

令和元年6月5日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11275

研究課題名(和文)眼底循環検査を用いた動脈硬化の把握

研究課題名(英文) Evaluation of atherosclerosis using novel ocular-microcirculation system.

研究代表者

柴友明 (SHIBA, Tomoaki)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：40408810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：1. 白色家兎における、新規眼底循環測定系であるレーザースペックルフローグラフィ(LSFG)を用いた眼循環、全身循環同時測定系の確立に成功した。  
2. 人間ドックへのLSFG導入により、全身一眼循環血流動態には血圧測定値と乖離した性差があること、加齢により年代別に変化が生じていることを多数例で確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白色家兎を用いた眼循環-全身循環同時測定系を確立した。これにより種々の薬剤の全身循環への詳細な検討や、全身血管病の眼循環への影響をリアルタイムで観察することが可能となった。  
人間ドック研究での眼循環に対する性差、加齢の影響が解明されつつ、今後網膜血管病の病態解明において一助となる。

研究成果の概要(英文)：We successfully demonstrated a real-time evaluation system for systemic-ocular microcirculation using LSFG in white rabbits. We conducted the present study to evaluate the influences of age and gender differences on the pulse waveform in the optic nerve head using LSFG in numerous healthy subjects and results show that the pulse waveform parameter in the ONH shown by LSFG differs between the genders and undergoes chronological changes that are different in part from the chronological changes in blood pressure.

研究分野：眼科学

キーワード：眼循環

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化に起因する大血管機能障害・形態変化は脳・心血管病の重要な予測因子である。レーザースペックル・フローグラフィ（LSFG）は眼底血流を再現性良好に定量する新規の機器である。我々は眼底血流の測定により血管機能障害・臓器障害を把握し得ることを世界に先駆けて報告した。即ち眼底血流という機能解析により全身の動脈硬化病態を新たな視点から把握できる可能性がある。

2. 研究の目的

眼底血流が反映する血管機能・形態変化のなかで、脳・心血管病の危険因子となる種々の動脈硬化病態における臨床的意義を解明し、今後高齢化社会で増加が懸念される動脈硬化に起因する脳・心血管病のリスクを眼底血流で簡便に把握することで、我々眼科医が全身管理に貢献する新しい医療展開を提供し、更に動物モデルを用いて測定系の正当性を確認することにある。

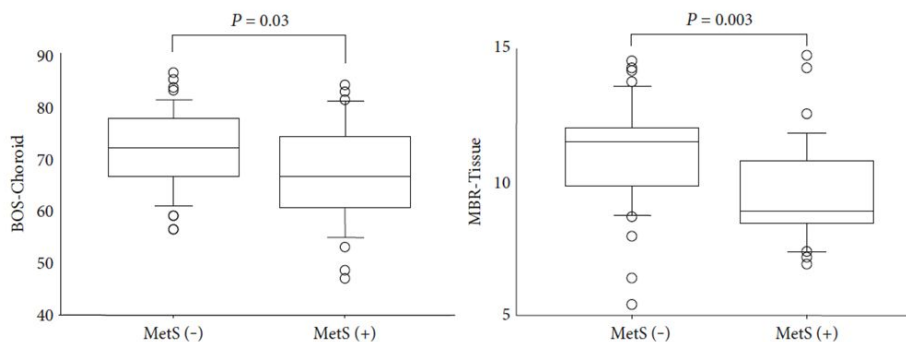
3. 研究の方法

申請者らはこれまで全身疾患と眼底血流の関係に注目し、LSFG における血流波形解析法を用いて全身の動脈硬化評価を定量的に行い、このシステムが大血管機能・形態変化を反映している可能性を検討してきた。今回の研究期間では以下についての検討を行った。

- (1) 研究開始時、250例に対し、東邦大学医療センター佐倉病医院循環器センターで入院した症例に対し説明書を配布、インフォームド・コンセントを行い、LSFGを用いた眼底循環検査を行なったデータが存在した。本症例における眼血流波形解析を行い、生化学・生理学的データとの関連を検討した。
- (2) 白色家兎を用いた、全身 眼循環リアルタイム測定系の開発。
- (3) 健診システム(人間ドック)へのLSFGの導入。健診システムにLSFGを導入することで、多数例で性差別な経時的な波形解析項目の特徴を検討した。

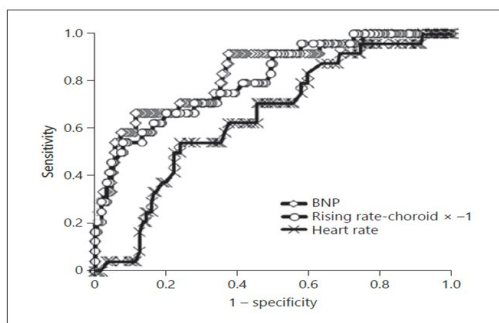
4. 研究成果

(1)メタボリック症候群が眼血流に与える影響：蓄積症例のうち、詳細なメタボリック症候群の診断を行うことができた76症例でメタボリック症候群(+)32症例、(-)44症例で眼血流の検討を行った。結果、視神経乳頭の組織血流及び波形解析項目であるBlowout scoreがメタボリック症候群(+)で低下することが明確になった。

