

糖尿病網膜症治療が網膜血管床の再灌流に及ぼす影響

杉山和歌子, 安藤 伸朗

済生会新潟第二病院眼科

要 約

目的：糖尿病網膜症に対する治療が、網膜血管床の再灌流と血管閉塞に及ぼす影響について検討した。

対象と方法：対象は、1998年1月～2002年7月の糖尿病網膜症66例98眼である。方法は、初診時および治療(硝子体手術・光凝固・経過観察)後に蛍光眼底撮影を施行し、黄斑耳側縫線領域の蛍光眼底所見、主に網膜血管床の再灌流と血管閉塞について判定した。

結果：硝子体手術施行した24眼中、再灌流は10眼(42%)、不変/閉塞は14眼(58%)、光凝固を施行した56眼中、再灌流は11眼(20%)、不変/閉塞は45眼(80%)、経過観察した18眼中、再灌流は1眼(6%)、不変/閉塞は17眼(94%)であった。

結論：再灌流と不変/閉塞について、硝子体手術施行群と光凝固群、硝子体手術群と経過観察群の間に有意差があった。糖尿病網膜症において網膜血管床の再灌流と血管閉塞とをみた場合、治療法により影響を受けることが明らかとなった。(日眼会誌109:428-433, 2005)

キーワード：糖尿病網膜症, 再灌流, 黄斑耳側縫線領域, 硝子体手術

The Effects of Treatment for Diabetic Retinopathy on Reperfusion of the Capillary Bed

Wakako Sugiyama and Noburo Ando

Department of Ophthalmology, Saiseikai Niigata Daini Hospital

Abstract

Purpose : We studied the effects of treatment for diabetic retinopathy on reperfusion and obstruction of the capillary bed.

Subject and Methods : In a retrospective study, we studied fluorescein angiograms of 66 patients (98 eyes) with diabetic retinopathy treated in our hospital between January 1998 and July 2002. Fluorescein angiography was performed at the first visit and each treatment (vitrectomy, photocoagulation, and follow-up). Angiographic findings of reperfusion and obstruction in the temporal raphe area were evaluated.

Results : In the patients who had undergone vitrectomy, reperfusion of the capillary bed was observed in 10 of 24 (42%) eyes and regularity or obstruction was observed in 14 (58%). In the patients treated by photocoagulation, reperfusion was

observed in 11 of 56 (20%) eyes and regularity or obstruction was observed in 45 (80%). In the patients without treatment, reperfusion was observed in 1 of 18 (6%) eyes and regularity or obstruction was observed in 17 (94%).

Conclusion : Reperfusion of the capillary bed was significantly greater in the vitrectomy patients than in the photocoagulation and follow-up patients. Treatment for diabetic retinopathy influenced reperfusion and obstruction of the capillary bed in the temporal raphe area.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 428-433, 2005)

Key words : Diabetic retinopathy, Reperfusion, Temporal raphe area, Vitrectomy

I 緒 言

糖尿病網膜症は、網膜内の低酸素に対する網膜血管の特異な反応により、規定される網膜症である。一つには

網膜血管透過性の亢進であり、もう一つは血管閉塞である。血管閉塞が高度に進行すると新生血管を来すことも知られており、血管閉塞は糖尿病網膜症の重症度を反映していると考えられている。過去には血管閉塞は非可逆

別刷請求先：950-1104 新潟市寺地 280-7 済生会新潟第二病院眼科 安藤 伸朗

(平成16年5月14日受付, 平成16年12月7日改訂受理)

Reprint requests to: Noburo Ando, M.D. Department of Ophthalmology, Saiseikai Daini Hospital, 280-7 Terachi, Niigata 950-1104, Japan

(Received May 14, 2004 and accepted in revised form December 7, 2004)

