

平成 17 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

強度近視眼に続発した中心窩分離症の病因と治療

生野 恭司

大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室

要 約

強度近視に伴う中心窩分離症は光干渉断層計(OCT)など最近の画像診断技術の進歩に伴い理解され始めた疾患である。後部ぶどう腫の形成に伴って発症することが多く、中心窩網膜を障害することにより視力低下や変視を来す。病因を明らかにするため硝子体手術後の中心窩分離症症例を OCT で観察したところ、術後 6 か月の時点で約 60% の症例で網膜血管沿いに微小皺襞を生じていた。この所見は後部ぶどう腫形成に伴い伸展性の乏しい網膜血管が内方への牽引力を生じ、網膜を分離させることを示唆している。治療として中心窩分離症 5 例 6 眼

に硝子体皮質除去、内境界膜剝離、ガスタンポナーデを含む硝子体手術を行ったところ全例中心窩網膜が復位し、視力も 2 段階以上改善した。また、術中術後に重篤な併発症はみられなかった。この結果から中心窩分離症に対する硝子体手術は有用かつ安全な治療であると考えられる。(日眼会誌 110 : 855—863, 2006)

キーワード：強度近視、中心窩分離症、硝子体手術、光干渉断層計、網膜血管牽引

A Review

Pathogenesis and Treatment of Myopic Foveoschisis

Yasushi Ikuno

Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Abstract

Myopic foveoschisis(MF) can now be recognized as the result of recent progress in imaging diagnostic technology such as optical coherence tomography(OCT). MF predominantly occurs in highly myopic eyes with posterior staphyloma, and often induces visual loss and/or metamorphopsia. In order to better understand the detailed pathogenesis of MF, we observed 21 myopic eyes after vitrectomy using OCT. Retinal microfolds along the retinal vessels were observed in over 60% of the patients 6 months after surgery. Relative inflexibility of retinal arterioles/venules may be one of the causes for MF. We performed a pilot study(6 eyes of 5 pa-

tients) to treat MF by vitrectomy including vitreous cortex removal, internal limiting membrane peeling, and gas tamponade. In all 6 eyes the fovea was reattached and vision improved by more than two lines. This pilot study indicates that vitrectomy is an effective and safe treatment for MF.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 855—863, 2006)

Key words : High myopia, Myopic foveoschisis, Vitrectomy, Optical coherence tomography, Retinal vascular traction

I はじめに

中心窩分離症は最初 1958 年に Phillips ら¹⁾によって

“Posterior retinal detachment without macular hole”として報告された。また、1967 年に出版された Duke-Elder²⁾には強度近視眼の剖検例が紹介され、後極部の

別刷請求先：565-0871 吹田市山田丘 2—2, E 7 大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室 生野 恭司

(平成 18 年 4 月 4 日受付, 平成 18 年 7 月 14 日改訂受理) E-mail : ikuno@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

Reprint requests to : Yasushi Ikuno, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School. Rm E 7 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan

(Received April 4, 2006 and accepted in revised form July 14, 2006)

網膜分離が記述されている。このように以前から強度近視眼で後極部網膜分離が生じることが知られていたが、特有の萎縮性変化のため実際の診断が難しく詳しい病像の把握にはいたらなかった。

中心窩分離症が本格的に知られるようになるには光干渉断層計(OCT)の登場を待つことになる。1999年にTakanoら³⁾はOCTで後部ぶどう腫を伴う強度近視眼を観察し、約30%に中心窩分離症を発症していることを報告した。2001年には硝子体手術で網膜復位が得られることが報告され⁴⁾、以降治療の対象となった。黄斑円孔が形成されると、分離が消失し黄斑円孔網膜剥離へと進行する^{5)~7)}。黄斑円孔網膜剥離に進行してしまうと硝子体手術を行っても円孔閉鎖が困難なため⁸⁾、進行を予防するという意味合いもあり最近では積極的に手術が行われている。

中心窩分離症は一つの疾病単位ではなく、いくつかのSubtypeからなることがすでに知られている。中心窩剥離型(foveal detachment type)、分層円孔型(lamellar hole type)と、嚢胞型(cystic type)の3種に分類され⁹⁾、これに加えて著者は黄斑円孔併発例を黄斑円孔型(macular hole type)と呼んでいる。現時点で、この分類が最善とは考えないが、本稿では便宜上この分類に従う。

Ⅱ 中心窩分離症の病因

中心窩分離症と後部ぶどう腫の関連は以前から指摘されていた⁹⁾。しかしながら、現在までの知見を総合すると中心窩分離症の発症には様々な要因が複合的に関与しているようである。中心窩分離症の病因として、最初に注目されたのは硝子体であった。一つに硝子体手術中にほとんどの症例で網膜面に癒着した後部硝子体皮質を認めること、もう一つは類縁疾患である黄斑円孔網膜剥離の原因として硝子体皮質牽引が重要と考えられるためである¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、中心窩分離症で硝子体が明らかに網膜を牽引している像を呈することはOCT上でも術中所見でも非常にまれである。黄斑円孔の場合は例外で、しばしば円孔周囲に癒着した硝子体索状物を認める¹²⁾。これは硝子体牽引が網膜裂隙(黄斑円孔)の誘引となる証左であるが、中心窩分離症は全く別のメカニズムである可能性もある。我々は九州大学医学部眼科との共同研究で、術中に採取した中心窩分離症の内境界膜を透過型電子顕微鏡で観察し、特発性黄斑円孔のものと比較した。その結果、特発性黄斑円孔では内境界膜の表面が比較的平滑だが中心窩分離症では硝子体側に多くの細胞浸潤や線維成分の形成を認めた¹³⁾。中心窩分離症におけるこのような黄斑前膜形成は硝子体手術中¹⁴⁾やOCT上¹⁵⁾でも頻繁に観察される。後部ぶどう腫内における黄

