

AMCoR

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

あたらしい眼科 (1993.12) 10巻12号:1991～1996.

レーザードップラー法による網膜循環測定

吉田晃敏、小笠原博宣、藤尾直樹、Gilbert T. Feke

レーザードップラー法による 網膜循環測定

*Measurement of Retinal Blood Flow by
Laser Doppler Method*

吉田晃敏* 小笠原博宣* 藤尾直樹* Gilbert T. Feke**

はじめに

本稿では最近飛躍的に進歩した微小眼循環法の1つであるレーザードップラー法を用いた網膜循環の測定について述べる。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液測定法であるのに対し、レーザードップラー法は血管中を流れる赤血球の速度を直接測定する非侵襲的血液測定法である¹⁾。

I レーザードップラー法の原理

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、散乱光の波長はドップラー効果に基づきΔfだけシフトする(図1)。このΔfは、

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

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。

II レーザードップラー法を用いた測定

Laser Doppler velocimetry (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) の2つがある。

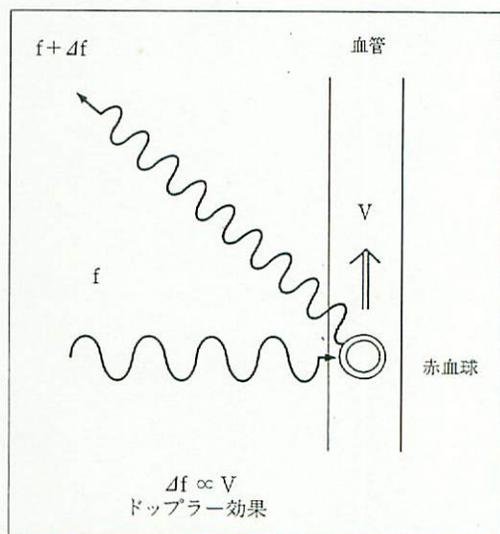


図1 レーザードップラー法の原理

* Akitoshi Yoshida, Hironobu Ogasawara & Naoki Fujio: 旭川医科大学眼科学教室

** Gilbert T. Feke: Schepens Eye Research Institute, Boston

[別刷請求先] 吉田晃敏: 〒078 旭川市西神楽 4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室

1. Unidirectional LDV (ULDV)²⁾

レーザー光として眼組織透過性がよく、またヘモグロビンによる吸収率が低いヘリウム-ネオン (He-Ne) レーザー (波長 633 nm) が用いられている。直径約 150 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検出記録する。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、散乱光の周波数を 1 方向だけで測定するため、血流速度の絶対値は算出できず、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⁾。

2. Bidirectional LDV (BLDV)

網膜の血流量を絶対的かつ非侵襲的に測定するために、さらに BLDV が開発された³⁾。

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。したがって、個々の網膜血管における絶対量 F は、

$$F = 1/2 \cdot \pi D^2 / 4 \cdot V$$

で示される。ここで D は測定血管の直径、V は血管中央での最大血流速度を表す。網膜動脈における平均最大血流速度 (\bar{V}_{max}) は、

$$\bar{V}_{\text{max}} = 1/T \cdot \int_0^T V(t) dt$$

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。 \bar{V}_{max} は、

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

の近似式 (k: 定数) で求めることができる。

Schepens Eye Research Institute (Boston) の装置 (図 2) は、細隙灯顕微鏡に He-Ne レーザーを装備し、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仕組みとなっている。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 (V_{max}) 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。

