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［全文の要約］
Author(s)	廣岡, 季里子
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2403 他
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/2115/70549
Type	doctoral thesis
File Information	Kiriko_Hirooka_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文（要約）

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）

２０１８年３月

北海道大学
廣岡　季里子

【背景と目的】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。ぶどう膜炎を生じ、黄斑部に漿液性網膜剥離が起こると視力が低下する。

Optical coherence tomography（OCT)は、非侵襲的に網膜形態の断層像を描出する装置である。近年 enhanced depth imaging OCT（EDI-OCT)が開発されたことで、網膜以外に脈絡膜の構造も描出できることから、脈絡膜厚測定が可能となった。また、laser speckle flowgraphy（LSFG)は、眼底血流を非侵襲的に計測できる機器であり、血流速度の指標である mean blur rate（MBR)を求めることで網脈絡膜組織の血流を定量的に測定することが可能である。EDI-OCT と LSFG はどちらも非侵襲的に短時間で撮影が可能であるため、網脈絡膜疾患の脈絡膜形態と血流の経時変化を観察するのに優れている。

原田病急性期に EDI-OCT を行うと黄斑部脈絡膜厚（central choroidal thickness:CCT)は増加し、LSFG では脈絡膜血流速度を示唆する黄斑部 MBR が低下することが知られている。そして、ステロイド薬全身投与後、ぶどう膜炎の改善とともに、CCT は減少、MBR は上昇し、この２つのパラメーターは相関することを我々は過去に報告した。以上から、CCT と MBR は原田病患者に生じる脈絡膜炎の活動性を評価する指標として有用であると考えられる。しかし、急性期に 4 層構造である脈絡膜のどの層が主に厚くなるかは不明である。また、原田病では、経過中脈絡膜の色素が抜けることで眼底全体が赤みを帯びる、夕焼け状眼底が出現することがある。この所見はぶどう膜炎の再発や遷延化と関連することがわかっており、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、早期の時点で治療強化の判断が可能で、患者の視力予後に寄与すると考えられる。さらに、原田病では、視神経乳頭が初期に腫脹することがある。この所見は、将来視神経症の発症やぶどう膜炎の慢性化と相関することが知られており、乳頭腫脹所見は視機能を不良にさせる因子の一つと考えられている。そこで本研究の目的は、原田病患者に対し、ステロイド薬治療前後に EDI-OCT と LSFG を経時的に測定することで、①CCT を脈絡膜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 CCT および MBR 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、治療後の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】原田病患者におけるステロイド薬治療後の脈絡膜層別厚経時変化を評価する。【対象と方法】対象は、北海道大学病院眼科を受診した初発原田病症例 10 例 15 眼。治療 1 週、1・3 か月後に EDI-OCT が撮影され、各時期の脈絡膜全層厚、内層厚(脈絡膜毛細血管板＋中血管)、外層厚(脈絡膜大血管)が Branchini の既報を基に計測された。各層厚それぞれの経時変化が統計学的に検討された。【結果】脈絡膜全層厚、外層厚は治療 1 週後と比べ、治療 1、3 か月後で有意に減少した（全層厚 $P=0.004$, 外層厚 $P=0.031$)が、内層厚は有意に変化しなかった（$P=0.2219$)。治療 1 週後から 3 か月後の期間で、全層厚の変化率は外層厚の変化率と強く相関したが（$R=0.931$、$P<0.0001$)、内層厚とは相関しなかった。【考察】本研究の結果から、原田病の治療後、脈絡膜全層厚の減少は主に脈絡膜外層厚に依存していることが示された。原田病では、病理組織学的研究から脈絡膜の外層に位置する脈絡膜

実質に多量のリンパ球が浸潤するが、脈絡膜内層には浸潤が少ないことがわかっている。以上から、この結果は、原田病では主に脈絡膜の外層が急性期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ものと考えられた。

