

マニトール投与による正常人眼網膜血流量の変化

鈴木 康之¹⁾, 吉筋 正雄²⁾

¹⁾東京都職員共済組合青山病院眼科, ²⁾大宮赤十字病院眼科

要 約

正常人篤志者7名14眼に対し、高浸透圧薬である20% マニトールを投与し、その網膜血流量に与える影響を評価した。測定は、レーザースペックル法による網膜血管内血流速度測定およびラインセンサーによる網膜血管径測定の同時測定法を用いた。実験は、double maskedの条件下で20% マニトール500 mlおよび生理食塩水500 mlを点滴静注し、投与前および投与後における網膜血流量を比較した。マニトール投与後は、投与前に比して眼圧の有意な低下および眼灌流圧の有意な上昇を認め、血管内血流速度および血流量に有意な増加を認めた

(paired t-test, $p < 0.01$). 一方、生理食塩水投与後では、投与前に比して血管内血流速度は有意な増加を認めたものの ($p < 0.05$), 血流量には投与前後で有意差を認めなかった ($p > 0.05$). 投与前後の血流量の増加率は、マニトール投与時が生理食塩水投与時に比して有意に大きかった ($p < 0.05$). (日眼会誌 98:1005-1009, 1994)

キーワード: 網膜血流量, マニトール, 高浸透圧薬, レーザースペックル, 自己調節機能

Effect of Mannitol on Human Retinal Blood Flow

Yasuyuki Suzuki¹⁾ and Masao Yoshisuji²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Aoyama Hospital, ²⁾Department of Ophthalmology, Omiya Red Cross Hospital

Abstract

The effect of hyperosmotic agents (20% mannitol) on the retinal circulation was evaluated in 14 eyes of 7 normal subjects. Laser speckle retinal blood flow velocimetry with simultaneous real-time measurement of retinal vessel diameter was used. Experiments were performed in a double-masked crossover design and each subject was given either 20% mannitol or physiological saline solution by intravenous drip. The retinal blood flow rate was measured just before the administration of the agents and after the intravenous drips. After the 20% mannitol administration, intraocular pressure was reduced and ocular perfusion pressure, retinal blood flow velocity, and retinal blood flow rate increased

significantly (paired t-test, $p < 0.01$). There was not statistically significant difference between the retinal blood flow rate before and after the administration of physiological saline solution ($p > 0.05$), but the retinal blood flow velocity increased significantly ($p < 0.05$). The ratio between the retinal blood flow rate before and after the administration of 20% mannitol was statistically larger than that of physiological saline solution ($p < 0.05$). (J Jpn Ophthalmol Soc 98:1005-1009, 1994)

Key words: Retinal blood flow, Mannitol, Hyperosmotic agents, Laser speckle, Autoregulation

I 緒 言

網膜血流量は、生理的状态においては眼灌流圧の変化に関わらず一定に保たれる、すなわち、網膜血流には自己調節機構が存在するという報告が多くなされている^{1)~8)}。しかし、これらの報告の多くは動物実験によるものであり、実際に正常人眼において網膜血流の自己調節

機構を証明した報告は少ない。また、これまでの網膜血流における自己調節機構を証明した報告のほとんどは、眼圧を上昇させることにより網膜血流量の変化を測定し、眼灌流圧がある一定のレベルに低下するまで網膜血流量は維持されたという結果をもって網膜血流の自己調節機構の存在を証明したものが多く、眼圧を下降させ眼灌流圧を上昇させた場合に網膜血流量がどう変化するか

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 鈴木 康之

(平成6年5月13日受付, 平成6年6月1日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuyuki Suzuki, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 117, Japan

(Received May 13, 1994 and accepted in revised form June 1, 1994)

