

総 説

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫の病態研究と治療戦略

野間 英孝¹⁾, 船津 英陽¹⁾, 張野 正誉²⁾, 長岡 泰司³⁾, 山下 英俊⁴⁾, 堀 貞夫⁵⁾

東京女子医科大学附属八千代医療センター眼科¹⁾, 淀川キリスト教病院眼科²⁾, 旭川医科大学医学部眼科学講座³⁾

山形大学医学部視覚病態学⁴⁾, 東京女子医科大学眼科学教室⁵⁾

要 約

網膜静脈分枝閉塞症 (branch retinal vein occlusion : BRVO) に伴う黄斑浮腫の病態研究と治療戦略について、主にサイトカインの観点から総括した。BRVO に伴う黄斑浮腫の病態にはさまざまなサイトカインが関与している。すなわち、BRVO が発症すると、血管閉塞に伴い、網膜虚血となり、低酸素状態を呈すると無血管域のグリア細胞や血管内皮細胞などの網膜細胞から vascular endothelial growth factor (VEGF) などさまざまなサイトカインが誘導される。これらのサイトカインは相互作用を示したり、ネットワークを形成し、さらに経時的に各サイトカインの重みを変化させながら、血液網膜柵破綻および血管透過性亢進に関与し、BRVO に伴う

黄斑浮腫において重要な役割を果たしていると考えられる。これまで BRVO に伴う黄斑浮腫に対してトリムシノロンアセトニド注射、抗 VEGF 薬注射、レーザー治療および硝子体手術などが行われてきたが、いずれもサイトカイン発現に関与している。BRVO に伴う黄斑浮腫に対して、治療法の組み合わせによるアプローチで、サイトカインをコントロールしていくことが治療戦略として重要であると考えられる。(日眼会誌 114 : 577—591, 2010)

キーワード : 網膜静脈分枝閉塞症, 黄斑浮腫, サイトカイン, 眼血流

A Review

Pathogenesis of Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion and Strategy for Treatment

Hidetaka Noma¹⁾, Hideharu Funatsu¹⁾, Seiyo Harino²⁾, Taiji Nagaoka³⁾
Hidetoshi Yamashita⁴⁾ and Sadao Hori⁵⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yachiyo Medical Center, Tokyo Women's Medical University

²⁾Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

⁴⁾Department of Ophthalmology and Visual Science, Yamagata University School of Medicine

⁵⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Abstract

We summarize the pathogenesis and the treatment strategy for macular edema in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO), focusing on the role of the cytokines. Various cytokines are involved in the pathogenesis of macular edema associated with BRVO. When BRVO occurs, it leads to retinal ischemia that induces the production of cytokines such as vascular endothelial growth factor (VEGF) by retinal cells such as glial cells and vascular endothelial cells in the occluded region affected by anoxia. These cytokines interact with each other (cytokine network) and this results in impairment of the blood-retinal barrier and an increase of vascular permeability, considered important in the develop-

ment of macular edema associated with BRVO. Treatment for this condition includes triamcinolone acetonide, anti-VEGF antibody, laser therapy and vitrectomy, all of which lead to the suppression of cytokine production. To manage macular edema associated with BRVO, it is important to control cytokine production with a combination of treatments.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 577—591, 2010)

Key words : Branch retinal vein occlusion, Macular edema, Cytokine, Blood flow velocity

別刷請求先 : 276-8524 八千代市大和田新田 477-96 東京女子医科大学附属八千代医療センター眼科 野間 英孝
(平成 21 年 9 月 15 日受付, 平成 22 年 1 月 27 日改訂受理) E-mail : nomahide@tymc.twmu.ac.jp

Reprint requests to : Hidetaka Noma, M.D. Department of Ophthalmology, Yachiyo Medical Center, Tokyo Women's Medical University, 477-96 Owada-shinden, Yachiyo-shi, Chiba-ken 276-8524, Japan

(Received September 15, 2009 and accepted in revised form January 27, 2010)

I はじめに

網膜静脈分枝閉塞症(branch retinal vein occlusion: BRVO)は、高血圧および動脈硬化などの生活習慣病患者においてよくみられる網膜血管疾患である。

網膜の動静脈交叉部では細動脈と細静脈が血管外膜を共有しているため、動脈の硬化性変化は容易に静脈壁を圧迫する。そして、管腔の狭小化が起こると血流障害や層流の乱れが生じ、shear stress などによって静脈内皮の障害が起こり、血栓が形成され、BRVO を来すと考えられる¹⁾。その後、そこから、扇状に広がる網膜出血、白斑および黄斑浮腫が急激にもしくは徐々に生じる。網膜出血は、数か月～1年で消退するが、黄斑部に出血や浮腫が及ぶと視力低下を来す。また、黄斑浮腫は、耳側静脈に閉塞や透過性亢進が生じた場合に発症する。

最近、抗 VEGF 薬であるベバシズマブが BRVO に伴う黄斑浮腫に効果があると報告された²⁾³⁾。このことは、この病態にサイトカインである VEGF が関与していることを示唆している。すなわち、BRVO に伴う黄斑浮腫の発症には、従来からいわれている静脈灌流障害などの機械的障害ばかりでなく、サイトカインなど他の多くの要因が関与している可能性が高いと考えられる。本稿では BRVO に伴う黄斑浮腫の病態と治療の可能性について主にサイトカインの観点から考察する。

II 黄斑浮腫の発生機序とサイトカイン

サイトカインとは、微量で細胞表面の特異的受容体を介して生理活性を示す蛋白質因子の総称で、細胞増殖因子、血管因子や血管透過性因子なども含まれる。サイトカインは、健常者においても眼局所で産生されているが、網膜虚血などにより、さらに発現が亢進する⁴⁾⁵⁾。サイトカインは、相互にネットワークを形成し、網膜血管壁を構成する細胞に対して直接的に、あるいは種々のサイトカインを介して間接的に作用している⁴⁾⁵⁾。なかでも早くから基礎研究が進んだサイトカインは、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)であり、糖尿病網膜症など眼内血管新生を来す多くの疾患に VEGF が関与していると報告されてきた⁶⁾。VEGF は、当初は血管透過性因子(vascular permeability factor: VPF)として報告されていたように、血管内皮細胞の分裂および増殖を促進するだけでなく血管の透過性も亢進させる。

これまで、BRVO に伴う黄斑浮腫の病態としては、①毛細血管内皮細胞の tight junction(密着結合)の障害で血液網膜柵が破綻することによる網膜血管の透過性亢進⁷⁾、②黄斑における硝子体網膜癒着と牽引⁸⁾、③網膜で産生された血管透過性因子が硝子体内へ分泌されることによる血管透過性亢進⁶⁾、④網膜毛細血管の静水圧上昇(Starling's law)による透過性亢進⁹⁾¹⁰⁾、⑤周皮細胞障

害の影響¹¹⁾などが考えられてきた。

我々は、黄斑円孔および黄斑上膜という非虚血性疾患と比較して、BRVO に伴う黄斑浮腫では、前房水および硝子体液中の VEGF, interleukin (IL)-6 の濃度が上昇していることを報告した¹²⁾¹³⁾(図 1)。また、無血管域の広さを SCION IMAGE(the Scion Corporation and available on the Internet at <http://www.scioncorp.com/>)⁹⁾で評価し、黄斑浮腫の重症度を網膜光干渉断層計による中心窩の網膜厚に基づき評価したところ、これらのサイトカインの濃度が無血管域の程度および黄斑浮腫の重症度と有意に相関していた¹²⁾¹³⁾(図 2, 3)。

VEGF は、分子量 23 kDa のサブユニットのジスルフィド結合により形成されたホモダイマーの糖蛋白質で、網膜のグリア細胞、神経節細胞、周皮細胞、網膜色素上皮細胞、血管内皮細胞のような網膜細胞に局在しており¹⁴⁾、低酸素によってこれらの細胞から誘導され発現する¹⁵⁾。また、VEGF は、内皮細胞の分裂促進物質(mitogen)および血管透過性因子であり、細胞質中の actin filament の再配列や密着結合蛋白質である zonula occludens-1(ZO-1)や occludin などの tight junction 蛋白質をリン酸化させ、その結果、血管内皮透過性を亢進させる^{16)~18)}。また VEGF は、受容体自己リン酸化を引き起こす VEGF 受容体(VEGFR)-2 と結合することによって、さらに血管内皮細胞の下流におけるシグナリング・カスケードを誘発するトランスリン酸化事象を起こし、血管透過性が亢進すると考えられる¹⁹⁾。VEGF のアイソフォームの中でも血管透過性に関しては、VEGF₁₆₅ が強力に VEGFR-2 を介して血管内皮細胞における接着分子 intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 発現を誘導し、白血球の血管内皮への接着を促進する²⁰⁾²¹⁾。この血管内皮への白血球接着が血管透過性亢進にかかわっていると考えられている。実際、糖尿病モデル動物においてこの白血球接着を阻害すると網膜の血管透過性亢進が抑制されるという報告がある²²⁾。さらに、マクロファージ系炎症細胞には VEGFR-1 が発現しているため、VEGF は VEGFR-1 を介して炎症細胞の走化因子として作用する。したがって、VEGF は強力な血管透過性を惹起する炎症性サイトカインでもあると考えられる。

