

## 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：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012 年

課題番号：22659135

研究課題名（和文） 脳卒中の発症予測のための新しい眼底検査解析法の開発

研究課題名（英文） Efficacy of Computer-Assisted Measurements for Retinal Artery and Vein in relation to Risk of Stroke

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：

大阪、秋田、茨城の住民を対象として、眼底の網膜（もうまく）血管径を眼底画像解析システムを用いて定量化して、脳卒中発症との関連を検討しました。その結果、網膜中心動脈径が細い人はそうでない人に比べて、脳卒中を起こす確率（リスク）が4～5倍高まることが明らかとなりました。また、わが国の健診等で広く用いられている Scheie（シャイエ）分類という眼底検査の判定基準に、血管径の定量化指標を加味することで、脳卒中を起こすリスクの高い人を判別する能力が一層高まる可能性が示されました。

研究成果の概要（英文）：

Using a quantitative retinal image analysis, we measured the diameter of retinal artery and vein in individuals participated in health screening program in Osaka, Akita, and Ibaraki. Then, we examined the association of these quantitative measures in relation to risk of developing stroke. Retinal arteriolar narrowing was associated with increased risk of stroke; compared with individuals with larger retinal arteriolar diameter, those with smaller retinal arteriolar diameter had 4 to 5-fold higher risk of stroke. This association was partially independent of traditional Scheie's classification of retinal arteriosclerosis. The current findings suggest that the predictive ability of the fundus assessment in relation to stroke risk may be improved by using the proposed quantitative retinal vessels in addition to the Scheie's classification, which is widely used at health checkup in Japan.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
23 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
24 年度	600,000	180,000	780,000
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：健康診断、眼底検査、脳卒中予防

## 1. 研究開始当初の背景

眼底写真撮影は細動静脈を非浸襲的に直接かつ客観的に評価できる唯一の検査法である。網膜血管系と脳血管系との間には発生的、組織学的小および機能的にも相似点があることから、眼底の網膜細動脈の動脈硬化は

脳血管における細動脈硬化を反映すると考えられている。近年、直径が100～200 $\mu$ m程度の網膜細動脈の硬化を評価するために、血管径を半自動で定量的に測定する眼底画像解析システムが開発され、多人数を対象とした疫学研究においても、網膜細動脈硬化を定

量的かつ精密に評価することが可能となってきた。そして、米国の大規模疫学研究を中心に、網膜血管所見と脳卒中発症との関連が次第に明らかになりつつある。しかしながら、わが国では脳卒中の罹患率が高いだけでなく、特に脳血管の細動脈硬化を基盤として発症する穿通枝系脳梗塞や脳出血が多いことから、わが国の住民を対象とした追跡研究により、網膜血管径と脳卒中発症との関連のエビデンスを得ることはわが国の脳卒中予防推進方を講じる上で極めて重要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、わが国において脳卒中の疫学研究を長期間行っている地域住民コホートの過去数十年間に蓄積された眼底写真画像をもとに、眼底画像解析システムを用いて網膜血管径を定量化し、網膜血管径と脳卒中、特にわが国に多い穿通枝系脳梗塞の発症との関連について、コホート内症例対照研究により検討する。すなわち、定量化された網膜血管径が穿通枝系脳梗塞の発症予測因子となるか否かを明らかにするとともに、従来の網膜細動脈硬化の定性的評価と比較して、定量化指標が発症予測の精度を高めるか否かについて検討する。さらに、前向きコホート研究により、地域住民の網膜血管径を本法により定量化し、脳卒中発症リスクとしての血管径指標の関連度、およびリスクが上昇する血管径指標の範囲について明らかにする。

