岡山医学会雑誌　第133巻　April 2021, pp. 36-42

総　説

糖尿病網膜症に対する硝子体手術の進歩

森 實 祐 基

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　眼科学

キーワード：糖尿病，糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，硝子体手術

Advances in vitrectomy for diabetic retinopathy

Yuki Morizane

Department of Ophthalmology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

2019年の国際糖尿病連合（International Diabetes Federation，IDF）の発表によれば，世界で４億6,300万人の成人が糖尿病に罹患しており，2045年までに糖尿病患者数は７億人に達すると予測されている[1]．我が国の調査（国民健康・栄養調査 2016年）においても糖尿病有病者と糖尿病予備群は合わせて2,000万人と推計されており[2]，糖尿病は国際的にも国内的にも深刻な問題であるといえる．

糖尿病網膜症は，腎症，神経症と共に糖尿病の３大合併症の一つであり，糖尿病網膜症による視機能障害は，就労年齢から高齢者まで，幅広い世代の生活の質に直結する．そのため社会に及ぼす影響が非常に大きい．国内の大規模疫学調査（舟形町調査）によれば，糖尿病患者における糖尿病網膜症の有病率は約23％であり[3]，糖尿病患者の増加と共に糖尿病網膜症患者数は今後更に増加すると予測される．しかし一方で，近年では糖尿病網膜症を原因とする重篤な視機能障害を防ぐことが従来よりも可能になってきている．実際に，筆者らが中心となって実施した視覚障害の原因疾患の全国調査において，糖尿病網膜症は第３位（12.8％）であり，前回および前々回調査時の第２位（順に15.6％，19.0％）から順位を下げている[4,5]（図１）．さらに順位だけでなく，糖尿病網膜症を原因とする視覚障害の新規認定者数が年々減少していることが明らかになっている（図２）．

日本における糖尿病患者数が年々増加しているにも関わらず，糖尿病網膜症を原因とする視覚障害者数が減少している理由は何であろうか？一つには，内科と眼科の診療連携が進み，糖尿病網膜症が早期に発見されるようになったことが挙げられる．また，DPP-4阻害薬，SGLT2阻害薬，GLP-1受容体作動薬などの登場により糖尿病そのものの治療が進歩したことも大きい．そして眼科領域の要因としては，眼底カメラや光干渉断層計（OCT）等の画像検査技術の進歩，抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）薬，ステロイド薬，レーザー治療，硝子体手術等の治療法の進歩が挙げられる（表１）．本稿では，糖尿病網膜症の治療の中でも特に硝子体手術を取り上げ，近年の進歩と治療の実際について解説する．

硝子体手術とは

眼内は硝子体と呼ばれるゼリー状の透明な組織で満

令和３年１月27日受理
〒700-8558　岡山市北区鹿田町２－５－１
電話：086-235-7297　FAX：086-222-5059
E-mail：moriza-y@okayama-u.ac.jp

◆ プロフィール ◆

平成８年　岡山大学医学部卒業
平成12年　広島市立広島市民病院 医員
平成18年　岡山大学大学院医歯学総合研究科修了
　　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科学 助教
平成20年　米国ハーバード大学 眼科 マサチューセッツ眼科耳鼻科病院 研究員
平成25年　岡山大学病院 眼科 講師
平成30年　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科学 准教授
令和２年　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科学 教授

