

# 主論文

## Planned Foveal Detachment Technique for the Resolution of Diabetic Macular Edema Resistant to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy

(抗 VEGF 薬治療に抵抗する糖尿病黄斑浮腫に対する計画的黄斑剥離術)

### 【緒言】

糖尿病黄斑浮腫(diabetic macular edema: DME)は糖尿病患者の視力低下の最も主要な原因である。近年、多数の研究で抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)薬の有効性が示されたため、抗 VEGF 薬が DME 治療の第一選択となっている。しかしながら、多数回の抗 VEGF 薬治療を行っても DME が残存する症例が存在する。さらに、心血管系の病気など全身疾患を合併している患者は多数回の抗 VEGF 薬治療に耐えられない可能性がある。そのような場合、硝子体手術を含めた他の治療法が必要となる。

硝子体手術は中心網膜厚(central retinal thickness : CRT)を減少させるが、主な欠点の一つは浮腫が改善されても視力の改善が得られないことである。硝子体手術だけでは DME の病態改善に対する効果が少ないのかもしれない。硝子体手術では浮腫の改善までに時間がかかり、その間に視細胞は障害される。事実、硝子体手術後、浮腫はゆっくり改善していくとの報告がある。慢性的な網膜浮腫は恒久的な視細胞の障害に繋がり、視力予後は不良となる。さらに、最近の光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)を用いた研究では、DME が改善するまでの時間が短いほど視細胞内節外節ラインが保たれており視力予後も良好だったとの報告がある。これは硝子体手術後に早急に DME を改善させることが重要だということを示している。

Takagi らは糖尿病網膜症患者の黄斑下に蓄積した硬性白斑を除去するため網膜下に眼灌流液を注入する術式を報告した。我々がこの術式を行ったところ、黄斑下に蓄積した硬性白斑が除去されただけでなく、黄斑浮腫も改善した症例を経験した。従って我々は網膜下への眼灌流液注入が黄斑浮腫を改善させるのではないかと仮説を立て、以前 DME に対し通常の硝子体手術、内境界膜剥離に加え、網膜下眼灌流液注入を施行しその効果をみる pilot study を報告した。そしてこの術式で黄斑浮腫が速やかに改善し視力の改善を認めた。しかしながらその当時日本では DME に対する抗 VEGF 薬治療が認可されていなかったため、抗 VEGF 薬治療に抵抗する DME に対するこの術式の効果は不明である。

本研究では抗 VEGF 薬治療に抵抗する DME に対し網膜下眼灌流液注入を行い、その治療効果を検討した。

## **[対象と方法]**

### 対象

本研究は前向き介入研究である。岡山大学病院および井上眼科の倫理委員会の同意を得た。対象は2014年6月から2015年12月まで抗VEGF療法に抵抗するDME患者に眼灌流液網膜下注入を行った12例14眼である。組み入れ基準は抗VEGF療法を3回以上行っても中心CRTが275 $\mu$ m以上のである眼を対象としている。すべての患者に視力検査や細隙灯顕微鏡検査などの眼科一般検査を施行した。OCTを用いて術前、術後1日、術後1週間、術後1ヶ月、術後3ヶ月、術後6ヶ月、および最終受診時に網膜断層写真を撮影した。すべての患者は術後少なくとも1年以上経過観察した。

### 手術方法

Supplemental Digital Content1 で眼灌流液網膜下注入の動画を示す。手術方法は既報と同様に25G小切開硝子体手術システムで行う。白内障を合併している場合は白内障手術も同時に行う。硝子体切除後に、内境界膜をブリリアントブルーGで染め、内境界膜を剥離する(Figure 1B)。そして浮腫の範囲を完全にカバーするように50-100 $\mu$ Lの眼灌流液を網膜下に注入する(Figure 1C)。眼灌流液の注入は内境界膜を剥離した範囲内で、38Gカニュラを使用して注入圧4-6psiで行う。

### 評価項目

Primary endpointは術後6ヶ月でのCRTの変化である。Secondary endpointは最終受診時の視力、DMEの再発、手術に関連する合併症である。DMEの再発は経過中最もCRTが低かったときと比べて100 $\mu$ m以上の増加を認めた場合と定義した。

