

人眼視神経乳頭末梢循環の飲酒後、急性期の変化

小 嵩 祥太¹⁾, 杉山 哲也¹⁾, 小 嵩 美恵子¹⁾, 東 郁郎¹⁾, 伊 東 重徳²⁾¹⁾大阪医科大学眼科学教室, ²⁾大阪医科大学化学教室

要 約

目 的：飲酒による人眼視神経乳頭循環の急性期の変化とその機序を検討した。

方 法：対象は正常者 11 名 11 眼で、ビール 1 本 (633 ml, アルコール 29.5 g) を飲酒させた。対照実験では無アルコールビールを用いた。視神経乳頭耳側において、レーザー-speckle 法によって血流速度の指標である normalized blur (NB) 値を飲酒前と飲酒終了直後から 15 分毎に 90 分後まで測定し、同時に血圧と脈拍を測定した。眼圧、血中エタノール濃度は飲酒前と 30 分後、90 分後に測定した。さらに、アルデヒド分解酵素 (ALDH 2) の DNA タイピングも行った。

結 果：視神経乳頭 NB 値は飲酒 15 分後から 45 分後まで有意に増加し、飲酒 15 分後で極大 (14%) となった。眼圧は 90 分後に下降傾向を示したが、有意差はな

かった。平均血圧は 60 分後に有意な下降を示した。脈拍、眼灌流圧には有意な変化はなく、平均血中エタノール濃度は飲酒 30 分後に最大となった。30 分後の血中エタノール濃度と視神経乳頭 NB 値の最高値とは有意に相関しており、ALDH 2 活性部分欠損群は非欠損群と比較して 15 分後から 45 分後にかけて有意に NB 値が高値であった。

結 論：飲酒後急性期に人眼視神経乳頭循環は増加し、その機序はエタノールの代謝産物・アセトアルデヒドの作用による血管抵抗減少である可能性が推定された。(日眼会誌 103: 811—816, 1999)

キーワード：飲酒, エタノール, アセトアルデヒド, レーザー-speckle 法, 視神経乳頭末梢循環

Effect of the Consumption of Ethanol on the Microcirculation of the Human Optic Nerve Head in the Acute Phase

Shota Kojima¹⁾, Tetsuya Sugiyama¹⁾, Mieko Kojima¹⁾, Ikuo Azuma¹⁾ and Shigenori Ito²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, ²⁾Department of Chemistry, Osaka Medical College

Abstract

Purpose : The effect of the consumption of ethanol on the circulation of the optic nerve head (ONH) in the human eye in the acute phase and its mechanism were studied.

Methods : Eleven volunteers drank a bottle of beer (633 ml) with or without ethanol (29.5 g). Normalized blur (NB), a quantitative index of blood flow velocity, was measured in the temporal site of the ONH. NB, blood pressure (BP) and pulse rate (PR) were measured before, immediately after, and every 15 minutes for 90 minutes after consumption. Intraocular pressure (IOP) and plasma ethanol concentration were measured before, and 30 and 90 minutes after consumption. Genotyping of the aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 gene was also performed.

Results : NB in the ONH increased significantly from 15 to 45 minutes after consumption of ethanol and the maximum increase was 14% at 15 minutes.

IOP was lowered at 90 minutes after consumption, but it was not significant. Mean BP was lowered significantly after 60 minutes. PR and ocular perfusion pressure did not change. A significant correlation was found between plasma ethanol concentration at 30 minutes and maximum NB. NB in the ALDH 2-deficient group was significantly larger from 15 to 45 minutes after consumption than in the proficient group.

