

硬性白斑が集積する糖尿病黄斑浮腫に対する マイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固の治療成績

中村 洋介, 辰巳 智章, 新井みゆき, 高綱 陽子, 三田村佳典, 山本 修一

千葉大学大学院医学研究院眼科学

要 約

目 的：中心窩周囲に硬性白斑が集積している糖尿病黄斑浮腫に対するマイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固(subthreshold micropulse diode laser photocoagulation : SMDLP)の効果を検討する。

対象と方法：中心窩無血管帯内に硬性白斑が集積する糖尿病黄斑浮腫 10 例 10 眼に対し SMDLP (810 nm) を施行した。SMDLP 施行前と 3 か月後に眼底所見, logMAR (logarithmic Minimum Angle of Resolution) 視力, マイクロペリメータによる中心 10 度以内の平均網膜感度, 光干渉断層計による中心窩網膜厚を比較検討した。

結 果：検眼鏡的に 10 眼中 3 眼で硬性白斑の明らか

な減少がみられた。logMAR 視力は 0.51 ± 0.25 から 0.40 ± 0.31 (平均値 \pm 標準偏差) に有意に改善 ($p = 0.02$) したが, 中心窩網膜厚と平均網膜感度には有意な変化はみられなかった。

考 按：中心窩周囲に硬性白斑が集積している症例でも, SMDLP により視力は有意に改善し効果が得られた。(日眼会誌 113 : 787—791, 2009)

キーワード：糖尿病黄斑浮腫, マイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固, 硬性白斑, マイクロペリメータ, 網膜感度

Subthreshold Micropulse Diode Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema with Hard Exudates

Yosuke Nakamura, Tomoaki Tatsumi, Miyuki Arai, Yoko Takatsuna
Yoshinori Mitamura and Shuichi Yamamoto

Department of Ophthalmology and Visual Science, Chiba University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose : To examine the efficacy of subthreshold micropulse diode laser photocoagulation (SMDLP) in eyes with diabetic macular edema (DME) with hard exudates.

Methods : Ten eyes of 10 patients with diffuse DME were treated with SMDLP (810 nm). Hard exudates had accumulated within the foveal avascular zone (FAZ) in all patients. The mean retinal sensitivity within the central 10° was measured with a fundus-related microperimeter (MP 1) ; the best corrected visual acuity (BCVA) in logMAR units and optical coherence tomography (OCT)-determined foveal thickness (FT) were recorded before and at 3 months after SMDLP.

Results : The FT did not decrease significantly after SMDLP, but the BCVA improved significantly from 0.51 ± 0.25 to 0.40 ± 0.31 logMAR units ($p =$

0.02). There was no significant change in the mean retinal sensitivity within the central 10° after SMDLP.

Conclusions : SMDLP can improve the visual acuity even in eyes with DME and hard exudates. However, the therapeutic efficacy of SMDLP in these cases may be limited, because no significant improvement in either the foveal thickness or retinal sensitivity could be seen.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 787—791, 2009)

Key words : Diabetic macular edema, Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation, Hard exudates, Microperimeter, Retinal sensitivity

別刷請求先 : 260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学大学院医学研究院眼科学 中村 洋介

(平成 20 年 9 月 18 日受付, 平成 21 年 3 月 30 日改訂受理) E-mail : koha0302atsu@graduate.chiba-u.jp

Reprint requests to : Yosuke Nakamura, M.D. Department of Ophthalmology and Visual Science, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

(Received September 18, 2008 and accepted in revised form March 30, 2009)

I 緒 言

糖尿病黄斑浮腫は病態が進行すると不可逆性の視力障害を来しうる。各種のレーザー治療¹⁾、硝子体手術²⁾の進歩により、ある程度の形態的な改善が得られるようになったが、視機能の改善は必ずしも満足できるものではない。糖尿病黄斑浮腫に対する網膜光凝固は従来格子状光凝固が行われ、黄斑浮腫の改善は報告されているものの、術後長期の経過中に凝固斑の拡大による凝固斑の融合や網膜変性あるいは萎縮が出現し、そのために機能障害に陥ることもある^{3,4)}。1992年、Chongら⁵⁾は800nmのマイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固(subthreshold micropulse diode laser photocoagulation: SMDLP)により網膜色素上皮に局限した凝固が可能であることを動物実験で示し、このレーザーが網膜色素上皮に病態の首座がある疾患の治療に適したものであることを報告した。その後1997年Fribergら⁶⁾により糖尿病黄斑浮腫に対するSMDLPの有効性が報告され、その後も同様の報告⁷⁻⁹⁾がみられるようになった。しかし、糖尿病黄斑浮腫は浮腫の形態、検眼鏡的所見などからさまざまなタイプがあり、SMDLPがどのような病態に有効かは未だ明らかにされていない。そこで今回我々は、黄斑浮腫の中でも治療が困難なことの多い、黄斑部に硬性白斑が集積している症例におけるSMDLPの有用性について検討した。

