

博士学位論文

学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏 名 林 美里

学 位 の 種 類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 ネコにおける蛍光眼底造影検査に関する研究

審 査 委 員

主査 教 授 中出 哲也（画像診断学）

副査 教 授 山下 和人（獣医麻酔学）

副査 教 授 北澤多喜雄（獣医薬理学）

副査 准教授 前原 誠也（獣医眼科学）

学位論文要旨

学籍番号：21441009 林 美里

高血圧性網膜症をはじめとしたネコの眼底疾患は、網膜と脈絡膜の両者が関与し、病態によってその障害度合は変化する。網膜外層に位置する視細胞は角膜や水晶体などの中間透光体を通過し、網膜に照射された光を神経伝達するために化学的なエネルギーに変換する重要な役割を果たしているが、その視細胞への酸素、および栄養供給は脈絡膜が担っている。すなわち脈絡膜が障害される疾患では視細胞の障害により視覚障害が現れる。しかし、現在の獣医学領域において、ネコの網膜・脈絡膜疾患に対する生体検査法では、直像検眼鏡や倒像検眼鏡による眼底検査、電気生理学的検査である網膜電図検査（ERG）およびフルオレセイン（FLUO）色素を用いた蛍光眼底造影検査（FA）が用いられているものの、これらの検査法はいずれも脈絡膜の異常を的確に評価するには至っておらず、脈絡膜の血行動態の異常を把握する低侵襲な検査法の開発が望まれる。医学領域ではこの欠点を補う方法として、インドシアニンググリーン（ICG）色素を用いた蛍光眼底造影検査（IA）が用いられている。また、FA が網膜血管の描出に、IA が脈絡膜血管の描出に適するという両者の特性を利用することで、網膜・脈絡膜における病態の相互関係を明らかにしている。本研究は、ネコの網膜・脈絡膜疾患に対する新たな診断法を開発することを目的とし、IA をネコに応用するとともに、従来の FA と併せて、基礎的および臨床的にその有用性を検討した。

第 I 章では、高感度 CCD ビデオカメラを備えた眼底カメラを用い正常猫に対して IA の有用性を従来から用いられている FA と比較することによって検証し、ネコにおける IA の適応を検討した。正常猫においても IA によって FA では確認不可能であった脈絡膜動脈および静脈の観察が、タペタムおよびノンタペタム領域にかかわらず可能であった。また、ネコの IA における脈絡膜血管流入から退色までの過程は、ヒトの報告と同様に、初期、中期および後期に分類することが可能であった。以上のことから、IA は、ネコの脈絡膜血管を評価する検査法として有用であり、FA と併用することで、ネコの網膜・脈絡膜を相互評価する正確かつ簡便な生体検査法として有効であると考えられた。

第 II 章では、ネコの IA において脈絡膜を評価する際に、有効な ICG 色素投与濃度を検討することを目的とし、ICG 色素投与濃度を変化させて IA を実施し、変化させた際の造影像の変化を観察した。0.1、0.5、1.0、2.0 および 4.0 mg/kg の 5 段階全ての

色素投与濃度において、脈絡膜血管が描出されたものの、ICG 色素投与濃度が高いほうがより明瞭に描出された。造影中期および後期では投与濃度を上げるにつれて開始時間が延長した。また 2.0 および 4.0 mg/kg の投与濃度では、脈絡膜静脈相の後に脈絡膜血管に再蛍光が確認された。この再蛍光は IA において IA 像の時相による病態の解釈を困難にする可能性が示唆された。以上のことから、ネコの IA において脈絡膜を評価するのに最も有用な ICG 色素投与濃度は 1.0 mg/kg であると考えられた。

第Ⅲ章では、臨床応用するにあたり、その安全性を確認するために、ネコの蛍光眼底造影検査における ICG および FLUO 色素投与による副作用としての血圧降下発現の有無、およびその予測試験として皮内試験の有効性を検討した。ICG および FLUO の両造影色素ともネコの蛍光眼底造影検査に用いる投与濃度ではショック症状などの重篤な副作用は観察されなかったが、FLUO 色素において非観血的動脈血圧 (MABP) の低下が多く認められた。また、予測試験としての皮内試験では、ICG および FLUO 色素とも膨疹がみられた個体すべてで血圧低下がみられ、また両造影色素ともに MABP 変化率と膨疹直径において負の相関関係がみられた。以上のことから、ICG および FLUO 色素を用いた蛍光眼底造影検査をネコの臨床に応用するにあたり、副作用の予測として蛍光眼底造影検査前の予測試験の実施は有用であると考えられた。

