

糖尿病患者における視神経乳頭循環

—レーザードップラー法を用いた解析—

小笠原博宣¹⁾, 吉田 晃敏¹⁾, Gilbert T. Feke²⁾

¹⁾旭川医科大学眼科学教室, ²⁾Eye Research Institute, Boston, USA

要 約

糖尿病患者の視神経乳頭部毛細血管における血流速度を、我々が開発したレーザードップラー装置を用いて測定し、正常者のそれと比較した。対象として、インスリン依存型糖尿病患者34名(平均年齢29.5歳、網膜症なし12名、単純網膜症22名)と正常者29名(平均年齢31.3歳)を用いた。視神経乳頭の耳側部における赤血球速度を、周波数スペクトルの Doppler broadening (DB値)を指標として相対的に測定した。糖尿病群のDB値(平均値±標準偏差)は763±113 Hzで、正常群のその912±167 Hzに比べ有意に低下していた。また、DB値と糖尿病患者の年齢、発症年齢、罹病期間、インスリン量、血糖値、血圧ならびに眼圧との間には、有意な相関を認めなかった。網膜症がないかごく早期の網膜症を有する糖尿病患者においても、すでに視神経乳頭部の毛細血管血流速度は低下しており、視神経乳頭部の微小循環が障害されている可能性が示唆された。(日眼会誌 96:1311-1316, 1992)

キーワード: レーザードップラー法, 視神経乳頭循環, 赤血球速度, インスリン依存型糖尿病, 糖尿病網膜症

Analysis of Optic Nerve Head Circulation in Diabetics Using a Laser Doppler Technique

Hironobu Ogasawara¹⁾, Akitoshi Yoshida¹⁾ and Gilbert T. Feke²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

²⁾Eye Research Institute, Boston, USA

Abstract

The authors measured the red blood cell speed distributions in the capillaries of the optic nerve head using a laser Doppler technique. We calculated the widths of Doppler-broadened frequency spectra of laser light scattered from temporal sites on the optic nerve head in 34 Type I diabetic patients (mean age, 29.5 years; 12 patients having no retinopathy; 22 having background retinopathy) and in 29 age- and sex-matched normal controls. Doppler broadening proportional to the red blood speed was 763±113 Hz (mean±SD) in the diabetics and 912±167 Hz in the controls. The difference was statistically significant. Mean blood pressure and intraocular pressure in the diabetics were not significantly different compared to controls. Our finding of abnormally low capillary blood speeds suggests that pathologic alterations occur in the microvasculature of the optic nerve head in the early stages of diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:1311-1316, 1992)

Key words: Laser Doppler technique, Optic nerve head circulation, Red blood cell speed, Insulin dependent diabetes, Diabetic retinopathy

別刷請求先: 078 旭川市西神楽4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室 小笠原 博宣
(平成3年12月27日受付, 平成4年4月14日改訂受理)

Reprint requests to: Hironobu Ogasawara, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

(Received December 27, 1991 and accepted in revised form April 14, 1992)

I 緒 言

糖尿病患者の視神経乳頭部には、新生血管、前部虚血性視神経症¹⁾²⁾、そして diabetic papillopathy^{3)~5)}などの様々な病変が生じ、それらは視機能の変化に密接に関連していることが知られている。また、糖尿病患者では緑内障の合併率が高く、視神経乳頭の変化を含め、その進行も高度なことが知られている⁶⁾。しかしながら、糖尿病患者における視神経乳頭部病変の根底に存在すると考えられる血流動態に関しては、未解明な点が数多く残されている。その主な理由の一つには、視神経乳頭部の血流を *in vivo* で測定する方法が確立していなかったことが挙げられる。

近年、レーザードップラー法を用いて視神経乳頭部毛細血管の血流速度を測定する試みがなされてきた。Stern と Lappé⁷⁾、Riva ら⁸⁾は本法を用いて視神経乳頭の循環が *in vivo* で測定可能なことを示した。さらに Sebag ら⁹⁾¹⁰⁾は、視神経萎縮という明らかな視神経乳頭の循環不全状態で、本法を用いた測定が有用であることを示した。そして、Rizzo ら¹¹⁾は、正常者における加齢による視神経乳頭の循環変化が、本法を用いて評価できる可能性を示した。

