

実験的網膜静脈圧迫時の網膜血流量変動

清水 良, 木村 保孝, 青木 孝一, 野口 傑, 磯野 博明, 清水 正明, 青柳 康二

群馬大学医学部眼科学教室

要 約

網膜耳側静脈を実験的に一過性に圧迫した時の網膜血流量の変化を、ニホンザル4頭5眼について計測した。血流量測定には水素クリアランス法を用いた。電極を網膜に設置した後、15分間隔で4回血流量を測定し、この平均を基準値とした。次に先端が鈍の25Gスパイナル針を用いて、乳頭付近の網膜耳側静脈を倒像鏡による誘導下に3分間圧迫し、圧迫直後とその10分後に血流量を測定した。その後15分間隔で4回測定した。この結果、網膜主幹静脈を圧迫することによって、その灌流領域の網膜血流量は平均35%減少し、圧迫の解除後は、速やかに回復して安定する傾向を示した。反応性の血流増加現象はなかった。以上の結果は、網膜静脈分枝閉塞症などでの網膜循環動態を解明する際の一つの基礎になるものと期待される。(日眼会誌 96: 1248-1252, 1992)

キーワード：網膜静脈圧迫，網膜循環，網膜血流量，水素クリアランス法

Changes in Retinal Blood Flow Volume in Experimental Retinal Vein Compression

Ryo Shimizu, Yasutaka Kimura, Koichi Aoki,
Suguru Noguchi, Hiroaki Isono, Masaaki Shimizu
and Koji Aoyagi

Department of Ophthalmology, Gunma University School of Medicine

Abstract

The authors quantitated the retinal blood flow volume during and immediately after experimental compression of the temporal retinal vein in 5 *Macaca fuscata* monkey eyes. The hydrogen clearance method was used to quantitate the retinal blood flow volume. After placing a microelectrode on the retinal surface, we measured the blood flow volume 4 times at a 15-minute interval. This value served as a baseline for the experiments. Next we compressed the temporal retinal vein near the disc with a 25-gauge needle with a rounded tip under guidance by an indirect ophthalmoscope. We measured the blood flow volume during compression. The compression was maintained for 3 minutes. Further blood flow determination was performed 7 minutes after release of compression and was repeated 4 times at a 15-minute interval. During compression of the temporal retinal vein, the retinal blood flow volume in the area served by the vein decreased by an average of 35%. The flow volume recovered rapidly and remained stable after release of compression. There was no reactive hyperemia. This model appears useful to elucidate the retinal circulation of branch retinal vein occlusion. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 1248-1252, 1992)

Key words: Retinal vein compression, Retinal circulation, Retinal blood flow volume, Hydrogen clearance method

別刷請求先：371 前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部眼科学教室 清水 良
(平成3年12月27日受付，平成4年4月15日改訂受理)

Reprint requests to: Ryo Shimizu, M.D. Department of Ophthalmology, Gunma University School of Medicine, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi 371, Japan

(Received December 27, 1991 and accepted in revised form April 15, 1992)

I 緒 言

網膜血流量の測定は、従来より様々な方法が試みられている。非観血的方法としては、レーザードップラー法¹⁾や blue-light entoptic phenomenon 法²⁾、観血的方法では microsphere 法³⁾や¹⁴C-antipyrine 法⁴⁾などがあり、それぞれに一長一短がある。1989年木村ら⁵⁾は水素クリアランス法を用いて網膜血流量を測定したが、観血的方法ながら組織への侵襲を最小限にとどめ、網膜組織血流量を絶対値として表した画期的なものであった。

網膜静脈分枝閉塞症は日常臨床でよく遭遇する疾患であるが、この疾患の臨床像は検眼鏡所見や蛍光眼底造影法を用いてかなり解明されている⁶⁾。また実験的にはアルゴンレーザーを用いて静脈閉塞を作成し、蛍光眼底造影法を用いた経過観察⁷⁾、あるいは組織学的な研究⁸⁾が行われている。しかし生体下において網膜静脈を閉塞させた時に、網膜組織血流量の変化を経時的に実測した報告は我々の知る限りない。今回我々は独自に考案した 25 G スパイナル針を用いて、網膜静脈を実験的に一定時間圧迫した際に、網膜局所血流量の変化を、水素クリアランス法を用いて経時的に測定することに成功した。

