

## 乳頭上毛細血管腫に対して光線力学療法を行った von Hippel-Lindau 病の 1 例

尾花 明<sup>1)</sup>, 郷渡 有子<sup>2)</sup>, 生馬 匡代<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科視覚病態学, <sup>2)</sup>大阪府立身体障害者福祉センター附属病院眼科, <sup>3)</sup>公立忠岡病院眼科

### 要 約

**背景:** von Hippel-Lindau 病に伴う視神経乳頭上血管腫に対するレーザー光凝固は, 視機能障害の危険性が高い。そこで, 光線力学療法を試みた。

**症 例:** 36 歳, 男性。左眼視神経乳頭を覆う 3.2×2.6 mm 大の毛細血管腫と黄斑部に広がる線維血管増殖膜, 滲出性網膜剝離があり視力は 0.08 であった。

**治 療:** ヘマトポルフィリン誘導体 2 mg/kg 体重静注 2 日後に, 波長 630 nm ダイレーザーを出力 637 mW/cm<sup>2</sup>, 照射量 150~250 J/cm<sup>2</sup> で照射した。翌日から滲出性網膜剝離と腫瘍内出血が増強したが, 3 週以降腫瘍の縮小および滲出性変化の減少傾向がみられた。その

後, 硝子体手術で線維血管増殖膜を切除した。3 年経過後腫瘍は退縮しているが, 視神経と黄斑部色素上皮萎縮で視力は 0.1 である。

**結 論:** 視神経障害を来さない照射条件の検討を要するが, 本法は乳頭上血管腫の治療法の一つとして期待できる。(日眼会誌 108: 226-232, 2004)

**キーワード:** von Hippel-Lindau 病, 乳頭上毛細血管腫, 光線力学療法, ヘマトポルフィリン誘導体, ダイレーザー

## A Case of von Hippel-Lindau Disease with Papillary Capillary Hemangioma Treated by Photodynamic Therapy

Akira Obana<sup>1)</sup>, Yuko Goto<sup>2)</sup> and Masayo Ikoma<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Osaka City University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Osaka Prefectural Rehabilitation Center Hospital

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Tadaoka Hospital

### Abstract

**Background:** Laser photocoagulation of papillary hemangioma in von Hippel-Lindau disease often causes visual loss. Therefore, we applied photodynamic therapy for one patient.

**Case:** A 36-year-old male had 3.2×2.6 mm capillary hemangioma of the optic disc associated with a fibrovascular membrane and exudative retinal detachment involving the whole macular area in his left eye. His visual acuity was 0.08.

**Treatment:** Two days after the intravenous injection of 2 mg/kg of hematoporphyrin derivatives, the eye was irradiated with a dye laser of 630 nm wavelength, with irradiance of 637 mW/cm<sup>2</sup> and a radiant exposure of 150~250 J/cm<sup>2</sup>. The exudative retinal detachment and hemorrhage in the tumor increased from day 1, but the tumor and exudative changes began to resolve after 3 weeks. The fi-

brovascular membrane was removed by vitrectomy. Three years after the treatment, the tumor was completely resolved, but the patient's visual acuity was 0.1 due to atrophy of the optic nerve and pigment epithelium of the macula.

**Conclusion:** Although further investigation on optimal radiance avoiding damage to the optic nerve is still needed, photodynamic therapy is a promising therapeutic option for papillary hemangioma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108: 226-232, 2004)

**Key words:** von Hippel-Lindau disease, Papillary capillary hemangioma, Photodynamic therapy, Hematoporphyrin derivatives, Dye laser

別刷請求先: 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科視覚病態学 尾花 明  
(平成 15 年 6 月 11 日受付, 平成 15 年 10 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Akira Obana, M. D. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Osaka City University Graduate School of Medicine. 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan.

(Received June 11, 2003 and accepted in revised form October 8, 2003)

## I 緒 言

von Hippel-Lindau 病は 3 番染色体短腕先端の癌抑制遺伝子異常によって起こる常染色体優性遺伝疾患<sup>1)</sup>であり、網膜血管腫、小脳・脳幹・脊髄の hemangioblastoma、膵・腎嚢胞、腎癌、褐色細胞腫、副睾丸嚢胞などを生じる。中でも網膜血管腫と小脳 hemangioblastoma の発生頻度が高く、約 60% にみられるとされる。病変は 20 歳前後に網膜血管腫、30 歳までに小脳 hemangioblastoma、その後、腎癌、褐色細胞腫の順に発生することが多い<sup>2)-4)</sup>。

