

主論文の要旨

**Significant Relationship of Visual Field Sensitivity  
in Central 10° to Thickness of Retinal Layers  
in Retinitis Pigmentosa**

網膜色素変性患者の中心視野 10 度内における  
感度と網膜厚との有意な関連

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)

佐用 旭

## 【背景】

網膜色素変性 (RP) は主に桿体細胞の変性により求心性視野狭窄をきたす遺伝性疾患であり、末期には錐体細胞の変性により中心視野や視力が障害される。RP の視野狭窄は主に Goldmann 視野計により研究されてきたが、近年、Humphrey 視野計 (HFA) が残存する中心視野の評価に適していると報告された。HFA は視野障害の範囲に加えて、感度低下を定量的に表すことができるという点で優れている。また、光干渉断層計 (OCT) では網膜の形態を観察することができ、RP 患者では Ellipsoid Zone の短縮や網膜外層の菲薄、内層の肥厚が特徴的な所見である。機能と形態の関係を理解することで病態をより深く把握でき、患者への説明や臨床研究に有用である。

RP 患者の機能と網膜形態の関連を調べた研究の一つが、HFA30-2 における感度低下と OCT 上での視細胞外節 (OS) 厚が相関し、さらに OS 厚と外顆粒層 (ONL) 厚の積が感度とより強い相関を示したと報告した。本研究は、視野のより中心でこの関係がみられるかどうか、また、どの網膜厚が感度を最も反映しているかを HFA10-2 と OCT を用いて検討した。

## 【方法】

対象は 2007 年 1 月から 2017 年 12 月に名古屋大学附属病院の網膜変性疾患外来を受診した RP 患者 315 人の中で以下の基準を満たした 52 例 52 眼。まず、HFA10-2 と OCT を同日に施行され、Mean Deviation (MD) が -15 dB 以上であることが必要。視野検査や網膜厚の測定に影響を与える程の黄斑浮腫や黄斑前膜などの疾患を合併している症例は除外した。また、HFA10-2 において固視不良が 10% 以上の症例も除外した。両眼とも上記の基準を満たす場合は MD 値がよい眼を選択した。また、正常眼における各網膜厚を調べるために眼疾患のない 40 眼を OCT で評価した。

RP 群、正常群ともに OCT 上で水平方向に中心窩から鼻側、耳側 1,3,5,7,9 度における OS 厚、ONL 厚、内顆粒層 (INL) 厚、網膜神経繊維層 (RNFL) 厚を計測した。次に、RP 患者における各測定値の正常者 40 例 40 眼の平均に対する割合を求め、これを相対的な厚みとして HFA10-2 のトータル偏差 (TD) との相関を線形混合モデルで解析した。相関の強さは通常  $R^2$  ではなく、線形混合モデル特有の  $\text{marginal } R^2 [\text{m}R^2]$  で表した。この指標は 0 から 1 の値をとり、1 に近いほど相関が強いことを意味する。また、1,3,5,7,9 度における TD は、水平線の上下 1 度の TD を平均したものをを用いた。感度の単位である dB は  $1/L$  に変換して解析を行った。

## 【結果】

鼻側、耳側 1,3,5,7,9 度の全測定点における RP 群の平均 OS 厚 ( $22.3 \pm 10.8 \mu\text{m}$ ) と平均 ONL 厚 ( $44.5 \pm 16.4 \mu\text{m}$ ) は正常群 (OS:  $42.6 \pm 2.98 \mu\text{m}$ , ONL:  $66.5 \pm 7.00 \mu\text{m}$ ) より有意に薄かった ( $P < 0.001$ )。一方、RP 群の INL 厚 ( $36.5 \pm 7.01 \mu\text{m}$ ) と RNFL 厚 ( $35.3 \pm 6.57 \mu\text{m}$ ) は正常群 (INL:  $32.0 \pm 3.52 \mu\text{m}$ , RNFL:  $27.3 \pm 2.68 \mu\text{m}$ ) より有意に厚かった ( $P < 0.001$ )。

