

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医科学応用研究財団研究報告（2007.02）24巻:160～165.

生活習慣病における医学、薬学の萌芽的研究 生活習慣病である2型糖尿病患者の網膜症病態解明に関する研究

石子智士、加藤祐司、吉田晃敏

生活習慣病である2型糖尿病患者の網膜症病態解明に関する研究

旭川医科大学眼科学 助教授 石子 智士
旭川医科大学眼科学 助手 加藤 祐司
旭川医科大学眼科学 教授 吉田 晃敏

1. 緒言

近年、生活習慣病である糖尿病は増加の一途をたどっている。その合併症の一つである糖尿病網膜症は、我が国における中途失明原因の第一位を占めている¹⁾。特に、40~50代の中壮年世代、働き盛りでの重篤な視力障害も多くみられ、個人的損失のみならず、社会的損失も大きい。視機能の障害を最小限に食い止めるためには視機能異常を早期に評価し、早期治療・進行予防に結びつけることが重要で、その観点から糖尿病網膜症の病態解明が求められている。

これまで我々は、走査レーザー検眼鏡 (Scanning Laser Ophthalmoscope : SLO) を用いた眼内の画像検査に関する研究を行い、その有用性について報告してきた²⁾⁻⁴⁾。この装置は、レーザーを用いて眼底にごく小さなスポット光を照射し、その反射光を検知器でとらえるもので、そのスポット光で眼底を走査して、眼底からの反射光の情報を再構築して全体像を作り出すものである。網膜・脈絡膜は層構造をとり、糖尿病網膜症のような網膜疾患では各層に様々な病変がみられる。SLOは、波長の異なるレーザーと絞りを使い分ける事により、深さの異なった網膜内の病変を眼底カメラと同様な水平断面としてとらえるのに有用である。したがって、病変の部位や広がりの評価が可能であるが、その解像度は $200\mu\text{m}$ にすぎない。これに対し、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography : OCT) を用いると、網膜の断層面 (B-scan) を組織学的レベルの高解像度で評価することが可能である^{5) 6)}。しかし、眼底のどの部位に病変があるのかを的確に把握し、どの断面を検査するべきか判断が難しい。我々は、これらの装置を組み合わせ、OCTをSLOのように走査して薄いOCTの水平断面 (C-scan) を作る独創的な装置の共同研究に携わってきた⁷⁾⁻⁹⁾。この装置では、C-scanを前後方向に連続的にとらえ立体像を構築することができる。すなわちこの3D・OCT/SLO装置では、病変の位置や広がりを立体的に評価することが可能であり、その断層面 (B-scan) も $10\mu\text{m}$ 以下の解

像度で評価することができる。すなわち、糖尿病網膜症における病変の部位を水平断面で確認し、その部位を断層面で検査することにより、病変部の局所的な形態的变化を的確に評価することができる¹⁰⁾。

一方、視機能の評価として視力検査は重要である。しかし、視力は中心部の機能のみに依存しており周辺部に視機能低下があってもそれを反映しない。これまで我々はSLOを用いた微小視野検査 (SLO microperimetry : Rodenstock社製) を用いて、黄斑疾患患者の視機能を評価してきた。この装置では、眼底を観察しながら任意の部位の検査ができるため、網膜局所の機能評価に有用である。我々は、ハーバード大学スケプス眼研究所と共同で、定量的網膜感度検査のプログラムを用いて網膜感度に関する研究を行い、視機能低下をより鋭敏にとらえる方法を確認した¹¹⁾。この方法を用いると、従来の方法では困難であった糖尿病網膜症における局所の網膜機能変化を、定量的にしかもより早期にとらえることが期待できる。最近、測定ポイントやその条件を自由に設定し、自動的に定量的網膜感度測定が可能な眼底視野測定装置 (microperimetry, MP-1 : Nidek社製) が開発され、容易に感度の比較ができるようになった¹²⁾。

本研究では、以上の方法を同時に用いて糖尿病網膜症とりわけ視機能に最も重篤な影響を及ぼす黄斑症の病態を形態と機能の両者の観点から検討した。

2. 方法

本研究では、糖尿病患者の視機能と形態変化との関連を、視力に直接関連する中心領域と、視力では評価できない中心外領域とに分けてそれぞれ検討を行った。

(1) SLO microperimetryを用いた網膜感度検査条件の検討

はじめに、SLO microperimetryを用いて視機能評価を行うにあたり、その条件を検討した。対象は、旭川医科大学眼科糖尿病網膜症専門外来を受診した2型糖尿病患者のうち、下記

