

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 5月 25日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791648

研究課題名（和文）

新しい術前視機能温存・網膜保護システム（黄斑剥離を伴う網膜剥離眼）の構築

研究課題名（英文）

Intraocular Concentrations of Cytokines and Chemokines in Rhegmatogenous Retinal Detachment and the Effect of Intravitreal Triamcinolone Acetonide

研究代表者

國方 彦志（KUNIKATA HIROSHI）

東北大学・病院・講師

研究者番号：40361092

研究成果の概要（和文）：

裂孔原性網膜剥離（RD）19眼に対し手術前日にTAを硝子体中に投与し、その前後での前房水サンプル解析を行った。RD群では有意に上昇していた前房水MCP-1、IP-10、MIP-1bは、TA投与後は投与前に比べ、すべて有意に低下していた。さらにTA投与後における、この三種の各ケモカインにおいて、前房水・硝子体濃度の正の相関が確認できた。RDに関して、今回のように臨床的にTA投与によりMCP-1の制御ができた報告はこれまで無い。RDを有する眼球内では、MCP-1とIP-10、MIP-1bは相互に高い相関を認め、共通の病態により制御されていると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

To determine the aqueous humor levels of chemokines before and after an intravitreal injection of triamcinolone acetonide (IVTA) in eyes with rhegmatogenous retinal detachment (RRD).

Nineteen eyes of 19 consecutive patients with RRD who underwent IVTA were studied. 17 eyes without retinal vascular disease served as control.

The aqueous humor levels of interleukin-6 (IL-6), IL-8, eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN-gamma, IP-10, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1a), beta (MIP-1b), RANTES, TNF-alpha and vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined before the IVTA (baseline) and at one day after the IVTA.

At the baseline, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1b and VEGF were detected in the aqueous and were significantly higher in eyes with a RRD than in controls. One day after IVTA, the levels of IP-10, MCP-1 and MIP-1b were significantly reduced and the decreases in IP-10, MCP-1 and MIP-1b were correlated. IVTA was able to suppress the levels of IP-10, MCP-1 and MIP-1b in eyes with RRD. The alterations in the aqueous level of IP-10, MCP-1 and MIP-1b were similar and these chemokines might potentially be additional target molecules in therapy for RRD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：眼科学

キーワード：サイトカイン、ケモカイン、硝子体、ステロイド、トリアムシノロンアセトニド、MCP-1、網膜剥離

### 1. 研究開始当初の背景

血管新生滲出性眼疾患以外の失明に至る疾患としては、裂孔原性網膜剥離・増殖性硝子体網膜症が代表的である。特に裂孔原性網膜剥離に対する治療は、これまで歴史的にも確立されており、外科的治療として強膜バックリング、硝子体切除術などがある。最近では、硝子体手術に関しては小切開化無縫合化も進み、低侵襲化がさらに患者の Quality of Life と Quality of Vision を高めているといえる。裂孔原性網膜剥離には、黄斑剥離を伴うものと、伴わないものがあるが、当然後者の方が視力予後は良好である。無論、黄斑剥離を伴うものは、通常、術後速やかに黄斑剥離が解除され復位し、視力改善に向かう。しかしながら、視力改善には罹病期間を含めさまざまな要素が複雑に絡んでおり、視力改善不良の症例が多数存在する。最近、光干渉断層計(Optical Coherent Tomography; OCT)を用いて、術後予後を推測する試みもなされており、中心窩網膜厚、視細胞内節外節ライン (ISOS ライン) や外境界膜 (ELM) が視力予後に影響するといった報告がなされている。しかし、視力予後を予測する因子が調べられているものの、視力予後を改善すべきために積極的に何をなすべきか、剥離網膜を保護するために手術前処置を外来にて速やかに行うといった報告は皆無である。通常の裂孔原性網膜剥離手術を行うと、出来るだけ早く手術を行うようにするものの、患者サイドの理由、施設サイドの理由など、実際の手術施行までの数日間のタイムロスは否めない。黄斑剥離を伴う網膜剥離において黄斑網膜の復位が得られた場合でも、良好な視力改善が得られないことがあるが、これはすでに網膜が変性していることが主要原因と考えられる。術後に OCT の Retinal Map において、網膜復位は得られているものの術後数ヶ月での中心窩網膜厚が 100  $\mu$ m 程度にまで萎縮し、視力予後が良くない患者にもしばしば遭遇する。

