

## 糖尿病びまん性黄斑浮腫に対する光凝固療法の視力予後と 予後関連因子に関する臨床研究

大越貴志子

聖路加国際病院眼科

### 要 約

**目的**：糖尿病びまん性黄斑浮腫の光凝固療法の効果を明らかにする。

**対象と方法**：対象は、1年以上経過観察した糖尿病びまん性黄斑浮腫 114 例 150 眼である。直接凝固と格子状凝固を行い、視力変化を観察した。

**結果**：光凝固後の the logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR) 0.2 以上の視力改善率は、1年で41%であり、0.5未満の87眼では60%であった。光凝固後の視力は3か月でプラトーに達し、0.5以上の症例の84%が0.5以上の視力を維持した。視力予後に関連する因子は、光凝固前視力、硬性白斑、

蛍光漏出、格子状光凝固の範囲、高脂血症、腎症であった。

**結論**：糖尿病びまん性黄斑浮腫に対する格子状光凝固は視力の維持、改善に有効な治療法と考えられた。びまん性浮腫で光凝固を第一選択とした場合、3か月を経過し視力が改善しない場合は、硝子体手術などの他の治療法を考慮するのが良いと思われた。(日眼会誌 109 : 210—217, 2005)

**キーワード**：糖尿病黄斑浮腫、レーザー光凝固、格子状光凝固、糖尿病網膜症、視力予後

## Visual Prognosis and Prognostic Risk Factors after Photocoagulation for Diffuse Diabetic Macular Edema

Kishiko Ohkoshi

Department of Ophthalmology, St. Luke's International Hospital

### Abstract

**Purpose** : To investigate the efficacy of photocoagulation for diffuse diabetic macular edema.

**Subjects and Methods** : One hundred and fifty eyes with diffuse diabetic macular edema were treated by laser photocoagulation (grid pattern photocoagulation, in some instances combined with direct photocoagulation) and followed up more than 1 year. The visual prognosis of these cases was retrospectively studied.

**Results** : The logarithm of the minimum angle of resolution (Log MAR) final visual acuity after photocoagulation was improved more than 0.2 levels in 62 eyes (41%) of a total 150 eyes, and in 60% of 87 eyes in which preoperative visual acuity had been less than 0.5. Average visual acuity after photocoagulation reached a plateau within three months after surgery, and 84% of the eyes with 0.5 or better preoperative visual acuity achieved 0.5 or

better final visual acuity. There was correlation between visual prognosis and the following preoperative factors : preoperative visual acuity, hard exudates, fluorescein leakage, grid area, hyperlipidemia, and renal failure.

**Conclusions** : Grid photocoagulation as a treatment for diffuse diabetic macular edema is effective to improve or maintain visual acuity. Alternative treatment such as vitrectomy should be considered after three-month observation on the outcome of grid photocoagulation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 210—217, 2005)

**Key words** : Diabetic macular edema, Laser photocoagulation, Grid pattern photocoagulation, Diabetic retinopathy, Prognostic risk factor

別冊請求先：104-8560 東京都中央区明石町9-1 聖路加国際病院眼科 大越貴志子  
(平成16年2月26日受付，平成16年8月20日改訂受理)

Reprint requests to : Kishiko Ohkoshi, M.D. Department of Ophthalmology, St. Luke's International Hospital,  
9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

(Received February 26, 2004 and accepted in revised form August 20, 2004)

## I 緒 言

1985 年に Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS)<sup>1)</sup> は、糖尿病黄斑浮腫に対し、早期に黄斑凝固を行うことで、視力低下を抑止できることを報告した。しかし、早期の治療から逸脱し、すでに視力が低下した糖尿病びまん性黄斑浮腫も存在する。そのような症例に対し、格子状光凝固<sup>2)</sup>をはじめとするさまざまな治療が試みられてきた。一方、びまん性浮腫に対し、硝子体手術が導入<sup>3)4)</sup>され、その適応の拡大によりびまん性黄斑浮腫に対する光凝固の限界が指摘され、適応が狭まる傾向にある。しかしながら、びまん性黄斑浮腫に対する光凝固の治療成績を多数例にわたり詳細に検討した報告は少なく、びまん性浮腫に対する光凝固の限界は未だ明らかになっていない。そこで今回、びまん性黄斑浮腫に対する光凝固の適応と限界を知る上で多数例を対象とした後ろ向き調査を行い、光凝固後の予後を調査検討した。

## II 対象および方法

対象は、聖路加国際病院で黄斑局所光凝固を行った後、1 年以上経過観察した糖尿病びまん性黄斑浮腫 114 例 150 眼である。男性 63 例、女性 51 例、年齢は 29~83 歳 (平均 60.6 歳) である。視力に影響を及ぼす程度の白内障、経過途中での内眼手術や、硝子体術後の症例は除外した。網膜症分類は、単純網膜症 7 眼 (4.7%)、増殖前網膜症 90 眼 (60.0%)、増殖網膜症 53 眼 (35.4%) であった。糖尿病平均罹病期間は 17.8 年、平均 HbA<sub>1c</sub> 値は 7.8 であった。びまん性黄斑浮腫の定義は、びまん性蛍光漏出を伴い、黄斑中心を中心とした 2 乳頭径大以上の範囲の浮腫とした。

