

インドシアニングリーン少量静注法による 実験的網脈絡膜病変の造影所見

鹿野 清

大阪市立大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：インドシアニンググリーン(ICG)溶液の少量静注法による ICG 蛍光眼底造影法により、脈絡膜血管の詳細な変化を観察することができたとの臨床例が報告されている。そこで、実験的に網脈絡膜病変を作製して、少量静注法による造影が、どのような点において従来の造影方法に比べて優れているかを検討した。

方 法：有色、白色家兎を用い、無処置眼、渦静脈結紮眼、網脈絡膜萎縮眼に通常静注法、少量静注法の 2 種類の投与方法で ICG 蛍光眼底造影を施行した。

結 果：無処置眼の少量静注法では ICG 投与後 6~12 秒の間に、通常静注法では判定困難な脈絡膜静脈内の

過蛍光点がみられた。渦静脈結紮眼の少量静注法では流入の遅れた脈絡膜静脈のみが選択的に描出された。網脈絡膜萎縮眼の少量静注法では流入の遅れた脈絡膜静脈のみが周囲に比べ明るく描出された。

結 論：ICG 少量静注法は、従来の投与方法では観察困難である脈絡膜静脈の循環異常の検討に有用な方法であると考える。(日眼会誌 103:569—575, 1999)

キーワード：インドシアニンググリーン蛍光眼底造影, 少量静注法, 脈絡膜循環

Rapid Pulse Injection of Indocyanine Green Angiography for Evaluation of Choroidal Venous Circulation

Kiyoshi Kano

Department of Ophthalmology, Osaka City University Medical School

Abstract

Purpose : To investigate the influence of the injection duration on the early phase of indocyanine green fundus angiography, we performed indocyanine green fundus angiography using a rapid pulse injection method, and compared early-phase findings with those obtained using a previous injection method.

Methods : Rabbit eyes were used. Normal eyes (10), eyes with chorioretinal atrophy (5), and eyes with occlusion of vortex veins (5) were examined.

Results : In normal eyes, rapid pulse injection resulted in visualization of some small bright fluorescent boluses from 6 to 12 seconds after injection, whereas with the previous method they were unclear. In eyes with occlusion of vortex veins, rapid

pulse injection resulted in visualization of delayed hyperfluorescence of choroidal veins against the background, and the region of delayed venous filling could easily be determined. In eyes with chorioretinal atrophy, only the rapid pulse injection clearly revealed delayed filling of choroidal veins.

Conclusions : The rapid pulse injection method enabled detection of lesions which were not clearly visible using the previous injection method, and is useful for study of choroidal circulation. (J Jpn Ophthalmol Soc 103:569—575, 1999)

Key words : Indocyanine green fundus angiography, Rapid pulse injection, Choroidal circulation

I 緒 言

インドシアニンググリーン(ICG)蛍光眼底造影により、

種々の網脈絡膜病変の詳細な検討が可能となってきた^{1)~4)}。しかし、脈絡膜血管構築は三次元的であるから血管造影像が重なり、しかも脈絡膜血管への色素流入速度

別刷請求先: 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 大阪市立大学医学部眼科学教室 鹿野 清

(平成 10 年 9 月 18 日受付, 平成 11 年 3 月 6 日改訂受理)

Reprint requests to: Kiyoshi Kano, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka City University Medical School, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan

(Received September 18, 1998 and accepted in revised form March 6, 1999)

が速いことから早期所見の詳細な変化を読みとることは困難である。そこで、コンピュータ画像解析法であるサブトラクション法が導入されたが^{5)~8)}、解析には時間を要する。また、Prunteら⁹⁾は、臨床例において、少量の ICG 色素静注により脈絡膜動静脈、毛細血管板の病変を観察できたとの報告をしている。そこで、ICG 色素の少量静注法によってどのような ICG 蛍光眼底造影所見が得られるかを詳細に検討するために、実験的に脈絡膜病変が生じると既に報告されている方法により眼底病変を作製して^{10)~12)}、ICG 色素少量静注法による ICG 蛍光眼底造影所見を詳細に検討したので報告する。

II 実験材料および方法

1. 実験動物

1.5~3.0 kg の成熟家兎 20 匹 20 眼を用いた。ミドリン P[®] で十分に散瞳し、眼底検査を検眼鏡で行い異常のない眼球のみを使用した。対象として、無処置眼(有色家兎 10 匹 10 眼)、渦静脈結紮眼(白色家兎 5 匹 5 眼)、ヨウ素酸ナトリウム投与による網脈絡膜萎縮眼(有色家兎 5 匹 5 眼)を用いた。

