様式Ｆ－１９

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成２５　年　５　月　１７　日現在

機関番号：10107
研究種目：若手研究（Ｂ）
研究期間：2011 年度～2012 年度
課題番号：23791957
研究課題名（和文）　糖尿病網膜症の早期発見と早期介入および治療

研究課題名（英文）　Diagnosis, intervention and treatment for diabetic retinopathy.

研究代表者
十川　健司（SOGAWA KENJI）
旭川医科大学・医学部・診療助教
研究者番号：50466489

研究成果の概要（和文）：前腕の動脈を駆血させ、駆血を解除することによって得られる**血流依存性血管拡張反応（FMD）**を評価することにより、比較的大きな血管の内皮機能が評価できることが明らかとなっている。そこで我々は糖尿病（DM）患者の FMD を測定し、糖尿病網膜症（DR）の発症前に血管内皮機能が低下していることを明らかにした（2012 Current Eye Res)。

研究成果の概要（英文）：FMD decreased significantly in patients with DM compared with healthy control subjects. No significant differences were found in FMD among the non-DR, mild NPDR (mild nonproliferative DR), and moderate NPDR groups. FMD decreased significantly in the severe NPDR and PDR groups compared with the NDR group. FMD was significantly and negatively correlated with duration of DM and pulsatility ratio.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
交付決定額	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：　医歯薬学
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学
キーワード：　糖尿病網膜症

１．研究開始当初の背景

我が国の糖尿病（DM）患者の人口は増加の一途をたどり、今後も更に増える事が予想されている。DM の細小血管合併症のひとつである糖尿病網膜症（DR）は我が国における成人の失明原因の主因であり、社会経済的損失も計り知れず、その予防法と治療法の確立、特に DR の発症前あるいは発症早期から鋭敏に異常を検出する検査法の確立は急務である。

最近、in vitro の DM モデルの動物実験で網膜血管内皮機能が障害されていることが明らかとなっている。さらに、我々は in vivo の動物実験で、高血糖を負荷すると網膜血管内皮機能が障害されることを明らかとした（IOVS 2010)。これらの知見より、網膜血管内皮機能の障害が眼循環障害を引き起こし、DR の発症および進展に関わるものと想像される。よって、DR の発症の予防および網膜症への早期介入による進展の予防を考えると、適切に網膜血管内皮機能を評価する事は非

常に重要である。しかしながら網膜血管の内皮機能を評価する方法は未だに確立されていなかった。
また、最近になり糖尿病網膜症では脈絡膜が薄くなっていることが解明され、網膜のみならず脈絡の循環膜障害も糖尿病網膜症の発症に大いに関わることが想像される。しかしながらそのメカニズムについては未解明の点が多い。脈絡膜の形態、脈絡膜循環動態の測定から、糖尿病網膜症の発症前からの早期発見につながることは未だに検証されていない。

２．研究の目的

我々はネコを用いた in vivo の実験系で、血管内皮依存性の血管拡張因子であるブラジキニンを眼内へ注入することにより、網膜の血管内皮機能を評価できることを報告した（IOVS 2010)。しかし、実際の臨床では、網膜血管内皮機能評価のために眼内へ薬物を注入するという侵襲的な方法で評価することはできない。最近になり、前腕の動脈を駆血させ、駆血を解除することによって得られる血流依存性血管拡張反応（FMD）を評価することにより、比較的大きな血管の内皮機能が評価できることが明らかとなっている（JACC 2002)。しかしながら、DR と FMD の関係は未だに未解明である。そこで我々は、DM 患者の網膜動脈の血流量やDR の進行度と FMD の関係について検討したい。
また、糖尿病網膜症と脈絡膜の形態についての関係を調べるにあたり、まずは健常人を対象に検討したい。

３．研究の方法

【血管内皮機能の測定】

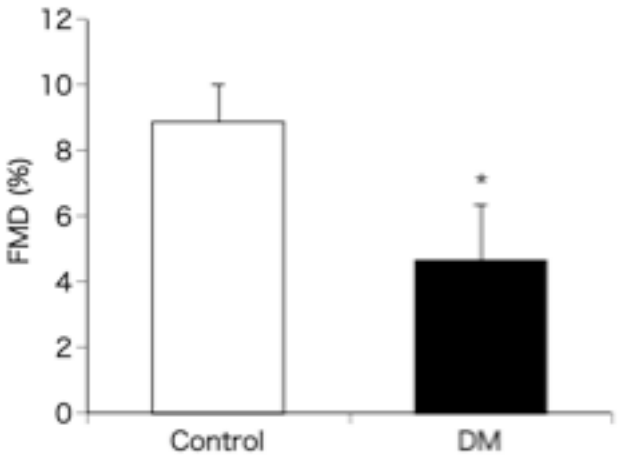
２型 DM 患者を対象として、レーザードップラー眼底血流計を用いて網膜循環動態を評価する。この測定値から血管の riglity の指標である pulsatility ratio (PA)を求める。また同患者の前腕を５分間圧迫駆血し、解放する。その後の血管の拡張率を求め、FMD 値を測定する。これにより前腕動脈の血管内皮機能を評価する。これらの結果から、DR を有さない群、単純糖尿病網膜症群、前増殖糖尿病網膜症群、増殖糖尿病網膜症群の４群に病期を分類し、(前腕の）血管内皮機能との関係を評価する。また PA と前腕の血管内皮機能の関係についても検討する。

