

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560396

研究課題名(和文) スマートフォンを用いて動脈硬化を評価する試み

研究課題名(英文) Searching for a simple assessment of vessel sclerosis by using smartphone

研究代表者

林 直亨 (HAYASHI, Naoyuki)

東京工業大学・社会理工学研究科・教授

研究者番号：80273720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：眼底は、身体内で唯一非侵襲的に直接観察可能な動脈・血管を含んでいる。本研究では、簡便に眼底の血管や血流を記録して、血管の硬化を判定する手法を探索した。スマートフォンを用いる最も簡易な解析は困難であることが分かった。一方、レーザースペックル血流計を用いて眼底血管を撮影し、血流波形を解析したところ、加齢に伴い血流波形が変化することが示された。また、動脈硬化の標準的な指標である頸動脈内膜中膜複合体厚との相関関係も観察された。これらのことから、眼底の血流を記録することによって、加齢に伴う血管の硬化が判定できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The eyeground is the single place where we directly observe vessels and arteries, in our body. In this study, we tested a feasibility of a method for easily recording ocular vessels and blood flow and for estimating vascular sclerosis. We found difficulty in the easiest way to record ocular vessels by using smartphones. Then we recorded ocular blood flow by laser speckle flowgraphy, and calculated the half value width in a single beat, i.e. BOT. We found a significant effect of ageing on BOT in ocular vessels, and a significant correlation between BOT and IMT, which is the golden-standard method for estimating arteriosclerosis. These results implied that an observation of ocular blood flow can provide us information on vessel sclerosis induced by ageing.

研究分野：生理学，応用生理学，運動生理学

キーワード：眼底血流 動脈硬化 波形分析

1. 研究開始当初の背景

眼底は、身体内で唯一非侵襲的に直接観察可能な動脈・血管を含んでおり、眼底鏡による網膜動脈走行の様態観察から動脈硬化が判定されてきた。ただし、眼底鏡を用いての診断には医師の豊富な経験が必要となる。

一方、網膜動脈の硬化は視力の低下に関連することから、網膜動脈硬化度の早期発見は重要である。硬化した網膜動脈は破損しやすく、破損すれば網膜上への血液滲出や網膜への血流不足を起こし、視野欠損や失明の原因となる。加えて、失明の原因として最多である緑内障患者の6割は、網膜動脈の硬化が関与している。したがって、眼底観察はより簡易であることが望ましく、そこから網膜動脈の硬化度を客観的に評価する指標の提案が求められる。

そこで、携帯電話 iPhone に比較的安価なレンズを取り付けることで眼底画像記録を容易にするアプリケーション「iExaminer」と、血管の閉塞や狭窄、新生に伴う血管走行の複雑さを数値化するフラクタル解析に着目した。簡易に撮影した網膜動脈走行の複雑さを動脈硬化の客観的な指標として算出できれば、より簡便で有用な網膜動脈の硬化指標を提案できる。さらに、全身の動脈硬化指標の主流である頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)や血流依存性血管拡張反応(FMD)などとの関連が認められれば、簡易な眼底観察だけでなく、全身血管の動脈硬化が判定可能となる。

全身血管の動脈硬化および視覚機能維持という2つの観点から、網膜動脈の硬化を早期に発見する新しい判定法開発の重要性は極めて高い。

2. 研究の目的

我々は、眼底観察の有用性および適用範囲の拡大を目指して、iExaminer で記録した眼底画像から網膜動脈走行をフラクタル解析し、網膜動脈硬化の容易かつ適切な判定法を探索する。また、iExaminer を用いた判定が、眼底血管以外にも適用可能であるかを、若齢者と高齢者とを比較して、明らかにすることを目的とする。そのため、動脈硬化の信頼できる評価値である IMT と眼底画像から算出した評価値との関連について検討した。

また、上記のような簡便な検査手法の開発が順調に進捗しない際のバックアッププロトコルとして、眼底血管測定から比較的簡便に求めることのできる各種指標(方法に口述する CO₂ 反応性および blowout time) と IMT との関連を同時に検討した。

