

# 学位論文要旨

氏 名 後藤 克聡

## 1. 論文題目

前部視路疾患および後部視路疾患におけるフーリエドメイン光干渉断層計を用いた網膜神経節細胞の逆行性変性の評価

## 2. 論文要旨

### 緒言

網膜神経線維は網膜神経節細胞(retinal ganglion cell:RGC)の軸索から成り、視神経乳頭に集合する。その後、視神経、視交叉、視索、外側膝状体に至り、シナプスでニューロンを変えて視放線を形成し、後頭葉視中枢に至る。外側膝状体まではRGCの軸索であるため、視神経疾患、視交叉疾患、視索症候群による視路障害を受けると逆行性に軸索変性が生じ、視神経萎縮、RGC萎縮を呈する。外側膝状体以降の後部視路障害では、通常シナプスを越えて逆行性にRGC萎縮はきたさないとされてきた。しかし、動物実験やヒトの先天性や長期化した後頭葉病変などの特殊な条件下においてはRGC萎縮が観察されており、経シナプス逆行性変性(trans-synaptic retrograde degeneration:TRD)の可能性が示唆されている。

光干渉断層計(optical coherence tomography:OCT)は、近赤外光を用いて非侵襲的に短時間で網膜断層像を得ることができ、網膜厚の定量化や年齢別正常眼データベースと比較した確率マップによる解析が可能である。フーリエドメインOCT(fourier domain-OCT:FD-OCT)の出現により、さらに網膜層構造の詳細な検出が可能となり、従来の乳頭周囲網膜神経線維層(circumpapillary retinal nerve fiber layer:cpRNFL)厚に加えて、黄斑部の内境界膜から内網状層外縁までの神経節細胞複合体(ganglion cell complex:GCC)厚の解析も可能となった。黄斑部にはRGCの50%以上が存在するため、黄斑部のGCC厚測定は視路疾患によるRGC萎縮を早期に検出できると考えられる。さらに、GCC厚は視神経疾患で優先的に障害されやすい乳頭黄斑線維束の検出にも優れ、確率マップにおいて視野障害との対応を観察することも容易である。

しかし、これまで視路疾患においてOCTを用いたcpRNFL厚による報告は多数みられるが、GCC厚による検討は少ない。視神経疾患では、急性期に視神経乳頭の腫脹を伴うことが多く、乳頭腫脹が存在するとcpRNFL厚が増加し、乳頭腫脹が軽減するまで軸索障害がマスクされてしまい、急性期のRGC萎縮の評価が困難となる。黄斑部のGCC厚測定は乳頭腫脹の影響を受けにくいと考えられるため、急性

期におけるRGC萎縮の早期検出や早期診断に有用なパラメータとなることが予測される。さらに、視交叉疾患、視索症候群、外側膝状体以降の後部視路疾患では中心窩垂直経線を境に耳側半網膜と鼻側半網膜のそれぞれが選択的に障害されるため、GCC厚測定は耳側線維と鼻側線維の交わり合いが複雑なcpRNFL厚よりもRGC萎縮の検出に優れていると考えられる。

外側膝状体以降の後天性の後部視路疾患では、外側膝状体梗塞の合併による直接的な逆行性変性の可能性も否定できない。また、後頭葉梗塞を認め、それに対応する同名半盲を伴うにも関わらず、RGC萎縮がみられない場合もあり、その原因は未だ明らかとなっておらず、FD-OCTによる検討も少ない。さらに、これまで脳梗塞による同名半盲患者において脳梗塞の障害部位とFD-OCTによる網膜厚との関連を検討した報告は、我々が調べた限りない。

そこで、高解像度のFD-OCTを用いて前部視路疾患によるRGCの逆行性変性および後天性の後部視路疾患によるTRDの評価を行うとともに、RGC萎縮が生じるまでの期間とそれを鋭敏に検出できるパラメータ、視野障害との関連、MRI解析ソフトを用いて後部視路障害による脳障害部位とFD-OCTによる網膜厚との関連を検討することを目的とする。

## 対象および方法

対象は、川崎医科大学附属病院眼科外来を受診し、前部視路疾患または後部視路疾患と診断され、本研究に対してインフォームド・コンセントが得られた患者である。対象の屈折異常は+3.00D～-6.00D未満で、既往歴に網膜疾患や緑内障、視路疾患などの視野障害をきたす疾患があるもの、前部および後部視路疾患以外に明らかな眼底疾患を伴うもの、眼内手術の既往のあるもの、FD-OCTの測定結果に影響を及ぼすような中間透光体混濁がある症例は除外した。全ての患者は、自覚的および他覚的屈折検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡による前眼部検査、Goldmann視野計またはHumphrey視野計による中心30-2視野Fastpack、眼底検査、眼底写真、FD-OCTを施行した。また、前部視路疾患の患者には、ハンディーフリッカHFによる限界フリッカ値および蛍光眼底造影も施行した。

