

眼科医とともに歩んだ動脈硬化制御への道

高橋 真生¹⁾ 柴 友明²⁾ 堀 裕一²⁾

¹⁾東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野 (佐倉)

²⁾東邦大学医学部眼科学講座 (大森)

要約：世界保健機構の集計によると、2010年における世界の全死亡者のうち、心血管系疾患 (cardiovascular disease : CVD) による死亡者の割合は23%を占め、2030年には約30%以上に達すると想定される。心血管系疾患増加原因の1つとして、既存の検査数値のみでは、CVD発症を予測することが容易ではないことが挙げられる。われわれはCVDの予備軍を早期に発見する眼底血流診断法について国際誌に報告した。Laser speckle flowgraphy (LSFG) はレーザー散乱を利用した網膜の血流を画像化する装置で、網膜の脈動は、年齢、頸動脈肥厚度や脈波伝搬速度と相関する。さらに、加齢の評価において、最も鋭敏な指標である。近年、眼底疾患と全身血管疾患のリスクファクターの類似性が報告されている。心血管系リスクファクターである睡眠時無呼吸や血管平滑筋マーカーは、冠動脈疾患で高値を認め、糖尿病網膜症患者においても高値を示す。今後は眼底血流検査が担う全身血管疾患予防の役割について、さらなる解明が期待される。

東邦医学会誌 62(3) : 190-192, 2015

KEYWORDS : laser speckle flowgraphy (LSFG), micro vessel circulation, cardiovascular disease (CVD) risk factor

心血管系疾患 (cardiovascular disease : CVD) による死亡は年々増加の一途をたどり、現在、世界の死亡率における第1位である。世界保健機構による2010年の世界の疾患別死亡率についての報告によると、CVDによる死亡者の割合は全体の約23%を占め、2030年には約30%以上に達すると想定されている。また、本疾患の後遺症による介護必要者数はその数倍に及ぶことが推定される。本邦で行われた「久山町研究」では、心筋梗塞発症後の5年生存率は58%で、最近30年間では改善されていないことが報告されており、今後、わが国においてもCVDによる死亡率の増加が危惧される。一方、米国国立がん研究所の報告では、CVDによる損失生存年数は疾患別第1位で、合計8670万時間に相当し、仮にCVDによる死者が生存していれば、米国民全体の平均寿命は約5年以上延長している。眼底検査は古くからCVDに対するスクリーニングとして行われてきたが、定量化が困難で、検者間で診断にばらつきが生じるため、最近では、実臨床での重要性

は低下している。CVDの増加原因の1つとして、既存の検査数値のみでは、CVD発症を予測することが容易ではないことが挙げられる。そこで、本稿では、加齢を鋭敏に反映する新しい眼底動脈の診断方法と、眼疾患と虚血性心疾患に重複した危険因子である睡眠時無呼吸や血管平滑筋バイオマーカーの発見について記載するとともに、東邦大学医療センター (当センター) 内における眼科と循環器内科との連携による、眼底検査を用いた新しいCVDリスクの評価法確立のための取り組みについて概説する。

眼底脈動の診断 網膜拍動測定装置

Laser speckle flowgraphy (LSFG) は人体で行える眼循環測定装置で (図1)、2009年より当センター佐倉病院 (当院) では、開発者であられる九州工業大学名誉教授藤居仁先生と共同研究を行っている。LSFGは、レーザー散乱を利用し、眼底血流を画像化する装置である。測定方法は、

1) 〒285-8741 千葉県佐倉市下志津 564-1

2) 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

受付 : 2015年5月18日

東邦医学会雑誌 第62巻第3号, 2015年9月1日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG



図1 人体で行える眼循環測定（レーザースペックル法）
[LSFG-NAVI™：ソフトケア（有），福津]

4秒間2心拍以上の脈動を1心拍に正規化した心拍マップに計算することにより、眼底の平均血流量、吹き抜けスコア、吹き抜け時間などが求まる。われわれは、当院循環器内科にて行った入院患者における網膜の脈動（blowout time）は、頸動脈肥厚度と相関することを見いだした。さらに、脈波伝搬速度を表す pulse wave velocity や頸動脈肥厚度、プラーク数の動脈硬化指標に比べて、加齢の鋭敏な指標であることを国際誌に報告している¹⁾

