

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	間瀬 智子
<p>学位論文題目</p> <p>Association between Alterations of the Choriocapillaris Microcirculation and Visual Function and Cone Photoreceptors in Patients with Diabetes (糖尿病患者における脈絡膜毛細血管微小循環の変化と視機能及び錐体細胞との関連)</p> <p>共著者名</p> <p>石子智士、大前恒明、石羽澤明弘、下内昭人、吉田晃敏</p> <p><i>Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science</i>. June 2020, Vol.61, 1. doi:<a href="https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.1">https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.1</a></p> <p>研究目的</p> <p>糖尿病網膜症 (diabetic retinopathy, DR) は、我が国における中途失明の主要な原因であり、その本態は網膜の細小血管障害である。DRは病態の進行により網膜の微小循環障害が生じるとその領域に一致して視機能障害が生じる。さらに、黄斑部網膜に障害が及ぶと重篤な視力低下を引き起こす<sup>1)</sup>。一方、網膜のみならず脈絡膜においても脈絡膜毛細血管板血管の損傷や虚血が組織学的に報告されている<sup>2)</sup>。この脈絡膜毛細血管板により網膜視細胞層を含む網膜外層が主に栄養されていることから、脈絡膜毛細血管板の微小循環障害は、視細胞の形態や機能に影響を与える可能性がある。しかし、糖尿病眼において、脈絡膜微小循環障害が視細胞の形態や視機能に与える影響については明らかでない。</p> <p>近年、眼底の光干渉断層像 (optical coherence tomography, OCT) を高速に連続撮影し、動きのある部分のみを選択的に描出することで網脈絡膜血管の血流のある部分を非侵襲的に評価できる光干渉断層血管撮影 (OCT angiography, OCTA) が臨床応用された。最近この装置を用いて、DR眼における網膜ならびに脈絡膜毛細血管板の微小循環障害に関する報告が散見されるようになった<sup>3)</sup>。さらに、補償光学 (adaptive optics, AO) の技術が応用されたAO眼底カメラを用いることで、視細胞のうち錐体細胞の観察が生体において可能となった。</p> <p>そこで本研究では、糖尿病患者において脈絡膜毛細血管板における微小循環の変化と、視機能および錐体細胞の形態との関連を明らかにすることを目的とした。</p> <p>材料・方法</p> <p>対象は、2型糖尿病患者26名 (平均年齢56.2歳) と健常ボランティア13名 (平均年齢53.2歳) とし、糖尿病患者は、DRの重症度に応じて網膜症なし (no DR, NDR群) 4名、非増殖糖尿病網膜症 (non-proliferative DR, NPDR群) 12名、および増殖糖尿病網膜症 (proliferative DR, PDR群) 10名の3群に分類した。</p>			

眼科一般眼底検査に加えて、以下3つの項目について評価を行った。

#### 評価項目

##### 1. 網膜感度

微小視野計を用いて網膜感度を測定し、眼底画像上に測定点を表示した。測定点は、中心から1度（中心領域）と3.5度（傍中心領域）の領域において各12点とし、中心と傍中心領域の両領域において平均値を算出した。

##### 2. 錐体細胞の形態

錐体細胞は、解像度 $3.5\mu\text{m}$ 、画角 $4\times 4$ 度のAO眼底カメラを用い黄斑領域を9分割して撮影した。それらの画像から黄斑部 $10\times 10$ 度の画像を合成した。錐体の規則性の評価指標であるheterogeneity packing index (HPI)を網膜感度の各測定点において算出し、両領域において平均値を求めた。

##### 3. 脈絡膜毛細血管板の微小循環

OCT装置を用いて黄斑部 $3\times 3\text{mm}$ のOCTA画像を取得した。網膜色素上皮から $31\mu\text{m}$ 下方の $10\mu\text{m}$ の厚さの領域を取り出し、脈絡膜毛細血管板の画像を得た。画像処理後、網膜感度測定点を中心とする直径 $2.5\text{mm}$ と直径 $1\text{mm}$ の円をトリミングした。血流欠損領域の割合（flow deficit, 以下; FD）を、直径 $1\text{mm}$ 領域の中心領域と直径 $2.5\text{mm}$ 領域から中心領域を除いた傍中心領域において算出した。

網膜感度、HPIおよびFDの中心領域および傍中心領域における値を各群で比較した。またFDとHPI、およびFDと網膜感度の相関について検討した。

#### 成 績

FDは中心と傍中心の両領域で、対照群よりもPDR群で有意に高値を示した。またDRの重症化に伴い増加する傾向を示したが、糖尿病患者における各群間では有意差は認めなかった。

