

AMCoR

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

Diabetes Journal: 糖尿病と代謝 (2009.03) 37巻1号:31～33.

レーザードップラー法を用いた糖尿病患者における網膜循環動態測定

長岡泰司

レーザードップラー法を用いた 糖尿病患者における網膜循環動態測定

長岡 泰司*

Measurement of retinal microcirculation in patients with diabetic mellitus using a retinal laser Doppler velocimetry

はじめに

糖尿病細小血管合併症の1つである糖尿病網膜症はわが国においても成人中途失明の主因である。網膜光凝固や硝子体手術など治療法のめざましい進歩にもかかわらず、現在でも毎年約3,000人が新たに糖尿病網膜症により失明状態に陥っていることは、新しい治療法と早期診断法の確立が急務であることを意味している。

糖尿病網膜症の診断には眼科専門医による定期的な眼底検査が必要不可欠であるが、網膜症が進行し増殖性網膜症への進展を疑う場合には蛍光眼底造影検査を行う。この検査法を用いて、循環時間の遅延、無灌流領域の検出、新生血管の有無など、治療方針を決定する上で大変有益な情報を得ることができる。この検査法は開発されて半世紀近くになるが、いまだにgolden standardとして日常臨床で広く用いられている。

しかしながら、この蛍光眼底造影検査にも改善されるべき問題点が存在する。とくに、まれではあるが、ある一定の確率で引き起こされるショックは時に死亡に至る重篤な副作用であり、アレルギー反応陽性の症例に対しては使えない。また、造影検査である以上これは侵襲的検査であり、肝障害、腎機能低下など全身状態の悪い症例に対しても施行できない場合がある。また、蛍光眼底造影検査は「定性的」検査であり、血流の程度を評価する際には、無灌流領域の検出など、蛍光眼底造影検査では血流の途絶の有無という大まかな捉え方しかできない。これでは病理学的変化の起こる前の段階で、早期に異常を検出できない。血圧や血糖値のように目標となる「数値」が眼循環の程度

を把握する上で必要であり、非侵襲的かつ定量的に眼循環動態を評価する方法の確立が期待されている。

I. 非侵襲的網膜循環測定法

1. 網膜血管径測定

最も簡便な網膜循環の評価法は、眼底写真から得られる網膜動静脈比(A/V ratio)であろう。高血圧や動脈硬化が進展すると網膜細動脈が狭細化する結果、A/V ratioも小さくなるのが古くから知られている。実際、大規模疫学調査などでは眼底写真をコンピュータ処理し、網膜動静脈血管径とA/V ratioを算出して全身因子との関連性について検討し、数多くの知見が得られている。しかしながら、血管径は個人差も大きく、かつ正常コントロール群と糖尿病などの疾患群での差も小さく、横断研究では数多くの症例を集めないと有意差が得られないため、臨床ではほとんど用いられていない。

2. 網膜血流量測定

網膜循環動態を評価する上で最も重要なパラメータは、血管径ではなく血流量である。網膜血管が細くても、その中を流れる血流の速度が速ければ、網膜組織への血液は十分供給される。実際に、急激に全身血圧を上昇させると血管内圧が上昇し、まず網膜血管内の血流速度が上昇する。するとこの圧上昇を感知した網膜血管が収縮し、網膜血流量は結果的に一定に保たれるという、いわゆる血流自己調節機構を網膜血管は有していることが明らかとなっている¹⁾。血管径と血流速度という2つのパラメータから算出される血流量を求めることが、臨床の場ではより重要になる。

*Tajji NAGAOKA/旭川医科大学眼科学講座・講師 ●〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1

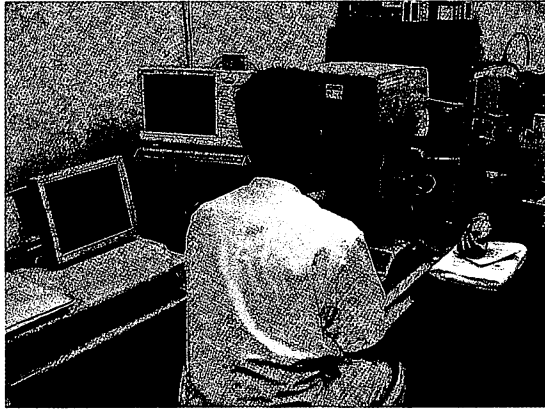


図 レーザードップラー眼底血流計、心電図、全身血圧をモニターしながら測定している。測定結果は瞬時に測定画面に表示される。

造影剤を使わない非侵襲的な眼循環測定法として、これまでいくつかの測定機器・原理が開発されてきた。その中で、非侵襲的な眼循環測定法として世界で初めて開発されたのがレーザードップラー眼底血流計(laser doppler velocimeter: LDV)である。直径100~200 μ mの網膜血管(第1分岐~第2分岐)にレーザー光を照射すると、血管内を移動する赤血球のスピードに応じてドップラーシフトが増加する。この変化を2方向から捉えることで、血流速度の絶対値測定が可能となった。いくつかの改良を重ねて作られた最新のLDV装置は、血流測定と同時に取り込んだ血管像のプロファイルから血管径を同時に測定でき、血流速度(単位: mm/sec)と血管径(単位: μ m)の値から、循環動態を評価する上で最も重要な網膜血流量の「絶対値」(単位: ml/min)を測定できる²⁾(図)。現在のところLDVが網膜血流量の絶対値を測定できる唯一の非侵襲的な眼循環測定法である。われわれの施設では、この機械を用いて糖尿病患者の網膜循環動態を定期的に計測し、網膜症を発症する前から網膜循環障害を検出し、日常臨床に役立てている。

