

AMCoR

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

眼科 (1997.09) 39巻10号:1255～1262.

【眼科検査法-最近の進歩】 眼循環 レーザードプラー血流計

吉田晃敏、小笠原博宣、藤尾直樹、今野優

V. 眼循環

2. レーザードップラー血流計

Laser Doppler velocimetry

吉田 晃敏* 小笠原博宣**
藤尾直樹** 今野 優**

I. はじめに

眼内微小循環を測定し、その結果を一指標として眼内血管病変などを有する患者を管理することは、眼科医がもち続けてきた長年の夢である。しかし、眼循環を正確に測定することは容易ではなく、このためこの分野においてはその重要性にもかかわらずいまだ解明されなければならない点が多く残されている。

本稿では、眼循環、とくに網膜循環と視神経乳頭循環について、筆者らが行ってきたレーザードップラー法について 1) 原理, 2) 測定法, 3) 臨床研究の成果を中心に最近のトピックスを含めて紹介したい。

文でときどき目にするのが、曖昧な表現である。「血流速度」か「血流量」が低下しているのかを区別して表現すべきである。

「血流速度 (循環時間)」と「血流量」とは全く異なった概念である。「血流速度」は単にある血管を流れる血流の「速さ」を示すにすぎない。これを川にたとえると、いくら川の流が速くても、その川が細くて水の量が少なければ、流水量すなわち短時間に流れる水の量は小さくなる。ここでいう流水量が血流量に相当する。血液の流れの速さではなく、流れの量、すなわち単位時間、たとえば1秒間に何mlの血液が組織を流れるかという絶対量こそが、われわれの知りたい究極のパラメータとなる。

II. 網膜循環とは血流速度?, 血流量?

網膜循環が低下しているとか障害されているという表現は、眼科における臨床報告などの論

* Akitoshi YOSHIDA 旭川医科大学眼科学教室、教授

** Hironobu OGASAWARA, Naoki FUJIO, Suguru KONNO 同上教室

Key words: レーザードップラー血流計, 網膜血流量, 視神経乳頭部循環, laser Doppler velocimetry, retinal blood flow, optic nerve head circulation

III. レーザードップラー法の原理

フルオレセインナトリウムなどの蛍光色素を静注し、それをトレーサーとして用いる、いわゆる色素希釈法は血流の侵襲的間接的測定法である。これには蛍光眼底造影法やSLOを用いた血流速度や血流量の計測が含まれる。これに対し、レーザー光を用いた測定法は血管中の赤血球の速度を直接測定する非侵襲的 direct 法として分類される。

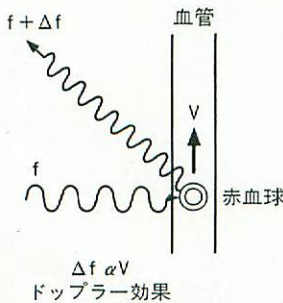
生体組織に可干渉な光であるレーザー光を照射すると、その散乱光同士が干渉する。この時、血液中の赤血球粒子はドップラー効果に基づきその散乱光の周波数が Δf だけシフトし、周辺部からの散乱光との干渉によるドップラービートと呼ばれる時間的明暗の繰り返しを発生させる。このような散乱光を測定することにより、血流速度 V を求める (第1図) のがレーザードップラー法であるが、赤血球は血管中に多数存在し、またその血管も組織により存在の仕方が異なるため、その測定法には以下のような種類がある。

IV. レーザードップラー法 (LDV)

LDV は1本の血管内を流れる赤血球からの直接散乱光を計測し周波数を解析して、血管内の中心最大流速を算出する方法である。ドップラー効果による周波数シフト Δf は

$$\Delta f = 1/2 \pi (K_s - K_i) \cdot V$$

と表示できる¹⁾。ここで、 K_s , K_i はおのこの照射光と散乱光のベクトルで、 Δf は血液中を流れる赤血球の速度 V に比例する。この方法は最も直接的に血流速度を計測するものであるが、 K_s , K_i の影響を受けやすく、かつ1本の血管のみからの散乱光を計測しなければならないという困難さも有していた。したがって、こ



