

原 著

糖尿病黄斑浮腫における視細胞内節・外節接合部欠損の二次元描出と視機能

東京女子医科大学眼科

サカモト ヒデユキ ヤマモト カオリ アラカワ ヒサヤ ホリ サダオ
坂本 英之・山本 香織・荒川 久弥・堀 貞夫

(受理 平成23年11月30日)

**Correlation between Visual Function and Photoreceptor Inner/Outer Segment Junction Defect
by Bi-dimensional Analysis in Diabetic Macular Edema****Hideyuki SAKAMOTO, Kaori YAMAMOTO, Hisaya ARAKAWA and Sadao HORI**

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: To quantitatively analyze photoreceptor inner/outer segment junction (IS/OS) defects in patients with diabetic macular edema (DME) and determine the correlation between estimated defect areas and three factors of logMAR visual acuity (VA), foveal thickness (FT) and total macular volume (TMV), before and after vitrectomy. **Subjects and Methods:** Subjects were patients with improved DME after vitrectomy; 24 eyes of 20 patients were examined by optical coherence tomography (OCT) before and after surgery. Cirrus HD-OCT (Macular Cube 512×128) was used to examine eyes after vitrectomy. The IS/OS defects were manually lined on the B-scan of 128 slices for each eye. Images of 128 slices with lines equivalent to IS/OS defects were integrated to create bi-dimensional images. The areas of IS/OS defect in a 6 mm×6 mm square area of the macula (total area of IS/OS defect) and the ratios of foveal IS/OS defect (%) in a circle of 1.8 mm in diameter in each eye were estimated using original software [layer and bi-dimensional software (LaBDi)] and then calculated. VA, FT and TMV via OCT, before and after vitrectomy, were examined and results were compared (Wilcoxon signed-rank test). Correlations between the estimated ratios of foveal IS/OS defect, visual acuity, FT, and TMV were statistically analyzed (Spearman's rank correlation analysis, $p < 0.05$). **Results:** VA and FT significantly improved after surgery ($p = 0.005$, < 0.0001 , respectively). TMV showed no significant improvement after surgery. The estimated post-operative ratios of foveal IS/OS defect were $5.20 \pm 7.26\%$ which correlated with post-operative VA ($p < 0.001$). The post-operative ratios of foveal IS/OS defect and post-operative VA negatively correlated with post-operative FT ($p < 0.001$, $= 0.002$). The post-operative ratios of foveal IS/OS defect were correlated with post-operative total area of IS/OS defect ($p < 0.001$). **Conclusion:** We successfully created and examined bi-dimensional images of the IS/OS defect area using LaBDi, in patients with resolved DME after vitrectomy. The ratios of foveal IS/OS defect were correlated with post-operative VA.

Key Words: diabetic macular edema, optical coherence tomography (OCT), photoreceptor inner/outer segment junction (IS/OS), bi-dimensional analysis, ratio of foveal IS/OS defect

緒 言

糖尿病網膜症における視機能障害の原因の一つとして糖尿病黄斑浮腫 (diabetic macular edema : DME)があり, 治療として薬物療法¹⁾, レーザー光凝固術¹⁾, 硝子体手術²⁾³⁾が行われている。しかし, これらの治療により DME の改善が得られても, 良好な

視力が得られないことを経験する。DME において網膜厚と視力との関連が指摘されているのみならず, 光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) で観察される視細胞内節・外節接合部 (photoreceptor inner/outer segment junction : IS/OS) の欠損状態と視力の相関^{4)~6)}や外境界膜の欠損状態

と視力の相関⁴⁾があるとする報告があり、黄斑浮腫以外に視力に関与する病態として視細胞所見が注目されている。また、OCT 以外では補償光学適用走査レーザー検眼鏡を用いて中心性漿液性脈絡網膜症や黄斑前膜における視細胞構造異常を可視化した報告もある^{7,8)}。IS/OS の病態は、DME^{4)~6)}のみでなく、黄斑上膜⁹⁾¹⁰⁾、急性網膜色素上皮炎¹¹⁾、黄斑円孔¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾、中心性漿液性脈絡網膜症¹⁰⁾、acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR)¹⁴⁾、網膜剝離¹⁵⁾においても報告されている。これらはいずれも OCT の中心窩における一断層像、もしくは複数の断層像における IS/OS の欠損を、画像上の輝度の減弱から半定量的もしくは定性的に検討したものである。しかし、OCT の一断層像における検討では、同一症例内での中心窩付近の OCT 切片のわずかな位置のずれで、IS/OS 欠損所見の程度が大きく異なる結果となることから、ある一断層像をその症例の代表として扱い、IS/OS の状態を検討することの意義には疑問がある。実際には IS/OS 欠損は点や線のみではなく、連続した面として存在することが予想されるが、これまで黄斑部における IS/OS の連続した所見を二次元的に定量化した報告はない。

今回、DME に対して硝子体手術を施行し、術後に黄斑浮腫の改善を認めた症例のうち、術前後に OCT を用いて経過観察ができた症例について、OCT 画像での IS/OS 欠損を二次元化し、面積として定量的に評価し、術前後の視力や網膜厚、黄斑体積、術前の黄斑浮腫形状と関連があるかを検討した。

対象および方法

対象は、東京女子医科大学（本学）病院眼科（当科）で、OCT3000 (Carl Zeiss Meditec, San Leandro, CA) が導入された 2004 年 6 月から 2009 年 12 月に、DME に対する治療を目的に硝子体手術を施行した 127 例 145 眼（男性 78 例 85 眼、女性 49 例 60 眼）のうち、硝子体手術後の IS/OS 欠損の定量化と、IS/OS 欠損と術前後の視力や術前の浮腫との関連を検討するために、術前、術後とも OCT を用いた経過観察が可能で、術後黄斑浮腫の消失が確認された 20 例 24 眼とした。なお、術前に OCT3000 による網膜厚 (foveal thickness : FT) が 250 μ m 以上のものを手術適応としたが、例外として FT が 250 μ m 未満であっても中心窩近傍に黄斑浮腫を認め、視力不良の原因となっているものは、患者の同意を得たうえで硝子体手術を施行した。また、Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, San Leandro, CA) は、当科では 2009

年 7 月に導入されており、術後の検討には、Cirrus HD-OCT を用いた。研究計画について、本学の倫理委員会の承認を得た。症例の取り込みにおける除外基準は、鮮明な OCT 画像取得に影響する中間透光体の混濁、DME 以外の網膜疾患の併発、術後の Cirrus HD-OCT 画像において黄斑浮腫の残存しているものであった。なお、視力低下に影響するような中心窩の硬性沈着が存在する症例は認めなかった。

