

チモロール点眼の家兎視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響

—レーザースペックル眼底末梢循環解析機による検討—

玉置 泰裕¹⁾, 富田 憲²⁾, 新家 真³⁾, 川本 英三⁴⁾
富所 敦男⁴⁾ 永原 幸³⁾¹⁾東京都老人医療センター眼科, ²⁾東京厚生年金病院眼科³⁾東京大学医学部附属病院分院眼科, ⁴⁾大宮赤十字病院眼科

要 約

チモロール点眼の白色家兎視神経乳頭末梢循環に影響を及ぼす影響を, レーザースペックル眼底末梢循環解析機を用いて検討した。まず, 全身麻酔下で無作為盲検法で家兎片眼に0.5%チモロールを20 μ lを1回点眼, 他眼には基剤を点眼し, 視神経乳頭末梢血流量の定量指標である視神経乳頭 normalized blur (NB) 値, 眼圧, 血圧および脈拍を点眼前, 30, 60, 90 および 120 分後に測定した。次に, 家兎片眼にチモロール 20 μ l を, 他眼に基剤を1日2回20日間点眼し, 点眼開始前および最終点眼2時間後の視神経乳頭 NB 値および眼圧を測定した。チモロール1回点眼では, 処置眼の眼圧は最大18%, 脈拍

は最大11%下降したが, 視神経乳頭 NB 値および血圧は変化しなかった。同長期点眼では, 点眼20日目に眼圧は処置眼で28%, 他眼で17%下降し, 視神経乳頭 NB 値は処置眼で18%増加した ($p < 0.01$) が, 他眼では変化がなかった。チモロール長期点眼により家兎眼において視神経乳頭末梢循環改善作用があることが示唆された。(日眼会誌 99:653-658, 1995)

キーワード: チモロール, 視神経乳頭末梢循環, レーザースペックル眼底末梢循環解析機, 家兎, 眼圧

Effect of Topical Timolol on Microcirculation in the Rabbit Optic Nerve Head Evaluated with a Laser Speckle Microcirculation Analyser

Yasuhiro Tamaki¹⁾, Ken Tomita²⁾, Makoto Araie³⁾, Eizo Kawamoto⁴⁾,
Atsuo Tomidokoro⁴⁾ and Miyuki Nagahara³⁾¹⁾Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital²⁾Eye Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital³⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo Branch Hospital⁴⁾Eye Clinic, Ohmiya Red Cross Hospital

Abstract

The effect of topical 0.5% timolol on the microcirculation in albino rabbit optic nerve head (ONH) tissue was examined using a laser speckle microcirculation analyser. In the first experiment, normalized blur (NB) in ONH, a quantitative index of peripheral blood flow rate in ONH, intraocular pressure (IOP), blood pressure (BP) and pulse rate (PR) were measured under general anesthesia before, and 30, 60, 90 and 120 minutes after a 20 μ l instillation of timolol in one eye and a placebo in the other eye in a masked randomized manner. In the second experiment, one eye of another group of

rabbits received timolol twice daily for 20 days and a placebo in the fellow eye in a randomized masked manner. The NB in ONH and IOP were measured before treatment and 2 hours after the last instillation on the 20th day. After a single instillation of timolol, PR showed a maximum reduction of 11% and the IOP in the timolol-treated eyes showed a maximum decrease of 18%, but the NB in ONH and BP did not show any significant change during the experiment. After the 20-day treatment, IOP showed a maximum decrease of 28% in the timolol-treated eyes and 17% in the placebo-treated eyes.

