

## 増殖性糖尿病網膜症の硝子体酸素分圧測定

前田 直之<sup>1)</sup>, 田野 保雄<sup>2)</sup>, 池田 恒彦<sup>2)</sup>, 今居 寅男<sup>2)</sup>, 濱野 光<sup>2)</sup>, 眞鍋 禮三<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立大阪病院眼科, <sup>2)</sup>大阪大学医学部眼科学教室

### 要 約

増殖性糖尿病網膜症に対し初回硝子体手術を施行した29例30眼を対象とし、眼内の酸素分圧分布と、それに対する新生血管の影響を調べるために硝子体酸素分圧を測定した。生体内酸素分圧連続測定装置(PO-2080)にて、顕微鏡下に関電極を硝子体腔内に挿入し、ライトガイド照明下に酸素分圧を測定した。硝子体各部位の酸素分圧(mmHg)は、硝子体中央が $15.8 \pm 4.7$ 、視神経乳頭上 $31.2 \pm 10.0$ 、黄斑上 $17.1 \pm 4.0$ 、増殖膜上 $32.0 \pm 9.9$ 、周辺硝子体 $15.6 \pm 5.1$ 、凝固網膜上 $16.5 \pm 5.5$ 、非凝固網膜上 $18.6 \pm 4.9$ であった。硝子体中央に比較し増殖膜上および視神経乳頭上は統計学的に有意に高値を示した。今回の結果は、新生血管では血管が多数存在し血流が豊富であるのに反して酸素消費が少ないため、余剰の酸素が硝子体中に拡散することを反映し、新生血管は網膜虚血を代償する為に生じるとする仮説を支持する1つの所見であると推測する。(日眼会誌 96: 511-515, 1992)

キーワード: 酸素分圧, 糖尿病網膜症, 新生血管, 硝子体, 糖尿病

## Vitreous Oxygen Tension of Proliferative Diabetic Retinopathy

Naoyuki Maeda<sup>1)</sup>, Yasuo Tano<sup>2)</sup>, Tsunehiko Ikeda<sup>2)</sup>,  
Torao Imai<sup>2)</sup>, Hikaru Hamano<sup>2)</sup> and Reizo Manabe<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Eye Clinic, Osaka National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

### Abstract

The authors investigated the vitreous oxygen tension in 30 eyes of 29 cases of proliferative diabetic retinopathy patients in order to determine the distribution of oxygen tension and the possible role of neovascular tissue in tissue oxygenation. Vitreous oxygen tension was measured using a polarographic oxygen electrode and a PO<sub>2</sub> monitoring system (PO-2080). Prior to pars plana vitrectomy, the oxygen electrode was inserted into the vitreous cavity under microscopic observation with dim illumination transmitted fiberoptically. The respective oxygen tension at the mid-vitreous cavity, above the optic disc, above the macula, above the neovascular tissue, in the peripheral vitreous, above the photocoagulated retina and above the non-photocoagulated retina were  $15.8 \pm 4.7$  mmHg,  $31.2 \pm 10.0$  mmHg,  $17.1 \pm 4.0$  mmHg,  $32.0 \pm 9.9$  mmHg,  $15.6 \pm 5.1$  mmHg,  $16.5 \pm 5.5$  mmHg and  $18.6 \pm 4.9$  mmHg. The oxygen tension values above the neovascular tissue and above the optic disc showed statistically significantly higher values than that of midvitreous cavity. We assume this to be due to differences between the oxygen demand and supply on the neovascular tissue, because in these tissues there are large amounts of vessels and blood flow compared to oxygen consumption. Therefore

別刷請求先: 540 大阪市中央区法円坂2-1-14 国立大阪病院眼科 前田 直之

(平成3年8月19日受付, 平成3年10月7日改訂受理)

Reprint requests to: Naoyuki Maeda, M.D. Eye Clinic, Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540, Japan

(Received August 19, 1991 and accepted in revised form October 7, 1991)

residual oxygen causes oxygen flow from the neovascularization to the mid-vitreous. This outcome is one of the facts which supports the hypothesis that neovascular tissues develop in order to compensate for retinal ischemia by releasing oxygen. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 511-515, 1992)

**Key words :** Oxygen tension, Diabetic retinopathy, Neovascularization, Vitreous, Diabetes mellitus

## I 緒 言

増殖性糖尿病網膜症においては、網膜血管の閉塞によって生じた網膜内層の虚血により血管新生因子が放出され、網膜新生血管（以後、新生血管）が発生するとされている<sup>1)2)</sup>。

