

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を

目的とした網膜病変解析の有効性

に関する前向き調査

(H18-糖尿病等-一般-004)

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 荒木 栄一

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を

目的とした網膜病変解析の有効性

に関する前向き調査

(H18-糖尿病等-一般-004)

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 荒木 栄一

平成 21(2009)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査
(H18-糖尿病等-一般-004)

平成 20 年度 総括研究報告書

主任研究者 荒木 栄一

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした 網膜病変解析の有効性に関する前向き調査-----	1
荒木栄一	
II. 分担研究報告	
1. メタボリックシンドロームによる眼合併症のスクリーニング及び危険因子 の解析ならびに動脈硬化が関与する網膜血管病変の解析-----	12
谷原秀信	
2. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした 網膜病変解析の有効性に関する前向き調査-----	16
五十嵐雅彦	
3. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした 網膜病変解析の有効性に関する前向き調査-----	19
山下英俊	
4. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした 網膜病変解析の有効性に関する前向き調査-----	25
豊永哲至	
5. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした 網膜病変解析の有効性に関する前向き調査-----	27
上田 厚	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	31
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	32

【I】総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

総括研究報告書

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査

研究代表者 荒木 栄一 熊本大学大学院医学薬学部代謝内科学教授

研究要旨

内科、眼科で連携協力し、メタボリックシンドロームを背景とし、糖尿病を発症した患者における動脈硬化症の早期検出可能な検査システム構築を目的とする。本研究では肥満歴のある2型糖尿病を有し、さらに高血圧を有する患者を登録し、血圧や血糖値などの代謝因子を従来の基準より更に厳格にコントロールした介入の効果を3年間にわたり前向きに調査し、その動脈硬化症の発症・進展阻止に対する効果を判定する。

研究分担者

谷原秀信

熊本大学大学院医学薬学研究部視機能
病態学分野・教授

五十嵐雅彦

山形大学医学部医学科器官病態統御学
講座液性病態診断医学・准教授

山下英俊

山形大学医学部医学科情報構造統御学
講座視覚病態学分野・教授

豊永哲至

国立病院機構熊本医療センター内科・
医長

上田 厚

熊本大学大学院医学薬学研究部環境保
健医学分野・教授

下田誠也

熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内
科学・助教

A. 研究目的

本研究の目的は、1)日本国民の主要な死因であり、健康寿命に大きな影響を及ぼす心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の早期発見を行うシステムを確立すること、更に2)動脈硬化の危険因子に対していかなる目標値を基に内科的介入を行うべきかを明らかにすることで、これらの疾患による社会損失を最小限に抑制することにある。長寿を実現した我が国にとって、単なる延命ではなく「健康で自立した長寿」を提供することは重要であり、生活習慣病の克服は不可避な厚生行政上の課題である。本研究計画は、早期発見と予防的治療（及び早期治療）の導入による医療コスト削減を目指し、医療経済面においても大きく貢献できるものとする。

まず、メタボリックシンドロームを背景

とし、糖尿病を発症した患者における心血管病変の早期発見・評価、及び疾患イベント発症の可能性のあるハイリスク者の早期検出に有益な、臨床上の危険指標を検証する。この際、非侵襲的で簡便な血管病変評価系として内科的な解析（頸動脈エコー、脈波伝播速度など）と共に、眼底画像解析（眼底写真、蛍光眼底造影、視神経乳頭形状解析、光学的干渉法による網膜断層図、血管壁の硬化性病変及び狭窄・不同などの評価、眼動脈血流と脈絡膜・視神経血液循環の評価）を行う。次に血圧及び血糖値などの代謝因子に対する介入を行い、その効果について前向きに判定する。この際、血液・尿の採取と上記指標の解析を行い、メタボリックシンドロームにおける厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかとする。さらに研究期間中に眼科手術を行った症例については、眼内試料（房水、硝子体、眼内増殖組織）を採取することが可能になるため、これらの眼内試料における危険指標を解析する。以上の研究を行い、メタボリックシンドロームにおける有効な診断や治療指針を確立すること、さらには動脈硬化症の発症進展に影響を与える危険因子の解明を行う。

B. 研究方法

B-1. 対象患者：30歳以上70歳未満で、肥満歴のある（過去の最大BMIが25以上）2型糖尿病（糖尿病網膜症や腎症を有しない、あるいは単純～前増殖網膜症/早期腎症

の一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8%以上）を有し、さらに高血圧（収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上）を有する患者とする。除外項目としては、心筋梗塞・狭心症・脳卒中・閉塞性動脈硬化症(ASO)の既往があるか、これらを治療中の者、重篤な外傷や重症感染症を有する者、手術前後の者、重篤な肝障害(GOT and/or GPT>100U)、心不全を有する者、家族性高脂血症を有する者とする。

