

【24】

氏 名	原 雄 時
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第762号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端外科学)
学位論文題目	Comparisons of photopic negative responses elicited by different conditions from glaucomatous eyes (緑内障眼において異なった条件で記録したphotopic negative responseの比較)
論文審査委員	(主査) 教授 妹 尾 正 (副査) 教授 神 作 憲 司 教授 宮 本 智 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Photopic negative response (PhNR) は錐体網膜電図 (electroretinogram : ERG) の成分で網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell : RGC) に由来する。RGCが広範囲に傷害される緑内障、視神経萎縮あるいは網膜循環障害では、PhNR振幅が低下する。国際臨床視覚電気生理学会の推奨するスタンダードによれば、錐体ERGの記録には白色刺激・白色背景 (white on white : W/W) 用いて記録することが記載されている。PhNRを初めて報告したViswanathanら (Viswanathan et al, IOVS 1999) によるとlight emitting diode (LED) を光源とした半値幅の狭い赤色刺激光および青色背景光 (red on blue : R/B) が、振幅の大きなPhNRの記録に適しているとしている。緑内障におけるPhNRの臨床的な有用性をR/BとW/Wの条件間で比較したので報告する。

【目 的】

本研究は緑内障眼からW/WおよびR/Bの条件で錐体ERGを記録し、記録したERG波形を比較する。開放隅角緑内障 (open angle glaucoma : OAG) を対象として、W/WおよびR/Bの条件で錐体ERGを記録する。得られたPhNR振幅と静的量的視野検査 (SAP) で得られた網膜感度あるいはOCTで得られるRGCの形態的情報との相関を検討し、W/WとR/Bを比較する。これにより、PhNRの至適記録条件を明確としたい。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、各被験者からインフォーム

ド・コンセントを取得した。82名82眼のOAG眼および40名40眼の正常眼を対象とした。OAG眼のうち、早期、中期および晩期緑内障はそれぞれ34、22および26眼であった。刺激および背景光の光源はLEDとし、R/BおよびW/Wの2条件下で錐体ERGを記録した。赤色刺激および青色背景光の波長は、それぞれ627（半値幅20 nm）と470 nm（半値幅25 nm）とした。背景光の強度は10 cd/m²に、刺激光のそれは0.5, 1.0, 2.0および3.0 cd-s/m²とし、R/BとW/Wの間でそれらの強度をphotopically matchした。刺激時間は2 msecとした。i波前後の陰性波をそれぞれPhNR1およびPhNR2とし、それらの振幅とmean deviation（MD）値および視神経乳頭委周囲の網膜神経線維層（circumpapillary retinal nerve fiber layer：cpRNFL）厚との相関を検討した。ピアソンの相関係数を算出し、記録条件間で共分散分析を用い、回帰直線の勾配（slope）の差を比較した。また、receiver operating characteristic curveからarea under the curve（AUC）を求め、刺激および測定条件間で比較した。

【結 果】

PhNR振幅は正常眼では刺激強度に伴って増大したが、緑内障眼では有意な増大はみられなかった。従って、正常と緑内障眼のPhNR振幅差は3.0 cd/m²の刺激強度で最も顕著となった。PhNR1振幅とMD値およびcpRNFLとの相関係数は、W/W（cpRNFL：R=0.51~0.55, MD：R=0.47~0.70）でR/B（cpRNFL：R=0.47~0.53, MD：R=0.41~0.51）よりも大きな値であり、regression lineのslopeはW/Wで急峻であった。一方、R/Bで測定したPhNR2振幅とMD値およびcpRNFLとの相関係数（cpRNFL：R=0.52~0.59, MD：R=0.46~0.61）は、W/Wで測定したそれらよりも（cpRNFL：R=0.46~0.51, MD：R=0.42~0.50）大きな値を示し、slopeはR/Bで急峻であった。slopeは刺激強度の増強とともに増大し、R/Bで測定したPhNR2振幅とMD値間のslopeは、0.5と3.0 cd-s/m²の間で有意差を認めた（ $P<0.05$ ）。

早期および中期緑内障では、W/WとR/B間でAUCに有意差はなかった。しかし、晩期緑内障では、3.0 cd-s/m²で記録したR/B PhNR2のAUCが0.943と最も高い値となり、同じ刺激強度で記録したW/W PhNR1（0.874）、R/B PhNR1（0.867）あるいはW/W PhNR2（0.863）との間に有意差を認めた（ $P<0.05$ ）。また、R/B PhNRのAUCは刺激光の増強に伴って増大し、0.5と3.0 cd-s/m²との間で有意差がみられた（ $P<0.005$ ）。

