

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

糖尿病神経障害の発症・進展と他の糖尿病性合併症との相関の研究 ～網膜の血管系・神経系と糖尿病合併症～

研究代表者 中村二郎 愛知医科大学医学部・教授

研究分担者 神谷英紀 愛知医科大学医学部・教授

研究分担者 姫野龍仁 愛知医科大学医学部・講師

研究分担者 下田博美 愛知医科大学医学部・助教

研究協力者 室谷健太 久留米大学バイオ統計センター・教授

研究協力者 柴田由加 愛知医科大学病院メディカルクリニック・主任

研究要旨

網膜は神経系と血管系の微細構造であることより、糖尿病神経障害（DPN）と同様の病態が生じるとの仮説を立て、光干渉断層血管撮影（OCTA）を用いて網膜血管網と DPN ならびに他の糖尿病性合併症との関連性を検討した。また、網膜電図(ERG)により網膜機能の変化と他の糖尿病性合併症との関連性も検討した。得られた結果より、網膜の浅層と深層をそれぞれ栄養する血管網は、糖代謝異常および糖尿病性合併症の変化に対し異なった変化を示すことが明らかとなった。また、ERG による網膜機能の変化は大血管及び細小血管合併症との相関を認めることが示唆された。

A. 研究目的

糖尿病性合併症のうち、三大合併症とされる神経障害・腎症・網膜症は細小血管障害と分類されているが、DPN においては、末梢神経系のニューロンおよびグリア細胞の障害が、その病態において重要な役割を占めているものと考えられている。一方で、従来、細小血管障害とされてきた糖尿病網膜症（DR）においても、網膜を構成する神経系細胞の障害が病早期より認められるとの報告が蓄積されつつある。このことより、網膜における神経系の変化を早期に捉えることで、神経障害と網膜症の両者に共通する

病態の有無を評価できるのではと仮説を立てた。OCTA による網膜血管網の変化を評価し、DPN ならびに他の合併症との関連性を検討した。また一方で、網膜機能を客観的に評価できる網膜電図(ERG)に注目し、簡易 ERG 検査装置フリッカー網膜電位計レチバル™ を用いて、糖尿病性合併症との関連性を検討した。

B. 研究方法

研究 1. 高血糖是正に伴う網膜血管網の変化と DPN ならびに他の糖尿病性合併症との関連についての検討

高血糖是正目的で入院した糖尿病患者を対象に、入院時、1か月後、3か月後に OCTA を施行した。解析においては、網膜血管網を①浅層と②深層に分けて、血管網面積の経時的な変化を解析した。入院時、入院1か月後、入院3か月後の血管網面積と各評価項目との相関を解析した。

研究 2. ERG における網膜機能の変化と DPN ならびに他の糖尿病性合併症との関連性についての検討

網膜電位計レチバル™を用い、糖尿病性合併症との関連性を検討した。各合併症の定量的評価項目との相関解析を実施した。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および個人情報保護法に準拠している。

C. 研究結果

結果 1.

患者背景は、次の通りであった。計 22 名、男 15 名:女 7 名、平均年齢 58.2 ± 16.0 歳、平均 HbA1c $10.7 \pm 2.2\%$ 。①浅層血管網面積は、入院時の結果では、一日尿中 C ペプチド ($R = 0.56$)、Tibial MCV ($R = 0.41$)、Tibial CMAP ($R = 0.33$)、IMT ($R = -0.45$)、baPWV ($R = -0.64$)で有意な相関が認められた。1か月後の面積は、TC ($R = 0.55$)、eGFR ($R = 0.56$)、一日尿中 C ペプチド ($R = 0.48$)、Tibial MCV ($R = 0.71$)、Tibial CMAP ($R = 0.46$)、馬場分類 ($R = -0.45$)、IMT ($R = -0.60$)、baPWV ($R = -0.49$)で有意な相関が認められた。3か月後の面積は、TC ($R = 0.52$)、LDL-C ($R = 0.66$)、eGFR

($R = 0.72$)、sural SNAP ($R = 0.53$)、F 波 ($R = -0.57$)、Tibial MCV ($R = 0.71$)、馬場分類 ($R = -0.57$)、IMT ($R = -0.81$)、baPWV ($R = -0.77$)で有意な相関が認められた。

②深層血管網面積は、入院時は全項目で相関が認められなかった。1か月後は、F 波 ($R = -0.45$)、sural SCV ($R = 0.62$)、Tibial MCV ($R = 0.45$)、IMT ($R = -0.58$)で有意な相関が認められた。3か月後は、TG ($R = -0.58$)、sural SNAP ($R = 0.54$)で有意な相関が認められた。

結果 2.

