

レーザースペckル現象を利用した視神経乳頭末梢循環の 生体用二次元解析機の開発

玉置 泰裕¹⁾, 川本 英三²⁾, 江口秀一郎³⁾, 新家 真⁴⁾, 藤居 仁⁵⁾

¹⁾東京都老人医療センター眼科, ²⁾大宮赤十字病院眼科, ³⁾東京大学医学部眼科学教室,

⁴⁾東京大学医学部附属病院分院眼科, ⁵⁾九州工業大学情報工学部

要 約

レーザースペckル現象を利用した視神経乳頭末梢血流速度の生体用二次元解析機を開発し、同機の定量性および再現性を *in vitro* および *in vivo* で検討した。本機は、視神経乳頭の半導体レーザー照射野内に生じたスペckルパターンをエリアセンサーに結像し、各画素におけるスペckルの変動率を積算した値 (average difference; 以下 AD 値) を血流速度の指標として、それを二次元カラーマップ表示する。回転スリガラス板のスペckルパターンより得られた AD 値とその移動速度は 0~8 mm/sec の間で正の相関を示した。白色家兎眼神経乳頭無血管部の AD 値測定の再現性は、再現性指数 4.7% であった。白色家兎眼圧を変化させ、視神経乳頭 AD 値を測定した。眼灌流圧 40 mmHg 以上では AD 値はほぼ一定であり、眼灌流圧 40 mmHg 以下では灌流圧低下に従って AD 値は減少した。本機は高い再現性で、視神経乳頭末梢血流速度が非侵襲的かつ二次元的に測定可能であり、眼圧上昇による神経乳頭末梢血流速度の変化を定量的にとらえることができた。(日眼会誌 97: 501-508, 1993)

キーワード: レーザースペckル現象, 視神経乳頭末梢血流速度, 二次元カラーマップ, average difference, 眼灌流圧

An Apparatus Using Laser Speckle Phenomenon for Noninvasive 2-dimensional Analysis of Microcirculation in the Optic Nerve Head

Yasuhiro Tamaki¹⁾, Eizo Kawamoto²⁾, Syuichiro Eguchi³⁾

Makoto Araie⁴⁾ and Hitoshi Fujii⁵⁾

¹⁾Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

²⁾Eye Clinic, Ohmiya Red Cross Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

⁴⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo Branch Hospital

⁵⁾Department of Computer Science and Electronics, Kyusyu Institute of Technology

Abstract

A new instrument using the laser speckle phenomenon for noninvasive 2-dimensional analysis of the microcirculation in the optic nerve head (ONH) was developed. The ONH was illuminated with a diode laser spot and its image speckle was detected by an area array sensor. The difference between

別刷請求先: 173 板橋区栄町 35-2 東京都老人医療センター眼科 玉置 泰裕

(平成4年6月22日受付, 平成4年9月28日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuhiro Tamaki, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital. 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku 173, Japan.

(Received June 22, 1992 and accepted in revised form September 28, 1992)

a pair of output data for successive scanings of the image speckles at the sensor plane was calculated and integrated for each pixel to obtain the average difference (AD), which is a quantitative index of blood speed. The results were displayed in color graphics showing the 2-dimensional variation of the AD level in the area of interest. The AD had good correlation with the speed of ground glass in a range between 0 and 8 mm/sec. Using this instrument, the effect of intraocular pressure (IOP) on the circulation in the area of the rabbit ONH free from surface vessels was studied. The coefficient of reproducibility was 4.7% when measured in this area twice at 5-minute intervals. A stepwise reduction in the ocular perfusion pressure (OPP) was introduced by elevating the IOP manometrically. The AD was little affected by OPP change when OPP was above 40 mmHg, but with the OPP below 40 mmHg, a linear correlation was found between the AD and OPP. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 501-508, 1993)

Key words: Laser speckle phenomenon, Microcirculation in the optic nerve head, Two dimensional color mapping, Average difference, Ocular perfusion pressure

I 緒 言

近年, laser Doppler 法^{1)~5)}などにより生体網膜大血管の一次元的血流速度測定は可能となった。しかし, laser Doppler 法は網膜の自動調節機構の場合であると考えられている網膜細動脈や前毛細管レベルの血流動態, ならびに組織代謝に最も関係が深いと考えられている毛細血管血流や組織血流動態(微小循環)の分析には適していない。また, 被検者の長時間の固視が必要であり, 得られたデータの解析にもかなりの時間を要する^{1)~5)}, などの問題点がある。