【考 察】

PhNR1振幅とcpRNFLおよびMD値の相関係数はW/W>R/B、一方でPhNR2振幅はR/B>W/Wであった。これよりPhNR1の記録にはW/Wが、PhNR2の記録にはR/BがOAGのRGC機能を評価する際に適していた。また、最大刺激強度で記録したPhNR振幅がRGCの形態および機能変化を捉えやすい。

【結 論】

強い刺激光で得られたPhNRは、弱い刺激光で記録したそれよりもRGCの機能的および構造的変化の検出において鋭敏であると考えられた。また、強い刺激光を用いて記録したR/B PhNR2は晩期緑内障の診断能力に最も優れていた。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

Photopic negative response (PhNR) は錐体網膜電図 (electroretinogram : ERG) の成分で網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell : RGC) に由来する。RGCが広範囲に傷害される緑内障、視神経萎縮あるいは網膜内層の疾患では、PhNR振幅が低下する。国際臨床視覚電気生理学会によれば、錐体ERGの記録には白色刺激・白色背景 (white on white : W/W) を用いて記録することが記載されている。PhNRを初めて報告したViswanathanらによると赤色刺激光および青色背景光 (red on blue : R/B) が、振幅の大きなPhNRの記録に適しているとしている。申請者はPhNRの記録条件あるいは評価方法の違いによる臨床的差異を緑内障眼で明らかにしようと試みた。

申請論文では開放隅角緑内障 (open angle glaucoma : OAG) 82眼ならびに正常眼40眼からW/WおよびR/Bの条件で錐体ERGを記録した。W/WとR/Bの条件間で刺激光および背景光の強度をphotopically matchし、PhNRの臨床的有用性をW/WとR/B間で比較した。本研究ではi-wave前後のPhNRをそれぞれPhNR1とPhNR2と定義し、それぞれの振幅を計測した。PhNR振幅と静的量的視野検査で得られたmean deviation (MD) あるいは光干渉断層計で得られるcircumpapillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) との相関を検討し、刺激および測定条件間で比較した。Receiver operating characteristic curveからarea under the curve (AUC) を求め、刺激および測定条件間で比較した。

以下の結果が得られた。1) PhNR1振幅とcpRNFLおよびMD値の相関係数は $W/W > R/B$ であった。2) PhNR2振幅の相関係数は $R/B > W/W$ であった。3) Regression lineのslopeは刺激強度の増強とともに急峻となった。4) 晩期緑内障では、R/Bで $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ を用いて記録したPhNR2のAUCが0.943と最も高かった。

これらの結果から、PhNR1の記録にはW/Wが、PhNR2の記録にはR/BがOAGのRGC視機能の評価する際に適していると考えられた。強い刺激光で得られたPhNRはRGCの機能的および構造的変化の検出において鋭敏であると考えられた。強い刺激光でR/Bを用いて記録したPhNR2は晩期緑内障の診断能力に最も優れていると結論づけた。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、豊富な数の緑内障症例を対象としてPhNRを記録している。PhNRの記録条件および評価方法をいくつか試みており、刺激条件をphotopically matchして厳密に統一している。更に、MD値およびcpRNFLとPhNRの関係から、PhNRの至適な記録あるいは測定条件を求めようとしている。ROC曲線を用いて結果を解析しており、本研究方法は妥当なものと考えられる。

【研究結果の新奇性・独創性】

PhNRは他覚的なRGCの機能検査であり中間透光体の影響を受けにくい。この特徴は他の検査には無く大きなメリットであるが、PhNRは臨床で汎用されるには至っていない。その要因として、PhNRの記録および測定条件が定まっていないことが挙げられる。本研究で得られたPhNRの至適記録および測定条件についての結果によって、PhNRの臨床応用が加速する可能性がある。この点にお

いて、本研究は新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を対象とし、確立された検査方法と統計解析を用いて研究を行っている。緑内障診療における機能と形態検査のMD値およびcpRNFLとPhNRとの相関を検討し、PhNRの臨床的有用性を記録および測定条件間で比較している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく妥当なものであると考えられた。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、PhNRの至適記録および測定条件を導き出す試みである。この結果、他覚的な機能検査であるERGを用いて、緑内障の視機能を評価する可能性が広がった。他覚的な視機能検査方法であるPhNRの緑内障診療への臨床応用は、非常に有意義なことと思われる。本研究の結果は、それに大いに貢献する可能性があり、大変意義深いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は網膜電図の理論を学び実践したうえで、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相当しいと判定した。

(主論文公表誌)

Japanese Journal of Ophthalmology

(64 : 114-126, 2020)