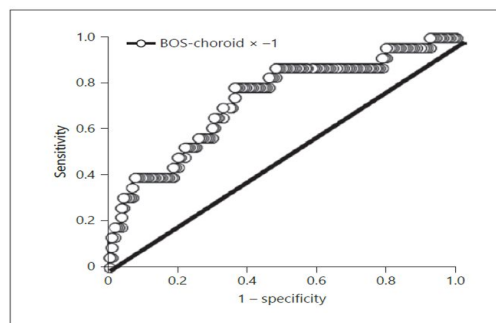


The value of blowout score- (BOS-) Choroid and mean blur rate- (MBR-) Tissue in the optic nerve head in the patients with and without metabolic syndrome. Statistical differences between groups were calculated by unpaired t-test.

(2)無症候性左心室拡張障害、収縮障害との関連性。蓄積症例で心臓超音波検査を基に左心室収縮障害(+/-)左心室拡張障害(+/-)に分け、眼血流波形に診断能力を検討した。結果、波形解析項目であるRising rateはbrain natriuretic peptideと同等の左心室収縮障害の診断能力を有し、Blowout scoreは左心室拡張障害の独立した因子であることが明確になった。



ROC curves for discriminating the probability of LV systolic dysfunction based on BNP, rising rate-choroid, and heart rate. The curves show the fraction of true-positive results (sensitivity) and false-positive results (1 - specificity) for various cutoff levels for each parameter.



ROC curves for discriminating the probability of LV diastolic dysfunction without LV systolic dysfunction based on BOS-choroid and total cholesterol. The curves show the fraction of true-positive results (sensitivity) and false-positive results (1 - specificity) for various cutoff levels for each parameter.

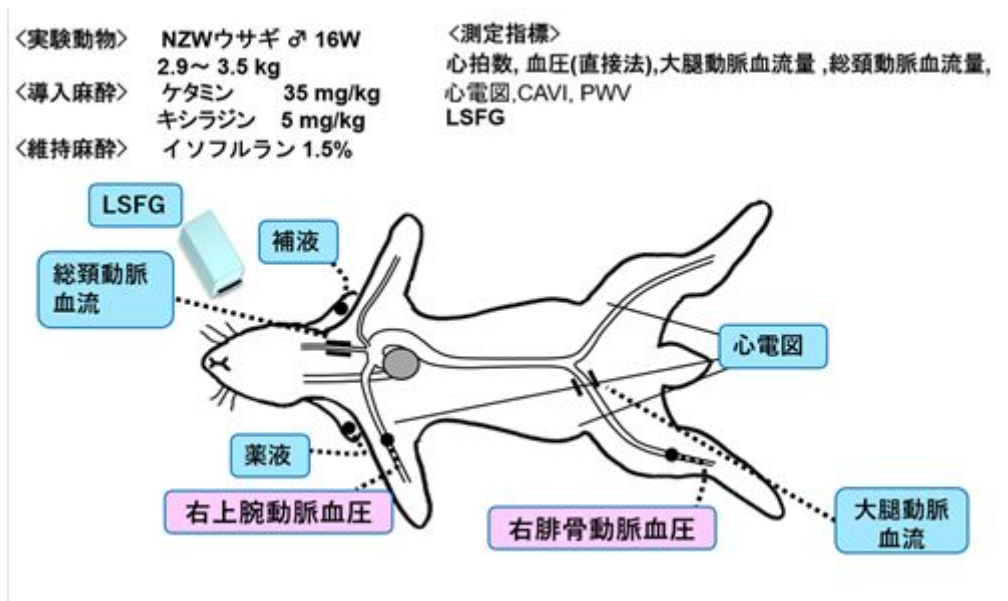
Area under the ROC analysis investigating cutoff levels for LV systolic and diastolic dysfunction

Variable	Cutoff	Sensitivity, %	Specificity, %	AUC
<i>LV systolic dysfunction</i> <sup>a</sup> (+ = 24, - = 176)				
BNP	95.1	67	89	0.83
Rising rate-choroid	11.9	67	80	0.81
Heart rate	73.2	54	76	0.65
<i>LV diastolic dysfunction</i> <sup>b</sup> (+ = 23, - = 153)				
BOS-choroid	65.6	78	64	0.73

