

実験的脈絡膜循環障害のインドシアニングリーン蛍光眼底造影による検討 —血管鑄型標本との比較—

松永 裕史, 安藤 彰, 松原 孝, 福島伊知郎

高橋 寛二, 大態 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

インドシアニンググリーン蛍光眼底造影(ICG造影)の画像が脈絡膜循環をどのように表現しているのかを検討するために、ニホンザル10匹20眼について実験を行った。サル眼の耳側の後毛様動脈をすべて切断し、切断直後、切断後2日、4日、2週にICG造影を行い、その所見をその時の脈絡膜血管鑄型標本と比較した。切断直後、造影早期には耳側の脈絡膜は全く造影されなかった。その後、前毛様動脈と鼻側脈絡膜血管からの血流によって徐々に造影された。鑄型標本では耳側には樹脂の注入がみられず、ICG造影の早期の所見と一致していた。切断後、日の経過とともに耳側脈絡膜への充盈状態は改善し、

血管鑄型標本の注入状態もICG造影所見と一致して改善した。黄斑部の耳側に生じた脈絡膜梗塞部は、切断後2週では網脈絡膜萎縮になり、ICG造影の早期には低蛍光を示した。血管鑄型標本では、その部は脈絡膜毛細血管板が欠損していた。ICG造影の造影早期の所見は血管鑄型標本の注入状態と一致し、脈絡膜の循環状態を正しく表現していることが示された。(日眼会誌 100:201-207, 1996)

キーワード：インドシアニンググリーン蛍光眼底造影, 脈絡膜循環, 脈絡膜循環障害, 血管鑄型標本

Indocyanine Green Infrared Fluorescence Angiography and Vascular Cast —Preparation in Experimental Choroidal Circulatory Disturbance—

Hiroshi Matsunaga, Akira Andoh, Takashi Matsubara,
Ichirou Fukushima, Kanji Takahashi, Hiroshi Ohkuma
and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

We performed experiments in 20 monkey eyes in order to clarify basic problems about interpretation of indocyanine green fluorescence angiography (ICG angiography). We severed the temporal group of posterior ciliary arteries to produce choroidal circulatory disturbance. ICG angiography was performed immediately, and 2 days, 4 days, and 2 weeks later. Following each ICG angiography, the eye was studied by plastic vascular cast technique with scanning electron microscopy. Immediately after occlusion, ICG angiography showed filling defect in the temporal choroidal hemisphere during the early phase. In the later phase, this area was gradually filled by the dye from choroidal arteries in the nasal hemisphere and the anterior ciliary arteries. Vascular cast preparations showed filling defect in the temporal choroidal hemisphere, corresponding with the early ICG angiographic findings. Both filling

delay in ICG angiography and filling defect in vascular casts improved daily after occlusion. Two weeks after occlusion, The area of choroidal infarct temporal to the macula turned into chorioretinal atrophy. This area showed hypofluorescence in the early-phase ICG angiography and filling defect of the choriocapillaris in plastic casts. The early-phase ICG angiographic findings thus corresponded well with observations of vascular casts. We conclude that ICG angiography correctly reflects the actual circulatory disturbances in the choroid. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:201-207, 1996)

Key words: Indocyanine green fluorescence angiography, Choroidal circulation, Choroidal circulatory disturbance, Plastic vascular cast technique

別刷請求先：570 大阪府守口市文園町10-15 関西医科大学眼科学教室 松永 裕史

(平成7年9月19日受付,平成7年11月8日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroshi Matsunaga, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 10-15 fumizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka-fu 570, Japan

(Received September 19, 1995 and accepted in revised form November 8, 1995)

I 緒 言

インドシアニングリーン蛍光眼底造影(ICG 造影)は、励起光、蛍光ともに長波長で近赤外領域にあり、フルオレセイン蛍光眼底造影(フルオ造影)よりも深達性があるから脈絡膜の状態を観察するのに優れ^{1)~5)}、臨床に広く応用されつつある^{6)~14)}。しかし、その画像所見の読影基準はまだ確立されていなくて、論議が多い。我々は以前、後毛様動脈および脈絡膜動脈は分画流域をもち、機能的には終末動脈であるため、後毛様動脈を切断すると、その領域に血行障害が発生するという事実と、その回復過程を報告^{15)~18)}した。

今回、同様の脈絡膜循環障害モデルを作製の上、ICG 造影を用いて観察し、さらに、脈絡膜血管鋳型標本を作って、ICG 造影所見と対比し、ICG 造影の画像が脈絡膜循環をどのように表現しているかを検討した。

