

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学フォーラム (2014.02) 14巻1号:26～29.

網膜循環についての最新の知見

十川 健司

## 依頼論文

# 網膜循環についての最新の知見

十 川 健 司\*

### 【要 旨】

循環調節を知る上で、非侵襲的に血管を観察できるのは生体内で網膜以外にない。血管を直接観察できる網膜は、この分野の研究に非常に適した臓器である。我々が日常診察で観察している網膜血管は、生理学的にみると細動脈・細静脈である。細動脈は厚い平滑筋を有しており、別名抵抗血管といわれ、全身血圧を規定する因子である末梢血管抵抗の大部分を司る重要な臓器である。この細動脈の血管緊張の程度により全身血圧は変動し、組織への血流供給が決定する。よって、この部位の調節機構は非常に重要である。この項では網膜循環の調節機構として大切な4つの機構（代謝性、筋原性、血流依存性、神経性調節機構）を解説し、最後に網膜循環の自己調節機構について説明する。

### 網膜循環調節

#### a) 代謝性調節機構

代謝性調節とは組織局所の代謝活動、あるいは組織より放出される代謝産物（ $H^+$ 、 $CO_2$ 、乳酸、アデノシンなど）の濃度によって血管平滑筋の緊張が調節される。網膜は酸素消費量が生体で最大の組織であり<sup>1)</sup>、酸素分圧の変化によって血流量が鋭敏に増減する。特に、100% 酸素吸入による血中酸素分圧の上昇に対し、脳血流は10%程度しか減少しないのに比べ、網膜血流量は約50%も減少する<sup>2)</sup>。

#### b) 筋原性調節機構

細動脈では血管内から血管壁に圧が加わると血管壁が収縮し、逆に圧が低下すると血管壁が拡張することが知られている（Laplaceの定理）<sup>3)</sup>。つまり、血管内圧が上昇して血管壁を伸展させると壁張力が増加するが、これを血管が感知して血管が収縮し、壁張力を一定に保つのである。このことを筋原性調節と呼ぶ。

我々は健常人を対象にして、寒冷刺激を与えることにより一過性に血圧を増加させ、レーザードップラー眼底血流計を用いて網膜動脈の反応性を評価し、一過

性の血圧上昇（=血管内圧上昇）に対して圧依存性に網膜血管が収縮して、一過性に増加した血流量が元のレベルに戻ることを証明した<sup>4)</sup>。これにより、網膜動脈では筋原性調節機構が自己調節機構に重要な働きをしていることが明らかとなった。

#### c) 血流依存性調節機構

血流依存性調節機構には血管内皮からの血管拡張因子のひとつである、一酸化窒素（NO）が重要な働きをしていることが分かっており、この反応は血管内皮機能を反映するとされている。血流依存性調節機構を説明する上で大切なのは、ずり応力（シェアストレス）という概念である。シェアストレスとは血管内を血液が流れると、その接線方向にかかる力のことをいう（図1）。血流量が増加し、シェアストレスが増加した場合、血管内皮がこれを感じ、血管が拡張しシェアストレスを元のレベルに戻す。逆に血流量が低下し、シェアストレスが低下した場合はその逆の反応が起こる（図2）。このように血流量を変化させることにより、シェアストレスを一定に保つ調節機構のことを血流依存性調節機構と呼ぶ。Kuoらは、微小循環調節はこれらの代謝性、筋原性、血流依存性調節機構の3つのメカニ

\*旭川医科大学 眼科学講座

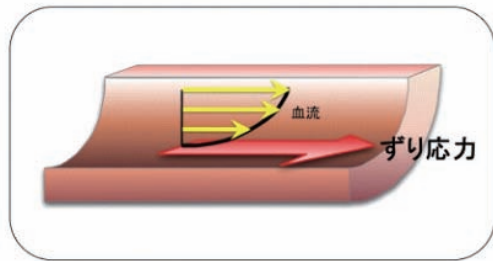


図1 ずり応力 (シェアストレス)

