

学位の種類	博 士	氏 名	高橋 淳士
-------	-----	-----	-------

学 位 論 文 題 目

**Morphologic Study of Idiopathic Macular Hole Formation
Using Optical Coherence Tomography**

(光干渉断層計を用いた特発性黄斑円孔形成に関する形態研究)

【原著引用論文】

1. **Takahashi A**, Nagaoka T, Ishiko S, Kameyama D, Yoshida A.
Foveal anatomic changes in a progressing stage 1 macular hole documented by spectral domain optical coherence tomography.
Ophthalmology 117 (4): 806-810. 2010. 平成 22 年 4 月掲載.
2. **Takahashi A**, Nagaoka T, Yoshida A.
Stage 1-A macular hole: a prospective spectral-domain optical coherence tomography study.
RETINA 31(1): 127-147. 2011. 平成 23 年 1 月掲載.
3. **Takahashi A**, Yoshida A, Nagaoka T, Kagokawa H, Kato Y, Takamiya A, Sato E, Yokota H, Ishiko S, Hirokawa H.
Macular hole formation in fellow eyes with a perifoveal posterior vitreous detachment of patients with a unilateral macular hole.
American Journal of Ophthalmology 151(6): 981-989. 2011. 平成 23 年 6 月掲載
4. **Takahashi A**, Yoshida A, Nagaoka T, Takamiya A, Sato E, Kagokawa H, Kameyama D, Sogawa K, Ishiko S, Hirokawa H.
Idiopathic Full-thickness Macular Holes and the Vitreomacular Interface: A High-Resolution Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study.
American Journal of Ophthalmology 154(5): 881-892. 2012. 平成 24 年 11 月掲載.

研 究 目 的

特発性黄斑円孔は、黄斑部網膜の中心窩に円孔を生じ、歪視と視力障害を来す、主に60歳代に好発する代表的な加齢性黄斑疾患である。検眼鏡的病期分類 (Gass JDM, 1995年) では、“切迫”円孔はステージ1-Aと1-Bであり、全層円孔に至るとステージ2となり、直径400 μ m以上の円孔になるとステージ3、さらに完全後部硝子体剥離が生じるとステージ4とされており、その発症機序は、加齢に伴い後部硝子体膜が網膜を接線方向に牽引するためと考えられていた。さらに、Gass JDMは、検眼鏡所見で中心窩点状黄色病変を認めるステージ1-Aを中心窩の網膜剥離によるものと推測していた。その後、1997年にタイムドメイン光干渉断層計 (Time-domain optical coherence tomography :TD-OCT) が臨床応用されると、その網膜断層画像による研究から、ステージ1-Aは、初期の後部硝子体剥離に伴い硝子体が網膜を前方に牽引することにより生じた中心窩網膜内の裂隙、あるいは、偽嚢胞であると考えられた (Gaudric A, 1999年)。

2006年、さらに高精細な網膜断層画像が得られるスペクトラルドメイン光干渉断層計 (Spectral-domain optical coherence tomography:SD-OCT) が臨床に用いられた。我々は、SD-OCTを用いてステージ1黄斑円孔が経過観察中に典型的なステージ2黄斑円孔に進行した一症例を報告した。そして、ステージ1

において中心窩には、裂隙のみならず網膜剥離も伴うこと、また、硝子体の牽引により網膜外層が剥離部で一部引き抜かれて偽嚢胞が形成されること、そして、偽嚢胞内の網膜内層の下には錐体様構造が形成されること、さらにその錐体様構造は、次第に網膜内層に吸収されて消失していくといった一連の所見を初めて報告した。現在、黄斑円孔に対する治療法は、硝子体手術であり有効性・安全性ともに確立されたものとなっているが、ステージ1では50%の症例に自然治癒があることから経過観察であり、ステージ2以上の全層黄斑円孔が硝子体手術の適応となっている。しかしながら、特発性黄斑円孔のステージ1網膜断層形態やその進行を予測できる初期所見、及び、後部硝子体膜がその発症にどのように関与しているのかについては未だ解明がなされていなかった。