レーザーを散乱粒子の集団に照射すると, 反射散乱光が観察面で干渉しあい, スペックル・パターンと呼ばれるランダムな模様を形成する⁶⁾。眼底にレーザーを照射した場合, 多数の血球によって散乱されたレーザー光が観察面でスペックルパターンを形成し, そのパターンは組織内で血球が様々な方向に移動しているため, 刻々形を変えていく。すなわち, 観察視野内に血流の速いところがあると, その領域より発生するスペックルの変動が速くなり, 逆に血流の遅いところがあると, その領域より発生するスペックルの変動が遅くなる。この点に着目し, Fercher ら⁷⁾はスペックルを写真に撮り, 血流の速いところほど露光時間内のパターンのぶれが速くなり, パターンのコントラストが低下することを利用して, 眼底血流の二次元分布を最初に画像化, 報告した。しかし Fercher らの方法は, 写真現像のためその場で評価できないこと, コントラストの場所により違いが観察しにくいことなどの欠点があり, 実用には至らなかった。近年, レーザースペックル現象を利用した網膜大血管の一次元的血流速度測定も試みられているが^{8)~10)}, やはり末梢循環動態の解

析は不可能であった。

今回我々は視神経乳頭のある範囲内のレーザースペックルパターンをエリアセンサーに結像させ, それを解析することにより, 生体眼における視神経乳頭末梢血流速度の非侵襲的二次元解析を行う機器 (laser speckle circulation analyser, 以下 LSCA) を開発した。更に同機の定量性および再現性を *in vitro* および *in vivo* で検討したのでここに報告する。

II 方 法

1. LSCA の測定原理

図 1 に LSCA の光学系の模式図を示す。本機の光学系は, 半導体レーザー(波長 808 nm, 出力 50 mW)およびエリアセンサー(縦 100×横 100 画素, BASIS 型, Canon)を装置した眼底カメラ (TRC-WT 3[®], Topcon) よりなる(図 2)。ハロゲンランプからの眼底照明光路に, ダイクロイックミラー (DM₁) を挿入し, 波長 808 nm の半球体レーザービームをダイクロイックミラー (DM₁), リングミラー (Ma) を介して視神経乳頭に照射する。0.88×0.88 mm のレーザー照射野内のうち, 測定部位である 0.42×0.42 mm の視神経乳頭領域で散乱したレーザー光はリングミラー (Ma) の中心部を通り, ダイクロイックミラー (DM₂) で反射して, 100×100 画素のエリアセンサー上に結像する。センサー面上には視神経乳頭において散乱したレーザー光が干渉しあい, スペックル・パターンが形成され, この模様が血球の移動にともなって刻々変化していく。したがってエリアセンサーの出力は走査の度に变化し, 各画素における変化率が対応する観測点の血流の指標となると考えられる。今回用いたエリアセンサーは, 毎秒 540 フレームの高速走査が可能であり,

