



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Quantitative investigation of choroidal circulation for retinochoroidal diseases
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11217
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56179
Type	doctoral thesis
File Information	Michiyuki_Saito.pdf



学 位 論 文

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)

2 0 1 4 年 3 月

北海道大学

齋藤 理幸

学 位 論 文

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)

2 0 1 4 年 3 月

北海道大学

齋藤 理幸

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1頁
-----------------	----

I. 緒言

1.1 眼球の解剖と脈絡膜の生理的意義	2頁
1.2 脈絡膜に対する従来 of 検査法	2頁
1.3 レーザースペックルフローグラフィとは	3頁

略語表	4頁
-----	----

II. 急性中心性漿液性脈絡網膜症(acute central serous chorioretinopathy: CSC)における脈絡膜血流速度の変化

2.1 CSC とは	5頁
2.2 CSC の脈絡膜血流速度測定	6頁
2.3 CSC の改善に伴う脈絡膜血流速度の減少	8頁
2.4 CSC の病態における脈絡膜過灌流の関与	11頁

III. 急性帯状潜在性網膜外層症(acute zonal occult outer retinopathy: AZOOR)における脈絡膜血流速度の変化

3.1 AZOOR とは	13頁
3.2 AZOOR の脈絡膜血流速度測定	14頁
3.3 AZOOR の改善に伴う脈絡膜血流速度の増加	17頁
3.4 AZOOR の病態における炎症性脈絡膜循環障害の関与	21頁

IV. 総括および考按	23頁
-------------	-----

謝辞	26頁
----	-----

引用文献	27頁
------	-----

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Saito M, Saito W, Hashimoto Y, Yoshizawa C, Fujiya A, Noda K, Ishida S.

Macular choroidal blood flow velocity decreases with regression of acute central serous chorioretinopathy.

Br J Ophthalmol **97**, 775-780 (2013).

Saito M, Saito W, Hashimoto Y, Yoshizawa C, Shinmei Y, Noda K, Ishida S.

Correlation between decreased choroidal blood flow velocity and the pathogenesis of acute zonal occult outer retinopathy.

Clin Experiment Ophthalmol [Epub ahead of print] (2013).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

齋藤理幸、齋藤航、吉沢史子、森祥平、野田航介、石田晋

新しい laser speckle flowgraphy を用いた、急性帯状潜在性網膜外層症に対する脈絡膜循環の検討

第 64 回臨床眼科学会，2010 年 11 月 11 - 14 日・神戸

齋藤理幸、齋藤航、橋本勇希、石田晋

LSFG を用いた中心性漿液性網脈絡膜症の脈絡膜循環の経時的変化の検討

第 65 回臨床眼科学会，2011 年 10 月 6 - 9 日・京都

I. 緒言

1.1 眼球の解剖と脈絡膜の生理的意義

眼球は、光を受容する感覚器官であり、光が視細胞を有する網膜に達するまで、その組織は角膜・水晶体・硝子体と透光性を保つ必要がある。そのことは、副次的に他組織に比べ非侵襲的な生体検査を容易にし、眼科診断学はこの眼組織の透明性という利点を享受しながら様々な検査とともに発達してきたと言える。

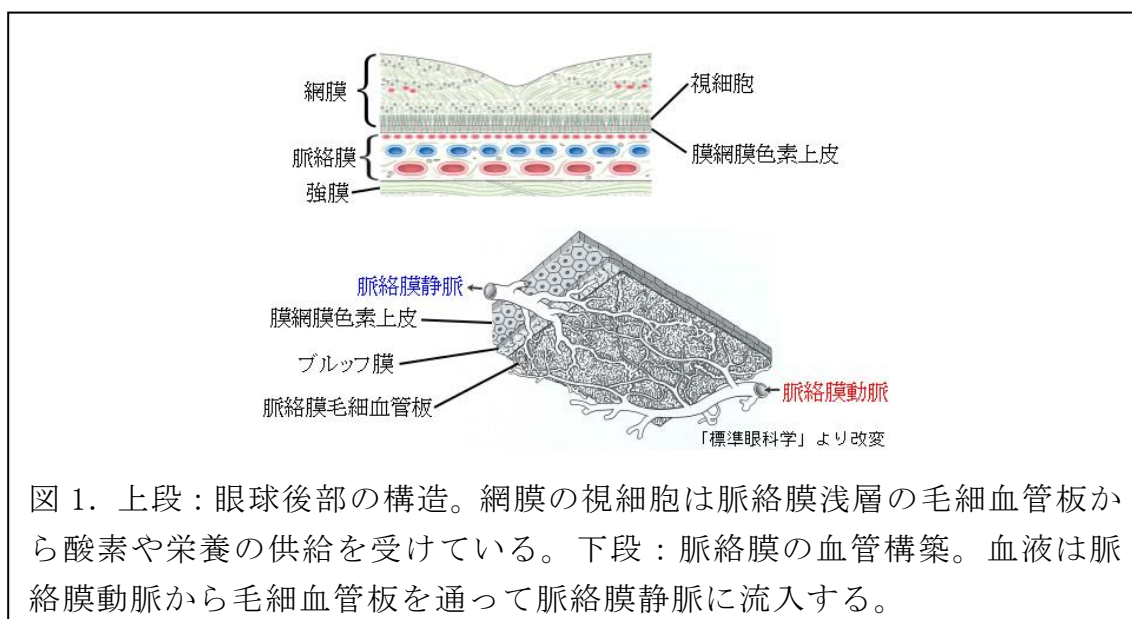


図 1. 上段：眼球後部の構造。網膜の視細胞は脈絡膜浅層の毛細血管板から酸素や栄養の供給を受けている。下段：脈絡膜の血管構築。血液は脈絡膜動脈から毛細血管板を通して脈絡膜静脈に流入する。

脈絡膜は、網膜に接しており視細胞への酸素や栄養の供給や老廃物の代謝に関わる、網膜の維持にとって重要な組織である（図 1）。また古典的には、光感受によって温度が上昇する網膜に対して、冷却機能があるラジエーターの役目を持つとも言われている。しかし、脈絡膜の内側に隣接する網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium: RPE) は、前述の透明組織とは対称的に濃い色素を有し、眼球における暗箱の役割を果たしているため、RPE よりも外側にある強膜や脈絡膜を観察することは、通常困難である。それゆえ、脈絡膜は未だに十分な知見が得られているとはいえない「アンダーグラウンド」な組織であり、このことは教科書的な網膜疾患と脈絡膜疾患の数の違いにも表れている。

1.2 脈絡膜に対する従来の検査法

脈絡膜に対する臨床検査法に、インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査 (indocyanine green angiography: ICGA) がある。眼科領域における血管造影検査は、網膜および脈絡膜血管が直視できるという利点により、組織深達度の高いX線を用いる必要はなく、蛍光色素を励起させ波長フィルターを用いて蛍光を励起光から分離させることによって行う。ICGAで用いる赤外線は励起波長 800nm・蛍光波長 830nmと比較的長波長であるため、脈絡膜まで

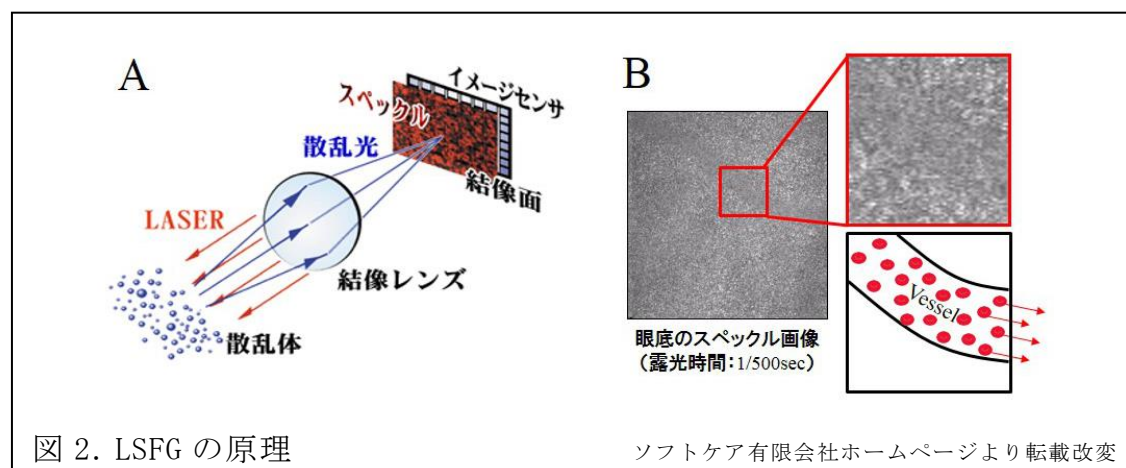
到達し、脈絡膜血管を描出することが可能である。しかしながら、脈絡膜最内層の脈絡膜毛細血管板は有窓性に富む血管であり、間質への造影剤の漏出は免れえず、脈絡膜血流そのものだけではなく血管透過性や蛍光剤の希釈度など様々な因子によって影響を受けるため、定量的な観察は困難である。また、造影剤を用いる侵襲的な検査であるため、反復して行う経時的な経過観察には適さないと考えられる。

