

## 網膜血管新生における硝子体の役割

—網膜中心静脈閉塞症例と網膜静脈分枝閉塞症例での検討—(図2, 表1)

門 正則・広川 博之・吉田 晃敏 (旭川医科大学眼科学教室)

### 要 約

網膜無血管野が蛍光眼底撮影で確認され、かつ網膜光凝固が施行されていない網膜中心静脈閉塞症(CRVO)群33名33眼、および網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)群80名81眼を対象に、乳頭上および網膜新生血管の発生に与える硝子体の役割について検討した。乳頭上新生血管(NVD)の発生率は、CRVO群とBRVO群とでは有意差を認めなかったが、網膜新生血管(NVE)の発生率はBRVO群で有意に高率であった。新生血管発生以前の硝子体の経時的変化をみると網膜中間周辺部からの硝子体剝離(MP-PVD)の頻度はCRVO群で有意に高かった。一方視神経乳頭面からの硝子体剝離(D-PVD)の頻度はCRVO群とBRVO群で有意差を認めなかった。CRVO群においてNVEが少ない原因の一つとして高率なMP-PVDの発生が考えられた。(日眼会誌 93:812—816, 1989)

キーワード：後部硝子体剝離、網膜血管新生、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症

## Role of the Vitreous in Retinal Neovascularization Evaluated by a Comparison of Central Retinal Vein Occlusion and Branch Retinal Vein Occlusion

Masanori Kado, Hiroyuki Hirokawa and Akitoshi Yoshida

*Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College*

### Abstract

Thirty three patients (33 eyes) with central retinal vein occlusion (CRVO) and 80 patients (81 eyes) with branch retinal vein occlusion (BRVO) were studied in an attempt to investigate the role of the vitreous in the formation of retinal neovascularization. All these eyes had some areas of capillary nonperfusion confirmed by fluorescein angiography and no scatter photocoagulation before the first examination. The incidence of new vessels at the optic disc (NVD) in CRVO was not significantly different from that in BRVO. However, the incidence of new vessels elsewhere (NVE) in CRVO was significantly less than that in BRVO. Follow-up vitreous examination of 36 cases while they had not developed NVD and/or NVE showed a higher incidence of posterior vitreous detachment from the midperipheral retina (MP-PVD) in CRVO than in BRVO. On the other hand, there was no statistically significant difference in the incidence of posterior vitreous detachment from the optic disk (D-PVD) between CRVO and BRVO. The high incidence of MP-PVD in CRVO may explain the low incidence of NVE in CRVO. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 93: 812—816, 1989)

別刷請求先：078 旭川市西神楽4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室 門 正則  
(昭和63年11月15日受付、平成元年6月19日改訂受理)

Reprint requests to: Masanori Kado, M.D. Dept. of Ophthalmol., Asahikawa Medical College  
4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

(Received November 15, 1988 and accepted in revised form June 19, 1989)

**Key words:** Posterior vitreous detachment, Retinal neovascularization, Central retinal vein occlusion, Branch retinal vein occlusion

## I 緒 言

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) においては, 広範囲な網膜無血管野の存在が網膜血管新生の危険因子の一つとされている<sup>1)~3)</sup>. しかしながら, 網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) では, 広範囲な無血管野の存在にもかかわらず, 網膜血管新生の発生が少ないことが報告されている<sup>1)4)5)</sup>. この理由については, 種々の議論があるが, 未だ定説がないのが現状である. 一方, 網膜新生血管の発生に関し硝子体の関与が重視されている<sup>3)6)~8)</sup>. そこで, 今回我々は, 硝子体と網膜との位置関係に着目して CRVO と BRVO における網膜新生血管の発生率の差異を検討し, 網膜新生血管の発生における硝子体の役割を考察した.

## II 対象と方法

CRVO あるいは BRVO を検眼鏡的に認め, 以下の3条件を満たす CRVO 例33名33眼, BRVO 例80名81眼, 計113名114眼を対象とした. 3条件とは,

① 蛍光眼底撮影上網膜無血管野が temporal vascular arcades の外側に確認されること.

② 網膜光凝固施行前に硝子体検査が行われていること.

③ 最初の硝子体検査が CRVO あるいは BRVO 発症後24カ月以内に行われていること, の3点である. なお temporal vascular arcades の内側のみ無血管野が認められた症例は除外した.