光凝固は NIDEK 社のダイレーザーを用い、びまん性漏出を伴い、かつ浮腫が明らかに存在する部位に黄斑中心から 500  $\mu\text{m}$  径の範囲を残し格子状凝固を行い、また、症例によっては毛細血管瘤に対する直接凝固も併用

した。凝固条件は、格子状凝固では波長は 610 nm 橙色で、サイズは 80~100  $\mu\text{m}$ 、出力 0.06~0.25 W、0.1 秒で 1 フレック以上間隔をあけ、色素上皮にごく薄いフレックが出る出力で凝固した。直接凝固は、波長 575 nm、サイズは 50~100  $\mu\text{m}$ 、出力 0.12~0.18 W、0.1 秒で毛細血管瘤が白く変化する程度に凝固した。格子状凝固の範囲は、4 象限 90 眼、3 象限 19 眼、2 象限 30 眼、1 象限 11 眼であった。経過観察中に黄斑光凝固を追加した症例は 4 例 4 眼で、全例 1 回のみ追加であった。

視力の変化は the logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR) 0.2 以上の視力改善を改善、0.2 未満を不変、0.2 以上の低下を悪化と評価した。浮腫の変化は非接触レンズ (90, 78 D, または 60 D) で観察した。また、視力の予後、すなわち、光凝固後の視力の変化および最終視力と以下の術前因子との関係につき調査した。眼局所因子として、光凝固前視力、網膜症分類 (単純、増殖前、増殖)、嚢胞様浮腫の有無、硬性白斑の程度、蛍光漏出の範囲、格子状光凝固の範囲、格子状光凝固後の汎網膜光凝固の有無、そして、全身因子として、年齢、罹病期間 (年)、血糖コントロール法 (食事療法のみ、経口糖尿病薬、インスリン)、HbA<sub>1c</sub> 値、尿蛋白 (定性)、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、血清総コレステロール値、トリグリセライド値、高血圧の有無を調査した。硬性白斑の程度は文献 14 の分類に従い、なし、軽度、高度または中心窩の 3 群に分類した (図 1)。蛍光漏出の程度は蛍光眼底写真の 10 分以上のびまん性漏出の範囲を grade 1~4 までの 4 段階に分類した (図 2)。尿蛋白は、なし、1+, 2+, 3+ 以上の 4 群に分類した。

統計は paired t test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Spearman correlation coefficient by rank test, または重回帰分析を用いて検定した。

光凝固前後の視力は、重回帰分析では log MAR 視力を用い、その他の解析では 0.2 未満、0.2 以上 0.5 未満、0.5 以上 0.8 未満、0.8 以上の 4 段階に分類し各因