症例の内訳は、男性 13 例 14 眼、女性 7 例 10 眼、手術時年齢は 36~77 歳 (61.7 \pm 10.52 歳 : 平均 \pm 標準偏差) であった。硝子体手術施行から術後 Cirrus HD-OCT 施行までの期間は 9~83 ヶ月 (46.2 \pm 21.16 ヶ月 : 平均 \pm 標準偏差) であった。手術方法は、原則として水晶体再建術 (水晶体乳化吸引術および眼内レンズ挿入術) を施行後、3 ポート経毛様体扁平部硝子体手術であった。水晶体再建術を施行したのは白内障を認めた 15 眼で、水晶体再建術を施行しなかった 9 眼のうち 7 眼は既に眼内レンズが挿入されており、2 眼は白内障を認めなかった。後部硝子体剝離がないものは手術中に人工的に作成した。17 眼に DME 軽減の補助治療薬としてトリアムシノロンアセトニド (ケナコルト[®]-A 筋注用関節腔内用水懸注, ブリストル・マイヤーズ) 8mg を手術終了時に硝子体腔に注入した。

以下の項目について検討した。

1. 視力 : 術前と術後に logarithm of the minimum angle of resolution [logMAR 値 (Neitz Co, Tokyo, JAPAN) : 視力] で計測したが、一部の症例は小数視力表で測定したため logMAR 値に換算した。
2. FT と黄斑体積 (total macular volume : TMV) : 術前は全眼で OCT3000 の fast macular thickness MAP にて黄斑部を撮影し測定した。術後は全眼で Cirrus HD-OCT の Macular Cube 512 \times 128 にて黄斑部を撮影し測定した。
3. 術前の黄斑浮腫の形状 : 術前に OCT3000 で撮影した画像から黄斑浮腫形状を分類した。Otani らの分類¹⁶⁾を用いて、嚢胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema : CME)、漿液性網膜剝離 (serous retinal detachment : SRD)、スポンジ状浮腫 (sponge-like retinal swelling : 膨化) に分類した。
4. 術後の IS/OS 欠損の定量化 : Cirrus HD-OCT の Macular Cube 512 \times 128 で撮影した中心窩を含む黄斑部 6mm \times 6mm (垂直 \times 水平) の正方形領域 (黄斑部 6mm 四方) 画像の水平方向の断層像 128 枚の copy を Cirrus HD-OCT 本体から抽出し、各断層像

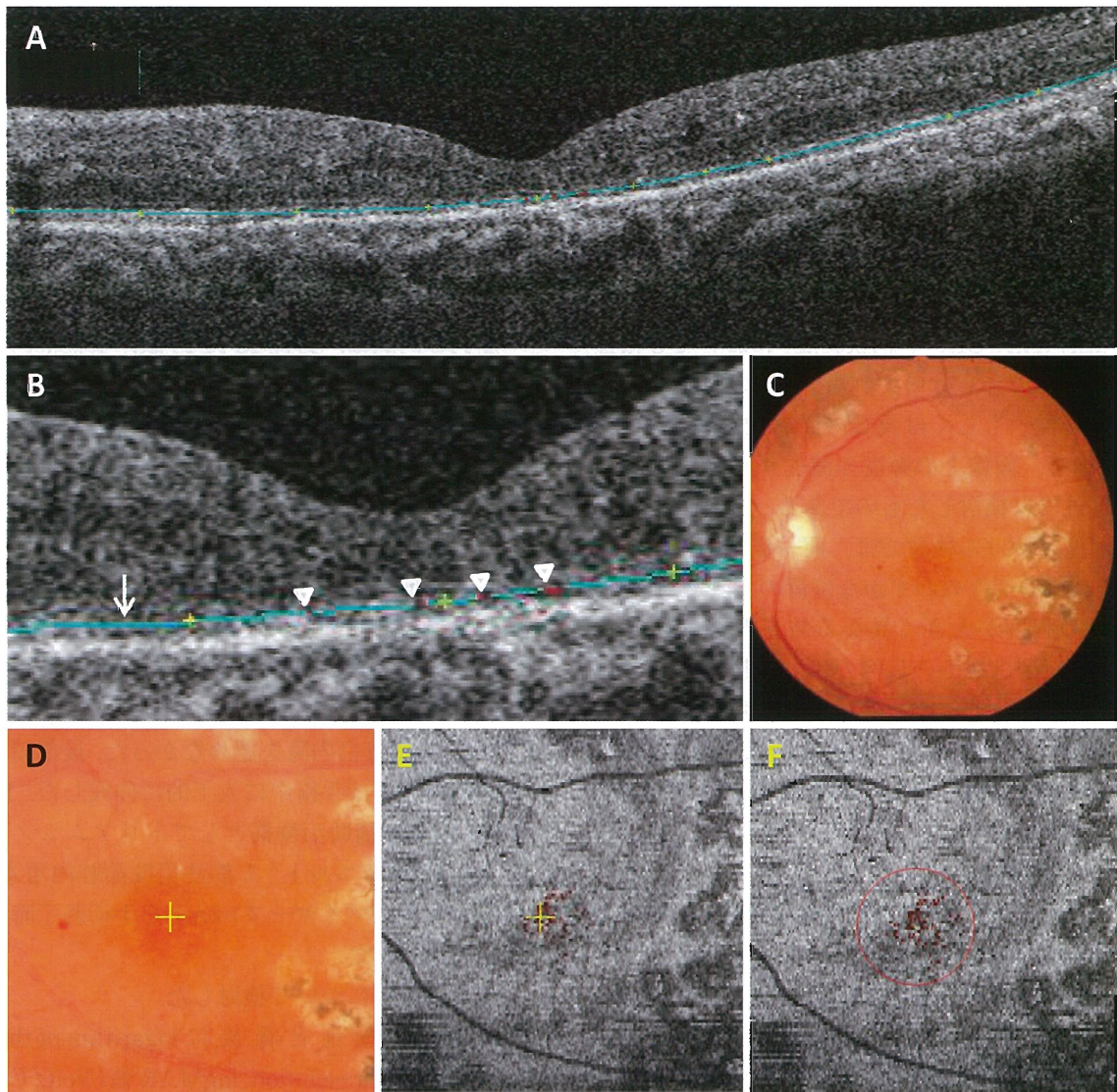


Fig. 1 Marking of the photoreceptor inner/outer segment junction (IS/OS) and the defect of IS/OS on the B-scan of Cirrus HD-OCT, fundus photograph and bi-dimensional image in case 7

A: Using layer and bi-dimensional software (LaBDi), manually marked IS/OS of the B-scan using Cirrus HD-OCT is indicated as a light blue line. IS/OS defects are indicated with a red line.