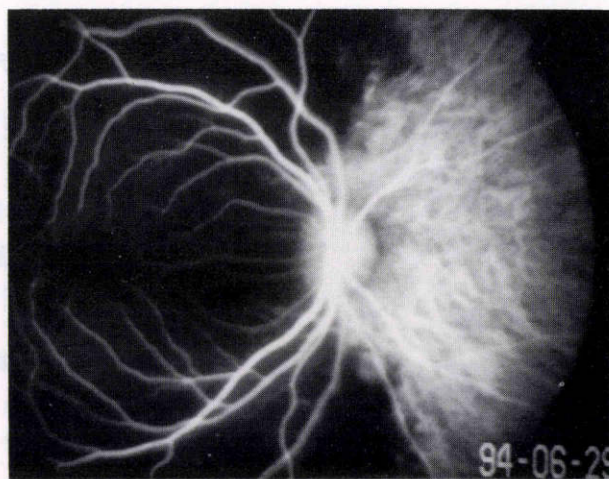


図1 耳側後毛様動脈切断直後、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影(ICG 造影)造影早期(静注後9秒)の所見。
鼻側の脈絡膜血管は十分に充盈されているが、耳側の脈絡膜血管は全く造影されず、真暗である。

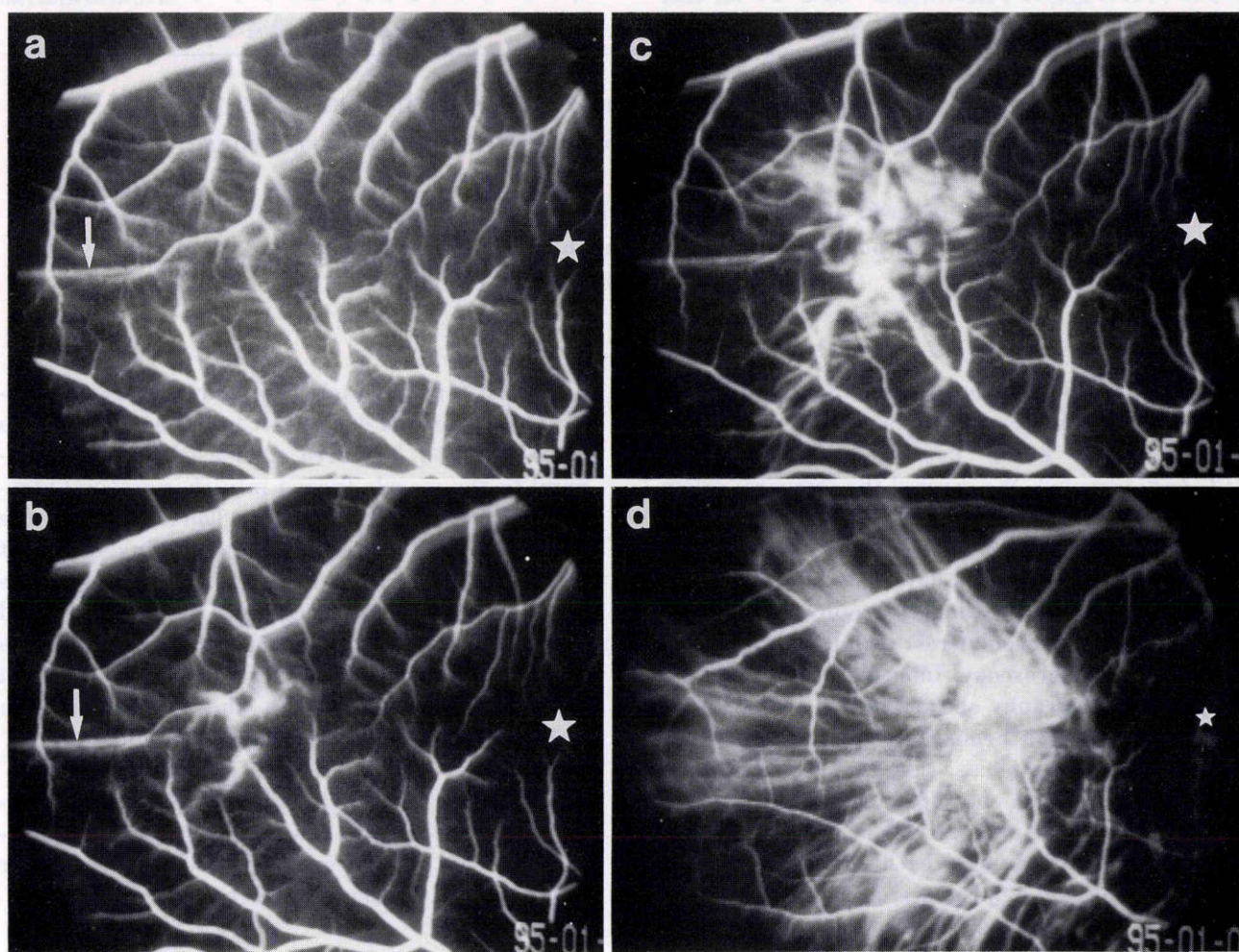


図2 切断直後の ICG 造影所見(耳側眼底の造影状態, ☆は中心窩)。

a: 静注後21秒, b: 静注後26秒, c: 静注後48秒, d: 静注後4分。長後毛様動脈(矢印)が耳側周辺部から逆行性に造影され、その後、充盈領域は黄斑部の耳側に徐々に拡大した。

