

実験的脈絡膜新生血管の赤外蛍光眼底造影による検出, 血管鋳型標本との検討

福島伊知郎, 日下 佳苗, 高橋 寛二, 岸本 直子
西村 哲哉, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

カニクイ猿の後極部網膜に、強いレーザー光凝固を行って実験的脈絡膜新生血管を発生させ、インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影 (ICG 蛍光造影) と蛍光眼底造影 (フルオ蛍光造影) を行って新生血管の見え方を検討し、その後、脈絡膜の血管鋳型標本を作って、新生血管の形態と比較検討した。新生血管の検出は ICG 蛍光造影よりもフルオ蛍光造影の方が良好であったが、網膜下出血を伴った部位では ICG 蛍光造影でのみ検出されたものがあつた。ICG 蛍光造影の早期にみられた新生血管は、血管鋳型標本では新生血管の血管が密な部位や太い血管であり、新生血管の密度が疎な部位ではみられな

かつた。後期に、新生血管から色素漏出がみられたものとみられなかつたものでは、形態的な違いはなかつた。以上から、ICG 蛍光造影はフルオ蛍光造影よりも新生血管の検出率が低かつたが、出血を伴った部位では ICG 蛍光造影でのみ検出できたものがあり、両眼底造影は相補的な関係にあつた。(日眼会誌 99: 47-58, 1995)

キーワード: 赤外蛍光眼底造影, 蛍光眼底造影, 脈絡膜新生血管, 老人性円板状黄斑変性, 加齢性黄斑変性

Choroidal Neovascularization with Indocyanine Green Infrared Fluorescence Angiography and Vascular Cast Preparation

Ichirou Fukushima, Kanae Kusaka, Kanji Takahashi,
Naoko Kishimoto, Tetsuya Nishimura, Hiroshi Ohkuma
and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

Indocyanine green infrared fluorescence angiography (ICG angiography) was compared with the fluorescein angiography (FAG) to evaluate its benefit. Experimentally induced choroidal neovascularization (ChNV), by laser photocoagulation of monkey eyes was studied by means of cast preparation correlating with findings of ICG angiography. FAG could detect ChNV more clearly than ICG angiography. However, some (2/35 sites) ChNVs with subretinal hemorrhage could be detected only with ICG angiography. In the early phase, the densely distributed part or thick vessels of ChNV could be detected with ICG angiography. On the other hand, the loose part could not be detected. Cast preparation did not show morphologic

difference between leaky and non-leaky lesions with ICG angiography. These results showed that ICG angiography could not produce clearer results than FAG. However, ChNVs covered with subretinal hemorrhage could be detected only with ICG angiography. ICG angiography has complementary value in conjunction with FAG in order to detect ChNVs. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 47-58, 1995)

Key words: Infrared fluorescence angiography, Fluorescence fundus angiography, Choroidal neovascularization, Age-related macular degeneration, Macular degeneration

別刷請求先: 570 大阪府守口市文園町10-15 関西医科大学眼科学教室 福島伊知郎
(平成6年5月13日受付, 平成6年8月8日改訂受理)

Reprint requests to: Ichirou Fukushima, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 10-15 Fumizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka-fu 570, Japan

(Received May 13, 1994 and accepted in revised form August 8, 1994)

I 緒 言

近年,老人性円板状黄斑変性は高齢者に急増してきて,その原因である脈絡膜新生血管の確認は診断と治療に極めて重要である¹⁾²⁾. 脈絡膜新生血管の臨床的診断に,従来のフルオレセインを用いる蛍光眼底造影(フルオ蛍光造影)では,網膜下出血や網膜色素上皮剝離を伴う場合には新生血管は隠され,いわゆる隠された新生血管(occult vessel)となり,その検出が困難³⁾⁻⁶⁾である.最近開発実用化されたインドシアニングリーン(ICG)を用いる赤外蛍光眼底造影(ICG 蛍光造影)はこのような脈絡膜新生血管の検出に優れているとされ,臨床応用が広く行われている⁷⁾⁻¹³⁾. しかし,ICG 蛍光造影が実際の脈絡膜新生血管をどの程度確実に表現しているのかを組織学的に説明した報告はない.

我々は,実験的に発生させた脈絡膜新生血管¹⁴⁾を血管鑄型標本で検索し,ICG 蛍光造影およびフルオ蛍光造影の所見と比較検討したので報告する.

II 実験方法

1. 脈絡膜新生血管の作成と観察法

実験動物として,体重2.3~3.5 kgの成熟カニクイザル(*Macaca irus*) 9匹13眼を使用した. 実験的脈絡膜新生血管の作成は,すでに教室の板垣ら¹⁴⁾が報告している方法によった. すなわち,塩酸ケタミン(ケタラル®)筋注による全身麻酔下で,散瞳後,クリプトンレーザー光凝固装置(Coherent Radiation社 system 910)で眼底後極部に一定間隔で209カ所格子状に強い光凝固を行った. 凝固条件は,照射出力200 mW,照射野100 μ m,照射時間0.1秒とした. 光凝固後1週毎に眼底検査,フルオ蛍光造影,ICG 蛍光造影を行った. 眼底造影は,トプコン社製 TRC-50 IA を用いて撮影,記録した. まず,10% Fluorescein Na 1 ml を大伏在静脈から静注し,フルオ蛍光造影を行った後,2.5% Indocyanine green 5 mg/kg を静注し,ICG 蛍光造影を行った. ICG 蛍光造影は,画角20°または50°で撮影した. 脈絡膜血管の鑄型標本の作成はすでに宇山¹⁵⁾が報告している方法によって,光凝固後1週から1年の間に作成した. すなわち,頸部正中線で皮膚切開し,両側の総頸動脈にテフロンチューブを挿入して固定し,その心臓側で結紮した. まず,ヘパリンナトリウム1万単位を加えた生理食塩水1,000 ml で頭部血液を洗い流し,次いで,硬化剤を1.5%になるように添加したメルコックス樹脂(大日本インキ製 CL-2 R-5)を注入圧120 mmHg で圧入した. 樹脂の硬化後,眼窩内容を摘出し,15% KOH 液に浸して,組織を腐食融解させ,残った樹脂標本を蒸留水で洗浄し,自然乾燥した. 脈絡膜血管の樹脂標本は白金パラジウムで蒸着した後,走査型電子顕微鏡(日本電子 JSM-200)で観察した.

2. 蛍光造影所見と血管鑄型標本の比較

血管鑄型標本でみられた新生血管の形態を,両蛍光造影でみられた新生血管の所見と比較した. 得られた血管鑄型標本を走査型電子顕微鏡を用いて写真撮影し,その写真と摘出前に撮影したフルオ蛍光造影およびICG 蛍光造影を,トプコン社製画像処理システム IMAGE net に入力した. Region を mapping するソフトウェアで血管鑄型標本と各々の造影の対応する凝固斑を一致させて,造影写真の縮尺と傾きを血管鑄型標本に合わせた後,血管鑄型標本でみられた脈絡膜新生血管を十字に囲み,それに対応する部位が各々の造影で検出された新生血管を示しているか検討した.

III 実験成績

1. ICG 赤外蛍光造影による新生血管の造影所見

光凝固1~2週後から凝固部に新生血管が発生した. すなわち,典型的な新生血管は造影早期に新生血管が網目状にみられ,造影中期から後期に徐々に色素の血管外漏出を示した. 後期には血中からICGの色素が消失するため,新生血管の辺縁と周辺部が過蛍光として残った. 新生血管網の根幹部は低蛍光であった.

光凝固3週後になると新生血管は退縮し始めた. 新生血管が退縮し始めると,造影早期から中期に新生血管網がみられたが,新生血管からの血管外漏出が少なくなり,造影開始から色素漏出をみるまでの時間が遅くなった. 造影後期には新生血管周囲は過蛍光を示した.

新生血管が完全に退縮すると,造影早期から中期には新生血管網がみられたが,後期に新生血管からの色素漏出はみられず,血中のICG色素の消失とともに新生血管はみられなくなった. 新生血管の活動性は,造影開始から色素漏出がみられる時間と漏出の程度によって判断された.

そこで,ICG 蛍光造影でみられた光凝固部の所見を次のように分けた.

典型的な新生血管は光凝固部に造影早期に網目状や結節状の脈絡膜新生血管がみられ,その後,徐々に色素漏出がみられた. これを1型とした. このような所見とは異なった所見を示したものを2型とし,次の2つがあった. 2a型は造影早期から中期には新生血管がみられなかったが,後期に弱い色素漏出がみられたもの. 2b型は造影早期から中期には網目状や結節状の脈絡膜新生血管がみられたが,後期には色素漏出がみられなかったものとした. さらに,全造影時期を通じて新生血管網がみられなかったものを3型とした.

