

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18400

研究課題名（和文）加齢黄斑変性の重症度と動脈硬化の定量的評価

研究課題名（英文）Association between severity of age-related macular degeneration and systemic atherosclerosis

研究代表者

眞野 福太郎（Mano, Fukutaro）

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：10868087

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では加齢黄斑変性の早期進行に関連するとされるreticular pseudodrusen（RPD）に着目し、頸動脈エコーにおける内頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度（Max-IMT）や血管の硬化度（血管抵抗指数）の評価を行う研究を行った。加齢黄斑変性の病型とMax-IMTに有意差を認めなかったが、RPDを認める群では有意に血管抵抗指数が高く、すなわち動脈硬化性変化が大きい結果であった。RPDは脂質に関連した変化よりむしろ、血管硬化・線維化に関連する病態である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では加齢黄斑変性の重症度、また特徴的な前駆病変のひとつであるRPDと、全身の動脈硬化の関係を定量的に明らかにした。RPDは血管硬化・線維化に関連しており、血圧の是正や食生活の改善、運動療法などを勧めることができるほか、眼科的な診断から心筋梗塞や脳梗塞などの血管病変の早期発見・早期治療にもつながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study focused on reticular pseudodrusen (RPD), which is believed to be associated with early progression of age-related macular degeneration, and conducted a study to evaluate the degree of intima-media complex thickening (Max-IMT) and vascular stiffness (vascular resistance index) of the inner carotid artery on carotid Doppler echography. Although there was no significant difference between age-related macular degeneration and Max-IMT, the group with RPD had a significantly higher vascular resistance index, suggesting that RPD may be a pathological condition related to vascular stiffness and fibrosis rather than lipid-related changes.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：加齢黄斑変性 ドルーゼン reticular pseudodrusen 頸動脈エコー 動脈硬化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性は 2040 年には、約 3 億人の多種多様な人種の人がかかる可能性があるとされている、視力を脅かす疾患のひとつである。その原因としては、加齢性の変化に加えて、喫煙、欧米化した食生活、遺伝要因などが挙げられる。治療法として、抗血管内皮増殖因子製剤の硝子体内注射があるが、進行した加齢黄斑変性では、その効果は限定的で、完全な視力回復は困難である。それ故に病気の早期段階で適切な診断を行い、予防的な介入（食生活の改善、サプリメントの摂取や運動の促進）が極めて重要である。2000 年代初頭に行われた大規模臨床試験では、前駆病変であるドルーゼンの大きさや範囲が加齢黄斑変性の病状の進行に関連していることが明らかにされ、さらに近年の研究では、画像診断の飛躍的な進歩により、特徴的なドルーゼンのタイプが加齢黄斑変性の早期進行と関連があることが明らかにされた。そのうちのひとつとして reticular pseudodrusen (以下 RPD) が挙げられ、組織学的にも他のドルーゼンと異なり、網膜下に局在して認められる。我々は、RPD を有する群は、有しない群に比べて心血管系の死因が多いことを報告した。同様の臨床研究も RPD を有する患者では、虚血性心疾患の有病率が多いと報告されている。しかし、RPD に関する既存研究の問題点として、動脈硬化の程度を定量的に評価していないことが挙げられる。今回我々は、動脈硬化を客観的に判定するため、頸動脈エコーを用いて血管の硬化度を評価する研究を行った。

研究課題の核心をなす学術的「問い」

本研究における学術的な問いとしては、動脈硬化の指標として定量的に評価が可能である内頸動脈の血管内膜中膜複合体肥厚度は、加齢黄斑変性の重症度によって差があるかどうか、また RPD の有無によって差があるかである。

