

平成 17 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

生理的刺激に対する眼循環調節機構の解明

長岡 泰司

旭川医科大学眼科学教室

要 約

眼循環は様々な生理的刺激に対し、生体の恒常性を維持するように合目的に血流を調節している。この生理的血流調節機構の破綻が重篤な網膜疾患の発症進展に関与すると考えられ、この調節機構の解明とその評価法の確立は日常臨床においても重要な意味を持つと考えられる。眼循環に影響を及ぼす生理的刺激に関し、我々はこれまで低酸素、高二酸化炭素、血圧上昇に対する網膜循環の反応とそのメカニズムを解明してきた。生理的刺激の一つである温度変化に関しては、近年加齢黄斑変性の治療法として経瞳孔温熱療法(TTT)が行われるようになり、TTTの眼循環への影響を検討した報告が散見されるが、眼組織温度変化による眼循環への影響に関しては詳しい検討がなされていない。そこで、我々は健康成人を対象とし、手持ち電法器を用いて眼球を10分間加

熱し、負荷前後においてレーザードップラ眼底血流計(キャノン CLBF model 100)で網膜血流量を、中心窩脈絡膜血流量をレーザードップラ血流計でそれぞれ測定した。得られた結果から、眼球加熱負荷により網膜血流量は増加するが、中心窩脈絡膜血流量は反対に減少することが明らかとなった。今回観察された網膜血流増加および中心窩脈絡膜血流量の減少は、網膜組織温度を一定に保つ眼循環の生理学的調節機構を反映すると推測された。(日眼会誌 110:872-878, 2006)

キーワード：網膜循環、脈絡膜循環、眼球加熱、レーザードップラ流速法、レーザードップラ血流測定法

A Review

Physiological Mechanism for the Regulation of Ocular Circulation

Taiji Nagaoka

Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

Abstract

Ocular circulation is regulated to maintain the homeostasis of retinal function in response to physiological stimulus. It is important to understand the mechanism of the regulation of ocular circulation under physiological conditions because the impairment of ocular circulation should cause severe retinal disorders. We previously investigated the physiological mechanism of ocular circulation in response to hypoxia, hypercapnia, and acute increased systemic blood pressure. In addition, it was reported that transpupillary thermotherapy might change ocular blood flow in patients with age-related macular degeneration. However, it still remains unclear whether the increased ocular tissue temper-

ature may be associated with alteration of the ocular blood flow. Therefore, we examined the effect of ocular warming on retinal blood flow (RBF) and subfoveal choroidal blood flow (CBF) in humans. Ocular warming was induced in 10 healthy volunteers using an ocular warming lamp for 10 minutes. The RBF in the retinal artery and vein and the CBF in the foveal region were examined with a retinal laser Doppler velocimetry system and a laser Doppler flowmeter, respectively. Ocular warming increased RBF in the retinal artery and vein but decreased CBF in the foveal region. The CBF in the foveal region may contribute to maintaining a constant retinal temperature in response to ocular

別刷請求先：078-8510 旭川市緑が丘東2-1-1-1 旭川医科大学眼科学教室 長岡 泰司

(平成18年3月31日受付, 平成18年8月16日改訂受理) E-mail: nagaoka@asahikawa-med.ac.jp

Reprint requests to: Taiji Nagaoka, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka Higashi, Asahikawa 078-8510, Japan

(Received March 31, 2006 and accepted in revised form August 16, 2006)

warming.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 872—878, 2006)

Key words : Retinal blood flow, Choroidal blood flow, Ocular warming, Laser doppler velocimetry, Laser doppler flowmetry

I はじめに

眼組織が正常に機能し、良好な視機能を維持するためには、組織の需要に見合う適切な血液の配分が必要不可欠である。言い換えると、眼循環の障害は視機能の障害に直結する重篤な病態である。眼循環は様々な生理的刺激に対し、生体の恒常性を維持するように合目的に血流を調節している。この生理的血流調節機構の破綻が糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症など重篤な網膜疾患の発症進展に関与すると考えられており、この調節機構の解明とその評価法の確立は日常臨床においても重要な意味を持つと考えられる。これまでの眼循環研究は臨床研究が中心であり、生理学的調節機構に関する基礎的研究は少なく、未だに解明されていない疑問が多く残されている。眼循環研究の最終目標としては日常臨床に必要な検査法としての地位と臨床的意義を確立することであるが、より良い臨床研究を行うには、この生理学的な調節機構を明らかにし、いかにして正常な状態が維持されているかを知らなければならない。