尚、本研究計画における臨床試験については、原則として、倫理的問題を内在するものについては各大学・機関の倫理委員会における承認を受けた、さらに同意説明文書を患者に渡し、文書及び口頭により十分な説明を行って患者の自由意思による同意を文書で得ている。

B-2. メタボリックシンドロームの動脈硬化症抑制のための介入試験及び内科的手法による動脈硬化症の検討：

対象患者の基礎データを収集し、治療目標の点から、以下の4群に無作為割付する（各群50名、計200名）。

A 群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧120/80mmHg未満を治療目標とする群、

B 群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧130/80mmHgを治療目標とする群、

C 群：HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧120/80mmHg未満を治療目標とする群、

D 群：HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧130/80mmHgを治療目標とする群

(脂質に関しては、いずれの群も中性脂肪 150mg/dl 未満, HDL-C 40mg/dl 以上, LDL-C 120mg/dl 未満を目標とする。)

それぞれの群において、糖尿病罹病期間を確認の上、定期的に体重、BMI、収縮期/拡張期血圧、脈拍、腹囲、血糖値、HbA1c、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、空腹時血漿インスリン、空腹時Cペプチド、hs-CRP、アディポネクチン、尿中マイクロアルブミン、尿中 8-OHdG、心電図、ABI、脈波伝播速度、頸動脈肥厚度を測定することで、動脈硬化性病変の発症進展について前向きに調査し、発症進展に影響を与える危険因子を統計学的に検証する。主要評価項目として、網膜病変の発症・進展状態、頸動脈肥厚度、脳・心血管系イベントの発症の有無、副次評価項目として、網膜症の発症・進展状態、腎症の発症・進展状態、神経障害の発症・進展状態とする。これらの評価項目に対して、代謝因子への介入効果について4群間における検討を行う。

B-3. 網膜病変解析による動脈硬化症の検討：

同様に眼疾患のステージ分類、診断、進行度の評価、眼底写真撮影、蛍光眼底造影(網膜血管・脈絡膜血管)、視力、静的視野計による閾値測定、画像解析(眼底写真、蛍光眼底造影、視神経乳頭形状解析、光学的干渉法による網膜断層図、血管壁の硬化性病変及び狭窄・不同などの評価系)、眼動

脈血流と脈絡膜・視神経血液循環の評価を行う。

さらに、網膜病変の進行度と(2)で求めた結果との関連を統計学的に処理して、動脈硬化病変の早期検出を目的とした眼科的手法の確立を行う。

B-4. 試験結果解析：

試験結果の解析により、メタボリックシンドロームにおける厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかとし、有効な診断方法や治療指針の確立、動脈硬化症の発症進展に影響を与える危険因子の解明を行うとともに、動脈硬化疾患ハイリスク者を効率的に同定できる費用対効果の高い検査システムを開発する。

C. 研究結果

C-1. 登録状況

本年度は、昨年度に引き続き、被験者の仮登録、登録を行った結果、平成21年2月時点における患者登録数は50名、仮登録患者数1名であった。

A-D群全体の登録時の主なデータ(mean±SD)は以下の通りであった。

年齢	59.0 ± 6.7 歳
空腹時血糖値	142.3 ± 41.2 mg/dl
HbA1c	6.2 ± 1.9 %
収縮期血圧	136.0 ± 16.0 mmHg
拡張期血圧	81.0 ± 12.0 mmHg

C-2. 登録時における内科的所見

C-2-1. A群(N=16)の内科的所見

空腹時血糖値	153.1 ± 53.7 mg/dl
HbA1c	6.3 ± 1.0%
収縮期血圧	136.6 ± 16.9 mmHg
拡張期血圧	80.3 ± 13.8 mmHg
LDL-C	109.4 ± 17.3 mg/dl
HDL-C	56.9 ± 15.1 mg/dl
TG	133.1 ± 82.8 mg/dl
Max IMT	0.99 ± 0.49 mm
安静時 R-R CV	3.8 ± 1.7%
ABI-Rt	1.16 ± 0.05
ABI-Lt	1.16 ± 0.05
PWV-Rt	1237 ± 641 cm/分
PWV-Lt	1232 ± 639 cm/分
Ccr	114.6 ± 56.9 cm/分
尿中アルブミン	125.7 ± 256.3 mg/gCr

C-2-2. B群(N=5)の内科的所見

空腹時血糖値	152.3 ± 38.7 mg/dl
HbA1c	6.5 ± 0.7%
収縮期血圧	136.5 ± 10.2 mmHg
拡張期血圧	84.3 ± 9.5 mmHg
LDL-C	137.0 ± 32.4 mg/dl
HDL-C	52.0 ± 8.8 mg/dl
TG	209.8 ± 174.7 mg/dl
Max IMT	0.88 ± 0.07 mm
安静時 R-R CV	2.3 ± 0.6%
ABI-Rt	1.18 ± 0.07
ABI-Lt	1.16 ± 0.08
PWV-Rt	1273 ± 863 cm/分
PWV-Lt	1286 ± 862 cm/分
Ccr	112.0 ± 1.3 cm/分

