

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462649

研究課題名(和文) 早期黄斑上膜手術の有効性と発症機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of effectiveness of early vitrectomy and onset mechanism of epiretinal membrane

研究代表者

中静 裕之 (NAKASHIZUKA, Hiroyuki)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：10372997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：視力0.9以上の早期黄斑上膜症例に対する早期硝子体手術の有効性を視力0.3-0.8の黄斑上膜症例と臨床所見、病理学的所見で比較検討した。結果：変視横(横線のゆがみ)は両群とも術後、6か月有意に改善した。変視縦は良好群では術後6か月でも有意な改善が見られた。大視症(大きく見える)においては視力通常群では術後に悪化し、視力良好群では大視症の悪化を防ぐことができた。視力は術後3か月、6か月とも有意に視力良好群で良好であった。VFQ-25の結果は心の健康、一般的健康感は改善し、Quality of visionの改善があった。病理では両群に明らかな差は今回認められず、発症の過程の解明には至らなかった。

研究成果の概要(英文)：We performed a prospective study who underwent vitrectomy for ERM and whose preoperative VA was better than 0.046 logMAR (0.9 in decimal units)(Good VA group). And we compared these clinical results and pathological findings with ERM whose preoperative VA was under 0.8(Normal VA group).

Results: Horizontal metamorphopsia score decreased significantly in both group 3 months and 6 months after surgery. The amount of macropsia got worse in normalVA group, after surgery while deterioration of macropsia has been prevented in good VA group. Good VA group showed significantly better visual acuity outcome after surgery. The results of VFQ-25 showed improvement of feelings of health and quality of vision. There were no apparent difference between two groups in pathological findings, therefore we could not elucidate the mechanisms of ERM development.

研究分野：眼科学

キーワード：黄斑上膜 変視症 不等像視 大視症 中心窩網膜厚

1. 研究開始当初の背景

黄斑上膜は黄斑部に生じる線維膜であり、白内障と同様に加齢とともに増加する疾患である。高齢化に伴い増加することが予想される。黄斑上膜の症状には視力低下、変視症、大視症がある。

現在、一般的には視力低下症例(0.7以下)には硝子体手術を行い、黄斑上膜摘出を行っている。術後視力は自験例にて80%以上で視力は2段階以上改善し、変視症については改善する症例が多いが、ある程度は残存することがほとんどである。

我々は術前視力0.9以上の視力良好群に対する黄斑上膜手術の後ろ向き研究を行い、術前視力0.4~0.8の視力通常群と比較し、視力良好群では術後視力改善が速やかであり、変視症も改善しやすいこと手術の安全性は高いことが明らかとなった(変視量の改善度:通常群 $0.9^{\circ} \pm 0.76$ 、良好群 $0.38^{\circ} \pm 0.61$) (第53回日本網膜硝子体学会で報告)。

黄斑上膜患者のQuality of Vision (QOV)には変視症が視力よりも重要であり、最近では大視症の重要性も注目されている。

この点からもQuality of Visionの改善にはより早期での手術、つまり視力低下する前に手術を行うことが変視症、大視症の改善に有用であると考えた。

また、発症早期の黄斑上膜病理組織を進行例と比較することで病態発症、進行の解明にもつながると考えた。

2. 研究の目的

超早期黄斑上膜を摘出することで変視症、大視症など視機能の改善、視力の維持ができ、良好なQuality of visionの維持できることを明らかにする。

手術により得られた黄斑上膜を病理学的に検討し、病期の進行した黄斑上膜との比較を行い、黄斑上膜の発症病態を解明することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 前向き症例集積研究

日本大学病院倫理委員会承認済み

(2) 対象

当科における後ろ向き症例集積研究により、視力0.8以下になった黄斑上膜症患者に対する硝子体手術6か月後の横変視量は 0.85° 、0.9以上の視力良好の黄斑上膜症患者に対する硝子体手術6か月後の横変視量を 0.45° と仮定し、標準偏差0.6、エラー0.05、検出力80%とし必要症例数を算出し37例(男性16例、女性21例、平均年齢64.1歳)を対象とした。また、過去の視力通常群(視力0.8以下)35例(男性14例、女性21例、平均年齢66.7歳)と比較検討した。ぶどう膜炎など続発性黄斑上膜症例、視力に影響する白内障合併例は除外した。

統計学的検討には解析方法:線形混合効果モデルを用い $P<0.05$ を有意差ありとした。

(3) 主要評価項目:術後6か月横変視量

(4) 副次的評価項目:

術後1, 3, 6, 12か月視力

術後1, 3, 12か月後の変視量(横)

術後1, 3, 6, 12か月後の変視量(縦)

