原著

網膜循環系における retinal ischemie と

過酸化脂質の意義 (1)

——とくに糖尿病性網膜について——

石川 清* 忍 足 正 之*
千葉 次 郎* 島 野 葉 子*

Lipoperoxides and retinal ischemia in diabetic retinopathy (1)

Kiyoshi ISHIKAWA*, Masayuki OSHITARI*,
Jiro CHIBA* and Yohko SHIMANO*

Key words : Diabetes, Retinopathy, Ischemia Lipoperoxides

Seven patients with progressive diabetic retinopathy developed extensive retinal arteriolar and capillary obstruction.

The clinical features shared to some extent by all of these patients were summarized as follows;

- 1) Retinal edema, haemorrhages and soft exudates were observed in all cases and thread-like arterioles in 4 cases.
- 2) Arterial vascular disease was complicated in 6 of 7 cases.
- 3) Loss of visual acuity in all cases and usually visual loss may be of sudden onset.
- 4) Visual field defects also were seen in all cases, central and paracentral scotomas corresponded to the areas of retinal ischemia.
- 5) Optic disc pallor and neovascularization of the optic disc was seen in 4 of 7 cases.
- 6) Retinal ischemia was especially severe at the posterior pole. Fluorescein angiogram showed severe arteriolar and capillary obliteration.
- 7) Granular blood flow was observed in some cases showing severe retinal vascular stasis.
- 8) Higher platelet aggregation enhancing activity and Malondialdehyde value in the plasma was found in all subjects than in the normals.
- 9) These findings may suggest the retinal intravascular coagulation syndrom.

はじめに

糖尿病性網膜症（以下単に網膜症と略）における retinal ischemie は検眼鏡ないし眼底写真

からでは確認されず蛍光眼底によって始めて毛細血管閉塞による micro retinal ischemie として蛍光充盈のみられないことによって確認される。

* 千葉大学医学部眼科（〒280 千葉市亥鼻1-8-1），Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine, Chiba, Japan.

Table 1 Ischemic diabetic retinopathy

Patient Age (yr) Sex	Duration of diabetes	Visual acuity	Optic disc		Rubeosis retinæ	White threadlike arterie		Retinal hemorrhage	soft exudate	Stage (Scott)	Ocular tenion
			Pallor	*NV		OD	OS				
1 68 ♂	11	0.3 0.3	—	—	+	+	+	+	+	III b	normal
2 53 ♂	15	0.02 0.04	+	+	+	+	+	+	+	III b	〃
3 58 ♀	20	0.7 0.2	—	—	—	—	—	+	+	III b	〃
4 62 ♂	12	0.6 0.06	+	— +	+	+	+	+	+	III b	〃
5 56 ♂	13	0.6 0.04	—	— +	+	—	—	+	+	III b IV	〃
6 56 ♂	4	0.4 0.4	—	—	—	—	—	+	+	III b	〃
7 60 ♂	11	0.7 0.02	—	— +	—	—	+	+	+	III b	〃

* Neovascularization

Table 2 Ischemic diabetic retinopathy

Patient	B・P. (mmHg)	Protein.urie	Control	t-Choles- terol (mg%)	Serum criatinin (mg%)	BUN (mg%)	Platelet aggregation
1	200~90	卅	fair	269	1.2	20	↑↑
2	156~110	卅	fair	188	0.9	28	↑↑
3	180~100	—	fair	267	1.2	18	↑↑
4	160~90	+	good	140	1.0	26	↑↑
5	142~86	—	good	137	0.8	18	↑
6	142~90	±	fair	180	0.9	12	↑
7	170~90	+	poor	190	0.7	11	↑

しかもこれが多発は網膜の hypoxic ないし anoxic process を増強させ病変増悪の重要な要因と考えられている。

一方本網膜症における広範かつ大きいretinal ischemie の存在についてはあまり報告されておらず最近では Bresnik 等の報告に接する。

今回著者らはかかる症例7例を経験し血小板凝集能および過酸化脂質の面から検討し、いささか興味ある結果を得たので、ここに報告する。

I. 実験対象並びに実験方法

1) 症例は表1に示したごとく7例で男子6名、女子1名で男子に多く、年齢は全例50歳以上、糖尿病罹病期間は1例を除き10年以上であった。視力は0.02~0.7の間に分布しているが概して中等度に障害され0.4以下のものが14眼中10眼を占めている。

