

IVA の平均回数は、投与 3 か月後までは 1.29 回(1 回 52 眼(74.3%)、2 回 16 眼(22.9%)、3 回 2 眼(2.9%)、投与 6 か月後までは 1.82 回(1 回 25 眼(44.6%)、2 回 21 眼(37.5%)、3 回 7 眼(12.5%)、4 回 2 眼(3.6%)、6 回 1 眼(1.8%))であった。IVA 後の黄斑部のドライ化率は、全例では投与 1 か月後は 75.3%(73 眼中 55 眼)と高値であったが、投与 3 か月後には 50.7%(67 眼中 34 眼)、投与 6 か月後には 40.0%(50 眼中 20 眼)と低下した。病型別では、PCV の再発例が I 型 CNV を伴う典型 AMD の再発例と比較して、より早期からドライ化率の低下を認め、PCV の耐性例における投与 6 か月後のドライ化率は 25%(4 眼中 1 眼)と特に低値であった(図 3)。

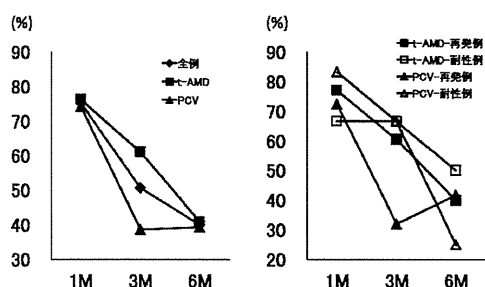


図 3 IVA 後の黄斑部ドライ化率

初回 IVA から 6 か月後まで経過観察できた 49 眼について視力の推移を検討したところ、初回 IVA 直前の平均 logMAR 視力は 0.351 であったが、投与 6 か月後には 0.320 と改善傾向にあった($P=0.06$)(図 4)。

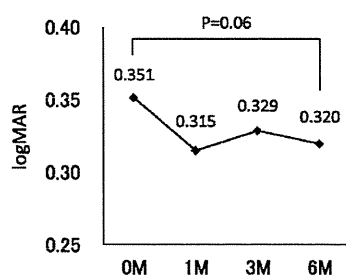


図 4 IVA 後の平均視力(logMAR)の推移

IVA 後の視力変化(logMAR 視力 0.3 以上の変化を有意とする)は、投与 6 か月後において改善 2 眼(4.1%)、不変 45 眼(91.8%)、悪化 2 眼(4.1%)であった。

今回の経過観察中に IVA に伴う局所および全身の有害事象はみられなかった。

D. 考察

今回の検討では、IVR で再発や耐性を示す AMD 症例に対して IVA を行うと網膜色素上皮病巣の平坦化を認め、6 か月後まで視力は維持された。アフリベルセプトがラニビズマブと比較して、VEGF に対する結合親和性が高く、胎盤成長因子や VEGF-B といった血管新生や炎症反応に関与する因子も抑制すること、分子量が高く眼内滞留時間が長いことが理由として考えられる。

IVA の平均回数は 6 か月後の時点で 1.8 回であり、約 6 割の症例において滲出の再燃による追加投与が必要となり、毎月投与を行った症例もあった。また、IVA 後の黄斑部のドライ化率は投与 1 か月後では 75%であったが、投与 3 か月後には 50%まで低下した。これらの結果は強力な作用を持つアフリベルセプトであっても治療抵抗性を示す症例が存在することを示しており、比較的大きい I 型 CNV や PCV の異常血管網を有し、慢性的に CME を伴った症例においてその傾向がみられた。また、PCV 症例が I 型 CNV を伴う典型 AMD 症例と比較して、IVA 後の黄斑部のドライ化率の低下が早い傾向にあった。病巣部の網膜色素上皮障害の進行や異常血管網の成熟化が原因として考えられる。このような症例でドライを維持するためには、アフリベルセプトの計画的投与が必要である可能性が高い。

E. 結論

IVRで再発や耐性を示すAMD症例に対して、単回IVAはSRDなどの滲出抑制に加え、網膜色素上皮下病巣の平坦化をきたしやすく、IVAへスイッチすることで視機能の改善効果が期待できる。しかしアフリベルセプトに対して治療抵抗性を示す症例が存在することから、さらに多数例において、長期間にわたり滲出抑制が可能な投与方法についての検討が必要である。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. 大中誠之、他：加齢黄斑変性のラニビズマブ療法再発・耐性例に対するアフリベルセプトのスイッチ効果. 第30回日本眼循環学会、東京、2013.
2. 大中誠之、他：滲出型加齢黄斑変性の網膜色素上皮下病巣に対するアフリベルセプト単回投与の効果. 第67回日本臨床眼科学会、横浜、2013.
3. Ohnaka M, et al: Switch effects of aflibercept in the cases of recurrence or tolerance to ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. The 8th Asia Pacific Vitreo-retina Society Congress (APVRS), Nagoya, Japan, 2013.

22. 加齢黄斑変性の黄斑外部の脈絡膜厚および前駆病変所見

野村陽子、小畑 亮、柳 靖雄

(東京大)

研究要旨 滲出型典型加齢黄斑変性(tAMD)とポリープ状脈絡膜血管症(PCV)において、黄斑部外の脈絡膜厚および眼底自発蛍光所見を含む眼底所見を検討した。中心窩脈絡膜厚は PCV 眼では $290\ \mu\text{m}$ であり、tAMD 眼の $215\ \mu\text{m}$ に比して厚く($p=0.016$)、PCV 眼は耳側においても正常眼に比して脈絡膜が厚かった。tAMD と PCV をあわせた解析において、滲出型加齢黄斑変性(AMD)の眼では中間周辺部に眼底前駆病変、異常眼底自発蛍光ともに対照群と比較して多く認めた。インドシアニングリーン造影検査にて中心窩周囲に脈絡膜透過性亢進所見を認める症例は広範囲に脈絡膜が厚く、かつ周辺部に眼底前駆病変および異常眼底自発蛍光を認める頻度が高かった。AMD の中には、広範な脈絡膜異常と眼底周辺部異常を伴い、病態が黄斑部に局限していない症例があり、脈絡膜透過性亢進を伴わない AMD とは異なる病態が関与している可能性がある。

