

片眼性滲出型加齢黄斑変性の対側眼のインドシアニングリーン 蛍光眼底造影の後期過蛍光

春山 美穂, 湯沢美都子

日本大学医学部附属駿河台病院眼科

要 約

目 的：滲出型加齢黄斑変性の対側眼のインドシアニングリーン蛍光眼底造影(indocyanine green angiography, IA)の異常所見を検討し, 滲出型への移行に関連のある所見を明らかにする。

対象と方法：片眼性滲出型加齢黄斑変性 83 眼の対側眼を早期加齢黄斑症の 55 眼と正常範囲の加齢変化の 28 眼とに分類し, IA を行った。

結 果：83 眼中 27 眼で IA 後期に過蛍光があり, 早期加齢黄斑症の 55 眼中 22 眼, 正常範囲の加齢変化の 28 眼中 5 眼であり, 早期加齢黄斑症で有意に高かった。

IA 後期の過蛍光があった早期加齢黄斑症 22 眼中 8 眼, 正常範囲の加齢変化 5 眼中 1 眼では, 経過中に検眼鏡的に滲出型加齢黄斑変性への進展が確認された。

結 論：滲出型加齢黄斑変性の発現前にあった IA 後期の過蛍光は, 網膜色素上皮下に潜在している脈絡膜新生血管膜の可能性があると考えた。(日眼会誌 104 : 805—812, 2000)

キーワード：滲出型加齢黄斑変性, インドシアニンググリーン蛍光眼底造影, 脈絡膜新生血管膜

Hyperfluorescent Areas Observed in Late-phase Indocyanine Green Angiography (IA) of IA Findings in Fellow Eyes of Unilateral Age-related Macular Degeneration

Miho Haruyama and Mitsuko Yuzawa

Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University

Abstract

Purpose : To evaluate abnormal findings of indocyanine green angiography (IA), predisposing to exudative age-related macular degeneration (AMD) in fellow eyes of unilateral exudative AMD.

Methods : We categorized 83 fellow eyes of unilateral exudative AMD into two groups, i.e. 55 eyes with early age-related maculopathy, and 28 eyes with normal aging. We performed IA.

Results : The late phase of IA demonstrated hyperfluorescent areas in 27 of the 83 fellow eyes, which included 22 of the 55 eyes with early age-related maculopathy and five eyes of 28 eyes with normal aging. The prevalence of the late-phase hyperfluorescence was statistically significant in early age-

related maculopathy. Eight of the 22 eyes with early age-related maculopathy and one of the five eyes with normal aging progressed to exudative AMD.

Conclusions : Hyperfluorescent areas observed in late-phase IA before the manifestation of exudative AMD suggested the possible presence of choroidal neovascular membrane in the subretinal pigment epithelial space. (J Jpn Ophthalmol Soc 104 : 805—812, 2000)

Key words : Exudative age-related macular degeneration, Indocyanine green angiography, Choroidal neovascular membrane

I 緒 言

近年, 滲出型加齢黄斑変性の対側眼での脈絡膜新生血

管膜の発生が注目されている。Macular Photocoagulation Study Group¹⁾は片眼性滲出型加齢黄斑変性患者の対側眼に5年間で35%に脈絡膜新生血管膜が発生したと報

別刷請求先：101-8039 東京都千代田区神田駿河台1-8-13 日本大学医学部附属駿河台病院眼科 春山 美穂
(平成 11 年 11 月 30 日受付, 平成 12 年 5 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Miho Haruyama, M.D. Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8039, Japan

(Received November 30, 1999 and accepted in revised form May 17, 2000)



図1 インドシアニングリーン蛍光眼底造影(indocyanine green angiography, IA) 19 min 58 s.
後極部に淡い低蛍光斑が散在している。

告した。そして、5個以上の軟性ドルーゼン、限局性の色素沈着、1個以上の大型の軟性ドルーゼン、高血圧を脈絡膜新生血管膜発生の危険因子とし、5年間での脈絡膜新生血管膜発生を、一つも危険因子のないものでは7%にすぎないのに対し、4つすべての危険因子をもつものでは87%になると予測した¹⁾。一方、加齢に伴う黄斑所見はThe International ARM Epidemiological Study Group²⁾によって、軟性ドルーゼン、網膜色素上皮の色素沈着、脱色素から成る早期加齢黄斑症と網膜色素上皮剥離、網膜出血、網膜色素上皮の地図状萎縮、瘢痕から成る後期加齢黄斑症に分けられ、早期加齢黄斑症は後期加齢黄斑症の前段階として規定された。すなわち、後期加齢黄斑症は我が国でいう滲出型加齢黄斑変性と萎縮型および網膜色素上皮剥離に相当する。

