

学位論文
Doctor's Thesis

特発性黄斑円孔に対する硝子体手術後にみられる
視野欠損の発症メカニズムとその予防を目的とした
新型灌流カニューラの開発

(The mechanism of visual field defect after vitrectomy for macular hole and the
development of new infusion cannula for prevention of the visual field defect)

米村 尚子
Naoko Yonemura

指導教官

熊本大学大学院医学研究科眼科学講座元教授

根木 昭

熊本大学大学院医学研究科眼科学講座教授

谷原 秀信

2002年3月

学位論文
Doctor's Thesis

論文名：特発性黄斑円孔に対する硝子体手術後にみられる視野欠損の発症メカニズムとその予防を目的とした新型灌流カニューラの開発

The mechanism of visual field defect after vitrectomy for macular hole and the development of new infusion cannula for prevention of the visual field defect

著者名：米村 尚子
Naoko Yonemura

指導教官名：眼科学講座元教授
根木 昭
眼科学講座教授
谷原 秀信

審査委員名：耳鼻咽喉科学講座担当教授 湯本 英二
脳神経外科学講座担当教授 生塩 之敬
神経内科学講座担当教授 内野 誠
病理学第二講座担当教授 竹屋 元裕

2002年3月

目 次

I. 要旨	1
II. 発表論文リスト	5
III. 謝辞	6
IV. 略語一覧	7
V. 研究の背景と目的	8
V-1. 特発性黄斑円孔と発生機序	8
V-2. 特発性黄斑円孔に対する硝子体手術	10
V-3. 硝子体手術後の視野欠損症例の報告	13
V-4. 本研究の目的	15
VI. 方法	16
VI-1. 特発性黄斑円孔手術症例における視野欠損の発症率と 臨床像の違いに関する検討	16
1) 対象	16
2) 術式	17
3) 検討項目および方法	18
VI-2. 視野欠損症例における眼底所見の変化に関する検討	19
1) 対象	19
2) 検討項目および方法	19
VI-3. 視野欠損予防のための灌流カニューラの開発	20
1) 新しい灌流カニューラの開発	20
2) 動物実験モデルを用いた標準型カニューラと 新型カニューラの比較	21
3) 臨床症例における新型カニューラの使用	23

VII. 結果	24
VII-1. 視野欠損の発症率と臨床像	24
1) 術後視野欠損の有無と臨床データの比較	24
2) 灌流カニューラの設置部位と視野欠損の発症率	27
3) 液空気置換時の灌流空気圧と視野欠損の発症率	29
VII-2. 視野欠損症例における眼底所見の変化に関する検討	31
1) 術後視野欠損を認めた症例の臨床像	31
2) 視野欠損に関連する眼底病変	33
VII-3. 新型カニューラの開発	39
1) 動物実験モデルを用いた標準型カニューラとの比較	39
2) 新型カニューラを使用した臨床症例での視野欠損の発症率	42
VIII. 考察	44
IX. 結語	51
X. 参考文献	52

I. 要旨

特発性黄斑円孔に対する硝子体手術の術後合併症の一つとして、視野欠損が報告されるようになったが、その発症原因は明らかでない。本研究では臨床症例について詳細に検討することでその発症機序を考察し、その予防方法を開発することを目的とする。

方法として、まず熊本大学附属病院における特発性黄斑円孔の連続症例 100 眼に対して、硝子体手術の前後に視野検査を行い、視野欠損の発症率および臨床像の違い、手術方法による影響について prospective に検討した。次に視野欠損を認めた症例を長期的に経過観察し、視野欠損に関連する眼底病変の有無について検討した。更に灌流空気による網膜障害を軽減し、視野欠損を予防するために、灌流空気を分散させるための灌流カニューラを開発した。家兎眼に新型カニューラを用いて硝子体手術を行い網膜に対する影響を組織学的に検討し、さらに臨床症例に使用して視野欠損の発症率について検討した。

今回の臨床症例では 100 眼中 18 眼 (18%) に術後視野欠損を認めたが、視野欠損の発症に年齢、性別、黄斑円孔の術前 stage 分類、手術時間、術前後の眼圧、円孔の術後解剖学的閉鎖率は関与しなかった。視野欠損は常に灌流カニューラの対側の網膜に相当する部に見られ、液空気置換時の灌流空気圧を下げることで視野欠損の発症率は有意に低下した。長期的に観察すると 8 眼で、平均 8.6 ヶ月経過後に灌流カニューラの対側の網膜に、網膜色素上皮の変性を主とする類円形の病巣を認めるようになった。

また灌流空気を分散させるための新型灌流カニューラを用いて、家兎眼に対し硝子体手術を行ったところ、標準型カニューラで見られた網膜障害は認められなかった。また黄斑円孔症例 35 例に新型カニューラを使用した結果、合併症は認められず、新しい視野欠損の発症は認めていなかった。

今回の研究から、特発性黄斑円孔に対する硝子体手術後の術後合併症である視野

欠損の発症メカニズムは硝子体手術中の灌流空気による網膜の機械的障害であると考えた。灌流空気圧を低下させること、新型カニューラを用いて空気流を分散させることで視野欠損を予防することが可能となった。

Summary

Visual field defects following vitrectomy have been reported recently. However, the exact cause has not been clarified. In this study, we aim to clarify the mechanism of this complication and to find a system to prevent from this complication.

For 100 eyes from 90 consecutive patients, who underwent surgery for idiopathic macular holes and preoperative and postoperative visual field testing in Kumamoto University Hospital, we investigated the incidence of visual field defect, association of the patients' clinical features, and an effect of surgical procedures. Second, we examined the fundus to see whether the changes observed corresponding to postoperative visual field defects. Furthermore, we modified the infusion cannula, which designed for the purpose of scattering the air infusion to prevent from retinal damages by infusion air. To examine its effects histologically, vitrectomy with fluid-air exchange and air infusion was performed in rabbit eyes using this new cannula or a standard cannula. Then, vitrectomy was performed in macular hole patients using this cannula to investigate the incidence of visual field defect.

In our clinical study, 18 eyes (18%) showed visual field defects after vitrectomy. The clinical features including mean age, sex, macular hole stage, operation time, preoperative and postoperative intraocular pressure, and rate of anatomic closure did not affect on the incidence of the visual field defect. The location of visual field defect always correlated with the location of the infusion cannula. Decreasing the infusion air pressure reduced the occurrence of visual field defects significantly. Eight eyes showed detectable focal fundus changes that corresponded to visual field defects. The changes, which appeared as degeneration of the retinal pigment epithelium, were visible after a mean follow-up period of 8.6 months.

As the result of our experimental trial using this new cannula, the retinal damages, which had been shown when the standard cannula was used, were not observed. Clinically, with the new cannula used for 35 macular hole patients, no postoperative visual field defect was found after vitrectomy.

In conclusion, this study clarified that the mechanism of visual field defect was mechanical

retinal damage by infusion air during vitrectomy, and that this complication were preventable with the setting of low infused air pressure and the use of the new infusion cannula to scatter the air infusion.

Ⅱ．発表論文リスト

1. Hirata, A., Yonemura, N., Hasumura, T., Murata, Y., Negi, A.
Effect of Infusion Air Pressure on Visual Field Defects After Macular Hole Surgery.
American Journal of Ophthalmology. 130: 611-616, 2000.
2. Hasumura, T., Yonemura, N., Hirata, A., Murata, Y., Negi, A.
Retinal Damage by Air Infusion during Vitrectomy in Rabbit Eyes.
Investigative Ophthalmology and Visual Science. 41: 4300-4304, 2000.
3. Yonemura, N., Hirata, A., Hasumura, T., Negi, A.
Fundus Changes Corresponding to Visual Field Defects after Vitrectomy for
Macular Hole.
Ophthalmology. 108: 1638-1643, 2001.

Ⅲ. 謝辞

本研究を行うにあたり、御指導頂きました熊本大学大学院医学研究科眼科学講座根木昭前教授（現神戸大学医学部眼科学講座教授）、谷原秀信教授に深く感謝いたします。また研究方法に関して終始直接御指導いただきました眼科学講座平田憲講師に深く感謝いたします。共に研究を進めてきた蓮村直氏、多くの御助言を頂きました眼科学講座村田恭啓講師にも厚くお礼申し上げます。最後に御支援下さいました眼科学講座の皆さまに深謝致します。

IV. 略語一覧

- FA : fluorescein angiography フルオレセイン蛍光眼底造影
- IA : indocyanine green angiography インドシアニングリーン蛍光眼底造影
- SLO : scanning laser ophthalmoscope 走査レーザー検眼鏡
- ILM : internal limiting membrane 内境界膜
- IPL : inner plexiform layer 内網状層
- INL : inner nuclear layer 内顆粒層
- OPL : outer plexiform layer 外網状層
- ONL : outer nuclear layer 外顆粒層
- PR : photoreceptor layer 視細胞層
- IS : inner segment 内節
- RPE : retinal pigment epithelium 網膜色素上皮
- BM : Bruch's membrane ブルッフ膜
- CC : choriocapillaris 脈絡膜毛細血管板

V. 研究の背景と目的

V-1. 特発性黄斑円孔と発生機序

特発性黄斑円孔は、網膜の中心部である黄斑中心窩に全層円孔を生じる疾患である。疾患の特徴として変視症や軽度の視力低下で発症し、徐々に中心暗点を来し視力は 0.1 前後に低下する。中～高年の女性に多く、約 10%は両眼性である。

以前は原因不明の疾患とされていたが、1988 年に Gass らが黄斑円孔の自然経過を検討することで、黄斑円孔の形成過程を考察し stage 分類を作成した¹。

黄斑円孔の形成過程には、大きく硝子体が関与しているとされる (Fig. 1)。Gass の説では、黄斑部網膜前面にある後部硝子体皮質が収縮することで網膜に対し接線方向の牽引が生じ (Fig. 1B)、硝子体皮質が網膜から剥離しようとする際の前方向への牽引が発生する (Fig. 1C)。中心窩では硝子体皮質との接着が強いため、前方への牽引が続くことで中心窩に剥離を生じ、網膜全層に裂隙が入り、黄斑円孔が発症するとしている^{1,2}。

さらに近年、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) の開発により、生体で網膜の断面的構造のより詳細な観察が可能となり、黄斑円孔の初発病変が硝子体の牽引による中心窩網膜内嚢胞もしくは裂隙の形成であるとの報告もある^{3,4}。

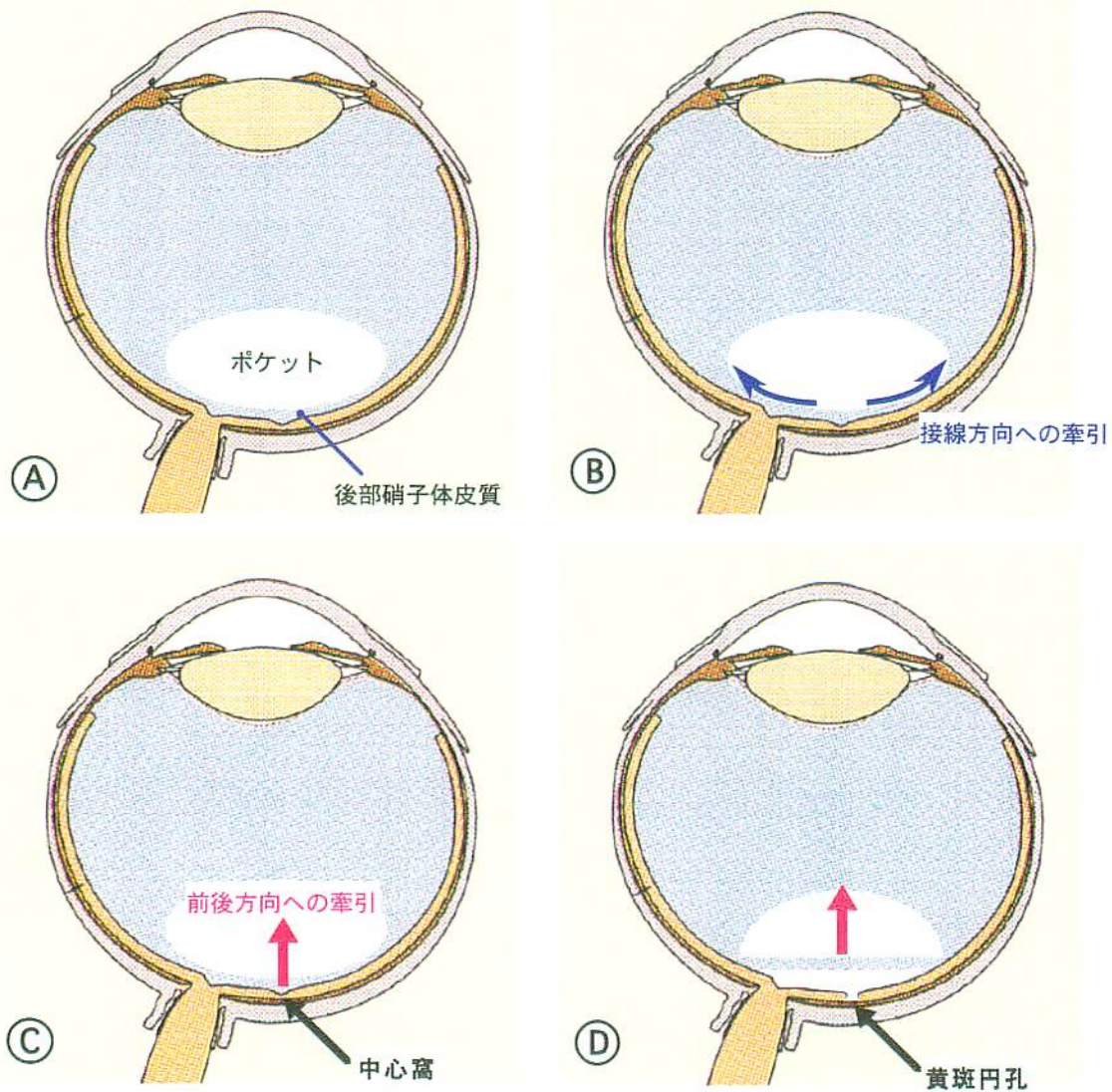


Figure 1

特発性黄斑円孔形成過程に関与する後部硝子体皮質の収縮による網膜の牽引.

