

レーザースペックル現象を利用した視神経乳頭および 脈絡膜末梢循環の血流測定

—指標 normalized blur 値の定量性について—

玉置 泰裕¹⁾, 川本 英三²⁾, 新家 真³⁾, 江口秀一郎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⁾東京大学医学部附属病院分院眼科,

⁴⁾東京大学医学部眼科学教室, ⁵⁾九州工業大学情報工学部

要 約

先に開発したレーザースペックル現象を利用した眼底末梢循環の生体用二次元解析機の視神経乳頭および脈絡膜末梢循環解析の定量性について検討した。本機は、眼底の半導体レーザー照射野内に生じたスペック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ックルパターンのぶれを表す値(normalized blur; 以下 NB 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。白色家兎視神経乳頭 NB 値は致死量のペントバルビタールナトリウム(ネプタール[®])静注後、眼灌流圧と直線関係にあった。白色家兎眼圧を変化させ、視神経乳頭 NB 値を測定したところ、眼灌流圧 40

mmHg 以上では NB 値はほぼ一定であり、眼灌流圧 40 mmHg 以下では灌流圧の低下に従って NB 値は減少した。この結果は、従来の眼圧と視神経血流量測定結果と一致した。脈絡膜 NB 値は、microsphere 法による脈絡膜組織血流量測定値と直線関係にあった。血流速度の指標として用いた NB 値は視神経乳頭および脈絡膜の組織血流量の定量的指標ともなり得ることが示された。(日眼会誌 98:162-168, 1994)

キーワード: レーザースペックル現象, 視神経乳頭, 脈絡膜組織血流量, Microsphere 法, NB 値

Noninvasive Two-dimensional Analysis of Microcirculation in Optic Nerve Head and Choroid —Calibration of the Normalized Blur (NB) Value—

Yasuhiro Tamaki¹⁾, Eizo Kawamoto²⁾, Makoto Araie³⁾,
Shuichiro Eguchi⁴⁾ and Hitoshi Fujii⁵⁾

¹⁾Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

²⁾Eye Clinic, Ohmiya Red Cross Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo Branch Hospital

⁴⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

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

Abstract

We have developed an apparatus using the laser speckle phenomenon for noninvasive two-dimensional measurements of the fundus microcirculation. The normalized blur of the speckle pattern (NB value) was adopted as an index of blood flow velocity in the tissue. The present study investigated whether the NB value can be also used as a quantitative index of the blood flow rate in the tissue. In experimental animals, an injection of a lethal dose of pentobarbital causes rapid reduction in the ocular

perfusion pressure (OPP), which linearly correlates with blood flow rate in the ocular tissue. The NB in rabbit optic nerve head (ONH) tissue showed a linear correlation ($r=0.98$, $p<0.001$) with the OPP after injection of a lethal dose of pentobarbital, which suggested that the NB value parallels the blood flow rate in the ONH tissue. At various levels of OPP, the choroidal NB showed a good correlation ($r=0.60$, $p<0.001$) with the choroidal blood flow rate measured with microsphere technique. These

別刷請求先: 173 東京都板橋区栄町 35-2 東京都老人医療センター眼科 玉置 泰裕
(平成 5 年 6 月 14 日受付, 平成 5 年 9 月 2 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, Tokyo 173, Japan.

(Received June 14, 1993 and accepted in revised form September 2, 1993)

results indicated that the NB value can be used as a quantitative index not only for the blood flow velocity but also for the blood flow rate in the tissue. (Jpn Ophthalmol Soc 98 : 162-168, 1994)

Key words: Laser speckle phenomenon, Optic nerve head, Choroidal blood flow rate, Microsphere technique, Normalized blur

