

前増殖型糖尿病性網膜症にたいする光凝固

—黄斑部病変の推移について—(図1, 表9)

小嶋 一晃・清水 葉子・松原 広樹 (福井医科大学眼科)
石黒 裕之・原田 敬志*・斉藤 裕*Photocoagulation for Preproliferative Diabetic Retinopathy
and Changes of Macular LesionsKazuteru Kojima, Yoko Shimizu, Hiroki Matsubara,
Hiroyuki Ishiguro, Takashi Harada* and Yutaka Saito*

Department of Ophthalmology, Fukui Medical School

*Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nagoya University

要 約

前増殖型糖尿病性網膜症 (PPDR) 65例, 96眼に光凝固を行い, 黄斑症の発生, 推移を3年以上観察し, 統計的に検討した. 網膜症にたいする凝固成績は改善・22%, 不変・49%, 進展・29%であった. 一方, 黄斑症の推移は改善・13%, 不変・40%, 進展・47%で, 特に ischemic type, mixed type の不変, 進展が高率であった. 一方, focal maculopathy では他の黄斑症に比し改善, 不変ともに有意に高率で, 視力的にも改善が高率であった. 又, PPDR の改善群では focal maculopathy の改善も高率で, 黄斑症の発生もみられなかった. 以上より, PPDR にたいする広範囲凝固は網膜虚血像の改善により特に focal maculopathy の改善, 進展防止および黄斑症の発生予防につながると思われた. (日眼 92: 1781—1786, 1988)

キーワード: 前増殖型糖尿病性網膜症, 光凝固, 黄斑症

Abstract

The development and evolution of maculopathy following photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy (PPDR) have been followed up for 3 years or more. Extended photocoagulation brought a regression of retinopathy in 22, stable condition in 49% and progression in 29% of cases, whereas maculopathy regressed in 13%, remained unchanged in 40% and progressed in 47% of cases. Ischemic maculopathy and mixed maculopathy remained unchanged or progressed in a high percentage of cases. On the other hand, focal maculopathy regressed or remained unchanged in a significantly higher proportion of cases, associated with an improvement of visual acuity, as compared with other kinds of maculopathy. In the group benefiting from a regression of PPDR, maculopathy also regressed in a high percentage of cases. Consequently, extended photocoagulation for PPDR contributed to regression of focal maculopathy and to prevention of the development of maculopathy by improvement of retinal ischemia. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1781—1786, 1988)

Key words: preproliferative diabetic retinopathy, Photocoagulation, Diabetic maculopathy, Non-perfusion area

別刷請求先: 911-11 福井県吉田郡松岡町下合月23 福井医科大学眼科学教室 小嶋 一晃
(昭和63年6月13日受付, 昭和63年8月24日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuteru Kojima, M.D. Dept. of Ophthalmol. Fukui Medical School
23 Shimoaigetsu, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan

(Received June 13, 1988 and accepted in revised form August 24, 1988)

I 緒 言

前増殖型糖尿病性網膜症 (PPDR) は単純型網膜症 (SDR) に比し、広範囲な網膜虚血状態が存在するため、血管新生を防止する目的で広範囲な光凝固が必要とされる。但し、PPDR の凝固成績は良好とされるが、網膜全体像の推移に伴う黄斑症の発生、進展および改善についての検討は十分になされていない。そこで広範囲光凝固による網膜全体像の推移と、黄斑症、特に focal maculopathy の推移の関係につき眼底所見を中心に検討を加えた。

II 症例および方法

症例は福井医科大学および名古屋大学眼科糖尿病外来で光凝固を施行し、3年以上経過観察が可能であった PPDR を有する糖尿病患者65例、96眼である。症例の clinical data (Table 1) は女34名、男31名、平均年齢59歳、平均罹病期間17年、インスリン非依存型糖尿病患者57名 (88%) である。血糖コントロールの状態は経過観察期間中70%以上の期間で空腹時血糖値140mg/dl 以下、食後2時間血糖値180mg/dl 以下を維持するか、HbA_{1c} 8%以下であった症例を良好とした。

