

(昭和63年度 第92回総会)

特 別 講 演(II)

悪性糖尿病性網膜症 (図14, 表3)

清水 弘 一 (群馬大学医学部眼科学教室)

Malignant Diabetic Retinopathy

Koichi Shimizu

Department of Ophthalmology, Gunma University School of Medicine

要 約

悪性糖尿病性網膜症の発症機序、臨床像と基本的な治療方針を綜説的に論じる。本症は増殖糖尿病性網膜症に虹彩ルペオースを加えたものと定義され、これによる硝子体出血、牽引性網膜剥離並びに新生血管緑内障は、我が国での成人の失明の大きな原因となっている。網膜、乳頭または虹彩からの血管新生は糖尿病性網膜症が悪性化する主要因であるが、これら新生血管が生じる際には、網膜中間周辺部の血管床閉塞が先行することが、われわれの開発した超広角蛍光眼底造影により証明された。血管床閉塞の範囲が比較的狭く、その進行速度が遅ければ網膜からの新生血管が生じ、範囲がより広がれば乳頭から、そして広範な閉塞があるときには虹彩ルペオースが生じやすい。光凝固が新生血管の予防ないしは消褪に効果があるのは、これら血管床閉塞を凝固萎縮させることにより、いわゆる血管新生誘発因子を除去するためと解釈される。硝子体網膜界面に一旦強固な癒着が形成されると、これに続く硝子体の収縮牽引により、牽引性網膜剥離または硝子体出血が発症しやすい。これに対しては、光凝固は無力であるか、またはごく限られた効果しかなく、時宜を得た硝子体手術が必要である。このような観点から、糖尿病の全身治療を含めた薬物療法は、主として糖尿病性網膜症の比較的初期に有効であり、新生血管に対しては光凝固、そして硝子体の牽引が始まった時期には硝子体手術が治療の原則になると結論される。(日眼 92:1723—1739, 1988)

キーワード：血管新生、虹彩ルペオース、硝子体手術、糖尿病性網膜症、光凝固

Abstract

Malignant diabetic retinopathy is discussed concerning the pathogenesis, clinical features and rationale of treatment. During the foregoing 10 years, there was an alarming surge of malignant diabetic retinopathy in Japan. It is currently one of the leading causes of blindness in adults because of persistent vitreous hemorrhage, tractional retinal detachment or rubeotic glaucoma. Neovascularization, either from the retina, optic disc, or the iris, is the initial key feature in malignant diabetic retinopathy. Through the use of composite, super-wide fluorescein angiography, we could prove that extensive retinal capillary nonperfusion in the midperipheral retina is associated with retinal, disc and iris neovascularization in the ascending order. This finding led us to assume that the nonperfused retinal areas served as hypoxic foci, which presumably produced stimulus for intraocular neovascularization. Photocoagulation applied to the nonperfused retina seemed to suppress or cause to regress the

別刷請求先：371 前橋市昭和町3—39—15 群馬大学医学部眼科学教室 清水 弘一
(昭和63年9月2日受付)

Reprint requests to: Koichi Shimizu, M.D. Dept. of Ophthalmol., Gunma Univ. School of Med.
3-39-15 Showa-machi, Maebashi 371, Japan

(Received September 2, 1988)

neovascularization by eliminating this stimulus for neovascularization. Photocoagulation is of limited value when firm adhesion has formed at the vitreoretinal interface. Timely vitreous surgery is the treatment of choice to cure tractional retinal detachment or persistent vitreous hemorrhage. Photocoagulation prior to or after vitreous surgery is beneficial in minimizing complications of vitreous surgery and in stabilizing diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1723-1739, 1988)

Key words: diabetic retinopathy, malignant diabetic retinopathy, neovascularization, rubeosis iridis, vitreous surgery

緒 言

この特別講演の主題として、悪性糖尿病性網膜症を選んだ理由はさまざまあります。その一番の理由は、この疾患が、現在我が国での成人者失明の大きな原因であることです。

私が眼科を専門として選んでから、今年で30年になります。昭和30年代に若い医局員であった頃、外来で糖尿病性網膜症を見ることはほとんどありませんでした。ましてや、この疾患による失明はまったくなかったのです。

もう一つの理由は、糖尿病性網膜症の臨床では、光凝固や硝子体手術など新しい治療の開発が先行した一方、この疾患がなぜ発症し、進展するかについての理解がはるかに遅れているということです。たとえば光凝固にしても、なぜこれが奏効するのか、ひいては、症例の適応や手技がはっきりしないまま、漫然と治療をするという結果にもなっています。

ここに一つの統計があります¹⁾。東大眼科では約10年毎に外来患者の内訳の統計を発表していますが、大正13年には糖尿病性網膜症は一年間でたったの2人、昭和30年になっても、新来患者1,000人につき1.4名、年間の総数が18名という、実に少ない数なのです。この傾向は昭和40年代後半まで続いています。

重症糖尿病性網膜症の増加

昭和50年以降、この傾向が大きく変わりました。それには、内科疾患としての糖尿病がまず急増し、それに数年遅れて、糖尿病の眼合併症が増加したということのようです。

重症の網膜症が増えているという事実を端的に示すデータとして、これに対する硝子体手術の著しい増加があります。私どもは10年前から硝子体手術を行っていますが、昨年1年間の当科での手術件数1,021例のうち、硝子体手術は188例、そのうち糖尿病性網膜症に対

しては84例が行なわれています。私どもは、手術の適応を厳しく設定しており、しかもその大多数は、あらかじめ光凝固を受けていますが、それにもかかわらず糖尿病性網膜症の悪性型が実に多いという事実に御注目願いたいのです。

悪性糖尿病性網膜症の定義

ここで、悪性糖尿病性網膜症の内容を説明します。一般的に、スコット分類で第4期以上のもの、すなわち硝子体出血、増殖性網膜症、それに網膜剥離が糖尿病性網膜症の重症型とされていますが、ここでは、これに虹彩ルベオシスを加えたものを悪性糖尿病性網膜症と便宜上呼ぶことにします。

虹彩ルベオシスを糖尿病性網膜症に加えるのは、2つの理由からです。ひとつは、一旦これが発症すると、これが新生血管緑内障に進み、放置すれば絶対緑内障となって失明に至る危険が極めて大きいことです。もうひとつは、ルベオシス自体は前眼部の病変ではありますが、これが糖尿病性網膜症に続発する疾患であることが最近の研究から明らかになったからです。

誤った常識

以上のように、糖尿病性網膜症はある意味では「新しい病気」とも言えるだけに、私どものこれについての理解は、必ずしも充分ではありません。内科方面を含めると、現在でも多くの誤った「常識」が通用している感があります。その「常識」の例を幾つか挙げて見ます。

その第1は、「糖尿病のコントロールを良くすれば眼合併症は治る」というものです。むかし、緑内障について、A sick eye in a sick body.ということが言われました。Duke-Elderの有名な言葉ですが²⁾、眼は全身の一部であり、したがって、考えようによっては、眼病変は全身の状態と並行して悪化したり改善したりするということにもなります。

その第2として、「光凝固さえあれば糖尿病性網膜症は治る」というのがあります。光凝固はたしかに、症例によっては秀れた効果を発揮しますが、当然それには限界があり、万能ではないのです。

「常識」の第3に、「糖尿病性網膜症は黄斑に初発する」という考えがあります³⁾。アメリカでは、さまざま

な疾患について、複数の施設が協力して研究を進めるグループスタディというのがありますが、糖尿病性網膜症の研究グループでは、乳頭と黄斑とを含む4枚の眼底写真でことを進めることになっているのも、黄斑一帯の病変が糖尿病性網膜症では鍵になるという考え方を反映しています。

表1 糖尿病性網膜症での眼底所見と
蛍光所見との対比

検眼鏡所見	蛍光所見
点状出血	毛細血管瘤
斑状出血	網膜血管透過性亢進
	血管壁脆弱性
硬性白斑	網膜血管透過性亢進
軟性白斑	網膜血管閉塞
新生血管	新生血管

