

主論文

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

土 田 陽 三

岡山大学医学部眼科学教室

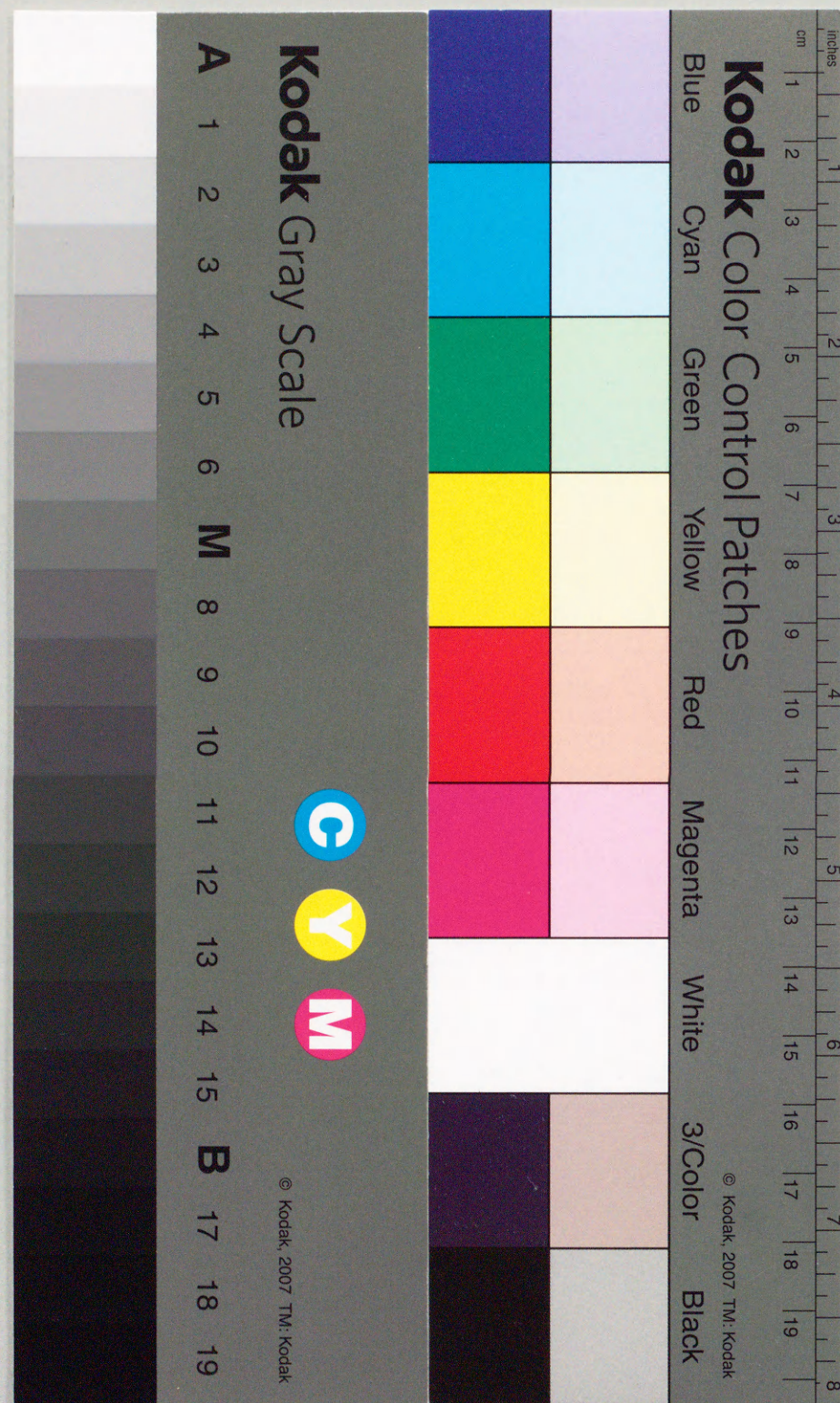
Measurement of Retinal Circulation Times in Non-proliferative
Diabetic Retinopathy by Use of Fluorescein Video
Angiography and Image Analysis System

Yozo Tsuchida

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

日本眼科学会雑誌 95(1):73-78, 平成3年

Acta Soc. Ophthalmol. Jpn. 95(1):73-78, 1991



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

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、単純型糖尿病性網膜症眼 16 眼と正常眼 31 眼を対象に網膜循環時間を測定した。単純型糖尿病性網膜症眼は、蛍光眼底写真上、網膜血管閉塞領域のないことを確認した。網膜循環時間は、静注開始後、網膜動脈記録部に出現する蛍光色素総量の 16%、33%、50%、66%、83% に到達するまでの腕網膜循環時間を測定し、対応する動静脈の差で求めた。測定は、単純型糖尿病性網膜症眼 61 領域、正常眼 120 領域で可能であった。その結果、単純型糖尿病性網膜症眼では正常眼に比べ、造影前半の網膜循環時間に有意な短縮 ($P < 0.03$) が認められた。これより単純型糖尿病性網膜症では正常人に比べ、血流総量の中で比較的短い循環経路に流れる割合が増加していると推察された。(日眼会誌 95 : 73—78, 1991)

キーワード：網膜循環，単純型糖尿病性網膜症，蛍光眼底造影，ビデオ，画像解析

Measurement of Retinal Circulation Times in Non-proliferative Diabetic Retinopathy by Use of Fluorescein Video Angiography and Image Analysis System

Yozo Tsuchida

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

Retinal circulation times were measured in all measurable retinal areas using fluorescein video angiography and image analysis systems. The subjects cornsted of 16 non-proliferative diabetic retinopathy eyes and 31 normal eyes. In the diabetic eyes no non-perfusion area was found on fluorescein angiograms. Retinal circulation times were measured when 16%, 33%, 50%, 66% or 83% of the total fluorescence volume was reached. Measured retinal areas consisted of 61 areas in diabetic eyes and 120 areas in normal eyes. Retinal circulation times of 50% and under flowed were found significantly shorter in the diabetic eyes than in the normal eyes ($p < 0.03$). These resulfs showed that blood flow voulme of the shorter way in retinal circulation might increase in non-proliferative diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95 : 73—78, 1991)

Key words : Retinal circulation, Non-proliferative diabetic retinopathy, Fluorescein angiography, Video, 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
(平成元年 12 月 1 日受付，平成 2 年 2 月 23 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 December 1, 1989 and accepted in revised form February 23, 1990)

