

UF-021 0.15%点眼液を1回1滴または1回2滴(5分間隔)を1日2回24週間点眼投与した。主要有効性評価項目としてMP1微小視野計による中心2度(4点)の平均網膜感度の改善効果の評価した(用量反応性)。副次的な有効性評価項目として、logMAR 視力、コントラスト感度、MP-1微小視野計中心10度(24点)の網膜感度、ハンフリー視野計10-2の網膜感度(MD 値および中心4点)、VFQ-25(コンポ8)、投与前 OCT 検査所見との関連性を評価した。症例登録期間は2008年12月25日～2009年8月3日で、プラセボ群35名、1滴群39名、2滴群は38名であった。

C. 研究結果

MP1 中心2度の平均網膜感度の0w から24w または中止時への変化値を用いた用量反応性は、共変量による調整後、回帰分析の結果、有意な用量反応性が認められた($P=0.038$)(図1)。また改善度の比較では、-4dB 以上の悪化が、P群21.2%に対し2滴群2.6%で有意に少なかった($P=0.036$)(図2)。

ハンフリー視野中心2度(4点)の平均網膜感度の変化値は、単回帰分析の結果、有意な用量反応性が認められた($P=0.018$)(図3)。改善度の比較では、3dB 以上の改善が、P群15.2%に対し、2滴群40.5%で有意に多かった($P=0.041$)(図4)。

VFQ25の「見え方による社会生活機能」のスコアの変化値は、単回帰分析により有意な用量依存性がみられた($P=0.001$)。

副作用は、適応部位刺激感が1滴群と2滴群で有意に多かったが、重篤なものはみられなかった。

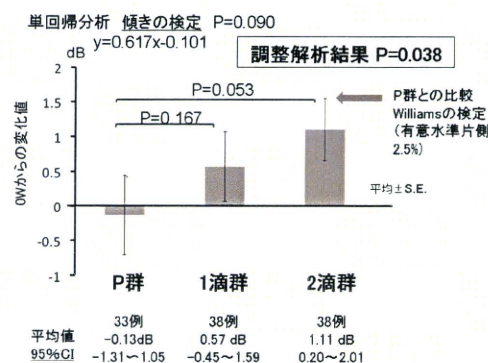


図1 MP1 中心2度の変化値

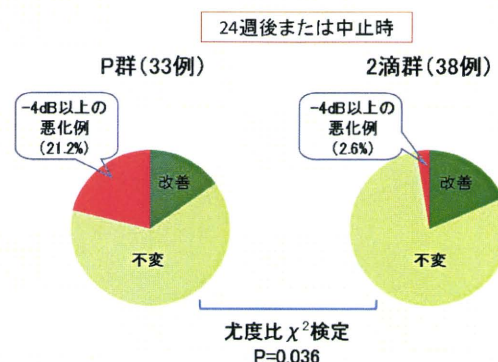


図2 MP1 中心2度の改善度

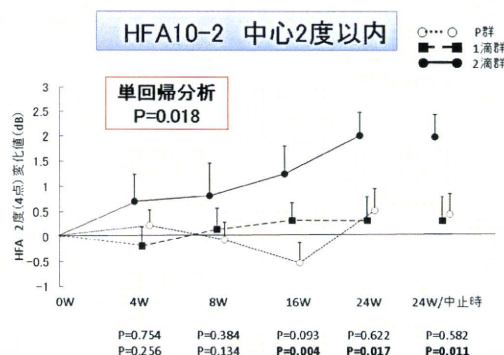


図3 ハンフリー中心2度の変化値

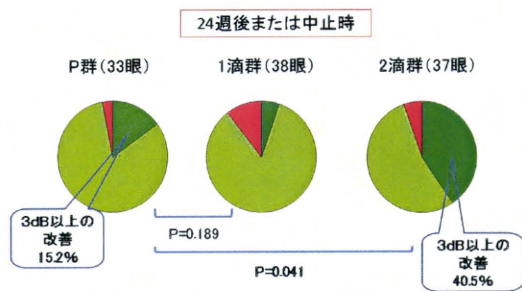


図 4 ハンプリー中心 2 度の改善度

D. 考察

定型網膜色素変性では、杆体の変性に引き続いて末期に錐体が障害されるが、その詳細な機序は未解明である。本臨床試験では、視野障害が中期以降まで進行した症例において、中心部視機能、すなわち錐体機能の維持を目的とした。

UF-021 0.15%点眼液を 6 ヶ月間点眼することにより、中心 2 度以内の網膜感度は、MP1、ハンプリーのいずれでも有意に改善した。改善度の比較では、MP1 では-4dB 以上の悪化が 2 滴群で有意に少なく、ハンプリーでは 3dB 以上の改善が 2 滴群で有意に多い結果となった。これは MP1 とハンプリーの記録条件の違いに由来している可能性がある。

視覚関連 QOL の変化も合わせて調査したが、その 1 項目である「見え方による社会生活機能」に 2 滴群で有意な改善がみられ、患者の日常生活にも改善をもたらすことが明らかとなった。

網膜色素変性はきわめて緩徐に進行する疾患であり、進行抑制を目的とした治療の評価には長期間を要することが予想され、臨床試験の施行は必ずしも容易ではない。本試験では、中心 2 度以内の網膜感度の変化に注目し、MP1 とハンプリー視野のいずれにおいても、6 ヶ月の試験期間で有意な効果を認めた。網膜

色素変性の治療開発が進む現在、視力以外の評価方法の確立が急務と考えられる。

E. 結論

UF-021 0.15%点眼液の 1 回 2 滴 24 週間点眼は忍容性が高く、網膜色素変性患者の網膜感度を改善するとともに悪化を防止し、見え方による QOL を改善する薬剤であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

なし

I. 参考文献

1. 宮村範毅、他：網膜色素変性に対するウノプロストンの効果。臨床眼科 61、541-545、2007.
- 2) 中村誠：イソプロピルウノプロストンにより自覚症状の改善がみられた網膜色素変性の 1 例。眼科 51、1551-1557、2009.

