

# AMCoR

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

あたらしい眼科 (2012.12) 29巻臨時増刊号:32～36.

【網膜硝子体疾患診療の進歩2012】  
診断法の進歩  
網膜血流測定法の進歩

長岡 泰司

## 5. 網膜血流測定法の進歩

長岡 泰司\*

1. 網膜血管は生体で唯一観察可能な血管である。
2. レーザードップラー眼底血流計では、網膜大血管の血流量の絶対値を測定できる。
3. 2型糖尿病患者では網膜症発症前から網膜血流量が低下している。
4. 眼血流装置は、その特徴をよく理解して、データを解釈することが重要である。

### はじめに

糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症などさまざまな網膜硝子体疾患の病態に、眼循環の異常が関与していると考えられる。現在最も臨床で広く用いられている眼循環評価法は蛍光眼底造影検査であり、臨床応用されてから50年以上の歴史があるが、造影剤による吐き気やまれにショックを起こすことがあるなど、侵襲的な検査法であり、頻回に行える検査ではない。また、蛍光眼底造影では新生血管の有無に加え、無灌流領域の検出など血流を定性的に評価することには優れているが、眼血流の変化を数値化し定量的に評価することはできない。

眼循環動態を定性的ではなく定量的に評価することができれば、あたかも眼圧で緑内障を管理するように、またヘモグロビン A<sub>1c</sub> で血糖を管理するように、糖尿病網膜症を管理することも可能となり、網膜硝子体疾患の病態把握や治療効果の判定など、眼循環を測定する臨床的意義は大きくなるものと考えられる。網膜血管は生体において非侵襲的に直接観察しうる唯一の血管であり、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、近年これらを用いた報告が多くなされている。本稿では、これら網膜循環測定法を用いた

最近の臨床研究の結果をわかりやすくまとめ、今後の臨床応用への可能性について述べる。

### I 網膜循環測定法

網膜循環測定法に関してはいくつかの測定法があるが、測定する部位を分けて考えると理解しやすい。以下に、測定部位ごとに測定法を解説する。

#### 1. 網膜大血管の血流測定

生体組織にレーザー光を照射すると、その散乱光同士が干渉するが、この際、血液中の赤血球粒子はドップラー効果に基づいてその散乱光の周波数が  $\Delta f$  だけシフトして、周辺部からの散乱光との干渉による Doppler beat とよばれる時間点明暗の繰り返しを発生させる (図1)。このような散乱光を測定することにより血流速度を求めることができる。

網膜大血管内の血流速度を評価する際に、網膜血管の中を流れる赤血球粒子にレーザー光を照射すると、ドップラー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

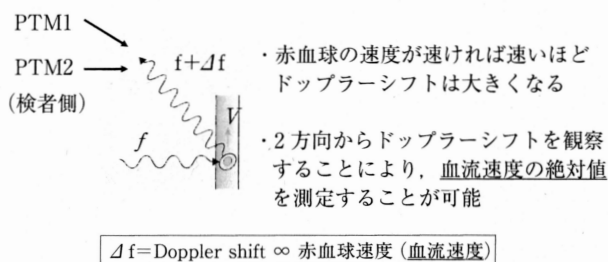


図1 2方向 Laser Doppler Velocimetry の原理

\* Taiji Nagaoka : 旭川医科大学眼科学教室

[別刷請求先] 長岡泰司 : 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目 旭川医科大学眼科学教室



