博 士 論 文 の 要 旨 及 び 審 査 結 果 の 要 旨

氏　　名	村田　憲章
学　　位	博士（医学）
学 位 記 番 号	新大院博（医）第756号
学位授与の日付	平成29年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Clinical evaluation of microcystic macular edema in patient with glaucoma. （緑内障患者におけるmicrocystic macular edemaの臨床評価）
論文審査委員	主査　教授　小野寺　理 副査　教授　南野　徹 副査　教授　福地　健郎

博士論文の要旨

【背景と目的】

緑内障は、視神経の軸索線維に障害を与えた結果視野障害を引き起こし、最終的には失明に至る疾患である。緑内障の典型的な臨床的所見としては視神経乳頭辺縁部の狭小化や欠損、視神経乳頭陥凹の拡大、網膜神経線維層欠損がある。近年、緑内障患者の網膜内にMicrocystic Macular Edema（MME）がみられたことが報告されている。MME は網膜内顆粒層内に観察される空胞状の変性である。これまでは視神経脊髄炎や多発性硬化症におけるMMEに関する報告が多く、MMEが生ずる原因は血液網膜柵の不全や炎症が原因である可能性が示唆された。緑内障患者の報告では、MME は網膜神経線維層や神経節細胞層の菲薄化に関与しており、MME 陽性眼では緑内障性視野欠損の進行速度が速いことを示された。しかし、緑内障の限定したMMEの報告は数少なく、緑内障とMMEの関係、および緑内障眼におけるMME発生頻度は未だ不明瞭である。本研究の目的は、緑内障症例におけるMMEの発生頻度を調査するとともに、緑内障の視機能障害とMMEの関係性を調べることである。

【方法】

対象は2010年10月から2015年1月の間に新潟大学医歯学総合病院を受診し、緑内障と診断された連続患者341例636眼およびMMEを検出した7例10眼である。スペクトラルドメインOCT（SD-OCT, Topcon 3D-OCT 2000）で撮影した黄斑部3Dマップの128枚のスライスを観察し、内顆粒層に空胞状変性がみられたものをMME陽性症例とした。神経眼科的疾患、ぶどう膜炎による続発緑内障、後眼部手術既往のある症例、黄斑部形態に異常をきたす黄斑疾患を有するものは解析から除外した。緑内障患者数とMME陽性症例の割合から、MMEの発生頻度を算出した。また、陽性群と陰性群の年齢、性別、矯正視力、Humphrey 視野計の24-2（中心24度内の視野検査）のMean deviation（MD）、Pattern standard deviation（PSD）、緑内障病期、緑内障のタイプを検討した。

MMEの領域を評価するために、MME陽性症例にはSwept Source OCT（SS-OCT, Topcon Deep Range Imaging OCT-1 Atlantis）の撮影を行い、en face画像を生成した。MMEはen face画像上でdark areaとして観察される。この領域のピクセル数をAdobe Photoshop CS6 Extended にて算出した。dark areaのピクセル数

／画像全体のピクセル数*100の計算式によりMME領域の定量値（%）を算出した。MME領域の定量値と、各々の患者のHumphrey視野の24-2、10-2（中心10度内の視野検査）の測定結果との相関を検討した。

【結果】

MMEは緑内障患者の7例10眼に認められた（1.6%、10/636例；2.1%、7/341眼）。平均年齢は54.9歳±9.6歳で、男性2例（28.6%）、女性5例（71.4%）であった。緑内障の診断の内訳は原発開放隅角緑内障6眼、正常眼圧緑内障4眼であった。3例（42.9%）は両眼にMMEを認め、その他4例（57.1%）の患者は片眼にMMEを認めた。矯正視力は0.1±0.3 logMAR（小数視力0.61±0.40）であった。24-2MDの平均は-17.71±5.05、PSDは13.19±2.34 dB、10-2MDの平均は-21.55±5.5 dB、PSDは12.57±2.34 dBであり、中期緑内障2眼（20%）、末期緑内障8眼（80%）であった。陰性症例に比し、陽性眼はMD、PSD、矯正視力が有意に悪化していた（それぞれP=0.023、P=0.037、P=0.018）。緑内障手術は10例中8眼が施行されており、うち1例の眼は線維柱帯切開術のちに線維柱体切除術（TLE）を施術されていた。5眼は単回のTLE、2眼はTLEを2回施術されていた。

