

緑内障の眼窩内血流動態に対する二酸化炭素の影響 — 超音波カラー Doppler 法による検討 —

丹羽 義明, 山本 哲也, 松原 正幸, 高橋 大輔, 北澤 克明

岐阜大学医学部眼科学教室

要 約

二酸化炭素の有する血管拡張作用が緑内障の血流動態に及ぼす影響を検討する目的で, 呼気終末二酸化炭素濃度により投与量をコントロールでき, かつ安全に施行可能な二酸化炭素ガス負荷装置を試作した. 本装置を用いて, 緑内障の血流動態を超音波カラー Doppler 法を用いて検討した. 対象は, 開放隅角緑内障 7 例 7 眼 (正常眼圧緑内障 5 眼, 原発開放隅角緑内障 2 眼), 年齢 34~85 歳 (60.9 ± 16.4 歳, 平均値 $\pm$ 標準偏差) であった. 呼気終末二酸化炭素濃度 (%) が基底状態より 10% 高くなるように二酸化炭素ガスを吸入負荷した. 超音波カラー Doppler 法により二酸化炭素負荷前後の網膜中心

動脈, 眼動脈の収縮期最高血流速度 ($V_{\max}$), 拡張末期最低血流速度 ($V_{\min}$), 抵抗指数を求め, 前後値を Wilcoxon signed-rank test により比較した. 二酸化炭素負荷前後で, 網膜中心動脈の $V_{\max}$ および $V_{\min}$ は有意に増加したが, 眼動脈では変化はなかった. 二酸化炭素は, 眼窩の末梢動脈の血流動態を改善させることが推定された. (日眼会誌 102: 130—134, 1998)

キーワード: 二酸化炭素, 開放隅角緑内障, 超音波カラー Doppler 法, 網膜中心動脈, 眼動脈

The Effect of Carbon Dioxide on Intraorbital Hemodynamics in Glaucoma Determined by Color Doppler Imaging

Yoshiaki Niwa, Tetsuya Yamamoto, Masayuki Matsubara, Daisuke Takahashi and Yoshiaki Kitazawa

Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

Abstract

We developed a new system to safely supply carbon dioxide (CO_2) to man to investigate the effect of the gas vasodilator on orbital blood flow in open angle glaucoma (OAG) patients. Using the system, we determined orbital hemodynamics in OAG by color Doppler imaging (CDI) at baseline conditions and during CO_2 supplementation sufficient to increase end-tidal $\text{CO}_2\%$ by 10%. Seven OAG patients (mean age, 60.9 ± 16.4 years; normal-tension glaucoma/primary open-angle glaucoma = 5/2) were included in the study. CDI was performed to measure resistance index (RI), and peak-systolic and end-diastolic blood flow velocities (PSV & EDV) of the ophthalmic artery (OA) and the central retinal artery (CRA). Systemic conditions including oxygen saturation and blood pressure were

monitored throughout the period of the CO_2 inhalation. CO_2 significantly increased PSV and EDV in the CRA ($p=0.0273$, $p=0.0094$, respectively; Wilcoxon signed-rank test), but not in the OA. Other parameters were not altered. The results suggest that CO_2 inhalation increases blood flow velocities in distal arteries in OAG patients without affecting proximal vessels. The new system enables us to supply CO_2 in a safe and controlled manner in glaucoma patients and to modify orbital hemodynamics. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 130—134, 1998)

Key words: Carbon dioxide, Open angle glaucoma, Color Doppler imaging, Central retinal artery, Ophthalmic artery

I 緒 言

緑内障の視神経障害の発生に關与する因子として, 眼圧およびその他の諸因子が推定されている¹⁾. このうち,

眼圧以外の因子として視神経の血液循環に影響を与え得る血管系の機能的, 器質的变化, 血液成分自体の変化などが推定され, 正常眼圧緑内障をはじめとする各緑内障眼において血流動態の異常を示唆するいくつかの状況証拠

別刷請求先: 500 岐阜県岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 丹羽 義明
(平成 9 年 8 月 13 日受付, 平成 9 年 10 月 3 日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshiaki Niwa M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, Gifu-ken 500, Japan

(Received August 13, 1997 and accepted in revised form October 3, 1997)

