

ビデオ蛍光血管造影と画像解析による裂孔原性 網膜剝離における網膜循環の研究

第1報 術前の循環状態について (図6)

佐藤 由仁 (岡山大学医学部眼科学教室)

要 約

裂孔原性網膜剝離において、網膜循環の状態がどのように変化しているかを明らかにする目的で、網膜剝離患者8例8眼を対象に剝離領域と非剝離領域の網膜平均循環時間(MCT)を測定し比較検討した。MCTの測定には色素希釈法を利用したビデオ蛍光眼底造影と画像解析により任意の網膜領域の平均循環時間を測定できるシステムを用いた。その結果、非剝離領域のMCTが 4.05 ± 1.13 秒(平均±標準偏差)であるのに対して、剝離領域のMCTは 6.59 ± 2.91 秒(平均±標準偏差)と有意に延長していた($p < 0.03$)。この結果から網膜剝離における網膜血管の血流速度は遅延していることが定量的に証明された。(日眼会誌 93:1002—1008, 1989)

キーワード：蛍光血管造影，画像解析，網膜循環，網膜剝離

Retinal Circulation in Rhegmatogenous Retinal Detachment Demonstrated by Videofluorescence Angiography and Image Analysis

I. The condition of Retinal Circulation before Retinal Detachment Surgery

Yuni Satoh

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

The retinal circulation in cases of retinal detachment was studied in eight eyes with rhegmatogenous retinal detachment. Retinal mean circulation times of the detachment areas and the non-detachment areas were measured by a system using videofluorescence angiography and image analysis with dye dilution technique. The mean circulation times were 4.05 ± 1.13 seconds (mean ± standard deviation) in the non-detachment areas and 6.59 ± 2.91 seconds in the detachment areas. The difference between the two areas was statistically significant ($p < 0.03$). The results demonstrated that the velocity of retinal circulation is slower in retinal detachment area. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 93: 1002—1008, 1989)

Key words: Fluorescein Angiography, Image Analysis, Retinal Circulation, Retinal Detachment

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 佐藤 由仁
(平成元年6月19日受付，平成元年7月20日受理)

Reprint requests to: Yuni Satoh, M.D. Dept. of Ophthalmol., Okayama Univ. Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

(Received June 19, 1989 and accepted in revised form July 20, 1989)

I 緒 言

網膜循環が、網膜剝離という病態においてどのような影響を受けているか、あるいはいかなる役割を演じているかについては不明の点が多い。更に強膜バックリングなどの網膜剝離手術が、網膜循環にどのような影響を及ぼすかについては不明である。

過去網膜剝離における網膜循環に関する報告は散見されるが、定量的な検討を行なったのは1979年のCunha-Vaz¹⁾の報告のみである。彼らはフルオロフォトメトリーを用いて網膜剝離眼では血流速度が遅延し網膜血流量が減少していることを証明したが、測定領域が視神経乳頭の近傍の上耳側動脈上の2点間(0.9mm間隔)のみであり、剝離領域全体の循環動態を明らかにしたものではない。

1986年小山ら²⁾³⁾は、ビデオ蛍光血管造影と画像解析装置により任意の網膜領域内の平均循環時間を測定するシステムを開発し報告した。そこで著者は、今回この方法を用いて網膜の循環状態に変化が推測される術前の網膜剝離眼について検討し、これらの剝離領域と非剝離領域の網膜平均循環時間を測定し比較検討をおこなった。その結果剝離領域の血流時間が非剝離領域よりも遅延していることを証明することができたので

報告する。

II 方 法

1. 対象

術前の裂孔原性網膜剝離8例8眼(男性3眼, 女性5眼)を対象とした。それらの年齢は 37.3 ± 16.8 歳(平均±標準偏差)であった。網膜剝離によると考えられる自覚症状の出現から撮影までの期間は 9.6 ± 3.1 日(平均±標準偏差)であった。なお、既往歴として強度近視1例1眼があったが、糖尿病、網膜血管病変あるいは外傷の既往はなかった。剝離の領域が1象限のものが3眼、2象限のものが4眼、3象限のものが1眼であった。なお、今回システム上、全剝離は検討できなかった。また胞状の剝離は4眼、扁平な剝離は4眼であった。裂孔の位置は上耳側が4眼、下耳側が2眼、上鼻側が1眼、耳側が1眼であった。