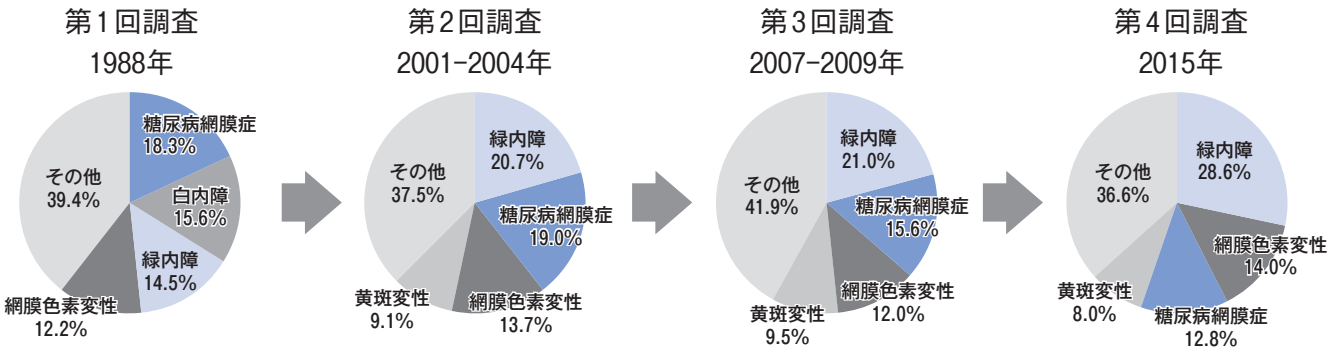

図1　視覚障害の原因疾患の変遷

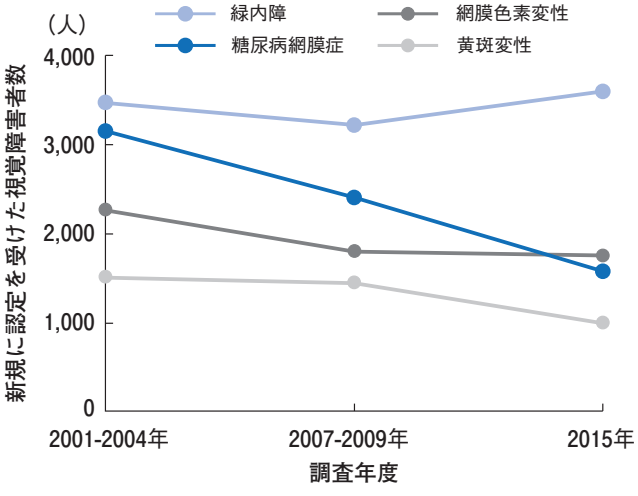

図2　主要原因疾患別の新規視覚障害認定者数の推移

表1　糖尿病網膜症治療の進歩に関連する要因

1．糖尿病診療	：内科と眼科の診療連携，糖尿病治療薬の進歩
2．眼科診療	
a）画像検査技術	：眼底カメラ，光干渉断層計
b）薬物治療	：抗血管内皮細胞増殖因子薬，ステロイド薬
c）手術治療	：レーザー治療，硝子体手術

たされている．硝子体は網膜と接しており，加齢や糖尿病をはじめとした疾患の影響で網膜に癒着し，網膜を牽引する．網膜に対する過剰な牽引は網膜裂孔，網膜剥離，硝子体出血を引き起こし，重篤な視機能障害の原因となる．そこで硝子体手術では，眼内に細い器具を挿入して硝子体出血を除去し光路を再建する．また，網膜に癒着した硝子体や網膜面上に形成された増殖膜組織を切除し，網膜にかかる牽引を解除する（図3）．このように，硝子体手術は，硝子体腔を経由して行う眼内手術の総称であるといえる．

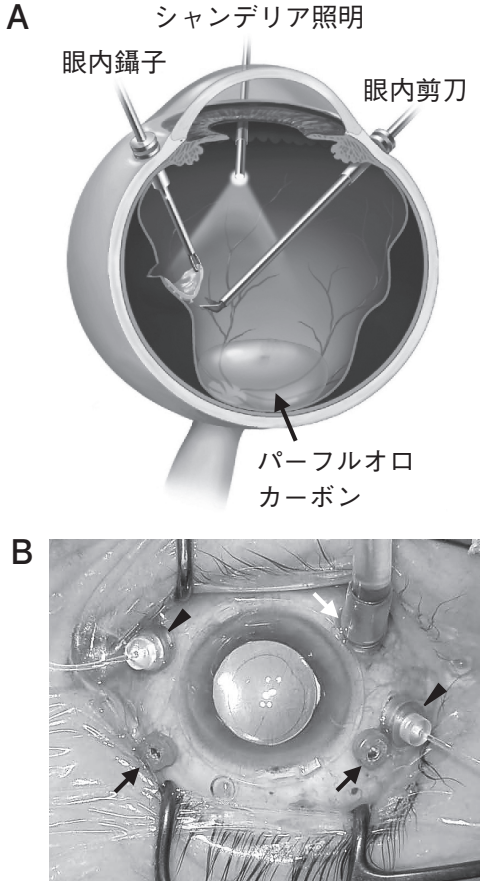

図3　増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術
A：双手法による増殖膜の除去．複数のポートから照明や器具を眼内に挿入して増殖膜を処理する．B：硝子体手術時のセッティング．角膜輪部から約3.5㎜の位置に器具を挿入するポート（黒矢印），眼内灌流ポート（白矢印），シャンデリア照明（矢頭）を設置している．