【研究 2】原田病の治療 1 年後の夕焼け状眼底発症の有無による CCT と MBR の推移の比較。【対象と方法】対象は、治療 1 年後に生じた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 群に分類された。治療前、治療 1 週、1・3 か月後に EDI-OCT と LSFG が撮影され、各時期の CCT と黄斑 MBR が計測された。【結果】両群とも治療前後で有意に CCT は減少し（夕焼け群 $P = 0.005$; 非夕焼け群 $P < 0.001$)、MBR は上昇した(夕焼け群 $P = 0.006$; 非夕焼け群 $P < 0.001$)。また、2 群間の比較において、治療 1 週後、夕焼け群では、CCT は非夕焼け群より有意に高値（$P = 0.024$)、MBR 変化率は有意に低値($P = 0.033$)となり、治療後 1 週間の時点で CCT がより厚く MBR 変化率が低値の症例が夕焼け状眼底を発症しやすいことが分かった。さらに、治療前、CCT は 2 群で有意差はなかったが、MBR 実測値は、有意に夕焼け群で高値であった。また治療 1 週後の時点における夕焼け状眼底を生じさせる CCT の閾値は 410 μm であった（$P = 0.003$)。【考察】本研究では、治療 1 週後における夕焼け群の CCT は、非夕焼け群より有意に高値であり、MBR 変化率は有意に低値であった。治療 1 週間後にぶどう膜炎が再発した症例は両群ともなかったことから、この結果は、ぶどう膜炎が再発したためではない。それゆえ、治療 1 週後における CCT と MBR を測定することは、原田病患者に将来発症する可能性がある夕焼け状眼底を予告するうえで臨床上極めて有用である可能性がある。さらに、将来夕焼け状眼底を発症する治療 1 週後の脈絡膜厚の閾値が 410 μm であることを我々は発見した。この結果から、治療 1 週後の脈絡膜厚が 410 μm 以上である場合、夕焼け状眼底を含めたぶどう膜炎の遷延化が生じる危険性があることから、その後の治療方法を強化（例：ステロイド薬の増量や免疫抑制剤の併用等）する必要性があるかもしれない。今後は症例を増やし、治療 1 週間後の夕焼け状眼底に発展する脈絡膜厚のより正確な閾値を決定する必要があると考えられる。治療前 MBR 実測値は、治療前の視力や SRD の丈と負の相関を示すことを我々は過去に報告した。このことは MBR 実測値が原田病患者の脈絡膜炎の活動性を評価する指標として有用である可能性を示唆する。本研究で、夕焼け群で治療 1 週間後の MBR 変化率が有意に低値であった理由として、夕焼け群では、急性期での脈絡膜炎の活動性が非夕焼け群より高い、または治療後のステロイド全身投与に対する反応性が悪いことが想定される。結果、夕焼け群の黄斑 MBR 実測値が治療前に非夕焼け群よりむしろ高値で、治療 1 週後の変化率が低値であったことから、夕焼け群では、急性期により強い脈絡膜炎が起こっているわけではなく、ステロイドに対する反応性が悪いことが示唆された。

【研究 3】原田病急性期の視神経乳頭腫脹の有無による脈絡膜血流の推移の比較。【対象と方法】治療前の視神経乳頭腫脹の有無により、対象は腫脹群 5 例 9 眼と非腫脹群 12 例 22 眼の 2 群に分類された。治療前、治療 1 週、1・3 か月後に LSFG が撮影され、黄斑部 MBR と視神経乳頭耳側 MBR の推移が評価された。【結果】両群とも黄斑部 MBR および乳頭耳側 MBR は、治療後有意に上昇した（各群とも $P < 0.001$)。黄斑部、乳頭耳側部ともに、

治療前の MBR は 2 群に有意差はなかった。黄斑部 MBR は経過中 2 群間で有意差はなかったが、腫脹群の乳頭耳側 MBR 上昇率は、治療 1 か月後で非腫脹群より有意に低値を示した（$P = 0.033$）。【考察】乳頭腫脹群では、視神経乳頭耳側部で MBR が経過中有意な変化を示したことから、原田病患者の脈絡膜血流を評価する際、黄斑部だけでなく、乳頭耳側部位でも MBR を測定することが必要であると考えられた。さらに、乳頭耳側の MBR 実測値が、治療前で 2 群間に有意差がなく、治療 1 か月後に腫脹群で有意に低かったことは、夕焼け状眼底を発症する患者と同様に、乳頭腫脹を生じる患者も、治療前の脈絡膜炎の活動性に差がなく、治療後のステロイド薬に対する反応性が悪い可能性が考えられる。

【結論】本研究では、原田病患者に EDI-OCT を行うことで、脈絡膜全層厚は脈絡膜外層厚と相関しながら減少することを示し、過去のこの病気の組織病理学的研究の結果を形態学的に支持する所見を得た。また、ステロイド薬治療 1 週後における CCT と黄斑 MBR は、原田病患者の視力予後不良因子である夕焼け状眼底を予告できる可能性があることを我々は見出した。さらにもう一つの予後不良因子である視神経乳頭腫脹を発症した眼において、乳頭耳側部での MBR 測定は、脈絡膜炎の活動性を評価する指標として有用であることを示した。以上から、原田病患者に対する、EDI-OCT と LSFG を用いて脈絡膜形態と血流を評価することは、原田病に伴うぶどう膜炎の活動性を評価する指標として有用であるだけでなく、脈絡膜炎の病態解明や、さらには予後不良因子の予測にも有用であった。それゆえ、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。将来、治療前の脈絡膜厚を正確に測定可能な OCT 機器が開発され、かつ、それを用いて多施設で症例数を増やして前向き研究を行うことで、この指標の信頼性をさらに高めることができるだろう。また、原田病患者の視神経乳頭部の血流動態の評価や、乳頭部と脈絡膜の血流との関連などの研究を通して、原田病で生じる脈絡膜炎の病態をさらに深く探究する予定である。