

## レーザー汎網膜光凝固に関する実験的研究

第1報 照射条件の差異による血液網膜柵機能の変化について (図6, 表1)

児玉 芳久・益山 芳正 (宮崎医科大学眼科学教室)  
萩原 忍・松浦 義史Changes of Fluorescein Diffusion Across the Blood-Retinal  
Barrier at Different Laser Power  
in Panretinal PhotocoagulationYoshihisa Kodama, Yoshimasa Masuyama, Shinobu Hagihara  
and Yoshifumi Matsuura*Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College*

## 要 約

1) 有色家兎に、強弱4段階の照射条件でアルゴンレーザー汎網膜光凝固を施行し、汎網膜光凝固後の血液網膜柵の変化を *vitreous fluorophotometry (VFP)* と病理組織学的検索により検討した。2) 汎網膜光凝固における網膜の病理組織変化と血液網膜柵の破綻の程度には相関がみられた。すなわち、組織変化が網膜外層のみの場合 (弱凝固, 中等凝固) は、血液網膜柵の破綻は4~13週以内に回復した。組織変化が網膜内層まで及んだ場合 (強凝固) は、13週でも血液網膜柵の破綻は回復しなかった。特に、網膜から硝子体まで変化の及んだ場合 (過強凝固) は、血液網膜柵の破綻は13週でも著しいまま継続した。(日眼 91: 604—612, 1987)

キーワード: アルゴンレーザー光凝固, 血液網膜柵, 硝子体内蛍光濃度測定, 汎網膜光凝固, 有色家兎

## Abstract

*Vitreous fluorophotometry (VFP)* was used to evaluate the damage and repair of the blood-retinal barrier at different power of argon laser in 55 eyes of 29 adult pigmented rabbits. These rabbits were divided into four groups and received panretinal photocoagulation in the posterior retina around the medullary ray area with laser power settings. VFP was performed before and 60 minutes after intravenous injection of 10% fluorescein sodium (10mg/kg) and baseline-corrected values were used. Histopathological studies were performed by light microscopy. With mild photocoagulation (40—50mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m, 450spots) and moderate photocoagulation (75—100mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m, 450spots), histopathologic changes were seen only in the outer retina. The VFP values returned to completely normal within 3 months. With intensive photocoagulation (200mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m, 400spots), the retina was thoroughly damaged. The VFP value elevated markedly by 2 weeks, and did not completely recover 3 months after. With extremely intensive photocoagulation with explosion (400mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m, 350spots), the retina showed marked atrophic scars. VFP revealed a significant high level even 3 months after. There was obvious positive correlation between the power of the laser beam and the recovery of the raised VFP values after panretinal photocoagulation. These results suggest that damage to the blood-retinal barrier caused by clinical panretinal photocoagulation is repairable within 3 months. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 91: 604—612, 1987)

別刷請求先: 889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200 宮崎医科大学眼科学教室 児玉 芳久  
Reprint requests to: Yoshihisa Kodama, M.D. Dept. of Ophthalmol., Miyazaki Medical College  
5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki 889-16, Japan  
(昭和62年2月17日受付) (Accepted February 17, 1987)

**Key words: Argon laser photocoagulation, Blood-retinal barrier, Vitreous fluorophotometry, Panretinal photocoagulation, Pigmented rabbit**

## I 緒 言

汎網膜光凝固は、糖尿病性網膜症に対し有効な治療法であると同時に、他方では網膜に著しい障害を起こすことがよく知られている<sup>1)2)</sup>。光凝固の網膜への障害を病理組織学的に検討した研究は数多くみられるが、血液網膜柵の変化という機能的な面から検討した研究は少ないようである<sup>3)~5)</sup>。そこで、私たちは正常の有色家兎眼に、弱凝固、中等凝固、強凝固および過強凝固の4つの照射条件の汎網膜光凝固を施行し、vitreous fluorophotometry (以下VFPと略す)を行ない、光凝固の強さと血液網膜柵機能の障害の程度および回復との関係について検討した。その結果、中等凝固までの照射条件では柵機能の障害は可逆的であることが明らかになったのでその成績を報告する。

