慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	傍黄斑部網膜毛細血管血流の定量的評価法の確立と黄斑部疾患への応用
Sub Title	
Author	木村, 至(Kimura, ItaruOguchi, Yoshihisa) 小口, 芳久
Publisher	慶應医学会
Publication year	2008
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.1 (2008. 4) ,p.T1- T11
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20080400-0080

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・85(1)：T1～T11，2008

学位論文

傍黄斑部網膜毛細血管血流の定量的評価法の確立と黄斑部疾患への応用

慶應義塾大学医学部眼科学教室
（指導：小口芳久教授（現名誉教授））
木村 至（きむら いたる）

（平成20年1月15日受付）

Key Words：retinal blood flow，macula，normal，epiretinal membrane，vitrectomy

近年，ヒトの非侵襲的眼血流測定が可能となり，測定方法の一層の進歩，測定精度の向上にともない，網膜疾患[1-5]や視神経疾患[6-10]の病因論として，組織血流障害に注意が向けられるようになってきている．眼組織血流量の眼底部位別の定量化が眼疾患の病態や重症度の評価に不可欠な手段となりつつある．さまざまな測定方法を用いて眼循環について論じた報告はすでに数多くあるが，各測定方法にはそれぞれ長所・短所がある[1-10]．

それらのなかで，scanning laser Doppler flowmeter（SLDF）であるHeidelberg retina flowmeter（HRF）（Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany）は網膜組織血流を高精度に測定することが可能な器機である．この測定技術は，laser Doppler flowmeterとscanning laser ophthalmoscopic systemを組み合わせることにより確立された．Doppler shiftによる組織血流の二次元測定法を用い，網膜および視神経乳頭の任意の部位における組織血流量の再現性の高い定量化が可能である[5, 11]．

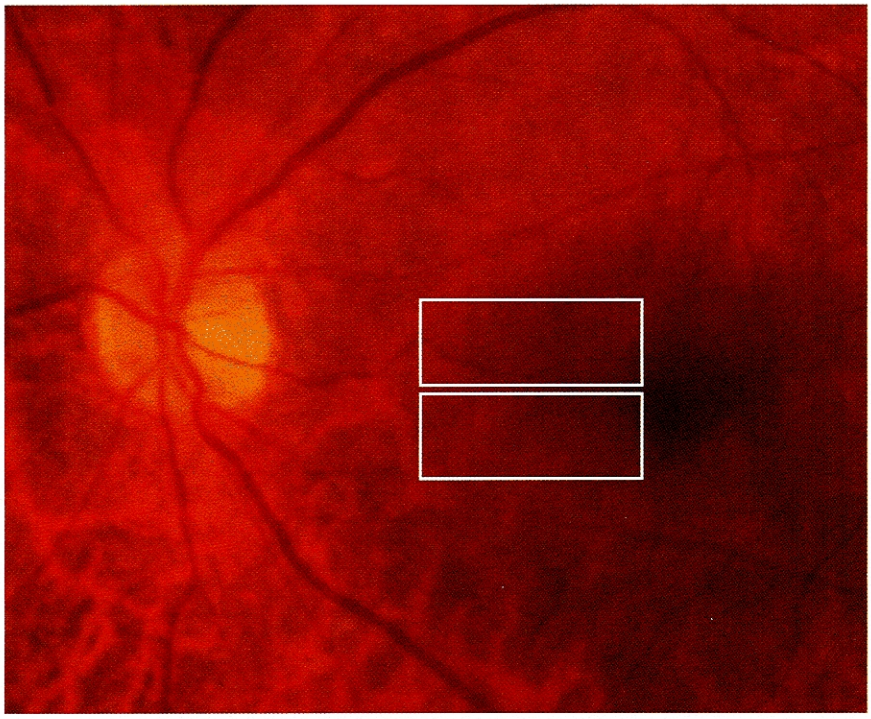
近年開発されたautomatic full-field perfusion image analyzer（AFFPIA）とよばれるソフトウェアにより，HRFで取得した1画像全体を一度に解析することが可能となっただけでなく，測定時の瞬目によって生じた輝線などを解析領域から除外することができるようになり，測定精度が向上し測定画像の棄却率を大幅に下げることとなった[12]．

種々の網膜ないし視神経疾患において眼血流の有意な減少が報告されている[1-10]．そのうちの一つである特発性黄斑部網膜上膜（epiretinal membrane：ERM）は変視症を引き起こし，ひいては視力低下を招く疾患である[13, 14]．その視機能低下を引き起こす機序はほとんど解明されておらず，現在までに，中心窩を覆う膜のlight-filtering effect，視細胞の変形（Stiles-Crawford effect），機械的牽引，軸索流の途絶等が推測されている[13, 15-17]．最近，ERM眼におけるそのような形態学的変化が，網膜内浮腫と局所の網膜剥離であることが光干渉断層計により明らかとなり，注目を集めている[18]．

ERM眼の黄斑部局所網膜電図（ERGs）は，嚢胞様黄斑浮腫の罹患眼と類似した変化を示し，網膜内層におけるニューロンの障害を示唆する[19]．さらには，傍中心窩の網膜血流速度はERM眼では有意に低下していることが報告されている[20]．

このような眼循環にかかわる研究の多くは，患眼の眼血流量を健眼と対比することによって評価する方法を用いており，これは正常な同一個体における左右眼の眼血流量は同等である，という仮説を前提にしている．眼動脈と網膜中心動脈の眼血流は新生児期においても成人でも左右対称であるという報告や[21, 22]，左右眼の網膜組織血流量に有意差はないという報告もいくつかある[23-27]．これらの報告の中にはSLDFを用いたものもあるが，従来の方法では測定対象領域のわずかな変化による検査値の変動が非常に大きいために測定画像の棄却率が高く，臨床応用は困難であった．

本研究の第一の目的は，まず正常人における網膜黄斑部近傍の組織血流量をHRFを用いて測定し，AFFPIAにて解析することにより，左右眼の血流量を厳密に比較することである．また，黄斑部近傍の測定領域を上部と



第1図　網膜血流測定領域．傍黄斑部鼻側を上下に分け，中心小窩を断端としてそれぞれ画角 10°×2.5° にて測定した．

下部に分け，同一眼内における上下の血流量比較も併せて行った．第二に，左右眼の網膜血流の対比をとる定量的評価法の応用として，ERM 眼の傍黄斑部網膜組織血流について検討した．ERM 眼の傍黄斑部網膜組織血流を HRF を用いて測定し，傍黄斑部の毛細血管血流が変化しているかどうかを調べ，さらに，硝子体手術により ERM を除去することにより，傍黄斑部の循環動態が変化するかどうかについても検討を行った．

