

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09420

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症の初期病変は神経症か血管症か？

研究課題名(英文) Are early changes of diabetic retinopathy neuropathy or vasculopathy?

研究代表者

町田 繁樹 (Machida, Shigeki)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：30285613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：90名の糖尿病患者と30名の正常者を対象として黄斑局所網膜電図(ERG)と光干渉断層計血管撮影(OCTA)を施行した。糖尿病患者のうち50名の糖尿病患者は糖尿病網膜症(DR)を発症しておらず、non-DR groupとし、他の40名は軽症の非増殖糖尿病網膜症を伴っておりNPDR groupとした。黄斑局所ERGの律動様小波(OPs)の頂点潜時は、OCTAで求めた黄斑部の血管密度の低下に従って有意に延長した。この相関関係はnon-DR groupでも観察された。以上の結果から、糖尿病患者で観察される黄斑機能異常(OPsの異常)には網膜血管形態の変化が関与すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病患者でみられる初期の網膜機能異常としてOPsの頂点潜時の延長はよく知られた所見である。この所見は、糖尿病網膜症を発症する以前から観察されることから、血管症ではなくneuromodulatorの変化による神経症によるものと考えられてきた。しかし、今までの研究では網膜血管異常を蛍光眼底造影で検出してきた。OCTAによる網膜毛細血管異常の検出力は、蛍光眼底造影のそれを凌いでいる。今回の結果では、網膜毛細血管の減少とOPs頂点潜時延長とが相関していたことから、血管症が網膜機能異常と同時に発症することが明らかとなった。つまり、糖尿病網膜症は神経症として発症するのではなく、血管症と関連して発症する。

研究成果の概要(英文)：We recorded the focal macular electroretinogram (ERG) and optical coherence tomography angiography (OCTA) from 90 diabetic patients and 30 normal volunteers. There were 50 eyes without clinically apparent diabetic retinopathy (non-DR) and 40 eyes with mild to moderate non-proliferative DR (NPDR). The implicit times of the oscillatory potentials (OPs) were significantly prolonged with a decrease of the vessel density of the macula even in non-DR group. This indicates that early sign of the macular dysfunction represented by the delayed OPs attributes to the vascular abnormality.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜電図 ERG 糖尿病網膜症 光干渉断層計血管撮影 OCTA

1. 研究開始当初の背景

網膜電図 (ERG) の律動様小波 (OPs) は、糖尿病患者で糖尿病網膜症 (DR) が明らかになる以前からその頂点潜時が延長する。このことから、糖尿病患者の網膜機能異常は DR が発症する以前から生じると考えられてきた。つまり、網膜機能障害 (神経症) は血管異常 (血管症) に先行して発症するとされてきた。しかし、以前の研究では血管症をフルオレセイン蛍光眼底造影 (FAG) で検討していた。FAG は定性的な評価法であり、血管症を定量化することはできない。最近、網膜毛細血管状態を非侵襲的に定量化できる方法として光干渉断層計血管撮影 (OCTA) が登場し、臨床応用されている。

2. 研究の目的

糖尿病患者での網膜機能を ERG で評価し、網膜血管形態を OCTA で捉えて、比較検討することを本研究課題の目的とした。

3. 研究の方法

まず、様々な年齢の 100 名の正常眼 (男性 50、女性 50 名) から OCTA を記録した。Superficial と deep capillary plexus (それぞれ SCP と DCP) を 3x3 と 12x12 mm 画角の画像で撮影し、vessel density (VD) を求めた。また、3x3 mm の画像に関しては、foveal avascular zone (FAZ) の大きさと脈絡膜毛細血管の VD も検討した。その結果、男女ともに年齢の上昇に伴って SCP、DCP および脈絡膜毛細血管の VD が減少することがわかった。FAZ のサイズは、年齢の上昇に伴って拡大した。興味あることに、これらの変化は男女ともにみられたが、血管の形態変化と年齢との関係を示す regression line の傾きを男女で比較すると、女性に比較して男性でその傾斜が急峻であった。これらの結果は、将来の研究で糖尿病患者から OCTA を記録した際に、年齢をマッチさせた正常者のデータベースが必要であることを示すものであった。

次に、90 名の糖尿病患者および正常者 30 名を対象として黄斑局所 ERG と OCTA を記録した。正常者と糖尿病患者の年齢はマッチしている。糖尿病患者のうち 50 名の糖尿病患者は DR を発症しておらず、non-DR group とし、他の 40 名は軽症の非増殖糖尿病網膜症を伴っており NPDR group とした。