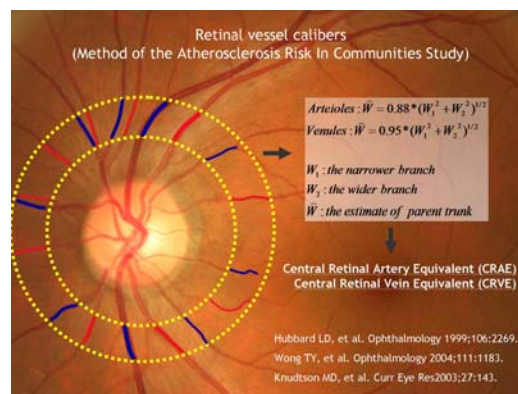
## 3. 研究の方法

### (1) コホート内症例対照研究

秋田県井川町（秋田）、茨城県筑西市協和町（茨城）、大阪府八尾市南高安地区（大阪）の各地域の住民健診受診者の中から穿通枝系梗塞を発症した症例の発症前5年以内の眼底写真と、対照例の眼底写真のフィルムをデジタル化し、眼底画像解析システムを用いて網膜血管径を定量化した。具体的には、対象集団は、健診受診時40～84歳の男女計10,525人（秋田：1976～2003年の受診者2,875人、茨城：1981～1996年の受診者5,954人、大阪：1989～2002年の受診者1,696人）であり、その中から、秋田と大阪は2003年まで、茨城は1997年までの追跡期間内に発症した穿通枝系脳梗塞例計138人のうち、発症前5年以内に眼底検査を受けていた者計126人を、本研究の対象症例とした。このうち、該当する眼底フィルムの保管が良好でデジタル化できた者は計106人であった。対照は、同じ対象集団の中で、追跡期間内に脳卒中を発症していない者の中から、症例と年齢、性別、地域、健診受診年をマッチングさせ、症例1例に対し対照2～3例を抽出した。その結果、眼底フィルムのデジタル化ができた対照は計264例であった。最終的には、定量化した

血管径指標の妥当性が低い例および統計解析で調整する関連因子の値の欠損があった例を除き、症例91例、対照219例を分析対象とした。

眼底画像解析については、先行研究にて妥当性が確認された画像解析ソフトウェアを用い（Ophthalmology 1999）、実績のあるメルボルン大学 Centre for Eye Research Australiaにおいて実施した。眼底写真の網膜血管径を計測し（写真）、計測結果は網膜中心動脈径および網膜中心静脈径の推定値である Central Retinal Artery Equivalent (CRAE) と Central Retinal Vein Equivalent (CRVE) として算出し、さらに動静脈比として CRAE/CRVE を求めた。



統計解析は、統計解析ソフト SAS (Version 9.3, SAS Institute, Cary, North Carolina) を用いた。条件付きロジスティック回帰分析を用いて、各血管径指標の四分位区分ごとに穿通枝系脳梗塞の発症のオッズ比 (OR) を算出した。その際、BMI、飲酒区分〔非飲酒、過去飲酒、現在飲酒 (<23.0, 23.0-45.9, +46.0 ethanol g/day)〕、喫煙区分〔非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (<20, +20 本/day)〕、高血圧 (最大血圧値  $\geq 140$ mmHg and/or 最小血圧値  $\geq 90$ mmHg または降圧剤服用中)、高コレステロール血症 (血清総コレステロール値  $\geq 220$ mg/dl または脂質異常症治療中)、糖尿病治療の有無を調整した。さらに、従来用いられている網膜細動脈硬化の定性的評価の中で、細動脈狭細、細動脈管径不整、管径変化 (動静脈交叉現象) について、各々の穿通枝系脳梗塞の発症 OR を算出するとともに、定量化指標と定性的評価を組み合わせる穿通枝系脳梗塞の発症 OR を算出した。

### (2) 前向きコホート研究

大阪の地域住民で2003年に健診を受診した2189人中、50～79歳の1196人を対象に眼底画像解析システムを用いて網膜血管径を定量化した。対象集団を2011年末まで追跡し、追跡期間中の脳卒中発症を調査した。確定された脳卒中発症について、Cox 比例ハザードモデルを用いて、CRAE、CRVE、CRAE/CRVE

の各血管径指標の脳卒中発症ハザード比 (HR) を算出した。その際、交絡因子と考えられる性、年齢、BMI、飲酒区分、喫煙区分、血圧区分 (最大血圧値 130mmHg 未満/最小血圧値 85mmHg 未満、130-139/85-89、140-159/90-99、160 以上/100 以上)、降圧剤服用の有無、血清総コレステロール値区分 (180mg/dL 未満、180-199、200-219、220-239、240mg/dL 以上)、HDL コレステロール値、脂質異常症治療の有無、HbA1c 値区分 (5.7%未満、5.7-6.4、6.5%以上)、糖尿病治療の有無を調整した。

さらに、網膜細動脈硬化の定性的評価法である Scheie 分類による眼底所見 (高血圧性変化、動脈硬化性変化) について、各々の脳卒中発症の HR を算出するとともに、定量化指標と定性的評価の組み合わせで脳卒中発症 HR を算出した。

