

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10862

研究課題名(和文) 網膜剥離に対するタンポナーデ不要の硝子体手術の開発

研究課題名(英文) Development of vitrectomy without gas tamponade for retinal detachment

研究代表者

大路 正人 (Ohji, Masahito)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90252650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：通常硝子体手術時に用いられる眼内レーザー照射(532nm)による網膜凝固と赤外レーザー(810nm)による眼外からの経強膜的網膜凝固の有効性、安全性を家兎を用いて検討した。532nmレーザーによる眼内照射では、照射時間0.2秒で、出力0.15wで適切な凝固痕が得られ、0.2w以上で網膜出血を生じた。波長810nmレーザーの経強膜照射では照射時間1.0秒で、0.5wでは適切な凝固斑が得られたが、1.0wでは網膜が破裂した。眼内レーザーに比べ、経強膜的なレーザー照射では、適切な網膜凝固を得るのにより強い出力が必要であり、ある程度以上の出力で網膜破裂の危険性があり、安全域が狭いと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study is to compare the efficacy and the safety of laser retinopexy between endo-laser application using 532nm laser and trans-scleral laser application using 810nm infrared laser. With endo-laser of 532nm and 0.2 sec exposure, a power of 0.15w produced appropriate burn of the retina and bleeding was caused with laser stronger than 0.2w. With trans-scleral laser application of 810nm and 1.0 sec exposure, a power of 0.5w produced appropriate burn of the retina and rupture of the retina was caused with laser of 1.0w. Compared with conventional endo-laser of 532nm, trans-scleral laser application needed stronger power to get appropriate laser burn. The safety energy range of the 810nm trans-scleral laser application was narrower than that of the conventional 532nm endo-laser, which might prevent common use or spread of the trans-scleral laser application.

研究分野：眼科

キーワード：網膜剥離 網膜光凝固

1. 研究開始当初の背景

網膜剥離に対する手術の主流は強膜バックリング手術から硝子体手術へと大きく移行し、現在では大半の症例が硝子体手術で治療されている。硝子体手術による難治性網膜剥離治療は強膜バックリング手術よりも良好な成績を達成しており、通常の網膜剥離症例においても同等以上の成績を収めていることが治療の主流になっている原因である。一方で、網膜剥離に対する硝子体手術においては多くの症例ではガスタンポナーデが用いられている。ガスタンポナーデを用いた場合には、術後に伏臥位を維持する必要がある。伏臥位は患者に大きな肉体的・精神的苦痛を与えるばかりではなく、時に尺骨神経麻痺などの合併症も引き起こすことがある。更には伏臥位を維持することにより炎症細胞が前部硝子体付近に集積し、最も難治性である前部増殖性硝子体網膜症発症の一因となり得る。タンポナーデ物質を用いない硝子体手術は伏臥位が必要なく患者にとって大きな福音となり、網膜剥離に対する硝子体手術の歴史を大きく変える可能性のある方法である。しかしながら、一般にはほとんど普及しておらず、概念すら十分には理解されていない状況である。

スペインの眼科医である Martinez-Castillo らが連続する 60 例 60 眼の網膜剥離に対してタンポナーデ物質を用いない硝子体手術を報告した (Martinez-Castillo V, et al, Ophthalmology 2007)。彼らは偽水晶体眼における網膜剥離症例で硝子体切除を行い、術中に液体パプルフオロカーボンを用いて可能な限り網膜を復位させた上で、液空気置換を行い、原因裂孔から網膜下液を吸引除去し、網膜を完全に復位させた。その後、波長 810nm の半導体レーザーを用いて強膜側から原因裂孔を凝固した。手術終了時に 27 ゲージ針を用いて balanced salt solution (BSS) を注入し、眼内の空気を完全に BSS に置換して手術を終了した。60 眼中 59 眼において剥離網膜が復位し、ガスタンポナーデを用いた硝子体手術の成績と比較し同等以上の成績を報告している。

我が国においては網膜剥離に対する硝子体手術を行う際にはほとんどの症例で水晶体再建術を併用しているので、Martinez-Castillo らの方法をほぼ全例に適用することが可能である。彼らは素晴らしい成績を報告しているが、それに続く彼ら自身あるいは他施設からの報告がなく、普及するに至っていない。通常用いる眼内レーザープローブを用いた 532nm の波長のレーザーによる凝固ではなく、強膜側からの波長 810nm の赤外レーザーによる凝固などの一般的なではない手法が用いられていることが、本術式が普及していない原因として考えられる。患者に負担の少ない術式の開発を目的として、本研究においては、2 種類のレーザー凝固の

方法 (532nm・眼内から / 810nm・強膜側から) における凝固能力の差異などを検討する。

2. 研究の目的

Martinez-Castillo らの術式の有用性を検討するために、通常の硝子体手術時に用いられる眼内レーザー照射 (532nm) による網膜凝固と Martinez-Castillo らが用いている赤外レーザー (810nm) による眼外から強膜を通しての網膜凝固の有効性、安全性について家兎を用いて検討する。

3. 研究の方法

1) 正常家兎網膜に対する 532nm 波長による眼内レーザー凝固

波長 532nm のレーザーによる網膜の凝固を評価するために、有色ウサギの Dutch を用いて実験動物を行った。眼底観察にはカバーガラスおよび、硝子体手術用のプリズムコンタクトレンズを用いた。プリズムコンタクトレンズを用いて眼底を観察すると、周辺網膜まで観察可能で、眼底の位置も評価できた。

眼底を観察しながら、角膜輪部より 1 mm 後方より、25G 針を刺入し、孔を作成し、25G 眼内レーザープローブを挿入し、波長 532nm の半導体レーザーを用いて網膜レーザー光凝固を行い、レーザーの条件を検討した。

レーザー網膜光凝固後、ウサギに麻酔薬過剰投与を行い、安楽死させ、眼球を摘出し、組織の評価を行った。直ちに OCT コンパウンド液で周りを満たし、液体窒素に漬け、冷凍し、クリオスタットで切片を作成し、スライドガラスに塗布した後に、ホルマリン固定液を点下し固定し、その後へ HE 染色を行った。

2) 正常家兎網膜に対する 810nm 赤外レーザーによる眼外レーザー凝固

網膜剥離手術時に経強膜的に半導体赤外レーザー光凝固が可能であるかを検討するために、実験動物に有色ウサギの Dutch を選択した。眼底観察は接触型のプリズムレンズを用いて、手術顕微鏡下で行った。

2.0kg Dutch 雌の筋肉内に麻酔薬を注射、両眼に散瞳薬を点眼し、散瞳させた。球結膜を切開し、強膜を露出させた。角膜上に接触型のプリズムレンズをのせ、眼底を観察しながら、経強膜に半導体赤外レーザーのプローブで圧迫し、網膜凝固を行い、レーザーの条件を検討した。強膜へのレーザープローブの圧迫が強いと眼球に穿孔したので、プリズムレンズの凸側から穿孔しない程度の強さで圧迫し、レーザープローブからの照準光を確認した。レーザー照射時間 1.0 秒に設定し、レーザーパワーを 0.3w より上げて網膜レーザー痕を評価した。経強膜半導体赤外レーザー網膜光凝固後、ウサギの心臓に麻酔薬の過剰投与を行い、

安楽死させ、眼球を摘出し、組織の評価を行った。眼球を摘出後、すぐにOCTコンパウンド液で周りを満たし、液体窒素に漬け、冷凍し、クリオスタットで切片を作成し、スライドグラスにはり、その後、ホルマリン固定液を点下し、固定し、その後へHE染色を行った。

3) ex vivoにおける網膜へのレーザー照射の検討

2.0kg Dutch 雌に筋肉内に麻酔薬を過剰投与した上で、心臓に麻酔薬を注射した。心停止、呼吸停止を確認した上で、球結膜を切開し、強膜を露出、外眼筋を眼球より切離し、視神経を切断、眼球を摘出した。角膜輪部を切開、角膜を切離し、虹彩に切開を入れた後、チン小帯に切開を入れ、水晶体を囊ごと、摘出した。オープンスカイの状態に培養液に入れ、顕微鏡下でレーザープローブを眼内にいれ、直視下で網膜レーザー光凝固を行い、レーザーの条件を検討した。

次に同様に ex vivo で、オープンスカイから顕微鏡下で眼底を観察しながら、経強膜的に半導体赤外レーザーのプローブで圧迫し、網膜凝固を行い、レーザーの条件を検討した。

レーザー照射終了後、すぐにOCTコンパウンド液で周りを満たし、液体窒素に漬け、冷凍し、クリオスタットで切片を作成し、スライドグラスにはり、その後、ホルマリン固定液を点下し、固定し、HE染色を行った。また、ex vivo で24時間培養し、同様に固定し、HE染色を行った。

4) 網膜剥離術後のコントラスト感度を与える因子の検討

網膜剥離術後に網膜が復位しても視機能が十分に回復しないことが少なからずある。網膜剥離術後に矯正視力1.0以上の良好な視力が得られた症例において、コントラスト感度を検討するとともにコントラスト感度の回復に与える影響を検討する。

5) 黄斑円孔網膜剥離の術後成績の検討

黄斑円孔網膜剥離は最も難治性の網膜剥離の一つであり、様々な手術方法が試みられている。しかしながら発生頻度が比較的稀であることもあり、多数例での報告は限られており、最適な手術方法は未だ確立されていない。本研究では黄斑円孔網膜剥離の手術症例を全国の9施設から集計し、術前因子、術中因子が術後成績に与える影響を検討した。

4. 研究成果

1) 正常家兎網膜に対する532nm波長による眼内レーザー凝固

532nmのレーザーによる眼内照射においては、照射時間0.2秒において、レーザーパワー0.15wで適切な凝固斑が得られた。0.2wを超えると、過凝固となり網膜出血を