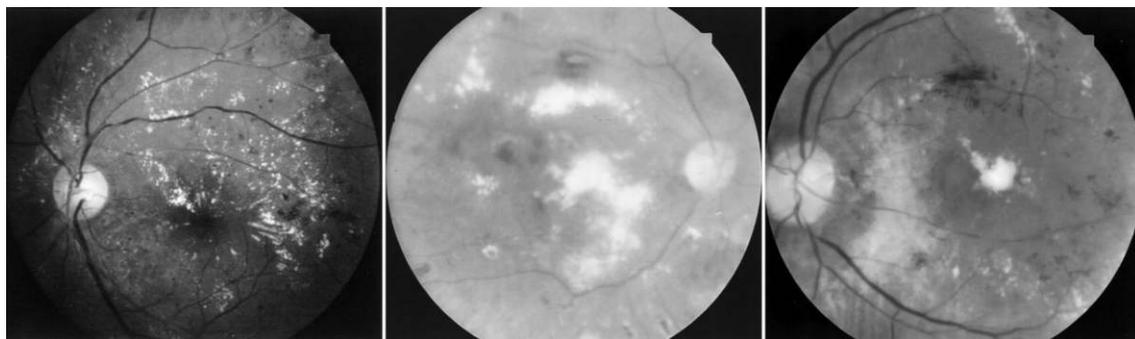


図 1 硬性白斑の分類。

左：軽度。点状の硬性白斑が散在する。

中央：高度。融合した硬性白斑が黄斑の 1/2 以上の面積を占める。

右：中心窩。黄斑中心に硬性白斑の一部が存在するが、高度には該当しない場合。

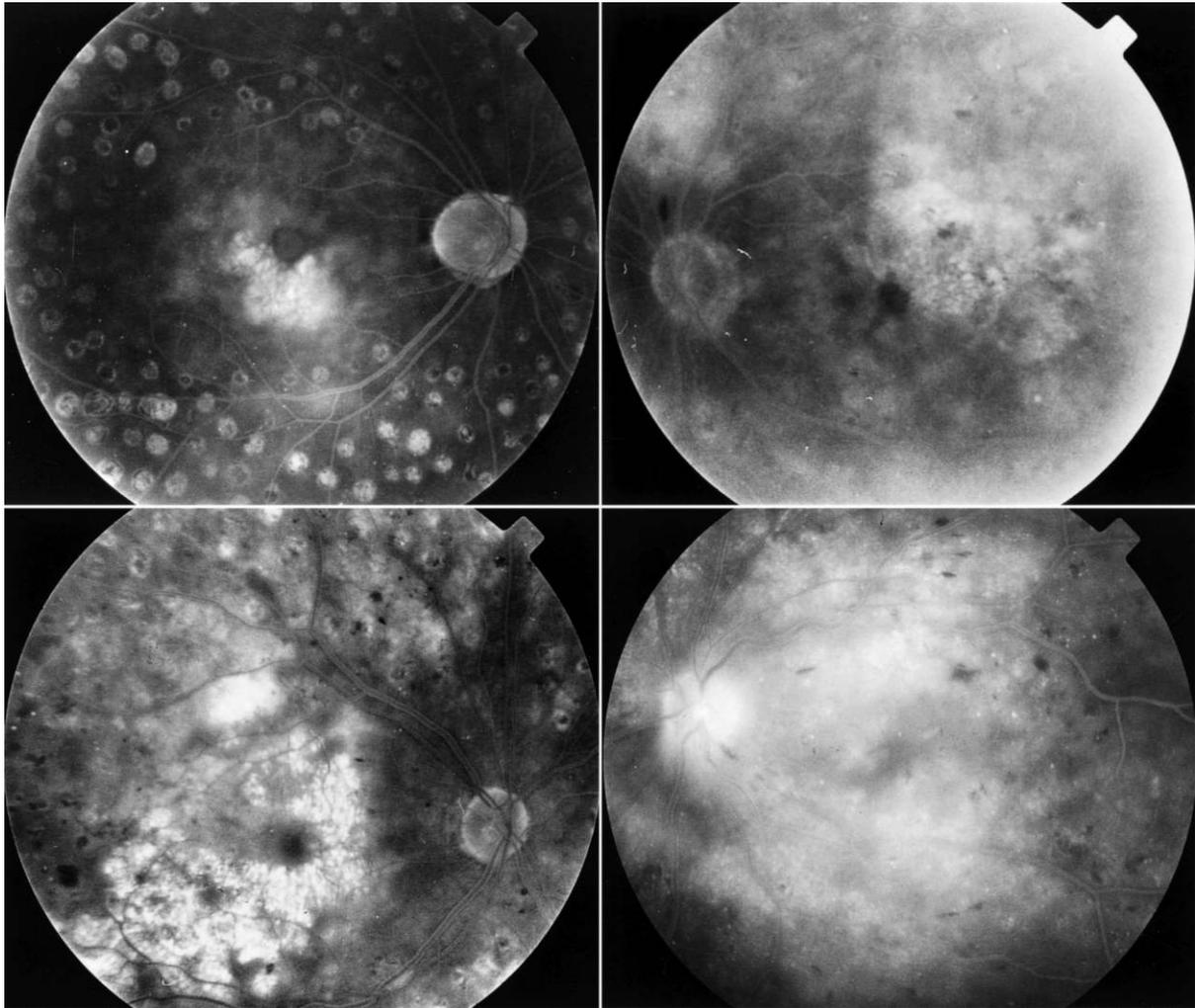


図 2 蛍光漏出の分類.

左上：grade 1 強いびまん性蛍光漏出が 1 象限以内にとどまる。  
 右上：grade 2 強いびまん性蛍光漏出が 1 象限以上 2 象限以内にとどまる。  
 左下：grade 3 強いびまん性蛍光漏出が 2 象限以上 3 象限以内にとどまる。  
 右下：grade 4 強いびまん性蛍光漏出が 3 象限以上認めらる。

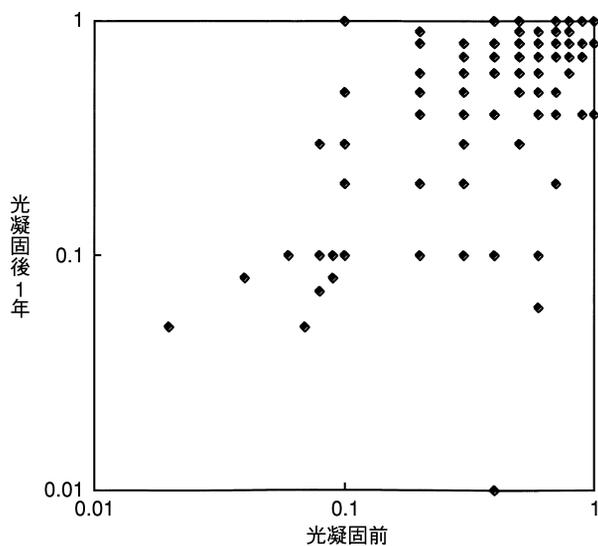


図 3 光凝固前後の視力.