II 実験方法

1. 実験動物

体重3~4 kgの日本ザル10匹20眼を用いた。実験に先立って倒像検眼鏡、およびフルオ造影、ICG造影で眼底に異常のないことを確かめたものを使用した。

2. 実験的脈絡膜循環障害作製方法

塩酸ケタミン(ケタラール50®)10 mg/kgの筋注により導入麻酔を行い、ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)20 mg/kgの筋注により全身麻酔を行った。クレーンライン法によって耳側の眼窩側壁を開放し、手術用顕微鏡下に外直筋を一時切腱して眼球の耳側および後極部の強膜を広く露出した。耳側の後毛様動脈を長・短毛様動脈ともに強膜に入る直前ですべて切断した。詳細は前報^{15)~18)}に述べたとおりである。

3. ICG 造影

耳側の後毛様動脈切断後、切断直後、切断後2日、4日、2週にICG(ジアグリノグリーン注®, 第一製薬)2.5 mg/

kgを静注し、TRC 50 IA(トプコン社)を用いて撮影を行った。

4. 血管鋳型標本

ICG造影を実施後、直ちに左右の総頸動脈を露出し動脈内にテフロン留置針を挿入固定した後、両側の頸静脈を切断瀉血しつつ動脈内に生理食塩水(1,000 ml)を点滴注入し、頭部の血管内の血液を十分洗い出した。頸動脈から大日本インキ社製メルコックス樹脂を注入し、2時間後、眼球を含めて全眼窩内容を摘出し15% KOH水溶液中に浸漬放置し、樹脂以外の組織を腐触溶解した。乾燥した脈絡膜血管鋳型標本はエイコー・エンジニアリング製IB-I型イオンクリーナーで金のスパッタリング蒸着を行った後、日立製SSM-2A型走査型電子顕微鏡で観察した。

