

糖尿病性網膜症の分類と光凝固実施基準 (表4)

松井 瑞夫・佐藤 幸裕 (日本大学医学部眼科)

要 約

失明糖尿病患者が増加している現状をふまえ、糖尿病管理体系に眼底検査を的確に組み入れ、また、糖尿病性網膜症の管理体系のなかに、光凝固療法を組み入れるべきことを論じた。糖尿病性網膜症の分類について述べ、眼底検査の実施基準を網膜症の有無、網膜症の病型に応じて述べた。このような意味での眼底検査実施の意義の一つは、光凝固の適応となる網膜症を、期を逸することなく発見することにあることを強調した。光凝固の適応の現状を述べ、その実施基準を、黄斑症に対する治療、局所療法、汎網膜光凝固とに分けて述べた。ことに汎網膜光凝固の実施は、4～5回に分け、1週間の間隔で行なうのが、黄斑合併症を防ぎ、かつ効果的であることを強調した。(日眼会誌 93:803—808, 1989)

キーワード：糖尿病性網膜症，光凝固，汎網膜光凝固，毛細血管閉塞領域，失明予防

Classification of Diabetic Retinopathy and
Application Standard of Photocoagulation

Mizuo MATSUI, Yukihiro SATO

Department of Ophthalmology Surugadai Hospital of Nihon University

Abstract

It has been confirmed in some prefectures in Japan that severe diabetic retinopathy became the leading cause of blindness. The authors described classification of diabetic retinopathy and discussed that in order to prevent blindness due to diabetic retinopathy, it was absolutely necessary to place fundus examination in the management system of diabetes and also to include photocoagulation therapy in the management system of diabetic retinopathy.

Application of fundus examination in the management system of diabetes was described correspondingly in cases with or without retinopathy and in cases of each type of diabetic retinopathy. Indication of photocoagulation for diabetic retinopathy was discussed, according to types of the retinopathy, such as maculopathy, preproliferative retinopathy or early stage of proliferative retinopathy. Standard technique of photocoagulation in each type of the retinopathy was discussed. Particularity it was stressed that the panretinal photocoagulation should not be performed in a single session, but should be performed separately in four or five sessions at one week interval. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 803—808, 1989)

Key words: Diabetic retinopathy, Photocoagulation, Panretinal photocoagulation, Non-perfusion area, Prevention of the blindness

別刷請求先：101 東京都千代田区神田駿河台1—8—13 駿河台日本大学病院眼科 松井 瑞夫
(平成元年7月3日受付，平成元年7月3日受理)

Reprint requests to: Mizuo MATSUI, MD. Dept. of Ophthalmol., Nihon Univ. School of Med. 1-8-13, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, 101, Japan,

(Received and accepted July 3, 1989)

はじめに

欧米においては、糖尿病性網膜症による失明、すなわち失明糖尿病患者 blind diabetics の増加が叫ばれて久しいが、我国においても、重症視力障害の原因の一位となった地域が既に報告されている。

この失明糖尿病患者増加の原因を考えると、第一は糖尿病患者自体の増加であろうが、糖尿病治療学の進歩による、糖尿病患者の平均寿命の延長という点を考慮する必要がある。すなわち、罹病期間の長い糖尿病患者の増加ということである。このことは、網膜症に限らず糖尿病性腎症についても指摘されていることであり、糖尿病の血管合併症に共通した問題である。したがって、現在では、糖尿病の管理目標は、血管合併症を発生させない、あるいは進行させないことにあると言われている。

一方、糖尿病性網膜症に対する光凝固療法の有効性は、経験的には1960年代から主張されていたが、米国における多施設・無作為化研究によって、その有効性は確立された¹⁾。また、その奏効機序についても解明が進み、光凝固の実施方法についても合理的な基準が設定されている。

今回は、まず治療を主目的とした糖尿病性網膜症の分類について述べ、次にこの分類法に沿って、光凝固の適応基準を述べることにする。

1. 糖尿病性網膜症の分類

糖尿病性網膜症は、基本的に**非増殖性**と**増殖性網膜症**とに分類される。非増殖性網膜症は、概して進行が緩慢であり、視力の予後も特殊病型を除けば良好である。これに対し、増殖性網膜症は、進行性のことも多く、したがって、予後も不良なことが多い。この両型の間、前増殖性網膜症があり、この他に、糖尿病性黄斑症と退行期網膜症がある。また、重症糖尿病性眼内合併症という末期の病態が区別されることもある。

