

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791848

研究課題名(和文)SS-OCTおよび黄斑局所網膜電図を用いた網膜静脈閉塞症の治療反応性、予後の予測

研究課題名(英文)Investigation of retinal vein occlusion using SS-OCT and focal macular electroretinography

研究代表者

荻野 顕(Ogino, Ken)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70622629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：発症早期の網膜静脈分枝閉塞症患者42名をOCTを用いて観察すると35眼に漿液性網膜剥離を認め、うち18眼に網膜下出血を伴うことが確認された。この網膜下出血の存在は、発症時の視力には影響を与えないが、最終視力と相関することが示された。網膜下出血が存在した眼においては、中心窩の視細胞へのダメージが大きいことが判明している。

研究成果の概要(英文)：On OCT sections of 42 patients with acute branch retinal vein occlusion, serous retinal detachment was seen at the fovea in 35 eyes, 18 of which accompanied foveal SRH. While initial detection of foveal SRH had no correlation with initial visual acuity (VA), it was correlated with poorer final VA. Our patients were classified into two groups by the initial detection of foveal SRH, and initial VA was not different between these two groups. At the final examination, damaged lengths in the foveal photoreceptor layer were significantly longer in the SRH-positive group than those in the SRH-negative group, and final VA in the SRH-positive group was significantly worse than that in the SRH-negative group.

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：網膜静脈閉塞症 OCT

## 1. 研究開始当初の背景

網膜静脈閉塞症は高齢者に多い、有病率約5/1000の網膜疾患であり、視力はほぼ正常に近いものから完全失明に至るものまで様々である。(Rogers et al, Ophthalmology,2010) 主に網膜中心静脈閉塞症と網膜静脈分枝閉塞症という2つの病型があるが、ともに網膜内の出血や黄斑浮腫を特徴とする。その治療法については1980年代に網膜静脈分枝閉塞症に対する網膜格子状光凝固術の有効性が示され、20年以上続けられてきた。(Branch Vein Occlusion Study Group, Am J Ophthalmol,1984)しかし2005年ごろより、抗血管内皮増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)薬を硝子体内に投与することにより著明な黄斑浮腫の改善が得られることが報告されるようになった。(Rosenfeld PJ et al, Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2005)さらに直近の多施設無作為比較試験では、抗VEGF薬であるベバシズマブ、ラニビズマブが既存の治療法よりも有効であることが示されている。(Wu L et al, Retina,2009,2010; Campochiaro PA et al, Ophthalmology,2010; Brown DM, Ophthalmology, 2010)しかし、治療により、全ての患者が正常な視力を得られるわけではなく、また治療の中断により黄斑浮腫が再発し視力が再び低下する症例があることもわかってきている。この新たな治療を一般診療において行うにあたり(現在は保険適応になっていない)、視力が改善する症例、頻回の投与が必要な症例、他の治療に移行するべき症例を治療前のある程度予測し、患者へ情報提供できることが急務である。

光干渉断層計(Optical Coherence Tomography, OCT)による観察では網膜外層の保存状態が視機能に大きく関与することが知られるようになり、陳旧期の網膜静脈閉塞症においても示されている。(Ota M et al, Am J Ophthalmol,2008)しかし、網膜静脈閉塞症の急性期には、その特徴である網膜内の出血により従来のOCTではシグナルがブロックされ、網膜外層の情報を得ることが困難である。

新たなアプローチとして、現在開発中の1050nm swept source OCT(SS-OCT)による急性期の網膜静脈閉塞症の観察が挙げられる。SS-OCTは従来のspectral domain OCTと異なり、波長掃引レーザーからレーザーの波長を高速で順次切り替えて発振し、点検出器で順次検出するといった方式をとる。この方式によるメリットは、scanのさらなる高速化が可能であることと、深さによる感度の減衰がほとんどないことである。さらに1050nmという長波長で組織透過性が高く、網膜のみならず脈絡膜、篩状板、強膜の描出が向上している。(Hirata M et al, Invest Ophthalmol Vis Sci,2011)患者を撮影することにおいても、われわれは当院倫理委員会の承認をすでに受けている。

網膜電図は従来から網膜疾患の診断に用いられる客観的な機能検査であるが、その特性として硝子体出血や高度白内障などの中間透光体の影響を受けにくいことが知られている。我々はその特性を利用し、急性期の網膜静脈閉塞症における黄斑部局所の網膜電図を測定し、網膜形態との関係性、視力予後との関係を研究しており、網膜静脈閉塞症のモニタリングに黄斑部局所網膜電図は有用であるという結論に達している。(Ogino K, Invest Ophthalmol Vis Sci,2011)しかし、一方で以前から網膜電図においてしばしば議論される再現性については改善の余地があると考えており、その方法として、眼底のauto eye tracking systemの導入が挙げられる。現在の黄斑部局所網膜電図では検者が手動で刺激光を黄斑部に誘導しているが、auto eye tracking systemにより客観的で再現性のあるデータが得られると予想される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、網膜静脈閉塞症において治療前の急性期に、その治療反応性と視力予後を予測することである。