この測定機器は、眼底カメラをベースに作られているため、眼科医療従事者にとって非常に扱いやすい。散瞳下にて網膜血管を直接観察し、測定したい部位の網膜血管を自由に選ぶことができる。1回の測定は約30秒であり、一部位につき数回測定し、その平均値を測定値としている。左右両眼の動脈・静脈を測定しても10分程度で検査は

終了する。わずかな眼球の動きに対してもその動きを追従して同一部位を測定し続けること(オートトラッキング)、さらに測定部位を自動的に記憶できるため、信頼性・再現性が高く経時的に測定することが可能である。われわれの施設では2000年からこの装置を用いて糖尿病患者の網膜循環の長期経過観察研究を続けており、糖尿病網膜症の発症・進展と網膜循環動態との関連について検討を重ねているところである。

II. 最近の眼循環研究の動向

1. 糖尿病網膜症

網膜循環に影響を及ぼす網膜硝子体疾患の代表である糖尿病網膜症に関しては、おそらくこれまでで最も多くの眼循環研究がなされてきたと考えられる。とくにその測定法の特性から、網膜症発症・進展の予知や病態把握、治療の効果判定などに多く用いられてきた。糖尿病網膜症発症早期では網膜血流は減少するとの報告が多い³⁾ものの、増加しているとの報告もあり⁴⁾、学会場では常に討論の的となっている話題でもある。それらの報告をみると、眼循環測定法はもとより、測定部位、対象患者などが統一されておらず、それが混乱に拍車をかけている。

われわれも2型糖尿病患者の網膜循環動態を評価し、preliminaryなデータを得ている。このデータから、糖尿病における網膜血流の変化は非常に複雑で、1型糖尿病における前向き観察研究⁵⁾で示されているように、早期では減少するが、その後増加に転じるという二峰性の変化が、2型糖尿病患者でも起こっている印象を持っている。しかしながら、2型糖尿病はメタボリック症候群という側面を有しており、高血圧や脂質異常症、肥満など、さまざまリスクファクターを抱えていることが多いため、眼循環動態は1型糖尿病よりもさらに複雑であると考えている。つまり、「増えるのか、減るのか」という単純な話ではなく、病態によって複雑に循環動態が変動し、恒常性を維持できなくなると、今度は新生血管や短絡路形成といった病的変化によって循環動態が修飾されると考えられ、多面的に循環動態を評価する必要がある。

2. 糖尿病黄斑浮腫

糖尿病黄斑浮腫は網膜症自体が軽度な症例でも

起こることがあり、糖尿病による視力障害の主因となっている。光凝固などの有効性も示されているが、網膜症に対する汎網膜光凝固とは異なり、黄斑部そのものへの光凝固は凝固斑による暗点を生じるため、治療法に苦慮する症例も多い。黄斑浮腫における網膜循環動態を調べるため、われわれは2型糖尿病患者を対象にして中心窩の脈絡膜血流を測定したところ、網膜症のない患者や網膜症早期の患者では正常人よりも血流は低下しており、黄斑浮腫を伴う症例ではさらに低下していた⁵⁾。この研究は横断研究であり、血流障害が原因か結果は不明であるが、黄斑浮腫の成因に眼循環障害が関与している可能性が示唆された。現時点では糖尿病黄斑浮腫に対しては決定的な治療法が確立されておらず、今後は眼循環改善という観点からのアプローチによる新しい治療法の開発も期待される。

III. 今後の展望

最近、多施設ランダム化比較試験におけ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次いでなされている。DIRECT研究では、アンジオテンシン受容体阻害薬カンデサルタンが1型糖尿病網膜症の発症を抑制すること⁶⁾、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⁷⁾が明らかとなった。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。今後、これら薬剤の網膜循環への影響を臨床的に検討する必要がある。また、これまでの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持った非侵襲的網膜循環測定法の開発が必要不可欠である。前述のLDVは残念ながら現時点では製造が中止されているが、近年の眼科領域での画像解析装置の進歩は目を見張るものがあり、新世代の光干渉断層計(OCT)では、 $3\mu\text{m}$ スライスによる網膜組織の断面像を得ることができ、視細胞一個一個の動きを捉えることも可能である。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) Nagaoka T, Mori F, Yoshida A : Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43 : 1941-1945, 2002
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Grunwald JE, DuPont J, Riva CE : Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 80 : 327-331, 1996
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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