

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：84423

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670308

研究課題名(和文) 睡眠呼吸障害が網膜細小血管系に与える影響：循環器疾患の危険予測を目指して

研究課題名(英文) Sleep-disordered breathing and its association on the retinal vasculature as a risk factor of cardiovascular diseases

研究代表者

川崎 良 (Kawasaki, Ryo)

公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター(予防推進部・循環器病・その他部局等・その他)

研究者番号：70301067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠呼吸障害が細小血管へ与える影響を明らかにすることを目的とした。Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)で、眼底写真をデジタル化した後に網膜血管径を測定した。年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、総コレステロール、中性脂肪、収縮期血圧で調整後、睡眠呼吸障害の指標である3%酸素飽和度低下指数5回/時間以上者は5回未満者に比べて網膜静脈径が有意に大きかった。しかし、この差はさらにBMIで調整を行うと減弱した。これは主にBMIと網膜静脈径との関連によって概ね説明されると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We examined whether sleep-disordered breathing (SDB) is associated with microvascular damage as a link causing cardiovascular diseases. In the circulatory Risks in communities study (CIRCS), we first digitized film-based fundus images and then measured retinal vascular calibres. After adjusting for age, sex, smoking, alcohol consumption, total cholesterol, triglycerides, systolic blood pressure, those who experienced more than 5 times of 3% reduction in the oxygen desaturation index (ODI) per hour had significantly larger retinal venular calibre compared to those who had less than 5 times of 3%ODI. However, further adjustment with body mass index attenuated this association to a non-significant level. This attenuation is explained by known strong association of BMI and retinal veno-dilation; the association between SDB and retinal veno-dilation can be mostly explained by the association between BMI and veno-dilation.

研究分野：疫学

キーワード：網膜血管 睡眠呼吸障害 危険因子 肥満 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

(1) 増える睡眠呼吸障害：睡眠呼吸障害 (Sleep-Disordered Breathing, 以下 SDB) は睡眠量、睡眠の質を低下させ日中の眠気や集中力低下を引き起こし、職業運転者の交通事故の原因として注目されている (参考文献 1)。睡眠時無呼吸症候群 (Sleep-Apnea Syndrome) 患者の有病率は約 9%、未診断者も含めると 40 歳以上で 600 万人もの患者が潜在すると推測されている。

(2) 睡眠呼吸障害は循環器疾患の重要な危険因子：SDB は血圧値や肥満などの循環器疾患の危険因子、さらに高感度 CRP や頸動脈内中膜複合体厚等の早期動脈硬化に関する指標との関連が報告されている。そのため SDB は冠動脈疾患、脳血管障害を含む循環器疾患の重要な独立した危険因子と考えられている (参考文献 2)。

(3) 循環器疾患の原因となる細小血管傷害を反映する新しい網膜血管解析の可能性：心血管系疾患の病態としては中～大型の血管の動脈硬化 (主にアテローム性粥状硬化) が主であるが、それに加えて細小血管傷害の重要性が注目されている。特にわが国に多い脳卒中においては脳内小動脈の細動脈硬化による穿通枝系梗塞が多い (参考文献 3)。しかし、細小血管の傷害を直接評価できる良い観察法がなく、十分に研究されているとは言えない。一方、研究代表者は細小血管の傷害の指標として網膜の網膜血管系 (血管を生体下で直接観察できる) をコンピュータ画像解析技術で評価し、国内外の大規模疫学研究で報告してきた (参考文献 4, 5)。特に新しい網膜血管評価法には従来から行われてきた医師の目視による主観的な判定を必要としない定量的な指標を用いることで微細な変化を捉えることができるという優位性がある。

2. 研究の目的

本研究では一般住民を対象とした疫学研究コホート Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) のデータを用いて SDB に伴い細小血管に障害が起きているかを定量的で再現性の高い網膜血管解析法を応用して明らかにすることを目的とする。SDB と心血管系疾患の危険を理解する上で、SDB が網膜血管系に代表される細小血管系にどのような影響を与えるかを理解することはその病態理解に重要である。定量的で簡便に解析ができる網膜血管解析は SDB 患者における病状の把握や治療効果の評価に応用が期待される。標準的な眼底カメラを用いながら定量的で再現性の高い詳細な網膜血管解析を行う研究は独創的で他に類を見ない。SDB は介入可能な循環器疾患の危険因子として重要であるが、その治療効果について網膜血管指標を代替指標として細小血管傷害の改善を評価するなどの新しい検診法、検査法としての応用も期待できる。

