

## Scanning laser-Doppler flowmetry の新しい 解析プログラムによる乳頭血流測定

林 信人<sup>1)</sup>, 富田 剛司<sup>2)</sup>, 北澤 克明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>自衛隊中央病院眼科, <sup>2)</sup>岐阜大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目的:** Scanning laser-Doppler flowmetry (SLDF) である Heidelberg retina flowmeter (HRF) の新しい解析プログラム (SLDF analysis tool) を用い, 血流と視野・乳頭形態との関連を検討した。

**対象と方法:** 正常眼圧緑内障 (NTG) 患者 21 例 42 眼に対し, HRF の測定により得られた血流マップの乳頭耳側辺縁部を固視微動によるアーチファクトや大血管の影響を最小限に抑えられる新しいプログラムを用いて解析し, 血流の左右眼の差と視野や Heidelberg retina tomograph (HRT) を用いて計測した乳頭形態計測値の左右差との相関関係を検討した。

**結果:** Mean-flow (HRF 計測値) の左右差と乳頭パラメータの左右差の間において統計学的に有意な相関が

あったのは, Disk Area, Cup Area, Height Variation Contour, Cup Volume, Rim Volume, Mean RNFL Thickness であった。また, mean-flow の左右差と視野のパラメータ (mean deviation, corrected pattern standard deviation) の左右差には有意な相関はなかった。

**結論:** より血流の少ない眼の方が緑内障の乳頭形態変化が進行している傾向にあった。(日眼会誌 104: 148—153, 2000)

**キーワード:** Scanning laser-Doppler flowmetry, Heidelberg retina flowmeter, 乳頭血流, SLDF 解析プログラム, 正常眼圧緑内障

## Optic Disc Blood Flow Measured by Scanning Laser-Doppler Flowmetry Using a New Analysis Program

Nobuhito Hayashi<sup>1)</sup>, Goji Tomita<sup>2)</sup> and Yoshiaki Kitazawa<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Self Defense Forces Central Hospital

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

### Abstract

**Purpose:** Using a new analysis program for scanning laser-Doppler flowmetry (SLDF) by a Heidelberg retina flowmeter (HRF), we studied the relation between flow and visual field or disc morphology.

**Subjects and Methods:** In 42 eyes of 21 patients with normal tension glaucoma (NTG) the mean-flow of the HRF blood flow parameters at the disc rim was measured and analyzed by a new analysis program for perfusion maps (the SLDF analysis tool), to minimize the influence of large vessels or/and artifacts caused by small eye movements. We investigated whether difference of the mean-flow between a pair of eyes had any relation to differences between a pair of eyes in visual field indices and those in disc morphological measurements of the Heidelberg retina tomograph.

**Results:** We found statistically significant correlations between the mean-flow and optic disc parameters (Disk Area, Cup Area, Height Variation Contour, Cup Volume, Rim Volume, Mean RNFL Thickness). We found no statistically significant correlations between the mean-flow and visual field parameters (mean deviation, corrected pattern standard deviation).

**Conclusion:** The results suggested that eyes with less flow in the optic disc rim have more advanced glaucomatous morphological changes. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 148—153, 2000)

**Key words:** Scanning laser-Doppler flowmetry, Heidelberg Retina flowmeter, Optic disc blood flow, SLDF analysis tool, Normal tension glaucoma

別刷請求先: 154-8532 東京都世田谷区池尻 1-2-24 自衛隊中央病院眼科 林 信人  
(平成 11 年 2 月 21 日受付, 平成 11 年 9 月 4 日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuhito Hayashi, M.D. Department of Ophthalmology, Self Defense Forces Central Hospital, 1-2-24 Ikejiri, Setagaya-ku, Tokyo 154-8532, Japan

(Received February 21, 1999 and accepted in revised form September 4, 1999)

