

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18867

研究課題名（和文）ドップラ光干渉断層計網膜血流計による大動脈弁狭窄症の新たなスクリーニング法の確立

研究課題名（英文）A new screening method for aortic stenosis by Doppler OCT

研究代表者

宋 勇錫（Song, Youngseok）

旭川医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号：00726341

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ドップラ網膜血流計を用いることで、網膜血流（網膜血管の内腔を流れる血流速度および血流量の絶対値）を測定することができる。さらに、網膜血流を測定することで、網膜血流速度波形（網膜血流波形）を得ることができる。今回の一連の研究により我々は、網膜血流波形を解析することで、そのパラメーターの一部が全身の動脈硬化度を反映することを明らかにした。動脈硬化は心疾患や脳血管疾患など様々な全身疾患の根底にある病態である。本研究により、網膜血流の測定が、動脈硬化のスクリーニング検査として有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DOCT flowmeterを用いた網膜血流測定が動脈硬化のスクリーニング検査として有用である可能性がある。本測定は簡便であり（測定時間3秒以内）、今後の更なる研究、臨床応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Doppler Optical coherence tomography flow meter (DOCT flowmeter) measures several retinal blood flow parameters including retinal blood velocity and the amount of retinal blood flow). The retinal blood flow parameters provide retinal blood flow waveform (RBF waveform). Our studies have revealed that the RBF waveform reflects the conditions of arteriosclerosis both in the healthy subjects and the patients with hypertension, suggesting that the retinal blood flow measured by DOCT flowmeter can be used for screenings of several systemic diseases related to arteriosclerosis.

研究分野：網膜循環

キーワード：網膜循環 網膜血流 ドップラ 光干渉断層計 OCT

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化とは、高血圧などの生活習慣病が原因となり動脈壁にコレステロールが沈着し、動脈の弾性が失われ全身の血流が悪くなる状態である。動脈硬化は脳心血管疾患や全死亡の独立したリスク因子であると知られている。動脈硬化を評価する方法として、脈波伝播速度の原理を応用した心臓足首血管指数 (CAVI) が日常の動脈硬化診療や健康診断の場で使用されているが、上肢及び下肢の動脈狭窄で不正確になり、被験者は仰臥位をとる必要があり検査に時間がかかるという問題点がある。

眼は外界から肉眼で観察可能な動脈を有する唯一の末梢臓器であり、網膜血管は以前から全身の動脈硬化を反映すると言われている。眼底写真を撮影して全身の動脈硬化性変化を推定する Scheie 分類が主に健康診断の場で行われているが、評価者が血管の外見を定性的に評価したものであり、定量的かつその機能を評価することは出来なかった。我々は眼科の日常診療で用いられている従来の眼底光干渉断層計を改良し、ドップラーの原理を応用し血流速度波形を短時間で取得できるドップラー光干渉断層血流計 (DOCT) を開発した。

2. 研究の目的

DOCT で網膜動脈の血流速度波形を取得し、動脈硬化の指標である CAVI、年齢、血圧と関連のある網膜血流波形成分を抽出すること。

3. 研究の方法

興部町及び留萌町の一般健康診断に来訪した 66 名 66 眼 (男性 17 名、女性 49 名、中央値 63 歳 ; 21 歳 ~ 83 歳)。眼疾患が無く、高血圧以外の全身疾患が無い人を対象とした。

2、測定原理と測定方法

DOCT は従来の市販化されている眼底光干渉断層計 (3D OCT-1, Maestro, Topcon) を改良した装置である。視神経乳頭から一定距離離れており比較的直線の網膜動脈を選択し、同じ動脈上で 2 か所のスキャンを同時に行う。1 秒間に 90 フレーム (2 か所で 45 フレームずつ) の測定を 2 秒間以上 (1 心拍分以上) 行い、その差分から網膜動脈血流のドップラー信号を得て、1 心拍分以上の血流の速度波形を取得する。また測定時の網膜血管へのフォーカスやトラッキングは自動で行われるよう設定しており、高い再現性があることが確認されている。また速度波形取得のためにドップラー角度を自動で計算しているが、角度が 90 度近くになるとドップラー信号が得られなく不正確になってしまうため、85 度以下となる測定値を採用した。

2020 年 1 月から 2020 年 11 月に行われた興部町及び留萌町の一般健康診断の場で、眼疾患が無く高血圧以外の全身疾患が無い人を対象に、眼圧、血圧、CAVI 検査、DOCT 検査を行った。網膜動脈は、視神経乳頭から 1 乳頭径以上離れており比較的直線の耳側網膜動脈を選択した。

