

レーザースペックル現象を利用した網膜末梢循環の 生体用二次元解析機の開発

玉置 泰裕¹⁾, 川本 英三²⁾, 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

レーザースペックル現象を利用した網膜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、眼底のアルゴン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。回転スリガラス板のスペックルパターンから得られた NB 値と、その移動速度は 5~120 mm/sec の間で直線関係にあった。有色家兎網膜の NB 値測定再現性は、再現性指数 9.1% であった。有色家兎

眼圧を変化させ、網膜の表在血管のない部位の NB 値を測定した。眼灌流圧 50 mmHg 以上では NB 値はほぼ一定、それ以下では NB 値と眼灌流圧はほぼ直線関係にあり、これは従来の眼灌流圧と網膜血流量に関する報告とよく一致していた。本機は再現性よく、網膜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、眼圧上昇による網膜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 98:47-54, 1994)

キーワード: レーザースペックル現象, 網膜末梢血流速度, 二次元カラーマップ, 家兎眼灌流圧

An Apparatus Using the Laser Speckle Phenomenon for Non-invasive Two-dimensional Analysis of Retinal Microcirculation

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

A new instrument using the laser speckle phenomenon for non-invasive two-dimensional analysis of the retinal microcirculation was developed. The fundus was illuminated with an argon laser spot and its image speckle was detected with an area sensor. The difference between the average of output data (I_{mean}) and output data for successive scanings of the image speckles at the sensor plane was calculated and integrated to give D_{mean} , and $I_{\text{mean}}/D_{\text{mean}}$ is defined as normalized blur (NB), which is a quantitative index of blood flow velocity. The results

were displayed in color graphics showing the two-dimensional variation of the NB level in the area of interest. The NB had a good correlation with the speed of rotation of the ground glass in a range between 5 and 120 mm/sec. Using this instrument, the effect of intraocular pressure (IOP) on the microcirculation of the rabbit retina was studied. The coefficient of reproducibility was 9.2% when measured in the same area twice at 5-minute intervals. A stepwise reduction in the ocular perfusion pressure (OPP) was introduced by elevating the

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4月15日受付, 平成5年8月4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 April 15, 1993 and accepted in revised form August 4, 1993)

IOP manometrically. The NB in the retina was little affected by OPP change when OPP was above 50 mmHg, but below this value the NB decreased as the OPP decreased. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:47-54, 1994)

Key words: Laser speckle phenomenon, Retinal microcirculation, Two dimensional color mapping, Rabbit eye, Ocular perfusion pressure

I 緒 言

網膜の生理学的機能や網膜疾患の病態を考える上で、網膜の自動調節機構の場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行動態、ならびに組織代謝に關係の深い毛細管血流や組織血行動態は重要な指標であると考えられる。しかし、その生体眼における非侵襲的測定は未だ達成されておらず、網膜大血管血流の測定が laser Dopple 法^{2)~5)}によりなされているにすぎない。

我々⁶⁾は半導体レーザーを眼底のある範囲に照射し、そこに生じるスペックルパターンを解析することにより、生体眼における脈絡膜末梢血流速度の非侵襲的二次元解析を行う機器を開発し、同機により家兎脈絡膜末梢血流速度の変化を定量的に解析可能であることを先に報告した。今回、我々は選択的に網膜により散乱するアルゴン(青)レーザーを眼底に照射し、生じるスペックルパターンを解析することにより、網膜末梢循環を非侵襲的かつ二次元的に解析する機器を開発し、同機の定量性および再現性を *in vitro* および *in vivo* で検討したので報告する。

II 方 法

1. 測定原理

図1に本機の光学系の模式図を示す。本機の光学系は、

アルゴンレーザー(波長488 nm, 最大出力3 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)から成る。ハロゲンランプからの眼底照明光路に、ダイクロックミラー(DM₁)を挿入し、波長488 nmのアルゴンレーザービームをダイクロックミラー(DM₁)、リングミラー(Ma)を介して眼底に照射する。直径1.2 mmのレーザー照射野内のうち、測定部位である0.62×0.62 mmの眼底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。センサー面上には眼底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、血流の速い所ほど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と考えられる^{7,8)}。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16ビットマイクロコンピュータで読み出す。

