

網膜血管径および網膜血管内血流速度の同時測定による 網膜血管内血流量の測定

鈴木 康之

関東通信病院眼科

要 約

リアルタイム網膜血管径測定法およびレーザースペックル網膜血流速度測定法により、網膜血管径同時測定網膜血流速度測定装置を開発し、その再現性などにつき検討した。対象は、4名8眼16網膜静脈で、測定は約2時間間隔で2回およびその翌日にもう1回の計3回行い、それぞれの結果を比較した。各測定における再現性は、変動係数にして、血流速度が $5.53 \pm 2.15\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)、血管径が $3.06 \pm 1.58\%$ 、血管単位の花流量が $5.54 \pm 2.10\%$ であった。また、各測定間の変動(測定値間の差/測定値間の平均値)は、血流速度が1回目と2回目の測定間で $10.50 \pm 7.25\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)、1回

目と3回目では $10.01 \pm 6.98\%$ 、2回目と3回目では $11.60 \pm 6.47\%$ であった。血管径がそれぞれ $6.34 \pm 4.40\%$ 、 $5.71 \pm 4.49\%$ 、 $4.46 \pm 4.36\%$ 、花流量がそれぞれ $6.59 \pm 8.36\%$ 、 $10.76 \pm 8.91\%$ 、 $9.72 \pm 4.42\%$ であった。本測定法により網膜花流量測定を、これまでより精密に行うことが可能になった。(日眼会誌 98: 393—399, 1994)

キーワード：レーザースペックル、網膜血流、網膜血流速度、網膜血管径

Laser Speckle Velocimetry of Retinal Blood Flow with Simultaneous Measurement of Retinal Vessel Diameter

Yasuyuki Suzuki

Department of Ophthalmology, Kanto-Teishin Hospital

Abstract

A new retinal blood flowmeter, by which the real-time measurement of retinal vessel diameter and laser speckle retinal blood flow velocimetry could be performed simultaneously, was developed and the reproducibility of the measurements was studied for 16 retinal veins of 8 eyes (4 normal volunteers). The experiment was performed on all veins measured three times in 2 days. The first 2 measurements were performed on the first day at an interval of about 2 hours and the third measurement was performed on the second day. The result of each measurement was compared with the others. The reproducibility of retinal blood flow velocity measurements was $5.53 \pm 2.15\%$ (mean $\pm$ standard deviation) in coefficient of variation (CV), that of blood vessel diameter measurements was $3.06 \pm$

1.58% in CV, and that of blood flow measurement was $5.54 \pm 2.10\%$ in CV. The fluctuation between the three measured data was $10.50 \pm 7.25\%$ (mean $\pm$ standard deviation), $10.01 \pm 6.98\%$, $11.60 \pm 6.47\%$ in the retinal blood flow velocity measurements, $6.34 \pm 4.40\%$, $5.71 \pm 4.49\%$, $4.46 \pm 4.36\%$ in the retinal blood vessel diameter measurements, and $6.59 \pm 8.36\%$, $10.76 \pm 8.91\%$, $9.72 \pm 4.42\%$ in the retinal blood flow measurements. This method enabled more precise measurement of the retinal blood flow than previously reported methods. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 393—399, 1994)

Key words: Laser speckle, Retinal blood flow, Retinal blood flow velocity, Retinal vessel diameter

別刷請求先: 117 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 鈴木 康之

(平成5年10月25日受付, 平成5年12月13日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuyuki Suzuki, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received October 25, 1993 and accepted in revised form December 13, 1993)

I 緒 言

レーザー光のようなコヒーレンスの高い光を表面が粗な物体に照射すると、その散乱光はスペックルと呼ばれる粒状パターンを示し、その光強度は散乱物体の動きに応じて振動する。これをレーザースペックル現象と呼ぶが、我々は前報¹⁾において、このレーザースペックル法の人眼網膜血管内血流速度への応用の可能性について検討して良好な再現性を得、さらに網膜動脈の拍動についても検出することができた。

