

Laser Speckle Flowgraphy を用いた 新生児眼循環測定の新規性

松本 直

東邦大学医学部眼科学講座 (大森)

Laser speckle flowgraphy (LSFG) は非侵襲的に眼循環を測定する検査である。成人では、種々の眼疾患や全身疾患、加齢と網膜血流の関連の研究にも用いられている。しかし、新生児では、その他の方法も含めて非侵襲的な眼循環測定検査は確立されていない。

未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity : ROP) では、重症時に網膜静脈の拡張、動脈の蛇行が認められ、網膜循環に変化が起きていると考えられる。新生児の眼循環を非侵襲的に測定し、研究を行うことで、ROP と眼血流との関連が明らかになり、最終的には ROP の治療適応、治療効果判定、予後判定に血流測定が用いられる可能性がある。

われわれは、新生児用に改良した LSFG を用いて、新生児の眼循環を測定し、結果が臨床的に使用可能か再現性の検討を行った。対象は 2014 年 10 月～2015 年 3 月に、東邦大学医療センター大森病院で ROP やほかの疾患の疑いにて、眼科診察依頼のあった保育器外の児である。期間中に同一患児の複数週検査なども含め、60 例の検査を試み検査成功率を検討した。また、初回検査時に連続して 3 回、睡眠時の血流測定が可能であった 16 例 16 眼、男 : 女 = 9 : 7、修正週数 34～48 週にて、検査結果の再現性を検討した。研究は、ヘルシンキ宣言の原則に準拠し、かつデータの分析のための承認は東邦大学の倫理委員会から得た。

血流測定には、新生児を仰臥位で検査できるように、LSFG-NAVI (ソフトケア (有)、福津、福岡) を改良した LSFG-baby (ソフトケア (有)) を使用した (Fig. 1)。検査は塩酸フェニレフリン 2.625%、トロピカミド 0.125%、シクロペンサート 0.25% にて散瞳したのち、視神経乳頭を目安に 3 秒間測定した。安静時の血流測定を行うため、睡眠中に検査を行った。検査は同一検者により行い、10 分以内に施行し、左眼のみの検査を行った。検査後画像を確認し、大幅な焦点ずれや 2 心拍以下しか計測できていない検査結果は除外した。

再現性を評価するために、視神経の mean blue rate

(MBR) の 3 つのパラメータ MBR-A (視神経乳頭全体)、MBR-V (血管領域)、MBR-T (組織領域) と 9 つの血流波形パラメータ (fluctuation, skew, BOS, BOT, rising rate, falling rate, FAL, ATI, RI) を LSFG Analyzer ソフトウェア (ソフトケア (有)) により解析した (Fig. 2)。3 連続で測定された MBR と血流波形パラメータの変動係数 (coefficient of variation : COV)、級内相関係数 (intra-class correlation coefficients : ICC) を統計ソフトウェア JMP® Ver. 11.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて分析した。

全 60 例の検査中に 1 回でも信憑性が高い波形解析を行うことができた例を成功と定義し、成功率を検討した。LSFG-baby の検査成功率は、通常睡眠時は 72.7% (40/55 例)、鎮静剤使用時は 100% (5/5 例) であった。

3 回連続で計測を行うことができた 16 例 16 眼の全身状

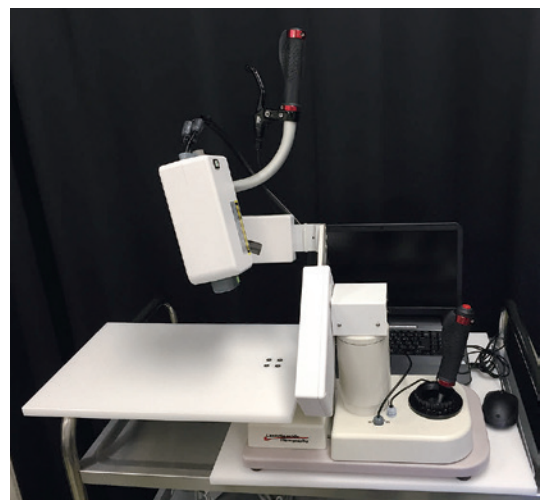


Fig. 1 Laser speckle flowgraphy (LSFG)-baby. 新生児を仰臥位に寝かせて検査する。(Biomed Res Int. 2015 ; 2015 : 693056. の Figure 1 を改変)

