

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東 邦 大 学

和田（濱）奈緒子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 770 号

学位申請者： 和 田（濱） 奈 緒 子

学位論文： Multimodal imaging of optic nerve head in retinitis pigmentosa

（網膜色素変性における視神経乳頭の多角的画像診断）

著 者： Naoko Wada, Seiji Takagi, Akiko Yoshikawa, Takashi Itokawa, Takahiro Maruyama, Yuichi Hori

公表誌： Seminars in Ophthalmology
DOI: 10.1080/08820538.2024.2363849

論文内容の要旨：

背景・目的：網膜色素変性症（Retinitis Pigmentosa: RP）は、遺伝性・進行性の最も一般的な網膜ジストロフィーである。有病率は1/4,000人程度であり、日本では難病に指定されている。有効な治療法はなかったが、近年は遺伝子治療、細胞移植療などが研究されている。これらの治療法は網膜外層に焦点を当てたものであり、こうした治療で視機能が臨床的に有意な改善をもたらすには、視細胞が位置する網膜外層だけでなく、その下位ニューロンの網膜内層や視神経自体の評価が重要であるとする。RPの特徴的な臨床所見の一つとして、視神経乳頭（Optic Nerve Head: ONH）の蒼白がある。初期にはONHの色調は正常であるが、進行期には蒼白化するとされている。その原因として、病期の進行により形成されるONH上の膜様組織や血流低下、視神経の萎縮などと報告されているがその詳細は不明である。本研究は、ONHの色調、ONH上の膜用組織の有無、血流、網膜構造についてONHを前向きに評価し、ONH蒼白の有無によるこれらのパラメータの変化を調べることを目的とした。

対象・方法：2020年9月から2022年9月に東邦大学医療センター大森病院の網膜変性外来を受診したRP患者を対象とし、球面等価、最良矯正視力、眼圧、散瞳眼底検査、眼底写真、光干渉断層計（optical coherence tomography: OCT）、およびLaser speckle glowgraphy (LSFG)測定を含む眼科検査を実施した。ONH蒼白の有無は、眼底写真を用いて3人の独立した医師が2/3以上の一致を以って評価した。ONH上の膜用組織の有無、網膜神経線維層（Retinal Nerve Fiber Layer: RNFL）厚、神経節細胞複合体（Ganglion Cell Complex: GCC）厚、Ellipsoid Zone(EZ)長はOCTを用いて評価した。血流はLSFGを用いてONH全体

の平均ぶれ率(Mean blur rate: MBR)を測定し、血管領域 (MBR-Vessel: MV) と組織領域 (MBR-Tissue: MT) に分離した。

結果: RP 患者 28 名 (55.4±16.23 歳) の 28 眼を対象とした。ONH 蒼白は 10 眼 (35%)、膜様構造は 7 眼 (25%) に観察され、ONH 蒼白と膜様構造の間に有意な相関は認められなかった (ピアソンのカイ 2 乗検定、 $p=0.364$)。ONH 全体の MBR、MV、MT の平均は 8.65 ± 3.08 AU、 17.81 ± 7.54 AU、 6.4 ± 2.66 AU であり、ONH 蒼白患者で有意に減少した (すべて $p<0.05$)。RNFL 厚は $73.54 \pm 18.82 \mu\text{m}$ で、ONH 蒼白患者では、鼻側および上方象限と RNFL 全体の厚さが有意に薄かった (すべて $p<0.05$)。GCC 厚は $93.17 \pm 30.84 \mu\text{m}$ で、ONH 蒼白患者では有意に薄かった ($p<0.05$)。EZ 長には、ONH 蒼白を有する患者と有さない患者で差はなかった ($p=0.107$)。

考察: RP における ONH 蒼白の原因にはいくつかの説が提唱されている。ONH 上に形成される膜用組織が原因とされる説は、多くの網膜変性疾患の特徴であるグリオーシスというマイクログリアが病源性刺激に対して行う神経保護反応と結合組織の増殖形成の結果と説明されている。本研究同様、OCT を用いてこの膜用組織を臨床的に測定した海外の報告では RP 患者の ONH 蒼白とこの構造が関連しているとされているが、本研究ではその関係は認めなかった。今回は、研究対象は日本人のみで、遺伝子検査をしておらず、遺伝子や人種の違いが関係あるのではないかと考える。また、近年様々な装置を用いて RP の血管機能障害が報告されており、RP の血流低下が ONH 蒼白と関係するのではないかとわれている。本研究で用いた LSFG は血流を測定するための臨床的に便利で非侵襲的な装置であり、LSFG を用いて RP における ONH の血流の減少を示した初めての研究である。今回、網膜中心動静脈により供給される網膜血管の血流を示す MV と短後毛様体動静脈によって供給される ONH 周辺の血流である MT がどちらも低下したということは、過去のカラードプラーイメージングで行われたこれらの血流低下の研究結果と一致した。また、ONH 蒼白患者の MV および MT の血流は、ONH 蒼白でない患者に比べて有意に減少していた。組織学的研究では、RP の患者は正常集団に比べて神経節細胞の数が減少するとされているが、OCT における RNFL 厚を測定した研究では、その厚さは肥厚する、菲薄化する、変化ないと結論づけられていない。本研究では RNFL 厚は菲薄化し、さらに既報と同様に ONH 蒼白患者で RNFL 厚は菲薄化を認めた。RNFL 厚に加え、GCC 厚も ONH 蒼白患者で有意に菲薄化しており、この結果は視神経の萎縮と ONH 蒼白の関係を強調する結果である。本研究の限界は、多変量解析をするのには症例数が少なく ONH に最も寄与した因子を検討することができなかったこと、視神経乳頭の色調評価、3 人の医師が独立して判断を行ったものの評価が主観的だったこと、軽度の白内障と眼内レンズを混在させたため、眼底写真における ONH の色調に影響を与えた可能性があること、日本人患者のみを対象とし、また遺伝子解析を行っていないことがあげられる。