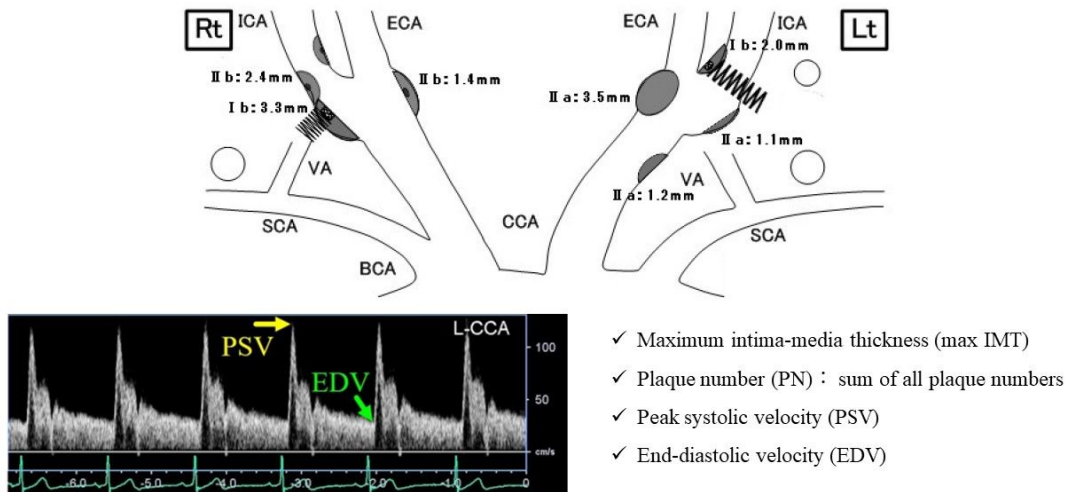
2. 研究の目的

本研究では加齢黄斑変性の重症度、また近年脚光を浴びている特殊なドルーゼンである RPD と、全身の動脈硬化の関係を定量的に明らかにすることを目的とした。RPD と動脈硬化の程度との関連が認められれば、患者に対して根拠に基づいたより良い説明が可能となり、嚴重な食生活の改善や運動療法を勧めることができるほか、眼科的な診断から心筋梗塞や脳梗塞などの血管病変の早期発見・早期治療にもつながる可能性があると考えられる。

3. 研究の方法

本研究の選択基準は加齢黄斑変性と診断された患者のうち、本研究に同意を得た者とする。加齢黄斑変性の診断は米国の大規模臨床試験 (Age-Related Eye Disease Study) に基づき、分類を行った。具体的にドルーゼンの分類は、直径が $63\mu\text{m}$ 以下の hard drusen、hard drusen が集簇し、脈絡膜肥厚を伴う pachy drusen、 $125\mu\text{m}$ 以上の大型で類円形の soft drusen、RPD の 4 つに分類した。進行した加齢黄斑変性は典型加齢黄斑変性 (CNV)、polypoidal choroidal vasculature (PCV)、pachychoroid neovascularopathy (PNV)、retinal angiomatous proliferation (RAP)、地図状萎縮、線維化を認める fibrosis の 5 つに分類した。主要な評価項目は頸動脈エコーでの内頸動脈の最大内膜中膜複合体厚 (max IMT) とし、副次的な評価項目として、血管の硬化度 (心臓足首血管指数および上下肢の血圧差)、Body mass index (BMI)、頸動脈プラーク数とした。また、血流速度の測定を行うパルスドプラ法において、収縮期最高血流速度 (PSV) および拡張末期血流速度 (EDV) 血管抵抗指数 (resistive index; RI) を算出した。Resistive Index = $(\text{PSV} - \text{EDV}) / \text{PSV}$ として計算した。除外基準は加齢黄斑変性以外の疾患、本研究に同意の得られない場合、検査が適切に行われない場合とした。統計学的評価は、JMP® 15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて Wilcoxon 順位和検定を行った。

Carotid ultrasonographic findings



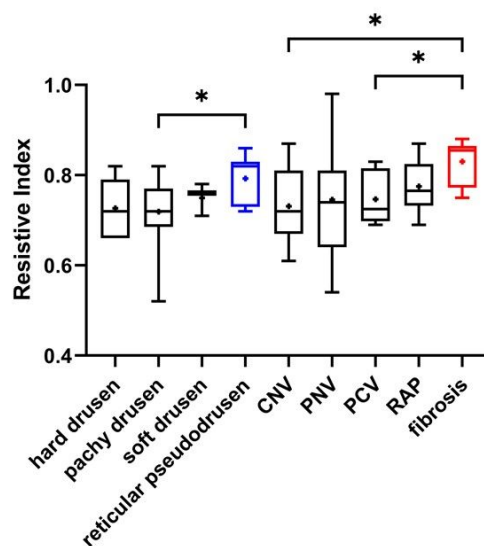
4. 研究成果

36例 65眼の加齢黄斑変性を有する患者を対象とした。内訳は hard drusen: 6眼、pachy drusen: 13眼、soft drusen: 3眼、RPD: 7眼、CNV: 9眼、PCV: 6眼、PNV: 7眼、RAP: 8眼、fibrosis: 6眼であった。

加齢黄斑変性の病型と各評価項目 (Max-IMT; $P=0.65$ 、ABI; $P=0.14$ 、BMI; $P=0.62$ 、プラーク数; $P=0.88$) に有意差を認めなかった。RI に関しては、RPD は pachy drusen に対して有意に高い結果となった。(0.79 vs. 0.72、 $P=0.026$) また進行した加齢黄斑変性においては fibrosis 群 (0.83) が CNV (0.73)、PCV (0.74) に対して有意に高い結果であった。(それぞれ $P=0.038$ 、0.03)

これは前駆病変であるドルーゼンの中で、RPD で有意に血管抵抗が高く、すなわち動脈硬化性変化が大きいことを示していると考えられる。また進行した加齢黄斑変性においても線維化を有する fibrosis 群において有意に血管抵抗指数が高い結果となり、臨床的に齟齬のない結果となった。また Max-IMT をはじめとした脂質に関連した項目には有意差が認められなかったことから、RPD は脂質に関連した変化よりむしろ、血管硬化・線維化に関連する病態である可能性が示唆された。

Association of AMD phenotype and Resistive Index



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mano F, Sprehe N, Olsen TW.	4. 巻 20
2. 論文標題 Drusen Phenotype in Age-Related Macular Degeneration from Human Eye-Bank Eyes to Disease Stage and Cause of Death.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina	6. 最初と最後の頁 S2468-6530
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.oret.2020.11.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------