非増殖性網膜症 background retinopathy：症例数が一番多い病型である。すべての病変は網膜内にあり、また病変の多くは主要網膜血管アーケードの範囲内に分布している。検眼鏡的な初発病変である毛細血管瘤は網膜内顆粒層に発生する。点状およびしみ状出血は網膜の深層に、火焰状出血は網膜表層の神経線維層に発生する出血である。硬性白斑は外網状層と内顆粒層との間に出現する血管透過性亢進に由来する滲出物であり、輪状網膜症様の配列をとることもある。網膜浮腫は、黄斑を含め後極部に出現しやすい。

糖尿病性黄斑症：糖尿病患者の視力障害の主因の1つは、黄斑異常であるが、網膜症が進行して前増殖性あるいは増殖性となると、殆どの症例に、何らかの程度の黄斑異常が発生するようになる²⁾。したがって、網膜症の病型を問わずに、糖尿病性網膜症にみられる黄斑障害を糖尿病性黄斑症と呼ぶ見解もある。われわれは、黄斑症という病名を用いるのは、非増殖性であって、かつ黄斑異常が高度である症例に限りたいと考えている。また、このような意味での黄斑症は、慢性の経過をとる NIDDM にみられることが多い。

このような黄斑異常には、**滲出性黄斑症**（黄斑沈着物）、**類囊胞黄斑浮腫 CME**、**乏血性黄斑症**、および**混合型**とがある。

前増殖性網膜症：非増殖性網膜症のうちのあるものが前増殖性網膜症へ移行する。この病型は、非増殖性の重症型とよばれていたこともある。前増殖性変化としては、(1)網膜静脈異常 venous abnormalities、(2)綿花状白斑 cotton-wool spots、(3)網膜内細小血管異常 intraretinal microvascular abnormalities (IRMA) とが主要なものであり、このほかに細動脈の狭細あるいは白線化、大型暗赤色の網膜出血などを前増殖性変化とする意見もある。**静脈異常**としては、ソーセージ様の分節状拡張、数珠状口径不同、ループ形成、重複走行などが特徴的なものである。**綿花状白斑**は、網膜神経線維層に発生する前毛細血管細動脈の閉塞による微小梗塞である。乏血により神経線維の軸索流が途絶し、この結果、表層網膜が白濁し、かつ境界が羽毛のような白斑になると説明されている。**IRMA**は、毛細血管閉塞領域 non-perfusion area に隣接して、あるいはその中にみとめられる一種の動静脈吻合路である。

糖尿病性網膜症を細小血管症としてみるとき、非増殖性網膜症では、毛細血管瘤形成、細小血管の透過性亢進と比較的小範囲に発生する閉塞すなわち capillary dropout とが、主要なものである。前増殖性網膜症となると、綿花状白斑も細小血管閉塞の一型であるが、比較的広い範囲にわたって発生する毛細血管閉塞領域、すなわち non-perfusion area の形成が重要である。このような細小血管の閉塞の原因となる病態としては、(1)毛細血管基底膜の肥厚、(2)毛細血管内皮細胞の傷害と増殖、(3)赤血球の変化、主として変形能の低下、糖化とヘモグロビンの増加による酸素解離能の低下、(4)血小板の粘着性と凝集能の亢進、などがあげられている。そして、細小血管閉塞領域の形成がある広さに達すると、動静脈吻合路が発生し、細静

表 1 眼底病変と糖尿病性網膜症の病型

	非増殖性	黄斑症	前・増殖初期性	前増殖性	増殖性
毛細血管瘤	+	+	+	+	+
点状出血	+	+	+	+	+
小硬性白斑	+	+	+	+	+
しみ状出血	+	+	+	+	+
黄斑浮腫	+	+	+	+	+
類のう胞黄斑浮腫		+	+	+	+
黄斑沈着物		+	+	+	+
綿花状白斑			+	+	+
IRMA				+	+
静脈異常				+	+
網膜新生血管					+
線維血管性増殖膜					+
牽引性網膜剝離					+
硝子体出血					+