A. 研究目的

従来、AMD は黄斑部に局限した病態と考えられてきたが、近年、AMD において周辺部異常の頻度が多いことが報告されている¹。しかし、日本人 AMD の周辺部異常の報告はない。また、AMD の脈絡膜厚については中心窩下では tAMD で薄く、PCV で厚いとする報告がある²⁻⁴ が、黄斑部外の報告はない。このため、日本人 AMD の周辺部異常の頻度および黄斑部外の脈絡膜厚について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2013 年5月から 2013 年7月に東大病院黄斑外来を受診した症例(tAMD 眼 24 眼、PCV 眼 28 眼、コントロール眼 27 眼、片眼性 tAMD の僚眼 18 眼、PCV の僚眼 22 眼)を対象とした。超広角走査レーザー検眼鏡(Optos, トプコン)

を用いて眼底前駆病変(ドルーゼン、色素上皮異常)、自発蛍光異常所見の有無を検討した。Swept-source 光干渉断層計(SS-OCT, DRI OCT-1, トプコン)を用いて上下左右視した状態で撮影し、中心窩から上下耳鼻側にそれぞれ3乳頭径、4.5 乳頭径離れた部位での脈絡膜厚を測定した。インドシアニンググリーン造影検査(ICGA)を行っている症例で、黄斑部周辺の脈絡膜透過性亢進所見の有無を確認し、眼底前駆病変、自発蛍光異常所見との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

東大倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

AMD 眼では中間周辺部において前駆病変を認める頻度が 69%であり、コントロールの 37%と比較して有意に高かった($p=0.02$)。また、同様

に中間周辺部において自発蛍光異常所見を認める頻度は AMD 眼で 63%であり、コントロールの 33%に比較して有意に高かった($p=0.046$)。前駆病変の中ではドルーゼンが、自発蛍光異常所見の中では nummular increased FAF がコントロールに比して AMD 眼で多かった。前駆病変の頻度、自発蛍光異常所見の頻度は tAMD と PCV では granular increased FAF のみ PCV 眼でより多かったが、その他は違いがなかった。PCV 眼は中心窩と下方で tAMD 眼と比較して脈絡膜が厚く、耳側でコントロールと比較して脈絡膜が厚かった。ICGA で黄斑部周囲の脈絡膜透過性亢進所見を認める症例は、上方を除く、中心窩、下方、耳側、鼻側で脈絡膜透過性亢進を認めない症例に比較して脈絡膜が有意に厚かった。多変量解析の結果、脈絡膜透過性亢進所見を認める症例は前駆病変、自発蛍光異常所見ともに認める頻度が高く、オッズ比はそれぞれ、5.3 ($p=0.033$)、5.6($p=0.012$)であった。

D. 考察

PCV 眼は中心窩のみならず、下方や耳側でも脈絡膜が厚いことが示された。また、AMD 眼において黄斑部周囲に脈絡膜透過性亢進所見を認める症例では広範に脈絡膜が厚く、周辺部の前駆病変や自発蛍光異常所見を認める頻度が高かった。

E. 結論

AMD の中には、脈絡膜透過性亢進を特徴とし広範な脈絡膜異常と眼底周辺部異常を伴い、病態が黄斑部に限局していないと考えられる症例があり、脈絡膜透過性亢進を伴わない症例とは異なる病態が関与している可能性がある。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. Nomura Y, et al: Widespread thickened choroid in polypoidal choroidal vasculopathy. Asia Pacific Vitreo-Retina Society (APVRS), Nagoya, 2013.

H. 参考文献

1. Tan, et al: Peripheral auto fluorescence and clinical findings in beovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2013.
2. Chung, et al: Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2011.
3. Koizumi, et al: Suvfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011.
4. Jirarattanasopa, et al: choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. IOVS, 2012.

23. ヒスタミン H4 受容体をターゲットとした

脈絡膜新生血管抑制の検討

兼子裕規¹⁾、叶 福相¹⁾、伊島 亮¹⁾、加地 秀¹⁾、加藤省一²⁾、
長屋匡俊¹⁾、樋口暁子¹⁾、寺崎浩子¹⁾

(¹⁾名古屋大、²⁾名古屋大・病理部)

研究要旨 ヒスタミン H4 受容体(HRH4)が人間の脈絡膜新生血管(CNV)に発現していることを確認し、マウスの実験的 CNV(laser-CNV)にも発現することを確認した。*Hrh4*^{-/-}マウスの実験的 CNV と、HRH4 拮抗薬 JNJ777120 を投与された眼球の laser-CNV は対象群に比較して有意に減少したことから、HRH4 をターゲットとした CNV に対する治療の可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒスタミン H4 受容体(HRH4)が脈絡膜新生血管(CNV)に発現していることを確認し、HRH4 を標的とした治療が脈絡膜新生血管を抑制するか検討した。

B. 研究方法

加齢黄斑変性(AMD)患者から摘出した CNV を用いて、抗 HRH4 抗体で免疫染色を行った。野生型マウス・*Hrh4*^{-/-}マウスにレーザー照射し、眼底に CNV を作成した。その組織から、HRH4 の発現を確認した。また野生型マウス・*Hrh4*^{-/-}マウスのレーザー CNV の体積を比較した。選択的 HRH4 拮抗薬である JNJ777120 を硝子体内に投与し、レーザー CNV の体積が変化するか検討した。

(倫理面への配慮)

AMD 患者からの手術時組織採取と臨床研究への利用は、事前に名古屋大学病院倫理委員会の承認を得ており、患者からのインフォームド・コンセントを得た後に行われた。

C. 研究結果

抗 HRH4 陽性細胞は、AMD 患者の CNV から確認されたが、他疾患から採取された網膜下組織では確認されなかった。マウスでは、野生型マウスのレーザー CNV 後にはのみ HRH4 の発現が確認された。また、*Hrh4*^{-/-}マウスの CNV 体積は、野生型マウスのそれにくらべて 24% 減少していた。同様に、JNJ777120 を投与した眼球の CNV 体積は、対象群のそれに比べて 43% 減少していた。

