

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 松 浦 将 人



論 文 題 目

「Improving the structure-function relationship in glaucomatous and normative eyes by incorporating photoreceptor layer thickness

(視細胞層厚の考慮による緑内障眼および正常眼における構造と機能の関  
係の改善)」

指 導 教 授 承 認 印

松浦将人



# 「Improving the structure-function relationship in glaucomatous and normative eyes by incorporating photoreceptor layer thickness」

(視細胞層厚の考慮による緑内障眼および正常眼における構造と機能の関係の改善)

氏名 松浦将人

## 【目的】

緑内障は網膜神経節細胞 (RGCs) の細胞死により引き起こされる。RGCs は視細胞層 (PhRs) から視覚情報を受け取り、視神経乳頭と網膜神経線維層 (RNFL) を介して脳へ伝達する。緑内障は、視野障害や視力低下などの視機能低下が生じる。これらは進行性且つ不可逆的であるため、緑内障は早期発見が必須となる。これまで緑内障における網膜の構造と視機能との関係を調査した多くの報告において、網膜内層に位置する RNFL 厚と神経節細胞層+内網状層 (GCL+IPL) 厚が減少することが明らかになっている。しかしながら、緑内障において網膜外層に位置する PhR 厚がどのように関与しているかは一定の見解を得ていない。そのため、今回我々は正常眼と緑内障眼を対象に、RNFL 厚と GCL+IPL 厚に視細胞層外節 (OSL) 厚を加えることにより構造と機能の関係が改善するか検討した。さらに、眼軸長延長を起因とした近視を有する強度近視正常眼と強度近視緑内障眼においても同様の検討をした。

## 【対象と方法】

対象は、正常者 53 例 100 眼 (強度近視眼 14 例 26 眼、近視眼 39 例 74 眼)、開放隅角緑内障患者 338 例 515 眼 (強度近視眼 107 例 159 眼、近視眼 231 例 356 眼) の計 391 例 615 眼。

### 視野 (VF) 検査

VF 検査には、Humphrey Visual Analyzer (HFA, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) SITA-standard プログラムを使用した。さらに、網膜光干渉断層計 (OCT) の撮像範囲に相当する中心 10-2 テストパターンを検査した。得られた VF 閾値から平均 VF 感度 (mTH) を算出した。

### OCT 検査

Spectral Domain-OCT 検査には、RS3000 (Nidek Co Ltd., Aichi, Japan) を使用した。i) RNFL、ii) GCL+IPL、iii) 内顆粒層 (INL) + 外網状層 (OPL)、iv) 外顆粒層 (ONL) + 視細胞層内節 (OSL)、v) OSL + 網膜色素上皮細胞 (RPE) にわけ、各網膜厚の平均値を算出した。

### 【統計解析】

全対象眼における mTH と RNFL 厚の構造と機能の関係は、年齢と眼軸長による補正を加え、線形混合モデルにて解析を行った (model<sub>all</sub>\_RNFL)。同様に mTH と GCL+IPL 厚との関係 (model<sub>all</sub>\_GCL IPL)、RNFL 厚 + GCL+IPL 厚との関係 (model<sub>all</sub>\_RNFL\_GCL IPL) を線形混合モデルにて解析した。さらに、RNFL 厚と GCL+IPL 厚に i) INL+OPL 厚を足したモデル(model<sub>all</sub>\_RNFL\_GCL IPL\_INLOPL)、ii) ONL+ISL 厚を足したモデル (model<sub>all</sub>\_RNFL\_ONLISL)、iii) OSL+RPE 厚を足したモデル (model<sub>all</sub>\_RNFL\_OSLRPE) においても、mTH との構造と機能の関係を解析した。各モデルの適合度には、修正赤池情報量規準 (AICc) の算出を行い、さらに marginal R-squared value (mR<sup>2</sup>) の算出をした。

同様の解析は全対象眼だけではなく、屈折異常の程度に応じ、緑内障と正常眼をそれぞれ、非強度近視群と強度近視群にわけ、さらに検討をした。屈折異常が、-5.75 diopter 以上 +3.0 diopter 未満を非強度近視群、-6.0 diopter 以下を強度近視群とした。つまり、全対象眼のほかに、非強度近視緑内障 (G)、強度近視緑内障 (Gm)、非強度近視正常眼 (N)、強度近視正常眼 (Nm) の計 4 グループにおいても構造と機能の関係を検討した。