的と考えられてきたが、Yamana ら¹⁾は糖尿病網膜症の自然経過を蛍光眼底所見で観察し、黄斑部に血管閉塞後の再灌流が 9/104 (8.7%) にあったと報告しており、また Takahashi ら²⁾も糖尿病網膜症の自然経過を蛍光眼底所見で観察し、再灌流が 65/94 眼 (69%) にあったと報告している。今回は、糖尿病網膜症の治療(硝子体手術・光凝固・経過観察)が、網膜血管床の閉塞や再灌流について与える影響について検討した。

II 対象と方法

対象は、1998 年 1 月～2002 年 7 月までに当科を初診された糖尿病網膜症の症例で、初診時および治療後に蛍光眼底撮影を施行し、初診時に視神経乳頭から 6 乳頭径以内に網膜無灌流野(最大径が 1/2 乳頭径以上)を認めた 66 例 98 眼とした。初診時すでに光凝固施行歴のあるもの、眼内手術施行例、および白内障や硝子体出血などで蛍光眼底所見が評価不能例は除外した。黄斑耳側縫線領域に光凝固が密に行われ、判定不能であった場合も除外した。

対象内訳は、男性 37 例 58 眼、女性 29 例 40 眼であり、年齢は 29～84 (平均 57.5 ± 12.8 歳、平均値 \pm 標準偏差) 歳である。経過観察期間は 3～53 (平均 21.4 ± 11.9 , 平均値 \pm 標準偏差) か月である。中心窩から 2.5 乳頭径耳側の領域を、黄斑耳側縫線領域 (temporal raphe area) として観察した(図 1)。この領域は、眼底全体の糖尿病網膜症の重症度と相関³⁾しており、重要な領域と考える。この領域の網膜血管床の血管再灌流 (reperfusion) と血管閉塞 (obstruction) について、初診時と最終観察時を比較検討した。

蛍光眼底撮影は、眼底カメラ TRC-50 LX (Topcon) と画像ファイリングシステム IMAGENET (Topcon) を使用し、初診時および治療(硝子体手術・光凝固・経過観察)後に経時的に施行した。

治療法別では、硝子体手術施行群は 20 例 24 眼(増殖性 20 眼：牽引性網膜剥離を伴っていたのは 6 眼、前増殖性 4 眼)であった。硝子体手術を施行した全例で、術

前・術中・術後のいずれかで網膜光凝固が施行されており、うち汎網膜光凝固が 22 眼、局所光凝固が 2 眼であった。

光凝固施行群は 41 例 56 眼(増殖性 28 眼：牽引性網膜剥離を伴っていたものなし、前増殖性 28 眼)であった。汎網膜光凝固が 30 例 39 眼、局所光凝固が 12 例 17 眼であった。硝子体手術・光凝固のどちらも施行していない経過観察群は 11 例 18 眼(すべて前増殖性)であった。

3 群間で性別、年齢、経過観察期間、HbA_{1c}、赤血球、ヘモグロビン、クレアチニン、蛋白尿などの術前背景因子について検討した(表 1)。

統計解析には多群間の検討については Kruskal-Wallis 検定を用い、治療法別の網膜微小循環の変化についてと、背景因子の検討のうち性別、蛋白尿については χ^2 検定を行った。また 2 群の差の検定には、Mann-Whitney 検定を行った。

III 結果

3 群間で術前背景因子(表 1)を検討すると、性別、経

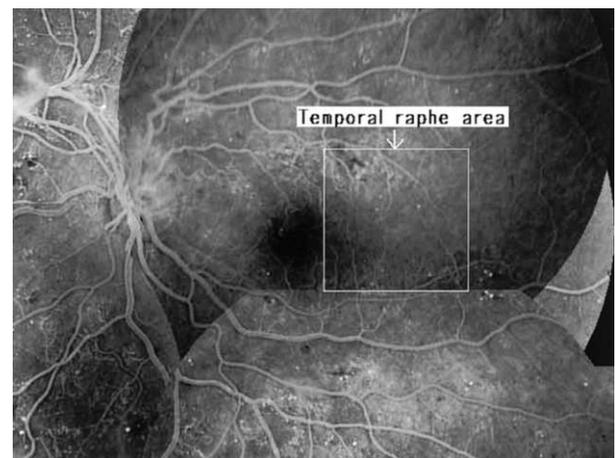


図 1 黄斑耳側縫線領域 (temporal raphe area)。

中心窩から 0.5～2.5 乳頭径に存在する耳側縫線を含む 2 乳頭径四方の領域を、黄斑耳側縫線領域 (temporal raphe area) として観察した。