B: An enlarged B-scan of Figure A. IS/OS is indicated as a light blue line (arrow). IS/OS defects are indicated with a red line (arrow heads).

C: Post-operative fundus photograph of case 7. Macular edema disappeared. Photocoagulation scars are seen in the temporal retina.

D: A 6 mm × 6 mm square area of the macula on fundus photograph of case 7. An enlarged fundus photograph of Figure C.

E: IS/OS defects are manually lined on the B-scan of 128 slices in case 7 (A), and using LaBDi, IS/OS images and IS/OS defects are integrated to create bi-dimensional images. IS/OS defects are indicated in red. The photocoagulation scars and retinal vessels are described as low-reflect images. By tracing the arrangement of retinal vessels in Figure D and E, the accurate location of fovea is identified. The location of fovea is shown by the yellow cross.

F: Fovea is indicated with a red circle of 1.8 mm in diameter in the bi-dimensional images. The ratio of foveal IS/OS defect in the circle is calculated.

Table 1 Results of OCT measurement and defect of IS/OS in each eye

(n = 24)

Case	VA (logMAR)		FT (μm)		TMV (mm^3)		total area of IS/OS defect (mm^2)	foveal area of IS/OS defect (mm^2)	ratio of foveal IS/OS defect (%)	patterns of DME
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post				
1	1.20	1.16	723	168	14.9	10.3	0.31	0.21	8.39	CME + SRD
2	1.00	1.05	175	165	8.85	9.40	0.35	0.27	10.63	CME
3	1.10	0.90	561	152	12.4	9.20	1.32	0.91	36.20	Sponge + SRD
4	1.10	0.82	374	190	10.9	11.1	0.22	0.21	8.44	CME + SRD
5	1.16	0.80	610	221	11.8	10.0	0.09	0.09	3.67	CME + SRD
6	0.40	0.70	207	169	6.14	10.3	0.15	0.15	5.81	CME
7	0.80	0.70	346	187	9.12	9.10	0.10	0.10	4.02	CME
8	1.10	0.70	468	174	10.5	10.2	0.25	0.25	9.77	SRD
9	0.70	0.70	372	207	8.95	11.5	0.03	0.03	1.46	CME + SRD
10	0.80	0.52	481	334	10.7	11.0	0.07	0.06	2.22	Sponge
11	0.30	0.40	352	220	9.43	11.1	0.13	0.12	4.87	CME + SRD
12	0.60	0.40	203	262	9.79	13.2	0.11	0.09	3.67	CME
13	0.90	0.30	488	280	9.12	10.3	0.04	0.04	1.75	CME
14	0.82	0.30	780	193	12.6	12.2	0.04	0.04	1.61	CME
15	0.52	0.30	294	173	11.3	9.20	0.10	0.09	3.72	Sponge
16	0.40	0.22	298	190	10.6	11.1	0.35	0.18	6.98	SRD
17	0.10	0.20	505	323	11.9	13.8	0.03	0.03	1.12	CME + SRD
18	0.40	0.20	362	172	7.47	8.70	0.04	0.04	1.60	CME
19	0.50	0.15	639	239	16.7	11.2	0.07	0.06	2.46	CME
20	0.30	0.10	298	190	6.70	8.40	0.05	0.05	2.14	Sponge
21	0.22	0.10	168	224	7.30	9.40	0.07	0.07	2.95	CME
22	0.30	0.00	442	241	8.45	10.3	0.02	0.02	0.89	CME
23	1.70	0.00	194	230	7.74	9.10	0.002	0.002	0.09	Sponge
24	-0.08	-0.10	270	373	9.67	14.0	0.01	0.01	0.37	Sponge + SRD

OCT: optical coherence tomography, VA (logMAR): visual acuity (logarithm of the minimum angle of resolution), FT: foveal thickness, TMV: total macular volume, IS/OS: photoreceptor inner/outer segment junction, DME: diabetic macular edema, CME: cystoid macular edema, SRD: serous retinal detachment, Sponge: sponge-like retinal swelling, Pre: pre-surgery, Post: post-surgery.

における IS/OS および IS/OS 欠損をマーキングし、積分することで IS/OS 欠損を二次元化するソフトウェア (layer and bi-dimensional software: LaBDi) を当科で新たに開発した。LaBDi を用いて、まず高反射を呈する IS/OS ラインをマーキングした (Fig. 1A, B における水色のライン)。次に、高反射途絶の部位を IS/OS 欠損としてマーキングした (Fig. 1A, B における赤色のライン)。さらに、LaBDi で 128 枚の断層像における両者 (IS/OS ラインと IS/OS 欠損のライン) を合成し、IS/OS と IS/OS 欠損を二次元化して IS/OS の層として取り出した。これにより前述の水色のラインのレベルが IS/OS の層として面で描出された。二次元化された IS/OS 画像内に、IS/OS 欠損は赤色のマップとして表示された (Fig. 1E)。黄斑部 6mm 四方内に存在する dot 数から換算 [Cirrus HD-OCT の Macular Cube 512×128 における黄斑部 6mm 四方の画像内には 924 (dots) × 127 (frames) の数の dot が存在する。したがって 1dot あたりの面積は (6×6/924×127) (mm^2) と算出された] することで術後 IS/OS 欠損の

総面積 (total area of IS/OS defect) を算出した。さらに、中心窩 (直径 1.8mm の円形) 内における術後 IS/OS 欠損面積 (foveal area of IS/OS defect) および (foveal area of IS/OS defect / 中心窩面積) × 100 [ratio of foveal IS/OS defect (%)] を算出した。なお、前述のように、症例抽出の際に術後に黄斑浮腫が残存した症例を除外し、かつマーキング施行の際に網膜血管や中心窩外の硬性沈着などの人工産物によるものと思われる高反射途絶部位は除外することで、IS/OS 欠損を可及的正確に評価・検討した。二次元化した画像には、低反射を呈する像として網膜血管の走行も描出されるため、眼底写真における中心窩と血管走行 (Fig. 1C) を二次元化した画像 (Fig. 1E) で比較することにより中心窩の位置を同定した。さらに、二次元化した画像内の中心窩に相当する部位に直径 1.8mm の円形を置くことで、IS/OS 欠損部位と中心窩との位置関係を確認した (Fig. 1D, E: 眼底写真上と二次元化した画像上の黄色のクロス表示が中心小窩に相当, Fig. 1F: 赤色の 1.8mm の円形が中心窩に相当)。マーキングの施行は、対象の視力

Table 2 Pre and post-operative VA, FT and TMV (n=24)

	Pre-surgery	Post-surgery	p value
VA (logMAR)	0.68±0.42	0.44±0.35	0.005*
FT (μm)	397±175	220±58.1	<0.0001**
TMV (mm ³)	10.1±2.49	10.6±1.53	0.37 (n.s)

VA (logMAR): visual acuity (logarithm of the minimum angle of resolution), FT: foveal thickness, TMV: total macular volume, Wilcoxon signed-rank test.

