

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 22 日現在

機関番号：32653

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670739

研究課題名(和文)高解像度三次元脈絡膜鋳型モデル構築による黄斑疾患の病態解明

研究課題名(英文)Evaluation of macular disease by choroidal structural analyses

研究代表者

古泉 英貴(KOIZUMI, HIDEKI)

東京女子医科大学・医学部・准講師

研究者番号：20551500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：正常眼および疾患眼において、スウェプトソース光干渉断層計により取得した脈絡膜断層像の構造解析を行った。加齢と近視化はいずれも脈絡膜菲薄化を生じるが、脈絡膜毛細管板+脈絡膜中血管層厚加齢では菲薄化するのに対し、近視化では保持されることが明らかになった。滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト療法後には脈絡膜厚の減少に加えて、中心窩下脈絡膜厚に対する脈絡膜大血管層厚の割合が減少する一方、脈絡膜毛細管板+脈絡膜中血管層厚自体は保たれていた。また断層像の二階調化手法により脈絡膜全面積に対する管腔領域の割合が減少することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：The intra-choroidal structures were analysed with the images taken by a swept-source optical coherence tomography. It is known that both aging and myopic shift induce the decreased choroidal thickness, but the changes in intra-choroidal structures appeared to be different between the two conditions. After aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration, not only the choroidal thickness, but also the intra-choroidal structures appeared to be significantly altered.

研究分野：眼科学

キーワード：脈絡膜 加齢黄斑変性 光干渉断層計

1. 研究開始当初の背景

脈絡膜は眼組織における大部分の血流の供給を受けている重要な組織であるが、研究開始当初、臨床的な脈絡膜の評価法は極めて限られていた。光干渉断層計 (OCT) は生体の断層像を光学的切片として非侵襲的に画像化する装置であり、特に後眼部診療における役割は日毎に大きくなっている。近年、従来のタイムドメイン方式と比較して数十倍の高速撮影を可能としたスペクトラルドメイン OCT が開発され、信号感度も数十倍高くなった (Koizumi H, et.al. Am J Ophthalmol 2008)。しかしスペクトラルドメイン OCT を用いても脈絡膜の外側より深部の断層像は描出に難があり、脈絡膜構造の視覚化は依然困難であった。申請者らは脈絡膜全層の断層像を得る試みとして、スペクトラルドメイン OCT の通常撮影中に画像を上下反転させ脈絡膜側に強いコントラストを得るように工夫し、さらに多数の画像重ね合わせによる加算平均処理を行うことで飛躍的に信号強度を増大させ、脈絡膜全層の構造の視覚化、さらに脈絡膜・強膜境界面の描出に成功し (EDI-OCT; Enhanced-depth imaging OCT) 正常眼における脈絡膜厚の詳細な測定を世界で初めて成し遂げた (Spaide RF, Koizumi H, et al. Am J Ophthalmol 2008)。しかし

ながら、網脈絡膜疾患の病態理解のためには脈絡膜構造の詳細な解析が残された課題であった。

2. 研究の目的

正常眼および疾患眼において高速高侵達スウェプトソース OCT を用いた脈絡膜断層撮影像の詳細な解析を行い、脈絡膜厚のみならず脈絡膜内部構造解析を行い、より深化した病態理解を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

新規高速高侵達スウェプトソース OCT を用いて黄斑部脈絡膜断層像を取得し、内部構造の詳細な解析を行う。脈絡膜構造の解析は二つの手法を用いた。まず、マニュアル手法による脈絡膜層構造の解析、そしてオープンソースのソフトウェアである Image J を用いた脈絡膜二階調化である。脈絡膜層構造の解析には脈絡膜血管径のカットオフ値より、脈絡膜毛細管板 + 脈絡膜中血管層 (CC+MCVL) 厚および脈絡膜大血管層 (LCVL) 厚に分離を行った。また脈絡膜二階調化手法により、脈絡膜断層像を管腔領域、間質領域に分離を試みた。

4. 研究成果

まずは正常眼において加齢と近視化が脈絡膜構造に対する影響を考察した。正常眼では加齢および近視化に伴い脈絡膜厚が減少することが知られているが、脈絡膜画像の二階

調化手法においては加齢、近視化いずれにおいても脈絡膜総面積に対する管腔面積の占有する割合が減少した一方、加齢でみられたの CC + MCVL 厚の菲薄化が近視化ではみられなかったことを明らかにし、同じ脈絡膜厚の減少でも加齢と近視化ではそのメカニズムが異なることが示唆された。

