

増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術前後の 視神経乳頭血流の検討

前田貴美人, 石川 太, 小林 和夫, 大黒 浩

札幌医科大学医学部眼科学講座

要 約

目的: 硝子体手術前後の増殖糖尿病網膜症 (proliferative diabetic retinopathy : PDR) の視神経乳頭血流をレーザースペckル画像化法 (laser speckle flow graphy : LSGF) で非侵襲的に測定して評価する。

方法: 対象は札幌医科大学附属病院眼科で硝子体手術を施行した増殖糖尿病網膜症患者 23 例 23 眼。検討項目として視神経乳頭血流, 平均血圧, 眼灌流圧, 視力について各項目を術前および術後 2 週で測定した。視神経乳頭血流は LSGF で非侵襲的に測定した。

結果: 網膜中心動脈, 視神経乳頭鼻側, 視神経乳頭耳側の血流は術後全例で統計学的に有意に増加していた。術前後での平均血圧・眼灌流圧の変化には有意差は

なかった。術後 1 か月後に 2 段階以上の視力改善を示した 7 症例では術後 2 週での視神経乳頭耳側血流改善率は平均 59% と高値であった。

結論: PDR における硝子体手術は視神経乳頭血流改善に有効であると思われた。LSGF は術前後視神経乳頭血流を非侵襲的に検査でき, 術後視力予後の予測に有用である可能性が示された。(日眼会誌 113 : 1132-1138, 2009)

キーワード: 増殖糖尿病網膜症, 硝子体手術, レーザースペckル画像化法

Examination of the Optic Nerve Head Blood Flow in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Treated with Vitrectomy

Kimihito Maeda, Futoshi Ishikawa, Kazuo Kobayashi and Hiroshi Ohguro

Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University School of Medicine

Abstract

Purpose: To evaluate the optic nerve head blood flow level of a patient with proliferative diabetic retinopathy before and after vitrectomy, using laser speckle flow graphy (LSGF) for noninvasively ocular blood flow analysis.

Methods: Twenty three eyes of 23 patients were recruited in the present study who underwent vitrectomy at Sapporo Medical University hospital. We measured optic nerve head blood flow before and 2 weeks after operation. The average blood pressure and ocular perfusion pressure were measured before and after surgery.

Results: Blood flow in the central retinal artery and on both the nasal and temporal sides of the optic

nerve head significantly increased after surgery in all cases. In cases where the post-operative blood flow in the optic disk temporal side increased by more than 59%, visual acuity was also ameliorated.

Conclusion: LSGF is an effective method for evaluating the optic nerve head blood flow noninvasively, and may be useful for prediction of postoperative visual acuity prognosis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 1132-1138, 2009)

Key words: Proliferative diabetic retinopathy, Vitrectomy, Laser speckle flow graphy

I 緒 言

増殖糖尿病網膜症 (PDR) に硝子体手術が有効との報

告¹⁾があるが, 症状改善の機序は不明である。近年, PDR に対する硝子体手術後に網膜の酸素分圧が上昇する報告²⁾³⁾がなされ, PDR の一つの病態として酸素分圧

別刷請求先 : 060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 札幌医科大学医学部眼科学講座 前田貴美人
(平成 20 年 9 月 12 日受付, 平成 21 年 6 月 19 日改訂受理)

Reprint requests to : Kimihito Maeda, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University School of Medicine, South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo-shi 060-8543, Japan

(Received September 12, 2008 and accepted in revised form June 19, 2009)

低下があることを示唆するものである。しかし硝子体手術後の酸素分圧上昇の要因として眼血流改善があることが推測されているものの、硝子体手術前後での眼血流を定量、検討した報告はほとんどない^{4)~7)}。

臨床的眼血流測定法には侵襲的な蛍光眼底造影検査法

と非侵襲的なカラードップラー法(color Doppler imaging : CDI)、レーザードップラー法(laser Doppler velocimetry : LDV)およびレーザースペックル画像化法(laser speckle flow graphy : LSF)が挙げられる。CDI・LDV では測定値が絶対値で表されるものの、固定し