対象と方法

すべての実験はヘルシンキ宣言のガイドラインに基づいて行われた．すべての対象者に本研究目的を説明し，合意を得たうえで実験を行った．

網膜血流の測定領域は各眼，黄斑部鼻側近傍を上下に分けた画角 10°×2.5° の二つの領域とし（第1図），平均血流量（mean blood flow；MBF）を AFFPIA を用いて算出した．

眼血流を測定するための，SLDF の測定の原理，有効性，信頼性については過去に報告されている[11, 20]．SLDF のデータは画角 10°×2.5°（実測にておよそ 2.7×0.7 mm）の網膜血流測定領域を 256 pixel×64 line の画素単位で構成する．1 pixel は網膜上の約 10 μm に相当し，照射レーザーの波長 795 nm，出力 100 μW，1画像のデータ獲得に要する時間は 2.048 秒である．1画像の各 line は 4000 Hz の line-sampling rate にて，128 回スキャンされる．最終的に各 pixel は 128 個の独立したデータをもち，それが fast-Fourier 変換され，連続波形となり，power spectrum が得られる[8]．そこから独立変数として volume 値と flow 値が算出され，flow 値を volume 値で除することにより velocity 値が導かれる．測定画像のなかで，検眼鏡的に視認可能なレベルの血管領域（直径約 30 μm 以上の血管）が解析から除外され[12]，direct current（DC）値が 40～228［arbitrary unit；AU］の範囲内にある領域が適正領域として AFFPIA によって自動的に選択され，解析領域となる．血流測定にて得られる3つのパラメータである volume，flow，velocity は高い相関を示し[24]，理論的に血流量を最も端的に示す指標は flow 値であるので，AFFPIA においては flow 値を算出し，得られた数値は arbitrary units（AU）で表される．

血流測定は同一検者により，同一セッションの同一眼において少なくとも3回行い，統計学的解析のために3枚の良質な画像を選択した．傍黄斑部血流測定は，右眼の上部，下部，左眼の上部，下部の順に，非散瞳下にて行った．被検者には血流測定の間，僚眼で約2m前方

の視標を固視するように指示し，測定画像の焦点が網膜表層に合うように撮像を行った．全測定画像は同一検者によって解析された．画質の悪い画像は主として測定中の眼球運動および固視不良によるが，それらは解析から除外した．

1．健常人における傍黄斑部網膜血流の測定（実験1）

男性5名，女性15名から成る20名の健常者を対象とした．年齢は18～42歳，平均年齢23.5±5.9歳（平均±標準偏差）であった．対象者はすべて，視力検査，眼圧測定，細隙灯顕微鏡検査，眼底検査を受け，全例が両眼とも矯正視力が1.0以上，眼圧21 mmHg以下，検眼鏡的に正常な網膜および視神経であることを確認した．内眼手術および眼科的レーザー治療の既往のある者，眼感染症がある者，全身的あるいは眼科的疾患の既往のある者，糖尿病あるいは緑内障の家族歴のある者，本実験の前2週間以内に何らかの内服治療を行った者，等価球面度数にて6.0 D以上の屈折異常のある者，2.0 D以上の乱視がある者，左右眼の屈折の差が2.0 D以上ある者，左右眼の眼圧の差が3 mmHg以上ある者を実験対象から除外した．

圧平式眼圧計にて眼圧測定を行った後，HRFを用いて両眼の血流測定を行った．

AFFPIAを用いて傍黄斑部鼻側の毛細血管血流の指標としてMBFを算出し，対応する右眼と左眼のMBFの比（R/L比）および上部と下部のMBFの比（S/I比）をとり，評価を行った．

統計解析

すべての測定値より，平均値±標準偏差（SD）と分布を求めた．また，測定の再現性を評価するために変動係数（標準偏差/平均値×100%（CV））の算出も行った．眼圧とMBF値の左右眼の相違を評価するために，Spearmanの相関解析とWilcoxon signed rank testを用いた．また，MBF値の測定部位の上下による相違の評価についてもWilcoxon signed rank testを用いた．さらには各領域のMBF値と年齢，眼圧との相関についてもSpearmanの相関解析を用いて検討した．危険率5%未満（$p<0.05$）を統計学的有意と判断した．

2．ERM患者における傍黄斑部網膜血流の測定（実験2）

片眼性の特発性ERMが黄斑部にある患者で，1998年1月から2000年6月の間に慶應義塾大学病院にて硝子体切除術を受けた日本人の症例20例を対象とした．ERMの診断は双眼倒像鏡および，細隙灯顕微鏡検査にて90 dioptersの前置レンズを用いて行った．ERMの診断以外の，除外基準については実験1と同様である．また，実験1の正常被験者のデータを正常対照のコントロール群として用いた．

対象となるERM患者は，男性10名，女性10名から成る20名で，年齢は39～81歳，平均年齢65.2±10.3歳（平均±標準偏差）であった．すべての対象患者はERMの診断のもとに治療を行い，prospectiveに経過を観察した．定期的な通院毎に完全矯正視力，眼圧測定を含む，眼科的に必要な臨床検査を施行し，最終受診時まで記録を続けた．硝子体手術の方法としては，標準的な経毛様体扁平部硝子体切除術を施行した．眼球中心部の硝子体切除を行い人工的後部硝子体剥離を作製した後，microhooked needleにてERMを剥離し，硝子体鑷子にて除去した．

術前・術後の傍黄斑部血流測定およびMBF値の算出は，実験1と同様の方法で行い，MBF値の，患眼の健眼に対する比を求め，a/f比とした．

統計解析

ERM患者群におけるa/f比とコントロール群におけるR/L比の比較はMann-Whitney U-testを用い，ERM患者群における術前・術後のa/f比の経時的変化はFriedman testを用い，有意性の検定はFisher's protected least significant different testで行った．危険率5%未満（$p<0.05$）を統計学的有意と判断した．

結　果

1．健常人における傍黄斑部網膜血流の測定

すべての被検者の眼圧測定値は，右眼が10～16（12.3±1.7；平均±標準偏差）mmHg，左眼が10～15（12.4±1.7）mmHgの範囲内にあり，左右の眼圧は有意な正の相関を示した（$r=0.796$，$P=0.0005$）．

