

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11263

研究課題名(和文) 網膜静脈分枝閉塞症眼における視細胞障害定量評価法の確立

研究課題名(英文) Quantitative assessment of photoreceptor damage in eyes with branch retinal vein occlusion

研究代表者

飯島 裕幸 (IIJIMA, Hiroyuki)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：80114362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)眼の視力は黄斑浮腫、視細胞障害、網膜内層虚血によって低下する。このうちの視細胞障害は、光干渉断層計(OCT)画像の外境界膜(ELM)および内節エリプソイド(EZ)の中心窩における健全性、及び眼底自発蛍光検査(FAF)の中心窩周囲での低蛍光にて他覚評価できる。これらの指標の適切な数値化により定量評価が可能になる。視細胞障害の多くは非可逆的变化だが、長期に経過をみれば視力回復する可逆性のものも含まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BRVO黄斑浮腫に対して、現在抗VEGF薬による硝子体注射が広く行われているが、その効果は黄斑浮腫の改善であって、視細胞障害や網膜内層虚血による視力障害に対しては効果がない。そのような病態理解は、高価な抗VEGF薬治療の適応判断に役立つとともに、漫然と効果のみられないまま繰り返される治療の終息判断に利用できる。視細胞障害の可逆性に関してはその機序の今後の解明への研究のモチベーションになる。

研究成果の概要(英文)：Visual acuity is reduced by macular edema, photoreceptor damage and ischemia in the inner retinal layer in eyes with branch retinal vein occlusion. Photoreceptor damage can be assessed by disruption of external limiting membrane or ellipsoid zone in the image of optical coherence tomography and by hypofluorescence in the image of fundus autofluorescence. Proper evaluation of these findings will enable quantitative assessment of photoreceptor damage. Although the damage is mostly irreversible it may be reversible in some cases in a longer follow-up period.

研究分野：眼科

キーワード：網膜静脈分枝閉塞症 黄斑浮腫 視細胞障害 光干渉断層計 静的自動視野計 眼底自発蛍光 光干渉血管造影

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

急性期網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)で視力が障害される機序の主体は黄斑浮腫である。2016年当時、抗 VEGF 剤の硝子体注射による浮腫軽減治療が普及して、多くの症例で視力回復が得られるようになってきた。しかし一方で、黄斑浮腫が消失したにもかかわらず、視力が改善しない症例も少なからず存在する。

その原因として、網膜内層虚血と黄斑部視細胞障害が重要である。

前者の網膜内層虚血は他覚的には蛍光眼底造影検査(FA)で網膜無灌流野(NPA)として確認できる。その視機能への影響は視野障害としてみられ、われわれは2015年度科研費成果においてBRVO眼の上下罹患側半視野の視野感度とNPAが関連することを明らかにした。NPAと視力との関連についても以前から報告されている。(Clemett RS et al: Trans Ophthalmol Soc UK 93: 523、1973)

後者の視細胞障害は、2000年以後、光干渉断層計(OCT)を用いた臨床研究でBRVO眼の視力予後に、視細胞の細胞体が存在する外顆粒層(ONL)の菲薄化や外境界膜(ELM)、内節エリプソイド(EZ)、錐体外節チップ(IZ)の断裂や欠損など視細胞の内節外節の障害が関係することが報告されてきていた。しかしこれらの視標の定量評価や可逆性については十分な検討がなされていない。

また、中心窩を通過する放射状経線に沿う一断面のOCT画像では、中心窩周囲360度の視細胞障害の拡がりを見ることは困難であった。これに対して、近年視細胞障害の拡がりの評価法として眼底自発蛍光検査(FAF)が利用できるようになった。

FAFは、網膜色素上皮(RPE)に含まれるリポフスチン濃度を、平面像である眼底像として画像化する。視細胞が障害されればRPEに蓄積するリポフスチン濃度は低下し、低蛍光を示すことが予想されるが、これまでFAF画像を用いて、BRVO眼での視細胞障害を評価する研究は十分にはなされていない。

### 2. 研究の目的

そこで本研究ではOCTにおける視細胞の他覚的指標としてONL、ELM、EZ、IZのうちのいずれが、視力予後を予測するために有用であるかを明らかにする。

またFAF画像の低蛍光像が視細胞障害を反映するか否かを明らかにするとともに、黄斑部におけるFAF画像の低蛍光像と視力の関係を明らかにする。

以上の結果から網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)眼における視細胞障害の評価システムを確立する。さらに視細胞障害による視力低下の可逆性についても明らかにする。

### 3. 研究の方法

BRVO眼における視力障害の原因は1.黄斑浮腫、2.網膜内層虚血、3.視細胞障害のいずれかである。視力低下への視細胞障害の関与を検討するためには、前2者の影響のない眼を選択して研究を行う必要がある。

そこで山梨大学医学部附属病院眼科で経過観察中のBRVO患者について以下の条件に合う症例を集積する。

黄斑浮腫を伴うBRVO眼として紹介初診した患者のうち、蛍光眼底造影検査(FA)または光干渉断層血管撮影(OCTA)にて黄斑と乳頭線維束の網膜無灌流野(NPA)がみられなかった眼、あるいは出血がある程度吸収した時点において行ったハンフリー30-2視野検査にて20dB以下の感度低下を示す測定ポイントがみられなかった例を選択する。これによって網膜内層虚血による視力障害例を除外できる。

個々の症例の経時的データから、経過観察あるいは抗VEGF薬硝子体注射治療にて黄斑浮腫が消退し、中心窩網膜厚が250 $\mu$ m以下の状態が3カ月以上持続している時点でのデータを抽出して解析する。

以上の条件に合致する非虚血眼で黄斑浮腫消退時の視力データ、中心窩を通過する縦横2方向のOCT像、OCTA画像、FAF画像所見の関係を検討した。

また黄斑浮腫が消退後、1年、2年、3年を経過した時点での視力変化を調査した。

### 4. 研究成果

黄斑浮腫が消退した非虚血BRVO眼の矯正視力は中心窩ELM、中心窩EZ、中心窩を含む直径1mm円内のFAF低蛍光の有無に有意に関連した。しかし中心窩ONL厚および中心窩IZとの関連は確認できなかった。

以上からBRVO眼における視力に関連する視細胞障害の他覚的視標としてOCTのELMとEZ、及びFAF低蛍光は有用であるが、その定量的扱いに関してはさらなる検討を要する。

また黄斑浮腫消退後1年以上の長期の経過観察を行った症例の検討から視細胞障害によると考えられた視力障害が長期経過で回復する例のあることが確認された。

さらにこれまでの研究成果を総合する形で以下の知見を確認した。すなわち中心窩機能である矯正視力は黄斑浮腫によって低下するが、そのメカニズムとしては 1.黄斑浮腫自体による視細胞軸索の神経伝導障害、2.視細胞障害、3.網膜内層虚血による双極細胞、神経節細胞の障害が関係する。

1の黄斑浮腫自体による視力障害は可逆性で、黄斑浮腫が減少すれば、視力は改善するが、再発を繰り返すと、ある程度浮腫による網膜厚増大が残存していても、視力が正常化する。このことは抗 VEGF 剤硝子体注射治療において臨床現場で認識すべき知識である。2の視細胞障害は黄斑浮腫が消退しても視力が改善しないので不可逆性変化と考えられているが、数年以上の長期間でみると改善する症例もみられる。これは視細胞の細胞体である外顆粒層が保存されて内節外節を示す ellipsoid zone のみの障害の場合にこれが長期間で回復する可能性を示唆する。3の網膜内層の虚血性障害が中心窩につながる乳頭黄斑線維束で生じた場合には不可逆性視力障害の原因となる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 飯島裕幸	4. 巻 60
2. 論文標題 網膜静脈閉塞症の疑問(疑問15) 抗VEGF剤による視力改善がBRVO>CRVO>糖尿病黄斑浮腫であるのは何故か?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 1605-1608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 飯島裕幸	4. 巻 60
2. 論文標題 網膜静脈閉塞症の疑問(疑問12) 抗VEGF剤の再注射, 追加注射はどのように決めるべきか?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 633-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iijima, H.	4. 巻 62
2. 論文標題 Reduced light sensitivity due to impaired retinal perfusion in branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 151-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-017-0546-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iijima, H.	4. 巻 62
2. 論文標題 Mechanisms of vision loss in eyes with macular edema associated with retinal vein occlusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 265-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-017-0546-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飯島裕幸	4. 巻 58
2. 論文標題 網膜静脈閉塞症の疑問 2.RVO眼の黄斑浮腫以外の視力低下要因	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 1073-1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飯島裕幸	4. 巻 58
2. 論文標題 網膜静脈閉塞症の疑問 1.黄斑浮腫があるとどうして視力が低下するのか？	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 859-862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飯島裕幸	4. 巻 58
2. 論文標題 網膜静脈閉塞症の疑問 疑問3.黄斑浮腫ではどうして視細胞が障害されるのか？	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 1591-1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 飯島裕幸
2. 発表標題 BRVO黄斑浮腫の視力低下機序と治療戦略
3. 学会等名 日本眼循環学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯島裕幸
2. 発表標題 実臨床におけるBRVO黄斑浮腫に対する抗VEGF剤治療
3. 学会等名 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯島裕幸
2. 発表標題 網膜動脈閉塞を合併する網膜中心静脈閉塞症の光干渉断層計所見
3. 学会等名 日本眼循環学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroyuki Iijima
2. 発表標題 Optical coherence tomographic characteristics of central retinal vein occlusion simulating combined occlusion of central retinal artery and central retinal vein
3. 学会等名 S0E 2017 (European society of ophthalmology) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

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