一方、空腹時血糖値200mg/dl 以上、食後2時間血糖値250mg/dl 以上、HbA_{1c} 10%以上を血糖コントロール不良とした。

PPDR を有する96眼中、黄斑症を伴わないもの29眼 (30%)、黄斑症を伴うもの67眼 (70%) であった。黄斑症の分類は Kanski の分類¹⁾に準じた。即ち、focal maculopathy は浸出物を伴った単純型浮腫で、cystoid maculopathy は蛍光造影後期にビマン性色素漏出に伴う小顆粒状の色素貯溜をみる型で、ischemic maculopathy は黄斑周囲の毛細血管の欠損、脱落像を示す型で、周辺網膜の血管床閉塞野 (NPA) と連絡している型 (5眼) も含んでいる。Mixed maculopathy は ischemic maculopathy に浸出物、浮腫の加わった型である。

光凝固にはアルゴンレーザー装置 (Biophysics 社、Coherent 社) を使用した。凝固法 (Table 2) は NPA が網膜中間周辺部を含む面積の1/4象限以上を占め、静脈異常を伴う場合は汎網膜光凝固 (PRP、凝固数1000以上) を、NPA が網膜の1/4象限以下で、静脈異常を伴わないものには播種状凝固 (凝固数600~1000) を、NPA が4乳頭径以内の症例については局所凝固 (凝固数600以下) を行った。凝固条件は power: 200~500

Table 1 Clinical data of 65 diabetics with pre-proliferative diabetic retinopathy (PPDR) before photocoagulation

Sex (%)		Age (YR)	Type of diabetes		Duration of diabetes (YR)	
Female	Male	Mean	IDDM	NIDDM	Mean	
34 (52)	31 (48)	59.4	8	57	17.2	
Control of blood sugar (%)			General complications (%)			
Good	Fair	Poor	Hypertension	Nephropathy	Neuropathy	Others
36 (55)	19 (30)	10 (15)	13 (20)	7 (11)	9 (14)	10 (15)
Distribution of maculopathy (No. of eyes)						
Without maculopathy (%)	With maculopathy (%)	Focal	Cystoid	Ischemic	Mixed	
29 (30)	67 (70)	32	13	12	10	

Table 2 I Methods of treatment

I Methods of treatment

Subjects	(No. of eyes)	Treatment
With maculopathy	(67)	
NPA ≥ 1 quadrant	(37).....	Panretinal (27) Disseminating (10)
NPA < 1 quadrant	(30).....	Disseminating (30) plus U-shaped or center of circinate (9)
Without maculopathy	(29)	
NPA ≥ 1 quadrant	(7).....	Panretinal (2) Disseminating (5)
NPA < 1 quadrant	(22).....	Disseminating (15) Focal (7)
		Extensive (89)

NPA : non-perfusion area

II Principal ocular exclusions

1. Previous photocoagulation
2. High myopia
3. Aphakic eye
4. Macular degeneration
5. Traction macular lesion

mW, spot size: 200~500μm, exposure time: 0.2~0.5sec.を原則とした。広範囲凝固のうち PRP は29眼、播種状凝固は60眼で、局所凝固は7眼であった。なお黄斑症にたいする直接的病巣凝固は9眼に行ったが、96眼の結果に含まれている。病巣凝固に grid 状凝固例は含まれていない。網膜症の判定は眼底所見による病型別分類 (Davis の分類)¹⁾で行った。即ち、眼底所見上、PPDR → SDR を改善とし、綿花様白斑の消失、蛍光所見上、NPA の鎮静化 (NPA の境界部で、網膜内細小血管異常の他、透過性亢進を示す病的血管の消退) を示したものである。又、PPDR → PDR を進展とし、蛍光撮影法により新生血管を確認した、綿花様白斑、静脈異常、網膜内細小血管異常、NPA の活動性のうち一つの所見でもみられるものは不変とした。

各黄斑症の推移は、凝固前と最終検査時の所見によ

り判定した。即ち, focal maculopathy の推移は, 蛍光色素漏出の消失, 硬性白斑の吸収をもって改善とし, cystoid, ischemic, mixed type への推移は進展とした。

Cystoid maculopathy は focal maculopathy への移行および小顆粒状色素の貯溜の消失を改善とし, ischemic focus の出現, 黄斑円孔の発生を進展とした。Ischemic maculopathy の推移は, 黄斑および黄斑周囲の ischemic focus の境界部にみられる異常血管の消失を改善とし, ischemic focus の拡大, その境界部に存在する異常血管よりの色素漏出が著明に増加するものを進展とした。