子との関連につき調査検討した。

### III 結 果

びまん性浮腫の格子状光凝固後の視力変化(改善, 不変, 悪化)は, それぞれ3か月で49眼(33%), 78眼(53%), 21眼(14%), 6か月で52眼(35%), 78眼(52%), 20眼(13%), 1年で62眼(41%), 63眼(42%), 25眼(17%)であった。

浮腫の変化は光凝固後1年で, 消失62眼(41%), 減少37眼(25%), 不変26眼(17%), 悪化23眼(15%), 判定不能2眼(1.3%)であった。

光凝固後の平均視力は, 3, 6, 12か月のすべての時点で, 光凝固前に比較して有意に改善していた。しかし, その経時変化をみると, 光凝固後3か月で, 視力は有意に改善( $p=0.005$ )していたが, 3か月以降は有意な向上はなく, 3か月以降の平均視力はほぼ横ばいであった(図4)。合併症として, 硬性白斑の中心窩への集中が

表 1 光凝固前ファクターと視力予後(1年)

	改善	不変	悪化	p
光凝固前視力*	13/39/10/0	10/12/22/19	0/13/8/4	<0.0001
網膜症分類**	2/35/25	5/39/19	0/16/9	0.728
嚢胞様浮腫(+/-)	32/30	23/40	15/10	0.997
硬性白斑***	21/22/19	16/26/21	12/6/7	0.867
蛍光漏出****	6/19/7/30	16/9/12/26	3/5/5/12	0.185
Grid 範囲*****	5/11/8/38	5/15/8/35	1/4/3/17	0.961
Grid 後 PRP	22/40	26/37	12/13	0.177

\* : 0.2 未満/0.2 以上 0.5 未満/0.5 以上 0.8 未満/0.8 以上, \*\* : 単純/増殖前/増殖, \*\*\* : なし/軽度/高度または中心窩, \*\*\*\* : grade 1/grade 2/grade 3/grade 4, \*\*\*\*\* : 1 象限以内/2 象限/3 象限/4 象限, Grid : 格子状光凝固, PRP : 汎網膜光凝固

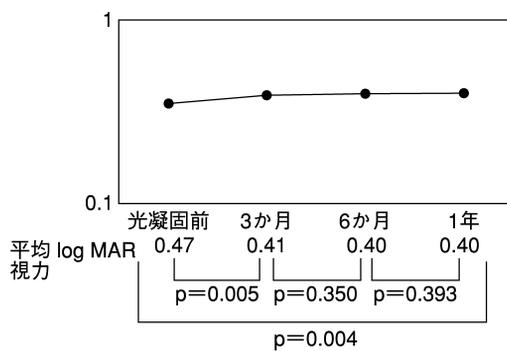


図 4 光凝固後の平均視力経過.

すべての時点で光凝固前に比較して視力は有意に改善している。光凝固後3か月で視力はプラトーに達している。

log MAR : the logarithm of the minimum angle of resolution

表 2 光凝固前視力と視力改善率(1年)

	改善	不変	悪化
0.8 以上	0 (0%)	19 (82%)	4 (17%)
0.5 以上 0.8 未満	10 (25%)	22 (55%)	8 (20%)
0.2 以上 0.5 未満	39 (61%)	12 (19%)	13 (20%)
0.2 未満	13 (57%)	10 (43%)	0 (0%)

改善 : the logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR) 0.2 以上の視力改善, 不変 : log MAR 0.2 未満の視力変化, 悪化 : log MAR 0.2 以上の視力低下

p < 0.0001 (Kruskal-Wallis test)

表 3 光凝固前視力と最終視力

最終視力	光凝固前視力			
	0.2 未満	0.2 以上 0.5 未満	0.5 以上 0.8 未満	0.8 以上
0.8 以上	1 (4%)	6 (10%)	15 (38%)	13 (57%)
0.5 以上 0.8 未満	1 (4%)	28 (43%)	17 (42%)	8 (35%)
0.2 以上 0.5 未満	7 (33%)	19 (30%)	6 (15%)	2 (9%)
0.2 未満	14 (61%)	11 (17%)	2 (5%)	0 (0%)

光凝固前視力が良好なほど最終視力は良好であった。  
p < 0.0001 (Spearman correlation coefficient by rank test)

4 眼(2.7%), 硬性白斑の吸収した部位に発症した網膜下線維増殖を 1 眼(0.7%)にみられた。

術前因子と視力の変化(改善, 不変, 悪化)の関係では, 術前視力が視力の変化に有意に相関し, 視力が不良な群での改善率が良好であった(p < 0.0001 Kruskal-Wallis test)(表 1)。光凝固前視力 0.2 未満では視力改善率 57%, 0.2 以上 0.5 未満では 61% と, 視力 0.5 未満の例での改善率が良好である一方, 0.5 以上の症例では改善率は低く視力の維持にとどまった(表 2)。網膜症分類, 嚢胞様浮腫の有無, 硬性白斑の程度, 蛍光漏出の

分類, 格子状光凝固の範囲, 格子状光凝固後の汎網膜光凝固の有無と視力の変化との有意な相関はなかった(表 1)。嚢胞様浮腫では 32/70 眼(46%), 硬性白斑の高度または中心窩の症例では 19/47 眼(40%), 蛍光漏出の grade 4 では 30/68 眼(44%), 4 象限の光凝固を行った例でも 38/90 眼(44%)の視力改善率であり, 重症なびまん性浮腫でも視力改善率は比較的良好であった。

最終視力と眼局所因子の関係では, 最も相関したものが術前視力であり, 術前視力が良好なほど最終視力は良好であった(p < 0.0001 Spearman correlation coefficient)