黄斑局所 ERG は直径 15 度の刺激スポットを用いて記録し、各成分波の振幅 (a、b 波および OP 波、PhNR) および OP 波の頂点潜時を評価した。OCTA は、3x3 mm 画角の画像で撮影し、SCP と DCP の VD と FAZ の大きさを求めた。黄斑局所 ERG と OCTA で得られた所見との間の相関を検討した。

4. 研究成果

DR の進行に伴って SCP と DCP の VD は有意に減少した。FAZ サイズは拡大傾向にあったが、有意な変化ではなかった。a、b 波および PhNR 振幅と VD との間に相関関係はみられなかった。OPs 振幅および頂点潜時は、VD の拡大に伴って、それぞれ有意に低下および延長した (図 1)。また、この相関関係は non-DR group でもみられた (図 2)。

糖尿病患者でみられる初期の網膜機能異常として OPs の頂点潜時の延長はよく知られた所見である。この所見は、糖尿病網膜症を発症する以前から観察されることから、血管症ではなく neuromodulator の変化による神経症によるものと考えられてきた。しかし、今までの研究では網膜血管異常を蛍光眼底造影で検出してきた。OCTA による網膜毛細血管異常の検出力は、蛍光眼底造影のそれを凌いでいる。今回の結果では、網膜毛細血管の減少と OPs 頂点潜時延長とが相関していたことから、血管症が神経症と同時に発症することが明らかとなった。つまり、糖尿病網膜症は神経症として先行して発症するのではなく、血管症と関連して発症する。この成果を Japanese Journal of Ophthalmology に掲載報告した。

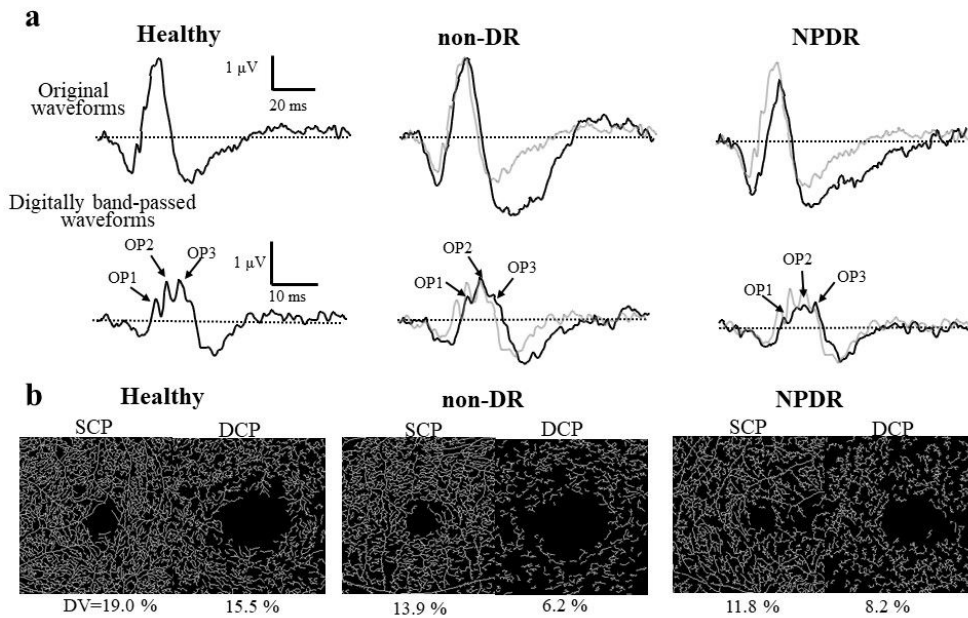


図 1: 糖尿病患者では non-DR でも VD の減少がみられた。すべての律動様小波 (OP1-3) の頂潜時間が正常 (gray line) に比較して延長していた。NPDR では OPs の振幅が低下していた。