なお, 既に光凝固が施行されているもの, 高度近視眼, 無水晶体眼, 黄斑変性を示すものは対象より除外した。

III 結 果

1. 凝固法からみた前増殖型網膜症の成績

PPDR 96眼にたいする凝固成績は, Davis の病型分類により判定した。即ち SDR への移行を改善, 増殖型網膜症への移行を進展とし, 綿花様白斑, 静脈異常, 網膜内細小血管異常のうち一つの所見でもみられる例は不変とした。この病型別判定では改善21眼 (22%), 不変47眼 (49%), 進展28眼 (29%) であった。このうち, 広範囲凝固 (PRP, 播種状凝固) では改善・不変64眼 (72%), 進展25眼 (28%) で, 局所凝固 (7眼) の改善・不変は4眼, 進展は3眼であった。又 PRP (29眼) と播種状凝固 (60眼) との間で, 凝固成績にたいする差はみられなかった (Table 3)。

2. 凝固法からみた黄斑症の推移

黄斑症を有する67眼では改善9眼 (13%), 不変27眼 (40%), 進展31眼 (47%) であった。PRP と播種状凝

固の間で黄斑症にたいする成績はほとんど差はなかった (Table 3)。

3. 各黄斑症の推移

Focal, cystoid, ischemic, mixed type.

各々の黄斑症の推移を比較すると, focal maculopathy では改善, 不変66%, 進展34%の結果となり, 他の黄斑症に比し改善, 不変率は有意に高く, 進展は低率であった (Table 4)。

改善のみられた cystoid maculopathy (2眼) は完成された massive type ではない。

4. 各黄斑症の推移と視力

Focal maculopathy の改善, 不変は66%で, 他の黄斑症に比し高率であったが (Table 4), 視力的にも改善が有意に高率 ($p < 0.05$) であった。Cystoid, is-

Table 4 Effects of photocoagulation on PPDR—Changes of maculopathy—

Distribution of macular lesion before treatment		Results		
% (No. of eyes)		Regressed	Unchanged	Progressed
With maculopathy				
Focal	(32)	22 (7)	44 (14)	34 (11)
Cystoid	(13)	15 (2)	30 (4)	55 (7)
Ischemic	(12)	0	50 (6)	50 (6)
Mixed	(10)	0	30 (3)	70 (7)
Total	(67)	13 (9)	40 (27)	47 (31)
Without maculopathy (29)				
		—	68 (20)	32 (9)

Table 5 Changes of visual acuity in 67 treated eyes with PPDR and maculopathy

Macular lesion (No. of eyes)	Initial visual acuity (M±SD)	Last visual acuity (M±SD)
Focal (32)	0.48±0.29*	0.68±0.23*
Cystoid (13)	0.30±0.19	0.40±0.15
Ischemic (12)	0.21±0.12	0.20±0.15
Mixed (10)	0.15±0.10	0.13±0.13

*: $P < 0.05$

Table 3 Results in 67 eyes with PPDR and maculopathy—With reference to methods of treatment—

Methods of treatment		Results		
		Regressed	Unchanged	Progressed
% (No. of eyes)				
		Retinopathy		
Panretinal	(27)	18 (5)	56 (15)	26 (7)
Disseminating	(40)	18 (7)	45 (18)	37 (15)
Total	(67)	18 (12)	49 (33)	33 (22)
		Maculopathy		
Panretinal	(27)	19 (5)	37 (10)	44 (12)
Disseminating	(40)	10 (4)	43 (17)	47 (19)
Total	(67)	13 (9)	40 (27)	47 (31)

Table 6 Photocoagulation for 32 eyes with PPDR and focal maculopathy—Changes of focal maculopathy 3 years after treatment—

Before	After	
% (No. of eyes)	Macular lesion	
Focal maculopathy (32)	Without maculopathy	22 (7)
	Focal	44 (14)
	Cystoid	16 (5)
	Ischemic	9 (3)
	Mixed	3 (1)
	Others	6 (2)

chemic, mixed type の黄斑症の例では、凝固前後を通じて視力は概略不変であった (Table 5).

5. Focal maculopathy の推移

32眼の focal maculopathy の推移を table 6 に示した. Focal maculopathy の改善は22%, 不変は44%であった. Focal maculopathy より推移した黄斑症 (11眼) のうち, cystoid maculopathy は5眼 (45%) を占めた (Table 6). 1眼は黄斑円孔を生じた.

