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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13024
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88828
Type	doctoral thesis
File Information	Kiriko_Hirooka.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

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

学 位 論 文

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

目 次

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

緒言

1. 眼球の解剖と網膜･脈絡膜の生理的意義・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2 頁
2. 脈絡膜評価機器の発展・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3 頁
3. 原田病とは・・6 頁
4. 原田病における脈絡膜厚と脈絡膜循環変化・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7 頁
5. 原田病以外の疾患における脈絡膜厚と脈絡膜循環変化・・・・・・・・・・・・・・・7 頁

略語表・・・9 頁

第一章　原田病の脈絡膜層別解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10 頁
第二章　夕焼け状眼底の有無による原田病脈絡膜厚と脈絡膜血流変化の比較
・・・・・・・15 頁
第三章　 視神経乳頭腫脹の有無による脈絡膜血流の推移の比較・・・・・・・・・24 頁

総括および考按・・31 頁

謝辞・・32 頁
引用文献・・33 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。

Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Hashimoto Y, Ishida S. Significant role of the choroidal outer layer during recovery from choroidal thickening in Vogt-Koyanagi-Harada disease patients treated with systemic corticosteroids. *BMC Ophthalmol.*15, 181 (2015).

Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Hashimoto Y, Ishida S. Early post-treatment choroidal thickness to alert sunset glow fundus in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with systemic corticosteroids. *PLoS One.*12, e0172612 (2017).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

廣岡季里子、齋藤航、南場研一、水内一臣、宇野友絵、田川義晃、橋本勇希、石田晋
Vogt-小柳-原田病のステロイド薬全身投与後における脈絡膜厚の層別経時変化
第 49 回日本眼炎症学会, 2015 年 7 月 10-11 日・大阪

廣岡季里子、齋藤航、南場研一、水内一臣、岩田大樹、橋本勇希、石田晋
Vogt-小柳-原田病における夕焼け状眼底の有無による脈絡膜循環動態の比較
第 50 日本眼炎症学会, 2016 年 6 月 30-7 月 1 日・東京

廣岡季里子、齋藤航、南場研一、水内一臣、岩田大樹、橋本勇希、石田晋
Vogt-小柳-原田病における夕焼け状眼底の有無による脈絡膜厚変化の比較
第 33 回日本眼循環学会, 2016 年 7 月 22-23 日・福岡

廣岡季里子、齋藤航、南場研一、水内一臣、岩田大樹、橋本勇希、石田晋
Vogt・小柳・原田病における視神経乳頭近傍と黄斑血流動態の推移の比較
第 51 回日本眼炎症学会, 2017 年 7 月 14-15 日・大阪

緒言

1. 眼球の解剖と網膜、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。眼は光刺激を受けると透明組織を通過し、網膜の視細胞で電気信号に変換され、視神経から脳に視覚情報が伝達される。網膜の後方には脈絡膜があり、そしてその更に後方に強膜がある。この眼球外膜の 3 層構造により、眼球は外力から保守されている。このように、網膜は光刺激を電気信号に変換する、眼の中で最も重要な組織と考えられるが、その中でも網膜の中心部は中心窩と呼ばれ（図 1)、色覚を感じることができる錐体細胞が多く分布していることから、視力を司っており、網膜で最も重要な部位である。

網膜の後方に位置する脈絡膜は、4 層構造（ブルッフ膜、脈絡膜毛細血管板、脈絡膜中大血管、上脈絡膜）で眼内血流の約 9 割を占める非常に血管に富んだ組織である。1 層目と 4 層目は基底膜で、中の 2 層である毛細血管板と中大血管層が血管の構造をとっている。脈絡膜は、網膜を冷却する作用や視細胞を含む網膜外層に酸素や栄養を供給する作用があり、網膜機能に密接に関連し網膜疾患の病態に関与することが近年わかってきている。

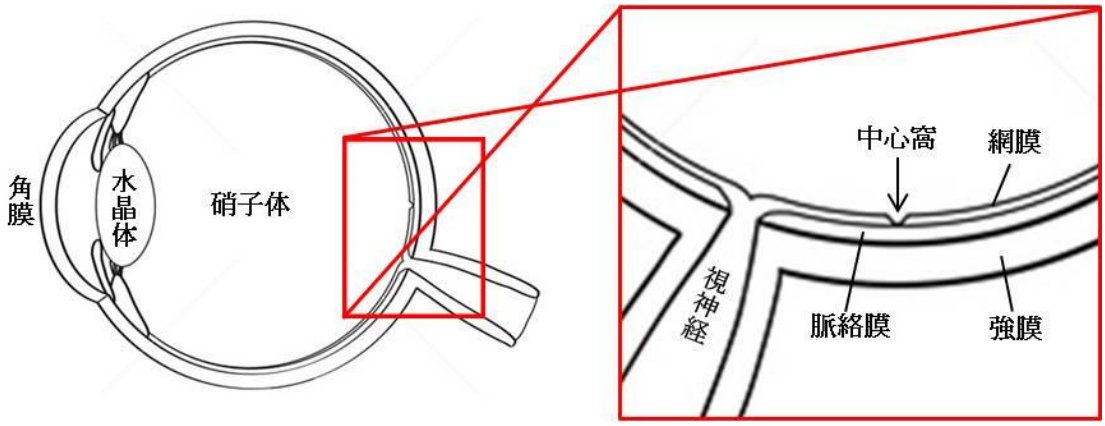

図 1：眼球解剖と眼球外膜の位置関係

2. 脈絡膜評価機器の発展

近年、眼球後部の断層像を非侵襲的に撮影する事ができる光干渉断層計（optical coherence tomography: OCT）の発展により網脈絡膜疾患における病態解明はめざましい進歩を遂げている。OCT は撮影に波長 820nm の近赤外光を使用し、眼内からの反射波と参照鏡からの参照光の合成により画像を得ている。機械の進歩により、spectral-domain OCT（SD-OCT）の解像度は 5μm 程度であり、「光学的生検」とでもいうべき明瞭な網膜の組織像をたった数秒で得ることが可能になった（図 2A)。しかし、この従来の SD-OCT では網膜の最外層である網膜色素上皮からの反射が強度であるゆえ、脈絡膜の詳細な構造の描出は困難であった。しかし、2008 年に SD-OCT 画像を反転させた enhanced depth imaging（EDI）法が開発され、網膜だけでなく、脈絡膜の構造も明瞭に描出できるようになった（図 2B）[1]。EDI-OCT を用いて網脈絡膜疾患に対し脈絡膜厚を測定することで、原因不明だった多くの疾患の病態における脈絡膜の関与も近年目覚ましく解明されてきている。

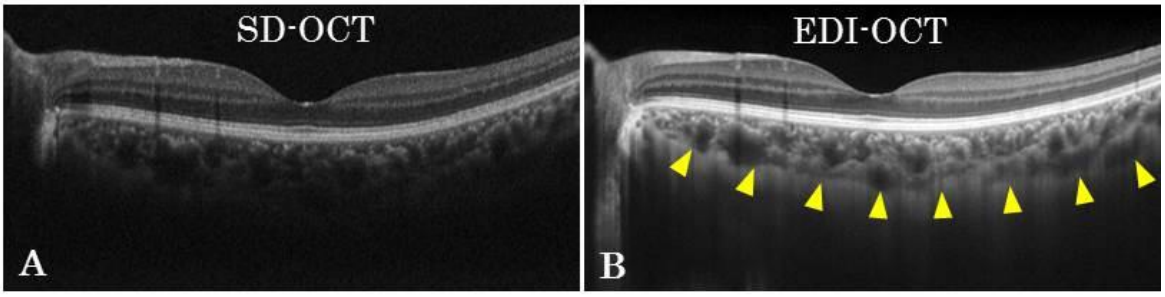

図 2：健康人の spectral-domain OCT（SD-OCT）と enhanced depth imaging OCT（EDI-OCT）における脈絡膜の解像度の差。EDI-OCT（B）では、SD-OCT（A）と比べ、脈絡膜構造（矢頭）が明瞭に撮像されることがわかる。

脈絡膜に対する他の検査法として、インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査（indocyanine green angiography: IA）がある。眼科領域における血管造影検査は、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。IAで用いる赤外線は励起波長 800nm、蛍光波長 830nm と長波長であるため、脈絡膜まで到達することができ、脈絡膜血管を描出することが可能である。しかし、脈絡膜毛細血管板は血管が有窓構造であり、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な

ど様々な因子によって影響を受けるため、定量的な評価は困難であるのが現状である。また、造影剤を使用するためアナフィラキシーショックを生じる恐れもある。測定時間も約 20～30 分程度かかる。したがって、IAは反復的に頻回に施行するには適さないと考えられる。

さらに近年、眼底血流動態 を画像化・定量化できる装置であるlaser speckle flowgraphy（LSFG）という機器が注目されている。LSFG の原理であるが、波長 830nm の近赤外光を眼底に照射すると、眼底からの反射光はセンサー平面上にスペックルパターンを形成する。網脈絡膜組織内で赤血球など動きがある部位はスペックルパターンにぼやけが生じ、コントラストが低下する（図 3A、B）。コントラストの二乗に反比例する値を mean blur rate（MBR）とし、二次元画像上に眼底血流画像を再構成する[2,3]。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、眼底の血流動態をカラーマップ（寒色系がMBR低下、暖色系はMBR上昇）化して表示することが可能である（図 3C）。検査時間も約 4 秒と短く、 再現性も良好[4]であることからLSFGは様々な眼底疾患における網膜および脈絡膜の血流速度を、経時的かつ定量的に評価するのに適している。

