

レーザースペックルフローグラフィ（LSFG-NAVI）で何がわかるか

東京女子医科大学眼科（主任：堀 貞夫教授）

コグレ アキコ ホリ サダオ
小暮 朗子・堀 貞夫

（受理 平成23年11月8日）

Findings in Laser Speckle Flowgraphy (LSFG-NAVI)

Akiko KOGURE and Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

A new measuring device using the laser speckle phenomenon called laser speckle flowgraphy (LSFG) has been developed. LSFG has made it possible to visualize two-dimensional blood flow and to analyze the hemodynamic characteristics noninvasively. The vascular pattern was comparable with that of ocular fundus angiography. Moreover, LSFG allows for the quantitative estimation of blood flow in the ocular fundus wherever a rubber-band is used. In addition to the blood velocity, expressed as mean blur rate (MBR), several indicators of pulsation characteristics such as skewness of blood flow (Skew) and blowout score (BOS), could be utilized to deepen our understanding of ocular diseases using the LSFG NAVI (Softcare, Iizuka, Japan), which was finally approved as a medical device in Dec. 2009.

In this paper, we introduce the basic technology and application of LSFG and give a brief summary of our new findings from our experiences with some ocular diseases using LSFG.

Although further research is needed, we are convinced that ocular hemodynamic studies with LSFG would be the key to a novel interpretation of the pathophysiology of ocular diseases.

Key Words: laser speckle flowgraphy (LSFG NAVI), MBR, skew, BOS, ocular blood circulation

はじめに

レーザー散乱光を利用して眼底血流を画像化ないしは定量化する手法が近年開発されてきた。レーザースペックルフローグラフィ（laser speckle flowgraphy：LSFG）は、生体のレーザーによるスペックル現象を利用した血流測定機器である¹⁾²⁾。他のレーザー散乱光を利用する血流測定法であるレーザードップラー血流計（laser doppler velocimetry：LDV）は、血球の移動による散乱光の周波数の変化をとらえるドップラー現象を利用するのに対して、LSFGでは、血流を面で捉え、光検出を多数の点で同時に行い、並列的に信号を処理している。したがって、二次元のリアルタイムな血流分布を視覚的に捉えることが可能である。今回新たに開発され、2008年1月に医療機器認証を取得したLSFG-NAVI（有限会社ソフトケア社、福岡県飯塚市）は、測定精度

が向上し、さらにその解析ソフトを利用して、血流速度のみならず血流波形を分析することができるようになり、さまざまな眼底疾患における病態生理の新たな解釈が可能になると期待されている。当院では、2009年12月に同機を導入し、臨床研究において若干の知見を得たので、従来型LSFGの原理および「LSFG-NAVIで何がわかるか」を既報告と併せて紹介する。

1. LSFGの原理

レーザーポインターを壁などに当て、そのエイミングスポットを見ると、ギラギラした斑状の模様が見える。これがスペックルパターン（斑点模様の意味）である³⁾。LSFGでは、レーザーを眼底に照射し、血球による反射散乱光が形成するランダムなスペックルパターンをイメージセンサーで検出する。血球の動きに合わせて刻々と変化するスペックルパター

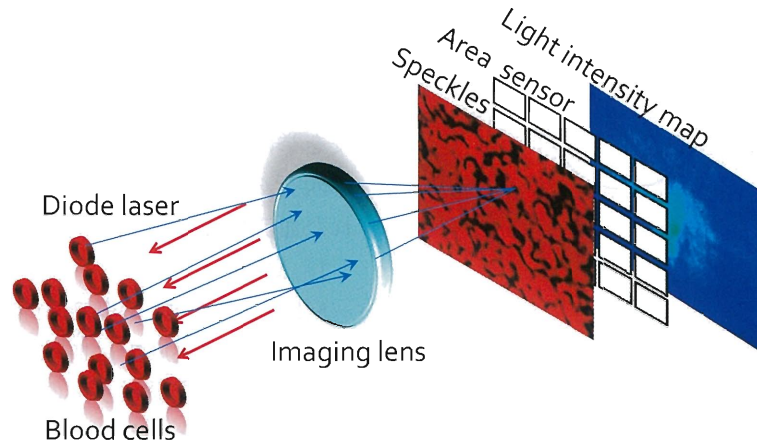


Fig. 1 Underlying principles of LSFG

The technique for laser speckle flowgraphy (LSFG-NAVI, Softcare, Iizuka, Japan) is based on the laser speckle phenomenon. In LSFG-NAVI, when blood cells on ocular fundus are illuminated with diode laser (wavelength 830 nm) as a coherent light source, speckle patterns generated by reflected lights from the moving blood cells appear. The structure of the pattern that changed rapidly according to the movement of blood cells in the tissue is called “blurring”. The greater the blood cells velocity, the greater the rate of variation. The image is detected by an area sensor.