インドシアニングリーン蛍光眼底造影(indocyanine green angiography, IA)は近赤外光で撮影するため、網膜色素上皮をよく透過するので、網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管膜の検出に優れている。Hanutsahaら³⁾は片眼性滲出型加齢黄斑変性の対側眼にドルーゼンのみがある場合にIAを施行し、plaqueと呼ばれる1乳頭径よりも大きい過蛍光のある眼では、正常IA所見を示す眼に比較して滲出性変化に進展するものが有意に多いと報告した。

今回、著者らは片眼性滲出型加齢黄斑変性の対側眼を早期加齢黄斑症と、これらが正常範囲の加齢変化を示すものとして分類し、眼底検査、カラー撮影、フルオレセイン蛍光眼底造影(fluorescein angiography, FA), IAを施行しつつ経過観察を行い、滲出型加齢黄斑変性の前段階になるIA所見を検討した。

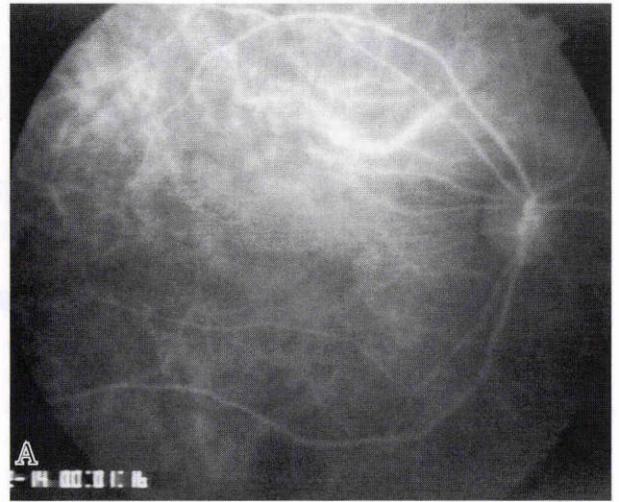


図2 A IA 1 min 16 s.
黄斑部上方に周囲の静脈に比べ拡張した脈絡膜静脈がある。



図2 B IA 25 min 25 s.
その血管の周囲に過蛍光がある。

II 方 法

本研究では滲出型加齢黄斑変性を眼底検査で出血、あるいは滲出性の網膜剥離があり、FAあるいはIAで脈絡膜新生血管を推定する過蛍光のあったもの、および網膜色素上皮剥離のあったものと定義した。対象は、片眼性滲出型加齢黄斑変性を有する83例の対側眼83眼である。対象の内訳は男性61例、女性22例、初診時年齢は52~84歳、平均71歳であった。初診時の対側眼の黄斑所見は中心窩を中心に直径6,000 μm ²⁾の範囲の異常所見の有無によって早期加齢黄斑症と正常範囲の加齢変化を示すものとして分類して経過観察した。早期加齢黄斑症はThe International ARM Epidemiological Study Groupのカラー眼底写真の分類に従い、軟性ドルーゼン、網膜色素上

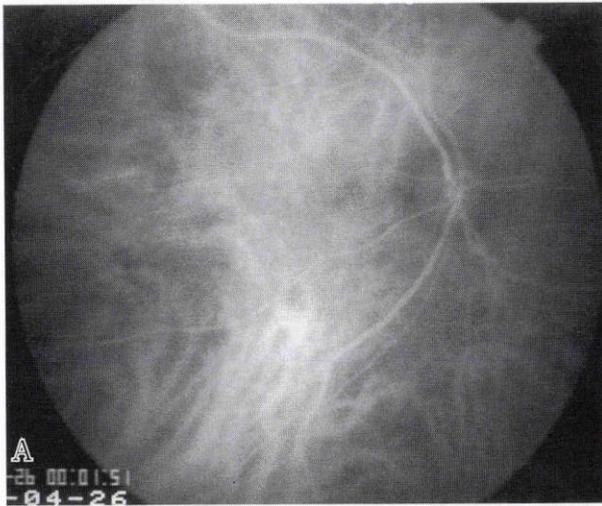


図 3 A IA 1 min 51 s.

