

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 251 号		学位申請者	喜井 裕哉
審査委員	主査	黒野 祐一	学位	博士 (医学)
	副査	河野 嘉文	副査	橋口 照人
	副査	野村 裕一	副査	中尾久美子
<p>主査および副査の 5 名は、平成 25 年 6 月 26 日、学位申請者 喜井 裕哉 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問 1 長期の眼圧変化を調べたとのことだが、手術後は、生涯にわたって経過観察が必要ではないのか。</p> <p>(回答) 硝子体手術後も生涯にわたって経過観察が必要である。これまでの報告と比較して経過観察期間は長い方ではあるが、後ろ向き研究のため、途中で受診が途絶える患者や、近医へ逆紹介した症例もあった。</p> <p>質問 2 どのくらいの眼圧上昇を認めたら続発緑内障と診断するのか。今回の報告では狭い範囲で眼圧が変動しているが、どのくらい眼圧が上昇したら臨床的に問題となるのか。</p> <p>(回答) 緑内障診療ガイドラインによる定義では、眼圧が 20 mmHg を越えた場合に続発緑内障と診断される。日本の疫学調査で、正常眼圧でも 15 mmHg 以上では眼圧が高いほど視野異常率が上昇することが示されている。</p> <p>質問 3 黄斑円孔と黄斑前膜の 2 つの疾患の間に有意差を認めなかったのか。</p> <p>(回答) 黄斑円孔では全例に眼内ガスタンポナーデを施行したため、術後 1 日では両疾患で眼圧に有意差を認めたが、その後は有意差を認めなかった。</p> <p>質問 4 白内障手術後の眼圧下降の原因として、前房内のプロスタグランジンの関与を考察しているが、プロスタグランジンを産生する細胞とその機序は何か。また、プロスタグランジンはどのタイプか。</p> <p>(回答) 前房内の機械操作によって前房内の PGE2、PGF2α が増加することが報告されている。プロスタグランジンはぶどう膜で合成される。眼圧下降の機序については、FP 受容体に作用すると、MMP1 等が活性化し細胞外基質が再構築されてぶどう膜強膜流出路からの房水流出が促進するためといわれている。</p> <p>質問 5 Bonferroni 法で補正をしたとのことだが、単純な paired <i>t</i> test との違いは何か。</p> <p>(回答) paired <i>t</i> test で繰り返し検定すると、多重性の問題が生じる。同じ検定を繰り返すと偶然有意になる確率が上昇するため、有意水準を検定回数で除して修正するのが、Bonferroni 補正である。</p> <p>質問 6 対象疾患は男女差がある疾患だが、眼圧変化を調査する際にこの男女差は問題とならないのか。</p> <p>(回答) 眼圧に性差はないと言われている。また対象を性別でグループ分けしても有意差を認めなかった。</p> <p>質問 7 ゴールドマン圧平眼圧計が最も正確な眼圧計だと思うが、非接触型眼圧計を採用している理由は何か。</p> <p>(回答) 眼圧検査は非接触型眼圧計でしか測定していない。ゴールドマン眼圧計は最も精度の高い眼圧計であるが、接触型のため、眼球圧迫によって検者間誤差が生じることがある。自動測定による非接触型眼圧計の方が検者間誤差は少ない。また、正常範囲内では、非接触型眼圧計はゴールドマン眼圧計と精度に有意差を認めないという報告もある。</p> <p>質問 8 術後にステロイド点眼を 3 か月使用しているが眼圧に影響はないのか。</p> <p>(回答) 0.1%ベタメサゾン点眼では約 30%にステロイド緑内障を認めたという報告がある。ベタメサゾン点眼は手</p>				

最終試験の結果の要旨

- 術直後のみ使用し、その後はフルオロメトロン点眼に変更した。フルオロメトロン点眼によるステロイド緑内障の報告は少ないが、影響がないとは言えない。現在は術後1か月のみステロイド点眼を行っている。
- 質問9 術後6か月～1年で眼圧が上昇し、その後下降した症例が2例あるが、その原因は何か。
- (回答) 患者のエピソードや経過観察において眼圧上昇の原因ははっきりしなかった。しかし眼圧上昇は22～24 mmHgと軽度で、2例とも追加治療なしで眼圧は下降した。
- 質問10 眼圧の経過で、術後3か月で下降してその後上昇している原因は何か。
- (回答) 術後3か月までは白内障手術単独にみられる眼圧経過と非常に似ている。術後3か月で眼圧が下降したのは白内障手術の影響と思われる。その後は白内障手術の眼圧下降作用が解消した可能性がある。原因として、硝子体手術自体の眼圧上昇作用、同時手術による手術侵襲等が考えられる。
- 質問11 米国では硝子体手術後に白内障手術を2期的にすることが多いということは、眼圧変化が大きいのか。その原因として考えられているのは何か。米国で同時手術が行われないのはなぜか。
- (回答) Changの報告(Chang S. Am J Ophthalmology: 2006)では硝子体手術後に約15%で緑内障発症または緑内障悪化を認めた。線維柱帯細胞へのoxidative damageが房水流出を低下させることが緑内障の原因の1つと考えられている。米国では同時手術をしても、主たる手術の診療報酬しか支払われない。日本では主たる手術は100%、従たる手術は50%の診療報酬が支払われる。こうした医療経済的な要因もあると考える。
- 質問12 眼圧を僚眼と比較しているが、経過観察中に対象疾患が僚眼に生じたことはなかったのか。症例数が減ったのは、僚眼にも発症した症例が多かったことが原因なのか。
- (回答) 両眼に発症することもあるが、経過観察中に、僚眼に対象疾患が発症したのは2例であった。発症した時点で調査からは除外した。また1年以内に発症した症例は最初から除外した。また、術眼に黄斑円孔が再発した症例も1眼あった。
- 質問13 眼圧を3回測り中央値を採用しているが、平均値でも良いのではないか。
- (回答) 非接触型眼圧計は3 msecという非常に短い時間で眼圧測定を行うため、脈拍による眼圧変動の影響を受ける。よって3回以上測定し、その中央値か平均値を採用する。平均値でも良いと考える。
- 質問14 眼圧に日内変動はあるのか。
- (回答) 眼圧に日内変動はある。正午かそれよりやや早い時刻に最高眼圧を示すことが最も多い。変動幅は正常人においても3～6 mmHgといわれ、緑内障患者では変動幅が大きくなる傾向がある。
- 質問15 対象の年齢に幅があるが問題はないのか。
- (回答) 日本人では加齢とともに眼圧が下降することが知られている。しかし、対象を65歳以上と65歳未満にグループ分けして解析しても有意差はなかった。
- 質問16 術眼眼圧/僚眼眼圧の比が1.2以上を上昇群としているが1.2とした理由は何か。
- (回答) 一般に初期緑内障では、目標眼圧を決定する際、治療前の眼圧の20%の低下が必要とされる。そこで便宜上、眼圧比増加を1.2、眼圧比低下を0.8と定義した。
- 質問17 水晶体に抗酸化作用がありアスコルビン酸を多く含んでいるとのことだが定量されているのか。
- (回答) 房水および水晶体はアスコルビン酸を多く含み、房水中のアスコルビン酸濃度は血漿中のアスコルビン酸濃度より高値を示し、0.96 $\mu\text{mol/ml}$ と報告されている。水晶体内のアスコルビン酸濃度は、0.11～0.19 $\mu\text{mol/mg}$ と報告されている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。