2. フルオ蛍光造影による新生血管の所見

典型的な新生血管は光凝固部に造影早期に点状,網目状の過蛍光がみられ,後期に旺盛な色素の血管外漏出がみられた. これを1型とした. 一方,このような典型的な所見を示さないものがあり,すなわち,造影早期に点

状、網目状の過蛍光がみられたが、後期には色素漏出がみられなかったもので、これを非典型的な新生血管とし、2型とした。さらに、全造影時期を通じて過蛍光がみられなかったものがあり、これを3型、新生血管不明とした。

3. 脈絡膜新生血管の発生と検出

我々が観察した脈絡膜新生血管の発生と、その後の自然経過は従来の報告^{16)~19)}と同様であった。光凝固を9匹の網膜に209か所行い、そのうち、フルオ蛍光造影で新生血管が発生したと判定された部位、すなわち、1型および2型は81か所あった。一方、ICG 蛍光造影では新生血管を証明した部位、すなわち、1型および2型の部位は69か所あった。血管鋳型標本によって、光凝固部に新生血管がみられたのは108か所あった。これらの新生血管を発生時期によって検討した。

1) 光凝固後早期の新生血管発生期

光凝固後1~2週の早期にフルオ蛍光造影、ICG 蛍光

造影ともに1型の典型的な像を示した新生血管は、フルオ蛍光造影では造影早期に網目状の新生血管網がみられ、後期には旺盛な色素漏出を示した。新生血管の形態は造影早期に最も明瞭にみられた(図1)。

ICG 蛍光造影では、造影早期から中期に網目状の新生

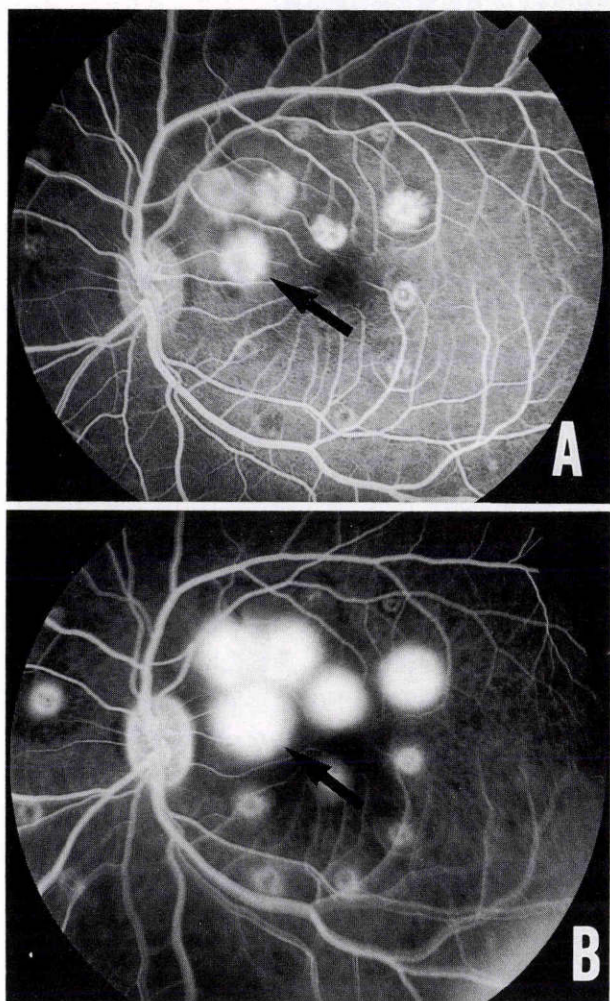


図1 光凝固2週(新生血管発生期)の蛍光眼底造影(フルオ蛍光造影)写真。

Aは早期、11秒。Bは後期、252秒。矢印の部位に早期には車軸状の過蛍光がみられ、後期に旺盛な色素漏出がみられる。

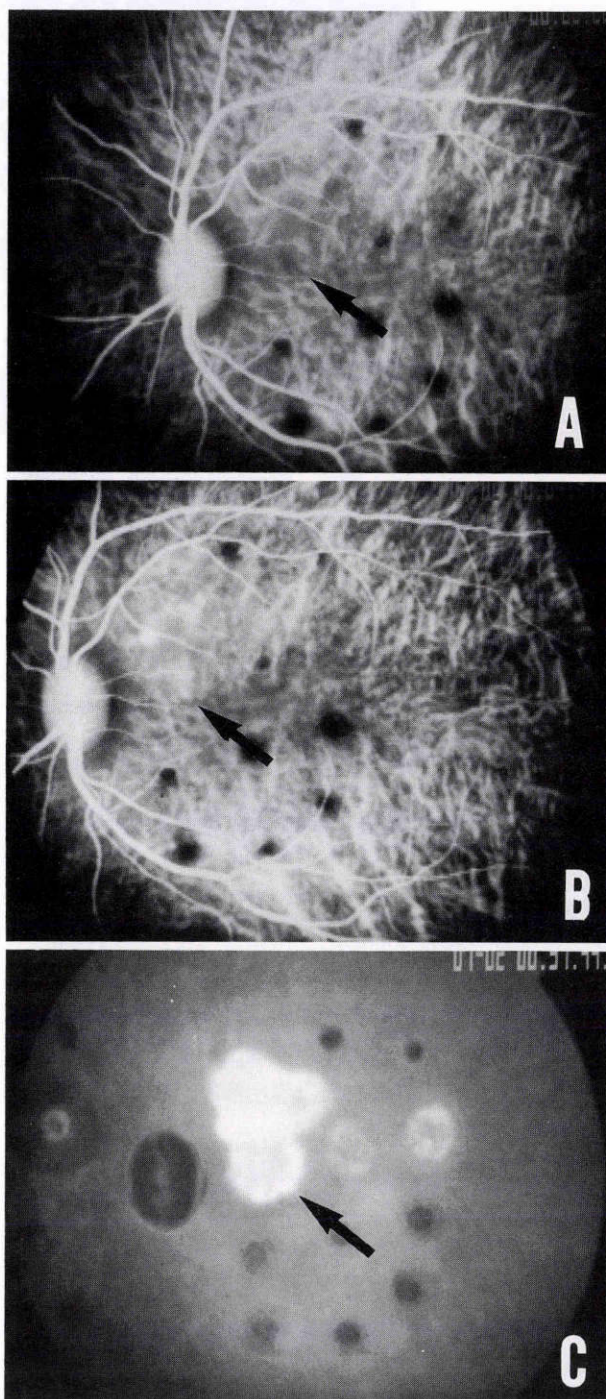


図2 図1と同時期のインドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影(ICG 蛍光造影)写真。

Aは造影早期、26秒。Bは造影中期、107秒。Cは造影後期、31分。造影早期には車軸状の新生血管がみられ、中期から後期にかけて色素漏出がみられる。後期には新生血管の中心部は色素漏出はみられず、低蛍光である。

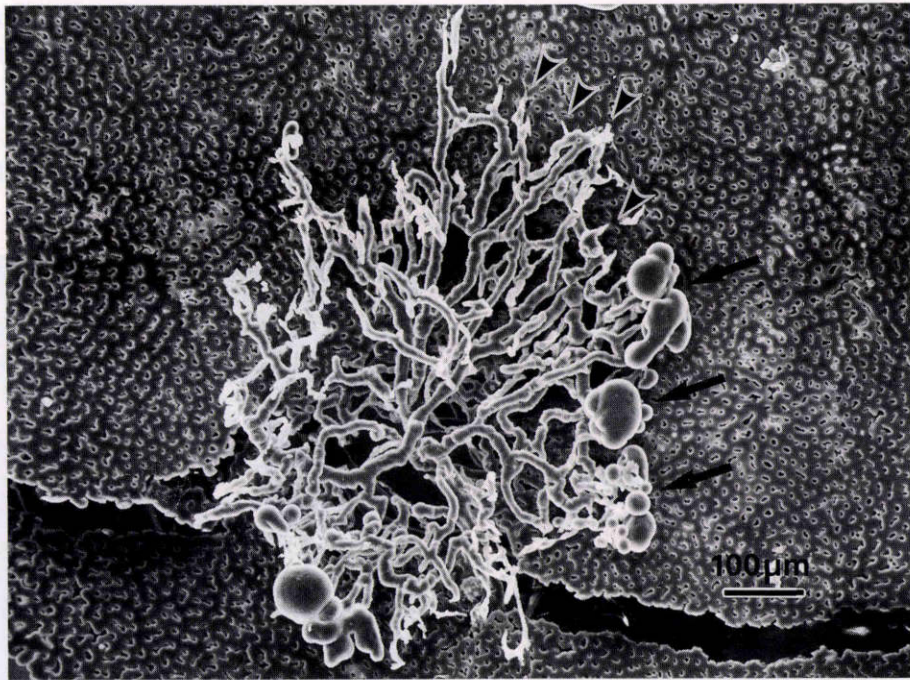


図3 新生血管発生期，脈絡膜新生血管の鋳型標本の走査型電子顕微鏡写真。

図1，2の矢印の病巣。血管鋳型標本では，新生血管は放射状に広がり，血管壁は凸凹がみられ不整である。新生血管の先端部は細く途切れていたり（矢じり），球状のものがみられる（矢印）。新生血管の根幹部には導入動脈，導出静脈がみられる。