ここで、エリアセンサー上で、左端からx番目、上端からy番目の画素の、測定開始からk番目のフレームのレーザー光の反射光量レベルをI(x, y, k)とする。左端からx番目、上端からy番目の画素のレーザー光の反射光量のレベルの98フレーム分の平均値をI_{mean}(x, y)とすると、

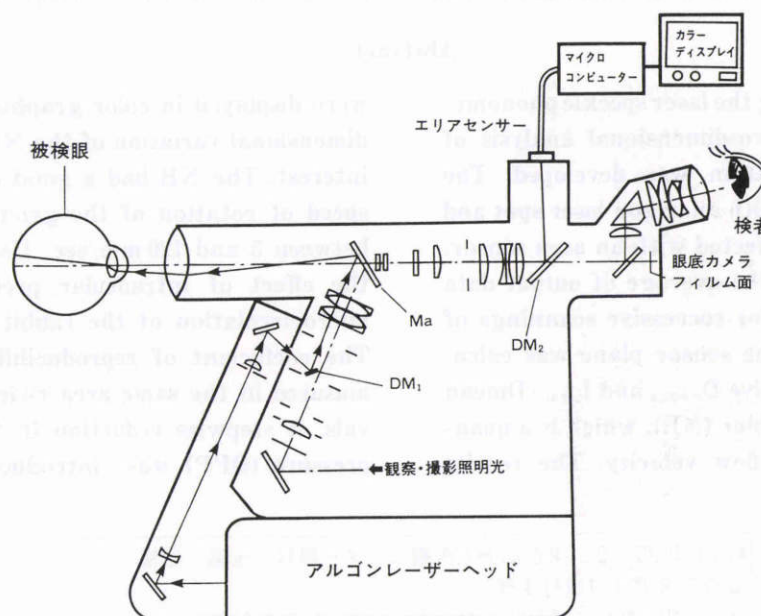


図1 本装置の光学系の模式図。

DM₁, DM₂: ダイクロックミラー Ma: リングミラー

$$I_{\text{mean}}(x, y) = \frac{\sum_{k=1}^{98} I(x, y, k)}{98} \quad (1)$$

と表される。この $I_{\text{mean}}(x, y)$ と各フレームにおける反射光量レベルとの偏差の絶対値の 98 フレーム分の平均値を $D_{\text{mean}}(x, y)$ とすると、

$$D_{\text{mean}}(x, y) = \frac{\sum_{k=1}^{98} |I_{\text{mean}}(x, y) - I(x, y, k)|}{98} \quad (2)$$

となる。ここで、左端から x 番目、上端から y 番目の画素におけるスペックルパターンのぶれ（すなわち血流の指標）を表す値（normalized blur；以下 NB 値）を $NB(x, y)$ とし、次式のように定義する。

$$NB(x, y) = I_{\text{mean}}(x, y) / D_{\text{mean}}(x, y) \quad (3)$$

NB 値の逆数 ($D_{\text{mean}}/I_{\text{mean}}$) は Fercher ら⁷⁾⁸⁾ の述べたスペックルパターンの contrast に相当する値であり、ここでは contrast の逆数に相当する NB 値を blurring の定量的指標として用いた。この NB 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 2 に家兎眼底のカラーマップの 1 例を示す。NB 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 NB 値が高い、すなわち末梢血流速度が高いことを示す。図の赤色の領域は網膜血管に相当する。また、任意の範囲を設定し、その領域の NB 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、100×100 画素全体の NB 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カラーマップ表示に約 10 秒を要するため、操作時間を含め約 15 秒毎の測定が可能である。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 NB 値に含まれるため正しい測定が行えない。故に、前報に述べたように⁹⁾ 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ックルの変動率の時間変動を解析してプロットし、その変動により測定中の眼球運動の有無を判断している。

