

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18349

研究課題名（和文）強膜断層像に着目した黄斑疾患の病態解明

研究課題名（英文）Pathophysiology of macular disease by measuring scleral thickness using AS-OCT

研究代表者

今永 直也（Imanaga, Naoya）

琉球大学・病院・助教

研究者番号：50866134

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：近年、脈絡膜肥厚や脈絡膜大血管拡張などの特徴を有するパキコロイドと呼ばれる脈絡膜異常が提唱され、中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）や一部の加齢黄斑変性との関連が示唆されている。しかし、パキコロイドが生じるメカニズムは不明であった。申請者らは前眼部光干渉断層計を用い強膜厚を測定し、CSC眼では正常眼よりも強膜が肥厚しており、CSC眼の脈絡膜循環オーバーフローに厚い強膜が関連していることを発見した。本研究成果は、強膜がパキコロイドの形成において、非常に重要な役割を果たしていることを強く支持するとともに、パキコロイド関連疾患に対する外科治療の可能性を示す、極めて画期的な研究成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果にて視機能に高度の影響を及ぼす可能性のある、中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）やパキコロイドと呼ばれる脈絡膜異常を原因とする加齢黄斑変性において、強膜の肥厚という眼球の解剖学的な要因が関与している可能性が示唆された。従来はCSCやパキコロイドを原因とする加齢黄斑変性は、光線力学療法や抗血管内皮増殖因子剤の投与という対症療法しか存在しなかったが、本研究により強膜をターゲットとした治療法の開発を見出した。また、事前に強膜を含む眼球パラメーター測定することで、将来的なパキコロイド関連疾患の罹患リスクが判明する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Recently, a choroidal abnormality called pachycoloid, characterized by choroidal thickening and choroidal vascular dilatation, has been proposed and suggested to be associated with central serous chorioretinopathy (CSC) and some age-related macular degeneration. However, the mechanism by which pachycoloid arise has remained to be determined. The applicants measured scleral thickness using anterior segment optical coherence tomography (OCT) and found that the sclera was thicker in CSC eyes than in normal eyes and that thicker sclera was associated with choroidal circulatory overflow in CSC eyes. These findings strongly support that the sclera plays a crucial role in forming pachycoloid and are groundbreaking research results that indicate the possibility of surgical treatment for pachycoloid-related diseases.

研究分野：眼科学

キーワード：Scleral thickness Pachychoroid CSC SS-OCT AS-OCT PNV

### 1. 研究開始当初の背景

近年、pachychoroid と呼ばれる脈絡膜異常 (脈絡膜肥厚、脈絡膜血管拡張、脈絡膜血管透過性亢進などの臨床所見) が提唱され、網膜色素上皮異常、漿液性網膜剥離、さらには脈絡膜新生血管発症に関与することが注目されている。しかし、pachychoroid を来す原因は全く理解されておらず、その検証は不十分である。また、pachychoroid を原因とする中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) や pachychoroid neovasculopathy、ポリープ状脈絡膜血管症に対する治療は、治療はその病態解明がなされていないため対症療法にすぎない状態であった。我々は pachychoroid の病態の本質が強膜に由来する可能性を想定し、pachychoroid 関連疾患の強膜構造や脈絡膜流出路である渦静脈の解剖学的な解析を行い、病態解明を行うとともに病態に即した最適治療の開発を目標とした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、pachychoroid の原因として脈絡膜血流の排泄路である渦静脈を取り巻く強膜に着目し、解剖学的な強膜構造の変化が pachychoroid の病態に関与していることを明らかにし、pachychoroid の病態に即した最適治療の開発を行うことであった。

現状、PSD において強膜構造の関与を示唆する学術的発表はない。我々は超高解像度前眼光干渉断層計 (OCT) を用いて、今まで描出困難であった PSD の代表症例である CSC における深部強膜を描出できる手法を確立し、pachychoroid 関連疾患である CSC 眼や正常者と CSC 眼の強膜厚の測定を行った。また、CSC 眼に特徴的な所見である、脈絡膜血管の拡張、脈絡膜外層と強膜との液体貯留と強膜厚との関連を検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 前眼部 OCT を使用した PSD 症例における強膜厚測定