図2 Canon Laser Doppler Flowmeterを使った網膜血流測定

(velocity)を測定することができる。これはLaser Doppler Velocimetry (LDV法)とよばれる。この方法では赤血球の血流速度を直接的かつ非侵襲的に測定できるという利点がある。さらに、測定部位での2方向から反射レーザー光のドップラーシフトを検出することで1本の血管を流れる血流速度の絶対値を算出し、さらに同時に測定した血管径と合わせて、最も重要な網膜循環パラメータである網膜血流量の絶対値の算出が可能となった。従来の装置では血流速度測定をLDVで行い、そのうち眼底写真を撮影して血管径を別に測定していたが、これでは時々刻々と変化する血流の動的変化を正確に捉え切れていない可能性があった。2000年に市販されるようになった次世代LDV装置であるCanon Laser Doppler Flowmeter CLBF model-100(図2)はこの問題点を解消しており、血流速度測定の前後に眼底写真を撮影し、血管径を求めることができる。これより、血管径から断面積を求め、その中を流れる赤血球の血流速度と合わせて、網膜血流量の絶対値を求めることができる。さらに、従来の装置では、固視微動により測定中に血管の中心がずれることにより、血管中央を流れる最も速度の速い赤血球による信号を捉えられない可能性があったが、CLBF-model 100ではオートトラッキング装置を搭載しており、安定した血流測定が可能となっている(図3)。問題点としては、検者に慣れが必要であり、被検者にも良好な固視が求められており、測定できる症例に限られることがあげられる。残念ながら現在はこの装置は入手困難になっているが、網膜血管内血流量の絶対値が求まる唯一の測定法として貴重な血流測定法として用いられている<sup>1)</sup>。

一方、最近眼科領域での進歩がめざましいスペクトラ

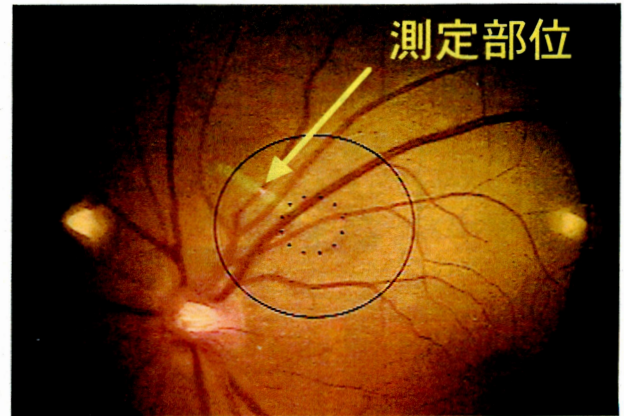


図3 LDVを使った網膜大血管内血流測定

緑のビームで血管径を、赤のビームで血流速度を測定している。トラッキング装置が内蔵されており、固視微動を追従できる。

ルドメイン光干渉断層計(SD-OCT)の技術をこのドップラー血流計に応用されつつあり(Doppler-OCT)、次世代の網膜血流速度計として期待されている。すでに数年前からARVO(米国眼科視覚研究学会)などでいくつかのグループから報告がなされていたが、現在最も臨床応用に近いのは、David HuangらのグループのDoppler-OCTであろう。すでに市販されているSD-OCTであるRTVueをベースにして開発された血流測定用ソフトウェアを搭載しており、視神経乳頭を中心から半径3.7mmと3.85mmの2つの部分で同心円状にスキャンをして、乳頭周囲の網膜静脈の血流量の総和すなわちtotal retinal blood flowを算出する<sup>2)</sup>。現在まだこの血流測定ソフトは開発段階にあり、現状では一つのデータの解析に数十分かかるようで実用化のレベルには至っていないが、今後の臨床応用が期待される。

## 2. 網膜毛細血管の血流測定

走査レーザー検眼鏡とLDF法を組み合わせ網膜の組織血流量を測定するScanning Laser Doppler Flowmeter (SLDF、市販名Heidelberg Retina Flowmeter: HRF)では、眼底から反射されたレーザー光の信号強度が測定され、得られた信号強度・時間曲線をFourier変換することにより、信号強度・周波数曲線を得ることができる。ここで、速度は速くなれば、周波数分布も広くなる。また、赤血球が多いと信号強度が強くなる。この原理を利用して、Flowは信号強度と周波数の積分値として定義され、測定領域内の全赤血球数と赤血球移動速度の積に比例するとされる。Volumeはパワースペクト