糖尿病網膜症の種類：狭義の糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫

糖尿病が原因で発症する網膜症の総称が糖尿病網膜症である．しかし，糖尿病網膜症の病態や治療を理解

する上では糖尿病網膜症を大きく２つに分類する必要がある（図４）．一つは狭義の糖尿病網膜症であり，毛細血管瘤や点状出血に始まり，新生血管や増殖膜の形成に至る網膜症である．もう一つは，網膜の中央に位置する直径３㎜の領域である黄斑に生じる浮腫であり，糖尿病黄斑浮腫と呼ばれる．黄斑は視力の80％以上を担うとされており，黄斑浮腫が生じると視力低下や歪視（歪んで見えること）等の視機能障害が生じ，患者の生活の質が著しく低下する．

狭義の糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫の大きな違いは，狭義の糖尿病網膜症は糖尿病の重症化と共に進行し，網膜症の末期になるまで自覚症状に乏しいのに対して，糖尿病黄斑浮腫は糖尿病が軽症であっても出現し，かつ自覚症状が顕著であることである．

狭義の糖尿病網膜症に対する治療と硝子体手術の適応

狭義の糖尿病網膜症に対する眼科的治療の第一選択は網膜光凝固である．我が国で最も普及している病期分類である改変 Davis 分類（表２）における増殖前網膜症において，局所的網膜光凝固もしくは汎網膜光凝固が行われる．網膜光凝固は網膜細小血管の閉塞によって虚血となった網膜を熱凝固し，網膜酸素需要や虚血網膜からの VEGF 産生を減少させることによって，血管新生や増殖膜形成を抑制する．しかし，新生血管の破綻による硝子体出血や，増殖膜による網膜剥離を来すと，レーザー光が網膜に届かなくなるため病態を改善することができなくなり，糖尿病網膜症が増悪する．その場合，硝子体手術の適応となる．

糖尿病黄斑浮腫に対する治療と硝子体手術の適応

糖尿病黄斑浮腫に対する眼科的治療の第一選択は薬物治療であり，網膜毛細血管瘤を原因とする局所的な黄斑浮腫に対しては毛細血管瘤に対する光凝固が第一選択治療である．薬物治療としては2012年にトリアムシノロンアセトニドの硝子体内投与が保険適応となり，2014年に抗 VEGF 薬が保険適応となった．その後，大規模臨床研究の結果を基に抗 VEGF 薬が第一選択薬として使用されるようになった[6-8]．

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の有効性は1992年に報告された[9]．当時は硝子体手術や格子状網膜光凝固以外に有効な治療法がなかったために，特に本邦では硝子体手術が盛んに行われた．その後，硝子体手術よりも侵襲が少ない薬物治療が台頭すると，硝子体手術の対象となる糖尿病黄斑浮腫は，網膜に病的牽引を認める症例や，薬物治療が無効な症例に限られるようになった．

表２　糖尿病網膜症の病期分類（改変 Davis 分類）

網膜症病期	眼底所見
単純網膜症	毛細血管瘤 網膜出血 硬性白斑・網膜浮腫
増殖前網膜症	軟性白斑 静脈異常 網膜内細小血管異常
増殖網膜症	新生血管 網膜前出血，硝子体出血 線維血管性増殖膜 牽引性網膜剥離