I 緒 言

視神経乳頭および脈絡膜の末梢循環の定量的解析法として、microsphere法¹⁾²⁾、アイソトープクリアランス法³⁾、水素クリアランス法⁴⁾、熱勾配式組織血流計⁵⁾などの方法が用いられてきた。しかし、これらはいずれも侵襲的方法のため、臨床応用は不可能である。近年、laser Doppler法により生体眼における視神経乳頭および脈絡膜末梢循環の非侵襲的解析が試みられている^{6)~11)}。しかし、laser Doppler法による末梢循環解析は測定面積が狭いため、測定値が組織血流量の場所によるばらつきに影響されやすいという欠点があった¹²⁾。

我々は、眼底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、生体眼における眼底末梢循環の非侵襲的二次元解析を行う機器(Laser speckle circulation analyser-I, 以下LSCA-I)を開発し、スペックルの変動率を積算した値(average difference, 以下AD値)の血流速度を指標とし、家兎視神経乳頭末梢循環の眼圧上昇による変化が定量的に解析可能であることを先に報告した¹³⁾¹⁴⁾。しかし、AD値による解析可能速度域が0~8 mm/secと

狭く、血流速度の速い脈絡膜末梢血流の解析は不可能であったため、LSCA-Iを改良し、スペックルパターンのぶれを表す値(normalized blur, 以下NB値)を血流速度の指標とし、家兎脈絡膜末梢循環の眼圧上昇による変化が定量的に解析可能であることをさらに報告した¹⁵⁾。今回我々は、NB値による視神経乳頭末梢循環解析の定量性について検討し、さらにNB値および侵襲的組織血流量測定法であるmicrosphere法による脈絡膜末梢循環の測定値の相関について検討したので報告する。

II 方 法

1. LSCA-IIの測定原理

LSCA-IIの測定原理については前報¹⁵⁾で記述したので概要のみを述べる。図1に本機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)およびエリアセンサー(縦100×横100画素, BASIS型, キヤノン)を装着した眼底カメラ(TRC-WT 3®, トプコン)から成る。ハロゲンランプからの眼底照明光路にダイクロミックミラー(DM₁)を挿入し、半導体レーザーを眼底に照射する。0.88×0.88 mmのレーザー照射野のうち、測定部位である0.62×0.62 mm(画角45°)あるいは

