

AMCoR

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

眼科MOOK(書籍) (1991.11) 46号:75~91.

糖尿病における眼血流動態

吉田晃敏, 小笠原博宣

糖尿病における眼血流動態

吉田 晃 敏*・小笠原 博 宣**

Summary

糖尿病患者における眼血流動態を解説した。本章前半では、眼内循環の測定方法を以下のように分類して解説した。

1. 色素希釈法 (dye dilution technique)
 - 1) 蛍光眼底造影法 (fluorescein fundus angiography)
 - 2) Fluorophotometry
 - 3) Video-angiography
2. Laser Doppler velocimetry (LDV)
 - 1) Unidirectional LDV
 - 2) Bidirectional LDV
 - 3) 視神経乳頭部血流の測定
3. Entoptic blue field method
4. 眼球脈波 (ocular pulse)
5. 超音波ドップラー法
6. 水素クリアランス法
7. マイクロスフェアー法

本章の後半では、おのおのの測定方法を用いた糖尿病の眼内循環に関する今日まで得られた知見を解説した。

最後に、糖尿病患者における眼血流動態に関する知見を網膜血管、視神経乳頭、黄斑部毛細血管、脈絡膜そして眼球より上流の血管系に分けて整理し、糖尿病患者における眼循環測定の重要性と将来の展望を述べた。

はじめに

今日、糖尿病網膜症は眼科医および医療スタッフの大きな治療対象となっている。しかしながら、網膜症の発症と進行とに密接に関与している眼内循環に関しては未解明な点が多い。また、伝えられている情報に混乱も多い。これ

は、過去においては眼内循環の測定方法が未熟であったことを反映しているとも考えられる。

そこで本章では、糖尿病患者における眼内循環、とりわけ網膜循環に力点を置いて、過去から現在に至るまでのそれらの測定方法と知見とを整理したい。さらに、最近進歩した微小眼循環計測法、とくにレーザードップラー法とそれから得られた知見、そして最後にこの分野における将来への展望を述べたい。

* Akitoshi YOSHIDA 旭川医科大学眼科, 助教授

** Hironobu OGASAWARA 旭川医科大学眼科学
教室

表 1. 眼内循環の測定方法

- | | |
|----|------------------------------------------|
| 1. | 色素希釈法 (dye dilution technique) |
| 1) | 螢光眼底造影法 (fluorescein fundus angiography) |
| a) | regular method |
| b) | short time method |
| 2) | Fluorophotometry |
| 3) | Video-angiography |
| 2. | Laser Doppler velocimetry(LDV) |
| 1) | Unidirectional LDV |
| 2) | Bidirectional LDV |
| 3) | 視神経乳頭部血流の測定 |
| 3. | Entoptic blue field method |
| 4. | 眼球脈波 (ocular pulse) |
| 5. | 超音波ドップラー法 |
| 6. | 水素クリアランス法 |
| 7. | マイクロスフェアー法 |

I. 眼内循環の測定方法

この項では、まず今日まで糖尿病患者および糖尿病動物の眼内循環計測に用いられてきた測定方法を概説する(表1)。それぞれの測定方法から得られた知見は次項で解説する。

まず、最も古くから用いられてきた手法として、色素希釈法 dye dilution technique がある。これには、通常の螢光眼底造影検査を約1秒間隔で行い、その撮影フィルムから網膜循環時間 mean circulation time (MCT) を求める方法と、さらに1コマ1コマの撮影間隔を短くして行う改良法とがある。2として、fluorophotometry を用いて網膜中心動脈の分枝動脈中を流れる fluorescein bolus を2点で測定する方法や、網膜主分枝動脈-静脈間の MCT を測定する two-point fluorophotometry がある。また、螢光眼底造影を video 撮影して MCT を求める video-angiography がある。

さらに最近では、微弱なレーザー光を網膜血管に直接照射し、その散乱光周波数のドップラー偏位から血管中を流れる赤血球の速度を測定する laser Doppler velocimetry (LDV) という手法が用いられている。これには、血流速度を相対的に評価する unidirectional LDV と絶対的に評価できる bidirectional LDV とがあ

る。さらにこの手法を用いて、視神経乳頭部の血流を測定することも試みられている。

一方、黄斑部血流を測定する方法として、黄斑部の毛細血管内を流れる白血球が自覚的に認識できる現象を利用した entoptic blue field method がある。また、眼球に至る全血流量を、眼圧の微小変化、すなわち眼球脈波を計測することで類推する方法も試みられている。さらに眼球へ至る血流の上流側を測定するために、超音波ドップラー法を用いた、眼動脈や内頸動脈の血流動態の解析が試みられている。

さらに、測定対象は動物に限定されるが、水素クリアランス法を利用した脈絡膜血流量の測定も試みられてきた。また RI をラベルしたマイクロスフェアーを血管内に注入し、眼内各組織の循環血流量を計測する方法も行われてきた。

以下に、これらの測定法の概略と、これらを用いて糖尿病の眼循環に関し今日どのような知見が得られてきたかを解説したい。

II. 色素希釈法 dye dilution technique

1. 螢光眼底造影法

Hickam と Frayer¹⁾ は、1965年に螢光眼底写真を用いて網膜循環動態を解析する方法を発表した。すなわち彼らは、まず、ヒトに5% fluorescein-Na 液を4ml 静注後、1.5秒間隔で螢光眼底写真を撮影した。次に、撮影写真のネガから濃度計 densitometer を用いて網膜主幹動脈中の fluorescein 相対濃度を求め、これらの経時変化を片対数グラフにプロットした。このグラフから網膜動脈循環時間(ta)と網膜静脈循環時間(tv)とを求め、この差、すなわち tv-ta を平均網膜循環時間 (retinal mean circulation time, MCT) と定義した。MCT は29人の正常人では4.7±1.1秒であった。また MCT は100%の酸素吸引により有意に延長することを示し、この MCT は網膜循環動態を評

価する指標として有用であることを示した。彼らの研究が、いわゆる色素希釈法 dye dilution technique を用いた網膜循環に関する研究の草分けである。1971年 Bulpitt と Dollery²⁾ は、1秒間隔で撮影した蛍光眼底写真から同様な方法を用いて MCT を求めた。そして、この MCT はいわゆる平均網膜区域循環時間 segmental mean circulation time であり、その区域の広さにより変化することを示した。すなわち、彼らは網膜区域血流 retinal segmental blood flow の概念をはじめて提唱した。

本法を用いて糖尿病患者の網膜血流を測定した代表的な報告として Kohner ら³⁾ の研究がある。彼女らは、1秒間隔で撮影した蛍光眼底造影写真を用いた。網膜血流の指標としては、MCT の他に superior temporal volume flow, すなわち伴走する1対の測定動静脈直径の平方和を MCT で除した値を用いた。9人9眼の正常者と36人40眼の糖尿病患者を対象とし、網膜症は、網膜症がないか、あってもごく軽度の単純網膜症 (no and mild), 中等度の単純網膜症と初期増殖網膜症を含めたもの (moderate), そして増殖網膜症 (severe) の3つに分類した。no and mild 群においては、MCT は正常群のそれに比べて有意に小さく、また volume flow は有意に増加していた。一方、moderate, severe 群ではこれらのパラメーターに関し正常群に比べて有意差を認めなかった。また網膜光凝固後には MCT が延長し、volume flow が低下する傾向のあることを示した。糖尿病網膜症の初期で volume flow が上昇する理由として、毛細血管の拡張による末梢血管抵抗の減少と、網膜における酸素需要の増加による autoregulation の2つを挙げた。

岡野⁴⁾ は、頻回連続撮影した高感度蛍光眼底造影写真を用いて、網膜内循環時間 (intra-retinal transit time, ITT) を正常者 (102眼) と糖尿病患者 (188眼) とを対象に測定した。ITT は、蛍光造影上で乳頭上中心動脈造影開始時点から、中心静脈の造影経過中乳頭および傍

