

## 増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固眼における 虹彩ルベオーシス合併の有無による眼循環の違い

藤岡佐由里<sup>1)</sup>, 辛島 薫子<sup>2)</sup>, 斉藤 喜博<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>藤岡医院眼科, <sup>2)</sup>大阪府立成人病センター眼科, <sup>3)</sup>さいとう眼科

### 要 約

**目的:** 増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固眼における虹彩ルベオーシス合併の有無による眼循環の違いを評価する。

**対象と方法:** 増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固後の 16 眼を虹彩ルベオーシス合併あり 8 眼となしの 8 眼に分け, 眼科諸検査とともに超音波血流検査を施行し比較検討した。

**結果:** 虹彩ルベオーシス合併群において有意に高齢化 ( $p < 0.05$ ) と拡張期体血圧の低下 ( $p = 0.01$ ), 眼圧上昇 ( $p = 0.03$ ) があり, 超音波血流検査では有意な拡張期流速値の低下と抵抗係数の上昇を短後毛様動脈 ( $p < 0.01$ ,  $p = 0.02$ ) と網膜中心動脈 ( $p = 0.01$ ,  $p < 0.01$ ) に認めた。虹彩ルベオーシス合併群 2 眼の短後毛様動脈と

7 眼の網膜中心動脈に拡張期血流波形の消失を認め, 虹彩ルベオーシスなし群では 1 眼の網膜中心動脈に拡張期血流波形の消失を認めた。

**結論:** 増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固眼虹彩ルベオーシス合併群においては, 短後毛様動脈と網膜中心動脈両血管の拡張期に著しい流速値の低下が認められ, その現象には眼灌流圧低下が関係していると考えられた。(日眼会誌 113: 11–15, 2009)

**キーワード:** 拡張期流速値, 眼灌流圧, 虹彩ルベオーシス, 増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固, 超音波血流検査

## Differences of Ocular Circulation in Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation with and without Rubeosis Iridis

Sayuri Fujioka<sup>1)</sup>, Kaoruko Karashima<sup>2)</sup> and Yoshihiro Saito<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Fujioka Clinic

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

<sup>3)</sup>Saito Eye Center

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the differences of ocular circulation in eyes with proliferative diabetic retinopathy (PDR) after panretinal photocoagulation (PRP) with or without rubeosis iridis.

**Methods:** Sixteen cases with PDR after PRP were studied. There were eight cases with rubeosis iridis and eight cases without rubeosis iridis. All eyes were given a standard ophthalmic examination and orbital color Doppler imaging tests.

**Results:** The eyes with rubeosis iridis were found in patients who were significantly older ( $p = 0.05$ ), had significantly lower systemic diastolic blood pressure ( $p = 0.01$ ), and had significantly higher intraocular pressures ( $p = 0.03$ ). End diastolic velocity was significantly slower and resistive index was significantly higher in the short posterior ciliary artery ( $p < 0.01$ ,  $p = 0.02$ ) and the central retinal artery ( $p = 0.01$ ,  $p < 0.01$ ) in eyes with rubeosis iridis. A

blood flow wave was not detected during diastolic phase in the short posterior ciliary artery in 2 eyes with rubeosis iridis, in the central retinal artery in 7 eyes with rubeosis iridis, and in one eye without rubeosis iridis

**Conclusions:** The marked decrease in end diastolic velocity in both the central retinal artery and the short posterior ciliary artery was associated with rubeosis iridis, which might be related to the decreasing ocular perfusion pressure.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113: 11–15, 2009)

**Key words:** End diastolic velocities, Ocular perfusion pressure, Rubeosis iridis, Proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation, Color Doppler imaging

別刷請求先: 631-0004 奈良市登美ヶ丘 3-14-5 藤岡医院眼科 藤岡佐由里

(平成 20 年 2 月 28 日受付, 平成 20 年 7 月 10 日改訂受理) E-mail: fujiokas@kcn.ne.jp

Reprint requests to: Sayuri Fujioka, M. D. Department of Ophthalmology, Fujioka Clinic, 3-14-5 Tomigaoka, Nara-shi, Nara-ken 631-0004, Japan

(Received February 28, 2008 and accepted in revised form July 10, 2008)

