

ラインセンサーを用いたリアルタイム網膜血管径測定

鈴木 康之¹⁾, 吉筋 正雄²⁾

¹⁾関東通信病院眼科, ²⁾大宮赤十字病院眼科

要 約

眼底カメラの光学系およびラインセンサーを用いてリアルタイムに網膜血管径を測定する方法を開発し、眼底写真から顕微鏡下で血管径を読み取る方法と比較検討した。測定時間は1.0秒、測定後約0.1秒で測定値が決定される。解像力チャートフィルム上、不透明部をモデル血管とした測定および正常人篤志者20名35眼、網膜動脈17本(血管径43.3~109.4 μm) 網膜静脈196本(血管径35.6~193.2 μm)を対象とした測定を行った。モデル血管における再現性は、顕微鏡法が $0.563 \pm 0.321\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)であったのに対し $0.196 \pm 0.253\%$

と有意に優れていた。また、実測値との相関は0.999であった。正常人眼測定における再現性は網膜動脈で $1.72 \pm 1.93\%$ 、網膜静脈で $2.11 \pm 2.79\%$ と、2検者の顕微鏡法いずれに対しても優っていたが、1人の検者の測定値とのみ有意の差があった。また、本方法と顕微鏡法の測定値の相関は網膜動脈で0.797、網膜静脈で0.915であった。(日眼会誌 98:92-97, 1994)

キーワード: 網膜血管径, ラインセンサー, 眼底写真

Retinal Blood Vessel Measurement Using a Line Sensor

Yasuyuki Suzuki¹⁾ and Masao Yoshisuji²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kanto-Teishin Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Omiya Red Cross Hospital

Abstract

Retinal blood vessel diameters were measured with a line sensor and a fundus camera. The measurement time was 1.0 second and the measured value was determined in about 0.1 second. The measured values were compared with those obtained by measuring fundus photographs under a microscope. Opaque lines on a film were used as model vessels and the widths of the lines were measured. The reproducibility was 0.196 ± 0.253 (mean $\pm$ standard deviation)% and significantly better than that of the microscopic method ($0.563 \pm 0.321\%$). The correlation between the measured values and the actual values which were obtained by directly measuring the film with a microscope was 0.999. The diameters of 17 retinal arteries (diameter 43.3~109.

4 μm) and 196 retinal veins (diameter 35.6~193.2 μm) from 35 eyes of 20 normal volunteers were measured. The reproducibility was $1.72 \pm 1.93\%$ in retinal arteries and $2.11 \pm 2.79\%$ in veins, which tended to be smaller than in the microscope method. The correlation between the values obtained by the line sensor method and those measured by microscope was 0.797 in retinal arteries and 0.915 in veins. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:92-97, 1994)

Key words: Retinal vessel diameter, Line sensor, Microscope method

I 緒 言

網膜血管は、それが無侵襲に観察出来ることから、体内における細動脈の性状や血流動態を調べる上で、もっとも適した血管であり、これまで網膜血管内の血流動態に関しても、さまざまなアプローチが試みられてき

ている¹⁾⁻⁶⁾。しかし、網膜血管内の血流量および血流速度を測定することは困難で、これまでいくつかの方法が報告されているが、一般的な方法が確立されたとはいえない。この原因には、網膜血管とくに網膜動脈における拍動の存在、測定時の眼球運動、血管径測定における誤差などが考えられるが、特に現状において、血流量の算定

別刷請求先: 141 東京都品川区東五反田 5-9-22 関東通信病院眼科 鈴木 康之
(平成5年7月6日受付, 平成5年8月11日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuyuki Suzuki, M.D. Kanto-Teishin Hospital. 5-9-22 Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan (Received July 6, 1993 and accepted in revised form August 11, 1993)