III 結果

1. 切断直後

眼底は検眼鏡的に異常をみなかった。ICG造影では、

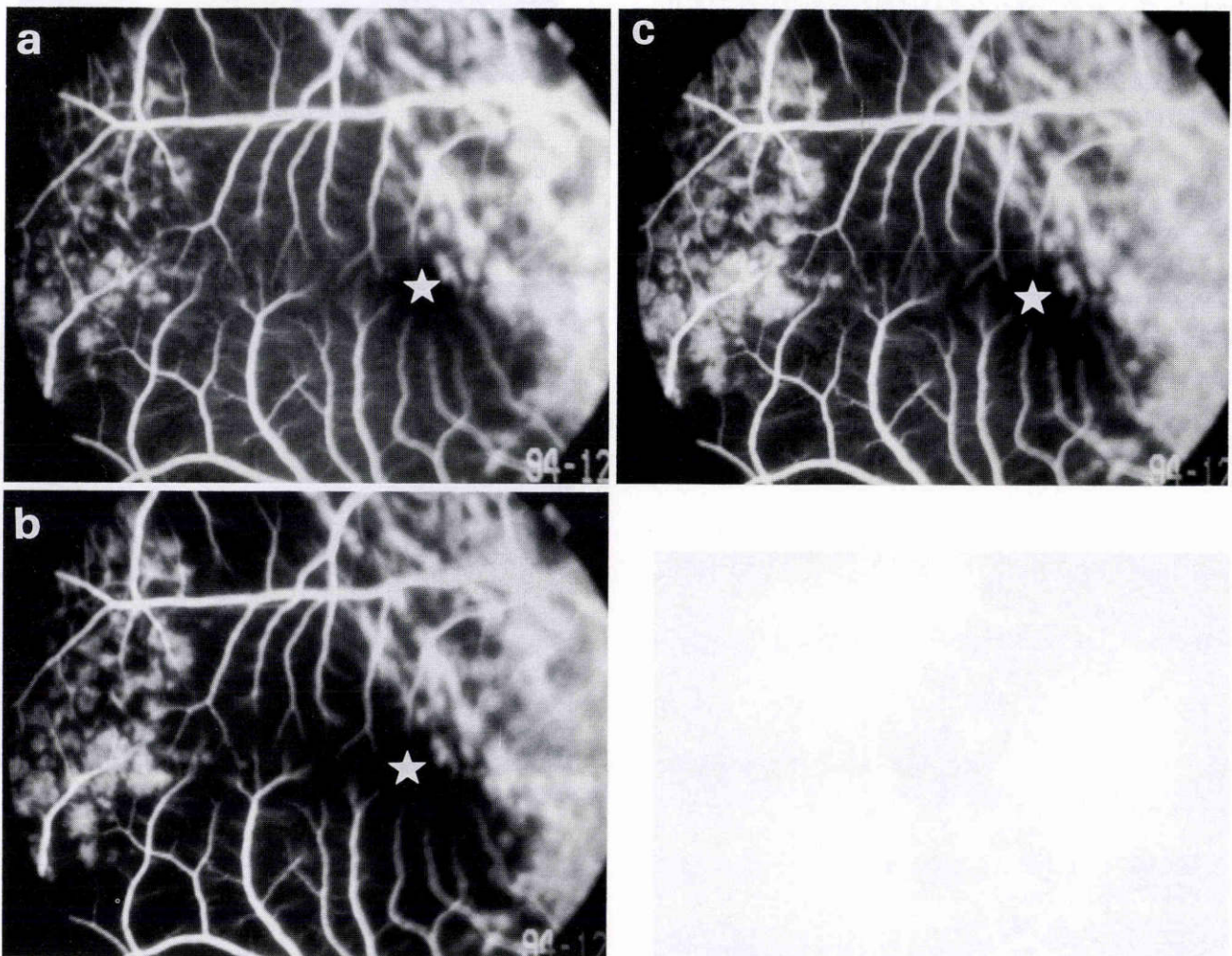


図3 切断直後の ICG 造影所見(黄斑部の耳側, ☆は中心窩)。

a: 静注後26秒, b: 静注後35秒, c: 静注後40秒。黄斑部の耳側の領域に小さい点が見れ、その後、点は徐々に拡大している。脈絡膜毛細血管板は小葉構造で充盈されることが観察された。血流速度が非常に遅く、黄斑部の耳側は脈絡膜中大血管が少ないので観察された。

造影早期には鼻側の脈絡膜血管は充盈されたが,耳側の脈絡膜は全く造影されなかった(図1).その後,耳側の長後毛様動脈が前毛様動脈からの血流によって耳側周辺部から徐々に逆行性に造影され,いったんその根幹まで血流が逆行性に注入した後,次に,その根幹から周辺部へ向かって順行性に脈絡膜動脈が造影され,その充盈領域は徐々に拡大した(図2).また,同時に鼻側脈絡膜血管からの血流が豊富な血管吻合を通過して耳側へ広がり,視神経乳頭から耳側の脈絡膜も徐々に充盈された.この間に黄斑部の耳側の領域では,点状から徐々に広がる脈絡膜毛細血管の小葉単位で充盈する状態が観察された(図3).このように,前毛様動脈からの逆行性の血流と豊富な血管吻合を介しての鼻側からの血流によって耳側の脈絡膜は徐々に充盈された.しかし,静注後5分以上経過し,造影晚期になっても造影されない領域が黄斑部の耳側に翼状に残った(図4).この部分は,その後もICG造影による蛍光の充盈はなく血行充盈欠損部となり,その後,網膜深層に強い灰白色の浮腫を生じ,2週後には網脈絡膜萎縮になり,脈絡膜梗塞(choroidal infarction)の所見を示した.蛍光充盈の遅れた部分は血行充盈遅延部であり,その後網膜には変化を来さなかった.

血管樹脂標本をみると,切断直後に作製した脈絡膜血管鑄型標本では,視神経乳頭の鼻側の血管には樹脂が完全に注入されたが,耳側には全く注入されないで欠損していた(図5).この所見は,切断直後で静注後9秒のICG造影早期の所見(図1)によく一致していた.

2. 切断後2日

切断直後に蛍光充盈欠損を示した脈絡膜梗塞部は網膜深層に灰白色の浮腫混濁を示した.ICG造影の造影早期には,切断直後の所見と比較して充盈遅延の状態が改善し,造影早期に耳側の脈絡膜は視神経乳頭と黄斑部の中間まで造影された(図6).

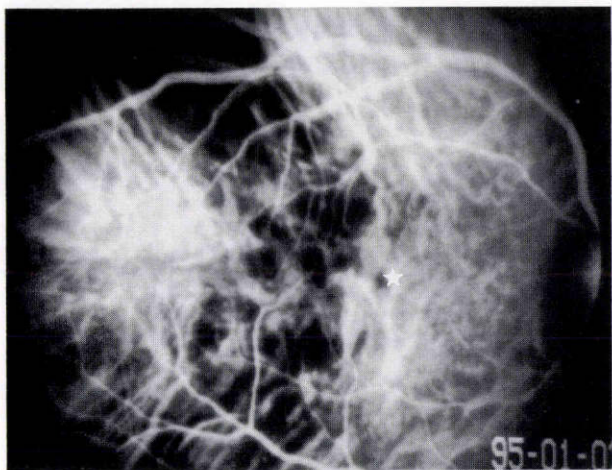


図4 切断直後,静注後5分のICG造影所見.
造影晚期にも黄斑部の耳側に造影されない領域(充盈欠損部)が翼状に残った(☆は中心窩).