結論: 我々の発見は、RP 患者において RNFL 厚と GCC 厚と血流が減少していることを示し、特に ONH 蒼白が見られる患者ではさらに減少していた。これらの結果は、RP 患者における ONH 蒼白が臨床的に重要であることを示している。視細胞移植および遺伝子治療では、二次ニューロンやそれ以降の状態が治療効果に影響を与える要因であるため、ONH の多角的な評価が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

| | | | | | | | |
|--|-----|-----|---|---------------|---|--|--|
| 学位番号甲第 770 号 | | 氏 名 | | 和 田 （濱） 奈 緒 子 | | | |
| 学位審査担当者 | 主 査 | 石 | 田 | 政 | 弘 | | |
| | 副 査 | 和 | 田 | 弘 | 太 | | |
| | 副 査 | 中 | 島 | 耕 | 一 | | |
| | 副 査 | 船 | 戸 | 弘 | 正 | | |
| | 副 査 | 堀 | | 正 | 明 | | |
| 学位論文の審査結果の要旨 | | | | | | | |
| <p>網膜色素変性（Retinitis Pigmentosa：RP）は、遺伝性、進行性の網膜ジストロフィーであり、先進国では視覚障害の主要な原因疾患である。従来、有効な治療法はなかったが、近年では遺伝子治療、細胞移植による再生医療や人工網膜などが研究されている。これらは、視細胞を含む網膜外層を標的とした治療であり、これらの治療で視機能を改善させるためには、視細胞の下位ニューロンである網膜内層や視神経が機能している必要がある。RP の特徴的な臨床所見の一つとして、視神経乳頭の蒼白がある。初期には視神経乳頭の色調は正常であり、進行期には蒼白化するとされているが、原因の詳細は不明である。本研究では、視神経乳頭蒼白の有無による、視神経乳頭上の膜用組織の有無、血流、網膜構造の違いについて評価した。</p> <p>2020 年 9 月から 2022 年 9 月に受診した RP 患者 28 名（55.4±16.23 歳）の 28 眼を対象とした。眼底写真、光干渉断層計、および Laser speckle flowgraphy (LSFG) 測定を含む眼科検査を実施した。視神経乳頭蒼白の有無は、眼底写真を用いて 3 人の独立した医師が評価し、2/3 以上の一致で判定した。血流は LSFG を用いて視神経乳頭全体の平均ぶれ率（Mean blur rate：MBR）を測定し、血管領域（MBR-Vessel：MV）と組織領域（MBR-Tissue：MT）に分離した。視神経乳頭蒼白は 10 眼（35%）、膜様構造は 7 眼（25%）に観察され、視神経乳頭蒼白と膜様構造の間に有意な相関はなかった（ピアソンのカイ 2 乗検定、p=0.364）。視神経乳頭全体の MBR、MV、MT は、視神経乳頭蒼白例で非蒼白例と比較し有意に減少した（すべて p<0.05）。網膜神経線維層（Retinal Nerve Fiber Layer：RNFL）厚は、視神経乳頭蒼白例で、鼻側および上方象限と RNFL 全体の厚さが有意に菲薄化していた（すべて p<0.05）。神経節細胞複合体（Ganglion Cell Complex：GCC）厚は、視神経乳頭蒼白例では有意に菲薄化していた（p<0.05）。今回の結果では、RP 患者において、視神経乳頭蒼白例では RNFL 厚と GCC 厚が菲薄化し、血流が減少していた。したがって、視神経乳頭蒼白は、網膜内層の異常と網膜視神経の血流障害に伴って起きていることが示唆された。視細胞移植や遺伝子治療では、網膜内層や視神経の状態が治療効果に影響を与えるため、視神経乳頭の多角的な評価が必要である。</p> <p>2024 年 7 月 23 日に行われた学位審査会では、申請者による論文の要旨についての発表の後に質疑応答がなされた。正常眼との比較、遺伝子検査を行わなかった理由、視神経乳頭蒼白と判断した基準と 3 人の判定者が一致した割合、視力を指標として用いない理由、今回の結果を視細胞の再生医療や遺伝子治療にどう役立てていくのか等の審査委員からの質問に対して、申請者は適切に回答した。本論文は、視神経乳頭蒼白が網膜色素変性の病態評価に重要であることを明らかにし、今後の網膜色素変性研究に対する貢献度は高く学位に値すると結論した。</p> | | | | | | | |