## I 緒 言

Scanning laser Doppler flowmetry (SLDF) は Michelson ら<sup>1)</sup>が開発した無散瞳で非侵襲的に計測可能な眼底血流測定法の一つで、その信頼性については良好と報告<sup>2)</sup>されている。今までも SLDF を用いて、加齢による眼底血流の変化<sup>3)</sup>や眼底血流の薬剤などの効果を検討した報告<sup>4)5)</sup>はいくつかある。しかし、測定に約 2.0 秒要するため、瞬目や眼球微動により、測定結果にアーチファクトが生じる問題があった。また、鮮明な画像が得られたとしても大血管は正確な測定ができないため、この部分を避けて解析する必要があった。最近、これらの問題を解決すべく、Michelson ら<sup>6)</sup>は眼球微動によるアーチファクトや大血管を血流マップからできるだけ排除できるプログラム (SLDF analysis tool) を開発した。今回、我々はこの SLDF analysis tool を使用する機会を得たので、本プログラムの使用経験を報告するとともに、正常眼圧緑内障患者における乳頭辺縁部血流の左右眼の差と視野、乳頭形態計測値の左右差との関連を検討したので、併わせて報告する。

## II 方 法

### 1. 対 象

1996 年 6 月から 1998 年 4 月まで、岐阜大学病院眼科で緑内障精査のため入院し、その間、SLDF で視神経乳頭部血流を計測した患者のうち、正常眼圧緑内障 (NTG) と診断され、かつ、SLDF 計測時に循環動態に影響を及ぼすと思われる薬物の投与を受けていなかった 21 例 42 眼である。

岐阜大学病院眼科における NTG の診断基準は、下記のごとくである。

- 1) 眼圧  $\leq 21$  mmHg (含む日内変動)。
- 2) 両眼正常開放隅角。
- 3) 少なくとも 1 眼に緑内障性乳頭変化に伴った視野異常の存在。
- 4) 脳外科、耳鼻科検査を含む全身検査で緑内障以外に乳頭変化を来す疾患がない。

なお、患者の背景因子については眼圧、屈折 (オートレフラクトメータによる等価球面度数)、視野変化指数には Wilcoxon の順位和検定で統計学的には有意な左右差はなく (表 1)、視力は 0.7 以上であった。また、各症例の屈折の左右差は 5.25 D が 1 例、3 D が 1 例で、他はすべて 1.5 D 以下であった。

### 2. 方 法

各症例において SLDF は Heidelberg retina flowmeter (HRF, Heidelberg Engineering 社製, ドイツ) を用いて行った。HRF 測定の前後 3 か月以内に視神経乳頭形態計測を Heidelberg retina tomograph (HRT, Heidelberg Engineering 社製, ドイツ) で施行し、得られるすべての

表 1 対象の背景因子

年齢(歳)	:	45.8 $\pm$ 11.7	(28~71)
性別	:	男:女=6:15	
眼圧(mmHg)	:	右 14.3 $\pm$ 2.4	(11.0~18.0)
	:	左 14.1 $\pm$ 2.4	(10.5~17.5)
屈折(D)	:	右 -3.14 $\pm$ 3.23	(-9.50~+2.25)
	:	左 -3.16 $\pm$ 3.12	(-10.25~+2.75)
Mean deviation (dB)	:	右 -7.73 $\pm$ 7.13	(-25.83~+1.83)
	:	左 -8.87 $\pm$ 8.51	(-32.84~+0.93)
平均値 $\pm$ 標準偏差(レンジ) n=21			

乳頭パラメータ (Disk Area, Cup Area, C/D ratio, Rim Area, Height Variation Contour, Cup Volume, Rim Volume, Mean Cup Depth, Maximum Cup Depth, Cup Shape Measure, Mean RNFL Thickness, RNFL Cross Section Area) と、HRT 画像から atrophy analysis program<sup>7)8)</sup>を用いて計測した peripapillary atrophy (PPA) のパラメータ (Atrophy Area, Total Angular Extend, Total Radial Extend, Maximum Distance from Contour, Maximum Distance/Radius) を解析の対象とした。また、視野は Humphrey field analyzer プログラム中心 30-2 で測定し、視野変化指数として mean deviation (MD), corrected pattern standard deviation (CPSD) を用いた。視野は固視不良 < 15%, 偽陰性率 < 20%, 偽陽性率 < 20% の信頼性の良いものを用いた。

