

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09439

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症における脈絡膜病態の関与についての分子疫学的研究

研究課題名(英文) Molecular epidemiological study on choroidopathy in diabetic eyes

研究代表者

山下 英俊 (YAMASHITA, Hidetoshi)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：90158163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病脈絡膜症病態検討のため山形県コホート研究で測定した正常成人日本人の脈絡膜厚正常値と糖尿病患者脈絡膜厚を比較し糖尿病脈絡膜症について検討した。糖尿病でがん罹患率が上昇するが、本研究でがんと糖尿病網膜症、脈絡膜厚の関連について検討した。網膜症治療法ステロイド点眼の脈絡膜厚に対する効果も検討した。糖尿病患者における脈絡膜厚に影響する因子として、網膜の病態、がんと糖尿病の関連について検討したが、今回は脈絡膜厚に関連は見られなかった。疫学研究で脈絡膜厚に関連する遺伝子多型 PON1rs2074351、PON1rs662の一塩基多型が初めて発見された。脈絡膜の病態は網膜病態因子とは異なると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病網膜症による視力低下のリスク評価の多様性を確保するための研究をおこなった。がん、脈絡膜症については必ずしも明確にできなかったが脈絡膜の厚さについて関連する遺伝子を明らかにすることができ、今後の研究につなげられる。

研究成果の概要(英文)：To investigate the pathogenesis of diabetic choroidopathy, we evaluate the values of choroidal thickness in Japanese normal people (Funagata Study), and those in diabetic patients in Yamagata University Hospital Eye Clinic. In addition, we investigated the factors related to the choroidal thickness. We also observed the effects of topical steroid therapy on the choroid in the diabetic eyes. We could not detect the statistically significant correlation between the diabetic retinopathy and the choroid in the diabetic eyes. The topical steroid therapy exerted significant therapeutic effects on diabetic retinopathy, however, topical steroid therapy did not affect the choroid. The choroidal thickness was correlated with PON1rs2074351 and PON1rs662 in Funagata Study. The present research clarified that the choroidopathy in diabetic eyes were not correlated with the pathogenesis of diabetic retinopathy.

研究分野：眼科学

キーワード：糖尿病網膜症 糖尿病脈絡膜症 疫学研究 swept-source OCT 遺伝子多型 ステロイド点眼薬 正常人 舟形町研究

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

世界における糖尿病患者数は、International Diabetes Federation (IDF) の Diabetes Atlas 2011 年第 5 版によると約 3 億 7 千万人、2030 年には約 5 億 5 千万人に及ぶと推計されており、今後急速に増加すると考えられる。日本では、糖尿病が強く疑われる患者数が 1997 年 690 万人、2017 年 1000 万人と急激に増加している。糖尿病網膜症を合併している糖尿病患者数も増加していると考えられ、2010 年全世界における糖尿病網膜症患者数は 9300 万人という膨大な数にのぼり、生活に支障のある視力障害がある患者は糖尿病患者の約 1 割との推計があり、日本では約 100 万人に上るとかんがえられる (1)。糖尿病網膜症は日本人の後天性視覚障害 (身体障害者手帳発給をデータベースとして) の最新の統計で第 3 位を占め、視力障害者の約 13% を占めている (2)。近年以前より若年者での糖尿病発症が増加していると考えられ (3)、糖尿病網膜症の発症及び重症化のリスクが大きくなっている。日本における視覚障害の社会的コストの研究によると、糖尿病網膜症を含むすべての視力障害により、2007 年の経済コストは 2 兆 9 千億円余、視覚障害をかかえることによる個人の健康年数喪失から計算した疾病負担コストは 5 兆 8 千億円余 / 年、合わせると年間約 8 兆 8 千億円に及ぶ社会的コストがかかっていることになる。健康日本 21 の目標として健康寿命を長くするためにも、糖尿病網膜症の治療の目的は失明予防ではなく、生活の質を高く保つための視力を保持とすることが社会的な要請である。糖尿病網膜症治療法が網膜疾患病態をターゲットとして開発されてきた。糖尿病網膜症の治療薬としては大きく 2 つの流れが存在する。