新生血管は、硝子体出血や牽引性網膜剥離をもたらすなど、本疾患の視力予後悪化の決定的要因である。しかしながら、新生血管は、無血管領域の周囲に発生し、網膜の虚血を代償すべく、合目的的に発生しているようにも見える。よって眼内の酸素状態とそれに及ぼす新生血管の影響を知ることは、本疾患の病態解明および治療にとり重要であると思われる。

網膜の虚血を知るのに最も直接的な方法は網膜内酸素分圧の測定<sup>3)</sup>であると考えられるが、網膜内に挿入される電極により網膜が侵襲を受け、測定結果が必ずしも生理的状态を反映しない可能性があること、増殖性糖尿病網膜症に相当する適当な動物モデルがないこと、ヒトにおいては、網膜に侵襲が加わるため測定は不可能であることなどより、本疾患の病態解明に網膜内酸素分圧測定を利用することには問題がある。

これに対して田野<sup>4)</sup>は、生体内酸素分圧連続測定装置を用い、増殖性糖尿病網膜症症例の硝子体酸素分圧を測定し、眼内酸素分圧分布とそれに及ぼす新生血管の影響について検討を行っている。今回我々は検査対象を内眼手術の既往のない症例に統一し、さらに詳細に検討を行った。

## II 方 法

### 1. 酸素分圧測定装置

酸素分圧測定には三菱レイオン社の生体内酸素分圧連続測定装置(PO-2080<sup>®</sup>)を用いた。本装置はポログラフイーの原理を利用した分離電極方式のものであり、関電極と不関電極の間に0.6Vの電圧を加え、関電極近傍に存在する酸素により発生する電解電圧から酸素分圧を算出することができる。硝子体内に挿入する関電極は、外径100 $\mu$ mの白金電極であり、表面がポリウレタンで被膜され、先端部が酸素透過膜となつて

いる。関電極の特性として、応答感度( $T_{96}$ )は20秒以内であり、連続安定性は2.5%/時で、0~700 mmHgの酸素分圧に対して出力直線性がある。この電極を歯科用25ゲージ注射針に挿入固定して使用した。不関電極には銀・塩化銀血状電極(20 $\times$ 20 mm)を用い左頬部に貼付した。酸素分圧の較正は、37.0 $^{\circ}$ Cの滅菌生理食塩水を清潔な室内空気、および窒素ガスで飽和させ、その時の酸素分圧をそれぞれ149 mmHgおよび0 mmHgとして行った。関電極、不関電極、酸素分圧の較正のための恒温槽等をすべて滅菌し、較正に使用する室内空気および窒素ガスはミリポアフィルター(0.2 $\mu$ m)を通した。使用した関電極は $10^{-10}$ ~ $10^{-8}$ Aの微小電流により酸素分圧を算出するため、静電気、電磁波等の影響に十分留意する必要がある。ノイズを除去するために、すべての機材よりアースをとり、静電気防止剤を散布した。

### 2. 対象

平成元年8月より平成3年4月の間に国立大阪病院眼科にて、増殖性糖尿病網膜症に対して初回硝子体手術を施行した症例のうちの29例30眼を対象とした。これは既に報告<sup>4)</sup>した硝子体手術既往がない増殖性糖尿病網膜症29眼より無水晶体眼8眼を除外し、さらに9眼を追加したものである。全例牽引性網膜剥離ないし裂孔併発型牽引性網膜剥離を有した後極部が透見可能な症例であり、術前の網膜光凝固は22眼で行われていた。また全例内眼手術の既往はなく、男性9例、女性20例であり、年齢は $51.7 \pm 8.9$ 歳(平均 $\pm$ 標準偏差)であった。被験者には、事前に本研究に対する十分な説明を行い、文書にて同意を得た。

### 3. 測定方法

酸素分圧測定は手術開始時で、灌流口を縫着後、灌流を開始する前にライトガイドと関電極を硝子体腔内に挿入し顕微鏡下に測定を行った。その際眼内照明は、視認性が十分な範囲で最小限のライトガイド照明(約400ルクス)とした。眼内液の流出を防ぎ、眼球の虚脱を防ぐため、23ゲージ注射針で強膜穿刺後に同部より25ゲージの酸素電極を挿入した。硝子体腔の測定部位は、硝子体中央、視神経乳頭上、増殖膜上、網膜下腔、黄

斑上, 周辺硝子体, 光凝固斑上, 非凝固網膜上, および剝離網膜上とし, 各症例で無処置で測定可能な部位の測定を行った. 測定目標の約0.1mm上方に閃電極の先端を固定し, 値が30秒以上安定したものをその部の測定値とした. 全例, 酸素分圧測定中にパルスオキシメーター(OLV-1200, 日本光電)にて血中酸素飽和度を測定して, 明らかな異常のある症例は対象から除外した.

