

氏名
こんそるぼ うえだ ともこ
コンサルボ 上田 朋子

学位の種類
博士 (医学)

学位記番号
富医薬博甲第 396 号

学位授与年月日
令和 4 年 3 月 23 日

学位授与の要件
富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名
富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
東西統合医学 専攻

学位論文題目
Assessment of Photoreceptor Impairment in Macular Degeneration
(黄斑変性疾患における視細胞障害の検討)

論文審査委員

(主査)	教授	中辻	裕司
(副査)	教授	中川	崇
(副査)	教授	井村	譲二
(副査)	教授	黒田	敏
(指導教員)	教授	林	篤志

論 文 要 旨

論 文 題 目

黄斑変性疾患における視細胞障害の検討

氏 名 コンソルボ 上田 朋子

〔目的〕

網膜の黄斑部は視機能を司る重要な部位で、色や形の識別能の極めて高い視細胞が密集している。黄斑変性が生じると、視細胞は減少して視力は高度に低下し、中心暗点や変視症が生じる。患者は読み書きや顔の認知に支障を来し、中心の見たいたところが見えないという症状によって大きなストレスを抱える。補償光学 (adaptive optics: AO) 眼底カメラは、天文学分野で用いられた技術を用いて、眼の高次収差 (角膜、前房、水晶体、硝子体のゆがみ) を補正することにより、視細胞などの微細構造の観察が可能となったものである。我々はAO眼底カメラを用いて、黄斑部に変性を来す網膜色素変性とヒドロキシクロロキン網膜症における視細胞密度の変化について研究を行った。また、滲出型加齢黄斑変性や、強度近視眼に発生する近視性脈絡膜新生血管 (myopic choroidal neovascularization: mCNV) による黄斑変性疾患では、黄斑部は滲出液や出血により障害を受け、黄斑萎縮の続発により視細胞が激減すると視力は重度に低下する。近年これらの疾患は増加しており大きな問題となっているが、未だ確立された予防方法がない。本研究では黄斑変性による視細胞減少の予防を目指した研究を行った。

本研究の目的は、黄斑変性における視細胞障害の発生時期や、視細胞減少と視機能との関係を調べることで、黄斑変性疾患における視細胞障害の予防方法について検討することである。

〔方法〕

網膜色素変性症例において、AO眼底カメラを用いて黄斑部の視細胞密度を測定し、2年間の視細胞密度の変化と視機能 (視力、網膜感度) の変化をレトロスペクティブに調べる。また、ヒドロキシクロロキンを初めて開始された症例に対して、視細胞密度の変化を2年間プロスペクティブに検討する。

加齢黄斑変性症例の血管内皮機能をエンドパット (指先の動脈拍動量の変化を測定し、非侵襲的に血管内皮機能を測定することができる器械) で測定し、加齢黄斑変性の再発との関連性を検討する。加齢黄斑変性の発症は、動脈硬化の第一段階である血管内皮機能障害と関連することが明らかとなっており、今回の研究で再発と血管内皮機能障害に関連性があることが明らかとなれば、血管内皮機能を改善させることによる再発予防が期待できる。近視性脈絡膜新生血管 (myopic choroidal neovascularization: mCNV) の大きさを光干渉断層血管撮影 (optical coherence tomography angiography: OCTA) を用いて経時的に調べ、黄斑萎縮の拡大との関連性について調べる。黄斑萎縮

は、視細胞・網膜色素上皮・脈絡膜毛細血管板の菲薄化や消失で、視力は重度に低下する。

〔結果〕

網膜色素変性では、視力や中心窩網膜感度、視細胞の厚みは 2 年間で変化しなかったが、視細胞密度は減少した (1)。視細胞密度の減少は、視機能低下が進行する以前に生じていることが明らかとなった。

ヒドロキシクロロキン初回投与開始後 2 年間は、いずれの症例にも視細胞密度に変化は見られなかった (2)。AO 眼底カメラによる視細胞密度の測定は、黄斑変性の早期発見や、ヒドロキシクロロキン投与量の調節に役立つと考えられた。


血管内皮機能と加齢黄斑変性の治療頻度との間には負の相関関係がみられた (3)。血管内皮機能を改善させることにより、再発頻度を減少させ、黄斑変性による視細胞障害を抑制できる可能性が示された。

mCNVの大きさと黄斑萎縮の拡大率の間には相関関係が見られた。また、再発に対する治療が遅れた症例ではmCNVは著明に拡大したが、速やかな治療を行った症例や再発の無かった症例ではmCNVの大きさの拡大は見られなかった。黄斑萎縮の拡大による視細胞障害を抑制するためには、速やかな治療を行いmCNVの大きさをできるだけ小さく抑えることが重要であることが示された (4)。

