

氏 名	石橋 真吾
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
Angiographic Changes in Iris and Iridocorneal Angle Neovascularization After Intravitreal Bevacizumab Injection	
(ベバシズマブ硝子体内注射の前眼部新生血管への影響 ～蛍光前眼部造影検査による検討～)	
論文要旨	
<p>【目的】血管新生緑内障は、虹彩および前房隅角の新生血管に続発する難治性の緑内障で、失明に至る可能性がある重篤な眼疾患である。糖尿病網膜症や網膜中心静脈閉塞症などの網膜虚血性変化に伴って起こると考えられ、糖尿病網膜症によるものが最も多い。網膜の虚血性変化が生じると血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などの血管新生促進因子が産生され血管新生が誘発される。ベバシズマブは、抗ヒト VEGF モノクローナル抗体で、分子標的治療薬の 1 つである。最近、血管新生緑内障に対してベバシズマブ硝子体内注射(IVB)が行われ、細隙灯顕微鏡検査で虹彩や前房隅角の新生血管の退縮が観察されるとともに、眼圧が下降すると報告されている。しかし、その機序については不明である。そこで、本研究では、IVB が前眼部新生血管にどのように作用するかを、蛍光前眼部造影検査を用いて調査した。</p>	
<p>【方法】対象は正常眼である 2 例 2 眼と血管新生緑内障を有する 4 例 4 眼で、血管新生緑内障の原因疾患は、3 例が糖尿病網膜症で 1 例が網膜中心静脈閉塞症であった。3 例では、細隙灯顕微鏡検査で虹彩の瞳孔縁に新生血管がみられた。4 例では、隅角鏡検査で前房隅角に新生血管がみられた。方法は、正常眼の 1 例は虹彩を、もう 1 例は隅角を対象に、Heidelberg Retina Angiograph 2 を使用して、フルオレセイン(FA)とインドシアニングリーン(IA)を用いて、蛍光前眼部造影検査を行った。また、血管新生緑内障眼の 2 例では虹彩の新生血管を、他の 2 例では隅角の新生血管を対象に、蛍光前眼部造影検査を行い、当日もしくは翌日に投与量 1.25mg の IVB を行った。投与後 4 日から 6 日以内に再度、蛍光前眼部造影検査を行い、IVB 前後の所見を比較検討した。</p>	
<p>【結果】正常眼では、蛍光造影検査で、IA では虹彩の血管は造影されるが、FA では虹彩の血管はほとんど造影されず、IA・FA とも蛍光漏出はみられなかった。また、隅角の蛍光造影検査では、正常の前房隅角には通常血管はないため、IA・FA とも蛍光漏出はみられなかった。これに対して、血管新生緑内障眼における虹彩の蛍光造影検査を行った 2 例では、IA で虹彩の血管から蛍光漏出はなく、虹彩の新生血管が観察された。FA では、虹彩の瞳孔縁や虹彩表面の新生血管から旺盛な蛍光漏出がみられた。IVB 前後で、IA で虹彩の新生血管の造影パターンに変化はみられなかったが、FA で IVB 後新生血管からの蛍光漏出は減少した。また、隅角の造影検査を行った 2 例では、IA では線維柱帯に新生血管網が観察され蛍光漏出がなく、FA では隅角の新生血管網から蛍光漏出が帯状の過蛍光として観察された。IVB 前後で、IA で隅角の新生血管の造影パターンに変化はみられなかったが、FA で IVB 後新生血管からの蛍光漏出は減少していた。IVB を行った血管新生緑内障眼全例で、IVB 前にみられた虹彩と隅角の前眼部新生血管は、細隙灯顕微鏡検査で IVB 後観察されなくなった。</p>	
<p>【考察】血管新生緑内障眼に IVB を行うと、細隙灯顕微鏡検査で IVB 前にみられた虹彩や前房隅角の新生血管は IVB 後に観察されなくなった。しかし、本研究では、FA では IVB 前にみられた新生血管からの蛍光漏出は IVB 後減少していたが、IA では IVB 前後で虹彩や前房隅角の新生血管の造影パターンに変化はなかった。IA は血管の構築の観察に有用で、FA は新生血管の内皮細胞にある窓構造の状態を知るのに有用であることから、IVB は新生血管を消失させるのではなく窓構造を減少させるため、IA で新生血管の造影パターンに変化がなく、FA で新生血管からの蛍光漏出が減少したと考えられる。IVB により新生血管の窓構造が減少することで、新生血管から房水中に血液成分の漏出が減少し、そのため、房水流出抵抗が低下し眼圧が下降すると考えられる。</p>	
<p>【結論】本研究は、IVB が血管新生緑内障眼の前眼部新生血管へどのように作用するかを、蛍光前眼部造影検査を用いて観察した。その結果、IVB は新生血管そのものを消退させるのではなく、新生血管の透過性を減少させることが、初めて解明された。血管新生緑内障の病態を正確に把握することは、血管新生緑内障患者に有益であり、社会的失明の予防に役立つと思われる。</p>	

