

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

あたらしい眼科 (2010.09) 27巻9号:1194～1200.

【糖尿病と糖尿病網膜症】
糖尿病網膜症・黄斑症の病態
血流動態の面から

長岡泰司, 吉田晃敏

糖尿病網膜症・黄斑症の病態： 血流動態の面から

*Role of Ocular Circulation in Pathogenesis of Diabetic
Retinopathy and Maculopathy*

長岡泰司* 吉田晃敏*

はじめに

わが国の糖尿病人口は増加の一途をたどり、今後もさらに増えることが予想されている。糖尿病慢性合併症の一つである糖尿病網膜症はわが国における成人の失明原因の主因であり、社会経済的損失も計り知れず、その予防法と治療法の確立、特に網膜症発症早期から鋭敏に異常を検出する検査法の確立は、われわれ眼科医にとって急務である。

糖尿病網膜症は腎症・神経症と並びいわゆる三大糖尿病細小血管合併症の一つであり、その病態は長期間にわたる高血糖や酸化ストレス、慢性炎症などによる網膜血管障害が本態である。壁細胞の消失、毛細血管瘤形成から始まる病理学的変化が生じれば、検眼鏡的にも網膜症を検出することができるようになり、蛍光眼底造影検査で無灌流領域・新生血管の有無を評価し、光凝固や薬物療法、場合によっては硝子体手術などの治療が行われる。しかしながら、未治療のまま増殖性変化や牽引性黄斑剥離をきたした症例や、びまん性の黄斑浮腫症例などはいまだに難治であり、糖尿病人口の爆発的増加と相まって、糖尿病網膜症で失明に至る糖尿病患者数は、当分の間は増えこそすれ減りはしないと予想される。

わが国の糖尿病患者の大部分を占める2型糖尿病は、生活習慣病の一つであり、現在国を挙げてその予防に取り組んでいるところである。国民総医療費の抑制という観点からも、従来の疾病予防の中心であった「二次予防」(健康診査などによる早期発見・早期治療)や「三次

予防」(疾病が発症した後、必要な治療を受け、機能の維持・回復を図ること)に留まることなく、「一次予防」(生活習慣を改善して健康を増進し、生活習慣病などを予防すること)に重点を置いた対策が強力に推進されている(厚生労働省・健康日本21)。予防医学の観点から糖尿病網膜症を考えるうえで、網膜症発症前からすでに引き起こされている網膜血管障害を鋭敏に捉え、それを診断・治療に生かすうえでは、非侵襲的かつ定量的に病変を捉えることのできる眼循環測定法の果たす役割は大きいと考えられ得る。そこで本稿では、現在臨床に应用されている眼循環測定法を解説し、それを用いて行われた臨床研究の成果をまとめながら、糖尿病網膜症・黄斑症の病態を、眼血流動態の面から考えてみたい。

I 眼血流の評価法

現在までに臨床応用されている眼血流動態を評価する方法について、その特徴を簡潔に述べる。

1. 網膜血流の評価

a. レーザードップラー速度計 (laser Doppler velocimeter : LDV)

網膜動静脈の血管径と血流速度を測定して血流量の絶対値を算出できる、唯一の非侵襲的眼循環測定法である。絶対値を測定できるため、個体間すなわち正常者と糖尿病網膜症患者の結果を比較することも可能である¹⁾。

* Taiji Nagaoka & Akitoshi Yoshida : 旭川医科大学眼科学教室
〔別刷請求先〕 長岡泰司 : 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目 旭川医科大学眼科学教室

**b. 走査レーザー検眼鏡 (SLO) を用いたフルオレセイン
蛍光眼底造影検査 (FA)**

SLO を用いて FA を行うと、白血球もしくは血小板と考えられる蛍光点が観察される。これをデジタル画像に取り込んで解析し、蛍光点の移動速度を測定し、中心窩近傍の網膜毛細血管レベルでの血流速度を定量的に測定できる²⁾。

**c. Scanning laser Doppler flowmeter (Heidelberg
retina flowmeter : HRF)**

SLO と laser Doppler flowmeter (LDF) を組み合わせ、網膜および視神経乳頭の組織血流を測定することのできる装置である。視神経乳頭および黄斑領域の網膜組織血流を評価できる。

d. 内視現象を用いた方法 (ブルーフィールドシミュレーション : BF)