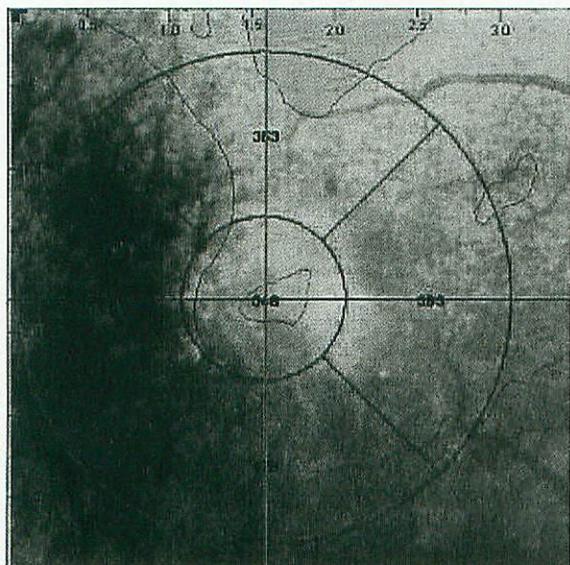


図1 黄斑部網膜厚
3D・OCT/SLO装置による検査結果の一例。眼底像の上に、厚さによってカラーマッピングされた画像を重ね、中央の直径1度の円形領域と、その1度外周の上・下・耳・鼻側の扇形領域の平均網膜厚を解析して表示。

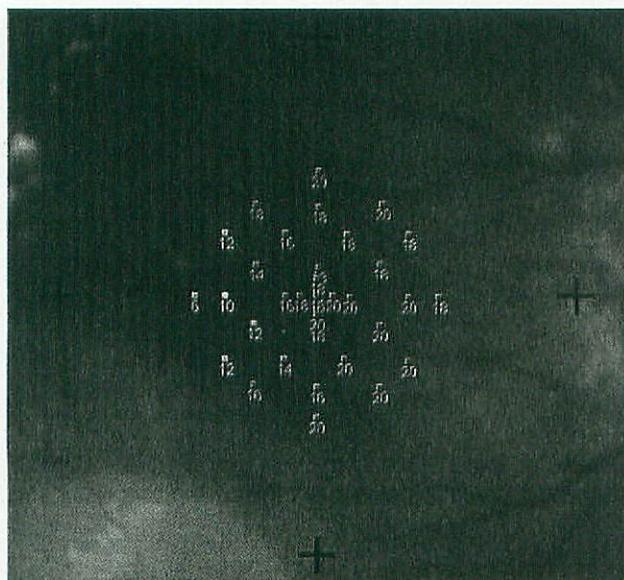


図2 黄斑部平均網膜感度
MP-1を用いた検査結果の一例。眼底像の上に網膜感度を数字とカラーで表示している。3D・OCT/SLO装置による平均網膜厚を求めた領域に一致させ、中央9ポイント、各周辺領域6ポイントの網膜感度を検査し、その平均値を算出した。

の2種類の条件でSLO microperimetry検査を行った症例から、硝子体手術の既往のある症例と視力0.1以下の症例を除いた11例17眼（女性3例，男性8例；58～73歳，66.7±5.9歳）とした。