表 4 硬性白斑と最終視力

	軽度(54 眼)	なし(49 眼)	高度・中心窩(47 眼)
0.5 以上	40(74%)	26(53%)	23(49%)
0.2 以上 0.5 未満	10(19%)	12(24%)	12(26%)
0.2 未満	4( 7%)	11(22%)	12(26%)

硬性白斑は軽度, なし, 高度または中心窩の順に最終視力が不良であった。  
 $p=0.0048$ (Spearman correlation coefficient by rank test)

表 5 蛍光漏出と最終視力

	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
0.5 以上	17(68%)	22(67%)	8(33%)	42(62%)
0.2 以上 0.5 未満	6(24%)	7(21%)	7(29%)	14(21%)
0.2 未満	2( 8%)	4(12%)	9(38%)	12(18%)

蛍光漏出は grade 1, 2, 3 以上の順に最終視力が不良であった。  
 $p=0.0338$ (Spearman correlation coefficient by rank test)

表 6 格子状光凝固範囲と最終視力

	1 象限	2 象限	3 象限	4 象限
0.5 以上	7(64%)	25(83%)	15(79%)	42(47%)
0.2 以上 0.5 未満	3(27%)	4(13%)	2(11%)	25(28%)
0.2 未満	1(10%)	1( 3%)	2(11%)	23(26%)

格子状光凝固範囲が拡大するほど最終視力は不良であった。  
 $p<0.0001$ (Spearman correlation coefficient by rank test)

表 7 全身因子と視力変化

	改善	不変	悪化	p
年齢(歳)	61±9	60±12	60±13	0.756
罹病期間(年)	14±8	13±8	12±7	0.576
血糖コントロール法*	6/35/4	7/45/15	3/14/7	0.895
HbA <sub>1c</sub> 値(平均)	7.9±1.8	8.1±2.0	7.2±1.3	0.895
T. cholesterol(mg/dl)**	54/1	52/7	20/4	0.016
Triglyceride(mg/dl)***	47/8	51/8	15/9	0.068
尿蛋白(+/-)	29/27	34/27	6/18	0.13
Creatinine****	31/4	32/3	15/4	0.454
Albumin*****	28/5	23/7	15/4	0.275
高血圧(+/-)	28/57	25/59	13/24	0.984

\*: 食事療法のみ/経口糖尿病薬/インスリン, \*\*: 300 未満/300 以上, \*\*\*200 : 未満/200 以上, \*\*\*\*: 2.0 未満/2.0 以上, \*\*\*\*\*: 3.6 以上/3.6 未満

cient by rank test). 光凝固前視力 0.2 未満の症例では最終視力 0.5 以上がわずか 9% であったのに対し, 0.2 以上 0.5 未満では 53%, 0.5 以上 0.8 未満では 80%, 0.8 以上では 91% で読書可能な 0.5 以上の視力を獲得した(表 3). 硬性白斑は, 軽度, なし, 高度または中心窩の順に最終視力が有意に不良であった( $p=0.0048$  Spearman correlation coefficient by rank test)(表 4). 蛍光漏出の程度と視力の予後も有意な相関を認め, 漏出の範囲が拡大するほど最終視力は不良であった( $p=0.0338$  Spearman correlation coefficient by rank test)(表 5). 格子状光凝固範囲も同様に拡大するほど最終視力は不良であった( $p<0.0001$  Spearman correlation coefficient by rank test)(表 6). 網膜症分類, 嚢胞様浮腫の有無, 術後汎網膜光凝固の有無と最終視力との相関はなかった。

全身因子と視力の変化の関係は, 血清総コレステロール値が 300 mg/dl 以上で有意に改善が少なかった( $p=0.016$  Mann-Whitney U test). 年齢, 罹病期間, 血糖コントロール法, HbA<sub>1c</sub>値, トリグリセライド値, 腎症に関連した尿蛋白, 血清クレアチニン値, 血清アルブミン値, そして高血圧のいずれも視力の変化との相関はなかった(表 7).

最終視力と術前の全身因子の関連をみるため目的変数を log MAR 視力とし, 各因子を説明変数とし重回帰分析を行った結果, 有意な重回帰式が得られ( $p=0.000987$ ) 重相間係数(R)は 0.515177, 決定係数(R<sup>2</sup>)は 0.265408 であった. HbA<sub>1c</sub>値, 血清クレアチニン値, 血清アルブミン値, 血清総コレステロール値の 4 項目が採択された. HbA<sub>1c</sub>値, 血清アルブミン値と術前 log MAR 視力は負の相間を, その他の項目は正の相関を認めた。

#### IV 考 按

糖尿病黄斑浮腫は毛細血管瘤からの漏出を主体とする局所浮腫と、網膜毛細血管床からのびまん性漏出を主体とするびまん性浮腫に分類<sup>5)</sup>され、局所浮腫では毛細血管瘤を閉塞し漏出を止めることで浮腫および硬性白斑の減少を図る直接凝固が一般に用いられている。一方びまん性浮腫は、内血液網膜層の破綻に起因する網膜血管床全体からの漏出を主体とする浮腫、すなわち、漏出部位そのものにターゲットを置くことができない浮腫であるため、この場合の光凝固は、浮腫の存在する部位に散発的に凝固斑を置く格子状凝固が従来用いられてきた。これらの直接凝固と格子状凝固の組み合わせ、すなわち、黄斑局所光凝固の有効性が初めて証明されたのは 1985 年の ETDRS<sup>1)</sup>の報告であり、以来広く行われるようになった方法である。