本症の網膜血管腫の発生部位は、網膜周辺部と視神経乳頭上ないしは傍乳頭部に分けられ、頻度は、前者が 90%、後者は 10% 程度とされる<sup>4)-6)</sup>。いずれの場合も、長期間進行せずに視機能が保たれる場合もあるが<sup>7)</sup>、多くの症例では血管腫が次第に増大し、黄斑上膜や黄斑部に及ぶ滲出性網膜剝離、新生血管を伴う増殖膜で視力低下を生じ、さらには新生血管緑内障から失明に至る場合もある<sup>4)8)</sup>。網膜周辺部病変に対しては、レーザー光凝固や網膜冷凍凝固治療が効果的であるが、視神経乳頭部病変のレーザー光凝固は視神経損傷を生じる危険性があり、乳頭部病変に対する安全、かつ効果的な治療法は確立されていない。

光線力学療法は、腫瘍に集積した光感受性薬剤であるポルフィリン関連化合物を光で励起し、発生した一重項酸素の細胞破壊作用によって腫瘍を退縮させる治療法で、ヘマトポルフィリン誘導体が最初の光感受性薬剤として開発された<sup>9)</sup>。この治療法は光感受性薬剤が有する腫瘍集積性と光照射部位を局限することによって、腫瘍周囲の正常組織障害を抑制して腫瘍を治療できるという長所を有する。眼科ではぶどう膜悪性黒色腫に対する治療が行われ<sup>10)</sup>、我が国でも網膜芽細胞腫<sup>11)</sup>と脈絡膜悪性黒色腫<sup>12)</sup>の治療例が報告されている。ただし、励起光の腫瘍深部への到達限界から分厚い腫瘍には効果がないことと、副作用である光線過敏症の問題から広く普及するには至っていない。近年、いわゆる第二世代と呼ばれる光感受性物質が研究され、中でもベンズポルフィリン誘導体である verteporfin が加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管治療に広く用いられるにつれて、脈絡膜血管腫<sup>13)-15)</sup>や網膜毛細血管腫<sup>16)</sup>への応用例も報告され、光線力学療法の眼内腫瘍への応用が再び注目されるようになった。

今回、我々は von Hippel-Lindau 病に伴う視神経乳頭上毛細血管腫に対して、ヘマトポルフィリン誘導体とアルゴン色素レーザーを用いた光線力学療法を施行したので、その経過を報告する。

## II 症 例

症 例：36 歳，男性。

主 訴：左眼視力低下。



図 1 初診時左眼眼底。

視神経乳頭の橙赤色腫瘍と腫瘍から黄斑部上方に広がる網膜上線維血管増殖膜、滲出斑がみられた。

既往歴：31 歳時に両側小脳半球と小脳虫部に多発する血管腫が発見され、左小脳半球の hemangioblastoma 摘出術を受けた。

家族歴：父方祖母が片眼失明とのことであるが、詳細は不明である。両親兄弟に von Hippel-Lindau 病と診断された者はいない。

現病歴：1999 年 7 月初旬に左眼視力低下を自覚して近医を受診し、左眼視神経腫瘍と診断されて 8 月 12 日に当科初診となった。

初診時所見：視力は右眼 1.0、左眼 0.3 (0.6×S-0.75 D<Cyl+1.5 D Ax 170°)、眼圧は右眼 13 mmHg、左眼 11 mmHg。前眼部・中間透光体の異常はなかった。Goldmann 視野検査で左眼マリオット盲点拡大と I/1 イソプターの中心 10 度視野に耳下側約 1/4 の狭窄があった。眼底は、左眼視神経乳頭上に縦 3.0 mm×横 2.5 mm 大の硝子体側に隆起した橙赤色腫瘍と、腫瘍耳側縁から黄斑部に広がる網膜上線維血管増殖膜とその周囲の滲出斑があった (図 1)。腫瘍は辺縁明瞭で上半分は隆起が強く、下半分はやや平坦で、視神経乳頭全体を覆っていて正常の乳頭面はみられなかった。アーケードの網膜動静脈は蛇行していた。上鼻側周辺部の網膜面上に小さな橙赤色腫瘍があった。右眼には視神経乳頭耳側縁に縦 0.2 mm×横 0.4 mm 大の小さな橙赤色腫瘍がみられた。フルオレセイン蛍光造影で左眼の乳頭上腫瘍は造影早期から過蛍光を示し (図 2)、造影後期には腫瘍および線維血管増殖膜から蛍光色素の旺盛な漏出がみられた。上鼻側周辺部の血管腫は過蛍光を示した。右眼の視神経乳頭は耳側 1/3 が早期から過蛍光を示し、後期には検眼鏡で観察された血管腫が周囲より明るい蛍光を示した。黄斑部に window defect による過蛍光があった。インドシアニングリーン蛍光造影では早期に左眼乳頭上腫瘍全体