D. 考察

今回の研究で、HRH4 が CNV に発現していることを初めて確認した。また抗 HRH4 治療が CNV を抑制した、今後、HRH4 を発現する細胞が血管内皮で発現しているのか、CNV の周囲に集積するマクロファージなどの炎症系細胞に集積するのか確認する必要がある。また、現在最も CNV と関与すると考えられる血管内皮増殖因子(VEGF)との関係も分析する必要があると考えられた。

E. 結論

HRH4は CNV に選択的に発現しており、マウスにおいてHRH4を標的とした治療はCNVを抑制する効果があることが示された。

24. 近視性中心窩分離症に対する硝子体手術後の

網膜光干渉断層計像と視力との関連

生野恭司、藤本聡子、城友香理、浅井智子、佐柳香織、西田幸二
(大阪大)

研究要旨 強度近視眼における中心窩網膜分離症の硝子体手術後網膜画像所見と視力の関連を検討した。対象は、2007年から3年間に、当院で近視性中心窩分離症に対して硝子体手術を施行した16例16眼。光干渉断層計を用いて、黄斑部網膜厚や関連する因子を検討した。平均年齢66.4歳、全例女性であった。平均術前網膜厚は $468.7\mu\text{m}$ で、術前の年齢、屈折値、眼圧、および視力とは相関がなかった。平均網膜厚は術後12か月で、 $207.6\mu\text{m}$ ($P<0.0001$)で、術前より有意に減少した。術前術後の網膜厚差は術前因子と相関しなかった。術後1年の最終視力と有意な相関を示したものは術前視力($P<0.0001$)と術後3か月網膜厚($P<0.05$)、術後1年の視細胞内節外接合部および外境界膜線の連続性の有無($P<0.01$)であった。中心窩分離症への硝子体手術後の視力予後は、術前視力、術後網膜厚および光干渉断層計所見に依存する。

A. 研究目的

強度近視眼における中心窩網膜分離症(以下近視性中心窩分離症)は硝子体手術による治療が一般的となっているが、その予後については、予測が難しく、手術適応を決める際の障害となっている。一方、光干渉断層計を始め、網膜画像診断機器の進歩は目覚ましい。今回我々は、光干渉断層計による網膜像と視力回復の関連について検討した。

B. 研究方法

対象は、2007年～2010年に近視性中心窩分離症に対して硝子体手術を施行した16眼(16人)について後ろ向き研究を行った。3次元光干渉断層計を用いて、中心窩網膜が剥離した中心窩剥離型、中心窩の外網状層と内顆粒層に嚢胞様スペースが生じる網膜分離型の2

群に大別し、黄斑部1mm径における網膜厚や関連する因子につき検討した。3ポート23ないし25ゲージ硝子体手術を施行し、11眼に対し白内障手術を併施した。

C. 研究結果

病型の内訳は、中心窩剥離型9眼で網膜分離型7眼であった。平均年齢は 66.4 ± 8.8 歳、全例女性であった。有水晶体眼の術前平均屈折値は -12.6 ± 3.4 ジオプトリ、平均眼圧 14.4 ± 3.5 mmHg、眼軸長 29.7 ± 1.4 mmであった。また術前の水晶体の状態は、有水晶体10眼・偽水晶体眼6眼で、平均術前視力(logMAR値) 0.54 ± 0.39 であった。平均術前網膜厚は $468.7\pm 139.3\mu\text{m}$ であり、術前の年齢、屈折値、眼圧、および視力とは相関がなかった。平均網膜厚は術後3か月 233.4

± 71.7 μm ($P < 0.0001$)、術後 6 か月 204.4 ± 67.7 μm ($P < 0.0001$)、術後 12 か月 207.6 ± 48.3 μm ($P < 0.0001$)で、経時的に減少し、すべて術前と比べ有意であった。術前術後の網膜厚差は術前因子と関連しなかった。

術後 1 年の最終視力と有意な相関を示したものは術前視力($P < 0.0001$)と術後 3 か月網膜厚($P = 0.0282$)、術後 3 か月から術後 1 年の網膜厚差($P = 0.0106$)、および術後 1 年の視細胞内節外節接合部ならびに外境界膜の有無($P = 0.0072$)であった。最終視力は、術前因子や術後 1 年の視力改善幅とは存在しなかった。

D. 考察

硝子体手術により、網膜が徐々に復位し、その形態が回復する。また、術前状態から近視性中心窩分離症の予後を推測するのは困難だが、術後所見は視力の回復を反映する。視細胞内節外節接合部や外境界膜の所見は視細胞機能を反映するとされており、視細胞の回復が視力向上に必須であると思われる。

E. 結論

近視性中心窩分離症の硝子体手術後の視力予後は、術前視力、術後網膜厚および視細胞内節外節接合部ならびに外境界膜の有無に依存する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto S, Ikuno Y, Nishida K: Postoperative optical coherence tomographic appearance and relation to visual acuity after vitrectomy for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 156: 968-973, 2013.

2. Gao X, Ikuno Y, Fujimoto S, Nishida K: Risk factors for development of full-thickness macular holes after pars plana vitrectomy for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 155: 1021-1027, 2013.

2. 学会発表

1. Usui S, Ikuno Y, Asai T, Jo Y, Kikawa T, Akiba M, Nishida K: Peripapillary tilting and central visual field loss in early normal tension glaucoma using high-penetration optical coherence tomography. 2013 American Academy Annual Meeting, Nov 18, New Orleans.

25. 健常若年成人における 64 分割網膜厚と眼軸長

および身長との関係

山下高明、田中 実、喜井裕哉、中尾久美子、坂本泰二
(鹿児島大)

研究要旨 Spectralis OCT の Posterior pole asymmetry (PPA) scan は、後極 24 度の範囲を 8×8 の 64 区画(1区画は 3 度角)に分けて網膜厚を測定することができる。そこで、後極のどの領域の網膜厚が、眼軸長および身長と相関があるかを、PPA scan を用いて健常若年成人 64 眼で検討した。対象者の平均年齢は 26 歳、平均眼軸長は 25.0 mm、平均身長は 167.2 cm であった。中心から耳側にかけての 8 区画では身長が高くなるほど網膜が厚くなる傾向があったが($R = 0.26$ to 0.37 , $P < 0.05$)、眼軸長とは有意な相関を認めなかった。対照的に、中心 4 区画以外のほとんどの区画では、眼軸長が長くなるほど網膜が薄くなる傾向があったが($R = -0.25$ ~ -0.56 , $P < 0.05$)、身長とは有意な相関を認めなかった。これらの結果から、黄斑中心以外の網膜は眼軸長伸長により薄くなり、黄斑中心から耳側にかけては身長が高くなるほど網膜が厚い可能性がある。

