

# レーザー光凝固病巣のインドシアニングリーン 蛍光色素漏出に関する研究

河野 剛也, 北庄司清子, 三木 徳彦, 徐 鎮活

大阪市立大学医学部眼科学教室

## 要 約

成熟有色家兎眼にアルゴンレーザーにて光凝固を施行し、脈絡膜毛細血管から大血管まで血管障害を惹起させて、凝固直後にフルオレセイン (FLUO) およびインドシアニンググリーン (ICG) 蛍光眼底造影所見を比較検討した。凝固条件は、直径 500  $\mu\text{m}$ 、時間 0.2 秒、出力は 70, 100, 150, 200 mW とした。ICG 蛍光眼底造影では、凝固斑は造影早期には低蛍光として、造影後期には明るい蛍光として観察された。中等度および強度凝固では、低蛍光部の周囲から中心に向かって広がる ICG 蛍光が認められた。さらに、凝固条件にかかわらず凝固斑周囲に広がる ICG 蛍光が観察された。しかし FLUO 蛍光眼底造影では、凝固斑周囲には蛍光漏出が認められないことより、この ICG 蛍光色素漏出は脈絡膜内での蛍光漏出と考えられた。ICG 蛍光色素漏出は、光凝固により脈絡膜血管が障害された際に、網膜色素上皮細胞のバリアー機能障害の有無とは関係なく観察できることが明らかとなった。(日眼会誌 96:1405-1411, 1992)

キーワード：インドシアニンググリーン蛍光眼底造影，脈絡膜内蛍光色素漏出，脈絡膜血管障害，アルゴンレーザー光凝固病巣，家兎

## Dye Leakage in Indocyanine Green Fundus Angiography of a Laser Photocoagulated Lesion

Takeya Kohno, Kiyoko Kitashoji, Tokuhiko Miki and Jin-Hwal Suh

*Department of Ophthalmology, Osaka City University Medical School*

### Abstract

Argon green laser photocoagulation was performed on adult pigmented rabbit eyes at various intensities (parameters: 500  $\mu\text{m}$  spot size, 0.2 sec. exposure, and 70-, 100-, 150- and 200-mW power levels), and fluorescein and indocyanine green (ICG) angiography was performed within one hour after coagulation. Each coagulum of ICG angiography was hypofluorescent in the early phase and brightly fluorescent in the late phase. The fluorescein and ICG dyes spread from the periphery to the center in the moderate and large coagula. The characteristic finding of ICG angiography was expansion of ICG dye around the coagulum, regardless of the degree of the coagulation. This ICG leakage was intra-choroidal because there was no fluorescein dye leakage around the coagulum. We concluded that the ICG dye leakage shows damage to the choroidal vessels due to laser photocoagulation, and is not related to the barrier function of the retinal pigment epithelium. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 1405-1411, 1992)

Key words: Indocyanine green angiography, Intra-choroidal dye leakage, Choroidal vascular disturbance, Argon-green laser photocoagulation lesion, Rabbit

別刷請求先：545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部眼科学教室 河野 剛也  
(平成4年1月31日受付，平成4年5月22日改訂受理)

Reprint requests to: Takeya Kohno, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka City University Medical School, 1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

(Received January 31, 1992 and accepted in revised form May 22, 1992)

