

AMCoR

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

自律神経 (1998.04) 35巻2号:123～132.

新しい自律神経機能検査
眼循環の新しい測定法

吉田晃敏

眼循環の新しい測定法

吉田晃敏

キーワード：眼循環，レーザードップラー法，眼底血管追跡装置

ocular circulation, laser Doppler velocimetry, eye tracking system

I. はじめに

眼底の血管は、生体の中で直接容易に観察でき、それらの血流を測定できる“貴重”な血管であり、生体及び中枢神経系の有用な情報を与えてくれる。

古くから、網膜の血流量を測定しようとする試みがなされてきた。それらは、蛍光色素（フルオレセインナトリウム等）を静注し、網膜の循環時間を測定する色素希釈法から始まり、今日ではレーザー光を網膜血管に直接照射し、ドップラー効果を利用して血流速度の絶対値を求めるレーザードップラー眼底血流計等が開発されている。

我々は最近、新しいレーザードップラー眼底血流計を開発し、臨床応用に成功した。この装置には、眼底血管追跡装置（アイトラッキング装置）が装備され、固視の悪い患者に対しても、安定した血流測定が行えるようになった。

本稿では、今日に至るまでの眼底血流計測の歴史の変遷と我々の開発した新しい装置について述べる。そして、眼底血管の血流量の絶対値が非侵襲的に測定できることが、今後の医学界に寄与できる可能性についても述べたい。

II. 網膜循環測定

表1に、今日まで用いられてきたヒトに対する網膜循環の測定法を示す¹⁾。フルオレセインナトリウムなどのいわゆる蛍光色素を静注する色素希釈法と、微弱なレーザー光を用いるレーザードップラー法やレーザースペckル法に大別できる。前者は血漿中を流れる蛍光色素を測定する血流の間接的測定法であり、病

表1 ヒトに対する網膜循環の測定法

1. Dye Dilution 法（色素希釈法）
 - 1) 蛍光眼底造影法
 - 2) fluorophotometry 法
 - 3) video-angiography
 - 4) scanning laser ophthalmoscope (SLO)
2. レーザードップラー法
3. レーザースペckル法
4. 内視現象法

的網膜血管では血管から色素が漏出するため測定が不正確になることが知られている²⁾。後者は、レーザー光を用いドップラー効果やspeckル現象を利用した血流（赤血球流）の直接的測定法である。特にレーザードップラー法は今日まで20年間の歴史を有し、基礎的・臨床的研究成果がすでに確立されており網膜血流量の絶対値が求められる唯一の方法である。

III. 色素希釈法を用いた糖尿病患者に関する臨床知見

Kohnerら³⁾は、1秒間隔で撮影した蛍光眼底造影写真から、網膜平均循環時間（mean circulation time: MCT）を求め区域血流量（segmental blood flow: SBF）を算出した。ごく軽度の単純網膜症眼では正常眼に比べ有意にSBFが増加すること、増殖網膜症眼では、SBFに変化がないこと、網膜光凝固後にはSBFが低下することを報告した。この報告は糖尿病網膜症眼における網膜循環に関する最初の報告であった。

岡野⁴⁾は、頻回連続撮影した蛍光眼底造影写真を用いて、彼らの定義する網膜内循環時間は網膜症の進行に伴って延長することを示した。

Cunha-Vazら⁵⁾は、slit-lamp fluorophotometryを開発し、SBFは網膜症の進行に伴って増加することを示した。

われわれ⁹⁾は、色素希釈法の中では高精度な two-point fluorophotometry を開発し、糖尿病患者の SBF を検討した。糖尿病患者の SBF は、網膜症のない時期には低下しており、その後徐々に増加し、網膜の毛細血管が閉塞する時期から有意に増加することを示した。増加の理由として、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 の作動とを挙げた。しかしながら、色素希釈法には限界があることが判明し²⁾⁶⁾、以下に述べるレーザードップラー法が有望となった。

IV. レーザー光を用いた網膜循環測定法

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 Doppler 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 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 を求めるのが以下に示す方法である。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。そのため、以下のようなレーザードップラー法 (LDV) がある。

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 Δf は $\Delta f = 1/2 \pi (K_s - K_i) \cdot V$ と表示できる⁷⁾。ここで、 K_s 、 K_i はおのお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くてはならないという困難さも有する。

Schepens Eye Research Institute (SERI, Boston) で開発した装置は、散乱光を2方向から測定することで K_s 、 K_i の影響を排除し、絶対流速の測定が可能である。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、 $F = 1/2 \cdot \pi D^2 /$

$4 \cdot V$ で表わされる⁸⁾。

V. LDV を用いた糖尿病患者の網膜循環に関する臨床知見

a. 初期糖尿病患者

1994年、Fekeら⁹⁾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流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。

Konnoら¹⁰⁾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、及び前増殖網膜症が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(図1)、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(図2)。すなわち、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は低いがまだ維持されており、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という結果を示した。