A. 研究目的

成長期に眼軸長が伸びるが、その際に網膜厚も薄くなることが予想される。また、同じく成長によって伸びる身長とも関連する可能性がある。従来は、身長や体重と眼軸長を厳密に比較することが困難であったが、光干渉断層系(OCT)の発達により、それが可能になった。その結果、網膜厚と近視の関連、およびそれによる予後判定が重要なテーマとなってきた。しかしながら、従 OCT による 9 区画分画では、報告により結果が異なっていた。その大きな原因が、網膜の区画による変動であった。最近開発された Spectralis OCT の Posterior pole asymmetry (PPA) scan は、後極の網膜を 64 区画(1区画は 3 度角)に分けて網膜厚を測定することができる。そこでこの方法を用いることで、網膜区画による変化と、眼軸長、屈折の

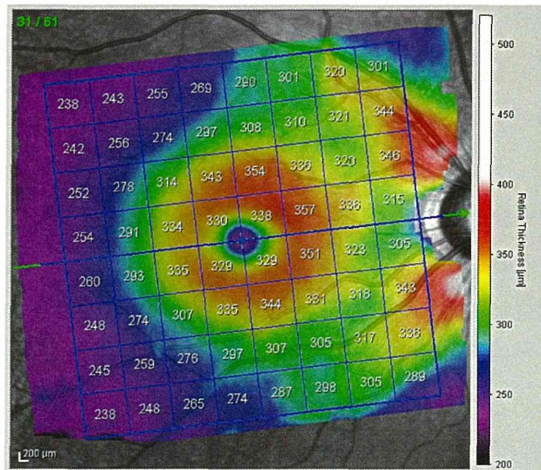
関係を調べることが本研究の目的である。

B. 研究方法

72 眼(72 人)の正常ボランティアの眼について研究した。2011 年 2 月から 2012 年 2 月までに検査を行った。視力、眼圧、眼底の通常検査を行い、眼疾患のあるものを除外した。眼圧は非接触型眼圧計 (CT-80, Topcon, Tokyo, Japan)、眼軸長は AL-2000 (TOMEY, Japan)、屈折は Topcon KR8800 を使用した。網膜厚は Spectralis の posterior pole asymmetrical (PPA) scans により測定した。本プログラムを用いて 64 区画の網膜厚を測定した(図1)。統計学的解析は SPSS statistics 21 for Windows (SPSS Inc., IBM, Somers, New York, USA)を用いて行った。眼軸長、体重、身長、

屈折の関係は linear regression analyses を行った。64 区画の網膜厚と慎重などの解析は Pearson coefficients of correlation を用いた。それぞれの因子の関係は、部分相関を用いて解析した。

図1 64 分画網膜厚の分布



(倫理面への配慮)

全ての計画、検査、解析はヘルシンキ宣言に従って行った。参加者全員からインフォームドコンセントを書面で取得した。研究計画は鹿児島大学病院倫理委員会の承認のもとに行われた。実験内容を公的登録機関the University Hospital Medical Network (UMIN)-clinical trials registry (CTR)に登録した。登録タイトルは、 “Morphological analysis of the optic disc and the retinal nerve fiber in myopic eyes” and the registration number was UMIN000007154. 詳細は以下に公表している。

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007154&language=J>.

C. 研究結果

屈折と眼軸長は、有意に負の相関を示した($R = -0.79, P < 0.001$)。身長とBMIは眼軸長と有意な相関はなかった。体重と眼軸長は有意に正の相関を示した($R = 0.26, P = 0.038$)。黄斑4区画は眼軸長と有意な相関はなかった。その他の54区画は有意な負の相関を示した($R = -0.25$ to $-0.56, P < 0.05$)。一方、黄斑外側の8区画は有意に正の相関を示した($R = 0.26$ to $0.37, P < 0.05$, 図2)。

図2 眼軸長と相関する区画

A	B
-0.28	0.17
-0.39	0.13
-0.43	-0.01
-0.47	-0.01
-0.44	0.04
-0.36	0.29
-0.39	0.02
-0.48	0.17
-0.42	0.10
-0.45	0.01
-0.51	-0.02
-0.56	0.03
-0.53	0.02
-0.51	-0.09
-0.39	-0.19
-0.35	-0.09
-0.41	0.21
-0.41	0.16
-0.39	0.14
-0.36	0.20
-0.33	0.14
-0.38	0.07
-0.34	-0.01
-0.27	0.24
-0.01	0.23
-0.06	0.27
-0.35	0.32
-0.32	0.21
-0.05	0.06
0.01	0.27
-0.07	0.30
-0.38	0.37
-0.44	0.18
-0.14	0.17
-0.31	0.27
-0.32	0.25
-0.28	0.26
0.01	0.37
-0.07	0.18
-0.38	0.01
-0.44	0.17
-0.39	0.16
-0.36	0.16
-0.34	0.06
-0.41	-0.07
-0.43	-0.06
-0.34	-0.11
-0.25	0.10
-0.10	0.09
-0.09	0.08
-0.37	0.05
-0.37	-0.04
-0.28	-0.08
-0.18	-0.05
-0.38	-0.01
-0.29	0.10
-0.33	0.09
-0.26	0.12
-0.19	0.17
-0.23	0.10
-0.21	0.12
-0.42	0.17
-0.49	0.10

D. 考察

今回の結果で、黄斑部の網膜厚は身長や眼軸長の増加に伴い厚くなるが、それ以外の部は眼軸長が延びるにしたがって薄くなることがわかった。従来の研究ではここまで細かな分画についての解析が行われなかったために、報告により矛盾があったものと思われる。

一般にどの臓器についても、身長が高いほど組織のサイズは大きくなるので、黄斑部の網膜厚が身長と正の相関があることは不思議ではない。一方、眼軸長が長くなるに従って、網膜厚が薄くなることも、網膜が引き延ばされる作用を考えると納得できる。

どうして黄斑部のみがその作用を受けないかという点は非常に興味深い。視覚に最も重要な黄斑機能を守るメカニズムが存在する事は、極めて合目的的である。今後、これらの点を解明することは、近視などによる変性疾患のメカ

ニズムを解明するためには重要である。

E. 結論

眼底を64区画に分けて、網膜厚を測定解析した所、黄斑中心以外の網膜は眼軸長伸長により薄くなり、黄斑中心から耳側にかけては身長が高くなるほど網膜が厚い可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita T, Tanaka M, Kii Y, Nakao K, Sakamoto T: Association between retinal thickness of 64 sectors in posterior pole determined by optical coherence tomography and axial length and body height. Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 7478-7482, 2013.

