

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20242

研究課題名(和文)ドップラーOCTを用いたBRVOの病態解明と新規治療法の確立

研究課題名(英文)Explication of branch retinal vein occlusion and establishment of new drug therapy using Doppler OCT flowmeter

研究代表者

谷 智文(TANI, Tomofumi)

旭川医科大学・大学病院・助教

研究者番号：90466491

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)：TOPCONJAPAN(株)と共同開発したドップラーOCT血流計を用い、以下の基礎および臨床研究を行った。

1) ガラス管とネコを用いた基礎実験(論文1)及び2)臨床研究。健康人を対象にして再現性実験を行った(論文2)。大動脈弁閉鎖不全症を有する大動脈炎症候群患者の血流速度分布(プロファイル)解析(論文3)と網膜静脈分枝閉塞患者の網膜動静脈交叉部前後での静脈循環測定を行った(学会発表1)。

研究成果の概要(英文)：Following basis and clinical study were performed for retinal circulation using Doppler OCT flowmeter developed in conjunction with TOPCON JAPAN Corporation.(1)in vitro in glass capillary and in vivo in anesthetized cats:To make sure of the measurement accuracy of the DOCT flowmeter, we checked the reproducibility experiment of blood velocity of the glass capillary and anesthetized cats.(2)Clinical study:First, we performed a study for check reproducibility and repeatability in human subjects. Second, we evaluated the retinal microcirculation in a patient with Takayasu's arteritis (TA) with aortic valve regurgitation (AR). The study showed for the first time that DOCT flowmeter enables evaluation of an abnormal flow pattern of the retinal blood velocity profile in the retinal arterioles in a patient with TA and AR.In addition, we measured retinal venous circulation at before and after arterio-venous crossing in branch retinal vein occlusion patients.

研究分野：眼科学

キーワード：DOCT血流計 大動脈炎症候群 動静脈交叉部

1. 研究開始当初の背景

(1) 動静脈交叉部における静脈の蛇行により生じる血流の乱流に着目して、これまでにない新しい側面から網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) の病態を解明する目的で本研究を計画した。本研究では我々が開発したドップラー-OCT (OCT: 光干渉断層計) (DOCT) 血流計【特許公開 2013-184018】を用いた。

2. 研究の目的

D-OCT 血流計はこれまで我々が眼循環研究で用いてきたレーザードップラー (LDV) 血流計では測定出来なかった血流の速度分布を横方向および垂直方向に取得でき、これにより局所的な血流速度の分布 (プロファイル: retinal blood velocity profile (RBVP)) を求めることができる。RBVP という新たな指標を用いて世界で初めて動静脈交叉部での静脈の乱流を求め、BRVO の病態を解明することを最終目的とした。

3. 研究の方法

(1) DOCT 血流計の精度検証 (基礎実験)
in vitro (ガラス管内の血流)
() ガラス管内を流れるプリセットされた 1-3 段階の速度 (5-35mm/sec) の血液を D-OCT 血流計で計測した。
() 一定の速度で血管内を流れる赤血球と測定光がなす角度 (ドップラー角度) を約 30 度~90 度の範囲で任意に変化させ、血流量にどのような変化を与えるのかを実験した。

in vivo (全身麻酔下ネコの網膜血流)
全身麻酔下で血圧、眼圧及び眼灌流圧を一定にした猫の網膜血流を測定した。
() 動脈及び静脈でドップラー角度を約 83 度~89 度の間で変化させ、血流量にどのような変化を与えるのかを実験した (n=1)。

() 動脈及び静脈の変動係数 (CV 値) を、同一血管において、DOCT 血流計及び LDV 血流計で測定し、比較した (n=5)。

(2) DOCT 血流計の精度検証 (臨床実験)
DOCT 血流計を用いて、若年健常人 20 名 20 眼の測定を行った。

intraseission repeatability (検者内再現性) の確認
同一の検者が 20 眼の動静脈それぞれを 5 回連続測定し、血流量 (RBF) を測定し、変動係数 (CV%)、級内変動係数 (ICC) を算出し、相関係数と Bland-Altman plot をとった。

intersession reproducibility (他日再

現性) の確認

同一の検者が 20 眼の動静脈それぞれを 3 回連続測定し、RBF を同日、他日で 2 日間測定し ICC を算出し、相関係数と Bland-Altman plot をとった。

interobserver reproducibility の確認
2 人の検者が 20 眼の動静脈を 3 回連続測定し、RBF を同日、他日で 2 日間測定し、CV%、ICC を算出し、相関係数と Bland-Altman plot をとった。

