形県立医療大学

Kawasaki R. Non-invasive measurements of

the retinal vascular tree. “Personalized treatment based on retinal vascular markers – advancing from bench to bedside” Professor Jakob Grauslund Inaugural Seminar, University of Southern Denmark, February 25, 2016.

早坂美希、平山敦士、川崎良、深尾彰。6年間のbody mass index (BMI)変化量に関連する因子の探索:山形県コホート研究(高畠)。第26回日本疫学会 2016年1月21-23日。鳥取県米子市・米子コンベンションセンター

川崎良。糖尿病網膜症の診断と疫学。第21回日本糖尿病眼学会 2015年11月27-28日愛知県名古屋市。ウイック愛知

Kawasaki R. Updated Epidemiology of Diabetic Retinopathy and How Can We Fill in the “Knowing-Doing” Gap. Vision towards health. World Health Summit 2015. Berlin, Germany. Oct 13, 2015.

Kawasaki R, Sugano A, Kawasaki Y, Oizumi T, Daimon M, Kato T, Yamashita H, Kayama T, for the Yamagata Cohort Study. Five-year incidence of branch retinal vein occlusion and its systemic and retinal risk associations: the Funagata Study. October 3, 2014 European Association for Vision and Eye Research 2014 Congress, Nice, France.

Hirayama A, Kawasaki R, Shibata Y, Konta T, Narimatsu H, Kayama T, Yamashita H, Kubota I, Fukao A. Narrowing of retinal arterioles might reflect smoking sensitivity, a risk of chronic obstructive pulmonary disease. 2014 ARVO May 3-8, Orlando FL, USA.

Kawasaki R. Evidence-based screening of diabetic retinopathy. Symposium: Evidence-based approach to the Diagnosis and Management of DR and DME. World Ophthalmology Congress 2014 Tokyo. Tokyo, Japan April 2-6

Kawasaki R. Epidemiological studies and genetic studies. Symposium: Population-based cohort studies: Knowledge gained, Lessons learned, and Gaps remained. World Ophthalmology Congress 2014 Tokyo. Tokyo, Japan April 2-6

Hirayama A, Kawasaki R, Konta T, Hozawa A, Fukao A, Yamashita H, Kayama T, Kubota I. Narrowing of the retinal arterioles is associated with increased risk of 7-year incident albuminuria: the Takahata Study. American Heart Association EPI/NPAM 2014, March 18-21, 2014, San Francisco, California, USA

Kawasaki R. Retinal vascular signs and systemic/ocular disease associations. Ophthalmic Epidemiology in Taiwan – Shihpai study and beyond -. Taipei Veterans General Hospital, Taipei City, Taiwan Feb 15, 2014

川崎良、平山敦士、本間慶、今田恒夫、久保田功、加藤丈夫、嘉山孝正、山下英俊、深尾彰。糖尿病患者における網膜血管径とインスリン抵抗性の関連。日本糖尿病眼学会。2013年8月24日 兵庫県神戸。神戸国際会議場

Kawasaki R. Retinal Vascular Signs and Cardiovascular Diseases and Beyond... New insights into old classics. Invited Lecture at the School of Computing, University of Dundee. June 12, 2013, Dundee, Scotland.

Sugano A, Tanabe Y, Saito K, Homma K, Kawasaki R, Kato T, Kayama T, Yamashita H. Axial length and its associations in an adult Japanese population: the Funagata study. May 6, 2013 ARVO Annual Meeting Seattle, USA.

Homma K, Kawasaki R, Tanabe Y, Saito K, Sugano A, Hozawa A, Kato T, Kubota I, Kayama T, Yamashita H. Investigation of the correlation among diameter of retinal vessel and arteriosclerosis risk factors including hypoadiponectinemia. May 6, 2013 ARVO Annual Meeting Seattle, USA.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

川崎 良 (KAWASAKI, Ryo)
山形大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 70301067

(2)研究分担者

大泉 俊英 (OIZUMI, Toshihide)
山形大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 00344797

大門 眞 (DAIMON, Makoto)
弘前大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 20241698

今田 恒夫 (KONTA, Tsuneo)
山形大学・医学部・准教授
研究者番号: 60333952

柴田 陽光 (SHIBATA, Yoko)
山形大学・医学部・講師
研究者番号: 60333978

(3)連携研究者 なし