3、速度波形の評価方法

得られた網膜動脈の 1 心拍分の血流速度波形を抽出し、縦軸を速度 (0 ~ 1)、横軸を時間 (0 ~ 100) に標準化した波形を作成し、その波形を分解し時間と波形下面積について各種パラメータを設定した。速度波形は最高速度になる時点を境に、大きく前半 (主に収縮期前半) の速度が上昇している波形と後半 (主に拡張期) の速度が低下している部分に分け

た。時間パラメータについては上昇波形の時間 (upstroke time) と下降波形の時間 (downstroke time) 面積パラメータとして上昇波形下面積 (area elevation) 下降波形下面積 (area declination) とそれぞれ定義した。さらに細かく時間パラメータ(T1 ~ T4)と面積パラメータ(A1 ~ A4)と定義し、各パラメータと全身動脈硬化の指標である CAVI 及び年齢との相関をピアソンの相関係数を算出し評価した。相関の強かったパラメータに関して、ステップワイズ法を用いて、多変量線形回帰分析を行った。

4 . 研究成果

1 , 各パラメータと年齢及び CAVI の単相関

血圧を補正した状態で、上昇波形に関連するパラメータ (upstroke time、area elevation、T1、T2、A1、A2) は年齢及び CAVI と正の相関を示した。特に upstroke time は年齢と強い相関($r = 0.497, P < .001$)を示した。一方で、下降波形に関連するパラメータ (downstroke time、area declination、T3、T4、A3、A4) は年齢及び CAVI と負の相関を示した。特に area declination は年齢($r = -0.682, P < .001$)及び CAVI($r = -0.601, P < .001$)と強い負の相関を示した。速度波形の前半 (上昇波形) では最高速度に達するまでの時間 (upstroke time) が、速度波形の後半 (下降波形) ではその下の面積 (area declination) が動脈硬化性変化を反映する可能性が示唆された。

2 , 多変量解析

単相関で強い相関を示した upstroke time と area declination について、ステップワイズ法を用いて多変量線形回帰解析を行った。年齢、CAVI、収縮期血圧、性別を説明変数として、upstroke time は年齢と血圧に相関を示した、一方で area declination は年齢と CAVI に相関を示した。

3 , 波形の特徴について

若年 (21 ~ 44 歳) 中間 (45 ~ 65 歳) 高齢 (66 ~ 83 歳) と年齢ごとに波形を観察すると、若年の波形には大動脈弁閉鎖に伴って生じると考えられる dicrotic notch が高頻度で観察され、年齢が上がると共に消失する傾向があった (若年, 12/17; 中間, 11/21; 高齢, 4/28; $p = < .001$)。