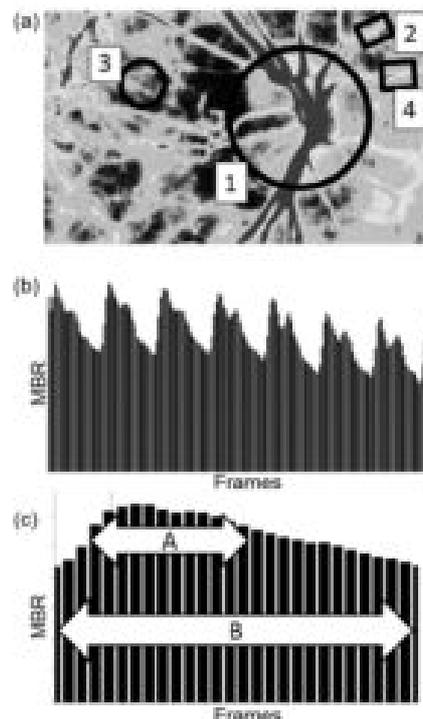
3. 研究の方法

予備実験として健常者を対象に、iExaminer を用いた安静時の眼底画像撮影を試みた。ところが、予想よりも、撮影が困難である上、十分な広さの眼底画像を撮影することができなかった。

そこで、iExaminer ほどではないものの、比較的簡便に眼底血流を評価できる、レーザースペックル血流計(LSFG)を用いて、眼底の血流速度の測定、脳の血流速度の測定、および超音波ドップラーを用いた頸動脈IMTの測定を行い、眼底血管から得られる動脈硬化指標と脳および頸動脈(IMT)との動脈硬化指標の関連性について検討した。

【研究1】眼底血流計測から得られる指標と IMT との関連を検討するため、若年男女14名(18-26歳)および中高齢男女14名(37-68歳)の、安静時における眼底血流速度および IMT を計測した。そのうち、視神経乳頭部位(ONH 下図(a)の1)、眼底動脈(RA 同2)、毛細血管部位(RCV 同3)および眼底静脈部位(RV 同4)を解析対象として、血管の柔軟性を反映すると考えられている血流駆出時間(BOT)を算出した。BOTは、1拍動の血流速度曲線(下図中(b))の半値幅を示すものである(下図中(c)のA/B)。この値が高い程、与えられ血圧条件において血流が多く流れることを示している。すでに、先行研究では、ONHのBOTは加齢に伴い減少することが示されている(Shiba et al. 2012; 2014)。

【研究2】CO₂に伴う眼底血管および脳血管の反応性の関連性を検討した。眼底血管および脳血管は、両者ともに内頸動脈から分岐しており、解剖学的に近い部位にある。また、CO₂の増加に伴って血管拡張を起こすことが報告されており、CO₂に対する機能的変化も類似している。ところが、両者の応答の関連性については明らかになっていない。比較



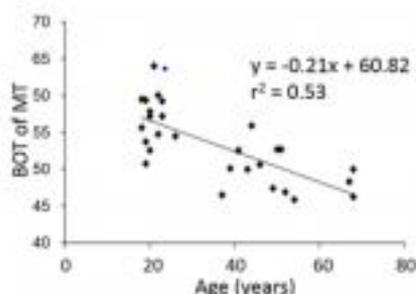
的測定が容易な眼底血流測定によって、脳の動脈硬化に関する何らかの情報が得られる可能性がある。

そこで、平均年齢 22 歳の男性被験者 70 名に、安静時計測の後、3 分間 5% の CO₂ を含む空気を吸入させた際の、中大脳動脈(MCA) および眼底血管における血流速度を計測した。眼底の血流速度として RA および RCV の速度変化を算出した。MCA は経頭蓋超音波ドップラー血流計を用いて記録した。また、消化管血流の代表として、上腸間膜動脈(SMA)の血流も計測した。

4. 研究成果

当初の予想とは異なって、iPhone および iExaminer を用いて、解析に必要な範囲の鮮明な眼底血管画像を得ることは容易ではなかった。現在は、LSFG で眼底血流速度を測定した際の眼底画像を用いて、網膜動脈走行のフラクタル解析が可能かどうか、検討を進める必要がある。

【研究 1】IMT は年齢と正の相関関係が、BOT は年齢と負の相関関係が認められた(下図)。両者とも、年齢の異なる被験者間に有意差が観察された。年齢が BOT に与える影響には部位差は見られなかった。また、IMT と BOT との間にも、負の相関関係が認められ、これらは先行研究を支持する結果であった(例えば、Shiba et al. 2012; 2014)。

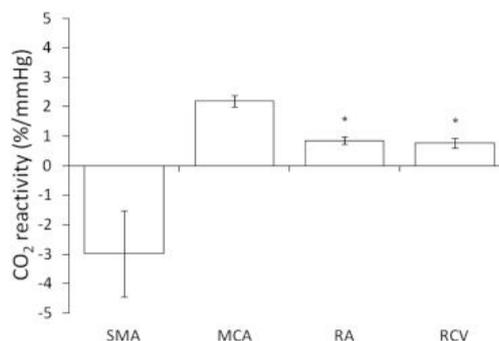


ONH から得られた BOT の値は、他の RA、RCV および RV で得られた BOT と有意な相関係数を示した ($r=0.40, 0.75, 0.48$)。それほど高い相関係数ではなかった。とはいえ、眼底血流を観察する際、ONH は最も容易に同定できる部位である。このことから、ONH の BOT を加齢に伴う眼底血管の変化を示す指標となる可能性が示唆された。