6. 網膜症と focal maculopathy の推移

PPDR の改善, 不変, 進展群各々における focal maculopathy の推移, 即ち網膜全体像の推移と focal maculopathy の推移との関係について検討した (Table 7).

PPDR の改善群 (9 眼) では focal maculopathy の改善が4眼, 進展が1眼にみられ, PPDR の進展群では maculopathy の改善は低率 (14%) で, maculopathy の進展は5眼, 72%と改善群に比し有意 ($p < 0.05$) に高率であった. 即ち focal maculopathy の予後は網膜全体像に影響される.

7. 網膜症の推移と黄斑症発生

凝固前, 黄斑症を伴わなかった29眼について, PPDR の推移と黄斑症発生の頻度および発生した黄斑症の種類について検討した (Table 8). PPDR の改善群では黄斑症の発生はみられず, 不変群, 進展群では黄斑症の発生頻度は各々21% (3眼), 100% (6眼) であった. 又, 発生した黄斑症 (9 眼) のうち4眼は focal maculopathy, 3眼は cystoid maculopathy であった.

8. Non-perfusion area と focal maculopathy の推移

Focal maculopathy の改善, 不変群および進展群における NPA の状態を検討した (Table 9).

NPA と健常網膜の境界部で IRMA の他, 透過性亢進を示す異常血管が著明な場合, NPA が active と判定した.

Focal maculopathy の改善, 不変群のうち NPA が鎮静化 (active → quiet) したものの72%, 活性化 (quiet → active) したものの15%と, 鎮静化が高率であった. 一方 focal maculopathy の進展群では NPA の鎮静化は9%と低率であった.

IV 考 按

PPDR は Davis の分類²⁾によれば, 単純型糖尿病性網膜症 (SDR) の severe stage に相当する. 即ち,

Table 7 Results in 32 treated eyes with PPDR and focal maculopathy—Relation between changes of retinopathy and maculopathy—

		Retinopathy (PPDR)		
		Regressed 28 (9)	Unchanged 50 (16)	Progressed 22 (7)
% (No. of eyes)				
Maculopathy				
Regressed	22 (7)	44 (4)	13 (2)	14 (1)
Unchanged	44 (14)	44 (4)	56 (9)	14 (1)
Progressed	34 (11)	11 (1)	31 (5)	72 (5)

Table 8 Results in 29 treated eyes with PPDR and without maculopathy—With reference to occurrence of maculopathy—

Retinopathy % (No. of eyes)	Results		
	Regressed 31 (9)	Unchanged 48 (14)	Progressed 21 (6)
Occurrence of maculopathy	0	21 (3)	100 (6)
Newly occurred maculopathy (9)			
Focal	(4)		
Cystoid	(3)		
Ischemic	(1)		
Mixed	(1)		

Table 9 Changes of focal maculopathy in PPDR after treatment—With reference to extent and activity of non-perfusion area—

Extent and activity of NPA % (No. of eyes)	Focal maculopathy (32)	
	Same or better than initial	Worse
NPA < 1 quadrant		
Active → Quiet (10)	43 (9)	9 (1)
Quiet → Active (3)	10 (2)	9 (1)
NPA ≥ 1 quadrant		
Active → Quiet (6)	29 (6)	0
Quiet → Active (3)	5 (1)	18 (2)

PPDR は SDR に綿花様白斑, 網膜内細小血管異常 (IRMA), 静脈異常などの所見が加わり, SDR に比し, より高度な網膜循環障害が存在する^{2)~4)}. 従って, 黄斑症も SDR では後極部の毛細血管透過性亢進による focal maculopathy が病変の主体となるのに対して, PPDR では focal maculopathy の他, 網膜循環障害を反映して毛細血管閉塞に基因する ischemic, mixed type の黄斑症も高率となる⁴⁾⁵⁾. 光凝固も SDR では, maculopathy のみを target とすればよく, 且つ好結果が得られる^{6)~8)}. 一方, PPDR では, NPA が凝固目標となる.