## II 実験方法

実験材料として成熟有色家兎(体重1.6kg~3.8kg)29羽55眼を用いた。汎網膜光凝固は、ミドリンP®点眼による散瞳後、Coherent社製アルゴンレーザー光凝固装置(SYSTEM-900)を用い、ペノキシール®点眼麻酔下に行った。凝固条件は、人眼のそれと類似するように次の4段階に設定した。すなわち、(1)弱凝固は淡い凝固斑が生じるもの(40~50mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m)、(2)中等凝固は白色の凝固斑が明瞭に認められるもの(75~100mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m)、(3)強凝固は凝固斑の周囲にhaloを伴うもの(200mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m)、(4)過強凝固は爆発を伴うもの(400mW, 0.1sec, 500 $\mu$ m)で、髄翼の上下の網膜に汎網膜光凝固を行った。凝固数は各眼350~450個であった。

VFPの測定にはMetricron社製Fluorophotometer Model 120®(Fluoromet)を用い、フルオレセイン・ナトリウム溶液は耳静脈より10mg/kgを正確に注入した。VFP値は、誤差を可及的に小さくするため吉田らの方法<sup>6)</sup>に従い、静注前と静注1時間後の硝子体内蛍光濃度の最小値の差(baseline-corrected value)を用いた。VFPは凝固前・凝固後2週、4週および13週まで測定した。

病理組織学的検索は、凝固前・凝固後2週、4週および13週のものを用いた。摘出した眼球は、2.5%グルタルアルデヒド燐酸緩衝液で固定し、実体顕微鏡下

に凝固部を切り出した後1%オスミウム酸で後固定し、型のごとく脱水、エポキシ樹脂に包埋した。切片は、トルイジンブルー染色を行ない光学顕微鏡で観察した。

## III 結 果

### 1. 光凝固による眼底変化

#### (1) 弱凝固

眼底所見：凝固直後では、後極部一帯に凝固斑をかりうじて認めるが、健常部との判別は困難であった(図1A)。凝固後13週では、凝固斑はうすい色素のムラとして認められた(図1B)。

蛍光眼底所見：凝固後13週では、凝固斑に一致した淡い小点状のwindow defectを呈するが、蛍光色素の漏出は全くみられなかった(図1c)。

光顕所見：凝固後2日では、凝固部の網膜色素上皮および脈絡膜には細胞の膨化がみられたが、内顆粒層より内方には、ほとんど変化はみられなかった(図5A)。凝固後13週では、凝固部の網膜色素上皮の扁平化がみられたのみで、その他に変化はみられなかった(図5B)。

#### (2) 中等凝固

眼底所見：凝固直後では、凝固斑は黄白色を呈し境界部はやや淡い色調を示していた(図2A)。凝固後13週では、凝固斑は色素脱失を示すのみで、色素沈着はみられなかった(図2B)。

蛍光眼底所見：凝固後13週では、凝固斑に一致した明瞭な過蛍光を示し蛍光色素の漏出はみられなかった(図2C)。

光顕所見：凝固後2日では、凝固部の網膜色素上皮から内顆粒層まで細胞の壊死がみられた(図5C)。凝固後13週では、凝固部の網膜色素上皮層は修復されていたが軽度の増殖性変化がみられた。視細胞外節および内顆粒層は消失していた(図5D)。

#### (3) 強凝固

眼底所見：凝固直後では、凝固斑の中央部は白色を呈し、周囲は黄白色の輪状の浮腫に囲まれていた(図3A)。凝固後13週では、凝固斑に一致した著しい色素沈着とやや広汎な分節状の網脈絡膜萎縮がみられた(図3B)。

