

## 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 糖尿病眼の網膜平均循環時間に対する光凝固の影響

土田 陽三

岡山大学医学部眼科学教室

## 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を用いて、汎網膜光凝固術を行った増殖糖尿病網膜症眼13眼を対象に術前、術後2週、1カ月、3カ月、6カ月における鼻上側の網膜平均循環時間を測定した。その結果、光凝固術前の網膜平均循環時間は $5.67 \pm 1.40$ 秒(平均±標準偏差)で、術後2週では $4.29 \pm 0.89$ 秒、1カ月では $4.29 \pm 0.88$ 秒、3カ月では $4.03 \pm 0.86$ 秒、6カ月では $3.61 \pm 0.31$ 秒であり、術後2週より網膜平均循環時間が有意に短縮していた( $p < 0.01$ )。これより汎網膜光凝固術を行うことで、術後2週より増殖糖尿病網膜症眼の網膜平均循環時間が術前に比べ短縮することが判明した。(日眼会誌 95:595-600, 1991)

キーワード：網膜循環時間、光凝固、増殖糖尿病網膜症、蛍光眼底造影、画像解析

Effect of Photocoagulation on Retinal Mean Circulation Time  
in Proliferative Diabetic Retinopathy by Use of Fluorescein  
Video Angiography and Image Analysis System

Yozo Tsuchida

*Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School*

## Abstract

The effect of panretinal photocoagulation (PRP) on mean circulation time (MCT) was investigated in a main nasal superior artery and vein of 13 eyes with proliferative diabetic retinopathy, using fluorescein video angiography and an image analysis system. MCT before photocoagulation averaged  $5.67 \pm 1.40$  seconds. Two weeks after PRP, MCT averaged  $4.29 \pm 0.89$ sec., one month after,  $4.29 \pm 0.88$ sec., three months after,  $4.03 \pm 0.86$ sec., and six months after,  $3.61 \pm 0.31$ sec. The MCTs after PRP were shorter than MCT before PRP ( $p < 0.01$ ). These results suggest that MCTs in proliferative diabetic retinopathy shortened soon after PRP. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95:595-600, 1991)

Key words: Retinal circulation time, Photocoagulation, Proliferative diabetic retinopathy, 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 土田 陽三  
(平成2年9月21日受付，平成2年11月6日改訂受理)

Reprint requests to: Yozo Tsuchida, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School.

2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

(Received September 21, 1990 and accepted in revised form November 6, 1990)

## I 緒 言

糖尿病網膜症が網膜循環障害を病変の主体とすることはよく知られており、これらの網膜病変と網膜循環時間に関する研究は今まで数多く報告されている<sup>1)~3)</sup>。その各々の報告については、ビデオに記録した蛍光血管造影像を画像解析装置により解析するという筆者の方法<sup>19)</sup>と測定方法が異なるため、各報告の間での網膜循環時間にばらつきが見られるが、増殖糖尿病網膜症に対しては、いずれにおいても正常眼より有意な網膜循環時間の延長が報告されている<sup>4)~6)</sup>。この増殖糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の効果としては網膜新生血管の縮小の他に、拡張血管の回復、循環血液量の低下、および網膜循環時間の短縮などで示される残存網膜循環の改善が報告されている<sup>7)~9)</sup>。筆者らは、当教室が開発した網膜循環の測定法を用いて正常眼や、単純糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症における網膜平均循環時間について報告してきた<sup>4)10)11)</sup>。今回筆者はこの測定法を用いて、汎網膜光凝固術を行った増殖糖尿病網膜症の鼻側領域における網膜平均循環時間が術後どのような経過を示すかについて研究し、短時間のうちに網膜平均循環時間が短縮することを認めたのでここに報告する。

## II 方 法

汎網膜光凝固術を行った増殖糖尿病網膜症 8 例 13 眼 (男性 3 例, 女性 5 例) を対象眼とした。年齢は 45 歳から 74 歳までで、平均 59.0 歳であった。これらの症例の全身の治療としては 5 例がインシュリン療法 3 例が血糖降下剤投与を受けており、全例コントロール良好であった。また硝子体出血を起こしたり糖尿病網膜症の悪化により光凝固を追加した症例は、対象に含まれていない。