黄斑部下方の脈絡膜静脈が周囲よりも明るくみえる。

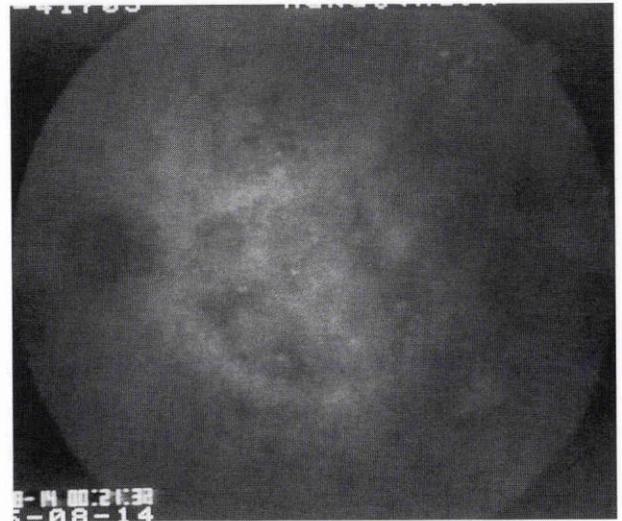


図 4 IA 21 min 32 s.

黄斑部を中心に約 3 乳頭径の輪状過蛍光がある。



図 3 B IA 33 min 4 s.

その血管の周囲に過蛍光はない。

皮の色素沈着, 脱色素のあるものとした。同分類では少数の硬性ドレーゼンは正常の加齢変化としてみなされているので, 今回は, 少数の硬性ドレーゼンのあるものを正常範囲の加齢変化とした。初診時, および経過観察中に 1 年に一度および直径 6,000 μm の範囲に変化があった時点で, カラー眼底, FA, IA の撮影を行った。経過観察期間は 6~50 か月, 平均 24 か月であった。平均撮影回数は 1.9 回であった。IA はインドシアニングリーン 25 mg を生食 1 ml に溶解して肘静脈から静注し, トプコン社製 TRC 50 IA で撮影した。撮影は静注直後から 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 分に行い, 得られた画像は IMAGE net で画像強調を行い, 直径 6,000 μm の範囲内の異常所見を検討した。今回は早期を造影 1 分前後, 後期を 20 分以降, その間を中期とした。そして, IA 所見と黄斑所見との関係および経過観察期間中の IA 所見の変化を比較し, 滲出型

加齢黄斑変性の前段階になった異常所見とその経時的変化を検討した。統計上有意差の検定は χ^2 検定を用い, 有意確率 (p) が 5% 未満のものを統計学的に有意とした。さらに, Kaplan-Meier 生命表法を用い, 進展率を予測した。

III 結 果

1. 初診時の黄斑所見と経過観察中の変化

83 眼の初診時の黄斑所見は早期加齢黄斑症 55 眼と, 正常範囲の加齢変化を示すもの 28 眼に分けられた。そのうちの早期加齢黄斑症 8 眼 (15%), 正常範囲の加齢変化を示すもの 1 眼 (4%), 計 9 眼 (11%) が滲出型加齢黄斑変性へ進展した。

2. IA の初診時の黄斑の異常所見と経過観察中の変化

初診時の 83 眼の黄斑部の IA の異常所見は, 造影後期に低蛍光のあったもの (図 1) 55 眼, 造影後期にのみ過蛍光のあったもの (以下後期過蛍光) 21 眼, 造影早期に脈絡膜静脈の強い過蛍光があり, その部位に一致して後期に過蛍光のあったもの (図 2) 15 眼, 造影早期にのみ脈絡膜静脈の強い過蛍光のあったもの (図 3) 10 眼, 造影後期に輪状過蛍光のあったもの (図 4) 1 眼に分けられた。後期に低蛍光のあったものには早期から後期まで低蛍光があるものと, 後期にのみ低蛍光があるものが含まれた。後期過蛍光は造影中期から僅かに過蛍光が現れ, 後期に明らかになるものであった。後期の輪状過蛍光は黄斑部を囲んで約 3 乳頭径の輪状過蛍光があったものであった。経過観察中に, 6 眼に新たに後期過蛍光が出現し, 後期過蛍光は計 27 眼になった。また, 2 眼に早期に脈絡膜静脈の強い過蛍光とその部位に一致した後期の過蛍光が, 2 眼に後期の低蛍光が, 1 眼に早期にのみ静脈の強い過蛍光が出現した。これらの異常所見の出現率を正常範囲の加齢変化を示すものと早期加齢黄斑症と比較すると, 後期過

