

氏 名 一山 悠介

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第805号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成30年 3月 9日

学 位 論 文 題 目 Optical coherence tomography angiography reveals blood flow in choroidal neovascular membrane in remission phase of neovascular age-related macular degeneration.

(寛解期の滲出型加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管の血流解析)

審 査 委 員 主査 教授 西 英一郎

副査 教授 久津見 弘

副査 教授 西村 正樹

## 論 文 内 容 要 旨

※整理番号	<b>812</b>	(ふりがな) 氏 名	一山 悠介
学位論文題目	Optical coherence tomography angiography reveals blood flow in choroidal neovascular membrane in remission phase of neovascular age-related macular degeneration. (寛解期の滲出型加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管の血流解析)		
<p><b>【目的】</b></p> <p>滲出型加齢黄斑変性は、加齢に伴い脈絡膜新生血管が生じることで網膜浮腫や漿液性網膜剥離をきたし、著明な視力低下をきたす疾患であり、成人における主要な失明原因のひとつである。治療は抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬投与や光線力学療法であり、脈絡膜新生血管が退縮することにより活動性が低下し、寛解に至ると考えられている。しかし、実際に寛解期の滲出型加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管の血流を検討した報告は我々の知る限り存在せず、どのような状態で寛解が維持されているかについての知見は乏しい。そこで我々は、寛解期の滲出型加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管の血流を Optical coherence tomography (OCT) angiography を用いて評価し、視力や寛解維持期間との関係を検討した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>2015 年 6 月から 2016 年 5 月に滋賀医科大学附属病院眼科外来を受診した症例のうち、寛解期の滲出型加齢黄斑変性と診断された 21 例 21 眼を対象とした。寛解期の診断基準は、6 ヶ月以上の間、加齢黄斑変性に対する治療を行わずに滲出性変化が生じていないものと定義した。</p> <p>OCT angiography は Avanti RTVue XR (Optovue 社) もしくは Cirrus 5000 (Carl Zeiss Meditec 社) を使用して黄斑部を撮影し、病変と一致する部位に通常では認めない異常な血流を認めた場合、それを脈絡膜新生血管の血流と判定した。撮影画像を Image J で 2 値化処理を行い、病変部全体に占める血流部分の面積割合 (vessel density) を算出した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>対象とした 21 例 21 眼のうち、1 眼は OCT angiography 画像が不鮮明であったため、解析は 20 例 20 眼で行った。平均年齢は <math>73.9 \pm 7.5</math> 歳、平均 logMAR 視力は <math>0.34 \pm 0.37</math>、平均中心窩網膜厚は <math>205 \pm 33 \mu\text{m}</math> であった。発症からの期間は平均 <math>61.6 \pm</math></p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

40.4 ヲ月、寛解の維持期間（最終の治療からの期間）は平均  $26.1 \pm 22.2$  ヲ月であり、加齢黄斑変性の治療歴は抗 VEGF 薬が 10 眼、光線力学療法が 1 眼、併用が 9 眼であった。

脈絡膜新生血管における血流は 20 眼すべてで認め、平均面積が  $3.81 \pm 3.41 \text{ mm}^2$ 、平均 vessel density は  $28.9 \pm 8.2 \%$  であった。脈絡膜新生血管の血流面積は視力や寛解の維持期間との関連を認めなかったが（視力： $r = 0.346$ ,  $P = 0.135$ 、寛解の維持期間： $r = 0.147$ ,  $P = 0.538$ ）、vessel density は視力、寛解の維持期間と負の相関を認めた（視力： $r = -0.576$ ,  $P = 0.008$ 、寛解の維持期間： $r = -0.525$ ,  $P = 0.017$ ）。

### 【考察】

今回の検討で、滲出型加齢黄斑変性は、長期に寛解を維持している症例であっても脈絡膜新生血管に血流が残存していることが観察された。これまで一般に滲出型加齢黄斑変性は、寛解を維持するために脈絡膜新生血管の血流を退縮させることが必須であると考えられてきた経緯があり、今回の結果は病変血管の退縮は必須ではないという新たな知見を示す重要なものである。さらに vessel density と logMAR 視力が負の関係にあることも示され、病変血管の退縮が視力向上にはつながらないことも示唆された。つまり、血流の退縮を目指す従来の考え方は過剰治療を生む危険性があり、視力向上につながるとは考えにくい。既報でも治療回数が多い症例ほど網膜萎縮による不可逆性視力障害を引き起こす割合が増加することが示されており、過剰治療には注意が必要である。逆の観点からいえば、寛解状態でも病変部の血流は残存しており、再発のリスクは常に存在するといえる。

また、vessel density は寛解維持期間と負の相関があり、脈絡膜新生血管の血流が多く残っている症例では再発しやすい傾向が示された。このことから、寛解期の滲出型加齢黄斑変性を経過観察する際の受診間隔の決定に vessel density が参考となる可能性が示唆された。

さらに、vessel density が低下していた症例を詳細に検討すると、網膜下の線維化が多くみられた。おそらく線維化が進行したために病変に占める血管の割合が低下したと考えられ、その線維化を反映して視力不良となったと考えられる。つまり vessel density は、網膜下の線維化の程度を評価する指標としても有用である可能性が示唆された。

### 【結論】

OCT angiography により寛解期の加齢黄斑変性でも脈絡膜新生血管の血流は残存していることが観察された。また、vessel density は視力や寛解維持期間と有意に相関しており、加齢黄斑変性診療に有用な指標となると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	812	氏 名	一山 悠介
論文審査委員			
<p>（学位論文審査の結果の要旨）※明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと</p> <p>滲出型加齢黄斑変性は、加齢に伴い脈絡膜新生血管が生じることで網膜浮腫や漿液性網膜剥離をきたし、著明な視力低下をきたす疾患である。治療は抗血管内皮増殖因子薬投与や光線力学療法によって行われ、脈絡膜新生血管の退縮に伴い寛解に至ると考えられている。今回、滋賀医科大学附属病院眼科外来を受診し、寛解期の滲出型加齢黄斑変性と診断された 21 例 21 眼における脈絡膜新生血管の血流を Optical coherence tomography (OCT) angiography を用いて評価し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 解析可能であった 20 例 20 眼全てにおいて脈絡膜新生血管における血流を認めた。</li><li>2) 脈絡膜新生血管の vessel density は視力と正の相関を示した。</li><li>3) 脈絡膜新生血管の vessel density は寛解維持期間と負の相関を示した。</li></ol> <p>以上の結果から、寛解期の加齢黄斑変性でも脈絡膜新生血管の血流が残存していることが示され、その vessel density が加齢黄斑変性の診療上有用な指標になる可能性が示唆された。</p> <p>本論文は、滲出型加齢黄斑変性の病態および診断方法について新しい知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">（総字数 564 字）</p> <p style="text-align: right;">（平成 30 年 1 月 29 日）</p>			