

学位論文の要旨

| | | | |
|--|----|----|-------|
| 学位の種類 | 博士 | 氏名 | 瀧澤 嘉孝 |
| <p>学位論文題目</p> <p>Retinal Blood Velocity Waveform Characteristics With Aging and Arterial Stiffening in Hypertensive and Normotensive Subject (高血圧患者と正常血圧患者における年齢と動脈硬化性変化に伴う網膜血流速度波形の特徴)</p> <p>共著者名</p> <p>宋勇錫、谷智文、善岡尊文、高橋賢伍、阿部翼、間瀬智子、石子智士、酒井潤、南出夏奈、 秋葉正博、竜川貴光、東信良、吉田晃敏</p> <p>Translational Vision Science and Technology. 2021 Nov 1;10(13):25. doi: 10.1167/tvst.10.13.25.</p> <p>研究目的</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。一般の健康診断に来訪した人を対象に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した。</p> | | | |

材 料 ・ 方 法

1、対象

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。

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。

成 績

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; $p = <.001$ ）。

考 案

本研究ではDOCTを用いて、健康診断に来訪した比較的健康な人の網膜血流の速度波形を取得し、年齢や動脈硬化による波形特徴を解析することができた。速度波形の中で、upstroke timeは年齢と血圧に正の相関を示し、area declinationは年齢とCAVIに負の相関を示した。また、高齢になるに従い大動脈弁閉鎖に伴って生じると考えられるdicrotic notchが消失するという特徴を発見した。

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おり、最近でも網膜血管の狭小化と動脈硬化の関連は報告されているが、網膜血管の太さには個人差が大きく評価は難しいのが現状である。また動脈硬化モデルを使用した動物実験レベルでは、網膜血管の狭小化の前に網膜血流が減少することが示されており、網膜血流の評価の重要性が示されている。しかし、網膜血管という太さ200 μ m以下の血流を測定するのは非常に困難なことである。これまでにも網膜血流を測定する装置がいくつか開発されており、主に網膜血流が重要である糖尿病網膜症を評価する目的で使用されてきた。そこでは血糖コントロールや喫煙歴、腎機能と網膜血流の関連が示されている。これまでに網膜血流測定に使用されていたレーザードップラー血流計（LDV）は、検者が血管にピントを合わせ手動で血管をトラッキングする必要があり、測定に技術を要しかなりの時間がかかるため、被験者の負担が大きく日常診療で使用するには不向きという欠点があった。今回使用したDOCTは、ほぼ自動で短時間で速度波形を取得することができ、検者の技術は問わず被験者の負担は軽くなり、実際に健康診断の場で使用することができた。

速度波形の中で、upstroke timeは年齢と血圧に正の相関を示した。足首の血圧波形を使用した研究では、高度な動脈硬化患者においてupstroke timeは延長すると知られている。また、羊の頸動脈を使用したエコー血流速度波形を取得した動物実験では、upstroke timeの延長は、心後負荷の増加と心収縮能の低下に伴う関与する可能性が示されている。動脈硬化による心後負荷上昇と心収縮能低下などが網膜血流のupstroke timeの延長に関与している可能性があった。速度波形の中で、area declinationは年齢とCAVIに負の相関を示した。1心拍の中で、area declinationは心収縮期後期と心拡張期の部分に相当し、大部分

は心拡張期が占める。末梢臓器の拡張期血流は、ウインドケッセル効果により、大血管の弾性に依存することが知られている。弾性血管は収縮期に拡張し血液を溜め込み、拡張期に血液を末梢側に放出する。このため、心臓からの血液の排出が止まる拡張期でも末梢臓器への血液還流が維持されている。動脈硬化による大血管の伸展性低下が、網膜血流の拡張期血流を低下させ、area declinationを低下させている可能性がある。

結 論

DOCTを使用して網膜血流波形を解析し、動脈硬化の指標であるCAVIや年齢と強い相関を示す血流パラメータを抽出できた。DOCTによる網膜血流測定は、従来法とは異なった視点で動脈硬化を評価できる可能性がある。簡易に迅速に非侵襲的に網膜血流を評価できるため、日常診療や健康診断の場での活用が期待される。

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.

