

主論文の要旨

**Correlation between blood flow on optic nerve head
and structural and functional changes
in eyes with glaucoma**

緑内障の視神経乳頭における血流、構造変化
および機能変化との関連

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)

黒田 文

【緒言】

緑内障は眼圧の負荷などの原因により視神経軸索障害が生じ、網膜神経節細胞死や網膜神経線維層の欠損といった構造変化をきたし、さらには不可逆的な視野障害を引き起こす疾患である。緑内障の進行過程において、網膜神経線維層の菲薄化などの構造変化が先に生じ、視野障害さらには視力低下といった機能変化を生じることが明らかになっている。緑内障進行評価においては通常視野検査が行われるが、自覚的な検査であるため、なんらかの客観的な検査と同時に評価することが望ましいと考えられている。近年、光干渉断層計（OCT）の進歩により、高解像度の画像が得られるようになり、網膜層別解析が可能となった。網膜神経線維層の菲薄化といった緑内障の構造変化を早期に検出することができ、また再現性も良好であるが、中期以降ではそれ以上厚みの変化がみられず、**floor effect** と呼ばれる減少する限界値となってしまうことが報告されている。一方近年、視神経乳頭血流が緑内障の進行に関与しているとの報告もある。眼血流測定機器であるレーザースペックルフルオログラフィ（LSFG）の登場により、これまで評価が難しかった視神経乳頭深部の血流を高い再現性で測定することが可能となり、緑内障眼では視神経乳頭血流が低下していることが明らかになってきている。そこで、緑内障進行程度に構造変化と視神経乳頭血流がどのように関連しているか、いずれの因子が緑内障進行の客観的な評価に有用であるかについて検討を行った。

【対象と方法】

本研究はレトロスペクティブで、観察比較、単一施設研究である。2013年11月から2017年12月に名古屋大学医学部附属病院で緑内障および緑内障が疑われた症例で、LogMAR 視力、眼圧、静的量的視野検査（ハンフリー視野検査）、LSFG、OCT 検査が行われている症例 165 眼を対象とした。両眼ともに適応基準をみたま場合は片眼のみを、また **control** に関しては網膜剥離や黄斑前膜である他眼の治療のために当院を受診した患者の僚眼を **control** として選出した。対象は次のように 5 群に分類を行った。視野検査、OCT 検査で異常がない群を正常、視野検査には異常がなく、OCT 検査で異常がある群を前視野緑内障、両検査ともに異常がある症例を緑内障と定義した。緑内障眼はさらに視野欠損の程度を示す数値である MD（Mean deviation）値により重症度分類を行い、MD 値が -6dB より大きいものを早期、-6dB から -12dB までを中期、-12dB より小さいものを末期の 3 群に分類した。構造変化の解析には OCT を使用し、視神経乳頭周囲の直径約 3.4mm の円周の網膜神経線維層厚を平均した値である、視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚（cpRNFLT）を求めた。また視神経乳頭血流の解析には LSFG を使用した。LSFG はレーザー散乱を利用した血流画像化装置で得られた血流速度を反映する値である **mean blur rate**（MBR）を用いた。緑内障は視神経乳頭深部にある篩状板部の脆弱性に伴う視神経乳頭陥凹がその本態と考えられている。LSFG で得られた血流画像を 2 階調化して、篩状板部の血流を反映する視神経乳頭組織部分（MBR-tissue）と視神経乳頭血管部分（MBR-vessel）に分けてそれぞれ算出した。

【結果】

正常群は 30 眼 (68.1±11.8 歳)、前視野緑内障群 30 眼 (66.3±10.5 歳)、早期緑内障 35 眼 (71.3±11.0 歳)、中期緑内障 29 眼 (69.1±13.9 歳)、末期緑内障 41 眼 (71.4±8.7 歳)であった。性別、視力、眼圧、MD 値、cpRNFLT、mGCIPLT、MBR-vessel、MBR-tissue、Trabeculectomy の施行率、頭蓋内疾患の有無、抗凝固剤の内服、緑内障点眼加療の割合において 5 群間で有意差がみられた。一方、年齢、眼軸長、屈折値、眼血流に影響を与える因子である血圧、眼灌流圧、偽水晶体などについて各群間で有意差はみられず、また全身性の循環因子である糖尿病や高血圧についても各群間で有意差はみられなかった(Table 1)。ANOVA による各群間の解析では、cpRNFLT、MBR-tissue とともに緑内障の病期進行に伴い有意な関連がみられた (いずれも、 $p<0.001$) (Figure 1)。cpRNFLT においては中期緑内障以降では floor effect と呼ばれる測定の限界値の状態がみられ、中期以降では有意な変化がみられなかった。MBR-tissue に関しては特に末期緑内障において他の群に比べて有意な血流低下がみられた。MD 値に対する重回帰分析では MBR-tissue ($p<0.001$)、cpRNFLT ($p<0.001$)、視力 ($p=0.006$) において MD 値に対して独立した関連がみられた(Table 2)。

Akaike information criteria にもとづいた Logistic regression analyses の結果、MBR-tissue が MD 値の変化に最も寄与する因子であることが示された(Table 3, Figure 2)。また Binary logistic regression analyses では、MD 値は $cpRNFLT$ と MBR-tissue によって $MD = -30.73 + 32.61 / \{1 + e^{(5.28 - 0.054cpRNFLT - 0.25MBR-tissue)}\}$ という数式で表現され、3 次元的に曲面の関係を示すことができた(Figure 3)。MD 値の変化に最も相関係数が大きいものが MBR-tissue で、オッズ比に直すと MBR-tissue が 1.25 で cpRNFLT よりも大きい結果となり、これらの結果からも MD 値の変化に最も寄与する因子が MBR-tissue であることが示された(Table 4, Table 5)。また、各群における MD 値と MBR-tissue、cpRNFLT の関連については、早期緑内障群 ($r = 0.444, P < 0.001$) と末期緑内障群 ($r = 0.415, P < 0.001$) において MD 値と MBR-tissue の間に有意な関連がみられた(Figure 4)。しかしながら、MD 値と cpRNFLT の間においてはどの群においても有意な関連はみられなかった(Figure 5)。

【結語】

視野欠損という機能変化と構造変化や視神経乳頭血流との間に有意な関連がみられた。MBR-tissue が最も MD 値の変化と関連が強く、末期緑内障群においても、MD 値との間に有意な相関がみられたことから、MBR-tissue は緑内障の進行に対して、末期緑内障まで有用なバイオマーカーになり得る可能性があると考えられた。