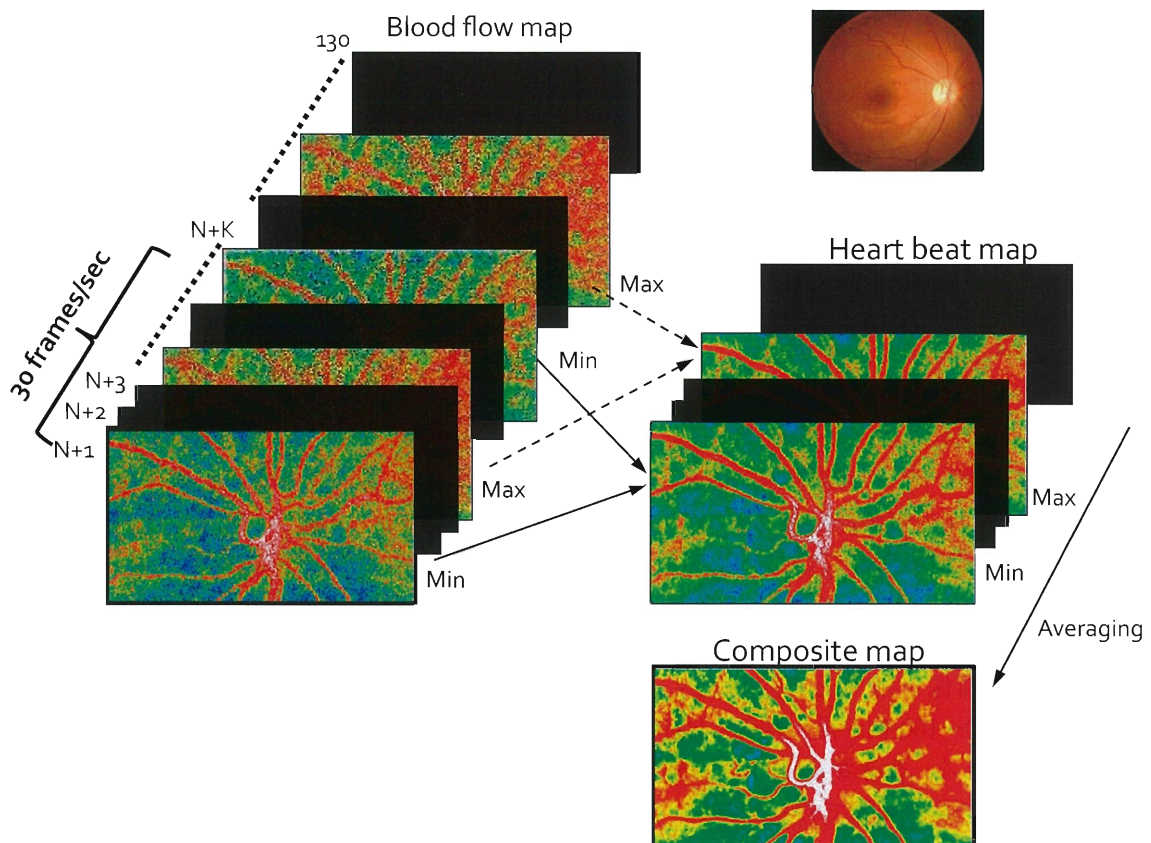


Fig. 2 Three types of hemodynamic maps of LSFG

The heart beat map is created by thirty flames of blood flow maps. We finally obtained a composite map of a still image by averaging the cumulative sum of heart beat map within 4 heart beats.

Skew

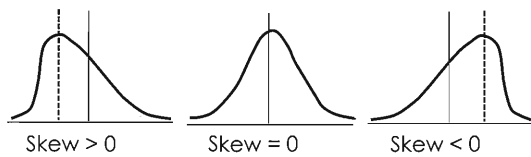


Fig. 3 Definition of skew and BOT

Skew originated in probability theory and statistics, which is used to mean asymmetry of distribution. On normal distribution, skew is recognized to be zero. A positive skew indicates that the tail on the right is longer than the left side and the distribution is concentrated to the left of the figure. In the wave of blood velocity, skew is high when a peak point of blood flow is tilted to the left. To the contrary, skew is low when the peak is tilted to the left.

BOS is supposed to be an indicator of the capability to blow out though vessels. It is calculated from the formula with AC (alternative current) and DC (direct current).

ンの時間変化速度を算出し、二次元カラーマップ表示をすることで、眼底血流分布を画像化することを可能とした (Fig.1).

2. LSFG および LSFG-NAVI の特性

LSFG の使用光源は 830nm のダイオードレーザーである。近赤外光のため、眼障害はほとんどなく IEC60825-1 (レーザーの安全規格) に基づくクラス分類では、クラス 1M の安全性を確認されている。新たに開発された LSFG-NAVI では、1 回の測定範囲は画角 21 度、横 750×縦 360 ピクセル (眼底に換算すると約 8.6mm×4.6mm)、毎秒 30 フレームの連続したスペックル画像を取り込み、血流マップ (blood flow map) 120~160 枚が得られる。1 回の測定時間は 4~6 秒である。従来型 LSFG の開発当初は 1mm×1mm 程度の測定範囲であったのが、数世代を経て改良され現行の LSFG-NAVI では、1 回の測定で視神経乳頭から黄斑部にいたる観察が可能となった。毎秒 30 フレームの血流マップから、心拍マップ (heart beat map) 1 枚が合成され、さらにその 4 心拍分を平均化したものが合成マップ (composite map) である。つまり約 120 フレームの血流

マップから 1 枚の合成マップが得られる (Fig.2).

3. 血流値の指標

以下に、LSFG で用いる血流値の指標の意義と特長を挙げる。なお、1) MBR (mean blur rate) 以外は現行の LSFG-NAVI の開発に伴い新たに導入された血流値である。

1) MBR

MBR は平均ブレ率を表す血流速度の指標である。散乱体 (眼底では血球) の動きが反映されたスペックルの斑点模様が、ゆっくりと動くときはブレが少ない画像となり MBR は低値となる。一方、散乱体が早く動くときはブレが多くなり MBR は高値となる。すなわち、眼底の血流速度に伴い MBR が上昇する。岡本らは、網膜上の分岐した親血管の MBR と子血管 MBR の和に強い相関があることを証明し、網膜血管では、MBR が血流速度のみならず、血流量も反映することを報告した⁴⁾。MBR は絶対値ではなく、単位のない相対値であるので、同一個体の同一組織部位での比較はできるが⁵⁾、異なる個体や異なる組織で比較することはできない。また、MBR とレーザードップラーフローメトリー (laser doppler flowmetry : LDF) による血流速度 (絶対値) との相関は低いという報告⁶⁾もあり LSFG 独自の正常データが求められる。

2) Skew (skewness)

Skew (歪度) は体循環の状態を表す指標で、統計学における分布の非対称性を示す歪度の発想から、一心拍の血流波形の形状を数値化したものである。波形が左右均等の正規分布を示す場合 Skew は 0 となり、それを基準として血流波形のピークが左に偏る場合 Skew は大きくなり、右に偏る場合、Skew は負の値をもつ (Fig. 3)。動脈では収縮期にピークは素早く立ち上がるが (Skew > 0)、静脈では緩やかに立ち上がるので、動脈 Skew > 静脈 Skew となる。また、血流ピークの下がり方も、確率分布や頻度分布のとり具合を表す数値である Kurtosis (尖度) で示すことができ、Skew は歪度と尖度によって規定されている。Skew は LSFG-NAVI で初めて導入された指標であり、加齢により脈絡膜血流の Skew が上がる傾向にあることから動脈硬化の指標になると考えられている⁴⁾。

3) BOS (blowout score)