IL-6 は、分子量 21~28 kDa の糖蛋白質で炎症性サイトカインである。VEGF と同様に低酸素によって網膜色素上皮細胞などから誘導される。また、IL-6 は、actin filament の再配列の結果、隣接細胞間のギャップ結合形成の誘導を通して血管内皮透過性を亢進させる作用を有する²³⁾。

以上から、VEGF および IL-6 は、BRVO に伴う黄斑浮腫の病態に関与していることが示唆される。しかしながら、BRVO に伴う黄斑浮腫の病態は、VEGF および IL-6 のみで説明できるほど単純ではない。最近、網膜静脈閉塞症患者において IL-1, IL-8, SDF-1, MCP-1,

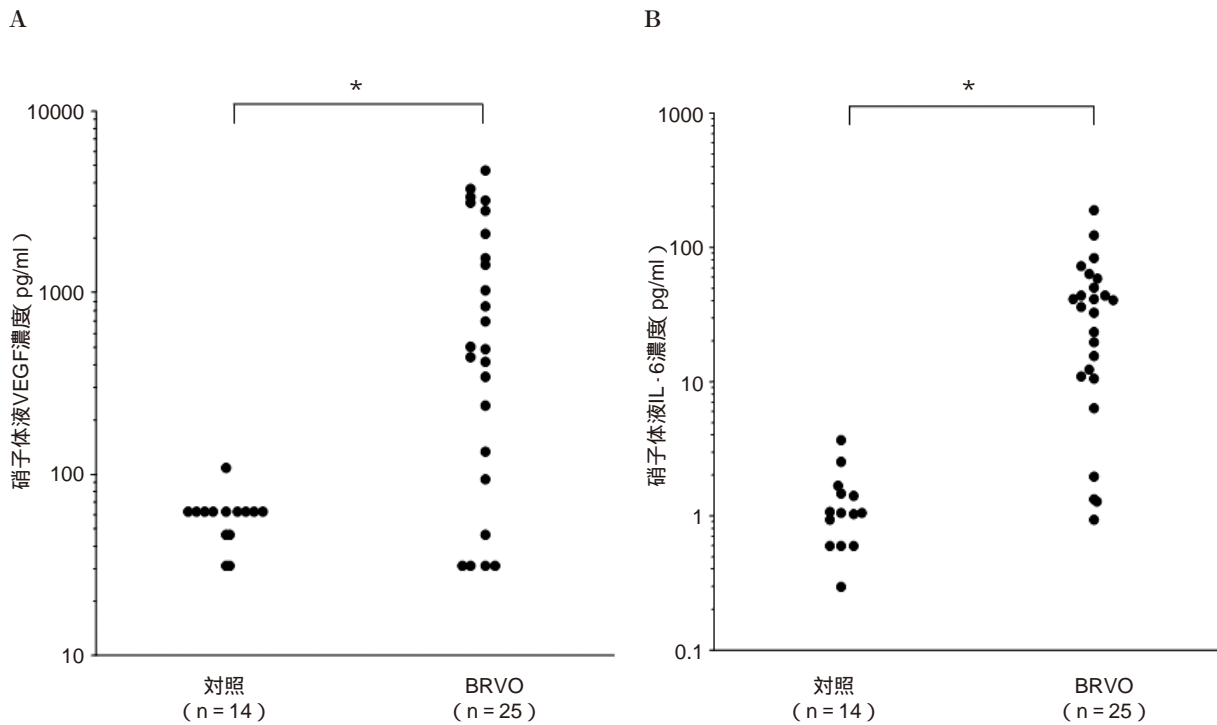


図 1 網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)に伴う黄斑浮腫と対照における硝子体液 vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL)-6 濃度.
 対照症例と比較して, BRVO に伴う黄斑浮腫症例では, 硝子体液中の VEGF(A), IL-6(B)濃度が上昇している (VEGF : $p=0.0011$, IL-6 : $p<0.0001$).

(文献 13 より転載のうえ改変)

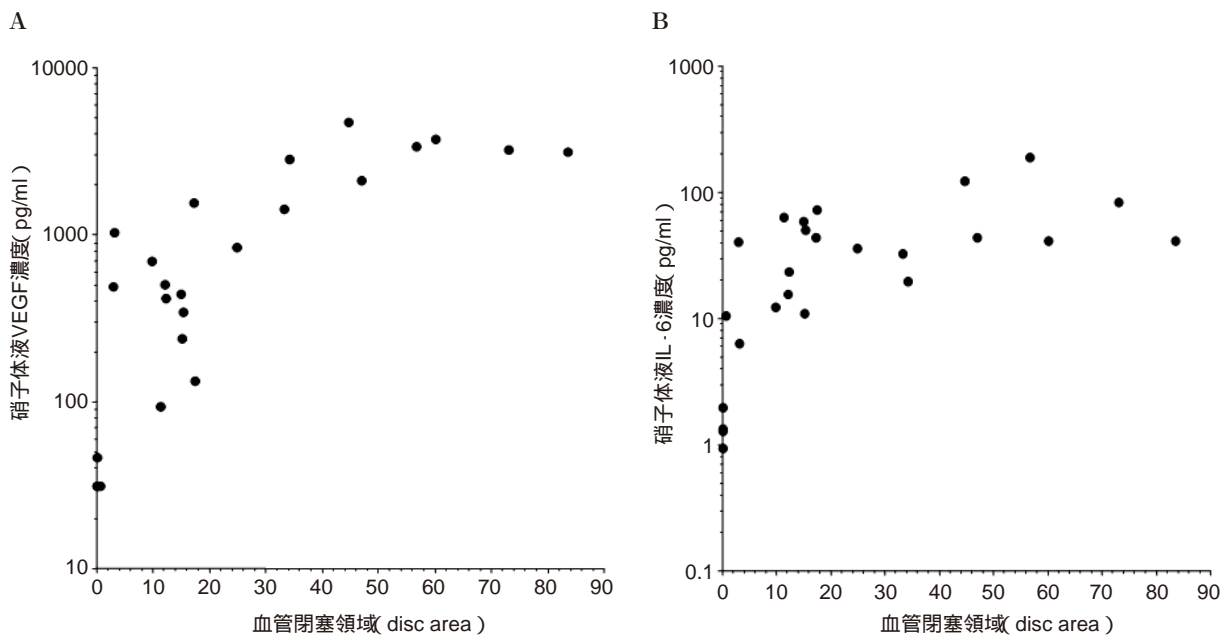


図 2 網膜虚血の程度と硝子体液 VEGF, IL-6 濃度との関連性.

無血管域の広さを, SCION IMAGE (the Scion Corporation and available on the Internet at <http://www.scioncorp.com/>) で評価した. 無血管域の程度が強いほど硝子体液中の VEGF(A), IL-6(B)濃度が有意に上昇している (VEGF : 相関係数=0.8632, $p<0.0001$, IL-6 : 相関係数=0.5642, $p=0.0033$).

(文献 13 より転載のうえ改変)

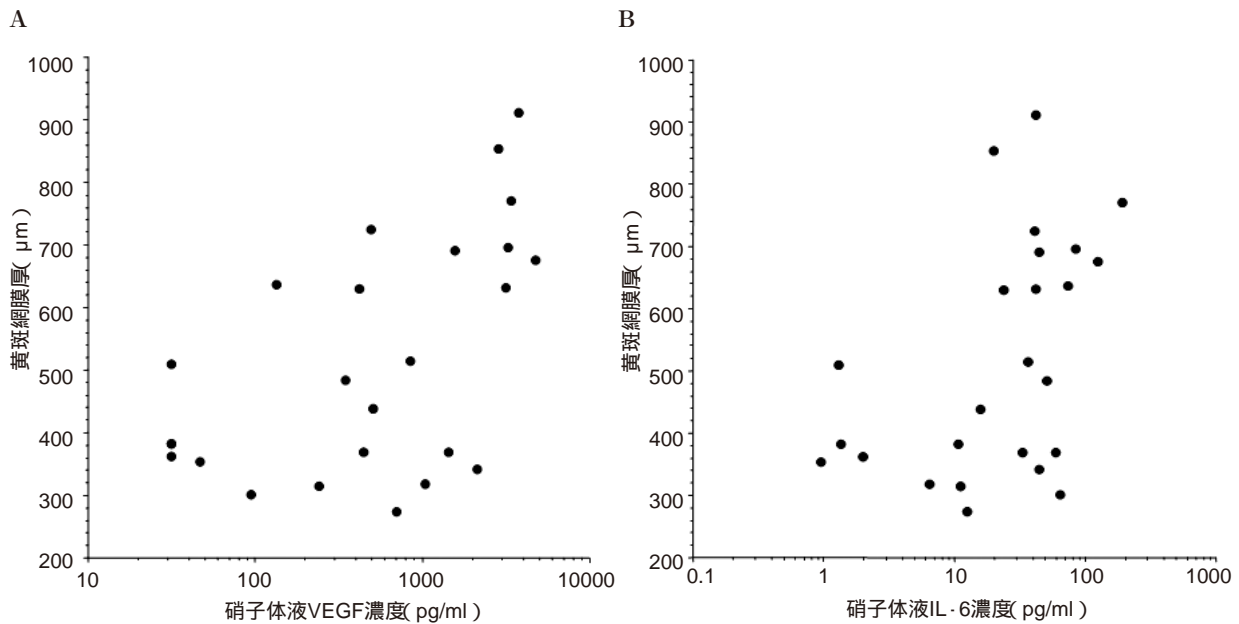


図 3 黄斑浮腫の重症度と硝子体液 VEGF, IL-6 濃度との関連性。

黄斑浮腫の重症度を網膜光干渉断層計による中心窩の網膜厚に基づき評価した。硝子液中の VEGF (A), IL-6 (B) 濃度が高いほど黄斑網膜厚は有意に肥厚している (VEGF: 相関係数=0.6250, $p=0.0008$, IL-6: 相関係数=0.4653, $p=0.0191$)。

