原著

ORIGINAL ARTICLE

糖尿病黄斑浮腫に対するマイクロパルス閾値下凝固

大越 貴志子

聖路加国際病院 眼科

(平成19年1月5日受理, 平成19年2月20日掲載決定)

Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema

Kishiko Ohkoshi

Department of Ophthalmology, St. Luke's International Hospital

(Received January 5, 2007, Accepted February 20, 2007)

要 旨

目的：糖尿病黄斑浮腫に対するマイクロパルス閾値下凝固(SDM)の臨床結果の検討。方法：22例25眼のclinically significant macular edemaのSDM後の経過を調査した。調査項目は視力、OCT scan による中心窩網膜厚、黄斑体積の測定値である。結果：6ヶ月以上の経過観察でレーザー照射部位に明らかな瘢痕は観察されなかった。治療を受けた眼の92%で6ヶ月間視力が改善またはLog MAR0.2以内の変化に維持された。OCTにて黄斑部の厚さを測定できた19眼では、平均中心窩網膜厚が、治療前の340.6 μ mから治療後有意に減少し、1ヶ月で315.5 μ m(P=0.019)、3ヶ月で295.3 μ m(P=0.013)、6ヶ月で286.3 μ m(P=0.006)であった。平均黄斑部体積も経時的に減少し、治療前8.245 mm³であったのが、1ヶ月で8.235 mm³、3ヶ月で8.117 mm³、6ヶ月で7.897 mm³ (P=0.04)であった。結論：マイクロパルスダイオードレーザー閾値下凝固は、視機能を保有する黄斑部網膜組織への障害を最小化させながら浮腫を減少させ、視力を改善または維持するのに有効な治療である。

キーワード：マイクロパルス閾値下凝固, 選択的色素上皮凝固, 糖尿病黄斑浮腫, 糖尿病網膜症, レーザー光凝固術

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to report the clinical outcome of a pilot study of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation (SDM) for diabetic macular edema. **Methods:** Twenty two patients 25 eyes with clinically significant macular edema were investigated after SDM. Primary outcome measurers were visual acuity, foveal macular thickness and macular volume measured by OCT scan. **Results:** After more than 6 months follow-up, no obvious laser scar was found at treated area. Visual acuity was improved or maintained within 0.2 Log MAR level change in 92% of treated eyes. In 19 eyes which macular thickness parameters had been measured with OCT scan, average foveal thickness which was $340.6\mu\text{m}$ preoperatively had been significantly decreased after treatment; $313.5\mu\text{m}$ at 1 month ($P=0.019$), $295.3\mu\text{m}$ at 3 months ($P=0.013$), $286.3\mu\text{m}$ at 6 months ($P=0.006$). Average foveal volume which was 8.245mm^3 preoperatively had also decreased after treatment; 8.235mm^3 at 1 month, 8.117mm^3 at 3 months, 7.897mm^3 at 6 months ($P=0.04$). **Conclusion:** Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation is effective treatment for clinically significant macular edema to decrease macular edema and improve or maintain visual acuity with minimal damage to macular retinal tissue, which has important visual function.

Key words: subthreshold micropulse diode laser photocoagulation, selective retinal pigment epithelium photocoagulation, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, laser photocoagulation

1. 目的

糖尿病黄斑浮腫は失明にこそ至らないが、糖尿病患者の低視力の原因として注目されている。1985年にEarly Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)¹⁾は、糖尿病黄斑浮腫に対するレーザー光凝固術が視力低下のリスクを減少させることを報告した。しかしその後、レーザーによる凝固斑の経時的拡大²⁾や網膜下線維増殖^{3,4)}、網膜下新生血管⁵⁾など、レーザーによる組織障害に起因する合併症が報告されるに至り、黄斑部の機能を温存し合併症を回避すべく、硝子体手術や薬物療法などレーザー治療以外の黄斑浮腫治療の開発が進んだ。それと並行し、レーザーをより低侵襲化する目的でレーザー治療法の改良が行われ、閾値凝固⁶⁾、低出力広間隔格子状光凝固⁷⁾などが報告された。レーザー機器そのものの改良としては、1997年にFribergら⁸⁾は色素上皮を選択的に凝固するマイクロパルスダイオードレーザーを糖尿病黄斑浮腫の治療に臨床応用し、従来の光凝固より安全に黄斑部を凝固しうる方法として報告した。その後、いくつかの報告⁹⁻¹²⁾がなされたが、日本人を対象とした報告はない。今回本治療が日本人に対し有効か否かを検討する目的で、糖尿病黄斑浮腫のマイクロパルスダイオードレーザー閾値下凝固を行い、その結果を検討した。