実際の分析にあたっては、対象 1196 人中、網膜血管径の定量化の妥当性の低い 55 人を除く 1141 人を分析対象とした。このうち、追跡期間中に発症した脳卒中は 22 例 (脳梗塞 15 例、脳出血 5 例、くも膜下出血 2 例) であった。脳梗塞 15 例中、CT、MRI 所見が確認できた症例は 8 例であり、その病型の内訳は、穿通枝系脳梗塞 6 例、皮質枝系脳梗塞 (血栓型) 1 例、心原性脳塞栓 1 例であった。そして、病態の異なるくも膜下出血 2 例と心原性脳塞栓 1 例を除外した脳卒中 19 例を発症群として扱った。網膜血管径指標の脳卒中発症 HR は、脳卒中発症例が少数であったため、二分位区分で算出した。

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) 主な成果

##### ① コホート内症例対照研究

穿通枝系脳梗塞症例群の発症前健診所見を表 1 に示した。対照群と比較して、症例群では、高血圧、喫煙の割合が有意に高かった。また、網膜血管径指標の CRAE と CRAE/CRVE 比の平均値が有意に低値であった。

表 1. 穿通枝系脳梗塞症例群の発症前健診所見 - 対照群との比較 - (Nested case-control 研究)

	症例群	対照群	両群間の差 (P 値)
人数	91	219	
年齢、歳	66.6 (7.8)	66.3 (7.6)	
男性の割合、%	59.3	60.3	
BMI、kg/m <sup>2</sup>	23.8 (3.5)	23.1 (3.2)	0.09
飲酒、%	52.8	47.0	0.36
喫煙、%	44.0	31.1	0.03
高血圧、%	75.8	58.9	0.005
高コレステロール血症、%	5.5	11.4	0.12
糖尿病治療中、%	2.2	5.0	0.27
網膜中心動脈径 (CRAE)、μm	149.3 (14.9)	153.4 (14.5)	0.03
網膜中心静脈径 (CRVE)、μm	223.7 (21.7)	221.2 (21.3)	0.35
網膜動脈比 (CRAE/CRVE)	0.67 (0.07)	0.70 (0.08)	0.002
平均値 (標準偏差)			

各網膜血管径指標の四分位区分ごとの穿通枝系脳梗塞発症の OR を表 2 に示した。CRAE

の第 1 四分位区分 (141.6 μm 以下) は、第 4 四分位区分 (163.1 μm 以上) を基準とした場合、穿通枝系脳梗塞発症の粗 OR は 2.61 (95% 信頼区間: 1.24-5.48)、多変量調整 OR は 2.68 (1.16-6.17)、多変量調整の変数にさらに CRVE を調整した OR は 3.89 (1.52-9.97) であった。

また、CRAE/CRVE 比の第 1 四分位区分 (0.64 以下) は、第 4 四分位区分 (0.73 以上) に比較し、穿通枝系脳梗塞発症の粗 OR は 2.79 (1.40-5.58)、多変量調整 OR は 3.22 (1.42-7.29) であった。すなわち、CRAE と CRAE/CRVE 比の低値は、他の因子とは独立した穿通枝系脳梗塞発症の危険因子であり、基準範囲の設定により 3~4 倍高い穿通枝系脳梗塞発症リスクの予測が可能であることが示された。

表 2. 穿通枝系脳梗塞発症のオッズ比 - 各網膜血管径指標の四分位区分別検討 -

	四分位区分				線形回帰オッズ比 (+1 標準偏差)
	第 1	第 2	第 3	第 4	
<b>網膜中心動脈径 (CRAE)</b>					
範囲値、μm	106.5-141.6	141.7-151.5	151.6-163.0	163.1-200.0	
症例数/対照数	29/48	26/52	20/58	16/61	
粗オッズ比	2.61*	2.05	1.22	1.00	0.71*
多変量調整オッズ比 <sup>*1</sup>	2.68*	2.07	1.01	1.00	0.70*
多変量調整オッズ比 <sup>*2</sup>	3.89*	2.57*	1.09	1.00	0.61*
<b>網膜中心静脈径 (CRVE)、μm</b>					
範囲値、μm	137.5-209.3	209.4-221.0	221.1-237.0	238.0-290.0	
症例数/対照数	19/58	22/56	27/51	23/54	
粗オッズ比	1.00	1.23	1.48	1.23	1.09
多変量調整オッズ比 <sup>*1</sup>	1.00	1.56	1.38	1.36	1.12
多変量調整オッズ比 <sup>*2</sup>	1.00	2.24	1.74	2.66*	1.38
<b>網膜動脈比 (CRAE/CRVE)</b>					
範囲値、μm	0.49-0.64	0.65-0.68	0.69-0.72	0.73-1.45	
症例数/対照数	37/41	18/70	18/52	18/56	
粗オッズ比	2.79*	0.69	0.83	1.00	0.62*
多変量調整オッズ比 <sup>*1</sup>	3.22*	0.81	1.13	1.00	0.62*

