

学位（博士）授与の記録

井 内 亜 美

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2661号

学位授与の日付：平成26年2月27日

主 論 文：Association of variance in anatomical elements of myocardial bridge with coronary atherosclerosis

（左冠状動脈前下行枝の粥状硬化病変に与える心筋架橋被覆部の解剖学的環境の影響）

著 者：Iuchi A, Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Akasaka Y, Ishii T

公 表 誌：Atherosclerosis 227: 153-158, 2013

論文内容の要旨

【背景および目的】冠状動脈の走行中にその一部が心筋組織に被覆される解剖学的構造を、心筋架橋（myocardial bridge：MB）と呼ぶが、心収縮時にはMB自体も収縮し、冠状動脈内腔血流に血行力学的影響を与える。MBはその近位部のleft anterior descending coronary artery（LAD）内膜に高度な隆起性病変を形成することが知られているが、その解剖学的特性に関してはいまだ不明な点が多い。近年、MB下LAD周囲の脂肪組織が心収縮時のMB圧迫を吸収するクッションの役割を果たしているとする説や、血管周囲の脂肪組織より分泌される炎症促進性cytokineやadipokineが局所の動脈硬化の進展に関与しているという仮説が提示されているが、血管周囲脂肪組織とMB下LAD、動脈硬化抑制との関連はいまだ検討されていない。本研究では、形態計測の手法を用いて、MBに関わる解剖学的特性がLADの粥状動脈硬化に与える影響を検討した。

【方法】1) 検体：LADにMBを有する180例の剖検心を対象とした。

2) 組織標本：LADを全長にわたり周囲の脂肪組織や心筋組織とともに病理解剖時に切除した。LADを固定後、5mm間隔にて横断し、パラフィン包埋した後に標本とした。加えて、脂肪細胞と線維芽細胞を同定するため抗S-100蛋白抗体と各種collagenに対する抗体を用いた酵素抗体法を施行した。

3) 動脈硬化度および動脈硬化抑制度：MBを有するLADにelastica van Gieson（EVG）染色を施行し、全長にわたり動脈硬化度（内膜面積/中膜面積×100%）を画像解析により計測した。MBの近位1.5cm以内の動脈硬化度の平均とMB下動脈硬化度の平均の比を用い動脈硬化抑制度を算出した。

4) MB下LAD周囲脂肪占有率：各症例において最も厚いMBを有する切片を用い、画像解析装置によりLAD周囲脂肪組織の面積を計測し、MB下LAD周囲組織全体の面積に対する、LAD周囲脂肪組織の面積比率を脂肪占有率と定義した。Small（<30%）、common（30~60%）、large（>60%）の3群に分類した。

5) MB線維化率：Azan-Mallory染色にて青く染色される線維化領域の面積を画像解析装置により測定しMBの線維化の割合を線維化率として定義した。Small（<1.0%）、common（1.0~10.0%）、large（>10.0%）の3群に分類した。

【結果】1) MBと血管周囲腔の病理組織学的構造：MB心筋の線維化は136例（75.6%）において認められた。これらの線維化部では免疫組織染色においてI型collagenに強陽性を示した。MB下血管周囲腔の脂肪組織は全例において認められ、S-100蛋白はMB下LAD周囲脂肪組織、心外膜脂肪組織の双方において陽性を示した。

2) MB部における動脈硬化度：MB近位部における動脈硬化度は 1.72 ± 1.04 であり、MB下では 0.83 ± 0.47 、MB遠位部では 0.93 ± 0.51 であった。MB下の動脈硬化度はMB近位部と比較して優位に低かった（ $p=0.00001$ ）。MBの開始位置と動脈硬化度の間には明らかな関係はみられなかった。

3) 動脈硬化抑制度：動脈硬化抑制度はMBの開始位置との関連はみられなかったが、MBの長さに応じて有意に増加を示した（ $p=0.0016$ ）。さらに、動脈硬化抑制度はMBの厚さに応じて増加を示した（ $p=0.0013$ ）。

4) LAD周囲脂肪占有率、MB線維化率と動脈硬化抑制度との関係：脂肪占有率の平均値は $43.5 \pm 13.2\%$ （range 3.2-83.1%）であり、small、common、large群の3群の間において、動脈硬化抑制度に有意な違いは認められなかった。同様