しかしながら、臨床的評価および各種薬物の薬理作用の検索など、実際の測定において重要なのは、網膜血管内血流速度だけではなく網膜血流量である。前報¹⁾においては、我々は過去の報告^{2)~4)}を参考にして、網膜血流速度測定時に眼底カメラによって眼底撮影を行い、それによって得られた眼底写真上の網膜血管径を顕微鏡下で測定した。さらに、眼球の屈折度や眼軸長による補正を行うことにより実際の網膜血管径を求め、その上で網膜血管断面を円と仮定して網膜血管径から網膜血管断面積を求めて、それに測定した網膜血管内血流速度を乗ずるという手続きを経て、網膜血管内血流量を求めた。しかし、網膜血管径を眼底写真をスクリーンに投影して求める方法が客観性および再現性に乏しいものであることは、すでに多くの報告がある^{5)~8)}。眼底写真上の網膜血管径を直接顕微鏡下で測定する方法も、スクリーンの性状や投影光強度の影響を受けないという意味で、スクリーンに投影するよりは正確に網膜血管径を求められる可能性はあるものの、イメージ解析法など^{5)~8)}に比べると、決して十分に信頼のおける方法ではない。さらに、網膜血管内血流速度測定においては、眼球運動があるため同一血管の厳密な意味での同一位置を繰り返し測定することは難しく、測定ごとのわずかな測定部位のずれは不可避であり、血管径と血流速度の同時測定が望ましい。

すでに、我々は眼底カメラ内にラインセンサーを設置することにより、リアルタイムに網膜血管径を測定する方法を開発し報告している⁹⁾が、今回このリアルタイム網膜血管径測定装置をレーザースペックル網膜血管内血流測定装置に結合することによって、網膜血管径と網膜血管内血流速度の同時測定可能な網膜血管内血流量測定装置を開発し、検討したのでここに報告する。

II 方 法

1. 網膜血管内血流速度の測定原理

レーザースペックル現象および、そのスペックルパターンがレーザーが照射された物体の動きに従って振動する性質に関しては、レーザー光の発見時から知られていた。このレーザースペックルの振動は、レーザーが照射された粗な表面を持つ物体から散乱されたレーザー光の位相がランダムに分布しているということから説明さ

れる¹⁰⁾。レーザースペックル現象はレーザー照射光および散乱光の成す角と独立しているため、例えレーザーが運動物体に対してその運動方向と垂直に照射され、また、垂直な方向で検出されたとしても観察される。レーザーが粗な表面を持つ剛体に照射された場合、物体の運動速度と反射レーザー光の検出信号の自己相関をとったときの相関時間の逆数が直線関係にあるということは理論的に証明されている¹¹⁾¹²⁾。しかし、血管内赤血球のような非剛体によって散乱されたレーザー光によるレーザースペックル現象の性質についての報告は少ない¹³⁾¹⁴⁾。そこで、前報¹⁾において我々は、実験的にガラス管内血流速度と散乱光の検出信号から計算された自己相関関数の相関時間の逆数の間にも直線関係があることを証明し、それを人眼網膜血管内の血流速度測定に応用したものである。

2. 測定方法

網膜血管内血流速度測定はHe-Neレーザー（波長632.8 nm, Spectra Physics, USA）、眼底カメラ（fx-50 C, 興和）、光電子増倍管（浜松フォトリクス）、光子計数ユニット、デジタルコリレーター、マイクロコンピュータなどによって行い、これにPCDラインセンサー（S 2304, 浜松フォトリクス）を用いた網膜血管径測定装置を結合させ、網膜血管内血流速度と網膜血管径の同時測定を可能とした。図1に測定機の概略図を示す。測定機器および測定法の詳細は既報で¹⁹⁾述べているが、眼底カメラで観察しながらHe-Neレーザー（照射レーザー光径は網膜上で約1.0 mm、レーザーパワー38.0 mW/

