

綜 説

糖 尿 病 網 膜 症

— 3つの誤解 —

吉 村 長 久

信州大学医学部眼科学教室

Diabetic Retinopathy

Nagahisa YOSHIMURA

Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine

Key words : diabetic retinopathy, pathophysiology, posterior vitreous detachment, proliferative changes

糖尿病網膜症, 病態生理, 後部硝子体剝離, 増殖性変化

現在, 40歳以上の全人口の10%が糖尿病に罹患しているといわれている。そして潜在患者を入れると, 日本の糖尿病患者数は, 1,000万人という途方もない数になるとさえ考えられている。これらの患者のうち, 40%程度(10%という考えもある)が糖尿病網膜症に罹患しており, 90%の患者がその生涯のうちいつか糖尿病網膜症を発症するとされている。糖尿病が国民病といわれるゆえんであり, われわれ眼科医にとって糖尿病網膜症が大きな課題のひとつである状況は, 当然変化しそうにない。糖尿病網膜症は, もちろん糖尿病の3大合併症のひとつであり, 網膜症の治療なしに糖尿病の治療は成立しない。従って, 非眼科医が糖尿病網膜症に関する十分な知識をもっていることが望ましいわけであるが, 残念ながら現状はそのような状況ではない。逆に, 眼科医の糖尿病そのものに対する認識にも不十分な点が多々あると考えられる。この現状は, 糖尿病患者にとっては大変不幸であると言える。

本綜説は, 眼科医ではない医学一般領域の読者を念頭において, 非眼科医が分かっているようで殆ど分かっていない(と筆者が考えている)糖尿病網膜症について, できるだけ平易に記載し, 非眼科医の糖尿病網膜

症の理解の一助になればと考えて書いた。一部異論のある記載, まだ一般の認知を得ていない考え方も含まれていることをご理解いただきたい。また, 本稿の目的には文献引用は必要ないと考え, これは割愛した。

I 3つの誤解 —糖尿病網膜症を知ることが重要—

糖尿病網膜症について語る時, 眼科医と内科医は別の意味で「糖尿病網膜症」という言葉を使っているのではないかとすら感じることもある。次の①から③はいずれも筆者が感じている内科医にありがちな誤解である。

- ① 単純糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への網膜症の進展は, 病態が新たな時期に入ったことを意味する。
- ② 糖尿病網膜症が進行し, 増殖糖尿病網膜症になると視力低下が起こることがある。単純網膜症の時期には視力低下はあっても軽度である。
- ③ 糖尿病そのものの治療の原則が血糖コントロールにあるように, 糖尿病網膜症の治療も血糖コントロールが原則であり, 重要かつ有効である。

別刷請求先: 吉村 長久

〒390-8621 松本市旭3-1-1 信州大学医学部眼科

II 糖尿病網膜症の本態 —微小循環障害に 続発する血管再構築の過程—

まず、糖尿病網膜症とはどのような病気であろうか？これは、分かりやすくいえば、糖尿病（すなわち高血糖の持続）に起因する網膜微小循環の異常に続発する血管再構築（remodeling）の過程である。網膜の微小循環の異常は、網膜の虚血を引き起こす。これに続発して血管のremodelingが発生する。一旦発生した微小循環の異常と再構成の過程が、どの程度可逆的であるのかは良く分かっていない。この再構築過程に関与する要因として、Polyol pathway, Vascular endothelial growth factor (VEGF), Fibroblast growth factor (FGF), Advanced glycation end-products (AGE), Protein kinase Cなどの関与が考えられている。いずれも大変に興味深い説が成立しつつあるが、この領域について詳細な解説を行うことは本稿の目的ではない。

III 糖尿病網膜症の病理 —周皮細胞消失・ 基底膜肥厚・内皮細胞増殖—

病気を理解するには、病気に特徴的な変化をとらえることが必要である。病理学が病気の本質をつかまえる学問であるというのは、現在では幻想になってしまった。しかし、それでも病理像の記載が簡便で有用であることは間違いない。糖尿病網膜症についても病理を知ることは重要である。