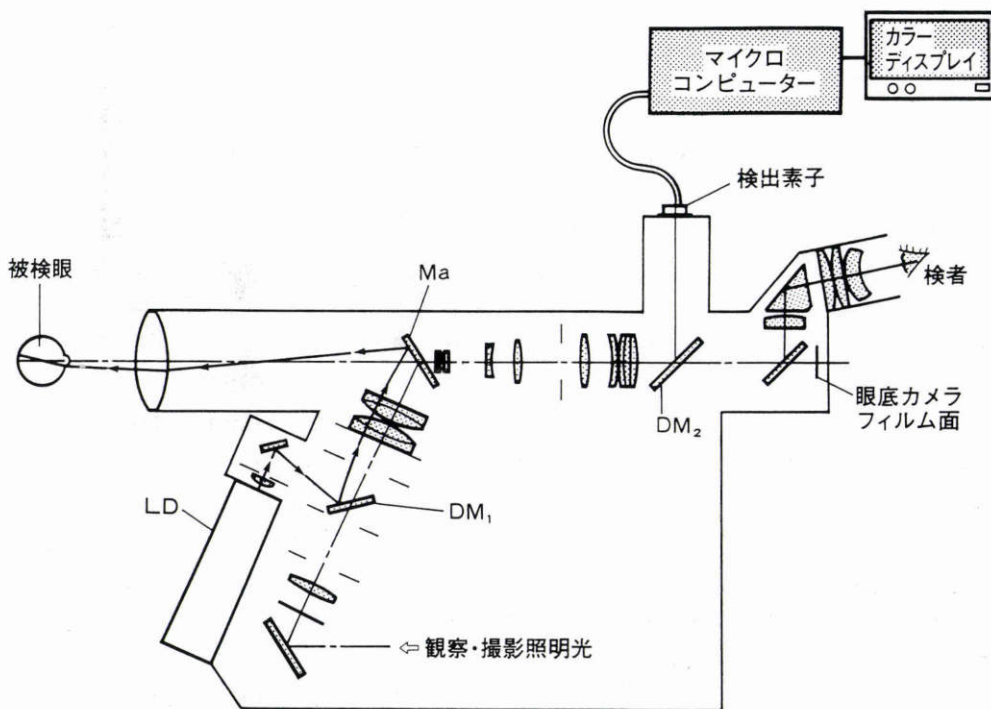


図1 Laser speckle circulation analyser-IIの光学系の模式図。
LD:半導体レーザーヘッド, DM₁, DM₂:ダイクロミックミラー, Ma:リングミラー

0.42×0.42 mm (画角 30°) の眼底領域 (いずれも家兎眼での値, 人眼ではレーザー照射野 1.5×1.5 mm, 画角 45°での測定部位 1.06×1.06 mm, 画角 30°での測定部位 0.72×0.72 mm に相当) で散乱したレーザー光は, 100×100 画素のエリアセンサー上に結像する. センサー面上には眼底において散乱したレーザー光が干渉し合い, スペックルパターンが形成され, 血流の速い所ほどパターンのぶれが大きくなると考えられる¹⁶⁾¹⁷⁾. 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, 98 フレーム分の画像が連続的にメモリーに記録され, これをマイクロコンピュータで読み出す. ここで, 各画素におけるスペックルパターンのぶれを表す値 (NB 値) の血流速度の指標とし, この NB 値の分布を, 末梢血流速度分布として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. 98 フレーム分の画像の記録に 0.18 秒, データ解析に 10 秒を要するため, 約 15 秒毎の測定が可能である. なお, 今回は視神経乳頭 NB 値測定には画角 30° (測定部位 0.42×0.42 mm) を, 脈絡膜 NB 値測定には画角 45° (測定部位 0.62×0.62 mm) をそれぞれ用い, 100×100 画素全体の NB 値の平均値を測定値として用いた.

2. 実験方法

実験 1: 致死量のペントバルビタールナトリウム (ネプタール®) 静注後の視神経乳頭 NB 値の変化

体重 2.5~3.0 kg の成熟白色家兎 7 匹 7 眼を用い, 致死量のペントバルビタールナトリウム静注後の眼灌流圧と視神経乳頭 NB 値の相関について検討した. 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 (ネプタール® 0.5 ml/kg) を耳介静脈から緩徐に注入し, 全身麻酔した. 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) 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, ミドリン P® およびジクロフェナックナトリウム (ジクロド点眼液®) を点眼した後, 25 G 針を角膜輪部から前房内に刺入し, 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に接続し, 眼圧を卓上用ペンレコーダーにて記録しつつ, 固定機に固定したままの状態, LSCA-II にて視神経乳頭の表在血管の在しない部位 (図 2) の NB 値を 3 度測定し, その平均値を前値とした. その後, 致死量のペントバルビタールナトリウムを静注し, 血圧が殆ど記録できなくなるまでの間に視神経乳頭同一部位の NB 値を測定した. 拡張期および収縮期の大腿動脈圧をそれぞれ FABP_d, FABP_s とすると, 平均大腿動脈圧 FABP_m は, 次式で表される.

