

専門医のための

眼科診療クオリファイ

◇シリーズ総編集

大鹿哲郎 筑波大学

大橋裕一 愛媛大学

16

糖尿病眼合併症の新展開

◇編集

白神史雄 香川大学

中山書店

An illustration featuring a large, detailed human eye in the center. To the right of the eye is a purple plate, a purple fork, and a purple knife. Below the eye is a blue syringe and several blue and white pills. To the right of the eye is a yellow silhouette of a person walking. The background is a green and yellow gradient with a circular rainbow-like pattern.

序

本巻では『糖尿病眼合併症の新展開』と題して、中途失明の主要な原因疾患の糖尿病眼合併症をとりあげた。糖尿病はわが国でも年々増加傾向にあり、その合併症は減少傾向にあるといえども、眼合併症は今もお重篤な疾患である。本巻では、そのなかで重篤である網膜症を主体にとりあげ、疫学から治療に至るまで、アップデートな知識を網羅したつもりである。特に、最近では光干渉断層計の進化によって黄斑部の病態を詳細に知ることが可能になり、失明に直結する黄斑症の診断・治療効果の判定が、正確で迅速に行えるようになった。また治療面においては、抗血管内皮増殖因子（VEGF）抗体の出現によって、多くの症例に対して良好な視力を維持できるとともに、重篤な症例に対しても失明を防止することが可能になった。抗VEGF抗体は、現在はまだベバシズマブの保険外使用しか選択の余地はないが、この1、2年のうちに、ラニズマブ、アフリベルセプトが承認され、保険使用が可能になる予定である。また、硝子体手術の進化もめざましく、現在では25Gや23Gの小切開で低侵襲手術が可能になり、視力予後もよくなってきている。こういったアップデートな情報を本書ではとりあげ、眼科専門医にとって不可欠な知識を得ることができるような内容になっている。そのほか、角膜障害、白内障、ぶどう膜炎、血管新生緑内障などに関しても、眼科医専門医として一般診療に必要な知識を網羅した。特に血管新生緑内障に関しては、以前なら失明が確実であったような症例でも、前述の抗VEGF抗体の使用によって失明を避けることが可能になった。

糖尿病眼合併症は眼科領域の重要な疾患であり、眼科専門医認定試験にも過去に多く出題されている。それらに関して、本巻の“カコモン読解”で執筆者にていねいに解説していただいた。出題しやすい分野であり、今後受験する研修医にとって、本書はしっかりと知識を吸収するには絶好の成書である。また、すでに専門医である眼科医にとっても、日常診療で遭遇しやすい疾患であり、前述の光干渉断層検査や抗VEGF抗体の使用、硝子体手術の進化など最新の知識を本書から得てほしい。本棚に置いておかずに、日常診療の診察机に置いて、いつでも読むことが可能な状況にしておいてほしい一冊であることを最後に強調しておきたい。

2013年2月

香川大学医学部眼科学講座／教授
白神 史雄

専門医のための眼科診療クオリファイ
16 ■ 糖尿病眼合併症の新展開
目次

1 網膜症

疫学	安田美穂	2
CQ 中途失明の原因疾患として、糖尿病網膜症の位置づけについて教えてください	安田美穂	9
糖尿病網膜症／病態と病理 カコモン読解 18 臨床 2	宮崎勝徳	10
眼底所見と分類 カコモン読解 20 一般 45	池田誠宏	17
CQ インターフェロンの網膜症への影響について教えてください	森本雅裕, 佐藤 拓	24
蛍光眼底造影所見と網膜微小循環 カコモン読解 18 臨床 26	竹田宗泰	26
ERG の有用性	國吉一樹	37
カコモン読解 18 一般 16	竹田宗泰	40
非増殖糖尿病網膜症の治療／内科的治療	藤原真子, 松原修司	42
CQ 非増殖糖尿病網膜症の治療／腎症と網膜症の因果関係について教えてください	丸子一朗	47
非増殖糖尿病網膜症の治療／眼科治療	石崎英介	50
増殖糖尿病網膜症の治療／汎網膜光凝固の適応	戸田淳子, 加藤 聡	54
増殖糖尿病網膜症の治療／汎網膜光凝固の実際 カコモン読解 19 一般 100	志村雅彦	59
CQ 最新のパターンスキャンレーザーの利点について教えてください	野本浩之	67
増殖糖尿病網膜症の治療／硝子体手術の適応	岡野内俊雄	70
増殖糖尿病網膜症の治療／硝子体手術の方法	國方彦志	76
増殖糖尿病網膜症の治療／硝子体手術の治療と予後 カコモン読解 19 一般 97	井上 真	82
CQ 網膜症におけるベバシズマブ投与の実際について教えてください	山地英孝	87
EV ETDRS のまとめ	佐藤幸裕	90
黄斑症の分類と検査所見 カコモン読解 23 一般 45	大越真志子	94