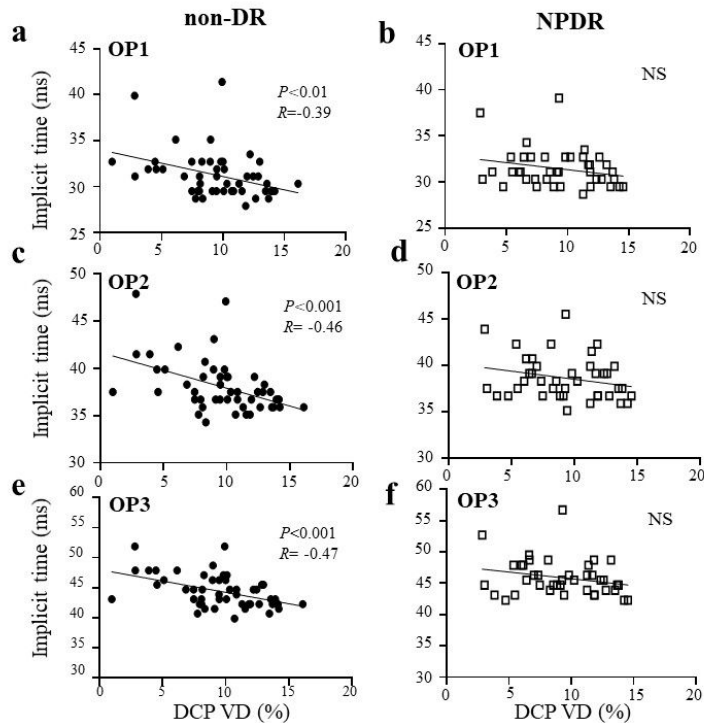


図 2: 糖尿病網膜症が検眼鏡的に検出されない non-DR でも、VD と OP1-3 の頂点潜時が有意に相関していた。DCP のみならず SCP でも同様の結果が得られた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ebihara S, Machida S, Hara Y, Tada A, Ishizuka M, Gomnori M, Nishimura T	4. 巻 65
2. 論文標題 Relationships between the vascular structure and neural function of the macula in patients with diabetic mellitus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 77-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00784-7	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 Inoue S, Nishimura T, Takanashi N, Machida S.	4. 巻 141
2. 論文標題 Retinal dysfunction of syphilitic outer retinopathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 187-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-020-09763-2	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 Hara Y, Machida S, Ebihara S, Ishizuka M, Tada A, Nishimura T.	4. 巻 64
2. 論文標題 Comparison of photopic negative responses elicited by different conditions from glaucomatous eyes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 114-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-019-00711-5.	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 Nishimura T, Machida S, Tada A, Oshida E, Muto T.	4. 巻 141
2. 論文標題 Macular function following intravitreal ranibizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: 12-month results.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 127-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-019-09696-5.	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 Nishimura T, Machida S, Hara Y.	4. 巻 141
2. 論文標題 Changes of cone-drive function after intravitreal aflibercept in patients with age-related macular degeneration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 137-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-020-09758-z.	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 Nishimura T, Machida S, Hara Y	4. 巻 141
2. 論文標題 Changes of focal macular and full-field electroretinograms after intravitreal aflibercept in patients with central retinal vein occlusion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 169-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-020-09762-3.	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 Nishimura T, Machida S	4. 巻 63
2. 論文標題 Correlation between macular structure and function in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: 12-month-results	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 90-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0642-1	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 Nishimura T, Machida S, Tada A, Oshida E, Muto T	4. 巻 138
2. 論文標題 Macular function following intravitreal ranibizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol.	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) 10.1007/s10633-019-09696-5	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 海老原 悟志、町田 繁樹、原 雄時、石塚 匡彦、多田 篤史、権守 真奈、西村 智治
2. 発表標題 糖尿病における黄斑機能と血管形態との関係
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 海老原 悟志、原 雄時、石塚 匡彦、多田 篤史、町田 繁樹
2. 発表標題 正常眼の光干渉断層計アンジオグラフィー所見への年齢の影響
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石塚 匡彦、町田 繁樹、原 雄時、海老原 悟志、多田 篤史、西村 智治
2. 発表標題 正常眼における年齢に伴った黄斑局所網膜電図の変化
3. 学会等名 第123回日本眼科総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 雄時、町田 繁樹、海老原 悟志、石塚 匡彦、多田 篤史、西村 智治
2. 発表標題 緑内障におけるphotopic negative responseの至適記録条件の検討
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 西村 智治、町田 繁樹、原 雄時
2. 発表標題 加齢黄斑変性におけるアフリベルセプト硝子体内注射後の錐体機能変化 12カ月成績
3. 学会等名 第123回日本眼科総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishimura T, Machida S
2. 発表標題 Macular function in macular edema associated with branch retinal vein occlusion treated with intravitreal ranibizumab
3. 学会等名 Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ebihara S, Machida S
2. 発表標題 Changes of optical coherence tomography angiographic findings with age in Japanese normal subjects
3. 学会等名 Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hara Y, Machida S, Nishimura T, Ebihara S, Ishizuka M, Tada A
2. 発表標題 Comparison of photopic negative response obtained under different recording conditions from glaucomatous eyes
3. 学会等名 Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2019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	西村 智治  (Nishimura Tomoharu)  (40633128)	獨協医科大学・医学部・助教   (32203)	

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
---------	---------