

平成22年4月1日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19592017
 研究課題名（和文） 強度近視眼における眼内線維増殖および網膜剥離の研究
 研究課題名（英文） The research for fibrosis and retinal detachment in highly myopic eyes.

研究代表者
 生野 恭司（IKUNO YASUSHI）
 大阪大学・医学系研究科・講師
 研究者番号：50294096

研究成果の概要（和文）：強度近視に特異的に発症する黄斑円孔網膜剥離は、強度近視による失明が本邦においては、重要な課題である。我々は一連の研究により、黄斑円孔網膜剥離が眼内の線維化に伴う、網膜への牽引力から中心窩分離症を生じて、最終形態として生ずることを突き止めた。また、内境界膜剥離を併用した硝子体手術による治療が有効だが、その際に染色剤として用いられるインドシアニングリーンは眼内に長期に残存し、軸索流に乗って神経内を移動するが、網膜色素上皮には長期に残存することが解明された。

研究成果の概要（英文）：Macular hole and retinal detachment is one of major vision-threatening problems especially in Japan, since we have many visual impairment due to high myopia. We investigated and found that epiretinal fibrosis is a main cause of macular hole and retinal detachment by way of myopic foveoschisis. Also indocyanine green dye which is used intraoperatively for staining internal limiting membrane remains long after surgery especially in axonal flow and retinal pigment epithelium.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：強度近視、網膜剥離、眼内線維化、視力障害

1. 研究開始当初の背景

強度近視は本邦で失明原因の上位を占める。強度近視には特異的な合併症を生じそのため、黄斑部視細胞の非可逆的障害を生じて、視力障害にいたる。一旦このような状態になると、視力の回復はきわめて困難であり、その経済的、社会的損失ははかり知れない。黄

斑円孔網膜剥離は強度近視による失明原因の主たる原因のひとつである。本疾病では、黄斑円孔を生じ網膜剥離を二次的に発症するが、その発症に眼内線維化に伴う黄斑前膜形成およびその収縮が関与していると考えられている。このように眼内線維化のメカニズムやそのプロセスを解明することは黄

斑円孔網膜剥離という眼科的重症疾病の病態の理解や新しい治療法、予防法の確立に役立つものであると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、黄斑円孔網膜剥離発症における眼内線維化との関連を明らかにすると同時に、従来から行われている硝子体手術を改良し、患者への侵襲を最低限にするために最適化することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 硝子体手術時に使用したインドシアニングリーン (ICG) 残存パターンの検討

強度近視眼における黄斑円孔網膜剥離や中心窩分離症では手術の際に内境界膜を ICG で染色して剥離する。剥離の際に ICG は有用だが、術後長期残留による視機能への影響が懸念されている。硝子体手術の際に残存 ICG を赤外線カメラで観察すると、長期を経ても散在性に ICG の蛍光シグナルが観察される。本研究では硝子体手術時に ICG を用いた強度近視症例の術後に非侵襲的な眼底撮影装置であるハイデルベルグレチナアンギオグラム (HRA) を用いて残存する ICG を検討する。HRA は SLO の原理で眼底観察を行うために従来の ICG カメラより鋭敏でより詳細な残存 ICG の観察が可能である。具体的には術後 30 日、90、180 日後に HRA で残存 ICG のチェックを行う。

