

# AMCoR

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

視覚の科学 (1995.11) 16巻4号:173~176.

眼底の血流測定

吉田晃敏



## 眼底の血流測定

旭川医科大学眼科学教室 吉田 晃 敏

### I. はじめに

眼内循環を測定し、その結果を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、眼内循環を正確に測定することは容易ではない。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、眼底の血流測定、とりわけ網膜循環測定に力点をおいて、現在まで開発されてきた測定方法を解説する。これをきっかけに、会員各位のこの分野に対する理解・関心を高めていただければ幸いである。また本学会には眼科機器メーカーの会員も多数いらっしゃると思われる。より良い眼底血流測定器の開発がなされることもあわせて期待したい。

### II. 眼内循環と血流速度、血流量

眼循環が低下しているという表現は、眼科における臨床報告などの論文のなかでときどき目にするが、きわめて曖昧な表現である。「血流速度」が低下しているのか「血流量」が低下しているのか、区別して表現しなくてはならない。

「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」である。これを川にたとえると、いくら川の流れが速くても、その川が細くて水の量が少なければ、流水量すなわち単位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、単位時間、例えば1分間に何 $\mu$ l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である。

### III. 網膜血流量を測定する意義

眼底疾患の診断には検眼鏡や蛍光眼底検査が有用であるが、これらはいくまでも定性的検査法である。しかし、日常の診断において血流量が網膜の1本1本の血管

から定量的に求められれば、われわれは計り知れない情報を得ることができる。

一例として、網膜分岐の閉塞症における測定例を挙げてみる<sup>1)</sup>。図1に示した網膜上耳側動脈の分岐閉塞症眼の4つの部位の動脈の血流量( $\mu$ l/分)は、それぞれSite 1では18, Site 2では12, Site 3で6, Site 4では29であった。この症例では塞栓の下流(Site 3)では明らかな血流量の低下が認められ、塞栓のために血流抵抗が増加し、まだ血流障害が存続していることが判明した。眼底写真で閉塞を認めたととしても、はたして血流がどの程度流れているかの判定はできない。しかし、このように血流の直接測定を行うことによって、その病状や回復の程度を正確に判断できるのである。

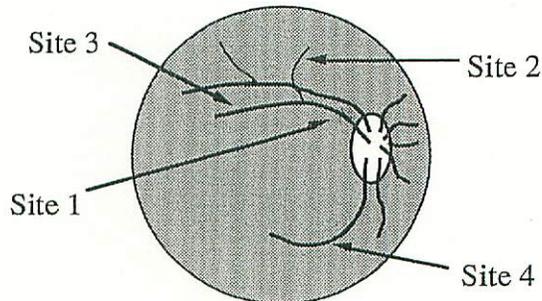


図1 血流測定部位

表1 眼内循環の測定方法

- |   |
|---|
| ○ 色素希釈法 (dye dilution technique, dye tracer method) |
| ・ 蛍光眼底造影法 (fluorescein fundus angiography)          |
| ・ フルオロフォトメトリー (fluorophotometry)                    |
| ・ ビデオ蛍光眼底造影法 (video-angiography)                    |
| ・ 走査レーザー検眼鏡 (scanning laser ophthalmoscope; SLO)    |
| ○ レーザードプラ法 (laser Doppler velocimetry; LDV)         |
| ○ レーザースペックル法 (laser speckle)                        |
| ○ entopic blue field method                         |
| ○ 眼球脈波  |
| ○ 超音波 Doppler 法                                     |
| ○ 水素クリアランス法   |
| ○ マイクロスフェア法 (micro-sphere)                          |

#### IV. 眼内循環の測定方法

今日まで眼内循環測定に用いられてきた方法を表1に示す。蛍光色素（フルオレセインナトリウムなど）を静注して色素が流れる速度から血流量を求めらるいわゆる色素希釈法と、微弱なレーザー光を用いてその周波数の偏位から流速、血流量を求めらるレーザードブラ法、レーザースペクトル法が主な方法であるが、以下に順を追ってその概略を解説する。

##### 1. 色素希釈法

###### a) 蛍光眼底造影法

蛍光眼底造影法は、最も古くから用いられてきた網膜循環速度の間接的測定法である。1965年、Hickam と Frayser<sup>2)</sup> は、蛍光眼底写真を用いて網膜循環時間を解析する方法を示した。まず1.5秒間隔で蛍光眼底写真を撮影し、撮影写真のネガフィルムから濃度計を用いて視神経乳頭付近の伴走する網膜主幹動脈中のフルオレセイン濃度を相対的に求める。そしてこれらの経時変化を片対数グラフにプロットし、網膜動脈循環時間 ( $t_a$ ) と網膜静脈循環時間 ( $t_v$ ) とを求め、最終的にこの差 ( $t_v - t_a$ ) を平均網膜循環時間 (mean retinal circulation time; MCT) と定義した。MCT は100%酸素吸引により優位に延長し、網膜循環動態を評価する指標として有用であることが示された。これが、色素希釈法を用いた網膜血流速度に関する研究の草分けである。