が得られている^{2)~7)}。それに基づき、緑内障性視神経症の発生・進行に関わる因子として眼圧と視神経乳頭部循環障害の両者を考慮し、薬物あるいは手術による眼圧下降療法と、薬物による視神経乳頭部循環改善・賦活療法が本症に対して行われている^{8)~11)}。

新しい視神経乳頭部循環改善・賦活療法として、血管拡張作用を有する二酸化炭素(以下、CO₂)を吸入負荷する試みが検討されている^{12)~13)}。中枢神経領域においては、CO₂の働きは血管部位により異なることが示唆されている^{12)~13)}。今回、我々はCO₂の有する血管拡張作用が緑内障眼の血流動態に及ぼす影響を検討する目的で、安全に施行可能なCO₂ガス負荷装置を試作し、本装置を用いて、緑内障眼の眼窩内血流動態を超音波カラードップラー法(color Doppler imaging: 以下、CDI)^{14)~15)}を用いて検討したので報告する。

II 対象および方法

1. CO₂ガス負荷装置の概略

試作したCO₂ガス負荷装置ならびに監視システムの概略は次のとおりである(図1, 2)。

被検者を安静に保ち、右上腕にデジタル自動血圧計(HEM-705 CP[®], オムロン)を装着する。ノーズピースで鼻閉し、一方通行弁(T字型弁)を取り付けた咀嚼式のマウスピースを装着する(図3)。マウスピース部から呼気標本を抽出し、可動式モニター装置(POET TE Plus[®], Criticare Systems Inc., Waukesha, 米国)により呼気終末CO₂濃度および呼吸回数をモニターする。左手第2指にpulse oximeter(POET TE Plus[®], Criticare Systems Inc., Waukesha, 米国)を装着し、酸素飽和度(SpO₂%)および脈拍をモニターする。専任の医師1名がモニター装置を監視しながら全身状況を管理する。CO₂は、100% CO₂ガスタンクから、フィルターを通してから、ガス混合器に導かれ、ここで空気と混合され、マウスピース部に導かれる。このため、酸素量はCO₂負荷の全経過を通じて一定に保たれる。また、施行中は会話ができないため、施行前に、検者が被検者に声をかけ安全確認をする際、指で合図するよう指示する。

2. 緑内障眼における眼窩血流動態への影響の検討

岐阜大学医学部附属病院眼科緑内障外来に通院中の、開放隅角緑内障患者7例(正常眼圧緑内障5例、原発開放隅角緑内障2例)を対象とした。症例は循環器、呼吸器系の疾患を有しないことを条件として選択した。性別は男性3例、女性4例、年齢34~85歳(60.9±16.4歳、平均値±標準偏差)であった。7例中2例は非インスリン依存性糖尿病であったが、いずれも食事療法のみでコントロールされていた。7例中2例はニルバジピン4mg分2内服治療を、1例はフマル酸プロピンカミン60mg分3内服治療を、1例は0.5%塩酸ベタキソロール2回/日点眼治療を、1例は1%塩酸カルテオロール2回/日点眼治療を受けていた。また、7例中2例は超音波水晶体乳化吸引術および眼内レンズ挿入術を受け、1例は超音波水晶体乳化吸引術、眼内レンズ挿入術および線維柱帯切除術を受けていた。症例の背景を表1に示す。各症例から無作為に1眼を選択し、CDIの対象眼とした。CO₂負荷ならびにCDI前に、検査の目的と予測される効果を説明し、文書で同意を得た。対象眼の矯正視力、屈折度、Humphrey自動視野計中心30-2プログラムのmean deviation(MD), corrected pattern standard deviation(CPSD)を表2に示す。視力は0.3~1.5(0.89±0.47, 算術平均値±標準偏差)、等価球面値は-7.25~-2.25 D(-2.14±3.58 D, 平均値±標準偏差)、Humphrey自動視野計中心30-2プログラムのMDは-28.66~-4.64 dB(-14.92±8.67 dB, 平均値±標準偏差)、CPSDは5.00~18.42 dB(10.15±4.78 dB, 平均値±標準偏差)であった。