内視現象とは、青い空を見上げた際に無数の細かい透明な点が見える現象で、これを利用して黄斑周囲毛細血管を流れる白血球を内視させ、この内視白血球像をコンピュータでシミュレートし、被検者自身が内視像と一致させることにより、毛細血管の血流速度計測が客観的に可能である。

e. 網膜血管解析装置 (retinal vessel analyzer : RVA)

網膜血管の血管径を連続して計測できる唯一の測定機器である。眼底カメラから取り込んだ網膜血管像を画像処理して血管径を算出する。15 分まで連続して血管径を測定し、網膜血管の動的反応を捉えることができる³⁾。

2. 脈絡膜血流の評価

a. レーザードップラー血流計 (laser Doppler flowmeter : LDF)

おもに視神経あるいは中心窩の脈絡膜の毛細血管の組織血流量を測定できる⁴⁾。

b. 拍動性眼血流計 (pulsatile ocular blood flowmeter : POBF)

眼球の拍動による脈波を測定・解析し、全眼球血流量を算出する。大部分は脈絡膜全体の血流量を反映すると考えられる⁵⁾。

3. 眼動脈血流の評価

a. 超音波カラードップラー法 (color Doppler imaging : CDI)

血流速度測定法として広く普及しているカラードップラー法を眼科に応用したもので、超音波 B モードと Pulse Doppler 法を組み合わせることで眼窩内深部の網膜動脈の血管の血流動態を測定する。網膜中心動脈、短長後毛様動脈、眼動脈などの血流速度、さらに収縮期と拡張期の最高速度から血管抵抗指数などを求め、眼循環を大まかに評価することができる⁶⁾。

b. レーザースペckル血流計 (laser speckle flowgraphy : LSF)

生体組織にレーザーを照射すると、移動する血球により散乱されたレーザー光に干渉が生じることによってスペckルパターンとよばれるランダムな模様が形成される。このスペckルパターンのぶれ (blurring) を求めることで、血流速度を解析することができる。視神経乳頭、脈絡膜の末梢血流速度、網膜内血流速度の測定が可能となっている⁷⁾。

II 糖尿病網膜症と血流

1. 網膜症の病期と眼循環

糖尿病網膜症の病態生理を眼循環の観点から考えるうえで、網膜症の病期と眼循環との関係は非常に重要であり、欧米を中心にこれまで数多くの報告がなされてきたが、その報告の大部分は、他に全身合併症を有さない 1 型糖尿病患者を対象としており、罹病期間が短ければ網膜血流量は減少し、長くなるにつれて増加に転じるとされている⁸⁾が、反対に早期には網膜血流は増加しているという報告もある⁹⁾。おそらく、測定法の違いに加えて、以下に述べるとおり眼循環はさまざまな因子に影響されるため、対象のばらつきもその一因と考えられる。

一方、日本人の糖尿病患者の大部分を占める 2 型糖尿病患者は、高血圧など他の全身合併症を有することが多く、これまで眼循環の詳しい検討がなされていなかった。最近筆者らの施設では、2 型糖尿病患者を対象にして LDV 法を用いて網膜動脈血流量を測定し、網膜症のない、あるいは単純網膜症を有する糖尿病患者では正常対照群に比べ網膜動脈血流量が低下しており、網膜症発

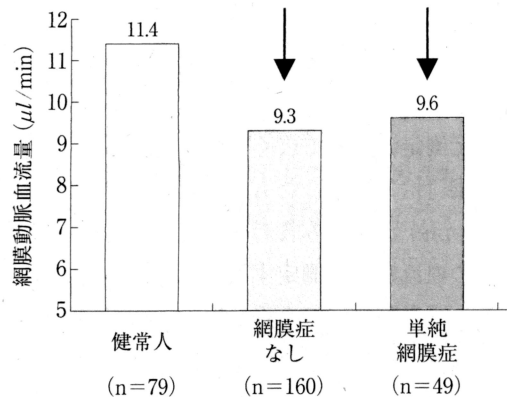


図1 2型糖尿病患者の網膜血流
LDV法を用いた測定による。(文献10より改変)

症前・発症早期からの網膜血流低下は1型・2型糖尿病に共通の病態であることを明らかにした¹⁰⁾(図1)。この研究では、血中のLDL値と網膜血流が負の相関関係にあり、重回帰分析でも有意な関連を認めた。LDLそのものの直接作用により網膜血管を障害・収縮させる作用があるとされ、この結果はLDLによる血管障害の可能性を示唆している。2型糖尿病患者では半数近くが脂質異常を合併しており、厳格な血糖コントロールに加えて、網膜循環改善作用をもつシンバスタチン¹¹⁾などを使った適切な脂質のコントロールも糖尿病による網膜血管障害を予防するうえで重要と考えられる。