乳頭 (2乳頭径以上) における層流が消失した時点までの時間と定義した。ITT は、正常群では 6.2 ± 1.3 秒であったが、糖尿病群では 9.0 ± 2.2 秒と有意に延長していた。とくに、網膜症発現以前の60眼においても、すでにこの値は 7.8 ± 1.6 秒と有意に延長していた。さらに ITT は網膜症の進行に伴って延長した。これらの結果から、網膜循環障害が糖尿病患者における網膜症の発現と進行に密接に関与していることを示した。

2. Fluorophotometry

蛍光眼底造影法による網膜内循環時間の計測が不連続点を用いている欠点を補うものとして、fluorophotometry を用い、連続した網膜循環時間の計測が試みられた。

Cunha-Vaz と Lima⁵⁾ は、slit-lamp fluorophotometry を開発し、網膜中心動脈の分枝動脈中を流れる fluorescein bolus を2点において optic fiber を用いて測定した。この装置を用いて Cunha-Vaz ら⁶⁾ は、糖尿病患者と正常人との網膜血流量を測定した。糖尿病網膜症は、group 1 (no retinopathy), group 2 (mild background), group 3 (pre-proliferative) そして group 4 (proliferative) の4つに分類した。上耳側動脈における blood flow は、正常群と比較して group 1 では差を認めなかった。しかしながら、網膜症の進行に伴ってこの blood flow は徐々に増加し、group 2 と group 3 では正常群に比べて有意に増加していた。group 4 では、正常群との間に差を認めなかった。彼らも blood flow が増加する原因として、網膜血管の拡張による末梢血管抵抗の低下と autoregulation とをあげている。しかしながら、彼らの測定法に対し、蛍光色素静注後網膜動脈を流れる蛍光色素の先端 (dye front) は正確に測定できないという批判もある⁷⁻¹⁰⁾。これに対して、同じ色素希釈法と fluorophotometry を用いた測定法に two-point fluorophotometry がある。この方法は Riva らによって開発された方法であ

り¹¹⁻¹³⁾, 40~80 mg の 10% fluorescein-Na を肘静脈より注入後, 1 対の網膜上耳側動静脈あるいは下耳側動静脈における蛍光強度の推移を fluorophotometry で連続的に測定するものである。次に, この 2 点から得られた蛍光強度曲線をもとに, 動静脈における mean transit time (それぞれ t_a , t_v) をコンピューターを用いて求め, $t_v - t_a$ から MCT を求める。この方法では, 1 回の測定に必要な蛍光色素の注入量が少ないため, 1 測定時に数回の蛍光色素の注入を繰り返す, すなわち数回の測定を繰り返すことができる。したがってデータの再現性を確かめることができる。同時に 575 nm の波長で眼底写真を撮影し, two-point fluorophotometry で測定した部位の血管径 (d_a , d_v それぞれ動脈, 静脈) から $D^2 (= d_a^2 + d_v^2)$ を求める。そして, segmental blood flow (SBF) は

$$SBF = \frac{D^2}{MCT} \text{ (arbitrary unit)}$$

として求めることができる。

Blair ら¹⁴⁾は, 21 人の正常人と 32 人の糖尿病患者を対象に, two-point fluorophotometry を用いて網膜血流動態を検討した。その結果, MCT に関しては, 糖尿病群 (4.2 ± 1.9 秒) が正常群 (4.0 ± 1.1 秒) に比べ有意に延長しており, 6 人の患者では MCT が計測できないほど延長していた (prolonged MCT)。この prolonged MCT は, 網膜症の重症度, すなわち網膜血管からの蛍光色素の漏出, 網膜新生血管そして網膜光凝固治療の有無に強く関連していた。したがって彼らは, これらの糖尿病患者では, 網膜血流量が著しく低下していることを推測した。

Yoshida ら¹⁵⁾は, 20 人 20 眼の正常者と 48 人 50 眼の糖尿病患者の網膜血流を two-point fluorophotometry を用いて測定した。糖尿病網膜症は, 蛍光眼底造影をもとに, none (網膜症なし), mild (単純網膜症で毛細血管閉塞を認めないもの), moderate (単純網膜症で毛細血管閉塞を認めるもの) そして severe (増殖網膜症)

の 4 つに分類した。その結果, MCT に関しては severe 群では正常群に比べて有意に延長していた。SBF に関しては, none 群では正常群に比べて有意差はないが低下傾向を認め, mild 群では上昇傾向を示し, moderate 群では有意な増加を示した。網膜症発現前ではむしろ低下していた網膜血流量が, 毛細血管の閉塞に伴って逆に増加する理由として, 毛細血管レベルでの動静脈シャント形成による末梢血管抵抗の低下と, 網膜の自己調節機能 autoregulation とをあげた。また彼らは, severe 群での延長した MCT と減少した SBF は, 血管から漏出した蛍光色素の影響を受けており, 色素希釈法の限界を示すものと考えた。したがって, 血液網膜柵の透過性が明らかに亢進している増殖網膜症では, 「血管系は closed circuit でなければならない」という色素希釈法の大前提はもはや存在せず, 本法による正確な測定は不可能であることを指摘した。

3. Video-angiography

この方法は, 蛍光眼底撮影装置に超高感度テレビカメラを接続し, 蛍光眼底造影像をビデオテープレコーダーに記録するものである^{1,2)}。この方法の長所は複数の部位における網膜循環を同時に検討できる点であり, 短所は 1) 蛍光色素の静注を必要とする侵襲的手法であること, 2) 測定時間が長いこと, そして一番の短所は 3) 病的な網膜では色素希釈法の大前提「対象となる血管系は closed circuit でなければならない」が崩れ, 本法が適応外となる点である。

清水³⁾は, 本法を用いて 34 人 38 眼の糖尿病患者と 36 人 38 眼の正常人の網膜平均循環時間 (MCT) を検討した。彼らは全領域の MCT を総合して検討した結果, 正常者の MCT (3.05 ± 1.21 秒) に比べて, 単純網膜症での MCT は 2.63 ± 1.29 秒と有意に短縮し, 逆に前増殖型では 9.01 ± 7.14 秒, 増殖型では 4.75 ± 2.01 秒と正常者に比べて有意な延長を示した。さらに前増殖型の MCT は増殖型のそれより有意に長い

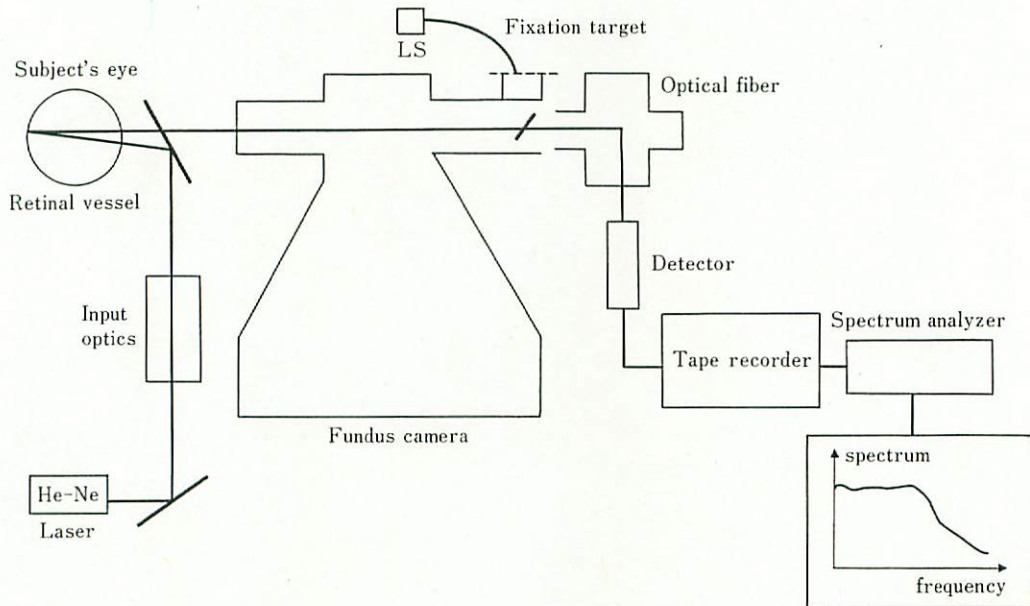


図 1. Unidirectional Laser Doppler Velocimetry (Boston) のブロックダイアグラム

ことを示した。

III. laser Doppler velocimetry (LDV)

1964年 Yeh と Cummins¹⁾ は, laser Doppler 法を用いて初めて流動する粒子の速度計測に成功した。1972年 Riva ら²⁾ は, laser Doppler velocimetry (LDV) を用いてウサギの網膜動脈の血流速度測定に成功し, ヒト網膜血流の測定に応用可能であることを示した。その後, 本法は種々の眼疾患における網膜循環動態の解明に用いられてきた³⁻¹⁰⁾。前述したようにこの LDV には大きく分けて3種類の測定法があり, 以下にそれぞれについて概説したい。

