

【6】

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 | えびはら さと し 海老原 悟 志 |
| 学 位 の 種 類 | 博士（医学） |
| 学 位 記 番 号 | 甲第771号 |
| 学位授与の日付 | 令和3年3月3日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項 (先端外科学) |
| 学 位 論 文 題 目 | Relationships between the vascular structure and neural function of the macula in patients with diabetes mellitus (糖尿病患者における黄斑の神経機能と血管構造の関係) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教授 妹 尾 正 (副査) 教授 神 作 憲 司 教授 橋 本 貢 士 |

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

律動様小波（oscillatory potentials：OPs）は網膜電図（electroretinogram：ERG）の成分で網膜の虚血に脆弱とされている網膜内層、アマクリン細胞に由来し、糖尿病網膜症（diabetic retinopathy：DR）が検眼的に認められる以前より、OPsの頂点潜時が延長しその振幅が低下することが報告されている（Shirao and Kawasaki, 1998）。この所見は、網膜神経障害が網膜血管障害に先行することを示唆している。当時は、フルオロセイン蛍光眼底造影を用いて網膜血管異常を検出することがゴールドスタンダードであった。しかし、近年、光干渉断層計血管造影（optical coherence tomography angiography：OCTA）の進歩によって網膜血管の微細構造の変化を鋭敏に捉えられることが可能となり、網膜毛細血管の障害を定量できるようになった。OCTAを用いることで、フルオロセイン蛍光眼底造影よりも鋭敏にDRの血管病変を検出できると報告されている（Couturier et al, 2019）。

【研究目的】

本研究の目的は糖尿病患者の黄斑の血管構造と機能の関連性を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、各被験者からインフォームド・コンセントを取得した。糖尿病患者90名90眼および正常眼30名30眼を対象とした。糖尿病患者のうち、50眼は検眼的にDRを認めなかった（non-DR）。40眼には軽から中程度の非増殖DRがみられた（non-proliferative DR：NPDR）。OCTAを用いて黄斑部を含んだ3x3mm画像を撮影し、得ら

れた画像を二値化し、網膜表層（superficial capillary plexus：SCP）および深層毛細血管叢（deep capillary plexus：DCP）の血管密度（vessel density：VD）を求めた。

赤外線眼底カメラで眼底を観察しながら黄斑部を直径15°の円形スポットで光刺激し黄斑局所ERGを記録した。刺激強度と持続時間は、それぞれ30cd/m²および16.6msecとした。背景光の強度は1.5cd/m²とした。aおよびb波、律動様小波（ΣOPs：OP1～OP3までの振幅の総和）とphotopic negative response（PhNR）の振幅ならびにOPs（OP1～OP3）の頂点潜時を測定した。OPsを50-500 Hzのバンドパスフィルターを用いて分離記録した。

VDとERGの各成分との相関関係を検討した。

【結 果】

病期の進行に伴ってSCPおよびDCPのVDは減少する傾向にあり、NPDRでは正常眼と比較し有意に低下した（ $P<0.01$ ）。aおよびb波ならびにPhNR振幅とSCPおよびDCPのVDとの間に相関関係は認められなかった。しかし、VDの減少に伴ってΣOPs振幅は低下し（ $P<0.05$ ）、OPsの頂点潜時は延長した（ $P<0.0005$ ）。non-DRにおいても、OP1～OP3の頂点潜時は、SCPおよびDCPのVDの減少に伴って有意に延長した（ $P<0.05$ ）。ΣOPsはNPDRでのみでSCPおよびDCPのVDの減少に伴って有意に低下した（ $P<0.05$ ）。non-DRにおいては、OPsの頂点潜時がその振幅よりもVDとの間に高い相関を示した。

【考 察】

検眼鏡的にDRを認めないnon-DRでも、VDの低下とともにOPs頂点潜時の延長がみられ、糖尿病患者では網膜血管障害に伴って黄斑機能が低下すると考えられた。この結果は、DR初期では網膜神経障害が網膜血管障害に先行するとしたShirao and Kawasakiの説を支持しなかった。本研究では網膜毛細血管の異常をOCTAで評価したため、網膜血管構造の微細な変化を鋭敏に捉え評価できた。このことが以前の研究と異なった結果に至った理由と考えられた。