表 1 患者性別・年齢・手術前と術後視力, 中心窩網膜厚

性別	年齢(歳)	術前視力	手術2週後* 視力	手術1か月後** 視力	術前 中心窩網膜厚	手術1か月後 中心窩網膜厚
1 男性	64	0.7	0.7	0.8		
2 男性	59	0.7	0.8	0.7		
3 男性	47	0.63	0.5	0.63	237	194
4 男性	66	0.16	0.09	0.1		
5 男性	38	0.32	0.4	0.4		
6 男性	38	0.32	0.4	0.4		
7 男性	58	0.1	0.1	0.16		
8 男性	56	0.63	0.63	0.63		
9 男性	44	0.5	0.5	0.63		
10 男性	76	0.1	0.1	0.1		
11 男性	40	0.5	0.63	0.8		
12 男性	43	0.04	0.8	0.8	365	253
13 男性	74	0.32	0.32	0.4	183	167
14 女性	62	0.08	0.2	0.1		
15 女性	62	0.1	0.1	0.1		
16 女性	60	0.1	0.3	0.5		
17 女性	64	0.06	0.1	0.2		
18 女性	73	0.16	0.1	0.1	268	157
19 女性	44	0.1	0.1	0.1		
20 女性	64	0.7	0.7	0.7		
21 女性	40	0.02	0.63	0.7		
22 女性	40	0.02	0.4	0.63		
23 女性	64	0.63	0.5	0.63		

* : p=0.783, ** : p=0.063, Wilcoxon signed-ranks test.

A

B

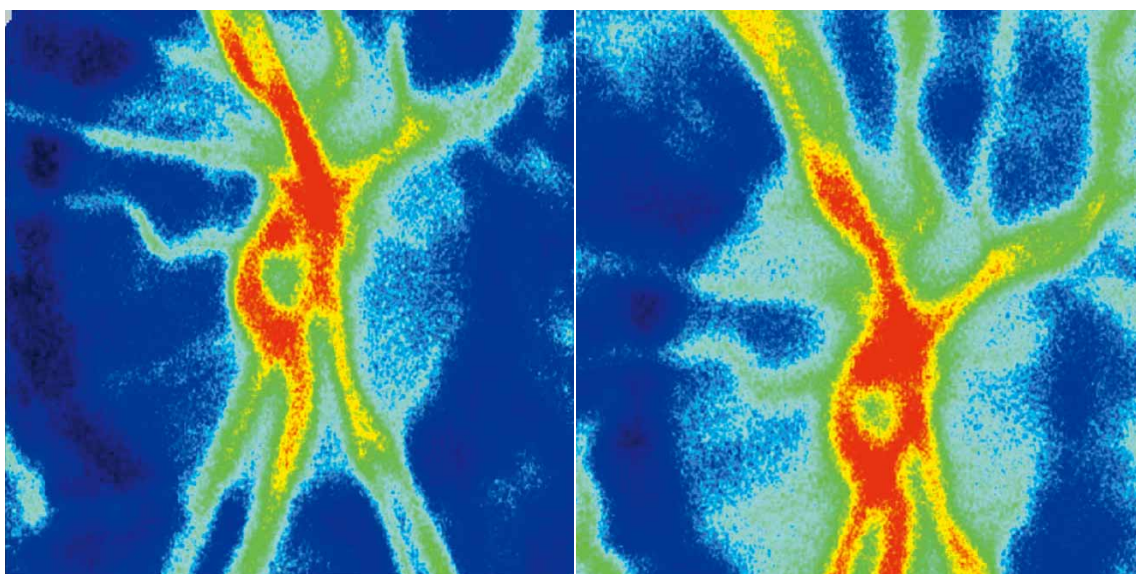


図 1 右眼手術前後 laser speckle flow graphy (LSFG) 中心動脈・乳頭耳側鼻側術前後眼底血流マップ例。A : 術前眼底血流マップ, B : 術後眼底血流マップ。血流の速い部分は赤系で、遅い部分は青系の色で表示している。

た比較的大きな脈管の信号しか測定できず⁸⁾⁹⁾、微細な脈管や組織血流を描出することが困難である。これに対して、LSFG は測定する部位血流のレーザー散乱を利用した検査法である。測定値が相対値であるため基準値を求めることができないが、正常部位または経時変化の比

較により変化量を検討することが可能である¹⁰⁾。さらに、視神経乳頭の脈管を描出することが可能なので脈管の血流を確認しながらの血流の比較検討可能なことが特徴である¹⁰⁾。今回、著者らは PDR に対する硝子体手術前後における視神経乳頭血流動態を LSFG で検討して若干の知見を得たので報告する。

表 2 手術前と 2 週後の血圧・平均血圧・眼灌流圧

	術前	術後
収縮期血圧 (mmHg)	136.2±17.1	136.0±18.7
拡張期血圧 (mmHg)	72.4±9.7	72.2±10.3
平均血圧 (mmHg)	91.6±9.9	93.7±11.9*
眼圧 (mmHg)	15.0±1.9	14.2±2.0
眼灌流圧 (mmHg)	45.9±6.3	47.5±8.3**

平均値±標準偏差。* : p=0.855, ** : p=0.655, Wilcoxon signed-ranks test.

