ビデオ蛍光眼底造影と画像解析による網膜循環時間の測定

第3報—糖尿病性網膜症眼の網膜平均循環時間の検討—(図2)

清　水　慶　一（岡山大学医学部眼科学教室）

Measurement of Retinal Mean Circulation Time in the Diabetic Eye Using Fluorescein Video Angiography and an Image Analysis System

Keiichi Shimizu

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

要　約

ビデオ蛍光眼底造影と画像解析による網膜循環時間の測定システムにより，網膜光凝固術を施されていない糖尿病性網膜症眼38眼と，正常眼38眼の測定可能な全領域を対象に，網膜平均循環時間を測定した．糖尿病性網膜症眼は，パノラマ蛍光眼底写真をもとに，単純型(31眼，167領域)，前増殖型(4眼，17領域)，増殖型(3眼，20領域)に分類した．この結果，単純型網膜症眼では正常眼に比べ循環時間が有意に短く($p<0.05$)，増殖型網膜症眼では有意に長い($p<0.05$)ことが判った．更に，前増殖型網膜症眼では増殖型網膜症眼よりも著明な循環時間の延長($p<0.05$)が認められた．これより，前増殖期は，増殖期に新生血管の発達と共に多くの循環の短絡路の形成が行なわれる前の，網膜循環の代償不全の時期に当たることを示しているのではないかと推察した．(日眼　92：1230—1234，1988)

キーワード：網膜循環，糖尿病性網膜症，ビデオ，蛍光眼底造影，画像解析

Abstract

Mean circulation times (MCTs) were measured in all the measurable retinal areas with fluorescein video angiography and an image analysis system in 38 non-photocoagulated diabetic eyes and 38 normal eyes. The diabetic eyes were subdivided into 3 groups : those with simple retinopathy (167 areas from 31 eyes), these with preproliferative retinopathy (17 areas from 4 eyes), those with proliferative retinopathy (20 areas from 3 eyes). The subdivision was made on the basis of panoramic fluorescein fundus photographies. The MCTs in the simple retinopathy were found to be significantly shorter than those of the normal group ($p<0.05$). But the MCTs in the proliferative retinopathy group were longer than those in the normal group ($p<0.05$) and in the simple retinopathy group ($p<0.05$). Furthermore, the MCTs in the preproliferative retinopathy group were longer than those in the proliferative retinopathy group ($p<0.05$). This is a new observation in diabetic retinopathy. From these results, preproloiferative stage is thought to be a decompensative stage before proliferation. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92 : 1230—1234, 1988)

Key words : Retinal circulation, Diabetic Retinopathy, Video, Fluorescein angiography, Image analysis

別刷請求先：700　岡山市鹿田町2—5—1　岡山大学医学部眼科学教室　清水　慶一　(昭和63年4月18日受付)
Reprint requests to : Keiichi Shimizu, M.D.　Dept. of Ophthalmol., Okayama Univ. Medical School
2-5-1Shikata-cho, Okayama 700, Japan
(Accepted for publication April 18, 1988)

I 緒　言

蛍光眼底造影法の開発により，糖尿病性網膜症の臨床像に関する多くの新しい知見や理解が得られ，その診断，治療においては，現在，最も重要なものの1つとなっている．しかし，蛍光眼底写真は網膜の或る特定の時刻における蛍光色素の分布を表現するにすぎず，網膜循環障害を定量的に評価するシステムはまだ臨床的に実用化されていない．

1965年，Hickam ら[1]は，蛍光眼底造影に色素希釈法の原理を応用すれば，網膜循環の定量化が可能であることを初めて報告した．その後，現在までに，糖尿病性網膜症の網膜循環を色素希釈法の原理を応用して定量的に評価したものが幾つか見られる．例えば，蛍光眼底写真を利用したもの[2)~4)]，フルオロフォトメトリーを利用したもの[5)6)]等が見られるが，ビデオ蛍光眼底造影と画像解析を利用して糖尿病眼の網膜循環を定量的に評価した報告はみられない．

今回，ビデオ蛍光眼底造影と画像解析を利用したシステム[7)]により，糖尿病眼の網膜平均循環時間を測定した結果，このシステムは，他のシステムに比べて，糖尿病性網膜症のような網膜循環障害を有する眼についても，正常眼と同様に[8)9)]，優れた特徴を有することが証明され，前増殖型糖尿病性網膜症眼の循環動態について，新たな知見が得られたので報告する．

