

Associations of Diabetic Retinopathy Severity With High Ambulatory Blood Pressure and Suppressed Serum Renin Levels

Kentaro Sada,^{1,*} Yuichi Yoshida,^{1,*} Kanako Shibuta,¹ Kenichi Kimoto,² Shotaro Miyamoto,¹ Yoshinori Ozeki,¹ Mitsuhiro Okamoto,¹ Koro Gotoh,¹ Takayuki Masaki,¹ Katsuhiko Yokoyama,² Toshiaki Kubota,² and Hirotaka Shibata¹

¹Department of Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu 879-5593, Japan

²Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu 879-5593, Japan

Correspondence: Hirotaka Shibata, MD, PhD, Department of Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University, 1-1, Idaigaoka, Hasamamachi, Yufu, Oita 879-5593, Japan. Email: hiro-405@cb3.so-net.ne.jp.

*These authors contributed equally to this work.

【論文の内容】

糖尿病の合併症である糖尿病網膜症（DR）は、日本人の失明原因の第3位に位置する重要な疾患です。糖尿病網膜症のリスクを増加させる一因に、高血圧症があります。これまで、糖尿病網膜症の発症・重症化に対して血圧の日内変動がどのように関連するかを24時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring; ABPM）を用いて示した報告が複数ありましたが、東アジア圏ではまだ報告がありませんでした。また、レニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system; RAS）で合成されたアルドステロンが結合して作用するミネラルコルチコイド受容体（MR）の活性化が糖尿病網膜症の病態悪化に関与する可能性が基礎研究で報告されていましたが、臨床研究ではまだ示されていませんでした。今回、私達は糖尿病網膜症の重症度とABPMで測定した24時間血圧との関連を東アジア圏で初めて明らかにしました。さらに内分泌学的解析を加え、重症糖尿病網膜症のリスクを増大する血圧上昇にMRの過剰活性化が関与している可能性についても世界で初めて報告しました。

本研究では、糖尿病の治療目的に入院した糖尿病患者119名（1型糖尿病14名、2型糖尿病105名）を対象に眼底検査を行い、糖尿病網膜症なし、単純糖尿病網膜症、重症糖尿病網膜症（増殖前糖尿病網膜症または増殖糖尿病網膜症）の3群に分け、ABPM、内分泌検査の結果を比較しました。その結果、糖尿病網膜症なし、単純糖尿病網膜症と比較し、重症糖尿病網膜症で昼間血圧、夜間血圧とも高い傾向を認めました。糖尿病網膜症なしと単純糖尿病網膜症は昼間血圧、夜間血圧とも同程度であったため、2群をまとめてno or simple DR (NSDR) としました。NSDRと比較し、重症糖尿病網膜症では昼間の収縮期・拡張期血圧、夜間の収縮期・拡張期血圧、一日全体の収縮期血圧が有意に高値でした。一方、夜間血圧降下度には有意な差を認めませんでした（図1）。

