

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09777

研究課題名（和文）眼底自発蛍光を用いたレーザー光凝固の瘢痕形成過程を指標とした効果判定基準の確立

研究課題名（英文）Establishment of Criteria for Judging the Effectiveness of Laser Photocoagulation Using Fundus Autofluorescence as an Indicator of Scar Formation Process

研究代表者

野崎 実穂（Nozaki, Miho）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：00295601

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ショートパルスレーザーは、痛みが少ないなどの利点から人気がある。しかし、従来のレーザーと比較して、その有効性についてはまだ議論がある。本研究の目的は、糖尿病網膜症に対する従来レーザー（0.2秒）とショートパルスレーザー（0.02秒）のレーザー光凝固痕の眼底自発蛍光（FAF）輝度変化を用い、定量的な比較を試みた。その結果、従来レーザーでは1年で低蛍光化していたが、ショートパルスレーザーでは、18か月で低蛍光となった。この所見から、ショートパルスレーザーは従来のレーザー治療と比較して、自発蛍光低蛍光化が遅く、虚血網膜の改善には、時間を要する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ショートパルスレーザーは、痛みが少なく短時間に治療が可能であるが、虚血改善効果が遅いことが示唆される。糖尿病網膜症をはじめとした虚血性網膜疾患に対して、レーザー光凝固治療が重要であるが、ショートパルスレーザーを用いる場合は、血管内皮増殖因子阻害薬との併用などにより、虚血改善効果が遅いことを補填し、痛みが少なく、より患者に負担のない治療法を考えるべきであろう。

研究成果の概要（英文）：Short-pulse laser is popular for its advantages like less pain. However, its effectiveness compared to conventional laser is still debated. The aim of this study was to compare fundus autofluorescence (FAF) luminosity changes of laser photocoagulation scars between the conventional laser (0.2 sec) and the short-pulse laser (0.02 sec) for diabetic retinopathy. To evaluate FAF, individual gray-scale values of the laser scars adjacent to the retinal arcade vessels were recorded, then, the mean gray values of the scars were divided by the luminosity of arcade vein. The scars with short-pulse laser showed slower hypo-fluorescence progression compared to those with conventional laser. The findings suggest that the short-pulse laser exhibited a slower progression of hypo-FAF, indicating a more delayed response in improving retinal ischemia following short-pulse laser PRP.

研究分野：眼科学

キーワード：糖尿病網膜症 ショートパルスレーザー 汎網膜光凝固 眼底自発蛍光

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症の失明予防に有用な汎網膜光凝固術には、近年登場したショートパルスレーザーが、臨床で広く用いられている。痛みが少なく、治療も短時間で済むメリットのほかに、私たちは、ショートパルスレーザーでは、惹起する炎症性サイトカインが少なく¹⁾、経年変化で瘢痕拡大が少ないことも見出した²⁾。一方、眼底自発蛍光を用いて凝固斑を経時的に観察すると、従来レーザーよりもショートパルスレーザーのほうが凝固斑の低蛍光化が遅いことも発見した²⁾。従来レーザーと同数のレーザー照射を行った場合は、ショートパルスレーザーのほうが、硝子体出血や新生血管の退縮が得られないという報告もあり³⁾、ショートパルスレーザーは、従来凝固よりも多くの照射数を要すると考えられてきた⁴⁾。しかし、汎網膜光凝固の奏功機序が、網膜色素上皮および網膜外層を破壊して、脈絡膜からの酸素が網膜内層に供給されることと考えると、単に瘢痕拡大が少ないだけではなく、ショートパルスレーザーそのものが、網膜色素上皮に対する作用が、従来凝固とは異なっており、糖尿病網膜症に対する治療効果の発現が遅く、単に照射数を増やせばいいという単純なものではない、可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固施行眼において、ショートパルスレーザーと従来レーザーで、網膜色素上皮細胞に対する影響を、眼底自発蛍光を用いて、凝固斑の瘢痕形成過程の違いと、糖尿病網膜症に対する治療効果との関連を検討することである。

3. 研究の方法

名古屋市立大学病院で汎網膜光凝固を施行して1年以上経過した糖尿病網膜症のうち、経時的に網膜光凝固斑の眼底自発蛍光が撮影可能であった従来凝固6眼、ショートパルス凝固7眼を対象として自発蛍光の定量化を行なった。