35. 錐体 ERG が残存している網膜色素変性症患者と

消失した患者の比較

荻野 顕、大谷篤史、小嶋洋史、牧山由希子、中川聡子、栗本雅史、吉村長久

(京都大)

研究要旨 網膜電図 (ERG) は網膜色素変性を代表とする網膜変性疾患において必須の検査である。網膜色素変性患者では杆体 ERG は早期から障害されるが、錐体 ERG は残存している症例もしばしば認められる。錐体 ERG (+)群と (-)群に分け、年齢、視力、ゴールドマン視野、ハンフリー視野(10-2)、OCT 所見について検討した。年齢、ハンフリー視野、CME の頻度、中心窩 IS/OS の有無、網膜外層厚については、2 群間で有意差を認めなかった。視力は、(+)群の方が有意に良好であった ($p=0.003$)。周辺視野 (ゴールドマン視野中心 10° より外) が保たれている頻度は (+)群の方が有意に高かった ($p=0.017$)。

A. 研究目的

今後、網膜色素変性症に対する加療を導入する際に、視力、視野、網膜電図 (ERG) のような機能検査だけでなく、光干渉断層計 (OCT) による網膜形態検査についても評価項目となりうる可能性がある。網膜色素変性症の進行程度による光干渉断層計 (OCT) 像の違いを検討する。

B. 研究方法

京大病院眼科で H22.4 月から 11 月までに ISCEV standard ERG を施行し、dark-adapted 0.01 ERG で反応の消失していた網膜色素変性症患者 29 例 58 眼を対象とした。錐体 ERG の残存の有無 (振幅 $5\mu V$ 未満で消失と判定) により、錐体 ERG (+) 群と (-) 群に分け、年齢、視力、ゴールドマン視野、ハンフリー視野、OCT 所見について検討した。ゴールドマン視野は V4e において中心 10° より周辺部の視野

の有無、ハンフリー視野は 10-2 SITA standard の MD 値について評価した。OCT 所見は嚢胞様黄斑浮腫 (CME) の有無、中心窩の視細胞内節外節接合部 (IS/OS) の有無、網膜外層厚を比較した。網膜外層厚は OCT 垂直断面を用い、内網状層、内顆粒層の境界から色素上皮までの距離を計測、黄斑部 1mm 以内、1-3mm、3-6mm の位置で外層厚の平均値を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は網膜変性疾患の診断目的に ERG 検査を行った患者を対象に、カルテを後ろ向きに検討したものであり、京都大学医学部付属病院、医の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

錐体 ERG (+)群 (15 例 29 眼) と (-)群 (15 例 29 眼)では男女比、年齢、遺伝形式、ハンフリー視野 MD 値に有意差は認めなかった。視力、

ゴールドマン視野において有意差を認めた ($p=0.003$, $p=0.017$)。(表 1) OCT 所見については、中心窩の IS/OS の有無、CME の有無について有意差は認めなかった。網膜外層厚はどの位置でも錐体 ERG (-) 群で薄い傾向であったが、黄斑部 1-3mm の位置で最もその傾向が強かった ($p=0.063$)。ただし、今回の 2 群では屈折値に有意な差を認めた ($p=0.002$)。(表 2)

	錐体 ERG (+) 群 15例29眼	錐体 ERG (-) 群 15例29眼	P-value
男/女	8/7	6/9	0.715
年齢(才)	8-67 (中央値42)	29-61 (中央値42)	0.304
遺伝形式 (優性/劣性/伴性/ 孤発/不明)	4/1/1/6/3	3/4/1/6/1	(0.148)
視力 (logMAR)	0.24±0.43	0.71±0.71	0.003
周辺視野の残存 (あり/なし)	20/1	12/7	0.017
ハンフリー (10-2) 視野 (MD)	-12.6±9.1 (11例22眼)	-15.4±17.5 (12例24眼)	0.500

表 1

	錐体 ERG (+) 群 15例29眼	錐体 ERG (-) 群 15例29眼	P-value
中心窩の IS/OS (あり/なし)	22/7	16/13	0.167
CME (あり/なし)	6/23	1/28	0.102
中心窩厚 (CME 症例を除く)	216±83 (12例22眼)	198±68 (14例27眼)	0.398
網膜外層厚	Within 1 mm	210±70	0.216
	1-3 mm	180±47	0.063
	3-6 mm	133±36	0.102
屈折値	-1.2±2.7	-4.1±3.7	0.002

表 2

D. 考察

今回は少数例の検討で、両眼をエントリーしているため、今後症例を重ねて再検討する必要があるが、錐体 ERG が残存している患者では消失した患者より周辺部視野が残存している割合が高いという結果は既報とも合致する¹⁾。錐体 ERG の消失した症例はより進行した症例

と考えられるが、今回の検討ではハンフリーの MD 値には差が見られず、また年齢層にも差が出なかったため、今回の 2 群は少数例ゆえに Genetic なものを含めた背景が異なる可能性がある。網膜色素変性症では網膜神経線維層が薄くなるという報告²⁾と、正常よりも厚くなっているという報告³⁾があるため、今回は 2 群で網膜外層厚に差があるのではないかという推測のもとに検討をおこなった。傍中心窩で最も差が大きかったが有意差とはならず、また屈折値の差は眼軸長の差も示唆するため、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

E. 結論

錐体 ERG が残存している網膜色素変性症患者は消失した患者より視力がよく、周辺部視野が残存していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Sandberg MA et al: The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 37, 1693-1698, 1996.
2. Walia S et al: Retinal nerve fiber layer defects in RP patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 48, 4748-4752, 2007.
3. Hood DC et al: Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 50, 2328-2336, 2009.