(文献 13 より転載のうえ改変)

PDGF-A, IP-10 の発現が上昇していたことが報告された²⁴⁾²⁵⁾。

IL-1 は、分子量 17.5 kDa の炎症性サイトカインである。IL-1 はラット網膜の虚血によって upregulation されることが報告された²⁶⁾。IL-1 はマクロファージをはじめとする白血球を誘導し、rolling や接着の増加を生じることから、血管透過性亢進にかかわっている可能性がある²⁷⁾²⁸⁾。

IL-8 は、分子量 8.5 kDa の炎症性サイトカインである。虚血や酸化ストレスによって IL-8 の発現は亢進する²⁹⁾³⁰⁾。IL-8 は白血球における細胞接着因子の発現を調節し、血管内皮細胞への付着に関与している³¹⁾。さらに血管内皮細胞に対しては IL-8 受容体を介して、血管透過性を亢進させることも報告されている³²⁾。

Stromal-derived factor (SDF)-1 は分子量 8 kDa の Chemokine (C-X-C motif) ligand 12 (CXCL 12) と称される走化性サイトカインである。虚血によって SDF-1 の発現は亢進する³³⁾。マウスにおいて SDF-1 の皮下注射により白血球浸潤が誘導される³⁴⁾ことから、SDF-1 は白血球浸潤を誘導し、rolling や接着を増加させ、血管透過性亢進にかかわっている可能性がある。また SDF-1 は内皮細胞の VEGF 発現を刺激することから、VEGF と SDF-1 が相互作用している可能性がある³⁵⁾。

Monocyte-chemoattractant protein (MCP)-1 は分子量 8.7 kDa の走化性ケモカインである。動脈硬化、酸化ストレスや虚血によって MCP-1 の発現が亢進する^{36)~38)}。MCP-1 はマクロファージをはじめとする白血球を誘導

し、rolling や接着を増加させ³⁹⁾、また MCP-1 自体でも tight junction (ZO-1, occludin) を再配列させることから⁴⁰⁾、血管透過性亢進にかかわっている可能性がある。さらに、MCP-1 は、VEGFR-2 を介して VEGF の発現を亢進させることが示唆されており、これらのサイトカインにおける相互作用についてもさらに検討する必要がある⁴¹⁾。

Platelet-derived growth factor (PDGF)-A は細胞増殖、細胞遊走と脈管形成に関与する二量体糖蛋白質のサイトカインである。動脈硬化によって血流が低下すると内皮細胞から PDGF-A の分泌が亢進すると報告されている⁴²⁾⁴³⁾。PDGF-A はギャップ結合形成の誘導に作用することから、血管透過性亢進にかかわっている可能性がある⁴⁴⁾。

Interferon- γ inducible protein 10 kD (IP-10) は分子量 10 kDa の走化性ケモカインである。IP-10 は、内皮細胞に対して白血球浸潤を誘導し、rolling や接着を増加させることから、血管透過性亢進にかかわっている可能性がある⁴⁵⁾⁴⁶⁾。さらに VEGF の炎症性機能は IP-10 発現上昇との関連が示唆されており、これらのサイトカインにおける相互作用についてもさらに検討する必要がある⁴⁷⁾。

最近、マウスモデルにおける oxygen-induced retinopathy で hypoxia inducible factor (HIF)-1 が増加していることが報告された⁴⁸⁾⁴⁹⁾。HIF-1 は、すべての後生動物に発現し、bHLH-PAS 蛋白質の一つであり、 α と β サブユニットからなるヘテロダイマーを形成している分子

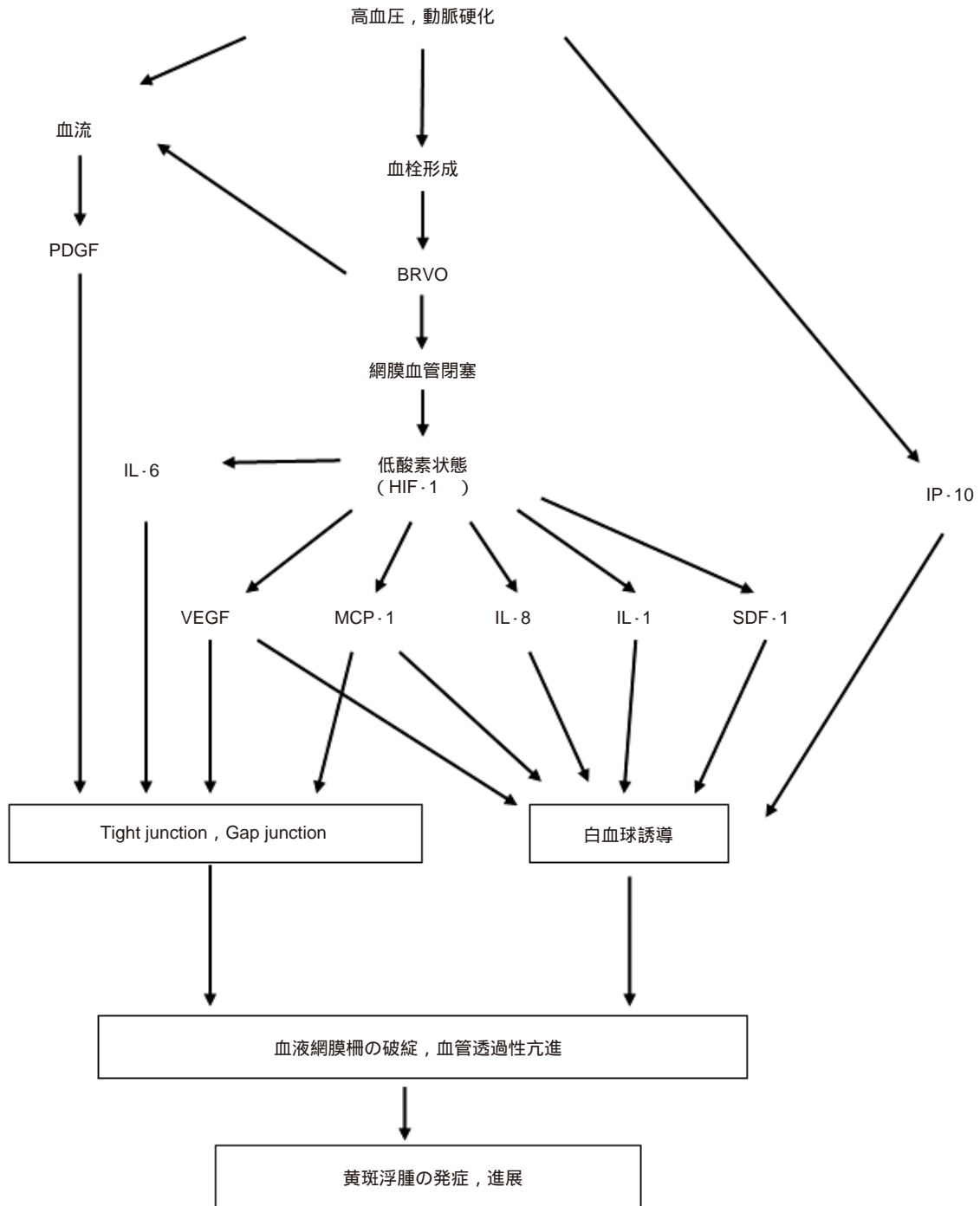


図 4 BRVO に伴う黄斑浮腫とサイトカインとの関連性(仮説).

BRVO が発症すると、血管閉塞に伴い網膜虚血となり、低酸素状態を呈し、網膜細胞からさまざまなサイトカインが誘導される。これらのサイトカインは相互作用を示し、ネットワークを形成し、血液網膜網破綻および血管透過性亢進に関与する。すなわち、サイトカインの誘導は、BRVO に伴う黄斑浮腫において重要な役割を果たしていると考えられる。

BRVO : branch retinal vein occlusion, VEGF : vascular endothelial growth factor, IL : interleukin, SDF : stromal-derived factor, MCP : monocyte-chemoattractant protein, PDGF : platelet-derived growth factor, IP : interferon- γ inducible protein, HIF : hypoxia inducible factor.