に、MB線維化率と動脈硬化抑制率との間にも有意な違いは認められなかった。

5) 多変量解析：緒変数のうち、MBの長さやMBの厚さの2つの変数のみが動脈硬化抑制率に影響を及ぼす因子であった。

【考察】MBの解剖学的特性およびMB下LAD周囲の解剖学的環境と冠動脈粥状硬化との関連性について検討した。統計解析の結果、MBの線維化率およびMB下LAD周囲の脂肪占有率は動脈硬化抑制率に影響を与えておらず、MBの長さや厚さのみが動脈硬化抑制率に関与する独立した因子であることが分かった。過去の報告と同様に、MB下LADの動脈硬化度はMB近位よりも有意に低かった。MB近位部では低ずり応力により動脈内膜への脂質の輸送が促進され、動脈硬化度の増加をきたし、その反対に、MB下LADでは高ずり応力負荷により動脈硬化は抑制されると考えられる。MBの線維化は収縮期のLAD圧迫の強さに影響を与えるとの報告もあるが、本研究ではMBの線維化率と動脈硬化抑制率との間に優位な関連は認められなかった。また近年、冠動脈周囲の脂肪組織に由来するadipokineが局所の動脈硬化の進展に影響を与えるとする説や、収縮期のLAD圧迫に対するクッションの役割をはたし動脈硬化を抑制するとする説が提唱されているが、MB下LAD周囲脂肪占有率と動脈硬化抑制率との間に有意な関連は認められなかった。今回の形態学的解析より、MBの長さや厚さのみがLAD内膜病変進展へ関与していることが示された。

で ぐち ゆう ぞう
出 口 雄 三

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2662号

学位授与の日付：平成26年2月27日

主 論 文：Relevance of the serum apolipoprotein ratio to diabetic retinopathy
(糖尿病網膜症における血清アポリポ蛋白 apo B/apo A-1 の意義について)

著 者：Deguchi Y, Maeno T, Saishin Y, Hori Y, Shiba T, Takahashi M

公 表 誌：Jpn J Ophthalmol 55: 128-131, 2011

論文内容の要旨

【背景および目的】近年、high-density lipoprotein (HDL)の構成蛋白である血清アポリポ蛋白であるapolipoprotein A-1 (apo A-1)、low-density lipoprotein (LDL)の構成蛋白であるapolipoprotein B (apo B)、またはその比であるapo B/apo A-1 (apo B/A-1)は動脈硬化性疾患である急性心筋梗塞の危険因子として注目されている。動脈硬化の進展の病態は血管壁の酸化ストレス、炎症性サイトカインの発現や細胞接着分子が関与している。一方、糖尿病網膜症の進展の病態も酸化ストレス、炎症性サイトカインや接着因子が関与していると報告されている。

しかしながら全身の動脈硬化と糖尿病網膜症の関連性については一致した見解がない。今回われわれは、増殖糖尿病網膜症 (proliferative diabetic retinopathy : PDR) 症例と非増殖糖尿病網膜症 (non proliferative diabetic retinopathy : NPDR) 症例における血清 apo A-1, apo B, apo B/A-1 値を測定し、PDRの診断に寄与するかどうかを検討した。

【対象と方法】対象は東邦大学医療センター佐倉病院にて手術を行った網膜症を有する2型糖尿病患者でNPDR 34例、PDR 82例を対象とした。血清 apo A-1 (mg/dl), apo B (mg/dl), apo B/A-1 を測定し両群間で比較した。また患者背景因子 [年齢, 糖尿病罹病期間, glycohemoglobin (HbA1c), 推定 glomerular filtration rate (GFR), body mass index (BMI), 高血圧] を加え、これらの因子がPDRの寄与因子となるかどうか重回帰分析を行った。

【結果】NPDR, PDR群における術前患者背景因子の比較は、男女比, 糖尿病罹病期間, BMI, estimated GFR (eGFR), HbA1c, 高血圧の合併において両群間に有意差を認めなかった。年齢はPDR群で有意に低い結果であった (NPDR Vs. PDR : 64.8 ± 7.36 , 59.4 ± 10.0 , $p = 0.005$)。

