様式Ｃ－１９

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 26 日現在

機関番号：13501
研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2010～2012
課題番号：22591937
研究課題名（和文）網膜疾患診療経過の客観的評価システム開発

研究課題名（英文）Objective evaluation system of temporal aspects in retinal diseases

研究代表者
飯島　裕幸（IIJIMA HIROYUKI）
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
研究者番号：80114362

研究成果の概要（和文）：
機能と形態に関して、視野感度と中心窩および周囲網膜厚を採用した臨床評価システムを確立した。本システムを利用して網膜静脈分枝閉塞症黄斑浮腫での抗 VEGF 硝子体注射治療後の再発と再治療の頻度の評価を行い、中心性漿液性脈絡網膜症での中心視野の暗さ自覚のメカニズムを解明した。さらに、網膜色素変性におけるコンスタントな進行と視力低下の予測に応用できることを示した。

研究成果の概要（英文）：
Objective evaluation system of function and morphology based on visual sensitivity and retinal thickness was established. It was applied to recurrence and retreatment of intravitreal anti-VEGF agents in eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion, to pathophysiological mechanism of dimness in the central visual field in eyes with central serous chorioretinopathy and to progression of retinitis pigmentosa.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総　計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学
キーワード：網膜色素変性，静的自動視野計，網膜静脈分枝閉塞症，黄斑浮腫，中心性漿液性脈絡網膜症，光干渉断層計，視野感度

１．研究開始当初の背景

網膜疾患、特に黄斑疾患の臨床研究評価には、これまで矯正視力値のみが用いられることが多かった。しかし患者の訴えは、中心が暗い、見えない部分があるなど、視力以外の中心視野障害に起因する症状も多く経験される。一方、黄斑疾患の形態学的な評価指標として、光干渉断層計（OCT）による中心窩網膜厚による評価がとりいれられるようになってきたが、中心窩のピンポイントの網膜厚では、傍中心窩領域の情報が反映されない。

そこで自覚的な視機能評価として、中心窩機能である視力だけでなく、黄斑部全体を表現する中心視野感度の評価が求められる一方、中心窩周囲の形態的評価指標として OCT の retinal map 解析での中心窩外網膜厚や黄斑体積（MV）の定量評価を臨床研究で評価することの重要性が認識されるようになってきた。今後の網膜、黄斑疾患の臨床研究の発展のためには、これら、中心窩外も含めた臨床

パラメータを種々の疾患病態において、経時的変化として評価することが重要となってきている。

２．研究の目的

本研究では種々の網膜疾患、黄斑疾患において、視機能評価指標として、10 度または 30 度のハンフリー視野感度を利用し、また他覚的な形態学的指標として、OCT の中心窩外も含めた網膜厚を定量的に評価し、両者の相関を検討するとともに、その経時的変化を明らかにすることを目的とした。その結果、治療研究などにおける評価の客観性を高めることが期待される。

具体例を挙げれば、網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫に対しては種々の治療法が提案されているが、治療後 1、3、6 ヶ月など、便宜的に決定した時期における矯正視力と中心窩網膜厚で効果を比較検討しているのが現状である。本研究では、黄斑浮腫に対する治療介入後の日数に対する MV を含め、中心窩/中心窩周囲の網膜厚の変化を多数例で検討し、最終的には治療後改善効果を示す臨床指標変化の近似式を明らかにすることを目的としている。また網膜色素変性においては、視野感度の低下と OCT の種々のパラメータが関連しながら、進行悪化していく。その関係を明らかにするとともに、これらの指標から疾患自体の進行速度を明らかにすることを目標とする。

３．研究の方法

網膜静脈分枝閉塞症（BVO）による黄斑浮腫（BVOME）、網膜色素変性症（RP）、中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）の 3 つの疾患を対象とする。BVOME では治療経過中の矯正視力と形態指標である中心窩および周囲の網膜厚データを解析する。RP については自然経過を対象として主にハンフリー10-2 の視野感度データの変化を解析する。CSC では形態覚である矯正視力と光覚である視野感度の関係を他の黄斑疾患と比較して、本症の特徴である中心視野の暗さを生じる理由を解明する。さらにそのメカニズムに迫るために網膜厚、網膜下液高を OCT で計測して視野感度に及ぼす影響をみる。

４．研究成果

（1）BVOME に関する成果

BVOME に対する抗 VEGF 薬剤（ベバシズマブ）硝子体注入は広く行われている治療で、浮腫改善効果は高いが再発のため再治療の回数が多いことが臨床的な問題である。多数例での治療経過のデータを解析し、治療後 1 か月以内に視力は改善し，中心窩網膜厚（CFT）は減少するが，再発する例では，治療後 3 か月くらいまでの間に視力は再度悪化し，CFT は再肥厚することを明らかにした（図 1）。