が血管内腔断面積に血流速度を乗して行われていることから、血管径の測定における誤差を少なくすることの重要性は大きいと考えられる。ところが、これまでは網膜血管内血流速度測定の高度化に比して、血管径測定を厳密に行った報告はほとんどなかった。これまでの報告で行われている方法は、主として眼底カメラによって撮影されたスライド写真をスクリーンに投影して測定するか²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾、または直接、顕微鏡下で測定し、その後、眼球の屈折や眼軸長による補正を行うというものである⁶⁾。なかには、その補正すら行っていない報告もみられる。また、眼底写真上の網膜血管径を densitometer を用いて semi-automatic に測定する方法も試みられている⁹⁾¹⁰⁾が、手技の繁雑さや、それに要する時間などの問題から、実用は未だ困難である。今回我々は、通常用いられている眼底カメラを改造してラインセンサーを設置することにより、測定後即時に血管径測定値が表示できるリアルタイム網膜血管径測定法を開発し、眼底写真から顕微鏡下で網膜血管径を測定する方法と比較検討したので、ここに報告する。

II 方 法

1. 測定装置

血管径測定の原理は眼底を照明し、その眼底からの反射光をラインセンサーに結像し、その信号を画像処理するものである。測定装置は、通常の眼底カメラ（興和、fx-50 C）の観察系および照明系を利用している。その概要図を図 1 に示す。測定光の波長はハロゲンランプからの光を中心波長 570 nm（半値幅約 25 nm、最大透過率約 80%）の干渉フィルターを通すことにより眼底像を結像したとき、網膜血管と周辺組織のコントラストが一番良いとされる¹¹⁾570 nm に設定した。眼底上での照射範囲の直径は約 1.5 mm である。測定時の照明光のパワーは 60 μ W であり、エイミング時は最小 0 μ W から最大 60 μ W までで自由に調整可能である。血管に照射された 570 nm の光は装置の結像光学系により約 5 倍に拡大され、PCD ラインセンサー（浜松フォトニクス、S 2304）上に結像される。測定手順は画角約 50 度の接眼レンズにより、眼底

カメラの観察光による照明下で測定部位を決定し、その隣りに設置された画角約 7 度の接眼レンズで血管像を観察しながら、ジョイスティックおよび接眼レンズに設置してあるマニピュレータにより血管像の位置を合わせて、測定を行う。測定時間は 1 秒で、その 1 秒間に 8 回、血管像の信号は 512 個のダイオードにより形成されるラインセンサーから取り込まれる。ラインセンサー上のダイオード間の間隔は、測定眼を Gullstrand の標準眼としたとき約 5 μ m に相当する。

2. 解析方法

血管径の測定は、血管位置の認識と血管壁の認識の 2 段階の処理で構成される。まず、前者に関しては、ラインセンサーにより取り込まれた血管からの反射光データ ($x(i)$) のデータ点数 5 点による移動平均 ($y(i)$) と、77 点による移動平均 ($z(i)$) を計算し、その差を取ることで、反射光データにおける血管像をより明確にする。そして、その差が既定の閾値 (T) より大きい部分を血管上として認識する。すなわち、取り込まれた信号の大きさを $x(1)$, $x(2)$, $x(3)$, $\dots$, $x(512)$ とすると、

$$y(i) = \frac{1}{5} \sum_{j=-2}^2 x(i+j)$$

$$z(i) = \frac{1}{77} \sum_{j=-38}^{38} x(i+j)$$

において、 $D(i) = z(i) - y(i) \geq T$ のとき、 x_i は血管内と認識され、 $D(i) = z(i) - y(i) < T$ のとき、 x_i は血管外と認識される。この時点で認識点が算出されない場合は被測定血管が照射野から外れているものとして、その後の解析から外される。こうして網膜血管が認識されたら次に、網膜血管壁を決定するため、 $D(i)$ のデータ点数 5 点の平滑化微分処理を行う。この操作により、網膜からの反射光量がもっとも変化する部分、すなわち網膜血管径を決定することができる。すなわち、

$$s(i) = \sum_{j=1}^2 \{y(i+j) - y(i-j)\}^2$$

の最大値および最小値を算出することにより、その点を血管壁と認識する。この方法により、測定終了時点から 0.1 秒以内に測定結果を得ることができる。結果として得られた 8 つのデータは、測定軸のずれ補正を行った後、測定眼の屈折、眼軸長のデータを元に Littman の報告¹²⁾に準拠した方式により絶対値に補正され、その平均値が出力される。測定可能な血管範囲は理論上、Gullstrand の眼で最低約 40 μ m、最高約 1,490 μ m である。