## I 緒 言

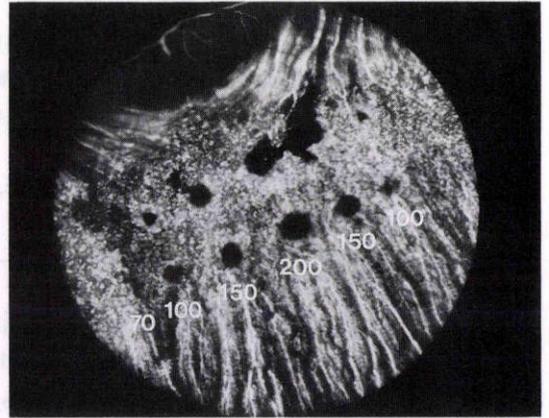
Flower ら<sup>1)</sup>によって始められたインドシアニンググリーン(ICG)蛍光眼底造影法は、脈絡膜循環を観察するのに適した方法であるがいくつかの問題があり普及しなかった。最近、ビデオシステムを利用することにより臨床的にも応用が容易となり、ICG 蛍光眼底造影の有用性に関する報告がされ始めた<sup>2)3)</sup>。しかし、ICG 蛍光眼底造影所見が意味する病態や、フルオレセインナトリウム(FLUO)を用いた従来の蛍光眼底造影所見との相異点については十分に検討されていない。我々は<sup>4)5)</sup>、実験の外傷性網膜混濁病巣をFLUOおよびICG 蛍光眼底造影にて比較検討し、ICG 蛍光色素漏出は網膜色素上皮細胞のバリア機能と関係なく、脈絡膜血管が障害された時に観察されることを既に報告した。今回は脈絡膜毛細血管から脈絡膜外層までの障害を、凝固条件を変えることによって作製できるレーザー光凝固病巣を用いて、FLUOおよびICG 蛍光眼底造影所見を比較検討した。なお本論文では、FLUOおよびICG 蛍光眼底造影の蛍光色素の漏出を明確に区別するために、FLUO 蛍光色素漏出、ICG 蛍光色素漏出と呼ぶこととする。

## II 実験方法

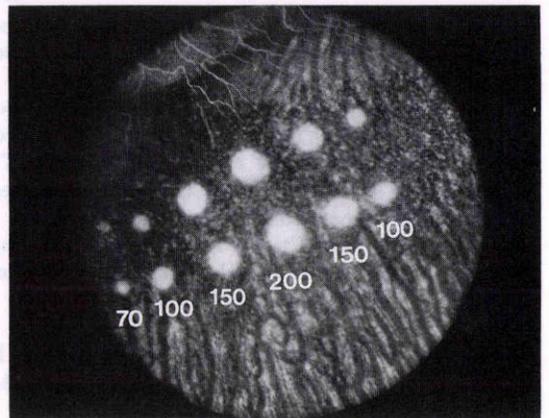
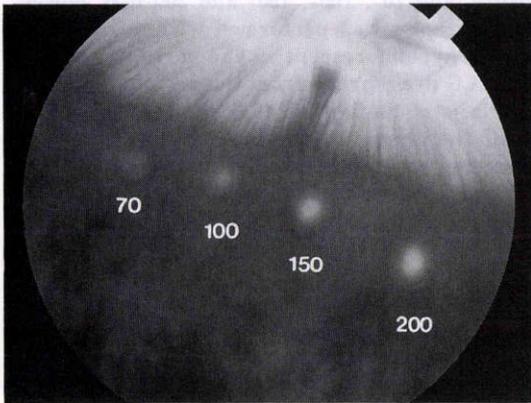
1. 実験動物：1.5~3 kgの成熟有色家兎6匹12眼を用いた。ミドリンP®にて十分散瞳し、検眼鏡にて眼

底検査を行い、異常の認められない眼球のみを使用した。

2. 実験方法：ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)注射液(30~35 mg/kg)による全身麻酔下に、有色家兎眼の後極部を、コヒレント社製920アルゴン/ダイレーザー光凝固装置にて光凝固を施行した。使用波長は、アルゴングリーン(514 nm)とし、凝固条件は、500  $\mu$ m, 0.2 sec, 70 mW, 100 mW, 150 mW, 200 mWとした。凝固直後(60分以内)にFLUOならびにICG 蛍光眼底造影を施行した。FLUO 蛍光眼底造影では5%FLUO溶液1.0 mlを、ICG 蛍光眼底造影ではICG溶液(10 mg/ml)1.0 mlを耳静脈から静



a



b

図1 レーザー光凝固直後の眼底写真。

70 mWでは、網膜外層の薄い灰白色の凝固斑、100 mWでは白色の凝固斑、150 mW, 200 mWでは、灰色の光量を伴う濃い白色の凝固斑が認められる。

図2 レーザー光凝固直後のFLUO 蛍光眼底造影。

a: FLUO注入6秒後、凝固斑は低蛍光として観察される。b: FLUO注入10分後、凝固斑全体よりのFLUO 蛍光色素漏出が認められる。

注後、高速蛍光眼底カメラ (TOPCON TRC-F 3) およびビデオ赤外蛍光眼底カメラ (TOPCON 50 IA) を用いて撮影、記録した。

### III 結 果

#### 1. 眼底所見

70 mW では、網膜外層の薄い灰白色の凝固斑を、100 mW では、濃い白色の凝固斑を、150 mW, 200 mW では、灰色の光量を伴う濃い白色の凝固斑を生じた (図 1)。