\*P<0.05

\*1: BMI、飲酒区分 [非飲酒、過去飲酒、現在飲酒 (<23.0, 23.0-45.9, +46.0 ethanol g/day)]、喫煙区分 [非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (<20, +20 本/day)]、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病治療の有無を調整

\*2: \*1 の 6 変数に CRVE を追加

\*3: \*1 の 6 変数に CRAE を追加

次に、網膜細動脈硬化の定性的所見ごとに穿通枝系脳梗塞の発症 OR を算出した (表 3)。

表 3. 網膜細動脈硬化の定性的所見の穿通枝系脳梗塞の発症オッズ比

	定性的所見		両群間の差 (P 値)
	無し	有り	
<b>細動脈狭窄</b>			
症例数/対照数	66/191	25/28	
網膜中心動脈径 (CRAE) 平均値、μm	151.9	145.3	<0.001 *2
網膜中心静脈径 (CRVE) 平均値、μm	222.9	217.2	0.13 *3
網膜動脈比 (CRAE/CRVE) 平均値	0.692	0.678	0.44 *3
粗オッズ比	1	2.59*	
多変量調整オッズ比 <sup>*1</sup>	1	2.29*	
<b>細動脈管径不整</b>			
症例数/対照数	75/197	16/22	
網膜中心動脈径 (CRAE) 平均値、μm	152.6	149.7	0.34 *3
網膜中心静脈径 (CRVE) 平均値、μm	221.9	222.5	0.87 *2
網膜動脈比 (CRAE/CRVE) 平均値	0.691	0.675	0.21 *2
粗オッズ比	1	2.24*	
多変量調整オッズ比 <sup>*1</sup>	1	1.50	
<b>管径変化 (動静脈交叉現象)</b>			
症例数/対照数	77/190	14/29	
網膜中心動脈径 (CRAE) 平均値、μm	152.3	151.5	0.75 *2
網膜中心静脈径 (CRVE) 平均値、μm	221.3	225.8	0.28 *3
網膜動脈比 (CRAE/CRVE) 平均値	0.692	0.692	0.23 *2
粗オッズ比	1	1.21	
多変量調整オッズ比 <sup>*1</sup>	1	0.94	
<b>上記 3 所見のうちいずれかを有する場合</b>			
症例数/対照数	47/159	44/60	
網膜中心動脈径 (CRAE) 平均値、μm	153.5	149.6	0.04 *3
網膜中心静脈径 (CRVE) 平均値、μm	222.2	221.4	0.76 *3
網膜動脈比 (CRAE/CRVE) 平均値	0.693	0.681	0.28 *3
粗オッズ比	1	2.63*	
多変量調整オッズ比 <sup>*1</sup>	1	2.27*	

\*P<0.05

\*1: BMI、飲酒区分 [非飲酒、過去飲酒、現在飲酒 (<23.0, 23.0-45.9, +46.0 ethanol g/day)]、喫煙区分 [非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (<20, +20 本/day)]、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病治療の有無を調整

\*2: Student's t-test.

\*3: Welch's t-test.

その結果、細動脈狭細においてORが最も高く、粗ORが2.59 (1.36-4.93)、他の要因を考慮した多変量調整ORが2.29 (1.10-4.77)であった。細動脈管径不整と管径変化(動静脈交叉現象)の多変量調整ORはいずれも有意ではなかった。

網膜細動脈硬化の定性的所見と定量化指標区分の組み合わせによる穿通枝系脳梗塞発症のORを表4に示した。定性的所見である細動脈狭細または細動脈管径不整の場合でも、さらにCRAEとCRAE/CRVE比が低値である群は、穿通枝系脳梗塞発症のORが有意に高く、多変量調整ORは、定性的所見有りのCRAE低値群で4.99 (2.15-11.55)、定性的所見有りのCRAE/CRVE比低値群で3.28 (1.44-7.46)であった。これに対し、定性的所見有りの場合でも、CRAEとCRAE/CRVE比が高値の群では有意なORは得られなかった。このことは、定性的所見の判定に定量化指標を組み合わせることで、穿通枝系脳梗塞の発症予測能が一層高まることを示唆している。CRVEについては、定性的所見有るかつCRVE高値群における多変量調整ORは3.06と、定性的所見有るかつCRVE低値群における多変量調整OR2.79よりも高い傾向を示したものの大差は無かった。

