

主論文の要旨

**Choroidal hemodynamics in central serous  
chorioretinopathy after half-dose photodynamic  
therapy and the effects of smoking**

〔 中心性漿液性脈絡網膜症に対する  
半量光線力学療法後の脈絡膜血流動態と喫煙の影響 〕

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)

堀口 悦代

## 【緒言】

中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)は、漿液性網膜剥離を特徴とし、網膜剥離の持続や再発により不可逆的な視力低下を生じる疾患である。その発症機序は不明だが、静脈負荷に伴う脈絡膜血管透過性亢進が関与していると考えられている。安全性を向上した光線力学療法(PDT)である half-dose、half-fluence、half-time PDT は、網膜下液を速やかに吸収させる事が報告されており、この 10 年間で広く用いられるようになってきている。光干渉断層計(OCT)を用いた最近の研究では、CSC に対する PDT は、中心窩下脈絡膜の菲薄化と脈絡膜血管内腔の面積の減少をきたす事が明らかになっている。しかし、CSC に対する PDT に関連した黄斑部の血流動態の変化については、まだ十分に議論されていない。また、喫煙は脈絡膜の血流動態の変化を惹起する要因の一つであり、ストレスやステロイド使用に並ぶ CSC の危険因子である事から、CSC の病態生理に関連している可能性が示唆されている。

レーザースペックルフローグラフィ(LSFG)は、脈絡膜血流を血流速度と MBR (Mean Blur Rate)の相対的指標として非侵襲的に定量測定できる新しいイメージングモダリティである。本研究では、CSC に対する半量 PDT 後の黄斑部血流動態を LSFG を用いて検討した。また、喫煙の影響を考慮し、喫煙者と非喫煙者において半量 PDT 後の血流動態を比較した。

## 【対象及び方法】

2019年3月から2021年2月の間に名古屋大学医学部附属病院で慢性CSCと診断され半量PDTを受けた連続症例を対象とした。全症例に、視力検査、眼圧測定、眼軸長測定、及びOCT、FA/ICGA(フルオレセイン/インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査)、SS-OCTA(波長掃引型光干渉断層血管撮影)、LSFGによる検査を行った。OCTやICGAにて、3か月以上持続する漿液性網膜剥離、脈絡膜肥厚、血管透過性亢進所見を有する眼を慢性CSCと診断した。レーザー光凝固、抗血管内皮増殖因子製剤の硝子体内注射、またはPDTによる治療歴のある眼は除外した。

まずICGA早期相で脈絡膜の充盈遅延(filling delay)(Figure 1a)、中期相で脈絡膜大血管(pachyvessel)を検出した(Figure 1b)。次に、得られた血流波形から構築したMBRを示すcomposite color map上で、LSFG解析ソフトを用いて100分割した測定領域であるラバーバンド(300×300ピクセル)を設定した(Figure 1c)。ラバーバンド内の各正方形のうち、脈絡膜大血管が50%以上を占めるものをPV領域、充盈遅延が50%以上を占めるものをFD領域、それ以外をNFD領域に分類し、PDT照射領域内の各領域毎のMBRを算出、比較検討した(Figure 1d)。MBRはPDT施行前と1、3、6か月後に測定した。また、血流抵抗の指標としてLSFGの脈波波形から波形の偏位を示すskewと半値幅を示すBOTを算出し、MBRと同様に解析した。水平断OCT画像を用いて、脈絡膜厚(CCT)を測定した。

## 【結果】

症例は 29 眼 29 例で男性 23 名、女性 6 名、平均年齢は  $57.2 \pm 11.1$  歳であった (table 1)。治療前最高矯正視力 (logMAR BCVA) は  $0.18 \pm 0.20$ 、29 名中 6 名が非喫煙者、13 名が過去の喫煙者、10 名が現在の喫煙者であった。

全領域の平均 MBR は、治療前の  $9.7 \pm 3.3$  から PDT 後 1 か月で  $8.1 \pm 3.0$ 、3 か月で  $8.2 \pm 2.8$ 、6 か月で  $8.3 \pm 2.9$  と著明に減少した (Figure 2a)。PV、NPV、FD 領域の各 MBR も同様に有意に低下した (Figure 2b)。PV 領域と比較して FD 領域の MBR は、治療前及び 1、3、6 か月後に有意に低かった ( $P = 0.011$ ,  $P = 0.007$ ,  $P = 0.005$ ,  $P = 0.009$ )。MBR 変化率は、1、3、6 か月において PV、NPV、FD 領域で有意差はなかった ( $P = 0.709$ ,  $P = 0.578$ ,  $P = 0.631$ , Figure 2c)。Skew は 6 か月間で全領域、PV、NPV、FD 領域のいずれにおいても変化せず ( $P = 0.295$ ,  $P = 0.704$ ,  $P = 0.386$ ,  $P = 0.241$ , Figure 2d,e)、BOT も同様であった ( $P = 0.246$ ,  $P = 0.188$ ,  $P = 0.135$ ,  $P = 0.675$ , Figure 2f,g)。

