

学位の種類	博 士	氏 名	阿 部 翼
学 位 論 文 題 目 Glaucoma Diagnostic Performance of Retinal Blood Flow Measurement With Doppler Optical Coherence Tomography (ドップラーOCTを用いた網膜血流測定による緑内障の診断能) 共 著 者 名 善岡尊文、宋勇錫、谷智文、川井基史、大前恒明、高橋賢伍、瀧澤嘉孝 間瀬-Ro智子、石子智士、南出夏奈、酒井潤、秋葉正博、橋本洋平、吉田晃敏 Translational Vision Science & Technology October 2022, Volume 11, No.10, Article 11 研 究 目 的 緑内障は網膜神経節細胞の障害による進行性の視神経変性疾患であり、視野障害を主症状とする。過去に報告されているように、網膜神経節細胞の減少に伴い網膜神経線維層厚 (Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, RNFLT) は初期から減少し始めるが、視野障害に関しては網膜神経節細胞が約半数を下回る頃ようやく出現するため、網膜神経節細胞障害とのパラレルな変化を示さない。視野障害を改善する事はできないため、緑内障を視野障害が出る前の段階で診断できることは臨床上重要であると考えられる。 近年、緑内障の発症や進行には血流要素が関わっており、緑内障眼で網膜血流が低下していることが報告されている。RNFLTの菲薄化は網膜神経節細胞障害と直接的な関連があり、RNFLTは緑内障の診断に有用なパラメータであるが、網膜血流量 (Retinal Blood Flow, RBF) がどの程度有用であるかは不明である。近年新しく開発されたドップラーOptical Coherence Tomography (DOCT) は光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography, OCT) の技術を用い、RBFを測定することが可能となった。 本研究ではDOCTを用いて緑内障眼、健常眼のRBFを測定し、緑内障眼の網膜血流の変化と緑内障の診断能を検討した。			

材 料 ・ 方 法

半視野にのみ障害を持つ正常眼圧緑内障群58人58眼と、年齢を一致させた健常群44人44眼を対象とした。緑内障の診断は眼底所見および静的視野検査（Humphrey field analyzer; ZEISS社）を用いて緑内障に精通した専門医2人（善岡・宋）が行った。全ての被験者は一般的な眼科検査（視力検査、眼圧検査、前眼部・後眼部診察）に加え、25℃に保たれた暗室に5分間座位で待機し、血圧と心拍数を測定したのち、DOCT（Topcon社）を用いて上方半球と下方半球における網膜耳側動脈血流量（Temporal Artery Retinal Blood Flow, TARBF）と網膜耳側静脈血流量（Temporal Vein Retinal Blood Flow, TVRBF）を測定した。同様にOCT（Topcon社）を用いて視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚（RNFLT）を測定した。それぞれのパラメータを緑内障眼で視野障害のある半球と視野障害のない半球と健常眼の半球で比較した。TARBFを従属変数として、本研究のデータ（年齢、性別、眼軸長、眼圧、収縮期血圧、拡張期血圧、平均眼灌流圧、心拍数、高血圧の有無、網膜感度、RNFLT、緑内障の有無）を独立変数として単回帰分析を行った。単回帰分析で有意なものを対象に重回帰分析を行った。TVRBFも同様に解析した。緑内障眼で視野障害のある半球と視野障害のない半球ごとにROC（Receiver Operating Characteristic）解析を行い、TARBF、TVRBF、RNFLT、それぞれを組み合わせたものの曲線下面積（Areas Under the Curve, AUC）を算出した。

