

超音波血流検査所見別による非増殖糖尿病網膜症臨床所見の検討

藤岡佐由里¹⁾, 辛島 薫子²⁾, 斉藤 喜博³⁾

¹⁾藤岡医院眼科, ²⁾大阪府立成人病センター眼科, ³⁾さいとう眼科

要 約

目 的：超音波血流検査所見の 5 型別に非増殖糖尿病網膜症の臨床所見を検討する。

対象と方法：血清アルブミン正常値の非増殖糖尿病網膜症患者 81 例に眼科一般検査と超音波血流検査を施行後、5 型に分類し、比較検討した。

結 果：正常型が 15 例(18.5%)、網膜中心動脈流速値のみが低下する典型糖尿病網膜症型が 26 例(32.1%)、網膜中心動脈に比して網膜中心静脈が高流速となる網膜中心静脈高流速型が 29 例(35.8%)、虚血性心疾患合併型が 9 例(11.1%)、内頸動脈閉塞症合併型が 2 例(2.5%)であった。内頸動脈閉塞症合併型を除く 4 群間の統

計解析の結果、網膜中心静脈高流速型に嚢胞様黄斑浮腫が有意に多く認められ、虚血性心疾患合併型に高年齢・拡張期体血圧の低下・視力の低下が有意に認められた。

結 論：糖尿病黄斑症や眼虚血に関連した血流異常の型が非増殖糖尿病網膜症の約半数に認められ、超音波血流検査による予後推測の有用性が示唆された。(日眼会誌 113 : 95—100, 2009)

キーワード：超音波血流検査, 糖尿病合併症, 網膜中心静脈高流速, 非増殖糖尿病網膜症

Evaluation of Non-proliferative Diabetic Retinopathy with Subgroups Classified by Orbital Color Doppler Imaging

Sayuri Fujioka¹⁾, Kaoruko Karashima²⁾ and Yoshihiro Saito³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Fujioka Clinic

²⁾Department of Ophthalmology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

³⁾Saito Eye Center

Abstract

Purpose : To evaluate the clinical characteristics of 5 non-proliferative diabetic retinopathy (non-PDR) groups classified by blood flow patterns on color Doppler imaging (CDI).

Methods : Eighty-one diabetic patients with non-PDR and normal serum albumin were examined by standard ophthalmic examinations with CDI and evaluated.

Results : Fifteen cases (18.5%) showed a normal blood flow pattern, and 26 cases (32.1%) showed a lower velocity only in the central retinal artery (CRA) as seen in conventional diabetic retinopathy. Twenty-nine cases (35.8%) showed a higher velocity in the central retinal vein (CRV) than CRA. Nine cases (11.1%) had a blood flow pattern as seen in coronary artery disease. The remaining 2 cases (2.5%) showed a blood flow pattern as seen in

occlusive carotid artery disease. Patients with narrowed CRV had significantly more frequent cystoid macular edema. Patients with coronary artery disease were significantly older, had lower diastolic blood pressure, and poorer visual acuity.

Conclusions : Half of the subjects with non-PDR belonged to subgroups with specific CDIs, related to diabetic maculopathy and ocular ischemia. It would be useful to predict the prognosis of non-PDR by CDI. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 95—100, 2009)

Key words : Color Doppler imaging, Diabetic systemic complications, A higher velocity in the central retinal vein, Non-proliferative diabetic retinopathy

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 E-mail : fujiokas@kcn.ne.jp
(平成 20 年 2 月 28 日受付, 平成 20 年 9 月 9 日改訂受理)

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 September 9, 2008)

