



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	フォクト-小柳-原田病におけるバイオマーカーとしての脈絡膜厚と血流 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	廣岡, 季里子
Description	配架番号 : 2403
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13024号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70548
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kiriko_Hirooka_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 廣岡 季里子

学位論文題名

フォクト・小柳・原田病におけるバイオマーカーとしての脈絡膜厚と血流.

(Thickness and blood flow in the choroid as a biomarker in Vogt-Koyanagi-Harada disease)

【背景と目的】 光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)は、非侵襲的に網膜形態を断層像で描出する装置である。OCT は短時間に撮影できかつ非侵襲的な検査であることから、頻回撮影が可能で経時的な変化を捉えるのに適しており、近年の眼科診療に欠かすことのできない検査機器になっている。さらに最近、enhanced depth imaging 法を用いた OCT (EDI-OCT)により、網膜の後方組織である脈絡膜や強膜までも描出することが可能である。Vogt-小柳・原田病(原田病)は、全身のメラノサイトに対する自己免疫疾患であり、眼における主なターゲットは脈絡膜である。原田病急性期に EDI-OCT を行くと脈絡膜厚は増加し、ステロイド治療後、著明に減少することが報告されている。しかし、4 層構造である脈絡膜のどの層が主に増加するのかはこれまで不明であった。また、原田病による脈絡膜炎が遷延化すると、脈絡膜の色素が抜け、眼底が全体的に赤みを帯びて見えるようになる。これを夕焼け状眼底という。この所見は、ぶどう膜炎の遷延化と関連していることが報告されている。それゆえ治療後早期の時点で夕焼け状眼底を予測することができれば、治療を強化することができるので、患者の視力予後に寄与すると考えられる。そこで本研究の目的は、原田病患者に対し、治療前後の EDI-OCT を経時的に測定することで、①黄斑部脈絡膜厚を内層厚と外層厚に分けて計測し、原田病の炎症の首座を形態学的に解明すること、②原田病遷延化を示唆する合併症である、夕焼け状眼底を予測する生体バイオマーカーとして脈絡膜厚測定が有用かどうかを検討することである。

【研究 1】 原田病におけるステロイド治療後の脈絡膜層別経時変化

【対象と方法】 対象は、初発原田病症例 10 例 15 眼。治療 1 週、1・3 か月後に EDI-OCT を撮影した。治療前の脈絡膜厚は測定不能であったため、治療 1 週間後をベースラインとし、治療 1、3 か月後の脈絡膜全層厚、内層厚(脈絡膜毛細血管板+中血管)、外層厚(脈絡膜大血管)を手動で計測した。全層厚、内層厚、外層厚それぞれの治療 1 週間からの経時変化を統計学的に検討し、全層厚と内層・外層厚との相関が脈絡膜厚の変化率の相関を検討した。脈絡膜全層厚、内層厚(毛細血管板～中血管)、外層厚(大血管)をそれぞれの時期で計測し、経時変化と変化率を比較検討した。

【結果】 期間中に再燃・再発した症例はなかった。脈絡膜全層厚は、治療 1 週、1・3 か月後の順に $456.0 \pm 192.7 \mu\text{m}$ 、 $330.8 \pm 99.1 \mu\text{m}$ 、 $357.7 \pm 97.4 \mu\text{m}$ となり、経過中有意に減少した (Friedman test $P=0.004$, Wilcoxon signed rank test $P=0.008$, $P=0.008$)。内層厚は $112.5 \pm 46.3 \mu\text{m}$ 、 $108.7 \pm 43.7 \mu\text{m}$ 、 $97.5 \pm 37.9 \mu\text{m}$ で有意差なく (Friedman test $P=0.22$)。