カコモン読解 過去の日本眼科学会専門医認定試験から、項目に関連した問題を抽出し解説する“カコモン読解”がっています。(凡例：21 臨床 30→第 21 回臨床実地問題 30 問, 19 一般 73→第 19 回一般問題 73 問)
試験問題は、日本眼科学会の許諾を得て引用転載しています。本書に掲載された模範解答は、実際の認定試験において正解とされたものとは異なる場合があります。ご了承ください。

CQ “クリニカル・クエスチョン”は、診断や治療を進めていくうえでの疑問や悩みについて、解決や決断に至るまでの考え方、アドバイスを解説する項目です。

EV “エビデンスの扉”は、関連する大規模臨床試験について、これまでの経過や最新の結果報告を解説する項目です。

黄斑症の治療／薬物治療	カコモン読解 19 臨床 44	安川 力	103
CQ 黄斑症に対する薬物療法の将来性について教えてください		近藤峰生	109
黄斑症の治療／光凝固	カコモン読解 18 一般 98	村田敏規	111
黄斑症の治療／硝子体手術	カコモン読解 22 臨床 48	福田恒輝	119
EV 黄斑症治療に関する最新の RCT		森實祐基	125
EV 糖尿病治療と網膜症の進行		宮本 聡, 四方賢一	131

2 角膜障害

角膜上皮障害／ドライアイ		近間泰一郎	136
角膜上皮障害／点状表層角膜症		臼井智彦	139
角膜上皮障害／再発性角膜上皮びらん		細谷比左志	142
角膜上皮障害／遷延性角膜上皮欠損	カコモン読解 19 一般 33	重安千花, 山田昌和	147
角膜上皮障害／ハリケーン角膜炎, epithelial crack line		原 祐子	150
角膜内皮障害		中川紘子, 稲富 勉	153

3 ぶどう膜炎

糖尿病虹彩炎	カコモン読解 第 18 一般 39	北市伸義	158
内因性眼内炎		臼井嘉彦	163

4 白内障

糖尿病白内障の成因と診断		高村佳弘	168
糖尿病患者の白内障手術		林 研	176
CQ 糖尿病網膜症症例に対する眼内レンズ選択法について教えてください		小早川信一郎	186

