

## 特発性黄斑円孔手術での自己血清の応用

森 圭介<sup>1)</sup>, 米谷 新<sup>1)</sup>, 阿部 友厚<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>埼玉医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>群馬大学医学部眼科学教室

### 要 約

黄斑円孔手術に自己血清の滴下を併用し, 良好な成績を得た. 対象は, stage 3, 4の特発性全層円孔延べ34眼である. これら34眼を硝子体手術のみの群(非血清群), 非血清群のうち治癒しなかった例に血清を滴下した群(再手術群), 初回手術に自己血清を併用した群(血清群)の3群に分けた. 血清の滴下は, 液-気体置換後, 術直前に採血しておいた自己血清を0.1~0.3 ml用いた. 平均7分留置した後, 30% SF<sub>6</sub>ガスで置換し手術を終了した. 円孔の閉鎖率および2段階以上の視力の向上率は, 非血

血清群ではそれぞれ53%と53%, 再手術例では80%と60%, 血清群では86%と79%であった. また, 血清由来と考えられる合併症は術中の線維素析出のみであったことなどから, 自己血清は安価・簡便・安全などの特徴を持つ, 黄斑円孔に有用な手術材料である可能性が示唆された. (日眼会誌 100: 458-463, 1996)

キーワード: 特発性黄斑円孔, 硝子体手術, 自己血清

## Vitreotomy with Autoserum for Idiopathic Macular Hole

Keisuke Mori<sup>1)</sup>, Shin Yoneya<sup>1)</sup> and Tomoatsu Abe<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Saitama Medical School

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Gunma University School of Medicine

### Abstract

Using autoserum, we operated on eyes with full-thickness macular hole and achieved greater anatomic and visual success than with eyes that underwent vitrectomy alone. A total of 34 eyes were treated with vitrectomy and fluid-gas exchange: 14 eyes with autoserum instillation and 15 eyes without autoserum. Five eyes with macular holes persisting after initial vitrectomy underwent reoperation with autoserum. After vitrectomy and fluid-air exchange, 0.1 to 0.3 ml of autoserum was placed for about 7 minutes over the hole, and then 30% SF<sub>6</sub> was instilled. After treatment, successful anatomic closure occurred in 53% of the eyes without autoserum, in

86% of those with autoserum, and in 80% of those which underwent reoperation with autoserum. Visual acuity improved 2 lines or more in 53% of the eyes without autoserum, in 79% of those with autoserum, and in 60% of those that underwent reoperation with autoserum. The results of the current preliminary study shows that treatment of full-thickness macular holes with autoserum seems to be more beneficial than vitrectomy alone. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 458-463, 1996)

Key words: Idiopathic macular hole, Vitrectomy, Autoserum

### I 緒 言

近年, 特発性黄斑円孔に硝子体手術が応用され<sup>1)2)</sup>, その有効性が確認されてきている. その中で, 発症から手術までの推定罹病期間が円孔の解剖学的閉鎖率に密接して関与していることが指摘されている<sup>3)</sup>. 視力予後の点からも, 初回手術により確実な円孔閉鎖が望まれるが, そのためには術式の再検討も必要となる.

手術的に治癒した黄斑円孔の病理組織学的検索では, 円孔部は網膜のグリア細胞<sup>4)</sup>, 特にミュラー細胞<sup>5)</sup>により被覆・充填されていることが明らかとなっている. いい換えれば, 黄斑円孔手術において, ミュラー細胞の遊走・増殖の促進の有無がその成功の鍵となっている可能性がある. 我々は, このミュラー細胞を代表とする網膜グリア細胞の遊走および増殖が, 網膜下に注入した自己血清により刺激されるという実験結果を報告した<sup>6)7)</sup>. この結果を

別刷請求先: 350-04 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学眼科学教室 森 圭介  
(平成7年10月11日受付, 平成8年1月23日改訂受理)

Reprint requests to; Keisuke Mori, M.D. Department of Ophthalmology, Saitama Medical School, 38 Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama-ken 350-04, Japan