尿中アルブミン 14.3 ± 8.6 mg/gCr

C-2-3. C群(N=12)の内科的所見

空腹時血糖値	131.0 ± 21.9 mg/dl
HbA1c	6.5 ± 0.4%
収縮期血圧	137.1 ± 15.1 mmHg
拡張期血圧	80.6 ± 12.0 mmHg
LDL-C	106.0 ± 36.4 mg/dl
HDL-C	49.5 ± 11.4 mg/dl
TG	131.9 ± 63.3 mg/dl
Max IMT	0.98 ± 0.34 mm
安静時 R-R CV	3.0 ± 1.1%
ABI-Rt	1.14 ± 0.08
ABI-Lt	1.14 ± 0.10
PWV-Rt	1310 ± 635 cm/分
PWV-Lt	1301 ± 630 cm/分
Ccr	95.9 ± 21.9 cm/分
尿中アルブミン	50.5 ± 56.5 mg/gCr

C-2-4. D群(N=11)の内科的所見

空腹時血糖値	135.3 ± 37.1 mg/dl
HbA1c	6.5 ± 0.6%
収縮期血圧	133.5 ± 19.4 mmHg
拡張期血圧	82.2 ± 8.7 mmHg
LDL-C	119.3 ± 37.8 mg/dl
HDL-C	59.0 ± 18.6 mg/dl
TG	114.5 ± 67.9 mg/dl
Max IMT	1.28 ± 0.39 mm
安静時 R-R CV	3.0 ± 0.9%
ABI-Rt	1.13 ± 0.06
ABI-Lt	1.12 ± 0.08
PWV-Rt	1546 ± 586 cm/分

PWV-Lt 1570 ± 600 cm/分
 Ccr 124.6 ± 45.9 cm/分
 尿中アルブミン 15.6 ± 6.2 mg/gCr

登録時の内科的な検査値において、各群間における有意差は認めなかった。

C-3. 登録時における眼科的所見

35例 68眼を対象に眼科的検査を実施した結果、登録時において、糖尿病関連の変化、動脈硬化関連の変化、黄斑浮腫をそれぞれ13例、13例、1例に認めた。

糖尿病関連の所見の内訳は、糖尿病網膜症（何れも軽症非増殖）5例 9眼、静脈ビーズ状変化9例 18眼、視神経乳頭異常5例 10眼、視野異常1例 2眼であった。

動脈硬化関連の所見の内訳は、白鞘化1例 1眼、動静脈交叉部異常7例 12眼、反射亢進10例 20眼、びまん性狭窄6例 12眼であった。

C-4. 主要データの推移

C-4-1. 空腹時血糖値 (mg/dl)

各群ともに、登録時と追跡6ヶ月時において有意差を認めなかったものの、A、B及びD群において改善傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった(図1)。

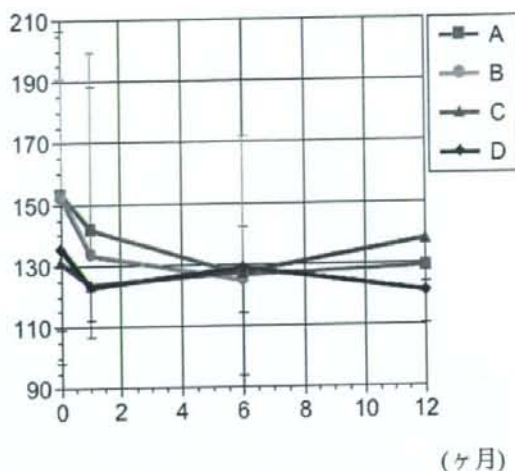


図1. 空腹時血糖値の推移 (mg/dl)

C-4-2. HbA1c (%)

各群ともに、登録時と追跡6ヶ月時において有意差を認めなかったものの、B、C及びD群において改善傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった(図2)。また追跡6ヶ月目時における治療目標の到達率については、C、D群に比し、A、B群では50%以下と低い到達率となっていた(図3)。

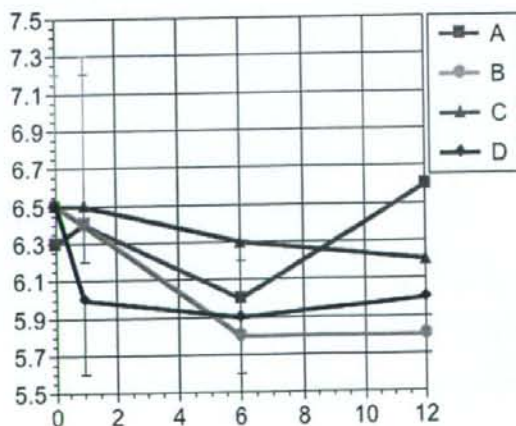


図2. HbA1c の推移 (%)