2. 網脈絡膜病変作製方法

1) 渦静脈結紮方法

ペントバルビタールナトリウム注射液(ネンプタール[®]、30~35 mg/kg)による全身麻酔下に、片眼の球結膜を切開し、下耳側、下鼻側 2 本の渦静脈を 4-0 絹糸で結紮し結紮直後のものを用いた。

2) 網脈絡膜萎縮病変作製法

上述の全身麻酔下に、3% ヨウ素酸ナトリウム 20 mg/kg を耳静脈から投与した。4 か月後に検眼鏡による眼底検査施行後、耳静脈から 5% フルオレセイン注射液 1.0 ml を注射し、蛍光眼底カメラ (Topcon TRC-50 IA) を用いてフルオレセイン蛍光眼底造影検査を施行した。

3. ICG 蛍光眼底造影法

1) ICG 投与方法

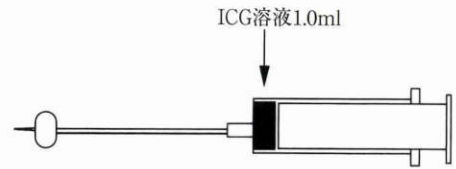
(1) 通常静注法：耳静脈に 0.3 ml の連結チューブを留置し、これに ICG 溶液 25 mg/10 ml, 1.0 ml を接続し、撮影開始と同時に ICG 溶液 1.0 ml を約 1 秒かけて注入した。

(2) 少量静注法：耳静脈に 0.3 ml の連結チューブを留置し、これに直接フラッシュ用生理食塩水 20 ml を接続した。撮影開始直前に連結チューブ内に ICG 溶液 25 mg/2 ml, 0.02 ml を注入し、撮影開始と同時に生理食塩水でフラッシュした。フラッシュに要した時間は約 0.02 秒であった(図 1)。

2) ICG 蛍光眼底造影装置および記録方法

ICG 蛍光眼底カメラ (Topcon TRC-50 IA) を使用し、一定の光量で撮影した。造影早期の約 20 秒間の画像はデジタルビデオテープ (SVO-260[®], SONY) に記録し、撮影後には毎秒 5 画像 (0.20 秒間隔) で市販のコンピュータ

通常静注法



少量静注法

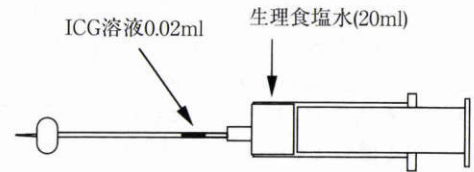


図 1 インドシアニングリーン (ICG) 注入方法。
上：通常静注法 下：少量静注法



図 2 色素輝度測定部位。

脈絡膜静脈内の 5×5 ピクセルの領域 (□) における輝度の平均値の経時的変化を測定した。

ソフト (Adobe Premiere[®], Adobe) を用いてコンピュータ (Power Macintosh 8100/100AV[®], Apple) に取り込み、通常静注法、少量静注法のそれぞれの画像を比較検討した。

4. 色素輝度曲線

1) 対象

無処置眼で測定した。

2) 測定部位および測定方法

通常静注法、少量静注法のそれぞれにおいて、1 画像につき 5 本の脈絡膜静脈を選択した。NIH Image (version 1.59/1.60 b 7) の measure 機能を用い、各々の脈絡膜静脈内の 5×5 ピクセルの領域における輝度の平均値を測定し、色素輝度曲線を作製した(図 2)。

