

# AMCoR

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

あたらしい眼科 (2015.2) 32(2):279-285.

腎移植または血液透析導入を契機に糖尿病黄斑浮腫が改善した5症例

石羽澤 明弘, 長岡 泰司, 横田 陽匡, 高橋 淳士, 南 喜郎,  
吉田 晃敏

# 腎移植または血液透析導入を契機に糖尿病黄斑浮腫が改善した5症例

石羽澤明弘\*1,2 長岡泰司\*1 横田陽匡\*1 高橋淳士\*1 南 喜郎\*2 吉田晃敏\*1

\*1 旭川医科大学眼科学教室 \*2 名寄市立総合病院眼科

## Five Cases of Improvement in Diabetic Macular Edema after Renal Transplantation or Commencement of Hemodialysis

Akihiro Ishibazawa<sup>1,2</sup>, Taiji Nagaoka<sup>1</sup>, Harumasa Yokota<sup>1</sup>, Atsushi Takahashi<sup>1</sup>, Yoshiro Minami<sup>2</sup> and Akitoshi Yoshida<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical University, <sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Nayoro City General Hospital

**目的：**糖尿病性腎症による末期腎不全を合併した糖尿病黄斑浮腫 (DME) が、腎移植または血液透析の導入で改善した5症例を経験したので報告する。**症例：**腎移植となった症例は43歳、男性。DMEに両眼トリムシノロン Tenon 嚢下注 (STTA)、左眼 bevacizumab 硝子体注 (IVB) 施行したが著効せず、中心窩網膜厚 (CMT) は右眼 464  $\mu\text{m}$ 、左眼 394  $\mu\text{m}$ 、小数視力は右眼 (0.2)、左眼 (0.5) であった。生体腎移植が施行され、全身の溢水状態は改善し、体重は 20 kg 減少した。腎移植3カ月後、CMT は右眼 275  $\mu\text{m}$ 、左眼 285  $\mu\text{m}$  に減少し、視力は両眼 (0.8) へ改善した。血液透析が導入された4例 (平均年齢 62.8 歳) では、5眼で DME を認めた。嚢胞様黄斑浮腫 (CME)、漿液性網膜剝離 (SRD) をそれぞれ4眼で認めた。2眼で STTA 施行、1眼で IVB 施行されたが、著効は示さず、透析導入前の平均 CMT は 550.8  $\mu\text{m}$  であった。透析導入後、平均 4.6 カ月で全例に DME の改善が認められ、CME、SRD も全例で消失した。透析導入後の平均 CMT は 298.6  $\mu\text{m}$  であった。**結論：**腎移植や血液透析による全身溢水状態の改善が、DME の改善にも繋がること示唆された。

**Purpose :** To report 5 cases of spontaneous improvement in diabetic macular edema (DME) after renal transplantation (RT) or commencement of hemodialysis (HD). **Cases :** A 43-year-old male with end-stage diabetic nephropathy had DME bilaterally. Even after some conventional ophthalmological treatments, the DME remained. After RT, however, the DME was completely improved bilaterally. Five eyes in the remaining 4 patients with ESKD also had DME; the mean central macular thickness (CMT) was 550.8  $\mu\text{m}$  before HD. After commencement of HD, the DME eyes were improved in all cases, and the mean CMT was decreased to 298.6  $\mu\text{m}$ . **Conclusion :** These findings suggest that the removal of a systemic overflow of bodily fluid by means of RT or HD is correlated to the improvement of DME.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 32(2) : 279~285, 2015]

**Key words :** 糖尿病黄斑浮腫, 糖尿病網膜症, 糖尿病性腎症, 腎移植, 血液透析. diabetic macular edema, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, renal transplantation, hemodialysis.

