全身麻酔下ネコにおける走査型レーザードップラー血流計の信頼度の検討

岡本　紀夫[1)], 張野　正誉[2)], 北西久仁子[3)], 鈴木　美奈[4)]
[1)]大阪逓信病院眼科, [2)]淀川キリスト教病院眼科, [3)]泉大津市立病院眼科, [4)]県立西宮病院眼科

要　約

Michelsonらによって開発されたscanning laser Doppler flowmetry(以下, SLDF)である, Heidelberg社製Retina flowmeterの信頼性を検討するためにfundus camera-based laser Doppler flowmetry(以下, FLDF)と様々な刺激を用いて比較検討した. 全身麻酔下のネコ4匹を用い安定した条件下でSLDFで視神経乳頭(以下, ONH)・網膜血管の見えない領域(以下, IVA)の血流量を検討した. そしてさらに, 繰り返し可能な刺激, すなわち100%の酸素吸入, ノルアドレナリンの静脈内投与, パパベリンの静脈内投与, 安楽死時の変化をFLDFと比較した. その結果, ONHとIVAの血流量はそれぞれ20～1600(無単位量：AU), 400～1700 AUを示した. 平均の変動係数は5回の測定でONH 9.1%, IVA 8.0%であった. ノルアドレナリン静脈内投与ではIVAは同様の変化を認めたが, 相関関係は認めなかった(n=15 r=0.489 p=0.064). パパベリン静脈内投与時, FLDFではONHの血流量は増加した. しかし, SLDFでは, 測定5点で増加や減少の様々な変化がみられた. また安楽死の間に, ONHの血流量が一時的に上昇した例も認められたが, IVAではそのような変化はみられなかった. 安楽死後血流がない状態でも, 100～200 AUの値を示しOffset値と考えられた. しかし, FLDFでは全身血圧の低下に伴い, ONH血流量は低下し死後は0となった. SLDFはIVAの測定については安定しているが, ONHの測定は撮影の位置を変えた時に変動する. 安楽死時に血流停止が確認される死後でも血流値が0とならないなどの問題があった. 測定時にそのことを考慮してデータを解釈すべきであると考えられた. (日眼会誌 102：587—593, 1998)

キーワード：走査型レーザードップラー血流計, 眼底カメラ型ドップラー血流計

Evaluation of Scanning Laser Doppler Flowmetry in Anesthetized Cats

Norio Okamoto[1)], Seiyo Harino[2)], Kuniko Kitanishi[3)] and Mina Suzuki[4)]
[1)]*Department of Ophthalmology, Osaka Teishin Hospital*
[2)]*Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital*
[3)]*Department of Ophthalmology, Izumiotsu Municipal Hospital*
[4)]*Department of Ophthalmology, Hyogo Prefectual Nishinomiya Hospital*

Abstract

The aim of this work was to evaluate the reliability of scanning laser Doppler flowmetry (SLDF) developed by Michelson (Heidelberg retina flowmeter) as compared to fundus camera based laser Doppler flowmetry (FLDF). Blood flow was measured on several occasions by SLDF in the optic nerve head (ONH) and in retinal capillaries of the intervascular area (IVA) in four immobilized anesthetized cats. The circulation was stimulated with pure oxygen breathing, and intravenous infusion of noradrenalin or papaverine. Blood flow was also monitored during euthanasia. The two techniques were compared in repeated successful experiments. In the ONH and IVA, mean values of blood flow were 20～1600 (arbitrary units, AU), and 400～1700 AU respectively. The mean coefficient of variance was 9.1% in the ONH and 8.0% in the IVA in five consecutive measurements. The relative change in IVA blood flow between SLDF and FLDF during noradrenalin infusion were similar over time, although the values of the changes were not significantly correlated (n=15 r=0.489 p=0.064). Papaverine infusion showed various responses in the ONH except one point where FLDF showed an increase in blood flow. During euthanasia, the SLDF revealed an increase in ONH blood flow temporally in some animals, but not in IVA. A

別刷請求先：543　大阪府大阪市天王寺区烏ヶ辻2－6－40　大阪逓信病院眼科　岡本　紀夫
(平成9年10月17日受付, 平成10年3月27日改訂受理)
Reprint requests to: Norio Okamoto, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Teishin Hospital. 2－6－40 Karasugatsuji, Tennoji-ku, Osaka-shi, Osaka-fu 543, Japan
(Received October 17, 1997 and accepted in revised form March 27, 1998)