2. 対象と方法

対象はETDRS¹⁾のClinically significant macular edema (CSME)に該当する糖尿病黄斑浮腫を有する21例25眼である。男性15例18眼女性6例7眼であった。年齢は38歳から82歳(平均59.3歳)であった。観察期間は6~36ヶ月(平均26ヶ月)であった。網膜症分類は単純網膜症が4眼、増殖前網膜症17眼、増殖網膜症4眼であった。平均糖尿病罹病期間

は17.6年、腎症を有するのは11眼、不明が2眼であったが、透析症例はなかった。平均HbA1c値は7.85%であった。術前視力は0.2~0.4が3眼0.5~0.9が10眼、1.0以上が12眼であった。術前の中心窩網膜厚は166~580 μm (平均298.16 μm)であり、450 μm 未満が22眼(88%)、220 μm 以上が21眼(84%)であった。硝子体術後の症例は除外した。マイクロパルス治療前の網膜症治療として、マイクロパルス前3ヶ月以内の汎網膜光凝固術、6ヶ月以内のトリウムシノロンテノン囊下投与、6ヶ月以内に白内障手術が施行された症例は除外した。マイクロパルス前に黄斑局所光凝固を施行した症例はなかった。マイクロパルス治療後の追加治療としては、マイクロパルス後引き続き汎網膜光凝固術が施行された症例は除外したが、経過観察中に黄斑外の選択的網膜光凝固術(1象限未満)が行われた3眼は対象とした。治療後に黄斑局所光凝固術が行われた症例も対象としたが、全例少なくとも追加治療を行わずに3ヶ月以上経過観察した。6ヶ月以内に行われた追加治療は、黄斑外の選択的網膜光凝固2眼、低出力広間隔格子状光凝固1眼、黄斑外の選択的網膜光凝固+低出力広間隔格子状凝固1眼、直接凝固1眼であった。

方法は、Iridex社のダイオードレーザー810nm(OcuLight SLx)を用い、マイクロパルスモードで照射を行った。まず、アーケード外の浮腫の存在しない部分に、閾値を求めるためのテストバーンを行った。出力を次第に上げながら凝固斑が観察される最低の出力を閾値としその値から算出した出力で閾値下凝固を行った。閾値の算出は2つの方法で行い、初期に行った第1の方法(8眼)では凝固条件15%duty cycle、照射径75 μm 、0.2秒~0.4秒で閾値を求めその50%の出力で照射した。この場合の最終出力は550~800mwになった。第2の方法(17眼)では、continuous wave、

照射径200 μ m, 0.1秒で閾値を求め, その出力を200%に上げ, 15%duty cycle, 0.2~0.3秒で照射を行った. この場合の出力は520~1000mwとなった.

光凝固は浮腫の存在する部分と蛍光漏出の強い部分にフレック同士が連続するように間隔をあけずに照射した. 初回治療では毛細血管瘤の凝固は行わなかった. 光凝固後の視力と光干渉断層計(OCT3000)を用い, 中心窩網膜厚を測定し評価した. またMacular Volume Analysisを用い, 中心6mm径以内の黄斑部擬似体積を測定した.

3. 結果

光凝固直後より最終観察時までテストバーンの部分を除く黄斑部に凝固斑は観察されなかった. 光凝固後の視力変化は改善が3ヶ月で1眼(4%), 不変が24眼(96%), 悪化はなかった. 6ヶ月で改善が2眼(8.3%), 不変が21眼(84%), 悪化が2眼(8.3%)であった(Table1). 光凝固後の6ヶ月目の視力は0.2から0.4が5眼, 0.5から0.9が9眼, 1.0以上が11眼であった. 光凝固前視力0.5以上の22眼中19眼(86.4%)が6ヵ月後に0.5以上の視力を維持した. 1.0以上の12眼中11眼(91.7%)で1.0以上の視力を維持できた. マイクロパルスの追加凝固は8眼で施行された. 6ヶ月後のlog MAR0.3以上の視力低下は25眼中2眼(8.3%)であり, うち1眼はその後格子状光凝固, 1眼は硝子体手術が施行された.

