

## 第 107 回 日本眼科学会総会 宿題報告Ⅲ

## 硝子体の病態生理

## 硝子体手術における形態と機能の関わり

寺崎 浩子

名古屋大学医学部眼科学教室

共同研究者

三宅 養三, 中村 誠, 近藤 峰生, 伊藤 逸毅, 近藤 永子, 鈴木 聡  
 杉田 二郎, 加地 秀, 浅見 哲, 丹羽 英康, 朴 昌華, 上野 真治  
 丹羽 泰洋, 石川 浩平, 菊池 雅人, 小林 千晶, 浅野 俊哉, 大島 久明  
 上村 あい, 鈴木 俊光, 森 雅子, 丹羽 敬, 小嶋 文司 (名古屋大学医学部眼科学教室)

研究協力者

山村 恵子, 鍋島 俊隆 (名古屋大学医学部附属病院薬剤部)

## 要 約

硝子体の病態は、網膜の形態または機能に反映される。一方、硝子体に病態を発生する病変の首座は、しばしば硝子体以外の部位にある。硝子体手術は質的、形態的に異常な硝子体を除去するものであり、その効果は形態の改善、視機能の向上により示される。本研究では、硝子体網膜境界面の形態や硝子体手術前後の網膜機能を評価し、硝子体の病態生理の一面を解析した。さらに病的硝子体を効率良く、侵襲少なく除去する手段としてプラスミンを用いた硝子体手術を臨床例に施行し、形態、機能面の評価を行った。

まず、硝子体の質的、構造的異常と黄斑疾患の相互関係について研究した。無/偽水晶体眼に発生する嚢胞様黄斑浮腫では、前眼部炎症による化学伝達物質が硝子体に波及して汎網膜機能障害を発生した可能性について述べた。特発性黄斑円孔において光干渉断層計 (OCT) による中心窩の硝子体接着と後極部の後部硝子体剝離のバランスから黄斑円孔 stage の進展を考えた。

次に、硝子体手術の効果と手術侵襲および硝子体手術の限界について研究した。黄斑部局所網膜電図での解析で、黄斑上膜、脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術後に黄斑機能が改善したことが示された。同時に行った OCT から、黄斑機能の改善は主に網膜厚の減少による効果であることがわかった。一方、全周網膜切開黄斑移動術、糖尿病黄斑浮腫、内境界膜剝離では網膜機能回復は遅延し、回復には限界があった。

さらに、硝子体をより完全に、少ない侵襲で除去する目的で酵素を用いた硝子体切除について研究した。市販のプラスミンを注入した家兎眼での網膜電図、OCT、組織学的検討によりプラスミンの効果が確認され、臨床使用濃度での網膜への影響は一時的であった。臨床応用のため、自己血由来のプラスミンの作製を院内で可能にし、過去の報告に準じた活性濃度を得た。臨床治験委員会の許可とともに書面による説明と患者の承諾を得て、後部硝子体剝離のない黄斑浮腫、特発性黄斑円孔、黄斑上膜に自己血プラスミンを用いた硝子体手術を行い、その功罪を形態と網膜機能から解析した。後部硝子体網膜境界面でのプラスミンの効果は、自発的、または硝子体ゲルの単純切除により後部硝子体剝離を生じた症例があることや硝子体手術中に切除した内境界膜における、臨床例では初めての組織学的検討などにより明らかになった。注入前後、硝子体手術 3 か月、6 か月後の網膜電図による検討では本手法による機能障害は明らかではないが、高浸透圧の自己血プラスミン注入による影響が OCT で推定された症例があり、硝子体の病態ごとの最適濃度と作用時間の設定が必要と考えられた。

硝子体の病態は網膜機能に反映される。硝子体手術による網膜機能回復に形態の改善は最も重要であり、また術者はこのことを常に機能を念頭において手術の質の向上を目指す必要があると考えた。(日眼会誌 107: 836-865, 2003)

別冊請求先: 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部眼科学教室 寺崎 浩子  
 (平成 15 年 9 月 2 日受付, 平成 15 年 10 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroko Tarasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

(Received September 2, 2003 and accepted in revised form October 8, 2003)

キーワード：硝子体手術，光干渉断層計，黄斑部局所網膜電図，全視野刺激網膜電図，嚢胞様黄斑浮腫，黄斑円孔，黄斑上膜，糖尿病黄斑浮

腫，加齢黄斑変性，黄斑移動術，内境界膜，プラスミン

---

## A Review

---

# Relationship between Vitrectomy and the Morphology and Function of the Retina

Hiroko Terasaki

*Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine*

### Abstract

Pathological processes in the vitreous will be reflected in the morphology and function of the retina, and these processes can originate from sources outside the vitreous. The purpose of vitreous surgery is to remove the qualitatively and/or morphologically diseased vitreous. Successful vitrectomy will be manifested by an improvement in the structure and/or function of the retina.

We have evaluated the morphology of the vitreo-retinal interface, and the function of the retina before and after vitreous surgery. Plasmin-assisted vitrectomy was used in some cases to remove the diseased vitreous more efficiently and less invasively. The effect of this procedure was assessed by examining the morphology and function of the retina.

First, the relationship between the qualitative and structural abnormality of the vitreous in macular diseases was studied. In aphakic/pseudophakic eyes with cystoid macular edema, there was a depression of retinal function over the entire retina which may have been caused by chemical mediators released into the vitreous. These mediators may have been produced by inflammation in the anterior segment of the eye.

In eyes with an idiopathic macular hole, optical coherence tomographic (OCT) images suggested that the progression of the macular hole might depend on a balance between foveal adhesion and the posterior vitreous.

Second, the efficacy, surgical damage, and limitations of vitreous surgery were investigated. The recovery of macular function was assessed by focal macular electroretinograms (FMERGs) after vitrectomy for epiretinal membrane, choroidal neovascularization, and diabetic macular edema. The concurrent examination by optical coherence tomography (OCT) suggested that a decrease in retinal thickness contributed to the functional recovery. Ma-

cular functional recovery was delayed and limited after macular translocation, diabetic macular edema, and internal limiting membrane peeling.

Third, we studied the effect of plasmin-assisted vitrectomy on the retina. The plasmin was used to remove the vitreous more completely and less invasively. In rabbits, ERG, OCT, and histological examinations demonstrated that the use of commercially-available plasmin at a concentration used on human patients resulted in temporary adverse effects on the retina. For human patients, we purified the plasmin from the patients' serum at the Nagoya University Hospital and the activity was about the same as in previous reports. The purified plasmin was approved by our hospital's institutional review board, and written informed consent was obtained from each patient.

Patients with macular edema, idiopathic macular hole, and epiretinal membrane without posterior detachment underwent plasmin-assisted vitrectomy and were evaluated morphologically and electrophysiologically. The efficacy of the plasmin in separating the vitreo-retinal interface was demonstrated by an occasional spontaneous posterior vitreous detachment with or without core vitrectomy, and the presence of less vitreous cortex attached to the internal limiting membrane that was removed during vitrectomy. This was the first histological demonstration of the effectiveness of plasmin in the living eye.

Full-field ERGs before and after surgery demonstrated clear evidence that no alteration of retinal functional had occurred, although we did detect a possible osmotic effect by an increase in OCT-determined retinal thickness by the high-molecular weight autologous plasmin. In future studies, the proper concentration and reaction time for each condition of the vitreous should be determined.

In conclusion, the pathophysiology of the vitreous

should reflect the retinal function. The recovery of the structure of the retina is important for the recovery of retinal function. This should always be the primary goal of surgeons who perform quality surgery.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 836—865, 2003)

Key words : Vitrectomy, Optical coherence tomography, Focal macular ERG, Full-field ERG, Cystoid macular edema, Macular hole, Epiretinal membrane, Diabetic macular edema, Age-related macular degeneration, Macular translocation, Internal limiting membrane, Plasmin

## I 緒 言

硝子体に病態を発生する病変の首座は前眼部から脈絡膜まで、しばしば硝子体以外の部位にあり、硝子体の病態は網膜の形態または機能に鋭敏に反映される。硝子体手術は質的、形態的に異常な硝子体を除去するものであり、その効果は形態の改善、視機能の向上により示される。本研究では、硝子体と網膜の密接な相互関係を硝子体網膜境界面の形態や硝子体手術前後の網膜機能検査などにより評価し、硝子体の病態生理の一面を解析することを目的とした。さらに、病的硝子体を効率良く除去する手段として自己血プラスミンを用いた硝子体手術の功罪について研究し、動物実験および臨床例で、形態、機能面の解析を行った。

## II 硝子体の質的、構造的異常と黄斑疾患の相互関係

白内障術後に発生する嚢胞様黄斑浮腫(CME)は、前眼部に原因がありながら黄斑部に異常を来す病態で、そこには病的硝子体の介在が考えられる。もし硝子体に質的異常が存在すれば、全視野網膜電図に異常がみられる可能性がある。我々は実際、白内障術後 CME 19 眼とその僚眼の全視野刺激白色閃光網膜電図(ERG)を比較し、CME 眼で律動様小波が低下しているということをとらえ、黄斑部の異常にとどまらず全視野網膜機能に障害が及んでいることを証明した(図1)<sup>1)</sup>。この律動様小波の低下は視力と極めてよく相関している、透明であっても病的硝子体は常に網膜機能およびそれに関連して視力に影響を及ぼしていると考えられた(図2)。すなわち、白内障術後 CME は病的硝子体の介在による汎内眼炎であるといえる。

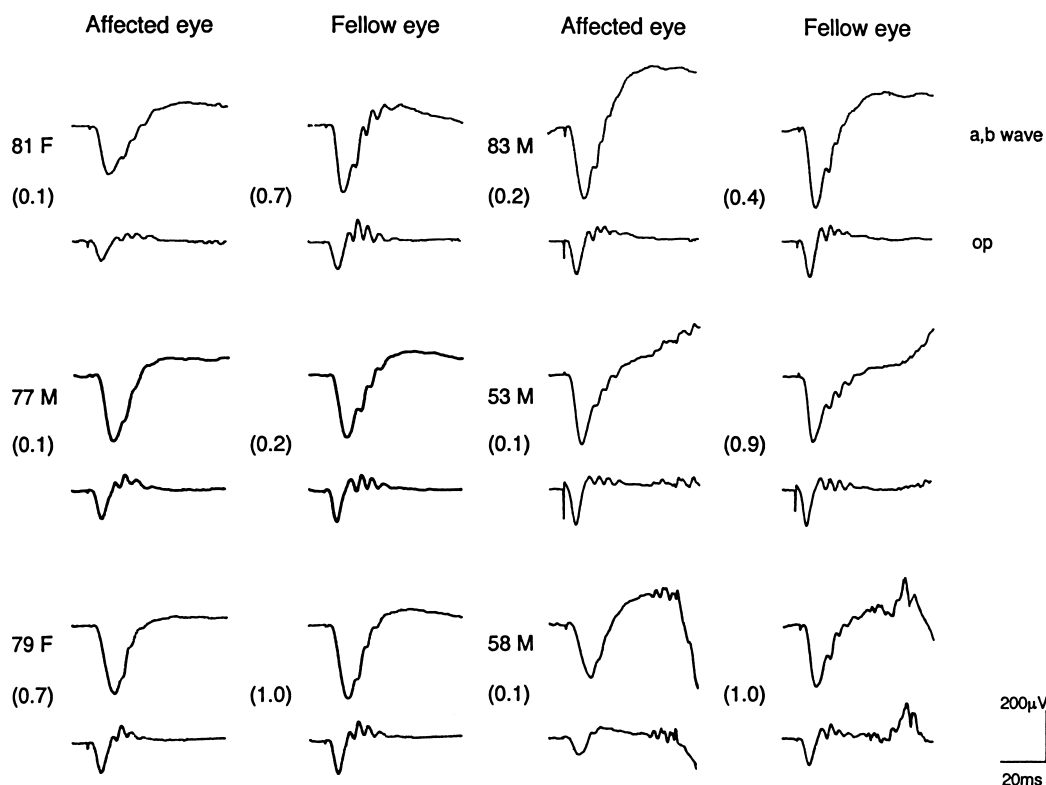


図1 白内障術後嚢胞様黄斑浮腫(CME)とその僚眼の全視野刺激白色閃光網膜電図(ERG)。CME 眼では健眼に比較し律動様小波(op)が低下している。文献1より許可を得て改変、転載。

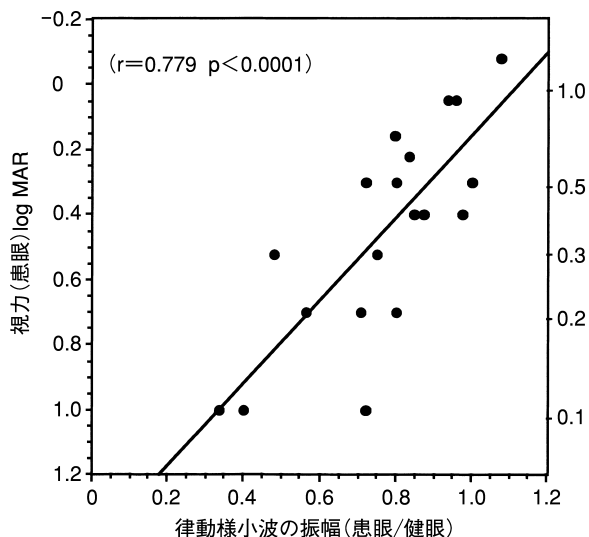


図 2 白内障術後 CME.

横軸は律動様小波振幅の健眼に対する患眼の比。縦軸左は CME 眼の the logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR), 右は小数視力。律動様小波の振幅低下は視力とよく相関し、律動様小波の振幅が低下しているほど視力は低い。文献 1 より許可を得て改変、転載。

一方、硝子体の形態異常に関する研究は最近の光干渉断層計(OCT, Humphrey Instruments, San Leandro, CA)の普及により極めて進歩した。特発性黄斑円孔は円弧状になった後部硝子体膜の前方牽引により形成されることが報告<sup>2)3)</sup>されている。我々は中心窩における後部硝子体の接着の有無により、特発性黄斑円孔手術眼の傍眼 256 眼の OCT 所見を分類した。その中で、中心窩には後部硝子体が接着し、その周囲は後部硝子体剥離を生じているいわゆるヒゲ様所見を示した症例は、黄斑円孔 stage 1A 5 眼, stage 1B 2 眼を含んで 70 例あり、平均 18 か月の経過観察期間で stage 2 以上の全層黄斑円孔が生じたものは、最初から手術を選択した stage 1B 2 眼を除いた 68 眼のうち 3 眼とわずか 4 % であった(図 3)。さらに、黄斑部のみならず、広い範囲の後部硝子体と網膜の接着がどのような関係にあるか、OCT により後部硝子体剥離のマッピングを行った。その結果、特発性黄斑円孔 stage 1B では arcade vessel 内に部分的後部硝子体剥離が留まり、stage 2 では下方の arcade vessel を超えることはなく、stage 3 ではさらに上方、下方、側方への広がり呈し、特発性黄斑円孔の stage の進展と全体の後部硝子体剥離の進展に関係があることがわかった(図 4)<sup>4)</sup>。

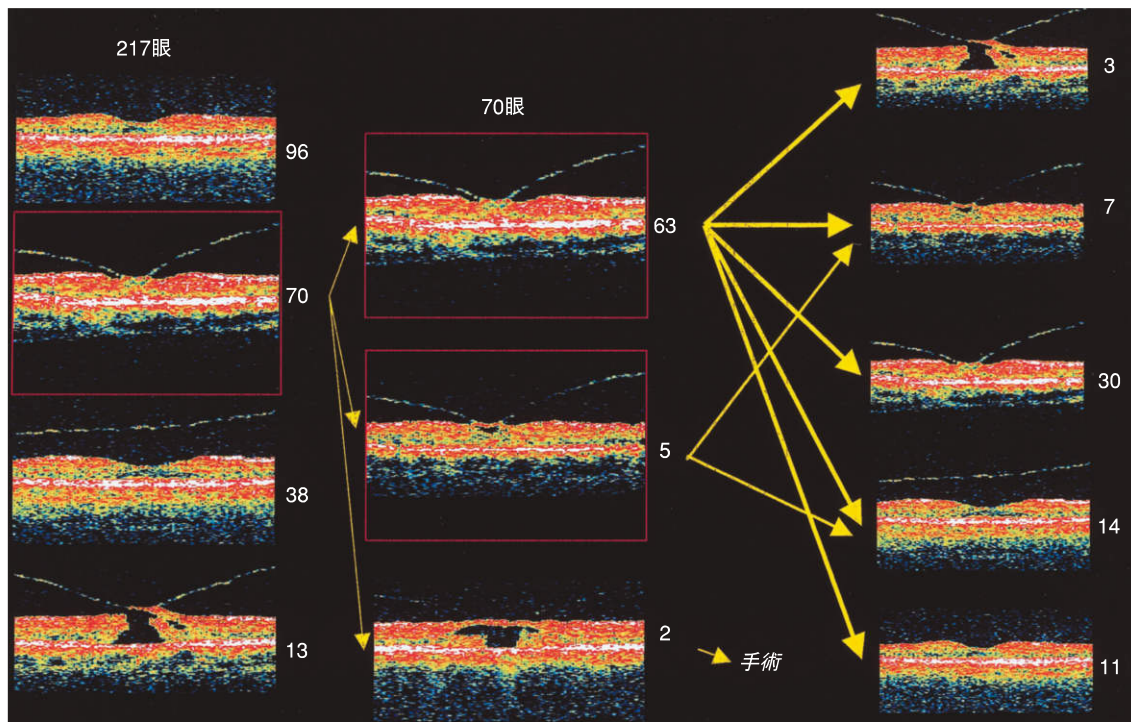


図 3 特発性黄斑円孔手術眼の傍眼 256 眼の光干渉断層計(OCT)所見.

中心窩には後部硝子体が接着し、その周囲は後部硝子体剥離を生じているいわゆるヒゲ様所見を示した症例は、黄斑円孔 stage 1A 5 眼, stage 1B 2 眼を含んで 70 例であった。平均 18 か月の経過観察期間で stage 2 以上の全層黄斑円孔が生じたものは、最初から手術を選択した stage 1B 2 眼を除いた 68 眼のうち 3 眼 4 % であった。

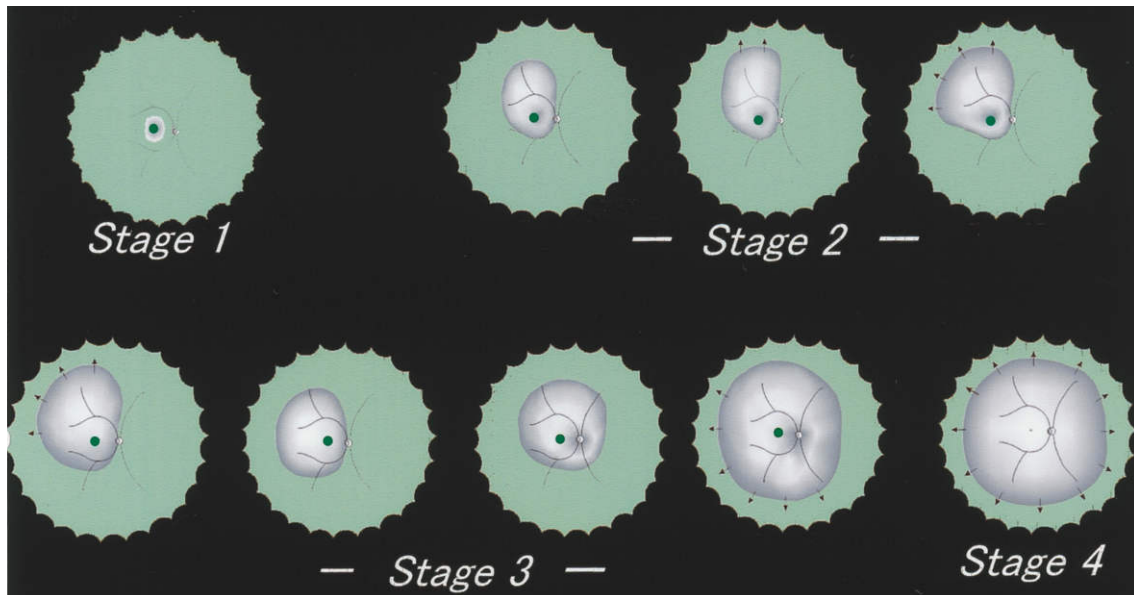


図 4 OCTによる後部硝子体剥離のマッピング。

特発性黄斑円孔 stage 1B では arcade vessel 内に部分的後部硝子体剥離が留まり，部分的後部硝子体剥離は stage 2 では下方の arcade vessel を超えることはなく，stage 3 ではさらに上方，下方，側方への広がりを呈した．文献 4 より許可を得て改変，転載。

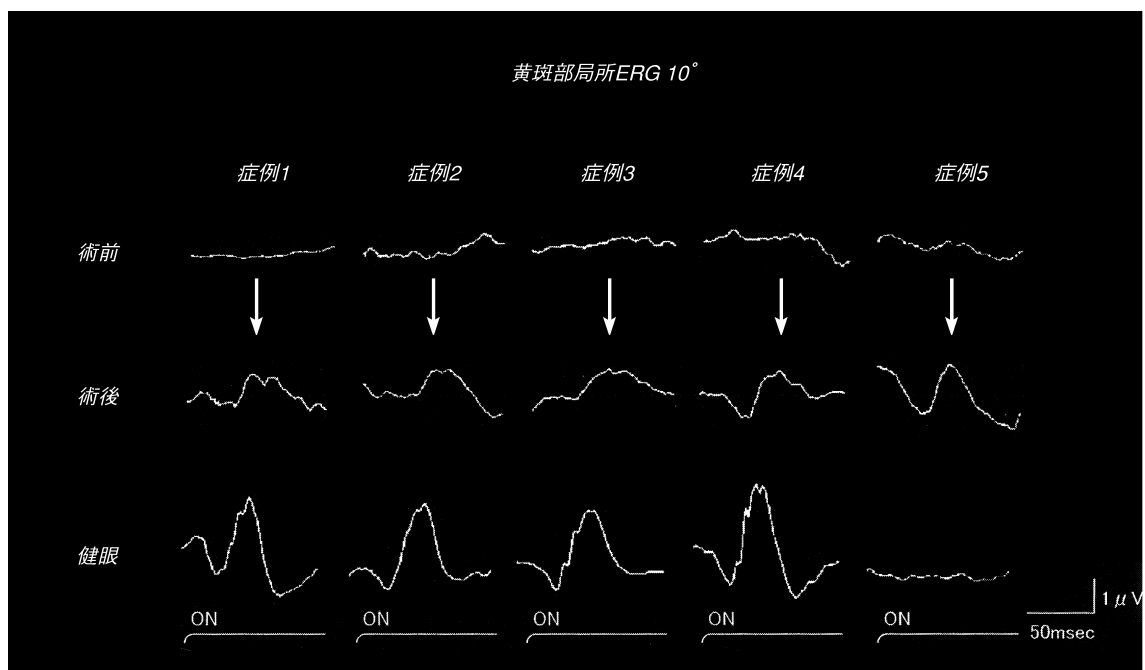


図 5 黄斑部網膜下出血の除去手術前後の 10° 刺激黄斑部局所 ERG.