治療開発の分子ターゲットとして VEGF の制御薬として抗体、受容体、さらにこれらの遺伝子組み換え分子の開発、臨床応用が主である。しかし、VEGF を分子標的とする治療法では VEGF 以外のサイトカインの作用を制御できないこと、タンパク質性の製剤であるため硝子体注射という眼にとって侵襲の大きな治療法であることから適応となる患者が絞られてくること、これにより二次予防としてより軽症の糖尿病網膜症への適応が困難であることなどの問題点がある。

炎症に関連するサイトカイン、活性酸素などの生理活性物質が糖尿病網膜症眼で正常に比較して増加していること、最初のプロセスとして炎症の起点となる細胞 (樹状細胞) が糖尿病網膜症眼にも出現すること (4)、糖尿病黄斑浮腫への治療として眼局所へのステロイド薬が効果があることなどから明らかである。さらに進行した糖尿病網膜症の治療法として網膜虚血に対する網膜光凝固、出血や増殖膜に対する硝子体手術がある。これら進んだ治療法で、失明は減少したものの、生活に支障のする糖尿病網膜症による視力障害 (健康寿命を短くする) の抑制は困難な症例も多い。以上の治療法は、大きな成果をあげつつも、現時点での治療では完全に糖尿病網膜症の視力障害を抑えることはできない。新しい発想での治療法、新しいターゲットに対する治療法の開発がのぞまれている。

脈絡膜は血流が豊富な組織でもあり、脈絡膜に関連する疾患では炎症などに伴いその厚みが変化することが知られている。特に加齢黄斑変性やぶどう膜炎などの脈絡膜病変を主体とする疾患では活動期に脈絡膜厚が増大することや病勢の鎮静化に伴い増大した脈絡膜厚が薄くなることが報告されている (5)。糖尿病患者においても脈絡膜血管症が存在することが現在の進んだ画像診断法により明らかにされつつある。脈絡膜は上記のように炎症疾患の疾患が起きる主な部位であり、糖尿病の病態で疾患がおきることは考えられる。脈絡膜病態が糖尿病網膜症の治療にどのように関与するかを解明するのが、本研究の学術的「問い」である。

## 2. 研究の目的

糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症の分子病態における脈絡膜病態の関与について明らかにする。

(1) 第一歩として、脈絡膜の正常人での状態(厚さ、血管の分布、血流など)を山形県コホート研究で明らかにする。脈絡膜の状態に関連する因子として、眼の状態に加えて眼外の因子(遺伝因子、全身因子、環境因子など)との関連についての検討との関連についても検討する。

(2) 網膜の炎症の病態と脈絡膜の炎症の病態がどのように関連して、糖尿病網膜症を難治なものにするのかを明らかにすることで、糖尿病網膜症における脈絡膜の病態の意義を検討する。具体的には、網膜・硝子体、脈絡膜の病態がどのように関与しているかを検討する。糖尿病網膜症・黄斑症と脈絡膜、硝子体の状態との関連の検討、遺伝因子、全身因子、環境因子など眼外の因子との関連についても検討する。これらを総合して、糖尿病網膜症の治療薬の分子病態および分子標的である VEGF に加えて、遺伝因子、炎症メカニズム解明で、糖尿病網膜症を難治とする分子病態を明らかにする。これらは、山形大学医学部附属病院眼科糖尿病網膜症専門外来でおこなう。

(3) 以上を総合して、糖尿病網膜症の病態に関与する脈絡膜病態の意義を明らかにし、既存の治療では難治で視力障害を抑止できない症例での病態を明らかにし、糖尿病網膜症全体の視力予後の改善をはかることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 正常人の脈絡膜：疫学研究