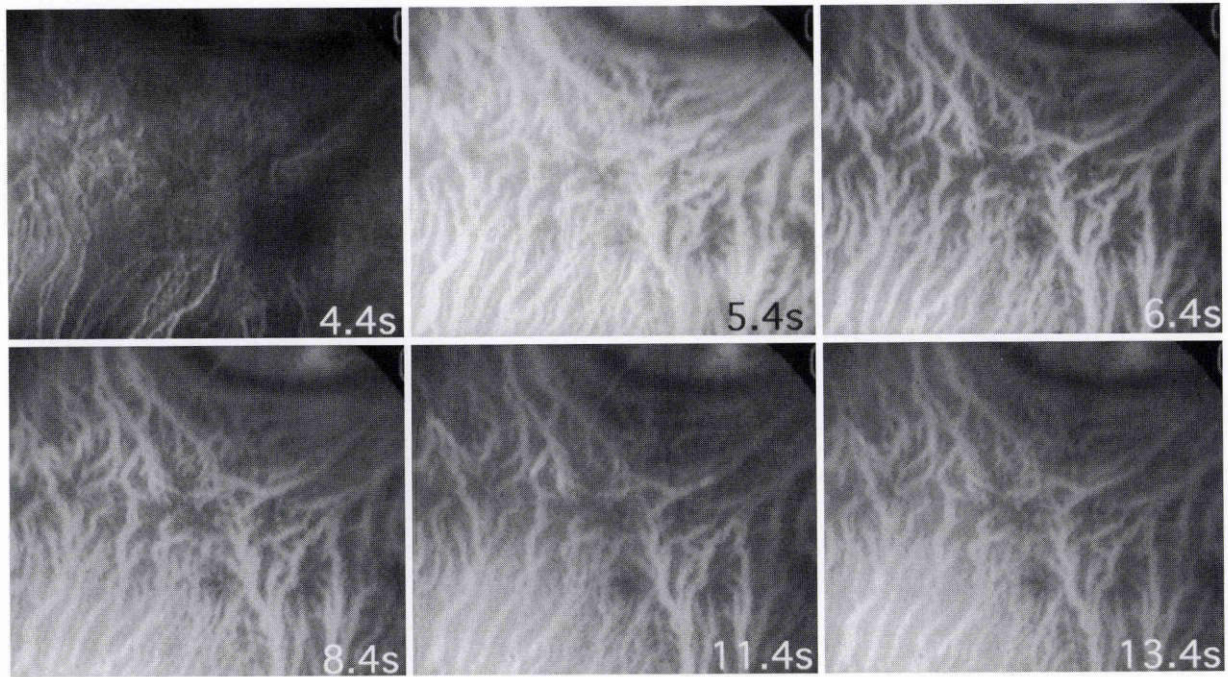


図3 無処置眼, 通常静注法.

ICG 投与後 4 秒で脈絡膜静脈が描出され, 4~6 秒の間に急速に輝度は上昇した. その後, 約 10 秒間一定の輝度を保ち続けた後輝度は徐々に低下した.

III 結 果

1. 無 処 置 眼

1) 通常静注法

ICG 投与後 4 秒で脈絡膜動脈が描出され始め, 続いて脈絡膜静脈が描出された. 脈絡膜静脈の輝度は 4~6 秒の間に急速に上昇し, その後, 約 10 秒間一定の輝度を保ち続けた後, 徐々に低下した. 10 眼中 2 眼では ICG 投与後, 4~5 秒の間に視神経乳頭下方に脈絡膜動脈の流入遅延を示す低蛍光がみられた(図 3).

2) 少量静注法

ICG 投与後 4 秒で脈絡膜動脈が描出され始め, 続いて脈絡膜静脈が描出された. 脈絡膜静脈の輝度は 4~5 秒の間に急速に上昇し, その後, 7~10 秒の間に急速に低下し, 10 秒後以降一定となり, その後は徐々に低下した. 通常静注法で脈絡膜動脈の流入遅延のみみられた 2 眼では, 少量静注法でも同様の脈絡膜動脈流入遅延がみられた(図 4). また, 少量静注法では 10 眼中 2 眼で, ICG 投与後 6~12 秒の間に, 通常静注法では観察困難な脈絡膜静脈内の明るい蛍光点がみられた(図 4, 矢印).

2. 渦静脈結紮眼

1) 通常静注法

5 眼全例で脈絡膜動脈が ICG 投与後約 4 秒で描出され, 続いて脈絡膜静脈が描出された. 5 眼全例で脈絡膜動脈の流入遅延はみられなかった. 脈絡膜静脈の流入遅延部は 5 眼全例でみられ, この部位では 4~7 秒の間には低蛍光を示し, 7 秒後以降徐々に色素が流入した(図 5 上).

2) 少量静注法

5 眼全例で脈絡膜動脈が ICG 投与後約 4 秒で描出され始め, 続いて脈絡膜静脈が描出された(図 5 下). しかし ICG 投与後 7 秒以降, 流入の遅れた脈絡膜静脈に色素の流入が始まると, 周囲の脈絡膜静脈の輝度は急速に低下したため, 流入の遅れた脈絡膜静脈のみ明るく描出された(図 5 下, 矢印).