蛍光眼底所見：凝固後13週では、凝固斑の中央は点

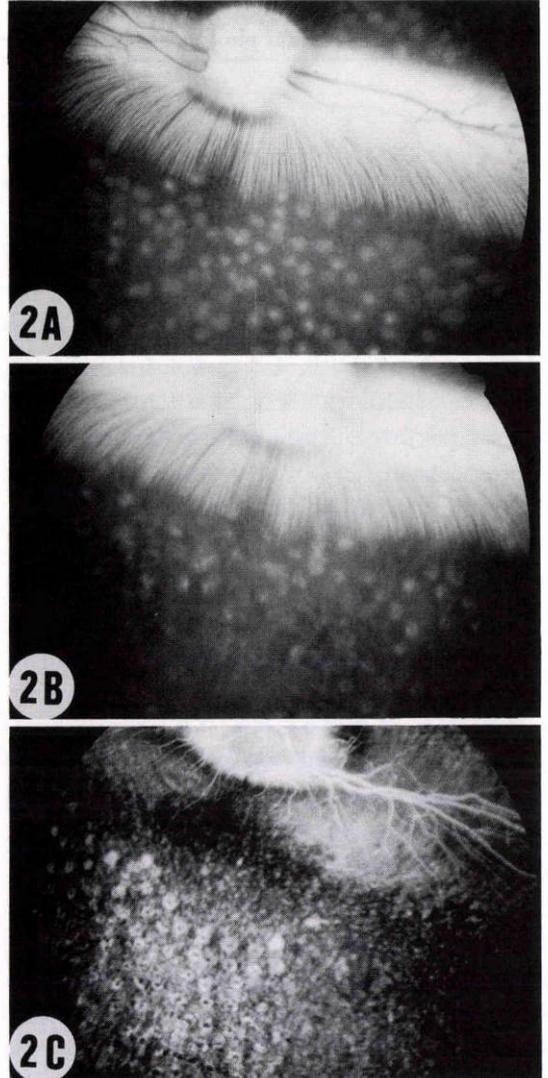
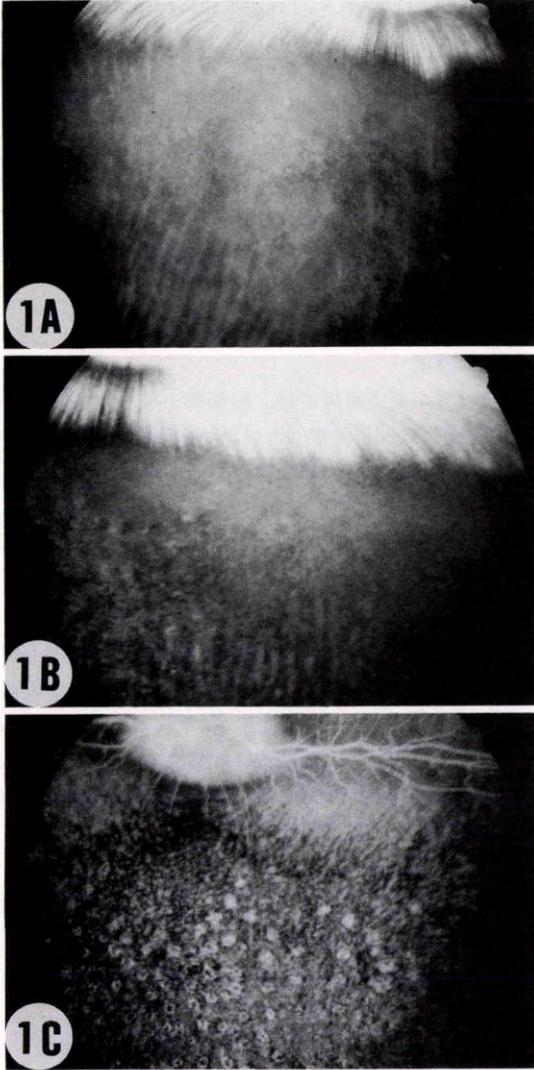


図 1A 弱凝固直後の眼底所見：後極部一帯に凝固斑をかろうじて認める。  
 図 1B 弱凝固後13週の眼底所見：凝固斑はうすい色素のムラとして認められる。  
 図 1C 弱凝固後13週の蛍光眼底所見：凝固斑は淡い小点状の window defect を呈している。

図 2A 中等凝固直後の眼底所見：黄白色の凝固斑が後極部一帯に多数存在している。  
 図 2B 中等凝固後13週の眼底所見：凝固部は斑状の色素脱失を呈している。  
 図 2C 中等凝固後13週の蛍光眼底所見：凝固斑に一致した過蛍光がみられるが、蛍光色素の漏出はみられない。

状の陰影欠損を示し、その周囲は過蛍光を示した(図 3C)。

光顕所見：凝固後2日では、凝固部の網膜は全層にわたり壊死に陥っていたが、内境界膜の断裂はみられなかった。脈絡膜には、血栓形成と著しい浮腫がみられた(図 5E)。凝固後13週では、網膜色素上皮層の修復はみられたが、網膜の層状構造は全く失われ、グリア

細胞により修復されていた(図 5F)。

(4) 過強凝固

眼底所見：凝固直後では、凝固部は灰白色調を呈し周囲には浮腫がみられた。一部は爆発凝固となり硝子体出血を起こしていた(図 4A)。凝固後13週では、著しい色素沈着と強い網脈絡膜萎縮がみられ眼底は荒廃