Wilcoxon signed rank test $P=0.6909$, $P=0.0413$)、外層厚は $343.5 \pm 164.5 \mu\text{m}$ 、 $222.1 \pm 94.5 \mu\text{m}$ 、 $260.2 \pm 80.3 \mu\text{m}$ で有意に減少した (Friedman test $P=0.03$, Wilcoxon signed rank test $P=0.03$, $P=0.02$)。治療 1 週間から 3 か月後の脈絡膜厚変化において、全層厚と内層厚の変化率に相関はなかったが (Spearman 順位相関係数 $R=0.4357$, $P=0.1045$)、全層厚と外層厚の変化率に有意な相関があった (Spearman 順位相関係数 $R=0.9312$, $P<0.0001$)。【考察】原田病の治療後の脈絡膜厚は主に脈絡膜外層が変化し、これまでわかっていた全層厚の変化は主に脈絡膜外層に依存していることが示された。病理組織学的所見では、原田病疾患の急性期では脈絡膜の間質にはリンパ球が広範囲に浸潤したが、脈絡膜毛細血管には浸潤していないことがわかっている。この研究結果は、脈絡膜の外層がこの疾患の急性期に主に障害されるという病理組織学的結果を形態学的側面から支持すると考えられる。

【研究 2】原田病における夕焼け状眼底に有無による脈絡膜厚の推移の比較

【対象と方法】対象は、初発原田病症例 21 例 39 眼。治療開始 12 か月後の夕焼け状眼底の有無により夕焼け群 5 例 9 眼と非夕焼け群 16 例 30 眼の 2 群に分類した。治療前、治療 1 週、1・3 か月後の中心窩下脈絡膜厚を測定し、各群毎に経時的に比較し、各時期毎に 2 群間で比較した。夕焼け状眼底の有無の判断は、ぶどう膜炎専門の 2 名の医師により眼底写真をもとに眼底全体が赤みを帯びた症例とした。

【結果】夕焼け群の脈絡膜厚の平均は、治療前、治療 1 週、1・3 か月後の順に 800.0 ± 0.0 , 518.2 ± 131.6 , 492.8 ± 224.5 , $403.3 \pm 70.2 \mu\text{m}$ であり、非夕焼け群では 780.5 ± 73.7 , 414.8 ± 141.6 , 364.0 ± 107.9 , $334.5 \pm 90.1 \mu\text{m}$ であり、両群とも治療前からの経過で有意に脈絡膜厚は減少した。(夕焼け群 $P=0.005$; 非夕焼け群 $P<0.001$; Friedman test) (夕焼け群, $P=0.01$, 0.03 , and 0.008 ; 非夕焼け群, $P<0.001$ for all; Wilcoxon signed rank test)。また、治療 1 週後の脈絡膜厚を両群で比較すると、夕焼け群 $518.2 \pm 131.6 \mu\text{m}$ 、非夕焼け群 $414.8 \pm 141.6 \mu\text{m}$ と夕焼け群の方が有意に厚かった ($P=0.024$; Mann-Whitney U test) 他の時期には 2 群間で有意差はなかった。治療 1 週後の脈絡膜厚が $410 \mu\text{m}$ 以上の眼 22 眼中 9 眼が夕焼け群であり、 $410 \mu\text{m}$ がカットオフ値となった。(Fisher's Exact test : $P=0.003$)

【考察】本研究では、治療 1 週間という超早期で、将来的に夕焼け状眼底になり得る眼の脈絡膜厚が有意に厚いことを示した。その結果が示唆するのは、原田病患者に対する治療後早期に、脈絡膜の炎症が夕焼け群でより強く生じていることを示唆する。この理由として、夕焼け群の方が元々脈絡膜炎の活動性が強かったか、もしくは夕焼け群が治療に抵抗性を示したためかが考えられる。しかし、原田病急性期の脈絡膜厚を現在の OCT では正確に測定できないため、どちらかの推測が正しいかを判定するのは困難である。今後、原田病の急性期でも脈絡膜厚を測定できる OCT 機器の開発が望まれる。

【結論】本研究ではステロイド薬全身投与が施行された原田病患者に EDI-OCT を行うことにより、黄斑部脈絡膜厚は脈絡膜外層厚に依存しながら減少したこと、また治療 1 週後の黄斑部脈絡膜厚は夕焼け状眼底を予告できる可能性があることを見出した。すなわち、原田病患者に対する脈絡膜厚測定は、この病気の病態解明や、疾患の活動性の指標、さらに今後の予測も含め有用であり、原田病患者を管理するうえでの生体バイオマーカーとして極めて有用であると考えられる。