

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10844

研究課題名(和文) 緑内障に伴った黄斑症の疾患概念の確立を目指して

研究課題名(英文) Macular dysfunction associated with glaucoma

研究代表者

町田 繁樹 (Machida, Shigeki)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：30285613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障では黄斑局所ERGのPhNRは、OCTで得られたGCCに有意に相関していた。また、微小視野計で測定した網膜感度に相関していた。黄斑円孔手術の際に生体色素としてインドシアニングリーン、ブリリアントブルーG、トリアムシノロンアセトニドを用いた。いずれの色素を用いてもaおよびb波、OPsならびPhNRは良好な回復を示した。網膜静脈分枝閉塞(BRVO)の黄斑機能を直径15度の半円刺激を用いて閉塞側と非閉塞側に分けて黄斑局所ERGで評価した。BRVOでは閉塞領域のみならず、非閉塞側の網膜内層機能(PhNRおよびOPs)が低下しており、抗VEGF療法で改善することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In glaucoma, amplitudes of the photopic negative response (PhNR) of the focal macular ERG were significantly correlated with thickness of ganglion cell complex (GCC) measured by OCT in the corresponding retinal areas. The PhNR amplitudes were also correlated with retinal sensitivities obtained by the microperimetry. Indocyanine green, brilliant blue G or triamcinolone acetonide was applied during macular surgeries. All components of the focal macular ERG gradually recovered after surgery in all three groups. These results indicate that the vital dyes do not affect the functional recovery of the macula after macular hole surgery. Affected and unaffected areas of branch retinal vein occlusion were stimulated by means of hemispherical spot of 15 degree in diameter. Even in the unaffected retinal area, the inner retinal function represented by the PhNR and OPs were deteriorated and recovered by treatments using anti-VEGF drug.

研究分野：医師薬学

キーワード：緑内障 黄斑円孔 網膜静脈閉塞 網膜電図 ERG

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 緑内障において、中心視野は末期まで比較的保たれると考えられてきた。しかし、光干渉断層計 (SD-OCT) を用いて緑内障患者の黄斑部の網膜内層を観察すると、早期から ganglion cell complex (GCC) が菲薄化することが報告された。つまり、視野変化が軽度でも、黄斑部の網膜神経節細胞 (RGC) が既に障害されている。静的量的視野で得られる網膜感度は dB 表示であるため、早期の感度低下を捉えにくい。しかし、晩期の僅かな進行を鋭敏に捉えることができる。一方、網膜電図 (ERG) の振幅は linear 値であるため、緑内障早期の RGC 機能障害を捉える可能性がある。緑内障の黄斑病変による視覚機能障害を捉えるためには、静的量的視野を補完するような機能検査が必要である。

(2) 黄斑疾患のなかには緑内障と同様に網膜内層を傷害する疾患がある。例えば、黄斑円孔の手術の際に内境界膜 (ILM) 剥離が行われる。ILM 剥離後には同部位の網膜内層が菲薄化し GCC が進行性に減少する。また、手術中に ILM を可視化するためにインドシアニングリーン (ICG)、プリリアントブルー G (BBG)、トリアムシノロンアセトニド (TA) などの生体色素を用いるが、以前の我々の研究では、ICG を用いた場合に全視野刺激で記録した錐体 ERG の photopic negative response (PhNR) 振幅が低下することを報告した (引用文献)。PhNR は RGC の機能を反映していることから、視力が術後に順調に回復した症例でも、潜在的な RGC 障害が生じている可能性が示唆された。黄斑円孔術後の黄斑機能、特に RGC 機能の回復に着目した。

(3) 網膜循環障害も網膜内層を障害する代表的な眼底疾患である。網膜静脈分枝閉塞 (BRVO) は、黄斑の上あるいは下方のどちらかが循環障害に陥る。しかし、浮腫が循環障害部位を超えて広範に広がることもあり、非閉塞部位の黄斑機能も障害されている可能性がある。また、BRVO に対する抗 VEGF 療法は極めて有用であるが、その視機能に与える効果は矯正視力のみで評価されてきた。矯正視力は重要な視機能検査であることは間違いないが、黄斑局所 ERG で黄斑機能の評価することで、治療による効果を網膜各層に分けて評価することが可能である。

### 2. 研究の目的

(1) 開放隅角緑内障 (OAG) を対象とし、黄斑局所 ERG および多局所 ERG を記録する。また、ERG の記録部位の GCC 厚を SD-OCT で測定し、PhNR 振幅との相関を検討する。また、ERG の記録部位の網膜感度を微小視野計で測定し、網膜感度と PhNR 振幅との相関を検討する。

(2) 黄斑円孔に対して ICG、BBG あるいは TA を用いて ILM 剥離を行い、術後の黄斑機能の回復を黄斑局所 ERG で評価し各色群間で

比較する。

(3) BRVO の黄斑機能を閉塞部位と非閉塞部位に分けて黄斑局所 ERG で評価する。抗 VEGF 療法を行い閉塞部位と非閉塞部位の黄斑機能が網膜各層でどのように変化したかを評価する。