3. 網脈絡膜萎縮眼

検眼鏡検査では 5 眼全例で視神経乳頭周囲にまだらな色素がみられ, その周囲には広範な網脈絡膜萎縮がみられた. フルオレセイン蛍光眼底造影検査では網脈絡膜萎縮部位に一致してごま塩状の過蛍光を示し, 視神経乳頭周囲ではほぼ正常の蛍光を示した(図 6 左).

1) 通常静注法

ICG 投与後約 4 秒で脈絡膜動脈が描出され始め, 続いて脈絡膜静脈が描出された. 5 眼中 4 眼では脈絡膜静脈流入遅延部は不明であった(図 6 上).

2) 少量静注法

5 眼全例で正常部位と網脈絡膜萎縮部位との境界で, 流入の遅れた脈絡膜静脈のみが ICG 投与後, 4~7 秒の間に周囲に比べ明るく描出された(図 6 下, 矢印).

IV 考 按

少量静注法, 通常静注法を比較してみると, 無処置眼では通常静注法で脈絡膜静脈の流入遅延或不規則な流入はみられなかった. 一方, 少量静注法では無処置眼の 2 眼で, 通常静注法では観察困難な脈絡膜静脈内の明るい蛍

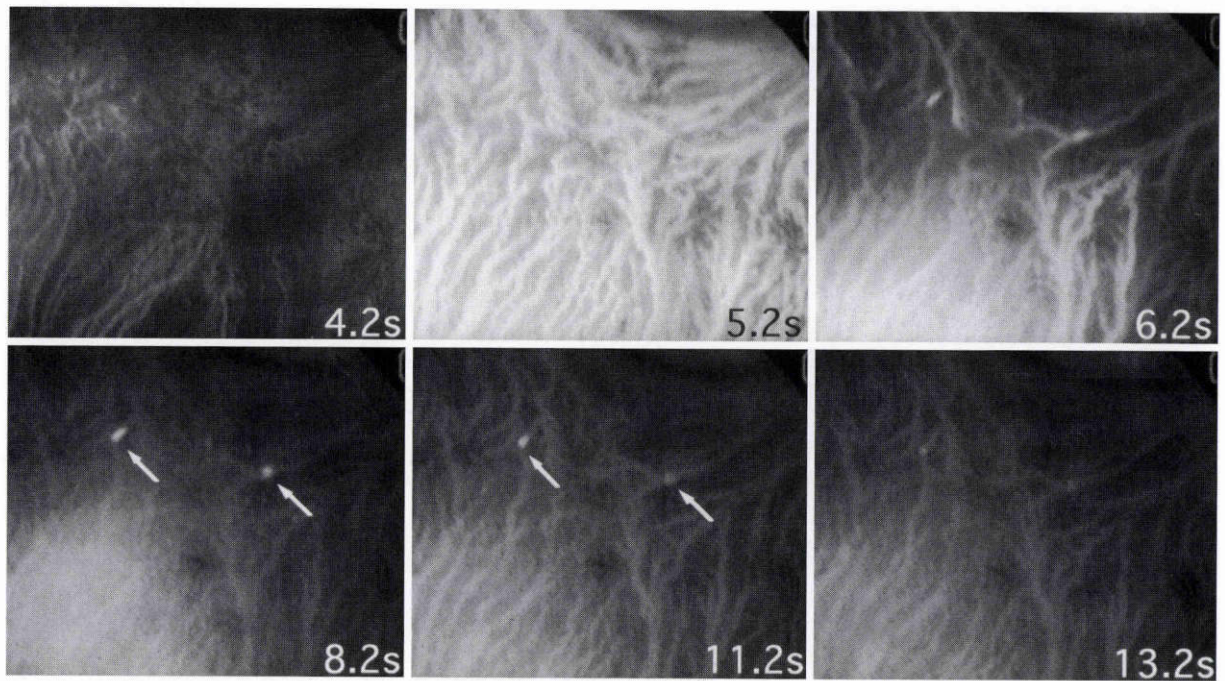


図4 無処置眼, 少量静注法.