ほぼ消失していた反応が術後に健眼の半分程度回復していた．文献 7 より許可を得て改変，転載。

### III 硝子体手術と網膜機能の関わり

さて，これらの質的，形態的に異常な硝子体を除去する硝子体手術の功罪について，我々は全視野 ERG とともに，名古屋大学で開発された，眼底をモニターでき，網膜の層別機能解析が可能な黄斑部局所 ERG を用いた研究を行った．装置と検査法の詳細はすでに報告<sup>5)6)</sup>さ

れている．極めて障害された黄斑機能の，硝子体手術による回復は黄斑下出血(図 5)と特発性黄斑円孔(図 6)の手術前後で我々がこれまで報告<sup>7)8)</sup>し，ほとんど消失していた中心部の反応が術後に再び出現することを証明した．

そこで，硝子体手術による黄斑形態の改善は網膜機能とどのような関わりがあるかを以下の疾患を対象に検討

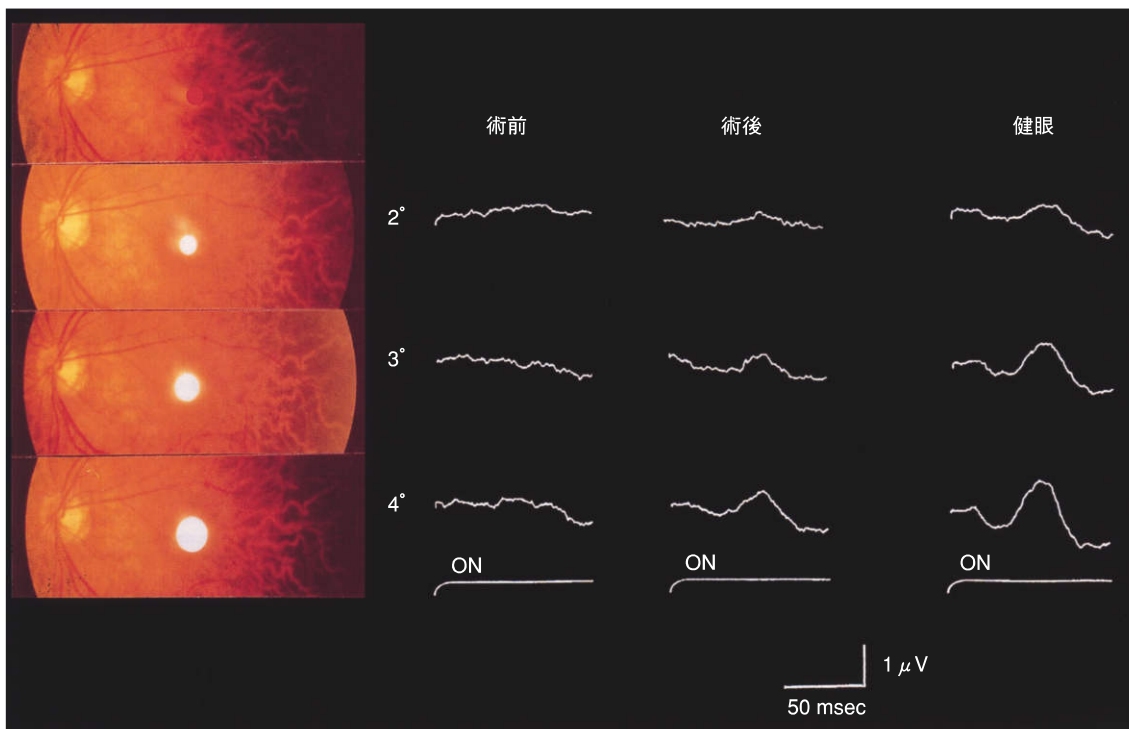


図 6 特発性黄斑円孔の手術前後の刺激光 2°, 3°, 4° による黄斑部局所 ERG.

黄斑円孔眼で術前ほとんど消失していた中心部の反応が術後に出現した。文献 8 より許可を得て改変，転載。

した。

1. 偽黄斑円孔

黄斑上膜により特異な眼底所見を示す偽黄斑円孔では，OCT により中心窩の網膜性状が示される。網膜が厚いもの，薄いもの，偽黄斑円孔底が不整なものでは視力が悪く，良好な視力の場合は正常な底の網膜厚を保っていて，底に異常のあるものとならないものでは視力に差があった(図 7)<sup>9)</sup>。

偽黄斑円孔内の網膜をおおよそ刺激できる 5 度刺激光による黄斑部局所 ERG b 波振幅は視力によく相関した ( $r=0.918, p=0.0005$ )。一方，15° 刺激光を用いた偽黄斑円孔周囲を含めた黄斑部局所 ERG b 波の振幅は，中心窩網膜厚ではなく，傍中心窩網膜厚とよく相関しており，網膜が厚くなるほど振幅は低下していた ( $r=-0.804, p=0.0001$ )。すなわち，網膜厚と網膜機能の強い関連が推定され，中心部と偽黄斑円孔周囲では異なった病態が存在していることが明らかになった(図 8)<sup>9)</sup>。

2. 特発性黄斑上膜

特発性黄斑上膜における 15° 刺激黄斑部局所 ERG においても重症なものではすべての局所 ERG の波形のコンポーネント [a 波，b 波，律動様小波(Op)] の振幅が片眼に比較して低下していた<sup>10)</sup>。代表症例では，硝子体手術により OCT で観察される形態の回復とともに律動様小波まで良好な回復を示している(図 9)。特発性黄斑上膜 37 眼の術前の患眼/健眼の比は，a 波 75%，b 波 69%，律動様小波(Op 1-3 の合計)45%であった。術後

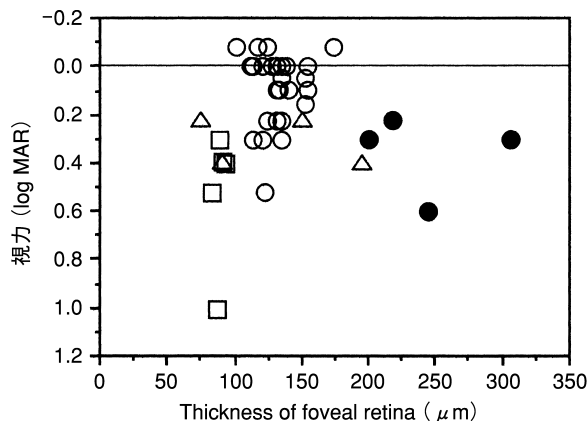


図 7 偽黄斑円孔底の性状と視力。

横軸は中心窩網膜厚，縦軸は the logarithm of the minimum angle of resolution(log MAR) 視力。正常の底の網膜厚の眼は視力がよい。文献 9 より許可を得て改変，転載。

○ : normal base □ : thin base  
● : thick base △ : irregular base

平均 10 か月における患眼/健眼の比は，a 波 102%，b 波 81%，律動様小波(Op 1-3 の合計)71%であり，依然として患眼の機能障害が残存していることが示された。術後の律動様小波の健眼との比は OCT で測定された傍中心窩の網膜厚の健眼との比に関係しており，網膜厚が健眼より厚いほど，律動様小波は低下していたことから ( $r=-0.460, p=0.011$ )(図 10)，ここでも網膜厚の増

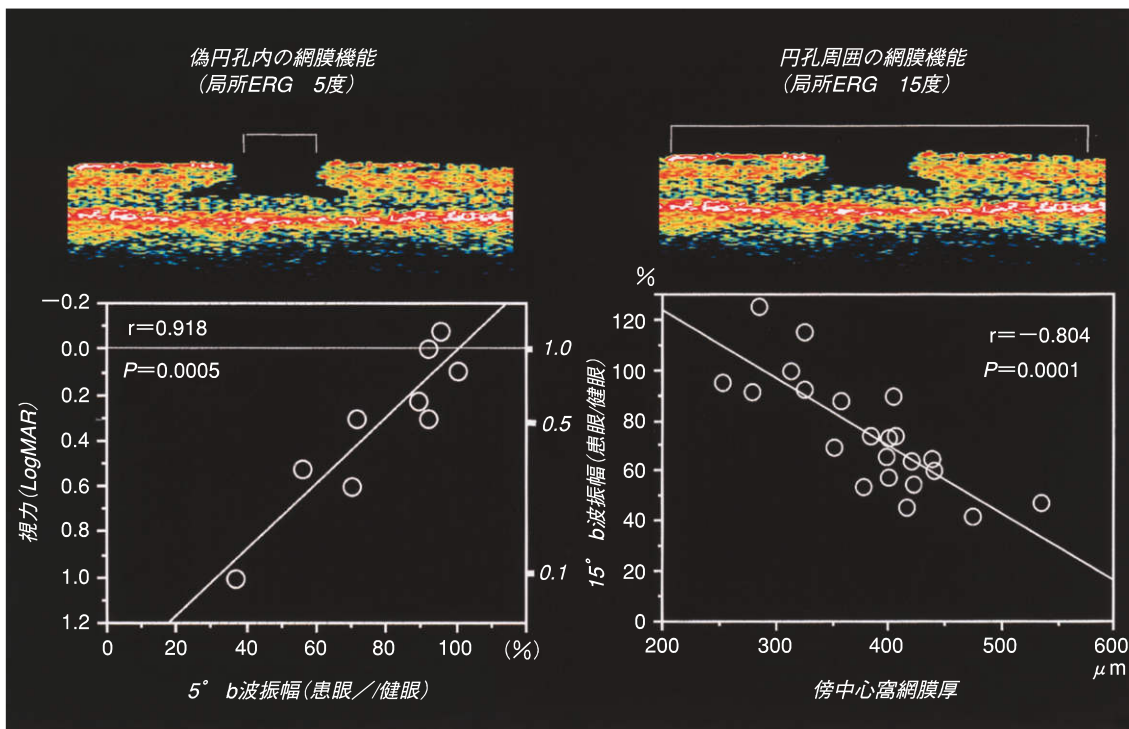


図 8 偽黄斑円孔の 5°, 15° 刺激光による黄斑部局所 ERG.  
 (左)5° 刺激 b 波振幅は視力によく相関した。(右)15° 度刺激 b 波振幅は、中心窩網膜厚ではなく、傍中心窩網膜厚とよく相関した。文献 9 より許可を得て改変、転載。

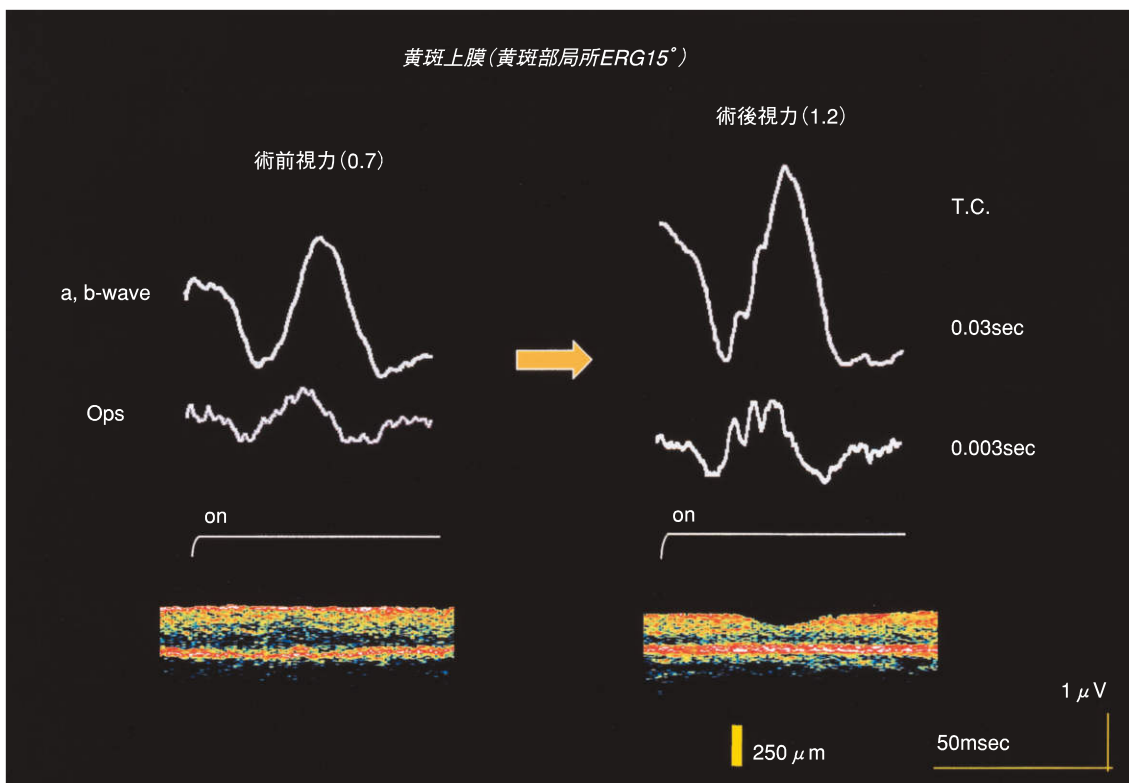


図 9 特発性黄斑上膜の 1 例における硝子体手術前後の 15° 刺激黄斑部局所 ERG と OCT.  
 術前では a 波, b 波, 律動様小波 (Op) の振幅が片眼に比較して低下していた。術後, OCT で観察される形態の回復とともに律動様小波まで良好な回復を示している。文献 10 より許可を得て改変、転載。

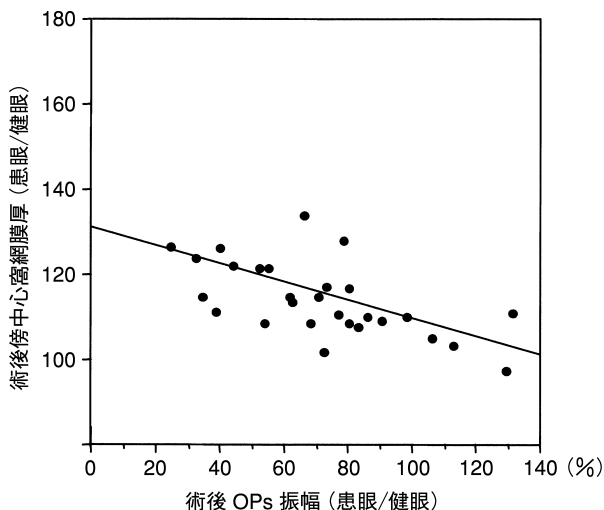


図 10 特発性黄斑上膜 37 眼の術後平均 10 か月における 15° 刺激黄斑部局所 ERG の律動様小波 (Op 1-3 の合計) (横軸) と同日の OCT による傍中心窩網膜厚 (縦軸) の関係。  
術後傍中心窩の網膜厚が健眼より厚いほど、律動様小波は小さい ( $r = -0.460, p = 0.011$ )。文献 10 より許可を得て改変、転載。

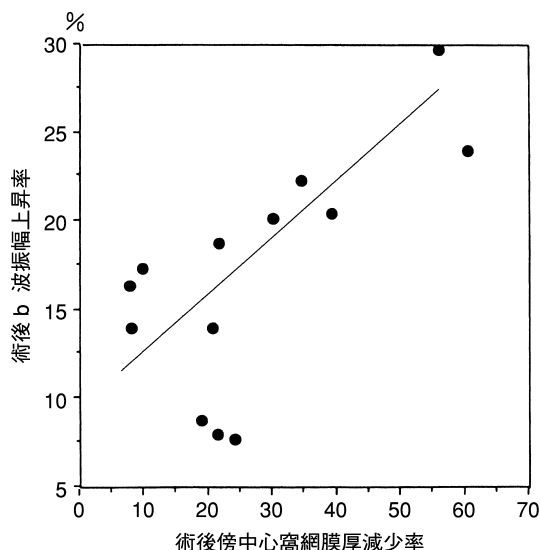


図 12 脈絡膜新生血管抜去術後の 15° 刺激黄斑部局所 ERG b 波振幅の上昇率 (縦軸) は、術後傍中心窩網膜厚の減少率 (横軸) とよく相関した ( $r = 0.688, p = 0.0076$ )。文献 11 より許可を得て改変、転載。

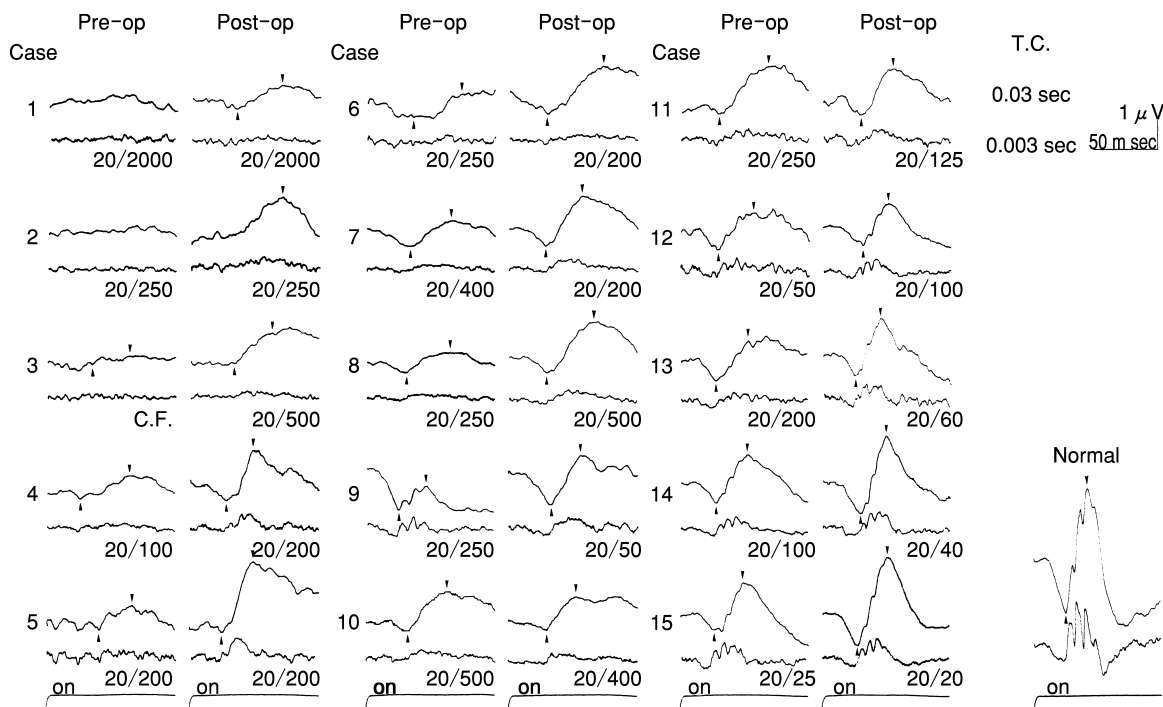


図 11 脈絡膜新生血管抜去術前後の 15° 刺激黄斑部局所 ERG。  
術前に低下していた b 波振幅は術後平均 3 か月の検査で多くの症例で増加し、潜時の短縮がみられた。文献 11 より許可を得て改変、転載。