後部硝子体皮質が収縮すると網膜に対し接線方向への牽引がかかり (B) , 硝子体皮質は網膜から剥離しようとする. この過程で前方へのベクトルが発生する (C, D) . 中心窩は硝子体皮質と強く接着しているため, 中心窩には前方の牽引が持続し, 黄斑円孔を発症させる.

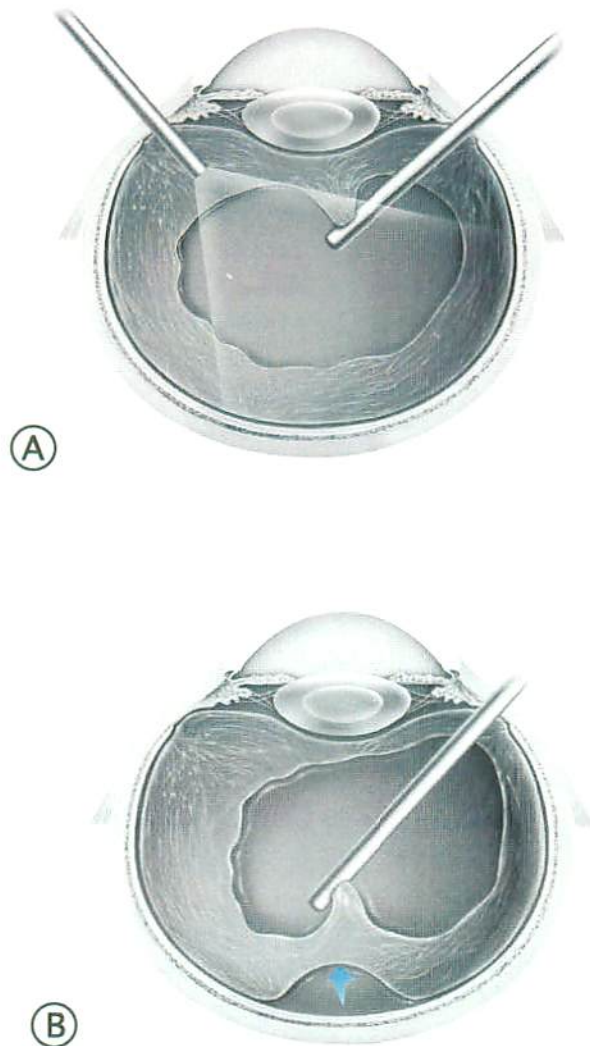
V-2. 特発性黄斑円孔に対する硝子体手術

従来特発性黄斑円孔は治療法がないとされ、円孔の拡大や網膜剥離の予防のみを目的として黄斑部へのレーザー治療などが行われたが、視力予後不良な疾患であった。しかし Gass らが黄斑円孔の原因が硝子体による網膜の牽引であることを報告して以来¹、同年には Smiddy が、切迫黄斑円孔に対し、網膜を牽引する硝子体皮質を除去するために硝子体手術を行い、その予防効果を報告した⁵。さらに 1991 年には Kelly らが、完成した全層黄斑円孔に対して硝子体手術を行い、円孔が閉鎖し視力の改善が得られたという pilot study を報告した⁶。以来、特発性黄斑円孔は硝子体手術の適応疾患の一つとして、現在硝子体手術が行われるようになった。

一般に、硝子体手術は、眼球に 3 ヶ所の創をつくる 3 ポートシステムと呼ばれる方法で行われる。まず 1 ヶ所に、術中の眼球内圧を保つために灌流液や灌流空気を流す灌流ポートを作成する。残りの 2 ヶ所は種々の手術器具を眼内に挿入する際のサイドポートとなる。

黄斑円孔の硝子体手術では、サイドポートの 1 ヶ所から眼内照明システムを、もう 1 ヶ所から硝子体カッターを挿入し、硝子体ゲルをカッターで切除吸引していく (Fig. 2A)。後部硝子体が網膜面より剥離していない黄斑円孔 stage 3 より以前の症例では、硝子体の牽引を外すために後部硝子体に吸引をかけ、人工的に網膜から後部硝子体を剥離する操作 (人工的後部硝子体剥離) を行う (Fig. 2B)。後部硝子体剥離がすでに起きている stage 4 の症例では、人工的後部硝子体剥離の操作は不要で、網膜表面に残存する硝子体成分のみを除去する。この後眼内を満たしている灌流液を空気に置換し、3 ヶ所のポートを閉創する。最後に 6 フッ化イオウ (SF₆) ガスや 8 フッ化プロパン (C₃F₈) ガスなどの膨張性ガスを注入して手術を終了する。術後患者は腹臥位としガスによる黄斑部のタンボナーデを行う。

これらの一連の手術で、良好な視力改善率や円孔閉鎖率が報告されるようになった⁶⁻¹⁰。



「網膜」(Medical View社) より改変引用

Figure 2

硝子体手術

- A : 2ヶ所のサイドポートのうちの1ヶ所から眼内照明器具を, もう1ヶ所から硝子体カッターを挿入し中心部硝子体ゲルを切除吸引する.
- B : 後部硝子体皮質に吸引をかけ, 網膜から後部硝子体を剥離させる
(人工的後部硝子体剥離)

しかし一方で、手術症例数の増加に伴い合併症の報告もなされるようになった。黄斑円孔に対する硝子体手術の合併症として、白内障の進行⁶⁻⁸、眼内炎¹¹、閉塞隅角緑内障^{8,12}、人工的後部硝子体剥離に伴う網膜裂孔や網膜剥離^{9,11}、鋸状縁断裂、網膜色素上皮の変性⁶⁻⁸、顕微鏡や眼内照明器具による網膜光障害¹¹などが報告されている。

加えて近年、原因不明の不可逆性で非進行性の周辺部視野欠損がみられる症例が報告されるようになった。

V-3. 硝子体手術後の視野欠損症例の報告

硝子体手術後に視野欠損を認めた症例は、1995年にMelbergらによって初めて報告された。Melbergらの症例では、1眼が黄斑円孔、2眼が血管新生黄斑症に対して硝子体手術を施行され、術直後から視野欠損を認めた。疾患が違うため硝子体手術の詳細は少しずつ異なるものの、3例の共通点として全例で硝子体切除後に灌流液を空気に置換する操作を行っていたことから、この報告では、視野欠損の原因は液空気置換操作によるものであると推察している。症例の中に術後に部分的な神経線維層欠損を認めた症例があったことから、液空気置換時に視神経乳頭上で灌流液を吸引する際に、視神経乳頭を機械的に傷害した可能性を上げている¹³。

その後、同様の視野欠損症例が多く報告され¹⁴⁻²⁴、発症原因についても種々の検討がなされた。Kerrisonらは視野欠損を認めた症例の中に、わずかに視神経乳頭の蒼白化を認めた症例が数例あったため、術中の視神経乳頭への障害、術中、術後の高眼圧のための虚血などの可能性を考えた¹⁴。またHuttonらは視神経乳頭での神経線維厚を測定し局所的な菲薄化を認めたことから、やはり視神経乳頭付近での神経線維の障害を推察した¹⁵。特に手術操作の一つである人工的後部硝子体剥離の手技に着目し、硝子体に吸引をかけ剥離する際に硝子体と最も接着の強い視神経乳頭に強い牽引がかかり、神経線維が障害を受けた可能性を上げた¹⁵。しかしながら、術前から後部硝子体剥離が生じていた症例では人工的後部硝子体剥離の操作を行わないにもかかわらず、視野欠損が見られる症例があることがわかった。

この他にも液空気置換の操作^{16,17}や術後ガスタンボナーデによる影響¹⁶、虚血性変化¹⁸、術中の光障害¹⁶などが考えられたが仮説の域をでないものであった。

その中で1997年Welchは、灌流カニューラの設置部位を下耳側から上方に変えることで、視野欠損の発症部位が耳側から上方に変わることに着目し、視野欠損が灌流カニューラからの灌流空気による網膜神経線維の乾燥であるという仮説を報告した²⁵。同様にTakenakaらも、灌流カニューラを下耳側から下鼻側に変えることで視

視野欠損の発症部位が鼻側になったことから視野欠損は灌流空気によるもので、その要因として網膜の乾燥、網膜の温度変化、圧、流量による網膜の機械的障害を上げている²²。

また Ohji らは、灌流空気による網膜の乾燥を視野欠損の主因と仮定し、灌流空気を加湿した場合の視野欠損の発症率を検討した。非加湿群では 23% に視野欠損が見られたのに対し加湿群では視野欠損が認められなかったことから、視野欠損は網膜の乾燥によるものと結論づけた²⁶。しかしながら、我々の症例では視野欠損例も含めて全例に同様の加湿を行っており、更なる検討が必要と考えた。

また視野欠損症例には、術後に視野欠損を示唆する眼底異常所見を認めない症例も少なくない。中には網膜動脈の狭細化や閉塞^{16,19}、網膜色素上皮の変性^{16,20-22}、神経網膜の変性^{21,22}、脈絡膜の循環遅延²¹などを認めた症例も報告されているが、症例が少ないため視野欠損のメカニズムを説明することや手術手技と視野欠損の発症について説明しうるには不十分であった。

V-4. 本研究の目的

熊本大学附属病院眼科における特発性黄斑円孔の症例に対して、硝子体手術前後に視野検査を行い、視野欠損の発症率および臨床像の違い、手術方法による影響について prospective に検討する。またそれらの症例を長期的に経過観察し、視野欠損に関連すると考えられる眼底病変の有無について検討し、その発症原因について考察する。

また当教室の Hasumura は、家兎眼を用いた硝子体手術モデルにて灌流空気による網膜の機械的障害を報告した²⁷。今回灌流空気による網膜障害を防ぐために灌流空気を分散させることを目的とした新しい灌流カニューラを開発し、実験的にその安全性を検討し、さらに臨床症例に用いて視野欠損の発症率について検討する。

以上、特発性黄斑円孔術後症例に見られる合併症の一つである視野欠損の発症機序を解明し、発症を予防する方法を開発することを目的とする。

VI. 方法

VI-1. 特発性黄斑円孔手術症例における視野欠損の発症率と 臨床像の違いに関する検討

1) 対象

1996年1月から1999年5月までに熊本大学附属病院眼科にて、特発性黄斑円孔と診断され硝子体手術を施行した連続症例90例100眼を対象とした。

症例は男性35眼、女性65眼で、平均年齢は 66.4 ± 5.5 歳であった。

すべての症例に対し、術前検査として矯正視力を含む視力検査、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、コンタクトレンズおよび倒像鏡を用いた眼底検査、ゴールドマン視野検査を施行した後に、硝子体手術を行った。

術前の黄斑円孔のstage分類（Gass分類）は、stage 2が51眼、stage 3が36眼、stage 4が13眼であった。

術後検査として細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定、眼底検査を行い、術後のゴールドマン視野検査は硝子体腔内のガスが消失した時点で施行した。

2) 術式

手術は局所麻酔下で、標準的な 3 ポートシステムの硝子体切除術（前述）を行った。

角膜輪部から 3mm 後方の部位に灌流カニューラを縫着した後、強膜剪刀でサイドポートを 2 ヶ所作製した。中央部硝子体を切除後に後部硝子体剥離が生じていない stage 2.3 の症例では、視神経乳頭周囲で後部硝子体に強制吸引をかけ人工的後部硝子体剥離を作製した後、硝子体を周辺部まで切除した。stage 4 の症例では黄斑円孔周囲に網膜上膜がある例ではこれを除去したが、意図的な内境界膜剥離や円孔底の網膜色素上皮擦過は行わなかった。