血管網がみられ，後期には色素漏出がみられた。新生血管の形態は，造影開始約1分までが最も明瞭であった。後期には新生血管の辺縁と周辺部は過蛍光を示したが，新生血管の根幹部は低蛍光であった（図2）。

血管鋳型標本では，新生血管網は網膜下に放射状に広がり，血管腔の大きさは不均一であった。血管の先端部は細く途切れていたり，球状のものがみられた。球状のものは血管の脆弱な部位から樹脂注入時の圧力によって樹脂が血管を破ってにじみ出した人工産物と思われた。蛍光色素の血管外漏出は，このような脆弱な血管から漏出したと思われた。また，色素漏出が少なかった新生血管の根幹部は太い導入動脈，導出静脈が存在し，新生血管網が疎な部位であった（図3）。

新生血管発生期に摘出した眼球のうち，血管鋳型標本で脈絡膜新生血管がみられたのは35か所あり，そのうち，フルオ蛍光造影では新生血管は29か所みられ，その検出率は83%であった。うち，1型は26か所74%，2型は3か所9%あり，3型は6か所17%あった。ICG蛍光造影では，新生血管は29か所83%で発生したと判断された。うち，1型は19か所54%，2a型は7か所20%，2b型は3か所9%，3型は6か所17%であった。両造影法によって新生血管の検出率に差はなかったが，フルオ蛍光造影の方がICG蛍光造影よりも画像は明瞭にみられた。

フルオ蛍光造影では新生血管が証明されず，ICG蛍光造影でのみ新生血管がみられたのは2か所あった。これ

らはいずれも新生血管部に網膜下出血がみられた部位であった（図4，5）。また，ICG蛍光造影では新生血管がみられないで，フルオ蛍光造影でのみ新生血管がみられたのは2か所で，いずれも新生血管が小さく，網膜下出血を伴わない部位であった。

2) 光凝固後後期の新生血管成長期から退縮期

光凝固2週後から新生血管が自然退縮し始めると，フルオ蛍光造影では，造影早期には過蛍光を示し，後期には色素漏出を示したが，新生血管からの色素漏出は少なくなった（図6）。

ICG蛍光造影では，造影早期から中期に網目状の新生血管網がみられたが，造影開始から色素漏出がみられ始めるまでの時間が遅くなり，造影後期での色素漏出は少なかった。新生血管の形態は造影早期には不明瞭で，造影中期から後期にかけて明瞭になった（図7）。

血管鋳型標本では，新生血管網は放射状に広がっていたが，新生血管の血管腔の大きさは一様で，表面は平滑であった（図8）。

新生血管が退縮すると，フルオ蛍光造影では，早期には過蛍光がみられたが，後期の色素漏出はみられなかった（図9）。ICG蛍光造影では，造影早期から中期に新生血管がみられたが，造影後期には血中ICGの消退とともに新生血管はみられなくなった（図10）。血管鋳型標本では，新生血管の血管腔は一様であった（図11）。

新生血管の成長期から退縮期では，血管鋳型標本で脈絡膜新生血管がみられたのは73か所あった。フルオ蛍光

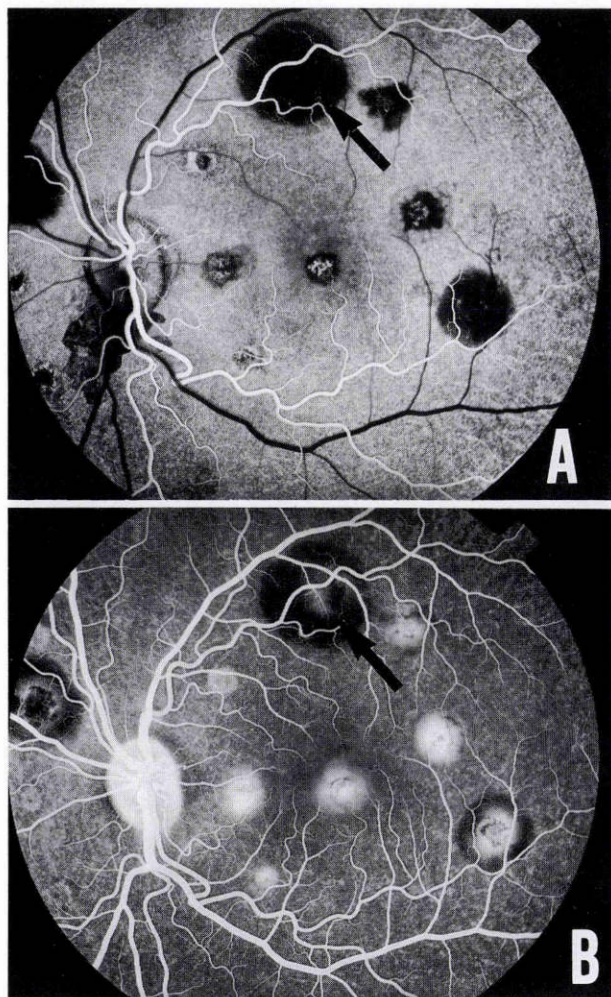


図 4 網膜下出血に覆われた新生血管のフルオ蛍光造影写真。

A は早期, 9 秒, B は後期, 359 秒. 矢印の部位は早期には網膜下出血のために低蛍光を示し, 後期にわずかに過蛍光がみられる. 新生血管は不明である.

造影では新生血管は 52 か所にみられ, その検出率は 71% であった. うち, 1 型は 34 か所 46%, 2 型は 18 か所 25%, 3 型は 21 か所 29% であった. ICG 蛍光造影では, 新生血管は 40 か所 55% で検出され, うち, 1 型は 29 か所 40%, 2 型 a 型は 2 か所 3%, 2 b 型は 9 か所 12%, 3 型は 33 か所 45% であった. ICG 蛍光造影でのみ検出された新生血管はなかった. フルオ蛍光造影の方が ICG 蛍光造影よりも新生血管の検出が高率で, かつ明瞭にみられた.

3) 両造影所見と血管鋳型標本との比較

フルオ蛍光造影と ICG 蛍光造影で典型的な像がみられた新生血管像を, 血管鋳型標本でみられた新生血管とトプコン社製画像処理システム IMAGE net に入力し比較した.

血管鋳型標本でみられた新生血管 (図 12 A, 13 A) は造影早期のフルオ蛍光造影 (図 12 B) と, 造影早期から中期の ICG 蛍光造影 (図 13 B) でみられた新生血管と形

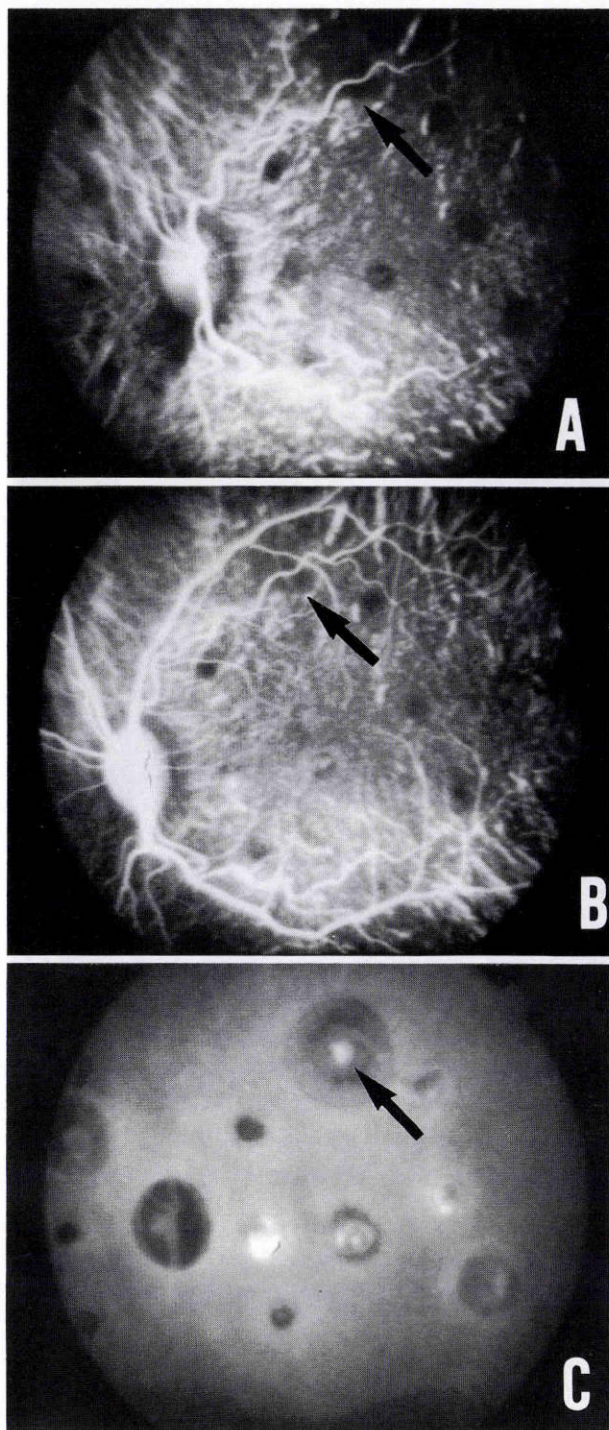


図 5 図 4 と同時期の ICG 蛍光造影写真.