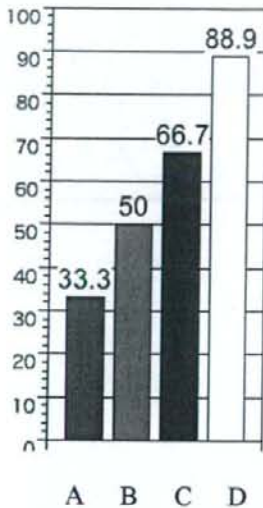


図3. 追跡6ヶ月時におけるHbA1cの治療目標の到達率 (%)

C-4-3. 収縮期・拡張期血圧 (mmHg)

収縮期血圧については、B群 ($136.5 \pm 10.2 \rightarrow 139.5 \pm 7.8$), 登録時に比し、追跡6ヶ月時に軽度上昇傾向をみとめたものの、各群ともに有意な上昇を認めなかった。また各群間における有意差を認めなかった(図4)。しかし、A、B及びC群においては、低い治療目標の到達率となっていた(図5)。一方、拡張期血圧については、何れの群も、有意な変化はないものの、不変ないし悪化傾向が見られた。治療目標の到達率については、44.4%から66.7%となっていた(図6, 7)。

(ヶ月)

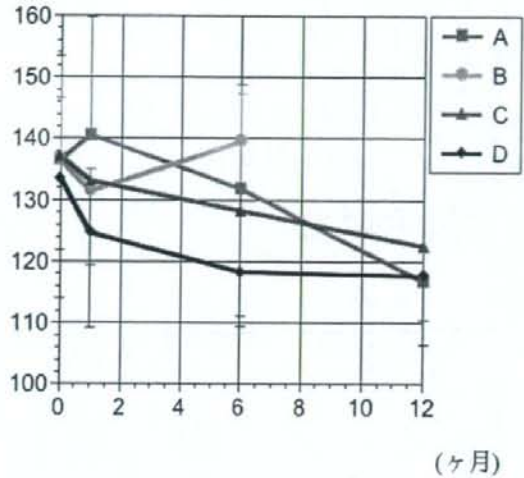


図4. 収縮期血圧の推移 (mmHg)

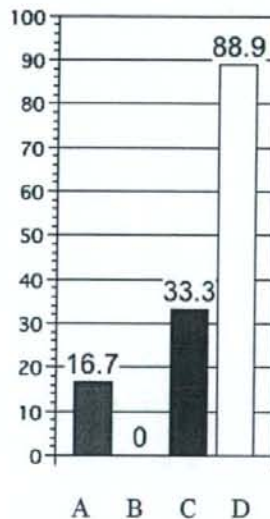


図5. 追跡6ヶ月時における収縮期血圧の治療目標の到達率 (%)

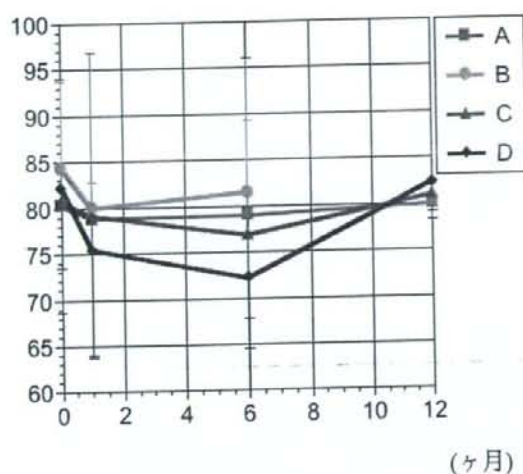


図6. 拡張期血圧の推移 (mmHg)

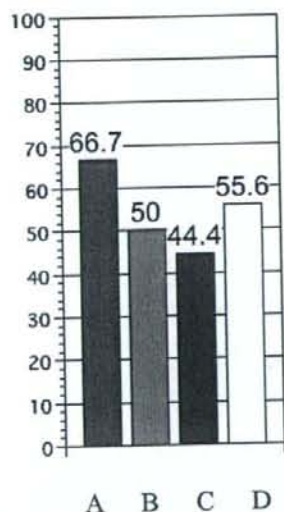


図7. 追跡6ヶ月時における拡張期血圧の治療目標の到達率 (%)

C-4-4. LDL-C (mg/dl)

A, C 及び D 群においては登録時に比し, 低下傾向を認め, 平均値も治療目標に到達した。B 群において, 有意な上昇は認めな

かった。また, 各群間における有意差を認めなかった (図8)。

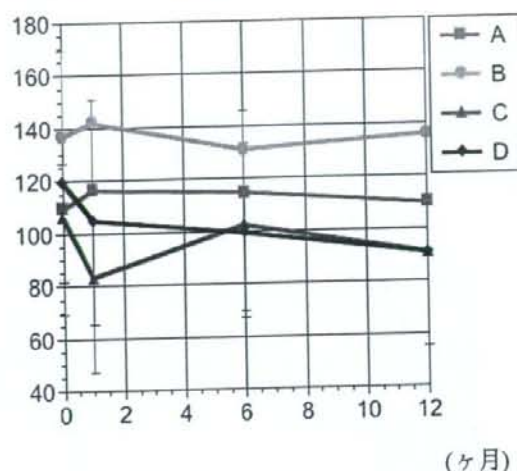


図8. LDL-C の推移 (mg/dl)

