糖尿病性網膜症における vitreous fluorophotometry の 臨床応用に関する研究

第2報 黄斑病変の fluorophotometry について (図2,表5)

宮 里 章 (琉球大学医学部医学科眼科学教室)

Vitreous Fluorophotometry : Fluorophotometric Findings of Macular Lesions in Diabetic Retinopathy

Akira Miyazato

Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of the Ryukyus

要 約

40歳から69歳までのインスリン非依存型糖尿病患者88例140眼のうち,黄斑症 8 例 8 眼と増殖前網膜症で黄斑病変の強いもの 8 例13眼について,vitreous fluorophotometry(VFP)を行い統計学的に検討し次の結果を得た。1)黄斑症眼は,非黄斑症眼に比較して $PV_{60.3}$ 値は有意に高値を示した。2)黄斑症眼で $PV_{60.3}$ 値の低い症例では,視力経過が良い傾向にあった。3)増殖前網膜症に黄斑病変が合併した例では,非合併眼との間に有意差は認められなかった。4)非黄斑症眼でも $PV_{60.3}$ 値の高い症例は,将来増殖網膜症へ移行する可能性の高いことが示唆された。(日眼 92:313—317,1988)

キーワード:硝子体蛍光測定、血液網膜柵、糖尿病性網膜症、黄斑症、増殖前網膜症

Abstract

We performed vitreous fluorophotometry in 140eyes of 88 non-insulin-dependent diabetics ranging in age from 40 to 69years, including 8eyes of 8cases of diabetic maculopathy and 13eyes of 8cases of preproliferative retinopathy with macular lesions. Fluorophotometric values in eyes with maculopathy were significantly higher than in eyes without maculopathy. Fluorophotometric findings of lower values in maculopathy showed a good tendency to correlate with visual acuity. Fluorophotometric findings in preproliferative retinopathy with macular involvement were similar to those without. In cases of higher values in eyes without maculopathy it was considered possible that they might develop retinopathy in the future. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 313—317, 1988)

Key words: Vitreous fluorophotometry, Blood-retinal barrier, Diabetic retinopathy, Maculopathy, Preproliferative retinopathy

I 緒 言

糖尿病性網膜症において, 重度の視力障害をきたす

病変としては、増殖網膜症のほかに黄斑症がある。その早期の基本病変は黄斑部付近の毛細血管の透過性亢進による黄斑浮腫で、その浮腫の程度と範囲に比例し

別刷請求先:903-01 中頭郡西原町字土原207 琉球大学医学部医学科眼科学教室 宮里 章

(昭和62年9月21日受付)

Reprint requests to: Akira Miyazato M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of the Ryukyus

207, Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, 903-01, Japan (Accepted September 21, 1987)

て視力は低下し、やがてその浮腫の周辺には硬性白斑 が円弧状に配列し、ついには網膜の変性から蠟様白斑 が出現し、しばしば中心窩に嚢腫様変化が生じる1)。一 般に単純網膜症の病期では,治療は全身管理が中心で, 原則としては光凝固の適応ではないが、黄斑症の場合 は例外で光凝固の適応となる。しかし、最近の報告2)で は、その効果が確実な適応期は発症早期のものに限る とされており、 黄斑症の早期発見が臨床上の重要課題 となってきた。黄斑症の早期発見指標としては、自覚 的には視力の低下がすぐれているが、他覚的には初発 病変が網膜浮腫であることから考えて血管透過性の亢 進が有望であり、これを定量的に測定する方法として 最近注目されているものにvitreous fluorophotometry(VFP)がある. 筆者は黄斑症においても, この PV60.3値が上昇することを先に報告3)し、一般網 膜症の臨床管理のみならず黄斑症の早期発見手段とし ても、臨床検査としても VFP は有用であると述べた が,今回はさらに症例数を追加し,特に黄斑病変に限っ て検討した結果を報告する.