表2 網膜血管病変の進展段階

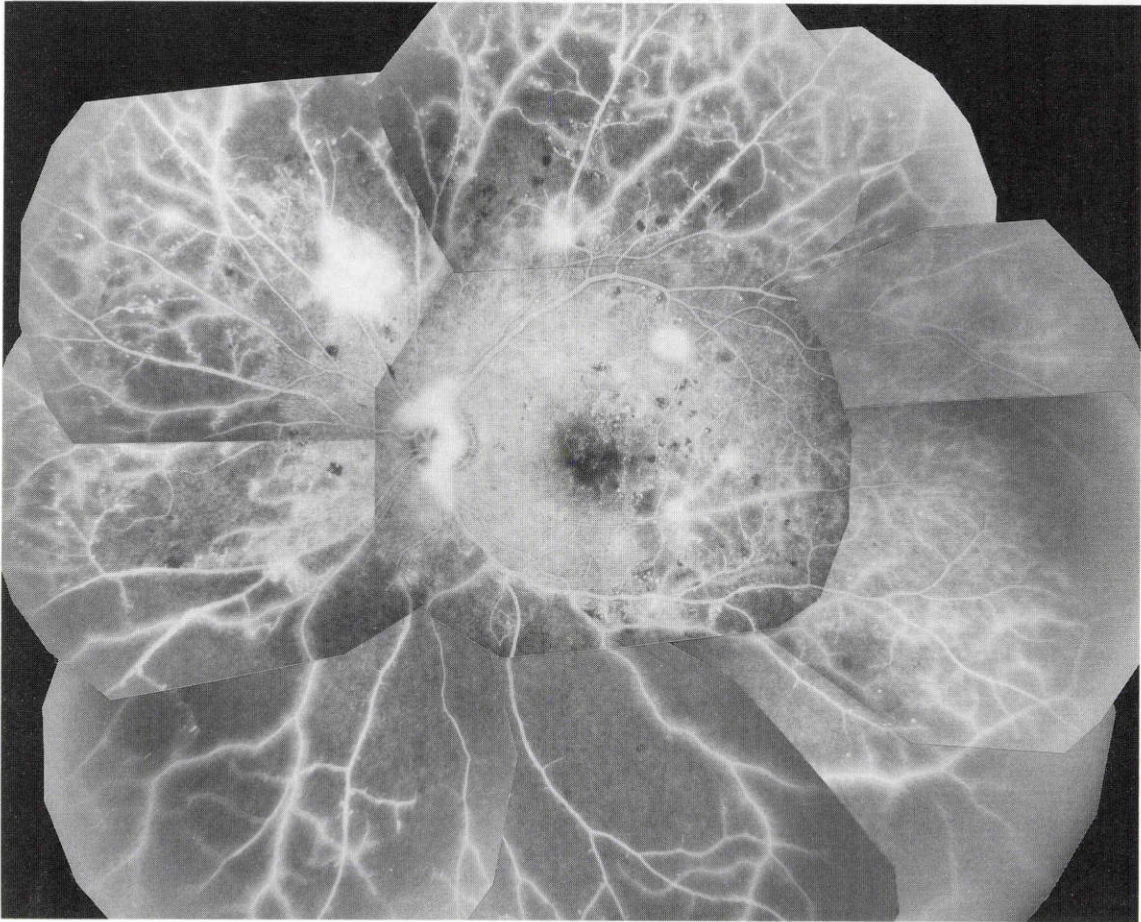
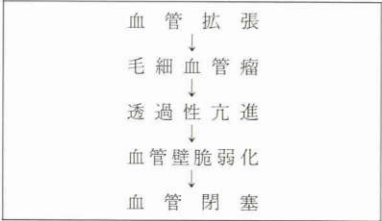


図1 乳頭と網膜に新生血管のある糖尿病性網膜症症例。中間周辺部に広範な網膜血管床閉塞があることが特徴。(YW, 40歳男, 013-80433)

結論から言いますと、上の三つの「常識」は、時には正しいけれども、むしろ例外の場合の方が多く、特に、重症の場合ほど、この「常識」が妥当しません。

ここでは、悪性糖尿病性網膜症について、なぜ内科治療があまり奏効しないのか、どこに光凝固の効果に限界があるのか、そして、そもそも重症型の糖尿病性網膜症の発症と進展様式とをどのように理解すべきかを中心に話を進めます。

糖尿病性網膜症は血管病

糖尿病性網膜症の解釈で、基本になるのは、「糖尿病性網膜症は眼の血管病である」という考え方です。

糖尿病性網膜症は、出血あり、白斑ありと、実に多彩な眼底所見を呈する疾患ですが、これを血管病として見ますと、比較的単純な要素からなる疾患だと考えられ、蛍光造影で見ると、眼底所見と血管の病変とが

きれいに対比します(表1)。

ざっと概観しますと、糖尿病性網膜症で見られるさまざまな眼底病変は、このように血管の変化として解釈することができます。かつては、これらの血管病変は、糖尿病性網膜症に特有であると考えられていました。ところが実際には、これら血管病変は、糖尿病以外の眼底疾患でも、頻繁に起っています。

その端的な例としては、慢性白血病的網膜症、網膜静脈分枝閉塞症、脈なし病などが挙げられ、それぞれの疾患で、毛細血管瘤、血管拡張、血管閉塞などが、ニュアンスこそ違いますが、糖尿病性網膜症と基本的には似た組み合わせで起こっています。

このような対比は、上に例として挙げた循環障害だけでなく、慢性白血病的など血液疾患、さらには、ベーチェット病やサルコイドーシスなど眼内の炎症でも頻



図2 虹彩ルベオーシスを伴った糖尿病性網膜症症例。乳頭と黄斑を含む眼底中心部以外では広範囲に網膜血管床閉塞があり、虹彩ルベオーシスのある眼底の典型。(SM, 55歳男, 61-2215)

繁に観察することができます。

このように、血液疾患にせよ、循環障害にせよ、または炎症にせよ、なにか病変があるときに、網膜の血管がとる基本的な反応型式の形は極めて限られており、たまたま糖尿病性網膜症がその一つであるとすら考えることが妥当であるように思われるのです。

眼底の血管病変の進展段階をごく簡単な形にしたのが表2です。もちろん例外がある筈ですが、原因の性質を問わず、病変が緩慢に進行するとき、このような段階で網膜血管の反応が起こると考えられます。

この考え方にに基づきますと、糖尿病性網膜症の発症、進展、治癒のそれぞれの段階を通じて、糖尿病性網膜症だけに特有な機序と共に、網膜の血管病変一般に共通した、普遍的な原則がある筈です。糖尿病性網膜症について、その特殊な面と、普遍的な面とを分けて考えることで、よりすっきりした理解ができると思うのです。

血管新生

表1と2は、比較的軽症、すなわち非増殖網膜症についての主要眼底所見を挙げたものですが、その一方、硝子体出血や牽引性網膜剥離など、悪性糖尿病性網膜症の出発点になるのは、乳頭や網膜からの血管新生で

す。

出血一般は、まず漏出性と破綻性とに二分され、網膜内の出血はそのほとんどが漏出性だと理解されます。一方、硝子体出血は典型的な破綻性出血であり、これは原則として、新生血管があらかじめ存在しなければ起こりません。

新生血管には、網膜から生じるもの、乳頭からのもの

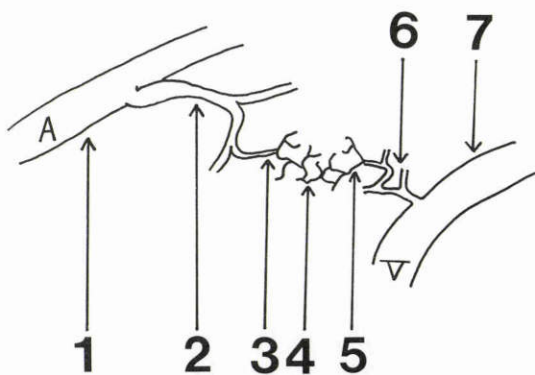
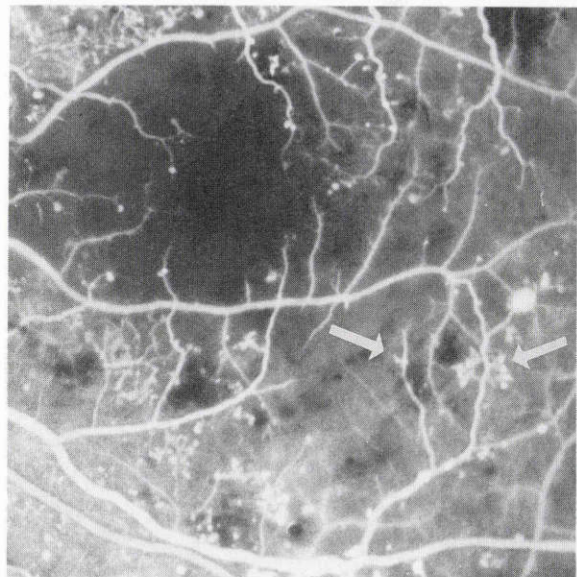
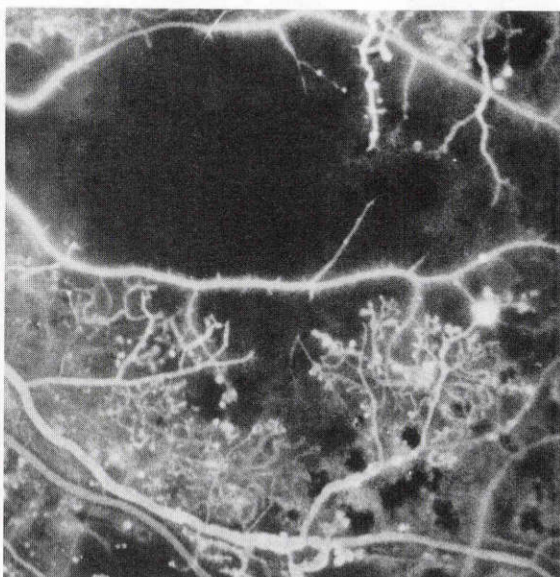