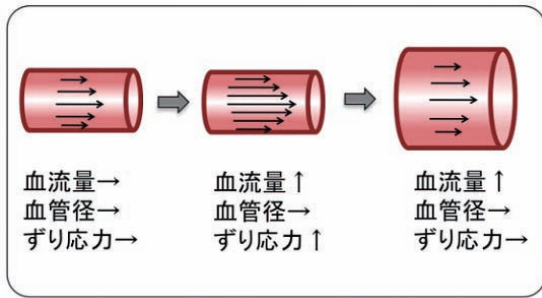


図2 血流依存性調節機構

ズムが時間的かつ空間的に協調して働いているという考えを提唱した(図4)<sup>10)</sup>。たとえば、組織で低酸素が起こった場合、乳酸やCO<sub>2</sub>などの組織最終代謝産物が放出され、それを感知した小口径の細動脈が拡張し、血流量が増加する。それにより血管内圧の低下が引き起こされ、そのすぐ上流にある中口径の細動脈では筋原性代謝性調節により血管が拡張して血流量はさらに増加する。すると今度はさらに上流にある大口径の細動脈では血流量の増加を血管内皮細胞が感知して、血管内皮由来拡張因子を放出して血管が拡張し、血流量はさらに増加する。こうして3つの調節機構が合目的に調節され、組織の低酸素を代償するように血流量を増加させている<sup>11)</sup>。

内科領域では、上腕動脈を駆血後に解放させ、一過性の血流量増加に対する前腕動脈における拡張反応(Flow-Mediated Vasodilation ; FMD)を測定し、血管内皮機能を非侵襲的に評価している<sup>5)</sup>。糖尿病や高血圧患者などの全身疾患を有する患者におけるFMD値の低下が近年多数報告されている<sup>6)</sup>。眼科領域では、我々は近年糖尿病網膜症の病期が進む程FMD値が低下することを明らかにした(図3)<sup>7)</sup>。さらに我々は、網膜静脈分枝閉塞症を有する患者でもFMD値が低下することも報告した<sup>8)</sup>。しかしながら、FMD値の評価はあくまでも比較的太い血管である上腕動脈の血管内皮機能の評価であり、網膜細動脈の血管内皮機能を非

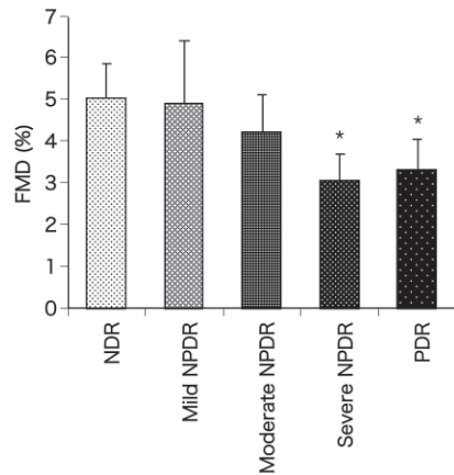


図3 糖尿病網膜症とFMDの関係



図4 細動脈における組織代謝需要増加時の反応性血流量増加とそのメカニズム (Kuo L et al. Endothelial modulation of arteriolar tone. News in Physiological Science 7: 5-9, 1992 より改変)

侵襲的に評価する方法は未だ確立されていない。

網膜における血流依存性調節機構を評価するために、我々はネコを対象とし、レーザードップラー眼底血流計を用いて血管径と血流速度を測定し、シェアストレスの指標であるずり速度を算出して、低酸素付加時における網膜血流増加反応にこの血流依存性調節機構が関与していることを、網膜循環で初めて明らかにした<sup>9)</sup>。今後、臨床的に血流依存性調節の評価が可能になれば、網膜血管内皮機能を臨床的に評価できることになりうる。