BOS は一心拍の間に血管内に吹き抜ける血流量を評価するために開発された LSFG-NAVI の血流指標である。MBR の最大値 - 最小値を血流変動幅

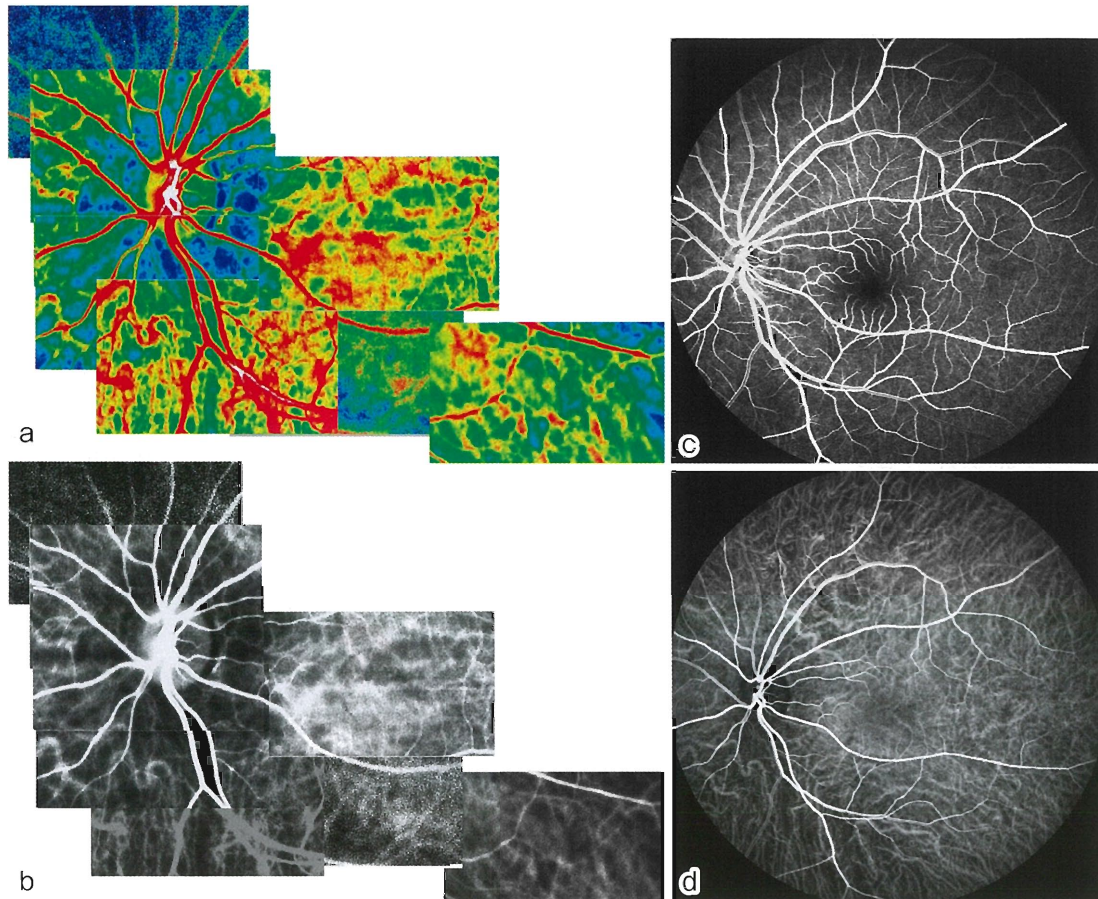


Fig. 4 Wide field LSF images integrated with composite maps at the entire posterior fundus of a 39-year-old woman

This panoramic LSF was combined with 10 flames of composite maps of a 39-year-old woman's healthy eye. Composite map is animated with either false-color (a) or gray-scale images (b). A similarity between LSF gray-scale images and FA (c) and IA (d) findings was found.

(alternative current : AC), 平均値を平均血流量 (direct current : DC) として

$$BOS = \frac{(2 - AC/DC)}{2} \times 100$$

の計算式で表される。AC/DC は、血流値の変化量を反映している。DC が大きくなるとその血管内の血流量である BOS は大きくなる。DC が低く、AC が高い場合、血流が安定して維持されていないと評価され、BOS は低値を示す (Fig. 3)。

4) RFV (relative flow volume)

従来 LSF では、大血管の MBR に、組織の背景血流が含まれ、これを分離することは不可能であった。現行の LSF-NAVI に導入された Cross Section EX ソフトでは、任意に設定できる計測領域であるラバーバンド (rubber band : RB) を、血管を含んで設定すると血管断面の形状から血管部分を自動的に

検出し、背景血流を除いた血管血流成分を意味する RFV を算出することができるようになった。

5) その他の血流値の指標

最新の LSF-NAVI の解析ソフトでは、さらに血流波形の半値幅を占める時間を表す BOT (blowout time)、波形の上昇・下降領域の面積に着目した rising rate, falling rate などの指標も追加された。LSFG では単に血流速度、血流量の比較だけでなく、新たに加わった血流指標を用いて、血流波形の特性を考察することで新たな疾患への解釈が広がる可能性を十分に秘めていると思われる。

6) LSF の再現性

正常眼での LSF (従来型) で計測された指標に再現性が認められることは、すでに報告されている⁶⁾⁷⁾。また、Tamaki らは、視神経乳頭が、網膜脈絡膜よりも再現性が劣ること⁷⁾、さらに、Nagahara らは、視

