

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 曾我 直樹

横浜市立大学大学院医学研究科 視覚再生外科学

### 審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・高血圧内科学 主任教授 田村功一

副査 横浜市立大学 研究・産学連携推進センター 教授 宮崎智之

副査 横浜市立大学大学附属病院 手術部 准教授 水野祐介

## 博士の学位論文審査結果の要旨

### Macular vessel density in central retinal artery occlusion with retinal arterial cannulation

#### 網膜中心動脈閉塞症に対する網膜血管内治療の黄斑血管密度

##### 1. 序論

網膜中心動脈閉塞症(central retinal artery occlusion; CRAO)は、突然に無痛性の急激な視力低下を起こす眼科的緊急疾患の一つである。CRAO を診断するゴールドスタンダードの検査として蛍光眼底造影検査(Fluorescein Angiography; FA)があるが、アナフィラキシーショックなどの重篤な副作用の懸念がある。光干渉断層血管撮影(Optical Coherent Tomography Angiography; OCTA)は短時間に非侵襲的に網膜血流を計測でき、黄斑部における血管密度(Vessel Density; VD)を定量的に解析出来る。CRAO の標準治療(Standard Treatment; ST)として様々な治療方法が試みられてきたが、従来の治療を受けた患者と未治療群との間に有意差はなかったと報告されている(Atebara et al., 1995)。我々は、47 ゲージのマイクロニードルを用いて網膜中心動脈(Central Retinal Artery; CRA)内に組織型プラスミノゲンアクチベーター(tissue Plasminogen Activator; tPA)を直接注入する網膜血管内治療(Intraretinal artery cannulation; Cannulation)を行い、CRAO における視力を改善することを報告している(Kadonosono et al., 2018)。今回Cannulationによる黄斑部血流の改善の有効性をOCTAを用いて検討した。

##### 2. 方法

本研究は、横浜市立大学附属市民総合医療センターにおいて、倫理委員会の承認されたプロトコールのもとに実施された(承認番号: F230900008)。2018年9月から2019年12月までに受診したCRAOと臨床的に診断された患者を対象にした。すべての患者に、一般的な眼科検査と同様に、OCT, OCTA, FA, 血液検査等を行った。本研究では、Cannulation群とST群の初診時および発症7日後の黄斑VDを後ろ向きに比較した。Cannulation群は、47ゲージのマイクロニードルを用いてt-PAの注入を施行した。ST群は眼球マッサージと眼圧下降薬の治療を行った。

Cannulation群は22人(男性12人, 女性10人)で平均年齢は70歳(範囲53-87歳)であった。ST群は、平均年齢74歳(範囲62-89歳), 19名(男性13名, 女性6名)であった。症状発現から手術までの平均間隔は31.1時間(範囲, 22-48時間)であった。術前の患眼の視力は20/200から指数弁であった。全例に高血圧, 5例に頸動脈狭窄, 1例に心弁膜症がみられた。

### 3. 結果

Cannulation 群の黄斑 VD は、初診時よりも発症 7 日後の方が有意に改善した ( $3.73 \pm 3.02 \text{mm}^{-1}$  vs  $7.89 \pm 1.02 \text{mm}^{-1}$ ,  $P = .0001$ ). 一方, ST 群では、発症 7 日後の黄斑 VD に有意な改善は認められなかった ( $2.13 \pm 1.62 \text{mm}^{-1}$  vs  $2.89 \pm 0.22 \text{mm}^{-1}$ ,  $P = .067$ ). 発症から 1 ヶ月後, Cannulation を行った CRAO 眼の平均 LogMAR 視力は、初診時に比べて有意に改善した ( $1.678$  vs  $0.979$ ,  $P = .00012$ ). 0.3 LogMAR 以上の改善は 16 眼に見られ、6 眼は不変であり、悪化した症例はなかった。ST 群においては初診時と 1 ヶ月後に視力に有意な改善はなかった ( $1.60$  vs  $1.49$ ,  $P = .091$ ).

