

# 論文内容要旨

## 論文題目

網膜血管径と、低アディポネクチン血症を含む動脈硬化危険因子との関連の検討

責任講座： 眼科学講座

氏 名： 本間 慶

## 【内容要旨】(1,200字以内)

【目的】近年、生活習慣の悪化により、メタボリックシンドロームの人々が急増している。メタボリックシンドロームの疾患概念の上流に位置するのが内臓脂肪蓄積であり、これが耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧、動脈硬化性疾患の誘因となるが、その他に脂肪細胞のみが分泌するアディポネクチンが低下する事が、動脈硬化発症の4つ目の独立した危険因子として考えられている。アディポネクチンは、粥状動脈硬化との関連は多数報告されているが、細動脈硬化との関連はほぼ報告されていない。本研究では、微小循環の動態評価が可能である網膜血管径測定を用いて、低アディポネクチン血症を含む全身因子と細動脈硬化の関連があるのか、高島町研究において調査した。

【対象と方法】高島町研究に参加した住民1473人(男性658人、女性815人)を対象とし、眼底写真撮像、採血、身体データ測定、アンケートによる問診を施行した。血管径測定専用ソフトウェアを使用し、撮像した眼底写真から網膜中心動脈径 CRAE(central retinal artery equivalent)、網膜中心静脈径 CRVE(central retinal vein equivalent)、AVR(arteriole to venule ratio)を計測した。検査項目を4分位化し、各分位での血管径を解析し、分位間での関連を解析した。

【結果】CRAEについて、男性は収縮期血圧、拡張期血圧が高く、アディポネクチンが低いものでCRAEの狭窄が認められた(収縮期血圧： $-4.4 \mu\text{m}$ ;  $p=0.004$ 、拡張期血圧： $-5.6 \mu\text{m}$ ;  $p<0.001$ 、アディポネクチン： $2.9 \mu\text{m}$ ;  $p=0.046$ )。女性は収縮期血圧が高いものでCRAEの狭窄があった(収縮期血圧： $-5.6 \mu\text{m}$ ;  $p<0.001$ )。CRVEについて、男性はHbA1cが高値な程CRVEの拡張が認められた( $5.7 \mu\text{m}$ ;  $p=0.008$ )。重回帰分析の結果、収縮期血圧が高い程、アディポネクチンが低い程CRAEは狭窄していた( $-0.067 \mu\text{m}$ ;  $p=0.039$ 、 $0.153 \mu\text{m}$ ;  $p=0.049$ )。またHbA1c、smoking index、BMIが高い程、CRVEの拡張を認めた( $3.333 \mu\text{m}$ ;  $p=0.004$ 、 $0.004 \mu\text{m}$ ;  $p=0.023$ 、 $0.412 \mu\text{m}$ ;  $p=0.007$ )。

【結論】本研究において、低アディポネクチン血症がCRAEの狭細化との関連が分かり、これはアディポネクチン低下と細動脈硬化の関連を網膜血管径で示す事が出来た初の研究である。また、HbA1c、BMI、喫煙の増加がCRVEの拡張と関連していた。これらの結果から、CRAE狭窄が細動脈硬化と、CRVE拡張が粥状動脈硬化と関連しているといった仮説を立てる事が出来る。本研究は、CRAE狭窄とCRVE拡張が異なった病態である可能性を示唆した初めての研究でもある。

平成 25 年 1 月 21 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 本間 慶

論文題目： 網膜血管径と、低アディポネクチン血症を含む動脈硬化危険因子との関連の検討

審査委員：主審査委員

佐藤 慎哉



副審査委員

山下 美俊



副審査委員

成松 宗人



審査終了日：平成 25 年 1 月 16 日

### 【 論文審査結果要旨 】

本研究は、網膜血管径と種々の動脈硬化危険因子との関係を高島町における住民検診データから解析したものである。網膜血管は、体外から非侵襲的に評価可能な唯一の血管であるが、再現性よく客観的な評価を行うためには評価者の熟練が必要とされ、動脈硬化やメタボリックシンドロームといった全身性疾患との関係についての研究は少なく、また定性的な評価にとどまっている。更にこれまでは hospital base の研究が主で、住民検診等による population base の検討は、今後の課題とされていた。近年山形大学眼科学講座では、国際的には広く認められているが、日本では未だ普及していない網膜血管径の定量的評価を積極的に導入しており、本研究もこの定量的評価法を用いた、新規性の高い研究である。加えて、今回は動脈硬化との関連で現在多くの研究がなされているが、網膜血管との関連はほとんど検討されていないアディポネクチンとの関係にも注目して検討を行っている。

方法は、山形大学が行っている高島町の住民検診受診者のうち眼底写真、身体所見、血液検査データ、生活習慣等に関する問診データの得られた住民 1473 名（男性 658 名、女性 815 名）を対象としている。論文審査会においては、研究を行うにあたっての selection bias の可能性や選択した統計的手法に関する質問がなされたが、すべて妥当であることが確認された。眼底血管の評価は、網膜中心動脈径（CRAE）、網膜中心静脈径（CRVE）、前者 2 つの比（AVR）を評価している。網膜中心動脈は、細動脈に分類されるため CRAE は細動脈硬化を直接的に評価可能な指標である。網膜中心静脈は、そのメカニズムは未だ解明されていないが、メタボリックシンドロームや動脈硬化により拡張するとされ CRVE も動脈硬化の指標になることが期待されている。

結果は、CRAE に関しては収縮期血圧と低アディポネクチン血症が有意であった。CRVE に関しては Hb-A1c、BMI、一日の総カロリー摂取量、一日の運動強度、喫煙指数と正の相関が認められた（性差あり）。以上から、アディポネクチンは細動脈硬化に対して血圧に次ぐ強い危険因子であること、また CRVE は、危険因子から考えると細動脈硬化ではなく、大血管の粥状硬化との関連が強いと予想している。

本研究は、アディポネクチンの網膜中心動脈硬化への関与を直接的に世界で初めて明らかにした研究である。更にこれまで CRAE の低下、CRVE の増加は、単に動脈硬化の指標とされていたが、今回の研究結果により CRAE は細動脈硬化、CRVE は粥状硬化の指標となる可能性にも言及しており、極めてオリジナリティーの高い研究である。

論文審査会においては、動脈硬化やメタボリックシンドロームに関する一般的な知識や、眼底検査における問題点、統計手法についての質問もなされたが、すべての的確に解答しており、博士（医学）を授与するのに十分な学力を有していると判定した。