

平成 14 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

拍動性眼血流量および加齢黄斑変性における眼循環動態の変化

森 文彦

旭川医科大学医学部眼科学教室

要 約

背景：拍動性眼血流量とは、測定された眼圧の経時変化である脈波を眼圧-眼容積の関係から眼容積の変化へ変換し、これをさらに時間の関数として変換したもので、脈絡膜血流量を評価する代表的な方法である。

方法：加齢黄斑変性(AMD)患者における眼循環動態の変化について、この方法を用いて検討した。

結果：滲出型 AMD 患者では非滲出型 AMD 患者と正常者に比べて、拍動性眼血流量は低下した。

結論：滲出型 AMD 患者では、全脈絡膜血流量が

低下することが推察された。滲出型 AMD 患者では、減少した脈絡膜血流による低酸素状態により産生された細胞増殖因子が関与して脈絡膜新生血管を発生させている可能性がある。AMD の病態生理の解明および治療、予防薬の開発に拍動性眼血流量などを用いた脈絡膜血流量の評価は重要である。(日眼会誌 107 : 674-677, 2003)

キーワード：拍動性眼血流量, 脈絡膜血流量, 加齢黄斑変性, 脈絡膜新生血管

A Review

Pulsatile Ocular Blood Flow and Choroidal Blood Flow in Age-related Macular Degeneration

Fumihiko Mori

Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

Abstract

Background : The determination of pulsatile ocular blood flow (POBF) by measuring intraocular pressure pulse is a reliable way of evaluating choroidal blood flow.

Methods : We studied ocular haemodynamic abnormalities by examining the choroidal blood flow using POBF in patients with age-related macular degeneration (AMD).

Results : POBF was lower in patients with exudative AMD than in patients with non-exudative AMD and normal subjects.

Conclusion : The decreased choroidal blood flow

may induce choroidal neovascularization via angiogenic factor induced by hypoxia in patients with exudative AMD. Further studies of choroidal circulation, which may be important for the understanding the mechanism of AMD, are needed.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 674-677, 2003)

Key words : Pulsatile ocular blood flow, Choroidal blood flow, Age-related macular degeneration, Choroidal neovascularization

I はじめに

拍動性眼血流量は、主に 1990 年代から脈絡膜血流量の測定方法として研究されてきた。著者はこの方法の特

性を検討し、次にこの方法を用いてさまざまな疾患、特に加齢黄斑変性(AMD)の脈絡膜血流量を評価し、その眼循環動態の変化について検討した。

別刷請求先：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 森 文彦

(平成 15 年 4 月 17 日受付, 平成 15 年 8 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to : Fumihiko Mori, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka Higashi, Asahikawa 078-8510, Japan

(Received April 17, 2003 and accepted in revised form August 15, 2003)

II 拍動性眼血流量

1. 拍動性眼血流量の意味

眼球脈波は心拍に同期して変動する眼圧の変動波である。これは網膜中心動脈閉塞症でもほぼ正常に記録されることから、脈絡膜血流量を反映すると考えられている。拍動性眼血流量は、測定された眼圧の経時変化である脈波を眼圧—眼容積の関係から眼容積の変化へ変換し、これをさらに時間の関数として変換したものである¹⁾²⁾。現在では眼球脈波から算出されるこの拍動性眼血流量が脈絡膜血流量を反映する指標として用いられている。

2. 拍動性眼血流量の値および影響を与える因子

著者らは健康者 80 人に対して、Langham OBF computerized tonometry (Langham Ophthalmic Technologies 社) を用いて、拍動性眼血流量を測定した。拍動性眼血流量の値は、平均 593.3 ± 203.6 (平均値 \pm 標準偏差) ($290.7 \sim 1201.6$) $\mu\text{l}/\text{min}$ であった³⁾。過去の報告では、平均値は $444 \sim 803$ $\mu\text{l}/\text{min}$ であり、拍動性眼血流量はほぼこの値と考えられる^{4)~7)}。

著者らは同様に、拍動性眼血流量と年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、眼圧、屈折度、眼軸長について相関を検討した。その結果、眼軸長のみが有意に拍動性眼血流量と負の相関があったことから、眼軸長が長いと拍動性眼血流量が小さくなるということが明らかになった³⁾。また、年齢が高くなると拍動性眼血流量は低下するという報告⁵⁾や、女性が男性に比べて高いという報告⁷⁾もある。さまざまな疾患群において拍動性眼血流量を評価するときは、これらの因子を考慮しなければならない。

3. さまざまな疾患における拍動性眼血流量

1) 緑内障

拍動性眼血流量は、正常眼圧緑内障患者では正常者に比べて低下するという報告⁸⁾⁹⁾や、開放隅角緑内障患者では高眼圧症患者に比べて低下するという報告¹⁰⁾¹¹⁾がある。これらから、脈絡膜血流量の低下が緑内障の病態に大きく関与している可能性がある。