(Received October 11, 1995 and accepted in revised form January 23, 1996)

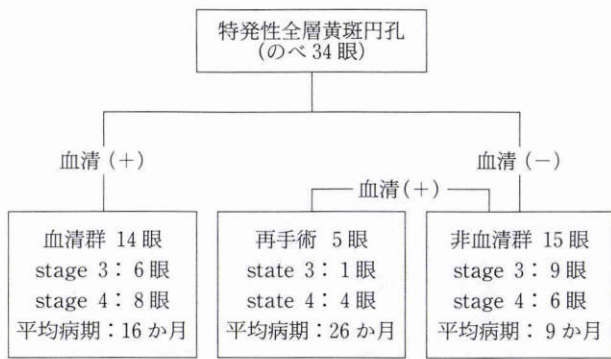


図 1 各群の症例数・罹病期間・Gass 分類。  
非血清群の平均罹病期間が最も短い。

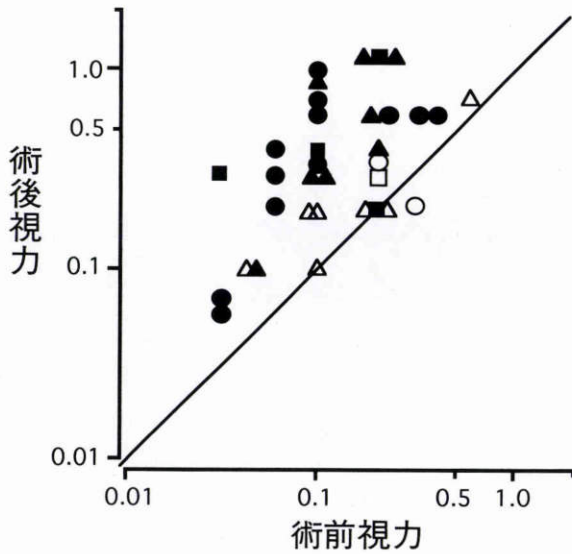


図 2 全例での術前後の視力。

●は血清群閉鎖例, ○は血清群非閉鎖例, ▲は非血清群閉鎖例, △は非血清群非閉鎖例, ■は再手術群閉鎖例, □は再手術群非閉鎖例。各群の術前対数視力は, 血清群  $-0.97 \pm 0.38$ , 非血清群  $-0.88 \pm 0.30$ , 再手術群  $-0.92 \pm 0.38$ , 術後対数視力は, 血清群  $-0.48 \pm 0.38$ , 非血清群  $-0.49 \pm 0.39$ , 再手術群  $-0.41 \pm 0.30$  (平均値  $\pm$  標準偏差)。

