

## 最新のトピックス

## 糖尿病網膜症における Imaging の進歩

信州大学医学部眼科学教室

平野 隆雄

## I はじめに

糖尿病網膜症は高血糖に起因した代謝異常により様々なサイトカインやケモカインが誘導されることで引き起こされる網膜の微小血管障害であり、二次的に多様な眼底病変がもたらされる。基本病態は網膜の血管透過性亢進・血管閉塞・血管新生の3つに大別され、改変 Davis 分類の単純糖尿病網膜症、増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症の3つの病期と概ね対応している。古くから糖尿病網膜症の評価には眼底写真やフルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography : FA) が用いられてきた。近年、従来よりも撮像範囲が広い眼底撮影装置が登場し、後極のみならず網膜周辺部の所見を容易に画像化することが可能となった。また、網膜厚を定量的に測定可能な光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) の登場は糖尿病黄斑浮腫 (diabetic macula edema : DME) 診療を劇的に改善した。さらに OCT 信号の時間による位相変化や強度変化をもとに網膜血流画像を描出する光干渉断層血管造影 (OCT Angiography : OCTA) は造影剤を用いることなく網脈膜循環動態を評価できる。これらの Imaging の進歩によって糖尿病網膜症の早期発見・早期治療が可能となりつつある。本稿では糖尿病網膜症診療における Imaging の進歩について信州大学附属病院眼科外来にも設置され、臨床研究にも用いている超広角眼底撮影装置・OCTA を中心に概説する。

## II 糖尿病網膜症診療における超広角眼底撮影装置の進歩

糖尿病網膜症は血糖コントロールが不良であれば経時的に進行する疾患であり、病変を記録し共有するために眼底撮影装置が用いられる。1920年代に撮像画角が約20°の眼底カメラが初めて市販され、1970年代には無散瞳で画角45°の眼底が撮影できるようになった。

しかし、糖尿病網膜症の病変は眼底に広く分布するため、1回の撮像画角が狭い眼底撮影では全体の病態を評価することが困難であった。この問題を解決するために Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS) では、プロトコールで定められた7つの領域の30°眼底写真を合成した所見から糖尿病網膜症の特徴を多段階に評価する DR severity scale を作成し病態を評価した。その後、この ETDRS 7-field を用いた DR severity scale は多くの疫学研究や臨床試験で用いられている。ただし、この評価方法は検査に時間がかかるため実臨床の場では汎用されてこなかった。このような状況の中、無散瞳、1回の撮影で画角200°の眼底写真を撮像可能な超広角眼底撮影装置 Optos (Optos 社、現在はニコンソリューションズ社) が2011年に上市された。その後、より眼底の色調に近いツールカラーで画角133°を撮像可能な CLARUS (カールツァイスメディテック社) や1台で最大画角163°の眼底写真以外にも OCT や FA といったマルチモードイメージングを取得できる Mirante (ニデック社) などさまざまなタイプの超広角眼底撮影装置が開発された。信州大学附属病院眼科外来では CLARUS が設置されており糖尿病網膜症のみならず、様々な疾患の診療に用いられている (図1)。これらの超広角眼底撮影装置日常診療に有用であることは言うまでもないが、臨床研究でも多くの新たな知見をもたらしている。我々は正常眼を対象に Optos と CLARUS が一回の撮影で ETDRS 7-field のすべての範囲の観察が可能であることや、CLARUS は焦点深度が深いため Optos よりも睫毛の影響を受けにくく、結果、高精細な眼底写真を取得可能であることを報告した<sup>1)</sup>。また、ETDRS 7-field の外側に病変 (PPL : predominantly peripheral lesions) が存在する症例は PPLs が存在しない症例と比較して4年間で有意に糖尿病網膜症の進行を認めるなど、今までの狭い画角の眼底撮影装置では検討もできなかった新たな知見も報告されている。