対照群は、20～70歳の各年齢層で、矯正視力は1.0以上を有し、屈折異常は+3.00D～-6.00D未満、軽度白内障を除いて前眼部、眼圧、視野、眼底に異常所見を認めない正常眼とした。

使用器機は、spectral-domain(SD)OCT(RTVue-100°,Optovue)とswept-source(SS)OCT(DRI OCT-1 Atlantis®)の2種類のFD-OCTを用いてcpRNFL厚、黄斑部の網膜神経線維層(macular RNFL:mRNFL)、神経節細胞層+内網状層(ganglion cell layer+inner plexiform layer:GCL+IPL)、GCC厚を測定し、正常群との比較および経時的変化、視野障害との関連を検討した。Humphrey視野計のパラメータは、mean deviation(MD)値、pattern standard deviation(PSD)値、半盲側のtotal deviation(hemianopic TD:H-TD)を用いた。

### 【研究1 前部視路疾患：視神経疾患】

対象は、頭部眼窩磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging:MRI)で片眼性または両眼性の視神経乳頭炎(ON),外傷性視神経症(TON),非動脈炎性前部虚血性視神経症(NAION)とした。

方法は、SD-OCTを用いてGCC厚およびcpRNFL厚を測定し、経時的変化および正常群との比較検討を行った。

### 【研究2 前部視路疾患：視交叉疾患】

対象は、MRIで脳腫瘍による視交叉部の圧迫がみられ、Goldmann視野計またはHumphrey視野計による中心30-2視野Fastpackで両耳側半盲を呈し、視交叉症候群と診断され、腫瘍摘出術を施行後4か月以上経過した症例とした。視野検査にて、耳側視野障害が垂直経線を越えて鼻側視野にも障害をきたしている場合は除外した。

方法は、SS-OCTを用いてmRNFL, GCL+IPL, GCC厚を測定し、各層の厚みを正常群と比較検討した。また、耳側(temporal:T)/鼻側(nasal:N)の比(ratio)【T/N ratio】を求めて、受信者動作特性曲線(receiver operating characteristics:ROC)のROC曲線下面積(area under the ROC curve:AUC)を算出し、耳側半盲検出に有用なパラメータを検討した。

### 【研究3 前部視路疾患：視索症候群】

対象は、Goldmann視野計またはHumphrey視野計による中心30-2視野Fastpackで同名半盲を呈し、頭部外傷に起因した視索症候群と診断された症例とした。

方法は、SS-OCTを用いてmRNFL, GCL+IPL, GCC厚を測定し、各層の厚みを正常群と比較検討した。視索病変と同側の眼は同側眼,反対側の眼は対側眼とした。また、T/N ratioおよびAUCを算出し、同側眼における鼻側半盲,対側眼における耳側半盲の検出に有用なパラメータを検討した。

### 【研究4 外側膝状体以降の後部視路疾患】

対象は、MRIで外側膝状体以降の脳血管障害がみられ、Goldmann視野計またはHumphrey視野計による中心30-2視野Fastpackで同名半盲を呈した症例とした。

方法は、SD-OCTを用いてcpRNFL厚の経時的変化および視野障害との関連を検討した。後頭葉病変と同側の眼は同側眼,反対側の眼は対側眼とした。

### 【研究5 後部視路障害の同名半盲感患者における脳障害部位と網膜厚との関連】

対象は、MRIで外側膝状体以降の脳血管障害を認め、Goldmann視野計またはHumphrey視野計による中心30-2視野Fastpackで同名半盲を呈した症例とした。また、脳血管障害のうち脳出血や脳梗塞領域が明瞭でない症例は除外した。

方法はSD-OCTを用いてGCC厚およびcpRNFL厚を測定した。GCC解析結果の確率表示から中心窩垂直経線を基準として、同名半盲に対応する領域で菲薄化( $P < 1\%$ :赤色)がみられた場合を陽性(positive)群、菲薄化がみられない場合を陰性(negative)群とし、2群に分けた。同名半盲患者各群の同側眼および対側眼の厚みを正常群と比較検討した。MRIの画像解析は、MRIcroソフトウェアを用いて行った。MRIcroは、関心領域(region of interest:ROI)パネルにより3次元のROIを標準脳に描くことができ、脳の局所異常領域を同定することが可能である。ROIの描画は、患者のMRI画像を元にソフトに内蔵されているT1テンプレート(標準脳)の水平断画像上に描画した。左側の脳障害の患者は、標準脳の右側に反転させてマッピングし、脳障害領域を右脳に統一した。positive群とnegative群のROI重ね合わせ、その差分画像からGCC厚に関連する脳の局所異常領域を検討した。