そこで本研究では、本法を応用し、糖尿病患者の視神経乳頭部毛細血管における相対的血流速度をはじめて測定することを試みた。その結果、網膜症がないごく早期の網膜症を有する糖尿病患者においても、すでに視神経乳頭部の毛細血管血流速度は低下しており、視神経乳頭部の微小循環が障害されていることが示唆された。我々がはじめて明らかにできた糖尿病患者の視神経乳頭循環に関する新しい知見は、今日まで未解決であった乳頭部病変発症に関する諸問題を解決する有力な手がかりとなることが期待される。

II 対象および方法

1. 対象

糖尿病群として 21 歳から 46 歳まで (平均年齢 29.5 歳) のインスリン依存型糖尿病患者 34 名を用いた (表 1)。また、正常群としては全身のおよび眼科的に異常を認めない 23 歳から 51 歳まで (平均年齢 29.3 歳) の 29 名を用いた。

糖尿病患者を網膜症の有無により 2 群に分類すると、網膜症なしの群が 12 名、毛細血管瘤を認めるだけのごく早期の単純網膜症群が 22 名であった。平均血圧と眼圧に関しては、正常群と糖尿病群の間では、統計

表 1 対象と全身的諸因子

	正常群 (n=29)	糖尿病群 (n=34)
男性	21	23
女性	8	11
年齢 (歳)	29.3±5.2 (23-51)	29.5±6.7 (21-46)
屈折度 (D)	-1.9±2.4	-2.2±1.8
平均血圧 (mmHg)	86.7±5.2	85.2±7.9
眼圧 (mmHg)	15.6±3.3	14.9±3.4
脈拍数 (回/分)	69.9±4.5	74.7±12.1

(平均値±標準偏差)

各因子に関して、正常群と糖尿病群の間では、統計学的に有意差を認めなかった。

学的に有意差を認めなかった (表 1)。さらに正常群、網膜症なしの群および単純網膜症群の 3 群間においても、平均血圧 (平均値±標準偏差, mmHg) は、それぞれ 86.7±5.2, 84.1±7.5, 85.8±8.2 であり、統計学的に有意差を認めなかった。また眼圧 (平均値±標準偏差, mmHg) は、それぞれ 15.6±3.3, 13.8±3.8, 14.5±3.4 であり、同様に統計学的に有意差を認めなかった。糖尿病患者における罹病期間は 11 年から 33 年 (平均 18.3 年)、発症年齢は 1 歳から 31 歳 (平均 11.3 歳)、1 日インスリン総投与量は 24 単位から 120 単位 (平均 56 単位)、そして血流速度測定時の血糖値は 73 mg/dl から 428 mg/dl (平均 229 mg/dl) であった。単純網膜症群では網膜症なしの群に比べ発症年齢は有意に低く ($p < 0.01$)、また罹病期間は有意に長かった ($p < 0.005$) (表 2)。

2. 方法

レーザードップラー法を用いて視神経乳頭部の血流速度を測定するための理論は Stern ら⁷⁾により確立されている。すなわち、視神経乳頭にレーザー光を照射すると、組織内に存在する毛細血管内の赤血球は、その周囲組織の全方向からランダムな散乱光を受け、その散乱光は全方向にランダムに反射することが知られている。この現象とヘテロダイン検波法を用いて反射光のドップラー周波数スペクトル $s(\Delta f)$ を解析すると、組織から散乱したスペクトルと赤血球からのスペクトルとを分離することができる。すなわち、 $s(\Delta f)$ は、

$$s(\Delta f) = -K \cdot \log(\Delta f / \alpha) \text{ と表現できる。}$$

ここで、 K はスペクトルの振幅、 Δf は反射光のドップラー偏位周波数、 α はスペクトルのドップラーブロードニング (以下 DB 値と略す) である。さらに α

表 2 糖尿病群における特徴的諸因子

	糖尿病なしの群 (n=12)	単純網膜症群 (n=22)
発症年齢(歳)*	14.7±7.8	9.6±6.0
罹病期間(年)**	14.4±7.8	20.1±6.6
1日インスリン量(IU)	62.8±19.9	52.2±20.0
血糖値(mg/dl)	252.2±98.5	215.4±86.7

(平均値±標準偏差)

*, **: 単純網膜症群では網膜症なしの群に比べて, 発症年齢は有意に低く (p<0.01), また罹病期間は有意に長かった (p<0.005).