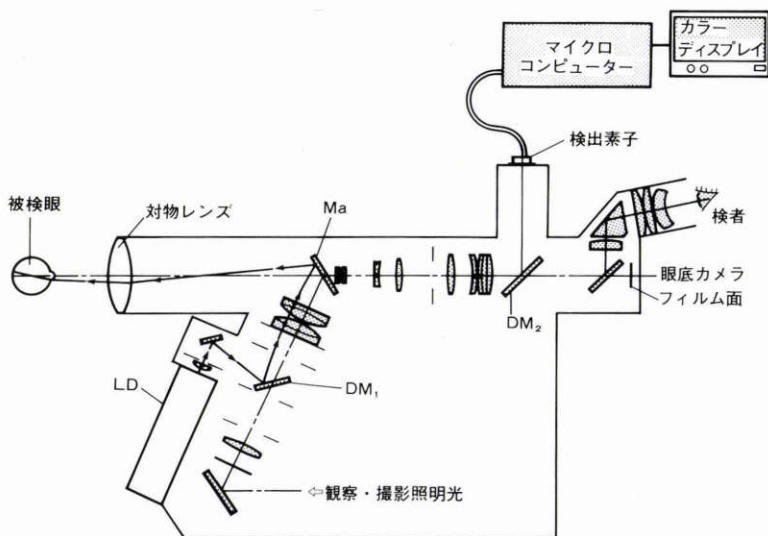


図 1 Laser speckle circulation analyser の光学系の模式図。

LD: 半導体レーザーヘッド, DM₁, DM₂: ダイクロイックミラー, Ma: リングミラー

数キロヘルツに達する血流による散乱光の変動の画像走査を行う。エリアセンサーからの画像信号は A/D 変換されてメモリーに書き込まれ、98 フレーム分の画像を連続的に記録する。そしてこれを 16 ビットマイクロコンピュータで読み出し、各画素におけるスペckルの変動率(すなわち血流の指標)を積算した値(average difference: 以下 AD 値)の分布を、末梢血流速度分布として 9 インチカラーモニターテレビ上に二次元カラーマップで表示する。図 3 に家兎視神経乳頭のカラーマップの 1 例を示す。AD 値に応じて、灰色から赤色の 25 段階カラー表示になっており、赤色に近いほど AD 値が高い。即ち末梢血流速度が高いことを示す。図の赤色の領域は血管に相当する。また、任意の範囲を設定し、その領域の AD 値の平均を計算、表示できるようになっている。なお今回は、画面全体の AD 値の平均値を、測定値として用いた。98 フレーム分の画像の記録に 0.18 秒、その後データ解析およびカラーマップ表示に約 8 秒を要するため、約 10 秒毎の測定が可能である。また得られたデータおよびカラーマップは 3.5 インチフロッピーディスクに保存される。

測定中に眼球運動が起こると、それによる移動分も AD 値に含まれるため正しい測定が行えない。故に、以下の方法でその有無をチェックする。図 4 のようにエリアセンサーの水平走査線の上から 25, 50, 75 ラインを観測線とし、血流による画像データを取り込んだ後、まずこの観測線上のスペckルの変動率の時間変動を

解析しプロットする(図 5)。測定中に眼球運動がなければ、図 5a の上のグラフのように各線上の測定値はほとんど変動しない。眼球運動が生じた場合には、図 5b の上のグラフのように各線とも同時に明らかに高い値を示す。このグラフは測定終了後直ちにカラーモニターテレビ上に表示され、測定中の眼球運動の有無を容易に判断できる。なお、下のグラフは上記の 3 本の観測線上のスペckルの変動率の平均値の時間変動を示している。また、右下の数字は 50 ライン上の AD 値の平均値を示し、この数値で測定画面のおおよそのレベルが判定可能である。

2. 実験方法

実験 1: LSCA の定性性 (in vitro)

眼底よりのスペckルのスペckトル分布は移動スリガラスによる光散乱信号のスペckトル分布に類似している⁸⁾¹¹⁾。両面砂打スリガラス板を本機の眼底カメラの合焦位置に置き、定速度で回転させ、移動速度と AD 値の相関を検討した。

実験 2: LSCA の再現性 (in vivo)

体重 2.5~2.8 kg の成熟白色家兎 20 匹 40 眼を用いた。押田式固定機 (KN-317, 夏目製作所) に家兎を固定後、ペントバルビタールナトリウム 25 mg/kg を耳介静脈より緩徐に注入し、全身麻酔した。ミドリン P® 点眼による散瞳 20 分後に、固定機に固定したままの状態、LSCA にて 5 分間隔で視神経乳頭の表在血管のない同一部位 (図 6) を 2 度測定し、測定の再現性を



図2 Laser speckle circulation analyser の装置.

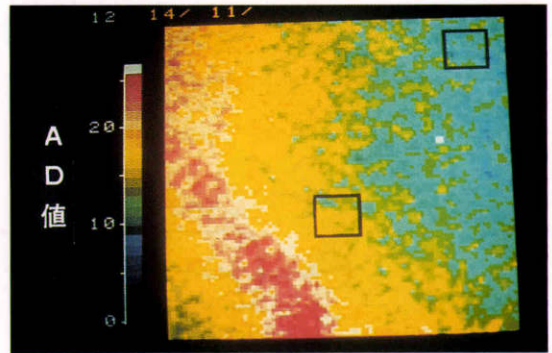
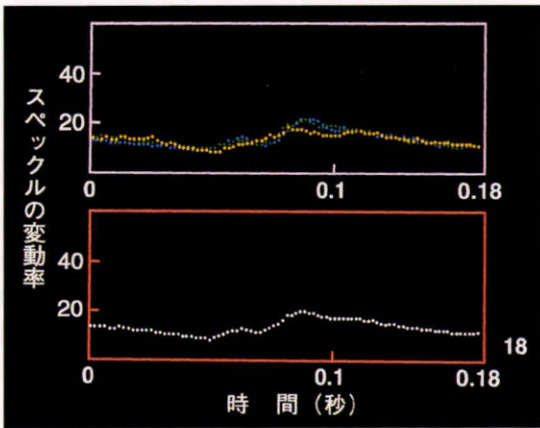
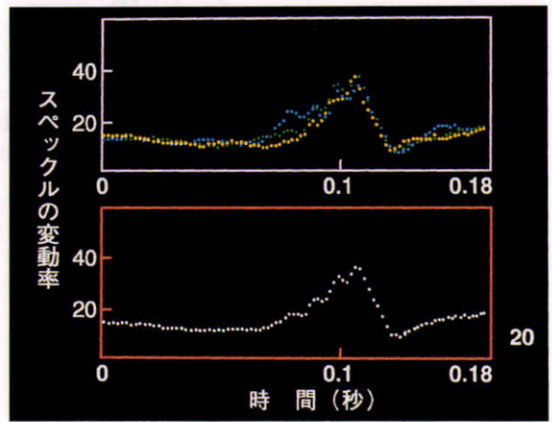