A は造影早期, 9 秒. B は造影中期, 173 秒. C は造影後期, 31 分. 造影早期には新生血管はみられないが, 造影後期に新生血管から漏出した過蛍光がみられる.

態と大きさが一致していた. フルオ蛍光造影 (図 12 C) と ICG 蛍光造影 (図 13 C) の造影後期にみられた過蛍光は, 血管鋳型標本でみられた新生血管よりも大きく, 新生血管の周囲に漏出した色素を示していた.

鋳型標本でみられた血管は, 両眼底造影でみられた血管よりも数が多く, 複雑に入り組んでいた (図 14~16).

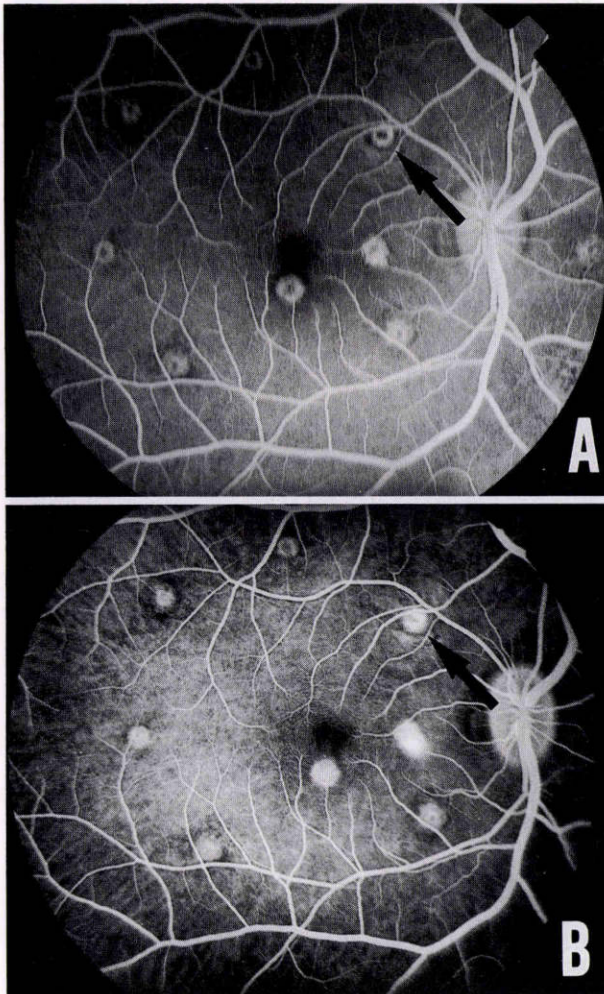


図6 光凝固8週後のフルオロ蛍光造影写真。
Aは早期, 13秒. Bは後期, 200秒. 矢印の病巣は退縮傾向の新生血管で, 早期には円形の過蛍光がみられ, 後期に弱い色素漏出がみられる.

ICG 蛍光造影でみられた血管 (図15) は, 血管鋳型標本 (図16) では血管が密に重なり合った部位や新生血管基部の太い血管, すなわち, 導出入血管であった. 逆に, 血管が疎で血管の重なりが少ない部位では背景の脈絡膜毛細血管と区別できず検出できなかった (図15). フルオロ蛍光造影でみられた血管は, 血管鋳型標本の表層の部分で, 神経網膜のすぐ下の部位であった. 新生血管の根幹部の血管は ICG 蛍光造影よりも見えにくかった (図14). 新生血管は, フルオロ蛍光造影の方が ICG 蛍光造影よりも周囲とのコントラストがよく明瞭にみられた. しかし, 新生血管周囲に色素上皮が萎縮した部位があると, フルオロ蛍光造影では window defect による過蛍光と, 新生血管による過蛍光との区別が困難であったが, ICG 蛍光造影では色素上皮萎縮は過蛍光を示さず, 新生血管が明瞭にみられた (図14, 15).

IV 考 按

老人性円板状黄斑変性にフルオロ蛍光造影を行い, 脈絡

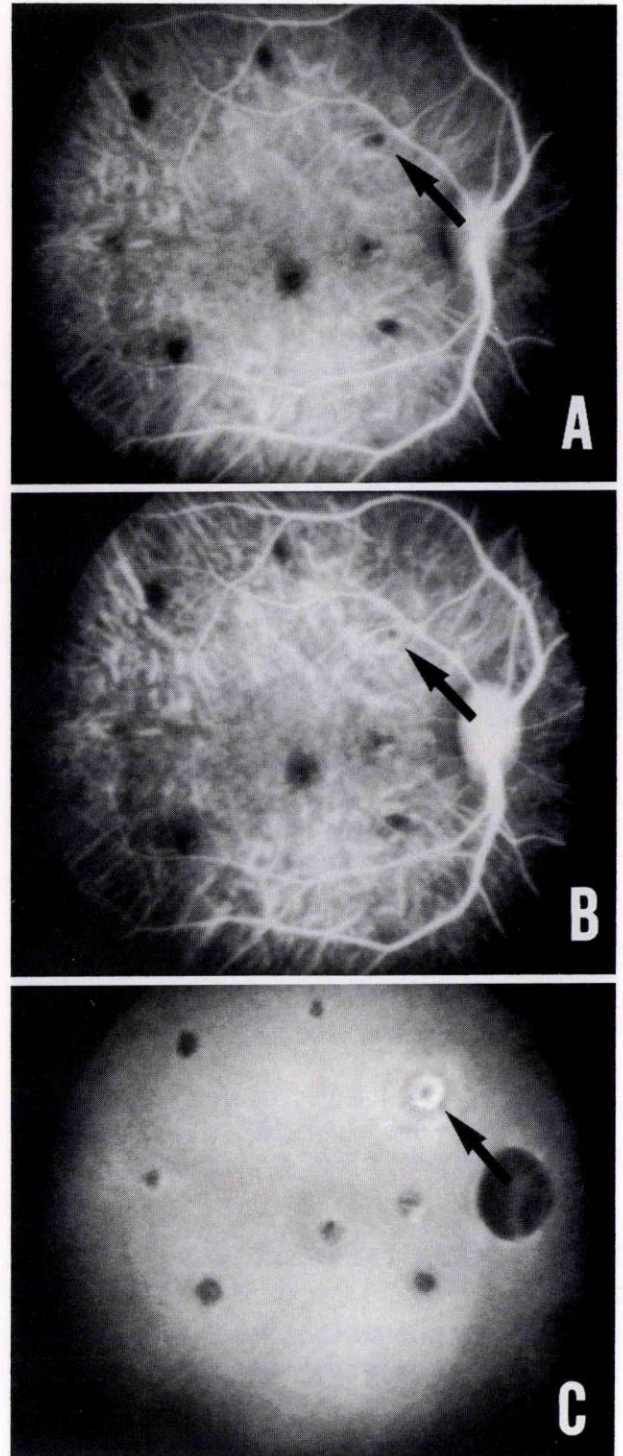


図7 図6と同時期の ICG 蛍光造影写真.

Aは造影早期, 23秒. Bは造影中期, 196秒. Cは造影後期, 30分. 造影早期には円形の過蛍光がみられ, 中期には徐々に色素漏出がみられる. 後期には, 車軸状の過蛍光がみられる. 新生血管からの色素漏出がみられ始めた時間が遅くなり, その程度は少ない.

