

AMCoR

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

あたらしい眼科 (2007.12) 24巻Suppl.:41～44.

【網膜硝子体診療の進歩】
診断機器の進歩
網膜血流測定装置

佐藤栄一, 石子智士

6. 網膜血流測定装置

佐藤栄一* 石子智士*

1. 網膜血管は生体において非侵襲的に直接観察しうる唯一の血管である。
2. この特徴を生かして、これまで幾つかの網膜循環測定法が開発・臨床応用されてきた。
3. 本稿では、網膜循環について、レーザードップラ法を用いたレーザードップラ眼底血流計の原理、測定法、臨床研究の成果について概説し、将来の展望について述べる。

I レーザードップラ法を用いた網膜循環測定法

1. 測定原理

網膜血管の中を流れる赤血球にレーザー光を照射すると、ドップラ効果により周波数が偏位するが、この周波数偏位が血流速度に比例することを利用し、網膜血流速度を測定することができる。これはレーザードップラ速度法 (laser Doppler velocimetry : LDV 法) とよばれる。この方法では赤血球の血流速度を直接的、非侵襲的に測定できるという利点がある。さらに、血球からのドップラシフトを2方向から検出することで1本の血管を流れる血流速度の絶対値を算出し、さらに同時に測定した血管径から網膜血流量の絶対値の算出が可能である¹⁾。この絶対値の計測ができるということは临床上非常に重要な意味を持つ。すなわち、同一個体における測定値の変化を検出するだけでなく、個体間、すなわち正常者と患者から得られた結果を比較することが可能となった。

この方法を用いた装置は、レーザードップラ眼底血流計 (CLBF model 100) として市販されている²⁾ (図1)。

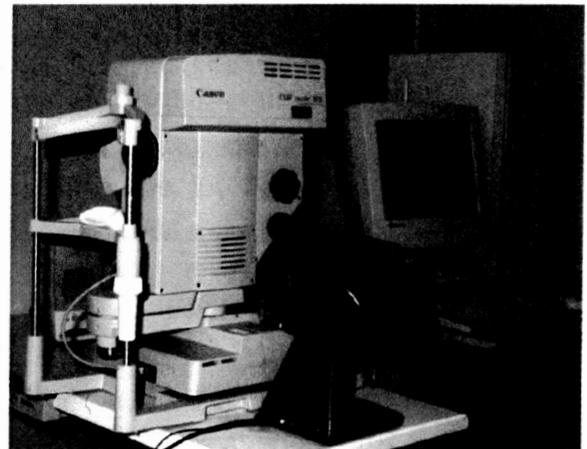


図1 レーザードップラ眼底血流計 (CLBF model 100)

この装置は固視微動の影響を取り除くために自動固視追尾装置が具備しており、より信頼性、再現性の高い網膜循環測定が可能である。

2. 網膜血流量の算出

血管内血流量は、単位時間内に血管断面積を通過する血液容積と定義される。したがって血流量 F は単位時間当たりの血流速度と断面積との積で表される。すなわち、

$$F = 1/2\pi \times D^2 / 4 \times 1/T \times \int^T V(t) dt$$

となる。ここで、 D は血管径で、 $\int^T V(t) dt$ は1心拍における区間血流速度である。レーザードップラ眼底血流計では、40 msec ごとに血流速度を測定し、1心拍における平均血流速度を血流速度 (velocity) として表示している³⁾。

* Eiichi Sato & Satoshi Ishiko : 旭川医科大学眼科学講座

[別刷請求先] 佐藤栄一 : 〒078-8510 旭川市緑が丘東 2-1-1-1 旭川医科大学眼科学講座

II LDV法を用いた網膜血流測定の実際

実際の操作方法

キヤノン社製レーザードップラ眼底血流計 (CLBF model 100) を例にあげ、実際の網膜血流の測定法について述べる。

この装置は眼底カメラをベースにしており (図1)、まず通常の眼底写真撮影と同じように眼底にピントを合わせる。そして、測定したい部位を決める。通常は視神経乳頭から1~2乳頭径離れた網膜静脈の比較的直線に走行している部位で、伴走する網膜静脈からある程度離れた部位を選ぶ。次に眼底にレーザー光を照射する。まず、緑のヘリウムネオンレーザー光 (波長544 nm) を測定血管に垂直になるように置き、血管径を測定し同時にトラッキングも行う。中央の赤いダイオードレーザー光 (波長675 nm) を血管中央に置き、網膜血管内の血流速度を測定する (図2)。血流速度の測定は約2秒間で、その前後で血管径を測定する。得られた結果は瞬時にPC画面に表示される。本装置では信頼性を確認するため、1回の測定を2秒間の計測の2回くり返しで構成されている。おのおの2秒間で得られた数値が大きく異なる場合は、その測定値が正しく行われなかったことを示している。両者の結果を比較して、測定値の信頼性を高めている。