36. 網膜色素変性の錐体 ERG の a 波の起源

近藤峰生、廣田里香、上野真治、寺崎浩子

(名古屋大)

研究要旨 サルを用いたこれまでの実験では、錐体 ERG の a 波の中には錐体視細胞以外に OFF 型双極細胞由来の成分が含まれていると報告されている。しかしながら、視細胞が徐々に変性していく網膜において錐体 ERG の a 波の中にどの程度視細胞の関与があるのかは知られていない。今回我々は、ロドプシン P347L トランスジェニック (Tg) ウサギにシナプス遮断薬を作用させてこれを研究した。その結果、錐体 ERG の a 波に占める視細胞成分の割合は、生後 4 か月の野生型では 50-70%あるのに対し、Tg ウサギでは 30-50%しかなかった。今回の結果から色素変性患者の錐体 ERG a 波の解釈には注意が必要であると考えられた。

A. 研究目的

これまでの霊長類を用いた研究によって、錐体 ERG の a 波の中には錐体視細胞以外に OFF 型双極細胞由来の成分が含まれていることが報告されている (Bush & Sieving 1994; Robson et al. 2004)。しかしながら、視細胞が徐々に変性していく網膜において、両者の関与がどのように変化するかは知られていない。今回我々は、ロドプシン P347L トランスジェニック (Tg) ウサギを用いてこれを研究した。

B. 研究方法

4 - 5 か月齢の野生型と Tg の白色家兎合計 20 匹を対象とした。家兎の硝子体内に CNQX、続いて APB を注入することによって、OFF 型双極細胞と ON 型双極細胞の活動をそれぞれ遮断し、その前後で錐体 ERG の a 波の振幅を計測した。

(倫理面への配慮)

今回の実験に際しては、ARVO の動物実験取り扱い規約に基づき、動物の苦痛を最小限に

するように配慮した。

C. 研究結果

野生型ウサギでは、錐体 ERG の a 波に占める錐体視細胞成分の割合は 50-70%程度であったが、Tg ウサギではこれが 30-50%と低くなっていることがわかった。

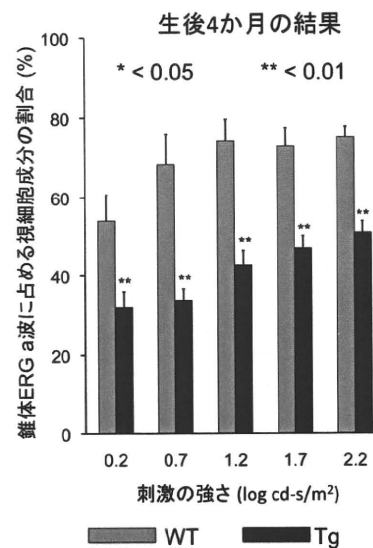


図1. 野生型(WT)とRPウサギ(Tg)の錐体 ERG a 波に占める錐体視細胞成分の割合

この割合は刺激の強度により異なり、刺激が弱いほど割合が小さい傾向がみられた。通常の標準 ERG を記録する刺激強度レベルでは、Tg ウサギの錐体 ERG の a 波の 70% 近くが OFF 型双極細胞由来であることがわかった。

D. 考察

正常サルを用いたこれまでの研究では、強い光刺激を用いれば、錐体 ERG の a 波に占める錐体視細胞成分の割合は 70-80% に達するといわれていた。しかし、今回の結果から、RP モデルウサギでは最強の刺激を用いても、における検討では、錐体視細胞成分の割合は 50% 以下であることがわかった。

E. 結論

視細胞が徐々に変性していく網膜(例えば網膜色素変性)においては、錐体 ERG の a 波は錐体視細胞よりも OFF 型双極細胞の関与が大きくなる。これまで錐体 ERG の a 波を残存錐体視細胞の機能評価として使ってきた研究では、結果が過大評価されていた可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kondo M, et al: Generation of a transgenic rabbit model of retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 50, 1371-1377, 2009.
2. Hirota, et al: Photoreceptoral and post-receptoral contribution to photopic ERG a-wave in P347L Tg rabbit model of retinal degeneration. In preparation.

2. 学会発表

1. Ueno S, et al: Focal cone ERGs of Rhodopsin Pro347Leu transgenic rabbits. ARVO. Florida, USA. May 6, 2010.
2. Kondo M, et al. Significant correlations between ERG components and VEGF concentration in aqueous humor in eyes with central retinal vein occlusion. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Perth, Australia, Nov 6, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Bush RA, Sieving PA: A proximal retinal component in the primate photopic ERG a-wave. Invest Ophthalmol Vis Sci 35, 635-645, 1994.
2. Jamison JA, et al: Characterization of the rod photoresponse isolated from the dark-adapted primate ERG. Vis Neurosci 18, 445-455, 2001.
3. Robson JG, et al: Rod and cone contributions to the a-wave of the electroretinogram of the macaque. J Physiol 547, 509-530, 2003.

37. 網膜色素変性における網膜内層機能の電気生理学的評価

木本龍太、萩原 章、菅原岳史、山本修一
(千葉大)