第Ⅳ章では、IA での ICG 色素投与による網膜毒性を評価するために、IA を実施したネコにおいて ICG 色素投与前後で ERG を記録し、ICG 色素の静脈内投与が網膜機能に及ぼす影響を検討した。ICG 色素投与前後における錐体応答では b 波および Photopic Negative Response (PhNR) の振幅と頂点潜時、PhNR と b 波の振幅比 (PhNR/b) に有意な変化はみられなかった。また、IA において ICG 色素漏出による過蛍光所見がみられた対象で、1 カ月後に同様の条件で ERG を記録したが、1 回目の ICG 色素投与前と 2 回目の ICG 色素投与前における錐体応答においても有意な変化はみられなかった。以上のことから、ネコの IA で用いる投与濃度での静脈内 ICG 色素投与では網膜機能への影響はないものと考えられた。

第Ⅴ章では、IA および FA によるネコの網膜・脈絡膜の病態を解析し、その特徴を明らかにすることでネコにおける蛍光眼底造影検査法の臨床応用の可能性を検討するため、本学附属動物医療センターに来院した明らかな視覚異常を有さないネコを対象として IA および FA を実施した。IA および FA を併用した蛍光眼底造影検査法は、眼底検査では明らかな異常が検出されない確認困難な網膜・脈絡膜病変の描出も可能

であった。IA は、脈絡膜毛細血管板の萎縮などの FA では異常を捉えることのできない病変を描出することが可能であった。また、IA と FA との併用は、その炎症の局在や活動状況を明確にすることが可能であった。以上のことから、IA および FA を併用した蛍光眼底造影検査法は、ネコにおいても網膜・脈絡膜における病態の程度や、障害部位の特定、新生血管の検出、ならびに炎症の評価などに対して適しており、臨床応用にあたり有用であると考えられた。

以上の結果により、高感度 CCD ビデオカメラを備えた眼底カメラ撮影による IA は、FA では確認できない脈絡膜血管を鮮明に描出することができ、両造影検査法を併用することがネコの網膜・脈絡膜の臨床的な病態解析法として有用であることが明らかとなった。本検査法は低侵襲、簡便かつ正確に眼底病変を把握でき、再現性が高いことから今後普及し、臨床的に評価し難い症例の早期発見や未知なる病態の検出、治療計画や予後判定の指標として獣医眼科診療に大いに寄与することが期待される。

論文審査の要旨および結果

1 論文審査の要旨および結果

審査は、1)体裁を整え、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2)科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

論文の概要について

本研究は、猫の網膜・脈絡膜疾患の新たな診断法の開発を目的とし、インドシアニンググリーン（ICG）を用いた蛍光眼底造影検査（IA）についての基礎的および臨床的研究が行われた。基礎的研究では、まずこれまでに獣医学領域で行われてきたフルオレセイン蛍光眼底造影検査（FA）との比較、IA実施時の最適なICG投与濃度、そしてICG投与による全身への副作用および網膜への影響について検討した。臨床的研究では、前述の基礎的研究の結果を踏まえ、視覚に異常がない臨床猫を用いてIA検査を実施し、通常的眼底検査では確認が困難であった網膜・脈絡膜の病変の検出が可能となった。以上より、これまでに猫では行われていなかったIAを用いた検査方法を確立したとともに、IAが猫の網膜・脈絡膜疾患の診断に有用であることを示した。

研究の背景と目的

獣医眼科臨床において、猫の網膜・脈絡膜疾患は診察する機会が多い疾患である。中でも高血圧網膜症は、高齢猫で頻繁にみられ、猫の失明原因として最も多い疾患ともいわれている。これまで猫の網膜・脈絡膜疾患の診断には、検眼鏡による眼底検査、電気生理学的検査である網膜電図検査、FAが行われてきたが、これらはいずれも網膜の形態および機能は評価しているものの、脈絡膜の評価には不十分であった。脈絡膜は、網膜視細胞の栄養供給を担う組織であり、脈絡膜の評価を行うことは、猫の網膜・脈絡膜疾患を診断する上で重要なことである。これまで、人や犬においては脈絡膜の評価を行うためにIAが行われてきたが、猫におけるIAに関する報告はない。本研究では、猫の網膜・脈絡膜疾患の新たな診断法の開発を目的とし、IAについて基礎的および臨床的研究を実施した。

研究の成果

人ではIAにより脈絡膜血管を描出できることが知られているが、猫においては、脈絡膜がタペタム層や色素の濃い網膜色素上皮層に遮られている。

まず、本研究の第I章では、IAおよびFAを行い、IAにより脈絡膜血管の描出が可能か否かを検討した。正常猫を用いて、ICG 1.0mg/kgを静脈内投与しIAを実施したところ、造影色素の脈絡膜血管流入から退色までが明瞭に観察され、人の報告と同様に、造影像の時相を分類することが可能であった。FAにおいては、脈絡膜血管は描出できなかった。以上より、猫においてもIAにより脈絡膜血管を描出、評価することが可能である事を示した。