Value of 100～200 AU for both ONH and IVA remained even after euthanasia. The FLDF, however, showed a decrease in ONH blood flow with systemic blood pressure. Measurement of IVA blood flow appears more reliable than that of ONH blood flow. The characteristics of SLDF should be considered when we interpret the blood flow value. (J Jpn Ophthalmol Soc 102 : 587—593, 1998)

Key words : Scanning laser Doppler flowmetry, Fundus camera-based laser Doppler flowmetry

I 緒　言

眼底の循環を非侵襲的に，かつ定量的に測定することは網膜疾患の病期分類や，緑内障の診断および治療に有用となると思われる．これまで laser Doppler flowmetry[1)~3)], laser speckle flowgraphy[4)], blue field simulation technique[5)]が臨床研究に使用されているが，まだ一般臨床では普及していない．

今回，Michelsonら[6)~9)]によって新しく開発されたscanning laser Doppler flowmetry（以下，SLDF）は，走査型レーザー検眼鏡とレーザードップラー法を組み合わせた方法で，眼底をモニターしながら任意の部位の血流量を非侵襲的に測定できる有望な新しい方法である．この測定には，光ドップラー効果，すなわちレーザーが動いている赤血球に反射すると，波長が赤血球速度に応じて変化する現象を利用している[6)~9)]．

このレーザードップラーの原理を用いると，眼球運動，眼球と機械の位置やレーザーの入射角度により影響を受けることが考えられる．そこでSLDFの信頼性を評価するために，不動化したネコを用いて安定した条件下で，繰り返し可能な刺激を行い，測定原理の確立しているRivaらによって開発されたレーザードップラー血流計（fundus camera-based laser Doppler flowmetry：以下，FLDF）[1)~3)]との比較検討を行ったので報告する．

II 対象および方法

SLDF（Heidelberg Retina Flowmeter, Heidelberg Engineering社製 Ver 1.02）は，走査型レーザードップラー血流計で，眼底の画像をモニターしながら網膜や視神経の毛細血管の非侵襲的に血流測定が可能である．詳しい原理は，すでに述べられているが[6)9)]，走査型検眼鏡にlaser Doppler flowmetryを組み合わせたもので，血流測定には波長780 nmのレーザーを使用している．共焦点光学系を利用しており，焦点があっている光学的切片の厚さは300 μmといわれている[6)]．256 pixels水平方向のラインを128回4,000 Hzの繰り返し速度で，レーザーが走査し画像を構成する．その1 pixelごとに血流値を演算し表示する．この過程は64の水平線に対して繰り返される．1画面を得るのに測定時間は約2秒と長いので，被検者の良好な固視が必要とされる．次の測定を行う前に，前画面をハードデイスクに保存する必要があり5秒を要するため，連続測定はできない．血流の測定可能周波数偏位は2,000 Hzで，これは毛細血管の血流速度を測定するのに適しており，流速の速い網膜血管の血流速度測定は不適当である．

FLDF［Laser Doppler velocimeter（Oculix社製，LDV-5000, LASERFLO BPM 2）］は，眼底を観察しながら，視神経もしくは脈絡膜の血流速度を非侵襲的かつ連続的に測定できる方法で，測定したい部位にHe-Neレーザー（波長は670 nm）を照射する．この大きさは，眼底上で160 μm，深さ500 μmであると報告されている[1)~3)]．反射光を光増倍管で感知し，コンピューターもしくは改造した皮膚用血流モニターにより解析する．レーザーの当たっている部位の相対的な血流量，volume（赤血球数に相当する量），血流速度が測定できる[1)2)10)11)]．FLDFは原理はすでに確立しており，相対変化が得られるのみであるから，各個体によって，また各測定によって値が異なるので，今回は再現性を検討していない．FLDFで連続的に安定した値が得られている状態でSLDFで再現性の検討を行った．今回は，血流評価の最も重要なパラメーター[12)]と考えられる血流量flowのみを検討した．

今回，雄ネコ4匹（European系，体重2.5～4.0 kg）をエトレンと50%の笑気で人工呼吸で全身麻酔をかけ，筋肉弛緩剤（臭化パンクロニウム）で不動化し，動きの全くない良好な状態で，0.5%トロピカミドフェニレフリン（ミドリンP®）で散瞳し測定を行った．角膜の乾燥を避けるために，−0.5 Dのハードコンタクトレンズを角膜上に装着した．