研究要旨 網膜色素変性(RP)における網膜微細構造と網膜内層機能の関係を、電気生理学的に評価した。視力 0.7以上の RP 患者 33 例 54 眼を対象とした。光干渉断層計(SD-OCT, RTVue)で中心 10 度以内の網膜内層厚(ganglion cell complex, GCC)と視細胞内節外節境界(IS/OS)長を計測した。また多局所 ERG(VERIS)により、中心 10 度以内の P1 波と網膜内層起源の photopic negative response(PhNR)を計測した。IS/OS 長が 1mm 未満のものを A 群(7 眼)、1mm 以上 3mm 未満のものを B 群(26 眼)、3mm 以上のものを C 群(21 眼)として比較検討した。平均 GCC 厚は A 群 $91 \pm 17 \mu\text{m}$ 、B 群 $99 \pm 9 \mu\text{m}$ 、C 群 $120 \pm 14 \mu\text{m}$ で有意差がみられた($P < 0.01$)。多局所 ERG が記録可能であったのは、A 群 2 眼(29%)、B 群 19 眼(73%)、C 群 19 眼(90%)であり、P1 振幅は A 群 $4.25 \pm 0.21 \text{nV/deg}^2$ 、B 群 $4.2 \pm 2.1 \text{nV/deg}^2$ 、C 群 $7.5 \pm 3.6 \text{nV/deg}^2$ で有意差がみられた($P < 0.01$)。PhNR の平均振幅は A 群 $2.75 \pm 2.75 \text{nV/deg}^2$ 、B 群 $3.9 \pm 2.4 \text{nV/deg}^2$ 、C 群 $5.0 \pm 2.9 \text{nV/deg}^2$ であり、C 群で良好な傾向がみられた。PhNR/P1 は A 群 0.66 ± 0.68 、B 群 1.0 ± 0.63 、C 群 0.80 ± 0.56 でいずれも有意差はみられなかった。網膜内層厚と PhNR の振幅は全症例では有意に相関はみられなかったが、B 群内の比較では有意に相関した($P=0.004$)。網膜内層の菲薄化は、IS/OS の短縮と相関がみられた。多局所 ERG による P1 および PhNR はいずれも IS/OS 長と関連がみられたが、内層障害を特異的に検出するには至っていない。

A. 研究目的

網膜色素変性症は、緑内障・糖尿病網膜症に次ぎ、中途失明原因の第3位である。その病態は、視細胞の変性であり、近年、遺伝子治療、神経保護、人工網膜といった治療法が開発されつつある。

これらの治療は網膜色素変性症において網膜内層が保たれていることがその前提にあるが、これまでに、臨床での網膜内層の機能・構造の評価は十分に行われていない。

我々は、視力良好な網膜色素変性症にお

ける網膜内層の網膜微細構造と機能を、電気生理を用いて評価した。

B. 研究方法

視力 0.7以上の RP 患者 33 例 54 眼を対象とした。光干渉断層計(SD-OCT, RTVue)で中心 10 度以内の網膜内層厚(ganglion cell complex, GCC)と視細胞内節外節境界(IS/OS)長を計測した。また多局所 ERG(VERIS)により、中心 10 度以内の P1 波と網膜内層起源の photopic negative response

(PhNR)を計測した。多局所 ERG の測定条件は、複数の正常例で最も再現性よく大きな PhNR が得られた、ダーツパターン5エレメント、刺激光は red on blue、刺激頻度は 9.4Hz を使用した。IS/OS 長が 1mm 未満のものを A 群 (7 眼)、1mm 以上 3mm 未満のものを B 群 (26 眼)、3mm 以上のものを C 群 (21 眼) として比較検討した。統計解析はスチューデントの t 検定とスピアマン順位相関係数検定を用いた。P<0.05 を統計的有意とした。

(倫理面への配慮)

被検者に研究参加を依頼し、インフォームドコンセントが得られた場合に実施。

C. 研究結果

平均 GCC 厚は A 群 $91 \pm 17 \mu\text{m}$ 、B 群 $99 \pm 9 \mu\text{m}$ 、C 群 $120 \pm 14 \mu\text{m}$ で有意差がみられた (P<0.01)。多局所 ERG が記録可能であったのは、A 群 2 眼 (29%)、B 群 19 眼 (73%)、C 群 19 眼 (90%) であり、P1 振幅は A 群 $4.25 \pm 0.21 \text{nV/deg}^2$ 、B 群 $4.2 \pm 2.1 \text{nV/deg}^2$ 、C 群 $7.5 \pm 3.6 \text{nV/deg}^2$ で有意差がみられた (P<0.01)。mfPhNR の平均振幅は A 群 $2.75 \pm 2.75 \text{nV/deg}^2$ 、B 群 $3.9 \pm 2.4 \text{nV/deg}^2$ 、C 群 $5.0 \pm 2.9 \text{nV/deg}^2$ であり、C 群で良好な傾向がみられた。PhNR/P1 は A 群 0.66 ± 0.68 、B 群 1.0 ± 0.63 、C 群 0.80 ± 0.56 でいずれも有意差はみられなかった。網膜内層厚と PhNR の振幅は全症例では有意に相関はみられなかったが、B 群内の比較では有意に相関した (P=0.004)。

D. 考察

IS/OS が短縮している群で優位に GCC が菲薄化しており、視細胞の変性による二次的な影響が、網膜内層構造に及んでいることが確認された。これは、網膜色素変性症患者で、外顆粒層の細胞数と神経節細胞層の細胞数が正常者に比べ優位に減少していたという、過去の報告と一致していた。

一方、電気生理学的には、IS/OS が短縮している群で優位に P1 波振幅が減少していたが、PhNR は IS/OS が短縮している群で振幅が減少している傾向はあったが、統計学的な有意差はなかった。また、IS/OS がある程度障害されている群では、GCC の菲薄化と PhNR 振幅に相関を認めた。これらのことから、網膜色素変性症においては、網膜内層機能は保たれる傾向があり、PhNR は網膜外層障害の進行例ではある程度内層機能を反映することが示唆された。

多局所網膜電図による PhNR は非常に小さな応答であり、記録条件が不十分である可能性もあり、今後さらなる検討を要する。

E. 結論

網膜色素変性症において、網膜内層は外層に比べ、構造・機能ともに保たれる傾向が、GCC・PhNR を用いて臨床で確認出来た。今後も、PhNR 記録条件含め RP における網膜内層障害について検討を要する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Arturo S et al: Preservation of the Inner Retina in Retinitis Pigmentosa. Arch Ophthalmol 115, 511-515, 1997.

2. John L.Stone et al: Morphometric Analysis of Macular Photoreceptors and Ganglion Cells in Retinitis Pigmentosa. Arch Ophthalmol 110, 1634-1639, 1992.