2. 学会発表

1. Yamashita T, Tanaka M, Kii Y, Nakao K, Sakamoto T: Association between retinal thickness of 64 sectors in posterior pole determined by optical coherence tomography and axial length and body height. Annual Meeting of ARVO, Seattle, USA, May 5, 2013.

26. 紋理状眼底の定量解析および脈絡膜厚との関係

芳原直也、山下高明、田中 実、喜井裕哉、中尾久美子、坂本泰二
(鹿児島大)

研究要旨 近視性の眼底変化には様々なものがあるが、その中で紋理眼底(tessellated fundus)はよく見られる現象の一つである。そこで今回、若年正常者の眼底の紋理状変化を定量化した。デジタルカラー眼底写真を利用して眼底の色調を定量化し、紋理眼底の度合いとして tessellated fundus index(TFI)と定義した。そして、TFI が実際の眼底写真の見た目の紋理状変化を反映しているかについて調査した。さらに、TFI と脈絡膜厚、眼軸長との相関を調査した。

A. 研究目的

我が国の若年世代は、極めて近視が多い集団であるが、世界的に近視人口が増大しており、その病態解明は極めて重要なテーマとなつつある。今後、加速度的に発展する生体計測機器による診断精度向上には、この病態解明は必須である。今回、若年正常者の眼底の紋理状変化を定量化し、実際の見た目の紋理状変化を反映しているかについて検討した。さらに、定量化した TFI と脈絡膜厚、眼軸長との相関関係を検討した。

B. 研究方法

対象は平成 22 年 11 月から平成 24 年 2 月に本研究(当院倫理委員会承認を得た前向き研究)に同意した若年健常者 109 人の右眼のうち、除外基準に該当した 9 眼を除く正常 100 眼である。それぞれのデジタルカラー眼底写真を、①紋理状変化のない群、②紋理状変化が弱い群、③紋理状変化が強い群の 3 群に分類した。また、眼底写真を利用して黄斑部と視神経乳頭間の眼底の色調を定量化し、紋理眼底の度合いとして Tessellated Fundus Index(TFI)と定義した。

具体的には、レッド-グリーン-ブルー(R-G-B)の明度の平均値を image J で算出し(図 1)、以下の 3 つの式を算出した。

- TFI 1 = (R-G)/R
- TFI 2 = R/(R+G+B)
- TFI 3 = (R-G)/(R+G+B)

一方で、超音波 A モードで眼軸長を測定、Spectralis OCT を用いて、中心窩下脈絡膜厚と黄斑から鼻側に 750 μ m 離れた部位の脈絡膜厚を測定した。

それぞれの TFI が見た目の紋理状変化を反映しているかを調査した。さらに、TFI と脈絡膜厚および眼軸長の相関を調査した。

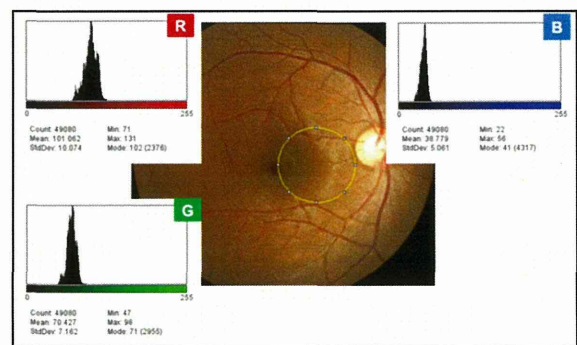


図 1. imageJ による眼底写真の定量解析

C. 研究結果

平均年齢は 25.8 ± 3.9 歳、平均眼軸長は 25.3 ± 1.4 mm であった。

算出した TFI と見た目の紋理状変化が関連しているかを Kruskal-Wallis 検定で検討したところ、いずれの TFI でも 3 群間に有意な差を認めた。 $(p < 0.05)$ また Steel-Dwass 検定の結果、各 2 群間でも TFI 2 の紋理状変化のない群、弱い群との間を除き、いずれの TFI でもすべて有意差を認め、特に TFI 3 において、最も P 値が小さい結果となった。(図 2)

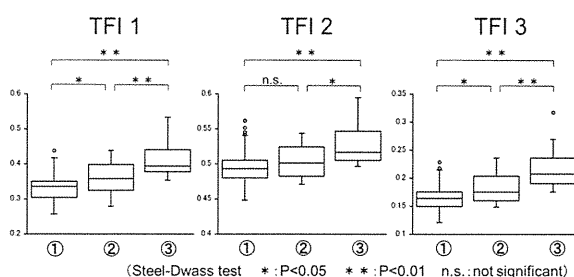


図 2. TFI と見た目の紋理状変化の関係

TFI 1 と鼻側の脈絡膜厚との相関を除き、いずれの TFI も中心窩下脈絡膜厚、鼻側の脈絡膜厚と有意な相関関係があった ($R = -0.20 \sim -0.24, p < 0.05$ 図 3)。一方、いずれの TFI も眼軸長とは有意な相関を認めなかった。