本総説では、眼循環の生理学的調節機構について概説し、これまで我々が行ってきた眼循環研究から得た生理学的知見を述べる。

II 眼循環評価法

眼循環測定法としていくつかの方法がすでに臨床応用されているが、我々は主にレーザードップラ法を応用した眼循環測定法である laser doppler velocimetry (LDV) 法および laser doppler flowmetry (LDF) 法を用いている。いずれも眼底カメラを改良した装置で、直接眼底を観察しながら赤血球の血流速度を直接的かつ非侵襲的に測定できるという利点がある。

LDV 法は、網膜血管の中を流れる赤血球の速度にレーザ光を照射すると周波数が偏位し(ドップラ効果)、この周波数変位が血流速度に比例することを利用して、網膜血流速度(velocity)を測定することができる。さらに、測定部位での2方向から反射レーザ光のドップラシフトを検出することで1本の血管を流れる血流速度の絶対値を算出し、さらに、同時に測定した血管径と合わせて、最も重要な網膜循環パラメータである網膜血流量の絶対値を算出することができる¹⁾。この絶対値の測定ができるということは临床上非常に重要な意味を持つ。すなわち、同一個体における測定値の変化を検出するだけでなく、個体間、すなわち正常者と患者から得られた結果を比較することも可能となる。従来の装置では

1回の測定に数秒間かかるため固視微動による測定部位のずれが問題であったが、最近の装置では固視を追跡するトラッキングシステムが備わり、安定して信頼性の高い測定が可能となった²⁾。我々はこの装置の特徴をさらに生かし、血管径と血流速度から血管壁の内面に接線方向にかかるずり応力(シェアストレス)の指標であるずり速度を算出し、cone-plate viscometer から得られる血液の viscosity を合わせて求めることにより、網膜血管のシェアストレスを定量的に評価できることを示した³⁾。また、得られた結果から、網膜動脈の第1分岐では 54 dyne/cm²、静脈の第1分岐では 25 dyne/cm²と、他の臓器の血管に比べ高いシェアストレスが網膜血管にかかっていることが明らかとなった。また、網膜動脈の第2分岐では第1分岐に比べシェアストレスは低値であり、網膜血管床ではシェアストレスの分布が一様ではないことが明らかとなった。従来から用いられている血流量に加え、ずり速度あるいはシェアストレスなど新しい指標を取り入れることで、より詳細な眼循環評価が可能となった。特にシェアストレスの指標であるずり速度に関しては、虚血性心疾患患者を対象とした臨床研究の結果から、全身性の動脈硬化の指標である頸動脈中膜内膜厚(IMT)と正相関することを我々は見出し⁴⁾、動脈硬化の定量的評価の指標としても有用であると考えられる。

我々は眼循環調節のメカニズムを詳しく検討するため、眼球の構築が人眼に類似するネコをモデル動物とした *in vivo* での実験系を確立した⁵⁾。全身麻酔により全身循環を安定させた状態で実験を行えるようにし、信頼性の高い眼循環測定が可能となった。循環調節の生理的メカニズムの解明には各種薬剤の投与は不可欠であるが、その多くは静注で用いると全身循環にも影響を及ぼすため、正確に眼局所の循環動態を評価できない可能性がある。そこで我々は、薬物を硝子体投与することで全身への影響を最小限にすることにした。

もう一つの測定法である LDF 法は単一波長のレーザ光を組織に照射し、組織内を移動する赤血球に反射して周波数偏位した光を解析し、相対的な血流量を求める方法である⁶⁾。LDV と同じように、周波数偏位が大きければ組織の血流速度も速いという原理を利用している。中心窩は網膜血管がないので、中心窩にレーザ光を照射して得られる結果は中心窩の脈絡膜、それも毛細血管板レベルの血流を反映するとされる。中心窩の脈絡膜循環の異常は視機能に直結するため、この部位の循環動態の評価は临床上重要であると考えられる。我々の2