### 4. 考察

本研究では、Cannulation を受けた眼では、黄斑血管密度が 7 日以内に有意に改善することが示された。一方で、標準治療を受けた眼では黄斑血管密度は低いレベルのままであることが確認された。また、Cannulation を受けた眼では 1 ヶ月後の有意な視力改善がみられ、CRAO 眼における黄斑虚血の早期再灌流が視力の有意な改善に寄与することが示唆された。

ことができた。CRAO は、重篤な視覚喪失を伴う眼科の緊急疾患であり、視力予後は不良である。そのため、視覚的な結果を改善するために、いくつかの治療法が提唱されている。また、CRAO 眼では治療を行わずとも、発症後早期のいくつかの要因によって視力が改善する場合があると報告されている。しかし、OCTA を用いて黄斑部の微小な血流の変化を定量的に捉えた本研究では、眼球マッサージや眼圧降下薬といった従来の治療を受けた CRAO 眼において、黄斑血管密度および視力の統計的に有意な改善は認められなかった。

Cannulation が有効であった理由としては、tPA の注入により網膜中心動脈の奥深くに存在する塞栓を溶解させることや、注入の圧力により塞栓を別の場所に移動させていることが挙げられる。

### 5. 結語

本研究では、Cannulation を行った眼で黄斑 VD が有意に改善したことから、Cannulation の迅速な介入が CRAO 眼の治療に有効である可能性が示唆された。

## 質疑応答詳細

宮崎副査より以下の指摘と質問がなされた。

1 先行研究として Cannulation の治療をしており、血流改善については報告されていたのか。

申請者より回答:Cannulation 群と標準治療群との血流改善については報告されていなかったと思う。

2 前回の中間審査でも聞いたかと思うが、かなり侵襲的な治療になるため、倫理申請などはどのように行ったのか。

申請者より回答:すでに適応外使用として使用していたため、詳細についてはわからないため、後で確認する。

3 コストはどうやって取っていたのか。

申請者より回答:自費診療ではなく、一般的な硝子体手術で取っていたが、詳細については後で確認する。

水野副査より以下の指摘と質問がなされた。

1 この手術に再現性はあるのか。

申請者より回答:ご指摘の通り、全国でも数少ない大学でしか行っていないため、再現性については難しい課題だと思う。

2 Cannulation が有効であった理由はどこにあると思うか。

申請者より回答:Cannulation による tPA のフラッシングにより詰まった血栓が溶解したり塞栓物質などが末梢に飛んだりすることで血流が改善すると考えられる。

田村主査より以下の指摘と質問がなされた。

1 以前報告された先行研究結果としての 2018 年の論文 (Sci Rep 2018) では研究の対象患者の登録期間は 2016 年から 2017 年と記載されており、今回の研究の対象患者の登録期間とは異なるが、今回の研究と同様の治療介入方法による視力の回復効果を治療後 1 週間、1 ヶ月の期間で検討しており、試験デザインは単群での後ろ向き縦軸研究であるが今回の研究と同様に治療効果が示唆されている。今回の研究も先行研究と同様に後ろ向き縦軸研究であるが、治療効果について視力回復に加えて黄斑部血流増加効果を解析した点、対象治療群との比較を試みた点に新規性があると考えられるが、どうか？

申請者より回答：ご指摘の通りである。先行研究結果としての 2018 年の論文 (Sci Rep 2018) では黄斑部血流についての解析は行われておらず、本研究における主要な知見であると考えている。

**2 申請者はこの手術をしているのか。**

申請者より回答：この手術は限られた術者のみしているため、残念ながら執刀はしていない。

**3 今回の研究についてどのように携わったのか。**

申請者より回答：データ収集と論文執筆については担当教員と相談しながら行った。

**4 後ろ向き研究なので治療介入群あるいは対象治療群のどちらになるか選択する際の交絡因子等の影響についてはどのように考えるか。**

申請者より回答：ご指摘の通り、手術が受けられなさそうな全身状態が悪い人は ST 群にしたり、患者の希望によって、手術を決めているのでそこでの影響は生じている可能性がある。

**5 手術までの時間は 4.5 時間以内の方が効果が出るのか。**

申請者より回答：ご指摘の通り、時間は短いほど効果は出るが、実際に来院されるまでの時間的には 4.5 時間で行うことは難しい。

**6 再現性を上げる方法はあるのか。**

申請者より回答：最近、手ブレ防止の手術機械が開発されてきているので臨床応用されればより幅広い術者が行える可能性がある。

**【審査結果】**

上記の質疑を踏まえて、審査員で学位授与に相当するか協議が行われた。本審査においては、網膜中心動脈閉塞症の病態や本研究の背景・方法・結果及び考察を含めて質疑応答が行われた中で同じ研究室からのすでに英文論文化された先行研究を受けての本研究においてどのような内容が新知見であるのか等についてやや不明瞭な印象も見受けられた。また、先行研究および今回の申請研究のデザインが、後ろ向き研究であるために因果関係の明確化のためには今後前向き研究についての検討も必要と考えられるが、現時点での知見も十分に学術的意義があると考えられた。今回の指摘を踏まえた上でさらなる今後の研究の加速化も期待され、発表内容と質疑応答を踏まえ審査員による協議の結果、本研究は博士(医学)の学位授与に値すると判断された。