OCTを経時的に行った19眼中で中心窩網膜厚と黄斑部擬

似体積を検討した. 中心窩の平均網膜厚は経時的に減少し, 治療前が340.6 μ m, 1ヶ月で313.5 μ m ($P=0.019$), 3ヶ月後295.3 μ m ($p=0.013$), 6ヵ月後で286.3 μ m ($p=0.006$)であり, すべての時点で治療前に比較し有意に減少していた(Table2). 光凝固後に暗点の自覚をした症例はなかった.

平均黄斑部擬似体積は, 光凝固前8.245mm³, 1ヶ月目8.235mm³, 3ヶ月目が8.117mm³, 6ヶ月で, 7.897mm³と経時的に減少したが, 3ヶ月までは有意な減少はなく6ヶ月目で有意な減少($P=0.04$)をみた(Table2).

Table1 Number of the eyes in which visual acuity had been changed or unchanged after subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Improved: more than 0.2 Log MAR gain, Unchanged: within 0.2 Log MAR change, Worsened: more than 0.2 Log MAR loss.

Change in Visual Acuity	3 months	6 months
improved	1 (4%)	2 (8.3%)
unchanged	24 (96%)	21 (84%)
worsened	0	2 (8.3%)

Table2 Average macular volume and average macular thickness measured by OCT scan, before and after subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. P Values comparing changes from base line were calculated using Paired-T test.

	Base line	1 months	3 months	6 months
Average macular volume (mm ³) (P value)	8.245 $\pm$ 1.42	8.235 $\pm$ 1.24 (0.46)	8.117 $\pm$ 1.15 (0.20)	7.897 $\pm$ 1.04 (0.04)
Average macular thickness (μ m) (P value)	340.6 $\pm$ 118.7	313.5 $\pm$ 119.7 (0.019)	295.3 $\pm$ 122.5 (0.013)	286.3 $\pm$ 120.2 (0.006)

Fig.1 A case of diabetic macular edema treated by subthreshold diode laser micropulse photocoagulation.

a. Fundus color photograph immediately after photocoagulation. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation was applied to the area surrounded with broken line. No obvious retinal color change was observed at treated area.

b. Baseline fluorescein angiography. Focal dye leakage was seen at the area of thickened retina, surrounded with hard exudates.

c.d.: Optical coherence tomography (OCT) pictures at baseline. Vertical scan (c.) shows macular thickness is increased especially at superior portion. Foveal retinal thickness was 254 μ m. Color Map (d.) shows area of thickened retina at superior portion of macula, indicated with red color zone.

e. f.: OCT pictures at 8 months after photocoagulation. Foveal retinal thickness was improved (164 μ m) and macular thickness became almost normal at whole area as shown in Color Map. Visual acuity was improved from 0.7 to 1.2. (e.: vertical scan, f.: Color Map). Pictures were referenced from ²⁶⁾.

中心窩網膜厚の変化は1ヶ月で減少が25眼中18眼(72%)、不変1眼(4%)、増加6眼(24%)、3ヶ月で減少が24眼中16眼(67%)、不変0眼、増加8眼(33%)、6ヶ月で減少が19眼中12眼(63.2%)、不変0眼、増加7眼(36.8%)であった。

症例 61歳女性。糖尿病黄斑浮腫にて視力低下をきたした症例にダイオードレーザーマイクロパルス閾値下凝固を行った。中心窩上方に輪状の硬性白斑と網膜の肥厚をみとめ、その部分に凝固条件：15%duty cycle, size 75 μ m, 700mW, 400msec 90発で照射した。視力は8ヵ月後に0.7から1.2に改善し、中心窩網膜厚は254 μ mから164 μ mに改善した。凝固後検眼鏡的に凝固斑は観察されなかった(Fig.1)。

4. 考察

糖尿病黄斑浮腫のレーザー光凝固術は、直接凝固と格子状凝固があり、直接凝固は浮腫の原因となっている漏出毛細血管瘤を直接凝固閉塞する方法である。一方、格子状凝固は網膜色素上皮層と視細胞層を破壊することで、間接的に浮腫を消退させるものである。

直接凝固は毛細血管瘤を直接凝固閉塞させる治療であり完全な閉塞さえ得られれば効果は比較的確実性が高い治療であるが、中心窩に近い凝固は従来のレーザーでは凝固斑が拡大し、中心窩の機能を低下させたり、傍中心暗点が発症することが報告されている。従って、中心窩から離れた病変でかつ、浮腫が限局している場合のみが適応になる。