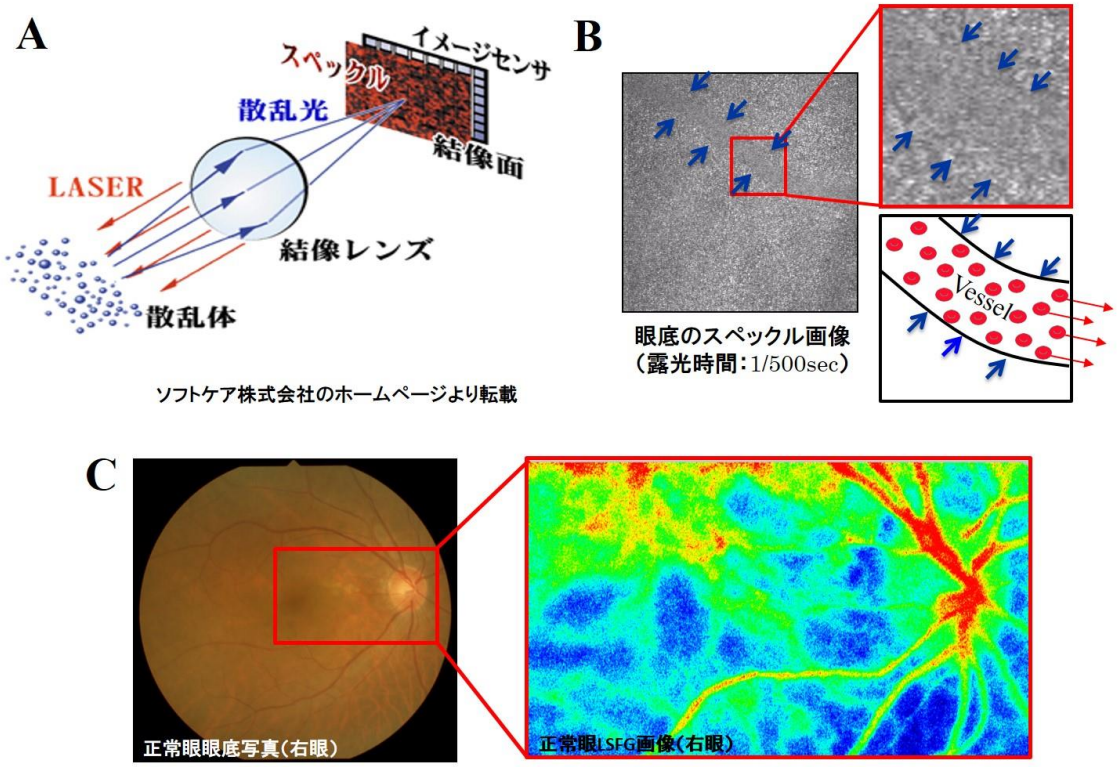

図 3：（A）（B）LSFG の原理。（C）正常眼の眼底写真（左側）と LSFG カラーマップ画像（右側）。LSFG では、視神経乳頭から黄斑にかけて血流速度の指標である mean blur rate（MBR）が評価可能である。

MBR は任意の眼底部位を選んで測定可能であるが、黄斑部の MBR は、黄斑部に網膜血管がほとんどないことから、脈絡膜の血流速度を反映すると考えられる。さらに、MBR は脈絡膜中大血管が存在する脈絡膜深部の血流を反映することが動物実験の結果から分かっている[5]。実際、地図状脈絡膜炎患者で IA と LSFG 画像を比較しても、IA で観察される脈絡膜中大血管の循環障害を示唆する低蛍光所見に非常によく似た所見を LSFG は示すことが分かっている[6]。このように、我々は LSFG を用いて、多くの網脈絡膜疾患の脈絡膜循環動態を調べる研究を行ってきた[6-20]。

MBR は本来、血流速度の相対値であると考えられていたが、家兎を使った研究で、血流速度を絶対値で評価可能な水素クリアランス法と MBR が相関を示すことが報告されたことから[21]、最近では、MBR を絶対値として評価する臨床研究論文が増加している[22-26]。

3. 原田病とは

原田病は､メラノサイトに対する自己免疫と考えられる全身疾患である[27]。急性期には無菌性髄膜炎、感音性難聴、頭髪の知覚異常などの全身症状が生じ、遷延期には皮膚の白斑や頭髪の白髪化も示す。眼では、色素が豊富なぶどう膜（虹彩・毛様体・脈絡膜）に炎症を生じるが、特に脈絡膜に強い炎症が生じる。原田病患者の組織病理学的研究では、脈絡膜中大血管が存在する脈絡膜実質にリンパ球が多量に浸潤するが、脈絡膜毛細血管板にはほとんど浸潤しないことが報告されており[28]、この原田病で発症する脈絡膜炎の炎症の首座が主に脈絡膜実質であることを示唆する。

原田病の診断基準は、①外傷、または手術歴がないこと、②他の眼疾患の既往がないこと、③両眼にぶどう膜炎（前部ぶどう膜炎、硝子体細胞、漿液性網膜剥離（serous retinal detachment：SRD）、視神経乳頭の腫脹、脈絡膜の肥厚）があること、④髄膜炎症状（倦怠感、発熱、頭痛、悪心、腹痛、頸部および背部の硬直）、または耳鳴と髄液細胞数増加の存在、⑤皮膚の白斑、白髪、脱毛症の項目があり、①～⑤を満たすものを完全型原田病、①～③＋④と⑤のいずれかを満たすものは不完全型原田病と診断される[29]。治療としてステロイド薬全身投与が奏功し、視力予後は基本的に良好である。しかし、炎症が遷延化し再発を繰り返すと、白内障、緑内障、脈絡膜新生血管など様々な眼合併症が生じることで視力予後は不良となり、かつステロイド薬の総投与量が増えるため、骨粗鬆症や血栓症などの全身合併症の頻度が増加する[30]。治療法は時期に応じて2種類行われた。2014年3月まではステロイド大量漸減療法が、それ以降はステロイドパルス療法が施行された。ステロイド大量漸減療法は、プレドニゾロン（prednisolone: PSL）を200mg/日、150mg/日、100mg/日を2日ずつ6日間投与し、その後80mg/日を3日、60mg/日を3日、40mg/日から25mg/日まで5mgずつ2週間おきに漸減した。さらに20mg/日からは4～6週間おきに漸減した。ステロイドパルス療法は、メチルプレドニゾロン1,000 mgを3日間静脈投与し、その後PSL 40mg/日を3日間、30 mg/日、25mg/日を10日間ずつ、20mgからは5mgずつ4～8週毎に漸減した。経過中、再発や再燃の兆候を示した症例には、パルス療法の追加、投与期間の延長やPSL量の増量を適宜行った。

原田病で生じる脈絡膜炎をステロイド薬投与後適切にコントロールしていくために、脈絡膜炎の活動性を評価する指標が必要である。IAは、脈絡膜血管の形態を評価できるため、原田病患者の脈絡膜を評価するために長年使用されてきた[31, 32]。しかし、この検査は稀にアナフィラキシーショックを起こす可能性があること、定性的な検査であること、測定時間が長いという欠点がある。しかし最近になって、EDI-OCTの原田病に対する脈絡膜評価の有用性および優位性が明らかになった。つまり、この検査を用いて脈絡膜厚を測定することで、原田病急性期では脈絡膜厚は測定ができないほど著明に増加することが明らかになった[33]。このような著明な脈絡膜の肥厚は他の疾患ではみられない特徴的な所見である。さらに増加した脈絡膜厚は、SRDの消失とともにステロイド治療後早急に減少し[13, 33, 34, 35]、またぶどう膜炎の再発に先行して脈絡膜厚が増加することも報告されている[36]。以上から、非侵襲的に短時間（約 10 秒）で脈絡膜厚を評価できるEDI-OCTを用いた脈絡膜厚測定は、原田病患者の診断および活動性を評価する指標として非常に鋭敏であり、現在第一選択の機器となっている。

4. 原田病における脈絡膜厚と脈絡膜循環変化

EDI-OCT と LSFG を用いて､我々は原田病患者におけるステロイド薬全身投与前後の脈絡膜厚と脈絡膜血流動態の変化を観察し報告した[13]。つまり、原田病患者では、治療前と比較し、治療後の黄斑部脈絡膜厚 （central choroidal thickness：CCT）は有意に減少し、一方黄斑部 MBR は有意に上昇した。そして、治療前後の CCT と MBR は相関しながら治療後変化したことを示した。この結果は､我々が知りうる限り､網脈絡膜疾患において､病気の寛解とともに､脈絡膜厚と脈絡膜血流が相関しながら変化することを証明した初めての研究である。それゆえ、CCT と MBR は、原田病の活動性を評価する指標として、両方とも有用な index であることを示唆する。そして、脈絡膜炎である原田病におけるこの治療前後で、CCT が減少し、MBR が上昇するというパターンを、脈絡膜の「炎症性パターン」と呼んでいる[13]。

5. 原田病以外の疾患における脈絡膜厚と脈絡膜血流変化

我々は、原田病以外の網脈絡膜疾患の CCT と MBR の変化についても過去に報告した。交感神経亢進が病態に関与し、ステロイド投与が病気の risk factor であることが知られている、非炎症性疾患である中心性漿液性脈絡網膜症患者において、病気の寛解とともに、CCT と MBR はどちらも有意に減少することを報告し[9, 16, 20]、これを「交感神経亢進パターン」と呼ぶことを提唱した。さらに、これまで病態が不明であった急性帯状潜在性網膜外層症[10, 37]、acute macular neuroretinopathy[8, 12]、点状脈絡膜内層症[11]、多発消失性白点症候群[14, 38]においても、原田病と同様に、病気の寛解とともに CCT と MBR はそれぞれ減少、増加したことを示した。これらの疾患は、病気の患者背景が同一で、お互いに疾患が合併することから、病態が同一であることが疑われ、AZOOR complex として認知されている[39]。この AZOOR complex の各疾患の脈絡膜形態と血流動態が原田病と同じ炎症性パターンを示したことから、この症候群の共通の病態として、炎症性脈絡膜循環障害の関与が示唆された[37]。他に、病態がまだわかっていない急性後部多発性斑状色素上皮症[17]や unilateral acute idiopathic maculopathy[15]においても、脈絡膜形態と血流は炎症性パターンを示した。脈絡膜内の短後毛様動脈閉塞が病態に関与すると考えられている[40]、鈍的外傷に伴う脈絡網膜症患者では、病気の寛解とともに、CCT と MBR はともに増加することを示し、これを「血管閉塞パターン」と呼んだ[19]。

このように、我々は、原田病をはじめとした各種網脈絡膜疾患に対して黄斑部脈絡膜形態と血流を測定することで、それらのパターンに違いがあることを見いだした。これらの知見は、疾患の病態を評価するうえで有益と考えられる。