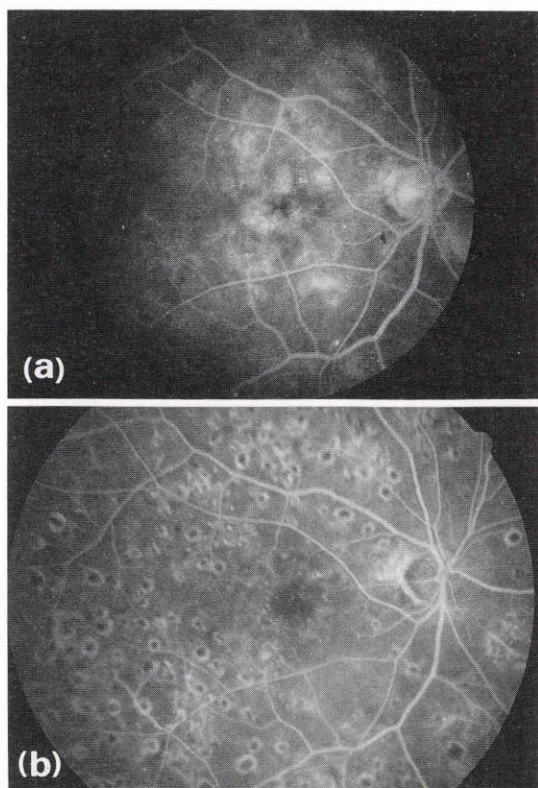


Fig. 1 Case 2 A 67-year-old male with diabetes of 18 years duration and preproliferative diabetic retinopathy. Clinically fairly controlled. Visual acuity was 0.2 in the left eye. Fundus of the left eye show lipid deposition at the macula.

(a) Fluorescein angiography of the left eye, showing strong leakage from capillary bed. (5 minutes) (b) Fluorescein angiography of same eye 3 years after treatment, showing marked reduction of leakage. Visual acuity of the left eye improved to 0.6. (4 minutes)

広範囲なNPA、即ち血管新生促進因子の放出の母体となる網膜の虚血状態を改善するため、PPDR、DPなどの広範囲凝固が必要となる⁴⁾。但し、広範囲凝固により後極部の毛細血管の透過性が亢進し、黄斑浮腫が増悪するという報告もある³⁾¹¹⁾¹²⁾。しかしながら、光凝固による focal maculopathy の増悪は一時的なもので⁸⁾¹³⁾、本症例でも永続的な視力障害は残さなかった。

広範囲凝固によるPPDRの改善例では focal maculopathy の改善は高率にみられ、黄斑症の発生も進展例に比し有意に低率であった。この結果は広範囲凝固による網膜循環の改善が、間接的に黄斑症の発生

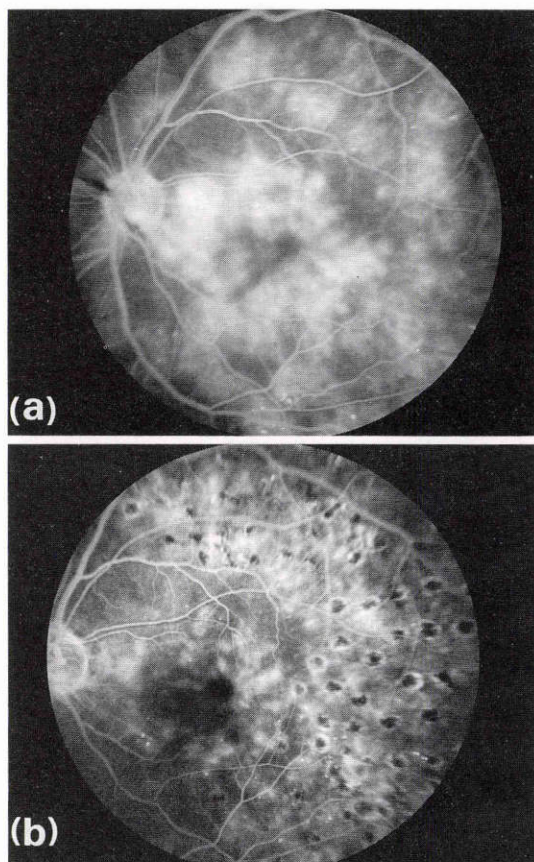


Fig. 1 Case 1 A 63 year-old female with diabetes of 12 years duration and preproliferative diabetic retinopathy. Clinically fairly controlled. Visual acuity of the right eye was 0.4.

