

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20321

研究課題名(和文) 網膜静脈閉塞症の分子病態と脈絡膜の関連についての検討

研究課題名(英文) the assessment of molecular pathology and choroid in retinal vein occlusion

研究代表者

大塚 寛樹 (OTSUKA, Hiroki)

鹿児島大学・附属病院・医員

研究者番号：20611817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：研究の目的：網膜静脈閉塞症後の黄斑浮腫に対する手術の有効性を検討する。研究の方法：手術を受けた患者の光干渉断層計で得られたデータ、硝子体液で得られたデータと病態との関連を検討する。研究成果：当科で手術を受けた患者6例6眼について検討した。平均年齢は 68.3 ± 11.5 歳、術前の矯正視力の中央値は0.5、術後3ヶ月目の中央値は0.7であった。中心窩網膜厚の中央値は術前 $191 \mu\text{m}$ 、術後3ヶ月目は $233 \mu\text{m}$ であった。6例中5眼では3ヶ月目までに術後の浮腫の改善は認めなかった。今後症例数を増やし、長期的な視力を評価するとともに、光干渉断層計データ、硝子体液データとの関連を検討する。

研究成果の概要(英文)：Purpose: To investigate the effectiveness of surgery for macular edema after retinal vein occlusion.

Methods: We examined the relation between the data obtained by optical coherence tomography and vitreous humor of patients who underwent surgery. Results: 6 eyes of 6 patients who underwent surgery were examined. The average age of patients was 68.3 ± 11.5 years old, the median of corrected visual acuity before surgery was 0.5, the median at 3 months after surgery was 0.7. The median retinal foveal thickness was $191 \mu\text{m}$ before surgery, and $233 \mu\text{m}$ at the 3 months after surgery. In 5 eyes of 6 patients, there was no improvement of macular edema by 3 months. In future, we will increase the number of cases, and evaluate between long-term visual acuity and the data of optical coherence tomography and vitreous humor.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：網膜静脈閉塞症 黄斑浮腫 分子病態

1. 研究開始当初の背景

網膜静脈閉塞症は我が国では 0.62~1.25% に発症し、比較的頻度の高い疾患である。網膜静脈閉塞症には網膜中心静脈閉塞症と網膜静脈分枝閉塞症があり、どちらも網膜静脈の閉塞により生じる網膜出血、軟性白斑や続発する黄斑浮腫を生じる。特に黄斑浮腫は日常生活に重要な視力の予後に重要であるため、以前から様々な治療法が試みられてきた。黄斑浮腫に対してわが国で行われる一般的な治療には抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬硝子体注射、トリアムシノロン硝子体注射、網膜光凝固、硝子体手術などがある。現在、黄斑浮腫に対する治療の主流である抗 VEGF 硝子体注射は、多くの症例で浮腫が消失し、高い視力改善効果がある。しかし、複数回の注射が必要になる症例や、合併症、高額な医療費などの問題点もある。そのため、さらなる病態解明や治療法の改善が望まれている。

一方で近年では、硝子体手術の技術の進歩により小切開の手術が可能になっており、手術時間が短縮し、術後炎症も少なくなってきた。そのため網膜静脈閉塞症の治療の選択肢として硝子体手術が見直されつつある。

我々は以前から硝子体手術の際に得られた患者硝子体液の研究に取り組んでいる。これまでに網膜静脈閉塞症においても活動性が高い症例では炎症性サイトカイン濃度が高いことを報告しており、さらに視力や画像所見との関連について研究を進める。

2. 研究の目的

- (1) 網膜静脈閉塞症後の黄斑浮腫に対する治療としての硝子体手術の有効性を検討する。
- (2) 光干渉断層血管撮影 (OCTA) で黄斑の中心窩無血管帯 (FAZ) を撮影した場合の再現性、機種間の差異を評価する。

3. 研究の方法

- (1) 光干渉断層計 (OCT) で得られた画像所見、患者硝子体液で得られたサイトカイン / ケモカイン濃度のデータと病態との関連を検討する。OCT による脈絡膜の撮影や、造影剤を使用しない血管撮影も評価する。手術時に採取した硝子体液は ELISA や Cytometric Bead Array を用いて、VEGF とそれ以外のサイトカイン / ケモカイン濃度を測定する。
- (2) 3 つの OCTA の機種 (Triton (Topcon)、RS3000 (Nidek)、CIRRUS (Zeiss)) で FAZ を撮影する。検者内、検者間、機種間での相関係数を評価する。

4. 研究成果

- (1) 平成 28 年 4 月から平成 30 年 3 月までに当科で硝子体手術を受けた患者 6 例 6 眼について検討を行った。患者の平均年齢は 68.3 ± 11.5 歳、術前の矯正視力の中央値は 0.5、術後 3 ヶ月目の矯正視力の中央値は 0.7 であった。硝子体手術の契機は 3 眼が黄斑前膜の悪化、3 眼は硝子体出血であった。1 眼は抗 VEGF 薬硝子体注射を 4 回行った既往がある。中心窩網膜厚の中央値は術前 $191 \mu\text{m}$ であり、術後 3 ヶ月目は $233 \mu\text{m}$ であった。6 例中 5 眼では 3 ヶ月目までに術後の浮腫の改善は認めなかった。今後対象症例数を増やし、長期的な視力を評価するとともに、硝子体液の液性因子濃度、OCT との関連を検討する予定である。

- (2) 40 例 40 眼の正常ボランティアのうち、除外された 8 眼を除く 32 例 32 眼について検討した。平均年齢は 36.8 ± 10.2 歳。

FAZ	Triton			RS3000			CIRRUS		
	ICC (95%CI)	CV	P value	ICC	CV	P value	ICC	CV	P value
Superficial	0.987 (0.972-0.994)	0.28	<0.001	0.987 (0.972-0.994)	0.28	<0.001	0.991 (0.981-0.996)	0.26	<0.001
Deep	0.990 (0.978-0.995)	0.29	<0.001	0.991 (0.980-0.996)	0.28	<0.001	0.995 (0.989-0.998)	0.24	<0.001

Table 1. Intra-rater comparison. FAZ, foveal avascular zone; ICC, intraclass correlation coefficients; CV, coefficient of variation.