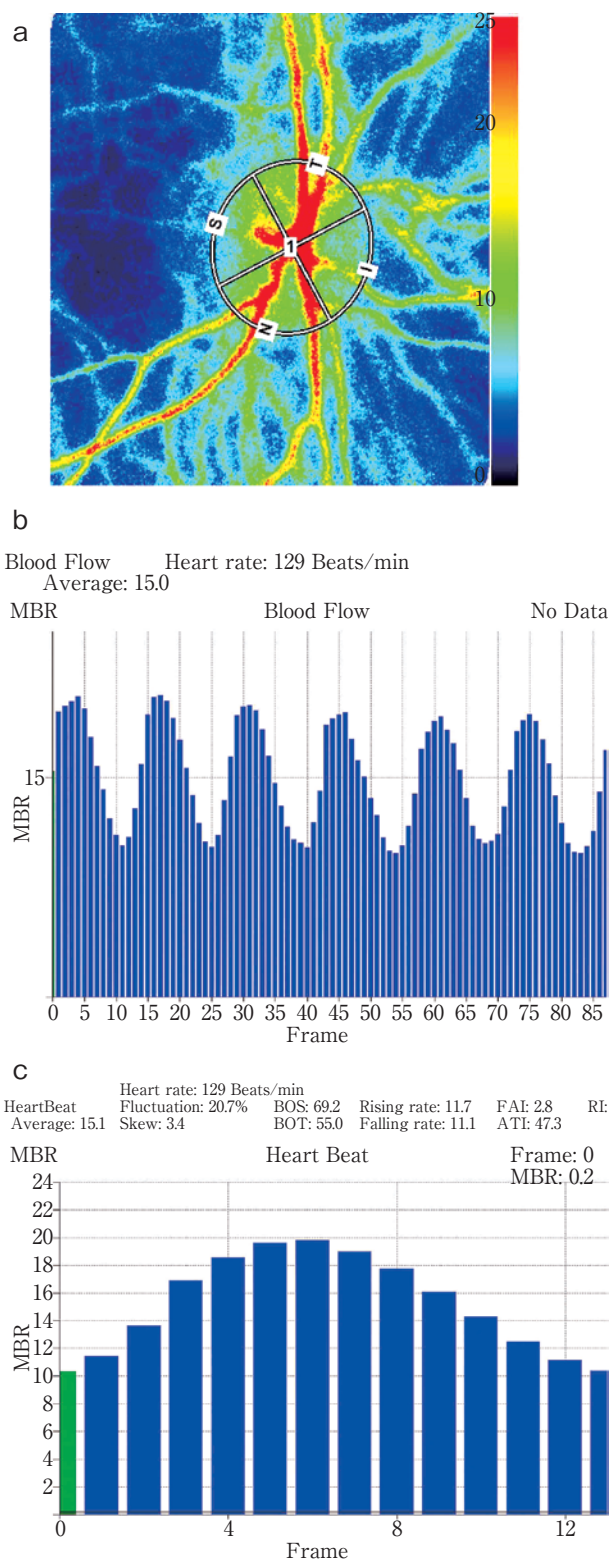


Fig. 2

- a: The color-coded maps.
赤は高い血流を示し、青は低い血流を示す。
- b: Blood flow.
3秒間で90フレームのmean blue rate (MBR)を測定する。
- c: Heartbeat. 1心拍に平均化したMBR.
(Biomed Res Int. 2015 ; 2015 : 693056.)

Table 1 新生児背景 (Biomed Res Int. 2015:2015:693056.)

| | Normal sleep (n = 16) |
|-----------------------|-----------------------|
| Age (wks) | 38.8 ± 3.6 |
| Gestational Age (wks) | 33.0 ± 3.6 |
| Weight (g) | 2314.1 ± 398.2 |
| Birth Weight (g) | 1867.5 ± 633.0 |
| Heart rate/min | 143.4 ± 10.1 |
| Mean BP (mmHg) | 48.2 ± 4.3 |
| Gender (m : f) | 9 : 7 |
| ROP - : ROP + | 14 : 2 |
| 21 trisomy | 3 cases |
| Mild VSD or ASD | 4 cases |

BP: blood pressure, RoP: retinopathy of prematurity, VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect

Table 2 視神経乳頭におけるMBR血流波形パラメータの再現性 (Biomed Res Int. 2015 ; 2015 : 693056.)