ということに関する報告は非常に少ない。Grunwald^{9)~11)}は緑内障薬である timolol maleate 点眼により正常篤志者および高眼圧症患者において、網膜血流量が増加することをレーザードップラー法を用いて報告しており、その原因が眼圧下降、すなわち眼灌流圧の増加である可能性を示唆しているが、timolol maleate が人眼網膜血流の自己調節機構自体に作用を及ぼしている可能性もあるとしている。さらに、眼圧下降では網膜血流量は変化しないという報告もあり¹²⁾¹³⁾、眼圧下降の網膜血流量に対する影響については一致した見解は出ていない。一方、臨床上において、網膜静脈分枝閉塞症やその他網膜循環不全を来す疾患などに対し、眼圧下降により網膜血流量を増加させられれば、そのメリットは大きい。本実験では、緑内障に対する眼圧下降薬として使用されている高浸透圧薬であるマニトールの投与により、正常人眼において眼圧を下降させ、その網膜血流量に対する作用を検討する。

II 対象および実験方法

1. 対象

対象としたのは若年健康篤志者 7 名 14 眼で、測定に先立ち実験の内容および予想される副作用などにつき十分に説明した後、文書による同意を得た。実験の前に各被検者に関して、視力・屈折検査、超音波眼軸長測定装置 (KU-1, キヤノン) による眼軸長測定を行い、また、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、血圧測定などで眼科的および全身的に異常がないことを確認した。対象の年齢は 21~28 歳 (平均 23.9 歳) で、屈折および眼軸長はそれぞれ -4.47 ± 3.33 diopter (平均値 \pm 標準偏差) および 25.7 ± 1.6 mm であった。各眼において、測定可能と考えられる網膜静脈のなるべく多くのものを対象として血流量測定を行った。網膜動脈に関しては、その拍動から来る測定誤差を考慮して対象から外した。

2. 網膜血流量測定法

測定は、レーザースペックル現象を応用した網膜血管内血流速度測定法¹⁴⁾とラインセンサーによる網膜血管径

リアルタイム測定法⁸⁵⁾を組み合わせて作成した測定機器¹⁵⁾により両者の同時測定を行い¹⁶⁾、網膜血流量を算出した。測定方法の詳細は既報^{14)~16)}に詳しいが、前者は He-Ne laser を眼底カメラの光学系を利用して網膜血管中心部に照射して、その反射光によるスペックル信号の変動を光電子増倍管で検出、処理することにより網膜血管内血流速度を評価するものであり、後者は網膜に中心波長 580 nm の光を、やはり眼底カメラの光学系を利用して網膜血管に照射し、その反射光をラインセンサーで直接検出することにより眼底写真を介さないリアルタイム網膜血管径測定を可能にしたもので、測定時間は 1.0 秒間である。

3. 実験方法および解析方法

実験は、double masked で以下のように行った。1 日目には最初にミドリン M[®] で両眼を散瞳し、点眼後 1 時間の時点で 1 人の検者が眼圧測定・屈折検査および血圧測定を行った後、もう 1 人の検者がそれらの測定結果がわからない状態で血流量を測定した。測定終了後、最初の検者が再び眼圧測定および血圧測定を行い、続いてもう一度ミドリン M[®] を点眼した後、20% マニトールまたは生理食塩水 (対照として) 500 ml を約 1 時間かけて点滴し、さらに、各測定を両者が繰り返した。1 週間後に同様の手順で 1 日目は点滴する薬剤を入れ替えて行った。1 日目にどちらを点滴するかは、あらかじめ無作為に決定し、また、網膜血管内血流量測定者に対しては被検者の眼圧、血圧、点滴内容などにつき、すべての実験が終了するまで全くわからないようにした。測定結果の解析には paired t-test を用い、検定は有意水準 1% および 5% で行った。

III 結果

測定は、各眼 4~8 本 (平均 5.3 本) の網膜静脈分枝において行った。マニトール投与前後および生理食塩水投与前後の眼圧変化、血圧変化、および眼灌流圧 ((収縮期血圧 $\times 1/3$ + 拡張期血圧 $\times 2/3$) $\times 2/3$ - 眼圧) の変化を表 1 に、網膜静脈内径・血管内血流速度、血流量の変化