3. 実験

1) モデル血管の測定

モデル血管として解像力チャートフィルム（幅の異なる透明部と不透明部がスリット状に連続的に印刷されているフィルム）の不透明部を使用して測定を行った。モデルの構成は図 2 に示すように反射光の影響がないように装置の照明光は用いず、モデル血管の後ろに光源（ハ

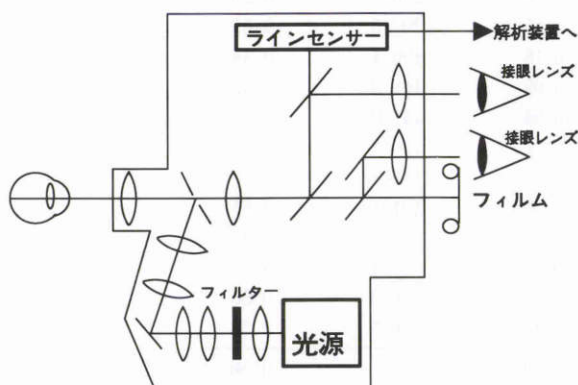


図 1 測定機の概要図。

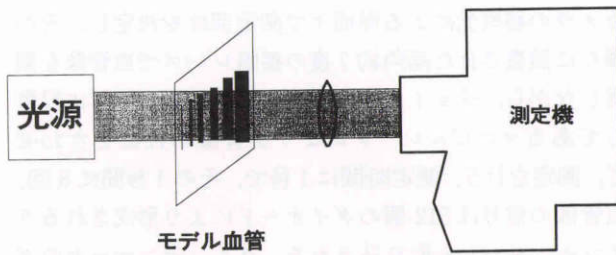


図2 モデル血管実験の構成図。

表1 被験者および被験眼の特徴

	平均値(最小~最大)
年齢(n=20)	27.4(21~37)
視力(n=35)	1.29(1.0~2.0)
屈折(diopter, n=35)	-4.05(-10.00~+0.50)
眼軸長(mm, n=35)	25.09(22.80~27.82)

ロゲンランプ)を配置した。また、モデル血管の前面には、焦点距離18mmのレンズを置いた。対象としたモデル血管の幅は12種類、それぞれ3回連続して測定し、再現性を求めた。また、モデル血管の血管径を顕微鏡(ニコン, Measurescope 20)と光電式マイクロメータ(ニコン, CM-6)により5回連続して測定し、測定した実測値と本測定法による測定値を比較し、測定精度を求めた。さらに、同様の条件下で本装置の眼底カメラを用いて眼底写真を撮影し(Kodak Tri-X)、その血管径を解像力チャートフィルムを実測したのと同じ条件下で、1つの血管につき連続して5回の測定を行い実測値と比較した。

2) 人眼眼底血管の測定

正常人篤志者20名35眼に対し測定を行った。測定に先立ち本実験の目的、手技につき説明し、文書による同意を得た。また、実際の測定の前に前眼部・眼底検査、視力検査などの眼科的検査を行い異常がないことを確認

し、さらに、超音波眼軸長測定装置(キャノン, KU-1)による眼軸長測定を行った。表1に被験者および被験眼の特徴を示す。一眼につき2~10本の血管を測定した。測定部位は、測定直前に本機で眼底写真をポラロイド撮影し(ポラロイド600)、その上で決定した。1血管に対し測定は3~8回行い、その平均値と変動係数を算出した。測定は、1測定毎に数秒間の休憩を置き、再度、測定部位の位置合わせを行って測定を続けた。また、測定直前に本機で撮影した眼底写真(フジカラーFIIおよびフジクローム100, 前者に関してはネガ反転して測定。)の網膜血管上同一部位の血管径を顕微鏡下(ニコン, Measurescope 20)と光電式マイクロメータ(ニコン, CM-6)で検者2人が5回ずつ連続して測定し、Littmannの方法に準じて¹²⁾補正を行い、その結果をラインセンサー法による測定結果と動脈および静脈それぞれについて比較した。

