

AMCoR

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

あたらしい眼科 (2009.02) 26巻2号:247～253.

前眼部光干渉断層計を用いて観察した糖尿病角膜症

花田一臣, 五十嵐羊羽, 石子智士, 加藤祐司, 小川俊彰,
長岡泰司, 川井基史, 石羽澤明弘, 吉田晃敏

前眼部光干渉断層計を用いて観察した糖尿病角膜症

花田一臣*^{1,2} 五十嵐羊羽*^{1,3} 石子智士*¹ 加藤祐司*¹ 小川俊彰*¹
 長岡泰司*¹ 川井基史*¹ 石羽澤明弘*¹ 吉田晃敏*^{1,3}

*¹ 旭川医科大学医工連携総研講座 *² 同 眼科学教室 *³ 同 眼組織再生医学講座

Corneal Imaging with Optical Coherence Tomography for Diabetic Keratopathy

Kazuomi Hanada^{1,2}, Sho Igarashi^{1,3}, Satoshi Ishiko¹, Yuji Kato¹, Toshiaki Ogawa¹, Taiji Nagaoka¹, Motofumi Kawai¹, Akihiro Ishibazawa¹ and Akitoshi Yoshida^{1,3}

¹ Department of Medicine and Engineering Combined Research Institute, ² Department of Ophthalmology,

³ Department of Ocular Tissue Engineering, Asahikawa Medical College

増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術後に角膜上皮障害を生じた3例3眼について、Optovue社製のRTVue-100に前眼部測定用アダプタ (cornea anterior module : CAM) を装着した前眼部光干渉断層計 (OCT) で角膜形状と角膜厚を観察した。OCT像は前眼部細線灯顕微鏡所見と比較しその特徴を検討した。前眼部OCTによって硝子体手術後の角膜に対して低浸襲かつ安全に角膜断層所見を詳細に描出でき、病変部の上皮の異常や実質の肥厚が観察できた。再発性上皮びらんを生じた症例では上下下に生じた広範な間隙が観察され、上皮接着能の低下が示唆された。本法は、糖尿病症例にみられる角膜上皮障害の病態の把握に有効である。

We describe the use of anterior segment optical coherence tomography (OCT) in evaluating corneal epithelial damage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy (PDR). Three cases of corneal epithelial damage after vitrectomy for PDR were included in this report. Anterior segment OCT scans were performed with the anterior segment OCT system (RTVue-100 with corneal anterior module ; Optovue, CA). The OCT images were compared to slit-lamp microscopic images. The anterior segment OCT system is a noncontact, noninvasive technique that can be performed safely after surgery. The images clearly showed various corneal conditions, e.g., epithelial detachment, stromal edema and subepithelial spaces, in eyes with recurrent epithelial erosion. OCT images have the potential to assess the process of corneal wound healing after surgery and to help manage surgical complications in diabetic patients.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 26(2) : 247~253, 2009]

Key words : 糖尿病角膜症, 増殖糖尿病網膜症, 硝子体手術, 角膜上皮障害, 前眼部光干渉断層計, diabetic keratopathy, proliferative diabetic retinopathy, vitrectomy, corneal epithelial damage, anterior segment optical coherence tomography.

はじめに

糖尿病を有する患者の眼に手術を行ったり点眼薬を用いたりすると、角膜上皮障害がなかなか改善しないことを経験する。糖尿病角膜症とよばれるこの病態は平時には無自覚で経過しており、所見はあってもわずかで軽度の点状表層角膜症を有する程度で見過ごされているが、眼表面へのストレスを契機に顕性化、重症化する¹⁻⁴⁾。強い角膜上皮障害による霧視感や視力低下が生じ、視機能に影響を与え、ときに再発性角膜上皮びらんや遷延性角膜上皮欠損に移行しきわめて難治

となることがある。

光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) は、光の波としての性質であるコヒーレンス (可干渉性) に着目し、反射波の時間的遅れを検出し画像化する新しい光断層画像解析装置である。OCTは後眼部の形態観察装置として広く認められ、その優れた画像解析能力は網膜疾患の解剖学的理解を深め、診断・治療に欠かせない要素の一つとなった⁵⁾。前眼部領域においても、角膜や前房の形態描出に優れ⁶⁾、角膜手術の術前後の評価⁷⁾や緑内障の診断治療⁸⁾に用いられ、

〔別刷請求先〕 花田一臣 : 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学医工連携総研講座

Reprint requests : Kazuomi Hanada, M.D., Department of Medicine and Engineering Combined Research Institute, Asahikawa Medical College, 2-1-1 Midorigaoka Higashi, Asahikawa 078-8510, JAPAN

その有効性が多数報告されている。

今回筆者らは糖尿病網膜症患者に硝子体手術を行った後にみられた角膜上皮障害について、前眼部 OCT を用いて経過を観察した3例3眼を経験し、若干の知見を得たので報告する。