Conclusion : It appeared that the consumption of ethanol can increase the blood flow in the human ONH in the acute phase through decreased resistance in blood vessels induced by acetaldehyde, a metabolite of ethanol. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 811—816, 1999)

Key words : Drinking, Ethanol, Acetaldehyde, Laser speckle method, Microcirculation of optic nerve head

別刷請求先：569-8686 高槻市大学町 2-7 大阪医科大学眼科学教室 小 嵩 祥太

(平成 11 年 3 月 26 日受付, 平成 11 年 6 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Shota Kojima, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, 2-7, Daigakucho, Takatsuki 569-8686, Japan

(Received March 26, 1999 and accepted in revised form June 17, 1999)

I 緒 言

緑内障の発症、進行には眼圧以外に眼内血流の関与が近年指摘されており^{1)~5)}、視神経乳頭における微小循環への影響が注目されている。また、高齢化社会を迎えつつある近年、生活習慣が眼に与える影響を調べることは、患者の quality of life を良好に保つためにも重要なことであると考えられる。日常診療においても、病態や投薬内容以外に生活習慣が眼に与える影響に関して患者が多大な興味を持っていることはよく経験する。

飲酒は生活習慣として一般的なものであるが、長期間にわたる多量の飲酒習慣は緑内障のリスクファクターであるという報告⁶⁾や、緑内障性視野障害と関連がないという報告⁷⁾があり、一定していない。単回の飲酒による人眼への影響として、視覚誘発電位 (VEP) の潜時、振幅に変化がなかったという報告⁸⁾がある一方、ラットを用いた長期間エタノール投与実験では VEP の N1 頂点潜時の延長と視神経組織障害があったと報告⁹⁾されている。飲酒の眼循環に及ぼす影響については、飲酒により眼動脈、網膜中心動脈、後毛様動脈の血流速度と血管抵抗が変化しないという超音波カラー Doppler 法を用いた報告¹⁰⁾があるが、視神経乳頭循環に関する報告は今のところみられない。一方、近年レーザースペックル法を利用して眼底末梢循環を非侵襲的、かつ二次元的に測定できる装置が開発され¹¹⁾¹²⁾、人眼への応用も可能となってきた^{13)~15)}。我々は今回、飲酒後、急性期の人眼視神経乳頭循環の変化をビールを用いてレーザースペックル法により検討した。

II 対象および方法

本実験で用いたレーザースペックル眼底末梢循環解析の測定原理や測定方法はこれまで報告^{11)~13)}されているもので、半導体レーザー (波長 830 nm) を装着した眼底カメラ (TRC-WT 3[®], トプコン) とイメージセンサー (100 × 100 画素, BASIS 型, キヤノン) とマイクロコンピュータで構成されている。Normalized blur (NB) 値は、眼底からの散乱したレーザー光が干渉して形成されたスペックルパターンのぶれを表す値で、血流速度の指標となるものである。1 画素当たりの NB 値は以下のように定義される。

$$NB = I_{\text{mean}} / D_{\text{mean}}$$

$$D_{\text{mean}} = 1/98 \sum_{k=1}^{98} |I_{\text{mean}} - I_k|$$

I と I mean は、それぞれイメージセンサー上のある 1 画素での 1 走査分の反射光量レベルと、その 98 走査分の平均である。D mean は、I mean と各走査における反射光量レベルとの偏差の、絶対値の 98 走査分の平均値である。今回は、画角 45° で、測定部位は視神経乳頭耳側で表