視標呈示時間は100msecで，視標サイズはゴールドマン視野計のⅢに相当するものとした。通常の検査条件に相当する

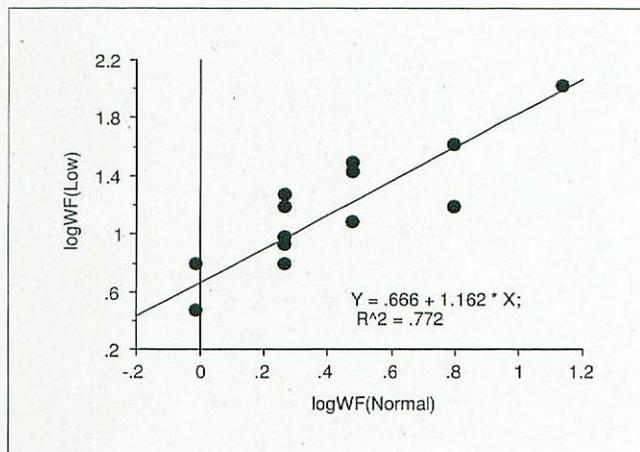


図3 網膜照度と網膜感度の変化
通常の網膜照度と低網膜照度で検査した網膜中心感度（それぞれ，logWF (Normal), logWF (Low)）

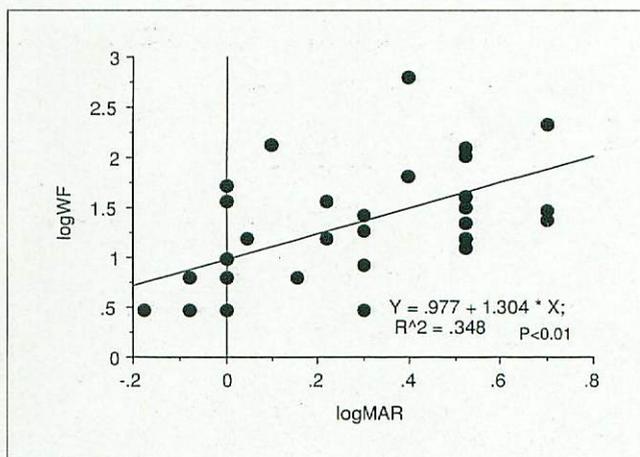


図4 視力と中心感度

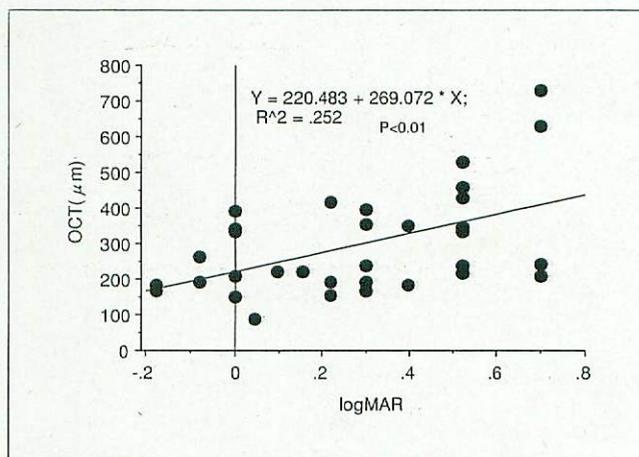


図5 視力と中心窩厚

網膜照度（約110td，td:troland）と，それよりも暗い低網膜照度（約10td）の2種類の条件で黄斑部の微小視野計測と中心窩の網膜感度検査を行った。網膜感度は，視標輝度を最大輝度

