主論文の要約

Pathologic Changes of Cone Photoreceptors in Eyes With Occult Macular Dystrophy

（オカルト黄斑ジストロフィにおける網膜錐体細胞の病的変化）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座　眼科学分野
（指導：寺﨑 浩子　教授）
中西 絢美

【背景と目的】

オカルト黄斑ジストロフィ(Occult macular dystrophy, OMD)は 1989 年に三宅らにより初めて報告された遺伝性の網膜変性疾患である。近年 *RP1L1* が原因遺伝子の一つとして同定されたが、これまでの報告では約半数例で *RP1L1* の遺伝子変異が検出されず、同様の表現型をもつ遺伝的に多様な疾患群と考えられている。OMD は緩徐な視力低下があるにも関わらず通常の眼底検査や蛍光眼底造影検査では異常がみられず、機能検査である網膜電図(Electro retinogram, ERG)も全視野 ERG は正常という特異な疾患である。よってこれまで OMD は黄斑部局所 ERG または多局所 ERG で黄斑部の振幅低下を確認することでのみ診断されてきた。このように OMD では黄斑部の機能異常は示唆されていたが、これまでの画像検査では異常がなく病理像も明らかでないため形態学的変化については不明であった。そこで本研究は OMD の形態学的変化を光干渉断層計（Optical coherence tomography, OCT）と、補償光学（Adaptive optics, AO）眼底カメラを用いた画像解析により検討することを目的とした。

【対象と方法】

本研究では、2011 年 8 月から 2013 年 9 月までの間に名古屋大学医学部附属病院で OMD と診断され通院していた 11 例 22 眼を対象とした。OMD の診断は、視力検査、眼底検査、蛍光眼底造影、全視野 ERG、黄斑部局所 ERG または多局所 ERG によって行われた。遺伝子検査は患者 11 名中同意した 7 名に施行した。患者と正常対照群に対し、OCT（Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany）と、AO 眼底カメラ（rtx1^{TM}, Imagine eyes, Orsay, France）を施行し画像解析を行った。OCT では視細胞層の変化を解析するため、視細胞内節のエリプソイドゾーン（ellipsoid zone, EZ）を比較対象とした。OMD11 名 22 眼と正常眼 40 名 40 眼から得られた OCT 画像を用いて、ImageJ（version 1.48, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA）で EZ と周辺網膜の輝度を測定し、その比を EZ の相対輝度とした（図 1A）。EZ の相対輝度は中心窩から 5°の範囲で鼻側から耳側に向けて 1°刻みの 11 箇所で測定した。

AO 眼底カメラでは、中心窩から 6°の範囲を観察し、得られた画像を密度と細胞の大きさの解析に用いた。OMD11 名のうち 2 名（Case10, 11）では強度近視や白内障等の影響により画像が不鮮明であったため解析から除外した。OMD9 名の左眼と、正常眼 20 眼に対し、細胞密度と細胞の大きさの解析を行った。錐体細胞密度の測定は中心窩から鼻側に 2°、3°、4°の位置で付属のソフトウェア（AOdetect v0.1; Imagine Eyes, Orsay, France）を用いた後に手動で補正をして算出した。手動補正は 3 名で行った。また、正常眼の錐体細胞と OMD で観察された細胞の大きさを比較するため、細胞の輝度分布の半値全幅（Full width at half maximum, FWHM）を計算し比較対象とした。一つ一つの細胞の輝度分布を ImageJ で測定、ガウス関数でフィッティングした後に FWHM を計算した（図 2）。各眼につき中心窩から鼻側に 2°と 4°の位置でそれぞれランダムに 20 個の細胞を選択して計測を行い平均を算出した。

【結果】

OMD11 名中男性 7 名、女性 4 名、平均年齢 50±14 歳（19-69 歳）、平均罹患期間は 13 年±8 年、平均 logMAR 視力は 0.57±0.2（少数視力分布：0.10-0.60）であった。また、7 名中 3 名で *RP1L1* 遺伝子の既知の変異（p.Arg45Trp）が確認された（表 1）。

OCT 画像を解析した正常対照群 40 名は、OMD11 名とは視力のみ有意差があるが、その他画像解析に影響を与える可能性のある、年齢、屈折値、眼軸長には差がない群を用いた（表 2）。画像から測定した EZ の相対輝度は、OMD では正常眼に対して全ての測定点で有意に低下しており（P< 0.001）、平均約 16%程度の低下であった（図 1B）。

AO 画像を解析した正常対照群 20 名も、OMD 患者群とは視力のみ有意差があるが、その他画像解析に影響を与える可能性のある、年齢、屈折値、眼軸長には差がない群を用いた（表 3）。AO 眼底画像では、OMD では正常眼でみられるような錐体細胞の密なモザイク配列は検出されず、細胞は疎に存在していた（図 3）。正常眼では中心窩から遠位になるに従い密度は減少するが、OMD ではそのような共通の傾向はみられなかった（表 4）。正常対照群の平均細胞密度は、黄斑から鼻側に 2° で 22981±4720cells/mm^2、3° で 18186±3032 cells/mm^2、4° で 15699±1578 cells/mm^2、OMD では 2° で 1970±884cells/mm^2、3° で 1124±483 cells/mm^2、4° で 1288±715 cells/mm^2 と、OMD で有意に低下していた（P< 0.001）（表 3）。また観察された細胞の FWHM は、OMD の方が正常眼に対し、黄斑から鼻側に 2° で平均 1.36 倍、4° で平均 1.27 倍大きく計測された（図 4）。

【結論】

OCT で視細胞内節の EZ の相対輝度を計測することにより、OMD の黄斑部における視細胞層の変性が定量的に示された。さらに AO 眼底カメラ画像の解析により、OMD の黄斑部において錐体細胞密度が正常眼の約 10 分の 1 程度に減少していることが明らかになった。また、OMD でみられた細胞は残存している錐体細胞と考えられたが、正常に比しやや大きく観察されており、変性して浮腫を起こしている可能性や、極端な密度減少により細胞間隙があるため細胞が拡大している可能性等が考えられた。