III LDVを用いた臨床研究

1. 網膜症の病期と網膜循環

網膜症の進行に従って網膜循環はどのように変動するのか。また、網膜循環の変動が網膜症進展にどう関与しているのか。この大きな疑問を解明するため、網膜症患者を網膜症の病期別に分類し、網膜循環を測定する研究が数多く行われてきた。Fekeらは、LDV法を用いて pulsatility ratio (=収縮期血流速度/拡張期血流速度) を算出し、軽度網膜症では正常者に比べ pulsatility ratio は増加するが、増殖糖尿病網膜症では反対に減少すると報告した⁴⁾。つまり、網膜症の病期の進行により網膜血流は減少から増加に転じる可能性を示した。また、Konnoらは、LDVを用いて1型糖尿病患者の網膜循環動態を2~6年間経過観察した。罹病期間が短ければ網膜血流量は減少し、長くなるにつれて増加に転じることを示した⁵⁾。これは、Bursellらの video fluorescein angiography 法を用いた臨床報告、あるいは糖尿病誘発

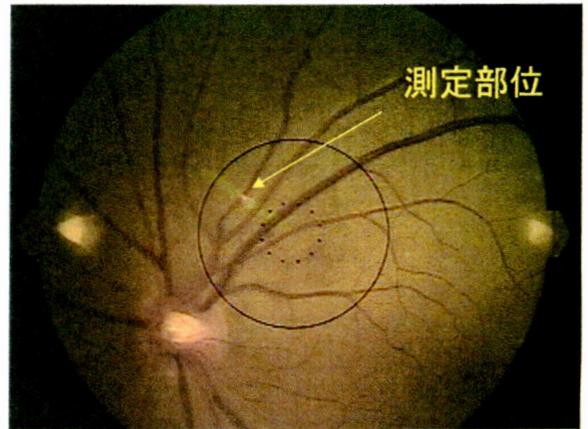


図2 LDV測定時の眼底

緑色のヘリウムネオンレーザーで血管径を測定。赤いダイオードレーザーで血流速度を測定。

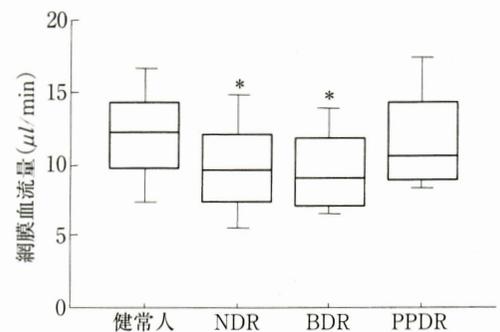


図3 糖尿病患者における網膜動脈血流量

NDR: 網膜症なし, BDR: 単純網膜症, PPDR: 増殖前網膜症。* $p < 0.05$ vs 健康人。

ラット⁶⁾ やイヌ⁷⁾ における検討と一致した結果であり、網膜症早期の血流減少を支持している。しかしながら同じLDV法を用いた研究でも、それとは逆に網膜症発症早期には網膜血流量は増加しているという報告もあり、完全には見解が一致していない。GrunwaldらのLDVを用いた検討では、血流速度は網膜症の進行により低下するが、血管径が増大するため、網膜血流量として変化しないと報告されている⁸⁾。

LDVを用いた過去の報告をまとめると、おおむね網膜症の進行により網膜血管は拡張し、その中を流れる血流速度は減少するようである。いずれにしても血流速度の減少は共通して得られる知見であり、これは末梢の血管抵抗の増大を意味すると考えられており、網膜症発症が毛細血管レベルから起こるといった病理学的知見とも一致する。