1971年、Bulpitt と Dollery<sup>3)</sup> は、この MCT が区域平均循環時間 (segmental mean circulation time) であり、この区域を流れる血液の広さによってその時間が異なることを指摘した。そして、この区域を流れる血液の量を区域血流量 (segmental blood flow; SBF)  $SBF = D^2/MCT$  と定義した。ここで  $D^2 = d_a^2 + d_v^2$  で、 $d_a$  は蛍光色素濃度の相対値を測定した網膜動脈の直径、 $d_v$  は同じく網膜静脈の直径である。これが、網膜血流量を算出した初めての報告である。

その後 Kohner ら<sup>4)</sup> は、糖尿病患者の MCT と SBF を算出し、網膜症の stage によりこれらの網膜血流速度、血流量が変化することを初めて示した。

###### b) フルオロフォトメトリー

蛍光造影法による網膜循環時間 (MCT) の算出には不連続点を用いている。その欠点を補うため、連続した循環時間の計測がまずフルオロフォトメトリーを用いて行われた。

Cunha-Vaz と Lima<sup>5)</sup> は、スリットランプフルオロフォトメトリーを開発し、網膜中心動脈の分岐動脈中を流れる fluorescein bolus を2点において測定した。し

かしながら、この方法は、経静脈投与による蛍光色素の dye front は正確には測定できないという批評を受けることになった<sup>6)</sup>。

一方、同様な色素希釈法とフルオロフォトメトリーとを用いた測定法に two-point fluorophotometry<sup>7), 8)</sup> がある。この方法は、一対の網膜上耳側の動脈 (2点) あるいは下耳側 (2点) における平均通過時間 (mean transit time (それぞれ  $t_a$ ,  $t_v$ )) を計算し、MCT を求めるものである。1回の測定に少量の蛍光色素を注入するため、同時に数回の計測を繰り返すことができ、また、眼底写真を測定し求めた動脈部位の血管径を用いれば SBF が求められる。

###### c) ビデオ蛍光眼底造影法と走査レーザー検眼鏡

色素希釈法は今日では超高感度ビデオカメラを接続した蛍光眼底撮影装置や、Webb らの開発した走査レーザー検眼鏡 (SLO)<sup>9)</sup> の利用が試みられている。

特に SLO での蛍光眼底撮影は、従来用いられている1/5から1/10の蛍光色素量でよく、しかも30フレーム/秒の連続画像をビデオテープに記録できるため、今後より多用されると考えられる。さらに SLO では傍中心窩血管網を毛細血管レベルで造影することが可能であり、そこを流れる蛍光点を指標として移動距離を計測することによって血流速度を求める方法も提案されている<sup>10)</sup>。

##### 2. レーザー光を用いた直接的測定法

前項で述べた色素希釈法は、蛍光色素をトレーサーとして用いる間接的血流測定法であるのに対し、レーザー光を用いた直接的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直接法に分類される。

生体組織に可干渉な光であるレーザーを照射すると、その散乱光同士が干渉する。この時、その組織内の血液中の赤血球粒子は Doppler 効果に基づきその散乱光の周波数に  $df$  だけシフトを与え、周辺部の動かない組織からの散乱光との干渉による Doppler beat 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 ( $V$ ) を求めるのがこれらの方法であるが、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しかたが異なる。そのため、その測定法に次のような種類がある。

###### a) レーザードブラ法 (LDV)

LDV は、1本の血管内を流れる血流からの直接散乱光を計測し周波数解析して、その中心最大流速を算出する方法である。Doppler 効果による周波数シフト  $df$  は  $df = 1/2\pi (K_1 - K_2) \cdot V$  と表示できる<sup>11)</sup> (ここで、

$K_s$ ,  $K_t$  はおのおの照射光と散乱光の波数ベクトルである)。 $df$  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、 $K_s$ ,  $K_t$  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くてはならないという困難さもある。

Schepens Eye Research Institute (Boston, U. S. A.) で開発した装置は、散乱光の2方向測定を行うことで  $K_s$ ,  $K_t$  の影響を排除し絶対流速の測定が可能であるばかりか、かつ付属の eye tracking system により、レーザー光がその血管を追跡 (tracking) する仕組みになっていて、固視が悪い患者に対しても確実に測定ができる。

さらに血管径  $D$  を計測すれば血流量の算出も容易に行え、網膜血管における絶対量  $F$  は、 $F=1/2 \cdot \pi \cdot D^2/4 \cdot V$  で表わされる<sup>12)</sup>。ここで  $D$  は血管直径、 $V$  は血管中央での最大血流速度である。

#### b) 視神経乳頭部血流測定

最近、レーザードップラ法を用いて視神経乳頭部のような毛細血管床の血流速度の測定も試みられている<sup>13)</sup>。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による多重散乱により、Doppler 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、周波数解析することにより乳頭部毛細血管の赤血球の相対速度が求められる。本法をレーザードップラフローメトリと呼ぶ場合もある。この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、特に緑内障の診断に有効であると考えられる。

