

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	西川 典子
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Macular Microvasculature and Associated Retinal Layer Thickness in Pediatric Amblyopia: Magnification-corrected Analyses</p> <p>(小児の弱視眼における黄斑部微小血管構造と網膜層厚：画像拡大率補正による解析)</p> <p>共 著 者 名</p> <p>Jacqueline Chua, 川口 ゆりや, 間瀬 智子, Leopold Schmetterer, 柳 靖雄, 吉田 晃敏 と共著</p> <p>Investigative Ophthalmology & Visual Science Vol.62, 3.29. doi: 10.167</p> <p>2021年3月31日掲載</p> <p>研 究 目 的</p> <p>弱視は小児視力障害の代表的疾患であり、屈折異常、斜視、眼瞼下垂などによる形態覚遮断などが原因で正常な視力発達が阻害されることで生じる視力低下である。弱視の責任病巣については、これまで視覚野の発達異常であると考えられてきたが、近年、光干渉断層計（OCT）・光干渉断層血管撮影（OCTA）を用いた詳細な網膜形態解析により、その病態に網脈絡膜構造異常の関与が指摘されている。しかし、その結果は研究によって異なり、未だ明確な結論は出ていない。</p> <p>その原因として、画像処理時の眼軸長補正の欠如が考えられる。OCTやOCTAなどの眼底画像撮影機器の基準眼軸長は一般的に24mm前後であり、被検者の眼軸長の長短により撮像範囲の拡大や縮小が起こることが知られている。しかし、従来の研究では眼軸長による画像拡大率補正が行われておらず¹⁾、短眼軸の多い弱視眼の解析では特に問題となる。</p> <p>そこで、本研究では不同視弱視の黄斑部網膜微小血管構造と網膜各層厚について、OCT・OCTA画像を各眼の眼軸長による画像拡大率を補正した解析により評価し、弱視眼の網膜微細構造の特徴を明らかにすることを目的とした。</p>			

材 料 ・ 方 法

旭川医科大学眼科に通院中の片眼性不同視弱視の患者4-15歳を対象とした。選択基準は視力良好眼（健眼）の視力1.0以上、解析可能なOCTA画像を撮影できた症例とし、除外基準は他の眼疾患、眼手術既往、網膜構造に影響する全身疾患の合併、在胎週数37週未満とした。OCTやOCTA画像により黄斑低形成や明らかな黄斑部血管異常を認めた症例は除外した。本研究は旭川医大倫理委員会の承認を得て行われ（承認番号19167）、保護者の同意が得られた患者を対象とした。対象患者について、視力検査、屈折検査、眼軸長測定、OCT装置を用い黄斑部3x3mmのOCTA画像を取得した。

評価項目

1. 血管パラメータ

取得したOCTA画像についてImageJを用い、拡大率を補正する公式Littman（修正 Bennett式）²⁾により各眼の眼軸長による拡大率を補正した。画像解析範囲は中心窩から半径0.5mmを中心窩、0.5-1.1mmの範囲を傍中心窩と定義し、傍中心窩は、上方、下方、鼻側、耳側の4象限に分割した。画像処理後、網膜表層・深層の毛細血管密度、中心窩無血管領域、真円度をそれぞれ測定した。

2. 網膜厚

網膜厚を10層に分けて解析可能なIowa Reference Algorithms (Iowa Institute for Biomedical Imaging)を用い、血管パラメータと同様の解析範囲において、各網膜層厚と全網膜厚を測定した。

各評価項目について、弱視眼と健眼で比較し、またそれぞれのパラメータと臨床的因子との関連性を検討した。

成 績

選択基準を満たした、22名(平均年齢8.1才、男:女9:13)を解析した。22名のうち、17名は不同視弱視、5名は不同視弱視と斜視弱視の合併例であった。弱視眼は健眼と比較し、眼軸長は有意に短く、屈折度は遠視が強く、また矯正視力は不良であった。

