

題目：Investigation of the pathophysiology of the retina and choroid in Parkinson's disease by optical coherence tomography

（邦題：パーキンソン病が網膜・脈絡膜へ及ぼす影響 - 光干渉断層計を用いた検討 -）

保健医療学専攻・視機能療法学分野・視機能療法学領域

氏名：鎌田 泰彰

キーワード：脈絡膜，光干渉断層計，パーキンソン病，網膜

1. 研究の背景と目的

パーキンソン病（Parkinson's disease：PD）は、中脳黒質におけるメラニン色素を有する神経細胞の脱落、神経伝達物質のドーパミン減少を伴う中枢神経変性疾患である。PD の病態にある神経変性は網膜の菲薄化を起こすことが報告されている。そのため、網膜の測定が可能な光干渉断層計（Optical Coherence Tomography：OCT）は、PD のバイオマーカーとなることが期待されている。OCT は非侵襲的に短時間で眼の断層画像や 3 次元画像を取得することができる。最新の swept source - OCT (SS-OCT) は組織深達性に優れ、網膜の奥に位置する脈絡膜の測定も可能である。脈絡膜は眼血流の大半占めている血管膜であり、その間質にはメラニン細胞をはじめとした様々な細胞が存在する。脈絡膜においても PD は健常者に比べ菲薄化することが報告されている。これは、PD の自律神経障害による血液循環障害や、間質の細胞変性が原因と考えられている。本研究ではこの菲薄化が脈絡膜血管領域・間質領域のどちらに起因しているかを調べるため、脈絡膜 2 階調化画像解析を行った。脈絡膜 2 階調化画像解析は OCT 画像を 2 値化することで血管領域と間質領域それぞれの面積を算出できる方法である。脈絡膜 2 階調化画像解析による PD の脈絡膜を観察した報告はなされていない。網膜・脈絡膜の厚みと脈絡膜 2 階調化画像解析の結果を併用した OCT のパラメータは、より有用な PD のバイオマーカーとなり得る可能性がある。

2. 方法

実験 I：PD 群 14 名 14 眼（平均年齢 77.4±7.2 歳，男性 3 名，女性 11 名），PD を有さない非 PD 群 22 名 22 眼（平均年齢 72.9±7.8 歳，男性 7 名，女性 15 名）とした。PD は全員 Hoehn & Yahr 重症度分類 stage III であった。非 PD 群は神経変性疾患および、白内障を除く眼疾患がない者とした。両群で各網膜、脈絡膜パラメータを PD と比較した。

実験 II：初診時から 3 年の経過した PD 7 名を対象とし、初診時との各網膜・脈絡膜パラメータを比較した。3 年の経過で 2 名の患者が、Hoehn & Yahr 重症度分類 stage IV に進行していた。

SS-OCT は DRI-OCT Triton (TOPCON) を使用し、3D 黄斑スキャン (V) にて撮影した。撮影した画像は機器に内蔵されている黄斑部解析を使用し、網膜の神経線維層厚 (retinal nerve fiber layer：RNFL)，神経節細胞層+内網状層複合体厚 (ganglion cell layer + inner plexiform layer：GCL+IPL)，脈絡膜厚 (choroidal thickness：CT) を求めた。また脈絡膜に関しては、画像編集フリーソフトウェア『ImageJ』を用いて OCT 画像に 2 階調化画像処理を施し、脈絡膜血管領域と間質領域面積を求めた。測定項目は脈絡膜面積 (Choroid area：C)，血管領域面積 (Luminal area：L)，間質領域面積 (Interstitial area：I)，脈絡膜面積の中に血管領域面積が

占めている割合 (L/C 比) とした. 2 階調化処理は脈絡膜血管領域の平均輝度をしきい値に用いた Niblack 法で求め, 低輝度領域を L, 高輝度領域を I とした. 統計解析は実験 I で Mann-Whitney の U 検定, 実験 II で Wilcoxon の符号順位検定を用いた. 有意水準は危険率 5%未満とした.

3. 倫理上の配慮

本研究は国際医療福祉大学病院倫理審査委員会 (承認番号: 13-B-237) の承認を得た.

