

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：37130

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19698

研究課題名（和文）脈絡膜循環動態と形態を用いた新たな他覚的ストレス評価法の開発

研究課題名（英文）Development of a new method for assessing objective stress using choroidal circulatory dynamics and morphology

研究代表者

橋本 勇希（Yuki, Hashimoto）

福岡国際医療福祉大学・医療学部・准教授

研究者番号：90849689

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：現代の日本ではストレス社会が問題となっており、ストレスが原因で身体的・心理的な異常を来すことがある。そして、ストレスの状況下では交感神経が優位になることが知られている。本研究では交感神経が優位である日中、冬、正常月経周期の黄体期中期、寒冷刺激試験直後に全身の循環動態の上昇に伴い、脈絡膜の循環動態（血流速度）は上昇し、脈絡膜の形態（厚さ）は減少していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

交感神経が優位になると、血圧などの全身の循環動態が上昇する。それに伴い、脈絡膜の血流速度が上昇することをレーザースペckルフローグラフィ（laser speckle flowgraphy）を用いて、脈絡膜の厚さが減少することを深部強調画像光干渉断層計を用いて明らかにした。以上のことから、眼科一般検査であり非侵襲的に短時間で測定することができる両機器を用いることで、脈絡膜の変化および所見を観察し評価する新たな他覚的ストレス評価法の有用性について示唆した。

研究成果の概要（英文）：Stress society is a problem in today's Japan and stress can cause physical and psychological abnormalities. It is also known that the sympathetic nervous system is dominant under stressful conditions. In the present study, we revealed that choroidal circulatory dynamics (blood flow velocity) increased and choroidal morphology (thickness) decreased with an increase in systemic circulatory dynamics during the daytime, in winter, in the mid-luteal phase of the normal menstrual cycle, and immediately after the cold pressor test when the sympathetic nervous system is dominant.

研究分野：健康科学

キーワード：ストレス 交感神経 脈絡膜循環動態 脈絡膜形態 脈絡膜厚 laser speckle flowgraphy 深部強調画像光干渉断層計 血圧

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ストレスにより心身の病に罹患することがある。ストレス状態では交感神経が亢進していることが知られているが、眼科領域ではストレスが原因となり心拍出量の上昇と脈絡膜動脈の収縮が生じることで中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy: CSC) が発症する。近年、脈絡膜血流動態を非侵襲的に定量的に評価できるレーザースペckルフローグラフィ (laser speckle flowgraphy: LSF) と脈絡膜形態を非侵襲的に定量的に測定できる深部強調画像光干渉断層計 (enhanced depth imaging optical coherence tomography: EDI-OCT) の開発・発展により脈絡膜の変化を詳細に観察し評価できるようになった。CSC 眼では交感神経が亢進している急性期に脈絡膜血流速度が上昇し、脈絡膜が肥厚すること、寛解期に両者が減少することが報告されている (Saito M, et al. Br J Ophthalmol 2013) (Saito M, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018)。以上のことから、CSC 眼ではストレスによる交感神経の亢進と脈絡膜循環動態および脈絡膜形態と関連があることが分かる。これらの既報から、CSC 患者と同様にストレス状態にある健常者においても、脈絡膜循環動態および形態の変化が生じている可能性がある。しかし、これまでに健常者におけるストレスの状態やその程度が脈絡膜変化とどのように関連しているかについての詳細な検討はなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、健常者におけるストレスの状態やその程度および眼科一般診療で使用されている LSF と EDI-OCT を用いた脈絡膜循環動態および脈絡膜形態の結果との関連について解析し、両機器によって得られた脈絡膜所見を用いた他覚的なストレス評価法の開発および有用性を検証することである。

3. 研究の方法

日中は交感神経が優位となり血圧が上昇すること、一方夜間は副交感神経が優位となり血圧が低下することが知られている。以上のことから、午後 12 時から 3 時間毎の計 8 回 (24 時間) 脈絡膜血流速度と脈絡膜厚の日内変動について LSF および EDI-OCT を用いて検討した。また、各項目について日中 (午後 12 時から午後 9 時) と夜間 (午前 12 時から午前 9 時) の 2 群に分けてデータを比較検討した。対象は若年健常成人の 14 名 (男性 5 名、女性 9 名、平均年齢 21.9 ± 4.0 歳) の左眼とした。