$$FABP_m = FABP_d + \frac{1}{3}(FABP_s - FABP_d) \quad (1)$$

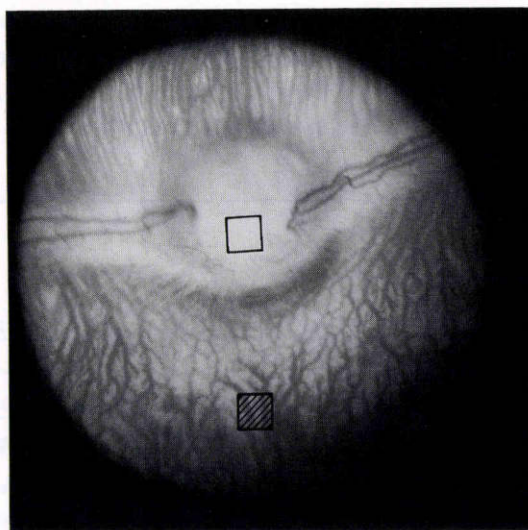


図 2 視神経乳頭および脈絡膜の末梢循環解析部位. 家兎視神経乳頭の表在血管のない部位 (四角) および視神経乳頭約 1 乳頭径下方 (薄網) の脈絡膜を本装置を用いて解析した.

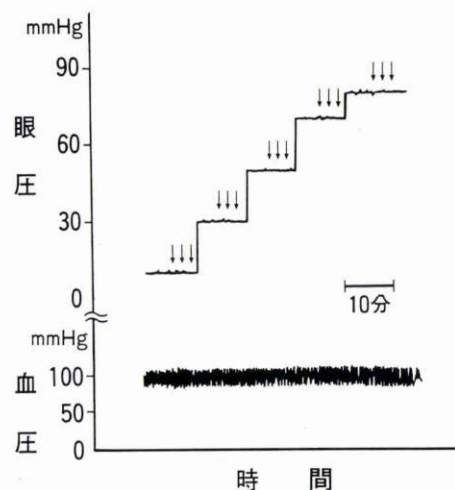


図 3 実験 2 中の眼圧および大腿動脈血圧の 1 例. 家兎眼圧を 10, 30, 50, 70, 80 mmHg と上昇させ, 各眼圧に上昇 5 分後に本装置にて脈絡膜同一部位を 1 分間隔で 3 回ずつ (↓) 測定した.

ここで, 眼圧を IOP とし, 眼灌流圧 P_m を次式のように定義した.

$$P_m = FABP_m - IOP \quad (2)$$

実験 2: 眼圧上昇に伴う視神経乳頭 NB 値の変化

体重 2.5~3.0 kg の成熟白色家兎 8 匹 8 眼を用い, 眼圧上昇時の眼灌流圧と視神経乳頭 NB 値の相関について検討した. 実験 1 と同様に全身麻酔した後, 血圧および脈拍測定のため大腿動脈を切開してカニューレを挿入し, 圧力トランスデューサーにて血圧変動を測定した. また, ミドリン P® およびジクロフェナックナトリウムを点眼した後, 2 本の 25 G 針を角膜輪部から前房内に刺入し, 一方を上記と同型の圧力トランスデューサーに, 他方を眼内灌流液 (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3)、各眼圧に上昇5分後に、LSCA-IIにて視神経乳頭同一部位(図2)を1分間隔で3回ずつ測定した。眼圧70 mmHgおよび80 mmHgの時には角膜混濁が生じたが、NB値測定には影響を与えなかった。なお、各眼圧における測定終了時に大腿動脈カニューレから動脈血を採血し、全自動pH/血液ガス分析装置(Model 170, Corning)を用いて、pH, P_{O_2} および P_{CO_2} を測定した。室温は $20 \pm 2^\circ C$ に保ち、直腸温をサーミスタ温度計(MGAI-219 Y, 芝浦電気製作所)で測定した。