一方格子状凝固は、漏出点が明らかではない、すなわち網膜血管全体からの漏出に起因するびまん性浮腫が適応となる。格子状凝固の奏功機序として病的な色素上皮が破壊後に再増殖し、新たに再生された健常な色素上皮がポンプ作用を発揮し浮腫を減少させるという説¹³⁾、が最初に提唱された。その後のいくつかの研究結果から最近では酸素消費量の多い視細胞層と色素上皮を破壊することで網膜のニューロンの代謝が低下し、内顆粒層、外顆粒層での酸素消費が抑制され網膜内層での酸素分圧が上昇し、その結果、autoregulationが働き、網膜血管が収縮し、Starlingの法則により毛細血管の静水圧が減少し、浮腫が減少するという説^{14,15)}が有力である。また、網膜色素上皮や視細胞の破壊に伴って、脈絡膜側から網膜内層に酸素が通過しやすくなる¹⁶⁾ことも一因とされている。さらに、色素上皮細胞層と視細胞の破壊による酸素分圧の上昇はVEGFなどのサイトカインの抑制につながり、毛細血管の透過性が減弱し、その結果網膜毛細血管の内皮の修復がなされる可能性も示唆されている¹⁷⁾。従って格子状凝固のターゲットとなる組織は視細胞層、色素上皮層であることはほぼ異論のないことである。

網膜に照射したレーザーの70%以上は色素上皮層で吸収されるとされており、レーザーエネルギーが熱に変換され、組織の温度上昇をもたらす。通常の肉眼で網膜の色調の変化が確認できる程度の凝固斑の場合、レーザー照射部位の温度は20~30度上昇するといわれている。そして照射時間の延長に伴い、レーザーが吸収されなかつ

た周囲の組織に熱が伝達する。この、非照射部位への熱の伝達により、色素上皮のみならず、脈絡膜から網膜外層にかけての広い範囲でレーザーによる組織障害がもたらされる。すなわちレーザー治療はターゲットとすべき組織レベルをはるかに超えた範囲の網膜、脈絡膜に障害をもたらす、このことが恒久的な暗点の形成や網膜下新生血管の発症の一因となっていると考えられている。また、レーザーによる熱の伝達は照射部位のスポットサイズをこえる範囲に及ぶため、凝固直後に肉眼で色調の変化が確認できない周囲の温度もわずかに上昇する。これは、凝固斑の経時的拡大の要因と考えられている。

従ってこれまで、糖尿病黄斑浮腫に対するレーザー光凝固術は浮腫の減少による視力の維持向上と引き換えに、暗点の出現などに代表される黄斑の機能低下が負の代償として払わざるを得ない治療と認識されていた。

そこで、黄斑凝固の低侵襲化を目的に低出力凝固が試みられた。従来の出力のレーザー凝固では網膜の色調の変化が検眼鏡的に観察されるが、閾値凝固すなわち肉眼で網膜の色調の変化が観察される最低の出力の凝固が試みられた。その結果従来の凝固に比較し、中心視野への影響は軽減される⁶⁾ことが判明した。筆者⁷⁾はさらに出力を低下させるのみならず、光凝固のデザインを改良し、凝固斑同士を広間隔にすることで凝固斑の経時的拡大によるドーナツ型の黄斑萎縮を防止した。しかし従来の連続波による光凝固は凝固条件を如何に変更しても程度の差こそあれ網膜の視細胞への障害は回避することが出来ないと考えられている。

視細胞層を破壊することなく再生可能な色素上皮層をターゲットとし、しかも修復可能なレベルの障害をもたらすことでレーザーの効果を引き出すことが出来れば、レーザー光凝固がもたらす負の効果、即ち、様々な合併症を回避しうるものと推察され、その目的にかなうのが、選択的色素上皮凝固と考えられている。

今日まで目的とする網膜組織レベルにターゲットを置き様々な波長のレーザーが開発された。現在網膜疾患の治療に臨床で用いられているレーザーの波長は532nm argon green, 561nm yellow, 659nm red, 810nm diode laserなどがあり、argon laserなどの短波長では、メラニンでの吸収が良く、長波長ほど網膜内を通過しやすいため、krypton redやdiode infraredレーザーでは脈絡膜側に効果が大きく出る傾向になる。しかし、これらの波長の違いが網膜疾患の治療において臨床効果に差をもたらしたという報告はない。この理由は、照射したレーザーのほとんどが色素上皮で吸収され、周囲に熱を拡散させ、その結果、脈絡膜から網膜内層に及ぶ幅広い範囲で網膜の障害をもたらすためと考えられている。従って、波長を変えることにより網膜組織内で障害する層に特異性をもたらすことは不可能と考えられる。