量 211~214 kDa の転写因子である⁵⁰⁾。HIF-1 は低酸素状態で何百もの遺伝子の転写を細胞特異的に調節しており、VEGF 他、40 以上のサイトカインの産生スイッチを入れる『マスタースイッチ』である⁵¹⁾。このように、

HIF-1 は虚血によるサイトカインの発現にかかわっている。

以上のことから、BRVO が発症すると、血管閉塞に伴い、網膜虚血となり、低酸素状態を呈すると、HIF-1

の細胞内濃度は急激に上昇して、無血管域のグリア細胞や血管内皮細胞などの網膜細胞からさまざまなサイトカインが誘導される。これらのサイトカインは相互作用を示したり、ネットワークを形成し、さらに経時的に各サイトカインの重みを変化させながら、血液網膜柵破綻および血管透過性亢進に関与し、BRVOに伴う黄斑浮腫において重要な役割を果たしていると考えられる(図4)。

Ⅲ 眼局所における複雑な病態

1. 血液と眼内液中のサイトカイン

BRVOに伴う黄斑浮腫において、前房水や硝子体液中のサイトカイン濃度は血液中の濃度に比較して高値を示す場合が多く、眼内液濃度と血液濃度とは関連性がみられない場合が多い¹²⁾¹³⁾。また、黄斑浮腫の重症度と血液中のサイトカイン濃度とは関連性がみられない場合が多い。一方、VEGFでは、前房水と硝子体液中の濃度が相関している⁵²⁾。黄斑浮腫に関連するサイトカインは眼局所において発現が亢進しているものが多く、全身のサイトカイン発現異常の影響は少ないと考えられる。

2. 眼血流による影響

そもそもBRVOは血栓を形成して発症するわけであるが、今から約150年も前から血管内の血栓形成過程には三つの要素(Virchow's triad)があると提唱されてきた⁵³⁾⁵⁴⁾。すなわち、血液成分(白血球接着・凝集など)、血管組織(血管内皮障害やそこから起こる動脈硬化など)そして血流である。これまで血液成分や血管組織ばかりに焦点が当てられてきたが、血流も重要であると考えられる。

これまで、網膜血流量の測定法には、レーザードブラ法⁵⁵⁾⁵⁶⁾、レーザースペックル法⁵⁷⁾⁵⁸⁾の眼循環測定法が報告されてきた。しかしながら、前者は比較的大きな網膜血管を対象とした血流測定法であり、後者は網膜毛細血管の血流を対象に測定する方法ではあるが、絶対値は得られず、相対値のみであったこととデータが安定しないことに問題があった。1991年、Wolfらは、scanning laser ophthalmoscope(SLO, Rodenstock)を用いて、傍中心窩毛細血管血流速度(blood flow velocity: BFV)をデジタル画像にて解析できることを初めて報告した⁵⁹⁾。本測定法では、傍中心窩毛細血管内に観察される過蛍光点を追跡することにより、黄斑部の血流を直接測定することが可能である。SLOのフルオレセイン蛍光眼底造影で傍中心窩毛細血管において観察される過蛍光点は、白血球と考えられている⁶⁰⁾。我々は、録画した連続画面から黄斑部の毛細血管の中を流れる過蛍光点を検出できる解析ソフトを使用することによって、簡便に血流速度を解析できる方法、すなわちTrace法によってBFVを評価することができた⁶¹⁾(図5)。

Wolfらは、黄斑微小循環を評価して、高血圧患者のBFVが健常者のBFVより有意に低いと報告した⁶²⁾。

我々もBFVが健常者と比較して高血圧患者やBRVO患者で有意に低下することを報告した⁶³⁾。これは、高血圧によるshear stress増加により血管内皮障害が引き起こされ⁶⁴⁾、ICAM-1発現が亢進し⁶⁵⁾、ICAM-1発現により白血球のrollingや接着が増加して血流は低下するためと考えられる。

BRVOに伴う黄斑浮腫においてもBFVが関与していることが報告された。すなわち、BFVと網膜厚とは負の相関を示した⁶⁶⁾(図6)。これは、BFVが低下するほど網膜厚が増加することを意味している。BFVの低下は機能的な血管閉塞と相対的な網膜虚血につながり⁶⁷⁾、局所的に生じた黄斑虚血はVEGFのようなサイトカインの産生につながっている可能性が考えられる⁶⁸⁾。さらにVEGFはICAM-1の発現を誘発する⁶⁹⁾。ICAM-1の抑制がVEGFによる血液網膜柵破綻を予防することから、血液網膜柵破綻は白血球に依存することが示唆されている⁷⁰⁾。以上から、BRVO患者の慢性的な毛細血管の白血球捕捉が毛細血管の無灌流を生じ⁷¹⁾、その結果、VEGFの過剰発現に帰着して、黄斑浮腫を発症および進展させると考えられる。

このように、BFVの低下がBRVOに伴う黄斑浮腫の病態に関与しているとすれば、黄斑浮腫患者は、BRVO発症直後よりもその後長期間に及んでBFVの低下が遷延した症例ではないかと考えている。すなわち、BRVO発症後に自然に浮腫が改善する症例があるため、治療方針が立てにくいものと考えられる。おそらく、眼循環が保たれているような症例(BFVが低下していない)では自然に黄斑浮腫が改善するが、一方、眼循環が障害されている症例(BFVが遅い)では黄斑浮腫が遷延する可能性が考えられる。

Kadonosonoらは、糖尿病黄斑浮腫症例に対して、硝子体手術前後で、BFVの測定を行い、術後の循環改善と視力改善との相関を調べたところ、BFVは術前より増加していることを認めた。すなわち、糖尿病黄斑浮腫患者において、硝子体手術が黄斑部の循環を改善する可能性があることを示した⁷²⁾。トリウムシノロンアセトニド(TA)注射によりICAM-1などの発現が抑制されることから、白血球接着などが低下して血流は改善するものと考えられる⁷³⁾。しかしながら、これまで、ベバシズマブと血流との関連性についての報告はない。

おそらく、ベバシズマブ投与によるVEGFの低下に伴い、ICAM-1などの発現が抑制されることから、二次的に血流は改善するものと考えられる。今後、BFVが低下している症例では早めにTA注射またはベバシズマブ注射や硝子体手術を考えた方がよいのか、そしてTA注射、ベバシズマブ注射や硝子体手術によって効果のある症例とない症例で血流がどこまで関与しているのか前向き研究を行う必要があると考えられる。

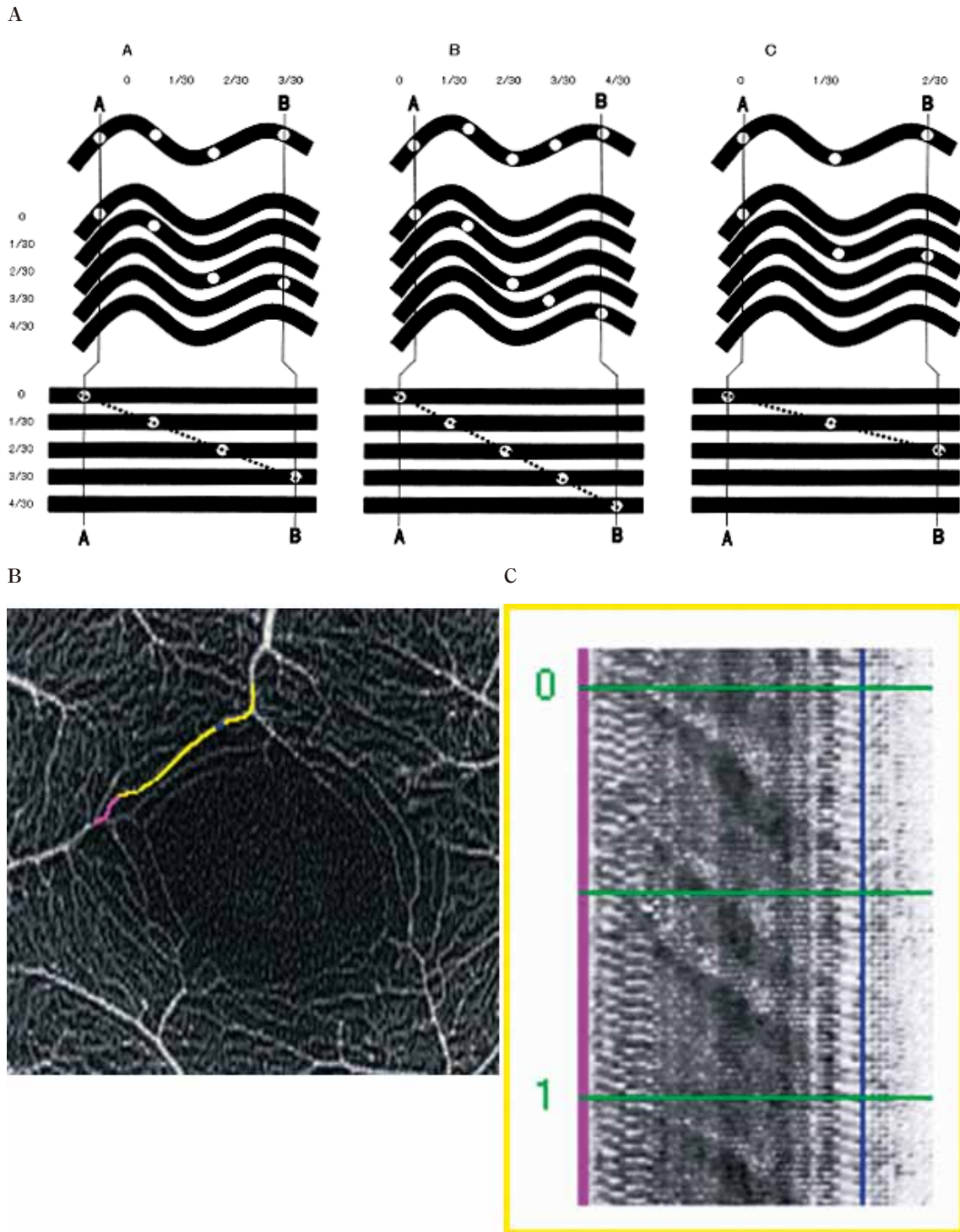


図 5 Trace 法による黄斑部血流速度の解析方法.