II 対象と方法

対象は、2005年6月から2007年6月の2年間に、千葉大学眼科を受診した糖尿病黄斑浮腫の症例のうち、検眼鏡的に中心窩無血管帯(FAZ)内に硬性白斑の集積がみられる10例10眼(男性6例、女性4例)、年齢は39~89(平均値±標準偏差:62.7±12.3)歳である。黄斑周囲に毛細血管瘤が存在する場合、原則として毛細血管瘤に直接凝固を施行しているが、FAZの辺縁で直接凝固

を施行しにくい症例や直接凝固を施行するも効果の得られなかった症例に対しては、SMDLPを施行した。全症例とも2型糖尿病であり、SMDLP施行時のHbA1cは5.1~7.6%であった。高血圧は4例(40%)、高脂血症は1例(10%)、蛋白尿は4例(40%)でみられた。全症例の全身的背景を表1に示す。SMDLP施行前6か月以内に白内障手術や硝子体手術などの内眼手術を行った症例、抗血管内皮細胞成長因子抗体の硝子体注射やトリウムシノロンのテノン嚢下注射などの黄斑浮腫に対する他の治療を施行した症例、黄斑浮腫に対して網膜光凝固を施行した症例は除外した。また、SMDLP施行前6か月以内に汎網膜光凝固(PRP)を施行した症例も除外した。

SMDLPは810nmのダイオードレーザー(Oculight Slx, IRIDEX社)を用い、大越⁸⁾の方法に準じて行った。まずスポットサイズ200 μ m、照射時間0.1秒の連続波によって血管アーケード外に照射し、淡い凝固斑が得られる閾値を求めた。次にその2倍の出力で、200 μ m、0.2秒の15% duty cycleのパルス発振により、中心窩を中心に鼻側を避けた馬蹄形の領域に照射した。

SMDLP照射前と3か月後に視力、マイクロペリメータ(MP1, ニデック)による網膜感度、光干渉断層計(OCT 3000, カールツァイス)による中心窩網膜厚を測定し比較検討した。視力は小数視力で測定し、logMAR(logarithmic Minimum Angle of Resolution)に換算して統計処理を行った。MP1はsingle crossの固視灯を用い、内蔵されているcartes 10°4dB 24のプログラムにより中心10度以内の24点の網膜感度を測定し、中心10度以内の24点の網膜感度平均をMP1に内蔵されたポリゴン解析を用い算出した。

統計学的解析はWilcoxon signed rank test, Mann-Whitney U testで検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

III 結 果

図1と図2に代表症例(症例4および7)のMP1所

表1 症例のまとめ

症例	年齢性	HbA1c (%)	全身合併症	施行前			3か月後			
				視力	網膜厚	網膜感度	視力	網膜厚	網膜感度	硬性白斑の変化
1	64女	6.6		0.2	440	14.9	0.2	443	17.8	不変
2	64女	6.5	1	0.4	406	2.4	0.7	240	4.6	増加
3	66男	7.2	3	0.3	390	10.8	0.4	340	5.0	増加
4	60男	6.2	1, 2, 3	0.3	435	9.8	0.5	149	6.6	減少
5	58男	7.6	1, 3	0.5	481	13.2	0.5	371	16.2	不変
6	89女	7.0	1, 3	0.3	462	6.5	0.4	539	7.6	増加
7	56女	8.2		0.3	481	14.6	0.7	290	17.0	減少
8	65女	7.0		0.08	539	8.0	0.07	257	10.0	不変
9	66男	5.1		0.4	406	6.2	0.5	456	5.7	不変
10	39男	6.9		0.7	182	7.0	0.7	207	11.1	減少