### III 結 果

今回の全症例の測定部位別酸素分圧を表1に, 各測定部位の平均酸素分圧を表2に示す. 硝子体中央の酸素分圧は $15.8 \pm 4.7$  mmHgであった. 黄斑上, 周辺硝

表1 各症例の部位別酸素分圧 (mmHg)

症例	年齢(歳)	SaO <sub>2</sub> (%)	硝子体中央	視神経乳頭	増殖膜	網膜下腔	黄斑	周辺硝子体	光凝固斑	非凝固網膜	剝離網膜
1	58	99	15	50	37	—	19	18	—	20	—
2	56	97	15	16	24	—	15	—	—	—	13
3	59	94	10	20	22	—	11	14	—	—	—
4	60	94	15	27	—	—	—	—	—	—	15
5	46	96	18	25	4	36	13	15	—	19	9
6	57	98	10	25	36	25	—	—	—	14	8
7	54	96	15	22	22	33	13	12	15	17	12
8	41	97	17	35	—	22	—	19	—	—	12
9	54	96	8	22	43	—	—	7	—	10	—
10	54	99	7	—	27	—	17	9	9	—	—
11	55	96	11	25	35	—	—	—	—	12	6
12	55	96	16	—	—	55	—	—	—	—	—
13	64	97	18	19	21	—	—	13	13	—	—
14	42	97	18	36	34	—	—	16	—	—	—
15	30	97	13	40	47	—	—	12	12	—	22
16	59	94	13	25	31	—	—	12	14	15	13
17	55	97	15	32	31	—	19	12	—	15	—
18	39	99	15	25	—	—	20	11	—	18	18
19	43	96	11	—	26	—	—	—	—	—	—
20	57	96	23	30	48	—	—	20	—	26	—
21	35	97	18	58	44	—	—	21	—	—	—
22	62	97	25	45	—	—	—	17	—	20	—
23	48	95	10	23	30	—	—	8	—	—	—
24	58	96	20	32	44	—	23	23	26	25	—
25	48	95	21	43	33	—	21	18	—	22	21
26	61	98	17	29	35	—	—	19	18	25	—
27	47	98	20	34	32	—	—	17	19	20	23
28	42	97	25	42	—	—	—	29	—	—	30
29	64	97	20	31	—	—	—	19	25	25	—
30	51	92	14	32	30	—	—	13	14	14	—

各症例は無処置で測定可能な部位のみ測定をおこなった.

表2 測定部位別の酸素分圧分布

測定部位	n	組織酸素分圧(mmHg)
硝子体中央	30	15.8±4.7
視神経乳頭上(NVD)	27	31.2±10.0**
増殖膜上	23	32.0±9.9**
網膜下腔	5	34.2±12.9*
黄斑上	10	17.1±4.0
周辺硝子体	24	15.6±5.1
光凝固斑上	10	16.5±5.5
非凝固網膜上	17	18.6±4.9
剝離網膜上	13	15.5±6.9

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 t検定(硝子体中央と比較)  
硝子体中央と比較し有意に高値であった部位は, 視神経乳頭上, 増殖膜上, および網膜下腔であった.

子体, 光凝固斑上, 非凝固網膜上, 剝離網膜上の酸素分圧は15.5~18.6 mmHgと, 硝子体中央と近い値であり, それぞれ硝子体中央と比較して統計学的に有意差はなかった. 新生血管を有する, 視神経乳頭上および増殖膜上の酸素分圧はそれぞれ $31.2 \pm 10.0$  mmHg,  $32.0 \pm 9.9$  mmHgであり, 硝子体中央と比較して, それぞれ有意に高値であった. 網膜下腔も $34.2 \pm 12.9$  mmHgと高値を示し, 硝子体中央より有意に高値であった. また, 光凝固斑上と非凝固網膜上の組織酸素分圧には統計学的に有意差はなかった. なお今回の対象の酸素分圧測定中のパルスオキシメーターによる平均血中酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)は96.4±1.6%であり, 術中全身の循環動態に異常があると考えられる症例はなかった.

