

平成 19 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

硝子体手術の眼内照明による網膜光傷害について

柳 靖雄

東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座眼科学

要 約

強力な光源を内蔵する眼科診療器具，すなわち，手術顕微鏡，スリットランプ，倒像鏡，硝子体手術の眼内照明などが開発されて以来，その光線による網膜傷害が報告されるようになり，診療器具の光線曝露の安全性が問題となりはじめた．特に，近年の新しい高出力の光源の開発と相まって眼内照明による光傷害が懸念されている．

光線傷害は紫外光および短波長の可視光線によって惹起されるが，可視光領域の光線は主に網膜色素上皮を傷害し，それよりさらに波長の短い紫外光は主に視細胞を傷害する．この網膜色素上皮細胞の光傷害は光化学反応という光線エネルギーが光感受性物質に吸収されることから始まる一連の反応であると示唆されている．最も主

要なリポフスチン構成成分 A2E (N-retinyleidin-N-retinylethanolamine) は光感受性物質として作用し，細胞傷害性を有することが示されている．

眼内照明の安全性の評価は困難であるが，A2E を添加した網膜色素上皮細胞の培養系で眼内照明の安全性について行った検討では，出力の強い新しい光源でも適切なブルーフィルターを用いれば光毒性はこれまでの眼内照明と変わらないと考えられた．(日眼会誌 112 : 975—983, 2008)

キーワード：網膜光傷害，眼内照明，リポフスチン，光化学反応

A Review

Retinal Phototoxicity from Endoilluminators for Vitrectomy

Yasuo Yanagi

Department of Ophthalmology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine

Abstract

With the advent of bright endoilluminators for vitrectomy, retinal light damage has become a major concern. Retinal light damage is induced by ultraviolet rays and short wavelength visible light. The phototoxic effect of visible light is mediated by photochemical reactions, in which a photosensitizer activated by light initiates cascades of reactions leading to cell damage. This photochemical reaction is mediated, at least in part, by a major lipofuscin component, A2E. Using an A2E laden RPE cell line, it

was demonstrated that the phototoxicity of the newly developed endoilluminators is as safe as conventional endoilluminators if an appropriate filter is incorporated into the optic path.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 975—983, 2008)

Key words : Retinal light toxicity, Endoilluminator, Lipofuscin, Photochemical reaction

I はじめに

網膜に一定強度以上の紫外光および短波長の可視光線を照射することにより網膜傷害が惹起されることが示さ

れている．また，眼科診療器具から照射される光線は通常の臨床使用においてもさまざまな光線の安全性を評価する委員会により推奨される安全基準をはるかに上回っている．実際に臨床上也強い出力の光源から照射された

別刷請求先：113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座眼科学 柳 靖雄
(平成 20 年 4 月 16 日受付，平成 20 年 6 月 18 日改訂受理)

Reprint requests to : Yasuo Yanagi, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

(Received April 16, 2008 and accepted in revised form June 18, 2008)

表 1 実験的に証明されている眼科診療器具による光傷害

診療器具	実験方法	結果
手術顕微鏡	Green ら, 1991 ⁹⁾	メラノーマで摘出予定眼球に 60 分の照射
硝子体手術の眼内照明	Fuller ら, 1978 ⁴⁾	Owl monkey 網膜に 5~30 分の照射
倒像鏡	Tso ら, 1983 ⁷⁾	サル黄斑に倒像鏡の光線を照射

眼科診療器具により網膜光傷害が起こることが数多く報告されている。硝子体手術の際に用いられる眼内照明も網膜傷害を来しうる眼科診療器具の一つである。本総説では網膜光傷害について概説し、強い可視光線による網膜傷害のメカニズムにおけるリポフスチンの関与について説明する。さらに硝子体手術の眼内照明の安全性について議論する。そして、硝子体手術の眼内照明による光傷害に関して我々の行った研究結果について紹介する。

II 光線曝露の網膜に対する影響(網膜光傷害)

1. 可視光線による網膜傷害とは

太陽を直接凝視することで惹起される視機能障害の原因が網膜傷害であることは 1940 年頃から報告されている^{1)~3)}。また、1970 年頃からは強力な光源を内蔵する眼科診療器具、すなわち、手術顕微鏡、スリットランプ、倒像鏡、硝子体手術の眼内照明などが開発され、その光線による網膜傷害が報告されるようになり、診療器具の光線曝露の安全性が問題となりはじめた^{4)~15)}(表 1)。これらの網膜傷害は、非常に強い光線が眼内に短時間入射することによって惹起される急性の反応で急性網膜光傷害と呼ばれる。霊長類で急性網膜光傷害を来す光線の波長特性の詳細(図 1)は 1976 年に報告された Ham ら¹⁶⁾¹⁷⁾の試験で明らかとされた。彼らは、若いサルを用いて網膜にさまざまな強度の光線を短時間照射して網膜に検眼鏡的に認められる傷害を来す波長領域を検討し、紫外光だけではなく短波長の可視光領域にも急性の網膜傷害を来す波長領域が存在することを示した。さらに、長波長の光線では短波長光線と比較すると網膜傷害を来しにくいことを明らかとした。彼らの結果は、短波長の可視光領域に網膜障害を来す波長領域が存在するという Noell ら¹⁸⁾の齧歯類の実験と同等に可視光領域の光毒性を霊長類で初めて示したものである。それまでに皮膚科領域などの研究分野において紫外光照射による細胞傷害は知られていたものの、可視光領域の光線が組織傷害を来すことは認識されておらず、Noell らの実験と Ham らの実験は可視光領域の光毒性を示した非常に重要な結果と考えられる。光線照射後に数日かけて引き起こされる変化は網膜色素上皮、感覚網膜、特に視細胞外節の傷害として認められ、網膜下へのマクロファージの浸潤も観察されたと報告された¹⁷⁾。以降、この研究結果は光線曝露の安全基準を決める際の指標となる基盤の研究となった(図 1)。

