



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1482号
学位記番号	第1068号
氏名	永井 博之
授与年月日	平成 27年 3月 25日
学位論文の題名	Prevention of increased abnormal fundus autofluorescence with blue-light-filtering intraocular lenses (着色眼内レンズによる異常眼底自発蛍光の増悪抑制) Journal of Cataract & Refractive Surgery (accepted for publication on January 22, 2015)
論文審査担当者	主査： 鵜川 眞也 副査： 村上 信五, 小椋 祐一郎

論文内容の要旨

いくつかの大規模なコホート研究で、白内障手術施行後である眼内レンズ挿入眼は、有水晶体眼と比較して、加齢黄斑変性 (AMD) の発症リスクが高くなると報告されている。白内障手術が AMD の発症に関与しうる要因の一つに術後の青色光障害がある。

水晶体は加齢に伴い青色光の透過率が低下するが、紫外線を遮断するのみの透明眼内レンズ挿入眼では、生体の水晶体に比べ、青色光の透過率が高くなってしまう。一方、青色光を遮断する黄色に着色した眼内レンズでは、若年の水晶体に近い透過率であり、眼内レンズ挿入眼の AMD の発症リスクの上昇を抑えることができる可能性がある。

眼底自発蛍光 (fundus autofluorescence 以下、FAF) の異常所見は AMD その他の眼疾患における網膜色素上皮の変化を鋭敏に反映する指標と考えられ、検眼による眼底所見に比べ、より早期に小さな眼底変化を検出できる可能性がある。

そこで、着色眼内レンズの AMD 発症の抑制効果を調べるため、着色および透明眼内レンズ挿入眼の眼底所見および FAF を 2 年間観察した。

名古屋市立大学およびベルン大学にて、2007 年 4 月から 2010 年 7 月までに白内障手術を施行し、透明眼内レンズまたは着色眼内レンズを挿入した 131 例 131 眼を対象とし、Heidelberg Retina Angiogram 2 による眼底自発蛍光像と眼底写真について、術直後と 2 年後を比較した。眼底自発蛍光像の評価には、International Fundus Autofluorescence Classification Group (IFAG) により分類された 8 つの異常 FAF パターンを用いた。8 パターン (minimal change, focal increase, patchy, linear, lace-like, reticular, speckled, focal plaque) の異常 FAF を認めるか、また、ドルーゼンの有無、萎縮型および滲出型 AMD の発症の有無を評価した。

着色眼内レンズ挿入眼 52 眼、透明眼内レンズ挿入眼 79 眼について解析した。

異常 FAF の発生および増加は、着色眼内レンズ挿入眼では認めず、透明眼内レンズ挿入眼の 12 眼 (15.2%) に認め、統計学的有意差があった ($P=0.0016$)。異常 FAF の減少は、着色眼内レンズ挿入眼 2 眼、透明眼内レンズ挿入眼 2 眼に認めた。AMD の発症は、着色眼内レンズ挿入眼 1 眼 (1.9%)、透明眼内レンズ挿入眼 9 眼 (11.4%) に認め、後者で有意に多かった ($P=0.042$)。着色眼内レンズ挿入眼で発症した AMD は萎縮型、透明眼内レンズ挿入眼では萎縮型 6 眼、滲出型 3 眼であった。ドルーゼンの増加は透明眼内レンズ挿入眼 3 眼に認めたが、有意差は無かった。

術直後において異常 FAF を認めたものは 34 眼 (26.0%) で、reticular パターンが 21 眼、patchy パターン 5 眼、focal-increased パターン 3 眼、lace-like パターン 3 眼、focal-plaque パターン 2 眼であった。

reticular パターンのあった 21 眼中 3 眼 (14.3%) に AMD の発症を認めた。また、patchy パターン 5 眼中 4 眼 (80.0%)、focal-increased パターン 3 眼中 1 眼 (33.3%)、lace-like パターン 3 眼中 1 眼 (33.3%)、異常 FAF がなかった 1 眼 (1.0%) に、AMD の発症を認めた ($P < 0.001$)。異常 FAF を認めた症例における白内障術後の AMD 発症率は 26.4% で、異常 FAF を認めなかった症例の 1.0% と比べ、有意に高かった ($P < 0.001$)。patchy パターンは AMD 発症リスクの高い所見だと考えられた。

新たな異常 FAF の発生は 6 眼で認め、すべて透明眼内レンズ挿入眼であった。一方、異常 FAF の減少は 4 眼で認め、透明および着色眼内レンズの種類にかかわらず、すべて patchy パターンの症例だった。

Kara-Junior らは、着色眼内レンズ挿入眼と透明眼内レンズ挿入眼で 5 年後の変化を検討し、光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) を用いて測定した中心窩網膜厚所見、コントラスト感度、色覚に関して、両群で有意差がなかったと報告しているが、今回の研究では、AMD 発症前の眼底変化を、より早期に、より鋭敏に捉える指標として、異常 FAF を評価している。異常 FAF の発生および増加は透明眼内レンズ挿入眼のみで認められており、着色眼内レンズの術後青色光障害に対する抑制効果が示唆される。