#### 2. FLUO 蛍光眼底造影所見

造影早期には、凝固斑中央部に脈絡膜の低蛍光部が見られ (図 2 a)、後期には凝固斑全体よりの FLUO 蛍光色素漏出が認められた (図 2 b)。

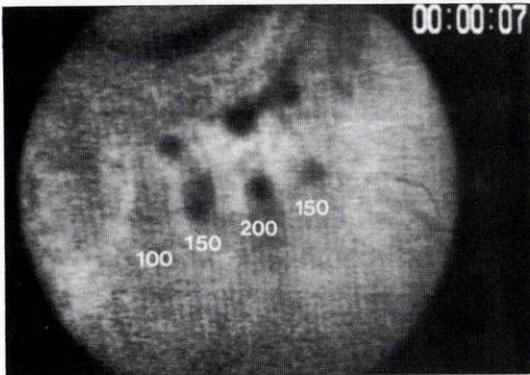
#### 3. ICG 蛍光眼底造影所見

造影早期には、凝固斑部は、100 mW, 150 mW, 200 mW では低蛍光部として観察されたが、70 mW では低蛍光とならなかった (図 3 a)。造影開始 20 秒ごろよ

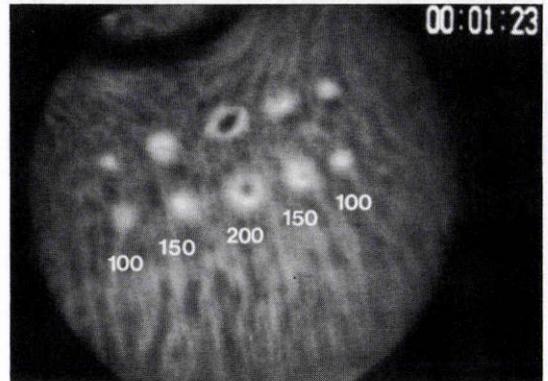
り、低蛍光部の周囲に境界明瞭な ICG 蛍光が観察された (図 3 b)。この ICG 蛍光は、70 mW では、凝固斑部全体がほぼ同時に認められ、100 mW, 150 mW, 200 mW では、低蛍光部の周囲から中心に向かって ICG 蛍光が広がった (図 3 b-c)。造影後期になると、凝固強度にかかわらず、ICG 蛍光が凝固斑周囲に徐々に拡大する所見が認められた (図 3 c)。

### IV 考 按

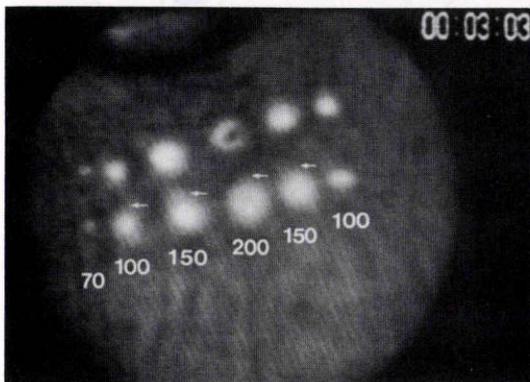
ICG 蛍光眼底造影は、ICG の吸光および蛍光放射光曲線がそれぞれ近赤外域にあること、ICG が血漿蛋白と約 98% 結合するために脈絡膜毛細血管から漏出しにくいなどの理由から、脈絡膜循環を観察するのに適した方法といわれている<sup>1)</sup>。従来の赤外線フィルムを用いた方法では、撮影中に観察できないこと、有色人種では十分な所見が得られないことなどいくつかの問題があり実用化しなかった。最近、眼底カメラの改良、超高感度カメラの採用、ビデオシステムの利用に