Apo B は NPDR 90.8 , PDR 102.5 (mg/dl, $p = 0.02$)、apo B/A-1 は 0.64 , 0.77 であり有意にPDRで高値であった ($p = 0.004$)。Apo A-1 は NPDR 145.6 , PDR 136.9 (mg/dl) でPDRに有意差を認めないものの低い傾向を認めた ($p = 0.08$)。

目的変数をPDR, 説明変数を術前患者背景因子, 今回の検討で最も強い有意差を認めたapo B/A-1として重回帰分析を行った。年齢, apo B/A-1, 糖尿病罹病期間がPDRの独立した寄与因子として選択された ($R = -3.49$, 標準回帰係数 = -0.33 , 0.28 , 0.23 , $t \text{ value} = -3.49$, 3.06 , 2.44 , $p = 0.0007$, 0.003 , 0.02)。結果として年齢が低いこと, apo B/A-1 が高

値であること、糖尿病罹病期間が長期であることが本研究における PDR の独立した寄与因子として選択された。

【考察】今回、apo A-1 では有意差は認めないものの NPDR に高値な傾向を認めた。また apo B, apo B/A-1 は PDR に有意に高値である結果で、apo B/A-1 が最も大きい有意差を示した。また重回帰分析において、PDR の独立した寄与因子として年齢、apo B/A-1、糖尿病罹病期間が選択された。つまり低年齢であること、apo B/A-1 が高値であること、糖尿病罹病期間が長いことが本研究における PDR の診断に寄与しているという結果であった。このことから、apo B/A-1 の眼局所における直接的な影響は不明であるが、PDR への進行に関与している可能性はあると考察した。

糖尿病網膜症と眼局所の apolipoprotein の関連について、Wu et al. は、非糖尿病患者と糖尿病患者において、網膜内に糖化・酸化された LDL (apo B100) が存在し、糖尿病網膜症の重症度に比例し発現頻度が上昇していること、また、lipoprotein (apo B100) が網膜内において毛細血管周皮細胞のアポトーシスを引き起こすと報告した。

また、Simo et al. は、免疫蛍光法において糖尿病網膜症初期の網膜内には apo A-1 が過剰に出現していること、網膜内での apo A-1 産生能力が少ない症例は、網膜内でより脂質が蓄積し、その結果として糖尿病網膜症の発症、進展を引き起こす可能性を報告した。

本研究においては硝子体等眼局所の解析は行っておらず、今後硝子体解析を進めていくとともに本研究は断面研究であるため今後前向き調査が必要であると考えている。

しかしながら本研究により血清 apo B/A-1 の測定が糖尿病網膜症進行の指標となる可能性が示唆された。

【結論】血清 apo B, apo B/A-1 は NPDR と比較して PDR に有意に高値であった。また apo B/A-1 が糖尿病網膜症を有している症例において PDR への進展に寄与している可能性が示唆された。

たけ やま あすか
竹 山 明日香

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2663 号

学位授与の日付：平成 26 年 3 月 25 日

主 論 文：Influence of axial length on ganglion cell complex (GCC) thickness and on GCC thickness to retinal thickness ratios in young adults
(若年成人の網膜神経節細胞複合体厚と網膜神経節細胞複合体厚/網膜厚比に対する眼軸長の影響)

著 者：Takeyama A, Kita Y, Kita R, Tomita G

公 表 誌：Jpn J Ophthalmol 58: 86-93, 2014

論文内容の要旨

【背景】近視は緑内障の危険因子であることが報告されており、高眼圧症や、正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障では近視の頻度が高いことが知られている。しかし近視眼の視神経乳頭は、耳側コーヌスの存在や鼻側で高く耳側で低いその特殊な形状から、初期の緑内障性変化が生じていても判断が容易ではない場合もある。緑内障では、初期より光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) で測定した視神経乳頭周囲網膜神経線維層 (circumpapillary retinal nerve fiber layer : cpRNFL) 厚が減少するため、cpRNFL 厚測定は、緑内障診断の重要な手段の 1 つである。しかし、近視に伴い網膜は耳側へ牽引されることから、cpRNFL 厚は緑内障のみならず強度近視でも減少し異常と判定されやすい。したがって、強度近視眼では、黄斑部網膜神経節細胞層複合体 (ganglion cell complex : GCC) 厚の測定は cpRNFL 厚測定より緑内障検出力が高いとされている。われわれは、GCC 厚/網膜全層厚 (GCC thickness to total retinal thickness ratio : G/T 比) と GCC 厚/網膜外層厚 (GCC thickness to outer retinal thickness ratio : G/O 比) という新しいパラメータが、近視眼の緑内障診断に有効であることを以前に示した。しかしながら、近年スペクトラルドメイン OCT (spectral domain OCT : SD-OCT) を用いた報告において、cpRNFL 厚や GCC 厚が眼軸長の影響を受ける可能性が指摘されている。今回われわれは、SD-OCT を用いて、GCC および cpRNFL 厚測定値に加え、G/T 比、G/O 比の眼軸長への影響を検討した。