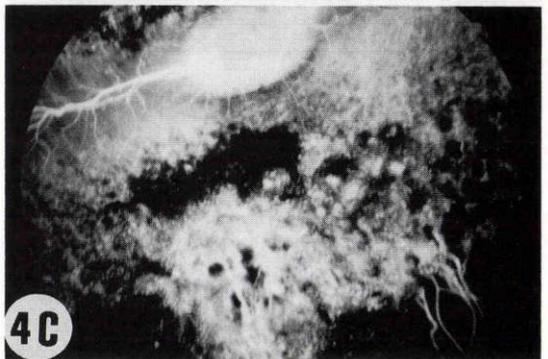
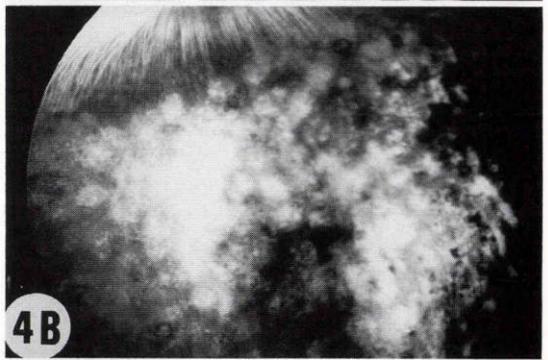
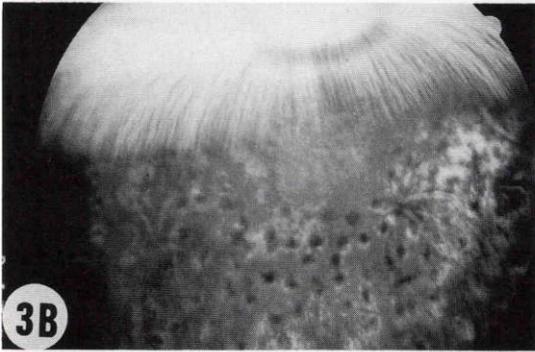
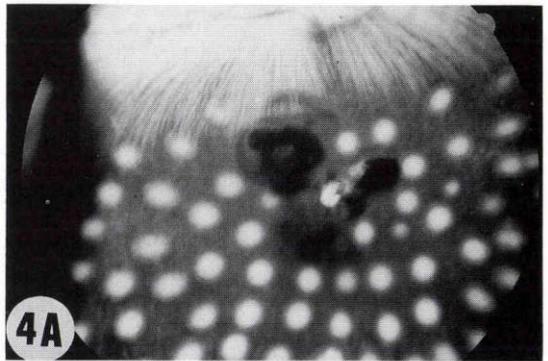
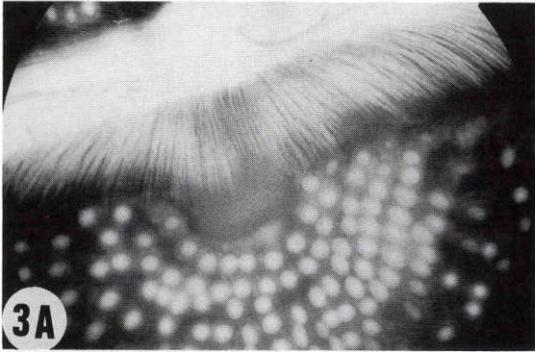


