

平成30年6月30日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10849

研究課題名(和文)重症糖尿病に対する内眼手術後の炎症メカニズムの解析

研究課題名(英文) Postoperative inflammation of ocular surgery in patients with diabetes mellitus

研究代表者

安田 佳奈子 (Yasuda, Kanako)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：70647461

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者は全身に慢性炎症を生じており、局所手術である白内障手術や硝子体手術を施行した場合、炎症が重症化・遷延化すると考えられているが定量されてはいなかった。本研究によって、糖尿病患者における、白内障および硝子体手術時の術後の眼内炎症の経時変化は、非糖尿病患者に比較すると、術前から炎症が認められ、術後の炎症も、より強く認められることが示された。また、術後の一時的な炎症増悪の改善は、非糖尿病患者では1か月以内に認められるのに対し、糖尿病患者では3か月以上必要であることが示された。この術後の眼内炎症の重症化・遷延化に影響を及ぼす因子として、術中の手術時間と光凝固数が有意に相関していた。

研究成果の概要(英文)：In case of cataract and/or vitreoretinal surgery in patients with diabetes, careful observation during perioperative period should be required due to their general condition of chronic inflammation. In our study, dynamic changes of postoperative inflammation after cataract/vitreoretinal surgery were disclosed. Compared to non-diabetic patients, even before the surgery, ocular inflammation evaluated by laser flare cell score showed higher value. In addition, postoperative inflammation showed higher and longer status in eyes with diabetic patients. Interestingly, higher (10 times more) and longer (3 times more) postoperative inflammation in diabetic eyes were significantly correlated to both longer operation time and more

研究分野：網膜硝子体

キーワード：糖尿病網膜症 術後炎症 レーザーフレアセル 硝子体手術

1. 研究開始当初の背景

医療の進歩に伴い白内障手術や硝子体手術といった眼内手術は低侵襲かつ短時間でられるようになり、視機能回復による社会の活性化に大きく寄与することになったが、糖尿病や高血圧など重篤な全身疾患が背景にある場合、術後炎症が強く起こり、網膜浮腫や角膜障害など視機能が十分回復せず、むしろ術前より視力が低下する症例すら見ることがある。糖尿病患者は全身に慢性炎症を起こしていることが多いため、局所の侵襲治療である白内障手術や硝子体手術、レーザー光凝固において、術後炎症が重症化あるいは遷延化すると考えられている。しかしながら、周術期の炎症の経過や程度を定量評価する研究は少なく、関与する因子についても不明であった。近年、レーザーフレアセルメーターによって眼内炎症を定量的に評価することが出来るようになり、眼内への局所侵襲治療における炎症の変化を経時的に把握することが可能となっている。また、手術時に前房水を採取することによって、そのサイトカイン濃度を測定することにより、術前の眼内環境を評価することも出来るようになった。これらの指標と、臨床的な視機能予後との相関を検討することで、どのような症例が術後炎症の重症化・遷延化を起こすのかを検討することが出来るものと思われる。

2. 研究の目的

糖尿病患者に対する白内障手術および硝子体手術において、その周術期における炎症の経過をレーザーフレアセルメーターによる定量によって経時的に計測し、術前術後の臨床的パラメータである視力・眼圧、また術中パラメータである超音波時間および出力の手術時間や光凝固の照射数など視機能予後との相関を解析し、非糖尿病患者と比較検討することで、術後炎症の予防策を見出す。

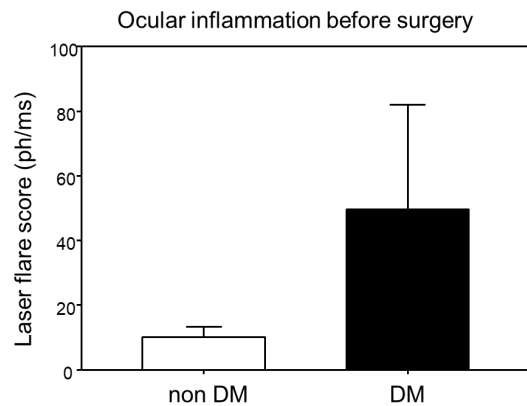
3. 研究の方法

各々50症例以上の糖尿病患者の白内障手術症例および糖尿病網膜症に対する硝子体手術症例、さらに100症例以上の非糖尿病患者における白内障・硝子体手術症例を対象にして、術前および術後2、4、8、12週における炎症スコアをレーザーフレアセルメーターによって測定する。同時に臨床的パラメータとして、視力および眼圧を計測記録する。また白内障手術における超音波出力および時間、硝子体手術の手術時間および術中の光凝固照射数も記録する。術前に対する術後の炎症スコア比を算出し、臨床パラメータとの相関を解析し統計学的有意差を検討する。なお、検定誤差は5%以下を有意とした。さらに手術開始時において眼内から前房水を採取し、炎症性サイトカインである IL-6、