図3 家兎視神経乳頭のカラーマップの1例.



a



b

図5 観測線上の測定値の時間変動.

a: 眼球運動がない場合, b: 眼球運動がある場合

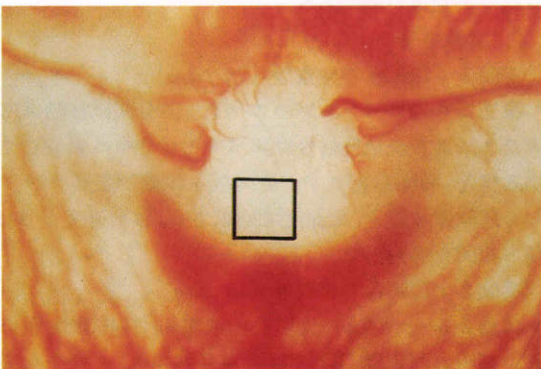


図6 家兎眼視神経乳頭と測定部位.
本装置にて視神経乳頭の表在血管のない部位 (□) を測定した.

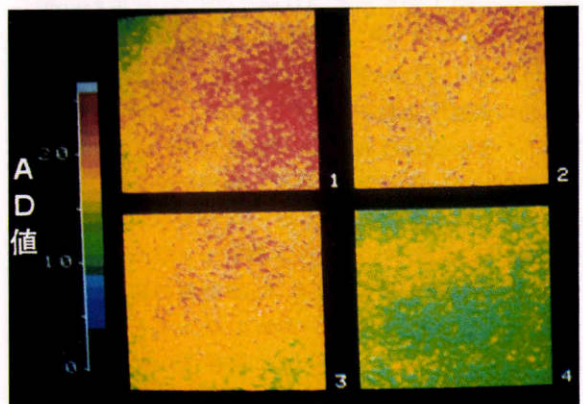


図9 眼圧上昇に伴う家兎視神経乳頭末梢血流速度の変化.

図中の1, 2, 3, 4は, 眼圧がそれぞれ10, 30, 50, 70 mmHgの時の家兎視神経乳頭測定部位のカラーマップの1例を示す.

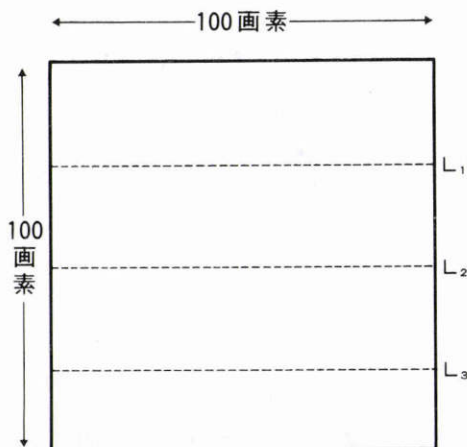


図4 エリアセンサー上の観測線。

L_1 , L_2 , L_3 はそれぞれエリアセンサーの水平走査線の上から 25, 50, 75 ラインの観測線を示す。

検討した。

なお、ここでは 1 回目の測定値(V_1), 2 回目の測定値(V_2)の変動

$$\frac{|V_1 - V_2|}{(V_1 + V_2)/2} \quad (1)$$

を再現性指数として用いた。

実験 3：視神経乳頭部の AD 値

体重 2.5~2.8 kg の成熟白色家兎 8 匹 8 眼を用いた。ペントバルビタールナトリウム 25 mg/kg を耳介静脈より緩徐に注入し、全身麻酔後、血圧および脈拍測定のため大腿動脈を切開し、カニューレを挿入、留置後、圧力トランスデューサー (DTX, Spectramed Inc.) とひずみ圧力用アンプ (AP-601 G, 日本光電) に接続し、卓上型ペンレコーダー (R-OX, 理化電機工業) にて血圧変動を記録した。また、ミドリリン P[®] およびジクロフェナックナトリウム (ジクロード点眼液[®]) を点眼した後、25 G 針を 9 時部の角膜輪部より前房内に刺入し、上記と同型の圧力トランスデューサー、ひずみ圧力用アンプおよび眼内灌流液 (オベガード MA[®]) 入りのリザーバーに接続し、眼圧を卓上型ペンレコーダーにて記録しつつ、リザーバーの高さを変えることにより眼圧を調整した。眼圧を 10, 30, 50, 70, 80 mmHg と上昇させ (図 7), 各眼圧に上昇 5 分後に、LSCA にて視神経乳頭の表在血管のない同一部位を 1 分間隔で 3 回ずつ測定した。実験を通じて、角膜混濁は生じなかった。