汎網膜光凝固術は鼻側領域をはじめとして、耳上側、耳下側の順で 3 回に分け、各々 1 週間の間隔をあけて施行した。光凝固装置は Biophysic medical 社の Argon laser 光凝固装置の Argon laser を使い、個々の凝固は焼痕が軽度の白色斑として出現する程度に凝固した。鼻側領域の凝固条件は 0.2sec, 200~500mw, 250~500 $\mu$ m で、鼻側領域の凝固数は 235~407 (平均 317) であった。

網膜平均循環時間は、当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で測定し、光凝固術前、術後 2 週、1 カ月、3 カ月、6 カ月の網膜平均

循環時間を測定した。測定方法については小山ら<sup>12)</sup>の報告及び前報に記載してあるので、ここでは概要のみ記す。

10%フルオレスセイン(フルオレサイト注射液 1号<sup>®</sup>, 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-8300, 日本ビクター) に記録した (Fig. 1)。

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、鼻上側を灌流する血管の経時的な濃淡度を測定した。測定エリアは視神経乳頭より 1 乳頭径以内の各血管の内腔に内接する円とし、この円内の黒白濃淡度の平均値が測定結果となる。このように測定エリアを設定することによって、静脈が層流である際も含めて測定される蛍光濃度は色素濃度を反映している<sup>12)</sup>。

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. 2)。再循環までの測定データを最小二乗法<sup>13)</sup>を用いて色素希釈曲線の理論式<sup>14)15)</sup>

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

(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する時間,  $t_p$ : 蛍光色素曲線の頂点を示す時間, 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法プログラム SALS を利用し、これら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。隣合う網膜動静脈が同じ灌流領域を支配するものとし、それらの腕網膜平均循環時間の差をその領域の網膜平均循環時間と考えた。各群について得られた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

光凝固術前の網膜平均循環時間は  $5.67 \pm 1.40$  秒 (平均  $\pm$  標準偏差) で、術後 2 週では  $4.29 \pm 0.89$  秒, 1 カ月では  $4.29 \pm 0.88$  秒, 3 カ月では  $4.03 \pm 0.86$  秒, 6 カ月では  $3.61 \pm 0.31$  秒であった。術前に比べ、すべての

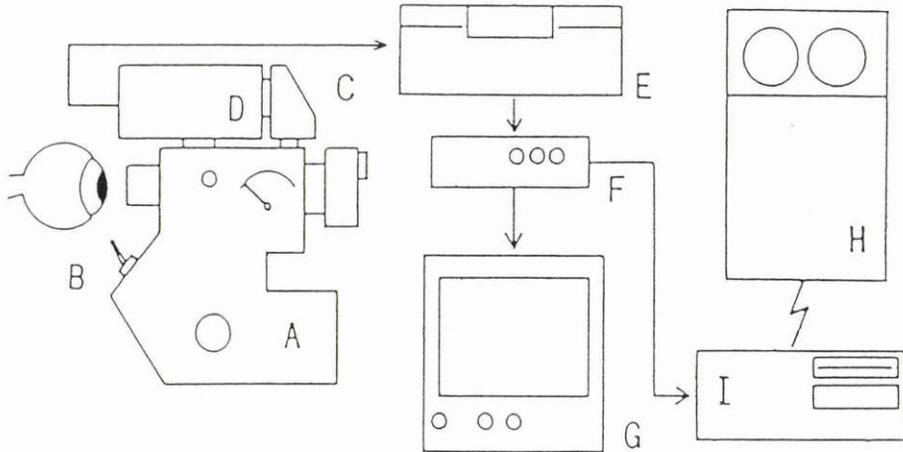


Fig. 1 Fluorescein video angiography system.