3. S Aizawa et al. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. Eye 23, 304-308, 2008.

38. 網膜色素変性症における視細胞層および

網膜色素上皮細胞層の評価

中川聡子¹⁾、大谷篤史¹⁾、小嶋洋史¹⁾、荻野 颯¹⁾、牧山由希子¹⁾、
栗本雅史¹⁾²⁾、中村 元³⁾、吉村長久¹⁾
(京都大¹⁾、京都桂病院²⁾、天理よろづ相談所病院³⁾)

研究要旨 網膜色素変性症(RP)は中途失明をきたす難病であるが、明らかな治療法がないのが現状である。このため、病態の進行予測は患者にとって大きな意味を持つ。今回、光干渉断層計(SD-OCT)を用いて網膜色素変性症の網膜層構造を詳細に観察し、いくつかのサブタイプに分類することで、網膜色素変性症の進行予測や視力予後等を比較検討した。

A. 研究目的

網膜色素変性症(RP)は遺伝子レベルの異常により視細胞が進行性に変性する疾患である。しかし、その臨床的表現型は多様性に富み、必ずしも遺伝型を反映しない。

網膜色素変性症(RP)患者の視細胞外節(IS/OS)および網膜色素上皮細胞層(RPE)における構造変化を、OCT 所見をもとに4つのサブタイプに分類し、視機能について比較検討した。

B. 研究方法

対象は、2007年1月から2009年10月までの期間に京都大学医学部附属病院網膜変性外来を受診し、RPと診断されかつSD-OCT中心30度スキャンでRPEの境界が判別できた69例138眼。方法は、眼底写真、視力、ハンフリー視野計プログラム10-2の結果とSD-OCT所見を比較検討した。除例外としては、無色素性や区画性などの非定型例、黄斑上膜や黄斑浮腫、後部ぶどう腫を伴う例、視力が(0.01)未満と極端に不良な症例、中間透光体混濁に

よりOCT撮影困難な症例を除外した。

(倫理面への配慮)

京都大学倫理委員会より承認を受けている研究である。

C. 研究結果

4つのサブタイプは、type1:IS/OSとRPEの境界が一致するもの;type2:RPEとIS/OSの長さに差があるもの;type3:ring atrophyを伴いRPEが不連続となっているもの;type4はtype1、2、3のいずれにも当てはまらないもの、と分類した。眼底所見における正常色調の網膜部位はIS/OSよりもRPEの健全性と一致していた。Type1の視力は他群に比して有意に良好であり($p=0.007$)、IS/SOの長さに関連した。IS/OSの長さとの視力はtype2とtype3では関連しなかった。中心視野で比較した進行速度はtype1に比してtype3で有意に大きかった($p<0.05$)。全ての症例で左右眼のタイプは一致していた。また、遺伝的背景は孤発例が多いものの、遺伝型とは関係ないと考えられた。

D. 考察

SD-OCT で RPE と IS/OS の状態を把握することにより、進行速度の予測など RP 診療における新たな臨床情報が得られる可能性が示された。進行の速い ring atrophy を伴う症例 (type3) に関しては、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

眼底所見における正常色調の網膜部位は IS/OS よりも RPE の健全性と一致していた。Type1 の視力は他群に比して有意に良好であり、IS/SO の長さに関連した。中心視野で比較した進行速度は type1 に比して type3 で有意に大きかった。全ての症例で左右眼のタイプは一致していた。また、遺伝的背景は孤発例が多いものの、遺伝型とは関係ないと考えられた。

F. 健康危険情報

後ろ向き観察研究であるため有害事象の発生は予想されない。

G. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿準備中である。

2. 学会発表

中川聡子、他 : 網膜色素変性症における視細胞層および網膜色素上皮細胞層の評価。第 49 回日本網膜硝子体学会総会、大阪市、2010。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

Hirakawa H, Iijima H, Takashi G, et al: Progression of defects in the central 10-degree visual field of patients with retinitis pigmentosa and choroideremia. Am J Ophthalmol, 436-442, 1999.

39. 網膜色素変性における外境界膜、

視細胞内節外節接合部と視機能の関係

萩原 章、木本龍太、菅原岳史、山本修一

(千葉大)

研究要旨 網膜色素変性(RP)における網膜外層の微細構造と黄斑部視機能の関係を検討した。定型 RP45 例 83 眼を対象としたスペクトラルドメイン OCT(RTVue)による黄斑部垂直、水平 Line から外境界膜(ELM)、視細胞内節外節接合部(IS/OS)の平均長を測定し、logMAR 視力、マイクロペリメトリ(MP1)による中心 10 度以内の網膜感度との相関を検討した。IS/OS、ELM はそれぞれ 54 眼、48 眼で観察可能であった。ELM の平均長(1.17 mm)は IS/OS の平均長(2.04 mm)より有意に短く($P < 0.001$)、IS/OS と ELM の長さには強い相関がみられた($r = 0.87, P < 0.001$)。logMAR 視力と ELM 長($r = -0.55, P < 0.001$)、IS/OS 長($r = -0.61, P < 0.001$)にはそれぞれ有意な負の相関がみられた。黄斑部網膜感度と ELM 長($r = 0.83, P < 0.001$)、IS/OS 長($r = 0.92, P < 0.001$)にはそれぞれ有意な強い相関を認めた($r = 0.83, r = 0.92, P < 0.001$)。ELM は IS/OS より有意に短く、ELM が短縮していても網膜感度が維持される症例があり、ERM は RP の進行につれて IS/OS より早期に障害され、また、視機能障害に先行する可能性が示唆された。

A. 研究目的

現在、網膜色素変性の診療、研究において、OCT により網膜の詳細な層構造を観察できるようになり、網膜の微細な構造変化とその視機能、生理機能との関連が報告されている。またそれぞれの検査器械は日々進歩しており、より微細な網膜構造、視機能評価が可能となっている。今回、網膜色素変性患者において Fourier domain(FD)-OCT による網膜外境界膜(ELM)、視細胞内節外節接合部(IS/OS)の状態と視力、網膜感度の関係について検討した。