I 対象および方法

対象は増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術後、遷延性角膜上皮障害を生じた3例3眼である。これらの症例の角膜上皮障害について前眼部光干渉断層計（前眼部 OCT）を用いて測定し修復過程を観察した。

筆者らが用いた前眼部 OCT は Optovue 社製の RTVue-100 である。後眼部の計測・画像解析用に開発された機種であるが、前眼部測定用アダプタ (cornea anterior module : CAM) を装着することで前眼部 OCT として用いることができる (図 1)。測定光波長は後眼部用の 840 nm, 組織撮影原理には Fourier-domain 方式が用いられており、画像取得に

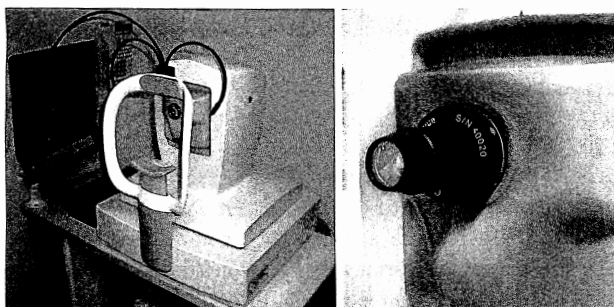


図 1 前眼部 OCT

Optovue 社製 RTVue-100. 前眼部測定用アダプタ (cornea anterior module : CAM) を装着して前眼部光干渉断層計として用いる

要する時間が最短で 0.01 秒と time-domain 方式と比べ 1/10 程度に短縮されている。

今回、角膜上皮層と上皮接着の状態、角膜実質層の形態および角膜厚について、前眼部 OCT で得られた角膜所見と前眼部細隙灯顕微鏡所見を比較検討した。

II 症例呈示

〔症例 1〕 32 歳, 女性。

右眼の増殖糖尿病網膜症と白内障に対して硝子体切除術と超音波乳化吸引術および眼内レンズ挿入術を同時施行、手術所要時間は4時間34分、術中視認性確保のため角膜上皮掻爬を行っている。術後角膜上皮びらんが遷延し、2週間たっても上皮欠損が残存、容易に剝離する状態を呈していた (図 2a)。術前の角膜内皮細胞密度は $2,848/\text{mm}^2$ 、六角形細胞変動率は 0.35 であった。術後2週間目の眼圧は 24 mmHg, 前房内に軽度の炎症細胞を認めた。前眼部 OCT では接着不良部の上皮肥厚と実質浮腫を認めた (図 2b)。OCT で測定した角膜厚は中央部で $675\mu\text{m}$ であった。この時点まで点眼薬はレボフロキサシンとリン酸ベタメタゾンが用いられていたが、リン酸ベタメタゾンを中止、0.1%フルオロメトロンと 0.3% ヒアルロン酸ナトリウムを用いて上皮修復を促進するよう変更、治療用ソフトコンタクトレンズを装用して経過を観察した。術後4週間目で上皮欠損は消失したが、上皮面は不整で一部混濁を伴う隆起を生じていた (図 3a)。前眼部 OCT では上皮肥厚は残存し、修復した上皮基底に沿って1層の低信号領域が認められた。実質浮腫には改善傾向が認められた (図 3b)。術後6週間目で上皮混濁は減少し、軽度の点状表層角膜症を認める程度に改善した (図 4a)。前眼部 OCT では上皮肥厚は消失、上皮基底に沿った低信号領域も消失した。実質浮腫もさらに改善がみられ (図 4b), OCT

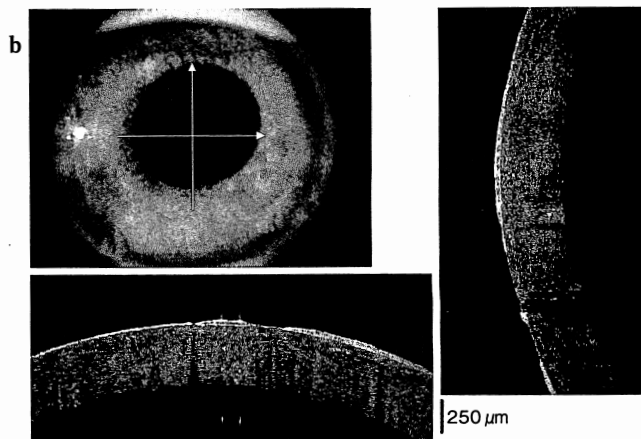
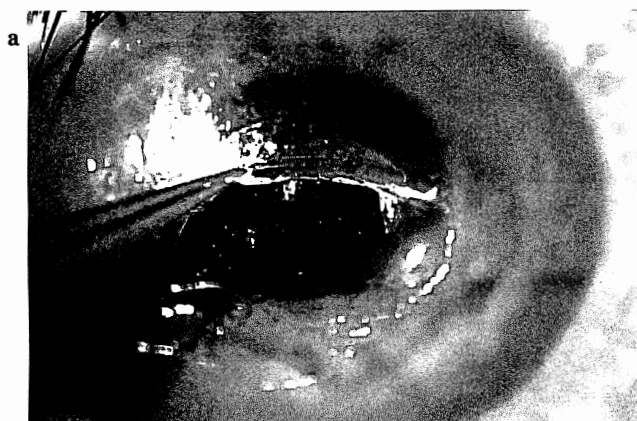