術後1, 3, 6, 12か月後の大視症の定量

術後1, 3, 6, 12か月後のステレオテスト

による立体視の定量

OCTによる中心窩網膜厚の評価

読書速度(視力良好群のみ)

満足度評価(視力良好群のみ)

(5) 方法

変視症の定量評価にはM-CHARTS[®]、大視症の定量評価にはNew aniseikonia test、立体視検査にはチトマスステレオテストによる、読書速度の評価には読書チャートMNREAD、視力測定にはETDRSチャートおよび小数視力、患者満足度評価にはNational Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25(VFQ-25)、中心窩網膜厚について光干渉断層計(Heiderberg社Spectralis)を使用した。

硝子体手術

全例において27ゲージ硝子体手術を同一術者(H.N.)が行った。

(6) 摘出した黄斑上膜組織の病理学的検討(各群5例づつ)

硝子体手術時に摘出した黄斑上膜から4 μ mの連続切片を作製する。hematoxylin-eosin(H-E)染色、periodic acid-Schiff(PAS)染色を施行した。

免疫組織学的検討一次抗体として、黄斑上膜収縮に関与すると考えられる筋線維芽細胞の同定にAnti- α -smooth muscle antibody(α -SMA)、発症初期の黄斑上膜では血管透過性亢進、炎症の関与が関わると思われるためvascular endothelial growth factor antibody(VEGF)の染色にAnti-VEGF-antibody、グリア細胞の同定に抗glial fibrillary acidic protein(GFAP)抗体、膜形成、膜収縮に関与が示唆されるPlatelet-Derived Growth Factor:PDGF抗体、膜収縮に関与するとされるTransforming growth factor:TGF- β 2抗体を使用し、引き続き二次抗体を反応させ、DAB染色で可視化し、切片はヘマトキシリンで対比染色し、すべての切片は光学顕微鏡(VANOX-S;Olympus, Tokyo, Japan)で組織学的に検討した。

4. 研究成果

(1) 変視横

視力良好群では術前 0.84° 、術後3か月 0.44° 、術後6か月 0.45° ($P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)、通常群では術前 0.87° 、術後3か月 0.65° 、術後6か月 0.50° ($P=0.02$ 、 $P<0.0001$)と両群とも有意に変視横は改善したしかし、両群間の変視に術前、術後3か月、術後6か月とも有意差はなかった($P=0.15$ 、 $P=0.72$)。

(2) 変視縦

視力良好群では術前 0.86° 、術後3か月

0.66°、術後6か月0.61°と有意に改善した(P=0.048、P=0.02)。通常群では術前0.79°、術後3か月0.48°、術後6か月0.59と術後3か月では有意に改善したが、その後に変視の悪化を認め術後6か月では有意差はなかった(P=0.06)。

(3) 視力

視力良好群では術前、術後3か月、6か月でLogMAR-0.09、-0.13、-0.13であり術前と比べ有意に視力は改善した(P=0.03、P=0.02)。通常群ではそれぞれ0.23、-0.01、-0.06であり同様に有意に視力は改善した(P<0.0001)。術前視力、術後3か月、6か月視力のいずれにおいても有意に視力良好群は通常群よりも有意に視力良好であった(P<0.0001、P<0.0001、P=0.004)。しかし、視力改善の変化量は術後3、6か月ともに通常群の方が有意に大きかった(P<0.0001、P<0.0001)。

(4) 大視縦

視力良好群では術前、術後3か月、6か月において2.8%、2.5%、3.0%の大視を認め術前と比べ有意な改善、悪化はなかった(P=0.63、P=0.64)。視力通常群ではそれぞれ4.1%、5.2%、5.6%の大視症を認め術後6か月において有意な悪化を認めた(P=0.01)。術後3か月、術後6か月において視力良好群では有意に大視症は軽度であった(P=0.003、0.007)。

(5) 大視横

視力良好群では術前、術後3か月、6か月において3.0%、2.6%、2.9%の大視を認め術前と比べ有意な改善、悪化はなかった(P=0.50、P=0.89)。視力通常群ではそれぞれ3.6%、3.9%、6.4%の大視症を認め術後3か月、6か月において有意な悪化を認めた(P=0.02、P=0.01)。術後3か月、術後6か月において視力良好群では有意に大視症は軽度であった(P=0.004、0.01)。

(6) 両眼視

視力良好群では術前、術後3か月、6か月において1.93、1.91、1.94であり術前と比べ有意な改善、悪化はなかった(P=0.80、P=0.88)。視力通常群ではそれぞれ2.21、2.11、2.04であり術後6か月において有意な改善を認めた(P=0.02)。