1. unidirectional LDV (ULDV)

ここでまず, laser Doppler 法の原理に言及する。血管中を速度 V で流れている赤血球粒子に周波数 f のレーザー光を照射すると, 散乱光の波長は Doppler 効果に基づき Δf だけシフトする。この Δf は,

$$\Delta f = \frac{1}{2\pi} (K_s - K_i) \cdot V$$

と表示できる。ここで K_s, K_i はおのおの照射光と散乱光とのベクトルである。 Δf は網膜血管中を流れる赤血球の速度に依存して決定されるため, V に比例することになる。したがって, Δf を求めることで, 相対的血流速度を知ることが可能となる。

LDV には, 散乱したレーザー光を1方向で測定する unidirectional LDV (ULDV) と, 2方向で同時に測定する bidirectional LDV (BLDV) との2つがある。

1) ULDV の原理と装置

図1に Retina Foundation (Boston) で開発された装置のブロックダイアグラムを示す。レーザー光としては, 眼組織透過性が良く, またヘモグロビンによる吸収率が低い He-Ne レーザー (波長 633 nm) が用いられている。眼底カメラを基に, 偏光フィルターで減衰させた直径 200 μm のレーザー光を血管に照射し, 赤血球からの散乱光を fiber optics で受光する。これらを光電子倍増管を通して, 磁気テープに記録する。

Doppler 偏位後の光信号は可聴域にあるため、測定時にその信号をスピーカーからの音として確認でき、レーザー光が確実に血管に照射され、かつ受光していることを確認する。記録した光信号はスペクトルアナライザーで解析し、Doppler 偏位周波数スペクトルが決定される。

前述した Δf は、網膜血管中を流れる赤血球速度のみならず、照射光と散乱光および血流方向とのなす角度にも依存する。ULDV では、散乱光の周波数を 1 方向のみで行うため、これらの角度が測定できない。したがって、血流量の指標として Flow Pulsatility (収縮期血流速度と拡張期血流速度の比) を用いている。

2) 糖尿病循環動態と ULDV

この装置を用いて 1985 年 Feke ら¹¹⁾ はインスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者 45 人と正常人 17 人を対象として、耳側網膜動脈の Flow Pulsatility を測定した。網膜症は、“none”, “mild”, “moderate”, “severe” の 4 群に分けた (色素希釈法¹⁵⁾)。その結果、血流量は “mild” 網膜症群では正常対照群に比べて 18% 減少しており、一方、“severe” 網膜症では逆に “mild” 網膜症に比べて 35% 増加することが判明した。3 人の IDDM 患者では網膜症の進行に伴って、Flow Pulsatility と平均網膜血流量が増加することを示した。初期糖尿病網膜症で血流量が減少する機序として、彼らは血液の性状変化、血管壁の弾性変化、血液粘稠度の亢進、そして赤血球の易変形能の低下を考えた。一方増殖糖尿病網膜症では毛細血管床閉塞に引き続く動静脈の機能的シャント血管の形成とそれらによる末梢血管抵抗の低下のため血流量が増加すると考えた。

3) 汎網膜光凝固と ULDV

1982 年 Feke ら¹²⁾ は、汎網膜光凝固療法 (PRP) 前後における網膜血流量の変化を ULDV で検討した。すなわち彼らは、12 人の糖尿病網膜症患者を対象に PRP 前後での網膜血管径と Flow Pulsatility の変化を測定した。そ

の結果、PRP 後には血管径は網膜動脈では平均 5.4%、網膜静脈では平均 7.6% 狭細化し、網膜血流量の 1 指標である Flow Pulsatility は平均 27.6% 減少していることを報告した。

Weiter ら¹³⁾ は、PRP 後に網膜血流量が減少することを予測し、その理由を次のように考えた。すなわち、PRP により網膜外層の光受容体—網膜色素上皮細胞層が破壊され、これを通して脈絡膜から網膜内層への酸素供給が増加する。このため網膜血管の自己調節機能 auto-regulation が働き、血流量が減少するという考えである。また Stefansson ら¹⁴⁾ や Molner ら¹⁵⁾ も動物を用いて、PRP 後には網膜内酸素分圧が増加することを示した。彼らは PRP 施行により、脈絡膜からの酸素拡散量が増加すると考えた。これらは Weiter らの考えを支持し、Feke ら¹²⁾ の ULDV を用いた結果と考え合わせると興味深い。

2. Bidirectional LDV (BLDV)

網膜の絶対的血流量を非侵襲的に測定するために、bidirectional laser Doppler velocimetry (BLDV) が 1979 年 Riva と Feke により開発された¹⁶⁾。

1) BLDV の原理と装置

網膜血流量は単位時間内に、ある血管断面積を通過する血液容量と定義できる。個々の網膜血管における絶対量 F は、

$$F = \frac{1}{2} \cdot \frac{\pi D^2}{4} \cdot V$$

で示される。ここで D は血管直径、 V は血管中央での最大血流速度を表わす。網膜動脈における平均最大血流速度 (V_{max}) は、

$$V_{max} = \frac{1}{T} \cdot \int_0^T V(t) dt$$

と表現できる。ここで T は心拍周期、 $V(t)$ は血流速度である。 V_{max} は、

$$V_{max} = V_{max} (\text{拡張期}) + k [V_{max} (\text{収縮期}) - V_{max} (\text{拡張期})]$$

の近似式 (k ; 定数) で求めることができる。Feke らは $k = 0.48 \pm 0.04$ とした¹⁷⁾。

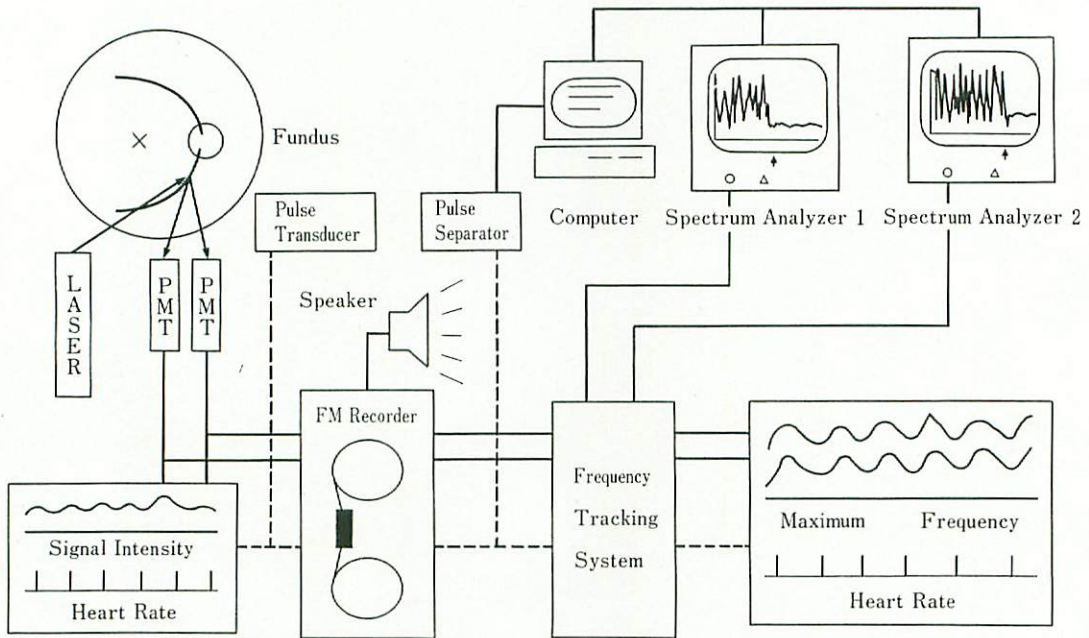


図 2. Bidirectional Laser Doppler Velocimetry (Boston) のブロックダイアグラム

Feke ら¹⁹⁾は Retina Foundation (Boston) で、Riva ら¹⁶⁾は Scheie Institute (Philadelphia) で別個に BLDV 装置を開発した。