2. 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(以後MCTと略す)の解析方法²⁾³⁾

MCTの解析方法についての詳細は小山ら²⁾³⁾が報告しているが、概要は以下のとおりである。

1) ビデオ蛍光血管造影 (Fig. 1)

蛍光眼底撮影装置 (TRC-50VT, 東京光学機械) に TV リレーレンズ (1管式1インチ用, 東京光学機械)

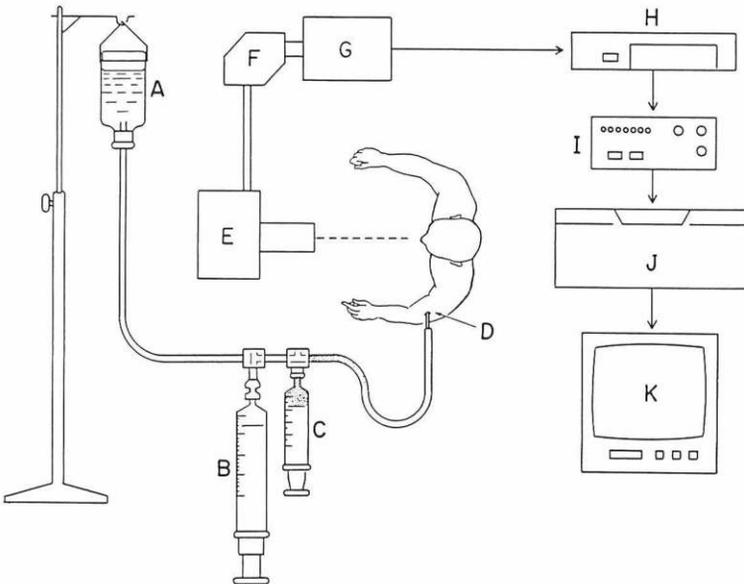


Fig. 1 Fluorescein video-angiography subsystem

A: 0.9%NaCl bottle, B: 0.9%NaCl 20ml, C: 10%fluorescein sodium, D: 20G elastic needle, E: fundus camera, F: relay lens, G: TV camera, H: controller of TV camera, I: video timer, J: videorecorder for recording, K: videomonitor

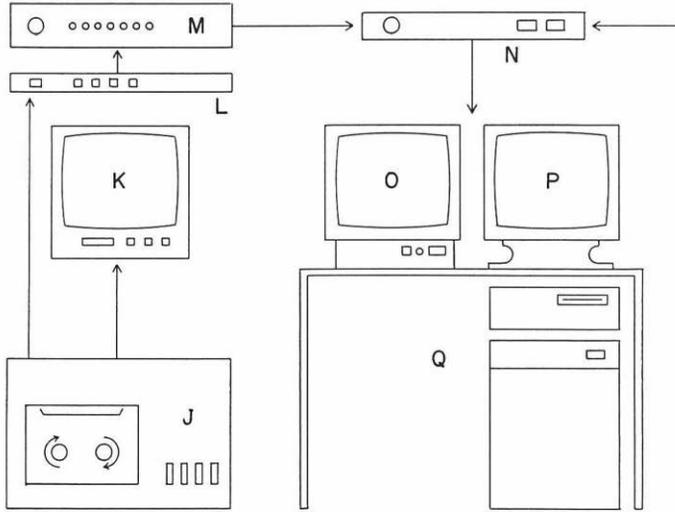


Fig. 2 Image analysis subsystem

L: videorecorder for replaying, M: videomonitor, N: digital time base corrector, O: decoder, P: input selector, Q: image analyzer