糖尿病網膜症早期の網膜血流減少の機序については、白血球の血管内皮への接着が関与するという報告もあるが、血流には影響しないという報告もあり、結果は一致していない。糖尿病ラットでの検討では糖尿病発症早期から強力な血管収縮物質エンドセリン-1が増加しており、これが血流低下に関与すると考えられる¹²⁾。一方、網膜症の進行に従って網膜血流が増加に転じるとされているが、糖尿病網膜で産生が増加する血管内皮増殖因子(VEGF)が網膜血流を増加させており、血流低下による組織低酸素に反応して網膜でのVEGF産生が増え、その結果として網膜血流が増加に転じるものと推測される¹³⁾(図2)。

2. 血糖コントロールの影響

1型糖尿病を対象としたDCCT(Diabetes Control

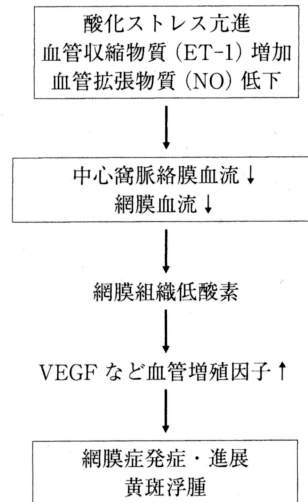


図2 2型糖尿病患者の網膜症・黄斑浮腫の
発症・進展における眼循環動態(仮説)

and Complications Trial), 2型糖尿病患者を対象としたUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)などの大規模臨床試験の結果から、糖尿病罹病期間以外では、血糖コントロールが最も強いリスクファクターであることが示されている。眼循環の観点から考えると、血糖コントロールの良し悪しが網膜循環に影響を与え、それが網膜症発症・進展に関与している可能性がある。これについては、LDV法を用いて多くの検討がなされている。まず、網膜症のみられない1型糖尿病患者ではHbA_{1c}と網膜血流量の間には負の相関関係が認められ、血糖コントロールが悪いと網膜血流量はより低下している¹³⁾。さらに最近では、HbA_{1c}が平均7.5%程度の比較的血糖コントロールが良好な1型糖尿病患者では、正常対照群との網膜血流量は変わらないが、体位変換に伴う全身血圧の変化に対する網膜血管の収縮反応(網膜血流自己調節機構)が早期に障害されていることが報告されている¹⁴⁾。

急激な血糖コントロールにより網膜症が悪化することが報告されているが、その詳しいメカニズムはわかっていない。Grunwaldらは、厳格な血糖コントロールを行った1型糖尿病患者を対象にしてコントロール開始後の網膜血流変化と網膜症の進行の有無について検討し、コントロール開始5日後に網膜血流量が増加した群では網膜症が進行し、反対に網膜血流量が低下した群では網膜

症の進行がみられなかったと報告した¹⁵⁾。網膜血流の変化を評価することでその後の網膜症の進展がある程度予知しうる可能性を示したものであり重要な知見である。最近の報告では、血糖コントロール開始5日後に眼血流が増加し、これは血中エンドセリン-1の減少に関連するとされている¹⁶⁾。

短時間での血糖値の変動と眼循環との関連については、1型糖尿病患者においては、グルコースクランプにより血糖を徐々に上げていくと、低下していた網膜血流が増加し、正常人と同じレベルに戻るが、インスリン投与により急激に血糖を降下させると網膜血流が減少するとの報告もある¹⁷⁾。さらに、糖尿病患者では急激な血糖増加あるいは朝食後の経時的な血糖変動の網膜血流への影響はみられないが、一方で高血糖時にはフリッカー刺激に対する網膜血流増加反応が減弱しているという報告もある¹⁸⁾。実際、糖尿病患者では血糖値の変動が大きいほど網膜症の発症頻度が増加するとの報告もあり、HbA_{1c}値による血糖コントロール評価に加えて、血糖値の短期的な変動が網膜循環動態にどのように影響しているか、今後検討されねばならない。