表 1 術前背景因子

	硝子体手術群 (n=24)	光凝固群 (n=56)	経過観察群 (n=18)	p 値
男性	17 (71%)	31 (55%)	10 (56%)	
女性	7 (29%)	25 (45%)	8 (44%)	0.410
年齢(歳)	52.8 ± 9.51	58.0 ± 8.21	64.8 ± 9.38	<0.01
経過観察期間(か月)	24.3 ± 10.7	20.7 ± 10.1	19.6 ± 7.44	0.429
HbA _{1c} (%)	9.19 ± 2.20	8.52 ± 1.92	8.13 ± 1.13	0.400
赤血球($\times 10^4/\mu l$)	425 ± 37.7	434 ± 42.5	453 ± 48.0	0.352
ヘモグロビン(g/dl)	13.1 ± 1.28	13.1 ± 1.33	13.4 ± 1.96	0.897
クレアチニン(mg/dl)	1.30 ± 0.91	0.84 ± 0.35	0.60 ± 0.10	0.042
蛋白尿の有無	14 (58.3%)	17 (30.4%)	2 (11.1%)	<0.01

平均値 \pm 標準偏差

表 2 黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環の変化と治療との関係(総数 98 眼)

	硝子体手術	光凝固	経過観察	計
再灌流	10(42%)	11(20%)	1(6%)	22(22%)
不変/閉塞	14(58%)	45(80%)	17(94%)	76(78%)
計	24(100%)	56(100%)	18(100%)	98(100%)

(眼)

表 3 黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環の変化と治療との関係

(初診時, 黄斑耳側縫線領域に網膜無灌流野がなかった 35 眼)

	硝子体手術	光凝固	経過観察	計
不変	6(86%)	10(63%)	10(83%)	26(74%)
閉塞	1(14%)	6(38%)	2(17%)	9(26%)
計	7(100%)	16(100%)	12(100%)	35(100%)

(眼)

表 4 黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環の変化と治療との関係

(初診時, 黄斑耳側縫線領域に網膜無灌流野があった 63 眼)

	硝子体手術	光凝固	経過観察	計
再灌流	10(59%)	11(28.5%)	1(7%)	22(35%)
不変/閉塞	7(41%)	29(72.5%)	5(83%)	41(65%)
計	17(100%)	40(100%)	6(100%)	63(100%)

(眼)

経過観察期間, HbA_{1c}, 赤血球, ヘモグロビンについては有意差はなかったが, 年齢は, 硝子体手術群, 光凝固群, 経過観察群の順に高くなった($p < 0.01$). クレアチニンは, 経過観察群, 光凝固群, 硝子体手術群の順に高くなり, 同様の順に蛋白尿の頻度も高くなった.

治療法別に, 黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環の変化とその割合を示した(表 2, 図 2). 再灌流したものは, 硝子体手術群では 10/24 眼(42%), 光凝固群では 11/56 眼(20%), 経過観察群では 1/18 眼(6%)であった. 3 群間に有意差($p = 0.016$)があり, また硝子体手術群と光凝固群間($p = 0.040$)と, 硝子体手術群と経過観察群間($p = 0.008$)に有意差があった.

初診時, 黄斑耳側縫線領域に網膜無灌流野がなかった 35 眼において, 治療法別に黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環の変化とその割合を示した(表 3). 閉塞したものは, 硝子体手術群では 1/7 眼(14%), 光凝固群では 6/16 眼(38%), 経過観察群では 2/12(17%)であった. 3 群の間に有意差はなかった.