### はじめに

糖尿病網膜症のいずれの病期からも発症しうる糖尿病黄斑浮腫 (diabetic macular edema : DME) は、糖尿病による視力低下の重要な要因となっている。DME の治療に関して、古典的な網膜光凝固のみならず、ステロイド薬や血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) に対す

る抗体療法など、薬物療法が近年試みられているが<sup>1)</sup>、日常臨床において、これらの治療に抵抗する DME 症例が数多く存在する。また一方で、血液透析 (以下、透析) や腎移植により、眼局所の治療をせずとも DME が改善する症例があることも報告されている<sup>2~4)</sup>。糖尿病性腎症による末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) は、溢水による全身浮

〔別刷請求先〕 石羽澤明弘 : 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学眼科学教室

Reprint requests : Akihiro Ishibazawa, Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical University, 2-1-1-1 Midorigaoka Higashi, Asahikawa Hokkaido 078-8150, JAPAN

腫をきたすため、ESKDに合併したDMEの病態には、眼局所の内外血液網膜関門の破綻のみならず、腎機能障害による全身溢水が影響している可能性がある。実際に腎症悪化による体重増減に並行するDMEの変化も報告されている<sup>5)</sup>。しかし、近年の抗VEGF療法など眼局所療法に抵抗するDMEにおいて、透析や腎移植により改善する症例が存在することを、光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)を用いて形態的かつ定量的に示した報告は、検索しえた範囲では見当たらない。今回筆者らは、腎移植または透析の導入により顕著に改善し、かつ経時的にOCTにより定量できたDMEの5症例を経験したので報告する。

## I 症 例

〔症例1〕 43歳、男性(腎移植著効)。

2007年7月、両眼の増殖糖尿病網膜症(proliferative diabetic retinopathy: PDR)にて旭川医科大学眼科(以下、当科)で汎網膜光凝固術(panretinal photocoagulation: PRP)施行後、両眼ともに硝子体出血(vitreous hemorrhage: VH)を繰り返していた。VH消退後もDMEは残存し、OCT(RTVue-100®, Optovue社)で測定した中心窩網膜厚(central macular thickness: CMT)は右眼650 $\mu$ m、左眼629 $\mu$ m、小数視力(以下、視力)は右眼(0.2)、左眼(0.3)であった。2008年7月左眼、9月右眼にトリアムシノロンTenon嚢下注(subtenon triamcinolone acetate: STTA)、12月左眼にベバシズマブ硝子体注(intravitreal bevacizumab: IVB)を行い、短期的な効果は得たが、すぐに再発した(図1A)。2009年7月、CMTは右眼553 $\mu$ m、左眼534 $\mu$ m、視力は右眼(0.4)、左眼(0.2)、糖尿病性腎症による低蛋白血症(血清アルブミン値2.4~2.9mg/dl)から、全身浮腫の悪化のため入院し、利尿剤投与などが行われた。両眼のCMTは減少傾向を示すも、嚢胞様黄斑浮腫(cystic macular edema: CME)は残存し、2011年1月、CMTは右眼464 $\mu$ m、左眼394 $\mu$ m、視力は右眼(0.2)、左眼(0.5)であった(図1A, B)。推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)は9.0mL/分/1.73m<sup>2</sup>とESKDのため、同年2月、伯父を臓器提供者とした生体腎移植が行われた。3カ月後、eGFRは46.3mL/分/1.73m<sup>2</sup>へと改善、血清アルブミン値は4.9mg/dlと低蛋白血症も解消され、溢水の改善から体重は20kg減少した。CMTは右眼275 $\mu$ m、左眼285 $\mu$ mと著明に減少し、CMEは消失、中心窩陥凹も認められた(図1C)。視力は両眼ともに(0.8)まで改善した。

〔症例2〕 72歳、男性(頻回再発後、透析導入)。

2008年、近医にて両眼の白内障手術、その後PRPが施行された。左眼の遷延するDMEのため、2011年3月に当科へ紹介となった。左眼にびまん性のDMEを認め、CMTは647 $\mu$ m、視力は(0.08)であった。同年4月、7月にIVBを

実施し、9月にSTTAを1回行った。一時的な改善を得たが再発を繰り返し、2012年4月、左眼CMTは649 $\mu$ m、視力は(0.09)であった(図2A, B)。eGFRは7.7mL/分/1.73m<sup>2</sup>とESKDであり、2012年6月に透析導入となった。3カ月後、左眼のCMTは273 $\mu$ mと著明に減少し、中心窩陥凹も認めた(図2C)。しかし、視力の改善は(0.3)に留まった。