3. 喫煙の影響

喫煙は高血圧、高脂血症、肥満などと並び代表的な糖尿病細小血管障害の危険因子であると考えられている。喫煙の眼循環への影響に関しては、喫煙により酸素吸入に対する網膜血管の反応性が減弱すると報告されている。糖尿病患者では喫煙により網膜血流の自己調節機構が障害され、それが糖尿病網膜症の発症・進展に影響を与える可能性がある¹⁹⁾。

4. 内服薬による網膜循環への影響

網膜症発症前に網膜血流が低下しており、これが網膜症の発症・進展に関与しているならば、網膜血流を改善させる治療薬が有効であると考えられる。これまでアスピリン内服²⁰⁾あるいはビタミンE大量投与²¹⁾により、糖尿病患者の低下していた網膜血流を正常化したと報告されている。新しい糖尿病治療薬として期待されながらも現在開発が中止されているPKC- β 阻害薬 ruboxistaurin の内服でも網膜循環を改善させると報告されてい

る²²⁾。このように、内服薬による網膜症治療の効果判定にも網膜循環の評価は有用であると考えられる。

最近、多施設ランダム化比較試験による内服薬による糖尿病網膜症抑制の可能性を示す興味深い報告が相ついでなされている。DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) 研究ではアンジオテンシンI受容体阻害薬 (ARB) カンデサルタンが1型糖尿病網膜症の発症を抑制すること²³⁾、FIELD 研究ではフェノフィブラートが2型糖尿病網膜症のレーザー治療の必要性を減らすことが明らかとなった²⁴⁾。これら臨床結果の具体的な奏効機序は明らかではないが、網膜血管への保護的効果がその一因である可能性も考えられる。特にARBに関しては、糖尿病網膜症への有効性について、基礎研究で多くの検討がなされている。複数のARBが用いられているが、糖尿病ラットでは、ARBは網膜血流障害と血管内皮機能を改善させること²⁵⁾、白血球の網膜血管内皮への接着を抑制すること²⁶⁾、さらに糖尿病マウスでは、網膜の炎症反応を抑制することが報告されている²⁷⁾。筆者らの検討では、正常人ではARBによる網膜循環への影響は認めなかった²⁸⁾が、レニン-アンジオテンシン系は糖尿病状態で亢進するため、今後は糖尿病患者におけるARBの網膜循環への影響を検討する必要がある。さらに筆者らは網膜摘出血管を用いた実験から、シンバスタチン²⁹⁾や赤ワイン含有ポリフェノールのレスベラトロール³⁰⁾は網膜血管拡張作用を有することも見いだしており、これら「網膜血管保護作用」を有する内服薬の網膜循環への影響を糖尿病患者で評価し、今後の臨床研究を進展させたいと考えている。

III 糖尿病黄斑症と血流

黄斑浮腫は重篤な視力障害をひき起こすが、その発生機序は明らかではない。

VFA (video fluorescein angiography) 法を用いた検討では、黄斑浮腫では傍中心窩の網膜毛細血管血流は低下し、それは中心窩網膜厚と負の相関があり、この部位の網膜毛細血管の血流障害が黄斑浮腫の発症に関与すると考えられている³¹⁾。筆者らもLDF法を用いて糖尿病患者の中心窩の脈絡膜血流について検討し、網膜症のない病期からすでに低下し、黄斑浮腫が生じるとさらに低

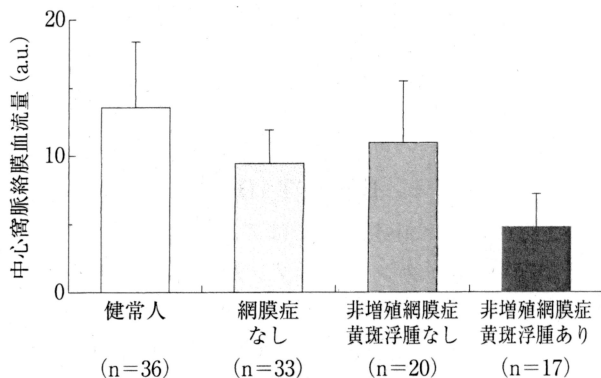


図3 2型糖尿病患者における中心窩脈絡膜血流
LDF法を用いた測定による。(文献32より改変)

下していることを報告した³²⁾(図3)。これより、黄斑浮腫の発生に中心窩近傍の脈絡膜の循環障害も関与していると考えられる。増殖糖尿病網膜症でも中心窩脈絡膜血流は低下していることが報告され³³⁾、糖尿病網膜症のすべての病期において中心窩脈絡膜血流は低下すると考えられている。