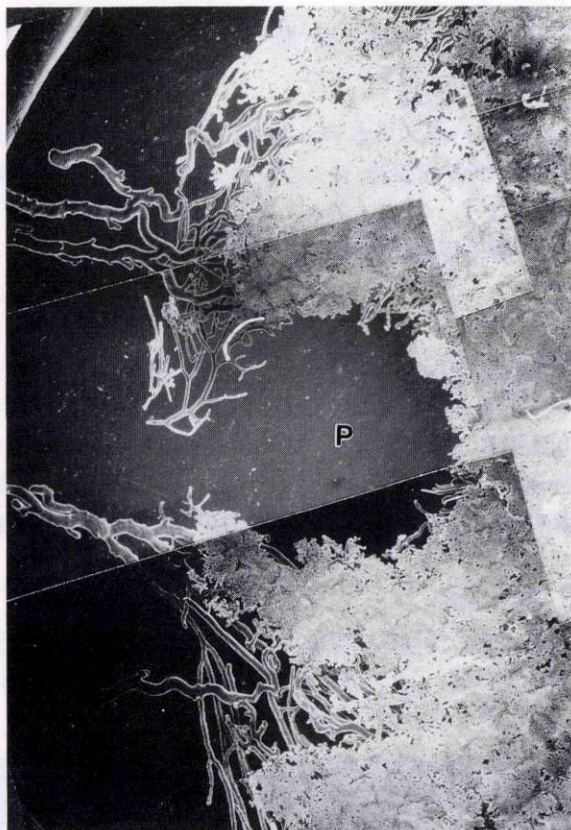


図5 切断直後の血管鑄型標本.
視神経乳頭(P)の鼻側の血管には樹脂は注入されたが,耳側の血管には樹脂は注入されないで完全に欠損している.

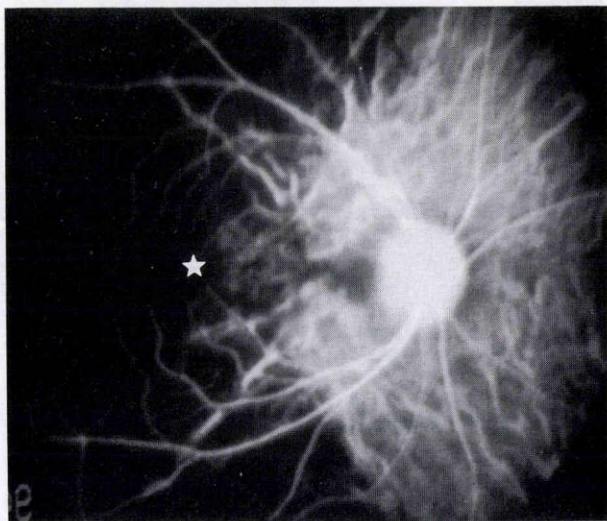


図6 切断後2日,ICG造影早期(静注後9秒)の所見.
耳側の脈絡膜血管は視神経乳頭と中心窩(☆)の間まで造影されている.

血管鑄型標本で樹脂の注入を切断直後の所見と比較すると,より耳側まで樹脂は注入された(図7).鑄型標本の注入状態はICG造影の造影早期の所見(図6)とよく一致していた.

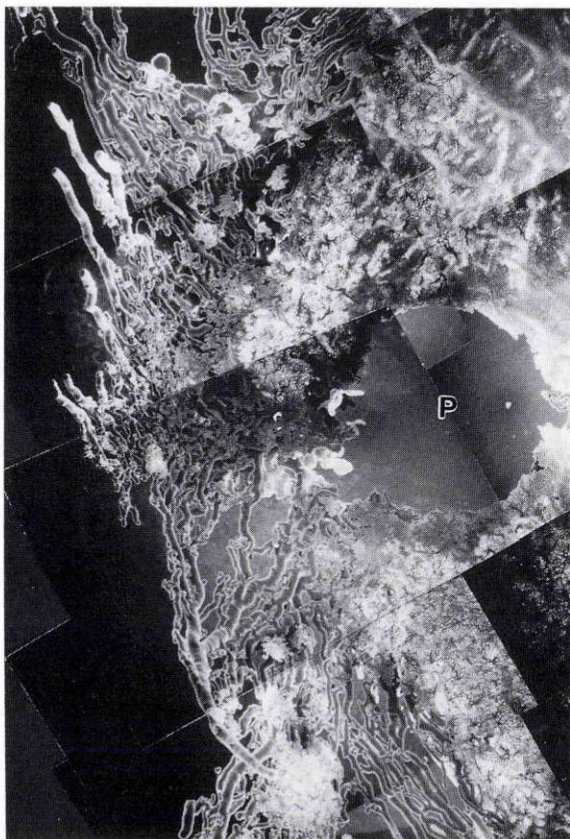


図 7 切断後 2 日の血管鋳型標本.

