



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1627号
学位記番号	第1162号
氏名	富安 胤人
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	Microaneurysms cause refractory macular edema in branch retinal vein occlusion (毛細血管瘤が網膜静脈分枝閉塞症における遷延性黄斑浮腫に関与する) Scientific Reports. 2016;6:29445
論文審査担当者	主査： 間瀬 光人 副査： 大手 信之, 小椋 祐一郎

論文内容の要旨

網膜静脈分枝閉塞症(branch retinal vein occlusion: BRVO)は網膜動静脈交叉部で静脈壁が動脈により圧排され静脈内で乱流が生じ血栓が形成され、網膜静脈の分枝が閉塞する。その結果、急性期には静脈圧が上昇し、黄斑浮腫(macular edema: ME)、網膜虚血、網膜出血などを生じ、視力低下を引き起こす。網膜出血が吸収された後の慢性期では、網膜無灌流域、毛細血管拡張、毛細血管瘤(microaneurysms: MA)、側副血管などの様々な網膜毛細血管異常をきたす。結果的に慢性期でMEが形成され、遷延する症例が多くみられ、視力予後が悪くなる。また、血管内皮増殖因子(VEGF: vascular endothelial growth factor)も硝子体内で上昇していることが示されている。VEGFは低酸素によって誘導される因子で、過剰な発現は網膜血管柵の破綻をきたし、視力低下の主因であるMEを形成する。大規模臨床試験の結果から、BRVOのMEに対して、抗VEGF薬硝子体内注射が視力・中心網膜厚の改善に有効と報告されているが、再発を繰り返す症例がある。そのような症例にも再発・遷延の原因検索をすることなく、抗VEGF薬硝子体内注射が繰り返し行われている。頻回の診察・複数回注射は医療費・患者負担の増大につながり、社会的な問題である。今回、BRVOに伴うMEが1年以上再発を繰り返す危険因子と最終視力不良の予測因子の検索を目的とした。対象はMEを伴うBRVOで1年以上経過観察ができた症例66例66眼(平均年齢 73 ± 8.4 歳)であった。治療法はトリアムシノロンテノン嚢下注射(sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide: STTA)が20眼、抗VEGF薬が22眼、STTA後に抗VEGF薬に切替えが16眼、硝子体手術が4眼、無治療が4眼であった。予測因子を、年齢、性別、糖尿病既往、高血圧既往の有無、BRVOのタイプ(主幹静脈閉塞型もしくは黄斑静脈閉塞型)、初診時視力、初診時中心網膜厚、5乳頭直径大以上の無灌流域、中心窩無血管域に近接した無灌流域の範囲、黄斑部MAの形成、側副血行路の有無、MEの遷延、治療開始時期、治療法、網膜光凝固術施行の有無とした。それらの項目で単変量解析を行い、その中で有意なもので多変量解析を行い検討した。結果、最終視力不良の危険因子は初診時視力不良($P < 0.001$)とME遷延($P = 0.019$)があげられ、ME遷延の危険因子は高齢であること($P = 0.010$)とMAの形成($P = 0.007$)があげられた。次にMAの形成に治療時期や治療法が関与するかについても検討した。各治療群での視力と中心網膜厚の推移、治療開始時期によるMA形成数を比較検討した。中心網膜厚は光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)で自動計測し、眼所見(無灌流域、MA、側副血行路)に関しては、蛍光眼底造影検査(fluorescein angiography: FA)とOCT angiographyを組み合わせたマルチモダルイメージングを利用して評価した。MAは66眼中46眼(70%)に認められた(平均形成時期6.1ヶ月)。抗VEGF薬治療群がSTTA群に比べ有意にMAの形成が少なかった($P < 0.01$)。治療後最終観察時点で、中心網膜厚は全ての群で有意に減少したが、視力が改善したのは抗VEGF薬群のみだった。切り替え症例も含めた抗VEGF薬治療を受けた38眼中、発症から3カ月以内での治療(早期治療)は15眼(39%)、3カ月以降は23眼(61%)で、早期治療群は有意にMAの形成数や、MEの遷延が少なかった($P < 0.05$)。また抗VEGF薬注射回数は早期治療群でも増加することとはなかった。またMAの直接凝固によるMEと視力の改善効果について検討した。ME遷延例におけるMAの直接凝固は視力改善効果は限られるが、MEを有意に減少させ($P < 0.05$)、約70%の症例で、その後の追加治療が不要となった。以上、今回の我々の検討から、できるだけ早期(MAが形成される前)に抗VEGF薬療法を行い、MAの形成からMEが遷延し視力低下へとつながる流れを抑え、それでもMEが遷延した場合、MAを直接凝固し、MEの遷延を防ぐことで、過剰な治療を避けることが重要であり、BRVOのMEの再発の原因の同定と、その対処法を明確にすることができた。