3. 研究の方法

(1) CIRCS 研究

Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) は大阪近郊、秋田、茨城、高知や職域集団の疫学コホート研究で循環器疾患の発症要因、発症状況の動向、予防対策の実践・評価に関する研究である。今回はすでに蓄積された資料を最大限に生かしつつ、睡眠呼吸障害と新しい網膜血管解析を用いた指標の関連を明らかにする研究を行う。

(2) 対象者

茨城県協和地区 (男 917 名、女 1507 名; 計 2424 名)、秋田県井川地区 (男 397 名、女 571 名; 計 968 名)、大阪府八尾市 (男 448 名、女 853 名; 計 1301 名) から脳卒中と虚血性心疾患の

既往のあるものをのぞいた者 4606 名(男 1710 名、女 2896 名)。これらのうち、SDB と網膜血管径測定双方のデータが利用できるものを解析対象とした。

(3) 睡眠呼吸障害の診断

2001-5 年に終夜パルスオキシメータ検査を用いて SDB の診断を行った。終夜パルスオキシメータ検査は PULSOX IF および DS-3 version 2.0a (ミノルタ) で収集、解析済みである。SDB の診断は終夜パルスオキシメータ検査で酸素飽和度の低下を指標として 3% 酸素飽和度低下指数 oxygen desaturation index (3%ODI) が睡眠 1 時間あたり 5 回以上と誤解未満とに分け説明変数として用いた。

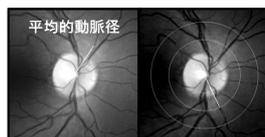
(4) 眼底写真のデジタルアーカイブ化

網膜解析準備、データベース作成：網膜血管解析に先立ち、35mm フィルムに保存されている眼底写真をデジタル化する。眼底写真はデジタルフィルムスキャナーを用いて高画質でデジタル化した。フィルム画像は劣化が予想されるので、ホコリ撤去、マルチエクスポージャー技術を用いて質の高いデジタル眼底画像をアーカイブ化した。アーカイブ化したものは冗長化によって保護されたデジタル保存装置に保管している。

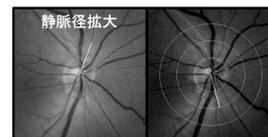
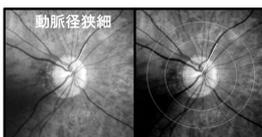
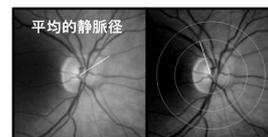
(5) 網膜血管解析

網膜血管解析として、網膜血管径測定、血管蛇行度、血管分岐パターン・フラクタル解析をおこなった。フィルム保管の眼底画像からは網膜血管径は十分に測定が可能であったが、血管蛇行度、血管分岐パターン、フラクタル解析は測定が困難であった。そこで網膜血管指標として定量的で半自動、再現性が高い網膜血管径を Central Retinal Artery Equivalent (CRAE) と Central Retinal Vein Equivalent (CRVE) の指標として用いた (図)。

網膜動脈径狭細



網膜静脈径拡大



⇒加齢、高血圧(既往、発症)の報告あり。
睡眠呼吸障害との関連は？

⇒血糖、肥満、喫煙、血管内皮機能障害
睡眠呼吸障害との関連は？

図.網膜血管径変化の例

4 . 研究成果

網膜血管径測定と終夜パルスオキシメータ検査の結果の双方を有するものは 2784 名となりこれらを解析対象とした。1 時間あたり 3%ODI- 5 回未満者と 5 回以上者の CRAE と CRVE はそれぞれ 146.1 μ m と 211.9 μ m、144.7 μ m と 212.5 μ m で、5 回未満者に比べ 5 回以上者ではあった網膜動脈径が細く、網膜静脈径が太くなる方向にあった。

年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、総コレステロール、中性脂肪、収縮期血圧および CRVE に対して CRAE、CRAE に対して CRVE を加えた多変量回帰モデルで、1 時間あたり 3%ODI- 5 回以上者では 5 回未満者に比べて CRVE が有意に大きかった (+1.51 μ m, 95%信頼区間 0.15, 2.86; p=0.030)。さらに、この多変量回帰モデルに BMI を加えて調整を行うと、1 時間あたり 3%ODI- 5 回以上者で見られる CRVE との関連は減弱し、有意な関連が見られなくなった((表))。