II 対象および方法

対象は 2007 年 4 月より札幌医科大学附属病院眼科で手術を受けた PDR 23 例 23 眼、年齢、性別は男性 13 名 (平均年齢 57.1±12.3)、女性 10 名 (平均年齢 55.2±12.1)であった。術式は全症例とも超音波水晶体乳化吸引術・眼内レンズ挿入術・硝子体手術の同時手術であり、眼内レンズ(Alcon 社製アクリサート SA 60 AS)は全例嚢内固定した。また、手術は全症例同一術者が施行

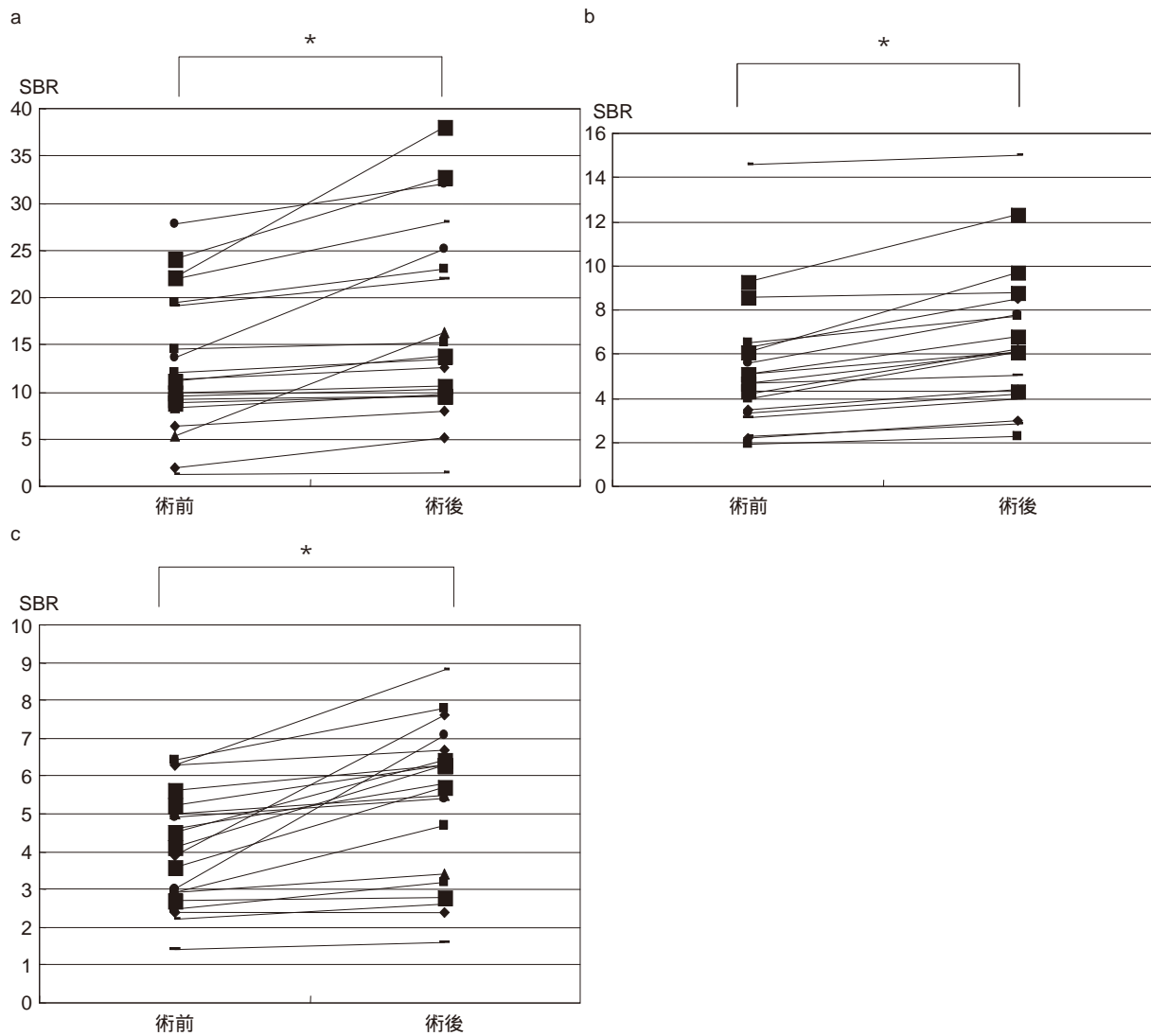


図 2 硝子体手術前と 2 週後の視神経乳頭血流改善率。

LSFG で測定した値は square blur rate (SBR) で表記される。

- a : 中心動脈血流改善率は 31.0±28.9% であった。* : p=0.001, Wilcoxon signed-ranks test.
- b : 視神経乳頭鼻側血流改善率は 31.0±28.9% であった。* : p=0.0077, Wilcoxon signed-ranks test.
- c : 視神経乳頭耳側血流改善率は 40.4±43.9% であった。* : p=0.0077, Wilcoxon signed-ranks test.

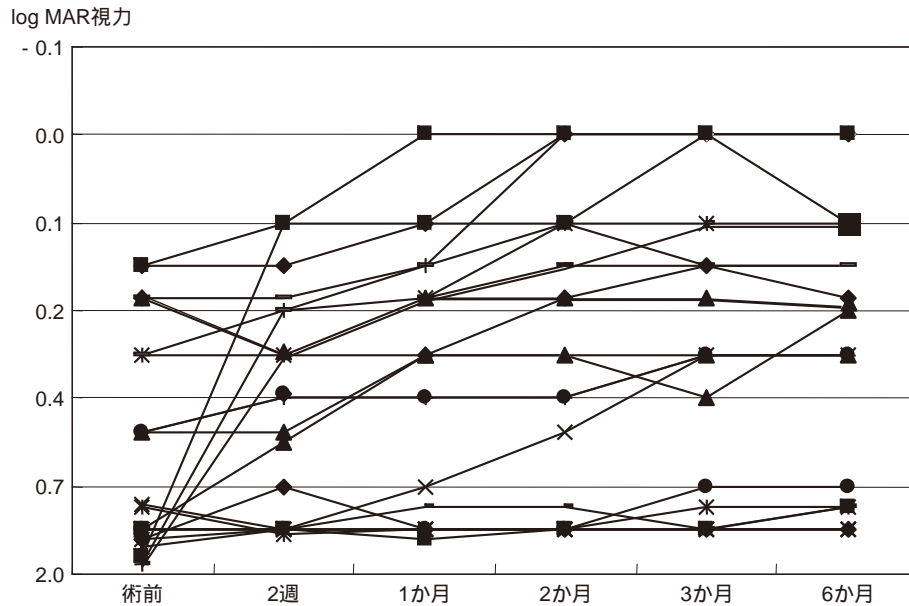


図 3 術後 6 か月までの術後 log MAR 視力変化.

手術 1 か月以降視力が改善する症例，視力の変化を認めない症例が存在した。

症例 12：術前視力 0.04，手術 1 か月後視力 0.8，術後 1 か月目に 2 段階以上の視力改善を示した。

症例 13：術前視力 0.32，手術 1 か月後視力 0.4，術後 1 か月以降も術前視力とほとんど変わらなかった。

