

主論文の要旨

**Association Between Retinal Layer Thickness and
Perfusion Status in Extramacular Areas in
Diabetic Retinopathy**

〔糖尿病網膜症の黄斑外における網膜厚と網膜灌流の検討〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

(指導：西口 康二 教授)

伊藤 寛高

【緒言】

網膜血管は網膜内層に存在し、網膜の栄養供給をしている。そのため、網膜循環の障害は網膜内層の虚血となる。糖尿病網膜症では、網膜内層の層構造の乱れ(disorganization of the retinal inner layers:DRIL)が黄斑領域に見られることがあり、視機能や視力予後にも関係している。黄斑部における網膜内層厚は初期の糖尿病網膜症眼では正常眼に比べ有意に薄く、また1型糖尿病患者においては、糖尿病網膜症を発症する前の段階でも黄斑部における網膜内層厚は減少している。

糖尿病網膜症眼の網膜の層構造の変化は、今まで黄斑領域でしか研究されておらず黄斑外における研究はあまり行われていない。最近の swept-source optical coherence tomography (SS-OCT)の技術の進歩で広角での撮影が可能になり、SS-OCTの撮影範囲は従来の spectral-domain OCT に比べはるかに広角となった。そこで本研究では、SS-OCT angiography を用いて糖尿病網膜症の黄斑外における網膜厚と網膜灌流の変化について検討した。

【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院の眼科外来を受診した糖尿病患者のうち55名70眼を対象とし、後ろ向きに解析した。網膜静脈閉塞症、緑内障、加齢黄斑変性症など他の網膜疾患を有する症例や、血管内皮増殖因子阻害薬の硝子体内注射やレーザー治療を6か月以内に受けている症例、硝子体手術歴を有する症例は除外した。SS-OCT画像は信号強度が7未満の症例は除外した。12×12 mm、もしくは15×9 mmのOCT angiography を取得し、2乳頭径以上の無灌流領域(NPA)を同定し、それらの場所に対応する糖尿病網膜症眼の正常灌流領域(PA-DR)、糖尿病網膜症眼でない正常灌流領域(PA-NDR)、血管密度が疎な領域(SC)の部位で網膜の層別(網膜全層、内層、外層)の厚みを測定し、比較した。また網膜厚マップを用いて、局所的に肥厚している部位を同定し、同部位を網膜断層像、フルオレセイン蛍光眼底造影検査(Fluorescein angiography:FAG)を用いて検討した。

【結果】

糖尿病患者55名のうち、男性38名女性17名であった。患者の平均年齢は 58.4 ± 7.7 歳で、等価球面屈折度数の平均は -1.1 ± 2.1 dioptersであった。70眼のうち増殖糖尿病網膜症(PDR)が32眼、非増殖糖尿病網膜症(NPDR)が11眼、糖尿病網膜症なし(NDR)が27眼であった。(Table 1)。

網膜全層厚は PA-NDR、PA-DR、SC、NPA でそれぞれ 211.3 ± 13.6 、 233.4 ± 23.3 、 223.3 ± 24.6 、 $196.3 \pm 23.5 \mu\text{m}$ であった。NPA における網膜全層厚は PA-NDR、PA-DR、SC におけるそれに比べ有意に減少していた($P = 0.019$, $P < 0.001$, $P < 0.001$)。PA-NDR における網膜全層厚は PA-DR におけるそれに比べ有意に減少していた($P < 0.001$)。PA-NDR と SC では網膜全層厚において有意な差は認めなかった($P = 0.09$) (Figure 2A, Table 2)。

網膜内層厚は PA-NDR、PA-DR、SC、NPA でそれぞれ 113.3 ± 12.6 、 125.6 ± 16.6 、 115.2 ± 17.3 、 $82.7 \pm 13.5 \mu\text{m}$ であった。NPA における網膜内層厚は PA-NDR、PA-DR、SC におけるそれに比べ有意に減少していた(すべて $P < 0.001$)。PA-NDR と SC における網膜内層厚は PA-DR におけるそれに比べ有意に減少していた($P=0.006$, $P = 0.031$)。PA-NDR と SC では網膜内層厚において有意な差は認めなかった($P = 0.95$) (Figure 2B, Table 2)。

網膜外層厚は PA-NDR、PA-DR、SC、NPA でそれぞれ 98.0 ± 10.4 、 107.8 ± 11.8 、 108.1 ± 13.3 、 $113.5 \pm 16.9 \mu\text{m}$ であった。PA-NDR における網膜外層厚は PA-DR、SC、NPA におけるそれに比べ有意に減少していた($P = 0.019$, $P = 0.010$, $P < 0.001$)。

PA-DR、SC、NPA における網膜外層厚において有意な差は認めなかった(PA-DR vs SC, $P = 1.0$; SC vs NPA, $P = 0.32$; PA-DR vs NPA, $P = 0.31$) (Figure 2C, Table 2)。