図 2 症例 1

- a : 32 歳, 女性. 硝子体手術後上皮びらんが遷延し, 2 週間後も上皮が容易に剝離する。
b : 前眼部 OCT. 接着不良を起こした部位の上皮肥厚と実質浮腫を認める。

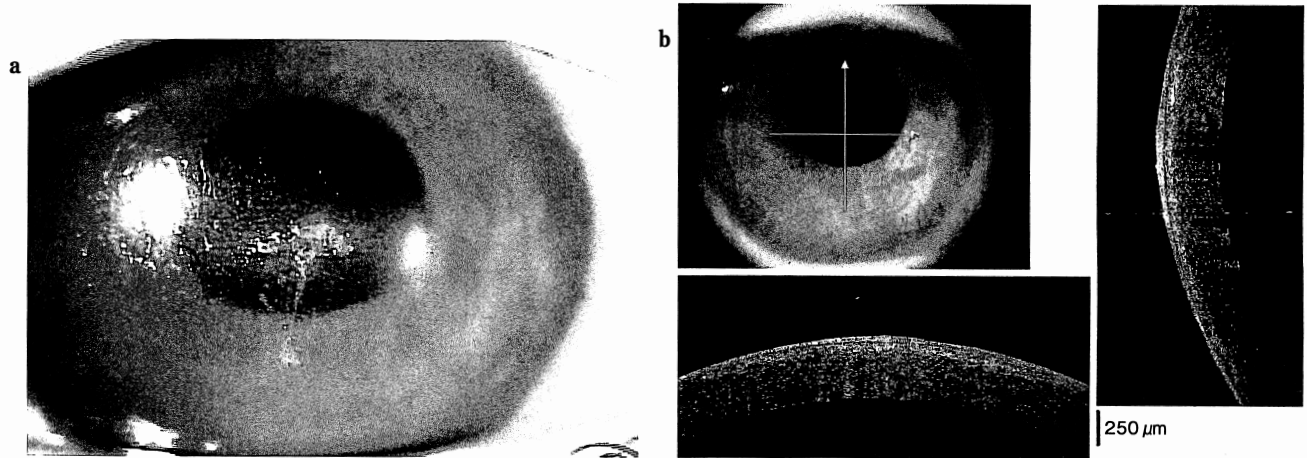


図3 症例1：上皮修復後①

- a：術後4週間。上皮欠損は消失したが，上皮面は不整で混濁を伴う隆起を生じている。
 b：前眼部 OCT。上皮肥厚は残存し，修復した上皮基底層に沿って1層の低信号領域を認める。実質浮腫には改善傾向がみられる。