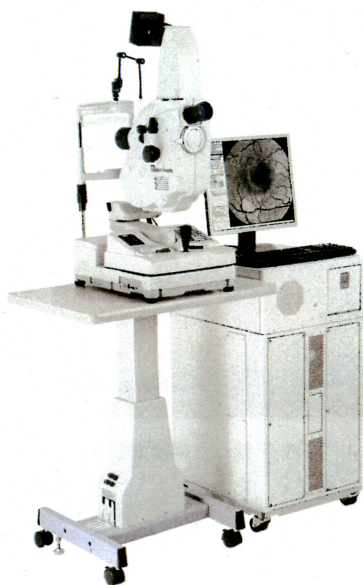


図 4 Retinal Functional Imager

ルの積分値として定義され、測定領域内の全赤血球数に比例するとされる。最後に、Velocity は、Flow を Volume で割った値として定義される。HRF では、無散瞳下にて、非侵襲的かつ定量的に眼内微小循環を測定することができる。問題点としては、走査周波数により測定可能な血流速度は 1 mm/sec と非常に遅く、これでは毛細血管レベルでの血流速度しか捉えることができず、少なくとも網膜の大血管の測定には向いていない。この測定装置も、現在は製造中止になっており、入手は困難であるが、ヨーロッパを中心に HRF を使用した新しい研究が報告され続けている。

一方、近年では、LDV と比べより細い血管での網膜血管内血流速度を測定できる Retinal Functional Imager (RFI) が登場した(図 4)。この方法は、赤血球中のヘモグロビンを natural dye として利用し、波長 540nm の光源で眼底写真を、撮影時間 17.5msec の条件で 1 シリーズ 8 枚を連続撮影し、赤血球の動きをトラッキングして、網膜血管内血流速度を測定するものである。また、血管内の赤血球の動きによるコントラストの変化を検出・加算することにより、造影剤を使わずに、網膜毛細血管を描出することも可能である(図 5)。実際に得られた血流解析画像では、中心窩をマーキングすることにより動脈系と静脈系を区別して表示することができる(図 6)。問題点としては、現行の装置では撮影光が強くまぶしいことがあげられ、筆者も実際使ってみたが、か

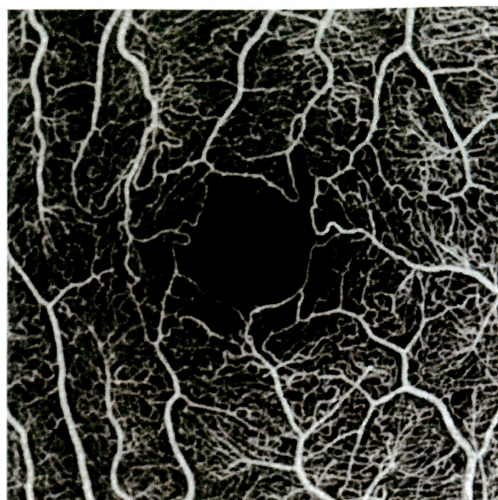


図 5 RFI を用いた色素を使わない網膜毛細血管の描出

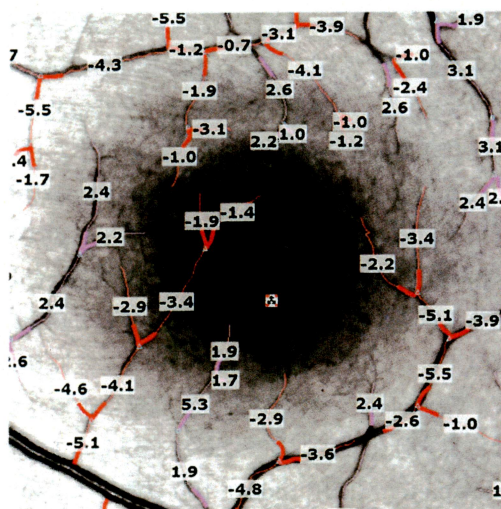


図 6 RFI を用いた網膜毛細血管内血流速度測定

なりまぶしく、被検者の協力なくしては測定がむずかしいと感じられた。また、原理的には赤血球を natural dye としてトラッキングするため、一つの赤血球のみが血管内を流れるレベル、すなわち毛細血管レベルでの血流速度しか正確に測定できないと思われる。この方法は 2011 年に国内でも承認され、現在も入手可能である。