図3 網膜血管構築の模式図。動脈(1)は細動脈(2, 3)となり、毛細血管(4)となった後、細静脈(5, 6)を経て静脈(7)になる。新生血管は原則として5から7の間の血管から生じる(文献⁶⁾から引用)



a



b

図4a, b 網膜内新生血管。左図(a)矢印で示す細静脈から網膜内新生血管が発生した。右図(b)はその6ヵ月後の所見。網膜内新生血管は先端が盲囊またはヘアピンのようにカーブし、通常的新生血管とは異なって、蛍光色素に対する透過性亢進は軽微。(JN, 43歳男, 53-5906)

の、そして虹彩からのものがあります。

なぜ糖尿病があると新生血管が生じるのかについては、私どものグループが開発した、眼底の最周辺部までをカバーする広角蛍光眼底造影により、多くの事実が分って参りました^{4)~7)}。

多数例についての広角蛍光眼底造影所見の解析で得られた最も基本的な知見は、「新生血管があると、必ずこれに伴って広い網膜の血管閉塞がある」という事実です。これを言替えますと、糖尿病性網膜症では、網膜の毛細血管レベルでの血管閉塞がまず生じ、これに新生血管が続発するということになります。

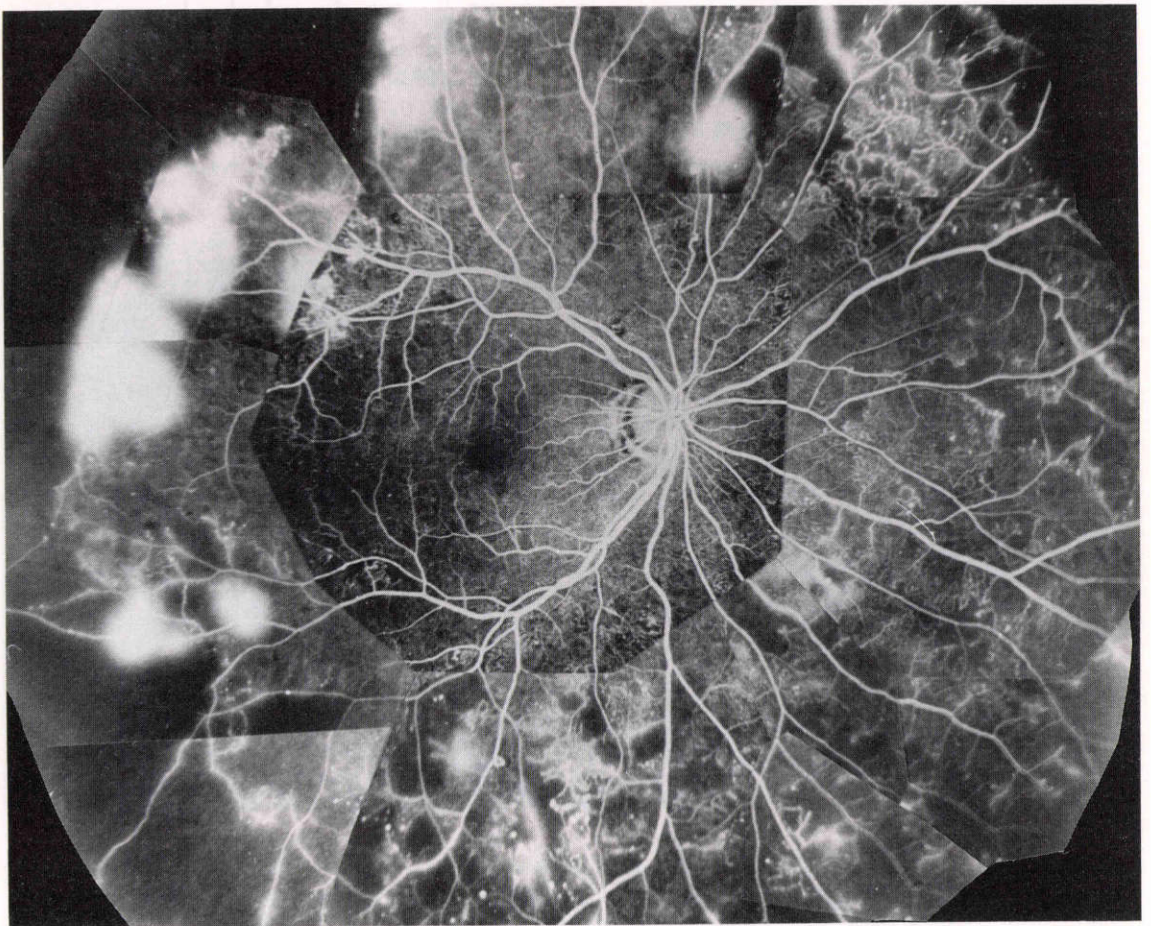
血管新生と網膜の血管閉塞との関係で、強調されるのが、血管閉塞の範囲と血管新生の形とに、きれいな相関があることです⁸⁾。すなわち、血管閉塞が比較的狭ければ網膜からの血管新生が起こり、より広い範囲の血管閉塞があれば乳頭から血管新生が生じ、さらに血

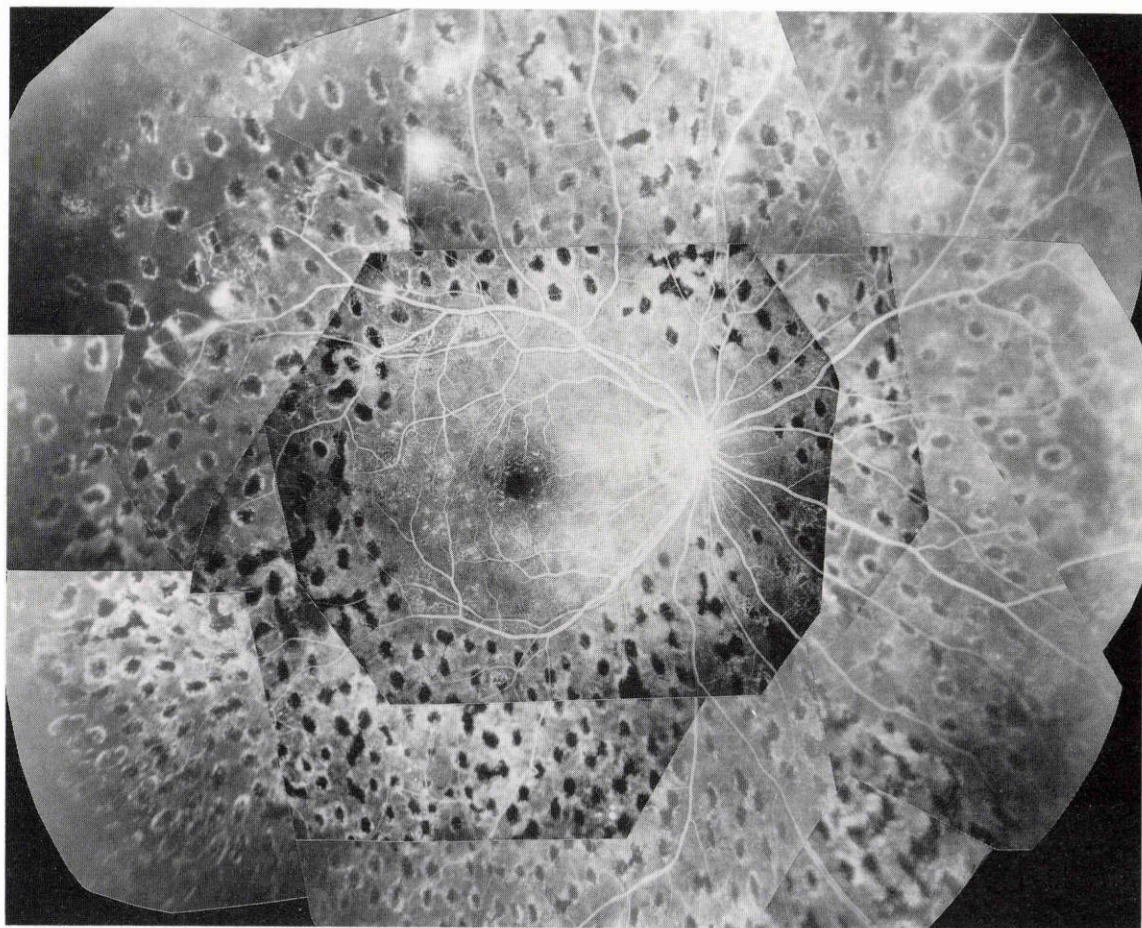
管閉塞が広いと、網膜よりも虹彩がより強く反応して、虹彩ルペオースの形で、虹彩と隅角からの血管新生が発生するという事実であります(図1, 2)。