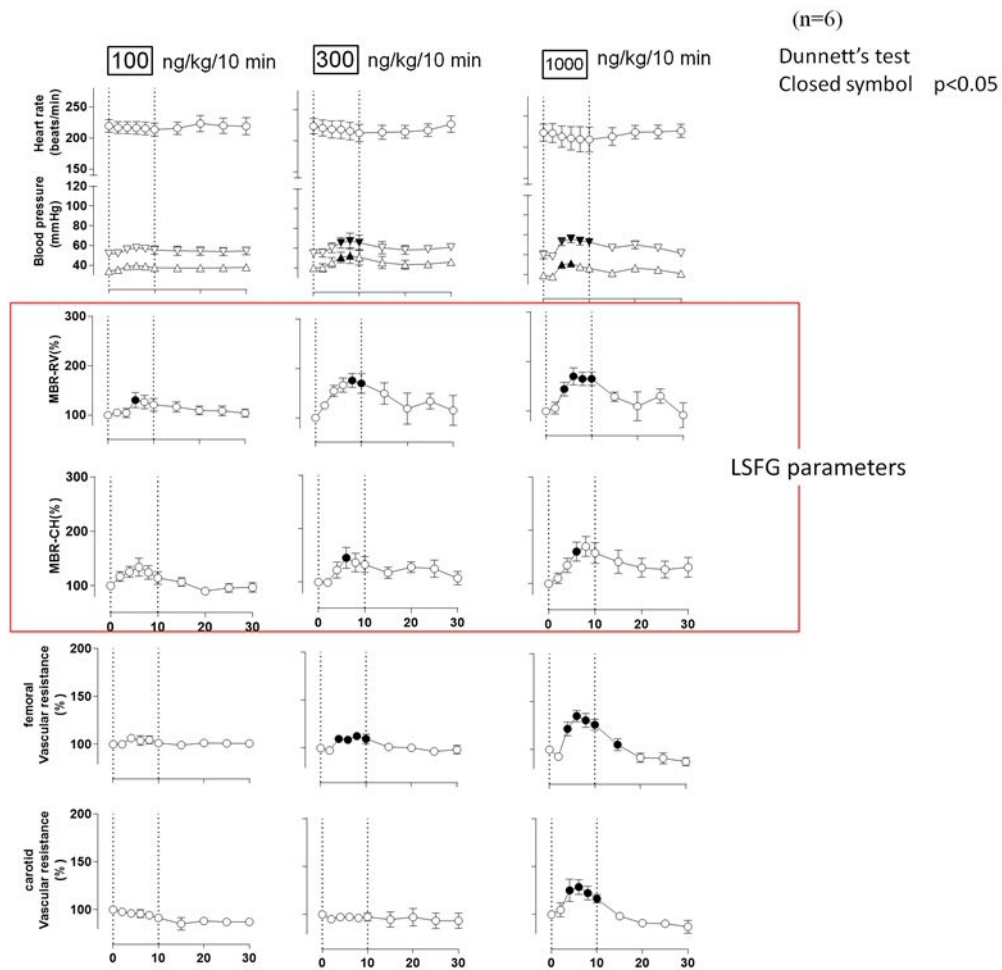
<sup>a</sup> Defined as an LV ejection fraction <50%. <sup>b</sup> Defined as an E/e' ratio ≥15 and an e' velocity <10 cm/s without LV systolic dysfunction.

(3) 白色家兎を用いた、全身 眼循環リアルタイム測定系の開発。

全身循環：血圧測定（直接法）、腓骨動脈血圧・上腕動脈血圧；心電図；レーザードップラ法を用いた総頸動脈血流・大腿動脈血流量；Cardio Ankle Vascular Index(CAVI)；脈波伝播速度（PWV）と眼循環（LSFG）を同時測定する系を開発した。初回研究として、アドレナリン受容体刺激に対する眼 全身循環動態の検討を行った。評価項目として、LSFG における眼血流指標である mean blur rate (MBR) を網膜血管、脈絡膜血管領域で測定した。