網膜新生血管の発生率の検討にあたっては, 蛍光眼底造影法を用いて網膜新生血管を, 乳頭上新生血管 (NVD) とそれ以外の網膜新生血管 (NVE) に分類した. なお, NVD は視神経乳頭上あるいは視神経乳頭縁から1乳頭径以内の新生血管であり, NVE はそれ以外の部位に生じた網膜新生血管と定義した<sup>9)</sup>.

硝子体の観察は, El Bayadi-梶浦レンズと photo slit lamp を用いて行なった. 特に今回は視神経乳頭からの硝子体剝離 (D-PVD) および temporal vascular arcades の外側から網膜赤道部までの, いわゆる網膜中間周辺部からの硝子体全剝離 (MP-PVD) の有無に着目した. また赤道部より後極側で硝子体皮質が全剝離しているものを, 完全後部硝子体剝離 (C-PVD) と

表1 BRVO 症例と CRVO 症例の年齢分布

年 齢	CRVO	BRVO
~49	2 (6.1%)	4 (5.0%)
50~59	9 (27.3%)	21 (26.3%)
60~69	12 (36.4%)	34 (42.5%)
70~	10 (30.3%)	21 (26.3%)

定義した.

全対象の年齢は CRVO 群では39歳から87歳に分布し, 平均±S.D.は64.5±10.1歳であり, BRVO 群では44歳から88歳に分布し, 平均S.D.は64.1±9.3歳であった. 両群の年齢分布を表1に示した. 性別は CRVO 群では男16名, 女17名, BRVO 群では男42名, 女38名であり, 両群に性差はなかった. CRVO あるいは BRVO の発症時期は, 最初の自覚症状発生時期とし, 自覚症状がない場合には, 眼科医によって初めて発見された時期とした.

まず全症例 (CRVO 33眼, BRVO 81眼) について, NVE および NVD の発生頻度を比較した. 次に初回硝子体検査時に新生血管を認めなかった CRVO 32眼, BRVO 60眼について, 網膜と硝子体の位置関係を検討した. さらにこれらの症例のうち, 硝子体の経過観察が可能で, かつ初回検査時になんらかの網膜硝子体接着を認めた CRVO 17眼, BRVO 22眼について, 硝子体の経時的变化を検討した.

統計学的比較のため,  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, Mann-Whitney test および logrank test を用いた. 本研究で用いた統計学的検定では, 危険率が5%未満のものを統計学的に有意と判定した.

## III 結 果

### ① NVE および NVD の発生頻度の比較

NVE の発生頻度は, CRVO 群では12.2% (4眼/33眼), BRVO 群では47.3% (26眼/81眼) であった. この差異は統計学的に有意であった (Fisher's exact test:  $p=0.035$ ). 一方, NVD の発生頻度は CRVO 群で12.2% (4/33眼), BRVO 群で15.7% (11眼/81眼) であり, 統計学的に有意差はなかった. (Fisher's exact test:  $p>0.9$ ). CRVO あるいは BRVO の発症から眼

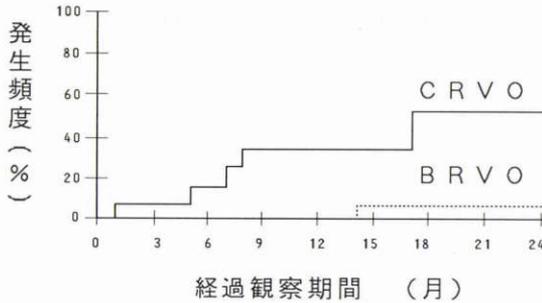


図1 CRVOおよびBRVOにおけるMP-PVD(網膜中間周辺部からの硝子体剥離)の累積発生頻度(Kaplan-Meier plot, logrank test:  $p=0.016$ ).

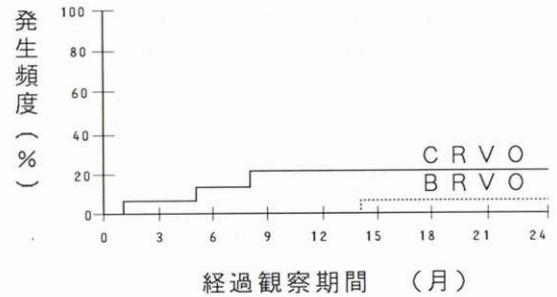


図2 CRVOおよびBRVOにおけるD-PVD(視神経乳頭からの硝子体剥離)の累積発生頻度(Kaplan-Meier plot, logrank test:  $p=0.25$ ).