そこでレーザー照射時間を短縮することで選択的色素上皮凝固を可能とする試みがなされた。前述の如く、網膜でのレーザーの熱の吸収は網膜色素上皮層に最大のピークがあり、長時間の凝固は網膜組織全体に垂直方向に

熱が拡散するが、短時間照射では周囲に熱が伝達しないため、温度上昇は色素上皮にピークを持つ形になる。Mainster¹⁸⁾は、700nmの波長で200 μ m径のレーザースポットで0.1秒の照射した場合、網膜内での温度上昇は、網膜色素上皮と神経網膜ではほぼ同等であるが、レーザー照射時間を10⁻⁴秒にすれば、色素上皮から20 μ m以内に温度上昇が局限されると報告した。しかしながらこのような短時間凝固では組織の温度上昇は不十分であるので、連続したパルス波(Fig.2)として照射しエネルギーを供給することで、臨床的效果をもたらすに十分な選択的色素上皮凝固が可能となった。さらに、網膜色素上皮層を閾値下凝固(網膜の色調の変化が肉眼で観察されない程度の光凝固)をした場合、温度上昇が低く抑えられるため色素上皮層を完全に壊死させることなしに障害することも可能となった。

1992年にRoeder¹⁹⁾は、家兎眼の網膜に514nmアルゴンレーザーで50 μ secのマイクロパルスを用いた閾値下凝固を行い、網膜組織を顕微鏡で観察し、その結果、色素上皮細胞は形態変化がみられたが、神経網膜の変化は極めてわずかであり、脈絡膜の構造変化は見られなかったことを報告した。色素上皮細胞の形態変化は4週間で修復された。一方、0.1秒の連続波の照射では、色素上皮の形態変化のみならず視細胞と脈絡膜の障害が見られたことを報告している。この報告はマイクロパルス閾値下凝固が、理論的に選択的色素上皮凝固可能なレーザーであることの動物実験による裏づけとなった。同様に1992年にChong²⁰⁾は800nm MicroPulseダイオードレーザーで網膜色素上皮層に局限した凝固が可能であることを動物実験で示し、このレーザーが網膜色素上皮細胞に病態の首座がある疾患を治療するのに適したものであることを報告した。1999年にRoeder²¹⁾は0.1秒のアルゴンレーザー閾値下凝固では視細胞の障害がみられたが、3 μ sの閾値下凝固では視細胞はほとんど温存されRPEに局限した障害となり、照射後に速やかにRPEは再生し、新たなRPEのバリアが形成されたことを報告した。

さらにMainster¹⁸⁾は凝固時間の短縮は網膜内での垂直方向の熱の拡散を抑えるのみならず、水平方向への熱の拡散も同時に抑制することを示した。照射時間10 μ secでは照射径を超えて周囲の組織への熱伝導はなく、このことはマイクロパルス閾値下凝固が中心窩付近を安全に凝固するのに適していることを示すものと考えられる。さらに、黄斑凝固の最大の弱点である凝固斑の経時的拡大も本治療により回避できるものと推察される。

これらの研究結果により、マイクロパルス閾値下凝固は選択的色素上皮凝固が可能であるのみならず、照射径に一致した範囲の網膜障害をもたらす極めて組織選択性の高い新しい可能性を持った治療法であることが示された(Fig.3)。しかも、閾値下凝固であるため、網膜組織の不可逆的な障害をもたらすことがないため、色素上皮細胞の再構築という観点からすれば、理想的な手段と思われる。また、色素上皮以外の網膜組織や脈絡膜に組織学的に形態変化が見られないことより、これまで黄斑凝固

Fig.2 Conventional continuous wave laser pulse and micropulse. Upper: CW: continuous wave. Pulse is rectangular, with the laser power reaching the selected peak virtually instantaneously. Power remains at peak for the selected duration of the pulse and then falls back to zero. Lower: Micropulse. In the micropulse mode, frequent short laser pulses are delivered by adjusting the length of on time, within the pulse Envelope. The percentage of on time within the pulse Envelope is termed as a duty cycle. If the on time is 300 μ second and off time is 1700 μ second, duty cycle is 15%.