A: fundus camera, B: inner fixation target, C: relay lens, D: TV camera, E: videorecorder, F: color decoder, G: videomonitor, H: host computer, I: image analyzer

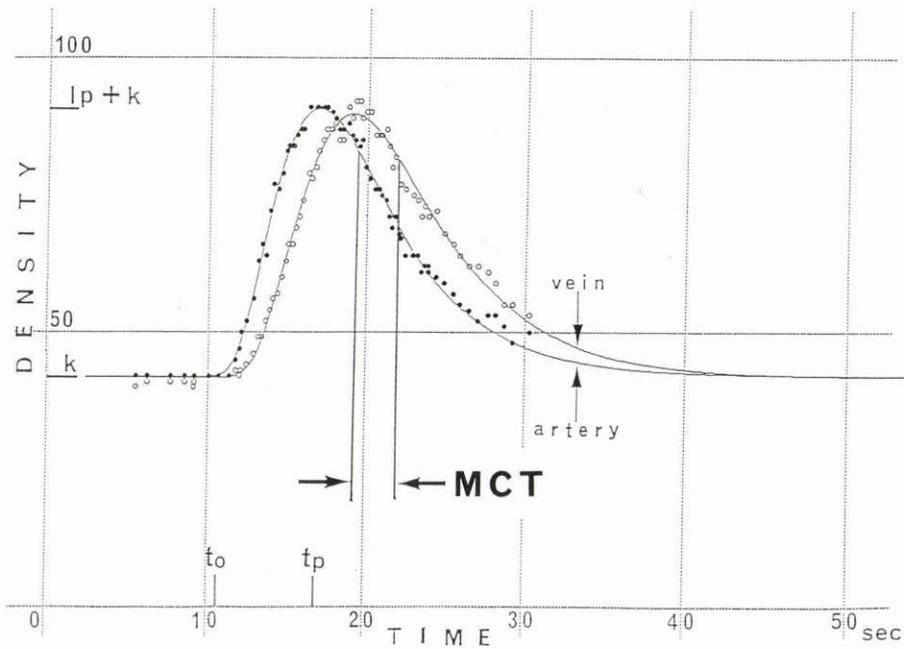
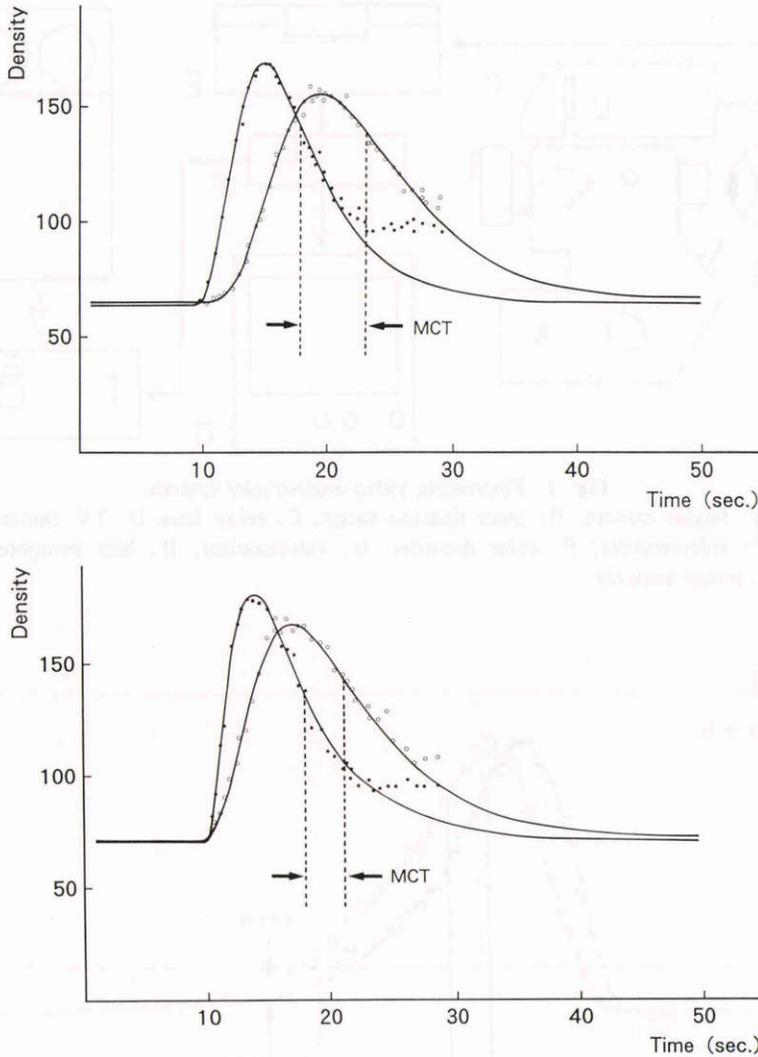