IL-8、ICAM-1、MCP-1、PDGF、IP-10、さらに糖尿病網膜症で有意に上昇していると報告されている VEGF と PIGF の房水中濃度を計測し、臨床パラメータとの相関を解析する。

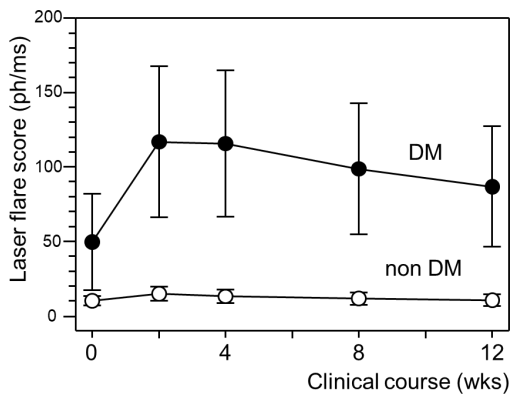
4. 研究成果

- 1) 非糖尿病患者102名における術前の眼内フレア値は 0-20ph/ms (平均 10 ph/ms) であるが、糖尿病患者 42 名では 20 - 200 ph/ms (平均 50 ph/ms) と有意に高値であり、手術前から糖尿病患者では眼内炎症が認められていることが証明された。手術開始前に採取した糖尿病患者の前房水のサイトカイン濃度解析結果では VEGF、MCP-1、ICAM-1、IL-6、IL-8 といった炎症性サイトカイン濃度が上昇しており、臨床的にも基礎的にも糖尿病という病態は、眼内に慢性炎症をもたらしていることが判明した。

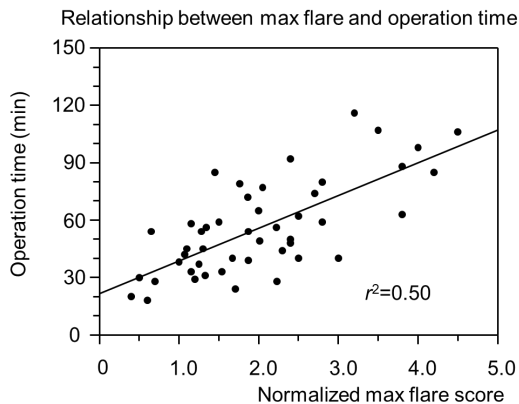


- 2) 白内障および硝子体手術後の眼内フレア値は、非糖尿病患者では術後 2 週でピークを迎えることが判明し、その平均値は 14.7 ph/ms であり、その後緩やかに眼内フレア値は低下し、術後 12 週では、術前と有意差のないレベルにまで回復した。一方、糖尿病患者では術後 4 週間~8 週間でピークを迎えその平均値は 116.9 ph/ms であり、その後、緩やかに減少するが、術後 12 週においても術前に比して依然として有意に高値を示していた。これにより、糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して、白内障手術や硝子体手術になどの眼内手術において、術後炎症は有意に重症化・遷延化することが証明された。

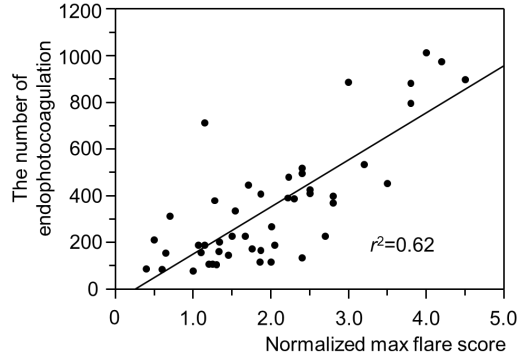
Dynamic changes of perioperative ocular inflammation