SS-OCT angiography で、黄斑外に 2 乳頭径以上の large NPA は 43 眼に 52 箇所あった。そのうち 52 箇所全てが網膜厚マップで菲薄化を認めた(52/52, 100%) (Figures 3)。網膜厚マップで辺縁が滑らかで局所的に肥厚している場所は 31 眼に 104 箇所あった。そのうち SS-OCT angiography で、104 箇所全てに網膜毛細血管異常を認め(100%)、92 箇所では網膜毛細血管の脱落(88%)、68 箇所には網膜毛細血管瘤を認めた(65%)。それら全ての箇所において FAG で漏出を認めた(100%) (Figure 4)。一方、網膜厚マップで辺縁が不整で局所的に肥厚している場所は 20 眼に 32 箇所あり、それら全ての箇所において新生血管が見られた(32/32, 100%)。新生血管の存在は FAG と SS-OCT の B-scans で確認した(Figure 5)。

【考察】

本研究では網膜厚と網膜灌流の変化について検討した。

NPA における網膜内層厚は PA-NDR、PA-DR、SC の網膜内層厚よりも有意に菲薄化していた。糖尿病網膜症では、はじめ網膜内層は肥厚し、その後網膜症の進行とともに菲薄化していく。網膜内層厚の増加は、血液網膜関門の破綻によるものが考えられ、その後の網膜内層厚の減少は虚血に伴う網膜内層の細胞の減少によるものが考えられる。

黄斑外における NPA での網膜内層構造は、内層の高度な委縮により評価することが困難であった。SC 領域においては、網膜内層は委縮していないが、DRIL が見られることがあった(Figure 1)。DRIL はおそらく SC の段階で見られるようになり、網膜内層厚はそれから網膜毛細血管の脱落にともない徐々に減少していくと考えられる。

PA-DR、SC、NPA の網膜外層厚は PA-NDR の網膜外層厚よりも有意に厚かった。これは網膜内層にある血管からの漏出が、網膜外層に届いたことが考えられるほか、漏出が届かない NPA において、網膜外層は菲薄化せず、網膜内層の灌流障害が外層に何らかの構造変化を引き起こすことが考えられる。また、本研究では深部の網膜毛細血管叢を評価できていないが、NDR の段階で深部の網膜毛細血管叢はすでに灌流しておらず、その結果網膜外層の菲薄化が起こり、それに続いて血液網膜関門の破綻が起こ

るため、網膜内層が肥厚するということが考えられる。

本研究で使用したデータは網膜内層の構造変化を十分正確に評価できるほど鮮明ではなかった。したがって、黄斑外における網膜の層構造の変化を調べるにはより解像度の高い画像データによる研究が必要である。また、内境界膜とそこに癒着した硝子体との区別は機械の自動判定では困難であり、セグメンテーションエラーが起こるという問題もある。そのようなセグメンテーションエラーは網膜厚マップでは不規則に厚く判定されアーチファクトとして表示される。糖尿病網膜症では新生血管は網膜から後部硝子体側に進展するため、網膜厚マップでは不整で局所的に肥厚した箇所として見られる。したがって、**B-scans** も併せて使いながら評価することで、網膜厚マップで見られるそのような所見は、新生血管が存在する目印になり得ることがわかった。

SS-OCT angiography の進歩によって、より広い範囲でスキャンすることができるようになったため、黄斑外の網膜灌流の評価が可能になり、黄斑外における網膜評価をした研究がいくつか報告されている。現在の **SS-OCT** のシステムでは網膜厚マップは網膜全層で作られるが、本研究で示したように、糖尿病網膜症において網膜厚の変化は内層で認められる。それゆえ内層の網膜厚マップがあればより鋭敏に網膜厚の変化をとらえることが可能となり、より正確な周辺網膜の層構造の評価が可能になることが期待できる。**OCT angiography** は網膜血管内を流れる赤血球の変化を描出し、連続した **B-scans** を繰り返し加算することで作られる。それゆえ、固視不良例や白内障症例ではデータの取得が困難なことがあるが、そのような場合でも網膜厚マップの取得は可能なことがある。**OCTA** や **FAG** が困難な状況においても、網膜厚マップは網膜灌流の指標として役立つと考えられる。

【結語】

NPA において網膜内層は菲薄化していることがわかった。また網膜厚マップでは、辺縁が滑らか、かつ局所的に肥厚した部位には毛細血管の脱落や網膜毛細血管瘤などの血管異常が存在し、辺縁が不整、かつ局所的に肥厚した部位には新生血管が存在していた。これらの結果より、網膜厚マップは網膜の灌流状態を反映し、網膜循環の評価の手がかりとなることが示唆された。