

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	永里 大祐
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Correlation between optic nerve head circulation and visual function before and after anti-VEGF therapy for central retinal vein occlusion: prospective, interventional case series (網膜中心静脈閉塞症における抗 VEGF 薬治療前後の視神経乳頭循環と視機能の相関: 前向き、介入ケースシリーズ)			
論文審査担当者			
主 査	教授 吉栖 正生	印	
審査委員	教授 栗栖 薫		
審査委員	講師 飛田 英祐		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) は視力低下の原因の 1 つであり、世界における成人の中途失明原因の 5 番目に挙げられる。日本人の有病率は 0.2% と推定され、そのうち 6.3% が両眼に発症する。CRVO は、網膜中心静脈内の血栓による血管閉塞が原因となり、網膜動静脈の血流速度が低下して網膜出血を生じる。CRVO の発症に伴って網膜血管細胞から血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) が産出されることが示された。それを受けて CRVO に対して抗 VEGF 薬の硝子体注射を行うと、眼底所見が改善するとともに視力が回復することが知られるようになった。かつては CRVO に対する治療として、血小板凝集抑制薬や抗凝固薬の投与が行われていたが、それらの有効性を示したエビデンスはなく、現在は抗 VEGF 薬 (Bevacizumab, Ranibizumab 等) の硝子体注射が治療の第一選択になっている。VEGF には 7 種類のアイソフォームがある (VEGF-A, B, C, D, E, および PLGF-1 と 2)。Bevacizumab, Ranibizumab は血管内皮細胞の増殖や透過性を亢進させる VEGF-A をトラップする結果、VEGF-A と VEGF-A レセプター (VEGFR-2) の結合を阻害する。CRVO に対して抗 VEGF 薬を投与すると視力の改善が得られるが、血流の改善によるものか、単なる網膜浮腫の改善によるものか明らかではない。そこで、CRVO に対して抗 VEGF 薬 (Bevacizumab, Ranibizumab) の硝子体注射を行う 31 例を対象として、抗 VEGF 薬の硝子体注射前後における網膜血流速度と視力、網膜感度を含めた視機能の関係について検討するために抗 VEGF 薬投与前から投与 6 カ月後までの前向き、観察研究を行った。</p> <p>観察項目である網膜血流量は Laser speckle flowgraphy (LSFG) を用いて解析した。LSFG は 830nm のダイオードレーザーを用いて、非侵襲的に血流速度を測定する装置である。生体にレーザーを照射すると、赤血球から反射したレーザー光が散乱干渉し合い、斑点模様 (レーザー-speckle) ができる。その斑点模様の変化速度が平均ブレ率、mean blur rate (MBR) として示されて、血流量の代表値になる。LSFG は視神経乳頭部の網膜動静脈を識別し、視神経乳頭内の大血管部の MBR を抽出することができる。LSFG による乳頭血管部の MBR 測定の再現性は良好である。しかし、MBR は相対値であるために個人差が大きい。患眼の MBR を僚眼の MBR で除した Corrected MBR という値を用いて血流量を評価する方法が広く行われている。また、眼底視野計を用いると病変部と網膜感度の関係を直接調べることができるだけでなく、狭い範囲に多数の測定点を設定できる利点がある。今回、観察項目の 1 つである黄斑部の網膜感度をより精密に調べるために眼底視野計を用いた。</p> <p>抗 VEGF 薬の硝子体注射前に蛍光眼底造影検査を行い、網膜中心動脈が充盈される時点から視神経乳頭近傍の静脈に充盈が開始するまでの時間を網膜動静脈循環時間として測定した。また抗 VEGF 薬注射前と初回注射後 1, 3, 6 ヶ月に Corrected MBR と矯正視力、網膜感度を測定した。</p>			

抗 VEGF 薬の硝子体内投与は、実際の医療現場及び承認用法・用量に準じて、初回注射後、1 ヶ月ごとに経過観察を行い、網膜厚が 250 μ m 以上になった場合は同じ抗 VEGF 薬の硝子体注射を追加した。

注射前から注射後(1, 3, 6 ヶ月)の Corrected MBR と矯正視力、網膜感度の変化を比較検討するため反復測定データの分散分析を用いて解析を行った。また、Pearson の積率相関係数を用いて、治療前の Corrected MBR と網膜動静脈循環時間、各時点における Corrected MBR と矯正視力、網膜感度の相関を検討した。

Bevacizumab 硝子体注射は 15 例、Ranibizumab 硝子体注射は 16 例に行った。

結果は以下のごとくまとめられる。初回注射開始後 1, 3, 6 ヶ月の Corrected MBR は初回注射前と比べて変化がなく、網膜血流速度に改善がないことがわかった ($p = 0.70$)。一方で、注射前の Corrected MBR と網膜内循環時間は有意に相関していた ($r = -0.807$, $p < 0.0001$)。初回注射前の矯正視力、網膜感度と比較して、初回注射後 6 ヶ月の矯正視力、網膜感度は有意に改善していた ($p < 0.0001$)。初回注射前の Corrected MBR と、初回注射後 6 ヶ月の矯正視力 ($r = -0.651$, $p < 0.0001$)、網膜感度 ($r = 0.485$, $p = 0.0051$) は有意に相関していた。

硝子体中の Bevacizumab の半減期は 20 日、Ranibizumab は 9 日である。薬剤の効果がなくなれば再び網膜厚が 250 μ m を超える浮腫を生じるために、6 か月の間に一人当たり平均 3.5 回の注射を必要とした。CRVO に対する抗 VEGF 薬注射の効果は網膜血管の透過性の亢進を抑制して、網膜浮腫が一時的に改善することで得られると考えた。抗 VEGF 薬による治療は、網膜血流を改善しないことと併せると CRVO に対する根本的な治療にはなりえないことが確認できた。しかし、治療前の視神経乳頭血管の血流速度は、CRVO の治療後の視機能の予測因子となることが分かった。

以上の結果から、本論文は CRVO の治療法の進化に対する治療予後推測に新たな情報を加えるものと考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。