Ohji らと同様の方法で²⁶、加湿した空気を用い硝子体腔内を灌流液から空気へと置換した後、強膜プラグで 2 ヶ所のサイドポートを一旦閉鎖した。1 ヶ所ずつプラグを外し 7-0 吸収糸で創を縫合閉鎖し、つづいて灌流カニューラを抜き、創を縫合閉鎖した。角膜輪部から 3mm 後方で 30 ゲージ針にて膨張性ガスである 6 フッ化イオウ(SF₆)ガスを 1ml 硝子体腔内に注入して手術を終了した。

白内障手術は 100 眼中 82 眼（82%）に併用し、82 眼全例に白内障超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を施行した。

3) 検討項目および方法

a. 視野欠損の有無と臨床像の違いに関する検討

全症例で術前・術後のゴールドマン視野を比較し、視野欠損の有無について検討した。なおゴールドマン視野検査におけるV4もしくはI4イソプターで検出された欠損のみを視野欠損と判定した。

術後に明らかな視野欠損を認めた症例群と認めなかった症例群について、年齢、性別、術前の黄斑円孔 stage 分類、手術時間、術前および術後 24 時間での眼圧、術後の黄斑円孔の解剖学的閉鎖率について比較検討した。

b. 灌流カニューラの設置部位と視野欠損の発症に関する検討

灌流カニューラの設置部位と視野欠損の発症との関連について検討するため、灌流カニューラを下耳側に設置した Group A (42 眼)と下鼻側に設置した Group B (12 眼)について、両群間の臨床像、視野欠損の発症部位、発症率について検討した。なお両群とも灌流空気圧は 50mmHg とした。

c. 液空気置換時の灌流空気圧と視野欠損の発症率に関する検討

液空気置換時の灌流空気圧と視野欠損の発症との関連について検討するため、Group C (46 眼)では、灌流空気圧を Group A よりも低く 30mmHg に設定した。灌流カニューラは Group A と同様に下耳側に設置し、両 Group の臨床像、視野欠損の発症率について比較検討した。

*各 Group 間の臨床像の比較には、Mann-Whitney U test を、視野欠損の発症率の比較には Fisher exact probability test を用い、 $p < 0.05$ で統計学的有意とした。

VI-2. 視野欠損症例における眼底所見の変化に関する検討

1) 対象

VI-1 で対象とした特発性黄斑円孔硝子体手術症例 90 例 100 眼の中で、術後に視野欠損を認めた 18 例 18 眼のうち、術後 12 ヶ月以上経過観察した 17 例 17 眼を対象とした。

症例は男性 7 例、女性 10 例、年齢は 59～73 歳（平均 65.7 ± 4.5 歳）、経過観察期間は 13.3～52.5 ヶ月（平均 28.8 ± 11.6 ヶ月）であった。

術前の黄斑円孔 stage 分類は stage 2 が 7 眼、stage 3 が 9 眼、stage 4 が 1 眼であった。

術式は前述の通りで、白内障手術および眼内レンズ挿入術は 13 眼で同時に施行した。

2) 検討項目および方法

毎回の受診毎に矯正視力、コンタクトレンズを用いた細隙灯顕微鏡検査および倒像鏡を用いた眼底検査、6 ヶ月毎にカラー眼底写真、走査レーザー検眼鏡（Scanning Laser Ophthalmoscope: SLO; Rodenstock 社）を用いたフルオレセイン蛍光眼底造影検査（fluorescein angiography : FA）およびインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査（indocyanine green angiography : IA）を施行し、視野欠損に関連する眼底病変の有無、出現時期、その所見について検討した。

また視野欠損の状態について変化の有無をみるために、硝子体腔内のガスが消失した直後に加えて、6 ヶ月後にゴールドマン視野検査を行った。

VI-3. 視野欠損予防のための灌流カニューラの開発

1) 新しい灌流カニューラの開発

一般に硝子体手術で使用する長さ 4mm の標準型灌流カニューラ（以下、標準型カニューラ）の先端部を Figure 3A に示す。今回開発した新型灌流カニューラ（以下、新型カニューラ）は、長さ 6mm の標準型カニューラの先端を塞ぎ、先端から 2mm の部位に、灌流空気を分散させるため 4 方向に円形の穴を開けた（Fig. 3B）。側孔のサイズは、カニューラの強度を保ちつつ灌流量を維持するために、4 つの孔の総面積が標準型カニューラの先端孔の面積と同等になるように設計した。

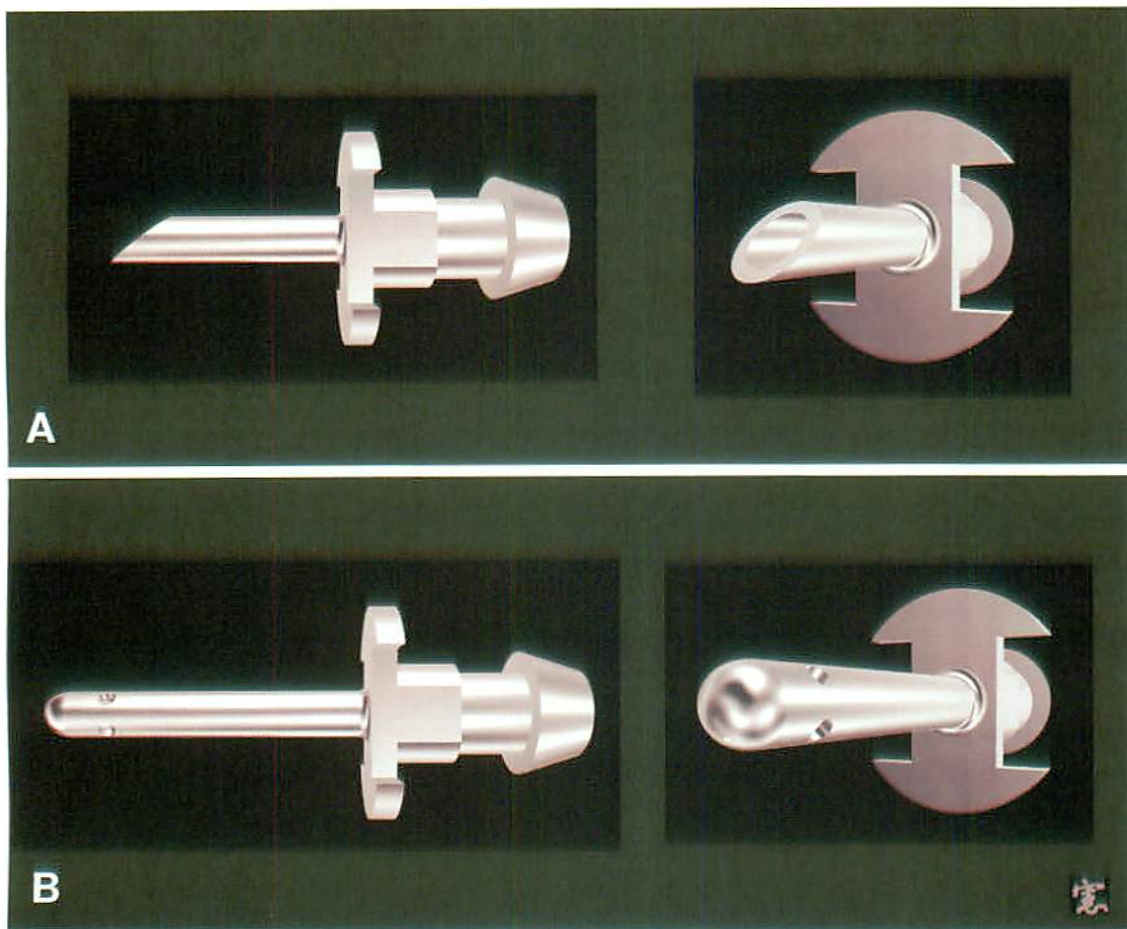


Figure 3

A: 標準型カニューラ (4mm) B: 新型カニューラ

2) 動物実験モデルを用いた標準型カニューラと新型カニューラの比較

白色家兎を用いた硝子体手術モデルにおいて、標準型カニューラと新型カニューラを用い、それぞれの網膜表面に対する影響について走査型電子顕微鏡を用いて比較検討した。硝子体手術モデルの作製は Hasumura の方法に準じた²⁷。

手術方法の概要として、全身麻酔下で結膜を切開後に角膜輪部より 3mm 後方に 20 ゲージの強膜剪刀で強膜を穿刺し、創より灌流カニューラを挿入し縫着する。4 眼には標準型カニューラを、4 眼には新型カニューラを用いた。次に手術器具挿入用のサイドポートを 2ヶ所作製し、1ヶ所から硝子体カッターを、もう 1ヶ所から眼内照明器具を挿入し、水晶体切除に引き続き中央部硝子体を切除後、人工的後部硝子体剥離を作製した。灌流空気圧を 40mmHg に設定し液空気置換を行った後に、1ヶ所のサイドポートを 30 秒間開放し空気を灌流した。3ヶ所の創を縫合閉鎖し手術を終了した後、すぐに眼球を摘出して走査型電子顕微鏡を用いて網膜表面を観察した。

なお網膜表面の変化は Hasumura の方法を用いて定量的に評価した²⁷。方法として走査型電子顕微鏡写真をコンピュータに取り込み、NIH image software を用いて変化が見られた網膜表面の面積を計測した。なお標準型カニューラと新型カニューラにおける違いは、Mann-Whitney U-test を用いて検討し $p < 0.05$ で統計学的有意とした。

走査型電子顕微鏡用の標本作製法は次ページに示す。

<走査型電子顕微鏡用の標本作製>

1. 眼球摘出直後に 2%パラホルムアルデヒド+2.5%グルタルアルデヒド
混合液に浸し固定し、硝子体腔内にも同液を灌流する。(24時間・4℃)
2. 角膜輪部より 3mm の位置で円周状に強膜を切開し、角膜・虹彩・毛様
体を含む前眼部を除去する。
3. PBS に浸す (5 分間)。
4. 2%タンニン酸溶液に浸す (over night)。
5. 蒸留水ですすぐ (20 分間×6 回)。
6. PBS に浸す (5 分間)。
7. 2%4 酸化オスミウムに浸す (2 時間・4℃)
8. 蒸留水ですすぐ。
9. 脱水

50%・70%・90%エタノール	各 10 分
95%エタノール	10 分×2 回
t ブチルアルコール	10 分×3 回
10. t ブチルアルコールに浸して 4℃で凍結。
11. 凍結乾燥機にて乾燥。
12. 標本台に固定した上で、金で網膜表面をコーティング。
13. 走査電子顕微鏡 (JSM-5800, JOEL Inc.) で観察。

3) 臨床症例における新型カニューラの使用

1999年11月から2000年9月に熊本大学附属病院で硝子体手術を施行した黄斑円孔症例35例35眼に、インフォームドコンセントを得たうえで新型カニューラを使用した。症例は男性14眼、女性21眼で、平均年齢は 65.1 ± 9.0 歳であった。術式は基本的には前述の通りで、灌流カニューラは下耳側に設置し、液空気置換時の灌流空気圧の設定は25眼で30mmHg、10眼で40mmHgとした。また33眼で白内障超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を併用した。

これらの症例に術前術後にゴールドマン視野検査を施行し視野欠損の発症の有無について検討した。

また標準型カニューラを使用した prospective study の100眼の中から、今回の35例35眼と年齢、性別、黄斑円孔の stage をマッチさせた35例35眼を抽出し、視野欠損の発症率について比較検討した。比較には Fisher exact probability test を用い、 $p < 0.05$ で統計学的有意とした。

VII. 結果

VII-1. 視野欠損の発症率と臨床像

1) 術後視野欠損の有無と臨床データの比較

100 眼中 18 眼 (18%) で、術後に周辺部視野欠損がみられた。視野欠損を認めた 18 眼の中で男性は 6 眼、女性は 12 眼、平均年齢は 65.2 歳であった。視野欠損は硝子体内のガスが消失した直後から認められ、経過観察中に視野欠損の程度に進行は見られなかった。

視野欠損が見られた 18 眼と、見られなかった 82 眼について平均年齢、性別、stage 分類、手術時間、術前後の眼圧、解剖学的閉鎖率を比較したが両群間に差はみられなかった (Table 1)。

代表的な視野欠損症例のゴールドマン視野を Figure 4 に示す。視野欠損の多くは楔状で、4 分の 1 象限に見られた。

	全例 (100眼)	視野欠損	
		あり (18眼)	なし (82眼)
平均年齢 (歳)	66.4 ± 5.5	65.2 ± 4.2	66.7 ± 5.8
性別			
男	35 (35%)	6 (33%)	29 (35%)
女	65 (65%)	12 (67%)	53 (65%)
Stage			
2	51 (51%)	7 (39%)	44 (54%)
3	36 (36%)	10 (55%)	26 (32%)
4	13 (13%)	1 (6%)	12 (15%)
手術時間 (分)	66.4 ± 12.9	67.3 ± 9.7	66.2 ± 13.5
眼圧 (mmHg)			
術前	13.0 ± 2.9	12.7 ± 2.7	13.1 ± 3.0
術後 (24時間後)	18.7 ± 4.8	18.9 ± 5.8	18.6 ± 4.6
解剖学的閉鎖	90 (90%)	16 (89%)	74 (90%)