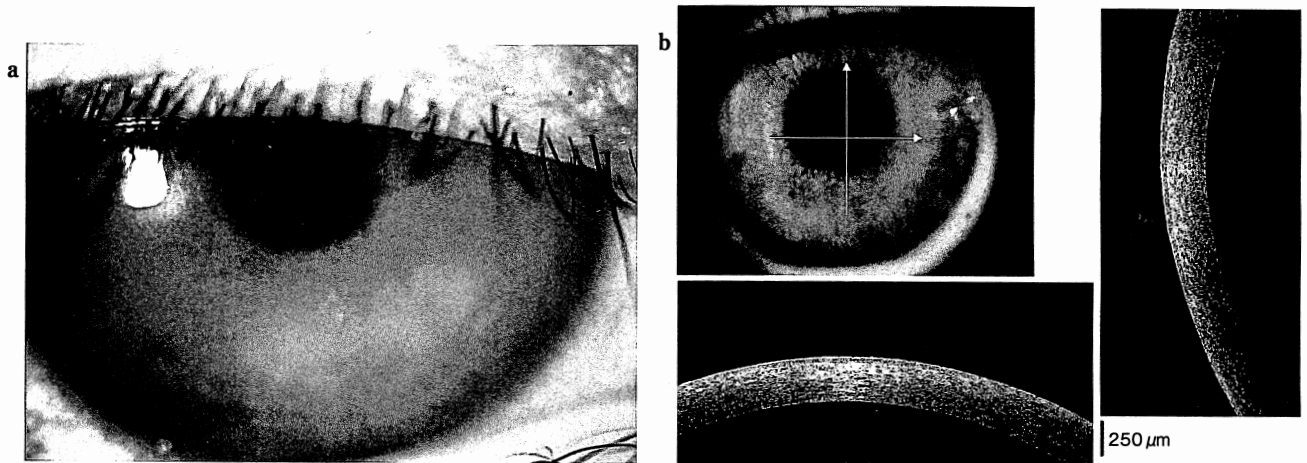


図4 症例1：上皮修復後②

- a：術後6週間。上皮混濁は減少し，軽度の点状表層角膜症を認める程度に改善。
 b：前眼部 OCT。上皮肥厚は消失，角膜上皮の基底層に沿った低信号領域が消失。実質浮腫もさらに改善がみられる。

で測定した角膜厚は中央部で517 μ mであった。

〔症例2〕 59歳，男性。

右眼の増殖糖尿病網膜症と白内障に対して硝子体切除術と超音波乳化吸引術を同時施行，術中視認性確保のため角膜上皮搔爬を行っている。広範な牽引性網膜剝離があり，増殖膜除去後に硝子体腔内を20% SF₆（六フッ化硫黄）ガスで置換して手術を終了，手術所用時間は1時間54分であった。術前の角膜内皮計測は行われていない。経過中に瞳孔ブロックを生じ，レーザー虹彩切開術を追加，初回術後3週間目に生じた網膜再剝離に対して2度目の硝子体切除術を行っている。手術所用時間は1時間12分。2度目の硝子体手術後4週間目に角膜上皮剝離が生じた（図5a）。点眼薬はレボフロキサシン，0.1%フルオロメトロン，0.5%マレイン酸チモロー

ル，1%プリンゾラミドおよび0.005%ラタノプロストが用いられていた。術後4週間目の眼圧は17mmHg，前房内に軽度の炎症細胞を認めた。前眼部 OCTでは接着不良部の上皮肥厚と実質浮腫を認め，上皮下には大きな間隙が生じていた（図5b）。OCTで測定した角膜厚は中央部で793 μ mであった。治療用ソフトコンタクトレンズを装着し，経過を観察したところ，2週間で上皮欠損は消失したが，上皮面は不整で混濁を伴っていた（図6a）。前眼部 OCTでは上皮肥厚は残存し，修復した上皮基底に沿って1層の低信号領域が認められた。実質浮腫には改善がみられた（図6b）。OCTで測定した角膜厚は中央部で527 μ mであった。その後も上皮びらの再発をくり返し，術後12週間目で角膜上は血管侵入を伴う結膜で被覆された（図7a, b）。

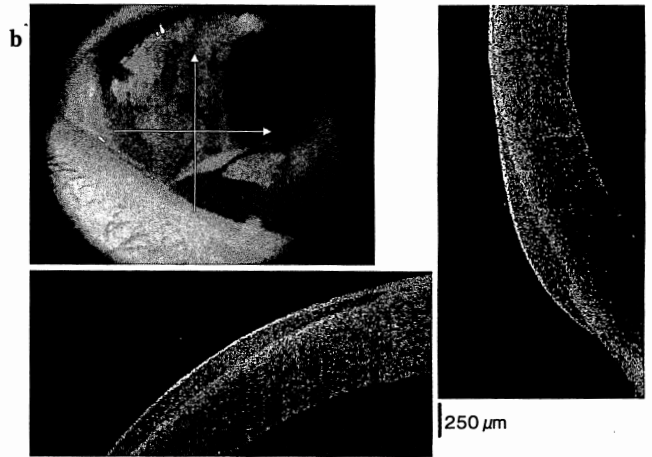
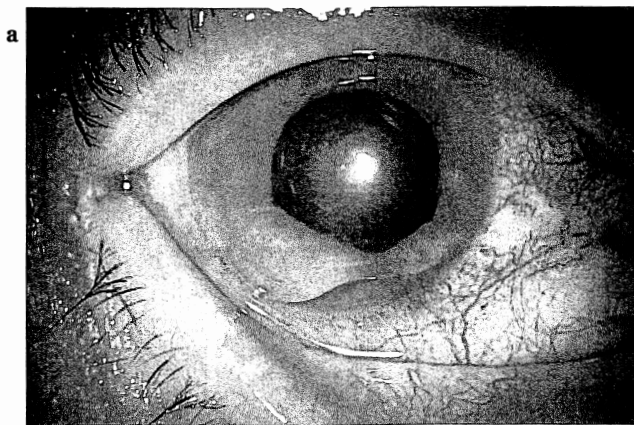


図5 症例2

a: 59歳, 男性. 2度目の硝子体手術後4週間目に生じた角膜上皮剝離.

b: 前眼部 OCT. 接着不良を起こした部位の角膜上皮肥厚と実質浮腫. 上皮下には大きな間隙が生じている.