## 学位論文審査結果要旨

氏 名	石 橋 真 吾				
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	生体構造 部門	菊 田 彰 夫	(菊田) (印)
	副査 所属	障害機構 系	災害医学 部門	中 村 元 信	(中村) (印)
		生体情報 系	生理情報 部門	興 梶 征 典	(興梶) (印)
		系	部門		(印)
		系	部門		(印)

**論 文 題 目**

Angiographic Changes in Iris and Iridocorneal Angle Neovascularization After Intravitreal Bevacizumab Injection

(ベバシズマブ硝子体内注射の前眼部新生血管への影響 ～蛍光前眼部造影検査による検討～)

**学位論文審査結果要旨**

糖尿病網膜症や網膜中心静脈閉塞症などの網膜虚血性変化に伴って起こると考えられている血管新生緑内障は、虹彩および前房隅角の新生血管に続発する難治性の緑内障で、失明に至る可能性がある重篤な眼疾患である。血管新生緑内障で、網膜虚血性変化に伴い産生される血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブの硝子体内注射を行うと、虹彩や前房隅角の新生血管の退縮が観察されるとともに、眼圧が低下することが報告されている。申請者らは、ベバシズマブ硝子体内注射 (IVB) の効果の作用機序について蛍光前眼部造影検査を用いて調べた。

正常眼 2 例 2 眼および血管新生緑内障 4 例 4 眼について細隙灯顕微鏡検査、隅角鏡検査と蛍光前眼部造影検査を実施した。血管新生緑内障の原因疾患は、3 例が糖尿病網膜症で、1 例が網膜中心静脈閉塞症であった。細隙灯顕微鏡検査により 3 例で虹彩の瞳孔縁に新生血管がみられ、隅角鏡検査では 4 例で前房隅角に新生血管がみられた。血管の構築観察に有用なインドシアニングリーン (IA) と新生血管の内皮細胞にある窓構造の状態を知るのに有用であるフルオレセイン (FA) を用いて蛍光前眼部造影検査を実施した。蛍光前眼部造影検査の当日もしくは翌日に投与量 1.25 mg の IVB を行った。投与後 4 日から 6 日以内に再度、蛍光前眼部造影検査を行った。蛍光前眼部造影検査は血管新生緑内障の 2 例では虹彩の新生血管を、他の 2 例では隅角の新生血管を対象に行い、IVB 前後の所見を検討した。

正常眼では、蛍光造影検査で、IA で虹彩の血管が造影されたが、IA・FA とも漏出はみられなかった。血管新生緑内障の 2 例では、IA で虹彩の新生血管が観察され、虹彩の瞳孔縁や虹彩表面の新生血管から旺盛な FA の漏出がみられた。IVB 前後で IA により可視化した虹彩の新生血管の血管構築に変化はなかったが、IVB 後、新生血管から FA の漏出は減少した。また、隅角の造影検査を行った 2 例では、線維柱帯に IA により新生血管網が観察され、FA の漏出が帯状の過蛍光として観察された。IVB 前後で、IA による隅角の新生血管の血管構築に変化はなかったが、IVB 後新生血管からの FA の漏出は減少していた。IVB を行った血管新生緑内障全例で、IVB 前に存在した虹彩と隅角の前眼部新生血管は、IVB 実施後、細隙灯顕微鏡検査で観察されなくなった。

IVB は新生血管を消失させるのではなく窓構造を減少させていると考えられた。IVB により新生血管の窓構造が減少することで、新生血管から房水中に血液成分の漏出が減少し、そのため、房水流出抵抗が低下し眼圧が下降すると考えられる。