表 1 眼圧および血圧と眼灌流圧の変化

	マニトール投与前後の各測定値			
	眼圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	眼灌流圧 (mmHg)
投与前	13.1 \pm 2.9	115.0 \pm 6.4	70.9 \pm 8.0	43.9 \pm 3.4
投与後	9.9 \pm 2.1*	119.0 \pm 7.0	72.3 \pm 5.4	48.7 \pm 2.1*
増加率 (%)	-23.8 \pm 11.2	3.50 \pm 3.10	2.63 \pm 8.44	11.3 \pm 8.1
	生理食塩水投与前後の各測定値			
	眼圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	眼灌流圧 (mmHg)
投与前	13.5 \pm 2.5	115.6 \pm 7.4	68.8 \pm 9.1	42.8 \pm 3.4
投与後	13.4 \pm 2.5	115.4 \pm 10.0	69.6 \pm 9.9	43.2 \pm 4.0
増加率 (%)	-0.10 \pm 12.5	-0.23 \pm 5.12	1.21 \pm 5.45	1.08 \pm 6.04

* : p < 0.01

表 2 血管内径, 血流速度および血流量の変化

マニトール投与前後の各測定値			
	血管内径(μm)	血流速度(mm/s)	血流量(nl/s)
投与前	125.3±30.1	12.49±2.82	164.6±87.0
投与後	125.7±32.1	13.82±3.78**	188.0±114.1**
増加率(%)	0.256±8.053	11.61±22.24	10.92±17.72
**p<0.01			
生理食塩水投与前後の各測定値			
	血管内径(μm)	血流速度(mm/s)	血流量(nl/s)
投与前	126.0±30.9	12.95±2.83	173.7±94.0
投与後	124.5±31.7	13.57±3.21*	176.7±98.5
増加率(%)	-1.169±9.118	6.06±19.01	3.65±26.34
* : p<0.05			

表 3 各眼ごとの総血流量の変化

	マニトール投与前後の血流量(nl/s)		投与前後の血流量増加率(%)
	投与前	投与後	
Subject 1 (R)	817.4	1,041.6	27.43
Subject 1 (L)	1,026.3	1,077.6	4.99
Subject 2 (R)	1,073.8	1,375.4	28.09
Subject 2 (L)	1,066.4	1,237.9	16.09
Subject 3 (R)	749.6	810.3	8.10
Subject 3 (L)	813.6	874.7	7.52
Subject 4 (R)	780.4	881.6	12.98
Subject 4 (L)	832.9	860.8	3.35
Subject 5 (R)	843.9	873.5	3.51
Subject 5 (L)	702.8	764.5	8.78
Subject 6 (R)	810.0	884.8	9.23
Subject 6 (L)	778.0	943.9	21.32
Subject 7 (R)	974.6	1,165.8	19.62
Subject 7 (L)	913.6	1,117.9	22.36
	生理食塩水投与前後の血流量(nl/s)		投与前後の血流量増加率(%)
	投与前	投与後	
Subject 1 (R)	833.1	745.5	-10.52
Subject 1 (L)	911.5	957.3	5.02
Subject 2 (R)	1,138.9	1,194.1	4.85
Subject 2 (L)	1,094.1	1,003.5	-8.28
Subject 3 (R)	903.3	801.7	-11.25
Subject 3 (L)	886.1	833.6	-5.93
Subject 4 (R)	766.6	826.2	7.78
Subject 4 (L)	925.7	922.3	-0.37
Subject 5 (R)	822.5	865.5	5.23
Subject 5 (L)	685.6	846.5	23.47
Subject 6 (R)	990.0	949.1	-4.12
Subject 6 (L)	774.7	998.5	28.89
Subject 7 (R)	1,118.2	1,173.7	4.96
Subject 7 (L)	1,003.0	956.1	-4.68

