

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Influence of age and gender on the pulse waveform in optic nerve head circulation in healthy men and women
別タイトル	健常人の視神経乳頭血流における脈波解析に対する年齢・性差の影響
作成者（著者）	小林, 達彦
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：富田剛司 / タイトル：Influence of age and gender on the pulse waveform in optic nerve head circulation in healthy men and women / 著者：Tatsuhiko Kobayashi, Tomoaki Shiba, Yuji Nishiwaki, Ayako Kinoshita, Tadashi Matsumoto, Yuichi Hori / 掲載誌：Scientific Reports / 巻号・発行年等：9(1):17895, 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第940号
学位記番号	甲第645号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD83522567

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小林達彦より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 645 号

学位申請者 : 小 林 達 彦
こ ばやし たつ ひこ
小 林 達 彦

学位論文 : Influence of age and gender on the pulse waveform in optic nerve head circulation in healthy men and women

(健常人の視神経乳頭血流における脈波解析に対する年齢・性差の影響)

著 者 : Tatsuhiko Kobayashi, Tomoaki Shiba, Yuji Nishiwaki, Ayako Kinoshita, Tadashi Matsumoto, Yuichi Hori

公表誌 : Scientific Reports 9(1):17895, 2019

論文内容の要旨 :

動脈硬化は心血管病のリスクファクターであり、動脈硬化の指標には様々な検査がある。眼底の血管系は心血管系と特徴が異なり、眼底血管の状態を知ることで心血管系の状態を間接的に把握できると報告されている。今回我々は眼底血管系の把握のためレーザー散乱を利用した眼底血流画像化装置であるレーザースペックルフローグラフィィー (LSFG) を用いた。LSFG は眼血流を非侵襲的に定量出来る検査方法であり、過去には LSFG で得られる眼血流の波形解析の結果と大血管の動脈硬化などの指標となる検査結果との相関関係が報告されている。加齢や性差と LSFG の脈波解析の関係について過去にも報告があるが少数での検討であり、今回我々は大規模健常人における関係性を検証することができたため報告した。2016 年から 2018 年までの間、独立行政法人 地域医療機能推進機構 東京蒲田医療センターの人間ドックを受診し研究に同意を得られた中で、高血圧や糖尿病、脂質異常症、心・脳血管障害などの既往がある方、眼既往歴、内眼手術の既往がある方を除外した男性 701 名 (平均年齢 50.0 ± 9.1 歳)、女性 208 名 (平均年齢 49.8 ± 9.5 歳) を対象とした。LSFG は右眼の視神経乳頭を測定し、全身の血管弾性や血管構造、左室機能と有意に相関を示すことが既報にある blowout score (BOS)、blowout time (BOT)、acceleration time index (ATI)、rising rate や falling rate を用い、それぞれの項目において視神経乳頭の組織成分 (Tissue)、血管成分 (Vessel) と視神経乳頭全領域 (A11) を解析した。研究対象者から得られる背景因子としては年齢、身長・体重や血圧などのバイタルサイン、血液検査にて得られる血算や糸球体濾過率 (eGFR)、喫煙歴などを検討した。その他眼科的な検査として屈折値、眼圧・眼灌流

圧を指標とした。統計学的解析は、性差における背景因子の差については標準偏差、 χ^2 乗検定、対応のないt検定、Mann-Whitney U検定にて行った。次に脈波解析の結果の中で加齢と相関を示す項目を単変量解析で求め、そこで得られた結果を元に多変量解析にて脈波解析結果の中で加齢に対する寄与因子を検討した。p値は0.05未満を有意とした。なお、この研究は東邦大学医学部倫理委員会の承認済みである（A16062）。

結果は男性と女性の間で年齢は有意差がなかった。体格を示す背景因子や血算、喫煙率は男性のほうが有意に多く、eGFRは女性の方が有意に高かった。平均血圧は男性の方が有意に高かったが、脈圧は女性の方が有意に高い結果となった。眼科検査では、屈折値は男性の方が有意に低く、眼灌注圧は男性の方が有意に高かった。脈波解析の結果では、すべての領域においてBOS、BOTともに男性の方が有意に高く、ATIはすべての領域で男性の方が有意に低かった。Rising rateはVesselとTissueにおいて女性の方が有意に高く、falling rateはすべての領域で男性の方が有意に低かった。単変量解析ではBOS、BOTのすべての領域、rising rateのTissue、Allが加齢と有意な負の相関を示した一方で、ATIとfalling rateのすべての領域において有意に加齢と正の相関を示した。これらの中で加齢と最も強い相関を示したものはBOTのTissueであった。次にBOTのTissueに対する独立した寄与因子として性差、加齢、脈拍、平均血圧、脈圧、屈折値、eGFRが選択された。その中で相関の強かった加齢、平均血圧、脈圧についてBOTのTissueとの相関係数を性別でわけて解析し、加齢は男性において-0.48、女性で-0.63、平均血圧は男性において-0.22、女性で-0.36、脈圧は男性において-0.26、女性で-0.51となった。

上記の結果を踏まえ、研究対象者の背景因子の性差に関しては既報とほぼ同じ結果となっており、大規模研究ではあるが選択バイアスは低いと考える。BOS、BOTともに女性の方が有意に低い結果となったが、BOSは視神経乳頭における血流変動を表す指標となっており、女性の方が1心拍の中での視神経乳頭における血流変動が大きいのを示している。また年齢に注目すると、41歳以上の女性において視神経乳頭において血流変動が大きくなるのがわかり、年齢変化の中で性差があるのにはエストロゲンやアンドロゲンの作用が関係している可能性が示唆された。次にBOTのTissueが加齢と最も相関する結果となったが、加齢や性差がBOTのTissueに対する独立した寄与因子となるか単変量・多変量解析を行ったところ、女性であること、加齢、脈拍低値、遠視、平均血圧高値、脈圧高値であることがBOTのTissueを低下させる要因となった。これは心血管病は男性の方が多いいにもかかわらず、網膜血管の動脈硬化により生じる網膜静脈閉塞症には性差がないことの理由として考えられた。この研究により心血管病や網膜血管病変発症の性差についての理解の一助になると考え、高齢女性においては血圧管理を行うことが網膜血管病変のリスクを減らすことに重要である可能性が示唆された。LSFGは散瞳せずに高い再現性を持つことから、今後新たな血管系の病態を把握する検査となりうるが、今後人種の違いや様々な年齢層をターゲットにすることで更にデータベースを充実させていく必要があると考える。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 645 号	氏 名	小 林 達 彦
学位審査担当者	主 査	富 田 剛 司
	副 査	前 野 貴 俊
	副 査	森 田 俊 介
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	龍 野 一 郎

学位論文の審査結果の要旨 :

申請者は、レーザースペックルフローグラフィィー (LSFG) で得られる眼血流の波形解析の結果と大血管の動脈硬化などの指標となる検査結果との相関関係が報告されていることを踏まえ、また詳細には解明されていない加齢や性差と LSFG の脈波解析の関係について大規模の健常人における関係性を検証した。脈波のパラメーターとして、blowout score (BOS)、blowout time (BOT)、acceleration time index (ATI)、rising rate や falling rate を用い、それぞれの項目において視神経乳頭の組織成分 (Tissue)、血管成分 (Vessel) と視神経乳頭全領域 (All) を解析した。これらの中で加齢と最も強い相関を示したものは BOT の Tissue であった。BOT の Tissue に対する独立した寄与因子として性差、加齢、脈拍、平均血圧、脈圧、屈折値、eGFR が選択された。その中で、女性であること、加齢、脈拍低値、遠視、平均血圧高値、脈圧高値であることが BOT の Tissue を低下させる要因となった。これは心血管病が男性の方に多いにもかかわらず、網膜血管の動脈硬化により生じる網膜静脈閉塞症には性差がないことの原因として考えられた。以上のことから、結論として、高齢女性においては血圧管理を行うことが網膜血管病変のリスクを減らすことに重要であると考えた。

学位審査は 2020 年 1 月 27 日、10 : 00-11 : 00 に前野氏、諸井氏を除く 3 人の審査委員の出席のもと開催された。前野氏と諸井氏からは主査のもとに書面審査報告書の提出があった。審査では、LSFG の測定回数、再現性、両眼の差などの質問について、申請者は、測定回数は 3 回で再現性は良好、両眼の差については、今回は一般化混合線形モデルを用いたが、基本的には両眼の差はなかったと回答した。また、目的と結論が少し外れていないかとの質問に関し、加齢の影響と男女間の差を検討するのが基本目的の一つであり、BOT tissue に性差があることが確認できたと回答した。その他、血流は機能的にも刻々と変化するがその影響は、今回の結果を踏まえて今後視神経乳頭上の LSFG を用いた血流測定において、どのパラメータを用いるのが最も良いと考えられるか等、様々な質問が出たが、申請者はすべての確に返答した。その後の審査委員間の協議において、眼科学における意義深い研究であり、今後の眼科臨床に貢献すること大である論文であることを認め、全員一致で学位に値すると結論した。