拡張期および収縮期の大腿動脈圧をそれぞれ

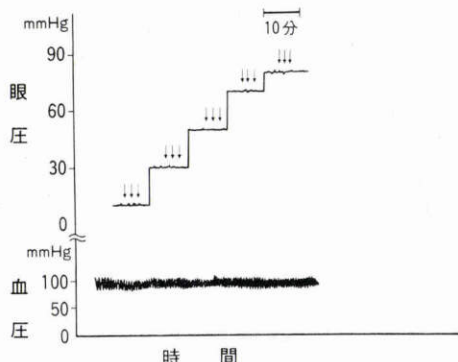


図7 実験 3 中の家兎眼圧および大腿動脈血圧の 1 例。

家兎眼圧を 10, 30, 50, 70, 80 mmHg と上昇させ、各眼圧に上昇 5 分後に、本装置にて視神経乳頭の表在血管のない同一部位を 1 分間隔で 3 回ずつ (↓) 測定した。

FABPd, FABPs とすると、平均大腿動脈圧 FABPm は、次式で表される。

$$\text{FABPm} = \text{FABPd} + 1/3(\text{FABPs} - \text{FABPd}) \quad (2)$$

ここで、眼圧を IOP とし、眼灌流圧 Pm を次式の様に定義した。

$$\text{Pm} = \text{FABPm} - \text{IOP} \quad (3)$$

なお、測定開始時および終了時に大腿動脈カニューレより動脈血を採血し、全自動 pH/血液ガス分析装置 (Model 170, Corning) を用いて、pH, pO_2 , および pCO_2 を測定した。

III 結 果

実験 1：LSCA の定量性 (*in vitro*)

図 8 にスリガラス板の移動速度と、AD 値の関係を示す。AD 値は、スリガラス板の移動速度が 0~8 mm/sec では正の相関を示し、0~3 mm/sec ではほぼ直線関係にあった。8 mm/sec 以上では、移動速度の増加に伴い、AD 値は漸減した。

実験 2：LSCA の再現性 (*in vivo*)

40 眼における測定の再現性指数は $4.7 \pm 0.69\%$ (平均値 ± 標準誤差) であった。

実験 3：視神経乳頭部の AD 値

実験前後の大腿動脈平均血圧、脈拍および大腿動脈血 pH, pCO_2 , pO_2 の 8 匹の平均値を表 1 に示す。これら全身状態のパラメーターは、いずれも健康家兎の正常域内の値であり¹²⁾¹³⁾、実験前後で有意な変化は認められなかった。特に、大腿動脈平均血圧は、実験を通

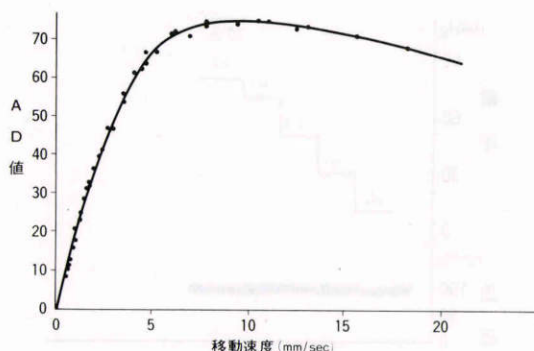


図8 スリガラス板の移動速度とAD値。

表1 実験3前後の全身状態のパラメーターの変化

	実験前	実験後
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	95.5±7.2	95.4±6.9
脈拍 (拍/分)	310±13.4	298±12.7
pH*	7.45±0.09	7.47±0.08
PCO ₂ * (mmHg)	35.5±6.3	33.3±6.8
PO ₂ * (mmHg)	76.8±8.9	83.5±6.6

* : 大腿動脈血にて測定した。

平均値±標準偏差

じて、ほとんど変動を認めなかった。

眼圧がそれぞれ 10, 30, 50, 70 mmHg の時の視神経乳頭測定部位のカラーマップの1例を図9に示す。眼圧上昇に伴い、画面の色調が全体として赤色から緑色に変化しており、これは視神経乳頭測定部位のAD値すなわち血流速度が低下したことを示す。