1.3 レーザースペckルフローグラフィとは

レーザースペckルフローグラフィ(laser speckle flowgraphy: LSFG)は、近年発達した非侵襲的な眼底血流画像化装置であり、脈絡膜血流動態を画像化・定量化できる装置である。LSFGは脈絡膜深層まで到達する波長830nmの赤外光を眼底に照射し、眼底からの反射光を受けて血流を解析する(図 2A)^{1,2}。眼底からの反射光はセンサー平面上にスペckルパターンを形成するが、赤血球に動きがあるとそのスペckルパターンにぼやけが生じ、部分的に画像のコントラストが低下する(図 2B)。コントラストの二乗に反比例する値をMean blur rate (MBR)として各点を構成し、二次元画像上に眼底血流画像を再構成する。

LSFGを行うことで、網脈絡膜や視神経乳頭の任意の部位で、血流速度の相対値の指標であるMBRを得ることができる。また、視神経乳頭から黄斑部にかけて、MBRを疑似カラー化することにより、眼球中心部の網脈絡膜血流動態をカラーマップとして見ることができる。検査時間も約5秒と短く、再現性も良好であることから³、様々な疾患における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。

我々は以前、代表的な脈絡膜炎症性疾患であるVogt-小柳-原田病(原田病)において、発症時に黄斑部MBRが減少し、ステロイド全身投与後にMBRが有意に上昇したことを示し、原田病の病態に炎症性脈絡膜循環障害が生じることを報告した⁴。今回、同様に脈絡膜に病態の首座があると考えられる急性中心性漿液性脈絡網膜症(acute central serous chorioretinopathy: CSC)および、発症原因が不明とされている急性帯状潜在性網膜外層症(acute zonal occult outer retinopathy: AZOOR)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し、新しい知見を得たので報告する。



略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AZ00R	acute zonal occult outer retinopathy
CSC	acute central serous chorioretinopathy
FA	fluorescein angiography
ICGA	indocyanine green angiography
IS/OS	photoreceptor inner/outer segment junction
LSFG	laser speckle flowgraphy
MBR	mean blur rate
OCT	optical coherence tomography
OPP	ocular perfusion pressure
PSL	prednisolone
RPE	retinal pigment epithelium
SRD	serous retinal detachment
原田病	Vogt-小柳-原田病

II. CSC における脈絡膜血流速度の変化

2.1 CSC とは

CSCは、黄斑部に漿液性網膜剥離（serous retinal detachment: SRD）を生じる特発性の疾患である。急性型では中年男性に好発し、SRDは数ヶ月で自然消退することが多いが、再発することもある。CSCを発症する誘因として、交感神経の亢進⁵、精神的ストレス⁶、ステロイド投与⁷や高血圧⁶などが報告されているが、その発症原因はいまだ不明である。

CSCに対する脈絡膜の研究では、ICGAにて初期相の脈絡膜動脈の充盈遅延⁸、中期相の脈絡膜静脈の拡張⁸、後期相のびまん性脈絡膜過蛍光⁹が報告され、び慢性脈絡膜過蛍光は脈絡膜の血管透過性亢進を示すと考えられている。また、近年発達した脈絡膜の形態を描出可能な高深達光干渉断層計を用いた研究では、脈絡膜が肥厚しており¹⁰ICGAでの脈絡膜血管透過性亢進と関連している¹¹ことが報告されている。これらの結果から、CSCでは脈絡膜の血管透過性亢進が生じ、脈絡膜内静水圧が上昇することで、二次的に外血液網膜層であるRPEが破綻し^{12,13}、SRDが生じると推測されている。しかし、CSC眼に対してICGAを用いて脈絡膜循環を評価することは、定量的な評価が難しいことから限界があり、CSCで脈絡膜の血管透過性亢進が生じる機序は未だ不明である。

CSCに対して、定量的な眼血流測定装置を用いて脈絡膜循環を評価した研究はいくつかある。Tittlら¹⁴はlaser interferometry法を用いて、正常眼と比べ黄斑部脈絡膜血流速度が増加していることを、北谷ら¹⁵はlaser Doppler法を用い、僚眼と比べ黄斑部の脈絡膜血流速度が低下していることを示した。しかしながら、CSC眼に対して経時的な脈絡膜循環の変化を定量的に評価した報告は我々が調べた範囲ではない。経時的な脈絡膜循環の評価は、CSCと脈絡膜との関係において病態をより詳細に明らかにすると考えられる。

本研究で我々は、CSC患者に対してLSFGを経時的に測定し、黄斑部脈絡膜血流速度を経時的・定量的に評価し検討した。

2.2 CSC の脈絡膜血流速度測定

対象と診断

北海道大学病院眼科を受診した無治療の CSC 患者 20 例（男性 17 例、女性 3 例）21 眼における後ろ向き観察研究であり、診療録を元に調査した。平均年齢は 53.0 ± 9.2 歳（36～74 歳）、平均経過観察期間は 13.4 ± 10.4 ヶ月（6～47 ヶ月）である。

CSC の診断基準は、i) 黄斑部の SRD (図 3A)、ii) フルオレセイン蛍光眼底造影検査 (fluorescein angiography: FA) 後期相における単数または複数の噴出状蛍光漏出 (図 3B)、iii) ICGA 中期相における脈絡膜びまん性過蛍光 (図 3C) があることとした。黄斑上膜や加齢黄斑変性症などの他疾患を認めるもの、過去に治療を受けているもの、FA 上びまん性網膜色素上皮萎縮や不明瞭な漏出点を含むものは本研究の対象から除外した。経過観察中に網膜光凝固術を施行した 3 眼は治療部位が測定範囲に含まれないため本研究から除外しなかった。

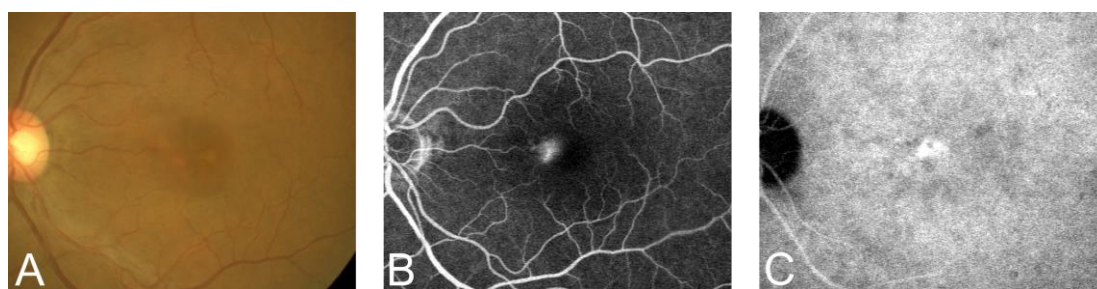


図 3. CSC の代表的所見（症例 9、59 歳女性）。A. 眼底写真。黄斑部に漿液性網膜剥離がある。B. フルオレセイン蛍光眼底造影写真。黄斑部に噴出状蛍光漏出を認める。C. インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真。脈絡膜びまん性過蛍光とフルオレセイン蛍光眼底造影写真上の蛍光漏出点に一致した局所的過蛍光を認める。

眼科学的検査

初診時に視力検査・FA・ICGA（TRC-50LX;株式会社トプコン、東京、日本または、F10 Digital Ophthalmoscope;株式会社ニデック、蒲郡、日本）・光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) (OCT Ophthalmoscope C7 または RS-3000; 株式会社ニデック、蒲郡、日本) を施行した。経過観察として初診 3, 6 ヶ月後に視力検査・OCT を行った。

LSFG 検査

LSFG-NAVI (ソフトケア有限会社、福岡、日本) を用いて測定した。検査 20

分前に 0.5%トロピカミドと 0.5%フェニレフリンを用いて散瞳し、初診および 3, 6 ヶ月後に連続 5 回測定を行った。黄斑部脈絡膜血流速度を測定するため中心窩を中心に約 1 乳頭径の大きさで円形に MBR を測定する範囲を設定し(図 4A-C、赤丸内)、さらに SRD が無い部位における脈絡膜血流を調べる目的で、4 か所の傍黄斑部(上方、鼻側、下方、耳側)により小さい円形 MBR 測定範囲を、同様の方法で設定した(図 4A-C、黄色丸内)。

各測定部位における MBR を、LSFG 解析ソフトウェア(v 3.0.47; ソフトケア有限会社、福岡、日本)を用いて算出し、平均 MBR の変化を統計学的に調べるために、初診時 MBR を 100% として変化率を用いて検討した。

