

15. オステオポンチン阻害による脈絡膜

所真由美、野崎実穂、芦荻正幸、板谷正博、小椋祐一郎

(名古屋市大)

研究要旨 オステオポンチン(OPN)は細胞外マトリックスの一種で、最近、炎症、動脈硬化、心筋梗塞、癌転移などの疾患に関与していることがわかり、治療標的として最近注目されている。また眼科領域でも、ぶどう膜炎モデルや糖尿病網膜症患者で OPN が増加することが報告されている。一方、加齢黄斑変性(AMD)においても、その病態に炎症の関与が示唆されている。今回我々は、マウスを用いて、実験的レーザー脈絡膜新生血管(CNV)における OPN の関与について、さらに CNV 抑制効果を検討した。

マウスを用いて、レーザー網膜光凝固を行い、OPN と VEGF の発現を ELISA にて測定。レーザーにより、感覚網膜と網膜色素上皮・脈絡膜において OPN は有意に増加していた。抗 OPN 抗体硝子体内投与により、OPN の発現は抑制され、3 日目の VEGF も有意に抑制された。レーザー網膜光凝固により CNV を誘導し、7 日後に CNV の底面積を測定した。抗 OPN 抗体により CNV は対照と比較して有意に抑制された。

これらの結果から、OPN はマウスにおける実験的レーザーCNV の発症に関与しており、OPN を標的とした AMD 治療の可能性が考えられた。

A. 研究目的

OPN は細胞外マトリックスの一種で、RGD 配列を有し、インテグリンと結合する。正常組織では、主に破骨細胞、骨芽細胞、尿管、腎臓、マクロファージなどに存在している。最近、炎症、動脈硬化、癌転移などの様々な疾患の病態に関与していることがわかっている¹⁾。また眼科領域でも、血管新生および炎症疾患で OPN の発現増加を認めた報告がある^{2,3)}。一方で AMD の病態において、炎症の関与が示唆されている⁴⁾。そこで、今回われわれは、実験的レーザーCNVにおける OPN の関与について、さ

らには OPN を標的とした CNV 抑制効果について検討した。

B. 研究方法

C57BL/6J マウス、OPN ノックアウトマウスに対し、レーザー網膜光凝固により CNV を誘導し、7 日後に CNV の底面積を測定した。抗 OPN 抗体と対照として PBS をレーザー照射後に硝子体内に投与した。OPN と VEGF の感覚網膜および網膜色素上皮細胞/脈絡膜内の発現量を経時的に ELISA を用いて測定した。

C. 研究結果

レーザー照射によって、OPN の発現は、感覚網膜内では day 1、day3 で、脈絡膜内では day 1 で有意に増加していた。
($P=0.0015$, $P=0.0060$, $P=0.0137$, $n=30$) また OPN 中和抗体により CNV 底面積は用量依存的に抑制された。レーザー後の網膜・脈絡膜内において OPN 中和抗体投与により day1 で、有意に OPN の増加が抑制された。光凝固により網膜・脈絡膜内の VEGF は 3 日目をピークに増加するが⁵⁾、OPN 抗体投与により 3 日目の VEGF 上昇が抑制された。さらに OPN ノックアウトマウスを用いてレーザーCNV を作成したところ、wild-type と比較して有意に抑制された。
($P<0.0001$)

D. 考察

以上の結果から、マウスレーザーモデルでは OPN の発現が増加することがわかり、OPN を抑制させると、CNV が縮小することもわかった。その際には VEGF の発現も抑制されるので、CNV 発生には OPN の VEGF を増加させる作用が関与していることが明らかとなった。しかし OPN にはその他に、マクロファージを活性化作用、ケモカイン的な作用、VEGF を増加させる作用、血管内皮細胞の migration を増加させる作用⁶⁾など様々な働きがあり、これらが血管新生⁷⁾に関与していると考えられている。そのため、これらの作用機序についても、今後検討の必要があると考えられる。

E. 結論

現在抗 OPN 抗体は関節リュウマチの治療薬として治験が始まっており、今後 AMD 治療にも有用である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

1. 上出利光 他: オステオポンチンと炎症疾患. 炎症と免疫 15, 105-112, 2007
2. Hikita ST et al: Osteopontin is proinflammatory in experimental autoimmune uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 47, 4435-4443, 2006
3. Kase S, et al: Increased osteopontin levels in the vitreous of patients with diabetic retinopathy. Ophthalmic Res 39, 143-147, 2007
4. Sakurai E et al: Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 44, 3578-4585, 2003
5. Itaya M et al: Upregulation of VEGF in murine retina via monocyte recruitment after retinal scatter laser photocoagulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 48, 5677-5683, 2007
6. Tuck AB et al: Osteopontin induces

increased invasiveness and plasminogen
activator expression of human mammary
epithelial cell. *Oncogene* 18, 4237-4246, 1999

7. Tang H et al: Inhibition of Osteopontin
would suppress angiogenesis in gastric cancer.
Biochem.cell Biol, 103-110, 2007

16. 脈絡膜新生血管抜去術の長期成績

野崎実徳、水谷武史、服部知明、吉田宗徳、小椋祐一郎

(名古屋市大)