膜新生血管の部位および大きさを確認できた症例は, Bressler ら³⁾は56%, 林ら¹⁰⁾は48%, 川村ら¹¹⁾は57%と報告しており, 脈絡膜新生血管の正確な検出が困難なことがある. また, Gass⁴⁾や Green ら²⁰⁾の病理標本による研

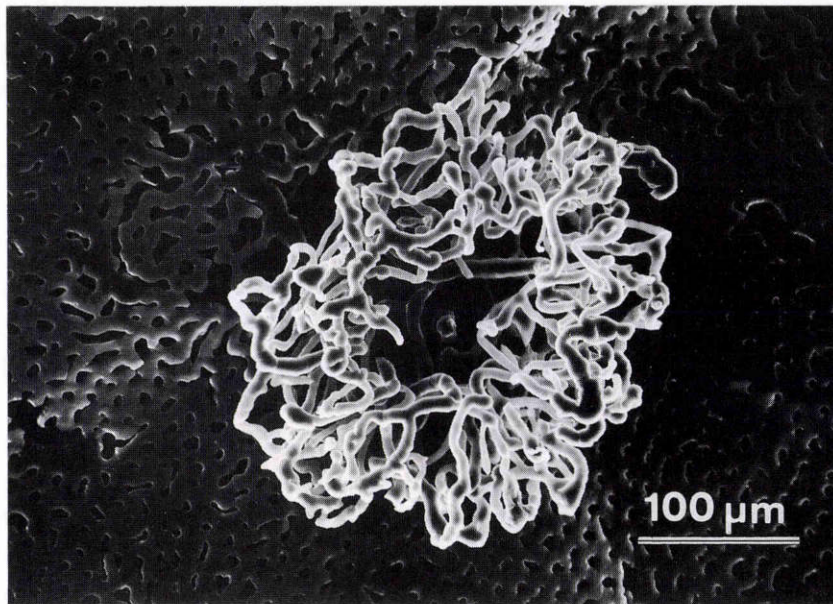
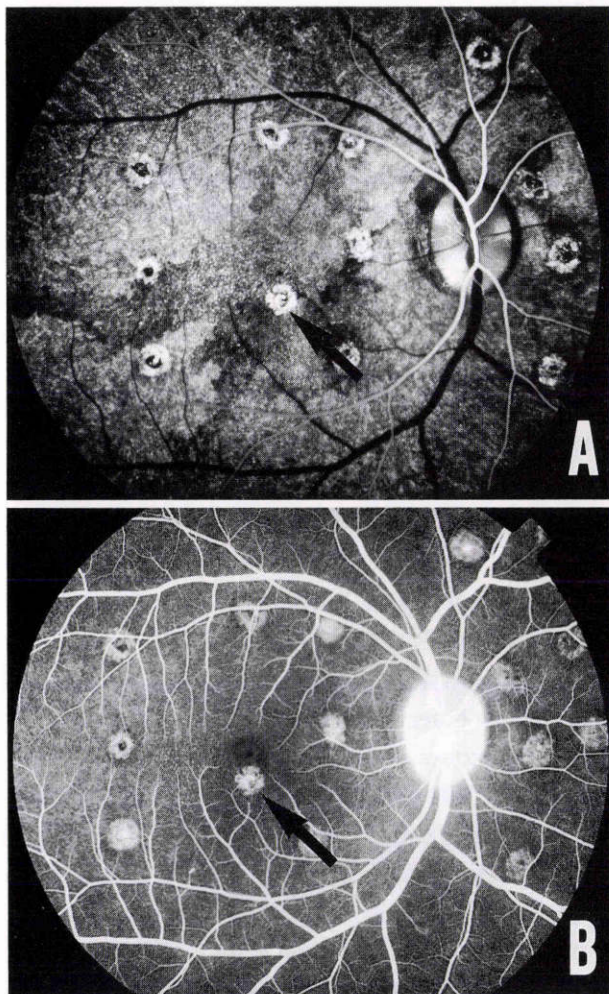


図8 退縮傾向にある脈絡膜新生血管の鋳型標本の走査型電子顕微鏡写真。光凝固8週，図6，7の矢印の病巣。新生血管には太い導入血管があり，車軸状に広がり，先端は拡張した盲端 (loop) となって吻合している。

究でもフルオ蛍光造影で検出できなかった新生血管が示されている。



ICG 蛍光造影は ICG の吸光および蛍光波長が約 800 nm で近赤外領域にあり，メラニン，キサントフィル，酸化ヘモグロビンによる影響が少なく²¹⁾，ICG は血漿蛋白と約 98% 結合するため，脈絡膜毛細血管や脈絡膜新生血管からの色素漏出が緩やかに起こるので，網膜下出血や網膜色素上皮剥離の下にある新生血管も検出され得るとされ^{7)10)~13)}，いわゆる occult vessels の検出が期待されている。しかし，ICG 蛍光造影とフルオ蛍光造影を行って新生血管からの色素漏出が一致しない例も報告⁹⁾されており，ICG 蛍光造影が実際の新生血管をどれほど反映しているのか証明は今までにない。我々は，実験的脈絡膜新生血管を作成し，作られた新生血管が ICG 蛍光造影でみられた造影所見と一致するかどうか，また，新生血管の検出状態をフルオ蛍光造影と比較検討した。

本研究のフルオ蛍光造影による脈絡膜新生血管の自然経過は Ryan や Miller らの報告^{16)~19)}と一致しており，新生血管からの色素漏出の程度は新生血管の活動性を反映していた。一方，ICG 蛍光造影では，新生血管発生前に新生血管からの色素漏出が最も旺盛で，退縮とともに色素漏出は少なくなり，完全に退縮すると色素漏出はみられなくなった。ICG 蛍光造影でも，新生血管の活動性は，造影開始から色素漏出がみられるようになる時間とその程度によって判断できた。

図9 光凝固22週の退縮した脈絡膜新生血管のフルオ蛍光造影。

A は早期，10秒。B は後期，191秒。造影早期から過蛍光がみられるが，後期には色素漏出はみられない。

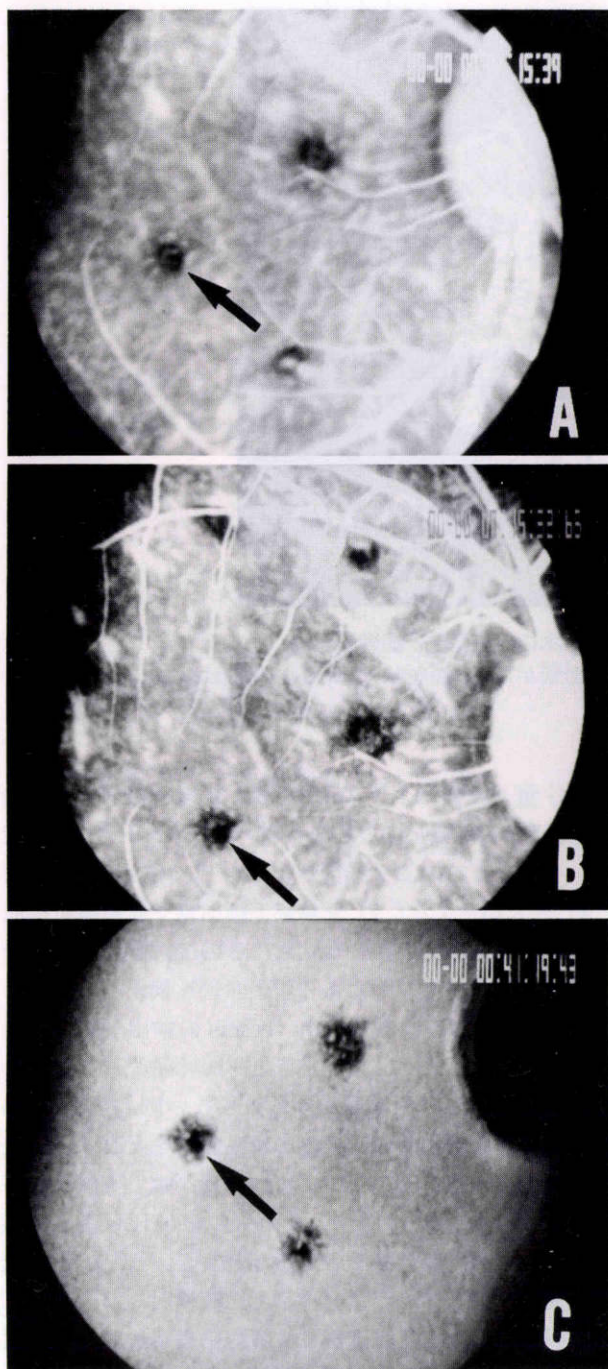


図10 図9と同時期の ICG 蛍光造影写真。

A は造影早期, 14 秒. B は造影中期, 15 分. C は造影後期, 41 分. 造影早期から C 字型の新生血管がみられるが, 造影後期には色素漏出はみられない. 血中色素の消失とともに新生血管はみられなくなっている.

次に, 造影時期による ICG 蛍光造影とフルオ蛍光造影の造影所見の違いを検討した.

造影早期では, フルオ蛍光造影では新生血管は周囲と比べて強い過蛍光を示し, 新生血管網は明瞭にみられたが, ICG 蛍光造影では新生血管は周囲と比べて過蛍光を示さず, 結節状や網目状の脈絡膜血管としてみられ, フルオ蛍光造影に比べて不明瞭であった. フルオレスセイ

ンの蛍光は網膜色素上皮に遮られるため, 網膜色素上皮はカーテンの役割を果たし, 脈絡膜血管は見えにくくなるが, 色素上皮を越えて網膜下にある新生血管は色素上皮のカーテン上の明瞭な過蛍光としてみられた. 一方, ICG の蛍光は網膜色素上皮を容易に透過し²¹⁾, 網膜下の新生血管は脈絡膜血管と走行が異なる脈絡膜異常血管としてしか検出されなかったためと思われた.