HRF 測定は、まず測定モニター上に示される乳頭耳側の網膜面に焦点を合わせ、さらに、画像をみながら焦点面を 0.25 ジオプターずつ後方にずらしながら、乳頭耳側辺縁部を目標として焦点を決めて測定した。HRF は波長 780nm のダイオードレーザーを用いて、眼底の 2.7 $\times$ 0.7 mm の範囲を 256 point $\times$ 64 lines のデジタル画像で血流マップ像を得ることができる。現行の HRF プログラム (release 1.01) では DC (輝度) 値のマップ像を基に volume, flow, velocity の 3 つのマップ像が得られるのみであるが、SLDF analysis tool プログラムを用いると DC 値のマップ像の他、DC 値の低すぎる部分 (40 未満) や高すぎる部分 (228 を超えるもの) を除外したマップ像、大血管のマップ像、毛細血管のマップ像も作製され、測定時の眼球の動きによるアーチファクトも認識されている。したがって、volume, flow, velocity の 3 つのマップ像も誤差の原因となる測定に不適切な点 (高輝度部位, 低輝度部位, 大血管部, 微少眼球運動部など) を除外して描出されており、解析範囲を選ぶ際にもこれらの影響を受けない (図 1)。このことを示す例として、従来の解析では測定ウィンドウ内に血管が含まれると値が大きく変化したのが、本プログラムでは血管を含んでもあまり変動しない (図 2)。血流マップが得られれば、次の解析ステップとして perfusion analysis を選び、検者がパソコン上で outer-circle と inner-circle を描出すると、血流マップ像が耳側、乳頭辺縁部、鼻側の 3 つの部位に分けられる。このう