そこで本論文の目的は、EDI-OCT と LSFG を用いて、原田病患者の脈絡膜形態と血流が病態とどのように関与するかを詳細に調べるために、ステロイド薬全身投与治療を受けた原田病患者に対し、EDI-OCT と LSFG を経時的に測定し、①黄斑部脈絡膜厚を内層厚と外層厚に分けて計測することで原田病の炎症の首座を形態学的に解明すること、②原田病において、ぶどう膜炎の遷延化を示唆する所見である、夕焼け状眼底を予測する生体バイオマーカーとして、脈絡膜厚や MBR 測定が有用かを評価すること、③視神経症の発症頻度が高いといわれている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。

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。

CCT	central choroidal thickness
EDI-OCT	enhanced depth imaging OCT
FA	fluorescein angiography
IA	indocyanine green angiography
LSFG	laser speckle flowgraphy
MBR	mean blur rate
OCT	optical coherence tomography
OPP	ocular perfusion pressure
PSL	prednisolone
SD-OCT	spectral-domain OCT
SRD	serous retinal detachment
原田病	Vogt-小柳-原田病

第一章　原田病の脈絡膜層別解析

1. 緒言

近年、EDI-OCT で測定された脈絡膜厚を層別に測定する手法が報告されている[41]。EDI-OCT では、脈絡膜のすべての層を正確に区別することができないので、実際には、ブルッフ膜、脈絡膜毛細血管板、脈絡膜中血管までを合わせ脈絡膜内層厚とし､脈絡膜大血管と上板を脈絡膜外層厚として分けて計測する[41]。この方法により、網脈絡膜疾患の病態と脈絡膜形態との関連がより詳しく検討できるようになった。原田病患者では、急性期に脈絡膜が著明に肥厚することが知られているが、脈絡膜の層別の肥厚の程度は分かっていない。そこで本研究の目的は、原田病の黄斑部脈絡膜厚を層別に計測することで炎症の首座を形態学的に解明することである。

2. 方法

対象

対象は、2013 年 5 月～2014 年 11 月の間に北海道大学病院眼科を受診した治療歴のない急性原田病患者 26 例のうち、EDI-OCT で脈絡膜内層および外層厚を測定可能であった 10 例 15 眼。患者の臨床像が診療録を元に後ろ向きに調査された。男女比は 6：9 で、患者の平均年齢は 41.4 ± 14.7 歳（15～64 歳）であった。除外基準については、＋6.0D 未満または－6.0D 以上の屈折異常を持つ眼、ステロイド治療後 3 か月以内にぶどう膜炎が再燃・再発した眼、各時期で EDI-OCT 検査が同じ場所で撮像されていなかった症例とした。

眼科学的検査

初診時に視力検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底写真、FA、IA （ハイデルベルグスペクトラリス; JFCセールスプラン、東京、日本またはTRC-50LX; トプコン、東京、日本または、F10 Digital Ophthalmoscope;ニデック、蒲郡、日本)、EDI-OCT （RS-3000;株式会社ニデック、蒲郡、日本）を行った。また、治療 1 週、1・3 月後に視力検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査、EDI-OCTを行った。

研究方法

治療 1 週、1・3 か月後に撮影されたEDI-OCTの黄斑部を通る水平断B scan画像を用いて、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）が手動で計測された。治療前の脈絡膜厚は測定不能であったため、測定から除外された。具体的には、中心窩部の網膜色素上皮（網膜の最外層）から脈絡膜と強膜との境界まで垂線を降ろし（図 4、白線）、これを脈絡膜全層厚とした。さらに、白線に最も近い脈絡膜中大血管（＊）を決定し、その上壁（緑線）から網膜色素上皮側を脈絡膜内層（黄線）、中大血管の上壁から強膜との境界までを脈絡膜外層（赤線）とした（図 4）。脈絡膜厚の層別測定は 2 名で行い、その平均値を実測値として扱った。

治療 1 週後をベースラインとして、治療 1・3 か月後の全層厚、内層厚、外層厚それぞれの経時変化が統計学的に比較された。さらに脈絡膜全層厚変化と内層厚・外層厚変化との相関が検討された。

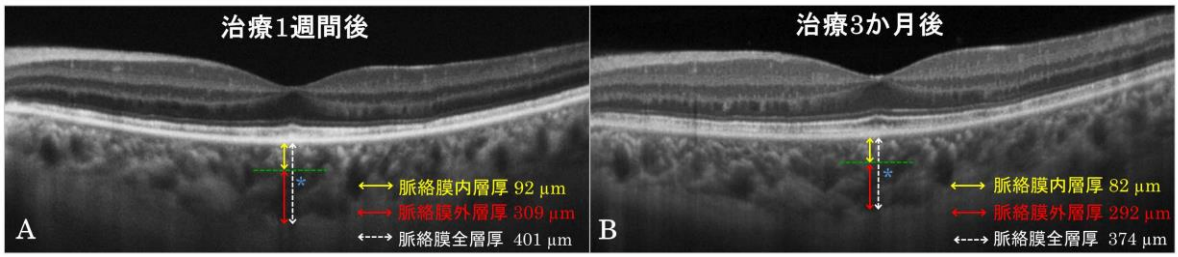

図 4：原田病患者における脈絡膜層別厚の測定方法（A：治療 1 週後、B：治療 3 か月後）

中心窩部の網膜色素上皮（網膜の最外層）の下端から脈絡膜と強膜の境界まで垂線を降ろし（白線）、これを脈絡膜全層厚とした。さらに、白線部に最も近い脈絡膜中大血管（＊）の上壁（緑線）から網膜色素上皮側の距離を脈絡膜内層厚（黄線）、中大血管の上壁から強膜との境界までの距離を脈絡膜外層厚（赤線）とした。原田病患者では、治療 1 週間後（A）と比較し、治療 3 か月後（B）で脈絡膜全層、内層、外層厚は各々減少した。

統計解析

結果の数値は全て平均値±標準偏差で示された。視力は統計解析に際して対数視力に変換して用いられた。対数視力、脈絡膜厚の経時変化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順位検定が用いられた。脈絡膜全層厚変化と脈絡膜内層厚または外層厚変化との関連を調べる目的でスピアマンの順位相関係数が行われた。全ての検討において、P 値が 0.05 未満が有意と判定された。

3. 結果

視力の推移

平均対数視力は治療 1 週後 0.01 ± 0.21、1 か月後-0.05 ± 0.13、3 か月後-0.12 ± 0.06 と、1 週後と比較し治療 3 か月後に有意に改善した（P= 0.041）。

眼底・OCT 所見

SRD は治療前 10 眼（66.7%）にみられたが、治療 1 か月後には全ての眼で消失した。

脈絡膜厚の推移

黄斑部の平均脈絡膜全層厚は、治療 1 週、1・3 か月後の順に 456.0 ± 192.7 μm、330.8 ± 99.1 μm、357.7 ± 97.4 μmとなり、治療 1 週後の値と比較し、治療 1・3 か月後で各々有意に減少した（フリードマンテスト P=0.004、ウィルコクソンの符号順位検定 P= 0.008、P= 0.008）（図 5A）。同様に平均外層厚は 343.5 ± 164.5 μm、222.1 ± 94.5 μm、260.2 ± 80.3 μmとなり、治療 1 週後と比較し、治療 1 か月後から有意に減少した（図 5B：フリードマンテスト P= 0.031、ウィルコクソンの符号順位検定 P= 0.027、P= 0.020）。一方、平均内層厚は 112.5 ± 46.3 μm、108.7 ± 43.7 μm、97.5 ± 37.9 μmとなり、検討期間中有意差はなかった（図 5C：フリードマンテスト P = 0.219）。治療 1 週後から 3 か月後の脈絡膜厚変化率において、全層厚と内層厚間に相関はなかったが（R = 0.436、P = 0.105）、全層厚と外層厚間に強い相関があった（図 5D：R= 0.931、P< 0.0001）。

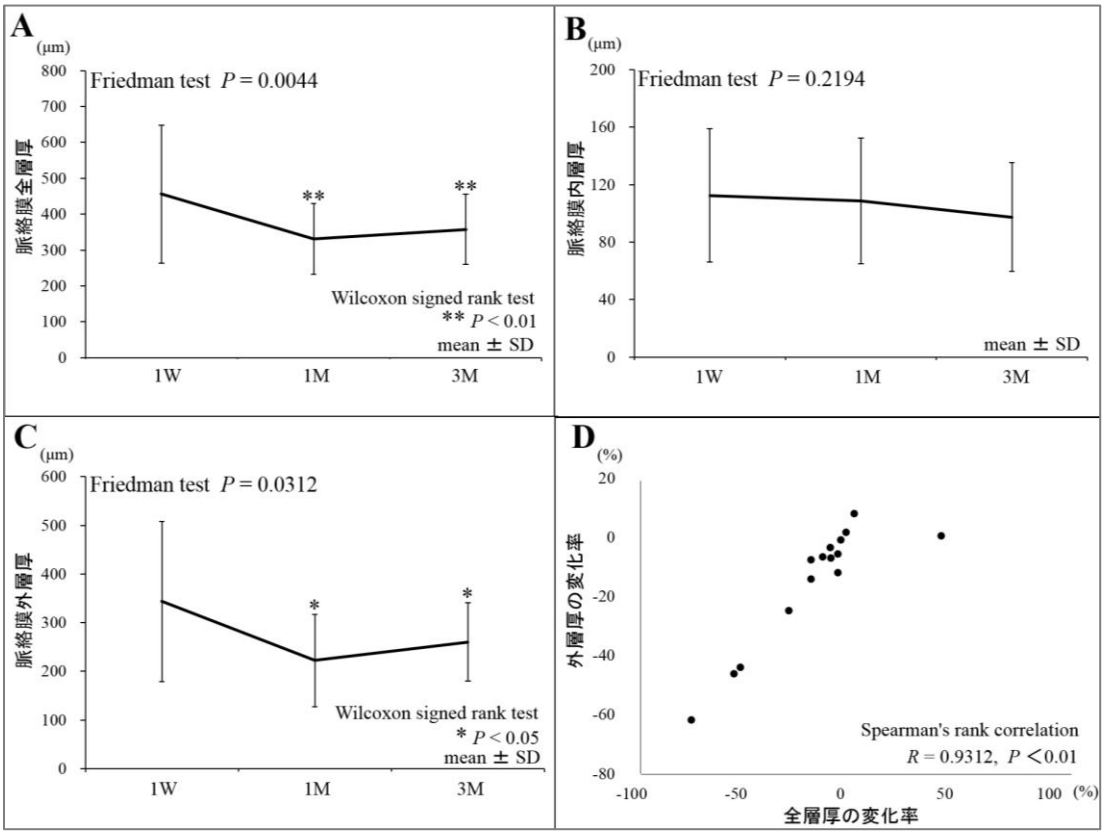

図 5：原田病患者における黄斑部平均脈絡膜層別厚の推移

（A）脈絡膜全層厚は、治療 1 週後と比較し、治療 1 か月後から有意に減少した。（B）脈絡膜内層厚は経過中有意に減少しなかった。（C）脈絡膜外層厚は治療 1 か月後から有意に減少した。（D）治療 1 週後から 3 か月後における脈絡膜全層厚と外層厚と全層厚の変化率に強い正の相関があった。