Feke らの装置では、細隙灯顕微鏡に He-Ne レーザーを装備したもので、ごく弱いレーザー光を網膜血管に照射させ、ドップラーシフトを生じた散乱光を 2 方向の光電子増倍管で同時に受光する仕組みになっている(図 2)。測定した散乱光はスペクトルアナライザーを用いて周波数を分析し、そのドップラーシフトを解析することにより、網膜血管中を流れる赤血球の絶対速度 (V_{max}) を求めることができる。すなわち V_{max} は、

$$V_{max} = \frac{1}{n} \cdot \frac{\lambda}{\Delta \alpha \cos \beta} \cdot | \Delta f_{max 1} - \Delta f_{max 2} |$$

と表現できる。 n は血液の屈折率、 λ はレーザー光の波長、 $\Delta \alpha$ は眼内での 2 方向の散乱光のなす角度、 β は V_{max} 方向と散乱光のなす平面との角度、 $\Delta f_{max 1}$ 、 $\Delta f_{max 2}$ は 2 方向の散乱光でのドップラーシフト周波数である。さらに、網膜血管の直径を 575 nm の単色光を用いて撮

影した眼底写真から測定する。

この装置を用いて、Feke らは、正常ヒト(年齢 25~38 歳)の網膜血流を測定し¹⁹⁾、網膜全血流量は $80 \pm 12 \mu l/min$ とした。また耳側網膜と鼻側網膜の血流量比は 3 対 1 であり、上方網膜と下方網膜の血流量には差を認めないとした。一方、Riva ら¹⁹⁾は彼らが開発した BLDV を用いて、網膜動脈および網膜静脈における全血流量 ($\mu l/min$) はそれぞれ 33 ± 10 、 34 ± 6 と報告した。両グループの間に結果の一致をみていない。

2) 糖尿病循環動態と BLDV

1989 年、Feke ら²⁰⁾は、網膜症なしまたはごく初期の単純網膜症を有するインスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者 44 人 44 眼を対象に、網膜血管径ならびに BLDV を用いた網膜血流量を測定し、正常対象群 15 人 15 眼と比較した。IDDM 群では網膜血流量が正常群に比べて有意に減少 (30%) していた。一方、血流量と年齢、発症年齢、罹病期間、網膜症の程度、心拍数、血圧、眼圧ならびに HbA_{1c} 値との間には有意な相関を認めなかった。しかしながら、罹病

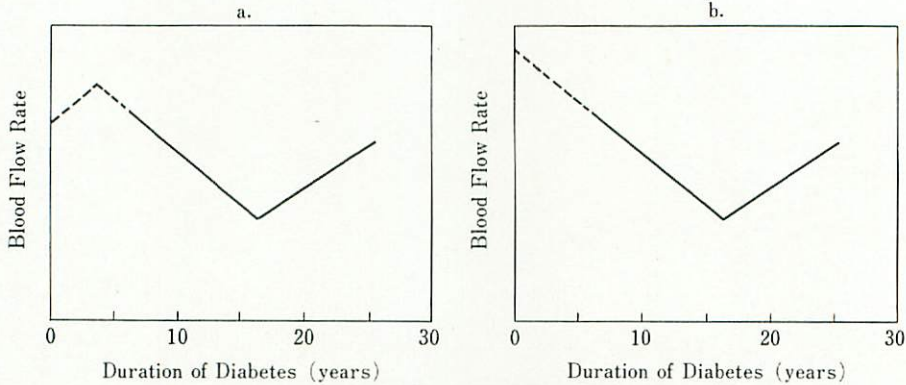


図3. 糖尿病罹病期間と網膜血流量との関係
(a, b に関しては本文参照)

期間 16 年を境にして 16 年未満では血流量は罹病期間に従い減少する (平均 20%) が, 16 年以降では増加する (平均 12%) という興味ある結果も合せて発表した (図 3)。実線は彼らの研究で判明した傾向であり, 破線 (a, b) は, 過去の報告から推測したものである。a のように, 糖尿病の初期には網膜血流量は増加し, その後は減少するの^{21,22)}, また b に示したように, 増加せずに徐々に減少するの²³⁻²⁵⁾, 今後の研究が待たれる。低下していた血流量が増加する機序として毛細血管床の閉塞, そしてこれに引き続いて生じる機能的動静脈シャントの形成が関与していると考えている。

一方, Grunwald ら^{26,27)}は, 彼らの BLDV と単色光眼底写真を用いて, 正常者と糖尿病患者, すなわち網膜症なし, 単純網膜症 (BDR) および増殖網膜症 (PDR) を有する患者の網膜静脈における血管径, 最大赤血球速度ならびに血流量を検討した。その結果, 静脈血管径に関しては正常群に比べて BDR と PDR 群では有意に増加していた。静脈における血流速度は正常群に比べて, すべての糖尿病タイプで低下していた。そして, これらの両者から求めた静脈における血流量は有意差を認めなかった。

彼らは, 毛細血管床閉塞や血液性状の変化により末梢血管抵抗が増大し血流速度が低下するが, 逆に網膜血流量を維持しようと自己調節機能 autoregulation が働き, 網膜の血管が拡張し

て結果的には血流量は減少しないように働くのではないかと考えた。一方, これらの対象を用いて 100% 酸素吸入後の網膜血流量の減少率を検討した結果, 正常群と比べて各網膜症群とも有意に低下しており, 糖尿病患者においては酸素に対する網膜血管の反応低下が示唆された。

3) 汎網膜光凝固と BLDV

Grunwald ら²⁸⁾は, BLDV と単色光眼底撮影を用いて, 15 人の糖尿病患者において PRP 前後での網膜静脈における絶対血流量ならびに網膜静脈の血管径変化を測定した。PRP 後では PRP 前に比べて網膜静脈における絶対血流速度は 15%, 血流量は 25%, また静脈径は 7% 減少していることを示した。さらに 100% 酸素吸入後の血流量の減少率は, PRP 前では 20.5% であったのが, PRP 後では 45.0% と増加することを示した。PRP 施行後における酸素調節反応 O_2 regulatory response が正常者のそれとほぼ同等であったことより, 彼らは PRP は網膜酸素分圧を正常化させると考えた。また興味あることに, 毛細血管床閉塞が高度のものほど PRP 後の血流減少率が大きいことを示した。したがって, 増殖網膜症における酸素調節反応が低下しているのは, 網膜が低酸素状態にあるためと考えた。そして, 網膜静脈における血流量とその酸素調節反応とを測定することにより, 網膜における hypoxia の程度や PRP 治療後の状態を知る指標となることを示唆した。