1日インスリン量および血糖値に関しては, 両群間に有意差を認めなかった.

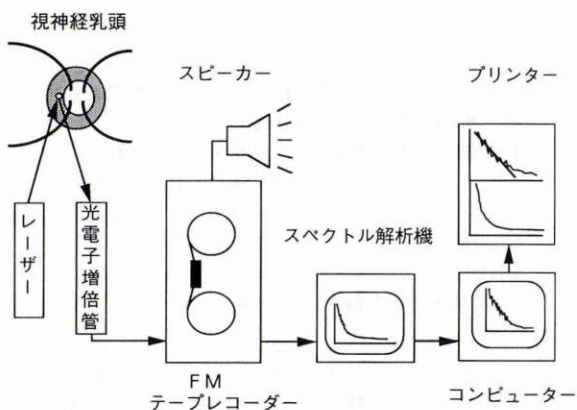


図 1 レーザードップラー法のブロックダイアグラム.

は,

$$\alpha = 2 V_{max} / \lambda$$

と表現できる.

ここで, λ は波長, V_{max} は赤血球の最大速度である.

前述した各パラメーターは, 我々が開発したレーザードップラー装置を用いて計測した¹⁰⁾¹¹⁾(図 1). すなわち, 視神経乳頭上で表層血管を認めない部位に 633 nm の波長をもつ直径約 180 μ m の HeNe レーザー光を照射し, その反射光のシグナルを光電子増倍管を通して, 磁気テープに記録する. 測定時には, スピーカーからのシグナル音をモニターすることで, 乳頭毛細血管組織から得られたシグナルと, 表層血管からのシグナルを判別することが可能である. 解析時に, スペクトル解析機とコンピューターを用いて, 前述した方法でスペクトル $s(\Delta f)$ を求め, DB 値を算出する.

正常者における視神経乳頭部の毛細血管血流速度は, 乳頭耳側部が鼻側部に比べて 15% 大きい, 上方と下方においては差を認めないことが明らかとなって

いる¹¹⁾. 従って, 今回の研究では, 対象の左右 1 眼を無作為に選択し, その耳側部からのみ血流速度を測定した. なお本研究では, 上耳側部と下耳側部との DB 値を比較した. 各々の部位での測定は 6 回行い, それらの平均値と標準偏差を求めた.

なお, 眼圧は Goldmann 圧平式眼圧計, 血糖値 (mg/dl) は GLUCOSCAN 300 (Life Scan Inc.) を用いて測定した. DB 値の測定直前に座位での上腕動脈血圧と脈拍数を計測した.

DB 値の比較には, Student's t-test を用い, 有意水準が 5% 未満のものを統計学的に有意とした.

III 結 果

1. 典型症例

33 歳男性の糖尿病患者 (罹病期間 17 年) における左眼視神経乳頭上耳側部 (図 2) で DB 値を計測した. 測定時の血糖値は 145 mg/dl, 眼圧は 15 mmHg, そして血圧は 120/70 mmHg であった. 左眼底は毛細血管瘤のみの単純網膜症を呈していた. 測定部位から得られたドップラー周波数スペクトル $s(\Delta f)$ を解析すると (図 3), DB 値は 793 Hz と算出され, この値は同年代の正常者の平均値±標準偏差 (986±90)¹¹⁾ に比べて明らかに低い値であった.

2. 上耳側部と下耳側部との比較

糖尿病群 (n=34) において, DB 値 (平均値±標準偏差) は上耳側部では 759±114 Hz で, 下耳側部では 767±115 Hz であり, 両側測定部位間には統計学的に有意差を認めなかった. また正常群 (n=29) においても, DB 値は上耳側部では 924±167 Hz で, 下耳側部の 896±181 Hz との間には統計学的に有意差を認めなかった. また, 各対象から測定した 6 回の平均変動係

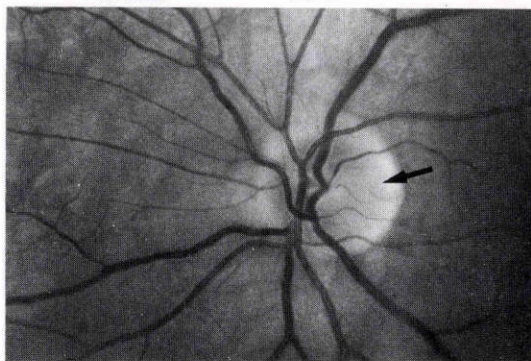


図 2 33 歳男性の糖尿病患者の左眼底. 矢印は測定部位を示す.