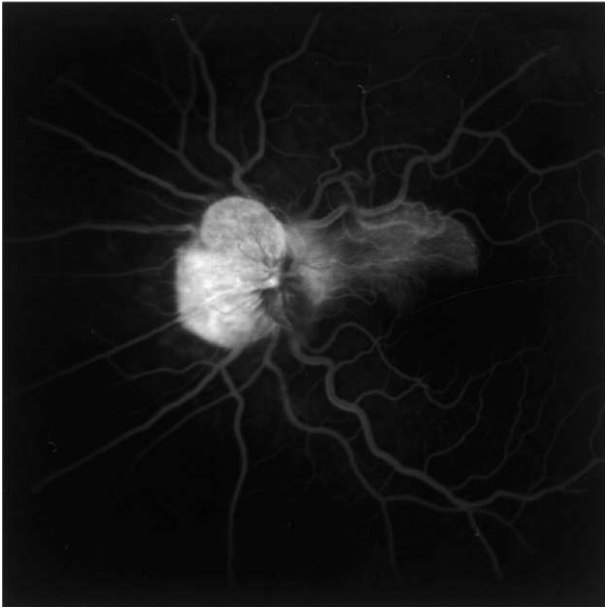


図 2 初診時左眼フルオレセイン蛍光造影(造影開始 51 秒後).

腫瘍は過蛍光を示す。

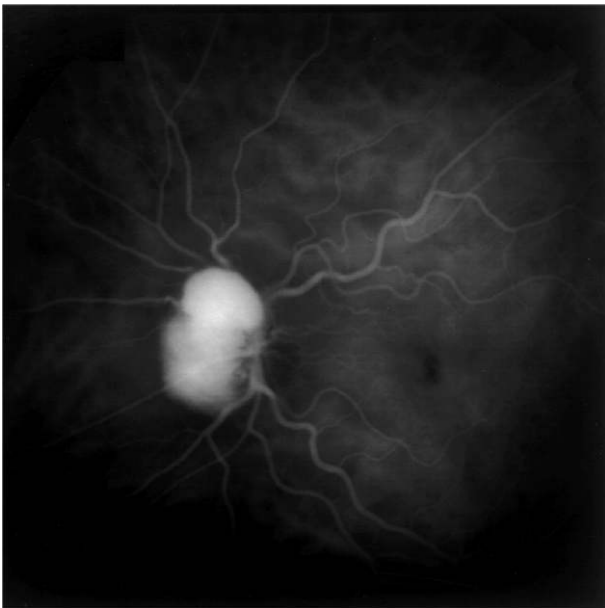


図 3 初診時左眼インドシアニングリーン蛍光造影(造影開始 4 分 28 秒後).

腫瘍は過蛍光を示す。

が過蛍光を示し(図 3)、後期に腫瘍の下半分の部分が過蛍光を、上半分は低蛍光を示した。右眼の腫瘍は造影されなかった。Computer tomography では左視神経乳頭部腫瘍がみられたが、それより後方の視神経に異常はみられなかった。