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6年11月16日受付, 平成7年1月31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 November 16, 1994 and accepted in revised form January 31, 1995)

The NB in the timolol-treated eyes increased significantly ($p < 0.01$), but in the placebo-treated eyes it showed no significant change. Thus, the long-term use of topical timolol may increase peripheral blood flow in ONH tissue in the living rabbit eye. (J Jpn Ophthalmol Soc 99 : 653-658, 1995)

I 緒 言

緑内障性視神経乳頭障害因子として、眼圧上昇による機械的障害の他に乳頭の循環障害の関与が示唆されている¹⁾²⁾。したがって、緑内障治療薬を用いる際には、その眼圧下降作用の他に視神経乳頭循環に対する影響を念頭に置く必要があると考えられる。 β 遮断薬チモロールは、眼圧下降薬として緑内障治療に最も汎用されている薬剤の一つである。チモロール点眼の視神経乳頭循環に及ぼす影響については、radioactive microsphere法を用いて、正常家兎眼に対する1回点眼では視神経乳頭血流量に有意な変化は認められないが、無水晶体家兎眼では増加するとする報告³⁾や、無水晶体家兎眼に対する3週間点眼⁴⁾あるいは正常家兎眼に対する5~6週間点眼⁵⁾では有意な変化は認められないとする報告がある。しかし、直径15 μm のsphereを用いた標準的なmicrosphere法による視神経乳頭血流測定は、視神経乳頭組織に蓄積するsphereの数が少ないため、その測定精度や感度に限界があると考えられる⁶⁾。また、人眼ではlaser Doppler flowmetryを用いてチモロール1回点眼で視神経乳頭末梢血流速度が変化しないとする報告⁷⁾があるが、本法では臨床上前問題となる長期点眼の視神経乳頭循環に及ぼす影響については検討されていない。

我々は、半導体レーザーを眼底のある範囲に照射し、生じるスペckルパターンを解析することにより生体眼における視神経乳頭末梢循環を非侵襲的、かつ二次元的に解析する装置を開発し^{8)~10)}、本装置による測定において血流速度の指標として用いたnormalized blur (NB)値^{10)~12)}が、家兎視神経乳頭組織血流量の指標ともなり得ることを既に報告¹⁰⁾¹³⁾した。今回我々は、本装置を用いてチモロール1回点眼および長期点眼の家兎視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響について検討し、興味ある知見を得たので報告する。

II 方 法

1. レーザースペckル眼底末梢循環解析機の測定原理

本装置の測定原理については、前報¹⁰⁾¹¹⁾で詳述したので概要のみを述べる。本装置の光学系は、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、キャノン)を装置した眼底カメラ(TRC-WT 3[®]、トプコン)から成る。ハロゲンランプか

Key words: Timolol, Microcirculation in optic nerve head tissue, Laser speckle microcirculation analyser, Rabbit eye, Intraocular pressure

らの眼底照明光路にダイクロイックミラーを挿入し、半導体レーザーを眼底に照射する。0.88×0.88 mmのレーザー照射野内のうち、測定部位である0.42×0.42 mmの眼底領域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ck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¹⁴⁾¹⁵⁾。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ckルパターンのぶれを表す値(NB値^{10)~12)})を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、データ解析に約10秒を要するため、操作時間を含めて約15秒毎の測定が可能である。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。この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(ネンプタル[®])静注後、眼灌流圧と直線関係にあり、視神経乳頭組織血流量の定量指標となり得る値である¹⁰⁾¹³⁾。

2. 実験方法

実験1: 1回点眼実験

実験動物には、体重2.5~3.0 kgの成熟白色家兎12匹を用いた。全身麻酔としてペントバルビタールナトリウム25 mg/kg(ネンプタル[®]、0.5 ml/kg)を耳介静脈から緩徐に注入し、麻酔深度が一定になるよう適宜追加した。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)で記録した。ミドリリンM[®]点眼により散瞳し、押田式固定機(KN-317、夏目製作所)に家兎を固定した後、本装置で両眼の視神経乳頭同一部位(視神経乳頭の表在血管の見えない部位、図1)のNB値を6回測定し、その平均値を前値とした。無作為盲検法により、チモロール点眼群6匹には片眼に0.5%マレイン酸チモロール(チモプトール[®]、萬有製薬)を、他眼には基剤を各20 μl 点眼し、対照群6匹には両眼に基剤を各20 μl 点眼した。各薬剤点眼の30分、60分、90分および120分後に、チモロール点眼群では両眼の、対照群では片眼の