表1 インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (IA) の異常所見

	初診時		経過中	
	加齢変化 (28 眼)	早期黄斑症 (55 眼)	加齢変化 (28 眼)	早期黄斑症 (55 眼)
後期の低蛍光	19 (68%) (p = 0.82)	36 (65%)	20 (71%) (p = 0.70)	37 (67%)
後期過蛍光	3 (11%) (p = 0.03)	18 (33%)	5 (17%) (p = 0.04)	22 (40%)
脈絡膜静脈の強い蛍光とその部の過蛍光	5 (18%) (p = 0.97)	10 (18%)	6 (21%) (p = 0.88)	11 (20%)
早期のみ過蛍光	4 (14%) (p = 0.73)	6 (11%)	4 (14%) (p = > 0.9999)	7 (13%)
後期の輪状過蛍光	0 (p = > 0.9999)	1 (2%)	0 (p = > 0.9999)	1 (2%)

加齢変化：正常範囲の加齢変化，早期黄斑：早期加齢黄斑症

表2 IA の後期のみ過蛍光の大きさによる滲出型加齢黄斑変性への進展の割合

	正常範囲の加齢変化	早期加齢黄斑症	計
1 乳頭径より大きい	0/0	4/16 (25%)	4/16 (25%)*
1 乳頭径より小さい	1/5 (20%)	4/6 (67%)	5/11 (46%)*
	1/5 (20%)	8/22 (37%)	9/27 (93%)*

*: p=0.41

蛍光は初診時には正常範囲の加齢変化を示すもの3眼(11%)，早期加齢黄斑症の18眼(33%)にあり，早期加齢黄斑症に有意に高かった(p=0.03)。また，経過観察中には正常範囲の加齢変化を示すもの5眼(17%)，早期加齢黄斑症の22眼(40%)に示すようになり，やはり早期加齢黄斑症に有意に高かった(p=0.04)。他のIAの異常所見はいずれの時期にも有意差はなかった(表1)。

経過観察中，滲出型加齢黄斑変性に移行した9眼はいずれも後期過蛍光のあったものであり，後期過蛍光を示した27眼中9眼(33%)に相当した。黄斑所見でみると，後期過蛍光を示した早期加齢黄斑症22眼中8眼37%，正常範囲の加齢変化を示すもの5眼中1眼20%に相当した。後期過蛍光の大きさでみると，1乳頭径よりも大きいものは16眼，小さいものは11眼に分けられ，うち1乳頭径よりも大きいものでは4眼25%，小さいもの5眼46%が滲出型加齢黄斑変性へ進展した。過蛍光の大きさと加齢黄斑変性への進展には関係がなかった(p=0.41)(表2)。

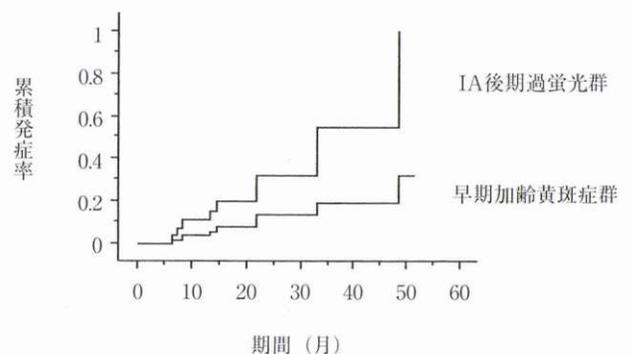
3. IA 後期過蛍光の経過

後期過蛍光を示す27眼中，IAを2回以上行った19眼の所見の推移を検討した。経過中に後期過蛍光が出現した6眼の他，大きさが拡大したものの1眼，大きさは変わらず一部の蛍光が強くなったものが1眼あった。一方，大きさも蛍光の強さもほとんど変化のないものが10眼，大きさが小さくなったものが1眼あった。滲出型加齢黄斑変性へ進展した9眼はそれぞれ，6眼中2眼，1眼中1眼，1眼中1眼，10眼中4眼，1眼中1眼に相当した(表3)。

表3 IA で後期のみ過蛍光を示し，2回以上造影を行った19眼のIA所見の推移

	正常範囲の加齢変化	早期加齢黄斑症
新たに出現	2	4 (2)
拡大	0	1 (1)
一部増強	0	1 (1)
不変	2 (1)	8 (3)
縮小	0	1 (1)

括弧内は滲出型加齢黄斑変性への進展眼

表4 滲出型加齢黄斑変性への進展率—早期加齢黄斑症群 IA 後期過蛍光群間の比較—
(Kaplan-Meier 生命表法)