II 実験方法

1. 対象

1985年10月より87年4月までに当科を受診した40歳代から60歳代までの糖尿病患者88例140眼のうち,特に黄斑病変の強かったものは,単純網膜症の8例8眼と増殖前網膜症の8例13眼であった。また,測定上の誤差となり得る因子を除外する目的から全対象を±3D以内の屈折異常で,測定光通過範囲内の中間透光体には混濁を認めないものに限定した。

2. 測定方法

10%フルオレセインNa液を7mg/kg 静注し, Coherent 社製 Fluorotron Master を用い,静注前,静注5分後,静注1時間後の3回測定を行い網脈絡膜蛍光および水晶体自発蛍光のspread functionを除去し,静注1時間後の黄斑部付近の網膜前3mmの後部硝子体蛍光値(以下PV_{60.3}値と略す)を比較検討した.

なお硝子体の性状も PV_{60.3}値を左右する有力因子 であるが,今回の症例中には,その記録の不明瞭なもの があったため今回は省略した。また,黄斑病変の強弱は カラー写真及び蛍光造影像における面積で判定した。

III 結 果

1. 黄斑病変合併の有無による比較(表1)

単純網膜症で黄斑病変の強くないものと黄斑病変の強いもの(以下黄斑症と略す)との間でPV_{60.3}値を比較すると,表1のように1%以下の危険率で有意差が

表1 黄斑病変合併の有無による比較

		眼数	PV60.3值	(ng/ml)	
C D D	M (-)	43	6.50±3.25	D / 0 01	
SDR	M (+)	8	16.90±8.14	P < 0.01	
Pre-PDR	M (-)	29	20.28±7.96	N.S	
	M (+)	13	25.28±14.84	N.S	

表2 黄斑症の症例

症例	年齢	性	DM型/期間(年)		任症眼 OV 60.3値 (ng/ml)		他眼 PV 50.3 値 (ng/ml)
1	41	女	II /2	0.7	10.5	0.8	2.2
2	52	女	II /10	1.2	12.2	1.2	8.7
3	53	男	II /10	0.3	10.3	1.0	13.7
4	56	女	I /15	0.2	28.6	0.5	8.1
5	56	女	II /8	0.3	21.8	1.0	10.2
6	56	女	II /13	0.5	27.9	0.9	3.8
7	59	女	I /7	0.8	15.6	1.2	7.0
8	59	男	II /4	0.4	8.3	0.6	5.6
	54.0±5	5.8		16	6.90±8.14		7.14±3.65

みられた. 他方, 増殖前網膜症についても同じような 比較を試みたが, 黄斑病変の強いものが有意に高値を 示すという結果は得られなかった.

2. 同一症例の黄斑症眼と他眼との比較(表2)

以上の黄斑症の症例(表1のSDR.M(+))はいずれも片眼のみの合併例であったため、同一症例の左右眼(黄斑症眼と非黄斑症眼)の比較を行った。

1) 初回測定時の所見

対象の年齢性別とその $PV_{60.3}$ 値は表2の如くで症例3を除きいずれも黄斑症眼が他眼より高値を示しており,その平均値は黄斑症眼が 16.90 ± 8.14 ng/mlで他眼の 7.14 ± 3.65 ng/mlより有意に高値を示した。また,黄斑症眼の視力と $PV_{60.3}$ 値との相関性は,相関値0.28で殆ど認められなかった。

2) 視力経過(光凝固の効果)(表3)

以上の症例に病巣光凝固を施行したが、その効果を光凝固前後の視力経過により検討すると、視力の改善したのは症例 1, 症例 2, 症例 3 で、悪化したのは症例 4, 他は不変であった。これを表 2 の光凝固前の $PV_{60.3}$ 値と比較検討すると、実施前の $PV_{60.3}$ 値の低い症例 $(PV_{60.3}$ 値12.2rg/rml以下) は、光凝固後の視力経過が良い傾向にあると考えられた。症例 8 は $PV_{60.3}$ 値が最も低いにもかかわらず視力の改善が認められなかったが、この症例はすでに黄斑症の経過が長く(約

表3 黄斑症眼の視力経過

症例	PV _{60.3} 值 (ng/ml)	視 治療前	力 治療後	結果
1	10.5	0.7	1.0	(改善)
2	12.2	1.2	1.5	(改善)
3	10.3	0.3	0.9	(改善)
4	28.6	0.2	0.08	(悪化)
5	21.8	0.3	0.3	(不変)
6	27.9	0.5	0.5	(不変)
7	15.6	0.8	0.8	(不変)
8	8.3	0.4	0.4	(不変)