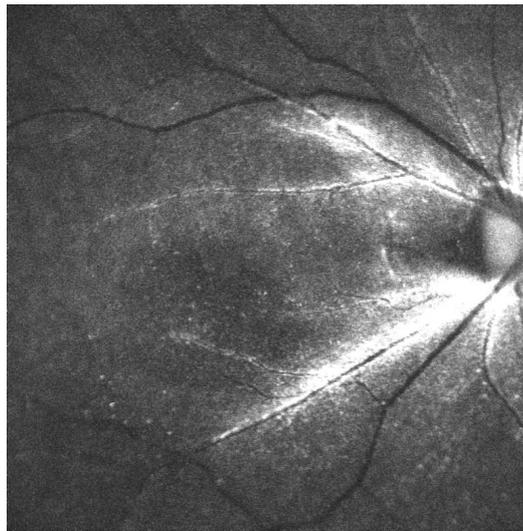
(2) 黄斑円孔網膜剥離発症における網膜構造と眼球形態の研究

眼内の線維化に伴う黄斑前膜の形成は網膜への牽引力を生じ、網膜剥離発症の引き金となる。また眼球が後方へ突出する後部ブドウ腫の形成は線維化により生じた牽引力のベクトルを変化させ、網膜剥離を生じやすいようにする。我々は近年眼科領域で大きく発展した光干渉断層計 (OCT) を用いて近視眼における、両者の割合や程度を検討した。正常強度近視眼の眼底を OCT で観察し、後部ブドウ腫の程度を OCT で定量した。定量は中心窩下を中心として、上下側および耳鼻側の 4 点で高さを測定した。また、同時に脈絡膜の厚みも検討した。

4. 研究成果

(1) 近視眼の黄斑病変において非常に高濃度の ICG が黄斑部に見られるが、時間の経過につれて点状の過蛍光となり、術後 6 ヶ月以上に亘って ICG は残存していた(図)。ICG を塗布した網膜全体に残留するが、特に網脈絡膜萎縮巣への蓄積が強くみられた。網膜自発蛍光 (FAF) は網膜の機能的異常を鋭敏に検知する。FAF を強度近視に特異的な黄斑円孔

網膜剥離と中心窩分離症で検討したところ、網膜剥離では非常に低蛍光を示したが分離症では自発蛍光はほぼ正常であった。この事実は網膜剥離では著しい網膜機能低下をきたすが、分離では視細胞が網膜色素上皮に接着しているため機能がある程度維持されていることを示している。また FAF は従来の眼底検査や光干渉断層計で鑑別が困難な網膜剥離と分離の範囲を簡便かつ明瞭に示すことができ、臨床的にも非常に役立つ検査であることがわかった。このように共焦点システムは強度近視眼の黄斑病変の診断および機能評価に非常に有用である。



黄斑円孔網膜剥離に対して硝子体術後 6 ヶ月の ICG 蛍光写真。黄斑円孔網膜剥離の硝子体手術術後に残存したインドシアニングリーン。網膜神経線維と軸索流に沿って移動している。

(2) 合併症のない強度近視 31 眼(平均 51.7 歳)において、中心窩より上下耳鼻側 1.5mm の網脈絡膜厚と、後部ぶどう腫高(中心窩下と上下耳鼻側 4 つの画像縁における色素上皮線の前後方向の距離の総和)を光干渉断層計で測定し、臨床データとの関連を検討した。その結果、中心窩下脈絡膜厚は 100.5 μ m で、耳側(125.4 μ m)、上方(129.4 μ m)、鼻側(81.9 μ m)に比べて有意な差を認め(各々 $P < 0.01$)、屈折値 ($P < 0.05$)、後部ぶどう腫高 ($P < 0.01$) と有意に相関した。一方、平均中心窩網膜厚は 200.9 μ m で、有意な相関はなかった。また、後部ぶどう腫高は屈折値と眼軸長に有意に相関した(各々 $P < 0.01$)。Stepwise 解析では、脈絡膜厚は年齢と後部ぶどう腫高に強い相関があった ($P < 0.01$)。この結果から、従来は In vivo で測定困難であった近視の脈絡膜は本技術を用いることで十

分に測定可能であるとともに、強度近視眼では、網膜よりむしろ、脈絡膜から菲薄化が始まること、脈絡膜の中でも中心窩付近もしくは下方が主として菲薄化すること、そして下方が特に後部ぶどう腫が急峻になっていることが発見された。このことは強度近視眼における黄斑円孔網膜剥離や中心窩分離症の発症機序に深く関与している可能性があると考えられた。

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15件)

1. Sayanagi K, Ikuno Y, Soga K, Wakabayashi T, Tsujikawa M, Tano Y. Choroidal vascular hypofluorescence in indocyanine green angiography of high myopia. 査読有 Br J Ophthalmol. 2009;93:1687-90.