本研究ではOCTを用いて、特発性黄斑円孔の形成に関する以下の3つの検討を行った。これら一連の研究で、我々は初期黄斑円孔の中心窩網膜断層像、及び、その進行形態、さらに全層円孔における後部硝子体剥離の微細形態を明らかにした。加えて、進行する危険因子と円孔形成中の中心窩網膜の移動と欠損について検討を行った。

1. 特発性黄斑円孔Gass病期分類ステージ1-A所見（所見：中心窩点状黄色病変）を有する症例をSD-OCTにて検査し、その網膜硝子体微細断層形態を解析する。
2. 特発性黄斑円孔患者の僚眼において黄斑部網膜断層像を解析し、全層黄斑円孔への進展が予測される網膜所見を検討する。
3. 全層黄斑円孔症例において、SD-OCTを用いて黄斑部硝子体界面形態を解析する。硝子体による黄斑部網膜の牽引方向を検討し、黄斑円孔の形成過程における中心窩網膜の移動を検討する。

対 象 ・ 方 法

1. 特発性黄斑円孔患者43名の僚眼にステージ1-A円孔所見を有する症例を対象としてSD-OCT検査を施行し、その網膜硝子体断層像を解析した。また、その後の形態学的変化を1か月毎に前向きに検査し、経過を検討した。
2. 特発性黄斑円孔患者176名を対象として、その僚眼のTD-OCT画像を後ろ向きに解析した。初診時に中心窩に癒着のある部分後部硝子体剥離が認められた症例において中心窩網膜所見を解析し、その後の全層円孔形成の有無を各網膜所見で検討した。
3. 特発性全層黄斑円孔患者86名91眼（ステージ2が52眼、ステージ3が12眼、ステージ4が27眼）を対象とした。SD-OCT検査を行い後部硝子体膜の形態に着目し、黄斑部硝子体界面を前向きに解析した。黄斑円孔の網膜硝子体形態、蓋（operculum）の有無より硝子体の牽引方向を検討した。

成 績

1. 43名の僚眼にステージ1-Aに相当する中心窩点状黄色病変を5名で認めた。SD-OCT検査にて、5眼全例で中心窩に硝子体癒着のある部分後部硝子体剥離を認めた。また、これら5眼において中心窩に網膜剥離を認めた。5眼の経過中、2眼において中心窩内に裂隙が生じた。その後、これら2眼で全層黄斑円孔の形成が認められた。残りの黄色病変のない僚眼38眼では、中心窩に網膜剥離は見られなかった。
2. 176名の僚眼中、42眼で初診時に部分後部硝子体剥離を認めた。それらの中心窩網膜所見を解析したところ、中心窩に剥離を生じたものが16眼、偽嚢胞のみを生じていたものが4眼であった。網膜剥離のある16眼中、9眼で中心窩網膜に裂隙を伴っていた。その後2年間の経過観察中で、中心窩に網膜剥離を認めた16眼中、5眼(31%)で全層黄斑円孔が発症した。

これら5眼は、すべて裂隙を伴っていた9眼からの発症であり、裂隙を伴わない7症例からは円孔形成はなかった ($P < 0.05$)。偽嚢胞のみの4眼中、2眼で中心窩から硝子体剥離が見られ、黄斑円孔は発症しなかった。残り2眼は、最終受診時でも中心窩に硝子体が癒着し、偽嚢胞に変化は見られなかった。

3. 完全後部硝子体剥離のないステージ2及び3の計64眼中、①35眼(54.7%)で、中心窩に硝子体癒着のある部分後部硝子体剥離と偽嚢胞の網膜内層が部分的に裂けループ状に開いた全層黄斑円孔を認めた。35眼中の8眼で網膜内層下に錐体様構造を認めた。さらに64眼中、②24眼(37.5%)で、中心窩網膜と同等高輝度の蓋を黄斑円孔の前方に認めた。後部硝子体膜は蓋と共に黄斑部から離れ、視神経乳頭上のみ付着していた。③2眼(3.1%)で、後部硝子体膜は黄斑部から離れ、視神経乳頭上のみ付着していたが、蓋は認められなかった。④3眼(4.7%)で、蓋のない黄斑円孔を認め、上下左右の円孔縁に後部硝子体膜が癒着し、張った後部硝子体膜が浅く剥離して見られた。完全後部硝子体剥離があるステージ4の27眼では、後部硝子体膜はOCT検査にて認められなかった。

