

AMCoR

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

眼科 (2007.09) 49巻10号:1443～1448.

【日常診療に役立つ眼科検査機器とその利用法】

眼底画像解析
眼循環検査

佐藤栄一, 吉田晃敏

11. 眼循環検査

Ocular blood flow

佐藤 栄一* 吉田 晃敏*

はじめに

網膜血管は生体において非侵襲的に直接観察し得る唯一の血管である。この特徴を生かして、これまでいくつかの網膜循環測定法が開発・臨床応用されてきた。本稿では、眼循環、特に網膜循環について、レーザードップラ法を用いた測定を中心に、原理、測定法、臨床研究の成果について概説し、将来の展望について述べる。

I. レーザードップラ法を用いた網膜循環測定法

網膜血管の中を流れる赤血球にレーザー光を照射すると、ドップラ効果により周波数が偏位するが、この周波数偏位が血流速度に比例することを利用し、網膜血流速度(velocity)を測定することができる。これはレーザードップラ速度法(laser Doppler velocimetry : LDV)と呼ばれる。この方法では赤血球の血流速度を直接的、非侵襲的に測定できるという利点がある。さらに、血球からのドップラシフトを2方向から検出することで1本の血管を流れる血流速度の絶対値を算出し、同時に測定した血管径を用いて網膜血流量の絶対値の算出が可能である¹⁾。こ

の絶対値の計測ができるということは臨床上非常に重要な意味を持つ。すなわち、同一個体における測定値の変化を検出するだけでなく、個体間、すなわち正常者と患者から得られた結果を比較することが可能となった。

この方法を用いた装置は、レーザードップラ眼底血流計(CLBF model 100)として市販されている²⁾(図1)。この装置は固視微動の影響を取り除くために自動固視追尾装置が備わっており、より信頼性、再現性の高い網膜循環測定が可能である。

II. LDV の測定原理

1. レーザードップラ法

血管内を速度 V で流れている赤血球粒子に、眼外から周波数 f のレーザー光を方向 K_i から照

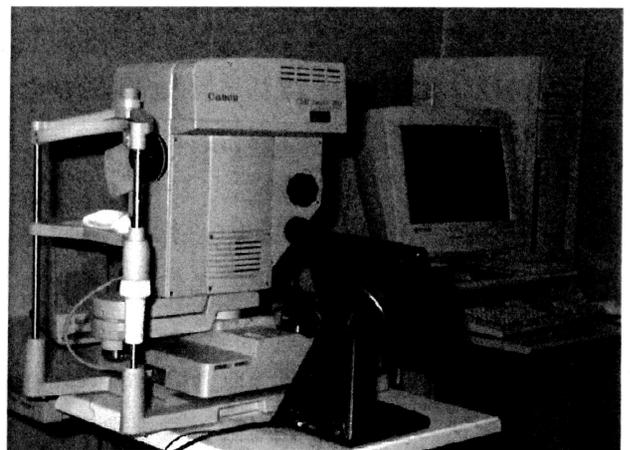


図1 レーザードップラ眼底血流計(CLBF model 100)

* Eiichi SATO, Akitoshi YOSHIDA 旭川医科大学眼科学講座

Key words : レーザードップラ, 網膜循環

射すると、その散乱光の周波数はドップラ効果により Δf だけシフトする。しかし、血管壁からの散乱光は測定ビームの周波数のままである。これらの2つの散乱光を特定の決まった方向 K_s から光検出器で受光すると、その受光成分はその両者の周波数の差、すなわち血球成分によって生じたドップラシフト (Δf) の周波数成分を有することになる。赤血球からの散乱光の周波数を f_{rbc} 、血管壁からの散乱光の周波数を f_{vas} とすれば、その差 Δf は、

$$\Delta f = f_{rbc} - f_{vas} = 1/2\pi \times V \times |K_s - K_i|$$

と表示できる。

ここで観察されるのは測定対象の血管内を流れる全血球からのドップラシフトであるが、血管内を流れる赤血球は血管内で血管壁からの距離により速度が異なるため、種々の速度で流れている血球からのドップラシフトの足し合わせとなる。

