

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 667 号	学位申請者	迫野 能士
審査委員	主査	西尾 善彦	学位 博士 (医学) 歯学・学術)
	副査	榎田 英樹	副査 山下 勝
	副査	吉浦 敬	副査 中尾 久美子

主査および副査の5名は、令和4年6月14日、学位申請者 迫野 能士 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 糖尿病網膜症の有病率は？ (回答) 糖尿病罹患者を世界人口で年齢調整し、35.8%と報告されている。

質問2) フォトリソ眼底造影検査(FA)はどんな検査か。どれくらいの腎機能で問題がでるか？ (回答) フォトリソを静脈投与し、眼底を造影する検査で、日本眼科学会のがガイドラインでは明確な記載はないが、GFR 30 以下の患者には行いにくい。

質問3) カチーSLO(MC)で網膜毛細血管瘤 (MA) の周辺が赤く映る原理は？ (回答) 赤血球を反映していると考えられる。

質問4) MCで検出できるがFAでは検出できないMAはあるか？ (回答) 過去の報告でもFAがMAの検出に最も優れる検査とされ、本研究ではFAで顆粒状の蛍光を認める所見をMAと定義したので、MCのみ検出できたMAは検者が誤ってMAと判断した所見とした。

質問5) MAの判断で検者間の差はあるか？ (回答) 予備実験では網膜専門医と研修医との間には差が出たが、専門医間での差は認めなかった。

質問6) MCは市販されているか？ (回答) 市販はされているが、高価であり、使用用途を模索中の機械のため、導入している病院は少ない。

質問7) 糖尿病網膜症はHbA1cや罹患期間と相関するか？ (回答) 両方とも相関する。HbA1c7.0を境に大きく危険度が上昇し、発症率もあがると報告されている。

質問8) 網膜光凝固はどのようなレーザーか？ (回答) アルゴンレーザーを用いて病変を熱凝固する。

質問9) MAの発生にはVEGFが関与するか？ MAのない新生血管もあるのか？ (回答) 動物実験で眼内にVEGFを投与すると網膜にMAが多発するという報告があるので、MAの発生にはVEGFが関与していると考えられる。糖尿病網膜症の網膜新生血管は重症型とされる増殖糖尿病網膜症の所見である一方で、MAは単純型網膜症の所見なので、MAは新生血管に先行して生じる可能性が高いと考える。

質問10) MAから糖尿病黄斑浮腫となる流れは？ (回答) MAの部分からの滲出があり、その滲出量が網膜色素上皮という網膜内のポンプ作用を行う網膜色素上皮という器官の許容量を超えた時、黄斑部浮腫が起こると考えられている。

質問11) OCTAが赤血球を捉える原理は？ (回答) 近赤外線にてmotion contrastからflow signalを検出、画像化する。

質問12) 6×6mmの範囲は各画像でずれたりしないのか？ (回答) 検査中の患者の固視の問題で完全に一致した画像は撮ることができないが、画像処理ソフトphoto shop<sup>®</sup>を用いてほぼ誤差のない範囲で6×6mmをトリミングした。

質問13) 何名の検者でこの実験を行ったのか？ (回答) MAの検出2名、判定1名の網膜専門医で行った。

質問14) 男女差がこの結果に影響を与える可能性はないか？ (回答) MAの発生や糖尿病黄斑浮腫に関する男女差の報告は少ないので、今回の結果に男女差が与える影響は大きくないと考える。

質問15) 治療の有無は結果に影響しないか？ (回答) 厳密には、治療後の患者ではMAが縮小するなど、影響の可能性はあるが、今回は同一症例で撮影装置間のMA検出率を比較したので、結果に影響する可能性は低いと考える。

質問16) MAの中の赤血球の有無での臨床的意義はあるのか？ (回答) 赤血球の動きがない、すなわち血流の少ないMAはOCTAでの検出が困難である可能性はある。本研究では、糖尿病黄斑浮腫に関与する可能性が高いMAではOCTAで写りが悪かったので、MA内の血流は黄斑浮腫の病態に関与している可能性が考えられる。

質問17) MCの検出率はFAに比べ低い気がするが、AIなどの展開も可能か？ (回答) MC画像は従来の撮影装置と比較し解像度が高く色調の情報量も多いので、AIを用いることで高感度に異常所見を検出することが期待できる。

## 最終試験の結果の要旨

質問 18) 糖尿病網膜症からの MA の発生の機序は？ (回答) 糖尿病により血管内皮が線維化、ヒアリ化し、その過程で瘤が形成される。

質問 19) 糖尿病黄斑浮腫の原因は MA からの漏出だけが原因なのか？血管なども関わるか？ (回答) MA からの漏出の他に、眼内 VEGF 濃度上昇による毛細血管や新生血管からの漏出が関与する。

質問 20) OCTA の撮影範囲は広く撮れないのか？ (回答) 当時は 6×6mm の範囲だったが、最近では 20×20mm を撮影できる機種も出てきている。

質問 21) leakage を early, late, no leakage の 3 つに分けた理由は？ (回答) 当初は leakage のありとなしの 2 群で考えたが、症例をみていると漏出を認める MA の中でも漏出の勢いに差があることがわかった。今回は黄斑浮腫病態に影響していると思われる漏出が非常に強い MA の特徴を調べる目的があり、3 つに分けた。