log MAR：logarithmic Minimum Angle of Resolution.

した。術中および術後網膜剥離などの重篤な合併症は全例でみられなかった。LSFG を用いて眼血流を手術前、術後定期的に同一検査者が測定した。LSFG の測定結果に影響を及ぼすため、水晶体の皮質混濁・後囊下混濁が強い症例は検討から除外した。すなわち、測定に当たり皮質混濁・前囊下および後囊下白内障がなく、Emery-Little 分類Ⅱ期までの症例を選んだ。PDR は全例汎網膜光凝固治療済であり、増殖膜による牽引性網膜剥離を生じている症例を選んだ。牽引性網膜剥離は黄斑部を含まない症例であり、かつ硝子体出血・視神経乳頭上増殖膜の症例を除外した。黄斑浮腫は表 1 に示すとおり 4 例認め、全例半年以上の内服治療を行うも浮腫の改善を認めなかった症例である。LSFG は LSFG システム第三世代機種(ソフトケア有限会社，姫路市)を使用した。測定は被検者の術眼をトロピカミド・塩酸フェニレフリン(ミドリン P[®]，参天製薬)にて散瞳して非散瞳の僚眼で固視点を注視させて行った。測定に使用するレーザー波長は 830 nm であり、脈絡膜循環を捕らえる可能性があるため注意深く視神経乳頭を描出するようにした。測定で得られたレーザー散乱干渉模様を LSFG 解析ソフト(ソフトケア有限会社，姫路市)で二次元画像化し、血流マップを作成した。図 1 に示すとおり二次元画像化した視神経乳頭の網膜中心動脈・視神経乳頭鼻側・耳側測定部位を選んだ。手術前後の検査値は square blur rate (SBR) で表記され¹⁰⁾、検査は同日に 3 回施行して平均値を求めた。さらに、手術前後の SBR 値の変化率および眼灌流圧を求めた¹¹⁾。術前血圧は入院後に朝夕 2 回測定