低下していた血流量が増加する機序として、細小血

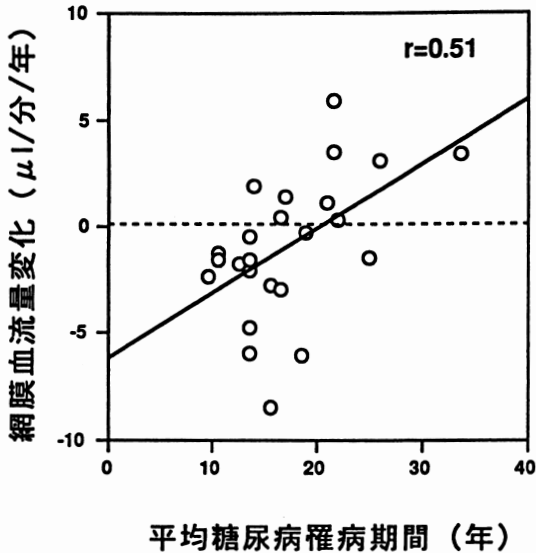


図1 網膜血流量変化と経過観察期間中の平均糖尿病罹病期間との関係。実線は、回帰直線、点線は変化量0を示す。罹病期間がおよそ20年で血流量変化は減少から増加へと転ずることがわかる。

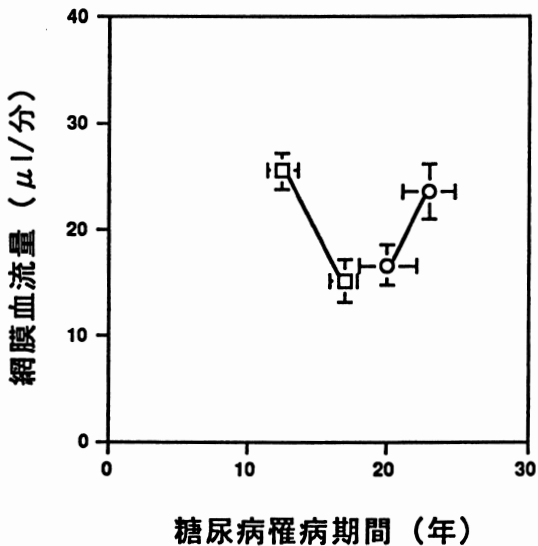


図2 経過観察開始時から最終時の網膜血流量と糖尿病罹病期間の関係。四角は血流量が減少した患者群で、丸は血流量が増加した患者群のデータを示す。結果は平均±標準誤差である(本文参照)。

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静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的変化は、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。

b. 血糖値の変動と網膜血流量

Grunwaldら¹¹⁾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¹²⁾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¹¹⁾の結果を支持するものであった。

c. 薬剤の網膜血流量に与える影響

初期糖尿病網膜症眼の低下している網膜血流量が、アスピリンの内服でどのように変化するかを調べた¹³⁾。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650mgのアスピリン1錠、またはプラセボ1錠を14日間で内服させた。血流量の変化量を、8名のお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 $21\pm18\%$ 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 $44\pm22\%$ 増加していたことが判明した。

以上より、少なくとも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、

眼循環の新しい測定法

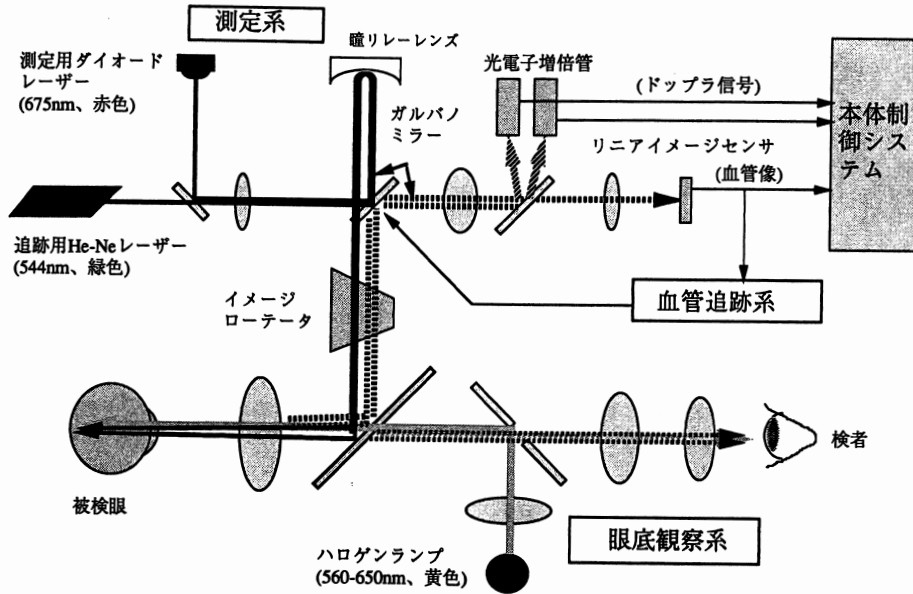


図3 新世代のLDV

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是非必要と考える。

VI. 我々が開発した新しい網膜循環測定装置

SERI で開発された LDV 測定装置は、患者の眼球が動いても、血管追跡装置（アイトラッキング装置）が作動し網膜血管に測定レーザー光線を確実に照射できる。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。