先進国の主な社会的失明原因である加齢黄斑変性 (AMD) のさらなる病態メカニズムの理解のため、本邦における滲出型 AMD の二大サブタイプである典型 AMD とポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) の脈絡膜構造の差異について検討した。結果、中心窩下脈絡膜厚、脈絡膜全面積に占める管腔面積の割合に変化はなかったのに対し、中心窩下脈絡膜厚に占める LCVL 厚の割合が PCV の方が典型 AMD よりも有意に大きいことが明らかとなった。脈絡膜浅層の相対的菲薄化は過去の病理組織所見とも一致するものであり、今後の病態理解および治療戦略の構築に寄与するものであると考えられた。

さらに滲出型 AMD において、治療後の脈絡膜構造の変化に着目した。我々は以前、抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬であるラニズマブ硝子体内注射 12 ヶ月後に中心窩下脈絡膜厚が有意に減少することを報告したが (Yamazaki T, Koizumi H, et al.

Ophthalmology 2012)、新規の抗 VEGF 薬であるアフリベルセプト硝子体内注射後にはラニズマブと比較しても減少率が大きいことを明らかにした (Koizumi H, et al. Am J Ophthalmol 2015, Koizumi H, et al. Ophthalmology 2016)。さらに、PCV においては治療開始 12 ヶ月後の中心窩下脈絡膜厚の減少と視力改善に有意な相関があること、典型 AMD と PCV の双方において、治療開始 12 ヶ月後の中心窩下脈絡膜厚の減少と網膜滲出性変化の再発・遷延の少なさが関連していた (Koizumi H, et al. Ophthalmology 2016)。さらに、このアフリベルセプト硝子体内注射後の脈絡膜厚減少に関して、脈絡膜構造の変化の解析を試みた。月 1 回、3 ヶ月連続でのアフリベルセプト硝子体内注射後には脈絡膜全面積に対する管腔面積の占有する割合が減少していた。しかし、中心窩脈絡膜厚に占める LCVL 厚の割合も減少したが、CC+MCVL 厚の実測値に変化はみられなかった。すなわち、滲出型 AMD に対するアフリベルセプト硝子体内注射後において脈絡膜厚の減少がみられるものの、脈絡膜浅層に対する影響は大きくないことが示唆された。

中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) においては既報で脈絡膜厚が減少することが知られているが、半量光線力学的療法 (PDT) 後の

脈絡膜構造変化につき検討した。半量 PDT3 ヶ月後には脈絡膜全面積に対する管腔面積の占有する割合が減少していた。しかし、中心窩下脈絡膜厚に占める LCVL 厚の割合も減少したが、CC+MCVL 厚の実測値に変化はみられなかった。疾患および背後に存在する治療メカニズムは異なるものの、滲出型 AMD に対するアフリベルセプト硝子体内注射後の脈絡膜内部構造変化と類似の所見が得られたことは非常に興味深いものであった。今後はさらに広範囲での脈絡膜構造解析を進め、治療予後に関連する脈絡膜構造変化につき検討を行う予定である。

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 8 件)

1. Koizumi, H., M. Kano, A. Yamamoto, M. Saito, I. Maruko, T. Sekiryu, A. A. Okada and T. Iida (2016). "Subfoveal Choroidal Thickness during Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Month Results." *Ophthalmology* **123**(3): 617-624. 査読あり
2. Balaratnasingam, C., W. K. Lee, H. Koizumi, K. Dansingani, M. Inoue and K. B. Freund (2016). "Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Distinct Disease or Manifestation of Many?" *Retina* **36**(1): 1-8. 査読あり
3. Koizumi, H., M. Kano, A. Yamamoto, M. Saito, I. Maruko, R. Kawasaki, T. Sekiryu, A. A. Okada and T. Iida (2015). "Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration." *Am J Ophthalmol* **159**(4): 627-633 e621. 査読あり
4. Yamamoto, A., A. A. Okada, M. Kano, H. Koizumi, M. Saito, I. Maruko, T. Sekiryu and T. Iida (2015). "One-Year Results of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy." *Ophthalmology* **122**(9): 1866-1872. 査読あり
5. Koizumi, H., M. Kano, A. Yamamoto, M. Saito, I. Maruko, T. Sekiryu, A. A. Okada and T. Iida (2015). "Aflibercept therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: short-term results of a multicentre study." *Br J Ophthalmol* **99**(9): 1284-1288. 査読あり
6. Lau, T., I. Y. Wong, L. Lu, J.