研究要旨 Folknerらは加齢黄斑変性(AMD)に対するSubmacular Surgery Trialsと網膜下手術の過去の報告例を比較し、網膜下手術が有用な症例もあると述べた。そこで、今回、我々は当科で行った脈絡膜新生血管(CNV)抜去術の長期成績を検討した。対象は平成9年10月から平成17年4月までに当科でCNVに対しCNV抜去術を施行した103例109眼中、1年以上経過の追えた79例83眼である。内訳はAMDが49例51眼、近視性CNVが22例24眼、その他のCNVが8例8眼であった。対象の平均年齢は 63 ± 13.0 歳、観察期間は1年から9.8年(平均 4.8 ± 2.2 年)であった。LogMAR視力に換算し、0.3以上の変化を改善あるいは悪化とした。術後最高視力ではAMD改善61%、不変31%、悪化8%。近視性CNVでは改善46%、不変54%、悪化0%。術後最終視力ではAMD改善43%、不変37%、悪化20%であったのに対し、近視性CNVでは改善25%、不変37%、悪化38%であった。再発は10眼(12%)に認め、その内訳はAMD8眼、近視性CNV1眼、続発性CNV(網膜色素線条)が1眼であった。合併症は網膜剥離5眼、硝子体出血1眼であった。CNV抜去術で、近視性CNVは、観察期間中に網膜色素上皮萎縮が拡大し視力が低下する傾向があったが、AMDは今回の結果から長期的にも視力が維持できる術式と考えられた。

A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)は先進国内での成人失明原因の上位となっているが、治療法については依然さまざまな論議がある。AMDを含む中心窩下の脈絡膜新生血管(CNV)に対するCNV抜去術¹⁾は、prospective studyであるSubmacular Surgery Trial (SST)では、有用性は見いだされなかった²⁾。Folknerら³⁾は、AMDに対するCNV抜去術について過去の報告を調べ、CNV抜去術が有用な症例もあると述べた。そこで、今回、我々は当科で行った脈絡膜新生血管(CNV)抜去術の長期

成績を検討し、CNV抜去術の有用性について考察した。

B. 研究方法

対象は平成9年10月から平成17年4月までに、当院で同一術者(YO)により中心窩下CNVに対しCNV抜去術を施行し、術後1年以上経過の追えた79例83眼である。内訳はAMDが49例51眼、近視性CNVが22例24眼、その他のCNVが8例8眼であった。対象の平均年齢は 63 ± 13.0 歳、平均観察期間は 4.8 ± 2.2 年であった。CNVサイズ、

術前視力、術後最高視力、術後最終視力、再発率、合併症について検討した。

C. 研究結果

LogMAR 視力に換算し、0.3 以上の変化を改善あるいは悪化とした。術後最高視力では AMD 改善 31 眼(61%)、不変 16 眼(31%)、悪化 4 眼(8%)。近視性 CNV では改善 11 眼(46%)、不変 13 眼(54%)、悪化した症例はみられなかったが、術後最終視力では AMD 改善 22 眼(43%)、不変 19 眼(37%)、悪化 10 眼(20%)であったのに対し、近視性 CNV では改善 6 眼(25%)、不変 9 眼(37%)、悪化 9 眼(38%)であった(図 1)。視力 0.1 以上の割合は、図 2 のように AMD で術前 22 眼(43%)、術後最高 31 眼(61%)、術後最終 24 眼(47%)、近視性 CNV で術前 12 眼(50%)、術後最高 19 眼(79%)、術後最終では 9 眼(38%)であった。再発は 10 眼(12%)に認め、その内訳は AMD 8 眼、近視性 CNV 1 眼、続発性 CNV(網膜色素線条)が 1 眼であった。合併症は網膜剥離 5 眼、硝子体出血 1 眼であった。

D. 考察

以上の結果から、CNV 抜去術により比較的長期にわたり視力が維持できることが明らかとなった。

E. 結論

今回の結果から、CNV 抜去術により、AMD や高度近視に続発する CNV 症例でも比較的長期にわたり視力が維持できていた。し

かし、近視性 CNV は、観察期間中に網膜色素上皮萎縮が拡大し視力が低下する傾向があった。

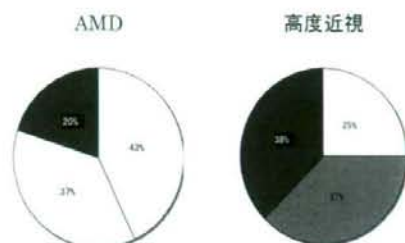


図 1 術後最終視力での改善(□)・不変(■)・悪化(■)

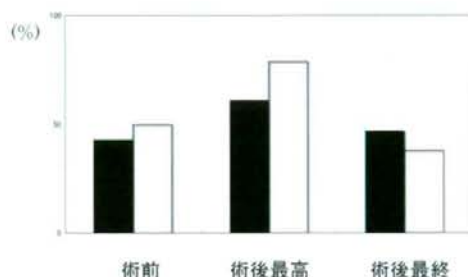


図 2 視力 0.1 以上の割合 (■AMD、□高度近視)

研究発表

1. 学会発表/論文発表
なし

G. 参考文献

1. Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Pesin SR, Lowe MA. Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 99:952-968, 1992
2. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular

degeneration: ophthalmic findings: SST report
no. 11. Ophthalmology 111:1967-1980, 2004
3. Falkner CI, Leitich H, Frommlet F, Bauer P,
Binder S. The end of submacular surgery for
age-related macular degeneration? A
meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp
Ophthalmol 245:490-501, 2007

17. 網膜色素上皮細胞における TWEAK/Fn14 の作用

村上 晶、海老原伸行

(順天堂大)

