



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1628号
学位記番号	第1163号
氏名	高瀬 範明
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	Enlargement of Foveal Avascular Zone in Diabetic Eyes Evaluated by En Face OCT Angiography (光干渉断層血管撮影による糖尿病患者の中心窩無血管域評価)  Retina. 35:2377-83, 2015.
論文審査担当者	主査： 芝本 雄太 副査： 城 卓志, 小椋 祐一郎

## 論文内容の要旨

糖尿病網膜症は、先進国における主要な失明原因のひとつであり、糖尿病網膜症による視力障害を予防するには早期発見、早期治療が重要である。網膜の中心に位置する中心窩無血管域 Foveal Avascular Zone (以下 FAZ) が、健常眼より糖尿病網膜症では拡大していること、糖尿病網膜症の重症度と FAZ 拡大が相関していることが、すでに、フルオレセイン蛍光眼底造影検査を用いた研究などで報告されてきた。一方、近年、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography; 以下 OCT) の技術の進歩により、造影剤を用いることなく、網脈絡膜循環を観察できる光干渉断層血管撮影 (OCT angiography; 以下 OCTA) 技術が開発された。OCTA は、非侵襲的に網脈絡膜循環を評価できるだけでなく、フルオレセイン蛍光眼底造影検査では二次元で描出するのみであった血管構造を、三次元で層別に解析することが可能で、網膜毛細血管を表層毛細血管叢および深層毛細血管叢に分けて描出することができる。さらに、フルオレセイン蛍光眼底造影検査を、健常人や糖尿病網膜症を発症していない症例に行うことはできないが、OCTA を用いれば、非侵襲的に網膜毛細血管評価が可能であるため、糖尿病患者において FAZ 拡大がどの段階で生じているのかを検討するため、糖尿病網膜症症例のみならず、糖尿病網膜症を発症していない症例および健常人の FAZ を OCTA で層別に評価した。

2014 年 11 月から 2015 年 2 月に名古屋市立大学病院あるいは眼科尾関クリニックを受診し、眼底検査及び OCTA を施行した 63 症例 63 眼をレトロスペクティブに検討した。健常群 (コントロール群) 19 症例 19 眼 (平均年齢  $62.8 \pm 11.3$  歳)、糖尿病患者で網膜症を発症していないグループ (NDR 群) 24 例 24 眼 (平均年齢  $62.9 \pm 9.8$  歳)、糖尿病網膜症を発症しているグループ (DR 群) 20 例 20 眼 (平均年齢  $65.8 \pm 8.7$  歳) の 3 群に分類した。DR 群は全例単純糖尿病網膜症であった。OCTA の表層毛細血管叢と深層毛細血管叢の黄斑部  $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$  の撮影画像を、imageJ を用いて二値化し、FAZ の面積を測定した。測定は盲検で 2 回行い、その平均を使用した。表層毛細血管叢の FAZ 面積はコントロール群が  $0.25 \pm 0.06 \text{ mm}^2$ 、NDR 群が  $0.37 \pm 0.07 \text{ mm}^2$ 、DR 群が  $0.38 \pm 0.11 \text{ mm}^2$  であり、コントロール群と比較して糖尿病患者の 2 群で有意に拡大していた。深層毛細血管叢の FAZ 面積においても、コントロール群  $0.38 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ 、NDR 群が  $0.54 \pm 0.13 \text{ mm}^2$ 、DR 群が  $0.56 \pm 0.12 \text{ mm}^2$  であり、コントロール群と比較して糖尿病患者の 2 群で有意に拡大していた。DR 群の表層毛細血管叢及び深層毛細血管叢の FAZ 面積は、NDR 群よりも拡大傾向ではあったが、統計学的な有意差は認めなかった。また、糖尿病患者の FAZ 面積と、糖尿病罹病期間、HbA1c との有意な相関はみられなかった。

今回の OCTA を用いた検討から、FAZ 面積は表層毛細血管叢及び深層毛細血管叢どちらにおいても、糖尿病網膜症発症以前から有意に拡大していることが、初めて明らかとなった。また統計学的有意差は認められなかったものの、糖尿病網膜症発症により、さらに FAZ が拡大傾向となることが示唆された。従来のフルオレセイン蛍光眼底造影検査では、表層毛細血管叢の評価のみが可能であったため、深層毛細血管叢における糖尿病眼での FAZ の拡大も、今回初めて明らかとなった。また、フルオレセイン蛍光眼底造影検査でみられる造影剤の漏出といった所見も OCTA で