I 緒 言

蛍光眼底造影法¹⁾の開発によって網膜疾患について多くの知見が得られるようになったが、特に細小血管症を疾患の本態とする糖尿病性網膜症に対して病態の解明のみならず管理や治療方針の決定にも応用され、現在最も重要な検査の1つとなっている。この方法を使った糖尿病性網膜症に関する報告は多数あるが、その多くは蛍光眼底写真により検討されているため網膜循環の動的な評価がされておらず、また眼底変化の少ない早期の網膜症に関する報告も少ない。

1986年小山ら²⁾³⁾は、ビデオ蛍光眼底造影と画像解析装置により任意の網膜領域内の循環時間を測定するシステムを開発した。そこで著者は、今回単純型糖尿病性網膜症を対象として、ビデオ蛍光眼底造影と画像解析を利用したシステムにより網膜循環時間を測定し正常人と比較検討したところ、有意の短縮がみられたのでここに報告する。

II 方 法

蛍光眼底写真上、網膜血管閉塞領域を認めない単純型糖尿病性網膜症患者14例（男性8例、女性6例）を対象とした。年齢は40歳から60歳までで、平均58.3歳であった。この内2例（男性1例、女性1例）は両眼について検査する機会を得たので、合計16眼の網膜循環時間を計測することができた。これに対し、同年代の正常人23例31眼（男性16例、女性7例）を対照群として網膜循環時間を比較検討した。なお、正常眼については、測定可能な全領域の網膜循環時間を測定した。結局、測定可能であったのは単純型網膜症眼において61領域、正常眼において12領域であった。

網膜循環時間は、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た。測定方法については小山ら²⁾³⁾が報告しているが、概要は以下のとおりである。

1. ビデオ蛍光眼底造影 (Fig. 1)

蛍光眼底撮影装置 (TRC-50TV, 東京光学機械) に TV リレーレンズ (1 管式 1 インチ用, 東京光学機械) を介して超高感度 TV カメラ (VC7000, 東京電子工業) を接続し、眼底の蛍光血管造影像を 3/4 インチ U マチックビデオテープレコーダー (CR-8200, 日本ビクター) に記録した。この際ビデオタイマー (VTG-33, 朋栄) によって、静脈注入時を 0 とする 1/100 秒単位の時刻表示を写し込んだ。映像はビデオモニター

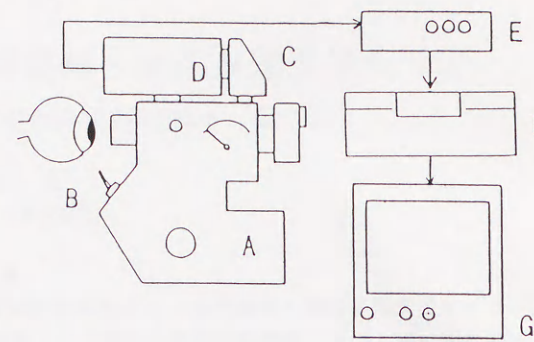


Fig. 1 Fluorescein video angiography subsystem.

A: fundus camera, B: inner fixation target, C: relay lens, D: TV camera, E: video timer, F: videorecorder, G: videomonitor.

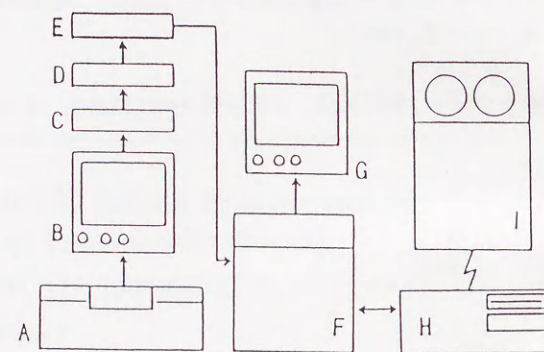


Fig. 2 Image analysis subsystem

A: videorecorder for replaying, B: videomonitor, C: digital time base corrector, D: decoder, E: video interface, F: image analyzer, G: controller of image analyzer, H: videomonitor, I: host computer.

(V-14MR, 日本ビクター) によって監視した。

肘静脈には 20G エラスター針 (angiocath[®]) を留置し、これに容積 2ml の連結チューブおよび二連式三方活栓を連結し色素注入用注射筒、フラッシュ用注射筒そして維持輸液を接続した。注入色素は 10% フルオレセインを含有する注射液 (フルオレサイト注射液 1 号[®], アルコン) を用いた。撮影開始直前に色素 1ml をあらかじめ連結チューブに注入しその後ビデオタイマー開始と同時に生理食塩水 20ml をフラッシュした。

励起フィルター (M2699) 及び濾過フィルター (M2702) は、蛍光眼底装置の標準仕様のものを用い照度は眼前約 250 lux とした。確実な固視を得るために内部または外部固視標装置を用いた。撮影画角は 20 度、

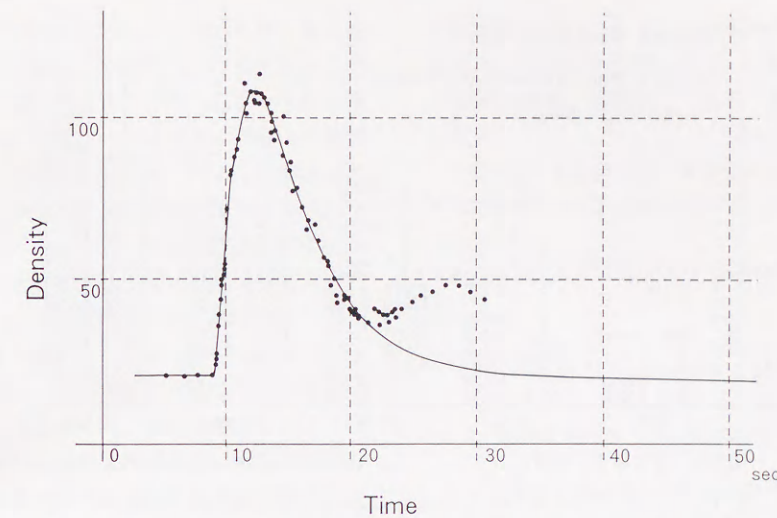


Fig. 3 Fluorescence densities of the temporal inferior retinal artery with regression curves. Time is shown in seconds after the dye injection. The unit of density is arbitrary.