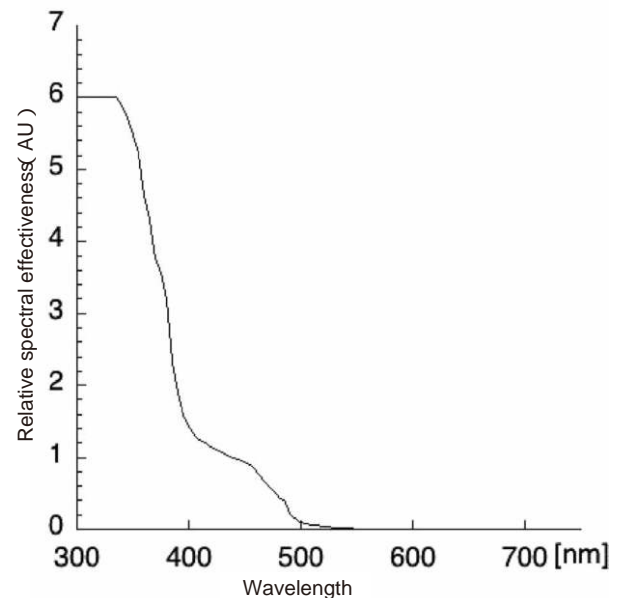


図 1 光傷害.

光線の波長と光傷害。Ham らの研究をもとに光線の安全基準が決められた。横軸に光線の波長、縦軸にそれぞれの波長が光傷害に寄与する度合いを示す。

— : Spectral weighting functions.

光源の波長と網膜傷害のタイプの関連については以降も詳細な研究が進んでいる。多くの研究がなされているが、未だに可視光線による一次的な傷害部位が感覚網膜と網膜色素上皮のいずれであるかは不明である。例えば、ラットでは、380 nm の光線照射では視細胞傷害を来すが、470 nm の光線は網膜色素上皮を傷害することが示されている¹⁹⁾。また、サルでは、441 nm の光線では網膜色素上皮の浮腫とメラニン顆粒の変化が主体であり、視細胞の変化はわずかであったとされる¹⁷⁾。さらにリスを用いた実験では 366 nm の光線は視細胞の傷害を来すのに対して、440 nm の光線は主として網膜色素上皮細胞を傷害したと報告されている²⁰⁾。一方、臨床的に可視光線照射による急性の光傷害は網膜色素上皮傷害の病巣として観察される⁸⁾²¹⁾²²⁾。これらの観察結果は可視光領域の光線は主に網膜色素上皮を傷害し、それよりさらに波長の短い光線は視細胞を傷害する考えを支持する。しかしながら、齧歯類でも¹⁸⁾霊長類でも²³⁾可視光線の曝露によって視細胞傷害が惹起されるという報告も存在する。さらにラットを用いた可視光線の照射の実験で、まず視細胞が傷害され、それに引き続いて網膜色素

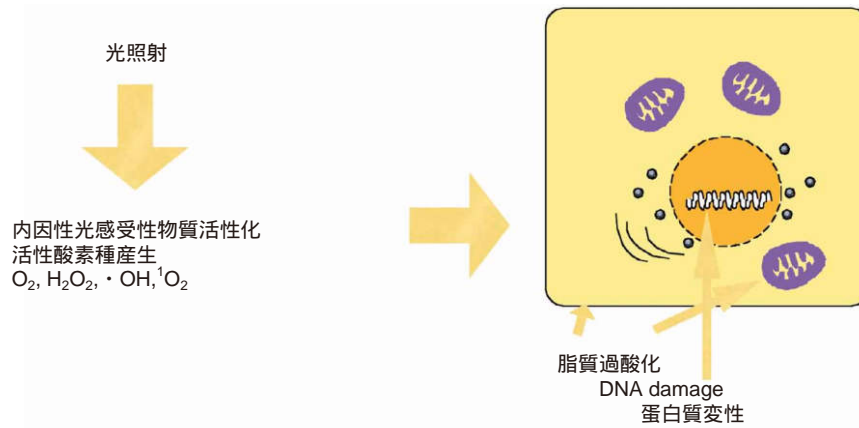


図 2 光化学反応.

光感受性物質は光線が照射されると光線エネルギーを吸収し励起され、短時間で不安定な励起状態から安定な定常状態に戻る。その際に活性酸素である一重項酸素を産生し DNA、蛋白質、脂質などの生体分子を酸化する。その結果として細胞機能が傷害されると考えられる。