表4. 穿通枝系脳梗塞発症のオッズ比-網膜細動脈硬化の定性的所見と定量化指標区分の組み合わせによる検討

細動脈狭細または細動脈管径不整 定量化区分(二分位)	無し		有り	
	高	低	高	低
網膜中心動脈径 (CRAE)				
症例数/対照数	27/99	26/75	9/20	29/25
粗オッズ比	1.00	1.31	1.63	4.98*
多変量調整オッズ比 <sup>†</sup>	1.00	1.40	0.93	4.99*
網膜中心静脈径 (CRVE)				
症例数/対照数	29/84	24/90	21/21	17/24
粗オッズ比	1.18	1.00	4.11*	2.96*
多変量調整オッズ比 <sup>†</sup>	1.08	1.00	3.06*	2.79*
網膜動脈比 (CRAE/CRVE)				
症例数/対照数	25/89	28/85	11/19	27/26
粗オッズ比	1.00	1.13	2.34	3.99*
多変量調整オッズ比 <sup>†</sup>	1.00	1.12	2.21	3.28*

\*P<0.05

<sup>†</sup>1: BMI、飲酒区分 [非飲酒、過去飲酒、現在飲酒 (<23.0, 23.0-45.9, +46.0 ethanol g/day)]、喫煙区分 [非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (<20, +20 本/day)]、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病治療の有無を調整

## ②前向きコホート研究

性、年齢区分別にみた網膜血管径指標の平均値を表5に示した。

男女ともに、CRAE、CRVE、CRAE/CRVEのいずれも、年齢層間での明らかな差異は認められなかった一方、いずれの年齢層でもCRAEとCRAE/CRVEの平均値は男性の方が女性よりも低値であり、逆にCRVE平均値は、男性の方が女性よりも高い傾向を認めた。

脳卒中発症例と非発症例のベースライン時の所見を表6に示した。発症群は非発症群よりも、高齢かつ男性の割合が多く、さらに飲酒、随時血糖値、HbA1c値の平均値が有意に高く、また最大血圧値が高い傾向(P=0.053)を示した。

逆に、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値の平均値は発症群の方が非発症

群よりも有意に低値であった。網膜血管径指標については、発症群は非発症群よりもCRAE/CRVE平均値が有意に低値であり、またCRAE平均値も低い傾向(P=0.074)であった。なお、発症群の各網膜血管径指標の平均値は、前述のコホート内症例対照研究における穿通枝系脳梗塞症例群の平均値(表1)とほぼ同レベルであった。

表5. 網膜血管径指標の平均値-性、年齢区分別- (コホート追跡研究)

	男性			
	50-59歳	60-69歳	70-79歳	計
人数	85	219	105	409
網膜中心動脈径 (CRAE)、 $\mu\text{m}$	149.8 (12.7)	151.2 (11.9)	149.4 (12.7)	150.5 (12.3)
網膜中心静脈径 (CRVE)、 $\mu\text{m}$	215.1 (18.7)	213.9 (17.1)	212.1 (17.3)	213.7 (17.5)
網膜動脈比 (CRAE/CRVE)	0.70 (0.05)	0.71 (0.06)	0.71 (0.07)	0.71 (0.06)
	女性			
	50-59歳	60-69歳	70-79歳	計
人数	283	337	112	732
網膜中心動脈径 (CRAE)、 $\mu\text{m}$	152.9 (13.1)	152.9 (11.8)	150.1 (13.3)	152.5 (12.6)
網膜中心静脈径 (CRVE)、 $\mu\text{m}$	211.6 (18.1)	211.4 (16.7)	210.3 (18.1)	211.3 (17.5)
網膜動脈比 (CRAE/CRVE)	0.72 (0.06)	0.73 (0.06)	0.72 (0.07)	0.72 (0.06)

( )は標準偏差

表6. 脳卒中発症例と非発症例のベースライン時所見 (コホート追跡研究)

	発症群	非発症群	P値
人数	19	1120	
年齢、歳	68.2 (7.4)	62.9 (6.9)	<0.001
男性の割合、%	68.4%	35.2%	0.006
BMI、 $\text{kg}/\text{m}^2$	24.0 (2.1)	23.5 (3.0)	0.427
飲酒、%	36.8%	16.2%	0.026
喫煙、%	52.6%	38.2%	0.236
最大血圧値、mmHg	145.0 (13.8)	136.4 (19.3)	0.053
最小血圧値、mmHg	82.1 (11.4)	80.3 (11.1)	0.484
降圧剤服用、%	36.8%	24.6%	0.281
血清総コレステロール値、 $\text{mg}/\text{dl}$	203.0 (30.7)	223.3 (35.1)	0.012
LDLコレステロール値、 $\text{mg}/\text{dl}$	122.2 (30.2)	133.1 (31.3)	0.132
HDLコレステロール値、 $\text{mg}/\text{dl}$	53.1 (13.4)	62.1 (15.9)	0.014
脂質異常治療中、%	10.5%	11.8%	1.000
随時血糖値、 $\text{mg}/\text{dl}$	122.3 (78.0)	102.7 (19.8)	<0.001
ヘモグロビンA1c (HbA1c) 値、%	6.1 (1.8)	5.4 (0.8)	<0.001
糖尿病治療中、%	10.5%	3.7%	0.159
網膜中心動脈径 (CRAE)、 $\mu\text{m}$	146.7 (9.9)	151.9 (12.6)	0.074
網膜中心静脈径 (CRVE)、 $\mu\text{m}$	216.9 (15.6)	212.1 (17.5)	0.235
網膜動脈比 (CRAE/CRVE)	0.68 (0.04)	0.72 (0.06)	0.004