成 績

1、各半球の比較

RNFLT、TARBF、TVRBFは緑内障眼において視野障害のない半球に比べ視野障害のある半球で有意に低下していた（中央値（四分位範囲），71.5（59.0-83.0）vs 96.5（83.0-125.0） μm , $p<0.001$; 3.82（2.76-4.91）vs 6.51（4.21-8.25） $\mu\text{L}/\text{min}$, $p<0.001$; 5.03（3.86-7.18）vs 7.51（5.55-9.50） $\mu\text{L}/\text{min}$, $p<0.001$ ）。同様に、これらの値は健常眼の半球に比べ緑内障眼で視野障害のない半球でも有意に低下していた（125.3（114.5-137.8） μm , $p<0.001$; 7.99（6.20-9.92） $\mu\text{L}/\text{min}$, $p=0.002$; 8.75（6.70-12.0） $\mu\text{L}/\text{min}$, $p=0.013$ ）。

2、TARBFとTVRBFにおける単回帰分析と重回帰分析

TARBFにおける単回帰分析では眼軸長、網膜感度、RNFLT、緑内障の有無（緑内障眼で視野障害のある半球、緑内障眼で視野障害のない半球）で有意差を認めた。これらを対象とした重回帰分析で有意な変数は、眼軸長（ $\beta=-0.56$; $p=0.004$ ）、RNFLT（ $\beta=0.39$; $p=0.001$ ）、緑内障眼で視野障害のある半球（ $\beta=-3.00$; $p<0.001$ ）、緑内障眼で視野障害のない半球（ $\beta=-1.42$; $p=0.016$ ）であった。同様にTVRBFにおける単回帰分析では眼軸長、網膜感度、RNFLT、緑内障の有無（緑内障眼で視野障害のある半球、緑内障眼で視野障害のない半球）で有意差を認めた。重回帰分析で有意な変数は、眼軸長（ $\beta=-0.45$; $p=0.047$ ）、緑内障眼で視野障害のある半球（ $\beta=-3.27$; $p=0.001$ ）、緑内障眼で視野障害のない半球（ $\beta=-1.57$; $p=0.023$ ）であった。

3、ROC解析

緑内障で視野障害のある半球におけるRNFLT、TARBF、TVRBFのAUC（95%信頼区間）はそれぞれ0.973（0.948-0.997）、0.909（0.855-0.964）、0.872（0.806-0.938）であった。同様に緑内障で視野障害のない半球でのAUC（95%信頼区間）はそれぞれ0.783（0.693-0.873）、0.744（0.649-0.839）、0.697（0.594-0.800）であった。さらに、RNFLTにTA/TVRBFを組み合わせたAUC（95%信頼区間）は視野障害のある半球で0.987（0.971-1.000）、視野障害のない半球で0.825（0.747-0.904）であった。

考 案

本研究では半視野障害をもつ緑内障と健常眼の各半球のRBFをDOCTで測定し、RBFの変化と緑内障の診断能を評価した。

緑内障で視野障害のある半球と視野障害のない半球でTARBFとTVRBFの有意な低下が認められた。重回帰分析の結果、緑内障ではTARBFとTVRBFはRNFLTとは独立して低下していた。以前の研究で、OCT angiographyで測定された網膜血管密度の低下と視野障害の重症度との間に、構造的変化とは独立して有意な関連があると報告されている。これらの結果から、緑内障において血流因子と構造的変化の独立性を示していると考えられた。

ROC解析の結果、緑内障で視野障害のある半球と視野障害のない半球において、AUCの値はRBF単独ではRNFLT単独には及ばないが、両者を組み合わせる事でRNFLT単独より上昇していた。緑内障診断においてRNFLTにRBFを組み合わせる事で診断に有用である可能性が示唆される。本研究の緑内障で視野障害のない半球は、緑内障でありながら視野障害のないという点で、臨床的に視野障害が明らかになっている一般的な早期緑内障とは異なっている。Gadiらは視野障害が検出される頃の平均RNFLTは75.3 μm と報告しているが、本研究の視野障害のない半球のRNFLTの中央値は96.5 μm であった。よって、本研究の視野障害のない半球は緑内障の視野障害が明らかになる前段階のモデルとして適していると考えられた。視野障害が明らかになる前にRBFを組み合わせる事でどこまで緑内障の診断能を上げる事ができるかを評価することができた。

結 論

緑内障において網膜血流は構造的変化と独立して低下しており、網膜神経線維層厚に網膜血流を組み合わせる事で視野障害が明らかになる前段階の緑内障診断に有用である可能性がある。

引 用 文 献

Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:6939-6946.