Table 1 視野欠損の有無における臨床データの比較

両群間の臨床像に統計学的有意差は認めなかった。

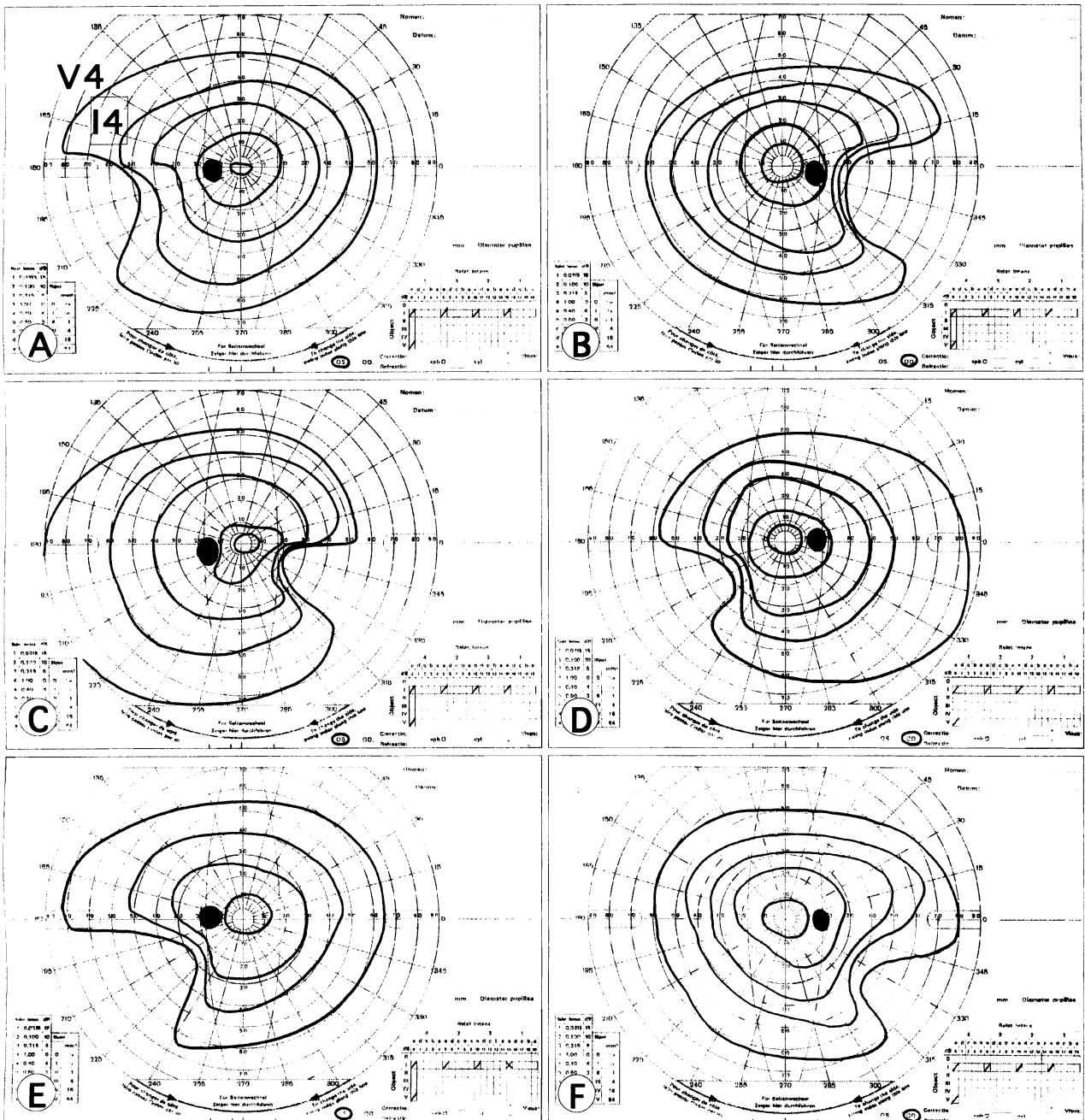


Figure 4

特発性黄斑円孔術後に見られた視野欠損.

- A, B : 灌流カニューラを下耳側に設置. 空気灌流圧50mmHg. (Group A)
下耳側に視野欠損をみとめる (A:左眼 B:右眼)
- C, D : 灌流カニューラを下鼻側に設置. 空気灌流圧50mmHg. (Group B)
下鼻側に視野欠損をみとめる (C:左眼 D:右眼)
- E, F : 灌流カニューラを下耳側に設置. 空気灌流圧30mmHg. (Group C)
下耳側に視野欠損をみとめる (E:左眼 F:右眼)

2) 灌流カニューラの設置部位と視野欠損の発症率

灌流カニューラを下耳側に設置し、灌流空気圧を 50mmHg に設定した 42 眼 (Group A) のうち 10 眼 (23.8%) に視野欠損を認めた。視野欠損は耳側～下耳側にみられ、楔状の欠損であった (Fig. 4A, B)。

灌流カニューラを下鼻側に設置し、灌流空気圧を 50mmHg に設定した 12 眼 (Group B) では 6 眼 (50%) に視野欠損を認めた。視野欠損は Group A とは対称的に下鼻側に見られた (Fig. 4C, D)。

Group A, B 間には平均年齢、性別、stage 分類、手術時間、術前後の眼圧、解剖学的閉鎖率について有意差は認めなかった。視野欠損の発症率は、Group A が 23.8%、Group B が 50%で、Group B が高い傾向にはあったが統計学的有意差は見られなかった (Table 2)。

	灌流カニューラの設置部位	
	A：下耳側 (42眼)	B：下鼻側 (12眼)
平均年齢 (歳)	66.6 ± 4.8	65.2 ± 4.5
性別		
男	16 (38%)	3 (25%)
女	26 (62%)	9 (75%)
Stage		
2	19 (45%)	8 (67%)
3	18 (43%)	3 (25%)
4	5 (12%)	1 (8%)
手術時間 (分)	65.2 ± 15.5	68.0 ± 11.1
眼圧 (mmHg)		
術前	13.4 ± 3.1	12.9 ± 4.1
術後 (24時間後)	17.9 ± 4.8	21.1 ± 7.4
解剖学的閉鎖	36 (86%)	11 (92%)
視野欠損	10 (23.8%)	6 (50.0%)

Table 2 灌流カニューラの設置部位による比較

灌流カニューラを下耳側に設置した群(Group A)と、下鼻側に設置した群(Group B)を比較した。

両群間に統計学的有意差は認めなかった。

両群とも灌流空気圧は50mmHgに設定した。

3) 液空気置換時の灌流空気圧と視野欠損の発症率

灌流空気圧を 50mmHg に設定した Group A (42 眼) では視野欠損の発症率が 10 眼 (23.8%) であったのに対し, 30mmHg に設定した Group C (46 眼) では 2 眼 (4.3%) と統計学的有意に減少した ($p=0.011$, Fisher exact probability test).

平均年齢, 性別, stage 分類, 手術時間, 術前後の眼圧, 解剖学的閉鎖率については有意差を認めなかった (Table 3).

Group C の症例の視野欠損は, A と同様に下耳側であった (Fig. 4E, F).

	灌流空気圧	
	A : 50mmHg (42眼)	C : 30mmHg (46眼)
平均年齢 (歳)	66.6 ± 4.8	66.6 ± 6.4
性別		
男	16 (38%)	16 (35%)
女	26 (62%)	30 (65%)
Stage		
2	19 (45%)	24 (52%)
3	18 (43%)	15 (33%)
4	5 (12%)	7 (15%)
手術時間 (分)	65.2 ± 15.5	67.0 ± 10.7
眼圧 (mmHg)		
術前	13.4 ± 3.1	12.6 ± 2.3
術後 (24時間後)	17.9 ± 4.8	18.4 ± 3.9
解剖学的閉鎖	36 (86%)	43 (93%)
視野欠損	10 (23.8%)	2 (4.3%)*

Table 3 灌流空気圧の違いによる比較

灌流空気圧を50mmHgに設定した群(Group A)と30mmHgに設定した群(Group C)で比較した。なお両群とも灌流カニューラは下耳側に設置した。

視野欠損の発症率は30mmHgに設定した群で有意に低下した。

($p < 0.05$; Fisher exact probability test)

Ⅶ-2. 視野欠損症例における眼底所見の変化に関する検討

1) 術後視野欠損を認めた症例の臨床像

術後視野欠損を認めた 17 例 17 眼の詳細を Table 4 に示す。

灌流カニューラを下耳側に設置し灌流空気圧を 50mmHg に設定した症例が 10 眼、下鼻側に設置し 50mmHg に設定したものが 6 眼、下耳側に設置し 30mmHg に設定したものが 1 眼であった。

視野欠損は、カニューラを耳側に置いた症例では耳側に、鼻側に置いた症例では鼻側に認められ、12 ヶ月経過後に視野欠損の程度に変化が見られた症例はなかった。

術後の黄斑円孔の状態は、円孔が閉鎖した症例は 16 眼 (94%) で、その内 2 眼に再開がみられた。また最終的に円孔の解剖学的閉鎖が得られた 14 眼のうち 11 眼 (79%) に 2 段階以上の視力改善がみられた。

No.	症例	年齢	性	術眼	Stage	灌流力ニューラの位置	灌流空気圧 (mmHg)	視野欠損の部位	術後の円孔の状態	視力		経過観察期間 (月)
										術前	術後	
1	63	F	R	3	下耳側	50	下耳側	閉鎖	0.1	1.2	52.5	
2	71	M	R	4	下耳側	50	下耳側	閉鎖	0.2	0.2	50.6	
3	59	F	R	3	下耳側	50	下耳側	非閉鎖	0.03	0.05	39.3	
4	66	M	R	3	下耳側	50	耳側	閉鎖	0.15	1.0	39.0	
5	62	M	R	3	下耳側	50	下耳側	閉鎖	0.1	0.9	38.2	
6	67	M	R	2	下耳側	50	耳側	閉鎖	0.6	1.5	33.7	
7	64	F	L	2	下耳側	50	下耳側	閉鎖	0.6	1.5	27.7	
8	67	F	R	3	下鼻側	50	下鼻側	閉鎖	0.1	0.5	25.7	
9	59	F	R	2	下鼻側	50	下鼻側	再開	0.06	0.1	24.5	
10	68	M	R	2	下耳側	50	下耳側	閉鎖	0.3	1.0	24.5	
11	64	M	R	2	下鼻側	50	下鼻側	閉鎖	0.06	0.15	23.8	
12	60	F	L	3	下鼻側	50	下鼻側	閉鎖	0.3	1.0	22.9	
13	70	M	L	3	下耳側	50	下耳側	再開	0.15	0.1	20.3	
14	68	F	R	2	下鼻側	50	下鼻側	閉鎖	0.4	1.2	20.2	
15	73	F	L	2	下鼻側	50	下鼻側	閉鎖	0.3	1.0	18.3	
16	63	F	L	3	下耳側	50	下耳側	閉鎖	0.06	0.03	15.6	
17	73	F	R	3	下耳側	30	下耳側	閉鎖	0.09	0.8	13.3	

Table 4 視野欠損を認めた症例の詳細

2) 視野欠損に関連する眼底病変

術後視野欠損を認めた 17 眼中 8 眼 (47%) において、視野欠損に相当する部位に眼底病変を認めた。視野欠損は術後早期（硝子体腔のガスが消失した時点）に施行した視野検査で検出されたにもかかわらず、眼底病変は同時期には認めず、術後 1～26.2 ヶ月（平均 8.6 ヶ月）で見られるようになった（Table 5）。

眼底病変を認めた 8 眼は、全例灌流空気圧を 50mmHg に設定していた症例で、30mmHg に設定していた 1 眼には認めなかった。また、灌流カニューラを下耳側に設置していた 10 眼では 2 眼に、下鼻側に設置していた 6 眼では 6 眼全例に眼底病変を認めた。なお眼底病変の出現部位は、灌流カニューラ設置部の対側に位置していた。

眼底病変として 8 眼全例に、比較的境界明瞭な類円形の網膜色素上皮の変性巣を認めた。1 眼では変性巣内に網膜下線維性増殖を認め、その牽引による網膜血管の蛇行、網膜の萎縮性円孔、網膜剥離を認め経過観察中に光凝固による治療を必要とした(Fig. 6)。1 眼では網膜上膜の形成が見られ、これによる黄斑部の牽引により一旦閉鎖した黄斑円孔が再開した。また 2 眼に網膜色素上皮の変性巣と一致して脈絡膜毛細血管板の流入遅延を認めた(Fig. 7D)。

