

総説

全身疾患と眼血流

レーザースペックルフローグラフィーの測定法

柴 友明

東邦大学医学部眼科学講座 (大森)

要約: レーザースペックル法は日本で開発・応用され、基礎研究、臨床研究に用いられてきた。2008年にはLSFG-NAVI™ [ソフトケア (有)]として医療機器として認証され、2009年からは保険適応も取得している。そしてLSFG-NAVI™は、非侵襲的に短時間で測定が可能である。個人間比較を目的に開発された血流波形解析は加齢、頸動脈肥厚、脈波伝播速度等の大血管の形態、機能異常のみならず左心室拡張機能や腎機能等の加齢に起因する臓器障害をも捉えられる可能性がある。Laser speckle flowgraphy (LSFG)を用いた眼循環測定を行うことで新たな全身血管機能の理解が広がることが期待できる。

東邦医学会誌 62(3): 185-186, 2015

KEYWORDS: ocular circulation, pulse wave analysis, laser speckle flowgraphy

古えから、われわれ眼科医は心疾患、脳疾患のリスク予測に対して眼底検査を行い、網膜血管の状態をSheie氏分類、Keith-Wagener氏分類等に適合して内科医、循環器医に還元してきた。その理由は細動脈を生理的状态で見得る唯一の器官が眼底であるからである。しかし、近年、脳・心病変との関連性、または脳・心事故の予測可能性については、眼底所見の影はうすくなっている傾向がある。その理由はこれらの分類が定量的ではなくいわゆる「見た目」評価であるため、験者によりその評価が異なることに起因すると思われる。われわれはかねてから他科医療連携の重要性に着目し、この事態を打開すべく2006年より東邦大学医療センター佐倉病院循環器センターと共同研究を行ってきた。そして新たな眼底血管評価方法として、眼循環に着目をした。実際に人体で行える眼循環測定法は蛍光眼底造影を用いた色素希釈法、レーザードップラー法、レーザースペックル法等が開発されてきた。色素希釈法は造影剤を使用するため、侵襲的な検査法であり日常臨床で汎用することは難しい。レーザードップラー法は網膜血管血流、網膜組織血流を定量的にかつ非侵襲的に測定することが可能であるが、現在発売が中止されており、新たな入手は困難である。一方レーザースペックル法は日本で開発・応用され、基礎研究、臨床研究に用いられてきた。2008年にはLSFG-NAVI™ [ソフトケア (有)、福津]として医療機器

として認証され、2009年からは保険適応も取得している。

LSFG-NAVI™測定法

レーザーで生体表面を照明すると、散乱光が干渉しランダムな斑点模様を作る。この現象をレーザースペックル現象と呼ぶ。この場合生体面とは血球成分を指し、このスペックル現象は、血球の動きに合わせて刻々変化する。この像面にイメージセンサーを置き、斑点模様の時間変化速度を各点について計算し、マップ状に表示すると、生体組織の血流画像化が可能になる。レーザーは830 μmダイオード・ビームを使用しており「Safety of laser products」[IEC 60825-1: 国際電気標準会議 (International Electrotechnical Commission) が作成したレーザー製品の安全性を規定する規格]でClass 1M (安全なレーザー) と位置づけされている。画角は21°で一度の測定は4秒間で118イメージをスキャンする。得られる血流は網膜および脈絡膜を合わせたものである。実際に視神経の測定図を示す(図1)。ラバーバンドという測定領域を設定する(図1A)。図1Bは4秒間に測定された血流の経時の変化を示している。得られた血流パラメータはブレ率、mean blur rate (MBR) として表示され、動物実験では血流速度および血流量を示すことが報告されている¹⁾が人体では個人間比較は難しいとされている。そこで個人間比較を目的として開