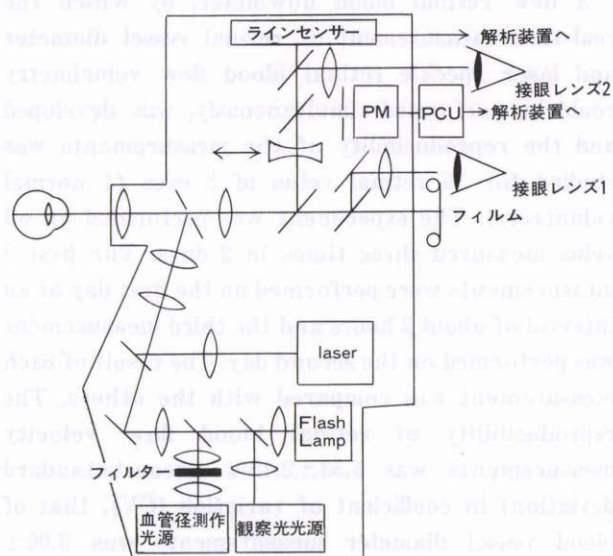


図1 測定機の概略図。

レーザースペックル網膜血流測定とラインセンサーによる網膜血管径測定を同時に行うことができる。光電子増倍管（PM）で得られ、光子計数ユニット（PCU）で処理されたスペックル信号およびPCDラインセンサーで得られた血管反射像の信号はともにマイクロコンピュータに送られ、処理計算される。

cm²)を目的とする血管に照射し、反射レーザー光を直径 100 μ m、網膜上で約 20 μ m に相当するピンホールを通して光電子増倍管 (PM) で検出した。この検出信号を光子計数ユニット (PCU) で処理した後、デジタルコリレータおよびマイクロコンピュータで自己相関関数を計算し、自己相関が半分になる時の遅れ時間を相関時間 (τ_c) と定義、この値から網膜血管内血流速度を算出する。また、血流速度測定と同時に、ハロゲンランプからの光を中心波長 570 nm (半値幅約 25 nm, 最大透過率約 80%) の干渉フィルターを通して眼底上に照射し (照射範囲は直径約 1.5 mm の範囲内)、その反射光を結像光学系により約 5 倍に拡大してラインセンサー上に結像し、その結果として得られた信号から画像処理によって網膜血管径を決定、さらに、その値に対して測定軸のずれ補正を行った後、測定眼の屈折度、眼軸長のデータとをもとに Littmann¹⁵⁾の報告に準拠した方式により絶対値に換算する。測定は 1.0 秒間で、網膜血管径は 8 回 (1 回の測定時間 1/8 秒) 測定され、その平均値が出力された。本血管径測定装置は、その測定アルゴリズム内に血管認識能力を持つので、網膜血管内血流速度測定において、その機能を利用し、1 秒間の測定のうち血管および血管壁を認識でき、かつ、測定点が血管中心部から大きく外れていない部分のみの信号を用いて、血流速度を算出することにより、より正確な血流速度測定を可能にしている。

3. 実験

1) モデル血管による実験および網膜血管内血流速度測定換算式の作成

前報¹⁾においては、ガラス管によるモデル血管によって網膜血流速度測定の換算式を作成した。今回は測定機を再作成し、その過程において測定機の光学系や検出系の特性が変化している可能性があるため、再びガラス管によるモデル血管で網膜血流速度測定換算式を作成することとした。6 種類の管径のガラス管 (内径 72, 141, 199, 282, 345, 446 μ m, Drummond, マイクロキャップ) を用意し、その中にヒト血液 (赤血球数 $458 \times 10^4 / \mu$ l, Hb 13.6 g/dl, Ht 42.5%) に CPD 溶液 (citrate-phosphate-dextrose solution, 2.63% trisodium citrate, 0.327% citrate, 0.251% sodium acid phosphate, 2.32% glucose を含む) を加えたものをポンプ (Neuberg, RSO-025) で流して、その背後にモデル網膜と決定した表示反射率 2.4% のチャート紙 (村上色彩技術研究所, 顔料反射率紙) を、前方には焦点距離 18 mm のレンズを置き、モデル血管とした。血流速度はポンプによりコントロールし、各ガラス管ごとに 4 ~ 6 種類の血流速度を設定し、それぞれ血流速度が定常状態になった時点で本測定機で血流速度を測定し、それぞれの関係を調べた。

2) 人眼における実験

4 名の正常篤志者 (8 眼) について測定を行った。測定に先立ち本測定機の仕様および予想される副作用など

表 1 被検者の背景因子

平均値 ± 標準偏差 (視力のみ範囲)	
年齢 (歳, n=4)	22.5 ± 1.7
視力 (n=4)	1.2 (1.0 ~ 1.5)
眼軸長 (mm, n=8)	24.04 ± 0.46
屈折 (Diopter, n=8)	-0.84 ± 1.38