表 4 増殖前網膜症の黄斑病変合併例

症例	年齢	性	DM型/期間(年)		病変眼 V _{60.3} 値 (ng/mℓ)		眼 V60.3値 (ng/ml)
1	42	男	II /10	1.0	42.3 55.8		
2	45	男	I /8	0.7	23.8	1.2	11.6
3	51	女	I /16	0.4	13.0 11.3		
4	52	男	I /5	0.5	10.2	0.4	19.3
5	55	女	II /7	0.4	10.7 34.3		
6	55	男	Ⅱ /20	0.3	18.7 14.6		
7	61	女	I /5	0.5	19.5	0.6	18.2
8	63	女	I /8	0.1	42.8 31.9		
	53.0±7	.2		25	5.28±14.84		

1年)、VFP 測定時には黄斑浮腫を殆んど伴わない硬性白斑を主要病変とするものとなっていた。

3. 黄斑病変の強い増殖前網膜症 (表 4)

この対象例は 8 例中 5 例までが両眼同様病変であったため同一症例の左右眼比較は行わなかった。表 4 の 5 ち $PV_{60.3}$ 値が二段に表示されているものが両眼発症例で上段は右眼,下段は左眼の測定値を示す。

1) 初回測定時の所見

測定値は表 4 の如くで,黄斑病変眼(左右眼を含む)の $PV_{60.3}$ 値の平均値は 25.28 ± 14.84 ng/ml と単純網膜症(黄斑症の有無に関係なく)と比較して高値を示すが,特に黄斑病変の強くない眼の平均 20.28 ± 7.96 ng/ml との間に有意差はなかった。また,黄斑病変眼の視力と $PV_{60.3}$ 値との相関性も相関係数0.13と認められない。

2) 黄斑病変合併眼の経過(表5)

汎網膜光凝固後の黄斑病変合併眼の経過をみると,症例 1,症例 6,症例 8 の如く凝固後 2 ヵ月から 6 ヵ月の間に $PV_{60.3}$ 値の改善がみられその効果の持続したものと,症例 3,症例 4,症例 7 の如く一旦は改善効果を認めても凝固 2 ヵ月から 7 ヵ月後に再び視力の低下と $PV_{60.3}$ 値の増加が認められたものの 2 群がみ

表5 増殖前網膜症の黄斑病変合併眼の経過

症例		値(ng/ml) 治療後	視 治療前	力 治療後
1	42.3	38.1	1.0	1.2
1	55.8	42.7	0.8	0.6
2	23.5		0.7	
	13.0	35.7	0.4	0.2
3	11.3	20.8	1.2	0.3
4	10.2	11.6	0.5	0.3
	10.7		0.4	
5	34.3		0.2	
	18.7	13.7	0.3	0.3
6	14.6	12.7	0.3	0.3
7	19.5	51.4	0.5	0.2
8	42.8	22.6	0.1	0.1
ø	31.9	15.3	0.1	0.1

られた。なお、症例 2 と症例 5 では凝固後の経過観察 (VFP 測定)ができていなかったため、凝固後の測定値が空欄となっている。

4. 症例検討

1) 黄斑症の症例 3 (左眼 SDR+M)

53歳男性、糖尿病歴10年、コントロールは不良であ る。1986年6月26日初診、その時の所見は、右眼視力 0.5(1.0), 検眼鏡的に後極部に点状, しみ状出血と点 状硬性白斑があり、蛍光眼底所見は図1の如くアー ケード内全体に蛍光漏出を認めた。これに対し左眼視 力0.3 (n.c), 黄斑部に硬性白斑が集中し, 黄斑周辺に も多数の出血斑と白斑があり浮腫もみられ、蛍光所見 は中心窩附近と黄斑上方、黄斑耳側下方に蛍光漏出が 認められる. PV_{60.3}値は初診時, 右眼13.7ng/ml, 左眼 10.3ng/mlで黄斑症眼よりも非黄斑症眼の方が PV603値でより高値を示していた。次に、その10ヵ月後 の経過をみると、右眼は視力に変化はないが、PV60.3値 は24.1ng/ml と増加しており、蛍光眼底所見でも増殖 前網膜症へ移行していた。一方, 左眼の黄斑症眼は, 10ヵ月後には視力0.6 (0.9), PV_{60.3}値8.2ng/ml と視 力・PV60.3値共に改善していた. 本症例は黄斑病変の強 い眼が他眼より PV60.3値の低かった唯一の症例であ るが、 黄斑病変の強くなかった右眼は初診時すでに, 増殖前網膜症へ移行する傾向があったため、BRB の機 能もすでに低下し、PV60.3値が高かったのではないか と推定された.