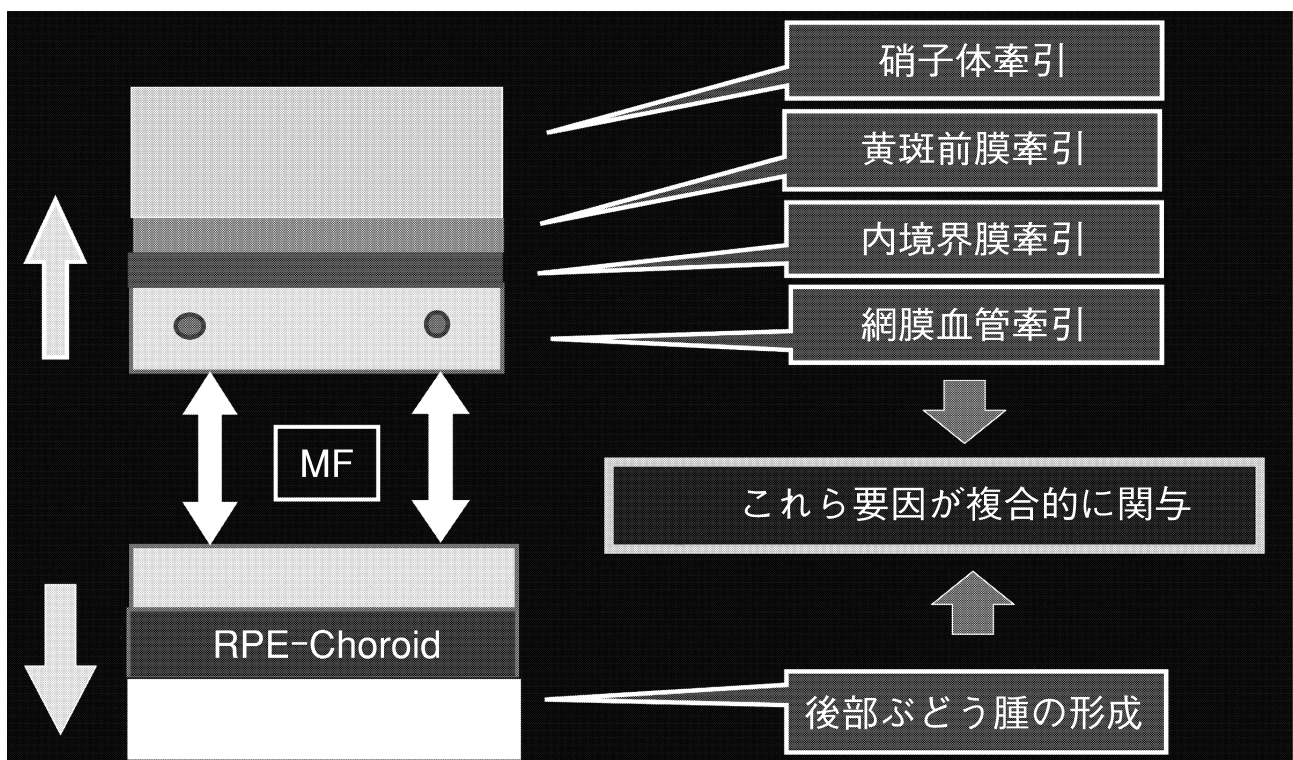


図1 中心窩分離症の発症に関するシエマ。

強度近視眼では硝子体皮質、黄斑前膜の存在、内境界膜、網膜血管などが内方へ、後部ぶどう腫の形成や眼軸長の延長が外方へ網膜を牽引し、結果として網膜が分離すると考えられている。