そこでLDVでは、

- ① 血管内の血流が Poiseuille の流れである
- ② 血球分布は一様である
- ③ 散乱強度は血球数に比例する

と仮定することにより、得られるドップラシフトのスペクトル密度を理論的に導き、そして、実際に得られた周波数解析の結果を比較することで血流速度の定量化を行うものである。よって、Poiseuille の流れであるとするれば、血球分布は一様であるため、観察されるドップラシフトのベクトル密度は血管中心を流れる最大血流速度をもつ血球による最大周波数変化まで一様になる。すなわち、

$$\Delta f_{\max} = 1/2\pi \times |V_{\max}| \times |K_s - K_i|$$

となる。したがって、光検出器の受光信号をスペクトル解析し、最大のドップラシフト周波数 f_{\max} を検出することにより、血管内を流れる血流の最大流速に比例する相対血流量を求めることができる。

2. 2方向観察レーザードップラ法

Δf_{\max} を速度 V_{\max} に換算するには、これらのベクトルの方向がわからなければならない。ここで、レーザーの照射方向と受光方向の関係は装置固有のものであるが、血管の方向に関しては何も手がかりがない。この問題を解消するために、2方向観察法が開発された。

血球からのドップラシフト K_{s1} 、 K_{s2} という2方向から検出される最大周波数シフト $\Delta f_{\max 1}$ 、 $\Delta f_{\max 2}$ は、

$$\Delta f_{\max 1} = 1/2\pi \times |V_{\max}| \times |K_{s1} - K_i|$$

$$\Delta f_{\max 2} = 1/2\pi \times |V_{\max}| \times |K_{s2} - K_i|$$

$$\Delta f_{\max} = \Delta f_{\max 1} - \Delta f_{\max 2}$$

$$= 1/2\pi |K| \times |V_{\max}| \times (\sin(\alpha_{s2} + \phi_i) - \sin(\alpha_{s1} + \phi_i))$$

$$|K| = 2\pi/\lambda \quad \therefore |K_i| \quad \therefore |K_s|$$

λ : レーザーの波長

α_{s1} : 観察方向 K_{s1} と V_{\max} のなす角

α_{s2} : 観察方向 K_{s2} と V_{\max} のなす角

ϕ_i : 測定ビーム入射方向 K_i と V_{\max} のなす角となる。

ここで、測定方向、観察方向はいずれも血管の長軸方向に垂直であるから、

$$\alpha_{s1,2} + \phi_i = 0 \text{ となる。}$$

よって、

$$\Delta f_{\max} = 1/2\pi \times |K| \times |V_{\max}| \times \Delta\alpha$$

$$\Delta\alpha = \alpha_{s2} - \alpha_{s1}$$

となる。すなわち、 Δf_{\max} と V_{\max} の関係が、装置の構成および眼軸長で決定できる2つの観測方向のなす角度 $\Delta\alpha$ と、波数ベクトル K の大きさ ($2\pi/\lambda$) とで表されることになる。したがって、 $\Delta\alpha$ は眼軸長を測定して決定することができるので、最大周波数を血流速度へ換算することが可能となる。

3. 網膜血流量の算出

血管内血流量は、単位時間内に血管断面積を通過する血液容積と定義される。したがって血

流量 F は単位時間当たりの血流速度と断面積との積で表される。すなわち、

$$F = 1/2\pi \times D^2 / 4 \times 1/T \times \int^T V(t) dt$$

となる。ここで、 D は血管径で、 $\int^T V(t) dt$ は一心拍における区間血流速度である。レーザードップラ眼底血流計 (CLBF model 100) では、40 msec ごとに血流速度を測定し、一心拍における平均血流速度を血流速度 (velocity) として表示している³⁾。

III. LDV を用いた網膜血流測定の実際

キヤノン社製レーザードップラ眼底血流計 (CLBF model 100) を例に挙げ、実際の網膜血流の測定法について述べる。

この装置は眼底カメラをベースにしており (図1)、まず通常の眼底写真撮影と同じように眼底にピントを合わせる。そして、測定したい部位を決める。通常は視神経乳頭から1~2乳頭径離れた網膜静脈の比較的直線に走行している部位で、伴走する網膜静脈からある程度離れた部位を選ぶ。次に眼底にレーザー光を照射する。まず、緑のヘリウムネオンレーザー光 (波長 544 nm) を測定血管に垂直になるように置き、血管径を測定し同時にトラッキングも行う。中央の赤いダイオードレーザー光 (波長 675 nm) を血管中央に置き、網膜血管内の血流速度を測定する (図2)。血流速度の測定は約2秒間で、その前後で血管径を測定する。得られた結果は瞬時に PC 画面に表示される。本装置では信頼性を確認するため、1回の測定を2秒間の計測の2回繰り返しで構成されている。おのおの2秒間で得られた数値が大きく異なる場合は、その測定値が正しく行われなかったことを示している。両者の結果を比較して、測定値の信頼性を高めている。