IV 糖尿病網膜症・黄斑症の治療と血流

1. 網膜光凝固

現在糖尿病網膜症の増殖性変化を抑制する唯一の治療法は光凝固術であるが、その網膜循環への影響も検討されており、LDVを用いた検討では汎網膜光凝固後に網膜動脈血流量が約50%も低下した³⁴⁾。光凝固後の網膜血流低下に関してはその後同様の報告がなされており、特に光凝固を行った領域に局限して血流量が低下する³⁵⁾。その機序としては、光凝固による網膜酸素分圧の上昇により網膜血管が収縮するという、一種の網膜血流自己調節機構が働いたためと考えられている。また、PRP(汎網膜光凝固)施行後には、高酸素負荷に対する網膜循環の反応性は改善しており、適切な光凝固により減弱した網膜血管の反応性を改善することが可能であると考えられている³⁴⁾。

筆者らはPRPの脈絡膜循環への影響についても検討を行ったところ、前述のように中心窩脈絡膜血流は糖尿病病早期から低下するが、PRPによりこの部位の血流は増加することが明らかとなった³⁶⁾。全症例にPRP後の黄斑浮腫が生じなかったため黄斑浮腫の成因にこのよう

な循環動態の変化が関与しているかはわからないが、適切な光凝固により黄斑部の脈絡膜循環を改善しようと考えている。

2. 硝子体手術

糖尿病網膜症や黄斑浮腫に対して施行される硝子体手術の眼循環への影響も考慮されねばならない。Kadonosonoらは嚢胞様黄斑浮腫(CME)を有する糖尿病患者に対する硝子体手術を施行しSLOによるFAで黄斑部毛細血管血流速度を測定し、術後6カ月で約20%増加すると報告した³⁷⁾。一方、HRFを用いた検討では、術後浮腫が消失した症例では黄斑血流が低下したとの報告もある³⁸⁾。さらに増殖糖尿病網膜症(PDR)症例に対する硝子体手術の眼循環への影響については、前田らがLSFGを用いてPDR眼に対する硝子体術後に網膜中心動脈の血流速度が増加すると報告した³⁹⁾が、CDIを用いた検討では、眼動脈や網膜中心動脈では反対に減少するとの報告がある⁴⁰⁾。以上述べたように、硝子体手術の眼循環に及ぼす影響については、測定部位、測定方法、対象とする症例にばらつきがあり、一定の見解が得られていない。

おわりに

本稿で紹介した糖尿病患者の網膜循環動態を検討した報告は、いずれも単施設・少数例での検討であり、エビデンスとしての質は決して高いとはいえない。今後は、多施設ランダム化比較試験による多数例での臨床試験が必要である。そのためには、誰もが手軽に、そして信頼性と再現性をもった非侵襲的眼循環測定法の開発が必要不可欠である。しかしながら、本稿で述べたように、これまでの眼循環測定装置にはそれぞれに長所・短所があり、眼循環測定のgolden standardは確立されていないのが現状である。近年の眼科領域での画像解析装置の進歩には目を見張るものがあり、このテクノロジーを応用した新しい網膜循環測定装置の開発も行われており、その登場が待たれるところである。