加と網膜機能障害が関連を持っていることが示された。

### 3. 加齢黄斑変性

病変の首座が網膜下にある加齢黄斑変性でも網膜浮腫が存在し、網膜厚の増加を来す。加齢黄斑変性を含めた脈絡膜新生血管抜去術では中心窩下の新生血管による網膜色素上皮欠損などが理由で、しばしば硝子体手術によ

る視力の維持向上に限られている。したがって、中心視力以外の指標による視機能の評価が必要である。黄斑部全体の網膜機能を知るために手術前後の 15° 刺激黄斑部局所 ERG を 15 眼の脈絡膜新生血管抜去術前後で評価してみると、術前には黄斑部機能は極めて低下していた (図 11)。術後平均 3 か月の検査では、術前に極めて低



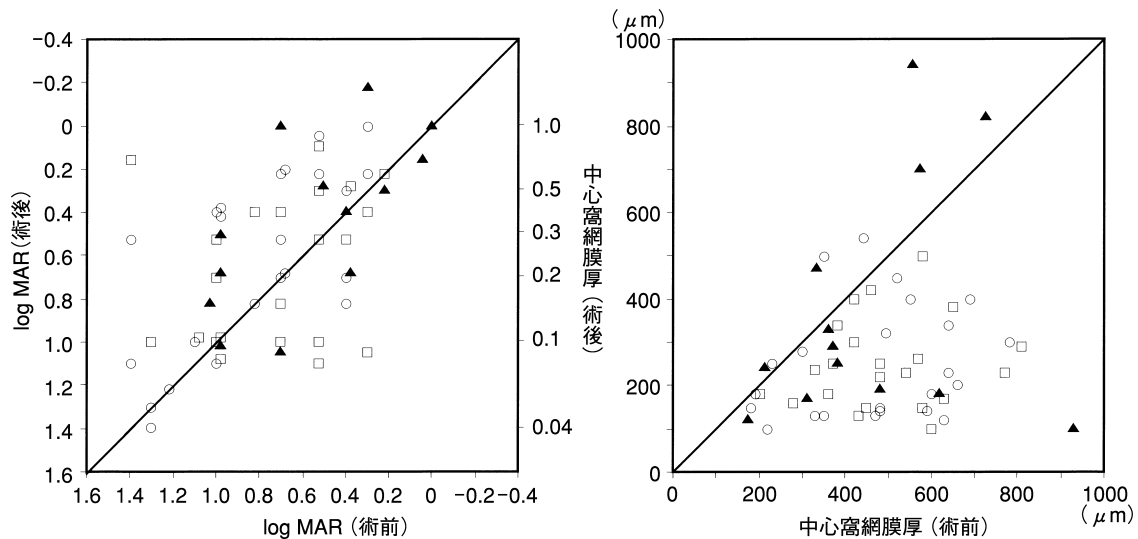


図 13 HbA<sub>1c</sub>のレベルにより3群に分けた糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術前後の視力(log MAR)と中心窩網膜厚。  
文献16より許可を得て改変, 転載.

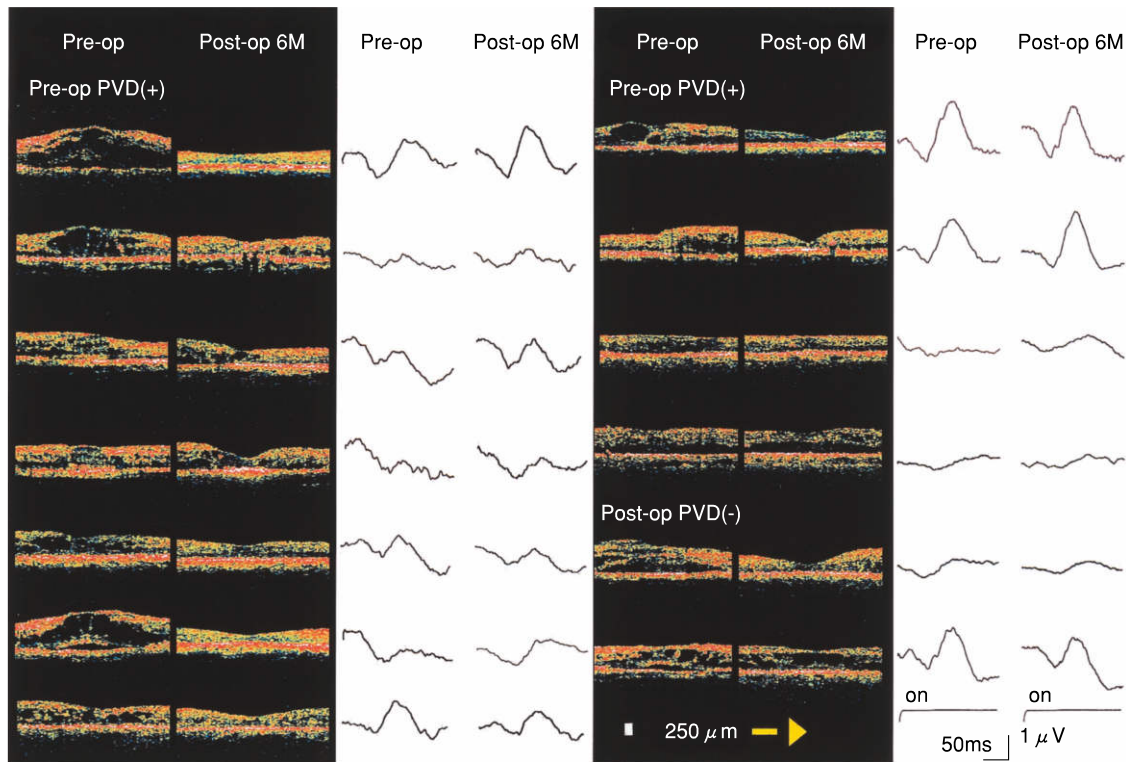


図 14 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術前, 6か月後のOCTと15°刺激黄斑部局所ERG。  
図左に術中に後部硝子体剥離を作製した群の19眼の代表例7眼, 図右に術前に後部硝子体剥離がすでに存在した4眼, 術中に後部硝子体剥離を起こさずゲルのみ取った2眼を示す。網膜厚の著明な改善に比較して局所ERGの回復があまり大きくないが, b/a比の増加がみられる。文献17より許可を得て改変, 転載。

下していた振幅, 特にb波に術後早期から振幅の増加あるいは潜時の短縮がみられた。このb波振幅の増加は, 手術による傍中心窩網膜厚の減少と相関を示し( $r=0.688, p=0.0076$ ) (図12), ここでも網膜厚の減少が網

膜機能の改善に寄与していることが考えられた<sup>11)</sup>。すなわち, 網膜浮腫による網膜厚の増加は網膜内のカリウムカレントを減少させることによりb波振幅の減少をもたらし, 術後の厚みの減少により比較的速やかに局所

ERG b 波の回復がみられたものと推察した。

#### 4. 糖尿病黄斑浮腫

糖尿病黄斑浮腫でも硝子体手術により網膜厚の減少が期待される<sup>12)~14)</sup>。我々は以前、硝子体の牽引が明らかな黄斑浮腫について硝子体手術の形態改善効果について報告<sup>15)</sup>した。本研究では、硝子体牽引や黄斑上膜が明らかではない糖尿病黄斑浮腫 58 眼について、硝子体手術前後の中心窩網膜厚を OCT で測定して比較すると、約 70% の症例に 20% 以上の網膜厚の減少がみられた(図 13)。これらの網膜厚の減少を血糖コントロールや腎機能、術後の後部硝子体剝離(PVD)の有無や眼内レンズの有無とで多変量解析したところ、血糖コントロールと術後に眼内レンズであることが網膜厚の減少に重要な要素であることがわかった(表 1)。すなわち、術後に眼内レンズ眼である眼では、より多くの病的硝子体の切除が行われている可能性が考えられた。その一方で、網膜症の進行と同様、血糖コントロールと黄斑浮腫との関係は、硝子体手術症例を対象としても依然として存在することが示された<sup>16)</sup>。

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術後の黄斑部網膜機能回復を検討するために、25 眼の硝子体手術前、3、6、12 か月に 15° 刺激光による黄斑部局所 ERG を記録し、OCT により中心窩網膜厚を測定した。術中に後部硝子体剝離を作製した群の 19 眼の代表例 7 眼、術前に後部硝子体剝離がすでに存在した 4 眼、術中に PVD を起こさずゲルのみ取った 2 眼の術前、術後 6 か月の結果を図 14 に示す。いずれも網膜厚の著明な改善に比較して、局所 ERG の回復があまり多くないことがわかる。この 3 群の術後 12 か月までの平均視力と漿液性網膜剝離を含む平均中心窩網膜厚をグラフに示す(図 15)。3 群とも術後 3 か月では著明に中心窩網膜厚が減少している。硝子体ゲルの切除のみしか行えなかった 2 眼では、12 か月後に網膜厚が再び増加した。他の 2 群では形態が回復を示したにもかかわらず、視力は後部硝子体剝離を起こした群で 12 か月になってはじめて統計学的に有意な上昇を示した。15° 刺激光を用いた黄斑部局所 ERG においても、b 波振幅の増加は後部硝子体剝離を起こした群で術後 12 か月に、はじめて有意となった(図 16)。頂点潜時は術後 3 か月で延長しているが、後に術前レベルに復帰した。以上から、糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術では形態の回復に比べて、機能回復は遅延するか限界があることが示された。b 波の振幅の増加はわずかであるが、b 波振幅/a 波振幅比は術後に上昇しており、振幅の増加は網膜厚の減少と関係があった( $r = -0.490, p = 0.030$ )(図 17)。すなわち、新生血管黄斑症と同様に網膜厚の減少は術後 b 波の上昇に寄与していると思われる<sup>17)</sup>。

#### 5. 硝子体手術と網膜機能の関わり的小括

偽黄斑円孔、特発性黄斑上膜、新生血管黄斑症、糖尿

表 1 Multiple logistic regression analysis  
中心窩網膜厚

Variables	Odds ratio	P value
手術時年齢(yrs)	0.96	0.35
経過観察期間(M)	1.09	0.41
HbA <sub>1c</sub> (%)	0.54	0.01
Creatinine(mg/dl)	0.36	0.12
術前汎/黄斑光凝固	0.12	0.13
術前後部硝子体剝離	1.01	1.00
術後眼内レンズ眼	9.58	0.04

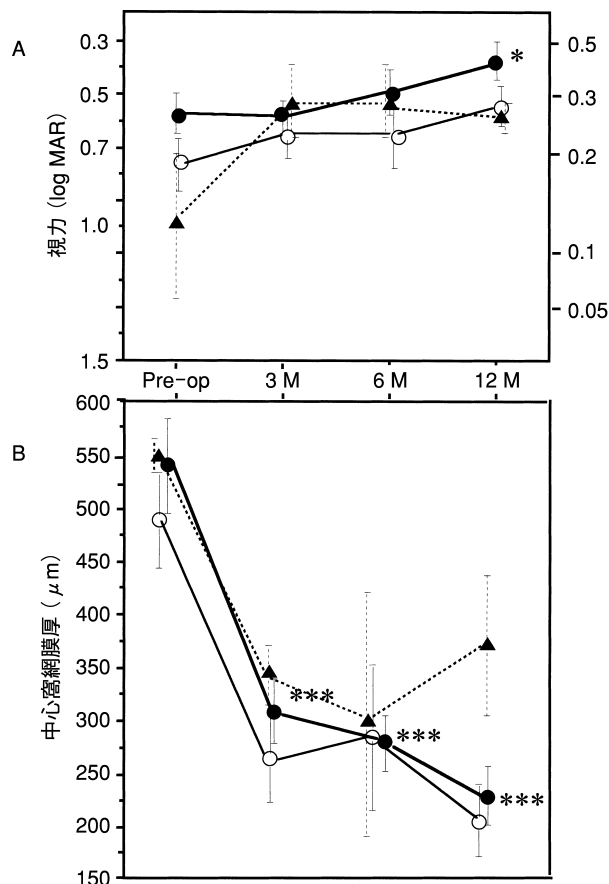


図 15 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術中に後部硝子体剝離を作製した群(19 眼)、術前に後部硝子体剝離がすでに存在した群(4 眼)、術中に後部硝子体剝離を起こさずゲルのみ取った群(2 眼)の術前、術後 3、6、12 か月の平均視力(log MAR)と漿液性網膜剝離を含む平均中心窩網膜厚。

硝子体ゲルの切除のみしか行えなかった 2 眼では 12 か月後に網膜厚が再び増加した。他の 2 群では形態が回復を示したにもかかわらず、視力は後部硝子体剝離を起こした群で 12 か月になってはじめて統計学的に有意な上昇を示した(\*:  $p < 0.05$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ )。文献 17 より許可を得て改変、転載。

病黄斑浮腫を対象とした黄斑部局所 ERG での解析で、硝子体手術がもたらした網膜厚の変化は黄斑網膜、中内層機能回復に寄与したことが示された。

A

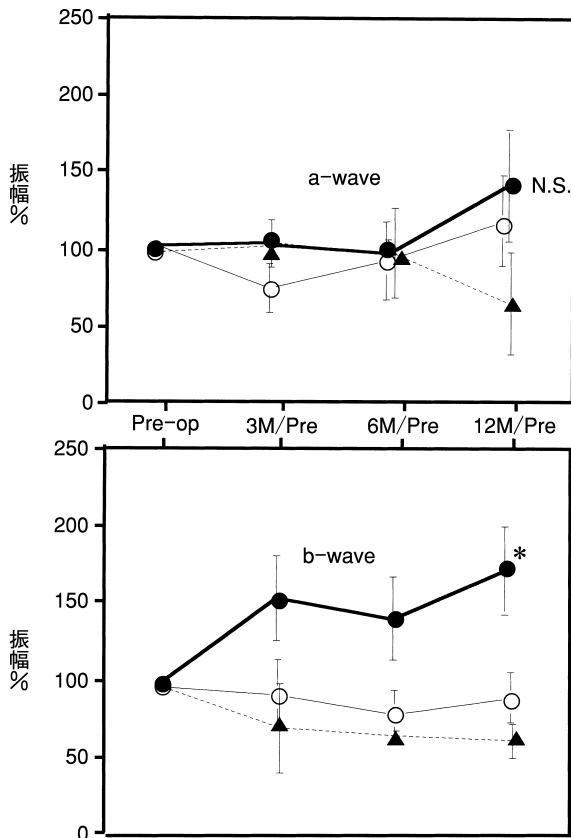


図 16 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の術前、術後 3, 6, 12 か月の 15° 刺激黄斑部局所網膜電図(術前振幅との比%)。b 波振幅の増加が後部硝子体剥離を起こした群で術後 12 か月にはじめて有意となった(\* p<0.05)。文献 17 より許可を得て改変、転載。

#### IV 形態と機能回復の乖離

##### 1. 黄斑移動術

形態の改善は必ずしも完全ではなく、そして、形態の回復に相応する網膜機能の回復を必ずしも伴わないことは、前述の特発性黄斑上膜や糖尿病黄斑浮腫でも示された。ここでは、中心窩下脈絡膜新生血管主に加齢黄斑変性、高度近視に対する黄斑移動術による黄斑機能回復を解析する。黄斑移動術は、中心窩下脈絡膜新生血管で障害されたあるいは治療によりさらに障害されるであろう中心窩下の網膜色素上皮から、感覚網膜のみを剥離移動するものである。その方法には大きく分けて 2 種類あり、網膜を全周の鋸状縁で切除する全周切開法<sup>18)~21)</sup>と切開しない強膜短縮法<sup>22)23)</sup>である。図 18 に代表例を示す。移動した黄斑部の形態や機能はこの症例にみるように長期間極めて良好であるが、本来の位置とは異なる部位の網膜色素上皮-脈絡膜上への生理学的には奇異な黄斑部である。

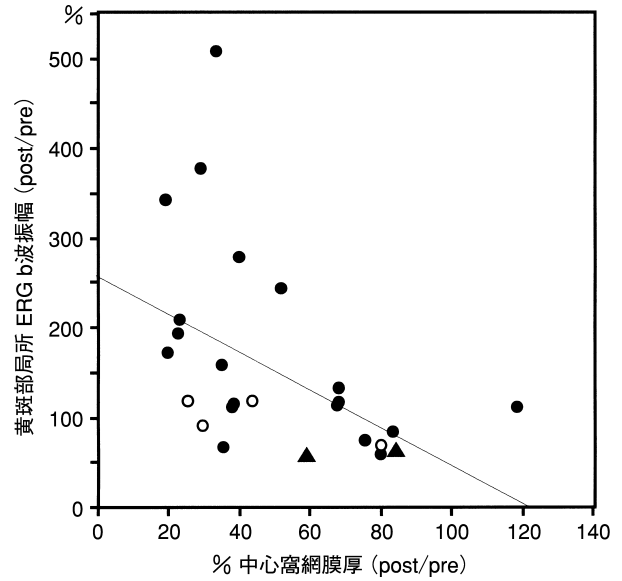


図 17

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術後 12 か月の 15° 刺激黄斑部局所 ERG b 波の振幅増加(術前との比%, 縦軸)と中心窩網膜厚の減少(術前との比%, 横軸)は相関を示した( $r = -0.490$ ,  $p = 0.030$ )。文献 17 より許可を得て改変、転載。

我々は 2000 年 2 月から 2002 年 12 月までに 44 眼の中心窩下脈絡膜新生血管(加齢黄斑変性 22 眼, 高度近視 20 眼, ポリープ状脈絡膜血管症 2 眼に伴う)の全周切開黄斑移動術を行い、本手術後 6 か月以上経過観察した 34 眼のうち、良好な網膜色素上皮上に移動した 33 眼の 75% に 2 段階以上の視力回復を得た(図 19)。術後平均 10 か月において OCT とフルオレスセイン蛍光眼底撮影を比較した 23 眼(加齢黄斑変性 12 眼, 高度近視 9 眼, ポリープ状脈絡膜血管症 2 眼)では、術前脈絡膜新生血管による網膜の盛り上がりや浮腫を示した症例すべての術後の黄斑形態は良好で(図 20)、中心窩網膜厚は正常であった。しかしながら、同時期の蛍光眼底造影では全症例の 70% 16 眼に蛍光漏出がみられ(図 21)、移動した新しい黄斑部網膜はいろいろな程度の angiographic CME を示した<sup>24)</sup>。この黄斑形態と血液網膜機能の不一致は術前から存在する原疾患からの血管透過性亢進に加えて、術後は多数の手術を含む本手術の影響により、黄斑部の蛍光漏出を来したものと考えた。しかしながら、移動した新しい黄斑部の網膜色素上皮機能による良好なポンプ作用や、硝子体手術による網膜内から硝子体への拡散の増加により、良好な形態が保たれているものと推察される。

このような病態の中で、本手術を行い、1 年以上経過観察できた 19 例(加齢黄斑変性 17 眼, ポリープ状脈絡膜血管症 2 眼)の 15° 刺激による黄斑部局所 ERG では、術後平均 8 か月の検査で b 波振幅に上昇がみられる症例があり、術後平均 2 年後の検査ではさらに機能回復を

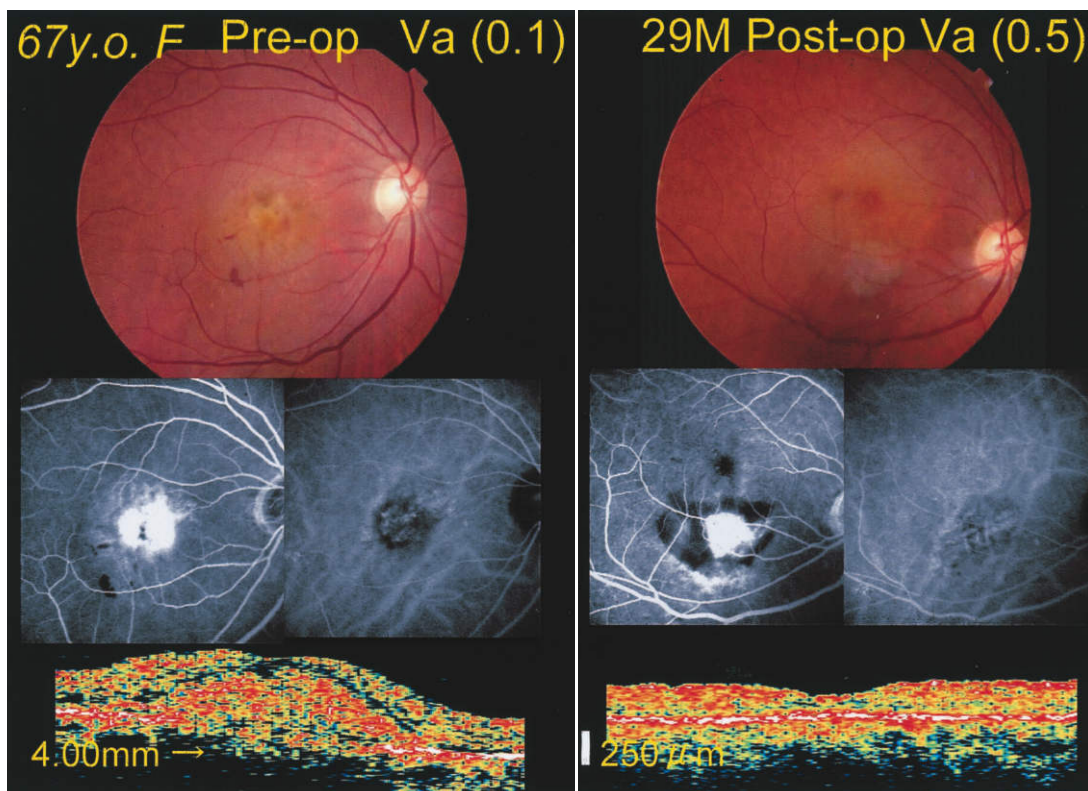


図 18 全周切開黄斑移動術を行った加齢黄斑変性の代表 1 例の術前(左), 術後(右)眼底所見, フルオロセインおよびインドシアニングリーン蛍光眼底造影, OCT.

