

## 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術の進歩

東京女子医科大学糖尿病センター眼科

キタノ シゲヒコ  
北野 滋彦

(受理 平成22年12月29日)

## Progress in Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy

Shigehiko KITANO

Department of Diabetic Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University

With the recent development of stiffer small-gauge microsurgical instruments, such as cutter, forceps, scissors, directional endolaser probes and brighter illuminators using a xenon light source, small-gauge vitrectomy lead to more safety and efficacy in the management of proliferative diabetic retinopathy.

**Key Words:** proliferative diabetic retinopathy, small-incision vitrectomy, anti-vascular endothelial growth factor therapy

## はじめに

糖尿病網膜症（以下、網膜症）は、世界の働く世代における失明の主たる原因疾患となっている<sup>1)</sup>。網膜症は、網膜の細小血管障害を基盤として、網膜血管閉塞と、血管透過性亢進および眼内血管新生が生じる。網膜血管閉塞による虚血性変化によって眼内血管新生が発生する。眼内血管新生は、硝子体出血や牽引性網膜剝離といった増殖網膜症や血管新生緑内障を起こして著しい視力障害をきたす。一方、網膜血管透過性亢進は、糖尿病黄斑症を起こし中等度の視力障害をきたす。網膜症治療の到達目標は、良好な視機能を保持したまま網膜症の鎮静化を図ることにある。光凝固や硝子体手術の飛躍的な進歩により、失明予防を高率に抑制することが可能となっている。ここでは、増殖網膜症に対する硝子体手術の進歩について解説する。

## 増殖網膜症の病態

糖尿病では、高血糖の持続により網膜の血管構成細胞に変化をきたし、血流障害、血液成分の漏出により、毛細血管瘤、網膜出血、硬性白斑、網膜浮腫など、網膜症の初期病変が生じる。さらに網膜症が進行すると、毛細血管が閉塞され、網膜無灌流領域を生じる。網膜無灌流領域が拡大し、網膜が長期に

わたって虚血状態にさらされると、虚血網膜から新生血管成長因子が産生され、視神経乳頭および網膜上に新生血管が発育する。新生血管の壁構造は非常にろく、牽引や血管内圧の上昇で容易に破け、網膜の前面や硝子体中に出血を引き起こす。また、新生血管の発生とともに、白色の膜状の組織が硝子体の中や網膜前面に張ってくる。この組織の中にさらに新生血管が進入して増殖膜を形成する。増殖膜が収縮して新生血管の破綻を招き、新たな硝子体出血を生じ、増殖膜と網膜の癒着部位に牽引がかかり、網膜が眼底から剝がれて牽引性網膜剝離を引き起こす。さらに、新生血管の発育が、前眼部の虹彩や隅角に及ぶと血管新生緑内障が併発する。硝子体出血や牽引性網膜剝離、血管新生緑内障によって、著しい視力障害をきたす。新生血管の発育を阻止させる目的で、網膜無灌流領域に対して、レーザー光凝固が行われる。虚血網膜を凝固することで、酸素需要を減少させ、虚血網膜から新生血管成長因子の放出を抑制することがレーザー光凝固の奏功機序として考えられている<sup>2)</sup>。網膜無灌流領域を同定し、レーザー光凝固を行うことにより、8割において、網膜症の進行を阻止することが可能とされる<sup>3)</sup>。しかしながら、レーザー光凝固を行っても、新生血管が発育し、

硝子体出血や牽引性網膜剥離、血管新生緑内障を引き起こすことは稀ではない。硝子体出血や牽引性網膜剥離は、網膜と硝子体の境界面付近に発生した増殖病変が基本病態であり、これを手術的に除去できれば、硝子体中の出血や混濁の除去と同時に再出血予防や網膜剥離を復位させることができる。

硝子体は、コラーゲンとヒアルロン酸と水と、わずかの硝子体細胞で構成される眼内の容積の大部分を占める無色透明のゲル状の組織である。後眼部では後部硝子体膜を形成し、網膜のグリア細胞であるミュラー細胞の基底膜からなる内境界膜と結合している。硝子体と網膜は、硝子体基底部(網膜鋸状縁)と視神経乳頭、黄斑部、大血管上で強く接着している<sup>9)</sup>。網膜症における網膜新生血管や乳頭上新生血管は、後部硝子体膜を足場として発育して、増殖膜となって硝子体と網膜の癒着を形成する。

