

## 乳頭出血の既往の有無による正常眼圧緑内障 眼底の網膜血管血流の比較

高橋 慎一, 富田 剛司, 杉山 和久, 佐藤 之英, 北澤 克明

岐阜大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目 的**：正常眼圧緑内障(以下, NTG)における乳頭出血の既往の有無による眼血流動態の違いを, 非緑内障眼の眼血流動態と合わせて比較検討した。

**対象と方法**：乳頭出血の既往のある NTG 14 例 14 眼, 既往のない NTG 12 例 12 眼, 非緑内障眼 10 例 10 眼を対象とした。走査レーザー検眼鏡による蛍光眼底造影像をビデオ録画し, 外部コンピュータシステムに記録した。上耳側, 下耳側の動静脈のフルオレセイン蛍光充盈曲線を解析し, 各血管の蛍光輝度のピーク時間, 動静脈ピーク時間差, 充盈曲線の時定数( $\tau$ )を同定した。

**結 果**：上下耳側動静脈すべてにおいて NTG の 2 群

間では有意な差はなかったが, 両群は非緑内障眼と比較してピーク時間および $\tau$ が有意に延長していた( $p < 0.05$ )。

**結 論**：正常眼圧緑内障眼では, 非緑内障眼と比較して網膜血流の低下が推定された。しかしながら, その低下は乳頭出血の既往の有無には影響されない可能性がある。(日眼会誌 105:177-182, 2001)

**キーワード**：正常眼圧緑内障, 網膜循環, 走査レーザー検眼鏡, 蛍光眼底造影, 画像解析

## Blood Flow in Retinal Vessels of Normal-tension Glaucoma with or without a History of Optic Disc Hemorrhages

Shin-ichi Takahashi, Goji Tomita, Kazuhisa Sugiyama, Yukihide Sato and Yoshiaki Kitazawa

Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : To evaluate blood flow in retinal vessels of normal-tension glaucoma (NTG) with or without a history of optic disc hemorrhages (DH) and compare it with that in non-glaucomatous eyes using scanning laser fluorescein video angiography.

**Methods** : We enrolled 14 eyes of 14 NTG patients with a history of DH (DH (+) group), 12 eyes of 12 NTG patients without history of DH (DH (-) group), and 10 eyes from 10 non-glaucomatous patients matched for age, intraocular pressure, and systemic blood pressure. No statistically significant difference was observed between the DH (+) and DH (-) groups of NTG in the global indices of the Humphrey visual field. Fluorescein angiography was performed using a scanning laser ophthalmoscope with an argon blue laser. A series of approximately 100 consecutive video images at 1/2 second intervals from just before the dye appearance in the central retinal artery was loaded into an external personal computer system. Based on this acquired image series, we obtained fluorescein filling curves for 10 × 10 pixel measuring areas placed on each of the superior-temporal and inferior-temporal branch retinal arteries and veins at 1/5 papillary diameter from the disc edge. In each vessel, time to the highest fluorescein intensity (peak time, sec) and the time con-

stant of the filling curve ( $\tau$ , sec) were obtained. Time difference between the peak times in vein and artery (peak time difference) was also calculated.

**Results** : Statistically significant differences were observed among the three groups in the peak time of inferior-temporal artery and vein, and superior-temporal vein (ANOVA,  $p < 0.01$ ). Also there were statistically significant differences in the  $\tau$  of all vessels (ANOVA,  $p < 0.05$ ). No statistically significant differences were observed in the peak time differences. By multivariate analysis, the DH (+) and DH (-) groups of NTG showed significantly longer peak times and  $\tau$ s than did the non-glaucomatous eyes ( $p < 0.05$ ). However, no statistically significant differences were observed in any parameters between the DH (+) and DH (-) groups of NTG.

**Conclusions** : In NTG, dye filling rate in both the central retinal arteries and veins seems to be delayed. However, this delay does not differ between DH (+) and DH (-) groups. (J Jpn Ophthalmol Soc 105:177-182, 2001)

**Key words** : Normal-tension glaucoma (NTG), Blood flow in retinal vessels, Scanning laser ophthalmoscope, Fluorescein angiography, Fluorescein filling curves

別刷請求先：500-8705 岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 高橋 慎一  
(平成 11 年 12 月 27 日受付, 平成 12 年 9 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Shinichi Takahashi, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine,  
40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

(Received December 27, 1999 and accepted in revised form September 12, 2000)

## I 緒 言

近年、緑内障性視神経障害の発生要因の一つとして循環障害性の要因が再注目されている<sup>1)2)</sup>。血流動態の果たす役割を解明するために、緑内障眼において眼循環動態を臨床的に評価する試みが超音波カラー Doppler 法<sup>3)4)</sup>、レーザー Doppler 法<sup>5)6)</sup>、レーザー スペックル法<sup>7)8)</sup>、スキヤニングレーザー Doppler 法<sup>9)~11)</sup>などを用いて報告されている。蛍光眼底造影法を用いた緑内障の乳頭や網膜循環の評価は中でも最も古くから行われている方法の一つであるが<sup>12)13)</sup>、最近、連続写真やビデオ画像をコンピュータ画像解析し、血管内や組織局所の蛍光色素の充盈速度などを解析する試みがなされている。Wolf<sup>14)</sup>、Sugihara<sup>15)</sup>は原発開放隅角緑内障(以下、POAG)は正常眼に比し網膜循環の遅延があると報告した。一方、Duijm<sup>16)</sup>は POAG は正常眼に比し網膜循環は遅延しているものの、正常眼圧緑内障(以下、NTG)では正常眼と差はなかったと報告している。しかしながら、NTG の網膜循環動態に関する知見は未だ完全ではない。NTG 眼においては、網膜表層の静脈性出血と考えられる乳頭出血の出現頻度が高いことが報告<sup>17)18)</sup>されており、これらの眼においては網膜循環障害の存在も考えられるが、乳頭出血と出血の既往のみ見られない眼における循環動態の違いを検討した報告は、我々の知り得る限り存在しない。

走査レーザー検眼鏡(以下、SLO)のアルゴンブルー光を用いると、コントラストのよい明瞭なフルオレセイン蛍光眼底造影像が得られ、結果はビデオテープに記録できるため、最近ではこれらの画像を解析した報告が多い<sup>14)16)19)</sup>。今回、我々は SLO を使用して得られた緑内障の視神経乳頭ビデオ蛍光造影像の充盈曲線を解析し、特に NTG における乳頭出血(以下、DH)の既往の有無により眼血流動態に差が存在するか否かを検討した。さらに、非緑内障眼と NTG との違いも併せて検索し、若干の知見が得られたので報告する。

## II 対象と方法

対象は、1997年11月から1998年9月までの間に、ゲインを固定して SLO ビデオ蛍光眼底造影を施行した 48 例 48 眼のうち、撮影中眼球運動が少なくピントも鮮明で、以後の画像解析が可能で良好な画像が得られた 36 例 36 眼である。内訳は、NTG で DH の既往のある 14 例 14 眼[以下、NTG(DH+)群。男性 3 例 3 眼、女性 11 例 11 眼、平均年齢 59.2±11.4(平均値±標準偏差)歳]、NTG で DH の既往のない 12 例 12 眼[以下、NTG(DH-)群。男性 3 例 3 眼、女性 9 例 9 眼、平均年齢 65.4±9.9 歳]および、非緑内障 10 例 10 眼(男性 6 例 6 眼、女性 4 例 4 眼、平均年齢 59.5±10.5 歳)である。対象は、それぞれ下記の診断基準を満たすものとした。すなわち、NTG では、①眼圧≤21 mmHg(含む、日内変動測定)、②両眼正常開放

隅角、③緑内障性視野変化と対応する緑内障性視神経乳頭変化が少なくとも 1 眼に存在、④脳神経外科的、耳鼻科的に視神経乳頭に緑内障様変化や視野変化を起し得る疾患が、コンピュータ断層撮影(CT 撮影)を含む検索で除外される症例とした。さらに、DH(+)群は、1~1.5 か月間隔での経過観察中[平均観察期間 63.9±24.9(平均値±標準偏差)か月]に 1 回以上乳頭出血が観察された症例で、出血の出現した側の眼を対象とし、DH(-)群は、1~1.5 か月間隔での経過観察中(平均観察期間 85.2±21.1 か月)に両眼ともに一度も乳頭出血が観察されなかった症例を対象とした。非緑内障眼は、片眼性に網膜疾患(黄斑円孔あるいは加齢黄斑変性症)が存在する健側眼で、両眼とも緑内障の存在が否定される症例とした。また、すべての症例は、高血圧、糖尿病の病歴がなく、眼底に出血や白斑などの高血圧性あるいは糖尿病性変化や、その他眼底血流に影響を及ぼすと考えられる重篤な障害のないものとした。さらに、内眼手術の既往がなく、前眼部、中間透光体にも軽度の白内障以外特記すべき障害のないものを選択した。両眼基準を満たすものについては、無作為に 1 眼を選択した。対象患者には、ヘルシンキ宣言に基づき予め検査の内容を十分説明し、全員インフォームド・コンセントを得た。

視野指標として、眼底造影検査日から 3 か月以内に施行された Humphrey Field Analyzer 630 プログラム中心 30-2 による視野検査結果の mean deviation(MD, dB)と corrected pattern standard deviation(CPSD, dB)を用いた。

血管内での蛍光色素の飽和を極力避けるため、蛍光造影は 10%フルオレセイン溶液 1 ml のみとし、予め生理食塩水で肘静脈確保されている側方から注入し、同時に 20 ml の生理食塩水でフラッシュした。ローデンストック社製 SLO のアルゴンブルーレーザー波長 488 nm を用い、レーザー強度 B 6、ビデオ感度 6、画角 20°で毎秒 30 フレームの連続画像撮影を行い、記録は 8 mm ビデオテープレコーダー(ソニー)で行った。

記録された連続画像を、デジタルタイムベースコレクタ、モニター、キーボード、およびパーソナルコンピュータに蛍光画像専用画像解析プログラムを搭載したウエルシステム®に入力し、画像解析を行った。なお、実際の蛍光密度(試験管内の蛍光濃度)とそれを測定した SLO のビデオテープ上の画面の濃淡(蛍光強度)は直線関係になることを予め実験的に確認した( $R^2=0.978$ ,  $p<0.001$ )。実際の方法は、造影開始前から 0.5 秒毎に約 1 分間分の画像(計、約 100 画像)をウエルシステムに取り込んだ。それぞれの画像上の上耳側および下耳側網膜中心動脈および静脈において、乳頭から約 0.2 乳頭径離れた可能な限り同一部位の平均蛍光輝度を、同一検者が 10×10 ピクセルの測定ウインドウで測定し、それらをプロットすることにより充盈曲線を求めた(図 1)。画像上で最初の造影が

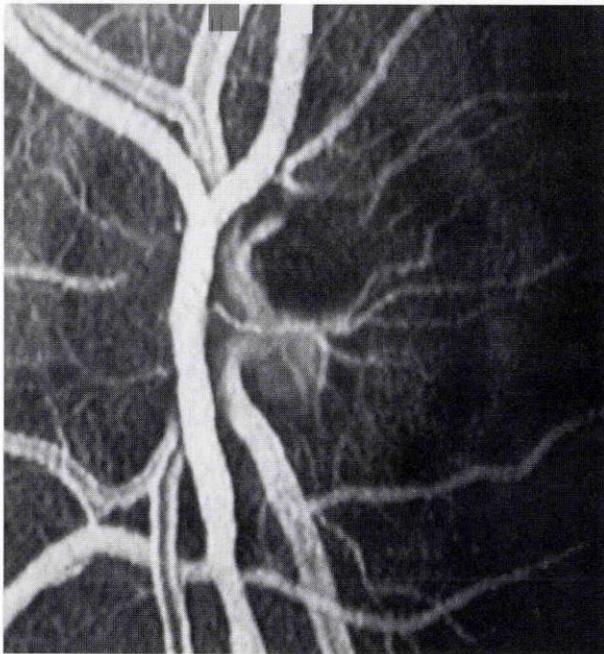


図1 パーソナルコンピュータに取り込んだ走査レーザー検眼鏡(SLO)画像。

画像上の網膜中心動静脈において乳頭から約0.2乳頭径離れた可能な限り同一部位の平均蛍光輝度を、同一検者が10×10ピクセルの測定ウィンドウでプロットすることにより蛍光輝度を測定した。黄色の部分为上耳側動脈測定部位を示し、赤の部分は上耳側静脈測定部位を示す。

みられた時点を0sとして蛍光が最高輝度まで達する時間(ピーク時間,s)を、充盈曲線上から同定し(図2)、最初に動脈に蛍光が出現し、次に静脈に蛍光が出現するまでの時間差、すなわち動静脈出現時間差(s)を測定した。さらに、静脈のピーク時間から動脈のピーク時間を引いた動静脈ピーク時間差(s)を求めた。また、充盈曲線を指数関数としてみた場合、極大値の63.2%に達するまでの定数、すなわち、時定数( $\tau$ , tau, s)を算出した。血管内に蛍光が出現する時期と最高強度に達するまでの時間の同定については、明らかに蛍光がない時の血管内輝度をベースライン値として測定し、その値から上昇し始めた時をもって、造影のはじまりとした。

全対象患者に対し、血圧測定を座位で蛍光眼底造影直前に施行し、収縮期血圧、拡張期血圧を求めた。また、眼圧測定はGoldmann 圧平眼圧計で造影終了後測定した。さらに、これらの値から眼灌流圧を計算した(灌流圧=平均血圧×2/3-眼圧、平均血圧=拡張期血圧+(収縮期血圧-拡張期血圧)/3)。

統計学的解析として、一元配置分散分析(ANOVA)および多重比較(Bonferroni/Dunn法)を用いた。有意水準は $p<0.05$ とした。

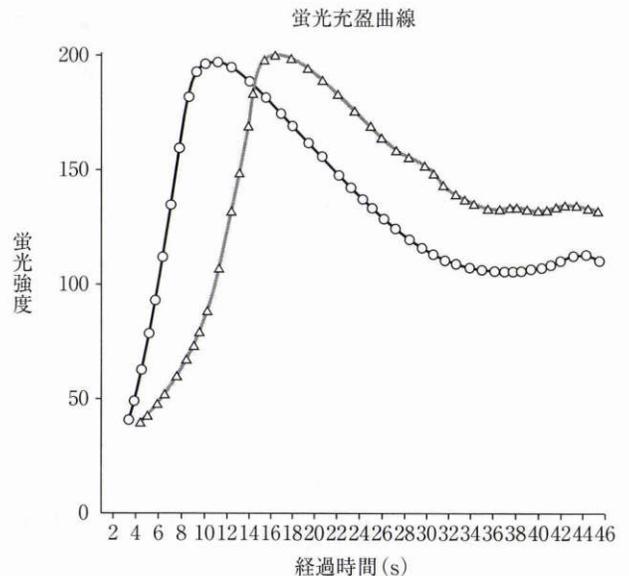


図2 プロットされた蛍光強度を縦軸に、蛍光強度を横軸に経過時間で示された充盈曲線の1例。

画像上で最初の造影がみられた時点を0sとして、蛍光が最高輝度まで達する時間(ピーク時間,s)を充盈曲線より同定した。○の曲線は上耳側動脈の充盈曲線を示し、△の曲線は上耳側静脈の充盈曲線を示す。

### III 結 果

平均屈折値、収縮期血圧、拡張期血圧では、ANOVA および多重比較において3群の間に有意な差はなかった。さらに、平均眼圧、灌流圧、経過観察期間についても3群の間に有意な差はなかった(表1)。また、視野MD値は非緑内障眼で有意に値は大きく、CPSD値は有意に低かったが(ANOVA および多重比較,  $p<0.05$ )、NTGの2群間に差はなかった(表1)。

NTGにおける上耳側動脈および下耳側動脈の蛍光輝度ピーク時間、ならびに $\tau$ 値は非緑内障眼と比較して有意に長かった(ANOVA および多重比較,  $p<0.05$ )。同様に静脈の蛍光輝度ピーク時間、 $\tau$ 値についても、NTGは非緑内障眼群と比較して静脈の蛍光輝度ピーク時間が有意に長かった(ANOVA および多重比較,  $p<0.05$ )。しかしながら、NTG(DH+)、NTG(DH-)の2群間では有意な差はなかった(ANOVA および多重比較)(表2,3)。

上耳側動静脈出現時間差において、非緑内障眼はNTGと比較して時間差は有意に短かった(ANOVA および多重比較)。下耳側では、3群間で差のある傾向がみられたものの有意ではなかった(ANOVA,  $p=0.067$ )(表4)。NTGの2群間ではいずれも差はなかった。一方、上耳側動静脈ピーク時間差ならびに下耳側動静脈ピーク時間差は3群間において有意な差はなかった(表4)。

