

【29】

氏 名	多 田 篤 史
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第825号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端外科学)
学位論文題目	Long-term observations of thickness changes of each retinal layer following macular hole surgery (黄斑円孔術後の網膜各層厚変化の長期変化)
論文審査委員	(主査) 教授 妹 尾 正 (副査) 教授 徳 田 信 子 教授 宮 本 智 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

黄斑円孔（macular hole：MH）は、加齢に伴った後部硝子体剥離に伴って黄斑部が牽引され発症する。MHは硝子体手術とガスタンポナーデによって閉鎖し、術後の視機能の改善が得られる。更に、MH周辺の内境界膜（internal limiting membrane：ILM）剥離を加えることによって、MHの閉鎖率が向上し再発率が低下する。

Spectral Domain-OCT（SD-OCT）を用いることで、網膜各層の形態変化を詳細に観察することができる。SD-OCTを用いた研究では、ILM剥離後に網膜厚が変化することが既に報告されている。

【目 的】

MHに対してILM剥離を施行した症例にSD-OCTを施行し網膜各層厚の長期的変化を経過観察する。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、指針にしたがって行った。

対象は、獨協医科大学埼玉医療センターで2016年2月から2018年9月までに硝子体手術を受けたMH患者42名42眼（女性22名、男性20名）であった。年齢は41～86歳でその平均は67.6±7.6歳（平均±SD）であった。MHのステージは、ステージ1から4までそれぞれ2, 17, 15および15眼で、MHの基底径は599±307μmであった。手術は同一術者が行い、白内障手術と25Gシステムを用いた硝子体手術を同時に施行した。ILM剥離は、brilliant blue Gで染色した後に、その直径が約3乳頭径大になるように施行した。最後に六フッ化硫黄(SF6)で硝子体内を置換し、術後2日の下向きを指示した。

SD-OCTは術前（ベースライン）、術後0.5, 1.5, 3, 6, 9, 12, 18および24か月で施行した。中心窩を中心に512×128の点で網膜各層厚を計測し、マップを作成した。中心窩を中心とした直径1.5 mmの円形領域は除き直径1.5から4.5mmの間の環状円の上下鼻側と上下耳側の各1/4象限の平均厚を求めた。それぞれの領域を上耳側（temporal superior：TS）、下耳側（temporal inferior：TI）、上鼻側（nasal superior：NS）および下鼻側（nasal inferior：NI）とした。網膜全層厚はILMから網膜色素上皮層まで、網膜内層厚はILMから内網状層まで、網膜中層厚は内顆粒層から外網状層まで、網膜外層厚は外顆粒層から網膜色素上皮層までをオートセグメンテーションし計測した。セグメンテーションエラーがあった場合は手動で修正した。網膜各層厚の経時的変化をrepeated measured one-way ANOVA testsおよびpost-hoc testを用いて有意差検定した。

【結 果】

全症例で黄斑円孔の閉鎖が得られた。網膜全層の平均網膜厚は、耳側領域において経過に伴って有意に減少した。特に3か月以降では、網膜全層厚は術前に比較して有意に菲薄化した。鼻側の網膜全層厚は経過中に変化しなかった。耳側領域の網膜内層厚は、術後0.5か月まで変化はなかったが、その後の術後6か月まで経過に伴って進行性かつ有意に減少した。それ以降は有意な変化はみられなかった。鼻側領域においては、網膜内層厚の有意な変化は観察されなかった。網膜中層厚は、耳側領域では術後0.5か月で有意に肥厚し、その後経過に伴って有意に減少した。術後18および24か月では術前と比べて有意に菲薄化していた。網膜中層厚は、鼻側領域でも術後0.5か月で有意に肥厚したが、1.5か月で術前の網膜厚まで戻り、その後有意な変化は認められなかった。網膜外層厚は、術後0.5か月で有意に菲薄化し、その後術前の厚さに戻った。

MHの大きさが術後の網膜厚変化に影響を与えている可能性を考え、MHの最小直線径が400 μ m以上の群とより小さい群間で網膜層厚の変化を比較したが、2群間での有意差は認められなかった。

【考 察】

耳側領域の網膜内層厚は術後6か月まで進行性に減少した。また、網膜中層厚も術後経過とともに減少した。これら2層の菲薄化が耳側の網膜全層厚の減少に関与していると考えられた。

ILM剥離はMHの全周に行っているが、網膜内層および中層の菲薄化は耳側領域のみに観察された。網膜の菲薄化の原因が手術操作による機械的な侵襲であるならば鼻側網膜厚も減少するはずである。ILMは網膜のrigidityを保つために重要な役割を果たしている。ILM剥離によりrigidityの低下した網膜では、網膜神経線維層が収縮し、網膜が視神経乳頭に向かって移動することが報告されている。特に、耳側網膜が鼻側網膜よりも大きく移動するとされており、網膜内層および中層の術後の耳側網膜の菲薄化に関与している可能性が考えられる。

術後0.5か月では、網膜中層では肥厚し網膜外層は菲薄化していた。ILMは、網膜内層から外層にまで広がるミュラー細胞の基底膜である。したがって、ILM剥離は網膜全体に物理的ストレスとなり、炎症やグリア瘢痕などを引き起こす可能性がある。これらの病的変化が網膜中・外層厚の一過性変化をきたしたのかもしれない。

