糖尿病網膜症における新生血管の幾何学的分布

木村 聡[1)], 小川 知子[1)], 原 信哉[1)], 吉本 弘志[1)], 阿部 一郎[2)]
[1)]弘前大学医学部眼科学教室, [2)]国立弘前病院内科

要 約

増殖糖尿病網膜症(PDR)における新生血管(NFV)の発生部位を幾何学的に解析した. PDR患者109眼の螢光眼底造影写真を1枚のパノラマ写真に合成し, 視神経乳頭の中心を原点と仮定した二次元x-y平面に当てはめた. NFVに座標値(x, y)を与えた. x-y平面の中心窩付近における血管分布の歪みを補正する座標変換をした後, NFVの極座標値(r, θ)を測定した. 視神経乳頭を中心とした角度(θ)と視神経乳頭からの距離(r)に関連するNFVの度数を統計学的に解析した. θの平均値は2.74±1.72(平均値±標準偏差)ラジアンで, その違いによってNFVの発生頻度は影響されない一様分布を示した. r=0で切れた分布として補正されたrに関する発生頻度は正規分布を示し, その平均値は1.45±0.8であった. PDRにおけるNFVの発生は偶発的要素が強い現象であり, 網膜症が初期の時点で部位を予測するのは困難であると思われた. (日眼会誌 101：492—497, 1997)

キーワード：糖尿病網膜症, 新生血管, 螢光眼底造影, 幾何学的分布

Geometrical Distribution of Newly Formed Blood Vessels in Diabetic Retinopathy

Satoru Kimura[1)], Tomoko Ogawa[1)], Sinya Hara[1)], Hiroshi Yoshimoto[1)] and Ichiro Abe[2)]
[1)]*Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine*
[2)]*Internal Medicine of Hirosaki National Hospital*

Abstract

Outbreak sites of newly formed blood vessels (NFVs) in proliferative diabetic retinopathy (PDR) were analyzed geometrically. A montage was made of fluorescein fundus angiography photographs of 109 eyes and applied to a two dimensional x-y plane in which the center of the optic disc was taken as the origin. Thus each NFV aquired a coordinate value (x, y). After a coordinate transformation of this x-y plane designed to correct the parafoveal distortion of vascular distribution, a polar coordinate value (r, θ) of the NFV was calculated. The frequencies of NFVs were analyzed statistically relating to both θ, which is the angle around the origin, and r, which is the distance from the origin. The average θ was 2.74±1.72 (mean±standard deviation) radians and the outbreak frequency of NFVs showed a homogeneous distribution which was not influenced by any difference in θ. As for r, the frequency corrected as a truncated distribution at r=0 showed a normal distribution with an average of 1.45±0.8. The outbreak of NFVs in PDR is a phenomenon in which accidental elements are strongly concerned and it is thought to be difficult to predict the site at early stage of retinopathy. (J Jpn Ophthalmol Soc 101 : 492—497, 1997)

Key words: Diabetic retinopathy, Newly formed vessel, Fluorescein angiography, Geometrical distribution

I 緒 言

増殖糖尿病網膜症(PDR)において, 新生血管(NFV)の発生は視機能の予後を左右する重要な因子である. PDRの患者を診療する際には, NFVの好発部位の確率的な法則性に関する正確な知識があれば非常に有用と思

別刷請求先：036 青森県弘前市在府町5 弘前大学医学部眼科学教室 木村 聡
(平成8年8月12日受付, 平成9年1月27日改訂受理)
Reprint requests to: Satoru Kimura, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine. 5 Zaifucho, Hirosaki-shi, Aomori-ken 036, Japan
(Received August 12, 1996 and accepted in revised form January 27, 1997)

われる．しかし，現在あるPDRの分類の多くは，NFVの発生部位に関して視神経乳頭から発生したものとそれ以外のものに大別しているのみで，このような情報は含まれていない[1)2)]．Piccolinoら[3)]は網膜虚血の分布状態によってPDRを中間周辺部型と周辺部型，そして全体的な播種性血管外漏出を示す型の3型に分類し，NFVの発生部位や性別，年齢，糖尿病の型，そして血糖管理状態と関連づけている．しかし，同一の基礎疾患から生じた眼合併症がこのような多彩な病像を呈する原因は未解決である．さらに，「中間周辺部と周辺部の境界はどこにあるのだろうか？」とか「視神経乳頭から発生したNFVとそれ以外のNFVを区別する必要性はあるのか？」という疑問にも答えることはできない．以上の問題点を解決する第一歩として，一見異なった病態とさえ思われるNFV発生の部位的多様性に共通する法則性の検討が必要と思われる．

