




## 学位論文審査の結果の要旨

平成 31 年 / 月 9 日

審査委員	主査	田宮 隆 		
	副主査	和田 健司 		
	副主査	河形 尚 		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
	学籍番号	15D740	氏名	高砂 縁
論文題目	Macular atrophy findings by optical coherence tomography angiography compared with fundus autofluorescence in treated exudative age-related macular degeneration			
学位論文の審査結果	合格 <input checked="" type="radio"/> ・ 不合格 <input type="radio"/> (該当するものを○で囲むこと。)			

## 〔要旨〕

【背景と目的】 滲出型加齢黄斑変性は、視力低下の原因となる疾患であり、日本人の中途失明の原因の第4位である。滲出型加齢黄斑変性に対する治療としては、抗血管内皮増殖因子（VEGF）の硝子体内注射と光線力学的療法（PDT）の2つがある。これらの治療により脈絡膜新生血管は退縮し、滲出性変化が消失することで改善していくが、滲出型加齢黄斑変性に対する抗 VEGF 薬硝子体内注射や PDT により網膜色素上皮萎縮が進行するという報告もある。黄斑萎縮は網膜色素上皮の萎縮によって引き起こされ、中心窩に及ぶと重篤な視力障害を招くが、その発生機序や拡大する原因は未だ不明である。今回、滲出型加齢黄斑変性治療後の症例において、眼底自発蛍光で測定した黄斑萎縮部位と OCT angiography で測定した脈絡膜毛細血管閉塞部位を比較し、脈絡膜循環と黄斑萎縮の関係を検討した。

【対象と方法】 当院にて滲出型加齢黄斑変性に対する治療後、滲出性変化が消失し、眼底所見より黄斑萎縮を認めた 42 例 44 眼（男性 33 例、女性 9 例、平均年齢  $79.8 \pm 6.2$  歳）を対象とした。病型は、典型加齢黄斑変性 19 眼、ポリープ状脈絡膜血管症 15 眼、網膜血管腫状増殖 10 眼であった。全例、OCT angiography（RTVue XR Avanti<sup>®</sup>, Optovue 社）の脈絡膜毛細血管層画像にて検出した脈絡膜毛細血管閉塞部位と HRA2（Spectralis<sup>®</sup>, Heidelberg 社）の眼底自発蛍光で辺縁明瞭な低蛍光を示した黄斑萎縮の範囲を、それぞれの装置に内蔵した画像解析ソフトを用いて面積を測定し、統計学的に比較した。

【結果】 OCT angiography で測定した脈絡膜毛細血管閉塞面積は平均  $10.66 \pm 7.05 \text{mm}^2$ 、眼底自発蛍光で測定した黄斑萎縮面積は平均  $5.95 \pm 4.50 \text{mm}^2$  であり、脈絡膜毛細血管閉塞面積の方が黄斑萎縮面積より有意に大きく（paired t-test,  $p < 0.001$ ）、脈絡膜毛細血管閉塞面積が黄斑萎縮面積より大きかったのは 39 眼（88.6%）であった。脈絡膜毛細血管閉塞面積と黄斑萎縮面積との間には正の相関がみられた（ $r = 0.708$ ,  $p < 0.001$ ）。黄斑萎縮部位は脈絡膜毛細血管閉塞部位にはほぼ含まれており、一致率は  $87.7 \pm 13.9\%$  であった。

【考察】 網膜外層は脈絡膜血管から酸素、栄養を供給されていると考えられており、脈絡膜毛細血管の無灌流に伴う循環障害に続発する網膜外層への影響が網膜色素上皮の萎縮を導く可能性がある。

【結論】 黄斑萎縮部位は脈絡膜毛細血管閉塞部位にはほぼ含まれており、これらの間には正の相関がみられた。このことから脈絡膜の虚血が滲出型加齢黄斑変性の治療後における黄斑萎縮の発生に関与している可能性が示唆された。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成31年1月9日に行われた。

本研究は、滲出型加齢黄斑変性の治療後における黄斑萎縮の発生に関して、脈絡膜の虚血が関与している可能性を指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、黄斑萎縮発生の病態解明に貢献し、今後黄斑萎縮の発生・拡大予防や治療法を考えていく上で意義があり、学術的価値が高い。委員会の合意により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. OCT Angiographyと造影検査の違いは何か。  
造影検査は造影剤に対してアレルギーが出る人もおり患者の負担が大きいが、OCT Angiographyは造影剤を使わないため患者の負担が少なく、何度も検査することができる。
2. OCT Angiographyと造影検査の検出の一致率はどうか。  
造影検査では脈絡膜毛細血管レベルの血流は捉えることができないため、脈絡膜毛細血管閉塞部位の検出に関してはOCT Angiographyと造影検査を比較することはできない。ポリープ状脈絡膜血管症のポリープ状病巣の検出率は、OCT Angiographyも造影検査と同等という報告はある。
3. 黄斑萎縮と脈絡膜毛細血管閉塞の部位が重なっていない部位もあるがなぜか。  
測定は全てmanualでしているが、測定範囲のずれがみられた可能性もある。
4. 今回の研究は新しい試みか。  
OCT Angiographyは近年発売された機器であり、動物実験の報告はなく、新しい試みである。
5. 患者の負担も少なく複数回検査できるのであれば、黄斑萎縮や脈絡膜血管閉塞の進行具合も調べられるのではないか。  
確かに、今回は1回のみでの測定であったが、経過を追って複数回検査することで黄斑萎縮や脈絡膜毛細血管閉塞の進行具合を調べることができると考える。今後検討していきたい。
6. PDTと抗VEGF薬の治療法で一致率に違いはあったか。  
今回症例数が少なく、PDTのみや抗VEGF薬別の検討はしていない。症例数を増やして今後検討していきたい。
7. 今回の結果が今後の治療方針にどう影響するか。  
抗VEGF薬により長期的にみて黄斑萎縮が発生する可能性があるため、無駄な抗VEGF薬投与はしないことが重要だと考える。
8. 虚血の程度もいろいろあるが、OCT Angiographyで虚血の程度はわかるか。  
OCT Angiographyは赤血球の動きを捉えており、完全な血管閉塞部位だけでなく血流が遅い部位でも輝度が低下して描出される可能性があり、虚血の程度まではわからない。
9. 今回、慢性期のみでのデータだが、急性期のデータは比較しているか。  
急性期はまだ脈絡膜毛細血管の閉塞は起こっておらず、急性期にOCT Angiographyを使用する場合には新生血管の描出や治療により新生血管が退縮したかを確認する目的で使用することが多い。
10. 今回の研究を通して、今後の展望はどのように考えるか。  
今後は経時的な黄斑萎縮の変化などについても検討し、黄斑萎縮の原因・病態をさらに解明していきたい。黄斑萎縮による視力低下の予防法や治療法の発見に繋げたい。

など多数の質疑応答が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Retina		
(公表予定) 掲載年月	2017年 11月	出版社(等)名	LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。