全身合併症: 1=高血圧, 2=高脂血症, 3=蛋白尿。

視力: 矯正視力を小数視力で表示, 網膜厚: 光干渉断層計による中心窩網膜厚(μ m)。

網膜感度: マイクロペリメータ(MP1)による中心10度以内の平均網膜感度(dB)。

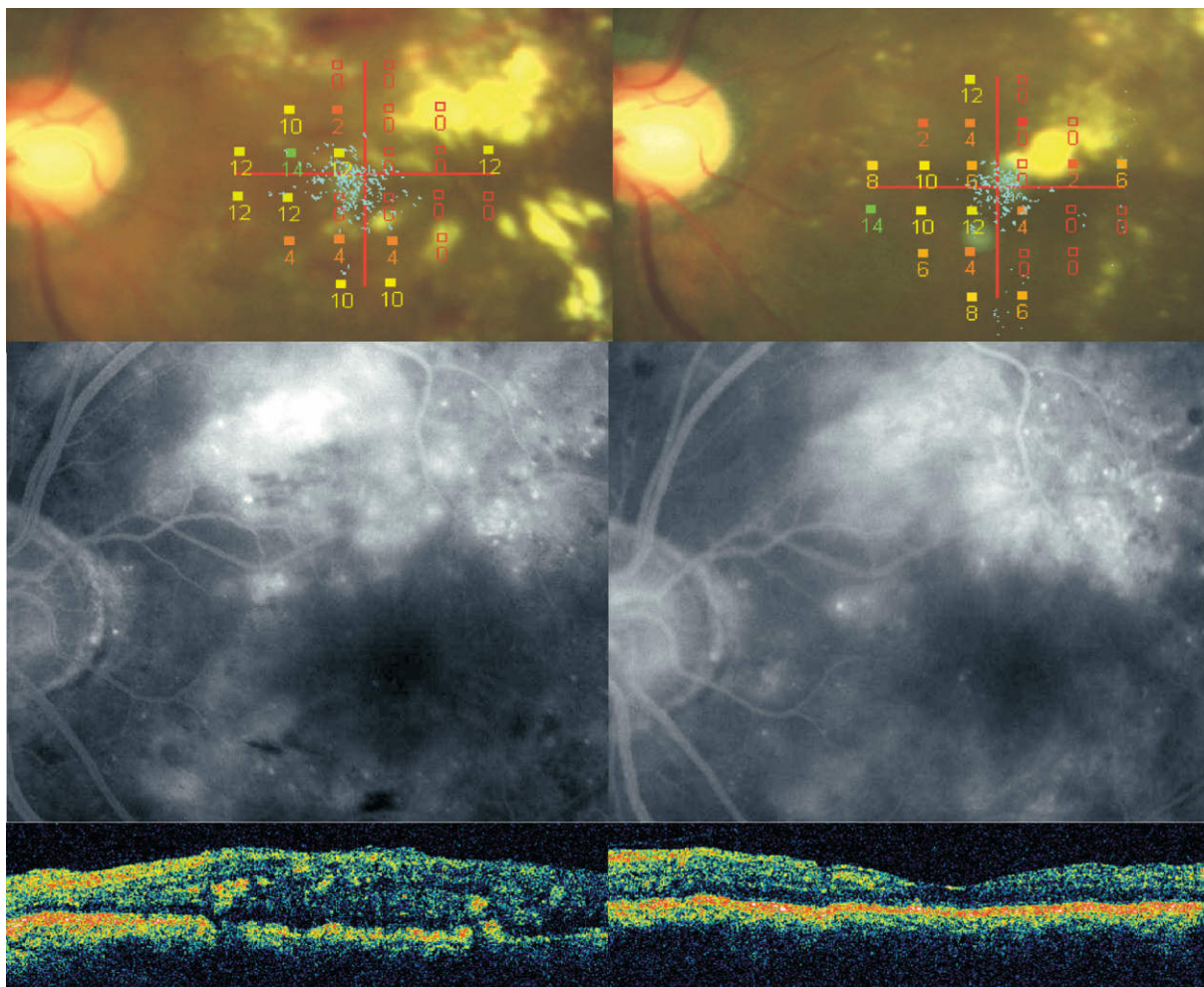


図 1 症例 4(60 歳男性)のマイクロペリメータ(MP 1)所見(上段)と蛍光眼底造影後期像(中段)および光干渉断層計(OCT)所見(下段)。

左はマイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固施行前, 右は 3 か月後. 矯正視力は 0.3 から 0.5 に改善, 中心窩網膜厚は $435\ \mu\text{m}$ から $149\ \mu\text{m}$ へと減少したが, 平均網膜感度は $9.8\ \text{dB}$ から $6.6\ \text{dB}$ へと低下した.

