

タイトル	Macular vessel density in untreated normal tension glaucoma with a hemifield defect
別タイトル	半視野障害をもつ未治療正常眼圧緑内障における黄斑部血管密度の解析
作成者（著者）	内田, 望
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：前野貴俊 / タイトル：Macular vessel density in untreated normal tension glaucoma with a hemifield defect / 著者：Nozomu Uchida, Kyoko Ishida, Ayako Anraku, Asuka Takeyama, Goji Tomita / 掲載誌：Japanese Journal of Ophthalmology / 巻号・発行年等：63(6):457-466, 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第946号
学位記番号	甲第651号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD50975376

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

内田 望より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 651 号

学位申請者 : うち だ のぞむ
内 田 望

学位論文 : Macular vessel density in untreated normal tension glaucoma with a hemifield defect

(半視野障害をもつ未治療正常眼圧緑内障における黄斑部血管密度の解析)

著 者 : Nozomu Uchida, Kyoko Ishida, Ayako Anraku, Asuka Takeyama, Goji Tomita

公表誌 : Japanese Journal of Ophthalmology 63(6):457-466, 2019

論文内容の要旨 :

正常眼圧緑内障 (Normal tension glaucoma; NTG) は、網膜神経節細胞とその軸索が進行性に障害され、その結果として網膜内層および視神経乳頭の構造が菲薄化し、非可逆的な視野障害を生じる慢性疾患である。NTG 眼の初期から中期では、上方あるいは下方のみの半視野障害を多く認める。過去の研究において、NTG 眼では、視野障害を認める半視野に対応する網膜だけでなく、正常視野に対応する網膜においても、光干渉断層計 (Optical coherence tomography; OCT) で計測された乳頭周囲網膜神経線維層 (circum pupillary retinal nerve fiber layer; cpRNFL) や、黄斑部網膜神経節細胞複合体 (macular ganglion cell complex; mGCC) は、正常眼に比べて菲薄化していることが報告されている。さらに近年では、OCT angiography (OCTA) により網膜や視神経乳頭の血管密度を定量的に評価できるようになり、緑内障ではそれが低下していることが報告されている。網膜神経節細胞は黄斑部に最も密に分布しており、網膜の毛細血管叢がそれを栄養としているため、OCTA により黄斑部血管密度 (MVD) を評価することは、緑内障の初期の血流変化を特定する上で重要な指標になると考えられる。

今回我々は、未治療の NTG 眼および正常眼において、OCTA を用いて MVD を、OCT を用いて cpRNFL、mGCC、網膜内層厚 (IMT) を測定し、それらの関連を検討した。

対象症例は、NTG が 34 例 34 眼、正常眼が 28 例 28 眼。NTG 症例の選択基準は、初診時に未治療で、Humphry field analyzer program 中心 30-2 (HFA30-2) にて上下いずれかの半視野障害を認めるもの。正常眼の選択基準は、緑内障の家族歴がなく、視神経乳頭に緑内障性変化を認めず、視野および眼圧が正常範囲内であるものとした。内眼手術、緑内障以外の内眼疾患、糖尿病、高血圧、

その他の視力および視野に影響する疾患の既往がある症例は除外した。

全症例で、視力、屈折、眼圧、血圧を測定し、同日にOCTおよびOCTAを撮影、cpRNFL、mGCC、MVD、IMTを測定した。cpRNFLは視神経乳頭周囲直径3.45mmの範囲、mGCCは中心窩より1mm耳側を中心に直径6mmの範囲で測定し、上下の各平均値を解析に用いた。MVDは中心窩を中心に内径1mm、外径3mmの範囲で測定し、上方、下方、耳側、鼻側に4分割したうち、上方および下方の測定値を、IMTはMVDと同じ範囲で測定し、上方および下方に2分割した測定値を解析に用いた。また6ヶ月以内にHFA30-2による視野検査を行った。トータル偏差(total deviation;TD)確率プロットにおいて、最外側の各4点とマリオット盲点を除き、全体の平均TD値、上下各29点の平均TD値、中心4点の上下各2点の平均TD値(中心TD値)を計算し、解析に用いた。正常眼では、全体の平均TD値、中心TD値を計算し、解析に用いた。OCT、OCTAの各測定値とTD値、中心TD値を、正常眼とNTG眼、NTG眼の視野正常側と障害側で各々比較し、更に多変量解析でMVDに関する因子を検討した。