傍黄斑部鼻側の網膜血流各領域のMBF値は第1表に示した．MBF値は測定領域の上部・下部ともに左右眼の間に有意に高い正の相関を示した（上部は$r=0.747$，$P=0.0011$；第2図(a)，下部は$r=0.797$，$P=0.0005$；第2図(b)）．また，両眼とも測定領域の上部と下部のMBF値に有意差はなく（両眼とも$P>0.05$），有意に高い正の相関を示した（右眼は$r=0.720$，$P=0.0017$；第3図(a)，左眼は$r=0.877$，$P=0.0001$；第3図(b)）．

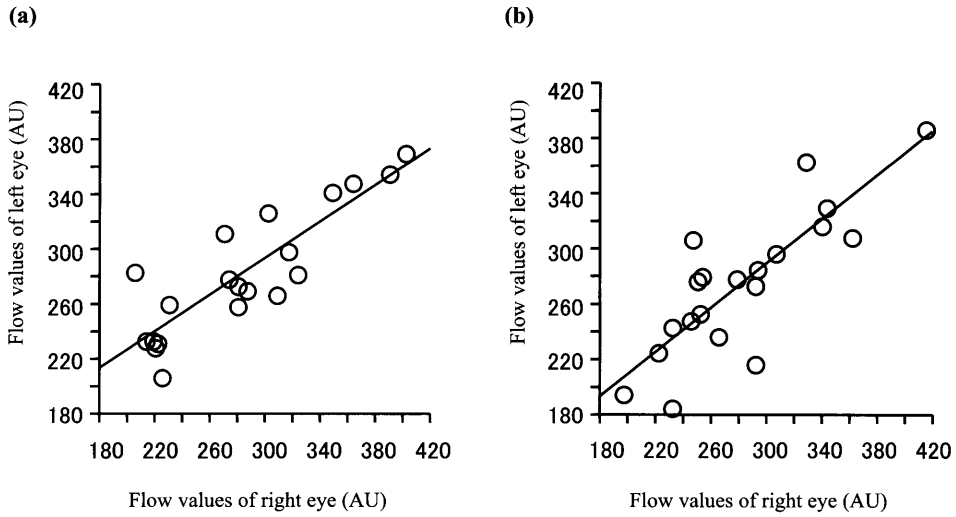
各測定領域のMBF値と眼圧，年齢との相関は，有意ではなかった（第4図，第5図）．

第1表　健常人（正常コントロール群）とERM患者群のMBF値

数値は平均±標準偏差を表記した．R/L比：正常コントロール群における左眼に対する右眼のMBF値の比．傍黄斑部上部・下部ともに，両眼のMBF値の間には有意差は認められなかった．a/f比：ERM患者群における健眼に対する患眼のMBF値の比．傍黄斑部上部・下部ともに，a/f比は対応するR/L比と比べ，有意な低下を認めた（＊p<0.05）．S/I比：傍黄斑部下部に対する上部のMBF値の比．両群における両眼とも，上部・下部のMBF値の間には有意差は認められなかった．

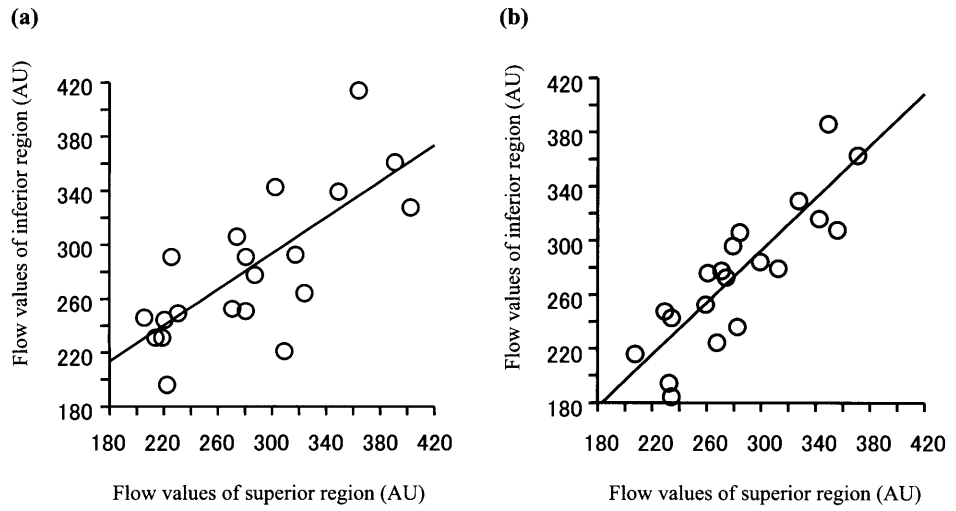
	正常コントロール群（n=20）			ERM患者群（n=20）		
	右眼（AU）	左眼（AU）	R/L比	患眼（AU）	健眼（AU）	a/f比
傍黄斑部上部	283.81±60.40	282.63±46.64	1.00±0.11*	234.47±72.76	338.02±121.90	0.73±0.22*
傍黄斑部下部	282.01±54.12	275.17±52.20	1.03±0.13*	225.96±170.50	350.10±144.94	0.70±0.20*
S/I比	1.01±0.15	1.04±0.11				

（AU：arbitrary units）　（Kimura I et al：British Journal of Ophthalmology 87：1469-1473, 2003の第1表およびShinoda K et al：Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 239：941-945, 2001の第1表を改変し，許可を得て転載）



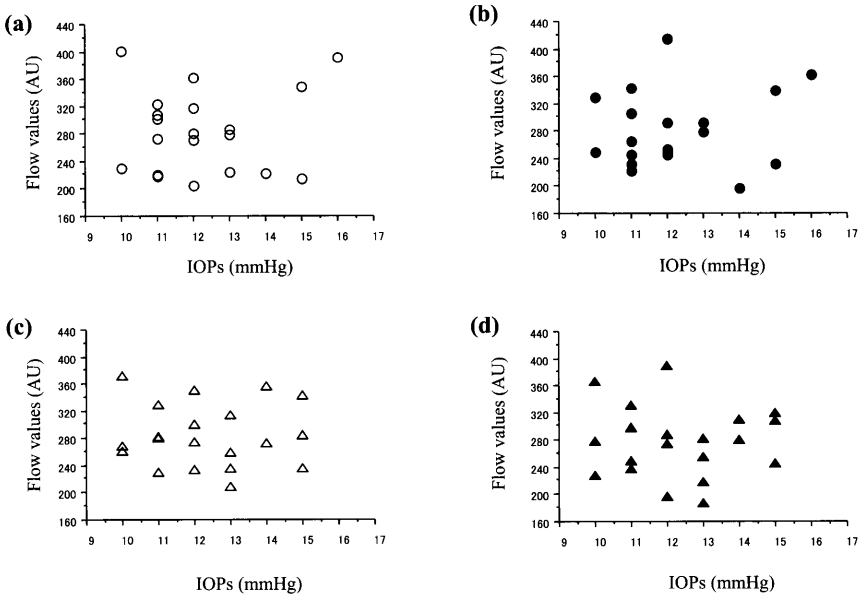
第2図　健常人におけるMBF値の左右眼の相関．（a）傍黄斑部上部MBF値の左右眼の相関．両眼のMBF値は有意に高く相関した．（b）傍黄斑部下部MBF値の左右眼の相関．両眼のMBF値は有意に高く相関した．