- 3) 糖尿病患者に対する白内障・硝子体手術の周術期における眼内フレア値の相対ピーク値は 2.01 ± 1.02 であり、非糖尿病患者の 1.03 ± 0.07 と比較して有意に高く、これと臨床パラメータの相関を検討したところ、手術時間、および眼内光凝固の照射数と最大の炎症スコアは有意に相関していた。糖尿病患者への手術時間は 56.0 ± 24.3 分であり、非糖尿病患者の 32.6 ± 11.3 分に比較して有意に長かった。これは糖尿病患者は増殖膜処理や眼内光凝固など、非糖尿病患者ではほとんど行われない操作を含んでいるためと考えられた。さらに眼内光凝固では平均照射数が 355.2 ± 259.8 発であり、500 発を超えると炎症スコアは3倍になっていた。したがって糖尿病患者に対して眼内手術を施行した場合、手術が長時間にわたった場合や、眼内光凝固操作による照射数が500発を超えるような場合は、周術期の炎症の増悪や遷延化が予想されるため、注意深い経過観察や抗炎症治療を検討すべきものと思われた。



Relationship between max flare and the number of endophotocoagulation



- 4) 眼内手術後の経過において、臨床的に最も重視されるのは眼圧の変動である。なぜなら早期退院を困難にする理由は、原疾患の再発を除けば、眼圧の制御不良が最も影響しているからである。当科の増殖糖尿病網膜症に対して硝子体手術を施行された169眼の周術期の眼圧変化について検討したところ、周術期の眼圧上昇によって薬物治療が必要であったのは25例(14.8%)であった。これは非糖尿病患者である黄斑円孔・黄斑前線維症に対する硝子体手術が行われた289眼では15例(5.2%)に対して、3倍以上の出現率であった。なお、両群とも眼圧上昇のピークは術後2.5日であった。このことは、糖尿病網膜症に対する術後炎症の発症は眼圧上昇という臨床症状を来し、手術後に影響を来すものと思われた。
- 5) 糖尿病とは高血糖による末梢血管障害であり、眼球内では網膜や虹彩などの血管の豊富な組織において、物理的・化学的な障害を来している。障害の進行は組織の虚血や新生血管の出現、増殖膜への進展から牽引性網膜剥離や新生血管緑内障による視機能喪失へとつながるが、これを防止するために介入治療として白内障手術による視認性の向上、硝子体手術による増殖膜の除去、眼内光凝固による虚血の改善が行われている。一方で、これらの介入治療は侵襲を伴うことで炎症を惹起するため、糖尿病という慢性炎症においては、炎症を増悪させることになる。本研究では臨床的に著明ではない、すなわち視機能低下が認められない症例においてさえ、眼内では subclinical な炎症変化が誘導されており、介入治療が長引けば、眼圧上昇という形で視機能予後に影響するような状況が作られることが明らかになった。したがって、糖尿病患者に対して眼科的な侵襲介入治療を行う場合には、できるだけ速やかに、かつ術後3日は経過を慎重

に管理すべきことが判明したといえる。

5. 主な発表論文等、

〔雑誌論文〕(計 3件)

1. Shimura, M., Yasuda, K., Motohashi, R., Kotake, O. and Noma, H. Aqueous cytokines and growth factor levels indicate response to ranibizumab for diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 査読あり 101: 1518-1523, 2017.
2. Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K., Motohashi, R., Kotake, O. and Shimura, M. Aqueous humor levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor and inflammatory factors in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 査読あり 238: 81-88, 2017.
3. Yasuda, K., Motohashi, R., Kotake, O., Nakagawa, H., Noma, H. and Shimura, M. Comparative effects of topical diclofenac and betamethasone on inflammation after vitrectomy and cataract surgery in various vitreoretinal disease. *J Ocular Pharmacol Ther* 査読あり 32: 677-684, 2016

〔学会発表〕(計 1件)

1. 内海卓也、安田佳奈子、志村雅彦。無縫合硝子体手術後の術後眼圧変動についての検討。第122回日本眼科学会総会2018年

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

安田佳奈子 (Kanakano YASUDA)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号：70647461

(2)研究分担者

志村 雅彦 (Masahiko SHIMURA)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：20302135

野間 英孝 (Hidetaka NOMA)
東京医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80304442

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()