正常眼と比較し、NTG眼ではcpRNFL、mGCC、MVD、IMTは有意に低値を示した(全て $p<0.05$)。NTG眼の視野正常側では、正常眼と比較してcpRNFL($p=0.008$)、mGCC($p=0.005$)、MVD($p=0.011$)は有意に低値を示したが、IMT($p=0.085$)は有意差を認めなかった。平均TD値は正常眼と比較して有意差を認めなかった($p=0.151$)が、中心TD値は有意に低値であった($p=0.010$)。NTG眼の視野障害側では、視野正常側と比較してcpRNFL($p<0.001$)、mGCC($p<0.001$)、IMT($p<0.001$)は有意に低値を示したが、MVD($p=0.110$)は有意差を認めなかった。また平均TD値($p<0.001$)、中心TD値($p<0.001$)ともに視野正常側よりも有意に低値を示した。全症例において、MVDを従属変数、その他の変数を説明変数として重回帰分析を行ったところ、cpRNFL($\beta=0.484$ 、 $p<0.001$)が有意な説明変数として選択された。

既報と同様、NTG眼の視野正常側のcpRNFLとmGCCは、正常眼と比較して有意に菲薄化していた。今回MVDも同様に、NTG眼の視野正常側では正常眼と比較して有意に減少していた。このことから、NTG眼において、視野障害側だけでなく視野正常側でも、既に構造変化および血流低下が起きていると考えられる。また、MVDがNTG眼の視野正常側でも有意に減少しているのに対し、IMTは正常眼と有意差を認めなかったことから、一つの推測として、緑内障初期において血流低下は、構造変化に先行して起きている可能性がある。ただし、今回の症例数は比較的少なく、NTG初期の症例のみであり、OCT機器の制限によりmGCC、MVD、IMTの測定範囲が少しずつ異なっている。さらに中心視野の評価にHFA中心10-2を用いなかったといった問題もあり、血流低下が先行するかどうか断言することはできない。

今回の報告は、未治療かつ他疾患の既往のない症例のみを選択し、半視野障害をもつNTG眼のMVDをOCTAで評価し、正常眼と比較した初めての報告である。黄斑部の血流低下がNTGの初期に構造変化に先行して起こるのか、網膜神経節細胞の障害の結果として起こるのか明らかにするため、今後、更に多数かつ様々な病期の症例による研究が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 651 号	氏 名	内 田 望
学位審査担当者	主 査	前 野 貴 俊
	副 査	堀 裕 一
	副 査	吉 川 衛
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	赤 羽 悟 美

学位論文の審査結果の要旨 :

正常眼圧緑内障 (Normal tension glaucoma; NTG) は、網膜神経節細胞とその軸索障害により網膜内層および視神経乳頭の構造が菲薄化して非可逆的な視野障害を生じる疾患である。NTG 眼の初期から中期では、上方あるいは下方のみの半視野障害を多く認め、光干渉断層計 (Optical coherence tomography; OCT) で計測された乳頭周囲網膜神経線維層 (circumpupillary retinal nerve fiber layer; cpRNFL) や黄斑部網膜神経節細胞複合体 (macular ganglion cell complex; mGCC) は正常眼に較べて菲薄化する。本研究は、OCT angiography (OCTA) を用いて黄斑部血管密度 (MVD) を測定し、cpRNFL、mGCC、網膜内層厚 (IMT) との関連を検討した。対象は東邦大学医療センター大橋病院でハンフリー自動視野計 (HFA) を用いて上下いずれかの半視野障害を認める NTG34 例 34 眼と正常眼 28 例 28 眼である。結果として、正常眼と比較して NTG 眼では cpRNFL、mGCC、MVD、IMT は有意に低値を示した。NTG 眼の視野正常側では、正常眼と比較して cpRNFL、mGCC、MVD が有意に低値を示した。NTG 眼の視野障害側では、視野正常側と比較して cpRNFL、mGCC、IMT が有意に低値を示した。全症例で MVD を従属変数、その他の変数を説明変数として重回帰分析を行った結果、cpRNFL が選択された。今回の研究から、半視野障害を有する NTG 眼において、視野障害側だけでなく視野正常側でも、既に構造変化および血流低下が起きていると考えられる。

2020 年 1 月 28 日に行われた学位審査会において、申請者による論文の内容説明の後に、質疑応答が行われた。審査委員から①本研究の臨床的価値の確認、②GCC 菲薄化の組織学的説明、③NTG 症例の未発症眼における各パラメータに異常が出る可能性、④NTG 発症眼で MVD の低下が生じる機序、⑤NTG に対する治療後の各検査項目の推移、⑥NTG 発症眼で視野障害側と視野正常側で MVD に有意差を生じた原因、などについて質問があった。申請者からは、NTG 初期症例の検出に今後は構造変化と血流低下に注目すべきであること、各パラメータが異常を生じる機序に関して既報に沿った病理組織的知見、構造変化と血流低下の関連性に関する考察、測定領域設定の改良点などを明確にしながらかつた確かな回答があった。

以上の結果、学位審査委員会は全審査委員の一致で、申請者の論文は学位に値するものであると結論した。