

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	佐藤 美紀
<p><b>学位論文題目</b></p> <p>Choroidal Volume Evaluation after Photodynamic Therapy Using New Optical Coherence Tomography Imaging Algorithm (新しいアルゴリズムによる光線力学療法後の脈絡膜体積評価に関する研究)</p> <p><b>共著者名</b></p> <p>大野晋治、Gerd Klose、宋勇錫</p> <p>Pharmaceuticals (Basel). 2021 Nov 10;14(11):1140. doi: 10.3390/ph14111140.</p> <p><b>研究目的</b></p> <p>中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy, CSC) は、変視や中心視野障害をきたす20-60代男性に好発の脈絡網膜疾患で、網膜色素上皮の血液網膜関門の破綻により脈絡膜側から網膜側へ液体成分が漏出する。初発、典型例では自然寛解傾向を認めることが多いため数ヶ月の経過観察を行うが、再発、慢性化、重症化する場合は外科的治療が検討され、光線力学療法 (photodynamic therapy, PDT) は治療選択肢の一つである。</p> <p>PDTにより網膜下液の吸収のみならず脈絡膜菲薄化、脈絡毛細管板狭細化、脈絡膜低灌流、脈絡膜血管のリモデリングなどが起こり拡張・鬱滞した脈絡膜血管を改善させる。しかし、これまでの研究ではPDT照射領域のみの検討であり周辺の非照射領域については明らかになっていない。また脈絡膜厚の測定はマニュアルによる報告がほとんどであるが、脈絡膜-強膜の境界が不明瞭な場合があること、とりわけ厚い脈絡膜では測定機器のシグナル減弱により測定者内、測定者間での測定一致率は悪い。</p> <p>近年、高深達、広角の眼底光干渉断層計 (optical coherence tomography, OCT) および光干渉断層血管撮影装置 (OCT angiography, OCTA) が臨床応用されるようになり、またwebベースのプラットフォーム上 (the Advanced Retina Imaging network, ARI network) で様々な画像解析が可能となった。そこで我々は、OCT、OCTAを用いた脈絡膜の評価を行う新しいアルゴリズムを作成し、CSC患者においてPDT治療における脈絡膜の変化を明らかにした。</p>			

## 材 料 ・ 方 法

### 1、対象

慢性または再発性CSC男性患者14名(平均年齢59.5歳)と健常ボランティア男性9名(平均年齢70.4歳)。一般的な眼科検査(視力検査、前眼部・後眼部診察、OCT撮影、OCTA撮影、蛍光眼底造影検査)を行った。なお蛍光眼底造影検査は侵襲的であるため健常ボランティアでは行っていない。

### 2、治療方法

PDTの強度を下げて行う方法である減量PDTをCSC患者全症例に施行した。減量方法はreduced-dose, reduced-fluence, reduced-timeの3種類を、患者の状態に応じて選択した。

### 3、画像評価

12×12mmの画角のOCTAを撮像し、ARI network上で脈絡膜厚のカラーマップを作成した。次にearly treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) gridを参考に、5つのringを重ね合わせた:center fovea(1 mm diameter)、inner ring(0.5-1.5 mm from the center)、outer ring(1.5-3 mm from the center)、extended C1 ring(3-4.5 mm from the center)、extended C2 ring(4.5-6 mm from the center)。Inner ringとouter ringは4つに、extended C1 ringとextended C2 ringは8つに分割した。Extended C2 ringの8つの領域のうち、superior nasal、superior temporal、inferior nasal、inferior temporalの計4領域と視神経乳頭は計測から除外し、それぞれの領域における脈絡膜体積、平均脈絡膜厚、最小脈絡膜厚、最大脈絡膜厚を自動測定した。その後center foveaとinner ringを合わせた直径3 mmの領域をPDT照射領域、8分割したextended C1 ringのうち、superior nasal、superior temporal、inferior nasal、inferior temporalの4領域をPDT非照射領域と設定し、治療前、1か月後、3か月後におけるそれぞれの領域の測定値を求めた。

## 成 績

### 1、inter test repeatability

初めに新規アルゴリズムを用いて自動で測定した値の信頼性を確認した。同一人物において同一日に2枚OCTAを撮像し、任意に選択した7人のデータを用いた。評価領域は上記で述べた計21領域を対象とし、自動測定した脈絡膜体積、平均脈絡膜厚、最小脈絡膜厚、最大脈絡膜厚のICCを求めた。いずれにおいてもICC0.88以上(95% confidence interval, 0.83以上0.98未満であり、高い検査間信頼性が確認された。

### 2、疾患群-コントロール群間の比較

CSC群とコントロール群における治療前の脈絡膜体積、脈絡膜厚を比較した。中心部の脈絡膜体積、平均脈絡膜厚、最小脈絡膜厚が2群間で有意差を認めた。周辺部領域は疾患群で厚い傾向を認めたが、いずれの領域においても有意差を認めなかった。