眼灌流圧とAD値の関係を図10に示す。各プロットは、それぞれ眼圧が 10, 30, 50, 70, 80 mmHg の時の、眼灌流圧およびAD値の8眼の平均値を示す。AD値は眼圧 10 mmHg の測定値に対する百分率で示した。眼灌流圧 40 mmHg 以上ではAD値はほぼ一定であった。眼灌流圧 40 mmHg 以下では灌流圧低下に従ってAD値は減少し、眼圧 70 および 80 mmHg ではAD値は初期値に比してそれぞれ平均 30.4%, 45.9% ($p < 0.01$, $n=8$, 一元配置分散分析) 減少した。

IV 考 按

レーザースペックル現象を用いた末梢循環動態の二次元解析機は、藤居ら¹⁴⁾により開発され、皮膚や胃粘膜の末梢循環系の画像化に应用されている¹⁵⁾¹⁶⁾。レーザースペックル現象に反映されるのは末梢血球運動速度であるが¹⁷⁾、その多寡を末梢血流の定量指数とすると、皮膚においては、本法および¹³³Xe クリアランス法

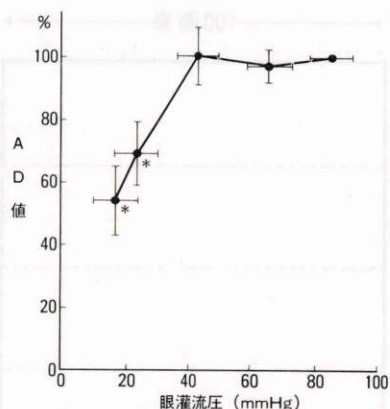


図10 眼灌流圧と家兎視神経乳頭部AD値。

各プロットは、それぞれ眼圧が 10, 30, 50, 70, 80 mmHg の時の、眼灌流圧および家兎視神経乳頭部AD値の8眼の平均値と標準偏差を示す。AD値は眼圧 10 mmHg の測定値に対する百分率で示した。

* : $p < 0.01$ (一元配置分散分析)

による皮膚血流の測定値が相関係数 0.87 ($p < 0.001$) と良好な相関関係にあることが報告されている¹⁸⁾。この事実は本方法により実際の血流値を直読できることを示唆しており、今回はこの測定法を視神経乳頭末梢循環測定に应用しようとした。

これまで眼科領域では、microsphere 法¹⁹⁾²⁰⁾、アイソトープクリアランス法²¹⁾、水素クリアランス法²²⁾、熱勾配式組織血流計²³⁾²⁴⁾、蛍光眼底撮影法に代表される色素希釈法²⁵⁾、blue field entopic phenomenon 法²⁶⁾、laser Doppler 法¹⁾⁻⁵⁾²³⁾²⁷⁾⁻³³⁾などの末梢循環測定法が用いられてきた。前四者は動物実験に用いられているが、いずれも侵襲的方法のため臨床応用は不可能である。また microsphere 法は同一個体で反復測定することは不可能であり、注入する microsphere の大きさと数により測定値が変動する¹⁹⁾²⁰⁾。アイソトープクリアランス法も同一個体での反復測定が不可能であり、頻繁に測定が行われている施設では汚染により測定値に影響がある²¹⁾。水素クリアランス法は1回の測定に数分を要し、短時間の反復測定には適さない²²⁾。熱勾配式組織血流計は連続的の測定が可能であるが、熱電対周囲の環境温度の影響を受けやすい²³⁾²⁴⁾。蛍光眼底撮影法および blue field entopic phenomenon 法はいずれも臨床応用の可能な方法である。蛍光眼底撮影法では細動脈レベルの血流変化をとらえることは可能であるが、組織血流の測定は不可能であり、また短時間に頻回の測定を行うことはできない²⁵⁾。Blue field entopic

phenomenon 法は測定対象が黄斑部毛細血管に限られ、かつ自覚的応答に頼らざるを得ないという臨床検査法としては大きな欠点を有している²⁶⁾。

Laser Doppler 法には、レーザー組織血流計²³⁾²⁷⁾と、眼底カメラを利用した laser Doppler velocimetry^{1)~5)28)~33)}とがある。レーザー組織血流計は、組織接触方式であるため動物実験にのみ用いられており、レーザー光が組織のメラニン色素の影響を受けやすく、また眼球運動の影響も受けやすい。Laser Doppler velocimetry は、主としてある特定の網膜大血管の一次元的血流速度測定用に開発されたが、近年、視神経乳頭末梢血流速度の測定が試みられている^{28)~33)}。しかし本法の測定部位の直径は 140~180 μm 程度であり、測定に約 2 分を要する。LSCA では、測定面積が $0.42 \times 0.42 \text{ mm}$ と広く、また測定時間が 0.18 秒と短いために、視神経乳頭のある範囲の末梢循環動態を二次元的かつリアルタイムに測定結果を解析できるという利点がある。