撮影時間は蛍光色素注入後 60 秒間行なった。システム全体の階調特性として、入射光に対して比例した出力を得るため、超高感度テレビカメラは入射光と出力電圧が線形となる範囲 (出力レベル $\pm 0.7V_{p-p}$ 以内) で使用した。また、この範囲では VTR の入力電圧と出力電圧も線形となることをシンクロスコープより確認した。

2. 画像解析 (Fig. 2)

再生したビデオ蛍光眼底造影像は、デジタルタイムベースコレクター (FA-400, 朋栄) によりフリーズされ、そしてカラーデコーダー (DEC-100, 朋栄) により NTSC テレビジョン信号が RGB 映像信号にデコードされたのち、ビデオインターフェイスを通じ汎用画像処理解析装置 (LUZEX-5000, ニレコ) に取り込んだ。測定エリアは視神経乳頭より 1 乳頭径以内の各血管に内接する円とし、この円内の黒白濃度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²⁾⁶⁾。使用した画像解析装置は 1 画面を縦に 512 画素、横に 512 画素の密度でデジタル画像処理を行ない、1 画素あたりの黒白濃度度の解析能力は 256 段階である。

3. 腕網膜循環時間の計算

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. 3)。再循環までの測定データを

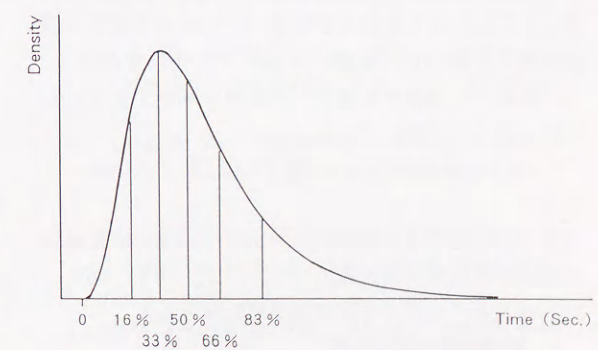


Fig. 4 Time is shown in seconds which reaches each percentage of fluorescence volume.

最小二乗法⁴⁾⁵⁾を用いて色素希釈曲線の理論式⁶⁾⁷⁾

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

(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した時間, t_p : 蛍光色素曲線の頂点を示した時間, EXP: e を底とする指数, log: 5 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 (ACOS-1000, NEC) に移植されている最小二乗プログラム SALS を利用し、これらの係数を求めた。

様に求めた K, I_p , a, t_0 , t_p の値を次式に代入して色素希釈曲線下の面積 (S) をおのおのの血管について求めた。

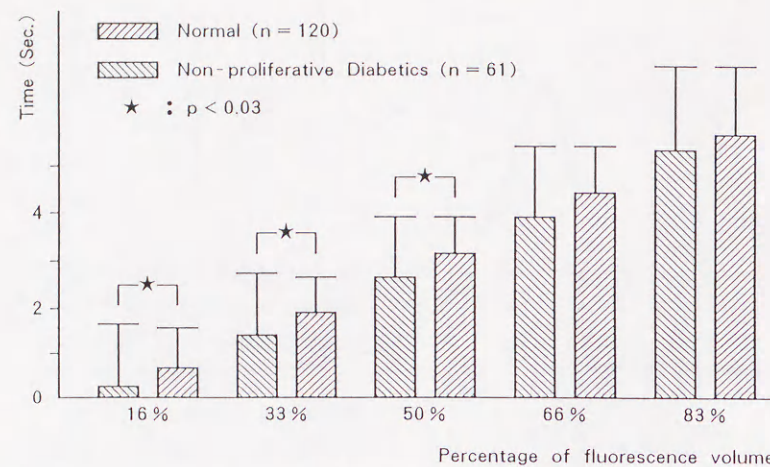


Fig. 5 Circulation time in each percentage of fluorescence volume. Values indicate means±standard deviations.

$$S = Ip(tp-to)(\pi/a)^{1/2} \text{EXP}(1/4a)$$

この曲線下の面積は、各々の血管を流れる蛍光色素総量に比例し、また色素希釈曲線の立ち上がり部分は網膜循環の比較的短い経路の状態をよく表わすので⁸⁾、この曲線下の面積を6等分し各面積に到達するまでの時間を求めた (Fig. 4)。

$$tm = to + m((tp-to) \text{EXP}(3/4a))/3 \quad (m = 1 \sim 5)$$

求められた時間は、静脈注入開始から、各々の記録部に出現する蛍光色素総量の16%、33%、50%、66%、83%が通過するまでの腕網膜循環時間となる。

4. 網膜循環時間の計算

隣合う網膜動静脈が同じ灌流領域を支配するものとし、それらの腕網膜循環時間の差をその領域の網膜循環時間と考えた。各群について得られた網膜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

単純型網膜症群16眼の網膜循環時間の平均値と標準偏差は、0.18±1.76秒 (16%)、1.48±1.31秒 (33%)、2.79±1.16秒 (50%)、4.09±1.41秒 (66%)、5.40±1.90秒 (83%)、正常群31眼全領域では、0.71±0.95秒 (16%)、1.94±0.70秒 (33%)、3.17±0.75 (50%)、4.40±1.05秒 (66%)、5.64±1.45秒 (83%)であった。t検定を用いて統計学的に検討すると単純型網膜症眼では正常眼に比べ、造影前半の網膜循環時間に有意な短縮 (P<0.03) が認められた (Fig. 5)。

IV 考 按

血流中に注入された色素が希釈されることにより循環路の状態を分析する色素希釈法によって、いままで多くの循環動態が明らかにされてきた⁹⁾。今回著者はこの方法を使い、色素注入から網膜の任意の測定点に達する腕網膜時間を対応する動静脈各々につき測定し、それらの差をその領域の網膜循環時間とした。ここで求めた腕網膜動脈循環時間は、個々の色素粒子が体循環の個々の経路を通して網膜中心動脈記録部に出現した時間であり、色素出現時間度数分布は色素希釈曲線によく回帰する。また腕網膜静脈循環時間は、同一体循環を通過して網膜の毛細血管網を通過した後、網膜中心静脈記録部に色素が出現した時間である。今回この腕網膜循環時間を、静注開始後記録部に出現する蛍光色素総量の各割合に達するまでの時間で求めた。例えば静脈注入開始から動脈記録部に色素が出現した後、蛍光色素総量の最初の16%が動静脈記録部を通過するまでの時間を16%腕動脈循環時間として求め、同様にして総量の33%、50%、66%、83%が通過するまでの時間を動静脈の腕網膜循環時間について求めた。そして対応する動静脈の腕網膜循環時間の差をとり、各割合の網膜循環時間を求めた。従って50%網膜循環時間は網膜平均循環時間となる。