実　験

1）測定信頼度：動物の状態が安定している時に，視神経乳頭内（optic nerve head：以下，ONH）もしくは網膜血管のみられない部位（網膜毛細血管領域：intervascular area, IVA）を2分間隔で計5回の測定を連続して行い，変動係数を求めた．測定範囲は，FLDFの測定部位直径150 μmと同様の大きさである10×10（100×100 μm）を選び，測定画角は15×3.75°，撮影時には，明るい画像で飽和度に達しないで，かつ暗すぎないようにsensitivityを注意して調節した結果，DC値は80～120になった．同じ測定部位であっても撮影の位置を変えることによる変動も検討した（図1）．すなわち，撮影位置のAとBで交互に測定した．ONHとIVAの測定は，なるべく焦点を合わせるため，別のperfusion mapを使用した．測定中は，連続的に全身血圧・脈拍をモニターし変動のないことを確かめた．測定は同一検者が行った．

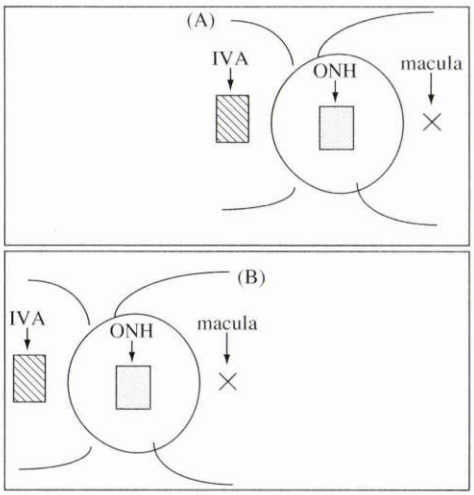

図1　Scanning laser Doppler flowmetry(SLDF)で機械の位置を変えて測定した時.
図上(A)は,モニターの右端に視神経乳頭を表示する位置で測定した.図下(B)は画面の左端に視神経乳頭を表示する位置で測定した.同じ測定部位で撮影位置を変えると,ONHは計測値に変動があったが,IVAはほぼ同じ値であった.
ONH : optic nerve head, IVA : intervascular area

次に再現性のよい刺激を用い,同様の刺激を繰り返して行った[3].

2) 100%の酸素吸入：100%の酸素吸入を3分行い,ONH, IVAの変化を検討した.計5回測定した.

3) ノルアドレナリン0.1 μg/kg/min静脈内投与したネコ2匹のIVAの変化を検討した.

4) パパベリン1 mg/kgを1回の静脈内に投与.ONHについて検討した.AでFLDFの測定を行い,SLDFではONHの数か所について検討した.B～Dは同じ深さにあり,これらに焦点を合わせるように努力した.

5) 安楽死時の変化：ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)0.5～0.1 mlを数回投与して安楽死に至るまでの20分間の全身血圧とONH, IVAの血流量の経時的変化を検討した.安楽死の状態で,眼底に血流が存在しないことは,FLDFを用いて眼底を直視することにより,網膜血管内赤血球が静止していることを確認した.

III 結　　果

1) 変動係数(coefficient of variance, CV)は,ONHは9.1%,IVAは8.0%という結果であった.同じ測定部位であっても撮影位置を変えることによる検討を行った結果,(A)ONH 106±59.7(平均値±標準偏差)AU(arbitrary unit,無単位量),IVA 888.2±216.2 AU(5回測定).(B)ONH 43.0±20.5 AU,IVA 834±133.2 AU(5回測定)とONHは計測値に変動があったが,IVAはほぼ同じ値を示した(図1).