さらに硝子体注射は、初回であっても 2、3、4 回目であっても、その後に再発し再治療が必要となる確率はいずれも約 70%とほぼ一定であることを明らかにした。その結果，3/4 の症例では硝子体注射 4 回までの治療で安定化するという臨床的メッセージを示すことができた。

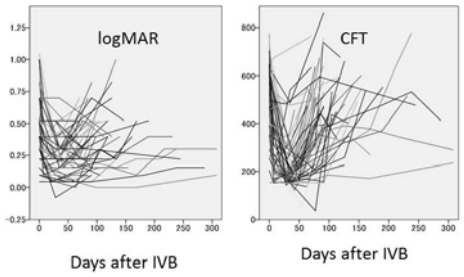

図 1：IVB 後の logMAR 視力と中心窩網膜厚の変化

また BVO においては、出血が吸収した時点での網膜毛細血管閉塞野（NPA）の評価が視機能、特に視野感度に影響することを明らかにした。ハンフリー中心 30-2 視野の測定ポイントに対応する眼底各部位の NPA が視野感度と有意に相関することを明らかにし、視野検査にて NPA の程度と広さ、すなわち網膜虚血程度を推測できるという臨床的メッセージの有効性を確認した。また NPA が広いほど、黄斑浮腫治療目的の抗 VEGF 抗体硝子体注射後の再発が少ないことも明かにした。

（2）CSC に関する成果

CSC について視野感度と光干渉断層計（OCT）での網膜厚との相関について検討した。その結果、網膜下液貯留の高さが、視野感度低下に相関していることを明らかにした。この事実は当然のことのように感じられるかもしれないが、定量的評価にて統計学的にはじめて確認できた。

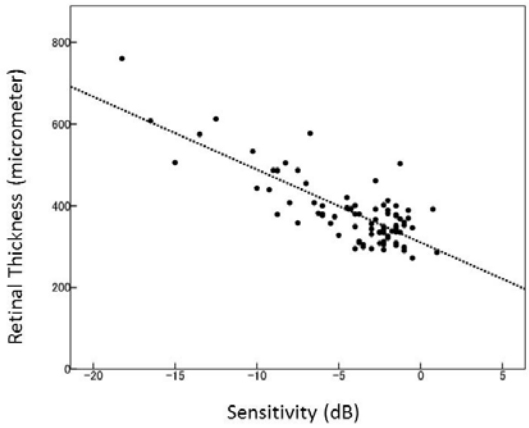

図 2：中心性漿液性脈絡網膜症における網膜厚と網膜感度の関係

さらに中心窩機能として、形態覚である視力と光覚である中心窩感度（実際の視野測定では中心窩閾値と表現される）との関係を、3つの異なる病態で比較検討した。すなわち異なるメカニズムで黄斑が肥厚する3疾患、網膜前膜、BVOME、CSCの3者で検討した。視力と中心窩感度はそれぞれの疾患で比較的良好な相関を示したが、CSCでは視力に比較して光覚である中心窩感度が有意に低下していることが明らかとなった。このことは本症患者が視力低下よりも中心視野の暗さを訴えるという、自覚的な臨床症状の特徴に合致し、そのメカニズムとして、網膜下液が視細胞の光受容を障害することが疑われる。

(3)RPに関する成果

RPについては多数例の横断的研究において、発症後経過年数で表現した罹病期間と視野感度減少程度が相関することを示した。種々の視野感度と経過年数は、中心窩の形態覚である矯正視力と経過年数よりも高い相関を有し（図3)、本症の進行評価には視野感度が有用であることが明らかとなった。

また著しく視野が狭窄したRP患者さんにとっては、0.5以上の視力をいつまで維持できるかが、生活の質（QOL）あるいは視覚の質（QOV）を維持する上で重要な情報となる。そこで本症123眼について、中心10度視野での平均偏差（MD）に加えて、中心からの距離別9グループの平均視野感度のそれぞれについて視力との関係を明らかにした。その結果、中心からの距離が1.4度の4点の平均感度であるMS1.4が進行モニターにもすぐれ、視力と最も相関していることが明らかとなった。本指標は視力維持を目的とする本症の治療研究において有用な指標となる。

