

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18893

研究課題名（和文）中心性漿液性脈絡網膜症の網膜色素上皮異常の病態解明

研究課題名（英文）Assessment of retinal pigment epithelium changes in central serous chorioretinopathy

研究代表者

篠島 亜里（SHINOJIMA, ARI）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：60647189

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)は、網膜色素上皮(RPE)のバリアが破綻することで脈絡膜側から感覚網膜下への漿液流入をもたらし、視力低下などを引き起こす。申請者はインドシアニングリーン蛍光造影(IA)後期の異常低蛍光領域が生体内において病理学的に重要な変化を示唆していることを報告してきた。しかし、IA検査は手間と侵襲がかかるため、本研究では4種類の異なるモダリティを用いてIA異常低蛍光領域を検討した。結果、短波長の自発蛍光やフルオレセイン蛍光造影と比較して、長波長の自発蛍光は後期IA画像上の異常低蛍光領域を最も検出しやすく、RPEにおけるメラニンの異常、特に減少を示唆する可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者は過去に日本だけでなく、フランスにおける研究機関においても人種を問わず、中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)のインドシアニンググリーン蛍光造影(IA)後期画像において全例に異常低蛍光領域を確認し、漿液性網膜剥離のリスクファクターであることを報告してきた。本研究結果は、国内外においても適用できると考えられる。今後の展望としては、慢性CSCに対する光線力学療法などの治療範囲を決定する際に、造影検査の代わりとして長波長の自発蛍光検査結果の使用を考えており、申請者の今後の研究課題としたいと考えている。本研究検査結果から、造影検査の手間と侵襲を省き、患者への負担軽減につながる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Central serous chorioretinopathy (CSC) is a disruption of the retinal pigment epithelium (RPE) barrier, leading to serous fluid influx from the choroidal side into the sensory subretina, causing vision loss and other problems. The applicant has reported that abnormal hypofluorescent foci on late-phase indocyanine green fluorescence angiography (ICGA) suggest pathologically significant changes in vivo. However, ICGA examination is laborious and invasive. In this study, we investigated abnormal ICGA hypofluorescent foci using four different modalities. The results showed that compared with short-wavelength autofluorescence and fluorescein angiography, long-wavelength autofluorescence was the most easily detectable method of abnormal hypofluorescent foci on late-phase ICGA images, which may suggest abnormalities, especially decreased melanin, in RPE.

研究分野：眼科学

キーワード：中心性漿液性脈絡網膜症 インドシアニンググリーン蛍光造影 フルオレセイン蛍光造影 自発蛍光 近赤外光

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) は、30代から50代の男性に好発する、限局性の漿液性網膜剥離を生じる疾患である。年齢調整発生率は、男性が9.9 (95%信頼区間[CI]、7.4~12.4)、女性が1.7 (95%CI、0.7~2.7)と報告されている (引用文献)。CSCには、ストレス、A型気質、ステロイド使用、妊娠、ヘリコバクターピロリ、睡眠障害、高血圧、遺伝子など様々な要因が挙げられている。CSCの脈絡膜厚は健常眼と比べて有意に肥厚していることが、2009年頃から光干渉断層計 (OCT) の進歩に伴い明らかにされている (引用文献)。健常人においても脈絡膜の厚い人が報告されているが (引用文献)、網膜色素上皮 (RPE) に異常がなければ、通常は漿液が網膜下に漏れ出てくることは無い。

申請者は過去に、インドシアニングリーン蛍光造影 (IA) を通常よりも長い30分以降の後期まで撮影し、CSC眼100%および対側眼の52%に、IA初期や中期では明らかとならない異常低蛍光領域が出現することを報告し、RPE下からブルッフ膜のレベルにある沈着物と相関していることを明らかにした (引用文献)。また、OCT angiographyを用いて、CSCの全例にRPE下の脈絡毛細血管板に異常が見られることも報告した (引用文献)。その後、フランスの研究機関において、IA後期に出現する異常低蛍光領域は、漿液性網膜剥離の重要なリスクファクターであることを明らかにした (引用文献)。

申請者はこれまでの研究で、IA後期で見られる異常低蛍光領域は、生体内において病理学的に重要な変化を表している可能性を示唆してきた。CSCの病態を考える際には、RPEそのものだけではなく、RPE下を含むRPE周辺の変化についても総合的に検討する必要がある。しかし、IA検査は手間と侵襲がかかるため、他のモダリティを用いてCSCにおけるRPE異常を総合的に評価できないかと考えるに至った。