2) 100%の純酸素を吸入させた場合,図2aのようにFLDFで測定すると,吸入に従い視神経の血流量は約

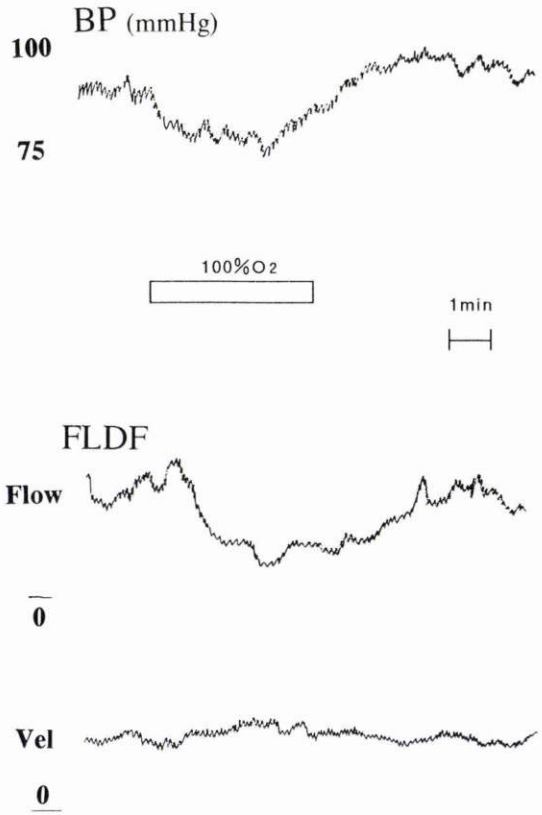

図2a　100%の純酸素を吸入させた場合fundus camera-based laser Doppler flowmetry(FLDF)で血流量(Flow)と血流速度(Vel)を測定.
BP : blood pressure, Vel : velocity

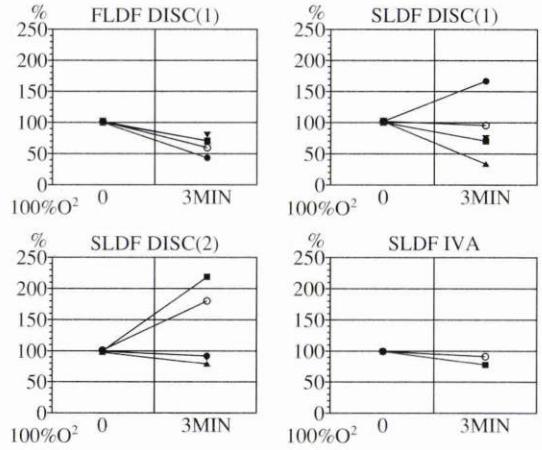

図2b　100%の純酸素を吸入させた時のSLDFとFLDFの比較.
DISC(1),(2)：Disc内の2か所.○,●,▲,▼,■：5回の測定結果.IVA : intervasular area

60%の減少を認めたが,吸入中止時には吸入前に戻った.100%酸素吸入3分後にはFLDFでは計5回の測定で,このような安定した減少反応が認められた.しかし,一方SLDFでは,FLDFと同じ計測部位で測定しても様々な変化を示した.同様に視神経乳頭で他の測定部位

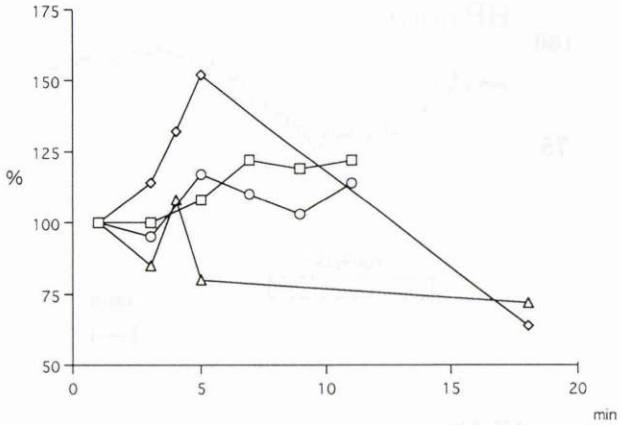

図3　ノルアドレナリンを0.1 μg/kg/min静脈内投与時の各時間における変化量.
SLDFとFLDFの経時的変化は,ほぼ同様の増加の変化を認めた.□：FLDF animal 1,◇：FLDF animal 2,○：SLDF animal 1,△：SLDF animal 2

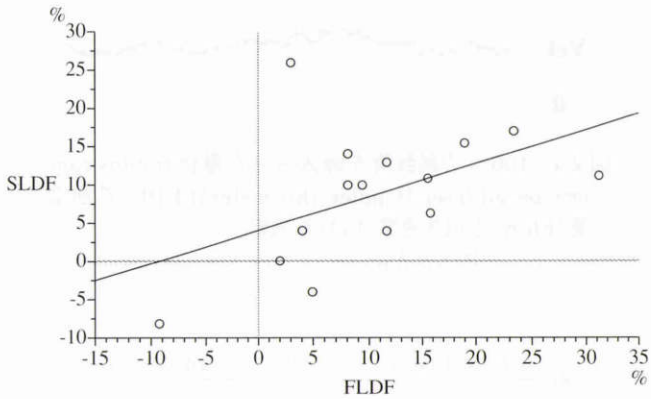

図4　ノルアドレナリン静脈内投与時の変化量.
縦軸はSLDF,横軸はFLDFで,相関(Y=4.07+0.438 X;n=15 r=0.489 p=0.064)は認められなかった.