(a) Fluorescein angiography of the right eye before treatment, showing focal maculopathy. (5 minutes) (b) Fluorescein angiography of same eye 3 years after treatment, showing regression of macular edema. Visual acuity of the right eye improved to 0.7. (5 minutes)

防止、改善につながったと考えられた。即ち focal maculopathy は、網膜内の細胞外液貯溜による視力障害を起こすが¹⁴⁾、cystoid type と異なり、網膜の器質的变化が発生していない段階であり、広範囲凝固は、間接的な循環障害改善を介して浮腫の吸収、cystoid maculopathy への進展防止につながると考えられた。一方、完成された cystoid maculopathy¹⁵⁾の他、ischemic^{16)~19)}、mixed type¹⁾の maculopathy については、その視力障害の機序は不明であるが、視力障害が高度なうえ、黄斑部の解剖学的構築の器質的变化を

生じている理由で凝固による視力回復については限界といわれる¹⁵⁾¹⁶⁾。視力的にも ischemic, mixed type では凝固前後を通じて不変であった。

但し, ischemic maculopathy より foveal neovascularization²⁰⁾²¹⁾の発生はみられなかった。

本論文の要旨は第90回日本眼科学会にて発表した。

文 献

- 1) **Kanski JJ**: CLinical Ophthalmology, London, Butterowrth, 11: 6—11, 8, 1984.
- 2) **Davis MD, Myers FL, Bresnick GH**: Current diagnosis and management of chorioretinal disease, in L'Esperance FA Jr, (ed): Diabetic Retinopathy, Natural Evolution. St Louis, The CV Mosby, 179—184, 1977.
- 3) **Patz A, Schatz H, Berkow JW**: Macular edema. An overlooked complication of diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 77: 34—47, 1973.
- 4) 小嶋一晃, 清水葉子, 原田敬志他: 前増殖型糖尿病性網膜症に関する臨床的考察. 1. 黄斑部病変と視力について. 眼紀 38: 1921—1933, 1987.
- 5) 佐藤幸裕, 大熊京子, 鎌田章栄他: 糖尿病性網膜症の黄斑部病変に関する臨床的研究. その3. 糖尿病性網膜症における黄斑部細小血管症の検討. 日眼 88: 1084—1092, 1984.
- 6) **Rubinstein K, Myska V**: Treatment of diabetic maculopathy. Brit J Ophthalmol 56: 1—5, 1972.
- 7) **Merin S, Yanko L, Ivry M**: Treatment of diabetic maculopathy by argon-laser. Brit J Ophthalmol 58: 85—91, 1974.
- 8) 松原広樹, 小嶋一晃, 原田敬志: 単純型糖尿病性網膜症にたいする光凝固療法. 一黄斑部病変および視力の推移について. 日眼 91: 545—552, 1987.
- 9) **Henkind P**: Ocular neovascularization. Am J Ophthalmol 85: 287—301, 1978.
- 10) **Patz A**: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. Am J Ophthalmol 94: 715—743, 1982.
- 11) **L'Esperance FA Jr, James WA Jr**: Diabetic retinopathy. Clinical evaluation and management. St Louis, The CV Mosby, 173, 1981.
- 12) 北川道隆, 村岡兼光, 小林義治他: 増殖型糖尿病性網膜症に対する光凝固の効果と限界. 臨眼 34: 167—181, 1980.
- 13) 佐藤幸裕, 鎌田章栄, 松井瑞夫: 糖尿病性網膜症の黄斑部病変に関する臨床的研究. その2. 糖尿病性網膜症に対する光凝固療法の黄斑部病変への影響. 日眼 87: 786—793, 1983.
- 14) **Ferris FL, Patz A**: Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 28: 452—461, 1984.
- 15) **Schatz H, Patz A**: Cystoid maculopathy in diabetics. Arch Ophthalmol 94: 761—768, 1976.
- 16) **Bresnick GH, de Venecia G, Myers FL, et al**: Retinal ischemia in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 93: 1300—1310, 1975.
- 17) **Ticho U, Patz A**: The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 76: 880—886, 1973.
- 18) **Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, et al**: Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 81: 694—709, 1976.
- 19) **Smith RT, Lee CM, Chales HC, et al**: Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 105: 218—222, 1987.
- 20) **Finkelstein D, Patz A, Fine SL, et al**: Abortive foveal retinal neovascularization in diabetic retinopathy. Retina 1: 62—66, 1981.
- 21) **Joondeph BC, Joondeph HC, Flood TP**: Foveal neovascularization in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 105: 1672—1675, 1987.

(第90回日眼総会原著)