* The pre-operative VA significantly improved after surgery (p=0.005).

** The pre-operative FT significantly improved after surgery (p<0.0001).

等の症例の情報をマスクしたうえで、同一検者によって行った。

上記の結果をもとに以下の項目を検討した。

5. 術前後の視力と術前後の FT, TMV との関連
6. 術前後の視力と術後の ratio of foveal IS/OS defect との関連
7. 術前後の FT, TMV と術後の ratio of foveal IS/OS defect との関連
8. 術前の黄斑浮腫の形状による術後の ratio of foveal IS/OS defect の差
9. 術後の total area of IS/OS defect と術後の ratio of foveal IS/OS defect との関連

以上について診療録を調査し、後ろ向きに検討した。統計学的検討は SPSS[®] statistics 18 統計ソフトを用いて、Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney's U test, Spearman の順位相関分析を行い、p<0.05 を有意差ありとした。

結 果

各症例の術前後の視力, FT, TMV, 術後の total area of IS/OS defect, foveal area of IS/OS defect, ratio of foveal IS/OS defect, 術前の黄斑浮腫の形状は Table 1 に示す。

1. 視力

視力 (平均±標準偏差) は術前 0.68±0.42, 術後 0.44±0.35 で、術前より術後有意に改善した (p=0.005) (Table 2)。

2. FT と TMV

FT (平均±標準偏差) は、術前 397±175, 術後 220±58.1μm で、術前より術後有意に減少した (p<0.0001)。TMV (平均±標準偏差) は、術前 10.1±2.49, 術後 10.6±1.53mm³ であり、有意差は認めなかった (p=0.37) (Table 2)。

3. 術前の黄斑浮腫の形状

術前の黄斑浮腫の形状は嚢胞様黄斑浮腫 (CME) 10 眼, 漿液性網膜剝離 (SRD) 2 眼, 膨化

4 眼, CME+SRD 6 眼, SRD+膨化 2 眼であった (Table 1)。

4. 術後の IS/OS 欠損の定量化

全症例で術後の IS/OS 欠損の二次元画像化と、それによる面積の定量化が可能であった (Fig. 2)。24 眼の total area of IS/OS defect は 0.002~1.32mm² (0.16±0.27mm²: 平均±標準偏差), foveal area of IS/OS defect は 0.002~0.91mm² (0.13±0.18mm²), ratio of foveal IS/OS defect は 0.09~36.20% (5.20±7.26%) であった (Table 1)。IS/OS 欠損は点や線のみでなく不整形の面として描出された。IS/OS 欠損のパターンは点として散在するもの、小さな島状をなして散在するもの、大きな島を形成するもの、それらが混在するものなどさまざまであった (Fig. 2)。

5. 術前後の視力と術前後の FT, TMV との関連

術前の視力と術前後の FT には相関は認めなかった ($r_s=0.32, -0.36, p=0.13, 0.09$)。術前の視力と術前後の TMV には相関は認めなかった ($r_s=0.33, -0.27, p=0.11, 0.20$)。術後の視力と術前の FT には相関は認めなかった ($r_s=0.26, p=0.22$)。術後の視力と術後の FT は負の相関を示した ($r_s=-0.59, p=0.002$) (Fig. 3)。術後の視力と術前後の TMV には相関は認めなかった ($r_s=0.31, -0.07, p=0.14, 0.75$)。

6. 術前後の視力と術後の ratio of foveal IS/OS defect との関連

術前の視力と術後の ratio of foveal IS/OS defect には相関は認めなかったが、正の相関の傾向を認めた ($r_s=0.39, p=0.06$) (Fig. 3)。術後の視力と術後 ratio of foveal IS/OS defect は正の相関を示した ($r_s=0.77, p<0.001$) (Fig. 3)。

7. 術前後の FT, TMV と術後の ratio of foveal IS/OS defect との関連

術前の FT と術後の ratio of foveal IS/OS defect には相関は認めなかった ($r_s=-0.02, p=0.94$)。術後の FT と術後の ratio of foveal IS/OS defect は負の

相関を示した($r_s = -0.70, p < 0.001$) (Fig. 3). 術前後の TMV と術後の ratio of foveal IS/OS defect には相関は認めなかった($r_s = 0.24, -0.20, p = 0.25, 0.35$).

8. 術前の黄斑浮腫の形状による術後の ratio of foveal IS/OS defect の差

術前の浮腫の形状が CME か否かで術後の ratio of foveal IS/OS defect に差があるかをみると、CME があった 14 例 16 眼の術後の ratio of foveal IS/OS defect (平均±標準偏差) は $3.96 \pm 2.96\%$ で、CME がなかった 8 例 8 眼の術後の ratio of foveal IS/OS defect は $7.69 \pm 11.98\%$ で、有意差はなかった ($p = 0.41$). 術前の浮腫の形状が SRD か否かで術後の ratio of foveal IS/OS defect に差があるかをみると、SRD があった 8 例 10 眼の術後の ratio of foveal IS/OS defect は $8.12 \pm 10.42\%$ で、SRD がなかった 13 例 14 眼の術後の ratio of foveal IS/OS defect は $3.11 \pm 2.60\%$ で、有意差はなかった ($p = 0.17$).

9. 術後の total area of IS/OS defect と術後の ratio of foveal IS/OS defect との関連

術後の total area of IS/OS defect と術後の ratio of foveal IS/OS defect は正の相関を示した ($r_s = 0.98, p < 0.001$) (Fig. 3).

結果 5~9 のうち、相関を認めたものおよび相関の傾向があったものは相関図 (Fig. 3) を示した.