在血管のみえない部位とした。なお、本研究は大阪医科大学倫理委員会の承認を得ている。

対象は、全身的疾患および単純近視以外の眼科的疾患を有さない正常篤志者 11 名 (男性 6 名, 女性 5 名, 年齢 26~30 歳, 平均 27.9 歳) 11 眼である。飲酒歴は 3 名がほぼ毎日ビール 1 杯以上の飲酒を 5 年以上続けていたが、その他の被検者は習慣としての飲酒歴はなかった。また、その 3 名は 1 日 20 本程度の紙巻きタバコの喫煙を 5 年以上続けていた。測定に際し、すべての測定対象者に実験の内容を説明し、同意を得た。また、実験は 1 週間以上の間隔をあけて計 2 日行った。第 1 日目を飲酒実験とし、まず 5 時間以上の絶食後、片眼 (無作為に選択) 散瞳下で眼底写真を撮影して視神経乳頭の NB 値測定部位を記録した。なお、絶食中は喫煙やカフェイン含有物などの血流に影響する可能性のある物の摂取も禁止し、また今回は飲酒後の縮瞳反応による測定誤差を避けるため、散瞳剤にミドリン P[®] (参天製薬) を用いた (フェニレフリンによる血管収縮作用は対照実験を行っているので相殺されると考えた)。その後、飲酒前およびビール中瓶 1 本 (4°C, 633 ml, アルコール 29.5 g) を 30 分以内に飲酒し終わった直後から 15 分毎に 90 分後まで、NB 値 (0.125 秒間隔で 5 心拍分測定した平均値)、血圧、脈拍数を測定し、眼圧を飲酒前と飲酒終了 30, 90 分後に測定した。また、肘正中静脈から採血し、ガスクロマトグラフィ法を用いて血中エタノール濃度を飲酒前と 30, 90 分後に測定した。第 2 日目は対照実験とし、無アルコールビールを同量飲ませ、NB 値や他のパラメータを同様に測定した。ただし、血中エタノール濃度は 30 分後のみ測定し、この血液の一部を用いてアルデヒド分解酵素である aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 の deoxyribo nucleotide acid (DNA) タイピングを polymerase chain reaction (PCR) 法で行って、ALDH 2 活性非欠損群 (ALDH 2¹/ALDH 2¹) と ALDH 2 活性部分欠損群 (ALDH 2¹/ALDH 2²) とに分け¹⁶⁾¹⁷⁾、NB 値の変化を両群で比較した。

ビールはサントリー生ビールモルツ[®] (サントリー株式会社) を、無アルコールビールとしては TaKaRa パービカン[®] (宝酒造株式会社) を用いた。なお、エタノール以外のビールの一般的な成分は、水分 91~93%、二酸化炭素 0.42~0.55%、不揮発性成分 3.1~4.0% [炭水化物 (4, 3, 2 糖類がそれぞれ約 0.10~0.62 g/ml, 単糖類が 0.03~0.07 g/ml) 75~80%、窒素酸化物 6~9%、グリセリン 5~7%、ミネラル 3~4%、他にポリフェノールや不揮発性有機酸が含まれる] で、無アルコールビールもこれとほぼ同じ成分である。

眼圧の測定は、0.4% オキシプロカイン (ベノキシル[®], 参天製薬) の点眼およびフルオレセイン紙 (フローレス試験紙, 昭和薬品化工) の塗布後、Goldmann 型圧平眼圧計を用いて NB 値測定眼で行った。上腕動脈血圧および脈拍は、自動血圧計 (HEM 705 CP[®], OMRON) により

測定した。ここで収縮期血圧を BP_s 、拡張期血圧を BP_d とすると平均血圧 (BP_m) は、

$$BP_m = BP_d + 1/3(BP_s - BP_d)$$

と算出できる。さらに、眼灌流圧 (OPP) を眼圧 (IOP) と BP_m から次のごとく計算した。

$$OPP = 2/3 BP_m - IOP$$

統計処理は、飲酒実験と対照実験との間で反復測定分散分析 [repeated measures ANOVA (analysis of variance)] で検定し、有意差があった場合は各時点で両群間の paired t-test を行った。危険率 5% 未満を有意差あり、10% 未満を傾向あり、とした。

III 結 果

結果は NB 値の初期値に対する比、すなわち、相対的 NB 値をもって検討した。これは、NB 値がもともと絶対値ではなく相対値であることに加え、被験者間の値のばらつきがやや大きかったためである。なお、NB 値の初期値は、飲酒実験および対照実験において、 5.08 ± 0.90 (平均値 \pm 標準偏差) と 5.43 ± 0.96 で両群間に有意差はなかった ($p > 0.05$, paired t-test)。また、飲酒、喫煙歴、飲酒にかけた時間 (10 名が 25 分、1 名が 20 分) と、飲酒後の視神経乳頭相対的 NB 値の変化にも特に関連はなかった。

視神経乳頭 NB 値は、飲酒 15 分後と 45 分後に対照実験時と比較して有意に上昇し、30 分後でも増加傾向を示した。最大の増加を示した 15 分後で平均 14% 増加した (図 1)。

眼圧は、飲酒実験時には対照実験時と比較して 90 分後に下降傾向を示したが、有意差はなかった (図 2)。

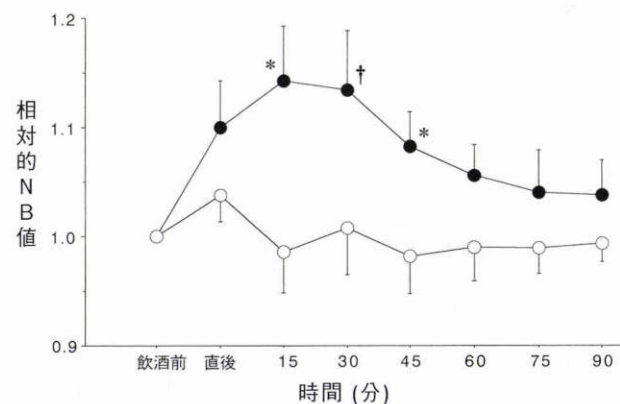


図 1 飲酒による視神経乳頭 normalized blur (NB) 値の変化。

●：飲酒実験時，○：対照実験時。Y 軸の相対的 NB 値は、各時間での NB 値の初期値に対する比 (以下同様)。n = 11, バーは標準誤差を示す (以下、同様)。両群間には反復測定分散分析 [repeated measures ANOVA (analysis of variance)] で有意差があった ($p < 0.05$)。† : $p < 0.1$, * : $p < 0.05$ (対照との比較, paired t-test)

平均血圧は、対照と比較して 60 分後に 12% 有意に低下し、75 分後では低下傾向を示したが、90 分後には有意

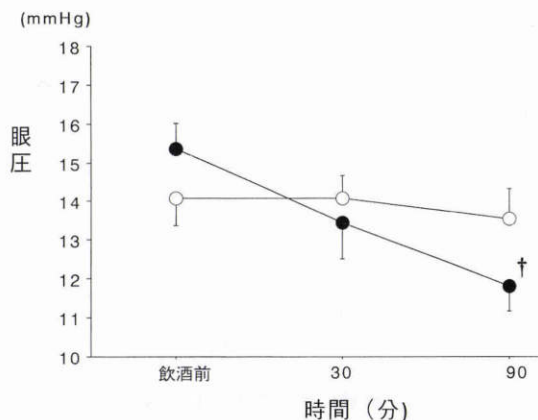


図 2 飲酒による眼圧の変化。

●：飲酒実験時，○：対照実験時。n = 11. † : $p < 0.1$ (対照との比較, paired t-test)

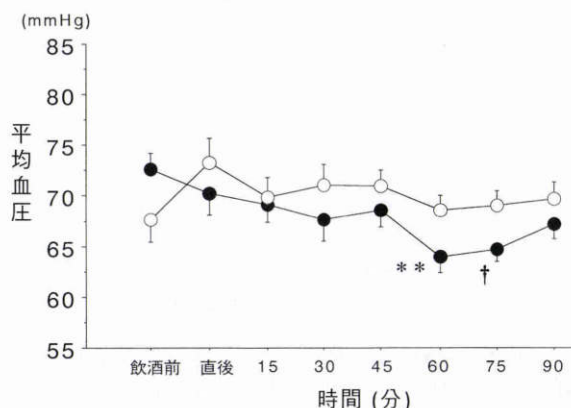


図 3 飲酒による平均血圧の変化。

●：飲酒実験時，○：対照実験時。n = 11. 両群間には repeated measures ANOVA で有意差があった ($p < 0.01$)。† : $p < 0.1$, ** : $p < 0.01$ (対照との比較, paired t-test)

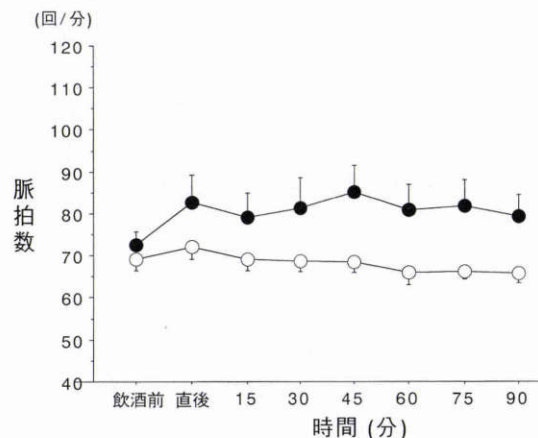


図 4 飲酒による脈拍数の変化。

●：飲酒実験時，○：対照実験時。n = 11.