血小板凝集能および血中過酸化脂質の測定法はすでに発表したごとく安永氏法および安藤氏変法に従った。過酸化脂質は Malondialahid (以下 MDA と略) として測定した。

2) 眼底所見の共通点

表1からも分るごとくこれらの症例には多く

Fig. 1 Schema of ischemic areas and grading

Table 3 Ischemic diabetic retinopathy

Patient Age (yr) Sex	Duration of diabetes (yr)	Visual acuity	Grading of isch- emicretinal area	Platelet aggre- gation activity (%)	MDA n moles/ml
1 68 ♂	11	0.3 0.2	###	80.2	14.87
2 53 ♂	15	0.02 0.04	++	69.7	13.92
3 58 ♀	20	0.7 0.2	++	74.5	13.94
4 62 ♂	12	0.6 0.06	###	86.6	15.52
5 56 ♂	13	0.6 0.04	++	69.3	13.92
6 56 ♂	4	0.4 0.4	++	79.2	13.27
7 60 ♂	11	0.7 0.02	++	74.6	15.29
				* 76.3±5.71	** 14.39±0.77
control				54.7±4.20	8.89±1.54

t = 8.15 n = 14 t = 8.07 n = 14
* p < 0.01 ** p < 0.01

の共通所見がある。すなわち網膜の出血、浮腫および軟性白斑は全例にみられ、乳頭の変化としては血管新生が4例、萎縮が2例にみられており、血管系の変化としては細動脈の硬化性変化が6例に、ことに小動脈の白線化が4例にみられこの領域に著明な retinal ischemie のみられたことは特記すべき所見であった（後述）。眼圧は全例正常範囲で、scott 分類上からはⅢbに属し、1眼のみが軽い硝子体出血が認められた。

II. 全身検査成績の共通点

表2に示したごとく注目される点は動脈性血管合併症が高率に認められることであった。高血圧の合併は7例中6例に、尿蛋白は5例にみられ臨床的糖尿病性腎症も考えられ、またクレチニンおよびBUNの測定値からみると軽度の増量があり腎障害も加味されている。

これらに反し血糖値コントロールは比較的良好に維持され、血中総コレステロールも正常範囲に属するものが多い（No. 2, 4, 5, 6, 7）。

Goldmann perimeter による視野は全例に何等かの異常を認め、とくに小イソプタによる部分的視野の沈下と狭窄を認めるものが多く、小イソプタで中心暗点を4例（No. 1, 2, 4, 7）

に認めた。このような視野の部分的沈下や中心暗点の出現は網膜病変による、とくに後極部の所見と対応するものと考えられる。

III. 本網膜症における retinal ischemie の諸相

本網膜症における蛍光眼底写真の有する臨床的意義は次のごとくに考えられている。

- 1) 検眼鏡あるいは眼底写真におけるより多くの毛細血管瘤を証明し得ること。眼底写真で発見できないものでも蛍光眼底写真によって発見し得ることのあることである。
- 2) 毛細血管あるいは主幹血管の透過性亢進を知り得ること。これは正常の場合にはフルオレスセイン液は血管壁から蛍光の漏出はみられないが、壁透過性亢進のみられるときは蛍光の漏出を認めることができる。
- 3) 毛細血管床における無血管帯を知ることができること。これも検眼鏡や眼底写真からでは全く予測し得ないが、蛍光眼底写真によって蛍光の non perfusion area として確認することができること。

等である。1)は網膜症の早期発見に2)および3)は網膜症の進行性を知る上に極めて重要な所見で臨床的意義は高く評価される。

Fig. 2 Ischemic diabetic retinopathy
Lipoperoxide (MDA) and
Platelet aggregation activity.