質問 22) 観察者は協議なのか独立なのか？ (回答) 観察者は協議の上 MA の検出を行った。

質問 23) 既報の MA の検出率は 4-7 割だが、本研究では 15% 程度と低い。原因は？ (回答) 既報では答えとなる FA の画像と眼底写真を重ね合わせて MA の評価をしており、3×3mm の OCTA で行なっていたので検出率が高いと考える。(OCTA は範囲が狭ければ狭いほど、画質が上がるため、MA 検出に有利)。今回は、眼底写真だけを見て MA 検出を行ったので、既報より MA の検出率が低くなっている。

質問 24) 進行した MA は血管壁が線維化、肥厚するそうだが、それが漏出の増加の原因か？ (回答) 血管内皮の線維化やヒアリ化によって内皮細胞障害を起こし、内皮の透過性が高まるとの報告があるので、MA でも同じことが起こると考える。

質問 25) MA の leakage の部分で 30 秒、90 秒、5 分で面積を 3 倍に設定した意図は？ (回答) 予備実験で様々な条件を試したが、MA の面積が 2 倍のときでは測定誤差が結果に与える影響が大きくなり、30 秒で範囲が 5 倍になる MA も少なかったため指導教官である坂本教授と話し合い 3 倍とした。

質問 26) 早期から漏出する MA と後期から漏出する MA はどちらが多いか？ (回答) 早期漏出 MA が約 60 個、後期漏出 MA と漏出なし MA が約 80 個であった。

質問 27) 網膜厚はどこを測定したのか？漏出する MA が密集し浮腫が大きい時はどのように対応したか？ (回答) MA のある部分の垂直方向の網膜厚を測定した。MA が密集している場合は、その内の一つを選択し網膜厚を測定した。

質問 28) 漏出なし MA の検出感度が、MC に比べ OCTA で低いのはなぜ？ (回答) OCTA は赤血球の動きを捉えて画像化している。漏出がないこと、もしくはその他の何らかの原因で漏出なし MA の内部で赤血球が OCTA で捉えにくい状態になっている可能性がある。MC は MA の構造を捉えるので赤血球の動きの影響を受けなく検出率が高い。

質問 29) MC に関して、early, late, no leakage 間で検出率について差はないのでは？ (回答) 各群で OCTA と MC での比較はあるが、MC 間での 3 群比較はしていない。ただ、early 群で検出率が高い傾向はあった。

質問 30) 網膜浮腫の中の漏出が強い MA を、MC で見極めるポイントはあるか？ (回答) 漏出の強い MA かどうかを MC のみで断定するのは難しい。網膜浮腫や、網膜下液などを伴う網膜はやや緑色に映る傾向にあるので、その緑色に映る網膜の中にある MA は、漏出の強い MA の可能性は高いかもしれない。

質問 31) 浮腫に関与している可能性のある MA に対して、実際の治療は？ (回答) 黄斑部浮腫に関与していると考えられる MA が MC で検出された場合は、鹿児島大学では積極的にレーザー加療をしている。中心窩に近い MA についてはレーザーで視細胞が障害される可能性があるため実施できない。

質問 32) 糖尿病網膜症の検査として、今回の CFP での MA 検査は感度が低すぎないか？点状出血などの検出も同じ様に検出感度が低いのか？ (回答) MA の検出感度が非常に高い FA で検出できたものと眼底写真で確認できた MA を比較しているので、MA の検出感度が低くなっている。実臨床やガイドラインでは眼底写真で検出される MA や網膜出血の所見を基に stage を判断しているので、今回の結果は必ずしも眼底検査の精度の低さを示しているわけではない。

質問 33) 大きな眼底異常がない場合は FA 未実施が多いと思うが、今回の症例は FA 施行例とのことで、症例の偏りはないか？ (回答) 糖尿病網膜症の精査加療目的に鹿児島大学病院を受診した患者を対象としており、軽症例が少ない可能性はあるが、本研究がザイワは同一症例間の MA 率を比較しており、結果への影響は少ない。

質問 34) 網膜の点状出血が消退することを経験するが、MA は消退するのか？ (回答) 消える (MA の内部が潰れたり、縮小する) ことはあると思うが、MA の場合は構造変化が起こるので、点状出血と比べ消退しにくいと考える。

質問 35) MA への直接光凝固術では、中心窩に近い MA には施行できないが、中心窩から離れている MA では光凝固によって糖尿病黄斑浮腫に効果はあるのか？ (回答) 中心窩から離れている MA で、抗 VEGF 薬投与にも手術加療にも反応の悪い黄斑部浮腫の症例で、漏出が強い MA や新生血管が存在する場合は光凝固をすることで、黄斑部浮腫がひく症例はある。MA や新生血管から産出される VEGF が光凝固によって減少する影響もあると考える。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した