

網膜硝子体疾患（糖尿病眼合併症以外）：臨床研究の取り組み

東京女子医科大学眼科

ホリ サダオ
堀 貞夫

(受理 平成23年10月5日)

**Efforts in Clinical Research for Vitreoretinal Diseases Other than Diabetic Ocular Complications
at the Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University****Sadao HORI**

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

We review clinical research for vitreoretinal diseases other than diabetic complications at our institution.

Removal of choroidal neovascularization is an option in treating age-related macular degeneration, although controversial, as multi-center clinical trials show photodynamic therapy to be effective.

Moderate/severe central retinal vein occlusion is treated by radial optic neurotomy (RON), as no other effective treatment exists. RON remains an option to maintain visual acuity.

Internal limiting-membrane removal increased the vitrectomy success rate for idiopathic macular holes. Visual acuity gradually improved during the 3 postoperative years without any adverse effects on macular function.

Macular microcirculation for epiretinal membrane showed slower blood flow compared with controls. Surgical removal of the membrane improved circulation. Scanning laser ophthalmoscope (SLO) showed changes in circulation occurring from morphological changes in microvasculature.

Rupture of the inner/outer segment junction (IS/OS) in the photoreceptors was detected by optical coherence tomography; possibly related to visual acuity in certain macular diseases. Our software program shows the IS/OS rupture as a 2-dimensional image. The area was related to visual acuity and macular edema.

Recent renewal of laser speckle flowgraphy enables clearer expression of circulation dynamics in the retina, quantitative analyses of blood flow rate of aged/diseased retinal vessels compared with controls, and statistical analysis of circular disturbance.

Key Words: age-related macular degeneration, radial optic neurotomy, inner limiting membrane, microcirculation, inner/outer segment junction

はじめに

網膜硝子体疾患の基礎・臨床研究の中で、糖尿病眼合併症についていくつかの原著と総説を発表してきた。多くの共同研究者たちに恵まれて、life workとして楽しみながら過去35年間の研究生生活を過ごした。研究成果の概要は「糖尿病網膜症の治療戦略」として日本眼科学会雑誌に発表した¹⁾。そこには自分自身の原著とともに多数の共同研究者たちの論文を引用してその要旨を紹介した。

糖尿病眼合併症の臨床研究をlife workとして続

けるなかで、東京女子医科大学（女子医大）眼科の臨床全般を担当する立場から、最近の13年余の間に糖尿病眼合併症以外の網膜硝子体疾患のさまざまな問題点に直面し、その問題点を解明するための臨床研究を手掛けてきた。大切な問題点であるにもかかわらずその結果を原著論文にはできずに悔やんでいるものや、最近の成果でぜひ強調したいもの、これからの研究成果が大きく期待されるもののいくつかについて概説する。

Table General information of 10 cases with central retinal vein occlusion treated by radial optic neurotomy

Case No.	Sex	Laterality	General complications	Interval between onset and surgery (days)	Follow-up periods (months)
1	female	left		50	36
2	female	right	DM	75	33
3	female	right	HL	51	30
4	male	left		4	29
5	male	left	CRD	6	27
6	female	right	antiphospholipid syndrome	35	26
7	female	left	DM	44	22
8	female	left	RA	240	22
9	male	left		150	17
10	male	right		30	13

All cases have hypertension with medication.

1. 加齢黄斑変性に対する脈絡膜新生血管除去術

加齢黄斑変性は、高齢者における高度の視覚障害をもたらす難治性の疾患として位置づけられている。欧米の白色人種に好発されるとされるが、最近では日本人にも多くみられ、視覚障害の原因疾患として注目されている²⁾。加齢黄斑変性は加齢を背景にした多因子疾患で、脈絡膜新生血管がその原因病変である。さまざまな治療法が開発される中で、今日では脈絡膜新生血管を標的とした光線力学的療法 (photodynamic therapy)、血管内増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) に対する抗 VEGF 抗体の硝子体内投与、副腎皮質ステロイドの眼局所投与などが主に行われている³⁾。これらの治療法は最近数年間に開発または認可されたものであるが、それ以前は硝子体手術を基盤にした観血的手術が果敢に行われていた⁴⁾。しかし、これらの観血的手術は手術侵襲が強くまた治療効果が必ずしも安定して得られるとは限らないと評価され、今では治療の選択肢として取り上げられなくなった⁵⁾。女子医大眼科においても限られた症例に対して黄斑下脈絡膜新生血管除去術を施行した。確実に視機能を改善したり維持できた症例ばかりではないものの、術後数年を経過しても加齢黄斑変性による失明を回避でき、生活に役立つ視力を維持している症例がある⁶⁾。すでに幻の手術として評価されているが、大きな治療効果を上げている症例をみると、もう一度見直しをする可能性があるのであると思われる。