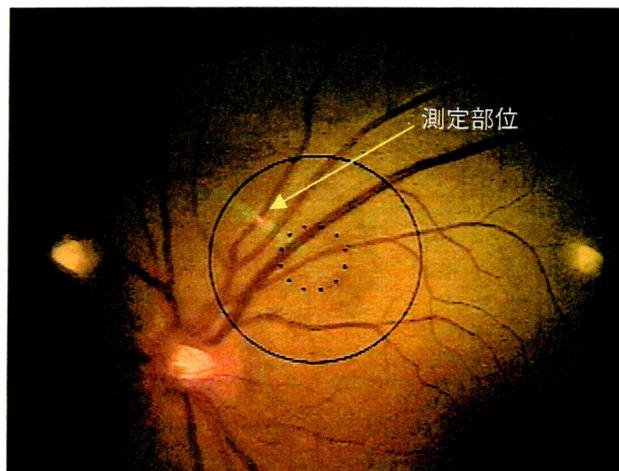


図2 LDV 測定時の眼底
緑色のヘリウムネオンレーザーで血管径を測定
赤いダイオードレーザーで血流速度を測定

IV. LDV を用いた臨床研究

筆者らの施設では LDV を用いた臨床研究を精力的に行っている。

1. 網膜症の病期と網膜循環

網膜症の進行にしたがって網膜循環はどのように変動するのか。また、網膜循環の変動が網膜症進展にどう関与しているのか。この大きな疑問を解明するため、網膜症患者を網膜症の病期別に分類し、網膜循環を測定する研究が数多く行われてきた。Feke らは、LDV 法を用いて pulsatility ratio (=収縮期血流速度/拡張期血流速度) を算出し、軽度網膜症では正常者に比べ pulsatility ratio は増加するが、増殖糖尿病網膜症では反対に減少すると報告した⁴⁾。つまり、網膜症の病期の進行により網膜血流は減少から増加に転じる可能性を示した。また、Konno らは、LDV を用いて1型糖尿病患者の網膜循環動態を2~6年間経過観察した。罹病期間が短ければ網膜血流量は減少し、長くなるにつれて増加に転じることを示した⁵⁾。これは、Bursell らの video fluorescein angiography 法を用いた臨床報告、あるいは糖尿病誘発ラット⁶⁾やイヌ⁷⁾における検討と一致した結果であり、網膜症早期

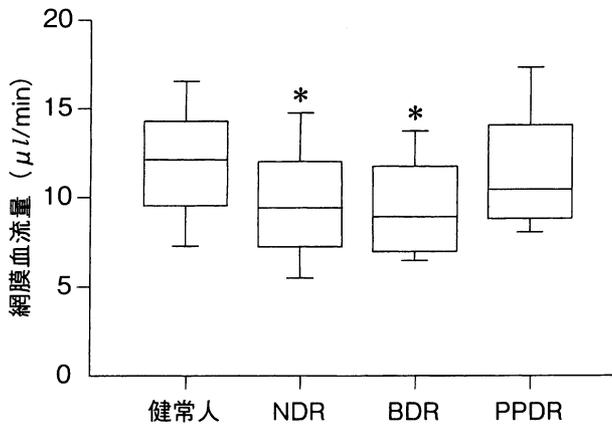


図3 糖尿病患者における網膜動脈血流量
 NDR：網膜症なし，BDR：単純網膜症，
 PPDR：増殖前網膜症。
 * $p < 0.05$ vs 健常人

の血流減少を支持している。しかしながら同じLDVを用いた研究でも、それとは逆に網膜症発症早期には網膜血流量は増加しているという報告もあり、完全に見解が一致していない。GrunwaldらのLDVを用いた検討では、血流速度は網膜症の進行により低下するが、血管径が増大するため、網膜血流量として変化しないと報告されている⁸⁾。LDVを用いた過去の報告をまとめると、おおむね網膜症の進行により網膜血管は拡張し、その中を流れる血流速度は減少するようである。いずれにしても血流速度の減少は共通して得られる知見であり、これは末梢の血管抵抗の増大を意味すると考えられており、網膜症発症が毛細血管レベルから起こるという病理学的知見とも一致する。

筆者らの施設でも2型糖尿病患者を対象にして、LDVを用いて網膜動脈血流量を測定したところ、網膜症のない、あるいは単純網膜症を有する糖尿病患者では正常者に比べ網膜動脈血流量が低下しているが、増殖前網膜症患者では正常者と比べほぼ同じレベルであった(図3)。これは、網膜症早期の減少および進行に伴う増加という過去の報告と一致する。