さらに, ICG 蛍光造影では, フルオ蛍光造影よりも深部にある血管を検出できることがあげられる. 三木ら¹⁹⁾は, 血管鋳型標本でみられた新生血管はフルオ蛍光造影でみられた新生血管網よりも複雑な血管構築をしていて, 造影写真では 1 本の血管とみえた部分が, 血管鋳型標本では複数の入り組んだ細かい血管から成り立っていることもあったと報告している. 本研究で, ICG 蛍光造影でみられた新生血管は血管鋳型標本では血管が密に重なった部位や新生血管の基部の太い血管であった. 逆に, 血管が疎で血管の重なりが少ない部位や, 脈絡膜血管と新生血管が重なってみられた部位では, 新生血管と背景の脈絡膜毛細血管との区別ができないので検出できなかった (図 15, 16). Flower²³⁾が ICG の蛍光には加算効果があることを示したように, ICG 蛍光造影では新生血管が密に重なっている場合には蛍光が加算効果で強くなって検出されやすくなるが, 血管が疎で重なりがない場合には脈絡膜背景蛍光が強いため, 新生血管が検出できないことがあると思われた.

よって, ICG 蛍光造影では, 小さい新生血管は正常の脈絡膜血管と形態学的に区別ができないことや, 脈絡膜血管と重なって新生血管の蛍光が脈絡膜血管の蛍光と区別ができないことがあり, 検出が困難であった. 一方, フルオ蛍光造影では背景蛍光はスクリーンの役割を果たすため, 小さい新生血管でも小さい点状の過蛍光としてみることができた. この違いが新生血管の造影早期における検出率の違いとして表われたと思われた.

逆に, ICG 蛍光造影の方がフルオ蛍光造影よりも有利な場合として, 新生血管が網膜下出血に覆われた場合や (図 4, 5), window defect が新生血管の周囲にみられる場合があった. 新生血管が出血に覆われた場合は, ICG 蛍光造影はフルオ蛍光造影に比べ出血による遮蔽効果が少ないためと思われた. Window defect が新生血管の周囲にみられる場合には, フルオ蛍光造影では window defect と新生血管は早期にはともに過蛍光を示し, 後期には window defect の部位も組織染がみられるため, 新生血管と window defect の境界が不明瞭な場合があった. しかし, ICG 蛍光造影では, フルオ蛍光造影で window defect がみられた部位は過蛍光を示さず, 造影後期に組織染がみられなかったため, 新生血管の検出が容易であった (図 14~16).

さらに, ICG 蛍光造影における脈絡膜新生血管の検出を向上させるには, Sheider ら²³⁾が報告した新生血管周

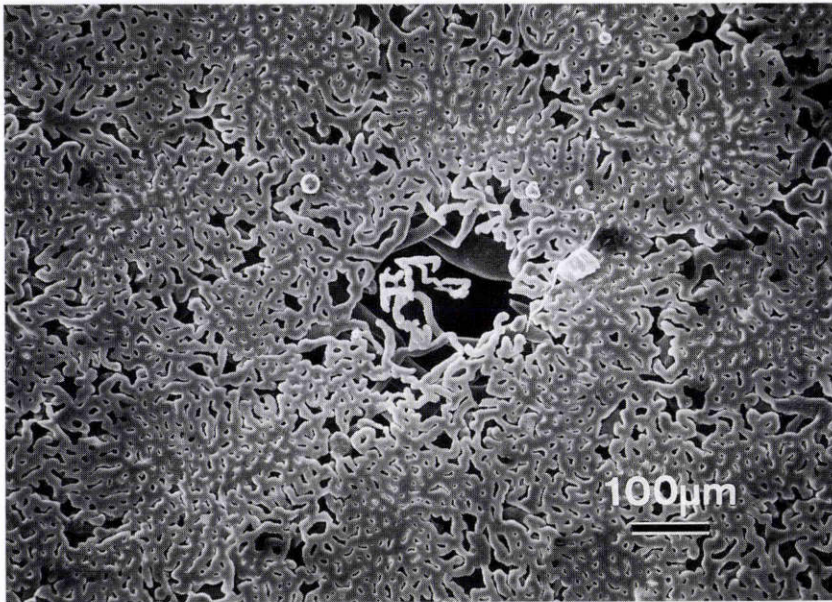


図11 退縮した脈絡膜新生血管の血管鑄型標本の走査型電子顕微鏡写真。
新生血管は血管腔が細く、萎縮している。

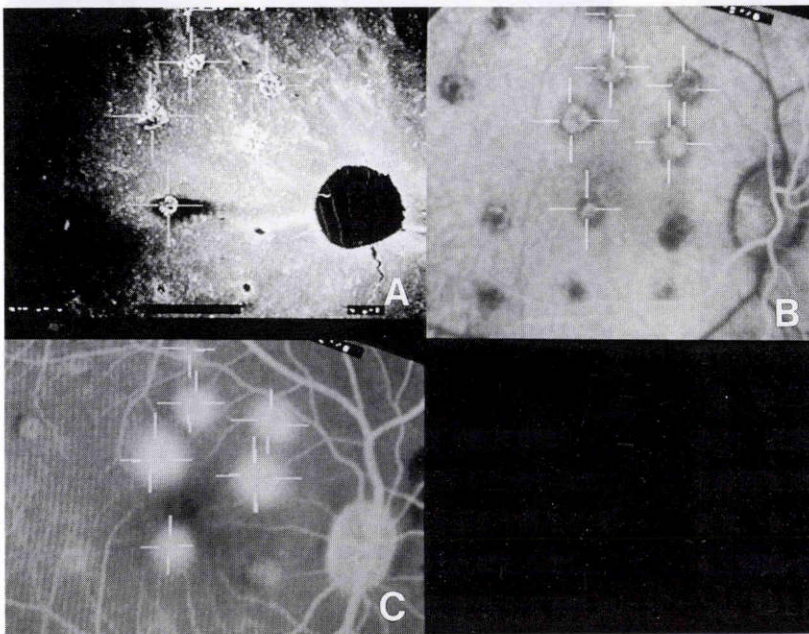


図12 IMAGE netによる血管鑄型標本とフルオ蛍光造影によるregion map写真。
Aは血管鑄型標本、Bはフルオ蛍光造影早期、8秒。Cはフルオ蛍光造影後期、208秒。
血管鑄型標本でみられた新生血管を囲んだ十字が、早期にみられた新生血管と一致している。しかし、後期には新生血管から漏出した色素が新生血管周囲に広がっている。

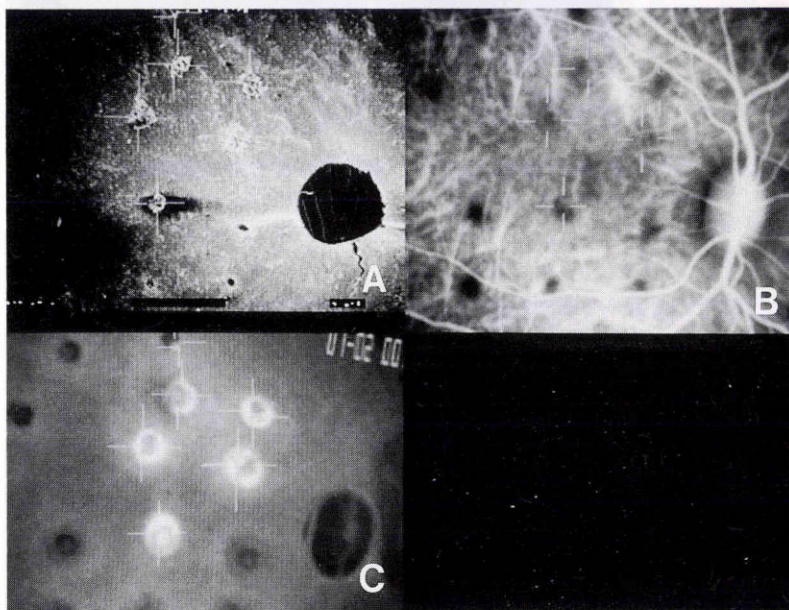


図13 IMAGE netによる血管鑄型標本とICG蛍光造影によるregion map写真。
Aは血管鑄型標本、BはICG蛍光造影中期、45秒。CはICG蛍光造影後期、31分。
血管鑄型標本でみられた新生血管を囲んだ十字が、中期にみられた新生血管と一致している。しかし、後期には新生血管から漏出した色素が新生血管周囲に広がっている。