平均値 (標準偏差)

表7. 脳卒中発症のハザード比 (HR)-各網膜血管径指標の二分位区分別検討

	二分位区分		線形回帰 オッズ比 (+1標準偏差)
	低	高	
網膜中心動脈径 (CRAE)			
範囲値、 $\mu\text{m}$	95.8-152.4	152.5-191.9	
発症数/追跡人・年	15/4,762.9	4/4,833.2	
性・年齢調整HR	3.33*	1.00	0.73
多変量調整HR (Model1)	3.27*	1.00	0.72
多変量調整HR (Model2)	4.01*	1.00	0.70
多変量調整HR (Model3)	4.94*	1.00	0.65
網膜中心静脈径 (CRVE)、 $\mu\text{m}$			
範囲値、 $\mu\text{m}$	139.1-211.6	211.7-266.1	
発症数/追跡人・年	9/4,809.3	10/4,786.8	
性・年齢調整HR	1.00	1.80	1.35
多変量調整HR (Model1)	1.00	1.69	1.30
多変量調整HR (Model2)	1.00	1.81	1.33
多変量調整HR (Model4)	1.00	2.73	1.59
網膜動脈比 (CRAE/CRVE)			
範囲値、 $\mu\text{m}$	0.54-0.71	0.72-0.94	
発症数/追跡人・年	14/4,609.2	5/4,986.9	
性・年齢調整HR	2.73	1.00	0.53*
多変量調整 (Model1)	2.73	1.00	0.54*
多変量調整 (Model2)	2.96*	1.00	0.49*

\*P<0.05

Model1: 性、年齢、BMI、飲酒区分 [非飲酒、過去飲酒、現在飲酒 (<23.0, 23.0-45.9, +46.0 ethanol g/day)]、喫煙区分 [非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (<20, +20 本/day)]を調整

Model2: Model1の調整変数に、血圧区分、降圧剤服用の有無、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、脂質異常症治療の有無、HbA1c値、糖尿病治療の有無を追加

Model3: Model2の調整変数にさらにCRVEを追加

Model4: Model2の調整変数にさらにCRAEを追加

各網膜血管径指標の二分位区分別の脳卒中発症のHR (HR) を表7に示した。CRAEの高値群 (152.5 μm以上) を基準とした場合の、低値群 (152.4 μm以下) の脳卒中発症の性・年齢調整HRは3.33 (95%信頼区間:

1.08-9.92)、多変量調整HR (Model1)は3.27 (1.08-9.92)、多変量調整HR (Model2)は4.01 (1.24-12.96)、多変量調整 (Model2)の変数にさらにCRVEを調整したHRは4.94

(1.49-16.36)であった。同様に、CRAE/CRVE比の低値群 (0.71以下) の脳卒中発症のHRは、性・年齢調整で2.73 (0.98-7.59)、多変量調整 (Model1)で2.73 (0.97-7.70)、多変量調整 (Model2)で2.96 (1.00-8.71)であった。CRAE高値群のHRを、コホート内症例対照研究における穿通枝系脳梗塞発症のOR (表2)と比較すると、ほぼ同じ範囲 (約152 μm以下) において、前向きコホート研究で求めたHRの方が高値であった。

この理由としては、コホート内症例対照研究は、秋田、茨城、大阪の3地域を合わせた成績であること、および健診年が古い症例も含まれること、および症例対照研究の限界として対照が必ずしも母集団を反映しているとは限らないことなどが影響していると考えられる。これに対し、前向きコホート研究は、大阪一地域のみの集団でかつ最近の健診成績であるため、選択バイアスが比較的少なく、かつ最近の脳卒中発症リスクを評価できているものと考えられる。ただし、前向きコホート研究は、穿通枝系脳梗塞のみでなく脳出血等も含めた脳卒中のHRであるため、脳卒中の病型別の発症リスクが異なる可能性も考えられる。いずれにせよ、前向きコホート研究の結果より、CRAEの低値は脳卒中発症リスクを4~5倍高める因子であることが示された。