硝子体は新生児では均一なゲルからなるが、加齢により徐々に液化する。硝子体ゲルの液化により、硝子体は収縮虚脱してゲルと液成分に分離し、網膜との結合がはずれ、後部硝子体剥離が進行する。糖尿病患者では、高血糖、糖代謝異常、血液凝固因子、硝子体出血、網膜光凝固などにより、後部硝子体剥離が促進される。すでに網膜症における網膜新生血管や乳頭上新生血管が形成されている場合には、後部硝子体剥離に伴う硝子体牽引により、新生血管が破綻して硝子体出血や網膜前出血を生じ、増殖膜に連続する硝子体牽引で牽引性網膜剥離を引き起こされる。すなわち、硝子体は、網膜症における新生血管や増殖膜形成に重要な役割を果たしている。硝子体手術は、人工的に後部硝子体剥離を作製しつつ、出血で混濁した硝子体ゲルを眼内の液成分に類似した灌流液に置換し、増殖膜を除去し、牽引を解除して、網膜を元来の位置に復位させる。

#### 硝子体手術の適応

網膜症に対する硝子体手術は、長期間、自然吸収の認められない硝子体出血や、線維血管性増殖膜による牽引で網膜が眼底より剥離する牽引性網膜剥離が適応とされていた。しかし、近年の硝子体手術の器械や技術の進歩と新しい手技の開発改良により、網膜症に対する硝子体手術の適応が拡大され、対象となる病型も変化してきている。新たな適応として、黄斑部を覆う網膜前出血、硝子体出血を伴う黄斑外剥離、黄斑偏位、血管新生緑内障、糖尿病黄斑浮腫があげられる<sup>9)</sup>。病型の変化として、15年前までは牽引性網膜剥離をきたすような重症例が7割近くを占

めていたものが、近年では全体の3割近くまで減り、代わりに視力向上を目的とする糖尿病黄斑浮腫が新たに3割以上を占めている<sup>9)</sup>。

#### 硝子体手術の実際

硝子体手術は、顕微鏡下に行われ、強角膜輪部より3~4mmの毛様体扁平部に3カ所の強膜創を作製する。うち1つは、眼内の液成分に類似した灌流液のボトルにつなげて持続的に眼圧をコントロールし、他の2つは硝子体カッターや硝子体剪刀などの手術器械の挿入と、光ファイバーによる眼内照明の挿入に用いる。眼底を観察するために、硝子体手術用のコンタクトレンズを角膜の上のせて行う。

2002年にFujiiら<sup>7)</sup>は、3つの強膜創の大きさを20ゲージから25ゲージにかえ、かつ創口にカニューラを挿入し、そのカニューラを通して器械を挿入する25ゲージカニューラシステムを開発した。このシステムは、低侵襲の硝子体手術を可能としたが、器械も細くなるため、器械の脆弱性や、光ファイバーによる術野照明が暗いといった欠点も有していた。その欠点を補うため、23ゲージカニューラシステムの開発<sup>8)</sup>や25ゲージカニューラシステムの材質の改良が行われている。20ゲージシステムでは、軽症から重症の増殖網膜症に対処できるが、結膜切開が必要で、強膜創も縫合が必要である。カニューラシステムを使用していないこともあり、時に硝子体が創に嵌頓して術後の裂孔や前部増殖硝子体網膜症を発症する危険がある。23ゲージおよび25ゲージカニューラシステムは、結膜切開は行わず、結膜の上から直接トロッカーで強膜を穿刺しカニューラを留置するため、結膜を温存し、縫合に要する時間を短縮できる。また、器具の出し入れによる眼球の虚脱や強膜創へ硝子体が嵌頓する危険性が少なくなる。23ゲージおよび25ゲージカニューラシステムの硝子体カッターは、硝子体切除効率は悪いが、その分眼内灌流液の灌流量を少なくでき、吸引口がカッターの先端にあり、吸引力も強くないため、硝子体や増殖膜の処理をより網膜に近いところで行える<sup>9)</sup>。増殖網膜症においても、すべてではないが硝子体剪刀を用いずにカッターによる切除だけで行うことができる。一方で、強膜創の閉鎖不全が生じることがあり、術後に低眼圧や眼内炎を起こす危険性がある。また、器具が細いため照明が暗く、器具の剛性が低いため周辺部硝子体を確実に切除できにくい欠点がある<sup>10)</sup>。近年、照明系はキセノン光源により一定の明るさが得られるようになり、後に述べる広角眼底観