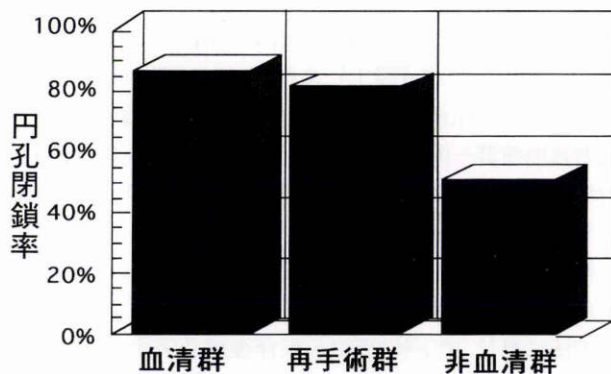


図 3 各群の円孔閉鎖率。

血清群では 86%, 非血清群では 53%, 再手術群では 80%。

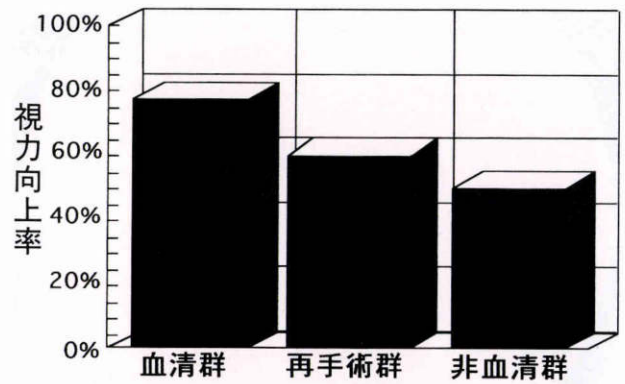


図 4 各群の視力向上率。

血清群では 79%, 非血清群では 53%, 再手術群では 60%。

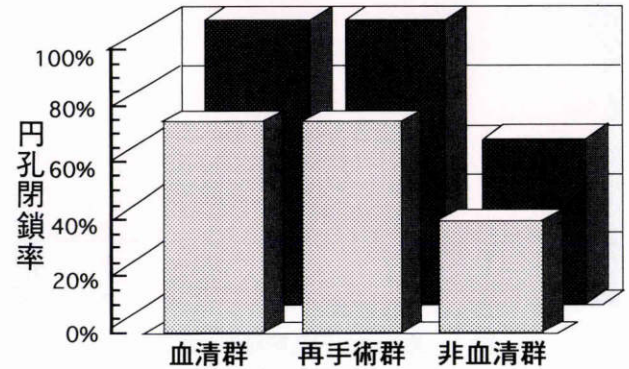


図 5 罹病期間別の各群の円孔閉鎖率。

前列は推定罹病期間 6 か月以上のもの, 後列は推定罹病期間 6 か月未満のもの。

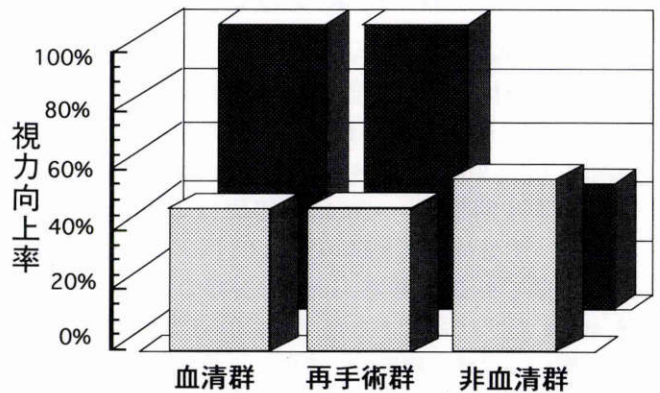


図 6 罹病期間別の各群の視力向上率。

前列は推定罹病期間 6 か月以上のもの, 後列は推定罹病期間 6 か月未満のもの。

踏まえ, 黄斑円孔の手術において, 初回手術にさらに液-気体置換を追加しても治癒しなかった, いわゆる難治例に対して, この自己血清の滴下を応用し, その有効性を報告<sup>8)</sup>した。

今回我々は, 以上に述べた基礎および臨床データから, 自己血清滴下を初回手術時に併用し, その有効性について, 硝子体切除と液-気体置換のみを初回手術として行った症例と比較検討したので以下に報告する。

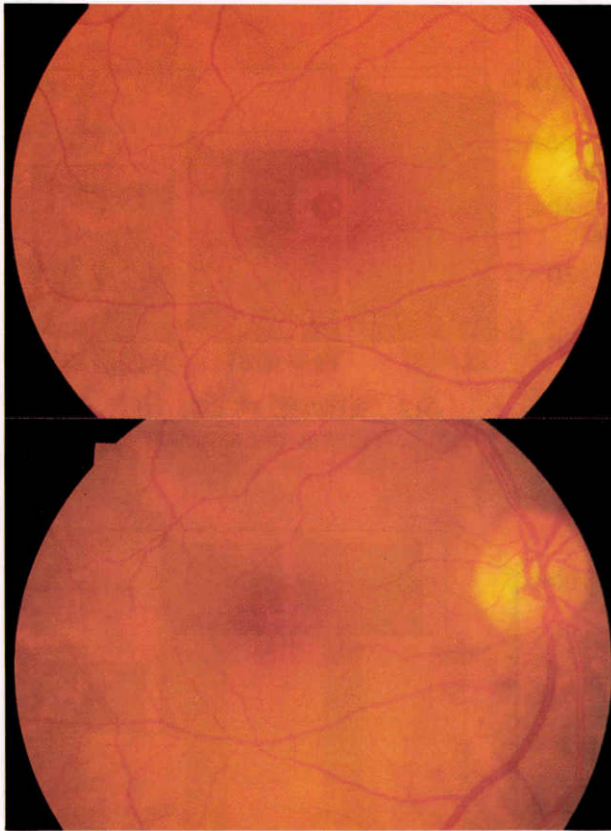


図7 血清群の円孔閉鎖例の眼底。

上：術前，下：術後。術前黄斑周囲にあったセロファン膜様の反射は，術後消失し，円孔も閉鎖。

## II 対象と方法

対象は，1993年1月から1994年10月までに当科で連続して硝子体手術を行った特発性全層黄斑円孔の症例で，6か月以上術後経過を観察できた27例29眼である。白内障手術との同時手術を行ったものは対象から除外した。術後観察期間は8～26か月，平均12.1か月である。このうち，男性は7例8眼，女性は20例21眼で，平均年齢は63歳である。初診時，Gass<sup>9)</sup>の分類でstage 3が15眼，stage 4が14眼であった。なお，Gass分類の判定には，細隙灯顕微鏡と前置レンズによる硝子体の観察に加え，蛍光硝子体撮影<sup>10)</sup>を併せて行った。自覚症状発現から初回硝子体手術までの推定罹病期間は2～60か月，平均12.8か月であった。

これら27例29眼を以下の方法で手術を行い，初回手術に自己血清を併用した群(血清群)14眼，硝子体手術のみを行った群(非血清群)15眼，非血清群のうち，治癒しなかった例で血清滴下の再手術を行った群(再手術群)5眼の3群に分け，合計延べ34眼の円孔閉鎖率および2段階以上の視力の向上率を比較検討した。この場合の円孔閉鎖とは，術後円孔が検眼鏡的に観察できなくなったもの，もしくは円孔周囲のfluid cuffが全周復位したものとした。また，術前視力は術前最終外来受診時の矯正視力

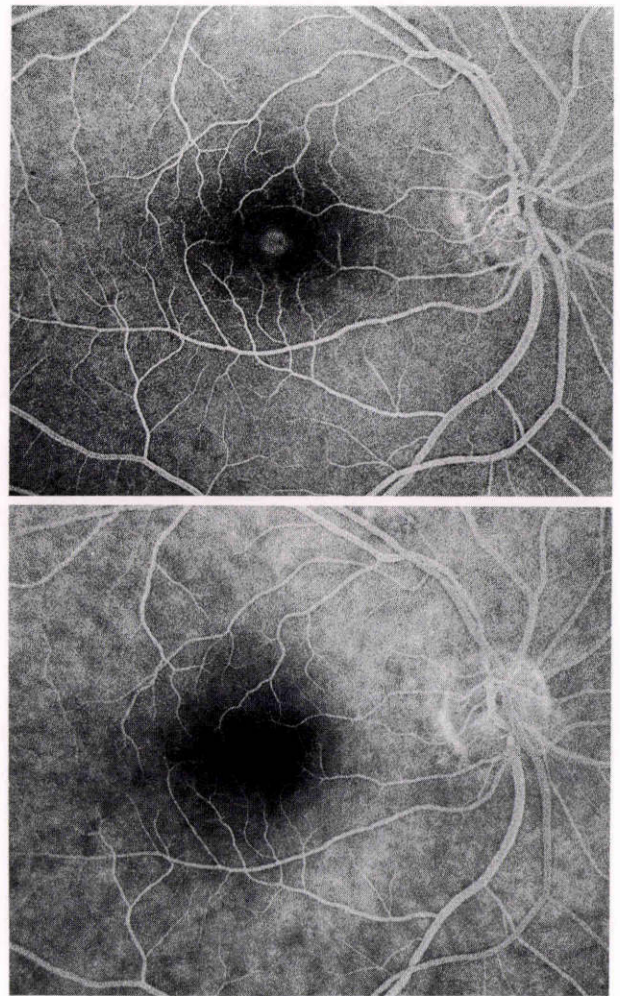


図8 血清群の閉鎖例の蛍光眼底造影所見(図6と同一症例)。

上：術前，下：術後。術前には円孔底に一致して境界の明瞭なwindow defectがみられたが，円孔閉鎖とともにwindow defectは減弱した。また，血清由来の黄斑変性を示唆する顆粒状蛍光などは観察されなかった。

を，術後視力には核白内障の進行のみられない術後1～3か月の矯正視力とした。各群のGass分類では，stage 3・4がそれぞれ，血清群では6眼・8眼，非血清群では9眼・6眼，再手術群では1眼・4眼であった。平均推定罹病期間は，血清群16か月，非血清群9か月，再手術群26か月であった(図1)。また，各群の平均年齢は血清群63.5歳，非血清群62.6歳，再手術群61.8歳，術前対数視力は血清群 $-0.97 \pm 0.38$ ，非血清群 $-0.88 \pm 0.30$ ，再手術群 $-0.92 \pm 0.38$ (平均値±標準偏差)であり，各群間に大きな差はなかった。

初回手術に当たって，十分な説明の上，同意の得られた例に自己血清を併用した。術法としては，まず，Kellyら<sup>1)</sup>の方法に準じ，硝子体切除後，残存後部硝子体膜もしくは特発性黄斑上膜を剝離切除し，空気で硝子体腔を置換した。非血清群では，この時点でSF<sub>6</sub>ガスを追加し，手術を終了とした。なお，短期間で気体が消失することのないよ

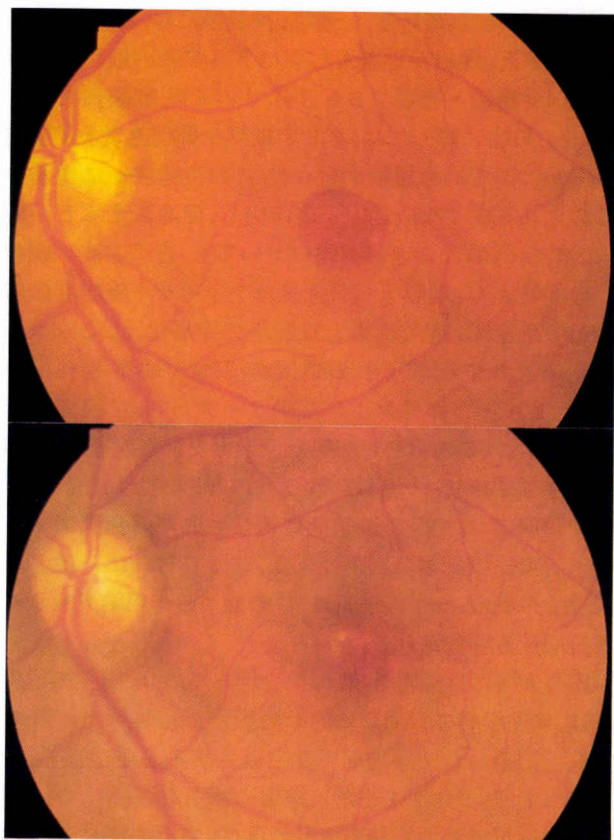


図 9 血清を使用した巨大円孔非閉鎖例の眼底。

上：術前，下：術後。罹病期間約 60 か月の陳旧例で，術前 3/4 乳頭径の円孔であった。術後円孔は縮小し，円孔底にセロファン膜様の反射と増殖性変化がみられた。この増殖組織を中心に耳側 1/5 周を残し，円孔縁は復位している。



図 10 術中の線維素析出例。

上：術後 1 か月，下：術後 3 か月。血清を使用した 19 眼中 1 眼で，留置中線維素が析出し，その除去を必要とした。術後円孔は閉鎖したが，円孔底に一致する部位には線維素様の白色塊が観察された。この白色塊は，術後約 3 か月で消失した。

うに SF<sub>6</sub>ガスの濃度は約 30% に調整した。血清群および再手術群では，出棟時あらかじめ採血しておいた全血を遠心分離機にかけ (2,000 rps, 5~10 分)，上澄みの自己血清を黄斑部に 0.1~0.3 ml 滴下し，5~10 分 (平均 7 分) 留置した。この後，貯留した硝子体液とともに自己血清を吸引し，30% SF<sub>6</sub>ガスで硝子体腔を置換した。術後，硝子体腔内の気体が減少し，円孔が直接観察できるようになるまでは腹臥位を励行した。

### III 結 果

今回手術を行った 34 眼全例において，術翌日には硝子体容積の 90% 以上が気体に置換されており，気体が完全に吸収されるまでには 1 週間以上を必要とした。また，術翌日の細隙灯顕微鏡 (900® BQ, Haag Streit 社) による観察では，前房フレア，セルともに Schlaegel の分類で 0~0.5+ であった。前房内赤血球やフィブリン形成はみられなかった。

術後の円孔閉鎖率・2 段階以上の視力の向上率は，血清群ではそれぞれ 86% (12/14 眼) と 79% (11/14 眼)，非血清群では 53% (8/15 眼) と 53% (8/15 眼)，再手術群では 80% (4/5 眼) と 60% (3/5 眼) であった。また，各群の術後

対数視力は，血清群  $-0.48 \pm 0.38$ ，非血清群  $-0.49 \pm 0.39$ ，再手術群  $-0.41 \pm 0.30$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であった (図 2~4)。推定罹病期間が 6 か月未満の各群の円孔閉鎖率・視力の向上率は，それぞれ血清群では 100% と 100%，非血清群では 60% と 50%，再手術群では 100% と 100% であった。また，推定罹病期間が 6 か月以上では，血清群では 78% と 56%，非血清群では 40% と 60%，再手術群では 75% と 50% であった (図 5, 6)。一方，各群での平均の視力向上度は，血清群で 4.3 段階，非血清群で 3.2 段階，再手術群で 4.4 段階であった。また，34 眼全例で 2 段階以上の視力低下がみられた例はなかった。なお，各群間での円孔閉鎖率，および視力の向上率について，比率に関する検定を行ったが，統計学的な有意差はなかった。

今回，血清を使用した血清群・再手術群の総計では，19 眼中 16 眼 (84%) において検眼鏡的に円孔閉鎖が確認されたが，血清由来の黄斑変性を示唆する所見は観察されず，非血清群の検眼鏡所見と明らかな差異はなかった (図 7)。また，術前後に実施した蛍光眼底造影では，術前には円孔底に一致して境界の明瞭な window defect がみられたが，円孔閉鎖とともに window defect は減弱もしくは

は消失した。これら蛍光眼底造影の所見は検眼鏡所見と同様に非血清群と差異はなく、血清由来の黄斑変性を示唆する顆粒状蛍光などは観察されなかった(図8)。

一方、血清群・再手術群での非閉鎖例のうち、特に陳旧例で円孔の大きなものでは、術後検眼鏡的には円孔底にセロファン膜様の反射と一部増殖性変化が観察された。この増殖性変化のある部位を中心に、fluid cuff は部分消失していた(図9)。

血清由来の合併症として、血清を使用した19眼中1眼(5.3%)で眼内留置中血清が凝固し、その除去を必要とした。術後円孔は閉鎖したが、円孔底に一致する部位には線維素様の白色塊が観察された。この白色塊は、術後3か月には消失した(図10)。