LDV 血流計との比較

DOCT 血流計を用いて、若年健常人 20 名 20 眼の動脈測定を行い、LDV と比較し相関係数をとった。

(3) DOCT 血流計による RBVP 解析を用いた臨床研究
大動脈弁閉鎖不全症を有する大動脈炎症候群患者の網膜循環測定を行い、1 心拍中の収縮期、拡張期それぞれの RBVP 解析を行った。

(4) DOCT 血流計による BRVO 交叉部前後での静脈循環測定研究
BRVO 患者群 (N=24) と年齢をマッチさせた健常人 (Control 群 (N=28)) の動静脈交叉部前後 (交叉部より 100 μ m) での、静脈血流測定を行った。プロファイル画像から得られた最大血流速度 (Vmax) とその時の平均血流速度 (Vaverage) の比率 (Vmax/Vaverage) を算出し、1 心拍中全ての比率の平均値をとり、Control 群と BRVO 群で比較した。

4. 研究成果

(1) DOCT 血流計の精度検証 (基礎実験)
in vitro (ガラス管内の血流)
() プリセットされた血流速度の増加に伴い、D-OCT 血流計で測定された血流速度はリニアに増加し、さらにプリセットされた血流速度とほぼ同程度であった (論文 1)。
(ii) 約 30 度~85 度の間では、血流量はほぼ一定であったが、86 度以上では、血流量は増加し、85 度以内での計測が望ましいことが分かった (論文 1)。

in vivo (全身麻酔下ネコの網膜血流)
() ドップラー角度が約 86 度以下では血流量は変化せず、86 度以下での計測が望ましいことが分かった (論文 1)。

() LDV 血流計の CV% は、平均で動脈 7.7 \pm 6.4%、静脈 9.5 \pm 4.9%、一方 D-OCT 血流計は、平均で動脈 9.1 \pm 4.4%、静脈 12.4 \pm 5.4% と同程度であった (論文 1)。

これらの基礎研究により、DOCT 血流計の測定精度が優れており、かつドップラー角度が適

切な範囲内に収まることが測定に重要であることが分かった。

(2) intraseission repeatability
動脈での RBF の CV 値、ICC はそれぞれ 6.0% ± 3.4%、0.994 といずれも安定した値を得た。静脈での CV 値、ICC はそれぞれ 8.8% ± 5.1%、0.944 といずれも安定した値を得た(論文 2)。

intersession reproducibility
動脈 静脈での RBF の ICC はそれぞれ 0.980/0.982、相関係数は $r=0.92/0.98$ (いずれも $P<0.0001$)であり、Blant-Altman plot においても、2 日間の比較においてほとんどの値が同等(±2SD 以内)であった(論文 2)。

interobserver reproducibility
動脈 静脈での RBF の ICC はそれぞれ 0.993/0.990、相関係数は $r=0.99/0.99$ (いずれも $P<0.0001$)であり、Blant-Altman plot においても、2 日間の比較においてほとんどの値が同等(±2SD 以内)であった(論文 2)。

LDV 血流計との比較
DOCT 血流計の RBF は $9.8 \pm 4.0 \mu\text{L}/\text{min}$ であり、LDV 血流計では $10.8 \pm 3.0 \mu\text{L}/\text{min}$ と同等 (pared t-test にて $P=0.35$) であり、相関係数は $R=0.76$ 、 $P<0.001$ と強い正の相関を認めた(論文 2)。