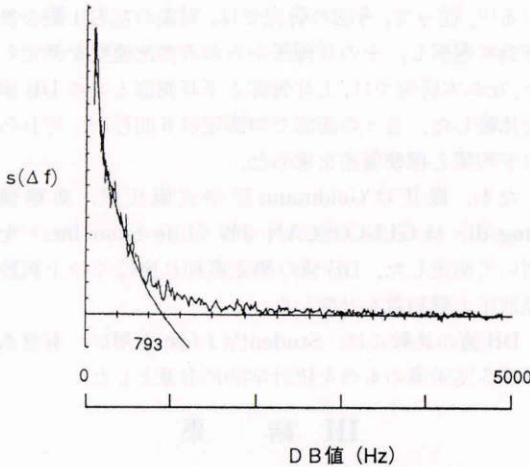


図3 レーザードップラー法を用いた測定結果。縦軸は $s(\Delta f)$ (任意の単位)、横軸は DB 値〔スペクトルのドップラーブロードニング値 (血流速度の指標値; Hz)]を表す。スムーズな曲線はコンピューターにより得られた曲線である。DB 値はこの曲線と横軸との交点として求められ、この例では 793 Hz となる。

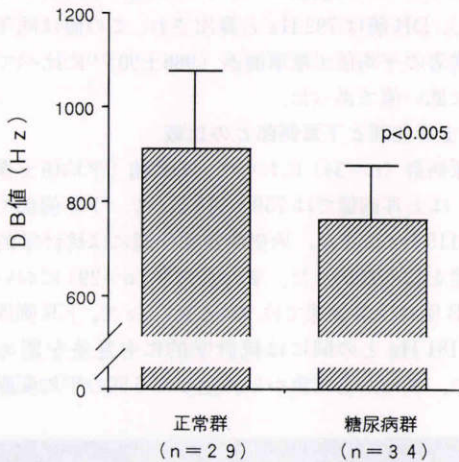


図4 正常群と糖尿病群との DB 値の比較。糖尿病群の DB 値 (平均値±標準偏差) は正常群のそれと比べて統計学的に有意に低下していた。DB 値はスペクトルのドップラーブロードニング (血流速度の指標値; Hz) を表す。

数は $10 \pm 6\%$ であった。

3. 正常群と糖尿病群との比較

糖尿病群 ($n=34$) の DB 値は 763 ± 113 Hz で、正常群 ($n=29$) のその 912 ± 167 Hz に比べ統計学的に有意に低下していた ($p<0.0005$) (図4)。また糖尿病群

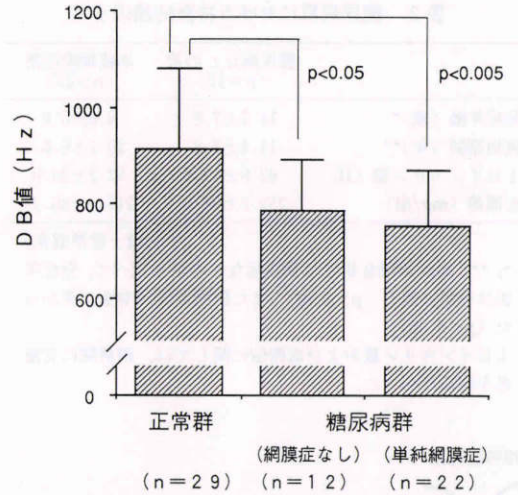


図5 正常群と網膜症なし群、ならびに網膜症なしの群と単純網膜症群との DB 値の比較。DB 値 (平均値±標準偏差) は網膜症なしの群においても、正常群に比べて統計学的に有意に低下していた。一方、網膜症なしの群と単純網膜症群との間では、DB 値には統計学的に有意差を認めなかった。DB 値はスペクトルのドップラーブロードニング (血流速度の指標値; Hz) を表す。

のうち、網膜症なしの群 ($n=12$) の DB 値は 784 ± 106 Hz で、単純網膜症群 ($n=22$) では、 752 ± 117 Hz であり (図5)、DB 値は網膜症なしの群においても、正常群に比べて統計学的に有意に低下していた ($p<0.05$)。一方、網膜症なしの群と単純網膜症群の間では、DB 値には統計学的に有意差を認めなかった。