(7) 中心窩網膜厚

視力良好群では術前、術後3か月、6か月において388.3μm、349.5μm、339.0μmであり術後に有意に薄くなった(P=0.002、P=0.0001)。視力通常群ではそれぞれ485.7μm、402.7μm、381.2μmであり同様に有意に薄くなった(P<0.0001、P<0.0001)。また術前、術後3か月では視力良好群で有意に中心窩網膜厚は薄かったが(P<0.0001、0.03)。術後6か月では有意差はなかった(P=0.08)。また術後3か月、術後6か月での変化量は通常群で有意に薄くなった(P=0.02、P=0.003)。

(8) 中心窩陥凹

中心窩陥凹形成は視力良好群では術前54.1%、術後3か月86.5%、術後6か月86.1%であった。通常群では術前23.5%、術後3か月50%、術後6か月56.3%であった。術前からのオッズ比の群間比較では術後3か月でP=0.32、6か月でP=0.60と有意ではなく、術前からの、中心窩陥凹ありの割合は視力良好群と通常視力群とで有意な差は検出できなかった。

(9) VFQ-25 (視力良好群のみ)

一般的健康感

術前45.9に対し術後6か月で51.3と有意に改善した(P=0.03)。

一般的見え方

術前59.5に対し術後6か月で68.0と有意に改善した(P=0.005)。

目の痛み

術前74.3に対し術後6か月で83.8と有意に改善した(P=0.004)。

近視視力による行動

術前64.2に対し術後6か月で68.4であり有意な改善はなかった(P=0.08)。

遠視視力による行動

術前75.7に対し術後6か月で77.6であり有意な改善はなかった(P=0.38)。

社会生活機能

術前87.8に対し術後6か月で86.3であり有意な改善はなかった(P=0.52)。

心の健康

術前70.5に対し術後6か月で76.8と有意に改善した(P=0.04)。

役割機能

術前80.4に対し術後6か月で80.0であり有意な改善はなかった(P=0.91)。

自立

術前89.0に対し術後6か月で86.2と有意な改善はなかった(P=0.31)。

運転

術前74.3に対し術後6か月で74.3であり有意な改善はなかった(P=0.99)。

色覚

術前93.2に対し術後6か月で95.1であり有意な改善はなかった(P=0.48)。

周辺視力は術前70.3に対し術後6か月で72.1であり有意な改善はなかった(P=0.65)。

(10) 病理学的検討

現在小切開硝子体手術が主流であるが、病理組織を採取する点からは採取時に検体を損傷しやすく、不利であった。

-SMA染色は視力良好群5眼中5眼、通常群の5眼中4眼で陽性であった。GFAPおよびTGF-β2は両群の全例で陽性であった。一方、PDGF、VEGFは全例で陰性であった。

今回の結果からは視力0.9以上の視力良好な段階で手術を行うことにおいて、変視横に関しては有意性がなかったが、変視縦は術後6か月でも有意な改善が見られた点で僅かに通常群よりも優れた。大視症においては視力通常群では術後に悪化する傾向にあり、その

点において視力良好群では改善はないものの大視症の悪化を防ぐことができる可能性がある。5%以上の不等像視では両眼視機能を損なうとの報告もあり両眼視機能を維持する意味でも早期手術の有意性はあった。

視力においては術後3か月、6か月とも有意に視力良好群で良く、より良好な視力維持には0.9以上の視力で手術を行うことの有意性があったと言える。

視力良好群におけるVFQ-25の結果からは視力に関する評価の改善はなかったものの心の健康、一般的健康感は改善しており、Quality of visionの改善はあったと考える。また、病理学的検討では両群に明らかな差は今回認められず、発症の過程の解明には至らなかった。

現在、硝子体手術は小切開硝子体手術が一般的となり、その安全性は向上しており手術適応も変化している。黄斑上膜は高齢化にともない今後も増加が予想される疾患である。今回の結果から視力良好例における早期硝子体手術の絶対的な有意性は低いが、Quality of visionを向上させる有意性はあったと考える。より質の高いQOVを得ることを目標とした治療として本研究は有用であると考える。

症例登録の遅延により12か月までの症例観察が終了していないが、今後も経過観察を続け本研究の有用性を再評価し、発表および論文を予定している。

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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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

中静 裕之(NAKASHIZUKA, Hiroyuki)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号：10372997

(2)研究分担者

島田 宏之(SHIMADA, Hiroyuki)
日本大学・医学部・教授
研究者番号：40162680

藤田 京子(FUJITA, Kyoko)
日本大学・医学部・助教
研究者番号：30297824

山本 篤志(YAMAMOTO, Atsushi)
日本大学・医学部・助教
研究者番号：00738213

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

絹川 典子(KINUKAWA, Noriko)