また 2 眼で手術中に網膜が白濁する所見が見られ（Fig. 8B）、眼底病変の見られた部位はこれに一致していた。

代表的な症例を Figure 5～8 に示す。

症例 No.	視野欠損 の部位	眼底病変 の部位	眼底病変の出現 までの期間 (月)	眼底病変の種類
5	下耳側	上鼻側	26.2	RPE不整
6	下耳側	鼻側	11.0	RPE不整, 網膜下線維性増殖, 網膜血管の蛇行 網膜円孔, 網膜剥離
8	下鼻側	上耳側	5.0	RPE不整
9	下鼻側	上耳側	3.2	RPE不整, 網膜上膜, 網膜血管の蛇行 黄斑円孔再開
11	下鼻側	耳側	1.0	RPE不整, 脈絡膜毛細血管板の流入遅延
12	下鼻側	上耳側	7.5	RPE不整
14	下鼻側	上耳側	5.9	RPE不整
15	下鼻側	上耳側	5.4	RPE不整, 脈絡膜毛細血管板の流入遅延

RPE = 網膜色素上皮

Table 5 術後視野欠損例における網膜病変

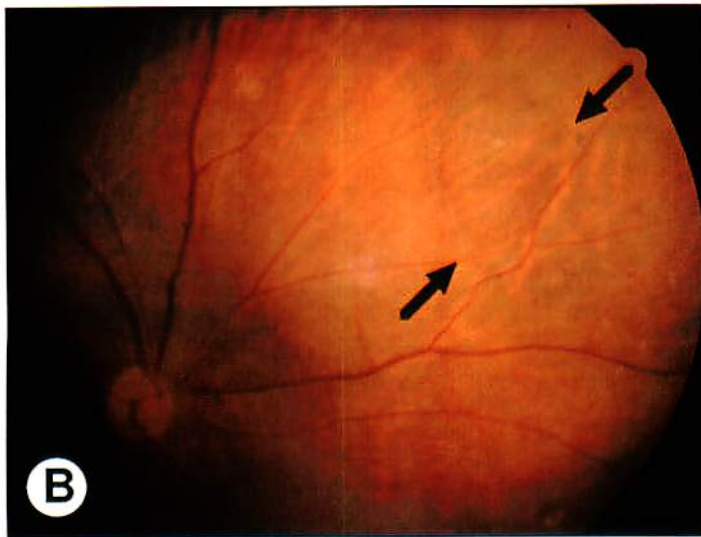
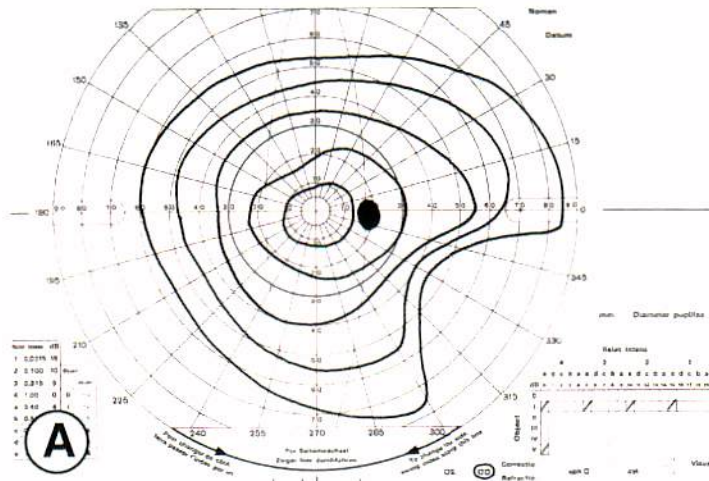


Figure 5

症例5：62歳男性.

灌流カニューラを下鼻側に，灌流空気圧は50mmHgに設定した.

A：ゴールドマン視野検査にて下耳側に視野欠損を認める.

B：術後26ヶ月の右眼眼底写真. 右眼上鼻側に境界明瞭な網膜色素上皮の変性巣を認めた（矢印）.