en face画像の解析によるMME領域は平均2.38±1.43%であった。2眼は固視不良や画像不鮮明のため、解析から除外した。MME領域の定量値はいずれの視野の測定数値とも相関をみとめなかった［24-2MD値（rs=0.262、P=0.531）、24-2PSD値（rs=0.143、P=0.736）、10-2MD値（rs=-0.571、P=0.139）、10-2PSD値（rs=-0.310、P=0.456）］。

【考察と結論】

申請者らは緑内障症例に対して日常診療で用いる検査機器（SD-OCT）で、MME検出率を調査した。本研究における緑内障眼のMME発生頻度は2.1%であった。緑内障を対象としていない既報では8.8~10.2%とされており、緑内障眼では発生頻度が低いことが考えられた。また本邦における緑内障に限定した調査では6.0%であったと報告されており、この報告と比較しても本研究では低頻度であり、患者背景が異なることが考えられた。

申請者らは緑内障病期を限定せずMMEの存在を検討した。MMEは中期～末期緑内障症例に認められ、比較的進行した症例に認められることが示唆された。また、陽性眼は有意に視機能の悪化を呈しており、末期緑内障症例に限定するとMMEの検出率が高まる可能性があると考えられた。

MME陽性症例は24-2MDが-20 dB以下の緑内障性視野欠損を認めたのは3眼（30.0%）であったが、10-2MDが-20 dB以下の視野欠損を認めたのは8眼（80.0%）であった。中心10度内の視野障害が強いのは、MME陽性患者の特徴であると考えられる。また、MMEが観察された領域は傍中心窩に限定しており、中心10度内の視野障害を修飾する因子である可能性がある。

申請者らはSS-OCTを用いてMME眼を撮影しen face画像を取得することにより、既報のSD-OCTによるen face画像よりも明瞭に、かつ面で観察することでMME領域を同定可能であることを示し、en face画像から簡便に定量値を算出する方法を考案した。10-2MDについては、有意差は認められないものの（P=0.14）、相関係数はrs=-0.571であった。中心10度内の視野障害程度が強い程MME障害部位占拠率が高まる傾向がみられた。この定量的検討の結果からも、MMEはより中心の視野障害に寄与していると考えられた。

今後の研究としては、さらに詳細なMMEの臨床的特徴を見出すために、緑内障症例の母数を増やして多数のMME陽性症例を検出する必要がある。そして、緑内障性視野障害や眼科的データとの関係性を統計学的に検討することが必要であると考えられる。

審査結果の要旨

近年、緑内障患者の網膜内にMicrocystic Macular Edema（MME）が報告されている。しかし、緑内障とMMEの関係、および緑内障眼におけるMME発生頻度は未だ不明瞭である。申請者の研究の目的は、緑内障症例におけるMMEの発生頻度、視機能障害との関係性を調べることである。対象は2010年10月から2015年1月の間に新潟大学医歯学総合病院を受診し、緑内障と診断された連続患者341例636眼とした。MME陽性症例ではen face画像を生成し算出し、MME領域の定量値と、各々の患者のHumphrey視野の24-2、10-2（中心10度内の視野検査）の測定結果との相関を検討した。緑内障眼のMME発生頻度は2.1%であった。陽性眼はMD、PSD、矯正視力が有意に悪化していた 。MME領域は平均2.38±1.43%であった。MME領域の定量値は、いずれの視野の測定数値とも相関をみとめなかった。本研究での緑内障眼のMME発生頻度は、既報と比較し低頻度であり、患者背景が異なることが考えられた。MME は比較的進行した症例に認めることを示し、末期緑内障症例に限定するとMMEの検出率が高まる可能性がある可能性を示唆した。これらに学位論文としての価値を有すると判断した。