脈から細動脈へ向かって直線的な走行をとる。この吻合路は、既存の毛細血管の拡張によって形成されるのか、真の網膜内新生血管なのか論議があるため、**IRMA** とよばれている。

われわれの経験では、前増殖性網膜症のうち、綿花状白斑のみがみられる症例は、進行が余り著しくなく、これに対し、静脈異常と IRMA、すなわち non-perfusion area の形成がみとめられる症例では、増殖性網膜症への移行がさし迫っていると考えられる³⁾ (表 1)。

増殖性網膜症：糖尿病患者の約 5% に発生するといわれており、通常前増殖性網膜症から進展するが、非増殖性網膜症から急速に進展することもある。増殖性網膜症の特徴的病変は新生血管 neovascularization である。現在、血管新生は、non-perfusion area となった網膜、すなわち、低酸素網膜から放出される血管新生因子 angiogenic factor によるものと考えられている。後に述べる光凝固療法の奏効機序も、この低酸素網膜を凝固萎縮させることによって、血管新生因子を抑制することにあると考えられている⁴⁾。この新生血管は、視神経乳頭上 (new vessels of disc, NVD)、あるいは主要血管アーケードに沿って (new vessels elsewhere, NVE)、発生することが多い。上述の non-perfusion area が、網膜の一象限以上に相当する面積に達すると新生血管が発生するようになるという想定もある。

血管新生因子は、成長因子 growth factor の一種で

あり、血管の発生・発育、腫瘍形成などにも関与しており、網膜由来血管新生因子 retina driven angiogenic factor の他に、腫瘍由来血管新生因子なども知られている⁵⁾。網膜由来血管新生因子は、物理・化学的には同定されていないが、分子量 50,000~100,000 の生物活性物質で、網膜、視神経乳頭上のみでなく、虹彩にも血管新生をもたらしことも知られている⁶⁾。

増殖性網膜症で、新生血管が視神経乳頭上に発生すると、この部には網膜内境界膜を欠くため、硝子体中に進展しやすく、網膜上の新生血管は内境界膜の欠損部を通して、硝子体と網膜との間にのびて行く。新生血管の起源となる間葉細胞は、また線維芽細胞の起源ともなる。そして線維芽細胞は新生血管を包んで線維血管性網膜上膜を形成する。初期の新生血管には検眼鏡的には新生血管膜の線維成分を認めることは出来ないが、増殖がすすむと次第に線維成分は透明度を失い、検眼鏡的にも増殖物として認められるようになる。

硝子体の変化も、増殖性網膜症の進行に極めて重要な役割を果たしている。線維血管膜は硝子体後面に癒着し、このため新生血管中の血漿成分が隣接部の硝子体ゲル中に漏れて行く。もし、この時期に完全後部硝子体剝離が発生すると、非常に稀なことであるが、新生血管が退縮して行くこともある。しかし、通常は増殖した線維血管膜と硝子体皮質との癒着は強く、不完全硝子体剝離となる。こうなると癒着部の硝子体ゲルが収縮して血管を網膜面から引き上げるようになる。また線維血管組織は、さらに硝子体後面に沿って増殖を続け、また収縮して硝子体出血が発生するまで硝子体腔へ引き上げられて行く。この硝子体出血が発生するまで、増殖性網膜症は無症状であることが多く、眼底検査を行っていないと発見されないことが多い。硝子体出血は、硝子体ゲル内にも、剝離した硝子体後面と網膜の間にも発生するが(網膜前出血)、後者の頻度が高い。この網膜前出血でも、血液は経過とともに硝子体ゲル中に入って行く。硝子体ゲル内では、血液は濃縮されて黄褐色の膜を形成する。

重症糖尿病性眼内合併症：増殖性糖尿病性網膜症は未治療のまま、あるいは治療されても末期の重症眼内合併症という病態になることが多い。この合併症に、永続性の硝子体出血、牽引性網膜剝離、不透明な増殖膜形成、新生血管緑内障などがある。