Wollstein G, Kagemann L, Bilonick RA, et al. Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. Br J Ophthalmol 2012;96:47-52.

Yoshioka T, Song Y, Kawai M, et al. Retinal blood flow reduction in normal-tension glaucoma with single-hemifield damage by Doppler optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 2021;105:124-130

学位論文の審査結果の要旨

	第 号		
	博士 (医学)	氏 名	阿部 翼
審査委員長 船越 洋  東 信良  神田 浩嗣 			
学 位 論 文 題 目 Glaucoma Diagnostic Performance of Retinal Blood Flow Measurement With Doppler Optical Coherence Tomography (ドップラー-OCT を用いた網膜血流測定による 緑内障の診断能) 掲載雑誌: Translational Vision Science & Technology 2022 Oct 3;11(10):11. DOI: 10.1167/tvst.11.10.11			
緑内障は、成人の中途失明原因のトップを占める疾患で、進行性の網膜視神経節細胞の消失とそれに対応した視野異常を特徴とする。眼圧の高いことが病態の発症と進行のリスクとされる。一方で正常圧緑内障の割合も高く、その病態は依然として不明である。眼圧とは別に、進行した緑内障で後眼部の網膜血流が低下することが報告され、網膜血流低下と緑内障病態との関連が示唆されるものの、緑内障の病態早期でも網膜血流低下が起きるか、また網膜血流測定の緑内障診断能については十分明らかになっていない。本研究の目的は、旭川医大眼科学講座とトプコン社で開発したドップラー光干渉断層計 (OCT) セグメントスキャン法を用いて、正常眼圧緑内障の早期および進行期の網膜血流を測定し、早期と進行期の網膜血流変化を正確に明らかにするとともに、網膜血流測定が緑内障診断能を有するかを、治療上重要となる視野障害発生前の時期における診断能を含めて評価することである。方法は、旭川医科大学病院を受診した単半球視野欠損を有する正常眼圧緑内障患者 58 名と年齢をマッチさせた健常者 44 名が登録された。緑内障の視野が正常な半球を早期緑内障として、損傷半球を進行期緑内障として、上・下側頭動脈 (TA) および側頭静脈 (TV) の網膜血流を Doppler OCT で測定し、動作特性 (ROC) の曲線下面積 (AUC) を用いて比較した。緑内障の程度は網膜神経線維層厚 (RNFLT) を swept-source OCT で測定し評価した。結果: 多変量回帰分析の結果, TA 網膜血流と TV 網膜血流は損傷半球と正常半球で有意に低下していた。ROC 解析の結果, 損傷半球では象限 RNFLT, TA 網膜血流, TV 網膜血流の AUC はそれぞれ 0.973, 0.909, 0.872 であった。正常半球の AUC 値は, それぞれ 0.783, 0.744, 0.697 であった。四分円 RNFLT と TA/TV 網膜血流の組み合わせは、損傷半球 (AUC=0.987) と正常半球 (AUC=0.825) の両方で四分円 RNFLT 単独よりも大きな AUC を有していた。結論: 視野障害が生じるより早期の緑内障正常半球において血流量の低下を検出することが可能であった。単房障害を有する緑内障眼では、障害半球および正常半球において、形態的变化とは独立して網膜血流が有意に低下していることが明らかとなった。これらの結果から、旭川医大とトプコン社で開発したドップラー-OCT セグメントスキャン血流計測は、視野障害発生前の早期から形態計測とは独立して緑内障の診断に有用であること、さらに形態計測と組み合わせることで緑内障診断能力を向上させる可能性があることを本研究で初めて明らかにした病態医学的にも臨床医学的にも重要な発見である。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。 以上から、本審査委員会は本論文が博士 (医学) の学位に値すると判定した。			