

AMCoR

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

あたらしい眼科 (1993.12) 10巻12号:1985~1990.

眼内循環の測定法 過去・現在・未来

吉田晃敏

眼内循環の測定法—過去・現在・未来—

*Measurement of Ocular Circulation
—Past, Present, and Future—*

吉田 晃敏*

はじめに

眼内循環を測定し、その結果を用いて患者の管理を行うことは、眼科医がもちつづけてきた長年の夢である。この夢が、現在どこまで達成されたかを知っていただくため、この特集を組んでみた。まず冒頭に、筆者が眼内循環測定法の過去、現在、未来について述べたい。

I 眼内循環の測定方法—過去・現在—

過去から現在まで眼内循環測定に用いられてきた方法を表1にまとめて示した。以下にそれらの概略を解説する。

1. 色素希釈法 (dye dilution technique, dye trace method)

a. 螢光眼底造影法 (fluorescein fundus angiography)

もっとも古くから用いられてきた網膜循環の間接測定法である。1965年に Hickam & Frayser¹⁾

表 1 眼内循環の測定方法

1. 色素希釈法 (dye dilution technique, dye trace method)	2. Laser Doppler velocimetry (LDV)
a. 螢光眼底造影法 (fluorescein fundus angiography)	a. Unidirectional LDV
b. フルオロフォトメトリー (fluorophotometry)	b. Bidirectional LDV
c. Video-angiography	c. 視神経乳頭部血流測定
d. 走査レーザー検眼鏡 (scanning laser ophthalmoscope ; SLO)	3. Entoptic blue field method
	4. 眼球脈波 (ocular pulse)
	5. 超音波ドップラー法
	6. レーザースペックル法 (laser speckle method)
	7. 水素クリアランス法
	8. マイクロスフェア法 (microsphere method)

* Akitoshi Yoshida : 旭川医科大学眼科学教室

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開発した。Fluorescein-Na 液を静注後、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網膜主幹動静脈中の fluorescein 濃度を相対的に求め、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 (tv-ta) を平均網膜循環時間 (retinal mean circulation time ; MCT) と定義し、網膜循環動態を評価する指標とした。1971 年 Bulpitt & Dollery²⁾ は、同様の方法を用いて MCT を求め、網膜区域血流 (retinal segmental blood flow ; SBF) という概念をはじめて提唱した。SBF とは、伴走する網膜主幹動静脈が灌流する区域の血流量である。

b. フルオロフォトメトリー (fluorophotometry)

網膜循環時間を求める際、蛍光眼底造影法を用いると不連続点を用いなければならない。この欠点を補うため、連続した測定により網膜循環時間の解析が fluorophotometry を用いて試みられた。Cunha-Vaz & Lima³⁾ は、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 slit-lamp fluorophotometry を用いて測定した。一方、two-point fluorophotometry^{4,5)} という方法が考案された。この方法は、少量の fluorescein-Na を静注後、一对の網膜上耳側の動静脈 (2 点)、あるいは下耳側動静脈 (2 点) における蛍光強度の推移を連続的に測定し、この 2 点から得られた蛍光強度曲線から MCT を求めるものである。本法では 1 回の測定に少量の蛍光色素を注入するため、測定時に数回の計測をくり返すことができる。570 nm の波長で眼底写真を撮影し、測定した動静脈部位の血管径 (da, dv) から $D^2 (=da^2+dv^2)$ を求め、SBF は、

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

として求めることができる^{4,5)}。

c. Video-angiography

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方法である⁶⁾。

d. 走査レーザー検眼鏡 (scanning laser ophthalmoscope ; SLO)

Webb ら⁷⁾ は、高速回転させたレーザー光で眼底を走査し、その反射光を解析してビデオモニターに投影するまったく新しい眼底観察装置 scanning laser ophthalmoscope (SLO) を開発した。SLO を用いた蛍光眼底撮影では、従来量の 1/5~1/10 の蛍光色素量でよく、しかも毎秒 30 フレームの連続画像をビデオテープに記録できる。励起光源として argon blue を用いると、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、傍中心窩毛細血管内を流れる白血球と考えられる蛍光点を観察できる。その点を指標として移動距離を計測することで血流速度が求められる⁸⁾。この方法は、色素希釈法のなかでは現存する唯一の有用な網膜循環測定法といえよう。

2. Laser Doppler velocimetry (LDV)

色素希釈法が、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、laser Doppler velocimetry (LDV) は、血管中の赤血球の速度を直接測定する非侵襲的な直接血流測定法と分類できる。

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 (ドップラー) 効果に基づき Δf だけシフトする。この Δf は、網膜血管中を流れる赤血球の速度Vに比例する。したがって、 Δf を求めると、血流速度Vを求めることができる。

LDV には、散乱したレーザー光を1方向で測定する unidirectional LDV (ULDV)⁹⁾ と、2方向で同時に測定する bidirectional LDV (BLDV)¹⁰⁾ との2つが開発されている。

これらの装置では、レーザー光として眼組織への透過性がよく、またヘモグロビンによる吸収率が低い He-Ne (ヘリウム-ネオン) レーザー (波長 633 nm) が用いられている。ULDV は相対的な血流速度を、BLDV は絶対的血流速度を測定する方法で、前者は過去の、後者は現在の測定方法といえる¹¹⁾。さらに、575 nm の単色光を用いて眼底撮影して網膜血管の直径 (D) を計測すると、網膜血管における絶対血流量 (F) は、