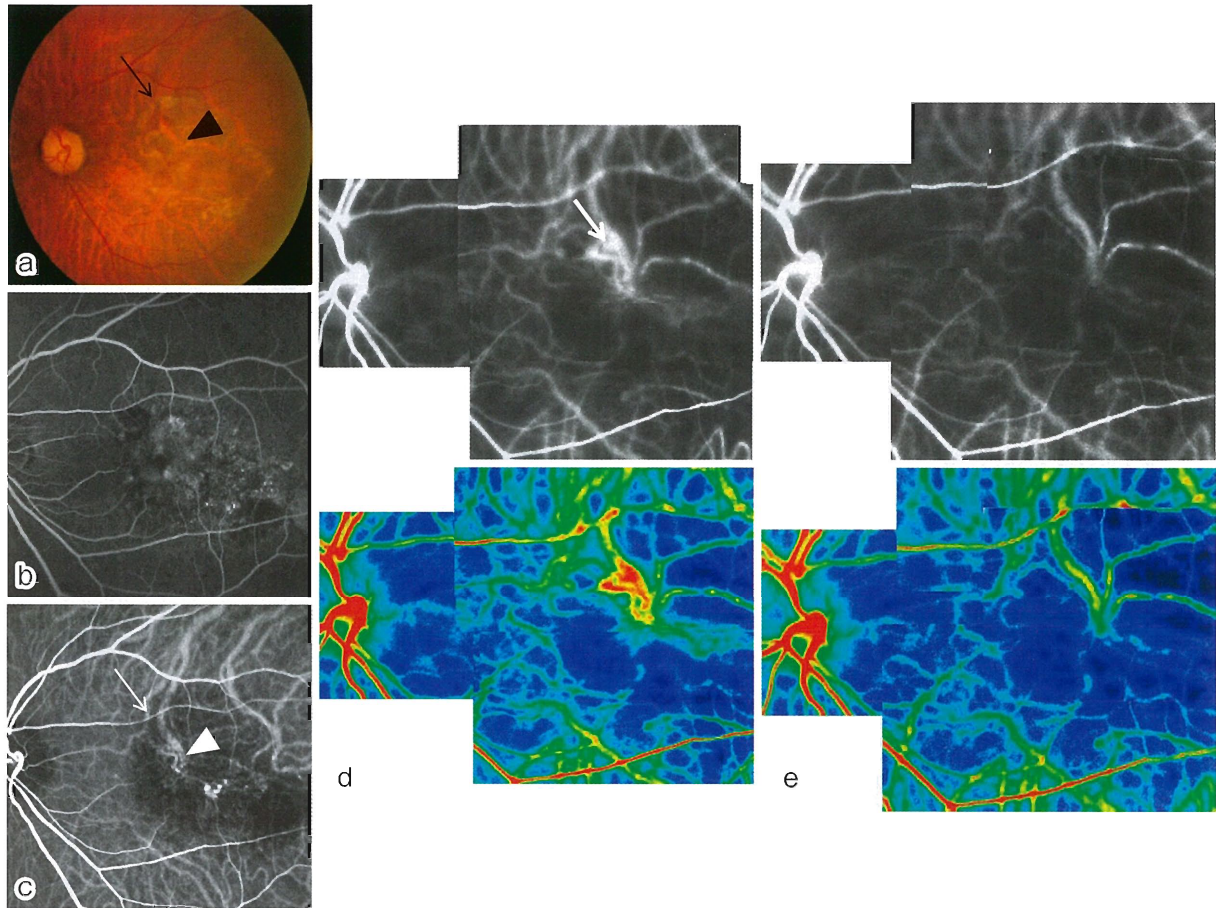


Fig. 5 An 81-year-old man with polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)

a: Color fundus photograph shows choroidal network (arrow) vessels with a subfoveal orange lesion (arrowhead) surrounded by retinal pigment epithelium (RPE) atrophy.

b: Intermediate-phase fluorescein angiography (FA) at 2 min shows distinct leakages due to network vessels and polypoidal lesions surrounded with dot formed weak leakages at parafoveal area.

c: Early-phase IA at 1 min shows polypoidal lesion (arrowhead) and branching network vessels (arrow).

d: Gray-scale composite map shows similar patterns of retinal and choroidal vasculatures as seen in the early-phase of Indocyanine green angiography (IA) image. Branching network vessels (arrow) are well detected, although the polypoidal lesion could not be found on LSF images.

e: One month after photodynamic therapy (PDT), network vessels have disappeared on LSF images.

神経乳頭や網膜脈絡膜よりも網膜静脈のほうが再現性に優れているなど報告している⁸⁾。また、緑内障での再現性も正常眼のそれと有意差がないことも証明されている⁹⁾¹⁰⁾。

4. LSFG および LSFG-NAVI で理解されるさまざまな眼底所見

1) LSFG-NAVI の所見と眼底血管造影所見の近似性 (正常眼)

Fig. 4 は 39 歳女性の正常眼である。黄斑周囲の合成マップ (composite map) を 10 枚重ねて表現した

パノラマ眼底血流マップである (Fig. 4)。LSFG-NAVI では、1 回の測定の画角は 21 度であるが、カメラに装備されている固視誘導装置を利用すると、乳頭から黄斑まで十分な範囲を測定できる。合成マップはカラーマップとグレースケールマップで描出できる。カラーマップは MBR 値によって疑似カラー表示されて、MBR が大きい部位は暖色系、小さい部位は寒色系で表示される。網膜の動静脈は、composite map ではいずれも暖色系に表示され区別が困難であるが、血流波形を解析すると、血流ピー

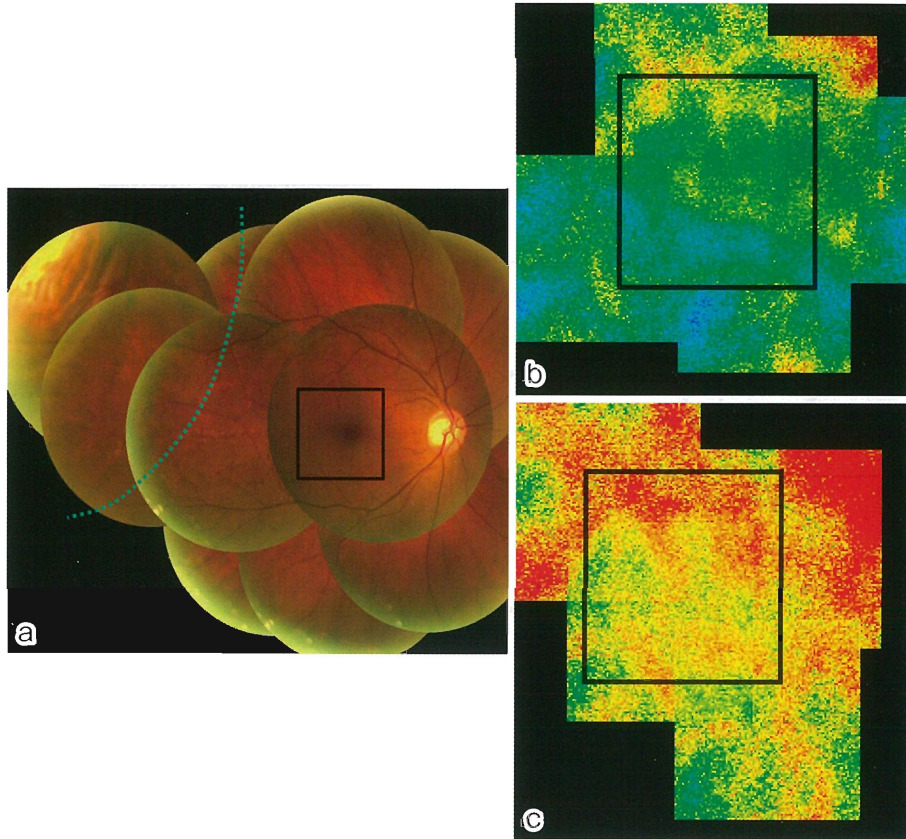


Fig. 6 Changes in choroidal blood circulation after the procedure of scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment
 a: A photo of ocular fundus after successful retinal reattachment by scleral buckling in a case of rhegmatogenous peripheral retinal detachment in the right eye of a 48-year-old man. (A broken line shows the border between the attached retina and detached retina before surgery.)
 b: MBR in the macula area was 7.8 on average, preoperatively.
 c: Choroidal circulation in the macular area increased from MBR 7.8 to MBR 13.8 (rectangular area) on the 10th postoperative day.