（Kimura I et al：British Journal of Ophthalmology 87：1469-1473, 2003の第2図を許可を得て転載）

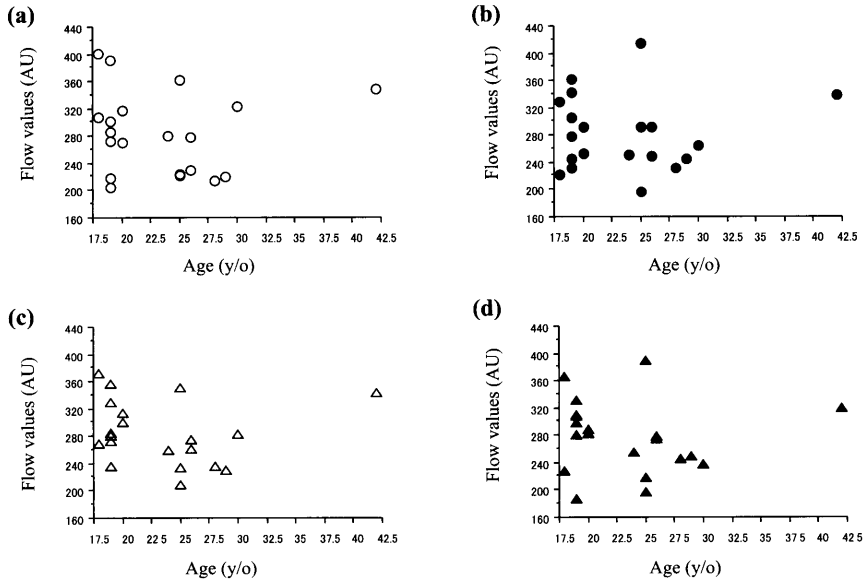


第3図　健常人におけるMBF値の上部・下部の相関．（a）右眼の傍黄斑部MBF値の上部・下部の相関．上下領域のMBF値は有意に高く相関した．（b）左眼の傍黄斑部MBF値の上部・下部の相関．上下領域のMBF値は有意に高く相関した．

（Kimura I et al：British Journal of Ophthalmology 87：1469-1473, 2003の第3図を許可を得て転載）



第4図　健常人における眼圧と MBF 値との相関．(a) 右眼の傍黄斑部上部，(b) 右眼の傍黄斑部下部，(c) 左眼の傍黄斑部上部，(d) 左眼の傍黄斑部下部．各領域において眼圧と MBF 値との間に有意な相関はなかった．
(Kimura I et al：British Journal of Ophthalmology 87：1469-1473, 2003 の第 4 図を許可を得て転載)



第5図　健常人における年齢と MBF 値との相関．(a) 右眼の傍黄斑部上部，(b) 右眼の傍黄斑部下部，(c) 左眼の傍黄斑部上部，(d) 左眼の傍黄斑部下部．各領域において年齢と MBF 値との間に有意な相関はなかった．
(Kimura I et al：British Journal of Ophthalmology 87：1469-1473, 2003 の第 5 図を許可を得て転載)

変動係数については，右眼の測定領域上部が 4.92%，下部が 7.21%，左眼上部が 7.74%，下部が 7.74%と，過去の報告と比べて同等ないしより良好な再現性を示した．

2. ERM 患者における傍黄斑部網膜血流の測定

各測定時において，すべての対象患者の眼圧は両眼等しいか，あるいは左右差が 3 mmHg 以内であり，左右眼の眼圧のあいだに有意差はなかった．血流測定の回数

は合計1575回でそのうち1238回（78.6%）がMBF値の算出にあたり信頼できるデータとして選択された．

1）ERM眼の網膜血流変化

測定領域上部と下部のMBF値を第1表に示した．術前の上部MBF値のa/f比は0.44〜1.27で，平均は0.73±0.22（平均±標準偏差），下部MBF値のa/f比は0.41〜1.14で，平均は0.70±0.20（平均±標準偏差）であった．コントロール群として実験1のデータを対照とすると，傍黄斑部測定領域の上部・下部ともに，a/f比は，コントロール群と比較して，ERMの患者群において有意に小さかった（上部・下部ともに$P<0.0001$）．この結果はERM眼の傍黄斑部毛細血管血流は有意に低下していることを示唆する．

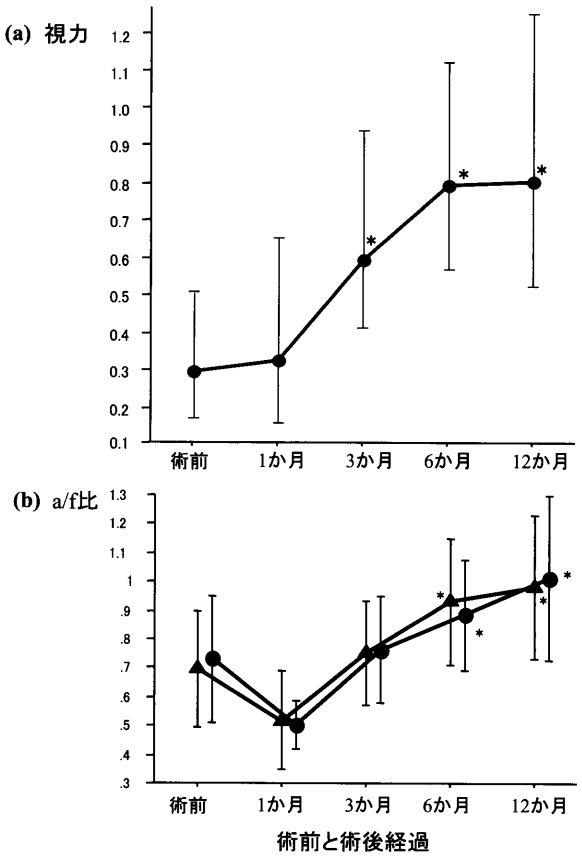
測定領域上部と下部のa/f比には，有意に高い正の相関を認めた（$r=0.827$，$P<0.0001$，Spearmannの相関解析）．

2）術前・術後の視力

術後3，6，12ヶ月後の視力は術前視力と比較し，有意に改善した（第6図(a)）．18眼（90%）においては最終視力が0.5以上に達し，全例において0.3以上の最終視力を得た．変視症の自覚症状は全例において軽減した．

3）ERM眼の術後網膜血流変化

対象の20眼のうち，術後1ヶ月では4眼，3ヶ月では20眼，6ヶ月では15眼，12ヶ月では8眼に眼血流測定を行った．上部MBF値の平均a/f比は，術後1，3，6，12ヶ月の各時点において，順に0.51，0.76，0.88，1.01，下部については同様に，0.52，0.75，0.93，0.98であった（第6図(b)）．傍黄斑部測定領域の上部・下部ともに，MBF値は徐々に上昇し，健眼である僚眼の値に近づいていき，a/f比は1.0に近い数値となった．術後6ヶ月および12ヶ月のa/f比は術前と比較し，上部・下部ともに有意な改善を示した．



第6図　ERM除去後の視力とa/f比の経過．(a) ERM眼における術前・術後の視力経過．グラフは幾何平均を示し，エラーバーは標準偏差を示した．術後3，6，12か月の時点において，視力は術前と比較し，有意に改善した（$*p<0.05$）．(b) ERM患者群における術前・術後のa/f比の経過．●：傍黄斑部上部，▲：傍黄斑部下部．エラーバーは標準偏差を示した．術後6，12か月の時点において，a/f比は術前と比較し，上部・下部ともに有意に改善した（$*p<0.05$）．
(Shinoda K et al：Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 239：941-945, 2001の第2図および第2表を改変し，許可を得て転載)

考　察

1．正常網膜血流

いくつかの網膜疾患において，病因や疾患の重症度を知るうえで，また内科的治療や外科的治療の効果判定のために網膜血流の変化について関心が払われてきている[5, 29, 30]．患眼の血流を健眼と比較するためには，健常な被検者の両眼から得られた標準的なデータが必要である．Rawjiら[27]は，左右眼の網膜循環に有意差はないことを示した．彼らのデータはSLDFを用いて得られ，volume，flow，velocityの各パラメータ値は，大血管を避けた10×10 pixelのwindowによる測定領域（およそ100×100 μm^2の範囲に相当）から算出されている．多くの研究者がSLDFを用いた眼血流測定に際し，パラメータ値の算出にこの解析手法を用いてきたが[3, 5, 6, 8-10, 27, 31, 32]，網膜の血液灌流はその領域の違いによって著しく異なり，血流測定値は測定者の規定するwindowの位置に大きく依存する[33, 34]．多くの測定画像が画質不良のために棄却され，さらには，心拍動の周期における血流測定時のタイミングの違いが，バイアスの大きな原因となっている[8, 9, 27]．この解析手法のもう1つ憂慮すべき点は，この器械の操作に熟練した者が測定を行っても，視機能の低下による固視不良や中間透光体の混濁によって，得られた画像のうち画質不良のものが

占める割合が大きいことである．この解析手法を用いたほとんどの報告において，眼球運動や中間透光体の混濁によって生じた画質不良のために解析から除外された画像は，全測定画像の50%近くにのぼる[8, 9, 27]．さらには，解析のための小さな window（10×10 pixel）が，網膜を走行する血管の生理的な多様性を克服するには充分な面積ではない可能性がある．この考察は過去の報告においても述べられている[7, 35]．我々は脈拍と空間的な血管分布の不均衡によるバイアスを最小限度に抑えるために，AFFPIA を用いて解析を行った．さらに，除外基準の策定を注意深く行った．健常人の左右眼について傍黄斑部鼻側の網膜血流を SLDF を用いて測定し，AFFPIA を用いて解析を行ったが，すべての測定領域において再現性について満足すべき結果が得られ，過去の報告[9, 36]と同等ないしより良好なものであった．

一般に眼圧が上昇すると眼血流量は低下するが，実際に suction cup にて被験者の眼圧を 50 mmHg まで上昇させ，HRF を用いて血流量を測定し，眼血流が有意に低下した，という報告もある[37]．本研究は，正常被験者における通常の状態での眼血流の検討であり，眼圧は全例 10〜16 mmHg の範囲内にあり，正常範囲内の一部である．したがって本研究においては，眼圧が正常範囲であったことが眼圧と網膜血流量の間に有意な相関が見い出せなかった要因といえるだろう．

眼動脈，網膜中心動脈，網膜中心静脈の血流速度は年齢との相関が弱い，あるいは相関しない，という報告がいくつかある[9, 22, 27, 32, 38]．さらに，網膜あるいは視神経乳頭の微小循環を SLDF を用いて評価する種々の報告のあいだには，互いに異なる結果が散見される[9, 10, 26, 27, 32, 38]．本検討においては MBF 値と年齢の間には有意な相関はなかった．これは本検討においては対象が 42 歳以下で，被検者の年齢分布が狭い範囲に限られていたためかもしれない．MBF 値と年齢との相関の検討については，より多数の幅広い年齢層からなる正常被検者を対象とした研究が必要であろう．

網膜の上部と下部の領域の眼循環について調べた研究は，過去に異なる結果を生み出してきた[3, 23, 39, 40]．Yoshida ら[39]は，網膜動脈血流をレーザードップラー法を用いて検討し，網膜上耳側の動脈血流は下耳側の動脈血流より多いと報告している．Feke ら[39]は同様の方法で，網膜下部の血流は，上部と比較し平均して 6 %多いが，統計学的に有意ではない，と報告している．Schwartz ら[23]は，走査型共焦点レーザー検眼鏡を用いた蛍光眼底造影にて，下耳側の動脈血流は上耳側の動脈血流より有意に多いが，鼻側の動脈血流については上下で有意差はないと，報告している．Squirrell ら[3]は，SLDF を用いた血流測定にて，正常被検者 10 例中 3 例で傍黄斑部網膜の上部と下部で有意な血流量の差を認めたと，報告している．本検討は基本的に毛細血管血流についてのものであり，動脈血流に関する過去の報告に囚われる必要はないが，結果は，傍黄斑部網膜の上部と下部の血流に関して有意な差はない，あるいはさらに一歩進めて，上下同等ということを強く示唆するものである．これらの所見と Squirrell ら[3]の所見との矛盾は，解析された網膜の領域の相違が 1 つの要因となるかもしれない．SLDF は推定される測定深度以上の深さの血流を測定し，実際には網膜血流だけでなく脈絡膜の血管床の血流も測定している可能性があり，そのために正常網膜における 2 つの領域のあいだに，血流量の有意差が生じるのではないか，ということを彼らは示唆している．そう考えた場合，傍黄斑部に関する彼らの血流データも我々のデータもともに，豊富な脈絡膜血管床の寄与を反映し，測定値は解析領域の網膜の厚さに依存することになる．