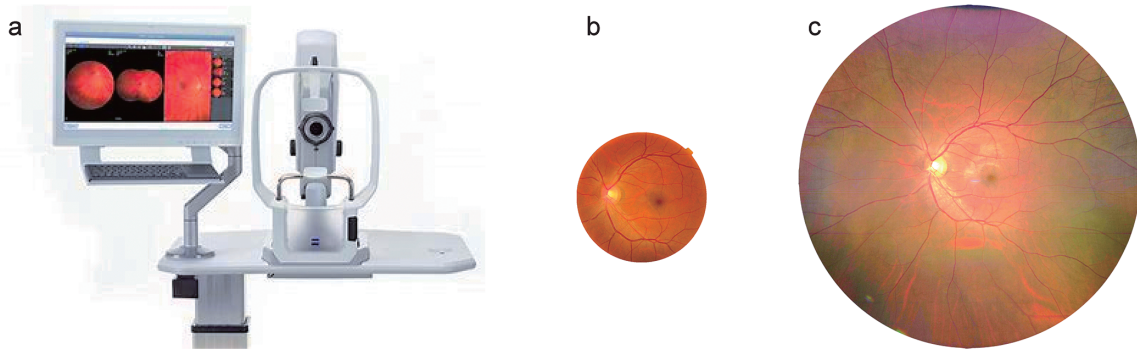


図1 超広角眼底撮影装置による眼底写真

a : 信州大学附属病院眼科外来で用いられている超広角眼底撮影装置 CLARUS (カールツァイスメディテック社) の外観。b : 従来の眼底撮影装置による眼底写真 (45°)。c : 超広角眼底撮影装置 CLARUS による眼底写真 (133°) では従来の眼底撮影装置では描出できなかった周辺部まで観察可能。

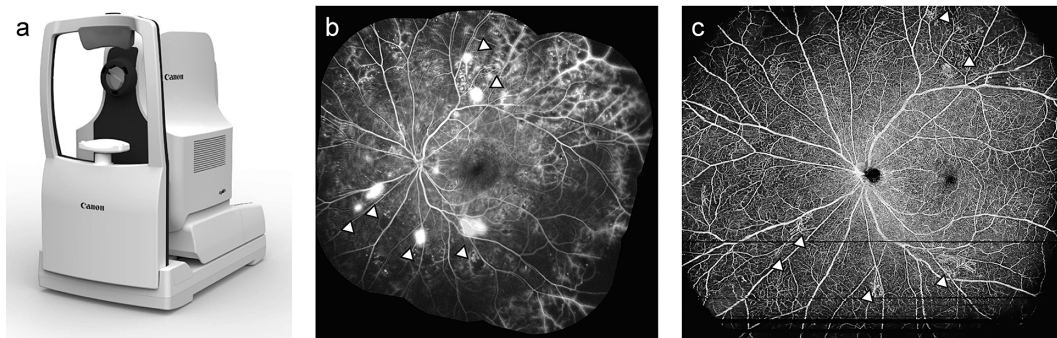


図2 広角 OCTA による新生血管

a : 信州大学附属病院眼科外来で用いられている広角 OCTA 画像を取得可能な OCT-S1 (キャノン社) の外観。b : 蛍光眼底造影検査では新生血管が蛍光漏出として描出されている (白矢頭)。c : OCTA では蛍光眼底造影検査で描出された新生血管と同じ場所に無秩序に進展する新生血管を認め (白矢頭), 蛍光漏出を伴わないため詳細な構造を確認できる。

### Ⅲ 糖尿病網膜症診療における OCTA の有用性

OCT 信号の位相差を利用し非侵襲的に網脈絡膜血管を描出可能な OCTA は2018年4月に保険収載され、日常診療でも使用される機会が増えてきている。糖尿病網膜症診療において、非増殖糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への進展防止または増殖糖尿病網膜症における増殖性変化の抑制のために汎網膜光凝固 (Pan-retinal photocoagulation : PRP) が行われる。PRP は FA で広範囲な無灌流領域や新生血管の有無を確認して決定されることが多い。しかし、造影剤に対するアレルギー歴や全身状態によっては FA が実施できず診断に苦慮し、治療のタイミングを逃したり誤ったりする可能性がある。一方、OCTA は造影剤を使用しないため非侵襲的に頻回に検査が可能という有用性がある。我々は非侵襲という OCTA の特徴を活かし、糖