第1図 レーザードップラー法の原理

の方法は以下に示すような経緯をたどって改良されてきた。

V. レーザードップラー法を用いた測定

1. 第1世代の装置: Unidirectional LDV (ULDV)¹⁾

この装置は散乱したレーザー光を1方向で測定する方法で、レーザー光として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。眼底カメラをもとに直径 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光電子増倍管を通して磁気テープに記録する。記録した光信号はスペクトルアナライザーで解析し、ドップラー偏位周波数スペクトルが決定される。ULDV では散乱光の周波数解析を1方向のみで行うため、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. 第2世代の装置: Bidirectional LDV (BLDV)²⁾

Schepens Eye Research Institute (Boston) で開発された装置では、散乱光を2方向から測定することで上記の K_s , K_i の影響を排除し絶対流速の測定が可能である (第2図)。

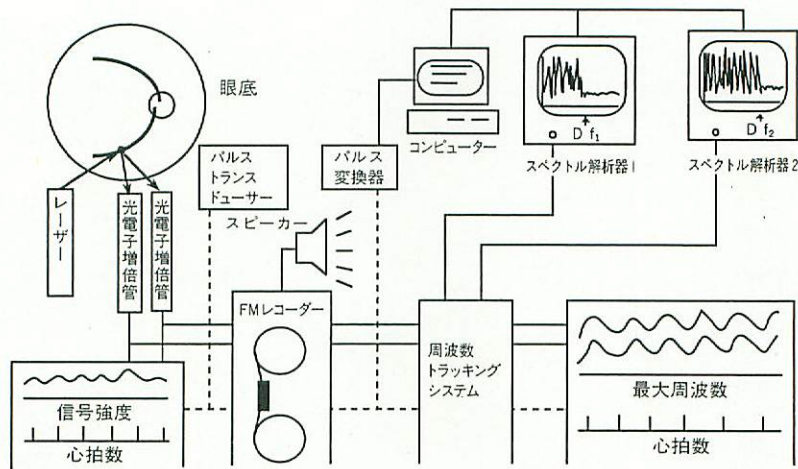
ここで網膜血流量は単位時間内にある血管断面積を通過する血液容量と定義できる。個々の網膜血管における絶対量 F は、

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

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、

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

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、



第2図 BLDVのブロックダイアグラム

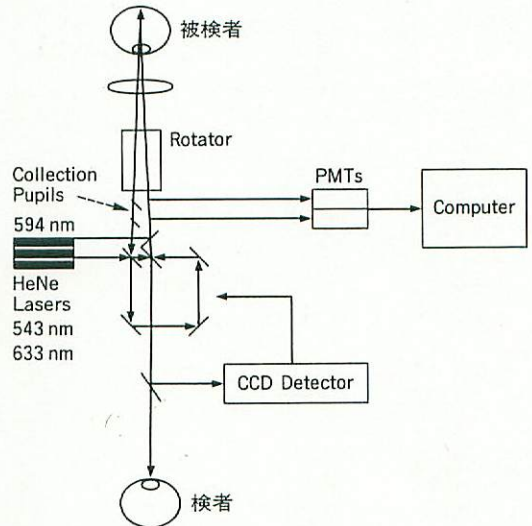
$$V_{max} = V_{max}(\text{拡張期}) + K \cdot [V_{max}(\text{収縮期}) - V_{max}(\text{拡張期})]$$

の近似式 (k; 定数) で求めることができる。

このBLDV装置には、細隙灯顕微鏡にHe-Neレーザーが装備され、ごく弱いレーザー光を網膜血管に照射させ、ドップラー偏位を生じた散乱光を2方向の光電子増倍管で同時に受光する。測定した散乱光の周波数を分析し、そのドップラー偏位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 (Vmax) を求めることができる。さらに575 nmの単色光を用いて眼底撮影し網膜血管の直径 (D) を計測し血流量の絶対値 F を算出する。

3. 第3世代の装置: Stabilized LDV

第3世代の装置には、3種類のレーザー光が用いられている (第3図)。黄色 (594 nm) のレーザーは眼底の照明のため、緑色 (543 nm) のレーザーは血管の追跡のため、赤色 (633 nm) のレーザーは血流速度の測定のために用いられる。この装置には、eye tracking system という特殊装置が付いている。すなわち、緑色のレーザー光が網膜血管に照射されその血管パターンを認識すると、眼球が動いてもレーザー光がその血管を追跡 (tracking) する仕組みになっている。