I 緒 言

糖尿病網膜症における超音波血流検査所見は網膜中心動脈の流速値低下と報告されており、その低下は網膜微小血管閉塞による末梢血管抵抗の上昇に由来すると考えられている¹⁾²⁾。しかしながら、糖尿病による全身合併症をもった糖尿病患者が多様な超音波血流検査所見を呈していることを我々は報告してきた。内頸動脈閉塞症合併患者にみられる著しい眼動脈流速値低下や逆流³⁾⁴⁾、低アルブミン血症合併患者にみられる網膜中心動脈・静脈両血管の高流速⁵⁾、虚血性心疾患合併患者にみられる眼窩動脈の拡張期流速値の低下⁶⁾などである。また、網膜中心静脈が網膜中心動脈に比して例外的に高流速となる眼の糖尿病網膜症が、網膜中心静脈高流速の型を示さない対側眼の網膜症より悪化していることも報告してきた⁷⁾。

よって今回、同一病期として分類されている非増殖糖尿病網膜症を超音波血流検査所見別に分類し、それらの臨床所見の違いを比較検討した。

II 対象および方法

2002年3月から2004年9月までに大阪府立成人病センターを受診したインスリン非依存性、血清アルブミン正常値の糖尿病患者120例から糖尿病網膜症を有しない患者、増殖糖尿病網膜症患者を除いた非増殖糖尿病網膜症患者81例を対象とし、眼科一般検査(視力測定・ノンコンタクト・トノメーターによる眼圧測定・細隙灯顕微鏡検査・眼底検査)と超音波血流検査を施行した。蛍光眼底造影検査は、糖尿病黄斑症や増殖糖尿病網膜症への進行が疑われる症例のみに施行しており、その結果から嚢胞様黄斑浮腫の診断を行った。汎網膜光凝固や眼内手術の既往歴、糖尿病網膜症以外の眼疾患を有する症例は対象から除外した。

超音波血流検査は、Liebらの方法に準拠し同一検者(藤岡)がHDI 5000(Philips社, Bothell, Wash)の5~10MHzブロードバンドのリニア探触子を用いて測定時の超音波出力(spatial peak temporal average intensity: SPTA値)がアメリカ食品医薬局の眼窩領域の安全基準である17mW/cm²を超えないように設定したうえで眼窩の血管に対し施行した⁸⁾⁹⁾。

具体的に眼動脈は、眼瞼から約3.5cm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。耳側の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3mm中枢寄りで両血管が並走する箇所において測定した。

血清アルブミン正常値の糖尿病網膜症で認められる超音波血流検査の亜型には、測定因子が正常範囲の正常型

(図1a)、網膜中心動脈の流速値のみの低下となる典型糖尿病網膜症型(図1b)、網膜中心静脈が網膜中心動脈に対して高流速を示す網膜中心静脈高流速型(図1c)、眼動脈・短後毛様動脈・網膜中心動脈の拡張期流速値が低下する虚血性心疾患合併型(図1d)、眼動脈の流速値が極端に低下または逆流する内頸動脈閉塞症合併型(図1e)の5型が現在報告されている^{1)~7)}。対象をこの5型で分類し、それらの臨床所見を比較検討した。分類に際し、網膜中心静脈高流速型・虚血性心疾患合併型・内頸動脈閉塞症合併型が非常に特徴的な超音波血流検査所見であることから、まずこれらを選び出した。次に超音波血流検査における各眼窩血管の流速値の正常範囲が非常に広いことより、網膜中心動脈の流速値から典型糖尿病網膜症型と正常型に分類した。

症例数が2例の内頸動脈閉塞症合併型を除いた4群間に対し、性別と既往歴は χ^2 testを用いて、性別と既往歴の項目を除いた数値データはScheffe's testを用いて統計解析を行い、 $p < 0.05$ 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の精神に基づいており、その目的と方法はすべての患者に説明を行い、同意を得た。

III 結 果

1. 超音波血流検査

各超音波血流検査型の頻度と測定因子の平均値±標準偏差を表1に示した。各型の頻度は、正常型15例(18.5%)、典型糖尿病網膜症型26例(32.1%)、網膜中心静脈高流速型29例(35.8%)、虚血性心疾患合併型9例(11.1%)、内頸動脈閉塞症合併型2例(2.5%)であり、一般的に知られている正常型と典型糖尿病網膜症型をあわせても41例(50.6%)にとどまっていた。