筆者らの施設でも2型糖尿病患者を対象にして、LDV

法を用いて網膜動脈血流量を測定したところ、網膜症のない、あるいは単純網膜症を有する糖尿病患者では正常者に比べ網膜動脈血流量が低下しているが、増殖前網膜症患者では正常者と比べほぼ同じレベルであった(図3)。これは、網膜症早期の減少および進行に伴う増加という過去の報告と一致する。

2. 動脈硬化と網膜循環

網膜血管は直接観察できる特性から、眼底写真や眼底検査によって網膜血管の形態を評価し、Keith-Wargner分類やScheie分類で動脈硬化の評価がされてきた。最近筆者らはLDVと頸動脈超音波検査を用い、動脈硬化が進行しているとされる虚血性心疾患(CAD)既往患者で検討した⁹⁾。CAD既往患者では、網膜血流速度の増大、シェアストレスの指標であるwall shear rate (WSR)の増大、頸動脈内中膜複合体厚(IMT)の増大が認められた。また、CAD既往患者のIMTは網膜血流速度、WSRと正の相関があった。このことから、LDVで計測される網膜循環のパラメータが、全身の動脈硬化の指標になる可能性を報告した。

3. 加齢黄斑変性と網膜循環

欧米における疫学調査では、心血管疾患、高脂血症、高血圧などの動脈硬化関連疾患が、加齢黄斑変性のリスクファクターの一つであるとの報告もある。超音波カラードップラ(CDI)での研究で、加齢黄斑変性(AMD)患者の眼循環異常が報告されている^{10,11)}。AMD患者の眼動脈、網膜中心動脈などの球後動脈のresistivity index (RI=収縮期血流速度-拡張期血流速度/収縮期血流速度)、pulsatility index (PI=収縮期血流速度-拡張期血流速度/平均血流速度)が高値であることが共通の見解

であった。しかしながら、CDIでは絶対値血流量を求めることができないことから、RI、PIの解釈には注意を要すると考えられる。最近筆者らは、LDVを用いてAMD患者の網膜動脈の絶対値血流量を求め、RI、PIを検討した¹²⁾(図4)。網膜血流量はAMDと健常者で変わらなかったが、pulsatilityは増大し、重症化とともにRI、PIが増大していた。一般にRI、PIの増大が起きていると血流量の減少が生じるはずだが、AMD患者の網膜血流量には減少がなく、pulsatilityが増大していた。このことは、末梢の血管抵抗増大ではなく、測定部位よりも中枢側血管のrigidity増大が生じていると推測した。LDVを用いた網膜循環動態の検討から、AMD患者と動脈硬化の関連が示唆された。さらにAMD患者50人に対し、脈波伝播速度(PWV)を測定し、PWVがAMDで健常者に比べ高値であったことから、AMDと動脈硬化の関連を強く示唆するものとなった¹³⁾。

4. インターフェロン網膜症と網膜循環

ウイルス性慢性肝炎の治療の一つにインターフェロン療法がある。インターフェロン網膜症は高頻度に生じる合併症の一つであるが、その原因は明らかではなかった。LDVを用いた検討から、インターフェロン網膜症は網膜血管内皮機能異常が関与していることを報告した¹⁴⁾。C型慢性肝炎患者36人を対象とし、インターフェロン療法開始前後で網膜循環を測定した。全例で網膜血流量が増加していた。網膜症を発症した22人は血流速度、WSRが増加していたが、血管径は変化がなかった。一方、網膜症を発症しなかった14人は血管径が増大していたが、血流速度、WSRに変化がなかった。一般に、生理的条件下では、シェアストレスが一定であるように血流自己調節機構が働く。しかしながら、WSR

