

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合領域 眼科学教育研究分野 氏名 原 藍子
(論文題目) The Qualitative Assessment of Optical Coherence Tomography and the Central Retinal Sensitivity in Patients with Retinitis Pigmentosa (網膜色素変性症患者における光干渉断層撮影と中心部網膜の定性的評価)	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p>はじめに：網膜色素変性 (RP) とは、緩徐に進行する視細胞の遺伝性変性疾患で、遺伝形式、表現型ともに様々である。ほとんどの患者は桿体が先に障害され、その後錐体変性を示す。臨床症状としては、夜盲、求心性視野狭窄、羞明に引き続き、錐体変性が生じると明らかな視力低下を自覚し、また、中心視野障害のため日常生活に支障をきたす。RP 患者の中心視野障害を定量評価するために通常視野検査が行われるが、検査中の固視の維持や集中力の維持が必要となるため、患者の協力できるレベルや全身状態によって大きく左右されることがある。そこで、これまでも RP 患者の中心網膜感度を評価するために、スペクトラムドメイン光干渉断層計 (SD-OCT) から得られた各種の定量的パラメータが検討されてきた。視細胞内節 (IS) エリプソイド帯 (EZ) および、網膜外層の厚さは中心網膜感度に大きな相関を示すとされているが、これは中心視野がある程度保たれており、OCT での変化を測定可能な軽症 RP 患者に対象が限定される。また、ヒト網膜組織を直接生検することは不可能なため、SD-OCT から得られる構造変化がどのような病理組織変化を反映するのかについては未だ不明である。そこで眼科学講座では先行研究として、ヒト RP 患者と相同的な遺伝子変異を有する動物 RP モデルでの視細胞変性の形態変化と対応する SD-OCT との関連を明らかにしてきた。その結果、RP モデル動物での視細胞変性には原因遺伝子による多様性はあるものの、SD-OCT 画像所見として、視細胞内節外節 (IS/OS) のびまん性高輝度化および外顆粒層 (ONL) の菲薄化が共通した特徴であることを明らかにした。IS-EZ と視細胞外節端 (IZ) は最初に 2 つの独立したものとして SD-OCT 上識別されるが、光受容体の変性進行によって徐々に IZ が拡大し、最終的には単一の高輝度反射帯となり、視細胞変性の進行過程を表していると考えられる。今回の研究では、先行研究で得られた成果の臨床応用として、この SD-OCT での定性的特徴を踏まえることで、既報の分類より詳細に RP の重症度を分類できるのではないかと考え、RP 患者における SD-OCT 画像の視細胞変性の重症度に応じた定性的重症度グレードを作成し、その形態的な新分類法と網膜機能との関連性について解析した。</p> <p>具体的には定性的パラメータから新規のグレード分類を作成し、それと視力や視野検査から得られる中心網膜感度との相関関係を分析し、加えて、今回の定性的パラメータと既報の定量的パラメータとを比較することで、RP 患者の中心網膜感度を評価するツールとしての定性的重症度グレードの適合性を検討した。</p> <p>対象および方法：弘前大学医学部附属病院眼科に通院している RP 患者のうち協力の得られた 93 例 93 眼を対象とした。年齢中央値は 58 歳であった。SD-OCT とハンフリーフィールドアナライザー (HFA) の 10-2 プログラムを使用して定性及び定量的に評価した。定性パラメータとして、先行研究の結果をもとに 5 つの重症度グレード (グレード 1～5) を新たに作成した。グレード 1：中心窩に関しては正常な各層構造が確認できる、グレード 2：EZ と網膜色素上皮 (RPE) との間に間隙があり層構造は区別できる、</p>	

グレード 3 : IS/OS が一様に高輝度（高反射）となっていて各層の区別がつかない、グレード 4 : IS/OS 層が痕跡的に一部残存している、グレード 5 : IS/OS 層が消滅している、と定義した。そして独立した 2 人の評価者が全患者の SD-OCT 画像を 5 つのグレードのいずれかに当てはめた。定量パラメータとして、SD-OCT 画像から得られる IS-EZ 幅、IS/OS 厚、ONL 厚、中心窩網膜厚（CMT、1 および 3mm）、6×6mm の立方体体積と網膜厚を測定した。網膜中心部の感度は、最高矯正視力（BCVA; logMAR）、HFA 10-2 プログラムの中央 4 ポイントから得られる中心窩感度（foveal sensitivity, FS）および 12 ポイントから得られる黄斑感度（macular sensitivity, MS）と 10-2 プログラムの平均感度偏差（mean sensitivity deviation, MD 値）で定義した。スピアマンの相関解析により、各種定性的および定量的パラメータと網膜中心部感度の各変数との関連性を評価した。さらに、これらのパラメータを使用して重回帰分析を行い、網膜中心部の感度に最も強く影響する定性的ないし定量パラメータを推定した。

結果：今回の定性的重症度グレードは、BCVA ($\rho = 0.741$, $P < 0.001$)、FS ($\rho = -0.844$, $P < 0.001$)、MS ($\rho = -0.820$, $P < 0.001$) および MD ($\rho = -0.681$, $P < 0.001$) のそれぞれに対して、IS-EZ 幅、IS/OS 厚、ONL 厚、CMT、および黄斑立方体の体積/厚さを含む各種定量的パラメータよりも強い相関を示した。さらに、ステップワイズ重回帰分析では、今回の定性的重症度グレードが BCVA ($\beta = 0.659$, $P < 0.001$)、FS ($\beta = -0.820$, $P < 0.001$)、MS ($\beta = -0.820$, $P < 0.001$) および MD ($\beta = -0.674$, $P < 0.001$) のいずれに対しても、他のどの定量パラメータよりも強い有意な関連性を示した。2 人の採点者間のクラス内相関係数は実質的な相関を示した ($\kappa = 0.70$)。

結論：今回作成した定性的 IS/OS 重症度グレードはこれまで報告のないシンプルで容易な RP の重症度分類法であり、RP のすべての重症度を網羅し、患者の SD-OCT 所見から網膜中心部感度をある程度推定できる新規の評価法であると考えることが出来る。