

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18838

研究課題名(和文)近視性牽引黄斑症に対する新規低侵襲レーザー治療法の開発

研究課題名(英文)Novel minimum invasive laser treatment for myopic traction maculopathy

研究代表者

高橋 洋如(Takahashi, Hiroyuki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80750786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は広角光干渉断層計(OCT)による観察とNd:YAGレーザーによって、近視性牽引黄斑症を低侵襲に治療する方法を開発することを目的とした。

まず、広角OCT検査を受けた601名の強度近視患者を対象に、硝子体の網膜表面への癒着と近視性牽引黄斑症の発症との関係を後ろ向きに調査した。次に視力低下を来した5名の患者を対象にNd:YAGレーザーにて網膜の内境界膜を切開し、術後の視機能と網膜形態を前向きに評価した。

後ろ向き研究により、硝子体の網膜血管への癒着が近視性牽引黄斑症に有意に関係することがわかった。さらに前向き研究により、内境界膜を十分に切開するには正確なレーザーシステムが必要であるとわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究での後ろ向き調査で得られた知見は、近視性黄斑分離症の原因として考えられていた、後部硝子体の黄斑部への付着よりも、網膜血管への癒着が重要であることを示したことにより、既存の疾患概念を覆す画期的な知見であった。さらに、近視性黄斑症の発症早期の病的変化の検知や、手術治療における計画においても、広角OCTでの評価が有用であることを示しており、本疾患に対する治療の改善に寄与すると考えられた。また、前向き研究では少数例ではあるものの、治療の概念を提示し、今後の改善に向けての問題点を明らかにしており、本治療の次なる研究に向けての重要な知見を示したものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of current study was to develop a novel minimal invasive laser treatment with combination of Nd:YAG laser system and wide field optical coherence tomography (OCT) for myopic traction maculopathy (MTM).

At first, medical records of 601 highly myopic patients who underwent wide field OCT examination were reviewed retrospectively and the relationship between vitreous adhesion onto retinal surface and the presence of MTM were investigated. Next, five patients with significant visual impairment due to MTM was enrolled and received Nd:YAG laser ablation on retinal surface. Visual and anatomic outcome of MTM patients were examined with wide field OCT prospectively.

As results of retrospective observation, the relationship between vitreous adhesion onto retinal vessels and the development of MTM were identified and reported in journals. Prospective clinical trial suggested that further accurate laser system were needed to ablate retinal surface safely in eyes with MTM.

研究分野：眼科学

キーワード：近視 レーザー治療 光干渉断層計

1．研究開始当初の背景

近視とは眼球の中に投射した光線の焦点が眼球内後方の網膜の前に存在する状態であり、多くの人は眼鏡やコンタクトレンズなどによる矯正で良好な視力を得ることができる。近視の中でも極度に眼球が拡大し、網膜や視神経といった組織に病的な合併症を生じる状態を病的近視という。病的近視は東アジアに多く、我が国の視覚障害1級（失明）の原因疾患の第4位となっている。近視性牽引黄斑症は病的近視患者の約1割が罹患する網膜の合併症の1つである。近視性牽引黄斑症は病的近視眼の眼球が前後方向に伸びる際に伸びきれなくなった網膜が剥がれてきてしまう病態であり、網膜剥離やその前段階である網膜分離を引き起こす。また物を見る中心の部位である黄斑部の網膜を牽引し、黄斑円孔という網膜の欠損（円孔）に進行し、著しい視力低下を招く。

近視性牽引黄斑症における網膜の分離や剥離の診断は網膜や硝子体の透明性ゆえに非常に困難であった。また網膜分離や網膜剥離は視力低下などの症状を有している場合でも0.5ミリにも満たないため、従来の眼底診察では検知できなかった。近年、光断層干渉計（optical coherence tomography; 以下OCT）により眼底網膜の断層画像を非侵襲的に撮影できるようになった。我々の施設では多数の近視性牽引黄斑症患者の臨床経過をOCTにて解析し、増悪因子としては黄斑前膜が合併すること、軽快因子としては、網膜表層の内境界膜が自然に断裂して牽引が減弱することなどを発表してきた。