初診時, 黄斑耳側縫線領域に網膜無灌流野があった 63 眼において, 同様に治療法別に, 黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環の変化とその割合を示した(表 4). 再灌

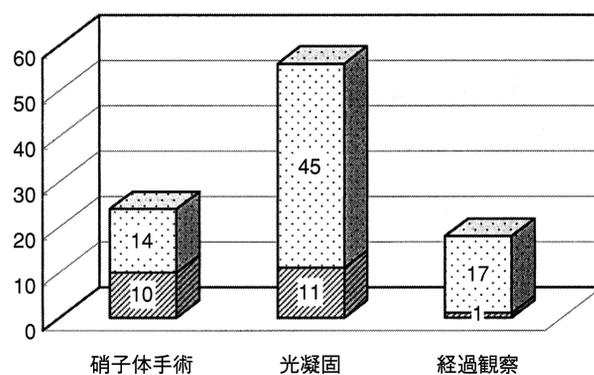


図 2

流したものは, 硝子体手術群(図 3)では 10/17 眼(59%), 光凝固群では 11/40 眼(28%), 経過観察群では 1/6 眼(17%)であった. 3 群間に有意差($p = 0.047$)があり, そのうち硝子体手術施行群と光凝固群間($p = 0.025$)に有意差があった.

初診時, 治療開始時, 再灌流した時で, 経過期間を比較した(表 5). 初診時から治療を開始するまでの期間を, 硝子体手術施行群と光凝固施行群で検討したが, 有意差はなかった($p = 0.064$). 初診時に網膜無灌流野があり, 血管閉塞を確認した症例(図 4)に対して, 初診時から再灌流するまでの経過観察期間を 3 群で検討したが, 有意差はなかった($p = 0.221$). 治療後再灌流するまでの期間を, 硝子体手術群と光凝固群とで検討したが, 有意差はなかった($p = 0.268$).

再灌流の有無と, 治療を行うまでの期間や全経過観察期間について検討した(表 6). 光凝固群を対象に, 再灌流の有無と光凝固を開始するまでの期間や, 全症例を対象に, 再灌流の有無と全経過観察期間を検討したが有意差はなかった. 硝子体手術群を対象にした, 再灌流の有無と硝子体手術を施行するまでの期間については, 再灌流した方が硝子体手術を施行するまでの期間は有意に長かった.

硝子体手術群で汎網膜光凝固を施行した 22 眼と局所光凝固を施行した 2 眼を検討した. 再灌流したのは, 手術+汎網膜光凝固 9/22 眼(41%), 手術+局所光凝固 1/2 眼(50%)であり, 両者に差はなかった($p = 0.837$). 光凝固群で汎網膜光凝固を施行した 39 眼と局所光凝固を施行した 17 眼を検討したところ, 再灌流したのは, 汎網膜光凝固 11/39 眼(28%), 局所光凝固 0/17(0%)であり, 有意差があった($p < 0.01$). 硝子体手術群中, 増殖性の 20 眼のうち再灌流したのは 9 眼(45%), 前増殖性の 4 眼のうち再灌流したのは 1 眼(25%)であり, 両者に差はなかった($p = 0.437$).