本研究は重篤な眼疾患である血管新生緑内障の機序を示唆する重要な知見であり、本学学位論文として適格であると判断した。

平成 26 年 12 月 24 日

氏 名	蜂須賀 明子
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)  <b>Repeater F-waves are signs of motor unit pathology in polio survivors</b>          (ポリオ罹患者における反復 F 波は運動単位を反映する指標となる)</p>	
<p>論文要旨</p> <p><b>【目的】</b> ポリオは、脊髄前角細胞が障害され四肢の弛緩性麻痺を呈する疾患であり、急性感染後に機能的に一部回復し安定したのち、数十年後に新たな筋力低下や筋萎縮が生じるポリオ後症候群 (PPS: post-polio syndrome) が問題となっている。ポリオにより障害された前角細胞は、持続的な脱神経・再支配の過程を経て、軸索の側芽により回復するが、PPS の病因は明らかでない。一方、F 波検査は前角細胞機能を反映するが、これまでポリオにおける F 波の報告はない。今回の研究の目的は、F 波はポリオにおける前角細胞障害を反映する電気生理学的に有用な指標であると仮定し、1) ポリオ罹患者における F 波の特徴を明らかにする、2) F 波と運動単位数推定 (MUNE: motor unit number estimation) の関連を明らかにすることである。</p> <p><b>【方法】</b> 対象は、ポリオ罹患者 43 名、健常コントロール 20 名である。ポリオ罹患者は、患者会及び当科が共催するポリオ健康相談会に参加した 110 名より抽出し、50~80 歳でポリオ既往が明らかであり、他の神経筋疾患、末梢神経に影響する内科的疾患や運動器疾患の合併がないものとした。ポリオ臨床重症度は、The National Rehabilitation Hospital Classification (NRH) を用いた。両群で、両側の正中神経及び脛骨神経における連続 100 回刺激の F 波と MUNE などを計測し、潜時・振幅・波形が同一な反復 F 波を含む各パラメータを健常コントロールと比較した。</p> <p><b>【結果】</b> ポリオ罹患者の臨床重症度は、上肢は NRH I と II が約 75% を占めポリオの臨床症状がないか無症状のポリオであり、一方、下肢は NRH III, IV, V を合わせると約 80% 以上を占め、筋力低下あるいは筋萎縮があり明らかな弛緩性麻痺を呈した。電気生理学的には、ポリオ罹患者は健常コントロールと比較して、両神経とも反復 F 波出現総数の増加 (正中神経 <math>21.9 \pm 15.6</math>, 脛骨神経 <math>17.9 \pm 19.8</math>)、反復 F 波占拠率 (反復 F 波総数 / 全出現 F 波数 <math>\times 100\%</math>) の増加 (正中神経 <math>41.3 \pm 26.6\%</math>, 脛骨神経 <math>27.9 \pm 31.8\%</math>)、F 波出現率の低下 (正中神経 <math>60.7 \pm 27.5\%</math>, 脛骨神経 <math>84.4 \pm 28.1\%</math>) 及び MUNE の低下 (正中神経 <math>96.9 \pm 84.4</math>, 脛骨神経 <math>186.7 \pm 184.8</math>) を認めた (<math>P &lt; 0.001</math>)。また、反復 F 波占拠率は MUNE と負の相関を認めた (正中神経 <math>R^2 = 0.190</math>, 脛骨神経 <math>R^2 = 0.530</math>, いずれも <math>P &lt; 0.001</math>)。</p> <p><b>【考察】</b> ポリオ罹患者の F 波は、出現率が低下する一方で、反復 F 波が健常コントロールの約 4~46 倍と高頻度に出現する特徴がある。その機序として、運動単位の減少や幾つかの前角細胞の興奮性減弱により残存した前角細胞が反復 F 波を産出するのか、特定の前角細胞の興奮性亢進により生じる可能性がある。ポリオ罹患者の大部分が無症状である上肢においても、反復 F 波の有意な増加を認めることから、反復 F 波は潜在的な前角細胞障害も鋭敏に反映し PPS のリスク評価に有用な指標となる可能性がある。また、反復 F 波を含む F 波解析は、運動単位に迫る新しい手法として、ポリオのみならず他の神経筋疾患への応用が期待される。</p> <p><b>【結論】</b> ポリオ罹患者の F 波は、F 波出現率が低下し、反復 F 波が有意に出現する。ポリオ罹患者における反復 F 波は、MUNE と負の相関があり前角細胞障害を鋭敏に反映する指標となる。</p>	