<引用文献>

1. Wong TY, Klein R, Couper DJ et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*. 2001;358(9288):1134-1140.
2. Dąbrowska E, Harazny JM, Miskowska-Nagórna E et al. Aortic stiffness is not only associated with structural but also functional parameters of retinal microcirculation. *Microvasc Res*. 2020;129:103974.
3. Buus CL, Pourageaud F, Fazzi GE, Janssen G, Mulvany MJ, De Mey JG. Smooth muscle cell changes during flow-related remodeling of rat mesenteric resistance arteries. *Circ Res*. 2001;89(2):180-186.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Abe Tsubasa, Yoshioka Takafumi, Song Youngseok, Tani Tomofumi, Kawai Motofumi, Omae Tsuneaki, Takahashi Kengo, Takizawa Yoshitaka, Ro-Mase Tomoko, Ishiko Satoshi, Minamide Kana, Sakai Jun, Akiba Masahiro, Hashimoto Yohei, Yoshida Akitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Glaucoma Diagnostic Performance of Retinal Blood Flow Measurement With Doppler Optical Coherence Tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 11~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.11.10.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshitaka Takizawa, Youngseok Song, Tomofumi Tani, Takafumi Yoshioka, Kengo Takahashi, Tsubasa Abe, Tomoko Ro-Mase, Satoshi Ishiko, Jun Sakai, Kana Minamide, Masahiro Akiba, Takamitsu Tatsukawa, Nobuyoshi Azuma, Akitoshi Yoshida	4. 巻 25
2. 論文標題 Retinal Blood Velocity Waveform Characteristics With Aging and Arterial Stiffening in Hypertensive and Normotensive Subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol .	6. 最初と最後の頁 1;10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.13.25	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuneaki Omae, Youngseok Song, Takafumi Yoshioka, Tomofumi Tani, Akitoshi Yoshida	4. 巻 7
2. 論文標題 Effect of insulin treatment on pulsatility ratio and resistance index of the retinal artery in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254980	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshioka T, Song YS*, Kawai M, Tani T, Takahashi K, Ishiko S, Lavinsky F, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS, Yoshida A.	4. 巻 105(1)
2. 論文標題 Retinal Blood Flow Reduction in Normal-Tension Glaucoma With Single-Hemifield Damage by Doppler Optical Coherence Tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 124-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2019-315616	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada T, Song YS*, Oomae T, Sogawa K, Yoshioka T, Nakabayashi S, Takahashi K, Tani T, Ishibazawa A, Ishiko S, Yoshida A	4. 巻 7;61(2)
2. 論文標題 Retinal Blood Flow Changes in a Feline Retinal Vein Occlusion Model: Doppler Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.2.34	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Song YS*, Sogawa K, Yoshioka T, Tani T, Ishiko S, Yoshida A	4. 巻 13;9(6)
2. 論文標題 Deterioration of Retinal Blood Flow Parameters in Branch Retinal Vein Occlusion Measured by Doppler Optical Coherence Tomography Flowmeter.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Clin. Med	6. 最初と最後の頁 1847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9061847	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshioka Takafumi, Song Youngseok, Kawai Motofumi, Tani Tomofumi, Takahashi Kengo, Ishiko Satoshi, Lavinsky Fabio, Wollstein Gadi, Ishikawa Hiroshi, Schuman Joel S, Yoshida Akitoshi	4. 巻 Epub ahead
2. 論文標題 Retinal blood flow reduction in normal-tension glaucoma with single-hemifield damage by Doppler optical coherence tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 Epub ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2019-315616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada Takanari, Song Youngseok, Oomae Tsuneaki, Sogawa Kenji, Yoshioka Takafumi, Nakabayashi Seigo, Takahashi Kengo, Tani Tomofumi, Ishibazawa Akihiro, Ishiko Satoshi, Yoshida Akitoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Longitudinal Changes in Retinal Blood Flow in a Feline Retinal Vein Occlusion Model as Measured by Doppler Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 34 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.2.34	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 瀧澤嘉孝、宋勇錫、善岡尊文、高橋賢伍、阿部翼、東信良、吉田晃敏
2. 発表標題 Resistance Index of Retinal Blood Flow from Doppler Optical Coherence Tomography Flowmeter is Associated with Cardio-Ankle Vascular Index
3. 学会等名 世界眼循環学会（IOCS）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Youngseok Song
2. 発表標題 Retinal Imaging in the Future -Doppler OCT-
3. 学会等名 Asia Pacific Vitreo Retina Society（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanari Wada,1 Youngseok Song,1,2,3 Tsuneaki Omae,1 Kenji Sogawa,1 Takafumi Yoshioka,1 Seigo Nakabayashi,1 Kengo Takahashi,1 Tomofumi Tani,1 Akihiro Ishibazawa,1 Satoshi Ishiko,1 Yasuo Yanagi1,2,3 and Akitoshi Yoshida1
2. 発表標題 Longitudinal Changes in Retinal Blood Flow in a Feline Retinal Vein Occlusion Model as Measured by Doppler Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Youngseok Song, MD, PhD; Takafumi Yoshioka, MD, PhD; Kengo Takahashi, MD, PhD; Tomofumi Tani, MD, PhD; Masahiro Akiba, PhD; Jun Sakai; Shunsuke Nakamura; Kana Minamide, DVM; Satoshi Ishiko, MD, PhD; Yasuo Yanagi, MD, PhD; Akitoshi Yoshida, MD, PhD
2. 発表標題 Retinal Blood Flow Measurements by Doppler Optical Coherence Tomography Flowmeter Can Reflect Condition of Aortic Stenosis
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akitoshi Yoshida, MD, PhD, Youngseok Song, MD, PhD; Takafumi Yoshioka, MD, PhD; Kengo Takahashi, MD; Masataka Muroho, MD; Tomofumi Tani, MD, PhD; Yasuo Yanagi, MD, PhD
2. 発表標題 Novel Screening Method for Arteriosclerosis by Measurement of Retinal Blood Flow: Automated-Doppler Optical Coherence Tomography Flowmeter
3. 学会等名 The Retina Society
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 血流解析装置、眼科装置、血流解析方法、及びプログラム	発明者 2020	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-025971	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関