目的：網膜色素変性においては、硝子体混濁、網膜前膜、白内障などの合併がみられ、しばしば視機能の低下を招いている。我々は、網膜色素変性などのように、異常な細胞死が持続的に起こる環境においては、多様なメカニズムで、網膜色素上皮細胞やグリア細胞が

目的：TWEAK/Fn14 システムの網膜色素上皮細胞における役割について検討した。
対象と方法：培養ヒト網膜色素上皮細胞 ARPE-19 を用いて一連の実験を行った。培養細胞の Fn14 発現はフローサイトメトリーを用いて検出を行った。TWEAK による培養液中のケモカイン・サイトカインの変化については抗体アレイと ELISA により分析を行った。結果：網膜色素上皮細胞表面に Fn14 の発現が確認された。TWEAK は Fn14 を介して網膜色素上皮細胞をアポトーシスに誘導することなく、IL-8 や MCP-1 などの炎症性ケモカイン・サイトカインの産生増強、移動能の亢進を惹起した。さらに TGF β 1 は、この現象を増強することが確認された。結論：TWEAK により、網膜色素上皮細胞を介した炎症反応が誘発されることが示され、加齢黄斑変性や網膜色素変性の病態に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

TWEAK (Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) は、1997 年に同定された TNF スーパーファミリーに属する分子で、当初はある種の腫瘍細胞にアポトーシスを弱く誘導する分子と知られていた。最近、多様な作用がある multi-functional cytokine として注目されている。TWEAK の receptor は Fn14 で、FGF によって誘導される 129 個のアミノ酸よりなる 14kDa の分子である。血管内皮細胞では FGF・VEGF によって発現が増強し、創傷治癒時の線維芽細胞で発現が増強することが観察されている。また、Fn14 を介する刺激は NF- κ B を活性化することも知られている。網膜色素変性においては、硝子体混濁、網膜前膜、白内障などの合併がみられ、しばしば視機能の低下を招いている。

我々は、網膜色素変性などのように、異常な細胞死が持続的に起こる環境においては、多様なメカニズムで、網膜色素上皮細胞やグリア細胞が様々な炎症性ケモカイン・サイトカインを産生し病態を修飾していると推定している。一方、加齢黄斑変性においては、その病理組織学的検討から単球が関与していることが指摘されている。単球は炎症性サイトカインである IFN- γ によって TWEAK を産生することが知られています。これらのことから、今回、我々は TWEAK を介する色素上皮細胞と単球との相互作用を検討するために、色素上皮細胞の Fn14 の発現と TWEAK 刺激による増殖・移動・ケモカイン産生などについて検討した。

B. 研究方法

細胞はヒト網膜色素上皮細胞の cell line である ARPE-19 を使用した。細胞は 10% fetal bovine serum (FBS)。Fn14 のタンパクレベルでの発現、MAPK のリン酸化は、それぞれの特異抗体とフローサイトメトリーを用いて解析した。培養細胞における TWEAK 刺激によるケモカイン・サイトカインの産生の変化を antibody array を用いて検討した。TPE 細胞の移動 (migration) と TWEAK 添加後の移動能の変化について in vitro wound assay を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

セルライン化されたヒト由来の培養細胞を用い研究のみで、その他のヒトを材料とした研究は含まれていない。

C. 研究結果

特異抗体を用いたフローサイトメトリーにてより、ARPE-19 細胞には Fn14 が TRAIL-R1・2 や FAS と共に恒常的に発現していた。FGF(10ng/ml)・VEGF(10ng/ml)・TGF- β (10ng/ml)、それぞれを培養液中に添加したが、いずれも Fn14 の 24 時間後における発現の増強は認めなかった。実際に ARPE-19 細胞における Fn14 が functional かどうかみるために TWEAK 刺激後の MAPK のリン酸化についてフローサイトメトリーにて検討した。TWEAK を添加して 15 分後にはリン酸化 MAPK の発現を認められた。(図 1)

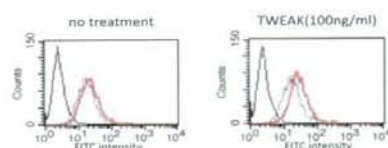


図1 PE 細胞における MAPK のリン酸化

TWEAK 刺激によるケモカイン・サイトカインの産生を見るために antibody array を用いて解析で PE 培養上清には MCP-I・IL-8・TIMP-1・TIMP-2・IL-6・b-FGF・EGF の発現が確認された。TWEAK (100ng/ml)を添加後、IL-8 と MCP-I の発現の増強が認められた。IL-8 は大幅な、MCP-I は軽度の増加を認めた。そこで、これらの変化について ELISA にて定量的な解析をおこなった。IL-8 と MCP-I は TWEAK を添加することにより産生が高まり、Fn14 の阻害抗体にてその産生抑制が観察された。また、IL-8 の発現は TGF- β のみ添加では変化がないが、TWEAK と TGF- β を添加すると TWEAK のみの刺激と比較して産生が有意な増強した。MCP-I についても TGF- β によって TWEAK の効果の増強が観察された。(図 2)