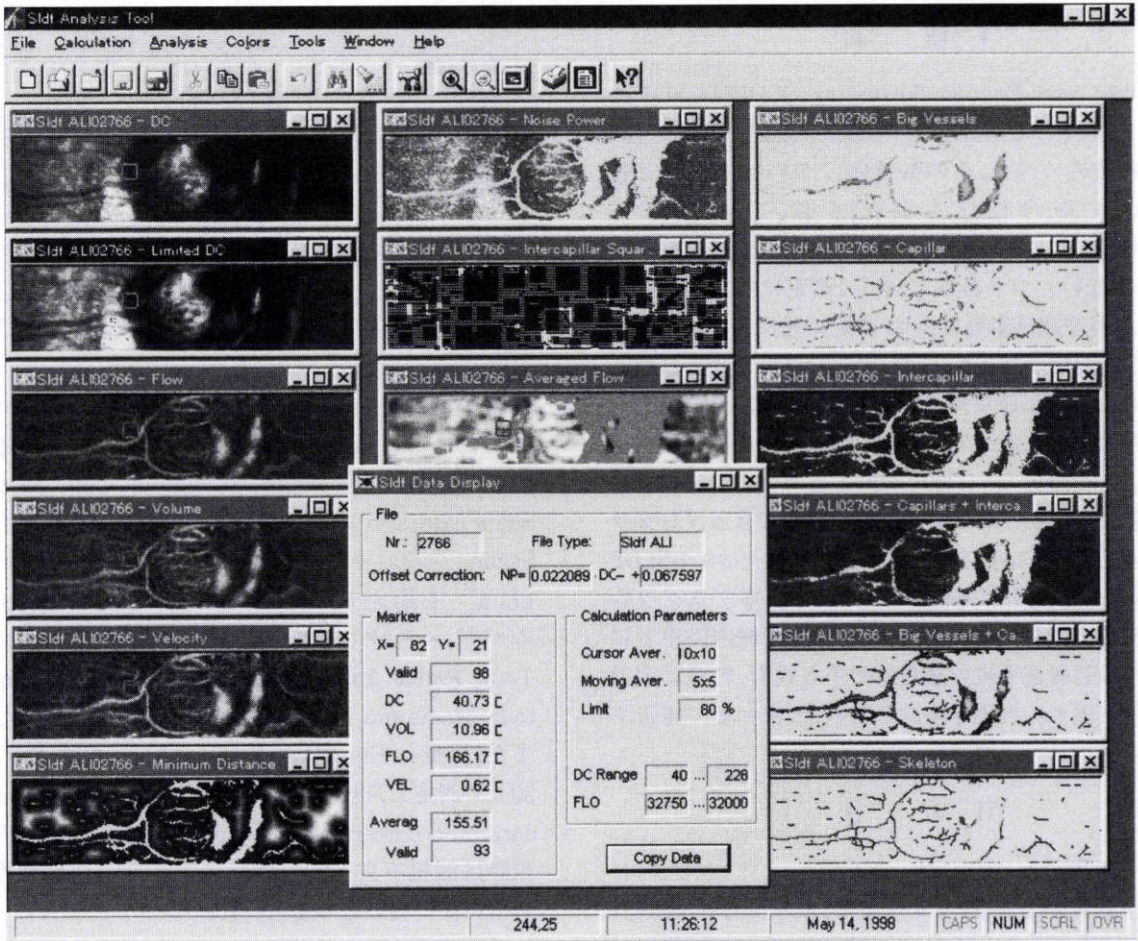


図1 Scanning laser-Doppler flowmetry (SLDF)プログラムによる解析。

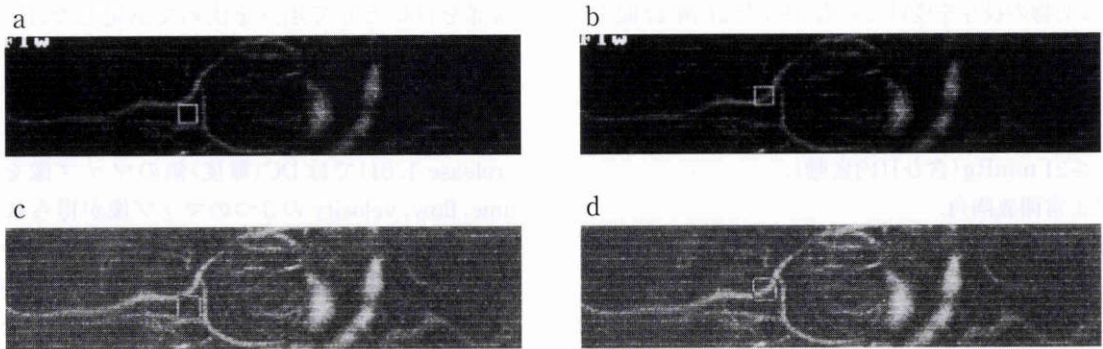


図2 血管による測定結果への影響。

従来の解析方法では血管のない部位(a: 190.42)とある部位(b: 942.15)とでは値に大きな変化があるが、同じ画像の同じ部位でも SLDF analysis tool では血管のない部位(c: 160.53)とない部位(d: 182.92)とで大きな違いはない。値は 10×10 ピクセルの mean-flow

ちの辺縁部を選び、analysisを行うと血流マップ像内の乳頭辺縁部エリア全体の flow の平均値(mean-flow)が得られる(図3)。

このプログラムによる辺縁部血流値の画像解析の再現性については、任意に抽出した10眼を用いて、約4か月後に同じ画像を解析し、この2回の値から得られた変動係数値(標準偏差/平均)の10眼の平均は6.41%と良好な結果を得た。

そこで、以上のようにして得られた乳頭耳側辺縁部の mean-flow 値の左右眼の差(右眼-左眼)と、視野・HRTの各パラメータの左右差(右眼-左眼)との相関を検討した。