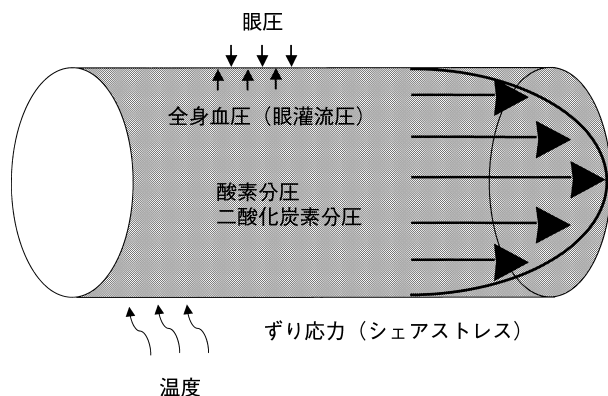


図1 眼循環に影響を与える生理的刺激。

全身血圧および眼圧から規定される眼灌流圧は血管壁の緊張性を変化させる。また、血液中の酸素分圧・二酸化炭素は鋭敏に眼循環を変化させる。血液の流れにより血管壁の接線方向にかかるずり応力(シェアストレス)も定常状態における血流調節に関与する。眼球の温度変化も眼循環に影響を与える。

型糖尿病患者を対象とした検討では、すでに網膜症のない段階からこの部位の血流は低下しており、黄斑浮腫を伴うと血流はさらに低下していた⁷⁾。このことから、中心窩の脈絡膜血流障害が黄斑浮腫の発症・進展になんらかの影響を及ぼしていると考えられる。

III 眼循環に影響を与える生理的刺激—酸素—

眼循環に影響を与える生理的刺激を図1に示す。その中でも酸素は組織の代謝活動維持に欠かすことのできない重要な因子である。網膜は組織単位あたりの酸素消費量が最も多い臓器であるといわれており、酸素分圧の変化は視機能に重要な影響を与えられ、網膜循環は酸素分圧の変化に鋭敏に反応して網膜組織の代謝活動を一定に保つように調節され、これは広義の網膜血流自己調節機構(オートレギュレーション)とされている。生理的状态においては、高酸素負荷により網膜血管は収縮、網膜血流は低下し、低酸素負荷では網膜血管は拡張、網膜血流は増加することが知られている。

高酸素負荷による網膜血流量減少は、糖尿病などの病的状態で減弱、さらに光凝固治療後に改善することが知られており⁸⁾、古くから網膜血管の状態を反映する指標とされている。この網膜血流量低下には血管内皮由来の収縮性物質であるエンドセリン-1が関与しているとされている⁹⁾。網膜動脈・静脈閉塞などの網膜虚血性疾患の治療に高酸素投与が行われることがあるが、100%純酸素負荷では網膜血流量を減少させることによって、かえって病態を悪化させる可能性がある。95%酸素に5%CO₂を混合したcarbogenを投与するとCO₂による網膜血管拡張作用(後述)のため100%酸素のみを負荷した場合よりも網膜組織酸素分圧は上昇する¹⁰⁾¹¹⁾。

低酸素負荷による網膜血流増加のメカニズムに関して

は、重要な血管拡張性物質である一酸化窒素(Nitric Oxide, NO)の関与が推測されていたが、詳しい検討はなされていなかった。我々のネコを用いた検討では、10%酸素吸入により血中酸素分圧が低下し網膜血流量が増加するが、NO合成酵素阻害薬L-NAMEの硝子体内前投与により増加反応が抑制された⁵⁾。これより、低酸素刺激に対する血流増加反応には眼球局所のNOが関与することが明らかとなった。また、この反応には血流増加によるシェアストレスの増加を感知した血管内皮からのNO産生により血管が拡張する、いわゆる血流依存性調節機構が関与していることも明らかとなった。