a



b



c

図3 レーザー光凝固直後の ICG 蛍光眼底造影。  
a: ICG 注入 7 秒後、100, 150, 200 mW では、凝固斑は低蛍光として観察される。70 mW では明らかでない。b: ICG 注入 1 分 23 秒後、凝固斑部に ICG 蛍光が認められる。70 mW ではまだ明らかでない。c: ICG 注入 3 分 3 秒後、凝固条件にかかわらず、凝固斑全体よりの ICG 蛍光色素漏出が認められる。また凝固斑周囲に徐々に拡大する ICG 蛍光色素漏出も観察される (矢印)。

より、臨床的使用が容易となり、各種疾患において ICG 蛍光眼底造影による検討がされ始めた<sup>23)</sup>。そこで ICG 蛍光眼底造影所見がどのような病態を表しているのか、従来の FLUO 蛍光眼底造影とどのように異なるのかを明らかにすることが必要であるが、十分に検討されていない。我々は脈絡膜最外層の大血管が障害をうけることが報告されている実験の外傷性網膜混濁病巣<sup>6)</sup>を用いて、FLUO および ICG 蛍光眼底造影所見を比較検討し、FLUO 蛍光色素漏出を認めない例で ICG 蛍光色素漏出が観察されることより、ICG 蛍光色素漏出は、網膜色素上皮細胞の障害と関係なく脈絡膜血管の障害を表わしていることを報告してきた<sup>4)5)</sup>。今回は、凝固条件により脈絡膜血管障害の程度が異なるレーザー光凝固病巣を用いて FLUO および ICG 蛍光眼底造影所見を比較検討した。

レーザー光凝固病巣の ICG 蛍光眼底造影所見は、凝固斑の ICG 蛍光と凝固斑周囲の ICG 蛍光に分けられる(図4)。凝固斑では、中等度、強度凝固において、造影早期に見られた低蛍光の周囲から中心に向って ICG が漏出する様子が観察された。弱度凝固では、ICG 蛍光色素漏出の時期が中等度、強度凝固に比べてやや遅く、脈絡膜血管の障害が軽度であることによると思われる。凝固斑周囲の ICG 蛍光は、造影開始2分ごろより観察され、時間の経過とともに徐々に凝固斑周囲

に広がった。しかし FLUO 蛍光眼底造影では各凝固斑の間には FLUO 蛍光は認められないことより、凝固斑周囲の ICG 蛍光は脈絡膜内の ICG 蛍光色素漏出と考えられた(図5)。

レーザー光凝固早期の組織変化については、既に詳しく検討されており、脈絡膜間質の浮腫や、不完全に閉塞した脈絡膜毛細血管からフィブリンが析出することが知られ、また、血管内皮細胞の障害程度が強く壊死細胞等に管腔が閉塞されている凝固中心部よりも、内皮細胞障害はあっても管腔の開存している凝固斑周辺部においては、遊走細胞が比較的凝固直後から観察されている<sup>7-9)</sup>。したがって内皮細胞障害があるものの循環が残されている凝固斑周辺部では、理論的にも ICG 蛍光色素漏出が可能であり、今回の光凝固早期の ICG 蛍光眼底造影所見を表していると考えられる。

ICG 蛍光眼底造影にて脈絡膜内の ICG 蛍光色素漏出を捉えることができるのは、励起光、蛍光の波長が共に 800 nm 付近で網膜色素上皮細胞でほとんど阻止されず、かつ ICG が血漿蛋白と 98%以上結合し、正常状態では脈絡膜毛細血管からほとんど漏出しないので、病変部で漏出した異常蛍光を観察できると考えられる(図6)。さらに造影後期になると、脈絡膜大血管よりの ICG 蛍光が弱くなるので、よりはっきりと ICG 蛍光色素漏出が観察されると考えられる。