これまで、網膜は剥離している場合、視細胞は徐々にアポトーシスをきたすことが、動物実験レベルでも明らかにされてきた。

その際のアポトーシスには MCP-1

(Monocyte chemoattractant protein 1) が深く関与しており、実際、網膜剥離や糖尿病網膜症患者の硝子体での MCP-1 上昇が確認されている。さらに MCP-1 ノックアウトマウスでは、アポトーシスはほとんど誘導されなかったとの報告もある。よって、裂孔原性網膜剥離での新しいターゲットとして MCP-1 を考え、これを診断後すみやかに薬剤を用いて術前に可能な限り抑える事が重要である可能性が高い。

眼科領域で眼内に投与できる薬剤は現在、大きく二つあり、抗 VEGF 抗体 (血管内皮細胞増殖因子 VEGF; Vascular endothelial growth factor) と、国内未承認ではあるがステロイドが代表的である。臨床レベルで MCP-1 を抑制するには、硝子体中に局所ステロイド投与することが現行では最良かと考えられる。ステロイド TA ; Triamcinolone Acetonide ケナコルト-A® の局所眼内投与の歴史は古く、1980 年代から動物実験が試みられている。TA は 2001 年から黄斑浮腫への硝子体投与が試みられており、術後黄斑部厚が術前と比較して 1 週間程度で有意に減少するといった報告が相次いでいる。しかし、TA の効果は一時的で、投与後ほとんどの症例で黄斑浮腫は再発し、場合によっては再投与を要するのが現状である。よって TA の硝子体腔内投与のみでは黄斑浮腫提言効果持続に問題があり、限界が指摘されている。最近では光線力学療法と TA 投与の併用も注目されているが、今回、我々は術前の一時的 TA 投与においてその網膜保護効果を見出す。

トリアムシノロンを硝子体中に投与する場合、その量によって合併症が問題になることがある。年齢、元の眼圧や投与量などに、投与後の眼圧上昇が影響するとの報告もある。一般的に網膜剥離眼では、発症から時間の経過した症例、網膜剥離範囲が広域にわたる症例や剥離丈が高い症例は、低眼圧をきたす。網膜剥離の診断後から手術に至るまでの、時間は数時間から数日前と考えられ、ステロイド緑内障で悪影響を及ぼす可能性は極めて低く、手術前にステロ

イドで MCP-1 を極力抑えることが重要と考えられる。よって、十分なステロイドの効果を期待し、今回、トリアムシノロン 4mg 硝子体投与を術前に行う。我々はすでに、網膜中心静脈分枝閉塞症による黄斑浮腫において、トリアムシノロンアセトニド 4mg を硝子体投与したところ、投与 1 週間後において前房水中の MIP-1b と MCP-1 が有意に低下したことを見出している。臨床レベルで MCP-1 を抑制するには、硝子体中に局所ステロイド投与することが現行では最良かと考えられる。

## 2. 研究の目的

裂孔原性網膜剥離術後の視力改善には罹病期間を含めさまざまな要素が複雑に絡んでおり、視力改善不良の症例が多数存在する。これまで光干渉断層計を用いて、黄斑剥離残存、視細胞内節外節ラインや外境界膜が視力予後に影響するといった報告がなされているが、視力予後を改善すべきために積極的に何をなすべきかといった臨床研究報告は皆無である。基礎実験レベルでは剥離網膜の視細胞アポトーシスには MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1) が深く関与しており、実際、網膜剥離眼で上昇が確認されている。今回、我々は網膜剥離眼の術前にステロイド投与を行った後に手術を施行し、眼内サイトカイン解析のみならず視力予後の検討を行う。

## 3. 研究の方法

裂孔原性網膜剥離と診断され、かつ手術が必要であり同意が得られた場合に行う。Randomized Clinical Trial を行い、無作為にステロイド術前介入群と非介入群の二群に分け、前房水・硝子体内サイトカイン・ケモカインレベル、視機能予後に関して詳細に検討する。以下の基準を満たせば、研究対象とする。

**Inclusion criteria:** 裂孔原性網膜剥離

**Exclusion criteria:** 20 歳未満、再手術例、ステロイド緑内障、増殖性硝子体網膜症 診断後ステロイド硝子体投与を行う。その翌日に手術加療を行う。局所投与の方法は硝子体内注射で、投与量はケナコルト®4mg を予定する。薬剤投与時にも前房水 100 μm を採取する。その後の硝子体手術を行う際にも、前房水・硝子体を採取、測定する。ステロイド非投与群でも硝子体切除術を行い、サイトカイン・ケモカイン濃度を同様に測定する。前房水は外来での採取も比較的容易なため、術後視力を予測で