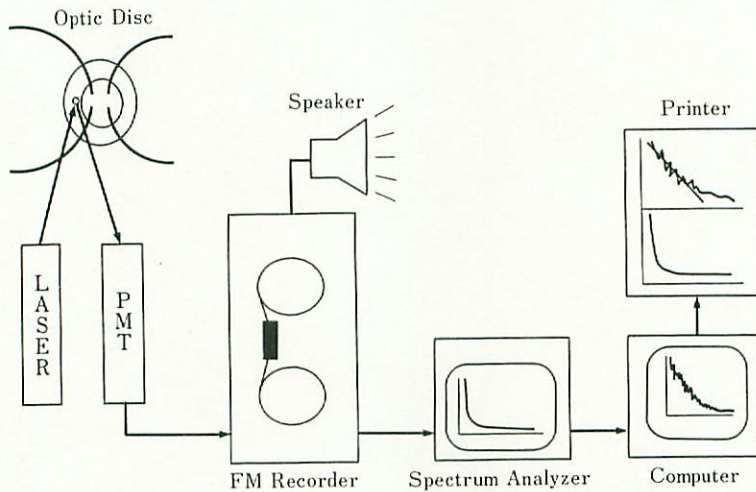


図 4. Laser Doppler Velocimetry を用いた視神経乳頭部毛細血管床の血流測定

田川²⁹⁾, Akazawa³⁰⁾らは、網膜下方半側を、ついで上方半側の光凝固を行いそれらの前後でBLDVを用いて網膜動脈の血流量を測定した。その結果、光凝固側の血流量は56~64%減少することを示した。

4) 血糖値とBLDV

Grunwaldら²⁶⁾は、血糖値が高いほど網膜血流量が増大しており、逆に酸素調節反応は減少していることを報告した。また彼ら³¹⁾は12人の糖尿病患者において、高血糖時ならびにインスリン静注後に血糖値が正常化した時点での網膜血流量の差を検討した。その結果、血糖値の正常化に伴い網膜静脈血管径は2.4%、網膜静脈血流速度は10.8%、その血流量は15.2%減少することを示した。さらに酸素調節反応による血流量の減少率が血糖の正常化後で8%も改善したことを示した。この結果は、糖尿病患者においては網膜酸素消費量が増加しており、そのため網膜血流量も増加するが、インスリン投与によりこれらが正常化する可能性があることを示唆している。逆に、この血糖値低下に伴う血流量の減少は、厳密な血糖値のコントロール後に生じることが知られている網膜のhypoxiaや神経線維層梗塞との関連において興味ある点である。

Fekeら³²⁾は、軽度な単純網膜症を有する5人のIDDM患者にBLDVを1週ごとに5回施行し、網膜血流量と血糖値との関連を検討した。その結果、両者間には有意な正の相関($r=0.7$, $p<0.001$)を認め、血糖値が2倍になると網膜血流量は20%増加するという興味ある結果を示し、Grunwaldら^{26,31)}の結果を支持するものであった。

3. LDVを用いた視神経乳頭部血流測定の試み

最近、LDVを用いて視神経乳頭部における毛細血管床の血流量測定も試みられている(図4)。He-Neレーザーを視神経乳頭部に照射しDoppler偏位した散乱光のスペクトルを測定、解析することにより乳頭部毛細血管の平均赤血球速度が求められる。これにより、これまで測定困難であった視神経乳頭部の血流動態を非侵襲的に知ることができ、糖尿病患者において、網膜症の進行と視神経乳頭部の血流量の関係、乳頭部新生血管の発症と同部の血流量の関係などに、新たな情報が得られるものと期待されている。

Ogasawaraら³³⁾は、網膜症がないか、軽度な単純網膜症を有するIDDM患者23人と正常人

26人の視神経乳頭部の血流速度を測定した。その結果、糖尿病患者の乳頭部血流速度は、正常人に比べて有意に ($p < 0.001$) 低下していることを示した。

また、この視神経乳頭部の血流測定は、将来には緑内障患者の管理に極めて重要となることが予想される。

IV. Entoptic blue field phenomenon

網膜を強い短波長光 (青色, 430 nm) で照射すると、黄斑部毛細血管を流れる白血球を内視することができる¹⁾。これを、いわゆる entoptic blue field phenomenon と呼んでいる。加藤²⁾や Riehm ら³⁾は、この現象を利用して黄斑部血流速度を非侵襲的に計測することを試みた。1980年 Riva と Petrig⁴⁾は、この内視現象をコンピュータでシュミレートし、被験者自身が内視像とシュミレーション画像とを一致させることにより、自覚的な内視現象をもとに黄斑部毛細血管血流速度測定を定量的に測定可能なことを示した。彼らは、毛細血管中の白血球は心拍周期に同期して拍動し、その速度は収縮期に最大、拡張期に最小となり、平均 0.75 mm/sec となることを示した。

この方法を用いて、Sinclair⁵⁾は糖尿病患者 43人 71眼と正常人 30眼における急激な眼圧変化に対する黄斑部網膜循環の autoregulation を検討した。その結果、網膜が正常血流速度を維持する最高眼圧 (IOPmax, 正常人では 29.6 mmHg⁶⁾) は、網膜症を認めない群では 30 mmHg と正常であり、網膜症の進行に伴って減少していた。また正常人では、眼圧を急激に正常以下に低下させると他眼に比べて黄斑部毛細血管内白血球速度が速くなる現象 (hyperemia) を認める⁷⁾。この現象の発現頻度は網膜症を認めない群においても減少しており、網膜症の進行に伴ってさらに減少し、PDR 群では皆無であったことを示した。この結果から彼らは、黄

斑部における網膜血管の autoregulation response は網膜症の進行とともに減少し増殖網膜症では消失すると考えた。

Fallon ら⁸⁾は、糖尿病患者 12人と正常人 6人を対象に、グルコースを投与して急激に血糖値を増加させ、その前後における黄斑部毛細血管の血流速度と網膜動静脈血管径を測定した。その結果、血流速度および網膜血管径に関しては血糖値が増加しても変化を認めなかった。これは、同様な実験を動物を用いて行い、網膜血流量が増加したとする報告^{9,10)}と異なる。その理由として、彼らは黄斑部毛細血管と網膜主要血管との測定血管の違いとヒトでは黄斑部循環における autoregulation が存在するためと考えた。

Fallon ら¹¹⁾は、正常人 23人、網膜症を認めない糖尿病患者 (no DR) 12人、単純網膜症 (BDR) を有する 38人、前増殖網膜症 (pre PDR) 11人、増殖網膜症 (PDR) 患者 8人さらに、PRP 施行後の患者 32人を対象に、この方法を用いて黄斑部毛細血管血流速度を求めた。その結果、正常人群 (0.54 mm/s) に比較して、no DR 群では有意差がなく (0.51)、BDR 群では有意に上昇し (0.74)、prePDR 群では逆に低下し (0.37)、PDR 群ではわずかに上昇したが (0.56) PRP 後では 0.42 と有意に低下することを示した。さらに、Rimmer ら¹²⁾はこれらの患者を長期間経過観察後 (平均 31ヵ月)、血流量を測定した。その結果、BDR 群と preDR 群では血流量は減少していたが、他の群には有意な変化を認めなかった。

Fallon ら^{13,14)}は、正常人 7人および糖尿病患者 23人を対象に hypoxia と hyperoxia の状態で黄斑部血流量と網膜血管径を測定した。その結果、正常群では hypoxia において血流量、網膜動静脈血管径はそれぞれ 38%、8.2%、7.4% 増加し、逆に hyperoxia ではそれぞれ 36%、5.6%、10% 減少し、網膜血管における autoregulation の存在を示した。一方、糖尿病群では黄斑部血流量は、hypoxia において nonPDR 群 (41%) と PRP 群 (30%) で増加し、PDR 群で

変化を認めなかった。また hyperoxia においては、nonPDR 群 (21%) と PDR 群 (33%) で減少し、PRP 群 (21%) では有意な変化を認めなかった。彼らは、高度な hypoxia の状態にある PDR の網膜では血流量はすでに最大に達しているため、hypoxia に対する autoregulation が働かないと考えた。さらに PDR 群においては、hyperoxia に対する反応が nonPDR 群より高いことから hypoxia の網膜は酸素に対する反応性が高いと考え、Grunwald ら¹⁵⁾と異なる見解を示した。すなわち、微小循環における autoregulation は局所の pH に依存すると考えた。