我々は超高解像度前眼部 OCT (TOMEY 社製 CASIA2®) を用いて、今まで描出困難であった PSD の代表症例である CSC における深部強膜を描出できる手法を確立し、その手法を利用し、正常眼及び CSC 症例を検討し、強膜厚を測定した。

#### (2) Multimodal imaging を用いた脈絡膜血管解析

脈絡膜血流は強膜を貫通する上、下 2 象限合わせて 4 象限の渦静脈から眼外に排出される。正常者では渦静脈へむかう血管は上下対称に走行していることが解剖学的に明らかとなっている。PSD 症例では渦静脈へ向かう血管走行が拡張および非対称性を示す可能性が報告されている。我々は長波長光源を用いた高深達スウェプトソース OCT を使用し、OCT B-scan (断層撮影) を繰り返すことで volume scan 像として 3 次元的なイメージで脈絡膜観察を行い、PSD 症例における脈絡膜血管の形態および走行異常を解析した。脈絡膜血管異常が強膜の解剖学構造に対応した二次的な変化である可能性と考え両者の関連を検討した。

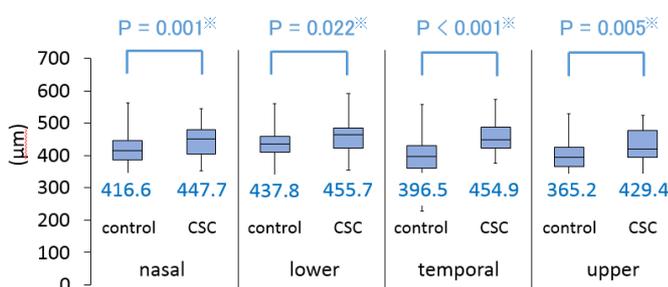
#### (3) 広角眼底撮影を用いた脈絡膜血管 (特に渦静脈) の評価

画角 200° の広角蛍光眼底造影画像を撮影することにより、従来では観察不可能であった黄斑外および周辺部の脈絡膜血管、特に渦静脈膨大部を確認できる。本研究では脈絡膜血管の眼外への排出部である渦静脈膨大部を評価することを目的とした。

(1)(2)(3) の結果を照合、強膜構造変化と脈絡膜異常=pachychoroid の関連を評価し、脈絡膜循環における強膜構造や渦静脈の関与を解析することにより、pachychoroid 形成に対する強膜構造の関与を明らかにした。

### 4. 研究成果

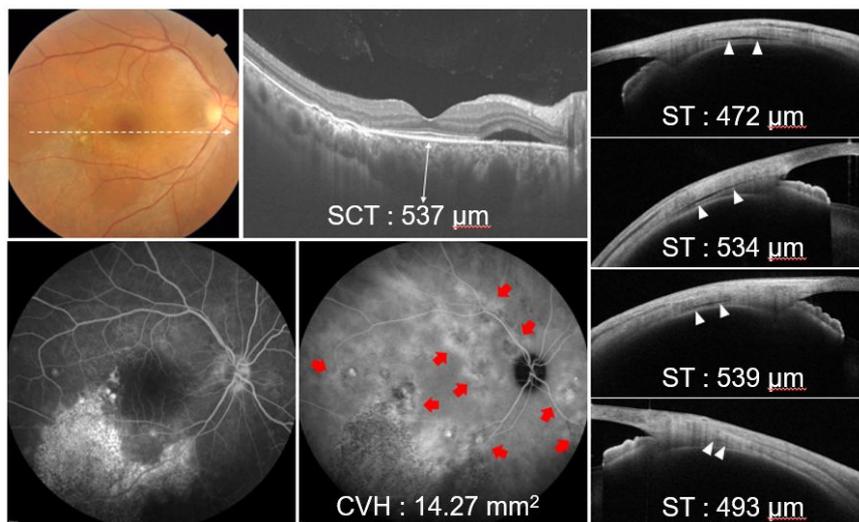
(1) まず、強膜の状態が渦静脈の眼外への排出に関連しているという仮説を立て、前眼部 OCT を用いることで、CSC 眼と正常コントロール眼の強膜厚を評価し、両者を比較した。結果、CSC 眼では正常コントロールよりも有意に強膜が肥厚していることが判明し、CSC の病態に厚い強膜が関わっている可能性を見出した。