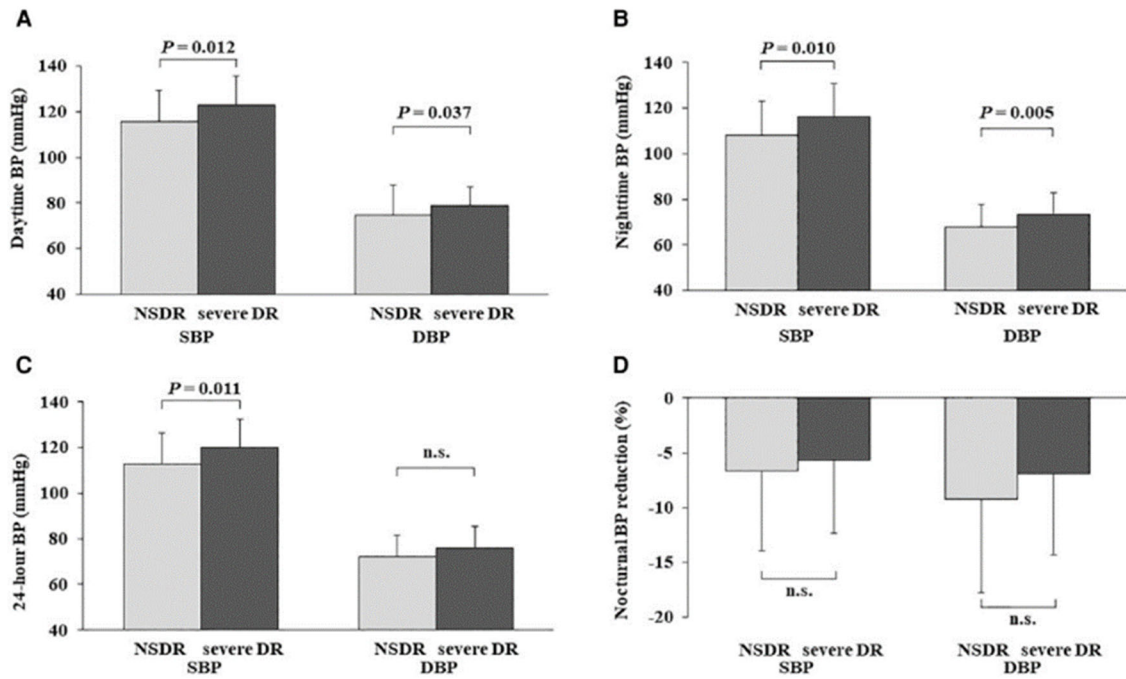


図 1. NSDR (糖尿病網膜症・単純糖尿病網膜症) と重症糖尿病網膜症の 24 時間血圧の比較

また、MR の活性化により抑制されるレニンと 24 時間血圧との関連を解析したところ、血清レニン濃度は昼間血圧、夜間血圧、一日全体の血圧それぞれと有意に逆相関することが分かりました (図 2)。

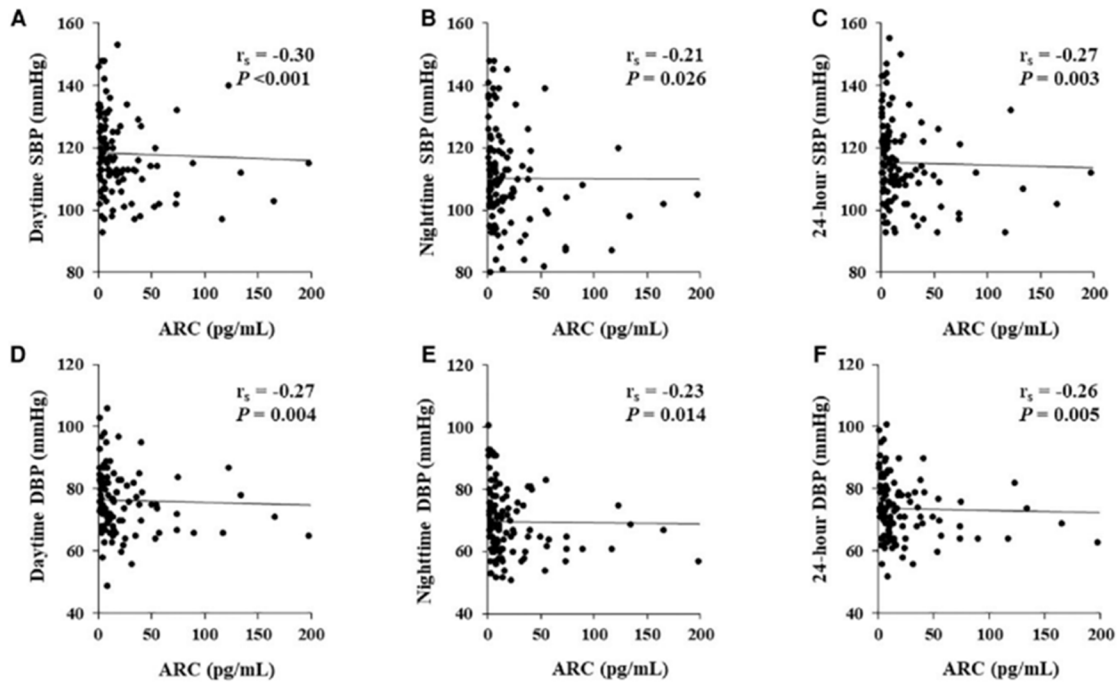


図 2. 血清レニン濃度と昼間血圧、夜間血圧、一日全体の血圧との相関

次に、降圧薬を内服していないか、RAS への影響の少ない Ca 拮抗薬または α 遮断薬のみ内服している患者で解析したところ、重症糖尿病網膜症で血清レニン濃度が有意に低く、夜間、一日全体の血圧が有意に高かったことから、重症糖尿病網膜症における MR 過剰活性化が示唆されました (図 3)。よって、MR 過剰活性化による血圧上昇が糖尿病網膜症の重症化に関与しており、MR 拮抗薬が糖尿病網膜症の予防に有効な可能性が考えられました。