さらにもう一つ、これらの症例では、網膜の中間周辺部に血管閉塞などの変化が初発しています。一般に、中間周辺部の血管は、他の網膜部位よりも「弱い」こと、そして、この部位の病変が多くの場合、網膜症の進展の一つの「鍵」になっているという印象を受けます。

新生血管誘発因子

具体的にどういった物質が「新生血管誘発因子」として作用するのかは、まだ不明です⁹⁾。けれども、私どもの観察結果かなどから、生きている網膜組織があり、それに対する血液供給が不十分であると、いわゆる「低酸素状態」hypoxiaが結果して、それが血管新生を誘発すると考えるのが、まず妥当であります。





b

図 5a, b 汎網膜光凝固前後の所見. アルゴンレーザーで合計1,811発の光凝固を4回に分けて施行. 右図 (b) は, 最終光凝固後8週目の所見. (KO, 54歳女, 54-2947)

網膜の低酸素状態が生じてから, 血管新生が発生するまでの潜伏期 time lag については, 組織によりかなりの差があります. 一般に, 虹彩からの血管新生は原因が生じてから数カ月と相当に早く, これに対して, 乳頭からの血管新生は半年前後, そして網膜からの血管新生は1年以上の間隔があると考えられます.

原因が生じてから新生血管発生までの期間の問題, すなわち網膜症の進行速度について, 教室の仁木, 村岡らが検索しました⁸⁾. 網膜からの新生血管では, 血管閉塞が進行中ではなく, 閉塞が一度停止してから新生血管が生じることが発見されています.

網膜からの新生血管は, 原則として, 毛細血管から静脈の間, 図で言いますと, 4から7の間の部分から新生血管を作る能力をもっています(図3). 血管閉塞

があまりに急速ないしは広範であると, 新生血管を作る原因となる部分の血管までが閉塞しているために, 網膜からはむしろ新生血管が生じにくいという結果にもなります.

これに対して, 乳頭からは, 原因となる血管閉塞が進行中でも, 新生血管が生じるという性質があります. この症例では, 急速に毛細血管レベルでの血管閉塞が進行中ですが, 既に派手な新生血管が起っています.

視神経乳頭を構成する微小循環系は, 乳頭周囲の脈絡膜から血液を供給されています¹⁰⁾. 蛍光造影でも, 乳頭からの新生血管は, 網膜中心動脈とは連絡せず, 脈絡膜由来の血管系から生じています. 脈絡膜の血管は, 糖尿病による障害を受けにくく, このことも, 血管新生誘発因子が作用しはじめてから比較的短時間で反応

できると解釈されます。

これに対し、虹彩ルペオースは、毛細血管レベルでの血管新生であり、速やかに反応が起こります。

眼底病変が発症してから虹彩ルペオースが生じるまでの具体的な期間を推定するのは、糖尿病のような慢性疾患では極めて困難です。この意味で参考になるのが、網膜中心静脈閉塞症です。網膜中心静脈閉塞症ではかなりの頻度で虹彩ルペオースが併発しますが、その間隔は、8週から12週が大きな山になっています。糖尿病性網膜症では血管閉塞の進行速度が症例により大きく違うので、これをそのまま採用するわけにはいきませんが、まず数カ月単位だと考えるのが妥当と思われます。

網膜内新生血管

網膜の新生血管には、一つ特殊な型があります。網膜の新生血管は、網膜から硝子体腔に向かって伸びる

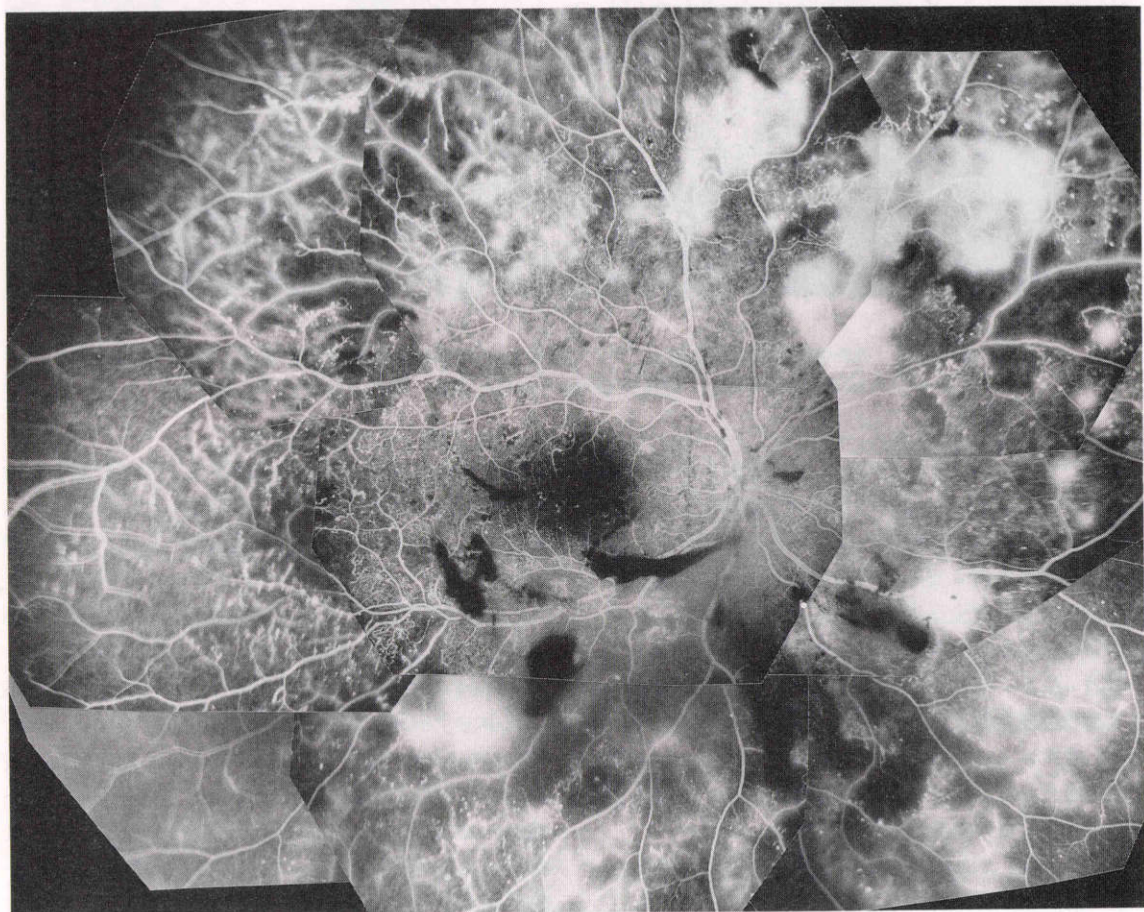
のが原則ですが、「網膜内新生血管」intraretinal neovascularization とでも呼べる形があります¹¹⁾。