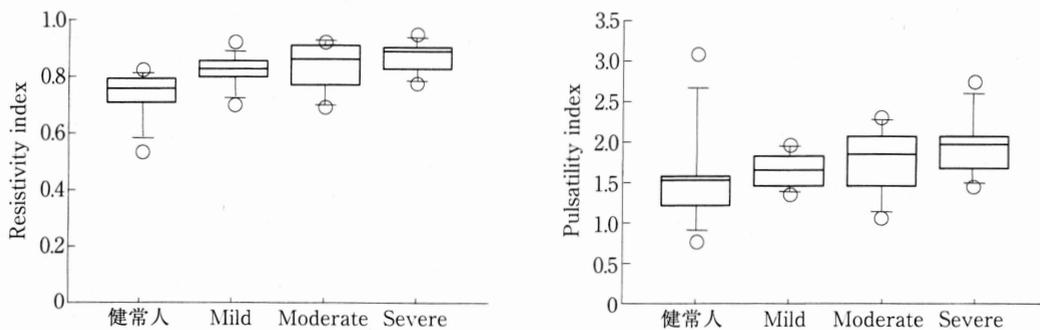


図4 加齢黄斑変性患者における Resistivity index と Pulsatility index

Mild: 軽症 AMD, Moderate: 中等度 AMD, Severe: 重度 AMD. Index は重症度が増すにつれ増加している。

の増加つまりシェアストレスの増加がインターフェロン網膜症発症患者に生じていたことは、網膜症発症に網膜血管内皮機能異常が関与していることが推測された。このように、LDVを用いた網膜循環動態を検討することにより、血流量変化を評価できるだけでなく、網膜血管機能の評価をすることができ、眼疾患の病態把握・解明の有用性を示すことができた。

5. スタチンと網膜循環

高脂血症治療薬であるスタチンは網膜血流を増加させることを筆者らは最近報告した¹⁵⁾。スタチンはHMG-CoA還元酵素を阻害することで、血中コレステロールを低下させる薬剤の総称で、シンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチンなどがある。これまでに、血管を拡張して脳卒中や心筋梗塞のリスクを減少することが報告されていたが、網膜血流に対するスタチンの効果は明らかではなかった。健常者男性12人を対象に、スタチンを経口投与後90分と毎日投与7日後の網膜血流を測定したところ、網膜血流速度が増加し血流量が増加していた。また、同対象者の血中のnitrite/nitrateが増加していたことから、スタチン投与による網膜血流量増大は一酸化窒素の関与による可能性を報告した。このことから、スタチンは網膜循環障害を伴う眼疾患の治療・予防の効果が期待される。

IV LDV法による網膜循環測定の将来

生体の中で、網膜血管は唯一血流量の絶対値を算出できる部位であり、これはLDV法によってのみ可能である。この測定法の発明と装置の開発により、網膜血管は眼科医が種々の眼疾患を理解する対象であるばかりでなく、動脈硬化など全身の状態を推察できる格好の場である。網膜循環測定が眼科医のみならず医学全般において役立つ検査法となりうると考えている。

文 献

1) Riva CE, Feke GT, Eberli B et al : Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal

vessels. *Appl Optics* **13** : 2301-2306, 1979

- 2) Yoshida A, Feke GT, Mori F et al : Reproducibility and clinical application of a new developed stabilized retinal laser Doppler instrument. *Am J Ophthalmol* **135** : 356-361, 2003
- 3) 田中信也 : Laser Doppler Velocimetry (LDV) による眼底血管内血流計測. *あたらしい眼科* **15** : 161-167, 1998
- 4) Feke GT, Tagawa H, Yoshida A et al : Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetic mellitus. *Ophthalmology* **92** : 1517-1522, 1985
- 5) Konno S, Feke GT, Yoshida A et al : Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37** : 1140-1148, 1996
- 6) Bursell SE, Clermont AC, Shiba T et al : Evaluating retinal circulation using video fluorescein angiography in control and diabetic rats. *Curr Eye Res* **11** : 287-295, 1992
- 7) Small KW, Stefánsson E, Hatchell DL : Retinal blood flow in normal and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **28** : 672-675, 1987
- 8) Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH et al : Laser Doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* **104** : 991-996, 1986
- 9) Nagaoka T, Ishii Y, Takeuchi T et al : Relationship between the parameters of retinal circulation measured by laser Doppler velocity and a marker of early systemic atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46** : 720-725, 2005
- 10) Ciulla TA, Harris A, Chung HS et al : Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocity in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **128** : 75-80, 1999
- 11) Hosal BM, Karakoç G, Gürsel E et al : Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* **8** : 234-238, 1998
- 12) Sato E, Feke GT, Menke MN et al : Retinal haemodynamics in patients with age-related macular degeneration. *Eye* **20** : 697-702, 2006
- 13) Sato E, Feke GT, Appelbaum EY et al : Association between systemic arterial stiffness and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **244** : 963-971, 2006
- 14) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A et al : Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48** : 368-375, 2007
- 15) Nagaoka T, Takahashi A, Sato E et al : Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol* **124** : 665-670, 2006

* * *