超音波血流検査所見をもとに分類したため、各型の分類条件と同様に典型糖尿病網膜症型では網膜中心動脈の流速値低下を、網膜中心静脈高流速型では網膜中心静脈の高流速を、虚血性心疾患合併型では眼動脈・短後毛様動脈・網膜中心動脈の拡張期流速値の低下を、内頸動脈閉塞症合併型では眼動脈の流速値低下を認めた。対象全体での各測定因子の平均値±標準偏差は、典型糖尿病網膜症型と同じく網膜中心動脈の流速値低下という結果であった。

2. 全身および眼所見データ

性別・HbA1cにおいて4群間に有意差は認められなかった。眼灌流圧に関係する収縮期体血圧・眼圧も4群間で有意差は認められなかったが、拡張期体血圧の低下は虚血性心疾患合併型において有意に認められた。虚血性心疾患合併型においては、他の3群と比較して有意に高齢化、視力低下が認められた。

嚢胞様黄斑浮腫は網膜中心静脈高流速型において有意に多く認められた。閉塞性動脈硬化症は虚血性心疾患合

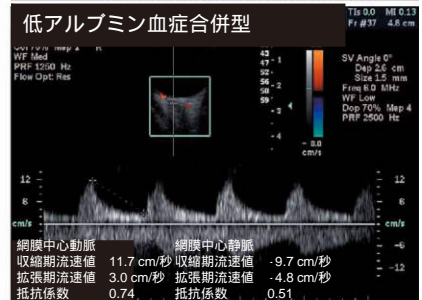
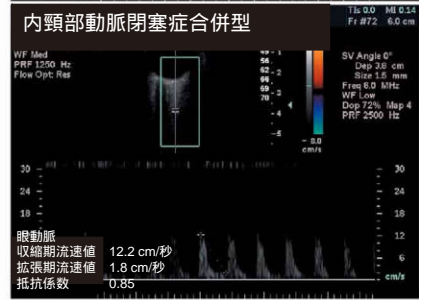
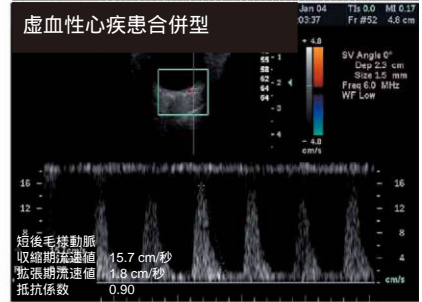
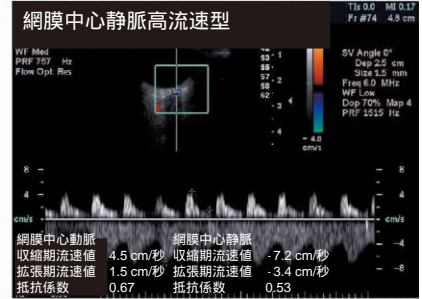
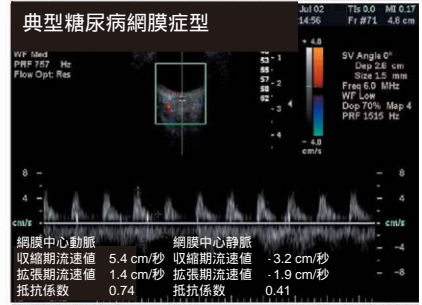
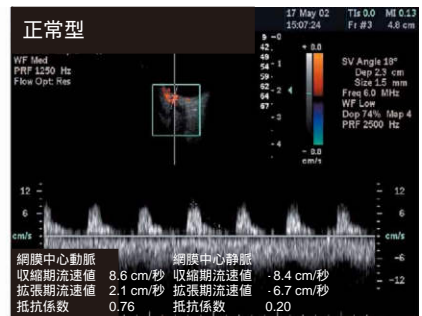
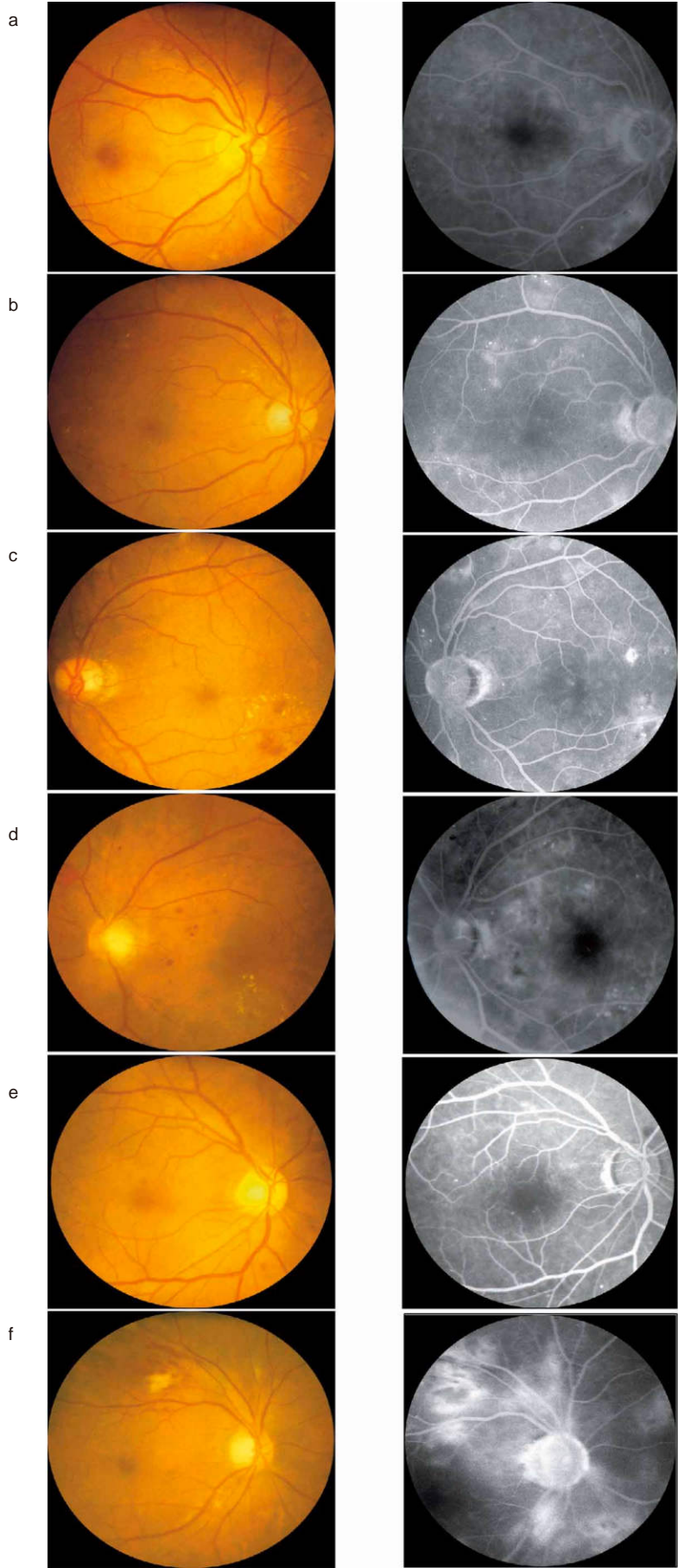