### IV 考 按

SLOを用いたフルオレセイン蛍光ビデオ眼底造影を

表 1 対象の臨床データ

	NTG DH (+) (14)	NTG DH (-) (12)	非緑内障 (10)	
年齢 (歳)	59.2 ± 11.4	65.4 ± 9.9	59.5 ± 10.5	NS
男 / 女	3 / 11	3 / 9	6 / 4	
屈折 (等価球面值, D)	-1.23 ± 2.99	0.22 ± 1.04	0.45 ± 1.07	NS
眼圧 (mmHg)	13.9 ± 2.2	14.5 ± 1.3	13.0 ± 3.6	NS
血压 (mmHg)				
収縮期	120.2 ± 17.7	123.4 ± 19.2	123.0 ± 17.6	NS
拡張期	73.1 ± 8.6	75.3 ± 10.4	70.8 ± 7.3	NS
灌流圧 (mmHg) *	45.3 ± 7.3	46.2 ± 8.0	46.0 ± 8.3	NS
視野指標 (dB)				
MD	-5.90 ± 4.08	-4.80 ± 3.6	-1.50 ± 1.28	p < 0.05
CPSD	8.38 ± 5.23	7.87 ± 2.8	1.12 ± 1.21	p < 0.05

平均値 ± 標準偏差, 一元配置分散分析および多重比較, NTG: 正常眼圧緑内障, DH: 乳頭出血, †: p < 0.05, NS: not significant, 括弧内: 眼数, 視野指標: Humphrey Field Analyzer 630, プログラム中心 30-2 MD: mean deviation CPSD: corrected pattern standard deviation, \*: 灌流圧 = 平均血压 × 2/3 - 眼圧, 平均血压 = 拡張期血压 + (収縮期血压 - 拡張期血压) / 3

表 2 充盈曲線の解析結果: ピーク時間

	NTG (DH+) (14)	NTG (DH-) (12)	非緑内障 (10)
ピーク時間 (s)			
上耳側動脈	5.9 ± 1.1	5.9 ± 1.1	4.8 ± 0.9
上耳側静脈	11.5 ± 2.8	10.9 ± 1.4	8.8 ± 1.3
上耳側動脈	6.0 ± 1.4	5.8 ± 0.7	4.4 ± 1.3
上耳側静脈	11.6 ± 2.7	11.2 ± 1.3	8.4 ± 2.2

平均値 ± 標準偏差, 一元配置分散分析および多重比較, †: p < 0.05, 括弧内: 眼数

表 3 充盈曲線の解析結果: τ 値

	NTG (DH+) (14)	NTG (DH-) (12)	非緑内障 (10)
τ (s)			
上耳側動脈	2.1 ± 0.8	1.9 ± 0.8	1.1 ± 0.8
上耳側静脈	6.1 ± 1.4	5.2 ± 1.0	3.9 ± 1.1
上耳側動脈	2.4 ± 0.9	2.1 ± 0.9	1.0 ± 0.8
上耳側静脈	6.0 ± 1.1	5.6 ± 1.8	3.7 ± 1.2

乳頭出血の既往のある NTG 眼と経過観察中出血の既往のない NTG 眼, および非緑内障眼に施行し, 視神経乳頭から約 0.2 乳頭径離れた部位での網膜中心動静脈の蛍光充盈速度を比較検討した. その結果, NTG 眼においては, 非緑内障眼に比し動脈, 静脈の蛍光輝度ピーク時間, τ 値が有意に延長していた. しかしながら, NTG 眼においては乳頭出血の既往の有無によりこれらのパラメータに差異はなかった.

Duijm ら<sup>16)</sup>は我々とほぼ同様の方法で眼底血流解析を行い, POAG は正常眼に比し網膜循環は遅延しているも

の, NTG では正常眼と差はなく, 逆に脈絡膜循環においては, POAG は正常眼と差はなく, NTG は正常眼に比し脈絡膜循環が遅延していたと報告している. このことから, 彼らは NTG では, その病因に脈絡膜循環がより関与しているのではないかと結論している. 今回の我々の結果は, Duijm らの報告における POAG 群により近い結果であった. しかしながら, 彼らは SLO の画角を 40° に設定したのに対し, 我々はより詳細に網膜血管の蛍光充盈速度を解析する目的で, 画角を 20° に設定して行った. 本研究で NTG の網膜血流が, 非緑内障眼に比し充盈速