上皮傷害が観察されたという報告も存在する²⁴⁾。

2. 可視光線による光傷害のメカニズム：内因性光感受性物質とリポフスチンの関与

1) 光傷害とリポフスチン

急性の光傷害の原因についてはさまざまな要因が関与することが分かっている。特に最近になって着目されているのがリポフスチンを介した光傷害である²⁵⁾。

光線照射により細胞が傷害されるメカニズムとしては、ピコセカンド(10^{-12} sec)からマイクロセカンド(10^{-6} sec)の非常に短時間の高エネルギーの光線照射によって惹起される photomechanical damage, 光エネルギーが熱産生を来す結果の熱凝固作用 (photothermal reaction), もしくは光エネルギーが化学反応を惹起する photochemical reaction が挙げられる²⁶⁾。Photomechanical damage は工業用の Q スイッチレーザーの照射などによる傷害が代表的である。熱凝固作用はレーザー光による光凝固などに臨床応用されている。一方、可視光による網膜温度上昇は 4°C 程度とされており熱産生による傷害を来すほど強いエネルギーを伴わず¹⁶⁾、光化学反応という光線エネルギーが光感受性物質に吸収されることから始まる一連の反応が光傷害を惹起すると考えられる²⁷⁾。光感受性物質に光線が照射されるとその光感受性物質は光線エネルギーを吸収し励起されるが、不安定な励起状態から短時間で安定な定常状態に戻る。その際に活性酸素である一重項酸素を産生する。この一重項酸素は反応性に富み、強い酸化作用を有するため、DNA、蛋白質、脂質などの生体分子を酸化する。酸化された生体分子は、正常な機能を喪失するために細胞のホメオスタシスを保つことができなくなる (図 2)。眼科領域でこの光感受性物質による光化学反応は、光感受性物質による細胞傷害を治療に応用した光線力学療法 (photodynamic therapy) がよく知られている。光線力学療法は、

外部より光感受性物質を投与し、レーザーで励起する治療法で、その結果として内皮細胞傷害を来し脈絡膜新生血管の退縮を促すが、生体内にも、内因性に光感受性物質が存在し光による傷害を媒介する。その中でもリポフスチンに光線を照射すると一重項酸素を産生するという傍証があるので^{25)28)~30)}、生体内の内因性の光感受性物質の中でもリポフスチンが特に注目されている。

2) リポフスチンとは？

リポフスチンとは加齢とともに各組織に沈着する褐色色素であり、さまざまな色素の複合産物である³¹⁾。老化に伴ってその沈着が増加するために老化の指標ともされる³²⁾。360~470 nm の光線照射で自発蛍光を発することが知られている。

網膜においては網膜色素上皮に沈着し、組織切片を蛍光顕微鏡で観察すると自家蛍光として観察される。励起光を照射し、適切なフィルターを用いて観察すると網膜のリポフスチンは眼底自家蛍光として観察される (図 3)。若年者の網膜においてもその沈着を認めるが、加齢に伴って増加することが知られており³³⁾³⁴⁾、70 歳のドナー眼球の研究では網膜色素上皮の細胞容積の 20~30% を占めるに至ると示されている。また、加齢以外では Stargardt 病, Best 病, pattern dystrophy, 網膜色素変性症など、さまざまな疾患で過剰な蓄積が認められる。各組織でリポフスチンの構成成分や作用は異なるが、網膜のリポフスチンの沈着は visual cycle と深い関連があり、光線照射によりリポフスチン産生が促進され、ビタミン A 欠乏ラットではリポフスチンの蓄積が低下することが分かっている³²⁾。さらに、リポフスチン沈着は杆体視細胞の分布に一致することが知られており、杆体の分布は周辺部と比較すると網膜中心部で多いので網膜周辺部では少なく黄斑部には多い³³⁾。また、中心窩はその周囲と比較すると蓄積量が少ない³³⁾。このよ



図 3 網膜疾患におけるリポフスチンの自家蛍光。

左図に加齢黄斑変性の前駆病変，右図に Best 病患者の網膜自家蛍光を示す。リポフスチンの沈着は網膜自家蛍光の増強として認められる。自家蛍光はハイデルベルグ社の HRA 2 で撮影した。

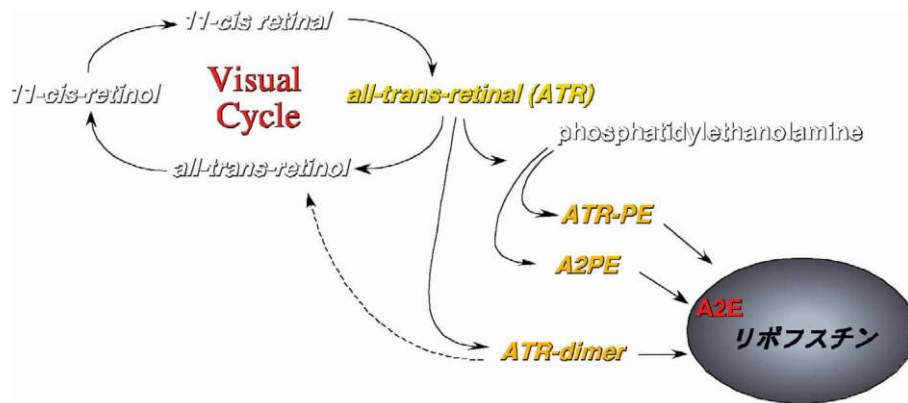


図 4 リポフスチンの合成経路。

視物質の代謝産物である all-trans retinal と視細胞外節に豊富に存在する phosphatidylethanolamine の反応によりリポフスチン構成成分の A2E や all-trans retinal dimer が形成される。

うな観察から，網膜色素上皮のリポフスチンは貪食された視細胞外節のライソソームでの不完全な分解によって生じる副産物でさまざまな色素の複合物であると考えられており，実際に生化学的な実験により脂質，蛋白質の他，視物質として使用されるビタミン A の代謝産物 retinoid を含んだ生体分子であることが示されている。最も主要なリポフスチン構成成分は Eldred と Lasky によって 1993 年に同定された A2E (N-retinyledin-N-retinylethanolamine) であり³⁵⁾，retinalaldehyde と phosphatidylethanolamine の Schiff-base 反応によって形成される。その他に最近になって all-trans retinal (atRAL)-dimer とその代謝産物がリポフスチンの構成成分であることが明らかになってきている³⁶⁾。これらはすべてビタミン A の代謝産物である all-trans retinal と細胞膜に豊

