

論文の内容の要旨

氏名：小野江 元

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Foveal avascular zone area analysis in juvenile-onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography

（小児発症の1型糖尿病におけるOCT-Angiographyを用いた中心窩無血管域の解析）

緒言：診断時16歳未満の小児発症1型糖尿病では、16年の観察において27%が糖尿病網膜症を発症し、1.5%が増殖糖尿病網膜症に至るとされている¹⁾。小児発症1型糖尿病において、非増殖糖尿病網膜症は増殖糖尿病網膜症危険因子であり、糖尿病網膜症の発症前に潜在的な糖尿病網膜症を検出することは重要である。光干渉断層血管撮影（OCTA）は造影剤を用いず短時間で網膜血流を描出できる非侵襲的画像検査であり、この画像検査は特に小児糖尿病のスクリーニングやフォローアップに有用となると考えられる。OCTAでは、網膜の黄斑部の中心窩に存在する無血管の網膜領域である中心窩無血管域（FAZ）、及びその周囲の血管密度を測定することができる。糖尿病網膜症のない成人の糖尿病患者の研究においては、表層と深層のFAZは、健常対照より拡大していることは過去に報告があり²⁾、糖尿病網膜症発症前から網膜血流障害が生じていることが示唆されている。これらは初期の糖尿病網膜症を定義する高感度の画像バイオマーカーになる可能性がある。

目的および方法：本研究では、後ろ向きに糖尿病網膜症のない小児期発症1型糖尿病（T1DM）のFAZと傍中心窩血管密度を測定して健常者と比較し、更にFAZに影響を与える要因を検討した。対象は2016年6月から2018年11月の期間に日本大学病院眼科を受診した、16歳未満で1型糖尿病を発症し、糖尿病網膜症を発症しておらず、OCTAを施行することができる症例で、内眼部手術の既往がある症例を除外した。健常患者は年齢と等価球面度数をマッチさせ、同意を取得できた患者とした。単変量分析では、Spearman相関係数で検討し、単変量分析で解析した11の変数について、一般化線形モデルで検討した。本研究は後ろ向き研究であり、2019年2月14日に日本大学病院倫理委員会の承認を得た。（承認番号：20190201）

結果：T1DMは29例58眼で、健常対照は24例48眼であった。T1DMのFAZは $0.29 \pm 0.09 \text{ mm}^2$ 、傍中心窩血管密度は $50.43 \pm 4.24 \%$ 、等価球面度数は $-1.6 \pm 2.3 \text{ D}$ であり、右眼と左眼のFAZ（ $p = 0.6939$ ）、傍中心窩血管密度（ $p = 0.8033$ ）、等価球面度数（ $p = 0.7473$ ）に有意差は認めなかった。年齢は 16.1 ± 8.7 歳、発症年齢は 6.4 ± 3.5 歳、病期は 9.7 ± 8.3 年であった。29人の患者のうち11人は、フォローアップ中は意識障害またはけいれんを伴う重度の低血糖発作を認めた。重度の低血糖発作の回数は 0.5 ± 0.6 回、血糖値は $30\text{-}50 \text{ mg/dL}$ であった。1年平均HbA1cは $8.1 \pm 0.9 \%$ 、総コレステロール値は $176.1 \pm 25.4 \text{ mg/dL}$ 、HDL値は $59.9 \pm 14.9 \text{ mg/dL}$ 、LDL値は $96.5 \pm 26.3 \text{ mg/dL}$ 、中性脂肪値は $125.6 \pm 15.9 \text{ mg/dl}$ 、BMIは $20.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ であった。健常対照は、FAZは $0.25 \pm 0.08 \text{ mm}^2$ 、傍中心窩血管密度は $50.07 \pm 4.64\%$ 、等価球面度数は $-1.2 \pm 2.8 \text{ D}$ であり、平均年齢が 13.8 ± 7.0 歳であった。右眼と左眼のFAZ（ $p = 0.8609$ ）、傍中心窩血管密度（ $p = 0.3645$ ）%、等価球面度数（ $p = 0.1911$ ）に有意差は認めなかった。小児発症1型糖尿病患者と対照の間に年齢、平均等価球面度数（ $p = 0.5747$ ）の有意差はなかった。小児発症1型糖尿病患者の眼のFAZは、対照眼よりも有意に大きかった（ $P = 0.0234$ ）。傍中心窩血管面積に有意差はなかった（ $p = 0.8842$ ）。単変量解析では、FAZが大きいほど、1年平均HbA1cが高値であり（ $p = 0.0266$ ）、重度の低血糖発作の回数が多く（ $p = 0.0133$ ）、発症年齢が高かった（ $p = 0.0474$ ）。また、これらの項目は一般化線形解析でもそれぞれ1年平均HbA1c（ $p = 0.0190$ ）、重度の低血糖発作（ $p = 0.0210$ ）、発症年齢（ $p = 0.0447$ ）の項目が関連した。その他項目は有意な関連を認めなかった。

考按：FAZが拡大する機序としては、糖尿病においてはその初期からICAM-1の発現が増強され、網膜白血球停滞と白血球内皮細胞接着の増加の結果、毛細血管の閉塞が起こるとされており、この機序によりFAZの拡大が起こった可能性がある^{3) - 5)}。高血糖は、網膜症を含む糖尿病合併症の発症の主な原因であり、高血糖が持続するため、細胞の代謝が変化し、高分子は安定した修飾を受ける。これらの累積的な変化は、組織の構造的および機能的変化をもたらすとされており⁶⁾、高血糖の持続により、網膜毛細血管

レベルの障害も生じた可能性があると考えられた。1型糖尿病では、マクロファージや樹状細胞によるサイトカイン放出を誘導する CD40 発現と血漿可溶性 CD40 リガンド濃度の両方が低血糖時に増加し、血小板単球凝集が、低血糖後 24 時間で著しく増加するとされている⁷⁾。低血糖発作は、1型糖尿病のある成人とない成人において血管作動性物質のアップレギュレーションと放出を引き起こす可能性があり、これにより低血糖症による血管損傷を起こす原因となる可能性がある。

結語：OCTA は非侵襲的に糖尿病網膜症発症前の小児発症 1 型糖尿病患者の FAZ の拡大という潜在的網膜変化を検出でき、スクリーニング器機として有用であった。1 年平均 HbA1c の上昇、低血糖発作の増加、発症年齢の高齢化が FAZ の拡大と関連していた。

文献

- 1) Lestrade H, Papoz L, Hellouin de Menibus C, Levavasseur F, Besse J, Billaud L, Battistelli F, Tric P, Lestrade F. Long-term study of mortality and vascular complications in juvenile-onset (type 1) diabetes. *Diabetes*. 1981; 30:175–9.
- 2) Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Evaluated by face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2377–83.
- 3) McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luty GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol*. 1995;147:642–53.
- 4) Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, Aiello LP, Ogura Y, Adamis AP. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:10836–41.
- 5) Chibber R, Ben-Mahmud BM, Chibber S, Kohner EM. Leukocytes in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2007;3:3–14.
- 6) Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:40–61.
- 7) Wright RJ, Frier BM. Vascular Disease and Diabetes: Is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:353–63.