



## Nagoya City University Academic Repository

|         |  |
|---------|--|
| 学位の種類   | 博士（医学）   |
| 報告番号    | 甲第1569号  |
| 学位記番号   | 第1124号   |
| 氏名      | 長谷川 典生   |
| 授与年月日   | 平成 29年 3月 24日  |
| 学位論文の題名 | <p>New Insights Into Microaneurysms in the Deep Capillary Plexus<br/>Detected by Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic<br/>Macular Edema<br/>(糖尿病黄斑浮腫における光干渉断層計アンギオグラフィにより検出され<br/>る網膜深層血管網内毛細血管瘤についての新たな知見)</p> <p>Investigative Ophthalmology and Visual Science 2016;57:OCT348-<br/>OCT355</p> |
| 論文審査担当者 | 主査： 芝本 雄太<br>副査： 鵜川 眞也, 小椋 祐一郎   |

## 論文内容の要旨

糖尿病黄斑浮腫（以下 DME）は中高年者の視覚障害の主な原因の一つであるが、その発症機序は完全には解明されていない。現時点では、血液網膜関門の破綻や毛細血管瘤（以下 MA）からの漏出、そしてそれらへの血管内皮成長因子（VEGF）の関与が考えられている。これまで糖尿病黄斑浮腫における網膜血流動態の評価にはフルオレセイン蛍光眼底造影（以下 FA）が主に用いられていたが、近年光干渉断層計（以下 OCT）の技術の進歩により、OCTによる angiography（OCT angiography; OCTA）の撮影が可能となった。造影剤を用いず、非侵襲的に網脈絡膜循環を評価できるということが一つの利点であるが、従来 FA では二次元にしか描出できなかった血管構造を三次元で層別に解析できるという点も大きな特徴である。OCTA では網膜血管を表層血管網（以下 SCP）、深層血管網（以下 DCP）に分けて描出することが可能である。

今回、DME を有し OCTA および HD-OCT を実施した 27 症例 33 眼（平均年齢  $59.8 \pm 10.8$  歳）を対象とし、OCTA で検出される MA の分布と DME の関係をレトロスペクティブに検討した。画像解析には、HD-OCT の網膜厚カラーマップおよび黄斑体積（以下 MV）、そして OCTA の SCP と DCP の angiogram を用いた。手順は、まず OCTA の SCP、DCP において MA を検出し、次に HD-OCT の網膜厚マップと重ね合わせ、マップにおいて網膜厚  $400 \mu\text{m}$  以上の部位を浮腫有りとして区別した。SCP、DCP それぞれにおいて浮腫の内部、外部にある MA の密度を算出し、さらに浮腫内の浮腫外に対する MA 密度の比を算出した。

対象眼の DME のタイプは嚢胞様黄斑浮腫（以下 CME）タイプが 10 眼、網膜膨化（タイプが 17 眼、漿液性網膜剥離タイプが 6 眼であった。

OCTA で検出された MA の総数の平均は  $17.2 \pm 6.8$  個であった。 $6 \times 6 \text{mm}$  の画像全体では  $77.3 \pm 7.6\%$ 、浮腫内部に限定すると  $91.3 \pm 8.7\%$  の MA が DCP に分布していた。これらの 2 つの値には有意差を認めた ( $p < 0.001$ )。また、浮腫内/浮腫外の MA 密度比には MA 総数との相関は認めなかった。MV の平均値は  $11.88 \pm 1.41^3 \text{mm}$  であり、DCP の MA 密度と有意な正の相関を認めた ( $r=0.63$ ,  $p < 0.001$ )。一方、SCP の MA 密度との相関は認めなかった。DME のタイプによる比較では、浮腫内/浮腫外の MA 密度比は CME タイプで有意に高い値であった ( $p < 0.05$ )。

今回我々は OCTA で検出される MA と DME との関連を調査した。SCP では浮腫内外で有意な差は認めなかったが、DCP においては有意に浮腫内部の MA 密度が高いことが分かった。さらに DCP の MA 密度は MV と有意に相関しており、CME タイプの DME でその傾向が顕著であった。これらの結果から DCP の MA が、特に CME タイプの DME の発症に大きく関与している可能性が示された。

層別の MA の分布については、糖尿病網膜症の解剖眼において Moore らが約 80% の MA が深層に存在すると報告しており、OCTA での調査においても石羽澤らが MA は主に DCP に分布すると報告している。今回の我々の報告は DME を有する糖尿病網膜症眼での調査であるが、概ね既報に近い結果となった。さらに、浮腫内部においては深層の分布がさらに増加することも示された。網膜血管は SCP では大血管や細動脈、細静脈を多く含むのに対し、DCP の血管網はほぼ毛細血管で構成される。細動静脈の血管壁は平滑筋で覆われる一方で、毛細血管壁はペリサイトのみで覆われている。この血管構成および、その壁構造の差異が、DCP に MA が生じやすい要因となっていると考えられ、今回得られた MA 総数と浮腫内/外の MA 密度比に相関がなかったという結果は、この仮説を裏付けるものとなっている。