新しい中心窩はもとの中心窩より 38 度上方にある。文献 24 より許可を得て改変, 転載。

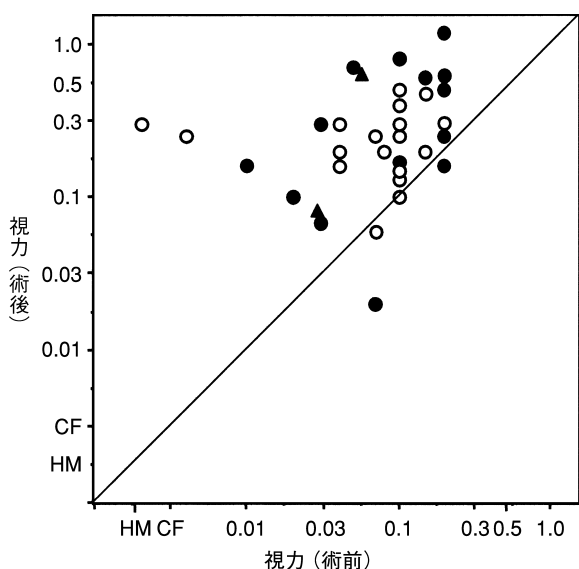


図 19 中心窩下脈絡膜新生血管に対する全周切開黄斑移動術およびシリコンオイル抜去後 6 か月以上経過観察した 34 眼(加齢黄斑変性 22 眼(○), 高度近視 20 眼(●), ポリプ状脈絡膜血管症(▲)2 眼)の術後視力.

良好な網膜色素上皮上に移動した 33 眼の 75% に 2 段階以上の視力回復を得た。文献 24 より許可を得て改変, 転載。

示している。代表 5 例の術前, 術後早期, 長期観察後の波形を示す(図 22)。加齢黄斑変性 17 眼の b 波の平均振幅は術後早期から有意で( $p=0.0262$ ), さらに平均 22 か月後の検査では a 波振幅, b 波振幅ともに有意に上昇している( $p=0.0218$ ,  $p=0.0284$ , Wilcoxon signed rank test)。b 波頂点潜時は統計学的に有意ではないものの, 術後著明に短縮した。術前視力は術後視力に関係を示さないが, 術前 b 波振幅は術後最終視力と相関関係( $r=0.672$ ,  $p=0.0023$ )にあり, より良い術前黄斑機能を持つ眼では, より良い術後視力と術後黄斑機能を獲得できる可能性があり, 黄斑部局所 ERG が術後視力の予測に役立つ可能性が考えられた。しかしながら, 最も低い術前 b 波振幅の 2 例においても 0.2, 0.6 の視力が得られていることから, 不可逆的変化の限界がどこにあるのかは別の方法で検討する必要があるだろう<sup>25)</sup>。

全周切開黄斑移動術では人工的網膜剝離, 網膜切開, 切開部最周辺部網膜光凝固など複雑な手技を含んでいる。正常代表例と代表症例の術前術後の ISCEV プロトコールによる全視野 ERG を図に示す(図 23)。各反応により術前後の変化は異なるが, この代表症例においては杆体 ERG の振幅のわずかな低下と 30 Hz フリッカー ERG の振幅低下がみられる。全周切開黄斑移動術を行った 15 例の術後平均 6 か月の各 ERG の平均振幅では 10~50% の減少がみられ, 各反応でいろいろな程度

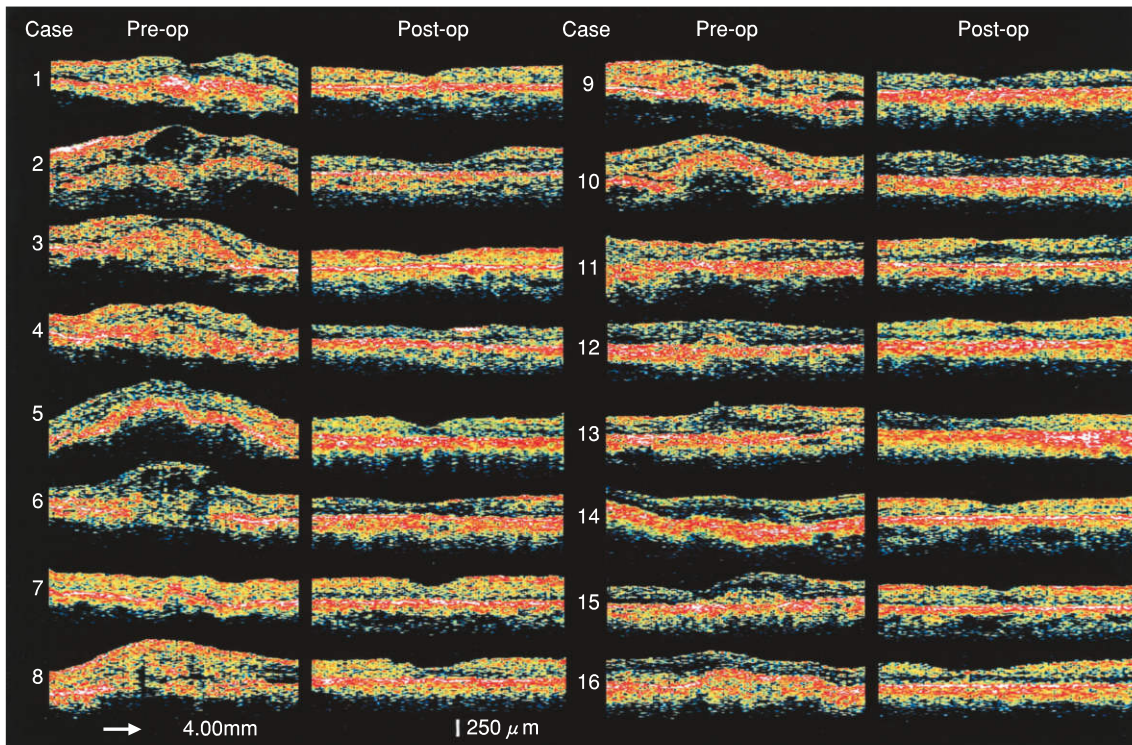


図 20 中心窩下脈絡膜新生血管に対する全周切開黄斑移動術前後平均 10 か月の OCT.

フルオレセイン蛍光眼底撮影で黄斑部に蛍光漏出がみられた 16 眼のみを示した。症例 1~10 は加齢黄斑変性とポリープ状脈絡膜血管症(症例 3), 症例 11~16 は高度近視。術前脈絡膜新生血管による網膜の盛り上がりや浮腫を示した症例すべての術後の黄斑形態は良好で中心窩網膜厚は正常であった。文献 24 より許可を得て改変, 転載。

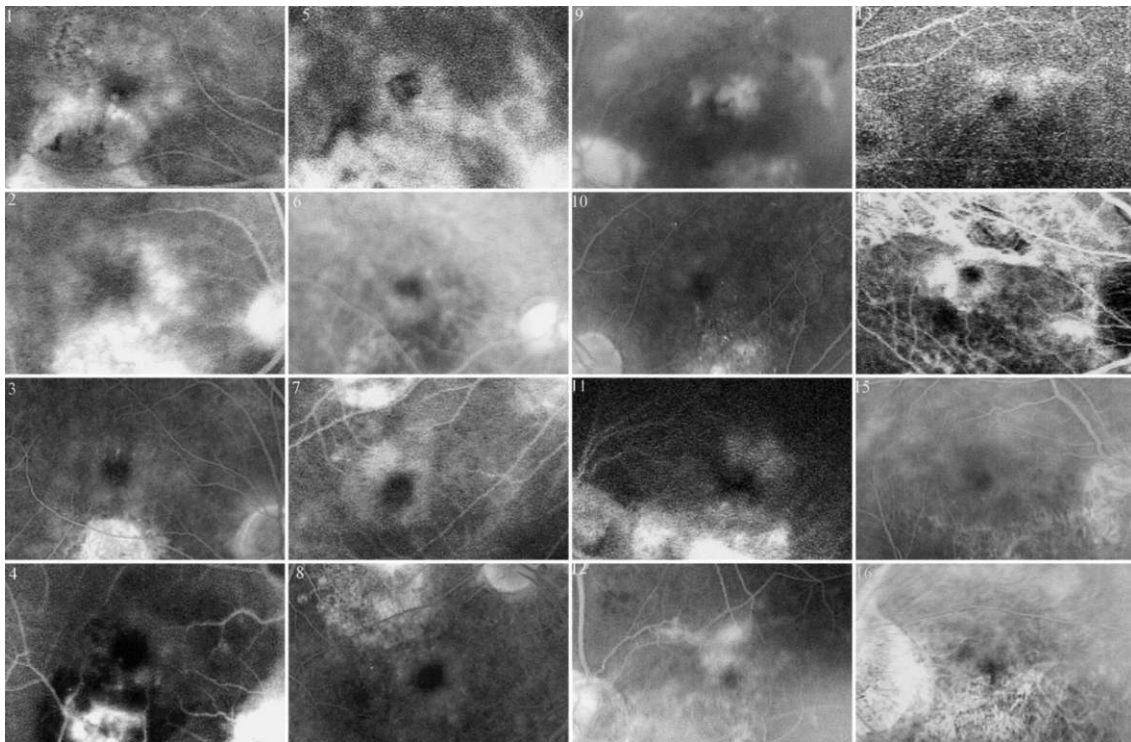


図 21 中心窩下脈絡膜新生血管に対する全周切開黄斑移動術後平均 10 か月のフルオレセイン蛍光眼底撮影。

黄斑部に蛍光漏出がみられた 16 眼を示した。症例番号は図 20 と同じ。文献 24 より許可を得て改変, 転載。

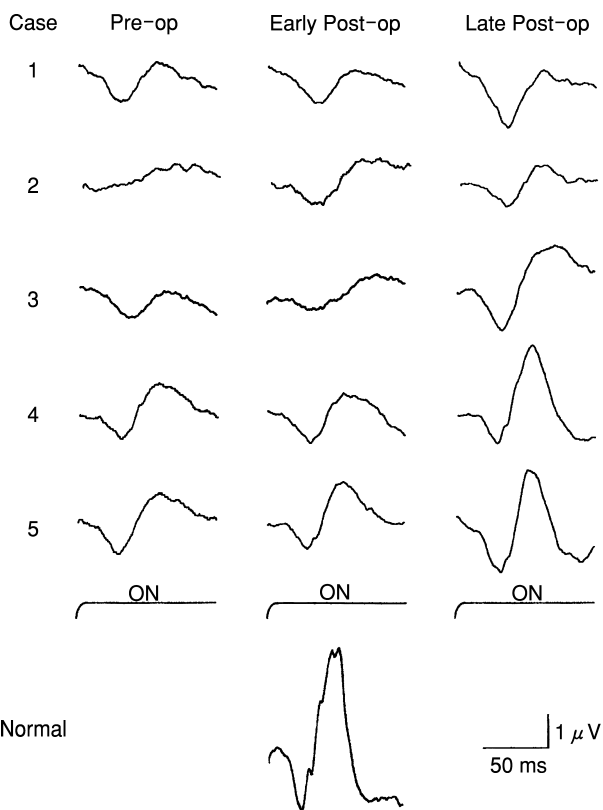


図 22 加齢黄斑変性に対する全周切開黄斑移動術前、術後平均 8 か月 (Early Post-op) および 22 か月 (Late Post-op) の 15° 刺激黄斑部局所 ERG. 早期には振幅の回復は明らかではないが、長期経過観察後は振幅の増大が明らかである。

に頂点潜時が延長していた (図 24)<sup>26)</sup>。

糖尿病黄斑浮腫や黄斑移動術では、早期から良好な黄斑形態の回復がみられ、それに比べると機能回復は遅延しているが、長期間の観察により限界はあるものの、形態の改善は機能回復をもたらすと考えた。

2. 内境界膜剝離

次に、内境界膜剝離の功罪に触れる。硝子体を網膜表面からより完全に除去するための手段である内境界膜剝離は、特発性黄斑円孔閉鎖率の向上や良好な黄斑形態の獲得に寄与するといわれている<sup>27)~31)</sup>。我々も術後長期経過した症例の黄斑形態を OCT で観察することにより、内境界膜剝離は良好な術後黄斑形態の維持に役立つことを報告<sup>32)</sup>した。このような、内境界膜剝離の利点が報告されている一方で、我々は特発性黄斑円孔手術において、内境界膜剝離をしたものとしなないものでは術後視力には差がないが、黄斑部局所 ERG b 波の回復の程度に差があることも報告<sup>33)</sup>した。

今回、同様の研究を糖尿病黄斑浮腫を対象に行った。症例は 2001 年 2 月から 2002 年 3 月までに糖尿病黄斑浮腫に対して硝子体手術と 0.25% ジアノグリーン (ICG) 染色による内境界膜剝離を併用した 19 眼である。ただし、ICG は注入直後に吸引除去された。対照はすでに報告した硝子体手術で PVD を作製して硝子体手術のみ行った 19 眼である。手術前、3、6、12 か月後に 15° 刺激の黄斑部局所 ERG と OCT を記録した。図 25 に示すように、中心窩網膜厚はどちらの群も術後 3 か月には有意な減少を示し、術後視力上昇は 12 か月後に有意となった。黄斑部局所 ERG では、PVD のみを行った硝

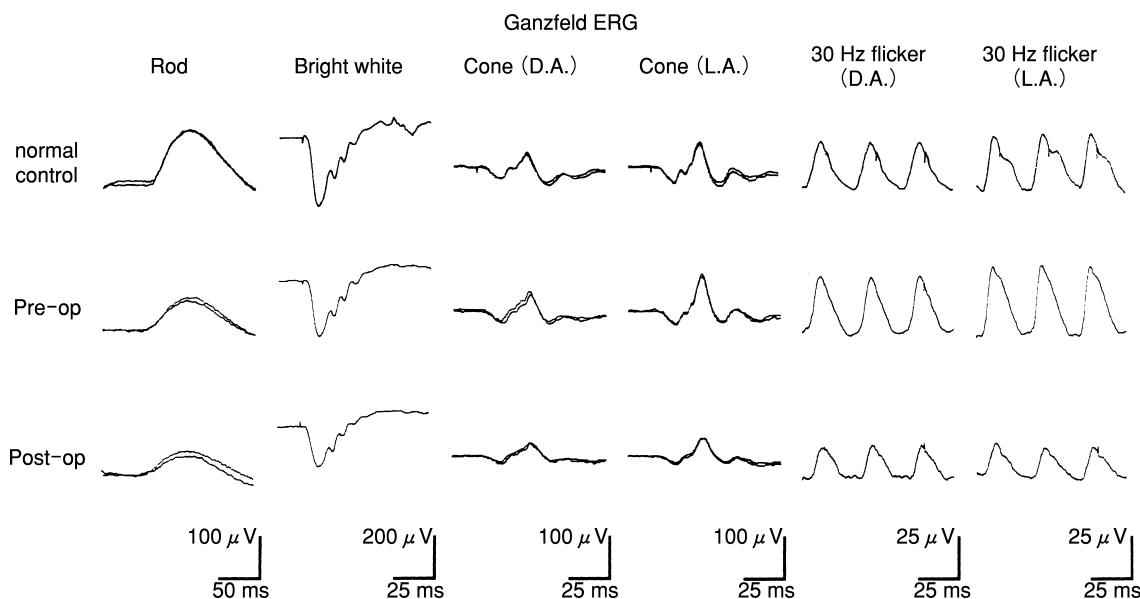


図 23 近視性中心窩下脈絡膜新生血管に対する全周切開黄斑移動術前後の全視野 ERG. 上段に正常者の波形を示す。各反応の振幅は比較的保たれているが、正常者と術前にみられた single flash cone ERG と 30 Hz フリッカー ERG の明順応下での増幅が、術後には明らかでなくなっている。文献 26 より許可を得て改変、転載。

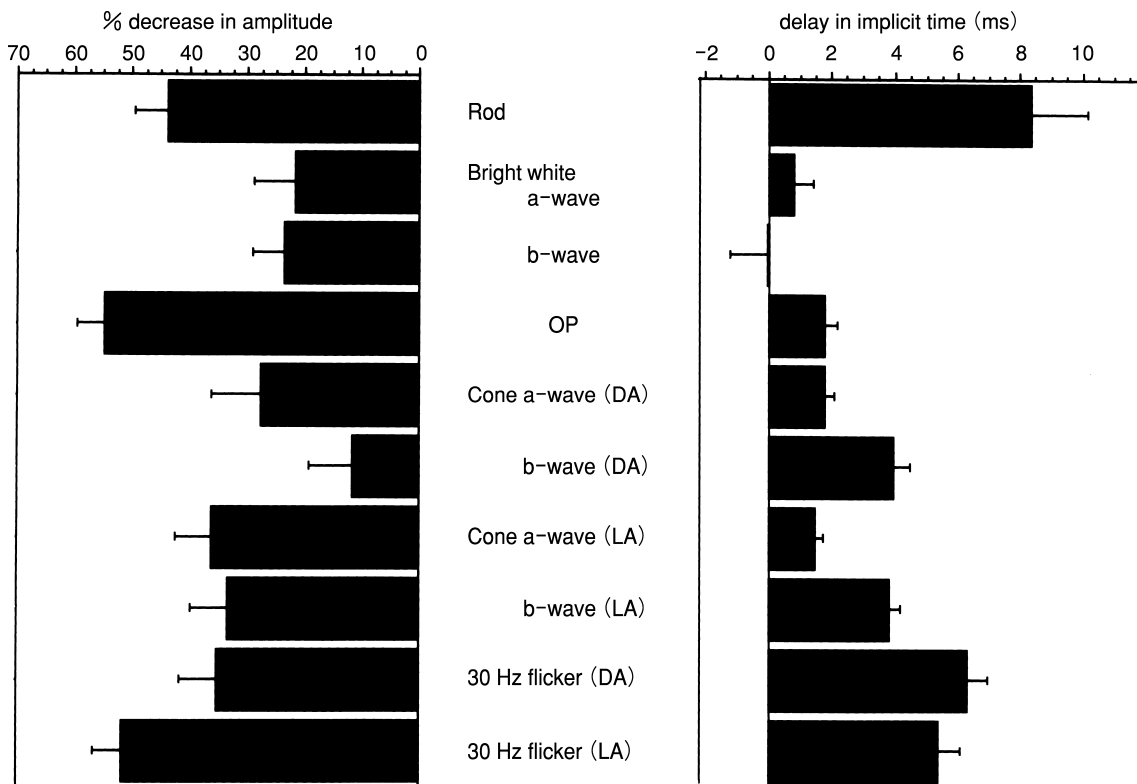


図 24

全周切開黄斑移動術を行った 15 名の術後平均 6 か月の全視野 ERG における振幅の減少と頂点潜時の延長。文献 26 より許可を得て改変，転載。

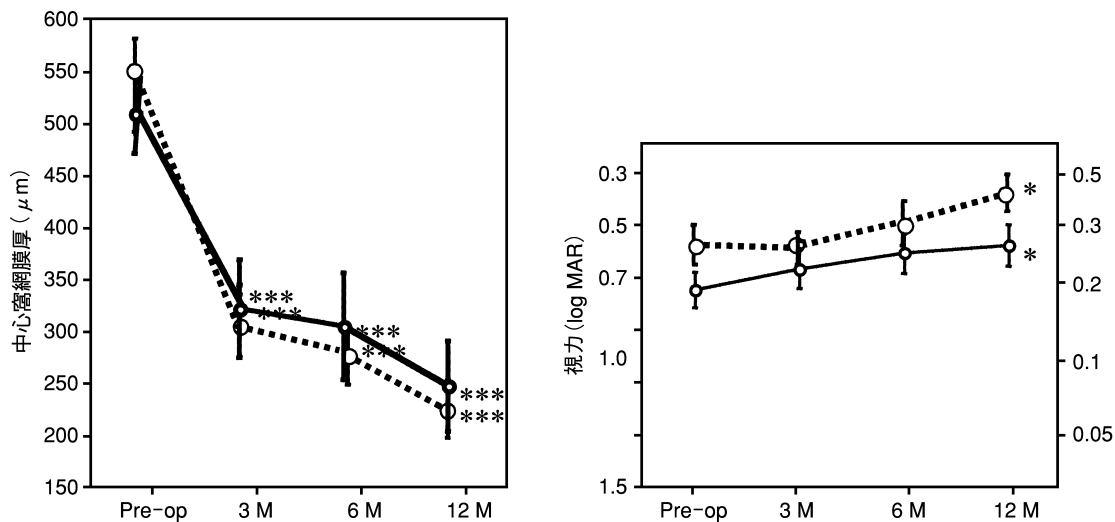


図 25 糖尿病黄斑浮腫に対して内境界膜剝離を併用した硝子体手術を行った 19 眼(実線)の手術前，3，6，12 か月後の OCT による中心下網膜厚(左)と術後視力(log MAR)(右)。

対照はすでに報告した硝子体手術で後部硝子体剝離を作成して硝子体手術のみ行った 19 眼(点線)である。中心窩網膜厚はどちらの群も術後 3 か月には有意な減少を示したが，術後視力(log MAR)は 12 か月後に有意となった(\*:  $p < 0.05$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ )。

子体手術では 12 か月後に b 波の有意な上昇が得られているが，内境界膜剝離を併用した群では振幅の増加はわずかであった。すなわち，特発性黄斑円孔手術の結果と同様に，内境界膜剝離により黄斑部局所 ERG b 波の回復に差が生じた可能性が推定された(図 26)。しかしな

がら，ICG 染色による網膜機能への影響が加わっている可能性がある。ICG では，網膜色素上皮に毒性を発揮する可能性や視野欠損が生じた例が報告<sup>34)~36)</sup>されており，特に糖尿病眼の網膜上には長くとどまる可能性が報告<sup>37)</sup>されている。特発性黄斑円孔 stage 2, 3 のみを

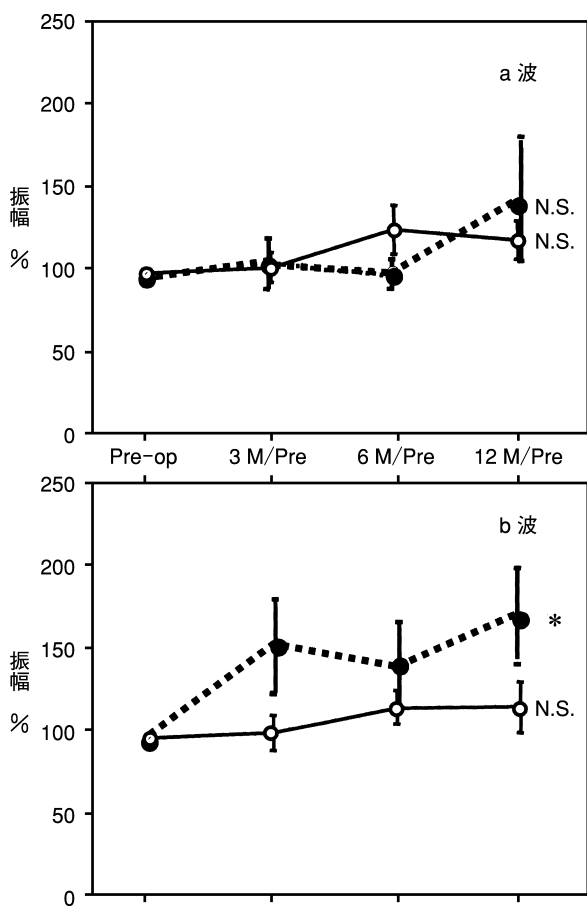


図 26 糖尿病黄斑浮腫に対して内境界膜剝離を併用した硝子体手術を行った 19 眼(実線)の手術前, 3, 6, 12 か月後の 15° 刺激黄斑部局所網膜電図。後部硝子体剝離(PVD)のみを行った硝子体手術(点線)では 12 か月後に b 波振幅の有意な上昇が得られているが, 内境界膜剝離を併用した群では振幅の増加はわずかであった (\* :  $p < 0.05$ )。

対象とし, 0.25% ICG を使用して内境界膜剝離を行った 19 眼, ICG を使用せず内境界膜剝離を行った 34 眼, 内境界膜剝離を行わなかった 25 眼という少数例の検討では術前, 術後 6 か月の視力に有意差はみられなかった (図 27) が, ICG の網膜全体の機能, および視神経機能に及ぼす影響については, 使用方法の違いを考慮し, 対照との比較検討が必要である。

黄斑部局所 ERG による研究で, 内境界膜剝離は特発性黄斑円孔手術と後部硝子体剝離のない糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術において同様の結果を示し, 視力には影響はないが, ミュラ細胞の機能を反映する b 波の回復に

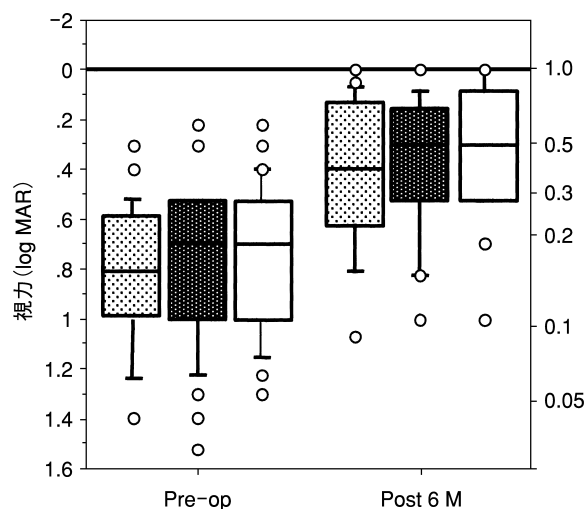


図 27 特発性黄斑円孔 stage 2, 3 のみを対象とし, 0.25% ジアノグリーン(ICG)を使用して内境界膜剝離を行った 19 眼(白地黒点), ICG を使用せず内境界膜剝離を行った 34 眼(黒地白点), 内境界膜剝離を行わなかった 25 眼(白)の術前, 術後 6 か月視力 (log MAR)。この症例数では 3 群に有意差はみられない。

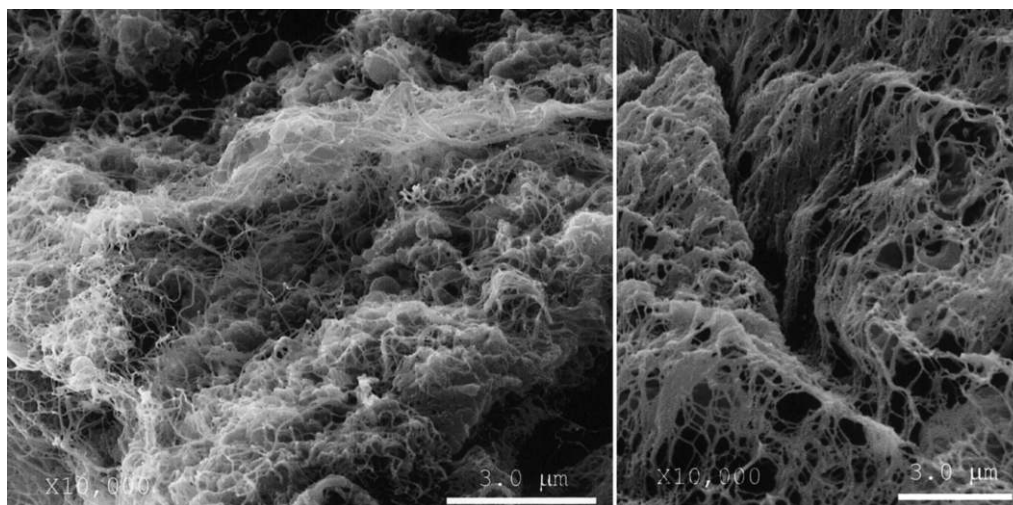


図 28 糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術中に切除した内境界膜の走査型電子顕微鏡所見。糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術において, 人工的後部硝子体剝離をおこなった後にもまだ内境界膜上に硝子体線維の残存(左)や黄斑上膜(右)がみられる。



影響することが推定された。しかしながら、これが subclinical な電気生理学変化にとどまるのか、臨床的な現象を伴うのかは未知である。

### V 酵素を用いた硝子体手術

#### 1. はじめに

内境界膜剥離は、硝子体を網膜表面からより完全に除去することが一つの目的であり、いかに病的硝子体を網膜から障害なく、完全に取り除くかが課題である。酵素による硝子体の処理や、酵素を補助的に用いた硝子体手術は長い間期待されてきた方法であるが<sup>38)~44)</sup>、未だ広

く臨床に用いられるには至っていない。図 28 は糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術において、後部硝子体剥離後に内境界膜剥離を行って得られた内境界膜の走査電子顕微鏡所見である。後部硝子体剥離を起こした後にもまだこのように内境界膜上に硝子体線維の残存(左)や黄斑上膜(右)が存在している。文献的にはサル眼の組織学的検討から、若年者の後部硝子体剥離の作製自体に神経節細胞の障害や、黄斑円孔の発生など網膜に問題を生じ得るといことが推定されている<sup>45)</sup>。

硝子体の処理に用いられる酵素の中で唯一、臨床での報告があるのはプラスミンである<sup>46)~48)</sup>。硝子体コラーゲンは内境界膜に絡みつくようにささっており、プラスミンはその結合部位のフィブロネクチンや、内境界膜を構成しているラミニンに働いて後部硝子体と内境界膜の接着を緩める働きをする非特異的蛋白分解酵素セリンプロテアーゼである。

プラスミン硝子体内注射の効果は動物や死体眼で報告<sup>49)~53)</sup>されており、臨床例の報告は Trese, Williams らの3つの報告<sup>46)~48)</sup>がある。これらの臨床例では患者の自己血清から抽出された自己血プラスミンが用いられ、注入後に硝子体手術が行われている。

我々は家兎においてプラスミンの硝子体除去効果と網膜組織に対する影響を ERG と組織学検査で追試し、加えて OCT により注入前後の網膜厚の変化を測定した。さらに、自己血よりプラスミンを抽出し、臨床例にプラスミンを用いた硝子体手術を行い、網膜機能や黄斑形態

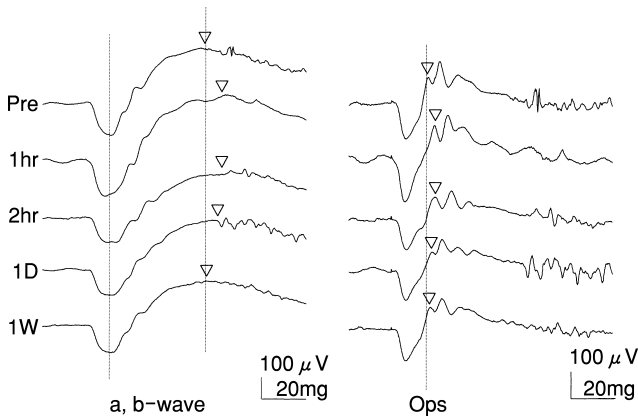


図 29 眼内灌流液注入前後の白色閃光 ERG. 家兎眼に BSS-plus® 0.1 ml を注入後1時間, 2時間で b 波, 律動様小波の頂点潜時に遅れが見られた。

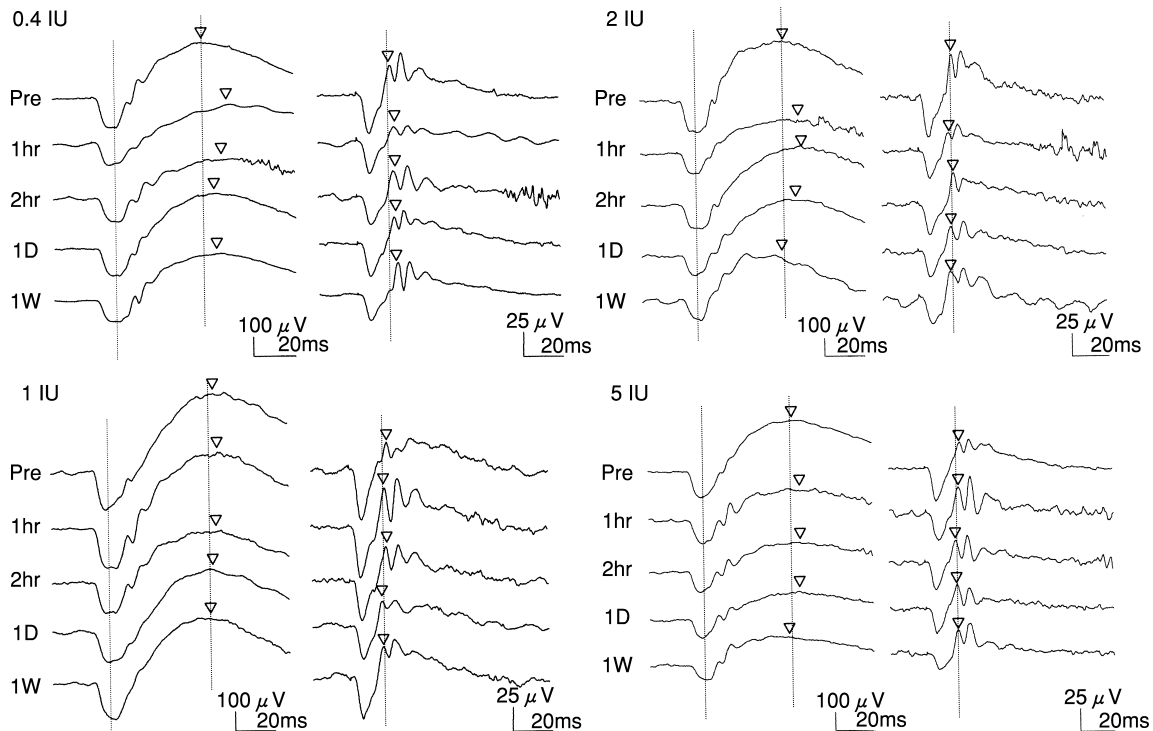


図 30 家兎眼のプラスミン注入前後の白色閃光 ERG. 異なる濃度のプラスミンを注入しても、また図 24 の対照と比べても大きな変化はほとんどみられなかった。

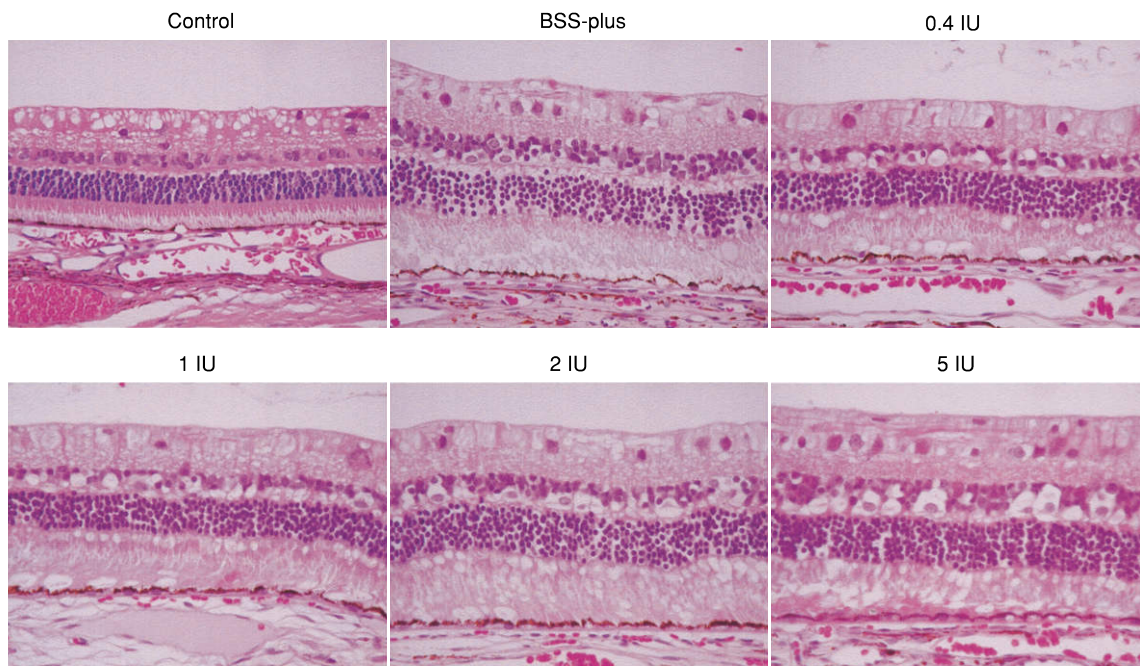


図 31 プラスミン注入 1 週間後の家兎眼の網膜の光学顕微鏡所見。  
 対照と各濃度のプラスミン注入眼において、明らかな構造の異常はなかった。HE×400

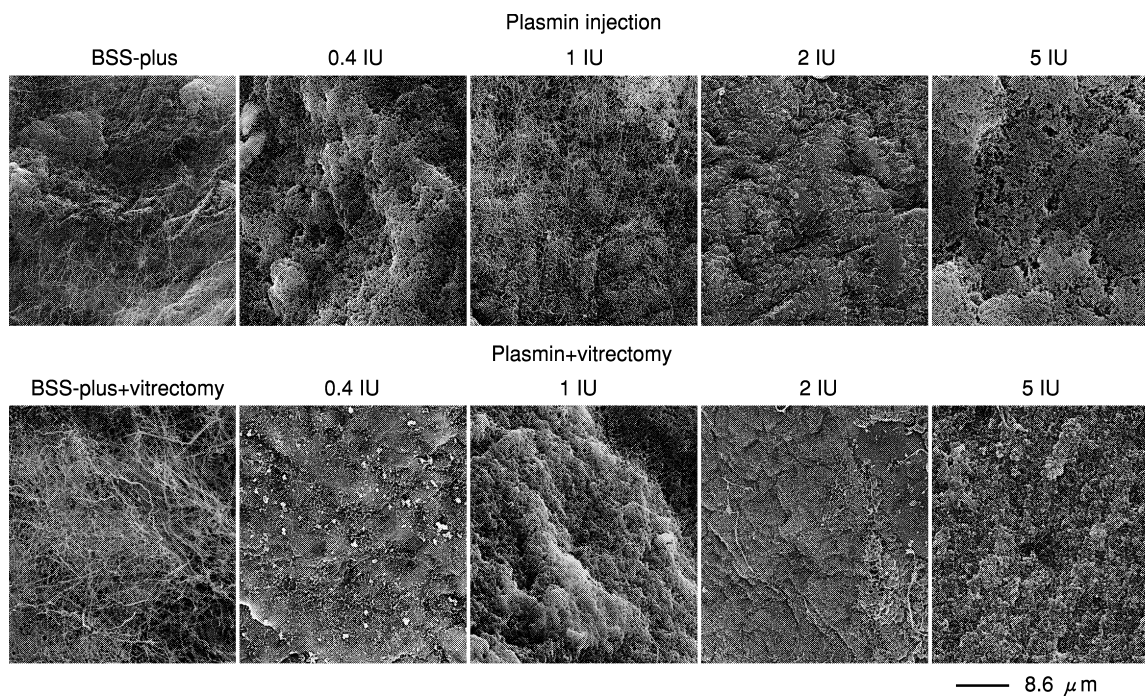


図 32 プラスミン注入 1 週間後の家兎眼の網膜の走査型電子顕微鏡所見。  
 対照眼では多くの硝子体線維を認めたのに対し、プラスミン注入眼では、硝子体手術を行った群と行わなかった群両者においてどの濃度においても硝子体線維はみられなかった。

につき検討した。

2. 家兎実験

1) 白色閃光 ERG

方 法：4 種類の濃度(0.4, 1, 2, 5 IU/0.1 ml)の市販のプラスミン(CalBiochem Corp, La Jolla, CA)と対照の眼内灌流液(BSS-plus® ; Alcon, Fort Worth, TX)

を有色家兎(体重約 2.5 Kg)にそれぞれの濃度各 4 匹ずつの片眼に毛様体扁平部より注入し、1, 2, 24 時間後、1 週間後に ERG を記録した。ERG は 60 分の暗順応後に Ganzfeld ドームによる強い白色閃光刺激(1.0 log cd-s/m<sup>2</sup>)を用いて記録した。電極には Burian-Allen 型双極電極(Hansen Ophthalmic Development Lab., Iowa

