螢光眼底撮影法よりみた高血圧性網膜病

変判定上の諸問題(第3報)*

——微小循環の検討——

水 嶋 昇 溝 部 昉
村 井 俊 介 額 賀 厚 徳**

諸種の薬物および因子に反応する末梢血管の態度を、眼底血管について観察した。

- 1) 酸素吸入(100% 酸素を 15 分間持続吸入)後の血管は、酸素吸入以前のものに比較して、著しく収縮する。
- 2) 正常白ウサギおよび黒ウサギに、螢光眼底撮影法を行なうと、まず鼻側動脈から螢光物質が消褪していく像を認めた。
- 3) 昇圧アミンであるメトキサミンを、白ウサギおよび黒ウサギに静注すると、末梢血管は著しく収縮する。これは血圧の上昇と相関した。
- 4) アンギオテンシンを、白ウサギおよび黒ウサギに静注すると、3) の場合と同様に、末梢血管の収縮を認めた。この場合も血圧の上昇と相関があった。
- 5) 降圧物質である亜硝酸ソーダを、黒ウサギに静注すると、3), 4) の場合とは逆に末梢血管の拡張がみられ、血圧の下降と相関が認められた。
- 6) セロトニンを、白ウサギおよび黒ウサギに 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注して観察したが、この物質が、平滑筋に対して、強い収縮力を与えるといわれるにもかかわらず、血管および血圧に一定の変動はみられなかった。
- 7) ブラジキニンを、白ウサギおよび黒ウサギに 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注したところ、血管の拡張および血圧の上昇を認めた。これは、ブラジキニンが局所の血管拡張および血液量増加をきたすという。報告に一致する。

I. 序 言

螢光眼底撮影法(fluorescence fundus photography)については、すでに第1報および第2報で報告したとおり、1961年、Novotony¹⁾らによって先鞭をつけられて以来、多くの報告²⁻²⁰⁾があり、いろいろな考察が行なわれてきている。これらの報告をみて総括的にいえることは、この方法が、眼底血管の動態を捕える手段として、きわめて有能であるということにつきる。私たちは、今回この特性を駆使して、諸種の薬物および諸種の因子に反応する末梢血管の態度を、眼底血管を通して観察し、

若干の検討を加えたので、ここに報告する。

II. 撮影方法

撮影方法の基本手技は、すでに第1報および第2報においてのべたとおり、Novotonyのそれと、ほとんど同じである。ただ、オリンパス製眼底カメラ(Olympus fundus Camera. model GRC)に、blue filter(Fuji. No.18. gelatin filter)およびgreen filter(Fuji. No. 17. gelatin filter)を挿入し、フィルムは、KodakのTri-x(ASA 400)または、Ansco Super Hypan(ASA 500)を使用した点を異にする。Fluoresceinは、5% fluorescein sodaとして、5~10 mlを、10秒以内に静注し、眼底を観察した。比較対照のために、天然色写真撮影も同時に行なった。瞳孔散大には、ミドリンPを用いた。点眼と同時に、ヒトでは、ベルフェナジン4 mgを、あらかじめ内服させ、fluorescein sodaの副作用で

* 本論文の一部は第9回日本老年医学会総会において発表した。

** N. Mizushima, A. Mizobe, S. Murai, A. Nukaga.: 東京慈恵会医科大学阿部内科学教室(主任: 阿部正和教授): 東京都葛飾区青戸 6-41-2, 慈恵医大附属青戸病院.
受付: 1967年8月11日.

図 1. 酸素吸入による末梢血管の収縮状態を示す

図 2. 負荷（酸素吸入）前の末梢血管

ある悪心を予防した。撮影は、10 秒おきに、3 分～3 分 30 秒にわたって連続撮影し、増感現象を行なって観察した。薬剤はいずれも最大有効量として、耳介静脈より静注した。またウサギの実験で、薬物による血圧の変動と末梢血管の態度との関連をみるために、福田・川口式家兎血圧計を使用し、耳介動脈の拍動が消失した点を最大血圧、拍動が再び現われた点を最小血圧として記録した。