網膜血管に起こった様々な事象を確率的に取り扱おうとした場合，網膜を座標平面にモデル化できれば便利であろうと思われる．しかし，網膜血管分布の鼻側と耳側での非対称性がこれを困難なものとしている．以上のような背景をふまえて，本研究はPDRにおける発生部位の同定が可能なNFVの幾何学的分布特性を横断的に調べたものである．

II　対象と方法

1986年から1994年までに当科を受診したPDR患者82例〔年齢55.9±11.0，推定罹病期間11.3±6.7年，HbA1c 8.3±2.3%（平均値±標準偏差）〕の螢光眼底造影写真（FAG）について，以下のような検討を行った．ただし，以下の条件に当てはまる症例のFAGを除外した結果，109眼が解析の対象となった．

1. 光凝固または内眼手術の既往を有するもの．
2. 硝子体手術の適応となったもの．
3. NFV発生点が確認できない広汎な増殖膜．
4. −5.0D以上の近視眼および+3.0D以上の遠視眼．

画角60°の標準7フレームで撮影されたFAGを1枚のパノラマ写真に合成した．この写真を，視神経乳頭の中心を原点，中心窩を（1，0）と仮定した二次元平面に当てはめた．本研究においては，螢光色素静注後60秒以降に直径0.2（座標単位）以上に拡大する螢光漏出点をNFVとし，各々の座標値（x，y）を測定した（図1）．中心窩の存在によって生じる網膜血管分布の鼻耳側の非対称性を補正するため，得られた座標値（x，y）を以下のような方式により座標値（x′，y′）に変換した．

$$(x, y) \rightarrow (x', y')$$

$$x' = (x-\alpha) - \alpha(x-1)/\{(x-1)^2+y^2\}$$

$$y' = y - \alpha y/\{(x-1)^2+y^2\} \quad (\alpha \text{ は定数})$$

本研究では，鼻側と耳側間で視神経乳頭の中心からNFVまでの距離の平均値が一致するようにαを調整し，$\alpha=0.205$を得た．この変換の後，x′−y′平面上で各NFVの極座標値（r，θ）を計算した．

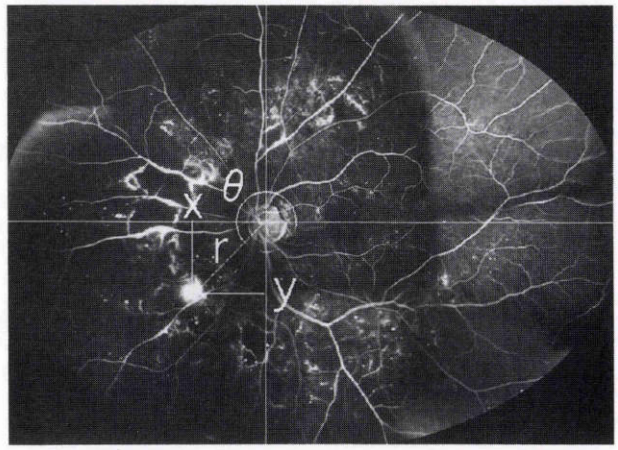

図1　螢光眼底写真からの新生血管（NFV）の座標値の測定．
視神経乳頭の中心を（0，0），中心窩を（1，0）とし，NFVの座標値（x，y）を測定した．ただし，実際の極座標（r，θ）の測定は，変換されたx′−y′平面上で行っている．

すなわち，

$$r^2 = x'^2 + y'^2$$

$$x' = r\cos\theta$$

$$y' = r\sin\theta \quad (r \geqq 0, 2\pi > \theta \geqq 0)$$

rとθの変化に対応したすべてのNFVの度数をヒストグラムにし，r=0で切れた分布の推定法によって各分布の平均値と分散を算出した[4)]．また，rに関する度数分布についてはNFV数が4個以内の群（64眼）と5個以上の群（45眼）に大別し比較した．適合度の判定にはχ^2検定を用いた（$p<0.05$）．