### 3、疾患群における脈絡膜体積

PDT照射領域と周辺の非照射領域における治療前後の脈絡膜体積を求めた。PDT照射領域は治療前-1か月後、治療前-3か月後に有意な減少を認めたが、治療1か月後-3か月後間には有意差を認めなかった。同様の傾向が非照射領域のうち、superior nasal area、superior

temporal area、inferior temporal areaに認められた。非照射領域のうちinferior nasal areaは治療前-1か月後にのみ有意差を認めた。脈絡膜体積はPDT照射領域で治療1か月後は19.5%、治療3か月後は21.2%の減少を、非照射領域はそれぞれ8.8-12.9%、9.6-14.3%の減少を認めた。

#### 4、疾患群における平均脈絡膜厚

PDT照射領域と周辺の非照射領域における治療前後の平均脈絡膜厚を求めた。脈絡膜体積と同様、PDT照射領域は治療前-1か月後、治療前-3か月後に有意な減少を認めたが、1か月後-3か月後間には有意差を認めなかった。周辺の非照射領域も脈絡膜体積と同様、superior nasal area、superior temporal area、inferior temporal areaに治療前-1か月後、治療前-3か月後に有意な減少を認めinferior nasal areaは治療前-1か月後にのみ有意差を認めた。

#### 5、疾患群における最大脈絡膜厚・最小脈絡膜厚

脈絡膜厚の詳細な検討を行うために、最大脈絡膜厚、最小脈絡膜厚について検討を行った。最大脈絡膜厚はPDT照射領域、非照射領域全てにおいて治療前-1か月後、治療前-3か月後に有意な減少を認め、治療1か月後-3か月後間には有意差を認めなかった。

最小脈絡膜厚はPDT照射領域と非照射領域のうちsuperior temporal areaとinferior temporal areaで治療前-1か月後、治療前-3か月後に有意な減少を認めた。非照射領域のうちinferior nasal areaでは全期間において、治療前と有意差を認めなかった。

## 考 案

本研究ではPDT照射領域と周辺の非照射領域における脈絡膜の変化について詳細に観察することができた。PDT治療は照射領域のみならず周辺の非照射領域の脈絡膜にも影響を及ぼすことが明らかとなった。

本研究で作成したアルゴリズムは自動で脈絡膜厚、脈絡膜体積、測定領域内の最小値、最大値を測定できるものである。マニュアル測定による不正確さが排除され、信頼性の高い測定結果が得られる有益なアルゴリズムであると考えられた。

疾患群とコントロール群では中心部の脈絡膜体積、平均脈絡膜厚、最小脈絡膜厚が2群間で有意差を認めた。CSC群では脈絡膜厚が肥厚していることが知られており、既報と同様の結果であった。周辺部に関してはこれまで狭画角の画像しか撮像できなかったこともあり評価されていなかったが、今回、広角画像が取得できるようになったことで周辺部の脈絡膜厚もCSC群では同様に肥厚していることが明らかとなった。しかしコントロールと比較し有意差は認められなかった。男性は女性に比べ脈絡膜が厚いと言われており、そのため周辺部では2群間に有意差が認められなかった可能性があると考えられた。

脈絡膜体積は治療前と比較し治療1か月後では全ての領域で有意に低下し、治療3か月後ではinferior nasal領域を除く全ての領域で有意な低下が認められた。また治療1か月目と3か月間では有意差は認められなかった。PDT治療により脈絡膜体積は照射領域のみならず周辺の非照射領域も減少し、治療効果は3か月目まで持続していることが明らかとなった。脈絡膜厚で検討すると脈絡膜体積と同様の経過を示したが、最大脈絡膜厚では全領域で治療

3か月後も有意な低下を示し、最小脈絡膜厚では照射領域と周辺のsuperior temporal areaとinferior temporal areaのみ治療3か月後も有意な低下を示した。一般的に脈絡膜厚はsuperior側が厚くnasal側が薄いと言われている。そのためPDT治療による脈絡膜正常化への影響が小さかった可能性が考えられた。

脈絡膜は主に3つの血管層より成り、脈絡膜の毛細血管は有窓性である。最も流量の多い黄斑部の血流は4象限の渦静脈に均等に流れ込むが、CSC眼では渦静脈の非対称性・吻合が報告されており優先排出路が存在する。CSCにおけるPDT治療のメカニズムとして照射領域でフリーラジカルが形成され、それが脈絡膜毛細血管板の狭窄、低還流など、脈絡膜血管の正常化リモデリングを引き起こすことでPDT照射領域の脈絡膜厚、体積が減少すると考えられる。しかしCSC特有の脈絡膜血管排出路の特徴により黄斑部から繋がっている優先排出路・吻合血管、また高浸透性のためにPDT非照射領域である周辺の脈絡膜厚、体積も減少すると考えられた。