2. 実験方法

実験 1：定量法 (*in vitro*)

眼底からのスペックルのスペクトル分布は移動スリガラスによる光散乱信号のスペクトル分布に類似している¹⁰⁾。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 NB 値の相関を検討した。

実験 2：再現性 (*in vivo*)

体重 1.5~1.8 kg の成熟有色家兎 6 匹 12 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、ペントバビタルナトリウム 25 mg/kg (ネンプタール®

0.5 ml/kg) を耳介静脈から緩徐に注入し、全身麻酔した。0.5% トロピカミド (ミドリン M®) 点眼による散瞳 20 分後に固定機に固定したままの状態、本機にて 5 分間隔で網膜同一部位 (視神経乳頭の約 1 乳頭径耳側, 図 3) を 2 回測定し、測定の再現性を検討した。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¹¹⁾、髄翼上の網膜表在血管の見えない部分から得られるスペックルパターンを解析した。なお、ここでは前報⁹⁾と同様に 1 回目の測定値と 2 回目の測定値の変動を再現性指数として用いた。

実験 3：髄翼上および髄翼以外から得られる NB 値の比較

体重 1.5~1.8 kg の成熟有色家兎 6 匹 12 眼を用いた。実験 2 と同様に麻酔、散瞳後、髄翼上の網膜表在血管の見えない部位 (視神経乳頭の約 1 乳頭径耳側, 図 3) の NB 値を 3 回測定した後、同一眼の髄翼以外の部位 (視神経乳頭の約 1 乳頭径下方) の NB 値を 3 回測定し、その平均値をそれぞれの測定値とした。家兎眼の髄翼以外の部分では網膜血管は認められず、網膜色素上皮下に脈絡膜血管が存在するのみである¹¹⁾。

実験 4：眼圧上昇に伴う網膜 NB 値の変化

体重 1.5~1.8 kg の成熟有色家兎 8 匹 8 眼を用いた。実験 2 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、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, 日本電光) 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 M® 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、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およびひずみ圧力用アンプに、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 4), 各眼圧に上昇 5 分後に本機にて網膜の表在血管のない同一部位 (視神経乳頭の約 1 乳頭径左方, 図 3) の NB 値を 1 分間隔で 3 回ずつ測定し、その平均値を測定値とした。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。