にした場合も様々な結果が得られた.IVAではFLDFの結果と同様の減少反応を認めた(図2b).

3) ノルアドレナリンを0.1 μg/kg/min静脈内投与した時のIVAの変化を検討した.SLDFとFLDFは経時的変化に違いはあるものの,一旦増加するという同様の変化を認めた(図3).変化量に関しては,両測定法での30秒毎の数回の値をプロットした.縦軸はSLDF,横軸はFLDFで,相関(Y=4.07+0.438 X;n=15 r=0.489 p=0.064)は認められなかった(図4).

4) パパベリン(1 mg/kg)を静脈内に投与をした.FLDFでは,全身血圧は低下とは逆に,視神経乳頭内A点では,一過性に血流量が増加を認めた(図5).一方,SLDFでは,FLDFの測定と同じ部位の視神経乳頭内A点ではFLDFと同様の血流量の増加を認めたが,その他異なった乳頭の測定部位B～Eでは増加や減少など様々な変化を認めた(図6).

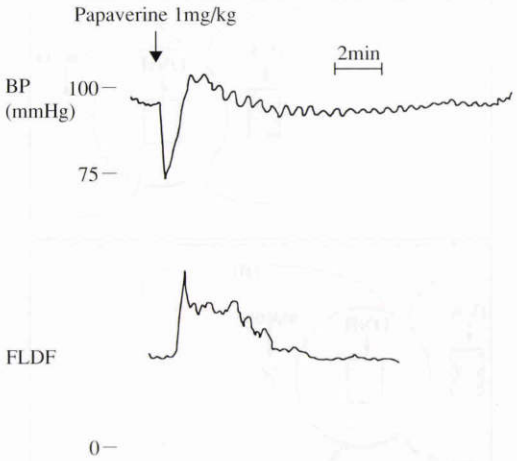

図5　パパベリンを1 mg/kgを静脈内投与時.
FLDFでは,全身血圧は低下とは逆に,ONHは一過性に血流量が増加を認めた.BP：全身血圧

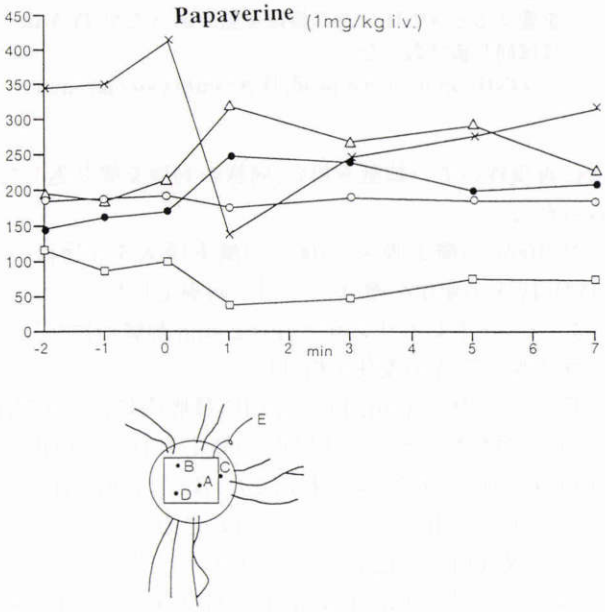

図6　パパベリンを1 mg/kgを静脈内投与時.
SLDFでは,FLDFの測定と同じ部位の乳頭上A点ではFLDFと同様の血流量の変化を認める.その他,異なった乳頭の測定部位B,C,D,Eでは様々な変化を認めた.
●：point A,□：point B,△：point C,*：point D,○：point E

5) ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)で安楽死させる時の20分間の全身血圧とONHの血流量の経時的変化を検討した.SLDFでは,全身血圧の低下とは逆にONHの血流量が増加する場合も認めたが,IVAではそのような変化は認められなかった.また,安楽死後,眼底所見では網膜血管内に赤血球が静止し,血流がないにも拘わらず,SLDFは0を示めさず,ONHもIVAも100～200 AUの値を示した(図7).しかし一方,FLDFは全身血圧の低下とともにONHの血流量の減少を認め