〔総括〕

黄斑変性疾患では視機能障害が生じる以前に視細胞障害は進行しており、AO 眼底カメラでの視細胞密度測定は、黄斑変性の有無や進行速度の予測に有用である。脈絡膜新生血管を伴う黄斑変性疾患では、血管内皮機能の改善により再発頻度を減少させ、再発に対しては速やかな治療により脈絡膜新生血管の拡大を抑えることが黄斑萎縮拡大の予防となる。

学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	コンサルボ 上田 朋子
論文審査委員	職 名	氏 名	
	(主査) 教授	中辻 裕司	
	(副査) 教授	黒田 敏	
	(副査) 教授	井村 穰二	
(副査) 教授	中川 崇		
指導 (紹介) 教員	教授	林 篤志	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Assessment of Photoreceptor Impairment in Macular Degeneration (黄斑変性疾患における視細胞障害の検討)			(判定) 合 格
(論文審査の要旨)			
【背景と目的】			
<p>網膜の黄斑部は視機能を司る重要な部位で、色や形の識別能の極めて高い視細胞が密集している。黄斑変性が生じると、視細胞は減少して視力は高度に低下し、中心暗点や変視症が生じる。患者は読み書きや顔の認知に支障を来し、中心の见たいところが見えないという症状によって大きなストレスを抱える。本研究では補償光学 (adaptive optics: AO) 眼底カメラを用いて、黄斑部に変性を来す網膜色素変性とヒドロキシクロロキン網膜症における視細胞密度の変化について研究を行った。AO 眼底カメラは、眼の高次収差 (角膜、前房、水晶体、硝子体のゆがみ) を補正することにより、視細胞などの微細構造の観察が可能となったものである。また、滲出型加齢黄斑変性や、強度近視眼に発生する近視性脈絡膜新生血管 (myopic choroidal neovascularization: mCNV) による黄斑変性疾患では、黄斑部は滲出液や出血により障害を受け、黄斑萎縮の続発により視細胞が減少すると視力が重度に低下する。近年これらの疾患は増加しており大きな問題となっているが、未だ確立された予防方法がない。そこで本研究では黄斑変性による視細胞減少の予防を目指した研究を行った。本研究の目的は、黄斑変性における視細胞障害の発生時期や、視細胞減少と視機能との関係を調べることと、黄斑変性疾患における視細胞障害の予防方法について検討することである。</p>			
【方法】			
網膜色素変性症例において、AO眼底カメラを用いて黄斑部の視細胞密度を測定し、			

2年間の視細胞密度の変化と視機能（視力、網膜感度）の変化をレトロスペクティブに調べた。また、ヒドロキシクロロキンを初めて投与開始された症例に対して、視細胞密度の変化を2年間プロスペクティブに検討した。加齢黄斑変性症例の血管内皮機能をエンドパット（指先の動脈拍動量の変化を測定し、非侵襲的に血管内皮機能を測定することができる器械）で測定し、加齢黄斑変性の再発との関連性を検討した。近視性脈絡膜新生血管（myopic choroidal neovascularization: mCNV）の大きさを光干渉断層血管撮影（optical coherence tomography angiography: OCTA）を用いて経時的に調べ、黄斑萎縮の拡大との関連性について調べた。

【結果】

網膜色素変性では、視力や中心窩網膜感度、視細胞の厚みは2年間で変化しなかったが、視細胞密度は減少した。視細胞密度の減少は、視機能低下が進行する以前に生じていることが明らかとなった。ヒドロキシクロロキン初回投与開始後2年間は、いずれの症例にも視細胞密度に変化は見られなかった。

血管内皮機能と加齢黄斑変性の治療頻度との間には負の相関関係がみられた。血管内皮機能を改善させることにより、再発頻度を減少させ、黄斑変性による視細胞障害を抑制できる可能性が示された。mCNVの大きさと黄斑萎縮の拡大率の間には相関関係が見られた。また、再発に対する治療が遅れた症例ではmCNVは著明に拡大したが、速やかな治療を行った症例や再発の無かった症例ではmCNVの大きさの拡大は見られなかった。黄斑萎縮の拡大による視細胞障害を抑制するためには、速やかな治療を行いmCNVの大きさをできるだけ小さく抑えることが重要であることが示された。

【総括】

コンソルボ 上田 朋子氏は、黄斑変性疾患を対象とし、AO眼底カメラを用いて視細胞密度を経時的に測定することにより、視機能障害が生じる以前に視細胞障害が進行しており、黄斑変性の有無や進行速度の予測に有用であることを初めて示した。また脈絡膜新生血管を伴う黄斑変性疾患では、血管内皮機能の改善により再発頻度を減少させ、再発に対しては速やかな治療により脈絡膜新生血管の拡大を抑えることが黄斑萎縮拡大の予防となることを初めて示した。以上のことから本研究は新規性および学術的重要性がある。また疾患の予後予測や予防的治療に役立つことが期待されることから臨床的発展性が期待される。以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。