〔症例3〕 57歳、男性(硝子体手術後、透析導入)。

2004年、右眼白内障手術を近医にて施行された。2011年1月、両眼の視力低下を主訴に近医を受診し、両眼のPDRのため当科へ紹介となった。PRP後、右眼にびまん性のDMEを認め、CMTは498 $\mu$ m、視力は(0.9)であった。STTA後、2012年5月にVHが出現した。VHが消退しないため、同年9月に右眼硝子体手術を行った。術後、CMEを認め、CMTは510 $\mu$ m、視力は(0.4)であった(図3A, B)。eGFRは6.8mL/分/1.73m<sup>2</sup>とESKDの進行があり、同年10月に透析導入となった。透析導入後、徐々に黄斑浮腫は改善し、4カ月で右眼CMTは296 $\mu$ m、視力は(1.0)まで改善した(図3C)。

〔症例4〕 54歳、男性(白内障術後、透析導入)。

2008年2月、両眼のPDRにて当科でPRPを行い、中心窩近傍の毛細血管瘤に局所網膜光凝固も施行した。2009年2月に両眼の白内障手術後、DMEが悪化した。両眼ともに著明なCMEを認め、CMTは右眼529 $\mu$ m、左眼530 $\mu$ m、視力は右眼(0.2)、左眼(0.4)であった(図4A, B)。eGFRは12.5mL/分/1.73m<sup>2</sup>とESKDであり、同年7月に透析導入となった。6カ月後、CMTは右眼241 $\mu$ m、左眼291 $\mu$ mへ減少、視力は右眼(0.3)、左眼(0.5)となり、logMAR視力換算で1段階程度の改善があった(図4C)。

〔症例5〕 69歳、男性(透析導入のみ)。

2012年12月、両眼PDRに対するPRP後の遷延するDMEのため当科に紹介となった。左眼に著明な漿液性網膜剝離(serous retinal detachment: SRD)を認め、CMTは521 $\mu$ m、視力は(0.8)であった(図5A, B)。2013年2月、eGFRは8.8mL/分/1.73m<sup>2</sup>とESKDのため、眼科的治療を行う前に透析導入となった。1カ月後、SRDは減少し、CMTは390 $\mu$ m、視力は(1.0)へ改善した(図5C)。4カ月後にはSRDは消失した(図5D)。また、中心窩下脈絡膜厚(subfoveal choroidal thickness: SCT)は、透析前395 $\mu$ m(図5B)であったが、透析導入後のSCTは1カ月、4カ月でそれぞれ、342 $\mu$ m(図5C)、340 $\mu$ m(図5D)と減少した。

症例のまとめを表1に示す。透析が導入された4例(平均年齢62.8歳)では、5眼でDMEを認めた。CME、SRDをそれぞれ4眼に認めた。2眼にSTTA施行、1眼にIVB施行されたが、著効は示さず、透析導入前の平均CMTは550.8 $\mu$ mであった。透析導入後、平均4.6カ月で全例に