MF：中心窩分離症，RPE：網膜色素上皮

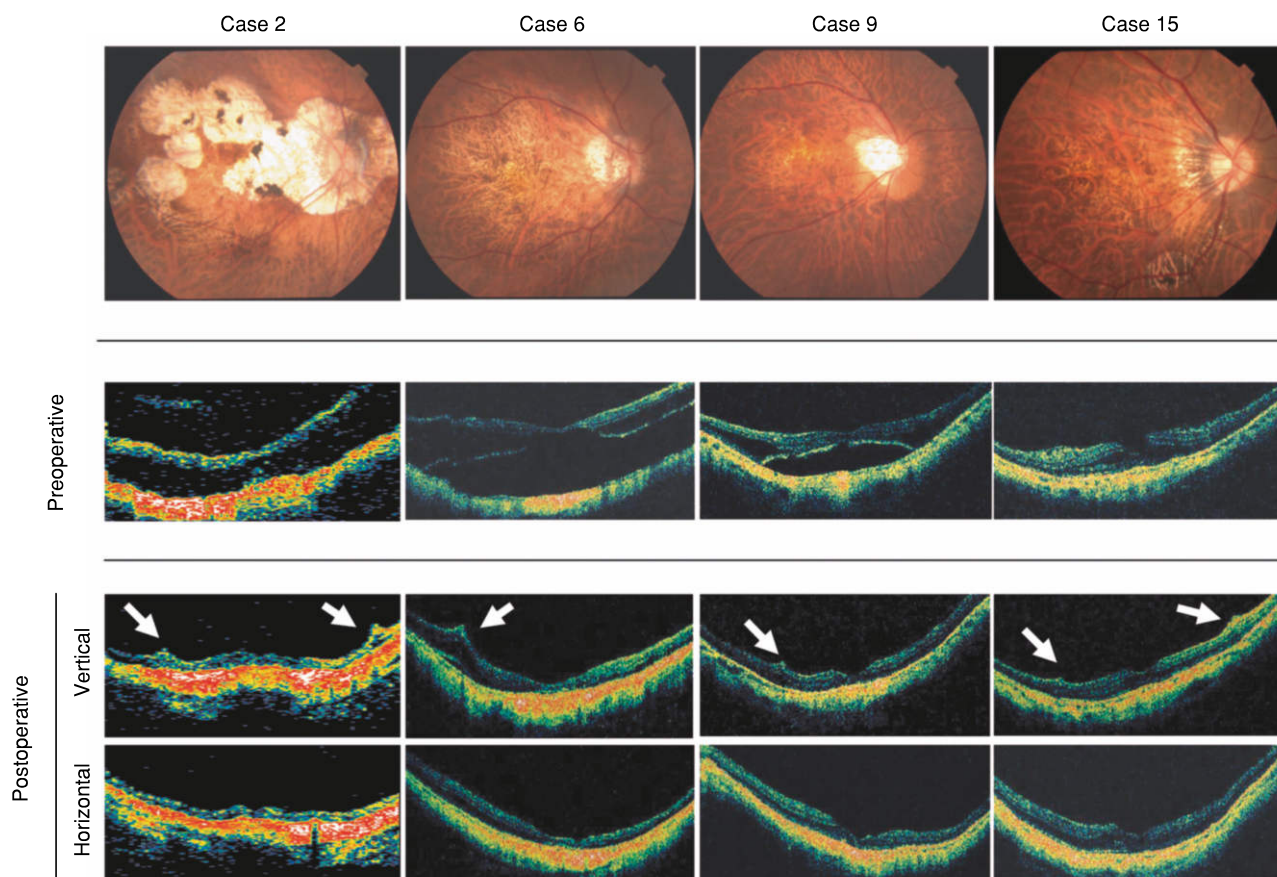


図 2 中心窩分離症の硝子体手術後にみられる典型的な網膜微小皺襞。

上段：硝子体手術後 6 か月の眼底写真，2 段目：術前の光干渉断層計 (OCT) 像

3 段目：術後 6 か月の OCT 垂直断，4 段目：同水平断

全症例とも術後中心窩は復位したが，術前みられなかった網膜微小皺襞がみられるようになった (矢印)。微小皺襞はほとんどの場合垂直断でのみ観察されるため，皺襞は水平方向に走行していると考えられる。(文献 17 より転載)

斑前膜の存在は網膜内側の伸展性を制限し，網膜分離を生じさせる大きな要因になると考えられる。また，内境界膜自身が比較的伸展性に乏しいため後部ぶどう腫の形成に追従できず，網膜を内側へ分離するという考え方もある¹⁶⁾。

このように前方への牽引力として硝子体皮質，黄斑前膜の存在，内境界膜の非伸展性などが，後方への牽引力として後部ぶどう腫の形成などが存在し，反対方向への牽引力が網膜を分離させると著者らは考えている (図 1)。

III 網膜血管による牽引

我々は中心窩分離症の病因を検討するため，中心窩分離症の硝子体手術後 17 例 21 眼に OCT 検査を行い，網膜の形態変化を検討した¹⁷⁾。術前の病型は 13 眼 (62%) が中心窩分離型，4 眼 (19%) が分層円孔型で，残る 4 眼 (19%) が黄斑円孔型であった。これら症例に対して硝子体皮質除去，内境界膜剝離そしてガスタンポナーデを含む硝子体手術を行い術後 12 か月まで OCT で観察した。すると術後 1 か月から図 2 に示すような網膜の微小皺襞

が形成され始めた。多くは中心窩から 2~300 μm の距離に水平方向で形成され時間とともに成長した (図 3)。微小皺襞は術後 1 か月の段階で 5 眼 (24%) にしかみられなかったが，徐々に頻度が上昇し，3 か月後には 9 眼 (43%)，6 か月後には 13 眼 (62%)，最終観察時の 12 か月後には 65% の症例に認めた。我々は微小皺襞の網膜上での正確な位置を求めるため OCT-Ophthalmoscope で観察した。OCT-Ophthalmoscope は従来の OCT と異なり網膜冠状断の撮影と走査レーザー検眼鏡 (scanning laser ophthalmoscope, SLO) の撮影を網膜の同一部位で同時に行うことができる。すると，網膜微小皺襞は網膜の細動静脈と一致していることが判明した (図 4)。このような微小皺襞は硝子体手術後の中心窩分離症症例だけでなく，非硝子体手術眼でも約 3% の症例に認められる¹⁸⁾が，経験上正視眼でみられることはほとんどない。これら所見から類推するに強度近視眼では後部ぶどう腫の形成に伴い網膜も伸展を余儀なくされるが，網膜細動静脈は硬化性変化などの加齢変化により伸展性が相対的に乏しくなっている。このため神経網膜の伸展