さて、網膜中心動静脈間が一本の管とすると各割合の網膜循環時間は一定の値を示すはずであるが、実際の計測値では割合が増すごとに延長していた。これは、網膜中心動静脈間の毛細血管網が多く異なった長さ

の基本循環経路で構成されているためである。基本循環経路を移動する色素は、各経路ごとの血流抵抗に差がなければ循環経路の長さの分布に応じた色素到達時間の広がりを示すため、この広がりには網膜中心動静脈間の長さの多様性を示している。例えば色素通過曲線における上りの部分は比較的短い循環経路状態を主に示しているわけである⁸⁾。今回の単純型網膜症では、造影前半の網膜循環時間が正常眼に比べ有意に短縮していることから、血流総量の中で比較的短い循環経路に流れる割合が増加していると推察される。

糖尿病性網膜症における網膜血流に関する報告は幾つかある^{15)~17)}。その多くは、網膜症出現以前より血流量は増加しており、単純型網膜症では網膜症の進行とともに血流量は漸次増加するが前増殖型網膜症になると急激に血流量は低下すると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。単純型網膜症において循環血流量が増加する理由は不明の点が多いが、高浸透圧や代謝産物の蓄積改善などのために網膜の持つ自己調節機能によって血管は拡張し循環血流量は増加するものと言われている¹¹⁾。この自己調整機能により網膜状態を正常に維持しようとするわけであるが、循環異常を代償することが出来なくなると血管閉塞などの微小循環障害をひきおこし、急激に血流量は低下すると考えられる。今回は、蛍光眼底写真上網膜血管閉塞領域を認めない単純型網膜症を対象としたので、自己調節機能による循環血流量の増加が生じていると考えられ、これらの調節機構が造影前半の網膜循環時間の短縮にかかわっているものと考えられた。

また糖尿病性網膜症の網膜平均循環時間に関しても幾つかの報告がなされている。単純型網膜症の軽症のものでは短縮しているという報告¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾があり、単純型網膜症の進行に伴って循環時間は短縮する傾向があるが、何れも有意差はなく、増殖型早期になると逆に正常眼と比べて有意に延長する¹⁴⁾という報告がある。今回の結果でも、網膜平均循環時間に有意の短縮が認められたが、その理由として、前述のとおり血流総量の中で比較的短い循環経路に流れる割合が増加しているため、網膜平均循環時間もこの影響を受けて短縮したのと考えられた。

以上より、軽度の単純型網膜症では代謝異常を補うべく網膜の自己調節機能によって循環血流量が増加し、この影響を比較的短い循環経路が大きく受けるため造影前半の網膜循環時間が正常眼に比べ有意に短縮し、そのため網膜平均循環時間も短縮すると考えた。

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。又、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。

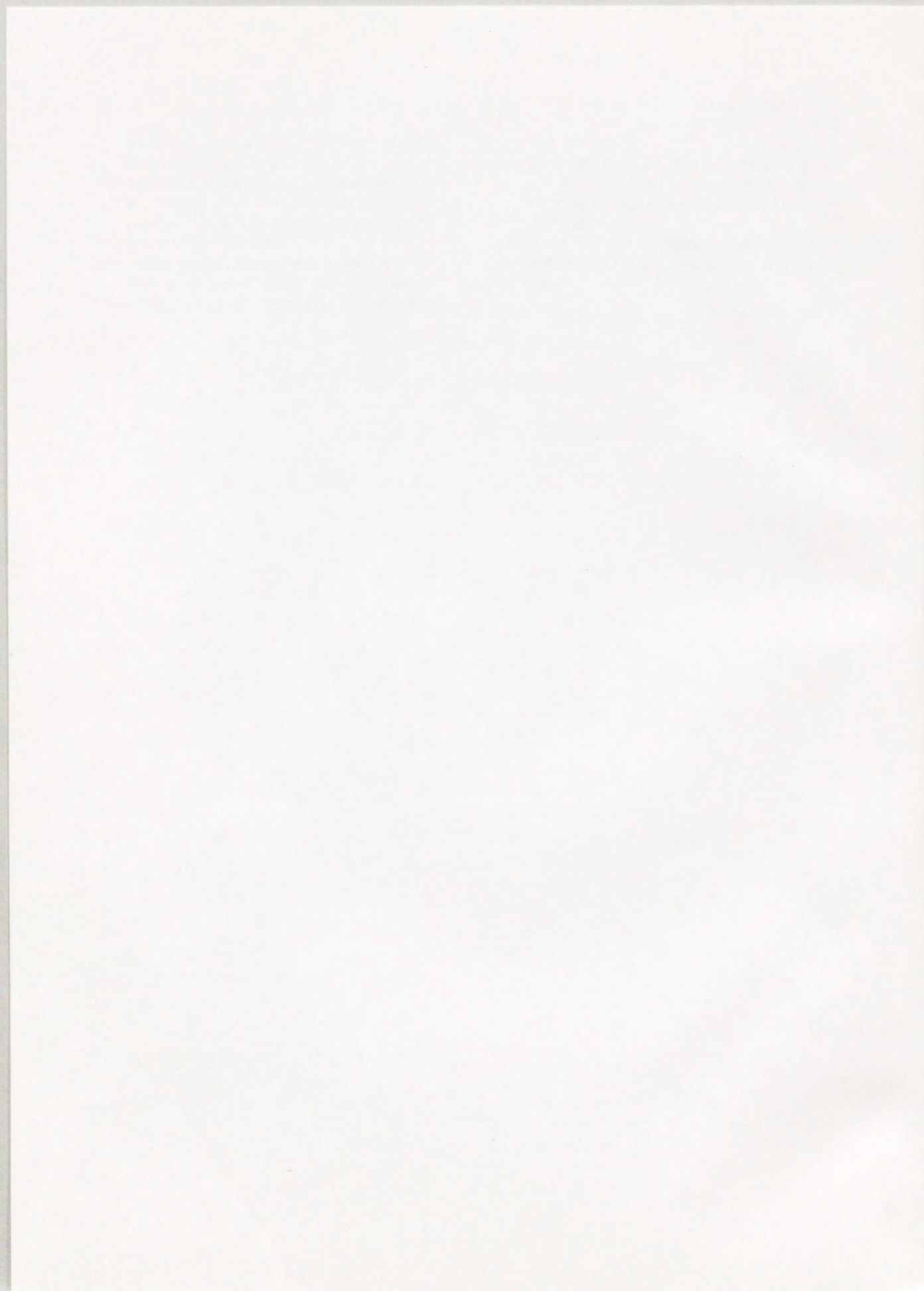
本研究は文部省科学研究費補助金(課題番号60870061, 研究代表者松尾信彦)の補助を受けた。付記して感謝の意を表す。