を行い手術日までの平均値を値とした。術後血圧は測定日に朝夕 2 回測定した平均値を値とした。視力は入院時および術後 2 週後、1 か月後、2 か月後、3 か月後、6 か月後にそれぞれ測定した。術前後の視力・眼圧・血圧・眼灌流圧・視神経乳頭血流の変化に差がないか Wilcoxon signed-ranks test，および student t-test で検討した。黄斑浮腫については中心窩網膜厚を Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec 社，オーバーコッペン，ドイツ)にて検討した。

Ⅲ 結 果

患者の性別，年齢，手術前後の視力・黄斑浮腫を表 1 に示す。治療前・治療 2 週後では視力に統計学的な有意差を認めなかったが、術後 1 か月で有意差を認めた (Wilcoxon signed-ranks test, $p=0.063$)。術前後黄斑浮腫改善に関しては 4 症例と数が少なく検定を施行できなかったが、術前中心窩網膜厚は 263.3 ± 76.4 (平均値 \pm 標準偏差) μm から術後 1 か月後 $192.8 \pm 43.1 \mu\text{m}$ に減少した。改善率は $24.7 \pm 14.3\%$ (8.7%~41.4%) であり、全例黄斑浮腫改善を認めた。4 例中 1 例に 2 段階以上視力改善を認めた。

手術前後の平均血圧・眼灌流圧にも統計学的な有意差を認めなかった (表 2)。術後網膜中心動脈血流改善率は $31.0 \pm 28.9\%$ ($p=0.001$, Wilcoxon signed-ranks test. 図 2 a) であり、術前値と比較して有意に増加していた。また、視神経乳頭鼻側血流改善率 $31.0 \pm 28.9\%$ ($p=0.0077$, Wilcoxon signed-ranks test. 図 2 b)，視神経乳