を介して超高感度 TV カメラ (VC7000, 東京電子工業) を接続し, 眼底の蛍光血管造影画像を3/4インチ U マチックビデオテープレコーダー (CR-8200, 日本ビクター) に記録した。この際ビデオタイマー (VTG-33, 朋栄) によって, 静脈流入時を 0 とする 1/100 秒単位の時刻表示を写し込んだ。映像はビデオモニター (V-14 MR, 日本ビクター) によって監視した。

肘静脈には 20G エラスター針 (angiocath®) を留置し, これに容積 2ml の連結チューブおよび二連式三方活栓を連結し色素注入用注射筒, フラッシュ用注射筒そして維持輸液を接続した。注入色素は 10% フルオレスセインを含有する注射液 (フルオレサイト注射液 1 号®, アルコン) を用いた。撮影開始直前に色素 1ml をあらかじめ連結チューブに注入しその後ビデオタイマー開始と同時に生理食塩水 20ml をフラッシュした。

励起フィルター (M2699) 及び濾過フィルター (M2702) は, 蛍光眼底装置の標準仕様のものを用い照度は眼前約 250lux とした。確実な固視を得るために内部または外部固視標装置を用いた。撮影画角は 20 度, 撮影時間は蛍光色素注入後 60 秒間行なった。システム全体の階調特性として, 入射光に対して比例した出力を得るため, 超高感度テレビカメラは入射光と出力電圧が線形となる範囲 (出力レベル +0.7Vp-p 以内) で使用した。また, この範囲では VTR の入力電圧と出力電圧も線形となることをシンクロスコープより確認し

た。

2) 画像解析 (Fig. 2)

再生したビデオ蛍光血管造影画像は, デジタルタイムベースコレクター (FA-400, 朋栄) によりフリーズされ, そしてカラーデコーダー (DEC-100, 朋栄) により NTSC テレビジョン信号が RGB 映像信号にデコードされたのち, ビデオインターフェイスを通じ汎用画像処理解析装置 (ルーゼックス 5000, ニレコ) に取り込んだ。使用した画像解析装置は 1 画面を縦に 512 画素, 横に 512 画素の密度でデジタル画像処理を行なう。1 画素あたりの黒白濃淡度の解析能力は 256 段階である。

3) 腕網膜平均循環時間の計算

各測定エリアの測定データを, 横軸に時間 (t), 縦軸に濃淡度 (I) をとってプロットすると, 典型的な色素希釈曲線を示す (Fig. 3)。再循環までの測定データを最小二乗法⁴⁾⁵⁾を用いて色素希釈曲線の理論式⁶⁾⁷⁾

$$I = k + I_p \text{EXP} \left[-a \left\{ \log(t - t_0) / (t_p - t_0) \right\}^2 \right]$$

(k: 蛍光色素の網膜血管出現前の画像濃淡度, I_p : 蛍光色素曲線の頂点の濃淡度, a: 曲線の傾き, t_0 : 血管に蛍光色素が出現した時間, t_p : 蛍光色素曲線の頂点を示した時間, EXP: e を底とする指数, log: e を底とする自然対数を表わす)

に回帰させた。この計算は, 汎用大型コンピューター (ACOS-1000, NEC) に移植されている最小二乗プログラム SALS を利用し, これらの係数を求めた。