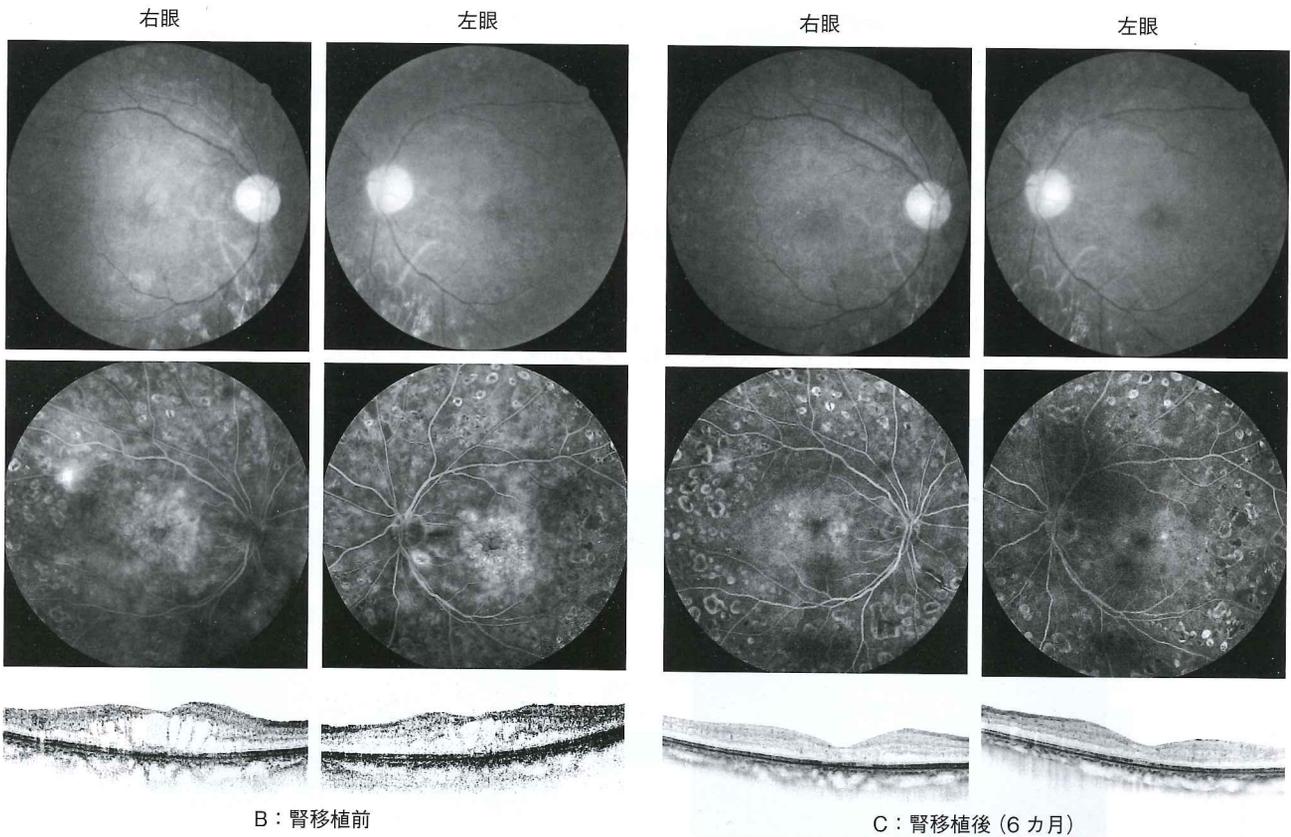
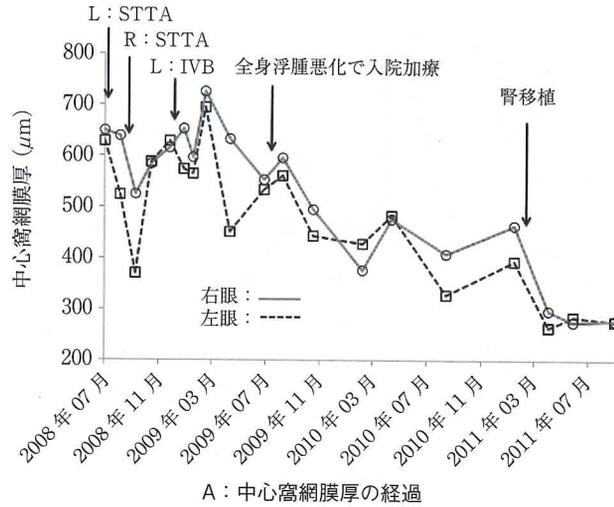
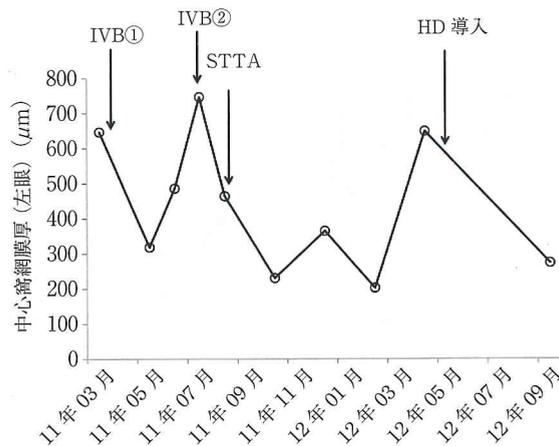