初期の単純糖尿病網膜症の病理像は以下のようにまとめることができる。

- 1) 網膜血管周皮細胞 (pericyte) の消失
- 2) 網膜毛細血管基底膜の肥厚
- 3) 血管内皮細胞の増殖

これらのうち、周皮細胞の消失は内皮細胞の増殖に大きな意味をもっている。周皮細胞にはaldose reductaseが存在し、このためpolyolが細胞内に蓄積する。周皮細胞の細胞質の浸透圧がこれにより上昇し、周皮細胞が破壊されるというのが、polyol pathway説である。周皮細胞は、恐らくTGF-betaの産生を介して内皮細胞の増殖を抑制している。周皮細胞の数が少なくなれば内皮細胞に対する増殖抑制効果が十分ではなくなり、内皮細胞の増殖につながる。

基底膜の肥厚は、周皮細胞と内皮細胞の相互作用を阻害する方向に働く。つまり、正常の状態では、基底膜を介して周皮細胞と内皮細胞の間にシグナルのやり

とりが行われており、このシグナルのやりとりが十分行われなくなると、周皮細胞からの内皮細胞に対する増殖抑制効果が不十分となるらしい。

このように、糖尿病網膜症では血管内皮細胞が増殖するのに好都合な変化が初期から起こっている。増殖糖尿病網膜症になってはじめて血管内皮細胞の増殖が起こるなどという誤解があるかもしれないが、これは病理学的には正しくない。増殖糖尿病網膜症の「増殖」とは、決して内皮細胞の増殖をさすものではない。病理学的な定義ではなく、あくまでも検眼鏡的に「増殖」が認められるということである。

IV 単純糖尿病網膜症と増殖糖尿病網膜症の 区分 —検眼鏡所見による区分—

単純糖尿病網膜症と増殖糖尿病網膜症が検眼鏡所見による区分であることが分かった。少々くどくなるが、単純糖尿病網膜症の良く知られている眼底所見である毛細血管瘤 (microaneurysm) について考えてみたい。糖尿病網膜症の毛細血管瘤は、網膜表層の毛細血管、脈絡膜の毛細血管に発生する。当然のことながら、後者は検眼鏡的には認めることができない。網膜毛細血管瘤は、10-120 μ mの大きさの血管の瘤で、初期には小さな赤い斑点として見える(図1)。病理学的には、血管内皮細胞の立派な増殖が認められ、増殖した内皮細胞が新たな基底膜を作っている。繰り返しになるが、病理学的には血管内皮細胞の増殖は、単純網膜症の時期にちゃんと認められる。この毛細血管瘤は、日々発生しては消失している。この時期は血管再構築の過程が一部(全部ではない)可逆的であることになる。数が増加することも減少することもあることを忘れて、眼底写真で数を数えるなどということは大した意味がない。糖尿病そのもののコントロール状態を知るためには、もっと有用な検査が存在する。

ついでながら、毛細血管瘤は案外見逃されやすい。直像鏡で眼底をみているようでは見逃しの方が多いかもしれない。眼底カメラも蛍光眼底造影をするのでなければ、信頼性は随分低い(毛細血管瘤は小さすぎて写らない)。散瞳下に非接触型レンズあるいはゴールドマン三面鏡を使用して詳細に眼底を観察することが毛細血管瘤の検出には大切である。

さて、血管再構築の過程が内境界膜を越えることなく、網膜内にとどまっている限り、これを「単純糖尿病網膜症」とよぶ。一方、新生血管が内境界膜を越えて硝子体中にまで進展すると、これを「増殖糖尿病網



図1 単純糖尿病網膜症
わずかに、毛細血管瘤が認められる。



図2 単純糖尿病網膜症
網膜表層の火炎状出血，網膜深層の斑状出血を認める。

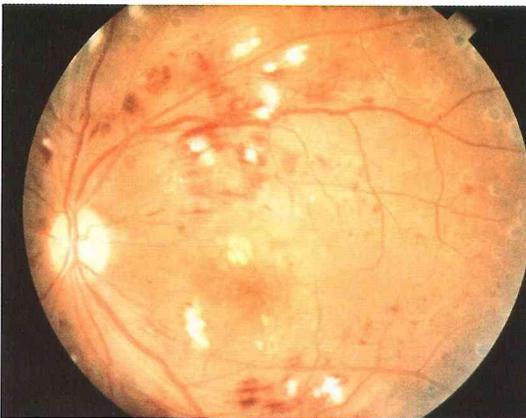


図3 前増殖糖尿病網膜症
軟性白斑が多数出現している。この状態は、網膜の虚血が強いことを示している。

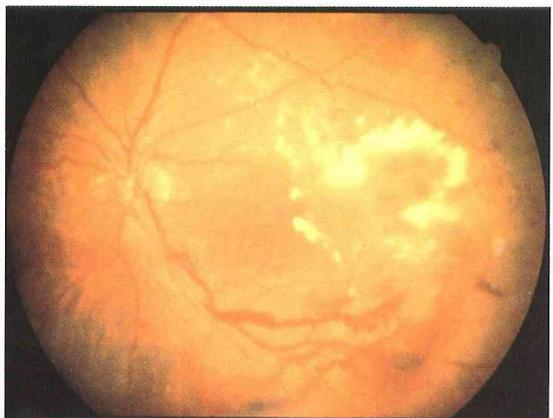


図4 増殖糖尿病網膜症
硝子体出血，硬性白斑，新生血管を認める。

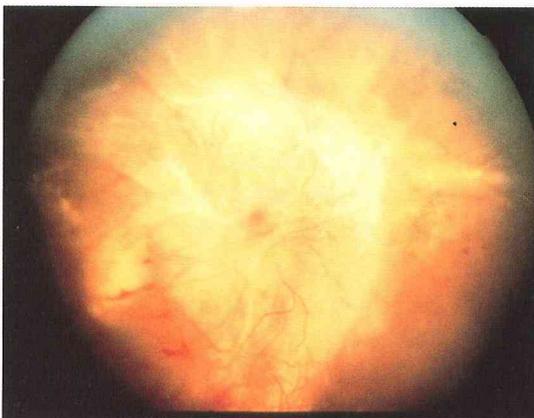


図5 増殖糖尿病網膜症
線維化が著しい。この状態では手術をしても視機能の回復は望みがない。

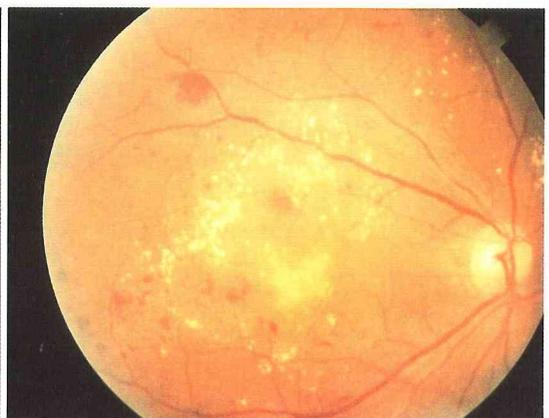


図6 糖尿病黄斑症
増殖の変化は認められないが、黄斑部に硬性白斑、網膜浮腫を認める。このような症例では、視力障害が顕著であることが多い。

膜症」とよぶ。この区分は、定義の問題であり網膜内の新生血管（本当に新生血管であるのか、動静脈のシャントであるのかは議論があるが、顕微鏡的にはなく、検眼鏡的に見ることが可能な大きさがあっても）は Intraretinal micovascular abnormalities (IRMA) とよび、これがあっても増殖網膜症の範疇には含まない。

このように、単純糖尿病網膜症と増殖糖尿病網膜症の間には、病理学的には本質的な差異はない。従って、①の単純糖尿病網膜症と増殖糖尿病網膜症の間には、何か病態に本質的に異なるところがあるとの考えは、誤解ということになる。

但し、糖尿病網膜症が単純糖尿病網膜症を経由せずいきなり増殖糖尿病網膜症の状態になることはない。また、一般には増殖糖尿病網膜症の方が重篤である。このような意味では、両者を区分することは大変に合理的である。

V 単純網膜症, 前増殖網膜症, 増殖網膜症 一分類はほどほどに

糖尿病の眼底所見の分類にはいろいろな方法がある。一般に、日本人は分類が好きである。これは、決してほめられるべき傾向ではなく、いたずらに分類に凝ることはむしろ有害であろう。それはともかく、現在、日本で一番普通に用いられている分類は福田分類である。かつては Scott 分類がさかんに用いられたが、今は誰も見向きもしない。眼科医であれば何らかの分類を用いることは、時に有用であるかも知れないが、一般にはさほど重要なものではない。それよりは、単純、前増殖、増殖の3つに区分する方が分かりやすいように思う。

単純糖尿病網膜症を図1、図2に、前増殖糖尿病網膜症を図3に、そして増殖糖尿病網膜症の代表を図4、図5に示した。前増殖糖尿病網膜症は、単純性か増殖性かどちらかに区分すれば単純性に属する。このような特別な分類を設定するのは前増殖期なるものを作ることによって、治療の時期を逃さないようにすることが主な目的である。図3に多数認められる白斑は、軟性白斑とよばれるもので、本態は網膜神経節細胞からの軸索輸送が途絶したために軸索内に細胞内小器官が貯留しているものである。軸索輸送は能動輸送であり、網膜に虚血が起ると、ATPの産生が不十分となり軸索輸送が障害される。従って、軟性白斑の存在は網膜の微小循環障害が起こっていることのサインである。

表1 糖尿病の眼合併症

糖尿病角膜症
ぶどう膜炎
屈折の変化
白内障
血管新生緑内障
視神経症
眼球運動障害（動眼神経麻痺, 外転神経麻痺など）

汎網膜光凝固術の施行を考えさせる所見である。

VI 糖尿病網膜症で視力低下が起こる原因 —単純網膜症でも視力低下は起こる—

糖尿病の眼合併症は網膜症だけではない。表1にあげたように、糖尿病は、角膜から視神経まで、眼球およびその付属器にさまざまな合併症を引き起こす。なかでも白内障は、糖尿病の非常に重要な合併症であり、視力低下の大きな原因となる。しかし、白内障だけで網膜症が軽微であれば、白内障手術をすれば視力を回復することが可能である。このような意味では、白内障はさほど深刻な合併症ではない。

さて、増殖糖尿病網膜症では硝子体出血、牽引性網膜剝離などの深刻な合併症を起こすことがある（図4、5）。硝子体出血は、網膜新生血管の破綻によるものであり、もし、網膜の増殖性変化が軽微であれば、硝子体手術によって比較的良好的な術後視機能を得ることができる。しかし、黄斑部に牽引性網膜剝離が発生すると、手術によって網膜の復位が得られても良好な視機能を得ることは難しい。このように、増殖糖尿病網膜症が深刻な視機能障害を引き起こすことは容易に理解される。

一方、単純糖尿病網膜症はどうであろうか？これは、一般に考えられているほど無害ではない。図6に示すような、糖尿病黄斑症とよばれる病態があり、この状態では網膜症が単純性の時期にあっても高度な視機能障害を引き起こす。そもそも視力とは、黄斑部の機能に100%依存している。黄斑部以外の網膜の機能は視力には一切関係がない。従って、単純網膜症であろうが、増殖網膜症であろうが、黄斑部の機能が損なわれるような状態では、簡単に視力低下が起こる。更に具合の悪いことに、糖尿病黄斑症にはすっきりとした治療法が存在しない。黄斑部光凝固、硝子体手術などの有効性が報告されているが、効果は十分とはいえない。従って、②の単純糖尿病網膜症は深刻な視機能障

害を起こさないという考えも間違っていることになる。

Ⅶ 何か糖尿病網膜症の進展を規定しているのか？—血糖コントロールの意義は？—

次に、糖尿病網膜症の進展の様子を規定する因子についての誤解がある。③がそうである。糖尿病治療の大原則が血糖コントロールであることに異論のある医師はない。しかし、そのことは、良好な血糖コントロールが糖尿病網膜症の進展を防止するという考えを支持するものではない。一般には、糖尿病の罹病期間が10年あれば半数の患者に網膜症が発症すると考えられている。増殖糖尿病網膜症の発症は、網膜症の発症に5年から10年遅れることが普通である。つまり、一旦網膜症が発症している患者は、過去10年以上にわたる糖尿病歴があるわけで、このような患者に1年や2年、厳しい血糖コントロールをしたからといって網膜血管の再構築過程が頓挫したり、正常構造に回復するとは考えにくい。まして、増殖糖尿病網膜症は多くの場合、後述するような眼局所の因子がその発症に大きく関与しており、血糖コントロールが増殖糖尿病網膜症の進展を防止するなどということは考え難い。それでは、眼局所の因子とは何をいうのであろうか？これは、眼球容積の大部分を占める硝子体の状況である。

Ⅷ 正常硝子体の構造 —糖尿病網膜症の理解には必須の知識—

硝子体は、眼球容積の大部分を占めるゲルである。この組織には線維成分であるコラーゲン (type II collagen) が含まれており、コラーゲン線維の含量が毛様体扁平部、黄斑部、視神経乳頭部に接する硝子体中では高く、毛様体扁平部の毛様体無色素上皮細胞の基底膜、黄斑部、視神経乳頭周囲の網膜の内境界膜にその線維が入り込んでいる。従って、これらの部位では硝子体が眼球壁に固定されているような状況にある (図7 a)。この3つの固定部位のうち、毛様体扁平部と硝子体の付着は大変に強固で、この部位を硝子体基底部とよんでいる。硝子体基底部の付着がはずれることは、鈍的外傷で時にみられるが、その他では非常に稀である。一方、黄斑部、視神経乳頭の部位の網膜と硝子体の付着は比較的弱く、加齢とともに付着がなくなり硝子体の後ろ側が網膜面から剝離する。これを後部硝子体剝離という。後部硝子体剝離が発生する好発年齢は50歳台から60歳台であるが、近視、他の眼科疾患により、もっと若年で後部硝子体剝離が発生する

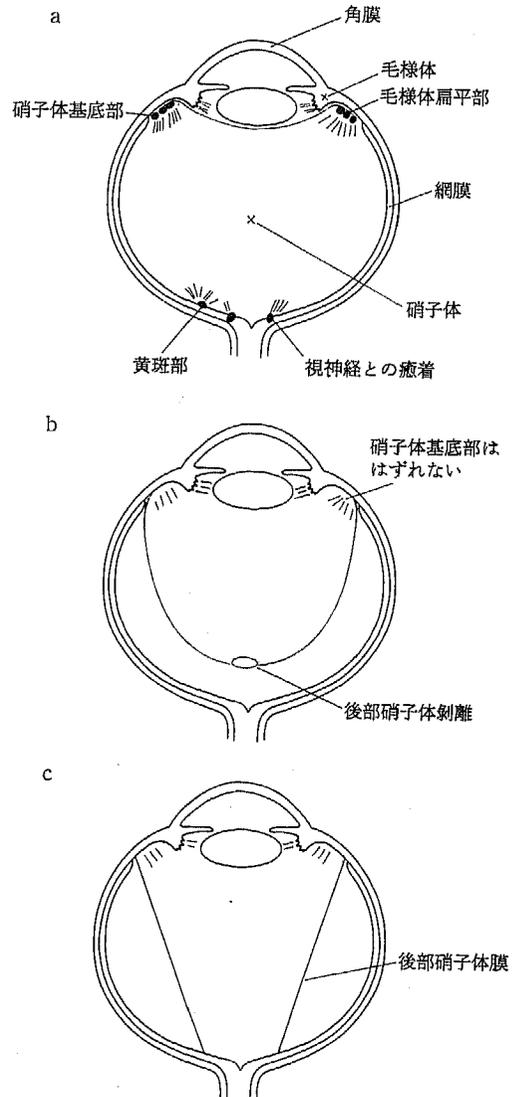


図7 後部硝子体剝離

a 正常硝子体の構造

硝子体は、硝子体基底部(a)、黄斑部(b)、視神経乳頭部(c)で眼球壁に固定されている。このうち、硝子体基底部の固定が一番強く、外傷以外でこの固定がはずれることはない。

b 完全後部硝子体剝離

約2/3の人では加齢により、完全後部硝子体剝離が発生する。加齢変化以外にも近視、あるいは他の眼科疾患により後部硝子体剝離が発生することがある。後部硝子体剝離が発生すれば、硝子体は眼球の前方(角膜側)で眼球壁に固定されており、後方の固定がなくなるのであるから前方へ移動する。