#### d) 神経性調節機構

自律神経による血流調節は非常に重要な因子であり、脈絡膜や毛様体には神経支配があり、神経性の調節が強く働くと考えられるが、ヒトやサルでは網膜血管には神経支配がほとんどないとされ、網膜循環においては直接の神経性調節は働いていないと考えられる。しかし、交感神経  $\alpha$  受容体 ( $\alpha_1$  は血管収縮) や  $\beta$  受容体 ( $\beta_2$  は血管拡張) の存在は確認されており、実際にノルアドレナリンなどの液性因子による調節はある程度は受けていると考えられる。実際に、 $\beta$  ブロッカーであるチモロール点眼による網膜血流低下も報告されており<sup>12)</sup>、緑内障点眼薬の網膜循環への影響を考えるうえで重要である。

#### 網膜の血流自己調節機構

中枢神経調節の影響が強い腸管や皮膚などとは異なり、脳、冠、腎臓などの重要臓器には組織局所で血流量を調節できる機構が備わっている。これは広義の血流量の自己調節機構 (autoregulation) といわれる (図 5)。autoregulation は生体の恒常性の維持に参与している。たとえば、血圧の上昇時に高い圧で送り込まれた血流をそのまま毛細血管に流してしまうと、毛細血管は破綻してしまう。それを防ぐメカニズムとして、autoregulation が存在していると考えられている。この autoregulation は生体にとって生命維持に重要な臓器にのみ存在するといえる。生体においては、1930 年に腎臓で初めて autoregulation が存在することが報告された。また、網膜にもこの autoregulation が存在することが知られており、眼科領域でも autoregulation という言葉が頻繁に用いられているが、定義が曖昧であることが多い。網膜循環で言えば、血中酸素濃度の上昇で血流が減少し、逆に血中酸素濃度の低下や二酸化炭素濃度の上昇によって血流量が増加することが知られており<sup>12)</sup>、これらも広い意味では autoregulation 機構のひとつに含まれる場合もある。しかし、脳循環領域で定義されている様に<sup>13)</sup>、狭義の autoregulation とは、神経やホルモンの影響を受けずに、組織還流圧の変動に対して組織の血流を一定に維持する機序のことをさす。

Robinson らはレーザードップラー血流計を用い、健康人 3 人を対象にして、血圧上昇時の網膜血流速度を測定し、平均血圧が 115mmHg (41% 増加) ま

でならば網膜血流速度は一定に保たれることを報告した<sup>14)</sup>。以後、長らくこの論文が網膜循環における autoregulation の証拠とされてきた。しかし、この研究では対象はわずか 3 人で、しかも血流速度しか評価しておらず、最も重要なパラメーターである血流量の変化は評価されていない。そのため、網膜循環の autoregulation のメカニズムは未解明であった。

我々は、全身血圧を上昇させる生理的負荷である寒冷刺激を与えて、レーザードップラー血流計を用いて網膜循環動態の変化を経時的に評価した<sup>4)</sup>。すると負荷後平均血圧は 15% 増加し、それに伴い血流速度も増加し、一過性に網膜血流量が増加した。この後、圧の上昇を感知して網膜動脈が収縮し、網膜血流を一定に保つというダイナミックな変化が起こるのを見いだした。以上より、網膜動脈の収縮反応が網膜循環の autoregulation において重要な働きをしていることが明らかとなった。

最近我々は、血圧を急激に上昇させた際の網膜循環動態の変化を、ネコを用いて詳細に評価した<sup>15)</sup>。この実験では、負荷前と比して 60% を超える急激な全身血圧の上昇に伴い、網膜血流量は血圧上昇前と比較して有意に増加した (図 6)。Autoregulation の上限を超える過度の全身血圧の上昇に対しては網膜血流が増加するが、興味深いことに、血管内皮拡張物質である一酸化窒素の合成を阻害すると、網膜血流の増加が消失した。この理由として、血管内圧の増加に対する筋原性調節による血管収縮よりも、血流依存性調節による血管拡張が相対的に優位に作動した結果であると考察している。血流依存性調節は血管内皮にかかるシェアストレスを一定に保とうとする調節反応であることから、autoregulation の範囲を超える過度の全身血圧上昇に対しては、血流を一定に保とうとするあまり、血管内皮に負荷がかかりすぎることを回避する合目的な循環調節反応と考えられる。