ICG 投与後 4 秒で脈絡膜静脈が描出され, 4~5 秒の間に急速に輝度は上昇した. その後, 7~10 秒の間に輝度は急速に低下し, 10 秒後以降一定となった. ICG 投与後 6~12 秒の間には脈絡膜静脈内の過蛍光点がみられた(矢印).

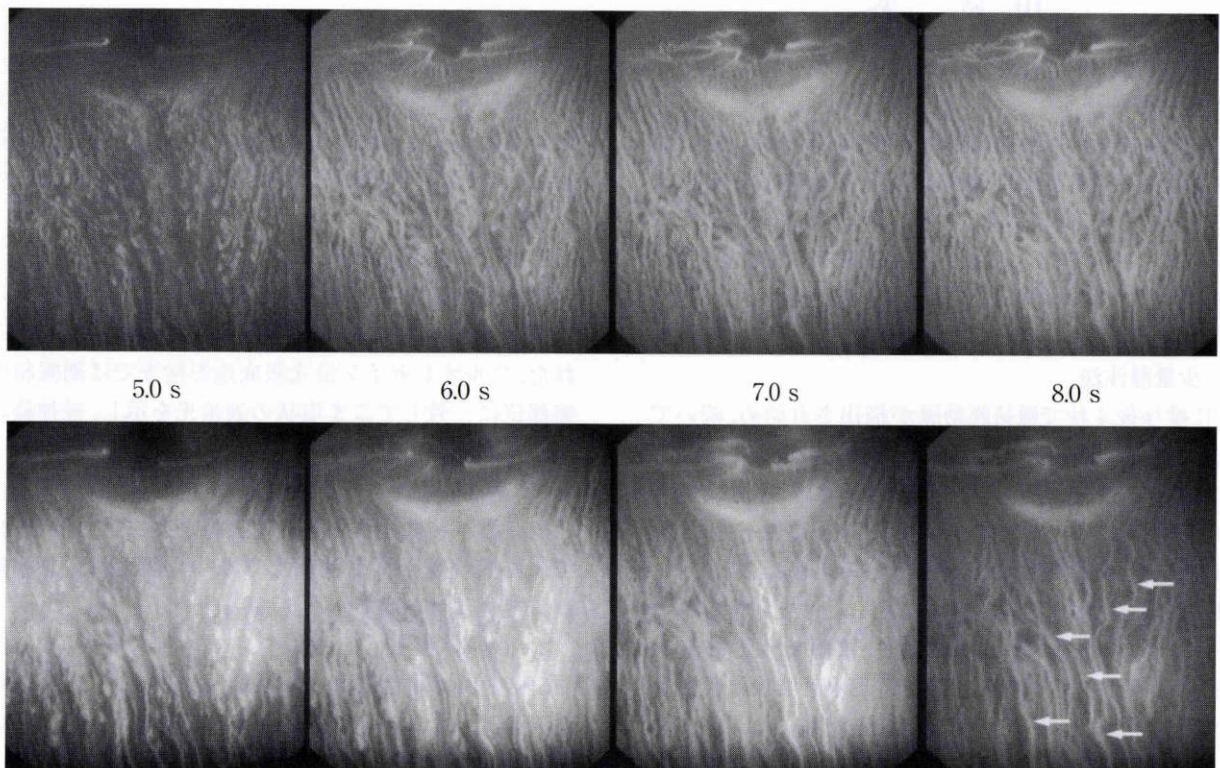


図5 渦静脈結紮眼.

上: 通常静注法. 下: 少量静注法. 通常静注法では ICG 投与後 4~7 秒の間に脈絡膜静脈の流入遅延部をみたが, 7 秒後以降正常部との境界は不明瞭となり, 流入の遅れた脈絡膜静脈の判定は困難であった. 少量静注法では ICG 投与後, 約 7 秒以降流入の遅れた脈絡膜静脈のみ描出された(矢印).