次に、一般的な健診で広く用いられているScheie分類による定性的所見の有無別に脳卒中発症のHRを算出した (表8)。

その結果、高血圧性変化、動脈硬化性変化ともに1度以上の所見で有意な脳卒中発症HRを示し、高血圧性変化または動脈硬化性変化のいずれかに1度以上の変化のある群は、変化無し群に比べて、脳卒中発症の性・年齢調整HRは5.88 (2.18-15.87)、多変量調整HR (Model1)は7.00 (2.55-19.24)、多変量調整HR (Model2)は6.04 (2.09-17.34)と高値を示した。

さらに、Scheie分類による定性的所見と定量化指標区分を組み合わせた場合の脳卒中発症のHRを表9に示す。Scheie分類の高血圧性変化または動脈硬化性変化のいずれの所見も無く、かつCRAEが高値である群を基準とした場合、Scheie分類の変化が有るかCRAEが低値である群では、脳卒中発症の性・年齢調整HRは11.46 (2.49-52.80)、多変量

調整HR (Model1)は13.08 (2.79-61.23)、多変量調整HR (Model2)は12.86 (2.61-63.40)と高値を示した。

表8. 脳卒中発症のハザード比 (HR) -Scheie分類による定性的所見の有無別検討-

	定性的所見	
	無し	有り
高血圧性変化 (1度以上)		
発症数/追跡人・年	8/7,894.6	11/1,701.5
網膜中心動脈径 (CRAE) 平均値、μm	153.5	144.5
網膜中心静脈径 (CRVE) 平均値、μm	212.8	209.7
網膜動静脈比 (CRAE/CRVE) 平均値	0.72	0.69
性・年齢調整HR	1	4.60*
多変量調整HR (Model1)	1	5.38*
多変量調整HR (Model2)	1	5.09*
動脈硬化性変化 (1度以上)		
発症数/追跡人・年	15/9,064.9	4/531.3
網膜中心動脈径 (CRAE) 平均値、μm	151.8	151.7
網膜中心静脈径 (CRVE) 平均値、μm	212.0	215.3
網膜動静脈比 (CRAE/CRVE) 平均値	0.72	0.71
性・年齢調整HR	1	3.33*
多変量調整HR (Model1)	1	4.32*
多変量調整HR (Model2)	1	2.93
高血圧性変化または動脈硬化性変化		
発症数/追跡人・年	6/7,617.9	13/1,978.2
網膜中心動脈径 (CRAE) 平均値、μm	153.3	146.2
網膜中心静脈径 (CRVE) 平均値、μm	212.5	211.0
網膜動静脈比 (CRAE/CRVE) 平均値	0.72	0.7
性・年齢調整HR	1	5.88*
多変量調整HR (Model1)	1	7.00*
多変量調整HR (Model2)	1	6.04*

\*P<0.05

Model1: 性、年齢、BMI、飲酒区分 [非飲酒、過去飲酒、現在飲酒 (<23.0, 23.0-45.9, +46.0 ethanol g/day)]、喫煙区分 [非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (<20, +20 本/day)]を調整

Model2: Model1の調整変数に、血圧区分、降圧剤服用の有無、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、脂質異常症治療の有無、HbA1c値、糖尿病治療の有無を追加

表9. 脳卒中発症のハザード比 (HR) -Scheie分類と定量化指標区分との組み合わせによる

高血圧性変化または動脈硬化性変化 (Scheie分類) が1度以上	無し		有り	
	高	低	高	低
定量化区分 (二分位)				
網膜中心動脈径 (CRAE)				
発症数/追跡人・年	2/4,193.1	4/3,424.8	2/640.1	11/1,338.1
性・年齢調整HR	1.00	2.42	5.34	11.46*
多変量調整HR (Model1)	1.00	2.42	7.12	13.08*
多変量調整HR (Model2)	1.00	3.20	6.72	12.86*
網膜中心静脈径 (CRVE)、μm				
発症数/追跡人・年	4/3,843.4	2/3,774.5	6/943.4	7/1,034.8
性・年齢調整HR	1.83	1.00	9.02*	7.94*
多変量調整HR (Model1)	1.83	1.00	10.55*	9.52*
多変量調整HR (Model2)	1.65	1.00	9.11*	7.27*
網膜動静脈比 (CRAE/CRVE)				
発症数/追跡人・年	2/4,230.1	4/3,387.9	3/756.8	10/1,221.4
性・年齢調整HR	1.00	2.23	5.20	12.01*
多変量調整HR (Model1)	1.00	2.42	7.21*	14.17*
多変量調整HR (Model2)	1.00	2.29	4.82	13.78*