冬は夏と比較して交感神経が優位となるため、眼圧や血圧が上昇することが知られている。以上のことから、冬 (2 月 1 日 ~ 2 月 28 日) と夏 (8 月 1 日 ~ 8 月 31 日) に LSF と EDI-OCT を用いて脈絡膜血流速度と脈絡膜厚の季節変動について検討した。対象は若年健常成人の 50 名 (男性 17 名、女性 33 名、平均年齢 20.7 ± 4.5 歳) の右眼とした。

正常月経周期の黄体期中期は卵胞期後期と比較して交感神経が優位となり、血圧が上昇することが知られている、以上のことから、黄体期中期と卵胞期後期の脈絡膜速度について LSF を

用いて検討した。対象は月経周期が正常な若年健常成人の女性 13 人 (21.3±4.0 歳) の 26 眼とした、

低い外気温に暴露する冷却ストレスにより、人体では主に熱損失に対して恒常性を維持するために交感神経を活性化させる反応を示す。以上のことから、寒冷刺激試験前後の脈絡膜血流速度と脈絡膜厚の経時変化について LSF 群と EDI-OCT を用いて検討した。LSFG 群は若年健常成人の 19 名 (男性 4 名、女性 15 名、平均年齢 22.3±3.3 歳) の右眼を対象とした。一方、EDI-OCT 群は若年健常成人の 54 名 (男性 22 名、女性 32 名、平均年齢 21.4±3.7 歳) の左眼を対象とした。

4. 研究成果

眼圧、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、眼球灌流圧、黄斑部の脈絡膜血流速度は午後 6 時に最も高く、中心窩下脈絡膜厚は午後 6 時に最も薄くなっていた。また、脈絡膜血流速度と眼圧、拡張期血圧、平均血圧との間には、有意な正の相関があった (それぞれ $R = 0.325$, $P < 0.001$; $R = 0.199$, $P = 0.035$; $R = 0.202$, $P = 0.032$)。さらに、眼圧、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、眼球灌流圧、脈絡膜血流速度は、夜間よりも昼間の方が有意に高く、脈絡膜厚は有意に薄くなっていた (それぞれ $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.003$, $P < 0.001$, $P = 0.008$, $P < 0.001$, $P = 0.001$)。これらの結果は、正常眼において、自律神経系が関与する全身循環の日内変動に伴って脈絡膜循環の血行動態が変化することを示唆した。

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、眼灌流圧、脈絡膜血流速度は夏よりも冬に有意に高かった。一方、中心窩下脈絡膜厚は冬に有意に低下した。以上のことから、若年成人の正常眼では、血圧、眼圧、眼灌流圧の上昇に伴い中心窩下脈絡膜厚が減少し、脈絡膜血流速度が上昇したことから (それぞれ $P = 0.002$, $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.001$, $P < 0.001$)、脈絡膜の形態や循環が季節変動の影響を受けている可能性が示唆された。

正常月経周期では、眼圧、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、眼灌流圧は、卵胞期後期に観察された値よりも黄体期中期に有意に高かった (それぞれ $P = 0.035$, $P < 0.001$, $P = 0.041$, $P = 0.001$, $P = 0.014$)。卵胞期後期と黄体期中期の黄斑部平均脈絡膜血流速度はそれぞれ 12.7 ± 5.3 と 13.7 ± 6.6 ($+7.7 \pm 19.4\%$) で、黄体期中期に有意に増加した ($P = 0.041$)。脈絡膜血流速度の変化率は、拡張期血圧および平均血圧の変化と有意な正の相関を示した (それぞれ $R = 0.456$, $P = 0.019$, $R = 0.474$, $P = 0.014$)。これらの結果は、正常な月経周期である若年成人の女性において、脈絡膜血流速度は全身循環動態に依存して卵胞期後期に減少し、黄体期中期に増加することを示唆した。

LSFG 群では寒冷刺激試験直後 (0 分) 収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、眼灌流圧は平常時と比較して有意に上昇した (それぞれ $P < 0.001$, $P = 0.025$, $P = 0.005$, $P = 0.004$)。また、脈絡膜血流速度は試験直後に $+10.3 \pm 7.1\%$ と有意に上昇した ($P < 0.001$)。しかし、10 分後、20 分後、30 分後では上記パラメータに変化はなかった。さらに、脈絡膜血流速度は収縮期血圧、平均血圧、眼灌流圧と有意な正の相関があった (それぞれ $R = 0.732$, $P < 0.001$; $R = 0.545$, $P = 0.015$; $R = 0.495$, $P = 0.030$)。若年健常者において、寒冷刺激試験により誘発さ