c 不完全後部硝子体剝離

約1/3の人では、部分的に後部硝子体が剝離するが、一部の硝子体は網膜に癒着したままとなる。

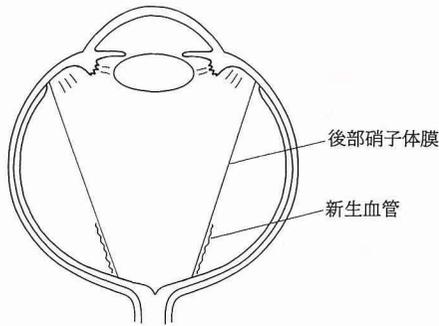


図8 不完全後部硝子体剥離と増殖糖尿病網膜症
増殖糖尿病網膜症の新生血管膜は必ず後部硝子体膜にそって進展する。

こともある。後部硝子体剥離が発生すると、後方での網膜と硝子体の付着がなくなるが前方での硝子体基底部と毛様体扁平部の付着は残るため、硝子体は前方へ移動することになる(図7b)。

IX 不完全後部硝子体剥離 —不完全後部硝子体剥離が増殖糖尿病網膜症発症の犯人—

おおまかに言って、50歳台以降の2/3の人では完全後部硝子体剥離が発生するが、残りの1/3では、この後部硝子体剥離が完全には起こらない。このような眼では、多くの場合不完全な後部硝子体剥離が発生し、硝子体の後面が図7cのように面を形成する。この面を後部硝子体膜というが、これがくせ者である。糖尿病網膜症では、血管内皮細胞の増殖が起こるわけであるが、この血管内皮細胞の増殖には「場」が必要である。つまり、この細胞はいわゆる anchorage-dependent cell であって、何かの面に付着しないと増殖できない。そして、増殖糖尿病網膜症では、必ず後部硝子体膜が血管内皮細胞の増殖の場となっている(図8)。

硝子体と網膜の関係に関する知見は、ごく最近明らかとなってきた。このため、まだ十分に認知されているとはいいがたい面もある。しかし、この点を無視してのこれまでの臨床研究はその意義が根本から問い直される状態となっている。

X 悪くなった網膜症は一人歩きをする！ —血糖コントロールとは別の世界—

一旦、異常が起こった網膜の微小循環が回復するこ

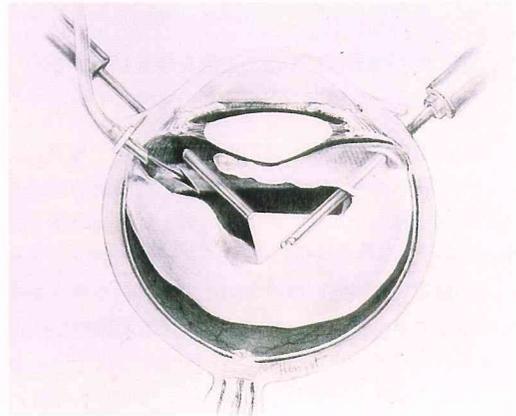


図9 硝子体手術
角膜上にコンタクトレンズを載せ、眼内に光ファイバーを挿入して、直視下に硝子体切除、増殖膜の除去を行う。



図10 血管新生緑内障
虹彩に新生血管が認められる。一般に血管新生緑内障は非常に難治性であり、予後は悪い。

とは考えにくい。また、血糖のコントロールによって硝子体と網膜の位置関係が変化することはない。そうすると、増殖性(おそらく単純性でもある程度進行したものであれば)の糖尿病網膜症が血糖コントロールによって改善するなどということはかなり考えにくいことになる。このような状態になれば、内科での血糖コントロールと網膜症の進展具合には関係がなくなる。ある程度以上悪くなった網膜症は一人歩きする！そして、悪くなる網膜症もやはり一人歩きすると考えておくのが無難である。

XI 硝子体手術 —硝子体手術なしに糖尿病網膜症は理解できない—

糖尿病網膜症の進展を防止する薬剤は存在しない(として差し支えない)。現在のところ、有効な治療法は2つしかない。ひとつは光凝固術であり、いまひとつは硝子体手術である。光凝固術の歴史は比較的長く、これについては今回は述べない。これに対し、硝子体手術は、眼科の手術の中で最も新しい手術である。筆者が眼科を始めたころ(昭和50年台のはじめ)は、この手術はまだ搖籃期にあった。このため、今では想像もつかないような合併症も経験したが、現在では硝子体手術なしに眼科の診療は成立しない。