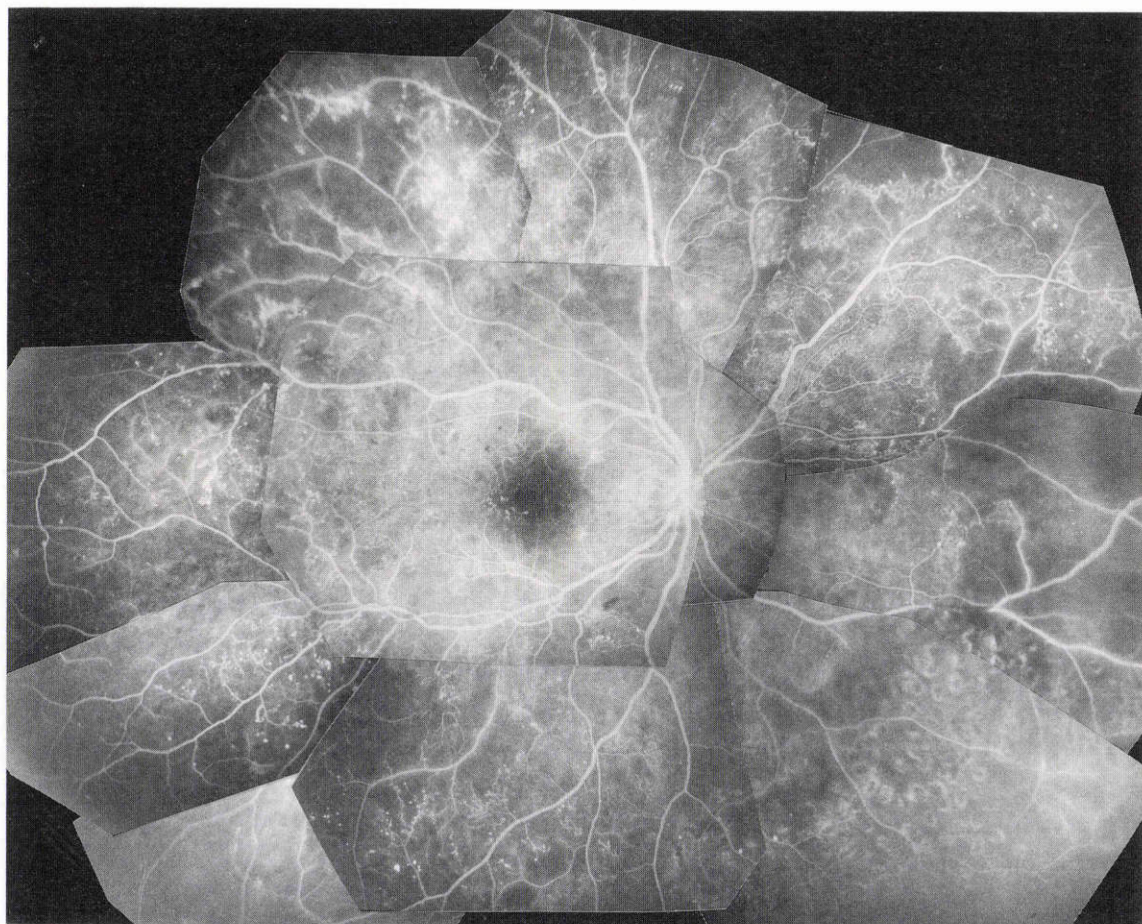
これは、一旦血管床が閉塞した部位で、それに隣接する血管から網膜内に新生血管が進むというもので、一般に小型であり、ヘアピンのようにカーブした形をとり、さらに蛍光色素に対してあまり強い透過性亢進を示しません(図4a, b)。

新生血管でありながら、強い透過性亢進を示さないという事実は、意外な感じがしますが、これについては、教室の米谷が実験的な未熟児網膜症で、新生血管であっても、虹彩、硝子体、そして網膜それぞれで、血管壁の構造が違うということを見えています。網膜内新生血管では、壁細胞が未発達でありながら、トレーサーによる検索で、血管外への漏出を示しません²⁰⁾²¹⁾。

新生血管の起源

網膜内新生血管は例外なく静脈から生じます。これ





b

図 6a, b 硝子体切除だけで新生血管が退縮した例。中間周辺部に新生血管が多発し、網膜前と硝子体出血が始まっている。右図 (b) は、手術後 7 週目の所見。鼻側下方には、手術直前にクリプトンレーザー凝固を 122 発行してある。(KK, 20 歳女, 62-6286)

は、新生血管一般に通じる事実のようです。なお、臨床的に何よりも大事なのは、この網膜内新生血管は無害だということで、硝子体出血や、ましては硝子体網膜癒着の原因にはまずなりません。

以上のように、さまざまな種類や例外はありますが、悪性網膜症、すなわち硝子体出血、牽引性網膜剥離、虹彩ルベオシスすべての基本になるのは、血管新生であること、そして、その血管新生の原因になるのは、網膜の血管閉塞であることが改めて強調されます。

光凝固 新生血管を退縮させることが悪性糖尿病性網膜症の治療の第一歩ですが、これには光凝固が有力な武器になります。光凝固は、無血管領域の網膜組織

を非活性化し、組織の代謝需要を減らすことで、結果としては、「血管新生誘発因子」を除去することが、光凝固の基本的な奏効機序と考えられます。

原則としては、網膜の血管閉塞の強い部位に多数の凝固斑を置くようにし、血管閉塞が広ければ、汎網膜光凝固の形での凝固を行います^{12)~14)} (図 5a, b)。

光凝固で無血管部位の網膜を萎縮させることで新生血管を数週間で消滅させることが可能です。

光凝固では新生血管を直接に凝固破壊する必要はありません。かつては、硝子体腔内に立ちあがった新生血管そのものを直接に凝固する手技が真剣に議論されたものですが、現在では、間接的、すなわち新生血管

を誘発する因子を除去することが光凝固の主目的とされています。

なお、このように光凝固の効果は、網膜の新生血管にだけでなく、乳頭からの新生血管や、虹彩ルペオシスにも有効です。

光凝固の限界

この様に見て参りますと、光凝固さえあれば、悪性糖尿病性網膜症はすべて処理できるかのように思えますが、そうは簡単には行きません。

光凝固が万能ではないという理由の一つとして、新生血管を誘発する原因が網膜の血管閉塞以外にもあるのではないということが挙げられます。その中に、新生血管に対して、硝子体が演ずる役割があります。光凝固を行わなくても、硝子体切除だけで血管新生が退縮する事例があります(図 6a, b)。

新生血管を含んだ強い線維性増殖が硝子体腔内に立ちあがっていると、これらもちろん光凝固では切断できませんし、また、汎網膜光凝固により、いわゆる「血管新生誘発因子」を除去しても、この線維膜内の新生血管は容易には退縮しないものです。ここに光凝固の大きな限界があるわけです¹⁵⁾。

網膜症の4型

光凝固が万能ではないというもう一つの理由に、必ずしも、すべての網膜症が同じ形で起こるのではないという事実があります。先ほど、「糖尿病性網膜症の血管病変は眼底の中間周辺部に初発する」という原則を申しました。ところが、その後の検索で、糖尿病性網膜症の発症と進展には、いくつもの違った型があることが分って参りました。教室の仁木らの研究⁷⁾¹⁶⁾で、基本的には四つの型に分けられます。これを軽症から重

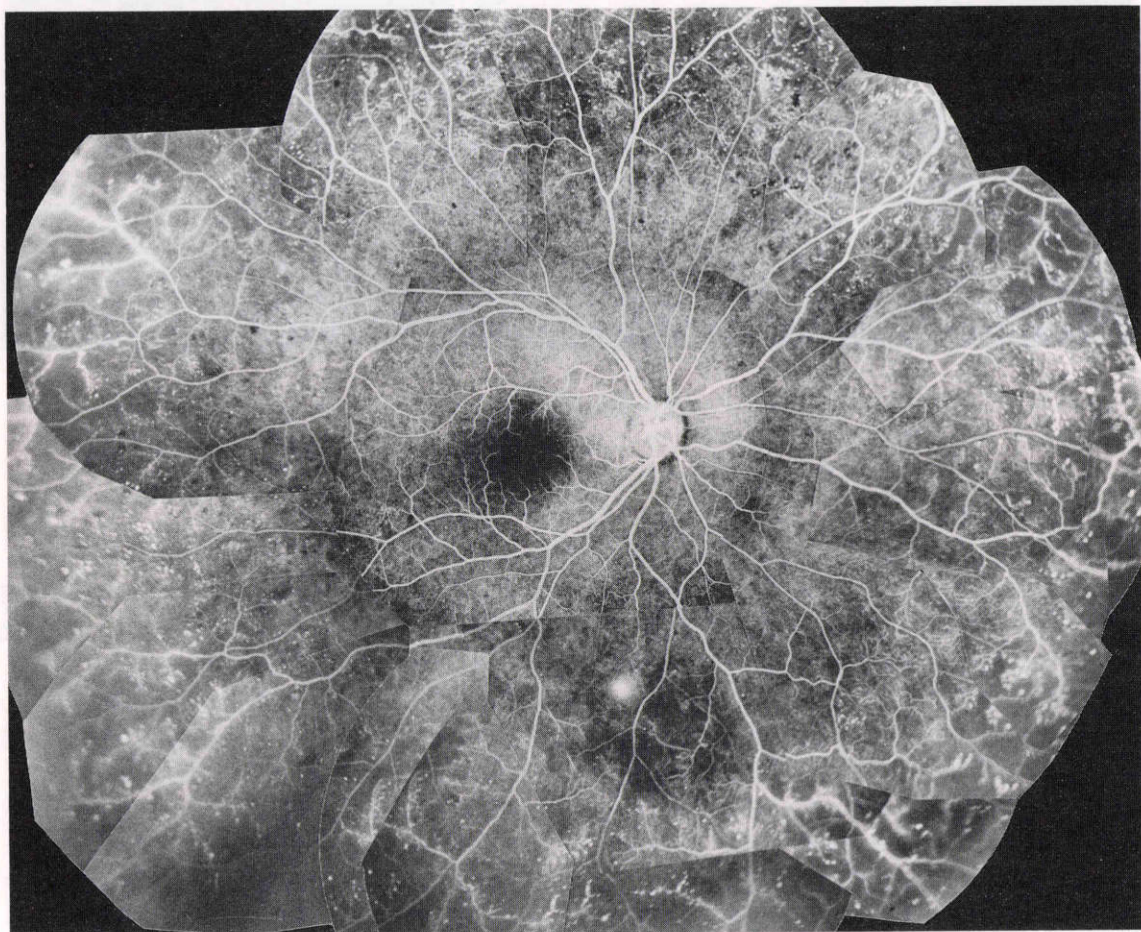


図7 周辺型の糖尿病性網膜症。血管拡張、毛細血管瘤、血管床閉塞は赤道よりも周辺にはほぼ限局している。(FK, 44歳女, 54-2034)