尿病合併妊娠やフルオレセインに対するアレルギー歴のため FA が施行できない際に、OCTA 画像を複数枚つなぎあわせて作成したパノラマ OCTA 画像により無灌流領域や新生血管を同定し、治療方針を決定できた症例を報告した<sup>2)</sup>。このように初期の OCTA は糖尿病網膜症診療において有用であるものの撮像範囲が狭いことが問題であった。しかし、前述した眼底撮影装置と同様に近年、OCTA の撮像範囲も拡大し、糖尿病網膜症診療における実用性は高まってきている。中でも、スウェプトソース OCT の1つである OCT-S1 (キャノン社) は1回の検査で最大23×20 mm の広角 OCTA 画像を取得可能であり我々は日本で最初にこの機器を日常診療で使用し始め、多くの臨床研究を行ってきた (図2)。中でもこの機器で撮影した黄斑中心と視神経乳頭中心の2枚の OCTA 画像をくみあわせることで、増殖糖尿病網膜症のすべての新生血管を描

出可能ということは糖尿病網膜症診療に大きなインパクトを与えた<sup>3)</sup>。また、網膜を層別に評価可能という OCTA の利点を生かした知見も報告されてきている。網膜の血管層は病理学的検討から浅層・中間層・深層の 3 層に分かれていることが報告されているが、OCTA を用いることで生体内でもこの 3 層を同定可能であり、視力と密接に関連する中心窩無血管領域 (Foveal avascular zone : FAZ) の面積は中間層が最も小さいことが明らかとなった<sup>4)</sup>。さらに PRP 後にはこの FAZ 面積が拡大している症例では有意に減少することが報告された<sup>5)</sup>。PRP 後に網膜の循環動態が変化するという FA での既報を裏付ける結果となり、今後、治療効果との相関などのさらなる検討が期待される。

#### IV ま と め

本稿で紹介した超広角眼底撮影装置や OCTA は撮像画角の広角化や既存の眼科 Imaging 機器にはない利点から、信州大学附属病院眼科外来でも糖尿病網膜症をはじめ様々な眼疾患の日常診療で欠かせないツ

ルとなっている。さらに、非侵襲で何回でも撮影可能、FA とは異なり蛍光漏出がないため微細な網膜血管構造を評価可能という利点を生かし研究分野においても多くの新たな知見をもたらしている。しかし、OCTA はその特性上、FA では容易に検出可能な血管からの漏出を同定することができない。そのため、DME 症例において直接凝固のターゲットとなる漏出を伴う毛細血管瘤を同定する際にはやはりまだ、FA が必要となる。現在、我々はこの問題を解決すべく OCTA 画像から AI を用いて FA 画像を生成する AI-inferred FA based OCTA を実現すべく Canon 社と共同研究をおこなっている。糖尿病網膜症を評価するための Imaging は本稿で述べたように非常に速いスピードで進歩してきており、患者・医師双方に多くの利益をもたらしてきた。しかしながら、解決すべき問題点も多く、信州大学眼科学教室では、一つでもこの問題を解決し、よりよい糖尿病網膜症診療に貢献できればと考えている。

#### 文 献

- 1) Hirano T, Imai A, Kasamatsu H, et al: Assessment of diabetic retinopathy using two ultra-wide-field fundus imaging systems, the Clarus(R) and Optos systems. BMC Ophthalmol 18:332, 2018
- 2) 星山 健, 平野隆雄, 若林真澄, 他: パノラマ OCT angiography が治療方針決定に有用であった増殖糖尿病網膜症の 2 例. 眼科 59: 67-74, 2017
- 3) Hirano T, Hoshiyama K, Takahashi Y, Murata T: Wide-field swept-source OCT angiography (23×20 mm) for detecting retinal neovascularization in eyes with proliferative diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 261: 339-344, 2023
- 4) Hirano T, Chanwimol K, Weichsel J, et al: Distinct Retinal Capillary Plexuses in Normal Eyes as Observed in Optical Coherence Tomography Angiography Axial Profile Analysis. Sci Rep 20; 8: 9380, 2018
- 5) Hoshiyama K, Hirano T, Hirabayashi K, et al: Morphological Changes in the Foveal Avascular Zone after Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy Using OCTA: A Study Focusing on Macular Ischemia. Medicina (Kaunas). 6: 58: 1797, 2022