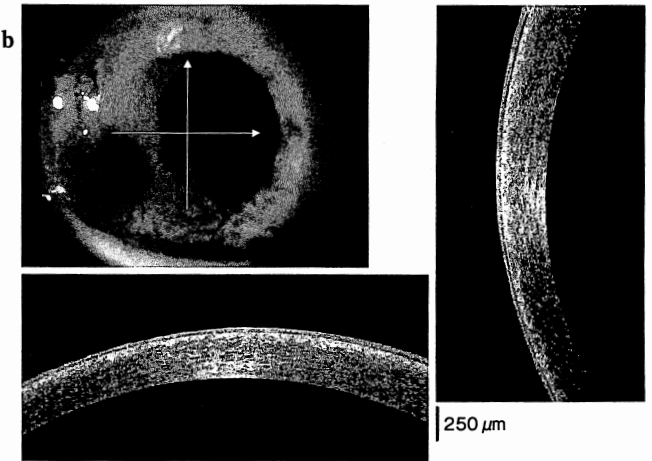
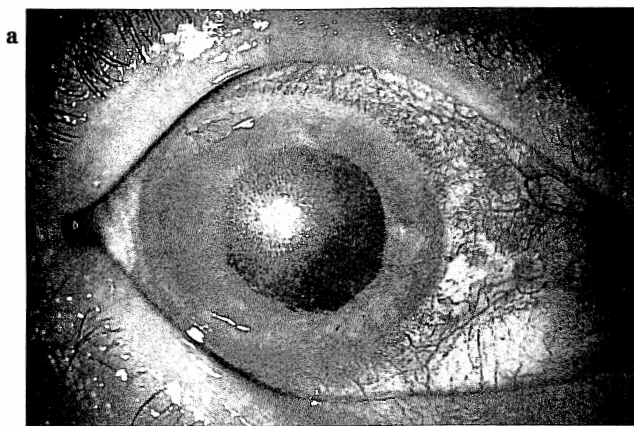


図6 症例2: 上皮修復後①

a: 術後6週間. 上皮欠損は消失したが, 上皮面は不整.

b: 前眼部 OCT. 角膜上皮の肥厚は残存し, 修復した上皮の基底層に沿って1層の低信号領域が認められる. 実質浮腫には改善がみられる.

〔症例3〕 48歳, 女性.

左眼の増殖糖尿病網膜症と白内障に対して硝子体切除術と超音波乳化吸引術および眼内レンズ挿入術を同時施行, 術中視認性確保のため角膜上皮搔爬を行っている. 黄斑部に牽引性網膜剝離を生じており, 増殖膜除去後に硝子体腔内を空気置換して手術終了, 手術所要時間は2時間3分であった. 血管新生緑内障に対して2%塩酸カルテオロール, 0.005%ラタノプロスト点眼を用いて眼圧下降を得た. 術後3日で角膜上皮は一度修復したが, 術後4週間目に強い疼痛とともに上皮欠損が生じた(図8a). 上皮剝離時の角膜内皮細胞密度は $2,770/\text{mm}^2$, 六角形細胞変動率0.29, 眼圧は23mmHg, 前房内に軽度の炎症細胞を認めた. 点眼薬はレボフロキサシ

ン, 0.1%フルオロメトロン, 0.5%マレイン酸チモロール, 1%プリンゾラミドおよび0.005%ラタノプロストが用いられていた. 前眼部 OCTでは上皮欠損とその部位の実質浮腫を認めた(図8b). OCTで測定した角膜厚は中央部で $580\mu\text{m}$ であった. 治療用ソフトコンタクトレンズを装用, 術後7週間目で上皮欠損は消失し, 軽度の点状表層角膜症を認める程度に改善した(図9a). 前眼部 OCTでは上皮肥厚は消失し実質浮腫も改善がみられた(図9b). OCTで測定した角膜厚は中央部で $550\mu\text{m}$ であった.

III 考 察

糖尿病角膜症¹⁻⁴⁾とよばれる病態は, 眼表面へのストレスを契機に顕性化, 重症化する. 強い角膜上皮障害による霧視感や視力低下が生じ, 視機能に影響を与え, ときに再発性上