視神経乳頭同一部位のNB値を6回ずつ測定し、その平均値を測定値とした。実験中の眼圧は、Alcon Applanation Pneumatograph®を用いてチモロール点眼群では両眼の、対照群では片眼の眼圧を、点眼前、点眼30分、60分、90分および120分後に測定した。また、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、酸素分圧(Po₂)および炭酸ガス分圧(Pco₂)を適宜測定した。室温は20±2°Cに保ち、直腸温をサーミスタ温度計(MGA III-219 Y, 芝浦電機製作所)で測定した。

なお、統計処理にはpaired t-testおよびunpaired t-testを用い、有意水準が5%未満のものを統計学的に有意とした。

実験2：長期点眼実験

実験動物には、体重2.5~3.0kgの成熟白色家兎18匹を用いた。これらは実験開始3週間以上前から実験終了まで、12時間点灯12時間消灯(午前4時点灯)の条件下で飼育された。実験1と同様に全身麻酔および散瞳し、眼底写真を撮影して測定部位を記録した後、午後8時に本装置で両眼の視神経乳頭同一部位(視神経乳頭の表在血管の存在しない部位、図1)のNB値を6回測定し、その平均値を前値とした。無作為盲検法で、片眼に0.5%マレイン酸チモロール(チモプトール®, 萬有製薬)を、他眼には基剤を各20μl、1日2回(午前6時および午後6時)20日間点眼した。点眼期間中はAlcon Applanation Pneumatograph®を用いて両眼の眼圧を、点眼開始前、点眼開始5日、10日、15日および20日後にそれぞれ午後8時に測定した。点眼開始20日後、全身麻酔および散瞳し、最終点眼2時間後の午後8時に視神経乳頭同一部位のNB値を6回測定し、その平均値を測定値とした。

なお、統計処理にはすべてpaired t-testを用い、有意水準が5%未満のものを統計学的に有意とした。

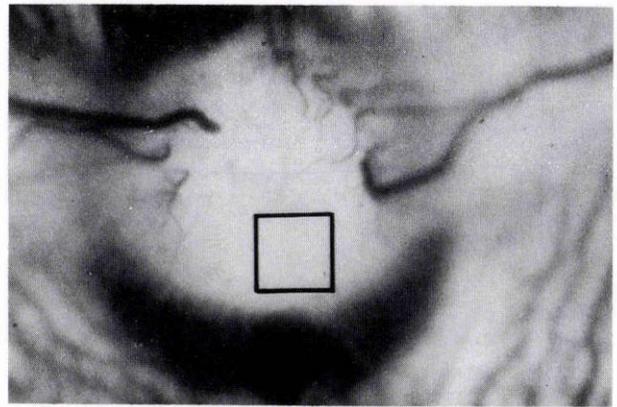


図1 視神経乳頭末梢循環解析部位。
家兎視神経乳頭の表在血管の見えない部位(四角部分)の末梢循環を解析した。

III 結果

実験1：1回点眼実験

実験中の大腿動脈血圧、大腿動脈pH、Pco₂、Po₂および直腸温の6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¹⁶⁾¹⁷⁾であり、また、チモロール投与群および対照群の間に有意差はなかった。

図2にチモロールあるいは基剤点眼後の、視神経乳頭NB値、眼圧および脈拍の時間変化を示す。チモロール投与群の脈拍は、投与前値に比して30分後に10.7%、60分後に11.4%とそれぞれ有意に低下しており(p<0.05, paired t-test)、また、それぞれ対照群の脈拍より有意に低値であった(p<0.05, unpaired t-test)。チモロール投与群のチモロール点眼側の眼圧は、投与前値に比して30分後には18.4%、60分後に17.8%、90分後に17.1%、120分後に18.4%とそれぞれ有意に低下しており(p<0.05, paired t-test)、また、それぞれ対照群より有意に