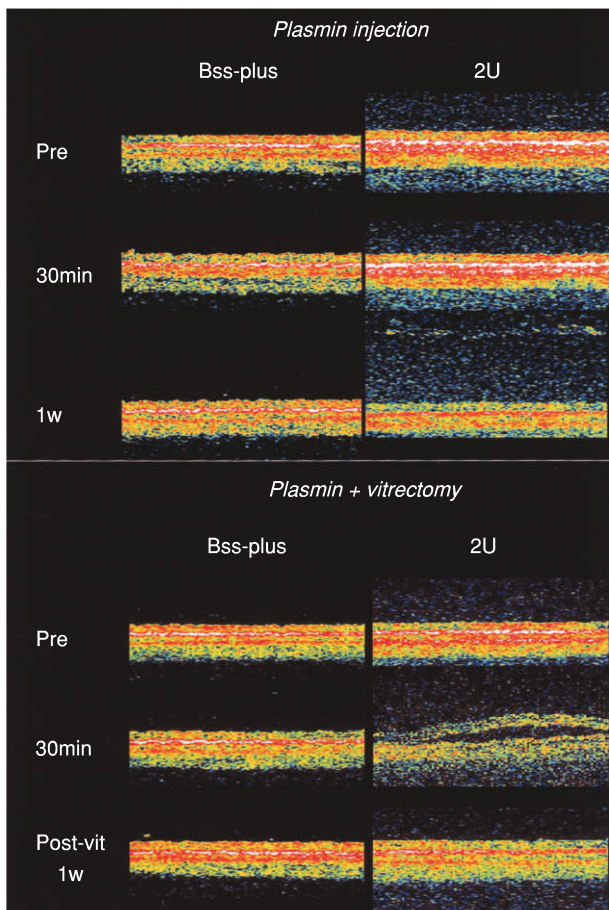


図 33 BSS-plus® またはプラスミン 2 IU を注入した家兎代表 2 眼の注入前後の OCT 所見。BSS-plus® では網膜の形態に変化がなかったのに対してプラスミン 2 IU 注入では 1 週間後に 4 眼中 3 眼に後部硝子体剥離が生じていた(図上)。プラスミン注入と 1 時間後に経毛様体扁平部硝子体切除を行った群(図下)では BSS-plus® 注入眼では網膜形態の変化がなかったが、プラスミン 2 IU 注入眼では注入 30 分後、硝子体手術前に漿液性網膜剥離が生じた。1 週間後には網膜剥離は消失した。

City, IA) を用い、接地電極は同側の耳に装着した。a 波と b 波の記録には 1-1000 Hz の周波数帯域で、また律動様小波の記録には 50-1000 Hz の周波数帯域で応答を増幅した(MEG-2100, 日本光電)。

結果：BSS-plus® 0.1 ml を投与した群でも、注入後 1 時間、2 時間では b 波、律動様小波の潜時に遅れがみられた(図 29)。これには眼圧の変化やわずかな浸透圧の変化が関わっている可能性が考えられた。しかしながら、異なる濃度のプラスミンを注入してもこれ以外の変化はほとんどみられなかった。各濃度の代表例の波形を図 30 に示す。

2) 組織学的検討

方法：家兎眼に同様の 4 種類の濃度(0.4, 1, 2, 5 IU/0.1 ml)の市販のプラスミンと対照の BSS-plus® を硝子体内に注入し、注入 1 週間後の摘出眼球の組織を比

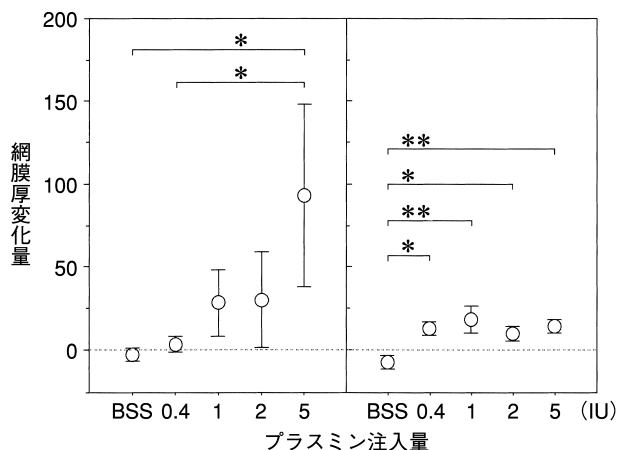


図 34 家兎眼にプラスミン注入 30 分後(8 眼)と 1 週間後(4 眼)の網膜厚の術前よりの増加量。網膜剥離を含めた網膜厚の術前からの増加量は、プラスミン注入 30 分後では濃度依存性に増加する傾向がみられた(左)。注入後 1 週間では漿液性剥離は消失したが、依然として網膜厚は対照に比べるとすべての注入濃度で増加していた(右)(Fisher's PLSD test, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01)。

表 2

		年齢(歳) (平均値±標準偏差)	経過観察期間(月) (平均値±標準偏差)
糖尿病黄斑浮腫	27 例	61.1±9.0	9.4±4.8
特発性黄斑円孔	12 例	63.1±5.9	8.4±3.7
特発性黄斑上膜	5 例	56.4±14.0	11.8±5.0
黄斑浮腫(BRVO)	3 例	63.3±8.0	5.7±2.3
黄斑牽引症候群	2 例	61.5±7.5	11.5±4.2
黄斑浮腫(CRVO)	1 例	70	8
外傷性黄斑円孔	1 例	19	6
黄斑上膜(Coats 病)	1 例	19	7
計	52 例 52 眼	19-77(59.8±11.9)	9.2±4.4

BRVO：網膜中心静脈分枝閉塞症, CRVO：網膜中心静脈閉塞症

較した。摘出した眼球を、2.5% グルタルアルデヒド、2% ホルムアルデヒド混合溶液で固定し、光学顕微鏡、走査電子顕微鏡のための組織切片を作製した。光学顕微鏡検査には、組織片をアルコールで脱水後、パラフィンブロックに包埋、薄切し Hematoxilin-Eosin 染色を行い観察した。

走査電子顕微鏡検査(S-800 S; Hitachi, Tokyo, Japan)には組織片を 1% 四酸化オスミウムで後固定し、アルコール脱水した後、Isoamylacetate に置換し、臨界点乾燥した後、オスミウムの蒸着を行い観察した。

結果：Hematoxilin-Eosin 染色による光学顕微鏡検査ではそれぞれの濃度において、プラスミン注入 1 週間後の組織では明らかな構造の異常はなかった(図 31)。

走査電子顕微鏡検査では BSS-plus 注入眼で硝子体切除を行っても多くの硝子体線維がみられたのに対し、プラスミン注入眼では、硝子体手術を行った群と行わな

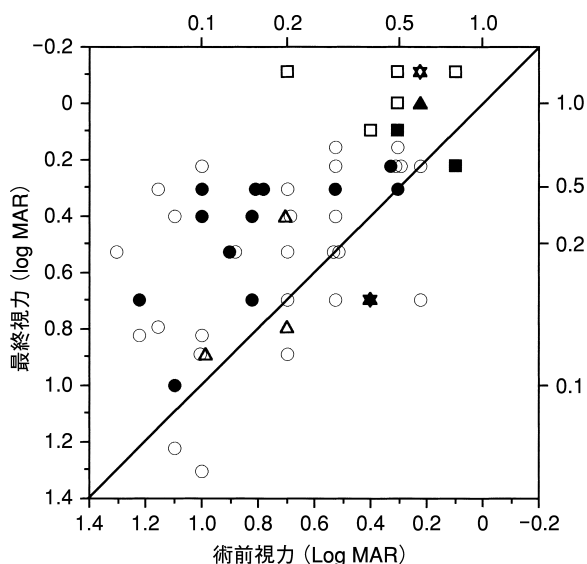


図 35 自己血プラスミン併用硝子体手術の全症例の術前、術後最終矯正視力 (log MAR)。

○：糖尿病黄斑浮腫，●：特発性黄斑円孔，□：特発性黄斑上膜，■：特発性硝子体黄斑牽引症候群，△：黄斑浮腫(網膜静脈分枝閉塞症)，▲：黄斑浮腫(網膜中心静脈閉塞症)，★：コーツ病，◆：外傷性黄斑円孔

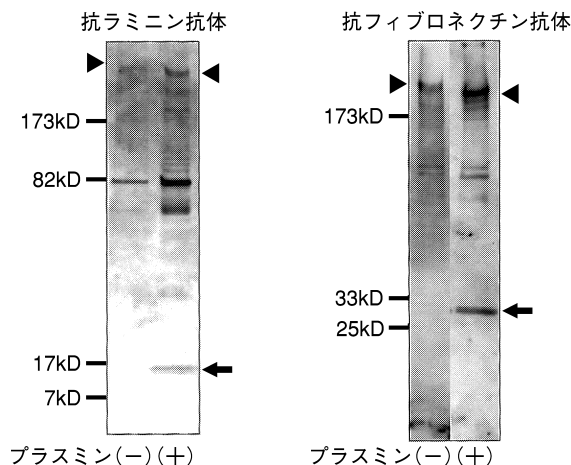


図 36 特発性黄斑円孔症例での内境界膜の抗ラミニン抗体と抗フィブロネクチン抗体を用いたウエスタンブロットティング。

通常の硝子体手術を行って除去した内境界膜[プラスミン(-)]と自己血プラスミン注入後硝子体手術を行って除去した内境界膜[プラスミン(+)]を比較した。抗ラミニン抗体によるウエスタンブロットティング(左)では、ラミニンのバンド(矢頭)とともに、プラスミン症例では7から17kDの間に新しいバンドが出現した(矢印)。抗フィブロネクチン抗体を用いたウエスタンブロットティング(右)では、プラスミン症例に25から33kDの部分に新しいバンド(矢印)をみられた。

表 3

症例	年齢(歳)	性別	左右	視力 術前;術後	プラスミン 注入量 IU (ml)	PVD 作成	硝子体液化	硝子体残存
1	77	M	OD	0.6 ; 0.6	0.4(0.18)	自発的	中	-
2	72	F	OD	0.2 ; 0.5	0.4(0.19)	普通	低	-
3	53	F	OS	0.08 ; 0.15	0.4(0.15)	Suction 100	高	-
4	66	F	OS	0.3 ; 0.5	0.4(0.13)	普通	中	-
5	56	F	OD	0.08 ; 0.4	0.4(0.25)	Suction 100	中	-
6	39	M	OS	0.3 ; 0.5	0.4(0.18)	Suction 100	高	-
7	45	M	OS	0.5 ; 0.6	0.4(0.18)	自発的	高	+
8	56	M	OS	0.1 ; 0.1	0.4(0.16)	Core 100	高	+
9	51	F	OS	0.15 ; 0.1	0.8(0.10)	普通	中	-
10	55	F	OS	0.2 ; 0.15	0.4(0.08)	Core 100	中	-

PVD：後部硝子体剝離，Core 100：硝子体カッターの吸引圧 100 mmHg で中央部硝子体を切除中に後部硝子体剝離が生じた。Suction 100：硝子体カッターの吸引圧 100 mmHg で後部硝子体剝離が生じた。文献 55 より許可を得て改変，転載。M：男性，F：女性，OD：右眼，OS：左眼

かった群両者においてどの濃度においても 1 週間後の網膜内境界膜上に硝子体線維はなかった。

### 3) OCT

方 法：20 匹 40 眼の家兎眼に同様の 4 種類の濃度 (0.4, 1, 2, 5 IU/0.1 ml) の市販のプラスミンと対照の眼内灌流液(BSS-plus®)を硝子体内に注入し，半数の 20 眼は投与 1 時間後に硝子体手術を追加した。投与前，投与後 30 分，1 週間後に OCT 検査を行った。

結果と考察：図 33 は代表的な 2 眼の OCT 画像である。下段の OCT 像ではプラスミン 2 IU 注入後 30 分に，網膜剝離がみられている。プラスミン注入全 8 眼中，注入後 30 分では注入量 1 IU の 1 眼で，2 IU では 1 眼，5 IU では 2 眼に漿液性網膜剝離がみられた。1 週間後には，硝子体手術の有無にかかわらず，すべての網膜剝離は消失し，プラスミン注入のみで硝子体手術を追加しなかった各濃度での 4 眼中，0.4 IU で 2 眼，1 IU で

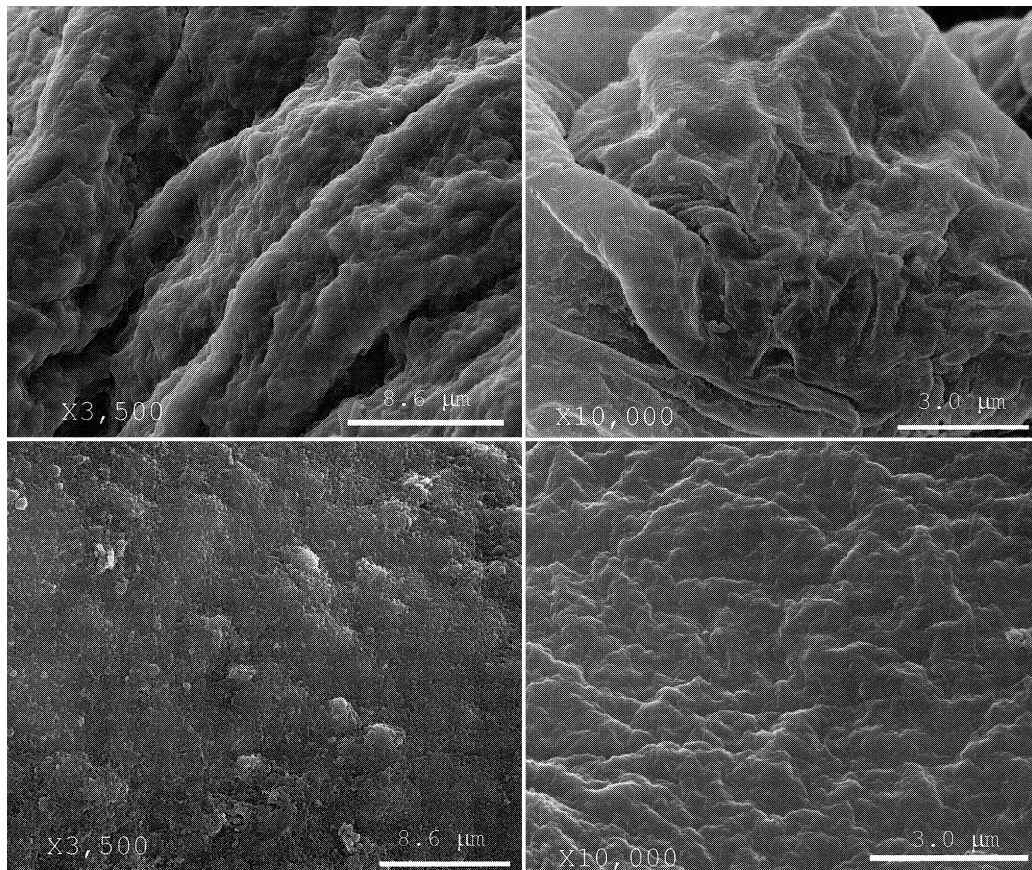


図 37 糖尿病黄斑浮腫に対して自己血プラスミンを用いた硝子体手術(プラスミン群)中に得られた内境界膜の走査電子顕微鏡による観察。

10 眼中 8 眼は硝子体線維がなく内境界膜表面は平滑であった。左上：症例 2，右上：症例 3，左下：症例 5，右下：症例 9(表 3)。バーは左上，左下は 8.6  $\mu\text{m}$ ，右上，右下は 3.0  $\mu\text{m}$ 。文献 55 より許可を得て改変，転載。

表 4

症例	年齢 (歳)	性別	左右	視力 術前；術後	PVD 作製	硝子体残存
1	62	F	OS	0.15；0.1	Suction 100	—
2	69	M	OD	0.1；0.2	普通	—
3	61	M	OD	0.1；0.1	難	+
4	69	M	OD	0.3；0.4	普通	+
5	29	M	OD	0.3；0.2	普通	—
6	48	M	OD	0.08；0.8	普通	++
7	69	M	OD	0.3；0.2	普通	++
8	54	M	OD	0.3；0.2	普通	++
9	54	M	OS	0.1；0.3	普通	+
10	67	M	OS	0.1；0.1	普通	++

PVD：後部硝子体剥離，Suction 100：硝子体カッターの吸引圧 100 mmHg で後部硝子体剥離が生じた。文献 55 より許可を得て改変，転載。

2 眼，2 IU で 3 眼，5 IU で 2 眼に後部硝子体剥離が生じていた。

注入 30 分後の網膜剥離を含めた網膜厚の術前からの増加量は，濃度依存性に増加する傾向がみられたが，5 IU 注入したときにのみ対照と 0.4 IU に対して有意で

あった。注入後 1 週間では漿液性剥離は消失したが，依然として網膜厚は対照に比べるとすべての注入濃度で増加していた(図 34)。硝子体手術を追加した症例でも，注入後 30 分で濃度依存性に増加した厚みは，漿液性剥離の消失により手術 1 週間後には減少しているものの，

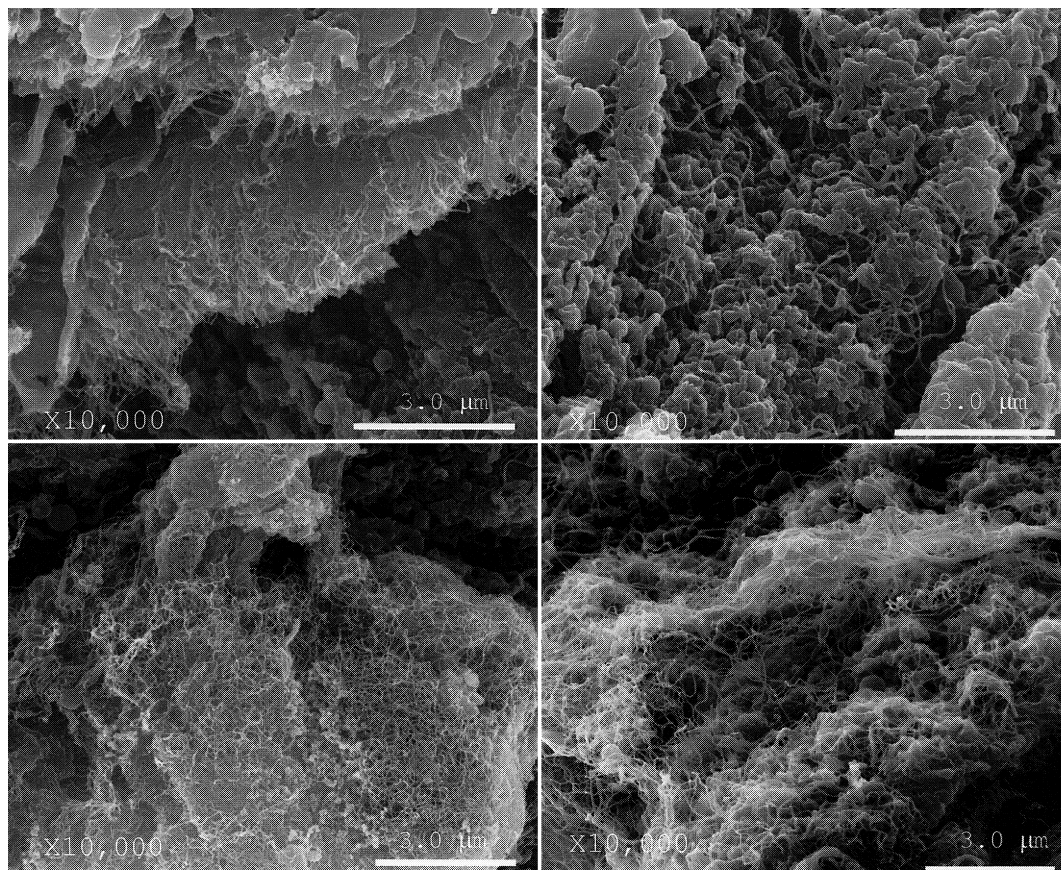


図 38 糖尿病黄斑浮腫の通常の硝子体手術(対照群)中に得られた内境界膜の走査電子顕微鏡による観察。

10 眼中 7 眼に硝子体線維の残存がみられた。左上：症例 3，右上：症例 6，左下：症例 7，右下：症例 10(表 4)。バーは 3.0  $\mu\text{m}$ 。文献 55 より許可を得て改変，転載。