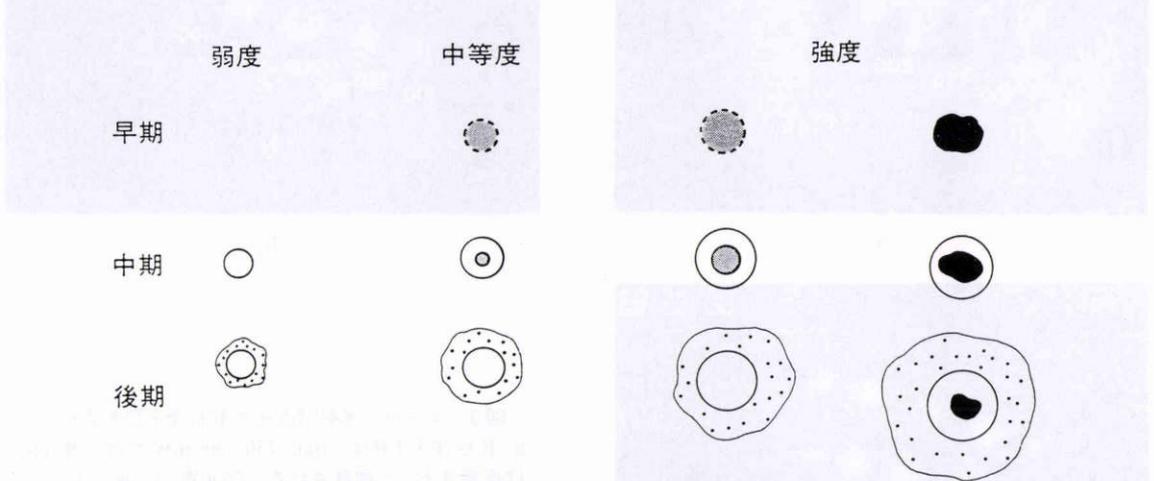
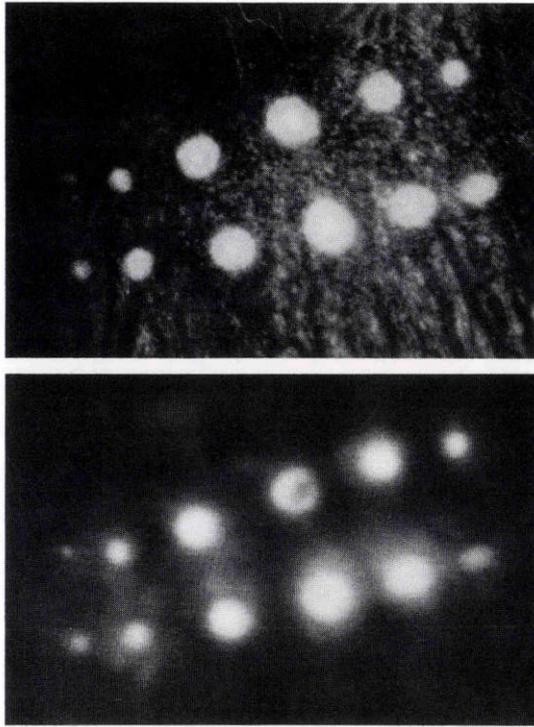


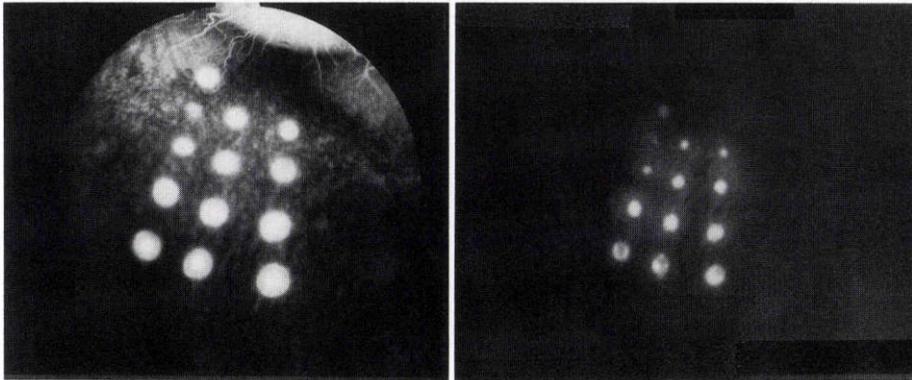
図4 レーザー光凝固病巣の ICG 蛍光眼底造影所見の模式図。

中等度、強度凝固では、凝固斑は、造影早期に低蛍光として認められ、時間の経過とともに低蛍光の周囲から中心に向って ICG 蛍光色素漏出が認められる。凝固斑周囲の ICG 蛍光は、造影開始2分ごろより観察され、時間の経過とともに徐々に凝固斑周囲に広がる。