底の観察が検眼鏡的に可能であった時期までの期間はCRVO群で27.1カ月, BRVO群で26.1カ月であり, 両者間に統計学的有意差を認めなかった(Mann-Whitney statistic:  $p=0.78$ ).

#### ② 最初の硝子体検査時の硝子体所見

最初の硝子体検査時に網膜新生血管が認められなかったCRVO群32眼およびBRVO群60眼について, 網膜と硝子体の位置関係を比較検討した. 最初の硝子体検査時のMP-PVD, D-PVDおよびC-PVDの頻度は, CRVO群で各々40.6% (13眼/32眼), 34.4% (11眼/32眼) および31.3% (10眼/32眼) であり, BRVO群で各々38.3% (23眼/60眼), 36.7% (22眼/60眼) および36.7% (22眼/60眼) であった. これら硝子体剥離部位による硝子体剥離率に関しては, いずれの部位においてもCRVO群とBRVO群との間には統計学的有意差は認められなかった( $\chi^2$  test:  $p>0.05$ ).

#### ③ 硝子体の経時的変化

最初の硝子体検査で網膜中間周辺部に網膜硝子体接着が認められ, その後経過観察が可能であったCRVO群14眼とBRVO群22眼について経過観察期間中のMP-PVDの発生率を比較した(図1), その結果CRVO群ではBRVO群に比べて, 有意にMP-PVDの発生が高率であった. (logrank test:  $p=0.016$ ). 次に最初の硝子体検査で視神経乳頭に硝子体接着が認められたCRVO群16眼とBRVO群22眼について経過観察期間中のD-PVDの発生率を検討したが(図2), この両群間に有意差は認められなかった(logrank test:  $p=0.25$ ). 同様にCRVO群17眼とBRVO群22眼でC-PVDの発生率を検討したが, 統計学的有意差は認められなかった(logrank test:  $p=0.13$ ). MP-PVDおよびD-PVDが生じた症例と生じなかった症例の年

齢には, 有意差を認めなかった(Wilcoxon test:  $p>0.05$ ).

## IV 考 按

CRVOあるいはBRVOにおけるNVDあるいはNVEの発生率については過去に多くの報告があるが<sup>(1)(2)(6)(10)~(18)</sup>, それらの頻度は各報告者によりかなりのばらつきがある. これは, 対象の選定条件あるいは経過観察期間がそれぞれ異なっているためと考えられる. 今回我々が選定した対象は, temporal vascular arcadesの外側に網膜無血管野がある症例のみで, 全く網膜無血管野を認めない症例あるいはtemporal vascular arcadesの内側のみに網膜無血管野を認める症例は網膜新生血管の頻度が非常に低いと考えられるため対象から除去した. また特にCRVOにおいてその網膜無血管野を定量することは難しく<sup>(19)</sup>, 今回は網膜無血管野の大きさについては考慮していない.

広範囲な網膜無血管野をもつBRVOでは, 網膜新生血管の発生頻度が高く<sup>(1)~(3)</sup>, 逆に, CRVOでは広範囲な網膜無血管野をもつ症例でも網膜新生血管の発生頻度は少ない<sup>(14)(5)</sup>. Chanらは, その理由としてCRVOの広範囲な網膜毛細血管内皮細胞の欠落を挙げている<sup>(5)</sup>. しかしながら彼らの症例は血管新生緑内障を発症した例であり, 症例に偏りがある. また, 一方ではこの理由を, CRVOでは血管新生緑内障のため, 十分な経過観察ができず, 見かけ上網膜血管新生の発生率が低いとする報告もある<sup>(4)</sup>. しかしながら, 今回の研究ではCRVO群とBRVO群で経過観察の期間に関して有意な差異が認められず, CRVO群で有意にNVEの発生頻度が少ない事実を経過観察期間のみでは説明できない.