- Chhablani, T. Yong, H. Koizumi, J. Lee and R. Wong (2015). "En-face optical coherence tomography in the diagnosis and management of age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy." *Indian J Ophthalmol* **63**(5): 378-383. 査読あり
7. Yamazaki, T., H. Koizumi, T. Yamagishi and S. Kinoshita (2014). "Subfoveal choroidal thickness in retinal angiomatous proliferation." *Retina* **34**(7): 1316-1322. 査読あり
8. 古泉英貴：平成 25 年度日本眼科学会学術奨励賞受賞論文総説「ポリープ状脈絡膜血管症に関する新知見と治療への展開」。日本眼科学会雑誌 118(11)：927-942, 2014. 査読あり
- 〔学会発表〕(計 12 件)
1. Koizumi H. Choroidal structural analyses in CSC. International Retinal Imaging Symposium 4 (IRIS 4), ロサンゼルス市(アメリカ合衆国), 2016.3.19.
2. Koizumi H. Choroidal imaging in neovascular AMD: New data and clinical significance. International Retinal Imaging Symposium 3 (IRIS 3), ロサンゼルス市(アメリカ合衆国), 2015.3.28.
3. 和泉雄彦、古泉英貴、丸子一郎、高橋洋平、園田祥三、和泉雄彦、坂本泰二、飯田知弘：加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト療法前後の脈絡膜断層像二値化による評価。第 53 回日本網膜硝子体学会総会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2014.11.30.
4. 古泉英貴、狩野麻里子、山本亜希子、齋藤昌晃、丸子一郎、石龍鉄樹、岡田アナベルあやめ、飯田知弘。滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト療法 12 ヶ月間の中心窩下脈絡膜厚変化。第 53 回日本網膜硝子体学会総会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2014.11.28.
5. 高橋洋平、古泉英貴、丸子一郎、園田祥三、和泉雄彦、坂本泰二、飯田知弘：加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト療法前後の脈絡膜断層像二値化による評価。第 53 回日本網膜硝子体学会総会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2014.11.28.
6. 和泉雄彦、古泉英貴、丸子一郎、新井歌奈江、菅波由花、林殿宣、森永将弘、小西寛子、飯田知弘：中心性漿液性脈絡網膜症に対する光線力学的療法前後の脈

- 絡膜層別解析. 第 68 回日本臨床眼科学会、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)、2014.11.15.
7. 古泉英貴、和泉雄彦、丸子一郎、新井歌奈江、菅波由花、林殿宣、森永将弘、小西寛子、飯田知弘：加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト硝子体内注射前後の脈絡膜層別解析. 第 68 回日本臨床眼科学会、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)、2014.11.15.
8. 古泉英貴：Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: What Have We Learnt So Far? 第 11 回日台ジョイントミーティング. 第 68 回日本臨床眼科学会、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)、2014.11.14.
9. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, Okada AA, Iida T. Subfoveal Choroidal Thickness After Intravitreal Aflibercept for Neovascular AMD: Twelve-Month Results. American Academy of Ophthalmology (AAO) Annual Meeting, シカゴ市(アメリカ合衆国), 2014. 10.20.
10. Koizumi H. Clinical Application of Choroidal Imaging in Neovascular AMD. ASRS Instructional Course “Update on Pediatric and Choroidal Imaging”, サンディエゴ市(アメリカ合衆国), 2014.8.11.
11. Koizumi H. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: New Observations and Therapeutic Implications. International Retinal Imaging Symposium 2 (IRIS 2), ニューヨーク市(アメリカ合衆国), 2014.6.21.
12. 古泉英貴：日本眼科学会学術奨励賞記念講演「ポリープ状脈絡膜血管症の臨床的特徴と脈絡膜血管透過性亢進所見」. 第 118 回日本眼科学会総会、帝国ホテル(東京都)、2014.4.5.
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)
6. 研究組織
- (1)研究代表者
- 古泉 英貴 (KOIZUMI HIDEKI)
- 東京女子医科大学・眼科・准講師
- 研究者番号：20551500