

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	丸岡 佐知子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Comparison of semi-automated center-dot and fully automated endothelial cell analyses from specular microscopy images (内皮細胞測定器各種類によるセンター法と自動法の比較)			
論文審査担当者			
主査	教授	平川 勝洋	印
審査委員	教授	橋本 浩一	
審査委員	講師	高橋 哲也	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>角膜の透明性を維持する単層構造の角膜内皮細胞は生体内では増殖しない。再生医療の技術を応用して生体外では増殖できるようになったが、その技術を臨床応用できるまでには至っていない。角膜内皮細胞は角膜内の水分を調節する働きがあり、角膜内皮細胞が著しく損傷を受けた場合に角膜は水分を多く含んで浮腫状になり透明性を失う。角膜内皮細胞減少による視力障害に対する治療として角膜移植が行われている。角膜内皮細胞は外科的侵襲で減少するので、術後に角膜浮腫を生じさせないために術前に角膜内皮細胞の状態を評価する必要がある。また、角膜混濁の原因を知り、角膜混濁に対する治療法を選択するために内皮細胞の状態を把握することは角膜臨床上必須である。角膜内皮細胞を観察するために1970年頃に接触型角膜内皮細胞測定装置が、1993年には非接触型角膜内皮細胞測定装置が開発された。取得した画像の解析方法には1993年に開発されたセンター法と1996年に開発された自動法の二つの方法がある。センター法では撮影された画像上の内皮細胞の中心を検査員がマークし、マークされたドットの密度から細胞密度を推測する。自動法は画像上の内皮細胞の輪郭を自動的に判別して細胞密度を推測する方法である。自動法は解析時間が短いという利点はあるが精度が劣っていたために、センター法が頻用されていた。その後、画像解析技術の発展とともに自動法の精度が改善されてきたために自動法の使用頻度が増えつつある。現時点での自動法解析が眼科臨床上使用に耐えることができるのかを調べることにした。頻用される3種類の角膜内皮細胞測定装置（SP2000P, SP6000, CME530）の装置間比較と解析手法間比較を行った。角膜内皮細胞数が2000 cells/mm<sup>2</sup>以下15人、2000～3000 cells/mm<sup>2</sup>15人、3000 cells/mm<sup>2</sup>以上15人の45人45</p>			

眼を対象とした。現在のところ SP6000 が標準的な角膜内皮細胞測定装置とされているために、本研究の基準装置とした。装置間の信頼性を比較するために SP6000 と SP2000P のセンター法を比較した。ついで SP6000 と CME530 の自動法を比較した。解析方法間比較として SP6000 におけるセンター法と自動法の比較を行った。同一患者の角膜をそれぞれの装置で 3 回ずつ撮影し、3 回の測定値の平均を解析に用いた。検査項目は「角膜内皮細胞密度」、「角膜内皮細胞の平均面積」、「角膜内皮細胞面積の変動係数」とした。統計解析には、級内相関係数、分散分析、多重比較試験、および Bland-Altman 解析を用いた。本研究は三栄会ツカザキ病院眼科で 2014 年 9 月から 2016 年 11 月の間に行われた。結果は以下の如くまとめられる。45 人の「角膜内皮細胞密度」の平均は  $2425 \pm 883$  (範囲: 516~3707) cells/mm<sup>2</sup> だった。「角膜内皮細胞密度」と「角膜内皮細胞の平均面積」の級内相関係数はいずれの装置を用いても 0.9 以上と良好であり、測定装置内の再現性は高かった。「角膜内皮細胞面積の変動係数」の級内相関係数は 0.341 から 0.691 まで分布し再現性は必ずしも良くなかった。「角膜内皮細胞密度」と「角膜内皮細胞の平均面積」の測定値は装置間の差はなかったが、「角膜内皮細胞面積の変動係数」において有意な差があった。Turkey-Kramer 検定を行ったところ SP6000 内のセンター法と自動法、自動法の SP6000 と CME530 の機械間で有意差があった。SP2000P と SP6000 のセンター法は Bland-Altman 解析を行うと「角膜内皮細胞密度」も「角膜内皮細胞の平均面積」ともに 95%信頼区間は狭く 500 cells/mm<sup>2</sup>未満、150 $\mu$ m<sup>2</sup>未満であり、この両者のデータは互換性があると考えられた。そのほかの装置間、解析方法間のデータのばらつきは临床上の許容範囲を超えていた。結論として、自動法は解析方法が進歩したとはいえ、正確性の点でいまだにセンター法のレベルに到達していない。測定値の差が眼科临床上許容されるのは SP2000P と SP6000 のセンター法の間だけである。高齢者など検査時間が負担になりセンター法が適応でない症例に対して自動法を用いる場合には、その数値の解釈に注意が必要である。解析された数値だけを見るのではなく解析に使われた写真を参考にすることが大切と思われた。

以上の結果から、本論文は、汎用されている角膜内皮細胞測定装置と解析方法の再現性と信頼性を比較し、それぞれの装置や解析方法の特性を明らかにしたと言える。その結果、測定値の解釈における注意点が明らかになり、臨床眼科学に貢献すること大と思われる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	丸岡 佐知子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
<p>Comparison of semi-automated center-dot and fully automated endothelial cell analyses from specular microscopy images          （内皮細胞測定器各種類によるセンター法と自動法の比較）</p>			
最終試験担当者			
主 査	教授	平川 勝洋	印
審査委員	教授	橋本 浩一	
審査委員	講師	高橋 哲也	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年11月2日の第71回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年11月2日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 内皮細胞測定方法とそれぞれの解析方法</li> <li>2. 測定方法の使い分けとその境界レベルの設定</li> <li>3. 内皮細胞の構造と再生能力について</li> <li>4. 測定機械の開発の歴史と発展の進達状況</li> <li>5. 対象群の振り分け方法</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			