尚、本論文の要旨は第55回日本中部眼科学会にて報告した。

文 献

- 1) Novotny HR, Alvis DL: Method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 24: 82-86, 1961.
- 2) 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.
- 3) Koyama T, Matsuo N, Mihara M, et al: Retinal mean circulation time by videofluorescence angiography and image analysis. *Microcirculation an update*. Vol. 2: 77-78, 1988.
- 4) 中川 徹, 小柳義夫: 最小二乗法による実験データ解析プログラム SALS. 東京, 東京大学出版会, 1982.
- 5) 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.
- 6) Riva CE, Fekke GT, Ben-Sira I: Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol* 234: 315-322, 1978.
- 7) Stow RW, Hetzel PS: An empirical formula for indicato-dilution curves as obtained in human beings. *J Appl Physiol* 7: 161-167, 1954.
- 8) Fonda S, Bagolini B: Relative photometric measurements of retinal circulation (dromofluorograms). *Arch Ophthalmol* 95: 302-307, 1977.
- 9) 香取 瞭: 心機能検査としての色素希釈法. *臨床検査* 20: 679-687, 1976.
- 10) Kohner EM: The problems of retinal blood flow in diabetes. *Diabetes* 25(Suppl 2): 839-844, 1976.
- 11) 鈴木隆次郎: 網膜循環の基礎と臨床. *眼紀* 39: 369-377, 1988.
- 12) Kohner EM, Hamilton AM, Saunders SJ, et al: The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia* 11: 27-33, 1975.
- 13) Soeldner JS, Christacopoulos PD, Gleason RE: Mean retinal circulation time as determined by fluorescein angiography in normal,

- prediabetic, and chemical diabetic subjects. Diabetes 25(Suppl 2): 903—908, 1976.
- 14) **Yoshida A, Feke GT, Morales-Stoppello J**, et al: Retinal blood flow alteration during progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 101: 225—227, 1983.
- 15) **Cunha-Vaz GT, Fonseca JR, Abreu JF**, et al: Studies on retinal blood flow. II Diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 96: 809—811, 1978.
- 16) **Blair NP, Feke GT, Morales-Stoppello J**, et al: Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. Arch Ophthalmol 104: 991—996, 1986.
- 17) **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. 日眼会誌 92: 1230—1234, 1988.
-



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型糖尿病性網膜症眼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 ± 1.40 秒（平均 $\pm$ 標準偏差）で、術後2週では 4.29 ± 0.89 秒、1カ月では 4.29 ± 0.88 秒、3カ月では 4.03 ± 0.86 秒、6カ月では 3.61 ± 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週より増殖型糖尿病性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。

キーワード：網膜循環，光凝固，増殖型糖尿病性網膜症，蛍光眼底造影，画像解析

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 image analysis system. MCT before photocoagulation averaged 5.67 ± 1.40 seconds. Two weeks after PRP, MCT averaged 4.29 ± 0.89 sec., one month after, 4.29 ± 0.88 sec., three months after, 4.03 ± 0.86 sec., and six months after, 3.61 ± 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 were shortened from soon after PRP.

Key words: Retinal circulation, Photocoagulation, Proliferative Diabetic Retinopathy, Fluorescein angiography, Image analysis

I 緒 言

糖尿病性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^{1)~3)}。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¹⁹⁾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、増殖型糖尿病性網膜症に対しては、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^{4)~6)}。この増殖型糖尿病性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^{7)~9)}。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、単純型糖尿病性網膜症、増殖型糖尿病性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⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾。今回筆者はこの測定方法を用いて、汎網膜光凝固術を行った増殖型糖尿病性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型糖尿病性網膜症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的治療としては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性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 μ mで、鼻側領域の凝固数は235-407（平均317）であった。これらの症例の全身的治療としては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りった。また硝子体出血を起こしたり、糖尿病性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。

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¹²⁾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®, 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-50VT, 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-8200, 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¹²⁾。

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¹³⁾を用いて色素希釈曲線の理論式¹⁴⁾¹⁵⁾

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

（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、t₀：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 ± 1.40 秒（平均 $\pm$ 標準偏差）で、術後2週では 4.29 ± 0.89 秒、1カ月では 4.29 ± 0.88 秒、3カ月では 4.03 ± 0.86 秒、6カ月では 3.61 ± 0.31 秒であった。術前に比べ、すべての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、糖尿病性網膜症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型糖尿病性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^{16)~18)}。

このように網膜循環動態は糖尿病性網膜症の状態を知る重要な指標となりうるため、レザートツプラー法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。糖尿病性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型糖尿病性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⁴⁾によって 3.10 ± 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。

このような増殖型糖尿病性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¹⁷⁾、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型糖尿病性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る。

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(suppl. 2):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(suppl. 2):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 GJ, Goger DJ, et al: Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology* 89:757-762, 1982.
- 8) Grunwald JF, 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: 1991 掲載予定
- 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* 234:315-322, 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.
- 19) 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.