## I 緒 言

糖尿病網膜症における超音波血流検査所見は、末梢血管抵抗の上昇による網膜中心動脈の流速値低下<sup>1)2)</sup>と、その網膜症の進行による増殖糖尿病網膜症でのさらなる網膜中心動脈の流速値低下が報告されている<sup>3)4)</sup>。しかしながら、増殖糖尿病網膜症における虹彩ルベオースス合併の有無による超音波血流検査所見の違いを検討した報告はない。

虹彩ルベオースス合併の有無により増殖糖尿病網膜症の予後は非常に異なってくる<sup>5)6)</sup>ことから、虹彩ルベオースス眼と診断された眼に認められる眼血流動態の異常を検討するべく増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固眼を虹彩ルベオーススの有無により2群に分け、それらの超音波血流検査の結果を比較検討した。

## II 対象および方法

対象は2002年2月から2004年11月までに大阪府立成人病センター眼科を受診し、眼窩の超音波血流検査を施行された増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固後の16例16眼で、虹彩ルベオースス合併群8例8眼と虹彩ルベオーススなし群8例8眼に分類した。蛍光眼底検査所見に差が出ないように広範囲に密に汎網膜光凝固が施行された症例に限定し、超音波血流検査の結果に影響を与える低アルブミン血症や他の眼疾患を合併している症例、何ら

かの理由で緑内障手術を受けた症例は除外したが、硝子体手術・白内障手術の既往歴を持つ患者は対象に含めた。

超音波血流検査は、Liebらの方法<sup>7)8)</sup>に従いHDI 5000 (Philips, Bothell, WA, USA)の5~10 MHzブロードバンドのリニア探触子を使って、計測時の超音波出力がアメリカ食品医薬局の眼窩領域基準17 mW/cm<sup>2</sup>を超えないよう配慮しながら、同一検者(藤岡)が眼窩の血管に対して施行した。具体的に眼動脈は、眼瞼から約3.5 cmの深さで視神経と平行に走行する箇所にて測定を行った。短後毛様動脈は視神経乳頭部耳側の最も近いところで流入する血管を代表として測定した。網膜中心動脈と網膜中心静脈は篩板の影響を避けるために視神経乳頭部の表面からほぼ3 mm中枢寄りで両血管が並走する箇所において測定した。1血管につき連続して同じ血流波形が5箇以上出現した状態で平均を測定し、収縮期流速値(静脈においては最大値)・拡張期流速値(静脈においては最小値)・抵抗係数を血流波形とともに解析した。

いくつかの眼における心臓拡張期の血流ドプラ信号は基線に平行で、収縮期における血流ドプラ信号とは連続性のない極端に低い信号として出現した(図1下段右)。この拡張期相に得られた著しく低いドプラ信号は測定血管の血流に由来するものではないと判断されるため、これらの眼では拡張期におけるドプラ信号の消失があると判定し、流速値を0 cm/秒とした。

