

京都大学	博士（医学）	氏名	寺田紀子
論文題目	Clinical Relevance of Parafoveal Intercapillary Spaces and Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy Without Macular Edema (黄斑浮腫を伴わない糖尿病網膜症における傍中心窩の毛細血管間隙と中心窩無血管域の臨床的意義)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>糖尿病網膜症は世界の労働世代における視機能障害の主因の一つであり、その病態解明と治療開発は急務である。本疾患における網膜の灌流障害は網膜神経変性を悪化させる。特に、黄斑部における灌流障害は、視力低下の原因となり、糖尿病黄斑虚血(diabetic macular ischemia)としての診断基準の確立が望まれている。生理的な網膜では毛細血管叢が複数の層を構成している。特に、浅層の血管叢は黄斑部からのシグナル伝達を担う神経細胞を栄養しており、光受容を担う視細胞は脈絡膜血管に支配される。このことから、網膜血管の血流障害は主に、シグナル伝達の障害を惹起すると考えられる。これらを踏まえて、本研究では、光干渉断層血管撮影(OCTA)を用いて撮像した糖尿病網膜症眼において、黄斑部における浅層の毛細血管叢に着目し、その灌流障害の臨床的意義について検討した。対象は、京都大学医学部附属病院眼科を受診した黄斑浮腫を伴わない糖尿病網膜症 110例 110眼で、後ろ向きに横断的研究を行った。除外基準は、糖尿病黄斑浮腫の存在、糖尿病網膜症以外の網脈絡膜疾患の存在、中間透光体の高度な混濁、画質が不十分である症例などとした。画像取得に関しては、swept source-OCTA (Plex Elite 9000; Zeiss 社)を用いて、黄斑部3×3mmの範囲の3次元的なOCTA画像を撮像した。自動セグメンテーションされた網膜浅層のen-face OCTA画像を作成し、中心窩を中心とした半径1mmの範囲の血管の状態を評価した。黄斑部の灌流障害の指標として、傍中心窩では毛細血管間隙(intercapillary space)を、中心窩では中心窩無血管域(FAZ)を評価した。ImageJを用いて、それらを自動検出し、座標や形態的特徴に関しては自動定量した。これらのパラメータと対数視力であるlogarithm of the minimum angle of resolution(logMAR)との関係を統計的に評価した。また、凝集型クラスタリングによる自動分類も行った。解析の結果、傍中心窩における毛細血管間隙に関しては、形態的パラメータよりも、その総数、logMARと強い負の相関関係を示した($\rho = -0.419$; $P < 0.001$)。また領域ごとの解析では、耳上側かつ中心窩から半径0.625 - 0.750mmの領域、及び、上側・耳上側かつ中心窩から半径0.750 - 0.875mmの領域における毛細血管間隙の数は、より強い相関係数を示した。また、それらの3つの領域における毛細血管間隙の総数は、特に、logMARとの相関関係が強かった($\rho = -0.515$; $P < 0.001$)。中心窩無血管域のパラメータの中では、その面積($\rho = 0.252$; $P = 0.010$)がlogMARとの相関が最も強かった。これらのことから、全身因子及び眼局所因子を含めた多変量解析を行うと、傍中心窩における毛細血管間隙の数($\beta = -0.266$; $P = 0.016$)と中心窩無血管域の面積($\beta = 0.227$; $P = 0.042$)がlogMARと有意な関連を認めた。傍中心窩における毛細血管間隙の数と中心窩無血管域の面積を用いてクラスタリングを行うと、定量的かつ客観的に、灌流群と無灌流群に分割された。後者は、前者よりも毛細血管間隙の総数が少なく、中心窩無血管域の面積が大きく、また、logMARが不良であった。これらの結果から、黄斑浮腫を伴わない糖尿病網膜症において、傍中心窩における毛細血管間隙の減少が、視機能障害へ寄与すると同時に、未だ診断基準が確立されていない糖尿病黄斑虚血の客観的な指標の一つとなる可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

糖尿病網膜症では視機能障害につながる複数の病態が存在する。特に、黄斑部網膜の血流障害により視力障害を惹起する糖尿病黄斑虚血は unmet medical needs であるが、客観的かつ定量的な診断法を確立することは急務である。

本研究では、糖尿病網膜症 110 例 110 眼において、正常な血流状態から病的な無灌流領域までを連続的に定量できる毛細血管間隙の臨床的意義について検討した。光干渉断層血管撮影を用いて撮像した浅層の毛細血管叢に着目し、毛細血管間隙の形態的パラメータと総数を統計的に解析した。

一般的な灌流障害の指標である中心窩無血管域では、形態的パラメータの中で、面積が視力と最も強い相関を示した ($\rho = 0.252$; $P = 0.010$)。傍中心窩における毛細血管間隙の総数は、その形態的パラメータや中心窩無血管域よりも、視力との相関が強かった ($\rho = -0.419$; $P < 0.001$)。部位別に評価すると、耳上側の外輪での毛細血管間隙の数が、最も強い相関を示した。また、傍中心窩の毛細血管間隙と中心窩無血管域を用いたクラスタリングにより灌流群と無灌流群に分割され、後者は前者より有意に視力が不良だった。これらの結果は、傍中心窩の毛細血管間隙の数が糖尿病黄斑虚血の客観的指標の候補であることを示唆していた。

以上の研究は、糖尿病網膜症において、光干渉断層血管撮影を用いて自動定量した傍中心窩における毛細血管間隙の臨床的意義の解明に貢献し、糖尿病黄斑虚血の定量的診断基準の確立を目指した臨床研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文が博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 5 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降