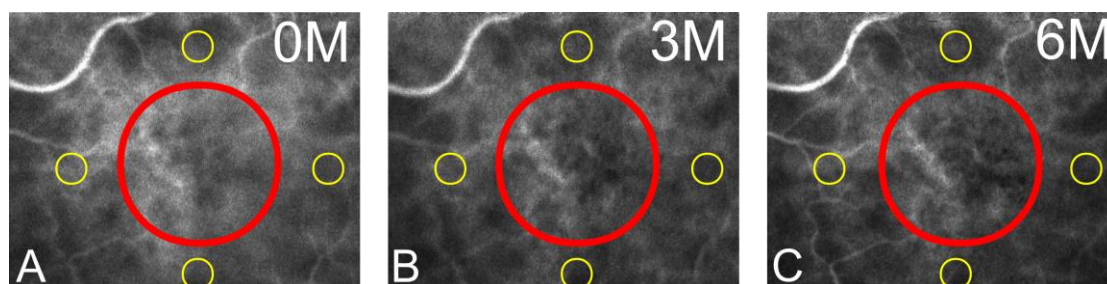


図 4. 図 3 と同症例(症例 9)における初診時(A)および初診 3 ヶ月後(B)、6 ヶ月後(C)の LSFG モノクロームマップ。経時的に輝度が減少し脈絡膜血流速度の指標である MBR が減少している。赤丸は黄斑部の測定範囲を、黄色丸は傍黄斑部の測定範囲を示す。

眼灌流圧

一定の範囲内では、正常被験者において脈絡膜血流と眼灌流圧(ocular perfusion pressure: OPP)の間には双線形関係があることが解っている¹⁶。それゆえ、本研究の対象患者において全身血流動態の変化の影響を調べるために、各時期で血圧および眼圧を測定した。平均血圧及び OPP は収縮期・拡張期血圧から以下の式に基づき計算し¹⁷、OPP の変化を統計学的に検討した。

- 平均血圧 = 拡張期血圧 + 1/3(収縮期血圧 - 拡張期血圧)
- OPP = 2/3 平均血圧 - 眼圧

統計解析

結果は全て平均±標準偏差で示した。視力は統計解析に際して対数視力に変換して用いた。対数視力・MBR 変化率・OPP を調べる目的でフリードマンテストおよびウィルコクソンの符号付検定を用いた。MBR 変化率と対数視力の関係を調べる目的でスピアマン順位相関係数を、MBR 変化率に OPP が与える影響を調べる目的で重回帰分析を用いた。全ての検討において P 値が 0.05 未満を有意と判定した。

2.3 CSC の改善に伴う脈絡膜血流速度の減少

患者背景

患者背景を表 1 にまとめる。

表 1 CSC 患者の背景

Case no.	Age	Sex	R/L	Treatment	Medical histories	Follow-up (months)
1	54	f	L	-	HT, RA, steroid	23
2	36	m	L	-	Dyslipidemia	14
3	48	m	R	-	Dyslipidemia	6
4	39	m	R	-	-	10
5	62	m	L	-	HT, asthma	47
6	51	m	R	PC	-	23
7	56	m	R	PC	-	31
8	47	m	L	-	-	21
9	59	f	L	-	-	16
10	49	m	L	-	duodenal ulcer	7
11	54	m	L	-	-	8
12	55	m	L	-	-	11
13	44	m	L	-	HBV infection	11
14	48	m	R	-	HT	8
15	59	m	R	-	-	8
16	55	m	R	-	-	7
			L	-	-	7
17	74	m	L	PC	HT, DM, colon cancer	8
18	71	m	L	-	HT	6
19	44	m	R	-	lumber spondylolysis	6
20	54	f	R	-	-	6

PC: photocoagulation, HT: hypertension, RA: rheumatoid arthritis, HBV: hepatitis B virus, DM: diabetes mellitus, NA: not applicable

視力

平均対数視力は、初診時 0.21 ± 0.21 、3 ヶ月後 0.18 ± 0.25 、6 ヶ月後 0.11 ± 0.22 で、対数視力は初診時と比べて 6 ヶ月後に有意に改善した ($P_{hoc} = 0.048$)。

OCT 所見

SRD は初診 3 ヶ月後に 13 眼 (61.9%) で、6 ヶ月以内に全眼 (100%) で消失した。

LSFG データ及び視力との関係

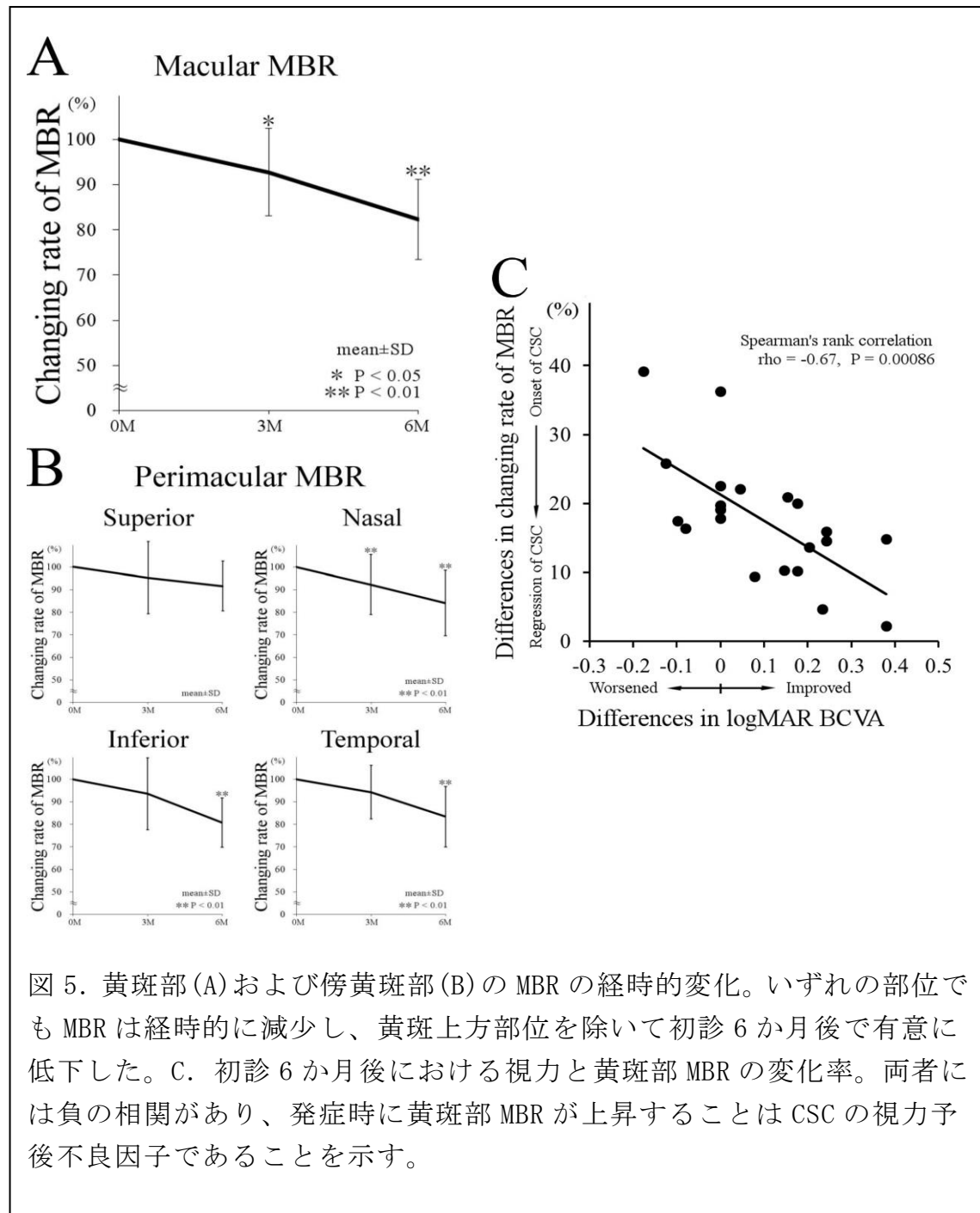


図 5. 黄斑部 (A) および傍黄斑部 (B) の MBR の経時的変化。いずれの部位でも MBR は経時的に減少し、黄斑上方部位を除いて初診 6 か月後で有意に低下した。C. 初診 6 か月後における視力と黄斑部 MBR の変化率。両者には負の相関があり、発症時に黄斑部 MBR が上昇することは CSC の視力予後不良因子であることを示す。