5 血管新生緑内障

予防		安藤伸朗	190
病態と診断		石橋真吾	194
治療／薬物療法		廣岡一行	199
治療／手術		馬場哲也	203

6 視神経症

糖尿病関連視神経症	中村 誠	210
糖尿病患者の瞳孔異常	市邊義章	218

7 眼科・内科連携

糖尿病眼手帳の内容と意義	小暮朗子, 堀 貞夫	224
糖尿病治療における内科管理	古家大祐	228
黄斑浮腫治療と全身因子	北野滋彦	232

8 ロービジョンケア

糖尿病患者のロービジョンケア	藤田京子	238
----------------------	------	-----

文献* 243

索引 259

* “文献” は、各項目でとりあげられる引用文献、参考文献の一覧です。

黄斑症の治療／光凝固

光凝固の目的：失明予防だけではなく視力改善

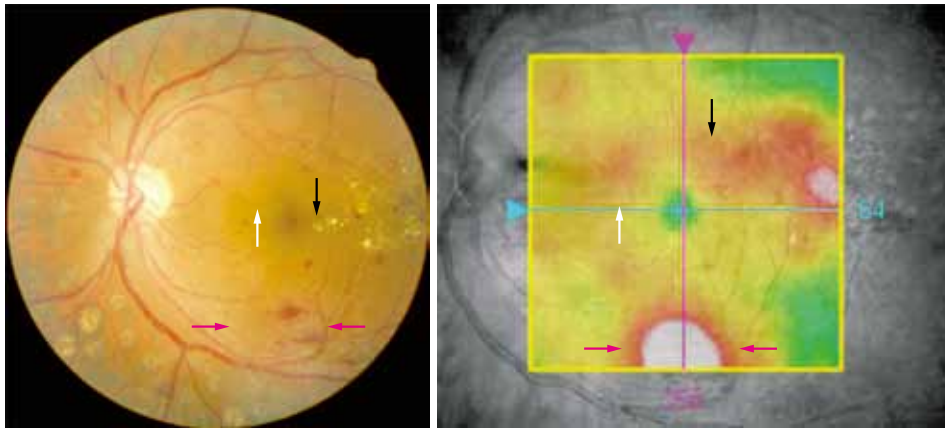
糖尿病網膜症に対する光凝固には、以下の二つの目的がある。① 網膜血管新生抑制による失明の予防（汎網膜光凝固）、② 糖尿病黄斑浮腫の治療による良好な視力の維持（毛細血管瘤凝固＋グリッド凝固）。

わが国の網膜光凝固は、失明予防に重点が置かれ、糖尿病黄斑浮腫への治療にあまり用いられてこなかった。光凝固は虚血網膜の vascular endothelial growth factor (VEGF；血管内皮増殖因子) 過剰産生を永続的に抑制する効果をもつ。今後、急速に広まるであろう抗 VEGF 薬硝子体内注射と比較して、患者の通院や経済的負担を軽減してくれる、きわめて優れた治療法であることをこの項で説明したい。

中心窩の浮腫の有無で治療スキームは異なる

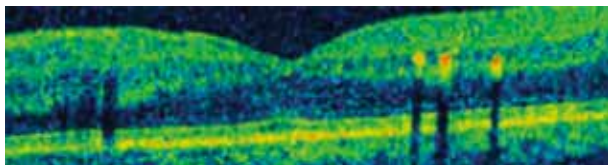
黄斑浮腫は中心窩を含むか含まないかで、診断方法、治療方法、これに伴う視力回復経過が大きく異なる。

中心窩を含まない黄斑浮腫(focal macular edema)：図 1a の眼底写真は、panretinal photocoagulation (PRP；汎網膜光凝固) 終了した活動性の低い糖尿病網膜症であり、患者に視力低下の自覚もない。しかし図 1b のように、optical coherence tomography (OCT) の macular thickness map 機能を使うと、黄斑浮腫が中心窩を取り囲む、つまり、視力低下するリスクがきわめて高い状態であることが明瞭に表示される。浮腫の厚みは、赤 (400～500 μm)、白 (500 μm 以上) で表示され、緑が正常 (300 μm 前後)、中心窩は青 (250 μm 以下) が望ましい。背景に示される眼底写真の血管走行などから、レーザー施行時に正確に位置を確定するためのよい指標となる。一方で、通常用いられる図 1c の OCT の断層像で見ると、中心窩に浮腫はなく矯正視力は (0.8) と良好であることもあり、黄斑浮腫のリスクがあるとはとらえられない。この状態で、たとえば PRP、白内