B. 研究方法

千葉大学病院眼科・網膜色素変性外来を受

診した定型 RP45 例 83 眼(男 18 例、女 27 例、平均年齢 53.4 歳)を対象としたスペクトラルドメイン OCT(RTVue)による黄斑部垂直、水平 HD-Line 画像(5mm)から外境界膜(ELM)、視細胞内節外節接合部(IS/OS)の平均長を測定し、logMAR 視力、マイクロペリメトリ(MP1)による中心 10 度以内の網膜感度との相関を検討した。嚢胞様黄斑浮腫、網膜上膜等黄斑疾患、糖尿病、緑内障などの既往症例は除外した。

(倫理面への配慮)

被検者に研究参加を依頼し、インフォームドコンセントが得られた場合に実施。

C. 研究結果

IS/OS、ELM はそれぞれ 54 眼、48 眼で観察可能であった。IS/OS が同定できない眼では ELM も同定できなかった。ELM の平均長 (1.17 mm) は IS/OS の平均長 (2.04 mm) より有意に短く ($P < 0.001$)、IS/OS と ELM の長さには強い相関がみられた ($r = 0.87$, $P < 0.001$) (図 1、図 2)。平均 logMAR 視力は、IS/OS を認める群 (0.21) では認めない群 (0.96) に比べ有意に良好であり ($P < 0.001$)、また ELM を認める群 (0.18) も認めない群 (0.88) に比べ有意に平均 logMAR 視力が良好であった ($P < 0.001$) (図 3)。logMAR 視力と ELM 長 ($r = -0.55$, $P < 0.001$)、IS/OS 長 ($r = -0.61$, $P < 0.001$) にはそれぞれ有意な負の相関がみられた (図 4、図 5)。黄斑部網膜感度と ELM 長 ($r = 0.83$, $P < 0.001$)、IS/OS 長 ($r = 0.92$, $P < 0.001$) にはそれぞれ有意な強い相関を認めた ($r = 0.83$, $r = 0.92$, $P < 0.001$) (図 6、図 7)。