見, 蛍光眼底造影写真後期像, 黄斑部 OCT 所見を示す. SMDLP 施行 3 か月後の時点で, 10 眼中 3 眼において, 検眼鏡的に中心窩無血管帯内の硬性白斑の明らかな減少がみられた(表 1). また症例 3 では, SMDLP 施行前に OCT で黄斑部に漿液性網膜剝離がみられたが, 施行後にはこれが増悪した. 平均視力(logMAR 換算)は有意に改善したが($p=0.02$), 平均中心窩網膜厚と中心 10 度以内の平均網膜感度には有意な改善はみられなかった(表 2).

視力が logMAR 換算で 0.2 以上改善したものは 10 眼中 3 眼, 不変 7 眼であり, 悪化した症例はなかった. 中心窩網膜厚の 20% 以上の改善は 5 眼, 不変 5 眼, 悪化は 0 眼であった. また, 中心 10 度以内の平均網膜感度が 2 dB 以上改善したものは 10 眼中 6 眼, 不変 2 眼であり, 2 dB 以上悪化したものは 2 眼であった.

照射後の検眼鏡的な硬性白斑集積の改善の有無で, logMAR 視力の改善幅, 中心窩網膜厚の改善率, 網膜

感度の改善幅を比較したが, すべての項目において統計学的有意差を認めなかった(表 3).

高血圧, 高脂血症, 蛋白尿などの全身合併症を有するのは 5 例(症例 2~6)であり, このうち中心窩網膜厚が悪化したのは症例 6 のみ, 視力はいずれの症例も不変または改善, 平均網膜感度は症例 3 と 4 で 2 dB 以上悪化した, 他の 3 例では不変または改善であり, 合併症の有無と治療効果の間に傾向はみられなかった.

IV 考 按

SMDLP は照射時間をきわめて短くすることにより, 感覚網膜や脈絡膜への影響を及ぼさずに網膜色素上皮に局限した凝固が可能である. Roeder ら¹⁰⁾は, ウサギの実験において, 網膜色素上皮が傷害の治療過程において網膜色素上皮の増生によって再構築されることを報告している. したがって SMDLP の作用機序としては, SMDLP より限局性に傷害を受けた網膜色素上皮がその