MBR 変化率の経時的変化を図 5A, B に示す。黄斑部の平均 MBR は、3 ヶ月目で 92.8%、6 ヶ月目で 82.3% となり、統計学的に有意に減少した (図 5A) (Friedman-test, $P = 0.00000091$ 、Wilcoxon signed rank test, $P_{hoc} = 0.016$ and $P_{hoc} = 0.0000029$)。同様に、傍黄斑部の平均 MBR も全ての部位で経時的に減少し、黄斑上方部位を除いて治療 6 か月後に有意に減少した (図 5B)。初診 6 ヶ月時における視力変化と黄斑部 MBR の変化率を図 5C に示す。両者の間には統計学的に有意な負の相関があり (Spearman's rank correlation test, $\rho = -0.67$, $P = 0.00086$)、このことは初診時に黄斑部 MBR が上昇することが、CSC の視力予後不良因子であることを示すと考えられる。

眼灌流圧

経過観察期間中に、21 眼中 13 眼に対して SRD 消失前後の OPP の計測を行った。OPP は 8 眼 (61.5%) で減少し 5 眼 (38.5%) で上昇しており、OPP の変化に統計学的な有意差は無かった (Wilcoxon signed rank test, $P = 0.59$)。また、重回帰分析の結果、OPP の MBR に対する影響は認められなかった ($P = 0.82$)。

2.4 CSCの病態における脈絡膜過灌流の関与

今回の研究で、我々はCSC患者の黄斑部脈絡膜血流速度の経時的変化を、LSFGを用いて観察した。これは、CSC眼で脈絡膜循環の経時的変化を測定した初めての報告である。

CSCでは、SRDの消失と視機能の改善とともに黄斑部の平均MBRが有意に低下する一方で、MBRとOPPの変化に有意な相関はなかった。このことは、CSCにおける黄斑部MBRの変化は、全身循環動態の変化によらずに脈絡膜血流速度が経時的に減少したということを示唆する。

CSC眼に対して定量的に脈絡膜循環を測定した研究でTittlら¹⁴はlaser interferometry法を用いて正常眼と比べ黄斑部脈絡膜血流速度が増加していることを示した。この結果は今回の我々の結果と類似している。一方、北谷ら¹⁵のlaser Doppler法を用いた研究では、僚眼と比べ黄斑部の脈絡膜血流速度が反対に低下していた。北谷らの結果は、一見我々やTittlらの結果と矛盾しているようであるが、laser Doppler法は波長670 μm の比較的短波長のレーザーを用いているため、LSFG(波長830 μm)よりも光線深達度が低く、脈絡膜浅層の毛細血管板レベルの血流を捉えていると考えられる。つまり、脈絡膜浅層の血流は低下しているにも関わらず深層の血流は上昇しており、これはそれぞれICGAにおけるCSCの代表的な所見である局所的脈絡膜充盈遅延と脈絡膜びまん性過蛍光に対応しており、実は相補的な結果であると考えられる。

CSCを引き起こす誘因として、交感神経系の亢進⁵・精神的ストレス⁶・ステロイド投与⁷や高血圧⁶などが報告されている。精神的ストレスは交感神経刺激そのものであり、ステロイドは血管平滑筋のアドレナリンレセプターの発現を増強する¹⁸ことで、交感神経を刺激し血管収縮性高血圧を引き起こすと考えられている¹⁹。また、アドレナリンを介した交感神経刺激は動物実験においてCSC同様のSRDを生じさせる²⁰。阿部らの動物実験では、猫の頸部交感神経の切断断端に電気刺激を与えると、脈絡膜血流速度が増加している部位と減少している部位の両方が出現し²¹、交感神経 α 受容体遮断剤(フェントラミン)によって血流減少反応と血流増加反応の両方の反応が抑制を受けた²¹。この動物実験において、彼らは交感神経刺激による脈絡膜血流の増加反応が生じた原因として、脈絡膜細動脈の血管収縮により毛細血管板に血液が流入しづらくなり、余剰の血流が短絡路を通り脈絡膜静脈に流入した結果であり、つまり血流増加反応は血管収縮による受動的な反応であると推測している。

これらの結果から、我々が現在考えているCSCに対する病態仮説を述べる。

CSC 患者では、ストレスなどの誘因による交感神経系の持続的な亢進により、交感神経の枝が密に伸びている脈絡膜細動脈の攣縮をおこし、その下流の脈絡膜毛細血管板の血流を減少させる。その際に、余剰となった血流が短絡路を通して受動的に脈絡膜静に流入し脈絡膜血流速度を増加させ、二次的に脈絡膜静脈の拡張や脈絡膜血管の透過性亢進をもたらし、静水圧の上昇が間質への漿液の漏出を引き起こすと考えられる。つまり、CSC では、交感神経亢進の結果として生じる脈絡膜過灌流が、その病態に関与していることを示唆する。

結論として、本研究の結果から、急性期の CSC では、黄斑部脈絡膜血流速度が上昇しており、その病態に脈絡膜過灌流が関与していることが示唆される。今後、より詳細な脈絡膜循環の解析が行われることによって CSC の病態を解明し、延いては CSC の内科的治療へと繋がる可能性が期待される。

Ⅲ. AZOOR における脈絡膜血流速度の変化

3.1 AZOOR とは

AZOOR は、1992 年に Gass が初めて報告した急性の視野障害をきたす原因不明の網膜外層症である²²。通常、網膜疾患は、検眼鏡的に網膜に異常所見を観察できるが、AZOOR は病初期には検眼鏡的に眼底に異常所見がないことが最大の特徴であり^{22, 23}、その原因は不明であった。さらに慢性期には視野欠損部位に一致して病変部に網膜色素上皮萎縮を生じることがある²³。

AZOORでは網膜外層障害が生じるが、その診断には多局所網膜電図が最も重要であり、視野欠損部位に対応する網膜の局所的な網膜電位の低下を示す²⁴。この所見は、AZOORにおいて視細胞を含む網膜外層障害が生じていることの電気生理学的な証拠である。更に、OCTにおいて視細胞内節外節接合部 (photoreceptor inner/outer segment junction: IS/OS) の欠損が生じることがわかっており、この知見は網膜外層障害の形態学的な証拠と言える²⁵⁻²⁸。これらの所見は、AZOORにおける視野欠損の原因が網膜外層障害であることを示唆しているが、AZOORで網膜外層障害が生じる原因についてはわかっていない。

AZOORと脈絡膜の関係についてはこれまでほとんど報告がないが、ICGAを行うと、視野欠損部位において低蛍光がみられたという報告があり²⁹、同様に我々のグループも点状脈絡膜内層症に合併したAZOOR症例において視野欠損部位に一致してICGAで低蛍光斑がみられたことを報告した³⁰。脈絡膜最内層の毛細血管板は、酸素や栄養をRPEや視細胞を含む網膜外層に供給する組織であり、AZOORに対する形態学的・機能的な脈絡膜の研究はその病態を探るために重要であると考えられる。しかし、我々の知る限り、AZOORの脈絡膜循環を経時的・定量的に測定した報告は無い。

そこで、本研究の目的はLSFGを用いてAZOORの脈絡膜循環を経時的・定量的に測定し、評価することである。

3.2 AZOOR の脈絡膜血流速度測定

対象と診断

2009 年から 2012 年に北海道大学病院眼科を受診し、LSFG を経時的に行い経過観察できた AZOOR 患者 11 例 16 眼に対して、診療録を元に後ろ向き観察研究を行った。LSFG を施行しなかった AZOOR 患者は本研究から除外した。

AZOOR の診断基準²³は i) 光視症をともなった急性の一つ以上の視野障害部位や視力障害が生じる、ii) 視野障害が検眼鏡や FA 所見では説明できない、iii) 多局所網膜電図で視野欠損部位に対応する振幅の低下を示す、iv) OCT 上視野欠損部位に対応する IS/OS の障害を示す、とした。

治療

11 例中 6 例 (7 眼) (症例 1-6) は、初診時に中心視力の低下がなく非進行性であったため、無治療で経過観察を行った。11 例中 5 例 (9 眼) (症例 7-11) は、進行性の中心視力低下を認めたため、ステロイドパルス療法を施行した。ステロイドパルス療法は以下のスケジュールで行った。メチルプレドニゾン静注 1,000 mg/日 3 日間、プレドニゾン (prednisolone: PSL) 経口投与 30 mg/日 7 日間を 2 クール行い、その後 PSL 経口投与 30 mg/日 1 ヶ月間、20 mg/日 1 ヶ月間、15 mg/日 1 ヶ月間、10 mg/日 1 ヶ月間、5 mg/日 1 ヶ月間と漸減した。経過中、視野検査での視野欠損の悪化や自覚症状の悪化を認めた症例には、投与期間の延長や PSL 量の増量を行った。

眼科学的検査

初診時に視力検査・FA・ICGA (TRC-50LX; 株式会社トプコン、東京、日本または、F10 Digital Ophthalmoscope; 株式会社ニデック、蒲郡、日本)・OCT (OCT Ophthalmoscope C7 or RS-3000; 株式会社ニデック、蒲郡、日本)、網膜電図、多局所網膜電図、ハンフリー視野検査 (30-2 Swedish interactive threshold algorithm standard test) が施行された。視力とハンフリー視野検査は、治療群では治療前および治療開始 1, 4, 12, 24 週後に、無治療群では初診時および初診 12, 24 週後で測定された。また、AZOOR における局所的な視野欠損を評価する指標として、ハンフリー視野検査において、後述する LSFG で測定する部位 (図 6C, D、円内) に対応する直近の 4 点 (図 6A, B、赤四角内) の閾値の平均を「平均閾値」として求め、各時期で比較した。