### IV 考 按

本研究の目的は, 増殖性糖尿病網膜症における眼内酸素分圧分布の把握と, それに対する新生血管による影響の検討である. 今回我々が用いた生体内酸素分圧測定装置<sup>5)</sup>は, 医用電気機器の安全基準に合格したもので, 既に眼科領域でも網膜剝離眼における硝子体酸素分圧<sup>6)~8)</sup>やハードコンタクトレンズ下の角膜前酸素分圧<sup>9)10)</sup>の測定に使用されている.

我々の知る限り, ヒトの硝子体酸素分圧を測定した報告は坂上らの報告のみであり<sup>6)~8)</sup>, 方法で述べた如く, 静電気の発生を防止し, 照明による網膜内層の酸素消費の影響が最小限となるよう<sup>11)12)</sup>照明の輝度を設定する, などの点に注意して測定を行った. これによって, 酸素分圧測定のため約20分間手術時間が延長したものの測定によると考えられる合併症は認められず,

得られた硝子体中央や非剥離網膜上の酸素分圧は、従来のヒトおよび動物における測定値と良く合致し<sup>6)~8)13)~25)</sup>、ばらつきの少ない測定結果が得られている。

硝子体自体は酸素を殆ど消費しないと考えられることから、硝子体中央の酸素分圧は、水晶体による酸素消費と、網膜と毛様体からの酸素の拡散などによって規定されるとすると、硝子体中央の酸素分圧は網膜全体の虚血の程度と相関すると考えられる。また、硝子体酸素分圧から網膜各部の酸素状態を推測するため、網膜前の硝子体酸素分圧は近接する網膜内層の酸素分圧を反映するという報告<sup>13)~15)</sup>に着目し、測定部位を網膜前約0.1 mmの部位とした。黄斑上、光凝固斑上、非凝固網膜上、剥離網膜上や周辺硝子体の酸素分圧は硝子体中央に近い値を示しており統計学的に有意差は認められなかった。これに対して新生血管の存在する増殖膜上および視神経乳頭上の酸素分圧は高値を示し、硝子体中央と比較して統計学的に有意差があった。新生血管上の酸素分圧が高値であった原因については、新生血管組織においては血流が比較的豊富な血管が多数存在し、組織への酸素供給が充分なのに対し、酸素を消費すべき細胞がそれほど多くないため、通常の網膜と血管の関係に比較して、酸素の供給が過剰となり、その結果余剰の酸素が新生血管組織より硝子体腔へ拡散した為であると考えられる。このことは新生血管は、眼内酸素分布に関しては、硝子体腔の虚血の改善、ひいては網膜の虚血の改善に貢献していることを示唆するものであり、新生血管は虚血網膜を代償する為に生じるとする仮説を支持するものである。

一方、増殖性糖尿病網膜症の活動性は汎網膜光凝固によって低下することが知られているが、この作用機序の一つとして、網膜外層の最も酸素消費の多い視細胞と網膜色素上皮細胞を破壊することにより、脈絡膜から虚血状態である網膜内層への酸素の拡散が増加して、虚血網膜からの血管新生因子の産生を抑制するためではないかと考えられている<sup>18)19)</sup>。動物に対する実験的網膜光凝固では、100%酸素吸入下での光凝固斑上の酸素分圧は非凝固網膜上よりも有意に高値であったが、室内空気呼吸下では有意差がなかったとされている<sup>16)~21)</sup>。今回の結果でも、光凝固斑上と非凝固網膜上との間に有意差はなかった。

この事より、今回行われていた網膜光凝固は網膜内層の虚血の局所的な改善と新生血管の退縮には有効であっても、硝子体中央の酸素分圧を改善する程の酸素

供給の効果をもたらしてはいないと推測できる。これに関しては網膜血管の自己制御が関与し、光凝固後では血流が減少し血管径が細くなることによって<sup>26)</sup>、光凝固斑上の酸素透過性が亢進しても結果として変化が認められなかった可能性もあり、今後検討が必要である。

網膜下腔の酸素分圧も高値であったが、これは従来の報告<sup>6)~8)21)</sup>と一致しており、血管が豊富な脈絡膜よりの酸素の拡散と剥離網膜の酸素消費量の低下により網膜下液の酸素分圧が高値となったと考えられる。