実験3：脈絡膜NB値とmicrosphere法による脈絡膜組織血流量測定値の比較

体重2.5~3.0 kgの成熟白色家兎15匹15眼を用い、脈絡膜NB値とcolored microsphere法による脈絡膜組織血流量測定値の相関について検討した。今回用いたcolored microsphere法による組織血流量測定値は心筋組織血流量の測定において、radioactive microsphere法による測定値とほぼ直線関係にあることが報告されている¹⁸⁾。実験1と同様に全身麻酔した後、血液の凝固を防ぐためヘパリン500 I.U./kgを静注した。血圧測定および採血のため大腿動脈を切開してカニューレを挿入し、圧力トランスデューサーにて血圧変動を測定した。また、同側の内頸動脈から左心室にカニューレを挿入した。実験2と同様の手法で、カニューレ挿入と対側眼の眼圧を10→30 mmHg (n=4), 10→50 mmHg (n=4), 10→80 mmHg (n=4), 30→50 mmHg (n=1), 30→80 mmHg (n=1), 50→80 mmHg (n=1)のように各2段階に調節した。家兎網膜血管は、有髄神経線維である髄翼上を殆ど水平に頭側、尾側に向かって走行しており¹⁹⁾、髄翼以外の部分では網膜血管は認められず、脈絡膜血管のみによるスペックルパターンを得ることができる。1段階目の眼圧に調節した5分後に、脈絡膜NB値(視神経乳頭の一乳頭径下方、図2)を3回測定し、その直後にcolored microsphere(赤色)溶液($15 \pm 0.3 \mu m$, E-Z TRAC)0.15 mlを左心室内に注入した。Microsphere注入時から60秒間、大腿動脈カテーテルから基準血液を採取した。その後、2段階目の眼圧に上昇させ、同様に脈絡膜NB値測定およびcolored microsphere(青色)注入を行った。なお、実験中は実験2と同様に血圧、脈拍、 P_{O_2} 、 P_{CO_2} 、pHおよび直腸温をモニターした。致死量のペントバルビタールを静注した後、NB値測定側の眼球を摘出し、脈絡膜を切離した。Haleら¹⁸⁾と同様の方法を用いて、得られた脈絡膜および基準血液中のcolored microsphereの数をカウントした。なお、各眼圧レベル時のcolored microsphereはその色により識別し、各眼圧レベル時における脈絡膜組織血流量を算出した¹⁸⁾。

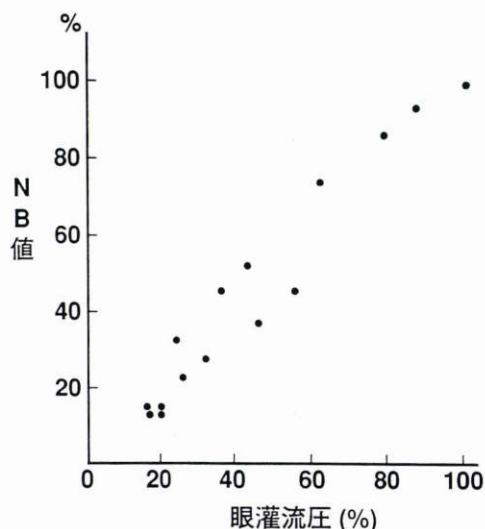


図4 致死量のペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)静注後の視神経乳頭normalized blur(NB値)と眼灌流圧の関係。
相関係数 $r = 0.98$ ($p < 0.001$)

III 結果

実験1：致死量のペントバルビタールナトリウム静注後の視神経乳頭NB値の変化

致死量のペントバルビタールナトリウム静注後、平均血圧が約5 mmHgに低下するまでに約20秒を要したため、それぞれの家兎において2回ずつのNB値測定が可能であった。ペントバルビタールナトリウム静注後の視神経乳頭NB値と眼灌流圧の関係を図4に示す。NB値および眼灌流圧はいずれも前値に対する百分率で示した。視神経乳頭NB値(%)と眼灌流圧(%)はほぼ直線関係にあり、両者の相関係数は 0.98 ($p < 0.001$)であった。

実験2：眼圧上昇に伴う視神経乳頭NB値の変化

実験中の大腿動脈平均血圧、脈拍および大腿動脈血pH、 P_{CO_2} 、 P_{O_2} 、直腸温の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²⁰⁾²¹⁾、実験中に有意な変化は認められなかった。

視神経乳頭NB値と眼灌流圧の関係を図5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NB値の8眼の平均値を示す。NB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NB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NB値は減少し、眼圧70および80 mmHgではNB値は初期値に比してそれぞれ平均29.5%、41.3% ($p < 0.01$, $n = 8$, Dunnett 多重比較)減少した。

