

| | |
|--|-------|
| 氏 名 | 石橋 真吾 |
| <p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと) Angiographic Changes in Iris and Iridocorneal Angle Neovascularization After Intravitreal Bevacizumab Injection (ベバシズマブ硝子体内注射の前眼部新生血管への影響 ～蛍光前眼部造影検査による検討～)</p> | |
| <p>論文要旨</p> <p>【目的】血管新生緑内障は、虹彩および前房隅角の新生血管に続発する難治性の緑内障で、失明に至る可能性がある重篤な眼疾患である。糖尿病網膜症や網膜中心静脈閉塞症などの網膜虚血性変化に伴って起こると考えられ、糖尿病網膜症によるものが最も多い。網膜の虚血性変化が生じると血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などの血管新生促進因子が産生され血管新生が誘発される。ベバシズマブは、抗ヒト VEGF モノクローナル抗体で、分子標的治療薬の 1 つである。最近、血管新生緑内障に対してベバシズマブ硝子体内注射(IVB)が行われ、細隙灯顕微鏡検査で虹彩や前房隅角の新生血管の退縮が観察されるとともに、眼圧が下降すると報告されている。しかし、その機序については不明である。そこで、本研究では、IVB が前眼部新生血管にどのように作用するかを、蛍光前眼部造影検査を用いて調査した。</p> <p>【方法】対象は正常眼である 2 例 2 眼と血管新生緑内障を有する 4 例 4 眼で、血管新生緑内障の原因疾患は、3 例が糖尿病網膜症で 1 例が網膜中心静脈閉塞症であった。3 例では、細隙灯顕微鏡検査で虹彩の瞳孔縁に新生血管がみられた。4 例では、隅角鏡検査で前房隅角に新生血管がみられた。方法は、正常眼の 1 例は虹彩を、もう 1 例は隅角を対象に、Heidelberg Retina Angiograph 2 を使用して、フルオレセイン(FA)とインドシアニングリーン(IA)を用いて、蛍光前眼部造影検査を行った。また、血管新生緑内障眼の 2 例では虹彩の新生血管を、他の 2 例では隅角の新生血管を対象に、蛍光前眼部造影検査を行い、当日もしくは翌日に投与量 1.25mg の IVB を行った。投与後 4 日から 6 日以内に再度、蛍光前眼部造影検査を行い、IVB 前後の所見を比較検討した。</p> <p>【結果】正常眼では、蛍光造影検査で、IA では虹彩の血管は造影されるが、FA では虹彩の血管はほとんど造影されず、IA・FA とも蛍光漏出はみられなかった。また、隅角の蛍光造影検査では、正常の前房隅角には通常血管はないため、IA・FA とも蛍光漏出はみられなかった。これに対して、血管新生緑内障眼における虹彩の蛍光造影検査を行った 2 例では、IA で虹彩の血管から蛍光漏出はなく、虹彩の新生血管が観察された。FA では、虹彩の瞳孔縁や虹彩表面の新生血管から旺盛な蛍光漏出がみられた。IVB 前後で、IA で虹彩の新生血管の造影パターンに変化はみられなかったが、FA で IVB 後新生血管からの蛍光漏出は減少した。また、隅角の造影検査を行った 2 例では、IA では線維柱帯に新生血管網が観察され蛍光漏出がなく、FA では隅角の新生血管網から蛍光漏出が帯状の過蛍光として観察された。IVB 前後で、IA で隅角の新生血管の造影パターンに変化はみられなかったが、FA で IVB 後新生血管からの蛍光漏出は減少していた。IVB を行った血管新生緑内障眼全例で、IVB 前にみられた虹彩と隅角の前眼部新生血管は、細隙灯顕微鏡検査で IVB 後観察されなくなった。</p> <p>【考察】血管新生緑内障眼に IVB を行うと、細隙灯顕微鏡検査で IVB 前にみられた虹彩や前房隅角の新生血管は IVB 後に観察されなくなった。しかし、本研究では、FA では IVB 前にみられた新生血管からの蛍光漏出は IVB 後減少していたが、IA では IVB 前後で虹彩や前房隅角の新生血管の造影パターンに変化はなかった。IA は血管の構築の観察に有用で、FA は新生血管の内皮細胞にある窓構造の状態を知るのに有用であることから、IVB は新生血管を消失させるのではなく窓構造を減少させるため、IA で新生血管の造影パターンに変化がなく、FA で新生血管からの蛍光漏出が減少したと考えられる。IVB により新生血管の窓構造が減少することで、新生血管から房水中に血液成分の漏出が減少し、そのため、房水流出抵抗が低下し眼圧が下降すると考えられる。</p> <p>【結論】本研究は、IVB が血管新生緑内障眼の前眼部新生血管へどのように作用するかを、蛍光前眼部造影検査を用いて観察した。その結果、IVB は新生血管そのものを消退させるのではなく、新生血管の透過性を減少させることが、初めて解明された。血管新生緑内障の病態を正確に把握することは、血管新生緑内障患者に有益であり、社会的失明の予防に役立つと思われる。</p> | |