III 結果

1. モデル血管の測定

表2および図3に、解像力チャートフィルム上の不透明部を測定した結果を示す。図3には、それぞれの測定値の平均値をプロットしている。ラインセンサー法(LSM)によって得られた値は、顕微鏡法によって得られた値よりもやや高く、実測値により近いものであった。また、LSMの再現性は、変動係数で $0.196 \pm 0.253\%$ と非常に良好であった。実測値と測定値の相関係数は0.999で、非常に高い相関を認めた。また、LSMで得られた測定値と実測値の間の誤差($|測定値 - 実測値| / 実測値$ で定義)は、 $1.73 \pm 1.30\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)であった。一方、顕微鏡法による測定法の再現性は、変動係数で $0.563 \pm 0.321\%$ とLSMに比べ有意に大きかった($p < 0.01$, paired t-test)。また、実測値との相関は0.999であった。さらに、顕微鏡法による測定値と実際の値の間

表2 モデル血管の測定結果

実測値(n=5)	ラインセンサー法(n=3)		顕微鏡法(n=5)	
	平均値 $\pm$ 標準偏差(μ m)	平均(μ m) 変動係数(%)	平均(μ m) 変動係数(%)	
249.6 $\pm$ 1.60	251.3	0.10	236.1	0.25
223.4 $\pm$ 0.80	223.0	0.07	207.6	0.33
200.2 $\pm$ 1.46	198.8	0.18	190.4	0.44
180.2 $\pm$ 0.97	176.7	0.09	165.3	0.42
157.0 $\pm$ 1.41	158.8	0.04	147.0	0.52
136.4 $\pm$ 1.75	139.7	0.02	130.5	0.30
122.8 $\pm$ 0.41	119.6	0.17	116.3	1.43
107.2 $\pm$ 1.72	110.5	0.00	101.1	0.81
97.8 $\pm$ 1.16	97.4	0.89	87.6	0.41
88.8 $\pm$ 1.16	85.1	0.17	77.4	0.76
78.0 $\pm$ 1.26	75.7	0.49	70.0	0.56
67.4 $\pm$ 1.02	67.0	0.13	60.5	0.53
平均		0.196		0.563
標準偏差		0.253		0.321