表1 1回点眼実験中のパラメーターの変化

(a) チモロール投与群					
	点眼前	30分後	60分後	90分後	120分後
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	100.3±3.4	96.7±4.4	96.2±4.3	96.3±3.7	96.6±4.2
pH*	7.45±0.01	—	7.44±0.02	—	7.44±0.02
Pco ₂ * (mmHg)	33.5±2.2	—	32.3±2.5	—	29.8±2.6
Po ₂ * (mmHg)	88.6±2.0	—	90.3±2.5	—	91.8±2.7
直腸温 (°C)	38.2±0.2	—	38.1±0.2	—	38.1±0.2
(b) 対照群					
	点眼前	30分後	60分後	90分後	120分後
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	98.7±3.0	97.3±3.6	97.0±3.7	96.6±3.4	97.2±3.1
pH*	7.44±0.01	—	7.43±0.02	—	7.43±0.02
Pco ₂ * (mmHg)	34.0±2.6	—	33.4±2.7	—	32.5±2.9
Po ₂ * (mmHg)	89.5±2.2	—	90.9±2.4	—	91.1±2.5
直腸温 (°C)	38.4±0.2	—	38.3±0.2	—	38.2±0.2

*大腿動脈血で測定した。 平均値±標準誤差 (n=6)

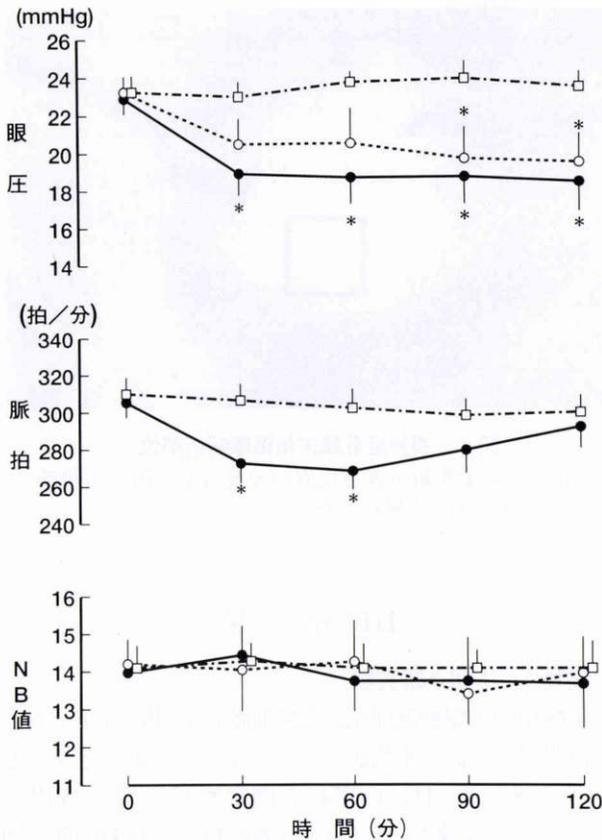


図2 チモロール1回点眼後の視神経乳頭 normalized blur (NB) 値, 眼圧および脈拍の時間変化。
 黒丸：チモロール点眼側, 白丸：基剤点眼側, 白四角：対照群。
 チモロールあるいは基剤の1回点眼後の, 視神経乳頭 NB 値, 眼圧および脈拍の時間変化を示す。
 チモロール点眼群と対照群との差。* : $p < 0.05$ (unpaired t-test). 平均値および標準誤差 (n=6) の片側表示。