表 1 各超音波血流検査型と測定因子

	正常型 15 例 (18.5%)	典型糖尿病 網膜症型 26 例 (32.1%)	網膜中心静脈 高流速型 29 例 (35.8%)	虚血性心疾患 合併型 9 例 (11.1%)	内頸動脈閉塞症 合併型 2 例 (2.5%)	全体 81 例 (100%)
眼動脈						
収縮期流速値 (cm/秒)	26.3±7.5	20.2±6.6	26.2±6.7	24.4±7.4	7.5±2.2	23.6±7.5
拡張期流速値 (cm/秒)	5.6±3.1	3.6±1.3	4.8±1.7	3.4±1.6	1.9±0.2	4.4±1.9
抵抗係数	0.80±0.07	0.81±0.05	0.80±0.05	0.87±0.03	0.72±0.10	0.81±0.05
短後毛様動脈						
収縮期流速値 (cm/秒)	11.2±3.6	10.1±2.5	12.9±3.2	11.9±2.4	10.8±1.7	11.5±3.1
拡張期流速値 (cm/秒)	2.6±0.9	2.5±0.8	2.6±0.9	1.9±0.4	3.8±0.6	2.5±0.8
抵抗係数	0.75±0.07	0.75±0.06	0.79±0.05	0.83±0.04	0.63±0.11	0.77±0.06
網膜中心動脈						
収縮期流速値 (cm/秒)	11.4±3.3	5.2±0.9	5.3±1.2	5.4±1.4	5.8±0.7	6.4±2.1
拡張期流速値 (cm/秒)	2.1±0.9	1.4±0.2	1.3±0.3	1.2±0.5	1.5±0.7	1.4±0.4
抵抗係数	0.80±0.06	0.74±0.06	0.74±0.07	0.80±0.10	0.73±0.02	0.75±0.06
網膜中心静脈						
最大流速値 (cm/秒)	5.0±1.5	3.7±0.8	9.0±4.1	4.6±1.8	4.3±0.6	6.0±2.7
最小流速値 (cm/秒)	3.1±0.9	2.5±0.5	3.9±1.2	2.4±0.8	3.1±0.3	3.1±1.0
抵抗係数	0.37±0.10	0.32±0.09	0.47±0.10	0.44±0.16	0.28±0.04	0.39±0.11

平均値 ± 標準偏差

表 2 全身および眼所見の比較

	正常型 15 例	典型糖尿病網膜症型 26 例	網膜中心静脈高流速型 29 例	虚血性心疾患合併型 9 例	p 値
年齢	62.5±9.1	65.3±7.9	64.8±7.8	73.1±2.4	=0.014*
男性：女性	12：3	20：6	17：12	7：2	=0.336
収縮期体血圧	142±24	132±17	135±22	130±22	=0.457
拡張期体血圧	74.1±12.2	74.2±9.6	71.1±9.6	58.2±7.0	=0.001*
HbA1c	7.48±0.74	8.12±0.97	8.19±1.44	7.89±1.84	=0.306
高血圧症	7	14	17	7	=0.498
高脂血症	2	4	7	5	=0.069
閉塞性動脈硬化症	2	0	1	4	<0.001*
脳梗塞	3	5	7	4	=0.473
視力	1.02±0.29	0.90±0.29	0.82±0.27	0.71±0.26	<0.050*
眼圧	15.3±2.8	14.5±3.1	14.4±2.5	13.7±1.4	=0.545
囊胞様黄斑浮腫	0	0	7	1	=0.012*

HbA1c：hemoglobin A1c, A±B：平均値 ± 標準偏差, *：p<0.05.

内頸動脈閉塞症合併型は 2 症例のみであったため除外した。

併型に有意に認められたが、高血圧症・高脂血症・脳梗塞の既往は各群において有意差を認めなかった(表 2)。

IV 考 按

過去に我々は、糖尿病網膜症を有する眼の超音波血流

検査所見には網膜中心動脈の流速値低下以外にいくつかの型があることを報告してきた^{3)~6)}。同時にそのような超音波血流検査異常所見が、関連する特徴的な眼所見の出現に先んじて検出可能なことも報告してきた^{3)~6)}。よって、同一病期として判断される非増殖糖尿病網膜症