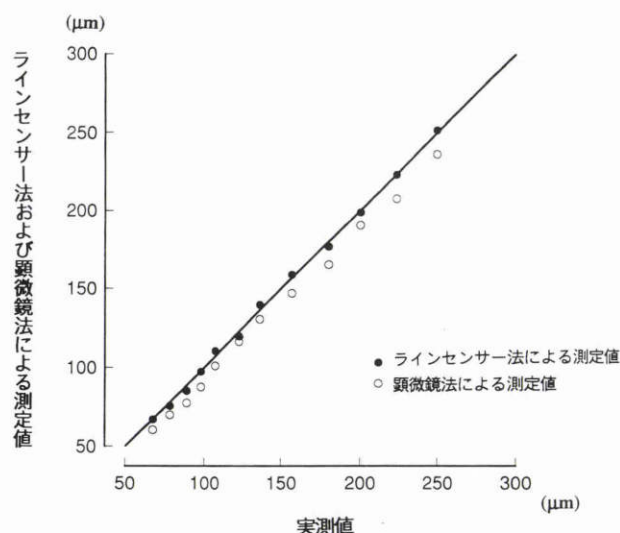


図3 解像力チャートフィルムの実測値とラインセンサー法による測定値および顕微鏡法による測定値の関係。

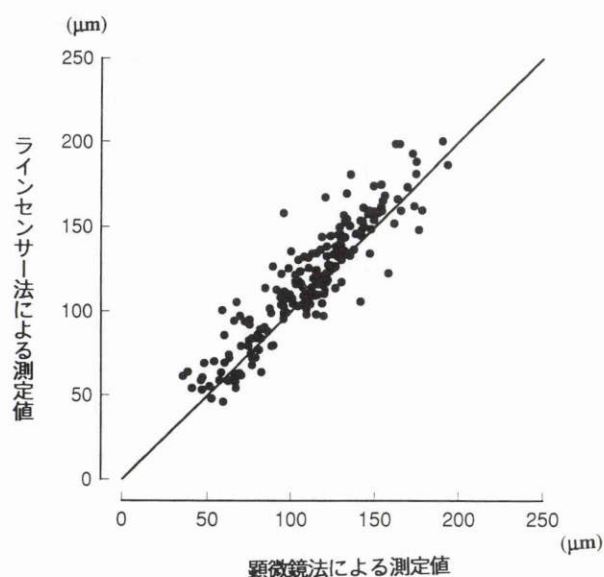


図5 網膜動脈における顕微鏡法の測定値とラインセンサー法の測定値の関係。
両者の相関は 0.915。

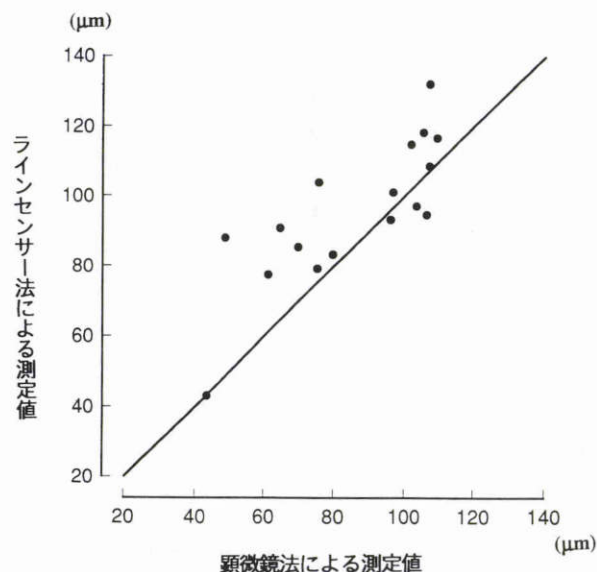


図4 網膜動脈における顕微鏡法の測定値とラインセンサー法の測定値の関係。
両者の相関は 0.797。

の誤差は、 $8.02 \pm 4.29\%$ で LSM に比べ有意に大きかった ($p < 0.01$, paired t-test)。

2. 人眼眼底血管の測定

網膜動脈 17 本 (管径 $43.3 \sim 109.4 \mu\text{m}$, 顕微鏡法による測定値), 網膜静脈 196 本 (管径 $35.6 \sim 193.2 \mu\text{m}$, 顕微鏡法による測定値) の測定を行った。図 4 に全データを用いた網膜動脈における顕微鏡により測定した血管径と、本測定法による結果との関係を、図 5 に網膜静脈におけるそれを示す。プロットしているのは、LSM で得られた測定値の平均値および 2 検者による顕微鏡法の平均値である。モデル血管の測定時と同様に、LSM による測定値の方が、顕微鏡法による測定値よりも大きい傾向が

あり、両者の相関は、動脈において 0.797, 静脈において 0.915 であった。また、表 3 に本測定法および顕微鏡法の再現性を示す。検者 1 による顕微鏡法と LSM は、ほぼ同等の再現性を示したが、検者 2 による顕微鏡法は、網膜動脈および網膜静脈の測定いずれにおいても他 2 者と比べて、有意に再現性が劣っていた ($p < 0.01$, Bonferroni paired t-test)。また、2 検者間の測定値間の相違を ($|$ 検者 1 の測定値 - 検者 2 の測定値 $|$ / 2 検者の測定値の平均値) で定義し求めたところ、動脈において $16.3 \pm 23.5\%$, 静脈において $10.0 \pm 11.6\%$ と、有意の相違が認められた ($p < 0.01$, paired t-test)。

IV 考 按

本実験は、眼底カメラの光学系にラインセンサーを装備することにより、網膜血管径を客観的かつリアルタイムに測定することを試みたものである。現在、一般に網膜血管内血流量測定は、血管内腔断面を円と仮定した上で血管径から測定血管断面積を求め、その値にレーザースペックル法⁶⁾、レーザードップラー法など²⁾³⁾⁵⁾により測定された網膜血管内血流量速度を乗じることによって行われている。すなわち、網膜血管径の測定値は、網膜血流量算定において 2 乗のオーダーで利いてくる非常に重要なパラメーターであり、網膜血管内血流量測定において、非常に重要で、ある意味では網膜血管内血流量速度の測定よりも重要なものである可能性がある。しかしながら、これまでの報告では、そのほとんどが眼底カメラによって撮影されたスライド写真をスクリーンに投影して測定する²⁾³⁾⁵⁾か、または直接、顕微鏡下で測定する⁶⁾というもので、この方法が、客観性および再現性に乏しいものであることは、すでに多くの報告がある^{13)~16)}。Bracher