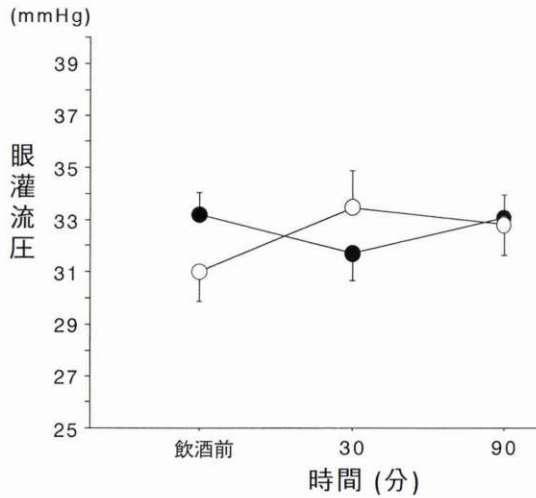


図5 飲酒による眼灌流圧の変化。
●：飲酒実験時，○：対照実験時．n=11.

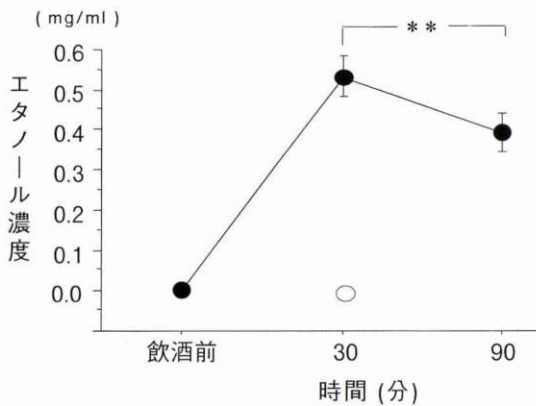


図6 飲酒による血中エタノール濃度の変化。
●：飲酒実験時，○：対照実験時．n=11. **: p<0.01 (paired t-test)

差はなくなっていた(図3)。

脈拍は、対照と比較して有意差はなかった(図4)。また、眼灌流圧も対照と比較して飲酒前、30、90分後とも有意差はなかった(図5)。

血中エタノール濃度は、飲酒30分後に0.53±0.17 mg/mlとなり、90分後に減少した(p<0.01, paired t-test)。また、対照実験時には30分後にも血中にエタノールは検出されなかった(図6)。

飲酒による相対的NB値の経時変化には個体差があったため、30分後のエタノール濃度と同時刻の相対的NB値には有意な相関がなかったが(相関係数r=0.59, p>0.05)、相対的NB値の最高値との間には有意で強い正の相関(r=0.86, p<0.01)を示した(図7)。

視神経乳頭NB値をALDH2タイプ別と比較すると、ALDH2活性部分欠損群はALDH2活性非欠損群に比べて15、30、45分後に有意に高値であった(図8)。

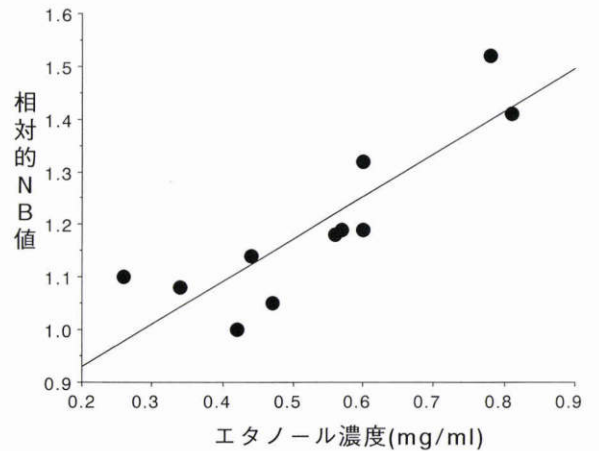


図7 血中エタノール濃度と視神経乳頭相対的NB値との関連。

X軸は飲酒30分後の血中エタノール濃度、Y軸は視神経乳頭NB値が最高値を示したときの値を示す．n=11. 回帰式Y=0.81X+0.77. 相関係数r=0.86, p<0.01