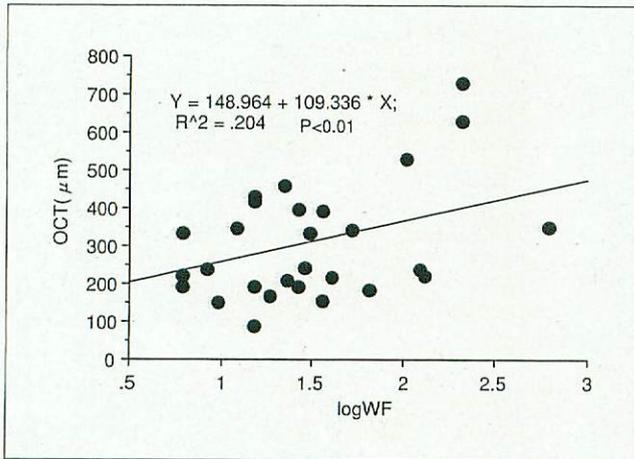


図6 中心感度と中心窩厚

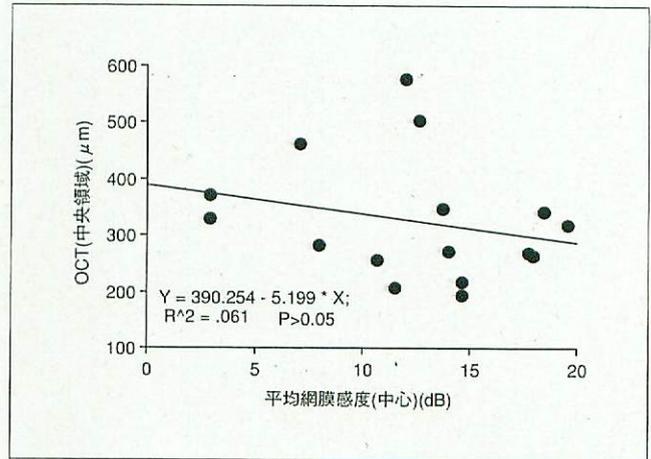


図8 視力と平均網膜厚

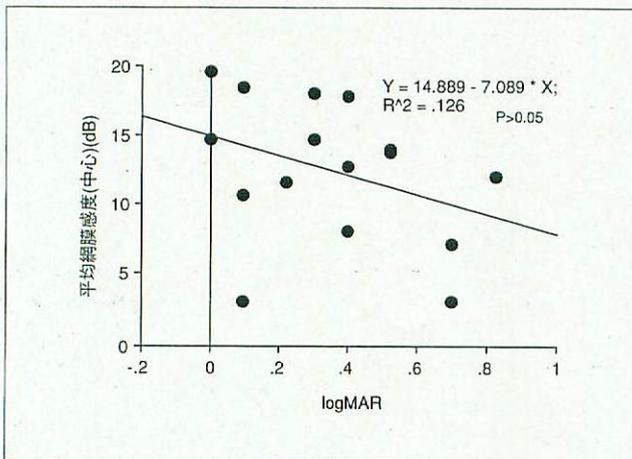


図7 視力と中心領域の平均網膜感度

から低下させ、上下法にてその閾値を求めた。検査の値は、背景の網膜照度に対する閾値の比 (Weber fraction, WF) に換算し、その対数値 (logWF) を用いた。

(2) 糖尿病網膜症の中心領域の視機能変化と形態変化

対象は、旭川医科大学眼科を受診した2型糖尿病患者で、視力検査のほか下記2つの検査を施行した患者のうち、硝子体手術の既往のある症例と視力0.1以下の症例を除いた22名33眼 (女性8名、男性14名; 49~73歳, 63.9±7.1歳) を対象とした。網膜中心感度は、SLO microperimetryを用いて測定した中心窩の網膜感度 (logWF) とした。検査は、(1) で示した条件下で低網膜照度にて行い、中心窩厚 (μm) はZeiss社製OCTを用いて検査した。また、視力はlogMAR (logarithmic Minimum Angle of Resolution) に換算した。

(3) 糖尿病網膜症の中心外領域の機能変化と形態変化

対象は、旭川医科大学眼科を受診した2型糖尿病患者で、視力検査のほか下記2つの検査を施行した患者のうち、硝子体手術の既往のある症例と視力0.1以下の症例を除いた10名17眼 (女性3名、男性7名; 53~74歳, 64.8±5.3歳) とした。

中心外領域の形態変化は、3D・OCT/SLO装置 (Nidek社製) を用いて検査した。黄斑部領域のC-scan検査を行い、次に病変部領域のB-scan検査を行った。さらに固視を中心とした領域のtopography mappingを行い、中心1度の中心領域と、その外側1度の領域を上側、下側、鼻側、耳側の4領域に分けて、それぞれの平均網膜厚 (μm) を求めた (図1)。網膜機能の評価には、MP-1を用いて検査した網膜感度 (dB) を用いた。この装置の背景輝度は4 asb、視標呈示時間は100msecであり、視標サイズはゴールドマン視野計Ⅲに相当大きさに設定した。形態変化との関連を検討するため、網膜厚を検査した領域に対応させて、中心は9ポイント、中心外はそれぞれの領域で6ポイントずつ、合計33ポイントで検査を行い、それぞれの領域の平均網膜感度を求めた (図2)。また、症例によりSLO microperimetryを用いた黄斑部の微小視野計測も行った。