考 察

黄斑疾患において、視機能は網膜厚と関連があるといわれているが、DME や黄斑前膜において黄斑部の網膜厚と視力との相関は弱いとの報告⁴⁾⁹⁾がある。著者らが報告した DME に対するベバシズマブ硝子体注入治療後の検討においても、治療後に黄斑浮腫は有意に改善したが、治療後の視力に関しては、改善傾向はあったものの有意差をもった改善は認めなかった¹⁷⁾。一方で、さまざまな網膜疾患において、視細胞層所見として OCT で観察される IS/OS の欠損状態は視力と関係があると報告され^{4)~6)9)~13)15)}、DME においても IS/OS の状態は視力と関連があるといわれており^{4)~6)}、Otani らは網膜厚と視力との関連よりも IS/OS の状態と視力との関連が強いと報告している⁴⁾。しかし、IS/OS について検討した既存の報告は、いずれの疾患においても OCT の一断層像もしくは複数の断層像をそれぞれに検討したものであり、半定量的に視力と IS/OS との相関を得られてはいるものの、黄斑部における IS/OS の連続した状態を二次元的に評価したものではなかった。また、同一症例内でも中心窩付近の

OCT 切片のわずかな位置のずれで IS/OS 欠損所見の程度が大きく異なる結果となることから、ある一断層像をその症例の代表として扱って IS/OS の状態を検討した過去の報告の意義には疑問がある。さらに、OCT の一断層像かつ中心窩の一点での IS/OS の検討では中心窩の位置の同定においても正確性に欠ける可能性があり、傍中心窩の IS/OS の状態についての評価もなされていなかった。IS/OS 欠損に関する報告は、黄斑部の形態的異常を伴わない AZOOR や急性網膜色素上皮炎などの疾患でもなされており¹¹⁾¹⁴⁾、OCT 画像における IS/OS の状態は黄斑部の形態的、機能的もしくはその両者の異常を反映する指標であると考えられる。とくに DME においては、関連する眼内のサイトカインだけでも血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF), interleukin-6 (IL-6), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), pigment epithelium-derived factor (PEDF) などがあげられ^{18)~20)}、糖尿病網膜症では病理組織学的側面においても網膜毛細血管の周皮細胞・内皮細胞の変性、基底膜肥厚があり、DME 発症にはとくに周皮細胞の変化と血管透過性亢進が関連するといわれている²¹⁾²²⁾。DME 発症の病態には炎症機転を基盤とした眼内のサイトカインの変化や黄斑部微小循環障害、病理組織学的所見としての糖尿病性細小血管障害など²³⁾の多因子が絡み合っている。したがって、DME における IS/OS 欠損状態の検討においても、黄斑部の形態的異常と機能的異常の両方の要素がより強く影響することが予想され、OCT 画像上の中心窩の正確な同定や、中心窩とその周囲まで含めた範囲の IS/OS を評価することが求められる。そこで今回、LaBDi を用いることで、DME において面積として定量化した IS/OS 欠損と術前後因子との関連を明らかにすること、中心窩と IS/OS 欠損との位置関係を正確に把握し、傍中心窩にまで及ぶ IS/OS 欠損の状態を明らかにすることを本研究の目的とした。

本研究では、DME に対して硝子体手術を施行し、術後に黄斑浮腫が消失した症例を対象とした。板谷らは、中心性漿液性脈絡網膜症、網膜色素上皮剝離、黄斑円孔のように視細胞層が網膜接線方向から大きく偏位する病変においては OCT 上の IS/OS 欠損を認め、中心性漿液性脈絡網膜症では視細胞層偏位の改善に伴い、IS/OS の再出現を認めるとしている。黄斑前膜のように視細胞層の偏位が少ない疾患では