図 3A 強凝固直後の眼底所見：凝固斑の中央部は白色を呈し、周囲は輪状の淡い黄白色の浮腫に囲まれている。

図 3B 強凝固後13週の眼底所見：凝固斑に一致した有色素性の癍痕と分節状の網膜絡膜萎縮がみられる。

図 3C 強凝固後13週の蛍光眼底所見：凝固部は斑状の陰影欠損を示し、その周囲には過蛍光がみられる。

図 4A 過強凝固直後の眼底所見：凝固斑は灰白色を呈し周囲には浮腫がみられる。一部は爆発凝固となり硝子体出血を起こしている。

図 4B 過強凝固後13週の眼底所見：著しい色素沈着や強膜の露出を伴った著しい網脈絡膜萎縮がみられ眼底は荒廃している。

図 4C 過強凝固後13週の蛍光眼底所見：凝固部は広範な陰影欠損の部分とつよい過蛍光を呈する部分がみられる。

していた (図 4B)。

蛍光眼底所見：凝固後13週では、凝固部は広範な陰影欠損の部分とつよい過蛍光を呈する部分がみられた (図 4C)。

光顕所見：凝固後2日では、網膜は脈絡膜とともに断裂し、全層にわたり壊死や出血などの変化が著し

かった (図 5G)。凝固後13週では、網膜は著しい菲薄化を示し、Bruch 膜の一部は断裂していた。脈絡膜毛細血管も消失していた (図 5H)。

2. 光凝固による血液網膜柵の変化 (表 1, 図 6)

(1) 弱凝固 (網膜色素上皮の障害) では、凝固前の

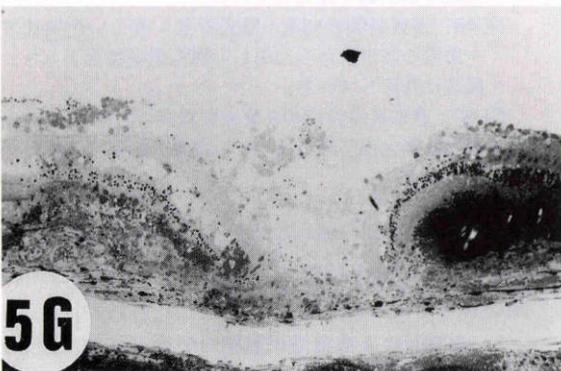
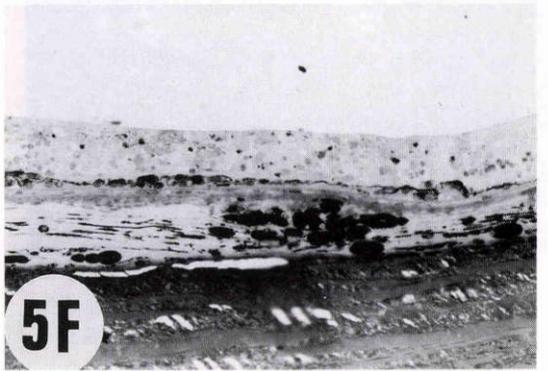
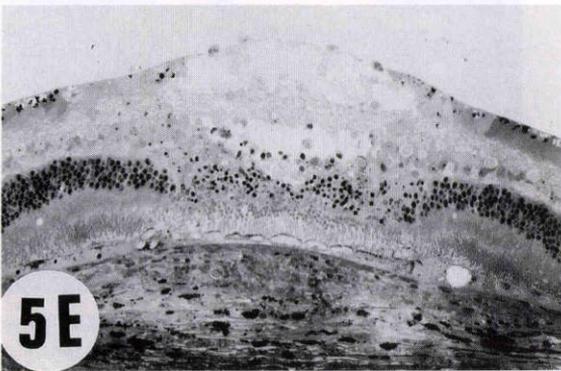
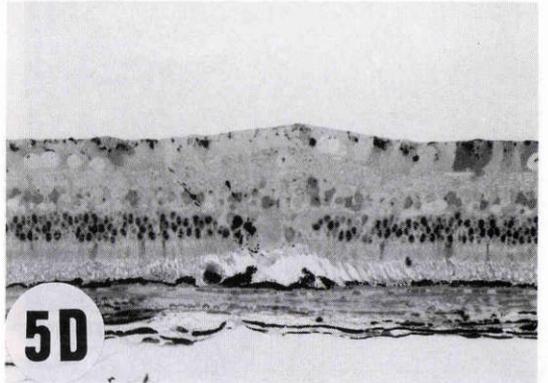
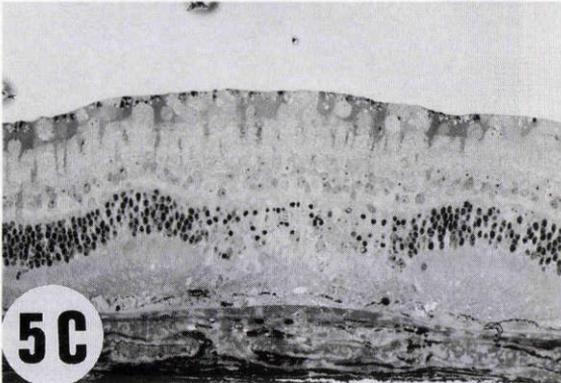
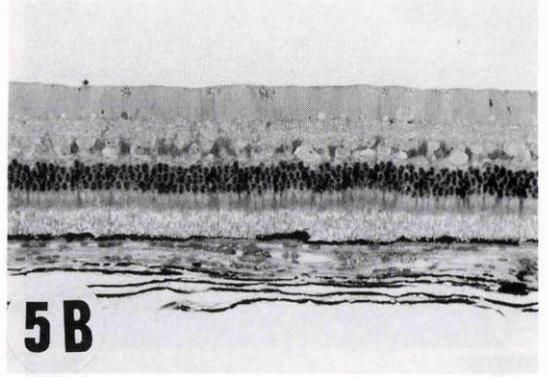
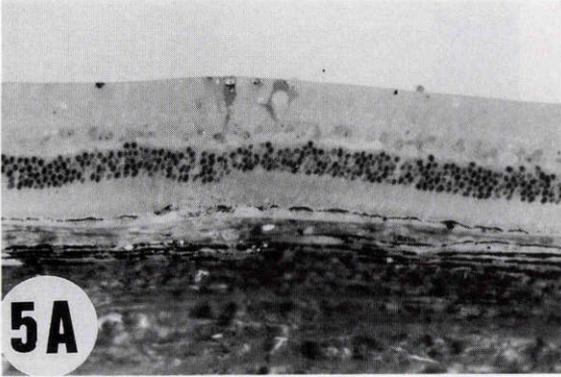