なお、検査にあたり、検査の目的・方法を説明し、それぞれの患者からインフォームドコンセントを得て行った。

3. 結果

(1) SLO microperimetryを用いた網膜感度検査条件の検討

通常の網膜照度と低網膜照度で評価した網膜中心感度には有意な正の相関関係を認めた。($r=0.879$, $p<0.01$) (図3)。また、個々の黄斑部の微小視野計測結果を検討すると、低い網膜照度での検査でのみ暗点が検出された症例があった。

(2) 糖尿病網膜症の中心窩の機能変化と形態変化

視力と中心感度 ($r=0.590$, $p<0.01$)、視力と中心窩厚 ($r=0.502$, $p<0.01$)、中心感度と中心窩厚 ($r=0.451$, $p<0.01$) には、それぞれ有意な正の相関関係を認めた (図4, 5, 6)。

(3) 糖尿病網膜症の黄斑部中心外領域の機能変化と形態変化

視力と中心領域の平均網膜感度 (dB) ($r=-0.382$, $p>0.05$)、視力と平均網膜厚 (μm) ($r=0.461$, $p>0.05$) との間には有意な相関関係は認めなかった (図7, 8)。また、平均網膜厚と平均網膜感度との間には、中心領域 ($r=-0.202$, $p>0.05$)、上側 ($r=-0.192$, $p>0.05$)、鼻側 ($r=0.031$, $p>0.05$)、下側 ($r=0.129$,

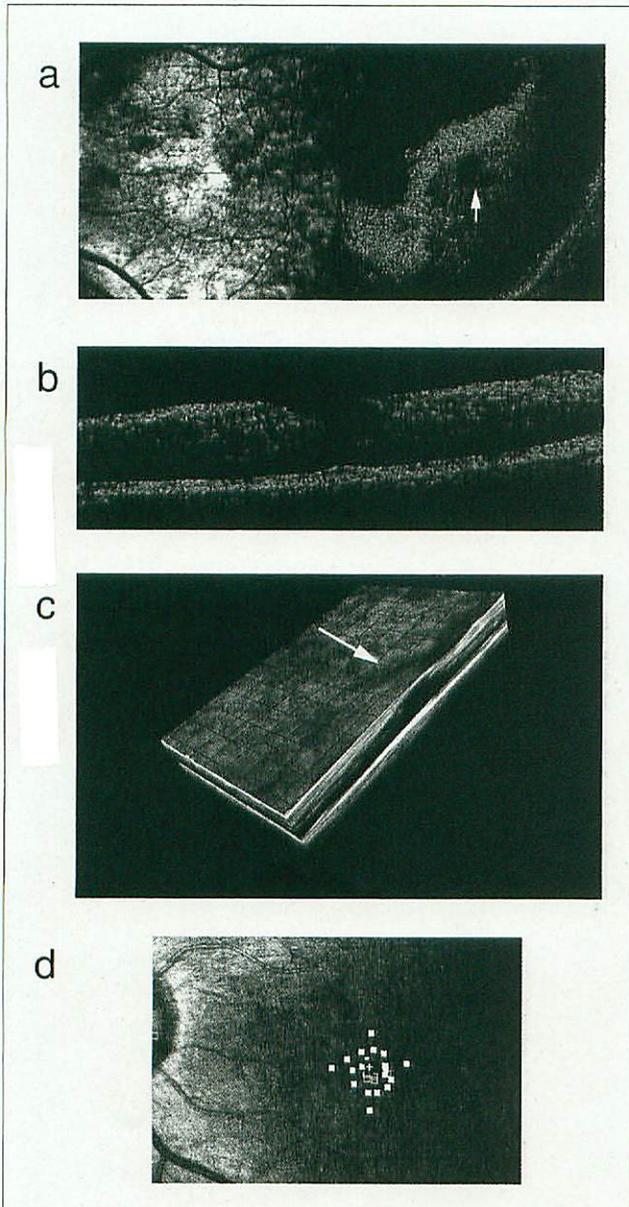


図9 3D・OCT/SLO所見 (a-c)

- a: 左はSLOによる網膜表面の画像、右はある深さにおけるC-scan像。中心窩のすぐ下方に円形の変化が認められる。
 b: 中心窩を横切る縦方向のB-scan像。左が上方。中心窩下方に嚢胞様変化が認められる。
 c: 黄斑部の3D画像。中心窩(矢印)の下耳側に、嚢胞様変化とそれによる網膜表面の盛り上がりが生じている。
 d: SLO microperimetry所見。白い四角はこのときの検査条件で見えているところ、白抜きの四角は見えていないところ。嚢胞に一致して網膜感度の低下が認められた。