### 統計

視力は統計処理のためLogMAR視力に変換した。術前、術後のCRTの変化はTukey-Kramer testを用いた。術前、術後の視力の比較はpaired t-tests, A (P<0.05)を用いた。統計解析にはSPSSを使用した。

## **[結果]**

12例14眼のデータをTable1に示す。平均年齢は61.2  $\pm$  9.2歳、平均観察期間は20.8  $\pm$  5.3ヶ月であった。術前にすべての患者が3回以上の抗VEGF治療を受け、他にトリアムシロンテノン嚢下注射が5眼(36%)に行われた。7眼(50%)が眼内レンズ挿入眼で7眼(50%)が有水晶体眼であった。有水晶体眼に対しては全例同時に白内障手術を施行した。術前の平均CRTは644.2  $\pm$  150.5 $\mu$ mであったが、術後1週間には262.8  $\pm$  109.1 $\mu$ mと有意に減少した。このCTRの改善は最

終受診時まで維持された(Figure2)。最終受診時には 13 眼(93%)が CRT275 $\mu$ m 以下となっていた。術前の平均 LogMAR 視力は  $0.60 \pm 0.48$  で、最終受診時には  $0.31 \pm 0.42$  と有意に改善していた (Table1 and Figure3)。OCT で視細胞内節外節ラインおよび外境界膜が保たれていた症例は術前・最終受診時共に 7 眼(50%)であった。DME の再発は 4 眼(27%)にみられた。再発に対する治療はトリアムシロンテノン嚢下注射を用いた。トリアムシロンテノン嚢下注射の平均治療回数は  $2.3 \pm 1.5$  回だった(Table1)。手術に関連した合併症は認めなかった。代表症例を Figure4 に示す。

### **【考察】**

DRCR.net の報告では、術後 3 ヶ月で CRT は 160 $\mu$ m しか改善していなかった(n=87)。さらに Yamamoto らは術後 1 週間で CRT140 $\mu$ m の減少を認めたが、CRT が 300 $\mu$ m 以下になるには 4 ヶ月を要したと報告した(n=65)。他の報告では Stolba らや Yanyali らが術後 1 ヶ月での CRT の減少がそれぞれ 62.2 $\mu$ m、112 $\mu$ m、術後 6 ヶ月で 80 $\mu$ m、術後 12 ヶ月で 188 $\mu$ m の減少であった (n=25、27)。対して本研究では術後 1 週間で 356 $\mu$ m の減少、術後 6 ヶ月で 439 $\mu$ m の減少を認めた (Figure2)。これらの結果から、眼灌流液注入が DME の吸収を促進したと考えられる。

眼灌流液網膜下注入は抗 VEGF 療法に抵抗する DME を早急に改善した。この結果は眼灌流液注入が抗 VEGF 療法とは異なる機序で DME を改善させていることを示している。BSS 注入による浮腫の急速な改善を説明するいくつかの機序がある。一つは、網膜下に BSS を注入することで網膜下の膠質浸透圧や粘性が減少し、網膜色素上皮細胞 (retinal pigment epithelium : RPE) を通じた脈絡膜への水の移動を促進するという機序である。網膜下の水が吸収されれば、網膜は RPE と接し脈絡膜から栄養や酸素を得ることができる。二つ目は眼灌流液注入により RPE の周囲の炎症性サイトカインや遊走細胞を洗い流す効果である。RPE 周囲の環境が改善することで RPE による網膜から脈絡膜への水のポンプ機能が改善する。三つ目は眼灌流液を網膜下に注入することで内境界膜が一時的に破綻することかもしれない。内境界膜は神経網膜と網膜下の水の移動を制限している。これが網膜内の浮腫の改善を促進しているのかもしれない。

近年我々は内境界膜を剥離した部位から網膜下注入を行うと非常に低い注入圧で注入可能であることを報告した。さらに網膜を貫通させずに、神経網膜表面にカニュラの先をふれるだけで網膜下に注入できることを示した。本研究でも同様の方法で眼灌流液網膜下注入を行い、4-6psi の注入圧で安全に施行できた。

### **【結論】**

抗 VEGF 療法に抵抗する DME に対する眼灌流液網膜下注入は浮腫の急速な改善に有効であり、術後視力を改善させた。