表 4 充盈曲線の解析結果：時間差

	NTG(DH+) (14)	NTG(DH-) (12)	非緑内障 (10)
動静脈出現時間差 (s)			
上耳側動静脈	3.2±0.7	3.1±0.9	2.3±0.8
下耳側動静脈	3.0±0.9	3.2±0.6	2.4±0.9
ピーク時間差 (s)			
上耳側動静脈	5.6±2.3	5.1±1.4	4.0±1.5
下耳側動静脈	5.6±1.4	5.5±1.5	4.0±1.5

度が低下していたのは、解析画像の画角の違いも一因かも知れないが、あるいは日本人と欧州人とで NTG における網膜循環に人種差の存在する可能性もある。また、今回の我々の解析結果では、乳頭出血の既往の有無は網膜血流に関係がなかった。乳頭出血は、NTG においては視野進行の予後不良因子の一つであると報告<sup>20)21)</sup>されているが、乳頭出血が視神経乳頭に対して直接的な障害をもたらしているのか、視神経障害に起因する二次的な変化であるかは不明な点も残っている。Sugiyama ら<sup>22)</sup>の血管鋳型標本の検討によれば、視神経乳頭表層の血管系は網膜中心静脈に注ぐ静脈性の毛細血管である。したがって、乳頭出血は網膜表層の静脈性出血である可能性が高く、網膜循環の障害に由来するものでないかと考えられる。そのため、今回乳頭出血既往眼とそうでない NTG 眼や非緑内障眼の網膜循環に差が存在するか否かを検討した。しかしながら、今回の我々の結果では、少なくとも大きな血管レベルでは、乳頭出血眼と非出血眼では網膜循環に差のなかったことから、乳頭出血は網膜循環以外の何らかの乳頭障害が反映された結果の二次的な変化である可能性も否定できない。今回は分枝血管という比較的大血管において検討を行ったが、実際の乳頭出血は明らかに末梢の細血管に関連した障害であり、末梢レベルでの循環障害、あるいは視神経乳頭の変化に連動した細血管の物理的障害に関連している可能性は十分ある。しかしながら、今回の我々の血管評価方法では微小血管における血流を検討するには、測定ウインドウの大きさなどの技術的問題により行っていない。今後、検討すべき問題と考える。

一方、動静脈への蛍光の出現時間差やピーク時間差には、NTG と非緑内障眼とではほとんど差がなかった。これは、NTG の網膜通過時間は非緑内障とほぼ同等であることを意味しており、NTG では眼内へ流入する血流がもともと低下している可能性を推定すると考えられる。ただし、今回の症例では眼灌注圧に NTG と非緑内障で差はなかったため、血圧と眼圧の関係のみではこのことは説明ができない。しかしながら、超音波カラードップラ法を用いた報告では、正常眼に比し NTG では眼窩内血管の血流速度の低下が推定されており<sup>23)24)</sup>、このことは今回の我々の結果を支持するものと思われる。また、今回の検討で上耳側血管の動静脈蛍光出現時間差において、非

緑内障眼と NTG 眼とで有意差があるのに対して、下耳側血管におけるそれに差はなかった。このことに関し、Chung ら<sup>25)</sup>は緑内障による視野欠損や糖尿病に起因した毛細血管瘤の頻度が上下網膜で異なることに注目し、スキヤニングレーザードップラフローメトリー法を用いた検討により、視神経乳頭部の下耳側網膜では上耳側網膜に比し血流量は多いと報告しており、我々とは血流評価手段は異なるが、眼球の上半球と下半球で何らかの網膜循環の違いが反映されている可能性があり、興味深い。

以上、結論として、SLO を用いたフルオレセイン蛍光ビデオ眼底造影像において、NTG 眼の網膜中心動静脈の蛍光充盈速度は、非緑内障眼に比し有意に低下していた。しかしながら、乳頭出血の既往の有無と充盈速度には関連はなく、乳頭出血は網膜循環障害に由来する一次的变化とは考えにくかった。今後、NTG 眼の乳頭出血の意義について脈絡膜循環の解析、乳頭出血の既往のある NTG 眼において、乳頭出血時および出血のない時における血流の比較など、今後さらなる検討が必要である。