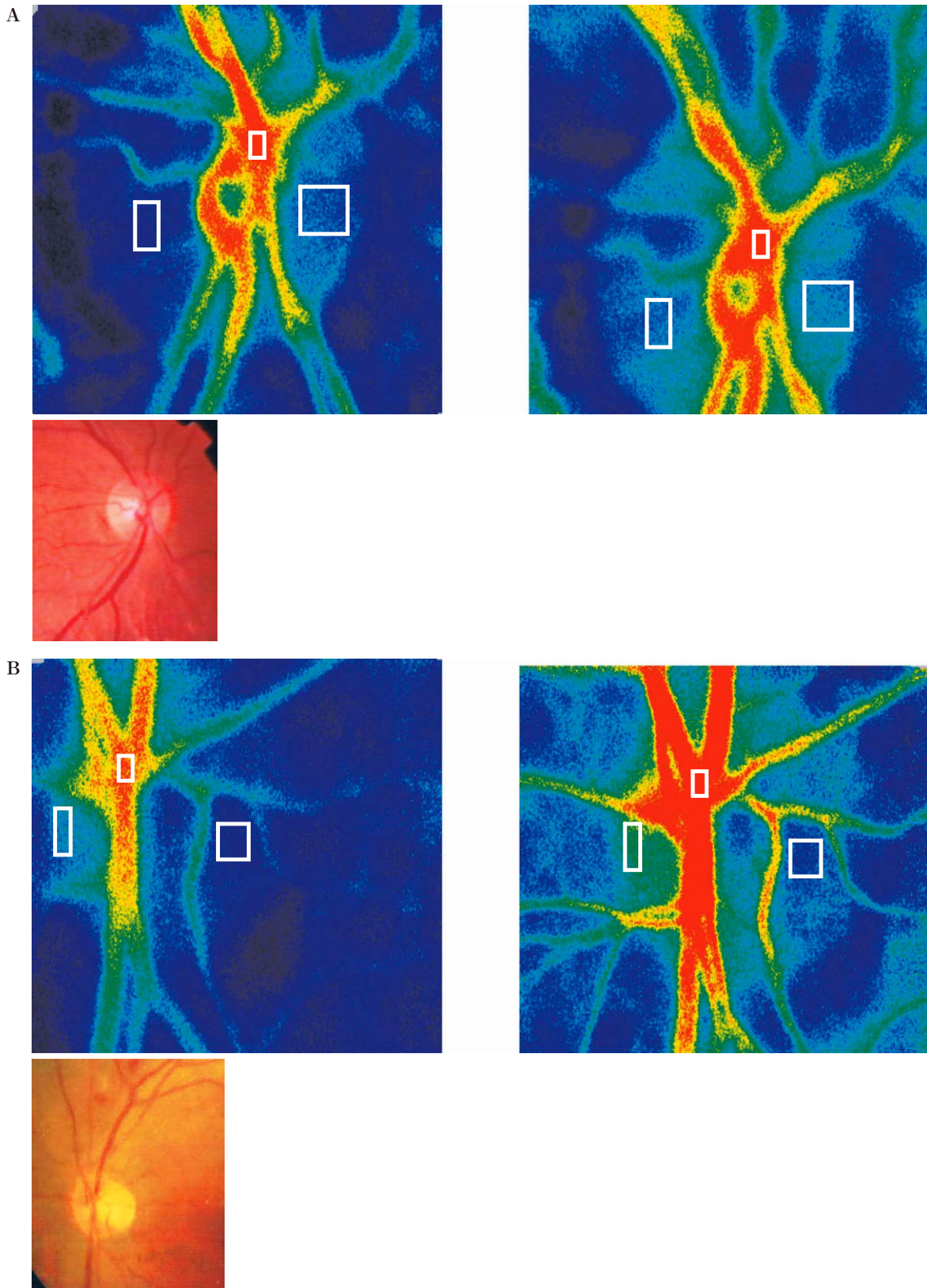


図 4 症例 12・13 の手術前後の血流マップと術前視神経乳頭カラー写真。

A：症例 12 の手術前後の血流マップと視神経乳頭写真。

左上：術前，右上：術後，下：視神経乳頭写真。術後は網膜中心動脈血流改善率 36.7%，視神経乳頭耳側血流改善率 53.2%，視神経乳頭鼻側血流改善率 29.8% を示した。カーソル位置はそれぞれ網膜中心動脈・視神経乳頭耳側・視神経乳頭鼻側血流測定部位を示す。

B：症例 13 の手術前後の血流マップと視神経乳頭写真。

左上：術前，右上：術後，下：視神経乳頭写真。術後は網膜中心動脈血流改善率 23.1%，視神経乳頭耳側血流改善率 27.3%，視神経乳頭鼻側血流改善率 1.2% を示した。カーソル位置はそれぞれ網膜中心動脈・視神経乳頭耳側・視神経乳頭鼻側血流測定部位を示す。

表 3 術後 1 か月での視力改善群と視力非改善群における各血流の比較

	硝子体手術 1 か月後	
	2 段階以上視力改善(+) n=7	2 段階以上視力改善(-) n=16
硝子体手術 2 週後		
中心動脈血流改善率	34.1±28.2%	44.7±74.5%
鼻側血流改善率	36.6±17.7%	17.1±12.6%
	*	
耳側血流改善率	59.1±41.1%	17.8±11.5%

平均値±標準偏差. *: p=0.0126, student t-test.

