

論文内容の要旨

論文題目 スペクトラルドメイン光干渉断層計を用いた

日本人視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析

指導教員 天野 史郎 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 19 年 4 月 1 日 入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 平澤 裕代

【目的】

近年スペクトラルドメイン光干渉断層計 (spectral-domain optical coherence tomography[SD-OCT]) が登場し、従来のタイムドメイン OCT (time-domain OCT[TD-OCT]) では困難であった網膜の立体的な観察が可能になった。本研究は SD-OCT を用いて多数の日本人正常眼における視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚 (retinal nerve fiber layer thickness[RNFLT]) 及び網膜全層厚を測定し、これらの 3 次元的分布及び関連する因子の検討、正常眼及び緑内障眼における同 OCT による RNFLT 測定再現性、緑内障診断能力の評価を目的とした。

【対象と方法】

データの収集は東京大学、京都大学、新潟大学、大阪大学、金沢大学、群馬大学

の各附属病院と多治見市民病院の計7施設で行われ、視神経乳頭周囲網膜厚データについては東京大学で一括して解析を行った。正常眼被験者は20-29歳、30-39歳、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70歳以上の年齢別グループ6群を設定し、各群30人以上となるように募集した。緑内障被験者は20歳以上の緑内障罹患患者を対象にごく初期、初期各群80人、中期、後期各群45人を目標に募集した。被験者に対しては本研究計画の説明を行ったのち、書面上にてインフォームドコンセントを取得のうえ、眼科一般検査を行い、検査結果に基づき除外基準に該当する者は除外した。研究対象として適格であることを確認された被験者に対し、新規に開発されたSD-OCTの一機種である3D OCT-1000 (Topcon Inc.)による視神経乳頭周囲網膜厚測定を施行し、従来型TD-OCTであるStratus OCT (Carl Zeiss)による網膜厚測定が可能な4施設(東京大、京都大、新潟大、金沢大各附属病院)においては同OCTによる網膜厚測定もあわせて行った。

SD-OCTによる網膜厚測定にあたり circular scan protocol 及び 3D scan protocol の2種 protocol を採用した。circular scan protocol は視神経乳頭を中心とした測定径 2.2, 2.5, 2.8, 3.1, 3.4, 3.7, 4.0mm の7測定円上の網膜厚測定を行うものであり、3D scan protocol は視神経乳頭を含む 6mm×6mm の領域のラスタースキャンを行うものである。3D scan protocol の場合、得られた3D データセットから circular scan protocol と同様に7測定円上の網膜厚につき算出する方法(line mean 法)と、測定径 2.8-4.0mm の円周に囲まれた帯状領域における平均網膜厚を算出する方法(volume mean 法)の両者により網膜厚を算出した。TD-OCTによる測定では Fast RNFL scan protocol を採用した。一部被験者に対しては短

期・検者間・他日再現性評価を目的に各同日内 3 回測定、同日内に異なる検者による 2 回測定、他日 2 回測定を行い再現性評価の指標として **coefficients of variation (CV)** を算出した。RNFLT の算出にあたり、全周平均 RNFLT の定義は視神経乳頭周囲 360 度全ての測定点・サンプリング点の RNFLT 平均とし、視神経乳頭周囲の部位別 RNFLT 評価にあたっては、耳側・上方・鼻側・下方の 4 方向、さらに 12、36 分割の区画分割を行い各区画における平均 RNFLT を算出した。緑内障診断能評価にあたり RNFLT は 1 度毎に平均を算出し、さらに 180 度、90 度、30 度、20 度、15 度、10 度、5 度毎に分割された各区画において平均を算出した。

本研究における検討内容として 1) 日本人正常眼の網膜厚と RNFLT 分布及び関連因子の検討、2) 正常眼及び緑内障眼における RNFLT 測定再現性評価、3) SD-OCT における最適な緑内障診断基準の策定の 3 項目を設定した。

【結果】

1) 日本人正常眼の網膜厚と RNFLT 分布及び関連因子の検討

正常眼の網膜厚 3 次元的分布及び関連因子を検討した。92 名を対象に両 OCT で測定された RNFLT を比較した結果、両 OCT ともに視神経乳頭周囲円周上の RNFLT 分布は上方と下方が厚い良く似た二峰性パターンを示した。TD-OCT と SD-OCT circular scan の全周平均 RNFLT 間に有意差はなかったが、SD-OCT 3D scan (line mean 法) の全周平均 RNFLT は TD-OCT より約 6.7 μ m、circular scan より約 4.1 μ m 薄く、いずれも有意な差であった。従って、異なる OCT 及び scan protocol による RNFLT の解釈には注意を要する。