第3図 SLDVのブロックダイアグラム

4. 第4世代の装置

筆者らは最近、Schepens Eye Research Institute とキヤノン株式会社の三者の共同で新しいレーザードップラー装置を開発した。この装置には、eye tracking system が付いており、眼球が動いても測定が可能である。測定時間は短く、コンピュータでデータ解析も容易に行える。

VI. 視神経乳頭部の血流測定装置

LDV を用いて視神経乳頭部における毛細血管床の血流速度の測定も試みられている³⁾。レーザーを視神経乳頭部に照射すると、ランダムな方向に走行する毛細血管からの多重散乱により、ドップラーシフトは平均化され、方向依存性が消失する。この散乱光を測定、周波数解析し乳頭部毛細血管の赤血球の相対速度を求めることができる。この方法を用いれば、視神経乳頭部の血流を非侵襲的に知ることができる。小笠原ら⁴⁾は、この方法を用いて初期網膜症を有する糖尿病患者の視神経乳頭部の血流速度が正常者に比べて減少していることを示した。また緑内障の診断や治療にも有用であると考えられ近年特に注目されている⁵⁾。

VII. レーザードップラー法を用いた網膜循環に関する臨床知見

1. 糖尿病患者

1) 初期糖尿病患者の網膜血流量

1994年、Feketeら⁶⁾は、網膜症がないか初期網膜症を有するインスリン依存型糖尿病患者の網膜循環異常を検討した。糖尿病罹病期間7年から20年の患者39名39眼を対象とし、網膜の動脈径、LDVを用いて血流速度ならびに血流量を測定し、正常対照群13名13眼と比較した。糖尿病患者群では血流速度が正常群に比べて有意に低下(33%)し、また、網膜症なしの患者群で、既に血流速度が有意に低下(33%)していた。また、罹病期間が長期化するに従って、血流速度が低下することが判明した。糖尿病患者における血流速度の低下は、細小血管レベルでの抵抗の増大を意味し、血管内皮細胞の変化および血液レオロジーの変化によると考えられた。網膜症を認めない糖尿病患者群においても、血流速度の低下を既に検出し得たことか

ら、LDVによる網膜血流測定は微小血管の病態を把握するうえで、非常に鋭敏な検査法である。

最近Konnoら⁷⁾は、24名のインスリン依存型糖尿病患者の網膜循環変化についてLongitudinal Studyの結果を報告した。測定初回における患者の糖尿病罹病期間は7年から32年であり、1年毎に網膜動脈の同一部位の動脈径、LDVを用いて血流速度ならびに血流量を測定した。測定初回時、網膜症を有しない患者が2名、毛細血管瘤のみの単純網膜症が9名、さらに進行した単純網膜症が11名、および前増殖網膜症が2名であった。経過観察期間は2年から6年であり、平均3.8年であった。血流量変化と経過観察期間中の平均罹病期間は有意な相関を示し(第4図)、罹病期間がおおよそ20年の点が、変化量0との交点であった。これらの結果から、糖尿病患者における網膜循環状態の変動図式が導き出される(第5図)。糖尿病罹病期間が短い患者では網膜症はないかまたは軽症で、網膜血流量は正常人より低いながらも維持されており、この時期から血流量は減少して行く。罹病期間がさらに長くなると網膜症が悪化し、血流量はさらに低下するが、血流量の減少率は平衡状態になる。そして罹病期間がおおよそ20年になると、網膜症はさらに悪化し、血流量は最小となり、血流量変化は減少から逆に増加の方向へと転ずる。

低下していた血流量は増加する機序として、細小血管レベルで増大していた抵抗の減弱、すなわち毛細血管床閉塞に引き続いて起こる細動脈間のシャント血管の形成の関与が考えられている。蛍光眼底造影写真で毛細血管床閉塞を認める患者の網膜血流量は、増加しているものが多かった。この研究で認められた網膜血流量の二層性の変化は、糖尿病患者の網膜に生じている複雑な病態変化を反映しているものと考えられることから、網膜血流量測定は糖尿病網膜