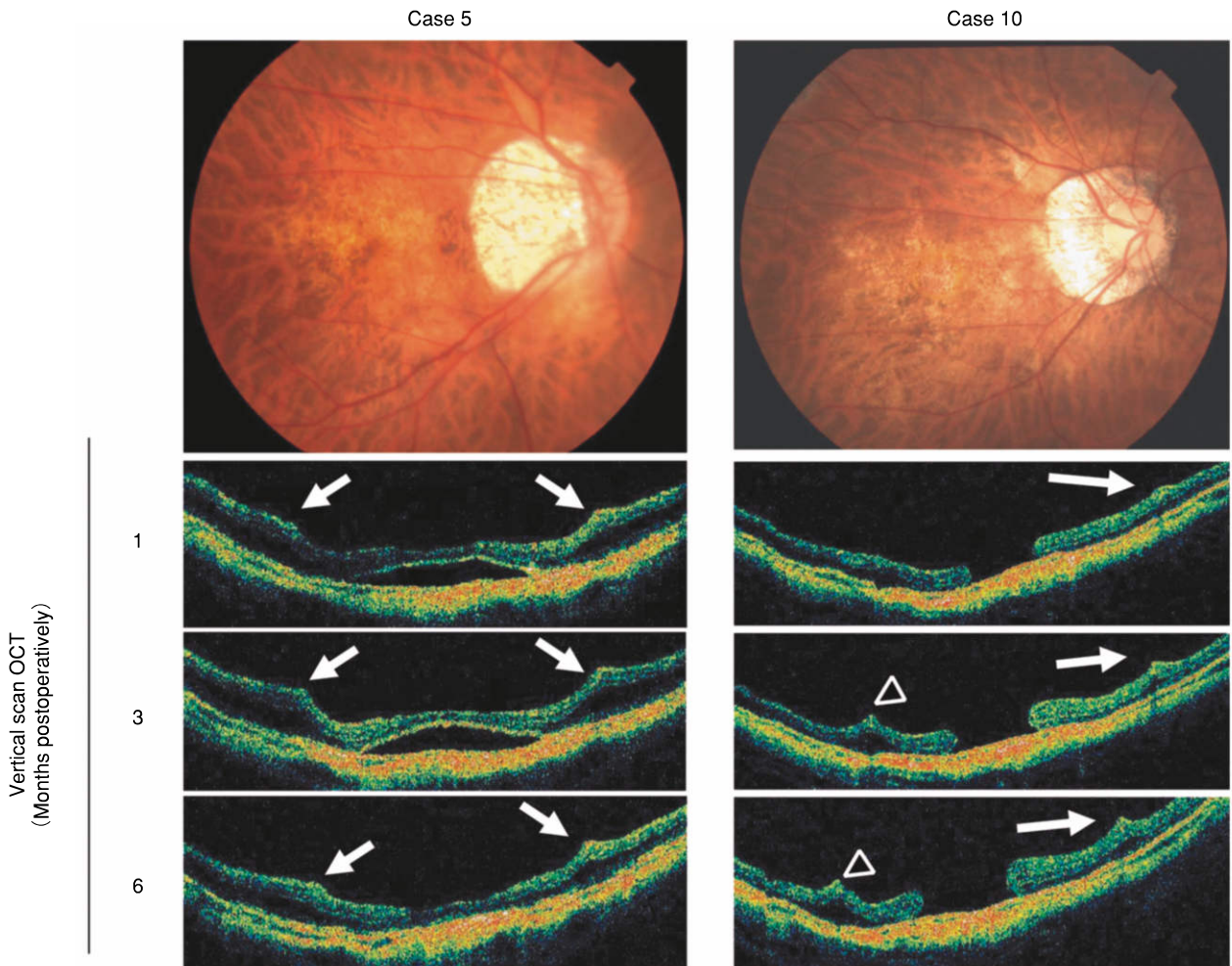


図 3 網膜微小皺裂の時間経過。

上段：術後6か月の眼底写真，下段：術後1，3，6か月のOCT垂直断面
時間経過とともに網膜微小皺裂は成長し，特に向かって右側の症例では術後1か月で1つしかみられなかった微小皺裂が3か月以降は2つみられるようになった。（文献17より転載）

に追従できず，結果的に内方への clothesline traction を生じ，微小皺裂を形成するにいたると考えられる（図5）。微小皺裂が術後高頻度にみられるのは内境界膜剝離による網膜の伸展性の増加により網膜血管牽引が顕在化するためであろう。この他にも強度近視眼では沿血管網膜微小裂孔を生じやすいことが知られており¹⁹⁾²⁰⁾，強度近視に特異的なこれら疾病に網膜血管牽引が重要な役割を果たしていることは間違いない。

IV 中心窩分離症の治療

中心窩分離症に硝子体手術が有用であることは2001年に報告されている⁴⁾。我々は治療の有用性を評価するため，中心窩分離症症例5例6眼に対して硝子体手術を行った²¹⁾。術式はトリアムシノロンで可視化した硝子体切除と網膜表面に癒着した硝子体皮質の除去，インドシアニングリーン染色による内境界膜剝離，そしてガスタンポナーデである。有水晶体眼では白内障の進行予防の

ため水晶体超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を行った。その結果，全例で網膜が復位し，視力も2段階以上改善した（図6，7）。また，視力だけでなくSLOを用いた微小視野計でも暗点が縮小し，固視が安定した（図8A，B）。これ以降も積極的に硝子体手術を施行し，現在までに28眼の中心窩剝離型もしくは分層円孔型の中心窩分離症に対して硝子体手術を行っている。これら症例の術後6か月視力を検討すると，術前より2段階以上改善した症例は全体の約65%であった。また，黄斑円孔を併発した症例は1眼でそれも術後3か月の時点であった。このように中心窩分離症に対する硝子体手術は比較的予後良好で安全な治療といえる。また，統計学的解析を行うと，術前視力と術後視力は有意に正の相関を示し術後の視力改善度（術前視力と術後視力の差）とは逆に有意に負の相関を示した。