網膜感度は両領域で、NPDR群とPDR群において、対照群、NDR群と比較して有意に低値を示した。また、DRの重症化に伴い有意に減少した。FDとの関連については、両領域において、NPDR群とPDR群で有意な負の相関が認められたが、対照群とNDR群においては有意な相関は認めなかった。

HPIは、NDR群において中心領域の方が傍中心領域に比べ有意に低値を示した。さらに、傍中心領域でNPDR群とPDR群において、NDR群と比較し有意に減少したが、NPDR群とPDR群との間に有意差は認めなかった。一方、中心領域では全ての群間において有意差は認めなかった。FDとの関連については、両領域において全ての群間で有意な相関は認めなかった。

## 考 案

脈絡膜毛細血管板における微小循環障害の指標であるFDは、中心および傍中心の両領域共に対照群と比較しPDR群で増加した。この結果は、脈絡膜毛細血管板の微小循環がDR発症後に障害されることを示しており、OCTAを用いた過去の報告と同様であった。

網膜感度については、領域に関係なく対照群と糖尿病患者の全ての群間で有意差を認め、過去の報告と同様にDRの進行と関連することが示された。さらに、NPDR群とPDR群において網膜感度と脈絡膜毛細血管板血流との間に有意な相関が認められたが、対照群とNDR群においては認められなかった。したがって、DR発症後に脈絡膜毛細血管板の微小循環障害と視機能低下が関連することが示唆された。これは、DR発症により網膜の恒常性が障害されると、錐体の機能は脈絡膜毛細血管板血流の変化に対して影響を受けやすくなるためと考えられた。

錐体細胞の形態維持の指標であるHPiについては、NDR群では中心領域が傍中心領域よりも低く、中心領域では各群間に差はなかったものの、傍中心領域においてNPDR群とPDR群はNDR群より有意に低下した。したがって、過去の報告と同様に傍中心領域においてはDR発症後に錐体細胞が形態的に障害されることが示唆された。一方、中心領域においては正常眼の錐体規則性は傍中心領域よりも高いこと、また、OCTで観察される中心窩視細胞層の厚みはNDR患者では対照眼と比較し減少することが報告されている。したがって、糖尿病眼における錐体の形態的障害は、中心領域ではDR発症前から生じていることが示唆された。さらに、脈絡膜毛細血管板の微小循環と錐体細胞の形態の間には関連は見られなかった。DRにおける網膜感度は治療後に改善することもあるため可逆的であると考えられるが、錐体細胞への構造的損傷は持続することが報告されており、不可逆的な変化をもたらす可能性がある。したがって、脈絡膜毛細血管板の微小循環の変化は測定時の循環を評価しているため、錐体の形態的障害とは必ずしも関連しないと考えられた。

## 結 論

本研究では、糖尿病患者における脈絡毛細血管循環の変化と網膜感度および錐体細胞の形態の関連を検討した。糖尿病眼における脈絡毛細血管循環の変化は錐体細胞の形態には影響を与えず、網膜症発症後に視機能の変化と関連することが明らかとなった。

## 引 用 文 献

1. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:2353–2360.
2. Luty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol.* 1997;151:707–714.
3. Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB, et al. Choriocapillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:452–456.

参 考 論 文

1. Mase T, Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H, Yoshida A. Radial Peripapillary Capillary Network Visualized Using Wide-Field Montage Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT504-10.
2. Mase T, Ishiko S, Tani T, Yoshida A. En-face optical coherence tomography imaging in a case of choroidal rupture. *Retin Cases Br Reports.* 2018;12(3):188-191.
3. Minami Y, Song Y, Ishibazawa A, Omae T, Ro-Mase T, Ishiko S, Yoshida A. Effect of ripasudil on diabetic macular edema. *Sci Rep.* 2019;9(1):3707.
4. Akushichi M, Ishibazawa A, Ro-Mase T, Ishiko S, Yoshida A. A Case of Progressive Diabetic Retinopathy Related to Pregnancy Followed on Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2019;50(6):393-397.
5. Shimouchi A, Ishibazawa A, Ishiko S, Omae T, Ro-Mase T, Yanagi Y, Yoshida A. A Proposed Classification of Intraretinal Microvascular Abnormalities in Diabetic Retinopathy Following Panretinal Photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(3):34.