しかしながら、レーザー Doppler 法が血管内の赤血球速度を直接測定しているのに対し、entoptic blue field 法の欠点は、白血球速度を測定しているため血管径の変化に伴う血流量変化の正確な評価に欠けること、黄斑部毛細血管の血流速度のみに限定されていることであり、さらに最大の欠点は自覚的検査であることにある。

V. 眼球脈波 Ocular pulse

眼圧は心拍に同期して変動していることが知られている。この変動波は眼球脈波 ocular pulse と呼ばれ、今日までの研究で眼球へ至る血流の大部分を占める脈絡膜循環を反映していると考えられている¹⁻⁵⁾。

脈絡膜循環の 1 指標として、サクシオンカップにより眼球を加圧し眼球脈波が消失した時点の眼圧が用いられてきた⁶⁾。最近 Silver らは、眼球脈波の波形から pulsatile ocular blood flow を求める方法を提唱した⁷⁾。この方法を用いて Greke ら⁸⁾は、正常者と網膜症を認めない糖尿病患者、単純網膜症および増殖網膜症を有する糖尿病患者の pulsatile ocular blood flow を比較検討した。その結果、この値は、正常者では $759 \pm 28 \mu\text{l}/\text{min}$ であったのに対し、網膜症なしの糖尿病患者 ($624 \pm 32 \mu\text{l}/\text{min}$)、単純網膜症の糖尿病患者 ($424 \pm 40 \mu\text{l}/\text{min}$) そして増殖網膜

症の患者 ($278 \pm 30 \mu\text{l}/\text{min}$) と網膜症の進行とともに低下することを示した。さらに、これらの群間での眼圧、血圧を考慮し、彼らは糖尿病患者では ciliary choroidal network の血流と ocular perfusion pressure が低下していると結論した。

この測定方法とその解析方法に若干の問題点が残されているものの、網膜視細胞層が脈絡膜血管により栄養されていることを考えると、大変興味ある結果であり、今後の追試が待たれる。またこの測定法をレーザー Doppler 法と併用すると、網膜血管、視神経乳頭部、そして脈絡膜血管の血流動態を同時に測定することができる⁹⁾。

VI. 超音波 Doppler 法

超音波 Doppler による血流計測は、鈴木、里村¹⁾により初めて眼科領域に応用された。その原理は、基本的には前述したレーザー Doppler 法と同様で、測定血管に対する入射音と反射音との周波数偏位とそれらのなす角度によって血流速度を非侵襲的に定量しようとするものである。この方法では、対象血管の同定や Doppler ビーム角度の決定が容易でないこと、また検出された Doppler 信号の解析方法に定説がないことなど解決しなければならない問題点がある。近年、測定方法や解析法などに新しい試みがなされ、種々の眼疾患にも応用されている²⁻⁶⁾。

西川⁷⁾らは、超音波 Doppler 血流計を用いて、眼動脈流速脈波を測定し、本法は動脈硬化や眼・頸動脈の狭窄病変の定性的診断に有用とした。西川⁸⁾らは、この方法を用いて流速脈波に異常所見を認めた症例 68 人 82 眼 (非糖尿病群 31 人 35 眼、糖尿病群 37 人 47 眼) を対象に眼底所見との関連を検討した。彼らは網膜動脈や内頸動脈の閉塞性病変がもたらす眼底所見を acute と chronic type の 2 タイプに分類した。とくに chronic type では非糖尿病群の 14%、糖尿病群

の89%に網膜周辺部斑状出血、乳頭上新生血管ならびに新生血管緑内障を認めた。また頸動脈循環障害をもつ糖尿病患者では、網膜症が有意に発症しやすく増悪傾向も強いことを示し、眼底血圧の低下が、眼内循環血液量の減少とともに組織の hypoxia を助長すると考えた。

VII. 水素クリアランス法

水素は不活性なため拡散能が大きく、血液が肺を通過する間に速やかに流出されて再循環されることが少ない。この特徴を利用して、まず呼吸または血管内注入により体内に水素ガス飽和溶液を入れ、血液を介して体内各組織内に一定濃度となるように飽和させる。その後、標的組織より水素ガスの流出状態を連続曲線として記録する。この曲線を解析し、Ketyの理論式より組織有効血流量 (ml/min/g) を求めることができる^{1,2)}。この水素クリアランス法の利点は、生体下で経時的な変化を繰り返し測定できることにある。

この方法を用いて、脈絡膜^{3,4)}、毛様体⁵⁾、網膜^{6,7)}、視神経^{8,9)}などの各組織血流量が測定されている。糖尿病動物を対象とした報告はまだまだなく、今後の研究が期待される。

VIII. マイクロスフェアー法

RIをラベルしたマイクロスフェアーを用いて動物の眼内組織の循環血流量を求める方法は、O'Dayら¹⁾、Almら²⁾により試みられた。マイクロスフェアー法の利点としては、網膜組織における単位体積、単位時間あたりの絶対的血流量を求め得ることにある。これは、色素希釈法やレーザードップラー法では、網膜の区域血液量 segmental blood flow を求めこれらの値をもとに全血流量を類推するのに対し、利点である。反面、この手法は対象は動物のみに限られること、さらに注入するマイクロスフェアーの量、大きさ、血漿分離流による誤差も無視で

きないとの議論もある^{3,4)}。

Smallら⁵⁾は、マイクロスフェアー法が有する問題点を十分考慮した上で、イヌを対象として¹⁴¹Ce, ¹¹³Sn, ¹⁰³Ruそして⁹⁵Nbでラベルしたマイクロスフェアーを用い糖尿病における網膜血流量を検討した。すなわち、アロキサンを用いて作製した網膜症を有しない8頭の糖尿病イヌ(罹病期間5カ月)と7頭の正常イヌとの網膜血流量を比較した。その結果、糖尿病イヌの網膜血流量は 0.53 ± 0.08 ml/min/gm dry tissue weightであったのに対し、正常イヌではこの値は 0.91 ± 0.17 であった。すなわち、糖尿病イヌにおいては、網膜症発現前から網膜血流量が有意に低下しているという結果である。この理由として彼らは、糖尿病イヌにおいて網膜組織の酸素消費が低下している^{7,8)}ことをあげている。このイヌを用いた実験結果は、ヒトを用いたYoshidaら⁹⁾、Fekeら⁹⁾の結果と類似している。

IX. 知見のまとめ

以上、種々の測定法とこれらを用いての糖尿病患者における眼血流動態測定の結果を述べてきた。冒頭でも述べたように、測定結果は、測定方法に依存するところが大きく、以下に簡単にまとめてみたい。

まず網膜血流量に関して、色素希釈法でのパラメーターの1つである網膜循環時間(MCT)をみると、ほとんどの報告では網膜症の進行に伴って、特に増殖網膜症では、この値は増加する。したがって、MCTのみの観点から考えると、糖尿病患者では、網膜循環時間は遅延していると言える。しかしながら、ここで注意しなければならない点は、網膜循環時間は網膜血流量 blood flow の1パラメーターにしかすぎないこと、そして血液網膜柵の透過性が著しく亢進している例では色素希釈法は無効であるという2点である。したがって、増殖網膜症におけるMCTの増大は、必ずしも blood flow の低下

を意味してはいない。

色素希釈法を用いた網膜症発現前あるいは単純網膜症を有する糖尿病患者では、MCTは正常眼と変わらないかむしろ短縮することがあり、これと循環血液量の増加とを合わせて考えると、単純網膜症の後期では網膜の blood flow は増加する可能性が示唆される。