### 3. 研究の方法

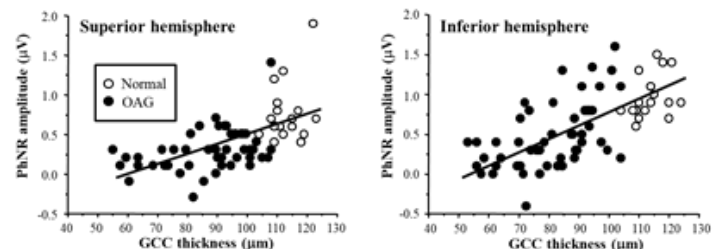
(1) 開放隅角緑内障 (OAG) 51 眼および正常 17 眼を対象とした。直径 15 度の半円形刺激スポットを中心窩の上下に照射してそれぞれの部位から黄斑局所 ERG を記録した。さらに、直径 13.6 度の円形スポットを黄斑部に照射して多局所 ERG を記録した。RGC の機能を表している PhNR 振幅を計測した。さらに、黄斑部の GCC 厚を SD-OCT で計測し、PhNR との相関を検討した。

(2) 黄斑円孔手術を受けた 48 例 48 眼を対象とした。その 48 眼を ICG、BBG あるいは TA 群にランダムに振り分けた。全症例で黄斑部の ILM 剥離を行い、黄斑円孔の閉鎖を得た。術前、術後 1, 3, 6, 9 および 12 か月で 15 度の半円形刺激スポットを用いて黄斑局所 ERG を記録した。a および b 波、OPs ならびに PhNR 振幅を計測し、経時的な変化を各群間で比較した。

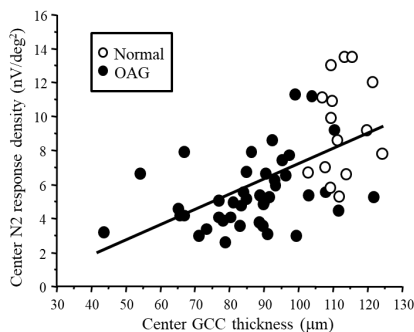
(3) 網膜静脈分枝閉塞 (BRVO) 10 例 10 眼を対象とした。閉塞側と非閉塞側の黄斑部を直径 15 度の半円形刺激スポットを用いて黄斑局所 ERG を記録した。ラニミズマブ硝子体内注射 (IVR) を毎月 3 回行い、術前と IVR 開始後 3 か月の時点で黄斑局所 ERG の a および b 波、OPs ならびに PhNR 振幅を評価し、IVR 前後で比較した。

### 4. 研究成果

(1) 黄斑局所 ERG の PhNR 振幅は、記録部位の GCC 厚に有意に相関していたが、a および b 波ならびに OPs 振幅は相関していなかった。また、多局所 ERG で得られた PhNR 振幅も GCC 厚に有意に相関していた (下図)。

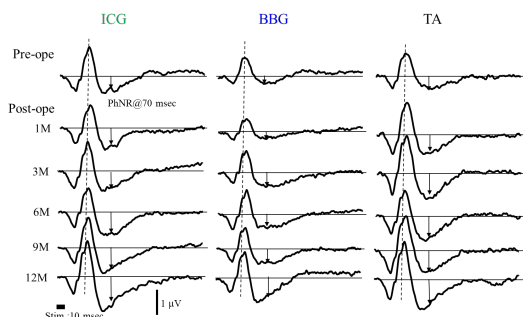


また、多局所 ERG の PhNR 振幅は黄斑部 GCC 厚と有意に相関しており、多局所と黄斑局所 ERG の結果は、ほぼ同等であった。

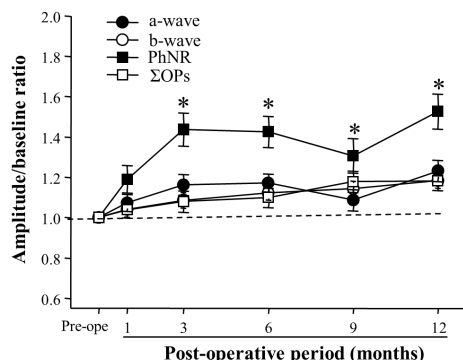


黄斑局所 ERG の PhNR 振幅は微小視野計で得られた網膜感度 (dB) の平均値と曲線的な関係にあった。つまり、緑内障早期では僅かな感度低下に関連して PhNR 振幅は大きく低下し、中期から晩期での感度低下に伴って PhNR 振幅は僅かにしか変化しなかった。網膜感度を dB から Lambert に、すなわち log から linear 値へ変換すると、PhNR と網膜感度は有意に相関していた。今回の成果から、黄斑局所 ERG の PhNR 振幅は、緑内障に伴った黄斑機能異常を検出するのに有用な手段と考えられた。