C-4-5. HDL-C (mg/dl)

C 群において, 登録時に比し, 追跡12ヶ月時に低下傾向をみとめたものの(C: $49.5 \pm 11.4 \rightarrow 48.5 \pm 4.9$), 各群ともに有意な低下を認めず, 平均値も治療目標を達成できた。また各群間における有意差を認めなかった (図9)。

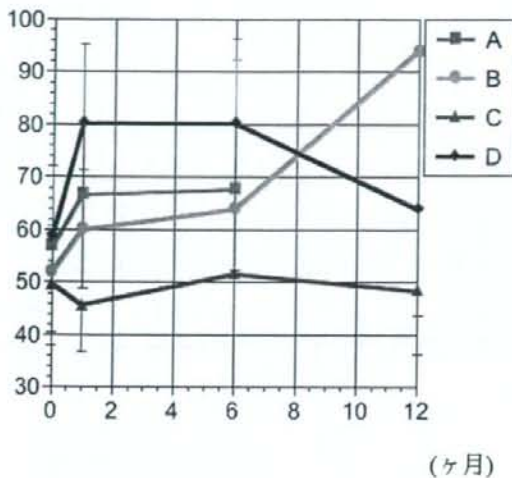


図9. HDL-C の推移 (mg/dl)

C-4-6. TG (mg/dl)

A 群において、登録時に比し、追跡 12 ヶ月時において上昇傾向をみとめたものの (A: $133.1 \pm 82.8 \rightarrow 193.0 \pm 0.0$), 各群ともに有意な上昇を認めず, B, C 及び D 群において平均値も治療目標を達成できた. また各群間における有意差を認めなかった (図 10).

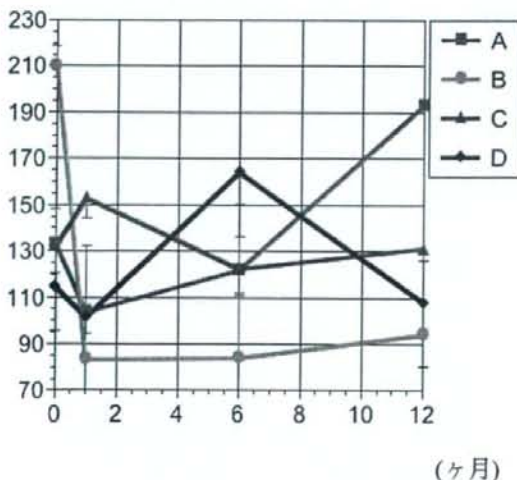


図 10. TG の推移 (mg/dl)

C-5. 追跡 12 ヶ月時における評価項目の状況

C-5-1. 主要評価項目

a) 網膜病変の発症・進展状況：本年度までに、本研究で内科的基準を満たし、眼科診察をおこなった症例は45例であった。全ての症例 (45例90眼) で、本研究における眼科対象基準を満たし、眼底評価を行なった。

網膜症の発症

40例79眼では、網膜症なし。6例11眼で軽症非増殖糖尿病網膜症を認めた。1眼で網膜分枝静脈閉塞症を認めた。黄斑部網膜の断層像に異常を認めた症例は1眼 (BRVO合併例) で類囊胞状黄斑浮腫を認めた。

網膜症の進展

6 ヶ月後の眼科検査を行なった症例は 38 例 78 眼で、うち新たな網膜症の発症を認めたのは 1/60 眼、網膜症の進行を認めたものが 4/8 眼 (軽症非増殖)、網膜症の進行を認めなかったものは 4/8 眼であった。12 ヶ月後検査を行なった症例 31 例 62 眼では新たな網膜症の発症を認めたのは 0/41 眼、網膜症の進行を認めなかったものは 5/9 眼、網膜症の進行を認めたものが 3/9 眼 (軽症非増殖) 改善を 1/9 眼に認めた。18 ヶ月後検査を行なった症例 20 例 40 眼では新たな網膜症の発症を認めたのは 3/32 眼、網膜症の進行を認めなかったものは 2/8 眼、網膜症の進行を認めたものが 3/8 眼 (軽症非増殖) 改善を 3/8 眼に認めた。

b) 頸動脈肥厚度：各群ともに、登録時と追跡 12 ヶ月時において有意差を認めなかったものの、B 群において悪化傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった (図 11)。