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。

$$FABP_m = FABP_d + \frac{1}{3}(FABP_s - FABP_d) \quad (4)$$

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。

$$P_m = FABP_m - IOP \quad (5)$$

なお、測定開始時および終了時に大腿動脈カニューレか

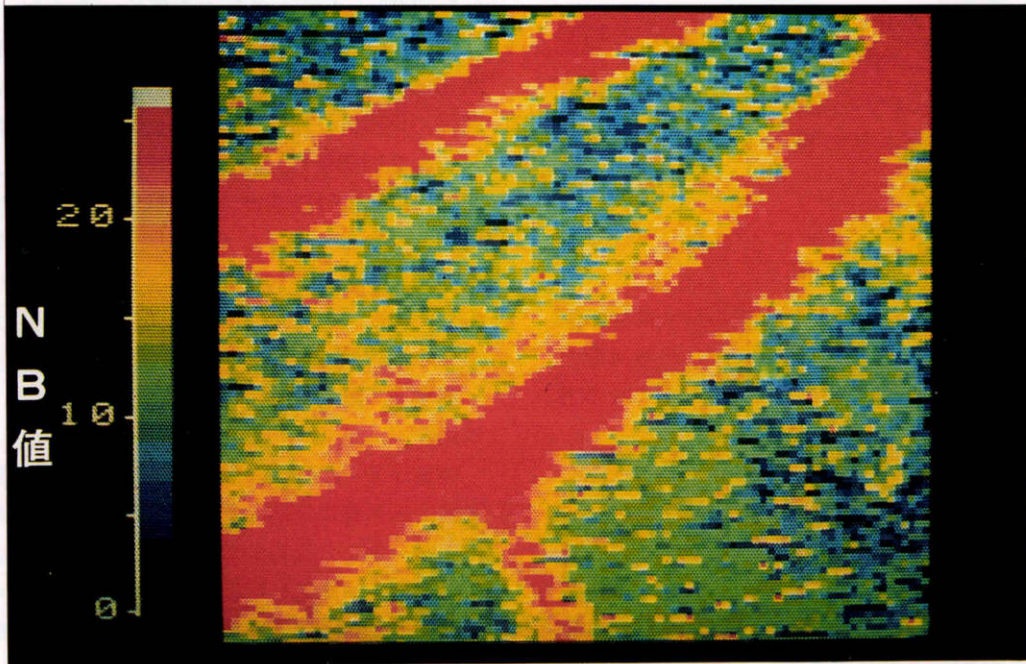


図2 家兎眼底のカラーマップの1例.

Normalized blur (NB 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NB値が高い、すなわち末梢血流速度が高いことを示す。図の赤色の領域は網膜血管に相当する。

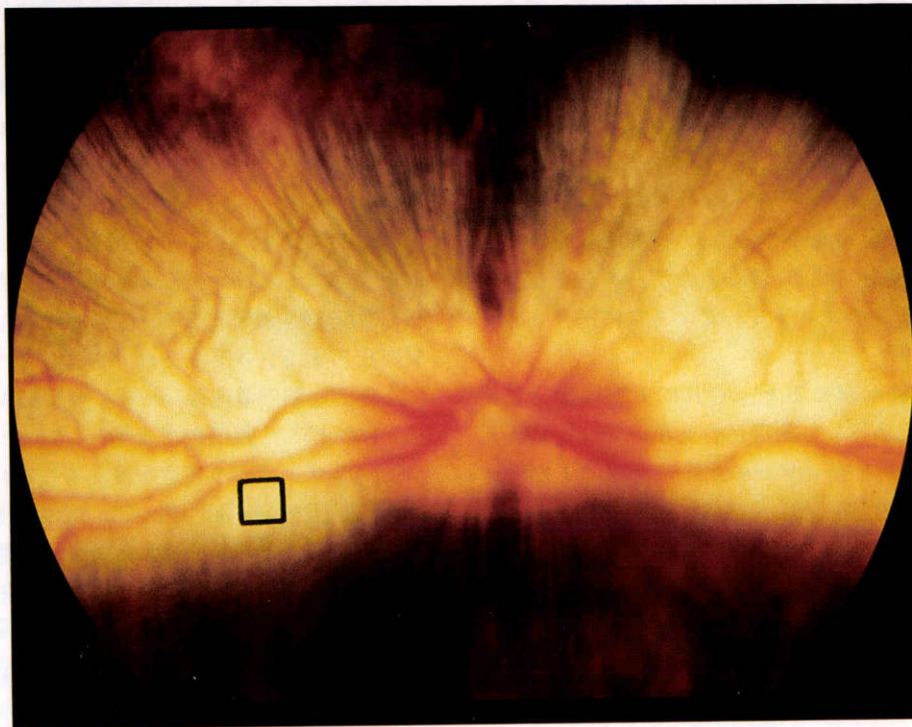


図3 網膜末梢血流速度解析部位.