III. 撮影結果

肺胞内酸素を過飽和状態にすると、血中の酸素分圧が

図 3. 正常白ウサギの螢光眼底像で鼻側動脈の充盈が始まっている

図 4. 図 3 を経時的に観察したもので耳側の血管も造影されている

高まり、その化学的刺激も手伝って、無呼吸の状態を起こすことが知られている。図 1 は、ヒトに酸素吸入を行ない、15 分後に、螢光撮影を試みたものである。酸素吸入前の状態、図 2 と比較すると、末梢血管の著しい収縮を認めることができる。このさい、酸素は 100% O_2 とし、15 分間にわたり、持続吸入する方法を行なった。次に実験動物として、白ウサギおよび黒ウサギを使用するにあたって、その正常状態における眼底血管を、螢

図 5. 図 3 を経時的に観察したもので、鼻側静脈が空虚になっている

図 7. 正常黒ウサギにおける静脈充盈期

図 6. 正常黒ウサギにおける動脈充盈期

図 8. メトキシサミン静注（昇圧）時の黒ウサギの眼底血管変化

光撮影法によって充盈観察してみた。正常白ウサギでは、まず最初に、図 3 でみられるごとく、鼻側動脈の充盈像を認めることができる。次いで耳側へ充盈が進展し、30 秒後、動静脈の充盈が、ほとんど完了した時期になると、鼻側動静脈が空虚となっている像を認める。すなわち、これは螢光物質の消失していく過程を示唆しているものと考えられる（図 4, 5）。

また、正常黒ウサギについても、同様の撮影法を試みた。図 6, 7 は、それぞれ動脈充盈期、および静脈充盈

期を示すものであり、一部には、いわゆるムラムラの所見を認めることができる。

メトキシサミン（methoxamine, β -(2, 5-dimethoxy-phenyl)- β -hydroxy isopropylamine hydrochlorid)は、ノルエピネフリンなどの作用に類似し、総末梢血管抵抗を増加し、血圧を上昇させる作用を有する。図 8 は、黒ウサギの耳介静脈よりメトキシサミン 2 mg/kg を静注し観察したものである。静注前の状態、図 9 に比較して、血管の収縮傾向が認められた。なお、この時の血圧は

図 9. 黒ウサギの眼底血管
(メトキシサミン静注前の状態)

図 10. 白ウサギの正常眼底所見
(カラー写真より反転)

148/90 mmHg であり、静注前の血圧 120/72 mmHg に比して明らかに高値を示した。

アンギオテンシンは、静脈内注入により、末梢血管の平滑筋に作用し、これを収縮させ末梢血管抵抗を上昇させるといわれている。図 10 は、正常白ウサギの眼底血管を示す。これに angiotensin 10 μ g/kg を投与すると、図 11 の如く、網膜中心動脈の著明な収縮状態を認めることができた。この時の血圧は 134/90 mmHg であり、対照の 120/70 mmHg に比して高値を示した。

図 11. Angiotensin 10 μ g/kg 静注後の白ウサギの網膜中心動脈で、両者とも、対照 (図 10) に比して著明に収縮している (カラー写真より反転)

図 12. 亜硝酸ソーダ静注 (降圧) 時の黒ウサギの眼底血管変化

次に降圧時における末梢血管の態度に着目してみた。これには、亜硝酸ソーダを使用したが、亜硝酸ソーダは平滑筋を弛緩させ、同時に、末梢血管に対して麻痺させるように働らくと考えられ、高血圧患者の降圧剤として使われている。作用は、内服 3 ~ 4 分後に現われ、10 ~ 30 分で極点に達し、1 時間以上持続するといわれている。図 12 は、黒ウサギに 5% 亜硝酸ソーダ溶液 0.2 ml

図 13. 白ウサギの正常眼底血管
(セロトニン静注前の状態)

図 15. セロトニン静注時の黒ウサギの眼底血管

図 14. セロトニン静注時の白ウサギの眼底血管

/kg を静注したときの状態であり，末梢血管の拡張傾向をとらえることが出来た．この時の血圧は，104/64 mm Hg であり，静注前の血圧，120/74 mmHg と比較して低値であった．

セロトニン (serotonin-creatinine [$C_{14}H_{23}N_5O_7S$]) は，10～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で，平滑筋に対し，強い収縮作用を現わすといわれる．そしてとくにウサギでは，10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下では作用がみられず，50～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で，その効果が著明にみられるという報告¹⁸⁾がある．私たちは，セロ

図 16. ブラジキニン静注時の黒ウサギの眼底血管

トニン 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を用いて，白ウサギおよび黒ウサギについて観察を試みたが，末梢血管の著しい変化を認めることはできなかった．なお血圧は，124/74 mmHg であり，対照ウサギとの間に差はなかった (図 13, 14, 15)．