富に存在する phosphatidylethanolamine が反応することで形成される(図 4)。

3) リポフスチン構成成分 A2E と光線傷害

A2E は紫外光および青色光を吸収する光感受性物質として作用する。すなわち，青色光照射により，活性酸素を産生する光感受性物質として作用するとされる²⁵⁾²⁹⁾。さらに，A2E 自身が青色光により酸化され，その酸化産物によって細胞傷害性を発揮することが判明している³⁰⁾。実験的には，培養した網膜色素上皮細胞に単独で光線を当てても，細胞死が起こるということはないが，細胞に A2E を取り込ませて光線を照射すると，光線の照射時間依存的に細胞の生存率が低下する¹⁵⁾³⁷⁾。さらに，低出力光線の照射において，細胞死が起きないレベルの光線量でも，A2E は網膜色素上皮に潜在的な傷害

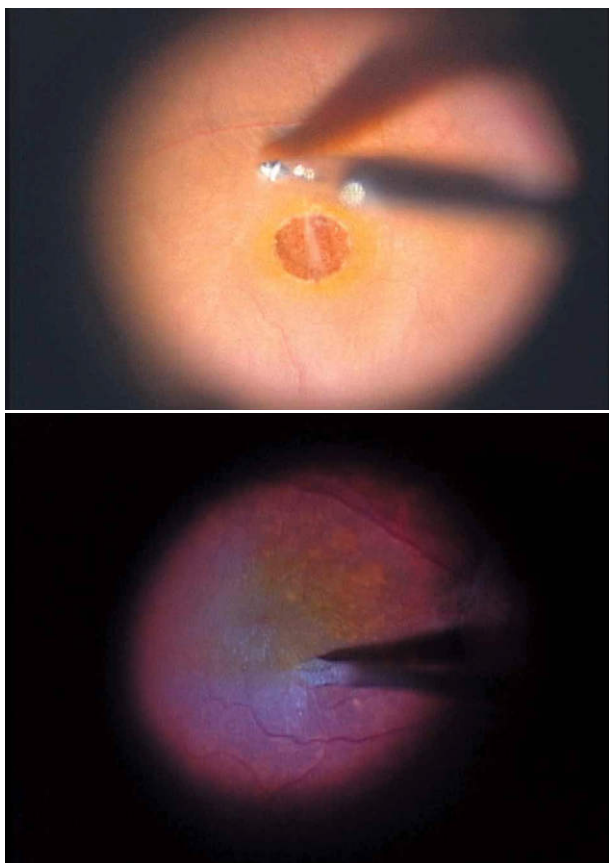


図 5 ハロゲン光源を用いた硝子体手術の術中写真。
上：従来の 20 ゲージシステムの術中の眼内観察。下：
小切開硝子体手術(25 ゲージ硝子体手術)の術中の眼内
観察。従来の光源では 20 ゲージ手術と比較して暗いこ
とが問題であった。

を生じさせ、その結果、advanced glycation endproducts (AGE) という最終糖化反応物の蓄積を促進し、血管新生因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現を亢進³⁸⁾することが知られている。慢性的な長期の光刺激による変化を検討することはその実験系の確立が困難であるため、慢性的な光が網膜色素上皮に与える影響は不明であるが、このような潜在性の網膜色素上皮の表現型の変化は加齢黄斑変性の進行を促進する可能性があると考えられる³⁹⁾。

III 硝子体手術の眼内照明と網膜光傷害

1. 硝子体手術の眼内照明とその光毒性

現代の硝子体手術において内部照明は欠かせざる手術用具である。非常に最近になってさまざまなバリエーションの内部照明が用いられるようになった。特に、従来より細径の器具を用いることで手術侵襲の軽減を目的として開発された小切開硝子体手術⁴⁰⁾⁴¹⁾では開発当初より小切開硝子体手術に用いるライトパイプの口径は従来の 20 ゲージと比較して細いため、従来のハロゲン光源では術野が暗いことが問題点となっていた(図 5)。同一の光源を用いた際には、小切開硝子体手術で用いられる

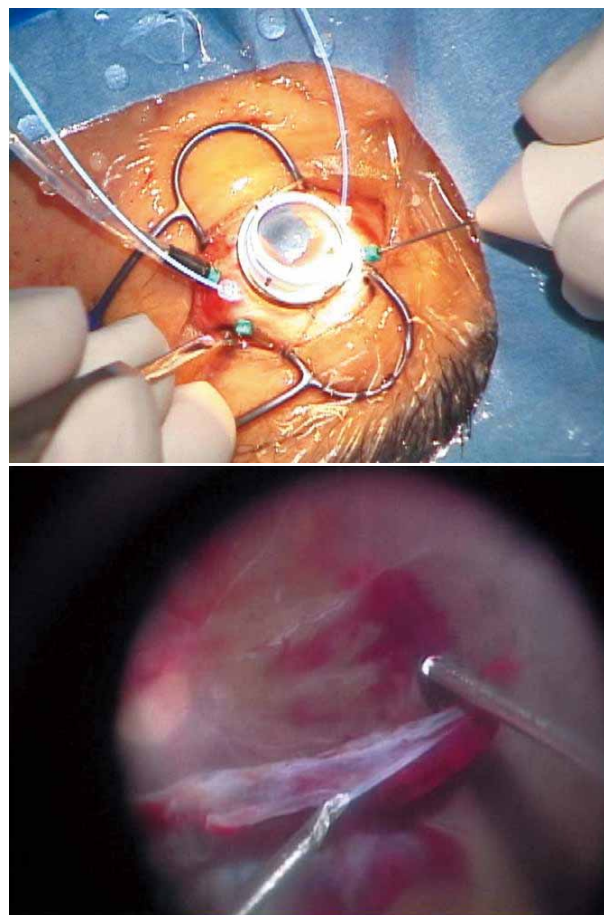


図 6 キセノン光源を用いたシャンデリア照明。
新しい明るい光源の出現によって強膜に固定するシャン
デリア照明が普及している。シャンデリア照明では眼内
照明を持つ必要がないために双手法による手術が可能と
なった。