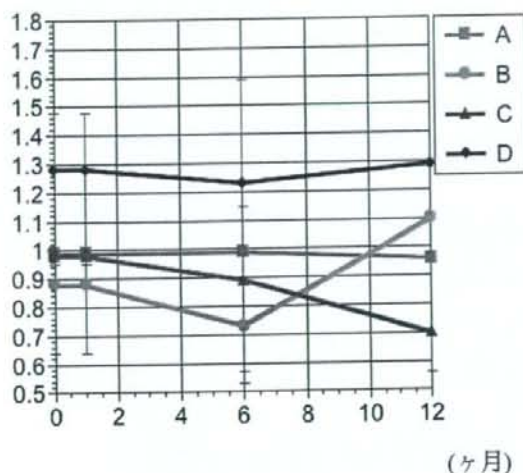


図 11. 頸動脈肥厚度の推移 (mm)

c) 脳・心血管系イベントの発症の有無：脳血管系イベントは認めなかったものの、A 群において、心血管系イベントの発生を 1 例認めた。

C-5-2. 副次評価項目

a) 腎症の発症・進展：尿中アルブミン排泄量 (mg/gCr) に関しては、各群ともに登録時と追跡 6 ヶ月時において有意差を認めなかったものの、各群ともに低下傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった (図 12)。

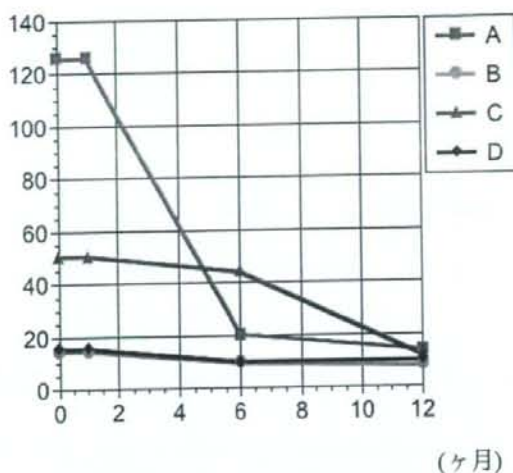


図 12. 尿中アルブミン排泄量の推移 (mg/gCr)

b) 神経障害の発症・進展：安静時 R-R 間隔 CV 値 (%) に関しては、B, C 群において、登録時に比し、追跡 12 ヶ月時において低下傾向をみとめたものの、各群ともに有意な低下を認めなかった。また各群間における有意差を認めなかった (図 13)。

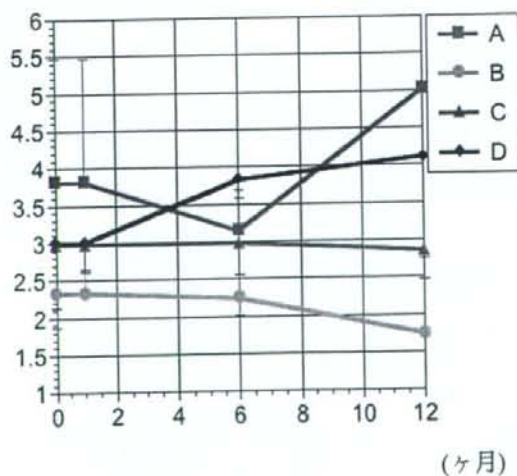


図 13. 安静時 R-R 間隔 CV 値の推移 (%)

D. 考察・結論

今後の課題及び計画としては、①回収されたデータを試験担当医師にフィードバックすることにより、介入を強化し、各群の治療目標を達成する、②詳細な眼科的解析結果と動脈硬化に関する内科的データの照合を行い、統計学的解析にて、網膜病変解析による動脈硬化症早期発見の手法を構築する、③高血糖、高血圧、高脂血症を適切に管理することで、動脈硬化症の発症・進展阻止に優れるかを短期、中～長期的に検証する、④登録症例の増加、が考えられた。さらに、今後は、現在の登録症例において、A群とB群を併せ、「強化群」、C群とD群を併せ、「従来群」の2群に再分類したものについても解析を行っていく予定である。

本研究によって、メタボリックシンドロームを背景とし、糖尿病を発症した患者において、積極的な介入が必要な患者を効率的に選択する方法が開発される可能性があるものと考えられる。更に動脈硬化性疾患発症予防における厳格な血糖及び血圧管理の意義が明らかとなり、内科的な治療介入の新たな指標を作成できる。このように、心血管疾患発症のハイリスク者の効率的な同定と、有効な治療指針に基づいた効率的な管理が可能となり、将来的に本疾患による社会損失を最小限に抑制することが予想される。さらに早期発見と予防的治療（及び早期治療）の導入による医療コスト削減を目指し、医療経済面においても大きく貢献できるものと考えられる。