網膜疾患の外科的治療として硝子体手術が発達し、眼球内に器具を挿入する創口の縮小や、照明系の進歩による低侵襲化が進んだ。硝子体手術に加えて、網膜表層の約5ミクロンの厚みの膜である内境界膜を剥離することによって近視性牽引黄斑症の網膜分離や網膜剥離を改善する治療が可能になった。しかし、内境界膜を鑷子で剥離する行為自体が網膜を牽引することになり、手術による黄斑円孔を発症する患者が一定の割合で存在した。そこで我々は黄斑部の内境界膜のみ剥離をせずに温存する手術方法をFovea sparing internal limiting membrane peeling法として開発した。同方法により、術中および術後の黄斑円孔の発症率を抑え、治療成績が向上したことを報告した。しかしながら、本法でも視力の改善が得られない患者が約2割程度存在している。また硝子体手術には0.1%程度の重篤な感染症や網膜剥離という合併症があるため、視力が良好な患者や黄斑部に牽引が及んでいない患者への治療法はいまだ確立されておらず、より低侵襲な治療法の開発が必要であった。

2．研究の目的

本研究では次世代型広角光干渉断層計による眼底断層像の診断とNd:YAGレーザー照射治療を組み合わせた新しい近視性牽引黄斑症の診療を開発することを目的として行われた。申請者の先行研究の中で、近視性牽引黄斑症で網膜が牽引される部位が黄斑であるという従来の知見を覆し、広範囲でかつ黄斑から離れた部位にあるという新知見を得ており、黄斑への影響を最小限にしてレーザーを照射する方法を考案した。本研究から得られる情報により、近視性黄斑症の発症に関与する因子が特定されることが予想され、また従来の治療法に比して、低侵襲な治療法が開発されることが期待される。

3．研究の方法

近視性牽引黄斑症患者の眼底断層像を超広角光干渉断層計にて撮影し、黄斑から相当に離れた部位に硝子体の牽引があり、視機能低下を来している患者を選別する。倫理規定に則り、治療の説明をした上で、参加に同意を得られた患者について治療および治療後の観察計画を立てる。参加を希望しない患者についても診療の一環としての経過観察を行う。

1,064nmのNd:YAGレーザーにて牽引されて剥がされている網膜表面の内境界膜を切開して、治療する。レーザーの出力パワーについて、内境界膜下出血患者にNd:YAGレーザーで治療を報告した既報の論文にて2.1mJから11.5mJとあるのを参考にす。有効かつ最小パワーの出力での照射を行う。効果に応じて、最大8mJまで出力パワーを増強する。治療後は3ヶ月以上の計画的な眼科検査、光干渉断層計撮影を行う。有効性として、視力の回復、歪視や変視の改善、網膜断層像上での剥離の減弱を評価する。安全性として、治療に関連する有害事象の発生を評価する。全患者の治療後評価を当該研究期間中に完遂する予定である。

4．研究成果

(1) 成人及び小児の強度近視眼での変性した硝子体の形態的特徴の総括

我々は500名の成人強度近視患者と77名の小児強度近視患者を対象に広角OCTによる広範囲の硝子体撮影を施行した。その結果、成人強度近視眼では非強度近視眼に比して、後部硝子体剥離（posterior vitreous detachment; PVD）が早期かつ非対称に進行し、強度近視眼での強膜の変形に影響

を受けていることがわかった。また後部硝子体が眼底の複数部位に癒着を残す Multiple PVD や後部硝子体が複数層に分離する Multi-layered PVD といった病変を報告した。

また、小児強度近視眼においても、非強度近視眼に比べ、PVD が早期に進行することを明らかにした。さらに PVD の発生過程において、網膜表面の組織が強く牽引される病変や、続発する後部硝子体皮質の肥厚といった病変を広角 OCT にて観察することができた。

(2) 強度近視眼における硝子体の網膜血管への癒着と近視性黄斑分離症との関係の解明

50 歳以上の強度近視患者 434 名（眼軸長 26.5mm 以上）を対象に、広角 OCT による硝子体撮影を施行した。150 眼を解析対象とし、黄斑分離症がある 49 眼と、分離症がない眼 101 眼との 2 群間で、後部硝子体の中心窩または網膜血管への付着、傍血管網膜変化（分離、嚢胞、円孔）について比較検討した結果、中心窩への硝子体癒着においては、両群間で有意差がなかったが、網膜血管への硝子体癒着は、分離症あり群で有意に高頻度にみられた。同様に、傍血管網膜変化（分離、嚢胞、円孔）も、分離症あり群で有意に多く見られた。さらに、年齢、眼軸長、後部ぶどう腫、硝子体の網膜血管癒着を共変量とした重回帰分析により、眼軸長と網膜血管硝子体癒着が分離症の発症因子であることを突き止めた。黄斑分離症の発症には、中心窩への硝子体癒着よりも網膜血管への硝子体癒着が強く関与することをはじめて明らかにすることができた。