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

で求めることができる。

最近、He-Ne レーザーを視神経乳頭部に照射しドップラー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¹²⁾。今日まで測定できなかった視神経乳頭部の血流を非侵襲的に解析することができるようになった。

3. Entoptic blue field method

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 (entoptic blue field method)。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が試みられた。1980年 Riva & Petrig¹³⁾ は、この内視現象をコンピューターでシミュレートし、被検者自身が内視像とシミュレーション画面とを一致させることにより、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。

4. 眼球脈波 (ocular pulse)

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) とよばれ、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。

過去には、脈絡膜循環の一指標として、サクシオ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。現在では、Silver らにより、眼球脈波の波形から pulsatile ocular

blood flow を求める方法が考案され¹⁴⁾、臨床応用されている¹⁵⁾。

5. 超音波ドップラー法

超音波ドップラー法による血流計測は、鈴木・里村¹⁶⁾によりはじ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ドップラー法と同様で、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。西川¹⁷⁾は、超音波ドップラー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。

6. レーザースペックル法 (laser speckle method)

近年わが国において、レーザースペックル法 (laser speckle method) を用いて、前眼部、とくに虹彩の血流速度を画像解析により相対的に求めたり¹⁸⁾、網膜血管中の血流速度を計測する試みがなされ¹⁹⁾、今後この方法を用いた研究の発展が期待される。

7. 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あいだ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、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^{20,21)}。この方法の利点は、生体下で経時的な変化をくり返し測定できることにある。この方法により、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。

8. マイクロスフェアー法 (microsphere method)

RI (放射性同位元素) をラベルしたマイクロスフェアー (microsphere) を用いて動物の眼内組織の循環血流量を求める方法である^{22,23)}。本法の利点は、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うることである。その反面、この手法では対象が動物に限られていること、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。

II 眼内循環の測定法—将来—

以上、過去から現在までの眼内循環を測定する種々の方法を概説した。将来は、ヒトを測定対象とした場合、非侵襲的測定法でありかつ直接血流測定法である方法がその主流として用いられると

推測される。現在、Schepens Eye Research Institute では、eye tracker 付きレーザードップラー測定装置を開発中である。この装置を用いると、患者の眼球が動いても、tracking system により標的網膜血管に計測レーザー光線を確実に照射でき、したがって測定は数秒間で終了し、しかもデータ解析はコンピューターにより瞬時に行うことができる。また、わが国で開発中のレーザースペックル装置も将来へ向けての発展が期待される。色素希釈法による循環測定法は、SLO を用いた手法のみが存続すると考える。

以上をまとめると、ヒトを対象とした将来有望な循環測定法としては、網膜循環にはレーザードップラー法とレーザースペックル法、黄斑部循環には entoptic blue field 法と SLO、視神経乳頭循環にはレーザードップラー法、脈絡膜循環には眼球脈波法があげられる。

眼内循環の測定が日常の診療でルーチンに行われる日がくることを祈り、本稿の結びとする。

文 献

- 1) 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)
- 2) Bulpitt, C. J. & Dollery, C. T. : Estimation of retinal blood flow by measurement of the mean circulation time. *Cardiovascu. Res.* 5 : 406~412 (1971)
- 3) 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)
- 4) Riva, C. E. & Ben-Sira, I. : Two-Point fluorophotometer for the human ocular fundus. *Appl. Optics* 14 : 2691~2693 (1975)
- 5) Yoshida, A., Feke, G. T., Stoppello, J. M. et al. : Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 101 : 225~227 (1983)
- 6) 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. *日眼会誌* 91 : 956~961 (1987)
- 7) Webb, R. H., Hughes, G. H. & Delori, F. C. : Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Appl. Optics* 26 : 1492~1499 (1982)
- 8) Wolf, S., Arend, O., Toonen, H. et al. : Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 98 : 996~1000 (1991)
- 9) Riva, C. E., Ross, B. & Benedek, G. B. : Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest. Ophthalmol.* 11 : 936~944 (1972)
- 10) Riva, C. E., Feke, G. T., Eberli, B. et al. : Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Appl. Optics* 18 : 2301~2306 (1979)
- 11) 吉田晃敏, 小笠原博直 : 眼底の血流測定. *眼科学大系 1. 眼科診断学・眼機能*, p.191~195, 中山書店 (1993)
- 12) 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)
- 13) Riva, C. E. & Petrig, B. : Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J. Opt. Soc. Am.* 70 : 1234~1238 (1980)
- 14) 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)
- 15) Yoshida, A., Feke, G. T., Ogasawara, H. et al. : Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res.* 23 : 162~170 (1991)
- 16) 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 I. *日眼会誌* 62 : 1688~1706 (1958)
- 17) 西川憲清 : 眼動脈循環障害の診断について. *眼紀* 35 : 2120~2124 (1984)

- 18) 藤居 仁, 新家 真, 江口秀一郎ほか: レーザースペックル血流画像化法の眼科への応用 (1). 日レーザー医学会誌 10 : 43~46 (1989)
 - 19) Suzuki, Y., Masuda, K., Ogino, K. et al. : Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. *Jpn. J. Ophthalmol.* 35 : 4~15 (1991)
 - 20) Aukland, K., Bower, B. F. & Berliner, R.W. : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circulation 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)
 - 22) O'Day, D. M., Fish, M. B., Aronson, S.B. et al. : Ocular blood flow measurements by nuclide labelled microspheres. *Arch Ophthalmol.* 86 : 205~209 (1971)
 - 23) Alm, A. & Bill, A. : 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 labeled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol. Scand.* 84 : 306~319 (1972)
-