察システムでこの欠点を補えるようになってきている。

以下に増殖網膜症に対する硝子体手術の手法について述べる。

### 1. 透明性の維持

硝子体出血や硝子体混濁は、後部硝子体剝離を人工的に作製して、網膜との結合を解除しながら、硝子体カッターで除去する。除去された硝子体は、眼内の液成分に類似した灌流液で置換され、透明性が維持される。この際に容易には視認できない硝子体に対しステロイド懸濁液であるトリアムシノロンを硝子体に注入することで、硝子体を可視化させ安全で確実に人工的後部硝子体剝離を作製できるようになった<sup>11)</sup>。また、トリアムシノロンを使用することで、網膜表面に残った硝子体皮質を観察し除去することができ、術後の黄斑上膜形成の予防に役立つ。さらに、トリアムシノロンを使用して、内境界膜剝離を行うことも可能である。現在までトリアムシノロンは、適応外として使用されていたが、可視化剤として「マキユエイド硝子体内注用 40mg」が承認され、硝子体手術時の可視化剤に保険適応が認められるようになってきている。

### 2. 増殖膜の除去

新生血管は、増殖膜として眼内に増殖するとともに、収縮し牽引性網膜剝離を起こす。増殖膜は、網膜より剝離 (membrane peeling) しながら除去するが、場合によっては、硝子体剪刀や鉗子を用いて小片に切開し分割 (segmentation) を行い、網膜より分層 (delamination) して、可能な限り網膜に裂孔を作製しないように除去する。

通常の硝子体手術は、片手に眼内照明用の光ファイバーを把持して、もう一方の手で手術器機を操作して行われる一手法である。しかし、広汎かつ強固に増殖膜が網膜と癒着している場合は、一手法で除去するには限界がある。そこで、眼内照明つき灌流ポートやシャンデリア照明器具を用いて、手を使わずに術野を十分に照明することにより、両手で手術操作を行う双手法が開発された<sup>12)</sup>。牽引性網膜剝離を伴う重症の増殖網膜症に対して、23ゲージおよび25ゲージカニューラシステムにシャンデリア照明を用いて双手法で増殖膜を除去することにより、合併症を少なくして良好な予後が得られている<sup>13)</sup>。広角眼底観察システムは、倒像レンズを用いることで広い視野を得ることができる。現在の主流は、倒像レンズと倒立像を直立像に変換する倒像インバータを用いるものである。23ゲージおよび25ゲージカ

ニューラシステムにおいて、欠点とされている周辺部硝子体の処理も、広角眼底観察システムを併用することにより、容易に行えるようになり、増殖膜の一括除去も可能となっている<sup>14)15)</sup>。

また、活動性の高い増殖膜を除去する際は、術中に大量の出血を生じることがあり、止血操作に苦慮することが多い。このような症例に対して、術前処置として抗血管内皮成長因子抗体 (抗 VEGF 抗体) 製剤を用いることで、術前に増殖膜の活動性を鎮静化させ、手術成績を向上させている<sup>16)17)</sup>。抗 VEGF 抗体を硝子体内に投与すると、網膜や虹彩新生血管の著明な退縮がみられるとともに、増殖膜の線維化が進み、術中の出血が少なくなり、視認性が向上する。多くの場合、増殖膜と新生血管との癒着点を切断するか、単純に鑷子で剝離 (peeling) するだけで、容易に増殖膜を網膜面上から分離切除することが可能となる。とりわけ、23ゲージおよび25ゲージカニューラシステムにおいては、口径の細い分だけ、増殖膜と網膜の隙間に入れやすいので、多くの症例において、剪刀を用いずに硝子体カッターのみで処理ができるようになってきている<sup>18)</sup>。一方で、増殖網膜症に対して抗 VEGF 抗体の使用は未認可であり、全身的な副作用や抗 VEGF 抗体による増殖膜線維化で牽引性網膜剝離が増悪、虚血性変化の増悪などの問題点も残されている。

### 3. 眼内光凝固

増殖網膜症の基本的な治療は、網膜光凝固である。硝子体手術の適応となる症例では、術前に硝子体出血や牽引性網膜剝離などで光凝固が行えないことが多い。術中に眼内光凝固を十分に施行することで、網膜症の活動性を抑え、術後の血管新生緑内障や硝子体再出血、網膜再剝離、再増殖の頻度を減少させることができる。