では最後にどのような症例に硝子体手術を行うのがよいのだろうか？ 良好な術後視力を期待するのであれば

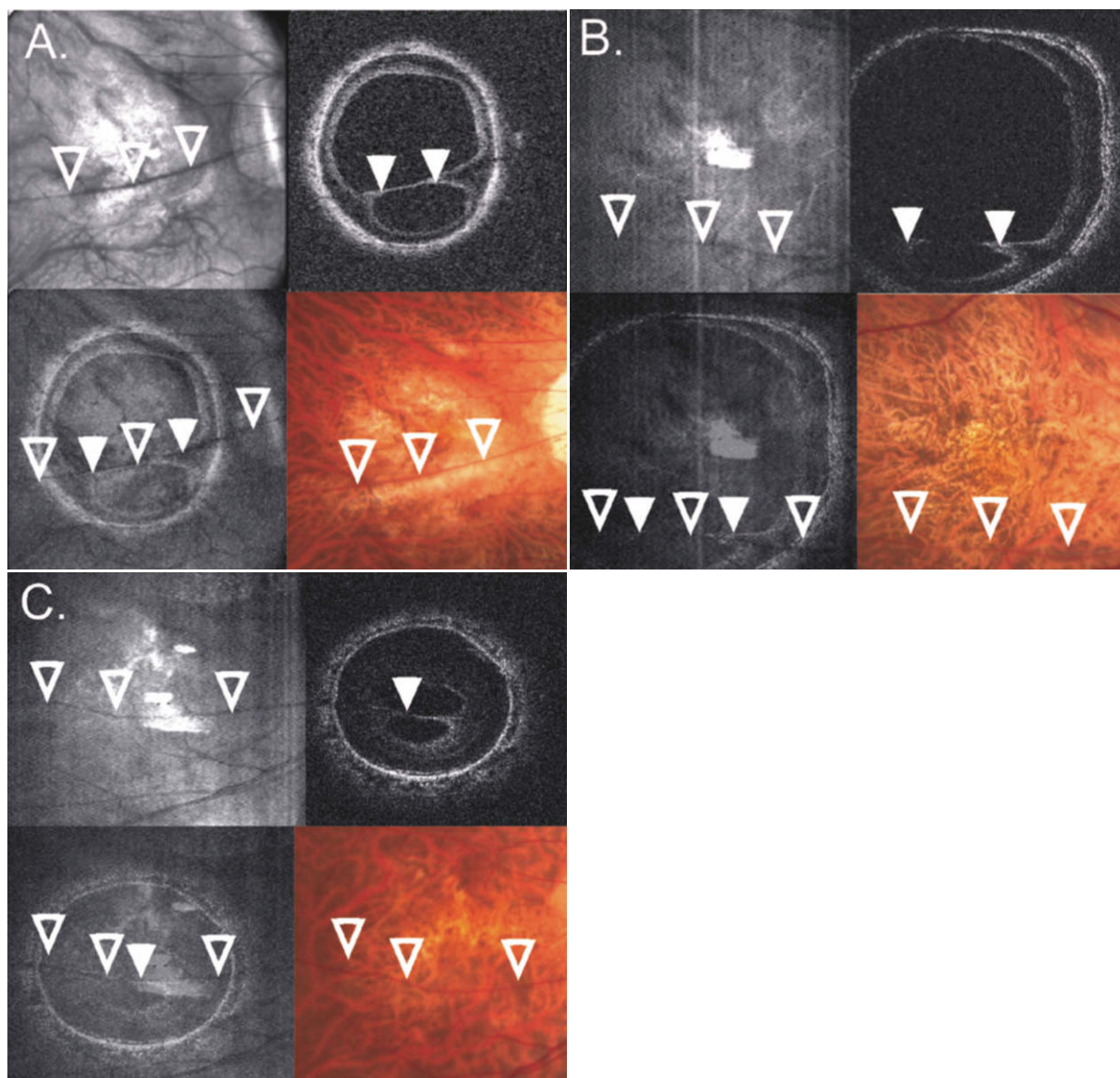


図 4 網膜微小皺襞を生じた 3 眼の OCT-Ophthalmoscope 写真.

左上：走査レーザー検眼鏡(scanning laser ophthalmoscope, SLO)所見

右上：SLO 画像と全く同一部位の OCT-Ophthalmoscope による網膜冠状断の撮影像

左下：右上の SLO 画像と冠状断像を重ね合わせたもの

右下：同一部位のカラー眼底写真

SLO 画像で網膜血管が(▽印), OCT-Ophthalmoscope 像で網膜微小皺襞が(▼印)それぞれ描出されているが, 画像を重ねあわせると両者は全く一致した(▽および▼印). このように網膜微小皺襞は網膜血管によるものであることが分かる. またカラー眼底写真からこの血管は 3 例とも網膜細動脈であった.

(文献 17 より転載)

早期に硝子体手術を行うべきだが, あまり早いと視力が改善し難いと考えられる. そのため我々は矯正視力(0.5)以下の症例で, 視力低下や変視症など症状のあるものを適応としている. また, なかには中心窩分離症に非常に小さな早期黄斑円孔を併発している症例があり(図 9)⁶⁾, そのような症例に硝子体手術を行うと術後黄斑円孔の拡大や黄斑円孔網膜剥離を来す場合がある. このような事態を回避するために, 術前にできるだけ丁寧に OCT 検査を行い中心窩における網膜の裂隙の有無を確

認すべきである. また, 不幸にしてすでに黄斑円孔を併発した中心窩分離症の予後は黄斑円孔網膜剥離同様に思わしくない²²⁾. このことを熟知した上で硝子体手術を行うべきである.