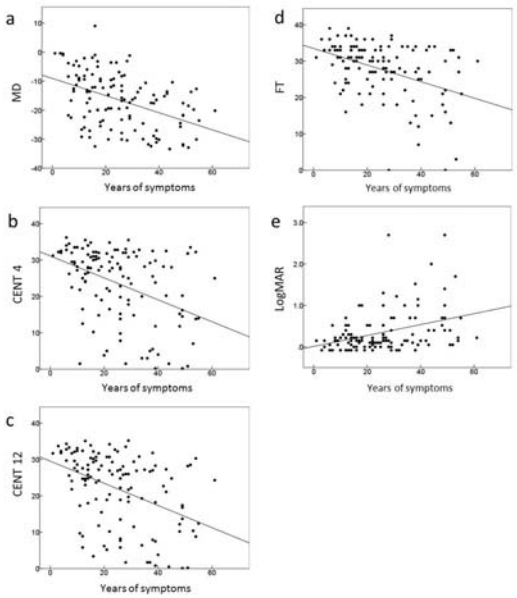

図3：網膜色素変性における各種視野感度と発症後年数の関係

さらに、ハンフリー10-2視野検査を10年以上の長期にわたって記録してきている39例の右眼39眼について縦断的に解析し、矯正視力よりも視野感度である平均偏差（MD）のほうが良好な進行モニターとなること、中心10度以内の距離別平均感度で評価すると、MDでは明らかな進行を示すことができない症例でも、距離別平均感度では進行を示すことができることを明らかにした(現在投稿中論文)。

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５件）

1. Chiba N, Imasawa M, Goto T, Imai M, Iijima H. Foveal sensitivity and visual acuity in macular thickening disorders. Jpn J Ophthalmol.査読有 2012;56:375-9. DOI: 10.1007/s10384-012-0137-4
2. Iijima H. Correlation between visual sensitivity loss and years affected for eyes with retinitis pigmentosa. Jpn J Ophthalmol. 査読有 2012;56:224-9. DOI: 10.1007/s10384-012-0135-6
3. Hanada N, Iijima H, Sakurada Y, Imasawa M. Recurrence of macular edema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab. Jpn J Ophthalmol. 査読有 2012;56:165-74. DOI: 10.1007/s10384-011-0113-4
4. Sekine A, Imasawa M, Iijima H. Retinal thickness and perimetric sensitivity in central serous chorioretinopathy. Jpn J Ophthalmol. 査読有 2010;54:578-83. DOI: 10.1007/s10384-010-0869-y
5. Imasawa M, Chiba T, Iijima H. Spontaneous closure of idiopathic full-thickness macular holes in both eyes. Jpn J Ophthalmol. 査読有 2010;54:507-9. DOI: 10.1007/s10384-010-0833-x

〔学会発表〕（計７件）

1. 飯島裕幸、網膜疾患と静的自動視野計、第117回日本眼科学会総会、2013/4/6、東京国際フォーラム
2. 飯島裕幸、レーザー光凝固治療と視野障害、第51回日本網膜硝子体学会総会、2012/12/2、甲府市富士屋ホテル
3. 飯島裕幸、網膜静脈分枝閉塞症における網膜虚血と視野感度、第66回日本臨床眼科学会、2012/10/25、京都国際会議場
4. 飯島裕幸、10年以上経過をみた網膜色素変性の中心10度以内距離別視野感度変化、第116回日本眼科学会総会、2012/4/5、東京国際フォーラム
5. 飯島裕幸、網膜色素変性の経過年数と視力,

視野感度、第 50 回日本網膜硝子体学会（TEAM2011)、2011/12/2、東京国際フォーラム
6. 飯島裕幸、アバスチン硝子体注射による網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫治療、第 55 回山梨県眼科集談会、2011/4/16、甲府市古名屋ホテル
7. 飯島裕幸、シンポジウム：視野からみた画像診断、網膜疾患、第 64 回日本臨床眼科学会、2010/11/11、神戸市ポートピアホテル

〔図書〕（計 3 件）
1. 飯島裕幸、文光堂、眼手術学 8 網膜・硝子体Ⅱ、2012、298-307
2. 飯島裕幸、文光堂、眼科学第 2 版、2011、970-974
3. 飯島裕幸、中山書店、専門医のための眼科診療クオリファイ 4 加齢黄斑変性:診断と治療の最先端、2011、115-118

６．研究組織
(1)研究代表者
飯島　裕幸（IIJIMA HIROYUKI）
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
研究者番号：80114362

(2)研究分担者
桜田　庸一（SAKURADA YOUICHI）
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：90456476

今澤　光宏（IMASAWA MITSUHIRO）
山梨大学・医学部附属病院・講師（H22）
研究者番号：20262652

(3) 連携研究者
なし