につき十分に説明した後、文書による同意を得た。被検者の背景因子を表 1 に示す。測定部位は、網膜動脈に拍動が証明されている¹⁷⁾ことから測定誤差が多くなる可能性が考えられたため、耳側上下の網膜静脈上の視神経乳頭から 1 ~ 2 乳頭径の地点とした。実験の前に各被検者に関して視力、屈折度および超音波眼軸長測定装置 (キャノン, KU-1) による眼軸長の測定を行い、また、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査および血液検査などの全身検査で眼科的および全身的に異常がないことを確認した。実験は 2 日間にわたって行った。測定手順としては、1 日目の実験開始時に 0.5% トロピカミド (ミドリン M[®]) で両眼を散瞳し、点眼後 1 時間の時点で眼圧測定、屈折度および血圧の測定を行った後、両眼各 2 本ずつの網膜静脈に対して血流量測定を行った。測定は、各静脈に対し 3 ~ 8 回行い、血流速度・血管径・血流量のそれぞれについて平均値および変動係数を求めた。1 回目の測定終了後、再度散瞳剤を点眼し、さらに 1 時間経過後、1 回目と同様の手順で 2 回目の測定を行った。3 回目の測定は 1 回目の測定手順と全く同じ測定手順により翌日に行った。すなわち、1 日目の測定開始時間と同じ時間に行き、散瞳剤点眼を行い、あとは 1 回目の測定と同様に行った。

III 結 果

1. モデル血管における実験

図 2 に各ガラス管にヒト血流を流したときの血流速度と測定機で得られた相関時間の逆数 ($1/\tau_c$) の関係を示す。どのガラス管においても、プロットがほぼ原点を通る直線上に乗っていることがわかる。また、管径が大きいほど相関時間の逆数 ($1/\tau_c$) が大きいことがわかる。これらの関係から以下のような換算式が得られた。

$$\text{血流速度 [mm/s]} = (1/\tau_c [\text{kH}_2]) \div (0.399 \times (\text{血管径} [\mu\text{m}])^{1/2} - 1.639)$$

2. 人眼における実験

各測定における血流速度、血管径、血管単位の血流量測定値の再現性は、変動係数として 5.53 ± 2.15 (平均値 ± 標準偏差)%, 3.06 ± 1.58 %, 5.54 ± 2.10 % であった。表 2 に各眼の眼圧変動および各眼の眼灌流圧変動 ((収縮期血圧 $\times 1/3$ + 拡張期血圧 $\times 2/3$) $\times 2/3$ - 眼圧) を示す。また、表 3 に各血管における血流速度の変動を、表 4 に血管径の変動を、表 5 に血流量測定を、図 3 に 2 本の血管の値を足した各眼あたりの血流量変動を示す。各測定間についての変動 (%) を $(| \text{測定値間の差} | / \text{測定時間})$

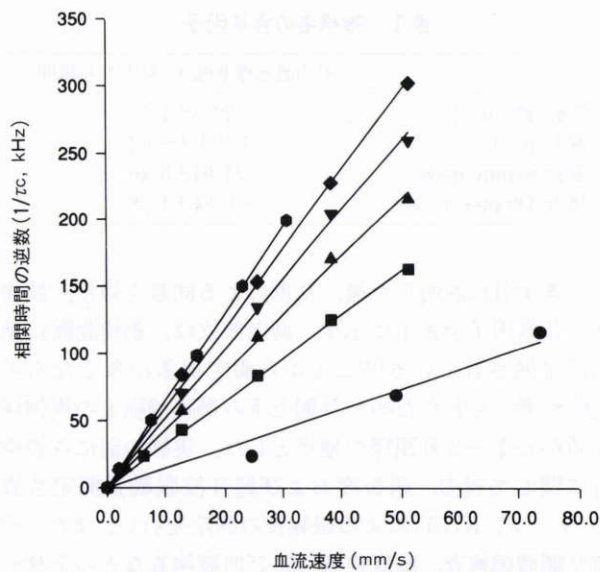


図2 モデル血管におけるヒト血液の血流速度と測定機により得られた相関時間の逆数(1/τ_c)の関係。どのモデル血管においてもプロットは原点を通る直線上にほぼ乗っており、血管径が大きいほど測定値の値が大きい傾向がある。黒丸：内径72μm、黒四角：141μm、黒三角：199μm、黒逆三角：282μm、黒菱形：345μm、黒六角形：446μm。