また、異常 FAF のうち、patchy パターンにおいて、萎縮型および滲出型 AMD の発症率が高い結果となった。一方で、patchy パターンの症例は眼内レンズの種類にかかわらず、異常 FAF の減少も認めた。The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group による臨床試験で、ドルーゼンを認める AMD 前駆病変に対し、予防的グリッドレーザー治療の効果が調査され、ドルーゼンの消退は認めたが、脈絡膜新生血管の発症率が高くなった。この調査から、レーザーによる炎症がドルーゼンを消退させる一方、AMD 発症のリスクとなりうることを意味していると考えられる。今回の研究において、眼内レンズの種類の問題とは別に、術後炎症が、ある症例では patchy パターンを減少させ、他の症例では AMD 発症を引き起こした可能性が示唆される。

今回の研究では、白内障術後 2 年間の観察において、青色光透過性の高い透明眼内レンズ挿入眼で異常 FAF の発生を認め、着色眼内レンズの異常 FAF の抑制効果を認めた。また、萎縮型および滲出型 AMD の発症は patchy パターンを認めた症例でみられた。着色眼内レンズの AMD 予防効果については、より多数の症例での無作為化臨床試験による長期観察が必要である。

論文審査の結果の要旨

いくつかの大規模なコホート研究で、眼内レンズ挿入眼は有水晶体眼と比較して、加齢黄斑変性 (Age-related macular degeneration、以下 AMD) の発症リスクが高くなると報告されており、その要因の一つに術後の青色光障害が考えられる。着色眼内レンズ挿入眼では、透明眼内レンズ挿入眼と比較して青色光の透過率が低くなっており、着色眼内レンズの使用により AMD 発症を抑えることができる可能性がある。

申請者らは、着色眼内レンズの AMD 発症の抑制効果を調べるため、名古屋市立大およびベルン大にて、2007 年 4 月から 2010 年 7 月までに白内障手術を施行し、透明眼内レンズまたは着色眼内レンズを挿入した 131 例 131 眼を対象とし、Hedelberg Retina Angiogram 2 による眼底自発蛍光像と眼底写真について、術直後と 2 年後を比較した。眼底自発蛍光 (Fundus autofluorescence、以下 FAF) は、より早期に AMD 前駆所見を検出できる可能性があり、その評価には、国際グループによって分類された 8 つの異常 FAF パターンを用いた。異常 FAF を認めるか、また、ドルーゼンの有無、萎縮型および滲出型 AMD の発症の有無を評価した。

着色眼内レンズ挿入眼 52 眼、透明眼内レンズ挿入眼 79 眼について解析した。異常 FAF の発生および増加は、着色眼内レンズ挿入眼には認めず、透明眼内レンズ挿入眼 12 眼 (15.2%) に認め、統計学的な有意差があった ($p=0.0016$)。異常 FAF の減少は、着色および透明眼内レンズ挿入眼のそれぞれ 2 眼に認めた。AMD の発症は着色眼内レンズ挿入眼 1 眼 (1.9%)、透明眼内レンズ挿入眼 9 眼 (11.4%) に認め、後者で有意に多かった ($p=0.042$)。ドルーゼンの増加は透明眼内レンズ挿入眼 3 眼に認めたが、有意差はなかった。術直後において異常 FAF を認めたものは 34 眼 (26.0%) で、reticular パターン 21 眼、patchy パターン 5 眼、focal-increased パターン 3 眼、lace-like パターン 3 眼、focal-plaque パターン 2 眼であった。reticular パターンのあった 21 眼中 3 眼 (14.3%)、patchy パターン 5 眼中 4 眼 (80%)、focal-increased パターン 3 眼中 1 (33.3%)、lace-like パターン 3 眼中 1 眼 (33.3%)、異常 FAF がなかった 1 眼 (1.0%) に、AMD の発症を認めた。異常 FAF を認めた症例における AMD 発症率は 26.4%で、異常 FAF を認めなかった症例の 1.0%と比べ、有意に高かった ($p<0.001$)。patchy パターンは AMD 発症率が高い結果となった。一方、異常 FAF の減少は 4 眼で認め、眼内レンズの種類によらず、すべて patchy パターンの症例であった。今回の研究において、眼内レンズの種類の問題とは別に、術後炎症が、ある症例では patchy パターンを減少させ、ほかの症例では AMD 発症を引き起こした可能性が示唆された。

審査会では、主査の鶴川教授より網膜においてどのように自家蛍光が惹起されるのか等、計 5 項目、第 1 副査の村上教授より青色の光が引き起こす網膜障害の程度が他の色に比べて大きい理由は何かなど、計 5 項目、第 2 副査の小椋教授より専門科目に関する質問があり、これらの質問に対しておおむね適切な回答が得られた。本研究は、白内障術後 2 年間の観察において、青色光透過性の高い透明眼内レンズ挿入眼でのみ異常 FAF (眼底自家蛍光) が発生・増加し、着色眼内レンズの使用により異常 FAF が抑制されることを明らかにしたものであり、医学的にも高く評価される。よって、本論文著者は、博士 (医学) の学位を授与するのに値するものと判定した。

論文審査担当者 主査 鶴川 眞也

副査 村上 信五、小椋 祐一郎