図1 症例Iの中心窩網膜厚(CMT)の経過(A), 腎移植前(B)と後(C)の眼底写真(上段), フルオレセイン蛍光造影写真(FA:後期像, 中段), 光干渉断層計像(OCT:水平断, 下段)  
 A: トリアムシノロン Tenon 嚢下注(STTA), ベパシズマブ硝子体注(IVB)により, 一時的に改善はするが, 浮腫の再発が認められた. 全身浮腫悪化による入院, 利尿剤投与後, 中心窩網膜厚(CMT)は減少傾向を認めたが, 浮腫は残存した. B: 腎移植前のFAでは蜂巣状の高度な蛍光貯留を認め, OCTでは嚢胞様黄斑浮腫(CME)を呈している. CMTは右眼464 $\mu\text{m}$ , 左眼394 $\mu\text{m}$ , 視力は右眼(0.2), 左眼(0.5)であった. C: 腎移植から6カ月後, FAでの蛍光漏出は明らかに減少し, OCTではCMEが消失, 中心窩陥凹も認めた. CMTは右眼275 $\mu\text{m}$ , 左眼285 $\mu\text{m}$ で, 視力は両眼ともに(0.8)まで改善した.

DMEの消失が認められた. 透析導入後の平均CMTは298.6 $\mu\text{m}$  ( $p < 0.01$ )と有意に改善していた (paired  $t$ -test).

## II 考 按

糖尿病性腎症によるESKDのため透析導入となる患者は,



A : 中心窩網膜厚の経過 (左眼)



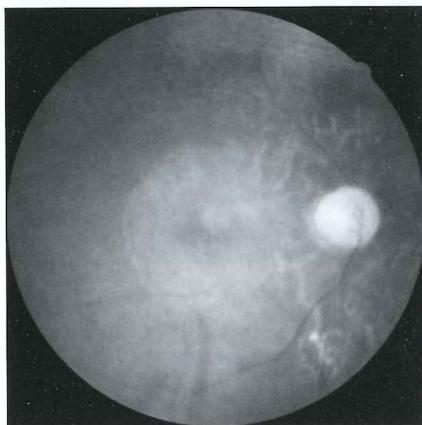
B : 透析導入前 (OCT : 水平断)



C : 透析導入後 (3 カ月)

図 2 症例 2 (左眼) の中心窩網膜厚 (CMT) の経過 (A) と透析導入前 (B) 後 (C) の OCT 像 (水平断)

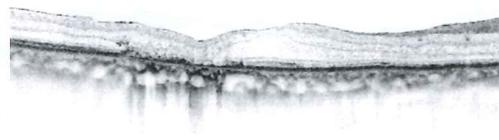
A : ペバシズマブ硝子体注 (IVB), トリアムシノロン Tenon 嚢下注 (STTA) により, 一時的に改善はするが, 浮腫の再発が認められた. B : 透析導入前, CME を呈し, CMT は  $649\mu\text{m}$ , 視力は (0.09). C : 透析導入 3 カ月後, CME は消失, CMT は  $273\mu\text{m}$ , 視力は (0.3) へ改善.



A : 透析導入前 (右眼)



B : 透析導入前 (OCT : 水平断)



C : 透析導入後 (4 カ月)

図 3 症例 3 (右眼) の眼底写真 (A), 透析導入前 (B) 後 (C) の OCT 像 (水平断)

A, B : 硝子体手術後, CME を認め, CMT は  $510\mu\text{m}$ , 視力は (0.4). C : 透析導入 4 カ月後, CME は消失, CMT は  $296\mu\text{m}$ , 視力は (1.0) まで改善.

そのほとんどが糖尿病網膜症を有し, その 50% 以上が最重症型の PDR である<sup>6)</sup>. しかし, 透析療法が開始継続されることにより, 1~2 年で網膜症は非活動型の「燃え尽き網膜症」に至ることが多いと報告されている<sup>7)</sup>. 一方, DME への透析療法の効果を示した研究は意外にも少ない. 市川ら<sup>2)</sup>

は透析導入となった DME 患者 11 例 22 眼において, DME の鎮静化までの期間を眼底写真, 蛍光眼底造影 (fluorescein fundus angiography : FA) で判定し, DME の軽減まで平均 6.5 カ月, 消失までは平均 14.7 カ月の時間を要したと報告した. 今回, 筆者らは透析および腎移植に伴う DME の改善を