眼疾患と虚血性心疾患に重複した危険因子 血管平滑筋細胞マーカー LR11

Low-density lipoprotein (LDL) 受容体ファミリー LDL receptor related with 11 ligand-binding repeats (LR11) はアポEをリガンドとし、動脈硬化巣の内皮平滑筋細胞に特異的に発現する。動脈硬化巣の肥厚内皮の構成要素にはさまざまな細胞が存在することに加えて、脂質の蓄積細胞外マトリックスなどが関わる。これらを制御する細胞として内皮と中膜の平滑筋細胞が挙げられる。中膜の平滑筋細胞は動脈硬化の進展とともに、内皮細胞、マクロファージなどの浸潤細胞から刺激を受け内皮に遊走、増殖する。その過程で、中膜の平滑筋細胞の遺伝子発現は変化し、筋細胞としての機能（収縮型）を喪失し、新たな機能（合成型）を獲得する。LR11は、中膜の血管平滑筋の遊走と機能とを調節することが報告されていることから、血管機能のバイオマーカーとも考えられる。血中可溶性LR11濃度が冠動脈疾患において高値を示すことが明らかになり、冠動脈疾患発症に対する血管平滑筋マーカーとしての有用性が報告されたが²⁾、LR11と血管機能との因果関係を明らかにするためには前向き調査が必要である。一方、LR11は糖尿病患者において高値を示し、糖尿病網膜症患者においては、網膜症のない患者に比し高値を示す³⁾。また、糖尿病

網膜症患者の眼内硝子体液 LR11 の高濃度発現が認められることから、糖尿病網膜症発症のリスクとされる⁴⁾。今後、眼循環と全身循環との関わりについては、血流分布や調節機構についてのさらなる解明が必要である。

睡眠時無呼吸

ここでは、2006年より、当院内で眼科と循環器内科の共同研究の1つとして行われている睡眠時無呼吸の病態について記載したい。睡眠時無呼吸は、夜間の繰り返す呼吸停止とそれに引き続き起きる大きく速い呼吸により定義され、病的呼吸停止の診断基準は10秒以上の呼吸減弱とされる。睡眠中の酸素低下と再酸素化は、組織に酸化ストレスを生じることからメタボリック症候群の独立した危険因子となる。睡眠時無呼吸を放置すれば10年以内に約34%の患者がCVDを発症し、約20%の患者が死亡することが報告されている。われわれは、睡眠時無呼吸と糖尿病網膜症との関連を世界で初めて報告した⁵⁾。現在、夜間在宅呼吸補助装置装着による睡眠時無呼吸治療の効果について前向き研究が行われており、血管機能の改善などの良好な結果が得られている。

おわりに

突然死に直結する心血管系心疾患の増加を抑制するためには、さまざまな動脈硬化測定装置や血管バイオマーカーを用いた新規のCVD予防方法開発が必要である。LSFGは網膜の脈動を定量化する装置で、CVD発症の危険性が高い患者を同定する。したがって、CVD発症を防ぐためには、眼科医と循環器内科医が緊密に連携を保ちながら医療を行う必要がある。眼底疾患と全身血管疾患のリスクファクターの類似性が報告されており、今後は眼底血流検査が担うCVD予防における役割について、詳細な解明が期待される。

本臨床研究の診療環境の整備に多大な尽力をいただいた東邦大学 佐倉病院眼科学教室 前野貴俊教授、佐藤幸裕前教授、内科学講座 前主任教授、前病院長 白井厚治先生、循環器内科教授 野池博文先生、臨床検査部教授 武城英明先生に感謝の意を表します。

Conflicts of interest (COI)：本研究は科学研究費助成事業分担資金、フクダ電子株式会社からの研究資金を受けて行われた。

文 献

- 1) Shiba T, Takahashi M, Hori Y, et al: Pulse-wave analysis of optic nerve head circulation is significantly correlated with brachial-ankle pulse-wave velocity, carotid intima-media thickness, and age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **250**: 1275-1281, 2012
- 2) Takahashi M, Bujo H, Jiang M, et al: Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis. *Atheroscle-*

- rosis* **210**: 581-584, 2010
- 3) Takahashi M, Bujo H, Shiba T, et al: Enhanced circulating soluble LR11 in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* **154**: 187-192, 2012
 - 4) Shiba T, Bujo H, Takahashi M, et al: Vitreous fluid and circulating levels of soluble lr11, a novel marker for progression of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **251**: 2689-2695, 2013
 - 5) Shiba T, Sato Y, Takahashi M: Relationship between diabetic retinopathy and sleep-disordered breathing. *Am J Ophthalmol* **147**: 1017-1021, 2009