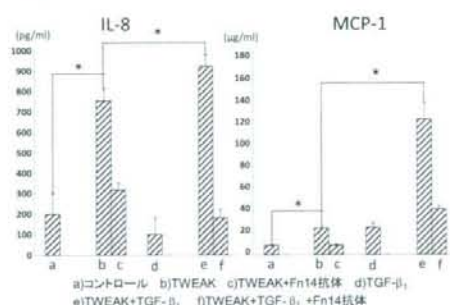


図2 TGF β による TWEAK の発現増強効果

TWEAK 添加後の網膜色素上皮細胞の移動能の変化を in vitro wound assay を用いて検討した。TWEAK 添加 24・48 時間後はコントロールと比較して wound の大きさが小さくなっており MAPK の選択的阻害薬である PD98059(30mM)を添加すると TWEAK の移動能亢進効果が完全に抑制された。なお、

TWEAK の添加で細胞の増殖能には変化はなかった。(図 3)



図3 網膜色素上皮細胞 In vitro wound assay

D. 考察

今回の培養細胞を用いた実験で、網膜色素上皮細胞には Fn14 が発現しており、その発現は VEGF・FGF・TGF- β の影響を受けていない可能性が示された。Fn14 を介する TWEAK の刺激は網膜色素上皮細胞からの IL-8・MCP-I 産生を誘導し、TGF- β は TWEAK による IL-8・MCP-I の産生を増強することが示された。Fn14 を介する TWEAK の刺激は MAPK を活性化し、移動能を亢進させることが観察された。

E. 結論

AMD においては、drusen に含有される免疫物質によって局所へ遊走・活性化 (IFN- γ による) された単球が、TWEAK や TGF- β を産生し色素上皮細胞よりの MCP-I 産生を増強し、さらに単球の浸潤を助長することなどにより血管新生の発生などの病態に関与していることが示唆された。網膜色素変性などの慢性的に過剰な視細胞のアポトーシスが起る状態での TWEAK の役割について今後検討を進めたい。

F. 健康危険情報

該当するものなし。

G. 研究発表

- Usui Y, et al : Functional Expression of B7H1 on retinal pigment epithelial cells Exp Eye Res 86:13-18,2008
- Iino Y, et al: A novel mutation (967-970+2)del AAAGGT in the choroideremia gene found in a Japanese family and related clinical findings. Jpn J Ophthalmol52 : 289-287,2008
- 村上 晶:臨床ゲノム研究 成果と課題、眼科診療における遺伝学の役割、期待される眼科遺伝子診療。医学の歩み 225 : 981-984,2008
- 村上 晶:網膜色素変性の白内障手術。眼科診療のコツと落とし穴① 手術・前眼部、中山書店、東京 114 : 2008
- 村上 晶:遺伝性視神経疾患の診断 眼科診療のコツと落とし穴③ 検査・診断 中山書店、東京 197 : 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

I. 参考文献

- Chicheportich Y et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induced apoptosis. J Biol Chem 272, 32401-10, 1997
- Lynch CN. TWEAK induces angiogenesis and proliferation of endothelial cells. J Biol

Chem:274:8455-9, 1999

2. Ebihara N, et al. Distinct Functions
between Toll-Like Receptors 3 and 9 in
Retinal Pigment Epithelial
Cells. Ophthalmic Res 39:55-163, 2007

18. 黄斑部における局所 PhNR の記録と上下側および鼻耳側の非対称

栗本幸英、近藤峰生、坂井隆夫、子安俊行、宮田健太郎、上野真治、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 Photopic negative response (PhNR)は錐体 ERG の b 波に続く緩やかな陰性成分であり、この PhNR には神経節細胞およびその軸索の活動電位が関与していることが知られている。今回我々は局所から PhNR を記録する装置を試作し、また黄斑部の上下側および鼻耳側に PhNR の非対称があるかどうかをサルで調べた。その結果、PhNR は下方より上方で大きく、耳側より鼻側で大きいことがわかり、過去の神経節細胞の解剖学的結果によく一致していた。

A. 研究目的

PhNR は錐体 ERG の b 波に続く緩やかな陰性成分であり、この PhNR には神経節細胞およびその軸索の活動電位が関与していることが知られている。これまで PhNR は主に全視野刺激で記録されてきた。そこで今回我々は局所から PhNR を記録する装置を試作し、また黄斑部の上下側および鼻耳側に PhNR の非対称があるかどうかをサルで調べた。

B. 研究方法

コーワ社製局所 ERG 装置を改造し、眼底を直接観察しながら黄斑部 PhNR を記録した。刺激は直径 15 度の赤色スポットを用い、背景には青色を用いた (図 1)。まずサルは黄斑の直径 15 度の領域をレーザー光凝固してその部位を刺激して、反応が局所である条件を定めた。次にその条件下で刺激の強度と長さを変化させて PhNR の振幅を計測した。また 15 度の半円刺激を用いて黄斑部の上下および鼻耳側の PhNR を記録した。最後に硝子体内にテトロドトキシン (TTX) を注入して神経節細胞の活動電位を遮断した

状態で再び局所 PhNR を記録した。



図 1 局所 PhNR 記録装置

C. 研究結果

刺激が強い程、また刺激が長い程大きな局所 PhNR が記録されることがわかった。サルの硝子体内に TTX を注入すると、この黄斑部局所 PhNR の振幅は著しく減弱した。また PhNR は下方より上方で大きく、耳側より鼻側で大きいことがわかった (図 2)。この非対称は TTX 注射によって完全に消失した。