(2) 矯正視力および静的量的視野検査で得られた網膜感度は、黄斑円孔手術後に徐々に回復した。ICG, BBG および TA 群間で有意差は認められなかった。黄斑局所 ERG の各成分は術後に徐々にではあるが有意に改善した。その回復経過について 3 群間では有意差は認められなかった (下図)。



48 眼すべてのデータをまとめて検討すると、a および b 波ならびに OPs 振幅は術後 12 か月で術前の約 1.2 倍に増大した。一方、PhNR 振幅は約 1.5 倍に増大し、a および b 波あるいは OPs に比較して有意に増大した (下図)。



以上の結果から黄斑円孔の手術の際に用いられている色素は、術後の黄斑機能の回復に影響を与えないと考えられた。以前の我々の錐体 ERG を用いた結果では、ICG が RGC の機能を傷害していた。今回と以前の結果を併せると、黄斑円孔手術の際には、ILM 剥離によって黄斑部の色素は除去されるために、ICG を用いても黄斑機能の回復に影響を与えないと考えられた。

また、術後に PhNR 振幅が他の成分に比較して大きな回復を示した。RGC の密度は傍中心窩で最も高いため、黄斑円孔閉鎖後にその RGC が機能を再開し、PhNR 振幅増大に寄与すると考えられた。

(3) BRVO の閉塞領域の黄斑局所 ERG の a および b 波、OPs ならびに PhNR 振幅は健常眼のそれらに比較して有意に低下していた。非閉塞領域では OPs および PhNR 振幅のみが健常眼に比較して有意に低下していた。IVR 後には、閉塞領域では b 波振幅のみが有意に改善した。一方、非閉塞領域では OPs および PhNR 振幅が有意に改善した。

以上の結果から、閉塞領域では治療によって網膜外層から中層の機能は改善するが、内層障害が著しく改善に至らなかったと考えられる。また、非閉塞部では主に網膜内層が障害されており治療によって改善すると考えられた。

参考文献 : Machida S, Toba Y, Nishimura T, Ohzeki T, Murai K, Kurosaka D. Comparisons of cone electroretinograms after indocyanine green-, brilliant blue G-, or triamcinolone acetonide-assisted macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 252: 1423-1433, 2014.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- Machida S, Nishimura T, Ohzeki T, Murai K, Kurosaka D. Comparison of focal macular electroretinograms after indocyanine green, brilliant blue G, or triamcinolone acetonide-assisted macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 255: 485-492, 2017.
- Muto T, Nishimura T, Yamaguchi T, Chikuda M, Machida S. Refractive changes after lens-sparing vitrectomy for macular hole and epiretinal membrane. *Clin Ophthalmol.* 11: 1527-1532, 2017.
- Muto T, Ide T, Chikuda M, Machida S. Vitrectomy in patients over 90 years of age. *Clin Ophthalmol.* 10: 239-242, 2016.
- Nishimura T, Machida S, Hashizume K, Kurosaka D. Structures affecting recovery of macular function in patients with age-related macular degeneration after intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch*

Clin Exp Ophthalmol. 253: 1201-1209, 2015.  
Kaneko M, Machida S, Hoshi Y, Kurosaka D. Alterations of photopic negative response of multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. Curr Eye Res. 40: 77-86, 2015.  
Machida S, Kaneko M, Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. Curr Eye Res. 40: 439-449, 2015.

〔学会発表〕(計6件)

多田 篤史、西村 智治、町田 繁樹. 網膜静脈分子閉塞に伴う黄斑浮腫に対するラニミズマブ硝子体内注射後の閉塞と非閉塞側の網膜機能変化. 第65回日本臨床視覚電気生理学会. 2017年11月17日、大阪.

西村 智治、町田 繁樹. 加齢黄斑変性の黄斑機能に及ぼす OCT 所見 治療開始後12か月の解析. 第65回日本臨床視覚電気生理学会. 2017年11月17日、大阪.

Machida S. Retinal diseases: treatment and ERG. 第65回日本臨床視覚電気生理学会. 2017年11月17日、大阪.

町田 繁樹、西村 智治、黒坂 大次郎. 黄斑円孔術後の錐体系 ERG の変化. 第64回日本臨床視覚電気生理学会. 2016年9月30日、志摩.

原 雄時、町田 繁樹、西村 智治. 白色刺激・白色背景および赤色刺激・青色背景で記録した錐体 ERG の波形比較. 第64回日本臨床視覚電気生理学会. 2016年9月30日、志摩.

Machida S. Clinical application of photopic negative response to optic nerve and retinal diseases. 22th ISCER, Tokyo, Sept 27<sup>th</sup> 2016.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：

権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-k/opht/>

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
町田 繁樹 (Machida, Shigeki)  
獨協医科大学・医学部・教授  
研究者番号：30285613

(2)研究分担者  
武藤 哲也 (Muto, Tetuya)  
獨協医科大学・医学部・講師  
研究者番号：40364608

(3)連携研究者  
( )  
研究者番号：

(4)研究協力者  
( )