| | COVs (n = 16) | ICCs (n = 16) | Mean ± SD |
|--------------|---------------|---------------|-------------|
| MBR-A | 7.7 ± 3.9 | 0.88 | 12.1 ± 3.5 |
| MBR-V | 9.2 ± 5.2 | 0.83 | 22.6 ± 6.7 |
| MBR-T | 9.7 ± 4.9 | 0.85 | 8.7 ± 2.7 |
| Fluctuation | 17.0 ± 8.6 | 0.75 | 17.2 ± 3.7 |
| Skew | 215.7 ± 500.1 | 0.15 | 4.7 ± 2.7 |
| BOS | 6.1 ± 3.9 | 0.37 | 72.1 ± 5.5 |
| BOT | 9.0 ± 7.3 | 0.17 | 56.2 ± 4.8 |
| Rising rate | 6.3 ± 5.2 | 0.14 | 11.8 ± 0.7 |
| Falling rate | 8.8 ± 6.5 | 0.05 | 11.4 ± 0.9 |
| FAI | 16.3 ± 10.1 | 0.65 | 2.4 ± 0.8 |
| ATI | 10.0 ± 7.4 | 0.15 | 44.8 ± 5.3 |
| RI | 15.0 ± 7.9 | 0.38 | 0.39 ± 0.07 |

MBR: mean blue rate, MBR-A (all the mean), MBR-V (vessel mean), MBR-T (tissue mean), BOS: blowout score, BOT: blowout time, FAI: flow acceleration index, ATI: acceleration time index, RI: resistivity index

態結果を Table 1 に示す。次に optic nerve head (ONH) 血流値、波形パラメータの COV, ICC の結果を Table 2 に示す。ONH 血流値の COV は 10% 以下、ICC は 0.8 以上と良好であった。血流波形パラメータでは COV, もしくは ICC のどちらかが低く、再現性は不良であった。これは、成人に比べ脈拍が倍近くある新生児の場合、1心拍中の1つのフレームの変化が、結果に大きな影響を与えたためと考えられる。

非侵襲的な眼血流走狗定期にはレーザードップラー (scanning laser doppler flowmetry : SLDF) やカラー Doppler イメージ (color doppler imaging : CDI) がある。SLDF による検査は血流速度の絶対値が測定できるが、検

査範囲が狭く、固視不良の新生児に用いるのは困難である。また CDI を用いた ROP 研究はあるが、網膜血流自体の測定は不可能である。LSFG は広範囲の網膜循環をリアルタイムに計測できるため、多少の動きであれば固視不良の新生児でも検査が可能であると考えられる。

LSFG を用いた血流観察を臨床的に使用するためには、簡便な操作性と結果の再現性が必要である。新生児は成人と比較し、体動や眼球運動が多く、固視不良であり検査は困難であった。また、新生児の睡眠はレム睡眠の割合が多く、睡眠時にも眼球運動が認められることが多い。しかし、1 回検査成功率は 72.7% であり、CDI を用いた網膜中心動脈血流測定成功率 94% よりも低値であるが、一定の操作性基準、検査成功率は満たしていると考えられた。

新生児における LSFG を用いた眼循環測定の結果は無く、単純に比較はできない。しかし、成人での ONH の MBR の COV は 1.9~3.8%、ICC は 0.9 以上との報告がある。本研究では 7.5~10.9% であり成人と比較すると再現性は低い

値となるが、COV 10% 以下、ICC 0.8 以上であったため、検査の再現性は臨床使用できるレベルと考えられる。

今後、LSFG が進化し、より小瞳孔での使用が可能になるような改良や、カメラの改良に伴い、1 心拍中のフレーム数の増加が可能になれば、より非侵襲的で、さらに精度の高い検査が行えるようになる可能性がある。

最後に、本研究で行われたことは、LSFG が新生児において臨床的に使用できるかどうかを検討したことである。現在、この機器を用いて正常新生児における ONH 血流と修正日数との相関、ROP 治療前後での血流変化について検討を行っている。まだ症例数は少ないが、今後研究を継続することが新生児の眼疾患と眼血流との関連を解明する第一歩となると考えられる。

本講演の要旨は Biomed Res Int. 2015 ; 2015 : 693056. に掲載された内容である。

松本 直先生 略歴



- 1998年3月 東邦大学医学部卒業
5月 第92回医師国家試験合格（医籍登録番号第397438号）
東邦大学医学部附属大森病院眼科 入局
- 2000年4月 東邦大学大学院医学研究科（外科系眼科学）入学
- 2003年10月 日本眼科学会専門医（第014315号）
- 2004年3月 医学博士（東邦大学甲第311号）
4月 西横浜国際総合病院眼科医長（出向）
- 2006年12月 東邦大学医療センター大森病院眼科 病院助手
- 2008年4月 東邦大学医学部眼科学講座（大森）助教
- 2012年2月 同 講師（病院）
4月 日本眼科学会指導医（第014315号）
- 2016年11月 東邦大学医学部眼科学講座（大森）講師

DOI : 10.14994/tohoigaku.2017.r010