4. Kaplan-Meier 法による滲出型加齢黄斑変性への進展率

各症例の経過観察期間が異なるので，Kaplan-Meier法の生命予想表を作成し，滲出型加齢黄斑変性への進展を

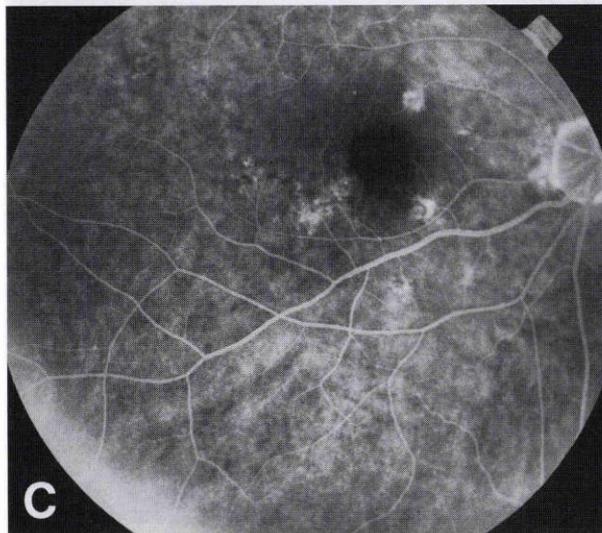
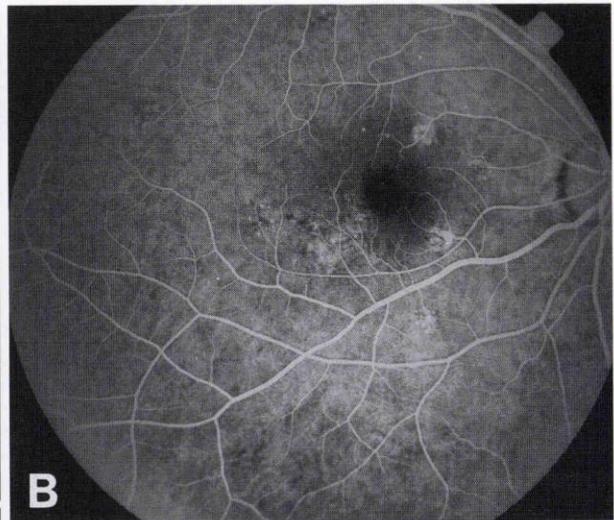


図 5 A カラー眼底写真.

上鼻側, 下鼻側, 下耳側に硬性ドルーゼン, 褐色の色素沈着, 網膜色素上皮萎縮がある.

図 5 B フルオレスセイン蛍光眼底造影(fluorescein angiography, FA) 33 s.

FA では硬性ドルーゼンと網膜色素上皮萎縮部に一致した window defect による過蛍光, 色素沈着に一致した block による低蛍光がある.

図 5 C FA 9 分 05 s.

図 5 D IA 56 s.

異常蛍光はない.

図 5 E IA 20 分 21 s.

中心窩下耳側に淡い過蛍光がある(矢印).

予測した. IA 後期のみ過蛍光を示した場合には, 12 か月後 11%, 24 か月後 32%, 36 か月後 55% が滲出型加齢黄斑変性に進展すると予測された. 一方, 滲出型に移行しやすいとされる早期加齢黄斑症をみると, 12 か月後 4%, 24 か月後 14%, 36 か月後 19% であり, IA 後期のみ過蛍光を示した場合に滲出型加齢黄斑変性に移行しやすいと推測された(表 4).

5. 代表症例

症例: 63 歳, 男性. 平成 6 年 10 月 3 日, 初診時矯正視力は右眼 1.0, 左眼 0.3. コンタクトレンズを装着した細隙灯顕微鏡による眼底所見では, 右眼には円板状癍痕, 左眼には黄斑部の鼻側に硬性ドルーゼンと網膜色素上皮の萎縮病巣, 上鼻側, 下鼻側, 下耳側に硬性ドルーゼンと褐色の色素沈着を伴う網膜色素上皮萎縮があった(図 5 A). FA では硬性ドルーゼンと網膜色素上皮萎縮部に一