LSFG検査

LSFG-NAVIを用いて、AZOOR眼における脈絡膜血流速度を測定した。散瞳は検査 20 分前に 0.5% トロピカミドと 0.5% フェニレフリンを用いて行い、各時点において連続 10 回測定を行った。LSFGは、治療群では治療前および治療開始 1, 4, 12, 24 週後に、無治療群では初診時および初診 12, 24 週後に測定した。測定範囲は、黄斑内でかつAZOORの視野欠損部位に対応する部位とし、直径は約 100 μ mに設定した(図 6C, D、円内)。各測定部位における平均MBRは、LSFG解析ソフトウェア(v 3. 0. 47)を用いて計算された。MBRは初診時MBRを 100%とし、初診時からの変化率を求めて、各時期で統計学的に比較検討した。また、対照群として、網脈絡膜に異常所見のない、ステロイドパルス療法を行った甲状腺眼症 3 例 6 眼に対して、治療前および 4 週間後にLSFGを測定し、黄斑部に測定範囲を設定することで脈絡膜血流速度の変化を調べた。

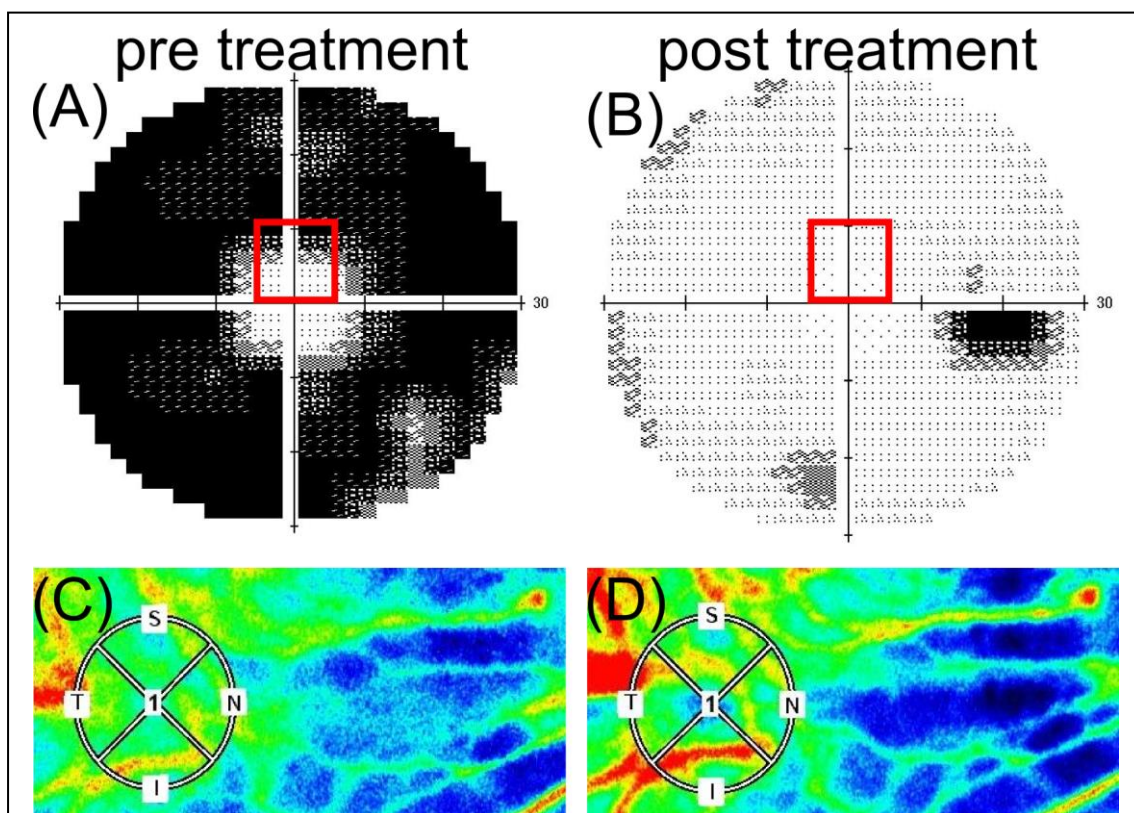


図 6. AZOOR の 1 例におけるステロイドパルス療法前後のハンフリー視野検査

(A,B) と LSFG カラーマップ (C,D) 所見。治療前の視野検査 (A) でみられる輪状暗点は治療開始 24 週後(B)には改善している。LSFG カラーマップにおいて、暖色は MBR が高いことを示し、寒色は MBR が低いことを示す。治療開始前(C)の黄斑部(円内)は寒色が強く、治療開始 1 週後(D)には暖色が強くなり、MBR が上昇していることがわかる。

眼灌流圧

ステロイドパルス療法施行患者の生理的な全身状態の変化の影響を調べるため、治療開始前および治療開始 1 週間後の患者の血圧および眼圧を測定した。平均血圧及び OPP は収縮期血圧と拡張期血圧から以下の式に基づき計算し¹⁷、OPP の変化を統計学的に検討した。

- 平均血圧 = 拡張期血圧 + 1/3 (収縮期血圧 - 拡張期血圧)
- OPP = 2/3 平均血圧 - 眼圧

統計解析

対数視力・平均閾値・MBR 変化率・OPP を調べる目的でフリードマンテストおよびウィルコクソンの符号付検定を用いた。全ての検討において P 値が 0.05 未満を有意と判定した。

3.3 AZOOR の改善に伴う脈絡膜血流速度の増加 患者

男女比は 1 : 10、片眼性が 6 例で両眼性が 5 例であった。年齢は平均 34.6 ± 8.8 歳 (23 ~ 48 歳)、経過観察期間は平均 14.0 ± 5.62 ヶ月 (6 ~ 24 ヶ月) であった。患者の眼所見の特徴と検査結果を表 2 に示す。

表 2. AZOOR 患者の臨床的特徴と検査結果

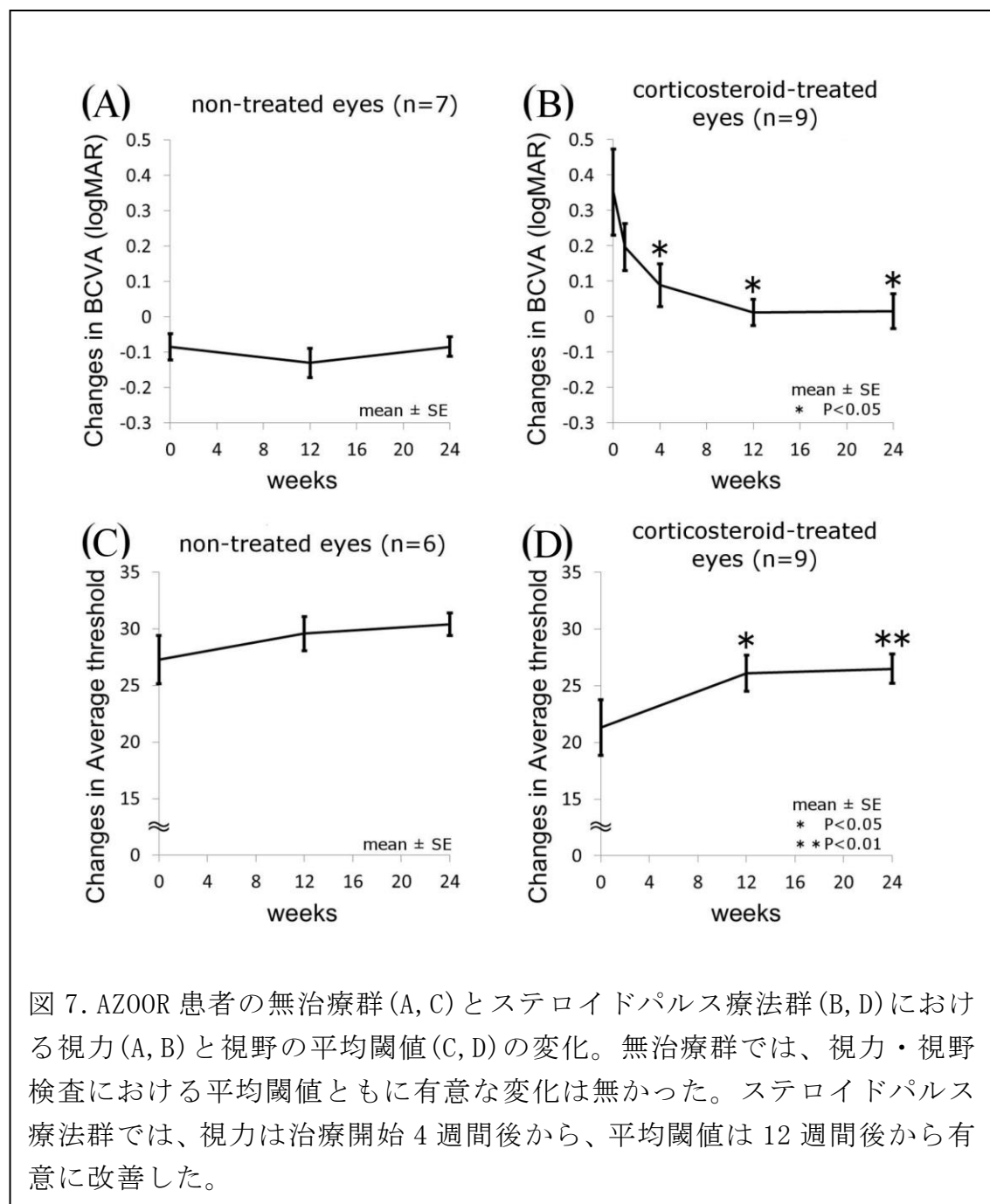
No.	Age	Sex	Eye	Medical or ocular history	Follow-up duration (Mos)	Treatment (Mos)	Best-corrected visual acuity		Average threshold in Humphrey perimetry (dB)	
							initial	final	initial	final
1	48	F	R	None	12	None	0.9	1.0	29.75	31.25
			L			None	0.9	1.0	24	25.75
2	28	F	L	None	16	None	1.5	1.2	30	33
3	30	F	R	PIC (L)	24	None	1.2	1.2	30.75	33.00
4	32	F	L	None	9	None	1.5	1.5	-	-
5	30	F	L	MEWDS (R)	14	None	1.5	1.2	31.25	32
6	47	F	L	None	6	None	1.2	1.2	18	28.75
7	39	F	R	None	21	steroid	0.4	1.2	13.5	24.0
			L			pulse(21)	1.2	1.5	16.5	20.25
8	24	F	R	None	18	steroid	0.4	1.2	25.5	29.25
			L			pulse (6)	1.0	1.2	23.25	24
9	44	F	R	chronic pancreatitis	15	steroid	0.3	0.6	20.5	23.25
			L			pulse(15)	0.2	0.8	29	31.5
10	36	F	R	OHT	7	steroid	1.2	1.2	29.25	30.75
			L	TDS, OHT		pulse(6)	0.1	0.8	26.5	28
11	23	M	L	None	12	steroid pulse(10)	0.5	1.2	8	28.5