ブラジキニン (Bradykinin) は，kinin の一種であり，組織液内の Pseudoglobulin に作用して，vasoactive な peptide を遊離する．すなわち，一般平滑筋臓器の収縮，小動脈の拡張，小静脈の収縮，毛細血管の透過性増

大、疼痛の誘起、白血球の游走などを示す¹⁹⁾とされている。臨床的には、血圧下降ないしは小動脈の拡張が期待されている。私たちは、ブラジキニン500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、黒ウサギに静注し観察した。図 16 は静注後の末梢血管変化であり、正常状態に比較して拡張の傾向を認めた、なおこのときの血圧は108/70 mmHgであり、対照の122/72 mmHg に比して低値を示した。

IV. 考 察

螢光眼底撮影法は、末梢血管動態を捕える格好の手段である。それは、検眼鏡の検索、天然色撮影だけでは見逃されやすい、微細な変化を鮮明に捕えてくれる。この方法を用いて、2, 3の薬物および因子について検討を行なった結果、血圧を高めるような因子である、酸素吸入、メトキサミンおよびアンギオテンシン静注時には、末梢血管が著明に収縮し、血圧を下げるような物質である、亜硝酸ソーダおよびブラジキニンの静注後には、末梢血管の拡張する状態を観察することができた。ただし、平滑筋を収縮させる作用をもつといわれる、セロトニンについては、末梢血管の変化も、また血圧の変動も認められなかった。したがって、以上の薬物などによる、血圧の上昇および下降は、いずれも末梢血管抵抗の変化に基くものであると考えられる。私たちが、なぜこの様な薬物と末梢血管の変化との関係について追求しているかという理由は、これらの薬剤が、いずれも末梢血管の平滑筋に作用して、上記観察結果のごとき状態をひきおこすことが知られているからである。眼底にみられる細小血管(網膜中心動静脈など)は、いずれも280 μm 以下であるとされている。そして、乳頭上にみられる血管は100 μm であることが証明されている。100 μm 以下のものは、すべて細小動脈(arterioles)に属し、また血管壁の構造からは、網膜中心動脈は鞏膜筋状板を通過するところから、小動脈としての性格を失ない、内弾力板は急激に厚さを減じ、第1または第2分岐以下では小動脈とみなしがたく、細動脈となることが知られている。この細動脈側の平滑筋装置を有する部分は、とくにメタ細動脈(metarteriole)といわれる。そしてこれよりもさらに細い分野にあるcentral channelにも、一部平滑筋の存在が知られている。したがって上記薬物の作用域は、このレベルの血管であると考えることができる。すなわち、螢光眼底撮影法によって観察しうる血管は、上記観察結果から、少なくとも、metarterioleの分野であり、しかも第2報²⁰⁾で示したように、ムラムラの

所見が毛細血管叢を写し出していると考ええるならば、その細部については不詳であるが、真性毛細血管のレベルにまで、言及することができるのではないかと考えられる。このことがさらに進展して、高血圧症患者にみられる血管病変の解明の一助ともなれば幸いである。

V. 結 語

末梢血管の変化について、諸種の薬物、因子との関連を考究した。

1) 酸素吸入後の血管は、酸素吸入以前の血管に比較して、著しく収縮することが明白である。

2) 正常白ウサギおよび黒ウサギに対して、螢光眼底撮影を施行すると、まず鼻側動脈から充盈が始まり、耳側動脈へと進展し、静脈相の充盈が終る時期になると、鼻側静脈から、次第に螢光物質が消滅していく像を認めることができた。

3) 昇圧アミンであるメトキサミンを、白ウサギおよび黒ウサギに静注すると、末梢血管が著しく収縮する。これは血圧の上昇とも相関があった。

4) アンギオテンシンを、白ウサギおよび黒ウサギに静注すると、3) と同様末梢血管の著明な収縮が認められ、やはり血圧上昇との相関を認めた。

5) 亜硝酸ソーダを、黒ウサギに静注すると、3), 4) とは逆に、末梢血管の拡張を認めた。これも血圧の下降と相関した。

6) セロトニンを、白ウサギおよび黒ウサギに100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注して観察したが、この物質が平滑筋に対して、強い収縮力を与えるといわれるにもかかわらず、血管の変化も、又血圧の変動もみられなかった。

7) ブラジキニンを、白ウサギおよび黒ウサギに500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注して観察したところ、血管の拡張および血圧の下降を認めた。これは、ブラジキニンが、局所の血管拡張および血液量増加をきたすという報告に一致する。

本稿を終わるにあたり、本研究に多大のご援助を賜った船橋知也教授、金本昭一博士に心からお礼申しあげる。

文 献 1) Novotony, H.R. & Alvis, D.L.: A method of photographing fluorescence in circulating fluorescence in circulating blood in the human retina, *Circulation*, 24: 82, 1961. 2) David, N.

