

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 橋本 勇希

### 学位論文題名

多発消失性白点症候群における網膜層厚と脈絡膜循環動態の経時的变化  
(Changes in retinal layer thickness and choroidal blood flow velocity in multiple evanescent white dot syndrome)

[背景と目的] 多発消失性白点症候群 (multiple evanescent white dot syndrome: MEWDS) は近視を伴った若年者の女性の片眼に好発し、一過性に網膜に白点が出現する原因不明な疾患である。自然経過で視機能は改善し、視力予後は良好である。光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) では、白点部と黄斑部の視細胞内節外節接合部 (photoreceptor inner/outer segment junction: IS/OS) ラインが MEWDS の急性期に障害され、寛解期に回復することから、MEWDS では視細胞を含む網膜外層が障害されることで、視機能を低下させると考えられている。しかし、MEWDS 眼では網膜内層または外層厚が経過中どのように変化するか、そして、網膜層厚と視機能との関連についての検討はされていない。

また、MEWDS に脈絡膜の循環を評価できるインドシアニングリーン蛍光眼底造影 (indocyanine green angiography: ICGA) を行うと、白点部およびそれ以外の部位にも多数の低蛍光斑が生じることが知られており、その病態に脈絡膜循環障害の関与が以前から指摘されていた。しかし、ICGA は定性的な検査であることから、MEWDS に対して脈絡膜循環動態を定量的かつ経時的に検討した報告はこれまでにない。

今回我々は、MEWDS における網膜層厚および脈絡膜循環動態の経時的变化を OCT と laser speckle flowgraphy (LSFG) を用いて検討した。

[対象と方法] 本研究は後ろ向き観察研究である。網膜層厚の研究対象は、MEWDS 患者 8 例 8 眼 (男性 1 例、女性 7 例) で、平均年齢は  $31.6 \pm 13.6$  歳 (16~55 歳)、平均観察期間は  $17.7 \pm 8.0$  か月 (4~26 か月)、患眼の平均屈折異常は  $-6.7 \pm 2.3D$  ( $-3.0 \sim -10.0D$ ) であった。方法は、寛解前後での網膜厚変化を層別に比較検討するため、初診、初診 1、3 か月後に OCT の C-scan が測定され、中心窩から 6mm 内の平均網膜厚が層別 (網膜全層厚 (内境界膜 (internal limiting membrane: ILM) から網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium: RPE))、内層厚 (ILM から内網状層 (inner plexiform layer: IPL))、ILM から網膜神経線維層 (nerve fiber layer: NFL) 厚、網膜神経節細胞層 (ganglion cell layer: GCL) から IPL 厚、外層厚 (外顆粒層から RPE)) に求められた。また、視力と中心窩厚の関連を調べるために、初診、初診 1、3 か月後に OCT の B-scan を測定し、中心窩の IS/OS の後端から RPE の前端的距離である視細胞外節 (photoreceptor outer segment: PROS) 長を求め、統計学的に比較検討した。

脈絡膜循環動態の研究対象は、MEWDS 患者 12 例 12 眼 (男性 3 例、女性 9 例) で、平均年齢は  $30.5 \pm 14.5$  歳 (14~59 歳)、平均観察期間は  $29.0 \pm 12.9$  か月 (9~45 か月)、患眼の平均屈折異常は  $-6.9 \pm 2.5D$  ( $-2.75 \sim -10.25D$ ) であった。方法は、視力検査が初診、初診 1、3 か月後に、また、MEWDS における局所的な視野欠損を評価する指標として、ハンフリー視野検査において、病変部の中心 4 点の閾値の平均を「平均閾値」として求め、初診時と 3 か月で比較された。また、LSFG の測定が、MEWDS 眼とその僚眼において初診、初診 1、3 か月後にそれぞれ連続 7 回行われた。MEWDS 眼と僚眼において LSFG カラーマ

ツプ上に中心窩を中心として直径約 $7\times 7^\circ$ のSquareが設定された。またMEWDS眼では、それ以外に白点やICGAで低蛍光を示した部にもSquareが設定され、測定が行われた(N=7)。各測定部位において、mean blur rate (MBR; 血流速度の相対値の指標)がLSFG解析ソフトウェア(v3.0.47)を用いて自動的に計算され、その平均値が各時期で統計学的に比較された。MBRは相対値であるので、初診時のMBR値を100%とし、初診時から各時期の変化率を求め、変化率で各時期のMBRおよびMBRと視機能との関連が比較検討された。