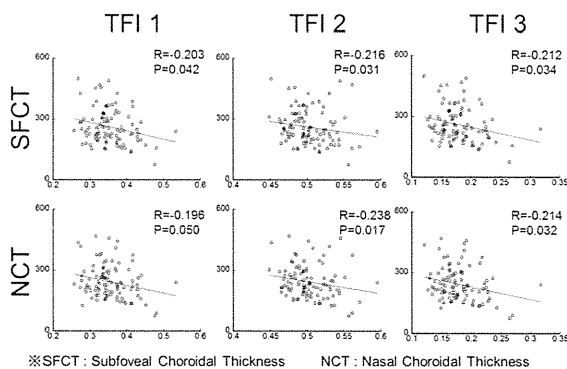


図 3. TFI と脈絡膜厚との相関

D. 考察

若年正常眼において紋理状変化を定量解析することができ、見た目の紋理状変化を反映できた。3つの数式うち、TFI 3 が最も紋理状変化を数値化するのに適していると考えられた。一方、TFI は脈絡膜厚とは相関があったにも関わらず、眼軸長とは相関を認めなかった。紋理状変化は脈絡膜厚と関連が強いが、若年の健常眼では眼軸長との相関が出にくい可能性が考えられる。

E. 結論

眼底の紋理状変化を TFI により定量化でき、TFI 3 が最も紋理状変化の定量化に適していた。若年の健常眼において、脈絡膜厚が薄くなるにつれて紋理状変化は増加していた。

H. 参考文献

1. Neelam K, et al: Quantitative analysis of myopic chorioretinal degeneration using a novel computer software program. Int Ophthalmol 32, 203-209, 2012.
2. Huang WH, et al: Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. Am J Ophthalmol 146, 102-110, 2008.

27. ほ乳類中枢神経系の疾患、加齢モデルにおける、

ミトコンドリア軸索輸送 *in vivo* イメージング

瀧原祐史¹⁾²⁾、稲谷 大¹⁾²⁾、江藤 圭³⁾、井上俊洋²⁾、岩尾圭一郎²⁾、高村佳弘¹⁾、
坂本浩隆⁴⁾、佐藤慧太⁴⁾、坂本竜哉⁴⁾、鍋倉淳一³⁾、谷原秀信²⁾

(¹⁾福井大、²⁾熊本大、³⁾生理学研究所、⁴⁾岡山大)

研究要旨 本研究目的は緑内障モデルマウス、加齢マウスにおけるミトコンドリア軸索輸送の変化を *in vivo* イメージングで評価することである。方法として、2光子顕微鏡を用いて、網膜神経節細胞 (RGC) のミトコンドリア軸索輸送をタイムラプスで撮影した。緑内障モデルとして、上強膜静脈をレーザー照射し眼圧を上昇させた。加齢モデルとして、23-25 ヶ月齢までの加齢マウスを用いた。結果として、生理的条件下、ミトコンドリア軸索輸送を *in vivo* で観察できた。対照群のミトコンドリア輸送数は、軸索 100 μm あたり 10.2 ± 0.6 個であったが、レーザー後 3 日目では 6.8 ± 0.7 個へ減少した ($P < 0.0001$)。一方、middle-aged、old マウスにおいて、ミトコンドリア輸送数は減少していなかったが、ミトコンドリアが軸索内を輸送される時間 (adult: 36.5 ± 1.4 秒; middle-aged: 25.6 ± 0.9 秒; old: 22.8 ± 1.1 秒、 $P < 0.0001$)、距離 (adult: $7.6 \pm 0.4 \mu\text{m}$; middle-aged: $5.0 \pm 0.2 \mu\text{m}$; old: $4.0 \pm 0.2 \mu\text{m}$ 、 $P < 0.0001$) は減少していた。結論として、緑内障モデルマウスの眼圧上昇早期、RGC 細胞死前に、ミトコンドリアの軸索輸送数が減少していた。一方、23-25 ヶ月齢までの加齢により、輸送時間、距離が減少していた。これらのミトコンドリア軸索輸送の加齢性変化が、加齢による緑内障の発症率増加に寄与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

現在の緑内障診療の問題点は緑内障性視神経症の進行の個人差が大きく、進行予測が困難であることである。緑内障性視神経症の本質は眼圧ストレスによる篩状板での RGC 軸索の絞扼が軸索輸送障害を生じ細胞死を引き起こすことである。そこで我々は軸索輸送ライブイメージングにより各患者の RGC 軸索障害を細胞死前に検出できる可能性に着目した。我々は、*in vivo* における RGC 軸索輸送イメージングを実現するため、軸索輸送される最大の細胞小器官であり、緑内障性視神経症への

関与が報告されている、ミトコンドリアに注目した。これまで、多くの研究でミトコンドリア軸索輸送は神経細胞の生存に不可欠であることが示されてきた。しかし、それらの研究の多くは *in vitro* 神経細胞か、*in vivo* ショウジョウバエ神経細胞を用いた研究であった。ほ乳類ではマウスの末梢神経の *in vivo* イメージングが報告されている。つまり、これまでほ乳類中枢神経系におけるミトコンドリア軸索輸送 *in vivo* イメージングに成功した例はなかった。本研究目的は、緑内障モデルマウスと加齢マウスにおける、RGC のミトコンドリア軸索輸送変化を *in vivo* イ

イメージングで評価し、ミトコンドリア軸索輸送と緑内障、加齢の関係を明らかにすることである。

B. 研究方法

本研究において、マウスに 2 光子顕微鏡を用いて、全身麻酔下、RGC のミトコンドリア軸索輸送をタイムラプス法で動画撮影した。緑内障モデルとして、マウスの上強膜静脈をレーザー照射し眼圧を上昇させた。加齢マウスとして、middle-aged(12-13 ヶ月齢)、old(23-25 ヶ月齢)マウスを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究において、動物実験を行うため、熊本、福井大学動物実験委員会に申請し、承認された動物実験計画書に基づいて実験をおこなった。トランスジェニックマウスの飼育維持など、遺伝子組み換え実験を含む研究をおこなうため、カルタヘナ法に従い、熊本、福井大学遺伝子組換え実験安全委員会に申請し、承認された遺伝子組換え実験計画書に基づき実験をおこなった。

C. 研究結果

全身麻酔下、2 光子顕微鏡を用いることにより、in vivo で共通の方向へ伸長する、個々の RGC 軸索を、網膜各層とともにイメージングできた。次に RGC 軸索を in vivo イメージングした結果、血流が保たれていた生理的条件下で、RGC 軸索内ミトコンドリアの、高頻度な順行性、逆行性輸送を検出した。