眼疾患を有さない成人日本人の脈絡膜厚の分布は定まっていないことから、正常成人日本人の脈絡膜厚の正常値の推定と脈絡膜厚に関連する因子の検討を山形県コホート研究に含まれる舟形町研究において行った。

山形県舟形町は県東北部に位置する人口 6,337 人(男性 3,101 人、女性 3,236 人)(平成 22 年 3 月 31 日現在)の町である。1979 年に糖尿病とその合併症について調査する目的で山形大学第 3 内科によって「舟形町研究」が立ち上げられた。1990 年からは 75g ブドウ糖負荷試験を含めた詳細な糖尿病の診断を中心とした糖尿病検診を行っている。舟形町研究は日本の糖尿病の疫学研究として国際共同研究に参加、また糖尿病発症以前の前糖尿病の状態であっても心血管系疾患の発症リスクが増加していることなどの報告を行ってきた。

糖尿病網膜症をはじめとする眼科の検診は 2000 年から 35 歳以上の全住民を対象に行っている。初回調査は 2000 年から 2002 年に行った。その後、5 年毎に追跡調査を実施している。

正常人における脈絡膜厚の検討は、山形県コホート研究・舟形町検診の受診者のうち、眼底疾患がある者を除いた 340 人 340 眼を対象とし、swept-source OCT(SS-OCT)で脈絡膜厚を測定した。

### (2) 網膜の病態と脈絡膜の病態の関連

糖尿病網膜症を難治なものにするのかを検討した。糖尿病網膜症は高血糖により網膜血管が傷害され、血管透過性亢進、血管閉塞、新生血管の発症と病態が進行し視機能低下をきたす疾患である。近年、糖尿病網膜症の眼では網膜のみならず脈絡膜の循環障害も来していることや、脈

絡膜厚が変化していることが報告されている。本研究では糖尿病網膜症と脈絡膜病態の関連を解析することを目的としている。糖尿病網膜症に特異的な変化が生じるのか検討するためには正常での脈絡膜厚や循環動態を把握する必要があるが、山形大学医学部附属病院眼科を受診した糖尿病と診断されているが糖尿病網膜症を発症していない成人日本人の脈絡膜厚を測定した。

糖尿病とがんの関連糖尿病網膜症は高血糖により網膜血管が傷害され、血管透過性亢進、血管閉塞、新生血管の発症と病態が進行し視機能低下をきたす疾患である。近年、糖尿病網膜症の眼では網膜のみならず脈絡膜の循環障害も来していることや、脈絡膜厚が変化していることが報告されている。本研究では糖尿病網膜症と脈絡膜病態の関連を解析することを目的としている。糖尿病患者ではがん罹患率が上昇することが報告されているが、がんと糖尿病網膜症や脈絡膜厚の関連についてはまだ明らかとなっていない。今回我々は糖尿病患者においてがん合併の有無で脈絡膜厚に差があるかについて検討を行なった。対象は糖尿病と診断されており、当院眼科を受診した 21 例 42 眼のうち、黄斑変性や黄斑上膜を認めない 21 例 39 眼(男性 16 例 30 眼、女性 5 例 9 眼)とした。対象症例の中で、がんを合併する 10 例 20 眼とがんを合併しない 10 例 19 眼を比較した。

### (3) 脈絡膜厚に関連する遺伝子多型

糖尿病網膜症の病態に關与する脈絡膜病態の意義を明らかにするために病態に關連する可能性のある新しい遺伝因子検討した。対象は山形県コホート研究・舟形町検診の受診者のうち、データ検討が可能だった 180 例の中心脈絡膜厚と各遺伝子の一塩基多型群の全てを対象に統計学的検討した。

### (4) ステロイド点眼の脈絡膜厚に対する効果

糖尿病黄斑浮腫に対するステロイド点眼薬の治療効果を検討するため、difluprednate ophthalmic emulsion 0.05%(以下ジフルプレドナート点眼薬)を最初の 1 か月間は 1 日 4 回点眼し、その後 2 か月間は 1 日 2 回点眼として計 3 か月で点眼を終了とするプロトコールで実施した。