2. 動脈硬化と網膜循環

網膜血管は直接観察できる特性から、眼底写真や眼底検査によって網膜血管の形態を評価し、Keith-Wargner分類やScheie分類で動脈硬化の評価がされてきた。最近筆者らはLDVと頸動脈超音波検査を用い、動脈硬化が進行しているとされる虚血性心疾患(CAD)既往患者で検討した⁹⁾。CAD既往患者では、網膜血流速度の増大、シェアストレスの指標であるwall shear rate (WSR)の増大、頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)の増大が認められた。また、CAD既往患者のIMTは網膜血流速度、WSRと正の相関があった。このことから、LDVで計測される網膜循環のパラメータが、全身の動脈硬化の指標になる可能性を報告した。

3. 加齢黄斑変性と網膜循環

欧米における疫学調査では、心血管疾患、高脂血症、高血圧などの動脈硬化関連疾患が、加齢黄斑変性(AMD)のリスクファクターのひとつであるとの報告もある。超音波カラードップラー(CDI)での研究で、AMD患者の眼循環異常が報告されている^{10) 11)}。AMD患者の眼動脈、網膜中心動脈などの球後動脈のresistivity index (RI=収縮期血流速度-拡張期血流速度/収縮期血流速度)、pulsatility index (PI=収縮期血流速度-拡張期血流速度/平均血流速度)が高値であることが共通の見解であった。しかしながら、CDIでは絶対値血流量を求めることができないことから、RI、PIの解釈には注意を要すると考えられる。最近我々は、LDVを用いてAMD患者の網膜動脈の絶対値血流量を求め、RI、PIを検討した¹²⁾(図4)。網膜血流量はAMDと健常者で変わらなかったが、pulsatilityは増大し、重症化とともにRI、PIが増大していた。一般にRI、PIの増大が起きていると血流量の減少が生じるはずだが、AMD患者の網膜血流量には減少がなく、pulsatilityが増大していた。

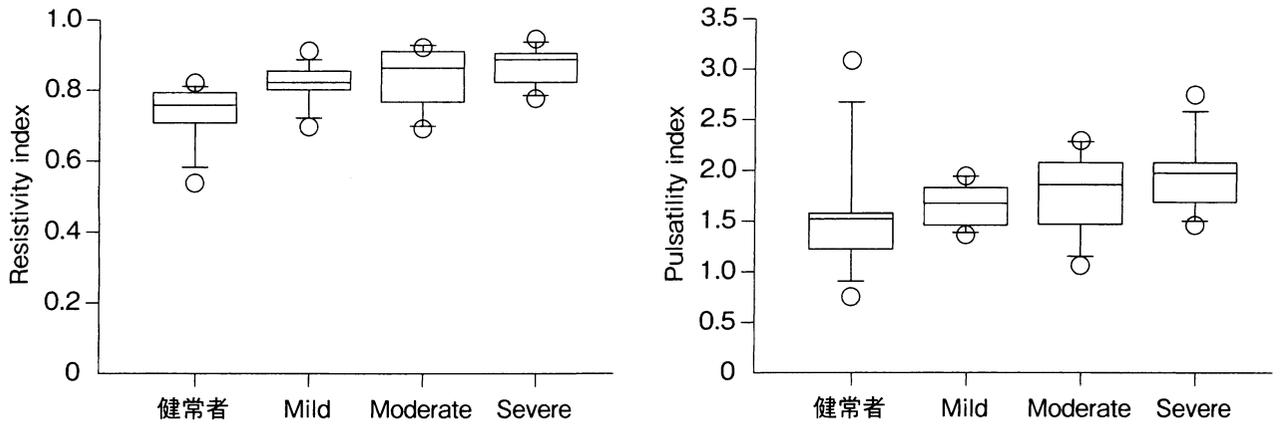


図4 加齢黄斑変性患者における resistivity index と pulsatility index

Mild: 軽症 AMD, Moderate: 中等度 AMD, Severe: 重度 AMD。Index は重症度が増すにつれ増加している。

このことは、末梢の血管抵抗増大ではなく、測定部位よりも中枢側血管の rigidity 増大が生じていると推測した。LDVを用いた網膜循環動態の検討から、AMD患者と動脈硬化の関連が示唆された。さらにAMD患者50人に対し、脈波伝播速度(PWV)を測定し、PWVがAMDで健常者に比べ高値であったことから、AMDと動脈硬化の関連を強く示唆するものとなった¹³⁾。