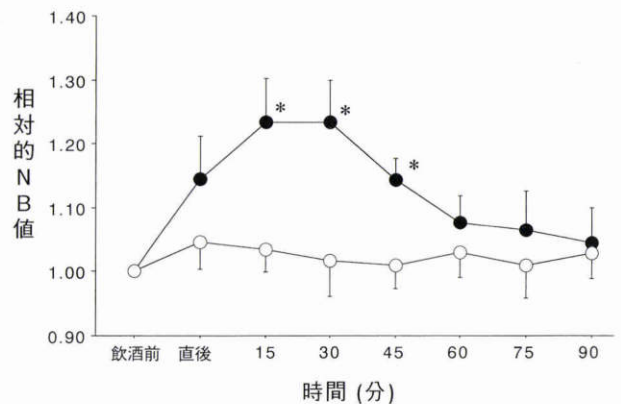


図8 Aldehyde dehydrogenase 2(ALDH 2)活性別の飲酒による視神経乳頭NB値の変化。

●：ALDH2活性部分欠損群(n=6), ○：ALDH2活性非欠損群(n=5). 両群間にはrepeated measures ANOVAで有意差があった(p<0.05). *: p<0.05 (群間の比較, unpaired t-test)

IV 考 按

今回、我々は単回の飲酒による視神経乳頭循環の変化を、近年開発された非侵襲的な新しい微小循環測定法であるレーザースペックル法を用いて調べた。レーザースペックル法を用いた実験では、人眼視神経乳頭末梢血流動態を十分な再現性で測定可能であることが報告¹³⁾されている。また、視神経乳頭部におけるNB値の変化は組織血流量の変化と相関することが家兎を用いた実験で報告¹⁸⁾されており、NB値が血流速度のみでなく、組織血流量も反映することが示されている。

飲酒の方法としてビール中瓶1本を30分以内に飲ませるといった方法は、侵襲が少ないため、各被験者に対して

無理なく施行できること、さらに、一般的な飲酒量と同程度と考へて採用した。また、対照として無アルコールビールの飲酒を用いたのは、ビール内に含まれるブドウ糖など他の因子の眼血流に対する影響を除外するためである。

飲酒により視神経乳頭の相対的 NB 値は対照に比べて有意に上昇し(15~45 分後)、15 分後に極大となった。その後、90 分後まで初期値に向けて徐々に低下した。このことから、飲酒後急性期に視神経乳頭循環は約 45 分間にわたって増加することが推測された。

この飲酒による他の反応として、眼圧、血圧、脈拍の変化を調べた。眼圧は飲酒によって低下することが知られている¹⁹⁾が、今回の実験では 90 分後に下降傾向がみられたのみで有意ではなかった。これは、飲酒の量と方法が眼圧を有意に低下させるほどではなかったからであると考えられる。平均血圧は 60 分後に有意に低下した後に回復し、脈拍も対照と有意差はなかった。眼圧と血圧から算出した眼灌流圧も対照と比較して有意な変化はなかった。以上のことから、今回の飲酒は眼圧や眼循環に影響する全身的な要素に強い変化を及ぼさない程度の投与量であったと考えられた。なお、視神経乳頭血流量(BF)、眼灌流圧(OPP)、乳頭部血管抵抗(R)については次式が成り立つ²⁰⁾。

$$BF = OPP/R$$

ここで、OPP は変化がなく、30 分後の BF が増加傾向を示したことから、BF の上昇は R の低下によるもの、すなわち、視神経乳頭血流の増加は視神経乳頭部の末梢血管抵抗減少によるものと推測された。