$p > 0.05$), 耳側 ($r = -0.191$, $p > 0.05$) の全ての領域において有意な相関関係は認めなかった。

今回の対象では、局所的な変化をきたしている症例が多くみられ、設定した領域にかかわらず病変が広がっているもの、あるいはその領域の一部のみに病変があるものが多くを占めた。個々の症例を検討してみると、眼底検査のみならず蛍光眼底造影検査においても異常を認めないにもかかわらず、C-

scanおよびB-scanで嚢胞様変化が検出され、その領域に網膜感度の低下を認めた症例があった(図9)。また、B-scan上、網膜内層に散在する小さな白斑よりも、網膜外層の孤立した大きな白斑の領域に、より強い網膜感度低下を示した症例があった(図10)。

4. 考察

視機能の評価として視力検査は重要である。しかし、多くの場合、視力は中心部の機能のみに依存しており、中心外領域に機能低下があってもそれを反映しない。中心外領域の視機能評価として静的視野検査や網膜電位図などが用いられているが、これらの方法では検査領域があらかじめ決められているなど、必ずしも個々の病変部を検査しているとは限らない。SLO microperimetryを用いると、眼底を観察しながら任意の部位の検査が可能であり、我々が独自に開発したプログラムを用いることで定量的網膜感度測定を行うことができる。そこで、この装置を用いて糖尿病網膜症の視機能の検討を行うにあたり、まず、網膜機能自体に大きな影響を及ぼす硝子体手術の既往のある症例を対象から除外した。さらに、黄斑部に著しい障害が及ぶと中心領域で見ることができなくなり、周辺でものを見るようになる症例もある。そこで、これまでSLO microperimetry検査を行った糖尿病黄斑症患者の固視と視力との関係を検討したところ、視力0.1未満の症例では75%が、0.1の症例では約半数が中心固視ではない、すなわち視力を出している領域が中心窩ではないことが明らかとなった¹³⁾。したがって、このような症例で中心窩の厚さと視力との関係を調べても意味がないことから、今回の対象からは0.1以下の症例を除外した。

従来の視野計では、背景輝度によって瞳孔径が変化するため、眼内に入射する光量に変化が生じる。正常者では、背景の輝度に対する網膜感度の比は一定であるため問題とはならないが、網膜機能に異常が生じた患者ではこの関係が成り立たなくなる。そのため、従来のハンフリー視野計で用いている背景輝度はこれらの影響が少ない、十分明るい輝度を採用している。SLOでは、眼内に入射する光が一度瞳孔面で収束するMaxwell視を用いているため瞳孔径の変化の影響を受けることなく眼内への入射光量をコントロールできる。そのため、視覚生理学的検討に、より厳格な条件設定が可能である。そこで我々は、SLO microperimetryを用いて黄斑疾患患者の視機能の特徴を検討し、低網膜照度での検査の方がより網膜機能障害を検出しやすいことを報告した。今回の検討では、網膜照度の異なる条件同士で有意な相関を認め、どちらの条件を用いても感度評価が可能であることが示された。しかし、今回の症例においても低網膜照度でのみ機能低下領域を検出できた症例があったことから、本研究ではより鋭敏に機能低下を評価できる低網膜照度の条件を用いることとした。