一般に本網膜症にみられる retinal ischemie は眼底の後極部に好発する散在性の小さい無血管帯として知られており、大きくても乳頭大のものであると報告されている。この大部分は毛細血管系の閉塞によると考えられる。

今回著者らの報告例は眼底の 1/4 象限ないし 1/2 象限以上にわたる大きくかつ広範囲にわたる無血管帯領域の存在するものであり、従来まであまり報告に接してしない。これらは先に眼底所見の共通点において述べたごとく、その領域には小動脈あるいは precapillary arteriole の白線化が認められ、したがってこれらの動脈系の閉塞と考えられる。図表の制限のため症例の蛍光眼底写真は提示できないが shema に示すと Fig. 1 のごとくで、今回の症例は図の中で I および II に相当するものである。

VI. 血小板凝集能 (%) と過酸化脂質

症例ならびに対照者の血小板凝集率および MDA 測定値は表 3 に示した。対照者は年齢 50 歳前後の者で健康者 9 名である。表によると対照の血小板凝集能は $54.7 \pm 4.20\%$ で、MDA は 8.89 ± 1.54 n moles/ml であり、症例の血小板凝集能 $76.3 \pm 5.71\%$ および MDA 値 14.39 ± 0.77 n moles/ml で $p < 0.01$ で有意の増加を示しておいた。retinal ischemie の程度別では (++) が 2 例 (+) が 5 例であるので少数例のため統計的比較はできないが、(++) の方が増加の傾向を示した。以上の対照並びに症例の血小板凝集能および MDA 値の実測値をプロットしたものが Fig. 2 である。血小板凝集能と過酸化脂質

の増加の相関についてはさらに症例を増して検討したいと思う。

V. 考 按

本網膜症における大かつ広範な retinal ischemie についての報告は極めて少なく、最近の報告で Bresnick のものがあるにすぎない。同氏は retinal ischemie in diabetic retinopathy と題して 8 例報告している。それによると性別では 8 例中 7 例と男子に多い点と罹病期間が 10 年以上である点が本実験例と一致するが、年齢的には 20~30 歳代以上のものが多く、50 歳代以上のものが 1 例のみなる点が異なっている。

眼底所見として本実験例と共通している点は網膜症として Scott III b~IV の病期に入ること、乳頭上の血管新生の多い点、網膜血管系は硬化性変化が強く、小動脈の白線化のみれたものが多い点、視野の変化の合併している点が増えられる。異なる点は虹彩の rubeosis および網膜上の血管新生の多い点と眼圧が上昇し緑内障を呈するものが多い点であった。

著者らの症例では眼圧は全例共正常であり虹彩 rubeosis は 1 例もみられなかった。また全身的な面をみると高血圧の合併は 8 例中 5 例、血中クレアチニンは 8 例中 6 例に $5.4 \sim 1.5$ mg% と上昇し、BUN も同様に 6 例に $60 \sim 26$ mg% と増量しており、動脈性血管合併症と腎機能の軽度の低下を認めている点は著者の症例についても軽度ながら共通する点であった。

このように動脈性の血管合併症とくに腎の機能並びに azotemic の factor とこの大きな retinal ischemie 発生との因果関係は直ちに結論的なことはいえないにしても、細動脈の硬化があつてさらにそれに何等の trigger としての要因、例えば次に述べる血小板凝集能の亢進や過酸化脂質の増加と相まって小動脈あるいは前毛細血管小動脈の閉塞がきたしたと考えることも容易に想像されるところであろう。

次に本網膜症における血小板凝集能については Dobbie の研究がみられる。それによると本網膜症を 4 群に程度分類して血小板凝集能を測定し、網膜症の重症度と血小板凝集能の増加は相関係数 $+0.778$ ($p < 0.01$) で有意であったと

