

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09932

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症憎悪因子の検討

研究課題名(英文) Exacerbate factors of Diabetic retinopathy

研究代表者

松本 牧子 (MATSUMOTO, Makiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員

研究者番号：70437903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：眼内増殖性疾患である網膜中心静脈閉塞症(CRVO)に関して臨床研究を行った。CRVOは症例毎で予後がかなり異なる。血流測定機器であるLaser Speckle Flowgraphy(LSFG)の従来の血流速度指標MBRに加え、網膜の血管抵抗性を表すTotal Capillary Resistance (TCR)という指標をあみ出した。CRVO患者のMBRとTCRの来院毎の測定により、細かな病態変化を捉え、適切な加療ができる。

糖尿病網膜症に関しては、日本の糖尿病黄斑症のReal-World evidenceに長崎大学の症例を数百例登録することにより、今後の適切な治療方針の決定に繋がるだろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LSFGを用いた網膜血流評価は、従来の蛍光眼底造影検査と異なり、短時間(数秒)で測定できて、造影剤によるショックなどの侵襲もない。CRVO患者の実臨床において、来院毎にMBRとTCRを測定し、細かな病態変化を捉えることで、適切なタイミングで抗血管内皮増殖因子薬やレーザーなどの治療を行うことに繋がる。CRVO患者の実臨床において非虚血型の患者を非虚血型へ移行するのを防ぐなどの大きな社会的意義がある。日本の糖尿病黄斑症のReal-World evidenceに長崎大学のDME治療2年経過を数百例登録することによって、今後の適切なDME治療を考える上で、学術的、社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：We conducted a clinical study on central retinal vein occlusion (CRVO). The prognosis of CRVO varies considerably from case to case. In addition to the conventional MBR index of blood flow velocity of Laser Speckle Flowgraphy, which is a blood flow measuring device, we have come up with an index called Total Capillary Resistance (TCR), which indicates the vascular resistance of the retina. By measuring the MBR and TCR of CRVO patients at each visit, it is possible to detect small changes in the pathological condition and provide appropriate treatment. Regarding diabetic retinopathy, registering hundreds of cases from Nagasaki University in the Real-World evidence of diabetic maculopathy in Japan will lead to the decision of an appropriate treatment policy in the future.

研究分野：眼科学

キーワード：糖尿病網膜症 DME VEGF コハク酸 CRVO LSFG

### 1. 研究開始当初の背景

我々は血管増殖性疾患である増殖糖尿病網膜症の手術時に採取した硝子体、前房水、血液中のコハク酸濃度を測定し、増殖糖尿病網膜症の活動性とコハク酸の関与、コハク酸と VEGF の間の何らかのフィードバック機構の存在を示唆した。(Matsumoto M, Am J Ophthalmol 2012;153:896-902.) コハク酸など、血管内皮増殖因子 (VEGF) 以外にも血管増殖性疾患に関与する因子の存在が考えられた。

### 2. 研究の目的

抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法に次ぐ血管増殖性疾患の治療法を開発することである。

### 3. 研究の方法

- (1) 増殖糖尿病網膜症における硝子体中サイトカイン濃度の検討
- (2) 細胞レベルでの検討
- (3) 網膜組織培養下・動物レベルでの検討

### 4. 研究成果

糖尿病網膜症と同様に眼内増殖性疾患である、網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に関して、臨床研究を行った。CRVO は虚血型か非虚血型かによって、予後がかなり異なる。また非虚血型の症例も経過中に虚血型へ移行することがある。Laser Speckle Flowgraphy (LSFG-NAVI ソフトウェア社) は造影剤を用いずに、非侵襲的に短時間で網膜血流を評価できる器機である。患者の来院毎に評価することが可能であり、いち早く病態変化をとらえることが可能である。従来の血流速度の指標 Mean Blur Rate (MBR) に加え、我々は網膜の血管抵抗性を表すと考えられる Total Capillary Resistance (TCR) という指標をあみ出した。しかも TCR は CRVO のような心拍検知が出来ないような症例においても幅広く用いることが出来る指標である。MBR と TCR を CRVO 患者の来院毎に評価することによって、より細かな病態変化をとらえ、治療のタイミングを逸することなく、加療することが出来るようになった (下記に説明図あり)。また CRVO に伴う黄斑浮腫に対して、抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬で加療するが、薬剤間の比較も可能である。

糖尿病網膜症に関しては、日本の糖尿病黄斑症 (DME) の Real-World evidence に長崎大学の症例を数百例を登録することにより、既にいくつか論文化されており、今後の適切な治療方針の決定において貢献できていると考える。

長崎大学での網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) の血流評価

## Laser speckle flowgraphy (LSFG)



### MBR (Mean Blur Rate)

: 視神経乳頭大血管血流速度  
(血管領域MVから組織血流MTを引いた)  
(≒網膜血流速度を反映)

### BS (Beat strength)

: 心臓からの拍動による血流変動成分  
(血流速度の振幅の平均)  
(心拍検出を必要としない)