(3) 近視性牽引黄斑症への新規低侵襲レーザー治療法の開発

近視性牽引黄斑症による視力低下を有する患者を対象に前向き臨床研究を行った。結果、広角 OCT により、多数の対象患者において原因となる硝子体網膜癒着を画像上で特定することができた。5 名の患者に対して、Nd:YAG レーザーにて治療を行った。治療前後での比較解析では有意差がなかった。また、レーザー施行後に網膜表面上に一過性の出血を確認した。本結果は、探索研究成果として、学術誌に投稿される予定となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Hiroyuki, Tanaka Noriko, Shinohara Kosei, Uramoto Kengo, Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 128
2. 論文標題 Importance of paravascular vitreal adhesions for development of myopic macular reitnoschisis detected by ultra-widefield OCT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 256-265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.opthta.2020.06.063.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Hiroyuki, Tanaka Noriko, Shinohara Kosei, Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Uramoto Kengo, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 206
2. 論文標題 Ultra-Widefield Optical Coherence Tomographic Imaging of Posterior Vitreous in Eyes With High Myopia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 102 ~ 112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2019.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Hiroyuki, Uramoto Kengo, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 Epub
2. 論文標題 ULTRA-WIDE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FOR RETINAL DETACHMENT WITH PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retinal Cases & Brief Reports	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Hiroyuki, Nakao Noriko, Shinohara Kosei, Sugisawa Keigo, Uramoto Kengo, Igarashi-Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Ohno-Mastui Kyoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Posterior vitreous detachment and paravascular retinoschisis in highly myopic young patients detected by ultra-widefield OCT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-96783-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Takahashi Hiroyuki, Tanaka Noriko, Shinohara Kosei, Uramoto Kengo, Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko
2. 発表標題 Microstructure of Posterior Vitreous in Highly Myopic Children and Young Adults Investigated by Ultra-widefield Optical Coherence Tomography
3. 学会等名 World Ophthalmology Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi Hiroyuki
2. 発表標題 Ultra-widefield OCT Imaging for Vitreoretinal Complications due to Pathologic Myopia
3. 学会等名 World Ophthalmology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sugisawa Keigo, Takahashi Hiroyuki, Nakao Noriko, Igarashi-Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko
2. 発表標題 Premacular bursa and surrounding vitreous gel investigated by ultra-widefield OCT
3. 学会等名 Japan Myopia Retina Club 3rd Annual Meeting (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi Hiroyuki, Nakao Noriko, Shinohara Kosei, Uramoto Kengo, Igarashi-Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko
2. 発表標題 Vitreous-Retina Interfacial Changes Detected by Ultra-Widefield OCT in Highly Myopic Children and Young Adults
3. 学会等名 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Sugisawa Keigo, Takahashi Hiroyuki, Nakao Noriko, Igarashi-Yokoi Tae, Yoshida Takeshi, Ohno-Matsui Kyoko
2 . 発表標題 Premacular Bursa and Surrounding Vitreous Gel Investigated by Ultra-widefield OCT
3 . 学会等名 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Takahashi Hiroyuki、Tanaka Noriko、Shinohara Kosei、Yokoi Tae、Yoshida Takeshi、Ohno-Matsui Kyoko
2 . 発表標題 Ultrawide-Field OCT Imaging for Posterior Vitreous of Myopic Macular Retinoschisis
3 . 学会等名 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takahashi Hiroyuki
2 . 発表標題 Vitreous Imaging and Its Implications to Retinoschisis
3 . 学会等名 International Pathologic Myopia Forum (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ohno-Matsui Kyoko、Takahashi Hiroyuki
2 . 発表標題 A role of paravascular vitreal adhesions for development of myopic macular retinoschisis
3 . 学会等名 International Retinal Imaging Society (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi Hiroyuki
2. 発表標題 Ultra-widefield OCT imaging of posterior vitreous and its implications of myopic traction maculopathy
3. 学会等名 The Second Asia-Pacific Myopia Society Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sugisawa Keigo, Nakao Noriko, Takahashi Hiroyuki, Ohno-Matsui Kyoko
2. 発表標題 Analysis of structural features of posterior vitreous and granular vitreous opacity by Ultra-widefield OCT
3. 学会等名 CGMH-TMDU Joint Resident Day (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi Hiroyuki
2. 発表標題 3D Imaging of Posterior Vitreous and Posterior Staphyloma
3. 学会等名 Staphyloma The 36th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi Hiroyuki
2. 発表標題 3D Imaging of Posterior Vitreous and Posterior Staphyloma
3. 学会等名 The 14th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------