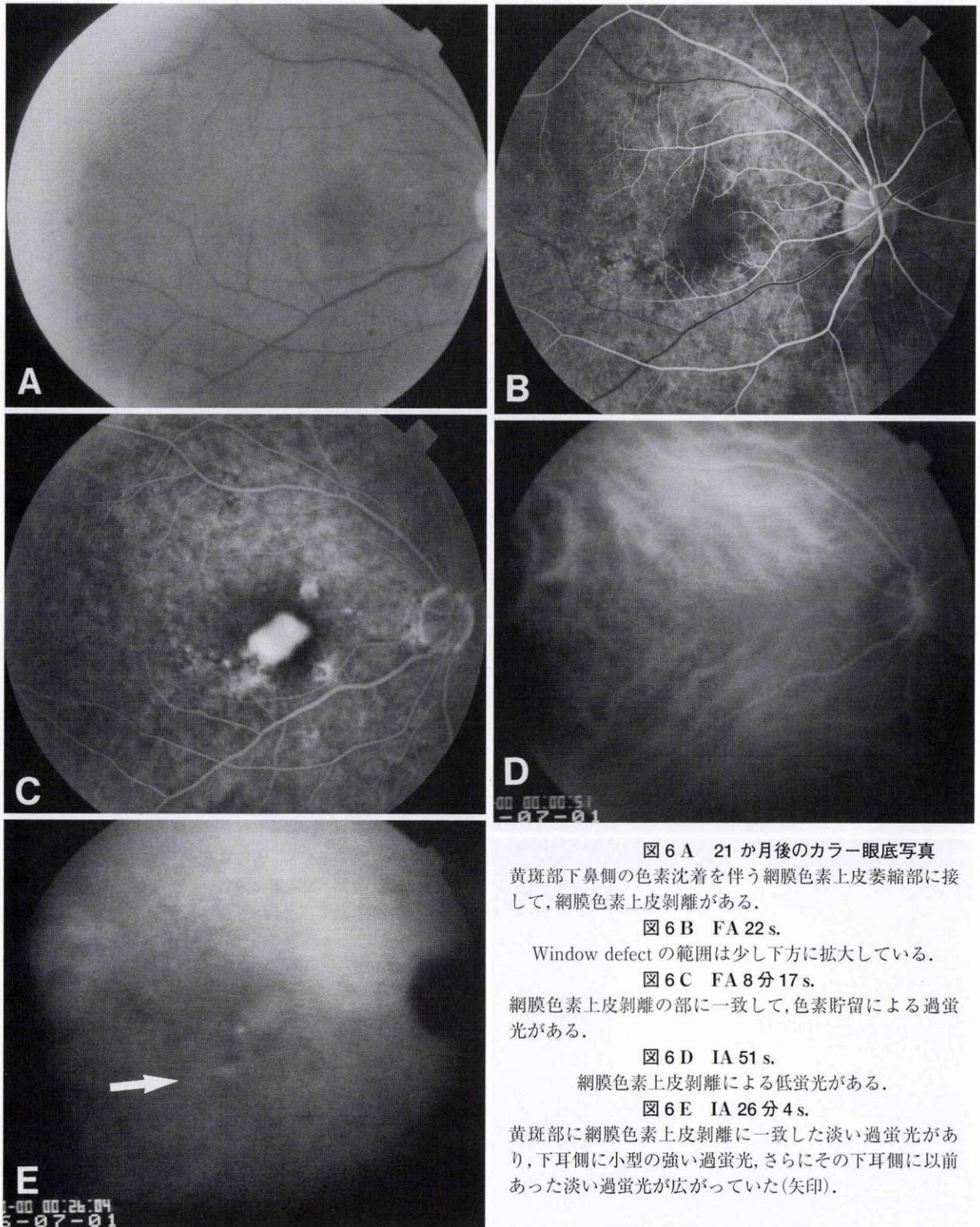


図 6 A 21 か月後のカラー眼底写真
黄斑部下鼻側の色素沈着を伴う網膜色素上皮萎縮部に接して、網膜色素上皮剥離がある。

図 6 B FA 22 s.

Window defect の範囲は少し下方に拡大している。

図 6 C FA 8 分 17 s.

網膜色素上皮剥離の部に一致して、色素貯留による過蛍光がある。

図 6 D IA 51 s.

網膜色素上皮剥離による低蛍光がある。

図 6 E IA 26 分 4 s.

黄斑部に網膜色素上皮剥離に一致した淡い過蛍光があり、下耳側に小型の強い過蛍光、さらにその下耳側に以前あった淡い過蛍光が広がっていた(矢印)。

致した window defect による過蛍光、色素沈着に一致した block による低蛍光を示した(図 5 B)。IA 早期には異常蛍光はなく(図 5 D)、IA 後期では中心窩下耳側に淡い過蛍光があった(図 5 E)。21 か月後、黄斑部下鼻側の色素沈着を伴う網膜色素上皮萎縮部に接して、網膜色素上皮剥離があった(図 6 A)。FA では window defect の範囲は少し下方に拡大し、網膜色素上皮剥離の部に一致して、色素貯留による過蛍光を示した(図 6 B, C)。IA 早期では