学位論文審査結果要旨

| | | | | | | |
|--------|---------|--------|---------|---------|--|-----|
| 氏 名 | 石 橋 真 吾 | | | | | |
| 論文審査委員 | 主査 所属 | 生体適応 系 | 生体構造 部門 | 菊 田 彰 夫 | | (印) |
| | 副査 所属 | 障害機構 系 | 災害医学 部門 | 中 村 元 信 | | (印) |
| | | 生体情報 系 | 生理情報 部門 | 興 梶 征 典 | | (印) |
| | | 系 | 部門 | | | (印) |
| | | 系 | 部門 | | | (印) |

論 文 題 目

Angiographic Changes in Iris and Iridocorneal Angle Neovascularization After Intravitreal Bevacizumab Injection

(ベバシズマブ硝子体内注射の前眼部新生血管への影響 ～蛍光前眼部造影検査による検討～)

学位論文審査結果要旨

糖尿病網膜症や網膜中心静脈閉塞症などの網膜虚血性変化に伴って起こると考えられている血管新生緑内障は、虹彩および前房隅角の新生血管に続発する難治性の緑内障で、失明に至る可能性がある重篤な眼疾患である。血管新生緑内障で、網膜虚血性変化に伴い産生される血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブの硝子体内注射を行うと、虹彩や前房隅角の新生血管の退縮が観察されるとともに、眼圧が低下することが報告されている。申請者らは、ベバシズマブ硝子体内注射(IVB)の効果の作用機序について蛍光前眼部造影検査を用いて調べた。

正常眼 2 例 2 眼および血管新生緑内障眼 4 例 4 眼について細隙灯顕微鏡検査、隅角鏡検査と蛍光前眼部造影検査を実施した。血管新生緑内障の原因疾患は、3 例が糖尿病網膜症で、1 例が網膜中心静脈閉塞症であった。細隙灯顕微鏡検査により 3 例で虹彩の瞳孔縁に新生血管がみられ、隅角鏡検査では 4 例で前房隅角に新生血管がみられた。血管の構築観察に有用なインドシアニングリーン(IA)と新生血管の内皮細胞にある窓構造の状態を知るのに有用であるフルオレセイン(FA)を用いて蛍光前眼部造影検査を実施した。蛍光前眼部造影検査の当日もしくは翌日に投与量 1.25 mg の IVB を行った。投与後 4 日から 6 日以内に再度、蛍光前眼部造影検査を行った。蛍光前眼部造影検査は血管新生緑内障眼の 2 例では虹彩の新生血管を、他の 2 例では隅角の新生血管を対象に行い、IVB 前後の所見を検討した。

正常眼では、蛍光造影検査で、IA で虹彩の血管が造影されたが、IA・FA とも漏出はみられなかった。血管新生緑内障眼の 2 例では、IA で虹彩の新生血管が観察され、虹彩の瞳孔縁や虹彩表面の新生血管から旺盛な FA の漏出がみられた。IVB 前後で IA により可視化した虹彩の新生血管の血管構築に変化はなかったが、IVB 後、新生血管から FA の漏出は減少した。また、隅角の造影検査を行った 2 例では、線維柱帯に IA により新生血管網が観察され、FA の漏出が帯状の過蛍光として観察された。IVB 前後で、IA による隅角の新生血管の血管構築に変化はなかったが、IVB 後新生血管からの FA の漏出は減少していた。IVB を行った血管新生緑内障眼全例で、IVB 前に存在した虹彩と隅角の前眼部新生血管は、IVB 実施後、細隙灯顕微鏡検査で観察されなくなった。

IVB は新生血管を消失させるのではなく窓構造を減少させていると考えられた。IVB により新生血管の窓構造が減少することで、新生血管から房水中に血液成分の漏出が減少し、そのため、房水流出抵抗が低下し眼圧が下降すると考えられる。

本研究は重篤な眼疾患である血管新生緑内障の機序を示唆する重要な知見であり、本学学位論文として適格であると判断した。