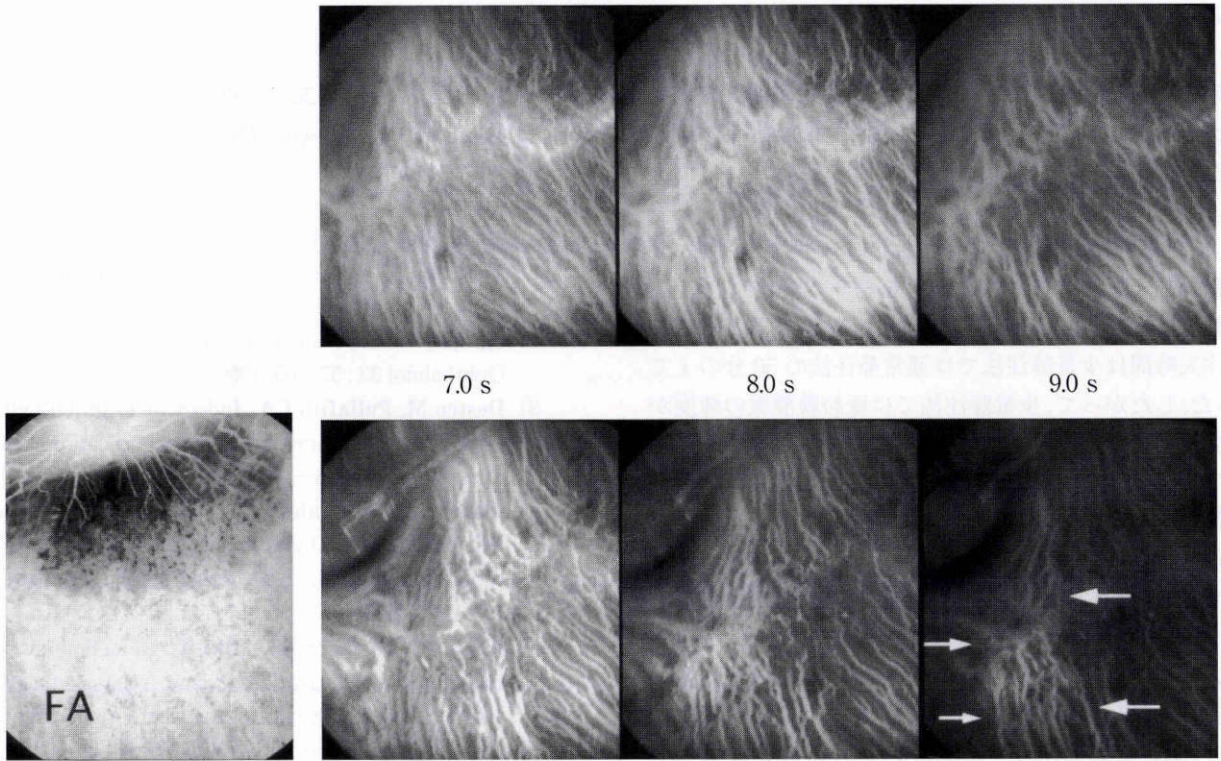


図 6 網脈絡膜萎縮眼.

上：通常静注法. 下：少量静注法. 通常静注法では ICG 投与後, 明らかな脈絡膜静脈の流入遅延部はなかった. 少量静注法では流入の遅れた脈絡膜静脈のみが ICG 投与後, 4~7 秒の間に周囲に比べ明るく描出された (矢印).

左：フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA). 静注後 5 分.

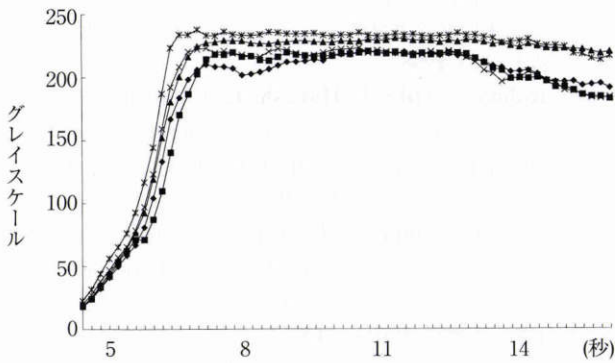


図 7 色素輝度曲線, 通常静注法.

4~6 秒の間に急速に輝度は上昇し, その後, 約 10 秒間一定の輝度である.

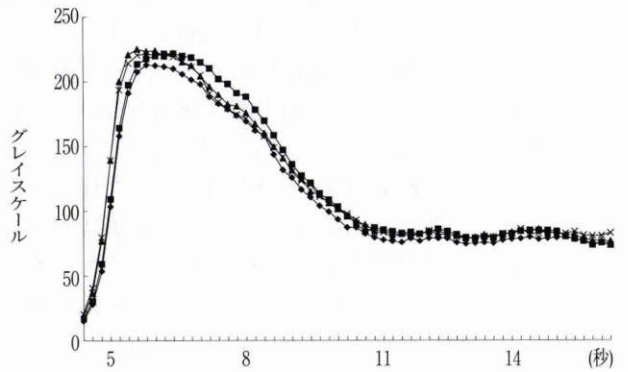


図 8 色素輝度曲線, 少量静注法.