参 考 論 文

1. Nagaoka T, Tani T, Song YS et al. Evaluation of retinal circulation using segmental-scanning Doppler optical coherence tomography in anesthetized cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(7):2936-2941.
2. Tani T, Song YS, Yoshioka T et al. Repeatability and reproducibility of retinal blood flow measurement using a Doppler optical coherence tomography flowmeter in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):2891-2898.
3. Abe T, Yoshioka T, Takizawa Y et al. Glaucoma Diagnostic Performance of Retinal Blood Flow Measurement With Doppler Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(10):11.

学位論文の審査結果の要旨

| | | | |
|--|-----|-------|--|
| | 第 | 号 | |
| 博士 (医学) | 氏 名 | 瀧澤 嘉孝 | |
| 審査委員長 船越 洋  田崎 嘉一  神田 浩嗣  | | | |
| 学 位 論 文 題 目 Retinal Blood Velocity Waveform Characteristics With Aging and Arterial Stiffening in Hypertensive and Normotensive Subject (高血圧患者と正常血圧患者における年齢と動脈硬化性変化に伴う網膜血流速度波形の特徴) 掲載雑誌 : Transl Vis Sci Technol . 2021 Nov 1;10 (13) :25. doi: 10.1167/tvst.10.13.25. | | | |
| <p>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、脳心血管疾患や全死亡の独立したリスク因子である。このため、早期に動脈硬化を評価することが求められている。本研究は、旭川医大眼科が共同開発した光干渉断層血流計 (DOCT) を適用し新しいオリジナルなパラメータを設定することにより、年齢に伴う網膜血流の速度波形特性と、動脈硬化診断能を、従来の動脈硬化法で定評のある心臓血管指数 (CAVI) を基準に評価することを目的とした。対象は、興部町およ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) で、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。方法は、DOCTにより網膜血流速度波形を分析し、時間 (アップストローク時間、T1, T2, T3およびT4) と波形の下の領域 (虜呂生行きの上昇、領域の加工、A1, A2, A3およびA4) のパラメータを抽出し、収縮器血圧を調整したピアソン係数を計算して、各パラメータと年齢またはCAVIとの相関関係を、多変量解析法で評価した。この計測の解析から、補正アップストローク時間 (UTc) が年齢と最も相関のある波形パラメータであることが明らかとなった ($r=0.497$, $P<0.001$)。面積の減少は、年齢 ($r=-0.682$ $P<0.001$) およびCAVI ($r=-0.601$ $P<0.001$) と最も負の相関を示すパラメータであることが明らかとなった。これらの結果から、DOCTを用いた動脈硬化のリスクに関する波形パラメータを抽出したに加え、DOCT流量計を使用した網膜動脈の速度波形解析は、動脈硬化を特定する為の新しい方法になる可能性を示唆した。本研究成果は、動脈硬化に対するDOCTを用いた新しい方法を提案するもので、現在広く用いられているCAVIなどの硬化の指標による器質的変化による評価的価値をもつことに加えて、血流に依存した機能的変化も捉えられることに利点をもつこと、また、CAVIが上肢や下肢の動脈狭窄で不正確になる弱点を克服できる点、CAVIでは被験者は仰臥位をとる必要があり検査時間が長いという問題点を克服できる点に於いても有用性の高い方法である。研究は旭川医大で共同開発した機器を用いて新しいパラメータを設定することで動脈硬化の早期診断の可能性を提案するオリジナリティの高い研究成果で、臨床的価値の高い研究成果と言える。論文内容と関連領域についての各審査委員による試問に対しても適切な回答が得られ、提出者はこの領域において十分な知識を有することが示された。以上から、本審査委員会は本論文が博士 (医学) の学位に値すると判定した。</p> | | | |