の平均値)×100で表した場合、各血管における血流速度の変動は1回目と2回目の測定間では10.50±7.25(平均値±標準偏差)%, 1回目と3回目では10.01±6.98%, 2回目と3回目では11.60±6.47%であり、血管径の変動はそれぞれ6.34±4.40%, 5.71±4.49%, 4.46±4.36%, 血管単位の血流量の変動は6.59±8.36%, 10.76±8.91%, 9.72±4.42%, 眼単位で見た血流量の変動は7.54±7.29%, 7.92±6.73%, 3.56±3.80%であった。また、眼圧および眼灌流圧との相関は特に認めなかった。

IV 考 按

これまでのレーザードップラー法²⁾³⁾やレーザースペックル法¹⁾による人眼網膜血流量測定¹⁾の報告では網膜血管径を測定するために、眼底写真をスクリーンに投影するか、または顕微鏡下で測定するなどの方法が行われてきた。しかし、これらの方法は、決して十分な再現性および精度を持つものでなく^{5)~9)}、眼底写真測定時のフラッシュ光量の問題、露出、フォーカス、フィルム感度、フィルム特性、フィルム現像状態、スクリーンに投影する場合にはその投影光強度やスクリーンの性状、顕微鏡下で

表2 各測定における眼圧および眼灌流圧の変動

被検者	測定眼	1回目		2回目		3回目	
		眼圧(mmHg)	灌流圧(mmHg)	眼圧(mmHg)	灌流圧(mmHg)	眼圧(mmHg)	灌流圧(mmHg)
1	右	11	36.1	8	34.9	7	35.2
	左	11	36.1	8	34.9	7	35.2
2	右	12	34.7	11	38.3	13	29.2
	左	12	34.7	11	38.3	12	30.2
3	右	13	28.3	11	28.3	12	30.7
	左	13	28.3	11	28.3	12	30.7
4	右	9	35.9	10	31.8	10	41.6
	左	8	36.9	10	31.8	8	43.6

表3 各測定における血流速度測定値の変動

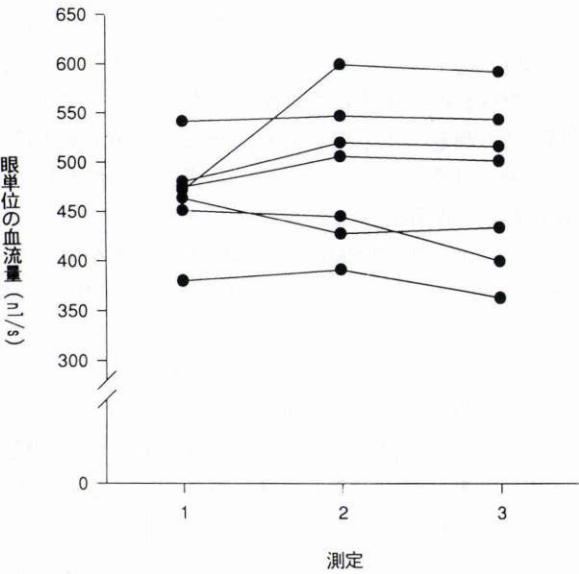
被検者	測定眼	測定血管	1回目		2回目		3回目	
			平均値(mm/s)	変動係数(%)	平均値(mm/s)	変動係数(%)	平均値(mm/s)	変動係数(%)
1	右	1	9.73	2.61	10.72	4.85	12.52	4.78
		2	10.11	3.33	12.21	8.72	11.75	4.96
	左	1	10.10	5.25	11.19	0.72	10.28	6.57
		2	9.59	5.87	10.39	3.72	8.08	8.37
2	右	1	11.20	8.63	12.63	5.69	10.93	4.80
		2	9.39	4.77	10.19	7.54	9.15	6.45
	左	1	12.68	4.44	13.74	7.10	14.69	4.90
		2	7.30	4.06	9.84	8.09	8.89	5.25
3	右	1	10.81	6.61	10.69	5.15	9.93	9.03
		2	11.75	2.43	12.38	2.62	13.35	8.82
	左	1	11.97	8.25	13.62	3.61	10.77	4.31
		2	10.82	1.84	10.54	3.33	11.02	3.33
4	右	1	10.87	9.69	9.95	1.31	11.88	7.54
		2	10.71	6.98	13.19	5.45	11.32	5.33
	左	1	10.58	7.23	9.90	7.13	11.02	6.11
		2	9.05	6.50	9.55	4.89	9.97	6.38