4~6 秒の間に急速に輝度は上昇し, その後, 7~10 秒の間に急速に低下している.

光点が ICG 投与後, 約 6~12 秒にみられた. これらの部位は脈絡膜静脈-静脈吻合部や脈絡膜静脈の分枝部であり, 少量静注法により無処置眼でも遅れた脈絡膜静脈の存在をとらえることができた. 渦静脈結紮眼では, 通常静注法でも脈絡膜静脈の流入遅延部がみられ, 不整な色素の流入像を示した. しかし, 流入の遅れた脈絡膜静脈の判定には原画像を繰り返し検討する必要がある. 一方, 少量静注法では流入の遅れた脈絡膜静脈のみが ICG 投与後, 約 6~12 秒の間に選択的に描出された. 網脈絡膜萎縮眼では 5 眼中 4 眼で, 通常静注法では判定困難な脈絡膜

静脈流入遅延部が, 少量静注法では網脈絡膜萎縮部と正常部の境界にみられた. このような脈絡膜静脈異常は通常静注法を用いた従来の我々の撮影法や¹³⁾, 造影早期の画像を 1 秒間に 32 コマ連続して撮影できる ICG 蛍光眼底造影装置を用いても検討が困難であったが¹⁴⁾, 今回の少量静注法では容易に静脈を特定することができた.

このような所見が得られた理由について考えてみると, 色素輝度曲線では, 少量静注法では最高輝度に達した後の曲線の下行脚は 7~10 秒の間に急速に低下していた

が、通常静注法では約 10 秒間一定の輝度で経過していた(図 7, 8)。Riva ら¹⁵⁾は fundus fluorophotometer を用い、投与条件を変えてヒトの網膜動脈の色素希釈曲線を検討した結果、投与する色素の総量や溶液の量は曲線の最高輝度に影響するが、注入時間は曲線の形状そのものに影響し、注入時間が長くなると曲線は平坦化することを報告している。今回の検討では ICG 色素の投与条件は、少量静注法では ICG 溶液 0.02 ml を約 0.02 秒で注入し、通常静注法では ICG 溶液 1.0 ml を約 1 秒で注入しており、注入時間は少量静注法では通常静注法の 50 分の 1 であった。したがって、少量静注法では脈絡膜静脈の輝度が最高輝度に達した後、通常静注法に比較して速やかに低下するため、この時間帯に観察される流入の遅れた脈絡膜静脈を正常部と区別して明瞭に描出することができたと考える。

今回の実験結果から、ICG 少量静注法により従来の方法では観察困難な脈絡膜静脈の循環異常を詳細に検討できることが明らかとなった。臨床症例では、Prunte ら⁹⁾は走査レーザー検眼鏡(SLO)を用い中心性漿液性網脈絡膜症の患者に対し、8 mg/0.3 ml の ICG 溶液を投与して ICG 蛍光眼底造影を施行した結果、従来の方法と比較して脈絡膜動脈の流入遅延、脈絡膜毛細血管板、脈絡膜静脈のうっ滞を明瞭に描出できたと報告しており、これは少量の ICG 溶液を投与することにより色素が最初に脈絡膜血管内を循環する間、血管の視認性が向上することによると考えている。今回の我々の実験では少量静注法により脈絡膜静脈病変は通常静注法に比較して明瞭に描出できたが、脈絡膜動脈の流入遅延に関しては両方法の間に明らかな違いはなく、また、脈絡膜毛細血管板のうっ滞は描出されなかった。これらの理由としては、家兎眼と人眼での脈絡膜血管構築の違いや撮影を施行した病変が異なることなどが考えられる。また、使用した撮影装置の特性により得られる情報が異なるとの報告^{16)~18)}から考えると、SLO では従来型の眼底カメラに比べ脈絡膜毛細血管板をより明瞭に描出することができる可能性が考えられるので、今後の検討課題である。