4. 考察

本研究において、原田病患者の脈絡膜外層厚は、ステロイド薬治療 1 週間後と比較し、治療 1 か月後から有意に減少したが、脈絡膜内層厚は経過中有意な減少を示さなかった[11]。さらに脈絡膜全層厚変化は、外層厚変化と強く相関したが、内層厚変化とは相関しなかった。原田病急性期の脈絡膜層別厚は、我々が知りうる限り過去に報告されていない。原田病患者の治療前の脈絡膜厚は、著明に肥厚するため測定不能であったが、治療 1 週間後の脈絡膜全層厚、内層

厚、外層厚は、健康な眼の脈絡膜厚[41]より各々明らかに増加していた。それゆえ、原田病患者では、急性期に脈絡膜内層および外層厚両方が著しく増加していると考えられる。これは、脈絡膜炎によって引き起こされた脈絡膜循環障害の結果脈絡膜血管から滲出が生じたためと考えられる。

原田病患者の病理組織学的研究では、急性期に脈絡膜外層にあたる脈絡膜実質に多量のリンパ球が広範囲に浸潤していたが、内層にあたる脈絡膜毛細血管板にはほとんど浸潤がみられなかった[28]。この知見と本研究の結果から、原田病では急性期に脈絡膜実質に強い炎症が生じた結果、まず脈絡膜外層が肥厚し、外層で生じた炎症が脈絡膜内層に波及することで遅れて内層が肥厚することが示唆される。以上から、我々の研究結果は、前述した原田病の病理組織学的研究の結果を形態学的に支持すると考えられた。

本研究の結果から、脈絡膜外層厚が原田病患者に伴う脈絡膜炎を管理するうえで、鋭敏なバイオマーカーとなる可能性がある。今後は、原田病患者における脈絡膜外層厚と臨床因子との相関関係を調べる更なる研究が必要と考えられる。

第二章　夕焼け状眼底の有無による原田病患者の脈絡膜厚と脈絡膜血流変化の比較

1. 緒言

原田病では、脈絡膜炎の再発を繰り返し一旦遷延化すると、脈絡膜のメラニン色素が抜けることで、眼底は全体的に赤みを帯びた「夕焼け状眼底」という状態になる。これは原田病患者の約 60～70%で生じ、実際、夕焼け状眼底を持つ眼はぶどう膜炎の遷延化を来しやすいという報告[42]がある。つまり、夕焼け状眼底を合併する症例は、ぶどう膜炎が遷延化することで、将来、白内障、緑内障、黄斑変性などの視力予後を脅かす合併症が生じる可能性が高まる。したがって、夕焼け状眼底を将来生じる患者を、ステロイド薬全身投与後早期に予測することができれば、病初期に治療を強化することができ有用と考えられる。しかし我々が知りうる限り、夕焼け状眼底を生じる予測因子として有用な生体バイオマーカーはわかってない。そこで本研究の目的は、ぶどう膜炎の遷延化を示唆する所見である夕焼け状眼底を予測するバイオマーカーとして脈絡膜厚や脈絡膜血流測定が有用かを評価することである。

2. 方法

<u>対象</u>

2012 年 1 月～2015 年 11 月の間に北海道大学病院眼科を受診した無治療の原田病患者 46 例のうち、初診時から治療後 1 年以上経過観察でき、かつ EDI-OCT と LSFG を経時的に撮影できた症例 21 例 39 眼を対象にした後ろ向き観察研究である。除外基準は、屈折異常が± 6.0D 以上の眼、初診時から夕焼け状眼底を呈していた眼、初診時から治療 3 か月後まで定期的に EDI-OCT と LSFG を施行できなかった眼とした。患者の治療 12 か月後の時点における夕焼け状眼底の有無で、患者を夕焼け群と非夕焼け群の 2 群に分類した。夕焼け状眼底の有無の判断は、ぶどう膜炎専門の 2 名の医師により決定され、眼底写真をもとに眼底全体が赤みを帯びた症例を対象とした。

患者背景

本研究の患者は、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。表 1 に 2 群における患者背景を示す。患者年齢、性別、屈折異常、治療前視力、治療前SRDの丈、髄液細胞数増多の有無、治療開始までの期間に 2 群間で有意差がなかった。

表 1:夕焼け群と非夕焼け群患者におけるステロイド薬全身投与前の患者背景の比較

	夕焼け群（5 例 9 眼）	**非夕焼け群（16 例 30 眼）**	***P*値**
年齢（歳）	38.4 ± 24.8	40.6 ± 12.6	0.535$
性別（男:女）	2:3	5:11	1.000#
屈折異常（diopter）	-1.7 ± 2.2	-0.9 ± 2.7	0.394$
治療前対数視力	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.600$
治療前 SRD の丈（μm）	203.0 ± 286.9	259.8 ± 341.3	0.730$
髄液細胞数増多（+:−）	5:0	14:2	1.000#
治療開始までの期間（日）	14.2 ± 3.5	24.6 ± 23.9	0.649$

SRD：serous retinal detachment

#フィッシャーの正確確立検定; $マンホイットニーの U 検定

眼科学的検査

初診時および経過観察時に行われた検査は、Ⅱ-1 研究で行われた検査に加え、LSFG-NAVI（ソフトケア、福岡、日本）が行われた。また、治療 12 か月後に眼底写真が施行された。

研究方法

①治療前、治療 1 週、1・3 か月後に撮影された EDI-OCT の黄斑部を通る水平断 B scan 画像を用いて、CCT が手動で 2 名で計測された。脈絡膜厚は中心窩下の網膜色素上皮の外側端から強膜の内側端までの距離とした。脈絡膜厚が厚すぎて測定不可能であった場合、その値を 800 μm とした。黄斑部の SRD の

丈も EDI-OCT を用いて手動で測定された。2 群における CCT の経時変化が統計学的に比較され、かつ各時期における脈絡膜厚が 2 群間で比較された。

②治療前、治療 1 週、1・3 か月後に撮影された LSFG-NAVI 画像を用いて、網膜血管を避けながら、約 1 乳頭径のサークルが黄斑部に設定され、同部の MBR が算出された。MBR は 5 回の測定の平均値が用いられた。MBR は相対値であるため、治療前の値を 100%として、治療前後の推移が変化率で比較検討された。2 群における黄斑部 MBR の経時変化が統計学的に比較され、かつ各時期における MBR が 2 群間で比較された。また、血圧と眼圧から眼灌流圧 （ocular perfusion pressure：OPP）が以下の式から計算され、その推移が統計学的に評価された。

・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

<u>統計解析</u>

対数視力、CCT、MBR、OPP の経時変化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順位検定が用いられた。各時期における CCT と MBR 変化率を 2 群で比較するためにマンホイットニーの U 検定が用いられた。男女比や合併症の頻度などの患者背景や、治療 1 週後における 2 群間の CCT および MBR の閾値を調べる目的でフィッシャーの正確確立検定を用いた。MBR と OPP との相関を調べるために、スピアマンの順位相関係数が用いられた。全ての検討において、P 値が 0.05 未満が有意と判定された。

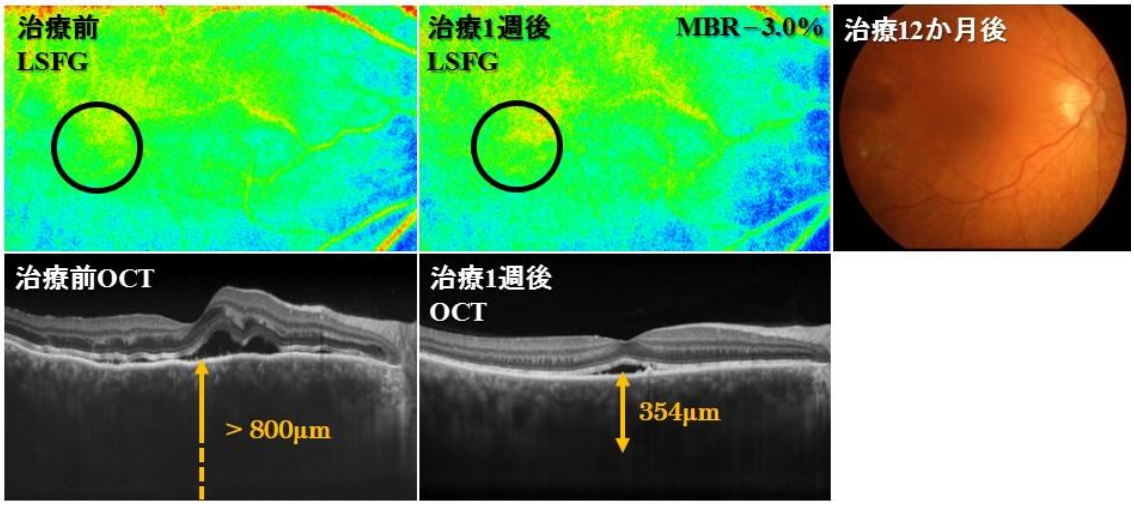

図 6：夕焼け群患者における黄斑部脈絡膜厚（CCT）とmean brur rate（MBR）の推移

（上段）ステロイド薬全身投与 1 週間後の黄斑部MBR（○：MBR測定部位）は、治療前と比較し、3.0%低下した。治療 12 か月後の眼底写真では、夕焼け状眼底を示す。（下段）一方、CCTは治療前 800 μm以上であったが、治療後 354 μm と減少した。黄斑部SRDは減少を示した。