表 4 各測定における血管径測定値の変動

被検者	測定眼	測定血管	1 回目		2 回目		3 回目	
			平均値(μm)	変動係数(%)	平均値(μm)	変動係数(%)	平均値(μm)	変動係数(%)
1	右	1	157.5	1.84	142.8	2.36	138.8	4.03
		2	185.7	2.94	163.1	3.08	162.1	4.82
	左	1	165.7	1.67	161.3	0.00	162.3	3.03
		2	146.4	4.24	140.8	1.92	153.1	3.42
2	右	1	131.7	1.83	123.8	2.26	121.8	2.15
		2	201.0	1.24	191.1	4.89	194.1	1.36
	左	1	174.3	1.44	172.3	1.86	157.0	1.82
		2	173.3	1.73	154.7	1.95	175.5	2.76
3	右	1	141.0	1.50	143.5	5.04	141.0	2.16
		2	181.1	2.33	209.3	2.94	203.6	5.71
	左	1	182.5	3.21	179.3	2.47	197.3	2.44
		2	140.1	1.65	145.6	4.80	146.0	5.59
4	右	1	147.3	3.56	153.1	4.88	151.2	1.82
		2	205.8	3.55	187.3	3.55	192.1	2.26
	左	1	169.3	4.16	188.3	8.29	166.3	1.50
		2	151.3	5.50	147.3	4.98	152.3	4.72

表 5 血管単位の花流量測定値の変動

被検者	測定眼	測定血管	1 回目		2 回目		3 回目	
			平均値(nl/s)	変動係数(%)	平均値(nl/s)	変動係数(%)	平均値(nl/s)	変動係数(%)
1	右	1	189.4	5.36	171.8	6.83	189.4	6.33
		2	273.8	5.20	255.1	2.92	242.4	6.92
	左	1	218.0	2.19	228.5	0.72	212.7	4.44
		2	161.5	7.15	161.9	4.63	148.8	4.46
2	右	1	152.6	6.26	152.0	5.79	127.4	7.00
		2	298.1	6.03	292.3	8.90	270.8	5.96
	左	1	302.5	5.27	320.4	8.23	284.4	1.74
		2	172.1	3.01	184.9	4.72	215.2	4.91
3	右	1	168.8	7.72	172.8	6.10	155.0	4.19
		2	302.6	5.47	426.0	6.15	434.7	2.58
	左	1	313.3	7.75	343.8	5.36	329.2	9.06
		2	166.8	3.36	175.4	5.55	184.6	8.02
4	右	1	185.1	3.91	183.2	9.02	213.3	4.02
		2	356.2	5.02	363.1	7.70	328.0	3.85
	左	1	238.0	2.28	275.8	9.16	239.3	4.03
		2	162.7	9.67	162.7	5.23	181.6	5.75



測定する場合には顕微鏡の光源、光量の問題など誤差要因が多い。さらに、実際の測定が測定者によって手動で行われるため、測定者間の誤差が大きくなりがちである。その上、網膜血管内血流測定は、被検者に強い固視を要求するため、測定のタイミングをつかむのが非常に難しく、必ずしも狙った場所を常に測定できるとは限らない。

図 3 各測定における眼単位の花流量の変動。
被検者 3 の右眼ポイント 2 の 1 回目の測定値が他の 2 回に比べて明らかに低く、測定上何らかのミスによる外れ値である可能性が高いが、はっきりと原因が特定できなかったので本実験結果から外すことはしていない。その影響により被検者 3 の右眼の 1 回目の測定値が他の 2 回に比べ強く低下している。その他の測定値のばらつきはそれほど大きくない。

したがって、網膜血管内血流測定と別個に眼底写真を測定し、両者から網膜血流量を測定した場合、細心の注意を払わなければ両者の測定点を一致させられない、以上から、網膜血管内血流測定を精密に行うためには、網膜血管径測定と網膜血管内血流速度測定を同時に行うのが理想的であり、その際測定が客観的であり、なおかつ精密に再現性よく、測定値がリアルタイムに得られることが適当であることになる。