4. インターフェロン網膜症と網膜循環

ウイルス慢性肝炎の治療のひとつにインターフェロン療法がある。インターフェロン網膜症は高頻度に生じる合併症のひとつであるが、その原因は明らかではなかった。LDVを用いた検討から、インターフェロン網膜症は網膜血管内皮機能異常が関与していることを報告した¹⁴⁾。C型慢性肝炎患者36人を対象とし、インターフェロン療法開始前後で網膜循環を測定した。全例で網膜血流量が増加していた。網膜症を発症した22人は血流速度、WSRが増加していたが血管径は変化なかった。一方、網膜症を発症しなかった14人は血管径が増大していたが、血流速度、WSRに変化がなかった。一般に、生理的条件下では、シェアストレスが一定であるように血流自己調節機構が働く。しかしながら、WSRの増加つまりシェアストレスの増

加がインターフェロン網膜症発症患者に生じていたことは、網膜症発症に網膜血管内皮機能異常が関与していることが推測された。このように、LDVを用いた網膜循環動態を検討することにより、血流量変化を評価できるだけでなく、網膜血管機能の評価をすることができ、眼疾患の病態把握・解明の有用性を示すことができた。

5. スタチンと網膜循環

高脂血症治療薬であるスタチンは網膜血流を増加させることを我々は最近報告した¹⁵⁾。スタチンはHMG-CoA還元酵素を阻害することで、血中コレステロールを低下させる薬剤の総称で、シンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチンなどがある。これまでに、血管を拡張して脳卒中や心筋梗塞のリスクを減少することが報告されていたが、網膜血流に対するスタチンの効果は明らかではなかった。健常者男性12人を対象に、スタチンを経口投与後90分と毎日投与7日後の網膜血流を測定したところ、網膜血流速度が増加し血流量が増加していた。また、同対象者の血中のnitrite/nitrateが増加していたことから、スタチン投与による網膜血流量増大は一酸化窒素の関与による可能性を報告した。このことから、スタチンは網膜循環障害を伴う眼疾患の治療・予防の効果が期待される。

V. LDVによる網膜循環測定の将来

生体の中で、網膜血管は唯一血流量の絶対値を算出できる部位であり、これはLDVによってのみ可能である。この測定法の発明と装置の開発により、網膜血管は眼科医が種々の眼疾患を理解する対象であるばかりでなく、動脈硬化など全身の状態を推察できる格好の場である。網膜循環測定が眼科医のみならず医学全般において役立つ検査法となり得ると考えている。

文 献

- 1) Riva CE, Feke GT, Eberli B et al : Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Appl Optics* 18 : 2301-2306, 1979
- 2) Yoshida A, Feke GT, Mori F et al : Reproducibility and clinical application of a new developed stabilized retinal laser Doppler instrument. *Am J Ophthalmol* 135 : 356-361, 2003
- 3) 田中信也 : Laser Doppler Velocimetry (LDV) による眼底血管内血流計測。あたらしい眼科 15 : 161-167, 1998
- 4) Feke GT, Tagawa H, Yoshida A et al : Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetic mellitus. *Ophthalmology* 92 : 1517-1522, 1985
- 5) Konno S, Feke GT, Yoshida A et al : Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 1140-1148, 1996
- 6) Bursell SE, Clermont AC, Shiba T et al : Evaluating retinal circulation using video fluorescein angiography in control and diabetic rats. *Curr Eye Res* 11 : 287-295, 1992
- 7) Small KW, Stefánsson E, Hatchell DL : Retinal blood flow in normal and diabetic dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 672-675, 1987
- 8) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ et al : Laser Doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 104 : 991-996, 1986
- 9) Nagaoka T, Ishii Y, Takeuchi T et al : Relationship between the parameters of retinal circulation measured by laser Doppler velocimetry and a marker of early systemic atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 720-725, 2005
- 10) Ciulla TA, Harris A, Chung HS et al : Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 128 : 75-80, 1999
- 11) Hosal BM, Karakoç G, Gürsel E et al : Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 8 : 234-238, 1998
- 12) Sato E, Feke GT, Menke MN et al : Retinal haemodynamics in patients with age-related macular degeneration. *Eye* 20 : 697-702, 2006
- 13) Sato E, Feke GT, Appelbaum EY et al : Association between systemic arterial stiffness and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 963-971, 2006
- 14) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A et al : Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 368-375, 2007
- 15) Nagaoka T, Takahashi A, Sato E et al : Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol* 124 : 665-670, 2006