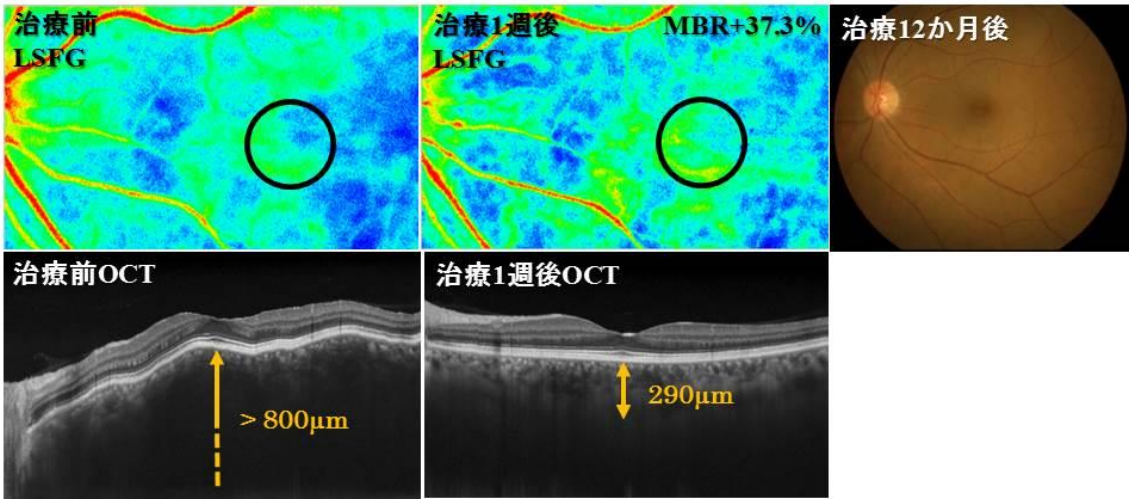

図 7：非夕焼け群患者におけるCCTとMBRの推移

（上段）治療 1 週後の黄斑部MBRは、治療前と比較し 37.3%上昇した。治療 12 か月後の眼底写真でも、夕焼け状眼底にはなっていない。（下段）CCTは治療前と比較し、治療 1 週間後で 290 μmと著明に減少した。

3. 結果

治療後の眼所見

夕焼け群において夕焼け状眼底を発症した期間は、治療開始後平均 6.3 ± 2.6 か月（4-11 か月）であった。経過観察期間、治療法の選択、治療開始から再発までの期間に両群で有意差はなかった。治療後 1 年間におけるぶどう膜炎の平均再発回数は有意に夕焼け群で多かった（P= 0.0008)。治療後に発生した眼合併症として、10 眼に軽度の白内障と 3 眼に点眼でコントロール可能な緑内障がみられた。経過中、平均対数視力は非夕焼け群では有意に改善したが（P = 0.0001)、夕焼け群では改善しなかった（P= 0.07)。最終受診時の視力に両群間で有意差はなかった（P= 0.128)。

表 2：夕焼け群と非夕焼け群におけるステロイド治療後の臨床像の比較

	夕焼け群（5 例 9 眼）	**非夕焼け群（16 例 30 眼）**	**P 値**
夕焼け状眼底発症までの期間（か月）	6.3 ± 2.6	ー	N.A.
経過観察期間（か月）	37.4 ± 10.2	27.4 ± 6.0	0.081$^{\$}$
治療法（大量療法:パルス）	3:2	6:10	0.611$^{\#}$
再発までの期間（か月）	3.8 ± 2.5	3.7 ± 1.3	N.A.
再発回数（回）	1.4 ± 1.2	0.3 ± 0.6	0.0008$^{\$}$
治療後合併症の有無（+:ー）	5:4	8:22	0.129$^{\#}$
最終対数視力	0.0 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	0.128$^{\$}$

#フィッシャーの正確確立検定; $マンホイットニーの U 検定

2 群の脈絡膜厚の推移

夕焼け群のCCT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 ± 70.2 μm、非夕焼け群では 780.5 ± 73.7、414.8 ± 141.6、364.0 ± 107.9、334.5 ± 90.1 μm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（図 8A：夕焼け群 P= 0.005; 非夕焼け群P< 0.001; フリードマンテスト)。また、両群とも治療前と比較し、治療 1 週間後から有意にCCTは減少した（夕焼け群 P= 0.012、0.028、0.0008; 非夕焼け群 各々 P< 0.001; ウィルコクソンの符号順位検定)。治療 1 週後のCCTを両群で比較す

ると、夕焼け群の方が有意に厚く（図 8B：P = 0.024)、夕焼け群では 9 眼中 9 眼が、非夕焼け群では 30 眼中 13 眼で 410 μm以上を示し、有意差があった。(図 8B：P = 0.003)

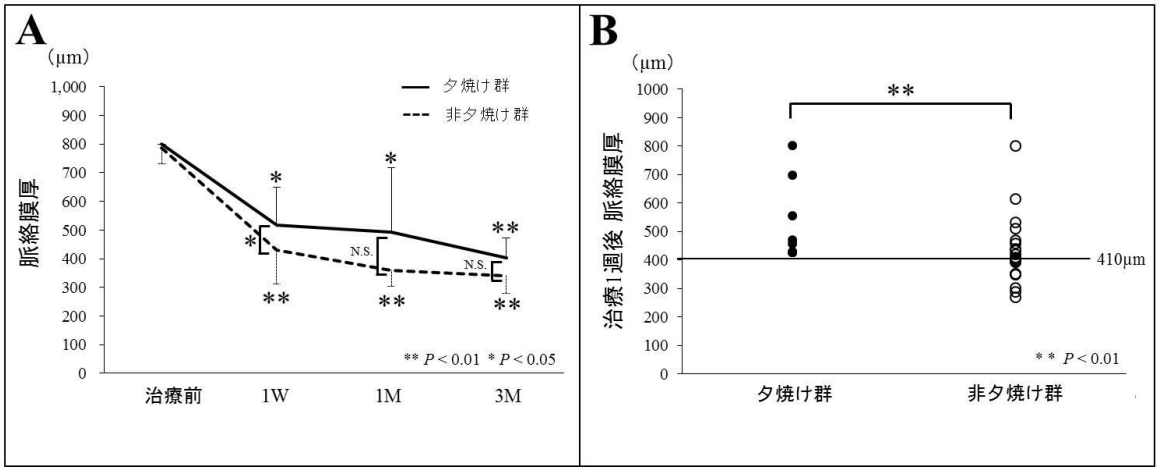

図 8：夕焼け群、非夕焼け群における平均CCTの経時変化（A）と治療 1 週後のCCTの群間比較（B)。(A）CCTは、治療前と比較し、両群とも治療 1 週間後から有意に減少した。また、治療 1 週後、夕焼け群では非夕焼け群と比較し、有意にCCTは増加していた。(B）治療 1 週後、夕焼け群では、非夕焼け群に比べて、CCTが 410 μm以上の眼の割合が有意に多かった。

<u>2 群における脈絡膜血流速度の推移</u>

夕焼け群の MBR の平均は、治療前を 100%とし、治療 1 週、1・3 か月後の順に+21.6 ± 25.6%、+32.2 ± 25.7%、+75.0 ± 44.8%上昇した。一方、非夕焼け群では治療 1 週、1・3 か月後でそれぞれ+51.5 ± 33.0%、+84.1 ± 47.2%、+105.2 ± 78.3%上昇した。両群とも治療前後で有意に MBR は上昇した（図 9A：夕焼け群 P = 0.0006; 非夕焼け群 P < 0.0001; フリードマンテスト)。また、非夕焼け群では治療前と比較し、治療 1 週間後から有意に MBR は上昇したが、夕焼け群では、治療 1 週後では有意差を示さず、治療 1・3 か月後で有意に上昇した（夕焼け群 P = 0.066、0.017、0.008; 非夕焼け群 各々P < 0.001; ウィルコクソンの符号順位検定)。治療後の各時期の MBR 変化率を両群で比較すると、治療 1 週、1 か

月後において、夕焼け群でMBR上昇率は有意に低かった(図9A:1週後 P=0.033、1か月後 P= 0.004)。治療1週後と1か月後のMBR変化率において、2群間で閾値を求めることはできなかった。

夕焼け群のMBR実測値は治療前、治療1週、1・3か月後の順に、5.3 ± 2.0、8.0 ± 3.4、9.4 ± 3.6、10.1 ± 3.6、非夕焼け群では、それぞれ 7.6 ± 2.4、9.3 ± 3.6、10.0 ± 3.6、12.5 ± 2.6 であった。治療前のMBR実測値を比較すると有意に夕焼け群の方がMBRは高かった（図 9B：P= 0.022)。他の期間の実測値には2群間で有意差はなかった。

OPPは、夕焼け群において治療前、治療1週、1・3か月後の順に、46.8 ± 6.7、41.8 ± 4.9、46.1 ± 9.7、44.9 ± 6.4 mmHg となり、経過中有意な変化はなかった（フリードマンテスト P= 0.888)。治療前～治療3か月後のOPPとMBRの変化率に相関はなかった（R= 0.283、P= 0.460）。非夕焼け群でも、41.4 ± 5.6、38.1 ± 9.4、39.3 ± 9.2、41.2 ± 7.7 mmHg であり、期間中有意差はなかった（フリードマンテスト P= 0.173)。治療前～治療3か月後のOPPとMBRの変化率に相関はなかった（R= 0.1479、P= 0.4353)。対象眼すべてにおいて、治療前のMBR実測値とOPP間に正の相関があった（R= 0.328、P= 0.042）。