CDIは、Siemens社製Quantum 2000を用いて施行し、7.5 MHzのリニア式電子プローブを用いた。CO₂ガス負荷装置を装着したまま被検者を仰臥位安静に保ち、閉瞼した状態で瞼の上に超音波検査用ゼリー(Gelsonic[®], 日本光電工業)を塗り、眼球を圧迫しないように注意し、検査用プローブを接触させた。Bモードスキャンにより対象血管を描出し、血流と超音波ビームの成す角度を補正後、測定部位にsample volume(1.2×1.2 mm)を設定し、血流波形を得た。この血流波形から、収縮期最高血流速度(V_{max}), 拡張末期最低血流速度(V_{min}), 抵抗指数

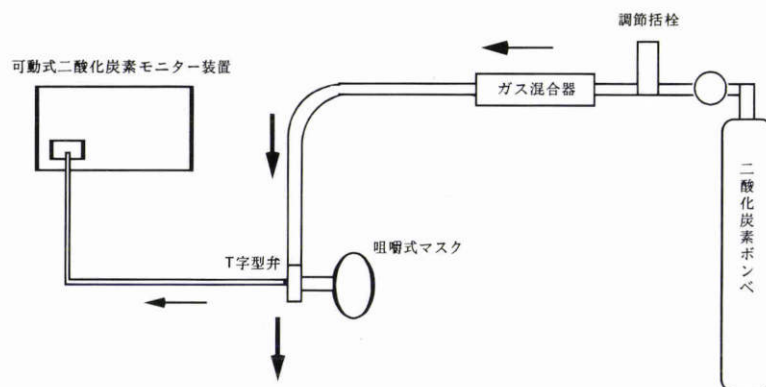


図1 二酸化炭素ガス負荷装置の概略図。

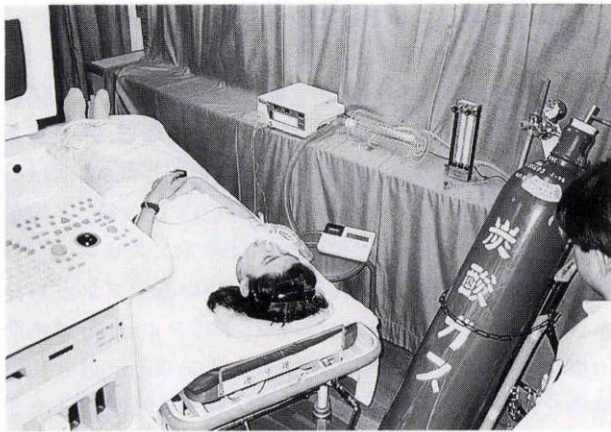


図2 二酸化炭素ガス負荷装置全景。

右からモニター装置を監視する専任の医師、二酸化炭素ボンベ、調節括栓、ガス混合器、可動式二酸化炭素モニター装置、中央に被検者、左端超音波カラードップラー装置

(resistance index $[RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}]$) を求めた。対象血管は網膜中心動脈(central retinal artery：以下、CRA)、眼動脈(ophthalmic artery：以下、OA)とし、CRAは視神経陰影内、乳頭後方約3mmの部位を、OAは視神経陰影と重なる上鼻側、眼球後方約10mmの部位を測定した。CDI検査は全例CDIに慣れた検者(YN)が行い、CO₂負荷前後で、同一部位、同一角度で測定するよう留意した。

