

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22791647

研究課題名(和文)

糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の眼循環測定による治療効果判定の検討

研究課題名(英文)

Effect of panretinal photocoagulation on ocular blood flow in patients with diabetic retinopathy.

研究代表者

高橋淳士(TAKAHASHI ATSUSHI)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：90422047

研究成果の概要(和文)：

(研究1) 汎網膜光凝固術を施行することにより網膜動脈血流量が低下することを明らかとし、血流量の低下は、網膜主幹動脈レベルにおいても認められた動脈径の狭細化によるものと考えられた。

(研究2) 汎網膜光凝固術により中心窩脈絡毛細血管板血流量は増加するが、術後に黄斑浮腫が発症・増強する症例では血流量の増加がみられなかった。中心窩下脈絡膜循環動態の変化が、汎網膜光凝固術後の黄斑浮腫発症・増強と関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：

Study 1. The present results that the retinal arterial blood flow decrease after panretinal photocoagulation are thought to result from contraction of retinal arterial diameter in response to panretinal photocoagulation.

Study 2. Panretinal photocoagulation probably increases choroidal blood flow in the foveal region in eyes with diabetic retinopathy, but the mean choroidal blood flow in eyes that developed macular edema did not change after panretinal photocoagulation. Our results indicated that a choroidal circulatory disturbance in the foveal region may be associated with the development of macular edema after panretinal photocoagulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：外科系臨床医学

科研費の分科・細目：眼科学

キーワード：(1)糖尿病網膜症 (2)汎網膜光凝固術 (3)網膜循環 (4)脈絡膜循環

1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病患者は、増加の一途をたどっており、その合併症である糖尿病網膜症

は我が国の中途失明原因の上位を占めている。よって、その病態解明と発症・進展の予防、そして、より効果的で合併症の少ない治療法の確立が急務である。我々は、

非侵襲的な網膜循環測定であるレーザードップラー眼底血流計を用い、日本人に多い2型糖尿病患者において網膜症の発症初期からすでに網膜血流は低下しており、増殖前型に至ると増加に転じることを明らかにし、本法が網膜症の早期発見に役立つ可能性を示した(Nagaoka T, et al. IOVS 2010)。また、非侵襲的な脈絡膜循環測定であるレーザードップラー眼底血流計を用い、糖尿病患者では網膜症発症前から中心窩脈絡膜血流量は低下しており、糖尿病網膜症患者における重篤な視力低下の原因である糖尿病黄斑浮腫眼ではさらに中心窩脈絡膜血流量は低下していることを初めて明らかにした(文献1)。

現在、失明予防のために臨床で施行されている糖尿病網膜症治療法は、汎網膜光凝固術である。その治療機転は、網膜組織酸素需要の低下、及び脈絡膜からの酸素拡散の亢進が起きることにより、網膜組織酸素分圧が上昇し、血管新生促進因子の産生が抑制されることから、糖尿病網膜症の進展予防・増殖化の鎮静が得られている。一方、網膜組織酸素分圧の上昇によって網膜血管が収縮することにより、網膜血流の低下(Riva CE, IOVS, 1983)が引き起こされることが実験的に知られている。よって、必要十分な網膜光凝固術の施行により網膜循環動態の低下が考えられる。しかし、この血流の低下は、すでに網膜血流が低下している症例においては、病態をさらに悪化させる可能性もあり、個々の症例において光凝固治療の眼循環への影響を評価できることが望ましい。

我々の施設では、キャノン(株)と共同開発したレーザードップラー眼底血流計を用いて網膜循環測定が可能である。これは、国内外でも、数施設にしか設置されていない段階である。また、我々はすでに糖尿病網膜症を始め、多くの網脈絡膜疾患の網膜脈絡膜循環の病態研究を行ってきた(文献2-4)。しかし、糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の効果判定法として網膜循環測定を行った検討、および汎網膜光凝固術前後において脈絡膜循環を測定し、黄斑浮腫の発症における関与を検討した報告はない。

【文献】

1. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, et al: Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. Br J Ophthalmol 88:1060-3. 2004.
2. Nagaoka T, Takeyama Y, Kanagawa S, et al: Effect of haemodialysis on retinal

circulation in patients with end stage renal disease. Br J Ophthalmol 88:1026-9. 2004.