中心窩網膜厚および脈絡膜厚を点眼開始時、点眼後 3 か月時に Swept-source (SS)-OCT (DRI OCT Triton<sup>®</sup>、TOPCON 社) の内蔵プログラムである Early Treatment Diabetic Retinopathy Study グリッドを用いて、黄斑部中心窩の網膜厚および脈絡膜全層厚を自動測定した。

## 4. 研究成果

### (1) 脈絡膜の正常人での状態

山形県コホート研究・舟形町検診の受診者のうち、眼底疾患がある者を除いた 340 人 340 眼における swept-source OCT(SS-OCT)で脈絡膜厚を測定した結果、測定値は平均  $219.5 \pm 76.7 \mu\text{m}$  だった。また、脈絡膜厚と関連する因子を検討したところ、中性脂肪、眼軸長、拡張期血圧が関連するとの結果だった。

### (2) 糖尿病、がん患者における脈絡膜厚

山形大学医学部附属病院眼科を受診した糖尿病と診断されているが糖尿病網膜症を発症していない成人日本人の脈絡膜厚を測定した。4 例 8 眼で  $83 \sim 378 \mu\text{m}$  であった。

#### がんと糖尿病

山形大学医学部附属病院眼科を受診した糖尿病と診断あり、がんを合併する症例は NDR 16 眼、

moderate NPDR 4 眼、中心窩網膜厚の平均値は 233.75  $\mu\text{m}$ 、中心窩下脈絡膜厚の平均値は 199.4  $\mu\text{m}$  だった。糖尿病網膜症の状態と網膜厚・脈絡膜厚の間に関連はみられなかった。がんを合併しない症例は NDR 15 眼、moderate NPDR 4 眼、中心窩網膜厚の平均値は 231.2  $\mu\text{m}$ 、中心窩下脈絡膜厚の平均値は 191.8  $\mu\text{m}$  だった。糖尿病網膜症の状態と網膜厚・脈絡膜厚の間に関連はみられなかった。がん合併の有無で平均中心窩網膜厚、平均脈絡膜厚に有意差はなかった。対照群として当院眼科を受診し、糖尿病及び眼底疾患を有しない症例(5 例 10 眼)の平均中心窩網膜厚、脈絡膜厚を加えた 3 群間で比較したが、有意差はなかった。脈絡膜厚のばらつきについて、糖尿病 + がん合併あり群と糖尿病なし群では有意に前者のばらつきが大きかった。糖尿病 + がん合併あり群と糖尿病がん合併なし群、糖尿病 + がん合併なし群と糖尿病なし群ではばらつきに有意差はなかった。

### (3) 脈絡膜厚に関連する遺伝子多型

脈絡膜厚に有意な関連を認めたのは PON1rs2074351 と PON1rs662 の一塩基多型であった。

### (4) ステロイド点眼の脈絡膜厚に対する効果

対象は糖尿病黄斑浮腫の 3 症例で、54 歳男性左眼、67 歳女性両眼、75 歳女性両眼の計 5 眼。

症例	点眼開始時網膜厚	3 か月後網膜厚	点眼開始時脈絡膜厚	3 か月後脈絡膜厚
54 歳男性 左	460	583	176	204
67 歳女性 右	640	152	317	243
67 歳女性 左	477	243	197	152
75 歳女性 右	407	310	231	205
75 歳女性 左	376	348	211	222

平均点眼開始時網膜厚は 472  $\mu\text{m}$ 、3 か月後平均網膜厚は 327.2  $\mu\text{m}$  であった。平均点眼開始時脈絡膜厚は 226.4  $\mu\text{m}$ 、3 か月後平均脈絡膜厚は 205.2  $\mu\text{m}$  であった。