II 実験方法

実験動物には眼底に異常のない、体重 4.2~5.7 kg のニホンザル 4 頭 5 眼を使用した。導入麻酔として塩酸ケタミン (ケタラル®) 0.2 ml/kg を筋注した。次に大腿動脈を露出して、静脈に 19 G 留置針を刺入し、生理食塩水で 2 倍に希釈したペントバルビタールナトリウム (ネンブタール®) を適宜静注し、維持麻酔とした。大腿動脈にはやはり同様の 19 G 留置針を刺入し、先端を圧トランスデューサー (MPu-0.5 A, 日本光電) と圧力ポンプ (AP-620 G・日本光電) に接続し、血圧、脈搏の測定を行った。さらに適宜呼吸数、体温の測定を行った。

眼圧を一定に保つために、人工房水 (オベガード®, 千寿製薬) で満たしたリザーバーに接続した 21 G カニューレ針を、角膜輪部より前房に穿刺し、眼圧を 15 mmHg の一定値に維持した。次に鼻側の角膜輪部より 2 mm の部位で強膜切開を行い、電極の刺入口とした。この際脱出てくる硝子体は十分に切除した。以上の操作はすべて顕微鏡下に行った。

血流量測定方法として水素クリアランス法を用い

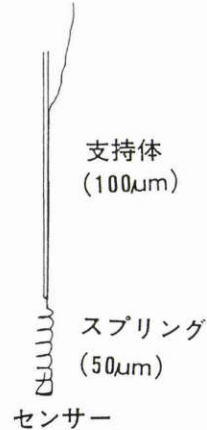


図1 網膜血流量測定に用いた微小電極の模式図。
直径 50 μm で先端がスプリングとなっておりその部位に電極がある。

た。電極には木村ら⁵⁾が用いたのと同様な図1に示すような先端がスプリング形式の径 50 μm の白金電極 (ユニークメディカル社製) を使用した。強膜切開の部位よりスプリング電極を挿入し、この部位に縫合をおき、双眼倒像鏡による直視下で誘導しながら、電極の先端を網膜耳側血管アーケード付近にわずかに接触させた (図2)。不関電極は銀一塩化銀付き血型電極 (ユニークメディカル社製 UHF 001) を背側皮膚下に埋没させた。

この状態で基線が十分に安定した後、水素ガス 1.2 ml/min を 30~40 秒自発呼吸下にて吸入させた。これによって得られる水素クリアランス曲線を自動平行記録紙 (U-228, 日本光電) に記録し、Kety の理論式によって血流量を算出した。

まず 15 分間隔で 4 回測定し、この平均値を基準値とした。次に角膜輪部耳側 2 mm の部位に 25 G 針による穿刺を加え、図3に示すような先端が鈍の 25 G スパイナル針を硝子体内に挿入し、倒像鏡による直視下で乳頭付近の網膜耳側静脈のうち、電極を設置した部位の血流が灌流する方を圧迫した。圧迫は 25 G スパイナル針が少し撓むぐらいにし、これを手で保持した。静脈圧迫の際には動脈から十分に離れた位置を選定し、その末梢部が拡張、蛇行したことで確実に圧迫していることを確認した。圧迫開始後すぐに血流量の測定を行った。圧迫は 3 分間で解除し、圧迫開始後 10 分後に、また血流量の測定を行った。その後は 15 分間隔にて 4 回測定した。

リザーバー
眼圧15mmHg

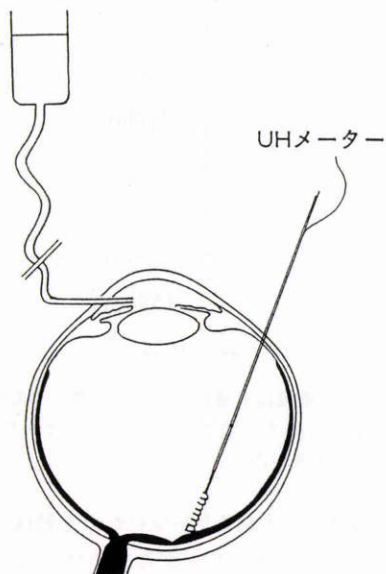


図2 実験設定の模式図。
眼圧は15 mmHgの一定値に保たれている。

III 結 果

電極は視神経乳頭より少なくとも2乳頭径離れた部位で、電極を耳側主幹静脈に直接接触させることなく、その灌流領域に設置させた。設置させる際に生じ得る網膜振盪や硝子体出血は最小限に押さえることができ