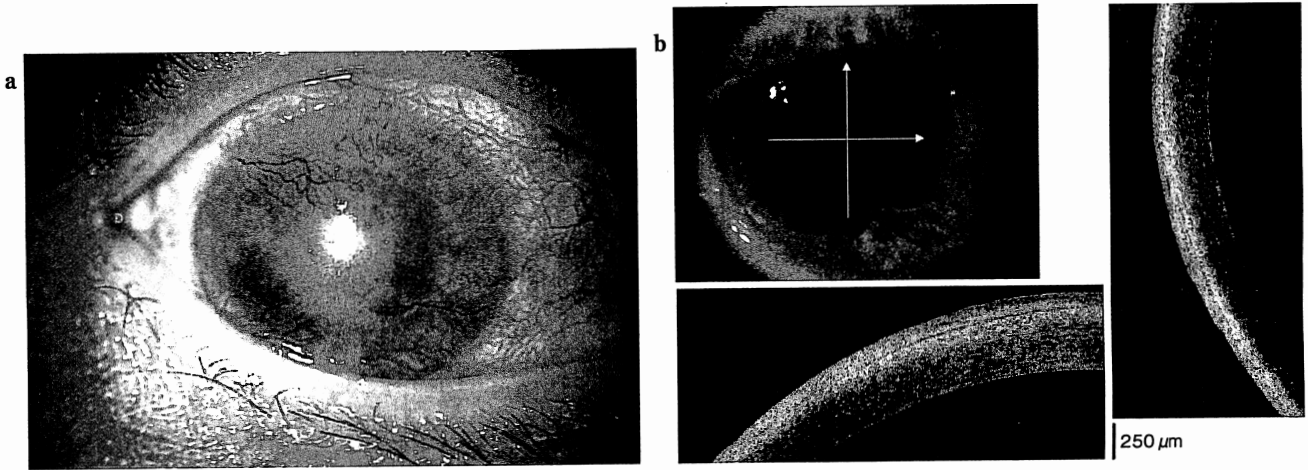


図7 症例2：上皮修復後②

- a：術後12週間. 角膜上は血管侵入を伴う結膜によって被覆されている。
 b：前眼部 OCT. 肥厚した上皮によって角膜実質が覆われている。

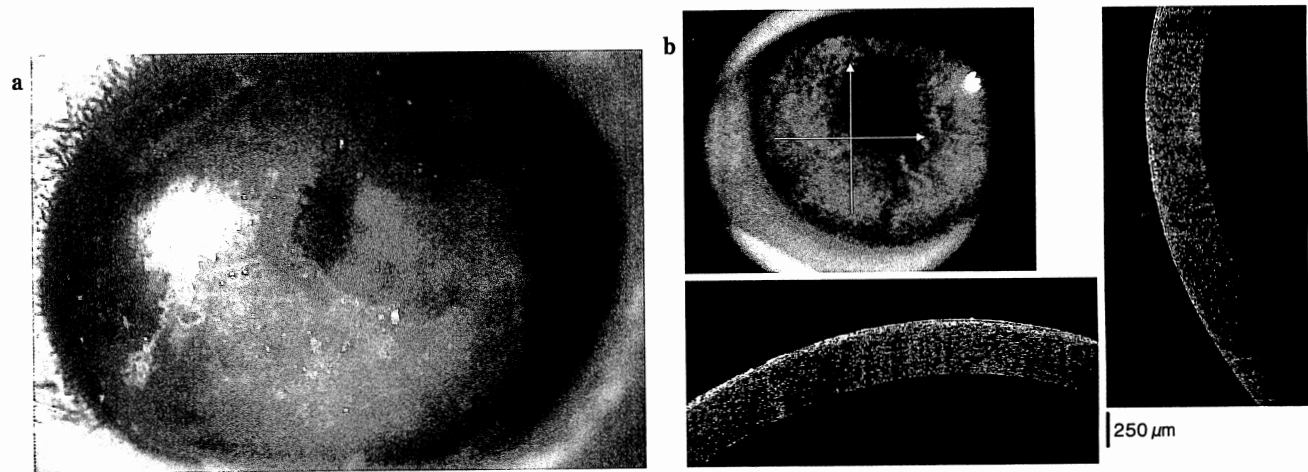


図8 症例3

- a：48歳，女性. 術後4週間目に強い疼痛とともに上皮欠損が生じた。
 b：前眼部 OCT. 上皮欠損とその部位の実質浮腫を認める。

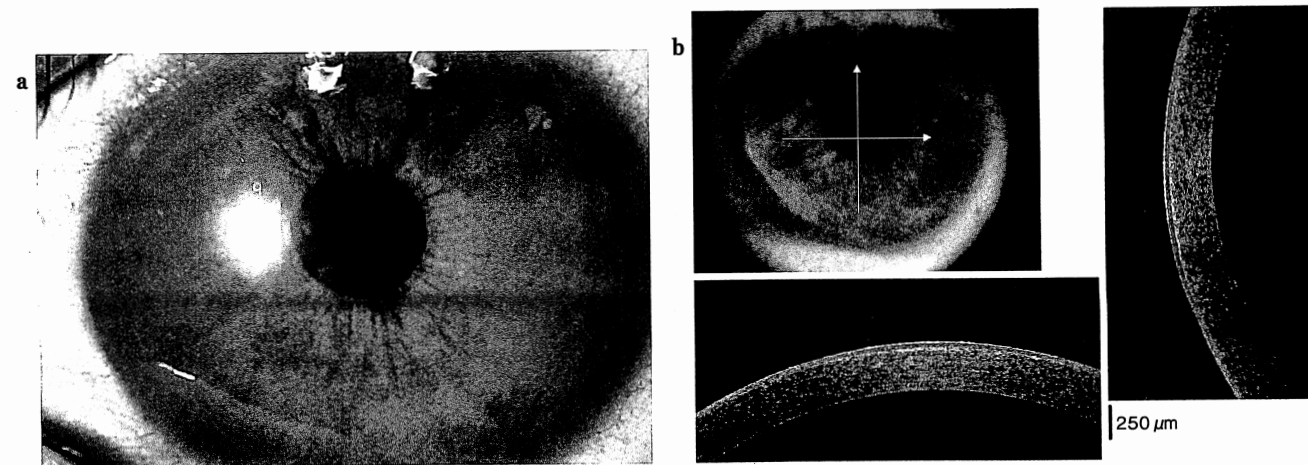


図9 症例3：上皮修復後

- a：術後7週間目で上皮欠損は消失. b：前眼部 OCT. 上皮肥厚は消失し実質浮腫も改善がみられる。

皮びらんや遷延性上皮欠損に移行しきわめて難治となる。この病態の基礎には、角膜知覚の低下⁹⁻¹¹⁾、アンカーリング線維やヘミデスモゾームなどの密度低下による上皮接着能の低下¹²⁾、上皮基底膜障害¹³⁾、上皮下への AGE (advanced glycation end products) の沈着¹⁴⁾、上皮のターンオーバー速度の低下^{15,16)}があるとされる。糖尿病網膜症に対する治療の際、手術侵襲や点眼薬の多剤使用、長期使用で上皮の異常が顕性化、重症化するといわれている¹⁷⁻²⁰⁾。加えて、角膜内皮細胞の潜在的異常²¹⁾、手術を契機とする内皮障害に伴う実質浮腫、術後高眼圧も角膜上皮にとってストレスとなりうる。今回検討した3症例いずれについても、内眼手術と角膜上皮搔爬の施行、術後高眼圧とその対応としての点眼薬の多剤使用が上皮障害の背景にある。この病態を把握し治療にあたるには角膜の様子を生体内でいかに的確に捉えるかが重要である。

前眼部 OCT は角膜・前房の形態観察装置として開発され、その優れた画像解析能力は種々の角膜手術の術前後の評価や緑内障の診断治療に役立つよう工夫されてきた⁶⁻⁸⁾。再現性の高い角膜厚測定や形状解析とともに前房や隅角を捉える能力が必要とされ、そのためには混濁した角膜下の様子や結膜や強膜といった不透明な組織の奥にある隅角の所見を得るために見合った光源の波長が選択される。