次に SD-OCT の circular scan (251 名)、3D scan (272 名) による RNFLT 評価を行った。circular scan ではわずかながらも有意な左右眼の RNFLT 差を認めたが、3D scan では左右差を認めなかった。いずれの scan protocol においても測定径 2.2-4.0mm 間の 7 測定円上で互いに良く似た二峰性パターンを示し、視神経乳頭から離れるほど RNFLT が菲薄化した (RNFLT slope)。両 scan protocol とも、4 方向別に異なる RNFLT slope が観察され、RNFLT slope は視神経乳頭面積が広いほど緩やかに、また RNFLT が厚いほど急峻であった。RNFLT 分布に関連する因子解析では、両 scan protocol に共通して全周平均 RNFLT に性差は認められず、加齢による菲薄化を認めた。circular scan 及び測定径 2.2-3.4mm の 3D scan line mean 法及び volume mean 法による RNFLT は眼軸長の影響を受けなかった。また、circular scan と 3D scan line mean 法による RNFLT は乳頭面積による影響を受ける一方、volume mean 法による RNFLT は乳頭面積による影響を受けなかった。volume mean 法による RNFLT 評価は、従来主流であった測定径 3.4mm 円周上の line mean 法による RNFLT 測定結果と良く似た値をとり、また加齢による菲薄化の速度も同じであったが、line mean 法とは異なり眼軸長及び乳頭面積による影響はなく、臨床的に使用する RNFLT 指標としてはより有用であると考えられた。

また、SD-OCT の circular scan より得たデータから網膜外層厚を算出し、その 3 次元的分布を RNFLT と比較した。全周平均でみた場合、網膜外層厚の視神経乳頭からの距離に応じた菲薄化は RNFLT と比べるとわずかなものであり、また RNFLT が 4 方向とも乳頭から離れるほど菲薄化していたのに対し、耳側においては乳頭から離れるほど厚みが増して

いた。網膜外層厚は RNFLT と異なり、測定径 3.4mm 円周上で顕著な二峰性パターンを示すことはなかった。網膜外層厚は RNFLT と同様、性差はなく、加齢による菲薄化を認める一方で、RNFLT と異なり眼軸長が長くなるほど薄くなる一方、乳頭面積による影響は認められなかった。

2) 正常眼及び緑内障眼における RNFLT 測定再現性評価

正常眼と緑内障眼を対象に TD-OCT と SD-OCT の circular scan、3D scan (line mean 法、volume mean 法) の 4 protocol による RNFLT 測定再現性の比較評価を行った。正常眼と緑内障眼の測定再現性を比較した場合、TD-OCT と SD-OCT 3D scan による測定では緑内障眼の CV が有意に上昇し再現性が悪化していた。一方、SD-OCT circular scan による測定では正常眼と緑内障眼の CV 間に有意差はなく再現性は同等であった。いずれの scan protocol においても区画分割数が増えるほど CV の上昇を認め再現性が悪化していたが、その悪化の程度は TD-OCT においてより顕著であった。正常眼においては 4 分割以上の場合 TD-OCT よりも SD-OCT の再現性が良好であり、さらに 12 分割以上では SD-OCT の中でも circular scan よりも 3D scan の再現性がより良好であった。緑内障眼の場合、12 分割以上では TD-OCT よりも SD-OCT の再現性が良好であったが、SD-OCT の circular scan と 3D scan の再現性間に有意差はほとんどなかった。volume mean 法による測定再現性は正常眼、緑内障眼ともに 36 分割時の再現性が有意に line mean 法よりも良好であった。すなわち、volume mean 法は測定再現性という観点からすれば、36 分割時すなわち区画角度が 10 度の狭い区画における RNFLT 評価が必要な場合、有用な手法と考えられる。

3) SD-OCT における最適な緑内障診断基準の策定

SD-OCT 3D scan protocol における最適な緑内障診断基準について検討した。line mean 法及び volume mean 法に共通して、36 分割した区画(区画角度 10 度)のうち 1 区画以上の RNFLT がカットオフ値 1 パーセンタイルを下回る場合を緑内障と判定する条件下で最高の診断能力を有した。同条件における SD-OCT の感度・特異度は TD-OCT におけるカットオフ値 1 パーセンタイルの場合の感度、及び 5 パーセンタイルの場合の特異度よりも有意に良好な値を示し、TD-OCT よりも優れた緑内障診断能力を有していることが示された。

【結論】

本研究では多数の日本人正常眼・緑内障眼を対象に SD-OCT による RNFLT 測定を行い、正常眼 RNFLT に関する規範的なデータと緑内障診断及び緑内障進行解析に必要な貴重なデータを得ることができた。SD-OCT による RNFLT 測定は TD-OCT よりも優れた測定再現性と緑内障診断能力を有していた。新たに考案した volume mean 法による RNFLT は従来使用されている測定径 3.4mm 円周上で計算される line mean 法により RNFLT と非常によく似た分布を示し、眼軸長及び視神経乳頭面積による影響を受けず臨床的に有用な指標であることが分かった。また volume mean 法は細かく分割した場合の測定再現性が比較的保たれており、緑内障診断能力という観点からは volume mean 法と line mean 法による結果はほぼ同等であったが、volume mean 法が有する多区画分割時の再現性の優位性を考慮すると volume mean 法の導入により緑内障眼における緑内障の検出及び進行解析における精度の向上が期待される。