2. 糖尿病性網膜症に対する光凝固の適応

現在、光凝固の適応とされている病態は以下の 3 型である。

1) 非増殖性網膜症の黄斑浮腫, その他血管透過性亢進による病変

2) 前増殖性網膜症の増殖性網膜症への進行阻止

3) 増殖性網膜症の進行頓挫

また, 光凝固の奏効機序としては, 1)に対しては, 透過性の抑制が考えられているが, 2), 3)に対しては「光凝固によって, 毛細血管閉塞領域となった網膜を凝固, 萎縮させ, 血管新生因子の抑制を計る」ということが作業仮説になっている。以下, 各網膜症の病型ごとに, 適応を述べてみる。

1) 非増殖性網膜症は, 黄斑浮腫, 黄斑沈着物など, 黄斑合併症がなければ, 光凝固の対象とならない。

2) 黄斑浮腫に対する光凝固の適応決定には, 蛍光眼底造影が是非必要で, 漏出血管が中心窩に対し, どのような位置にあるかを的確に判断しておく必要がある。漏出血管の分布が黄斑の一部に限局しているときには直接凝固を, 黄斑の2/3以上の範囲にわたるときは, 中心窩の500 μ を除き格子状凝固の適応となる⁷⁾⁸⁾。この時には, クリプトンあるいはアルゴン色素レーザーの黄色～橙色が, キサントフィルに吸収されることが少ないため, おすすめされる。凝固径は100 μ , 露出時間0.1秒で, 淡い凝固斑が形成される100~300mwの出力で行なう^{9)~10)}。視力の回復には1~2ヵ月かかるのが普通である。

3) 前増殖性網膜症 一般に前増殖性網膜症が光凝固に一番適した症例と考えられている。特に, 前増殖性網膜症のうちでも, IRMAの発生, すなわち non-perfusion areaの形成が認められれば, 光凝固は必須といってもよいと思う。どの位の面積の non-perfusion areaの形成があれば, 光凝固が必要かという論議もあるが, 明確な規定ができないかぎり, non-perfusion areaをみとめられれば, 光凝固の適応と考えておくのが妥当であろう。したがって, 前増殖性網膜症では, non-perfusion areaの面積が小であれば, 局所凝固を行なうが, 面積が大であれば, 汎網膜光凝固が行なわれる。汎網膜光凝固の実施方法については, 増殖性網膜症の項で述べることにする。

前増殖性網膜症のうち, 著明な静脈異常がみとめられる症例は, 汎網膜光凝固が必要である。われわれの経験では, 静脈異常をみとめたほとんどの症例に, 広い範囲にわたる non-perfusion areaの形成が認められるからである。これに対し, 前増殖性変化のうち綿花状白斑のみをみとめる症例では, 嚴重に経過観察を行えば, 光凝固を急ぐ必要はないと思われる。

表2 糖尿病性網膜症に対する光凝固の適応

1. 黄斑浮腫, その他血管透過性亢進による局所障害
2. 毛細血管閉塞領域の発生している前増殖性網膜症
3. 網膜新生血管が発生しはじめた増殖性網膜症
4. 光凝固を行なう余地が残されている増殖性網膜症

表3 汎網膜光凝固後に網膜症が進行する症例

1. 光凝固が不十分であった症例
2. 残存新生血管の有無が検査していない症例
3. すでに線維血管増殖膜や牽引性網膜剥離が発生しているのに, 光凝固を行なった症例

4) 増殖性網膜症に対する光凝固の適応

新生血管が発生し始めた初期の増殖性網膜症には, 急いで汎網膜光凝固を行なう必要がある。また, すでに増殖性変化や牽引性網膜剥離が発生している症例には, これらの病変をさけて, 光凝固を行なう必要がある。線維血管増殖膜は光凝固によって収縮し, 牽引性網膜剥離の発生・進行を促すし, 剥離した網膜を凝固することは不可能である。