10分間仰臥位安静に保ち、自動血圧計によりベースラインの血圧・脈拍を測定し、さらに3分間一呼吸毎に呼

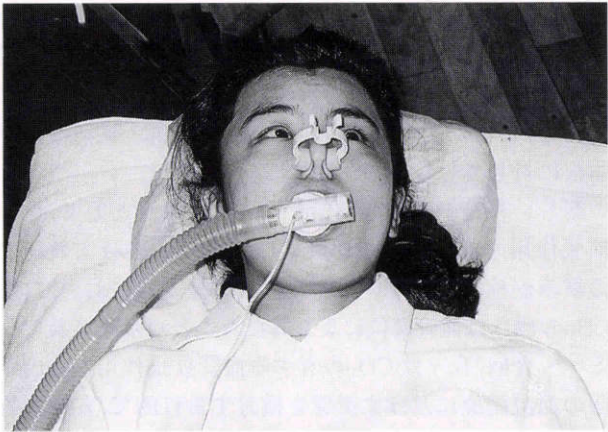


図3 被検者のマスク装着時の写真。

気終末CO₂濃度を記録し、ベースラインのCDI測定を行った。

ベースラインのCDI測定後、直ちに基底状態の呼気終末CO₂濃度の平均値より10%高い呼気終末CO₂濃度を目標値として徐々にCO₂を負荷した。モニター管理医師は、呼気終末CO₂濃度が目標値を越えないよう留意し、CO₂負荷中は30秒毎に被検者に声をかけ安全を確認した。CO₂を10分間負荷した後、CO₂負荷前と同様に血圧・脈拍を測定し、さらに3分間一呼吸毎に呼気終末CO₂濃度を記録し、その後CDIを施行した。CDI終了後、徐々にCO₂の濃度を下げ、呼気終末CO₂濃度がベースラインの値に回復するのを確認した。CO₂負荷前後で測定した

表1 症例の背景

症例	性別	年齢	全身疾患	薬物治療内容
1	男	67	なし	
2	女	34	なし	1% 塩酸カルテオロール 2回/日
3	女	62	なし	フマル酸プロビンカミン 60mg 分3
4	男	46	なし	ニルバジピン 4mg 分2
5	女	67	なし	
6	女	85	糖尿病	ニルバジピン 4mg 分2
7	男	65	糖尿病	0.5% 塩酸ベタキソロール 2回/日

表2 対象眼の背景

症例	病型	選択眼	手術歴	矯正視力	SE	MD	CPSD
1	POAG	右	PEA + IOL + TLE	0.6	-1.00	-22.26	13.36
2	NTG	右	なし	1.5	-6.00	-5.08	10.57
3	NTG	左	なし	0.9	-7.25	-12.74	18.42
4	NTG	右	なし	1.5	-3.50	-4.64	5.70
5	NTG	左	なし	0.5	+1.25	-15.76	6.85
6	POAG	右	PEA + IOL	0.9	-0.75	-15.27	11.15
7	NTG	左	PEA + IOL	0.3	+2.25	-28.66	5.00

POAG：primary open-angle glaucoma NTG：normal-tension glaucoma
PEA：phacoemulsification and aspiration IOL：intraocular lens implantation
TLE：trabeculectomy SE：spherical equivalent 等価球面值
MD：Humphrey 自動視野計 30-2 mean deviation
CPSD：Humphrey 自動視野計 30-2 corrected pattern standard deviation

各パラメータを Wilcoxon signed-rank test により解析した。

III 結 果

CO₂ 負荷前後の各パラメータの平均値、標準偏差、P 値 (Wilcoxon signed-rank test) を表 3 に示す。施行中、SpO₂% は全症例 98~99% と全く一定に保たれた。また、CO₂ 負荷中呼吸波の変動は少なく、負荷後まもなく、呼吸終末 CO₂ 濃度はベースラインの値に回復した。CO₂ 負荷前後で臥位血圧・脈拍は有意な変化は認められなかった。CRA の V max および V min は有意に増加した (p=0.0273, p=0.0094: Wilcoxon signed-rank test) が、CRA の resistance index および OA の各パラメータには有意な変化は認められなかった。

IV 考 按

新しい視神経乳頭部循環改善・賦活療法として、血管拡張作用を有する CO₂ を吸入負荷する試みが検討されている¹²⁾¹³⁾。中枢神経領域においては、CO₂ の働きは血管部位により異なることが示唆されている¹²⁾¹³⁾。今回、我々は CO₂ の有する血管拡張作用が緑内障の血流動態に及ぼす影響を検討する目的で、安全に施行可能な CO₂ ガス負荷装置を試作した。

緑内障の視神経障害の発生に関与する因子の 1 つとして、視神経乳頭近傍の血流動態の異常が示唆されており¹⁾、種々の末梢循環改善薬が治療に用いられている¹⁰⁾。近年、新しい視神経乳頭部循環改善・賦活療法として、血管拡張作用を有する CO₂ の吸入負荷が検討されている¹³⁾¹⁴⁾。今回、我々は CO₂ の有する血管拡張作用が緑内障の血流動態に及ぼす影響を検討し、かつ安全に CO₂ を投与する目的で、新しい CO₂ ガス負荷装置を試作した。本装置の特徴は、呼吸終末 CO₂ 濃度のモニターと安定した酸素供給による安全性の確保である。我々の方法では、同濃度の CO₂ 負荷によっても各症例で異なる血中 CO₂ 分圧の変化を一定に保つことを可能にした。これは、呼吸終末 CO₂ 濃度のモニターにより、必要なだけの CO₂ を負荷することによる。この点では、我々の CO₂ 負荷方法は