症の順に並べますと、最周辺型、中間周辺部型、後極型、そしてびまん性ということになります。

最周辺型というのは、赤道よりもさらに周辺に、血管拡張や閉塞があるもので、これは最も進行の遅い型に属します(図7)。また、一旦ある程度の網膜症があったあと、自然寛解した時にも、この形が出る場合があります。この型は最も予後が良好です。

中間周辺部型は、数から見ると糖尿病性網膜症の代表ともいえことができます(図8)。ごく普通に緩慢な発症型式をとる網膜症でよく見られる形で、乳頭から2ないし5乳頭径の範囲に血管閉塞が好発します。ただし、黄斑周囲の、いわゆる血管アーケードよりも内部には、血管閉塞はほとんど起こりません。

後極型は、血管アーケード内の眼底部位に、血管拡張と透過性亢進とが急性発症するもので、40歳以下の

若年者に好発する傾向があります(図9)。毛細血管瘤形成がほとんどなく、軟性白斑を伴いやすいなどの特徴があるほか、10年以上の罹病歴があるコントロール不良の症例で、急激に血糖を下げるなどの処置をしたときに「出やすい」という印象をわれわれは持っています。

最も経過のよろしくないのが、いわゆる全体型です(図10)。インスリン依存型 IDDM の症例に多く、後極、周辺すべてを含む眼底全体に血管病変が生じるものです。春先の銀杏の枝から新芽が出かけているように、終末の血管が不規則に拡張していますが、毛細血管レベルでは、血管閉塞が多発しています。

このように、血管閉塞がどこに初発するかを目安にして、病変の進行速度、換言すると、予後を読むことが可能です。全体型と後極型が特に進行が速く、光凝



図8 中間型の糖尿病性網膜症。血管床閉塞は眼底の中間周辺部で顕著。(AW, 52歳女, 53-3854)

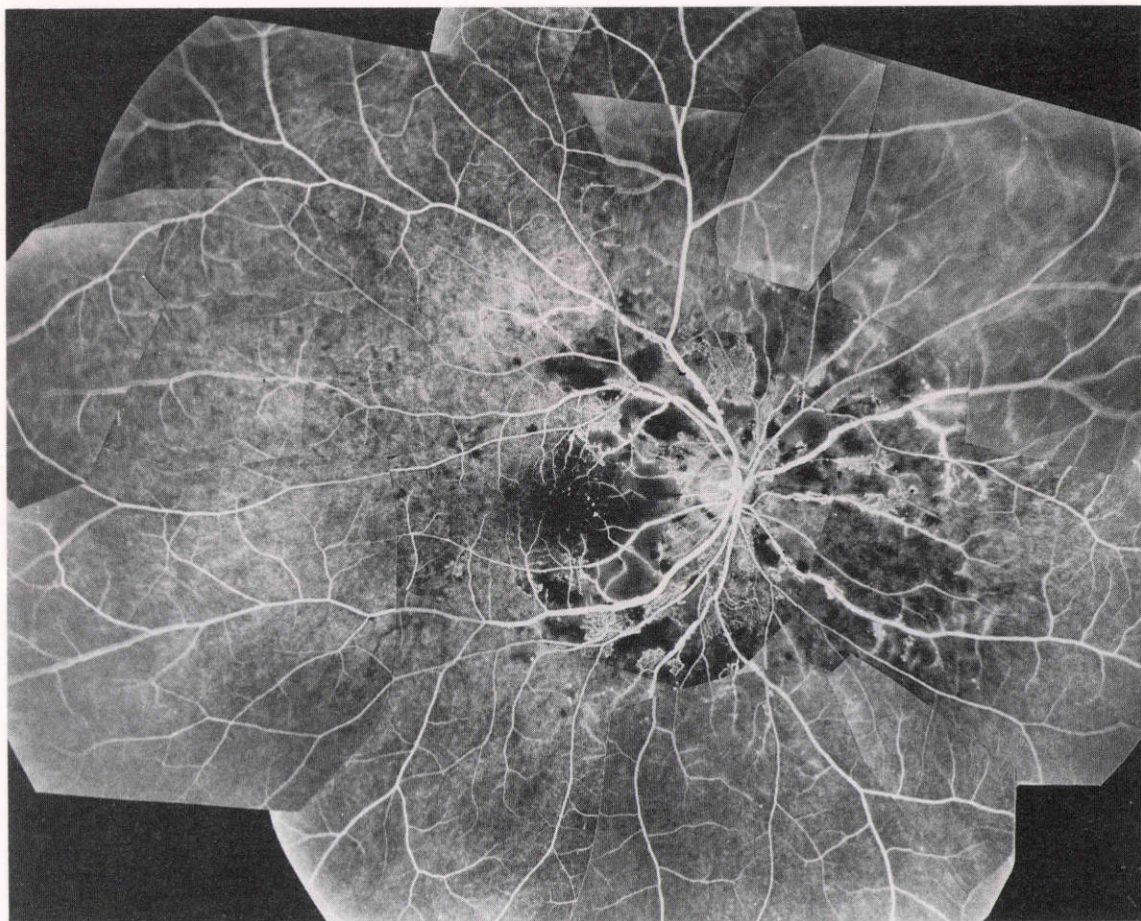


図9 後極型の糖尿病性網膜症. 血管床閉塞は乳頭周囲4乳頭径の範囲に局限.(TM, 45歳男, 57-6099)

固もその効果が限られているということが強調されます。

また、一旦光凝固により網膜症が沈静化しても、ふたたび悪化することがよくあります。汎網膜光凝固などで、網膜症が活動性であることを示す所見、たとえば血管拡張や網膜浮腫などが一旦消褪すれば、その網膜症は全身の糖尿病コントロールの状態とは切り離され、安定した経過をとるものなのですが、その例外がかなりあるのです。

硝子体の役割

ここで、新生血管とならんで、網膜症に対する硝子体の役割が、網膜症を悪性化させるもう一つの重要な因子として強調されます。

図のように、後部硝子体膜が当初から剥離をしていれば、網膜症は比較的軽い経過をとるものです。その

端的な例として、強度近視があります。広範な血管閉塞があっても、新生血管は生じにくいのです。

硝子体剥離は、生理的な現象としても起こりますが、糖尿病性網膜症で問題になるのは、硝子体剥離以前に、後部硝子体膜と網膜との間に癒着が生じやすいことです。

後部硝子体膜と網膜との癒着には、新生血管が介在します。この新生血管は、硝子体出血または牽引性網膜剥離の原因になります。

新生血管の好発部位

糖尿病性網膜症の新生血管には、いくつかの好発部位があります。その一つが乳頭面であり、もう一つが、黄斑の上下を囲む血管アーケードの部位です(図11)。

乳頭自体の微小循環系は、蛍光造影¹⁰⁾や血管鋳型法による研究¹⁷⁾から、最表層は別として、網膜中心動脈に



図10 全体型の糖尿病性網膜症。眼底全体に強い血管拡張と透過性亢進、ならびに毛細血管レベルでの血管床閉塞がある。(TF, 30歳男, 56-6509)

は属しません。乳頭の深層には、乳頭周囲の脈絡膜動脈から血液の供給を受けています。これには有名な Zinn-Haller の動脈輪も関係しますが、人眼ではこれを経由しない動脈系の方が主流のようです。

乳頭は、このように豊富な血管網がある上に、糖尿病があっても、網膜血管のように障害をあまり受けていないと見なされます。さらに、後部硝子体膜が乳頭面に接着していることもあり、「血管新生誘発因子」が作用するとき、比較的短期間で乳頭からの新生血管が生じるものと解釈できます。

大血管付近でも、新生血管は時に巨大な大きさに発達します。

内境界膜の特殊性

なぜアーケード部位の血管に沿って新生血管が起こ

りやすいかの問題と関連して、教室の岸が興味ある検索を行いました¹⁸⁾。摘出した人眼で、硝子体剝離が既に生じた眼球での網膜表面を走査電顕で観察しますと、大血管に沿って内境界膜に欠損がしばしば見られます。これは網膜の構造から、当然予想される所見です。内境界膜はミュラー細胞の基底膜に相当しますので、大血管があると、その前では、基底膜が薄くなるか、または欠損が生じると考えるわけです。