4. 糖尿病群の全身的諸因子と DB 値

DB 値と糖尿病群 ($n=34$) における全身的諸因子との間の相関を検討した。DB 値は糖尿病患者の年齢 ($r=0.10, p=0.58$)、発症年齢 ($r=0.19, p=0.27$)、罹病期間 ($r=0.11, p=0.52$)、1日インスリン総投与量 ($r=0.12, p=0.52$)、測定時血糖値 ($r=0.17, p=0.37$) および心拍数 ($r=0.07, p=0.74$) とは有意な相関を示さなかった。さらに DB 値と眼内灌流圧を規定する平均血圧 ($r=0.01, p=0.97$) と眼圧 ($r=0.16, p=0.38$) との間、および DB 値と屈折度 ($r=0.02, p=0.91$) との間にも有意な相関を認めなかった。

IV 考 按

ヒトの視神経前篩状板ならびに篩状板は主として後毛様動脈からその血流が供給されており、一方、視神経乳頭表層部は、傍乳頭網膜血管から血流が供給され

ている¹²⁾。我々の用いているレーザー光で血流速度を測定可能な組織深度は約1mmで、従って、測定により得られた血流速度の指標(DB値)は脈絡膜と網膜の両方からの血流を反映していると考えられている¹¹⁾。

本研究では、今日まで未解明であった糖尿病患者の視神経乳頭毛細血管における血流速度を初めて測定した。その結果、正常者に比べて糖尿病患者では、糖尿病網膜症の発症前の時期においても、すでに視神経乳頭部の毛細血管血流速度は低下していることが判明した。また、この乳頭部血流速度は糖尿病患者の年齢、発症年齢、罹病期間、インスリン量ならびに血糖値とは有意な相関が認められなかった。

糖尿病患者において視神経乳頭部の循環が低下する理由として、以下の二点が考えられる。その第1は、血液性状の変化であり、第2は毛細血管の微細構築変化による血管抵抗の増大である。第1の理由の根拠としては、糖尿病患者においては、赤血球変形能の低下と凝集の亢進や、血小板の凝集能と粘着能の亢進、さらには血漿粘度の増加など、いわゆる血液流動性の低下が生じることが挙げられる¹³⁾。さらに、第2の理由の根拠として、糖尿病患者の脈絡膜毛細血管における基底膜肥厚、内腔狭細化ならびに内皮細胞の脱落が報告されていること¹⁴⁾、また、視神経乳頭部における毛細血管壁の肥厚と硝子様変性も報告されている¹⁵⁾ことが挙げられる。従って、糖尿病患者の視神経乳頭部毛細血管では、網膜毛細血管に認められる変化、すなわち基底膜の肥厚、壁細胞の消失、毛細血管管の形成そして毛細血管床の閉塞と同様な病理学的変化が生じていると推測され、これらにより血管抵抗が増大し、循環が低下すると推測される。

糖尿病患者において視神経乳頭の循環が異常に低下しているとする我々の結果は、網膜ならびに脈絡膜循環に関する今日までの研究報告の結果と一致する。すなわち、レーザードップラー法を用いて糖尿病患者の網膜循環を測定した Fekete¹⁶⁾は、網膜症のない群と単純網膜症群でも、正常対照群に比べて網膜循環が低下していることを示した。Arend¹⁷⁾はビデオ蛍光眼底撮影法を用いて、糖尿病患者の傍黄斑部網膜毛細血管の血流速度を測定し正常者に比べて、糖尿病患者では網膜症のどの時期においても、網膜循環が低下していることを報告した。Small¹⁸⁾マイクロスフェア法を用いて、糖尿病のイヌ網膜の循環を測定し、正常群に比べて網膜症のない群においてもすでに網膜循環が低下していることを報告した。さらに、Langham¹⁹⁾

はヒト脈絡膜循環を眼球脈波を指標として測定し、糖尿病群では正常群に比べて脈絡膜循環が低下していることを報告している。従って、我々が得た糖尿病患者における視神経乳頭循環の低下が網膜症の初期からすでに起こるといふ新しい知見は、乳頭循環が前述したように脈絡膜および網膜循環の2系統の循環動態を反映していると考えられているので、過去の知見と矛盾しないと考える。