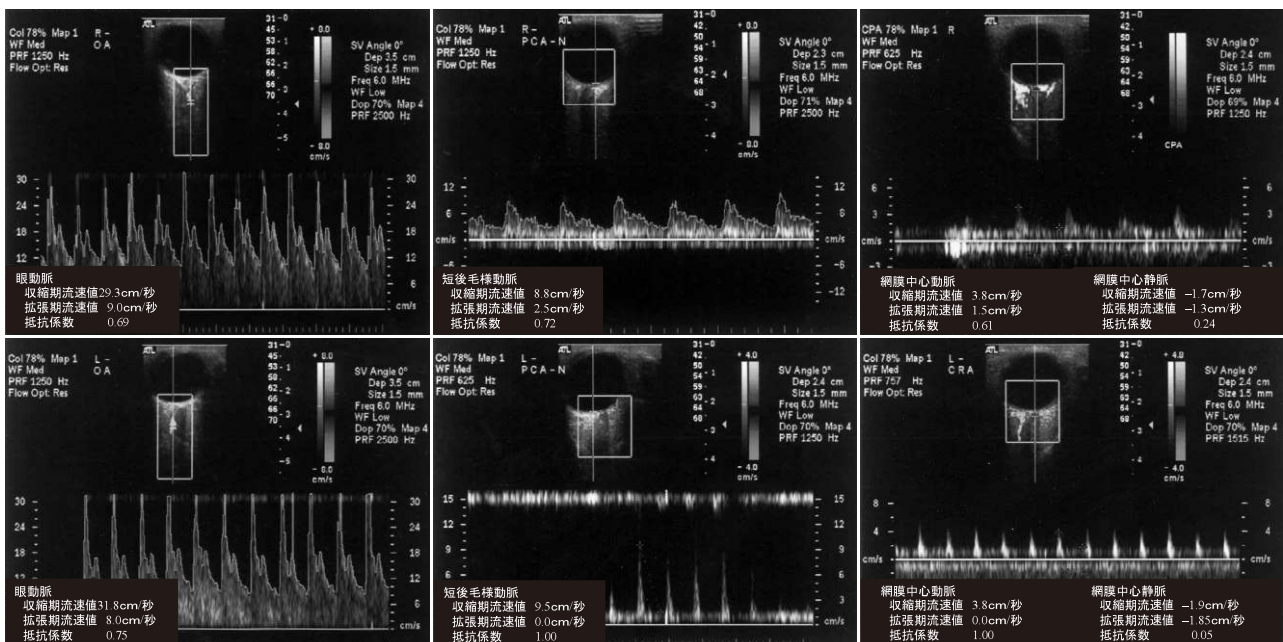


図1 片側性に虹彩ルベオーススを合併した両眼増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固後の患者における眼動脈、短後毛様動脈、網膜中心動脈および網膜中心静脈の超音波血流検査所見。

上段：虹彩ルベオーススなし眼(右眼)。下段：虹彩ルベオースス合併眼(左眼)。眼動脈血流波形は両眼ほぼ同じ正常波形(左列)。しかしながら、虹彩ルベオースス合併左眼の短後毛様動脈(中列下段)と網膜中心動脈(右列下段)の血流波形は、虹彩ルベオーススを合併していない右眼に認められるような収縮期・拡張期を通して同じドプラ信号でつながる血流波形とは異なり、収縮期に短期間スパイク状の波形を呈するのみとなり、拡張期には消失している。

表 1 臨床因子および眼圧と既往歴の比較

	増殖糖尿病網膜症 汎網膜光凝固後 虹彩ルベオーシスなし群	増殖糖尿病網膜症 汎網膜光凝固後 虹彩ルベオーシス合併群	p
年齢(平均値±標準偏差)	52.3±15.0	66.0±11.2	<0.05*
男性：女性	5：3	5：3	1.00
収縮期体血圧(平均値±標準偏差)	128.8±22.0	115.0±16.0	0.23
拡張期体血圧(平均値±標準偏差)	74.3±12.7	57.5±6.0	0.01*
眼圧(平均値±標準偏差)	12.6±1.9	20.8±8.4	0.03*
高血圧症	2	4	0.61
虚血性心疾患	1	5	0.12
高脂血症	2	0	0.47

\*：p<0.05. 既往歴・性別は $\chi^2$ 検定，血圧・眼圧は Mann-Whitney の U-test.

表 2 超音波血流検査結果の比較

	増殖糖尿病網膜症 汎網膜光凝固後 虹彩ルベオーシスなし群	増殖糖尿病網膜症 汎網膜光凝固後 虹彩ルベオーシス合併群	p
血流測定因子(Mann-Whitney の U-test)	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
眼動脈 収縮期流速値(cm/秒)	22.1±6.8	9.0±30.0	0.88
眼動脈 拡張期流速値(cm/秒)	4.1±1.9	0.6±6.4	0.27
眼動脈 抵抗係数	0.82±0.05	0.83±0.07	0.87
短後毛様動脈 収縮期流速値(cm/秒)	11.5±4.8	10.7±5.4	0.96
短後毛様動脈 拡張期流速値(cm/秒)	2.6±1.1	1.2±0.7	<0.01*
短後毛様動脈 抵抗係数	0.75±0.12	0.89±0.08	0.02*
網膜中心動脈 収縮期流速値(cm/秒)	5.4±2.9	4.8±1.6	0.88
網膜中心動脈 拡張期流速値(cm/秒)	1.1±0.5	0.2±0.5	0.01*
網膜中心動脈 抵抗係数	0.76±0.14	0.98±0.07	<0.01*
網膜中心静脈 最大流速値 (cm/秒)	4.3±1.4	2.8±0.7	0.03*
網膜中心静脈 最小流速値 (cm/秒)	2.8±0.8	1.8±1.2	0.08
網膜中心静脈 抵抗係数	0.35±0.13	0.14±0.17	0.02*
血流波形：拡張期における血流波形の消失( $\chi^2$ 検定)			
眼動脈 (眼)	0	0	1.00
短後毛様動脈 (眼)	0	2	0.47
網膜中心動脈 (眼)	1	7	0.01*

\*：p<0.05. 血流測定因子は Mann-Whitney の U-test, 血流波形は $\chi^2$ 検定.