a. 眼底所見

b. OCT macular thickness map



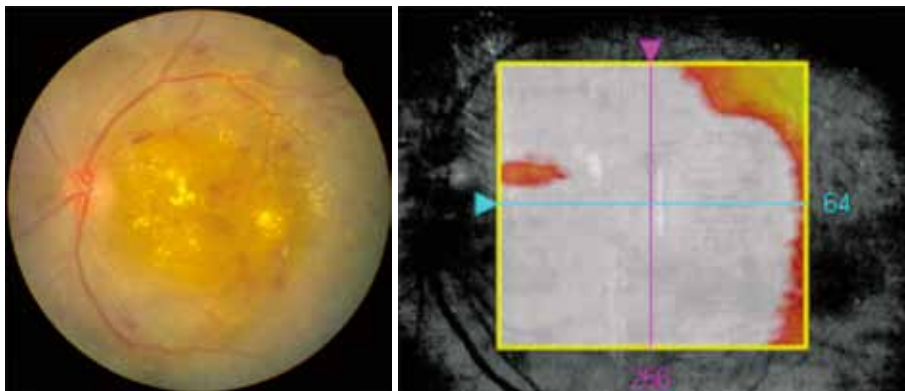
c. OCT 断層像

図1 中心窩を含まない黄斑浮腫

黒矢印：ETDRS の定義による CSME-1

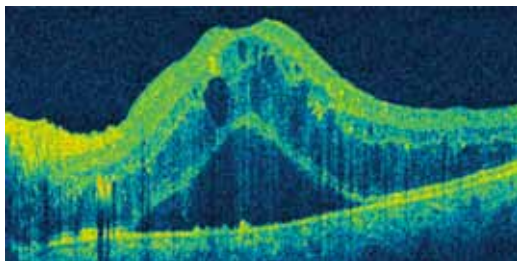
赤矢印：ETDRS の定義による CSME-2

白矢印：ETDRS の定義による CSME-3



a. 眼底所見

b. OCT macular thickness map



c. OCT 断層像

図2 中心窩を含むびまん性黄斑浮腫

障手術などを施行すると、浮腫が中心窩に広がり急速な視力低下を
起こし、無用なトラブルを抱える。

中心窩を含むびまん性黄斑浮腫 (diffuse macular edema) : 図 2a

表1 ETDRS の定義による CSME のパターン

CSME-1	硬性白斑が中心窩 500 μm (1/3 乳頭径) 以内に存在する (図 1a, b 黒矢印).	硬性白斑は、漏出した血液内の脂質が蓄積して白い塊をつくったものである。したがって、硬性白斑が集簇する部位には、必ず水分も漏出して浮腫がある。眼底写真で硬性白斑が集簇している部位では (図 1a 黒矢印)、黄斑浮腫 (赤と白) が中心窩 (青緑) に迫っていることが、OCT macular thickness map で確認できる (図 1b 黒矢印)。背景が眼底写真になっているので、浮腫がある部位をカラー眼底写真と比較して簡単に浮腫を凝固すべき部位が同定できる。OCT 断層像で中心窩陥凹と IS/OS ラインが保たれ、明らかな浮腫が中心窩に広がっていないので、矯正視力は (0.8) と良好である (図 1c)。
CSME-2	網膜の肥厚 (浮腫) が、中心窩 500 μm (1/3 乳頭径) 以内に存在する (図 1a, b 白矢印)。	眼底写真 (図 1a 白矢印) では、異常所見がない中心窩の鼻側上方 1/3 乳頭径以内にも、OCT macular thickness map では黄斑浮腫 (赤) が発見される (図 1b 白矢印)。
CSME-3	1 乳頭径以上の網膜肥厚 (浮腫) が、中心窩 1 乳頭径以内にかかっている。	これも明らかな異常所見を伴わないので、眼底所見では見つけにくい (図 1a 赤矢印の間)、OCT macular thickness map では明瞭に描出されている (図 1b 赤矢印の間)。

p.92 の表 3 もあわせて参照されたい。

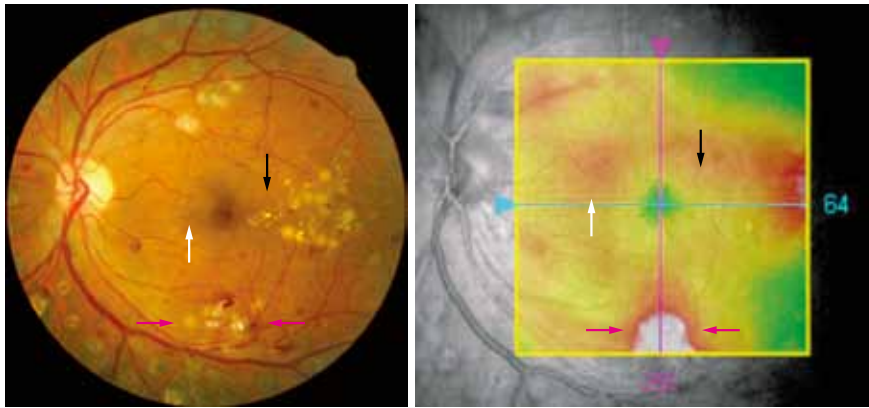
は中心窩を含むびまん性黄斑浮腫の眼底写真で、黄斑浮腫のサインである硬性白斑が黄斑全体にみられ、視力低下が著明である。OCT の macular thickness map 機能では黄斑全体が白 (500 μm 以上) の浮腫で、OCT 断層像で漿液性網膜剝離と嚢胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema ; CME) が著明である。