クの立ち上がりから容易に動静脈の区別がつく。グレースケール化した合成マップとフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) およびインドシアニングリーン蛍光眼底造影 (IA) とを比較してみると、その血管走行の情報量は、FA と IA を合致させたように血管パターンの再現性に優れていることがわかる。

2) LSF と加齢

これまで正常眼における血流動態の年齢変化の検討は多くされてきた。LDF を用いて脈絡膜血流速度は年齢とともに減少することや、眼圧とともに脈絡膜血流量が増加することが報告されている¹¹⁾。LDV では、Nagaoka らが upstroke time (UT) は年齢とともに有意に上昇することを証明した¹²⁾。また、Langham OBF (ocular blood flow) computerized tonometry を用いた研究では、眼球脈波を測定し、pulse amplitude (PA), pulsatile ocular blood flow

(POBF) が高齢になるほど低下することが報告されている¹³⁾。これに対し、Mori らは正常眼では、POBF は眼軸と負の相関を示し、年齢、血圧、眼圧に影響を受けなかったと報告した¹⁴⁾。佐々木らは、LSFG で以前使用された血流値である square blur rate (SBR) を用いて脈動比((収縮期 SBR 値 - 拡張期 SBR 値) / 平均 SBR 値) と年齢の相関を検討している。このなかで、脈動比は 70 歳以上で著明に上昇し、加齢による動脈硬化を反映する可能性があると述べている¹⁵⁾。

3) LSF と治療経過

(1) ポリープ状脈絡膜血管症

ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy : PCV) は、滲出性加齢黄斑変性症 (滲出性 AMD) の特殊型で、日本人に多いとされている (滲出性 AMD の 35~50%)。2005 年に、日本 PCV

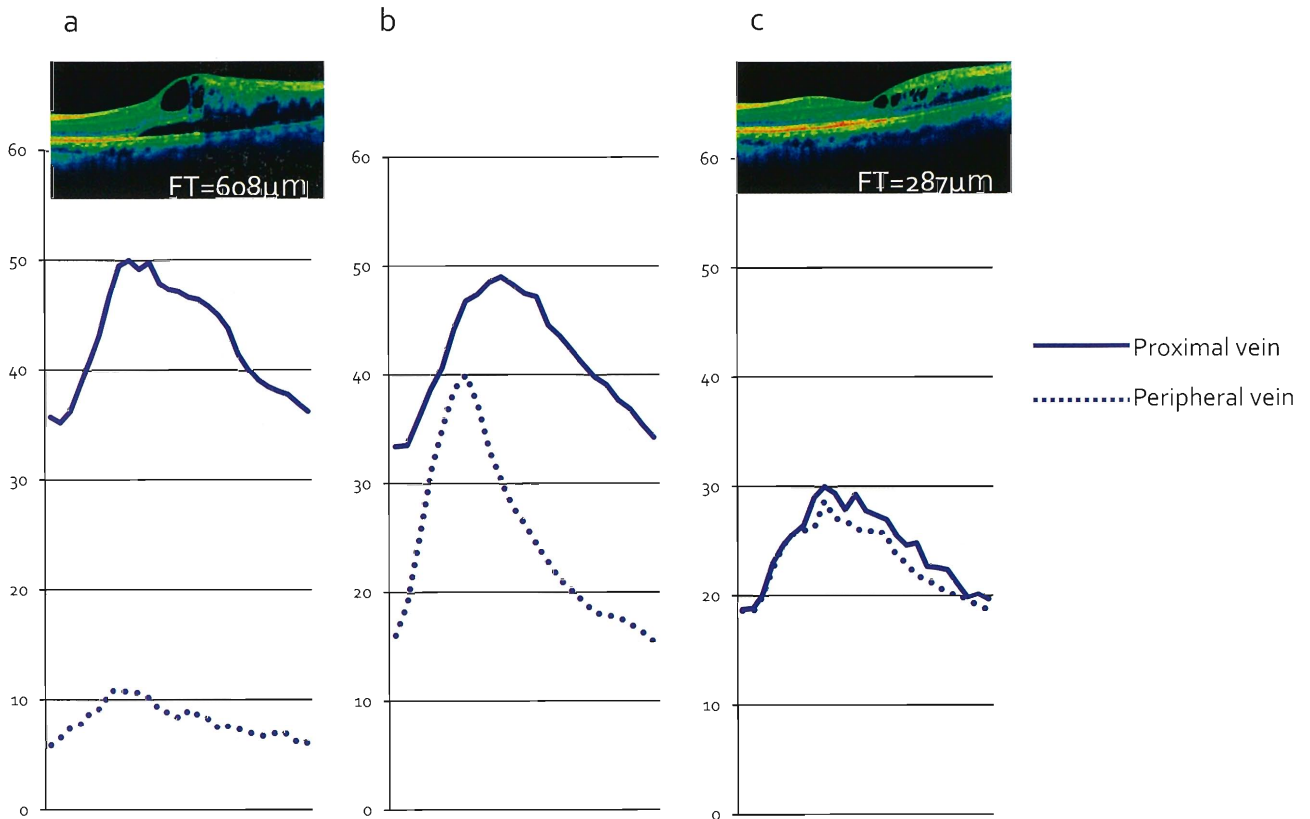


Fig. 7 The relationship between the imbalance of retinal venous flow and macula edema in a case of branch retinal vein occlusion of a 64-year-old woman (modified and reproduced from reference 23)

a: The graph shows waves of blood flow (MBR) in proximal and peripheral venules beyond the arteriovenous crossing which caused BVO before treatment. The difference of blood flow between the 2 sites was found and macula thickness was 608 μm in height with apparent cystoid macular edema and subfoveal serous detachment.

b: Two days after the procedure of intravitreal triamcinolone acetonide injection, blood flow velocity (MBR) in the peripheral venule increased.

c: Ten days after treatment, the blood wave formations in both peripheral and proximal venules were supposed to be almost similar. It was thought that the macula edema had been resolved (foveal thickness was 287 μm) but a slight cystoid macula edema remained.