[結果] MEWDS眼における初診、初診1、3か月の網膜全層厚は、それぞれ $304.8\pm 12.3$ 、 $296.6\pm 19.2$ 、 $296.4\pm 16.8\ \mu\text{m}$ 、網膜内層厚は $112.1\pm 7.8$ 、 $105.4\pm 7.6$ 、 $104.0\pm 8.0\ \mu\text{m}$ 、ILM-NFL厚は $37.1\pm 3.9$ 、 $33.3\pm 2.2$ 、 $32.1\pm 2.7\ \mu\text{m}$ 、GCL-IPL厚は $74.7\pm 2.8$ 、 $71.8\pm 5.1$ 、 $72.0\pm 5.5\ \mu\text{m}$ 、網膜外層厚は $120.3\pm 13.8$ 、 $126.6\pm 12.2$ 、 $129.4\pm 8.1\ \mu\text{m}$ であった。

網膜全層厚は初診時と比べて、初診1、3か月後で有意な変化はなかった(各々 $P=0.17$ )。網膜内層厚は初診時と比べて、1か月後から有意に減少した(各々 $P=0.01$ )。ILM-NFL厚は初診時と比べ1、3か月後で有意に減少したが(各々 $P=0.01$ )、GCL-IPL厚は経過中有意に変化しなかった(各々 $P=0.17$ 、 $P=0.32$ )。網膜外層厚は3か月後で有意に増加した( $P=0.02$ )。一方、僚眼における初診時と初診3か月後の各網膜層厚にはいずれも有意な変化はなかった。

MEWDS眼と僚眼の初診時と3か月後の網膜層厚を比較すると、MEWDS眼の網膜内層厚とILM-NFL厚は初診時で僚眼に比べて有意に肥厚したが(各々 $P=0.01$ 、 $P=0.02$ )、網膜全層厚とGCL-IPL厚では有意差はなかった。網膜外層厚は初診時にMEWDS眼が僚眼に比べて有意に減少した( $P=0.01$ )。

MEWDS眼における初診、初診1、3か月後のPROS長は、それぞれ $4.0\pm 2.0$ 、 $22.6\pm 4.4$ 、 $36.1\pm 3.5\ \mu\text{m}$ であり、初診時と比べ1、3か月後で有意に伸長した(各々 $P=0.01$ )。一方、僚眼における初診時および3か月後の中心窩PROS長に有意な変化はなかった( $P=0.68$ )。また、PROS長は、初診時MEWDS眼では僚眼に比べて有意に短かった( $P=0.02$ )。各網膜層厚と視機能との相関において、MEWDS眼では初診3か月後における視力(logMAR値)とPROS長にのみ有意な相関を示した( $R=0.75$ 、 $P=0.03$ )。

MEWDS眼の黄斑部平均MBRは、初診時を100%とすると、初診1、3か月後でそれぞれ $20.2\pm 21.5\%$ 、 $13.0\pm 13.1\%$ となり、1か月後から有意に上昇した(各々 $P=0.009$ 、 $P=0.007$ )。一方、僚眼の黄斑部平均MBRは、初診時と比べて初診1、3か月後で有意な変化はなかった(各々 $P=0.10$ 、 $P=0.18$ )。MEWDS眼の病変部平均MBRは、初診1、3か月後にそれぞれ $+17.8\pm 15.0\%$ 、 $+12.0\pm 8.1\%$ となり、1か月後から有意に上昇した(各々 $P=0.04$ 、 $P=0.01$ )。

また、初診時の視力(logMAR値)および視野の平均閾値と初診から1か月後の黄斑部MBRの変化率には有意な相関があった(各々 $R=-0.76$ 、 $P=0.003$ と $R=-0.60$ 、 $P=0.03$ )。

[結論] 本研究の結果から、MEWDSの急性期では、黄斑部の網膜内層厚は潜在的に有意に増加し、網膜外層厚はPROS長に依存して有意に減少、脈絡膜血流速度は有意に低下することがわかった。また、PROS長と脈絡膜血流速度が視機能と相関を示した。視細胞は脈絡膜から酸素や栄養の供給を受けることが知られている。それゆえ、MEWDSではその病態に脈絡膜循環障害が関与し、脈絡膜循環障害が生じた結果、二次的に網膜外層が障害されることで視機能が障害されることが示唆された。