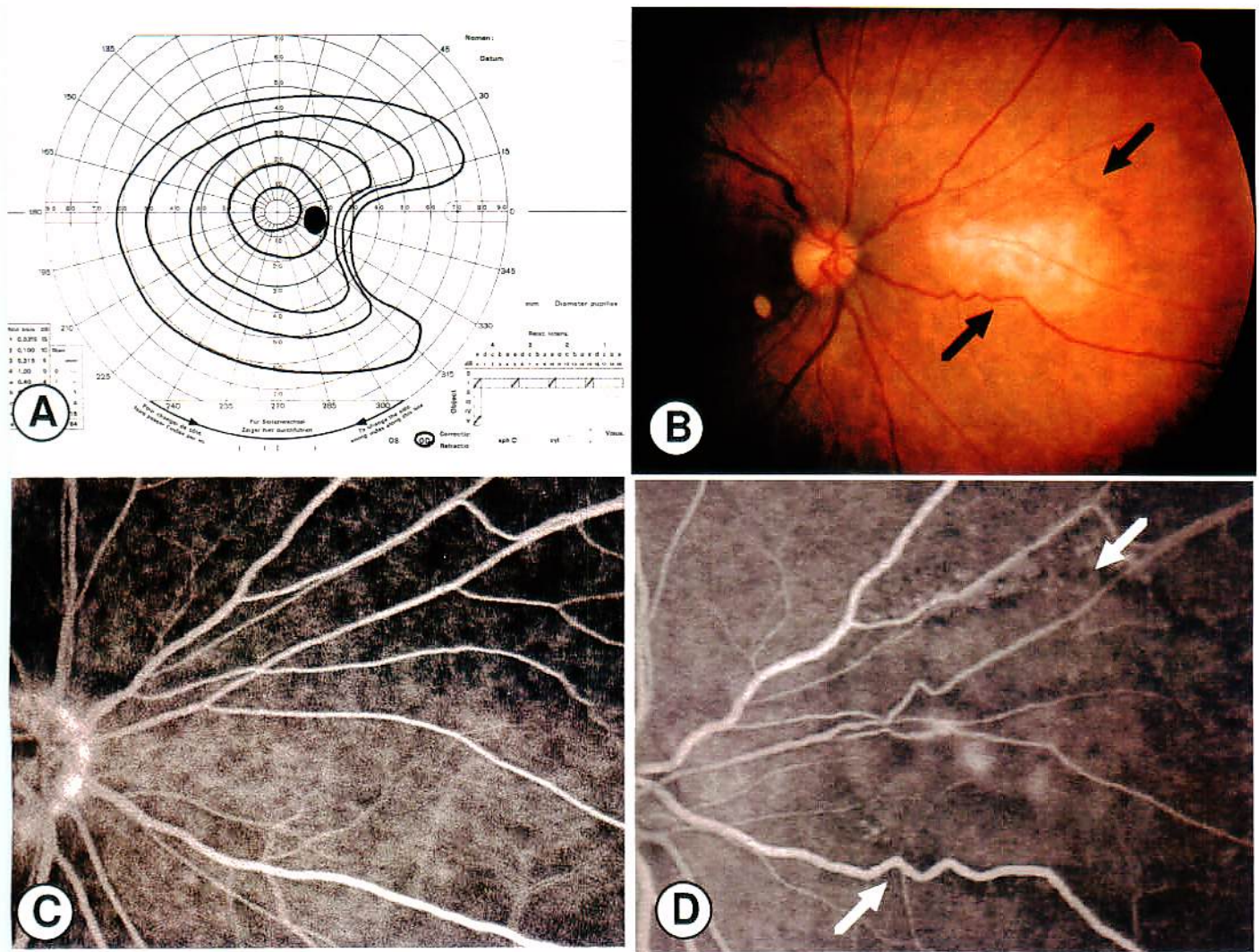


Figure 6

症例6：67歳男性

灌流カニューラを下耳側に，灌流空気圧を50mmHgに設定した

A：ゴールドマン視野検査にて耳側に視野欠損を認める。

B：術後11ヶ月の眼底写真．視神経乳頭耳側に境界明瞭な円形の変性巣を認める（矢印）．

病巣内には網膜下線維性増殖を認め，その牽引により網膜血管の蛇行を認める。

C：術前FA．特に網膜血管に異常は認めない。

D：術後FA．病巣内の網膜血管の蛇行を認める（白矢印）（色素注入後62秒）

術後25ヶ月には，病巣内に萎縮性の網膜円孔とそれによる網膜剥離を認めた。

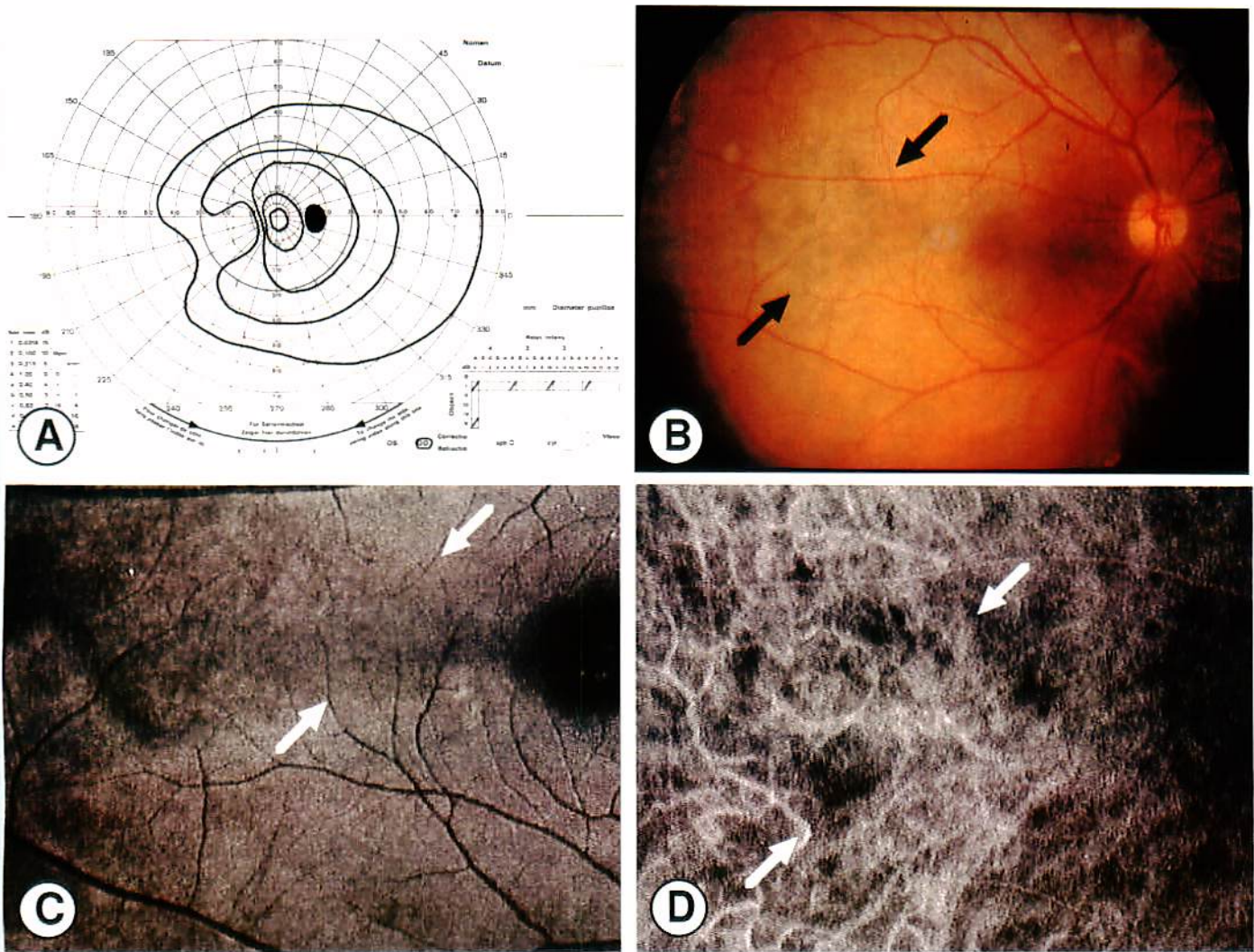


Figure 7

症例11：64歳男性

灌流カニューラを下鼻側に，灌流空気圧を50mmHgに設定した

A：術後ゴールドマン視野検査にて下鼻側に視野欠損を認める

B：術後1ヶ月の眼底写真．黄斑部耳側に軽度の網膜色素上皮の変性を認める（矢印）．

C：SLOを用いた眼底検査にて黄斑部耳側に境界明瞭な低反射像を認める（白矢印）．

D：IA早期相に，変性巣に一致して脈絡膜血管の流入遅延を認める（白矢印）
（色素注入後24秒）．

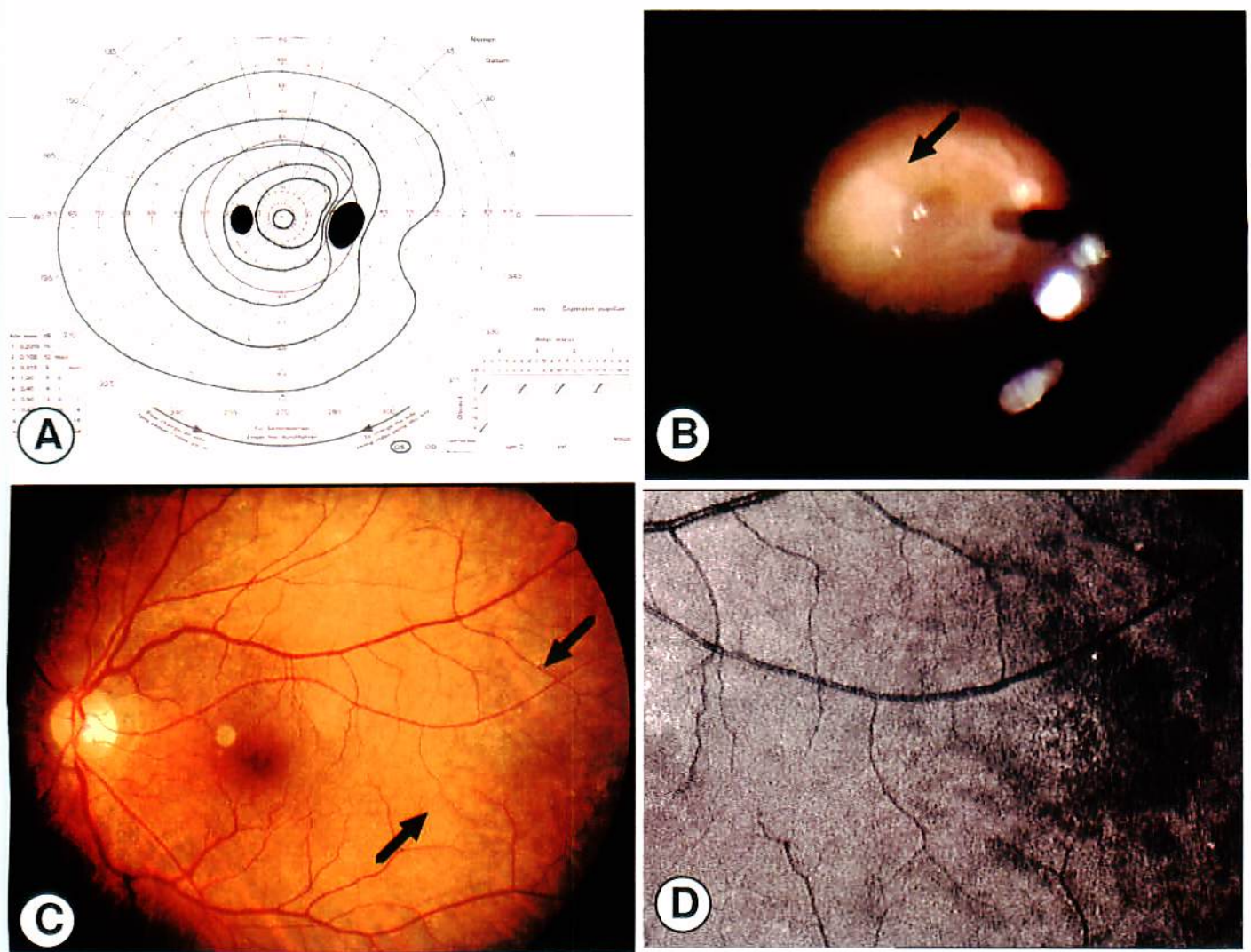


Figure 8

症例 15：73歳女性.

灌流カニューラを下鼻側に、灌流空気圧は50mmHgに設定した.

A：術後ゴールドマン視野検査にて鼻側に視野欠損を認める.

B：術中所見. 液空気置換時、黄斑部耳側に白色病巣を認めた（矢印）.

C：術後5.4ヶ月の眼底写真. 黄斑部耳側にRPEの変性を認める（矢印）.

D：SLOによる眼底検査. RPEの変性巣はより明瞭に観察される.

VII-3 新型カニューラの開発

1) 動物実験モデルを用いた標準型カニューラとの比較

標準型カニューラを用いて行った硝子体手術モデルでは、網膜表面の変化として内境界膜の剥離、内境界膜下にあるミュラー細胞や神経線維層の露出などが灌流カニューラの対側網膜に認められた (Fig. 9A)²⁷.

新型カニューラを用いた眼では、灌流カニューラの対側網膜には上記のような所見は認められなかった。しかし 4 眼中 2 眼に、灌流カニューラ直下の網膜に、わずかに内境界膜が不整な所見を認めた (Fig. 9B,C) .

次に内境界膜の不整、内境界膜の剥離、神経線維の露出が見られた面積を、標準型と新型のカニューラそれぞれで測定し比較した。標準型カニューラでは内境界膜の不整は $2.23 \pm 0.37 \text{ mm}^2$ 、内境界膜の剥離は $0.94 \pm 0.35 \text{ mm}^2$ 、神経線維の露出は $0.32 \pm 0.20 \text{ mm}^2$ であったのに対し、新型カニューラでは内境界膜の不整が $0.31 \pm 0.38 \text{ mm}^2$ 見られたのみであった。尚、内境界膜の不整と内境界膜の剥離の面積において両群間に統計学的有意差を認めた ($p=0.02$) (Fig. 10).

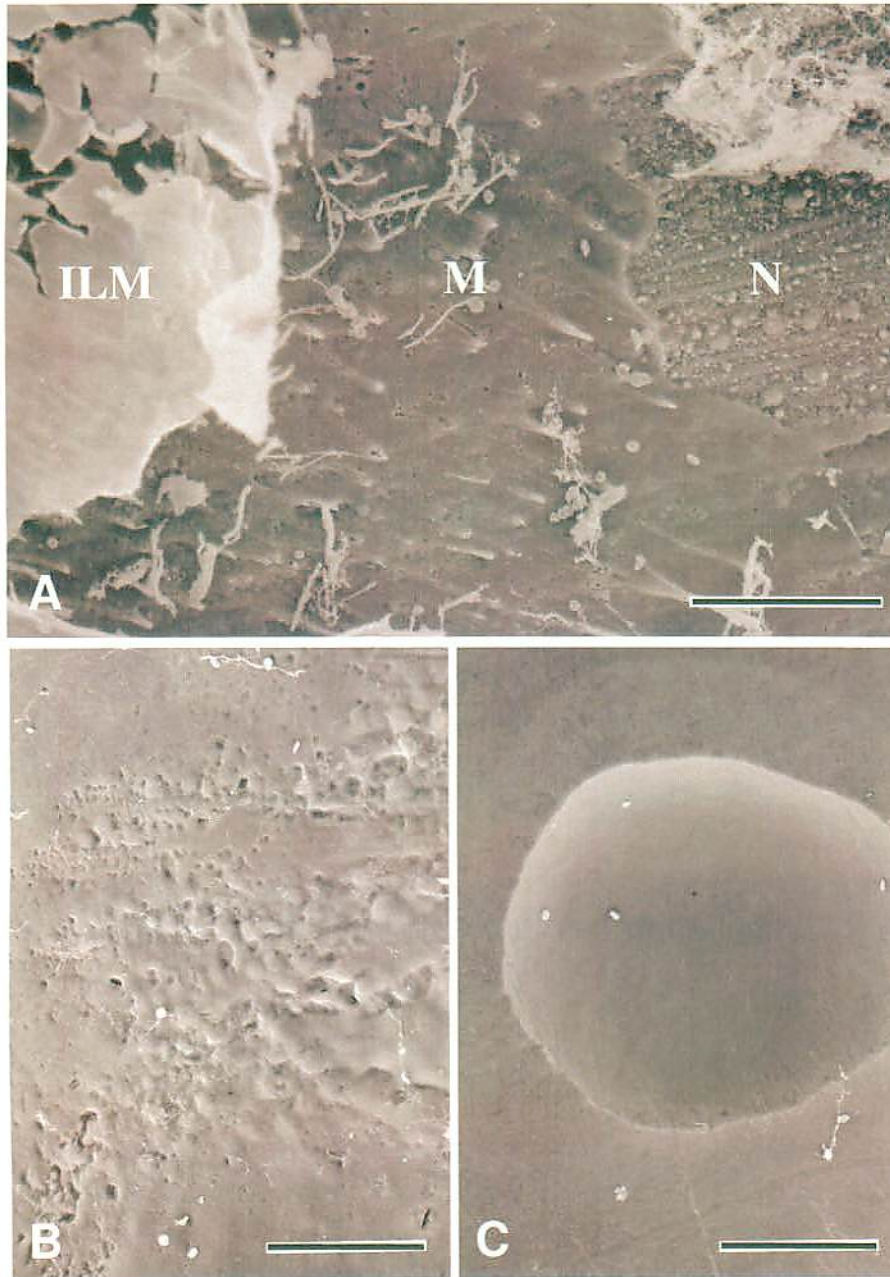


Figure 9 走査型電子顕微鏡所見

- A: 標準型カニューラを使用し、カニューラの対側網膜に認められた所見。
 内境界膜の剥離、ミュラー細胞や神経線維の露出を認める。
- B, C: 新型カニューラを使用し、カニューラの同側網膜に認められた所見。
 軽度の内境界膜の不整を認める。

ILM: 内境界膜, M: ミュラー細胞, N: 神経線維 Bars: 100 μ m

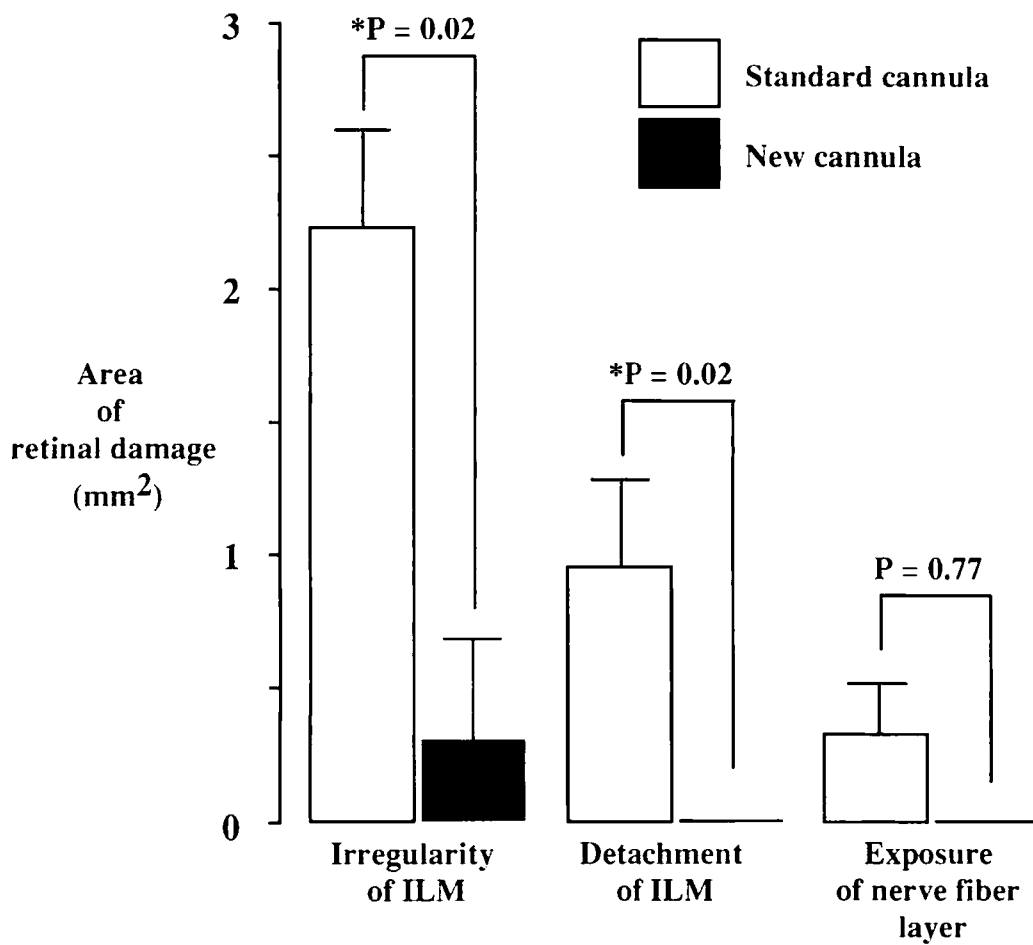


Figure 10 標準型カニューラと新型カニューラの比較

走査型電子顕微鏡写真を用いて、内境界膜の不整、内境界膜剥離、神経線維の露出を認めた面積を計測した。

内境界膜の不整、内境界膜剥離の面積に関して、両群間に統計学的有意差を認める。

2) 新型カニューラを使用した臨床症例での視野欠損の発症率

新型カニューラを使用した黄斑円孔症例 35 眼のデータを Table 6 に示す。術前の黄斑円孔 stage 分類は stage 2 が 13 眼，stage 3 が 16 眼，stage 4 が 6 眼であり，術後に解剖学的円孔閉鎖は 33 眼（94%）に得られた。術後のゴールドマン視野検査で視野欠損を認めた症例はなかった。標準型カニューラ使用群では視野欠損を 7 眼（20%）に認めたのに比べ，新型カニューラ使用群では 0%と視野欠損の発症率は新型カニューラ使用群で統計学的有意に低かった（ $p=0.011$, Fisher exact probability test）。なお手術時間，解剖学的円孔閉鎖率には関しては，両群間に統計学的有意差は認めなかった。