米国の多施設共同研究によると¹⁰⁾, 高度のNVDと硝子体出血を有し, かつ光凝固を受けていない眼の40%は, 2年以内に高度の視力障害が発生するのに対し, 適切に光凝固を受けると, このような高度の視力障害の発生は半数となるという。したがって, このような症例に対する光凝固は, 光凝固自体による副作用をこえて, はるかに価値があるので, このような症例には, すべて光凝固治療を行なうべきである(表2)。

5) 光凝固後に進行する症例

光凝固を行なったにもかかわらず進行する症例をしばしば経験するが, これらには以下のような症例が考えられる(表3)。

- 1) 光凝固が不十分で, non-perfusion areaが残存している。
- 2) 残存新生血管の有無を検査していない。
- 3) 牽引性網膜剥離や線維血管増殖膜が既に広範囲に発生している症例に対し光凝固を行なったため, 凝固範囲に限られ, 治療効果が得られない。すなわち, 適応時期を過ぎた症例である。

1), 2)については, 蛍光眼底造影を行ない, 血管閉塞領域の残存を確認することによって対応できるし, 3)については, 適応時期の発見が, 糖尿病管理システムから外れていたといえよう。

3. 糖尿病性網膜症の管理の実際

まえがきにも述べたように、現在、光凝固の糖尿病性網膜症に対する効果は、かなり確立されている。このことをふまえて、糖尿病性網膜症の管理目標と管理基準とを考えると、以下のとおりである。

1) 糖尿病と診断された時、あるいは発見された時、先ず眼底検査を行なう。早期発見と網膜症の病型確定が目的である。

2) 1)の結果、網膜症がないか、初期の非増殖性網膜症であれば、6ヵ月ないし年1回の眼底検査を続ける。

3) 網膜症が発見され、検眼鏡検査では病型が確定されない時には、蛍光眼底造影を行ない、病型診断を確定する。

4) 非増殖性網膜症と確定し、黄斑合併症がなければ、6ヵ月に1回の眼底検査を続ける。

5) 非増殖性網膜症が疑われれば、蛍光眼底造影を行ない、まず病型を確定する。そして、non-perfusion areaがあれば、光凝固の適応として、綿花状白斑のみであれば、眼疾患として、治療適応を考慮しながら経過観察を行なう必要がある。

6) 増殖性網膜症と確定すれば、光凝固の適応を含め眼疾患として処置が必要となる。

以上のように、現在の糖尿病性網膜症の管理目標は、網膜症の早期発見と網膜症の病型決定を確実に行ない、光凝固を適切な時期に、確実に行ない、失明糖尿病患者を減少させることである。したがって、光凝固の時期の決定は、糖尿病性網膜症管理上、極めて重要な地位を占めるようになってきているのである。さらに付言すれば、このような管理目標のもとにすべての糖尿病患者がおかれるよう、患者教育を徹底させるような施策が望まれ、そうなるこそ、失明糖尿病患者の発生防止の実が上がるといえよう。

4. 糖尿病性網膜症に対する光凝固の実施基準

前項までに、糖尿病性網膜症に対する光凝固の奏効機序、適応などについて、現在の一般的な見解を述べてきたが、最後に光凝固の実施法の基準を述べておきたい。

光凝固を糖尿病性網膜症に対して実施する方法は、局所光凝固療法と汎網膜光凝固療法とに2大別にすることができるので、それぞれの実施基準を述べる。

1) 局所療法

局所療法のうち、実施方法で、特に注意を要するのは、黄斑障害に対する光凝固の実施方法である。この点についてはすでに、黄斑浮腫に対する光凝固の適応の項で触れたので、ここでは省略する。

表4 汎網膜光凝固実施基準

1. 合計1500～2000個の散発性の凝固が必要。
2. 1回に行なう凝固は400個位まで。
1回の凝固が多いと、合併症発生の可能性がある。
3. 1週間間隔で、4～5回に分けて、1500～2000個の凝固を完成させる。
4. 汎網膜光凝固終了2～3ヵ月後に、蛍光眼底造影を行ない、追加凝固の要否を検討する。