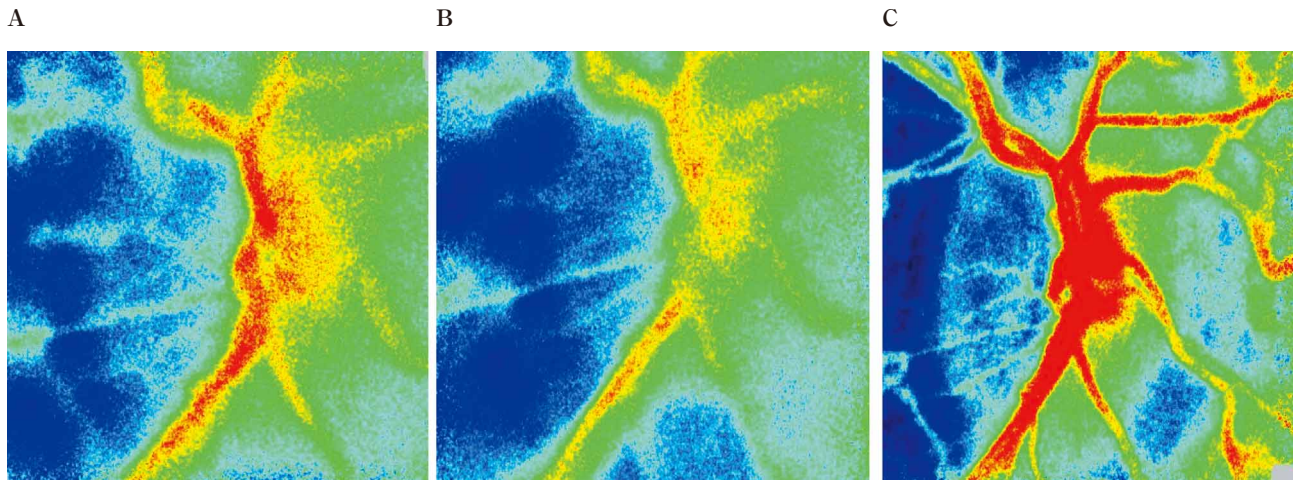


図 5 硝子体手術前後のレーザースペックル血流マップ。

A: 術前, B: 術後 1 週, C: 術後 2 週の血流マップ. 術後 1 週目では視神経乳頭および脈管が不鮮明に描出されている. 術後 2 週で視神経乳頭形・脈管の確認が可能である.

頭耳側血流改善率 $40.4 \pm 43.9\%$ ($p=0.0077$, Wilcoxon signed-ranks test. 図 2 c) と, いずれも有意な増加を認めた. 視力については, 図 3 に示すように術後 1 か月以降に視力改善が得られた症例群と術後視力が不変である群が存在した. 血流改善との関係を見ると, 視力改善群と視力不変群のいずれも視神経乳頭血流は術前と比べ増加していた(図 4 A, B). また, 手術後 1 か月以降視力が 2 段階以上改善した群と視力改善を示さなかった群でそれぞれの視神経乳頭血流改善率を比較検定したところ, 視力改善群では術後 2 週で視神経乳頭耳側血流が約 59% 以上の改善を示し, 視力不変群よりも統計学的に有意に血流改善が得られていた ($p=0.0126$, student t-test. 表 3).

IV 考 按

硝子体手術後に眼内酸素分圧の上昇を認める報告³⁾があり, 眼内酸素分圧上昇の一因として眼血流の関与が考えられる. 一方で硝子体手術後に網膜中心動脈血流が減少した報告⁵⁾, 術後に網膜血流に変化を認めなかった報告⁶⁾, および術後半年で血流改善した報告などがあり⁷⁾ 結果が一様ではない. 特に Krepler らの報告⁵⁾はカラー

ドップラー法(color Doppler imaging: CDI)での測定を行い, 術後 1 週目と 1 か月後で網膜中心動脈血流低下する結果を示している. これに対し佐藤らは, 硝子体手術後に視力改善と LSFG で視神経乳頭血流改善した 2 症例を報告している¹²⁾. 今回, 著者らは PDR に硝子体手術・超音波水晶体乳化吸引術・眼内レンズ挿入術の同時手術を施行し, 術後で視力, 視神経乳頭血流を比較検討したところ全例で視神経乳頭血流改善を認めた. また網膜血流と視力改善の関連をみると, 手術後 1 か月以降 2 段階以上の視力改善を示す群では視神経乳頭耳側血流改善率 59% 以上を示したのに対し, 視力不変群では視神経乳頭耳側血流改善率約 17.8% と両群間で統計学的に有意差 ($p=0.0126$, student t-test) を認めた. これらの結果は Krepler らの報告と相反するものであるがその要因として, 測定機器, 測定条件, 解析装置などが一因と思われる. これに加え今回術後視力改善を示した群では視神経乳頭およびその耳側, 鼻側周辺網膜でも血流改善を示したことから, CDI 法では測定が困難な視神経乳頭耳側の微細な血管の血流増加が視力改善に反映した可能性も考えられた. また, 硝子体手術後視力改善機序として, 眼内酸素分圧上昇³⁾¹³⁾によって血管内皮増殖因子