全身検査では両側小脳半球と虫部に多発する血管腫と、両側腎臓と脾臓に嚢胞が発見され内科的に経過観察となった。

経過：眼底および全身所見から、von Hippel-Lin-

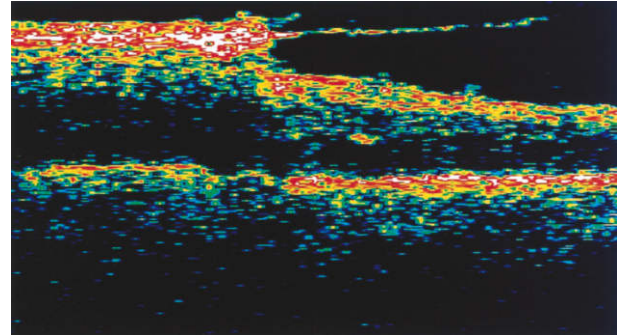


図 4 硝子体切除術前の左眼光干渉断層計像。

網膜上増殖膜と癒着した後部硝子体膜による牽引と網膜剥離がみられる。

dau 病と診断した。左眼乳頭上血管腫はレーザー治療による視力低下が危惧されたため、無治療で経過観察したところ、11 月には腫瘍がやや増大し、線維血管増殖膜も拡大したが、視力は 0.6 を維持していた。2000 年 1 月に腫瘍は縦 3.2 mm×横 2.6 mm に増大して周囲の滲出性網膜剥離の増悪と線維血管増殖膜の中心窩への拡大を生じ、2 月に視力は 0.08 に低下した。この時点で、放置で予測される予後を説明の上、治療に踏み切ることとした。治療方法にはレーザー光凝固、経瞳孔温熱療法、放射線療法、光線力学療法が考えられること、レーザー光凝固の報告例が最も多いが、複数回の治療が必要な上に本例の大きさでは視力改善例の報告がないことを説明した。経瞳孔温熱療法は 2 例の報告があるが効果がなかったこと、放射線療法は副作用の可能性があることを説明した。光線力学療法は 1 例の報告があるが効果は未知のことと、光線過敏症などの副作用を説明した。その上で、患者本人から光線力学療法の希望があったため、学内倫理委員会にヘマトポルフィリン誘導体による光線力学療法の適応外治療を申請し、承認を得た上で 3 月に入院となった。

治療経過：左眼乳頭上腫瘍および線維血管増殖膜と後部硝子体膜が癒着し、硝子体収縮によって増殖膜および網膜が前方に強く牽引されていた(図 4)。そこで、3 月 31 日左眼に硝子体切除術を施行し、腫瘍と線維血管増殖膜周囲で後部硝子体膜を切断した上で硝子体を切除した。ただし、線維血管増殖膜自体は切除しなかった。この時点で腫瘍の大きさは縦 3.4 mm×横 3.0 mm であった。4 月 15 日にヘマトポルフィリン誘導体(フォトリン®注、日本ワイスレダリー)を投与量 2 mg/kg 体重で静注した。53 時間後にダイレーザー(Argon/Dye 930、日本ルミナス)の波長 630 nm により、図 5 に示した 11 か所のレーザー照射を施行した。照射径は 1,000 μm とし、図 1~9 は各々出力 637 mW/cm<sup>2</sup>、照射時間 6.5 分、照射量 250 J/cm<sup>2</sup>、10 と 11 は出力 637 mW/cm<sup>2</sup>、照射時間 4 分、照射量 150 J/cm<sup>2</sup>で照射した。なお、レーザー出力は Neutral Density (ND) フィルタで調整