淡い黒：凝固斑部の低蛍光、濃い黒：脈絡膜出血による蛍光阻止、白：凝固斑の ICG 蛍光色素漏出、点：凝固斑周囲の ICG 蛍光色素漏出。



a



b

図5 レーザー光凝固病巣のFLUOおよびICG蛍光眼底造影の比較。

a: FLUO 蛍光眼底造影（写真上）では、凝固斑の間に FLUO 蛍光色素漏出は観察されない。ICG 蛍光眼底造影（写真下）では、凝固条件にかかわらず凝固斑周囲に ICG 蛍光色素漏出が認められる。b: 凝固斑の大きさの比較。凝固斑中央間の距離、乳頭径を目安にして、凝固斑の大きさを補正、比較した。FLUO 蛍光眼底造影（写真左）の凝固斑径は ICG 蛍光眼底造影（写真右）の凝固斑径の約1.2から1.4に相当する。

今回の検討で、凝固条件の強弱にかかわらず凝固斑周囲へ広がる ICG 蛍光色素漏出が観察でき、FLUO 蛍光眼底造影では同様な FLUO 蛍光色素漏出がみられ

なかったことより、ICG 蛍光色素漏出は、脈絡膜血管が障害された際に生じ、しかも網膜色素上皮細胞のバリア機能と関係なく観察されることが明らかとなっ

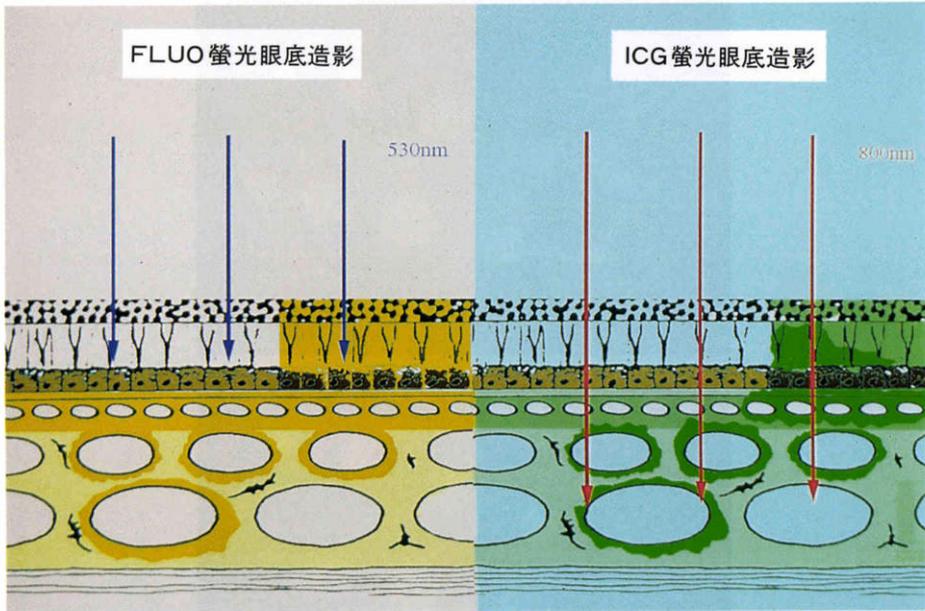


図6 FLUO および ICG 蛍光眼底造影での蛍光色素漏出の模式図。

FLUO 蛍光眼底造影では、使用波長が530 nm 付近で網膜色素上皮細胞に阻止されること、正常でも FLUO が脈絡膜毛細血管から漏れることより、脈絡膜内に異常に漏出した FLUO よりの蛍光は隠される。ICG 蛍光眼底造影では、使用波長が800 nm 付近で網膜色素上皮細胞に阻止されないこと、ICG が血漿蛋白と98%以上結合し正常では脈絡膜毛細血管からほとんど漏れないことより、脈絡膜内に漏出した ICG よりの蛍光を異常所見として捉えることができる。