この他、後極部の局所的に浮腫が強い部、限局性の毛細血管閉塞領域などに対しても、局所光凝固療法が行なわれる。

2) 汎網膜光凝固 panretinal photocoagulation PRP

non-perfusion area が広く形成されている前増殖性網膜症および血管新生が始まったばかりの増殖性網膜症には、PRPが行なわれる。通常200～500 μ の凝固サイズを用い、黄斑周囲を除き、後極部の周辺から赤道部にかけて、合計1,500～2,000個の凝固を散発性に行なう。各々の凝固斑の間は必ず1凝固斑サイズあける。1回に行なう凝固は400個位とし、1週間間隔で、4～5回に分けて、1,500～2,000個の凝固を完成させる。一回に400個以上の凝固を行なうと、光刺激が強すぎて、黄斑障害を招いたり、ときには虹彩炎の併発すら認めることがある。逆に、間隔をあけすぎてPRPの完成に時間をかけると、進行阻止に間に合わない結果となる。したがって、5週間で5回、あるいは4週間で4回の凝固でPRPを完成させるのが、もっとも合理的な方法といえることができる(表4)。さらに、両眼同時にPRPを行なう必要がある症例も少なくない。このときには、2～3日の間隔で、両眼同一週内に第一回の凝固をはじめ、それぞれの眼に1週間間隔で凝固を行なうことになる。したがって、このような症例では、5週間に10回の凝固を行なうことになる。また、光凝固を受ける患者としても疼痛のみでなく、反復する光刺激などにより、一回に数百の凝固に耐えるには、精神的にも非常に努力を強いられることになる。個人差もあり、一回の凝固は200～300個に止め、治療回数もふやす必要が生じる場合もある。

以上のようにして、PRPを終了した後、2～3ヵ月に蛍光眼底造影を行ない、残存したnon-perfusion areaがあれば、その部に追加凝固を行ない、また、新生血管の残存があれば、さらに密な追加凝固が必要となる。

3) 汎網膜光凝固 PRP に準ずる光凝固

前増殖性網膜症では、限られた象限に毛細血管閉塞領域がみとめられる症例が多い。ことに、乳頭鼻側にまず発生する症例がある。また、前増殖性網膜症では、毛細血管閉塞領域が多象限に発生していても、個々の毛細血管閉塞領域が比較的小型の場合がある。このような症例では、汎網膜光凝固に準じて血管閉塞領域を中心に光凝固をまず行ない、引き続き蛍光眼底造影を含めて、経過を観察するのがよい。

あとがき

失明糖尿病患者が増加しているという実状をふまえ、光凝固を的確に糖尿病性網膜症管理に取り入れることにより、失明糖尿病患者の増加に対処することは、眼科医の使命といえよう。そして、光凝固の奏効機序がどのように考えられているか、その理論によればどのような光凝固実施法が合理的であるかを述べた。

光凝固療法を網膜症管理のシステムに取り入れ、さらにこの管理システムから外れた症例がないように糖尿病の診療に携わるすべての立場のものが努力するよう期待したい。

文 献

- 1) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy findings. *Ophthalmology* 85: 82-106, 1978.
- 2) 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1. 糖尿病性

網膜症の病型分類と黄斑部病変との関係. *日眼会誌* 85: 1468-1478, 1981.

- 3) 佐藤幸裕, 松井瑞夫: 糖尿病性網膜症の病型, ことに前増殖性網膜症と黄斑症について. *眼科* 23: 1421-1429, 1981.
- 4) Patz A: Studies on retinal neovascularization: Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 1133-0000, 1980.
- 5) Glaser BH, D'Amore PA, Michels RG, et al: Demonstration of vasoproliferative activity from mammalian retina. *J Cell Biol* 74: 298-304, 1980.
- 6) Glaser BM, D'Amore PA, Luty GA, et al: Chemical mediators of intraocular neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc UK* 100: 369-375, 1980.
- 7) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 103: 1796-1800, 1985.
- 8) White lecke RAF, Kearns M, Black RK, et al: The diabetic maculopathies. *Trans Ophthalmol Soc UK* 99: 314-320, 1979.
- 9) The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 94: 761-774, 1987.
- 10) 福田雅俊: 糖尿病性黄斑症の治療. *新しい眼科* 6: 197-201, 1989.