ETDRS<sup>1)</sup>が提唱した黄斑局所光凝固は、視力が良好なうちに行い、視力を改善させることよりむしろ低下させないことが目的であった。しかし、びまん性浮腫の一部は視力が高度に低下しており、これらの症例は治療により視力の改善が強く望まれる。これに対して行われる格子状光凝固の奏功機序は視細胞外節や色素上皮層を破壊し、網膜の代謝低下、血流量減少<sup>6)</sup>をもたらすことや、色素上皮を破壊し、その再生により色素上皮のポンプ作用を増強<sup>7)</sup>させることなどが考えられているが不明な点も多くかつ効果を否定する報告<sup>8)</sup>もある。その理由は、びまん性浮腫の原因として血流の変化に加え、vascular endothelial growth factor (VEGF) などのサイトカイン<sup>9)</sup>、高血圧、腎症、貧血などの全身的因子、硝子体の牽引<sup>10)</sup>など、様々な要因が複雑に関与しているためと想定される。また、格子状光凝固を広範囲に行うことによる副作用<sup>11)~13)</sup>も懸念され、今日、格子状光凝固の方法<sup>14)~16)</sup>や適応に関する見直しがなされつつある。

一方、硝子体手術<sup>34)</sup>はびまん性浮腫に対する新たな治療として 1990 年代に導入され注目されるようになった方法である。しかし、視力改善率は 49<sup>17)</sup>~58<sup>18)</sup>と報告されており、一般的に格子状光凝固に比較して良好な成績といわれているが、限界があり確実な方法といえないのが現状である。したがって、光凝固の適応となる病態を把握し、かつその限界を知ることは、硝子体手術の施行時期を適切に判断する上でも重要であると考えられる。

これまで著者はびまん性浮腫に対する光凝固の成績を報告し、視力改善率は 42% と局所浮腫の 36% を上回る成績であったことを報告<sup>19)</sup>した。今回は症例数を増やし、予後に関連する因子を調査した。

光凝固の成績は、全体としては視力改善率が 1 年で 41% であり、過去に報告された硝子体手術の成績に及ばないが、その内訳をみると、光凝固前視力が 0.5 以上

の症例は 59%、0.8 以上の症例が 15% 含まれており、それらの例では視力の維持はなされても視力の改善率は低い。視力の改善が期待される視力が 0.5 以下の症例の成績をみると 60% の視力改善率であり、また 0.8 未満でも 49% の視力改善率であった。一般に硝子体手術の対象となるびまん性浮腫は視力 0.5 以下であり、早期に施行したとしても 0.8 未満であるので、今回の光凝固の成績は硝子体手術の手術成績に匹敵するものであり、光凝固はびまん性浮腫の有効な治療の一つと考えられた。今後、副作用や長期予後を含めた硝子体手術と光凝固の比較検討を十分に行う必要があるものと考えられた。

黄斑浮腫の光凝固の効果判定をどの時点にするかは、光凝固の後、他の治療を選択する上で重要である。今回の調査ではびまん性浮腫の光凝固後の平均視力は光凝固後 3 か月目で有意な視力改善が得られたが、それ以降は 1 年まで有意に上昇しなかったことから、光凝固の効果の判定は術後 3 か月を目安とするのがよいと思われた。したがって、光凝固を行って 3 か月経過して無効の場合には硝子体手術を含めた他の治療法を検討するのが良いと思われる。

黄斑局所光凝固後の視力予後に関連するさまざまな因子<sup>19)~26)</sup>が報告されている。しかしながら、これまでの報告は局所浮腫が多く含まれる clinically significant macular edema (CSME) を対象とした報告が多く、びまん性浮腫のみを対象とした報告<sup>20)24)</sup>は少ない。著者らは CSME の光凝固後 5 年の予後不良因子を調査し報告<sup>21)</sup>したが、今回、びまん性浮腫の光凝固後の視力予後に関するファクターとして、光凝固前視力、硬性白斑の程度、蛍光漏出の程度、格子状光凝固範囲、そして、全身因子として、HbA<sub>1c</sub>値、血清総コレステロール値、血清クレアチニン値、血清アルブミン値が明らかになった。一方、網膜症分類、嚢胞様浮腫、格子状光凝固後の汎網膜光凝固、年齢、罹病期間、血糖コントロール法、尿蛋白、トリグリセライド値、高血圧は有意な相関はなかった。