表 1 症例のまとめ

腎移植症例	年齢	性別	eGFR	R/L	DME type	CME	SRD	PRP	focal PC	STTA	IVB	硝子体手術	白内障手術	腎移植前		腎移植後		改善までの期間
														CMT	小数視力	CMT	小数視力	
症例 1	43	男	9	L R	diffuse diffuse	+	-	+	-	+	-	-	-	464	0.2	275	0.8	3
						+	-	+	-	+	-	-	-	394	0.5	285	0.8	3
透析導入症例	年齢	性別	eGFR	R/L	DME type	CME	SRD	PRP <td>focal PC</td> <td>STTA</td> <td>IVB</td> <td>硝子体手術</td> <td>白内障手術</td> <td>透析導入前</td> <td>透析導入後</td> <td>改善までの期間</td>	focal PC	STTA	IVB	硝子体手術	白内障手術	透析導入前	透析導入後	改善までの期間		
症例 2	72	男	7.7	L	diffuse	+	-	+	-	+	+	-	-	649	0.09	275	0.3	3
症例 3	57	男	6.8	L	diffuse	+	+	+	-	+	-	+	+	510	0.4	296	1	4
症例 4	53	男	12.5	R	focal	+	+	+	+	-	-	-	+	544	0.2	241	0.3	6
症例 5	69	男	8.8	L	focal	+	+	+	+	-	-	-	+	530	0.4	291	0.5	6
平均値	62.8		8.95	L	diffuse	-	+	+	-	-	-	-	-	521	0.8	390	1	4
	(歳)		(mL/分/1.73m <sup>2</sup> )											550.8		298.6		4.6
														( $\mu$ m)		( $\mu$ m)		(カ月)

eGFR: 推定糸球体濾過量 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>), diffuse: びまん性DME, focal: 局所性 (毛細血管瘤からの漏出による) DME, CME: 囊胞様黄斑浮腫, SRD: 漿液性網膜剥離, PRP: 汎網膜光凝固, focal PC: 毛細血管瘤への局所光凝固, STTA: トリアムシメロン Tenon 嚢下注, IVB: ベバシズマブ硝子体注, CMT: 中心窩網膜厚 ( $\mu$ m).

OCTで経過観察し、透析導入後平均4.6カ月で浮腫の消失を確認し、CMTは平均550.8→298.6 $\mu$ mと有意に改善した。筆者らは透析導入後にFAを施行しておらず、血管からの漏出が消失したかどうかは定かではないが、今回OCTで観察されたDMEの消失までの期間は、市川らが報告した期間よりは短い。これは、びまん性漏出が完全に消失する前に形態が先行して正常化することを示唆しているのかもしれない。

一方、症例1は、透析ではなく、腎移植による腎機能の本質的改善により、体液貯留が改善され(体重は20kg減少)、眼科的局所治療なしで、DMEが消失し、視力回復に至った。清水ら<sup>4)</sup>は腎移植を受けた糖尿病網膜症患者20例40眼を検討し、DMEの改善は6眼中3眼であったと報告した。この報告はOCTが導入される以前のものであり、定量的な浮腫の評価は困難であったと考えられるが、腎移植後の網膜症の予後は良好であり、視力向上例が多いと結論づけている。本症例においても、腎移植によって低蛋白血症が改善されたことにより、血漿膠質浸透圧の低下も改善され、網膜内余剰水分が除水された結果、DMEの改善に至ったと考えられる。腎機能低下に伴う溢水とDMEの関連性を強く示唆する症例と考えられた。

近年、DMEの眼科的加療として、抗VEGF療法やステロイド療法が注目され、おもに眼所見(OCT所見)と治療効果については幾多の検討がなされている<sup>8)</sup>。一方で、これらの治療に抵抗性を示す症例の全身状態、とくに腎機能について言及した報告は、検索しえた範囲では見当たらない。IVBやSTTAにても頻回再発をきたしていた症例2では、IVB、STTAともに一過性には効果を示すため、DMEの病態にVEGFを含めた慢性炎症が関与することに議論の余地はない。しかし、透析導入により3カ月でDMEは速やかに改善したことから、繰り返す再発の一因として、腎機能障害による全身溢水の影響があった可能性があると考えた。体重の増減に伴うDMEの増減を認めた症例も報告されており<sup>5)</sup>、本症例においても体液管理の重要性が示唆され、眼科医も全身状態を十分把握し、透析導入時期を含めた内科との連携が必要であると考えられた。

