

【10】

氏 名	石 塚 匡 彦
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第806号
学位授与の日付	令和4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	Significant correlations between focal photopic negative response and focal visual sensitivity and ganglion cell complex thickness in glaucomatous eyes (緑内障における局所photopic negative responseと局所網膜感度および網膜神経節細胞複合体厚との有意な相関関係)
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】

網膜電図 (electroretinogram : ERG) は、光刺激によって引き起こされるさまざまな網膜細胞の電氣的反応の総和である。Photopic negative response (PhNR) は、ERGの構成要素の1つで、網膜神経節細胞 (retinal ganglion cells : RGC) とその軸索の電氣的活動に由来する。また黄斑局所ERG (focal macular ERG : fmERG) は、黄斑部の神経細胞の電氣的活動に由来するものである。fmERGのPhNRは局所PhNRと呼ばれ、刺激を受けた網膜の領域のRGCに由来することが示されている。

緑内障はRGCとその軸索の変性を特徴とする眼疾患であり、緑内障患者の黄斑部の機能を評価するために、局所PhNRを用いることができる。

以前の研究で我々は、緑内障患者において、局所PhNRの振幅と、網膜感度および網膜視神経節細胞複合体 (GCC) 厚との相関関係を明らかにした。これらの研究は異なる患者を対象とし、それぞれ異なるERG記録条件を用いて行われたため、相関係数を直接比較することはできなかった。

【目 的】

緑内障眼において網膜機能と機能および網膜構造と機能との関係を明らかにするために、局所PhNR、網膜感度および網膜視神経節細胞複合体 (Ganglion cell complex : GCC) 厚との相関関係を検討する。

【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て行われた。臨床的に開放隅角緑内障（OAG）と診断された患者52名52眼を対象とした。年齢をマッチさせた36名の健常者を対照とした。黄斑を中心とした直径15°円形、上半円形および下半円形の刺激スポットを用いてfmERGを記録し、基線と70msecでの電位差を局所PhNR振幅とした。刺激光と背景光の強度は、それぞれ30および1.5cd/m²とした。刺激時間は16.6 msecとした。網膜感度は、fmERGを記録した領域に一致させて微小視野計で測定した。GCC厚については、スペクトルドメイン光干渉断層計を用いて対応する領域での平均厚を測定した。網膜感度（dB）は線形スケール（1/Lambert）に変換し、局所PhNR振幅およびGCC厚との相関を検討した。群間の比較には、スピアマンの順位相関係数を用いた。健常者における個人間のばらつきを評価するために、局所PhNRの振幅、網膜感度およびGCC厚について、変動係数（CV = 標準偏差 / 平均値）を計算した。

【結 果】

局所PhNR振幅は、円形および上・下半円形領域の網膜感度（1/Lambert）の低下に伴って有意に低下した（ $R=0.532, 0.530, 0.526; P<0.0001$ ）。GCC厚は、同じ領域の網膜感度（1/Lambert）とより強い相関を示した（ $R=0.700, 0.759, 0.650; P<0.0001$ ）。PhNR振幅は、GCC厚の菲薄に伴って有意に減少した（ $R=0.494, 0.518, 0.511; P<0.0001$ ）。

健常対照者から得られた局所PhNR振幅のCVは、すべての網膜領域においてGCC厚および網膜感度のCVに比べて高かった。CVは、局所PhNR振幅では0.37から0.59、線形網膜感度では0.34から0.36の範囲であったが、GCC厚では0.1以下であった。

【考 察】

局所PhNR振幅やGCC厚は、いずれも直線的な値であるが、臨床的な測定では網膜感度は対数（dB）で表されるのが一般的である。本研究では、線形スケールに変換することで、局所PhNR振幅、GCC厚および網膜感度との相関を比較することができた。

GCC厚と網膜感度の相関係数は、局所PhNR振幅と網膜感度の相関係数よりも高かった。健常者における局所PhNRのCVの平均値は、GCCのCVよりもはるかに高かった。これらは、GCC厚が局所PhNR振幅よりも個人差が少ないことを示している。相関係数の違いは、CVの違いによるものと思われる。

CVの違いから考えると、GCC厚と局所PhNR振幅の相関係数は、網膜感度と局所PhNR振幅の相関係数よりも良いはずである。しかし、前者の相関係数は後者の係数と同程度であった。局所PhNR振幅と構造的・機能的パラメータとの相関の強さを決定するには、個人差以外の要因が関与していると思われる。例えば、PhNRの発生にはミュラー細胞も関与しているとされている。緑内障ではミュラー細胞も傷害を受けるため、局所PhNRはRGCのみならずミュラー細胞の傷害も反映していた可能性がある。これにより、局所PhNRと他の機能的あるいは構造的指標との相関関係で乖離が生じ、相関係数の低下に繋がったかもしれない。