【対象】さまざまな程度の近視度数を有する、日本人の正常若年成人ボランティアを対象とした。対象者は、矯正視力

1.0以上、等価球面度数が-12.0 Dから+3.00 Dまでで、乱視度数が3.0 D以内の者とし、さらに、眼圧<21 mmHgで緑内障性変化のない正常視神経を有し、正常開放隅角、かつ自動視野閾値検査で正常の者とした。なお、内眼手術、眼外傷、糖尿病、強い近視性傾斜乳頭や近視性の皿状陥凹乳頭、その他眼疾患の既往のある者は除外した。

眼軸長測定は光学式眼軸長測定器を用いた。屈折値は等価球面值に換算した。SD-OCTはRTVue-100を用いた。GCC厚測定にはGCCプログラムを用い、黄斑部網膜全層厚、GCC厚（内境界膜から内網状層）、網膜外層厚（内網状層外縁から網膜色素上皮外縁）を測定した。cpRNFL厚の測定にはoptic nerve head (ONH)プログラムを用いた。G/T比(%)は、(GCC厚÷黄斑部網膜全層厚)×100とし、G/O比(%)は、(GCC厚÷黄斑部網膜外層厚)×100とした。統計学的解析法として、Pearson相関係数と偏相関係数を求め、ならびに重回帰分析を行った。p<0.05を有意とした。

【結果】対象は74例74眼。平均年齢は 34.88 ± 7.02 歳で、平均眼軸長は 25.05 ± 1.38 mm、平均等価球面度数 -3.47 ± 2.96 Dであった。平均cpRNFL厚、平均GCC厚ならびに平均網膜外層厚は、眼軸長と等価球面度数との間に有意な相関を認められた(p<0.001)。重回帰分析においても、平均GCC厚と眼軸長および網膜外層厚とで有意な関連があった。しかし平均G/T比、平均G/O比は眼軸長および等価球面度数に有意な相関を認めなかった。

【考察】本研究で、GCC厚は眼軸長に影響を受けるが、比のパラメータは影響を受けなかった。Wang et al.はSD-OCTであるCirrus high definition (HD) OCT (CarlZeiss Meditec, Dublin, CA, USA)で眼軸長が長くなるとcpRNFL厚は薄くなると報告している。本研究もWang et al.と同様、等価球面度数が減少し眼軸長が増加すると、平均cpRNFL厚が減少する結果となった。またGCC厚は眼軸長と負の相関を示し、等価球面度数とは正の相関を示した。GCC厚と眼軸長の関係は、cpRNFL厚と眼軸長との関係と類似している。これは眼球が進展し眼球壁が薄くなることにより、cpRNFL厚だけでなくGCC厚も薄くなると考えられる。さらに、平均網膜外層厚と眼軸長も有意な相関($r = -0.444$, $p < 0.001$)を認めた。過去にもOCT測定では、網膜外層厚は緑内障に影響されないが、近視に影響されることが示されている。

一方、われわれは、2つの比のパラメータを示し、これらは、眼軸長にも等価球面度数にも相関しないことが分かった。眼軸長が長くなり近視が強くなるとGCC厚と網膜外層は薄くなるが、比のパラメータは近視の影響を受けないことが示唆された。

【結論】SD-OCTによるGCC厚測定は、近視の影響を受けるため眼軸長を踏まえて評価するべきである。G/T比は眼軸長のバリエーションを考慮した有用なパラメータであると考えられた。