25 ゲージ⁴⁰⁾もしくは 23 ゲージ⁴¹⁾の内部照明は通常の 20 ゲージの内部照明と比較しておおよそ 40~50% 程度の照度である。このために新しい高輝度の光源を用いた硝子体手術照明装置や、シャンデリア照明などのファイバーの改良がなされ、現在では 25 ゲージでも、従来の 20 ゲージ眼内照明を用いた際と同等の明るさが得られ、明るさに関する問題は解決されている。新世代の光源としては現在のところ、キセノン、水銀蒸気を使用されている。また、キセノン光源の導入以降、シャンデリアタイプの光源がより活用され始めている。シャンデリア光源は強膜切開層に固定される光源であり、その出現により双手法での手術が可能となった(図 6)。

一方で、眼内照明による光傷害についてはこの数十年にわたり報告されており^{6)8)10)~12)}、明るい照明を導入した際にその光毒性については注意が必要である。光傷害の予防のためには光線曝露の時間を最小限にする、光源を網膜から離す、最小限の明るさで使用するという配慮が推奨されている。さらに光傷害を増悪させる可能性のある色素、特に内境界膜の染色のためにインドシアニ

ングリーン (ICG) の使用を控えることも勧められる。また、短波長の紫外光および青色光には網膜毒性が存在するとされているため、安全性確保のためにキセノン光源には短波長光源のバンドパスフィルターが組み込まれている。しかしながら、それでもなお、キセノン光源はハロゲン光源やメタルハライド光源を使用した場合に比較してより多くの紫外光、短波長の可視光線を含む。このためキセノン光源を眼内照明に用いた場合、その安全性が懸念されている。

2. 眼内照明の安全基準

これまでの報告では眼内照明の安全性は The Interna-

tional Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNRP)¹³⁾, もしくは The American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH)¹⁴⁾ の安全基準に基づいて検討されていた。この検討方法では光源の眼内照明の波長特性と出力をもとに integrated aphakic weighted irradiance から threshold limit value (TLV) を計算し、その結果、限界値 (limit value) は 0.2~3.5 分と計算されていた¹³⁾¹⁴⁾。これは硝子体手術には非現実的な非常に短時間の照射時間である。これらの安全基準の限界値は眼内照明の検討に応用することを想定して作成されたプロトコルではない。また、これらの安全基準には安全係数が存在し、van den Biesen ら¹³⁾ は ICNRP の安全係数は 33, Miller ら¹⁴⁾ は ACGIH の安全係数は 10 であると推察しているが詳細は不明であった。このため、この安全基準を眼内照明の安全性に応用するのがふさわしいかは議論のあるところである。一方、owl monkey でなされた実験結果をもとに検眼鏡的に認められる網膜光傷害の閾値を 200 J/cm² として、光源から出力される光線の強さが総計して 200 J/cm² に到達するまでの時間を求めている検討も存在する⁶⁾¹⁴⁾。その結果、従来のハロゲン光源を用いた眼内照明によって網膜に検眼鏡的に明らかな病巣ができるのは 48~75 分程度の照射であると推察されている。これらの結果から通常の硝子体手術においても光毒性に配慮が必要であると考えられる⁶⁾¹⁴⁾。しかしながら、この検討では、光線の強さだけでなく、波長特性が光毒性に影響を与えるという事実を考慮していない。新たな光源が用いられるようになってこれまで以上にその安全性の評価が重要になっている現在、網膜光傷害を評価する方法の開発は急務であった。

表 2 眼内照明の照度

光源	light probe	% maximal output	Total liminous flux (Lumens)
Photon 光源 (Synergistic 社)	シャンデリア	100	34.2
		70	25.7
		40	11.1
	25 ゲージ	100	12.3
		70	7.1
		40	1.1
AHBI (Alcon 社)	20 ゲージ	100	31
		70	22.8
		40	15.5
	25 ゲージ	100	6.2
		70	4.6
		50	3.1
Accurus ハロゲン光源 (Alcon 社)	20 ゲージ	100	11.2
		70	8.2
	25 ゲージ	40	5.6
		100	3

AHBI : Accurus High Brightness Illuminator

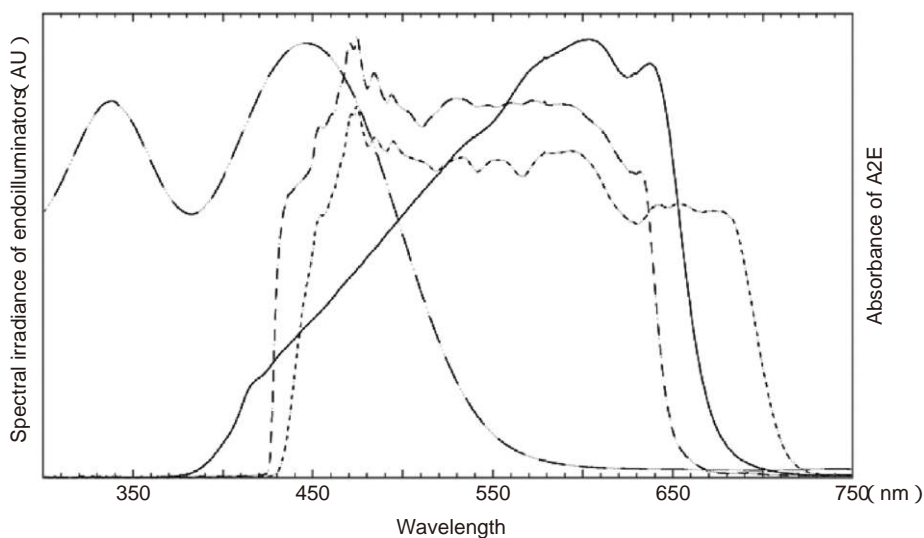


図 7 出力の高い新しいキセノン光源の分光照度。

従来のハロゲン光源と比較してキセノン光源は低波長領域にパワーのピークをもつが、内蔵されたフィルターにより短波長領域は遮断されている。

—— : A2E, ---- : キセノン光源 (AHBI), —— : ハロゲン光源, : キセノン光源 (Photon)