レーザードップラー法を用いた網膜循環動態の測定の結果では、2施設(Fekeら、Grunwaldら)の間で網膜症の進行過程における結果の一致をみていない。Fekeらは、正常眼に比べて単純型網膜症の初期では blood flow は低下し、その後徐々に増加し、増殖網膜症では明らかに増加するとしている。一方、Grunwaldらのグループは、糖尿病患者においては、終始血流量が変わらないとしている。血糖値と血流量に関して、Grunwaldらは血糖値が高いほど網膜血流量が増加するとし、Fekeらも、同様な知見を報告している。光凝固後に網膜血流量が低下することも、両施設の間で見解の一致をみている。Ogasawaraらは、糖尿病患者では、網膜症のごく初期から、視神経乳頭部の血流が低下している可能性を示している。これらの所見の生理学的意義、理由に関しては、前項を参照して頂きたい。

一方、黄斑部毛細血管における血流動態に関しては、Fallonらの entoptic blue field phenomenon を用いた結果からみると、網膜血管におけるそれと異なった挙動を示す可能性も示唆される。すなわち、単純網膜症の初期でのみ黄斑部の血流速度が増加するという結果であり、今後黄斑症との関連において検討が必要と考える。

さらに、脈絡膜循環に関しては、眼球脈波を用いた解析では、糖尿病患者では明らかに脈絡膜循環が障害されており、この程度は網膜症の程度と相関している。網膜視細胞層が脈絡膜循環により栄養されていることを考えると、糖尿病患者における脈絡膜循環の測定は極めて重要となる。今後の追試が期待される。

また、糖尿病患者においては、超音波ドップ

ラー法を用いた測定結果から、頸動脈あるいは眼動脈といった眼球へ至る血液循環が障害されている程度も高いことが明らかになった。

おわりに

以上、糖尿病患者の眼内循環、特に網膜循環に力点をおいて、それらの測定方法と知見とを述べてきた。糖尿病網膜症が失明原因の第1位であることを考えると、糖尿病患者における眼内循環を測定し、患者管理の一指標として用いることは極めて重要である。しかしながら、以上述べてきたように、この分野においては多くの研究があるにもかかわらず、未解明な点が数多く残されているのが現状である。これは、ひとえに眼内循環を正確に測定することが容易ではないことを反映している。

現在、BostonのRetina Foundationでは、第3世代のレーザードップラー装置を開発中である。現在までの装置では、固視微動による計測の困難さやデータ解析に熟練を要するなど欠点があった。この第3世代の装置では、これらを解決するために眼球運動が存在しても標的網膜血管に計測レーザー光線を確実に照射できる装置 two dimensional eye fundus tracker and image stabilizer が装備され、しかもデータ解析はすべてコンピューターが行うことになっている。

近い将来、この新しい測定装置の完成により、糖尿病患者における眼血流動態がルーチンに検査でき、これらの患者の管理と治療に役立つ日がくることを祈り、本章の結びとする。

文 献

色素希釈法

- 1) Hickam JB et al: A photographic method for measuring the mean retinal circulation time using fluorescein. Invest Ophthalmol Vis Sci 4: 876-884, 1965
- 2) Bulpitt CJ et al: Estimation of retinal blood flow by measurement of the mean circulation

- time. Cardiovascu Res 5 : 406—412, 1971
- 3) Kohner EM et al : The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia* 11 : 27—33, 1975
 - 4) 岡野 正 : 糖尿病性網膜症の循環動態 (III) 網膜内循環時間 Intraretinal Transit Time. *日眼* 81 : 1822—1842, 1977
 - 5) Cunha-Vaz JG et al : Studies on retinal blood flow I. Estimation of human retinal blood flow by slit-lamp fluorophotometry. *Arch Ophthalmol* 96 : 893—897, 1978
 - 6) Cunha-Vaz JG et al : Studies on retinal blood flow II. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 96 : 809—811, 1978
 - 7) Dollery CT : Dynamic aspects of the retinal microcirculation. *Arch Ophthalmol* 79 : 536—539, 1968
 - 8) Riva CE : Retinal blood flow. *Arch Ophthalmol* 97 : 173—174, 1979
 - 9) Cunha-Vaz JG, reply to Riva CE : Retinal blood flow. *Arch Ophthalmol* 97 : 174—175, 1979
 - 10) Van Heuven WAJ, comment on Riva CE : Retinal blood flow. *Arch Ophthalmol* 97 : 175, 1979
 - 11) Riva CE et al : Two-point fluorophotometer for the human ocular fundus. *Appl Optics* 14 : 2691—2693, 1975
 - 12) Riva CE et al : Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol* 234 : H315—H322, 1978
 - 13) Eberli B et al : Mean circulation time of fluorescein in retinal vascular segments. *Arch Ophthalmol* 97 : 145—148, 1979
 - 14) Blair NP et al : Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. *Arch Ophthalmol* 100 : 764—768, 1982
 - 15) Yoshida A et al : Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 101 : 225—227, 1983

Video-angiography

- 1) 小出鉄郎ほか : 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. *Therapeutic Res* 4 : 685—690, 1986
- 2) 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* 91 : 956—961, 1987
- 3) 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* 92 :

1230—1234, 1988

Laser Doppler Velocimetry

- 1) Yeh Y et al : Localized fluid flow measurements with an He-Ne laser spectrometer. *Appl Phys Lett* 4 : 176, 1964
- 2) Riva CE et al : Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol* 11 : 936—944, 1972
- 3) Tanaka T et al : Blood velocity measurements in human retinal vessels. *Science* 186 : 830—831, 1974
- 4) Feke GT et al : Laser Doppler measurements of blood velocity in human retinal vessels. *J Opt Soc Am* 68 : 526—531, 1978
- 5) Feke GT et al : Blood velocity in human retinal vessels. Electro-Optical system design 10 : 40—43, 1978
- 6) Riva CE et al : Laser Doppler velocimetry in the measurement of retinal blood flow. In *The Biomedical Laser : Technology and Clinical Application*. Goldman L, editor. 135—161, Springer-Verlag, New York, 1981
- 7) 岡本新生郎 : レーザー・ドップラー法による眼底血流速度測定—網膜の血流動態. *日眼* 83 : 759—765, 1979
- 8) Green GJ et al : Clinical application of the Laser Doppler technique for retinal blood flow studies. *Arch Ophthalmol* 101 : 971—974, 1983
- 9) Yoshida A et al : Retinal circulatory changes after scleral buckling procedures. *Am J Ophthalmol* 95 : 182—188, 1983
- 10) Feke GT et al : Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 : 136—141, 1983
- 11) Feke GT et al : Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 92 : 1517—1522, 1985
- 12) Feke GT et al : Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology* 89 : 757—762, 1982
- 13) Weiter JJ et al : The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 87 : 1133—1139, 1980
- 14) Stefansson E et al : Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and