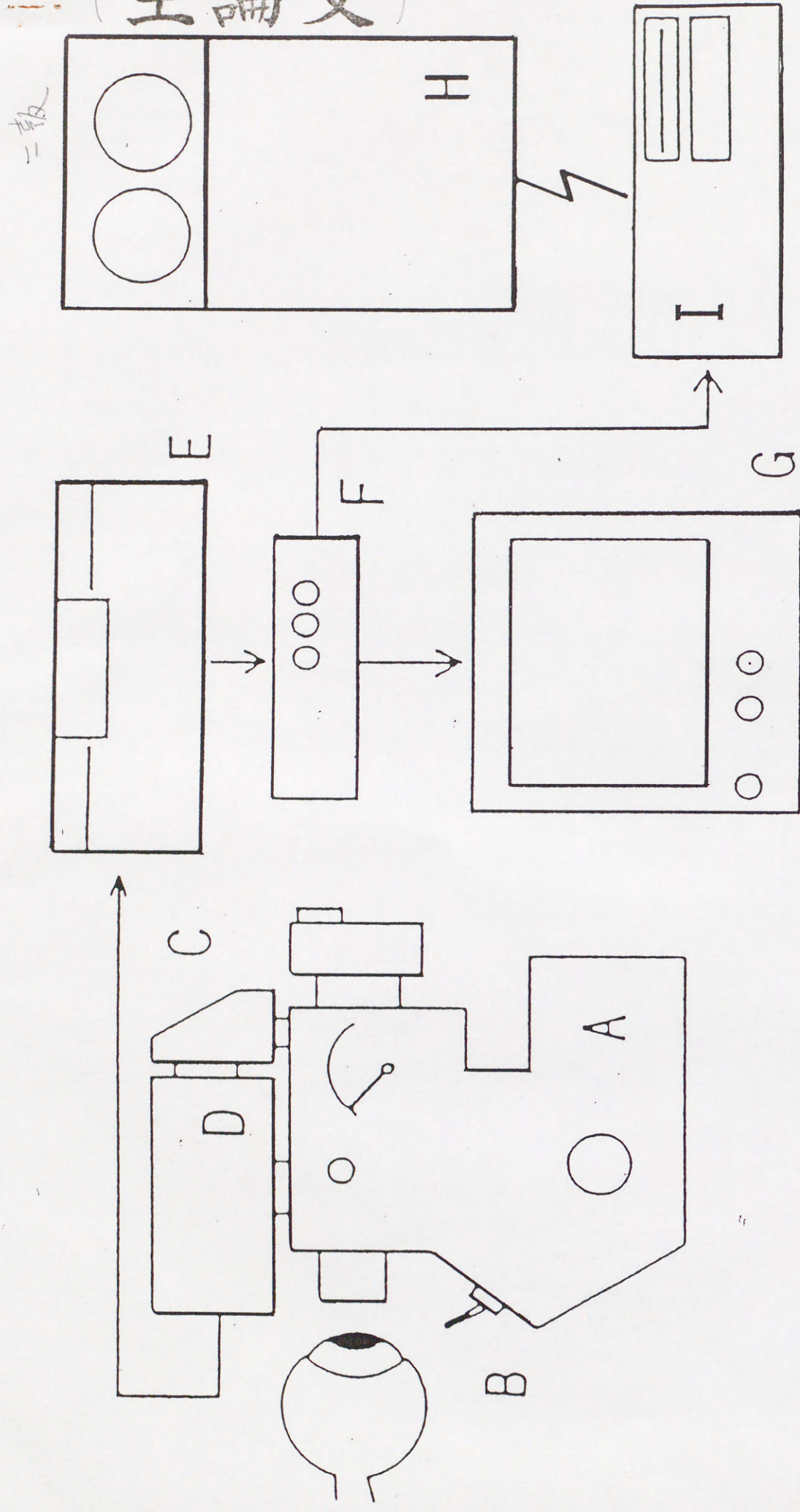


Fig 1

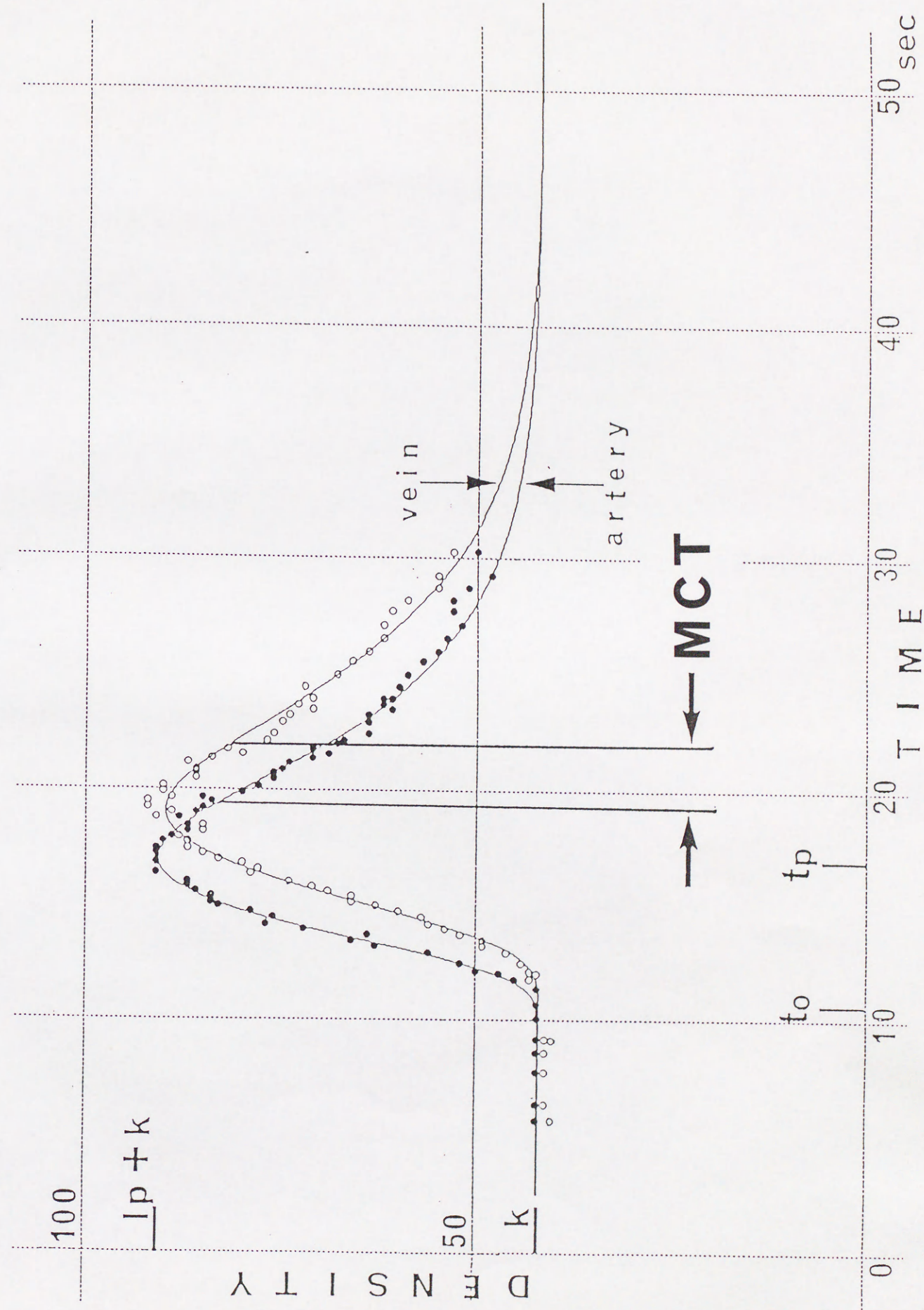