文 献

- 1) 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** : 356-361, 2003
- 2) Sakata K, Funatsu H, Harino S et al : Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* **113** : 1385-1391, 2006
- 3) Michelson G, Langhans MJ, Groh MJ : Clinical investigation of the combination of a scanning laser ophthalmoscope and laser Doppler flowmeter. *Ger J Ophthalmol* **4** : 342-349, 1995
- 4) Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE et al : Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **35** : 4273-4281, 1994
- 5) Trew DR, Smith SE : Postural studies in pulsatile ocular blood flow : I. Ocular hypertension and normotension. *Br J Ophthalmol* **75** : 66-70, 1991
- 6) Kagemann L, Harris A : The clinical utility of colour Doppler imaging. *Eye* **21** : 1015 : author reply 1015-1016, 2007
- 7) Sugiyama T, Araie M, Riva CE et al : Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*, 2009 [Epub ahead of print]
- 8) Konno S, Feke GT, Yoshida A et al : Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37** : 1140-1148, 1996
- 9) Patel V, Rassam S, Newsom R et al : Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ* **305** : 678-683, 1992
- 10) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A et al : Impaired retinal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus : Retinal Laser Doppler Velocimetry Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010 (in press)
- 11) Nagaoka T, Takahashi A, Sato E et al : Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol* **124** : 665-670, 2006
- 12) Takagi C, Bursell SE, Lin YW et al : Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37** : 2504-2518, 1996
- 13) Clermont AC, Aiello LP, Mori F et al : Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo : a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* **124** : 433-446, 1997
- 14) Lorenzi M, Feke GT, Pitler L et al : Defective myogenic response to posture change in retinal vessels of well-controlled type 1 diabetic patients with no retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010 [Epub ahead of print]
- 15) Grunwald JE, Brucker AJ, Schwartz SS et al : Diabetic glycemic control and retinal blood flow. *Diabetes* **39** : 602-607, 1990
- 16) Fuchsjager-Mayrl G, Kautzky-Willer A, Kiss B et al : Ocular hyperperfusion following onset of intensified insulin therapy is inversely correlated with plasma endothelin-1 in type I diabetes. *Diabetologia* **45** : 883-889, 2002
- 17) Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT et al : Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37** : 886-897, 1996
- 18) Mandecka A, Dawczynski J, Blum M et al : Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients. *Diabetes Care* **30** : 3048-3052, 2007
- 19) Morgado PB, Chen HC, Patel V et al : The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* **101** : 1220-1226, 1994
- 20) Feke GT, Yoshida A, Ogasawara H et al : Retinal blood flow increases following short-term aspirin usage in type I diabetics with no or minimal retinopathy. *Ophthalmic Res* **28** : 108-116, 1996
- 21) Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP et al : High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **22** : 1245-1251, 1999
- 22) Aiello LP, Clermont A, Arora V et al : Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **47** : 86-92, 2006
- 23) Chaturvedi N, Porta M, Klein R et al : Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes : randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* **372** : 1394-1402, 2008
- 24) Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al : Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study) : a randomised controlled trial. *Lancet* **370** : 1687-1697, 2007
- 25) Horio N, Clermont AC, Abiko A et al : Angiotensin AT (1) receptor antagonism normalizes retinal blood flow and acetylcholine-induced vasodilatation in normotensive diabetic rats. *Diabetologia* **47** : 113-123, 2004
- 26) Mori F, Hikichi T, Nagaoka T et al : Inhibitory effect of losartan, an AT1 angiotensin II receptor antagonist, on increased leucocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Br J Ophthalmol* **86** : 1172-1174, 2002
- 27) Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N et al : Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic retina. *Diabetes* **57** : 2191-2198, 2008
- 28) Nagaoka T, Takahashi A, Sato E et al : Effect of systemic administration of valsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, on retinal circulation in healthy humans. *Eye (Lond)* **23** : 1491-1492, 2009

-
- 29) Nagaoka T, Hein TW, Yoshida A et al : Simvastatin elicits dilation of isolated porcine retinal arterioles : role of nitric oxide and mevalonate-rho kinase pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48** : 825-832, 2007
- 30) Nagaoka T, Hein TW, Yoshida A et al : Resveratrol, a component of red wine, elicits dilation of isolated porcine retinal arterioles : role of nitric oxide and potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48** : 4232-4239, 2007
- 31) Sakata K, Funatsu H, Harino S et al : Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* **114** : 2061-2069, 2007
- 32) 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** : 1060-1063, 2004
- 33) Schocket LS, Brucker AJ, Niknam RM et al : Foveolar choroidal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* **25** : 89-94, 2004
- 34) Grunwald JE, Brucker AJ, Petrig BL et al : Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* **96** : 1518-1522, 1989
- 35) Fujio N, Fekete GT, Goger DG et al : Regional retinal blood flow reduction following half fundus photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol* **78** : 335-338, 1994
- 36) Takahashi A, Nagaoka T, Sato E et al : Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* **92** : 1369-1373, 2008
- 37) Kadosono K, Itoh N, Ohno S : Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* **130** : 740-744, 2000
- 38) Park JH, Woo SJ, Ha YJ et al : Effect of vitrectomy on macular microcirculation in patients with diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **247** : 1009-1017, 2009
- 39) 前田貴美人, 石川 太, 小林和夫ほか : 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. *日眼会誌* **113** : 1132-1138, 2009
- 40) Sullu Y, Hamidova R, Beden U et al : Effects of pars plana vitrectomy on retrobulbar haemodynamics in diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* **33** : 246-251, 2005
-