炎症の分子メカニズムに関連する因子の検証と創薬ターゲットとしてステロイド点眼の治療効果の検討を行った。網膜症に対しては 5 眼中 4 眼で網膜厚の減少がみられたが、脈絡膜に対しては 5 眼中 3 眼で減少が認められた。点眼開始時と点眼後 3 か月時の平均網膜厚、平均脈絡膜厚を IBM SPSS を用いて t 検定で解析したところ、いずれも有意差はなかった ( $p=0.377, p=0.233$ )。

### (5) 結果のまとめ

糖尿病患者における脈絡膜厚に影響する因子として、網膜の病態、がんと糖尿病の関連について検討したが、今回は脈絡膜厚に直接に関連する要因は発見できなかった。

疫学研究により、脈絡膜厚に関連する遺伝子多型として PON1rs2074351 と PON1rs662 の一塩基多型が初めて発見された。

脈絡膜の病態は網膜とは異なる因子との関連が考えられ、臨床医学的な意義付けには慎重な研究が必要と考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 松下高幸、菅野彰、金子優、石澤賢一、山下英俊	4. 巻 36
2. 論文標題 視野障害を契機に診断されたHIV感染症の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 952-956
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 西勝弘、山下英俊	4. 巻 10
2. 論文標題 新糖尿病網膜症の国際分類。	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊糖尿病DIABETES	6. 最初と最後の頁 22-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 阿部さち、山下英俊	4. 巻 62
2. 論文標題 1. 糖尿病網膜症・黄斑浮腫の分子病態。	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 688-690
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Goto S, Takeda H, Sasahara Y, Takanashi I, Yamashita H	4. 巻 13
2. 論文標題 Metastasis of advanced gastric cancer to the extraocular muscle: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case reports	6. 最初と最後の頁 107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13256-019-2031-x	査読の有無 無
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 山下英俊	4. 巻 132
2. 論文標題 糖尿病網膜症の治療戦略 現状と未来	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 203-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村まどか、金子優、西勝弘、西塚弘一、山下英俊
2. 発表標題 副腎皮質ステロイド短期間治療後に発症した両眼真菌性眼内炎の一例。
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会。
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 巧、金子優、西塚弘一、山下英俊
2. 発表標題 閉塞性網膜血管炎が先行して発症した関節リウマチの一例。
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会。
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西塚弘一、中村まどか、西勝弘、難波広幸、金子優、山下英俊
2. 発表標題 裂孔原性網膜剥離に合併した黄斑円孔に対する内境界膜非剥離による治療成績。
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村まどか、西塚弘一、西勝弘、武田裕介、菅野彰、松下高幸、大久保篤、原巧、林思音、金子優、山下英俊
2. 発表標題 裂孔原性網膜剥離に対する硝子体手術における空気タンポナーデ選の前向き研究。
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会。
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤早紀子、金子優、西塚弘一、村田竜大、鈴木民生、山下英俊
2. 発表標題 二ボルマブ投与中に両眼の前房内炎症を呈した1例。
3. 学会等名 第143回 山形眼科研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 難波広幸、菅野彰、西勝弘、村上敬憲、西塚弘一、石澤賢一、嘉山孝正、山下英俊
2. 発表標題 日本人一般成人の空間周波数特性：山形県コホート研究（舟形町研究）
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西勝弘、西塚弘一、後藤早紀子、阿部さち、武田祐介、金子優、山本禎子、山下英俊
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症の硝子体手術後2年から4年での視力悪化とその関連因子の検討
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 山下 英俊
2. 発表標題 糖尿病と糖尿病網膜症の治療戦略。
3. 学会等名 第91回筑後眼科研究会。
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 英俊
2. 発表標題 糖尿病網膜症の「正しい」診察 眼科医の行う眼底観察
3. 学会等名 第42回東北ブロック眼科講習会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤早紀子、金子優、村上敬憲、野村尚、山下英俊
2. 発表標題 真菌性眼内炎後の脈絡膜新生血管に抗真菌薬内服と抗VEGF薬硝子体内投与を行った一例。
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会。
4. 発表年 2020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
---------	---------