【脈絡膜厚と脈絡膜循環の測定】

また、健常人を対象に、脈絡膜厚と脈絡膜循環動態を測定する。脈絡膜厚は Spectral Domain OCT（SD-OCT）を用いて、Enhanced Depth Imaging という技法を用いて、画像を 100 枚加算させて測定した。また、脈絡膜全体の血流量の測定には Langham OBF tonometer system を用いて拍動性眼血流量を測定して評価した。中心窩脈絡膜血流量の測定には、Laser Doppler Flowmeter を用いて脈絡膜毛細血管板の血流量を測定して評価した。

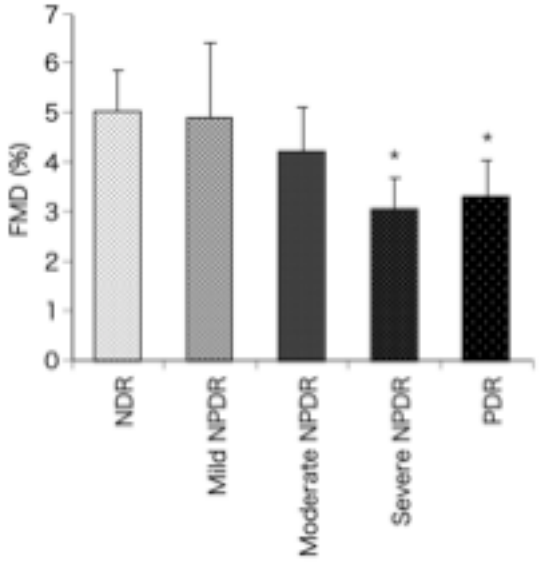
４．研究成果

結果１;糖尿病と FMD



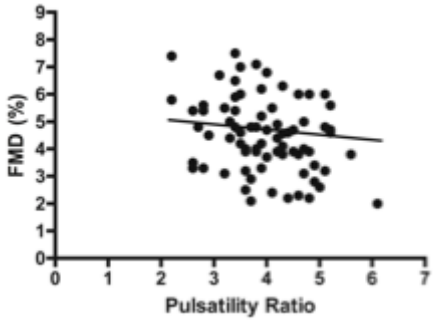
糖尿病を有する患者ではコントロール群と比べて有意に FMD 値が低下していることが明らかとなった。

結果２；糖尿病網膜症と FMD



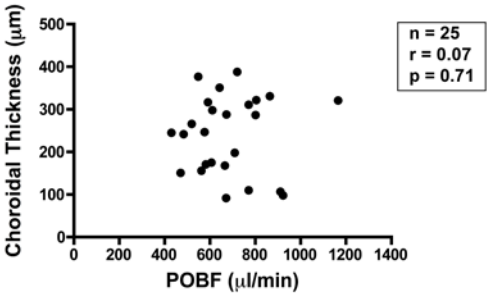
糖尿病の病期が sever NPDR まで進行すると有意に FMD 値が低下することが明らかとなった。

結果３；FMD と PA



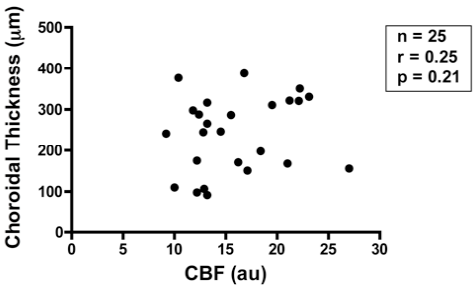
FMD 値と PA 値は有に負の相関があった。この結果より、FMD 値の測定は網膜血管内皮機能をある程度反映しているものといえる。

結果４；脈絡膜厚と脈絡膜全体の血流量



脈絡膜厚と脈絡膜全体の血流量に有意な相関は認められなかった。

結果５；脈絡膜厚と黄斑部脈絡膜血流量



脈絡膜厚と黄斑部脈絡膜血流量に有意な相関は認められなかった。以上の結果４、５より脈絡膜厚の測定により、脈絡膜循環動態を評価することは不可能であることが示唆された。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 4 件）

1. Impaired Systemic Vascular Endothelial Function in Patients with Brach Retinal Vein Occlusion.

Tanano I, Nagaoka T, Sogawa K, Tani T, Omae T, Nakabayashi S, Ishibazawa A, Yohida A.

Curr Eye Res. 2012 accepted

2. Idiopathic Full-Thickness Macular Holes and the Vitreomacular Interface: A High-Resolution Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study.
Takahashi A, Yoshida A, Nagaoka T, Takamiya A, Sato E, Kagokawa H, Kameyama D, Sogawa K, Ishiko S, Hirokawa H
Am J Ophthalmol. 2012 Sep 4. [Epub ahead of print]

3. Retinal arteriolar responses to acute severe elevation in systemic blood pressure in cats: Role of endothelium-derived factors.
Nakabayashi S, Nagaoka T, Tani T, Sogawa K, Hein TW, Kuo L, Yoshida A
Exp Eye Res. 2012 Oct;103:63-70.

4. Association between diabetic retinopathy and flow-mediated vasodilation in type 2 DM.
Sogawa K, Nagaoka T, Tanano I, Tani T, Omae T, Nakabayashi S, Ishibazawa A, Takahashi A, Yoshida A.
Curr Eye Res. 2012 May;37(5):446-51.

5. Relationship between choroidal thickness and choroidal circulation in healthy young subjects.
Sogawa K, Nagaoka T, Takahashi A, Tanano I, Tani T, Ishibazawa A, Yoshida A.
Am J Ophthalmol. 2012 Jun;153(6):1129-32.

〔学会発表〕(計 2 件)
2012 年 ARVO
2012 年 臨床眼科学会

〔図書〕(計１件)
日本の眼科 ２０１３年 ４月号

６．研究組織
(1)研究代表者
十川 健司 (SOGAWA KENJI)
旭川医科大学・医学部・診療助教
研究者番号：50466489