症の管理に非常に有用かつ重要な検査法と考えられる。

2) 血糖値の変動と網膜血流量

Grunwald ら⁸⁾は、LDV を用いて、血糖値が高いほど網膜血流量が増加すること、インスリンを静注して血糖値を正常化させると、その血流量は減少することを示した。また Feke ら⁹⁾は、軽度な単純網膜症を有する 5 人の IDDM 患者に LDV 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約 20% 増加するという興味ある知見を示し、それは Grunwald ら⁸⁾の結果を支持するものであった。

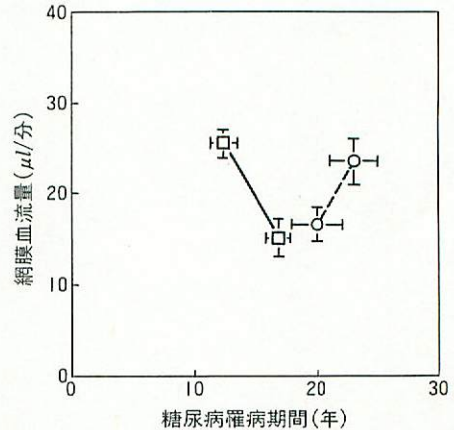
3) 網膜光凝固が網膜血流量に与える影響

1982 年に Feke ら¹⁰⁾は、汎網膜光凝固 (PRP) 前後の網膜動脈血流量変化を LDV で検討した。その結果、PRP 後には網膜血流量の一指標 flow pulsatility は平均 28% 減少したことを報告した。Grunwald ら¹¹⁾も 15 人の糖尿病患者で、PRP 前後の網膜静脈における血流量を LDV で測定した結果、PRP 前後では血流量は 25% 減少したと報告した。Fujio ら¹²⁾は、網膜の上半分または下半分の領域に PRP を行うと、その領域の血流量が 50~78% 低下することを LDV を用いて示した。

この現象は以下のように説明できる¹³⁾。光凝固により網膜色素上皮層が凝固されるもので、脈絡膜から網膜への酸素の透過性が増加し、網膜内層の酸素分圧が上がり、さらに、autoregulation により網膜の血管が収縮し、血流量も低下する。したがって、逆に、網膜の血流量を測定することで、網膜内層の酸素分圧を推測できる。すなわち、光凝固の効果も推測できる可能性がある。

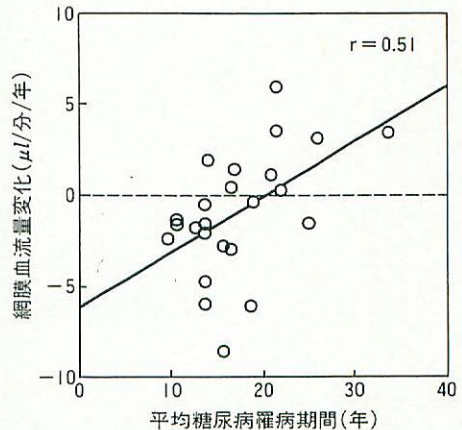
4) 薬剤の網膜血流量に与える影響

初期糖尿病網膜症の低下している網膜血流



第4図 網膜血流量変化と経過観察期間中の平均糖尿病罹病期間との関係

実線は、回帰直線、点線は変化量 0 を示す。罹病期間がおよそ 20 年で血流量変化は減少から増加へと転ずることがわかる。



第5図 経過観察開始時から最終時の網膜血流量と糖尿病罹病期間との関係

四角は血流量が減少した患者群で、丸は血流量が増加した患者群のデータを示す。結果は平均±標準誤差である。

量が、アスピリンの内服でどのように変化するかを調べた¹⁴⁾。23~45 歳までの IDDM 患者 8 名 (平均年齢 28 歳) を対象とした。網膜症なしが 5 人、初期単純網膜症が 3 人であった。

無作為抽出の二重盲検法で、プラセボを用いた 2 期間クロスオーバー試験を行った。1 日

650 mg のアスピリン 1 錠、またはプラセボ 1 錠を 14 日間内服させた。血流量の変化量を、8 名おのおのでアスピリンとプラセボ群で差 (アスピリン-プラセボ) を取り平均を検討すると $21 \pm 18\%$ で、これは統計学的に有意であった。すなわち、アスピリン投与群の方が、プラセボ投与群より有意に網膜血流量が増加した。さらに、血流量の増加量を網膜症の有無に着目し検討すると、アスピリンの内服で、網膜症のない 5 名では $44 \pm 22\%$ 増加していたことが判明した。