PIC = punctate inner choroidopathy; MEWDS = multiple evanescent white dot syndrome; OHT = ocular hypertension; TDS = tilted disc syndrome

眼科学的所見

網膜の検眼鏡所見は、すべての眼で初診時に異常がなく、経過中も不変であった。OCT 上、初診時において、視野欠損に対応する部位の網膜における IS/OS は、全眼で不連続または欠損していたが、最終受診時には症例9右眼を除いて回復した。

視力・視野の経過



対数視力は、無治療群 (n=7) では有意な変化は無かったが(図 7A)、ステロイドパルス群(n=9)では治療前に比べ 4, 12, 24 週後に有意に改善した(図 7B, Friedman test, $P = 0.0019$, Wilcoxon signed-rank test, 全て $P < 0.05$)。ハンフリー視野検査における病変部の平均閾値は、無治療群では初診時と比べ上昇していたが、各時点の間に有意な変化は無かった(図 7C、Friedman test, $P = 0.11$)。治療群における平均閾値は、ステロイド投与開始 12, 24 週後に治療前と比べ有意に改善していた (図 7D、Friedman test, $P = 0.0048$; Wilcoxon signed-rank test, それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$)。

LSFGデータ

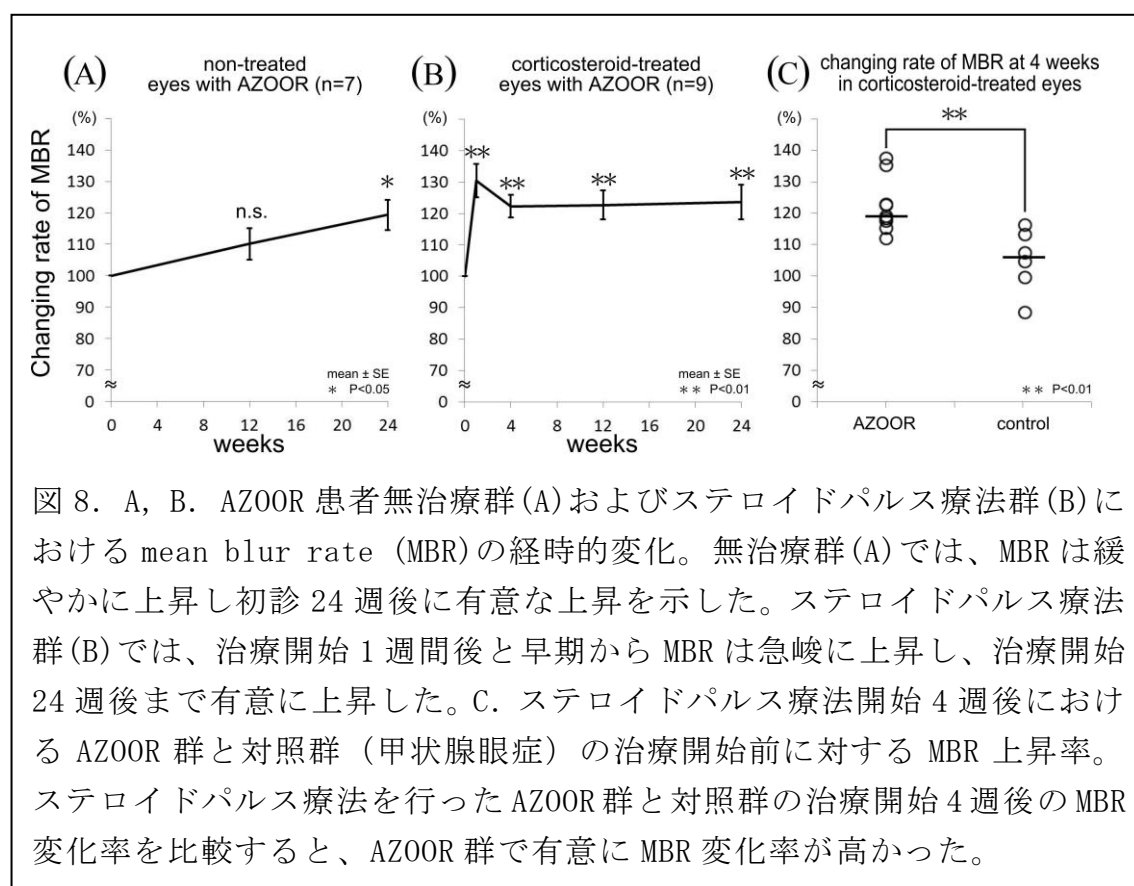


図 8. A, B. AZOOR 患者無治療群(A)およびステロイドパルス療法群(B)における mean blur rate (MBR)の経時的変化。無治療群(A)では、MBR は緩やかに上昇し初診 24 週後に有意な上昇を示した。ステロイドパルス療法群(B)では、治療開始 1 週間後と早期から MBR は急峻に上昇し、治療開始 24 週後まで有意に上昇した。C. ステロイドパルス療法開始 4 週後における AZOOR 群と対照群（甲状腺眼症）の治療開始前に対する MBR 上昇率。ステロイドパルス療法を行った AZOOR 群と対照群の治療開始 4 週後の MBR 変化率を比較すると、AZOOR 群で有意に MBR 変化率が高かった。

無治療群 (n = 7) では、平均MBRは治療開始 24 週後に 119.3%と有意な上昇を示した(図 8A、Friedman test, $P = 0.012$; Wilcoxon signed rank test, $P = 0.016$)。治療群(n=9)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%であり、MBRは治療開始 1 週間後に急峻に上昇し、全ての時点において初診時に比べ有意な上昇を示した(図 8B、Friedman test, $P = 0.00064$; Wilcoxon signed-rank test, 全て $P = 0.0039$)。

ステロイドパルス療法を施行した対照群 (n=6) において、黄斑部MBRは治療開始 4 週後では 105.0%であり、治療前後で有意な上昇はなかった ($P = 0.31$)。治療開始 4 週後時点における、ステロイドを投与したAZ00R群 (n=9) と対照群 (n=6) のMBR変化率を比較すると、AZ00R群で有意な上昇を示した (図 8C、122.3% vs. 105.0%, $P = 0.0028$)。

眼灌流圧

ステロイド投与を行ったAZ00R患者 (n=9) の治療開始 1 週間後のOPPは、治療前と比べ 7 眼で減少し、2 眼で上昇したが、有意な変化は無かった (Wilcoxon signed rank test, $P = 0.024$)。