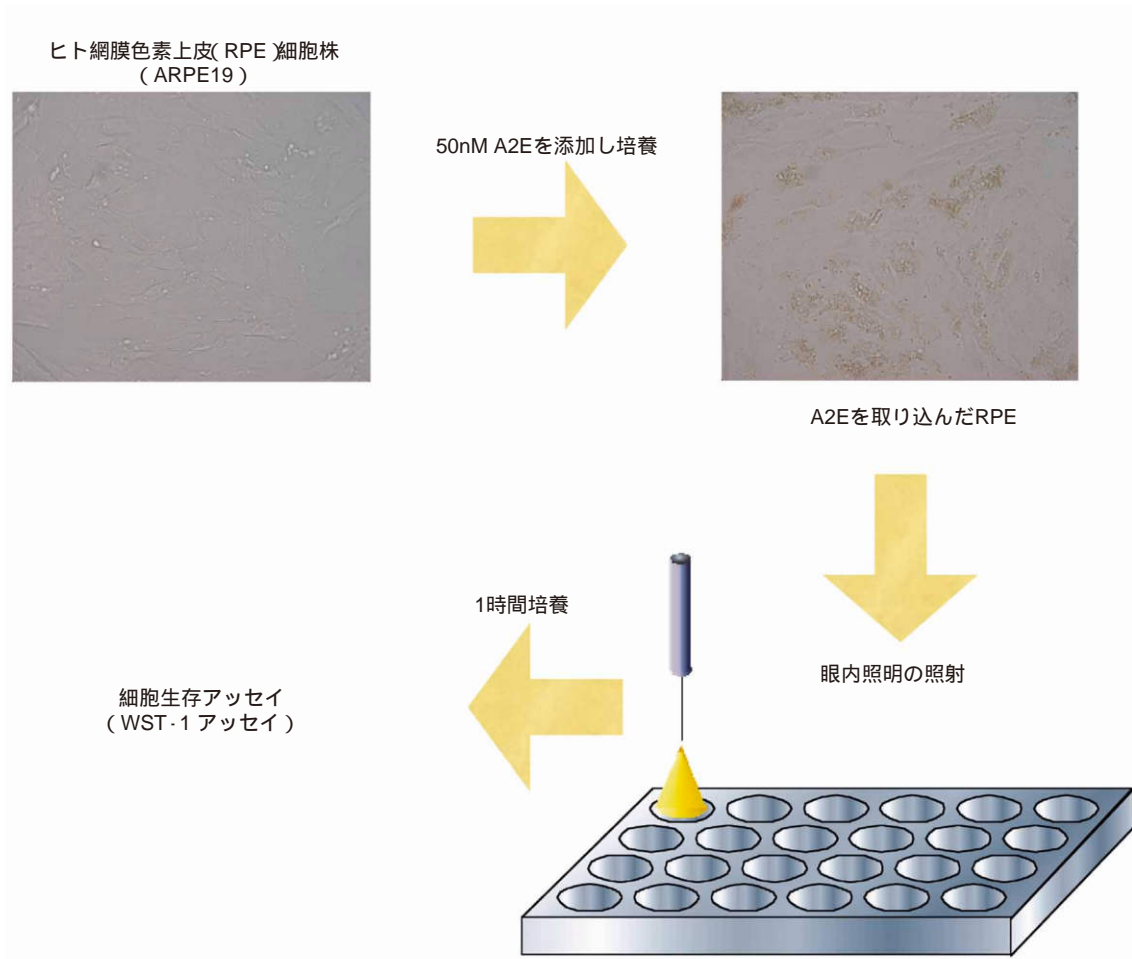


図 8 A2E を添加した網膜色素上皮細胞を用いた眼内照明の安全性の検討。
A2E を細胞に添加することで *in vitro* で光傷害を検討する系を確立し、各種光源の安全性を検討した。

先述のように眼内照明の光傷害には熱反応ではなく、光化学反応が重要な役割を果たす。そこで、我々は、これまでに知られている内因性の光感受性物質であるリポフスチン構成成分の A2E に着目し A2E を添加した網膜色素上皮細胞の培養系で眼内照明の安全性の検討を行った。

3. A2E を用いた眼内照明の安全性の検討¹⁵⁾³⁷⁾

まず、新世代の光源の照度を検討するために、光源にキセノン光源 (Alcon 社 Accurus High Brightness Illuminator; AHBI もしくは Synergistic 社 Photon)、メタルハライド光源 (Bauch & Lomb 社) もしくはハロゲン光源 (Alcon 社 Accurus) を用い 20 ゲージ、25 ゲージの内部照明から発する光線の 300~800 nm の分光照度を 5 nm ごとに分光照度計を用いて測定した。その結果、キセノン光源を用いると 25 ゲージの眼内照明は、20 ゲージのハロゲン光源に比べて明るさに関しては遜色ないことが分かった (表 2)。さらに、AHBI、Photon 照明ともに内蔵されたフィルターにより短波長光線は遮断されていることが分かった (図 7)。この波長特性をもとに網膜閾値 (Retinal threshold) を International Commission on Non-

