

カルテオ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⁾, 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

カルテオロール点眼の白色家兎視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響を, 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2%カルテオロール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, 家兎片眼にカルテオロール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。カルテオロール1回点眼では, 処置眼の眼圧は最大

22%, 脈拍は最大14%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25%, 他眼で17%下降し, 視神経乳頭NB値は処置眼で16% ($p < 0.01$), 他眼で10% ($p < 0.05$) それぞれ増加した。カルテオロール長期点眼により家兎眼において視神経乳頭末梢血流増加作用があることが示唆された。(日眼会誌 99: 895—900, 1995)

キーワード: カルテオロール, 末梢循環, 視神経乳頭, レーザースペックル眼底末梢循環解析機, 家兎眼

Effect of Topical Carteolol on Tissue Circulation in Rabbit Optic Nerve Head Evaluated with the Laser Speckle Microcirculation Analyser

Yasuhiro Tamaki¹⁾, Ken Tomita²⁾, Makoto Araie³⁾,
Astuo 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 Omiya Red Cross Hospital

Abstract

The effect of topical 2% carteolol on the tissue circulation in the albino rabbit optic nerve head (ONH) was studied using a laser speckle microcirculation analyser. In the first experiment, normalized blur (NB), the quantitative index of peripheral blood flow rate in the 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 carteolol 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 carteolol twice daily for 20 days and the fellow eye a

placebo in a randomized masked manner. The NB in the ONH and the IOP were measured before treatment and 2 hours after the last instillation on the 20th day. After a single instillation of carteolol, PR showed a maximum reduction of 14% and the IOP in the carteolol-treated eyes showed a maximum decrease of 22%, while NB in ONH and BP did not show any significant change during the experiment. After 20-day treatment, IOP showed a maximum decrease of 25% in the carteolol-treated eyes and 17% in the placebo-treated eyes. The NB showed a significant increase of 16% ($p < 0.01$) in the carteolol-treated eyes and 10% ($p < 0.05$) in 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7年3月16日受付, 平成7年4月11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 March 16, 1995 and accepted in revised form April 11, 1995)

placebo-treated eyes. This indicates that long-term use of topical carteolol increases peripheral blood flow in ONH tissue in the living rabbit eye. (J Jpn Ophthalmol Soc 99 : 895-900, 1995)

I 緒 言

緑内障性視神経乳頭障害因子の一つとして、乳頭の循環障害の関与が示唆されており¹⁾²⁾、緑内障治療薬を用いる際には、その視神経乳頭循環に対する影響に注意する必要があると考えられる。我々は、 β 遮断薬チモロール点眼の視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響についてレーザースペックル末梢循環解析機を用いて検討し、チモロール 20 日間点眼により家兎視神経乳頭末梢血流が増加することを既に報告³⁾した。塩酸カルテオロールはチモロールとともに緑内障治療に汎用されている β 遮断薬点眼の一つであるが、内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity, ISA) を有する⁴⁾ という相違点がある。ISA を有しない β 遮断薬は、その全身投与により末梢血管抵抗を増加させるのに対し、ISA を有する β 遮断薬は血管抵抗を減少させることが報告⁵⁾⁶⁾ されており、カルテオロール点眼の視神経乳頭循環に対する作用はチモロールの作用と異なる可能性がある。カルテオロールの眼循環に及ぼす影響については、laser Doppler 法を用いて 1 % カルテオロール 1 回点眼により人眼網膜血流量が変化しないことが報告⁷⁾ されているが、その視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響については、これまで報告がない。

我々は、半導体レーザーを眼底のある範囲に照射し、生じるスペック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)}、スペックルパターンのぶれを表す値 (normalized blur, 以下 NB 値^{10)~12)}) を血流速度の指標として用い、この NB 値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、本装置を用いてカルテオロール 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. レーザースペック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, キヤノン) 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

Key words: Carteolol, Tissue circulation, Optic nerve head, Laser speckle microcirculation analyser, Rabbit eye

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ック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[®]) 静注後は、眼灌流圧と直線関係にあるので、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 M[®] (参天製薬) 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。無作為盲検法により、カルテオロール点眼群 6 匹には片眼に 2 % 塩酸カルテオロール (ミケラン[®], 大塚製薬) を、他眼には基剤を各 20 μ l 点眼し、対照群 6 匹には両眼に基剤を各 20 μ l 点眼した。各薬剤点眼の 30 分, 60 分, 90 分および 120 分後に、カルテオ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 値をそれぞれ 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[®]を用いて両眼の眼圧を、点眼前, 点眼 30 分, 60 分, 90 分および 120