級内相関係数は同一検者内ではいずれも 0.987 以上と高く、再現性が高かった。

FAZ	Triton			RS3000			CIRRUS		
	ICC (95%CI)	CV	P value	ICC	CV	P value	ICC	CV	P value
Superficial	0.973 (0.941-0.987)	0.28	<0.001	0.964 (0.922-0.983)	0.28	<0.001	0.986 (0.969-0.994)	0.26	<0.001*
Deep	0.992 (0.983-0.996)	0.28	<0.001	0.981 (0.960-0.996)	0.27	<0.001	0.986 (0.969-0.994)	0.25	<0.001

Table 2. Inter-rater comparison. FAZ, foveal avascular zone; ICC, intraclass correlation coefficients; CV, coefficient of variation.

検者間でも 0.964 以上と高く、再現性が高かった。

	Mean Difference, mm ² ± SD	Range of Difference, mm ²	95% CI	P value Wilcoxon signed rank test	ICC	95% CI	P value
Triton-RS3000	-0.013 ± 0.026	-0.076 to 0.045	-0.024 to -0.003	0.012	0.92	0.803-0.965	<0.001
RS3000-CIRRUS	0.021 ± 0.025	-0.030 to 0.064	0.011 to 0.031	<0.001	0.899	0.575-0.965	<0.001
CIRRUS-Triton	-0.007 ± 0.180	-0.048 to 0.026	-0.015 to 0.000	0.049	0.963	0.913-0.983	<0.001

Table 3. Comparison of two instruments for superficial FAZ. CI, confidence interval; ICC, intraclass correlation coefficients.

2 つの機種ずつを比較すると、FAZ の面積の差に有意な相関を認めた。級内相関係数は FAZ の表層では 0.89 以上、深層では 0.67 以上であり、表層の再現性が高かった。機種間では FAZ の面積に差を認めることが分かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Sakono T, Otsuka H, Shiihara H, Yoshihara N, Sakamoto T. Acute bacterial endophthalmitis after scleral buckling surgery with chandelier endoillumination. Am J Ophthalmol Case Rep. 21(8) : 7-10, 2017 査読あり

Shiihara H, Sakamoto T, Yamashita T, Kakiuchi N, Otsuka H, Terasaki H, Sonoda S. Reproducibility and differences in area of foveal avascular zone measured by three different optical coherence tomographic angiography instruments. Sci Rep. 29(7) : 9853, 2017 査読あり

大塚寛樹、坂本泰二 : 眼科医の手引 無菌性眼内炎 トリアムシノロン硝子体注射後. 日本の眼科. 87 巻 1 号、44-45、2016 査読なし

[学会発表](計 9 件)

大塚寛樹、鮫島誠治、吉永就正、山下敏史、園田祥三、坂本泰二、周辺部網膜分離症に合併した網膜剥離と黄斑前膜の 2 症例、第 56 回日本網膜硝子体学会、2017 年 12 月 1 日

椎原秀樹、大塚寛樹、坂本泰二、人工血管感染に起因する内因性眼内炎が疑われた 1 例、第 23 回日本糖尿病眼学会、第 71 回日本臨床眼科学会、2017 年 10 月 27 日

吉永就正、山下敏史、大塚寛樹、坂本泰二、鹿児島大学における糖尿病網膜症に対する硝子体手術後早期硝子体出血例の経過、第 23 回日本糖尿病眼学会、2017 年 10 月 12 日

吉永就正、山下敏史、大塚寛樹、土居範仁、坂本泰二、2 型黄斑部網膜血管拡張症に黄斑円孔を合併した 3 例、第 71 回日本臨床眼科学会、2017 年 10 月 12 日

大塚寛樹、坂本泰二、裂孔原性網膜剥離と黄斑円孔、黄斑前膜の僚眼についての検討、第 121 回日本眼科学会総会、2017 年 4 月 6 日

山下敏史、大塚寛樹、山切啓太、園田祥三、坂本泰二、大型黄斑円孔への inverted ILM flap technique 手術と PRN-Posturing 法の治療成績、第 70 回日本臨床眼科学会、2016 年 11 月 3 日

大塚寛樹、坂本泰二、黄斑剥離を伴う裂孔原性網膜剥離に対する硝子体手術後の残存網膜下液の検討、第 70 回日本臨床眼科学会、2016 年 11 月 3 日

大塚寛樹、山下敏史、山切啓太、園田祥三、園田恭志、土居範仁、上村昭典、坂本泰二、低眼圧を伴う裂孔原性網膜剥離の初回手術についての検討、第 120 回日本眼科学会総会、2016 年 4 月 7 日

山下敏史、山下高明、山切啓太、大塚寛樹、園田祥三、坂本泰二、特発性黄斑円孔への PRN-posturing 治療成績と円孔閉鎖時間関連因子についての検討、第 120 回日本眼科学会総会、2016 年 4 月 7 日

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大塚 寛樹 (OTSUKA HIROKI)

鹿児島大学附属病院・医員

研究者番号 : 20611817

(2)研究分担者 無

(3)連携研究者 無

(4)研究協力者 無