III　結　　果

FAGで確認されたNFVの総数は538個であり，一眼における平均は4.76±4.79個（平均値±標準偏差）であった．x−y平面上にプロットされたNFVは，鼻側網膜においては一様に分布していたが，耳側では中心窩の周囲に空白領域を形成した（図2a）．x′−y′平面への変換によりこのような偏位は解消し，対称的な分布を呈した（図2b）．x′−y′平面上でのθの平均値は2.74±1.72（radian）で，その違いによってNFVの発生頻度は影響されなかった（図3a）．rに関するすべてのNFVのヒストグラムは一つの頂点を有する分布を示し（図3b），切れた分布として補正された正規分布としての有意な適合度がχ^2検定によって証明され（$p<0.05$），その平均値は1.45で標準偏差は0.8であった．NFV数が4個以内の群と5個以上の群のrに関する発生確率を比較すると，座標変換後の実測値で前者の平均値は1.24（標準偏差0.6）で，後者のそれは1.59（標準偏差0.76）であった

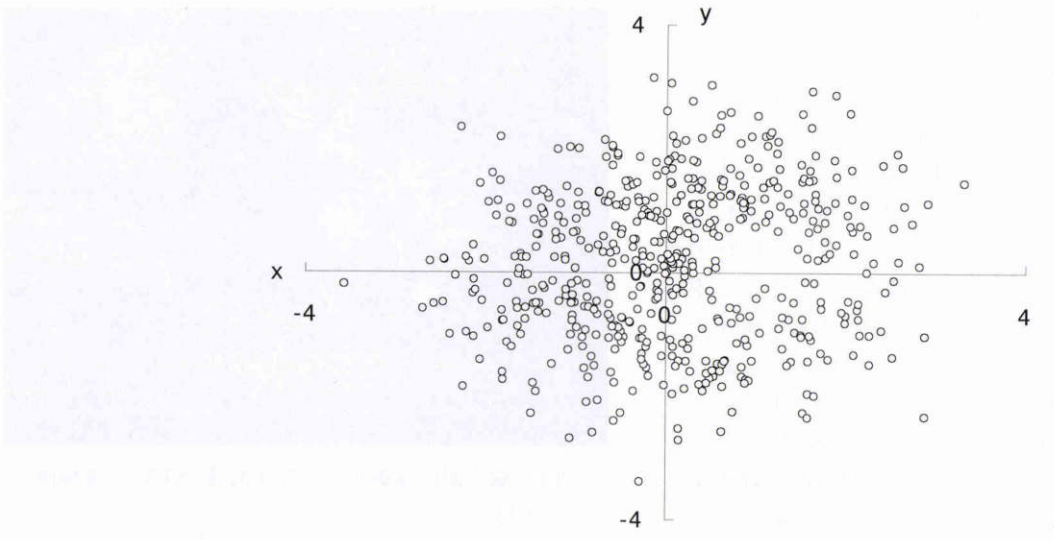

図2a x−y平面でのNFV分布.
図1で測定された座標の実測値をそのままプロットしたもの.中心窩周囲にNFVの空白領域が形成される.

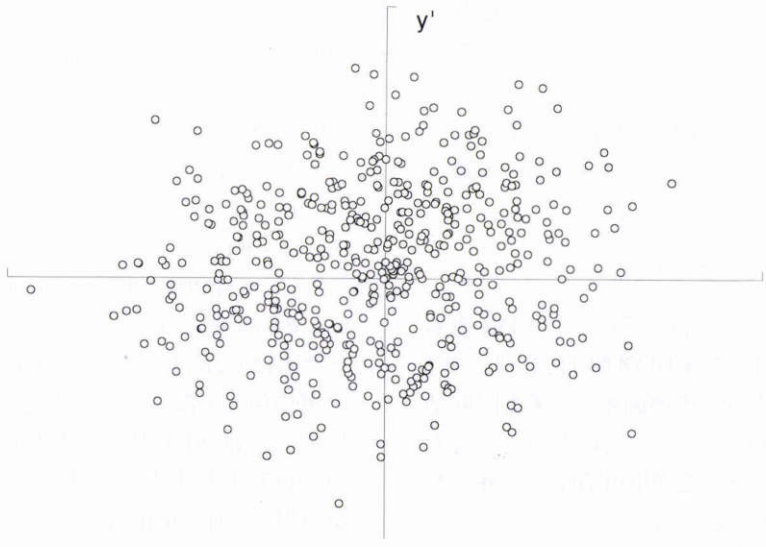

図2b x′−y′平面でのNFV分布.
座標変換で図2aに認められた空白領域が解消されている.