我々の開発した測定法は、これらの条件を満たしている。すなわち、網膜血管の走行方向と照射光および反射光の成す角度を知る必要がないというレーザースペックル法による網膜血管内血流速度測定法の利点に加え、同じ測定機器中にラインセンサーを装備することによって網膜血管径のリアルタイム同時測定を可能にしている。さらに、このラインセンサーを用いた網膜血管径測定法は、その測定に眼底写真を經由しておらず、その意味でこれまでの網膜血管径測定法より測定誤差要因が少なくなっていると考えられ、また、機械的アルゴリズムを用いて網膜血管径を測定しているため、測定者による主観が入る余地がなく、より客観的な測定結果が得られるものである。また、この血管径測定法において、まず第1段階として網膜血管自体を認識して、その後に確かに網膜血管であると判定されたもののみを用いて血管径を測定するというをしているが、我々の開発した測定機器では、このアルゴリズムを網膜血管内血流速度測定に利用し、網膜血管が認識され、なおかつ測定点が網膜血管中心部に近い時のデータのみを用いて血流速度を算出している。すなわち、網膜血管径測定を組み合わせることにより、レーザースペックル網膜血管内血流速度測定自体の精度も、より向上していることになる。

今回の測定において、各1回ごとの測定における血流量の変動係数は $5.54 \pm 2.10\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。これは、前報¹⁾と比較して2倍以上良好な値になっている。この理由としては、血管径同時測定による血管径の正確な計測、および血管径認識アルゴリズムによるものが大きいと考えられる。また、網膜血管内血流速度および網膜血管径測定の再現性も良好で、変動係数でそれぞれ 5.53 ± 2.15 （平均値 $\pm$ 標準偏差）%、 $3.06 \pm 1.58\%$ であった。網膜血管径測定の再現性は、既報⁹⁾の $2.11 \pm 2.79\%$ に比べると幾分悪く出ているが、概ね同様な値であった。さらに、3回の測定において、血流速度に関しては10%以上の変動があったものの、血管径測定値の変動は1回目と2回目が $6.34 \pm 4.40\%$ 、1回目と3回目が $5.71 \pm 4.49\%$ 、2回目と3回目が $4.46 \pm 4.36\%$ と、非常に安定した測定結果が得られた。血流速度の変動に関しては、測定誤差によるものである可能性も当然あるが、実際にある程度の変動がある可能性、またどうしても眼球運動のため測定箇所が1か所に決められず、各回ごとに微妙にずれてしまった可能性もある。特に、

後者は血流速度測定値の変動の割合により血流量測定値の変動の方が小さい場合がみられたことから、ある程度推察されることである。一方、各血管ごとの血流量測定値の変動は、1回目と2回目が $6.59 \pm 8.36\%$ 、1回目と3回目が $10.76 \pm 8.91\%$ 、2回目と3回目が $9.72 \pm 4.42\%$ 、眼単位でみた場合は $7.54 \pm 7.29\%$ 、 $7.92 \pm 6.73\%$ 、 $3.56 \pm 3.80\%$ であった。また、表5および図3から明らかなように、被検者3の右眼ポイント2の1回目の血流量測定値が他の2回の測定データと著しく小さくなっている。他のポイントの測定値が比較的安定していることから考えると、何らかの理由による外れ値である可能性が高い。この理由としては、測定時に測定ポイントが網膜血管中心からずれていたか、または眼底からの反射光が睫毛などにより減弱してしまったかなどが考えられるが、はっきりと証明できたわけではないので、今回の実験結果から除外していない。この値を除外した方が、あるいは本来の本測定法の再現性を示している可能性もあると考えられるが、その場合血管単位での血流量変動は1回目の測定と2回目の測定間の誤差および1回目の測定と3回目の測定間の誤差は 4.77 ± 4.25 （平均値 $\pm$ 標準偏差）%、 $9.09 \pm 6.09\%$ となり、さらに眼単位でみた場合は $4.85 \pm 4.30\%$ 、 $6.20 \pm 5.34\%$ とその値は小さくなる。

網膜血流量と眼圧・眼灌流圧の関係は、今回の実験でははっきりとしなかった。この理由としては、本実験では被検者に何も負荷をかけていないことから、生理的状態においてはautoregulationによって眼灌流圧や眼圧の変動をあまり受けなかったことによるのではないかと考えられた。