このように網膜血管径の中でも網膜中心静脈径の指標である CRVE は、BMI で調整する前は有意に 3 %ODI5 回/時間以上者で高いものの、BMI で調整するとその差は現弱した。この理由を考察すると、網膜静脈径は BMI と有意に関連することが報告されていることから、睡眠呼吸障害と網膜静脈径拡大の関連は概ね肥満と網膜静脈計画代の関連によ

って説明されている可能性が高いと考えられた。

	モデル1	モデル2*	モデル3
	平均血管径の差 (95%信頼区間)	平均血管径の差 (95%信頼区間)	平均血管径の差 (95%信頼区間)
	p 値	p 値	p 値
網膜動脈径 (CRAE)	0 (reference)	0 (reference)	0 (reference)
ODI 3%< 5/hr	-1.63	0.11	0.04
ODI 3%>= 5/hr	(-2.58, -0.68)	(-0.90, 1.13)	(-0.97, 1.05)
網膜静脈径 (CRVE)	0 (reference)	0 (reference)	0 (reference)
ODI 3%< 5/hr	1.60	1.51	0.38
ODI 3%>= 5/hr	(0.28, 2.92)	(0.15, 2.86)	(-1.03, 1.79)

モデル1: 調整無し; CRAE のモデル2: 年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、総コレステロール、中性脂肪、body mass index、CRVE で調整; CRVE のモデル2: 年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、総コレステロール、中性脂肪、収縮期血圧、CRAE で調整; モデル3 年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、CRVE は CRVE で調整

表. 多変量解析による睡眠呼吸障害と網膜血管径の関連

[参考文献]

- (1) 谷川武, 作本貞子, 櫻井進: わが国におけるトラック運転者の睡眠時無呼吸症候群対策 国際交通安全学会誌 2010; 35: 40-45.
- (2) Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi Y, Muraki I, Kudo M, Ohira T, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T, Iso H. Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure levels in community-based samples of Japanese men. Hypertens Res 2004;27:479-484.

(3) Kitamura A, Nakagawa Y, Sato M, Iso H, Sato S, Imano H, Kiyama M, Okada H, Iida M, Shimamoto T. Proportions of stroke subtypes among men and women >=40 years of age in an urban Japanese city in 1992, 1997, and 2002. Stroke 2006;37:1374-1378.

(4) Kawasaki R, Xie J, Cheung N, Lamoureux E, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Sharrett AR, Shea S, Wong TY; MESA. Retinal microvascular signs and risk of stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Stroke. 2012;43:3245-51.

(5) Kawasaki R, Che Azemin MZ, Kumar DK, Tan AG, Liew G, Wong TY, Mitchell P, Wang JJ. Fractal dimension of the retinal vasculature and risk of stroke: a nested case-control study. Neurology. 2011;76:1766-7.

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2件)

(1) Ooi QL, Tow FK, Deva R, Kawasaki R, Wong TY, Colville D, Ierino F, Hutchinson A, Savage J. Microvascular Disease After Renal Transplantation. Kidney Blood Press Res 2015;40:575-583. 査読有り

(2) 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. 査読有り

[学会発表](計4件)

(1) Kawasaki R. Non-invasive measurements of the retinal vascular tree. Professor Jakob Grauslund Inaugural Seminar, Feb 25, 2016. Odense Denmark.

(2) Araie M, Iwase A, Kawasaki R, Suehiro J, Sekine A. An improved semi-automatic method

to measure retinal vessel caliber from fundus photographs and measurement results in normal Japanese. ARVO May 3-6, 2015 Denver, USA.

(3) 川崎良. 眼から見た高血圧. 日医生涯教育協力講座セミナー. 2014年1月18日. 山形県山形市

(4) Ward S, Storey E, Hamilton G, Naughton M, O'Donoghue F, Kawasaki R, Janke A, Wong TY, Woods R. The study of neurocognitive outcomes, radiological and retinal effects of aspirin in sleep apnoea - 'SNORE-ASA' - Study rationale, design and methods. Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine Annual Scientific Meeting, Melbourne, Australia. 28-30 May 2014. Melbourne, Australia.

〔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

山岸 良匡 (YAMAGISHI, Kazumasa)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：20375504

磯 博康 (ISO, Hiroyasu)
大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50223053

谷川 武 (TANIGAWA, Takeshi)
順天堂大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80227214

北村 明彦 (KITAMURA, Akihiko)
大阪がん循環器病予防センター・その他
研究者番号：80450922

(3)連携研究者 なし