HRF の測定深度は 400 μm であり，中心窩や視神経乳頭周囲のように網膜が薄くなっている領域や視神経乳頭辺縁部に関しては，HRF は網膜より深い領域（すなわち脈絡膜血管床）を測定してしまう可能性があり，網膜の血管床だけを測定していないことになる[3, 10, 26, 27]．網膜血流を測定したい領域の網膜厚を測定することが，今後この問題を解決するための課題となるであろう．

網膜が非常に薄くなっている中心小窩（直径約 350 μm，網膜厚約 130 μm）は無血管野で，この領域の測定については，脈絡膜血流の寄与と HRF の機器のオフセット値が測定値に混入している可能性がある．本検討においては，第 1 図に示すように中心小窩の中心を測定領域（10°×2.5°）の断端に合わせている．10°×2.5°の測定領域を実測値で 2.7×0.7 mm，中心小窩の直径を 350 μm と仮定すると，測定領域全体に占める中心小窩の面積の割合はおよそ 1.27%である．したがって，本検討において中心小窩の血流測定値が及ぼす影響はきわめて小さいと考えられる．

健常者における眼動脈と網膜中心動・静脈の血流速度についての超音波ドップラー法を用いた研究では，左右眼の間に有意差はないという報告がある[22, 41]．近年の SLDF を用いた研究では，Rawji ら[27]と Boehm ら[26]が，網膜および視神経の傍乳頭部血流について，左右眼の間に有意差はないと報告している．従来の報告では，本検討のように左右眼の血流量を厳密に比較し，比を示したものはなかった．あるいは比を示すほどに整然としたデータを得ることが困難であったとも言えるだろう．本検討

におけるデータは，彼らの，左右眼の血流量に有意差はないという結果を裏付け，さらには左右眼の傍黄斑部網膜血流比はほぼ1.0と，網膜毛細血管血流量は左右同等であることを実証したといえる．本検討におけるすべてのデータは，比較的若年で不同視のない健常者の両眼の間には，11%～13%程度の血流量の相違が存在しうるという，左右眼の間の変動性の目安として用いられうる数値を示した．しかし，左右眼の血流量測定における技術の真の価値は，前述の種々の懸案事項と照らし合わせて今後評価していかなければならないであろう．画像全体を解析して得られるMBF値は，従来の，10×10 pixelのwindowを特定の領域に当てはめて解析する手法と比較すると，有意に変動係数が小さい[33]．それゆえAFFPIAにより測定精度の向上が期待でき，網膜組織のMBF値を評価するのに役立つものといえるだろう．さらに本検討におけるデータは，眼循環と網膜疾患との関係に関わる研究において，有用な基礎データになりうると考えられる．

2. ERM眼の網膜血流

Kadonosonoら[20, 42]はERMの患者に対して網膜血管を流れる血流速度（capillary blood flow velocity；CFV）の評価を行い，傍中心窩の平均CFV値は減少していると報告した．本検討においては彼らが測定した可視レベルの網膜血管の血流は解析から除外されており，可視血管と同様に毛細血管血流においても組織血流が減少していることが示された．Volume＝MBF（flow）/velocityとして算出されるので，MBF値は網膜組織血流の速度と体積の積として表される，すなわちMBF（flow）＝volume×velocityと考えれば，Kadonosonoらによって報告されたCFV値の病因論的な減少（velocityの低下）は，ERM眼にときにみられる血管拡張（volumeの増加）によってさえ代償されず，MBF値も減少する，ということを本検討のデータは示している．CFV値の測定において，Kadonosonoら[7]は走査型共焦点レーザー検眼鏡を用いた蛍光眼底造影を画角20°にて行ったが，この測定領域は本検討における測定領域とほぼ同じ領域といえる．本検討における方法は蛍光色素を必要とせず，検査には20分とかからないので，手術後の回復過程においても安全にMBF値の変化を追うことが可能であった．結果として，術後の視力とMBF値の改善の時間的なずれが生じることが判明した．術後1ヶ月の時点において，視力はわずかに改善したがMBF値は術前より減少していた．血管閉塞性の疾患等において，網膜循環が改善しても視機能の改善は得られにくいということはよく経験されることであり，網膜動脈分枝閉塞後の網膜循環と網膜電図の回復の程度を比較した報告では，傍黄斑部において，網膜循環の回復に比べ，網膜電図の回復，ひいては視機能の回復は遅れていた[43]．本研究においてはそれとは逆の現象が生じていることになり，現段階では説明困難である．しかしながら，本研究のこの時点においてはわずか4例のみがMBF値の解析対象であったことは銘記すべきであろう．今後さらに症例数を増して検討する必要がある．

黄斑機能およびMBF値を改善させうる，外科的治療の時期についての臨界点があるのかどうかは未だ不明である．異常な網膜循環に対する治療という観点から手術の適応時期を決定するには，本研究をさらに進めていく必要がある．術後の視機能の回復過程を解明するには，他の要因についても考える必要がある．罹患期間，術前視力，術後の白内障の進行度，手術の合併症といった要因がERM眼の術後の視力に影響を及ぼすことが報告されている[44-46]．MBF値が術後の視機能を予想しうる要因となるかどうかは，今後の研究を待たねばならない．

ERM眼に対する局所黄斑部ERGのa波，b波およびOP波の振幅は減弱している[19]．さらには，b波の振幅の減弱の度合いはa波のそれよりも有意に大きく，OP波の減弱の度合いはそれら2つの波の減弱の度合いよりも大きい．OP波の減弱は，糖尿病網膜症[45]や網膜中心静脈閉塞[48]のように網膜内層の虚血を反映すると解釈されるので，これらの所見は，ERMは網膜内層のニューロンの障害と関連があることを示唆する．本検討における網膜血流測定の結果は，これら電気生理学的な所見を強く支持するものである．しかしながら，ERM眼の視力低下の要因としては，ERMが黄斑部に覆い被さることによって生じる視細胞の変形という，機械的な機序が発端であることは充分に考えられ，機能が低下したために網膜循環量が減少するfunctional reductionということもいえる．本研究では現象面においてERM眼の網膜循環量の低下を捉えることはできたが，その視機能低下の機序については今後研究をさらに進めていく必要がある．