### 【結果】

全対象者眼では、各モデルともに mTH と有意な相関関係を示した ( $p < 0.001$ , 線形混合モデル)。各モデルの AICc は、model<sub>all</sub>\_RNFL と model<sub>all</sub>\_GCL IPL が 3962.7 と 4018.5 だった。一方、model<sub>all</sub>\_RNFL\_GCL IPL は 3851.0、model<sub>all</sub>\_RNFL\_GCL IPL\_INLOPL は 3901.5、model<sub>all</sub>\_RNFL\_ONLISL は 3947.7、model<sub>all</sub>\_RNFL\_OSLRPE は 3832.9 だった。mR<sup>2</sup> は、model<sub>all</sub>\_RNFL\_GCL IPL が 53.0%、model<sub>all</sub>\_RNFL\_OSLRPE が 54.0% だった。(表 1)

G グループでは、各モデルともに mTH と有意な相関関係を示した ( $p < 0.001$ , 線形混合モデル)。各モデルの AICc は、model<sub>G</sub>\_RNFL と model<sub>G</sub>\_GCL IPL が 2310.8 と 2305.2 だった。一方、model<sub>G</sub>\_RNFL\_GCL IPL は 2209.4、model<sub>G</sub>\_RNFL\_GCL IPL\_INLOPL は 2228.7、model<sub>G</sub>\_RNFL\_ONLISL は 2274.2、model<sub>G</sub>\_RNFL\_OSLRPE は 2199.5 だった。mR<sup>2</sup> は、model<sub>G</sub>\_RNFL\_GCL IPL が 49%、model<sub>G</sub>\_RNFL\_OSLRPE が 51% だった。(表 2)

Gm グループでは、各モデルともに mTH と有意な相関関係を示した ( $p < 0.001$ , 線形混合モデル)。各モデルの AICc は、model<sub>Gm</sub>\_RNFL と model<sub>Gm</sub>\_GCL IPL が 1063.9 と 1102.9 だった。一方、model<sub>Gm</sub>\_RNFL\_GCL IPL は 1053.5、model<sub>Gm</sub>\_RNFL\_GCL IPL\_INLOPL は 1075.0、model<sub>Gm</sub>\_RNFL\_ONLISL は 1076.8、model<sub>Gm</sub>\_RNFL\_OSLRPE は 1046.9 だった。mR<sup>2</sup> は、model<sub>Gm</sub>\_RNFL\_GCL IPL が 37.0%、model<sub>Gm</sub>\_RNFL\_OSLRPE が 40.0% だった。(表 2)

N グループでは、各モデルともに mTH と有意な相関関係を示さなかった。各モデル

の AICc は、model<sub>N</sub>\_RNFL と model<sub>N</sub>\_GCL IPL が 170.7 と 174.2 だった。一方、model<sub>N</sub>\_RNFL\_GCL IPL は 172.0、model<sub>N</sub>\_RNFL\_GCL IPL\_INLOPL は 172.4、model<sub>N</sub>\_RNFL\_ONLISL は 173.9、model<sub>N</sub>\_RNFL\_OSLRPE は 171.5 だった。mR<sup>2</sup> は、model<sub>N</sub>\_RNFL\_GCL IPL が 6.9%、model<sub>N</sub>\_RNFL\_OSLRPE が 7.7% だった。(表 2)

N<sub>m</sub> グループでは、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL\_OSLRPE のみ mTH と有意な相関関係を示した (p = 0.001, 線形混合モデル)。各モデルの AICc は、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL と model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_GCL IPL が 70.8 と 71.5 だった。一方、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL\_GCL IPL は 70.4、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL\_GCL IPL\_INLOPL は 70.4、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL\_ONLISL は 71.5、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL\_OSLRPE は 66.8 だった。mR<sup>2</sup> は、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL\_GCL IPL が 22.0%、model<sub>N<sub>m</sub></sub>\_RNFL\_OSLRPE が 33.0% だった。(図 2)

G と G<sub>m</sub> グループにおいて、OSL+RPE 厚は RNFL 厚と有意な相関関係を示した (G: p = 0.0016, G<sub>m</sub>: p = 0.032, 線形混合モデル)。一方、OSL+RPE 厚は、GCL+IPL 厚と有意な相関関係を示さなかった。(表 3)