図 5 と比較すると、より耳側の血管に樹脂は注入されている。P は視神経乳頭

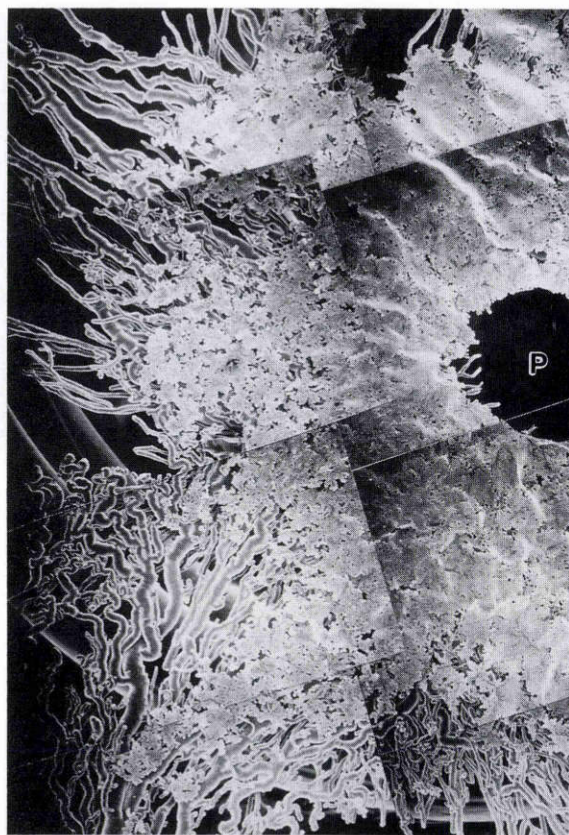


図 9 切断後 4 日の血管鋳型標本.

視神経乳頭(P)から耳側の脈絡膜血管への注入状態は、図 7 と比較するとさらに耳側にまで拡大して注入されている。

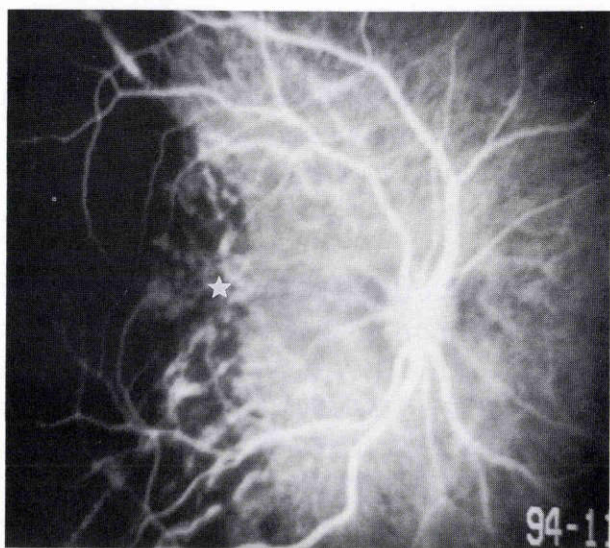


図 8 切断後 4 日の ICG 造影早期(静注後 9 秒)の所見.

視神経乳頭から耳側への造影は、この時期には中心窩(☆)にまで達している。

3. 切断後 4 日

ICG 造影と血管鋳型標本ともに、充盈遅延の状態、樹脂の注入状態はさらに改善がみられ、耳側の広い範囲にまで両者は充盈された(図 8, 9)。この時期でも血管鋳型



図 10 切断後 2 週の眼底所見.

黄斑部の耳側に生じた脈絡膜梗塞部は、網膜深層の浮腫は消褪して網脈絡膜萎縮になっている。黄斑部の耳側に楔状にみられる。

標本の注入状態と ICG 造影の造影早期の所見はよく一致していた(図 8, 9)。

4. 切断後 2 週

切断直後に蛍光充盈欠損を示した脈絡膜梗塞部は網脈絡膜萎縮になった(図 10)。ICG 造影の造影早期では、網脈絡膜萎縮部は低蛍光になった。しかし、その他の耳側部

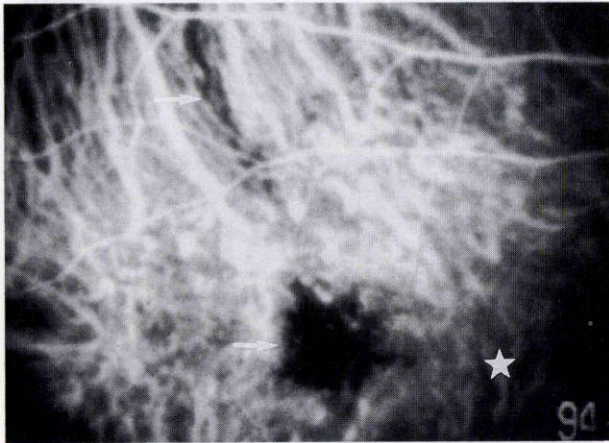


図11 切断後2週のICG造影早期(静注後10秒)の所見(☆は中心窩).

網脈絡膜萎縮部は低蛍光(矢印)を示している.その他の耳側の部分は赤道部まで脈絡膜血管は造影されている.



図12 切断後2週の血管鋳型標本.

耳側の脈絡膜血管全般に樹脂は注入されたが,ICG造影でみられた低蛍光部に一致して,黄斑部耳側には脈絡膜毛細血管板の樹脂注入欠損部がみられる(矢印).