本論文の要旨は第 103 回日本眼科学会総会(1999 年、千葉市)で報告した。

## 文 献

- 1) Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW, Feldman F: Studies of factors involved in the production of low-tension glaucoma. Arch Ophthalmol 89: 457-465, 1973.
- 2) Flammer J, Gasser P, Prunte CH, Yao K: The probable involvement of factors other than intraocular pressure in the pathogenesis of glaucoma. In: Drance SM, et al (Eds): Pharmacology of Glaucoma. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 273-283, 1992.
- 3) Niwa Y, Harris A, Kagemann L, Yamamoto T, Matsubara M, Takahashi E, et al: A new system to supply carbon dioxide safely to glaucoma patients. Jpn J Ophthalmol 43: 16-19, 1999.
- 4) Yamamoto T, Niwa Y, Kawakami H, Kitazawa Y: The effect of nilvadipine, a calcium-channel blocker, on the hemodynamics of retrobulbar vessels in normal-tension glaucoma. J Glaucoma 7: 301-305, 1998.
- 5) Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J,

- Maguire MG** : Optic nerve blood flow in glaucoma : Effect of systemic hypertension. *Am J Ophthalmol* 127 : 516—522, 1999.
- 6) **Petrig BL, Riva CE, Hayreh SS** : Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am J Ophthalmol* 127 : 413—425, 1999.
- 7) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M, Tomidokoro A, Fujii H** : Real-time measurements of human optic nerve head and choroid circulation, using the laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 49—54, 1997.
- 8) **Tomita K, Araie M, Tamaki Y, Nagahara M, Sugiyama T** : Effect of nilvadipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 1144—1151, 1999.
- 9) **Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazuy J, Groh MJ** : Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma* 5 : 99—105, 1996.
- 10) **川上秀昭, 富田剛司, 劉 新毅, 篠原久司, 北澤克明** : スキャニングレーザー Doppler フローメーターによる視神経乳頭部血流の測定変動. *臨眼* 51 : 995—998, 1997.
- 11) **Park KH, Tomita G, Onda E, Kitazawa Y, Cioffi GA** : *In vivo* detection of perineural circular arterial anastomosis (circle of Zinn-Haller) in a patient with large peripapillary chorioretinal atrophy. *Am J Ophthalmol* 122 : 905—907, 1996.
- 12) **Raitta C, Sarmela T** : Fluorescein angiography of the optic disc and the peripapillary area in chronic glaucoma. *Acta Ophthalmol* 48 : 303—308, 1970.
- 13) **Schwartz B, Rieser JC, Fishbein SL** : Fluorescein angiographic defects of the optic disc in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95 : 1961—1974, 1977.
- 14) **Wolf S, Arend O, Sponsel WE, Schulte K, Cantor LB, Reim M** : Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 100 : 1561—1566, 1993.
- 15) **Sugihara I** : The relationship between retinal circulation and aqueous humor outflow, disc cupping or intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Bull Yamaguchi Med Sch* 36 : 79—89, 1989.
- 16) **Duijm HFA, Van den Berg TJTP, Greve EL** : A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 123 : 644—656, 1997.
- 17) **Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T** : Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 93 : 853—857, 1986.
- 18) **Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, Onda E, Shinohara H, Park KH** : The associations of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 104 : 1926—1933, 1997.
- 19) **Harris A, Arend O, Kopecky K, Caldmeyer K, Wolf S, Sponsel W, et al** : Physiological perturbation of ocular and cerebral blood flow as measured by scanning laser ophthalmoscopy and color Doppler imaging. *Surv Ophthalmol* 38 : s 81—s 86, 1994.
- 20) **Ishida K, Yamamoto T, Kitazawa Y** : Clinical factors associated with progression of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 7 : 372—377, 1998.
- 21) **Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y** : Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 105—108, 1999.
- 22) **Sugiyama K, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM** : Optic Nerve and peripapillary choroidal microvasculature in the primate. *J Glaucoma* 3 : S 45—S 54, 1994.
- 23) **Yamazaki Y, Miyamoto S, Hayamizu F** : Color Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in glaucomatous and normal subjects. *Jpn J Ophthalmol* 38 : 317—321, 1994.
- 24) **Butt Z, Mckillop G, O'Brien C, Allan P, Aspinall P** : Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye* 9 : 29—33, 1995.
- 25) **Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzosi HJ, et al** : Regional differences in retinal vasucular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2448—2453, 1999.