#### c) レーザースペックル法

近年わが国において、レーザースペックル法を用いて、眼底血管中の血流速度を計測する試みが精力的になされている<sup>14)</sup>。また、眼底の血流速度や前眼部、とくに虹彩のマッピングを可能とする報告<sup>15)</sup>もある。しかし生体眼内におけるスペックル現象にはいまだ未知の部分が多いことも事実であり、その原理の確立を含め今後の研究の発展に期待したい。

### V. その他の測定法

#### a) 眼球脈波

眼圧は心拍周期に同期して変動している。この変動波は眼球脈波 ocular pulse と呼ばれ、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。

脈絡膜循環の指標として、サクションカップを用いて眼圧を上げ、眼球脈波が消失した時点の眼圧が用いら

れてきた。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<sup>16)</sup>、臨床に応用されている<sup>17)</sup>。

#### b) 超音波 Doppler 法

超音波 Doppler による血流計測は、鈴木、里村<sup>18)</sup>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シフト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。西川<sup>19)</sup>は、超音波 Doppler 血流計を用いて、眼動脈流速脈波を解析し、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。

#### c) 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すみやかに流出されて再循環されることが少ない。この原理を利用して、まず呼吸により、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 の理論式により組織有効血流量 (ml/min/g) を求めることができる<sup>20), 21)</sup>。この方法の利点は、生体下で経時的な変化を繰り返し測定できることにあり、脈絡膜、毛様体、網膜、視神経などの各組織血流量が動物を用いて測定されている。

### VI. おわりに

以上、眼底の血流を測定する主な方法を概説した。紙面の都合、一部の方法や、おのおの測定方法から得られた知見については割愛したがご容赦いただきたい。

この分野において、将来は非侵襲的かつ直接的測定法がその主流として用いられるようになるかと推測される。その最右翼として、現在 Schepens Eye Research Institute で開発中の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。

網膜の1本1本の血管の血流量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。また眼底血流の測定が血圧を測定するように、日常の診療でルーチンに行われる日がくることを祈り、本項の結びとする。

## 参考文献

- 1) Fujio, N. et al.: Quantative circulatory measurements in branch retinal vessel occlusion, *Eye*, 8: 324-328, 1994.
- 2) Hickam, J. B., Frayser, R.: A photographic method for measuring the mean retinal circulation time using fluorescein, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 4: 876-884, 1965.
- 3) Bulpitt, C. J., Dollery, C. T.: Estimation of retinal blood flow by measurement of the mean circulation time, *Cardiovasc. Res.*, 5: 406-412, 1971.
- 4) Kohner, E. M., et al.: The retinal blood flow in diabetes, *Diabetologia*, 11: 27-33, 1975.
- 5) Cunha-Vaz, J. G., Lima, J. J. P.: Studies on retinal blood flow, I. Estimation of human retinal blood flow by slit-lamp fluorophotometry, *Arch. Ophthalmol.*, 96: 893-897, 1978.
- 6) Riva, C. E.: Retinal blood flow, *Arch. Ophthalmol.*, 97: 173-174, 1979.
- 7) Riva, C. E., Ben-Sira, I.: Two-point fluorophotometer for the human ocular fundus, *Appl. Optics*, 14: 2691-2693, 1975.
- 8) Yoshida, A., et al.: Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy, *Arch. Ophthalmol.*, 101: 225-227, 1983.
- 9) Webb, R. H., et al.: Confocal scanning laser ophthalmoscope, *Appl. Optics*, 26: 1492-1499, 1982.
- 10) Wolf, S., et al.: Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope, *Ophthalmology*, 98: 996-1000, 1991.
- 11) Riva, C. E., et al.: Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 11: 936-944, 1972.
- 12) Riva, C. E., Feke G. T., Eberli B., et al.: Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels, *Appl. Optics*, 13: 2301-2306, 1979.
- 13) Rizzo J. F., Feke G. T., Goger D. G., et al.: Optic nerve head blood speed as a function of age in normal human subjects, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32: 3263-3272, 1991.
- 14) Suzuki Y., Masuda K., et al.: Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon, *Jpn. J. Ophthalmol.* 35: 4-15, 1991.
- 15) Tamaki, Y. et al.: Non-contact two-dimensional measurement of micro-circulation using laser speckle phenomenon, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35: 3825-3834, 1994.
- 16) Silver D. M., Farrell R. A., Langham M. E., et al.: Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure, *Acta. Ophthalmol.* 67 (Suppl. 191): 25, 1989.
- 17) Yoshida A., Feke G. T., Ogasawara H, et a.: Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation, *Ophthalmic Res.* 23: 162, 1991.
- 18) 鈴木一三九, 里村茂夫: 超音波干渉法による眼圧脈波の研究(1), *日眼会誌* 62: 1698-1701, 1958.
- 19) 西川憲清: 眼動脈循環障害の診断について, *日眼紀* 35: 2120-2124, 1984.
- 20) Aukland K., Bower B. F., Berliner R. W.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas, *Circ. Res.* 14: 164-187, 1964.
- 21) 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.