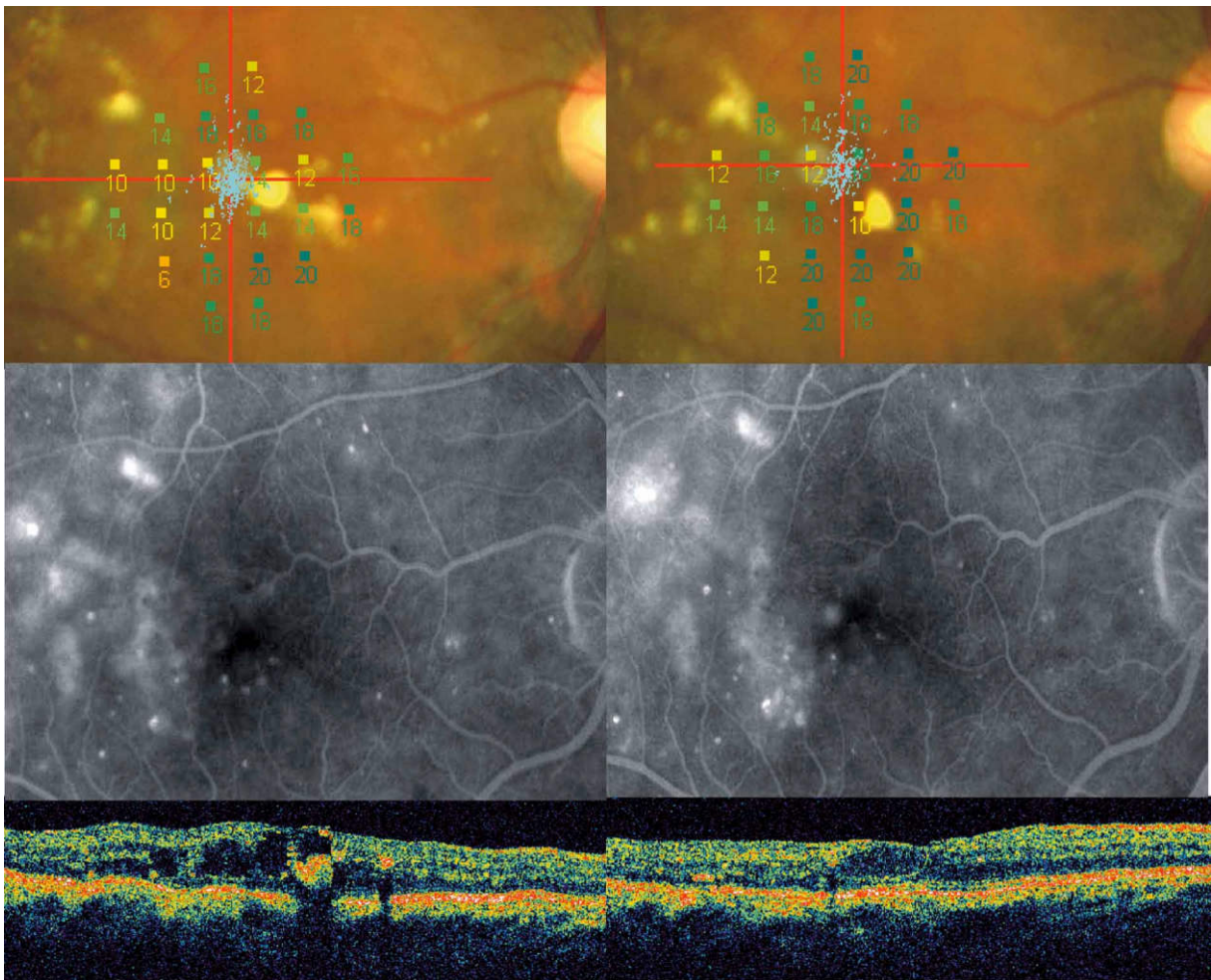


図 2 症例 7(56 歳女性)のマイクロペリメータ(MP1)所見(上段)と蛍光眼底造影後期像(中段)および OCT 所見(下段)。

左はマイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固施行前であり、右は3か月後。矯正視力は0.3から0.7に改善、中心窩網膜厚は481 μm から290 μm へと減少、中心10度以内の平均網膜感度は14.6 dBから17 dBに上昇した。

表 2 マイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固前後の比較

	照射前	3か月後	p
視力(logMAR)	0.51 \pm 0.25	0.40 \pm 0.31	0.02
中心窩網膜厚(μm)	422 \pm 95	329 \pm 123	0.10
平均網膜感度(dB)	9.3 \pm 4.1	10.1 \pm 5.2	0.39

平均値 \pm 標準偏差。統計学的解析は、Wilcoxon signed-ranks test を使用した。

logMAR : logarithmic Minimum Angle of Resolution

表 3 マイクロパルス・ダイオードレーザー閾値下凝固前後の硬性白斑集積改善の有無による視力改善度、中心窩網膜厚改善率および網膜感度改善度の比較

	改善群 (3眼)	非改善群 (7眼)	p
視力改善度(logMAR)	-0.20 \pm 0.19	-0.07 \pm 0.10	0.30
中心窩網膜厚改善率(%)	0.31 \pm 0.41	0.14 \pm 0.26	0.57
網膜感度改善度(dB)	1.1 \pm 3.9	0.6 \pm 3.2	0.57

平均値 \pm 標準偏差。統計学的解析は、Mann-Whitney U test を使用した。

治療過程において再構築され、血液網膜柵としての機能が回復され、網膜浮腫が改善されるのではないかと考えられる。

Friberg ら⁶⁾は糖尿病黄斑浮腫 59 眼に対し SMDLP を施行し視力維持は 91%、浮腫の減少は 76% の症例で得られたと報告している。また大越⁸⁾は、糖尿病黄斑浮腫 26 眼において視力維持は 100%、浮腫の減少は 66.7% で得られたと報告している。我々も糖尿病黄斑浮腫 11