弱視眼の網膜表層毛細血管密度は中心窩、傍中心窩で、ともに健眼に比較し低下を認め、各象限別比較においては、上方、下方、鼻側で差を認めた。弱視眼の網膜深層毛細血管密度についても、中心窩、傍中心窩で、ともに健眼に比較し有意に低下を認め、耳側で差を認めた。弱視眼の中心窩無血管領域は有意に小さく、真円度は両眼で差を認めなかった。

弱視眼の全網膜厚は中心窩、傍中心窩で、健眼と比較し有意に厚かった。網膜各層別比較では、弱視眼は中心窩の神経線維層、神経節細胞層、内顆粒層、外網状層、及び傍中心窩の神経節細胞層、内網状層、内顆粒層で有意に健眼より厚く、特に網膜内層において差を認めた。

網膜表層・深層毛細血管密度と対応する網膜厚に関連性を認めなかった。弱視眼では、中心窩および傍中心窩ともに、年齢と視細胞外節の厚みに正の相関関係を認めた。年齢とOCTAパラメータ、弱視眼視力とOCT/OCTAパラメータには関連性を認めなかった。

考 案

OCT/OCTAは非侵襲的に網脈絡膜層構造および毛細血管を定量的に評価可能な眼科検査法であり、近年網脈絡膜に影響を及ぼす様々な眼疾患で用いられている。診断や研究のためのOCT/OCTAの使用において、正確に補正された画像からデータを評価することは、それらの解釈にとって非常に重要となる。眼軸長が眼底画像の倍率に影響することは以前から知られているが、これまでの弱視研究では、網膜厚を手動で解析する方法や眼軸長補正が行われないOCT機器付属ソフトウェアで解析された報告が主であり、また画像拡大率の影響に配慮された研究では、統計学的に調整された報告が多い。本研究では、画像拡大率に最も影響を及ぼす眼軸長を症例毎に測定して補正し、同一の解析範囲で弱視眼と健眼を比較した。

血管パラメータの比較では、弱視眼の網膜表層および深層毛細血管密度は低く、中心窩無血管領域は小さかった。この理由として、表層および深層毛細血管は網膜内層に分布することから、弱視眼では網膜内層での酸素や栄養需要が低い可能性が考えられた。また、出生後にリモデリングや拡大がおこる中心窩無血管領域が弱視眼で狭いことから、弱視眼では黄斑部の血管系発育に異常のある可能性が考えられた。一方、ニューロンは表層・深層血管叢の形成をコントロールするVEGFの重要な供給源であることから、弱視によるニューロンの未熟性や代謝要求の低下が血管系の発育に異常をもたらす可能性もあると推測する。

網膜厚の比較では、弱視眼の黄斑部網膜厚は厚く、特に網膜内層で厚いという結果であった。胎生20週ごろから始まる中心窩の形成過程において網膜内層の遠心性の移動、網膜外層の求心性の移動が起こる。近年OCT機器の進歩により、黄斑の発育は従来考えられてきた5歳ごろより遅く10歳台半ばまで継続することが明らかとなってきた³⁾。弱視眼では正常な視覚刺激の欠如から中心窩の形成過程に遅れや異常のある可能性が推測された。

弱視眼と健眼とで網膜微細構造に相違を認めるものの、弱視眼視力と血管パラメータや網膜厚には有意な関連性を認めなかった。中心窩の形態は年齢のみならず屈折、性別、人種によって異なり、個体差が大きいため、視力発達と網膜微細構造の関連性の検討には縦断的研究が望ましいと考えられる。

結 論

画像拡大率補正を行った解析において、弱視眼は健眼と比較し黄斑部の表層・深層毛細血管密度は有意に低下し、弱視眼網膜厚は特に網膜内層で有意に厚かった。これらの結果は、弱視の病理・病態の解明において貴重な知見になりうると考える。

引用文献

1. Llanas S, Linderman RE, Chen FK, Carroll J. Assessing the use of incorrectly scaled optical coherence tomography angiography images in peer-reviewed studies: a systematic review. *JAMA Ophthalmol.* 2019;138(1):86-94
2. Bennett AG, Rudnicka AR, Edgar DF. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;232(6):361-367.
3. Bringmann A, Syrbe S, Görner K, et al. The primate fovea: structure, function, and development. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 66: 49*84.