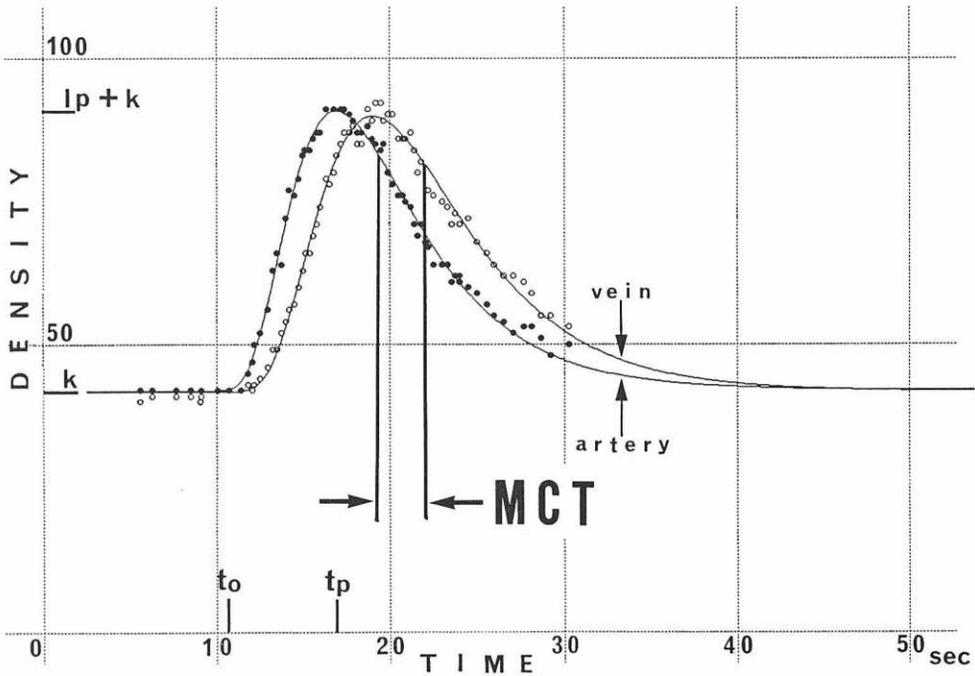


Fig. 3 Fluorescein densities of the temporal superior retinal artery (black circle) and vein (white circle) with regression curves. Time is shown in seconds after the dye injection. The unit of density is arbitrary. I_p , k , t_o and t_p are regression coefficient about the arteriole.

この様に求めた k , I_p , a , t_o , t_p の値を次式に代入して注射部位から測定エリアまでの腕網膜平均循環時間 (t_m) をおのおのの血管について求めた,

$$t_m = t_o + (t_p - t_o) \text{EXP}(3/4 a)$$

この式によりその血管の腕網膜平均循環時間は曲線下の面積を二等分する時間軸上の重心点 (t_m) として算出される。

4) 網膜平均循環時間 (MCT) の計算 (Fig. 4)

隣合う網膜動静脈が同じ灌流領域を支配するものとし、それらの腕網膜循環時間の差を、その領域の MCT と考えた。

5) 実際の測定

剝離領域と対照としての非剝離領域の MCT を測定した。なお非剝離領域は剝離領域と同眼かつ同側の領域 (剝離領域が上耳側なら下耳側, 上鼻側なら下鼻側) を選んだ。また剝離領域が 2 ~ 3 象限に及ぶ症例では剝離の程度の最も強い象限を選んだ。

III 結 果

1. 剝離領域と非剝離領域の網膜平均循環時間

(MCT) について (Fig. 5)

剝離領域群 ($n=8$) の MCT は 6.59 ± 2.91 秒 (平均 \pm 標準偏差) で、非剝離領域群の MCT は 4.05 ± 1.13 秒であった。剝離領域群の MCT は非剝離領域群の MCT と比較して、有意に延長していた (t 検定, $p < 0.03$)。

2. 正常眼と非剝離領域の網膜平均循環時間 (MCT) について (Fig. 5)

非剝離領域の MCT は 4.05 ± 1.13 秒 (平均 \pm 標準偏差) で、清水³⁾の報告した正常眼の MCT 3.00 ± 1.26 秒 (平均 \pm 標準偏差) と比較して有意に延長していた (t 検定, $p < 0.01$)。

3. 剝離の範囲が 1 象限のもの、2 象限のもの、3 象限のものの各群の平均 MCT はそれぞれ、 6.31 ($n=3$)、 6.89 ($n=4$)、 6.21 ($n=1$) であり、各群の間には有意差は認められなかった。

4. 剝離の程度が胞状、扁平のものの各群の平均 MCT のはそれぞれ、 6.87 ($n=4$)、 6.31 ($n=4$) であり各群には有意差は認められなかった。