(図3c).

IV 考 按

網膜上に起きる現象を本研究のごとく幾何学的に扱おうとする場合,どのような座標系を使用するかは重要な問題である.ラットなどの中心窩を持たない動物の網膜血流は,視神経乳頭から周辺部へ動脈系によって放射状に拡散し,静脈系によって同じ場所に戻る.したがって,血管系に起こる種々の事象を幾何学的に説明する場合,視神経乳頭を中心とした極座標を用いると便利であることが予想される.眼底写真上で長さなどの計測を行う場合には視神経乳頭の直径が尺度とされる場合が多いが,網膜面上に実測的絶対値を求めようとすれば角膜曲率半径や水晶体屈折度などを考慮した複雑な補正が必要となるであろう.しかし,本研究における座標系は「ヒトの網膜は視神経乳頭の外側15度に固視点が存在し,網膜の血管系もこれに合わせて機能的に配列しているであろう」という前提の上で相対的な値を求める目的で設定された.そのため,乳頭と黄斑までの距離(角度)のみが本研究における座標系を構築する上で絶対的なものとなり,眼球形状の個人差はほとんど問われない.ただし,本研究のようにパノラマ合成を行った場合は球面を平面視することによる誤差が生じ,周辺部ほどr方向に関する縮小効果が強くなってくる.網膜後極が完全な球面であると仮定すれば,原点と画角A地点間の縮小率は$2[\sin(A/2)\times\cos(A/2)]/A$で与えられ,赤道部で約0.63となる.周辺部に発生するNFVを扱った場合には,このような曲率による誤差は重要な問題となるであろうが,r=2.0以内では縮小率0.92以上となり,周辺部ほど発生度数が少なくなる本研究のような調査においては問題にならな

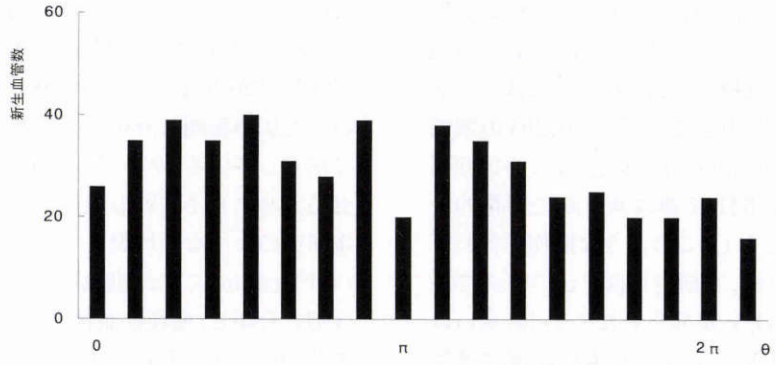

図3a　θ に関する NFV 分布.
一様分布を示している.

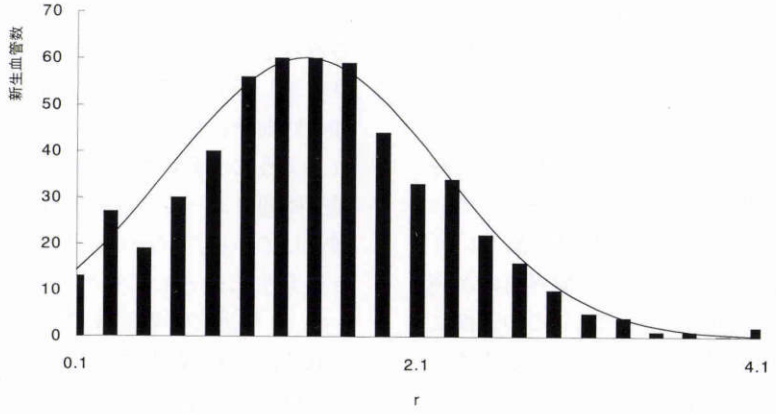

図3b　r に関する NFV 分布.
r＝0 で打ち切られた正規分布を示す. ―：正規分布として期待される度数. ■：観測された度数.