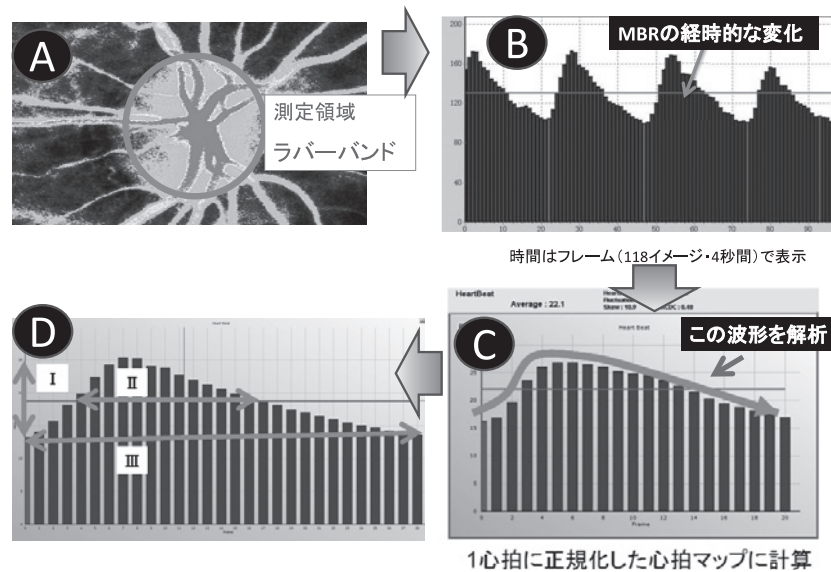


図1 LSF-NAVI™における実際の測定画面（視神経乳頭を測定）。

発された指標が血流波形解析である。実際は、MBRの測定における心拍を1心拍に正規化した波形（図1C）を解析する方法である。

波形解析を用いたわれわれの知見

われわれは実際にこの波形解析の1項目である blowout time (BOT) という評価に注目した。BOTとはI:解析画面（図1D）において、MBRの最大値-最小値、II:Iの半値にかかる時間、III:1心拍にかかる時間とした場合、 $100 \times \text{II}/\text{III}$ で表される²⁾。すなわち1心拍における血流の変動がなだらかであればBOTの値は高値を示し、1心拍における血流の変動が急峻であればBOTは低値を示す。われわれは以前の健常者を対象とした研究で、視神経乳頭上を測定したBOTが加齢を良好に反映していること、動脈硬化の指標として汎用されている頸動脈内膜中膜複合体厚、brachial-ankle pulse wave velocity（脈波伝播速度）とも良好な相関を示すことを見いだした³⁾。また男性を対象として行った後の研究において、cardio ankle vascular index（心臓足首血管指数）とも視神経乳頭上を測定したBOTは良好な相関を示した⁴⁾。つまりLSFG-NAVI™を用いた波形解は大血管の形態変化、および血管機能を反映し得る可能性をわれわれは示した。

次に実際の臓器障害を血流波形解析が捉えうるかを検討した。その結果、BOTは心臓超音波検査における左室後壁運動速波形の拡張早期波高を示すe'velocityと、また急速流入期血流波であるE波との比であるE/e'ratioとも有意な相関を示した。E'velocity、E/e'ratioは左心房圧、左心室拡張能を示すことから、血流波形解析は左心室拡張能を反映している可能性が示唆された⁴⁾。左心室拡張機能障害は左心室収縮機能障害に先行することから、より早期に

心不全のリスクを捉えうる可能性があると考えられる。

最後に慢性腎臓病という包括疾患概念があるが、腎機能と血流波形解析の相関を検討した。その結果、視神経乳頭を測定したBOTは、推定糸球体濾過量、シスタチンC、血清クレアチニン値または微量アルブミン尿を反映していることを併せて見いだした⁵⁾。

まとめ

レーザースペックル法を用いた眼循環測定機器であるLSFG-NAVI™は、非侵襲的にまた短時間で測定が可能である。個人間比較を目的に開発された血流波形解析は加齢、頸動脈肥厚、脈波伝播速度等の異常のみならず左心室拡張機能や腎機能等の加齢に起因する臓器障害をも捉えうる可能性がある。LSFGを用いた眼循環測定を行うことで新たな全身血管機能の理解が広がることが期待できる。

文献

- 1) Takahashi H, Sugiyama T, Tokushige H, et al: Comparison of CCD-equipped laser speckle flowgraphy with hydrogen gas clearance method in the measurement of optic nerve head microcirculation in rabbits. *Exp Eye Res* **108**: 10-15, 2013
- 2) Sugiyama T: Basic technology and clinical applications of the updated model of laser speckle flowgraphy to ocular diseases. *Photonics* **1**: 220-234, 2014
- 3) Shiba T, Takahashi M, Hori Y, et al: Pulse-wave analysis of optic nerve head circulation is significantly correlated with brachial-ankle pulse-wave velocity, carotid intima-media thickness, and age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **250**: 1275-1281, 2012
- 4) Shiba T, Takahashi M, Hori Y, et al: Optic nerve head circulation determined by pulse wave analysis is significantly correlated with cardio ankle vascular index, left ventricular diastolic function, and age. *J Atheroscler Thromb* **19**: 999-1005, 2012
- 5) Shiba T, Takahashi M, Maeno T: Pulse-wave analysis of optic nerve head circulation is significantly correlated with kidney function in patients with and without chronic kidney disease. *J Ophthalmol* **2014**: 291687, 2014