E. 健康危険情報 特になし

F. 研究発表

論文発表・学会発表

1. 西川武志, 山城武司, 荒木栄一. メタボリックシンドローム(MS)予備群への生活習慣改善指導によるMS発症抑制とその機序の解析(田原坂スタディ). 第105回日本内科学会講演会, 2008.4.11, 東京
2. 山城武司, 西川武志, 勇聡, 本島寛之, 松村剛, 荒木栄一. 田原坂スタディにおける食事・運動習慣改善指導の効果持続性の解析. 第51回日本糖尿病学会総会, 2008.5.22, 東京
3. 荒木栄一. 糖尿病診療の新たな展開—熊本スタディを越えて—. 第185回日本内科学会東北地方会, 2008.6.21, 仙台
4. 山城武司, 西川武志, 荒木栄一. 田原坂スタディにおける内臓脂肪蓄積量およびインスリン分泌・作用動態の解析. 第15回西日本肥満研究会, 2007.7.7, 熊本
5. 西田佳子, 西田健朗, 東大弼, 丸林徹, 荒木栄一. 特定健診におけるHbA1cの妥当性の検討—耐糖能異常及び大血管障害の観点から—. 第50回日本糖尿病学会総会, 2007.5.24, 東京
6. 山城武司, 西川武志, 勇聡, 本島寛之, 松村剛, 荒木栄一. 田原坂スタディにおける食事・運動習慣改善指導の効果持続性の解析. 第50回日本糖尿病学会総会, 2007.5.22, 東京

7. 荒木栄一, 西川武志, 近藤龍也, 酸化ストレスと糖尿病, 第 27 回日本医学会総会, 2007.4.6, 大阪
8. 荒木栄一, EBM に基づく糖尿病の治療, 第 34 回内科学の展望, 2006.11.19, 和歌山
9. 荒木栄一, プレメタボリックシンドロームを対象とした糖尿病の予防-田原坂スタディ-, 第 43 回日本糖尿病学会近畿地方会, 2006.11.18, 京都
10. 西川武志, 勇 聡, 荒木栄一, 食事・運動習慣改善指導プログラム(DERP)のメタボリックシンドローム(MS)発症阻止に関する前向き調査 (田原坂スタディ), 第 49 回日本糖尿病学会総会, 2006.5.25, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許所得・実用新案登録・その他

なし

【II】分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

「メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした網膜病変解析の有効性に関する前向き調査（H18-糖尿病等-一般-004）」

分担研究報告書

メタボリックシンドロームによる眼合併症のスクリーニング及び危険因子の解析

ならびに動脈硬化が関与する網膜血管病変の解析

分担研究者 谷原秀信 熊本大学大学院医学薬学研究部・視機能病態学分野

研究要旨

A. 研究目的

メタボリックシンドロームにおける心血管疾患イベントの発症予防のためには、動脈硬化の初期病変を検出することが可能な簡便かつ非侵襲的な方法でかつ費用対効果の高い検査法を確立し、介入の必要な症例に対して早期にかつ厳格に治療を開始する必要がある。眼底は非侵襲的に中枢神経組織内の血管病変を直接観察することが可能な場所であり、さらに眼底で観察できる網膜・視神経乳頭は、動脈硬化による合併症が惹起される部位でもある。古典的な分類として広く知られる Scheie 分類や Keith-Wagner 分類は循環器系患者における眼底の網膜血管の性状と、高血圧や動脈硬化の症状度合や全身の内科的所見の相関関係を示したものであるが、動脈硬化性病変をごく初期から観察し、予後を予測した研究はない。動脈硬化が関わる眼血管病変を明らかにし、検査法の開発を行なうとともに、メタボリックシンドロームにおける新たな治療方針の確立を目指す。

B. 研究方法

メタボリックシンドロームを有し、内科的管理が可能な対象症例について、眼科一般検査、眼底検査、眼底撮影、眼底画像解析を行った。眼底撮影は眼底カメラ（VX-10、興和社）、画像ファイリングシステム（コーワVK-2、興和社）を用い、画角50°で、early treatment diabetic retinopathy studyを基に9方向眼底撮影、日本糖尿病学会糖尿病判定基準に基づいた4方向眼底撮影、視神経乳頭立体撮影を行なった。糖尿病網膜症の判定は、糖尿病網膜症重症度国際分類により、網膜症所見の詳細についてはETDRS分類を基に、さらに高血圧変化、硬化性変化についてはオーストラリアアイリサーチセンターが使用しているRetVIC（The Retinal Vascular Imaging Centre）Grading Systemを参考に、判定写真を設定し、判定写真を基に、8名の医師で評価を行ない、その平均値を判定値とした。これらの眼底所見の判定値と内科データとの関連性を統計学的に検討した。

黄斑部解析は光干渉法による網膜断層図（Stratus OCT™、Zeiss社）を用いて、行なった。さらに眼科領域における成人病と

して重要視される緑内障についての眼底スクリーニング検査を行なった。

また、2年度では、本臨床研究にあたり、動脈硬化が関与する網膜血管病変の病理学的メカニズムを検証するために、手術で摘出した網脈絡膜新生血管組織ならびに眼内血管新生実験モデルを用いて動脈硬化が関与する眼内血管病変について病理組織学的検討を行ない、解析を行なった。