(2) CSC では、しばしば OCT 画像にて脈絡膜外層と脈絡膜上腔に脈絡膜血管とは異なる特異的な低反射領域が存在し、Loculation of Fluid (LOF) と呼称されている。LOF は脈絡膜間質における液体保持能力の限界を超えた液体の貯留と考えられているが、その発症メカニズムは明らかではなかった。我々は CSC 眼における LOF の存在に関わる臨床因子を検討した。結果、

CSC158例 158眼中、LOFは98眼(62.0%)に存在した。LOFを有する眼はLOFを有さない眼と比較して、有意に年齢が若く、男性が多く、中心窩下脈絡膜厚と前眼部OCTで測定した強膜厚が厚かった。多変量解析では、厚い脈絡膜と厚い強膜がLOFの存在に独立して関連していた。以上より、強膜肥厚に伴う経強膜流出路障害および経渦静脈流出路障害がCSC眼におけるLOFの存在に関与している可能性が示唆された。

(3)急性閉塞隅角緑内障やフォークト小柳原田病では、前眼部OCT画像にて脈絡膜あるいは毛様体と強膜と境界に特異的な低反射領域が存在し、Ciliochoroidal effusion(CE)と呼称されている。我々は、CSC眼においてもCEが存在することを発見し、正常対象眼と比較した結果、CSC眼では正常対象眼に比べてCEを有する割合が有意に高く、また、多変量解析では、厚い強膜が唯一CEの存在に関連していることを見出した。LOFと同様に、強膜肥厚に伴う経強膜流出路障害および経渦静脈流出路障害がCSC眼におけるCEの存在に関与している可能性が示唆された。



対象眼に比べてCEを有する割合が有意に高く、また、多変量解析では、厚い強膜が唯一CEの存在に関連していることを見出した。LOFと同様に、強膜肥厚に伴う経強膜流出路障害および経渦静脈流出路障害がCSC眼におけるCEの存在に関与している可能性が示唆された。

(4)CSCの発症は解剖学的な因子だけでなく、交感神経の亢進、ストレス、ステロイドの内服、妊娠、高血圧、喫煙など多岐にわたる危険因子が知られている。我々はCSC発症に対する強膜の影響を調べるため、特発性CSCとステロイドCSCの解剖学的な特徴を比較し、ステロイドCSC発症に強膜厚が関連するかを検討した。結果、ステロイドCSCは特発性CSCと同等の脈絡膜異常を有するにも関わらず、強膜厚は特発性CSCに比べて強膜厚は有意に薄かった。本検討はCSCの発症は解剖学的要因だけでなく、血中コルチコステロイド濃度やその他の生理学的な要因に影響されることを示唆した。

(5)CSC眼は、正常対象眼と比較して厚い強膜を有することが報告されているが、強膜が脈絡膜にどのように影響するかは明らかではなかった。我々は前眼部OCTと後眼部スウェプトソースOCTを使用し、半自動ソフトウェアによる二階調化の手法を用いて、CSC眼における脈絡膜構造と強膜厚の関連を検討した。結果、CSC患者111例111眼の解析において、中心窩下脈絡膜厚と強膜厚は直接の相関を示さなかったが( $P=0.185$ )、中心窩を中心とした7500 $\mu\text{m}$ の範囲における全脈絡膜及び脈絡膜外層において、脈絡膜管腔/間質比と強膜厚が正の相関を示した(全て $P < 0.001$ )。重回帰分析においても、脈絡膜厚と強膜厚は脈絡膜管腔/間質比と有意な正の相関を示し、標準偏回帰係数は脈絡膜厚と強膜厚でほぼ同等であった。CSC眼では、強膜厚が渦静脈の分枝である脈絡膜外層血管の拡張に影響を与えていた。このことは近年提唱されたvenous overload choroidopathyの概念において、強膜が重要な役割を果たしている可能性を示唆するものであった。