実験 1 では、眼底血流によるスペckル信号のスペckトル分布に類似した光散乱信号のスペckトル分布を示す移動スリガラス⁸⁾¹¹⁾を眼底末梢循環の *in vitro* モデルとし、スリガラス板の移動速度と AD 値の相関を検討した。AD 値は、スリガラス板の移動速度が 0~8 mm/sec では正の相関を示し、0~3 mm/sec ではほぼ直線関係にあったが、8 mm/sec 以上では、移動速度の増加に伴い、AD 値は漸減した。これは AD 値による解析方法は、血流速度の遅い末梢領域の解析には適するが、血流速度の速い大血管の測定には適さないことを示唆する。故に今回の *in vivo* 測定では、測定部位として家兎眼視神経乳頭の表在血管（血流速度が速いと考えられる）の存在しない部位を選択し、毛細血管によってのみ栄養される視神経乳頭組織の血流速度を解析した。

LSCA による家兎視神経乳頭末梢の AD 値測定の再現性指数は約 5% であった。Riva ら³²⁾は、laser Doppler 法により豚眼視神経乳頭末梢血流速度が毎分 2.9 ± 0.3 周期で変動することを報告している。LSCA の測定値の変動には、この血流速度の周期的変動と、装置自体の測定誤差の両者が関与していると考えられ、*in vivo* 測定に際し注意が必要である。実験 3 では、この点に留意し 1 分間隔で 3 回の測定値の平均値を用いて解析を行った。

実験 3 では、家兎眼における視神経乳頭末梢血流速度は、眼灌流圧 40 mmHg 以上ではほぼ一定で、眼灌流

圧 40 mmHg 以下では灌流圧低下に従って血流速度が低下した。Armaly ら²⁴⁾は、熱勾配式組織血流計を用いて、猿眼視神経の眼球より 4 mm 後方部位の血流量が眼圧 50 mmHg 以下ではほぼ一定であり、眼圧 50 mmHg 以上では眼圧上昇に伴い低下すると報告している。また Geijer ら²⁰⁾は、microsphere 法を用いて、猿眼における視神経乳頭前篩板部血流量が眼灌流圧 40 cmH₂O 以上ではほぼ一定であり、眼灌流圧 40 cmH₂O 以下では灌流圧低下に伴って低下すると報告している。これらの報告は今回の結果とよく一致しており、今回測定した AD 値が視神経乳頭末梢血流の定量的指標となりうることを強く支持するものである。

以上、レーザースペckル現象を利用した視神経乳頭末梢血流速度の生体用二次元解析機を開発した。本機は再現性指数約 5% で、視神経乳頭末梢血流速度が非侵襲的かつ二次元的に測定可能であり、本機により測定された眼圧上昇時の視神経乳頭末梢血流速度の変化は、従来の方法による結果とよく一致していた。

文 献

- 1) Feke GT, Riva CE: Laser Doppler measurements of blood velocity in human retinal vessels. *J Opt Soc Am* 68: 526—531, 1978.
- 2) Riva CE, Feke GT, Eberli B, Benary V: Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Applied Optics* 18: 2301—2306, 1979.
- 3) Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, O'Keefe K: Fundus camera based retinal LDV. *Applied Optics* 20: 117—120, 1981.
- 4) Feke GT, Goger DG, Tagawa H, Delori FC: Laser Doppler technique for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *IEEE Trans Biomed Eng* 34: 673—680, 1987.
- 5) 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.
- 6) Goodman JW: Statical properties of laser speckle patterns. In: Dainty JC (Ed): *Laser Speckle and Related Phenomena*, Springer-Verlag, New York, 9—75, 1975.
- 7) Fercher AF, Briers JD: Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Opt Commun* 37: 326—330, 1981.
- 8) Aizu Y, Ogino K, Koyama T, Takai N, Asakura T: Evaluation of retinal blood flow using time-varying laser speckle. In: Adrian RJ (Ed): *Laser Anemometry in Fluid Mechanics*, Ladoan, Lisbon, 55—68, 1988.
- 9) Aizu Y, Ambar H, Yamamoto T: Measure-