村上らは CME タイプの DME では他のタイプに比べ、より多くの MA を認め、内顆粒層や深層毛細血管叢に嚢胞様変化を生じていると報告した。このことは、今回の我々の仮説である、CME

タイプの DME において DCP に局在する MA がその発症に関与している、という仮説を支持するものであった。しかし、OCTA は血流を検出し血管構造として描出するという原理であり、FA とは原理が異なる。そのため、今後 OCTA と FA を比較し MA の検出率、精度などについて検討する必要があると考えられる。

以上今回の我々の検討から、DCP に存在する MA が DME の発症に関与している可能性が示唆された。さらに、OCTA にて検出される DCP の MA をターゲットとした DME 治療への展望が示された。

## 論文審査の結果の要旨

糖尿病黄斑浮腫は中高年者の視覚障害の主な原因の一つであるが、その発症機序は完全には解明されていない。現時点では、血液網膜関門の破綻や毛細血管瘤からの漏出、そしてそれらへの血管内皮増殖因子の関与が考えられている。これまで糖尿病黄斑浮腫における網膜血流動態の評価にはフルオレセイン蛍光眼底造影が主に用いられていたが、近年光干渉断層計（OCT）の技術の進歩により、OCTによる angiography（光干渉断層血管撮影）が可能となった。造影剤を用いず、非侵襲的に網脈絡膜循環を評価できるということが一つの利点であるが、従来の蛍光眼底造影では二次元にしか描出できなかった血管構造を三次元で層別に表層血管網（表層）、深層血管網（深層）に分けて描出することも可能である。

糖尿病黄斑浮腫を有し光干渉断層血管撮影およびSD-OCTを実施した27症例33眼を対象とし、光干渉断層血管撮影で検出される毛細血管瘤の分布と糖尿病黄斑浮腫の関係をレトロスペクティブに検討した。画像解析には、SD-OCTの網膜厚カラーマップおよび黄斑体積、そして光干渉断層血管撮影の表層と深層の血管像を用いた。表層、深層それぞれにおいて浮腫の内部、外部にある毛細血管瘤の密度を算出し、さらに浮腫内の浮腫外に対する毛細血管瘤密度の比を算出した。

毛細血管瘤は約8割が深層に存在し、浮腫の内部では特に高密度に存在していた。また、表層と深層の割合は毛細血管瘤の総数と相関がなかった。深層の毛細血管瘤密度と黄斑体積に正の相関があり、深層の毛細血管瘤の浮腫内部への密集度は嚢胞様黄斑浮腫タイプで最も高いという結果だった。

層別の毛細血管瘤の分布についての考察として、糖尿病網膜症の解剖眼やSD-OCTにおいて約80%の毛細血管瘤が深層に存在するという報告と大きな相違のない結果が得られ、さらに浮腫の内部ではさらに深層に多く分布しているという新たな知見が得られた。また、これらの結果から深層の毛細血管瘤が、特に嚢胞様黄斑浮腫タイプの糖尿病黄斑浮腫の発症に大きく関与している可能性が示された。

本研究の意義と今後の展望として、光干渉断層血管撮影の局所レーザーへの応用が挙げられる。現在糖尿病黄斑浮腫の治療として確立されている毛細血管瘤に対する局所レーザーは浮腫の原因の毛細血管瘤を検出するために蛍光眼底造影を必要とする。今後、解析を深めることにより、光干渉断層撮影にて浮腫の原因となる毛細血管瘤を同定できる可能性がある。しかし、光干渉断層血管撮影は血流を検出し血管構造として描出するという原理であり、フルオレセイン蛍光眼底造影とは原理が異なる。そのため、今後光干渉断層血管撮影とフルオレセイン蛍光眼底造影を比較し毛細血管瘤の検出率、精度などについて検討する必要があると考えられる。

本研究から、深層に存在する毛細血管瘤が糖尿病黄斑浮腫の発症に関与しているという知見が報告され、さらに光干渉断層血管撮影にて検出される深層の毛細血管瘤をターゲットとした糖尿病黄斑浮腫治療への展望が示された。

主査：芝本雄太教授より、OCTで断層像を得る原理やフルオレセイン蛍光眼底造影の現在の位置付けとその手技について、また第1副査：鶴川眞也教授より嚢胞様タイプ以外の黄斑浮腫と深層毛細血管瘤との関連性やフルオレセイン蛍光眼底造影と光干渉断層血管撮影の併用の可能性について、第2副査：小椋祐一郎教授より表層、深層のセグメンテーションの方法とその精度について、さらに専門領域として加齢黄斑変性の分類、診断基準、治療方法についての質問があった。これらの質問に対して、申請者から適切な回答が得られ、学位論文の内容に対する理解も十分であると判断した。したがって、本申請者は博士（医学）の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者 主査 芝本雄太 教授、副査 鶴川眞也 教授、小椋祐一郎 教授