II 方　法

30歳代～60歳代の網膜光凝固術を受けていない糖尿病性網膜症患者34人（男性21人，女性13人）を対象とした．この内4人（男性1人，女性3人）は，両眼について検討する機会を得たので，合計38眼の網膜循環時間を計測することができた．この38眼を，パノラマ蛍光眼底写真の所見をもとに単純型(31眼)，前増殖型（4眼），増殖型（3眼）の3群に分類し，同年代の正常者36人（男性25人，女性11人）の38眼を対照群として，各々の群の網膜循環時間を比較検討した．尚，各眼については，測定可能な全領域の網膜平均循環時間を測定した．従って，単純型網膜症眼は167領域，前増殖型は17領域，増殖型は20領域，正常群は250領域となった．

網膜平均循環時間は，私達の教室で開発したビデオ蛍光眼底造影と画像解析を利用した方法[7)]で測定した．測定方法の詳細については，小山らの報告[7)]及び前報[8)9)]に記載してあるので，此処では簡単に触れるにとどめる．

10%フルオレセイン（フルオレサイト注射液1号®，アルコン）1ml（100mg）を約20mlの生理的食塩水で，フラッシュ注入した後，蛍光眼底撮影装置（TRC-50 VT，東京光学機械)に接続した，超高感度テレビカメラ（VC7000，東京電子工業）で蛍光眼底造影像を3/4インチUマチック VTR(CR-8200，日本ビクター)に記録した．

再生したビデオ蛍光眼底造影像を，ビデオインターフェイスを通して，汎用画像処理解析装置(Luzex5000，ニレコ)に取り込み，各血管の経時的な濃淡度を測定した．

1本の血管のデータを，横軸に時間，縦軸に濃淡度をとってプロットすると典型的な色素希釈曲線を示す．再循環以前の値を大型コンピュータ(ACOS1000, NEC）に移植されている最小二乗法プログラム(SALS)[10)11)]を用いて色素希釈曲線の経験式（log-normal function)[12)]に回帰し，この関数の係数より任意の網膜血管までの腕網膜平均循環時間を求めた．1対の網膜動静脈の腕網膜平均循環時間の差を，その動静脈で栄養されている網膜領域の網膜平均循環時間と考えた[1)13)14)]．

各群に付いて得られた全領域の網膜平均循環時間の平均と標準偏差を求め，各々の群の間でt検定を行いそれぞれの差の有意性について検討した．

III 結　果

正常群38眼全領域の網膜平均循環時間の平均値と標準偏差は，3.05±1.21秒(n=250)，単純型網膜症31眼では，2.63±1.29秒(n=167)，前増殖型では，9.01±7.14秒（n=17)，増殖型では，4.75±2.01秒（n=20）であった．また，単純型網膜症眼では正常眼に比べ循環時間が有意に短く（$p<0.05$)，前増殖型，及び増殖型網膜症では有意に長い（$p<0.05$）ことが判った．更に前増殖型では増殖型に比べても循環時間の有意の遅延（$p<0.05$）が認められた．(Fig 1,2)

IV 考　按

現在までに，色素希釈法の原理を応用して，糖尿病性網膜症の網膜平均循環時間を測定し，検討した文献は幾つか見られる．例えば，糖尿病前症，化学性糖尿病では，平均循環時間は短縮しているという報告[4)]，単純型網膜症の軽症のものでは短縮しているという報告[2)~4)]，中等度，重症の網膜症では正常であるという報