考 案

1. 中心窩点状黄色病変であるステージ1-A切迫黄斑円孔は、SD-OCTでは中心窩の網膜剥離であると考えられた。また、裂隙は、全層黄斑円孔への進展を予測する所見と推測された。
2. 中心窩に癒着のある部分後部硝子体剥離と共に中心窩網膜に剥離が認められる場合には、その後に黄斑円孔発症の危険性があり、さらに裂隙を伴うと危険性がより高まると考えられた。
3. 完全後部硝子体剥離のない全層黄斑円孔では、SD-OCTにより黄斑部硝子体界面に上記の4つの形態(①-④)が認められた。ステージ2及び3全層黄斑円孔の92.3%(①及び②)は、硝子体の前方牽引によって発症したと考えられた。さらに約55%(①)では中心窩にループ状の網膜があり、今後、網膜組織の欠損と考えられる蓋が形成される危険性があると考えられた。

ステージ1-A黄斑円孔は、TD-OCT所見にて中心窩網膜内の裂隙、あるいは、偽嚢胞であると考えられてきた。しかしながら、SD-OCTを用いた本研究の結果、ステージ1-A所見は、中心窩の網膜剥離であった。さらに、引き続いて中心窩に裂隙が生じると全層円孔へと進展する危険性がより高まるものと考えられた。

次に、SD-OCTにより全層黄斑円孔の黄斑部網膜硝子体界面には前述した4つの形態が認められ、ステージ2及び3全層黄斑円孔の92.3%は、硝子体による網膜の前方牽引がその発症に関与していたと考えられた。1995年、Gass JDMは、硝子体手術によって良好な視力回復を示す黄斑円孔症例があることから、黄斑円孔形成は、硝子体が網膜面と接線方向に牽引することによると考え、前方に位置する蓋(operculum)は、収縮した硝子体から成り、網膜組織を含まない偽蓋(pseudo-operculum)であると報告した。しかしながら、2001年、Erza Eらは、硝子体手術中に得られた蓋に病理学的検討を行い、その67%の症例で蓋には網膜外層の視細胞が含有していたと報告している。今回の一連の研究から、黄斑円孔形成中においては、視細胞を含む網膜外層の一部が硝子体による前方牽引にて引き抜かれ網膜内層に吸収される可能性があり、その後、網膜内層と共に視細胞を含む蓋となって硝子体中に失われていく可能性が強く示唆された。

結 論

1. 中心窩点状黄色病変で特発性黄斑円孔の初期病変は、硝子体牽引によって起こる中心窩の網膜剥離であった。
2. 中心窩の網膜剥離に引き続き、裂隙を伴うことにより全層円孔発症の危険性がより高くなることが明らかとなった。
3. 全層黄斑円孔の黄斑部硝子体界面には、後部硝子体膜の位置、及び中心窩網膜の一部欠損である蓋の有無などから4つの形態が認められた。ステージ2及び3全層黄斑円孔の92.3%は、硝子体による網膜の前方牽引により発症していると考えられた。

本研究から黄斑円孔形成過程においては硝子体牽引によってまず中心窩に網膜剥離が生じ、さらに裂隙が生じると視細胞を含む網膜外層の一部が引き抜かれることがあること、その後、偽嚢胞内の網膜内層は視細胞を含み円孔の蓋となって硝子体中に失われていくことを明らかとした。今回の研究結果は、黄斑円孔の発症や術後の視力予後を推測する上で重要なものになると考えられる。




引 用 文 献

1. Gass JDM. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol* 119(6):752-759.1995.
2. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 117(6):744-751.1999.
3. Ezra E, Fariss RN, Possin DE, et al. Immunocytochemical characterization of macular hole opercula. *Arch Ophthalmol* 119(2):223-231. 2001.