低値であった ($p < 0.05$, unpaired t-test). チモロール投与群の基剤点眼側の眼圧は, 投与前値に比して 30 分後に 11.4%, 60 分後に 11.0%, 90 分後に 15.8%, 120 分後に 16.3% とそれぞれ有意に低下しており ($p < 0.05$, paired t-test), また, 90 分後および 120 分後にはそれぞれ対照群の眼圧より有意に低値であった ($p < 0.05$, unpaired t-test). チモロール投与群の視神経乳頭 NB 値は, チモロール点眼群および基剤点眼群ともに実験を通じて投与前値との間に有意差がみられず, また, 対照群との間にも有意差はみられなかった。

実験2: 長期点眼実験

チモロール点眼側の眼圧は, 前値に比して経過中いずれも有意に減少し, 点眼開始 20 日後に最大 27.7% 減少した ($p < 0.01$, paired t-test). 基剤点眼側の眼圧も, 前値に比して点眼 10 日後から有意に減少し, 点眼 20 日後に最大 16.6% 減少した。また, チモロール点眼側の眼圧は, 基剤点眼側の眼圧に比して, 点眼 5 日後から 20 日後まで有意に低値であった (paired t-test) (図3)。

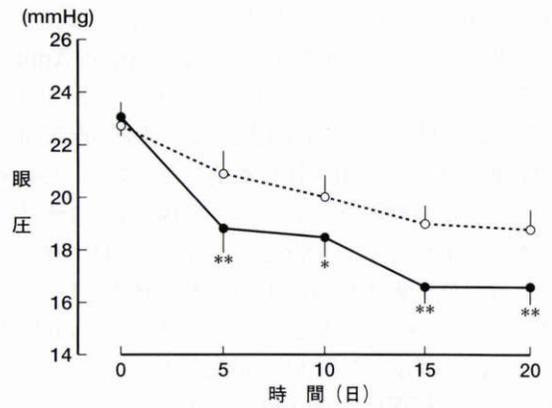


図3 チモロール長期点眼中の眼圧。
 黒丸：チモロール点眼側, 白丸：基剤点眼側。
 チモロールあるいは基剤の 20 日間点眼中の眼圧経過を示す。
 チモロール点眼側と基剤点眼側との差。* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (paired t-test). 平均値および標準誤差 (n=18) の片側表示。

表2 チモロール長期点眼前後の視神経乳頭 NB 値

	点眼前	点眼後
チモロール点眼側	14.1±0.4	16.6±0.4*
基剤点眼側	14.0±0.7	14.6±0.5

NB: normalized blur 平均値±標準誤差 (n=18)
 * : $p < 0.01$ (paired t-test) で点眼前値および基剤点眼側に比べて有意に増加していた。

チモロールおよび基剤点眼前後の視神経乳頭 NB 値を表2に示す。チモロール点眼側の視神経乳頭 NB 値は, 点眼前値に比して 18.0% 増加した ($p < 0.01$, paired t-test). 基剤点眼側の視神経乳頭 NB 値は, 点眼前後で有意差はみられなかった。点眼 20 日後では, チモロール点眼側の視神経乳頭 NB 値は, 基剤点眼側より 13.6% 高値であった ($p < 0.01$, paired t-test)。

なお, 長期点眼前の基剤点眼前とチモロール点眼側の眼圧差は -0.4 ± 0.3 mmHg (平均値±標準誤差, n=18), チモロール点眼側と基剤点眼側の視神経乳頭 NB 値の差は 0.1 ± 0.7 であり, 両者の相関係数は 0.13 であった。一方, 点眼後の眼圧差は 2.2 ± 0.5 mmHg, 視神経乳頭 NB 値の差は 2.0 ± 0.4 であり, 両者の相関係数は 0.14 であった。

IV 考 按

今回の実験では, 視神経乳頭末梢血流量の指標である視神経乳頭 NB 値が, チモロール1回点眼では変化しなかった。Jayら³⁾は, radioactive microsphere 法を用いて, 有水晶体家兎眼ではチモロール1回点眼により視神経乳頭末梢血流量が変化しないと報告しており, これは今回の1回点眼の実験結果と一致している。また, 今回の実験では視神経乳頭 NB 値がチモロール 20 日間点眼