◀ 図 1 非増殖糖尿病網膜症と診断された眼の眼底写真(左)と蛍光眼底造影写真(中央)、6 種類の異なる超音波血流検査所見(右)。

a：正常型；血流検査所見が正常範囲内。

b：典型糖尿病網膜症型；網膜中心動脈のみが低流速値を示す。

c：網膜中心静脈高流速型；網膜中心動脈よりも網膜中心静脈が高流速値を示す。網膜静脈系のうっ滞を示唆する囊胞様黄斑浮腫と輪状硬性白斑は認められるが、視神経乳頭部浮腫を示す後期の蛍光色素による視神経乳頭部びまん性染色は認めない。

d：虚血性心疾患合併型；短後毛様動脈拡張期血流波形の平坦化と流速値の低下を認める。

e：内頸動脈閉塞症合併型；眼動脈流速値の著しい低下を認める。

f：低アルブミン血症合併型；網膜中心動脈と網膜中心静脈の両血管が高流速値を示す。蛍光眼底造影検査後期の視神経乳頭部びまん性染色に裏づけされる低浸透圧により生じた視神経乳頭部組織浮腫により、網膜中心動脈と網膜中心静脈両血管が圧迫を受けて高流速となっている⁵⁾。

眼の中にも異なった超音波血流検査所見が存在し、それぞれの型が臨床的に異なる特徴を有するのではないかと仮定し今回検討を行った。

今回、5種類の異なる超音波血流検査所見を分類に使用したが、非増殖糖尿病網膜症患者にはさらにもう一型の低アルブミン血症合併型が存在しうる(図1f)。この型では低アルブミン血症による浸透圧の低下により、視神経乳頭部に組織浮腫が生じる(蛍光眼底造影検査において後期にびまん性視神経乳頭染色を呈する:図1f:最下段中央)。視神経乳頭部に生じた組織浮腫により網膜中心動脈・網膜中心静脈が圧迫され、糖尿病網膜症としては例外的に両血管の高流速を示す型となる。さらに、網膜中心動脈より血管壁の薄い網膜中心静脈は圧迫を受けやすく、網膜中心動脈より高流速を示すこともある⁵⁾。よって、低アルブミン血症合併型が網膜中心静脈高流速型と超音波血流検査結果上一部重なりと判断したため、今回の対象症例からは除外した。

血流流速値に異常を認めない正常型と、従来から報告されている網膜中心動脈のみに流速値低下を認める典型糖尿病網膜症型が非増殖糖尿病網膜症眼の半数を占めていたが、両型とも嚢胞様黄斑浮腫や視力低下とは相関していなかった。正常型は重篤な糖尿病微小血管障害がまだ起きていないか、高血圧がその群の流速値に影響している可能性が考えられ、典型糖尿病網膜症型は網膜内のみの糖尿病微小血管障害による血管抵抗上昇が考えられた。

超音波血流検査は血流量を測定しているわけではないが、網膜中心動脈から流入する血流量と網膜中心静脈から流出する血流量はほぼ等しいと仮定できる。よって、網膜中心静脈高流速型では測定位置における網膜中心静脈の血管断面積が網膜中心動脈より狭いと考えられる。この型の蛍光眼底造影検査所見が低アルブミン血症合併例のようにびまん性の後期視神経乳頭染色を示さない(図1c:3段目中央)ことより、この型の網膜中心静脈の狭細化は、視神経乳頭部において網膜中心動脈が動脈硬化の進行により血管外膜を共有する網膜中心静脈を圧迫した結果生じたと考える。

網膜中心静脈の狭細化は網膜中心静脈の血管内圧を上昇させ、糖尿病網膜症を進行させうるが、この件は網膜中心静脈狭細化を示唆する網膜中心静脈高流速が糖尿病網膜症進行と関連するとして、既に我々によって報告されている⁷⁾。興味深いことに、その報告は同一症例間における左右眼の比較であったにもかかわらず、網膜中心静脈高流速側の眼群において、今回の網膜中心静脈高流速型のように嚢胞様黄斑浮腫が有意に多く認められた⁷⁾。