近年、中心性漿液性網脈絡膜症や加齢性黄斑変性、原田病、外傷性脈絡膜症など様々な病変で脈絡膜静脈の流入遅延や脈絡膜血管構築の変化の存在が明らかとなってきており^{5)~8)19)~21)}、脈絡膜静脈異常を明らかにすることは脈絡膜病変の診断、病態の理解の上でも重要となっている。したがって、臨床応用に際しては、投与条件や撮影装置など検討すべき問題はいくつかあるが、ICG 少量静注法は実験的、臨床的に網脈絡膜病変の脈絡膜静脈異常の検討の上で有用な方法になり得ると考える。

稿を終えるに当たり、懇切なるご指導とご校閲を賜りました三木徳彦教授に深甚なる謝意を捧げます。また、終始ご指導をいただいた河野剛也講師に心より感謝いたします。

本論文の要旨は第 102 回日本眼科学会総会(1998 年、福岡)

で発表した。

文 献

- 1) **Bischoff PM, Flower RW**: Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: A new routine examination or an epilogue? *Doc Ophthalmol* 60: 235—291, 1985.
- 2) **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.
- 3) **Destro M, Puliafito CA**: Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 96: 846—853, 1989.
- 4) **Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA**: Digital indocyanine green angiography and choroidal neovascularization. *Retina* 12: 191—223, 1992.
- 5) **Kohno T, De Laey JJ, Miki T**: Detection of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration using subtraction methods in indocyanine green angiography. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 259: 81—88, 1995.
- 6) **Miki T, Shiraki K, Kohno T, Moriwaki M, Obana A**: Computer assisted image analysis using the subtraction method in indocyanine green angiography. *Eur J Ophthalmol* 6: 30—38, 1996.
- 7) **河野剛也, 白木邦彦, 鹿野 清, 常 宝君, 三木徳彦, 林 一彦**, 他: 原田病のインドシアニンググリーン蛍光造影のサブトラクション法による検討. *臨眼* 52: 821—824, 1998.
- 8) **Kohno T, Miki T, Hayashi K**: Choroidopathy after blunt trauma to the eye: A fluorescein and indocyanine green angiographic study. *Am J Ophthalmol* 126: 248—260, 1998.
- 9) **Prunte C, Flammer J**: Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 121: 26—34, 1996.
- 10) **Heyreh SS, Baines JA**: Occlusion of the vortex veins. An experimental study. *Br J Ophthalmol* 57: 217—238, 1973.
- 11) **Noell WK**: Experimentally induced toxic effects on structure and function of visual cells and pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 36: 103—116, 1953.
- 12) **Korte GE, Reppucci V, Henkind P**: RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1135—1145, 1984.
- 13) **Kohno T, Miki T, Shiraki K, Moriwaki M**: Indocyanine green angiography in choriocapillary atrophy induced by sodium iodate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233: 642—648, 1995.
- 14) **鹿野 清**: 共焦点式レーザー走査型検眼鏡による ICG 蛍光眼底造影のごく早期所見の検討. *あたらしい眼科* 14: 1853—1858, 1997.

- 15) **Riva CE, Ben-Sira I**: Injection method for ocular hemodynamic studies in man. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 13: 77—79, 1974.
- 16) **張野正誉, 大島祐介, 岩崎佳子, 小川憲治, 田野保雄**: 2 種類の video-angiography の所見の比較. TOP-CON 50 IA と scanning laser ophthalmoscope. *眼紀* 44: 1281—1287, 1993.
- 17) **Bartsch DU, Weinreb RN, Zinser G, Freeman WR**: Confocal scanning infrared laser ophthalmoscopy for indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol* 120: 642—651, 1995.
- 18) **白木邦彦, 森脇光康, 柳原順代, 安成隆治, 安宅伸介, 西口和輝, 他**: ハイデルベルグレチナアンジオグラ
ムを用いたインドシアニングリーン蛍光眼底造影に
おける共焦点画像の利点. *臨眼* 51: 565—568, 1997.
- 19) **白神史雄**: 中心窩下脈絡膜新生血管における栄養血管の検出. *臨眼* 49: 63—71, 1995.
- 20) **町田繁樹, 林 一彦, 長谷川豊, 裴 高一, 三善 恵, 田澤 豊**: Bullous retinal detachment の脈絡膜病変とその外科的治療法. *日眼会誌* 101: 481—486, 1997.
- 21) **Iida T, Hagimura N, Kishi S, Shimizu K**: Indocyanine green angiographic features of idiopathic submacular choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 126: 70—76, 1998.