### 2. 研究の目的

CSCにおいて、異常を来たしているRPE周辺で、RPE下の脂質沈着やRPE内の色素異常など、様々な異常の詳細を総合的に評価する。

### 3. 研究の方法

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会 (承認番号20190085/UMIN000038063) で承認を受けた後、慶應義塾大学病院・眼科外来において、2019年10月から2020年3月の間に診察を受けたCSC患者に対し、同意の得られる方を対象とした。適格基準は、いずれかの眼にCSCがあることとした。除外基準は以下を有する患者とした (ヨードアレルギー、フルオレセインアレルギー、30度以内のドレーゼン、ドレーゼン性または出血性の網膜色素上皮剥離、強度近視 (6.0ジオプター未満)、硝子体黄斑牽引症候群、OCT angiographyで確認される脈絡膜新生血管、ぶどう膜炎やその他の網膜疾患の既往歴など)。

画像の取得には、SPECTRALIS HRA+OCT2を用い、短波長の眼底自発蛍光 (SW-FAF)、長波長 (近赤外光) の自発蛍光 (NIR-AF)、フルオレセイン蛍光造影 (FA)、少なくとも20分以上撮影したIA後期画像を取得した。尚、IA後期画像における異常低蛍光領域は、等蛍光に比べて明らかに低蛍光である領域と定義した。また、慢性のCSCでは、IA後期に見られる異常低蛍光領域内に過蛍光部位が散在していることがあるが、それも含めての異常低蛍光領域と定義した (以下、図1)。

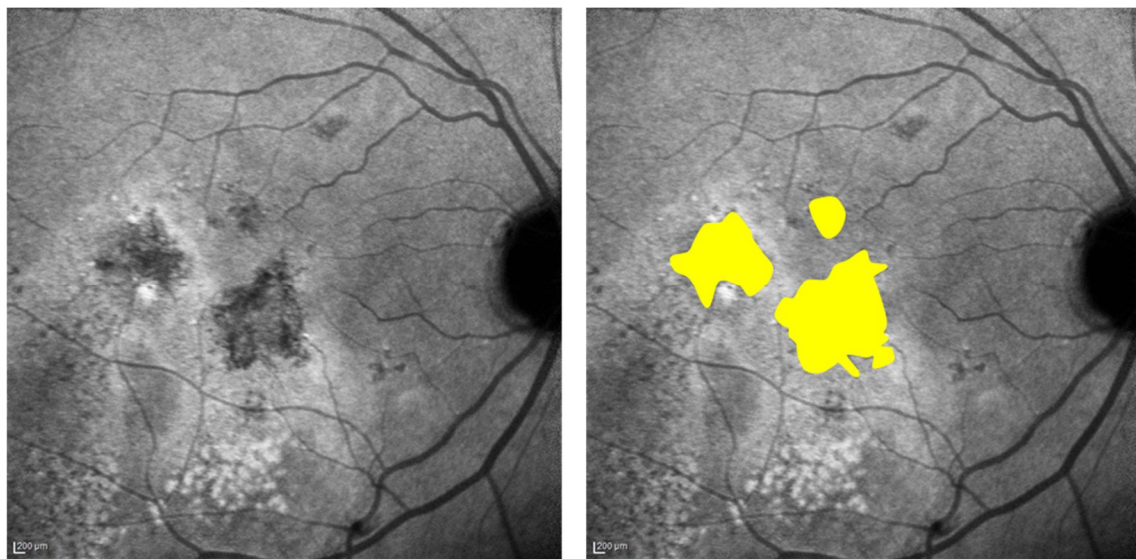


図1: 慢性CSCの1例である。左図は後期IA画像 (27分での取得)、右図は左図の低蛍光領域に黄色で色付け後の画像である。このように後期IAでの異常低蛍光領域が複数ある場合は、面積の大きい上位3つのみを選択して色付けし、異常領域の実寸を算出した。

(引用文献のFigure3を一部改変。)

データ処理には、Microsoft PowerPoint 2019 (バージョン 2102) とオープンソースの画像処理・解析プログラムである ImageJ (バージョン 1.52a) を使用した。

後期 IA 画像で得られた異常低蛍光領域が他の 3 種類の画像 (SW-FAF、NIR-AF、FA) で、過蛍光や低蛍光を含み、どれだけ拾えるかを調べるために、すべての画像の比率が一致することを確認した後、各画像の異常領域の実寸を算出した。後期 IA 画像の異常低蛍光領域内に存在する SW-FAF、NIR-AF、FA 画像上の異常領域の面積について単純回帰分析を実施した。統計ソフトは IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いた。