光凝固前視力と光凝固後の予後に関しては、光凝固前視力が低いほど改善率は高かったが、一方最終視力は光凝固前視力が良好なほど良好であり、良好な視力を維持するためには視力が低下する前に光凝固を行った方がよいものと思われる。Stefaniotou ら<sup>23)</sup>によれば、CSME の視力 0.7 以上で光凝固を行えば 75% が 2.5 年間視力維持できると報告している。著者ら<sup>21)</sup>も光凝固前視力 0.7 以上の 77% が 5 年の長期にわたり視力 0.7 以上を獲得したことを報告し、早期の光凝固の重要性を示した。今回の調査で視力 0.5 以上の症例の 84% が最終視力 0.5 以上を獲得したことは、視力が比較的良好的なびまん性浮腫では光凝固が読書可能な視力を維持するのに十分な治療であることを示しているものと考えられる。一方、視力低下が進行した症例での最終視力は不良であ

り、視力 0.2 未満で光凝固を行っても読書可能な視力 0.5 以上を得られる可能性は 9% と極めて低かった。したがって、視力 0.2 未満のびまん性浮腫の光凝固はたとえ視力が改善しても、読書可能な視力獲得にはつながらず難しいものと考えられた。

嚢胞様浮腫の光凝固の成績は不良<sup>24)</sup>との報告があり、著者ら<sup>21)</sup>も CSME に対する光凝固後の 5 年の長期経過で嚢胞様浮腫が最終視力を悪化させる要因であることを報告した。その一方で、ETDRS<sup>22)</sup>は嚢胞様浮腫の嚢胞腔の範囲が広いほど光凝固の視力維持効果が大きかったと報告している。したがって、嚢胞様浮腫に対する光凝固は少なからず有効と考えられる。しかし、中心窩に大きい嚢胞を形成した場合、たとえ浮腫が引いても視力の向上には限界があるものと推定される。今回の調査では嚢胞腔の範囲や大きさの検討はされておらず、全体として予後不良因子とはならなかったが、嚢胞腔の程度により予後に関連することが推定される。

硬性白斑に関しては、今回の調査では高度または中心窩の硬性白斑でも視力改善率は 40% と比較的良好であり、49% が最終視力 0.5 以上を獲得した。したがって、高度または中心窩にかかる硬性白斑も光凝固の適応になるものと考えられる。しかしその一方で、26% が 0.2 未満の最終視力となり、視力予後を悪化させる因子であることは否定できない。ETDRS<sup>22)</sup>は、硬性白斑が重症であるが黄斑中心に及ばない症例が光凝固の視力維持に最も有効である一方、黄斑中心に及んだ症例では、光凝固を行っても視力 0.2 以下になるのを有意に抑制できなかったことを報告した。今回の調査でも硬性白斑が中心窩に及ばない軽度の症例での最終視力は良好であり、硬性白斑は軽症なうちに、かつ黄斑中心に及ぶ以前に光凝固を行うべきであると思われる。

蛍光漏出に関しても同様に grade 4 の高度な蛍光漏出であっても、視力改善率は 44% と比較的良好で、最終視力も 62% が 0.5 以上であったことから、蛍光漏出の程度に拘わらず光凝固の適応はあるものと思われる。しかし、蛍光漏出の程度は視力予後を不良とさせる要因であり、漏出範囲の広い症例では最終視力に限界があるものと思われる。

格子状光凝固の範囲は間接的に浮腫の範囲を示すものと考えられる。4 象限凝固を行った例でも改善率は 42% と比較的良好で、限 47% が最終視力 0.5 以上を獲得した。しかし、4 象限凝固を行った 26% の症例が最終視力 0.2 未満となり、浮腫の範囲が広いほど視力の予後が不良であることが示された。

一方、全身因子との関連では、血糖コントロール状態、高脂血症、腎症が予後に関連する因子として明らかになった。

高脂血症は、硬性白斑の増悪因子<sup>26)~28)</sup>として知られており、硬性白斑の沈着が促進された結果、視力予後が

不良になったものと考えられる。視力予後を改善させるためには高脂血症の治療が望まれる。

腎症に関しては、著者らは尿蛋白の有無が 5 年の長期予後に相関することを報告<sup>19)21)</sup>した。今回、尿蛋白は視力予後と関連はなく、進行した腎症の指標となるクレアチニン、アルブミン値が予後と相関した。初期の腎症で蛋白尿陽性であっても黄斑浮腫への影響は少ないが、腎症が進行し、クレアチニン、アルブミン値に異常を来すと膠質浸透圧が変化し、黄斑浮腫を増悪させることが考えられる。したがって、ある程度進行した腎症は少なからず光凝固の成績を悪化させる要因と思われる。

血糖のコントロール状態に関しては、今回予想に反して HbA<sub>1c</sub> 値が低いほど予後が不良であった。その背景には、腎症が進行し、インスリンのクリアランスが低下したため、HbA<sub>1c</sub> 値が見かけ上低くなっていた症例が多く含まれていた可能性が推定された。しかしながら、少なくとも高血糖そのものが、光凝固の短期的な成績に大きく影響するとは考えにくい。

以上の結果から、びまん性黄斑浮腫の光凝固は重症例にも有効であり視力改善の可能性があるが、良好な最終視力を得るためには、軽症なうちに光凝固を行う必要がある。重症なびまん性浮腫および腎症や高脂血症など全身状態の悪い症例では、たとえ視力が改善しても最終視力には限界があるものと思われた。