### 4. 剝離網膜の復位

増殖膜の除去により、網膜に対する牽引が解除されれば、気圧伸展網膜復位術により剝離網膜を復位させる。既存の網膜裂孔あるいは意図的に作製した網膜裂孔から、網膜下液を吸引除去する。網膜裂孔は眼内光凝固により癒着させ閉鎖する。場合によっては、眼内灌流液を空気に置換して、タンポナーデ効果により網膜を復位させる。長期的なタンポナーデ効果を必要とする場合は、20% SF<sub>6</sub> や 14% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> などの膨張性ガスやシリコンオイルに置換することがある。

## 5. 周手術期の管理

硝子体手術は、他の外科手術と同様に術前術後に血糖コントロールの乱れや全身合併症（虚血性心疾患や腎不全）の悪化がしばしば認められる。手術中や終了時に施行される副腎皮質ステロイド薬の局所投与も、血糖上昇の要因となる。虚血性心疾患や脳梗塞を合併している糖尿病患者の硝子体手術の際には、抗凝固薬や血小板凝集抑制薬の投薬は、術中・術後の出血予防の観点から、可能であれば、術前1週間前に一時的に中止するか、ヘパリン等の代用薬の投与が望ましい。血液透析の際に体外循環での血液凝固を抑えるため、通常ヘパリンが抗凝固剤として使用されているが、硝子体手術を予定している透析患者では、メシル酸ナファモスタット（フサン<sup>®</sup>）に術前から変更することにより、術中、術後の出血のリスクを軽減できるといわれる<sup>19)</sup>。

### 硝子体手術のエビデンス

Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)<sup>20)21)</sup>において、進行した活動性の増殖網膜症 370 眼を硝子体手術施行群と経過観察群に無作為に分け、4年後には硝子体手術施行群の 44%、通常治療群の 28% で良好な視力 (0.5 以上) を維持できた。新生血管が著明な症例では硝子体手術がより効果的であった。近年の硝子体手術の機器と技術の進歩による術後成績の向上に伴い、網膜症に対する硝子体手術の適応も変遷している。DRVS では、硝子体出血による視力低下 (0.025 以下) が1ヵ月以上経過した 616 眼に早期に硝子体手術を施行する群と1年以降に待機的に硝子体手術を施行する群（黄斑部に網膜剥離が波及した例や1年間硝子体出血が吸収されない例に施行）に無作為に分けた。重症増殖網膜症の硝子体出血で早期に硝子体手術を行うことで良好な視力 (0.5 以上) を維持できる可能性があるとしている。DRVS 以降、増殖網膜症に対する硝子体手術に関する大規模な無作為臨床試験の報告はないが、手技や器機の進歩に伴い、早期硝子体手術の有効性が報告されている<sup>22)</sup>。

増殖網膜症に対する硝子体手術も、従来の 20 ゲージシステムに比べ、より低侵襲である 25 ゲージや 23 ゲージカニューラシステムが用いられるようになり、手術時間が短縮し、術中合併症が少なくなり、順調な視力回復が得られるようになっている<sup>23)24)</sup>。術後の角膜形状解析装置<sup>25)</sup>や超音波生体顕微鏡の観察<sup>26)</sup>においても、23 ゲージおよび 25 ゲージカニューラシステムがより低侵襲であることが報告されてい

る。しかし、術後低眼圧<sup>27)</sup>や、低眼圧による術後硝子体出血<sup>28)</sup>、眼内炎<sup>29)</sup>の報告もあり、まだ改善されるべき点も残されている。

東京女子医科大学糖尿病センター眼科においても、2007 年から増殖網膜症に対する硝子体手術を 20 ゲージシステムから 23 ゲージシステムに移行させている。その結果、視力良好例 (0.5 以上) は、51% から 59% に増加し、視力不良例 (0.025 以下) は、8% から 7% に軽減している。

近年の眼科手術器機の進歩、手術補助薬の開発により、増殖網膜症に対する低侵襲硝子体手術が普及している。低侵襲硝子体手術は、眼球に対する侵襲を極力抑えることが可能となり、手術時間の短縮とともに、術後の早期回復が得られ、糖尿病患者の quality of life 向上に大きく寄与している。