きる簡便なファクターとなる可能性がある。硝子体手術を行わず、強膜バックリング手術を行う際も、硝子体サンプルは採取できないが（前房水サンプルまたは網膜下液サンプル）、同様に二群に分け比較検討を行う。

## 4. 研究成果

RD19 眼に対し手術前日に TA を硝子体中に投与し、その前後での前房水サンプル解析を行うことができた。まずベースラインの GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1b、VEGF が、黄斑円孔などのコントロール群に比べ、RD 群では有意に上昇していることが確認できた。また、その中で、前房水 MCP-1 と IP-10 は正の相関、MCP-1 と MIP-1b も正の相関があることも判明した。TA 投与後の前房水 IP-10、MCP-1、MIP-1b は、TA 投与前に比べ、すべて有意に低下していることも確認できた。さらに TA 投与後における、IP-10、MCP-1、MIP-1b の前房水・硝子体濃度の相関をみると、この三種の各ケモカインにおいて、前房水・硝子体濃度の正の相関が確認できた。また、TA 投与していない RD の前房水・硝子体を解析すると、MCP-1 に関しては正の相関が確認できた。RD に関して、MCP-1 は視細胞アポトーシスに深く関与していることはすでに証明されているが、今回のように臨床的に TA 投与により MCP-1 の制御ができた報告はこれまで無い。さらにその MCP-1 とその他のケモカインとの関係も明らかにできた意義は大きい。MCP-1 を制御することにより視細胞アポトーシス抑制に貢献でき、神経保護に繋がると考えられる。RD を有する眼球内では、MCP-1 と IP-10、MIP-1b は相互に高い相関を認め、共通の病態により制御されていると考えられた。

## 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 6 件) 全て査読あり。

1. Kunikata H, Nitta F, Meguro Y, Aizawa N, Hariya T, Chiba M, Abe T and Nishida K. Difficulty in inserting 25- and 23-gauge trocar-cannula during vitrectomy. *Ophthalmologica*. 2011;226(4):198-204.
2. Kunikata H, Abe T and Nishida K. Successful outcomes of 25- and 23-gauge vitrectomies for giant retinal tear detachments. *Ophthalmic*

- Surg Lasers Imaging. 2011  
Nov-Dec;42(6):487-92.
3. **Kunikata H**, Fuse N and Abe T. Fixating dislocated intraocular lens by 25-gauge vitrectomy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011  
Jul-Aug;42(4):297-301.
  4. **Kunikata H**, Uematsu M, Nakazawa T and Fuse N. Successful Removal of Large Intraocular Foreign Body by 25-Gauge Microincision Vitrectomy Surgery. J Ophthalmol. 2011.
  5. Nakazawa T, Kayama M, Ryu M, **Kunikata H**, Watanabe R, Yasuda M, Kinugawa J, Vavvas D, Miller JW. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Mediates Photoreceptor Death in a Rodent Model of Retinal Detachment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar 14;52(3):1384-91.
  6. **Kunikata H**, Abe T, Kinukawa J and Nishida K. Preoperative Findings in Patients with Idiopathic Macular Epiretinal Membrane Predictive of Good Postoperative Visual Acuity after 25-gauge Vitrectomy. Clin Ophthalmol. 2011;5:147-154.

[学会発表] (計6件)

1. **國方彦志** 巨大裂孔網膜剥離に対する MIVS と 20G 硝子体手術の比較 日本網膜硝子体学会 2011 東京国際フォーラム 2011.12.3
2. **國方彦志** 「難症例でもMIVS」 第4回眼科臨床クイックレビュー 大阪 ホテル阪急インターナショナル 2011.11.5
3. **國方彦志** 「トーリック眼内レンズの使用経験 白内障手術と乱視治療」第 67 回 仙台眼科手術研究会 仙台 WESTIN 23.11.3
4. **國方彦志** 裂孔原性網膜剥離に対する

25G 硝子体手術 インストラクションコース 第 65 回日本臨床眼科学会 東京国際フォーラム 2011.10.9

5. **國方彦志** 難症例とワイドビューイング 「難症例、難度を下げるワイドビュー」硝子体手術 2011 第 65 回日本臨床眼科学会 ランチョンセミナー 東京国際フォーラム 2011.10.9
6. **Hiroshi Kunikata** “Advanced 25-gauge vitrectomy” Advanced Vitreous Surgery Course in TOKYO Sep 10, 2011. (東京)

[図書] (計1件)

1. **國方彦志** 「未治療例の硝子体手術」新 ESNOW 糖尿病網膜症治療最前線 メジカルビュー社 2011

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

國方 彦志 (KUNIKATA HIROSHI)

東北大学・病院・講師

研究者番号：40361092

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者