全身の既往歴，性別と血流波形は $\chi^2$ 検定で，血流測定値を含む前述以外の数値データは Mann-Whitney の U-test でそれぞれ 2 群間における統計解析を行い，p 値<0.05 のときに統計学的に有意差ありと判定した。

本研究はヘルシンキ宣言に基づいて行われ，その目的と方法の説明に対しての患者の承諾は得られている。

### Ⅲ 結 果

#### 1. 臨床因子および眼圧と既往歴

虹彩ルベオーシス合併群の年齢は 44~76 歳，平均 66.0±11.2(平均値±標準偏差)歳で，虹彩ルベオーシスなし群の年齢 22~72 歳，平均 52.3±15.0 歳と比較して有意に高齢であった(p<0.05, 表 1)。また，虹彩ルベオーシス合併群の拡張期体血圧は 50~70 mmHg，平均 57.5±6.0 mmHg で，虹彩ルベオーシスなし群の拡張期体血圧 50~90 mmHg，平均 74.3±12.7 mmHg に比して有意に低下していた(p=0.01)。一方，虹彩ルベ

オーシス合併群の眼圧は 6~36 mmHg，平均 20.8±8.4 mmHg と，虹彩ルベオーシスなし群の眼圧 10~15 mmHg，平均 12.6±1.9 mmHg に比して有意な上昇を認めた(p=0.03)。

喫煙を含む既往歴は 2 群間で有意な差は認められなかったが，虹彩ルベオーシス合併群に虚血性心疾患が多く認められた。

#### 2. 超音波血流検査から得られる血流測定因子

眼動脈における血流測定値は 2 群間で有意な差を認めなかった(表 2)。しかしながら，虹彩ルベオーシス合併群の 3 眼に眼動脈の逆流があった。

2 群間で短後毛様動脈と網膜中心動脈の収縮期流速値は有意な差を認めなかったが，虹彩ルベオーシス合併群において短後毛様動脈と網膜中心動脈の拡張期流速値が有意に低く(p<0.01, p=0.01)，抵抗係数が有意に高かった(p=0.02, p<0.01)。

網膜中心静脈の最小流速値は 2 群間で有意な差を認め

なかったが、虹彩ルベオース合併群において網膜中心静脈の最大流速値と抵抗係数の有意な低下が認められた ( $p=0.03$ ,  $p=0.02$ ).

### 3. 血流波形：拡張期における血流波形の消失

虹彩ルベオース合併群 2 眼の短後毛様動脈の拡張期において、血流波形の消失を認めた(拡張期の波形が平坦で、得られるドプラ信号が収縮期に得られるドプラ信号と連続性がなく明らかに低い、図 1 下段中央). 網膜中心動脈においては、虹彩ルベオース合併群 7 眼と虹彩ルベオース合併のない群 1 眼の拡張期において血流波形の消失を認めた ( $p=0.01$ , 図 1 下段右).

## IV 考 按

虹彩ルベオースは重篤な眼虚血の徴候であり、難治性の血管新生緑内障に進行することも多い。しかしながら、眼科諸検査のなかで虹彩ルベオースの発生や進行を予測できるようなものは、残念ながら蛍光眼底造影検査以外にはなかった。

一方で我々は、従来の眼科検査で得られる眼所見の異常より先に眼超音波血流検査所見の異常が現れることを報告してきた。眼虚血症候群が生じる前に認められる内頸動脈閉塞症患者の眼動脈の極端な流速値低下や逆流<sup>9)</sup>、網膜浮腫が生じる前に認められる低アルブミン血症患者の網膜中心動脈・網膜中心静脈両血管の高流速などである<sup>10)</sup>。

