

主論文の要旨

**Vascular maturity of type 1 and type 2 choroidal
neovascularization evaluated by optical
coherence tomography angiography**

OCT angiography で評価した
1型および2型脈絡膜新生血管の血管成熟

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

(指導：西口 康二 教授)

中野 友哉子

【緒言】

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) は、黄斑部に新生血管が生じることにより、視機能が脅かされる疾患である。AMD は脈絡膜新生血管 (CNV) が網膜色素上皮 (RPE) 下に留まる 1 型、および神経網膜と RPE の間の網膜下に伸展している 2 型に分類される。現在、アフリベルセプト、ラニビズマブなどの抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 薬の硝子体内投与によって、CNV に伴う滲出性変化を抑え視力の改善または維持が可能となり、典型 AMD の治療の第一選択となっている。しかし、そのみで CNV の完全退縮を得ることは困難である。

現在、光干渉断層血管撮影 (optical coherence tomography angiography; OCTA) が臨床現場で利用可能となっている。高解像度である OCTA は、網膜および一部の脈絡膜血管を可視化することができ、網膜の同一部位で数枚の OCT 画像を撮影しながら赤血球の動きを検出することによって、立体的な血管構造を抽出することができる。フルオレセイン血管造影 (FA) およびインドシアニングリーン血管造影 (ICGA) のような従来の検査方法では病変からの色素漏出のため画像が不鮮明となってしまうのに対し、OCTA は CNV の微小血管構造を評価することが可能である。

既存の研究では、1 型 CNV の OCTA 画像は、「sea fan」、「medusa」、または「tangled」様の形態を示すと報告されており、一方 2 型 CNV では、放射状に分枝する密な細い血管構造を示すと報告されている。これらの研究は、血管形態によって CNV の微小血管構造を特徴づけようと試みている。しかし、微小血管構造を理解し、CNV の活動性や予後を予測するバイオマーカーを同定するためには CNV の定性的、定量的な分析が必要である。

一般に血管新生は、VEGF が内皮細胞に作用し未熟血管が発芽することで引き起こされる。同時に、VEGF 依存性の未熟な血管が剪定され、分枝の少ない血管が誘導されることによって血管のリモデリングおよび成熟は進行する。成熟した血管は VEGF 非依存性で、分枝が少なく大きな血管径を有する。

我々は最近、未治療の CNV でも既に VEGF 非依存性の成熟した血管が存在することを報告した。本研究では、未治療 1 型 CNV と 2 型 CNV の間に血管成熟度に違いがあると仮定し、OCTA を用いて、1 型および 2 型 CNV の微小血管構造の特徴を定性的、定量的に評価した。

【対象および方法】

2016 年 3 月から 2018 年 9 月にポリープ状脈絡膜血管症や 3 型 CNV などを含まない未治療典型 AMD と診断された患者を対象とした後ろ向き観察研究である。初診時に施行された Spectral domain OCT、FA、ICGA、病変を含む 3×3 mm の OCTA (AngioPlex®; CIRRUS HD-OCT model 5000, Carl Zeiss Meditec) を用い研究を行なった。FA、ICGA および OCT の所見をもとに、RPE 下病変を 1 型 CNV、RPE 上の病変を 2 型 CNV と診断した。本研究では 1 型および 2 型の両方の病変を含む CNV は 2 型 CNV に分類した。OCTA において外顆粒層から Bruch 膜までの層を手動で選択し、

CNV を含む en face 画像（3次元眼底画像から網膜に対して正面投影像に再構成した画像）を作成した。この画像には網膜表層の血管画像の映り込みが生じるため、表層の血管画像を画像処理ソフトウェアにより除去し、プロジェクションアーチファクトを除いた CNV のみの血管画像を作成した。この作成された画像からオープンソースソフトウェアである AngioTool (version 0.6a) を用いて血管面積、全血管長、血管分枝密度を算出し評価した (Fig 1)。