研究会から診断基準が提唱され、診断にはIAによる網目状の異常血管網や特徴的ポリープ状病巣の確認が必須である。WatanabeらはIAでPCV確実例と診断された症例25眼をLSFGで観察し、異常血管網の80%、ポリープ状病巣の44%がLSFGで検出可能であったと報告した¹⁶⁾。また、異常血管網がグレースケール化した合成マップで明瞭に描出され、そのMBR値は網膜血管に近似した値を示し、一方、ポリープ状病巣はそれよりも低い値を示したと述べている。著者らは、PCVの光線力学療法 (photodynamic therapy : PDT) 前後をLSFG-NAVIで観察し、治療前にグレースケール化した合成マップで明瞭に描出された異常血管網が、治療後に消失するこ

とを報告した (Fig.5)(第27回日本眼循環学会2010)。PCVは狭義AMDと比較して一般的に視力予後は良好であるが、稀にポリープ状病巣から再発性の網膜下、網膜色素上皮下出血を生ずると重篤で永続的な視力低下をもたらす。したがって綿密な経過観察を必要とするが、高齢者に頻回の造影検査を施行することは侵襲性の面から躊躇される。造影検査を行わずとも、LSFGによる観察でPCVの活動性が把握できる可能性あり、今後の臨床での応用が期待される。

(2) 裂孔原性網膜剝離

LSFGによる裂孔原性網膜剝離に対する輪状締結術後の眼底血流の変化について、Nagaharaらは、シ

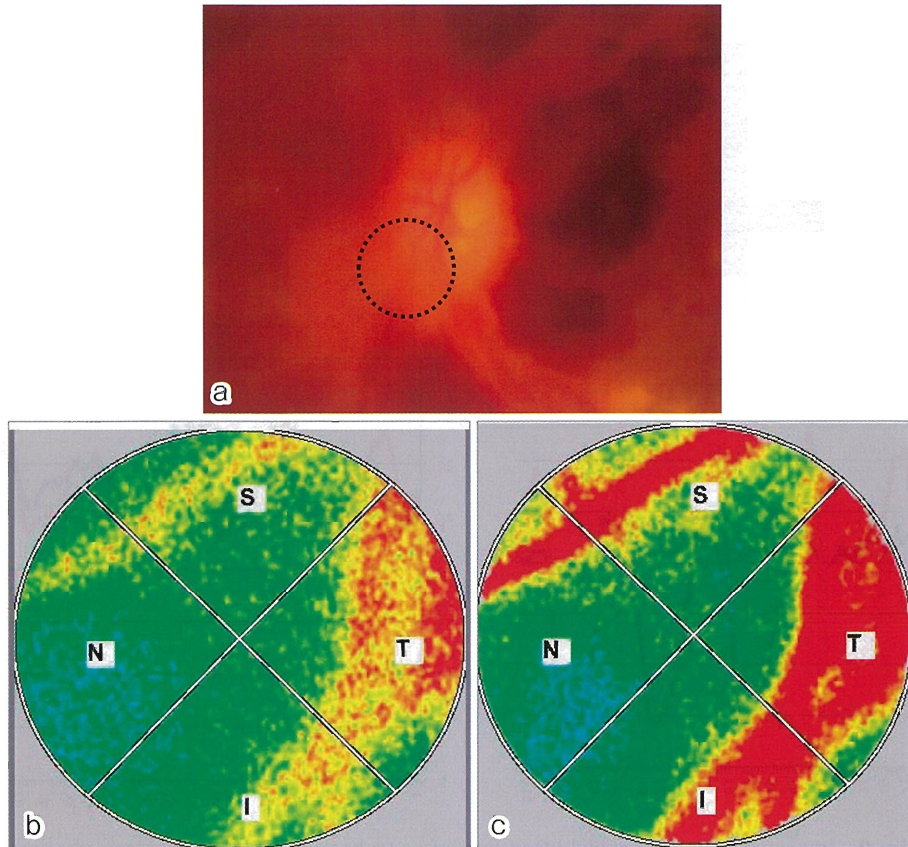


Fig. 8 Improvement of blood flow on optic nerve head of central retinal vein occlusion after successful radial optic neurotomy
 a: A case of a 64-year-old man with ischemic central retinal vein occlusion in the left eye. The edematous optic nerve head was seen. MBR was analyzed at nasal inferior margin of the optic nerve head (dotted circle).
 b: Two components of the lesion, the retinal vessels and retinal tissue without large vessels, could be distinguished and divided in accordance to the threshold of MBR value using with analyzing software 'Imageviewer'.
 c: MBR on both of the lower nasal vessels and lower nasal marginal tissue in the optic nerve head increased from 13.5 and 22.9 to 14.6 and 31.0 respectively, at 2 weeks postoperatively.

リコンタイヤを設置した側では、有意に血流値(normalized blur : NB)が減少し、また僚眼の同部位よりも血流値が低く、また視神経乳頭や非バックルサイドでは術前後で血流値の有意な変化は認めなかったと報告している¹⁷⁾。著者らは中心窩を境界とする裂孔原性網膜剥離の術後で網膜復位部の脈絡膜血流量が、健常網膜のそれと比較して減少していることを報告した¹⁸⁾。また、黄斑にいたらない周辺部裂孔原性網膜剥離 10 眼の手術後に黄斑部網脈絡膜血流値(square blur rate : SBR)が、有意に上昇した(10 眼中 7 眼が上昇, 3 眼は不変)ことも報告した(The Association for Research in Vision and Ophthalmology : ARVO 2003)。網膜剥離の術後では強膜内陥術や気体注入などの侵襲により網脈絡膜血流量が減少

することが懸念されるが、予測に反して術後網膜復位により脈絡膜の血流量は上昇した(Fig. 6)。周辺部網膜剥離復位後、眼圧や眼還流圧が正常化することなどから網膜機能が回復し、これに伴って網脈絡膜血流が改善した可能性が示唆された。

(3) 網膜静脈分枝閉塞症

網膜静脈分枝閉塞症(branch of retinal vein occlusion : BRVO)は、網膜の動静脈交叉部で硬化した動脈が静脈を圧排して生じる血管閉塞性疾患である。Nomaらは、黄斑浮腫を伴う BRVO に対して SLO を用い、傍中心窩の毛細血管血流速度と視力(log-MAR 換算値)に負相関があることを報告し¹⁹⁾、BRVO の経過における血流速度の重要性を示した。原因交叉部に対して、網膜血管鞘切開術