結論として，ERM眼は傍黄斑部の異常な網膜循環動態を呈しているが，硝子体手術によりERMが除去されると，網膜循環は改善することがわかった．非侵襲的に網膜組織の循環動態の変化を計測する技術は今後，網膜疾患の重症度の判定や外科的治療の時期の決定，術後の機能評価のうえでますます重要なものとなるであろう．

総　括

本研究では，正常人における網膜黄斑部近傍の組織血流量を測定し，左右眼の血流量を厳密に比較すること，また，黄斑部近傍の測定領域を上部と下部に分け，同一眼内における上下の血流量の比較を行うことを目的にHRFを用いて健常者の網膜血流の測定を行った．さらに，ERM眼の黄斑部近傍の網膜組織血流について検討し，硝子体手術によりERMを除去することにより，傍黄斑部の循環動態が変化するかどうかについても検討を行い，以下の結論を得た．

1. 健常者において，左右眼の対応する傍黄斑部網膜血流量はほぼ同等であり，左右の比は平均値にて，傍黄斑部上部が1.00，下部が1.03であった[49]．
2. 健常者において，同一眼内の傍黄斑部網膜の上部と下部の血流量はほぼ同等であり，上下の比は平均値にて，右眼が1.01，左眼が1.04であった[49]．
3. ERM眼は健眼と比較し傍黄斑部網膜血流は低下しており，健眼との比は平均値にて傍黄斑部上部が0.73，下部が0.70であった[4]．
4. 硝子体手術によりERMが除去されると，術後1か月の時点ではさらに血流は低下し，健眼との比は平均値にて傍黄斑部上部が0.51，下部が0.52と約半分となるが，その後徐々に改善し，術後1年の時点では，健眼との比は平均値にて傍黄斑部上部が1.01，下部が0.98となり，健眼と同等の血流量まで改善した[4]．

以上より，なんらかの網膜疾患に対して，網膜循環の状態を評価する際に，健眼と患眼の血流量の比をとる方法は合理的であり，標準偏差はおよそ10%である[49]．

ERM眼においてはこの方法にて実際に網膜血流が有意に低下していること，硝子体手術により一時血流は低下するものの，視機能の改善とともに1年後には健眼と同等なレベルまで血流が改善することが確かめられ，今後各種網膜疾患の病態解明や重症度・術後の評価に有益であると考えられた．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲いただきました慶應義塾大学医学部眼科学教室小口芳久教授（現名誉教授），真島行彦助教授（現非常勤講師）に深甚なる謝意を表します．また直接の御指導をいただきました慶應義塾大学医学部眼科学教室篠田啓博士（現大分大学医学部眼科学教室准教授）に深謝いたします．

本論文は，Kimura I, Shinoda K, Tanino T, Ohtake Y, Mashima Y, Oguchi Y：Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal blood flow in macular area of healthy volunteers. Br J Ophthalmol 87：1469-1473, 2003，Shinoda K, Kimura I, Eshita T, Kitamura S, Inoue M, Ishida S, Katsura H, Mashima Y：Microcirculation in the macular area of eyes with an idiopathic epiretinal membrane. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 239：941-945, 2001の内容を含む．

本論文の要旨は，第39回北日本眼科学会，第73回Association for Research in Vision & Ophthalmology Annual meetingにて発表した．

本研究の一部は，平成12年度慶應義塾大学医学研究助成金，財団法人慶應健康相談センター医学研究助成金，慶應医師会医学研究助成金によった．

文　献

1) Kadonosono K, Itoh N, Ohno S：Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. Am J Ophthalmol 130：740-744, 2000.
2) Ohnishi Y, Fujisawa K, Ishibashi T, Kojima H：Capillary blood flow velocity measurements in cystoid macular edema with the scanning laser ophthalmoscope. Am J Ophthalmol 117：24-29, 1994
3) Squirrell DM, Watts A, Evans D, Mody C, Talbot JF：A prospective evaluation of the Heidelberg retina flowmeter in diagnosing ischaemia following branch retinal vein occlusion：a masked, controlled comparison with fluorescein angiography. Eye 15：261-266, 2001
4) Shinoda K, Kimura I, Eshita T, Kitamura S, Inoue M, Ishida S, Katsura H, Mashima Y：Microcirculation in the macular area of eyes with an idiopathic epiretinal membrane. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 239：941-945, 2001
5) Avila CP Jr, Bartsch DU, Bitner DG, Cheng L, Mueller AJ, Karavellas MP, Freeman WR：Retinal blood flowmeasurements in branch retinal vein occlusion using scanning laser Doppler flowmetry. Am J Ophthalmol 126：683-690, 1998
6) Harju M, Vesti E：Blood flow of the optic nerve head and glaucoma or ocular hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 239：271-277, 2001.
7) Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B：Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. Br J Ophthalmol 83：466-469, 1999