- diabetics cats. *Am J Ophthalmol* 101 : 657—664, 1986
- 15) Molner I et al : Effect of laser photocoagulation on oxygen of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1410—1414, 1985
 - 16) Riva CE et al : Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Appl Opt* 13 : 2301—2306, 1979
 - 17) Feke GT et al : Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 58—65, 1989
 - 18) Feke GT et al : Laser Doppler technique for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *MEEI Trans Biomed Eng BME* 34 : 673—680, 1987
 - 19) Riva CE et al : Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1124—1132, 1985
 - 20) Feke GT et al : Variation of retinal blood flow with duration of disease in type I diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (ARVO Suppl) : 5, 1989
 - 21) Kohner EM et al : The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia* 11 : 27—33, 1975
 - 22) Cunha-Vaz JG et al : Studies on retinal blood flow : II. Diabetic retinopathy. *Arch ophthalmol* 96 : 809—811, 1978
 - 23) Blair NP et al : Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. *Arch Ophthalmol* 100 : 764—768, 1982
 - 24) Yoshida A et al : Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 101 : 225—227, 1983
 - 25) Feke GT et al : Retinal blood flow alteration in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 (Suppl) : 145, 1986
 - 26) Grunwald JE et al : Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 91 : 1447—1452, 1984
 - 27) Grunwald JE et al : Laser Doppler Velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 104 : 991—996, 1986
 - 28) Grunwald JE et al : Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93 : 590—595, 1986
 - 29) 田川 博ほか : 糖尿病性網膜症における網膜循環動態の研究. *日眼* 92 : 699—704, 1988
 - 30) Akazawa Y et al : Localized retinal blood reduction following half-fundus photocoagulation treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (Suppl) : 248, 1988
 - 31) Grunwald JE et al : Effect of an insulin-induced decrease in blood glucose on the human diabetic retinal circulation. *Ophthalmology* 94 : 1614—1620, 1987
 - 32) Feke GT et al : Effect of blood glucose variations on the reproducibility of retinal blood flow measurements in type I diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (Suppl) : 260, 1988
 - 33) Ogasawara H et al : Altered optic nerve head circulation in type I diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 (Suppl) : 137, 1990
- Blue entoptic phenomenon**
- 1) Duke-Elder S : System of Ophthalmology. VII. The Foundations of Ophthalmology Henry Kimpton. London, 445—458, 1962
 - 2) 加藤 謙 : 人眼網膜黄斑部毛細血管の血流速度に就いて, 第2報. *日眼* 55 : 180—187, 1951
 - 3) Riehm E et al : Untersuchungen uber die Durchblutung in Netzhautkapillaren bei intraokularen Drucksteigerungen. *Ophthalmologica* 164 : 249—251, 1972
 - 4) Riva CE et al : Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am* 70 : 1234—1238, 1980
 - 5) Grunwald JE et al : Autoregulation of the retinal circulation in response of intraocular pressure below normal : *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23 : 124—127, 1982
 - 6) Riva CE et al : Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21 : 34—38, 1981
 - 7) Sinclair SH et al : Retinal vascular autoregulation in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 89 : 748—750, 1982
 - 8) Fallon TJ et al : The effect of acute hyperglycemia on flow velocity in the macular capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 1027—1030, 1987
 - 9) Atherton A et al : The effect of acute hyperglycaemia on the retinal circulation of the normal cat. *Diabetologia* 18 : 233—237, 1980
 - 10) Goldstick TK et al : Infusion of isotonic glucose inhibits oxygen reactivity in the circulation of the retinas of normal beagles. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci 25 (Suppl) : 8, 1984
- 11) Fallon TJ et al : Measurement of retinal blood flow in diabetes by the blue-light entoptic phenomenon. Br J Ophthalmol 70 : 43-46, 1986
 - 12) Rimmer T et al : Long-term follow-up of retinal blood flow in diabetes using the blue light entoptic phenomenon. Br J Ophthalmol 73 : 1-5, 1989
 - 13) Fallon TJ et al : Autoregulation of retinal blood flow in diabetic retinopathy measured by the blue-light entoptic technique. Ophthalmology 94 : 1410-1415, 1987
 - 14) Fallon TJ et al : Retinal vascular autoregulation in conditions of hyperoxia and hypoxia using the blue field entoptic phenomenon. Ophthalmology 92 : 701-705, 1985
 - 15) Grunwald JE et al : Altered retinal vascular response to 100% oxygenbreathing in diabetes mellitus. Ophthalmology 91 : 1447-1452, 1984

眼球脈波 (Ocular pulse)

- 1) Langham ME : A new procedure for the analysis of intraocular dynamics in human subjects. Eye Res 2 : 314-324, 1963
- 2) Bynke HG et al : On the origin of the ocular pressure pulse. Ophthalmologia 153 : 29-36, 1967
- 3) 西川憲清ほか : 眼底血圧測定法について. 大警病医師誌 9 : 115-118, 1985
- 4) 西川憲清 : 眼動脈循環障害の診断について. 眼紀 35 : 2120-2124, 1984
- 5) 吉田晃敏ほか : 強膜内陷術の脈絡膜循環動態に与える影響. 日眼 92 : 785-791, 1988
- 6) Langham ME : A clinical procedure for the measurements of the ocular pulse pressure relationship and the ophthalmic artery pressure. Eye Res 27 : 17-25, 1978
- 7) Silver DM et al : Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. Acta Ophthalmol 67 (Suppl 191) : 25-29, 1989
- 8) Greke R et al : Decrease choroidal blood flow in the diabetic eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 30 (Suppl) : 89, 1989
- 9) Yoshida A et al : Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. Ophthalmic Res. (in press)

超音波ドプラー法

- 1) 鈴木一三九ほか : 超音波干渉法による眼圧脈波の研究 I. 日眼 62 : 1688-1706, 1958

- 2) 谷口裕章ほか : 超音波 Doppler 法による眼循環の研究. 日眼 75 : 1831-1839, 1971
- 3) 山本由記雄 : 超音波ドプラー法の臨床的応用. 眼科 Mook No. 25 眼科における超音波診断, 金原出版, 112-137, 1985
- 4) 太根節直ほか : 緑内障眼循環に対する超音波ドプラー法による解析. 臨眼 70 : 419-424, 1976
- 5) 山本由記雄 : 超音波ドプラー診断. 新しい眼科 3 : 935-942, 1986
- 6) 太根節直 : 眼科画像診断に関する諸問題 2. 総合画像診断における新しい試み 90 : 67-103, 1986
- 6) Canning CR et al : Doppler ultrasound studies of the ophthalmic artery. Eye 2 : 92-95, 1988
- 7) 西川憲清 : 眼動脈循環障害の診断について. 眼紀 35 : 2120-2124, 1984
- 8) 西川憲清ほか : 糖尿病性網膜症における眼循環動態 1. 眼動脈流速脈波異常 (超音波 Doppler 血流計による) 症例の臨床的検討. 眼紀 33 : 395-400, 1982

水素クリアランス法

- 1) Aukland K et al : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circulation Res 14 : 164-187, 1964
- 2) Aukland K : Effects of adrenaline, noradrenaline, angiotensin and renal nerve stimulation on intrarenal distribution of blood flow in dogs. Acta Physiol Scand 72 : 498-509, 1968
- 3) 高橋節夫 : 脈絡膜組織血液量に関する研究. 第1報, 正常眼について. 眼紀 32 : 510-519, 1981
- 4) 高橋節夫 : 脈絡膜組織血液量に関する研究. 第2報, 他の臓器との比較. 日眼 85 : 1426-1431, 1981
- 5) 新田安紀芳ほか : 水素クリアランス法によるサル眼毛様体血流量の研究. 第1報 方法と正常血流量. 日眼 87 : 267-277, 1983
- 6) 木村保孝ほか : 網膜血流量の新しい測定法. 日眼 92 : 1489-1496, 1988
- 7) 堀内二彦ほか : 眼血流量の測定—レーザー・ドプラー血流計, 電解式組織血流計ならびに熱勾配式組織血流計の評価—. 新しい眼科 4 : 559-564, 1987
- 8) Ernest JT : Optic disc blood flow, Trans Ophthalmol Soc UK 96 : 1489-1496, 1976
- 9) 新田安紀芳ほか : 眼圧上昇による視神経球後部の血流変動. 日眼 93 : 206-214, 1989

マイクロスフェアー法

- 1) O'Day DM et al : Ocular blood flow measurements by nuclide labelled microspheres. Arch Ophthalmol 86 : 205-209, 1971

- 2) Alm A et al : The oxygen supply to the retina, II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol Scand* 84 : 306—319, 1972
- 3) Heymann MA et al : Blood flow measurements with radionuclide labelled particles. *Prog Cardiovas Disease* 20 : 55, 1977
- 4) 堀内二彦 : $^{133}\text{Xenon}$ クリアランス法の研究. *日眼* 82 : 292—301, 1978
- 5) Small KW et al : Retinal blood flow in normal and diabetic dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 672—675, 1987
- 6) Illing EKB et al : Retinal metabolism in diabetes : The metabolism of retinae of normal and alloxan-diabetic rabbits. *J Endocrinol* 7 : 242, 1951
- 7) Sutherland FS et al : In vitro oxygenation of normal and diabetic rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 (Suppl) : 309, 1986
- 8) Yoshida A et al : Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 101 : 225—227, 1983
- 9) Feke GT et al : Retinal blood flow alterations in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 (Suppl) : 145, 1986