分は造影早期で赤道部まですでに充盈されて,血行動態の回復を示した(図11).血管鋳型標本ではICG造影でみられた低蛍光の領域に一致して,脈絡膜毛細血管板の充盈欠損がみられた.しかし,その部でも深層の脈絡膜中大血管には樹脂が注入されていた.その他の部位の血管には樹脂は赤道部まで十分注入されていた(図12).

IV 考 按

耳側の後毛様動脈を全部切断すると,耳側の脈絡膜動

脈に強い循環障害が生じ,蛍光の充盈遅延部と充盈欠損部が観察された.充盈遅延部では,前毛様動脈から長後毛様動脈を逆行する血流によって主に黄斑部から耳側への血行が供給され,鼻側の脈絡膜動脈から脈絡膜動脈吻合を介して乳頭から耳側への血行があることが切断直後のICG造影によって明瞭に観察された.充盈欠損部は,黄斑部の外方とその上下に生じたが,その状態はICG造影において脈絡膜蛍光の充盈欠損として示された.以上の結果は我々が以前に行った実験成績¹⁶⁾¹⁷⁾とほぼ同様であったが,フルオ造影では脈絡膜血行は一様なびまん性の蛍光の広がりとして観察され,一方ICG造影は脈絡膜血管内の血流状態を明瞭に撮影し,かつ,ビデオテープに記録するので脈絡膜の血流方向を血管毎に追跡,観察することが可能で,脈絡膜循環の血流動態を直接観察するのに非常に有用であった.

脈絡膜毛細血管板の血流には小葉単位があることはすでに示され,フルオ造影で中心から周辺部へ向かって充盈される小葉が観察される^{15)19)~25)}.通常のICG造影では外側の脈絡膜中大血管がよく造影されるのでそれに重なって,小葉の観察は困難とされている²⁶⁾.本実験では血流の充盈が極めて遅いことと,黄斑部の耳側の領域は後極部のような密な血管吻合がなく,脈絡膜静脈の分水線²⁵⁾にもあたるので,脈絡膜中大血管が少ないことから,まず小さい点状として現れ,その後徐々に拡大する脈絡膜毛細血管の小葉構造がICG造影によっても観察された.

切断直後は病理組織学的に網膜に著明な変化がみられなかったので,ICG造影は脈絡膜循環をよく反映していた. ICG造影の早期には,網膜が正常であれば,脈絡膜血管が比較的鮮明に造影され,脈絡膜循環についてかなりの情報が得られる.フルオ造影で脈絡膜循環はびまん性の一様な背景蛍光としてみられるのとは大きな違いである.

血管鋳型標本では,切断直後には耳側の脈絡膜血管の広い範囲に樹脂の注入欠損がみられ,その注入欠損部は切断後2日,4日と日毎に縮小した. ICG造影による脈絡膜蛍光の充盈遅延部の充盈回復状態はその後日毎に改善し,切断後2週には造影早期にすでに耳側赤道部まで充盈され,切断後3週では周辺部まで十分充盈された.充盈遅延部は網膜に変化を来さなかったので,切断直後と同様に脈絡膜血行状態をよく表現した.以前の我々の実験でフルオ造影の初期静脈相の所見と鋳型標本の所見はよく一致するという成績を得たが¹⁶⁾, ICG造影では造影早期の所見と血管鋳型標本の所見はより正確に一致していた.このように,ICG造影は,その造影早期の充盈状態と血管鋳型標本の所見がよく一致し,充盈遅延部の充盈状態の回復過程を正確に表していた.

切断後2週の網脈絡膜萎縮部は,フルオ造影では,色素の拡散によって顆粒状の過蛍光を示し,脈絡膜の血行状

態はわからないが¹⁶⁾, ICG 造影ではその早期にベール状の螢光が現れないで低螢光を示し, その部に一致して血管鑄型標本で脈絡膜毛細血管板への注入欠損がみられた。臨床において, 造影早期のベール状の背景螢光のない低螢光部は脈絡膜毛細血管板レベルでの血管閉塞を示すと解釈されているが¹⁷⁾, それを裏付ける成績が得られた。しかし, 鑄型標本では脈絡膜毛細血管板が欠損している部位からその外側に中大血管が多数みられたが, ICG 造影では中大血管の見え方は不明瞭であったことから, この部の ICG 造影所見は梗塞によって障害された網膜の病変に修飾されている可能性があると考えられる。障害された網膜の影響は螢光が弱くなる造影晩期に強く現れるが, このことについての詳細は次報に述べる。

脈絡膜循環が一樣な背景螢光としてみえるフルオ造影と比べて, ICG 造影早期所見は脈絡膜血管の血行が良く観察され, かつ, 血管の血流方向も確認できた。造影早期における ICG 螢光の充盈状態は血管鑄型標本の樹脂注入状態とよく一致していた。また, ICG 螢光の充盈遅延部の充盈状態が回復する過程は血管鑄型標本の注入状態ともよく一致していて, ICG 造影は脈絡膜循環状態を正しく表現していることが示された。しかし, 網膜に病変を生じると ICG 造影所見が修飾されることが示された。次報では, 障害された網膜が ICG 造影所見にどのように影響するかを報告する。