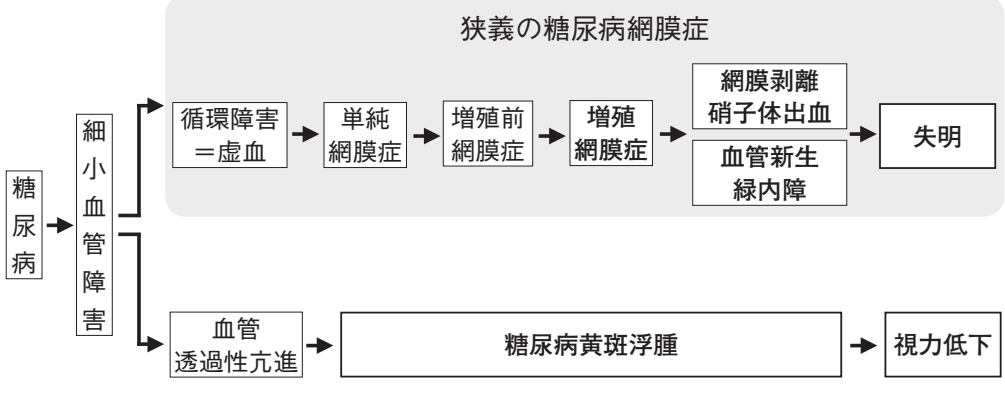

図４　糖尿病網膜症の病態
狭義の糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫に分類される．糖尿病黄斑浮腫は糖尿病の早期から発症する可能性がある．

近年では，抗 VEGF 薬の普及と共にその問題点が明らかになってきている．特に複数回の投与を必要とすること，複数回の投与による薬剤耐性の出現や全身合併症（循環器系副作用）の懸念，そして薬価が高く特に就労世代には経済的負担が大きいことが大きな問題であり，そのような場合にも硝子体手術が選択されることがある．

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の奏効機序

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の奏効機序は次のように考えられている．

①黄斑にかかる牽引の解除：硝子体を切除し，黄斑上に形成された膜組織を除去することにより糖尿病黄斑浮腫が改善する．②硝子体内の炎症性サイトカインの除去：糖尿病黄斑浮腫患者の硝子体内には VEGF やインターロイキン-6 などの炎症性サイトカインが蓄積している．これらを除去することによって糖尿病黄斑浮腫が改善する．③眼内酸素分圧の上昇：硝子体を切除すると，眼内は房水で満たされる．房水には酸素が含まれているので，眼内の酸素分圧が上昇し，糖尿病黄斑浮腫が改善する[10,11]．

近年の硝子体手術の進歩

近年の硝子体手術の進歩によって，増殖糖尿病網膜症や糖尿病黄斑浮腫に対する手術の低侵襲化，手術効率や安全性の向上が進んでいる．硝子体手術の進歩は硝子体手術で用いる器具の進歩によるところが大きく，特に，①硝子体カッターの進歩，②広角観察システムと照明系の進歩の貢献が大きい．

1．硝子体カッターの進歩

硝子体カッターの口径が細くなり，従来20G（0.9㎜）であった口径が，現在では27G（0.4㎜）まで細くなっている（図5）．この進歩によって手術の小切開化が進み，無縫合で手術を終了することが可能となった．そのため，手術侵襲が小さくなり手術時間が短縮した．一方で，硝子体カッターの口径が細くなると吸引効率が低下するという問題が生じる．しかし，近年の硝子体カッターには twin-duty cycle という新たな機構が導入されたため，吸引量が向上し，現在では27Gであっても25Gに近い吸引効率で硝子体を切除できる．また口径が細くなることで硝子体カッターや眼内鑷子などの器具の剛性が低下するという問題が生じるが，これに対しては，器具のシャフトの根元を補強することによって，手術に耐えうる剛性が得られるようになった．

硝子体カッターの口径以外の進歩として，硝子体カッターの高速化と，先端形状の改良が挙げられる．硝子体カッターの高速化については，2000年代のカットスピードは2,500/cpm であったが，2019年には20,000/cpm まで高速化した．硝子体カッターが高速化することで，より安全に硝子体および増殖膜を処理することが可能になった．硝子体カッターの先端形状については，開口部が従来よりも硝子体カッターの先端に近づいた．さらに，ベベルチップが採用され，従来よりも網膜に近いところで硝子体や増殖膜を処理することが可能になった（図6）．