OCT に多く用いられる光源波長には、840 nm と 1,310 nm という2つの帯域が存在する。多くの前眼部 OCT は組織深達度の点を考慮して 1,310 nm を採用して混濁した角膜下の様子や隅角所見の取得を可能にしている。一方、網膜の観察を目的とした OCT では、軸方向の解像度を優先して 840 nm を採用しているものが多い。網膜は前眼部の構造物と比べ薄く比較的均一で、光を通しやすいためである。

筆者らが用いた Optovue 社製の RTVue-100 は、後眼部の計測・画像解析用に開発された OCT であるが、CAM を装着することで前眼部 OCT として用いることができる。測定光の波長は後眼部用の 840 nm であり、網膜の観察にあわせた光源波長が選択されている。前眼部専用の機種ではないため、光源の特性から組織深達度が低いのが逆に解像度が高いという特徴がある²²⁾。角膜の形態については詳細な描出が可能で、上皮と実質の境界がはっきりと識別できる。この特徴から RTVue-100 と CAM の組み合わせは、糖尿病患者にみられる角膜病変の観察と評価に適しているといえる。

筆者らが経験した糖尿病患者の硝子体手術後角膜上皮障害では、OCT 画像で接着不良部の上皮の浮腫や不整の様子、上皮下に生じた広範な低信号領域が検出できた。これらは上皮分化の障害と上皮-基底膜間の接着能の低下を示唆する所見である。このような微細な所見は細隙灯顕微鏡ではときに観察や記録が困難であるが、RTVue-100 と CAM の組み合わせは高精細な画像所見を簡便かつ低侵襲で取得することに

きわめて有効であった。上皮修復過程を経時的に観察、記録することも容易であり、この点は病態の把握に有効で、実際の治療方針の決定にあたってきわめて有用であった。今回の3症例では上皮-基底膜間の接着が十分になるまでの保護として治療用コンタクトレンズの装用を行ったが、OCT 画像でみられた上皮下低信号領域の観察はコンタクトレンズ装用継続の必要の評価基準として有用であったと考えている。

