

主論文の要旨

**Association of changes of retinal vessels diameter with
ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy**

〔 糖尿病網膜症眼における網膜血管径の変化と眼血流との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

(指導：西口 康二 教授)

上野 圭貴

【緒言】

糖尿病の有病率は増加しており、糖尿病性網膜症 (DR) は先進国の失明の主な原因の1つである。

眼底写真による研究では、糖尿病患者の網膜血管の直径は DR の進行を予測する可能性があり、網膜血管径と全身合併症との間に有意な関連があるとされている。しかし、既報で用いられた従来の眼底カメラでは解像度が低いため、網膜血管壁の厚さの変化までは評価できなかった。補償光学 (Adaptive optics; AO) カメラは、光波面収差を補正することにより、光受容体と網膜血管壁の高解像度画像を非侵襲的に記録することを可能にした。

また、DR における網膜血行動態の評価は重要であり、Laser speckle flowgraphy (LSFG) は、非侵襲的かつ迅速に多数の患者の網膜血流を評価できる装置である。

今回我々は、AO 眼底カメラを用いて、糖尿網膜症の病期ごとに網膜動脈内外径、血管壁を測定し、wall to lumen ratio (WLR) を求め、LSFG で測定した眼血流やその他の全身因子との関連について検討を行った。

【対象及び方法】

2016 年 4 月から 2018 年 3 月の間に 2 型糖尿病を有する患者 137 眼を対象とし正常者 24 眼を Control とした。DR は、非糖尿病性網膜症 (NDR)、軽度および中等度の非増殖性糖尿病性網膜症 (M-NPDR)、重度の NPDR (S-NPDR)、および増殖性糖尿病網膜症 (PDR) に分類した。PDR 眼では、汎網膜光凝固 (PRP) が施行されていた。

AO カメラ (rtx1®) を用いて視神経乳頭部より 0.5~1 乳頭径の網膜動脈を撮影し、網膜動脈の外径 (ED)、内径 (LD)、血管壁厚 (WT)、および wall to lumen ratio (WLR) を測定した。

眼血流は laser speckle flowgraphy (LSFG) を用いて測定し、専用ソフトウェアを用いて視神経乳頭上の血流を mean blur late (MBR) として解析し、血管成分 (MBR-vessel) と組織成分 (MBR-tissue) に分けた。また、視神経乳頭周囲の全血流量を Total retinal flow index (TRFI) として解析した。

血管径と血流のパラメーターを各群間で比較し、また全身因子との関連を検討した。

【結果】

Control 群 24 眼、NDR 群 47 眼、M-NPDR 群 36 眼、S-NPDR 群 22 眼、PDR 群 32 眼であった (表 1)。

5 群間で網膜血管の外径に有意差はなかったが、PDR 群の内径は Control 群、NDR 群、M-NPDR 群よりも有意に小さかった ($P=0.004$ 、 $P=0.002$ 、 $P=0.024$; 表 2、図 1、2)。血管壁厚は、NDR、M-NPDR、S-NPDR、および PDR 群よりも Control 群で有意に薄かった ($P=0.040$ 、 $P<0.001$ 、 $P=0.001$ 、 $P<0.001$)。さらに、血管壁は、Control、NDR、M-NPDR、および S-NPDR 群よりも PDR 群で有意に厚かった (すべて $P<0.001$)。WLR は、NDR、M-NPDR、S-NPDR、および PDR 群よりも Control 群で有意に低く (すべて

P<0.001)、NDR、M-NPDR、および S-NPDR 群よりも PDR 群において有意に高かった (すべて P<0.001)。

MBR-vessel は、Control、NDR、M-NPDR、および S-NPDR 群よりも PDR 群で有意に低かった (すべて P<0.001;表 3、図 3、4)。TRFI は、PDR 群の方が、Control、NDR、M-NPDR、および S-NPDR 群よりも有意に低かった (すべて P<0.001)。

内腔は、MBR-vessel ($r = 0.185$, $P = 0.024$)、TRFI ($r = 0.195$, $P = 0.025$)、および DR の病期 ($r = -0.288$, $P < 0.001$;表 4) と有意に相関していた (図 5)。血管壁は、MBR-vessel ($r = -0.331$, $P < 0.001$)、MBR-tissue ($r = -0.172$, $P = 0.036$)、TRFI ($r = -0.362$, $P < 0.001$)、罹病期間 ($r = 0.223$, $P = 0.017$)、DR の病期 ($r = 0.587$, $P < 0.001$)、収縮期血圧 (SBP) ($r = 0.195$, $P = 0.014$)、および高血圧の既往 ($r = 0.400$, $P < 0.001$) と有意に相関していた。WLR は、MBR-vessel ($r = -0.337$, $P < 0.001$)、TRFI ($r = -0.359$, $P < 0.001$)、罹病期間 ($r = 0.191$, $P = 0.042$)、DR の病期 ($r = 0.643$, $P < 0.001$)、収縮期血圧 (SBP) ($r = 0.166$, $P < 0.037$)、および高血圧の既往 ($r = 0.443$, $P < 0.001$) と有意に相関していた。

重回帰分析では、WLR が MBR-vessel ($\beta = -0.389$, $P < 0.001$)、高血圧の既往 ($\beta = 0.334$, $P = 0.001$)、および LDL ($\beta = 0.199$, $P = 0.045$) と有意に関連していた (表 5)。

【考察】

本研究では、網膜血管壁厚と WLR が 5 群間で有意に異なり、NDR 群でも Control 群よりも大きかった。大規模臨床試験では、網膜症のない 2 型糖尿病患者は、非糖尿病患者よりも従来の眼底カメラで測定した細動脈および細静脈の平均直径が小さいことを示したが、解像度が低いため、血管の外径を正確に測定することはできなかった。AO カメラを用いた既報では、NDR 群の血管壁厚と WLR は Control 群よりも大きいですが、内腔と外径に有意差はなかったと報告しており、本研究の結果もこれを裏付けるものであった。

糖尿病患者の血管壁の硬化は、終末糖化産物によって引き起こされるコラーゲン硬化に起因することが示唆されている。また、平滑筋細胞の成長と血管線維化のため網膜動脈内腔の狭小化が報告されており、糖尿病患者の眼の WLR の増加に寄与している。興味深いことに、5 群間で外径に有意差はなかった。これらの結果は、糖尿病患者の眼の形態学的変化が、光凝固によって治療された眼においてさえ外径を増加させずに、血管壁の肥厚および管腔が狭小化することを示唆している。

本研究では、他の DR 群に比べ PDR 群では有意に血管壁が厚いため、内腔が狭くなり WLR が高いという結果を示しており、PDR 群では光凝固治療後のため、血管壁の変化に別のメカニズムがあると考えられた。既報では、光凝固が網膜動静脈の狭窄につながることを報告されている。さらに本研究では、MBR-vessel と TRFI は、他群と比較して PDR 群で大幅に減少していた。これらの結果は網膜血管の形態学的変化とよく一致しており、光凝固は光受容体を含む虚血組織を破壊し、酸素需要を減らし、網膜内層の酸素化を改善し、自己調節性の血管収縮と網膜血流の減少を引き起こすと考えられる。

本研究では、高血圧症の既往が WLR と相関していた。高血圧症では、血管リモデリングにより、WLR が増加するとされており、WLR は全身性疾患における網膜内皮機能障害を示す網膜微小血管変化の高感度マーカーと考えられる。

【結論】

糖尿病患者では、網膜血管壁は厚くなり、管腔の狭小化および血流の減少につながると考えられた。