

主論文の要旨

Increased aqueous flare is associated with thickening of inner retinal layers in eyes with retinitis pigmentosa

網膜色素変性において前房内フレア値の上昇は
網膜内層の肥厚に関連する

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：寺崎 浩子 教授)

長坂 洋介

【背景と目的】

網膜色素変性（RP）は進行性の視細胞の変性を主体とした遺伝性疾患であり、症状の進行は緩徐であるが、約 4000 人に 1 人の有病率であることから、世界的な失明の原因疾患の上位に位置している。その病態生理には不明な点が多く、現時点で有効な治療法は確立していないが、視細胞移植や人工網膜等、網膜外層機能を補填する治療に期待がもたれている。RP は視細胞層、網膜外層の障害を主体とする疾患である一方、明確な原因は不明であるが、網膜内層に種々の変化が生じることも知られている。近年の光干渉断層計（OCT）を用いた研究では、神経線維層の肥厚をはじめとする変化が主に報告されている。また RP の病態生理に関しては不明な点が多いが、近年炎症性の機序が病態に関わっていると報告されている。RP 眼における前房水・硝子体中の炎症性サイトカイン・ケモカインの上昇、眼内炎症性パラメータとして知られる前房内フレア値の上昇が過去に報告されている。今回我々は RP 患者における網膜内層の変化と眼内炎症の関連に関し検討するため、RP 患者の網膜厚を OCT で層別に測定し、レーザーフレアセルメータを用いて測定した前房内フレア値・視力・視野との相関に関して評価を行った。

【対象と方法】

2012 年 4 月から 2014 年 7 月の期間において、名古屋大学医学部附属病院に通院する RP 患者 64 名 125 眼と正常コントロール群 13 名 13 眼を対象とし解析を行った。RP 眼からは、予め硝子体黄斑牽引症候群、黄斑円孔、網膜厚に影響のある黄斑上膜、緑内障、糖尿病網膜症を含む他の網膜疾患、視力に影響のある白内障を有するもの、白内障術後眼を除外した。コントロール眼には特にその他の疾患を有さない、RP 眼に対し年齢・屈折値を合わせた、裂孔原性網膜剥離もしくは特発性黄斑円孔患者の僚眼を用いた。RP 眼は、網膜厚に影響を与える嚢胞様黄斑浮腫（CME）の合併症の有無により、2 群に分けられた。解析項目は、視力検査、眼圧測定、スペクトラルドメイン OCT、レーザーフレアセルメータによる前房内フレア値、Goldmann 視野計による視野測定とした。前房内フレア値は同一検者が連続して測定した 7 回以上の平均値を用いた。Goldmann 視野計における視野は Oishi らの既報の方法をもとに 0~12 の値にスコア化し、解析に用いた。

まず 3 群間における前房内フレア値の比較を行った。次に CME を有しない RP 眼とコントロール眼において、スペクトラルドメイン OCT の垂直・水平スキャン画像を用いて、中心窩、網膜全層、神経線維層（NFL）、神経節細胞層（GCL）、内網状層（IPL）、内顆粒層（INL）およびその他の網膜外層の厚みを内蔵ソフトウェアのキャリパー機能で測定した。網膜各層厚の測定は、中心窩から垂直、水平に 1mm、2mm の点で測定し、各層の 8 点の平均値を解析に用いた（図 1,2）。それぞれの値を 2 群間で比較した。最後に、CME を有さない RP 眼においては、視力・Goldmann 視野計を用いて測定した視野スコアと各パラメータとの相関を、多変量解析（generalized estimating equation : GEE）を用いて検討した。

【結果】

各群の眼数、平均年齢、平均眼圧、平均屈折値、平均視力はそれぞれ表 1 に示した。前房内フレア値は CME を有しない RP 眼において $7.9 \pm 3.5 \text{ pc/ms}$ であり、コントロール眼 ($3.5 \pm 1.0 \text{ pc/ms}$) に比べ有意に高く、CME を有する RP 眼 ($12.0 \pm 7.8 \text{ pc/ms}$) に比べて有意に低かった (それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.01$)。

CME を有しない RP 眼ではコントロール群と比較し、網膜全層厚は有意に薄かった (RP 群 $279.9 \pm 41.9 \mu\text{m}$ / コントロール群 $330.2 \pm 11.8 \mu\text{m}$ 、 $p < 0.01$)。NFL 厚、GCL 厚はそれぞれ有意に厚かった (NFL : $41.3 \pm 7.1 \mu\text{m}$ / $27.6 \pm 2.2 \mu\text{m}$ 、 $p < 0.001$ 、GCL : $59.3 \pm 9.7 \mu\text{m}$ / $52.5 \pm 2.6 \mu\text{m}$ 、 $p < 0.01$)。IPL 厚は差がなかった ($33.3 \pm 4.9 \mu\text{m}$ / $33.0 \pm 2.2 \mu\text{m}$)、INL 厚は有意に厚かった ($50.3 \pm 7.2 \mu\text{m}$ / $44.4 \pm 2.3 \mu\text{m}$ 、 $p < 0.001$)。網膜外層厚は $95.9 \pm 36.5 \mu\text{m}$ / $172.9 \pm 7.9 \mu\text{m}$ と有意に薄かった ($p < 0.001$)。中心窩厚は有意に薄かった (図 3、表 2)。CME を有しない RP 眼における GEE において、NFL 厚、GCL 厚、INL 厚は前房内フレア値と有意に正に相関し (それぞれ $p = 0.006$ 、 $p = 0.017$ 、 $p = 0.005$)、NFL 厚と INL 厚は有意に負に網膜外層厚と相関していた (それぞれ $p = 0.049$ 、 $p = 0.026$) (図 4、表 3)。視力は中心窩厚と有意に負に相関し ($p < 0.001$) (表 4)、視野スコアは網膜外層厚と正に ($p < 0.001$)、前房内フレア値と負に ($p = 0.040$) 相関していた (表 5)。

【考按】

今回の我々の研究において、過去の報告と同様、RP 眼では正常眼に比べ有意に前房内フレア値が高かった。CME を有する RP 眼では CME を有さない RP 眼に比べ前房内フレア値が高く、CME の病態にも眼内炎症が関わっていることが示唆された。OCT を用いた網膜層別解析からは、RP 眼の正常眼と比較した NFL、GCL、INL の肥厚、網膜外層厚の菲薄化が得られた。NFL の肥厚、視細胞層の減少を意味する網膜外層厚の菲薄化の他に、GCL、INL に関しては今回我々が初めて報告し、神経細胞体の位置するこれらの層の肥厚は、病態を考える手掛かりになると考えられた。RP 眼における多変量解析の結果からは、網膜内層 (NFL、GCL、INL) の肥厚と前房内フレア値の上昇との関連、網膜内層 (NFL、INL) の肥厚と網膜外層厚の菲薄化との関連、また網膜外層厚の菲薄化・視野の減少と前房内フレア値の上昇の関連が得られた。これらのことは、網膜内層の肥厚に眼内炎症が関連していること、網膜内層の肥厚が視細胞変性の二次性変化であること、また眼内炎症が視細胞変性に関連していることをそれぞれ示唆していると考えられた。

【結論】

RP 眼において視細胞の変性に伴う炎症が、視細胞変性に対する二次性の変化としての網膜内層の肥厚に関連している。