2) 増殖前網膜症の症例 8 (両眼 pre-PDR+M)

63歳女性, 糖尿病歴 8 年, 経口剤で治療中であるが, コントロールは不良である. 1986年1月14日初診, その時の視力は右眼0.06 (0.1), 右眼底所見は黄斑部に小さな輪状の白斑があり, 黄斑部耳側にも点状白斑が

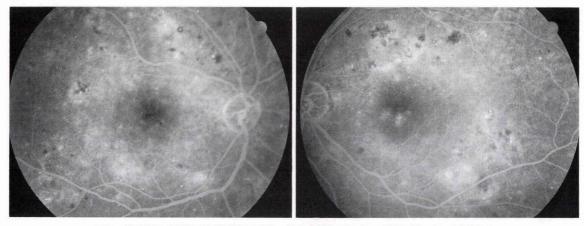


図1 黄斑症の症例 3 (左眼 SDR+M). 視力右眼0.5(1.0), 左眼0.3(n.c). 右眼13.7 ng/ml, 左眼10.3ng/ml.

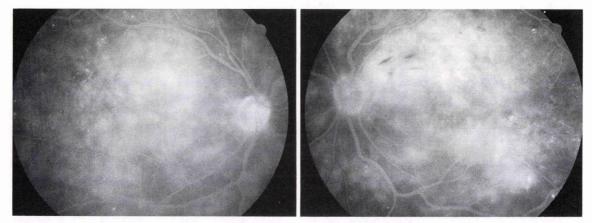


図2 増殖前網膜症の症例8 (両眼 pre-PDR+M). 視力右眼0.06 (0.1), 左眼0.03 (0.1), 右眼42.8ng/ml, 左眼31.9ng/ml.

多数認められた。蛍光眼底所見は、図2の如く黄斑部全体に蛍光漏出がみられ、黄斑部耳側に網膜内細小血管異常が認められる。左眼は視力0.03(0.1),眼底は黄斑部全体に輪状白斑があり、後極部にも散在性に白斑が認められる。蛍光眼底所見は、黄斑部から後極部にかけてびまん性の蛍光漏出がみられる。この時点の $PV_{60.3}$ 値は、右眼42.8ng/ml、左眼31.9ng/mlであった。両眼に汎網膜光凝固を行い初診時より3カ月後の所見は、視力右眼0.1(n.c)、左眼0.1(n.c)で、蛍光眼底所見でも蛍光漏出が減少しており、 $PV_{60.3}$ 値も右眼22.6ng/ml、左眼15.3ng/ml と改善がみられた。

IV 考 按

従来、糖尿病性網膜症の病期分類や経過観察の検査 手段として、蛍光眼底造影検査法が大きな役割を果し てきたが、最近血液網膜柵 (BRB) 機能を定量的に測 定できる vitreous fluorophotometry (VFP) も、初期の網膜の変化や網膜症の進行性の判定などに有用であるとする報告 $^{4|5|}$ がある。しかし、この VFP は未だ主として研究面で活用され、臨床面での応用を論じた発表は未だ少ない。先に筆者もその臨床応用面を強調する論文 $^{3|}$ を発表したが、今回特に失明の原因の 1 つである黄斑症に注目し、 1 0 1