例 14 眼に対し SMDLP 照射後 6 か月の成績を報告したが⁹⁾、それによると視力維持は 78.5%、浮腫の減少は 71% である。今回、より難治な病態と考えられる黄斑部に硬性白斑が集積した症例を対象に SMDLP を施行したところ、10 眼と症例数は少ないものの、視力維持は全例で得られ、浮腫の減少は 50% の症例で得られた。平均値の比較では、中心窩網膜厚や黄斑周囲の網膜感度には有意な変化はみられなかったが、視力は有意に改善

しており、その効果は限定的ではあるものの、硬性白斑が集積するような症例でも SMDLP の有効性が確認された。また、10 眼のうち 3 眼に硬性白斑の増加がみられたが、視力は 1 眼で改善、2 眼で不変であった。視力は中心窩近辺の一点のみの機能を反映しており、硬性白斑の集積が中心窩まで及ばなかったために、視力の低下にはつながらなかったと推測される。

Okada ら¹¹⁾は、糖尿病黄斑浮腫と健常者の比較において MP 1 で測定した黄斑部網膜感度は、糖尿病黄斑浮腫の症例で有意に低下しており、また網膜感度と中心窩網膜厚の相関についても言及しており、黄斑部網膜感度の測定は黄斑部視機能の評価に有用であると述べている。また豊田ら¹²⁾は、黄斑浮腫を有する症例に対しトリウムシノロンのテノン嚢下注入を行い、黄斑浮腫治療前後の視機能評価において MP 1 の有用性について述べている。今回の我々の検討では、平均網膜感度に関しては、SMDLP の前後で有意な改善は得られなかった。2 眼で網膜感度が悪化した、そのうちの 1 眼は照射前に漿液性網膜剝離を合併している症例で、照射後の網膜剝離の悪化に伴い網膜感度が悪化したものと思われる。この症例では硬性白斑の改善はみられなかった。もう 1 眼では、硬性白斑の改善および網膜厚の改善がみられたものの網膜感度は逆に悪化しており、形態的变化とは一致していなかった。

今回の検討においては、視機能を網膜感度で評価してみると改善は 60% 前後であり SMDLP による治療効果には限界があるといわざるを得ない。また低侵襲であるがゆえに、効果そのものが弱く、持続期間も短い可能性が否定できないため、より長期間の効果や再治療の時期についての検討を進める予定である。さらに糖尿病黄斑浮腫の治療法として、以前よりトリウムシノロンのテノン嚢下投与の有効性¹³⁾が報告されており、今後は SMDLP 単独ではなく、このような他の治療法との併用についても検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 103 : 1796—1806, 1985.
- 2) **Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV** : Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Ophthalmology 99 : 753—759, 1992.
- 3) **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.
- 4) **Rutledge BK, Wallow IHL, Poulsen GL** : Subpigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 111 : 608—613, 1993.
- 5) **Chong LP, Kohen L, Kelsoe W** : Selective RPE damage by micropulse diode laser photocoagulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 33 : 772—775, 1992.
- 6) **Friberg TR, Karatza EC** : The treatment of macular disease using a micropulsed wave 810-nm diode laser. Ophthalmology 104 : 2030—2038, 1997.
- 7) **Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA** : Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 89 : 74—80, 2005.
- 8) **大越貴志子** : 糖尿病黄斑浮腫に対するマイクロパルス閾値下凝固. 日レ医誌 28 : 182—188, 2007.
- 9) **高網陽子, 中村洋介, 新井みゆき, 山本修一** : 糖尿病黄斑浮腫に対するマイクロパルスダイオードレーザー閾値下凝固 6 か月の治療成績. 眼臨 101 : 848—852, 2007.
- 10) **Roeder J, Michaud NA, Flotte TJ, Bringruber R** : Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. Arch Ophthalmol 110 : 1786—1792, 1992.
- 11) **Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y** : Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. Eye 20 : 805—809, 2006.
- 12) **豊田綾子, 五味 文, 坂口裕和, 沢 美喜, 田野保雄** : MP 1 における黄斑浮腫治療前後の視機能評価. 眼紀 57 : 640—645, 2006.
- 13) **Ohguro N, Okada AA, Tano Y** : Trans-tenons retrobulbar triamcinolone infusion for diffuse diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 242 : 444—445, 2004.