

論文の内容の要旨

論文題目 眼炎症疾患のスコアリングシステムの臨床的検証と応用

氏名 田中 理恵

背景と目的：ぶどう膜炎は世界的には失明原因の第 3 位であり、予防可能な視力低下の約 15%を占めている。このため、正確な診断・重症度の評価・適切な治療が重要である。ぶどう膜炎には虹彩炎(前眼部炎症)のみの症例もあれば、眼底にまで炎症が及ぶ(後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎)症例があり、軽度炎症所見で可逆性のものから、組織破壊を伴い不可逆なものまで幅広い。ぶどう膜炎の臨床像は多岐にわたるため、活動性や重症度を客観的に評価することは大きな課題である。ぶどう膜炎の重症度評価は、各部位の炎症所見の程度を肉眼的にみた単一指標による評価から、それらの指標を組み合わせた評価方法、蛍光眼底造影やフレアメーターなどの眼科診断機器を使用した評価方法へと変わってきた。また、ベーチェット病ではその特徴的な炎症所見、経過から、眼炎症発作回数による評価、Behçet's disease ocular attack score 24 (以下、BOS24) による評価などが行われるようになってきた。しかし、最近の新しい重症度評価に基づいた臨床的な疾患予後の検証は不十分である。さらに画像所見による評価も、画角画質が様々な画像診断機器が臨床導入されている現状を考えると、機器によってスコアが異なる可能性も否定できない。そこで本研究では 2 つのぶどう膜炎の評価方法について臨床的な意義の検証を行うことにした。ベーチェット病ぶどう膜炎の客観的重症度評価目的に近年提唱された BOS24 は、一回の眼炎症発作の重症度をスコア化したもので、前房細胞(最大 4 点)、硝子体混濁(最大 4 点)、周辺部網膜病変(最大 8 点)、後極部網膜病変(最大 4 点)、中心窩病変(最大 2 点)、視神経乳頭病変(最大 2 点)で評価する(合計 最大 24 点)。検者間のばらつきが少ないスコアリングシステムであること、

実際に腫瘍壊死因子阻害薬による治療でスコアが低下することが報告されている。しかし、このBOS24スコアと最終的に患者にとって重要な視力予後との関係は不明である。そこで、本研究では両者の関係を明らかとし、BOS24が臨床的に有用なスコアであるかどうかを評価することを目的として研究を行った(研究①：BOS24と視力予後の関係についての検討)。

Angiography Scoring for Uveitis Working Group (以下、ASUWG)によるフルオレセイン蛍光眼底造影検査所見のスコアリングシステムは、視神経乳頭過蛍光(最大3点)、黄斑浮腫(最大4点)、網膜血管染色(後極)(最大3点)、網膜血管染色(周辺部)(最大4点)、毛細血管漏出(後極)(最大2点)、毛細血管漏出(周辺部)(最大8点)、無灌流域(後極)(最大2点)、無灌流域(周辺部)(最大4点)、視神経乳頭新生血管(最大2点)、新生血管(視神経乳頭以外)(最大2点)、点状蛍光漏出(最大2点)、網膜染色・pooling(最大4点)で評価される(合計最大40点)。このスコアリングシステムは2010年に提唱されているが、臨床研究での検証はこれまであまり行われていなかった。さらに近年、眼底画像診断機器の開発に伴い、小画角の眼底カメラによる複数枚の撮影画像やその合成写真で眼底を評価する時代から、超広角眼底カメラによる単一画像で広範囲の眼底を評価可能な時代となった。しかし、小画角の眼底カメラによる複数枚の撮影画像(standard FA)と超広角眼底カメラによる単一画像(ultra-wide-field FA、以下UWF FA)とでは、ASUWGのスコアリングシステムを用いた評価でどのような違いを生じるのかは十分に検討されていない。そこで、本研究ではstandard FAとUWF FAをASUWGのスコアリングシステムを用いて評価し、違いについて検討を行った(研究②：ASUWGが提唱するフルオレセイン蛍光眼底造影スコアリングシステムを用いた超広角眼底カメラと従来の眼底カメラの比較)。