さらに、最近我々は、SERI、旭川医科大学眼科学教室とキャノン株式会社が共同で、新しい LDV 装置を開発した¹⁴⁾(図3)。675 nm のダイオードレーザーを血管に照射して、ドップラー偏位散乱光を2方向の光電子増倍管で受光し、周波数分析を行い絶対血流速度を測定できる。また眼球追跡装置（トラッキングシステム）が装備されている。すなわち、544 nm の緑色 HeNe レーザーを測定血管上に照射し、リニアセンサー上に血管像を撮し血管位置を認識すると、眼球が動いてもガルバノミラーを駆動させてレーザー光がその血管を追跡する仕組みになっている。同時にリニアセンサー上の血管像から血管径を計測し眼軸長で補正する。これらの解析はコンピュータ処理され短時間に前述の計算式から血流量を算出できる。

VII. まとめ

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。また眼底血流量の測定が、血圧を測定するかのように、日常の診療でルーチンに行われる日が到来することで、眼科のみならず自律神経の関与も含めた全身の hemodynamics を理解する上での、新たな検査法となることを祈り、本稿の結びとする。

§ 文献

- 1) 吉田晃敏・小笠原博宣：糖尿病における眼血流動態。眼科MOOK46「糖尿病と眼科診療」, 75-91, 金原出版, 東京, 1991.
- 2) Blair, N.P., Riva, C.E., Feke, G.T., et al.: Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. Arch. Ophthalmol., 100: 764-768, 1982.
- 3) Kohner, E.M., Hamilton, A.M., Saunders, S.J., 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. 日眼会誌, 81: 1822-1842, 1977.
- 5) Cunha-Vaz, J.G., Fonseca, J.R., de Abreu, J.R.F., et al.: Studies on retinal blood flow II. Diabet-

- ic retinopathy. Arch. Ophthalmol., 96 : 809-811, 1978.
- 6) Yoshida, A., Feke, G.T., Morales, J.S., et al. : Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., 101 : 225-227, 1983.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Feke, G.T., Buzney, S.M., Ogasawara, H., Fujio, N., Goger, D.G., Spack, N.P. & Gabbay, K.H. : Retinal circulatory abnormalities in type I diabetes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 35 : 2968-2975, 1994.
 - 10) Konno, S., Feke, G.T., Yoshida, A., Fujio, N., Goger, D.G. & Buzney, S.M. : Retinal blood flow in type I diabetes : a long-term follow-up study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., in press, 1996.
 - 11) Grunwald, J.E., Riva, C.E., Brucker, A.J., Sinclair, S.H. & Petrig, B.L. : Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in diabetes mellitus. Ophthalmology., 91 : 1447-1452, 1984.
 - 12) Feke, G.T. : 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.
 - 13) Feke, G.T., Yoshida, A., Ogasawara, H., Konno, S., Goger, D.G., Buzney, S.M. & McMeel, J.W. : Retinal blood flow increases following short-term aspirin usage in type I diabetics with no or minimal retinopathy. Ophthalmic Research, in press, 1996.
 - 14) Feke, G.T., et al. : Beam steering optical system and method and ophthalmic apparatus using same having spaced apart irradiation and observation paths. US Patent., 5, 633, 695, 1997.

Abstract

New Method for Measuring Ocular Blood Flow

Akitoshi Yoshida

Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical University, 4-5 Nishikagura, Asahikawa, 078, Japan

Accurately measuring ocular circulation has not been established yet. Therefore despite its importance many aspects of this field still remain to be clarified.

This paper concentrates on ocular blood flow, specifically on retinal blood flow, and the methodologies that have developed.

The dye dilution method is an indirect measurement of blood flow using fluorescent dyes as tracers. Fluorescein fundus angiography has been used for an indirect method of measuring retinal circulation. Two-point fluorophotometry is another technique using dye dilution and fluorophotometry. In contrast, the method using laser light is classified as a direct and noninvasive way to measure the velocity of red blood cells moving in the vessels.

Because of the Doppler effect, moving red blood cells cause a frequently shift in the scattered light. By analyzing this scattered light, the velocity of the red blood cells can be obtained.

Laser Doppler velocimetry is a method that detects the light directly scattered by red blood cells moving with in a single blood vessel. After analyzing the spectrum of the scattered light, the maximum flow velocity can be calculated.

We recently have developed a new laser Doppler velocimetry system which has an eye tracking device for small eye movement. Clinical importance of this new instrument was discussed in this paper.

(The Autonomic Nervous System, 35: 128~132, 1998)