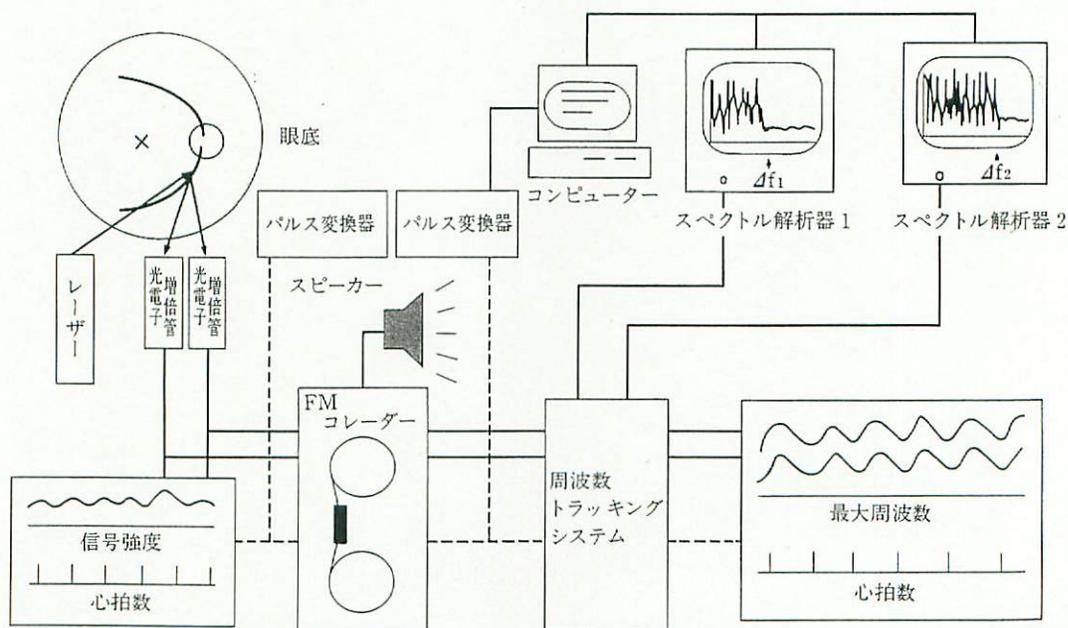


図 2 Bidirectional laser Doppler (Boston)

3. 新世代の測定法

Schepens Eye Research Institute で新しく開発した新世代の装置には、3種類のレーザー光が用いられている(図3)。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 という特殊装置がついている。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。

III レーザードップラー法の利点

レーザードップラー法の利点は、まったく無侵襲であること、血管内を流れる赤血球の速度を直接測定できること、そして測定時間がきわめて短いことである。とくに新世代の装置では、eye tracking system が働くので患者の眼球が動いても測定が可能である。測定時間は数秒間と短く、結果はディスクに記録されるのでデータ解析も容易に行える。

IV 臨床知見

以下に、レーザードップラー法を用いて得られた網膜循環に関するおもな臨床知見を示す。

1. 糖尿病眼

a. 初期糖尿病患者の網膜血流量

1985年、Fekeら⁴⁾はインスリン依存型糖尿病病(IDDM)患者45人と正常者17人を対象として、耳側網膜動脈のflow pulsatility²⁾を測定した。その結果、網膜症の初期では網膜血流量が減少し、増殖網膜症では網膜血流量が増加していることを報告した。前者の機序として、血液粘稠度の増加、赤血球変形能の低下、毛細血管基底膜の肥厚、あるいはごく微小の毛細血管閉塞などが原因となり、末梢血管の抵抗が増加することが考えられる。

(9)

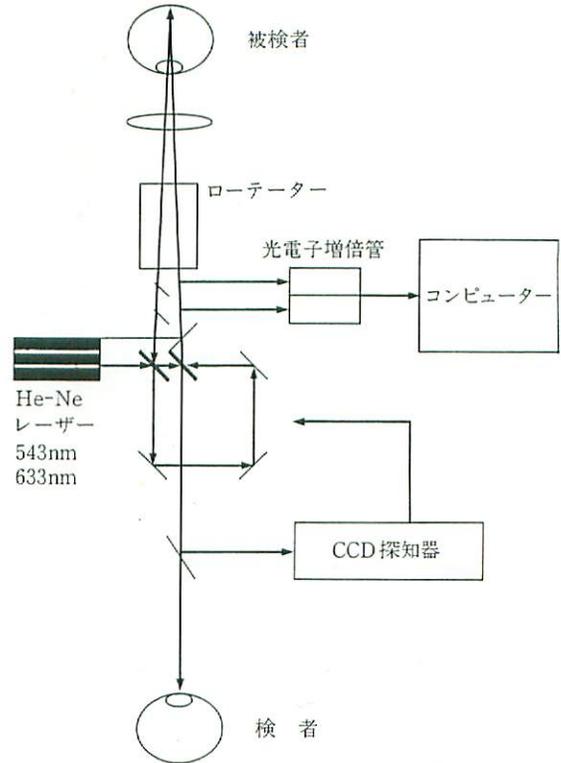


図3 New laser Doppler (Boston)

また後者の機序としては、毛細血管床閉塞にひきつづ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減少が考えられる。

さらに1986年、Fekeら⁵⁾は、糖尿病患者39人と正常者13人の網膜上耳側または下耳側動脈の血流量を測定し、初期網膜症を有する糖尿病患者の網膜血流量は有意に低下していること、さらに、網膜症を有しない患者の網膜血流量も有意に低下していることを示した。この現象も前述の機序で説明できる。

b. 血糖値の変動と網膜血流量

Grunwaldら⁶⁾は、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⁷⁾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知見を示し、それは Grunwald ら⁹⁾の結果を支持するものであった。

c. 罹病期間と網膜血流量

Feke ら⁹⁾は、初期糖尿病網膜症を有する22名の患者を対象に時期を変えて2回網膜の上耳側または下耳側の循環時間を測定した。そして、網膜循環速度と罹病期間の関係をベクトル解析した結果、罹病期間16年を境として、その前では血流量が低下し、その後では逆に網膜血流量が増加していることがわかった。