### TCR (Total Capillary Resistance)

: BS/MV-MT  
血管内を流れる血流の抵抗性

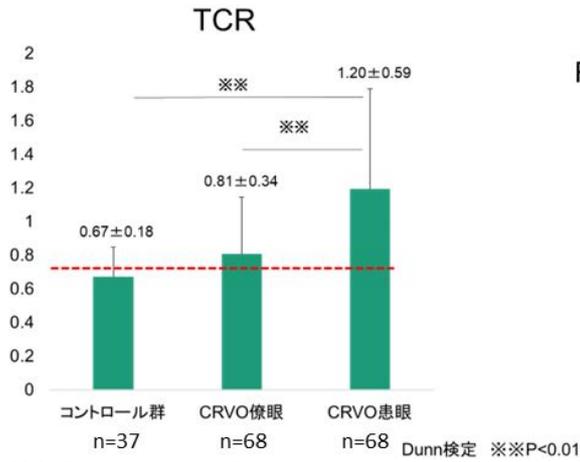
### BOS (Blowout score)

: TCRと同様に血管抵抗性を示す  
心拍検出が必要  
TCRは心拍検出ができない症例でも幅広く使える

MBR: 僚眼との比較も必要  
TCR: 疾患眼の数値のみで判断可能

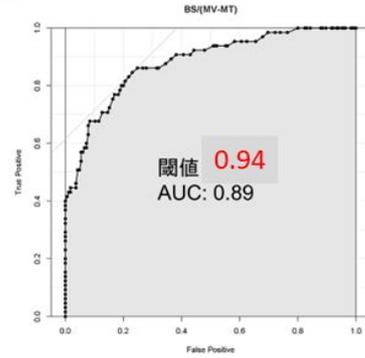
参考文献: 1) Kikuchi S, Miyake K, Tada Y, et al. Vascular 2018. より改変

CRVO 患者の来院毎に MBR、TCR を測定して、病態変化をとらえている



CRVOの有無を判別する際のカットオフ値

ROC曲線



血管抵抗性 TCR は健常眼 CRVO 僚眼<<CRVO 患眼  
CRVO の有無を判別する際のカットオフ値は 0.94

## CRVO用の解析レポート

Summary Report - Form C
LSFG-NAVI

Patient ID: DEMO0005  
Sex: ----- Diseases  
Birthday: ----- Right: CRVO Left: ----- Other: -----

Eye: Right [Diseased]

Date: 2012/11/29 09:22:36  
Title: RubberBand: 1

Eye: Left

Date: 2012/11/29 09:23:33  
Title: RubberBand: 1

	Right (D)	Left	Corrected [%]
MV-MT	22.9	51.2	44.7
MV	39.5	71.3	55.4
MA	22.5	32.6	68.6
VC	0.29	0.33	...
TCR	0.58	0.52	111.5

MV-MT

Corrected [%]

LayerView Analysis Method: Histogram  
Style Version: 1.0 Data Format Version: 2.5 Request ID: 270 Output: 2019/02/22 11:06:40

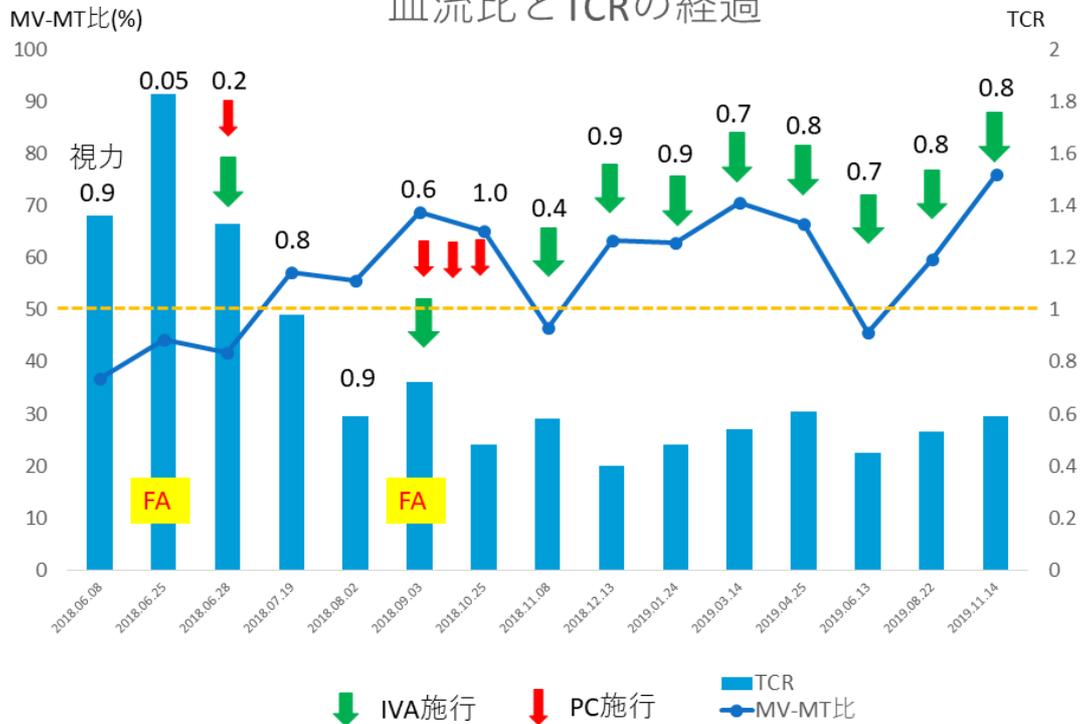
TCRは乳頭上のV-Mの領域のBSをMV-MTで割った値であり、網膜血管の**抵抗性**を反映するパラメータ。  
CRVOでは血管が詰まることにより**網膜血管内の抵抗性が上昇**と考えられ、結果、TCRも上昇する。  
血管が詰まっているかを定量化するのに最適なパラメータ。