各網膜厚と TD の関係を図に示した。TD が 1 (1/L) 以下の測定点において RP 群の OS 厚と ONL 厚は TD と有意な正の相関を示し、INL 厚は有意な負の相関を示した。TD と最も強い相関は OS 厚でみられ( $mR^2 = 0.525$ ,  $P < 0.001$ )その次に OS 厚と ONL 厚の積( $mR^2 = 0.420$ ,  $P < 0.001$ )、ONL 厚( $mR^2 = 0.416$ ,  $P < 0.001$ )、INL 厚( $mR^2 = 0.014$ ,  $P < 0.044$ )と続いた。RNFL 厚は TD と相関しなかった ( $mR^2 = 0.005$ ,  $P = 0.331$ )。また、TD が 1 (1/L) 以上の測定点では各網膜厚と TD の有意な関連はみられなかった。図 1 の赤線は TD が 1 (1/L) 以下で TD と網膜厚が比例関係にあり、1 (1/L) 以上で無相関のときを示している。

### 【考案】

Hood らは、HFA と OCT を用いて緑内障患者の RNFL 厚と TD が直線的な比例関係にあることを示した。興味深いことに、この比例関係は TD が 1 (1/L) 以下でのみ成り立ち、1 (1/L) 以上、即ち正常眼では成り立たないと示された。Rangaswamy らは RP において視細胞の厚みと感度が同様に相関することを HFA30-2 と OCT を用いて確認した。彼らの研究では OS 厚と ONL 厚の積が OS 厚より僅かに感度と相関が強い結果となった (OS 厚×ONL 厚:  $R^2 = 0.36$ , OS 厚:  $R^2 = 0.30$ )。

我々の研究結果は、視細胞の厚みが感度と相関するという点では HFA30-2 を用いた Rangaswamy らの報告と矛盾しない。しかし、感度を最も反映した網膜厚は OS 厚 ( $mR^2 = 0.525$ ) で、OS 厚×ONL 厚 ( $mR^2 = 0.420$ ) ではなかった。その原因として、中心窩付近ではヘンレ層のため ONL 厚の計測が困難であることがまず挙げられる。OCT 上でのヘンレ層の厚みは、光源から眼内に入射するビームの角度に影響を受ける。ヘンレ層は中心窩付近で最も厚く、周辺ほど薄いためビームの入射角によるヘンレ層の厚みの変動は中心ほど大きくなる。よって中心 30 度を評価した Rangaswamy らの研究より中心 10 度を評価した我々の研究では OS 厚×ONL 厚の  $mR^2$  が低下することになったと推測される。また、Rangaswamy らは単回帰モデルを利用しているが、我々は線形混合モデルを使い、同一被検者から複数のデータを測定していることを考慮した。統計学的手法の違いが結果に影響している可能性はある。

RP では網膜内層が肥厚することが知られており、今回の研究でも INL 厚と RNFL 厚は正常群より厚いことが確認された。INL 厚は視野感度と弱い相関を示したが( $mR^2 = 0.014$ ,  $P = 0.044$ ) RNFL 厚と感度の間には有意な相関はみられなかった ( $mR^2 = 0.005$ ,  $P = 0.331$ )。RP の RNFL 層の肥厚は、局所的な視細胞死のみではなく、眼内全体の環境が影響しているのかもしれない。なぜ RP の網膜内層が肥厚するかは明確に解明されていないが、人工網膜や iPS 細胞由来の網膜を移植する際に網膜内層の機能は重要なため、さらなる研究が必要である。

### 【結論】

視野感度の悪化とともに OS 厚、OS 厚×ONL 厚、ONL 厚は低下し、INL 厚と RNFL 厚は増加した。既報と異なり、OS 厚×ONL 厚ではなく OS 厚が視野感度を最も反映していた。