網膜色素上皮剥離による低蛍光を示し(図 6 D)、IA 後期では黄斑部に網膜色素上皮剥離に一致した淡い過蛍光の下耳側に脈絡膜新生血管膜を疑わせる小型の強い過蛍光、さらに、その下耳側に以前あった淡い過蛍光が続いていた(図 6 E)。

IV 考 按

欧米では滲出型加齢黄斑変性は中途失明の主要原因疾

患であり、我が国でも増加傾向が確認されている。本症は加齢に伴って両眼性症例が増えるため、その前段階所見の解明のために対側眼の黄斑所見が注目されている。滲出型加齢黄斑変性の対側眼での脈絡膜新生血管膜の発生について、Gass⁴⁾は4年で34%、Chandra⁵⁾は22か月で36%、Gregor⁶⁾は1年で12~15%、Strahlman⁷⁾は1年で3%、Roy⁸⁾は4年で23%、Macular photocoagulation Study Group¹¹⁾は5年で35%、Hanutsaha³⁾はドルーゼンのみを有する場合に平均21.7か月で16%と報告している。また、Macular Photocoagulation Study Groupは眼底所見としては5個以上の軟性ドルーゼン、限局性の色素沈着、1個以上の大型の軟性ドルーゼンを前段階所見として注目した¹⁾。一方、The International ARM Epidemiological Study Group²⁾は軟性ドルーゼン、網膜色素上皮の色素沈着、脱色素に注目し早期加齢黄斑症と規定した。

今回の著者らの検討では、加齢黄斑変性の対側眼で滲出型加齢黄斑変性への移行が確認されたものは平均24か月の経過観察で83眼中9眼(11%)であり、早期加齢黄斑症からは15%、正常範囲の加齢変化を示すものからは4%であった。しかし、黄斑所見にかかわらず、後期過蛍光があったものに限ってみると27眼中9眼33%、早期加齢黄斑症だけに限ってみると22眼中8眼36%で高率であった。このことから、検眼鏡的な黄斑所見よりもIA後期の過蛍光が滲出型加齢黄斑変性の前段階として、大切な所見であると考えられた。

石川ら⁹⁾は片眼性加齢黄斑変性の対側眼ではIA後期に境界不明瞭な過蛍光領域が82%にあったと報告した。今回の検討ではIA後期過蛍光は全体で27眼33%、早期加齢黄斑症では22眼40%と正常範囲の加齢変化を示すものでは15眼8%あり、早期加齢黄斑症で有意に高かった。また、滲出型加齢黄斑変性への進展が確認されたものはすべて、経過中にこの所見を示した。さらに、滲出型加齢黄斑変性と診断した時点でのIA後期過蛍光は脈絡膜新生血管と判断して差し支えないものであった。すなわち、教室の中島ら¹⁰⁾が病理組織学的所見の比較検討結果から示した、加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管膜のIA所見のうちのIII型のIA所見(後期のみ過蛍光を示すもの)に相当すると思われた。Sarks¹¹⁾は病理組織学的には網膜下の脈絡膜新生血管膜は出血や滲出を伴わない老人の眼にも通常観察され、新生血管は漿液、出血性の出現前に存在している可能性があると思われている。網膜色素上皮は多量のメラニンを含むため、検眼鏡およびFAではその下方の脈絡膜新生血管の存在を知ることはできない。インドシアニングリーンは長波長で網膜色素上皮を透過するため、網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管の検出に優れていると考えられる。以上のことから、早期加齢黄斑症、正常範囲の加齢変化を示す時期に観察される、IA後期の過蛍光は出血性あるいは滲出性の網膜、網膜色素

上皮剥離など脈絡膜新生血管由来の病巣が検眼鏡的に観察される前に、すでに網膜色素上皮の下方に潜在している脈絡膜新生血管膜である可能性が高いと考えられた。

Hanutsaha³⁾は片眼性加齢黄斑変性の片眼のドルーゼンのみ眼にIAを施行し、異常過蛍光を1乳頭径より小さいfocal spotと、それより大きいplaqueとに分類し、plaqueから滲出性変化へ進展するものが有意に多かったと報告した。著者らも検討したが、focal spotで11眼中5眼、plaqueで16眼中4眼が進展し、有意差はなかった。