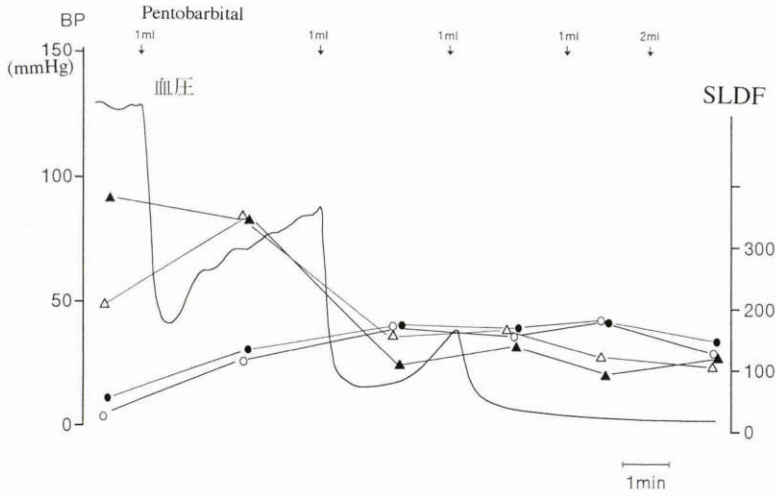

図7　安楽死させる時の20分の全身血圧(BP)とSLDFで測定した血流量変化.
SLDFでは,全身血圧(BP)の低下とは逆にONHの血流量(ONH Flow)が増加する場合も認めたが,IVAではそのような変化はなかった.
また,死後でも100～200 AUの値を示した.○はONH,△はIVAを測定,●と▲,○と△は同一の動物.↓:ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)の投与と投与時間.

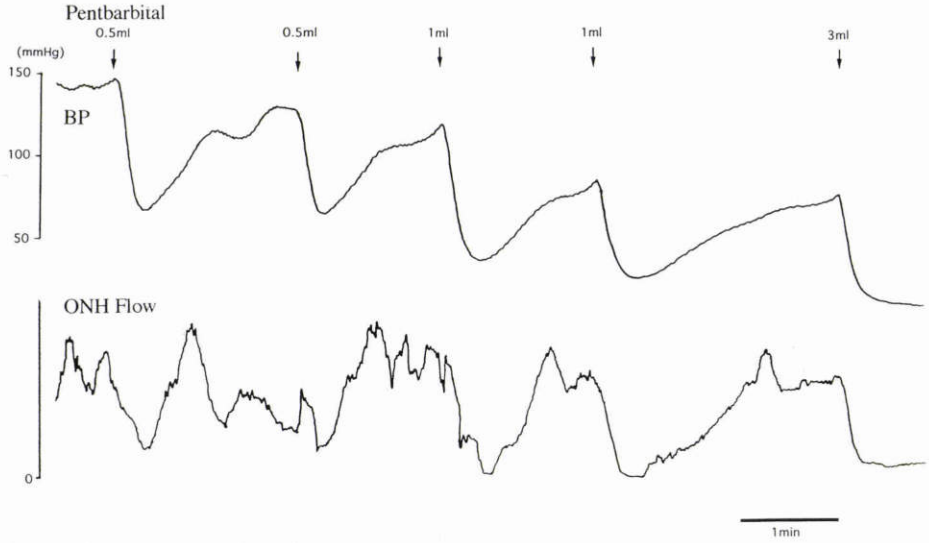

図8　安楽死させる時の20分間の全身血圧(BP)とONHの血流量(ONH Flow)をFLDFで測定した変化.
血流量は全身血圧と同様の変化を示した.死後の血流量は0を示した.↓:ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)の投与量と投与時間.

た.安楽死後の血流は0になった(図8).

IV　考　　按

過去から現在まで様々な眼内循環の測定法が開発され,これまで糖尿病における変化や,緑内障の点眼薬などの眼循環改善の評価に有用であることも報告[7)8)13)～18)]されてきた.今回,Michelsonらによって開発されたSLDFはその一つに位置づけされる.この器械の利点は,眼底をモニターしながら測定が可能であり,いったん1画像の測定を終了すれば,offlineで任意の画像の中の部位の血流量を得ることができる.血流量の絶対値を測定することはできないが,相対的血流量を測定でき,ある刺激に対する変化量を得ることができる.臨床的に測定手技も容易である.しかし,SLDFは1画像の測定に約2秒の時間がかかり,固視微動による測定部位の移動は,画面の「ぶれ」に表示されるため測定上重要な問題である.