表3 健康人眼における測定の変現性

(a) 網膜動脈測定の変現性 (平均値±標準偏差)

血管径(μm)	0-70	70-100	100-130	全測定動脈
測定動脈数	5	5	7	17
LSM (%)*	3.18±3.19	1.08±0.79	0.11±0.44	1.72±1.93
MM 1 (%)**	3.29±1.35	1.85±1.85	1.48±0.81	2.12±1.18
MM 2 (%)***	7.49±2.85	5.25±3.97	3.50±1.56	5.18±3.13
DIFF (%)****	29.29±37.18	9.25±9.25	12.09±17.03	16.32±23.50

(b) 網膜静脈測定の変現性 (平均値±標準偏差)

血管径(μm)	0-70	70-100	100-130	130-160	160-	全測定動脈
測定動脈数	29	41	74	38	14	196
LSM (%)*	4.24±5.94	2.32±1.85	1.61±0.98	1.75±1.94	0.74±0.39	2.11±2.79
MM 1 (%)**	4.10±1.98	2.56±1.07	1.73±0.83	1.72±1.95	1.02±0.59	2.20±1.61
MM 2 (%)***	8.13±3.54	5.21±2.98	3.42±2.01	3.50±4.49	2.61±2.61	4.45±3.47
DIFF (%)****	19.2±19.3	10.94±10.12	8.21±9.00	7.72±7.43	4.32±3.66	10.03±11.56

*LSM: ラインセンサーによる測定値の変動係数

**MM 1: 検者1の顕微鏡法による測定値の変動係数

***MM 2: 検者2の顕微鏡法による測定値の変動係数

****DIFF: 検者1と検者2の顕微鏡法による測定値の差

ら¹³⁾は、単色光下における眼底写真から投影法によって網膜血管径を測定した場合、10人の検者間で最大20%も測定値が異なっていたと報告している。また、Deloriら¹⁵⁾は、単色光下で撮影した眼底写真に対し、投影法およびdensitometerを用いた血管径測定を行い、両者を比較して、やはり投影法では検者間の測定値の違いが大きく、最大11%前後、測定値が異なると報告している。ただし、彼らは熟練した検者ならば、投影法でもdensitometerによる測定値と、ほぼ同等の再現性を達成出来るとしており、その再現性は2%前後であった。さらにNewsonら¹⁶⁾も同様な測定を行い、投影法による再現性が変動係数にして6~34%であるのに対し、densitometer法では1.5~7.5%であったと述べている。また、彼らは同時に眼底写真をもとに網膜血管径を求める際における光学系の問題を指摘し、CCDカメラなどによる測定法の可能性を示唆している。本実験装置では、一次元の網膜血管径のみの測定を目的としているため、CCDカメラではなくPCD(Plasma-Coupled Device)ラインセンサーを用いたが、これはフォトダイオードを直線的に並べたもので、ダイオードの受光面積が大きく、ノイズの少ない信号が得られる特徴を持っており、網膜からの反射光のような微細な信号を検出する上で、非常に適しているものである。

このように、網膜血管系を眼底写真から投影法ないし顕微鏡法で測定する方法は、決して望ましいものではない。本実験においても、検者1では動脈で2.12±1.18%、静脈で2.20±1.61%とラインセンサー法のそれぞれ1.72±1.93%、2.11±2.79%に、かなり近い再現性を示したが、検者2では、5.18±3.13%、4.45±3.47%とラインセンサー法のはほぼ2倍のばらつきを示した。この傾向はモデル血管の測定でも同様であり、また、2検者間

の測定値の相違も大きく、動脈で16.32±25.30%、静脈で10.03±11.56%であった。本実験では、測定機器のストロボ光量および眼底写真撮影時に眼底照明光の経路にフィルターを設置できないという測定機器上の制限のため、単色光眼底撮影ができず、通常眼底写真と比較を行ったので、単色光眼底撮影を行った場合は、両者の差がもう少し縮小する可能性もあるが、人眼における実験において、ラインセンサー法では、各測定間に、どうしても被測定眼の眼球が動いてしまうので、1回1回、血管上測定部位に合わせなおして測定しているのに対し、顕微鏡法では、眼底写真を連続的に測定しているため、後者の再現性が前者より、よくでる条件になっている。このことを考えると、両者の実際の再現性の差は、さらに大きくなる可能性が高い。