従来より、網膜新生血管では、血液網膜関門が破綻しており、硝子体出血をきたし易く、増殖膜として牽引性網膜剥離を生じさせるなど、糖尿病網膜症の視力予後を悪化させる重大な原因であることが強調されている。しかし今回の結果では、新生血管は虚血網膜に対する酸素供給の点では、むしろ代償的に働いているとも考えるべきである。無血管領域に処置を行わず、新生血管を除去すると、一時的であれ眼内の虚血を助長する可能性があり、新生血管の原因となった虚血網膜に対する治療の重要性が硝子体酸素分圧の見地よりも示唆される。

#### 文 献

- 1) Henkind P: Ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 85: 287-301, 1978.
- 2) Patz A: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 94: 715-743, 1982.
- 3) Alder VA, Ben-Nun J, Cringle SJ: PO<sub>2</sub> profiles and oxygen consumption in cat retina with an occluded retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1029-1034, 1990.
- 4) 田野保雄: 血管新生と手術. *日眼会誌* 94: 1122-1147, 1990.
- 5) 菊田好則, 岡田和夫, 福永敦翁: 動脈内および眼瞼結膜における酸素モニター. *ICUとCCU* 11: 637-648, 1987.
- 6) 坂上 欧, 塚原陽子, 根本 昭, 他: 人眼硝子体腔酸素分圧測定. *日眼会誌* 91: 977-981, 1987.
- 7) Sakaue H, Tsukahara Y, Negi A, et al: Measurement of vitreous oxygen tension in human eyes. *Jpn J Ophthalmol* 33: 199-203, 1989.
- 8) Sakaue H, Negi A, Honda Y: Comparative study of vitreous oxygen tension in human and rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1933-1937, 1989.
- 9) 濱野 光, 三上正秋, 毛利 浩他: 微小白金電極による前眼部酸素分圧の測定. 第I報. 測定値の信頼

- 性確認および摘出眼での測定. 日コレ誌 28: 47-50, 1986.
- 10) 濱野 光, 三上正秋, 光永サチ子, 他: 微小白金電極による前眼部酸素分圧の測定. 第II報, 生体眼での測定および理論値との比較. 日コレ誌 28: 51-57, 1986.
  - 11) **Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, et al:** Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 136-141, 1983.
  - 12) **Tills TN, Murray DL, Schmidt GJ, et al:** Preretinal oxygen changes in the rabbit under conditions of light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 988-991, 1988.
  - 13) **Stefansson E, Landers MB III, Wolbarsht ML:** Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79: 307-334, 1981.
  - 14) **Linsenmeier RA, Goldstick TK, Blum RS, et al:** Estimation of retinal oxygen transients from measurements made in the vitreous humor. *Exp Eye Res* 32: 369-379, 1981.
  - 15) **Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL:** Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 284-289, 1990.
  - 16) **Alder VA, Cringle SJ, Brown M:** The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1078-1085, 1987.
  - 17) **Diddie KR, Ernest JT:** The effect of photocoagulation on the choroidal vasculature and retinal oxygen tension. *Am J Ophthalmol* 84: 62-66, 1977.
  - 18) **Molnar I, Poitry S, Tsacopoulos, M, et al:** Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1410-1414, 1985.
  - 19) **Landers MB III, Stefansson E, Wolbarsht ML:** Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation. *Retina* 2: 167-175, 1982.
  - 20) **Stefansson E, Hatchell DL, Fisher BL, et al:** Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *Am J Ophthalmol* 101: 657-664, 1986.
  - 21) 飯塚俊明, 宮澤文明, 林 優, 他: 硝子体酸素分圧の研究2. 光凝固による分圧の変化について. 眼紀 33: 858-865, 1982.
  - 22) 林 優, 飯塚俊明, 宮澤文明, 他: 硝子体酸素分圧の研究3. 冷凍凝固による分圧の変化について. 眼紀 34: 763-770, 1983.
  - 23) **Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ:** The retinal oxygen profile in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 30-36, 1983.
  - 24) 宮澤文明: 硝子体酸素分圧の研究. 眼紀 32: 2027-2036, 1981.
  - 25) **Alder VA, Yu D, Cringle SJ:** Vitreal oxygen tension measurements in rat eye. *Exp Eye Res* 52: 293-299, 1991.
  - 26) **Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al:** Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93: 590-595, 1986.