- A : 血流速度測定の理論的な根拠. 過蛍光点の動きが等しい時間間隔で記録されるとき, 下部のパネルで示されるような像が得られる(垂直軸: 時間, 水平軸: 移動距離). 血流速度(距離/時間)は, A 点から B 点までの斜線の傾として表される. 血流速度が遅くなると, 傾斜はより急になる. 血流速度が速くなると, 傾斜はより穏やかになる.
- B : 走査型レーザー検眼鏡と蛍光眼底造影を施行し, 録画した連続画面から黄斑部の毛細血管の中を流れる過蛍光点を検出した. 測定線は黄色, 過蛍光部分の始まりはピンク, そして, 100 ドットごとのマークは濃青色で示される.
- C : 過蛍光点が行く実際の図. 毛細血管内の可動血球は, 陰影線で示される. 過蛍光点の動きは, 傾斜のある画像を呈する. 異なる明さの過蛍光点が移動して検出されるとき, 陰影線が表示される.

(文献 61 より転載のうえ改変)

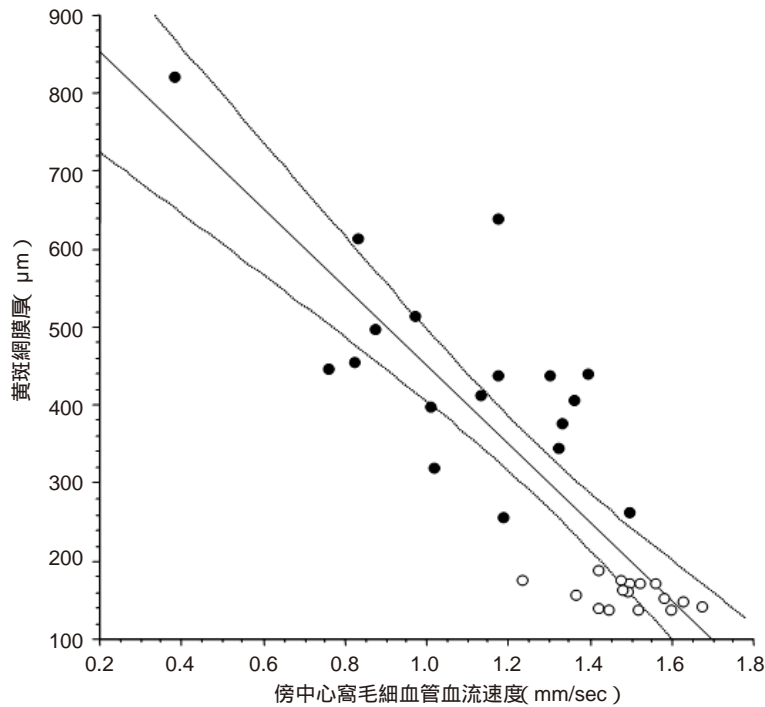


図 6 傍中心窩毛細血管血流速度 (blood flow velocity : BFV) と網膜厚との関連性。

BFV と網膜厚とは負の相関を示した (○ : 対照, ● : BRVO). 相関係数 = -0.8426 , $p < 0.0001$, Retinal thickness = $953 - 502 \times \text{BFV}$. BFV が低下するほど網膜厚が増加することを示唆している。

(文献 66 より転載のうえ改変 : BMJ Publishing Group Ltd. から許諾取得済み)

IV 黄斑浮腫の治療戦略

BRVO に伴う黄斑浮腫の治療において, TA 注射, ベバシズマブ注射, 硝子体手術などのアプローチが試みられてきたが, 効果にバラツキがあった. 効果のある症例とない症例で何が違うのか, TA, ベバシズマブ, 硝子体手術の奏功機序をサイトカインの観点から述べる.

1. トリアムシロロン

現在, BRVO に伴う黄斑浮腫の治療としての硝子体内 TA 注射の安全性および有効性を比較するために, 多施設無作為化試験 (SCORE : The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion study ; <https://web.emmes.com/study/score>) が進行中である^{74)~76)}. すなわち, BRVO に伴う黄斑浮腫を有する 411 人の参加者を 1 : 1 : 1 の比率で 3 治療群 (標準的治療, 硝子体内 TA 1 mg, 硝子体内 TA 4 mg) にランダム化した試験で, 3 年間の追跡調査が予定されており, 興味を持って結果が待たれる. TA の奏功機序は, ① 網膜毛細血管内皮の ZO-1 および occludin の活性または密度をともに増加させ, 網膜毛細血管透過性を抑制する⁷⁷⁾, ② VEGF の産生を阻害する^{78)~81)}, ③ 炎症に関与するさまざまなサイトカインや接着分子 (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10, ICAM-1, SDF-1) の産生を阻害する^{73)82)~88)}, と考えられる (図 7 A).

硝子体内 TA 注射は虚血型 BRVO 症例より非虚血型

BRVO 症例で有効であると報告された⁸⁹⁾. また虚血型 BRVO に対する効果は一過性であると報告された⁹⁰⁾. このことから, TA の有効例では, VEGF の発現が軽度 (VEGF よりも炎症に関与するサイトカインが優位の症例) であると考えられる. 逆に, TA の無効症例は, 虚血が高度の症例 (炎症に関与するサイトカインよりも VEGF が優位の症例) ではないかと考えられる.

生物分解可能な硝子体内インプラントは, 長期間のステロイド放出を可能にする. 最近, BRVO に伴う難治性黄斑浮腫治療のためにデキサメサゾン (Posurdex[®], Allergan 社) の硝子体内移植片の安全性および有効性を評価するマルチセンター無作為化臨床試験が報告された⁹¹⁾. すなわち, BRVO 患者 60 例が 1 : 1 : 1 の比率で 3 群 (未治療群, デキサメサゾン 350 μg , デキサメサゾン 700 μg) にランダム化された. ETDRS 10 文字以上の視力改善は, 未治療群 15% に対し, デキサメサゾン 700 μg 治療群で 31% であった. この結果から, 虚血型 BRVO のようにサイトカイン発現が持続するような症例には硝子体内インプラントが有用である可能性が示唆された.

2. 抗 VEGF 薬

近年, さまざまな抗 VEGF 薬が開発され臨床応用が可能となってきた. その中でも分子量が IgG 分子相当の約 150 kDa であるベバシズマブは, VEGF に対するマウスモノクローナル抗体を遺伝子組換えによりヒ

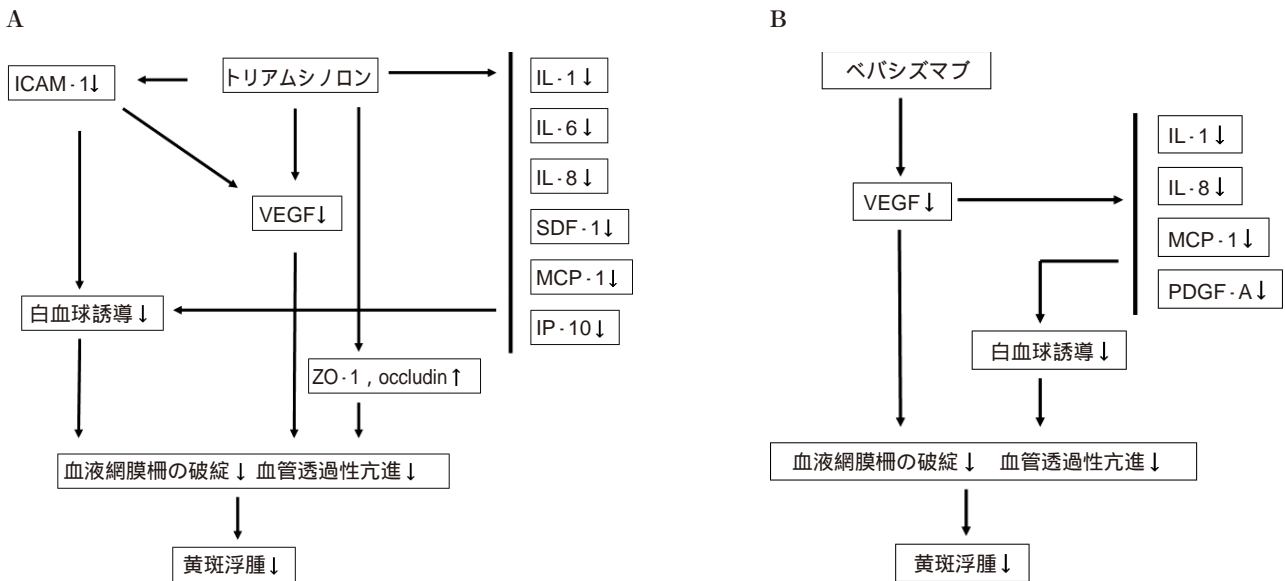


図 7 サイトカインからみた BRVO に伴う黄斑浮腫に対する奏功機序 (仮説).