手術後も残存したDMEへの透析導入例(症例3, 4)においては、硝子体手術による緩徐な改善効果<sup>9)</sup>や、手術侵襲による一過性の増悪からの自然回復も考えられる。柳ら<sup>10)</sup>は、硝子体手術後、透析導入により、速やかに軽快したDMEを報告しており、症例3と同様の経過をたどっている。症例4は白内障手術後のDMEの急性増悪であり、STTAなども有効であった可能性がある。しかし、眼局所治療せず、透析導入後に浮腫の消失を認めた。網膜硝子体、そして脈絡膜における炎症と透析療法の関係性は明らかではないが、術後に残存するDMEの改善にも透析導入が有効な症例があると考

えられた。

さらに、透析導入のみでDMEが改善した症例5では、脈絡膜厚の変化も同時に観察可能であった。本症例では透析導入前に比較し、透析導入後1カ月、4カ月ではSCTは約50 $\mu$ m減少していた。近年、Ulasら<sup>11)</sup>は、非糖尿病性の透析患者において、単回の透析により、脈絡膜厚は透析後減少することを報告している。糖尿病患者において、透析導入前後の脈絡膜厚の変化をみた文献は筆者らの調べた限り見当たらないが、本症例では、ESKDによる全身溢水により、脈絡膜にも溢水をきたし、脈絡膜厚の増加が観察されたと考えられる。さらに脈絡膜側から漏出した水分や網膜色素上皮の排泄不全が黄斑部のSRDの発生に関与し、透析導入後、脈絡膜の溢水の解消に伴い、脈絡膜厚も減少し、SRDも消失したと推測される。他の症例では画像の質の問題から透析導入前後の脈絡膜厚を評価するのは困難であり、すべての症例で同様の機序を推定することはできないが、透析導入となった5眼中4眼が経過中SRD(+)であった。かねてより、糖尿病による血管障害は脈絡膜にも及んでいることが報告されており<sup>12)</sup>、ESKDによる全身溢水は網膜血管のみならず脈絡膜も介し、上記のようなSRDの形成に関与した可能性があると考えた。腎機能と脈絡膜厚、DMEの関連性については、今後十分な症例数での検討が必要である。

これらの5症例を通して、腎移植や透析導入による全身溢水の改善が、DMEの改善にも繋がることが示唆された。今後は、脈絡膜厚測定による脈絡膜の溢水改善や、低蛋白血症の改善に伴ってDMEが改善していく時間経過を、より多数例で前向きに検討していきたいと考えている。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

## 文 献

- 1) 志村雅彦：総説 糖尿病黄斑浮腫。眼科 55：1525-1536, 2013
- 2) 市川一夫, 蟹江佳穂子, 吉田則彦ほか：糖尿病黄斑浮腫と透析療法。眼紀 55：258-264, 2004
- 3) Tokuyama T, Ikeda T, Sato K：Effects of haemodialysis on diabetic macular leakage. *Br J Ophthalmol* 84：1397-1400, 2000
- 4) 清水えりか, 船津英陽, 堀 貞夫ほか：腎移植を受けた糖尿病患者の糖尿病網膜症。眼紀 48：149-152, 1997
- 5) 宮部靖子, 三澤和史, 種田紳二ほか：糖尿病腎症悪化による体重増減に並行して糖尿病黄斑浮腫の増減をみた症例。眼紀 58：361-368, 2007
- 6) 竹田宗泰, 鬼原 彰, 相沢美東ほか：糖尿病性網膜症に対する透析療法の影響。眼科 31：849-854, 1989
- 7) 徳山孝展, 池田誠宏, 石川浩子ほか：血液透析症例における糖尿病網膜症。あたらしい眼科 11：1069-1072, 1994
- 8) Shimura M, Yasuda K, Yasuda M et al：Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 33：740-747, 2013
- 9) Harbourn JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr et al：Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloidal membrane. *Am J Ophthalmol* 121：405-413, 1996
- 10) 柳 昌秀, 石田由美, 今田昌輝ほか：硝子体手術後透析導入により軽快した糖尿病黄斑浮腫の1例。眼臨 98：31-33, 2004
- 11) Ulas F, Dogan U, Keles A et al：Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements using optical coherence tomography in non-diabetic haemodialysis patients. *Int Ophthalmol* 33：533-539, 2013
- 12) Hidayat AA, Fine BS：Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 92：512-522, 1985

\* \* \*