単に同濃度の CO₂ を負荷した Pillunat ら¹⁶⁾の方法よりも厳密である。我々は、CO₂ を個々の症例の呼吸終末 CO₂ 濃度に対して 10% 高くなるように負荷した。この目的は基底状態と比較して、変化率一定の条件下での CO₂ 負荷を検討するためであり、また、個々の被検者の呼吸状態を大きく変化させないためである。また、本装置では 100% CO₂ を混合器に導き、空気と攪拌し負荷する。このため、酸素投与量は一定に保たれる。さらに、全身状態管理の専任医師を配置した。このため、本システムを用いたこの条件での CO₂ 負荷は安全に施行することが可能であった。

CO₂ が脳血管を拡張することは既に 1930 年代に動物実験で確認されている¹⁷⁾。1948 年、Kety ら¹⁸⁾は N₂O 法で CO₂ 負荷により人の脳血流量が増加することを報告した。現在では動脈血 CO₂ 分圧の上昇が脳血流量を増加させることは周知の事実である。この作用は、CO₂ が直接血管に作用するのではなく、脳内の細胞外液の pH を下げ、動脈、細動脈の血管平滑筋を弛緩させることによるとされる¹⁹⁾。Patterson ら²⁰⁾は健常者の脳血流計測を行い、2.5% CO₂ 負荷ではほとんど変化を認めず、3.5% CO₂ 負荷では 10% 増加を認め、脳内血流量を増加させるための PaCO₂ には閾値があり、それは約 4.5 Torr であると推定している。CO₂ は脳内血流量を全体では明らかに増加させるが、その効果が脳内の各血管で均一であるかは否かは未だ十分に明らかにされていない。

Harris ら¹³⁾は正常者および正常眼圧緑内障患者に呼吸終末 CO₂ 分圧 (mmHg) でベースラインより 15% 高くなるように CO₂ を負荷し、負荷前後で CDI で CRA、OA、耳側短後毛様動脈 (short posterior ciliary artery: 以下、SPCA) を測定した。彼らの研究では、V max は OA では両群とも CO₂ 負荷前後で変化はなく、CRA では両群とも増加、SPCA では正常眼圧緑内障群のみで増加を示した。V min は基底状態で OA において正常眼圧緑内障群の方がより低い値を示し、CO₂ 負荷によりこの差は消失した。CRA および SPCA では V min は両群同様であったが、SPCA では CO₂ 負荷により正常眼圧緑内障群のみで有意に増加を示した。RI はベースラインで OA において正常眼圧緑内障群の方がより大きな値を示し、CO₂ 負

表 3 CO₂ 負荷前後の変化

		負荷前	負荷後	P 値*
臥位収縮期血圧	(mmHg)	116 ± 27	122 ± 26	0.104
臥位収縮期血圧	(mmHg)	67 ± 9	70 ± 9	0.450
臥位脈拍	(b.p.m.)	69 ± 12	69 ± 9	0.893
網膜中心動脈	Vmax (cm/sec)	6.34 ± 2.36	7.13 ± 2.17	0.027
	Vmin (cm/sec)	1.42 ± 0.66	1.90 ± 0.86	0.009
	RI	0.78 ± 0.06	0.74 ± 0.07	0.150
眼動脈	Vmax (cm/sec)	31.6 ± 6.39	29.4 ± 7.2	0.311
	Vmin (cm/sec)	8.52 ± 2.37	8.06 ± 2.53	0.715
	RI	0.73 ± 0.06	0.73 ± 0.07	0.205

RI : resistance index n=7 平均 ± 標準偏差 * : Wilcoxon signed-rank test

荷によりこの差は消失した。CRA および SPCA では両群同様であったが、SPCA では CO_2 負荷により正常眼圧緑内障群のみで有意に低下を示した。彼らは、正常眼圧緑内障における脳血管拡張因子に対する反応性は、OA より末梢の抵抗の増加が攣縮によるものである可能性を示すと述べている。また、Pillunat ら¹⁶⁾は正常眼圧緑内障患者に 5% CO_2 を負荷し、眼循環動態の改善と中心視野の改善をみている。