た。老人性黄斑変性では、FLUO 蛍光眼底造影と ICG 蛍光眼底造影での蛍光色素の漏出が一致しない例も報告されており<sup>2)3)</sup>、ICG と FLUO の蛍光色素漏出の意味の違いを考える時、今回の結果は ICG 蛍光眼底所見を解釈する上で興味深い。

FLUO および ICG 蛍光眼底造影の凝固斑の大きさを比べる際には、撮影倍率が異なることも考慮する必要がある。白木ら<sup>10)</sup>は、コンピューターによる画像処理を利用して、FLUO および ICG 蛍光眼底造影所見を正確に重ね合わせるにより両所見の比較を試みている。今回は凝固斑中央間の距離、乳頭径を目安にして比較検討した。凝固斑の大きさは凝固条件にかかわらず ICG 蛍光眼底造影より FLUO 蛍光眼底造影の方が大きく、ICG 蛍光眼底造影を1とすると、FLUO 蛍光眼底造影では約1.2から1.4に相当した(図5b)。この凝固斑の大きさの差は、レーザー光凝固による網膜色素上皮細胞と脈絡膜血管の障害範囲の差が主に関係しているのではないかと考えられる。FLUO 蛍光色素

漏出は網膜色素上皮細胞のバリアー機能障害と、ICG 蛍光色素漏出は脈絡膜血管の障害とそれぞれ関係していると考えられる。組織学的検討でも凝固斑周辺部では障害された網膜色素上皮細胞に相対する脈絡膜毛細血管が保持されているという報告<sup>9)</sup>もあり、レーザー光凝固の機序を考える上でも興味深く、さらに検討を要すると考える。

ICG 蛍光眼底造影所見を臨床的に検討する際は、FLUO 蛍光眼底造影との比較検討が重要であり、これらの所見を理解する上でも、ICG 蛍光眼底造影所見の表す病態についてさらに組織学的検索もふまえて検討する必要があると考える。

本論文の要旨は第95回日本眼科学会総会(1991)において発表した。

#### 文 献

- 1) Flower RW, Hochheimer BF: A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of separate retinal and choroidal circula-

- tions. Invest Ophthalmol 12: 248—261, 1973.
- 2) Hayashi K, Hasegawa Y, Tazawa Y, et al: Clinical application of indocyanine green angiography to choroidal neovascularization. Jpn J Ophthalmol 33: 57—65, 1989.
  - 3) 林 一彦: 赤外蛍光眼底撮影法. 眼科 32: 1079—1089, 1990.
  - 4) Miki T, Kitashoji K, Kohno T: Intrachoroidal leakage of dye in indocyanine green fundus angiography at the experimental commotio retinae. Eur J Ophthalmol 2: 79—82, 1992.
  - 5) 河野剛也, 三木徳彦, 北庄司清子: 実験的外傷性網膜混濁病巣の脈絡膜循環障害に関するインドシアニングリーン蛍光眼底造影による研究. 日眼会誌 96: 749—756, 1992.
  - 6) 北庄司清子, 河野剛也, 三木徳彦: 実験的眼球打撲症における脈絡膜循環障害について. 眼紀 41: 1783—1792, 1990.
  - 7) Miki T, Inoue K, Obana A, et al: Possibility of choroidal occlusion under experimental subretinal hemorrhage by photocoagulation with lasers of different wavelengths. Las surg Med 9: 543—555, 1989.
  - 8) Lorenz B: Morphologic changes of chorioretinal argon laser burns during the first hour post exposure. Las Life Sci 2: 207—226, 1988.
  - 9) 尾花 明, 三木徳彦: ダイ・レーザー光凝固後ごく早期の網脈絡膜の変化について. 眼紀 41: 1774—1782, 1990.
  - 10) 白木邦彦, 森脇光康, 加茂雅朗, 他: インドシアニングリーン, フルオレセイン蛍光眼底造影写真の重ね合わせ法. 眼紀 43: 141—147, 1992.