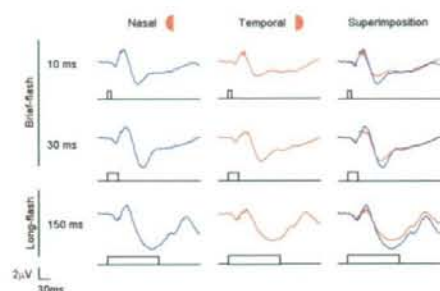


図2 黄斑部局所 PhNR の鼻-耳側の比較

D. 考察

人の黄斑部の神経節細胞の細胞密度は、下側より上側の方が高く、耳側より鼻側の方が高いことが報告されている。今回の研究結果は、解剖学的な神経節細胞の分布と相関していた。

E. 結論

眼底を観察しながら青色背景と赤色刺激で PhNR を記録することに成功した。PhNR の上下間および鼻耳側間の非対称の結果は、過去の神経節細胞の解剖学的結果によく一致していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo M, Kurimoto Y, Sakai T, Koyasu T, Miyata K, Ueno S, Terasaki H. Recording Focal Macular Photopic Negative Response (PhNR) from Monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:3544-3550.
- 2) Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, Sakai T,

Machida S, Terasaki H. Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys. Exp Eye Res. 2009;88:92-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. J Comp Neurol. 1990;300:5-25.
- 2) Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: Reduction by experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:1124-1136.

19. 黄斑円孔のない近視性黄斑分離症の手術成績

中静裕之、島田宏之、服部隆幸、森隆三郎、水谷吉宏、湯澤美都子
(日本大)

研究要旨 近視性中心窩分離症は、眼軸延長に伴う後部ぶどう腫形成、硝子体・内境界膜・網膜血管牽引などが複合的に関与している病態である。治療には、硝子体手術が行われているが、その治療成績報告は多くなく症例の蓄積が必要である。光干渉断層計所見から近視性中心窩分離症と診断され 29 眼（剝離型：14 眼、分離型：15 眼）に硝子体手術を行った。平均矯正視力は術前 0.25、術後 6 か月視力 0.36、術後最終時 0.39（平均観察期間 19.7 か月）と術後に有意に視力改善した。しかし、術後に黄斑円孔形成を 7 眼に生じ、術後視力不良の要因となった。黄斑円孔のない近視性中心窩分離症において剝離型、分離型とも硝子体手術は有用であった。さらなる視力予後の向上には、術後黄斑円孔形成を防ぐことが重要であり、硝子体タンポナーデ物質、術後体位を含めた術式の再検討も必要と考えた。

A. 研究目的

黄斑円孔のない近視性中心窩分離症の手術成績を検討すること。

B. 研究方法

対象は 2003 年 12 月から 2008 年 6 月に硝子体手術を行った黄斑円孔のない近視性中心窩分離症 29 例 29 眼（男性 5 例、女性 24 例）、平均年齢は 37～82 歳（平均 64.8 ± 9.1 歳）、術後観察期間は 6～60 か月（平均 19.7 ± 14.4 か月）である。黄斑円孔、脈絡膜新生血管合併例は除外した。強度近視定義は 8.0D 以上あるいは眼軸 26mm 以上とした。基本的な手術適応は視力低下や変視症悪化の自覚があり、視力 0.5 以下とした。

方法は光干渉断層計（OCT）1000 あるいは 3000 の水平断、垂直断から黄斑部所見を中心窩の視細胞が網膜色素上皮から剝離している剝離型と視細胞は網膜色素上皮に接している分離型に分類した。

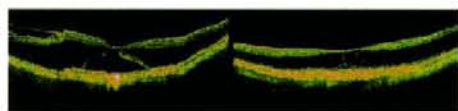


図 1 剝離型（図の左）と分離型（図の右）

術式は白内障手術併用 18 眼、眼内レンズ（IOL）二次挿入併用 1 眼、IOL 眼 9 眼、水晶体温存したものが 1 眼であった。硝子体手術は内境界膜（ILM）剝離を 19 眼で併用した。硝子体置換には空気を 19 眼、SF6 ガスを 5 眼、C3F8 ガスを 4 眼、シリコーンオイルを 1 眼に使用した。術後 1 日のうつ伏せを 21 眼に行った。

統計学的処理には logMAR 視力を用い、結果は小数視力に換算し記載した。Mann-Whitney-U 検定、Wilcoxon 検定、Fisher の直接法を用い、統計学的に 5%未満を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

手術には十分なインフォームドコンセントを得て行った。

C. 研究結果

全体では平均矯正視力は術前 0.25、術後 6 か月 0.36($p=0.02$)、術後最終時には 0.39($p=0.01$)であり、術後有意な視力向上を得た。中心窩形態毎の結果を表 1 に示す。観察期間、年齢、眼軸長、屈折、術前視力、術後 6 か月および最終視力で両群に有意差はなかった。剥離型では、最終視力で術前と比べ有意な視力向上を認めた。分離型では術後 6 か月、最終とも術前と比べ有意な視力向上を認めた。

中心窩形態	剥離型	分離型	P 値
眼数	14	15	
観察期間(月)	16.1	23.1	0.08
年齢(歳)	67.2	62.6	0.13
眼軸長(mm)	30.0	28.8	0.09
屈折(D)	-16.0	-15.1	0.38
平均小數視力:術前	0.20	0.30	0.23
術後6M	0.30	0.42	0.33
術後最終	0.34	0.45	0.29