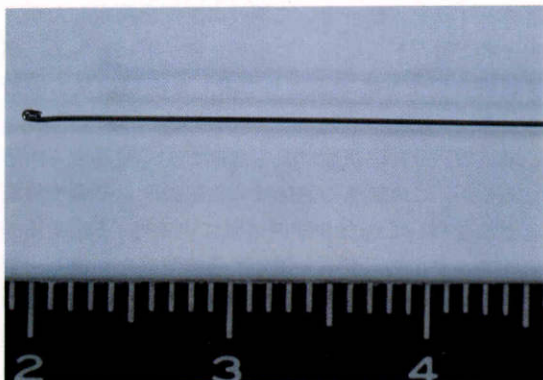


図3 網膜静脈の圧迫に使用した先端が鈍の25 G スパイナル針。

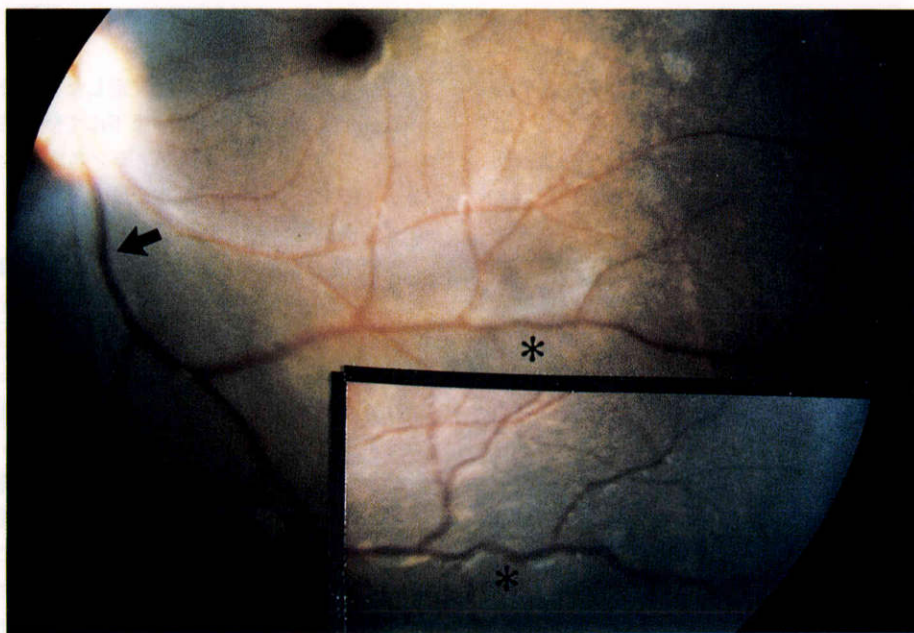


図4 網膜静脈圧迫閉塞前後での同一静脈の比較。
矢印は圧迫部位。*が圧迫前後での同一の静脈を示す。右下枠内の静脈は3分間圧迫した直後のものであり、拡張、蛇行がみられる。(電極は設置されていない。)

た。静脈圧迫前の血流量は変動の少ない安定した数値を得ることができ、その平均値は171.6 ml/min/100 gであり、またその変異係数の平均は7.7であった。

網膜主幹静脈を圧迫する際に挿入した25 G スパイナル針は、角膜耳側、すなわち電極刺入部と反対方向から刺入させたが、小さな切開であったため、眼球の変形を起こすことなしに硝子体内に挿入できた。静脈の圧迫は留置電極に接触させることなく直視下で行い、圧迫と同時に網膜静脈の拡張蛇行が観察された(図4)。網膜主幹静脈圧迫直後に、その灌流領域における網膜組織血流量は全例で減少し、その平均は基準値の35%であった。圧迫時間は3分間であったが、圧迫開始後10分、すなわち圧迫解除後7分後には、血流量は回復傾向を示した。以後15分毎の測定では安定した数値を示している(図5)。