網膜表面の走査電顕での観察では、大血管に沿ってグリアの増殖が高頻度に観察されます。このような解剖学的な特徴から、大血管の前では、硝子体膜と網膜とが癒着を生じやすく、また、グリアや新生血管が硝子体側に侵入しやすいと解釈されます。

黄斑前硝子体液化嚢

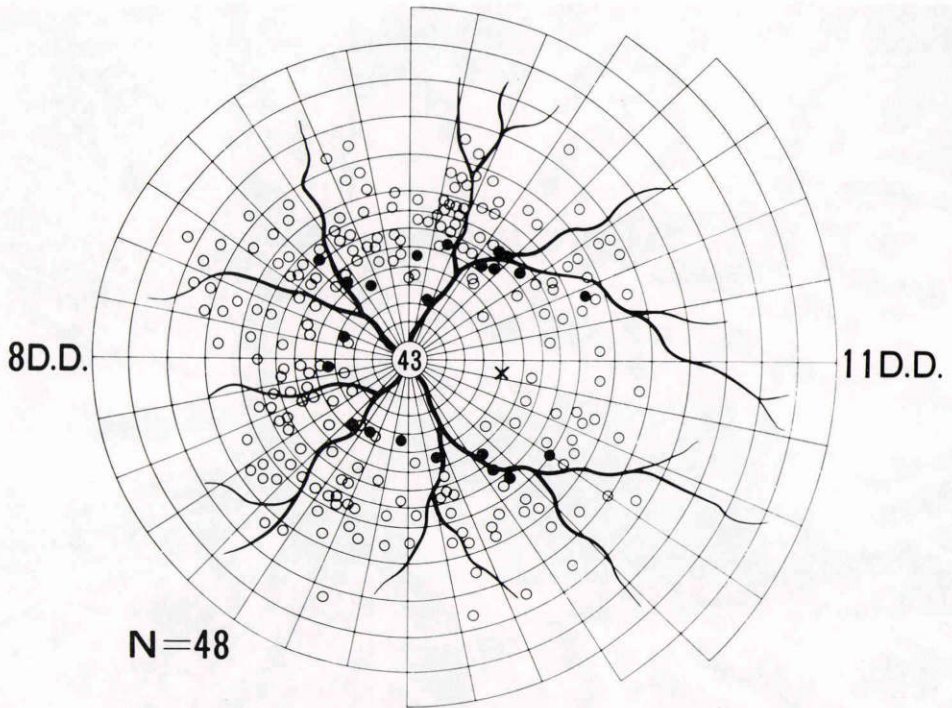


図11 増殖糖尿病性網膜症48眼について、総計428個の新生血管の分布を表示したもの。○は小さな新生血管、●はその範囲が2乳頭径よりも大きい新生血管を示す。乳頭からは43個の新生血管が発生（文献⁵⁾から引用）。

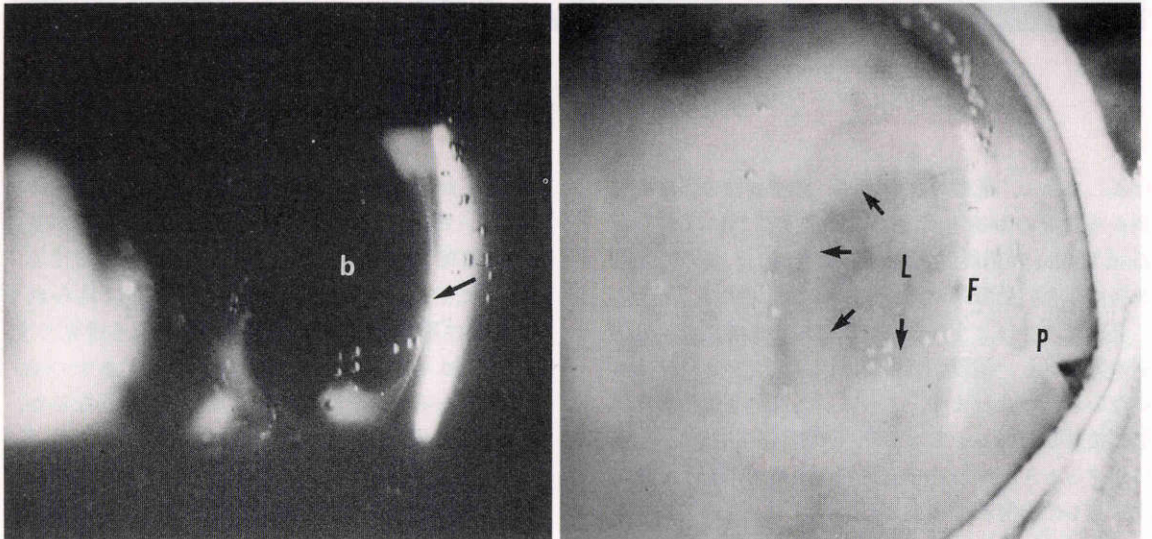


図12 黄斑前硝子体液化嚢。摘出眼をフルオレセインで処理したのち、細隙灯顕微鏡で観察したもの。左図 a は蛍光で観察、→は中心窩に相当し、この部に後部硝子体膜が付着。b (bursa) は硝子体が染色されず、空虚である。右図 b は同一標本の細隙灯顕微鏡所見。P は乳頭、F は中心窩、L とその周囲の矢印は硝子体液化嚢に相当。

血管アーケード内部の後極部一帯には、大きな新生血管は原発しません⁵⁾¹⁵⁾ (図11)。血管アーケード内部には新生血管がない理由の一つとして、教室の岸は、眼底後極部の前に硝子体が特殊な構造を持つことを観察しました¹⁹⁾。

摘出眼球で、少量のフルオレセインを硝子体内に滴下して、硝子体を染めたのち、水洗しますと、硝子体のゲルにのみ色素が残留します。これを水染状態で細隙灯顕微鏡で観察しますと、有形硝子体がフルオレセインによく染まっているのに対し、黄斑の前では、球状の空間が見られます (図 12a, b)。

これはかねてから、bursa premacularis 黄斑前嚢として呼ばれている所見です (図13)。

本来の後部硝子体膜はこの黄斑前嚢の後方に薄い一枚の膜として残り、網膜表面に接着しています。黄斑前嚢は、岸が検索した53眼のうち、硝子体剥離のない22眼すべてにその存在が確認されています。Bursa の大きさは、いわゆる血管アーケードの範囲とはほぼ一致します。

あらかじめ硝子体剥離がない眼で、左のように硝子体の収縮が起こりますと、血管アーケードとその外側では、ゲルの収縮力が直接硝子体皮質に伝わります。一方、アーケード内部では、bursa が介在しているために、ゲルの収縮力が後部硝子体膜には伝達されず、後部硝子体膜が本来の位置に残るということになります。

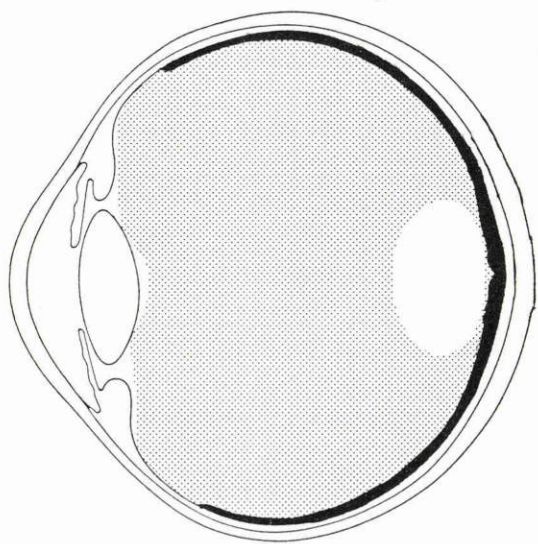


図13 黄斑前硝子体液化嚢の模式図。硝子体未剥離眼では、嚢の後方には後部硝子体膜があり、網膜表面に接触する。

す。右の症例も、そのような機序が作用している可能性が大きいと考えています。

この bursa は、正常眼ではその存在を確認することすら困難であり、いわば silent な状態にあります。が、糖尿病性網膜症のような病変時には、病像を修飾したり、さらにはその進展に大きく関与してきます。

従来ならば、単なる硝子体内出血とされていたものが、実際には bursa 内の出血であることがよくあります。また、bursa 後方にある後部硝子体膜は、通常は、中心窩と軽く癒着しています。したがって、硝子体膜下の出血が起こるとき、中心窩は出血から回避されるという結果にもなります。

また、既に血管アーケードに沿って硝子体と網膜の癒着がある眼では、これよりも内方の後部硝子体膜は bursa の外面に相当するので、硝子体の収縮がさらに進むとき、その牽引力は直接には伝わらず、むしろ網膜に平行な方向に後部硝子体膜が引かれることになります。糖尿病性網膜症で好発するトランポリン症候群は、このような機序で成立する可能性が大きいと考えています。