* Wilcoxon 検定, Mann-Whitney U 検定

表 1 結果：中心窩形態

術後の中心窩形態は黄斑円孔形成なしに完全に中心窩分離の消失した 20 眼と僅かに分離が残存している 2 眼を合わせた黄斑円孔(一)群 22 眼と黄斑円孔形成を生じた黄斑円孔(+)群 7 眼の 2 群に分類できた。黄斑円孔(+)群は術後 6 か月、術後最終視力とも黄斑円孔(一)群と比較し有意に視力不良であった。黄斑円孔形成した 1 眼は黄斑円孔網膜剥離へ進行した。黄斑円孔(一)群、黄斑円孔(+)群との間に眼軸、ILM 剥離の有無、うつ伏せの有無、ガスやシリコンオイルなど長期タンポナーデ物質使用の有無に差はなかった(表 2)。

黄斑円孔形成	円孔(一) n=22	円孔(+) n=7	P 値
平均小數視力:術後6M	0.44	0.19	0.01
術後最終	0.49	0.21	0.01
眼軸	29.7	28.2	0.11
ILM剥離有無	14	5	>.999
うつ伏せ	15	6	0.64
GAS・SO	7	3	0.67

上段: Mann-Whitney U 検定, 下段: Fisher の正確法

表 2 結果：術後黄斑円孔形成の有無

D. 考察

過去の報告¹⁾では、ILM 剥離せずに術後黄斑円孔形成なく良好な経過を得た報告もある一方、ILM 剥離を併用しても平均すると約 11%に黄斑円孔を生じている^{2,4)}。術後に黄斑円孔を形成しないことが視力向上につながる事が今回の検討で明らかになったが、どのような症例で黄斑円孔を生じるのかは不明である。

今回、術後黄斑円孔形成が 24%と高率であった。その理由として OCT の水平断、垂直断のみしか測定しておらず、小さな裂隙が見逃されている可能性が否定できない。Ikuno らは黄斑円孔を伴う中心窩分離症で円孔閉鎖が得られない場合は、術後に円孔は大きくなることを報告しており⁵⁾、小さな裂隙が術前に存在すれば術後に黄斑円孔へと拡大する可能性は十分に考えられる。

Hirakata らは硝子体タンポナーデが後部ぶどう腫内で網膜下液を押し上げることで脆弱な中心窩に黄斑円孔を生じる可能性を指摘している³⁾。また、2 眼でタンポナーデなしで分離症が治癒したとしている。今回の検討でもうつ伏せなしで治癒しており、術後のタンポナーデ物質の種類や術後体位について再考する余地があると考えた。

E. 結論

黄斑円孔のない近視性中心窩分離症において、分離型、剝離型とも硝子体手術は有用であった。さらなる視力予後向上には、術後黄斑円孔形成を防ぐことが重要であり、硝子体タンポナーデ物質、術後体位など術式の再考も含めた再検討が必要と考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1) Kwok AKH et al: Vitrectomy and gas tamponade without internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. Br J Ophthalmol 89, 1180-1183, 2005.

2) Ikuno Y et al: Foveal anatomical status and surgical results in vitrectomy for myopic foveoschisis. Jpn J Ophthalmol 52,

269-276, 2008.

3) Hirakata A et al: Vitrectomy for myopic posterior retinoschisis or foveal detachment. Jpn J Ophthalmol 50, 53-61, 2006.

4) Kobayashi H et al: Vitreous surgery for highly myopic eyes with foveal detachment and retinoschisis. Ophthalmology 110, 1702-1707, 2003.

5) Ikuno Y et al: Vitrectomy for macular holes associated with myopic foveoschisis. Am J Ophthalmol 141, 774-776, 2006.

20. 近視性血管新生黄斑症における眼底自発蛍光変化

沢 美喜、五味 文、辻川元一、生野恭司、坂口裕和、田野保雄

(大阪大)

研究要旨 強度近視に伴う血管新生黄斑症における周囲網脈絡膜萎縮について、眼底自発蛍光 (FAF) の変化をもとに検討した。対象は、脈絡膜新生血管 (CNV) 発症から1年以上経過し、複数回の FAF 撮影が可能であった24例27眼 (男性8例、女性16例、年齢36-80歳、平均61歳)。CNV周囲における FAF の特徴・発症からの期間、FAF の変化について検討した。初回 FAF の特徴から4つのパターン分類をおこない、眼数ならびにCNV発症からの平均罹病期間は、I: 低蛍光と周囲過蛍光 (2眼、17ヶ月)、II: 低蛍光内の小さな分葉状の自発蛍光欠損と周囲過蛍光 (11眼、35ヶ月)、III: 大きな分葉状の自発蛍光欠損と周囲過蛍光 (4眼、59ヶ月)、IV: 大きな分葉状の自発蛍光欠損 (10眼、107ヶ月) であった。平均11ヶ月 (4~24ヶ月) の経過観察中、13眼 (48%) において FAF 変化がみられた。パターンIの2眼ともIIに進行し、分葉状の自発蛍光欠損の拡大が、パターンIIの9眼、パターンIIIの2眼において観察された。近視性血管新生黄斑症における周囲 FAF はパターン分類を通して緩徐に進行することが分かった。

A. 研究目的

眼底自発蛍光 (Fundus autofluorescence, FAF) では、非侵襲的に網膜色素上皮細胞 (RPE) の機能評価をおこなうことができる¹⁾。近視性血管新生黄斑症例における周囲網脈絡膜萎縮について FAF 所見の特徴・変化について検討する。

