

学位授与番号：乙3086号

氏名：大熊 康弘

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成26年3月12日

学位論文名：

中心性漿液性脈絡網膜症に対する低照射エネルギー光線力学的療法の1年成績

主論文名：

One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: The outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis.

（中心性漿液性脈絡網膜症に対する低照射エネルギー光線力学的療法の1年成績。外顆粒層厚は視力予後に関連している）

学位審査委員長：教授 宇都宮一典

学位審査委員：教授 岡部正隆 教授 内田満

学 位 論 文 要 旨

論文提出者名	大熊 康弘	指導教授名 常岡 寛
<p data-bbox="236 443 478 481">主論文題名</p> <p data-bbox="236 495 1406 763">One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: The outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. (中心性漿液性脈絡網膜症に対する低照射エネルギー光線力学的療法の1年成績。外顆粒層厚は視力予後に関連している。) Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2013;251:1909-1917.</p> <p data-bbox="236 824 308 862">要旨</p> <p data-bbox="236 875 1406 1003">目的：中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy, 以下 CSC) に対する低照射エネルギー光線力学的療法 (reduced-fluence photodynamic therapy, 以下 RFPDT) の効果及び安全性を評価する。</p> <p data-bbox="236 1064 1406 1429">方法：東京慈恵会医科大学附属病院眼科において CSC に対して RFPDT を実施され、術後 12 カ月にわたって経過観察が可能であった 21 例 22 眼 (男性 20 人 女性 1 人) を対象に後ろ向きに検討を行った。術前及び術後 1,3,6,9,12 カ月における視力、光干渉断層計における網膜下液の消失、中心窩網膜厚 (central retinal thickness, 以下 CRT)、外顆粒層厚 (outer nuclear layer thickness, 以下 ONLT)、視細胞内節/外節ライン (photoreceptor inner and outer segments line, 以下 IS/OS ライン) の連続性に関して検討を行った。</p> <p data-bbox="236 1489 1406 1861">結果：視力は術後 3-12 か月の間で術前と比較して有意に改善した ($P < 0.01$)。全症例において 1 回の治療で網膜下液の消失が確認された。CRT は術後 1-12 か月の間で有意に改善した ($P < 0.01$)。ONLT は術後 1 か月で術前と比較して有意に厚くなった ($P < 0.05$)。術後 17 眼 (77.2%) で IS/OS ラインの連続性が回復した。ONLT は術後 12 か月の視力と有意に相関した ($P < 0.01$)。12 か月後の視力を目的変数とした Stepwise 重回帰分析では術前の視力と ONLT が有意な因子であった。経過観察期間内に治療に関連する全身的・眼局所的副作用は認められなかった。</p> <p data-bbox="236 1921 1406 2049">結論：CSC に対する RFPDT は安全且つ有効な治療法であると考えられた。その治療成績には OCT 所見における ONLT が重要な因子である可能性が示唆された。</p>		

論文審査の結果の要旨

大熊康弘氏の thesis は、「中心性漿液性脈絡網膜症に対する低照射エネルギー光線力学的療法の1年成績」と題され、2013年、Graefes Arch Clin Ophthalmol (IF 1.932)に掲載された同名の論文一編から構成されています。研究は眼科学講座、常岡 寛教授のご指導によるものです。以下、審査結果について、ご報告申し上げます。

中心性漿液性脈絡網膜症 (Central Serous Chorioretinopathy、以下 CSC と略します)は、中高年の男性に好発し、黄斑部に漿液性網膜剥離を生じ、視力障害をきたす疾患で、病態の主体は脈絡膜における血液循環障害であり、精神的・身体的ストレス、高血圧、ステロイド投与などを進展・増悪因子としています。し自然寛解もみられますが、中には再発例や網膜剥離から視力予後不良に至るケースもあり、その治療法の確立は、眼科領域では大きな課題となっています。本疾患に対する従来の治療は、蛍光眼底検査で確認された漏出点を対象とした局所網膜光凝固術であり、現在も広く行われています。しかし、副作用として不可逆的な中心暗点を生じる可能性があり、さらに長期的な視力予後や再発防止効果について、有効性の証明に乏しく、その効果は限定的と考えられています。