### III 結果

Mean-flow の左右差と HRT パラメータの左右差で統計的に有意な相関があったのは、Disk Area, Cup Area,

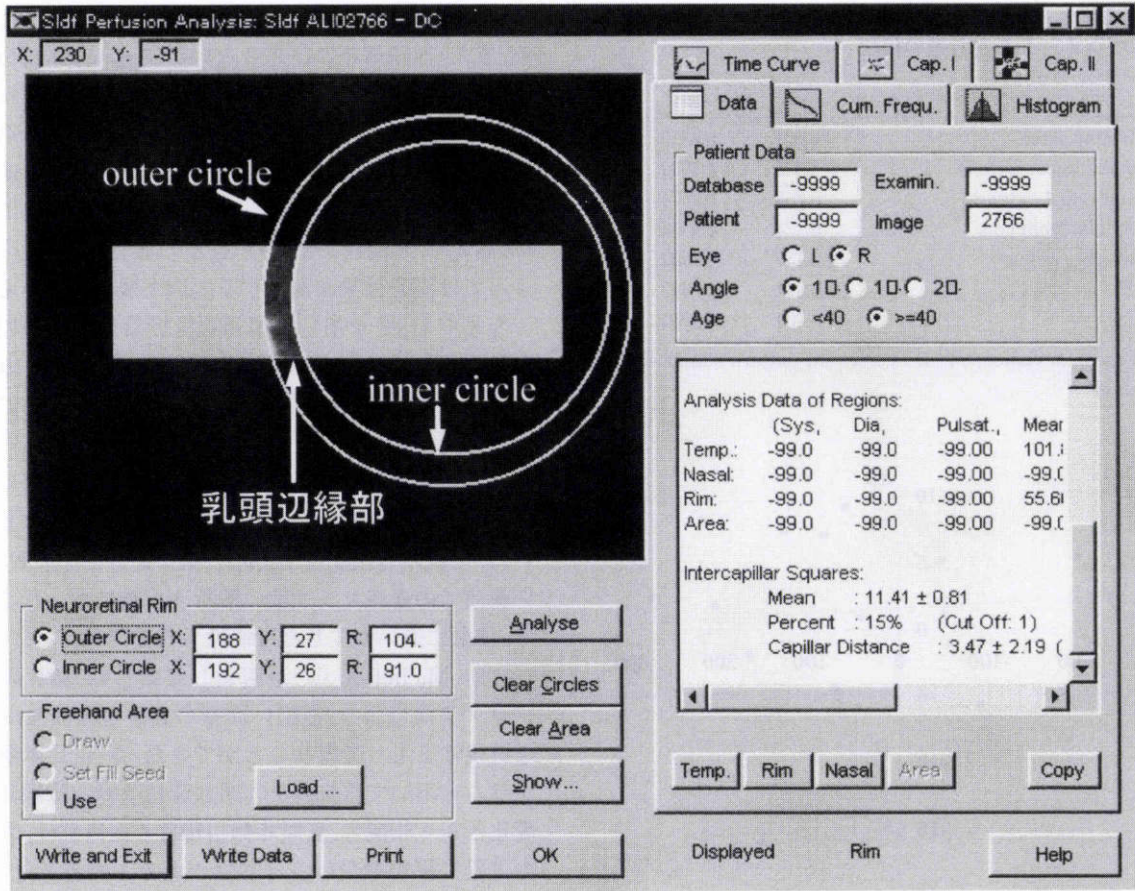


図 3 Perfusion analysis における乳頭辺縁部の決定。

画面左上の血流マップ像をみながら, outer-circle と inner-circle をマウスを用いて描出すると, その間の領域が乳頭辺縁部として扱われる。

表 2 Mean-flow と Heidelberg retina tomograph の各パラメータの左右差の相関

	r	p
△ Disk Area	-0.573	0.0057
△ Cup Area	-0.576	0.0054
△ C/D Ratio	-0.355	0.1150
△ Rim Area	-0.007	0.9755
△ Height Variation Contour	0.470	0.0304
△ Cup Volume	-0.574	0.0056
△ Rim Volume	0.471	0.0299
△ Mean Cup Depth	-0.175	0.4532
△ Maximum Cup Depth	-0.192	0.4099
△ Cup Shape Measure	0.007	0.9779
△ Mean RNFL Thickness	0.456	0.0367
△ RNFL Cross Section Area	0.406	0.0677

r : Pearson correlation coefficient, p : p-value

Height Variation Contour, Cup Volume, Rim Volume, Mean RNFL Thickness で, Disk Area 以外のパラメータについては, いずれもより血流の少ない眼の方が緑内障の乳頭形態変化が進行している傾向にあった(表 2, 図 4)。しかし, mean-flow の左右差と HRT の atrophy zone 計測プログラムによって得られた PPA のパラメータの