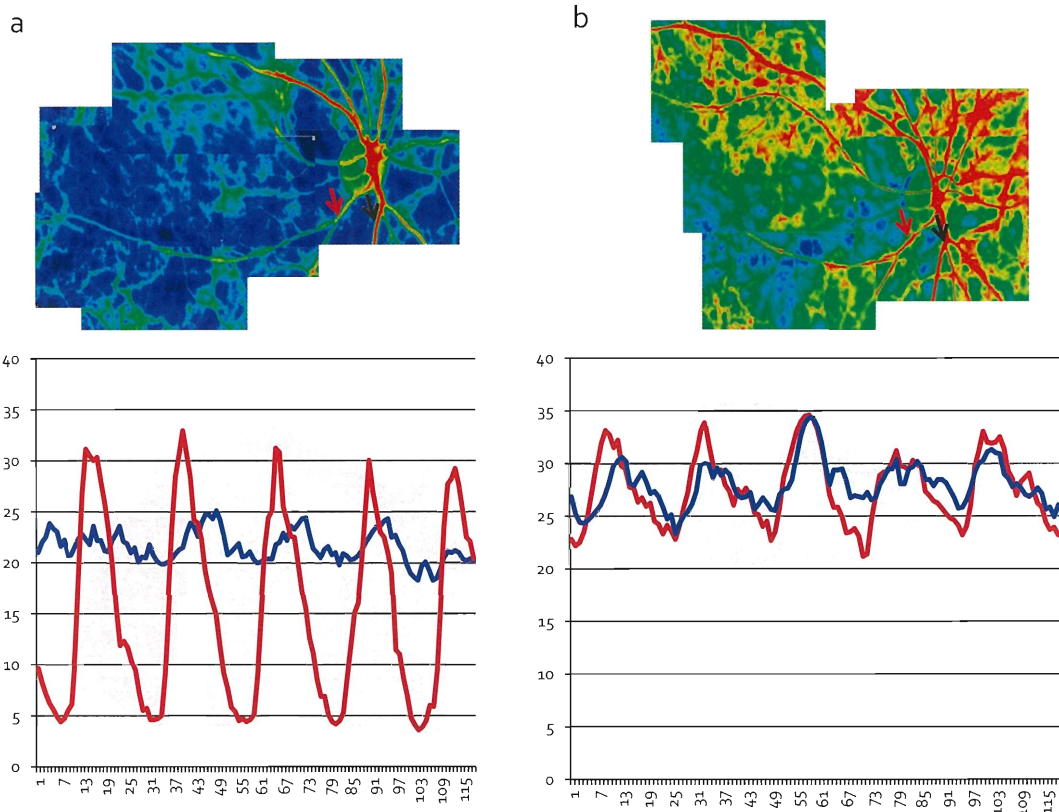


Fig. 9 Improvement of choroidal blood flow after trabeculectomy for secondary glaucoma
 a: Before surgery, the posterior fundus appeared as a cold color in the entire area of the posterior fundus in the false color map. MBR was 4.9 in the macular area and 18.8 in the optic nerve head. Graph indicated blood velocity of retinal artery (red arrow) and retinal vein (black arrow) in five heart beats. The fluctuation in arterial blood flow (red line) was very high.
 b: After surgery, false color map turned into a warm color in the entire area of the posterior fundus. MBR improved to 11.9 in the macular area and 21.6 in the optic nerve head. The fluctuation of arterial blood (red line) flow was normalized.

(shethotomy)が以前広く施行され、術後の血流動態の改善に関していくつか報告されたが²⁰⁾²¹⁾、Horioらは video fluorescein angiography による網膜血流の観察で、shethotomy 後の血流速度上昇は一過性で長期的効果は不確実であると報告した²²⁾。BRVOの視力低下のおもな原因は続発する黄斑浮腫である。BRVOは動脈閉塞と異なり、血管内に血栓が形成されているわけではなく、病態は硬化した交叉動脈による圧排である。この圧迫変化により静脈血流は中枢への灌流困難となり、血管壁の透過性亢進により、黄斑網膜の膨化および網膜下液貯留が生じる。著者らは、LSFG-NAVIを用い、交叉部前後の網膜動静脈のMBR、Skew、BOSを測定し、交叉部前後での差と中心窩網膜厚の相関を観察した。静脈では、交叉部前後MBR差と中心窩網膜厚に負の相関を認め、動脈ではSkew差と中心窩網膜厚に正の相関を認め

た。また、原因静脈交叉部前後の血流波形が近似すると、黄斑浮腫軽減することが観察された(Fig. 7)。すなわち、BRVOにおいて、動静脈交叉前後血流動態の不均衡により黄斑浮腫は増悪すると解釈され、LSFG-NAVIによる血流動態因子の計測は黄斑浮腫を予測し得ると思われた²³⁾。これらは、造影などの定性検査では決して捉えられない知見であり、このような病態把握はLSFG-NAVIの特徴的な利点であると言える。

(4) 網膜中心静脈閉塞症

網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion: CRVO)は、眼虚血と黄斑浮腫により重篤な視力障害をきたす疾患である。原因病態は、視神経鞘内で硬化した網膜中心動脈が網膜中心静脈を圧迫し、中心静脈が閉塞するものである。TanoらはCRVOに対して視神経乳頭放射状切開 (radial optic

neurotomy : RON)を施行し, LSFSGにより著明な視神経乳頭上の血流増加を認めたと報告している(The Association for Research in Vision and Ophthalmology : ARVO 2008). 著者らはCRVOに対するRONの前後を, LSFSG-NAVIに新しく搭載された解析ソフトであるimage viewerを用いて血流を組織成分と網膜血管成分に分離して観察した. その結果, RON術後には, 視神経乳頭上の血管成分のみならず組織成分の著明な血流増加が観察できた(Fig. 8).