## 5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Imanaga Naoya, Terao Nobuhiro, Nakamine Sakari, Tamashiro Tamaki, Wakugawa Sorako, Sawaguchi Keiko, Koizumi Hideki	4. 巻 5
2. 論文標題 Scleral Thickness in Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology Retina	6. 最初と最後の頁 285 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2020.07.011	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 Imanaga Naoya, Terao Nobuhiro, Sawaguchi Shota, Tamashiro Tamaki, Wakugawa Sorako, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 235
2. 論文標題 Clinical Factors Related to Loculation of Fluid in Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 197 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2021.09.009	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 Terao Nobuhiro, Imanaga Naoya, Wakugawa Sorako, Sawaguchi Shota, Tamashiro Tamaki, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 42
2. 論文標題 CILIOCHOROIDAL EFFUSION IN CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 730 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000000003376	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 Terao Nobuhiro, Imanaga Naoya, Wakugawa Sorako, Sawaguchi Shota, Tamashiro Tamaki, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 1
2. 論文標題 Short Axial Length Is Related to Asymmetric Vortex Veins in Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology Science	6. 最初と最後の頁 100071 ~ 100071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xops.2021.100071	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 Sawaguchi Shota, Terao Nobuhiro, Imanaga Naoya, Wakugawa Sorako, Tamashiro Tamaki, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 2
2. 論文標題 Scleral Thickness in Steroid-Induced Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology Science	6. 最初と最後の頁 100124 ~ 100124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xops.2022.100124	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 Imanaga Naoya, Terao Nobuhiro, Sonoda Shozo, Sawaguchi Shota, Yamauchi Yukihide, Sakamoto Taiji, Koizumi Hideki	4. 巻 64
2. 論文標題 Relationship Between Scleral Thickness and Choroidal Structure in Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 16 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.64.1.16	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 Oshiro Ayano, Imanaga Naoya, Koizumi Hideki	4. 巻 23
2. 論文標題 Rapid formation of macular pucker following intravitreal ranibizumab injection for branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101192 ~ 101192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2021.101192	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10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Imanaga N, Terao N, Sawaguchi S, Tamashiro T, Wakugawa S, Yamauchi Y, Koizumi H
2. 発表標題 Scleral Contribution in Central Serous Chorioretinopathy
3. 学会等名 2021 Asia Retina Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 仲嶺盛, 玉城環, 湧川空子, 園田祥三, 坂本泰二, 古泉英貴
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症における強膜厚と脈絡膜構造の関連性
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 古泉英貴
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症におけるchoroidal effusionに関わる臨床的特徴
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 玉城環, 山内遵秀, 古泉英貴
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症に対する光線力学療法前後の強膜厚変化
3. 学会等名 第60回網膜硝子体学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 愛知高明, 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 玉城環, 山内遵秀, 古泉英貴
2. 発表標題 片眼性中心性漿液性脈絡網膜症の発症眼・未発症僚眼の強膜厚
3. 学会等名 第60回網膜硝子体学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Imanaga N, Terao N, Sawaguchi S, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Koizumi H
2. 発表標題 Clinical factors related to loculation of fluid in central serous chorioretinopathy
3. 学会等名 The 13th Joint Meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists, Seoul, Korea (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今永直也, 寺尾信宏, 仲嶺盛, 玉城環, 湧川空子, 澤口桂子, 古泉英貴
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症における脈絡膜血管対称性に関する解剖学的因子
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤口翔太, 仲嶺盛, 今永直也, 寺尾信宏, 古泉英貴
2. 発表標題 ステロイド起因性中心性漿液性脈絡網膜症の強膜厚の検討
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Imanaga N, Terao N, Sawaguchi K, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Koizumi H
2. 発表標題 Clinical factors for loculation of fluid central serous chorioretinopathy
3. 学会等名 第59回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Imanaga N, Terao N, Sawaguchi K, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Sonoda S, Sakamoto T, Koizumi H
2. 発表標題 Scleral thickness for choroidal structure in central serous chorioretinopathy
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021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

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