家兎視神経乳頭の約1乳頭径耳側(□)を本装置に用いて解析した。

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、 PO_2 、および PCO_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(MGA III-219 Y, 芝浦電気製作所)で測定した。

III 結 果

実験1：定量性 (*in vitro*)

図5にスリガラス板の移動速度とNB値の関係を示す。NB値は、スリガラス板の移動速度が5~120 mm/

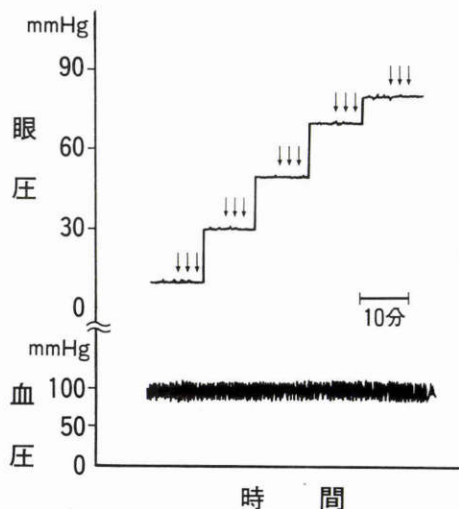


図4 実験4中の眼圧および大腿動脈血圧の1例。
家兎眼圧を10, 30, 50, 70, 80 mmHgと上昇させ、
各眼圧に上昇5分後に本装置にて網膜同一部位を1
分間隔で3回ずつ(↓)測定した。