方法：

研究①

5年以上経過観察できたベーチェット病ぶどう膜炎50例91眼を対象とした。各眼炎症発作は診療録の記載からBOS24スコアリングシステムを使用してスコア化した。5年間の

BOS24 スコアの合計を BOS24-5Y として計算し、その期間の眼炎症の指標とした。治療初期の非発作時最高矯正視力と 5 年後の非発作時最高矯正視力から視力変化を求め、初診時年齢、性別、治療初期の非発作時最高矯正視力、使用された免疫抑制剤の総数、5 年間の総眼炎症発作回数、BOS24-5Y との関連を検討した。

研究②

standard FA と UWF FA が同日に撮影されていたサルコイドーシスぶどう膜炎 18 例 36 眼を対象とした。standard FA 画像と UWF FA 画像は、ぶどう膜炎のスペシャリスト 3 名により、ASUWG のスコアリングシステムを用いてスコア化された。3 名の検者はお互いに独立に、すべての画像をランダムに提示された状態でスコアリングした。スコアの検者間のばらつきは intra-class correlation coefficient (ICC) を計算して検討を行った。トータルスコア、各スコアを UWF FA と standard FA で比較した。

結果：

研究①

単回帰分析では、5 年間の総眼炎症発作回数と視力増悪、BOS24-5Y と視力増悪のどちらにも有意な相関がみられた。視力変化の有意な因子を同定するために、線形混合モデルを用いて解析した。その結果、視力増悪に有意な因子は、BOS24-5Y ($p=0.001$)、治療初期の非発作時最高矯正視力 ($p=0.002$)、初診時年齢 ($p=0.009$) であった。しかし、5 年間の総眼炎症発作回数、免疫抑制剤の総使用数、性別は視力増悪に有意な因子ではなかった。さらに、どの部位の眼炎症が視力増悪にもっとも影響するのかを検討するために、BOS24-5Y の 6 項目を 3 つの指数に分類し(前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Y、眼底病変-5Y)、解析した。その結果、眼底病変-5Y は視力増悪に有意な因子であった ($p=0.002$) が、前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Y は有意な因子ではなかった。

研究②

トータルスコアの ICC は standard FA は 0.77 (95%信頼区間、0.66-0.88) と UWF FA は

0.87 (95%信頼区間、0.80-0.94)であった。トータルスコアは standard FA は 12.0 ± 0.95 、UWF FA は 14.6 ± 0.95 で UWF FA の方が有意に高値であった ($p < 0.001$)。UWF FA のほうが standard FA よりも有意差をもって高値であった項目は、視神経乳頭過蛍光 ($p < 0.001$)、後極の網膜血管染色 ($p = 0.012$)、周辺部の毛細血管漏出 ($p < 0.001$) であった。standard FA のほうが UWF FA よりも高いスコアを示した項目はなかった。

考察・結論：

ベーチェット病ぶどう膜炎患者において、BOS24-5Y のほうが 5 年間の眼炎症発作回数と比較し、より視力変化に影響を及ぼすことがわかった。また、BOS24 の中でも眼底病変のスコアがもっとも視力増悪に関連していた。将来的に BOS24 によるベーチェット病ぶどう膜炎の活動性と視力予後、治療薬との関連性などが大規模データで検討できるようになることが期待される。

UWF FA のほうが standard FA よりもトータルスコア、視神経乳頭過蛍光、後極の網膜血管染色、周辺部の毛細血管漏出のスコアが高かったが、その理由としては、UWF FA のほうが撮像範囲が広いこと、standard FA の 9 方向写真では重複や撮影できていない箇所が存在すること、UWF FA で用いられる scanning laser ophthalmoscope が蛍光漏出の検出にすぐれていること、が考えられた。フルオレセイン蛍光眼底造影検査は眼底病変の評価に非常に重要であるが、所見が多様であるためにスコア化が難しい面があった。今回、2 種類の眼底カメラでの蛍光眼底所見を比較するにあたり、ASUWG のスコアリングシステムを使用したことで、蛍光眼底造影所見ごとのスコア化や後極・周辺部に分けたスコア化が可能であった。今後は ASUWG のスコアリングシステムのぶどう膜炎の診断への応用、視機能との関連の検討、治療効果判定での応用が期待される。