生じた。

HE染色を用いた組織学的検討ではレーザー網膜光凝固直後では網膜には明らかな組織変化は認められなかったが、網膜色素上皮には凝固変化が認められた。

2) 正常家兎網膜に対する810nm赤外レーザーによる眼外レーザー凝固

波長810nmの赤外レーザーによる眼外から経強膜を通してのレーザー照射においては照射時間を1.0秒に固定した場合には、0.3wでは周辺部では凝固斑がうっすら確認できたが、中心に近い位置では確認できなかった。0.5wでは周辺部でも中心に近い位置でも適切な凝固斑が得られた。0.8w-0.9wと出力を上げていくと凝固斑は強くなり、1.0wでは網膜が凝固斑を越して破裂した。HE染色を用いた組織学的検討においてはレーザー網膜光凝固直後では1.0wの照射部では網膜全層の破壊所見が認められたが、0.5w以下では網膜色素上皮層には一部、障害を認めたが、網膜外層には明らかな変化は認められなかった。

強膜を通して行う眼外レーザーでは、ある程度以上の出力で照射すると網膜破裂の危険性があり、通常の眼内レーザーによる照射に比べ、安全域が狭いと考えられた。本知見は強膜を通して照射する眼外レーザーの普及を妨げている要因である可能性がある。

3) ex vivoにおける網膜へのレーザー照射の検討

Ex vivoにおける網膜側からのレーザー照射(波長532nm、照射時間0.2秒)においては、レーザーパワーを0.1wより上げて網膜レーザー痕を評価した。0.15wで、凝固斑が出現し、0.2wで十分な凝固斑が生じた。

Ex vivoにおいて強膜側からのレーザー照射(波長810nm、照射時間1.0秒)において、レーザーパワーを0.3wより上げて照射したところ、0.5wでは凝固斑が確認でき、0.8w、1.0wと上げていくと凝固斑は強くなった。

組織学的検討においてはレーザー網膜光凝固後では網膜外層には明らかな組織変化は認められなかったが、網膜色素上皮層には一部、障害を認めた。赤外レーザー後では網膜色素上皮層には障害を認めたが、網膜外層には明らかな変化は認められなかった。また、ex vivoで培養後の組織では、網膜外層は同様の変化であったが、網膜内層に一部、組織の損傷が認められた。

4) 網膜剥離術後のコントラスト感度を与える因子の検討

網膜剥離に対して硝子体手術を行った109眼の内、初回手術後に復位が得られ、1年以上の経過観察後に1.0以上の矯正視力が得られた症例は36眼であった。術前に黄斑剥離が

見られた症例では術後に1.0以上の良好な矯正視力が得られた症例であってもコントラスト感度は術前に黄斑剥離のみられなかった症例よりも不良であった。網膜剥離術後の視機能検査においては矯正以外にコントラスト感度などの高次の視機能を検討すべきであると考えられた。

5) 黄斑円孔網膜剥離の術後成績の検討

黄斑円孔網膜剥離に対して硝子体手術を施行した99例99眼を対象とした。初回手術後に復位率は85%であり、初回手術後の黄斑円孔閉鎖率は51%であった。タンポナーデにガスを使用した70例眼中、網膜の復位を得たものは63眼(90%)、黄斑円孔の閉鎖を得たものは38眼(54%)であった。シリコンオイルを使用した29眼中、網膜の復位を得たのは21眼(72%)、黄斑円孔の閉鎖を得たのは12眼(41%)であった。ガス群の方がシリコンオイル群よりも網膜の復位率は、有意に高かった(p<0.05)が、円孔の閉鎖に関しては両群間に有意差はなかった。今回の検討から、黄斑円孔網膜剥離に対する硝子体手術における眼内充填物質には、ガスを用いた方が、網膜復位率が良好であることが示唆された。

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 1 件)

Kawamura H, Fujikawa M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Ohji M. Contrast Sensitivity after Pars Plana Vitrectomy: Comparison between Macula-On and Macula-Off Rhegmatogenous Retinal Detachment. Ophthalmic Research 査読有 56 巻、2016、74-78

〔学会発表〕(計 3 件)

柿木雅志、荒木敬士、岩崎将典、小島正嗣、佐埜弘樹、杉谷和彦、守屋友貴、澤田修、高村佳弘、坂本泰二、大路正人 黄斑円孔網膜剥離手術の眼内充填物質による網膜復位率と円孔閉鎖率の検討 第71回日本臨床眼科学会 2017年10月12-15日 東京

Kakinoki M, Iwasaki M, Moria Y, Sakamoto T, Araki T, Takamura Y, Kojima M, Sugitani K, Sano H, Sawada O, Ohji M. Surgical outcomes of macular hole retinal detachment in highly myopic eyes. 第55回日本網膜硝子体学会 2016年12月2-4日 東京

川村肇, 藤川正人, 澤田修, 西信良嗣, 大路正人 網膜剥離手術後のコントラスト感度の経時的变化 第119回日本眼科学会総会 2015年4月16-19日 札幌

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大路 正人 (OHJI, Masahito)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90252650

(2) 研究分担者

澤田 修 (SAWADA, Osamu)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00378465

(3) 連携研究者

一山 悠介 (ICHIYAMA, Yusuke)
滋賀医科大学・医学部・医員
研究者番号: 10749021

(4) 研究協力者

藤川 正人 (FUJIKAWA, Masaho)
滋賀医科大学・医学部・医員
研究者番号: 50747912