	Cannula type	
	New (35眼)	Standard (35眼)
平均年齢 (歳)	65.1 ± 9.0	65.1 ± 6.6
性別		
男	14 (40%)	14 (40%)
女	21 (60%)	21 (60%)
Stage		
2	13 (37%)	13 (37%)
3	16 (46%)	16 (46%)
4	6 (17%)	6 (17%)
手術時間 (分)	68.3 ± 13.2	67.3 ± 14.2
解剖学的閉鎖	33 (94%)	30 (86%)
視野欠損	0 (0%)*	7 (20%)

Table 6 新型カニューラと標準型カニューラの比較

新型カニューラにおける視野欠損発症率は標準型に比較して、統計学的有意に減少した。

*p = 0.011 (Fisher exact probability test)

VIII. 考察

本研究は、特発性黄斑円孔に対する硝子体手術後にみられる合併症の一つである視野欠損の発症原因を解明することを目的に行った。

術後の視野欠損例は、1995年に報告されて以来¹³、数多く報告されている^{14,24}。視野欠損の発症率は施設により様々であるが、5.7%~72%^{15,16,18,24,25}と決してまれではない合併症である。

この合併症の発症メカニズムについても多くの推察がなされている。Melbergらは液空気置換時の視神経乳頭への直接的な外傷であると述べ¹³、Huttonらは人工的後部硝子体剥離を起こす際の視神経乳頭の牽引による神経線維欠損と推測している¹⁵。またKerrisonやEzraも、硝子体膜が視神経乳頭において鼻側で最も強く接着しているため牽引による障害が鼻側に起きやすいと考えている^{14,23}。またPendergastらは、術後の夜間低血圧、術後の腹臥位姿勢、眼内注入ガス圧の影響による周辺網膜の循環障害の可能性も上げ¹⁸、術後のタンポナーデのためのガス泡による網膜障害^{16,20}、術後眼圧上昇^{11,18}、網膜光障害¹⁸などの説も見られる。中には視野欠損症例の一部に網膜や脈絡膜に循環障害を認めた報告もあるが^{16,19,21}、症例数が少なくどれも推察の域を出ないものであった。

その中で1997年Welchは、灌流カニューラの設置部位を下耳側から上方に変えることで、視野欠損の発症部位が耳側から上方に変わることに着目し、視野欠損が灌流カニューラからの灌流空気による網膜神経線維の乾燥であるという仮説を報告した²⁵。同様にTakenakaらも、灌流カニューラを下耳側から下鼻側に変えることで視野欠損の発症部位が鼻側になったことから、視野欠損は灌流空気によるもので、その要因として網膜の乾燥、網膜の温度変化、圧、流量による網膜の機械的障害の可能性を上げている²⁶。

我々はまず初めに熊本大学附属病院眼科で硝子体手術を行った黄斑円孔症例100眼の詳細についてprospectiveな検討を行った。今回の結果では、100眼中18眼(18%)

に術後視野欠損を認めた。視野欠損は術直後から見られ、不可逆的で非進行性であった。視野欠損を認めた群と認めなかった群で、平均年齢、性別、stage 分類、手術時間、術前後の眼圧、解剖学的閉鎖率などの臨床データの比較を行ったが有意差は認めず、これは以前に Hattori らが報告した結果と同様であった²⁴。

次に、以前に報告されている^{22,25} 灌流カニューラと視野欠損の位置関係について検討した。我々の症例において、灌流カニューラの設置部位を下耳側から下鼻側に変えたところ、視野欠損の発症率に有意差は認めなかったが、以前の報告と同様に視野欠損は下耳側から下鼻側に見られるようになった。このことから灌流空気により灌流カニューラの対側の網膜が障害されることによることで、視野欠損が生じていることが示唆された(Fig. 11)。

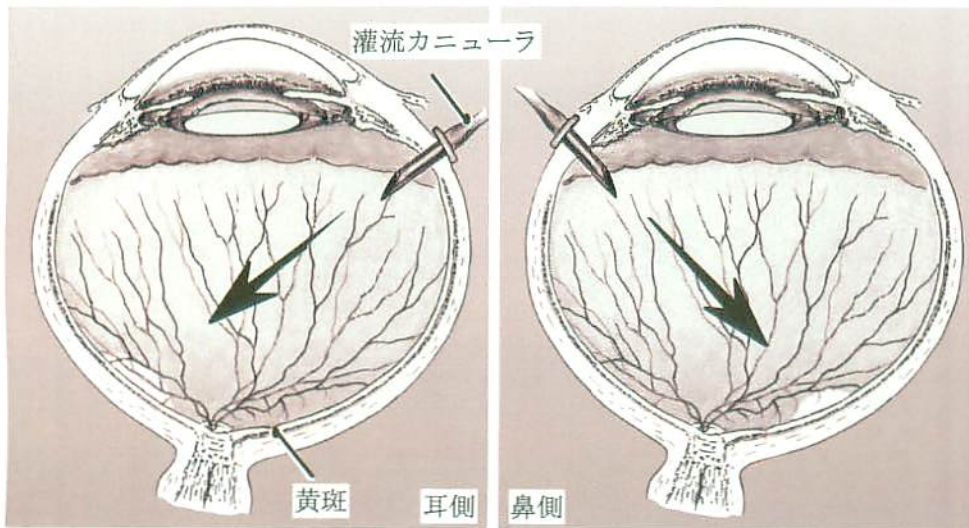


Figure 11 灌流カニューラの位置と網膜の障害部位との関係

耳側に灌流カニューラを置いた場合、対側の鼻側網膜が障害され、耳側に視野欠損が生じる。
鼻側に灌流カニューラを置いた場合、対側の耳側網膜が障害され、鼻側に視野欠損が生じる。

また Ohji らは、灌流空気による網膜の乾燥を視野欠損の主因と考え、灌流空気を加湿した場合の視野欠損の発症率を検討している。非加湿群では 23%に視野欠損が見られたのに対し加湿群では視野欠損が認められなかったという結果から、視野欠損は網膜の乾燥によるものと結論づけている²⁶。しかしながら今回の我々の症例で

は、視野欠損を認めた症例も含めて全例で Ohji らと同等の手法で灌流空気の加湿を行っていることから、我々は乾燥だけによる障害ではないと考えた。

そこで次に液空気置換時の灌流空気圧による影響について検討した。通常は灌流空気圧を 50mmHg に設定するが、今回は 30mmHg と低く設定し比較したところ、視野欠損の発症率は有意に低下した。このことから視野欠損は灌流空気圧に依存する網膜の機械的障害であるという仮説を立てた。

当教室の Hasumura らはこの仮説を検討するため、家兎眼に対し液空気置換を併用した硝子体手術を施行し、術直後に眼球を摘出して液空気置換が網膜に与える影響について組織学的に検討し報告した²⁷。主な結果として、灌流空気があたった範囲の網膜には網膜内境界膜の不整や剥離、ミュラー細胞や神経線維の露出、内網状層の膨化などが見られた。さらに同部位には非裂孔原性の網膜剥離も認め、剥離部の視細胞外節には網膜色素上皮の一部とみられる色素顆粒が付着していた。これらの所見から、灌流空気が網膜に直接あたることで網膜表層に機械的な傷害を与えるだけでなく、神経網膜全体に対し横ずれの力が作用することで網膜外層特に色素上皮レベルにもダメージを与えていることが示唆された。また圧の影響をみるために、灌流空気圧を下げた場合のダメージの程度についても検討しており、これらの程度は、灌流空気圧を下げることで明らかに減少することがわかった²⁷。この結果は臨床症例で、灌流空気圧を下げると視野欠損の発症率が有意に低下するという結果と合致するものであり、視野欠損の原因が灌流空気による網膜全層に及ぶ機械的な障害であることを示唆している。

次に我々は視野欠損を生じた症例の眼底病変の有無に着目した。視野欠損は術直後から認められるものの、同時にそれに相当する網膜病変がみられたという報告は少ない。またこれまでに報告されている眼底病変に、視神経乳頭の出血¹⁵、部分的神経線維層欠損^{13,15,23}、視神経萎縮^{14,23}、網膜動脈の狭細化や閉塞^{16,19,21}、網膜色素上皮の変性^{16,20-22}、脈絡膜循環障害²¹などがあるがいずれも少数の報告である。

今回は、当院で視野欠損がみられた症例で術後 1 年以上経過観察できた 17 眼につ

いて眼底病変の有無について検討し、約半数の症例に病変が認められた。病変を術直後から認めた症例はなく、初めて確認するまでの期間は1～26.2ヶ月（平均8.6ヶ月）であった。Takenakaらの報告でも網膜病変を確認するまでの期間は5～12ヶ月であったとしており²²、今回の検討では平均28.8ヶ月と長期にわたって経過観察したことで眼底病変を認めた症例数が多かったと考えられる。

病変の種類としては、今回網膜病変を認めた全例に網膜色素上皮の変性が見られた。術中合併症の一つで同様の網膜色素上皮の変性を来すものに照明器具による網膜光障害があるが、光障害の場合は手術直後もしくは数日後から明瞭な網膜病変が見られ、病変の好発部位は傍黄斑部である^{28,29}。今回の症例では網膜色素上皮の変性は平均約8ヶ月と時間が経ってから見られており、発症部位も常に灌流カニューラの対側に位置していることから光障害によるとは考えにくい。

家兎眼を用いたモデルで1ヶ月後の網膜を組織学的に検討すると（未公表データ）、病変部の網膜は全体的に菲薄化し、内外顆粒層の細胞数は減少していた（Fig. 12）。また透過型電子顕微鏡で観察すると、網膜内層では著明に神経線維の数が減少しグリア細胞で占められ、網膜外層でも視細胞外節の消失、一部には網膜色素上皮細胞の重層化を認めた（Fig. 13）。これらの所見は、前述した灌流空気による網膜全層の機械的障害に対する創傷治癒の過程で、萎縮性の変化が生じていると考えられる。

また今回の症例では、以前に報告されている網膜動脈閉塞などの網膜循環障害^{16,19}は見られなかったが、脈絡膜循環障害は2眼に認められた。以前の報告にある脈絡膜循環障害発症例は短後毛様動脈の閉塞による三角症候群を伴ったとされるが²¹、今回の2症例では三角症候群の所見は呈さず、網膜色素上皮変性を認める病巣に一致して小斑状の流入欠損をみとめ、脈絡膜毛細血管板レベルの障害が疑われた。家兎眼を用いた硝子体手術モデルで、手術1ヶ月後にインドシアニングリーン蛍光眼底造影を行うと、灌流カニューラの対側に臨床症例で見られた所見に類似する低蛍光領域が認められた（Fig. 14）（未公表データ）。透過型電子顕微鏡所見でも、脈絡膜の中大血管は保たれているものの、毛細血管板レベルでは部分的な消失が見られるこ

とから(Fig. 13B), 造影における低蛍光領域は脈絡膜毛細血管板の閉塞による循環不全と考えられた。なおこれらの変化は, 網膜色素上皮の障害に伴う脈絡膜毛細血管板の2次的な萎縮性の変化であると推察される。

臨床症例において視野欠損と眼底病変の出現時期に差が見られた理由として, 視野欠損は灌流空気による網膜とくに神経線維層の直接的な障害によるが, 神経網膜が透明なため変化が明らかでなかったのが, 障害に対する治癒過程で色素をもつ網膜色素上皮レベルに変性が起きることで病変部が明瞭化したためと考えられる。

最後に我々は, 今回の研究の結果を基に新しい灌流カニューラを開発した。標準の灌流カニューラでは先端の孔から直線的に網膜に向かって灌流空気が流出する (Fig. 11)。臨床症例において灌流空気圧を 50mmHg から 30mmHg に下げること有意に視野欠損は減少するが, 4%の症例では視野欠損が認められた。このことから灌流空気圧を下げて, 空気流は視野に影響する後極部網膜まで到達していると考えられた。そこで我々は視野欠損の原因となる網膜障害を予防するために, 灌流カニューラからの空気流を後極部網膜の1ヶ所に集中しないように分散させることを目的に, カニューラの側壁に孔を開けた新型カニューラを考案した。