3.4 AZOORの病態における炎症性脈絡膜循環障害の関与

本研究は、我々の知る限りAZOORにおいて脈絡膜循環障害とその病態の関連を示した初めての報告である。本研究において我々は以下の事を明らかにした。

(i) AZOORの急性期における病変部位のMBRは、無治療群(図 8A)およびステロイド治療群(図 8B)の両者において経時的に増加した。(ii) AZOORのステロイド治療群では、無治療群と比べ、より早期から有意にMBRが上昇した。(iii) ステロイド全身投与を行ったAZOOR群と対照群では、AZOOR群の方が対照群と比べ、有意にMBR上昇率が高かった(図 8C)。(iv) AZOORのステロイド治療群では、ステロイド投与後に、視力(図 7A, B)および視野検査の平均閾値(図 7C, D)は、経過とともに改善した。

AZOORの無治療群およびステロイド治療群両方において、病変部位のMBRが、視機能の改善と共に経過中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。AZOORにおける視細胞障害の原因は不明であり、視細胞は脈絡膜毛細血管板から酸素および栄養の供給を受ける。重要なことに、本研究では、ステロイド治療群において、視力の有意な改善(治療4週後)に先行して、MBRが治療開始1週間後から上昇していた。このような、視機能の改善に先だった脈絡膜循環の改善は、AZOORでは脈絡膜循環障害の結果、視細胞障害が生じると解釈するのが、前述した脈絡膜循環と視細胞との関係から理にかなっている。それゆえ、本研究の結果から、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が生じることを示唆している。この知見は、AZOORの初期では網膜に検眼鏡的な異常が生じない謎を説明し得るかもしれない。

本研究においてAZOORでは、無治療群に比べてステロイド治療群でMBRは、より早期から上昇した。また、ステロイド全身投与を行った甲状腺眼症の対照群におけるMBRの上昇は、AZOORのステロイド投与群よりも有意に低かった。この結果から、AZOORのステロイド投与群における脈絡膜血流速度の上昇は、ステロイド投与そのものによる生理的な影響ではないことを示唆する。また、AZOORのステロイド投与群において治療後にOPPが有意に変化しなかったことから、MBRの上昇は全身の循環動態の変動によるものではなく、脈絡膜血流抵抗の減少によるものだと考えられる。このことから、ステロイドはAZOORにおいて脈絡膜血流を改善させることによって病態を改善させたと考えられる。

本研究で示された、AZOORにおける脈絡膜循環障害が生じる機序はまだ明らかになっていない。一般に、組織に炎症が生じるとき、炎症性サイトカイ

ンの影響により細動脈は一時的に拡張し血小板³¹や白血球・血管内皮の相互作用により血管内皮への白血球接着³²が生じることが知られている。これらの反応は血管内の凝集素の亢進による血流の低下を引き起こす。炎症と微小循環に関して、ヒトでは糖尿病網膜症の脈絡膜においてICAM-1の発現と白血球浸潤が生じていることが報告されている³²。また、白血球塞栓によって生じた網膜循環障害³³が、ステロイド眼内投与によって改善する³⁴ことが、糖尿病モデルマウスによって示されている。我々は、以前に代表的な脈絡膜炎症性疾患である原田病において、ステロイド全身投与後、脈絡膜循環障害が改善したことを報告した⁴。これらの知見は、網脈絡膜における炎症が組織微小循環を障害し、ステロイド投与によって改善することを示している。また、本報告と同様に、Spaideら²⁶および北川ら³⁵もステロイド投与によってAZOORが改善したことを報告しており、以上から、AZOORにおける脈絡膜循環障害の原因として、炎症の関与が示唆される。

結論として、AZOORにおける脈絡膜血流速度の低下が視機能の改善と共に上昇することを、我々はLSFGを用いて示した。この結果は、AZOORの病態に脈絡膜循環障害が関与していることを示唆する。

IV. 総括および考按

本研究の結果により以下の結論が得られた。

1. CSC では、急性期に病変部で脈絡膜血流速度が上昇している。
2. AZOOR では、急性期に病変部で脈絡膜血流速度が低下している。

CSC と AZOOR 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。CSC では、急性期に脈絡膜血流上昇、つまり脈絡膜過灌流が生じており、脈絡膜過灌流の程度は、視力予後と負の相関を示し、CSC の病態そのものを示している可能性が考えられる。一方、AZOOR では、急性期に脈絡膜血流低下が生じており、ステロイド全身投与後、視機能の回復に先行して脈絡膜循環が改善することから、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る。

原田病は、ぶどう膜のメラノサイトを標的とする自己免疫性疾患であり、脈絡膜炎を生じるぶどう膜炎の代表的疾患である。病理組織学的には、急性期に、脈絡膜実質にリンパ球などの炎症細胞浸潤を生じ³⁶、脈絡膜が肥厚するところになっており、OCT による観察では、この肥厚はステロイド大量療法により減少する³⁷。さらに、我々は、LSFG を用いて、急性期には病変部で脈絡膜血流速度が低下し、ステロイド全身投与後、それが有意に上昇したことを報告した⁴。つまり、これらの結果から、脈絡膜の炎症性疾患における急性期の脈絡膜では、厚みが増加し、血流速度が低下することが示唆される。その理由として、原田病では脈絡膜血管周囲の間質にリンパ球が浸潤する³⁶ので、脈絡膜血管が圧迫されること、また、脈絡膜血管に炎症性白血球塞栓が生じる結果、脈絡膜循環が障害されるためと推測される。このような脈絡膜循環障害および血管周囲における炎症性液性因子の活性化は、血管透過性を上昇させ、脈絡膜間質への滲出を増加させ、結果脈絡膜は肥厚(腫脹)すると考えられる。まとめると、原田病のような脈絡膜炎では、急性期に脈絡膜厚が肥厚し、脈絡膜血流が低下する。我々は、この脈絡膜循環・形態異常を「炎症性パターン」と提唱したい。

AZOOR は、視細胞が機能的にも形態的にも障害することで視機能異常を生じることにはわかっていたが、その原因は不明であった。AZOOR における本研究の脈絡膜血流に関する結果は、原田病と同様に炎症性パターンを示した。AZOOR では、橋本病などの自己免疫性疾患が約 30% の患者で合併すること²³⁾、ステロイド全身投与が有効であるという報告^{26, 35)}が増えてきたこと、ぶどう膜炎に合併する報告があること³⁸⁾、本研究でステロイド全身投与後

に視機能や視細胞形態の改善に先行して、脈絡膜血流が有意に改善したという結果は、AZOOR に炎症が関与することを支持すると考えられる。

急性期に黄斑部網膜が障害されると、視力は著明に低下し、働き盛りの患者の生活の質を低下させる。視力予後についても、アメリカ合衆国の報告²³⁾では、最終視力が 0.1 未満になった症例が約 30%にのぼっており、AZOOR は決して視力予後の良い疾患ではない。AZOOR の病態は不明であり、確立された治療法は今までなかったが、我々の研究結果は、この病気の病態と治療法を考えるうえで、novel data であり、今後の治療法の確立に向けて重要な知見と考えられる。現在、この病気における脈絡膜厚の経時的変化に関する報告はないが、今後 AZOOR 患者において、脈絡膜の循環だけでなく、形態の変化を詳細に研究することも必要であると考えられる。

一方、CSC では、以前からステロイドは病状を悪化させる因子として有名であり⁷⁾、非炎症性の機序が考えられていた。また、交感神経の亢進の関与も有名であった⁵⁾。1990 年台には、ICGA を用いて脈絡膜血管透過性亢進が病態に関与することが提唱され⁹⁾、さらに最近、高深達 OCT の発達により、脈絡膜が肥厚することがわかった¹⁰⁾。しかし、なぜ交感神経が亢進すると

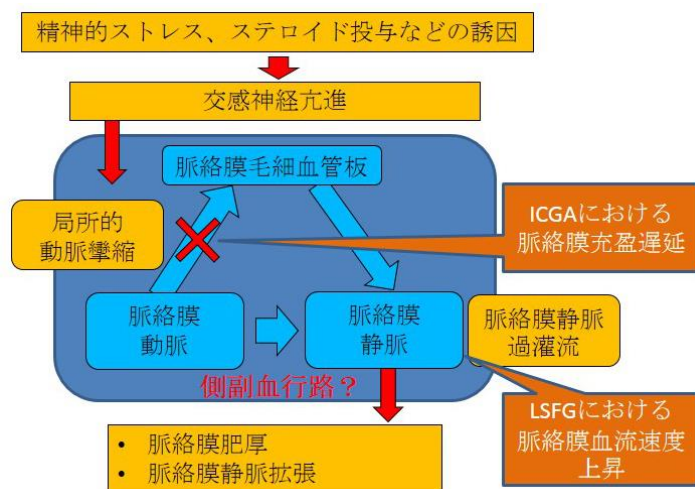


図 9. CSC の病態仮説。CSC では、交感神経亢進の結果、脈絡膜動脈が攣縮することで、脈絡膜毛細血管板に流入すべき血流が側副血行路を通り、脈絡膜静脈に流入する。それにより、脈絡膜静脈の過灌流が生じ脈絡膜静脈の拡張や、脈絡膜血管内静水圧が上昇し脈絡膜血管内外の圧格差により漿液が脈絡膜実質に漏出することで、脈絡膜が肥厚すると考えられる。