2. Wakabayashi T, Ikuno Y, Gomi F, Hamasaki T, Tano Y. Intravitreal bevacizumab vs sub-tenon triamcinolone acetate for choroidal neovascularization attributable to pathologic myopia. 査読有 Am J Ophthalmol. 2009;148:591-596.e1.

3. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. 査読有 Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3876-80.

4. Sayanagi K, Oshima Y, Ikuno Y, Tano Y. Presumed vascular traction-associated recurrence of retinal detachment in patients with myopic macular hole. 査読有 Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2009;40:60-4.

5. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Tano Y. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. 査読有 Am J Ophthalmol. 2009;147:94-100

6. Sayanagi K, Ikuno Y, Soga K, Wakabayashi T, Tano Y. Marginal crack after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. 査読有 Acta Ophthalmol. 2009;87:460-3.

7. 上野千佳子, 生野恭司, 田野保雄 トリアムシノロンから bevacizumab に治療を転換し

た近視性血管新生黄斑症. 査読有 眼科臨床紀要 2009 321-325

8. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Tano Y. Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. 査読有 Retina. 2008;28:1124-31.

9. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Oshima Y, Ohji M, Tano Y. Foveal anatomical status and surgical results in vitrectomy for myopic foveoschisis. 査読有 Jpn J Ophthalmol. 2008 Jul-Aug;52(4):269-76.

10. Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Ikuno Y, Sakaguchi H, Sayanagi K, Tano Y. Abnormal fundus autofluorescence patterns in myopic choroidal neovascularisation. 査読有 Br J Ophthalmol. 2008;92:1236-40.

11. Wakabayashi T, Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Oshima Y, Tano Y. Fundus autofluorescence related to retinal morphological and functional changes in idiopathic macular holes. 査読有 Acta Ophthalmol. 2008;86:897-901.

12. Sayanagi K, Ikuno Y, Soga K, Tano Y. Photoreceptor inner and outer segment defects in myopic foveoschisis. 査読有 Am J Ophthalmol. 2008;145:902-8.

13. Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y. Different fundus autofluorescence patterns of retinoschisis and macular hole retinal detachment in high myopia. 査読有 Am J Ophthalmol. 2007;144:299-301.

14. Sayanagi K, Ikuno Y, Soga K, Sawa M, Tano Y. Residual indocyanine green fluorescence pattern after vitrectomy with internal limiting membrane peeling in high myopia. 査読有 Am J Ophthalmol. 2007;144:600-7.

[学会発表] (計3件)

1) Jo Y, Ikuno Y, Tano Y. Punctate Inner Choroidopathy and the Visual Outcome After Avastin for Secondary CNV
2009 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting San Francisco, U.S.A.
(2009.10.26)

2) Sayanagi K, Ikuno Y, and Tano Y. Postoperative Changes in Fundus

Autofluorescence in Myopic Foveoschisis and Macular Hole and Retinal Detachment. 2007 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. New Orleans, U. S. A. (2007. 10. 9)

3) Ikuno Y, Sayanagi K, and Tano Y. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for choroidal neovascularization due to pathological myopia. 2007 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. New Orleans, U. S. A. (2007. 10. 9)

〔図書〕(計2件)

生野恭司. 【みんなの硝子体手術】網膜硝子体手術 変性近視の硝子体手術 2007 p227-232. 文光堂、

佐柳香織、生野恭司. 【みんなの硝子体手術】One point advice 変性近視における網膜前膜診断の難しさ 2007 p256-257、文光堂

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：軸性近視の予防または治療剤
発明者：生野恭司、田野保雄
権利者：大阪大学
種類：特願
番号：2008-190673
出願年月日：平成20年7月24日
国内外の別：国内外

○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：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生野 恭司 (IKUNO YASUSHI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：50294096

(2) 研究分担者

五味 文 (GOMI FUMI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：80335364

大島 佑介 (OSHIMA YUSUKE)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：20362717

田野 保雄 (TANO YASUO)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80093433
(～平成21年1月31日)

(3) 連携研究者

()

研究者番号：