実際に家兎眼に用いると, 標準型カニューラではカニューラの対側網膜に網膜障害を認めたのに対し, 新型カニューラでは全く障害を認めなかった。またカニューラの構造上カニューラの同側の周辺部網膜の表面に変化を認めたが, 空気流が分散されているため, 非常に軽度なものであった。また臨床応用として, 黄斑円孔症例における硝子体手術において新型カニューラを用いた結果, 視野欠損の発症は認められなかった。

この結果は視野欠損が灌流空気による網膜の機械的障害であることを示唆するとともに, 空気流を分散させることが視野欠損の予防において非常に有用であることが明らかになった。

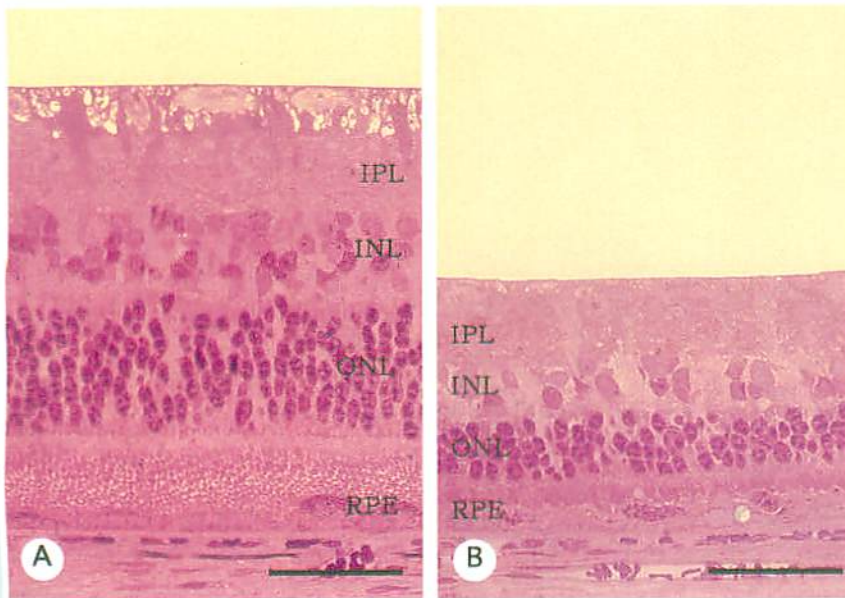


Figure 12

硝子体手術モデルの術後1ヶ月における光学顕微鏡所見（トルイジンブルー染色）
 A：正常網膜
 B：術中に灌流空気があたった病変部
 （A, Bは同一眼）

正常網膜に比べ病変部網膜は、著明に菲薄化している。

Bars: 20 μ m

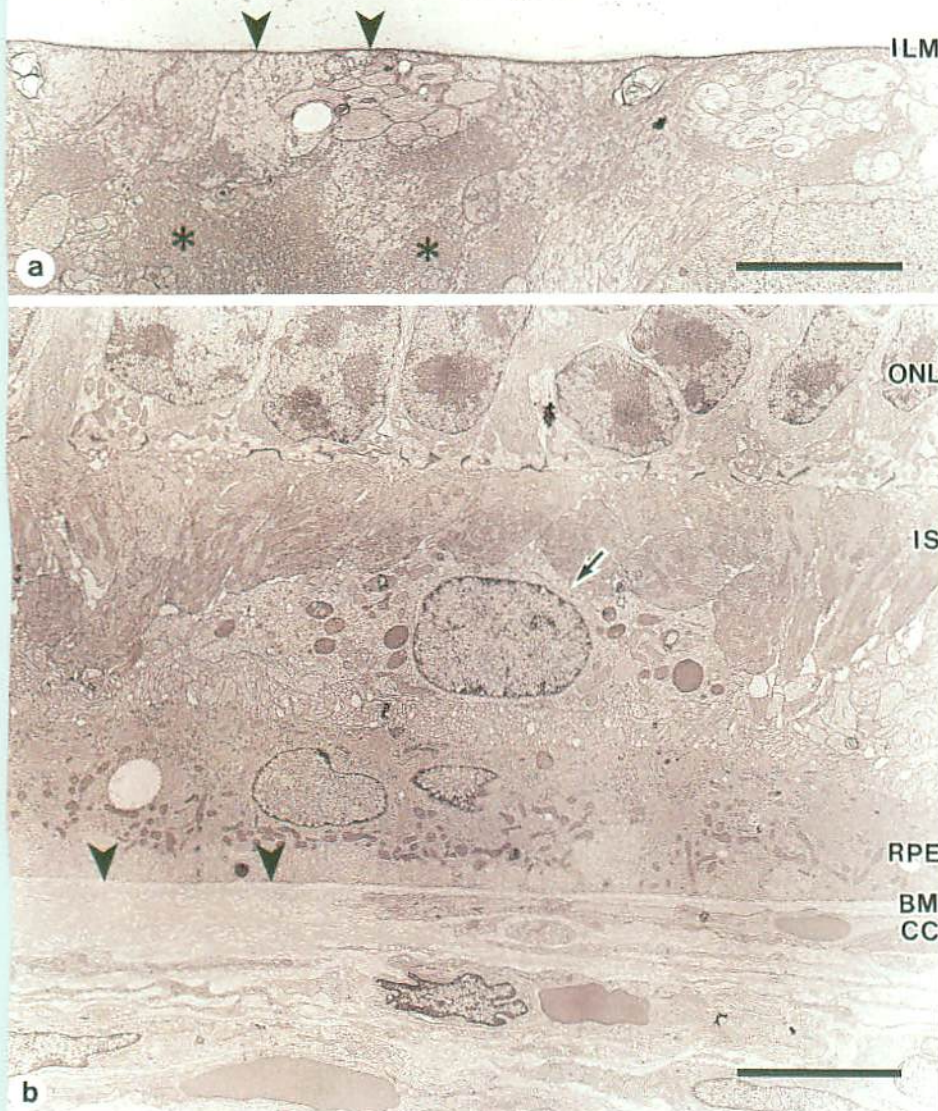


Figure 13

硝子体手術モデルの術後1ヶ月における透過型電子顕微鏡所見

a：網膜内層

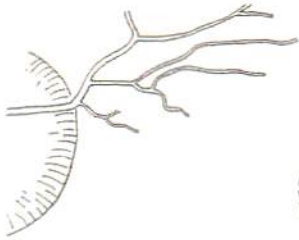
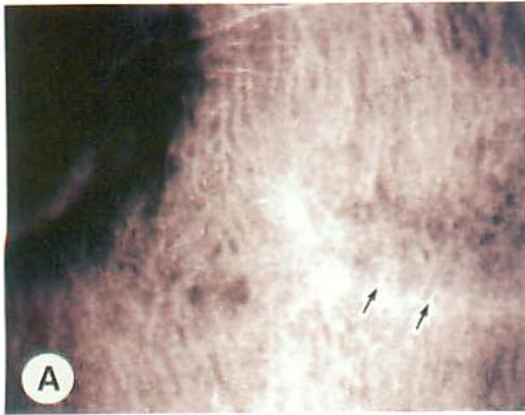
内境界膜は平滑で(矢頭)，大部分の神経線維は脱落しグリア細胞で占められていた(*)

b：網膜外層

視細胞外節はほとんど消失している。RPEの上方に貪食能をもつ細胞がみられ(矢印)，脈絡膜毛細血管板の消失も認められる(矢頭)。

Bars: 5 μ m

ILM：内境界膜 IPL：内網状層 INL：内顆粒層 ONL：外顆粒層 IS：視細胞内節
 RPE：網膜色素上皮 BM：ブルッフ膜 CC：脈絡膜毛細血管板



B

Figure 14

硝子体手術モデルにおける術後1ヶ月のインドシアニングリーン
 蛍光眼底造影所見

A : 造影早期像. 灌流カニューラの対側域に脈絡膜循環障害を示唆
 する円形の低蛍光域を認める(矢印) (色素注入後25秒).

B : Aの所見の模式図を示す.

IX. 結語

本研究において、特発性黄斑円孔に対する硝子体手術後にみられた視野欠損の発症には、手術時に硝子体腔内を空気に置換する際の灌流空気が強く関与しており、発症メカニズムとして、灌流空気圧に依存する網膜の機械的障害であることが示唆された。

また臨床研究の結果から、灌流空気圧を低く設定すること、さらに灌流空気を分散させることを目的として考案した新型カニューラを使用することで、視野欠損の発症を予防することが可能となった。

X. 参考文献

1. Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:629-39.
2. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1995;119:752-759.
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* 1999;117:744-51.
4. Kishi S, Kamei Y, Shimizu K. Tractional elevation of Henle's fiber layer in idiopathic macular holes. *American Journal of Ophthalmology* 1995;120:486-96.
5. Smiddy WE, Michels RG, Glaser BM, de Bustros S. Vitrectomy for impending idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1988;105:371-6.
6. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes: results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:654-659.
7. Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD. Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology* 1993;100:1671-1676.
8. Ryan EH, Jr., Gilbert HD. Results of surgical treatment of recent-onset full-thickness idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1545-53.
9. Ruby AJ, Williams DF, Grand MG, Thomas MA, Meredith TA, Boniuk I, Olk RJ. Pars plana vitrectomy for treatment of stage 2 macular holes. *Arch Ophthalmol* 1994;112:359-64.
10. Freeman WR, Azen SP, Kim JW, el-Haig W, Mishell Dr, Bailey I. Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. Results of a multicentered randomized clinical trial. The Vitrectomy for Treatment of Macular Hole Study Group.

Archives of Ophthalmology 1997;115:11-21.

11. Park SS, Marcus DM, Duker JS, Pesavento RD, Topping TM, Frederick A, Jr., D'Amico DJ. Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology* 1995;102:775-781.
12. Smiddy WE, Glaser BM, Thompson JT, Sjaarda RN, Flynn HW, Jr., Hanham A, Murphy RP. Transforming growth factor-beta 2 significantly enhances the ability to flatten the rim of subretinal fluid surrounding macular holes. Preliminary anatomic results of a multicenter prospective randomized study. *Retina* 1993;13:296-301.
13. Melberg NS, Thomas MA. Visual field loss after pars plana vitrectomy with air/fluid exchange. *Am J Ophthalmol* 1995;120:386-388.
14. Kerrison JB, Haller JA, Elman M, Miller NR. Visual field loss following vitreous surgery. *Arch Ophthalmol* 1996;114:564-9.
15. Hutton WL, Fuller DG, Snyder WB, Fellman RL, Swanson WH. Visual field defects after macular hole surgery. A new finding. *Ophthalmology* 1996;103:2152-2158.
16. Boldt HC, Munden PM, Folk JC, Mehaffey MG. Visual field defects after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 1996;122:371-381.
17. Yan H, Dhurjon L, Chow DR, Williams D, Chen JC. Visual field defect after pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 1998;105:1612-6.
18. Pendergast SD, McCuen Bn. Visual field loss after macular hole surgery. *Ophthalmology* 1996;103:1069-1077.
19. Malinowski SM, Pesin SR. Visual field loss caused by retinal vascular occlusion after vitrectomy surgery. *Am J Ophthalmol* 1997;123:707-708.
20. Bopp S, Lucke K, Hille U. Peripheral visual field loss after vitreous surgery for macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:362-371.

21. Ishigooka H, Akita J, Hashimoto T, Ogino N. Three eyes developed visual field defect due to retinochoroidal circulatory disturbance after vitrectomy for retinal detachments (Japanese). *Jpn J Clin Ophthalmol* 1998;52:465-468.
22. Takenaka H, Maeno T, Mano T, Mitsuda H. Causes of visual field defects after vitrectomy (Japanese). *J Jpn Ophthalmol Soc* 1999;103:399-403.
23. Ezra E, Arden GB, Riordan-Eva P, Aylward GW, Gregor ZJ. Visual field loss following vitrectomy for stage 2 and 3 macular holes. *Br J Ophthalmol* 1996;80:519-525.
24. Hattori T, Takenaka H, Maeno T, Mitsuda H, Mano T. Temporal visual field loss after macular hole surgery. *Folia Ophthalmol Jpn* 1998;49:410-415.
25. Welch JC. Dehydration injury as a possible cause of visual field defect after pars plana vitrectomy for macular hole. *Am J Ophthalmol* 1997;124:698-699.
26. Ohji M, Nao-I N, Saito Y, Hayashi A, Tano Y. Prevention of visual field defect after macular hole surgery by passing air used for fluid-air exchange through water. *Am J Ophthalmol* 1999;127:62-66.
27. Hasumura T, Yonemura N, Hirata A, Murata Y, Negi A. Retinal damage by air infusion during vitrectomy in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4300-4.
28. Michels M, Lewis H, Abrams GW, Han DP, Mieler WF, Neitz J. Macular phototoxicity caused by fiberoptic endoillumination during pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1992;114:287-96.
29. Postel EA, Pulido JS, Byrnes GA, Heier J, Waterhouse W, Han DP, Mieler WF, Guse C, Wipplinger W. Long-term follow-up of iatrogenic phototoxicity. *Arch Ophthalmol* 1998;116:753-7.