参 考 論 文

1. **Takahashi A**, Nagaoka T, Kagokawa H, Ishiko S, Yoshida A. Centrifugal enlargement of macular hole and macular detachment in a patient with bilateral giant macular holes. *Retin Cases Brief Rep* 5(3): 184-188. 2011.
2. **Takahashi A**, Ishiko S, Nagaoka T, Kato Y, Kameyama D, Yoshida A. Macular microhole of the outer retinal defect with a perifoveal posterior vitreous detachment. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging* 41: e1-4. 2010.
3. **Takahashi A**, Nagaoka T, Kato Y, Ishiko S, Yoshida A. Spontaneous outer retinal closure of stage 1B macular hole without vitreofoveal separation. *International Ophthalmology* 30(6):731-734. 2010.
4. **Takahashi A**, Nagaoka T, Sato E, Yoshida A. Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 92: 1369-73. 2008.
5. **Takahashi A**, Takeda M, Kitaya N, et al. Bilateral giant macular holes with excellent visual function. *Archives of Ophthalmology* 120(5): 661-663. 2002.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士 (医学)	氏 名	高 橋 淳 士
<p>審査委員長 廣 川 博 之 </p> <p>審査委員 三 代 川 齊 之 </p> <p>審査委員 船 越 洋 </p>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Morphologic study of idiopathic macular hole formation using optical coherence tomography</p> <p>(和訳)</p> <p>光干渉断層計を用いた特発性黄斑円孔形成に関する形態研究</p>			
<p>特発性黄斑円孔は黄斑部網膜の中心窩に円孔を生じ、高度な視力障害を来す代表的な加齢性黄斑疾患である。これまで黄斑円孔の成因や、そのごく初期段階（切迫円孔）からの進行に関する因子については解明がなされていなかった。</p> <p>学位論文提出者はこれらを解明する目的で、光干渉断層計を用い、1) 切迫円孔の網膜硝子体微細断層形態、2) 黄斑円孔患者で円孔眼の反対眼における黄斑部網膜断層形態、3) 全層黄斑円孔（全層円孔）の黄斑部硝子体界面に関し、臨床的解析を行った。</p> <p>切迫円孔では中心窩に硝子体癒着のある部分後部硝子体剥離と限局性の網膜剥離を認めた。前向き検討で、中心窩にさらに裂隙が生じると、その後、全層円孔の形成が確認された。また、円孔眼の反対眼で行った切迫円孔の中心窩網膜所見の解析では、中心窩網膜剥離に裂隙を伴っていた群が裂隙を伴わない群に比べ、全層円孔の発生頻度が有意に高かった ($p < 0.05$)。</p>			

また、偽嚢胞のみの群からは、全層円孔の発生は見られなかった。これらの解析は、切迫円孔が硝子体牽引により生じる中心窩網膜剥離であり、この中心窩網膜剥離に裂隙を伴うことで全層円孔が形成されることを示した。

全層円孔の黄斑部硝子体界面の解析では、中心窩に癒着のある部分後部硝子体剥離と共に網膜内層が部分的に裂けている形態、あるいは、円孔部の網膜内層と外層を含むと考えられる蓋が円孔の前方に認められる形態が92%を占め、硝子体による中心窩網膜の前方牽引が円孔の発生に深く関与していることを示した。

以上の研究成果は、黄斑円孔の主たる成因と進行に関与する危険因子を明らかにし、黄斑円孔患者の治療成績向上に繋がるものであり、臨床的意義が極めて大であると言える。

論文内容と関連領域についての各審査委員による諮問に対しても適切な解答が得られ、提出者はこの領域において十分な知識を有することが示された。

以上から、本審査委員会は本論文が博士（医学）の学位に値するものであると判定した。