2．広角観察システムと照明系の進歩

広角観察システムの進歩は，MiniQuad レンズ（Volk 社）などに代表される接触レンズに始まり，現在では

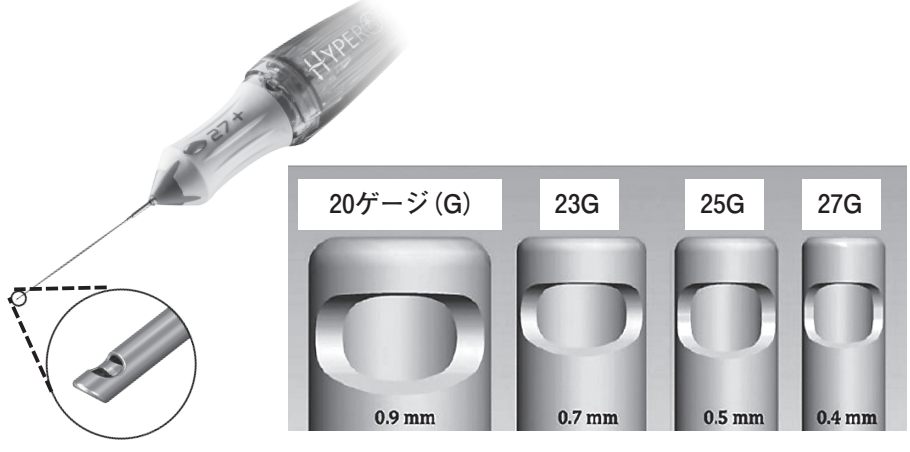

図5　硝子体カッターの太さの比較
硝子体カッターのシャフトの太さ（シャフトの先端を円内に拡大して示す）は，かつては20ゲージ（外径0.9㎜）であったが，現在は27G（外径0.4㎜）まで細くなっている．

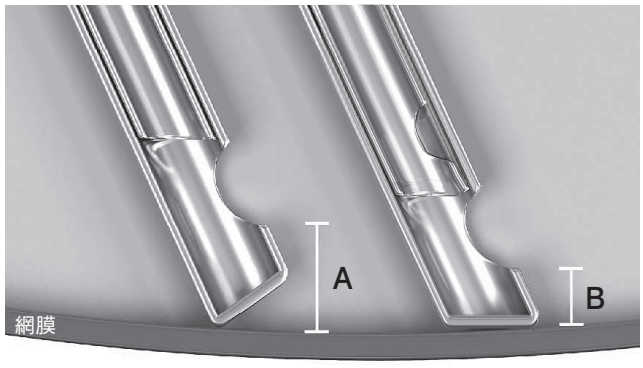

図6　硝子体カッターの先端形状の進歩
近年開発されたベベルチップカッターでは，網膜からカッターの吸引孔までの距離（B）が従来のカッターの距離（A）よりも短くなった．これによって網膜表面に存在する増殖膜の処理が可能になった．

Resight レンズ（Alcon 社）等の非接触レンズを用いたシステムが主流となっている（図7）．このシステムにより，従来に比べて広い視野で眼底を観察しながら手術操作を行うことが可能となり，医原性裂孔の早期発見，最小限の圧迫での周辺硝子体の郭清が可能となっている．この広角観察に欠かせないのが，照明系の進歩であり，従来のハロゲン光源からキセノン光源に変わったことで明るくなり，さらに強膜に固定するシャンデリア照明の登場で双手での後極操作が可能となっている（図3）．また3D画像を用いた Heads up surgery が市販され普及が進んでいる．デジタル映像処理により，低光量の照明でも手術が可能となり，術中の光障害のリスクの軽減や，染色剤の使用を最小限度にすることが可能になっている．

増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術の実際

術前に内科や麻酔科と連携し，全身状態を管理した上で手術を施行する．血糖コントロールが不良であると，術後炎症の遷延，術後眼内炎，創傷治癒の遅延などの危険性が増す．また，就労世代の患者が多いため，手術が複数回に及ぶ可能性や術後に視力が回復するまでに時間を要する可能性があることを十分説明しておく．

網膜症の活動性が高い症例では，術前に活動性を低下させ，術中の出血を軽減する目的で，術前に抗 VEGF 薬を硝子体内に注射することが有効であると報告されている（本邦では適応外使用）．症例によっては抗 VEGF 薬投与後に増殖膜による網膜牽引が増悪