なお全実験経過中、平均血圧、脈搏、呼吸数、体温に変化はなかった。

IV 考 按

今回の水素クリアランス法を用いた実験で、サル眼

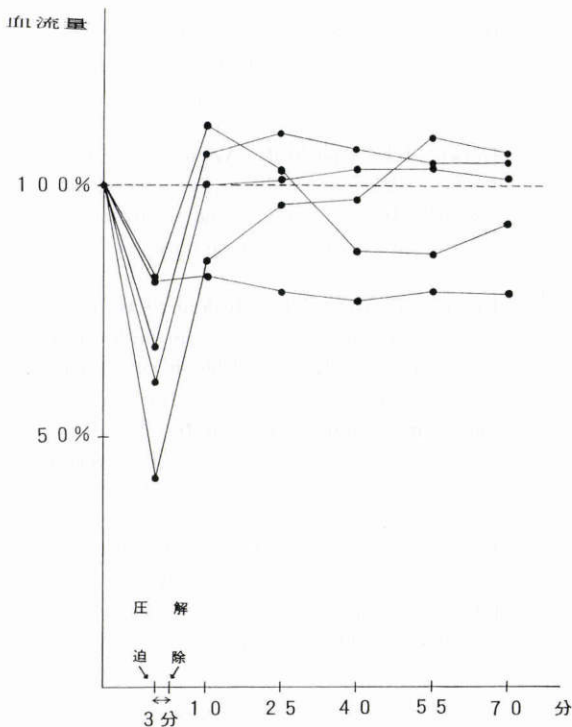


図5 静脈圧迫前の平均値を基準値として100%とした時、圧迫直後と圧迫10分後、さらにその後の血流量の変化。縦軸に血流量、横軸に時間を表している。

の網膜静脈の分枝を一時的に圧迫させた状態での網膜血流量の変化を実測することができた。その結果、網膜静脈を機械的に圧迫させた状態では、その灌流領域の網膜組織血流量は平均35%減少し、圧迫を解除することによって血流は速やかに回復する傾向を示した。

以上の結果は、一過性網膜静脈分枝閉塞症の実験モデルを作成しようとしたこと、一過性に静脈を圧迫した状態での灌流領域の網膜組織血流量を実測し、これを数値として表したという点で意義がある。

実験的網膜静脈閉塞は、従来はアルゴンレーザーなどを用いて行われ、その検眼鏡的所見、蛍光眼底造影所見⁷⁾、組織所見⁸⁾などが報告されてきたが、網膜血流量の変化の測定はRosenら⁹⁾が、アルゴンレーザーで不可逆的な閉塞を作り、microsphere法を用いて行っている。これによると、静脈閉塞領域での血流量は減少しているが、この方法では連続測定ができないので、血流量の変化は他眼との比較で行っており、また測定時間もまちまちであり、我々のデータとは一概に比較できない。またBen-Nunら¹⁰⁾は直視下にて機械的に動脈を圧迫し、その時の網膜電位図を測定し、網膜循環、とくに網膜内層の状態を知ろうとしている。血流量は定量していないが、方法論的には学ぶ点が多い。今回の実験設定ではアルゴンレーザーで行うような永久閉塞はできないが、可逆性の状態を作成し、そして網膜静脈の圧迫とその解除後の網膜組織の血流量変化を数値としてとらえることができた。

今回の我々の実験結果では網膜主幹静脈を圧迫することによって、灌流領域の網膜血流量は確実に減少するが、その減少の割合は様々であった。これは次の様な点が考えられる。まず圧迫閉塞がどのくらい確実に行われているかが、定量できないことである。静脈を圧迫していることは、検眼鏡的に、またその静脈が拡張、蛇行していることにより(図4)確認できるが、これがどのくらい完全なものかどうかは不明である。しかし圧迫面積をいわずに大きくすることは周囲組織の損傷などを考える上で好ましくないと考えた。また静脈圧迫を行った際に約65%の血流量が残存したが、これは測定部位の脈絡膜からの血流の影響や網膜血管にバイパスのある可能性などが考えられた。いかにして一時的な完全閉塞を作成するかが、この実験の精度と意義を高めるうえに必須であり、この実験モデルにおける重要課題として、今後さらに検討していかなければならない。