ここで低酸素刺激による網膜血流増加の生理学的メカニズムを考えると、血中酸素分圧低下による網膜組織への酸素供給の減少により網膜組織ではadenosineやlactateなどの代謝産物が放出され、まずは毛細血管レベルでの血管拡張が引き起こされる。この毛細血管レベルでの血管拡張により網膜血流は増加する。そしてこの血流増加により、さらに上流の網膜細動脈レベルでは血管壁にかかるシェアストレスが増加する。このシェアストレスの増加を感知した血管内皮は内皮細胞からNOを放出して血管を拡張させ、結果的にシェアストレスをセットポイントに戻すものと考えられる。このように生体はいくつかの調節機構が協調的かつ合目的に働くことにより恒常性を維持していると考えられる。このシェアストレスの変化に対応した網膜血管内皮からのNO放出は、血管内皮機能の指標とされており、糖尿病や高血圧など様々な病態で血流量の変化に先行して血管内皮機能は障害されることが、前腕動脈や冠動脈の検討から明らかとなっている。今後はより細い動脈である網膜血管における非侵襲的な血管内皮機能が臨床診断に重要となると考えられる。

IV 眼循環に影響を与える生理的刺激—二酸化炭素—

二酸化炭素は生体の多くの臓器で血管拡張作用を有することが示されている。網膜においても高二酸化炭素負荷によって網膜血流が増加する。サルを用いた検討から、血中CO₂濃度が1mmHg増加すると網膜血管は1%拡張し、血流は3%増加すると報告されている¹²⁾。我々はネコを用いて血中二酸化炭素増加に対する網膜血流増加反応のメカニズムについて検討し、この増加反応にはNO、特に神経性NO合成酵素由来のNOが関与することを明らかにした¹³⁾。臨床応用例としては、ペーパーバックを用いた再呼吸により血中の二酸化炭素濃度が上昇し網膜血流が増加することが示されており¹⁴⁾、急性期の網膜虚血性疾患への治療法の一つとなり得ると期待される。

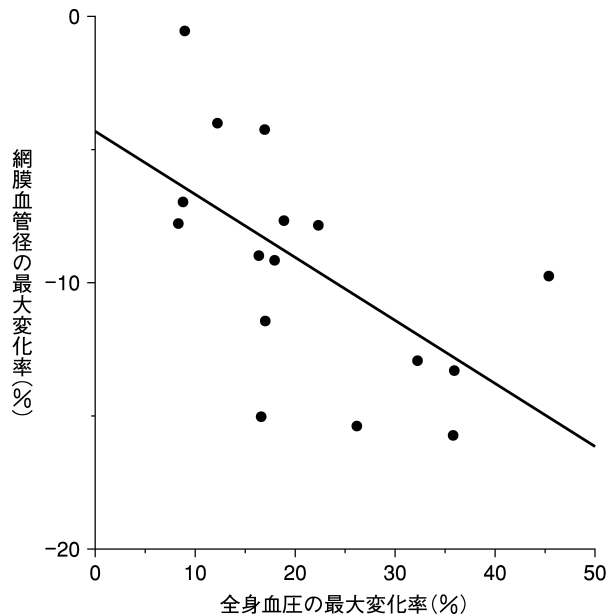


図 2 全身血圧の変化と網膜細動脈の反応。

網膜血管径の最大変化率と全身血圧の最大変化率との間に有意な負の相関関係が認められた(相関係数 $r = -0.674$, $p = 0.0059$)。寒冷刺激により急激に上昇した全身血圧の程度に応じて網膜血管は収縮し、相対的に網膜血流量を一定に保っている(網膜血流自己調節機構)。文献 21 より引用、改変。