V 今後の課題

今後の課題の一つは硝子体手術のさらなる安全性の確立である. 硝子体手術で多くが視力改善することが分かってきたが²¹⁾²³⁾, さらに手術成績を向上させるには症

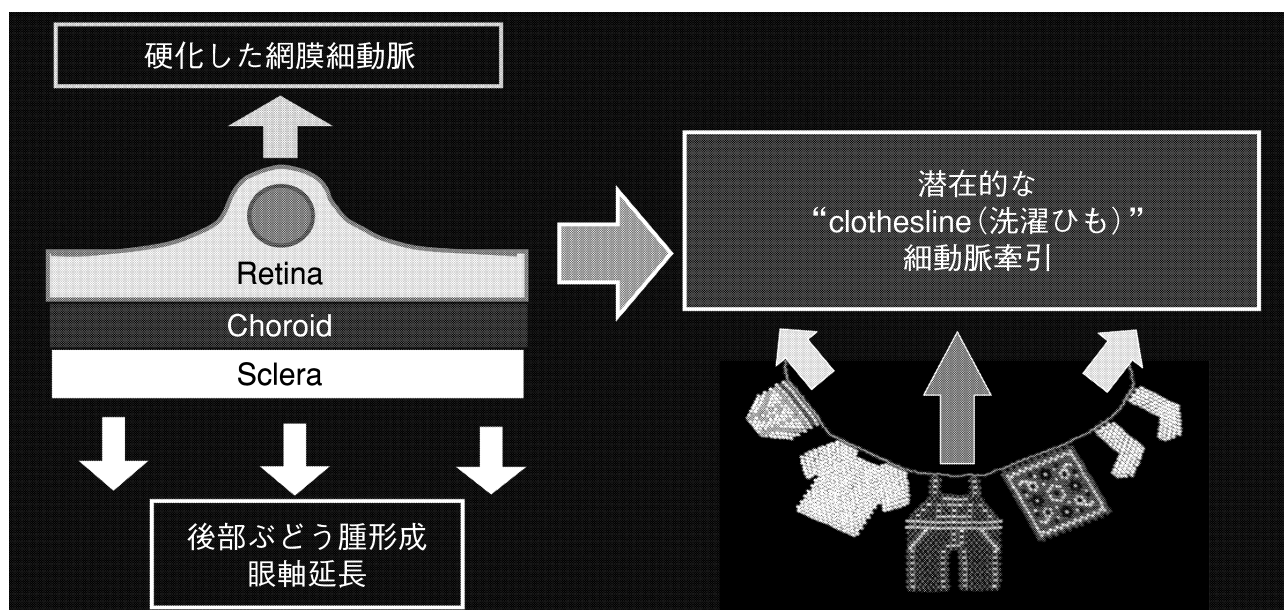


図 5 網膜微小皺襞の形成に関するメカニズムのシェーマ。

網膜血管が硬化性変化を来すと、伸展能力が相対的に低下し、後部ぶどう腫の形成に追従できなくなる。これによって血管による網膜の内方牽引力(洗濯ひも牽引力)が生じ、網膜を吊り上げて微小皺襞を形成すると考えられる。

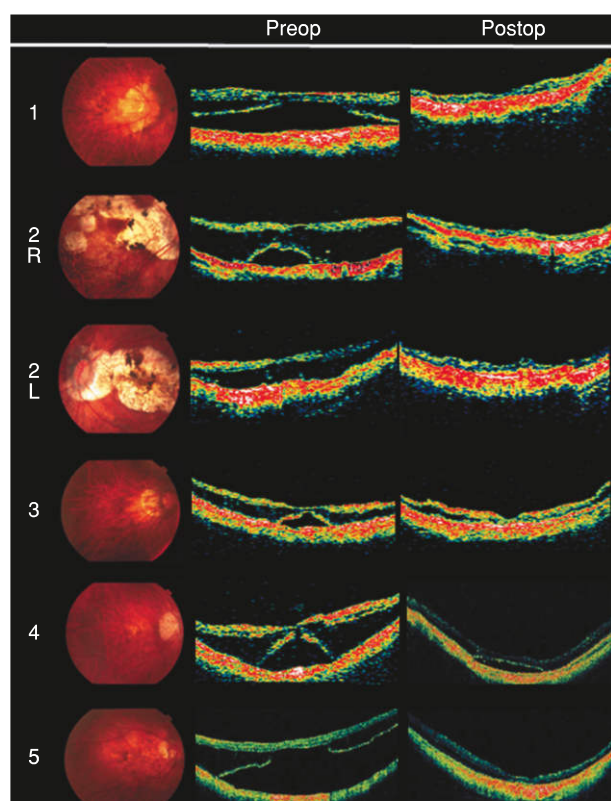


図 6 中心窩分離症に対する硝子体手術を行った 6 眼の経過。

左：術後の眼底写真

中央：術前

右：術後 6 か月の OCT 写真

症例 4 を除き全例で中心窩は完全に復位し、残る症例 4 も 12 か月後には完全に復位した。(文献 21 より転載、原図は白黒)

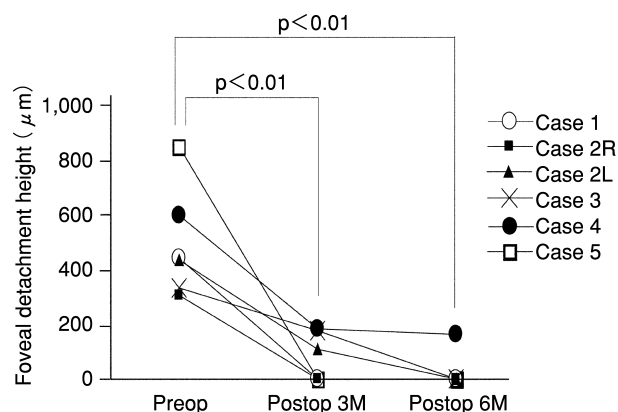


図 7 中心窩分離症に対して硝子体手術を行った 6 眼の中心窩剥離丈の変化。

中心窩剥離の高さを OCT で定量し、術前術後 3 および 6 か月後で比較した。全例で中心窩剥離は減少し、統計学的に有意 ($p < 0.01$) であった。(文献 21 より転載)