B. 研究方法

対象は脈絡膜新生血管 (CNV) 発症から1年以上経過し、複数回の FAF 撮影が可能であった24例27眼 (男性8例、女性16例、年齢36-80歳、平均61歳) であった。Bevacizumab 硝子体内投与を施行された場合は除外した。走査型レーザー検眼鏡 488nm を用いて FAF を撮影し、CNV 周囲における FAF の特徴、発症からの期間、FAF の変化について検討した。(倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントをおこない、患者の同意を得た上で FAF 撮影をおこなった。

C. 研究結果

全例において FAF 異常所見が観察された。初回 FAF 所見の特徴において、境界不明瞭な低蛍光、周囲過蛍光、境界明瞭な FAF 欠損の3つの所見が観察された。これらの異常所見から、4つのパターン分類が可能であった。パターン、眼数ならびに CNV 発症からの平均罹病期間は、I: 低蛍光と周囲過蛍光 (2眼、17ヶ月)、II: 低蛍光内の小さな分葉状の自発蛍光欠損と周囲過蛍光 (11眼、35ヶ月)、III: 大きな分葉状の自発蛍光欠損と周囲過蛍光 (4眼、59ヶ月)、IV: 大きな分葉状の自発蛍光欠損 (10眼、107ヶ月) であった。

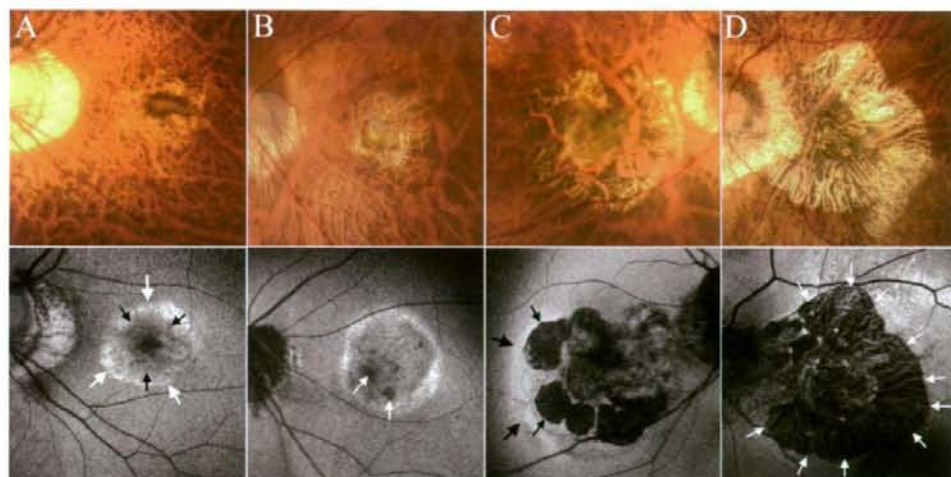


図1 パターン分類。A：パターンⅠ、B：Ⅱ、C：Ⅲ、D：Ⅳ

6眼においてフルオレセイン蛍光眼底造影（FFA）と比較をおこなったところ、FAF所見での低蛍光は、FFAでは80%の症例でwindow defect、20%では正常蛍光として観察された。FAFの周囲過蛍光は、FFAにおいて低蛍光・正常蛍光・過蛍光が混在し、統一された所見はなかった。一方、FAF欠損は、FFAでの脈絡膜充盈欠損が全例において観察された。

平均11ヶ月（4～24ヶ月）の経過観察中、13眼（48%）においてFAF変化がみられた。パターン別では、Ⅰ：2眼（100%）、Ⅱ：9眼（82%）、Ⅲ：2眼（50%）であり、パターン4の10眼においてはFAF変化がみられなかった。Ⅰの2眼ともⅡに進行した。分葉状の自発蛍光欠損の拡大が、パターンⅡの9眼、Ⅲの2眼において観察された。CNVの再発がみられた1眼でのみ周囲過蛍光の拡大がみられたものの、内側の低蛍光範囲が拡大するにつれ、周囲過蛍光は縮小する傾向がみられた。

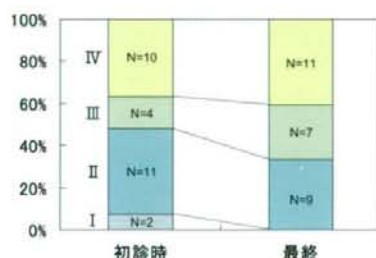


図2 初診時と最終観察時におけるパターン別の眼数

D. 考察

全例においてFAF異常所見がみられたものの、罹病期間によって異常所見のパターンが異なっていた。早期にはCNV周囲に低蛍光がみられるものの、経過が長くなるにつれてFAF欠損が主体の異常所見が観察された。FAF所見の解釈として、低蛍光はFFAでのwindow defectと相関していることから、RPE障害あるいは萎縮を示唆していると考えられた。周囲過蛍光は、CNVの再発

がみられた1眼のみで拡大していたため、滲出性変化と関連していると考えられた²⁾。FAF欠損は、FFAで脈絡膜充盈欠損と一致していたことから、RPE萎縮・脈絡膜毛細血管板(CC)の欠損を示していると考えられた。低蛍光ならび周囲過蛍光は、経過とともにFAF欠損に置換される傾向がみられた。FAF異常所見の変化を通じて、CNV周囲萎縮の進行過程として、発症早期にCNV周囲にRPE萎縮が生じる。経過とともに、CNV周囲に小さなRPE・CCの欠損(FAF欠損)を生じ、これらの変化は、RPE萎縮、すなわち、FAF所見での低蛍光領域内に生じ、容易に拡大する傾向がみられた。FAF欠損はCNV周囲に隣接して生じることから、線維化したCNVの周囲組織の牽引によって生じると推察された³⁾。すなわち、FAF変化をモニターすることによって、将来生じうる網脈絡膜萎縮を推測できうと考えられた⁴⁾。