一方、合併症として、硬性白斑の中心窩への集中が 4 眼(2.7%)、網膜下線維増殖 1 眼(0.7%)で生じたが、これらは硬性白斑の吸収過程に生じた病理変化と考えられる<sup>29)</sup>ことから、いずれも光凝固そのものの合併症とは考えられない。光凝固の合併症として注目されている凝固斑の進行性拡大<sup>11)12)</sup>や、網膜下新生血管<sup>13)</sup>は今回の調査では認められなかったが、観察期間が 1 年と短いゆえ、長期での経過は不明である。

今回の結果から、格子状光凝固は、糖尿病びまん性黄斑浮腫の治療に有効であることが改めて判明し、今後硝子体手術をはじめとする黄斑浮腫の治療の選択肢になり得るものと考えられた。しかしながら、光凝固を選択する際は、予後を十分に検討したうえ、安全性に配慮しつつ、施行することが重要と考える。

## 文 献

- 1) **Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 103: 1796—1806, 1985.
- 2) **Olk RJ**: Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 93: 938—950, 1986.
- 3) **Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS**: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Oph-

- thalmology 99 : 753—759, 1992.
- 4) 舘奈保子, 荻野誠周 : 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の成績. 眼科手術 18 : 129—134, 1995.
  - 5) **Bresnick GH** : Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 93 : 989—997, 1986.
  - 6) **Gottfredsdóttir MS, Stefánsson E, Jónasson F, Gislason I** : Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 115 : 64—67, 1993.
  - 7) **Wallow IH** : Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 102 : 126—135, 1984.
  - 8) 舘奈保子, 荻野誠周 : 糖尿病黄斑浮腫に対する格子状光凝固の長期成績. 眼紀 47 : 1252—1256, 1996.
  - 9) **Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S** : Increased level of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 133 : 70—77, 2002.
  - 10) **Kaiser P K, Riemann CD, Sears JE, Lewis H** : Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloid traction. *Am J Ophthalmol* 131 : 44—49, 2001.
  - 11) **Schatz H, Maderia D, McDonald HR, Johnson RN** : Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 109 : 1549—1551, 1991.
  - 12) 神前賢一, 北野滋彦, 田中義和, 茂木 豊, 加藤聡, 大西智子, 他 : 糖尿病黄斑浮腫に対する光凝固の長期経過—凝固斑拡大の視力予後に及ぼす影響. 眼紀 47 : 283—288, 1996.
  - 13) **Rutledge, BK, Wallow IHL, Poulsen GL** : Subpigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 111 : 608—613, 1993.
  - 14) 大越貴志子 : 糖尿病性黄斑浮腫の光凝固療法—低出力広間隔格子状光凝固. 眼紀 52 : 104—111, 2001.
  - 15) **Sinclair SH, Alaniz R, Presti P** : Laser treatment of diabetic macular edema : Comparison of ETDRS level treatment with threshold level treatment by using high contrast discriminant central visual field testing. *Seminars in Ophthalmology* 14 : 214—222, 1999.
  - 16) **Moorman CM, Hamilton AMP** : Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye* 13 : 145—150, 1999.
  - 17) 伊藤 正, 安藤文隆, 河合卓哉, 東浦 功 : 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の効果について. 眼紀 50 : 682—686, 1999.
  - 18) 佐藤幸裕, 李 才源, 島田宏之 : 糖尿病嚢胞様黄斑浮腫に対する硝子体手術. 日眼会誌 105 : 251—256, 2001.
  - 19) 大越貴志子, 草野良明, 佐久間敦之, 安田明弘, 四蔵裕実, 山口達夫 : 糖尿病黄斑症に対する光凝固の有効性の評価. 臨眼 53 : 894—898, 1999.
  - 20) 北野滋彦, 木戸口裕, 堀 貞夫, 船津英陽 : 糖尿病黄斑浮腫に対する格子状網膜光凝固. —長期経過観察結果—. 眼臨 83 : 2072—2075, 1989.
  - 21) 大越貴志子, 草野良明, 四蔵裕実, 山口達夫 : 糖尿病性黄斑症に対する光凝固の適応と限界. 臨眼 54 : 367—371, 2000.
  - 22) **Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report number 19. *Ophthalmology* 113 : 1144—1155, 1995.
  - 23) **Stefaniotou M, Kalogeropoulos Chr, Psilas K** : Long-term visual results after laser photocoagulation for diabetic maculopathy. *Ophthalmologica* 209 : 64—67, 1995.
  - 24) **Akduman L, Olk RJ** : Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 104 : 1433—1441, 1997.
  - 25) **Browning, DJ, Zhang Z, Benfield M, Scott AQ** : The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 104 : 466—472, 1997.
  - 26) **Kremser abg, Falk M, Kieselbach GF** : Influence of serum lipid fractions on the course of diabetic macular edema after photocoagulation. *Ophthalmologica* 209 : 60—63, 1995.
  - 27) **Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 114 : 1079—1084, 1996.
  - 28) **Klein BEK, Moss SE, Klein R, Surawicz TS** : The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. VIII : Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 98 : 1261—1265, 1991.
  - 29) **Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS Report 23. *Arch Ophthalmol* 115 : 837—877, 1997.