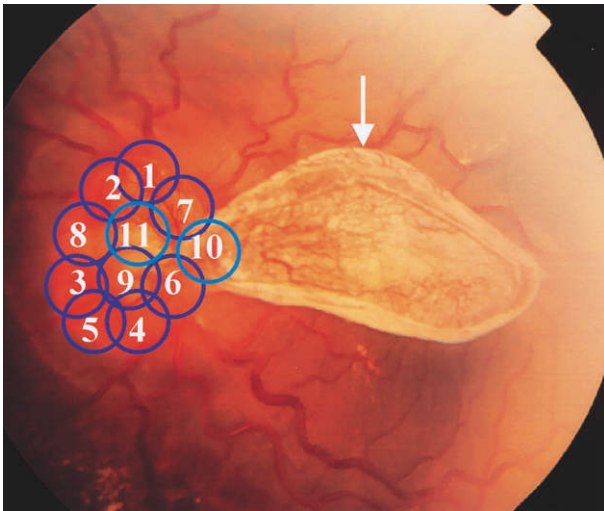


図 5 光線力学療法のレーザー照射部位。

11 か所に対して図中の番号順に照射を行った。照射条件は本文に記載した。矢印は網膜上線維血管増殖膜である。

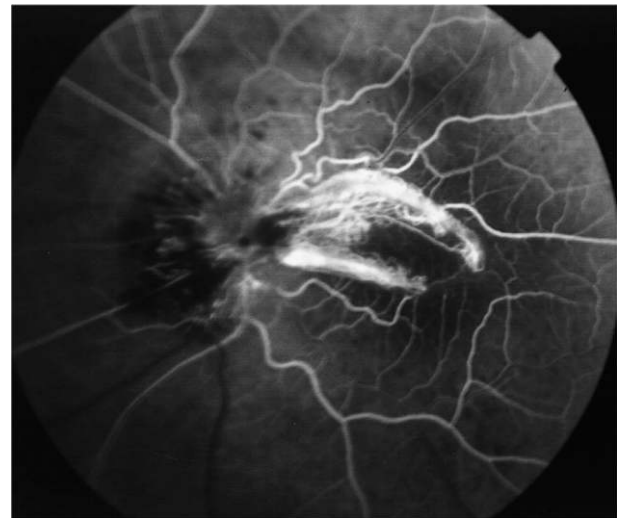


図 7 光線力学療法 5 週後の左眼フルオレセイン蛍光造影(造影開始 23 秒後)。

腫瘍中央は軽度の低蛍光を示し、辺縁には出血による蛍光遮断がみられる。

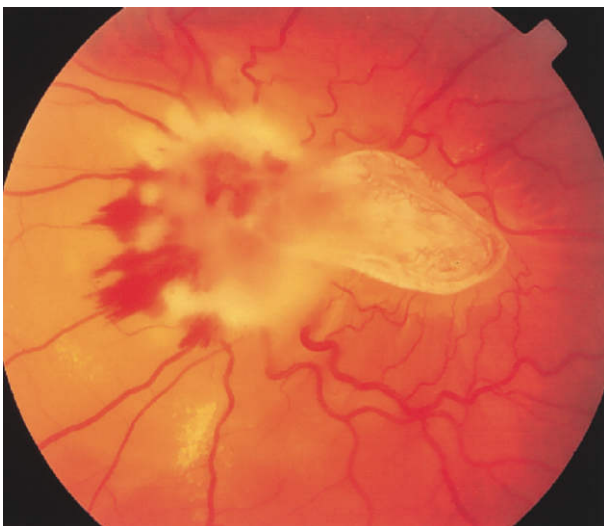


図 6 光線力学療法 1 週後の左眼底。

腫瘍は白色混濁し、出血と腫瘍周囲の滲出性網膜剝離がみられる。線維性増殖膜内の新生血管は狭小化している。



図 8 光線力学療法 5 週後の左眼インドシアニングリーン蛍光造影(造影開始 12 分 53 秒後)。

腫瘍は全体的に低蛍光を示すが、辺縁に過蛍光斑が点在する。矢印は 5 月 22 日に光凝固を行った線維増殖膜内の動脈性新生血管を示す。

し、出力値はパワーメータ(日本ルミナス)で測定した。レーザー照射中および終了直後に検眼鏡的变化はみられなかった。翌日、腫瘍は依然橙赤色で線維性増殖膜内の新生血管にも変化はなかったが、腫瘍周囲に滲出性網膜剝離が広がり、網膜表面に少量のフィブリン析出がみられた。2 日後には腫瘍上に少量の出血があった。腫瘍周囲網膜が白濁し、滲出性網膜剝離はさらに拡大したがフィブリンは消失していた。1 週間後には腫瘍は白色混濁し出血が増加した(図 6)。腫瘍周囲網膜に白色混濁を生じたが滲出性網膜剝離の範囲は縮小傾向を示し、線維性増殖膜内の新生血管の狭小化と膜全体の白色化がみられ

た。3 週間後、腫瘍は縮小しやや平坦化したが発赤と出血があり、腫瘍周囲網膜の混濁は続いた。5 週間後、腫瘍の上半分は黄白色化した。それ以外は発赤と出血が持続し、線維増殖膜の血管成分もみられた。フルオレセイン蛍光造影では、腫瘍は造影早期から後期まで低蛍光を示し(図 7)、線維性増殖膜の蛍光漏出は術前より軽減していた。インドシアニングリーン蛍光造影でも腫瘍は低蛍光を示した(図 8)。5 月 22 日腫瘍から線維増殖膜に導入する太い動脈性新生血管をガイドレーザー(波長 577, 590 nm)で凝固閉塞した。5 月 30 日硝子体手術で線維血管増殖膜を黄斑部から剝離し、腫瘍辺縁で切断除去



図 9 光線力学療法 2 か月後で、線維血管増殖膜除去手術後の左眼眼底。

腫瘍の上半分は黄白色化し鼻側に出血がみられる。視神経乳頭の耳側 1/3 が観察される。

した。このとき切断面から出血があったため、眼内レーザー光凝固で止血した。6月14日退院となったが、この時点で腫瘍は6週間後とあまり変化がないものの、視神経乳頭の耳側 1/3 が観察できるようになった(図9)。アーケード血管の蛇行は改善したが、線維性増殖膜除去後の黄斑部網膜に細かな皺襞がみられ、視力は0.01(矯正不能)であった。Goldmann 視野ではマリOTT盲点が治療前より僅かに拡大し、約10度の中心暗点が検出された。