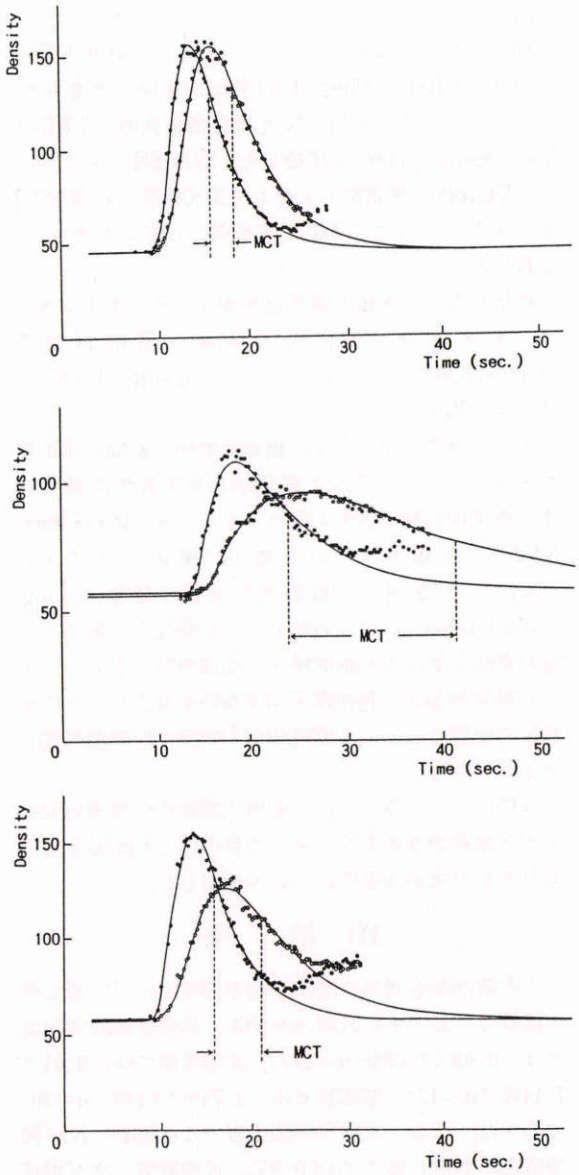

Fig. 1 Arterial (filled circles) and venous (open circles) fluorescence density vs time curves with superimposed log normal regression curves obtained from the simple (Top), preproliferative (Middle) and proliferative (Bottom) diabetic retinopahy. Time is shown in seconds after the dye injection. The unit of density is arbitrary. Dashed vertical lines indicate mean transit times of the dye from the site of injection to the site of measurement. MCT means mean circulation time of a retinal area supplied by each vessel.

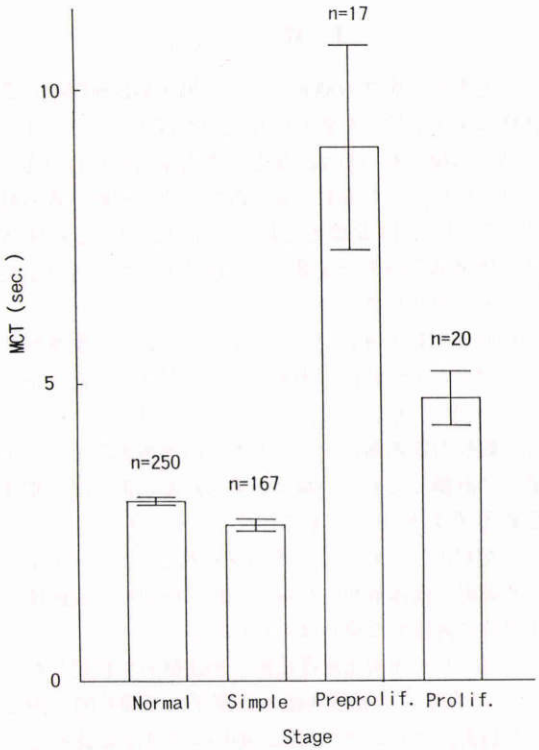

Fig. 2 Mean circulation time of the normals and diabetics with the simple, preproliferative, proliferative diabetic retinopathy. Values indicate mean±standard error. There were significant differences between each group.

告[2)3)]，増殖型網膜症では，正常群，非増殖型に比べて有意に循環時間の遅延を認めたという報告[5)]もある．また，単純型網膜症眼は正常群に比べてやや遅延傾向があり，単純型網膜症の進行に連れて循環時間は短縮する傾向があるが，何れも有意差はなく，増殖型早期になると正常群に比べて有意に延長する[6)]と述べた報告も見られる．

今回の結果では，単純型網膜症で循環時間の有意の短縮と，前増殖型，増殖型網膜症で有意の遅延が認められ，更に，前増殖型では増殖型よりも著明な循環時間の遅延が証明された．今回は，検眼鏡的に糖尿病性変化の見られない群は，対象としていないし，単純型網膜症は全て同一群として扱ったが，この結果と，現在までの報告を併せて考えてみると，網膜循環時間は，単純型糖尿病性網膜症では短縮し，増殖型網膜症では延長するようである．

単純型網膜症の循環時間が正常群に比べて短いの

は，網膜血管の血流自動調節能や，網膜の代謝異常等が複雑に関与した結果なのかも知れない[3]．また，今回，前増殖型網膜症で著明な循環時間の延長がみられたのは，他の報告[5)6)]でしばしば見られるProlonged but not quantifiable mean circulation time（定量化はできないが平均循環時間の延長が認められるもの：P.N.Q. MCTと略す）という統計計算の対象外の循環時間値が，本法での測定には見られなかったためであろうと思われる．即ち，本法では，得られた色素希釈曲線をlog normal関数[12)]に回帰させる際に，Rivaら[14)]が採用している計算方法とは異なり，非線形最小二乗法プログラム（SALS）[10)11)]を利用しているため，静脈の色素希釈曲線がかなりなだらかに下降する場合にも，最適のlog normal関数への回帰計算を，迅速且つ確実に行なうことが可能である．また，P.N.Q. MCTの認められた症例では，色素の注入の仕方にも問題があるのかも知れない[9)]．他の報告例[5)6)]に見られたP.N.Q. MCTは，増殖型早期に多く，続いて単純型でも重症な場合に見られており，また，1眼に付いて1領域の網膜循環時間の測定しか行なわれていない．従って，今回の測定の結果認められた前増殖型網膜症の著明な循環時間の延長を示す様な対象が，他の報告にみられるP.N.Q MCTに含まれていたのではないかと想像される．