緑内障モデルとして、レーザー後 2 日間、眼圧が 30mmHg 台後半まで上昇、術 1 から 2 週間後ではほぼ正常眼圧に戻るレーザー誘発高眼圧症モデルを作成した。高眼圧による軸索障害を評価した結果、対照群と比べて、レーザ

ー後 3 日目では軸索本数の有意な減少はなかったが、レーザー 14 日後では有意に減少していた。高眼圧による細胞死を評価した結果、対照群と比べて、レーザー後 3 日目では Brn3 陽性細胞の有意な減少はなかったが、レーザー 14 日後では有意に減少していた。この緑内障モデルにおいて、in vivo イメージングしたところ、生理的条件下、活動的にミトコンドリアが輸送されている軸索がある一方、軸索輸送が低下している軸索を認めた。軸索輸送されるミトコンドリア数を解析した結果、対照群では、軸索 100 μm あたり、 10.2 ± 0.6 個であったが、レーザー後 3 日目では 6.8 ± 0.7 個へ減少した ($P < 0.0001$)。しかし、緑内障モデルマウスにおいて、輸送時間、輸送距離は減少していなかった。Middle-aged、old マウスにおいては、ミトコンドリア輸送数は減少していなかったが、ミトコンドリアが軸索内を輸送される時間 (adult: 36.5 ± 1.4 秒; middle-aged: 25.6 ± 0.9 秒; old: 22.8 ± 1.1 秒、 $P < 0.0001$)、距離 (adult: $7.6 \pm 0.4 \mu\text{m}$; middle-aged: $5.0 \pm 0.2 \mu\text{m}$; old: $4.0 \pm 0.2 \mu\text{m}$ 、 $P < 0.0001$) は減少していた。

D. 考察

本研究結果より、緑内障モデルの眼圧上昇早期と加齢マウスにおいて、ミトコンドリア軸索輸送に生じている変化が異なる可能性が示唆された。過去に、加齢マウスの脳内ミトコンドリアにおいて、電子伝達系に関わる酵素の活性低下が報告されている。本研究の加齢マウスにおける、ミトコンドリア全体の輸送時間、距離の低下に、ミトコンドリアによるエネルギー産生能低下が関与している

可能性が考えられた。一方、緑内障モデルの眼圧上昇早期には、ミトコンドリアによるエネル

ギー産生能は低下していないものの、軸索障害による、エネルギー消費の増加が生じていると考えられた。

E. 結論

本 *in vivo* イメージングにより、生理的条件下、ほ乳類中枢神経系での、非常に活動的なミトコンドリアの軸索輸送が示された。緑内障モデルマウスの眼圧上昇早期、RGC 細胞死前に、ミトコンドリアの軸索輸送数が減少していた。一方、23-25 ヶ月齢までの加齢では、ミトコンドリアの軸索輸送数は減少していなかったが、輸送時間、輸送距離は減少していた。これらのミトコンドリア軸索輸送における加齢性変化が、加齢による緑内障の発症率増加に寄与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. Takihara Y, et al: *In vivo* imaging of mitochondrial axonal transport in the diseased and aged mammalian CNS. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Seattle, 2013.
2. 瀧原祐史、他: 網膜神経節細胞軸索におけるミトコンドリア輸送 *in vivo* イメージング. 第24回日本緑内障学会、東京都、2013.

28. 視神経脊髄炎におけるヒト化抗 IL-6 受容体抗体

トシリズマブの免疫調節効果について

山村 隆¹⁾²⁾、松岡貴子¹⁾、千葉麻子¹⁾³⁾、荒浪利昌¹⁾、荒木 学²⁾、
中村雅一¹⁾、佐藤和貴郎¹⁾、三宅幸子¹⁾³⁾

(¹⁾国立精神・神経医療研究センター、

²⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター、³⁾ 順天大・免疫学)

研究要旨 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO)は主に脊髄と視神経を侵す自己免疫疾患である。これまでに我々は、抗アクアポリン 4 抗体産生能を持つプラズマブラスト (plasmablast, PB) が NMO 患者末梢血中で増加しており、PB の生存が IL-6 受容体シグナル伝達に依存することを示した。これに基づいて、ヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ (Tocilizumab, TCZ) の NMO における安全性と効果を評価する調査研究を実施している。今回、TCZ 治療が免疫不平衡を是正して NMO を改善するかについて検討を行った。TCZ 治療によって CD56^{high} NK 細胞が漸増することが確認され、TCZ による免疫不均衡が是正された可能性が推測された。

A. 研究目的

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO)は主に脊髄と視神経を侵す自己免疫疾患で、高度の視力障害・失明を見ることは稀ではない。これまでに我々は、抗アクアポリン 4 抗体産生能を持つプラズマブラスト (plasmablast, PB) が NMO 患者末梢血中で増加しており、PB の生存が IL-6 受容体シグナル伝達に依存することを示した。これに基づいて、ヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ (Tocilizumab, TCZ) の NMO における安全性と効果を評価する調査研究を開始した (SET-NMO; UMIN000005889)。これまでに、2 名の患者で TCZ 投与後に PB 減少が認められ、PB が TCZ の標的である可能性が示唆された。内因性 IL-6 は多様な免疫細胞の機能に直接的あるいは間接的に影響し、免疫平衡を崩しうる。今

回、TCZ 治療が免疫不平衡を是正して NMO を改善するかについて検討を行った。

B. 研究方法

診断基準を満たす NMO 患者、もしくは抗アクアポリン抗体陽性の NMO 関連疾患患者 5 名を対象とした。8mg/kg の TCZ を毎月一回投与し、各回投与前の血液検体を採取した。フローサイトメトリーを用いて CD56^{high} 制御性ナチュラルキラー細胞 (CD56^{high} regulatory NK cells, CD56^{high} NK = CD3⁻CD56^{high} lymphocytes)、粘膜関連インバリアント T 細胞 (mucosal-associated invariant T cells, MAIT = CD3⁺ γ δ TCR⁺ V α 7.2⁺CD161⁺ lymphocytes)、活性化制御性 T 細胞³⁾(activated regulatory T cells, activated Treg = CD3⁺CD4⁺CD45RA⁻FoxP3⁺ lymphocytes)を解

析した。

(倫理面への配慮)