その後、出血は徐々に消失し腫瘍の発赤も軽快した。15か月後には腫瘍は白色で縦1.9mm×横1.2mmに縮小した。視神経乳頭の約2/3が観察できるようになったが、色調はかなり蒼白であった。乳頭周囲に輪状の色素上皮萎縮巣と、線維血管増殖膜の広がっていた部位の網膜に軽度の色素上皮萎縮と色素沈着がみられた。治療後3年経過した現在左乳頭上腫瘍の再発はなく(図10)、視力は0.1(矯正不能)である。周辺部血管腫および右眼乳頭上血管腫の増大もない。

なお、ヘマトポルフィリン誘導体投与後1週間は照度300ルクス以下の病室内での生活とし、その後、3週間は屋外や窓際での直射日光を避けながら、長袖シャツ、帽子、サングラス着用で屋内は自由とし、投与1か月以後は制限なしとした。1か月後に直射日光を浴びた前腕部と顔面に軽度の日焼けを生じた以外には副作用はみられなかった。

### III 考 按

本例は検眼鏡および蛍光造影所見から、両眼視神経乳頭上および周辺部網膜面上で硝子体側に隆起する毛細血管腫であり、小脳 hemangioblastoma を合併すること



図 10 光線力学療法 3 年 2 か月後の左眼眼底。

腫瘍は退縮し、視神経乳頭のほぼ全体が観察される。乳頭鼻側に薄い線維組織がある。乳頭周囲と線維血管増殖膜の広がっていた部位に網膜色素上皮萎縮がある。

から von Hippel-Lindau 病と診断した。

von Hippel-Lindau 病の網膜毛細血管腫は、網膜血管腫のみを来す von Hippel 病より腫瘍の増大傾向が強く、進行すると滲出性網膜剥離、線維血管増殖膜や黄斑上膜による視力低下を来し、さらには新生血管緑内障により失明に至ることもある。

Goldberg ら<sup>17)</sup>が0.8乳頭径以下の小さな網膜血管腫に対するアルゴンレーザー光凝固の有効性をはじめて報告し、レーザー光凝固による血管腫の線維化が組織学的に確認された<sup>18)</sup>。しかし、大きな血管腫にはレーザー光凝固の効果は乏しく<sup>19)</sup>、冷凍凝固術<sup>20)</sup>や放射線治療が行われる。

一方、乳頭上および傍乳頭毛細血管腫のレーザー光凝固は視神経線維損傷による視力・視野障害を来すため慎重を要する。腫瘍が乳頭鼻側縁にある場合は比較的光凝固を行いやすく視力維持例も報告<sup>21)</sup>されているが、耳側縁にある場合の凝固は困難で、大きさ1,000 $\mu\text{m}$ で視力0.5を維持できた1例以外には小さな腫瘍に限り成功例が報告されているのみである。さらに、乳頭上にある場合はたとえ腫瘍が小さくても視機能障害を来しやすく<sup>22)</sup>、治療をせずに経過観察される場合が多い<sup>23)</sup>。しかし、一方で腫瘍が大きくなると成功例がない<sup>24)25)</sup>。本例は初診時すでに縦3.0mm×横2.5mmと非常に大きかったことと、矯正視力が0.6と比較的良好であったことから、当初レーザー治療を見合わせた。しかし、経過観察中の腫瘍増大と線維血管増殖膜の拡大で視力が低下したため治療に踏み切った。治療法選択に際しては、レーザー光凝固、経瞳孔温熱療法、放射線療法、光線力学療法の過去の報告について説明した上で本人の希望に従った。

治療はまず、硝子体手術による腫瘍および線維性増殖

膜と後部硝子体膜の癒着解除を施行した。これは光線力学療法後の炎症反応による硝子体収縮に起因する牽引性網膜剝離の拡大を防ぐことを目的としたものである。この時、同時に増殖膜の剝離除去を行うことも考えたが、腫瘍から増殖膜内に流入する太い血管からの大出血を危惧して施行しなかった。そして、光線力学療法後に増殖膜内血管が狭小化した時点で、さらにレーザー光凝固を施行して検眼鏡的に血管閉塞を確認してから増殖膜を剝離除去した。