1. 黄斑症の PV_{60.3}値について

単純網膜症は、一般に光凝固の対象とはならないが、 黄斑症の合併した場合は例外で、 黄斑部機能を保持ま たは回復させるためには、 早期に光凝固を実施する必 要がある. Smith らがは、臨床上重要な黄斑浮腫を有す る糖尿病患者に、 視力、 眼底写真、 蛍光造影(黄斑部 漏出と無血管帯(FAZ))、 VFP を行い、 視力と最も相 関性の高いのは VFP による posterior penetration ratios(PR)であり、その次に患者の年齢と FAZ の順 であったと述べている。今回の研究結果では、視力と の相関性はあまり認められなかったが、黄斑症眼は非 黄斑症眼より有意に PV60.3値が高値を示し、片眼のみ の PV603値の上昇はその眼の黄斑症合併を早期に暗 示するものであり、絶対値としても15ng/ml 前後以上 の PV60.3値は、単純網膜症では黄斑症の合併と考える 必要のあることを推定させるものであった。 さらに, 黄斑症症例の病巣光凝固後の視力経過をみると, 凝固 前の PV603値のより低い症例, つまりより早期の症例 が視力経過が良いことがわかった. これは前述したよ うに、黄斑症はBRBの破壊がより軽いうちに治療を 行う方が予後が良いという報告?と一致する。症例8 はPV60.3値が低いにもかかわらず効果の認められな かったのは、陳旧例であったためと考えられた。また、 症例3で示したように、PV603値の高い症例は蛍光造 影所見が単純網膜症の病期でも、すでに機能的には悪 性網膜症へ移行していることを示唆している. これは 前回報告したように、黄斑症の早期発見ばかりでなく、 網膜症の進行性, 予後などを予知する手段として PV60.3値の測定は、有用であるとしたことと一致して いる.

2. 黄斑病変の強い増殖前網膜症の PV_{60.3}値について

前報で黄斑病変の強い増殖前網膜症は、黄斑病変のないものより有意に低値を示したと述べたが、今回の検討の結果では有意差は認められなかった。この相違は、前報の対象症例中にはすでに光凝固の行なわれていた症例も含まれていたことと、増殖前網膜症で病変が周辺網膜には及んでいない早期の症例が多かったことによるものと推定された。今回の結果の如く、網膜症が進行して増殖前網膜症に移行すると、すでに BRBの障害は網膜の広範囲に及んでおり、黄斑部のような局所の病変の有無では、もはや PV60.3値は左右されないことを示している。

3. VFP の臨床検査法としての価値

今回の結果より、次のような時期の臨床検査法として VFP は有用であろうと考えた。

1) 黄斑症の早期発見と予後推定

単純網膜症のように網膜症の軽い時期には、黄斑症のような局所の変化が PV_{60.3}値に大きな影響を及ぼ

し、早期に黄斑部の BRB の変化をとらえることができるから、黄斑症の臨床検査法特にその早期発見法として VFP は有用であると考えられる。また、 $PV_{60.3}$ 値の低い黄斑症は、それだけ早期であり黄斑部の BRB の障害も軽く、且つ限局的であるため光凝固後の予後も良いという今回の結果から、光凝固前の $PV_{60.3}$ 値からある程度予後を推定することが可能と考えられる。

2) 光凝固の効果判定と網膜症の予後推定

従来網膜光凝固術の効果を客観的に判定する方法に乏しかったが、BRBの機能障害の変動を VFP を用いて測定することによって、光凝固の効果を BRB の面から明らかにすることができる。安藤ら⁷¹は、網膜光凝固強度の適量判定には、PRP 終了後 2 週間目の PV_{60.3}値がよい指標となり、光凝固の効果と網膜症の予後は経時的に PV_{60.3}値の変動率を知ることによって推定することができると述べている。今回の報告でも光凝固後の PV_{60.3}値の改善している症例は、視力の経過が良く、網膜症の進行も阻止されていることがわかった。以上のことより、VFP は糖尿病性網膜症の管理、治療の効果判定指標としても有用である。

文 献

- 福田雅俊:糖尿病眼科学.東京,医学書院,53-54, 1986.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 103: 1796—1806, 1985.
- 3) 宮里 章, 寒河江豊, 新里研二他:糖尿病性網膜症における vitreous fluorophotometry の臨床応用に関する研究。第1報、病期および病変の局在別による測定値の変動について。臨眼 41(7): 779 -783, 1987.
- Cunha-Vaz J, Abreu JRF, Capos AJ, et al: Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Br J Ophthalmol 59: 649—656, 1975.
- 安藤伸朗: 硝子体 Fluorophotometry より見た網膜症, 糖尿病学, 東京, 診断と治療社, 251-277, 1986.
- Smith RT, Lee CM, Charles HC: Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 105: 218—222, 1987.
- 7) 安藤伸朗,難波克彦,小林 司他:硝子体蛍光測定による糖尿病性網膜症の臨床的研究.第3報.汎網膜光凝固術の血液網膜柵に対する効果. 眼紀 36:983-987,1985.