黄斑浮腫治療に必要な CSME の定義

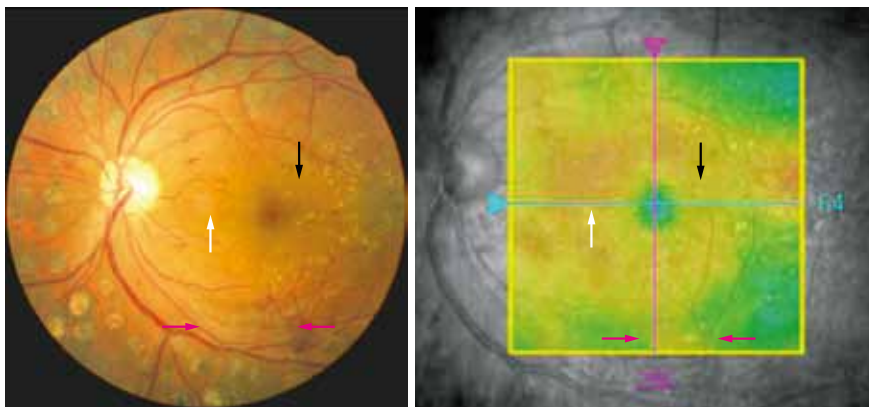
Clinically significant macular edema (CSME) とは、ひと言でいえば中心窩に迫り、今にも視力低下の原因となりそうな浮腫である。糖尿病黄斑浮腫は、中心窩に浮腫が及ぶ前に CSME を発見し、これを毛細血管瘤凝固+グリッド凝固で吸収させるのがベストな治療である。前述のように、眼底写真 (図 1a) と OCT の断層像 (図 1c) では、一見問題なくみえるこの眼底は、OCT の macular thickness map で検査すると、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) が定義した三つの CSME のパターンをあわせもつ、きわめて視力低下のリスクが高い眼であることがわかる。図 1b にみられる三つの CSME について表 1 にまとめる。CSME は放置すれば、いずれ必ず中心窩に広がり視力を低下させるので、早急な治療が必要である。

中心窩を含まない黄斑浮腫の治療

視力良好例、つまり中心窩を含まない黄斑浮腫では、まぶしさのために 90D を用いた細隙灯顕微鏡検査では詳細な観察が困難で発



a. グリッド凝固1週間後



b. グリッド凝固2か月後

図3 グリッド凝固による治療 (図1と同一症例, a, bとも左図は眼底写真, 右図はOCT macular thickness map)

黒矢印: ETDRS の定義による CSME-1

赤矢印: ETDRS の定義による CSME-2

白矢印: ETDRS の定義による CSME-3

見されにくい。OCTの macular thickness map は、無散瞳で可能な数秒の検査で100%黄斑浮腫を検出できる。糖尿病患者にはスクリーニング的に施行すべきである。なぜなら、無症状の中心窩を含まない黄斑浮腫は発見することが治療の鍵である。中心窩を含まないので黄斑光凝固治療が容易で、患者の通院回数や経済的負担が軽く、効果も半永久的である。

CSME の治療の具体例 (1) 毛細血管瘤凝固+グリッド凝固 (図1, 3) : 図1の症例の毛細血管瘤凝固+グリッド凝固による治療経過を具体的に示す。ETDRSのグリッド凝固の定義は、黄斑内の無灌流領域と網膜肥厚部位(浮腫)にばらまき状にレーザーを行うことである(図3a)*1。無灌流領域の凝固は、中心窩近くでのVEGFの過剰産生を低下させるので、きわめて理にかなった治療である。