表 1

Period Groups	before P.C.	2 weeks after	4 weeks after	13 weeks after
I 弱凝固	3.62±0.86	5.33±1.49*	3.97±1.35	3.87±1.20
II 中等凝固	3.44±1.44	6.78±2.40*	7.66±2.57*	4.32±2.21
III 強凝固	3.30±0.67	22.20±11.71*	10.68±4.07*	4.86±0.97*
IV 過強凝固	3.17±1.59	34.80±19.67*	21.62±6.43*	14.32±7.98*

(\*: P&lt;0.05)

各凝固条件による汎網膜光凝固後の VFP 値の推移(単位: ng/dl): 弱凝固, 中等凝固では, 凝固後 VFP 値は有意に高値を示すが, 凝固後13週までに回復している. 強凝固, 過強凝固では, 凝固後有意に高値を示した VFP 値が凝固後13週でも凝固前の値に回復していない.

VFP 値が $3.62 \pm 0.86$  ng/dl, 凝固後 2 週では $5.33 \pm 1.49$  ng/dl と軽度の上昇を示したが( $p < 0.05$ ), 凝固後 4 週では $3.97 \pm 1.35$  ng/dl となり凝固前の値に復した.

(2) 中等凝固(網膜外顆粒層までの障害)では, 凝固前 $3.44 \pm 1.44$  ng/dl が凝固後 2 週では $6.78 \pm 2.40$  ng/dl および凝固後 4 週では $7.66 \pm 2.57$  ng/dl と高値を示したが( $p < 0.05$ ), 凝固後13週では $4.32 \pm 2.21$  ng/dl と凝固前の値に回復した.

(3) 強凝固(網膜全層の障害)では, VFP 値は凝固後 2 週では $22.20 \pm 11.71$  ng/dl と著しい高値を示した( $p < 0.05$ ). その後やや低下傾向を示したが, 凝固後 4 週で $10.68 \pm 4.07$  ng/dl, 凝固後13週でも $4.86 \pm 0.97$  ng/dl と凝固前に比べて有意に高値を示した ( $p <$

0.05).

(4) 過強凝固(爆発凝固)では, VFP 値は凝固後 2 週で $34.80 \pm 19.67$  ng/dl と著しい高値を示し, 凝固後 4 週で $21.62 \pm 6.43$  ng/dl, 凝固後13週でも $14.32 \pm 7.98$  ng/dl と推計学的に有意の高値を示した ( $p < 0.05$ ).