Fig.3 In the conventional continuous wave laser, heat is conducted to the adjacent tissue, including photoreceptor and choroid. In the micropulse laser, heat conduction to the contralateral tissue are eliminated and ablation is selected to the retinal pigment epithelium.

の合併症として大きく取り上げられてきた黄斑部のレーザー痕による暗点や、脈絡膜新生血管の発症も回避されるものと推察される。

臨床報告としては1997年にFriberg⁸⁾はマイクロパルスダイオードレーザー閾値下凝固を用い糖尿病黄斑浮腫

の治療を行い、6ヶ月で視力の維持が91.2%、浮腫の改善が87.5%と報告した。1999年にStangaら⁹⁾は同様の方法で糖尿病黄斑浮腫を治療し、視力の維持が97%、浮腫の改善が56.5%と報告した。1999年にMoormannら¹⁰⁾は各種の静脈閉塞症を含めた黄斑浮腫を本方法で治療し従来の光凝固と同等の効果で低侵襲かつ安全に黄斑部を凝固する方法であること報告した。2004年にLaursenら¹¹⁾は糖尿病黄斑浮腫においてマイクロパルスダイオードレーザー閾値下凝固と従来のレーザー(514nm連続波)をランダム化した比較検討試験で検討し、視力、浮腫の変化において両群ともに良好な結果を得たことを報告した。2005年にLuttrullら¹²⁾は糖尿病黄斑浮腫95眼に同治療を行い、平均12.2ヶ月の経過観察で85%で視力の改善または維持がなされたと報告した。以上の報告より本方法は凝固斑を出さずに黄斑浮腫を改善させる低侵襲で安全性の高い光凝固法として臨床的にも確認されている。

筆者らの研究は色素の多い日本人における初めての報告であるが、長期間の経過観察にて凝固斑が観察されなかったことは、本治療の日本人における安全性を改めて示す結果となった。また、糖尿病黄斑浮腫の視力の改善または維持率が6ヶ月で92%と欧米での報告と同様に臨床的な効果が期待できるものと考えられた。しかしOCTによる浮腫の変化を見ると、黄斑浮腫の減少率は63.1%と確実性に乏しく、従来の格子状光凝固のほうが浮腫の減少には優れた効果があるものと推察される。しかし、その反面組織障害の観点から明らかに優位性の高い治療であるので、視力が良好な症例での黄斑機能の温存を目的とする治療に適していると思われた。

今回の研究では中心窩厚が166~580 μm (22眼が450以下)を対象としており、重症の黄斑浮腫での治療効果は今後の課題であるが、浮腫の減少率からするとこの治療は比較的軽症の黄斑浮腫を対象としたほうが望ましいと思われた。

近年糖尿病黄斑浮腫の治療の選択肢は増加し、かつてはレーザー光凝固術では治療困難とされた重症のびまん性浮腫も硝子体手術^{22,23)}やステロイドの硝子体内注射²⁴⁾、各種抗VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)薬の硝子体内注射²⁵⁾に代表される新しい治療法の効果が期待されるようになった。しかし、硝子体手術は失明につながる重篤な合併症の問題があり、ステロイド局所療法は眼圧上昇や白内障の問題があり、抗VEGF剤は頻回注射が患者のQOL(Quality of life)を低下させることが問題となっている。また、近年様々な経口糖尿病黄斑浮腫治療薬が臨床試験にて有効性を評価されつつあるが内服薬であるが故に全身的な副作用の問題も無視できない。

様々な治療の選択肢があることは患者にとって有益であることは確かであるが、糖尿病黄斑浮腫の治療の基本は視力が低下する以前の軽症の時期に視力を維持するべく管理治療することであり、マイクロパルスダイオードレーザー閾値下凝固は、その目的にかなう有効かつ安全性の高い治療であると思われる。しかし、すでに浮腫が重症化した例に対しての適応は今後の課題である。今後さらなる検討を行い適応と限界を明らかにすることが

望まれる。

5. 結論

マイクロパルスダイオードレーザーは糖尿病黄斑浮腫に対し視力の改善、維持、浮腫の減少に有効な治療法である。これまでのところ副作用もなく、患者のQOLと安全性、そしてその効果を考慮すると初期の糖尿病黄斑浮腫の治療としては優れたものであると思われる。