	NSDR (n = 46)	Severe DR (n = 21)	P value
SAC (pg/mL) (アルドステロン)	159.9 ± 93.3	123.0 ± 56.0	.114
ARC (pg/mL) (レニン)	9.8 (4.6-18.0)	3.2 (1.5-13.6)	.024
ARR (アルドステロン/レニン比)	15.3 (7.6-31.0)	33.7 (10.2-56.4)	.072
Daytime SBP (mmHg)	114.9 ± 11.6	121.3 ± 13.6	.051
Daytime DBP (mmHg)	74.5 ± 9.4	78.0 ± 7.7	.143
Nighttime SBP (mmHg)	107.1 ± 13.1	115.6 ± 13.9	.019
Nighttime DBP (mmHg)	67.2 ± 8.7	73.6 ± 8.7	.007
24-hour SBP (mmHg)	111.9 ± 11.4	119.1 ± 13.1	.027
24-hour DBP (mmHg)	71.8 ± 8.7	74.8 ± 10.4	.220
Nocturnal SBP decrease (%)	6.7 ± 7.0	4.5 ± 6.9	.114
Nocturnal DBP decrease (%)	9.5 ± 7.9	5.9 ± 7.1	.082

図 3. NSDR (糖尿病網膜症・単純糖尿病網膜症) と重症糖尿病網膜症の 24 時間血圧と RAS の比較

【論文のまとめ】

- ① 糖尿病網膜症のない、または単純糖尿病網膜症の患者と比較し、重症糖尿病網膜症の患者は昼間・夜間とも血圧が高い。
- ② 血清レニン濃度は昼間血圧、夜間血圧、一日全体の血圧それぞれと有意に逆相関する。
- ③ 糖尿病網膜症のない、または単純糖尿病網膜症の患者と比較し、重症糖尿病網膜症の患者は血清レニン濃度が低く、MR の過剰活性化の存在が示唆される。このことから、MR 拮抗薬が糖尿病網膜症の予防に有効な可能性がある。

【佐田感想】

この度、吉田雄一先生、柴田洋孝教授の御指導のもと、糖尿病網膜症の重症度と 24 時間血圧の関連について東アジア圏で初めて報告させて頂きました。さらに、糖尿病網膜症の重症化に MR の過剰活性化が関与している可能性についても報告させて頂きました。糖尿病網膜症の予防は血糖管理が主ですが、それだけでは十分ではなく、他の要因への介入も重要です。今回の研究を通して、24 時間血圧の管理に加え、MR 拮抗薬の有効性についての検討など、今後の糖尿病網膜症予防の発展に貢献できれば幸いです。

本研究を行う機会を頂き、論文化まで大変手厚い御指導を頂きました吉田先生、柴田教授、データ収集等で御協力頂きました大分県立病院の渋谷可奈子先生に心より感謝申し上げます。また、久保田敏昭教授、木許賢一准教授、横山勝彦先生をはじめ、本研究に御協力頂きました大分大学医学部眼科学講座の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。



HIRO'S EYE

内分泌糖尿病内科・医員／大学院生 佐田健太朗先生 (Co-first author)

内分泌糖尿病内科・助教 吉田雄一先生 (Co-first author)

佐田健太朗先生、吉田雄一先生、JCEM に論文アクセプトおめでとう！

この論文はいくつかの点で私としても重要な論文と考えています。まず第一に、糖尿病の細小血管障害（3大合併症）の1つである糖尿病網膜症に着目して、網膜症の重症度と24時間血圧の関連を丹念に解析した結果、血圧のコントロールが糖尿病網膜症の進展抑制に重要であることは周知の事実ながら、東アジアからは初めての報告になりました。

第二には、糖尿病診療では常に連携が欠かせない当大学病院眼科の久保田教授、木許賢一准教授との共同研究の形で発表できたことや、当科の渋谷可奈子先生をはじめとする内分泌糖尿病内科のメンバーの日常診療の成果をまとめた有意義な論文といえます。

第三に、大学院生の佐田健太朗先生にとって3報目の筆頭著者論文で、臨床研究としては糖尿病性腎症に対するSGLT2阻害薬の治療効果の報告（J Diabetes Invest, 2022）に続いて、今回は網膜症についての内容を血圧や内分泌ホルモンと結びつけて、内分泌代謝分野のトップジャーナルのJCEMにアクセプトされたことは特筆すべき点です。

そして、第四に、私が現在までに進めてきた「MR関連高血圧および臓器障害」というライフワークの研究テーマへのインパクトです。実験動物や培養細胞では報告してきた「MR関連高血圧および臓器障害」という疾患概念が糖尿病患者において本当に起きているかのエビデンスはありませんでした。しかし、本研究により、糖尿病網膜症はヒトにおけるMR関連高血圧および臓器障害の一例であることを、24時間血圧測定と低レニン血症との関連により示すことができました。私が大分大学に着任してこの10年間の中で最も大きなインパクトがある論文と考えます。佐田先生、吉田先生にはさらに続報を期待しています。

(柴田洋孝)