### 文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention: Blindness caused by diabetes: Massachusetts, 1987-1994. *MMWR* 45: 937-941, 1996
- 2) Miller JW, Adamis AP, Aiello LP: Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 13: 37-50, 1997
- 3) 北里久美, 今野泰宏, 船津英陽ほか: 未治療糖尿病網膜症に対する光凝固術の長期予後. *日本眼科紀要* 52: 182-188, 2001
- 4) 岸 章治: 硝子体の解剖. 「眼科プラクティス 6. 眼科臨床に必要な解剖生理」(大鹿哲郎編), pp174-179, 文光堂, 東京 (2005)
- 5) 前野貴俊: 治療の進歩 糖尿病網膜症に対する硝子体手術の適応拡大と早期手術. *Diabetes Frontier* 15: 310-313, 2004
- 6) 大家義則, 中田 瓦, 坂口裕和ほか: 糖尿病網膜症に対する硝子体手術の変遷. *日眼紀* 54: 339-343, 2003
- 7) Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS et al: Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal surgery. *Ophthalmology* 109: 1814-1820, 2002
- 8) Ekardt C: Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina* 25: 208-211, 2005
- 9) Kadonosono K, Yamanaka T, Uchio E et al: Fibrovascular membrane removal using a high-performance 25-gauge vitreous cutter. *Retina* 28: 1533-1535, 2008
- 10) 吉田宗徳, 小椋祐一郎: 25 ゲージ硝子体手術. *眼科手術* 20: 27-31, 2007
- 11) Peyman GA, Cheema R, Conway MD et al: Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloids during pars plana vitrectomy. *Retina* 20: 554-555, 2000
- 12) Oshima Y, Awh CC, Tano Y: Self-retaining 27-gauge transconjunctival chandelier endoillumination for panoramic viewing during vitreous surgery. *Am J Ophthalmol* 143: 166-167, 2007

- 13) **Park KH, Woo SJ, Hwang J et al:** Short-term outcome of bimanual 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for patients with complicated vitreoretinopathies. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **41**: 207–214, 2010
- 14) **Arevalo JF:** En bloc perfluorodissection for tractional retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* **115**: e21–e25, 2008
- 15) **Shen LJ, Wang ZY, Qu J et al:** Bimanual technique in proliferative diabetic retinopathy using an optical fiber-free intravitreal surgery system: a case control study. *Eur J Ophthalmol* **19**: 273–279, 2009
- 16) **Chen E, Park CH:** Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* **26**: 699–700, 2006
- 17) **Mason JO III, Nixon PA, White MF:** Intravitreal bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* **142**: 685–688, 2006
- 18) **Oshima Y, Shima C, Watabayashi T et al:** Microincision vitrectomy surgery and intravitreal Bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* **116**: 927–938, 2009
- 19) **Hayashi H, Kurata Y, Imanaga Y et al:** Vitrectomy for diabetic retinopathy in patients undergoing hemodialysis for associated end-stage renal failure. *Retina* **18**: 156–159, 1998
- 20) **The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group:** Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year result of a randomized trial; (DRVS 5). *Arch Ophthalmol* **108**: 958–964, 1990
- 21) **The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group:** Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of randomized trial. (DRVS 3). *Ophthalmology* **95**: 1307–1320, 1988
- 22) **恵美和幸:** 糖尿病網膜症の早期硝子体手術. *臨眼* **49**: 1513–1517, 1995
- 23) **Park DH, Shin JP, Kim SY:** Comparison of clinical outcomes between 23-gauge and 20-gauge vitrectomy inpatients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina* **30**: 1662–1670, 2010
- 24) **Farouk MM, Naito T, Sayed KM et al:** Outcomes of 25-gauge vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 Sep 17. [Epub ahead of print]
- 25) **Okamoto F, Okamoto C, Sakata N et al:** Change in corneal topography after 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus after 20-gauge standard vitrectomy. *Ophthalmology* **114**: 2138–2141, 2007
- 26) **Keshavamurthy R, Venkatesh P, Garg S:** Ultrasound biomicroscopy findings of 25-gauge vs 20-gauge system for pars plana vitrectomy in the same patient. *BMC Ophthalmol* **91**: 945–948, 2006
- 27) **Woo SJ, Park KH, Hwang JM et al:** Risk factors associated with sclerotomy leakage and postoperative hypotony after 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. *Retina* **29**: 456–463, 2009
- 28) **Lee BJ, Yu HG:** Vitreous hemorrhage after the 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* **30**: 1671–1677, 2010
- 29) **Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T et al:** Incidence of endophthalmitis after 20- and 25-gauge vitrectomy causes and prevention. *Ophthalmology* **115**: 2215–2220, 2008