2) 糖尿病網膜症

拍動性眼血流量が正常者に比べて、糖尿病網膜症患者で減少するという報告⁴⁾や、眼球脈波は正常者と糖尿病患者において差がないという報告¹²⁾がある。我々¹³⁾の研究では、拍動性眼血流量は正常者と糖尿病患者において差はなかった。さらに、糖尿病患者では脈絡膜血管に病的な変化がないこと¹⁴⁾や、インドシアニングリーン (ICG) 蛍光眼底造影検査で脈絡膜血管の異常所見が網膜症と並行しないことから¹⁵⁾、糖尿病患者では脈絡膜血流量は変化しない可能性がある。

3) 網膜剝離

Yoshida ら¹⁶⁾の検討では、眼球脈波は網膜剝離に対する強膜バックリング術後に低下していた。また、拍動性

表 1

著者	方法	年
Friedman ら	Color Doppler Imaging	1995
Grunwald ら	Laser Doppler flowmetry	1998
Ciulla ら	Color Doppler Imaging	1999
Chen ら	Pulsatile Ocular Blood Flow	2001

眼血流量の報告はこれまでにないが、著者らの検討では、強膜バックリング術後 6 か月以内では、健眼に比べて、術眼では拍動性眼血流量は低下しているが、術後 6 か月以後では低下していなかった。また、ICG 蛍光眼底造影検査で、強膜バックリング術後早期に閉塞した脈絡膜血管は後に再構築されることが報告¹⁷⁾されていることから、網膜剝離に対する強膜バックリング術後で低下した脈絡膜血流量は、その後正常レベルまで戻る可能性がある。

4) 加齢黄斑変性 (AMD)
後述する。

III AMD の眼循環動態の変化

1. AMD の拍動性眼血流量の検討

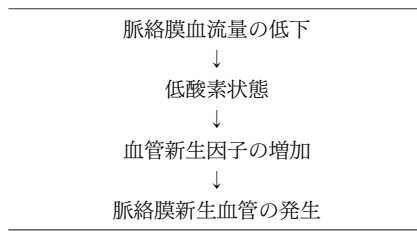
著者らは AMD の脈絡膜血流量を評価するために、Langham OBF computerized tonometry を用いて AMD の拍動性眼血流量を検討した。年齢および眼軸長をマッチさせた正常群、滲出型 AMD 患者群、非滲出型 AMD 患者群の 3 群で比較した。滲出型 AMD 患者群の拍動性眼血流量は、中間値 372.7 $\mu\text{l}/\text{min}$ ($n=11$) であり、正常者群の中間値 547.4 $\mu\text{l}/\text{min}$ ($n=69$) と非滲出型 AMD 患者群の中間値 607.0 $\mu\text{l}/\text{min}$ ($n=10$) に比べて、有意に低下していた¹⁸⁾。したがって、滲出型 AMD 患者では脈絡膜血流量が低下することが推察された。

2. AMD の脈絡膜血流量

AMD 患者の脈絡膜血流量に関する報告^{19)~22)}はいくつかある (表 1)。特に、Friedman ら¹⁸⁾は AMD 患者において、scleral rigidity は増加し、脈絡膜血流量が低下することを報告した。また、Grunwald ら²⁰⁾は中心窩脈絡毛細板における血流量が AMD 患者において低下することを報告した。それぞれの報告に関して、対象群の検討は必要ではあるが、AMD 患者における脈絡膜血流量の変化に関するエビデンスはそろいつつある²³⁾。

著者らの結果では、滲出型 AMD 患者では脈絡膜血流量が 30% 低下していた¹⁸⁾。また、AMD では Bruch 膜の肥厚により、フルオレセイン蛍光眼底検査での脈絡膜相の遅延が報告²⁴⁾されている。したがって、AMD において、Bruch 膜の肥厚が脈絡膜における血管抵抗を増加させ、それにより脈絡膜血流量が減少している可能性がある。さらに、脈絡膜新生血管 (CNV) を有する AMD 患者や実験 CNV モデルにおいては、vascular

表 2 加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管発生のメカニズム



endothelial growth factor などの細胞増殖因子がその発生に関与していることが報告²⁵⁾²⁶⁾されている。また、低酸素状態により、網膜色素上皮細胞から細胞増殖因子が産生、放出されることも報告²⁷⁾されている。したがって、AMD 患者では、減少した脈絡膜血流による低酸素状態により産生された細胞増殖因子が関与して CNV を発生させている可能性がある¹⁸⁾²³⁾(表 2)。

著者らは抗酸化剤であるブシラミンや、糖尿病モデルにおける網膜微小循環を改善したアンジオテンシン受容体阻害剤であるロサルタンが実験的 CNV を抑制することを報告^{28)~30)}した。今後、AMD 患者におけるこれらの薬剤の脈絡膜血流量への効果、そして治療薬としての可能性の検討が必要である。