れる交感神経活動の増加は、全身循環動態の増加とともに黄斑部の脈絡膜血行動態を増加させるが、10分後には正常化する。したがって、LSFGは眼球の交感神経活動と内在的血管反応性を評価するための新しいアプローチとなる可能性がある。

またEDI-OCT群では、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、眼灌流圧は寒冷試験直後に有意に上昇したが(それぞれ $P < 0.001$, $P = 0.006$, $P < 0.001$, $P < 0.001$)、10分後には正常化した。一方で、脈絡膜厚は試験直後から20分後まで平常時から有意に低下し($P < 0.001$)、30分後には正常化した。以上のことから、若年健常成人では寒冷刺激試験後に全身および眼局所の循環動態が上昇し、脈絡膜厚が減少することが分かった。しかし、上昇した全身や眼局所の循環動態は10分後に正常化した一方で脈絡膜厚の平常化が30分後であったことから、脈絡膜形態の特異性が示唆された

以上の ~ の研究成果から、LSFG および EDI-OCT によって得られた脈絡膜所見を用いた他覚的なストレス評価法の開発および有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 3件）

1. 著者名 Imabayashi S, Hashimoto Y*, Ishimaru Y, Umemoto R, Chiyozone M, Yamanokuchi T, Yoshitomi T	4. 巻 9
2. 論文標題 Changes in choroidal circulation hemodynamics measured using laser speckle flowgraphy after a cold pressor test in young healthy participants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tomography	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/tomography9020064	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 Hashimoto Y*, Ishimaru Y, Chiyozone M, Imabayashi S, Umemoto R, Yamanokuchi T, Yoshitomi T	4. 巻 17
2. 論文標題 Changes in choroidal blood flow by diurnal variation in healthy young adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Open ophthalmol J	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/18743641-v17-e230214-2022-53	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 Hashimoto Y*, Igawa R, Sakai Y, Yoshimura M, Yoshitomi T	4. 巻 2023
2. 論文標題 Seasonal variation of choroidal thickness and circulation in young, healthy participants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aos.15653	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 Umemoto R, Hashimoto Y*, Imabayashi S, Yoshitomi T	4. 巻 261
2. 論文標題 Changes in choroidal thickness in healthy participants after induction of sympathetic hyperactivity using the cold pressor test	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 585-587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-022-05820-5	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 Haneda M, Hashimoto Y*, Mishima A, Saito D, Yoshitomi T	4. 巻 17
2. 論文標題 Changes in choroidal circulation hemodynamics during the menstrual cycle in young, healthy women	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0270501	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 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 橋本勇希、今林櫻子、石丸侑実、梅本璃乃、吉富健志
2. 発表標題 冷却ストレス試験における脈絡膜循環動態の変化
3. 学会等名 第60回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本勇希、齋藤大智、羽田満愉美、三島愛理、吉富健志
2. 発表標題 脈絡膜形態と循環動態の月内変動の検討
3. 学会等名 第62回日本視能矯正学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本勇希、羽田満愉美、三島愛理、齋藤大智、吉富健志
2. 発表標題 正常月経周期における脈絡膜循環動態の変化
3. 学会等名 第126回日本眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本勇希、坂元亜美、中野涼花、佐藤祥伍、今林櫻子、吉富健志
2. 発表標題 寒冷刺激試験における網膜循環動態の変化
3. 学会等名 第61回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本勇希、井川玲菜、堺優衣、吉村美希、石丸侑実、千代園好歩、今林櫻子、梅本璃乃、吉富健志
2. 発表標題 脈絡膜形態および全身の循環動態の季節変動
3. 学会等名 第63回日本視能矯正学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本勇希、梅本璃乃、今林櫻子、石丸侑実、千代園好歩、吉富健志
2. 発表標題 正常眼における寒冷刺激試験後の脈絡膜形態変化
3. 学会等名 第38回日本眼循環学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本勇希、羽田満愉美、三島愛理、齋藤大智、吉富健志
2. 発表標題 月経周期における脈絡膜形態および循環動態の検討
3. 学会等名 第12回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------