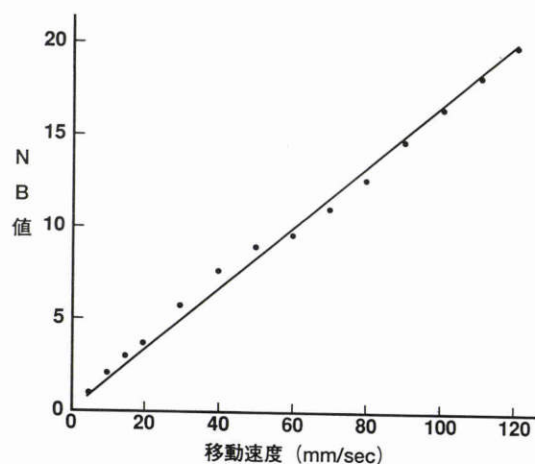


図5 スリガラス板の移動速度と normalized blur (NB値)。

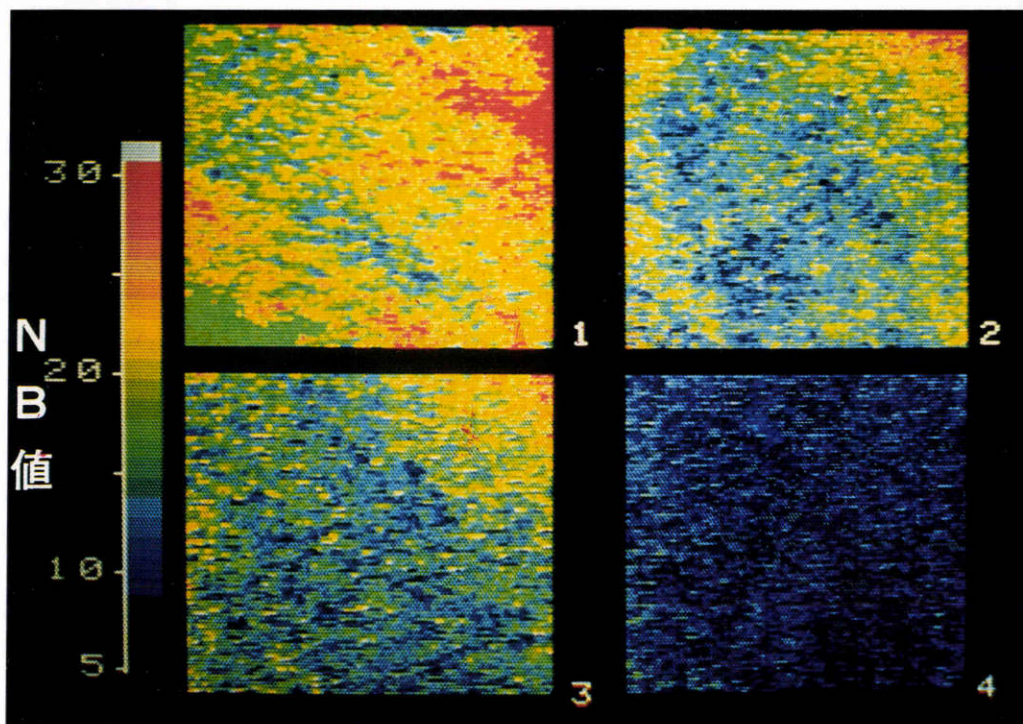


図6 眼圧上昇に伴う網膜末梢血流速度の変化。
図中の1～4は、それぞれ眼圧が10, 50, 70, 80 mmHgの時の網膜測定部位のカラーマップの1例を示す。

secではほぼ直線関係にあった。

実験2：再現性 (in vivo)

12眼における測定の再現性指数は $9.1 \pm 2.5\%$ (平均値±標準誤差, n=12)であった。

実験3：髄翼上および髄翼以外から得られるNB値の比較

髄翼上の網膜表在血管の見えない部位のNB値は 14.1 ± 0.8 (平均値±標準誤差, n=12)であった。一方、髄翼以外の部位からは同条件ではスペックルパターンを

記録できなかった。

実験4：眼圧上昇に伴う網膜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、いずれも健常家兎の正常域内の値であり¹²⁾¹³⁾、実験中に有意な変化は認められなかった。

眼圧がそれぞれ10, 50, 70, 80 mmHgの時の網膜測定部位のカラーマップの1例を図6に示す。眼圧上昇に伴

表1 実験4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)	98.1±5.2	97.2±4.5	98.2±4.1	97.1±5.8	98.7±5.3
脈拍(拍/分)	297±12	295±11	298±12	293±11	290±10
pH*	7.39±0.02	7.40±0.01	7.41±0.01	7.39±0.01	7.39±0.01
Pco ₂ *(mmHg)	36.2±2.9	37.7±2.1	34.6±3.7	36.5±2.8	35.7±3.0
Po ₂ *(mmHg)	87.5±5.7	89.7±1.8	89.8±7.8	89.0±4.5	93.4±6.8
直腸温(°C)	37.4±0.2	37.7±0.3	37.5±0.2	37.9±0.3	37.8±0.3

* : 大腿動脈血にて測定した。

平均値±標準誤差 (n=8)

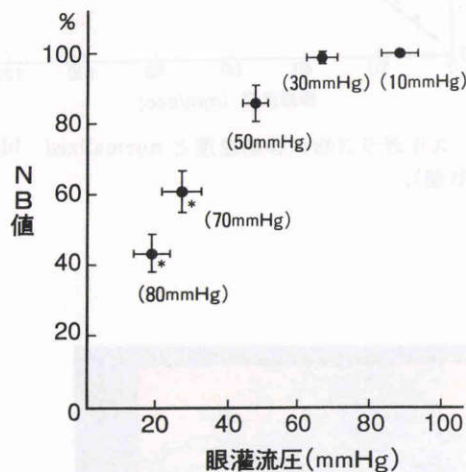


図7 眼灌流圧と網膜NB値。

平均値±標準誤差 (n=8), *p<0.01 (一元配置分散分析)

各プロットは、それぞれ眼圧が10, 30, 50, 70, 80 mmHgの時の、眼灌流圧および網膜測定部位の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。

い、画面の色調が全体として赤色から青色に変化しており、これは網膜測定部位のNB値、すなわち血流速度が低下したことを示す。

眼灌流圧とNB値の関係を図7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眼に平均値を示す。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50 mmHg以上ではNB値はほぼ一定であった。眼灌流圧50 mmHg以下ではNB値と眼灌流圧の低下に従ってNB値は減少し、眼圧75および80 mmHgではNB値は初期値に比して、それぞれ平均38.9%, 55.8% (p<0.01, n=8, 一元配置分散分析) 減少した。