IV 考 按

糖尿病網膜症の血管再灌流については, 1970 年代か

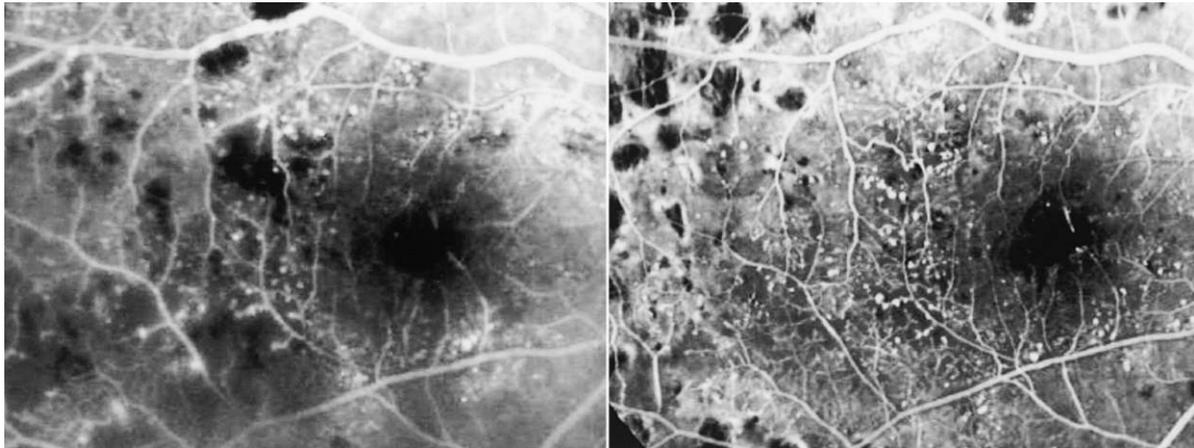


図 3 初診時と術後の蛍光眼底写真。

42 歳，男性。左は初診時，黄斑耳側縫線領域に網膜無灌流野を認めた(2002 年 7 月 11 日 32 秒)。その 2 か月後に硝子体手術を施行。右はその 10 か月後，血管再灌流がみられた(2003 年 7 月 15 日 30 秒)。

表 5 初診時，治療開始時，治療後再灌流時の経過期間の比較

	硝子体手術群	光凝固群	経過観察群	p 値
初診時から治療開始まで	6.31±5.98 (n=24)	3.38±3.69 (n=56)		0.064
初診時から再灌流するまで	14.2±7.08 (n=10)	10.3±5.92 (n=11)	28.5 (n=1)	0.221
治療後再灌流するまで	4.58±3.56 (n=10)	8.03±6.99 (n=11)		0.268

(か月)

表 6 再灌流の有無と，治療開始までの期間や全経過観察期間との比較

	再灌流あり	再灌流なし	p 値
硝子体手術を施行するまでの期間 (硝子体手術群 24 眼)	9.58±6.14 (n=10)	3.98±4.43 (n=14)	<0.01
光凝固を開始するまでの期間 (光凝固群 56 眼)	2.28±2.29 (n=11)	3.64±4.05 (n=45)	0.725
全経過観察期間 (全症例 98 眼)	21.4±9.14 (n=22)	21.4±10.0 (n=76)	0.987

(か月)

ら報告⁴⁾⁵⁾されている。Yamana ら¹⁾は糖尿病網膜症の自然経過を蛍光眼底所見で観察し，黄斑部の血管閉塞後の再灌流が 9/104 眼(8.7%)にあったと報告しており，今回の我々の黄斑耳側縫線領域の観察結果とほぼ同等の結果であった。一方，Takahashi ら²⁾は自然経過をみた糖尿病網膜症 74 例 94 眼中 65 眼(69%)に再灌流がみられたと報告している。今回の我々の報告では再灌流が，経過観察群で 1/18 眼(6%)，光凝固施行群で 11/56 眼(20%)，硝子体手術施行群で 10/24 眼(42%)であり，3 群間に有意差(p<0.05)があり，特に硝子体手術群と経過観察群(p<0.05)，硝子体手術群と光凝固群(p<0.01)との間に有意差があった。硝子体手術施行群で汎網膜光凝固施行した 22 眼と局所凝固施行の 2 眼を検討したが，両者の再灌流率には差はなかった。再灌流率が Taka-

hashi らと異なる理由として，Takahashi らの報告は眼底全体を検討対象としているが，今回は黄斑耳側縫線領域を検討部位としている点，Takahashi らの症例は軽症非増殖網膜症が多いが，今回の対象は前増殖網膜症(52 眼)から増殖網膜症(48 眼)であり，網膜症の重症度に差がある点などが考えられる。