後期過蛍光以外のIAの所見は後期の低蛍光、早期に脈絡膜静脈の強い過蛍光と、その部位に一致した後期の過蛍光、早期にのみ脈絡膜静脈の強い過蛍光、後期の輪状過蛍光があった。後期の低蛍光について、石川ら⁹⁾はBruch膜レベルでの加齢性変化が関連しているもの、もしくは、脈絡毛細血管板での充盈欠損によるものと推測している。また、加齢により組織学的に脈絡毛細血管板の密度と直径が減少すると報告¹²⁾されており、我々は脈絡膜充盈遅延によるものと考えた。脈絡膜の異常組織染は、脈絡膜血管の透過性亢進による脈絡膜実質内へのICG色素漏出と推測されている⁹⁾。今回、早期に脈絡膜静脈の強い過蛍光と、その部位に一致した後期の過蛍光について、立体的に後期IAを観察したところ、この後期の過蛍光は厚みがあり、脈絡膜内へのインドシアニンググリーン色素の漏出であると考えた。

加齢黄斑変性の前段階として、軟性ドルーゼンが注目され、近年、予防的光凝固の有用性が検討されている¹³⁾¹⁴⁾。しかし、光凝固が脈絡膜新生血管膜を誘発することもあり、その有用性は未だ明らかでない。Brancato¹⁵⁾は色素沈着を伴う大型の軟性ドルーゼンがあり、IAで後期には淡い過蛍光があった眼の中心窩耳側のドルーゼンへ光凝固を行ったところ、7か月後に黄斑部を含む網膜色素上皮剥離があったと報告した。そして、IA後期にあった淡い過蛍光は7か月後には増強しており、脈絡膜新生血管膜であった可能性があること、IA後期に過蛍光がある場合には軟性ドルーゼンの光凝固は行うべきでないと記載した。IA後期にある過蛍光は、今回著者らが観察したものと同様の所見であると考えられる。このような過蛍光が潜在性の脈絡膜新生血管膜であると仮定すると、その部に対する直接光凝固は軟性ドルーゼンを有する眼の予防的光凝固よりも理にかなっており、はるかに効果があると思われる。今後、IA後期の過蛍光を示した残りの18眼についても注意深く経過観察を行い、IA後期の過蛍光を示す部が潜在性の脈絡膜新生血管膜であることを確かめ、光凝固を行うべきか否か、行うのであれば、いつ行うのかを検討する必要がある。

本論文の要旨は第103回日本眼科学会総会(1999年4月)において報告した。

本論文は厚生省特定疾患網膜脈絡膜視神経萎縮調査研究

班, 文部省科学研究費の補助を受けた。

文 献

- 1) **Macular Photocoagulation Study Group**: Risk factors for choroidal neovascular in the second eyes of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 115: 741—747, 1997.
- 2) **The International ARM Epidemiological Study Group**: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 39: 367—374, 1995.
- 3) **Hanutsaha P, Guyer DR, Yannuzzi LA, Naing A, Slakter JS, Sorenson JS, et al**: Indocyanin-green videoangiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology* 105: 1632—1636, 1998.
- 4) **Gass JDN**: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 90: 206—217, 1973.
- 5) **Chandra SR, Gragoudas ES, Friedman E, Buskirk EMV, Klein ML**: Natural history of disciform degeneration of the macula. *Am J Ophthalmol* 78: 579—582, 1974.
- 6) **Gregor Z, Bird AC, Chisholm IH**: Senile disciform macular degeneration in the second eye. *Br J Ophthalmol* 61: 141—147, 1977.
- 7) **Strahlman ER, Fine SL, Hillis A**: The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 101: 1191—1193, 1983.
- 8) **Roy M, Kaiser-Kupfer M**: Second eye involvement in age-related macular degeneration: A four-year prospective study. *Eye* 4: 813—818, 1990.
- 9) **石川克也, 米谷 新**: 片眼性加齢黄斑変性症の僚眼のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見. *臨眼* 50: 1627—1631, 1996.
- 10) **中島正巳, 島田宏之, 佐藤 節, 湯沢美都子**: 片眼性加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管膜におけるインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見と病理組織学的所見との比較. *日眼会誌* 101: 584—592, 1997.
- 11) **Sarks SH**: New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol* 57: 951—965, 1973.
- 12) **Ramrattan RS, van der Schaft, TL, Mooy CM, Bruiji WC, Mulder PGH, de Jong PTVM**: Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 2857—2864, 1994.
- 13) **Little HL, Showman JM, Brown BW**: A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* 104: 623—631, 1997.
- 14) **The Choroidal Neovascularization Prevention-trial Research Group**: Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 105: 11—23, 1998.
- 15) **Brancato R, Trabucchi G, Intorini U, Avanza P**: Hyperfluorescent plaque lesions in the late phases of indocyanine green angiography: A possible contraindication to the laser treatment of drusen. *Am J Ophthalmol* 124: 554—557, 1997.