述べ糖尿病性の血管症の病因の1つとして血小板凝集の役割を強調している。

広瀬らは糖尿病性血管障害に対する血液レオロジックのアプローチとして Born-O'Brien 法変法にて血小板凝集率を測定し、網膜症の scott 0-Ⅱ期では平均35%, Ⅲ期以上では70%で有意の増加を認めたとし、岡部らも同様の報告をしている。著者らもすでに糖尿病患者41名につき血小板凝集率を検討し、非網膜群と軽症網膜群では有意の差はみられないが、Ⅲb群以上群では diabetic maculopathy も含めて有意の増加を認めたことを報告し、網膜症の発症よりはその進行増悪に関与すると述べた。

今回対象とした症例は網膜症においても特殊な重症例であり、すでに述べたごとく血小板凝集率は $76.3 \pm 5.71\%$ と極めて高値を示した。

これは網膜における無血管帯の増大は血小板凝集率と相関連することを物語るものであり興味ある所見と考える。

一方本網膜症における過酸化脂質についての報告は極めてすくない。上田は八木法に準じて MDA 値を測定し糖尿病患者血清は正常者に比し有意に高くみられたが、有網膜症群のうちⅠ-Ⅱ期の軽症群とⅢ期以上の重症群では後者に高い傾向を認めたが有意差はなかったとし、むしろ罹病期間の長かつ高血圧および蛋白尿を伴った症例は高値を示したと述べている。今回著者の症例は先に述べたごとく全身性動脈血管合併症例が多く、かつ腎機能も軽度障害されており、対照に比し有意の増加を示しておいた。

今回の検索でとくに興味深い点は血小板凝集率のみならず過酸化脂質も有意に増加していることであった。この点は過酸化脂質は人間の血小板凝集を亢進させるという Mickel らの研究を想起させて大いに注目したい点である。今後さらに追究する所存である。

結 語

1. 糖尿病性網膜症における retinal ischemie について蛍光眼底像からその諸相について述べ、Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ型に分類した。
2. 実験対象例は retinal ischemie のうちⅠお

よびⅡ型に属するもの7例である。

3. これらの症例には相共通する眼底所見を有し、全身的にも動脈性血管合併症を有するものが多く、腎機能も軽度障害されているものが多い。
4. 血小板凝集能および過酸脂質は共に亢進し病変の増悪および retinal ischemie 発症の大きな要因と考えられ、局所血管内凝固症候群の一つの病像であろうと思われた。

文 献

- 1) 石川 清: Diabetic maculopathy の病型と治療について。眼科, **17**; 923~930, 1975.
- 2) Dobbie, J.G., Kwaan, H.C., Colwell, J.A., and Suwanwela, N.: Role of platelets in pathogenesis of diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., **91**; 107~109, 1974.
- 3) Bresnick, G.H. et al.: Retinal ischemia in diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., **93**; 1300~1310, 1975.
- 4) 上田準一: 糖尿病性網膜症における過酸化脂質について。日眼, **73**; 1367~1378, 1969.
- 5) 佐藤和雄, 高久 功: 糖尿病における血小板粘着能について。日本眼科紀要, **27**; 750~753, 1976.
- 6) Kwann, H. C., Colwell, J. A. and Suwanwela, N.: Disseminated intravascular coagulation in diabetes mellitus, with reference to role of increased platelet aggregation. Diabetes, **21**; 108~113, 1972.
- 7) 石川 清: シンポジウム—糖尿病性網膜症—臨床像について, Ⅱ-3, 黄斑部病変とその対策。日眼, **80**; 1491~1513, 1976.
- 8) 忍足正之, 島野葉子, 大塚 裕, 石川 清: 血液凝固系から網膜循環障害へのアプローチ (1). 臨眼, 投稿中.
- 9) 木村重男, 新井公文: 網膜静脈閉塞症における血小板凝集能。日眼, **79**; 1753~1757, 1975.
- 10) 広瀬琢男, 他: 糖尿病性血管障害に対する血液レオロジックのアプローチ (9), 血小板凝集能のもつ意義。糖尿病, **18**; 57, 1975 (Supple).
- 11) 岡部和彦, 他: 糖尿病の血液凝固機転。糖尿病, **19**; 107~109, 1974.