

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	柳 昌秀
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Is the association between smoking and the retinal venular diameter reversible following smoking cessation?</p> <p>(喫煙と眼底血管径の関連は禁煙後にも残るか)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教授 吉栖 正生</p> <p>審査委員 教授 木原 康樹</p> <p>審査委員 教授 大瀧 慈</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>タバコにはニコチン、一酸化炭素、タールをはじめとして 200 種類以上の有害物質が含まれている。それらが複合的に作用して呼吸器疾患や循環器疾患などの全身疾患だけでなく、加齢黄斑変性などの眼疾患にも関与することが指摘されている。喫煙は血管に対して動脈壁硬化の促進、血管内皮異常、炎症を惹起するなどの作用がある。網膜血管は人体では唯一肉眼で直接観察できる代表的な血管組織であり、喫煙の影響は網膜血管にも現れる。オランダのロッテルダムスタディやオーストラリアのブルーマウンテンスタディでは喫煙と網膜動脈径、網膜静脈径に正の相関があることが報告されている。一般に血管径の拡大は脳虚血や循環器疾患、炎症や血管内皮機能不全によってもたらされると考えられているが、喫煙が網膜血管径を拡大させる機序は未だ解明されていない。さらに、網膜血管径の変化と喫煙の本数との関係や禁煙の網膜血管径に対する影響については十分に明らかにされていない。また日本人における喫煙と網膜血管径の関係を調べた報告はない。そこで放射線影響研究所の成人健康調査 (AHS) に 2006 年から 2008 年に参加した 2699 人を対象として、喫煙習慣と網膜血管径の関連について検討した。</p> <p>網膜の循環状態を解析する方法に Color Doppler Imaging や Laser Doppler Velocimetry がある。それらは個々の血管の血流速度や流量を測定できるが、多数の対象者の血流を短時間に測定することができないという欠点がある。一方、眼底写真を解析し網膜血管径を評価する方法は網膜血管の血流速度を直接求めることはできないが、多数の眼底写真から</p>			

データを得ることができるという利点があり、疫学調査で用いられることが多い。米国ウィスコンシン大学で開発された画像解析ソフトは眼底写真から客観的に網膜中心動脈径推定値 (CRAE)、網膜中心静脈径推定値 (CRVE) を求めることができるために、疫学研究の分野で多くの実績がある。無散瞳眼底カメラで撮影された眼底写真をこの画像解析ソフトを用いて解析した。対象者 2699 人のうち 1664 人の眼底写真が解析可能であった。AHS において、1958 年～2008 年の間に定期的に行われた問診あるいは郵送による質問の結果から、その時点での一日当たりの平均喫煙数と禁煙期間を推定した。現在の喫煙本数を非喫煙群、0 本以上 10 本未満、10 本以上 20 本未満、20 本以上のグループに分類した。両眼の血管径の相関および個体間変動を考慮し、一般化推定方程式を用いて関連する因子で調整した上での網膜血管径変化を解析した。眼底写真撮影時にも採血と問診を行った。年齢、白血球数、C 反応性蛋白、性別、血圧、Body mass index、総コレステロール、中性脂肪、被曝放射線量、糖尿病の有無を調整因子とした。

女性の CRVE と喫煙は用量依存的な関係にあり、CRVE は 10 本喫煙する毎に非喫煙群より  $6.9\mu\text{m}$  ずつ太くなることが分かった ( $P=0.001$ )。禁煙期間が長くなるほど網膜静脈径は細くなり、10 年以上禁煙している群では非喫煙群と有意な差がなくなった ( $P=0.23$ )。男性の喫煙群でも非喫煙群と比べ静脈血管径が拡大していたが、統計学的に有意な変動は検出できなかった。

炎症の代表的なマーカーである白血球数や C 反応性蛋白の影響を一般化推定方式、Mixed Model で調整しても喫煙の静脈径への関連が示されたことで、代表的な炎症の経路と異なる機序を介して喫煙が静脈径の拡大に影響したと推測される。今回、喫煙の網膜血管に対する影響は男性より女性に強く現れた。対象者が全体的に高齢者で構成されていた (平均 73.8 歳) こと、女性は一般に加齢による血管壁硬化が遅くなることから男性の方が女性より血管壁硬化が進行していることが原因として考えられた。また 10 年以上の禁煙者の網膜血管径は非喫煙者と同程度であったことから、十分な禁煙期間をとると喫煙の網膜血管径に与える影響が軽減されることがわかった。

以上の結果から、本論文は喫煙と禁煙状態が網膜血管径に及ぼす変化を明らかにした。このことは喫煙が血液循環に及ぼす影響を明らかにする一助となったと考える。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。