IV 考 按

網膜循環動態の非侵襲的解析法として、蛍光眼底撮影法¹⁴⁾、blue field entopic phenomenon法¹⁵⁾、laser Doppler法¹⁾⁻⁵⁾などが用いられている。蛍光眼底撮影法では組織血流の定量的解析は困難であり、また短時間に頻回の測定を行うことはできない¹⁴⁾。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欠点を有している¹⁵⁾。Laser Doppler法を用いては、視神経乳頭¹⁶⁾⁻²⁰⁾および脈絡膜²¹⁾²²⁾の末梢循環測定が試みられているが、網膜に関しては大血管の血流速度測定のみが行われ¹⁾⁻⁵⁾、網膜末梢循環の解析は行われていない。よって本機は、現時点では網膜末梢循環を生体眼で非侵襲的に解析し得る唯一の機器であるといえる。

実験1および実験2から、本機の*in vitro*における定量性および*in vivo*における再現性がそれぞれ示された。本機の測定面積は人眼では1.06×1.06 mmに相当し、これはlaser Doppler法による末梢循環の測定面積(直径約180 μm)¹⁶⁾⁻²⁰⁾の約44倍に相当し、二次元解析が可能であるのみならず、測定部位のずれによる測定値のばらつきを軽減させ得ると考えられる。

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、髄膜以外の部分では網膜血管は認められず、網膜色素上皮に脈絡膜血管が存在するのみである¹¹⁾。実験3では髄翼上から得られるNB値が平均14.1であったのに対し、髄膜以外の部位からは、同条件ではスペckルパターンを記録できなかった。これは本装置により得られるNB値が網膜末梢循環のみを反映しており、本装置が脈絡膜からのスペckルパターンを受信していないことを示している。有色家兎の感覚網膜では、波長が長くなるに従い透過性は徐々に上昇し、また網膜色素上皮と脈絡膜では波長600 nm以上で透過性が良くなり、逆に吸光性は悪くなることが知られている²³⁾。この結果、アルゴン(青)レーザーと半導体レーザーでは、感覚網膜で約10%、網膜色素上皮と脈絡膜で約30%の吸光度の差が存在することになる。さらにBrancatoら²⁴⁾は、有色家兎眼底レーザーを経瞳孔的に照射した際の病理組織学的検索により、アルゴンレーザー(出力120 mW, 照射野直径350 μm)では網膜内層および外層に、半導体レーザー(出力120 mW, 照射野200×500 μm)では網膜外層および脈絡膜に変化が見られたと報告している。よって、本機により照射されたアルゴンレーザー(最大出力3 mW, 照射野直径1.2 mm)は、脈絡膜には深達していないと考えられる。また、半導体レーザーによるレーザーSpeck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を用いた検討により、白色家兎脈絡膜から得られるNB値は、眼圧が30

mmHg および 50 mmHg では、眼圧 10 mmHg の時に NB 値に比してそれぞれ 11.2%, 39.1%減少していることを既に報告した⁶⁾。家兎脈絡膜血流量は網膜血流量の約 100 倍であり²⁵⁾、さらに、今回得られた NB 値が眼圧 50 mmHg までほぼ一定であったことから、やはり今回得られた NB 値は脈絡膜末梢循環ではなく、網膜末梢循環を有していると考えられる。

実験 4 では家兎眼における網膜末梢血流速は、眼灌流圧 50 mmHg 以上ではほぼ一定で、眼灌流圧 50 mmHg 以下では眼灌流圧の低下に従って血流速が低下し、自動調節機構の存在が示唆された。網膜血流量の眼灌流圧変化については、猫眼(微小電極による酸素濃度測定²⁶⁾²⁷⁾で眼灌流圧 40 mmHg 以上、microsphere 法²⁸⁾で 75 mmHg 以上)、猿眼 (microsphere 法で眼灌流圧 60 mmHg²⁹⁾および 30 mmHg³⁰⁾以上)、人眼 (laser Doppler 法³¹⁾で眼灌流圧 40 mmHg 以上、blue field entopic phenomenon 法で 40 mmHg³²⁾および 50 mmHg 以上³³⁾)において自動調節機構が存在することが報告されている。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 NB 値が網膜末梢血流の定量的指標となり得ることを強く支持するものである。