4. 結果

実験 I: PD の RNFL・GCL+IPL・CT は, それぞれ $37.6 \pm 7.6 \mu\text{m}$ ・ $57.8 \pm 3.7 \mu\text{m}$ ・ $154.1 \pm 53.3 \mu\text{m}$, 非 PD は, それぞれ $38.0 \pm 5.4 \mu\text{m}$ ・ $61.9 \pm 5.3 \mu\text{m}$ ・ $219.9 \pm 65.3 \mu\text{m}$ であった. PD の GCL+IPL・CT は非 PD に比べ有意に菲薄化した. RNFL は有意差を認めなかった. PD の C・L・I・L/C 比は, それぞれ $286.6 \pm 67.4 \text{mm}^2$ ・ $183.3 \pm 51.0 \text{mm}^2$ ・ $103.3 \pm 18.5 \text{mm}^2$ ・ $63.4 \pm 0.4\%$, 非 PD は, $355.8 \pm 82.9 \text{mm}^2$ ・ $234.4 \pm 63.7 \text{mm}^2$ ・ $121.3 \pm 21.6 \text{mm}^2$ ・ $65.4 \pm 0.3\%$ であった. PD の C・L・I は非 PD に比べ有意に減少していた. L/C 比は有意差を認めなかった.

実験 II: 初診時の RNFL・GCL+IPL・CT は, それぞれ $35.1 \pm 8.0 \mu\text{m}$ ・ $56.7 \pm 3.1 \mu\text{m}$ ・ $153.1 \pm 62.8 \mu\text{m}$, 3 年後は, それぞれ $33.3 \pm 7.5 \mu\text{m}$ ・ $55.1 \pm 3.0 \mu\text{m}$ ・ $151.7 \pm 61.0 \mu\text{m}$ であった. 3 年後の RNFL は初診時に比べ有意に菲薄化した. GCL+IPL・CT は有意差を認めなかった. 初診時の C・L・I・L/C 比は, それぞれ $275.3 \pm 80.4 \text{mm}^2$ ・ $177.9 \pm 60.7 \text{mm}^2$ ・ $97.5 \pm 20.7 \text{mm}^2$ ・ $63.9 \pm 3.7\%$, 3 年後は, $245.5 \pm 89.3 \text{mm}^2$ ・ $161.7 \pm 58.5 \text{mm}^2$ ・ $83.8 \pm 31.3 \text{mm}^2$ ・ $66.0 \pm 2.0\%$ であった. 3 年後の I は初診時に比べ有意に減少していた. C・L・L/C 比は有意差を認めなかった.

5. 考察

網膜の GCL+IPL は非 PD 群に比べ PD 群で菲薄化した. PD 群の RNFL は初診時に比べ 3 年後に菲薄化がみられた. RNFL+GCL の菲薄化は, PD の病態にあるアミロイド線維の異常沈着が同様に網膜の GCL にも発生し, 軸索である RNFL とともに神経変性が起きた可能性が考えられる. また IPL はドーパミン作動性ニューロンが関与することから, PD のドーパミン障害が IPL に影響を及ぼした可能性がある.

脈絡膜は非 PD 群に比べ PD 群で CT の菲薄化, C・L・I が減少した. L の減少は, PD の自律神経障害が脈絡膜血管領域面積を減少させたためと考える. I の減少について, PD の中脳黒質の色調が薄くなるのはメラニン色素を有する細胞の脱落が原因であり, 脈絡膜でも同様にメラニン細胞の脱落が起きている可能性がある. また, I のみ 3 年後に減少を示したことから, PD の脈絡膜は間質領域の変化が先行して変性を起こすことが考えられる.

PD は網膜・脈絡膜の菲薄化と, 脈絡膜面積の減少がみられたことから, OCT による網膜・脈絡膜厚と脈絡膜 2 階調化画像解析を併用した観察は, より有用な PD のバイオマーカーとして活用できる可能性が考えられた.

6. 結語

PD の網膜・脈絡膜は菲薄化し, 脈絡膜血管領域・間質領域面積が減少した. 網膜・脈絡膜厚の観察と, 脈絡膜 2 階調化画像解析を併用した OCT パラメータは, より有用な PD のバイオマーカーとなり得る可能性がある.