SLDFの再現性であるが,固視微動のない不動化した猫を用いた結果,CVは,ONHは9.1%,IVAは8.0%という良好な結果であった.これまでの報告ではヒトについて変動係数は10～19%であると報告[6)19)]されている.藤尾ら[19)]の報告では正常者の左右眼の比較では測定部位が異なったり,血管分布の差異などから20%の差を認め

たとしている.ヒトの場合では,前述のように眼球運動などの影響を受けるが,今回は不動化したネコで測定したので変動係数は良好であったのであろう.また,同じ測定部位であっても撮影位置を変えることによる検討の結果,ONHは計測値にばらつきが大きかったが,IVAではほぼ同じ値を示した(図1).これにより,乳頭を測定する時は,測定部位をモニター画面中で極力同じ位置に持ってくることが重要であると思われた.

さらに,FLDFとSLDFを比較するために,再現性のよい刺激を用いて検討を行った.100%酸素吸入時には,Rivaら[17]がヒト16名に対し5分間100%酸素吸入を行い,視神経の血流量の減少を報告している.IVAはFLDFとSLDFともに報告と同様に減少反応が認められたが,乳頭ではSLDFを使用時様々な反応を示した.

ノルアドレナリン静脈内投与(以下,NA)は,交感神経末端から放出される神経伝達物質として,主に血管収縮作用により血流の調節・維持に関係することが知られている.眼科領域では,北西ら[20]が同じFLDFを使いノルアドレナリンの濃度とONHとIVAの経時的変化について検討し,ONHはどの投与量でも変化を示さないが,IVAは濃度に従い増加反応を認めたと報告している.図3のように,IVAは5分間NA 0.1 μg/kg/minの持続投与でFLDFとSLDFともに同様の血流量の増加を認めた.Michelsonら[6]が正常51眼を対象とし,SLDFとlaser Doppler flowmetry(以下,LDF)との比較で,IVA間でr=0.83と強い相関を認めたと報告している.しかし,我々がNA投与によるIVAの変化量をSLDFとFLDFで比較したところ,相関関係は認められなかった(n=15, r=0.489, p=0.064).これは,理論的にいうと,SLDFは共焦点光学系のためIVAを測定すると網膜面上,すなわち網膜毛細血管の血流を測定する.ただし,脈絡膜の影響についてはまだ不明のところがある.FLDFではレーザーが透明性の高い網膜を抜けて通り抜けて脈絡膜血流の方を多く測定することが,ネコの実験からいわれている[11].したがって,主たる測定部位が網膜と脈絡膜の違いがあるからかも知れない.

血管拡張剤であるパパベリン1 mg/kg静脈内投与に対しては,FLDFと同様に同じ測定部位では,血圧の低下とは逆の増加変化を示したが,測定位置を変えると様々な変化を示した.その原因については不明であり,今後の検討課題であると思われる.しかし,興味ある反応で,乳頭内の部位により反応が異なる可能性もある.このように,多数の測定部位を同時に比較できるのは,SLDFの長所である.

安楽死時は,FLDFの測定では全身血圧の低下に従い乳頭血流量は低下し,安楽死後は0となった.FLDFでは連続的に測定ができ,血圧の動きと,視神経血流量がパラレルに変化することがわかった.安楽死に近い状態では血圧変動に対して血流量を一定に保つ乳頭の血流の自動調節能は働いていないことがわかった.しかし,SLDFでONH血流量が時に上昇反応を示したことは理解できなかった.IVAではそのような変化はみられず, FLDFと同様の反応であった.網膜血流が途絶した死後でも,SLDFはONHで0を示さず100～200 AUの値を呈し,これはOffset値,すなわち機械内の電気的な作用もしくはプログラムの問題による0からのずれが生じていると考えられた.