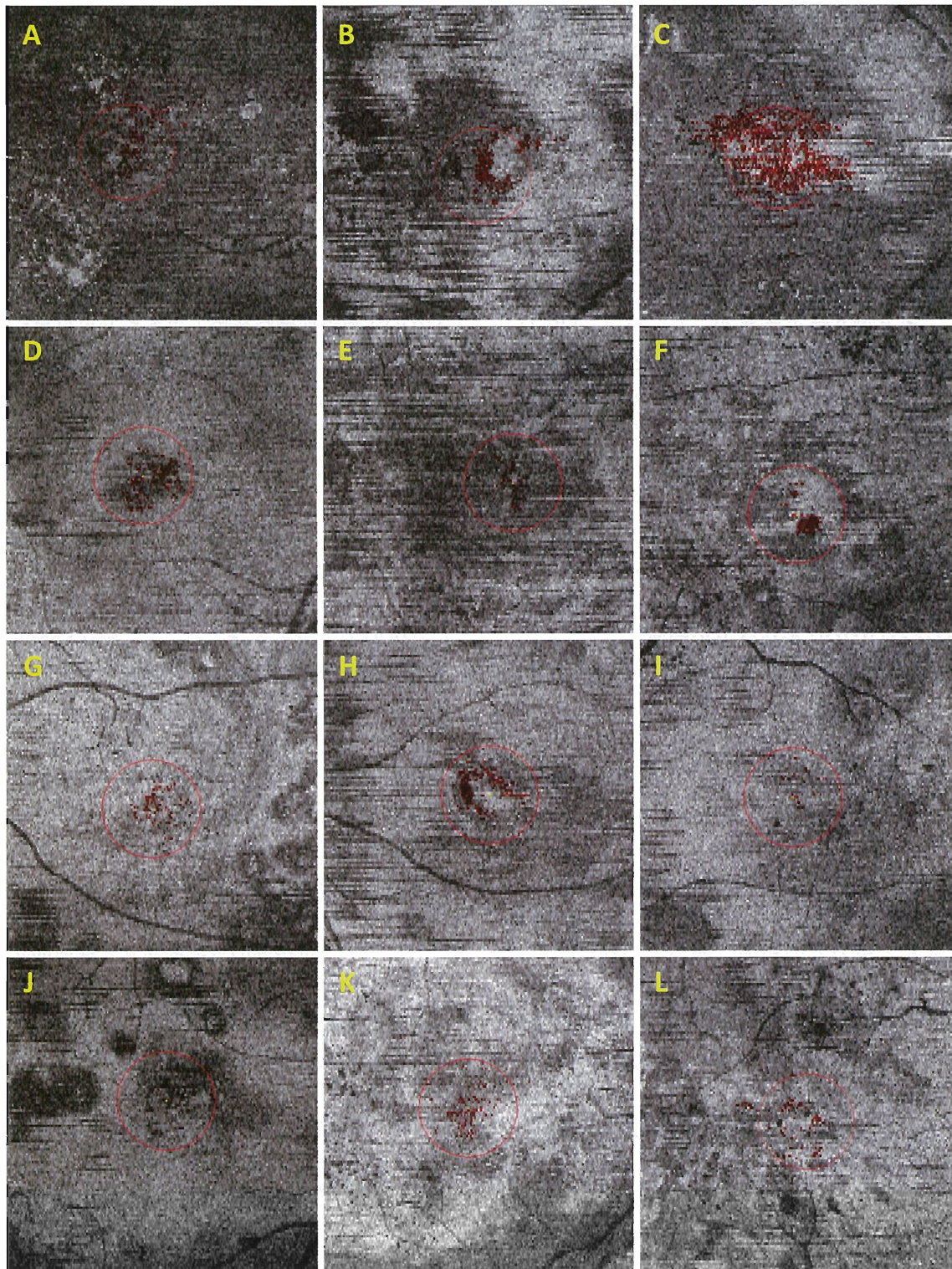
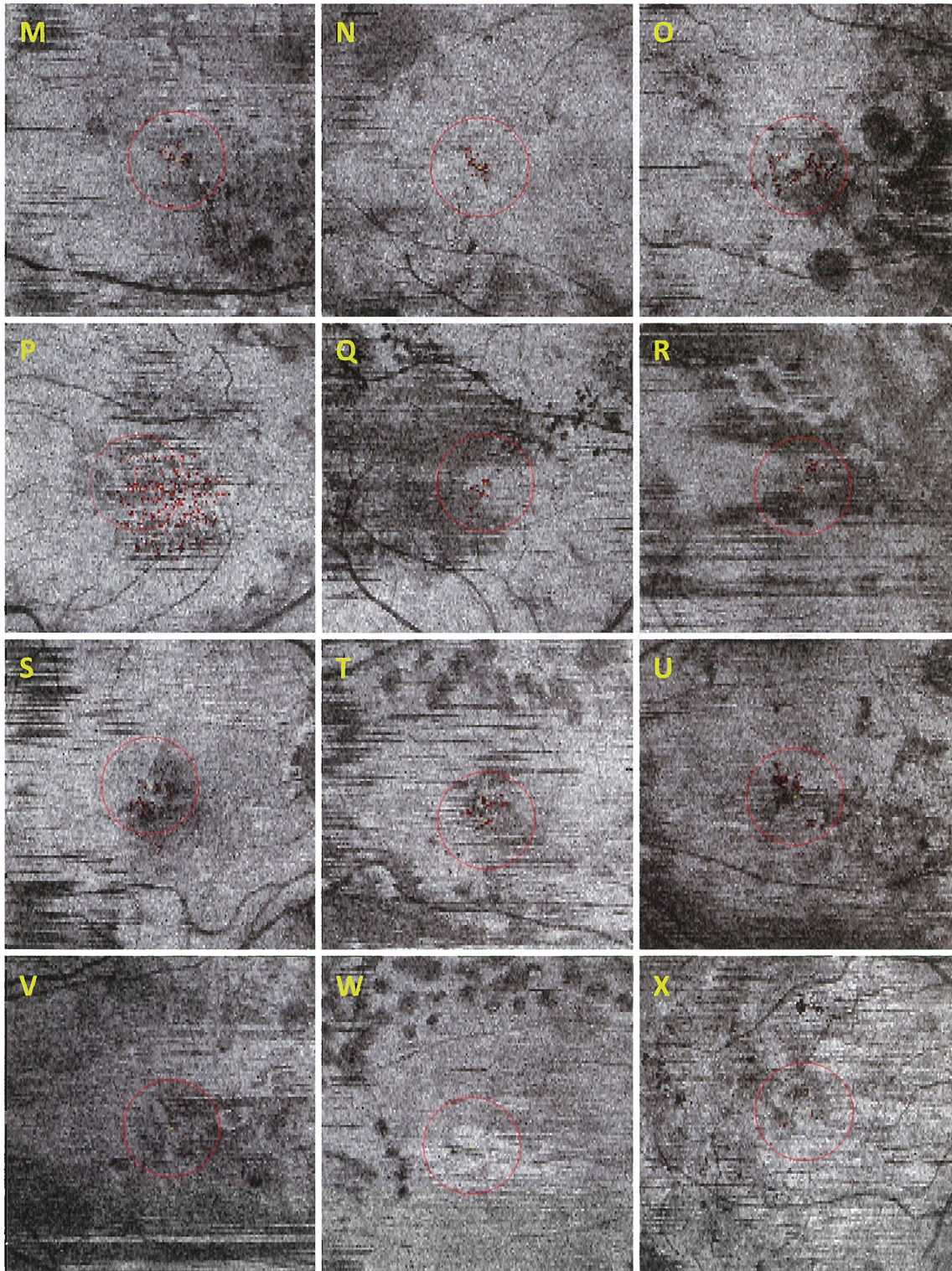


Fig. 2 Photoreceptor inner/outer segment junction (IS/OS) defects of bi-dimensional images of 24 cases

Using layer and bi-dimensional software (LaBDi), we successfully create a bi-dimensional image of the IS/OS defect and calculate the area in all cases of this study. The IS/OS defects are indicated in red. The estimated total area of IS/OS defects are 0.002-1.32 mm² (0.16 ± 0.27 mm²: mean \pm SD). Fovea is indicated with a red circle of 1.8 mm in diameter. The estimated ratios of foveal IS/OS defect are 0.09-36.20% ($5.20 \pm 7.26\%$: mean \pm SD).



A: case 1, B: case 2, C: case 3, D: case 4, E: case 5, F: case 6, G: case 7, H: case 8, I: case 9, J: case 10, K: case 11, L: case 12, M: case 13, N: case 14, O: case 15, P: case 16, Q: case 17, R: case 18, S: case 19, T: case 20, U: case 21, V: case 22, W: case 23, X: case 24 (figures are placed in order of visual acuity from poor to good).

Various IS/OS defect patterns are observed, such as those scattered as dots (I, J, M, O, R, S, V, W, X), those scattered as islets (D, E, G, N, Q, T, U), those forming large islands (B, F, H) and a combination of these patterns (A, C, K, L, P). The photocoagulation scars and retinal vessels are seen as low-reflect images.