例選択と術式の確立が肝要であると考え。具体的には、さらに症例を追加して硝子体手術成績を検討し、予後に関連する因子を調査検討するべきであろう。手術手技に関してはインドシアニングリーンによる内境界膜剥離の是非が議論されることが多い。この手技は従来から網膜毒性が指摘されているが²⁴⁾、逆にメリットも多い。内境界膜の緊張は中心窩分離症の病因の一つと考えられ、著者は内境界膜剥離擁護派である。確かに内境界膜剥離を用いずに復位可能な中心窩分離症も存在する一方²⁵⁾²⁶⁾、内境界膜剥離を行わなかったために復位を得ら

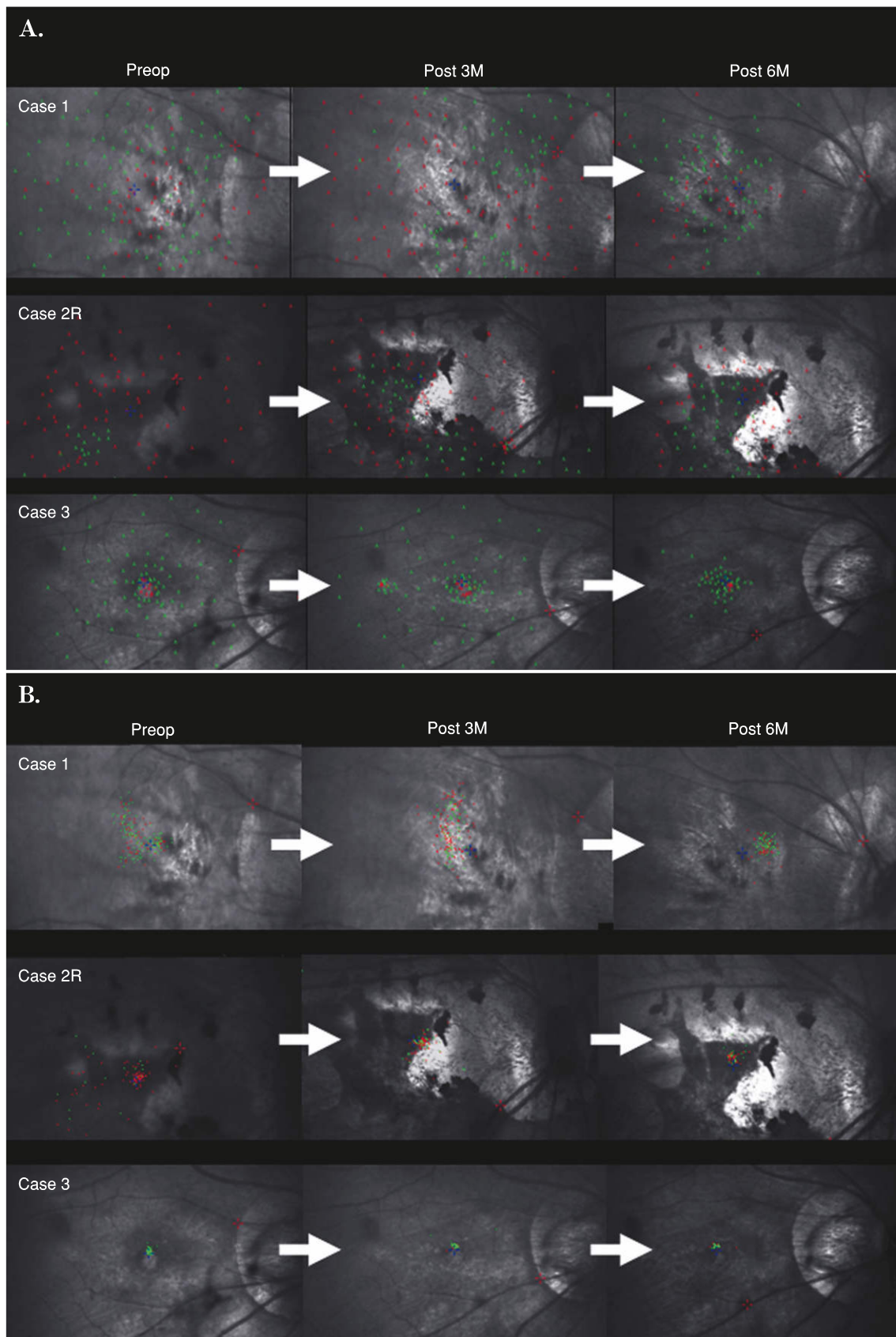


図 8 硝子体手術を施行した中心窩分離症症例の術前術後 6 か月の視機能の変化。
SLO 微小視野計を用いて (A) 網膜上の暗点の広がり と (B) 固視の安定性を比較した。術後 3 症例ともに暗点は縮小し、固視は安定した。(文献 21 より転載)

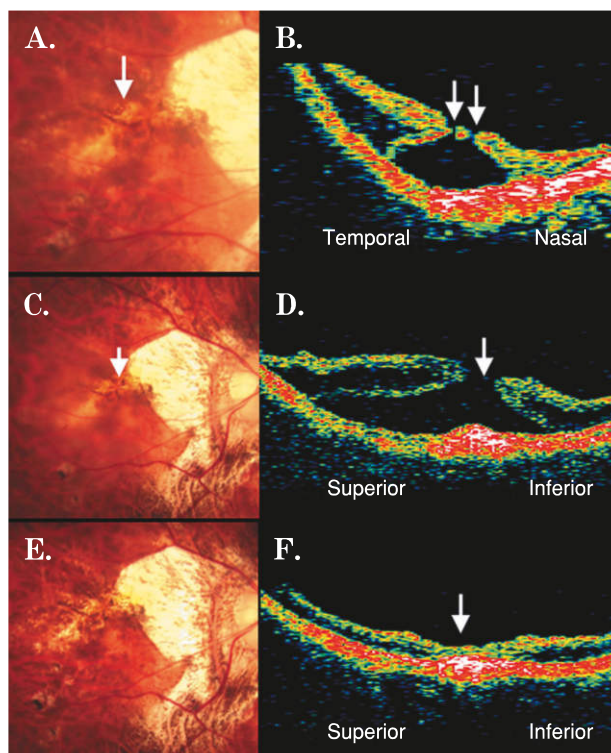


図 9 中心窩分離症に併発した早期黄斑円孔例の眼底写真と OCT 所見。

術前に小さな早期黄斑円孔(矢印)と中心窩分離を認め硝子体手術を行った(A, B)。術後2週間で黄斑円孔が拡大し進行性の網膜剥離が発症した(C, D)。長期ガスタンポナーデを再度行ったところ2か月後に網膜は復位し、円孔も閉鎖した(E, F)。(文献6より転載)