次に、飲酒による視神経乳頭循環の増加の原因を調べるために、まず血中エタノール濃度を調べた。飲酒をしていない状態では、血中にエタノールは存在していないが、飲酒 30 分後に血中エタノール濃度が 0.53 ± 0.17 mg/ml となり、その後、代謝されて 90 分後に低下したと考えられる。これは視神経乳頭 NB 値が飲酒 15 分後に極大となり、その後下降していったのとほぼ並行していると考えられた。また、視神経乳頭相対的 NB 値の各個人の最大値と血中エタノール濃度の最大値とを比較すると強い相関が得られた。これらから、飲酒による視神経乳頭循環の増加と血中エタノール濃度の増加との強い関連性が考えられた。

エタノールを経口摂取した場合、消化管で吸収されてから 80% 以上が肝臓で代謝され、体内に貯蔵されることがない²¹⁾。したがって、今回の実験でも飲酒前のエタノール血中濃度は 0 mg/ml であった。肝臓におけるエタノールはアルコール脱水素酵素(ADH)によってアセトアルデヒドとなり、さらに ALDH によって酢酸に変換されてから最終的に水と二酸化炭素に分解されて体外に排出される²²⁾。このことから、飲酒による視神経乳頭循環の

増加はエタノールそのものの作用以外にアセトアルデヒドなど代謝産物の影響の可能性がある。飲酒許容量の個人差はほとんどアセトアルデヒドが体内に蓄積するかしないかで決まり、この蓄積を規定しているのが ALDH 活性である²³⁾。

ヒトの ALDH には ALDH 1~ALDH 4 の 4 種のアイソザイムがあり、このうち ALDH 2 がアルデヒド代謝では最も重要である²³⁾。ALDH 2 は 4 個のサブユニットから成り立ち、その 487 番目のアミノ酸変異によって活性型 ALDH 2¹ と不活性型 ALDH 2² に分けられる。酵素の構造は 2 つのペアサブユニットから成る 4 量体なので、ALDH 2¹/ALDH 2¹、ALDH 2¹/ALDH 2²、ALDH 2²/ALDH 2² の 3 種類の geno type が存在する。ALDH 2¹/ALDH 2² は ALDH 活性の部分欠損者であり、飲酒後に血中アセトアルデヒド濃度が非欠損者に比べて高値となるため、アセトアルデヒドによる顔面紅潮、頻脈、悪心、嘔吐、頭痛などのいわゆる悪酔い症状が出現しやすい。また、ALDH 2²/ALDH 2² の個体は、ALDH 2 活性の完全欠損者であり、アセトアルデヒドの酸化の遅延が著しく、全く飲酒をすることができない²³⁾。

今回の実験では、対象者は ALDH 2 活性非欠損群と ALDH 2 活性部分欠損群の 2 群に分けられた。ALDH 2 活性非欠損群に比較して、部分欠損群では有意に視神経乳頭 NB 値が高値であった。このことから、飲酒による視神経乳頭 NB 値の増加はエタノールから代謝されて生成したアセトアルデヒドの作用によるのではないかと推測された。アセトアルデヒドは、一般に生体内で強力な作用を有していることがわかっており、プロスタサイクリンなどを血管壁から遊離させることにより、イヌ摘出血管(腸間膜、大脳、冠動脈)に対して拡張作用を有することが報告²³⁾されている。このことから、アセトアルデヒドが視神経乳頭の血管抵抗に影響することも十分考えられる。Harris ら¹⁰⁾の実験では飲酒によって眼血流が変化しないとしているが、被検者が ALDH 活性の非欠損者であるヨーロッパ系白人²³⁾であり、アセトアルデヒドが体内から速やかに代謝されて眼血流に影響しなかったと推測される。なお、アセトアルデヒドはその不安定さから血中濃度の測定が難しく、今回は行っていない。しかし、単回のエタノール投与後、代謝産物であるアセトアルデヒドの作用によって視神経乳頭循環が増加することを示す動物実験の結果(小嶋ら、未発表データ)をすでに得ており、今後発表する予定である。

いずれにしても今回の実験結果から、単回の飲酒によって視神経乳頭循環が増加すること、その機序はエタノールから代謝、生成されたアセトアルデヒドによる血管抵抗減少であると考えられることが推測された。

