

氏 名	三 浦 真 二
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2741 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Noninvasive Technique for Monitoring Chorioretinal Temperature during Transpupillary Thermotherapy, with a Thermosensitive Liposome に関する研究 (温度感受性リポソームを用いた、経瞳孔温熱療法中の非侵襲的網脈絡膜温度モニタリング技術に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 伊 藤 壽 一 教 授 橋 本 信 夫 教 授 鈴 木 茂 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、経瞳孔温熱療法 (TTT) が脈絡膜新生血管 (CNV) による加齢黄斑変性症の治療法の一つとして採用され、いくつかの施設では良好な成績を修めつつある。この治療法は、診療用機器に装着した近赤外線レーザーを眼底に照射するというものである。網膜色素上皮や脈絡膜の色素で生じたわずかな温度上昇により脈絡膜新生血管の退縮をはかりつつ神経網膜を温存するので、大幅な温度上昇により脈絡膜新生血管自体の破壊、閉塞を目標とする従来のレーザー治療とは異なるとされている。しかしながら、網脈絡膜の温度を非侵襲的に測定する方法は実用化されていない。我々はある温度に達すると内包した蛍光色素を放出する温度感受性リポソームを作成し、TTT 施行中の蛍光色素漏出を観察することにより網脈絡膜の温度をモニタリングする手法を開発、研究した。

【方法】4種の脂質を異なる比率で配合し、それぞれ40度、46度、47度、48度、52度で内部の蛍光色素カルボキシフルオレセインを放出する温度感受性リポソームを作成した。ラットにいずれかのリポソームを静注後、蛍光眼底撮影用カメラと TTT 用レーザーを組み込んだ診察用機器を用いて正常眼底または CNV モデル眼に TTT を施行し、蛍光色素が漏出するのに必要なパワーを測定、同時に蛍光画像を記録した。

【結果】このシステムにより、正常脈絡膜、正常網膜、CNV からの蛍光漏出（その部位の温度上昇を意味する）を鮮明に観察できた。正常網膜や CNV の加温には、正常脈絡膜を加温するよりも大きなレーザー出力が必要であった。また、正常網膜を46度ないしは47度に加温した場合、TTT 後の網膜に白濁が認められ、TTT による網膜障害が示唆された。これは網膜の温度閾値が約46-47度であるという、従来の報告と一致する結果であった。

【考察】我々はこのシステムを Liposomal Temperature-Monitoring (LTM) と名付けた。LTM には以下のような長所があった。まず、相転移温度（内包物を放出する温度）に達すると急激に蛍光色素を放出するリポソームの使用によって、わずかな温度上昇も視覚的に観察できた。次に、網膜、脈絡膜の血管走行の違いを利用して、それぞれの層の温度上昇に必要な出力の差を観察できた。また、このシステムは非侵襲的であると同時に病変の観察、治療を同時に施行できるものであった。今回の LTM による実験で、網膜の温度閾値が46-47度であること、網膜の温度は脈絡膜よりも低いこと、TTT 施行中の温度上昇はレーザーの出力にのみ依存し施行時間には依存しないことが確認された。これらは従来の理論に一致する結果であった。その一方で、同じ出力で TTT を施行した場合、CNV は正常脈絡膜ほど温度上昇を得られない可能性も示された。CNV のような未成熟な血管は本来、血流による冷却効果は働きにくく温度が上昇しやすいと考えられているが、CNV 上の網膜色素上皮が脱色してレーザー吸収が低下しており、また周囲の残存する正常血流が冷却効果を代償しているためではないかと考えられた。

論文審査の結果の要旨

脈絡膜新生血管（CNV）は成人の中心視力低下の主要な原因となる疾患であるが、いまだ治療法が確立されていない。近年、経瞳孔温熱療法（TTT）がCNVの治療に応用され、一部の施設で良好な成績を修めている。しかしながら、TTT施行中の網脈絡膜の温度を測定する方法は実用化されていない。本論文では、新たに開発した眼科用スリットランプを用いたTTT施行中の網脈絡膜温度をモニタリングの手法を示し、網膜、脈絡膜、脈絡膜新生血管それぞれの温度上昇の特性について検討した。

申請者はラットに蛍光色素カルボキシフルオレセインを内包した温度感受性リポソームを静注後、作成したスリットランプを用いてTTTを施行した。ここで相転移温度（内包物を放出する温度）に達したリポソームより放出された蛍光色素をスリットに内蔵したアルゴンレーザーで励起し、蛍光像を観察することによって間接的に網脈絡の温度モニタリングが可能であることを示した。本手法は非侵襲的かつ鋭敏な温度モニタリング法であり、TTT施行中に同じ装置を用いて治療と同時に温度上昇を観察できるという利点を持つ。

以上の研究は経瞳孔温熱療法の治療効果の解明に貢献し、脈絡膜新生血管の治療法の研究に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年2月10日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。