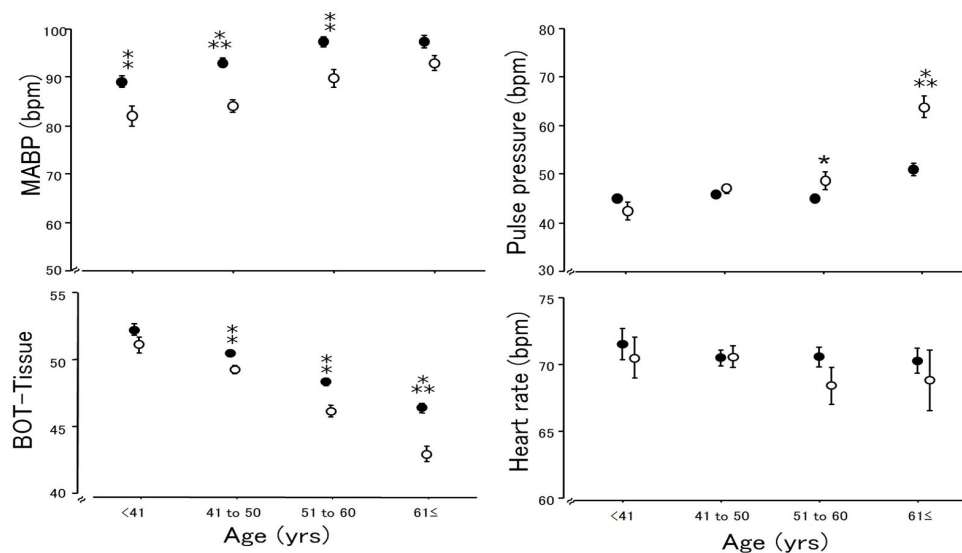


MBR の網膜血管領域における変動率は 2.91%、脈絡膜血管領域では 5.15%と再現性は良好であった。また、アドレナリン全身負荷により、血圧の上昇と関連して眼血流が増加することが明確になった。



#### (4) 健診システムへのLSFG導入

LSFGを健診システムに導入し、1000例の症例で波形解析の経時的変化、男女差を明確にした。健常人を抽出し、男性701例、50.0±9.1歳、女性207例、49.8±9.5歳、p=0.76で検討を行った。結果、波形解析項目Blowout score、Blowout timeは有意に女性で低く、Acceleration time indexは女性で高値であった。加齢に対しては視神経乳頭組織領域におけるBlowout timeがもっとも強い相関を示した。多変量解析の結果Blowout time視神経乳頭組織領域における独立した寄与因子として性差(男性=1、女性=0: =0.10)、加齢(=-0.39)、心拍数(=-0.48)、平均血圧(=-0.23)、脈圧(=-0.08)、屈折値(=-0.08)と推定糸球体濾過量(=-0.06)が選択された。



以上に健常人の検討により、眼脈波には明らかな血圧値と乖離した男女差が存在し、末梢血管抵抗を表す Blowout time は 41 歳以上で女性が低く、このことは女性では末梢血管抵抗が高い可能性を示す。

BOT=Blowout time、MABP=mean arterial blood pressure

#### 引用文献

Shiba T、Takahashi M、Matsumoto T、Hori Y、Relationship between Metabolic Syndrome and Ocular Microcirculation Shown by Laser Speckle Flowgraphy in a Hospital Setting Devoted to Sleep Apnea Syndrome Diagnostics、Journal of Diabetes Research、2017、2017:3141678

Shiba T、Takahashi M、Matsumoto T、Hori Y、Pulse Waveform Analysis in Ocular Microcirculation by Laser Speckle Flowgraphy in Patients with Left Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction、Journal of Vascular Research、55、2018、329-337

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

Shiba T、Takahashi M、Matsumoto T、Hori Y、Pulse Waveform Analysis in Ocular Microcirculation by Laser Speckle Flowgraphy in Patients with Left Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction、Journal of Vascular Research、査読あり、55、2018、329-337

DOI: 10.1159/000494066

Shiba T、Takahashi M、Shiba C、Matsumoto T、Hori Y、The relationships between the pulsatile flow form of ocular microcirculation by laser speckle flowgraphy and the left ventricular end-diastolic pressure and mass、The International Journal of Cardiovascular Imaging、査読あり、2018、34、1715-1723

DOI: 10.1007/s10554-018-1388-z

Shiba T、Takahashi M、Matsumoto T、Hori Y、Relationship between Metabolic Syndrome and Ocular Microcirculation Shown by Laser Speckle Flowgraphy in a Hospital Setting Devoted to Sleep Apnea Syndrome Diagnostics、Journal of Diabetes Research、査読あり、2017、2017:3141678

DOI: 10.1155/2017/3141678

Shiba T、Takahashi M、Matsumoto T、Shirai K、Hori Y、Arterial stiffness shown by the cardio-ankle vascular index is an important contributor to optic nerve head microcirculation、Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology、査読あり、2017、255、99-105

DOI: 10.1007/s00417-016-3521-9

### 〔学会発表〕(計 1 件)

Tomoaki Shiba、Pulse waveform analysis of ocular microcirculation can detect left ventricular diastolic and systolic dysfunction、American Academy of Ophthalmology annual meeting 2017、Chicago

### 〔図書〕(計 0 件)

### 〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

ホームページ等;なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:高橋 真生

ローマ字氏名:(TAKAHASHI,Mao)

所属研究機関名:東邦大学

部局名:医学部

職名:講師

研究者番号(8桁):00408783

### 研究分担者

研究分担者氏名:松本 直

ローマ字氏名:(MATSUMOTO,Tadashi)

所属研究機関名:東邦大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：60385888

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。