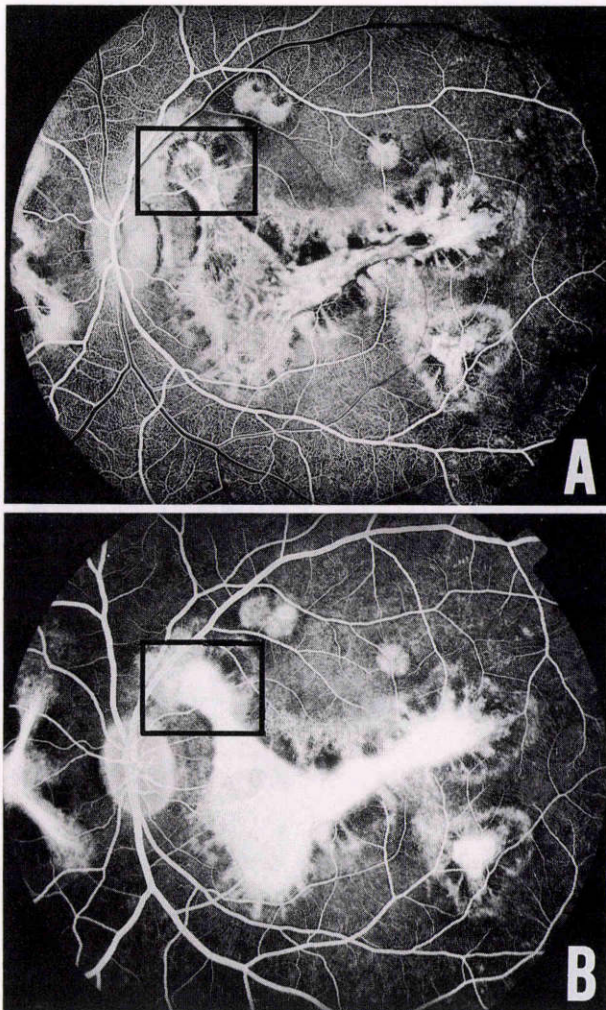


図14 光凝固1年後の新生血管のフルオ蛍光造影写真。
Aは早期, 8秒. Bは後期, 196秒. 光凝固部から新生血管は早期から過蛍光を示し, 後期に弱い色素漏出がみられる. 早期には新生血管の辺縁は明瞭であるが, 新生血管の細部は観察できない. 後期には色素上皮の萎縮による window defect のため, 新生血管の辺縁は不明瞭になっている.

囲の dark rim のように, 新生血管の補助診断となる所見がみられなければならない. 前記したように, ICG 蛍光造影では造影早期に新生血管の辺縁が不明瞭なので, dark rim が新生血管を正確に診断し得る所見で, 新生血管の範囲を表していることが証明されれば, ICG 蛍光造影における新生血管の診断率が向上すると思われる. 新生血管周囲の低蛍光には, 脈絡膜循環障害や背景蛍光のブロックが考えられるが, dark rim についてはさらに組織学的検討を行い, 次報に述べる.

ICG 蛍光造影の中期は, 最も新生血管の形態が明瞭にみられた時期であり, フルオ蛍光造影の早期像と ICG 造影の中期像は似た所見を呈した.

造影後期における新生血管の両蛍光造影像の違いは, フルオ蛍光造影では新生血管から旺盛な色素漏出が起こ

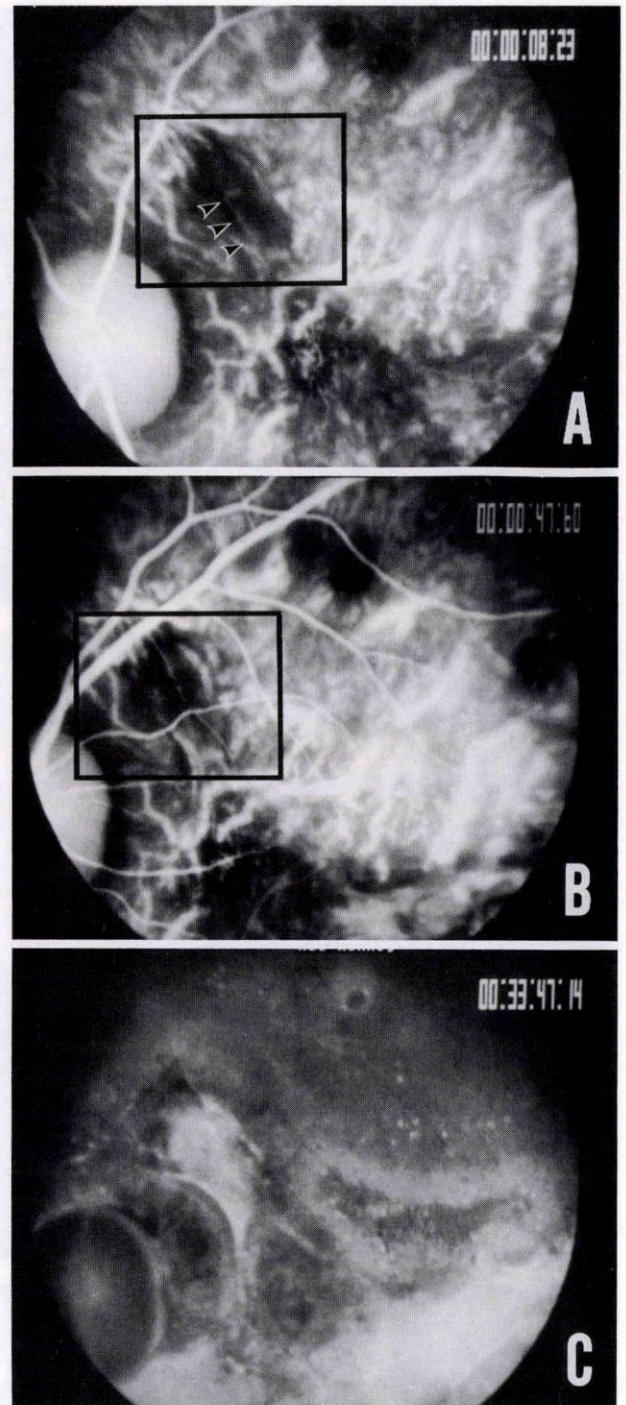


図15 図14と同時期の ICG 蛍光造影写真。
Aは造影早期, 8秒. Bは造影中期47秒. Cは造影後期33分. 造影早期には光凝固部から伸びた新生血管への導入動脈がみられ(矢じり), 下方の新生血管に連絡している. 新生血管の辺縁はみられるが, 新生血管への導入動脈と辺縁部を結ぶ血管はみられない. 造影中期から造影後期に新生血管から弱い色素漏出がみられる. フルオ蛍光造影でみられた新生血管周囲の window defect は ICG 蛍光造影ではみられない.

り, 新生血管全体が強い大きい過蛍光を示したが, ICG 蛍光造影では新生血管から色素漏出が起こり, 過蛍光を示しても, 新生血管の中心部は低蛍光のままであったこ

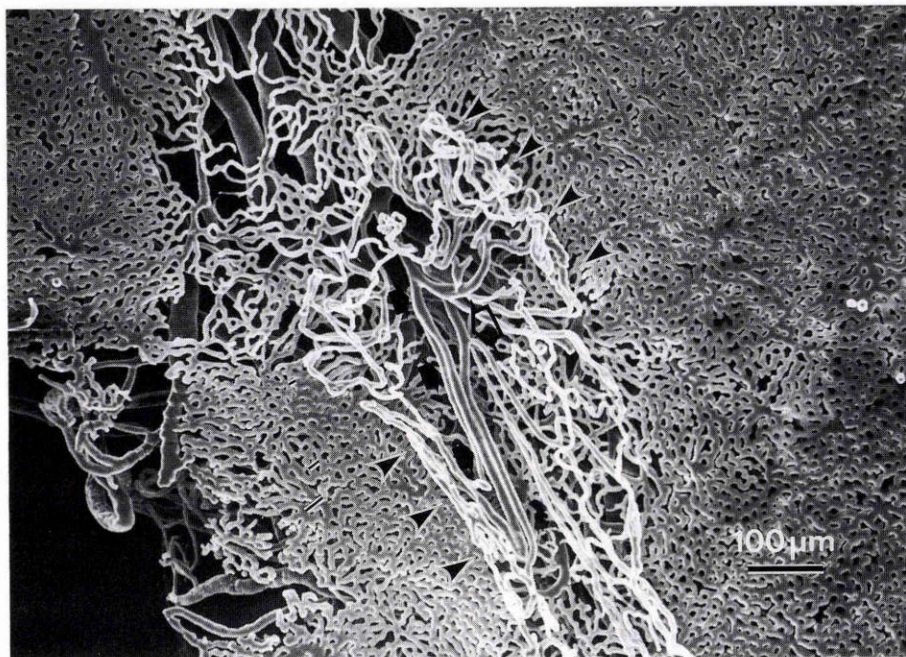


図16 図14, 15の脈絡膜新生血管の血管鑄型標本.

図14, 15の□で囲んだ病巣. 血管鑄型標本では, 光凝固部から下方に伸びる新生血管の導入動脈(矢印)と導出静脈(白抜き矢印)がみられ, 扇状に広がった新生血管網が盲端となってloopを形成している. ICG 蛍光造影でみられるのは新生血管の辺縁の血管が密に重なり合った部位(矢じり)と, 太い新生血管の導入動脈, 導出静脈である. 血管が疎で重なりが少ない部位は検出されない.