Ionizing Radiation Protection のガイドラインに基づいて計算した結果、すべての光源の安全閾値は 1 分以内と算出された。さらに、250~800 nm の総照度を計算し、200 J/cm² に到達する時間を算出した結果、網膜に傷害を来すまでの時間の推定値は 7.9~15.8 分であった。

そこで、*in vitro* で 50 nM の A2E を培養液中に 24 時間添加しヒト網膜色素上皮細胞株、ARPE 19 細胞に A2E を取り込ませ、ヒト網膜色素上皮に存在するのと同量量の A2E を細胞に取り込ませた系を用いて標準的な眼内照明を細胞から 1 cm 上方より照射し、細胞生存率を WST-1 アッセイで検討し、光線を照射しない群と比較した (図 8)。その結果、20 ゲージ眼内照明のハロゲン光源を用いた際には 30 分の照射で細胞の生存率は光線非照射の群と比較して低下していた。しかしながら、ハロゲン光源を用いた際には 25 ゲージの眼内照明の 30 分の照射では細胞生存率の有意な低下は認めなかった。また、25 ゲージの眼内照明のキセノン光源による光傷害は 20 ゲージの眼内照明のハロゲン光源と同等の明るさで用いれば同程度の傷害であることが示された (図 9)。したがって、ハロゲン光源と同等の明るさで用いれ

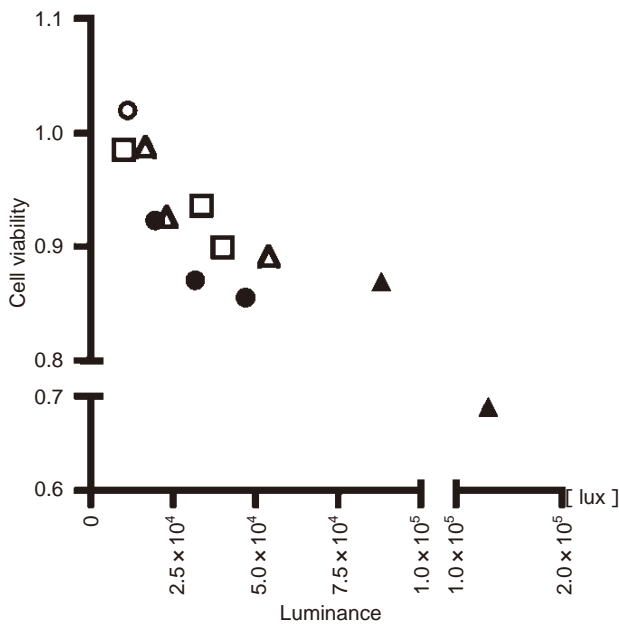


図 9 新しいキセノン光源、ハロゲン光源の細胞傷害性。
25 ゲージの眼内照明のキセノン光源による光傷害は
20 ゲージの眼内照明のハロゲン光源と同等の明るさ
で用いれば同程度の傷害であることが分かる。
□：キセノン光源(Photon)，△：キセノン光源(AH-
BI, 25 ゲージ)，▲：キセノン光源(AHBI, 20 ゲー
ジ)，○：ハロゲン光源(25 ゲージ)，●：ハロゲン光
源(20 ゲージ)。

ばキセノン光源は臨床ハロゲン光源と同等の安全性を有すると考えられた。また、シャンデリアタイプの光源に関しては、眼内照明を細胞から 2 cm 上方より照射した実験では細胞傷害を認めなかった。さらに、キセノン光源は非常に出力が強いので、臨床は 20 ゲージ眼内照明に最大の光量で長時間用いることは想定されていないと考えられるが、このように非常に光線の出力が強い設定で実験を行った場合には、細胞生存率の低下は 5 分間の照射で 4% であり、15 分の照射で 13%、30 分の照射で 32% であった。

IV おわりに

本総説では眼内照明による急性の光傷害について概説した。また、A2E を用いた光傷害の評価系について紹介した。この系では光源を一定強度で一定の距離から細胞に照射するという臨床使用状況とは大幅に異なった状況での解析となっている。また、光傷害を修飾すると考えられる視細胞と網膜色素上皮の相互作用についても考慮されていない。しかしながら、本研究では硝子体手術中の光線照射が網膜光傷害を来しうることを実験的に確認できた。その結果、出力の強い新しい光源でも適切なブルーフィルターを用いれば光毒性はこれまでの眼内照明と変わらないと考えられた。本方法を用いて、眼内照明のみならず、これまでの評価系では困難であった急性

