

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 齋藤 理幸

学位論文題名

Quantitative investigation of choroidal circulation for retinochoroidal diseases

(網脈絡膜疾患における脈絡膜循環の定量的研究)

【背景と目的】 Laser speckle flowgraphy (LSFG) は、脈絡膜血流を非侵襲的に画像化・定量化できる装置であり、網脈絡膜血流速度を経時的にかつ定量的に評価するのに適していると考えられる。中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy: CSC) は、黄斑部に漿液性網膜剥離を生じる疾患で、病態に脈絡膜循環障害の関与が示唆されていたが、その詳細な病態は不明であった。一方、急性帯状潜在性網膜外層症 (acute zonal occult outer retinopathy: AZOOR) は、視細胞を含む網膜外層が障害される疾患であるが、その原因は不明である。本研究では、脈絡膜に病態の首座があると考えられるCSCおよび、発症原因が不明とされているAZOOR患者に対し、LSFGを用いて脈絡膜血流動態の変化を経時的に観察することで、それぞれ「非炎症性脈絡膜浮腫」と「炎症性脈絡膜循環障害」が生じることを明らかにしたので報告する。

【研究1】 CSC患者における脈絡膜循環の経時的測定

【対象と方法】 対象は急性CSC患者 20 例 21 眼。初診時・初診 3, 6 か月後に視力検査を含む眼科一般検査やLSFGを行い、LSFGにおける血流速度の相対値の指標である、mean blur rate (MBR) を各時期で求め、黄斑部MBRの変化を統計学的に比較検討した。

【結果】 全眼で初診 6 か月後には漿液性網膜剥離は消失し、視力も有意に改善した ($P_{hoc} = 0.048$)。黄斑部MBRは、初診時 (100%) と比較し、初診 3, 6 か月後でそれぞれ 92.8%, 82.3%と 3 か月後から有意に減少した ($P_{hoc} = 0.016$ and 0.0000029)。また初診時と 6 か月後におけるMBRの変化が大きいほど、初診 6 か月後の視力の改善は乏しく、両者は負の相関を示した ($\rho = -0.67$, $P = 0.00086$)。

【考察】 CSCの改善に伴って黄斑部脈絡膜血流速度は減少し、その程度は視力予後と相関していた。CSCの発症には交感神経の亢進の関与が報告され、動物実験でも家兎にアドレナリンを反復静脈注射するとCSCに類似した漿液性網膜剥離が出現する。また猫の頸部交感神経切断端を電気刺激し、脈絡膜各部位の血流を測定した動物実験では、脈絡膜血流が増加する部位と減少する部位の両方が観察され、その両方の効果が α 遮断薬の投与により減弱した。血流減少部位では脈絡膜細動脈が収縮することによって末梢の脈絡膜毛細血管板への血流が減少し、血流増加部位では側副路を介した余剰血流が流入することによって二次的な血流速度の増大が生じたと推測され、このことは交感神経 α 作用による血管収縮により二次的に脈絡膜過灌流が生じたことを示している。CSCでもこの動物モデルと同様の病態が生じていると考えられ、我々の研究結果は、交感神経亢進により脈絡膜小動脈の収縮によって二次的に生じた脈絡膜過灌流が、CSCの病態に関与することを示唆する。

【研究2】 AZOOR患者における脈絡膜循環の経時的測定

【対象と方法】対象はAZOOR患者 11 例 16 眼。9 眼でステロイド全身投与を施行し、7 眼では経過観察のみであった。視力検査を含む眼科一般検査、視野検査、LSFGを、治療開始 24 週後まで経時的に測定し、病変部におけるMBRの変化を検討した。対照群としてステロイドパルス療法を施行した甲状腺眼症 3 例 6 眼に対し同様にLSFGを測定した。

【結果】無治療群では視力に有意な変化は無かったが、ステロイド治療群では治療前に比べ 4 週後から有意に改善した($P < 0.05$)。視野検査は、無治療群では初診時と各時点の間に有意な変化は無かった($P = 0.11$)が、ステロイド治療群では治療 12, 24 週後に有意に改善した (それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$)。平均MBRは、無治療群では治療開始 24 週後に 119.3%と有意な上昇を示した($P = 0.016$)。ステロイド治療群では、MBRは治療開始 1, 4, 12, 24 週後にそれぞれ 130.4%, 122.3%, 122.7%, 123.6%となり、MBRは治療開始 1 週間後から全ての時点において初診時に比べ有意な上昇を示した (全て $P = 0.0039$)。治療開始 4 週後時点でのステロイド全身投与を行ったAZOOR群と対照群のMBR上昇率を比較すると、AZOOR群で有意に上昇していた (122.3% vs. 105.0%, $P = 0.0028$)。

【考察】AZOOR眼で病変部位のMBRが視機能の改善と共に上昇したことから、AZOORの急性期には病変部のMBRは低下すると考えられる。ステロイド治療群において、MBRの上昇が視力の改善に先行して上昇したこと、視細胞を含む網膜外層は生理的に脈絡膜毛細血管板からの酸素および栄養の拡散によって維持されていることから、本研究の結果は、AZOORでは一次的に脈絡膜循環障害が生じる結果、二次的に視細胞を含む網膜外層障害を生じさせることを示唆する。AZOORのステロイド治療群では、無治療群に比べてMBRは早期から上昇し、対照群ではステロイド投与後もMBRに有意な変化がなかったことから、ステロイド治療は、ステロイドそれ自身による影響でMBRを上昇させたのではなく、AZOORの脈絡膜血流抵抗、つまり病態そのものを改善させたと考えられる。AZOORにおける脈絡膜循環障害の原因は不明であったが、脈絡膜炎であるVogt-小柳-原田病 (原田病) では、ステロイド全身投与後黄斑部のMBRが有意に上昇することがわかっている。AZOORのMBRの変化は、原田病と同様の反応を示していたことから、AZOORでは、脈絡膜循環障害の病態に炎症性の機序の関与が示唆された。

【結論】両疾患は、これまでその病態が明らかでは無く、本研究の結果で得られた新たな知見はその病態解明に資するものと考えられる。本研究の結果から、CSCにおいては脈絡膜過灌流が、AZOORにおいては炎症性脈絡膜循環障害がその病態に関与していることが推察された。代表的な脈絡膜炎性疾患である原田病では、LSFGを行うとMBRが急性期に低下し、ステロイドにより改善することから、AZOORでは原田病と同様に脈絡膜の「炎症性パターン」を示すと考えられる。一方、CSCはステロイド投与が増悪因子であることから明らかなように炎症性機序の関与は否定的であり、交感神経亢進を原因とする脈絡膜過灌流による脈絡膜「浮腫」が生じる「非炎症性パターン」と考えられる。網脈絡膜疾患に対しLSFGを行うことは、病気の活動性を評価できるのみならず、疾患の病態解明に役立つと考えられ、今後も様々な疾患の病態解明に役立つ可能性が考えられる。