今回の結果と過去の報告から，再灌流を促進する因子として光凝固と硝子体手術を挙げることができる。Krill ら⁴⁾は黄斑部では光凝固術後，網膜無灌流野が再灌流する領域があったこと，毛細血管の閉塞部位にほぼ一致して光凝固術後に新しい血管が形成されたことなどを述べている。光凝固の奏効機序について，Kristinsson ら⁶⁾は光凝固によって光受容体が破壊され，酸素需要が減少するため，脈絡膜から網膜内層への酸素供給が増

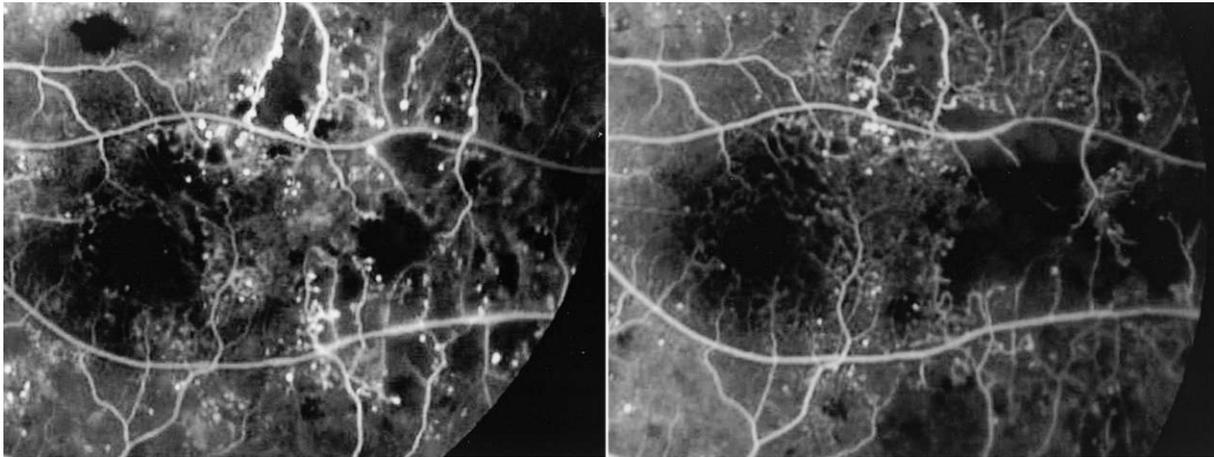


図 4 初診時と経過観察後の蛍光眼底写真。

51 歳，女性，左は初診時，耳側縫線領域に網膜無灌流野を一部認めた(2001 年 9 月 11 日 56 秒)。右は経過観察 9 か月後に，網膜血管床閉塞が進行した(2002 年 6 月 19 日 32 秒)。

え，組織酸素濃度が上昇するため，網膜血管透過性や浮腫を軽減させると推測している。今回，光凝固施行例で再灌流が生じた理由として，上記のような機序が関与しているものと考えられる。

硝子体手術が，再灌流に抑制的に作用するという報告と促進的に作用するという報告がある。Hoerle ら⁷⁾の報告では，牽引性網膜剝離を伴う増殖糖尿病網膜症 33 眼に硝子体手術を施行し，術後眼底所見で点状出血・網膜細血管瘤，蛍光眼底所見で黄斑部の蛍光漏出は有意に減少したが，中心窩の無灌流野や傍中心窩の無灌流野は悪化したと述べている。今回の成績では，硝子体手術を施行したのは 24 眼で，うち再灌流したのは 10 眼(42%)と高率であった。両者の結果の違いは，Hoerle らは全例が牽引性網膜剝離を伴う症例を対象としているが，我々の報告では 24 眼中で牽引性網膜剝離は 6 眼(25%)と低率であり，網膜症の重症度が異なることがこの差異に関係していると考えられる。