- J., Saito, Y. & Heyman, A. : Arm to retina fluorescein appearance time, Arch. Neurol., **5**: 165, 1961. 3) Dollery, C.T. et al. : Studies of the retinal circulation, with fluorescein, Brit. Med. J., **2**: 1210, 1962. 4) Hart, L.M. et al. : Fluorescence motionpicture photography of retinal circulation. Description of technique and normal retinal blood flow, J. Lab. Clin. Med., **62**: 703, 1963. 5) Dollery, C.T. et al. : Studies in fluorescence retinal photography, Trans. Ophthal. Soc. U.K., **83**: 409, 1963. 6) Smith, J.L. et al. : Fluorescein fundus photography of angioid streaks, Brit. J. Ophthal., **48**: 517, 1964. 7) Hodge, J.V. et al. : Retinal softexudates: clinical study by color and fluorescence photography, Quart. J. Med., **23**: 117, 1964. 8) Linhart, J.W. et al. : Clinical experience with fluorescence retinal cinematography. Circulation, **29**: 577, 1964. 9) Norton, E.W.D. et al. : Fluorescein fundus photography. An aid in the differential diagnosis of posterior ocular lesions, Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng., **68**: 755, 1965. 10) Dollery, C. T. et al. : Studies of the retinal circulation with fluorescein, Brit. Med. J., **2**: 1210, 1965. 11) 藤沢洋次: 螢光眼底撮影法による網脈絡膜疾患の臨床的研究. 第1報・第2報, 日銀, **69**: 1317, 1965; 同, **70**: 150, 1966. 12) Hickam, J. B. et al. : A Photographic method for measuring the mean retinal circulation time using fluorescein, Invest. Ophthal., **4**: 876, 1965. 13) Norton, E. W.D. et al. : Fluorescein in the study of macular disease, Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng., **69**: 631, 1965. 14) 溝部 昉: 螢光眼底撮影法よりみた高血圧および糖尿病性網膜病変, 日老医誌, **2**: 354, 1965. 15) 清水弘一: 螢光眼底撮影法. その1, 臨眼, **19**: 1247, 1965; その2・その3, 同, **20**: 17, 73, 1966. 16) 松井端夫ほか: 螢光眼底撮影に関する研究・その1, 日銀, **69**: 2094; その2. 同, **70**: 613, 1966. 17) 溝部 昉: フルオレッセン (螢光撮影) 法よりみた網膜循環と病変, 眼科, **8**: 139, 1966. 18) 中村幸夫: Serotonin に関する薬理学的研究, 日薬理誌, **61**: 69, 1965. 19) 木村義民: 降圧物質, 代謝, **1**, 35, 1964. 20) 水嶋昇ほか: 螢光眼底撮影法よりみた高血圧性網膜病変判定上の諸問題. 第2報. 脈絡膜循環について, 日老医誌, **5**: 1967.

Abstract

Observatopm of Hypertensive Retinopathy by the Fluorescence Fundus Photography

—Investigation of Micro-Circulation—

Noboru Mizushima, Akira Mizobe, Shunsuke Murai & Atsunori Nukaga*

Fluorescence fundus photography is an excellent method to observe small vessels. We used this method to investigate the reaction of peripheral vessels to drugs, and also to discern the kind of blood vessel subjects to observation. Two groups of drugs, Methoxamine, Angiotensin and Serotonin, which contract the smooth muscle to elevate blood pressure and Sodium nitrite, Bradikinin etc. which

relax the muscle to depress the pressure, were used.

Using rabbits and men, it was observed that the drugs which elevate the pressure contracted peripheral vessels and those which depress the pressure dilated the vessels.

In the peripheral vessels, smooth muscles exist in the metarteriole and some of the central channel.

Accordingly, by this method, it is possible to investigate change of micro vessels, the metarteriole and furthermore, the central channel.

* The 4th Department of Internal Medicine (Director: Prof. Masakazu Abe), Jikei University School of Medicine: Aoto, 6-41-2, Katsusika-ku, Tokyo, Japan.