

主論文の要旨

Steeper Macular Curvature in Eyes With Non-Highly  
Myopic Retinitis Pigmentosa

強度近視を併発しない網膜色素変性症における  
黄斑形態の定量的評価

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)

小森 汐里

## 【背景】

網膜色素変性症 (RP) は進行性の遺伝性網膜性疾患で、網膜の視細胞や色素上皮細胞に変性を来す。3000-5000 人に 1 人の割合で発症するとされており本邦の失明原因の第 2 位に位置する疾患である。主な症状として夜盲・視野狭窄・視力低下がある。多くは単一遺伝子疾患で、RP と関連する遺伝子は 60 種以上報告されている。原因遺伝子の違いにより障害部位や病態の進行の過程も異なることが知られているが、未だに有効な治療法は確立されていない。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 (EZ) が視細胞の障害に伴い連続性を失いやがて消失することが特徴的な所見である。OCT 画像は、網膜形態を理解することで病態をより深く把握するのに有用である。強度近視では眼軸長の延長に伴い眼球形態が不整になり特に黄斑部が強く湾曲することが知られており、この状態は後部ぶどう腫と呼ばれている。後部ぶどう腫は OCT 画像でも眼底が後ろへ突出したような形を呈することが確認できる。眼軸長が正常な健常者では、後部ぶどう腫を起こすことはないが、RP を含む遺伝性変性疾患の症例では眼軸長が正常でも後部ぶどう腫の合併が報告されている。しかしながら、RP における黄斑部の湾曲に関する定量的な解析はされておらず RP においてどの程度黄斑部が湾曲しているかは解明されていない。本研究は強度近視の黄斑部を定量的に評価した既存の研究を参考にし、Spectral-Domain-光干渉断層計 (SD-OCT) 画像を用いて RP の黄斑部の湾曲を定量的に解析した。

## 【方法】

2013 年 3 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 303 人を対象とした。眼軸が 21.5-26 mm の範囲にあり、SD-OCT 画像を撮像している RP 患者 143 例 143 眼と健常正常人 60 例 60 眼を後ろ向きに検討した。進行した白内障や固視不良につき SD-OCT 画像の画質が不良な症例は除外した。SD-OCT 画像の水平断を用いて中心窩から約 76 $\mu\text{m}$  間隔で計 12 点にプロットを行い、疑似曲線を作成した。作成された疑似曲線から 1 $\mu\text{m}$  毎の湾曲率を算出し、中心窩から耳側・鼻側へ 3 mm 離れた計 6 mm 範囲の Bruch 膜の平均湾曲率 (mean macular curvature index; MMCI) を Matlabo で作成したソフトウェアを用いて解析した。RP 群と正常群で MMCI の比較評価を行った。MMCI と相関する独立因子を評価するため RP か正常者か・年齢・眼軸・性別を含めて多変量解析を行った。また、RP 群の MMCI に相関する因子として年齢・眼軸・視力・残存する Ellipsoid zone (EZ) の長さを検討した。残存する EZ の長さは SD-OCT 画像の水平断で EZ と網膜色素上皮層が交わる両端を直線的に計測した。

## 【結果】

MMCI は RP 群では  $-13.73 \pm 9.63 \times 10^{-5} \mu\text{m}^{-1}$ 、正常群では  $-6.63 \pm 5.63 \times 10^{-5} \mu\text{m}^{-1}$  となり RP が有意に下に凸に湾曲していた ( $P < 0.001$ )。MMCI は正常群では 1 例を除き

$-20.0 \times 10^{-5} \mu\text{m}^{-1}$  から  $10.0 \times 10^{-5} \mu\text{m}^{-1}$  の範囲にあり、湾曲の強い  $-25.0 \times 10^{-5} \mu\text{m}^{-1}$  以下の症例は RP 17 例であった。湾曲の強い RP 17 例はいずれも 70 歳より若く、EZ の長さは  $5400 \mu\text{m}$  未満で性差はなかった ( $P = 0.79$ )。年齢・眼軸・視力・EZ の長さはその他の RP 症例と比較し有意差を認めなかった ( $P = 0.15, P = 0.45, P = 0.88, P = 0.85$ )。MMCI と相関する独立因子を評価するため行った多変量解析では MMCI は RP か正常者であるかの概念と、眼軸がそれぞれ独立因子として相関していた ( $R = -7.75, -2.11, P < 0.001, P < 0.05$ )。RP 群の MMCI は年齢・眼軸に相関を示した ( $R = 0.2, -0.24, P < 0.05$ ) が相関係数は低くなり、視力・EZ とは相関を示さなかった ( $P = 0.18, 0.99$ )。EZ と MMCI の散布図より作成した LOESS curve から EZ が  $2200 \mu\text{m}$  付近の症例が最も MMCI が低くなり湾曲が強くなると示唆された。EZ の長さで short 群 ( $0-1311 \mu\text{m}$ )、middle 群 ( $1312-3842 \mu\text{m}$ )、long 群 ( $3843 \mu\text{m}$  以上) に分けると、middle 群の湾曲は有意に強かった ( $P < 0.05$ )。

### 【考案】

Xu らは強度近視を併発しない RP 患者 7 症例 13 眼に後部ぶどう腫が見られたと報告している。我々は Miyake らが強度近視患者の黄斑部を定量的に評価した方法を参考に RP 患者の黄斑部の形態を定量的に評価し、強度近視でない RP 患者 143 例の黄斑部は正常者よりも強く湾曲していることを示した。我々は視細胞の変性が湾曲の変化に相関していると仮定したが、MMCI と EZ は直線的な相関を示さなかった。EZ と MMCI の散布図より作成した LOESS curve からは EZ が  $2200 \mu\text{m}$  付近の症例が最も MMCI が低くなり湾曲が強くなると示唆された。このような結果になった要因としては以下の 2 つが考えられた。一つ目は、黄斑部の湾曲は周辺部の EZ が徐々に障害される過程で強くなり、中心部の EZ が障害されると黄斑部の湾曲は平坦になることが可能性として挙げられた。二つ目は、RP の原因遺伝子の違いで病態の進行過程が異なり湾曲の過程が変わることが挙げられた。今後は、長期的な変化や原因遺伝子での評価が必要となる。RP の網膜形態の変化の重要性はまだ明らかとなっていないが、網膜上から網膜を電極で刺激する人工網膜の治療には複数の電極が網膜と同じ距離を保つようにすることが必要となる点で網膜の形態が変化する RP 症例には不適切であるかもしれない。RP の網膜形態のメカニズムと重要性を明らかにするため、さらなる研究が必要となる。

### 【結論】

RP の黄斑形態を定量的に評価し、RP の病態が湾曲を急峻にすることが示された。黄斑の湾曲度と残存する EZ の長さとの関連が示唆された。