出力するパラメータを厳選し、左右眼で比較

MV-MTのCorrected値のグラフは、50%を下回る場合にはピンク色  
50%以上なら青色

来院毎に CRVO 用解析レポートで病態確認

## 血流比とTCRの経過



ある症例の血流速度比（MV-MTの僚眼との比）、血管抵抗性TCRの経過を例として示す。Visit 2のタイミングで視力0.9、0.05と低下している。その時TCRが非常に高くなっている。そのすぐ後にアフリベルセプト硝子体注射（IVA）とレーザー治療（PC）を行うと、TCRの低下及びMV-MT比が上昇した。その後もIVAとPCのタイミングでTCRの低下およびMV-MT比の増加を認めた。視力も0.8と改善した。このように、実臨床で病態を確認しながら、治療の評価が出来るようになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Matsumoto M, Suzuma K, Akiyama F, et al.	4. 巻 9(11)
2. 論文標題 Retinal Microvascular Resistance Estimated from Waveform Analysis Is Significantly Higher With a Threshold Value in Central Retinal Vein Occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol	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） 10.1167/tvst.9.11.4. eCollection 2020 Dec.	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 Shimura M, Kitano S, Muramatsu D, Fukushima H, Takamura Y, Matsumoto M, et al.	4. 巻 104(9)
2. 論文標題 Real-world management of treatment-naive diabetic macular oedema: 2-year visual outcome focusing on the starting year of intervention from STREAT-DMO study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1755-1761
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bjophthalmol-2019-315726.	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 Shimura M, Kitano S, Muramatsu D, Fukushima H, Takamura Y, Matsumoto M, et al.	4. 巻 104(9)
2. 論文標題 Real-world management of treatment-naive diabetic macular oedema in Japan: two-year visual outcomes with and without anti-VEGF therapy in the STREAT-DME study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1209-1215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bjophthalmol-2019-315199	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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本牧子、鈴間潔、高橋美和、築城英子、北岡隆
2. 発表標題 網膜中心静脈閉塞症の黄斑浮腫に対するラニズマブとアフリベルセプトの反応
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉村 遥香, 松本 牧子, 島 智秋, 岡 朱莉, 大石 明生, 長岡 篤志, 吉村 俊祐, 辻野 彰, 高橋 利幸, 北岡 隆
2. 発表標題 性器ヘルペスウイルス感染症に伴い視神経炎を発症しステロイド療法を行った成人症例
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本牧子
2. 発表標題 網膜中心静脈閉塞症の血流と予後（非虚血型の観察）
3. 学会等名 第216回長崎眼科集談会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本牧子、鈴間 潔、藤本恵莉子、森田美咲、築城英子、北岡 隆
2. 発表標題 Laser Speckle Flowgraphyを用いた網膜中心静脈閉塞症の血管抵抗性の評価
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 松本牧子、鈴間 潔、秋山郁人、藤本恵莉子、森田美咲、築城英子、北岡 隆
2. 発表標題 網膜中心静脈閉塞症の黄斑浮腫に対する抗血管内皮増殖因子薬の薬剤毎の血管抵抗性変化
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 村上隆哉、松本牧子、松隈亜紀子、木下和子、吉村俊祐、白石裕一、辻野 彰、北岡 隆
2. 発表標題 メトトレキサート投与が視力低下の原因と考えられた白質脳症の1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 松本牧子
2. 発表標題 CRVO診療に対する抗LSFG活用方法
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本牧子、築城英子、北岡 隆
2. 発表標題 糖尿病黄斑症に伴う黄斑下硬性白斑に対する黄斑下洗浄の成績
3. 学会等名 第43回日本眼科手術学会学術総会
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
研究分担者	築城 英子  (TSUIKI Eiko)  (30363493)	長崎大学・病院(医学系)・講師    (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	木下 博文  (KINOSHITA Hirofumi)  (50530466)	長崎大学・病院（医学系）・助教    (17301)	
研究分担者	北岡 隆  (KITAOKA Takashi)  (80234235)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・教授    (17301)	

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