## 倫理委員会の承認

本研究1～5は、川崎医科大学倫理委員会の承認を得て施行した(倫理承認番号：1628, 1628-1)。

## 結果および考按

### 【研究1 前部視路疾患：視神経疾患】

ONやTON, NAIONにおけるGCC厚は、cpRNFL厚よりも早期に有意な菲薄化がみられた。特に、乳頭腫脹をきたすONやNAIONにおけるGCC厚測定は、cpRNFL厚よりも急性期の乳頭腫脹の影響を受けにくく、cpRNFL厚では捉えられない急性期のRGC萎縮の検出に有用であった。

### 【研究2 前部視路疾患：視交叉疾患】

鼻側視野障害のない耳側半盲を伴う視交叉疾患におけるmRNFL, GCL+IPL, GCC厚は正常群に比して鼻側領域だけでなく耳側領域も有意に菲薄化しており、鼻側および耳側神経線維の障害が示唆された。また、GCL+IPL厚のT/N ratioは視交叉部での鼻側神経線維の障害を反映し、鼻側半網膜のRGC萎縮の検出に有用であった。

### 【研究3 前部視路疾患：視索症候群】

同名半盲を伴う外傷性の視索症候群におけるmRNFL, GCL+IPL, GCC厚は正常群に比して有意に減少しており、病巣部位と同側眼では主に耳側領域、対側眼では主に鼻側領域が菲薄化していた。半側網膜における網膜内層の菲薄化は、視索障害による同名半盲と一致していた。

### 【研究4 外側膝状体以降の後部視路疾患】

外側膝状体以降の脳血管障害に起因する同名半盲患者において、病巣部位と同側眼のcpRNFL厚では、正常群に比して初診時で耳側象限、24か月後で耳側および下方象限で有意に減少した。対側眼

の cpRNFL 厚では、正常群に比して初診時で上方および耳側象限、24 か月後で上方、耳側および下方象限で有意に減少した。この進行性の減少は、RGC の TRD によって生じた可能性が示唆された。

cpRNFL 厚と視野障害との関連では、同側眼の cpRNFL 厚は 24 か月後で MD 値と相関がみられ、対側眼の cpRNFL 厚は 24 か月後で MD 値と相関がみられた。同側眼では上方、耳側および下方象限で MD 値と相関がみられた。対側眼では耳側および下方象限で MD 値および H-TD と相関がみられた。同名半盲患者の同側眼および対側眼における cpRNFL 厚の減少は、半盲性視野障害と相関がみられた。

### 【研究5 後部視路障害の同名半盲感患者における脳障害部位と網膜厚との関連】

同名半盲患者における GCC 厚および cpRNFL 厚は、正常群と比較して positive 群の同側眼と対側眼で有意に減少した。また、positive 群の GCC 厚の減少は病変と同側眼では耳側領域で、対側眼では鼻側領域で選択的にみられ、半盲側に対応する特徴的なパターンを示した。positive 群における網膜厚の減少は、RGC の TRD によって生じた可能性が示唆された。

MRIcro による positive 群と negative 群の ROI による解析では、外側膝状体に近い部位の視放線から後頭葉視中枢が異常領域として示された。その異常領域は、positive 群では全症例、negative 群では 9 例中 4 例 (44%) でみられ、positive 群で有意に多い結果であった。そのため、網膜厚減少に寄与する脳障害部位は、外側膝状体に近い視放線から後頭葉視中枢を含めた領域であることが示唆され、MRIcro は網膜厚に影響をおよぼす脳の局所的異常領域の同定に有用であった。

## 結論

今回、高解像度の FD-OCT を用いて前部視路疾患における RGC の逆行性変性および外側膝状体以降の後天性の後部視路疾患における TRD の検討を行った。乳頭腫脹を伴う ON および NAION では、急性期の乳頭腫脹により cpRNFL 厚測定では捉えることのできない RGC 萎縮を GCC 厚では発症後の早期から鋭敏に検出することが可能であった。また、今回対象とした視神経疾患による視神経障害では、RGC の逆行性変性は発症後 1 か月には GCC の有意な菲薄化として顕性化し、その減少は 3-6 か月後まで続くことが示唆された。視交叉症候群では、逆行性変性が生じるまでの期間は検討できていないが、視神経疾患よりも遅いことが容易に推察できる。視索症候群では、経時的解析はできていないものの、発症後 4 か月以内に逆行性変性が生じる可能性が示唆された。外側膝状体より後方の視路障害による TRD は、発症後に起こる急激な変化ではなく、緩やかに進行性に減少していくことが示唆され、本研究では 2 年の経過で cpRNFL 厚の減少がみられた。さらに、同名半盲患者の GCC positive 群における GCC 厚は正常群に比べて有意に減少しており、その減少に寄与する脳障害部位は、外側膝状体に近い視放線から後頭葉視中枢を含めた領域であることが示唆された。脳梗塞領域の解析に用いた MRIcro は、ROI のマッピングに優れており、網膜厚に影響をおよぼす脳の局所的異常領域の同定に有用であった。