Fig. 2 Fluorescence densities of the nasal superior retinal artery (filled circles) and corresponding vein (open circles) with regression curves obtained from the normal eye. Time is shown in seconds after the dye injection. The unit of density is arbitrary.

術後網膜平均循環時間が1%以下の危険率で有意に短縮していた (Fig. 3, 4) (t検定,  $p < 0.01$ ).

#### IV 考 按

光凝固術が開発されたことによって、糖尿病網膜症



**Fig. 3** Arterial (filled circles) and venous (open circles) fluorescence density vs time curves with superimposed log normal regression curves obtained from the before (Top) and after 6 months (Bottom) panretinal photocoagulation. 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 (Top: 5.42sec, Bottom: 3.31sec) means mean circulation time of a retinal area supplied by each vessel.

に対する治療法は目ざましい進歩を遂げ、なかでも汎網膜光凝固術は増殖糖尿病網膜症の有力な治療法として広く用いられるようになった。汎網膜光凝固術による効果としては、酸素欠乏組織の破壊による新生血管促進因子の減少、血管透過性亢進の是正、凝固部位の広範な萎縮による酸素総需要量の低下、網膜色素上皮層と脈絡膜間の破壊による脈絡膜からの酸素供給の増

加などがあげられる。そして、新生血管促進因子の減少による網膜新生血管の縮小、血管透過性亢進の是正による網膜組織の浮腫やうっ血の減少、酸素総需要量の低下と酸素供給の増加による循環血液量の低下、網膜循環時間の短縮などが報告されている<sup>16)~18)</sup>。

このように網膜循環動態は糖尿病網膜症の状態を知る重要な指標となりうるため、レーザードップラー法

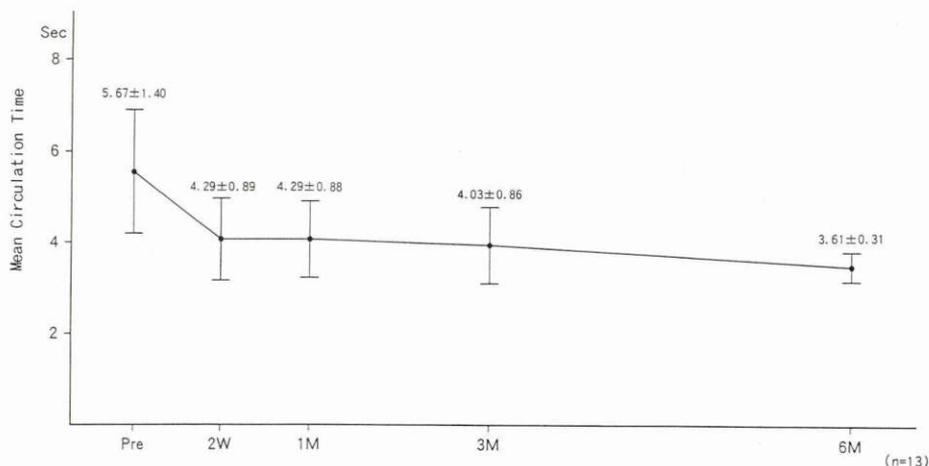


Fig. 4 Mean circulation time of the proliferative diabetic retinopathy before (Pre) and 2 weeks (2W), 1 month (1M), 3 months (3M), 6 months (6M) after the panretinal photocoagulation. Values indicate mean  $\pm$  standard deviation.