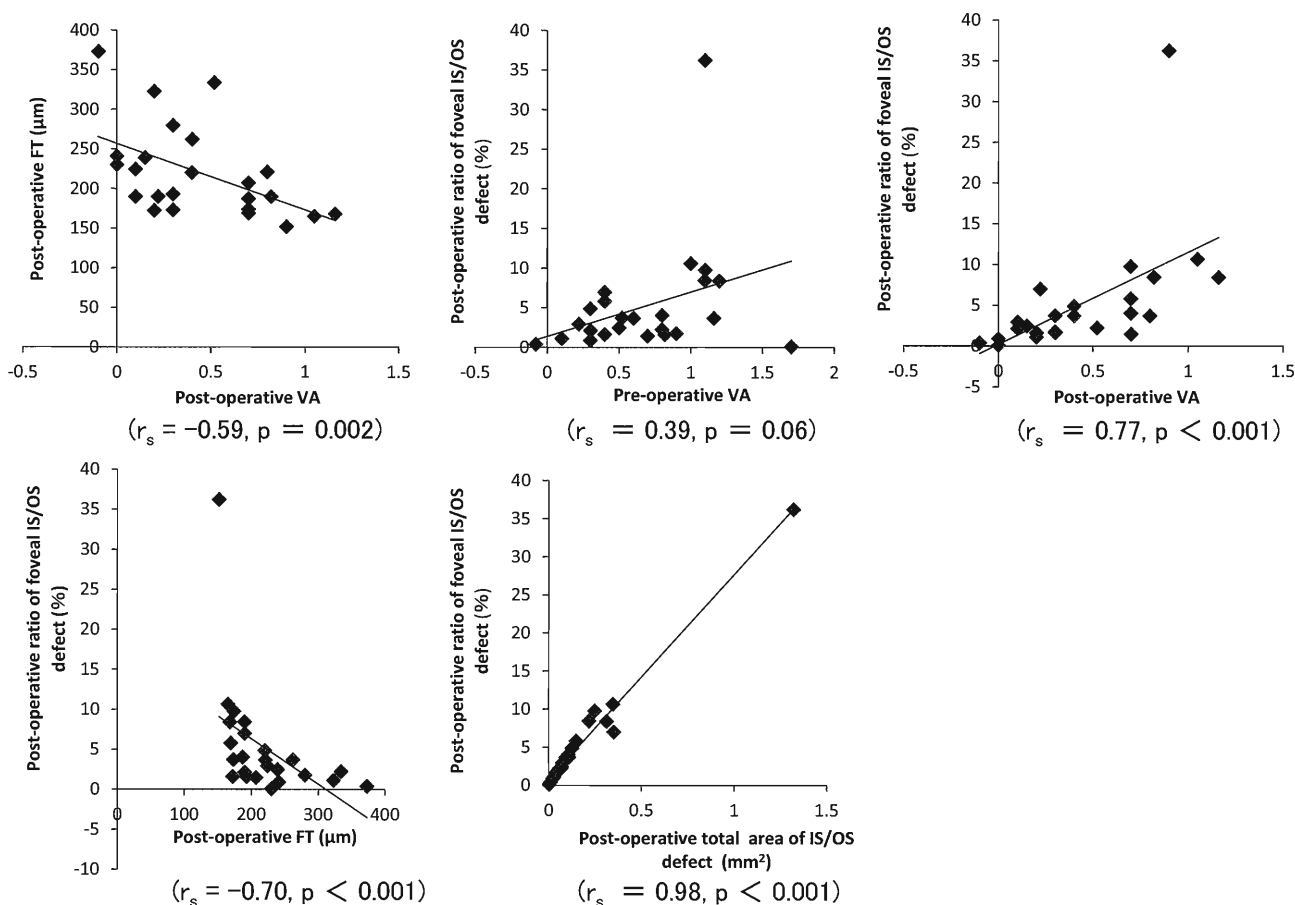


Fig. 3 Correlation between post-operative logMAR visual acuity (VA) and post-operative foveal thickness (FT), correlation between estimated post-operative ratio of foveal IS/OS defect and four factors of pre-operative VA, post-operative VA, post-operative FT and post-operative total area of IS/OS defect

The post-operative VA is negatively correlated with post-operative FT ($r_s = -0.59, p = 0.002$). The post-operative ratio of foveal IS/OS defect is correlated with pre-operative VA ($r_s = 0.39, p = 0.06$). The post-operative ratio of foveal IS/OS defect is correlated with post-operative VA ($r_s = 0.77, p < 0.001$). The post-operative ratio of foveal IS/OS defect is negatively correlated with post-operative FT ($r_s = -0.70, p < 0.001$). The post-operative ratio of foveal IS/OS defect is correlated with post-operative total area of IS/OS defect ($r_s = 0.98, p < 0.001$).

IS/OS 欠損を伴わず、これらは実際の IS/OS 欠損の有無にかかわらず OCT における光学的理由によるものとしている¹⁰。この光学的理由により OCT 画像の評価が不正確になることを懸念し、本研究においては術後に黄斑浮腫が残存している症例は除外した。

本研究では、視力は術前より術後有意に改善した。術後に黄斑浮腫が消失した症例の検討であったため、当然ながら FT は術前より術後有意に減少した。しかし、TMV は術前と術後に有意差は認めなかった。このことは術前に黄斑浮腫が存在する状態では、OCT において IS/OS が正確に評価できない可能性があることのみならず、TMV が正確に見積りされず、実際の数値よりも低く表示される可能性を示唆

していた。今回の検討における FT や TMV は、術前は OCT3000 から、術後は 2009 年 7 月に導入された Cirrus HD-OCT から得られた値を用いた。OCT3000 における網膜厚の測定には内境界膜から IS/OS までの値を用い、Cirrus HD-OCT における網膜厚の測定には内境界膜から網膜色素上皮までの値を用いるため、DME においても OCT3000 に比べ Cirrus HD-OCT では FT で 30~55 μm 、TMV で 3.2 mm^3 大きく見積られるとの報告がある²⁴。このことが今回の検討において、術後の TMV が改善しなかったことに影響している可能性があると思われる。今後、Cirrus HD-OCT を用いての経時的な FT と TMV の変化を検討することも課題である。

今回、当科で開発した LaBDi を用いることで、対象症例のうち全症例で術後の IS/OS 欠損を二次元表示し、欠損面積や ratio of foveal IS/OS defect を算出し、定量的に検討することが可能であった。術後の視力と術後の ratio of foveal IS/OS defect の間には正の相関があり、術後の FT と術後の ratio of foveal IS/OS defect は負の相関を示した。また、術後の視力と術後の FT は負の相関を示した。これらから、術後に DME が消失している症例の検討においては、黄斑部の網膜厚が保持されている症例で ratio of foveal IS/OS defect が小さく、視力が良好であることがわかった。さらに、中心窩における IS/OS が広く欠損してしまうことが、視力不良や黄斑萎縮の原因もしくは結果となっていると考えられた。日常臨床において、DME の治療後に黄斑部が萎縮し、これが視力不良の原因と考えられる症例をしばしば経験する。DME の治療にあたっては、黄斑浮腫の改善を得ることのみならず、その後に黄斑萎縮にいたることをいかに軽減させるかが治療目標となると思われる。そのための治療法の選択や治療のタイミングについては今後の検討を要する。