#### 4. 研究成果

14 名の CSC 患者 (男性 12 名、うち 1 名は両眼 CSC、女性 2 名は片眼 CSC) の SW-FAF、NIR-AF、FA、IA 後期の 4 種類の画像を取得した。平均年齢 ± 標準偏差 (範囲) は  $46 \pm 9.2$  歳 (31~69 歳) であった。後期 IA 画像において異常低蛍光領域を認めたのは 23 眼 (CSC 15 眼と対側 8 眼) であった。尚、CSC 眼の対側 4 眼では、後期 IA 画像において異常低蛍光領域が見られず、CSC の対側 1 眼に後に OCT angiography で脈絡膜新生血管 (quiescent) があることが確認されたため、最終解析時には、これら 5 眼を除外した。

以下はそれぞれの画像における異常低蛍光領域 (平均 ± 標準偏差) 各々  $n=23$  である。

- ・ 後期 IA における異常低蛍光領域 :  $3.9 \pm 6.9 \text{ mm}^2$  (範囲 : 0.03-26.5  $\text{mm}^2$ )
- ・ SW-FAF における異常領域 :  $3.5 \pm 6.5 \text{ mm}^2$  (範囲 : 0.03-26.4  $\text{mm}^2$ )
- ・ NIR-AF における異常領域 :  $3.8 \pm 6.9 \text{ mm}^2$  (範囲 : 0.03-26.5  $\text{mm}^2$ )
- ・ FA における異常領域 :  $3.4 \pm 6.2 \text{ mm}^2$  (範囲 : 0.01-26.3  $\text{mm}^2$ )

具体的な症例を以下に提示する (図 2)。

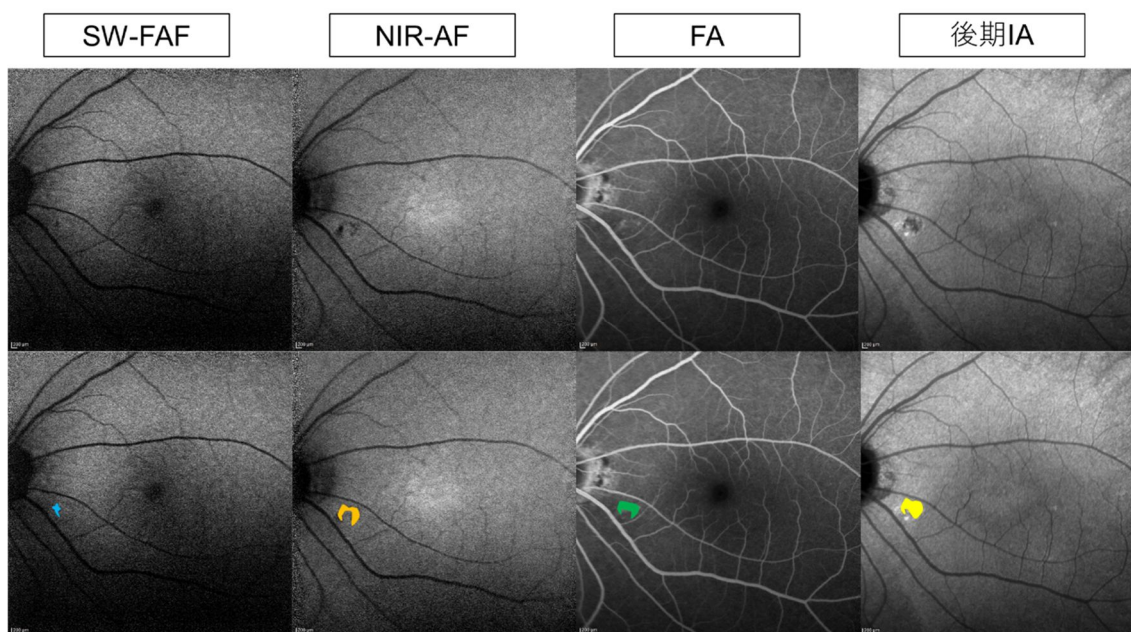


図 2 : CSC の対側眼の 1 例である。上段は色付け前の各画像、下段は色付け後の各画像である。後期 IA 画像の異常低蛍光領域を黄色で色付けしているが、その領域内に見られる異常領域を SW-FAF では水色、NIR-AF では橙色、FA では緑色で示している。(参考文献 の Figure2 を一部改変。)

単純回帰分析の結果から 以下の 3 つの式が得られた。

- ・ IA 上の異常低蛍光面積 =  $1.058 \times [\text{SW-FAF 異常面積}] + 0.135$
- ・ IA 上の異常低蛍光面積 =  $1.001 \times [\text{NIR-AF 異常面積}] + 0.015$
- ・ IA 上の異常低蛍光面積 =  $1.089 \times [\text{FA 異常面積}] + 0.135$