8) 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
9) Hollo G, van den Berg TJ, Greve EL : Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. Int Ophthalmol 20 : 63-70, 1996-1997
10) Hollo G, Greve EL, van den Berg TJ, Vargha P : Evaluation of the peripapillary circulation in healthy and glaucoma eyes with scanning laser Doppler flowmetry. Int Ophthalmol 20 : 71-77, 1996-1997
11) Michelson G, Schmauss B : Two dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head. Br J Ophthalmol 79 : 1126-1132, 1995
12) Michelson G, Welzenbach J, Pal I, Harazny J : Automatic full field analysis of perfusion images gained by scanning laser Doppler flowmetry. Br J Ophthalmol 82 : 1294-1300, 1998
13) Michels RG : Vitrectomy for macular pucker. Ophthalmology 91 : 1384-1388, 1984
14) Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Matsuzaki T, Yamada K, Katsura H : A new method for quantification of metamorphopsia in patients with epiretinal membrane. Jpn J Ophthalmol 44 : 424-427, 2000
15) King L, Joshi JS, Wirostko WJ, Mieler WF : Vitreous traction maculopathies. Macular surgery. (Ed) Quiroz-Mercado H, Lippincott williams & wilkins, Philaderphia, p. 166-178, 2000
16) Margherio RR : Epiretinal macular membranes. Principles and practice of ophthalmology, vol 2. (Ed) Albert DM, Jakobiec FA, WB Saunders, Philaderphia, p. 919-924, 1994
17) Michels RG : A clinical and histopathologic study of epiretinal membranes affecting the macula and removed by vitreous surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 80 : 580-656, 1982
18) Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG : Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Ophthalmology 102 : 217-229, 1995
19) Tanikawa A, Horiguchi M, Kondo M, Suzuki S, Terasaki H, Miyake Y : Abnormal focal macular electroretinograms in eyes with idiopathic epimacular membrane. Am J Ophthalmol 127 : 559-564, 1999
20) Kadonosono K, Itoh N, Nomura E, Ohno S : Capillary blood flow velocity in patients with idiopathic epiretinal membranes. Retina 19 : 536-539, 1999
21) Romagnoli C, Papacci P, Zecca E, Giannantonio C, De Carolis MP, Tortorolo G : Normal neonatal values of ophthalmic and central retinal artery blood flow velocities. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 38 : 213-217, 2001
22) Rojanapongpun P, Drance SM : Velocity of ophthalmic arterial flow recorded by Doppler ultrasound in normal subjects. Am J Ophthalmol 115 : 174-180, 1993
23) Schwartz B, Harris A, Takamoto T, Kagemann L, Evans D, Chung HS : Regional differences in optic disc and retinal circulation. Acta Ophthalmol Scand 78 : 627-631, 2000
24) Griesser SM, Lietz A, Orgul S, Schotzau A, Hendrickson P, Flammer J, Haefliger IO : Heidelberg retina flowmeter parameters at the papilla in healthy subjects. Eur J Ophthalmol 9 : 32-36, 1999
25) Nicolela MT, Hnik P, Schulzer M, Drance SM : Reproducibility of retinal and optic nerve head blood flow measurements with scanning laser Doppler flowmetry. J Glaucoma 6 : 157-164, 1997
26) Boehm AG, Pillunat LE, Koeller U, Katz B, Schicketanz C, Klemm M, Richard G : Regional distribution of optic nerve head blood flow. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 237 : 484-488, 1999
27) Rawji MH, Flanagan JG : Intraocular and interocular symmetry in normal retinal capillary perfusion. J Glaucoma 10 : 4-12, 2001
28) Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazny J, Groh MJ : Principle, valdity, and Reliability of scanning laser Doppler flowmetry. J Glaucoma 5 : 99-105, 1996.
29) Nagahara M, Tamaki Y, Araie M, Eguchi S : Effects of scleral buckling and encircling procedures on human optic nerve head and retinochoroidal circulation. Br J Ophthalmol 84 : 31-36, 2000
30) Ishikawa K, Kimura I, Shinoda K, Eshita T, Kitamura S, Inoue M, Mashima Y : In situ confirmation of retinal blood flow improvement after carotid endarterectomy in a patient with ocular ischemic syndrome. Am J Ophthalmol 134 : 295-297, 2002
31) Lubeck P, Orgul S, Gugleta K, Gherghel D, Gekkieva M, Flammer J : Effect of timolol on anterior optic nerve blood flow in patients with primary open-angle glaucoma as assessed by the Heidelberg retina flowmeter. J Glaucoma 10 : 13-17, 2001
32) Groh MJ, Michelson G, Langhans MJ, Harazny J : Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. Ophthalmology 103 : 529-534, 1996
33) Kagemann L, Harris A, Chung HS, Evans D, Buck S, Martin B : Heidelberg retinal flowmetry : factors affecting blood flow measurement. Br J Ophthalmol 82 : 131-136, 1998
34) Bohdanecka Z, Orgul S, Prunte C, Flammer J : Influence of acquisition parameters on hemodynamic measurements with the Heidelberg Retina Flowmeter at the optic disc. J Glaucoma 7 : 151-157, 1998
35) Hosking SL, Embleton SJ, Cunliffe IA : Application of a local search strategy improves the detection of blood flow deficits in the neuroretinal rim of glaucoma patients using scanning laser Doppler flowmetry. Br J Ophthalmol 85 : 1298-1302, 2001
36) Michelson G, Langhans MJ, Groh MJM : Perfusion of

the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open angle glaucoma. J Glaucoma 5：91-98, 1996

37) Haefliger IO, Lietz A, Griesser SM, Ulrich A, Schotzau A, Hendrickson P, Flammer J：Modulation of Heidelberg Retinal Flowmeter parameter flow at the papilla of healthy subjects：effect of carbogen, oxygen, high intraocular pressure, and beta-blockers. Surv Ophthalmol 43 Suppl 1：S59-65,

38) Alm A：Ocular circulation. Adler's Physiology of the Eye. 9th ed. (Ed) Hart HM, Mosby-Year Book, St Louis, p. 198-227, 1992

39) 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

40) Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, McMeel JW：Retinal hemodynamics in middle-aged normal subjects. Ophthalmic Res 28：343-350, 1996

41) Papacci P, Romagnoli C, Favuzzi A, Luciano R, Giannini R, De Carolis MP, Tortorolo G：Doppler ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period. Am J Ophthalmol 126：691-697, 1998

42) Kadonosono K, Itoh N, Nomura E, Ohno S：Perifoveal microcirculation in eyes with epiretinal membranes. Br J Ophthalmol 83：1329-1331, 1999

43) 石川果林，木村　至，篠田　啓，大出尚郎，北村静章，井上　真，石田　晋，真島行彦，小口芳久：網膜中心動脈分枝閉塞症における網膜循環と機能の関係．日眼会誌 106：215-220, 2002

44) de Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Enger C, Rice TA, Glaser BM：Nuclear sclerosis after vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes. Am J Ophthalmol 105：160-164, 1998

45) Pesin SR, Olk RJ, Grand MG, Boniuk I, Arribas NP, Thomas MA, Williams DF, Burgess D：Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement. Ophthalmology 98：1109-14, 1991

46) Rice TA, De Bustros S, Michels RG, Thompson JT, Debanne SM, Rowland DY：Prognostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula. Ophthalmology 93：602-610, 1986

47) Yonemura D, Aoki T, Tsuzuki K：Electroretinogram in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 68：19-24, 1962

49) Gaudio AR, Lee H, Kini M, Kini M, Sandberg A, Berson E：Oscillatory potentials in central retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 30 (suppl)：477, 1989

49) Kimura I, Shinoda K, Tanino T, Ohtake Y, Mashima Y, Oguchi Y：Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal blood flow in macular area of healthy volunteers. Br J Ophthalmol 87：1469-1473, 2003