V 眼循環に影響を与える生理的刺激 —眼灌流圧—

眼血流量は眼内を流れる血管内の圧力である灌流圧と血管の緊張度によって規定される血管抵抗により決定される(眼血流量=眼灌流圧/血管抵抗)¹⁵⁾。この眼灌流圧は眼球流入部位での動脈圧と眼球流出部位での静脈圧の差と定義されるが、静脈圧は眼圧と等しいことから、眼灌流圧=眼動脈圧-眼圧と定義される¹⁶⁾。眼動脈圧は全身血圧により決定される因子であり、全身血圧の変動がそのまま影響すれば眼血流を変化させてしまい、急激に毛細血管圧を上昇され、網膜出血や浮腫などを引き起こすと考えられる。しかしながら、脳・腎・冠血管など重要臓器の血管には灌流圧の変化に対し末梢組織への血流を一定に保つ調節機構が存在しており、これは狭義の網膜血流自己調節機構といわれる(図 1)。この調節機構は網膜循環¹⁶⁾、視神経乳頭循環¹⁷⁾、そして弱いながらも脈絡膜循環¹⁸⁾にも存在することが明らかとなっている。運動負荷、寒冷刺激、あるいは昇圧薬投与により全身血圧を増加させてこの自己調節機構の上限を評価することができ、糖尿病患者¹⁹⁾あるいは中心性漿液性脈絡膜症患者²⁰⁾などでは、この調節機構が障害されている可能性が示されている。我々も寒冷刺激に対する全身血圧の増加に対し網膜細動脈が圧依存性に収縮し、血流量を一定に保っていることを示した²¹⁾(図 2)。一方、人工透析を

行っている患者では透析前後の全身血圧の変動によって網膜血流は変動しており、網膜血流の自己調節機構の障害が示唆されている²²⁾。

眼灌流圧を規定するもう一つに因子である眼圧に関しては、眼圧を上昇させると結果的に眼灌流圧は低下するので、網膜血流自己調節機構の下限の評価に用いられている。これまでの報告では主に角膜輪部に吸引リングを装着し吸引圧をかけて眼圧を上昇させるサクシオンカップ法が用いられている。正常人ではおおよそ眼圧が 30 mmHg まで上昇しても、網膜²³⁾および視神経乳頭²⁴⁾の血流は保たれる。しかしながら、緑内障患者では眼圧が 25 mmHg 前後で網膜血流が低下し始める²³⁾。これは緑内障患者における網膜血流自己調節機構の障害を示唆する所見と解釈される。一方、眼圧上昇による視神経乳頭血流の変化に関して緑内障患者と正常人との間に差を認めなかったという報告もあり²⁵⁾、緑内障患者の眼循環動態に関しては今後も検討していく必要がある。

VI 眼循環に影響を与える生理的刺激 —眼球温度—

温度は網膜の代謝状態に重要な影響を与え、眼球温度の上昇により網膜浮腫や血液網膜柵の機能障害などが引き起こされる。眼循環はこのような温度による網膜組織障害を防ぐため、眼球温度の変化に応じて組織温度を一定に保つように変化するとされている。加齢黄斑変性の治療法の一つである経瞳孔温熱療法施行後、新生血管閉塞に伴う血管抵抗の増加により脈絡膜血流は一過性に減少するという報告²⁶⁾もあるが、この血流変化のメカニズムを考える上では温度による眼循環の変化をきちんと評価しなければならない。

Parver ら²⁷⁾²⁸⁾はサルおよびヒトを対象とした実験から、脈絡膜循環には網膜外層の温度を一定に保つ働きがあることを報告した。しかしながら、彼らは実際に眼循環を評価しているのではなく単に網膜脈絡膜組織の温度を測定して眼循環の指標としているにすぎず、真の意味での眼循環評価は行われていない。そこで我々は、眼球を加熱し眼球組織温度を上昇させた際の眼循環の生理的反応を評価するため、正常人を対象とした実験を行った²⁹⁾。眼球加熱は手持ち電熱機(はんだや)を用いて閉瞼した状態で 10 分間行った。加熱開始前後で眼球組織温度を測定したところ、およそ 2°C 眼球表面温度は上昇していた。眼球加熱前後で LDV と LDF を用いてそれぞれ網膜血流量ならびに中心窩脈絡膜血流量を測定したところ、加熱終了 3 分後には網膜血流は増加し(図 3)、中心窩脈絡膜血流は反対に減少する(図 4)ことが明らかとなった²⁹⁾。生理学的観点から網膜血流増加および中心窩脈絡膜血流の低下の機序を考察すると、手持ち電熱機にて眼球を加熱する際、眼球外から眼球内に向かう温度勾配が生じ、網膜表層に存在する網膜動脈は冷却源、網膜