初回硝子体検査時の D-PVD と MP-PVD の頻度に、CRVO 群と BRVO 群との間に有意差は認められなかった。これは、静脈閉塞症発症から最初の硝子体検査までの期間が短く、硝子体の変化が未だ生じなかったためと考えられる。しかし経時的に硝子体を観察すると、MP-PVD は CRVO 群で BRVO 群に比べ有意に高頻度に生じた。CRVO 群と BRVO 群との間の MP-PVD の発生率の差は、主として網膜循環障害の広さの差を反映していると考えられる。すなわち Vitreous fluorophotometry により網膜静脈閉塞症例では高い vascular permeability が示されているが<sup>20)~22)</sup>、網膜全体の Vascular permeability は BRVO 例よりも特に CRVO 例で高いことが考えられ、硝子体の経時的変化により MP-PVD の発現が CRVO 群において顕著となると思われる。今回の研究では NVE の発生頻度は CRVO 群に比べ BRVO 群で有意に高かったが、この硝子体変化が網膜新生血管特に NVE の発生に抑制的に働くものと考えられる。一方、NVD は CRVO 群と BRVO 群で有意差がなく、このことは経過観察後の両群の D-PVD の発生頻度に有意差がないことと一致している。視神経乳頭は元来硝子体との接着が強く<sup>23)</sup>、従って静脈閉塞症発症後も接着が残りやすく、CRVO と BRVO の両群とも NVD 発症の足場になることが考えられる。以上をまとめると、CRVO 例において NVE が少ない原因の 1 つとして高率な MP-PVD の発生が挙げられる。網膜硝子体の位置関係すなわち硝子体が網膜に接着していることが、網膜血管新生に重要な役割を果たしていると推測された。

稿を終えるに当たり、御校閲いただきました保坂明郎教授に深謝致します。

本論文の要旨は昭和63年第42回日本臨床眼科学会にて発表した。

#### 文 献

- 1) Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al: Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90: 488-506, 1983.
- 2) Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion: A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 104: 34-41, 1986.
- 3) Kado M, Trempe CL: Role of the vitreous in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 105: 20-24, 1988.
- 4) Laatikainen L, Kohner EM: Fluorescein angiography and its prognostic significance in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 60: 411-418, 1976.
- 5) Chan CC, Little HL: Infrequency of retinal neovascularization following central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 86: 256-262, 1979.
- 6) Trempe CL, Takahashi M, Topilow HW: Vitreous changes in retinal branch vein occlusion. *Ophthalmology* 88: 681-687, 1981.
- 7) 高橋正孝, 広川博之, Trempe CL: 網膜静脈分枝閉塞症における硝子体剝離と血管新生及び硝子体出血との関連について. *日眼会誌* 85: 731-736, 1981.
- 8) 門 正則, 広川博之, 吉田晃敏: 網膜静脈分枝閉塞症における硝子体牽引の意義. *眼紀* 40: 349-352, 1989.
- 9) The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 81: 383-396, 1976.
- 10) Laatikainen L, Kohner EM, Khoury D, et al: Panretinal photocoagulation in central retinal vein occlusion: A randomised controlled clinical study. *Br J Ophthalmol* 61: 741-753, 1977.
- 11) Priluck IA, Robertson DM, Hollenhorst RW: Long-term follow-up of occlusion of the central retinal vein in young adults. *Am J Ophthalmol* 90: 190-202, 1980.
- 12) Blankenship GW, Okun E: Retinal tributary vein occlusion: History and management by photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 89: 363-368, 1973.
- 13) Archer DB: Natural course of branch retinal vein obstruction. *Trans Ophthalmol Soc UK* 94: 623-635, 1974.
- 14) Archer DB, Ernest JT, Newell FW: Classification of branch retinal vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 78: OP-148-165, 1974.
- 15) Michels RG, Gass JDM: The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 78: OP-148-165, 1974.
- 16) Gutman FA, Zegarra H: The natural course of temporal retinal branch vein occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 78: OP-178-192, 1974.
- 17) Shilling JS, Kohner EM: New vessel formation in retinal branch vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 60: 810-815, 1976.

- 18) **Snelling JB, Nisbet RM**: Retinal branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 13: 1273—1276, 1981.
  - 19) **Welch JC, Augsburg JJ**: Assessment of angiographic retinal capillary nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 103: 761—766, 1987.
  - 20) **Chahal PS, Fallon TJ, Kohner EM**: Measurement of blood-retinal barrier function in central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 104: 554—557, 1986.
  - 21) **三宅謙作, 朝倉当子, 三宅武子**他: 分枝網膜静脈閉塞における血液眼柵(第1報). *日眼会誌*, 88: 746—750, 1984.
  - 22) **林 倫子, 三木正毅, 塚原陽子**他: 網膜静脈閉塞症とその fellow eye の vitreous fluorophotometry. *眼紀*, 34: 509—514, 1983.
  - 23) **Grignolo A**: Fibrous components of the vitreous body. *Arch Ophthalmol* 47: 760—774, 1952.
-