C. 研究結果

本年度までに、本研究で内科的基準を満たし、眼科診察をおこなった症例は35例（男性29名、女性6名、年齢42～67歳、平均58.0歳）であった。全ての症例（35例70眼）で、本研究における眼科対象基準を満たし、眼底評価を行なった。

判定の結果と内科データとの関連性を表1に示す。

(ア) 網膜症の発症

31例62眼では、網膜症なし、4例8眼で軽症非増殖糖尿病網膜症を認めた（表2）。1眼で網膜分枝静脈閉塞症を認めた。黄斑部網膜の断層像に異常を認めた症例は1眼（BRVO合併例）で類嚢胞状黄斑浮腫を認めた。

(イ) 網膜症の進展

半年後の眼科検査を行なった症例は30例60眼で、うち新たな網膜症の発症を認めたのは1/60眼、網膜症の進行を認めたものが4/8眼（軽症非増殖）、網膜症の進行を認めなかったもの

は4/8眼であった。1年後検査を行なった症例25例50眼では新たな網膜症の発症を認めたのは0/41眼、網膜症の進行を認めなかったものは5/9眼、網膜症の進行を認めたものが3/9眼（軽症非増殖）改善を1/9眼に認めた。1年半後検査を行なった症例20例40眼では新たな網膜症の発症を認めたのは3/32眼、網膜症の進行を認めなかったものは2/8眼、網膜症の進行を認めたものが3/8眼（軽症非増殖）改善を3/8眼に認めた。

(ウ) 登録時網膜症の有無と内科データの関連性

登録時網膜症を認めた4例と認められなかった24例について、2群間での内科登録時の内科データ（血圧、空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値、頸動脈肥厚度、ABI・PWV、hs-CRP、HMW、IL-6、尿中アルブミンクリアランス、尿中8-OHdG）の関連を統計学的に検討した（表1-1）。hs-CRP値は網膜症なしの症例で有意に高く、また統計学的有意差は認められなかったもののIL-6値が網膜症なしの症例で低い傾向にあった。ただし、症例数が少なく、今後の検討が必要と思われる。

(エ) 網膜血管評価と網膜症

網膜症以外の網膜動静脈の変化について、ETDRSおよびRetVIC Grading Systemを基に評価を行った。網膜静脈についてはビーズ状変化の程度、網膜動脈については交叉現象、径口不同、反射亢進、びまん性狭窄の程度について、基準写真をもとに8名の医師が4段階評価した値の平均を、判定値とした。ビーズ状変化は0を変化なし、1~3を変化あり、動脈変化はいずれも1を軽度、2~4を重度と定義した。

網膜症の有無と各血管変化の程度の関連性をフィッシャーの直接確立計算法で検討したが、統計学的な関連性は認められなかった。前項でも述べたようにデータ数が少ないことと観察期間が短いため、網膜症の発症症例数が少ないことに影響されている可能性がある。今後の検討が必要と思われた。また、動脈の変化間には統計学的に有意に正の相関が認められた。さらに、静脈と動脈の変化では、統計学上、動脈の反射亢進とビーズ状変化に負の相関が認められた。

(オ) 網膜血管評価と内科データ

各網膜血管変化の程度と内科データの関連を統計学的に検討した(表1-2~6)。血圧と関連があったものは静脈のビーズ状変化で、収縮期、拡張期とも

に変化あり群が、統計学的に有意に高かった。動脈の変化では径口不同と反射亢進が収縮期血圧と関連している傾向にあった。びまん性狭窄が強い群ではABI・PWV値とhs-CRPの値がともに有意に高いことが認められた。またびまん性狭窄が強い群ではIL-6値が高い傾向にあった。

(カ) 視神経乳頭異常

視神経乳頭異常を認めたものは10眼で、全例、視神経乳頭画像解析検査(HRT-2, GDX)とハンフリー視野検査を施行した。うち、視野異常を認めたものは4眼で、緑内障を疑うものが2眼あった。

(キ) 眼内血管病変の病理学的検討

手術摘出組織標本では新生血管膜内に多数のマクロファージ(KP-1陽性細胞)を認め、その一部に動脈硬化に重要とされる主要なスカベンジャー受容体のクラスA受容体(SR-A)陽性細胞を認めた。また、実験動物を用いたレーザー誘発眼内新生血管モデル実験では、HMG-CoA還元酵素阻害薬ピタバスタチン投与によりCNV発生の抑制効果が観察された。

D. 考察

昨年度より症例数の増加に伴い、症例の統計学的評価が可能となった。現時点では、網膜症の発症や進展や網膜の血管変化に関与する全身的、眼科的因子を明らかにするには至っていないが、今後、さらなる