5. 眼圧は 9.5 ± 1.5 mmHg (平均 \pm 標準偏差)、平均

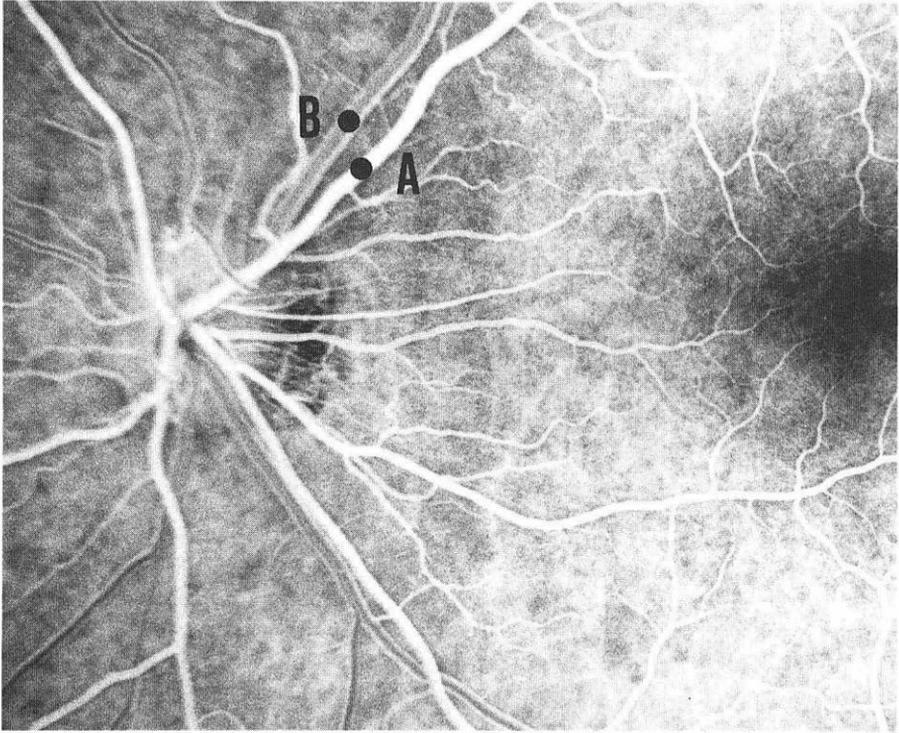


Fig. 4 The processing screen of the image analyser showing a videofluorescein angiogram of a left eye 17.56 seconds after dye injection. Analysed areas set on the retinal arteriole (A) and corresponding venule (B).