罹病期間以外にも網膜血流量に関与する因子は数多く存在するが、この研究から、糖尿病ではある点を境にして低下していた網膜血流量が、逆に異常に増加してくる可能性が示唆された。

糖尿病網膜症における網膜血流量増加の原因として、糖尿病による網膜代謝の変化、とくに、網膜組織のpHの低下、hypoxia などのため網膜が有する自己調節機能、autoregulation 機構が働き、網膜血管が拡張し、末梢血管の抵抗が低下することが考えられる。このように、増加した網膜血流量は明らかに異常であるから、このstageの網膜症では汎網膜光凝固が必要となる。

d. 網膜光凝固が網膜血流量に与える影響

1982年 Feke ら⁹⁾は、汎網膜光凝固治療 (PRP) 前後の網膜血流変化を ULDV で検討した。その結果、PRP 後には網膜血流量の指標である flow pulsatility は平均28%減少したことを報告した。

Grunwald ら¹⁰⁾も15人の糖尿病患者でPRP 前後の網膜静脈における絶対血流量を測定した結果、PRP 前後では血流量は25%減少したと報告した。

Fujio ら¹¹⁾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%低下することを示した。

この現象は以下のように説明できる¹²⁾。すなわち、光凝固により網膜色素上皮層が凝固されるので、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により、網膜内層の酸素分圧を推測できる。すなわち、光凝固の効果を推測することができる可能性がある。

e. 薬剤の網膜血流量に与える影響

初期糖尿病網膜症眼の網膜血流量は、正常眼に比べて低下していることを示した。そこで、この低下している網膜血流量が、アスピリンの内服によりどのように変化するかを調べた¹³⁾。対象として、23~45歳までのIDDM患者8名(平均年齢28歳)を用いた。網膜症がないものが5人、初期単純型網膜症が3人であった。

方法として、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650mgのアスピリン1錠、またはプラセボ1錠を14日間に内服させた。期間1では、14日間、いずれか1錠を内服、その後、washout 期間1カ月をおき、期間2では、14日間、他の1剤を内服させた。期間1と2で、それぞれ投与前と、投与14日目に、血圧、眼圧、測定時の血糖値を測定し、網膜血流量を測定した。

網膜血流量の変化をみると(表1)、期間1で、アスピリンを内服し、期間2でプラセボを内服した例は4名あり、アスピリンを内服した期間1では、網膜血流量は34±22%増加し、プラセボ内服

表1 アスピリン投与、プラセボ投与による網膜血流量の変化(%)

順 序	n	期間1	期間2
		mean±SD	mean±SD
アスピリン-プラセボ	4	34±22	11±12
プラセボ-アスピリン	4	9±14	27±34

血流変化量の差(アスピリン-プラセボ)
21±18% (mean±95% CI). $p=0.03$.

の期間2では11±12%増加した。一方、期間1でプラセボを、期間2でアスピリンを内服した例は4名あり、この群でも、アスピリンを内服した期間、すなわち、期間2で27±34%の網膜血流量の増加を認めた。血流量の変化量を、アスピリンとプラセボ群で差をとってその平均を検討すると21±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ほうが、プラセボ投与群より有意に網膜血流量が増加したという結果であった。

つぎに、血流量の増加量を網膜症の有無に着目し検討すると、アスピリンの内服により、網膜症のない5名では44±22%、網膜症のある3名では8±17%それぞれ増加し、網膜症のない例でより大きく網膜血流量が増加したことが判明した。

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た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大きく、アスピリンの効果が大きいと考えられた。

それでは、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のか、もしそうであれば、アスピリンの最適投与量はどのくらいか、そして、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のか、など今後解明されなくてはならない問題点が多い。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、このような薬剤を含めた治療、あるいはよりよい患者管理を行うためにぜひ必要と考える。

2. 網膜血管閉塞眼

Fujioら¹⁴⁾は、網膜血管閉塞症の患者を対象にレーザードップラー法を用いてその血管閉塞の程度を定量的に示した。レーザードップラー法を用いると、蛍光眼底造影検査での定性的検査に加えて、より定量的な情報を得ることができる。

3. その他

a. 緑内障薬の点眼と眼内循環変化

近年、網膜循環の測定は、緑内障を研究している眼科医にも興味をもたれる対象となった。とりわけ、Grunwald^{15,16)}が、nonselectiveであるβブロッカー、チモロールを点眼すると網膜血流量が増加すると報告したことがその契機となった。