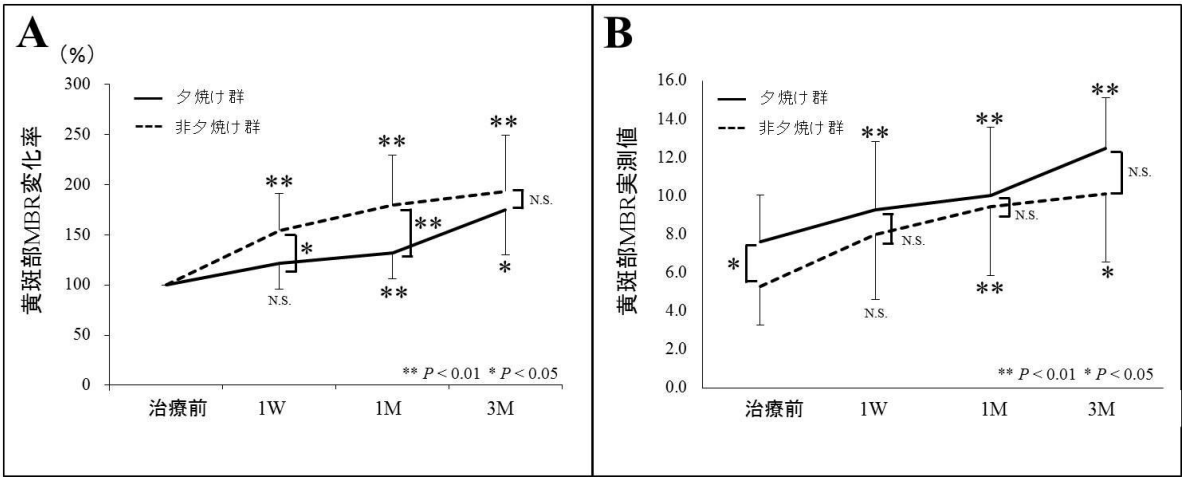

図 9：夕焼け群と非夕焼け群患者における平均黄斑部MBRの経時変化
（A）MBR変化率は、治療前（100%）と比べ、非夕焼け群では治療1週間後から有意に上昇したが、夕焼け群では治療1か月後から有意に上昇した。また、治療1週後と1か月後におけるMBR変化率は、夕焼け群で有意に低値を示した。（B）MBR実測値で2群を比較すると、治療前において夕焼け群で有意にMBRが高値であった。他の期間では2群で有意差はなかった。

4. 考察

本研究では、黄斑部で測定した脈絡膜厚は、ステロイド薬治療後夕焼け群と非夕焼け群の両方で、治療前と比較し治療 1 週後から有意に減少した [35]。夕焼け状眼底を発症した原田病患者では、遷延期に脈絡膜が菲薄化することが知られている [34, 43]。しかし本研究では、将来夕焼け状眼底を発症する患者における治療 1 週後の脈絡膜厚は、発症しない患者よりむしろ有意に増加しており、その傾向は3か月の経過観察期間中も持続していた。 夕焼け状眼底を発症した眼は、6 か月以上持続する眼炎症と関連することが過去に報告されている [42]。実際、本研究でも、夕焼け群では、非夕焼け群よりもステロイド治療後ぶどう膜炎の再発回数が有意に多く、経過中、有意な視力改善を示さなかった。したがって、本研究の結果は、原田病患者に対するステロイド治療後早期に、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ステロイド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この結果のみでは困難である。 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。

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 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 [35]。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。

同様に、黄斑部 MBR 変化率は、治療 1 週間後において、夕焼け状眼底を発症する眼で有意に低値であった。この結果から、治療 1 週間後の MBR は、CCT 同様、夕焼け状眼底を予測する因子として有用であることを示唆している。残念ながら、治療 1 週間後において、夕焼け状眼底を生じる MBR の閾値を求めることはできなかった。しかし、MBR は CCT と異なり、治療前の MBR 実測値を計測できる。本研究では、2 群間で MBR に影響を与える可能性のある患者背景（年齢、屈折など）に有意差がなく、対象症例が若年の健康人であったことから、眼および全身因子による MBR への影響が少ないと判断し、MBR を変化率だけでなく絶対値としても評価した。我々は過去に原田病患者において、治療前MBRは治療前の視力やSRDの丈と相関することを報告した[13]。治療前、黄斑部 SRD の丈が高いほど、視細胞が障害され、視力は低下すると考えられることから、この結果は、治療前 MBR が原田病で生じる脈絡膜炎の活動性と相関することを示唆する。つまり、治療前 MBR が低ければ、原田病で生じるぶどう膜炎の活動性が高いことが疑われる。しかし、本研究では、治療前 MBR 実測値は夕焼け群でむしろ高値であった。この結果は、治療前の OPP と MBR に相関があったことから、OPP に影響を受けたためと考えられる。以上から OPP の影響を考慮すると、2 群間の治療前 MBR には、さほど差はないことが示唆される。さらに、治療後夕焼け群では MBR の増加の程度が有意に低かったことを併せて考えると、夕焼け群患者では、治療前に脈絡膜炎の活動性が高いのではなく、治療後のステロイド薬に対する反応性が悪いのかもしれない。今後、より多数例での検討でこの結果の妥当性を評価する必要がある。

第三章　視神経乳頭腫脹の有無による脈絡膜血流の推移の比較

1. 緒言

原田病では、急性期に約 30%で視神経乳頭が腫脹する患者が存在する [44]。この所見を生じる患者では、そうでない患者と比較し、視神経障害の結果視野異常を生じる、いわゆる視神経症を発症する頻度が高く [45]、かつぶどう膜炎が慢性化しやすいことが報告されている [46]。この知見は、原田病患者に生じる乳頭腫脹が視機能を不良にさせる因子の一つであることを示唆する。原田病患者で乳頭腫脹が生じる原因として、脈絡膜炎からの視神経乳頭部周囲への炎症の波及や、併発する髄膜炎の影響などが考えられるが、正確な原因はわかっていない。そして、我々の知りうる限り、乳頭腫脹と脈絡膜血流との関連を調査した報告もない。そこで本研究の目的は、視神経症の発症頻度が高いといわれている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。

2. 方法

対象

2013 年 7 月～2016 年 12 月の間に北海道大学病院眼科を受診した無治療の原田病患者 45 例のうち、ステロイド薬全身投与開始後 3 か月以上経過観察でき、かつ LSFG を経時的に撮影できた症例 17 例 31 眼を対象にした後ろ向き観察研究である。除外基準は、ステロイド薬治療後 3 か月以内にぶどう膜炎が再燃・再発した眼、治療開始から 3 か月後まで定期的に LSFG を施行できなかった眼とした。治療前の乳頭腫脹の有無で、患者を腫脹群と非腫脹群の 2 群に分類した。乳頭腫脹の定義は検眼鏡的に視神経乳頭が腫脹し、かつ FA で視神経乳頭からの蛍光漏出があることとした [44]。

患者背景

本研究の患者は､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。表 3 に 2 群における患者背景を示す。患者年齢は腫脹群の方が有意に高く既報と同様の結果だった [46]。性別、治療前視力、治療前SRDの有無、前房炎症の有無、治療開始までの期間、初回治療法に 2 群間で有意差はなかった。

表 3：腫脹群と非腫脹群患者におけるステロイド薬全身投与前の患者背景の比較

	腫脹群 （5 例 9 眼）	非腫脹群 （12 例 22 眼）	P 値
年齢（歳）	53.4 ± 3.6	39.5 ± 8.1	0.020$
性別（男:女）	4:1	7:5	0.600#
治療前対数視力	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.843$
治療前 SRD の有無	8:1	19:3	1.000#
治療前 SRD の丈（μm）	244.9 ± 358.5	417.0 ± 328.3	0.327$
前房炎症の有無（+:−）	7:2	12:10	0.418#
治療開始までの期間（日）	12.6 ± 4.1	10.6 ± 5.0	0.491$
初回治療法（パルス:大量）	4:1	8:4	1.000#

SRD：serous retinal detachment

#フィッシャーの正確確立検定; $マンホイットニーのU検定

眼科学的検査

初診時および経過観察時に行われた検査は、Ⅱ-2 研究と同様であった。

研究方法

治療前、治療 1 週、1・3 か月後に撮影された LSFG-NAVI 画像を用いて、網膜血管を避けながら、①黄斑部に 1 乳頭径のラバーバンド、②視神経乳頭耳側に黄斑部のラバーバンドの直径に縦径を合わせた長方形のラバーバンドが設定され、同部位の MBR が算出された。MBR は 5 回の測定の平均値を用いた。2 群における黄斑部 MBR と乳頭耳側 MBR の経時変化が統計学的に比較され、かつ各時期におけるそれぞれの部位の MBR が 2 群間で比較された。MBR は相対値であるため、治療前の値を 100%として、その後の推移は変化率で表し、比較検討された。また、血圧と眼圧から眼灌流圧（OPP）が計算され、その推移が統計学的に評価された。

統計解析

対数視力、MBR、OPP の経時変化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順位検定が用いられた。各時期における MBR を 2 群で比較するためにマンホイットニーの U 検定を、患者背景因子を調べる目的でフィッシャーの正確確立検定が、MBR と OPP との相関を調べるために、スピアマンの順位相関係数が用いられた。全ての検討において、P 値が 0.05 未満が有意と判定された。