以上より、短期間のアスピリン内服は、糖尿病患者のもとと低下している網膜血流量を増加させ、網膜血流量の増加原因は、細小血管における血流抵抗の減少と考えられた。そして、網膜血流量の増加率は、網膜症なしの糖尿病患者でよりアスピリンの効果が大きいと考えられた。

アスピリンの長期の投与は、網膜の血流量を正常化させるか、アスピリンの最適投与量はどのくらいか、アスピリン投与は最終的に糖尿病網膜症の進行を遅らせるか、など今後解明されなければならない点が多い。いずれにせよ、糖尿病患者に対しては個々の症例で網膜血流量を

モニターすることが、薬剤を含めた治療あるいはよりよい患者管理を行うためには是非必要と考える。

2. 網膜血管閉塞と眼循環

網膜血流量の定量化が可能になると、従来は眼底検査や蛍光眼底造影で診断していた網膜血管閉塞症例に対しても、より詳細な診断と治療が可能になる¹⁵⁾。

63 歳女性の網膜上耳側動脈の分岐閉塞例を示す (第 6 図)。上耳側動脈内に塞栓を認め、その上流と下流で第 6 図に示す部位での血流量 ($\mu\text{l}/\text{min}$) を求めたところ、site 1 では 18 ± 2 、site 2 : 12 ± 1 、site 3 : 6 ± 1 、site 4 : 29 ± 5 であった。塞栓の下流 (site 3) では明らかな血流量の低下を認めた。また興味あることに、site 1 = site 2 + site 3 であり、site 1 においても、その末梢における血管抵抗の上昇のため血流量は健常な site 4 に比べ著しく低下していた。

この例が示すように、網膜血管の閉塞症例の診断、治療には血流量の定量測定が重要である。

3. 網膜剝離およびその手術と眼循環

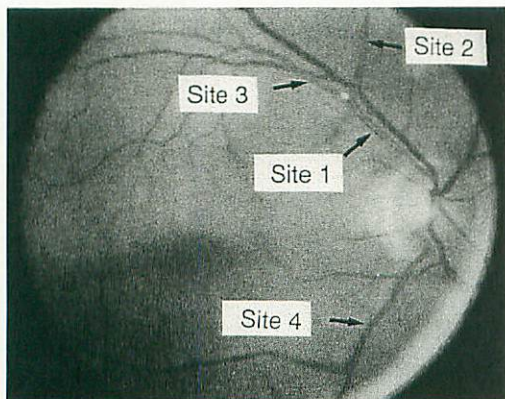
網膜剝離に対する強膜内陥術後に網膜血流量が低下することは 1983 年 Yoshida ら¹⁶⁾ により、LDV を用いて初めて報告された。その後、Ogasawara ら¹⁷⁾ によりこの現象が確認された。

4. 妊娠と網膜循環

妊娠による網膜血流量の増加が LDV を用いて、正常人と糖尿病患者¹⁸⁾ で報告されている。このことは、今後特に妊婦の糖尿病網膜症を管理するうえで重要である。

5. 明所暗所と網膜循環

暗順応により網膜血流量が 40~70% 増加することが報告されている¹⁹⁾。これは、暗順応下では、photoreceptor-RPE complex の代謝が亢進し、脈絡膜から供給される酸素が網膜外層



第 6 図 63 歳女性の右眼
網膜上耳側動脈の分岐閉塞症。同部位の血管内に塞栓を認める。Site 1~4 は測定した部位を示す。

で消費され、網膜内層の酸素分圧が低下し、それを補うため網膜血管は拡張、網膜血流量が増加すると考えられている。

6. 加齢と眼循環

これまでに加齢が全身大循環に与える報告はあるが、眼循環に与える影響に関して未だ未解明であった。最近、Yoshida ら²⁰⁾はLDV装置を用いて正常中高年者における網膜血流量を測定し若年者と比較検討した。中高年齢群(54~58歳)の5名と若年齢群(25~38歳)の7名を対象とした。その結果、中高年齢群では血圧が高く眼灌流圧も高かったが、両群間で全網膜血流量に差を認めなかった。このことから、加齢により網膜血管抵抗が亢進しても網膜血管にはある一定の自己調節機能が働いていることが推測された。