(5) 緑内障

LSFSGが開発された当初から, 緑内障薬による視神経乳頭や網脈絡膜血流への影響についての多くの報告がなされた^{24)~27)}. また, 正常眼圧緑内障では, 視神経乳頭血流とMD値が相関することも報告され, 眼底血流動態の改善によって視野進行を抑制することが期待された²⁸⁾. 著者らは, ステロイド内服による続発緑内障の線維柱帯切除術前後での眼底血流をLSFSG-NAVIで観察した. 術前眼圧は36mmHgで, MBRは, 黄斑部/乳頭で4.9/18.8であった. 術前のカラー合成マップでは, 後極部の色調は寒色系を示し, 脈絡膜血流が著しく低下していた. 一方, 網膜血管は暖色系を保っており, 高眼圧下においても網膜血管の自動制御能がある程度保持されていることが示された. 術後眼圧は7mmHgに低下し, MBRは, 黄斑部/乳頭で11.9/21.6に改善した. また, 網膜動脈の血流波形は術前に大きく振幅し不安定であったが, 術後振幅は縮小し血流が安定した(Fig. 9). 高眼圧下では, 視野異常の有無にかかわらず, 網脈絡膜血流が著しく障害されている可能性があり, LSFSG-NAVIによる観察で手術介入の必要性を裏付けることができる.

おわりに

LSFSGの登場により, 安全で簡便な眼底血流動態の把握が可能となった. 新たに開発されたLSFSG-NAVIの豊富な波形分析法の特性を生かし, 眼底疾患の新しい解釈への可能性を見いだすべく, 今後さらなる研究を重ねたい.

文 献

1) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎ほか: レーザースペックルフローグラフィ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

2) 藤居 仁: レーザースペックルフローグラフィの原理. あたらしい眼科 **15**: 175-180, 1998

3) Deity JC: Introduction. In Laser Speckle and Related Phenomena (Deity JC ed), pp1-7, Springer-Verlag, Berlin Heiderberg New York (1975)

4) 岡本兼児, トウイ・レーフン, 高橋則善ほか: Laser Speckle Flowgraphyによる網膜血管血流量解析. あたらしい眼科 **27**: 256-259, 2010

5) Yaoeda K, Shirakashi M, Funaki S et al: Measurement of Microcirculation in Optic Nerve Head by Laser Speckle Flowgraphy in Normal Volunteers. Am J Ophthalmol **130**: 606-610, 2000

6) Yaoeda K, Shirakashi M, Funaki S et al: Measurement of Microcirculation in the Optic Nerve Head by Laser Speckle Flowgraphy and Scanning Laser Doppler Flowmetry. Am J Ophthalmol **129**: 734-739, 2000

7) Tamaki Y, Araie M, Tomita K et al: Real-time measurement of human optic nerve head and choroid circulation, using laser speckle phenomenon. Jpn J Ophthalmol **41**: 49-54, 1997

8) Nagahara M, Tamaki Y, Araie M et al: Real-time blood velocity measurements in human retinal vein using the laser speckle phenomenon. Jpn J Ophthalmol **43**: 186-195, 1999

9) Tomita K, Araie M, Tamaki Y et al: Effects of nifedipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci **40**: 1144-1151, 1999

10) Okuno T, Sugiyama T, Kojima S et al: Diurnal variation in microcirculation of ocular fundus and visual field change in normal-tension glaucoma. Eye **18**: 697-702, 2004

11) Straubhaar M, Orgul S, Gugleta K et al: Choroidal Laser Doppler Flowmetry in Healthy Subjects. Arch Ophthalmol **118**: 211-215, 2000

12) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A et al: Effect of aging on retinal circulation in normotensive healthy subjects. Exp Eye Res **89**: 887-891, 2009

13) Ravalico G, Toffoli G, Rastori G et al: Age-Related Ocular Blood Flow Changes. Invest Ophthalmol Vis Sci **37**: 2645-2650, 1996

14) Mori F, Konno S, Hikichi T et al: Factors affecting pulsatile ocular blood flow in normal subjects. Br J Ophthalmol **85**: 529-530, 2001

15) 佐々木紀子, 田川 博, 田下垂佐子ほか: 加齢による網膜動脈の脈動比の変動. 日眼紀 **51**: 126-130, 2000

16) Watanabe G, Fujii H, Kishi S: Imaging of choroidal hemodynamics in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy using laser speckle phenomenon. Jpn J Ophthalmol **52**: 175-181, 2008

17) Nagahara M, Tamaki Y, Araie M et al: Effects of scleral buckling and encircling procedures on human optic nerve head and retinochoroidal circulation. Br J of Ophthalmol **84**: 31-36, 2000

18) 大坪朗子, 磯野博明, 木村保孝ほか: 網膜剥離術後の脈絡膜血流量の変化. 臨眼 **55**: 493-497, 2001

19) Noma H, Funatsu H, Harino S et al: Influence of macular microcirculation and retinal thickness on visual acuity in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema. Jpn J Ophthalmol **54**: 430-434, 2010

20) Kube T, Feltgen N, Pache M et al: Angiographic findings in arteriovenous dissection (sheathotomy)

- for decompression of branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **243**: 334-338, 2005
- 21) **Yamaji H, Shiraga F, Tsuchida Y et al**: Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for branch retinal vein occlusion by fluorescein videoangiography and image analysis. *Am J Ophthalmol* **137**: 834-841, 2004
- 22) **Horio N, Horiguchi M**: Effect of arteriovenous sheathotomy on retinal blood flow and macular edema in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* **139**: 739-740, 2005
- 23) 小暮朗子, 田村明子, 三田 覚ほか: 網膜静脈分枝閉塞症における静脈血流速度と黄斑浮腫. *臨眼* **65**: 1609-1614, 2011
- 24) 玉置泰裕, 川本英三, 新家 真ほか: Ca拮抗薬の家兎網膜末梢循環に及ぼす影響—レーザースペックル末梢循環解析機による検討—. *臨眼* **47**: 365-368, 1993
- 25) 小蔦祥太, 杉山哲也, 東 郁郎ほか: イソプロピルウノプロストン点眼の人眼眼底末梢循環に及ぼす影響—レーザースペックル法による検討—. *日眼会誌* **101**: 605-610, 1997
- 26) **Sugiyama T, Mahsima Y, Yoshioka Y et al**: Effect of unoprostone on topographic and blood flow changes in the ischemic optic nerve head of rabbits. *Arch Ophthalmol* **127**: 454-459, 2009
- 27) **Sugiyama T, Kojima S, Ishida O et al**: Changes in optic nerve head blood flow induced by the combined therapy of latanoprost and beta blockers. *Acta Ophthalmol* **87**: 797-800, 2009
- 28) **Yaoda K, Shirakashi M, Fukushima A et al**: Relationship between optic nerve head microcirculation and visual fields loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* **81**: 253-259, 2003