論文審査の結果の要旨

網膜静脈分枝閉塞症(branch retinal vein occlusion: BRVO)は網膜動静脈交叉部で静脈壁が動脈により圧排され静脈内で乱流が生じ血栓が形成され、網膜静脈の分枝が閉塞する。その結果、急性期には静脈圧が上昇し、黄斑浮腫(macular edema: ME)、網膜虚血、網膜出血などを生じ、視力低下を引き起こす。網膜出血が吸収された後の慢性期では、網膜無灌流域、毛細血管拡張、毛細血管瘤(microaneurysms: MA)、側副血管などの様々な網膜毛細血管異常をきたす。結果的に慢性期でMEが形成され、遷延する症例が多くみられ、視力予後が悪くなる。また、血管内皮増殖因子(VEGF: vascular endothelial growth factor)も硝子体内で上昇していることが示されている。VEGFは低酸素によって誘導される因子で、過剰な発現は網膜血管柵の破綻をきたし、視力低下の主因であるMEを形成する。大規模臨床試験の結果から、BRVOのMEに対して、抗VEGF薬硝子体内注射が視力・中心網膜厚の改善に有効と報告されているが、再発を繰り返す症例がある。そのような症例にも再発・遷延の原因検索をすることなく、抗VEGF薬硝子体内注射が繰り返して行われている。頻回の診察・複数回注射は医療費・患者負担の増大につながり、社会的な問題である。今回、BRVOに伴うMEが1年以上再発を繰り返す危険因子と最終視力不良の予測因子の検索を目的とした。対象はMEを伴うBRVOで1年以上経過観察ができた症例66例66眼(平均年齢73±8.4歳)であった。治療法はトリアムシノロンテノン嚢下注射(sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide: STTA)が20眼、抗VEGF薬が22眼、STTA後に抗VEGF薬に切替えが16眼、硝子体手術が4眼、無治療が4眼であった。予測因子を、年齢、性別、糖尿病既往、高血圧既往の有無、BRVOのタイプ(主幹静脈閉塞型もしくは黄斑静脈閉塞型)、初診時視力、初診時中心網膜厚、5乳頭直径大以上の無灌流域、中心窩無血管域に近接した無灌流域の範囲、黄斑部MAの形成、側副血行路の有無、MEの遷延、治療開始時期、治療法、網膜光凝固術施行の有無とした。それらの項目で単変量解析を行い、その中で有意なもので多変量解析を行い検討した。結果、最終視力不良の危険因子は初診時視力不良($P<0.001$)とME遷延($P=0.019$)があげられ、ME遷延の危険因子は高齢であること($P=0.010$)とMAの形成($P=0.007$)があげられた。次にMAの形成に治療時期や治療法が関与するかについても検討した。各治療群での視力と中心網膜厚の推移、治療開始時期によるMA形成数を比較検討した。中心網膜厚は光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)で自動計測し、眼所見(無灌流域、MA、側副血行路)に関しては、蛍光眼底造影検査(fluorescein angiography: FA)とOCT angiographyを組み合わせたマルチモダリティイメージングを利用して評価した。MAは66眼中46眼(70%)に認められた(平均形成時期6.1ヶ月)。抗VEGF薬治療群がSTTA群に比べ有意にMAの形成が少なかった($P<0.01$)。治療後最終観察時点で、中心網膜厚は全ての群で有意に減少したが、視力が改善したのは抗VEGF薬群のみだった。切り替え症例も含めた抗VEGF薬治療を受けた38眼中、発症から3カ月以内での治療(早期治療)は15眼(39%)、3カ月以降は23眼(61%)で、早期治療群は有意にMAの形成数や、MEの遷延が少なかった($P<0.05$)。また抗VEGF薬注射回数は早期治療群でも増加することはなかった。またMAの直接凝固によるMEと視力の改善効果について検討した。ME遷延例におけるMAの直接凝固は視力改善効果は限られるが、MEを有意に減少させ($P<0.05$)、約70%の症例で、その後の追加治療が不要となった。以上、今回の我々の検討から、できるだけ早期(MAが形成される前)に抗VEGF薬療法を行い、MAの形成からMEが遷延し視力低下へとつながる流れを抑え、それでもMEが遷延した場合、MAを直接凝固し、MEの遷延を防ぐことで、過剰な治療を避けることが重要であり、BRVOのMEの再発の原因の同定と、その対処法を明確にすることができた。

本研究はBRVOによる視力低下の危険因子について検索し、黄斑浮腫の再発・遷延の原因にMA形成が大きく関与していることを示した。早期VEGF阻害療法の必要性や、改善を認めない場合のMAへの直接凝固を行うことで、不必要な治療を軽減できるのではないかと考えられる。

主査：間瀬光人教授より、本研究のデザインと統計学的問題点、毛細血管瘤や側副血行路などの網膜毛細血管異常の形成の機序、BRVO根治療法の有無について、また第1副査：大手信之教授より網膜厚と視力との相関、糖尿病網膜症とBRVOによって形成される毛細血管瘤の相違について、第2副査：小椋祐一郎教授よりBRVO以

外の黄斑浮腫を引き起こす眼疾患の種類と治療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 間瀬 光人 教授、副査 大手 信之 教授、小椋祐一郎 教授