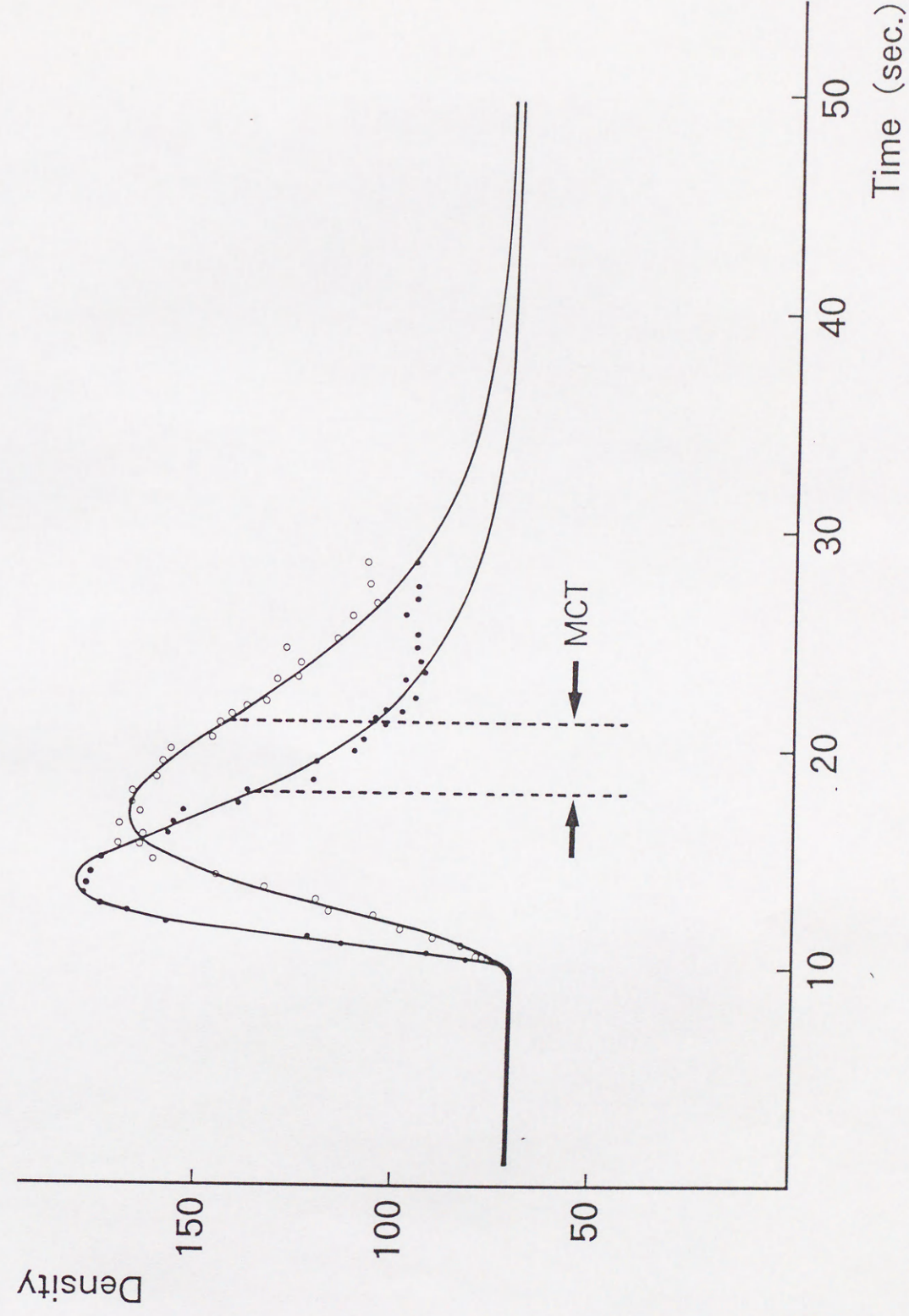
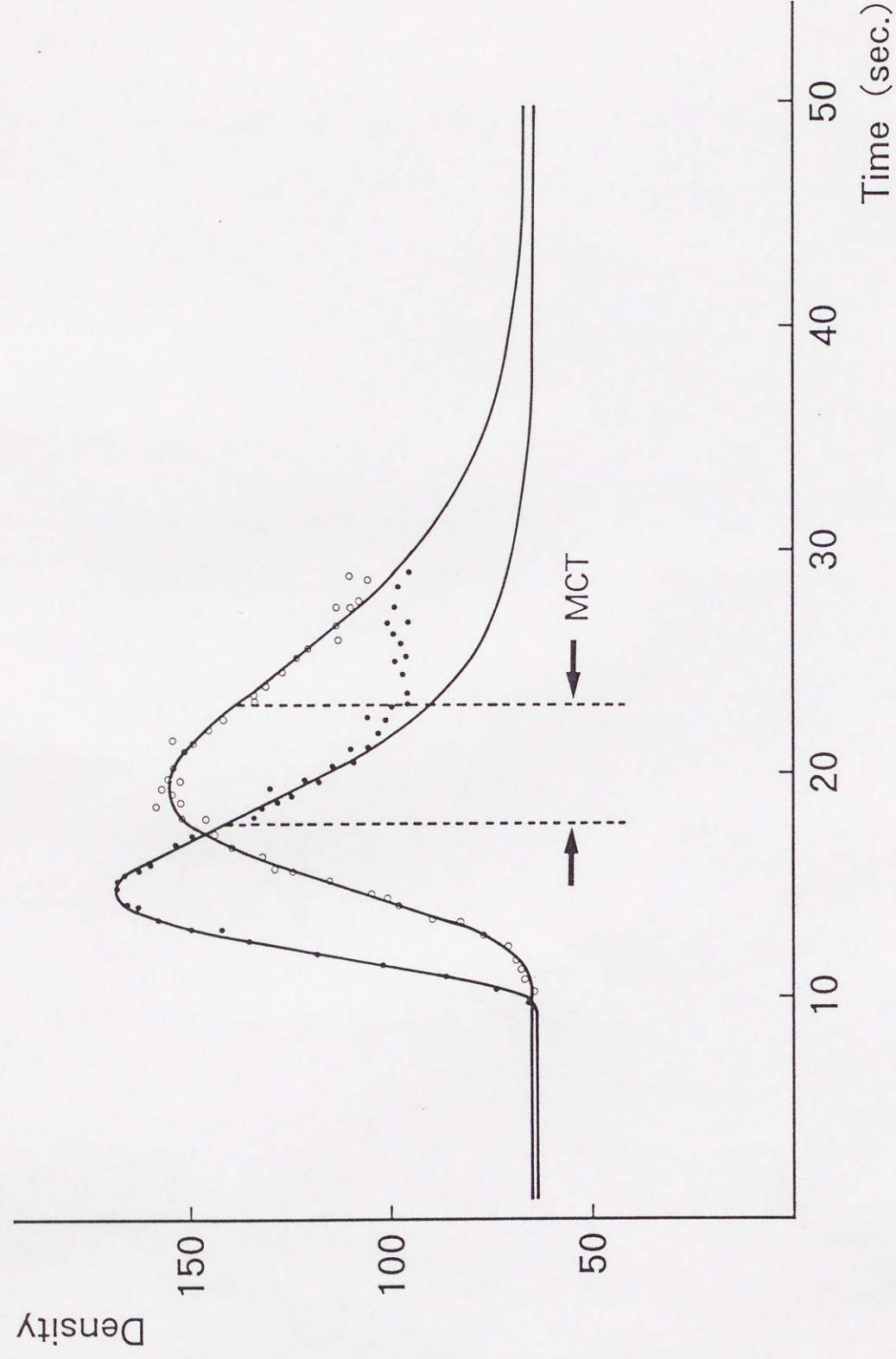