糖尿病患者においては、前部虚血性視神経症¹²⁾や緑内障⁶⁾の発生頻度が高いことが知られている。本研究の結果より初めて明らかになったように、糖尿病患者では視神経乳頭部の循環が障害されているので、この循環障害が、視神経の虚血性変化や眼圧変動による視神経障害の危険因子となっている可能性が十分に推測される。さらに、近年比較的若年者の糖尿病患者で網膜症の程度にかかわらず視神経乳頭浮腫を生じる、いわゆる diabetic papillopathy が注目を浴びている。その発生機序はいまだ不明で、視神経乳頭表層の毛細血管症³⁾とする説、血管症による二次的な軸索輸送の障害⁴⁾あるいは前部虚血性視神経症と同様の虚血性変化⁵⁾とする説がある。本研究により視神経乳頭部の循環障害が明らかになり、本疾患の発症の背景には、少なくとも視神経乳頭の虚血性変化が介在することが推測された。

今後、我々が用いたレーザードップラー法による視神経乳頭の循環測定は、糖尿病患者における視神経乳頭病変の発症機序の解明や、それに対する治療方法の効果判定に有効な検査方法となることが期待される。

稿を終えるにあたり、ご指導いただいた Retina Associate, Boston, USA の J. Wallace McMeel 博士に感謝いたします。ご校閲いただいた保坂明郎教授に感謝いたします。本論文の要旨の一部は、The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting (1990, Sarasota, USA) において口演した。

文 献

- 1) Hayreh SS: Anterior Ischemic Optic Neuro-
pathy. Berlin-Heidelberg-New York, Springer-
Verlag, 3-23, 44-59, 72-73, 1975.
- 2) Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, et al:
Clinical profile and long-term implications of
anterior ischemic optic neuropathy. Am J
Ophthalmol 96: 478-483, 1983.
- 3) Appen RE, Chandra SR, Klein R, et al:
Diabetic papillopathy. Am J Ophthalmol 90:
203-209, 1980.
- 4) Paven PR, Aiello LM, Wafai MZ, et al:

- Optic disc edema in juvenile-onset diabetes. *Arch Ophthalmol* 98: 2193—2195, 1980.
- 5) **Hayreh SS, Zahoruk RM**: Anterior ischemic optic neuropathy. VI. In juvenile diabetics. *Ophthalmologica* 182: 13—28, 1981.
 - 6) **Becker B**: Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 71: 1—16, 1971.
 - 7) **Stern MD, Lappé DL**: Method and apparatus for measurement of blood flow using coherent light. US Patent 4: 109, 647, 1978.
 - 8) **Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH**: Laser Doppler measurement of relative blood velocity in the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 241—248, 1982.
 - 9) **Sebag J, Feke GT, Delori FC, et al**: Anterior optic nerve blood flow in experimental optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1415—1422, 1985.
 - 10) **Sebag J, Delori FC, Feke GT, et al**: Anterior optic nerve blood flow decreases in clinical neurogenic optic atrophy. *Ophthalmology* 93: 858—865, 1986.
 - 11) **Rizzo JR, Feke GT, Goger DG, et al**: Optic nerve head blood speed as a function of age in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 3263—3272, 1991.
 - 12) **Hayreh SS**: Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 53: 721—748, 1969.
 - 13) **Benson WE, Brown GC, Tasman W**: *Diabetes and Its Ocular Complications*. Philadelphia, WB Saunders, 42—54, 1988.
 - 14) **Hidayat AA, Fine BS**: Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 92: 512—522, 1985.
 - 15) **Giarelli L, Grandi G, Delendi M, et al**: Optic nerve in diabetes mellitus: A case control study. *Met Ped Sys Ophthalmol* 9: 71—73, 1986.
 - 16) **Feke GT, Tagawa H, Yoshida A, et al**: Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 92: 1517—1522, 1985.
 - 17) **Arend O, Wolf S, Jung F, et al**: Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: Dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol* 75: 514—518, 1991.
 - 18) **Small KW, Stefánsson E, Hatchell DL**: Retinal blood flow in normal and diabetic dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 672—675, 1987.
 - 19) **Langham ME, Grebe R, Hopkins S, et al**: Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 52: 167—173, 1991.