【結 論】

OAGにおいて網膜機能と機能および構造と機能は相関しており、GCC厚が局所PhNR振幅よりも鋭敏に網膜感度を反映していた。これらの機能および構造的指標は、OAGにおける黄斑部の変化を捉えるためのバイオマーカーとなり得ることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

網膜電図 (ERG) は、光刺激によって引き起こされるさまざまな網膜細胞の電気的反応の総和である。Photopic negative response (PhNR) は、ERGの構成要素の1つで、網膜神経節細胞 (RGC) とその軸索の電気的活動に由来する。緑内障はRGCとその軸索の変性を特徴とする眼疾患であり、緑内障患者の黄斑部の機能を評価するために、局所PhNRを用いることができる。

申請論文では、緑内障眼において網膜機能と機能および網膜構造と機能との関係を明らかにするために、局所PhNR、網膜感度および網膜視神経節細胞複合体 (GCC) 厚との相関関係を比較した。

対象は開放隅角緑内障 (OAG) と診断された患者52名52眼であった。年齢をマッチさせた36名の健常者を対照とした。黄斑を中心とした直径15°円形、上半円形および下半円形の領域からfmERG、網膜感度およびGCC厚を測定した。網膜感度 (dB) は線形スケール (1/Lambert) に変換し、局所PhNR振幅およびGCC厚との相関を検討した。群間の比較には、スピアマンの順位相関係数を用いた。健常者における個人間のばらつきを評価するために、変動係数 (CV: 標準偏差/平均値) を計算した。

以下の結果が得られた。①局所PhNR振幅は、円形および上・下半円形領域の網膜感度 (1/Lambert) の低下に伴って有意に低下した ($R=0.532, 0.530, 0.526; P<0.0001$)。②GCC厚は、同じ領域の網膜感度 (1/Lambert) とより強い相関を示した ($R=0.700, 0.759, 0.650; P<0.0001$)。③PhNR振幅は、GCC厚の菲薄に伴って有意に減少した ($R=0.494, 0.518, 0.511; P<0.0001$)。④健常対照者から得られた局所PhNR振幅のCVは、すべての網膜領域においてGCC厚および網膜感度のCVに比べて高かった。CVは、局所PhNR振幅では0.37から0.59、線形網膜感度では0.34から0.36の範囲であったが、GCC厚では0.1以下であったことが明らかになった。

以上の結果から、OAGにおいて網膜機能と機能および構造と機能は相関しており、GCC厚が局所PhNR振幅よりも鋭敏に網膜感度を反映していた。これらの機能および構造的指標は、OAGにおける黄斑部の変化を捉えるためのバイオマーカーとなり得ると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では十分な症例数から適切な刺激強度および刺激時間を用いて局所PhNRが記録され、網膜感度やGCC厚と比較しながら緑内障の構造的あるいは機能的指標についての比較が行われた。統計解析も対数値から線形値へと変換してから適切な統計処理をしており、本研究方法は妥当なものと考えられた。

【研究結果の新奇性・独創性】

網膜感度は自覚的な機能検査であり、被験者の主観に結果が左右される。一方、ERGは他覚的な機能検査である。そのため、局所PhNR振幅は被験者の主観に影響を受けないというメリットがある。しかし、局所PhNRが未だに臨床応用に至っていない原因の一つとして、緑内障で局所PhNR振幅、網膜感度およびGCC厚がそれぞれ互いにどのように関連があるか明らかではなかったことが挙げられる。本研究では網膜感度とGCC厚において強い相関があり、また局所PhNR振幅と網膜感度、局所PhNR振幅とGCC厚にも相関があることがわかった。局所PhNRの臨床応用に進展する可能性があり、この点において新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対照群の設定の下、確立された検査方法と統計解析を用いて、適切な刺激条件を用いて局所PhNRが記録され、網膜感度やGCC厚と比較しながら緑内障での局所PhNR振幅の有用性を明らかとしている。そこから導き出された結論は論理的に矛盾せず妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、局所ERGを用いてOAGを他覚的に評価することが可能であることを示している。また、局所PhNRと網膜感度あるいは光干渉断層計所見との相関を調べることで、緑内障検査としての局所PhNRの位置づけがより明確となった。今後の局所PhNRの臨床応用に大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者はERG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)の学位授与に相当する。

(主論文公表誌)

Japanese Journal of Ophthalmology

(66 : 41-51, 2022)