

氏名	四條 泰陽
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博4甲 第70号
学位授与年月日	令和5年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	医学専攻
学位論文題名	Incidence and risk of advanced age-related macular degeneration in eyes with drusenoid pigment epithelial detachment (ドルーゼノイド網膜色素上皮剥離の後期加齢黄斑変性発症率と危険因子)
論文審査委員	委員長 教授 櫻井 大樹 委員 准教授 猩々 英紀 委員 講師 久保 智広

## 学位論文内容の要旨

### ・研究の目的

ドルーゼンは網膜色素上皮の代謝産物であるリポフスチンや脂質が網膜色素上皮下へ沈着する加齢性変化である。ドルーゼンは蓄積・癒合が進行すると、形態的に隆起性の病変となり、ドルーゼノイド網膜色素上皮剥離（DPED）と呼ばれ、網膜-脈絡膜の循環障害やサイトカイン活性が生じ、後期加齢黄斑変性へと進行するため前駆病変と捉えられている。後期加齢黄斑変性（後期 AMD）は一般的に地図状萎縮（GA）と呼ばれる網膜色素上皮の広範な萎縮性変化を来す疾患と黄斑部新生血管（MNV）を主体とした滲出型加齢黄斑変性を指す。海外の既報によれば、DPEDの後期加齢黄斑変性の5年間の発症率は約42%（GA19%、MNV 23%）と報告されているが、アジア人におけるDPEDの自然経過で後期AMDに関する予測危険因子についての報告は少ない。今回、我々はDPEDのGAおよびMNVの発症の危険予測因子を明らかにすることを目的とする。

### ・方法

2012年1月から2021年9月で山梨大学医学部附属病院、日本大学病院、神戸大学医学部附属病院に受診したDPEDを有する患者85名、85眼を対象とした。年齢、性別、視力、眼底写真を用いてreticular pseudodrusen（RPD）の有無、光干渉断層計（OCT）を用いてDPED水平径、DPED高さ、中心窩下脈絡膜厚（SCT）を測定した。経過中にMNVを発症した場合、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（FA/IA）で、典型AMD（tAMD）、ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）、網膜内血管腫状増殖（RAP）を診断した。フォローアップ期間は最大5年間とした。GAおよびMNVの累積発症率及びGAとMNVを含めた後期AMDに関連する初診時所見を検討した。

## ・結果

平均年齢 77.2±7.0 歳、男性 44/女性 41 名、平均 SCT214.4±74.4 μm、平均 DPED 水平径 206.1±127.1 μm、平均高さ 1652.2±1072.2 μm、平均視力 0.09±0.29 (logMAR 換算)、RPD 眼 19 眼 (22.4%)、僚眼の MNV 存在(Category 4 in AREDS)51 眼(60%)、平均フォローアップ期間 33.2±21.6 カ月であった。5 年間の GA および MNV の累積発症率はそれぞれ、GA17.9%、MNV12.2%であった。発症した MNV8 眼中、PCV2 眼、RAP6 眼であった。後期 AMD に至った危険因子は、初診時の PED 水平径に有意に関連していた(p=0.006, Cox 回帰分析)。

## ・考按

AREDS によれば、DPED 有病率は 8.1%と報告しており、DPED の後期 AMD への 5 年間累積発症率は約 42% (GA19%、MNV23%) とされているが、本研究では約 30% (GA17.9%、MNV12.2%) と、アジア人では少ない傾向であった。本研究では発症した MNV8 眼中、RAP が最多 (6 眼) だった。RAP の発症危険因子のひとつにドルーゼンが挙げられる。DPED がその集合体・癒合体であることを考慮すると合理的な結果であったと考えられる。MNV が発症する機序については、ドルーゼン内容物の主成分である脂質内で生じるシグナル伝達回路の関与が報告されているが、いまだ十分に説明はされていない。

本研究で後期 AMD の発症に関しておこなった Cox 回帰分析では、DPED の高さよりも水平径に有意な相関性を示していた(p=0.0026)。Balaratnasigam らによれば、DPED の体積が後期 AMD 発症と密接に関連していたと報告している。DPED は形態的に網膜下の半球状の構造物ではなく、緩やかな山なりの隆起形態をしているため、その体積は DPED の高さよりも水平径と強く関連していると言える。

RPD および僚眼の MNV の発症の有無、といった因子は、以前より AMD 発症の強い関連因子として報告されてきているが、本研究では後期 AMD 発症に関連性は認めなかった。症例数が少なかつたためと考えられる。また、既報では GA に至る直前に脈絡膜から RPE への酸素供給が低下するため SCT が減少することが報告されているが、本研究では SCT に関しても後期 AMD 発症に相関性は認めなかった。

また、後期 AMD を MNV および GA に分け、それぞれの発症に関して行った Cox 回帰分析では、MNV の発症に関しては DPED 水平径が有意な相関を示していた(p=0.024)が、GA の発症に関しては有意な相関は示さなかった(p=0.12)。上述と同様に両群とも症例数が少ないことが考えられる。本研究の限界は後ろ向き観察研究であること、症例数が少ないことが挙げられる。今後、症例数を増やすとともに網膜微細構造や SCT などの縦断的变化にも着目したさらなる研究が必要と言える。

## ・結論

本研究は、DPED の後期 AMD に至る発症率と予測因子について報告した。DPED 眼において、5 年間の経過観察中に後期加齢黄斑変性は、約 3 割に認められ、DPED 水平径が発症に有意に関連していた。

## 論文審査結果の要旨

(学位論文審査結果の要旨)

四條氏は、加齢黄斑性 (AMD) の前駆病変であるドルーゼンに注目した研究を報告した。AMD は、本邦の主要な加齢性の失明の原因として知られ、遺伝子などの内的要因とともに喫煙や環境など外的要

因など多因子が関わる疾患である。ドルーゼンはリポスチンや脂質などの代謝産物が網膜色素上皮下に沈着するせいで形成される。ドルーゼンが増加し癒合や拡大をきたすとドルーゼノイド網膜色素上皮剥離 (DPED) へ進行し、さらに地図上萎縮 (GA) や黄斑部新生血管 (MNV) など後期 AMD の病態へ至る。一方、本邦におけるドルーゼンから後期 AMD に至る発症率や、リスクファクター、進行を予測するバイオマーカーなどは、これまで明らかになっていない。今回、四條氏は国内の複数の施設と研究を行い、DPED を有する患者 85 人 (85 眼) を対象に後ろ向きに、年齢、性別などの背景因子、検査所見、GA・MNV の発症率について初診から 5 年までの経過を追跡調査するとともに、後期 AMD のリスクファクターについて検討を行った。

その結果、DPED の 5 年の経過において、GA は 17.9%、MNV は 12.2% の発症率であることを明らかにした。また、後期 AMD に至るリスクファクターとして、初診時の DPED の水平径が後期 AMD の発症に有意に相関することを明らかにした。

本研究論文は、加齢と関連し最終的に失明という重篤な転帰をたどる後期 AMD に至る DPED について、本邦での症例における発症率を明らかにしたものであり、さらに発症を予測するリスクファクターを同定したものであり、その学術的意義は大きいと考える。

学位審査発表会におけるプレゼンテーションは、良くまとめられており明快で分かりやすいものであった。背景や関連する因子、実際の臨床におけるドルーゼンの経過や対応、治療などに関し、多くの質問があった。これらに対し、ドルーゼンから GA や MNV への進行経過、その実態や病状について現状の理解や問題点、課題などを示し、本論文の今後の発展性について分かりやすく誠実に回答されていた。

以上より、四條氏の学位論文について、学位にふさわしいものと審査員が全員一致し評価した。