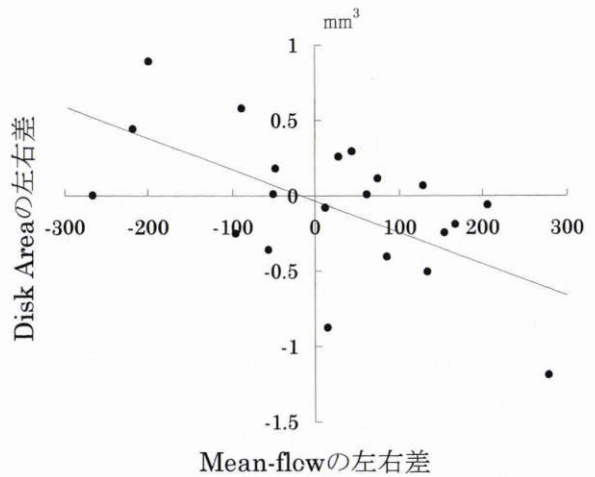


図 4 Mean-flow と Disk Area の左右差との相関。

$r = -0.573$ ;  $p = 0.0057$  ( $r$ : Pearson correlation coefficient), 回帰直線  $y = -0.002x - 0.029$

左右差の間には有意な相関はなかった。同じく mean-flow の左右差と視野のパラメータの左右差の間にも有意な相関はなかった(表 3, 図 5)。Disk Area については, より小さい面積の乳頭の方が血流がよいという結果であった。

表3 Mean-flowとperipapillary atrophy, 視野の各パラメータの左右差の相関

	r	p
△ Atrophy Area	0.052	0.8250
△ Total angular extend	0.369	0.1002
△ Total radial extend	0.256	0.2674
△ Max dist from cont	0.128	0.5846
△ Max dist/radius	0.137	0.5592
△ MD	-0.071	0.7643
△ CPSD	0.001	0.9950

MD : mean deviation, CPSD : corrected pattern standard deviation

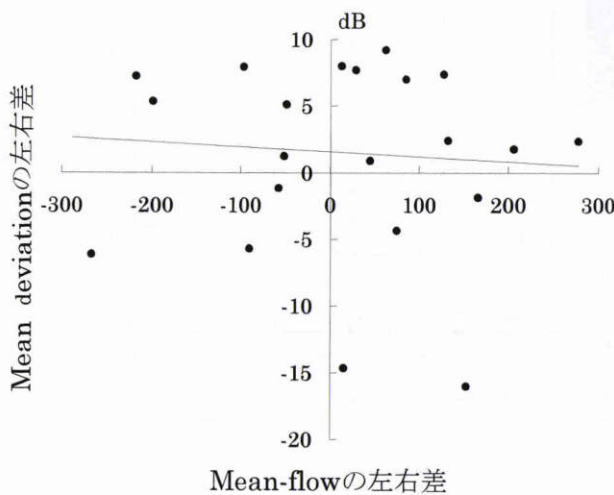


図5 Mean-flowとmean deviationの左右差との相関。  
 $r = -0.071$ ;  $p = 0.7643$  ( $r$ : Pearson correlation coefficient), 回帰直線  $y = -0.004x + 1.205$

#### IV 考 按

HRFはスキヤニングレーザドップラフローメトリーを用いているため、走査したすべての眼底面での計測結果が血流マップとして示される。しかし、今まではそのうちの10×10ピクセルなどの一定の大きさの正方形の領域でしかその得られた画像の血流を解析できなかった。しかも、眼球微動により生じた血流マップ上のアーチファクト部分や大血管を避けて解析する必要があるため、特に視神経乳頭部を測定する場合、測定可能な部位が制限されてしまう事態が少なからず生じていた。

今回、HRFの血流マップ像解析のために新たに開発されたSLDF analysis toolプログラムにより、HRFで得られた血流マップ上の任意の領域の平均血流値が固視微動によるアーチファクトや大血管の影響を最小限に抑えて解析することが可能になった。このことから、視神経乳頭の比較的広範囲の血流計測が可能となった。しかしながら、これは測定時の誤差を画像解析処理で補正する試みであり、HRFの測定自体の安定性は未だ検者の慣れや技