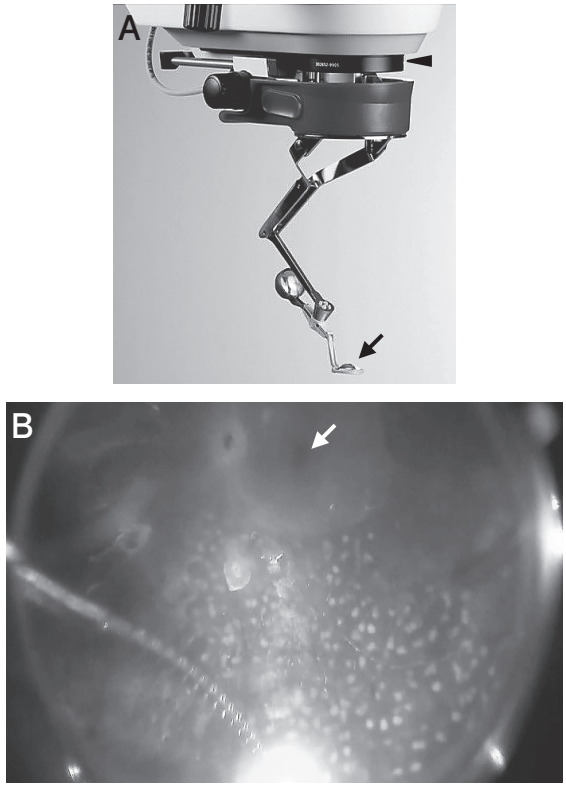

図7　非接触レンズを用いた広角観察システム
A：手術顕微鏡に設置して使用する広角観察システム．非接触レンズ（矢印）が手術顕微鏡の対物レンズ（矢頭）と眼球の間に位置することによって，広い視野で眼底を観察することが可能になる．B：広角観察システムを用いた術中写真．黄斑（矢印）と網膜の周辺部を同一視野内に観察しながら手術を行うことが可能である．

することがあるので注意が必要である．目安として術前1週間から前日に注射を行う．

はじめに，広角観察システムを用いて硝子体や硝子体出血を切除しつつ，網膜裂孔や網膜剥離の有無を確認する．増殖糖尿病網膜症における増殖膜の処理の基本は，①増殖膜の分割，②増殖膜の切除である（図8）．そこで拡大レンズを使用して，増殖膜と網膜の間の隙間から分割を行う．前述の硝子体カッターの進歩により，硝子体カッターのみを用いて増殖膜を分割することが可能になっている．しかし，増殖膜と網膜の間の隙間が狭く，カッターの挿入が難しい場合は剪刀を使用する．

網膜剥離を合併している症例では，粘弾性物質を網膜と増殖膜の間隙に注入して隙間を拡大するビスコデラミネーションが有効である．また，パーフルオロカーボンや双手法を用いて網膜剥離が拡大しないような方法で増殖膜を分割する（図3）．双手による操作は難

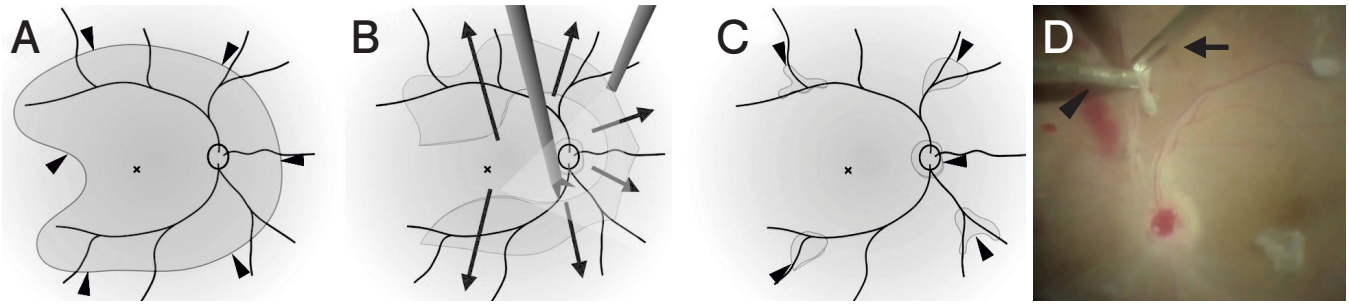

図８　増殖膜の分割と双手法による増殖膜の切除
Ａ：術前の眼底の模式図．網膜面上に増殖膜（矢頭）を認める．Ｂ：硝子体カッターもしくは剪刀を用いて，網膜血管の間を矢印の方向に増殖膜を分割する．Ｃ：手術終了時の眼底の模式図．増殖膜は島状に残存するが（矢頭），増殖膜による網膜への牽引は解除されている．Ｄ：双手法による増殖膜の切除．鑷子（矢印）で増殖膜を把持し，剪刀（矢頭）で増殖膜を切除する．