【結 論】

糖尿病患者では、黄斑局所ERGのOPsが黄斑部の毛細血管の減少に伴ってその頂点潜時の延長と振幅の低下を示した。特に、OPsの頂点潜時は糖尿病による極早期の黄斑部毛細血管の微細な構造変化を鋭敏に反映していた。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

律動様小波（oscillatory potentials：OPs）は網膜電図（electroretinogram：ERG）の成分で網膜内層のアマクリン細胞に由来し、網膜の虚血に脆弱とされている。糖尿病網膜症（diabetic retinopathy：DR）が検眼的に認められる以前から、OPsの頂点潜時が延長しその振幅が低下することが報告されている（Shirao and Kawasaki, 1998）。この所見は、網膜神経障害が網膜血管障害に先行することを示唆している。フルオロセイン蛍光眼底造影を用いて網膜血管異常を検出することがゴールドスタンダードであったが、光干渉断層計血管造影（optical coherence tomography

angiography : OCTA) の進歩によって網膜血管の微細構造の変化をより鋭敏に捉えられることが可能となった。申請論文では、糖尿病患者にOCTAとERGを用いて、網膜の血管構造と神経機能との関係を検討している。

糖尿病患者90名90眼および正常眼30名30眼を対象とした。糖尿病患者のうち、50眼は検眼鏡的にDRを認めなかった (Without DR)。40眼には軽から中程度の非増殖DRがみられた (NPDR)。OCTAを用いて黄斑部を含んだ3x3mm画像を撮影し、網膜表層 (superficial capillary plexus : SCP) および深層毛細血管叢 (deep capillary plexus : DCP) の血管密度 (vessel density : VD) を求めている。黄斑部を直径15°の円形スポットで光刺激し黄斑局所ERGを記録し、aおよびb波、律動様小波 (Σ OPs : OP1~OP3までの振幅の総和) と photopic negative response (PhNR) の振幅ならびにOPs (OP1~OP3) の頂点潜時を測定し、VDとERGの各成分との相関関係を検討している。

aおよびb波ならびにPhNR振幅とSCPおよびDCPのVDとの間に相関関係は認められなかったが、VDの減少に伴って Σ OPs振幅は低下し ($P<0.05$)、OPsの頂点潜時は延長していた ($P<0.0005$)。Without DRにおいても、OP1~OP3の頂点潜時は、SCPおよびDCPのVDの減少に伴って有意に延長していた ($P<0.05$)。

検眼鏡的にDRを認めないWithout DRでも、VDの低下とともにOPs頂点潜時の延長がみられ、糖尿病患者では網膜血管障害に伴って黄斑機能が低下すると結論づけている。

この結果は、DR初期では網膜神経障害が網膜血管障害に先行するとしたShirao and Kawasakiの説を支持していない。本研究では網膜毛細血管の異常をOCTAで評価したため、網膜血管構造の微細な変化を鋭敏に捉え評価でき、このことが以前の研究と異なった結果に至った理由と考案している。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、多くの対象例からOCTAと黄斑局所ERGを記録している。OCTAと黄斑局所ERGの記録部位をほぼ一致させることによって、OCTAと黄斑局所ERGの関係をより正確に検討できている。客観的な統計解析によって得られた結果から結論を導き出しており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

糖尿病ではフルオロセイン蛍光眼底造影で血管病変が生じる以前からOPsの振幅の低下、頂点潜時の延長がみられることから、網膜機能障害が血管障害に先行するとされてきた。しかし、本研究の結果は、網膜機能障害が血管障害に伴って生じていた。本研究では、OCTAで網膜血管の異常をより詳細に検討し、血管異常を鋭敏に捉えることができたためと考えられる。従来の定説を再検討する契機となる研究成果であり、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、確立された検査方法と統計解析を用いて、OCTAの画角に合わせた黄斑局所ERGのOPsと比較しながら糖尿病患者の黄斑の血管構造と機能の関連性を検討している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、糖尿病患者の黄斑の血管構造と機能の関連性を導き出す試みで、OCTAと黄斑局所ERGのOPs頂点潜時が極早期から相関していた。このことは、糖尿病網膜症、特に糖尿病黄斑症の早期発見にOCTAとOPs頂点潜時が役立つこと意味しており、臨床的に大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者はOCTAとERGの理論を学び実践したうえで、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への提載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士（医学）の学位授与に相当する。

（主論文公表誌）

Japanese Journal of Ophthalmology

（65（1）：77-88, 2021）