#### IV 考 按

今回血清を使用した群は、血清を使用しなかった群に比べ平均罹病期間が長かったが、円孔閉鎖率および視力向上率はともに、より良好な結果であった。血清使用に伴う合併症は線維素析出のみであり、術中処理が可能であった。この結果から、自己血清は黄斑円孔閉鎖に有用であり、安価・簡便・安全などの特徴を持つ手術材料である可能性が示唆された。

我々は既に前報<sup>9)</sup>において、従来の硝子体手術と液-気体置換術のみでは治癒しなかった難治性黄斑円孔の再手術において自己血清滴下法が有用であったことを報告した。今回、自己血清を初回手術時から併用し、86%の高率で円孔閉鎖を得ることができた。統計学的には、症例数が少ないためか各群間での有意差はなく、血清の有用性を確認するためには今後より多数例での検討が必要であろう。一方、Liggettら<sup>11)</sup>の報告では自己血清をstage 3・4の全層円孔に塗布し、11眼中11眼(100%)で円孔閉鎖を得たと報告している。我々の成績でも、推定罹病期間が6か月以下の症例に限定すると、血清を使用した症例の閉鎖率は100%であり、これらの事実から、罹病期間の短い症例では、血清の併用により、高い治癒率が期待できるものといえる。また、罹病期間が6か月以上であっても、その閉鎖率はほぼ75%と、非血清群に比べ高率であり、罹病期間の長い症例に対しても自己血清滴下は有用な手段となる可能性が考えられた。

ここで、血清の円孔閉鎖における作用機序が問題となる。黄斑円孔は臨床的にその5~6%程度に自然治癒することが報告<sup>12)13)</sup>されている。一方、Guyerら<sup>14)</sup>は全層黄斑円孔の剖検例22眼の病理所見を報告し、17%(3眼)で円孔が自然閉鎖されており、網膜色素上皮細胞とグリア細胞の増殖を観察している。また、従来の硝子体手術による黄斑円孔閉鎖例における病理所見はFunataら<sup>4)</sup>やMadreperlaら<sup>5)</sup>により報告されているが、円孔は網膜のグリア細胞、特にミュラー細胞により被覆されているこ

とを明らかにしている。一般に、神経系において組織欠損が生じると、線維芽細胞もしくはグリア系の細胞がその欠損部で増殖・充填するとされている<sup>15)</sup>。網膜においても、その障害に際しては、グリア細胞や網膜色素上皮細胞の増殖による治癒機転が働く<sup>16)</sup>。この治癒機転に血清中に含まれる様々な成長因子が作用し、促進させるとの報告<sup>17)</sup>がある。我々の基礎実験においても、自己血清の網膜への作用は、①網膜下へのマクロファージや線維芽細胞などの遊走、②網膜色素上皮細胞の重層化、③ミュラー細胞の肥大や網膜下への進展の3つが観察されている<sup>6)7)</sup>。これらの報告および基礎データから、自己血清の作用機序は、このグリア細胞と色素上皮細胞の遊走・増殖を促進させ、円孔の充填を計るものと推定された。今回、非閉鎖例において、検眼鏡的に観察された円孔底のセロファン膜様の反射と増殖性変化、およびそれに一致した部位でのfluid cuffの消失は、この血清の作用結果を示唆する所見と解釈される。

円孔形成には通常fluid cuffを伴っており、円孔の治癒には、病理学的には第二次的治癒(secondary healing)という治癒しにくい機転<sup>15)</sup>を完遂させる必要がある。したがって、硝子体ゲルまたは線維の牽引を解除し、眼内タンポナーデで創面を接着させた上で、自己血清により生体一般の創傷治癒のメカニズムを促すという、黄斑円孔の治癒しにくい状況を極めて理論的に創傷治癒させているものと考えられる。

血清を使用することによる問題は、新たな術合併症の発症の可能性である。今回、円孔底の増殖性変化がみられ、また、唯一の術合併症として、線維素の析出を経験している。これらのことから、今回の症例では観察されなかったが、網膜前膜が起り得る可能性が推測され、今後十分な注意を払う必要があると思われた。また、この線維素の析出が術中発生したことから、今回血液から分離した抽出液には血清以外に線維素も含まれていたことが推定され、厳密な意味としては、血清だけでなく血漿の性質を有していたと考えられる。その結果として、この抽出液はフィブリン糊と類似の作用も併せ持っていた可能性が推察された。