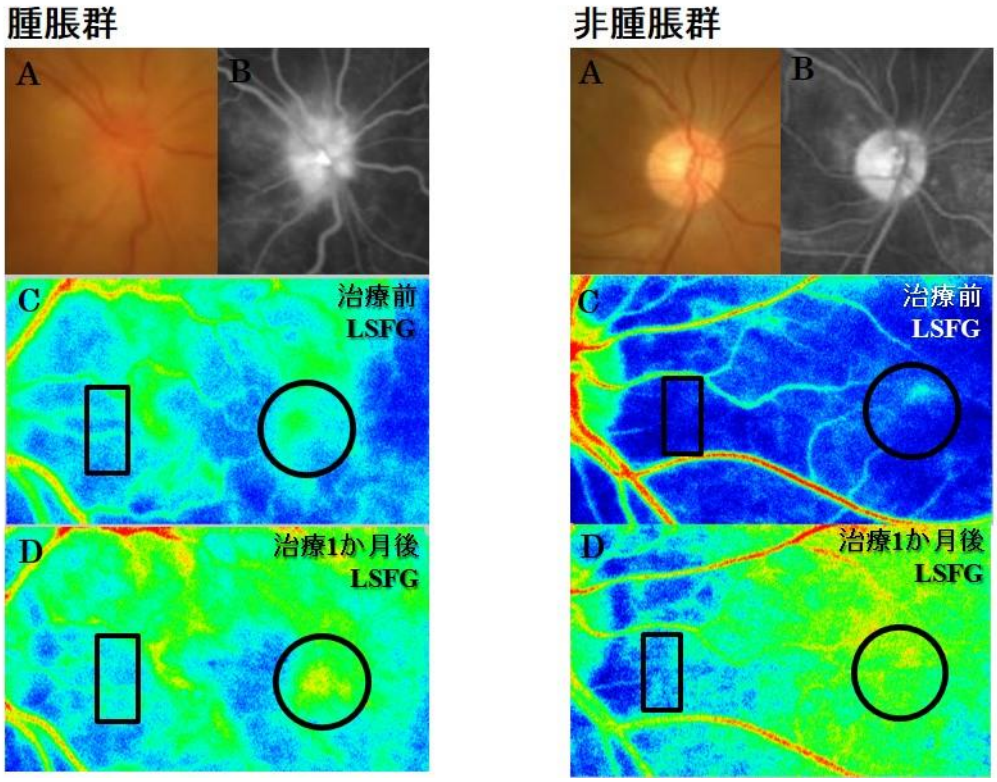

図 10 : 乳頭腫脹例と非腫脹例のステロイド薬治療前後における LSFG 画像の比較

治療前の眼底写真では、乳頭腫脹を生じた患者（左図A）では、FAでも乳頭から蛍光漏出を示す（左図B）。LSFGカラーマップ上において四角で囲まれた部位が乳頭耳側脈絡膜血流速度を測定した部位、〇が黄斑MBRを測定した部位。

3. 結果

治療後の眼所見

SRD は治療 1 か月以内に生じたすべての眼で消失した。腫脹群において、乳頭腫脹が改善するまでの期間は平均 20.0 ± 7.5 日であった。経過観察期間および治療 6 か月の対数視力には 2 群間で有意差はなかった。

両群における黄斑 MBR の推移

腫脹群の平均 MBR は、治療前を 100%とすると、治療 1 週、1・3 か月後の順に+42.4 ± 21.2%、+66.2 ± 25.4%、+92.8 ± 59.9%と上昇した。一方、非腫脹群では+66.2 ± 50.1%、+126.2 ± 101.0%、+118.1 ± 96.9%と上昇し、両群とも治療前後で有意に MBR は上昇した（図 11A：腫脹群 $P = 0.004$; 非腫脹群 $P < 0.001$; フリードマンテスト)。両群とも治療前と比較し、治療 1 週後から有意に MBR は上昇した（腫脹群, 各々$P = 0.008$; 非腫脹群, 各々$P < 0.0001$;ウィルコクソンの符号順位検定) 治療後の各時期における MBR 変化率を両群間で比較すると、どの期間でも腫脹群の方が低い傾向だが、有意差はなかった。

MBR 実測値は、腫脹群で治療前、治療 1 週、1・3 か月後の順に 4.8 ± 1.7、7.6 ± 2.6、9.7 ± 2.8、9.4 ± 2.2、非腫脹群で、5.7 ± 1.4、8.2 ± 2.5、9.6 ± 2.9、10.8 ± 3.3 であり、治療前の MBR 実測値に 2 群間で有意差はなかった（図 11C)。

両群における視神経乳頭耳側 MBR の推移

腫脹群の平均 MBR は、治療前を 100%とすると、治療 1 週、1・3 か月後の順に+1.1 ± 24.9%、+17.4 ± 26.0%、+46.3 ± 40.5%と上昇した。一方、非腫脹群では+22.2 ± 33.0%、+57.2 ± 53.2%、+66.0 ± 76.5%と上昇し、両群とも治療前後で有意に MBR は上昇した（図 11C : 腫脹群 $P = 0.004$; 非腫脹群 $P < 0.0001$; フリードマンテスト)。腫脹群では、治療前と比較し、治療 3 か月後に有意に MBR は上昇した（$P = 0.859$、0.086、0.028 ;ウィルコクソンの符号順位検定)。非腫脹群では、治療 1 週後から有意に上昇した（$P = 0.006$、0.0001、0.0001; ウィルコクソンの符号順位検定)。各時期の MBR 変化率を両群間で比較すると、腫脹群では治療 1 か月後の MBR 変化率は有意に低かった（図 11B: $P = 0.033$)。MBR を実測値で評価すると、腫脹群で治療前、治療 1 週、1・3 か月後の順に 4.6±1.6、5.3±1.6、6.5±1.5、6.7±1.2、非腫脹群は 4.9±1.0、4.8±0.7、5.5±0.7、

6.9±1.4 となり、治療前の値に有意差はなかったが、治療 1 か月後で 2 群間に有意差があった（図 11D：P= 0.043）。

OPP は、腫脹群において、治療前、治療 1 週、1・3 か月後の順に、43.9 ± 4.6、37.3 ± 7.1、39.7 ± 9.4、41.9 ± 5.6 mmHg であり、有意な変化はなかった（フリードマンテスト P= 0.392）。治療前～治療 3 か月後の OPP と MBR の変化率に相関関係はなかった（乳頭部 R= -0.367、P= 0.332、黄斑部 R= 0.183、P= 0.637）。非腫脹群では、44.0 ± 6.6、39.1 ± 7.2、43.5 ± 7.7、41.3 ± 9.3 mmHg となり、期間中有意に低下した（フリードマンテスト P= 0.020）。治療前～治療 3 か月後の OPP と MBR の変化率に相関はなかった（乳頭部 R= 0.363、P= 0.097、黄斑部 R= 0.119、P= 0.597）。対象眼すべてにおいて、治療前の MBR 実測値と OPP に相関はなかった（乳頭部 R= 0.080、P= 0.667、黄斑部 R= 0.098、P= 0.599）。

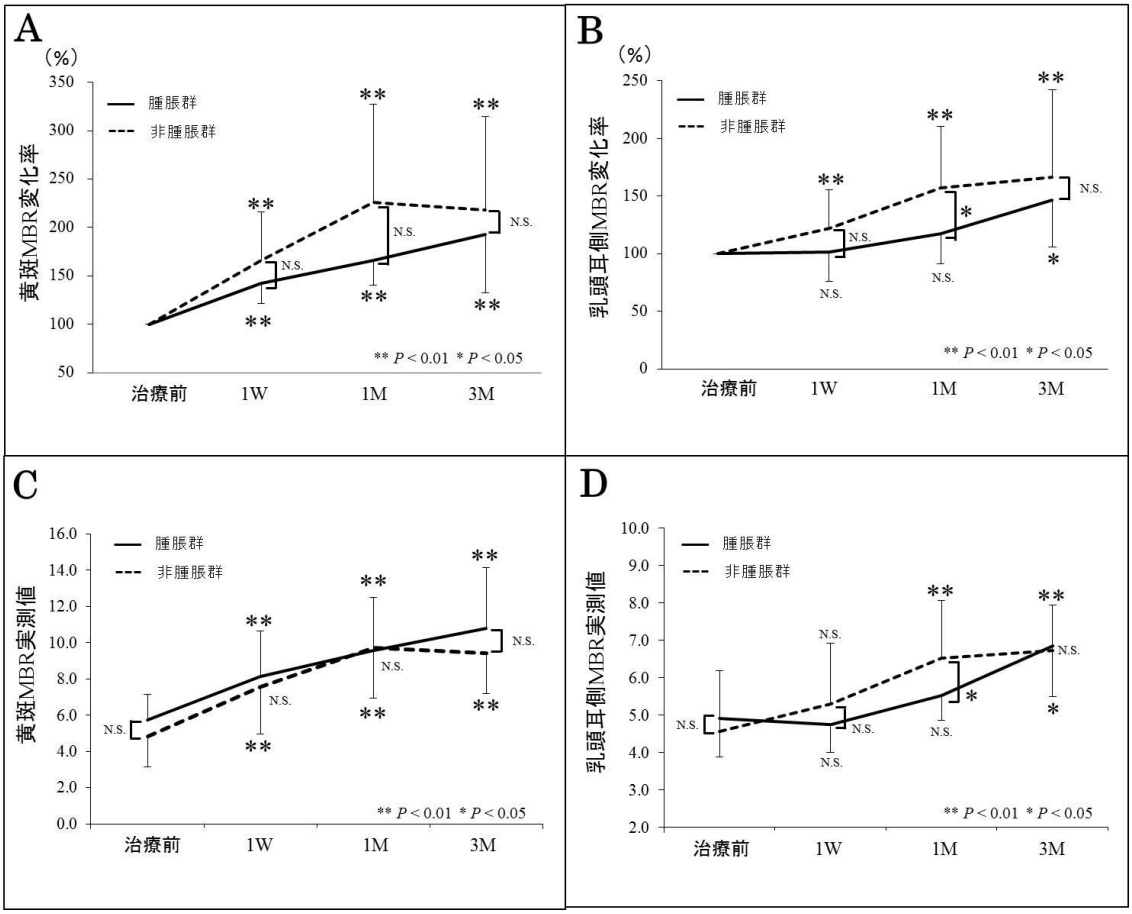

図 11：乳頭腫脹群と非腫脹群患者における平均黄斑 MBR（A、C）と平均乳頭耳側 MBR の経時変化（B、D）

黄斑部では、治療前（100%）と比較し、MBR は両群とも治療 1 週後から有意に上昇した（A)。MBR 実測値において、2 群間のどの時期にも有意差はなかった（C)。乳頭耳側 MBR は、腫脹群では治療 3 か月後で、非腫脹群では治療 1 週後から有意に上昇した（B)。また、MBR 実測値は 2 群間で治療前の値に有意差を示さなかったが、治療 1 か月後において、腫脹群で有意に低値を示した(D)。

4. 考察

本研究では、視神経乳頭腫脹を生じた原田病患者における MBR の推移を黄斑部と視神経乳頭耳側部で検討した。黄斑部の MBR は経過中 2 群間で有意差を示さなかったが、視神経乳頭耳側では、乳頭腫脹群の MBR は治療 1 か月後で