光線力学療法に関しては、本例の治療時に我が国で臨床使用可能な光感受性薬剤がヘマトポルフィリン誘導体(フォトフリン<sup>®</sup>注)に限られたことからこれを使用した。励起波長はヘマトポルフィリン誘導体の吸収ピーク(400, 514, 630 nm)のうち、腫瘍内部への光の透過性の点で有利な 630 nm を使用した。ここで問題となったのがレーザー照射量である。ヘマトポルフィリン誘導体による乳頭上血管腫の光線力学療法は過去に 1 例の報告<sup>26)</sup>があるが、その照射条件は 25 W/cm<sup>2</sup>、照射時間 10 秒、照射量 250 J/cm<sup>2</sup>で、この出力では熱の影響が大きいと考えられた。そこで、アルゴンレーザーを用いた胃癌の照射条件を参考にして照射量を 250 J/cm<sup>2</sup>と設定し<sup>27)</sup>、また verteporfin による脈絡膜新生血管の光線力学療法の研究から、600 mW/cm<sup>2</sup>程度では網膜の熱障害がないとされること<sup>28)</sup>から出力をそれに準じた 637 mW/cm<sup>2</sup>とした。照射径 1,000 μm で腫瘍全体を覆うには結果的に 11 か所の照射が必要であった。

治療直後に照射部の検眼鏡的变化がなかったので、熱凝固は生じなかったと推定される。翌日から炎症反応と滲出性変化を強く生じ、腫瘍内出血もみられたが、3 週間後から滲出性変化は軽減傾向を示し、その後、徐々に腫瘍は縮小し、結果的に 1 回の治療で小さな線維組織となり再発はない。しかし、視力的には術前よりは改善したものの、治療後 3 年の時点で 0.1 にとどまった。この原因として、視神経萎縮と黄斑部の色素上皮萎縮が考えられた。視神経萎縮の原因には光線力学療法による視神経の直接障害が否定できない。ヘマトポルフィリン誘導体は腫瘍に特異的集積性を有し、投与 53 時間後には腫瘍には残存するが、正常組織からはかなり消失しているはずだが、視神経組織から完全に消失しているわけではないため、過剰のレーザー照射で視神経損傷を来した可能性がある。また、術後炎症による二次的障害も考えられた。黄斑部の色素上皮萎縮は線維増殖膜が比較的長期間(約 4 か月間)中心窩を覆い、その間網膜剝離が持続したことの影響が考えられた。

ヘマトポルフィリン誘導体は光感受性薬剤として最も早くから開発されたものであるが<sup>9)</sup>、投与後長期の暗所療養が必要なことと高価なため再治療が行いにくい。そのため、本例では 1 回の治療で終了させるために、過剰照射になったことは否めない。そこで、体外排泄が早

く暗所療養期間の短い、いわゆる第二世代の光感受性薬剤の使用が望まれる。眼内腫瘍に適応の認められた第二世代光感受性薬剤は現在のところないが、諸外国で加齢黄斑変性治療に承認されている verteporfin の普及につれて眼内腫瘍への使用例も徐々に報告<sup>13)~15)28)</sup>されている。本例の貴重な結果から、今後の光線力学療法の行い方について提案できることは、1 回の治療による完治を無理に目指さずに、初回治療では照射条件を弱く設定して視神経への直接障害と炎症反応による二次的障害を軽度抑えた上で、治療による炎症が軽減した時点で腫瘍縮小状況をみながら追加治療を繰り返すのが良いと考えられた。そして、症例を重ねることで標準的治療条件がある程度見つかるものと思われる。また、二次的障害を抑制するために消炎剤投与が効果的かもしれない。