***1** わが国では図4のように黄斑全体を凝固することがグリッド凝固であると誤解され、その凝固斑の拡大による視力低下などが懸念されてグリッド凝固は受け入れられなかった。グリッド凝固の正しい定義を広める必要がある。

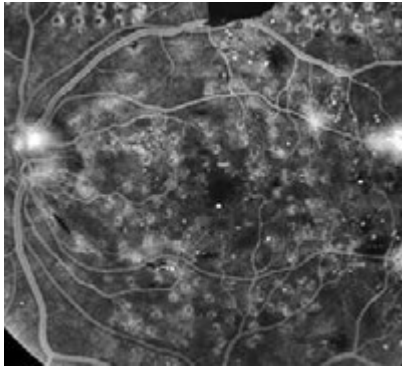
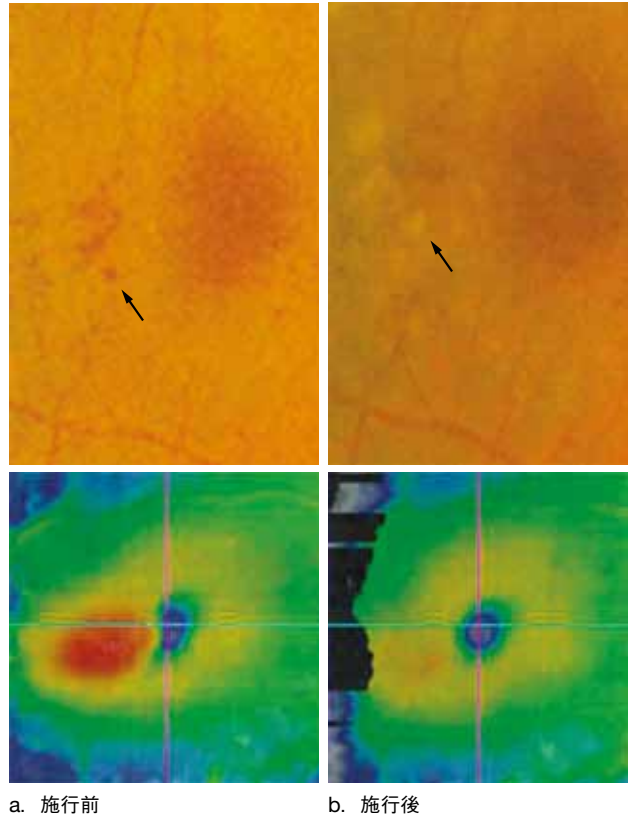


図4 黄斑全体に及ぶグリッド凝固



a. 施行前

b. 施行後

図5 毛細血管瘤凝固による治療

中心窩耳側に漏出する毛細血管瘤（黒矢印）が多発した糖尿病黄斑浮腫の症例で、a 下図の同時期に施行した OCT macular thickness map でみると、赤く表示される CSME が青く描出される中心窩に広がりがけているのが明瞭にわかる。これに対して、毛細血管瘤凝固を行うと、OCT macular thickness map で赤く表示される CSME が吸収され、青い中心窩が丸く復活していることがわかる（b 下図）。以後 4 年間、黄斑浮腫の再発はない。

図1の症例の、OCT macular thickness map（図1b）を参考に、赤や白で描出された部位を背景の眼底写真に写る血管などを目安に、その位置を同定して、黄斑内の網膜肥厚部位にグリッド凝固を施行した（図3a）。1週間後にはすでに浮腫の吸収傾向が明瞭であり、中心窩下方の白色で描出される $500\mu\text{m}$ 以上の肥厚が、明らかに縮小傾向を示している（図3a 右図の赤矢印の間）。2か月後の眼底写真では、硬性白斑は中心窩に沈着することなく吸収され（図3b 左図の黒矢印）、OCT macular thickness map で、赤と白で描出されていた CSME がきれいに吸収している（図3b 右図）。以後3年間、黄斑浮腫の再発はない。このように OCT macular thickness map は治療効果の判定にも有用である。

グリッド凝固の推奨条件：波長は黄（なければ緑）、 $50\sim 100\mu\text{m}$ 、

0.02 秒，凝固パワー 150～250 mW まで*2。短時間凝固（0.02 秒）は出血が起こりやすいので，この条件で凝固斑がでない場合は毛細血管瘤凝固やトリアムシノロン Tenon 嚢下注射で可能な限り浮腫を軽減させてから，再度グリッド凝固を試みる。

使用レンズ：Area Centralis® など，視神経乳頭やアーケード血管など黄斑全体が視野に入り（誤射を防ぐ），拡大率が 1 倍程度のレンズを用いる*3。TransEquator®（1.44 倍）や Super Quad®（2 倍）は眼底の見える範囲は広がるが，像が小さくなるので正確な凝固位置の設定が難しい。