VIII. おわりに

眼循環測定分野においては、将来は非侵襲的かつ直接的測定報がその主流として用いられるようになると推測される。その最右翼として、第4世代のLDV測定装置が挙げられよう。この装置では前述のように患者の眼球が動いても網膜血管に測定レーザー光線を確実に照射でき、かつ数秒間で測定は終了し、しかもデータ解析はコンピュータにより瞬時に行うことができる。そして何よりも網膜血流の絶対速度、絶対流量の計測ができることがその魅力である。筆者らは、過去の報告と第4世代のLDV装置の測定の再現性を検討したが、第2世代LDVを用いたFekeら²¹⁾の報告と比較しても良好な再現性が得られている(第1表)。

網膜の1本1本の血管の血流量や視神経乳頭の血流速度が瞬時に測定できる時代が到来し、眼科における生理学と、何よりも患者のための診断学が進歩することを願って止まない。またこのような測定が、血圧を測定するかのよう

第1表 第4世代LDV装置の再現性

	血管径	血流速度	血流量
静脈 (n=5)	5.6±2.9	6.3±2.6	12.2±6.6
動脈 (n=6)	4.7±1.7	7.9±3.6	11.6±3.9
Feke et al (1989, IOVS)	3.0±1.0	12.0±3.0	12.0±6.0

(変動係数, %)

に、日常の診療でルーチンに行われる日が到来することを祈り、本稿の結びとする。

文 献

- 1) Riva CE, Ross B, Benedek GB: Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 11: 936~944, 1972
- 2) 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
- 3) Rizzo JF, Feke GT, Goger DB et al: Optic nerve head blood speed as a function of age in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 3263~3272, 1991
- 4) 小笠原博宣 吉田晃敏 Feke GT: 糖尿病患者における視神経乳頭循環—レーザー Doppler 法を用いた解析—. *日眼* 96: 1311~1316, 1992
- 5) Feke GT, Schwartz B, Takamoto T et al: Optic nerve head circulation in untreated ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 79: 1088~1092, 1995
- 6) Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H et al: Retinal circulatory abnormalities in type I diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 2968~2975, 1994

- 7) Konno S, Feke GT, Yoshida A et al : Retinal blood flow in type I diabetes : a long-term follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 1140~1148, 1996
- 8) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ et al : Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 91 : 1447~1452, 1984
- 9) Feke GT, Buzney SM, Akazawa Y 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
- 10) Feke GT, Green GJ, Goger DG et al : Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology* 89 : 757~762, 1982
- 11) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ et al : Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93 : 590~595, 1986
- 12) Fujio N, Feke GT, Goger DG, McMeel JW : Regional retinal blood flow reduction following half-fundus photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol* 78 : 335~338, 1994
- 13) Weiter JJ, Zuckerman R : 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) Feke GT, Yoshida A, Ogasawara H et al : Retinal blood flow in increases following short-term aspirin usage in type I diabetics with no or minimal retinopathy. *Ophthalmic Research* 28 : 108~116, 1996
- 15) Fujio N, Feke GT, Ogasawara H et al : Quantitative circulatory measurements in branch retinal vessel occlusion. *Eye* 8 : 324~328, 1994
- 16) Yoshida A, Feke GT, Green GJ et al : Retinal circulatory changes after scleral buckling procedures. *Am J Ophthalmol* 95 : 182~188, 1983
- 17) Ogasawara H, Feke GT, Yoshida A et al : Retinal blood flow alterations associated with scleral buckling and encircling procedures. *Br J Ophthalmol* 76 : 275~279, 1992
- 18) 小笠原博宣 吉田晃敏 Feke GT 他 : 糖尿病患者の妊娠中に認められた網膜血流量の増加. *眼科* 38 : 1551~1557, 1996
- 19) Feke GT, Zuckerman R, Green GJ et al : Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 : 136~141, 1983
- 20) Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H et al : Retinal hemodynamics in middle-aged normal subject. *Ophthalmic Res* 28 : 343~350, 1996
- 21) Feke GT, Tagawa H, Deupree DM et al : Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 58~65, 1989

*

*