E. 結論

近視性血管新生黄斑症における周囲FAFはパターン分類を通して緩徐に進行することが分かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sawa M, et al. Abnormal fundus autofluorescence patterns in myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 92:1236-1240, 2008

2. 学会発表

沢 美喜他：近視性血管新生黄斑症におけ

る眼底自発蛍光変化。第62回日本臨床眼科学会総会，専門別研究会 東京都，2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- Holz FG, Bellman C, Staudt S, et al. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1051-6.
- von Ruckmann A, Fitzke FW, Fan J, et al. Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:780-6.
- Sawa M, Ober MD, Freund KB, Spaide RF. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 2006; 113:814-20.e1-2.
- Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 874-8.

21. 中心性漿液性網脈絡膜症例における インドシアニングリーン蛍光眼底造影上の点状過蛍光

辻川明孝、尾島優美子、佐々原学、中西秀雄、林寿子、中川聡子、後藤謙元、
岩間大輔、山城健児、田村寛、大音壮太郎、大谷篤史、吉村長久
(京都大)

研究要旨 50歳未満の中心性漿液性網脈絡膜症(CSC)症例 39例 41眼(男性 38例 40眼、女性 1例 1眼)とその傍眼 37眼のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影(IA)を検討した。活動期 CSC では脈絡膜の流入遅延は 39眼中 34眼(87%)、血管拡張は 41眼中 35眼(85%)、透過性亢進は 41眼中 29眼(71%)で認められた。傍眼では血管拡張は 37眼中 23眼(62%)、透過性亢進は 37眼中 18眼(49%)に認められた。造影中後期に点状過蛍光は 41眼中 38眼(93%)、傍眼 37眼中 29眼(78%)で認められた。過蛍光点は血管アーケード内に見られることが多いが、アーケード外に確認できることもあった。また、多くの症例では多数の過蛍光点が集簇しており、25眼(61%)では脈絡膜透過性亢進領域と一致していた。IA 後期に見られる斑状の透過性亢進領域はこれらの点状過蛍光から生じ、時間とともに拡大している像が観察された。CSC 症例の脈絡膜循環異常の一つに IA 中後期に見られる点状過蛍光があり、脈絡膜透過性亢進の原因となっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

中心性漿液性網脈絡膜症(CSC)では、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影(IA)を行うと流入遅延、中大血管の拡張、透過性亢進などの脈絡膜循環異常がほとんどの症例で検出されると報告されている。今回、CSC 症例の IA 中後期に見られる点状過蛍光について検討することを目的とした。

B. 研究方法

2005年1月から2008年5月までに当科外来を受診した50歳未満のCSC症例39例41眼(男性38例40眼、女性1例1眼)とその傍眼37眼である。年齢は29から49歳(平均 40.8 ± 4.5 歳)、視力は0.2から1.5(中央

値1.2)であった。41眼中、急性CSCは19眼、慢性CSCは3眼、再発性CSCは19眼であった。

(倫理面への配慮)

本研究はレトロスペクティブな研究である。また、行われている造影検査、光干渉断層計検査は臨床上、黄斑疾患に対する検査として一般的に行われている検査であり、倫理上問題はないと考えられる。

C. 研究結果

活動期CSCでは脈絡膜の流入遅延は39眼中34眼(87%)、血管拡張は41眼中35眼(85%)、透過性亢進は41眼中29眼(71%)

で認められた。傍眼では血管拡張は 37 眼中 23 眼(62%)、透過性亢進は 37 眼中 18 眼(49%)に認められた。造影中後期に点状過蛍光は 41 眼中 38 眼(93%)、傍眼 37 眼中 29 眼(78%)で認められた。過蛍光点は血管アーケード内に見られることが多いが、アーケード外に確認できることもあった。また、孤立性のこともあるが、多くの症例では多数の過蛍光点が集簇しており、これらの点状過蛍光は脈絡膜内層に位置しているように見えた。25 眼(61%)では脈絡膜透過性亢進領域と一致していた。IA 後期に見られる斑状の透過性亢進領域はこれらの点状過蛍光から生じ、時間とともに拡大している像が観察された。過蛍光点に一致して眼底にはドルーゼン様の点状病変が 21 眼(51%)で認められた。フルオレセイン蛍光眼底造影での漏出点は 17 眼(41%)では IA での過蛍光点が集簇した領域に見られた。光干渉計検査では、点状過蛍光に一致して小さな網膜色素上皮の隆起を検出することもあるが、多くは検出できなかった。

D. 考察

CSC 症例の IA 中後期には点状過蛍光が多く、多くの症例で確認された。これらの点状病変の透過性が亢進することにより、脈絡膜内層・Bruch 膜内の圧力が増加し、その結果、網膜色素上皮のバリアーが破綻することにより漿液性網膜剥離の生じるという可能性が推測された。

E. 結論

CSC 症例の脈絡膜循環異常の一つに IA 中後期に見られる点状過蛍光があり、脈絡膜透過性亢進の原因となっている可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Iida T et al : Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. Retina 19:508-512, 1999.
2. Piccolino FC et al : Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. Retina 14:231-242, 1994.
3. Menchini U et al : Indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. ICG angiography in CSC. Int Ophthalmol 21:57-69, 1997.