トリアムシノロン, ベバシズマブともに VEGF 以外に炎症性サイトカインも抑制し, 黄斑浮腫を改善すると思われる。

A : トリアムシノロンの奏功機序. VEGF : vascular endothelial growth factor, ICAM : intercellular adhesion molecule, IL : interleukin, SDF : stromal-derived factor, MCP : monocyte-chemoattractant protein, IP : interferon- γ inducible protein, ZO : zonula-occludens.

B : ベバシズマブの奏功機序. VEGF : vascular endothelial growth factor, IL : interleukin, MCP : monocyte-chemoattractant protein, PDGF : platelet-derived growth factor.

ト化した中和抗体で, アイソフォーム非選択的にすべての VEGF アイソフォームを阻害する. ベバシズマブはもともと抗腫瘍薬(点滴静注: 大腸癌)として開発されていたが⁹²⁾, off-label にて眼科領域においても使用可能となり, 少量を硝子体腔内に投与する治療法が広く行われている. 現在, ベバシズマブの硝子体内注射を対照と比較している第 II 相(無作為化試験)が進行中であり, 結果に興味を持って待たれる. 奏功機序として, ベバシズマブは VEGF 発現亢進を抑制し, 血液網膜網破綻および血管透過性亢進が抑制され, 黄斑浮腫が改善されると考えられる. さらに Funk らは, 網膜静脈閉塞症患者でベバシズマブ治療後, VEGF 以外に IL-1 も低下し, さらに IL-8, MCP-1 および PDGF-A はベバシズマブ治療後の VEGF 変化に相関したと報告した²⁵⁾. 加えて VEGF がそれらのサイトカインを制御している可能性があることが報告されたことから^{93)~96)}, ベバシズマブ治療は VEGF 発現の低下に伴って, VEGF 以外のサイトカイン(IL-1, IL-8, MCP-1, PDGF-A)の発現も抑制し, 黄斑浮腫の改善に効果を示すと考えられる(図 7B).

我々は BRVO に伴う黄斑浮腫患者の硝子体液中 VEGF 濃度が非虚血症: 低値(15.6 pg/ml 未満)のものから虚血症: 高値(1,000 pg/ml 以上)なものまでバラツキがあることを報告した¹³⁾(図 1). この中で, VEGF 濃度の高い症例では黄斑浮腫の改善が期待できるが, VEGF 濃度の低い症例では, VEGF のみを抑制するベバシズ

マブでは黄斑浮腫の改善は難しいものと考えられた. しかしながら, 虚血症よりも非虚血症 BRVO においてベバシズマブが効果的であったと報告されたことから⁹⁷⁾, ベバシズマブで効果がある症例は, VEGF の発現が軽度から中等度で IL-1, IL-8, MCP-1, PDGF-A の発現も亢進している症例であると考えられる. 逆に効果のない症例の中には VEGF 以外のサイトカインが発現している症例があると考えられ, さらに VEGFR-2 の異常発現²⁰⁾²¹⁾やシグナル伝達の異常発現¹⁹⁾のある症例も考えられる. このことは, Ach らの BRVO に伴う黄斑浮腫に対するベバシズマブの効果がない症例が 38 眼中 13 眼(34.2%)に存在したという報告からも支持される⁹⁸⁾.

ベバシズマブの弱点としては, 網膜の虚血状態を改善しないことである. 虚血網膜の細胞が HIF-1 の下流で複数の悪化因子を産生することを考えると, ベバシズマブのみで治療を進めることには限界があると考えられる. よって, 将来, 抗 HIF-1 療法は理論的には VEGF などの 1 種類の蛋白質をターゲットにしている現行のアプローチよりさらに強力な療法となる可能性がある.

3. 硝子体手術

手術療法は, 硝子体ゲルによる牽引の除去という機械的および物理的機序だけでなく, 後部硝子体皮質前ポケットに貯留するさまざまなサイトカインの除去およびクリアランスの改善, 人工眼内液置換による網膜周囲の酸素分圧増加などの生化学的機序を介して, 浮腫性病変

の改善を促すと考えられている。Osterloh と Charles は、BRVO に伴う黄斑浮腫に対して sheathotomy を行い、最初に視力改善を報告した⁹⁹⁾。Mason らは、レーザー治療群もしくは無治療群に比較して sheathotomy 群において視力向上を報告した¹⁰⁰⁾。Garcia-Arumi らは、sheathotomy と 28% の症例に血栓溶解剤の注射を組合わせて、視力改善があることを報告した¹⁰¹⁾。一方、Yamamoto らは、硝子体切除単独の効果と sheathotomy の効果を比較して、両者に有意な差はなかったと報告した¹⁰²⁾。また硝子体手術と内境界膜剝離の併用は、網膜酸素分圧を改善させて視力を改善する可能性が報告された¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾。しかし、これらの報告はいずれも非ランダム化で後向き研究であったことから、早急に硝子体手術に関する無作為化対照試験が必要であると考えられる。

我々は、硝子体手術を受けた BRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象に、術後 6 か月の黄斑浮腫重症度の改善度と硝子体液中の VEGF および IL-6 濃度、BRVO 推定罹病期間、術前の網膜光凝固の有無などの因子との関連性について検討した。さらに、これらのサイトカイン濃度を測定することにより、BRVO に伴う黄斑浮腫の改善度を予測できるかどうかを検討した。その結果、黄斑部の網膜厚は、術後 6 か月で平均約 60% の減少を認めた。黄斑浮腫の改善度は硝子体液中 VEGF 濃度とだけ有意な相関が認められた¹⁰⁵⁾。すなわち、術前の硝子体液中 VEGF 濃度が高かった症例ほど、術後の黄斑浮腫の改善率が良好であった。これは、硝子体手術によって高濃度の硝子体液中 VEGF が郭清されたことによるものと考えられる。その他の理由として、VEGF 濃度と無血管域の程度が相関していることから、硝子体手術の際、虚血領域の網膜光凝固による網膜からの VEGF 産生を抑制できたことも、黄斑浮腫の改善に寄与したと考えられる。その根拠として、BRVO に伴う黄斑浮腫に対して硝子体手術およびレーザー治療を行った既往のある症例では、VEGF 濃度が低下していた¹⁰⁶⁾。このことから、BRVO 発症例では、黄斑浮腫を予防するために黄斑部を含めた虚血領域に対してレーザー治療を行い、VEGF を抑制させることが重要であると考えられる。対照的に、Shimura らは BRVO に伴う黄斑浮腫患者に対して sheathotomy を行い、黄斑浮腫の改善度は VEGF 濃度とは相関はなく、IL-6 濃度と相関があることを報告している¹⁰⁷⁾。今後、BRVO に伴う黄斑浮腫と各種サイトカインとの関係についてさらに検討する必要があると考えられる。

最近、我々は前房水 VEGF 濃度が硝子体液中 VEGF 濃度と相関し、さらに前房水 VEGF は黄斑浮腫の重症度と相関していることを報告した⁵²⁾。このことから、前房水を採取して VEGF 濃度を測定することは、黄斑浮腫の重症度を判定して、硝子体手術後の黄斑浮腫改善を予測するのにより簡便で有用な検査法となり得る可能性

があると考えている。しかし、予後予測の具体的数値などについては、さらなる検討が必要と考えている。

4. Combination therapy

最近、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して TA およびベバシズマブの併用治療が有効であると報告された¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。TA (主に炎症性サイトカインに対して) やベバシズマブ (主に VEGF に対して) のサイトカイン発現の抑制効果を考慮すると、おそらく併用治療は有効であると考えられる。また無血管域の広い BRVO で黄斑浮腫を伴っている場合、サイトカイン発現の抑制目的で無血管域にレーザー治療を行うことは有用であると考えられる。しかし、レーザー治療により一時的に VEGF や炎症性サイトカインなどの発現が亢進するといわれている¹¹⁰⁾¹¹¹⁾。したがって、レーザー治療のみを行うのではなく、TA やベバシズマブを組み合わせることによって VEGF や炎症性サイトカインなどの発現を抑えることができれば、より効果的であると考えられる。

V 結 語

この総説では、BRVO に伴う黄斑浮腫の病態について主にサイトカインの観点から述べてきた。今までの治療は、虚血領域にレーザー治療をするか、TA やベバシズマブをテノン嚢下もしくは硝子体腔内に注射するか、硝子体手術によって硝子体を除去するかであった。しかし、完全に黄斑浮腫を抑制することには無理があり、逆に組織損傷や局所合併症のリスクを伴っている。最近、分子生物学的進歩や高度な診断機器の進歩により、黄斑浮腫におけるサイトカインおよび眼血流との関与が明らかになりつつあり、分子標的療法が現実のものとなってきたが、それでもまだ十分ではない。BRVO に伴う黄斑浮腫の発症および進展においては、さまざまなサイトカインが発現しており、これらのサイトカインはネットワークを形成しており、眼血流の変化とともに、それらが相互に影響し合いながら、病態をより複雑化している。今後は、これまで蓄積された病態の細胞生物学的知見に基づいてさまざまな分子を治療標的として、オーダーメイド治療を目標に、低酸素に対する治療や眼血流に対する治療などが臨床の場に導入されることが期待される。

文 献

- 1) Christoffersen NL, Larsen M : Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 106 : 2054—2062, 1999.
- 2) Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramanian G, Yadav NK, Shetty BK, et al : Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 143 : 601—606, 2007.