や蛍光眼底造影法を利用した色素希釈法などによって網膜循環動態が測定されてきており、色素希釈法を用いて測定する網膜平均循環時間もその一つにあげられる。糖尿病網膜症における網膜平均循環時間に関しては過去にいくつかの報告を見るが、どの報告においても増殖糖尿病網膜症の網膜平均循環時間は、正常値に比べ有意な延長が報告されている。我々のシステムで測定した鼻上側の正常値は、清水<sup>4)</sup>によって $3.10 \pm 1.40$ 秒 ( $n=49$ )と報告されており、今回測定された光凝固術前の網膜平均循環時間もこの正常値に比べ有意な延長を示している。

このような増殖糖尿病網膜症に対する光凝固術は、前述したように網膜循環動態を改善させるため、網膜平均循環時間についてもかなりの短縮が期待できる。今回筆者が測定した網膜平均循環時間においては光凝固術後2週までに有意な短縮を示し、術後2週以降は緩やかに短縮していった。これは、術後2週までに光凝固術によって網膜循環改善がなされ、そのために網膜平均循環時間が有意な短縮を示すものと考えられる。また術後2週以降は組織の自己修復や代謝の改善などによって、網膜平均循環時間がゆるやかに短縮してゆくものと考えられる。一方蛍光眼底像においては、術後2週ですでに血管からの色素漏出や血管拡張にかなりの改善がみられたが、検眼鏡的に見える白斑や毛細血管瘤は術後6カ月においても余り改善は認められなかった。これらより網膜平均循環時間は、血管からの色素漏出や血管拡張の改善に密接な関連性があるも

のと考えられる。さらに光凝固術直後の血管透過性や色素漏出の一過性亢進が報告されているが<sup>17)</sup>、術後2週以降の網膜平均循環時間や蛍光眼底造影像は術後2週以前に比べ安定しており、これら一過性亢進の状態は術後かなり早期に消退するものと思われる。今回の結果より増殖糖尿病網膜症の網膜循環動態は、光凝固術後、比較的早期より改善されるものと推測された。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜り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。

本研究は文部省科学研究費補助金(課題番号02404069, 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。

尚、本論文の要旨は第94回日本眼科学会総会にて報告した。

#### 文 献

- 1) Kohner EM, Hamilton AM, Saunders SJ, et al: The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia* 11: 27-33, 1975.
- 2) Kohner EM: The problems of retinal blood flow in diabetes. *Diabetes* 25: 839-844, 1976.
- 3) Soeldner JS, Christacopoulos PD, Gleason RE: Mean retinal circulation time as determined by fluorescein angiography in normal, prediabetic, and chemical diabetic subjects. *Diabetes* 25: 903-908, 1976.
- 4) 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. *日眼会誌* 91: 956-961, 1987.

- 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 alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 101 : 225—227, 1983.
- 7) **Feke GT, Green GG, Goger DJ, et al:** Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology* 89 : 757—762, 1982.
- 8) **Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al:** Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93 : 590—595, 1986.
- 9) **田川 博, Feke GT, McMeel JW:** 糖尿病性網膜症における網膜循環動態の研究. *日眼会誌* 92 : 699—704, 1988.
- 10) **土田陽三:** 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—単純型糖尿病性網膜症眼の網膜循環時間の検討. *日眼会誌* 95 : 73—78, 1991.
- 11) **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3報—糖尿病性網膜症眼の網膜平均循環時間の検討. *日眼会誌* 92 : 1230—1234, 1988.
- 12) **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.
- 13) **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.
- 14) **Riva CE, Feke GT, Ben-Sira I:** Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol* 234 : H315—H322, 1978.
- 15) **Stow RW, Hetzel PS:** An empirical formula for indicator-dilution curves as obtained in human beings. *J Appl Physiol* 7 : 161—167, 1954.
- 16) **北川道隆, 村岡兼光, 小林義治, 他:** 増殖性糖尿病性網膜症に対する光凝固の効果と限界. *臨眼* 34 : 167—181, 1980.
- 17) **岡野 正, 堀内知光, 猿谷 繁, 他:** 糖尿病性網膜症の網膜内循環速度に対する光凝固の影響. *日眼会誌* 78 : 926—938, 1974.
- 18) **Weiter JJ, Zuckerman R:** The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina: An explanation for beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 87 : 1133—1139, 1980.