R : 右眼, L : 左眼

を表 2 に示す。眼圧測定値および血圧測定値は、網膜血流量測定前後の値を平均したものである。マニトール投与後では投与前に比して眼圧が有意に低下および眼灌流圧が有意に増加を認め、血管内血流速度および血流量がともに有意に増加していた (paired t-test, $p < 0.01$) が、生理食塩水投与後では血管内血流速度は有意に増加していたものの (paired t-test, $p < 0.05$)、投与前に比して血流量に有意差を認めなかった (paired t-test, $p > 0.05$)。さらに、表 3 に各眼ごとの血流量の変化を示す。血流量の増加率 ((投与後の血流量 - 投与前の血流量) / 投与前の血流量 $\times 100$) は、各例および各眼ごとの比較のいずれでも、マニトール投与時の方が生理食塩水投与時に比して有意に大きかった (paired t-test, $p < 0.05$)。また、マニトール投与時における眼圧増加率 ((投与後の眼圧 - 投与前の眼圧) / 投与前の眼圧 $\times 100$) と網膜血流量増加率の相関は -0.330 (図 1) で、眼灌流圧増加率 ((投与後の眼灌流圧 - 投与前の眼灌流圧) / 投与前の眼灌流圧 $\times 100$) と

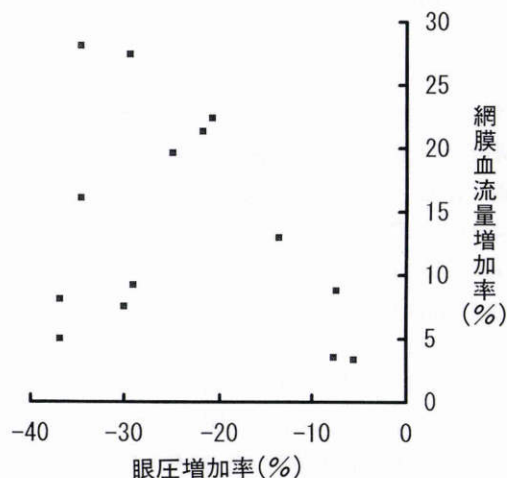


図 1 マニトール投与時における眼圧増加率と各眼ごとの網膜血流量増加率の関係。両者の相関は -0.330 。

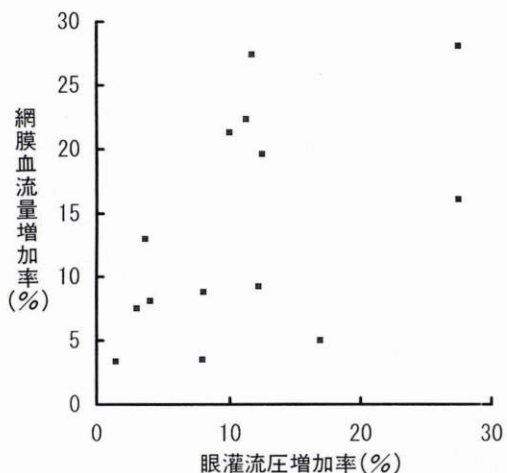


図 2 マニトール投与時における眼灌流圧増加率と各眼ごとの網膜血流量増加率の関係。両者の相関は 0.515 。

網膜血流増加率の相関は0.515 (図2)であった。

IV 考 按

マニトール投与により眼圧の $23.8 \pm 11.2\%$ の下降および眼灌流圧の $11.3 \pm 8.1\%$ の増加を来し、網膜血管内血流速度は $11.61 \pm 22.24\%$ 上昇し、血流量は $10.92 \pm 17.72\%$ 増加した。一方、網膜血管内径にはほとんど変化はなかった。マニトールのような高浸透圧薬は各種急性緑内障の治療によく用いられ、主として血清浸透圧を上昇させて房水や硝子体液などの眼内液の水分を血液内に移行させることにより眼圧を下降させる。また、高浸透圧薬のため、その投与により循環血流量を増やし血圧、特に拡張期血圧を上昇させる作用も有するが、今回の実験では有意な血圧上昇は認められなかった。しかしながら、網膜血流増加率と眼圧増加率間の相関よりも、眼灌流圧増加率との相関が高かったことは、本実験におけるマニトール投与による網膜血流量の増加が眼圧下降だけではなく、血圧上昇にも関与している可能性を示唆している。