臨床研究は NCNP 倫理委員会の承認を受けたプロトコールを遵守して実施し、被験者からは文書による説明と同意を得た。

C. 研究結果

5名のNMO/NMOsd患者のうち3名でTCZ治療によりCD56^{high} NKが一年間で漸増した。また、activated TregとMAIT細胞も漸増する傾向を示した。

D. 考察

TCZによるNMO再発の抑制機序としては、プラズマブラストにおけるIL-6受容体シグナル伝達の遮断によって抗アクアポリン4抗体産生を抑制する機序、Th17細胞と制御性T細胞のバランスを矯正する機序、脳内自然免疫細胞の活性化を抑制する機序などが推測される。今年度の研究によって、IL-6シグナル阻害によって制御性リンパ球数が徐々に増加することが示された。TCZの臨床的な効果発現よりも遅れるものの、長期的な経過を安定させる機序として、意味のある変化ではないかと考えられる。

E. 結論

今回の結果は、TCZによるIL-6受容体シグナル伝達の遮断により、IL-6の産生過剰によるNMOの免疫不均衡が是正された可能性を示唆する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S,

Aranami T, Yamamura T: Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology* (in press), 2014.

2. Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, Yokoyama K, Kuroiwa Y, Hattori N, Okamoto T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T: Plasmablasts as migratory IgG producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLOS One* 8(12), e83036, 2013.

2. 学会発表

1. Araki M, Matsuoka T, Aranami T, Nakamura M, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T: Clinical efficacy of anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab for the treatment of neuromyelitis optica. PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.6, 2013.

29. SD-OCT 加算枚数変更によるノイズ低減効果の検討

白澤 誠、寺崎寛人、山下高明、坂本泰二
(鹿児島大)

研究要旨 光干渉断層計(OCT)画像の画質向上のため、加算平均処理が行われている。撮影負荷を考えると、最少加算が望ましいが、その評価は行われていない。本研究では、加算平均処理によるSD-OCT画像におけるノイズの低減効果について、客観的方法を用いて解析検討した。標準偏差およびコントラストノイズ比でヒト網膜・模擬眼のノイズの定量・解析を行ったところ、20枚加算までは加算平均による画質改善が明らかであったが、それ以上の加算枚数でのノイズ低減効果は限定的であった。網膜の評価に適切な加算平均数は20枚前後と考えられた。

A. 研究目的

OCTの高速化に伴って、加算平均によりスペckルノイズを除去した高精細な網膜断層像を用いた評価が行われるようになってきているが、加算平均数が画質に及ぼす影響については報告が少ない^{1,2}。今回我々は、加算平均数変更に伴うOCT画像のノイズを定量・解析し、網膜構造描出に十分な加算平均数について検討を行った。また、OCTの画質は瞬目や眼球運動などの影響を受けるため、それらの影響を除去した実験モデルによる検討も併せて行った。

B. 研究方法

液体シリコンに酸化チタンを0-2%混入硬化させ、4層構造模擬眼を作成した。また、健常ボランティア10名の右眼を使用した。Heidelberg spectralis OCTを使用、ART=off、5、20、60、100に設定して撮影した。模擬眼は各層の中央を関心領域(ROI)に設定、ヒト網膜は中心窩から左右750umにおける硝子体腔、ONL、ELM、IS/OS、COST、RPEをROIとし、ROIの

平均信号強度(mean gray value)とその標準偏差(SD)についてImageJを用いて算出した。模擬眼は0%をbackground、それ以外の濃度をforegroundとし、ヒト網膜はONLをbackground、それ以外をforegroundとしてコントラストノイズ比(CNR)を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会の承認を受け、全ての参加者から十分なインフォームドコンセントを得たうえで検査を行った。

C. 研究結果

加算平均数の増加に伴い硝子体などともとも信号強度の低い組織ではノイズ除去により暗く描出される傾向がある事が分かった。ヒト網膜では、1枚→5枚、5枚→20枚でSDが減少、(図1)、CNRが増加(図2)する一方で、20枚→60枚、60枚→100枚加算では有意な変化を認めなかった。また、20枚と100枚で比較した場合も有意な差を認めなかった。模擬眼を用いた検討でも、結果は同様であった。

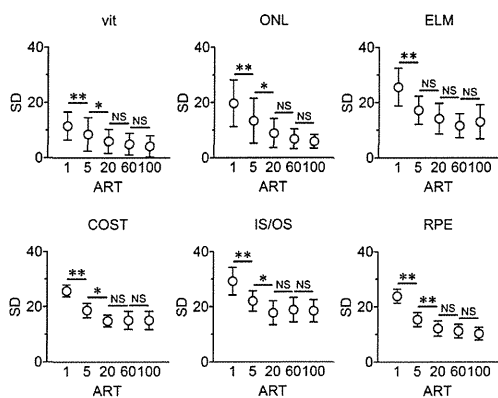


図1 ヒト網膜 SD

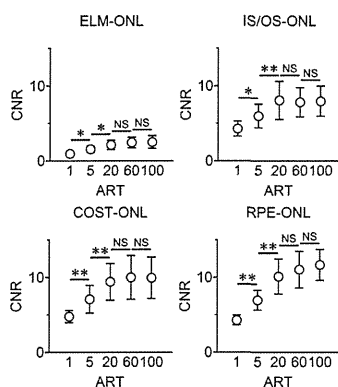


図2 ヒト網膜 CNR

以上加算してもノイズの低減効果は限定的であった。

H. 参考文献

1. Sakamoto A, et al: Spectral-domain optical coherence tomography with multiple B-scan averaging for enhanced imaging of retinal diseases. *Ophthalmology* 115, 1071-1078, 2008.
2. Pappuru RR, et al: Clinical significance of B-scan averaging with SD-OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 43, 63-68, 2012.

D. 考察

OCTの光源は800nm前後の近赤外線であり、網膜光障害を惹起する可能性が否定できないため、OCTの画質を保ちながら光源への曝露を最小限に抑える方法を検討する必要がある。今回の検討では20枚・60枚・100枚加算がノイズの定量化による評価で同等であったことから、網膜評価においては20枚程度の加算平均が望ましいと考えられる。

E. 結論

OCT加算平均によるノイズ低減効果について、ヒト網膜・模擬眼を用いて検討した。20枚加算までは明らかなノイズの改善を認めたが、20枚