以上をまとめると,SLDFではONHの測定部位により様々な測定値を示すため測定には問題があると思われた.Grohら[7]は年齢とretinal capillary blood flowとの強い相関関係(r=−0.63, p=0.00001)はあるが,ONHでは相関関係(r=−0.30, p=0.071)を認めていない.推察ではあるが,ONH内のように起伏がある所では測定位置によりデータが一定しないと考えられた.一方,IVAの測定値については今回Grohら[7]のように,4点の測定値の平均をとっていないが,FLDFと同様の結果が得られ信頼性が高いと思われた.

ONH・IVAともに安楽死後にoffset値が100～200 AUが存在することが明らかになった.我々の結果と同じく,Kielら[20]は家兎を使い安楽死後の脈絡膜の血流量を測定し,150～350 AUのoffset値を報告している.その原因は機械のハード面の問題か,ソフト面の問題であるか不明であるが,機械の示す0点が確認できなかったことから,今後結果を評価する上で,このoff set値を念頭において検査データを読むことが重要であると思われた.すなわち,血流の停止はSLDFでは0で表現されないから,血流の変化を過小評価して解釈する危険があると思われた.

本論文の要旨は第100回日本眼科学会(1996年5月15日,京都)で口演した.

文　献

1) **Riva CE, Ross B, Benedek GB**: Laser Doppler measurement of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. Invest Ophthalmol Vis Sci 11: 936—944, 1972.
2) **Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonat RD**: Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. Exp Eye Res 55: 499—506, 1992.
3) **西村和夫,張野正誉,谷　芳江,北西久仁子**: Laser Doppler flowmetryによる眼循環の測定.あたらしい眼科 13: 1111—1114, 1996.
4) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H**: Noncontact, two dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 3825—3834, 1994.
5) **Riva CE, Petrig BL**: Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in retinal capillaries. J Opt Soc Am 70: 1234—1238, 1980.

6) **Michelson G, Schmauss B** : Two dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head. Br J Ophthalmol 79 : 1126—1132, 1995.

7) **Groh MJM, Michelson G, Langhans MJ, Harazny J** : Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. Ophthalmology 103 : 529—534, 1996.

8) **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.

9) **Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazry I, Groh MJM** : Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. J Glaucoma 5 : 99—105, 1996.

10) **Bonner RF, Nossal R** : Principles of laser Doppler flowmetry. In : Shephered, et al (Eds) : Laser Doppler Flowmetry. Kluwer Academic Publishers Boston, 17—45, 1990.

11) **Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE, Petrig BL** : Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. Invest Ophthalmol Vis Sci 35 : 4273—4281, 1994.

12) **吉田晃敏, 小笠原博宣, 藤尾直樹, 今野　優**：V. 眼循環　2. レーザードップラー血流計. 眼科　39 : 1255—1262, 1997.

13) **Harino S, Riva CE, Petrig BL** : Intravenous nicardipine in cats increases optic nerve head but not retinal blood flow. Invest Ophthalmol Vis Sci 33 : 2885—2890, 1992.

14) **Grunwald JE, Riva CE, Petrig BL, Sinclair SH, Brucker AJ** : Effect of pure O_2-breathing on retinal blood flow in normals and in patients with background diabetic retinopathy. Curr Eye Res 3 : 239—241, 1984.

15) **Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, Sinclair SH, Petrig BL** : Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in the diabetes mellitus. Ophthalmology 91 : 1447—1452, 1984.

16) **Morgado PB, Chen HC, Patel V, Herbert L, Kohner EM** : The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. Ophthalmology 101 : 1220—1226, 1994.

17) **Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH** : Laser Doppler velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow. Invest Ophthalmol Vis Sci 24 : 47—51, 1983.

18) **小笠原博宣, 吉田晃敏, 藤尾直樹, 加藤祐司**：健常者におけるチモロール点眼の網膜ならびに視神経乳頭血流に及ぼす影響. 眼紀　47 : 649—654, 1996.

19) **藤尾直樹, 吉田晃敏, 小笠原博宣, 籠川浩幸**：Heidelberg Retina Flowmetry (HRF) の有用性. 眼紀　47 : 655—658, 1996.

20) **北西久仁子, 張野正誉, 岡本紀夫, 谷　芳江, 西村和夫**：Laser Doppler Flowmetry で測定したノルアドレナリン静脈内投与に対する視神経と脈絡膜循環の反応の違い. 日眼会誌　101 : 215—219, 1997.

21) **Van Heuven WAJ, Kiel JW, Elliot WR, Harrison JM, Sponsel WE** : Evaluation of the Heidelberg retina flowmeter. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 37 : S 967, 1996.