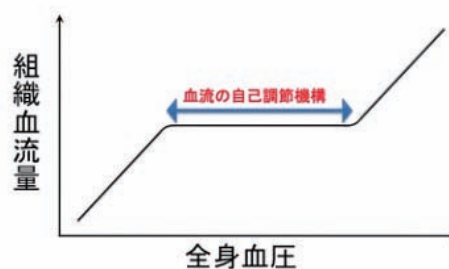


図 5 血流の自己調節機構 (autoregulation)

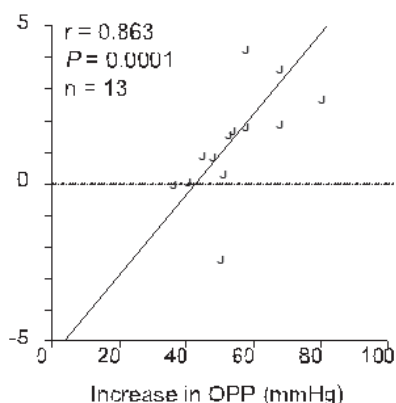


図6 急激な血圧上昇時の網膜血流量 (RBF) の変化

## おわりに

網膜組織の活発な代謝活動を支えるべく、網膜血流は様々な生理的循環調節機構によって生体の需要に応じて合目的に調節されていることが明らかとなった。言い換えると、このような網膜循環調節機構の障害は、重篤な網膜組織障害につながっている可能性がある。糖尿病網膜症をはじめとする網膜硝子体疾患における網膜循環動態を正確に評価し、循環改善による新しい治療法の確立にも役立てると考えている。

## 参考文献

- 1) Saari, J.C., 1987. Metabolism and photochemistry in the retina. In: Moses, R.A., Hart, W.M. (Eds.), *Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application*. Mosby, St Louis, pp. 356-373.
- 2) Izumi N, Nagaoka T, Sato E et al. Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow in response to hyperoxia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(10): 4595-4603, 2008.
- 3) Bayliss WM. On the local reactions of retinal wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 28(3): 220-231, 1902.
- 4) Nagaoka T, Mori F, Yoshida A. Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(6): 1941-1945, 2002.
- 5) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al.; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39: 257-265, 2002.
- 6) Nair BM, Viswanathan V, Snehalatha C, Mohan RS, Ramachandran A. Flow mediated dilatation and carotid intimal media thickness in South Indian type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 65:13-19, 2004.
- 7) Sogawa K, Nagaoka T, Tanano I et al. Association between diabetic retinopathy and flow-mediated vasodilation in type 2 DM. *Curr Eye Res*: 37(5) 446-451, 2012.
- 8) Tanano I, Nagaoka T, Sogawa K et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*: 38(1) 114-118, 2013.
- 9) Nagaoka T, Sakamoto T, Mori F et al. The effect of nitric oxide on retinal blood flow during hypoxia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 3037-3044, 2002.
- 10) Kuo L, Davis MJ, Chilian WM, Endothelium dependent flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 259: H1063-100, 1990.
- 11) Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Interaction of pressure and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am J Physiol* 261: H1706-1715, 1991.
- 12) Riva CE, Pournaras CJ, Tsacopoulos M. Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol* 61: 592-608, 1986.
- 13) Johnson PC. Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ Res* 14-15: I2-I9, 1964.
- 14) Robinson F, Riva CE, Grunwald JE et al. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 722-726, 1986.
- 15) Nakabayashi S, Nagaoka T, Tani T et al. Retinal arteriolar responses to acute severe elevation in systemic blood pressure in cats: role of endothelium-derived factors. *Exp Eye Res* 103: 63-70, 2012.