前眼部 OCT を用いて角膜画像所見とともに角膜厚を測定したが、いずれの症例も上皮障害時には角膜実質の浮腫による肥厚があり、上皮修復とともに改善する様子が観察された。上皮障害が遷延している糖尿病患者の角膜では、欠損部はもちろん、上皮化している部位でも、基底細胞からの分化が十分ではなくバリア機能が低下して実質浮腫が生じる。糖尿病患者の角膜内皮細胞については形態学的異常や内眼手術後のポンプ機能障害の遷延が知られており²¹⁾、さらに術後遷延する前房内炎症や高眼圧がポンプ機能を妨げ角膜浮腫の一因となる。角膜上皮下に形成された低信号領域は上皮-基底膜接着の障害に加え、内皮ポンプ機能を超過して貯留した水分による間隙の可能性も考えられる。糖尿病症例においては十分に上皮-基底膜接着が完成しないことと角膜実質浮腫の遷延とが悪循環を生じて簡単に上皮が剝離し脱落してしまい、びらんの再発を生じやすい。前眼部 OCT では角膜形態と角膜厚の計測を非接触かつ短時間で行うことができるが、これは糖尿病症例のような脆弱な角膜の評価にきわめて有用である。

今回筆者らは、糖尿病網膜症患者に硝子体手術を行った後にみられた角膜上皮障害について前眼部 OCT を用いて経過観察することにより、生体内における糖尿病角膜症の形態学的特徴を捉え、従来の報告と比較することでその治療過程について理解を深めることができた。この3例3眼の経験を今後の糖尿病症例に対する治療方針決定と角膜障害への対応の参考としたい。前眼部 OCT の活用についても、引き続き検討を重ねていきたい。

文 献

- 1) Schultz RO, Van Hom DL, Peters MA et al : Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* **79** : 180-199, 1981
- 2) 大橋裕一 : 糖尿病角膜症. *日眼会誌* **101** : 105-110, 1997
- 3) 片上千加子 : 糖尿病角膜症. *日本の眼科* **68** : 591-596, 1997
- 4) 細谷比左志 : 糖尿病角膜上皮症. *あたらしい眼科* **23** : 339-344, 2006
- 5) Huang D, Swanson EA, Lin CP et al : Optical coherence tomography. *Science* **254** : 1178-1181, 1991
- 6) Radhakrishnan S, Rollins AM, Roth JE et al : Real-time optical coherence tomography of the anterior segment at 1,310 nm. *Arch Ophthalmol* **119** : 1179-1185, 2001
- 7) Lim LS, Aung HT, Aung T et al : Corneal imaging with

- anterior segment optical coherence tomography for lamellar keratoplasty procedures. *Am J Ophthalmol* **145** : 81-90, 2008
- 8) Radhakrishnan S, Goldsmith J, Huang D et al : Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles. *Arch Ophthalmol* **123** : 1053-1059, 2005
 - 9) Schwartz DE : Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* **91** : 174-178, 1974
 - 10) Rogell GD : Corneal hypesthesia and retinopathy in diabetes mellitus. *Ophthalmology* **87** : 229-233, 1980
 - 11) Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K et al : Diabetic keratopathy as a manifestation of peripheral neuropathy. *Am J Ophthalmol* **96** : 368-371, 1983
 - 12) Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS et al : Decreased penetration of anchoring fibrils into the diabetic stroma. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* **107** : 1520-1523, 1989
 - 13) Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS et al : Altered epithelial basement membrane interactions in diabetic corneas. *Arch Ophthalmol* **110** : 537-540, 1992
 - 14) Kaji Y, Usui T, Oshika T et al : Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41** : 362-368, 2000
 - 15) Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J : Corneal epithelium in diabetic patients. *Cornea* **10** : 156-160, 1991
 - 16) Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M et al : Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112. *Am J Ophthalmol* **119** : 288-294, 1995
 - 17) Perry HD, Foulks GN, Thoft RA et al : Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol* **96** : 1401-1403, 1978
 - 18) Foulks GN, Thoft RA, Perry HD et al : Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* **97** : 1076-1079, 1979
 - 19) 荒川 明, 玉井 信 : 増殖糖尿病網膜症の硝子体手術後の遷延性角膜上皮障害. *眼紀* **52** : 10-13, 2001
 - 20) 溝辺裕一郎, 曾根隆志, 山根 健ほか : 増殖糖尿病網膜症の硝子体手術による角膜上皮障害の検討. *眼紀* **55** : 350-354, 2004
 - 21) Schultz RO, Matsuda M, Yee RW et al : Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* **98** : 401-410, 1994
 - 22) 川名啓介, 大鹿哲郎 : 前眼部 OCT 検査の機器 : 機種一覧. *あたらしい眼科* **25** : 623-629, 2008

* * *