本実験では網膜静脈だけに限って網膜血管内血流量を測定した。もちろん、本測定法を網膜動脈に適用することは可能であり、特に血管径測定に関しては、網膜動脈に関しても十分測定できることを既報⁹⁾でも示している。しかしながら、網膜動脈内血流速度測定に関しては、網膜動脈で拍動が認められていることから、本装置による絶対値の測定ないし推定は難しいものと考えている。もし、網膜動脈に本方法を適用するならば、心拍周期と同期させて測定する必要がある、またその測定も本法のように網膜血管認識アルゴリズムを用いて網膜血管中心近傍に測定点が存在するときのデータだけを拾うということではできず、測定時間中のすべてのデータを用いなくてはならないので、当然誤差も大きくなると予想される。さらに、本論文において換算式を作成したモデル血管では血流速度を定常の状態に保って測定しており、そのデータを拍動のある血管に適用するのは問題がある。したがって、現時点においては本測定法の対象は、網膜静脈に絞って考えた方がより正確な解析ができると考えている。しかしながら、用途によっては定性データのみでよい場合も考えられ、その場合には本方法の網膜動脈へ

の適用も考慮してよいと考える。

以上、レーザースペックル法を用いた網膜血管内血流速度測定法にリアルタイム網膜血管径測定を組み合わせ、網膜血管内血流速度と網膜血管径同時測定可能な網膜血流量測定法を考案し、その再現性などについて検討した。今後、測定法をさらに精密化するとともに、種々の病態や各種薬剤の薬理作用の検討などについても応用していく予定である。

稿を終えるにあたり、技術のご協力をいただいた興和(株)調布研究所の末松雅一氏および、あたたかいご指導、ご校閲を賜りました東京大学医学部眼科学教室増田寛次郎教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Suzuki Y, Masuda K, Ogino K, Sugita T, Aizu Y, Asakura T: Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 35: 4—15, 1991.
- 2) Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL: Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1124—1132, 1985.
- 3) Feke GT, Tagawa H, Deupree DM, Goger DG, Sebag J, Weiter JJ: Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 58—65, 1989.
- 4) Grunwald JE: Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 521—526, 1990.
- 5) Bracher D, Dozzi M, Lotmar W: Measurement of vessel width on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 211: 35—48, 1979.
- 6) Brinchmann-Hansen O, Engvold O: Microphotometry of the blood column and the light streak on retinal vessels in fundus photographs. *Acta Ophthalmol* 179(Suppl): 9—19, 1986.
- 7) Delori FC, Fitch KA, Feke GT, Deupree DM, Weiter JJ: Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 266: 393—399, 1988.
- 8) Newsom RSB, Sullivan PM, Rassam SMB, Jagoe R, Kohner EM: Retinal vessel measurement: Comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 221—225, 1992.
- 9) 鈴木康之, 吉筋正雄: ラインセンサーを用いたリアルタイム網膜血管径測定. *日眼会誌* 98: 92—97, 1994.
- 10) Goodman JW: Statistical properties of laser speckle patterns. In: Dainty JC (Ed): *Laser speckle and related phenomena*. Springer-Verlag, New York, 9—75, 1975.
- 11) Takai N, Iwai T, Ushizaka T, Asakura T: Velocity measurement of the diffuse object based on time-differentiated speckle intensity fluctuations. *Opt Commun* 30: 287—292, 1979.
- 12) Yoshimura T: Statistical properties of dynamic speckles. *J Opt Soc Am A* 3: 1032—1054, 1986.
- 13) Fujii H, Asakura T, Nohira K, Shintomi Y, Ohura T: Blood flow observed by time-varying laser speckle. *Opt Lett* 10: 104—106, 1985.
- 14) Aizu Y, Ogino K, Koyama T, Takai N, Asakura T: Evaluation of retinal blood flow using time-varying laser speckle. In: Adrian RJ (Ed): *Laser anemometry in fluid mechanics*. Ladoan, Lisbon, 55—68, 1988.
- 15) Littmann H: Zur Bestimmung der wahren Größe eines Objektes auf dem Hintergrund des lebenden Auges. *Klin Mbl Augenheilkd* 180: 286—289, 1982.
- 16) Mainster MA: Laser light, interactions, and clinical systems. In: L'Esperance FA Jr (Ed): *Ophthalmic Lasers*, CV Mosby, St Louis, 61—77, 1989.
- 17) Riva CE, Ross B, Benedek GB: Laser Doppler measurement of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol* 11: 936—944, 1972.