色素希釈法を利用して糖尿病眼の網膜循環を定量的に評価する際には，次のような問題点がある．

(1) 任意の動脈を流れた全ての色素がこれと対応する唯一の静脈に戻る，即ち，各々の網膜領域は完全な閉鎖系であることは，1対の網膜動静脈の腕網膜循環時間の差を，その動静脈で栄養されている網膜領域の網膜循環時間と考える上での前提となっているが，実際には，正常眼においてさえもこの前提は厳密には当てはまらず，血管閉塞や新生血管を有する眼では，この前提が更に当てはまらなくなる[5)6)8)]．

(2) 血管からの色素の漏出は，色素希釈法による循環の定量化に好ましくない影響を及ぼす，即ち，色素の漏出により血柱の蛍光強度が増強され，希釈曲線の下降脚がなだらかになり，循環時間が異常に遅延したように見える[5)6)]．しかも，この色素の漏出は，1領域を栄養する1対の動静脈に，必ずしも同程度に見られるものではない．

しかし，今回の結果は，単純型，前増殖型，増殖型網膜症それぞれの循環異常の少なくとも一面は定量的に示されたものと考えている．

前増殖型の循環時間が異常に遅延し，増殖型よりも有意に遅延しているのは，上記のように単に測定部位での色素の漏出が増殖型よりも強いだけなのかどうかは，測定部位での漏出色素の定量化を行なってみなければ判らないが，前増殖期は，増殖期に新生血管の発達と共に多くの循環の短絡路の形成が行なわれる前の，網膜循環の代償不全の時期に当たるのかも知れない．これは前増殖型や増殖型網膜症の網膜循環時間値のばらつきが，正常群や単純型網膜症に比べてかなり大きいことからも想像できる．

本研究は文部省科学研究費補助金（課題番号60870061，研究代表者松尾信彦）の補助を受けた．付記して感謝の意を表する．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲頂きました松尾信彦教授に深謝致します．また，御教示頂きました小山鉄郎講師，御協力頂きました教室の方々に感謝致します．

文　献

1) **Hickam JB, Frayser R:** A photographic method for measuring the mean retinal circulatin time using fluorescein. Invest Ophtalmol 4 : 876—884, 1965.

2) **Kohner EM, Hamilton AM, Saunders SJ,** et al: The retinal blood flow in diabetes. Diabetologia 11 : 27—33, 1975.

3) **Kohner EM:** The problems of retinal blood flow in diabetes. Diabetes 25(Suppl 2) : 839—844, 1976.

4) **Soeldner JS, Christacopoulos PD, Gleason RE:** Mean retinal circulation time as determined by fluorescein angiography in normal, prediabetic, and chemical diabetic subjects. Diabetes 25(Suppl 2) : 903—908, 1976.

5) **Blair NP, Feke GT, Morales-Stoppello J,** et al: Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. Arch Ophthalmol 100 : 764—768, 1982.

6) **Yoshida A, Feke GT, Morales-Stoppello J,** et al: Retinal blood flow alternations during progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 101 : 225—227, 1983.

7) **小山鉄郎，松尾信彦，清水慶一他**：ビデオ蛍光血管造影と画像解析による網膜平均循環時間の測定システム．Ther Res 5 : 685—690, 1986.

8) **清水慶一**：ビデオ蛍光眼底造影と画像解析による網膜循環時間の測定．第1報．正常眼での網膜平均循環時間の検討．日眼　91 : 956—961, 1987.

9) **清水慶一**：ビデオ蛍光眼底造影と画像解析による網膜循環時間の測定．第2報．システムの再現性についての検討．日眼　92 : 687—693, 1988.

10) **中川　徹，小柳義夫**：最小二乗法による実験データ解析，プログラムSALS．東京，東京大学出版会，1982.
11) **小柳義夫**：最小二乗法標準プログラムSALS利用の手引き．東京，東京大学大型計算機センター，1983.
12) **Stow RW, Hetzel PS**: An empirical formula for indicator-dilution curves as obtained in human beings. J Appl Physiol 7 : 161—167, 1954.
13) **Bulpitt CJ, Dollery CT**: Estimation of retinal blood flow by measurement of the mean circulation time. Cardiovasc Res 5 : 406—412, 1971.
14) **Riva CE, Feke GT, Ben-Sira I**: Fluorecein dye-dilutin technique and retinal circulaton. Am J Physiol 234 : 315—322, 1978.