今回の我々の検討では、 CO_2 の作用は眼窩内のより近位に存在する OA では明らかではなく、遠位に存在する CRA で著明であった。今回の検討には正常コントロールはなく、また、対象とした緑内障眼も病型・投薬内容の一定していない少数例であるため、確定的な結論は導き得ないものの、一般的に CDI の各パラメータは以下のように解釈することが可能である¹⁴⁾。第一に、 $V_{\max}$ と $V_{\min}$ が並行して上昇するということは、血流量の増加または血管径の狭細を示す。第二に、RI の減少はその血管の末梢のいずれかの部位における血管抵抗の低下を意味する。 CO_2 負荷前後において CRA の $V_{\max}$ および $V_{\min}$ が有意に増加したことは、血流量の増加が血管径にも依存するため確実ではないが、この部位での血流量の増加した可能性がある。CRA の RI は CO_2 負荷前後で有意の変化はなかったが、これは症例数の多寡に影響された可能性がある。OA については、 $V_{\max}$ 、 $V_{\min}$ 、RI ともに変化なく、 CO_2 は今回負荷した濃度では OA に影響を与えないことが示唆された。対象眼は少数であるが、これらの結果は緑内障眼には可逆性の血管攣縮があり、 CO_2 分圧の上昇が短後毛様動脈などの血流改善を起こすとの結果¹³⁾とほぼ同様であり、緑内障の少なくとも一部に末梢血流動態の異常が存在し、それが緑内障の病態の一部を成している可能性と矛盾しない。

以上、本 CO_2 ガス負荷装置を用いて、緑内障患者において安全に、かつ確実に一定量の CO_2 を負荷できることが確認された。加えて、CRA において血流動態の変化が観察されたことから、本装置は今後 CO_2 投与の眼循環系に及ぼす影響を調べる上で有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Fechtner RD, Weinreb RN: Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 39: 23—42, 1994
- 2) Cartwright MJ, Grajewski AL, Friedberg ML, Anderson DR, Richard DW: Immune-related disease and normal-tension glaucoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 110: 500—503, 1992.
- 3) Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T: Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 93: 853—857, 1986.
- 4) Wax MB, Barrett DA, Pestronk A: Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am J Oph-*

- thalmol 117: 561—568, 1994.
- 5) Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N: Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 101: 1440—1444, 1994.
- 6) Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz LJ, Shoemaker JA, Martin BJ: Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 118: 642—649, 1994.
- 7) Meyer JH, Brandt-Dohrn J, Funk J: Twenty-four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 80: 864—867, 1996.
- 8) Abedin S, Simmons RJ, Grant WM: Progressive low-tension glaucoma. Treatment to stop glaucomatous cupping and field loss when these progress despite normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 89: 1—6, 1982.
- 9) Hitchings RA, Wu J, Poinosawmy D, McNaught A: Surgery for normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 79: 402—406, 1995.
- 10) Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ: The effect of Ca^{2+} -antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 408—412, 1989.
- 11) Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, Okabe I, Ichien K: Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103: 283—288, 1996.
- 12) Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz JL, Cantor LB, Martin BJ: Retrobulbar arterial hemodynamic effect of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 120: 168—175, 1995.
- 13) Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ: Color Doppler analysis of vessel blood velocity in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 118: 642—649, 1994.
- 14) Harris A, Tippke S, Sievers C, Picht G, Lieb W, Martin BJ: Acetazolamide and CO_2 : Acute effect on cerebral and retrobulbar hemodynamics. *J Glaucoma* 5: 39—45, 1995.
- 15) Williamson TH, Harris A: Color doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 40: 255—267, 1996.
- 16) Pillunat LE, Lang GH, Harris A: The visual response to increased ocular blood flow in normal pressure glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38 (Suppl): S 139—S 147, 1994.
- 17) Wolff HG, Lennox WG: Cerebral circulation. *Arch Neurol Psychiat* 33: 1017—1022, 1930.
- 18) Kety SS, Schmidt CF: The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 27: 484—492, 1948.
- 19) Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL: Analysis of vasoactivity of local pH, PCO_2 and bicarbonate on pial vessels. *Stroke* 8: 358—360, 1977.
- 20) Patterson JL, Heyman A, Battey LL, Ferguson RW: Threshold of response of the cerebral vessels of man to increase in blood carbon dioxide. *J Clin Invest* 34: 1857—1864, 1955.