〔課程-２〕

審査の結果の要旨

氏名 野村　陽子

本研究は、以下の２点を目的に行われている。すなわち、これまで黄斑部に限局する疾患ととらえられてきた滲出型加齢黄斑変性（AMD）の臨床像について、特に黄斑部外の異常所見に着目し、AMD を眼球の広範囲にわたる疾患ととらえ直すこと、および欧米の症例とは様々な点で違いが報告されている本邦の AMD 症例の臨床的特徴を明らかにすること、である。具体的には硝子体網膜癒着所見および脈絡膜透過性亢進所見に着目し検討を行い、本研究では下記の結果を得ている。

1. 硝子体網膜癒着と抗血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）阻害薬の治療成績を 124 名を対象として後ろ向きに解析した。硝子体網膜癒着を認めない群では治療開始 3,6,12 ヶ月時点で有意に視力改善を得たのに対し、硝子体網膜癒着を認める群ではいずれの時点でも有意な視力改善を得られなかった。
2. 硝子体網膜癒着の有無と前房水中の VEGF 濃度の関連を前向きに検討した。硝子体網膜癒着を認める症例では前房水中の VEGF 濃度が、硝子体網膜癒着を認めない症例と比較して有意に高値であった。
3. さらに、白内障症例を対象として硝子体網膜癒着の有無と前房水中の炎症性サイトカイン濃度の関連を検討した。その結果、硝子体網膜癒着を認める症例は、炎症性サイトカインのうち、CCL2, CCL11, CXCL10, CXCL13 の濃度が有意に高値であった。
4. 脈絡膜透過性亢進所見（choroidal vascular hyperpermeability: CVH）所見の有無と広範囲の脈絡膜厚について 48 名を対象として後ろ向きに検討した。CVH 所見を認める症例は、黄斑部のみならず、上方、下方、鼻側で有意に脈絡膜が肥厚していた。
5. CVH 所見の有無と抗 VEGF 阻害薬の治療成績を後ろ向きに検討した。CVH 所見を認めない症例は 12 ヶ月時点で有意に視力改善していたのに対し、

CVH 所見を認める症例では視力改善が得られなかった。

6. 脈絡膜厚と前房水中炎症性サイトカイン濃度の関連を前向きに検討した。脈絡膜が厚いほど前房水中の CXCL13 濃度が高値であった。
7. 剖検眼を用いて網膜脈絡膜の組織切片を免疫染色し、CXCL13 の局在を調べたところ、脈絡膜血管内皮細胞に CXCL13 が明瞭に認められた。
8. 超広角走査レーザ検眼鏡を用いて周辺部網膜色素上皮細胞異常の頻度を後ろ向きに検討したところ、対照群と比較して AMD 症例では有意に周辺部網膜色素上皮異常の頻度が高く、AMD 症例の中でも CVH 所見を認める症例はCVH所見を認めない症例と比較して有意に周辺部網膜色素上皮異常所見を認める頻度が高かった。

以上、本論文は黄斑部外の所見である硝子体網膜癒着が治療成績に関連する臨床上重要な所見であることを示し、硝子体網膜癒着と前房水中の VEGF 濃度の関連を明らかにすることでその関与のメカニズムの一端を解明した。さらに本邦の AMD 症例の約 4 割弱に認められる CVH 所見に着目し、この CVH 所見を有する症例は治療抵抗性であり、広範な脈絡膜および網膜色素上皮異常を背景とする病態であることを示した。これらは今後の本邦の AMD 症例の病態を理解する上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。