【結果】

未治療 60 人 60 眼（男性 41 人、女性 19 人）のデータを集めた。患者の平均年齢は 72.11 ± 8.85 歳（48～92 歳）であり、診断時の平均最高矯正視力 (logMAR) は 0.33 ± 0.34 であった。40 眼が 1 型 CNV、20 眼が 2 型 CNV に分類され、2 型 CNV のうち 6 眼は、1 型および 2 型 CNV の両方の病変を含んでいた。1 型 CNV と 2 型 CNV で年齢、性別、罹患眼、視力に有意差はなかった (Table 1)。2 型 CNV 患者の罹患期間は、1 型 CNV よりも短い傾向にあった ($P = 0.075$)。

1 型 CNV の 40 眼中 25 眼 (62.5 %) で trunk vessel (病変の中心部に存在する太い流入血管) を有していた。一方、2 型 CNV では 20 眼のうち、7 眼 (35 %) にしか trunk vessel はみられなかった。1 型および 2 型 CNV の平均血管面積は、それぞれ $0.44 \pm 0.37 \text{ mm}^2$ 、 $0.37 \pm 0.48 \text{ mm}^2$ 、平均血管長は、それぞれ $18.24 \pm 15.96 \text{ mm}$ 、 $16.13 \pm 21.45 \text{ mm}$ であった。1 型および 2 型 CNV の平均血管面積と平均血管長に有意差は認められなかった (それぞれ $P = 0.11$ 、 $P = 0.17$)。2 型 CNV の平均血管分枝密度 ($8.69 \pm 2.05 / \text{mm}$) は、1 型 CNV ($7.30 \pm 2.40 / \text{mm}$) より有意に高かった ($P = 0.008$) (Table 2、Fig 2)。

【考察】

OCTA を用いて CNV の微小血管構造を評価することにより、抗 VEGF 療法に対する抵抗性や血管成熟度といった血管の質を予測することが可能になると考えられる。本研究では、未治療 1 型 CNV の血管分枝密度が未治療 2 型 CNV の血管分枝密度よりも低いことを示した。このことは、1 型 CNV が 2 型 CNV よりも成熟血管を含む可能性があることを示唆している。

治療歴のある 1 型 CNV は発達した trunk vessel を有すると報告されているが、本研究では、未治療 1 型 CNV の 62.5 %、未治療 2 型 CNV の 35 % しか trunk vessel を認めず、平均血管径は既報より小さかった。このことから trunk vessel は治療歴があるほうがより発達していることが示唆される。

本研究では、1 型 CNV 患者の罹患期間が 2 型 CNV 患者よりも長い傾向を示した。2 型 CNV は、網膜下に広がり神経網膜を直接損傷するため、著しい視力の悪化を引き起こす。このため、未治療 2 型 CNV は、未治療 1 型 CNV よりも早期に医療機関を受診している可能性があり、このことは未治療 2 型 CNV が未治療 1 型 CNV よりも血管が未熟であることの根拠となる。

新生血管は、周皮細胞や平滑筋細胞で覆われるまで、VEGF 依存性であるが、成熟すると、VEGF 非依存性となり、抗 VEGF 薬に対して抵抗性を持つと考えられている。また、1 型 CNV は抗 VEGF 薬が効きにくい傾向にあり、その理由として 1 型 CNV を覆っている RPE が抗 VEGF 薬の浸透をブロックしているためと推測されている。本研究では、1 型 CNV が 2 型 CNV より血管が成熟している可能性を示した。このことから血管の成熟は、1 型 CNV の抗 VEGF 薬に対する抵抗性の一因である可能性があると考えられる。

【結論】

未治療 AMD における CNV の構造を、OCTA を用いて評価した結果、未治療 1 型 CNV は未治療 2 型 CNV よりも、より成熟した血管である可能性が示唆された。このことは抗 VEGF 薬に対する反応性の違いを予測し、CNV の長期管理のための新しい治療戦略を見つける重要な手掛かりとなると考える。