(vascular endothelial growth factor : VEGF)の発現抑制を誘導し、その結果血管透過性の亢進が抑制され、眼血流を改善し、さらに視神経乳頭組織血流の増加した症例では視力改善につながったと考えられた。

LSFGの測定上の問題点としてLSFGは生体眼の眼血流を視覚的に測定できるものの測定原理にレーザー散乱を利用しているので、術直後の眼内のわずかな細胞浮遊物が検査に影響を与える欠点がある。実際に今回手術1週後のLSFGでは血流マップが術前と異なり視神経乳頭脈管の形状が不鮮明な状態だった(図5)。そのため著者らは安定した画像と信頼できる測定値を得られる手術後2週目の時点で比較した。したがって、今後LSFGによる術後早期の血流動態の観察には機種の性能や測定器などの改良が必要と思われた。PDRでは術前から眼血流低下を起こしており、硝子体手術による血流増加をSullらは報告している¹⁴⁾。しかしながら、手術により眼血流が回復するものの、どの脈管の血流がどの程度回復すると眼症状の改善を得るかは不明である。硝子体混濁のある症例ではLSFGでの測定が困難であり、手術前後の眼血流動態が不明であるため、今後はCDIも用いてさらなる検討を行う必要があると思われる。

著者らはPDRの硝子体手術後網膜中心動脈・視神経乳頭耳側・鼻側血流の増加を初めて報告し、術後視神経乳頭耳側血流の増加例では早期に視力回復の可能性を見出した。PDRへの硝子体手術後の血流改善と視力改善との関連についてはさらなる検討が必要であるものの、今回の検討は硝子体手術後の眼内血流増加が視力改善に関連性があることを強く示唆するものである。したがって、非侵襲的に視神経乳頭血流を測定するLSFGにより視神経乳頭の微細な血管の血流変化を測定することで、硝子体手術後の視力予後を予測しうる可能性があると思われた。

文 献

- 1) **The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group** : Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic retinopathy vitrectomy study report 2. Arch Ophthalmol 103 : 1644—1652, 1985.
- 2) **Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E** : Retinal blood flow in diabetic retinopathy. BMJ 305 : 678—683, 1992.
- 3) **Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC** : Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens : a possible mechanism for nuclear cataract formation. Am J Ophthalmol 139 : 302—310, 2005.
- 4) **Stefánsson E, Landers MB 3rd** : How does vitrectomy affect diabetic macular edema? Am J Ophthalmol 141 : 984—985, 2006.
- 5) **Krepler K, Polska E, Wedrich A, Schmetterer L** : Ocular blood flow parameters after pars plana vitrectomy in patients with diabetic retinopathy. Retina 23 : 192—196, 2003.
- 6) **Horio N, Horiguchi M** : Retinal blood flow and macular edema after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 141 : 31—34, 2006.
- 7) **Kadonosono K, Itoh N, Nomura E, Ohno S** : Capillary blood flow velocity in patients with idiopathic epiretinal membranes. Retina 19 : 536—539, 1999.
- 8) **田中信也** : Laser Doppler Velocimetry (LVD)による眼底血管内血流計測. あたらしい眼科 15 : 161—167, 1998.
- 9) **Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB** : Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. Arch Ophthalmol 109 : 527—531, 1991.
- 10) **藤井 仁** : レーザースペックルフローグラフィの原理. あたらしい眼科 15 : 175—180, 1998.
- 11) **廣石悟朗, 廣石雄二郎, 藤居 仁, 石橋達朗** : ラタノプロスト点眼とイソプロピルウノプロスト点眼による正常人視神経乳頭循環への影響. 眼臨 100 : 303—306, 2006.
- 12) **佐藤孝樹, 杉山哲也, 池田恒彦, 澤 浩** : 硝子体手術を施行した糖尿病性牽引性偽視神経萎縮の2例. 眼紀 52 : 33—37, 2001.
- 13) **Srefansson E, Novack R, Harchell D** : Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 31 : 284—289, 1990.
- 14) **Sullu Y, Hamidova R, Beden U, Yakupov K, Canbaz S, Danaci M** : Effects of pars plana vitrectomy on retrobulbar haemodynamics in diabetic retinopathy. Clin Experiment Ophthalmol 33 : 246—251, 2005.