脈絡膜厚は治療前の  $376.0\mu\text{m}$  から 1 か月で  $296.8\mu\text{m}$ 、3 か月で  $290.8\mu\text{m}$ 、6 か月で  $292.4\mu\text{m}$  と有意に減少した (Figure 3a)。また、28 眼では 6 か月までに完全な網膜下液の消失がみられ、1 眼では 6 か月間残存していた (Figure 3b)。喫煙状況による内訳では、非喫煙者の網膜下液は 1 か月までに完全に吸収され、喫煙歴は網膜下液の吸収速度に大きく影響した (table 2)。一方で、MBR 変化率には 1 か月後の網膜下液残存の有無による有意差はみられなかった。

次に、治療後 1 か月の MBR 減少率が 20%未満を small decrease 群、20%以上を large decrease 群とし 29 眼を 2 群に分けて比較した。small decrease 群は large decrease 群と比べて過去及び現在の喫煙者が多く、治療前脈絡膜厚が厚い事が示された (table 3)。

そこで喫煙が脈絡膜に及ぼす影響を解析した。治療前の MBR は、全領域、PV、NPV、FD 領域のいずれにおいても喫煙歴による有意差はなかった (Figure 4a)。治療後 1 か月の MBR 変化は、現在の喫煙者では非喫煙者より全領域、PV、NPV 領域で有意に小さく ( $P = 0.021$ ,  $P = 0.009$ ,  $P = 0.034$ )、FD 領域では差はなかった ( $P = 0.172$ ) (Figure 4b)。3、6 か月後の MBR 変化にも同様の傾向がみられたが、喫煙歴との相関はなかった (Figure 4c)。治療前脈絡膜厚は、非喫煙者では過去及び現在の喫煙者より有意に低かった ( $P = 0.017$ ,  $P = 0.032$ , Figure 4d)。治療後 1 か月の脈絡膜厚変化には喫煙歴による有意差はみられず ( $P = 0.936$ , Figure 4e)、3、6 か月後でも同様であった (Figure 4f)。

## 【考察】

CSC に対する半量 PDT 後の脈絡膜血流動態に関して、Kumashiro らは治療後に黄斑部の MBR が低下する事を報告している。本研究では PDT 照射領域の MBR は半量 PDT 後に有意に減少し、これは Kumashiro らの報告と一致した。脈絡膜は、脈絡毛細血管板、Sattler 層の中型細動脈及び細静脈、Haller 層の大型脈絡膜静脈から構成されている。脈絡毛細血管板の血流は極めて遅く網膜毛細血管の 3 分の 1 と報告されており、LSFG の測定に影響を与えないと考えられる。本研究では、6 か月間を通して FD 領域の MBR は PV 領域よりも有意に低く、充盈遅延による脈絡膜細動脈への血流低下を反映していると考えられる。また、半量 PDT 後の MBR の低下は、PV、NPV、FD 領

域で同程度であった。PDT は、主に大血管よりも脈絡毛細血管板や中型脈絡膜血管の内皮細胞障害及び血管閉塞を惹起する事が知られている。従って、半量 PDT が PV、NPV、FD 領域に多い中型の細動脈及び細静脈の血流を減少させ、その結果大型静脈の血流が減少し、局所的な脈絡膜の過負荷が解消されると推測される。半量 PDT 後の脈絡膜血流変化により血管抵抗も変化すると考えられるが、今回の研究では skew、BOT ともに有意な変化を示さなかった。半量 PDT 後の脈絡膜血管内腔の有意な減少が、血管抵抗の変化を相殺している可能性がある。

本研究は、喫煙者は非喫煙者に比べ、半量 PDT 後の MBR の減少が有意に小さい事を明らかにした。1 か月後の MBR 変化を現在の喫煙者と非喫煙者で比較すると、現在の喫煙者は全領域と PV 領域で有意に減少が小さく、喫煙習慣が末梢血管の血流動態に影響を与えている可能性が示唆された。喫煙と脈絡膜に関して Okawa らは、CSC 眼では過去及び現在の喫煙者は非喫煙者よりも脈絡膜が厚い事を報告している。本研究でも、CSC 眼では現在の喫煙者の脈絡膜厚は非喫煙者より厚く、Okawa らの報告と一致した。また、半量 PDT の 1 か月後に網膜下液が残存した眼はすべて過去または現在の喫煙者の眼であった。網膜下液の有無による 1 か月時点の MBR 変化率に有意差はなかったが、MBR の変化や喫煙状況が網膜下液の消失速度に影響を与える可能性がある。

#### 【結語】

半量 PDT により PDT 照射領域全体のみならず PV、NPV、FD 領域における脈絡膜血流速度が低下した事から、局所的な脈絡膜の過負荷の改善が治癒に寄与している事が示唆された。さらに、喫煙は半量 PDT 後の脈絡膜動態の変化を鈍化させた。この喫煙の効果は新規の知見であり、CSC のメカニズムを理解するための一助となる。