非腫脹群より有意に低値であった。これは乳頭腫脹を合併する原田病患者では、黄斑部より、視神経乳頭に近い部位の MBR を測定することが、よりこの病気の活動性を評価するうえで有用であることを示唆する。つまり、原田病患者で MBR を測定する際、黄斑部だけでなく、乳頭に近い部位の脈絡膜も測定することが必要であるかもしれない。そして、乳頭耳側の治療前 MBR 実測値が両群間で有意差を示さず、治療 1 か月後で有意差を示したことから、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。

また、乳頭腫脹型原田病は、ぶどう膜炎が再発しやすいことも分かっている[46]。本研究ではぶどう膜炎が再発した症例は除外して検討したが、今後は症例数を増やし、ぶどう膜炎の再発や遷延化の視標として乳頭近傍 MBR が有用かどうかも検討していきたい。

総括および考按

本研究により以下の結果が得られた。

1. 原田病のステロイド薬治療後の脈絡膜全層厚は、脈絡膜外層厚と相関しながら減少する。
2. 夕焼け状眼底に進行する原田病では、進行しない眼よりステロイド薬治療後早期の黄斑部脈絡膜厚が有意に高値で、黄斑部脈絡膜血流は有意に低い。
3. 視神経乳頭腫脹を生じる原田病では、生じない眼よりステロイド薬治療 1 か月後の乳頭耳側脈絡膜血流速度が有意に低い。

第一章では、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と相関しながら減少することを示し、過去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。第二章では、治療 1 週後における CCT と黄斑 MBR は、原田病に生じるぶどう膜炎の予後不良因子のひとつである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。第三章では、視神経乳頭耳側の MBR 測定は、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、黄斑部で測定するより、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 を用いた脈絡膜の形態と血流を測定することは、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結論づけられる。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。

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院眼科学教室石田晋教授、北海道大学病院客員臨床教授の齋藤航先生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院眼科学教室、南場研一先生を始めとしたぶどう膜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. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 146, 496-500 (2008).

2. Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H. Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35, 3825-3834 (1994).

3. Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 88, 723-729 (2010).

4. Aizawa N, Yokoyama Y, Chiba N, Omodaka K, Yasuda M, Otomo T, Nakamura M, Fuse N, Nakazawa T. Reproducibility of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 5, 1171-1176 (2011).

5. Isono H, Kishi S, Kimura Y, Hagiwara N, Konishi N, Fujii H. Observation of choroidal circulation using index of erythrocytic velocity. *Arch Ophthalmol.* 121, 225-231 (2003).

6. Takahashi A, Saito W, Hashimoto Y, Saito M, Ishida S. Impaired circulation in the thickened choroid of a patient with serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 22, 409-413 (2014).

7. Hirose S, Saito W, Yoshida K, Saito M, Dong Z, Namba K, Satoh H, Ohno S. Elevated choroidal blood flow velocity during systemic corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 86, 902-907 (2008).

8. Hashimoto Y, Saito W, Mori S, Saito M, Ishida S. Increased macular choroidal blood flow velocity during systemic corticosteroid therapy in a patient with acute macular neuroretinopathy. *Clin Ophthalmol.* 6, 1645-1649 (2012).

9. 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).

10. 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 Exp Ophthalmol.* 42, 139-150 (2014).

11. Hirooka K, Saito W, Hashimoto Y, Saito M, Ishida S. Increased macular choroidal blood flow velocity and decreased choroidal thickness with regression of punctate inner choroidopathy. *BMC Ophthalmol.* 14, 73 (2014).

12. Hirooka K, Saito W, Noda K, Ishida S. Enhanced-depth imaging optical coherence tomography and laser speckle flowgraphy in a patient with acute macular neuroretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 22, 485-489 (2014).

13. Hirooka K, Saito W, Namba K, Takemoto Y, Mizuuchi K, Uno T, Tagawa Y, Hashimoto Y, Ishida S. Relationship between choroidal blood flow velocity and choroidal thickness during systemic corticosteroid therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 253, 609-617 (2015).

14. Hashimoto Y, Saito W, Saito M, Hirooka K, Mori S, Noda K, Ishida S.

Decreased choroidal blood flow velocity in the pathogenesis of multiple evanescent white dot syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 253, 1457-1464 (2015).

15. Hashimoto Y, Saito W, Saito M, Hirooka K, Mori S, Noda K, Ishida S. Increased choroidal blood flow velocity with regression of unilateral acute idiopathic maculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 9, 252-260 (2015).

16. Saito M, Saito W, Hirooka K, Hashimoto Y, Mori S, Noda K, Ishida S. Pulse waveform changes in macular choroidal hemodynamics with regression of acute central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56, 6515-6522 (2015).

17. Hirooka K, Saito W, Saito M, Hashimoto Y, Mori S, Noda K, Ishida S. Increased choroidal blood flow velocity with regression of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 60, 172-178 (2016).

18. Takemoto Y, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Uno T, Ohno S, Hirooka K, Hashimoto Y, Saito W, Sugiyama K, Ishida S. Choroidal circulation impairment during the anterior recurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease confirmed with indocyanine green angiography and laser speckle flowgraphy. *Acta Ophthalmol.* 94, 629-636 (2016).

19. Ishikawa Y, Hashimoto Y, Saito W, Ando R, Ishida S. Blood flow velocity and thickness of the choroid in a patient with chorioretinopathy associated with ocular blunt trauma. *BMC Ophthalmol.* 17, 86 (2017).

20. Saito M, Noda K, Saito W, Ishida S. Relationship between choroidal blood flow velocity and choroidal thickness in patients with regression of acute central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* [Epub ahead of print] (2017).

21. Takahashi H, Sugiyama T, Tokushige H, Maeno T, Nakazawa T, Ikeda T, Araie M. Comparison of CCD-equipped laser speckle flowgraphy with hydrogen gas clearance method in the measurement of optic nerve head microcirculation in rabbits. *Exp Eye Res.* 108, 10-15 (2013).

22. Yanagida K, Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Kaneko H, Murotani K, Matsui S, Terasaki H. Sex-Related Differences in Ocular Blood Flow of Healthy Subjects Using Laser Speckle Flowgraphy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56, 4880-4890 (2015).

23. Shiba C, Shiba T, Takahashi M, Matsumoto T, Hori Y. Relationship between glycosylated hemoglobin A1c and ocular circulation by laser speckle flowgraphy in patients with/without diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 254, 1801-1809 (2016).

24. Iwase T, Kobayashi M, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Effects of photocoagulation on ocular blood flow in patients with severe non-proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One.* 12, e0174427 (2017).

25. Shinohara Y, Kashima T, Akiyama H, Shimoda Y, Li D, Kishi S. Evaluation of Fundus Blood Flow in Normal Individuals and Patients with Internal Carotid Artery Obstruction Using Laser Speckle Flowgraphy. *PLoS One.* 12, e0169596 (2017).

26. Fukami M, Iwase T, Yamamoto K, Kaneko H, Yasuda S, Terasaki H. Changes in retinal microcirculation after intravitreal ranibizumab injection in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58, 1246–1255 (2017).

27. Sugita S, Takase H, Taguchi C, Imai Y, Kamoi K, Kawaguchi T, Sugamoto Y, Futagami Y, Itoh K, Mochizuki M. Ocular infiltrating CD4+ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47, 2547-2554 (2006).

28. Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 27, 81-85 (2007).

29. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, Pivetti-Pezzi P, Tessler HH, Usui M. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 131, 647-652 (2001).

30. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol.* 91, 486-493 (2013).

31. Bouchenaki N, Herbort CP. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology.* 108, 54-64(2001).

32. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol.* 27, 173-182 (2007).

33. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 31, 510-517 (2011).

34. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, Yasuno Y, Nouchi T, Ohguro N, Nishida K. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 250, 1089-1095 (2012).

35. Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Hashimoto Y, Ishida S. Early post-treatment choroidal thickness to alert sunset glow fundus in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with systemic corticosteroids. PLoS One. 12, e0172612 (2017).

36. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Iwata D, Uno T, Fukuhara T, Hirooka K, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 100, 473-477 (2016).

37. Hashimoto Y, Saito W, Saito M, Hasegawa Y, Takita A, Mori S, Noda K, Ishida S. Relationship between Choroidal Thickness and Visual Field Impairment in Acute Zonal Occult Outer Retinopathy. *J Ophthalmol.* 2371032 (2017).

38. Hashimoto Y, Saito W, Saito M, Hasegawa Y, Mori S, Noda K, Ishida S. Relationship between choroidal thickness and visual impairment in multiple evanescent white dot syndrome. *Acta Ophthalmol.* 94, 804-806 (2016).

39. Gass JD, Agarwal A, Scott IU. Acute zonal occult outer retinopathy: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol.* 134, 329-339 (2002).

40. Kohno T, Miki T, Kitashoji K: Indocyanine green videoangiography of the choroidal circulation in the experimental retinal opacity induced by blunt trauma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 96, 749-756 (1992).

41. Branchini LA, Adhi M, Regatieri CV, Nandakumar N, Liu JJ, Laver N, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 120, 1901-1908 (2013).

42. Keino H, Goto H, Usui M. Sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease with or without chronic ocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 240, 878-882 (2002).

43. Takahashi H, Takase H, Ishizuka A, Miyanaga M, Kawaguchi T, Ohno-Matsui K, Mochizuki M. Choroidal thickness in convalescent vogt-koyanagi-harada disease. *Retina*. 34, 775-780 (2014).

44. Nakao K, Abematsu N, Mizushima Y, Sakamoto T. Optic disc swelling in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53, 1917-1922 (2012).

45. Nakao K, Mizushima Y, Abematsu N, Goh N, Sakamoto T. Anterior ischemic optic neuropathy associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 247, 1417-1425 (2009).

46. Okunuki Y, Tsubota K, Kezuka T, Goto H. Differences in the clinical features of two types of Vogt-Koyanagi-Harada disease: serous retinal detachment and optic disc swelling. *Jpn J Ophthalmol.* 59, 103-108 (2015).