により、投与前値および対照眼に比して有意に増加した。この長期点眼の実験結果に関連する因子としては、以下の3つが考えられる。すなわち、①全身吸収されたチモロールによる β 遮断作用、②点眼側局所におけるチモロールによる β 遮断作用、③点眼側局所におけるチモロールによる β 遮断作用以外の作用、である。長期点眼により、チモロールの全身吸収が全身における β 遮断作用を呈するに十分な濃度に達していたことは、家兎にチモロールを点眼した後の血中濃度に関する報告¹⁸⁾や、今回の1回点眼実験で既に脈拍の低下がみられたこと、チモロールの眼圧下降作用は β 遮断作用によると考えられるが、今回の1回点眼および長期点眼実験においていずれも基剤点眼側で眼圧下降がみられたことから、十分推察できる。しかし、このような条件下で基剤点眼側の視神経乳頭NB値は1回点眼および長期点眼実験においていずれも変化しなかったことから、仮説①は否定的である。Jayら³⁾は、radioactive microsphere法を用いて、無水晶体家兎眼ではチモロール1回点眼により視神経乳頭末梢血流量が有意に増加すると報告しているが、これは無水晶体家兎眼では有水晶体眼より点眼薬が後眼部に拡散により到達しやすいこと¹⁹⁾²⁰⁾に関連があると考えられる。チモロールを家兎眼に点眼した時、点眼側の後眼部におけるチモロールの濃度は、その血中濃度および非点眼側の後眼部における濃度より高いことが知られており¹⁸⁾、これは点眼されたチモロールが後眼部に拡散により到達することを示唆している。したがって、無水晶体家兎眼にチモロールを点眼した時の後眼部の薬物濃度は、有水晶体眼に点眼した場合より高いと考えられ、これが無水晶体眼においてのみチモロール点眼により視神経乳頭血流量が増加した原因と考えられる。今回の長期点眼実験においても、チモロール点眼側の視神経乳頭における薬物濃度は基剤点眼側におけるよりはるかに高かったと考えられる。しかし、 β_2 遮断作用自体ではむしろ血管が収縮するはずであり²¹⁾²²⁾、仮説②も完全には否定できないがあまり考えられない。一方、家兎視神経乳頭血流には、平均血圧と眼圧の差として算出される眼灌流圧の変化に対し、眼灌流圧が40 mmHg以上では血流量を一定に保とうとする自動調節能が働くことが知られている⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾。この家兎の自動調節能が β 受容体を介していた可能性があり、これを遮断することにより、Grunwald^{23)~25)}が示唆したごとく眼圧低下により眼灌流圧が上昇し、これが視神経乳頭血流を増加させた可能性がある。今回の長期点眼実験では血圧を測定していないため、眼灌流圧を直接算出することはできない。そこで、長期点眼の前で血圧変化が同じであるチモロール点眼側と基剤点眼側の眼圧差および視神経乳頭NB値の差の相関を検討したが、点眼前後ともに両者に有意の相関はみられなかった。長期点眼により視神経乳頭の自動調節能が変化したと仮定すると、点眼後には両者に有意の

相関がみられることが予想される^{23)~25)}が、今回の実験では両者に相関がみられなかったこと、また、長期点眼後の眼灌流圧を比較したとしても成熟白色家兎の眼灌流圧は約70~80 mmHg位⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾であるのに対し、長期点眼後のチモロール点眼側と基剤点眼側の眼圧差が約2 mmHg程度であり、それほど眼灌流圧の両眼での差が大きいことから、やはり仮説②は否定的である。Hesterら²⁶⁾は*in vitro*においてチモロールがブタ長後毛様動脈に対し、濃度依存性の直接的なCa²⁺拮抗薬様の血管拡張作用を有することを報告している。この*in vitro*実験で用いられたチモロールの濃度はかなり高いが、家兎の視神経乳頭の小血管に対しては、より低濃度であった可能性があり、仮説③は現時点では完全には否定できない。