非増殖糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への進行は、眼底所見の中では網膜静脈血管の拡張と関係がある¹⁰⁾¹¹⁾との報告や超音波血流検査所見の中では網膜中心

静脈の流速値の絶対値が高いことと関係がある¹²⁾ということが他施設から報告されている。今回の網膜中心静脈高流速型はこれらの糖尿病網膜症進行群の条件と重なるところが多く、同じ群をみているのではないかと考えられる。

一方で非増殖糖尿病網膜症の中で虚血性心疾患合併型のみ有意に視力低下を認めたことも注目すべき点である。この群は加齢や拡張期体血圧の低下とも関連があることから、その視力低下は眼虚血と脳虚血の両方に原因があると考えられるが、さらなる検討が必要である。

治療に抵抗する虹彩ルベオシスや眼底周辺部のしみ状出血といった重篤な眼虚血を示唆する眼症状を呈する眼虚血症候群はまれな疾患であるが、虚血性心疾患や内頸動脈閉塞症といった全身の大血管症を有する糖尿病患者にはしばしば認められる疾患である¹³⁾¹⁴⁾。一方、軽～中等度眼虚血症例が網膜動脈狭細化や淡い綿花様白斑といった徴候を呈することはまれで、多くの症例は検眼鏡上何の特徴も示さないことが多いため、従来の眼科検査のみで軽～中等度眼虚血を検出することは難しい。よって、超音波血流検査により糖尿病大血管症の合併を推測することは眼虚血の有無を知るうえで意味のある検査である⁴⁾⁶⁾。

今回、HbA1cにおいて各群間で有意差がなかったのは、比較的短期間の糖尿病コントロールの指標であるHbA1cよりも長い期間をかけて生じた血管病変の血流異常を超音波血流検査が捉えているためと考えた。

血清アルブミンが正常の非増殖糖尿病網膜症の超音波血流検査所見には、糖尿病による微小血管症の程度や大血管症を含む糖尿病合併症の影響により5種類の異なる亜型が存在し、そのいくつかの型は嚢胞様黄斑浮腫の合併や視力低下との関連が示唆された。糖尿病網膜症はその網膜所見から病期分類がなされており^{15)~17)}、眼超音波血流検査所見から糖尿病網膜症を分類した報告はないが、糖尿病網膜症患者に超音波血流検査を施行することでさらに詳しい眼循環の評価が可能となり、治療方針の決定・予後の推測などに役立つと考える。

文 献

- 1) Guven D, Ozdemir H, Hasanreisoglu B : Hemodynamic alterations in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103 : 1245—1249, 1996.
- 2) Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhoumand 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.
- 3) 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.

- 4) **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.
 - 5) **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.
 - 6) **Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y** : Ocular circulation in diabetic patients with coronary artery disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 163—169, 2006.
 - 7) **Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y** : Correlation between higher blood flow velocity in the central retinal vein than in the central retinal artery and severity of non-proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 312—317, 2006.
 - 8) **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.
 - 9) **Williamson TH, Harris A** : Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 40 : 255—267, 1996.
 - 10) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy, ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 98 : 823—833, 1991.
 - 11) **Skovborg F, Nielsen AV, Lauritzen E, Hartkopp O** : Diameters of retinal vessels in diabetic and normal subjects. *Diabetes* 18 : 292—298, 1969.
 - 12) **Dimitrova G, Kato S, Yamashita H, Tamaki Y, Nagahara M, Fukushima H, et al** : Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 87 : 622—625, 2003.
 - 13) **Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS** : Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 104 : 859—864, 1997.
 - 14) **Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Carvalho CA** : Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology* 104 : 1994—2002, 1997.
 - 15) **Scott GI** : Ocular complications of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 37 : 705—715, 1953.
 - 16) **Davis MD** : Vitreous contraction in proliferative diabetes retinopathy. *Arch Ophthalmol* 74 : 741—751, 1965.
 - 17) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification, ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 98 : 786—806, 1991.
-