## 3. 研究の方法

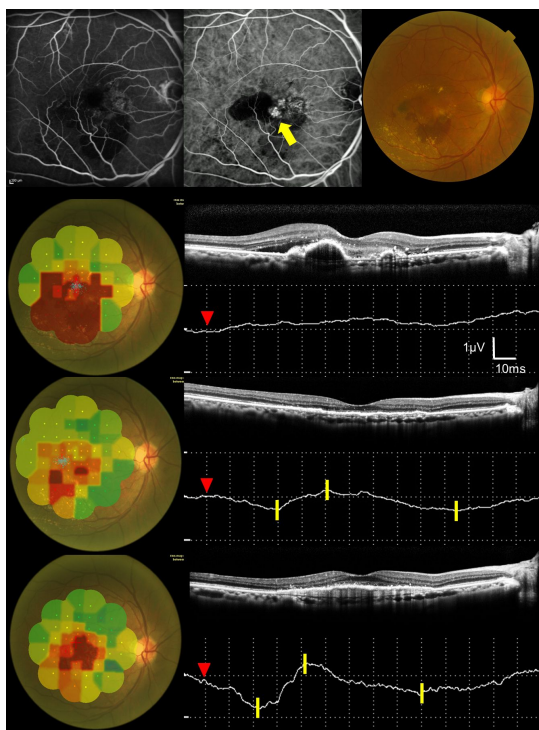
京都大学附属病院初診患者で、発症後3ヶ月以内の網膜静脈分枝閉塞症を1year前向きに視力、OCT検査を行い、1year後の視力と関連する初診時のOCT所見を検討する。中心窩下ポリープ状脈絡膜血管症患者に対し、ranibizumabを用いて加療を行い、視力、黄斑部局所網膜電図、マイクロペリメトリー、OCTを1year前向きに記録し、ranibizumab投与の安全性について検討する。網膜中心静脈閉塞症患者35例の網膜静脈の走行をOCTを用いて観察し、蛇行の程度を定量した。

## 4. 研究成果

42例の発症後早期の網膜静脈分枝閉塞症患者を、OCTを用いて観察すると35眼に漿液性網膜剥離を認め、うち18眼に網膜下出血を伴うことが確認された。この網膜下出血の存在は、発症時の視力には影響を与えないが、最終視力と相関することが示された。網膜下出血が存在した眼においては、中心窩の視細胞へのダメージが大きいことがOCTから判明している。従来のOCTでは網膜静脈閉塞症の多量の網膜出血のために、レーザー光が網膜深部方向へ到達しなかったが、最新のOCTと撮影方法を工夫することで、中心窩の網膜剥離の存在、視細胞の状態を検出することができ、視機能の予後を予測することができた。また、網膜静脈閉塞症と同じ網膜疾患の加齢黄斑変性23眼において、抗VEGF薬で1年間料料を行った。視力は不変であったが、術後3ヶ月では網膜形態は改善し、同時に黄斑部局所網膜電図で測定した黄斑機能は改善を

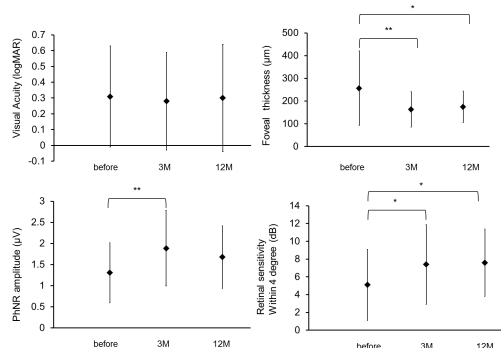
認められた。またその効果は1年を通じて、維持されていた。VEGFには神経保護効果があることが報告されており、VEGFを長期にわたってブロックすることは、神経網膜への悪影響を与える可能性が懸念されているが、今回の網膜電図の結果からは1年間の抗VEGF療法による悪影響は明らかでなかった。通常臨床で用いられる視力検査では、黄斑部に広く病変が広がる加齢黄斑変性や網膜静脈閉塞症では治療効果を十分に評価できないことがあり、その場合に黄斑部局所網膜電図は有効であることが示された。

網膜中心静脈閉塞患者の網膜静脈は網膜表層から網膜色素上皮層までを蛇行しながら走行していた。その蛇行の程度は視力不良、中心窩網膜厚、網膜剥離の丈と相関していた。また40%の症例で蛇行した網膜静脈は感覚網膜から分離し、硝子体腔に突出していた。



中心窩下ポリープ状脈絡膜血管症患者の蛍光眼底造影写真とカラー写真(上段)黄矢印はポリープ状病巣。

加療前のマイクロペリメトリー、OCT、黄斑部局所網膜電図(2段目)、加療後3ヶ月(3段目)、加療後1year(下段)。



視力は加療前、3ヶ月、1yearで有意な変化を認めていない。(左上)中心窩網膜厚(右上)および中心4度の網膜感度(右下)は3Mで有意に改善し、12Mでも改善は維持された。黄斑部局所網膜電図のパラメーターであるPhNRは3Mで改善したが、12Mではその改善は維持されなかった。(左下)

## 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)

Muraoka Y, Tsujikawa A, Murakami T, Ogino K, Miyamoto K, Yoshimura N. Branch retinal vein occlusion-associated subretinal hemorrhage. Jpn J Ophthalmol. 2013;57:275-282

Ogino K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Oishi A, Nakata I, Miyake M, Yoshimura N. Intravitreal injection of ranibizumab for recovery of macular function in eyes with subfoveal polypoidal choroidal vasculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. 54:3771-3779

Muraoka Y, Tsujikawa A, Kumagai K, Akagi-Kurashige Y, Ogino K, Murakami T, Miyamoto K, Yoshimura N. Retinal vessel tortuosity associated with central retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014. 55:134-141

〔雑誌論文〕(計 2 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荻野 顕 (京都大学大学院医学研究科  
眼科学)

研究者番号：70622629