今回の検索では、2段階以上の視力低下はなかったこと、術後の視力の向上度は、血清使用例の方が非血清群に比べ高かったことから、少なくとも血清の毒性による黄斑部網膜への影響は、機能的には無視できる範囲内にあると解釈された。さらに、直接的な血清の毒性を示す黄斑変性などの術合併症を経験しなかったことから、血清の毒性は例え存在するとしても、今回の使用範囲では臨床的には無視できるものと考えられた。

本論文の要旨は、第48回日本臨床眼科学会総会ミニシンポジウムおよび第18回日本眼科手術学会総会において報告した。

## 文 献

- 1) Kelly NE, Wendel RT: Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. Arch Ophthalmol 109: 654—659, 1991.
- 2) Glaser BM, Michels RG, Kuppermann BD, Sjaarda RN, Pena RA: Transforming growth factor- $\beta_2$  for the treatment of full-thickness macular holes. A prospective randomized study. Ophthalmology 99: 1162—1173, 1992.
- 3) Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD: Vitreous surgery for macular holes. Ophthalmology 100: 1671—1676, 1993.
- 4) Funata M, Wendel RT, Cruz ZDL, Green WR: Clinicopathologic study of bilateral macular holes treated with pars plana vitrectomy and gas tamponade. Retina 12: 289—298, 1992.
- 5) Madreperla SA, Geiger GL, Funata M, Cruz ZDL, Green WR: Clinicopathologic correlation of a macular hole treated by cortical vitreous peeling and gas tamponade. Ophthalmology 101: 682—686, 1994.
- 6) 阿部友厚, 米谷 新, 森 圭介, 林 直樹, 磯野博明: 実験的剝離網膜に及ぼす網膜下液の影響. 日眼会誌 98: 453—462, 1994.
- 7) Abe T, Yoneya S, Mori K, Hayashi N, Isono H, Shimada O: Changes of Müller cells induced by subretinal fluids. Invest Ophthalmol Vis Sci 34: 956, 1993.
- 8) 森 圭介, 米谷 新: 難治性黄斑円孔に対する硝子体再手術と自己血清滴下. 臨眼 49: 1310—1315, 1995.
- 9) Gass JDM: Idiopathic senile macular hole. Its early stage and pathogenesis. Arch Ophthalmol 106: 629—639, 1988.
- 10) 米谷 新, 高須正幸: 螢光高感度撮影装置による硝子体観察. 臨眼 46: 1105—1108, 1992.
- 11) Liggett PE, Horio B, Skolik SA, Alfaro DV, Christmas NJ, Saito Y, et al: Use of human autologous serum in vitrectomy for full thickness macular holes. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 1579, 1994.
- 12) Yuzawa M, Watanabe A, Takahashi Y, Matsui M: Observation of idiopathic full-thickness macular holes. Follow-up observation. Arch Ophthalmol 112: 1051—1056, 1994.
- 13) Lewis H, Cowan GM, Straatsma BR: Apparent disappearance of macular hole associated with development of an epiretinal membrane. Am J Ophthalmol 102: 172—175, 1990.
- 14) Guyer DR, Green WR, Bustos S, Fine SL: Histopathologic features of idiopathic macular holes and cysts. Ophthalmology 97: 1045—1051, 1990.
- 15) 山口和克: 組織の損傷に対する反応. 横山 武, 他(編): 現代の病理学(総論), 2版, 金原出版, 東京, 111—131, 1984.
- 16) Howes EL: Essentials of neurophthalmology. In: Spencer WH (Ed): Ophthalmic pathology. An atlas and textbook. Vol 1. 95—101, WB Saunders Company, Philadelphia, 1985.
- 17) Glaser BM: Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularization. An overview. Arch Ophthalmol 106: 603—607, 1988.