これらの臨床研究により、DOCT 血流計の測定精度が人眼においても優れていることが分かった。

(3) DOCT 血流計による RBVP 解析を用いた臨床研究
大動脈弁閉鎖不全症を有する大動脈炎症候群患者の網膜動脈循環測定を行い、収縮期、拡張期それぞれの RBVP 解析を行った。収縮期では層流であったが、拡張期は血流速度が極端に低下し、層流状態ではなかった。この研究は、眼循環障害疾患において、初めて RBVP に異常が検出された症例となった(論文 3)。

(4) DOCT 血流計による BRVO 交叉部前後での静脈循環測定研究
 $V_{\text{max}}/V_{\text{average}}$ は、交叉前で 1.85 ± 0.22 (Control 群)、 1.83 ± 0.29 (BRVO 群)であり、差はなかった(Student t-test にて $P=0.80$)。交叉後でも 1.81 ± 0.39 (Control 群)、 1.82 ± 0.25 (BRVO 群)であり、差はなかった(Student t-test にて $P=0.49$)。この報告は BRVO 患者の交叉部前後の静脈血流測定を初めて行った研究であったが、前後では乱流を認めることは無かった(学会発表 1)。今後は交叉部直下での静脈血流測定をできるように測定プログラムを発展させる予定である。

< 引用文献 >

論文 1

Nagaoka T, Tani T, Song YS, Akiba M and Yoshida A, et al.
Evaluation of retinal circulation using segmental-scanning doppler optical coherence tomography in anesthetized cats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:2936-2941.

論文 2

Tani T, Song YS, Akiba M and Yoshida A, et al.
Repeatability and Reproducibility of Retinal Blood Flow Measurement Using a Doppler Optical Coherence Tomography Flowmeter in Healthy Subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. in press

論文 3

Tani T, Takahashi A and Yoshida A, et al
Abnormality of retinal arterial velocity profiles using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography in a case of Takayasu's arteritis with aortic regurgitation. American journal of ophthalmology case reports. April 2017, Volume 5, Pages 134-136

学会発表 1

第 119 回日本眼科学会総会 ランチョンセミナー
-OCT の新たな未来、ドップラ OCT による眼底血流計測の臨床診断-

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

谷 智文、宋 勇錫、善岡尊文、石羽澤明弘、大前恒明、秋葉正博、吉田晃敏、
Repeatability and Reproducibility of Retinal Blood Flow Measurement Using a Doppler Optical Coherence Tomography Flowmeter in Healthy Subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci、査読有、in press

谷 智文、高橋淳士、長岡泰治、吉田晃敏、
Abnormality of retinal arterial velocity profiles using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography in a case of Takayasu's arteritis with aortic regurgitation. American journal of ophthalmology case reports. 査読有、5 巻、2017、pp.134-136
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc

.2016.12.020

長岡泰治、谷 智文、宋 勇錫、
石羽澤明弘、中林征吾、秋葉正博、
吉田晃敏、Evaluation of retinal
circulation using segmental-scanning
doppler optical coherence tomography
in anesthetized cats. Invest
Ophthalmol Vis Sci、査読有、57 卷、2016、
pp.2936-2941
DOI:10.1167/iovs.15-18303

旭川医科大学・医学部・診療助教
研究者番号: 90466491

〔学会発表〕(計3件)

谷 智文、Analysis of retinal venous
pulsation using fourier-domain Doppler
optical coherence tomography in
patients with central retinal vein
occlusion、The Annual Meeting of the
Association for Research in Vision and
Ophthalmology、2016 年 5 月 4 日、
Seattle(USA)

谷 智文、Analysis of retinal blood
flow velocity profiles using spectral
domain doppler optical coherence
tomography in a patient with Takayasu's
arteritis、The Annual Meeting of the
Association for Research in Vision and
Ophthalmology、2015 年 5 月 4 日、Denver
(USA)

谷 智文、ドップラ OCT による眼循環障害
疾患における網膜循環評価。(ランチョンセミ
ナー26, OCT の新たな未来、ドップラ OCT
による眼底血流計測の臨床診断)、第 119
回日本眼科学会総会、札幌、2015.4.16

〔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〕

旭川医科大学眼科学教室ホームページ
http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/ophtha/member/nagaoka_t.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

谷 智文(TANI, Tomofumi)