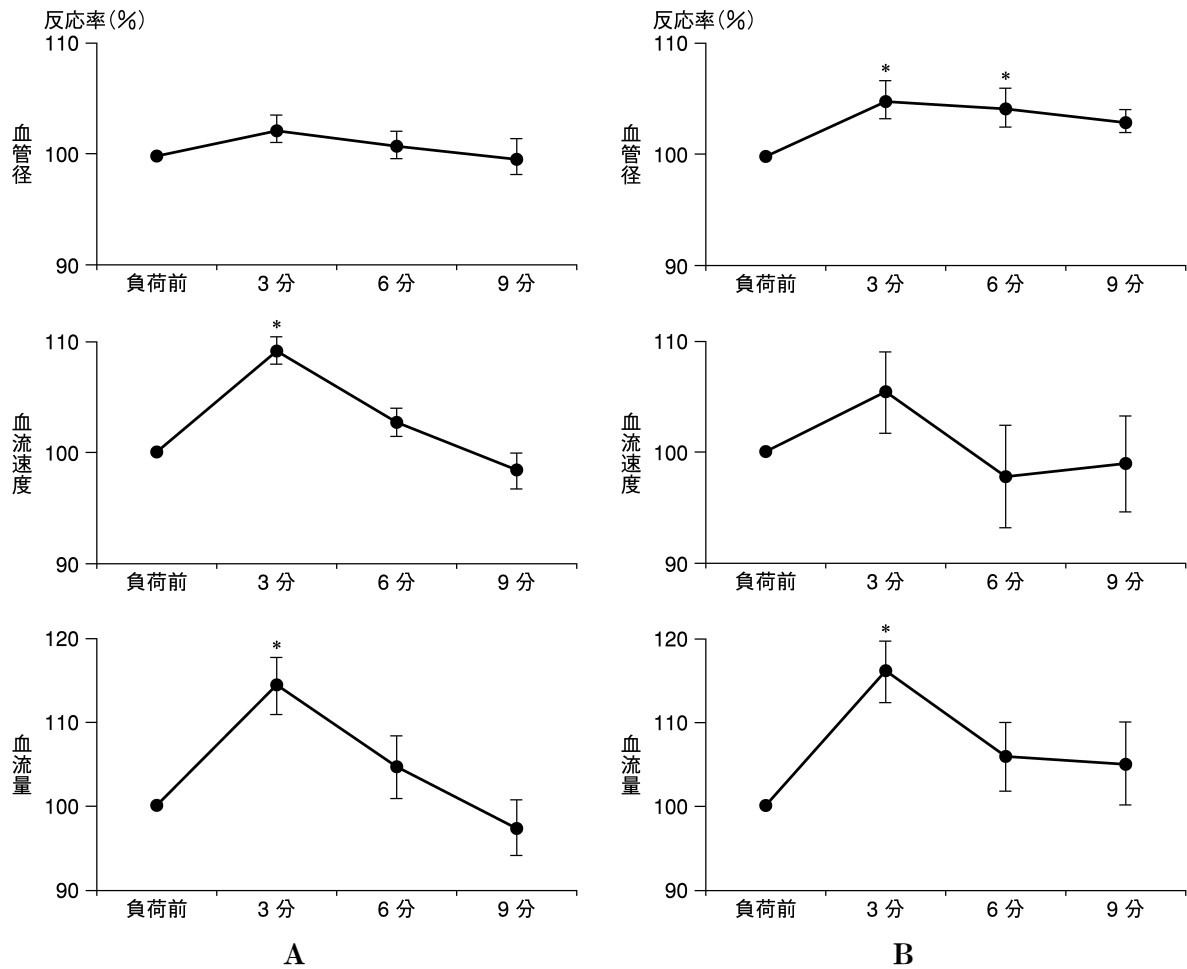


図 3 眼球加熱に対する網膜循環の反応.