視力に直接影響する中心窩の感度に関して、logWFで表さ

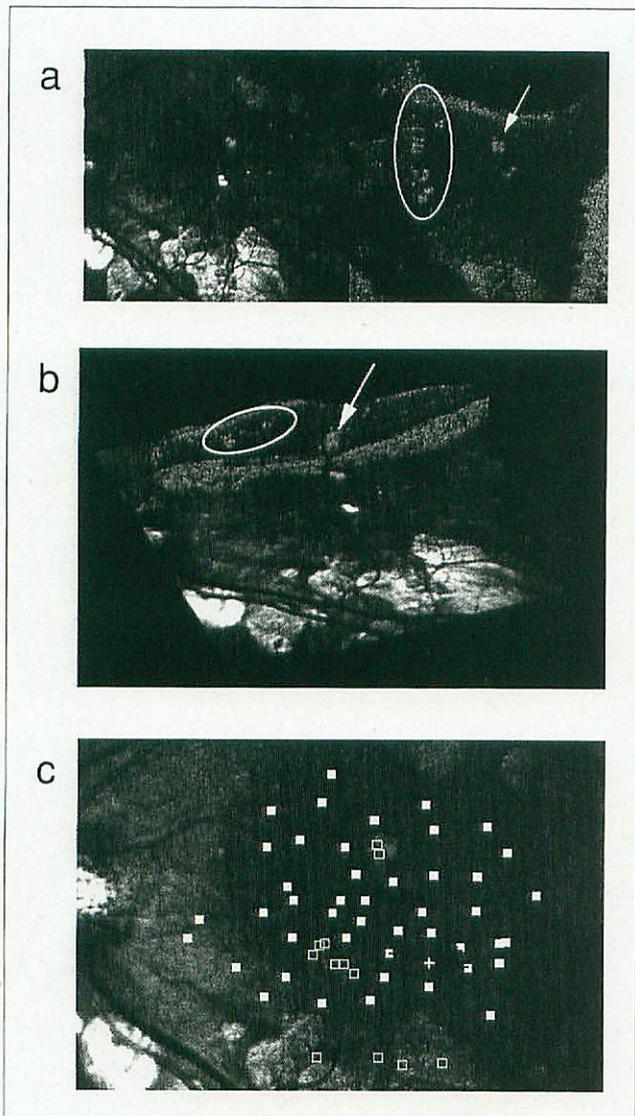


図10 3D・OCT/SLO所見 (a, b)

- a: 中心窩上方に比較的大きな白斑 (矢印) と、視神経乳頭側に白斑の散在 (円内) が認められる。
 b: SLO画像の上に、検査した部位のB-scan像を重ねたもの。上方の白斑は網膜外層に (矢印)、散在する白斑は、比較的内層側 (円内) に存在することが観察できる。
 c: SLO microperimetryでは、このときの条件下で上方の白斑に一致して網膜感度低下が認められた。

れた網膜感度は数値の大きいものは感度が悪いことを意味し、logMARで表された視力は数値の大きいものが低視力を意味する。したがって、視力の悪いものほど網膜中心感度が低く中心窩厚が厚い結果となった。糖尿病網膜症で黄斑浮腫が生じると視力が低下するが、浮腫の程度を厚さという定量的な数値で表し、中心窩が厚いほど、すなわち浮腫が強いほど視力が低下することを示すことができた。これは、視力値のみならず、中心窩厚の値も定量的評価として有用であることを示すもので、経過観察あるいは目標値の設定など患者に対する外来診療の上でも重要な情報を与えてくれることを意味する。また、視力と網膜中心感度との間に有意な相関関係を認

めたことより、中心外領域の機能評価に関して、視力に代わる機能評価法として有用であることが確認された。中心外の視機能評価のひとつとしてSLOを用いた局所視力検査¹⁰⁾があるものの、ある程度広い領域の視機能の評価するものであるため、局所に生じた病変部の評価は容易ではない。ごく限られた部位の視機能評価法としては、今回用いた条件で行うSLO microperimetryは有用である。

一方、平均網膜中心感度と平均網膜厚に関しては、logMARで表された視力は、数値の大きいものが低視力を意味し、dBで表された網膜感度は数値の小さいものが感度の低下を意味する。したがって、視力の良好なほど中心領域の平均感度は良好で平均網膜厚は薄くなる傾向は認められたものの、有意な相関関係は認めなかった。

これは、平均網膜中心感度は中心窩のみならず、その周囲の感度との平均であるため、視力に直接関係する中心には大きな変化が無くても周辺に変化があれば感度の低下をきたし、逆に中心に大きな感度低下を認めても周囲に大きな変化が無ければ、視力の低下に比べ感度の低下は大きくないことから生じた結果と推測される。また、今回検査を行った領域区分での全ての領域において、平均網膜厚と平均網膜感度との間には有意な相関関係は認めなかった。早期の糖尿病網膜症のように眼底に局所的に病変が散在する疾患においては、今回行ったような領域ごとの平均値では局所変化が隠されてしまうため、病変領域における検討を行う必要があると考えられる。