本装置を実際に臨床応用する際に、レーザーの安全性が問題となる。波長 488 nm のアルゴンレーザーが網膜に障害を与える照射量の下限では、10 分の連続照射で 300 mW/cm²と報告されている³⁴⁾。本装置のアルゴンレーザーの最大出力は 3 mW であるが、実際の測定に要した出力は約 0.2 mW、網膜照射量は約 6 mW/cm²であり、数回の測定における照射時間は約 5 秒であった。したがって、本装置の測定により網膜網膜に機能障害を与えた可能性は低いと考えられるが、人眼への応用は慎重を要する。

以上、レーザー-speckle現象を利用した網膜末梢血流速の生体用二次元解析機を開発した。本機は再現性指数約 9%で、網膜末梢血流速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網膜末梢血流速の変化は、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. *Appl Opt* 18: 2301—2306, 1979.
- 3) Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, O'Keefe K: Fundus camera based retinal LDV. *Appl Opt* 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) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家 真, 藤居仁: レーザー-speckle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: 501—508, 1993.
- 7) Fercher AF, Briers JD: Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Opt Commun* 37: 326—330, 1981.
- 8) Briers JD, Fercher AF: Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 255—259, 1982.
- 9) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家 真, 藤居仁: レーザー-speckle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: 602—608, 1993.
- 10) 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.
- 11) Ruskell GL: Blood vessels of the orbit and globe. In: Prince JH (Ed): *The Rabbit in Eye Research*, Springfield, Illinois, 514—553, 1964.
- 12) 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.
- 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) Riva CE, Feke GT, Ben-Sira I: Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol* 234: H315—H322, 1978.
- 15) Riva CE, Petrig B: Blue field entopic phenomenon and blood velocity in retinal capillaries. *J Opt Soc Am* 70: 1234—1238, 1980.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.

- 20) **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.
- 21) **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.
- 22) **Kiel JW, Shepherd AP** : Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 2399—2410, 1992.
- 23) 阿部友厚, 米谷 新, 飯田知弘, 森 圭介, 林 直樹, 磯野博昭, 他 : 眼球組織の吸光特性. *日眼会誌* 96 : 1387—1393, 1992.
- 24) **Brancato R, Pratesi R, Leoni G, Trabucchi G, Vanni U** : Histopathology of diode and argon laser lesions in rabbit retina. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 1504—1510, 1989.
- 25) **Bill A** : Effects of acetazolamide and carotid occlusion on the ocular blood flow in unanesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol* 13 : 954—958, 1974.
- 26) **Alm A, Bill A** : The oxygen supply to the retina. I. Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures and in arterial P_{O_2} and P_{CO_2} on the oxygen tension in the vitreous body of the cat. *Acta Physiol Scand* 84 : 261—274, 1972.
- 27) **Yancey CM, Linsenmeier RA** : Oxygen distribution and consumption in the cat retina at increased intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 600—611, 1989.
- 28) **Alm A, Bill A** : The oxygen supply to the retina. II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. *Acta Physiol Scand* 84 : 306—319, 1972.
- 29) **Alm A, Bill A** : Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*) : A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 15 : 15—29, 1973.
- 30) **Geijer C, Bill A** : Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol* 154 : 724—731, 1975.
- 31) **Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL** : Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 1706—1712, 1986.
- 32) **Riva CE, Loebl M** : Autoregulation of blood flow in the capillaries of the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16 : 568—571, 1977.
- 33) 中橋康治, 浅井利通, 大久保潔, 山本 節 : 内視現象に基づく網膜循環動態の解析. 2. 自動調節機構の解析. *日眼会誌* 94 : 519—526, 1990.
- 34) **Sliney DH, Wolbarsht MV** : Effect of optical radiation on the eye. In : Sliney DH, et al (Eds) : *Safety With Lasers and Other Optical Sources*, Plenum Press, New York and London, 134—138, 1980.