A：網膜動脈，B：網膜静脈

眼球加熱後，網膜血流は動静脈ともに一過性に増加する。* $p < 0.05$ vs 負荷前値(baseline)。文献 29 より引用，改変。

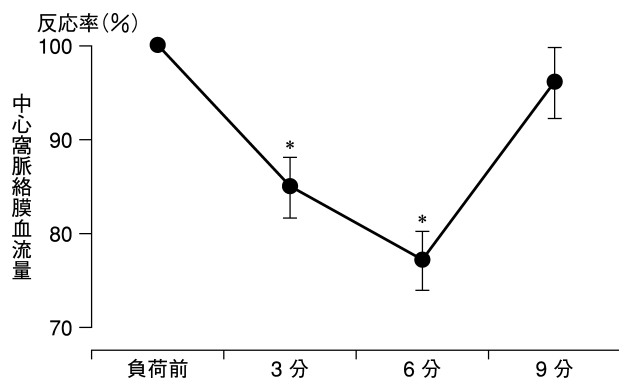


図 4 眼球加熱に対する中心窩脈絡膜血流の反応.

眼球加熱後，中心窩脈絡膜血流は一過性に減少する。* $p < 0.05$ vs 負荷前値(baseline)。文献 29 より引用，改変。

下に存在する中心窩の脈絡膜血流は熱供給源として働くと仮定すると，網膜血流を増加し，中心窩の脈絡膜血流を減らすことで網膜組織の温度を下げると推測される。すなわちこの眼球加熱に対する中心窩脈絡膜血流の低下

は，網膜組織の温度を一定に保つための眼局所の血流調節機構であると考えられる。Tamai ら³⁰⁾は家兎眼で眼内灌流液の温度を変化させると脈絡膜血流量の変化により網膜組織温度が一定に保たれると報告しており，今後動物実験で実際に網膜組織温度を測定しながら眼球加熱に対する眼循環動態を評価してこの仮説が正しいか証明する必要があるが，今回観察された反応が正常な生理学的変化であるとするれば，加齢黄斑変性患者などでこの反応を評価すると病態を早期に把握できる可能性があり，実際の症例を対象とした臨床研究への応用が期待される。

VII おわりに

我々は，正常人およびネコをモデルとした *in vivo* の眼循環評価法を確立し，生理的負荷に対する眼循環調節機構について検討を行ってきた。ここまで積み重ねられた physiology のエビデンスをもとにし，次のステップとして今後は，pathophysiology すなわち病的状態における眼循環動態を評価しなければならない。また，臨

床試験を行う中で新たに発見される疑問を解明するためには、生理学的なアプローチによる基礎研究もまた必要となるであろう。眼循環研究には同一の測定法・方法論で基礎から臨床まで幅広く応用できるという長所があり、これらを並行して行っていくことで眼循環という観点から日常臨床に役立つ知見が得られると期待される。

稿を終えるにあたり、受賞講演の機会を与えてくださいました学術奨励賞選考委員各位、第 110 回日本眼科学会総会長の大西克尚教授に心より感謝申し上げます。また、ご指導を賜りました吉田晃敏教授をはじめ共同研究者の諸先生方に感謝いたします。本研究の一部は、文部科学省科学研究費((B)14770940 ならびに(B)16791037)、北海道心臓協会、伊藤財団、秋山記念生命科学財団、上原記念生命科学財団の助成を受けて行われました。