参考論文

1. Ishiko S, Kagokawa H, Nishikawa N, et al. Impact of the Pressure-Free Yutori Education Program on Myopia in Japan. *J Clin Med.* Sep 17 2021;10(18) doi:10.3390/jcm10184229
2. Nishikawa N, Kawaguchi Y, Konno A, Kitani Y, Takei H, Yanagi Y. Primary isolated amyloidosis in the extraocular muscle as a rare cause of ophthalmoplegia: A case report and literature review. *Am J Ophthalmol Case Rep.* Jun 2021;22: 101052.
3. Nishikawa N, Ito H, Kawaguchi Y, Sato M, Yoshida A. Resection and anterior transposition of the inferior oblique muscle for treatment of inferior rectus muscle hypoplasia with esotropia. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 7:70-73, 2017.
4. Hanada K, Nishikawa N, Miyokawa N, Yoshida A. Long-term Outcome of Amniotic Membrane Transplantation Combined with Mitomycin C for Conjunctival Reconstruction after Ocular Surface Squamous Neoplasia Excision. *Clin Ophthalmol.* 37(1): 71-78, 2017.
5. Nishikawa N, Ishiko S, Yamaga I, Sato M, Yoshida A. Distance stereotesting using vision test charts for intermittent exotropia. *Clin Ophthalmol.* 9:1557-1562, 2015.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	西川 典子
審査委員長 廣川 博之 			
審査委員 東 信良 			
審査委員 船越 洋 			
学 位 論 文 題 目			
Macular Microvasculature and Associated Retinal Layer Thickness in Pediatric Amblyopia: Magnification - corrected Analysis			
(小児の弱視眼における黄斑部微小血管構造と網膜層厚：画像拡大率補正による解析)			
掲載雑誌：Investigative Ophthalmology & Visual Science Vol.62,3.29.doi:10.1677 (2021年3月31日掲載)			
<p>弱視は最近まで眼球に器質的な異常がなく、視覚野の発達異常が責任病巣であると考えられてきた。近年、光干渉断層計 (OCT) や光干渉断層血管撮影 (OCTA) を用いた網膜の形態解析により、弱視の病態に網脈絡膜構造の異常が指摘されている。しかし、研究によって結果が異なり、未だ結論は得られていない。この理由として、網脈絡膜の形態解析に必要な眼軸の長短による測定部位画像拡大率補正が行われていなかったことがあげられる。</p> <p>学位論文提出者は、弱視眼の網膜微細構造の特徴を明らかにするため、OCT および OCTA を用い、片眼のみ屈折異常による弱視があり、反対眼が健眼である不同視弱視例の黄斑部網膜について、画像拡大率補正を加え、臨床的解析を行った。</p> <p>その結果、弱視眼では健眼に比べ黄斑部網膜表層と深層の毛細血管密度が低いこと、中心窩無血管野が小さいことが明らかとなった。ニューロンが網膜表層と深層血管叢の形成をコントロールする VEGF の重要な供給源であることから、得られた結果は弱視眼でのニューロンの未熟性が血管系の発育に異常をもたらす可能性を示唆する。また、弱視眼では黄斑部網膜厚が厚く、特に網膜内層で厚いことが示された。さらに、視細胞外節厚と年齢に正の相関が認められた。これらの結果は、弱視眼で小児期の黄斑部網膜の発育に異常や遅れがあることを示唆する新知見であり、今後、視細胞外節厚が視機能の発達と関連する指標になり得ることを示すものである。本論文は弱視の病理や病態解明、治療効果の判定などに繋がる極めて重要な論文であるといえる。</p> <p>論文内容と関連領域についての各審査委員による試問に対しても適切な回答が得られ、提出者はこの領域において十分な知識を有することが示された。</p> <p>以上から、本審査委員会は本論文が博士 (医学) の学位に値するものであると判定した。</p>			