3. Yoshida A, Feke GT, Mori F, et al: Reproducibility and clinical application of a newly developed stabilized retinal laser Doppler instrument. Am J Ophthalmol 135:356-61. 2003
4. Takahashi A, Nagaoka T, Sato E, Yoshida A. Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. British Journal of Ophthalmology 92: 1369-73. 2008

2. 研究の目的

(研究1) 汎網膜光凝固術後に網膜血流量は低下することが報告されている(Feke GT, et al. Ophthalmology 1982), (Grunwald, et al. JE, Ophthalmology 1986), (Grunwald, et al. JE, Ophthalmology 1989)が、既報はすべて1型糖尿病患者における検討であり、また汎網膜光凝固術の治療効果との検討はなされていない。糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の前後で網膜主幹動脈において循環測定を行い、眼循環測定がその治療効果判定法となり得るかを検討する。

(研究2) 糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術後に発症する黄斑浮腫は、重篤な合併症であるが、発症のメカニズムは未解明である。インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査による検討で、光凝固領域の脈絡膜血流量は減少していること(須藤ら、臨床眼科:1995)が知られ、汎網膜光凝固術後には、全脈絡膜血流量は低下(Savage HI et al; IOVS. 2004)する。一方、我々は、汎網膜光凝固術前後で、中心窩脈絡毛細血管板血流量は増加することを報告した(Takahashi A et al; BJO. 2008)。今回、汎網膜光凝固術後の黄斑浮腫の発症における脈絡膜循環の関与を検討するため、汎網膜光凝固術前後で中心窩脈絡毛細血管板血流量を測定し、脈絡膜血流量の変化とその後の黄斑部形態との関連を検討した。

3. 研究の方法

(研究1) 汎網膜光凝固術の適応となった増殖前、増殖糖尿病網膜症患者20名20眼(平均年齢53.1才:男性15名、女性5名)を対象とした。汎網膜光凝固術は、2-3週間間隔で計4回に分け、1回平均300-400照射、全1200-1600照射で施行した。汎網膜光凝固術前、術終了から1から2か月時でレーザードップラー眼底血流計(Canon CLBF model 100)を用いて、視神経乳頭から1-2乳頭径離れた部位の網膜上耳側動脈の血管径と血流速度

を同時に測定し、網膜動脈血流量を算出した。光凝固追加の判定にはフルオレセイン蛍光眼底造影検査を用いた。術終了から6か月までの治療経過を検討した。術前後の検査項目は、視力、全身血圧、HbA1c、眼圧、網膜動脈循環（血管径・血流速度・血流量）、蛍光眼底造影検査所見である。全身血圧、眼圧から眼灌流圧を求めた。

（研究2）増殖前又は増殖糖尿病網膜症患者30名46眼（男25名、女5名；平均年齢52.9才）を対象とした。汎網膜光凝固術は、2-3週間間隔にて施行し、計4回の全光凝固数 1276±265照射(mean±SD)であった。汎網膜光凝固術前と術後1か月でレーザードップラー血流量(LDF 4000)を用いて中心窩脈絡毛細血管板血流量を測定した。術前、術後1か月、及び、6か月で光干渉断層計にて中心窩網膜厚を測定し、黄斑部形態を観察し、経過との関連性を検討した。網膜硝子体牽引症候群、網膜前膜などによる黄斑浮腫症例は除外した。

4. 研究成果

（研究1）汎網膜光凝固術前、及び、術後1か月で、視力、平均血圧、眼灌流圧、HbA1cに有意な変化はみられなかった。網膜動脈血流速度に変化はみられなかったが、血管径は $105.9 \pm 11.8 \mu\text{m}$ (mean±SD)から、 $101.1 \pm 12.2 \mu\text{m}$ と有意に狭細化しており($p < 0.01$)、網膜動脈血流量は、 $9.8 \pm 3.3 \mu\text{L}/\text{min}$ から、 $8.4 \pm 3.0 \mu\text{L}/\text{min}$ と有意に低下した($p < 0.05$)。血流減少がみられた13眼では全例追加凝固がなされなかったものの、動脈血流量の低下がみられなかった症例7眼中、5眼でその後、蛍光眼底造影検査にて光凝固術追加処置の判定がなされていた。