網膜光凝固は黄色波長を用い、スポットサイズ 200 μm 、灰白色の凝固斑が得られる出力で行った。眼底自発蛍光はOptos 200TxあるいはOptos Californiaを用いて凝固後1か月、3か月、6か月、12か月に撮影し、画像解析ソフト (Image J)を用いて、網膜血管アーケード近傍の凝固斑の自発蛍光の明度(mean grey value)とアーケード血管(静脈)の明度との比を算出した(図1)。同様に、汎網膜光凝固後の、追加凝固の有無、合併症についても検討した。

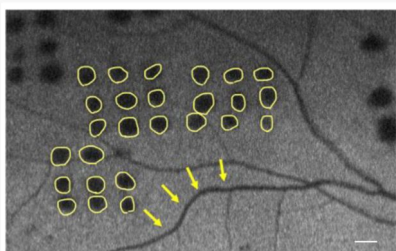


図1 自発蛍光明度比の算出

網膜血管アーケード近傍の凝固斑(黄色丸)の自発蛍光の明度(mean grey value)とアーケード血管(静脈)(黄矢印)の明度との比を算出した。スケールバーは50 μm 。

4. 研究成果

(1) 眼底自発蛍光 (FAF)

従来凝固、ショートパルスの代表例を示す(図2,3)。

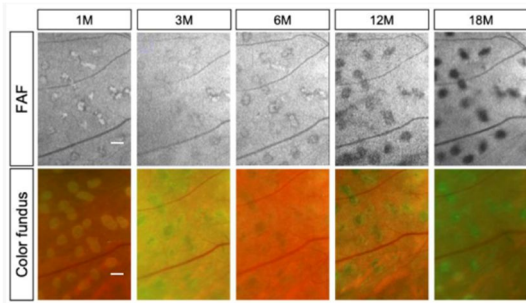


図2 従来凝固による凝固斑の変化

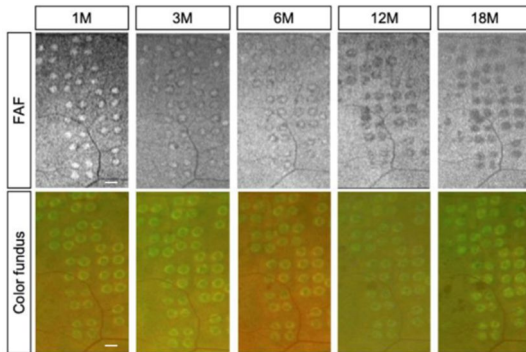


図3 ショートパルスレーザーによる凝固斑の変化

1 か月、3 か月、6 か月、12 か月、18 か月の自発蛍光の明度比は、従来凝固で 1.51 ± 0.17 , 1.26 ± 0.07 , 1.21 ± 0.03 , 0.95 ± 0.11 , 0.89 ± 0.05 となり、ショートパルスレーザーでは 1.91 ± 0.13 , 1.50 ± 0.15 , 1.26 ± 0.08 , 1.18 ± 0.06 , 0.97 ± 0.04 となった。6 か月を除いて、従来凝固とショートパルスレーザーの凝固斑自発蛍光明度比には有意な差が認められた ($p < 0.05$) (図4)。

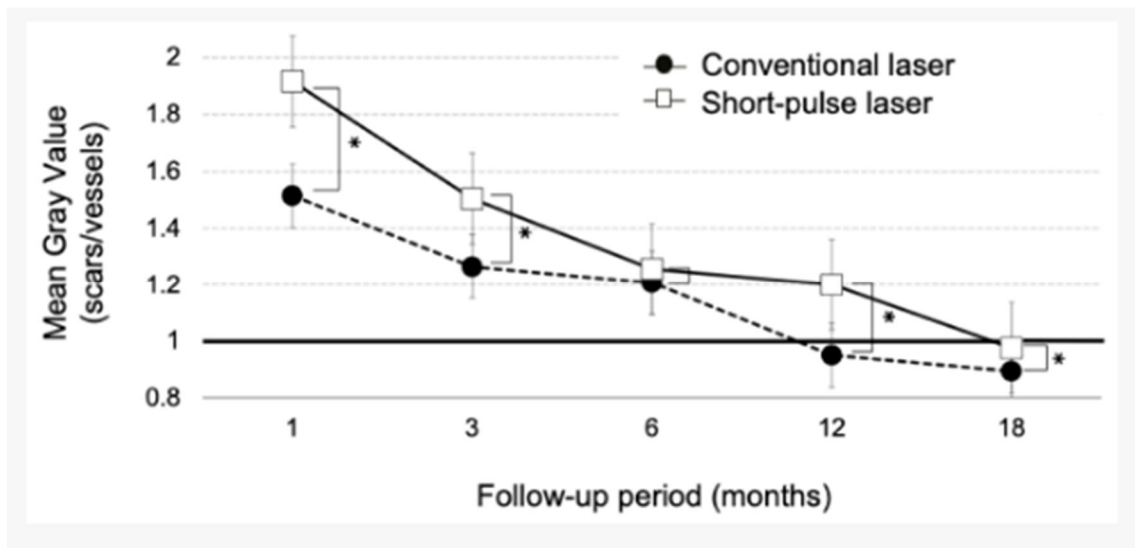


図4 Mean Gray Value の経時的変化

6 か月の時点を除き、すべての時点で従来凝固とショートパルスレーザーで Mean Gray Value に有意な差を認めた ($p < 0.05$)。ショートパルスレーザーでは、18 か月になってはじめて低蛍光となった。

(2)臨床成績

臨床的な、追加凝固の有無や硝子体出血の合併症の頻度には、従来凝固とショートパルスレーザー間で有意な差はみられなかった。

以上の結果から、ショートパルス凝固を用いた網膜光凝固は、従来凝固と比べ凝固斑の低蛍光化が緩徐で、光凝固後の atrophic creep が生じにくい反面、汎網膜光凝固の虚血改善効果が緩徐となる可能性が示唆され、眼底自発蛍光を用いた評価法は有用と考えられた。今回の検討では、症例数が少なく、臨床成績には従来凝固とショートパルスレーザー間で有意な差はみられなかった。

臨床的には、痛みが少なく、短時間で治療ができるショートパルスレーザーは、有用であるが、本研究結果から、虚血の強い症例では、凝固数を単に増やすだけではなく、血管内皮増殖因子の硝子体注射を併用し、新生血管発生を抑制する必要があると考えられた。

<引用文献>

1. Ito A, Hirano Y, Nozaki M et al, Short pulse laser induces less inflammatory cytokines in the murine retina after laser photocoagulation, **Ophthalmic Res**, 53, 2015,65-73
2. Higaki M, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y, Less Expansion of Short-Pulse Laser Scars in Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy, **J Ophthalmol**. 2018 2018, 9371895.
3. Chappelaw AV et al, Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser, **Am J Ophthalmol**, 153, 2012,137-142.e2
4. Muqit MM et al, Pascal panretinal laser ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study Report 4. **Eye**, Eye 25, 2011, 1447-1456

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 2件）

1. 著者名 Kimura Toshiya, Ogura Shuntaro, Yasukawa Tsutomu, Nozaki Miho	4. 巻 13
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of Fundus Autofluorescence in Laser Photocoagulation Scars for Diabetic Retinopathy: Conventional vs. Short-Pulse Laser	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 1901 ~ 1901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life13091901	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nozaki Miho, Ando Ryota, Kimura Toshiya, Kato Fusae, Yasukawa Tsutomu	4. 巻 59
2. 論文標題 The Role of Laser Photocoagulation in Treating Diabetic Macular Edema in the Era of Intravitreal Drug Administration: A Descriptive Review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 1319 ~ 1319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina59071319	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 木村俊哉、小椋俊太郎、野崎実穂、安川力
2. 発表標題 眼底自発蛍光を用いた 糖尿病網膜症に対する光凝固瘢痕の評価 凝固条件による違い
3. 学会等名 第28回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshiya Kimura, Shuntaro Ogura, Miho Nozaki, Tsutomu Yasukawa
2. 発表標題 Quantitative Evaluation of Fundus Autofluorescence in Laser Photocoagulation Scars for Diabetic Retinopathy
3. 学会等名 FUJIRETINA (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野崎実穂
2. 発表標題 抗VEGF治療時代の糖尿病黄斑浮腫の補助療法 レーザー光凝固
3. 学会等名 第28回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野崎 実穂
2. 発表標題 Less expansion of short-pulse laser scars in panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy -long term comparison using FAF-
3. 学会等名 8th International Symposium of Asia Pacific Retinal Imaging Society (APRIS)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miho Nozaki
2. 発表標題 Quantitative Evaluation of Fundus Autofluorescence in Laser Photocoagulation Scars for Diabetic Retinopathy: Conventional vs. Short-Pulse Laser
3. 学会等名 FUJIRETINA（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024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
研究 分担 者	高瀬 範明 (Takase Noriaki) (00812124)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員 (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	小椋 祐一郎 (Ogura Yuichiro) (70191963)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	

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