参考文献

- 1) Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 103: 1796-1806, 1985.
- 2) Schatz H., Madeira D., McDonald R., Johnson R. N.: Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 109: 1549-1551, 1991.
- 3) Guyer D.R., D'Amico D.J., Smith C.W.: Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol*, 113: 652-654, 1992.
- 4) Rutledge, B.K., Wallow I.H.L., Poulsen G.L.: Sub-pigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 111: 608-613, 1993
- 5) Varley M.P., Frank E., Purnell E.W.: Subretinal neovascularization after focal argon laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 95: 567-573, 1988.
- 6) Sinclair, S.H., Alaniz R., Presti P.: Laser treatment of diabetic macular edema: Comparison of ETDRS level treatment with threshold level treatment by using high contrast discriminant central visual field testing. *Seminars in Ophthalmology*, 14: 214-222, 1999.
- 7) 大越貴志子: 糖尿病黄斑浮腫の光凝固療法—低出力広間隔格子状光凝固. *眼紀*: 52, 104-111, 2001.
- 8) Friberg TR., Karatza E.C.: The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*, 104: 2030-2038, 1997.
- 9) Stanga P.E., Reck A.C., Hamilton A.M.P.: Micropulsed laser in the treatment of diabetic macular edema. *Seminar in Ophthalmology*, 14: 210-213, 1999.
- 10) Moorman, C.M., Hamilton, A.M.P.: Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye*, 13: 145-150, 1999.
- 11) Laursen M.L., Moeller F., Sander B., Sjoelie A.K.: Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 88: 1173-1179, 2004.
- 12) Luttrull J.K., Musch D.C., Mainster M.A.: Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 89: 74-80, 2005.
- 13) Wallow I.H.: Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 102: 126-135, 1984.
- 14) Stefánsson E.: The therapeutic effect of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol. Scand*, 79: 435-440, 2001.
- 15) Gottfredsdóttir M. S., Stefánsson E., Jónsson F., Gíslason I.: Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol*, 115: 64-67, 1993.
- 16) Peyman G.A., Bok D.: Peroxidase diffusion in the normal and laser-coagulated primate retina. *Inv Ophthalmol*, 11: 35-45, 1972.

- 17) Clover Gm.: The effects of argon green and krypton photocoagulation on the retina: Implication for the inner and outer blood retinal barriers. In Gitter K(ed). Laser Photocoagulation of Retinal Disease: From the International Laser Symposium. San Francisco, Pacific Medical Press, 11-17, 1988.
- 18) Mainster M.A.: Decreasing retinal photocoagulation damage: Principle and Techniques. Seminars in Ophthalmology, 14: 200-209, 1999.
- 19) Roeder J., Michaud N.A., Flotte T.J., Birngruber R.: Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. Arch Ophthalmol, 110: 1786-1792, 1992.
- 20) Chong L.P., Kohen L., Kelsoe W., Donovan M., Buzawa D.: Selective RPE damage by micropulse diode laser photocoagulation. Inv Ophthalmol Vis Sci.33 (suppl), s772.# 150, 1992.
- 21) Roeder J.: Laser treatment of retinal diseases by subthreshold laser effects. Seminars in Ophthalmology, 14: 19-26, 1999.
- 22) Lewis H., Abrams G.W., Blumenkranz M.S.: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Ophthalmology, 99: 753-759, 1992.
- 23) 舘奈保子, 荻野誠周: 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の成績. 眼科手術, 18: 129-134, 1995.
- 24) Martidis A., Duker J.A., Greenberg P.B., Rogers A.H.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology, 109: 920-927, 2002.
- 25) Iturralde D., Spaide R.F., Melerle C.B.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central vein occlusion. Retina, 26: 279-284, 2006.
- 26) 大越貴志子: マイクロパルスダイオードレーザー閾値下凝固. 眼科手術, 18: 519-523, 2005.

著者紹介

大越 貴志子 (Kishiko Ohkoshi)

1980年秋田大学医学部卒業。順天堂大学医学部助手を経て1982年より聖路加国際病院眼科勤務。1988年医学博士の学位授与。1990年米国ブラウン大学医学部客員助教授。現在聖路加国際病院眼科医長。順天堂大学医学部眼科学教

室非常勤講師。専門：網膜硝子体疾患の外科的内科的治療。糖尿病網膜症の臨床研究。特に糖尿病黄斑浮腫の臨床研究に力を注いでいる。