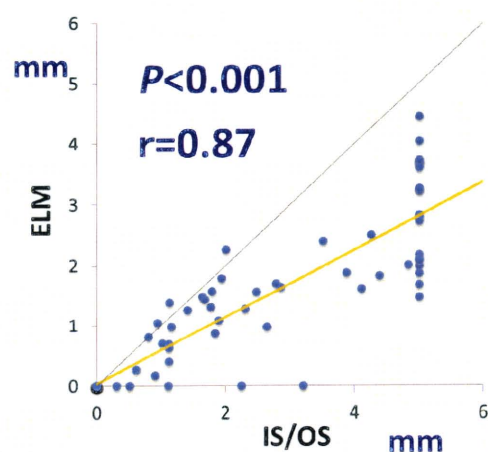


図 2 ELM 長と IS/OS 長の相関

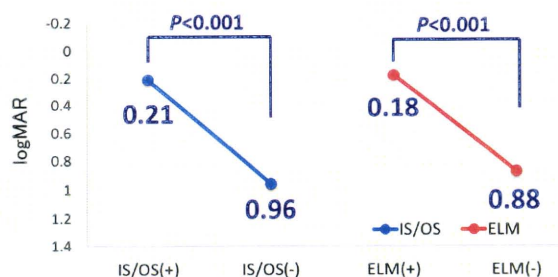


図 3 IS/OS、ELM の有無と視力

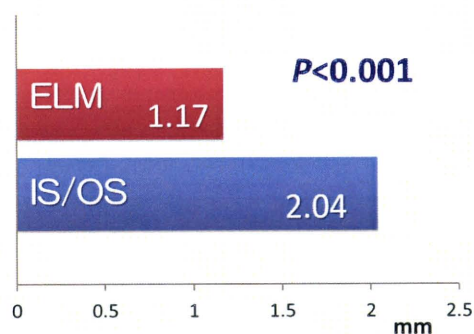


図 1 ELM と IS/OS の長さ

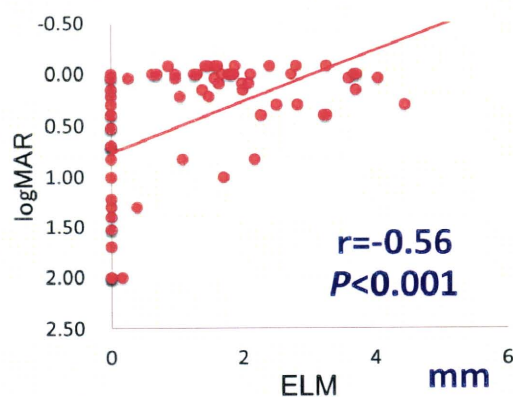


図 4 ELM 長と視力の相関

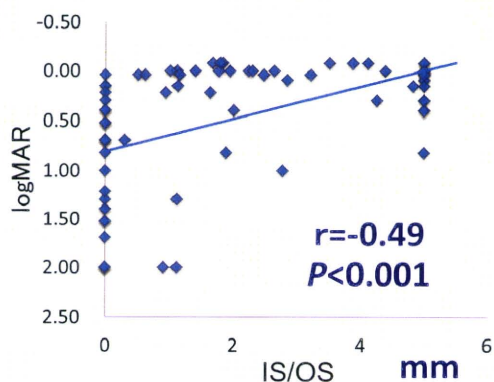


図 5 IS/OS 長と視力の相関

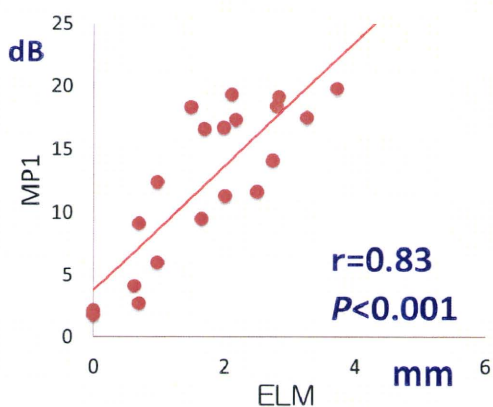


図 6 ELM 長と黄斑部網膜感度の相関

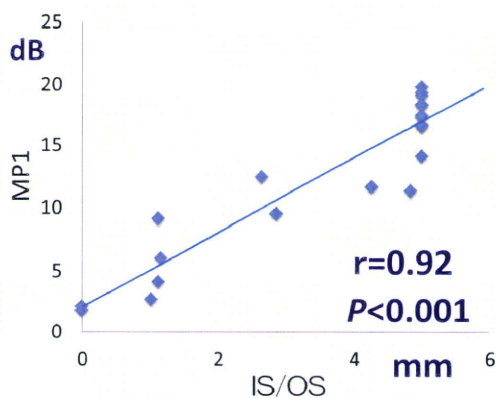


図 7 IS/OS 長と黄斑部網膜感度の相関

D. 考察

ELM は IS/OS より有意に短く、IS/OS より早期に消失しており、IS/OS より早期に障害される

可能性がある。ELM の長さは、視力、黄斑部網膜感度に相関し、特に黄斑部網膜感度と強く相関する。黄斑部網膜感度が維持されていても、ELM が短縮している症例も認められ、ELM の障害が視機能障害に先行する可能性が示唆された。ただし、OCT において ELM はもともと IS/OS より不明瞭であり、早期の軽度な障害であっても OCT にて消失する可能性がある。

E. 結論

網膜色素変性では ELM は IS/OS より有意に短く、ELM が短縮していても網膜感度が維持される症例を認め、ERM は網膜色素変性の進行につれて IS/OS より早期に障害され、また、視機能障害に先行する可能性が示唆された

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

萩原章、他：網膜色素変性における外境界膜、視細胞内節外節接合部と視機能の関係．第 64 回日本臨床眼科学会、神戸、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

1. 参考文献

Mitamura Y, et al: Correlation between retinal sensitivity and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 93(1), 126-127, 2009.

40. 網膜色素変性症における網膜嚢胞様変化について

牧山由希子、大谷篤史、小嶋洋史、中川聡子、荻野 颯、栗本雅史、吉村長久
(京都大)

研究要旨 網膜色素変性症(RP)患者に網膜嚢胞様浮腫が合併することは今までの報告で知られているが、その詳細についてはまだ明らかではない。今回スペクトラルドメイン OCT(SD-OCT)を用い、その網膜嚢胞様変化(cystic space:CS)の発生割合、発生位置と視力、年齢、ハンフリー視野計 10-2 における進行速度、視細胞内節外節接合部の長さ(IS/OS)、網膜中心窩網膜厚(CFT)との関係を検討した。CS は全体の 21.7%に存在した。その分布は(A)INL(内顆粒層)(B)INL+OPL/ONL(内顆粒層+外網状層もしくは外顆粒層)(C) OPL/ ONL の3群に分類できたが3群間に明らかな違いは検出できなかった。CS のある群は無い群に比べ年齢は高く、CFTは有意に厚かったが、IS/OSは保たれ視力も良好であった。更にCSある群のほうがハンフリー10-2におけるMD値も有意に小さく、CSの変化はRPの進行の早い過程で起こる可能性を示すことができた。CS の位置を網膜の外層に存在するか否かで検討したところ網膜外層に存在する群のほうが進行速度が有意に遅いことがわかった。これについてはさらなる検討が必要である。今までに病理組織や、FAパターン、OCT所見により、疾患別でCSの発生しやすい位置に違いがあることがいくつか報告されており、今後FA等含め他疾患と比較検討することでRPでのCSの発生機序の理解へつながる可能性が考えられた。網膜色素変性症における嚢胞様変化の有無、位置は、何らかの病態を反映している可能性が示唆された。今後症例数を増やし、さらなる検討を行う予定である。

A. 研究目的

RPに網膜嚢胞様変化が合併することは今までの報告で知られているが、その詳細については未だ不明の点が多い。網膜色素変性症(以下RP)患者において、網膜嚢胞様変化(cystoid space,以下CS)の有無と、位置をスペクトラルドメイン光干渉断層計(以下SD-OCT)において判定し、更にCSの有無、位置が臨床所見と関係しているか検討する。

B. 研究方法

対象は2003年3月から2010年5月までに当院外来受診されRPとの診断をうけ、ハンフリー

視野検査計プログラム10-2にて2年以上にわたり3回以上検査できている84例166眼(男性39例、女性45例、平均年齢51.10歳(9歳~82歳))。視力(logMAR)、年齢、進行速度(dB/Y)、IS/OSの長さ(μm)、中心窩網膜厚(μm)の5項目とCSの有無、位置が関係しているか検討した。SD-OCT(spectralis [Heidelberg社製])で撮影した黄斑窩を含む水平、垂直の30度スキャン画像において眼科専門医2名(A.O、Y.M)でCSの有無、位置を判定した。(CSの大きさ、数は問わず、視認できるものはすべて含めた。)同時に垂直スキャン画像にて視細胞内節外節接合部(以下

IS/OS)の長さ(μm)を測定し、thickness mapにおける平均中心窩網膜厚(μm)を中心窩網膜厚とした。(ただしIS/OSは3000 μm を超えたものは3000 μm とした。)進行速度はハンフリー視野検査計(Carl Zeiss社)プログラム10-2のMD値を使用し、Excelにて直線回帰を求め、その傾きを年進行速度(dB/Y)とした。(固視不良20%以上、偽陽性・偽陰性33%以上、経過観察中に内眼手術施行している症例は除外した。ただし今回は検査回数が3回以上と少ないこと、進行のほとんどない症例、プラスになる症例も存在することより進行速度についてはP値については検討せず粗データをそのまま使用した。)