ところで硝子体手術とは、図9に示すように、眼球に小さな(20ゲージ)穴を3つつけ、そのひとつからは灌流液を持続的に眼内に注入し、他の2つの穴からは光ファイバーと硝子体カッターを挿入して硝子体、眼底の状況を直視化に硝子体を切除する手術である。

XII 硝子体手術の適応 —硝子体出血、牽引性網膜剝離、黄斑偏位、黄斑浮腫—

この手術が有効である糖尿病網膜症には大きく4つの状態がある。まず、硝子体出血があげられる。これは、新生血管が破綻して硝子体ゲルの中へ出血が起こり、眼球の透明性が損なわれるために視機能が障害される状態である。硝子体ゲルを切除して出血を取り除いてやれば、眼球の透明性が回復する。これに伴い、視機能も改善する。

次に牽引性網膜剝離が硝子体手術の適応としてあげられる。牽引性網膜剝離とは裂孔原性網膜剝離に対応する言葉である。このタイプの網膜剝離では網膜裂孔が原因で剝離が起こるのではなく、硝子体による網膜の牽引が網膜剝離発症の原因となっている。硝子体手術を行い、硝子体による牽引を解除すれば網膜剝離は治るのが理屈である。

もうひとつの適応として、増殖膜による黄斑偏位があげられる。糖尿病網膜症における増殖膜は、黄斑部周囲に形成される。このために、黄斑部に接線方向の牽引がかかり、黄斑偏位が起こることがある。この状態に対する硝子体手術の有効性は既に網膜硝子体の専門家の同意が得られている。

最後に、黄斑浮腫に対する硝子体手術がある。前述のように、黄斑部網膜の浮腫はたちまち中心視力の低下をきたす。そして、糖尿病黄斑浮腫は単純網膜症の段階でも立派に発症する。この状態の発生機序は十分には分かっていないが、後部硝子体剝離のない眼に多く認められることは事実である。このような状態に人工的に後部硝子体手術を行うことは、後部硝子体膜による黄斑部への接線方向の牽引(接線方向とは、角膜側へではなく、網膜の面に沿った方向をいう)を解除し、黄斑浮腫の軽減につながる可能性がある。当科では、この手術を盛んに行っているが、その有効性と限界が明らかになるのにはもう少し時間が必要である。

XIII 血管新生緑内障 —これが起こればトドメ—

糖尿病による網膜微小循環の障害、その結果必然的に発生する網膜虚血が改善されないと、網膜のみならず虹彩、前房隅角部にも新生血管が発生してくる(図10)。その結果、線維柱帯からの房水流出が障害され、血管新生緑内障が発生することがある。この合併症は、大変予後の悪いもので、糖尿病網膜症の硝子体手術後にこれが発生すれば、多くの場合その眼は絶望的な状況になる。トドメをさされる前に手を打つことが大切であるが、眼科受診をしていなかった患者さんの場合には、初診時に既に時遅しという症例も少なくない。

糖尿病の3大合併症のなかでも、網膜症は大変に悲惨なもので、途中失明者は一度は自殺を考えるとさえいわれている。糖尿病の増加に伴い、糖尿病網膜症患者も増加している。そして、糖尿病網膜症は現在日本における成人の失明原因の最大のものひとつである。糖尿病こそは各科の共同作業が重要な病気の代表であろう。糖尿病眼合併症の管理・治療は眼科医の仕事である。くれぐれも、他科医が無散瞳眼底カメラで糖尿病網膜症の管理をするようなことはしないでいただきたい。眼科医の絶対数が余りにも不足している現状が、他科医による糖尿病網膜症の管理につながっているのであろうが、これでは望ましい医療とはいえない。

最後に、アメリカの少々古い報告ではあるが、内科医が52%の、糖尿病専門医が33%の増殖糖尿病網膜症を見逃していたという事実をつけ加えておきたい。

(9. 12. 12 受稿)