また、術前の視力、FT、TMV と術後の ratio of foveal IS/OS defect、術前の黄斑浮腫形状と術後の ratio of foveal IS/OS defect との間には相関は認めなかった。仮に術前の各検討項目と術後の ratio of foveal IS/OS defect に相関があれば、術後の ratio of foveal IS/OS defect を術前に予測することができるため、術後の視力予後を前もって推測することが可能になると期待されるが、それはできなかった。しかし、術前の視力と術後の ratio of foveal IS/OS defect には正の相関の傾向 ($p=0.60$) があり、術前の視力が良いものは、術後の ratio of foveal IS/OS defect が小さい傾向にあることがわかった。一方、術後の視力と ratio of foveal IS/OS defect は正の相関があったことから、今後、症例数を増やして検討することにより、術前の視力から DME 改善後の IS/OS の状態や視力予後を推測できる可能性があると考えられた。

DME にする硝子体手術施行から 1 年間は視力が向上し続け、その後の 4 年間はその視力が維持できるが、さらに時間が経過するとわずかに視力は悪化していくとの報告がある³⁾。今回は retrospective な検討であり、硝子体手術施行から Cirrus HD-OCT で撮影するまでの観察期間は 9~83 ヶ月とばらつきがあった。術後の観察期間をそろえて検討すること

で、DME に対する硝子体手術の効果の判定や、術後の経時的な IS/OS 欠損の変化と視機能との関連をより正確に見出すことが課題である。

中心窩および傍中心窩に及ぶ IS/OS 欠損の状態を明らかにすることが本研究の目的の一つであったが、LaBDi を用いて二次元化した画像と眼底写真を比較することで、中心窩と IS/OS 欠損部位との位置関係をより正確に把握することが可能であった。この方法により、OCT 撮影時に中心固視が困難な症例においても、Cirrus HD-OCT 画像を二次元化した後に中心窩の部位を改めて同定することが可能であった。

IS/OS 欠損は、点や線のみではなく、面として不整形に現わされることが確認できた。さらに、total area of IS/OS defect が大きいものは、術後視力に影響する ratio of foveal IS/OS defect も大きいことがわかり、中心窩に限局した術後 IS/OS の状態が、DME 改善後の黄斑部全体における IS/OS の状態を反映する指標となると考えられた。

OCT 画像における外境界膜欠損について検討した報告もあるが¹⁰⁾、LaBDi を用いると、IS/OS 以外にも Cirrus HD-OCT 上で観察される外境界膜など、任意の深さの網膜各層や脈絡膜を抽出して二次元化することも可能である。つまり、LaBDi には、OCT 画像上の任意の部位を層として二次元化して抽出できる特徴があることから、網膜疾患に限らず緑内障などの視神経疾患や脈絡膜疾患を検討の対象にすることも可能である。急性網膜色素上皮炎¹¹⁾、黄斑円孔¹⁰⁾、AZOOR¹⁴⁾では病状の改善に伴い IS/OS が回復すると報告されている。LaBDi を用いて二次元化した IS/OS 欠損部位を、より長期的に検討することで、DME における IS/OS 欠損の回復の有無を評価し、さらに DME 改善後に黄斑萎縮にいたる症例の経時的な黄斑部の変化と、IS/OS 欠損との関係を明らかにすることが今後の課題である。

結 論

硝子体手術を施行した DME 症例において、当科で新たに開発した LaBDi を用いることで、視細胞の解剖学的異常の評価として IS/OS 欠損を二次元画像化し、面積として定量的に評価することが可能であった。IS/OS 欠損は点や線のみではなく、面として不整形に現わされた。術後に黄斑浮腫が消失した症例において、術後に黄斑部の網膜厚が萎縮せずに保持できたものは ratio of foveal IS/OS defect は小さく、視力も良好であった。

文 献

- 1) **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network**: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* **115**: 1447-1459, 2008
- 2) 武末佳子, 山中時子, 向野利寛ほか: 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の術後成績. *臨眼* **62**: 1457-1460, 2008
- 3) **Kumagai K, Furukawa M, Ogino N et al**: Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* **29**: 464-472, 2009
- 4) **Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S**: Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina* **30**: 774-780, 2010
- 5) **Sakamoto A, Nishijima K, Kita M et al**: Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **247**: 1325-1330, 2009
- 6) **Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM et al**: The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* **150**: 63-67, 2010
- 7) **Ooto S, Hangai M, Sakamoto A et al**: High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* **117**: 1800-1809, 2010
- 8) **Ooto S, Hangai M, Takayama K et al**: High-resolution imaging of the photoreceptor layer in epiretinal membrane using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* **118**: 873-881, 2011
- 9) **Mitamura Y, Hirano K, Baba T et al**: Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol* **93**: 171-175, 2009
- 10) 板谷正紀, 尾島優美子, 吉田章子ほか: フーリエドメイン光干渉断層計による中心窩病変描出力の検討. *日眼会誌* **111**: 509-517, 2007
- 11) 高野恵利, 林 孝彰, 竹内智一ほか: 視細胞内節外節接合部ラインの不明瞭化とその改善を認めた急性網膜色素上皮炎の1例. *臨眼* **63**: 331-336, 2009
- 12) **Inoue M, Watanabe Y, Arakawa A et al**: Spectral-domain optical coherence tomography images of inner/outer segment junctions and macular hole surgery outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **247**: 325-330, 2009
- 13) **Baba T, Yamamoto S, Arai M et al**: Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair. *Retina* **28**: 453-458, 2008
- 14) 水口 忠, 谷川篤宏, 堀口正之: Acute zonal occult outer retinopathy における光干渉断層計 (OCT) 所見の経時変化. *眼臨紀* **2**: 735-738, 2009
- 15) **Wakabayashi T, Oshima Y, Fujimoto H et al**: Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* **116**: 519-528, 2009
- 16) **Otani T, Kishi S, Maruyama Y**: Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **127**: 688-693, 1999
- 17) 坂本英之, 山本香織, 堀 貞夫: 黄斑浮腫に対するベバシズマブ硝子体注入 糖尿病網膜症と網膜静脈分枝閉塞症. *あたらしい眼科* **28**: 108-112, 2011
- 18) **Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T et al**: Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* **110**: 1690-1696, 2003
- 19) **Funatsu H, Yamashita H, Sakata K et al**: Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* **112**: 806-816, 2005
- 20) **Funatsu H, Noma H, Miura T et al**: Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* **116**: 73-79, 2009
- 21) **Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH et al**: Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* **29**: 1396-1403, 2009
- 22) 高木 均, 本田孔士, 吉村長久ほか: 眼と加齢 加齢と網膜血管障害. *日眼会誌* **111**: 207-231, 2007
- 23) 堀 貞夫: 糖尿病網膜症の治療戦略. *日眼会誌* **114**: 202-216, 2010
- 24) **Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB et al**: Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**: 4290-4296, 2008