脈絡膜血管が非炎症性に透過性亢進がおこるのは不明であった。

本研究の結果から、CSC の急性期では、原田病と反対に、病変部の脈絡膜血流速度が上昇していた。この機序として、我々は、CSC では、交感神経亢進の結果、脈絡膜動脈が収縮することで、脈絡膜毛細血管板に流入すべき血流が、動脈シャントまたは動静脈シャントを通り、脈絡膜静脈に多量に流れ込むことで脈絡膜過灌流が生じる。その結果、脈絡膜血管内静水圧が上昇し、脈絡膜血管内外の圧格差により漿液が脈絡膜実質に漏出することで、脈絡膜が肥厚する。上昇した静水圧は、さらに RPE を挙上させ、それが破綻すると脈絡膜から漿液が視細胞と RPE 間に流入することで SRD が生じると推測している (図 9)。つまり、我々の研究結果は、CSC において以前から病態に關与すると提唱されていた、脈絡膜血管透過性亢進が脈絡膜静水圧を上昇させ、脈絡膜肥厚を生じさせるということではなく、脈絡膜過灌流が生じる結果、脈絡膜静水圧が上昇することで、「浮腫」が脈絡膜に生じることを示唆する。この知見の重要性は、CSC の病態における新知見であるだけでなく、一部で行われている、脈絡膜血管透過性を抑制する目的で使用されている、抗血管内皮増殖因子抗体である bevacizumab の硝子体内注射の CSC に対する使用³⁹⁾に警笛をならす結果になったと考えられる。

結論として、我々は、CSC と AZOOR 患者に LSFG を用いて脈絡膜血流循環を経時的に測定することにより、両疾患では経過中の循環動態に違いがあることを見出した。CSC では、脈絡膜血流速度が上昇するという、非炎症性パターン (交感神経亢進パターン)、また、AZOOR では、原田病と同様に、炎症性パターンを示した。このように、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可能性が考えられる。今後、我々は、他の様々な網脈絡膜疾患に対してこの検査を行い、その病態を解明していくつもりである。

謝辞

本研究をおこなうにあたり、御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究科眼科学分野 石田晋教授、同眼循環代謝学講座 齋藤航特任准教授に深く感謝致します。

また、多くの知識や示唆を頂き支えて頂いた北海道大学大学院医学研究科眼科学分野 野田航介准教授、吉沢史子助教をはじめ網膜硝子体グループの皆様に厚く心からお礼申し上げます。

引用文献

1. Tamaki, Y. *et al.* Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **35**, 3825-3834 (1994).
2. Isono, H. *et al.* Observation of choroidal circulation using index of erythrocytic velocity. *Arch. Ophthalmol.* **121**, 225-231 (2003).
3. Aizawa, N. *et al.* Reproducibility of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* **5**, 1171-1176 (2011).
4. Hirose, S. *et al.* Elevated choroidal blood flow velocity during systemic corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* **86**, 902-907 (2008).
5. Tewari, H.K. *et al.* Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 3474-3478 (2006).
6. Tittl, M.K. *et al.* Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **128**, 63-68 (1999).
7. Wakakura, M. & Ishikawa, S. Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br. J. Ophthalmol.* **68**, 329-331 (1984).
8. Prunte, C. & Flammer, J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **121**, 26-34 (1996).
9. Guyer, D.R. *et al.* Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch. Ophthalmol.* **112**, 1057-1062 (1994).
10. Imamura, Y., Fujiwara, T., Margolis, R. & Spaide, R.F. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina.* **29**, 1469-1473 (2009).
11. Jirarattanasopa, P. *et al.* Assessment of Macular Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography and Angiographic Changes in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology* **119**, 1666-1678 (2012).
12. van Velthoven, M.E. *et al.* Evaluation of central serous retinopathy with en face optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* **89**,

- 1483-1488 (2005).
13. Gupta, V., Gupta, A. & Gupta, P. Spectral domain optical coherence tomography predates fluorescein angiography in diagnosing central serous chorioretinopathy. *Indian J. Ophthalmol.* **58**, 173-175 (2010).
 14. Tittl, M. *et al.* Topical fundus pulsation measurement in patients with active central serous chorioretinopathy. *Arch. Ophthalmol.* **121**, 975-978 (2003).
 15. Kitaya, N. *et al.* Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **87**, 709-712 (2003).
 16. Riva, C.E., Titze, P., Hero, M. & Petrig, B.L. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **38**, 1752-1760 (1997).
 17. Okuno, T. *et al.* Ocular blood flow changes after dynamic exercise in humans. *Eye (Lond.)* **20**, 796-800 (2006).
 18. Horvath, G. *et al.* Steroid sensitivity of norepinephrine uptake by human bronchial arterial and rabbit aortic smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **25**, 500-506 (2001).
 19. Walker, B.R. *et al.* Increased vasoconstrictor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension. *Hypertension* **27**, 190-196 (1996).
 20. Yoshioka, H., Katsume, Y. & Akune, H. Experimental central serous chorioretinopathy in monkey eyes: fluorescein angiographic findings. *Ophthalmologica* **185**, 168-78 (1982).
 21. Abe, S., Karita, K., Izumi, H. & Tamai, M. Increased and decreased choroidal blood flow elicited by cervical sympathetic nerve stimulation in the cat. *Jpn. J. Physiol.* **45**, 347-353 (1995).
 22. Gass, J.D. Acute zonal occult outer retinopathy. Donders Lecture: The Netherlands Ophthalmological Society, Maastricht, Holland, June 19, 1992. *J. Clin. Neuroophthalmol.* **13**, 79-97 (1993).
 23. Gass, J.D., Agarwal, A. & Scott, I.U. Acute zonal occult outer retinopathy: a long-term follow-up study. *Am. J. Ophthalmol.* **134**, 329-339 (2002).
 24. Arai, M., Nao-I, N., Sawada, A. & Hayashida, T. Multifocal electroretinogram indicates visual field loss in acute zonal occult

- outer retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **126**, 466-469 (1998).
25. Li, D. & Kishi, S. Loss of photoreceptor outer segment in acute zonal occult outer retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* **125**, 1194-1200 (2007).
 26. Spaide, R.F., Koizumi, H. & Freund, K.B. Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy-complex diseases. *Am. J. Ophthalmol.* **146**, 111-120 (2008).
 27. Zibrandtsen, N. *et al.* Photoreceptor atrophy in acute zonal occult outer retinopathy. *Acta Ophthalmol.* **86**, 913-916 (2008).
 28. Fujiwara, T., Imamura, Y., Giovinnazzo, V.J. & Spaide, R.F. Fundus autofluorescence and optical coherence tomographic findings in acute zonal occult outer retinopathy. *Retina* **30**, 1206-1216 (2010).
 29. Fine, H.F. *et al.* Acute zonal occult outer retinopathy in patients with multiple evanescent white dot syndrome. *Arch. Ophthalmol.* **127**, 66-70 (2009).
 30. Saito, A., Saito, W., Furudate, N. & Ohno, S. Indocyanine green angiography in a case of punctate inner choroidopathy associated with acute zonal occult outer retinopathy. *Jpn. J. Ophthalmol.* **51**, 295-300 (2007).
 31. Gawaz, M., Langer, H. & May, A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.* **115**, 3378-3384 (2005).
 32. McLeod, D.S., Lefer, D.J., Merges, C. & Luty, G.A. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am. J. Pathol.* **147**, 642-653 (1995).
 33. Miyamoto, K. *et al.* Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 10836-10841 (1999).
 34. Tamura, H. *et al.* Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **46**, 1440-1444 (2005).
 35. Kitakawa, T. *et al.* Improvement of central visual function following steroid pulse therapy in acute zonal occult outer retinopathy. *Doc*

- Ophthalmol* **124**, 249-254 (2012).
36. Inomata, H. & Rao, N.A. Depigmented atrophic lesions in sunset glow fundi of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am. J. Ophthalmol.* **131**, 607-614 (2001).
 37. Nakayama, M. *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* **32**, 2061-2069 (2012).
 38. Sharma, S.M. *et al.* Acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR) and pars planitis: a new association? *Br. J. Ophthalmol.* **92**, 583-584 (2008).
 39. Chung, Y.R., Seo, E.J., Lew, H.M. & Lee, K.H. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye (Lond.)* [Epub ahead of print], (2013).