易度が高いので，フットペダルで操作できる摂子や剪刀を使用することも有効である．

増殖膜を切除する際には，トリアムシノロンアセトニドやブリリアントブルーＧ（BBG）を使用して増殖膜とその周囲の硝子体を可視化し，取り残さないようにすることが重要である．また，増殖糖尿病網膜症では増殖膜が再発する可能性が高いため，内境界膜を広範囲に剥離する．術前の網膜光凝固が不十分である場合には，術中に光凝固を追加する．

術後合併症としては，硝子体出血，再増殖，網膜剥離，血管新生緑内障などが挙げられる．これらの発症時期は合併症によって異なるため，術後長期間に亘って慎重に経過を観察する必要がある．術後合併症の原因としては，不十分な増殖膜処理と汎網膜光凝固の追加不足が挙げられる．そのため，初回手術時に，硝子体および増殖膜を徹底的に郭清し光凝固を行うことが望ましい．上記の合併症を来した場合は，強膜輪状締結術，網膜切除，線維柱帯切除術の併施を考慮し，早期に再手術を行う必要がある．その場合，手術の難易度は極めて高くなり，視力予後は不良となることが多い．

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の実際

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術においても，進歩した硝子体手術システムが有効である．トリアムシノロンアセトニドを使用して硝子体を可視化し後部硝子体剥離を作成する．硝子体を切除した後，黄斑上膜や内境界膜を剥離する．黄斑上膜を確実に除去し，また黄斑上膜の再発を防ぐために，BBG 等の可視化剤を使用して確実に内境界膜を剥離することが重要である．

糖尿病黄斑浮腫に対して硝子体手術を施行する際に，黄斑浮腫の病態をより直接的に改善することを目

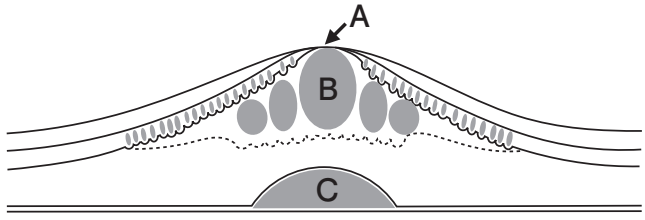

図９　糖尿病黄斑浮腫に対して考案された術式
嚢胞様腔上壁切開術では嚢胞の上壁（Ａ）を切開し嚢胞の内容物を排出する．嚢胞様腔内のフィブリノーゲン塊の摘出では，嚢胞を形成するフィブリノーゲン塊（Ｂ）を摘出する．計画的黄斑剥離術では網膜下に眼灌流液を注入し，網膜下の環境を改善する（Ｃ）．

的として，以下の３つの術式が報告されている（図９）．①嚢胞様腔上壁切開術：中心窩にみられる嚢胞様浮腫に対して施行される術式で，嚢胞の上壁を切開し嚢胞の内容物を排出する．1999年の Tachi らの報告によれば，22症例中，視力改善７眼，不変13眼，悪化２眼であり，全体として有意な視力改善が得られた[12]．2017年には OCT を用いた検討が行われ，術後６ヵ月の経過で視力改善に加えて黄斑浮腫も改善したと報告されている[13]．②嚢胞様腔内のフィブリノーゲン塊の摘出：中心窩にみられる嚢胞様浮腫において，嚢胞を形成するフィブリノーゲンを摘出する術式であり，2018年に Imai らによって報告された[14]．この報告では３例に対して手術を行い，全例で浮腫の改善を認め，網膜外層構造は保たれた．２例が視力および網膜感度の改善を認め，１例はいずれも不変であった．③計画的黄斑剥離術：網膜下に眼灌流液を注入し網膜下の環境を改善する術式であり，2013年に筆者らが報告した[15]．この報告では，再発を繰り返す20眼について手術を行い，術後６ヵ月の経過で視力，黄斑浮腫ともに有意な