実験3：脈絡膜NB値とmicrosphere法による脈絡膜組織血流量測定値の比較

表1 実験2中の全身状態のパラメーターの変化

眼圧 (mmHg)	10	30	50	70	80
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	97.4±7.5	97.3±6.4	95.9±6.2	94.7±6.0	94.1±6.1
脈拍 (拍/分)	298±11	299±12	297±11	296±11	295±12
pH*	7.38±0.02	7.39±0.02	7.39±0.02	7.40±0.02	7.41±0.03
Pco ₂ * (mmHg)	37.4±1.7	37.8±1.8	38.4±1.8	38.9±2.3	38.7±2.2
Po ₂ * (mmHg)	80.4±3.7	81.6±4.2	85.5±4.5	85.6±4.6	86.4±5.2
直腸温 (°C)	37.8±0.3	37.9±0.3	37.6±0.3	37.4±0.4	37.3±0.4

*: 大腿動脈血にて測定した.

平均値±標準誤差 (n=8)

表2 実験3の microsphere 注入時における全身状態のパラメーターの変化

眼圧 (mmHg)	10	30	50	80
眼数	12	6	6	6
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	96.5±3.0	96.1±4.2	93.1±6.3	90.0±7.4
脈拍 (拍/分)	298±8	298±12	296±12	297±11
pH*	7.37±0.02	7.41±0.02	7.40±0.03	7.39±0.03
Pco ₂ * (mmHg)	30.7±1.2	29.4±3.8	29.5±2.5	28.4±1.1
Po ₂ * (mmHg)	72.2±3.5	76.7±8.4	74.6±5.8	78.1±4.2
直腸温 (°C)	38.7±0.3	38.5±0.3	38.3±0.7	38.0±0.8

*: 大腿動脈血にて測定した.

平均値±標準誤差

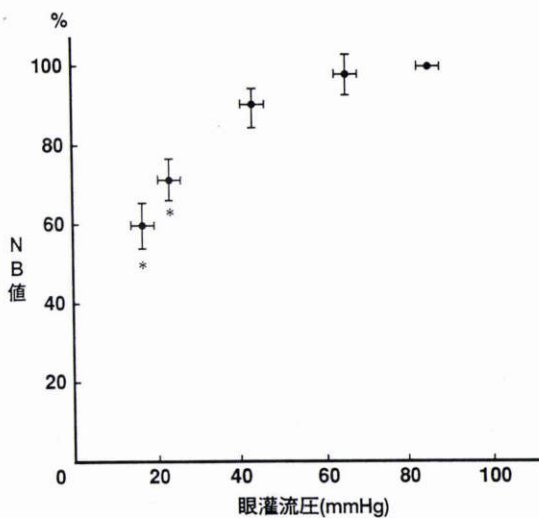


図5 眼圧上昇時の視神経乳頭 normalized blur (NB 値) と眼灌流圧の関係.

平均値±標準誤差(n=8), * p<0.01(Dunnet の多重比較)

各プロットは、それぞれ眼圧が10, 30, 50, 70, 80 mmHgの時の、眼灌流圧および視神経乳頭測定部位のNB値の8眼の平均値を示す。NB値は眼圧10 mmHgの測定値に対する百分率で示した。