よって虹彩ルベオースを合併する眼の超音波血流検査所見は、眼底所見が同じ増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固後であっても虹彩ルベオースを合併していない眼とは異なってくるのではないかと考えた。虹彩ルベオース合併眼における超音波血流検査所見の詳しい報告は、超音波血流検査機器の性能が虹彩ルベオースの極端な眼虚血に追いつけず、過去の報告では眼動脈以外は測定不能というのが現状であった。しかしながらブロードバンドの探触子を持つ HDI 5000 を使うことにより、安全かつ正確に虹彩ルベオース合併眼の超音波血流検査所見に関する新しい知見を得ることが可能となった。

まず眼動脈であるが、虹彩ルベオース合併群に内頸動脈閉塞症による眼動脈逆流症例が 3 例あったにもかかわらず、眼動脈における血流測定値には両群間において有意な差を認めなかった。眼動脈はその発生過程により外頸動脈と内頸動脈が末梢で吻合する際の介在血管になっていることから、外頸動脈と内頸動脈の血圧差の影響を強くうける。よって正常患者においても、眼動脈の測定値にはバラツキが多くみられる。また、脳血管造影にて 70% 以上の狭窄を有する内頸動脈閉塞症患者の眼動脈流速値が逆流から正常値・高流速値まで多様であること<sup>11)</sup>、眼動脈逆流眼の網膜中心動脈流速値が順流眼の網膜中心動脈流速値と有意差がないこと<sup>12)</sup>、また眼動脈が逆流していても 30 cm/秒以上の高流速にならないと

眼盗血症候群にならないこと<sup>11)</sup>などを我々は報告してきた。超音波血流検査における眼動脈流速値の測定箇所が、視神経管から出た直後ではなく、短後毛様動脈を含めいくつかの枝を出した後の視神経鼻側を平行に走る部位であることも影響していると考えられるが、この眼動脈の測定流速値から眼循環を推測することは難しいと考える。

次に網膜中心動脈と短後毛様動脈であるが、これらの収縮期流速値は虹彩ルベオース合併の有無にかかわらずほぼ同じ値に低下していた。これは両群とも増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固後という同じ病期の糖尿病網膜症であるためと考える。しかしながら、虹彩ルベオース合併眼の拡張期流速値は虹彩ルベオースを合併していない群に比較して有意に低下し、抵抗係数は逆に有意に上昇していた。虹彩ルベオース合併眼における拡張期流速値の低下は拡張期の血流波形の消失にも関連しており、虚血性心疾患を有する糖尿病網膜症患者にみられる血流波形の平坦化<sup>13)</sup>よりもさらに血流量は減少していると考えられる。なぜなら虚血性心疾患を合併している糖尿病網膜症患者にみられる血流波形の平坦化(基線に平行となる拡張期の波形)は、収縮期に得られる血流波形と同じ強さのドプラ信号で連続しており、常に流動する赤血球が存在していることが分かるのに対し、虹彩ルベオース合併群に認められる血流からのドプラ信号の消失は、そのときに動いている赤血球が極端に少ない可能性を示唆していると考えられるからである。

眼球後の循環に関する研究で、外からの加圧による人工的な眼圧の上昇が網膜中心動脈の拡張期血流波形を低下から平坦・消失へと変化させるという報告がある<sup>14)</sup>。逆に考えると、網膜中心動脈における灌流圧が低下すれば網膜中心動脈の拡張期血流波形は平坦化する。短後毛様動脈に関しても同様であると考えられる。よって、今回虹彩ルベオース合併群で得られた超音波血流検査結果での拡張期の流速値低下や血流波形消失は、網膜中心動脈や短後毛様動脈の灌流圧の著明な低下から生じていると推測でき、虹彩ルベオース合併群に認められた拡張期体血圧の有意な低下と眼圧の有意な上昇も眼灌流圧低下を裏づけている。

一方の抵抗係数であるが、眼虚血の進行した状況下においては純粋に血管系の抵抗を示していると考えるのは危険である。今回の研究においても、虹彩ルベオース合併群の網膜中心動脈と短後毛様動脈の多くに拡張期血流波形の消失を認めたため、虹彩ルベオースのない群に比較して網膜中心動脈と短後毛様動脈の抵抗係数が計算上有意に高くなるという結果になった。両群とも増殖糖尿病網膜症汎網膜光凝固眼であることから、非糖尿病網膜症の抵抗係数と単純および増殖糖尿病網膜症の抵抗係数間にみられるような網膜レベルでの末梢血管抵抗に差があるとは考えられにくく、今回得られた抵抗係数