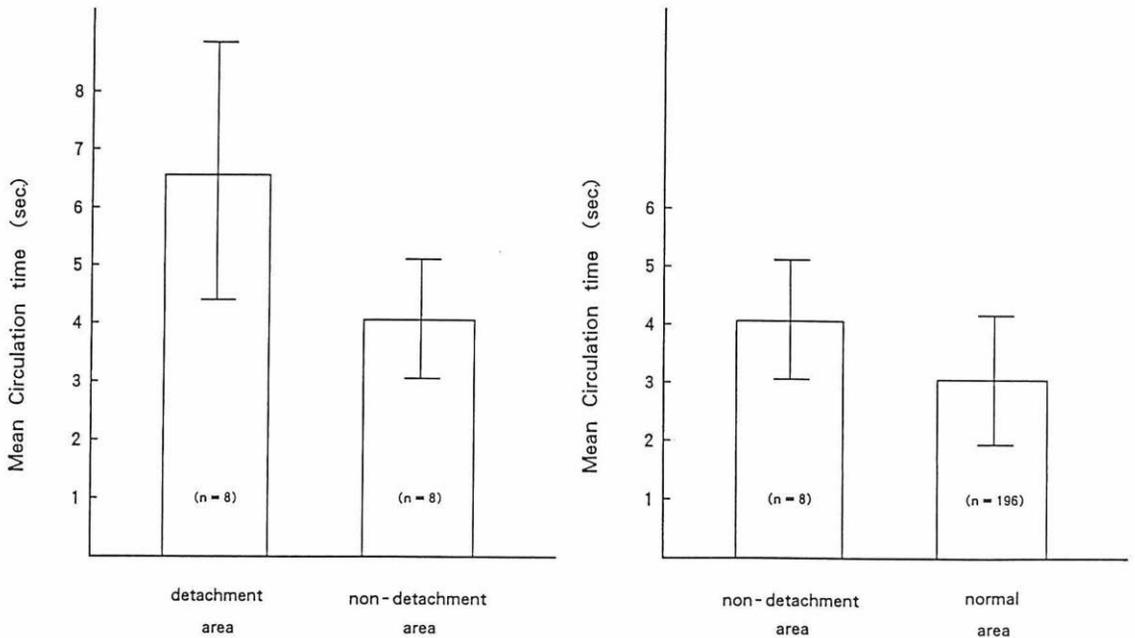


Fig. 5 Left : Mean circulation time of detachment areas and non-detachment areas. Right : Mean circulation time of non-detachment areas and normal areas. Bars show standard deviation.

血圧は 106.0 ± 4.0 mmHg (平均±標準偏差)であった。

IV 考 按

1. 方法について

このシステムでは、任意の象限の網膜領域すべてを灌流した血液の循環時間として MCT が確実に求められ、裂孔原性網膜剥離での剥離領域と非剥離領域の循環時間を求めるのに適したものと考えた。清水³⁾がこのシステムを用いて正常眼について検討した結果、上耳側領域と下耳側領域の MCT にも有意差は認められず、また上鼻側領域と下鼻側領域の MCT にも有意差が認められなかった。そこで剥離領域に対する対照領域として、剥離領域が上耳側なら下耳側、あるいは剥離領域が上鼻側なら下鼻側といったように上下方向で隣接する非剥離領域を選んだ。したがって同一眼での比較であるので、網膜血流の異常(眼圧、血圧、心拍出量)や血液成分の異常(糖尿病などによる血液粘性)などの影響は無視することができる。

2. 結果について

現在までに網膜剥離における網膜循環状態については幾つかの報告が見られる。1971年に佐藤ら⁹⁾が網膜剥離において非常に顕著な循環障害のあることを蛍光眼底写真にて明らかにしているし、また1979年に Cunha-Vaz ら¹⁾は、フルオロフォトメトリーを用いて網膜剥離眼では網膜血流量が減少することを報告している。それに対して、今回の結果では剥離領域の MCT が非剥離領域の MCT に比較して有意に延長していた。

網膜剥離眼の周辺部において、毛細血管の拡張(Fig. 6)が認められることを、佐藤ら⁹⁾、Tolentino ら¹⁰⁾、Piccolino ら¹¹⁾が蛍光眼底所見から明らかにしている。Piccolino ら¹¹⁾は、この点に関して網膜外層での低酸素状態による autoregulation phenomenon であると説明している。また網膜剥離では通常低眼圧であるが(今回の対象眼でも平均眼圧が 9.5 ± 1.5 mmHg と低い)、低眼圧網膜症においてプロスタグランジン様の炎症性のオータコイドが放出されることにより毛細血管が拡張することが知られており¹²⁾、低眼圧が網膜剥離における血管拡張の一因となっている可能性がある。したがって、MCT が延長していたという今回の結果に関しては、剥離領域の毛細血管が拡張することによって網膜血管全体の容積が増加し、その結果血流速度が遅延するという機序によるものであると考えた。一方、Cunha-Vaz ら¹⁾の検討では血流速度の遅延は証明され

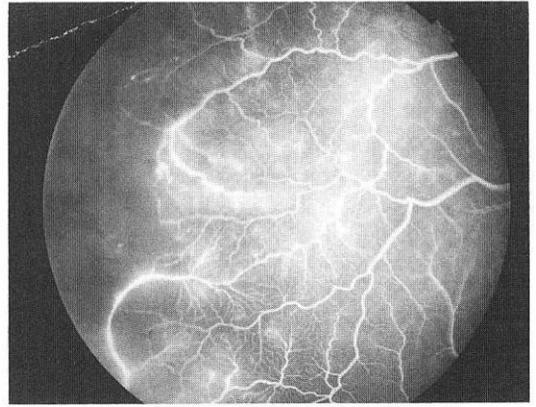


Fig. 6 Diffuse capillary dilatations at detached retina.