局所に生じた病変部分の検出は、臨床的には眼底検査および蛍光眼底造影検査で行っているが、これらで検出された病変領域に必ずしも感度の低下を認めるとは限らない。今回の症例においても、これらの検査で検出できず、3D・OCT/SLOではじめて検出された網膜内の変化に一致して感度低下を示す症例があったことより、この方法を用いた病変領域の検出は有用であると思われた。さらに、網膜内層の変化よりも網膜外層の変化に一致した感度低下を認めた症例があった。これらの方法を用いて網膜で障害されている領域とその深さを検出し、その機能変化を評価することは、糖尿病網膜症の新しい評価法として応用が期待される。

糖尿病網膜症では、様々な程度の変化が局所的に多数の部位で生じるため、患者が見えにくさを自覚してもその病変が中央から離れている場合には視力に反映されないこともある。本研究を通して、これらの視機能変化は局所的に生じるため、種々の検査の平均値からは評価できないことが明らかとなった。したがって、病変部領域を検出しその領域の視機能評価を適切に行う必要がある。眼底検査や蛍光眼底造影検査では検出できない病変部を、3D・OCT/SLOではその病変の深さまでもとらえることのできる症例があることを示した。今後、今回用いた方法を用いて局所の形態変化と視機能障害の両面から検討し、糖尿病網膜症の病態を解明していきたい。

謝辞

本研究に助成いただきました鈴木謙三記念財団法人医科学
応用研究財団に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 中江公裕, 小暮文雄, 長屋幸郎, 他 : わが国における視覚障害の現況, 厚生
の指標38 : 13-22, 1991.
- 2) Ishiko S, Akiba J, Horikawa Y, et al : Detection of drusen in the fellow eye
of Japanese patients with age-related macular degeneration using
scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. Nov ; 109 (11) : 2165-9,
2002.
- 3) Akiba J, Ishiko S, Hikichi T, et al : Imaging of epiretinal membranes in
macular holes by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*. Feb ;
121 (2) : 177-80, 1996.
- 4) Kakehashi A, Ishiko S, Konno S, et al : Observing the posterior vitreous
by means of the scanning laser ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol*. May ;
113 (5) : 558-60, 1995.
- 5) Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, et al : Comparison of ultrahigh-and
standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular
hole pathology and repair. *Ophthalmology*. Nov ; 111 (11) : 2033-43,
2004.
- 6) Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al : Enhanced visualization of
macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence
tomography. *Arch Ophthalmol*. May ; 121 (5) : 695-706, 2003 .
- 7) Ishiko S, Yoshida A, Horikawa Y, et al : Clinical application of a combined
optical coherence tomography (OCT) system and scanning laser
ophthalmoscope (SLO) system for patients with idiopathic macular hole.
ARVO S4887, 2003.
- 8) Yoshida A, Ishiko S, Horikawa Y : Retinal angiomatous proliferation using
3-dimensional optical coherence tomography. AAO S125, 2003.
- 9) Yoshida A, Ishiko S, Kato Y, et al : High-resolution 3 dimensional (3-D)
optical coherence tomography (OCT) and scanning laser ophthalmoscope
(SLO) system. ARVO S3005, 2004.
- 10) Minami Y, Ishiko S, Takai Y, et al : Retinal changes in juvenile X linked
retinoschisis using three dimensional optical coherence tomography. *Br J
Ophthalmol*. Dec;89 (12) :1663-4, 2005.
- 11) Ishiko S, Van de Velde FJ, Yoshida A : Is background illuminance
important for the microperimetric evaluation of macular disease? ARVO
S1680, 1999.
- 12) Springer C, Bultmann S, Volcker HE, et al : Fundus perimetry with the
Micro Perimeter 1 in normal individuals : comparison with conventional
threshold perimetry. *Ophthalmology*. May;112 (5) : 848-54, 2005.
- 13) Ishiko S, Sato E, Kagokawa H, et al : Preferred retinal locus and visual
acuity in eyes with macular disease. ARVO S5203, 2006.
- 14) Yoshida A, Ishiko S, Van de Velde FJ : Extrafoveal acuity measurements
with the scanning laser ophthalmoscope. ARVO S2274, 2000.