硝子体剥離

Bursa の問題はさておき、あらかじめ網膜と硝子体膜との間に癒着がある眼で、硝子体剥離が起こりますと、硝子体出血または牽引性網膜剥離が誘発され、事態は一挙に悪化します。

加齢ともなう生理的な硝子体剥離は、通常50歳以上になってから生じるものですが、網膜の血管病変や炎症があるときには、これよりもずっと早い時期に硝子体剥離が続発します。糖尿病性網膜症眼も当然これに含まれます。

硝子体剥離は、不適当な光凝固によっても誘発されます。

われわれが理想と考えている光凝固は、網膜の最外層にだけ凝固効果を発揮する形なのですが、これが過剰凝固になると、網膜の内層にも凝固効果が及んで、網膜と硝子体との間の癒着を作るだけでなく、硝子体剥離を誘発しやすくなります。

このような光凝固による合併症を避けるためには、極力過剰凝固を避けることと、できれば波長の長いレーザー、たとえばクリプトンや色素レーザーを使うなどの配慮が望まれます¹⁴⁾。

このように、悪性網膜症の臨床では、病変の進展悪化に硝子体が大きく関係します。この意味で、糖尿病性網膜症の診断には、立体眼底観察を行い、眼底病変

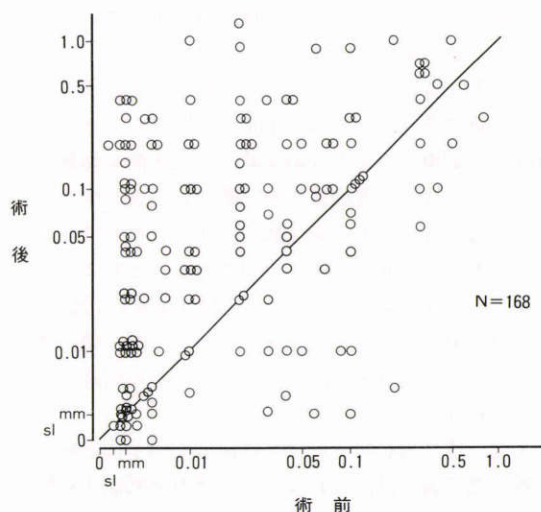


図14 糖尿病性網膜症168眼での硝子体手術の視力予後、昭和60～62年の期間に手術が行われ、術後6カ月以上経過が追えたもののみを収録。横軸：術前視力、縦軸：術後6月目の視力。2段階以上の改善99眼（59%）、不変43眼（26%）、2段階以上の悪化26眼（15%）

に硝子体がどのように関与しているかを立体的に理解することが必要です。

硝子体手術

これに対する治療法は、最近では硝子体手術というのが常識です。硝子体手術の目的は、出血などの除去と、網膜に対する硝子体牽引の解除にあります。

最近3年間の私どもの硝子体手術の成績を示します（図14）。

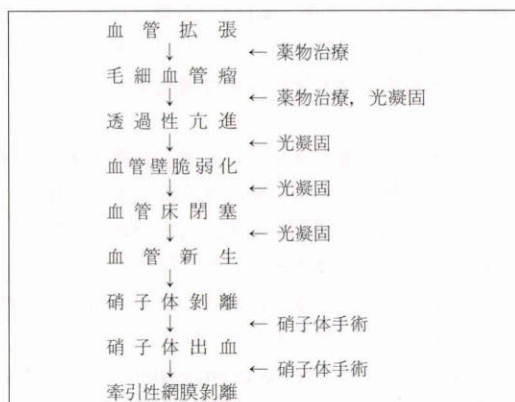
私どもでは、特に重症の症例に手術が集中し、術前視力が0.1またはそれ以下のものが8割以上を占めています。なお、これら手術の8割は私自身が行っています。

図14では、縦軸の術後の視力は、手術後6カ月のをとってあります。視力を規定するのは、黄斑の機能以外にも、白内障などが関係しますので、簡単には解釈ができないのですが、概して言えることは、術前の視力と術後の視力との相関があまりないことです。さらに、昔と比べて糖尿病性網膜症の予後が著しく好転したことが言えると存じます。

結 語

以上のように考えて参りますと、糖尿病性網膜症の臨床での内科の治療の意義と限界、それに光凝固の役

表3 網膜血管病変の進展段階と治療



割とその限界とがかなり明確になります。ここで、前に出た表2を少し手直したのが表3です。

すなわち、網膜症が比較的軽い段階ですと、内科治療により網膜症を軽快させることが可能ですが、既にある程度の網膜血管の閉塞が進んだ段階では、内科の治療はごく限られた意義しか持たず、新生血管の発生を防ぐには光凝固が主要な方法ということになります。ここでいう「新生血管」には、当然虹彩ルペオシスが含まれます。

さらに網膜と硝子体との癒着が形成されたあと硝子体剝離が生じると、光凝固はまず無効であり、硝子体手術が主要な治療方法ということになります。

以上のように、私どもの悪性糖尿病性網膜症についての知識と治療手技とは、近年飛躍的な進歩をしましたが、未知の問題も数多く残っています。

その一つとして、硝子体手術で網膜症が一旦鎮静化しても、糖尿病そのものはまだ続いているので、網膜の血管障害がさらに進む可能性があり、安定した網膜症の状態がいつまで続くのかという問題があります。われわれの印象では、術後6カ月目の状態が良ければ、かなり長期間、多くの場合は一生、その眼は治癒の状態を維持するという感触を得ていますが、これについては、なお謙虚な態度が必要と考えます。

数ある眼底疾患の中でも、糖尿病性網膜症こそは、網膜の血管病変の応用問題がすべて集約された形で生じる疾患です。くれぐれも必要なのは、個々の症例の状態に応じて、特定の治療法、例えば光凝固だけではなく、それぞれの事態に即し、最適な手段でこれに当たるという態度だと考えます。

文 献

- 1) **Uchida Y**: The statistical observatins of the outpatients at the Clinic of Ophthalmology, School of Medicine, University of Tokyo in 1955. *Jpn J Ophthalmol* 1: 179—185, 1957.
- 2) **Duke-Elder S (Ed)**: Glaucoma. A Symposium. 8, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1955.
- 3) **Shimizu K, Muraoka K**: Diabetic retinopathy. Is it a maculopathy? A super-wide fluorescein angiographic evaluation. *Dev Ophthalmol* 22: 235—242, Karger, Basel, 1981.
- 4) 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.
- 5) 村岡兼光: 網膜新生血管. 発生機序, 形態および血行動態. *日眼* 83: 766—782, 1979.
- 6) 仁木高志, 村岡兼光, 北川道隆他: 糖尿病性網膜症と新生血管; 発症要因と時期. *日眼* 85: 668—683, 1981.
- 7) 仁木高志, 村岡兼光, 北川道隆他: 糖尿病性網膜症; 血管病変の分布型式と進展様式. *日眼* 88: 954—973, 1984.
- 8) **Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K**: Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 88: 601—612, 1981.
- 9) **Patz A**: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 94: 715—743, 1982.
- 10) 村岡兼光, 横地圭一: 乳頭前新生血管と視神経血管構築. *日眼* 80: 1152—1159, 1976.
- 11) **Muraoka K, Shimizu K**: Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 91: 1440—1446, 1984.
- 12) 清水弘一, 野寄喜美春: 光凝固. 医学書院, 東京, 1977.
- 13) 清水弘一, 野寄喜美春: レーザー光凝固. 医学書院, 東京, 1984.
- 14) 野寄喜美春, 清水弘一: レーザー眼治療. 医学書院, 東京, 1987.
- 15) 清水弘一, 野寄喜美春(編): 糖尿病性網膜症. 医学書院, 東京, 1984.
- 16) **Niki T, Muraoka K, Shimizu K**: Distribution of capillary nonperfusion in early-stage diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 91: 1431—1439, 1984.
- 17) **Shimizu K, Ujiie K**: Structure of ocular vessels. Igaku-Shoin, Tokyo, 1978.
- 18) **Kishi S**: Epivascular glia and paravascular holes in normal human retina. *Graefe's Arch clin exp Ophthalmol* 224: 124—130, 1986.
- 19) 岸 章治, 横塚健一, 戸部圭子: 黄斑前硝子体液化囊. *Bursa premacularis*. *日眼* 92: 1881—1888, 1988.
- 20) **Yoneya S, Tso OM**: Retinal, vitreal, and iris neovascularization in experimental retrolental fibroplasia: A preliminary report. in: Ryan S (Ed.), *Retinal Diseases*. Grune & Stratton, Orlando. 1985
- 21) **Yoneya S, Numaga T, and Tso OM**: Retinal neovascularization in experimental retinopathy of prematurity. in: Mizuno K (Ed.), *Ophthalmology, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford*. 1984.

(第92回日眼総会原著)