HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Quantitative investigation of choroidal circulation for retinochoroidal diseases [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	齋藤, 理幸
Description	配架番号：2089
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11217号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56178
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Michiyuki_Saito_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　齋藤　理幸

主査　　教　授　渥美　達也
審査担当者　副査　　教　授　石田　晋
副査　　准教授　矢部　一郎
副査　　教　授　佐藤　典宏

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）

本研究で申請者は、眼底血流観察装置であるレーザースペックルフローグラフィー(LSFG)を用いて、網脈絡膜疾患における脈絡膜血流の経時的変化を検討している。

まず、申請者は中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）に関する研究を行った。CSC はストレスなどの交感神経亢進がリスクファクターであり、蛍光眼底造影検査では脈絡膜動脈攣縮や脈絡膜血管透過性が亢進し、その結果網膜剥離が生じることが知られているが、脈絡膜血管透過性亢進が生じる原因は明らかとなっていない。本研究では、CSC 患者 20 例 21 眼に対して LSFG を測定し、経時的に脈絡膜血流速度が減少することを明らかにした。このことから、申請者は交感神経亢進によって脈絡膜動脈攣縮が生じることで二次的に脈絡膜血流速度増加が生じる、つまり脈絡膜過灌流が CSC の発症機序に関与すると考察した。

次に、申請者は急性潜在性帯状網膜外層(AZOOR)に対する研究を行った。AZOOR は若年女性に好発する原因不明の網膜症である。急性の視機能低下を生じるにも関わらず、眼底に全く異常所見を生じないのが最大の特徴であり、網膜の視細胞が障害されることが明らかとなっている。しかし、視細胞が障害される原因は不明である。本研究では、AZOOR 患者 11 例 16 眼に対して、LSFG を測定し、経時的に脈絡膜血流速度が増加することを明らかにした。また、血流速度の上昇はステロイド投与群で非投与群よりも早期から有意な変化を示した。このことから、申請者は脈絡膜炎に伴う脈絡膜循環障害が AZOOR の視細胞障害の原因である可能性があると考察した。

このように、２つの網脈絡膜疾患における脈絡膜循環の対照的な変動の結果から、LSFG を用いて脈絡膜循環動態を観察することは、病態が未知な疾患に対して病態の解明に有用であることに言及した。

質疑応答では主査と副査から以下のような質問があり、申請者はおおむね適切に回答した。

1. AZOOR においてステロイド投与によって脈絡膜血流が改善することは、炎症が関与する証拠とはなりえないのではないか？また、AZOOR において、脈絡膜の炎症によって血流が減少すると

いうことが奇異に感じられる。血流が上昇するのでは？

眼科領域において、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症といった、血管閉塞性疾患においても、血管壁への白血球接着により網膜の毛細血管レベルの白血球塞栓が生じ、血流が低下することが証明されている。また、ステロイド投与や抗血管内皮増殖因子剤の投与によって、それが解除されることが動物実験でも生体内でも確認されている。つまり、網脈絡膜血管閉塞性疾患でも病態に炎症の関与が証明されている。生理学的にも、炎症の急性期には一時的に血流は増加するが、その後血小板凝集などの結果血流が低下することが知られている。さらに、Vogt-小柳-原田病や地図状脈絡膜炎などの脈絡膜炎症性疾患では、脈絡膜炎の結果脈絡膜血流が低下することがわかっており、以上から、AZOOR で炎症が生じていることに矛盾しないと考えられる。更に、AZOOR 患者では、しばしば網膜血管炎を合併することも AZOOR が脈絡膜炎症性疾患であることを裏付ける間接的な証拠であると考えられる。

2. AZOOR と他の全身の異常はあるのか？また、AZOOR の重症例と軽症例の間に、採血結果などの全身的な差異はなかったのか？

AZOOR 患者には、抗甲状腺抗体陽性の患者が多いことが報告されている。しかしながら、他の膠原病の様な全身的な異常を示す症例は、ほとんど報告されていない。我々の検討でも、重症例と軽症例の間に血液検査などで明らかな差異は認めらなかった。

3. 今回の報告の症例から読み取ると、CSC は片眼性が多いのか？

CSC は、両眼発症する症例も多くある。CSC は比較的 common disease であるため patient bias をさけるために片眼の検討を多く用いた。CSC は発症していない眼にも脈絡膜の肥厚や血管透過性亢進が生じており、subclinical には両眼性の疾患であると考えられる。

4. 今回の検討で AZOOR と CSC の両疾患を選んだ理由と仮説は何か？

まず、AZOOR および CSC が原因不明の疾患である事である。AZOOR においては、若年女性に多いことから自己免疫疾患である可能性を、近視眼に多いことから解剖学的な要因がある可能性を考えていた。このことから、AZOOR は炎症と循環障害の両方の側面がある可能性を考えていた。CSC においては、従来のインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査で脈絡膜循環障害がある可能性も考えられていたが、脈絡膜静脈の拡張所見から脈絡膜静脈からの排出障害または脈絡膜動脈からの過灌流が、その病態に関与していると考えていた。今回の検討で、この仮説を一部証明できたことは幸いである。

5. LSFG を用いた他の研究にはどのようなものがあるのか？

LSFG を用いて脈絡膜循環を測定した報告は多くなく、我々が第一人者であると考えている。他には、視神経乳頭血流を計測した報告が多く、緑内障点眼による血流上昇や、新しい波形解析機能を用いた緑内障の早期発見に関する報告がある。

6. 今後の研究計画について。

LSFG は現在、波形解析機能を用いた新しい指標の開発が進んでおり、これを用いて更に詳細な検討を CSC や AZOOR をはじめとして他の網脈絡膜疾患に対しても行っていきたいと考えている。

この論文は国際英文誌 Br J Ophthalmol. と Clin Experiment Ophthalmol. に既に２本の原著論文として掲載され、LSFG は今後の脈絡膜疾患に対する有用な検査法となることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。