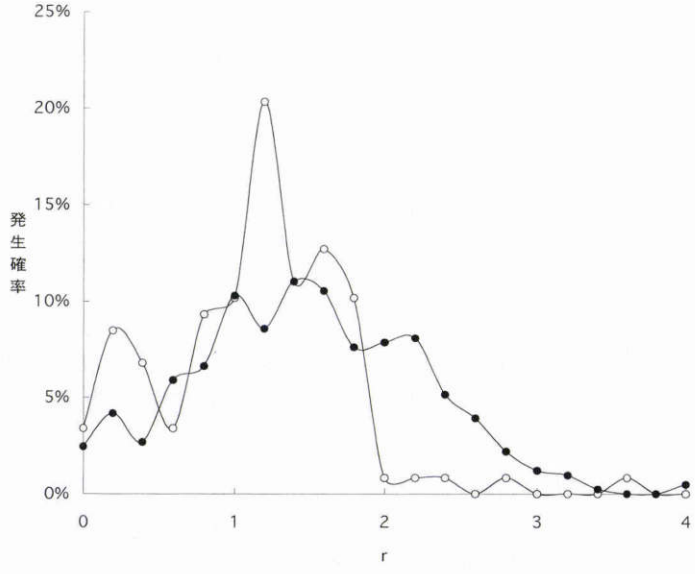

図3c　NFV 数の違いによる分布の変化.
○：NFV 数4個以下. ●：NFV 数5個以上.

い程度の誤差であろう. ところで, ヒトの網膜血管は鼻側では単純な拡散を示すが, 耳側では中心窩を迂回するように走行する. 実際, PDR に発生する NFV を単純に x－y 平面上にプロットすれば, 図2aのように中心窩周囲に血管密度の低い領域に一致した空白領域が形成される. しかし, 本研究で明らかにしたい事実は, 少なくとも θ 方向に血管分布が一様と仮定した網膜上で, どのように NFV が分布しているかである. この網膜血管分布の

非対称性を補正するために,著者らは既述した座標変換を用いた.これによって,中心窩を中心に半径 α の領域を1点に凝縮した平面に変換する.言を換えれば「ヒトの網膜血管分布は中心窩を中心に半径 $\alpha=0.205$ の領域を迂回しようとして分布する」ものと仮定し,この迂回部分を取り除き,血管分布に関して鼻耳側方向に対称的な平面を得ようとしている.もし,このような操作を行わず実測値をそのまま用いれば,本研究は図2aの時点で終結し,「中心窩周囲にはNFVが発生しにくい」あるいは「鼻側に比べて耳側のNFVは乳頭より遠い距離に発生する」という結論のみが残る.村岡ら[5]はNFVの発生部位について非常に詳細な検討を行い,鼻側では3乳頭径,耳側では4乳頭径に発生のピークがある一方で,乳頭と黄斑周囲にはほとんど発生を認めず,黄斑耳側の周辺部網膜も比較的少ないとした.本研究の図2aに示された実測値は正にその結論と大差ないものと思われるが,その中に隠された確率的分布特性を数式に還元して記述することに意義があると思われた.なぜなら,より詳細な分布を求めようとした場合,網膜を円周方向に分割していくのはきりがないし,後極部,中間周辺部,周辺部という子午線方向における領域区分もその根拠と境界自体が判然としないからである.種々の問題はあるが,この変換により中心窩付近の血管分布の歪みをかなりのところまで解消でき,さらにr方向への分布特性を「数値的」に求めることが可能となる.また,実際の網膜面上でこの分布特性を知りたいときは,逆変換すればよい.