一方で近年、CSCに対して、光感受性物質、ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法の有用性に関する検討がなされるに至っています。本法は、体表面積当たり 6mg のベルテポルフィンを静注し、眼底病変部位に対して、単位面積当たり 50 J といった比較的低エネルギーのレーザー照射を行い、脈絡膜新生血管の閉塞を期待する治療法です。本治療法の正確な奏功機序は不明ですが、脈絡膜血管の透過性亢進を改善し、血液循環の再構築を誘導すると考えられています。しかし、施設間でベルテポルフィン投与量ならびにレーザー照射エネルギー量などに差異が認められ、有効性の検証には、確実な臨床研究を必要としています。

これらの点を明らかにする目的で、大熊氏は、CSC に対して本学で行われたベルテポルフィンを用いた低照射エネルギー光凝固術施行例を、後ろ向きに解析し、その治療効果と安全性を検証しました。

対象は、本学附属病院の眼科において CSC と診断された 21 症例、22 眼（男性 20 名、女性 1 名、平均年齢 54.2 歳）です。適応条件としては、20 歳以上であること、蛍光眼底検査において漏出点が、中心窩近傍もしくは瀰漫性に認められ、網膜光凝固術が困難であること、網膜剥離が中心窩に及んでいることなどとし、約 1 年間の追跡調査を実施しました。

治療は、体表面積当たり 6mg のベルテポルフィンを 10 分以上かけて静注し、15 分後に単位面積当たり 25 J とした低エネルギーのレーザー照射を、病変部にかけて行いました。また、対象を、局所漏出を示す classic タイプ（12 例、13 眼）と瀰漫性漏出を示す chronic タイプ（9 例、9 眼）に分け、病態別の治療効果を検討しました。治療効果は、少数視力表による視力値を対数変換した対数視力値、OCT でえられた網膜断層像から計測した中心窩網膜厚、外顆粒層厚の変化によって、評価しました。

視力は、治療開始後 3 ヶ月で有意に改善を示し、その効果は 1 2 ヶ月間、持続していました。視力改善効果は、classic タイプ、chronic タイプのいずれに認められ、両者間で効果に差異はありませんでした。そこで、画像的变化を検討したところ、治療後速やかに、中心窩網膜厚は低下かつ外顆粒層厚は増加し、この改善は、classic タイプでより顕著に認められました。視力改善効果に寄与する因子を多変量解析を用いて検討した結果、術前の視力がよいこと、ならびに外顆粒層厚が維持されていることが有意に関係することが判明しました。特に、外顆粒層厚と 1 2 カ月後の視力とは良好な相関があることが示されました。また、観察期間中に有害事象よって治療を中断した例は、ありませんでした。

以上の成績から、大熊氏は、ベルテポルフィンを用いた低照射エネルギー光凝固術は、CSC に対して有効な治療法であり、術前の外顆粒層厚の測定が治療効果を予測する重要な臨床的マーカーとなると結論しました。

本 thesis の公開審査は、岡部正隆教授、内田満教授を審査員とし、平成 26 年 3 月 4 日に行われました。大熊氏のプレゼンテーションの後、以下のような多数の質疑がなされました。

- ・ CSC の病態として、色素上皮細胞の透過性障害と脈絡膜における循環障害はどのように関係しているのか。classic タイプ、chronic タイプに分けた理由は、病態の違いに基づいたものか。治療効果に差異が認められなかったとしているが、その理由をどのように解釈するか。
- ・ 外顆粒層厚の菲薄化は、どのような病態生理学的意義を持ち、なぜ治療効果に関係するのか。このような関係は、本疾患に特有の現象か。
- ・ レーザー照射による色素上皮細胞への影響は、考慮しなくてよいか。
- ・ 本疾患の発症は男性に多いとされているが、性差をきたす理由は何か。治療効果には、性差はないのか。
- ・ 本研究で用いたベルテポルフィンとレーザー量は他施設との間で標準化されたものか。個々の症例に対する治療手順などのアルゴリズムは統一したか。
- ・ コントロールの設定がないが、従来治療法に比べての優位性はどうか。
- ・ 色覚異常など、本疾患における他の症候の改善は検討したか。

大熊氏は、これらの質問に対して、自らの臨床経験を交え、的確に回答しまし

た。その後、岡部教授、内田教授と慎重に審議し、本研究は後ろ向きながら、長期間を追跡しえた貴重な臨床研究であり、学位請求論文として十分に、その価値があるものとの結論に達しました。