C. 研究結果

当院でのSD-OCTにより評価した、RPに伴うCSの割合は21.7%であった。そのうち約4割にERMを伴っていた。CS+群は一群に比べて、年齢は高く、網膜厚は有意に厚いが、IS/OSも保たれ、視力も良好であった。(表1)CS+群のほうがMD値が有意に小さい値であった。CSの位置はSD-OCTにおいて①INL②INL+ONL/OPL③ONL/OPLの3群に分類することができた。3群間で臨床所見との有意な関連性は見いだせなかった。CSの網膜外層での有無で分類すると外層にCSのある群のほうが進行速度が有意に遅かった。(表2)

D. 考察

CS+群は一群に比べて、網膜厚は有意に厚いが、IS/OSも保たれ、視力も良好であり、更にMD値も小さいという結果より、CSはRPの経過の中でも早い段階で起こる変化の可能性が考えられた。CSの位置は3パターンに分類することができたが、それぞれの違いについ

ては今回の結果でははっきり示すことができなかった。今までに病理組織や、FAパターン、OCT所見により、疾患別でCSの発生しやすい位置に違いがあることがいくつか報告されており、今後FA等含め他疾患と比較検討することでRPでのCSの発生機序の理解へつながる可能性が考えられた。

	cyst+	cyst-	P value
症例数	20例36眼	68例133眼	
性別	男性10例17眼 女性10例19眼	男性32例59眼 女性36例71眼	
年齢	54.97±12.18	50.14±15.40	0.03*
遺伝形式			
AD	12	34	
AR	3	14	
sporadic	21	88	
視力(LogMAR)	0.06±0.18	0.24±0.42	5.6×10 ^{-3**}
進行速度(dB/Y)	-0.43±0.69	-0.62±1.10	NS
R2>0.5に限定	-0.82±0.76(n=16)	-0.96±1.15(n=66)	NS
中心窩網膜厚(μm)	295.0±57.07	258.43±59.65	5.7×10 ^{-4**}
IS/OSの長さ(μm)	1437.28±1057.37	1057.11±1115.51	0.02

表1. CSの有無と臨床所見との関係

	cyst- in outer layer of retina	cyst+ in outer layer of retina	P value
症例数	15例21眼	8例15眼	
性別	男性6例9眼 女性9例12眼	男性4例8眼 女性6例7眼	
年齢	56.66±14.01	52.60±8.96	0.05
遺伝形式			
AD	5	7	
AR	1	2	
sporadic	15	6	
視力(LogMAR)	0.04±0.15	0.098±0.21	NS
進行速度(dB/Y)	-0.59±0.68	-0.21±0.67	0.047*
R2>0.5に限定	-1.19±0.46(n=8)	-0.44±0.84(n=8)	0.026*
中心窩網膜厚(μm)	286.57±50.01	306.8±65.67	NS
IS/OSの長さ(μm)	1580.33±1027.51	1237.00±1101.44	NS

表2. CSの外層での有無と臨床所見との関係

E. 結論

網膜色素変性症における囊胞様変化の有無、位置は、何らかの病態を反映している可能性

が示唆された。今後症例数を増やし、さらなる検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

Hirakawa H et al: Progression of defects in the central 10-degree visual field of patients with retinitis pigmentosa and choroideremia. Am J Ophthalmol 127(4), 436-442. 1999.

41. 網膜変性疾患における SD-OCT の特徴的所見

outer retinal sphere formation

小嶋洋史、大谷篤史、中川聡子、牧山由希子、荻野 颯、栗本雅史、吉村長久
(京都大)

研究要旨 網膜変性疾患においてスペクトラルドメインOCTにより特徴的網膜構造変化が見られたので、その詳細な構造と疾患による出現頻度について検討した。Bietti crystalline retinopathy (BCR)、網膜色素変性症、錐体変性症で円形の高輝度病巣が得られ、3次元的な構造が分かるよう病巣を放射状にスキャンしたとろ円形の高輝度病巣は球体状であることがわかり、これを outer retinal sphere formation (ORSF) と名付けた。また、その頻度には疾患によって明らかな差があり、BCR で有意に多く認められた。いずれの疾患においても ORSF は OCT 上 RPE line が強く障害されている部位に多く存在する傾向があった。病理学的意義は不明であるが RPE の障害と関連があることは ORSF 形成が何らかの RPE、脈絡膜の変性過程と関連していることを示唆する。

A. 研究目的

スペクトラルドメインOCTにより多くの特徴的網膜構造変化が各疾患で得られている。加齢黄斑変性で報告された Outer Retinal Tubulation もその一つである。網膜変性疾患においても類似変化が見られたので、その詳細な構造と疾患による出現頻度について検討する。

B. 研究方法

2008年1月から2010年3月までに当科網膜変性外来を受診した網膜変性症で SD-OCT を撮影した患者を対象とした。眼底カラー写真、infra-red (IR) image、fundus autofluorescence image (FAF)、SD-OCT を検討項目とした。

C. 研究結果

円形の高輝度病巣である outer Retinal Tubulation 類似所見が得られたのは Bietti

crystalline retinopathy (BCR)、網膜色素変性症、錐体変性症であった。3次元的な構造が分かるよう病巣を放射状にスキャンしたとろ円形の高輝度病巣は球体状であることがわかり (Figure1)、これを outer retinal sphere formation (ORSF) と名付けた。また、その頻度には疾患によって明らかな差があり、BCR12例では 100%にみられたが、RP292例では 3.4%、錐体変性12例では 12.5%と BCR で有意に多く認められた。いずれの疾患においても ORSF は OCT 上 RPE line が強く障害されている部位に多く存在する傾向があった。

D. 考察

ORSF が特に BCR で多く見られること、RPE の障害と関連があることは何らかの RPE、脈絡膜の変性過程と関連していることを示唆すると考えられる。