図 3 に、後期 IA の異常低蛍光領域と各画像の異常領域の散布図を示す。

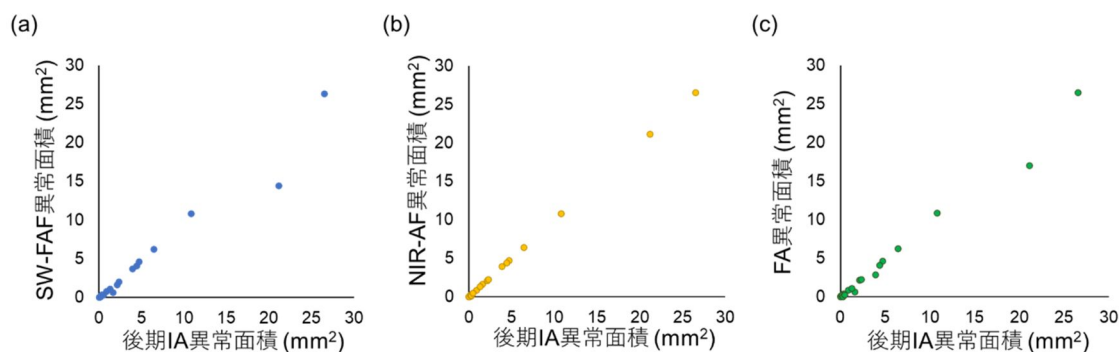


図 3 : ( a ) 後期 IA の異常低蛍光領域(mm<sup>2</sup>)と SW-FAF での異常領域(mm<sup>2</sup>)の散布図、( b ) 後期 IA の異常低蛍光領域(mm<sup>2</sup>)と NIR-AF での異常領域(mm<sup>2</sup>)の散布図、( c ) 後期 IA の異常低蛍光領域(mm<sup>2</sup>)と FA での異常領域(mm<sup>2</sup>)の散布図である。

( 引用文献 の Figure1 を一部改変。 )

本研究より、SW-FAF や FA と比較して、NIR-AF は後期 IA 画像上の異常低蛍光領域を最も簡単に検出する方法であることがわかった。これは、網膜色素上皮におけるメラニンの異常、特に減少を示している可能性があることが推測された。

フランスにおける研究においても人種を問わず CSC の後期 IA で全例に異常低蛍光領域が確認されていることから ( 参考文献 ) 本研究成果は、国内外においても実用的に有用できると考えられる。今後の展望としては、IA を施行しなくとも光線力学療法などの治療範囲を決定する際の基準を決定するなどの応用が出来ると考えている。

尚、本研究成果は 2021 年 5 月 18 日に論文として公表された ( 引用文献 ) 。

#### < 引用文献 >

- Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP, The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002, *Ophthalmology*, 115, 2008, 169–173
- Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF, Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy, *Retina*, 2009, 29, 1469–1473
- Wakatsuki Y, Shinojima A, Kawamura A, Yuzawa M, Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes, *PLoS One*, 10, 2015, e0144156
- Shinnojima A, Fujita K, Mori R, Kawamura A, Yuzawa M, Yasukawa T, Investigation of the etiology of central serous chorioretinopathy using en-face optical coherence tomography and indocyanine green angiography, *Ophthalmologica*, 236, 2016, 100–107
- Shinnojima A, Kawamura A, Mori R, Fujita K, Yuzawa M, Findings of Optical Coherence Tomographic Angiography at the Choriocapillaris Level in Central Serous Chorioretinopathy, *Ophthalmologica*, 236, 2016, 108-13
- Shinnojima A, Mehanna C, Lavia CA, Gaudric A, Tadayoni R, Bousquet E, Central serous chorioretinopathy: Risk factors for serous retinal detachment in fellow eyes, *Br J Ophthalmol*, 104, 2020, 852–856
- Shinnojima A, Ozawa Y, Uchida A, Nagai N, Shinoda H, Kurihara T, Suzuki M, Minami S, Negishi K, Tsubota K, Assessment of Hypofluorescent Foci on Late-Phase Indocyanine Green Angiography in Central Serous Chorioretinopathy, *J Clin Med*, 10, 2021, 2178

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Shinojima Ari, Ozawa Yoko, Uchida Atsuro, Nagai Norihiro, Shinoda Hajime, Kurihara Toshihide, Suzuki Misa, Minami Sakiko, Negishi Kazuno, Tsubota Kazuo | 4. 巻<br>10                |
| 2. 論文標題<br>Assessment of Hypofluorescent Foci on Late-Phase Indocyanine Green Angiography in Central Serous Chorioretinopathy                                     | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Clinical Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>2178 ~ 2178 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/jcm10102178  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shinojima A, Ozawa Y, Uchida A, Nagai N, Shinoda H, Kurihara T, Suzuki M, Minami S, Tsubota K |
| 2. 発表標題<br>中心性漿液性脈絡網膜症のマルチモーダル イメージングによる異常領域の検討  |
| 3. 学会等名<br>第59回 日本網膜硝子体学会総会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|