### 3. 後眼部の血流測定

血流速度測定法として広く普及しているカラー Doppler 法を眼科に応用したもので、超音波 B モードと pulse Doppler 法を組み合わせることで眼窩内深部の網膜動静脈の血管の血流動態を測定する方法である (Color Doppler Imaging : CDI)。網膜中心動脈、短長後毛様動脈、眼



動脈などの血流速度、さらに収縮期と拡張期の最高速度から血管抵抗指数 (resistance index : RI) などを求め、眼循環を大まかに評価することができる。眼科領域では緑内障患者を対象として1990年代前半から導入されているが、網膜硝子体疾患患者を対象とした臨床研究も数多くなされている。他の方法と違い、安定した固視を必要とせず、視力不良例や中間透光体混濁症例などでも測定可能である。しかし、CDIでは血流速度のみの測定で血管径や血流量を求めることができず、末梢における血管抵抗指数とされるRIが、実際の末梢血流を反映していないという報告もあり、その解釈は慎重に行う必要がある。

## II 網膜硝子体疾患患者を対象とした網膜循環研究の最近の進歩

### 1. 糖尿病網膜症と網膜循環

糖尿病網膜症の病態生理を眼循環の観点から考えるうえで、網膜症の病期と眼循環との関係は非常に重要であり、欧米を中心にこれまで数多くの報告がなされている。その報告の大部分は、他に全身合併症を有さない1型糖尿病患者を対象としており、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とされているが、反対に早期には網膜血流は増加しているという報告もある。一方、日本人の糖尿病患者の大部分を占める2型糖尿病患者は、高血圧など他の全身合併症を有することが多く、これまで眼循環の詳しい検討がなされていなかった。最近筆者らの施設で2型糖尿病患者を対象にしてLDV法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対照群に比べ網膜動脈血流量が低下しており、網膜症発症前・発症早期からの網膜血流低下は1型・2型糖尿病に共通の病態であることが明らかになった<sup>3)</sup>。これは横断研究であり、観察された血流量の低下が網膜症の発症・進展にどのように関与しているのかについては長期前向き経過観察が必要不可欠であるが、網膜血流の低下が網膜症の発症因子の一つであるならば、網膜症のない段階から薬物や生活習慣の改善などで介入し、LDVで血流を定量的に評価しながら網膜血流障害を是正することで、網膜症の発症を未然に防ぐことができるかもしれない。こう考えると、網膜循環測定は血圧や眼圧などと同じく、日常臨床や健康診断に取り入れられ、ルーチンに行われるべき検査になる可能性を秘めて

いると考えられる。

最近では、前述のRFIを用いた臨床研究の結果も報告されている。それによると、網膜症のない早期糖尿病では網膜毛細血管の血流速度は増加し<sup>4)</sup>、非増殖糖尿病の病期では逆に血流速度は低下していた<sup>5)</sup>。これは、先述のLDVを用いた網膜大血管の血流量の結果とは異なっている。糖尿病網膜症は毛細血管のペリサイトの脱落から始まるとされており、血管閉塞が引き起こされると考えられるが、均一にその変化が起こるわけではなく、病変部位に隣接した健常血管は組織低酸素を感知してむしろ代償的に拡張することも考えられ、その場合毛細血管レベルでの血流低下が網膜大血管と黄斑部毛細血管では血流変化が異なる可能性も考えられる。今後は、同一患者において、LDVやDoppler-OCTなどによる網膜大血管血流測定と同時に、このRFIを用いて網膜毛細血管の血流を評価し、その関連について詳細な検討が必要であろう。また、蛍光眼底造影所見やOCTによる画像所見と組み合わせることにより、糖尿病網膜症および黄斑浮腫における網膜循環動態の理解と新しい治療法の開発に結びつくことが記載される。