硝子体手術が再灌流に促進的に作用する報告としては，佐藤ら⁸⁾は網膜静脈閉塞症において硝子体手術後に再灌流例を報告している。糖尿病網膜症例では，中村ら⁹⁾は術後に傍中心窩毛細血管網の血管閉塞が再灌流したこと，根本ら¹⁰⁾は耳側縫線領域で再灌流したことを報告している。硝子体手術が網膜虚血を改善させる機序として，Stefánsson ら¹¹⁾は硝子体手術によって，硝子体内の眼内流が虚血網膜へ酸素を運び，網膜内層の酸素濃度が改善するためと推測している。今回の報告では，硝子体手術を施行した場合，最も再灌流率が高かった。その理由として，上記のように硝子体を切除することで房水が直接虚血網膜に達し，網膜内層からの酸素供給が増加し，何らかの機序を介して再灌流が起こるのではないかと考えられる。

硝子体手術群において，初診時に閉塞がみられてから硝子体手術を行うまでの期間が，再灌流した例の方がし

なかった例と比べて有意に長かった。過去に佐藤ら⁸⁾は網膜静脈分枝閉塞症において，発症から硝子体手術までの期間が 6 か月未満の方が傍中心窩網膜毛細血管網の虚血が改善しやすかったと述べている。網膜静脈分枝閉塞症は発症時期が比較的明確であるため，今回の糖尿病網膜症を対象とした検討とは異なる結果になった可能性がある。また，今回はレトロスペクティブな検討であるため，実際には初診時よりも以前から閉塞していた可能性もあり，正確な閉塞期間は不明であることなども原因と考えられた。

これまで，黄斑浮腫に対する硝子体手術の有効性については，Lewis ら¹²⁾が発表して以来，多くの報告があるが，再灌流についての有効性は確立されていない。今回糖尿病網膜症の黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環動態は，治療法により影響を受けることが明らかとなった。特に硝子体手術が黄斑耳側縫線領域の網膜微小循環の改善に影響しており，虚血網膜の再灌流に対する硝子体手術の有効性の可能性が示唆された。今後，さらに症例を重ね検討を要する。

文 献

- 1) Yamana Y, Oka Y, Ohnishi Y, Ishibashi T, Inoguchi T : Reflow of obstructed capillaries in the maculae of humans with diabetic retinopathy, observed by fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 72 : 660—665, 1988.
- 2) Takahashi K, Kishi S, Muraoka K, Shimizu K : Reperfusion of occluded capillary beds in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 126 : 791—797, 1998.
- 3) 根本大志, 安藤伸朗 : 糖尿病網膜症における硝子体手術前後の耳側縫線領域の蛍光眼底所見. *臨眼* 57 : 189—193, 2003.
- 4) Krill AE, Archer DB, Newell FW : Photocoagu-

- lation in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 72 : 299—321, 1971.
- 5) **Hamilton AM, Marshall J, Kohner EM, Bowbyes JA** : Retinal new vessel formation following experimental vein occlusion. *Exp Eyes Res* 20 : 493—497, 1975.
 - 6) **Kristinsson JK, Gottfreðsdóttir MS, Stefánsson E** : Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 81 : 274—278, 1997
 - 7) **Hoerle S, Poestgens H, Schmidt J, Kroll P** : Effect of pars plana vitrectomy for proliferative diabetic vitreoretinopathy on preexisting diabetic maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 197—201, 2002.
 - 8) 佐藤弥生, 井海雄介, 安藤伸朗 : 傍中心窩網膜毛細血管網閉塞を伴う網膜静脈分枝閉塞症に対する硝子体手術後の血管再疎通と視力経過. *臨眼* 56 : 729—732, 2002.
 - 9) 中村朝子, 澤田英子, 安藤伸朗 : 増殖糖尿病性網膜症に伴う傍中心窩毛細血管網閉塞に対する硝子体手術の効果. *臨眼* 55 : 1085—1088, 2001.
 - 10) 根本大志, 安藤伸朗 : 糖尿病網膜症に対する硝子体手術前後の耳側縫線領域における蛍光眼底所見. *臨眼* 57 : 1367—1371, 2003.
 - 11) **Stefánsson E** : The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 79 : 435—440, 2001.
 - 12) **Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV** : Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99 : 753—759, 1992.
-