文 献

- 1) Riva CE, Feke GT, Eberli B : Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Appl Opt* 18 : 2301—2306, 1979
- 2) Yoshida A, Feke GT, Mori F, Nagaoka T, Fujio N, Ogasawara H, et al : Reproducibility and clinical application of a newly developed stabilized retinal laser Doppler instrument. *Am J Ophthalmol* 135 : 356—361, 2003.
- 3) Nagaoka T, Yoshida A : Noninvasive evaluation of wall shear stress on retinal microcirculation in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 1113—1119, 2006.
- 4) Nagaoka T, Ishii Y, Takeuchi T, Takahashi A, Sato E, Yoshida A : Relationship between the parameters of retinal circulation measured by laser Doppler velocimetry and a marker of early systemic atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 720—725, 2005.
- 5) Nagaoka T, Sakamoto T, Mori F, Sato E, Yoshida A : The effect of nitric oxide on retinal blood flow during hypoxia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 3037—3044, 2002.
- 6) Riva CE, Cranstoun SD, Mann RM, Barnes GE : Local choroidal blood flow in the cat by laser Doppler flowmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 608—618, 1994.
- 7) Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al : Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 88 : 1060—1063, 2004.
- 8) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, Sinclair SH, Petrig BL : Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93 : 590—595, 1986.
- 9) Takagi C, King GL, Takagi H, Lin YW, Clermont AC, Bursell SE : Endothelin-1 action via endothelin receptors is a primary mechanism modulating retinal circulatory response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 2099—2109, 1996.
- 10) Alm A, Bill A : The oxygen supply to the retina. I. Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures, and in arterial P O₂ and P CO₂ on the oxygen tension in the vitreous body of the cat. *Acta Physiol Scand* 84 : 261—274, 1972.
- 11) Berkowitz BA : Adult and newborn rat inner retinal oxygenation during carbogen and 100% oxygen breathing. Comparison using magnetic resonance imaging delta Po₂ mapping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 2089—2098, 1996.
- 12) Tsacopoulos M, David NJ : The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 12 : 335—347, 1973.
- 13) Sato E, Sakamoto T, Nagaoka T, Mori F, Takakusaki K, Yoshida A : Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow during hypercapnia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 4947—4953, 2003.
- 14) Harino S, Grunwald JE, Petrig BJ, Riva CE : Rebreathing into a bag increases human retinal macular blood velocity. *Br J Ophthalmol* 79 : 380—383, 1995.
- 15) Alm A, Bill A : Ocular circulation. In : Hart WMJ (Ed) : *Adler's physiology of the eye*. 9ed. Mosby St. Louis, 198—227, 1992.
- 16) Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH : Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 722—726, 1986.
- 17) Okuno T, Oku H, Sugiyama T, Yang Y, Ikeda T : Evidence that nitric oxide is involved in autoregulation in optic nerve head of rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 784—789, 2002.
- 18) Riva CE, Titze P, Hero M, Petrig BL : Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 1752—1760, 1997.
- 19) Rassam SM, Patel V, Kohner EM : The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans : a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol* 80 : 53—68, 1995.
- 20) Tittl M, Maar N, Polska E, Weigert G, Stur M, Schmetterer L : Choroidal hemodynamic changes during isometric exercise in patients with inactive central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 4717—4721, 2005.
- 21) Nagaoka T, Mori F, Yoshida A : Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1941—1945, 2002.
- 22) Nagaoka T, Takeyama Y, Kanagawa S, Saka-

- gami K, Mori F, Yoshida A** : Effect of haemodialysis on retinal circulation in patients with end stage renal disease. *Br J Ophthalmol* 88 : 1026—1029, 2004.
- 23) **Grunwald JE, Riva CE, Stone RA, Keates EU, Petrig BL** : Retinal autoregulation in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 91 : 1690—1694, 1984.
- 24) **Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig B** : Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235 : 618—626, 1997.
- 25) **Weigert G, Findl O, Luksch A, Rainer G, Kiss B, Vass C, et al** : Effects of moderate changes in intraocular pressure on ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and healthy controls. *Ophthalmology* 112 : 1337—1342, 2005.
- 26) **Ciulla TA, Harris A, Kagemann L, Danis RP, Maturi R, McNulty L, et al** : Transpupillary thermotherapy for subfoveal occult choroidal neovascularization : effect on ocular perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 3337—3340, 2001.
- 27) **Parver LM, Auker CR, Carpenter DO, Doyle T** : Choroidal blood flow II. Reflexive control in the monkey. *Arch Ophthalmol* 100 : 1327—1330, 1982.
- 28) **Parver LM, Auker CR, Carpenter DO** : Choroidal blood flow. III. Reflexive control in human eyes. *Arch Ophthalmol* 101 : 1604—1606, 1983.
- 29) **Nagaoka T, Yoshida A** : The effect of ocular warming on ocular circulation in healthy humans. *Arch Ophthalmol* 122 : 1477—1481, 2004.
- 30) **Tamai K, Toumoto E, Yamada K, Ogura Y** : Effect of irrigation fluid temperature on choroidal circulation during vitrectomy. *Curr Eye Res* 18 : 249—253, 1999.
-