ているが、血管径については網膜剥離眼と対照との間に差はなかった。しかし、彼らの測定領域は視神経乳頭の近傍の上耳側動脈上の2点間(0.9mm 間隔)であり、そのみで網膜剥離の循環状態を論ずるには適当でなく、従って眼底周辺部を含む剥離領域全体をとらえた今回の結果と同じ舞台で論ずることはできない。

なお、この毛細血管拡張以外に MCT の延長に関与する因子として血管走行の変化などを考え、剥離の程度あるいは範囲によって MCT に差があるか否かを検討したが、それらの影響は認められなかった。

ところで、非剥離領域の MCT も 4.05 ± 1.13 秒(平均±標準偏差)であり、同じ方法を用いて清水³⁾が報告した正常眼における MCT の 3.00 ± 1.26 秒(平均±標準偏差)と比較して有意に延長していた。現在まで非剥離領域においても毛細血管が拡張していることを証明した報告はないが、前述のように低眼圧によって毛細血管が拡張することは充分推測され、剥離領域のみならず非剥離領域においても毛細血管が拡張している可能性が考えられる。したがって、非剥離領域においても検眼鏡所見や蛍光眼底所見ではとらえられない程度の毛細血管の拡張が存在し、その為に剥離領域ほどではないが血流速度が遅延し MCT の延長をきたしたのではないかと考えた。

また、血流量に関してであるが、血流速度の面からは Cunha-Vaz ら¹⁾の結果と同様に低下していると考えられるが、周辺部網膜での毛細血管拡張あるいは眼圧低下による灌流圧の上昇からかえって増加している可能性もあり今後の検討を待たねばならない。

3. 今後の課題について

今後さらに網膜剝離の術後眼において強膜バックリングの範囲や程度に応じて網膜循環時間がどのように変化するかを明らかにすることができれば、網膜剝離手術の網膜循環への影響を定量的に評価することも可能であると考えている。

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。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲いただいた恩師松尾信彦教授に深謝いたします。また御指導、御協力いただいた小山鉄郎講師、および教室の諸兄姉に感謝いたします。

文 献

- 1) **Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, Vieira R**: Retinal blood flow in retinal detachment. *Mod Probl Ophthalmol* 20: 89—91, 1979.
- 2) 小山鉄郎, 松尾信彦他: 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.
- 3) **Koyama T, Matsuo N, Mihara M, et al**: Retinal mean circulation time by videofluorescence angiography and image analysis. *Microcirculation an update Vol. 2, Amsterdam, Excerpta Medica*, 77—78, 1988.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) **Riva CE, Fekete GT, Ben-sira I**: Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol* 234: 315—322, 1978.
- 7) **Stow RW, Hetzel PS**: An empirical formula for indicator-dilution curves as obtained in human beings. *J Appl Physiol* 7: 161—167, 1954.
- 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. 正常眼の網膜平均循環時間の検討. *日眼* 91: 956—961, 1987.
- 9) 佐藤清祐, 綱川典子, 稲葉光治他: 網膜剝離症と赤道部格子状変性巣の蛍光眼底造影所見. 第1報. 特発性網膜剝離症の蛍光像. *日眼* 75: 635—642, 1971.
- 10) **Tolentino FI, Lapus JV, Novalis G, Trempe CL**: Fluorescein angiography of degenerative lesions of the peripheral fundus and rhegmatogenous retinal detachment. *Clin Ophthalmol* 16: 13—29, 1976.
- 11) **Piccolino FC**: Vascular changes in rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmol* 186: 17—24, 1983.
- 12) **Jonathan EP**: Hypotony. *Duane TD. Clinical Ophthalmology, Philadelphia, Harper & Row Inc, Vol. 3 Chap 58*: 1—8, 1988.