5 IU 注入群では依然として対照と 1 IU 注入に対して有意に増加していた。

これらの実験からプラスミン注入の 1 つの問題点は網膜浮腫であり，それには浸透圧がかかっていると考えられた。市販のプラスミンの各濃度ごとの浸透圧は 5 IU で 1250 mOsm，2 IU で 690 mOsm，1 IU で 500 mOsm，0.4 IU で 390 mOsm であった。マンニトールを同等の浸透圧に調整し，0.1 ml を 1 眼の家兎眼にそれぞれ硝子体注射をして，注射後 2 時間 30 分の OCT と 1 週間後の OCT 画像を撮影した。注入 2 時間半後には 500 mOsm より高い浸透圧の投与で網膜剥離がみられ，高浸透圧の影響は OCT で明らかであった。硝子体内への薬物投与により，浸透圧効果のために網膜剥離が生ずることは Marmor ら<sup>54)</sup>の実験で明らかにされている。今後，後部硝子体剥離の誘導という効果と濃度依存性の浸透圧の影響の両面から示適濃度を検討する必要がある。一方，巨大なプラスミン分子を構成している部分で，作用機序に影響していない部分の切り離しや遺伝子組み換え製剤の作製にこれらの知見は役立つであろう。

#### 4) 家兎実験のまとめ

家兎の追試実験において，プラスミン注入または注入後硝子体手術を行った両群で，すべての濃度において内境界膜上の硝子体線維が存在しないこと，OCT ではプラスミン注入群で 1 週間後にはすべての濃度で後部硝子体剥離がみられたことにより，これまで報告されているようにプラスミンは，網膜表面からの硝子体の除去に効果を示した。全視野 ERG や組織学的には著明な網膜への影響はなかった。一方で，OCT でプラスミン注入早期には 1 IU 以上で浸透圧の影響と考えられる眼底中心部網膜厚の増加，漿液性網膜剥離がみられ，1 週間後にも注入群ではすべての濃度で BSS-plus<sup>®</sup> 注入と網膜厚に差があったことから，今後の課題は，示適注入量や濃度，硝子体手術の時期などにあると考えた。

#### 3. 臨床例

我々は自己血プラスミンを用いた硝子体手術を臨床治験委員会に申請し，2001 年 9 月に承認された。対象は，硝子体手術を要する 6 歳以上の後部硝子体剥離のない網膜硝子体疾患で，プラスミンを使用する意義と期待される効果，硝子体手術を含めた手技によって生じ得る手術

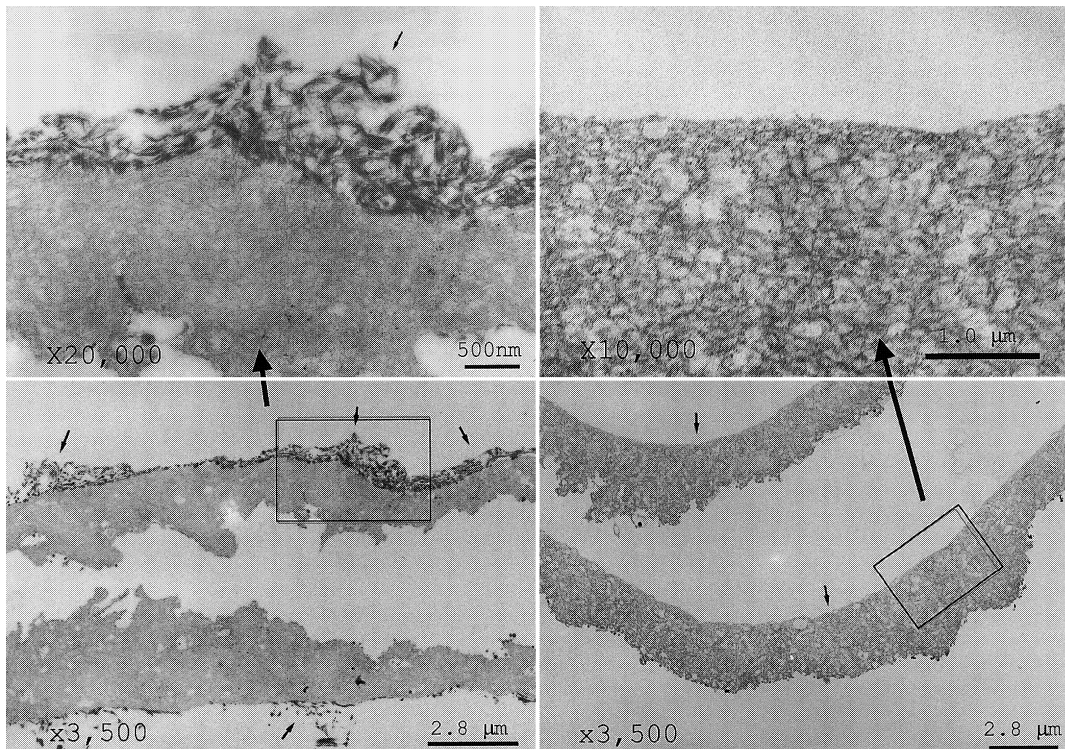


図 39 糖尿病黄斑浮腫のプラスミンを用いなかった群(対照群)と用いた群(プラスミン群)で得られた内境界膜の透過電子顕微鏡による比較。

対象群(左)では内境界膜の硝子体側に硝子体線維の付着がみられた。プラスミン群(右)では硝子体の残存がなく、内境界膜が露出していた。上段は下段の黒枠内の拡大図。バーは下段は2.8 μm、左上は500 nm、右上は1.0 μm。文献55より許可を得て改変、転載。

合併症、手術方法と検査などを患者に詳細に説明し、文書による同意を得たものである。

#### 1) 自己血プラスミンの精製方法

Trese, Williams らの報告<sup>46)~48)</sup>に従い、患者の35 mlの全血から、血清を分離、リジンカラムを通し、プラスミノゲン抽出した。3時間透析し遠心分離で濃縮した後、ストレプトキナーゼ5万単位で活性化させた。48時間の培養検査に合格したもののみを用い、吸光度活性の測定を行って、眼注量を決定し、硝子体手術30分または、1時間前に洗眼後30ゲージ針で硝子体中央部にゆっくり注射した。その際、眼圧を正常化させるために前房穿刺を行った。その後、ドレーピングなどの硝子体手術の準備を行い、手術予定時間直前に必要な症例には白内障手術を行った。

#### 2) 症例

症例は、2001年11月から2003年2月までに硝子体手術の対象となった後部硝子体剝離のない、糖尿病黄斑浮腫27例、特発性黄斑円孔12例、特発性黄斑上膜5例などの52例52眼である。それぞれの年齢、経過観察期間を表2に示す。全例の術前、術後視力を図35に示す。観察期間は、3~18か月、平均9.2か月で、観察期間の短い糖尿病黄斑浮腫では視力がやや低下しているものがある。

#### 3) 術中所見

硝子体切除前に眼内照明で観察した所見では、術中の硝子体の液化と白濁は約40%の症例にみられた。硝子体手術開始前にすでに自発的に後部硝子体剝離が生じていたものは、糖尿病黄斑浮腫が16%、黄斑円孔が9%、黄斑上膜が40%であった。

#### 4) 内境界膜のラミニン、フィブロネクチンの動向

実際に術前に注入したプラスミンが、内境界膜のラミニン、フィブロネクチンに作用しているかを調べるために、特発性黄斑円孔手術の際に摘出した内境界膜を抗ラミニン抗体と抗フィブロネクチン抗体を用いてウエスタンブロッティングを施行した(図36)。通常の硝子体手術を行って剝離した内境界膜とプラスミン注入後硝子体手術を行って得た内境界膜の所見とを比較した。抗ラミニン抗体によるウエスタンブロッティングでは、矢じりで示したラミニンのバンドとともに、右のプラスミンの症例では7~17 kDの間に新しいバンドが出現した。抗フィブロネクチン抗体を用いたウエスタンブロッティングでは、プラスミンを用いた症例に25~33 kDの部分に新しいバンドがみられ、フィブロネクチンの断片が同定されている可能性がある。プラスミンは内境界膜中のラミニン、フィブロネクチンに作用し、これらを切断していることが推察された。

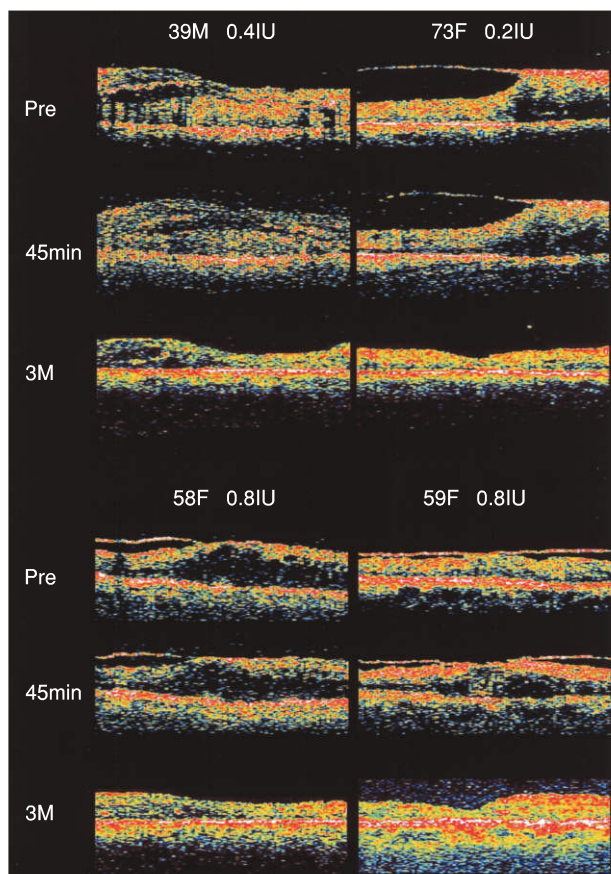


図 40 糖尿病黄斑浮腫 4 症例における自己血プラスミン注入前後と術後 3 か月の OCT 画像。

上段はプラスミン注入直前、中段は注入 45 分後、下段は術後 3 か月の OCT 画像。1 症例(右下)に注入 45 分後の画像で網膜厚が増加していたが、残りの症例は後部硝子体剥離も生じず、網膜厚にもほとんど変化がなかった。術後 3 か月では、全例で網膜厚は著明に減少した。

#### 5) 糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術中に得られた内境界膜の電子顕微鏡による観察

プラスミンの、人眼、硝子体網膜境界面での効果をみるために、糖尿病黄斑浮腫の手術の際に剥離した内境界膜の電子顕微鏡所見をプラスミンを使用した 10 例 10 眼と使用しなかった 9 例 10 眼で比較した<sup>55)</sup>。

プラスミン群では、9 眼に 0.4 IU、1 眼に 0.8 IU のプラスミンを硝子体手術開始 30 分前に硝子体内に注入した。注入量は 0.08~0.25 ml であった。手術開始時に 4 眼で硝子体が高度に液化、混濁していた。2 眼で後部硝子体剥離がすでに起こっており、2 眼では吸引圧 100 mmHg の“core vitrectomy”で後部硝子体剥離が容易に生じた(表 3)。走査電子顕微鏡で、硝子体切除後に剥離した内境界膜表面を観察すると 2 眼にのみ、硝子体皮質の残存付着がみられた。8 眼は硝子体線維がなく、内境界膜表面は平滑であった(図 37)。

対照群では自発的または“core vitrectomy”後の PVD はなかった(表 4)。7 眼に硝子体線維の残存がみら

れた(図 38)。透過電子顕微鏡像では、対照群では内境界膜の硝子体側に硝子体線維の付着があり、右のプラスミン群では硝子体の残存がなく、内境界膜が露出していた(図 39)。

#### 6) OCT により観察した眼注前後の網膜形態

プラスミン注入による黄斑部の変化を調べるため、本手術を行った 17 例(糖尿病黄斑浮腫 8 眼、特発性黄斑円孔 4 眼、網膜静脈分枝閉塞症 3 眼、特発性黄斑上膜、硝子体黄斑牽引症候群、コーツ病各 1 眼)のプラスミン注入前と 30 分ならびに 45 分後に OCT を行い、その後、直ちに手術室に入室し、硝子体切除を行った。糖尿病黄斑浮腫代表 4 眼の結果を示す(図 40)。1 例に注入 45 分後の画像で網膜厚が増加していたが、残りの症例は後部硝子体剥離も生じず、網膜厚にもほとんど変化がなかった。術後 3 か月では、全例で網膜厚は著明に減少した。特発性黄斑円孔症例では注入後 60 分で検査した OCT で、自発的 PVD が生じていたものの、円孔縁の網膜浮腫を示した症例があり、円孔閉鎖は得られたが、特発性黄斑円孔症例では、部分的後部硝子体剥離のため、網膜に直接浸透圧の高いプラスミンが接触する可能性があると考えた。自己血から抽出された精製プラスミンの浸透圧は、透析液と同じ 650 mOsm であったが、注入後硝子体内で拡散したと考えられ、手術時に採取した硝子体中央部の浸透圧は 288~348 mOsm で、通常の硝子体の浸透圧と同レベルであった。

#### 7) 電気生理学的検討

##### A. プラスミン注入前後の全視野刺激 ERG

対象と方法：糖尿病黄斑浮腫 8 眼、特発性黄斑円孔 3 眼のプラスミンを用いた硝子体手術に際し、病棟からの搬送中 20 分の暗順応後、全視野刺激の杆体系、錐体系 ERG を記録し準暗室のまま洗眼。プラスミンを硝子体注射の後ドレーピングし、プラスミンの効果発現までの待機時間は暗順応を行い、注入後 25 分に清潔用の電極で ERG を再記録した。

結果：糖尿病黄斑浮腫ではもともと各反応の振幅は低下しているものの、杆体 ERG や白色閃光 ERG では注入 25 分後に明らかな変化はみられなかった。30 Hz フリッカ ERG に低下のみられた症例があった。一方、特発性黄斑円孔の 3 眼においては杆体 ERG や白色閃光 ERG は比較的保たれていたが、錐体系の反応は注入後に低下していた。代表例 3 眼を図 41 に示す。

##### B. 術前後の全視野刺激 ERG

対象と方法：比較的長期間の影響をみるためにプラスミンを用いて硝子体手術を行った特発性黄斑上膜 5 眼、特発性黄斑円孔 10 眼に対する術前、術後 3、6 か月の全視野刺激の杆体系、錐体系 ERG を対照眼(同時期に通常の硝子体手術を行った特発性黄斑上膜 14 眼、特発性黄斑円孔 16 眼)とそれぞれ比較した。0.5% トロピカマイドで散瞳 30 分の暗順応後に、杆体 ERG は  $5.2 \times 10^{-3}$



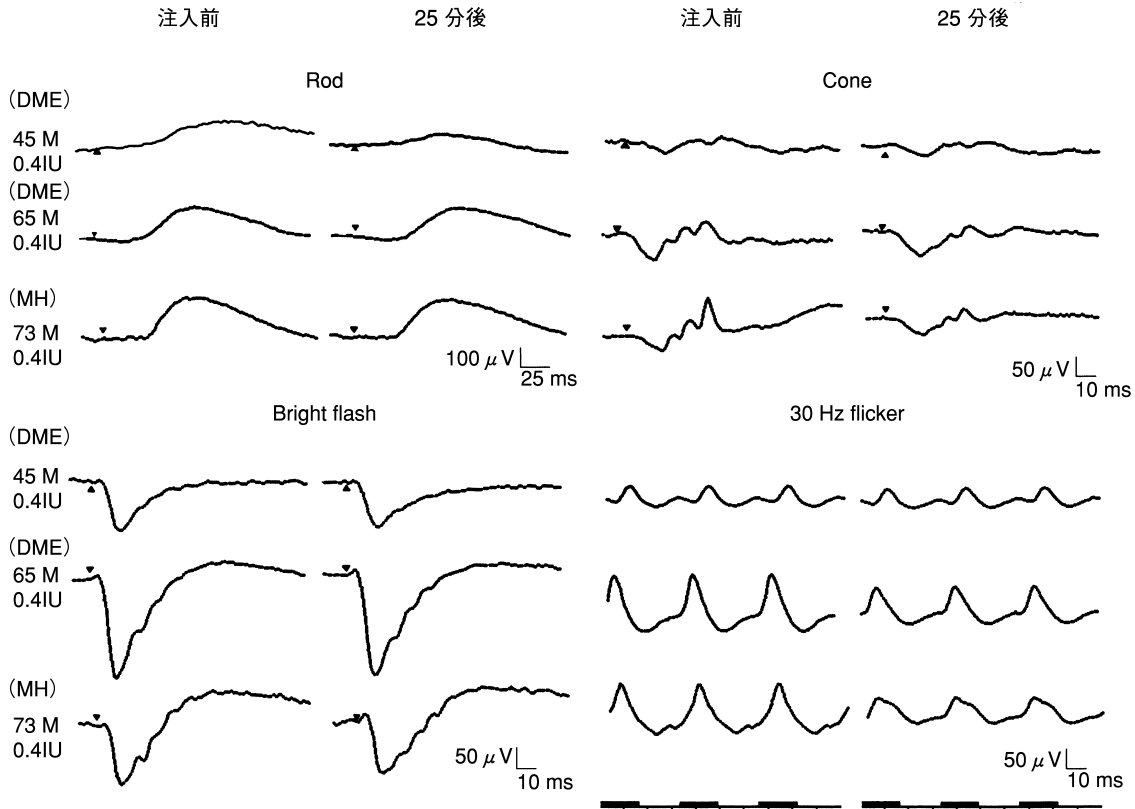


図 41 糖尿病黄斑浮腫と特発性黄斑円孔症例でのプラスミン注入前後の全視野刺激 ERG.

糖尿病黄斑浮腫(DME)2例と、特発性黄斑円孔(MH)1例でのプラスミン注入前後の全視野刺激の杆体系、錐体系 ERG を示す。糖尿病黄斑浮腫ではもともと各反応の振幅は低下しているものの、杆体系 ERG や白色閃光 ERG では注入 25 分後に明らかな変化はみられなかった。2 段目の症例では 30 Hz フリッカ ERG の振幅低下がみられた。特発性黄斑円孔では特に振幅の低下がみられた症例を示す。杆体系 ERG や白色閃光 ERG は比較的保たれているが、錐体系の反応は低下していた。Rod：杆体系 ERG, Bright flash：白色閃光 ERG, Cone：錐体系 ERG, 30 Hz flicker：30 Hz フリッカ ERG, DME：糖尿病黄斑浮腫, MH：特発性黄斑円孔。

cd/m<sup>2</sup>の青色光で、白色閃光 ERG は 44.2 cd/m<sup>2</sup>で、錐体 ERG は 4 cd/m<sup>2</sup>で、30 Hz フリッカ ERG は 0.9 cd/m<sup>2</sup>の白色刺激光で白色背景光 68 cd/m<sup>2</sup>下で記録した。手術は後部硝子体剝離のないものではプラスミン注入の操作だけが異なるが、対照群には PVD が術前にすでに存在している症例が含まれている。患眼の振幅の変化を健眼との比で、潜時の変化は健眼との差を計算した。

対照群の特発性黄斑上膜では、健眼と比較して術前から各反応の振幅が低く潜時も術前で健眼より延長していたが、術後 6 か月では杆体 ERG b 波、白色閃光 ERG a 波、b 波では健眼と同等に改善している。プラスミン群では、術前では健眼との差は明らかではなく、対照群と同様の傾向があるとはいえないが、プラスミン群の反応のみ術前後で比較すると、白色閃光 ERG a 波、b 波で、術後 3 か月の振幅が一時的に低下し、術後 3、6 か月での白色閃光 ERG の律動様小波が低下していることが推定されたが、いずれも統計学的に有意差はなかった。症例数が少ないため明確な結論は得られなかった(図 42)。

特発性黄斑円孔手術では、両群とも 0.25% ICG を用いた内境界膜剝離を同時に行った。対照眼では術前は健

眼と差はなく、術後 3 か月では杆体 ERG b 波、白色閃光 ERG a 波、b 波、錐体 ERG b 波でむしろ増大傾向がみられた。一方、プラスミン群では、杆体 ERG b 波、白色閃光 ERG b 波、律動様小波、錐体 ERG b 波で術後 3 か月に一時的に振幅が低下する傾向がみられた。潜時は対照群でも 3 か月で杆体 ERG b 波、白色閃光 ERG b 波、律動様小波、錐体 ERG b 波に一時的であるが有意に延長した。プラスミン群の潜時は対照群と同様の傾向であった。しかしながら、プラスミン群の術前、術後の変化や対照群との差異はいずれも統計学的には有意ではなかった(図 43)。

8) プラスミンの臨床例小括

自発的後部硝子体剝離の発生、内境界膜におけるラミニニン、フィブロネクチンの動向、糖尿病黄斑浮腫の内境界膜の電子顕微鏡検査による観察などにより、自己血プラスミンは臨床例で効果を発揮し得ると考えた。

OCT によるプラスミンの網膜形態への影響は糖尿病黄斑浮腫では明らかでなかったが、特発性黄斑円孔症例では自発的後部硝子体剝離の発生とともに円孔縁に網膜浮腫がみられた。特発性黄斑円孔症例では、注入直後の

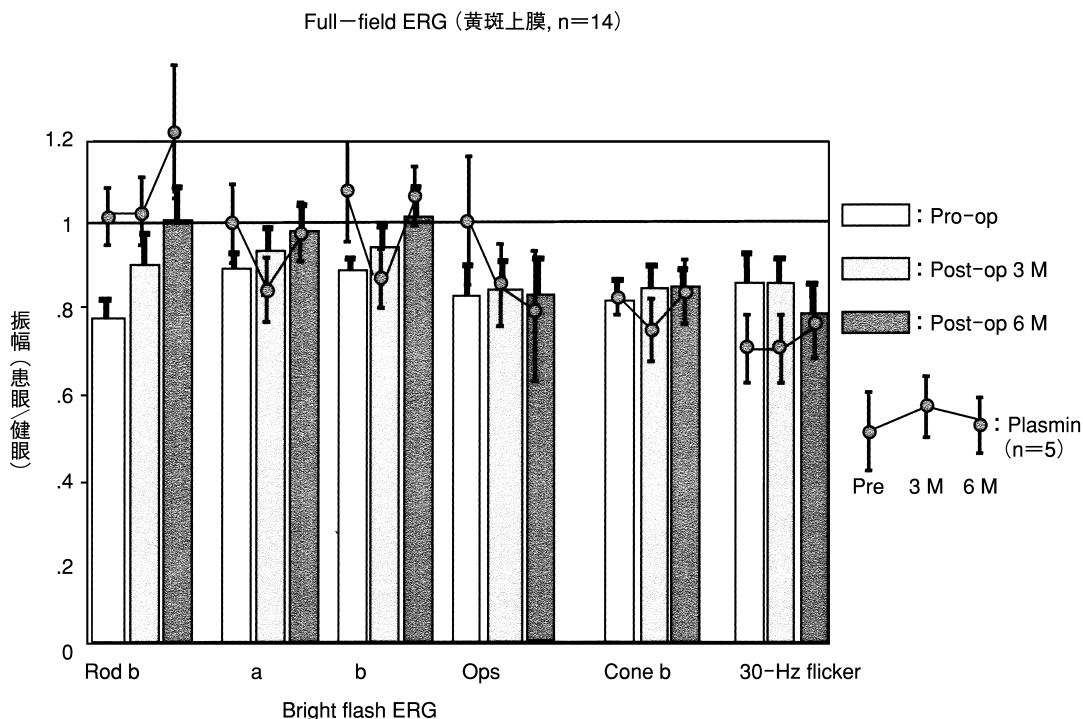


図 42 特発性黄斑上膜での全視野刺激 ERG における杆体系, 錐体系 ERG の術前, 術後 3 か月, 6 か月での対照群との比較.