れなかったものが、再手術で内境界膜剥離を行うと復位する²⁷⁾ことから、今後内境界膜剥離の是非も見極めるべきであろう。

稿を終えるにあたり、本研究に対する貴重なご指導とご助言に加え、本稿の執筆に際しご校閲を賜りました大阪大学医学部田野保雄教授に厚く御礼申し上げます。また、研究に協力していただいた大阪大学医学部佐柳香織先生、坂東 肇先生、五味 文先生、そして電子顕微鏡による検討の際にご協力いただいた九州大学医学部山中一郎先生、石橋達朗教授、韓国 Christian University Jun-Sub Choi 先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Phillips CI : Retinal detachment at the posterior pole. *Br J Ophthalmol* 42 : 749—753, 1958.
- 2) Duke-Elder S, Dobree JH : Diseases of the Retina in System of Ophthalmology Vol X. Henry Kimpton, London, 567, 1967.
- 3) Takano M, Kishi S : Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 128 :

472—476, 1999.

- 4) 石川 太, 荻野誠周, 沖田和久, 沖 輝彦, 中村宗平, 小森裕美, 他 : 高度近視眼の黄斑円孔を伴わない黄斑剥離に対する硝子体手術. *あたらしい眼科* 18 : 953—956, 2001.
- 5) Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Erginay A, Gaudric A : Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 133 : 794—800, 2002.
- 6) Ikuno Y, Tano Y : Early macular holes with retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 136 : 741—744, 2003.
- 7) Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y : Spontaneous resolution of retinoschisis and consequent development of retinal detachment in highly myopic eye. *Br J Ophthalmol* 90 : 652—653, 2006.
- 8) Ikuno Y, Sayanagi K, Oshima T, Gomi F, Kusaka S, Kamei M, et al : Optical coherence tomographic findings of macular holes and retinal detachment after vitrectomy in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 136 : 477—481, 2003.
- 9) Baba T, Ohno-Matsui K, Futagami S, Yoshida T, Yasuzumi K, Kojima A, et al : Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol* 135 : 338—342, 2003.
- 10) Stirpe M, Michels RG : Retinal detachment in highly myopic eyes due to macular holes and epiretinal traction. *Retina* 10 : 113—114, 1990.
- 11) Ishida S, Yamazaki K, Shinoda K, Kawashima S, Oguchi Y : Macular hole retinal detachment in highly myopic eyes : Ultrastructure of surgically removed epiretinal membrane and clinicopathologic correlation. *Retina* 20 : 176—183, 2000.
- 12) Matsumura N, Ikuno Y, Tano Y : Posterior vitreous detachment and macular hole formation in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 138 : 1071—1073, 2004.
- 13) Bando H, Ikuno Y, Choi JS, Tano Y, Yamanaka I, Ishibashi T : Ultrastructure of internal limiting membrane in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 139 : 197—199, 2005.
- 14) Sakaguchi H, Ikuno Y, Choi JS, Ohji M, Tano T : Multiple components of epiretinal tissues detected by triamcinolone and indocyanine green in macular hole and retinal detachment as a result of high myopia. *Am J Ophthalmol* 138 : 1079—1081, 2004.
- 15) Panozzo G, Mercanti A : Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 122 : 1455—1460, 2004.
- 16) Kuhn F : Internal limiting membrane removal for macular detachment in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 135 : 547—549, 2003.
- 17) Ikuno Y, Gomi F, Tano Y : Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 139 : 462—467, 2005.

- 18) **Sayanagi K, Ikuno Y, Gomi F, Tano Y** : Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 139 : 658—663, 2005.
 - 19) **Favre M** : Troubles parapapillaires comme cause du décollement de la rétine. *Ophthalmologica* 127 : 351—356, 1954.
 - 20) **Malbran ES, Dodds R** : Different types of holes and their significance. *Mod Probl Ophthalmol* 5 : 170—186, 1967.
 - 21) **Ikuno Y, Sayanagi K, Ohji M, Kamei M, Gomi F, Harino S**, et al : Vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 137 : 719—724, 2004.
 - 22) **Ikuno Y, Tano Y** : Vitrectomy for macular holes associated with myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 141 : 774—776, 2006.
 - 23) **Kobayashi H, Kishi S** : Vitreous surgery for highly myopic eyes with foveal detachment and retinoschisis. *Ophthalmology* 110 : 1702—1707, 2003.
 - 24) **Gandorfer A, Haritoglou C, Gandorfer A, Kampik A** : Retinal damage from indocyanine green in experimental macular surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 316—323, 2003.
 - 25) **Spaide RF, Fisher Y** : Removal of adherent cortical vitreous plaques without removing the internal limiting membrane in the repair of macular detachments in highly myopic eyes. *Retina* 25 : 290—295, 2005.
 - 26) **Hirakata A, Hida T** : Vitrectomy for myopic posterior retinoschisis or foveal detachment. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 53—61, 2006.
 - 27) **Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y** : Reoperation for persistent myopic foveoschisis after primary vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 141 : 414—417, 2006.
-