今回認められたチモロールの視神経乳頭末梢血流増加作用のメカニズムについては現在明らかではないが、今回の結果はGrunwald²⁵⁾がチモロール長期点眼でヒトの網膜大血管血流量の増加を認めたことと矛盾せず、極めて興味ある所見であり、今後のより詳細な検討が急務と考えられる。

文 献

- 1) Minckler DS, Sapeth GL: Optic nerve damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 26: 128-148, 1981.
- 2) Anderson DR, Quigley HA: The optic nerve. In: Hart WM Jr (Ed): *Adler's Physiology of the Eye*. Mosby, St. Louis, 616-640, 1992.
- 3) Jay WM, Aziz MZ, Green K: Effect of topical epinephrine and timolol on ocular and optic nerve blood flow in phakic and aphakic rabbit eyes. *Curr Eye Res* 3: 1199-1202, 1984.
- 4) Green K, Schermerhorn J: Blood flow in aphakic rabbit eyes after sub-chronic glaucoma drug treatment. *Curr Eye Res* 4: 667-670, 1985.
- 5) Green K, Hatchett TL: Regional ocular blood flow after chronic topical glaucoma drug treatment. *Acta Ophthalmol* 65: 503-506, 1987.
- 6) Alm A, Bill A: Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressure in monkeys (*Macaca irus*): A study with radioactively labeled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 15: 15-29, 1973.
- 7) Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, Murray DL, McMeel JW: Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res* 23: 162-170, 1991.
- 8) 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.
- 9) Tamaki Y, Kawamoto E, Araie M, Eguchi S, Fujii H: An application of laser speckle phenomenon for noninvasive two-dimensional evaluation of microcirculation in ocular fundus. A pre-

- liminary report. *Jpn J Ophthalmol* 37: 178-186, 1993.
- 10) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H**: Noncontact, two-dimensional measurement of microcirculation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res* (in press).
 - 11) 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.
 - 12) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H**: Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3825-3834, 1994.
 - 13) 玉置泰裕, 川本英三, 新家 真, 江口秀一郎, 藤居仁: 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. 一指標 normalized blur 値の定量性について. *日眼会誌* 98: 162-168, 1994.
 - 14) **Fercher AF, Briers JD**: Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Opt Commun* 37: 326-330, 1981.
 - 15) **Briers JD, Fercher AF**: Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 255-259, 1982.
 - 16) **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.
 - 17) **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.
 - 18) **Schmitt CJ, Lotti VJ, LeDouaree JC**: Penetration of timolol into the rabbit eye: Measurements after ocular instillation and intravenous injection. *Arch Ophthalmol* 98: 547-551, 1980.
 - 19) **Morgen TR, Mirate D, Bowman K, Green K**: Topical epinephrine and regional ocular blood flow in aphalic rabbits. *Arch Ophthalmol* 101: 112-116, 1983.
 - 20) **Green K, Bowman K, Luxenberg MN, Friberg T**: Penetration of indomethacin into phakic and aphakic rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 101: 284-288, 1983.
 - 21) **Cruickshank JM**: The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am Heart J* 100: 160-178, 1980.
 - 22) **Martin XD, Radineau PA**: Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 526-530, 1989.
 - 23) **Grunwald JE**: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1713-1719, 1986.
 - 24) **Grunwald JE**: Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 521-526, 1990.
 - 25) **Grunwald JE**: Effect of two weeks of timolol maleate treatment on the normal retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 39-45, 1991.
 - 26) **Hester RK, Chen Z, Becker EJ, McLaughlin M, DeSantis L**: The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 38: S124-S135, 1994.