と, ICG 蛍光造影では色素漏出がみられず, フルオ蛍光造影でのみ色素漏出がみられた新生血管があったことである. フルオ蛍光造影では, 新生血管からの色素漏出は, 血管の内皮細胞の未熟性や細胞間接着装置の変化などの新生血管自体の状態と, 新生血管を取り巻くように増殖する網膜色素上皮細胞や, 新生血管周囲の漿液性網膜剝離などの新生血管周囲の環境に影響されることが示されている¹⁶⁾¹⁷⁾²⁴⁾²⁵⁾. ICG 蛍光造影で色素漏出がみられた新生血管の血管鑄型標本では, 新生血管からの漏出が旺盛なものでは, 図3に示したように, 新生血管の先端は細く途切れていたり, 血管からにじみ出した樹脂が球状になっていた. しかし, このような形態がみられない新生血管でも色素漏出がみられるものもあり(図7, 8), ICG 蛍光造影での新生血管からの色素漏出も新生血管自体の変化だけではなく, 周囲の環境に影響されると思われた. ICG 蛍光造影における造影後期の色素漏出については組織学的検討が必要であり, 次報に詳しく述べる.

これらの成績から, ICG 蛍光造影でみられた新生血管の造影所見と対応する新生血管の形態的特徴をまとめた. 典型的な新生血管である1型は, 新生血管網は比較的大きく, 密で, 新生血管からの色素漏出が盛んな活動性が高い新生血管であった. 2a型は, ①新生血管が小さいが活動性が高く, 色素漏出がみられたものと, ②新生血管は比較的大きいが血管網が疎で, 色素漏出が緩やかなものであった. 2b型は, 新生血管が比較的大きく, 血管網が密で, 退縮傾向にあって色素漏出がみられなかった

新生血管であった. 3型は, ①新生血管が小さく色素漏出がみられなかったものと, ②新生血管は比較的大きいが血管網が疎で, 活動性が低く色素漏出がみられなかったものであった. このように, ICG 蛍光造影で新生血管から色素漏出がみられず, 臨床的に退縮していても, 鑄型標本では消失していないものがあった. また, 血管鑄型標本では樹脂が入らない血管があり得るが, 今回の実験では ICG 蛍光造影でみられた新生血管が鑄型でみられなかったものはなかった.

今回の実験では, 脈絡膜新生血管の発展の各時期において ICG 蛍光造影はフルオ蛍光造影よりも脈絡膜新生血管の検出率は低かった. 臨床では, ICG 蛍光造影の方がフルオ蛍光造影よりも新生血管の検出率が良好で, 本成績とは逆である¹⁰⁾¹¹⁾. 実験的脈絡膜新生血管では, 網膜下出血や網膜色素上皮剝離がなく, いわゆる老人性円板状黄斑変性の初期の漿液性網膜剝離期にあたる. このような場合には, フルオ蛍光造影の方が ICG 蛍光造影よりも検出が良好であることが示された. しかし, 新生血管が網膜下出血を伴っていたり, 新生血管周囲に window defect がみられた場合には ICG 蛍光造影の方がフルオ蛍光造影よりも新生血管の検出が正確であり, 両蛍光造影は相補的な関係であると思われた.

以上の成績から, ICG 蛍光造影において, 脈絡膜新生血管は造影早期に脈絡膜異常血管としてみられ, 中期から後期にかけて, 新生血管から色素漏出が起り, 後期には漏出した色素が過蛍光としてみられた. 新生血管が

退縮期に向かうと、新生血管からの色素漏出は減少した。新生血管が退縮すると、新生血管は造影早期から中期には脈絡膜異常血管としてみられたが、後期に色素漏出を示さなかった。ICG 蛍光造影でみられた新生血管は血管鑄型標本と一致していた。また、新生血管から漏出がみられるようになるまでの造影開始からの時間と、後期の漏出の程度は新生血管の活動性を表していた。ICG 蛍光造影でみられた新生血管は、血管が密に重なり合った部位や新生血管の基部の太い血管であった。しかし、血管が疎で血管の重なりが少ない部位や、脈絡膜血管と新生血管が重なってみられる部位では検出できなかった。

実験的脈絡膜新生血管の検出には、ICG 蛍光造影はフルオロ蛍光造影に劣ることがわかった。しかし、出血を伴った新生血管や、新生血管周囲に window defect がみられた場合には ICG 蛍光造影でのみ検出できた部位があり、両眼底造影は相補的な関係であると思われた。

本論文の要旨は第 58 回日本中部眼科学会総会において福島が報告した。本研究は厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班および文部省科学研究費一般研究 B (課題番号 05454478, 宇山) および一般研究 C (課題番号 05671483, 西村) の援助を受けた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) 宇山昌延：脈絡膜新生血管，基礎と臨床，日眼会誌 95：1145—1180，1991。
- 2) Bressler NM, Bressler SB, Fine SL: Age-related macular degeneration. Survey Ophthalmology 32: 375—413, 1988.
- 3) Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES: Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. Arch Ophthalmol 105: 209—213, 1987.
- 4) Gass JDM: Stereoscopic Atlas of Macular Disease and Treatment. 3rd ed, St Louis: CV Mosby Co 60—96, 1987.
- 5) Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: Three years results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 104: 694—701, 1986.
- 6) Soubrane G, Coscas G, Francais C: Laser treatment of occult subretinal new vessels on age-related macular degeneration: Feasibility study and comparison with natural history. In: BenEzra D, et al (Eds): Ocular Circulation and Neovascularization. Dordrecht: Martinus Nijhoff/Dr W Junk Publishers, 227—230, 1987.
- 7) 林 一彦, 長谷川豊, 所 敬, 田澤 豊: Hidden choroidal neovascular membranes における赤外蛍光眼底造影法の診断的価値. 臨眼 42: 827—829, 1988.
- 8) Destro M, Puliafito CA: Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. Ophthalmology 96: 846—853, 1989.
- 9) Hayashi K, Hasegawa Y, Tazawa Y, Laey JJ: Clinical application of indocyanine green angiography to choroidal neovascularization. Jpn J Ophthalmol 33: 57—65, 1989.
- 10) 林 一彦, 長谷川豊, 田澤 豊, 志和利彦: 老人性円板状黄斑変性症の診断におけるビデオ赤外蛍光眼底造影法の役割. 臨眼 44: 1189—1193, 1990.
- 11) 川村昭之, 湯沢美都子, 正田美浦, 松井瑞夫: ビデオ赤外蛍光眼底造影法の臨床応用. 老人性円板状黄斑変性症. 臨眼 45: 1355—1359, 1991.
- 12) 奥芝詩子, 竹田宗泰, 宮部靖子: インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影による脈絡膜新生血管の検出. 臨眼 46: 631—635, 1992.
- 13) Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA: Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization: Retina 12: 191—223, 1992.
- 14) 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢, 加藤直子, 宇山昌延: クリプトンレーザーによる網膜下新生血管の発生. 眼紀 36: 1384—1391, 1985.
- 15) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 1. 脈絡膜血管構築の特異性, 血管鑄型標本による観察. 日眼会誌 84: 1893—1909, 1980.
- 16) Ryan SJ: Subretinal history of an experimental model. Arch Ophthalmol 100: 1804—1809, 1982.
- 17) Ohkuma H, Ryan SJ: Experimental subretinal neovascularization in the monkey. Permeability of New Vessels. Arch Ophthalmol 101: 1102—1110, 1983.
- 18) Miller H, Miller B, Ryan SJ: Correlation of choroidal subretinal neovascularization with fluorescein angiography. Am J Ophthalmol 99: 263—271, 1985.
- 19) 三木耕一郎, Ryan SJ, 大熊 紘, 宇山昌延: 実験的脈絡膜新生血管の蛍光造影と血管鑄型標本による比較. 日眼会誌 90: 749—756, 1986.
- 20) Green WR, Key SN III: Senile macular degeneration. A histopathologic study. Trans Am Ophthalmol Soc 75: 180, 1977.
- 21) Flower RW, Hochheimer BF: A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. Invest Ophthalmol Vis Sci 12: 248—261, 1973.
- 22) Flower RW: Extraction of choriocapillaries hemodynamic data from ICG fluorescence angiograms. Invest Ophthalmol Vis Sci 18: 2720—2729, 1993.
- 23) Sheider A, Kaboth A, Leuhausser L: Detection of subretinal neovascular membranes with indocyanine green and an infrared scanning laser ophthalmoscope. Am J Ophthalmol 113: 45—51, 1992.
- 24) Miller H, Miller B, Ryan SJ: The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1644—1652, 1986.
- 25) 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢, 加藤直子, 宇山昌延: 新生血管に関する実験的研究. 第 3 報: 新生血管先進部と蛍光漏出停止部の比較. 日眼会誌 90: 1217—1225, 1986.