### 2. 抗VEGF(血管内皮増殖因子)抗体療法と網膜循環

近年、加齢黄斑変性をはじめ、糖尿病黄斑浮腫、静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫、血管新生緑内障の治療に、アバスタチン<sup>®</sup>やルセンチス<sup>®</sup>、マクジェン<sup>®</sup>などの抗VEGF抗体療法が広く用いられているが、なかにはこれら薬剤の硝子体注入後の虚血が引き起こされる症例も報告されており、抗VEGF抗体の網膜循環への影響をきちんと評価する必要がある。2009年にルセンチス硝子体注入による網膜血管収縮が報告されて以来<sup>6)</sup>、抗VEGF抗体療法の網膜循環への影響についての報告がなされている。最近では、加齢黄斑変性に対するアバスタチン投与4週間後ではCDIにより測定した後眼部血流(網膜中心動脈、眼動脈、耳側抗毛様体動脈)は注入前よりも低下していたという報告がある<sup>7)</sup>一方、同様の条件でCDIにて後眼部血流を測定したところ、1週間後には低下していたものの4週間後には投与前のレベルに回復していたとの報告もあり<sup>8)</sup>、結果は一致していない。さらに、LDVを用いてAMD患者に対するアバスタチン硝子体注入の網膜循環への影響を検討したところ、網膜動脈は収縮したものの、血流量は有意な変化は認められなかった。ルセンチスの効果については、黄斑浮腫を

伴う網膜静脈分枝閉塞 (BRVO) 症例における検討では、CDIで後眼部血流を測定したところ、網膜中心動脈の拡張期血流速度が低下したと報告されている<sup>9)</sup>。筆者らの検討では、黄斑浮腫を伴うBRVO症例に対するアバステチン硝子体投与では、閉塞した網膜静脈と対側の静脈さらに僚眼の静脈いずれも投与後3カ月では有意な変化はみられなかった(投稿中)。このように、抗VEGF抗体療法の網膜循環への影響に関しては、対象とする症例、投与回数、投与期間、そして血流測定部位と測定方法などによって、得られた結果が異なる可能性もあり、結果の解釈には注意を要する。

### おわりに

レーザードップラー法を応用した網膜血流測定装置が開発されてすでに40年以上が経過し、たくさんの新発見が現在も報告され続けているが、各施設でそれぞれ異なったプロトコールと患者対象、そして何よりも血流測定法が施設間で統一されておらず、エビデンスレベルは低いと言わざるをえない。本稿でも紹介した新しい血流測定法も登場してきており、近い将来、統一したプロトコールで臨床研究を行うためにも、信頼性・再現性があり操作性・汎用性にも優れた次世代網膜血流測定装置の登場が待たれるところである。

### 文 献

1) Nagaoka T, Yoshida A : Noninvasive evaluation of wall

shear stress on retinal microcirculation in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **47** : 1113-1119, 2006

2) Wang Y, Fawzi AA, Varma R et al : Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52** : 840-845, 2011

3) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A et al : Impaired retinal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus : retinal laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51** : 6729-6734, 2010

4) Burgansky-Eliash Z, Barak A, Barash H et al : Increased retinal blood flow velocity in patients with early diabetes mellitus. *Retina* **32** : 112-119, 2012

5) Burgansky-Eliash Z, Nelson DA, Bar-Tal OP et al : Reduced retinal blood flow velocity in diabetic retinopathy. *Retina* **30** : 765-773, 2010

6) Papadopoulou DN, Mendrinou E, Mangioris G et al : Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **116** : 1755-1761, 2009

7) Bonnin P, Pournaras JA, Lazrak Z et al : Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* **88** : 641-645, 2010

8) Toklu Y, Cakmak HB, Raza S et al : Short-term effects of intravitreal bevacizumab (Avastin®) on retrobulbar hemodynamics in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* **89** : e41-45, 2011

9) Sacu S, Pemp B, Weigert G et al : Response of retinal vessels and retrobulbar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52** : 3046-3050, 2011

\* \* \*