改善を認めた．同術式では術後早期（術翌日から１週間）に黄斑浮腫の改善がみられることが特徴である[15]．しかし，術後に黄斑浮腫の再発が27％にみられ，ステロイドによる追加治療が必要であった[16]．

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術後に黄斑浮腫が再発した場合，薬剤による加療が必要になる．その際に，硝子体を切除したことによって，抗 VEGF 薬のクリアランスが増加し抗 VEGF 薬の効果持続期間が短縮するのではないかとの懸念がある[17]．しかし，一方で硝子体切除を行っても抗 VEGF 薬のクリアランスは変わらないという報告もある[18]．無硝子体眼では眼内で産生された VEGF のクリアランスも上昇している可能性があるので，抗 VEGF 薬が無効な場合にはステロイド剤への変更を考慮すべきである．

おわりに

近年の糖尿病網膜症治療における硝子体手術の進歩と手術の実際について解説した．今後，硝子体手術がさらに進歩し，低侵襲化が進むことが期待される．その際には，薬物治療やレーザー治療等の他の治療法が存在する中で，硝子体手術の位置づけや適応基準をどのように考えるかが課題になる．

文　献

1）International Diabetes Federation : IDF Diabetes atlas 9th edition 2019. http://www.diabetesatlas.org/en/（2021年１月閲覧）
2）厚生労働省：平成28年国民健康・栄養調査報告．https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h28-houkoku.html（2021年１月閲覧）
3）Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Kayama T, Yamashita H : Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population : the Funagata study. Diabetes Obes Metab (2008) 10, 514–515.
4）Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, et al. : Incidence and causes of visual impairment in Japan : the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol (2019) 63, 26–33.
5）森實祐基，守本典子，川崎　良，藤原篤之，的場　亮，他：視覚障害認定の全国調査結果の都道府県別検討．日眼会誌（2020）124，697–704.
6）Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. : Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology (2010) 117, 1064–1077. e35.
7）Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, et al. : The RESTORE study : Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology (2011) 118, 615–625.
8）Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, et al. : Ranibizumab for diabetic macular edema : Results from 2 phase iii randomized trials : RISE and RIDE. Ophthalmology (2012) 119, 789–801.
9）Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV : Vitrectomy for Diabetic Macular Traction and Edema Associated with Posterior Hyaloidal Traction. Ophthalmology (1992) 99, 753–759.
10）Stefansson E, Landers M, Wolbarsht M : Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. Trans Am Ophthalmol Soc (1981) 79, 307–334.
11）Stefánsson E : Physiology of vitreous surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2009) 247, 147–163.
12）Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N : Cystotomy for diabetic cystoid macular edema. Doc Ophthalmol (1999) 97, 459–463.
13）Asahina Y, Tachi N, Asahina Y, Yoshimura K, Ueta Y, et al. : Six-month postoperative outcomes of intraoperative OCT-guided surgical cystotomy for refractory cystoid macular edema in diabetic eyes. Clin Ophthalmol (2017) 11, 2099–2105.
14）Imai H, Otsuka K, Tetsumoto A, Miki A, Nakamura M : Effectiveness of en bloc removal of fibrinogen-rich component of cystoid lesion for the treatment of cystoid macular edema. Retina (2020) 40, 154–159.
15）Morizane Y, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Hirano M, et al. : Planned foveal detachment technique for the resolution of diffuse diabetic macular edema. Jpn J Ophthalmol (2015) 59, 2–5.
16）Toshima S, Morizane Y, Kimura S, Shiraga F : Planned Foveal Detachment Technique for the Resolution of Diabetic Macular Edema Resistant to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. Retina (2019) 39, S162–168.
17）Christoforidis JB, Williams MM, Wang J, Jiang A, Pratt C, et al. : Anatomic and pharmacokinetic properties of intravitreal bevacizumab and ranibizumab after vitrectomy and lensectomy. Retina (2013) 33, 946–952.
18）Ahn SJ, Ahn J, Park S, Kim H, Hwang DJ, et al. : Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci (2014) 55, 567–573.