術に依存している部分が多いことは否めないと思われる。また、血流解析には適さないデフォーカス部分も一律に処理されるため、血流測定部位の決定に当たっては注意が必要である。そのため、我々は比較的焦点が合わせやすい耳側網膜表面の像を参考にし、辺縁部の画像の焦点を決定した。しかしながら、屈折異常の強い眼については、測定の再現性が低下するとの報告<sup>9)</sup>もあり、症例によっては測定結果が変動する要因が残されている。

今までHRFを用いて視神経乳頭およびその周囲を計測した報告<sup>10)</sup>において、乳頭辺縁部については10×10ピクセルの範囲を1か所解析している。この報告では緑内障と疾患のない対照眼との比較を行っているが、辺縁部に関しては両者に差はない。一方、我々の結果は乳頭辺縁部の血流の左右差と乳頭形態変化の左右差が相関していた。比較の方法が違うため一概にはいえないが、より広い範囲での血流マップ像の解析が可能になったことにより、結果に違いが生じた可能性も否定できない。

今回、Michelsonら<sup>11)</sup>が開発した新しいHRF画像解析プログラムにより、幅広い面積の乳頭辺縁部血流が良好な再現性をもって得ることができた。さらに、本解析プログラムを用いて得られた乳頭血流値は緑内障性乳頭形態変化とよく相関し、乳頭耳側辺縁部の血流値は、乳頭形態の差異に影響を受ける可能性があるとして推定された。しかし、HRFで得られたmean-flowは測定組織の散乱特性にも依存するため、乳頭形態によって散乱特性、延いてはmean-flowに影響を受ける可能性は否定できない。しかし、乳頭形態の左右差による散乱特性の左右差がどの程度mean-flowの左右差に影響しているかは不明であり、今後、この点に関して検討を加える必要がある。また、機能障害である視野との関連は今回の対象では観察されなかった。このことは、機能面で影響が出る時期と血流の左右差が生じている時期とに時間的差異があるためとも思われるが、今回検討したのが耳側辺縁部の血流のみであり、それを視野全体の変化指数であるMDとCPSDと比較したことによる結果とも考えられる。あるいは、前述したごとく、乳頭形態の違いにより散乱特性が異なり、それが結果に影響した可能性も否定できない。この新しい解析プログラムは、今回のように血流マップ画像を耳側、乳頭辺縁部、鼻側に分けて検討するのみでなく、画像の任意の領域を解析することもできるため、この点からも今後検討を加えていきたい。

以上、結論として、SLDF画像解析プログラムは、画像のアーチファクトが極力排除される点や、これまでより広い範囲の血流パラメータの平均値が得られる点など、注目されるべき有用な機能を備えており、臨床応用に有望と考えられるが、測定結果の解釈には慎重を要するとともに、SLDFの有用性については今後も検討を続ける必要がある。

## 文 献

- 1) **Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazny J, Groh MJ**: Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma* 5: 99—105, 1996.
- 2) **Hollo G, van den Berg TJ, Greve EL**: Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol* 20: 63—70, 1997.
- 3) **Groh MJ, Michelson G, Langhans MJ, Harazny J**: Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. *Ophthalmology* 103: 529—534, 1996.
- 4) **Kim TW, Kim DM**: Effects of 0.5% apraclonidine on optic nerve head and peripapillary retinal blood flow. *Br J Ophthalmol* 81: 1070—1072, 1997.
- 5) **Langhans M, Michelson G, Groh MJ**: Effect of breathing 100% oxygen on retinal and optic nerve head capillary blood flow in smokers and non-smokers. *Br J Ophthalmol* 81: 365—369, 1997.
- 6) **Michelson G**: SLDF brief operation manual. Laboratory for Ocular Perfusion, Department of Ophthalmology, Erlangen, 2—20, 1997.
- 7) **Park KH, Tomita G, Liou SY, Kitazawa Y**: Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103: 1899—1906, 1996.
- 8) **Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, Onda E, Shinohara H, Park KH**: The association of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 104: 1926—1933, 1997.
- 9) **Hosking SL, Flanagan JG**: Prospective study design for the Heidelberg Retina Tomograph: The effect of change in focus setting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234: 306—310, 1996.
- 10) **Nicolela MT, Hnik P, Drance SM**: Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 122: 775—783, 1996.