#### 【結論】

以上の結果より、緑内障における構造と機能の関係は、RNFL 厚と GCL+IPL 厚に OSL+RPE 厚を加えることにより、改善することが考えられた。このため、従来の方法に OSL+RPE 厚の減少を考慮することにより、より正確に緑内障の発生や進行判定へ応用できると考えられた。



Variables	mR <sup>2</sup>	p value	AICc
model <sub>all</sub> _RNFL	0.43	< 0.001	3962.7
model <sub>all</sub> _GCL IPL	0.35	< 0.001	4018.5
model <sub>all</sub> _RNFL_GCL IPL	0.53	< 0.001	3851.0
model <sub>all</sub> _RNFL_GCL IPL_INLOPL	0.48	< 0.001	3901.5
model <sub>all</sub> _RNFL_GCL IPL_ONLISL	0.43	< 0.001	3947.7
model <sub>all</sub> _RNFL_GCL IPL_OSLRPE	0.54	< 0.001	3832.9

表 1 : 平均視野感度と網膜厚における構造と機能の関係

RNFL 厚と GCL+IPL 厚に OSL+RPE 厚を加えたモデルが最も AICc が小さくなった。

G				Gm			
model	mR <sup>2</sup>	P value	AICc	model	mR <sup>2</sup>	P value	AICc
model <sub>G</sub> _RNFL	0.31	< 0.001	2310.8	model <sub>Gm</sub> _RNFL	0.34	< 0.001	1063.9
model <sub>G</sub> _GCL IPL	0.30	< 0.001	2305.2	model <sub>Gm</sub> _GCL IPL	0.13	< 0.001	1102.9
model <sub>G</sub> _RNFL_GCL IPL	0.49	< 0.001	2209.4	model <sub>Gm</sub> _RNFL_GCL IPL	0.37	< 0.001	1053.5
model <sub>G</sub> _RNFL_GCL IPL_INLOPL	0.45	< 0.001	2228.7	model <sub>Gm</sub> _RNFL_GCL IPL_INLOPL	0.28	< 0.001	1075.0
model <sub>G</sub> _RNFL_GCL IPL_ONLISL	0.37	< 0.001	2274.2	model <sub>Gm</sub> _RNFL_GCL IPL_ONLISL	0.26	< 0.001	1076.8
model <sub>G</sub> _RNFL_GCL IPL_OSLRPE	0.51	< 0.001	2199.5	model <sub>Gm</sub> _RNFL_GCL IPL_OSLRPE	0.40	< 0.001	1046.9

表 2：緑内障における平均視野感度と網膜厚における構造と機能の関係

RNFL 厚と GCL+IPL 厚に OSL+RPE 厚を加えたモデルが、最も AICc が小さくなった。

model	N			model	Nm		
	mR <sup>2</sup>	p value	AICc		mR <sup>2</sup>	p value	AICc
model <sub>N</sub> _RNFL	0.074	0.054	170.7	model <sub>Nm</sub> _RNFL	0.17	0.35	70.8
model <sub>N</sub> _GCL IPL	0.030	0.43	174.2	model <sub>Nm</sub> _GCL IPL	0.16	0.76	71.5
model <sub>N</sub> _RNFL_GCL IPL	0.069	0.11	172.0	model <sub>Nm</sub> _RNFL_GCL IPL	0.22	0.086	70.4
model <sub>N</sub> _RNFL_GCL IPL_INLOPL	0.061	0.14	172.4	model <sub>Nm</sub> _RNFL_GCL IPL_INLOPL	0.19	0.22	70.4
model <sub>N</sub> _RNFL_GCL IPL_ONLISL	0.037	0.34	173.9	model <sub>Nm</sub> _RNFL_GCL IPL_ONLISL	0.16	0.43	71.5
model <sub>N</sub> _RNFL_GCL IPL_OSLRPE	0.077	0.077	171.5	model <sub>Nm</sub> _RNFL_GCL IPL_ONLISL	0.33	0.001	66.8

表 3：正常眼における平均視野感度と網膜厚における構造と機能の関係

RNFL 厚と GCL+IPL 厚に OSL+RPE 厚を加えたモデルが、最も AICc が小さくなった。

	RNFL		GCL+IPL	
	mR <sup>2</sup>	p value	mR <sup>2</sup>	p value
Group G	0.20	0.0016	0.18	0.15
Group Gm	0.071	0.032	0.048	0.53

表 4 : 緑内障における OSL+RPE と RNFL、GCL+IPL との関係

OSL+RPE 厚は RNFL 厚と有意な相関関係を示した。