人や犬においては、IAはICGを1.0mg/kgを静脈内投与して検査を実施しているが、猫に関するICG投与量に関する記述はない。第II章では、猫においてIAを実施する際の最適

な ICG 投与濃度を検討した。正常猫を用いて、0.1、0.5、1.0、2.0 および 4.0mg/kg の ICG を投与して、IA を行った。ICG 投与濃度が高いほど脈絡膜血管は明瞭に描出されたが、2.0 および 4.0mg/kg の投与濃度では、造影色素が退色する脈絡膜静脈相の後に、脈絡膜血管の再蛍光が確認された。この再蛍光は、IA 像を評価する際に、病態の解釈を困難にすると考えられ、猫の IA における ICG 投与濃度は、脈絡膜血管が明瞭に描出され再蛍光がみられない 1.0mg/kg が最適であると結論付けた。

第Ⅲ章では、IA を猫において臨床応用するにあたり、ICG 投与による全身性の副作用について、また副作用の予測試験について検討した。人では、ICG 静脈内投与による全身性副作用の発生頻度は少ないとされているものの、血圧降下やショックなどが報告されている。本研究では、猫に ICG を静脈内投与した時の血圧降下発現の有無を観察した。第Ⅱ章で決定した ICG 1.0mg/kg の静脈内投与では、22 頭中 4 頭で血圧低下がみられたが、臨床的に有意なものではなく、ショック症状など重篤な副作用はみられなかった。以上より IA は猫において安全な検査であると考えられた。

ICG は、人の硝子体手術時に用いられてきたが、硝子体内に投与された ICG は網膜毒性があることが知られてきた。しかし ICG を静脈内に投与した際の網膜機能への影響は報告がなく、第Ⅳ章では猫に ICG を静脈内投与したときの網膜機能への影響について、網膜電図を記録して検討した。IA を実施した猫 20 頭において、ICG 投与前後で網膜電図の変化はみられなかった。以上から、IA 実施時の ICG 静脈内投与は網膜機能に影響がないことが明らかとなった。

上述した基礎的研究から IA は臨床応用可能であると判断され、第Ⅴ章では、猫の IA の臨床例を用いた検討を行った。本章では、動物医療センターに来院し、視覚に異常がなく、また通常の眼底検査で異常が検出されていない猫 21 頭を対象とし、IA が実施した。21 頭 3 頭において IA で脈絡膜に異常所見が発見された。またこの異常所見は、同時に行った FA においては検出できなかった。通常の眼底検査およびこれまでに獣医学領域で行われてきた FA では検出できなかった脈絡膜の病変を、IA により検出することが可能であった。このように、猫においても IA により脈絡膜血管、病変の描出が可能であることが明らかとなり、また、IA は全身や眼局所におよぼす影響が少ない、安全な検査であり、猫の網膜・脈絡膜疾患の新たな診断法として有用であると考えられた。

研究の評価

猫の網膜・脈絡膜疾患は遭遇する機会が多いにもかかわらず、脈絡膜の評価が可能な生体検査はほとんどなかった。本研究は、その問題点を解決すべく、猫において新たな診断法を検討した新規性のある研究であると評価した。本研究の構成は、まず基礎的に猫における IA の実施方法について検討し、その後、臨床応用するにあたって ICG 投与の安全性の検討を行い、さらに臨床例に応用している。基礎的な研究では、IA による造影像を FA と比較、さらに造影色素の投与量を決定し、IA により脈絡膜血管が描出できることを示した。また、猫において IA を臨床応用するにあたってはその安全性が問題となるが、全身および眼局所における副作用について安全性を示し、猫における IA 実施方法の確立に寄与した。臨床的研究では、従来検査では検出できなかった脈絡膜の病変が、IA により明瞭になる事を明らかにし、猫の脈絡膜疾患の新たな診断法として有用であることを示した。

以上より、本研究は、臨床の場で遭遇する機会が多く、未だ未解明な部分も多い猫の網膜・脈絡膜疾患の診断、病態解明に大きく関与し、今後の獣医学の発展に寄与する内容であると評価した。

以上のことから、林 美里 氏は博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査員一同は認めた。

2 最終試験の結果

審査委員4名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2018年2月6日

審査委員

主査 教授 中出 哲也

副査 教授 山下 和人

副査 教授 北澤多喜雄

副査 准教授 前原 誠也