顕微鏡法と、ラインセンサー法の測定値を比べた場合、モデル血管における実験において、後者が前者より高値で、より実測値に近い傾向を示した。また、正常人眼の実験でも、ラインセンサー法の測定値は顕微鏡法による測定値よりも、大きくなる傾向が強かった。この理由としては、①本実験に用いた測定機の測定限界が約40 μm までであるため、特に血管径の小さな血管において、測定誤差の影響でラインセンサー法による測定値が真の値よりも大きく出た。②眼底写真のフィルム特性や露出条件などのために、顕微鏡法による測定値が真の値よりも小さくなってしまった可能性がある。などが考えられ、実際には、これらの原因が重なりあって、結果としてラインセンサー法による測定値が顕微鏡法より大きく出てしまったものと考えられる。難波は¹⁷⁾、眼底写真から網膜血管径を読み取る際に、写真撮影時の露光条件が重要であると報告している。フィルム特性や露出条件が、眼底写真上の網膜血管血管壁と周囲網膜組織とのコントラスト

トに大きく影響するであろうことは、十分に予想されることであり、眼底写真から血管径を計測する上で、今後十分に留意すべき問題点であると思われる。

以上、眼底カメラの光学系およびラインセンサーを用いて、リアルタイムに網膜血管径を測定する方法を開発し、良好な再現性を得た。さらに、本方法による網膜血管径測定法は、眼底カメラ内の同じ光学系を利用することにより網膜血管径測定と同時に行える可能性があり、今後の網膜血流量測定に応用して行く予定である。

稿を終えるにあたり技術的御協力を頂いた興和(株)調布研究所の末松雅一氏、藤田明宏氏に感謝致します。

本論文の要旨は第97回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) **Hickam JB, Frayser R**: A photographic method for measuring the mean retinal circulation time using fluorescein. *Invest Ophthalmol* 4: 876—884, 1965.
- 2) **Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL**: Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1124—1132, 1985.
- 3) **Grunwald JE**: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1713—1719, 1986.
- 4) **Wolf S, Jung F, Kieseewetter H, Korber N, Reim M**: Video fluorescein angiography: Method and clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 145—151, 1989.
- 5) **Fekete 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) **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.
- 7) **Jonas JB, Naumann GO**: Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric Data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1599—1603, 1989.
- 8) **Jonas JB, Ferra'ndez MC, Naumann GOH**: Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 2942—2947, 1991.
- 9) **Hague S, Hill DW**: Postural changes in perfusion pressure and retinal vessel arteriolar calibre. *Br J Ophthalmol* 72: 253—257, 1988.
- 10) **Meehan RT, Taylor GR, Rock P, Mader TH, Hunter N, Cymerman A**: An automated method of quantifying retinal vascular response during exposure to novel environmental conditions. *Ophthalmology* 97: 875—881, 1990.
- 11) **Delori FC, Gragoudas ES, Francisco R, Pruett RC**: Monochromatic ophthalmoscopy and fundus photography. The normal fundus. *Arch Ophthalmol* 95: 861—868, 1977.
- 12) **Littman H**: Zur Bestimmung der wahren Größe eines Objektes auf dem Hintergrund des lebenden Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180: 286—289, 1982.
- 13) **Bracher D, Dozzi M, Lotmar W**: Measurement of vessel width on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 211: 35—48, 1979.
- 14) **Brinchmann-Hansen O, Engvold O**: Microphotometry of the blood column and the light streak on retinal vessels in fundus photographs. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 179: 9—19, 1986.
- 15) **Delori FC, Fitch KA, Fekete GT, Deupree DM, Weiter JJ**: Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 266: 393—399, 1988.
- 16) **Newsom RSB, Sullivan PM, Rassam SMB, Jagoe R, Kohner EM**: Retinal vessel measurement: Comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 221—225, 1992.
- 17) **難波克彦**: 眼底写真による網膜血管径の計測。第II報、露光量と解像力。日眼会誌 75: 1133—1140, 1971.