網膜血流量が眼圧の上昇および眼灌流圧の低下の影響を受けにくいという報告、すなわち、網膜血流には自己調節機能が存在するという報告は多いが、その多くは動物実験によるものである^{1)~5)}。人眼網膜血流の自己調節機能に関する報告としては、レーザードップラー法やblue-field simulation techniqueを用いた実験において、眼圧の30 mmHgまでの上昇は網膜血流量にほとんど影響を及ぼさないと報告がある^{6)~8)}。一方、眼圧低下の網膜血流量に対する影響に関しては、 β ブロッカーであるtimolol maleate点眼が正常人眼および高眼圧症眼において、眼圧下降および網膜血流量増加をもたらすことがレーザードップラー法を用いた実験により報告されている⁹⁾¹¹⁾、blue-field simulation techniqueを用いて測定した実験においては、眼圧下降では有意な網膜血流量増加を来さないという報告もあり¹²⁾¹³⁾、一致した見解をみていない。また、Robinsonら⁷⁾は運動によって血圧を上昇させ、その結果、眼灌流圧を増加させた条件下で網膜血流量をレーザードップラー法により測定し、41%までの血圧上昇では有意な網膜血流量の変化を認めなかったと報告している。しかしながら、blue-field simulation techniqueは網膜黄斑部の白血球運動速度を自覚的に測定できるのみであり、網膜血管内血流量を測定した本実験の結果と直接比較できるとは限らない。また、血圧上昇による眼灌流圧の上昇では網膜組織圧は変わらないか、もしくは上昇すると考えられるが、眼圧下降による眼灌流圧の上昇では網膜組織圧が低下しており、より網膜血流量が増加しやすい条件になっていると考えられるので、今回の実験結果とRobinsonら⁷⁾の報告とは、必ずしも矛盾しないと考えられる。また、これらの報告では測定方法自体の精度の問題から、血流量変化が捕えられ

なかった可能性があるとも考えられる。

今回の実験で、マニトール投与による眼圧下降(および血圧の軽度上昇)が、少なくとも一時的に網膜血流量を増加させることがわかった。眼圧下降により網膜血流量増加を来す場合があることが証明されたことは、今後の各種眼圧降下薬による網膜循環不全状態治療の可能性への展望という意味から、眼科臨床上非常に重要な知見と考えられる。

文 献

- 1) Dollery CT, Henkind P, Kohner EM, Paterson JW: Effect of raised intraocular pressure on the retinal and choroidal circulation. Invest Ophthalmol 7: 191-198, 1968.
- 2) 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.
- 3) Geijer C, Bill A: Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 18: 1030-1042, 1979.
- 4) Sossi N, Anderson DR: Effect of elevated intraocular pressure on blood flow occurrence in cat optic nerve head studied with iodoantipyrine I 125. Arch Ophthalmol 101: 98-101, 1983.
- 5) Bill A: Some aspects of the ocular circulation. Friedenwald Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 4: 410-424, 1985.
- 6) Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE: Auto-regulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 21: 34-38, 1981.
- 7) Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH: Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 722-726, 1986.
- 8) Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL: Auto-regulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1706-1712, 1986.
- 9) Grunwald JE: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1713-1719, 1986.
- 10) Grunwald JE: Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci 31: 521-526, 1990.
- 11) Grunwald JE: Effect of two weeks of timolol maleate treatment on the normal retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 32: 39-45, 1991.
- 12) Grunwald JE, Sinclair SH, Riva CE: Auto-regulation of the retinal circulation in response to a decrease of intraocular pressure below normal. Invest Ophthalmol Vis Sci 23: 124-127, 1982.

- 13) **Grunwald JE, Zinn H**: The acute effect of oral acetazolamide on macular blood flow. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 504—507, 1992.
 - 14) **Suzuki Y, Masuda K, Ogino K, Sugita T, Aizu Y, Asakura T**: Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. Jpn J Ophthalmol 35: 4—15, 1991.
 - 15) **鈴木康之, 吉筋正雄**: ラインセンサーを用いたリアルタイム網膜血管径測定. 日眼会誌 98: 92—97, 1994.
 - 16) **鈴木康之**: 網膜血管径および網膜血管内血流速度測定の同時測定による網膜血管内血流量の測定. 日眼会誌 98: 393—399, 1994.
-