CSME の治療の具体例（2）毛細血管瘤凝固：図 3 ではグリッド凝固に隠れて，毛細血管瘤の凝固がはっきり視認できないので，毛細血管瘤凝固が著効した症例を示す。図 5a は中心窩側に漏出する毛細血管瘤が多発した糖尿病黄斑浮腫の症例で，図 5a 下図の同時期に施行した OCT macular thickness map でみると，赤く表示される CSME が，青く描出される中心窩に広がりかけているのが明瞭にわかる。これに対して，図 5b のように毛細血管瘤凝固を行うと，図 5b 下図の OCT macular thickness map で赤く表示される CSME が吸収され，青い中心窩が丸く復活していることがわかる。以後 4 年間，黄斑浮腫の再発はない。

毛細血管瘤凝固の推奨条件：波長は黄（なければ緑），50 μm，0.02 秒でパワーを 100 mW から毛細血管瘤が白濁するまで上げていく。グリッド凝固と異なり，光エネルギーは毛細血管瘤内に滞留する赤血球に吸収されて熱エネルギーに変換されるので，浮腫が高度でも凝固は容易である。毛細血管瘤が凝固されずその周囲に凝固斑がでてしまい断念されることがあるが，グリッド凝固と同様，Area Centralis® など，倍率 1 倍のレンズを用いると目標が選択的に凝固されやすい*4。

中心窩を含むびまん性黄斑浮腫の治療

前述のように，CSME の概念と OCT macular thickness map による検査が普及していないわが国では，大半の黄斑浮腫の症例は発見されたときには中心窩を含んでいる。中心窩から 500 μm 以内は光凝固すると明瞭な暗点の原因となるので，直接凝固することができない。

びまん性浮腫は，いくつかの局所性の浮腫に分割できるかどうかで治療の成否が決まる。図 6a は黄斑全体を覆うびまん性の浮腫（白>500 μm）浮腫で，これにまずトリアムシノロン Tenon 嚢下注射（20 mg）+毛細血管瘤凝固を施行する。毛細血管瘤は浮腫が強い

*2 以前は ETDRS のグリッド凝固の条件に従い，100 μm，0.1 秒，100 mW で開始して淡い白濁する凝固斑が得られるまでが一般的であった。

*3 倍率は，設定凝固斑径がレンズにより網膜面上で拡大される倍率を示す。

*4 以前は ETDRS の毛細血管瘤凝固（focal laser もしくは direct laser と表記される）の凝固条件（100 μm，0.1 秒，100 mW から毛細血管瘤が白濁するまでパワーを上げる）が用いられていた。しかし，0.1 秒の照射時間では毛細血管瘤をピンポイントで凝固できても，その周囲の網膜をあわせて凝固してしまう傾向があり，0.02 秒の凝固時間がよい。0.02 秒の短時間照射は，眼球運動があっても毛細血管瘤の周囲網膜を凝固してしまう可能性を低くできる。