2. 網膜中心静脈閉塞症に対する放射状乳頭切開術

網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion : CRVO) の自然経過例は予後不良のことが多い⁷⁾。内服治療、抗凝固薬、血栓溶解薬、血管拡張薬の点滴治療、網膜光凝固術、高圧酸素療法などが過

去に行われてきた。近年は硝子体手術、トリアムシノロンアセトニド (ケナコルト A[®] : TA) 硝子体注入なども行われている。Opremacak らは網膜中心静脈を減圧する目的で強膜篩状板を視神経乳頭縁で減張切開する放射状視神経切開術 (radial optic neurotomy : RON) を紹介し、この術式の有用性を報告した⁸⁾。しかし、長期経過観察の報告は少なく、また合併症の報告もあり⁹⁾¹⁰⁾、有効性や安全性が議論されてきた¹¹⁾。総合的な評価は大きな合併症や理論的背景に乏しいことから推奨される手術ではないとされている。確かに RON により手術眼の耳側視野欠損は回避できないが、保存的治療が大きな効果を期待できないなか、Opremacak らの手術成績は代替治療として期待が大きい。女子医大眼科でも中等度以上の視力障害 (小数視力 0.3 以下) をきたした CRVO に対して RON を施行した 10 眼について、術後 1 年での視力と黄斑部の解剖学的変化を評価した (Table)。視力は 6 眼で 2 段階以上改善し、3 眼では不変、2 段階以上悪化したものは 1 眼であった (Figure)。光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) による網膜黄斑部中心窩厚と総黄斑体積は有意に改善した。無作為比較対照臨床試験ではないので客観的な評価はできないが、症例を選んで手術適応を決めることにより、効果が期待できる手術方法と考えられる。適応は、CRVO による黄斑浮腫が原因で視力が中等度以上に低下しているもの、視神経乳頭の浮腫を伴うもの、比較的発症後の期間が短いものなどとなる。術前に蛍光眼底造影を施行して視神経乳頭鼻側の主幹血管の走行を十分に把握し、RON の手術操作に伴う大出血を回避することがもっとも重要である。

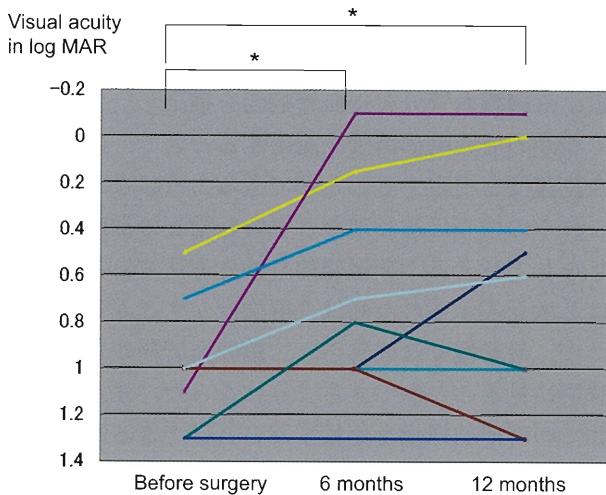


Figure 3 Changes in visual acuity in log MAR (VA) before and after vitrectomy with radial optic neurotomy in 10 cases
 VA was 0.99 ± 0.24 (mean \pm SD) before surgery, 0.73 ± 0.47 at 6 months, and 0.70 ± 0.50 at 12 months after surgery. VA improved in 6 eyes by 2 lines or more, unchanged in 3 eyes and deteriorated in 1 eye by 2 lines or more. The difference was close to significant but not significant. *: $p=0.053$, and 0.053 , at 6 months and 12 months respectively vs before surgery (t-test).

