主論文の要旨

Quantification of Macular Microvascular Changes in Patients With Retinitis Pigmentosa Using Optical Coherence Tomography Angiography

（Optical coherence tomography angiography を用いた
網膜色素変性患者の網膜毛細血管の評価）

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：寺﨑 浩子　教授）
井岡 大樹

【背景】

網膜色素変性症(RP)は視細胞の杆体および錐体細胞の変性を伴う遺伝性網膜疾患であり、視力低下・夜盲・視野狭窄をきたし進行すると失明にまで至る可能性があるが現在有効な治療法は確立されていない。網膜血管の狭小化、網膜の骨小体様変化がRP の眼底の特徴であり、現在までに様々な解析装置により RP 患者の網膜血流の減少が報告され、RP の病態に網膜血流障害が関連していると示唆されてきた。

Optical coherence tomography angiography (OCTA)は Optical coherence tomography(OCT)を用いて、造影剤を使用することなく非侵襲的に血流動態にもとづいて網膜血管構造を抽出することができる新しい技術である。OCTA では網膜表層・網膜深層・脈絡膜層などに網膜全層を自動的に分割し、それぞれの層における網膜血管の 3 次元的な立体構造を把握することが可能である。これまでにいくつかの研究において、OCTA で RP 患者の網膜血管密度の減少や黄斑部における無血管領域(FAZ)の拡大などが報告されている。また OCTA から得られる血管密度や FAZ などの各パラメーターと視力・視野・多局所網膜電図などのパラメーターとの間に著明な相関を認めるとの報告もあるが、RP 患者において OCTA を用いて網膜血管長や血管径を定量的に評価している報告は現在までにない。

本研究では網膜血管・血流を表す新たなパラメーターを使用し、これらのパラメーターが RP の臨床的な重症度と相関があるかを検討した。

【方法】

名古屋大学医学部附属病院通院中の RP 患者 53 名 53 眼、対照群として眼科疾患を有さない正常者 46 名 46 眼を対象とし、視力検査、OCT による眼底撮影、静的視野検査、OCTA による眼底撮影を行った。視力は logMAR として算出し、OCT を用いて得られる網膜像の錐体内節にあたる ellipsoid zone (EZ)の残存範囲を EZ 長として測定した。また静的視野検査の指標は Humphry Field Analyzer (HFA)における平均網膜感度 mean deviation (MD)を評価に用いた。logMAR、EZ 長、MD 値を RP の臨床的な重症度を表すパラメーターとした。

OCTA を使用し黄斑部 3×3mm の範囲の網膜血管を撮影し、付属ソフトより得られる二値化画像・スケルトン化画像をもとに網膜血管密度(PD)や総血管長(VLD)、血管径(VDI)を示すパラメーターを算出し評価した。PD は二値化画像を元に撮影範囲 3×3mm 内の血管が占める割合が計算され、VLD はスケルトン化画像をもとに撮影範囲 3×3mm 内の血管長の総和が計算される。血管密度を表す PD を総血管長を示す VLD で除し、簡易的な平均血管径を表すパラメーターとして VDI を定義した。また黄斑部におけ FAZ も ImageJ によりピクセル数で測定した。網膜浅層、網膜深層、分割せず網膜全体としてとらえる網膜全層それぞれにおける PD、VLD、VDI、および網膜全層における FAZ を算出した。これらの OCTA を元に算出されるパラメーターを患者群と対照群で 2 群に分け、t-tests 、Mann–Whitney U test を用いて評価した。また患者群において PD、VLD、VDI、FAZ と視力・EZ 長・視野との関連についてス

ピアマンの順位相関係数を用いて評価した。多重比較時は Bonferroni の補正を行い、有意確率値を α = 0.0125 と設定した。

【結果】

正常群の各臨床データの平均±標準偏差は年齢が 52.7±15.4 歳、logMAR-0.001±0.018、EZ 長 8621.08±426.18μm であり、RP 群の各臨床データの平均±標準偏差は年齢が 48.3±17.3 歳、logMAR0.200±0.257、EZ 長 2498.96±1826.69μm、MD 値-16.03±8.72 であった(Table 1)。このうち logMAR と EZ 長において有意差があった(ともに P < 0.001)。

OCTA およびソフトを使用して得られた黄斑部血管画像を病期の異なる RP で比較すると、RP の臨床的重症度を示す MD 値が増悪するに従って、血管が狭小化し血管密度が低下していた(Figure)。

OCTA より得られた各パラメーターを正常と RP で比較したところ (Table 2)、血管密度を示す PD 及び総血管長を示す VLD は網膜全層・網膜浅層・網膜深層全てにおいて RP で対照群に比較して有意に減少していた(全て P < 0.001)。一方平均血管径を表す VDI は網膜全層・網膜浅層・網膜深層全てにおいて RP で対照群に比較して有意に増大していた(全て P < 0.001)。黄斑部における FAZ は RP において有意に拡大していた(P < 0.001)。

また RP において PD、VLD、VDI、FAZ と視力・EZ 長・視野との関連についてスピアマンの順位相関係数を用いて評価したところ(Table 3)、PD と VLD は網膜全層・網膜浅層・網膜深層全てにおいて、logMAR と著明な負の相関があり(全て P < 0.01、-0.68<r (相関係数)<-0.43)、EZ 長・MD 値と著明な正の相関があった(全て P < 0.001、0.50<r (相関係数)<0.87)。網膜全層・網膜深層における VDI は logMAR と著明な正の相関があり(全て P < 0.001、それぞれ r (相関係数)は 0.62、0.46)、EZ 長・MD 値と著明な負の相関があった(全て P < 0.001、-0.73<r (相関係数)<-0.64)。一方黄斑部の FAZ は logMAR と正の相関があり(P < 0.01、r (相関係数)=0.39)、EZ 長と負の相関があった(P < 0.01、r (相関係数)=-0.34)。

【考案】

現在までに様々な機種の OCTA により RP において網膜血流が低下していることが報告されており、本研究においても同様の結果であった。RP において黄斑部における血管密度、血管長の減少は EZ と特に強く相関することから RP の病期を表していると考えられた。一方で FAZ の拡大は視力と強く相関していることから黄斑機能を示していると考えられた。血管密度を示す PD、総血管長を示す VLD をもとに本研究では平均血管径を表す VDI という指標を RP において初めて使用して検討を行ったが、VDI は正常に比べ RP の方が有意に拡大しており、血管狭小化を特徴とする RP の性質と相反するものであった。原因として RP が進行し毛細血管の狭小化が進行するに伴い、微細な毛細血管の血流シグナルを OCTA で認識することができなくなり、血流

の多い比較的太い網膜血管が主に描出されることで計算上平均血管径が拡大した可能性が考えられる。また重症な RP のように著しい網膜萎縮・菲薄化をきたす症例では網膜層構造を機械の自動認識では正確に捉えられない場合があり、網膜表層血管が網膜深層に投影され深層血管の描出に影響を与えるなどの様々なアーチファクトが生じることが過去に報告されている。本研究において OCTA から得られた血管密度、総血管長、血管径のパラメーターと視力・EZ 長・視野との相関は網膜全層・網膜浅層・網膜深層ともに同様の傾向を示しており、アーチファクトを減らす方法として層毎に分割しない網膜全層解析を使用することが一つの選択枝になると考えられた。

【結論】

RP において黄斑部における血管密度、血管長は正常に比べ著明に減少し、血管径、無血管領域は著名に拡大した。RP において黄斑部における血管密度、血管長の減少は EZ と特に強い相関を示し、無血管領域の拡大は視力と強い相関を示した。