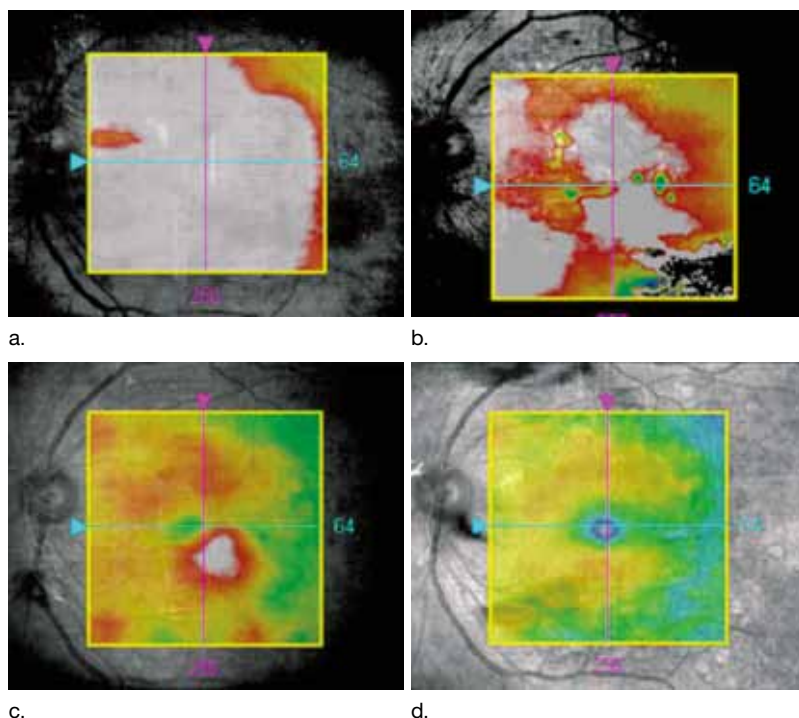


図6 中心窩を含むびまん性黄斑浮腫への治療

黄斑全体を覆うびまん性の浮腫(白 $>500\mu\text{m}$)浮腫で、これにまずトリウムシノロン Tenon 嚢下注射(20 mg)+毛細血管瘤凝固を施行する。毛細血管瘤は浮腫が強い部位でも、その中にある赤血球で熱を吸収するので、グリッド凝固と異なり浮腫が強くても施行可能である。多くの症例ではbのように、びまん性浮腫がいくつかのより小さな浮腫に分割されるので、これに毛細血管瘤凝固+グリッド凝固を繰り返して浮腫を少しずつ吸収させ(c)、最終的にはdのように中心窩周囲に赤や白で表される網膜肥厚(浮腫)はなくなる。この症例も、3年間無治療で浮腫の再発はない。

部位でも、その中にある赤血球で熱を吸収するので、グリッド凝固と異なり浮腫が強くても施行可能である。多くの症例では図6bのように、びまん性浮腫がいくつかのより小さな浮腫に分割されるので、これに毛細血管瘤凝固+グリッド凝固を繰り返して浮腫を少しずつ吸収させ(図6c)、最終的には図6dのように中心窩周囲に赤や白で表される網膜肥厚(浮腫)はなくなる。この症例も、3年間無治療で浮腫の再発はない。トリウムシノロン Tenon 嚢下注射は結膜刺入口を赤道部よりも後方に置くことで、眼球前半部の Tenon 嚢に逆流したトリウムシノロンが滞留することを避ければ眼圧上昇は起こらず、浮腫軽減効果も高い。

今後の黄斑浮腫のレーザー治療

今後、抗 VEGF 薬が糖尿病黄斑浮腫治療に認可される。網膜光凝固には虚血網膜による VEGF 過剰産生を低下させる効果があるの

で、抗 VEGF 薬と光凝固は併用されるべきである。光凝固には永続的な効果があるので、抗 VEGF 薬を長期にわたり投与する経済的負担と眼内炎のリスクから解放される。本症ではトリアムシノロン Tenon 嚢下と光凝固の併用の方法を説明したが、将来は症例に応じて抗 VEGF 薬と光凝固の併用療法を検討すべきであると考える。

カコモン読解 第 18 回 一般問題 98

網膜光凝固で誤っているのはどれか。

- a レーザー光は主に眼底のメラニン色素に吸収される。
- b キサントフィルは黄色のレーザーを最もよく吸収する。
- c アルゴンレーザーは水晶体混濁により散乱されやすい。
- d ヘモグロビンに最も吸収されやすいのは黄色レーザーである。
- e 網膜面でのエネルギー密度は使用するレンズによって異なる。

- 解説**
- a. レーザー光は、主に網膜色素上皮細胞と脈絡膜のメラニンで吸収される。
 - b. キサントフィルは青色のレーザーを最もよく吸収する。青は黄斑凝固には適さない。
 - c. アルゴンレーザー（青、緑）は白内障や硝子体出血などの混濁があると、眼底までエネルギーが到達しにくい。長波長の赤色のほうが混濁を透過する。
 - d. ヘモグロビンの吸収スペクトラムは 415 nm, 540 nm, 575 nm にある。黄色の波長は 561 nm, 577 nm などで吸収されやすい。
 - e. 本文中にもあるように、使用するレンズによりレーザーで設定した凝固斑の大きさは拡大されて網膜に届く。拡大すればエネルギー密度は低下する。Area Centralis[®] は 1 倍程度、TransEquator[®] は 1.44 倍、Super Quad[®] は 2 倍に凝固斑を拡大する。

模範解答 b

(村田敏規)