3. 黄斑円孔に対する内境界膜剝離併用硝子体手術の長期予後

黄斑円孔は歪視により視力障害をきたす黄斑中心窩の特異な病態である。円孔を閉鎖することで症状は改善し、多くの症例で視力は改善する。治療として手術が行われ、過去にさまざまな方法が提唱されて変遷した。現在では硝子体手術を行った時に網膜の最表層にある内境界膜を剝離する方法が定着している¹²⁾。黄斑円孔という病変が形成されている局所ではあるが、その周囲の直径約4乳頭径以上の範囲で、円盤状に正常部分の内境界膜を剝離除去する処置が、網膜の機能に影響するのではないかと危惧される。内境界膜は網膜の構成細胞である Müller 細胞の基底膜であり、Müller 細胞は網膜の3次元構造を保つ支柱細胞であり、しかも中枢神経系におけるグリア細胞の役割も担っている。剝離された内境界膜はサルの実験により長期間再生されず、内境界膜に接している神経線維層は露出したままになっているという¹³⁾。内境界膜剝離という手術操作を確実にを行うために indocyanine green (ICG) という色素で染色することが多いが、この色素が網膜毒性を持っていることが危惧される¹⁴⁾。ICG 毒性と内境界

膜剝離を受けた黄斑部網膜の機能が、正常を保つことができるかどうか大きな問題である。黄斑部網膜機能を検定する方法の一つとして、走査レーザー検眼鏡 (scanning laser ophthalmoscope : SLO) による微小視野測定 (microperimetry) という方法があり、微細な網膜感度の変化を知ることができる。内境界膜剝離を併用した黄斑円孔に対する硝子体手術眼で、手術前に内境界膜剝離をすると予測された部位の微小視野測定を行い、内境界膜剝離術後に同一部位で微小視野測定を行ったところ、感度の低下はみられないことがわかった。ICG の毒性を含めて、内境界膜剝離を併用した硝子体手術は、円孔周囲の正常網膜の感度に悪影響を与えないことがわかった。これは術後3年の長期にわたって観察した結果である。さらに円孔部の網膜感度は術後早期に回復する傾向にあるが、3年の長期にわたってその後も徐々に回復することがわかった¹⁵⁾。この報告では3年以上経過観察をした症例の3年目の時点での評価をしているが、大部分の症例でその後さらに追跡して観察している。症例の中には術後7~8年でさらに視力が向上し、1.0の正常視力に回復するものがある。しかし、大部分の症例で微小視野欠損が検出され、完全に正常化するものはほとんどない。

4. 黄斑上膜における黄斑部中心窩微小循環

女子医大で独自に開発した微小循環解析ソフトにより、SLOで撮影したフルオレセイン蛍光血管造影の動画を解析して、黄斑部網膜の微小循環動態を黄斑上膜の症例で検討した。これは糖尿病網膜症における黄斑部微小循環動態の解析を基盤にして¹⁶⁾、同様の手法で検討したものである。この疾患において、すでに微小循環の遅延に関する報告があるが¹⁷⁾、女子医大の報告は微小循環の遅延とSLOによる中心窩を取り囲む毛細血管の形態異常を捕らえ、血管の蛇行、毛細血管瘤、毛細血管脱落などを捕らえて循環障害の原因を突き止めた¹⁸⁾。黄斑上膜の眼では正常眼に比べて有意に中心窩微小循環速度が遅延しているが、硝子体手術により黄斑上膜を除去すると微小循環は有意に改善し、正常眼に近い値となる。同時に行ったOCTによる黄斑部中心窩厚と総黄斑体積も改善した¹⁹⁾。黄斑上膜による歪視が視力低下の原因になると考えられているが、この疾患による中心窩の肥厚は、黄斑上膜による機械的な黄斑部の牽引に伴って、中心窩の微小血管が牽引され血流障害をきたすことが関与するものと考えられる。黄斑上膜の硝子体手術では、多くの症例で術後視力が向上