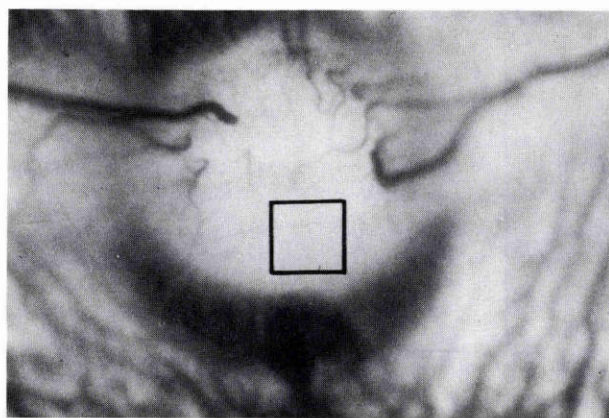


図 1 視神経乳頭末梢循環解析部位。

家兎視神経乳頭の表在血管の见えない部位(四角部分, 0.42×0.42 mm)の末梢循環を解析した。

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 (P_{O_2})、および炭酸ガス分圧 (P_{CO_2}) を適宜測定した。室温は $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 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。

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 2.5~3.0 kg の成熟白色家兎 20 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。無作為盲検法により、片眼に

2% 塩酸カルテオロールを、他眼には基剤を各 $20 \mu\text{l}$ 、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 回ずつ測定し、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。

III 結 果

実験 1 : 1 回点眼実験

実験中の大腿動脈血圧、大腿動脈血 pH、 P_{CO_2} 、 P_{O_2} および直腸温の 6 匹の平均値を表 1 に示す。これらの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、カルテオ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 にカルテオ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。カルテオロール投与群の脈拍は、投与前値に比して 30 分後に 9.5% ($p < 0.05$, paired t-test), 60 分後に 14.4% ($p < 0.01$), 90 分後に 13.7% ($p < 0.01$), 120 分後に 14.4% ($p < 0.01$) がそれぞれ有意に低下しており、また、それぞれ対照群の脈拍より有意に低値であった (unpaired t-test)。カルテオロール投与群のカルテオロール点眼側の眼圧は、投与前値に比して 30 分後に 13.9% ($p < 0.05$, paired t-test), 60 分後に 16.3% ($p < 0.05$), 90 分後に 21.5% ($p < 0.01$), 120 分後に 17.4% ($p < 0.05$) がそれぞれ有意に低下しており、また、それぞれ対照群より有意に低値であった (unpaired t-test)。カルテオロール投与群の基剤点眼側の眼圧は、実験を通じて投与前値との間に有意差はみられず、また、対照群の眼圧との間に有

表 1 1 回点眼実験中のパラメーターの変化

(a) カルテオロール投与群					
	点眼前	30 分後	60 分後	90 分後	120 分後
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	92.5 ± 5.7	92.6 ± 4.9	89.5 ± 4.1	87.0 ± 4.3	87.5 ± 3.4
pH*	7.36 ± 0.03	—	7.37 ± 0.01	—	7.36 ± 0.01
P_{CO_2} * (mmHg)	33.7 ± 0.9	—	33.9 ± 1.4	—	34.7 ± 1.2
P_{O_2} * (mmHg)	88.8 ± 1.3	—	93.3 ± 1.3	—	96.5 ± 1.5
直腸温 ($^\circ\text{C}$)	38.7 ± 0.3	—	38.4 ± 0.3	—	38.3 ± 0.4
(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)	93.8 ± 2.6	93.7 ± 2.6	94.5 ± 2.5	93.8 ± 2.4	93.3 ± 2.6
pH*	7.37 ± 0.03	—	7.38 ± 0.02	—	7.38 ± 0.02
P_{CO_2} * (mmHg)	32.8 ± 2.4	—	33.7 ± 2.6	—	33.6 ± 2.5
P_{O_2} * (mmHg)	90.2 ± 1.6	—	92.4 ± 2.1	—	93.2 ± 2.4
直腸温 ($^\circ\text{C}$)	38.6 ± 0.2	—	38.3 ± 0.3	—	38.3 ± 0.4

*: 大腿動脈血で測定した。平均値 $\pm$ 標準誤差 ($n=6$)