【結 論】

本研究では、MHに対するILM剥離後の網膜各層厚の長期的変化を経過観察した。ILM剥離後に耳側領域でみられた網膜全層厚の減少は、網膜内層および中層の菲薄化が関与していた。一方、鼻側領域ではこのような菲薄化は観察されず、網膜部位による差異が認められた。網膜中層および外層厚にも経時的経過観察することによって変化がみられた。ILM剥離は、傍中心窩の網膜内層だけでなく中層および外層にも影響を及ぼしていると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

黄斑円孔（macular hole：MH）は、後部硝子体剥離により黄斑部が牽引され発症する。MHは硝子体手術とガス置換により閉鎖し、更にMH周辺の内境界膜（internal limiting membrane：ILM）剥離を加える事で、MHの閉鎖率が向上し再発率が低下する。Spectral Domain-OCT（SD-OCT）を用い、網膜各層の形態変化を観察できる。申請者はMHにILM剥離を施行した症例にSD-OCTを施行し、網膜各層厚の長期的変化を観察しようと試みた。

申請論文では、MH患者42名42眼（女性22名、男性20名）を対象とした。年齢は41～86歳で、その平均は 67.6 ± 7.6 歳（平均 \pm SD）であった。手術は同一術者が行い、白内障手術と25Gシステムによる硝子体手術を施行した。ILM剥離は、brilliant blue Gで染色後、直径が約3乳頭径大に施行した。最後に六フッ化硫黄（SF₆）で硝子体内を置換した。全症例で黄斑円孔の閉鎖が得られた。

SD-OCTは術前（ベースライン）、術後0.5, 1.5, 3, 6, 9, 12, 18および24か月で施行した。中心窩を中心に512×128の点で網膜各層厚を計測し、マップを作成した。中心窩を中心とした直径1.5から4.5mmの間の環状円の上下鼻側と上下耳側の各1/4象限の平均厚を求めた。各々の領域を上耳側、下耳側、上鼻側および下鼻側とした。網膜全層厚はILMから網膜色素上皮層まで、網膜内層厚はILMから内網状層まで、網膜中層厚は内顆粒層から外網状層まで、網膜外層厚は外顆粒層から網膜色素上皮層までをオートセグメンテーションし計測し、セグメンテーションエラーは手動で修正した。網膜各層厚の経時的変化をrepeated measured one-way ANOVA testsおよびpost-hoc testを用いて有意差検定した。

以下の結果が得られた。1) 網膜全層の網膜厚は、耳側領域にて減少し、3か月以降は、網膜全層厚は術前に比較して有意に菲薄化した。鼻側領域では変化しなかった。2) 耳側領域の網膜内層厚は、術後0.5か月まで変化はなかったが、その後術後6か月まで進行性かつ有意に減少した。その後は有意な変化はなかった。鼻側領域では、有意な変化は観察されなかった。3) 網膜中層厚は、耳側領域は術後0.5か月で有意に肥厚し、その後減少し、術後18および24か月では術前と比べて有意に菲薄化した。鼻側領域でも術後0.5か月で有意に肥厚したが、1.5か月で術前の網膜厚まで戻り、その後、変化は無かった。4) 網膜外層厚は、術後0.5か月で有意に菲薄化し、その後術前の厚さに戻った。

ILM剥離後に耳側領域の網膜全層厚の減少は、網膜内層及び中層の菲薄化が関与していた。鼻側領域では、菲薄化は無く、網膜部位による差異が認められた。網膜中層および外層厚にも経時的経過観

察にて変化がみられた。ILM剥離は、傍中心窩の網膜内層だけでなく中層および外層にも影響を及ぼしていると結論づけた。

【研究方法の妥当性】

本研究は、特発性のMH症例を対象とし、術者および術式を統一し、全症例で術後にMHが閉塞している。従って、網膜厚に影響を与える因子を除外できている。術前の傍黄斑部には網膜剥離および網膜浮腫が存在し、オートセグメンテーションではエラーが発生するが、手動でセグメンテーションを行い、この問題点を解決している。

【研究結果の新奇性・独創性】

本研究の特徴は、1) 既出の研究は術後約半年の経過観察だが、本研究は術後2年の長期経過観察である。2) 既出の研究は、網膜厚を水平と垂直のOCT Bスキャンの画像を解析していた。本研究は、多数のBスキャン画像による網膜厚マップから網膜各層の平均値を解析した。3) 網膜内層のみならず網膜外層および中層の厚さが術後に変化することを、明らかにした。以上より、本研究は新奇性が高いと思われる。

【結論の妥当性】

本研究は後ろ向き研究であるが、術者・術式が統一されており、定期的な経過観察ができた症例を対象とし、経過観察は術後2年間に及ぶ。また、SD-OCTの網膜厚マップを用い網膜各層厚の経時的変化を解析し、適切な統計方法を用いている。結論は、論理的に妥当なものであると考えられた。

【当該分野における位置付け】

本研究では、MHのILM剥離後の網膜各層の網膜厚を長期的に観察した。結果、網膜内層のみならず中層および外層の網膜厚が術後に変化することが明らかとなった。この変化は黄斑の鼻側と耳側では異なっていた。ILM剥離後の黄斑形態の長期変化について十分な知見は少ないが、本研究の結果は、その解明に貢献する可能性があり、大変意義深いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、MHの発症メカニズムとILM剥離後の治癒過程の理論を学び、作業仮説を立て、実験計画を立案し、本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野に寄与している。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Journal of Ophthalmology

(2021 : 4624164, 2021)