特発性黄斑上膜にプラスミンを用いた 5 眼に対する術前, 術後 3 か月, 6 か月の全視野刺激の杆体系, 錐体系 ERG を対照群 14 眼と比較した. 患眼の振幅の変化を健眼との比で示した. 対照群では, 健眼と比較して術前から各反応の振幅が低く, 術後 6 か月では杆体 ERG b 波, 白色閃光 ERG a 波, b 波では健眼と同等に改善した. プラスミン群では, 白色閃光 ERG a 波, b 波で, 術後 3 か月の振幅が一時的に低下し, 術後 3 か月, 6 か月での白色閃光 ERG の律動様小波が低下していたが, いずれも統計学的に有意差はなかった. Rod b: 杆体 ERG, Bright flash ERG: 白色閃光 ERG, a: a 波, b: b 波, Ops: 律動様小波, Cone b: 錐体 ERG, 30-Hz flicker: 30-Hz フリッカ ERG.

全視野刺激 ERG の振幅に低下傾向を示したが, 10 例の術後 6 か月の平均振幅では統計学的に有意な変化はなかった. 糖尿病黄斑浮腫と特発性黄斑円孔では網膜境界面の接着の形態が異なる. プラスミンを使用した硝子体手術には疾患毎のプラスミン注入量を考慮し, 詳細な後部硝子体網膜境界面の検討を行った上でその利点を生かしていく必要がある. 本来のプラスミン使用の目的は後部硝子体の除去に伴う問題点を解決することであり, その意味から今後の適応疾患を考えていくことが必要である.

## VI おわりに

硝子体の病態は網膜機能に反映される. 硝子体手術による網膜機能回復に形態の改善は最も重要である. したがって, 常に機能を念頭において形態改善のための手術の質の向上を目指す必要がある.

稿を終えるに当たり, 宿題報告の機会をいただきました日本眼科学会評議員各位, 座長の労をお取りいただき我々の研究の方向につきご助言を賜りました大阪大学田野保雄教授に心より感謝申し上げます.

また, 病理組織標本の作製, 評価に当たりご指導を賜りました九州大学眼科石橋達朗教授, 名古屋大学細胞生物学白倉二郎助教授, 和歌山県立医大眼科大西克尚教授, 名古屋大学病院検査部病理長坂徹朗助教授に感謝いたします. 自己血プラスミンの作製を担当していただいた名古屋大学附属病院薬剤部稲葉靖忠先生, 長尾健司先生, 浅井三千代先生に御礼申し上げます. また, 本研究に多大な御寄付を賜りました愛知県眼科医会諸先生に厚く御礼申し上げます. 最後に長年, 網膜生理の研究姿勢につきご指導をいただきました名古屋大学三宅養三教授に深謝いたします.

本研究の一部は, 文部科学省科学研究費補助金 No. 14370557, および失明予防協会研究補助金の研究助成を受けた.

## 文 献

- 1) Terasaki H, Miyake K, Miyake Y: Reduced oscillatory potentials of the full-field electroretinogram of eyes with aphakic or pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 135: 477-482, 2003.

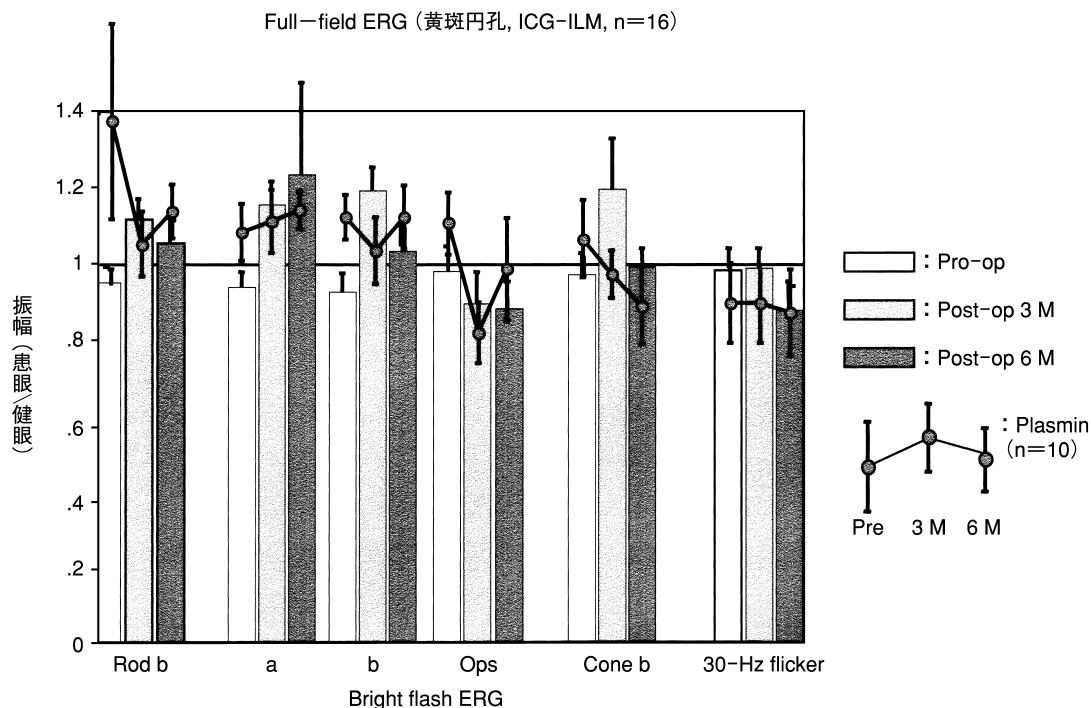


図 43 特発性黄斑円孔での全視野刺激 ERG における杆体系, 錐体系 ERG の術前, 術後 3 か月, 6 か月でのコントロール群との比較.

特発性黄斑円孔にプラスミンを用いた 10 眼に対する術前, 術後 3 か月, 6 か月の全視野刺激の杆体系, 錐体系 ERG を対照群 16 眼と比較した. 患眼の振幅の変化を健眼との比で示した. 対照群では術前は健眼と差はなく, 術後 3 か月では杆体 ERG b 波, 白色閃光 ERG a 波, b 波, 錐体 ERG b 波でむしろ増大傾向が見られた. 一方, プラスミン群では, 杆体 ERG b 波, 白色閃光 ERG b 波, 律動様小波, 錐体 ERG b 波で術後 3 か月に一時的に振幅が低下する傾向が見られた. プラスミン群の術前, 術後の変化や対照群との差異はいずれも統計学的には有意ではなかった. Rod b: 杆体 ERG, Bright flash ERG: 白色閃光 ERG, a: a 波, b: b 波, Ops: 律動様小波, Cone b: 錐体 ERG, 30-Hz flicker: 30-Hz フリッカー-ERG.

- 2) Kishi S, Hagimura N, Shimizu K: The role of the premacular liquefied pocket and premacular vitreous cortex in idiopathic macular hole development. *Am J Ophthalmol* 122: 622-628, 1996.
- 3) 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: 744-751, 1999.
- 4) Ito Y, Terasaki H, Suzuki T, Kojima T, Mori M, Ishikawa K, et al: Mapping posterior vitreous detachment by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol* 135: 351-355, 2003.
- 5) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, Horiguchi M: Oscillatory potentials in electroretinograms of the human macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1631-1635, 1988.
- 6) 三宅養三: 黄斑部疾患の基礎と臨床. *日眼会誌* 92: 1419-1449, 1988.
- 7) Terasaki H, Miyake Y, Kondo M, Tanikawa A: Focal macular electroretinogram before and after drainage of macular subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 123: 207-211, 1997.
- 8) Terasaki H, Miyake Y, Tanikawa A, Kondo M, Ito Y, Horiguchi M: Focal macular electroretinograms before and after successful macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 125: 204-213, 1998.
- 9) Suzuki T, Terasaki H, Niwa T, Mori M, Kondo M, Miyake Y: Optical coherence tomography and focal macular electroretinogram in eyes with epiretinal membrane and macular pseudohole. *Am J Ophthalmol* 136: 62-67, 2003.
- 10) Niwa T, Terasaki H, Kondo M, Piao CH, Suzuki T, Miyake Y: Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 1652-1656, 2003.
- 11) Terasaki H, Miyake Y, Niwa T, Ito Y, Suzuki T, Kikuchi M, et al: Focal macular electroretinograms before and after removal of choroidal neovascular lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 1540-1545, 2002.
- 12) Lewis H: The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 131: 123-125, 2001.
- 13) Tachi N, Ogino N: Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy.

- Am J Ophthalmol 122 : 258—260, 1996.
- 14) **Otani T, Kishi S** : A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 134 : 214—219, 2001.
  - 15) **Asami T, Terasaki H, Hirose H, Suzuki T, Horio N, Miyake Y** : Vitreoretinal traction maculopathy caused by retinal diseases. Am J Ophthalmol 131 : 134—136, 2001.
  - 16) **Kojima T, Terasaki H, Nomura H, Suzuki T, Mori M, Ito Y, et al** : Vitrectomy for diabetic macular edema : Effect of glycemic control (HbA (1c)), renal function (creatinine) and other local factors. Ophthalmic Res 35 : 192—198, 2003.
  - 17) **Terasaki H, Kojima T, Niwa H, Piao CH, Ueno S, Kondo M, et al** : Changes in focal macular electroretinograms and foveal thickness after vitrectomy for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci in press, 2003.
  - 18) **Machemer R, Steinhorst UH** : Retinal separation, retinotomy, and macular relocation : II. A surgical approach for age-related macular degeneration? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 231 : 635—641, 1993.
  - 19) **Machemer R, Steinhorst UH** : Retinal separation, retinotomy, and macular relocation : I. Experimental studies in the rabbit eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 231 : 629—634, 1993.
  - 20) **American Academy of Ophthalmology** : Macular translocation. Ophthalmology 107 : 1015—1018, 2000.
  - 21) **Ohji M, Fujikado T, Kusaka S, Hayashi A, Hosohata J, Ikuno Y, et al** : Comparison of three techniques of foveal translocation in patients with subfoveal choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 132 : 888—896, 2001.
  - 22) **de Juan E Jr, Vander JF** : Effective macular translocation without scleral imbrication. Am J Ophthalmol 128 : 380—382, 1999.
  - 23) **Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M** : Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : A prospective study. Am J Ophthalmol 128 : 135—146, 1999.
  - 24) **Terasaki H, Ishikawa K, Suzuki T, Nakamura M, Miyake K, Miyake Y** : Morphological and angiographic assessment of the macula after macular translocation surgery with 360° retinotomy. Ophthalmology in press, 2003.
  - 25) **Terasaki H, Ishikawa K, Niwa Y, Piao CH, Niwa T, Kondo M, et al** : Change in focal macular ERGs after macular translocation surgery with 360-degree retinotomy. Invest Ophthalmol Vis Sci in press, 2003.
  - 26) **Terasaki H, Miyake Y, Suzuki T, Niwa T, Piao CH, Suzuki S, et al** : Change in full-field ERGs after macular translocation surgery with 360 degrees retinotomy. Invest Ophthalmol Vis Sci 43 : 452—457, 2002.
  - 27) **Yooh HS, Brooks HL Jr, Capone A Jr, L'Hernault NL, Grossniklaus HE** : Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. Am J Ophthalmol 122 : 67—75, 1996.
  - 28) **Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J** : Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. Ophthalmology 106 : 1392—1397, 1999.
  - 29) **Mester V, Kuhn F** : Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. Am J Ophthalmol 129 : 769—777, Review, 2000.
  - 30) **Brooks HL Jr** : Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. Ophthalmology 107 : 1939—1948, 2000.
  - 31) **Uemoto R, Yamamoto S, Aoki T, Tsukahara I, Yamamoto T, Takeuchi S** : Macular configuration determined by optical coherence tomography after idiopathic macular hole surgery with or without internal limiting membrane peeling. Br J Ophthalmol 86 : 1240—1242, 2002.
  - 32) **Mori M, Terasaki H, Ito Y, Suzuki T, Horio N, Miyake Y** : Foveal shape after idiopathic macular hole surgery with and without internal limiting membrane removal. Retina in press, 2003.
  - 33) **Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, Piao CH, Hori K, Niwa T, et al** : Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci 42 : 229—234, 2001.
  - 34) **Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H** : Iatrogenic punctate chorioretinopathy after internal limiting membrane peeling. Am J Ophthalmol 135 : 178—182, 2003.
  - 35) **Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg P Jr, Aaberg TM Sr, Aaberg TM Jr, Martin DF, et al** : Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. Am J Ophthalmol 133 : 89—94, 2002.
  - 36) **Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, Ulbig MW, Kampik A** : Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. Am J Ophthalmol 132 : 431—433, 2001.
  - 37) **Ashikari M, Ozeki H, Tomida K, Sakurai E, Tamai K, Ogura Y** : Retention of dye after indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. Am J Ophthalmol 136 : 172—174, 2003.
  - 38) **O'Neill R, Shea M** : The effects of bacterial collagenase in rabbit vitreous. Can J Ophthalmol 8 : 366—370, 1973.
  - 39) **Moorhead LC, Redburn DA, Kirkpatrick DS, Kretzer F** : Bacterial collagenase. Proposed

- adjunct to vitrectomy with membranectomy. *Arch Ophthalmol* 98 : 1829—1839, 1980.
- 40) **Sebag J** : Pharmacologic vitreolysis. *Retina* 18 : 1—3, 1998.
- 41) **Gottlieb JL, Antoszyk AN, Hatchell DL, Saloupi P** : The safety of intravitreal hyaluronidase : A clinical and histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 2345—2352, 1990.
- 42) **Harooni M, McMillan T, Refojo M** : Efficacy and safety of enzymatic posterior vitreous detachment by intravitreal injection of hyaluronidase. *Retina* 18 : 16—22, 1998.
- 43) **Trese MT** : Enzymatic-assisted vitrectomy. *Eye* 16 : 365—368, 2002.
- 44) **Sebag J** : Is pharmacologic vitreolysis brewing? *Retina* 22 : 1—3, 2002.
- 45) **Russell SR, Hageman GS** : Optic disc, foveal, and extrafoveal damage due to surgical separation of the vitreous. *Arch Ophthalmol* 119 : 1653—1658, 2001.
- 46) **Verstraeten TC, Chapman C, Hartzler M, Winkler BS, Trese MT, Williams GA** : Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 111 : 849—854, 1993.
- 47) **Hikichi T, Yanagiya N, Kado M, Akiba J, Yoshida A** : Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina* 19 : 55—58, 1999.
- 48) **Gandorfer A, Putz E, Welge-Lüßen U, Grüterich M, Ulbig M, Kampik A** : Ultrastructure of the vitreoretinal interface following plasmin assisted vitrectomy. *Br J Ophthalmol* 85 : 6—10, 2001.
- 49) **Gandorfer A, Priglinger S, Schebitz K, Hoops J, Ulbig M, Ruckhofer J, et al** : Vitreoretinal morphology of plasmin-treated human eyes. *Am J Ophthalmol* 133 : 156—159, 2002.
- 50) **Li X, Shi X, Fan J** : Posterior vitreous detachment with plasmin in the isolated human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 56—62, 2002.
- 51) **Margherio AR, Margherio RR, Hartzler M, Trese MT, Williams GA, Ferrone PJ** : Plasmin enzyme-assisted vitrectomy in traumatic pediatric macular holes. *Ophthalmology* 105 : 1617—1620, 1998.
- 52) **Trese MT, Williams GA, Hartzler MK** : A new approach to stage 3 macular holes. *Ophthalmology* 107 : 1607—1611, 2000.
- 53) **Williams JG, Trese MT, Williams GA, Hartzler MK** : Autologous plasmin enzyme in the surgical management of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 108 : 1902—1905, 2001.
- 54) **Marmor MF** : Retinal detachment from hyperosmotic intravitreal injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18 : 1237—1244, 1979.
- 55) **Asami T, Terasaki H, Kachi S, Nakamura M, Yamamura K, Nabeshima T, et al** : Ultrastructure of internal limiting membrane removed during plasmin-assisted vitrectomy from eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* in press, 2003.

**Comment : 永田 誠(永田眼科)**

宿題報告 硝子体の病態生理で寺崎浩子氏は最近硝子体に加えられるようになった多様な手術的侵襲に正常および病的な網膜の形態と機能がどのように反応しているかを現代用いる最先端の電気生理学的検査, 光干渉断層計(OCT)によって可能となった生態組織学的観察, 摘出組織の電子顕微鏡学的観察などの手法を縦横に駆使して分析した結果を報告した。

この研究で日常臨床で観察される黄斑上膜や脈絡膜新生血管, 糖尿病性黄斑浮腫などの硝子体手術前後の機能回復が黄斑局所網膜電図(ERG)で客観的に示され, これがOCT所見から網膜厚の減少に一致することが明らかとなった。

一方, 全周網膜切開黄斑移動術や糖尿病性黄斑浮腫の硝子体手術後, 内境界膜剝離後の網膜機能回復の遅延も電気生理学的検査結果に明らかに示され, これら手術の適応や限界に貴重な基礎データを提供することとなった。

さらに, 硝子体手術をより完全に少ない侵襲で行う目的で, 酵素プラスミンを家兎眼における基礎的検討を経て, 実際に臨床例に自己血より作製して用い, その効果と安全性について検討している。

実際の患者でプラスミンを注入する前後のOCT検査, 注入前後の全視野刺激ERG検査結果は極めて貴重で, 実験者の労苦が偲ばれるが, 糖尿病性黄斑浮腫と特発性黄斑円孔では網膜硝子体境界面の接着の状況が異なることが明らかとなったことは大きな成果で, プラスミンの安全性はほぼ明らかとなったものの, 疾患によって投与量など慎重な配慮が必要ということが示された。

この臨床実験は倫理的問題も含めて, このような新しい治療法の臨床研究に貴重な示唆を与えている。OCT検査も, 電気生理学的検査も完全に非侵襲的な方法であり, 摘出内境界膜の電子顕微鏡的検討と併せて, 今後のこの種の研究のお手本ともなる見事な研究報告とすることができる。

OCTは今や我が国においてはかなり普及して, 日常臨床に応用可能となっているが, 黄斑局所ERGは名古屋大学のような伝統のある研究施設でないと困難な検査手段と考えられている。

しかし, この研究報告に見られるようにOCTと, 全視野刺激ERG, 黄斑局所ERGの組み合わせは網膜の形態と機能についてかくも詳細な情報を我々に提供してくれることが明らかとなった。

硝子体網膜に関連する手術の進歩は正に日進月歩であるので, 日常臨床においても黄斑局所ERG検査がもっと容易に施行できるように臨床検査技術面での進歩を願うこと切なるものがある。