Fig 2



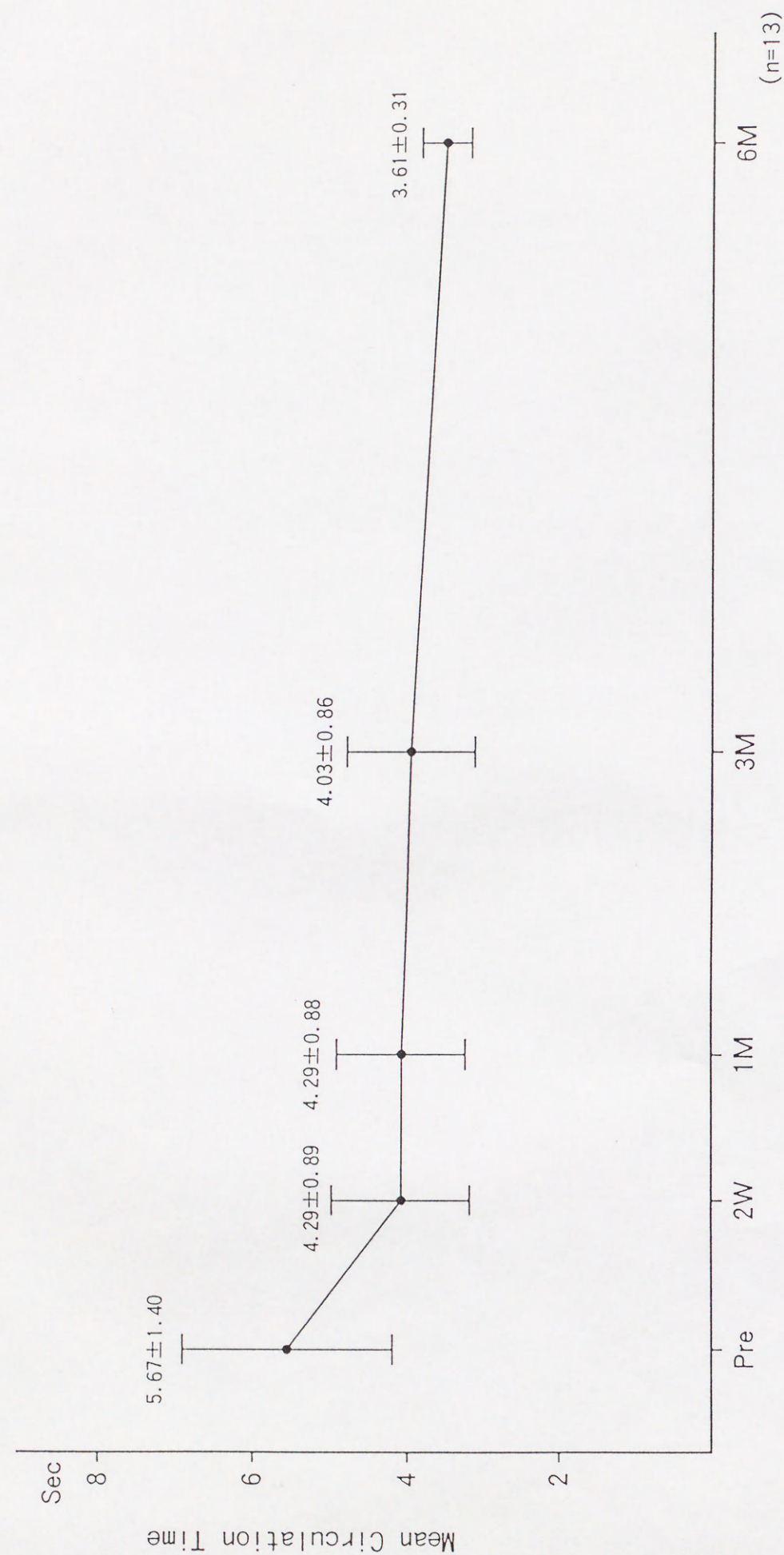


Fig.1 Fluorescein video angiography system.

A : fundus camera, B : inner fixation target, C : relay lens,
D : T V 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.

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: 5.42 sec, Bottom: 3.31 sec) means mean circulation time of a retinal area supplied by each vessel

Fig.4 Mean circulation time of the proliferative diabetic retinopathy

before Pre and after 2W: 2 weeks, 1M: 1 month, 3M: 3 months, 6M: 6 months panretinal photocoagulation. Values indicate mean ± standard deviation.