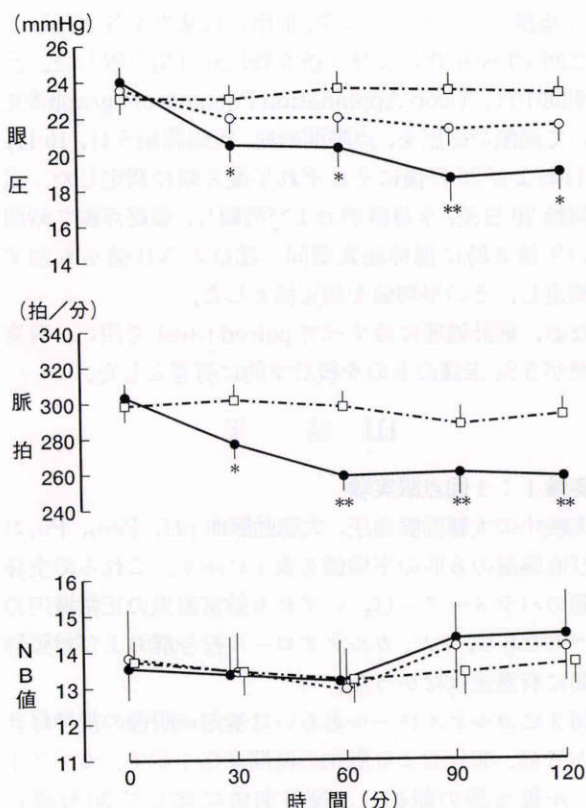


図2 カルテオロール1回点眼後の視神経乳頭 normalized blur (NB) 値, 眼圧および脈拍の時間変化。黒丸：カルテオロール点眼側。白丸：基剤点眼側。白四角：対照群。カルテオロールあるいは基剤の1回点眼後の、視神経乳頭 NB 値, 眼圧および脈拍の時間変化を示す。カルテオロール点眼群と対照群との差 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (unpaired t-test). 平均値および標準誤差 ($n=6$) の片側表示。

意差はなかった。カルテオロール投与群の視神経乳頭 NB 値は、カルテオロール点眼および基剤点眼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

カルテオ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24.5%減少した ($p < 0.01$, paired t-test)。基剤点眼側の眼圧も、前値に比して経過中いずれも有意に減少し、点眼20日後に最大17.4%減少した ($p < 0.01$, paired t-test)。また、カルテオ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)。

カルテオ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。カルテオロール点眼側の視神経乳頭 NB 値は点眼前値に比して15.8%増加し ($p < 0.01$, paired t-test), 基剤点眼側の視神経乳頭 NB 値は点眼前値に比して10.4%増加した ($p < 0.05$)。点眼前および点眼20日後では、カルテオロール点眼側と基剤点眼側の視神経乳頭 NB 値の間に有意差はなかった。

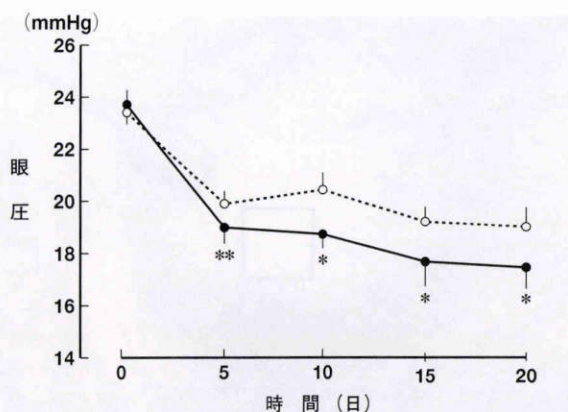


図3 カルテオロール長期点眼中の眼圧。

黒丸：カルテオロール点眼側。白丸：基剤点眼側。カルテオロールあるいは基剤の20日間点眼中の眼圧経過を示す。カルテオ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 ($n=20$) の片側表示。

表2 カルテオロール点眼前後の視神経乳頭 NB 値

	点眼前	点眼後
カルテオロール点眼側	13.3 ± 0.3	$15.4 \pm 0.4^{**}$
基剤点眼側	13.5 ± 0.4	$14.9 \pm 0.4^{*}$

NB: normalized blur 平均値 ± 標準誤差 ($n=20$)

点眼前値と点眼後値との差

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (paired t-test)

なお、長期点眼前の基剤点眼側とカルテオロール点眼側の眼圧差は -0.1 ± 0.2 mmHg (平均値 ± 標準誤差, $n=20$)、カルテオロール点眼側と基剤点眼側の視神経乳頭 NB 値の差は -0.2 ± 0.2 であり、両者の相関係数は0.05であった。一方、点眼後の眼圧差は 1.6 ± 0.9 mmHg、視神経乳頭 NB 値の差は 0.5 ± 0.4 であり、両者の相関係数は0.28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 値がカルテオロール1回点眼では変化しなかった。これは先に報告³⁾したチモロール1回点眼の実験結果および Grunwald ら⁷⁾がカルテオロール1回点眼でヒトの網膜大血管血流量が変化しなかったことと矛盾しない。また、今回の実験では視神経乳頭 NB 値がカルテオロール20日間点眼により、カルテオロール点眼側および基剤点眼側ともに投与前値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4つが考えられる。すなわち、①全身吸収されたカルテオロールによる β 遮断作用、②点眼側局所におけるカルテオロールによる β 遮断作用、③全身吸収されたカルテオロールによる β 遮断作用以外の作用、④点眼側局所におけるカルテオロールによる β 遮断作用以外の作用、である。長期点眼により、カルテオロールの全身