\*P<0.05

Model1: 性、年齢、BMI、飲酒区分 [非飲酒、過去飲酒、現在飲酒 (<23.0, 23.0-45.9, +46.0 ethanol g/day)]、喫煙区分 [非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (<20, +20 本/day)]を調整

Model2: Model1の調整変数に、血圧値、降圧剤服用の有無、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、脂質異常症治療の有無、HbA1c値、糖尿病治療の有無を追加

同じく、CRAE/CRVE比についても、Scheie分類の変化有りのCRAE/CRVE比低値群では、脳卒中発症のHRは、性・年齢調整で12.01 (2.59-55.65)、多変量調整 (Model1)で14.17 (2.97-67.66)、多変量調整 (Model2)で13.78 (2.74-69.29)と非常に高い値であった。CRAE、CRAE/CRVE比ともに発症数が少ないために、各々のHRの95%信頼区間が大きいことから、今後、さらに大規模な研究によりHR

の値の信頼性を高める必要があるが、本結果より、従来使用されている Scheie 分類に定量化指標を組み合わせることで、脳卒中の発症予測能が一層高まると推察された。

## (2) 成果の意義

本研究により、網膜血管径を定量化指標である CRAE と CRAE/CRVE 比の低値は、脳卒中の発症リスクであることが明らかになった。本成果は、わが国の住民対象の研究では初の知見である。コホート内症例対照研究のみでなく、前向きコホート研究でも有意な関連が認められたことから、本研究で示されたリスクの大きさは一定の妥当性があるものと考えられる。

すなわち、網膜中心動脈の定量化指標は、4~5 倍の脳卒中発症リスクを予測できる可能性が示された。この 4~5 倍というリスクの大きさは、米国の ARIC 研究や MESA 研究で報告されているリスク比よりも高いことから、本定量化指標は、特に日本人の脳卒中発症の予測により有用である可能性がある。このことは、日本人の脳卒中の多くを占める穿通枝系脳梗塞や脳出血の原因血管である穿通枝系動脈と網膜細動脈の類似性を反映した結果であると推察される。

さらに、従来用いられている Scheie 分類による網膜細動脈硬化の定性的判定に、定量化指標を加味することにより、脳卒中発症リスクが一層高いハイリスク者を判別できる可能性が示された。このことは、わが国の健診での眼底検査の判定方法に進歩の光明を示したという点で意義が大きいと考える。

## (3) 今後の展望

今後は、研究対象集団や追跡期間を拡げて症例数を増やし、脳卒中発症を効率的に予測する網膜血管径のカットオフ値を ROC 解析等を用いて明らかにしたい。そして、日本人の脳卒中予防のための網膜血管径の基準範囲と事後管理指針を作成するとともに、網膜血管定量化システムを脳卒中の発症予測のために有用な技術として、わが国の健診や人間ドック等に導入して普及を図りたい。

## 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 2 件)

1) 岡田睦美、宇野充子、永野英子、北村明彦、木山昌彦、石川善紀、飯田稔。特定健診における眼底検査の実施対象者の割合の検討。日本医事新報 2010;4495:55-58. (査読無)。

2) 岡田睦美、宇野充子、永野英子、北村明彦、飯田稔、石川善紀。眼底検査—健診時の

基礎知識—。MEDICAL TECHNOLOGY 2010;39:173-177. (査読無)。

〔学会発表〕(計 3 件)

1) Kitamura A, et al. Trends in the Prevalence of Diabetes and Diabetic Retinopathy among Japanese urban population. IEA World Congress of Epidemiology 7-11 August 2011 Edinburgh International Conference Center (Scotland).

2) 北村明彦、他。大阪府立健康科学センターのコホート研究による高血圧の有病率の推移と関連要因についての検討。第 33 回日本高血圧学会総会 2010. 10. 15 福岡国際会議場 (福岡市)。

3) 宇野充子、北村明彦、他。職域・地域における高血圧と網膜細動脈硬化の有病率の推移についての検討。第 51 回人間ドック学会学術大会 2010. 8. 27 旭川市民文化会館 (旭川市)。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

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

山岸 良匡 (YAMAGISHI KAZUMASA)

国立大学法人筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師  
研究者番号: 20375504

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

村木 功 (MURAKI ISAO)

(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、  
Department of Nutrition, Harvard School of Public Health・客員研究員