本論文の要旨は第 101 回日本眼科学会総会(平成 9 年 5 月、京都)において発表した。

文 献

- 1) **Levene ZR**: Low tension glaucoma: A critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24: 621—664, 1980.
- 2) **Drance MS**: Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 33: 331—337, 1989.
- 3) **伊東美樹, 関谷善文, 溝上国義**: 低眼圧緑内障(LTG)における循環障害について. *神眼* 8:278—285, 1991.
- 4) **Haefliger OI, Meyer P, Flammer J, Lüscher T**: The vascular endothelium as a regulator of ocular circulation: A new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol* 39: 123—132, 1994.
- 5) **Flammer J**: The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38(Suppl): S 3—S 6, 1994.
- 6) **Kahn HA, Milton, RC**: Alternative definitions of open-angle glaucoma. Effect of prevalence and associations in the Framingham eye study. *Arch Ophthalmol* 98: 2172—2177, 1980.
- 7) **Quigley HA, Enger C, Kaoktz Z, Sommer A, Scott R, Gilbert D**: Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 112: 644—649, 1994.
- 8) **藤島 浩, 上原政雄, 真島行彦, 小口芳久**: VEP に及ぼすアルコールの影響について. *あたらしい眼科* 6: 157—160, 1989.
- 9) **種田芳郎, 奥脇賢一, 佐古恒博, 宇賀茂三, 宮田幹夫, 石川 哲**: エタノールの視覚毒性に関する実験的研究—ラットアルコール視神経症の生理組織学的研究—. *日眼会誌* 92: 1154—1160, 1988.
- 10) **Harris A, Swartz D, Engen D, Beck D, Evans D, Caldemeyer K, et al**: Ocular hemodynamic effects of acute ethanol ingestion. *Ophthalmic Res* 28: 193—200, 1996.
- 11) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H**: Non-contact, two-dimensional measurement of tissue circulation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res* 60: 373—384, 1995.
- 12) **藤居 仁, 小西直樹, 岡本兼児, 土橋良彦**: レーザースペckル法による眼循環測定. *あたらしい眼科* 13: 957—961, 1996.
- 13) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M, Tomidokoro A, Fujii H**: Real-time measurement of human optic nerve head and choroid circulation, using the laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 41: 49—54, 1997.
- 14) **小嵩祥太, 杉山哲也, 東 郁郎, 小西直樹, 藤居 仁**: イソプロピルウノプロストン点眼の人眼眼底末梢循環に及ぼす影響—レーザースペckル法による検討—. *日眼会誌* 101: 605—610, 1997.
- 15) **磯野博明, 木村保孝, 青柳康二, 藤居 仁, 小西直樹**: レーザースペckルフローグラフィによる脈絡膜循環測定. *日眼会誌* 101: 684—691, 1997.
- 16) **Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li T**: Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. *J Clin Invest* 83: 314—316, 1989.
- 17) **原田勝二**: ALDH 2 mutant 検出のための新しい screening 法. *アルコール代謝と肝* 12: 12—14, 1992.
- 18) **Sugiyama T, Utsumi T, Azuma I, Fujii H**: Measurement of optic nerve head circulation: Comparison of laser speckle and hydrogen clearance methods. *Jpn J Ophthalmol* 40: 339—343, 1996.
- 19) **Giurlani PB, Obie GL, Peterson GC, Presley DD**: Alcohol and open angle glaucoma—influence on detection, IOP, BP/IOP ratios. *J Am Optm Assoc* 49: 409—416, 1978.
- 20) **Alm A**: Ocular circulation. In: Hart WM Jr (Ed): *Adler's Physiology of the Eye*, 9th ed. CV Mosby, St Louis, 198—227, 1992.
- 21) **犬塚 祥, 大塚敏文**: アルコールと救急医療. *からだの科学* 192: 56—58, 1997.
- 22) **玉井博修, 加藤眞三, 石井裕正**: アルコールとからだ—代謝と分解のしくみ—. *からだの科学* 192: 20—24, 1997.
- 23) **Toda N, Konishi M, Miyazaki M, Komura S**: The effects of ethanol and acetaldehyde on dog arterial smooth muscle. *J Stud Alcohol* 44: 1—16, 1983.