対称性を回復させた網膜においては,NFV発生頻度が θ によって影響されないということが明らかとなった.この事実は,NFVが特に発生しやすい象限はなく,血管の分布が一様であればNFVの発生確率も一様であることを示している.経験上,耳側ではNFVの好発部位が存在するように思われるが,これは黄斑の存在によって主幹動静脈が上下に偏位するため,局所的に血管の密度が増加する部分が出現するためと思われる.

r方向における度数分布は,視神経乳頭を中心とした半径r同心円上に発生するNFV数を示している.θ の場合と同様に,r方向における血管密度と血管当たりのNFV発生確率が一定であれば,NFVの発生度数は一様分布となるはずである.しかし,$r=1.45$ を中央値とする正規分布を示したことは,この付近にNFVの発生を促すような特異領域が存在することを意味している.また,単位面積当たりのNFV数を計算すると,rが0に近づくにつれて同心円の周長は短くなるため,視神経乳頭中心($r=0$)と $r=1$ 付近に頂点を有する2峰性分布となり,周辺部へ行くに従って指数関数的に減少する.ただし,NFV数が4個以下の群では,$r=1.2$ 付近に分布が集中しており,2.0以上の領域でも発生は非常に稀であるが,NFV数が5個以上の群では平均値と標準偏差はともに増加し,分布型が平坦となる傾向を示した.このようにNFV数の大小による分布の万遍なさが変化する原因は,「その発生にある程度の部位的な順番がある」か,「NFV数が少ないものは後極,多発性のものは周辺部を含んだ広い範囲に分布することがあらかじめ症例によって決定している」かのどちらかである.これをはっきりさせるためにはNFVの消長に関する追跡調査が必要で,本研究のような断片調査ではどちらが正しいともいえない.Piccolinoら[3]は網膜虚血の分布型によってPDRを3型に分類し,播種性血管外漏出を示す型(8.1%)において乳頭からのNFVが多く出現することを報告した.また,それ以前の報告でも,PDRは視神経乳頭から発生したNFVを有するものとそれ以外のものに大きく区別されている.このように,視神経乳頭付近がNFV発生の特異点のような印象を受けるが,全体的なNFVの分布からみると,これは「密集しやすい」にすぎず,血管の分布密度を差し引いて考えると,周辺部に発生するNFVと同様の法則性に従っているといえる.しかし,図3cでみられるようにNFV数が4個以下の群では,頂点を過ぎて減少傾向にあった発生確率が $r=0.2\sim0.4$ の領域で再度増加している.すなわち,乳頭はNFVの個数が少ないときに発生部位として重要な意味を持つといえる.また,$r=1.45$ 付近に特異領域が形成される可能性は二つ考えられる.一つは網膜血管の分岐パターンがこの部分の血管密度を偶然増加させていることである.現在まで網膜血管分布を定量的に測定した報告はないが,経験上このような現象は考えにくい.もう一つは,この部分の血管が特にNFVを誘発しやすい生物学的特性を有していることである.現段階ではどちらの推定が正しいのか著者らには明言できないが,これを明らかにするためにはNFVの分布と同時に網膜血管自体の分布パターンを詳細に調査する必要がある.いずれにしてもPDRにおけるNFVの発生は,血管のある所ならどこにでも起こり得る偶発的要素が強い現象である.個々の症例では初期の網膜症の段階で発生部位を予測することは困難だが,全体を群として捕えた場合は既述のような法則性が認められると思われた.村岡ら[5]はほとんどのNFVの周辺部に隣接して広範な血管床の閉塞を認め,この血管床閉塞は網膜血管構築の問題点にある程度の理由を求めることが可能とした.このように,血管新生を促す因子の一つとしての血管閉塞部位との相関についても検討すべき課題であるが,不定形な領域を座標系に展開することが困難であったため,今回は行っていない.

文 献

1) **薄葉澄夫**：螢光眼底所見による糖尿病性網膜症の病型分類. 臨眼 36：445—450, 1975.
2) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS)**: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. Ophthalmology 98: 823—833, 1991.

3) **Piccolino FC, Zingirian M, Mosci C:** Classification of proliferative diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 225 : 245—250, 1987.

4) **Cohen AC Jr:** Simplified estimators for the normal distribution when samples are singly censored or truncated. Technometrics 1 : 217—237, 1959.

5) **村岡兼光, 小林義治, 北川道隆:** 網膜周辺部の糖尿病性病変. 臨眼　33 : 425—439, 1979.