乳頭上血管腫は視機能維持の可能な良い治療法がない。光線力学療法は、今後治療条件の設定を十分検討する必要があるものの、本症の治療法として期待できるものと思われた。

## 文 献

- 1) **Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duh F-M, Orcutt ML, et al**: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260: 1317-1329, 1993.
- 2) **Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE**: von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine* 68: 1-29, 1989.
- 3) **Macher ER, Yates JRW, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al**: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Quarterly J Medicine* 77: 1151-1163, 1990.
- 4) **Hardwig P, Robertson DM**: von Hippel-Lindau disease: A familial, often lethal, multi-system phakomatosis. *Ophthalmology* 91: 263-270, 1984.
- 5) **Wessing A**: 10 Jahre Lichtkoagulation bei Angiomatosis retinae. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 150: 57-71, 1967.
- 6) **調枝寛治**: 乳頭近傍血管腫の光凝固. *眼科* 18: 395-402, 1976.
- 7) **有田達生, 岡村良一**: 視神経乳頭部腫瘍の 2 症例. *臨眼* 36: 638-639, 1982.
- 8) **Gass JD, Braunstein R**: Sessile and exophytic capillary angiomas of the juxtapapillary and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 98: 1790-1797, 1980.
- 9) **Dougherty TJ**: Photodynamic therapy: Status and potential. *Oncology* 3: 67-78, 1989.
- 10) **Favilla I, Favilla ML, Gosbell AD, Barry WR, Ellims P, Hill JS, et al**: Photodynamic therapy: A 5-year study of its effectiveness in the treatment of posterior uveal melanoma, and evaluation of haematoporphyrin uptake and photocyto-

- toxicity of melanoma cells in tissue culture. *Melanoma Res* 5 : 355—364, 1995.
- 11) 大西克尚, 山名泰生, 嶺井真理子, 石橋達朗, 渡辺圭子, 久保田敏昭, 他: 網膜芽細胞腫に対するヘマトポルフィリン誘導体を用いた光化学療法. *臨眼* 38 : 245—251, 1984.
  - 12) 山名泰生, 吉村真子, 向野利寛, 古川 博, 野村恒民, 栗本晋二, 他: 脈絡膜悪性黒色腫に対する光科学療法の効果. *眼臨* 79 : 1658—1661, 1985.
  - 13) **Barbazetto I, Schmidt-EU** : Photodynamic therapy of choroidal hemangioma : Two case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238 : 214—221, 2000.
  - 14) **Robertson DM** : Photodynamic therapy for choroidal hemangioma associated with serous retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 120 : 1155—1161, 2002.
  - 15) **Porrini G, Giovannini A, Amato G, Ioni A, Pantanetti M** : Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology* 110 : 674—680, 2003.
  - 16) **Atebara NH** : Retinal capillary hemangioma treated with verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 134 : 788—790, 2002.
  - 17) **Goldberg MF, Koenig S** : Argon laser treatment of von Hippel-Lindau retinal angiomas : I. Clinical and angiographic findings. *Arch Ophthalmol* 92 : 121—125, 1974.
  - 18) **Rosa Jr RH, Goldberg MF, Green R** : Clinicopathologic correlation of argon laser photocoagulation of retinal angiomas in a patient with von Hippel-Lindau disease followed for more than 20 years. *Retina* 16 : 145—156, 1996.
  - 19) **Annesley WH, Leonard BC, Shields JA, Tasman WS** : Fifteen year review of treated cases of retinal angiomatosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83 : 446—453, 1977.
  - 20) 橋本紀子, 岩切直人, 土居範仁, 上村昭典: 網膜血管腫(von Hippel病)に対する網膜冷凍凝固術. *眼臨* 88 : 526—529, 1994.
  - 21) 調枝寛治: 乳頭近傍血管腫の光凝固. *眼科* 18 : 395—402, 1976.
  - 22) 益山芳正, 松浦義史, 林田 中, 児玉芳知, 澤田惇: 色素レーザー・黄色光による von Hippel-Lindau 病の視神経乳頭血管腫の治療. *眼紀* 40 : 2073—2078, 1989.
  - 23) 阿部信一, 塩野 貴, 堀内敏男: 乳頭上血管腫を認めた von Hoppel-Lindau 病の 1 例. *眼紀* 39 : 795—798, 1988.
  - 24) 小沢勝子, 佐貫真木子: 兄妹に乳頭上血管腫を認めた von Hippel 病の 1 家系. *眼紀* 34 : 589—598, 1983.
  - 25) 木村一賢, 荒木英生, 安部正弘, 山名泰生, 大西克尚, 鍋島種信: 経過中に小脳血管腫が出現した von Hipple-Lindau 病の網膜血管腫治療. *眼臨* 86 : 2588—2591, 1992.
  - 26) 島村英治, 羽廬隆士, 菱 考顕, 茂沢克巳, 白井正彦: 孤立性傍乳頭網膜血管腫の 1 例. *眼臨* 86 : 230—233, 1992.
  - 27) 三村征四郎: 早期食道癌, 早期胃癌に対する PDT. *PDT ハンドブック*. 加藤治文監修. 奥仲哲弥編集. 医学書院, 東京 27—42, 2002.
  - 28) **Miller JW, Walsh AW, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte TJ, et al** : Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 113 : 810—818, 1995.
-