し正常視力に達するものも少なくない。ただし、歪視の症状が完全に消失することは少ないようで、数年以上経過しても微妙な歪みを訴える患者が多数いる。

5. 網膜視細胞の内節外節境界線の臨床的意義

OCTの機器の開発により近年では分解能が5 μ mの機種が普及している。これにより黄斑部を含む眼底後極部の2次元および3次元の構造が詳細に観察されるようになった。さまざまな黄斑疾患や黄斑病変を検査する中で、視細胞の内節と外節の接合部(IS/OS)を描出する画像が捕らえられ、視機能との関連が考察されている²⁰⁾。黄斑に病変をきたす疾患においてIS/OSが消失するものがあり、それが視機能の低下に大きく関与するといわれている。その測定はOCT画像の前後方向での断面像で行われ、IS/OSの断裂や輝度の減弱などと表現されている。しかし、実際にOCT画像を見てみると、同一症例でも、どこの断面を見るかによって断裂や輝度の減弱が異なっており、どの切片をその症例の代表として扱うか疑問が生じる。IS/OSの異常を、断裂を代表として推測すると、黄斑部網膜を前後方向から俯瞰すれば、IS/OSの断裂は面状に広がっていると想像される。それも正円ではなく不整形に形成されているのではないかと推測される。最新機種であるCirrus OCT (Carl Zeiss Meditec)で撮影した連続切片の画像から、1枚1枚の切片におけるIS/OSの欠損を描出し、各画像をもとに積分して推計される2次元画像として描出するソフトを独自に開発した。これにより仮想面積が算出され、黄斑病変の治療前後での比較もできることになった。黄斑円孔や糖尿病性黄斑浮腫において検索を行った。連続断面画像を積分して得られたIS/OS欠損部の2次元画像は、やはり不規則な不正円形であった。欠損部の仮想面積の算出は可能で、logMAR視力と欠損面積は正の相関、網膜厚と欠損面積は負の相関にあった²¹⁾。これにより視細胞の解剖学的異常の評価と視機能との関連が、より正確に客観的に行えるようになった。一つの問題はIS/OS欠損部を描出するのがすべて手作業で行われ、128枚の連続切片に欠損部をマーキングするのに膨大な手間と時間がかかることである。

6. Laser speckle flowgraphy (LSFG)による網膜血流動態の検討

LSFGは眼底に照射した半導体レーザー照射野内に生じたspeckle patternをセンサーで像を描出し、血流速度を2次元カラーマップで表示する方法として開発された²²⁾。眼底の比較的太い血管の血流動態

を観察できる。その後10数年に及ぶ機器の改良により、最新機種(LSFG-NAVI)では蛍光眼底造影に匹敵する網膜血管分布や血管病変を描出し、さらにいくつかの血流動態因子を測定することで、血流量や血流速度を推定することができるようになった²³⁾²⁴⁾。これらの検査は造影剤などを含む検査の補助材料投与なしで行える、非侵襲的な検査方法である。当初は2次元表示された画像の解像度がすこぶる悪かったが、最新機では改善され、網膜血管病変をかなり鮮明に見ることができるようになった。また同一個体での時間的経緯を比較することはできるが、個体間での比較が不可能であるという欠点があったが、血流波形の歪度(skewness)を表示することで個体間の比較が可能とされ²⁵⁾、今後幅広く臨床応用が可能になると思われる。網膜中心静脈閉塞症の閉塞または狭窄部位を治療前後で、血流速度(mean blur rate)と血流歪度(skewness)を測定しその差を求めると、それぞれがTA硝子体投与治療後に改善した黄斑部網膜厚の変化と相関することがわかった²³⁾。現在、個体間の比較ができる解析因子により正常者の平均血流動態(速度)を測定し、疾患における血流動態の解析に応用する方針である。

おわりに

糖尿病眼合併症以外の網膜硝子体疾患における、女子医大眼科での臨床研究の過去の成果と、現在行われ、さらに将来発展するであろう研究内容について概説した。網膜硝子体疾患のみでなく、眼科のあらゆる専門領域で研究に励んでいる教室員の方々の成果と未来をすべて書きたかったが、紙面に限りがあり実行できなかった。今後の教室の発展を期待する。