圧迫解除後の血流量の回復は1例を除いて速やかで

あった。今回は3分間の圧迫時間であったが、この時間内での網膜静脈血流の減少は可逆的と考えられた。網膜中心動脈を一過性に閉塞させた時に97分間まで網膜の機能は可逆性であったという報告¹¹⁾もあり、静脈にいたってはさらに長時間の閉塞にたえるかもしれない。圧迫時間を延長させた時の変化については、今後の課題と考えている。また血流量を測定したのが圧迫解除後7分であったが、これは圧迫直後に一度血流量の測定を行っており、残余水素の関係上この時間での測定がぎりぎりとして判断した。

また今回の実験でもう一つ問題となるのが、電極の設置部位である。全例で同じ部位となるのが望ましいのであるが、実際は困難である。しかし少なくとも次の点に留意した。

- ① 視神経乳頭より2乳頭径離れていること。
- ② 大血管には直接触れないこと。
- ③ 耳側大血管灌流領域を確実に反映していること。

①については、主幹静脈の圧迫閉塞の際に圧迫子がスプリング電極に接触するのを防ぐためである。②については、今回の実験目的が、網膜組織血流量を測定、検討することであり、大血管についてはではないからである。③については、網膜のどの部位が最適であるかは、今後例数を重ね検討していかねばならないが、今回は大血管の近傍とした。また今回我々は電極を2か所に設置することも試みた。というのも一方の主幹静脈を閉塞させた際の対側の網膜耳側血流量の変化を検索しなかったからである。この時は強膜切開を2か所に行ったが、今回は結論を出せるに十分なデータが得られず、今後の重要な検討課題として残った。

今回の実験では、主幹静脈を圧迫閉塞させた時の網膜循環の変化の解明が目的であった。この大問題に対して今回我々が明らかにできたのは、まだほんの一部にすぎないと考えている。すなわち血管の圧迫時間、圧迫部位、血流量測定部位、さらには血管圧迫の定量性など様々な問題が残っている。こういった諸問題を今後検討、克服することにより、網膜静脈分枝閉塞症についての循環動態をさらに追及していく予定である。

本文の要旨は第95回日本眼科学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲いただいた清水弘一教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Riva CE, Grunwald JE, Pertig BL: Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1124—1132, 1985.
- 2) Fallen TJ, Chowienczyk P, Kohner EM: Measurement of retinal blood flow in diabetes by the blue-light entoptic phenomenon. *Br J Ophthalmol* 70: 43—46, 1986.
- 3) Alm A, Bill A: Ocular and optic nerve flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): A study with radioactive labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 15: 15—29, 1973.
- 4) Kollarits CR, Goldman H, Murphy S, et al: ¹⁴C-antipyrine for estimation of rhesus monkey eye blood flow. *Invest Ophthalmol* 15: 740—745, 1976.
- 5) 木村保孝, 新田安紀芳, 清水 良, 他: 網膜血流量の新しい測定法. *日眼会誌* 92: 1489—1496, 1988.
- 6) 清水弘一, 野寄喜美春, 猪俣 孟: 眼底出血. 東京, 医学書院, 91—115, 1986.
- 7) Hamilton AM, Kohner EM, Rosen D, et al: Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. I. Clinical appearances. *Br J Ophthalmol* 63: 377—387, 1979.
- 8) Hockley DJ, Tripathi RC, Ashton N: Experimental retinal branch occlusion in rhesus monkeys. III. Histopathological and electron microscopic studies. *Br J Ophthalmol* 63: 393—411, 1979.
- 9) Rosen DA, Marshall J, Kohner EM, et al: Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. II. Retinal blood flow studies. *Br J Ophthalmol* 63: 388—392, 1973.
- 10) Ben-Nun J, Alder VA, Cringle SJ: A new method for oxygen supply to acute ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 298—304, 1988.
- 11) Hayreh SS, Weingeist TA: Experimental occlusion of the central retinal artery of the retina. IV. Retinal tolerance time to acute ischaemia. *Br J Ophthalmol* 64: 818—825, 1980.