網膜光凝固術により網膜組織酸素需要の低下、及び、脈絡膜からの酸素拡散の亢進(Molnar I, IOVS, 1985)が起り、網膜組織酸素分圧が上昇することが考えられる。網膜組織酸素分圧の上昇により、網膜血管は収縮し、網膜血流は低下することが知られている(Riva CE, IOVS, 1983)。網膜血流と酸素分圧の変化の関係を調べたネコの実験からも高酸素負荷により網膜血流は減少し、低酸素を負荷することにより網膜血流増加することがわかっている(Nagaoka et al, IOVS, 2002)。今回の検討においても虚血網膜の凝固壊死、網膜酸素飽和度上昇によると考えられる動脈径の狭細化が、網膜主幹動脈レベルにおいても認められた。また、汎網膜光凝固術により2型糖尿病患者の網膜動脈血流量が低下することが明らかとなった。汎網膜光凝固術が奏功した症例では網膜血流量の低下がみられるが、光凝固術が不十分な症例では網

膜血流量の低下がみられないことが推測された。よって、汎網膜光凝固術後に網膜血流量の低下がみられた場合、治療が奏功しており、治療後に網膜血流量が不変・増加している症例では、光凝固が不十分、あるいは網膜症の進行がありうることが示唆された。非侵襲的な網膜循環測定は汎網膜光凝固術の効果判定にも有用であることが示唆された。

（研究2）光干渉断層計検査にて治療後、中心窩陥凹が保たれ黄斑浮腫の生じなかった群(46眼中25眼)では汎網膜光凝固術前後で中心窩脈絡毛細血管板血流量は、 7.8 ± 3.0 (au) (mean±SD)から、 11.0 ± 5.4 (au)と有意に増加していた($p < 0.01$)。一方、術後に黄斑浮腫の発症、あるいは増強が認められた群(46眼中21眼)では血流量に有意な変化はみられなかった。術前の両群間での血流量に有意差は無かった。

我々は以前、レーザードップラー眼血流計を用い、糖尿病患者では網膜症発症前から中心窩脈絡膜血流量は低下しており、糖尿病黄斑浮腫眼ではさらに血流量は低下していることを明らかにした(Nagaoka T et al;BJO. 2004)。今回、汎網膜光凝固術により中心窩脈絡毛細血管板血流量は増加するが、術後に黄斑浮腫が発症・増強する症例では血流量の増加がみられなかった。これらのことより、低下している脈絡膜血流量が、汎網膜光凝固術施行により黄斑浮腫なし群では、血流は増加、正常化し、黄斑浮腫群では低値のまま改善がなかったものと考えられた。よって、血流が正常化する症例では黄斑浮腫は生じない可能性が示唆された。中心窩下脈絡膜循環動態の変化が、汎網膜光凝固術後の黄斑浮腫発症・増強と関連している可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計1件）

Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, Yokota H, Sogawa K, Yoshida A. Impaired Retinal Circulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retinal Laser Doppler Velocimetry Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 51: 6729-6734. 2010
doi: 10.1167/iovs.10-5364

〔学会発表〕（計1件）

高橋 淳士：「糖尿病黄斑症と眼循環」シンポジウム 2. 黄斑疾患と眼循環 第27回 日本眼循環学会

2010年(平成22年)7月31日
ポートピアホテル(神戸)

[図書] (計2件)

1. 高橋淳士 廣川博之: 硝子体の正常構造と機能 I. 構造とその病態 H. 硝子体眼科学 第2版. 監修 丸尾敏夫 本田孔士 臼井正彦 編集 大鹿哲郎. 270-274. 文光堂. 2011.
2. 高橋淳士 石子智士: 眼虚血症候群(内頸動脈閉塞) 5. 全身疾患と眼. (編集 村田敏規.) 専門医のための眼科診療クオリファイ. 総編集 大鹿哲郎 大橋裕一. 74-77. 中山書店. 2011.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋淳士 (TAKAHASHI ATSUSHI)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号: 90422047

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし