



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_review.pdf, 審査の要旨



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 廣岡 季里子

	主査	教授	久住	一郎
審査担当者	副査	教授	渥美	達也
	副査	教授	生駒	一憲
	副査	准教授	矢部	一郎

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.)

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、眼では脈絡膜を主にターゲットとしている。原田病で生じる脈絡膜炎では、急性期に脈絡膜厚が増加、脈絡膜血流が低下することから、脈絡膜厚と脈絡膜血流速度は、原田病で生じる脈絡膜炎の活動性を評価する指標であることが知られている。しかし、原田病の急性期において、4層構造である脈絡膜のどの層が主に変化するのは不明であった。更に原田病の遷延化の指標でもある夕焼け状眼底を合併する症例や、将来遷延化する頻度が高い視神経乳頭腫脹型原田病患者において、治療後の再発や遷延化を防ぐための指標（バイオマーカー）はまだわかっていない。そこで本研究の目的は、EDI-OCT と laser speckle flowgraphy を用いて、①脈絡膜を内層厚と外層厚に分けて計測し、原田病の脈絡膜炎の首座を形態学的に調査すること、②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および血流の測定が有用かどうかを検討すること、③視神経乳頭腫脹型原田病において、脈絡膜血流がどのように関わっているかを検討することである。研究1では、EDI-OCT で黄斑部脈絡膜厚（CCT）を測定することで、治療前後の脈絡膜全層厚と脈絡膜外層厚の変化が正の相関を示した。この結果は既報で述べられていた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た。研究2では、夕焼け状眼底の発症の有無で症例を2群に分け、治療前後のCCTと脈絡膜血流速度の視標であるmean blur rate（MBR）を比較したところ、ステロイド治療1週後のCCTとMBRの変化率は夕焼け群の方が有意に低い結果であった。よって治療後早期のCCTとMBRの変化が乏しい場合、治療を強化する必要があることが示唆された。研究3では、視神経乳頭腫脹の有無で症例を2群にわけ、治療後のMBRの推移を比較し、もともとわかっていた脈絡膜炎の遷延化に血流変化が関与しないかを調べた。乳頭近傍で

の MBR 測定において、腫脹群では治療後早期の視神経乳頭近傍 MBR の上昇率が、非腫脹群より有意に低かった。この結果は、治療後早期の MBR 測定が乳頭腫脹型患者の活動性を評価する指標として有用であることを示唆した。この 3 つの研究では、原田病患者に EDI-OCT と LSFG を用いて脈絡膜形態と血流を評価することで、原田病の脈絡膜炎の活動性や、病態解明、さらには予後不良因子の予測にも有用であった。よってこの 2 つの指標は、原田病患者に生じる脈絡膜炎を評価する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た。審査にあたり、副査の渥美達也教授から、原田病をはじめとした脈絡膜の炎症性パターンにつき、脈絡膜血流が低下するメカニズムについて質問があった。申請者は炎症の脈絡膜血管への影響と血流低下のメカニズムについて回答した。夕焼け状眼底と再発の関連についての質問では、再発回数が多く炎症の持続期間も長期になる結果、夕焼け状眼底が生じると回答した。乳頭腫脹型原田病は別疾患かと質問があり、申請者は視神経乳頭腫脹型原田病の一分類であること、また視神経乳頭が腫脹する他疾患との鑑別について回答した。また夕焼け状眼底と乳頭腫脹の関連性についても質問があり、申請者は両者ともに遷延化するという点に関しては同一だが、乳頭腫脹症例が必ず夕焼け状眼底に進行するとは報告がなく、今後そのような臨床像の研究も求められると回答した。主査の久住一郎教授からは、治療前の脈絡膜内層厚の定量の可否について質問があり、申請者は層別解析の手法の限界について説明したが、測定できる症例が存在する可能性もあるため今後の検討課題であると回答した。また、夕焼け状眼底群の治療前血流が非夕焼け群と比較し高値であることについて質問があり、申請者は、眼灌流圧の MBR への影響の可能性を説明し、今後の検討課題であると回答した。副査の矢部一郎准教授からは、MBR は血流速度であるが、血流量と同義語と考えて良いか、という質問があり、申請者は LSFG の原理について、赤血球の動きによりスペックルパターンを形成し評価していること、また MBR がコントラストの逆数であることについて MBR が上昇する場合と低下する場合について説明した。今後について脳脊髄圧や髄液圧も同様のバイオマーカーとなる可能性を御助言いただいた。副査の生駒一憲教授からは、脈絡膜層別厚解析の測定手技と除外基準に対する質問があり、EDI-OCT にて同一の脈絡膜血管が描出されていない画像を除外していること、脈絡膜血管は複雑な構造をとっており、検討時期で少しでも撮影位置が異なる症例は除外したことを説明した。今後これらの研究がどのように診療に活かされていくかについての質問もあり、申請者は、遷延化を防ぐために治療早期の画像検査の結果次第で、治療方針や治療強化の一助になれば本望であると回答した。

本研究は原田病の病態解明や予後予測因子における重要な報告である。

本研究の内容には十分な新規性もあり、研究内容の一部は既に英文学術雑誌にも掲載され高く評価されている。

審査員一同はこれらの成果を評価し、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）の学位を受ける資格を有すると判定した。