- 3) **Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL** : Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 27 : 419—425, 2007.
- 4) **石橋達朗** : 眼内血管病変の細胞生物学. *日眼会誌* 103 : 923—947, 1999.
- 5) **Cai J, Boulton M** : The pathogenesis of diabetic retinopathy : old concepts and new questions. *Eye* 16 : 242—260, 2002.
- 6) **Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al** : Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331 : 1480—1487, 1994.
- 7) **Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG** : Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233 : 721—726, 1995.
- 8) **Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y** : Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion : retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239 : 729—732, 2001.
- 9) **Arnarsson A, Stefansson E** : Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 877—879, 2000.
- 10) **Stefansson E** : The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 79 : 435—440, 2001.
- 11) **Hockley DJ, Tripathi RC, Ashton N** : Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. III. Histopathological and electron microscopical studies. *Br J Ophthalmol* 63 : 393—411, 1979.
- 12) **Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al** : Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 140 : 256—261, 2005.
- 13) **Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al** : Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 309—315, 2006.
- 14) **Lutty GA, McLeod DS, Merges C, Diggs A, Plouet J** : Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol* 114 : 971—977, 1996.
- 15) **Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA** : Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 113 : 1538—1544, 1995.
- 16) **Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW** : Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 274 : 23463—23467, 1999.
- 17) **Vinore SA, Derevjani NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA** : Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol* 97 : 217—228, 1999.
- 18) **Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E, Tarbell JA** : The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. Penn State Retina Research Group. *Doc Ophthalmol* 97 : 229—237, 1999.
- 19) **Claesson-Welsh L** : Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem Soc Trans* 31 : 20—24, 2003.
- 20) **Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, Chen H, Heinsohn H, Vandlen R, et al** : The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 271 : 7788—7795, 1996.
- 21) **Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al** : VEGF₁₆₄ is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 2155—2162, 2003.
- 22) **Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al** : A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 18 : 1450—1452, 2004.
- 23) **Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S** : IL-6 increases endothelial permeability *in vitro*. *Endocrinology* 131 : 710—714, 1992.
- 24) **Ki IY, Arimura N, Noda Y, Yamakiri K, Doi N, Hashiguchi T, et al** : Stromal-derived factor-1 and inflammatory cytokines in retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 32 : 1065—1072, 2007.
- 25) **Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al** : Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 1025—1032, 2009.
- 26) **Hangai M, Yoshimura N, Yoshida M, Yabuuchi K, Honda Y** : Interleukin-1 gene expression in transient retinal ischemia in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 571—578, 1995.
- 27) **Bamforth SD, Lightman SL, Greenwood J** : Ultrastructural analysis of interleukin-1 β -induced leukocyte recruitment to the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 25—35, 1997.
- 28) **Bamforth SD, Lightman SL, Greenwood J** : Interleukin-1 β -induced disruption of the retinal

- vascular barrier of the central nervous system is mediated through leukocyte recruitment and histamine. *Am J Pathol* 150 : 329—340, 1997.
- 29) **Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, Pinsky D, Yan SD, Anderson M**, et al : Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *J Clin Invest* 93 : 1564—1570, 1994.
 - 30) **Shono T, Ono M, Izumi H, Jimi SI, Matsushima K, Okamoto T**, et al : Involvement of the transcription factor NF- κ B in tubular morphogenesis of human microvascular endothelial cells by oxidative stress. *Mol Cell Biol* 16 : 4231—4239, 1996.
 - 31) **Roebuck KA** : Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression : differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF- κ B (Review). *Int J Mol Med* 4 : 223—230, 1999.
 - 32) **Schraufstatter IU, Chung J, Burger M** : IL-8 activates endothelial cell CXCR1 and CXCR2 through Rho and Rac signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 280 : L 1094—1103, 2001.
 - 33) **Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME**, et al : Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* 10 : 858—864, 2004.
 - 34) **Salcedo R, Wasserman K, Young HA, Grimm MC, Howard OM, Anver MR**, et al : Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor induce expression of CXCR 4 on human endothelial cells : *In vivo* neovascularization induced by stromal-derived factor-1 α . *Am J Pathol* 154 : 1125—1135, 1999.
 - 35) **Neuhaus T, Stier S, Totzke G, Gruenewald E, Fronhoffs S, Sachinidis A**, et al : Stromal cell-derived factor 1 α (SDF-1 α) induces gene-expression of early growth response-1 (Egr-1) and VEGF in human arterial endothelial cells and enhances VEGF induced cell proliferation. *Cell Prolif* 36 : 75—86, 2003.
 - 36) **Chen YL, Chang YJ, Jiang MJ** : Monocyte chemotactic protein-1 gene and protein expression in atherogenesis of hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 143 : 115—123, 1999.
 - 37) **Chen P, Shibata M, Zidovetzki R, Fisher M, Zlokovic BV, Hofman FM** : Endothelin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation in ischemia and human brain-derived endothelial cell cultures. *J Neuroimmunol* 116 : 62—73, 2001.
 - 38) **Lee PC, Ho IC, Lee TC** : Oxidative stress mediates sodium arsenite-induced expression of heme oxygenase-1, monocyte chemoattractant protein-1, and interleukin-6 in vascular smooth muscle cells. *Toxicol Sci* 85 : 541—550, 2005.
 - 39) **Valente AJ, Rozek MM, Sprague EA, Schwartz CJ** : Mechanisms in intimal monocyte-macrophage recruitment. A special role for monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 86 : III20—25, 1992.
 - 40) **Stamatovic SM, Keep RF, Kunkel SL, Andjelkovic AV** : Potential role of MCP-1 in endothelial cell tight junction 'opening' : signaling via Rho and Rho kinase. *J Cell Sci* 116 : 4615—4628, 2003.
 - 41) **Yamada M, Kim S, Egashira K, Takeya M, Ikeda T, Mimura O**, et al : Molecular mechanism and role of endothelial monocyte chemoattractant protein-1 induction by vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 : 1996—2001, 2003.
 - 42) **Kraiss LW, Geary RL, Mattsson EJ, Vergel S, Au YP, Clowes AW** : Acute reductions in blood flow and shear stress induce platelet-derived growth factor-A expression in baboon prosthetic grafts. *Circ Res* 79 : 45—53, 1996.
 - 43) **Mondy JS, Lindner V, Miyashiro JK, Berk BC, Dean RH, Geary RL** : Platelet-derived growth factor ligand and receptor expression in response to altered blood flow *in vivo*. *Circ Res* 81 : 320—327, 1997.
 - 44) **Hossain MZ, Ao P, Boynton AL** : Rapid disruption of gap junctional communication and phosphorylation of connexin 43 by platelet-derived growth factor in T51B rat liver epithelial cells expressing platelet-derived growth factor receptor. *J Cell Physiol* 174 : 66—77, 1998.
 - 45) **Taub DD, Lloyd AR, Conlon K, Wang JM, Ortaldo JR, Harada A**, et al : Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. *J Exp Med* 177 : 1809—1814, 1993.
 - 46) **Wang X, Yue TL, Ohlstein EH, Sung CP, Feuerstein GZ** : Interferon-inducible protein-10 involves vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammatory response. *J Biol Chem* 271 : 24286—24293, 1996.
 - 47) **Boulday G, Haskova Z, Reinders ME, Pal S, Briscoe DM** : Vascular endothelial growth factor-induced signaling pathways in endothelial cells that mediate overexpression of the chemokine IFN- γ -inducible protein of 10 kDa *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol* 176 : 3098—3107, 2006.
 - 48) **Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R**, et al : Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 101—111, 1994.
 - 49) **Brafman A, Mett I, Shafir M, Gottlieb H, Damari G, Gozlan-Kelner S**, et al : Inhibition of oxygen-induced retinopathy in RTP 801-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 3796—3805, 2004.
 - 50) **Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL** : Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-

- helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 5510—5514, 1995.
- 51) **Semenza GL** : HIF-1 : mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol 88 : 1474—1480, 2000.
- 52) **Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T**, et al : Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. Eye 22 : 42—48, 2008.
- 53) **Caplan LR** : Physicians now take for granted that infarction is explained by lack of blood supply and nutrition caused by obstruction of arteries that supply regions of ischemia. Introduction. Rev Neurol Dis 5, Suppl 1 : S 1—3, 2008.
- 54) **Caplan LR** : Summation. The vessel wall and its endothelial lining, blood flow, and its coagulability. Rev Neurol Dis 5, Suppl 1 : S 28—30, 2008.
- 55) **Riva C, Ross B, Benedek GB** : Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. Invest Ophthalmol 11 : 936—944, 1972.
- 56) **Yoshida A, Feke GT, Mori F, Nagaoka T, Fujio N, Ogasawara H**, et al : Reproducibility and clinical application of a newly developed stabilized retinal laser Doppler instrument. Am J Ophthalmol 135 : 356—361, 2003.
- 57) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H** : Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. Invest Ophthalmol Vis Sci 35 : 3825—3834, 1994.
- 58) **Nagahara M, Tamaki Y, Araie M, Fujii H** : Real-time blood velocity measurements in human retinal vein using the laser speckle phenomenon. Jpn J Ophthalmol 43 : 186—195, 1999.
- 59) **Wolf S, Arend O, Toonen H, Bertram B, Jung F, Reim M** : Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope. Preliminary results. Ophthalmology 98 : 996—1000, 1991.
- 60) **Tanaka T, Muraoka K, Shimizu K** : Fluorescein fundus angiography with scanning laser ophthalmoscope. Visibility of leukocytes and platelets in perifoveal capillaries. Ophthalmology 98 : 1824—1829, 1991.
- 61) **Funatsu H, Sakata K, Harino S, Okuzawa Y, Noma H, Hori S** : Tracing method in the assessment of retinal capillary blood flow velocity by fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscope. Jpn J Ophthalmol 50 : 25—32, 2006.
- 62) **Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel TH, Reim M** : Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. Hypertension 23 : 464—467, 1994.
- 63) **Noma H, Funatsu H, Sakata K, Harino S, Mimura T, Hori S** : Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 87 : 638—642, 2009.
- 64) **Chobanian AV** : 1989 Corcoran lecture : adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. Hypertension 15 : 666—674, 1990.
- 65) **Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr** : Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. J Clin Invest 94 : 885—891, 1994.
- 66) **Noma H, Funatsu H, Sakata K, Harino S, Nagaoka T, Mimura T**, et al : Macular microcirculation and macular oedema in branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 93 : 630—633, 2009.
- 67) **Remky A, Wolf S, Knabben H, Arend O, Reim M** : Perifoveal capillary network in patients with acute central retinal vein occlusion. Ophthalmology 104 : 33—37, 1997.
- 68) **Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM** : Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol 146 : 1029—1039, 1995.
- 69) **Lu M, Perez VL, Ma N, Miyamoto K, Peng HB, Liao JK**, et al : VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression *in vivo*. Invest Ophthalmol Vis Sci 40 : 1808—1812, 1999.
- 70) **Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y**, et al : Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Am J Pathol 156 : 1733—1739, 2000.
- 71) **Tsujikawa A, Ogura Y, Hiroshiba N, Miyamoto K, Kiryu J, Honda Y** : *In vivo* evaluation of leukocyte dynamics in retinal ischemia reperfusion injury. Invest Ophthalmol Vis Sci 39 : 793—800, 1998.
- 72) **Kadonosono K, Itoh N, Ohno S** : Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. Am J Ophthalmol 130 : 740—744, 2000.
- 73) **Kim YH, Choi MY, Kim YS, Park CH, Lee JH, Chung IY**, et al : Triamcinolone acetonide protects the rat retina from STZ-induced acute inflammation and early vascular leakage. Life Sci 81 : 1167—1173, 2007.
- 74) **Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM**, et al : SCORE Study Report 1 : Baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology 116 : 504—512, 2009.
- 75) **Scott IU, Blodi BA, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Chan CK**, et al : SCORE Study Report

- 2 : Interobserver agreement between investigator and reading center classification of retinal vein occlusion type. *Ophthalmology* 116 : 756—761, 2009.
- 76) **Ip MS, Oden NL, Scott IU, Vanveldhuisen PC, Blodi BA, Figueroa M, et al** : SCORE Study Report 3 : Study design and baseline characteristics. *Ophthalmology* 116 : 1770—1777, 2009.
- 77) **Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC, Jr** : Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 80 : 667—677, 2002.
- 78) **Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M** : Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 341 : 309—315, 1998.
- 79) **Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF** : *In vitro* effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol* 411 : 231—243, 2001.
- 80) **Sears JE, Hoppe G** : Triamcinolone acetonide destabilizes VEGF mRNA in Müller cells under continuous cobalt stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 4336—4341, 2005.
- 81) **McAllister IL, Vijayasekaran S, Chen SD, Yu DY** : Effect of triamcinolone acetonide on vascular endothelial growth factor and occludin levels in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 147 : 838—846, 846 e 1—2, 2009.
- 82) **Kurtz RM, Elnor VM, Bian ZM, Strieter RM, Kunkel SL, Elnor SG** : Dexamethasone and cyclosporin A modulation of human retinal pigment epithelial cell monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 436—445, 1997.
- 83) **Sadowski T, Steinmeyer J** : Effects of polysulfated glycosaminoglycan and triamcinolone acetonid on the production of proteinases and their inhibitors by IL-1 α treated articular chondrocytes. *Biochem Pharmacol* 64 : 217—227, 2002.
- 84) **Hu X, Li WP, Meng C, Ivashkiv LB** : Inhibition of IFN- γ signaling by glucocorticoids. *J Immunol* 170 : 4833—4839, 2003.
- 85) **Brooks HL, Jr., Caballero S, Jr., Newell CK, Steinmetz RL, Watson D, Segal MS, et al** : Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 122 : 1801—1807, 2004.
- 86) **Barnes PJ** : Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 25 : 451—468, 2005.
- 87) **Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, Miyake T, Ogura Y** : Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 2831—2836, 2007.
- 88) **Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J** : Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull* 31 : 1541—1546, 2008.
- 89) **Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF** : Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 19 : 65—71, 2005.
- 90) **Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK** : Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 141 : 876—883, 2006.
- 91) **Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al** : Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 125 : 309—317, 2007.
- 92) **Mulcahy MF, Benson AB, 3rd** : Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 5 : 997—1005, 2005.
- 93) **Marumo T, Schini-Kerth VB, Busse R** : Vascular endothelial growth factor activates nuclear factor- κ B and induces monocyte chemoattractant protein-1 in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes* 48 : 1131—1137, 1999.
- 94) **Lee TH, Avraham H, Lee SH, Avraham S** : Vascular endothelial growth factor modulates neutrophil transendothelial migration via up-regulation of interleukin-8 in human brain microvascular endothelial cells. *J Biol Chem* 277 : 10445—10451, 2002.
- 95) **Vinore SA, Xiao WH, Zimmerman R, Whitcup SM, Wawrousek EF** : Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinas of transgenic mice overexpressing interleukin-1 β (IL-1 β) in the lens and mice undergoing retinal degeneration. *Histol Histopathol* 18 : 797—810, 2003.
- 96) **Hollborn M, Bringmann A, Faude F, Wiedemann P, Kohen L** : Signaling pathways involved in PDGF-evoked cellular responses in human RPE cells. *Biochem Biophys Res Commun* 344 : 912—919, 2006.
- 97) **Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al** : Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal

- vein occlusion : a prospective study. *Br J Ophthalmol* 92 : 518—522, 2008.
- 98) **Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S** : Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248 : 155—159, 2010.
- 99) **Osterloh MD, Charles S** : Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 106 : 1469—1471, 1988.
- 100) **Mason J, 3rd, Feist R, White M, Jr., Swanner J, McGwin G, Jr., Emond T** : Sheathotomy to decompress branch retinal vein occlusion : a matched control study. *Ophthalmology* 111 : 540—545, 2004.
- 101) **Garcia-Arumi J, Martinez-Castillo V, Boixadera A, Blasco H, Corcostegui B** : Management of macular edema in branch retinal vein occlusion with sheathotomy and recombinant tissue plasminogen activator. *Retina* 24 : 530—540, 2004.
- 102) **Yamamoto S, Saito W, Yagi F, Takeuchi S, Sato E, Mizunoya S** : Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 138 : 907—914, 2004.
- 103) **Mester U, Dillinger P** : Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion. *Retina* 22 : 740—746, 2002.
- 104) **Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK** : Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion : a report of 14 cases. *Retina* 24 : 348—355, 2004.
- 105) **Yamasaki M, Noma H, Funatsu H, Minamoto A, Mimura T, Shimada K, et al** : Changes in foveal thickness after vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion and intravitreal vascular endothelial growth factor. *Int Ophthalmol* 29 : 161—167, 2009.
- 106) **Noma H, Funatsu H, Mimura T, Hori S** : Changes of vascular endothelial growth factor after vitrectomy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 18 : 1017—1019, 2008.
- 107) **Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Kunikata H, Shiono T, Nishida K** : Visual prognosis and vitreous cytokine levels after arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion associated with macular oedema. *Acta Ophthalmol* 86 : 377—384, 2008.
- 108) **Ekdawi NS, Bakri SJ** : Intravitreal triamcinolone and bevacizumab combination therapy for macular edema due to central retinal vein occlusion refractory to either treatment alone. *Eye* 21 : 1128—1130, 2007.
- 109) **Jonas JB, Libondi T, Schlichtenbrede F, Schmidbauer M** : Intravitreal triamcinolone after intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusions. *Acta Ophthalmol* 2009(in press).
- 110) **Xiao M, McLeod D, Cranley J, Williams G, Boulton M** : Growth factor staining patterns in the pig retina following retinal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 83 : 728—736, 1999.
- 111) **Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M** : Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239 : 87—95, 2001.
-