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、家兎にカルテオ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、カルテオ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、今回の長期点眼実験において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、 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¹⁹⁾²⁰⁾、仮説①および仮説②はあまり考えられない。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^{21)~23)}が人眼へのチモロール点眼実験において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。長期点眼の前後で血圧変化が同じはずであるカルテオロール点眼側と基剤点眼側の眼圧差は、すなわち眼灌流圧差となるので、その値と視神経乳頭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すると仮定すると、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^{21)~23)}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、長期点眼後のカルテオロール点眼側と基剤点眼側の眼圧差が約1 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では否定である。先に報告したチモロール長期点眼実験では処置眼のみで視神経乳頭NB値が増加したのに対し、今回のカルテオロール長期点眼実験では処置眼のみならず、非処置眼においても視神経乳頭NB値が増加した。この結果には全身吸収されたカルテオロールによりチモロールと異なる作用、すなわち β 遮断作用以外の作用が関与した可能性を示唆する。カルテオロールはISAを有するという点でチモロールと異なっているが、このISAを有する β 遮断薬は末梢血管抵抗を低下させる作用があることが知られている⁵⁾⁶⁾。また、Janczewskiら²⁴⁾は*in vitro*においてカルテオロールが α_2 受容体を介したendothelium-derived relaxing factor (EDRF)やプロスタサイクリン分泌を促進することにより血管弛緩作用を有することを報告している。よって、これらのISA作用や血管弛緩作用により視神経乳頭の末梢血管抵抗が低下すれば、視神経乳頭血流は増加する可能性がある。これは、今回の長期点眼実験で基剤点眼側においても視神経乳頭NB値が増加したと矛盾せず、仮説③は現時点では否定

できない。Hesterら²⁵⁾は*in vitro*においてチモロールおよびカルテオ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 Ca^{2+} 拮抗薬様の血管拡張作用を有し、両者の作用がほぼ同程度であることを報告している。この*in vitro*実験で用いられたカルテオ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、より低濃度で有効であった可能性があり、また、長期点眼実験で両者ともに処置眼の視神経乳頭NB値が増加したと矛盾せず、仮説④も現時点では完全には否定できない。

今回認められたカルテオロールの処置眼および非処置眼における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、今回の結果は先に報告³⁾したチモロール長期点眼の処置眼における実験結果と矛盾せず、また、非処置眼においては全身吸収されたカルテオロールの特異的末梢血流増加作用が示唆され極めて興味ある所見であり、今後のより詳細な検討が必要であると考えられる。

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) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 川本英三, 富所敦男, 永原 幸, 他: 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ckル眼底末梢循環解析機による検討—. *日眼会誌* 99: 653-658, 1995.
- 4) Yabuuchi Y, Kinoshita D: Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), a new potent β -adrenergic blocking agent. *Jpn J Pharmacol* 24: 853-861, 1974.
- 5) Man In't Veld AJ, Schalekamp MADH: How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to beta-adrenoreceptor antagonists: A clue to the nature of their anti-hypertensive mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 13: 245S-257S, 1982.
- 6) Frishman W, Kostis J: The significance of intrinsic sympathomimetic activity in beta-adrenoreceptor blocking agents. *Cardiovas Review and Reports* 3: 503-512, 1982.
- 7) Grunwald JE, Delehanty J: Effect of topical carteolol on the normal human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1853-1856, 1992.
- 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. *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 2-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* 60: 373—384, 1995.
- 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ck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ck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) 藤尾直希, 北澤克明: 白色家兎における¹⁴C- Carteolol 点眼後の眼内組織への移行. *日眼会誌* 88: 236—241, 1984.
- 19) **Cruickshank JM**: The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am Heart J* 100: 160—178, 1980.
- 20) **Martin XD, Rabineau PA**: Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Grefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 526—530, 1989.
- 21) **Grunwald JE**: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1713—1719, 1986.
- 22) **Grunwald JE**: Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 521—526, 1990.
- 23) **Grunwald JE**: Effect of two weeks of timolol maleate treatment on the normal retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 39—45, 1991.
- 24) **Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM**: Endothelium-dependent effects of carteolol. *J Pharmacol Exp Ther* 247: 590—595, 1988.
- 25) **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: S125—S134, 1994.