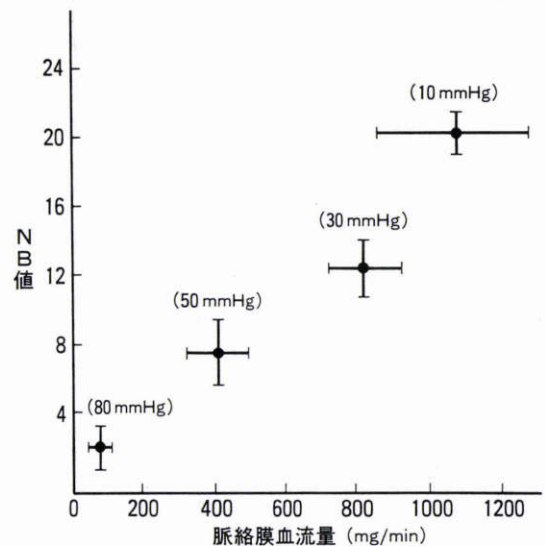


図6 脈絡膜 normalized blur (NB 値) と microsphere 法による脈絡膜組織血流量の関係.

各プロットは各眼圧における脈絡膜 NB 値と microsphere 法による脈絡膜組織血流量の平均値±標準誤差 (n=12, 6, 6, 6) を、各プロット上の () 内の数字は眼圧を表す。相関係数 r=0.60 (p<0.001, n=30).

Microsphere 注入時における全身状態のパラメーターは、いずれも健常家兎の正常域内の値であり²⁰⁾²¹⁾、各眼圧において有意な変化はみられなかった(表2)。脈絡膜 NB 値(3回の測定)の平均値と microsphere 法による脈絡膜組織血流量測定値の関係を図6に示す。各プロットはそれぞれ眼圧が10, 30, 50, 80 mmHgの時の、眼灌流圧およびNB値の平均値を示す。脈絡膜 NB 値と microsphere 法による測定値はほぼ直線関係にあり、両

者の相関係数は0.60 (p<0.001)であった。

IV 考 按

Laser Doppler 法は、末梢循環動態を非侵襲的かつ定量的に測定し得る有用な方法である。しかし、その測定面積が狭いため、測定値が組織血流量の場所によるばらつきに影響されやすく、情報を二次元的に解析できないという欠点があった¹²⁾。LSCA-IIによる眼底末梢循環の

測定面積は、人眼では 0.72×0.72 mm に相当し、これは laser Doppler 法による眼底末梢循環の測定面積(直径約 $180 \mu\text{m}$)^{6)~11)}の約 44 倍に相当する。本機は二次元解析が可能であるのみならず、測定部位による測定値のばらつきを軽減させ得ると考えられる。今回は本機による視神経乳頭および脈絡膜の末梢循環解析の定量性について検討した。本機により算出される NB 値は、理論的には血流量を直接示す指標ではなく、血流速度(赤血球の速度)を呈示する指標である。本法により視神経乳頭末梢循環の相対値を正確かつ定量的に解析するためには、視神経乳頭 NB 値、すなわち血流速度指標が実際の視神経乳頭血流量の変化に伴いどのように変化しているのかを知る必要がある。一般にある組織の血流量を F 、灌流圧を P_m 、末梢血管抵抗を R とすると、

$$F = P_m / R \quad (3)$$

が成り立つ¹¹⁾。Riva ら⁶⁾は P_m を段階的に低下させたとき、人眼では視神経乳頭の自動調節能が働き血流量が定常状態に達するのに 2~3 分を要すると報告している。実験 1 では平均血圧が約 5 mmHg に低下するまでに約 20 秒しか要していないため、自動調節能の影響はほとんどないと考えられる。よって、(3)式における R はほぼ一定であると考えられ、視神経乳頭 NB 値と P_m を同時に測定することにより視神経乳頭の組織血流量と視神経乳頭 NB 値の相関が推定できる。今回の実験では NB 値と P_m がほぼ直線関係にあることから、視神経乳頭 NB 値は視神経乳頭組織血流量と並行関係にあり、その定量的指標としても使用し得ることが示された。

実験 2 では、家兎眼における視神経乳頭 NB 値は、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低下した。Geijer ら²⁾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 30 mmHg 以上ではほぼ一定であり、眼灌流圧 30 mmHg 以下では灌流圧低下に従って低下すると報告している。この報告は今回の結果とよく一致しており、今回測定した NB 値が視神経乳頭末梢血流の定量的指標となり得ることをさらに支持するものである。

