京都大学	博士（医学）	氏　名	額　田　正　之
論文題目	Detection of localized retinal nerve fiber layer defects in glaucoma using enhanced spectral-domain optical coherence tomography （高精細スペクトラルドメイン光干渉断層計を用いた、緑内障眼における網膜神経線維層欠損の検出能）		

（論文内容の要旨）

緑内障は本邦の中途失明原因 1 位の疾患である。緑内障は網膜神経節細胞の軸索が視神経乳頭において障害される進行性の疾患である。緑内障治療の目標は患者の期待余命の間に生活に有用な視機能を守ることである。そのためには、可能な限り早期に緑内障を発見することが必要である。網膜神経線維層欠損は視野障害が検出されるよりも数年早く認められるとされ、緑内障早期診断に有力な臨床指標である。しかし、網膜神経線維層欠損の病理所見を示した報告が乏しく、その構造的特徴の解明と自動検出技術の開発が待たれていた。

従来、緑内障による早期の眼底形態変化を捉えるさまざまな光学眼底診断機器が実用化されてきた。なかでも、光干渉断層計（OCT）は技術進歩により 5~10 μm 前後の高分解能断層撮影が可能になり、本命視されている。しかし、網膜神経線維層欠損の検出力が低いことが問題視されていた。

本研究では、新しい OCT 技術であるスペクトラルドメイン OCT（SD-OCT）を用い、網膜神経線維層欠損の形態的特徴を解析し、従来の OCT が網膜神経線維層欠損を検出できない原因を明らかにし、検出力を向上させる方法を提案した。SD-OCT の特徴は撮影速度が高速になり網膜層や病変の境界を不明瞭にする原因であるスペックルノイズを除去できることである。本方法を用い、網膜神経線維層欠損には、網膜神経線維層が菲薄化したのみのものと完全欠損しているものがあること、視野障害が軽度であるほど（P=0.007, カイ 2 乗検定）、あるいは網膜神経線維層欠損の幅が狭いほど（P=0.002）、菲薄化のみである頻度が高いことを見いだした。そして、スペックルノイズの除去されていないタイムドメイン OCT（TD-OCT, SD-OCT 以前の OCT）および SD-OCT において、この菲薄化のみの網膜神経線維層欠損の検出感度が不良であること（52.4%）、スペックルノイズ除去 SD-OCT 画像では、この検出感度が有意に向上すること(88.1%, P<0.0001, Mac Nemar 検定)を示した。次に、網膜神経線維層欠損の幅が狭いほど各 OCT の検出感度は低下するが、スペックルノイズを除去した SD-OCT 画像では他の OCT 画像に比べ検出力が高いことが示された。しかし、10 度以下の網膜神経線維層欠損はスペックルノイズを除去した SD-OCT 画像を用いても検出感度が 50%と低く限界があることがわかった。スペックルノイズを除去していない OCT が、菲薄化のみ、あるいは幅の狭い網膜神経線維層欠損を検出できないのは、網膜神経線維層欠損部位における網膜神経線維層と神経節細胞層の境界が不明瞭であるため、境界検出にエラーが多いことが原因であることが明らかになった。最後に、スペックルノイズ除去 SD-OCT 画像は除去していない TD-OCT または SD-OCT 画像よりも初期緑内障の検出力が感度、特異度ともに有意に優れていることが示された。(P=0.001–0.006, Mac Nemar)

以上の研究はこれまで詳細が明らかではなかった網膜神経線維層欠損の形態的特徴を明らかにし、幅が狭く菲薄化のみの網膜神経線維層欠損の OCT による検出が不良であること、その原因がスペックルノイズによる境界検出のエラーであることを明らかにし、スペックルノイズ除去により網膜神経線維層欠損の検出力が改善されることを示した。同時に、本法にも限界もあることを示した。本成果は、緑内障の病態解明と緑内障早期診断の進歩に寄与することが多い。

（論文審査の結果の要旨）

網膜神経線維層欠損は視野障害が検出されるよりも数年早く認めるとされ、緑内障早期診断に有力な臨床指標であるが、従来の光干渉断層計（OCT）画像による検出感度は不良であった。

本研究では、OCT 画像を不明瞭にする原因であるスペックルノイズを除去し層構造を明瞭に観察できるノイズフリーOCT 画像を用いることにより、網膜神経線維層欠損には菲薄化したのみのものと完全欠損しているものがあること、視野障害が軽症であるほど、網膜神経線維層欠損の幅が狭いほど、菲薄化のみである頻度が高いという形態的特徴を明らかにした。次に、従来の OCT 画像では、この菲薄化のみの網膜神経線維層欠損において層境界検出に間違いが多く生じ測定エラーの原因になること、この測定エラーはノイズフリーSD-OCT を用いることで有意に改善されることを明らかにした。最後に、ノイズフリーSD-OCT を用いることにより、菲薄化のみの網膜神経線維層欠損の検出感度が従来の OCT 画像よりも有意に向上すること、その結果緑内障の検出力が感度、特異度ともに従来の OCT 画像よりも有意に高くなることを示した。

以上の研究は、OCT 画像による網膜神経線維層欠損の検出が不良である原因を明らかにし、さらにその検出感度の改善方法を提示することに成功した。本成果は、緑内障早期診断の進歩に寄与することが多い。

したがって、本論文は博士（　医学　）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 2 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降