Yoshidaら¹⁷⁾は、正常人の片眼にチモロールを点眼し、90分後の眼内循環を測定した。その結果、チモロール点眼後、脈絡膜血流量が約30%低下したが、網膜血流量は低下の傾向を認めたが増加はしなかったことを報告した。この結果は過去の報告^{18,19)}と一致した。

b. 網膜剝離およびその手術と眼内循環

網膜剝離に対するscleral buckling後に網膜血流量が低下することは、1983年Yoshidaら²⁰⁾によりはじめて報告された。その後、Ogasawaraら²¹⁾によりこの現象が確認された。さらに1992年Yoshidaら²²⁾は、scleral bucklingは脈絡膜循環をも低下させることを報告した。

c. 妊娠と網膜循環

妊娠により網膜血流量が増加することは、レーザードップラー法を用いて、正常人²³⁾と糖尿病患者²⁴⁾で報告されている。このことは、今後とくに妊婦の糖尿病網膜症を管理するうえで重要である。

d. 明所暗所と網膜循環

そのほか、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²⁵⁾。これは、暗順応下では、photoreceptor-RPE (retinal pigment epithelium) 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し、網膜血流量が増加すると考えられている。

V 将来への展望

生体内で非侵襲的に測定できる血流量は、網膜血流量だけである。以上述べたように、網膜血

量の測定は、網膜疾患の診断と治療のみならず、薬剤（点眼薬に限らない）の効果判定、新薬の開発にあたり重要となる。さらに本測定は、内科、産科などの他領域や、人間ドック（健診を含む）予防医学においても将来は重要となるであろう。

本測定が、広く日常の臨床に貢献する日が近いことを強く希望し、本稿の結びとする。

文 献

- 1) 吉田晃敏：眼内循環の測定法—過去・現在・未来—。あたらしい眼科 **10**：1985~1990 (1993)
- 2) Riva, C. E. et al. : Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arterioles. *Invest. Ophthalmol.* **11** : 936~944 (1972)
- 3) Riva, C. E. et al. : Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Appl. Optics* **18** : 2301~2306 (1979)
- 4) Feke, G. T. et al. : Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* **92** : 1517~1522 (1985)
- 5) Feke, G. T. et al. : Retinal blood flow alteration in early diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **27** (Suppl.) : 145 (1986)
- 6) Grunwald, J. E. et al. : Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology* **91** : 1447~1452 (1984)
- 7) Feke, G. T. 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)
- 8) Feke, G. T. et al. : Variation of retinal blood flow with duration of disease in type I diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **30** (Suppl.) : 5 (1989)
- 9) Feke, G. T. et al. : Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology* **89** : 757~762 (1982)
- 10) Grunwald, J. E. et al. : Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* **93** : 590~595 (1986)
- 11) Fujio, N. et al. : Regional retinal blood flow reduction following half-fundus photocoagulation treatment. *Br. J. Ophthalmol.* (In press)
- 12) Weiter, J. 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)
- 13) Feke, G. T. et al. : Retinal blood flow increases following short-term aspirin usage in type I diabetics with minimal retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **32** (Suppl.) : 785 (1991)
- 14) Fujio, N. et al. : Retinal circulatory abnormalities in branch retinal vessel occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **33** (Suppl.) : 1084 (1992)
- 15) Grunwald, J. E. : Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **27** : 1713~1719 (1986)
- 16) Grunwald, J. E. : Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **31** : 521~526 (1990)
- 17) Yoshida, A. et al. : Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res.* **23** : 162~170 (1991)
- 18) Watanabe, K. & Chiou, G.C.Y. : Action mechanism of timolol to lower the intraocular pressure in rabbits. *Ophthalmic Res.* **15** : 160~167 (1983)
- 19) Richard, G. & Weber, J. : Der Einfluss der Betablocker Timolol und Pindolol auf die retinale Hamodynamik eine videoangiographische Studie. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* **190** : 34~39 (1987)
- 20) Yoshida, A. et al. : Retinal circulatory changes after scleral buckling procedures. *Am. J. Ophthalmol.* **95** : 182~188 (1983)
- 21) Ogasawara, H. et al. : Retinal blood flow alterations associated with scleral buckling and encircling procedures. *Br. J. Ophthalmol.* **76** : 275~279 (1992)
- 22) Yoshida, A. et al. : Ocular circulatory changes following scleral buckling procedures. *Br. J. Ophthalmol.* **76** : 529~531 (1992)
- 23) 田川 博ほか：妊娠に伴う網膜血流の増加。臨眼 **46** : 1493~1495 (1992)
- 24) Ogasawara, H. et al. : Retinal blood flow increases during pregnancy in normal and diabetic subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **32** (Suppl.) : 864 (1991)
- 25) Feke, G. T. et al. : Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **24** : 136~141 (1983)