はみられないため、FAZの輪郭を明瞭に観察し、的確に面積を測定することも可能であった。

糖尿病眼におけるFAZの拡大の機序の一つとして、毛細血管閉塞が考えられる。糖尿病初期から、網膜において白血球の集積がみられること、さらに網膜血管内皮において接着分子ICAM-1の発現が亢進していることが、すでに知られている。糖尿病ラット網膜では、ICAM-1を介した白血球-血管内皮相互作用により、白血球が毛細血管の血流を遮断あるいは再疎通させる像も観察されている。糖尿病網膜症患者でも、毛細血管閉塞の再疎通の報告があることから、今回の研究で得られた糖尿病網膜症を発症していない症例でのFAZ拡大は、可逆性である可能性も考えられる。今後、糖尿病網膜症を発症していない症例で、血糖コントロールや糖尿病罹病期間や、血圧といった全身因子と、FAZ面積の変化をOCTAで追っていくことを計画している。

今回の検討から、OCTAは非侵襲的に網膜循環を評価することが可能で、糖尿病網膜症発症以前から糖尿病眼のスクリーニング検査に有用と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

糖尿病網膜症は、先進国における主要な失明原因のひとつであり、糖尿病網膜症による視力障害を予防するには早期発見、早期治療が重要である。網膜の中心に位置する中心窩無血管域 Foveal Avascular Zone (以下 FAZ) が、健常眼より糖尿病網膜症では拡大していること、糖尿病網膜症の重症度と FAZ 拡大が相関していることが、すでに、フルオレセイン蛍光眼底造影検査を用いた研究などで報告されてきた。一方、近年、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography; 以下 OCT) の技術の進歩により、造影剤を用いることなく、網脈絡膜循環を観察できる光干渉断層血管撮影 (OCT angiography; 以下 OCTA) 技術が開発された。OCTA は、非侵襲的に網脈絡膜循環を評価できるだけでなく、フルオレセイン蛍光眼底造影検査では二次元で描出するのみであった血管構造を、三次元で層別に解析することが可能で、網膜毛細血管を表層毛細血管叢および深層毛細血管叢に分けて描出することができる。さらに、フルオレセイン蛍光眼底造影検査を、健常人や糖尿病網膜症を発症していない症例に行うことはできないが、OCTA を用いれば、非侵襲的に網膜毛細血管評価が可能であるため、糖尿病患者において FAZ 拡大がどの段階で生じているのかを検討するため、糖尿病網膜症症例のみならず、糖尿病網膜症を発症していない症例および健常人の FAZ を OCTA で層別に評価した。

眼底検査及び OCTA を施行した 63 症例 63 眼をレトロスペクティブに検討した。健常群、糖尿病を発症しているが網膜症を認めない群、網膜症を認める群の 3 グループで検討され、OCTA の表層毛細血管叢と深層毛細血管叢の黄斑部 3 mm×3 mm の撮影画像を用いて、FAZ の面積を網膜表層、深層に分けて比較し検討した。表層毛細血管叢、深層毛細血管叢いずれにおいても健常群と比較して糖尿病群において FAZ は拡大傾向であった。糖尿病網膜症の有無において、有意差は認められなかったが網膜症を認める群のほうが拡大傾向であった。また、糖尿病患者の FAZ 面積と、糖尿病罹病期間、HbA1c との有意な相関はみられなかった。

今回の OCTA を用いた検討から、FAZ 面積は表層毛細血管叢及び深層毛細血管叢どちらにおいても、糖尿病網膜症発症以前から有意に拡大していることが、初めて明らかとなった。また統計学的有意差は認められなかったものの、糖尿病網膜症発症により、さらに FAZ が拡大傾向となることが示唆された。従来のフルオレセイン蛍光眼底造影検査では、表層毛細血管叢の評価のみが可能であったため、深層毛細血管叢における糖尿病眼での FAZ の拡大も、今回初めて明らかとなった。また、フルオレセイン蛍光眼底造影検査でみられる造影剤の漏出といった所見も OCTA ではみられないため、FAZ の輪郭を明瞭に観察し、的確に面積を測定することも可能であった。

本研究の意義と今後の展望として OCTA における健常眼データベースの構築をすることにより早期スクリーニングの biomarker としての OCTA の FAZ 観察が有効である可能性。また FAZ の拡大と網膜周辺虚血との関連について今後の検討課題としている。

今回の検討から、OCTA は非侵襲的に網膜循環を評価することが可能で、糖尿病網膜症発症以前から糖尿病眼のスクリーニング検査に有用と考えられた。

主査、芝本雄太教授より OCTA の開発者、開発国、開発時期、糖尿病網膜症の診断基準、FAZ の拡大と視力低下について、糖尿病網膜症の病期と FAZ の拡大の相関について等の質問。また第 1 副査、城卓志教授より FAZ が無血管である理由、FAZ の拡大における視機能への影響、FAZ の拡大と全身疾患との関連。FAZ の臨床応用について等の質問。第 2 副査、小椋祐一郎教授より専門領域として、加齢黄斑変性の診断基準、治療方針の質問があった。これらの質問に対して、申請者から適切な回答が得られ、学位論文の内容に対する理解も十分であると判断した。したがって、本申請者は博士 (医学) の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者 主査 芝本雄太 教授、副査 城卓志 教授、小椋祐一郎 教授