【研究 2】

5% の CO₂ 吸入によって、動脈血 CO₂ 濃度は 25% 増加した。これに伴っての血流速度は有意に増加した (MCA21%、RA9%、RCV7%)。CO₂ 反応性を示す、動脈血 CO₂ 分圧 1mmHg の変化に伴う血流の相対変化は、RA および RCV に比較して、MCA

では有意に高かった(下図)



RA と RCV における CO₂ 反応性には有意な相関($r=0.43$, 下表)が認められたが、MCA のそれは他の血管の CO₂ 反応性との間に有意な相関は認められなかった。また、SMA では他の血流と全く異なる傾向を示した。これは、動脈圧反射の影響を受けた結果と推察された。

	MCA	RA	RCV
SMA	$r = 0.32$ $P = 0.19$	$r = 0.07$ $P = 0.80$	$r = -0.01$ $P = 0.96$
MCA		$r = 0.13$ $P = 0.45$	$r = 0.02$ $P = 0.93$
RA			$r = 0.43$ $P < 0.05$

CO₂ 反応性は眼底血管に比較して中大脳動脈において大きく、両者の間には有意な相関はなかったことから、眼底の CO₂ 反応性は他の血管まで評価する指標にはならないことが暗示された。

【予備的な研究成果を含めたまとめ】

iExaminer を用いた眼底観察は行えなかったが、加齢に伴う動脈硬化を判定する上で有用な以下のような知見が得られた。

- ・眼底血管の BOT は加齢に伴って低下し、また動脈硬化の標準的な指標の 1 つである IMT とも関連があった。

- ・CO₂ 反応性は眼と脳の血管では異なる。なお、予備的なデータであるが、加齢に伴って眼底血管の CO₂ 反応性は低下する一方、中大脳動脈のそれは低下しないことを観察している。したがって、眼底血管から得られた CO₂ 反応性を他部位の血管に当てはめることには留意すべきである。

- ・予備的なデータであるが、加齢に伴う眼底血管の BOT の低下は、CO₂ 反応性の低下とは関連がない。

これらのことから、加齢に伴う血管の硬化を眼底血管の BOT から推定できる可能性が示された。眼底血管の CO₂ 反応性の変化からも加齢に伴う眼底血管の硬化を判定できる可能性が明らかとなった。また、分岐元

の血管や神経支配など解剖学的に似た性質を持つ眼底血管と脳血管であっても、血流応答の加齢変化が対応しないことから、眼底血管の硬化判定は、他の血管に適用できないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2件)

1. Miyaji A, Ikemura T, Hamada Y, Hayashi N. Regional differences in the vascular response to CO₂ among cerebral, ocular, and mesenteric vessels. Artery Research 2015 (12), 54-59.
DOI 10.1016/j.artres.2015.08.001

2. Miyaji A, Ikemura T, Hayashi N. Effect of aging on the blowout time in various ocular vessels. Journal of Aging Science 2016 (4) 1.
DOI 10.4172/2329-8847.1000148

〔学会発表〕(計 3件)

【国内】

1. 宮路茜, 池村司, 林直亨 第70回日本体力医学会大会、眼底循環の血流駆出時間に及ぼす加齢の影響、口頭発表、2015年9月19日、和歌山県民文化会館・ホテルアバローム紀の国

2. Miyaji A, Ikemura T, Hayashi N. Effect of aging on the CO₂ reactivity in cerebral and ocular vessels. 第93回日本生理学会大会, ポスター発表、2016年3月22日、札幌コンベンションセンター

【海外】

3. Miyaji A, Ikemura T, Hayashi N. Effect of aging on the CO₂ reactivity and blowout time in ocular vessels. Experimental Biology 2016, ポスター発表、2016年4月3日、サンディエゴコンベンションセンターUSA

〔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〕

ホームページ等

<http://hlab.hum.titech.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

林 直亨 (HAYASHI, Naoyuki)

東京工業大学・社会理工学研究科・教授

研究者番号：80273720

(2)研究分担者

高安 美佐子 (TAKAYASU, Misako)

東京工業大学・総合理工学研究科・准教授

研究者番号：20296776

(3)連携研究者

なし