本論文の要旨は第99回日本眼科学会総会(平成7年4月20日, 名古屋)において松永が報告した。本研究は文部省科学研究費一般研究 B(05454478), 試験研究 B(07557265), および厚生省特定疾患網膜絡膜萎縮症調査研究班の援助を受けた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) Flower RW, Hochheimer BF: A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. *Invest Ophthalmol* 12: 248—261, 1973.
- 2) 林 一彦, 奥山文雄, 中瀬佳子, 西山文子, 所 敬: 赤外螢光眼底造影法に関する研究. 第1報. 基礎的検討. *日眼会誌* 85: 1028—1035, 1981.
- 3) Hayashi K, Hasegawa Y, Tazawa Y, de Laey JJ: Clinical application of indocyanine green angiography to choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 33: 57—65, 1989.
- 4) 林 一彦: 赤外螢光眼底撮影法. *眼科* 32: 1079—1089, 1990.
- 5) 林 一彦: 赤外螢光眼底造影法へのガイダンス. *臨眼* 45: 1764—1770, 1991.
- 6) 松永裕史, 松原 孝, 福島伊知郎, 宇山昌延: 原田病のインドシアニングリーン螢光眼底造影所見. *日眼会誌* 98: 852—857, 1994.
- 7) 南部裕之, 松原 孝, 福島伊知郎, 湖崎 淳, 宇山昌延: 急性後部多発性斑状網膜色素上皮症の ICG 赤外螢光眼底造影. *臨眼* 48: 1319—1323, 1994.
- 8) 福島伊知郎: 老人性円板状黄斑変性 ICG (インドシアニングリーン) 赤外螢光眼底造影による脈絡膜新生血管の検出と治療. *あたらしい眼科* 11: 1487—1497, 1994.
- 9) 河野剛也, 三木徳彦, 高峰行男, 柳原順代, 北庄司清子, 山口昌彦: 糖尿病網膜症のインドシアニングリーン螢光眼底造影. *臨眼* 48: 467—472, 1994.
- 10) 竹田宗泰, 奥芝詩子, 関根伸子, 吉田富士子, 宮部靖子, 今泉寛子: 脈絡膜腫瘍の ICG 赤外線螢光造影所見. その1. 脈絡膜血管腫. *眼紀* 43: 721—728, 1992.
- 11) 竹田宗泰, 奥芝詩子, 今泉寛子, 柴田邦子, 佐藤義成, 志賀 満, 他: 脈絡膜腫瘍の ICG 赤外螢光造影所見. その2. 転移性脈絡膜腫瘍. *眼紀* 45: 631—636, 1994.
- 12) 福島伊知郎, 松原 孝, 高橋寛二, 大熊 紘, 宇山昌延: 老人性円板状黄斑変性網膜色素上皮剝離型の赤外螢光眼底造影による脈絡膜新生血管の検出. *臨眼* 49: 1011—1016, 1995.
- 13) 飯田知弘: 漿液性網膜剝離の ICG 螢光造影所見. *臨眼* 49: 101—110, 1995.
- 14) 尾花 明, 楠見国代, 森脇光康, 山口昌彦, 三木徳彦: インドシアニングリーン螢光造影を施行した multiple evanescent white dot syndrome の2例. *日眼会誌* 99: 244—251, 1995.
- 15) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 1. 脈絡膜血管構築の特異性, 血管鑄型標本による観察. *日眼会誌* 84: 1893—1909, 1980.
- 16) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 2. 脈絡膜の血行障害とその回復螢光眼底撮影と血管鑄型標本による観察. *日眼会誌* 84: 1910—1923, 1980.
- 17) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 3. 実験的脈絡膜循環障害による眼底変化病理組織学的研究. *日眼会誌* 84: 1924—1946, 1980.
- 18) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 4. 脈絡膜循環障害による臨床例の検討. *日眼会誌* 84: 1947—1956, 1980.
- 19) Hayreh SS: Choriocapillaris (choroidal alveolar layer) pattern revealed by fluorescein fundus angiography. *J Int Res Comm* 1: 28, 1973.
- 20) Hayreh SS: Recent advances in fluorescein fundus angiography. *Br J Ophthalmol* 58: 391—412, 1974.
- 21) Hayreh SS: The choriocapillaris. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 192: 165—179, 1974.
- 22) Hayreh SS: Submacular choroidal vascular pattern. Experimental fluorescein fundus angiographic studies. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 192: 181—196, 1976.
- 23) Hayreh SS: Vascular pattern of the choriocapillaris. *Exp Eye Res* 19: 101—104, 1974.
- 24) Hayreh SS: Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol* 59: 631—648, 1975.
- 25) 松尾信彦: 脈絡膜循環の特異性. *日眼会誌* 84: 2147—2206, 1980.
- 26) Flower RW: Extraction of choriocapillaris hemodynamic data from ICG fluorescence angiograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 2720—2729, 1993.