3. ま と め

AMD の病態生理の解明および治療、予防薬の開発に拍動性眼血流量などを用いた脈絡膜血流量の評価は重要である。

本研究の一部は文部科学省の科研費(14571652, 15790970)の助成を得た。

文 献

- 1) Eisenlohr J, Langham ME, Maumene AE : Manometric studies of the pressure/volume relationships in living and enucleated eyes of individual subjects. *Br J Ophthalmol* 46 : 536—548, 1962.
- 2) Langham ME, To'mey KF : A clinical procedure for the measurement of ocular pulse pressure relationship and ophthalmic artery pressure. *Exp Eye Res* 27 : 17—25, 1978.
- 3) Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A : Factors affecting pulsatile ocular blood flow in normal subjects. *Br J Ophthalmol* 85, 531—533, 2001.
- 4) Langham ME, Grebe R, Hopkins S, Marcus S, Sebag M : Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 52 : 167—173, 1991.
- 5) Ravalico G, Toffoli G, Pastori G, Croce M, Calderini S : Age-related ocular blood flow changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 2645—2650, 1996.
- 6) Ravalico G, Pastori G, Croce M, Toffoli G :

Pulsatile ocular blood flow variations with axial length and refractive error. *Ophthalmologica* 211 : 271—273, 1997.

- 7) Gekkieva M, Orgul S, Gherghel D, Gugletak K, Prunte C, Flammer J : The influence of sex difference in measurements with the Langham Ocular Blood Flow System. *Jpn J Ophthalmol* 45 : 528—532, 2001.
- 8) James CB, Smith SE : Pulsatile ocular blood flow in patients with low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 75 : 466—470, 1991.
- 9) Fontana L, Poinosawmy D, Bunce CV, O'Brien C, Hitchings RA : Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 82 : 731—736, 1998.
- 10) Trew DR, Smith SE : Postural studies in pulsatile ocular blood flow : II. Chronic open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 75 : 71—75, 1991.
- 11) Kerr J, Nelson P, O'Brien C : A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 126 : 42—51, 1998.
- 12) Schmidt KG, von Ruckmann A, Kemkes-Matthes B, Hammes HP : Ocular pulse amplitude in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 84 : 1282—1284, 2000.
- 13) Mori F, Yokota H, Nagaoka T, Konno S, Kogawa H, Hikichi T, et al : Pulsatile ocular blood flow study : Unaffected in type 2 diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol*(in press).
- 14) Tilton RG, LaRose LS, Kilo C, Williamson JR : Absence of degenerative changes in retinal and uveacapillary pericytes in diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 716—721, 1986.
- 15) Weinberger D, Kramer M, Priel, Gatton DD, Axer-Siegel R, Vassur Y : Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 126 : 238—247, 1998.
- 16) Yoshida A, Hirokawa H, Ishiko S, Ogasawara H : Ocular circulatory changes following scleral buckling procedures. *Br J Ophthalmol* 76 : 529—531, 1992.
- 17) Takahashi K, Kishi S : Remodeling of choroidal venous drainage after vortex vein occlusion following scleral buckling for retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 129 : 191—198, 2000.
- 18) Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A : Pulsatile ocular blood flow study : decreases in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 85 : 529—530, 2001.
- 19) Friedman E, Kruosky S, Lane AM, Oak SS, Friedman ES, Egan K, et al : Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 102 : 640—646, 1995.

- 20) **Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ**, et al : Foveal choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 385—390, 1998.
 - 21) **Ciulla TA, Harris A, Chung HS, Danis RP, Kagemann L, McNulty L**, et al : Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 128 : 75—80, 1999.
 - 22) **Chen SJ, Cheng CY, Lee AF, Lee FL, Chou JC, Hsu WM**, et al : Pulsatile ocular blood flow in asymmetric exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 85 : 1411—1415, 2001.
 - 23) **Mori F** : Editorials : The role of choroidal haemodynamic abnormalities in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 85 : 1399—1400, 2001.
 - 24) **Pauleikhoff D, Chen JC, Chisholm IH, Bird AC** : Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* 109 : 211—217, 1990.
 - 25) **Schweki D, Itin A, Soffer D, Keshet E** : Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359 : 843—845, 1992.
 - 26) **Amin R, Puklin JE, Frank RN** : Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 3178—3188, 1994.
 - 27) **Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Damnis RP, Kagemann L, McNulty L**, et al : Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 193 : 631—638, 1993.
 - 28) **Mori F, Hikichi T, Nagaoka T, Takahashi J, Kitaya N, Yoshida A** : Inhibitory effect of losartan, an AT 1 angiotensin II receptor antagonist, on increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Br J Ophthalmol* 86 : 1172—1174, 2002.
 - 29) **Hikichi T, Mori F, Takamiya A, Sasaki M, Horikawa Y, Takeda M**, et al : Inhibitory effect of losartan on laser-induced choroidal neovascularization in rats. *Am J Ophthalmol* 132 : 587—589, 2001.
 - 30) **Hikichi T, Mori F, Sasaki M, Takamiya A, Nakamura M, Shishido N**, et al : Inhibitory effect of bucillamine on laser-induced choroidal neovascularization in rats. *Curr Eye Res* 24 : 1—5, 2002.
-