## 学位論文審査結果要旨

氏 名	蜂須賀 明子				
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態 系	環境適応医学 部門	足立 弘明	(印)
	副査 所属	生体適応 系	機能調節 部門	上田 陽一	(印)
		障害機構 系	災害外科 部門	酒井 昭典	(印)
		系	部門		(印)
		系	部門		(印)
論文題目					
Repeater F-waves are signs of motor unit pathology in polio survivors. (ポリオ罹患者における反復 F 波は運動単位を反映する指標となる)					
学位論文審査結果要旨					
<p>本研究は、ポリオ急性感染後に機能的に一部回復し安定したのち、数十年後に新たな筋力低下や筋萎縮が生じるポリオ後症候群 (PPS: post-polio syndrome) について、そのメカニズムをF波検査を用いた電気生理学的方法を用いて解析したものである。ポリオでは脊髄前角細胞が障害され四肢の弛緩性麻痺を呈する。ポリオにより障害された前角細胞は、持続的な脱神経・再支配の過程を経て、軸索の側芽により回復するが、PPSの病因は明らかでなく、F波検査は前角細胞の機能を反映するが、これまでポリオにおいてF波を用いた病態解析の報告はなかった。本研究の目的は、ポリオ罹患者におけるF波の特徴を明らかにする、F波と運動単位数推定 (MUNE: motor unit number estimation) の関連を明らかにすることであった。対象は、ポリオ罹患者43名、健常コントロール20名で、ポリオ罹患者は年齢が50~80歳でポリオ既往が明らかであり、他の神経筋疾患、末梢神経に影響する内科的疾患や運動器疾患の合併がないものとされた。両群で、両側の正中神経及び脛骨神経における連続100回刺激のF波とMUNEなどを計測し、潜時・振幅・波形が同一な反復F波(運動ニューロン疾患などで出現)を含む各パラメーターが健常コントロールと比較された。</p> <p>ポリオ罹患者の臨床重症度は、上肢は The National Rehabilitation Hospital Classification (NRH) I と II が約 75%を占めポリオの臨床症状がないか無症状のポリオであり、一方、下肢は NRHIII、IV、V を合わせると約 80%以上を占め、筋力低下あるいは筋萎縮があり明らかな弛緩性麻痺を呈した。電気生理学的には、ポリオ罹患者は健常コントロールと比較して、両神経とも反復 F 波出現総数の増加 (正中神経 21.9±15.6, 脛骨神経 17.9±19.8)、反復 F 波占拠率(反復 F 波総数/全出現 F 波数 x100%)の増加(正中神経 41.3±26.6%、脛骨神経 27.9±31.8%)、F 波出現率の低下 (正中神経 60.7±27.5%, 脛骨神経 84.4±28.1%) 及び MUNE の低下 (正中神経 96.9±84.4, 脛骨神経 186.7±184.8) を認めた (P &lt; 0.001)。また、反復 F 波占拠率は MUNE と負の相関を認めた (正中神経 R2 = 0.190, 脛骨神経 R2 = 0.530, いずれも P&lt;0.001)。</p> <p>以上の結果により、ポリオ罹患者の F 波検査では、F 波出現率が低下し、反復 F 波が有意に出現し、さらに、反復 F 波は MUNE と負の相関があり、ポリオ罹患者における前角細胞障害を鋭敏に反映する指標となることが明らかにされた。本研究の審査は、申請者の電気生理学分野の基礎知識、ポリオの一般事項、研究デザイン、研究結果とその考察について詳細に行った。本研究では、PPS 発症直後における運動ニューロンの機能は評価できなかったものの、ポリオ罹患者の F 波の特徴が明らかにされ、さらにポリオ罹患者の大部分が無症状である上肢においても、反復 F 波の有意な増加を証明したことから、反復 F 波は潜在的な前角細胞障害も鋭敏に反映する有用な指標となる可能性を提示していた。また、残存する運動単位数を推定する指標となる MUNE が日常的に行われる検査でないことを考慮すると、反復 F 波を含む F 波の解析は MUNE に代わる新しい手法として、ポリオのみならず他の神経筋疾患へも応用可能であることを示し、その臨床応用が期待され、本学の学位論文として適格であると判断した。</p>					
平成 26 年 12 月 5 日					