文 献

- 1) 堀 貞夫：糖尿病網膜症の治療戦略。日眼会誌 114：202-216, 2010
- 2) 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾 正ほか：わが国における視覚障害の現状。「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書」(石橋達朗編), pp263-267 (2006)
- 3) 加地 秀, 石川浩平, 寺崎浩子：加齢黄斑変性の新しい治療法。日眼会誌 113：479-491, 2009
- 4) Berger AS, Kaplan HJ: Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. Ophthalmology 99:969-976, 1992
- 5) Submacular Surgery Trial Study Group: Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report

- number 1. *Am J Ophthalmol* **130**: 387-407, 2000
- 6) 屋宜友子, 山本香織, 堀 貞夫: 脈絡膜新生血管除去術後に長期視力良好であった加齢黄斑変性の1例. *東女医大誌* **82** (臨増1): E206-E210, 2012
 - 7) **The Central Vein Occlusion Study Group**: Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* **115**: 486-491, 1997
 - 8) **Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD et al**: Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* **26**: 297-305, 2006
 - 9) **Takaya K, Suzuki Y, Nakazawa M**: Massive hemorrhagic detachment during radial optic neurotomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **244**: 265-267, 2006
 - 10) **Barak A, Kesler A, Gold D et al**: Visual field defects after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* **26**: 549-554, 2006
 - 11) **Beck AP, Ryan EA, Lou PL et al**: Controversies regarding neurotomy for central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin* **45**: 153-161, 2005
 - 12) **Brooks HL**: Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology* **107**: 1939-1948, 2000
 - 13) **Nakamura T, Murata T, Hisatomi T et al**: Ultrastructure of the vitreoretinal interface following the removal of the internal limiting membrane using indocyanine green. *Curr Eye Res* **27**: 395-399, 2003
 - 14) **Gandorfer A, Haritoglow C, Gass CA et al**: Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular surgery. *Am J Ophthalmol* **132**: 431-433, 2001
 - 15) 山本香織, 堀 貞夫: 特発性黄斑円孔に対する内境界膜剥離併用硝子体手術の長期予後. *日眼会誌* **115**: 20-26, 2011
 - 16) **Sakata K, Funatsu H, Hirano S et al**: Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* **113**: 1385-1391, 2006
 - 17) **Kadonosono K, Itoh N, Nomura E et al**: Perifoveal microcirculation in eyes with epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* **83**: 1329-1331, 1999
 - 18) **Yagi T, Sakata K, Funatsu H et al**: Evaluation of perifoveal capillary blood flow velocity before and after vitreous surgery for epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011, doi: 10.1007/s00417-011-1618-8 (accessed on Feb 2, 2011)
 - 19) **Yagi T, Sakata K, Funatsu H et al**: Macular microcirculation in patients with epiretinal membrane before and after surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology* 2011, doi:10.1007/s 00417-11-1838-y (accessed on Oct 16, 2011)
 - 20) 岸 章治: 視細胞外節病. *あたらしい眼科* **28**: 213-223, 2011
 - 21) 坂本英之, 山本香織, 荒川久弥ほか: 糖尿病黄斑浮腫における視細胞内節・外節接合部欠損の2次元描出と視機能との関連. *東女医大誌* **82** (臨増): E144-E154, 2012
 - 22) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎ほか: レーザースペckル現象を利用した視神経乳頭末梢循環の生体用二次元解析機の開発. *日眼会誌* **97**: 501-508, 1993
 - 23) 岡本謙児, 高橋則善, 藤井 仁: Laser Speckle Flowgraphy を用いた新しい血流波形解析法. *あたらしい眼科* **26**: 269-275, 2009
 - 24) 岡本謙児, レーフンテュイ, 高橋則善ほか: Laser Speckle Flowgraphy による網膜血管血流量解析. *あたらしい眼科* **27**: 256-259, 2010
 - 25) 小暮朗子, 田村明子, 三田 覚ほか: 網膜静脈分枝閉塞症における静脈血流速度と黄斑浮腫. *臨眼* **65**: 1609-1614, 2011