- ments of flow velocity in a microscopic region using dynamic laser speckles based on the photon correlation. *Opt Commun* 72: 269—273, 1989.
- 10) Suzuki Y, Masuda K, Ogino K, Sugita T, Aizu Y, Asakura T: Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 35: 4—15, 1991.
 - 11) 根津佳永, 荻野浩二, 小山富康, 高井信勝, 朝倉利光: レーザースペックル現象を用いた眼底血流測定. *日本レーザー医学会誌* 8: 89—90, 1987.
 - 12) Kozuma C, Macklin W, Cummins LM, Mauer R: Anatomy, physiology, and biochemistry of the rabbit, *The Biology of the Laboratory Rabbit*. In: Weisbroth SH, et al (Eds). Academic Press, New York, 50—72, 1974.
 - 13) Neutze JM, Wyler F, Rudolph AM: Use of radioactive microspheres to assess distribution of cardiac output in rabbits. *Am J Physiol* 215: 486—495, 1968.
 - 14) Fujii H, Nohira K, Yamamoto Y, Ikawa H, Ohura T: Evaluation of blood flow by laser speckle image sensing. Part 1. *Applied Optics* 26: 5321—5325, 1987.
 - 15) 藤居 仁, 山本有平, 野平久仁彦, 大浦武彦, 対馬健祐, 榎村博正, 他: レーザースペックル法による末梢循環系の画像化(III). *日本レーザー医学会誌*, 9: 135—138, 1988.
 - 16) 対馬健祐, 中原 朗, 榎村博正, 福富久之, 大菅俊明, 藤居 仁: レーザースペックル法による末梢循環系の画像化(IV). *日本レーザー医学会誌* 9: 511—514, 1988.
 - 17) Fujii H, Asakura T, Nohira K, Shintomi Y, Ohura T: Blood flow observed by timevarying laser speckle. *Optics Letters* 10: 104—106, 1985.
 - 18) 山本有平, 大浦武彦, 杉原平樹, 井川浩晴, 桑原広昌, 築島 健, 他: レーザー画像血流計の開発—¹³³Xe クリアランス法との比較実験—. *形成外科* 33: 887—895, 1990.
 - 19) O'Day DM, Fish MB, Aronson SB, Pollycove M, Coon A: Ocular blood flow measurements by nuclide labelled microspheres. *Arch Ophthalmol* 86: 205—209, 1971.
 - 20) Geijer C, Bill A: Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 1030—1042, 1979.
 - 21) Friedmann E, Kopald HH, Smith TR: Retinal and choroidal blood flow determined with krypton-85 in anesthetized animals. *Invest Ophthalmol* 3: 539—547, 1964.
 - 22) 高橋節夫: 脈絡膜組織血流量に関する研究. 第1報. 正常眼について. *眼紀* 32: 510—519, 1981.
 - 23) 堀内二彦, 椎名一雄, 田島秀樹, 大野理子: 眼血流量の測定—レーザー・ドップラー血流量, 電解式組織血流計ならびに熱勾配式組織血流量の評価—. *あたらしい眼科* 4: 559—564, 1987.
 - 24) Armaly MF, Araki M: Optic nerve circulation and ocular pressure. *Invest Ophthalmol* 154: 724—731, 1975.
 - 25) Riva CE, Feke GT, Ben-Sira I: Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol* 234(3) (Heart Circ Physiol 383): H315—H322.
 - 26) Riva CE, Petrig B: Blue field entopic phenomenon and blood velocity in retinal capillaries. *J Opt Soc Am* 70: 1234—1238, 1980.
 - 27) Gherezghiher T, Okubo H, Koss MC: Choroidal and ciliary body blood flow analysis: Application of laser Doppler flowmetry in experimental animals. *Exp Eye Res* 53: 151—156, 1991.
 - 28) Riva CE, Ross B, Benedek GB: Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol* 11: 936—944, 1972.
 - 29) Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH: Laser Doppler measurement of relative blood velocity in the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 241—248, 1982.
 - 30) Sebag J, Feke GT, Delori FC, Weiter JJ: Anterior optic nerve blood flow in experimental optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1415—1422, 1985.
 - 31) Sebag J, Delori FC, Feke GT, Goger D, Fitch K, Tagawa H, et al: Anterior optic nerve blood flow decreases in clinical neurogenic optic atrophy. *Ophthalmology* 93: 858—865, 1986.
 - 32) Riva CE, Pournaras CJ, Poitry-Yamate CL, Petrig BL: Rhythmic changes in velocity, volume, and flow of blood in the optic nerve head tissue. *Microvascular Research* 40: 36—45, 1990.
 - 33) Rizzo JF III, Feke GT, Goger DG, Ogasawara H, Weiter JJ: Optic nerve head blood speed as a function of age in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 3263—3272, 1991.