#### 結 論

本研究ではCSC患者においてPDT治療における脈絡膜への形態学的変化の影響を検討した。PDT治療によりPDT照射領域のみならず周辺の非照射領域の脈絡膜体積、脈絡膜厚の減少が認められ、superior領域で顕著であった。新しいアルゴリズムは定量的、定性的に脈絡膜を評価する方法として有用である。

#### 引 用 文 献

1. Chan, W.M.; Lam, D.S.; Lai, T.Y.; Tam, B.S.; Liu, D.T.; Chan, C.K.M. Choroidal vascular remodeling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: A novel treatment at the primary disease level. *Br. J. Ophthalmol.* 2003, 87, 1453–1458.
2. Zhao, M.; Alonso-Caneiro, D.; Lee, R.; Cheong, A.M.Y.; Yu, W.Y.; Wong, H.Y.; Lam, A.K.C. Comparison of Choroidal Thickness Measurements Using Semiautomated and Manual Segmentation Methods. *Optom. Vis. Sci.* 2020, 97, 121–127.
3. Cardillo Piccolino, F.; Eandi, C.M.; Ventre, L.; Rigault de la Longrais, R.C.; Grignolo, F.M. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003, 23, 752–763.

#### 参 考 論 文

1. Sato-Akushichi M, Kinouchi R, Ishiko S, Hanada K, Hayashi H, Mikami D, Ono S, Yanagi Y : **Population-Based Prevalence and 5-Year Change of Soft Drusen, Pseudodrusen, and Pachydrusen in a Japanese Population.** *Ophthalmology Science* 2021, 1(4).
2. Sato-Akushichi M, Shinji Ono, Tatsuro Taneda, Gerd Klose, Asuka sasamori, Kengo Takahashi, Youngseok Song: **One year outcome of combination therapy with full- or reduced-photodynamic therapy and anti-vascular endothelial growth factor in pachychoroid neovasculopathy.** in press

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	佐藤 美紀
審査委員長 <u>能越 洋</u>  審査委員 <u>東 信良</u>  審査委員 <u>田崎 嘉一</u> 			
学 位 論 文 題 目 Choroidal Volume Evaluation after Photodynamic Therapy Using New Optical Coherence Tomography Imaging Algorithm (新しいアルゴリズムによる光線力学療法後の脈絡膜体積評価に関する研究) 載)掲載雑誌 : <i>Pharmaceuticals</i> <b>2021</b> ,14,1140. <a href="https://doi.org/10.3390/ph14111140">https://doi.org/10.3390/ph14111140</a> (2021年11月10日掲載)			
<p>慢性中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) は、網膜中心部に滲出性網膜剥離を認め、画像の歪みや視力低下を起こす疾患である。脈絡膜病態が示唆されており、光干渉断層計 (OCT) や光干渉断層血管撮影 (OCTA) を用いた形態解析が行われているが、病態進行や治療経過における脈絡膜変化を十分明らかにできていない。その理由は、OCT や OCTA による脈絡膜計測が手動か半自動であったため、検査者間や同一検査者でも測定値の一致率に課題があったためである。</p> <p>学位論文提出者は、この課題を解決するため Zeiss 社と脈絡膜を自動計測する OCT 用のアルゴリズムを共同開発した。このアルゴリズムを用いて、旭川医大病院で慢性 CSC と診断された患者 14 名と正常対象者 9 名に、後ろ向き研究を行った。</p> <p>(1)無作為抽出した 7 名の被験者データで評価した結果、全てのエリアで脈絡膜体積と平均脈絡膜厚の検査間再現性が高いこと(2) 光感受性薬剤ベルテポルフィン静脈内投与後の光線力学的療法 (PDT) 前、1 ヶ月後、3 ヶ月後において解析した結果、慢性 CSC 眼球では中心部脈絡膜体積が増大していたが、PDT 1 ヶ月後には照射した中心部に加えて照射していない周辺部においても体積が減少していること、3 ヶ月後にも同様に減少傾向を示し、平均脈絡膜厚が PDT 治療後 3 ヶ月後の下鼻側領域を除く照射中心部と照射部の全てで、有為な減少を示すことを初めて明らかにした。</p> <p>本論文は、新規開発アルゴリズムを用いて脈絡膜解析が試験間再現性高く行えること、従来難しかった PDT 照射領域と周辺照射領域の脈絡膜変化の詳細を初めて明らかにし、CSC の治療経過の病態解明に重要な知見を与えたことに加えて、他の眼疾患への応用に繋がる極めて重要な論文といえる。</p> <p>論文内容と関連領域についての各審査委員による試問に対しても適切な回答が得られ、提出者はこの領域において十分な知識を有することが示された。</p> <p>以上から、本審査委員会は本論文が博士 (医学) の学位に値すると判定した。</p>			