は、超音波血流検査で得られた血流測定値から単純に算出化された数値という意味合いで捉えた方がよいと考えている。

虹彩ルベオース合併群の網膜中心静脈の最大流速値が有意に低下していたのは、血流量の低下に関連しているものと考えられるが、超音波血流検査があまり普及していないことより、引き続きの検討は必要である。網膜中心静脈の抵抗係数の有意な低下も、最大流速値の低下からくる計算上のものと考えている。

最後に血流波形であるが、虹彩ルベオースなし群の 1 眼において網膜中心動脈の拡張期血流波形消失を認めた。しかしながらこの現象は、増殖糖尿病網膜症眼や汎網膜光凝固眼において虹彩ルベオース合併に関係なくしばしば認められることが既に報告されている<sup>3)4)</sup>。よって、網膜中心動脈の拡張期血流波形の消失のみが存在し短後毛様動脈の血流に異常が認められない場合、虹彩ルベオースとの関連は低いと考えられる。

糖尿病網膜症を有する患者群の中で、汎網膜光凝固を必要とする患者数に比較して虹彩ルベオースを合併する患者数は極端に少ない。今回の虹彩ルベオース合併の有無による両群間の臨床因子検討から、虹彩ルベオースの発生には糖尿病網膜症による眼循環障害に拡張期体血圧の低下に代表される体循環障害が加わり、眼灌流圧低下が生じたことが関係していると考えられた。そしてこの体循環障害による眼灌流圧の低下を検出するには、超音波血流検査が非常に有用であると考えられる。

超音波血流検査は血流量を測定するものではないが、短後毛様動脈・網膜中心動脈、両血管における拡張期の血流波形の消失を含む著しい流速値低下を認めたら、眼灌流圧の低下を疑い、重篤な眼虚血である虹彩ルベオースに注意する必要がある。同時に、虹彩ルベオースと関係深い内頸動脈閉塞症や虚血性心疾患の存在を示唆する超音波血流検査所見<sup>12)13)</sup>の存在を検討することにより、総合的な治療方針が決定できると考える。

## 文 献

- 1) Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhmand R, Grehn F : Color Doppler imaging : A new technique to assess orbital blood flow in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 864—870, 1995.
- 2) Guven D, Ozdemir H, Hasanreisoglu B : Hemodynamic alterations in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103 : 1245—1249, 1996.
- 3) Mendivil A, Cuartero V, Mendivil MP : Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers : a prospective study. *Br J Ophthalmol* 79 : 413—416, 1995.
- 4) Mendivil A : Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Surv Ophthalmol* 42 : 89—95, 1997.
- 5) Inoue M, Azumi A, Kajiura Y, Yamamoto M : Ocular ischemic syndrome in diabetic patients. *Jpn J Ophthalmol* 43 : 31—35, 1999.
- 6) Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS : Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 104 : 859—864, 1997.
- 7) Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB : Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Arch Ophthalmol* 109 : 527—531, 1991.
- 8) Williamson TH, Harris A : Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 40 : 255—267, 1996.
- 9) Fujioka S : Use of orbital color Doppler imaging for detecting internal carotid artery stenosis in patients with amaurosis fugax. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 276—280, 2003.
- 10) Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y : Optic disk manifestation in diabetic eyes with low serum albumin : late fluorescein staining and high blood flow velocities in the optic disk. *Jpn J Ophthalmol* 48 : 59—64, 2004.
- 11) 藤岡佐由里, 辛島薫子, 西川憲清 : 眼動脈逆流と内頸動脈閉塞性病変を有する糖尿病患者の眼所見とカラードプラ (CDI) 所見. *眼紀* 53 : 860—864, 2002.
- 12) Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y : Classification of ophthalmic artery flow in patients with occlusive carotid artery disease. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 224—228, 2006.
- 13) Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y : Ocular circulation in diabetic patients with coronary artery disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 163—169, 2006.
- 14) Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC : Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 109 : 532—536, 1991.