患者背景は、男性 124 名/女性 69 名、平均 59.9 ± 14.4 歳、平均 DM 罹病期間 10.8 ± 11.1 年、平均 HbA1c $10.1 \pm 2.3\%$ で、合併症有病率は網膜症が 29.8%、腎症が 34.0%、神経障害は簡易診断基準による診断では 43.8%であった。DPN を始め、腎症、DR および動脈硬化症の各パラメーターとの有意な相関を認めた (表 1)。

D. 考察

浅層の血管網面積は、脛骨神経伝導機能等の細小血管合併症ならびに baPWV 等の大血管障害の関連項目との相関を示した。深層では、入院時には相関を認める項目はなく、血糖値改善後に一部の項目と相関が認められた。網膜血管は浅層と深層で高血糖是正に対する反応性が異なっていた。今後、その病態的意義について詳細な検討が必要である。

DR の進行と、Cre・eGFR・baPWV といった血管障害に関連するパラメーター、 CV_{R-R} ・Tibial nerve amplitude・F wave latency・Sural nerve NCV・Sural nerve

amplitude といった神経障害に関連するパラメーターとの相関が示された。DR は DPN と同様に血管障害・神経障害の両者が関連した病態であり、レチバル™ はこれらの障害を反映すると考えられた。

E. 結論

OCTA および ERG は、DPN を含めた糖尿病性合併症との関連性が強く、病態の把握及び診断補助に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawai M, Himeno T, Shibata Y, Hirai N, Asada-Yamada Y, Asano-Hayami E, Ejima Y, Kasagi R, Nagao E, Sugiura-Roth Y, Nakai-Shimoda H, Nakayama T, Yamada Y, Ishikawa T, Morishita Y, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Nakamura J, Kamiya H. Neuroretinal dysfunction revealed by a flicker electroretinogram correlated with peripheral nerve dysfunction and parameters of atherosclerosis in patients with diabetes. J Diabetes Investig. 2020 Epub ahead of print.

2. 学会発表

河合 美由花, 姫野 龍仁, 山田 有理子, 浅野 栄水, 杉浦 有加子, 下田 博美, 笠置 里奈, 江島 洋平, 柴田 由加, 山田 祐一郎, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義

郎, 神谷 英紀, 中村 二郎

神経障害 フリッカー網膜電位計レチバル™ による糖尿病性神経障害の診断率の検討
第 35 回日本糖尿病合併症学会
2020 年 10 月

速水 智英, 森下 啓明, 姫野 龍仁, 三浦 絵美梨, 山田 祐一郎, 野川 千晶, 柴田 藍, 坪井 孝太郎, 河合 美由花, 江島 洋平, 笠置 里奈, 下田 博美, 石川 貴大, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 瓶井 資弘, 中村 二郎

高血糖是正に伴う網膜血管網の変化と糖尿病性多発神経障害の関連についての検討
第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会
2020 年 10 月

河合 美由花, 浅野 栄水, 石川 貴大, 姫野 龍仁, 山田 有理子, 杉浦 有加子, 小島 智花, 下田 博美, 笠置 里奈, 江島 洋平, 柴田 由加, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 中村 二郎
フリッカー網膜電位計レチバル™ による糖尿病性神経障害の診断率の検討
第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会
2020 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1. ERG の潜時・振幅と各合併症パラメーターとの相関

	ERG implicit time	ERG amplitude
Duration of diabetes (years)	0.229**	-0.314**
BMI (kg/m ²)	-0.106	0.103
sBP(mmHg)	-0.004	0.033
dBp(mmHg)	-0.124	0.135
Glucose(mg/dl)	-0.017	0.054
Hb _{A1c} (%)	-0.133	0.138
Glycoalbumin (%)	0.072	0.048
Cre(mg/dl)	0.099	-0.192*
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.204*	0.235**
In(uACR)	0.123	-0.002
uCPR(μg/day)	-0.143	0.150
TC(mg/dl)	-0.077	0.171
HDL-C(mg/dl)	-0.115	-0.049
LDL-C(mg/dl)	-0.024	0.196*
In(TG)	0.024	0.025
IMT mean(mm)	0.226*	-0.203*
IMT max(mm)	0.115	-0.188*
ABI	-0.054	0.129
TBI	-0.161	0.169
baPWV	0.220*	-0.278**
CV _{R-R} , resting (%)	0.023	-0.023
CV _{R-R} , deep breathing (%)	0.258	0.070
Tibial nerve		
NCV (m/s)	0.252**	0.158
Amplitude (mV)	-0.158	0.251**

F wave latency (ms)	0.171	-0.030
Sural nerve		
NCV (m/s)	-0.136	0.082
Amplitude (μV)	-0.286**	0.224*
the severity of DPN in BC	0.204*	-0.131
the simple diagnostic criteria	0.342**	-0.221*
#: Pearson または Spearman の相関係数、BC: 馬場分類、*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$		