実験 3 で得られた colored microsphere 法による眼圧 10 mmHg の時の脈絡膜組織血流量の測定値は、過去に報告された²²⁾²³⁾radioactive microsphere 法による家兎脈絡膜組織血流量の値とよく一致していた。脈絡膜 NB 値と colored microsphere 法による脈絡膜組織血流量の測定値がよく相関したことから、脈絡膜 NB 値もまた脈絡膜組織血流量の定量的指標として使用し得ることが示された。

以上、半導体レーザーによるレーザースペックル現象を利用した視神経乳頭および脈絡膜の末梢循環解析において、血流速度の指標として用いた NB 値が視神経乳頭および脈絡膜の組織血流量とほぼ直線関係にあり、これ

ら組織血流量の定量的指標となり得ることが示され、今後の眼底末梢循環の研究に極めて有用であることが示唆された。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Friedmann E, Kopald HH, Smith TR: Retinal and choroidal blood flow determined with krypton-85 in anesthetized animals. Invest Ophthalmol 3: 539-547, 1964.
- 4) Kimura Y, Nitta A, Takayama H, Shimizu K: The effect of raised intraocular pressure on blood flow in the optic nerve head in the monkeys. Chibrt Int J Ophthalmol 5: 24-31, 1987.
- 5) Armaly MF, Araki M: Optic nerve circulation and ocular pressure. Invest Ophthalmol 14: 724-731, 1975.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Riva CE, Pournaras CJ, Poitry-Yamate CL, Petrig BL: Rhythmic changes in velocity, volume, and flow of blood in the optic nerve head tissue. Microvasc Res 40: 36-45, 1990.
- 10) 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.
- 11) Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonath RD: Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. Exp Eye Res 55: 499-506, 1992.
- 12) Tyml K, Roman JR, Lombard JH: Limitations of laser Doppler flowmetry for measurement of skeletal muscle blood flow. In: Shepherd AP, et al (Eds): Laser Doppler flowmetry, Kluwer Academic Publishers, Boston, 219-222, 1990.
- 13) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家 真, 藤居 仁: レーザースペック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. 日眼会誌 97: 501-508, 1993.
- 14) Tamaki Y, Kawamoto E, Araie M, Eguchi S, Fujii H: An application of laser speckle phenomenon for noninvasive 2-dimensional evalua-

- tion of microcirculation in ocular fundus. A preliminary report. *Jpn J Ophthalmol* 37: 178-186, 1993.
- 15) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家 真, 藤居仁: レーザースペックル現象を利用した脈絡膜末梢循環の生体用二次元解析機の開発. *日眼会誌* 97: 602-609, 1993.
 - 16) **Fercher AF, Briers JD**: Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Opt Commun* 37: 326-330, 1981.
 - 17) **Briers JD, Fercher AF**: Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 255-259, 1982.
 - 18) **Hale SL, Alker KJ, Kloner RA**: Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. *Circulation* 78: 428-434, 1988.
 - 19) **Ruskell GL**: Blood vessels of the orbit and globe. In: Prince JH (Ed): *The Rabbit in Eye Research*, Springfield, Illinois, 514-553, 1964.
 - 20) **Kozuma C, Macklin W, Cummins LM, Mauer R**: Anatomy, physiology, and biochemistry of the rabbit. In: Weisbroth SH, et al (Eds): *The Biology of the Laboratory Rabbit*, Academic Press, New York, 50-72, 1974.
 - 21) **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.
 - 22) **Bill A**: Effects of acetazolamide and carotid occlusion on the ocular blood flow in unanesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol* 13: 954-958, 1974.
 - 23) **Bill A, Stjernschantz, Alm A**: Effects of hexamethonium, biperiden, and phentolamine on vasoconstrictive effects of oculomotor nerve stimulation in rabbits. *Exp Eye Res* 23: 615-622, 1976.
-