の光傷害の検討を行うことが可能であると考えている。

文 献

- 1) Rosen E : Solar Retinitis. Br J Ophthalmol 32 : 23—35, 1948.
- 2) Agarwal LP, Malik SR : Solar retinitis. Br J Ophthalmol 43 : 366—370, 1959.
- 3) Tso MO, La Piana FG : The human fovea after sun-gazing. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 79 : OP 788—795, 1975.
- 4) Fuller D, Macheimer R, Knighton RW : Retinal damage produced by intraocular fiber optic light. Am J Ophthalmol 85 : 519—537, 1978.
- 5) Hochheimer BF, D'Anna SA, Calkins JL : Retinal damage from light. Am J Ophthalmol 88 : 1039—1044, 1979.
- 6) Meyers SM, Bonner RF : Retinal irradiance from vitrectomy endoilluminators. Am J Ophthalmol 94 : 26—29, 1982.
- 7) Tso MO, Woodford BJ : Effect of photic injury on the retinal tissues. Ophthalmology 90 : 952—963, 1983.
- 8) McDonald HR, Verre WP, Aaberg TM : Surgical management of idiopathic epiretinal membranes. Ophthalmology 93 : 978—983, 1986.
- 9) Green WR, Robertson DM : Pathologic findings of photic retinopathy in the human eye. Am J Ophthalmol 112 : 520—527, 1991.
- 10) Michels M, Lewis H, Abrams GW, Han DP, Mieler WF, Neitz J : Macular phototoxicity caused by fiberoptic endoillumination during pars plana vitrectomy. Am J Ophthalmol 114 : 287—296, 1992.
- 11) Cowan CL, Jr : Light hazards in the operating room. J Natl Med Assoc 84 : 425—429, 1992.
- 12) Koch FH, Schmidt HP, Monks T, Blumenroder SH, Haller A, Steinmetz RL : The retinal irradiance and spectral properties of the multipoint illumination system for vitreous surgery. Am J Ophthalmol 116 : 489—496, 1993.
- 13) van den Biesen PR, Berenschot T, Verdaasdonk RM, van Weelden H, van Norren D : Endoillumination during vitrectomy and phototoxicity thresholds. Br J Ophthalmol 84 : 1372—1375, 2000.
- 14) Miller SA, Landry RJ, Byrnes GA : Endoilluminators : evaluation of potential retinal hazards. Appl Opt 43 : 1648—1653, 2004.
- 15) Yanagi Y, Iriyama A, Jang WD, Kadonosono K : Evaluation of the safety of xenon/bandpass light in vitrectomy using the A2E-laden RPE model. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245 : 677—681, 2007.
- 16) Ham WT, Jr., Mueller HA, Sliney DH : Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. Nature 260 : 153—155, 1976.
- 17) Ham WT, Jr., Mueller HA, Ruffolo JJ, Jr., Guerry D, 3rd, Guerry RK : Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the

- aphakic monkey. *Am J Ophthalmol* 93 : 299—306, 1982.
- 18) **Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S** : Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol* 5 : 450—473, 1966.
- 19) **Gorgels TG, van Norren D** : Ultraviolet and green light cause different types of damage in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 851—863, 1995.
- 20) **Collier RJ, Zigman S** : Comparison of retinal photochemical lesions after exposure to near-UV or short-wavelength visible radiation. *Prog Clin Biol Res* 314 : 569—575, 1989.
- 21) **Banker AS, Freeman WR, Kim JW, Munguia D, Azen SP** : Vision-threatening complications of surgery for full-thickness macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology* 104 : 1442—1452 ; discussion 1452—1453, 1997.
- 22) **Postel EA, Pulido JS, Byrnes GA, Heier J, Waterhouse W, Han DP, et al** : Long-term follow-up of iatrogenic phototoxicity. *Arch Ophthalmol* 116 : 753—757, 1998.
- 23) **Lawwill T** : Three major pathologic processes caused by light in the primate retina : a search for mechanisms. *Trans Am Ophthalmol Soc* 80 : 517—579, 1982.
- 24) **Hafezi F, Marti A, Munz K, Reme CE** : Light-induced apoptosis : differential timing in the retina and pigment epithelium. *Exp Eye Res* 64 : 963—970, 1997.
- 25) **Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA** : The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1981—1989, 2000.
- 26) **Mainster MA, Turner PL, Tsai L** : Photic Retinal Injury and Safety, 3rd ed. In : Ryan, SJ (Ed) : *RETINA*. Mosby, St Louis, 1797—1809, 2001.
- 27) **Wu J, Seregard S, Algvere PV** : Photochemical damage of the retina. *Surv Ophthalmol* 51 : 461—481, 2006.
- 28) **Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M** : The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45 : 115—134, 2000.
- 29) **Sparrow JR, Cai B** : Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE : involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1356—1362, 2001.
- 30) **Sparrow JR, Zhou J, Ben-Shabat S, Vollmer H, Itagaki Y, Nakanishi K** : Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1222—1227, 2002.
- 31) **Young RW** : Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 31 : 291—306, 1987.
- 32) **Sparrow JR, Boulton M** : RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 80 : 595—606, 2005.
- 33) **Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ** : The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17 : 601—607, 1978.
- 34) **Delori FC, Goger DG, Dorey CK** : Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1855—1866, 2001.
- 35) **Eldred GE, Lasky MR** : Retinal age pigments generated by self-assembling lysosomotropic detergents. *Nature* 361 : 724—726, 1993.
- 36) **Fishkin NE, Sparrow JR, Allikmets R, Nakanishi K** : Isolation and characterization of a retinal pigment epithelial cell fluorophore : an all-trans-retinal dimer conjugate. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 7091—7096, 2005.
- 37) **Yanagi Y, Inoue Y, Jang WD, Kadonosono K** : A2E-mediated Phototoxic Effects of Endoilluminators. *Br J Ophthalmol* 90 : 418—420, 2006.
- 38) **Zhou J, Cai B, Jang YP, Pachydaki S, Schmidt AM, Sparrow JR** : Mechanisms for the induction of HNE-MDA- and AGE-adducts, RAGE and VEGF in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 80 : 567—580, 2005.
- 39) **Spaide RF** : Etiology of Late-Age-Related Macular Disease. In : Alfred DV, et al (Eds) : *Age-Related Macular Degeneration*. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, 23—39, 2006.
- 40) **Fujii GY, De Juan E, Jr., Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS, Awh C, et al** : A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 109 : 1807—1812 ; discussion 1813, 2002.
- 41) **Eckardt C** : Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina* 25 : 208—211, 2005.
-