#### IV 考 按

血液網膜柵は網膜色素上皮細胞をその場とする外血液網膜柵と, 網膜血管内皮細胞の tight junction をその場とする内血液網膜柵より成り, 網膜神経上皮の homeostasis に重要な役割を持っている<sup>7)8)</sup>. 血液網膜柵の障害は, 網膜光凝固のほか眼外傷<sup>9)</sup>, ぶどう膜炎<sup>10)</sup>, 網膜血管病変<sup>11)</sup>などにより起こることが形態学など, VFP 以外の方法でも観察されていた. VFP は静

- 図 5A 弱凝固後 2 日の光顕所見: 凝固部の網膜色素上皮細胞層および脈絡膜には細胞の膨化がみられるが, 網膜にはほとんど変化はみられない.
- 図 5B 弱凝固後13週の光顕所見: 凝固部の網膜色素上皮細胞の扁平化がみられるが, その他の網膜の構造に変化はみられない.
- 図 5C 中等凝固後 2 日の光顕所見: 凝固部の網膜色素上皮細胞層から内顆粒層まで細胞の壊死がみられ, 脈絡膜には浮腫と血栓形成が存在する.
- 図 5D 中等凝固後13週の光顕所見: 凝固部の網膜色素上皮細胞層には軽度の増殖性変化がみられ, その部の視細胞外節および内顆粒層は消失している.
- 図 5E 強凝固後 2 日の光顕所見: 凝固部の網膜は全層にわたり壊死に陥っているが, 内境界膜の断裂はみられない. 周囲の網膜と脈絡膜には著しい浮腫がみられる.
- 図 5F 強凝固後13週の光顕所見: 網膜色素上皮細胞の修復はみられるが, 網膜の正常構造は全く失われグリア細胞により修復されている.
- 図 5G 過強凝固後 2 日の光顕所見: 網膜は脈絡膜とともに断裂し, 全層にわたり壊死や出血などの変化が著しい.
- 図 5H 過強凝固後13週の光顕所見: 網膜は著しく菲薄化し, 一ないし二層のグリア細胞と網膜色素上皮細胞より成っており, Bruch 膜には断裂がみられる. 脈絡膜も血管が消失し癩痕化している.
- (A~F: ×80 G, H: ×40 トルイジンブルー染色)

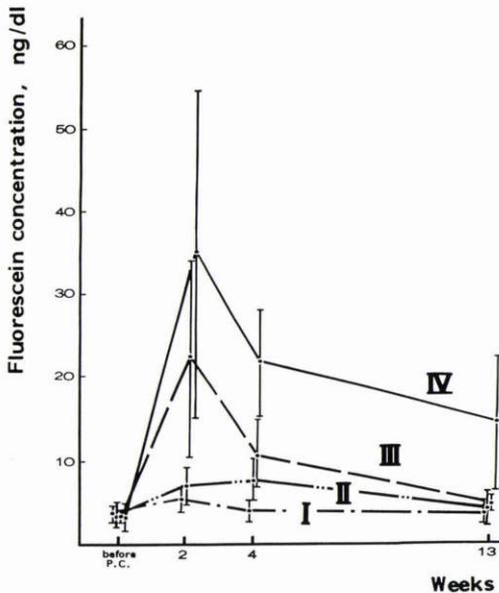


図6 各凝固条件による汎網膜光凝固後のVFP値の推移：I. 弱凝固，II. 中等凝固では，凝固後13週までにVFP値は凝固前の値に回復している．III. 強凝固，IV. 過強凝固では，凝固後13週でもVFP値の回復はみられない．

注されたフルオレセイン・ナトリウムの硝子体内移行濃度を測定するもので，近年各種の眼内疾患に応用されている．本法は，従来の定性的な測定法である蛍光眼底造影法では捉えられないような血液網膜柵機能の微細な変化を定量的に捉えうる生体検査法として注目されている<sup>12)~14)</sup>．

糖尿病性網膜症に関しては，臨床所見で網膜症の全く認められない時期にVFP値は既に高値を示し，血液網膜柵の機能的障害が起こっていることが証明されている<sup>15)16)</sup>．実験的にも，Waltmanらは<sup>17)</sup>ストレプトゾトシンによる糖尿病ラットを用いて，電顕的に網膜血管の異常がみられない時期から，VFPでは血液網膜柵の障害が既に認められることを証明している．また，糖尿病性網膜症の増悪に伴って血液網膜柵の障害も進行し，従来，蛍光眼底造影所見で定性的に捉えられていた血液網膜柵の破綻がVFPにより障害の程度を定量的に捉えることが可能となり，進行した増殖型網膜症では異常なVFP値を示すことが報告されている<sup>18)19)</sup>．

近年，糖尿病性網膜症をはじめとする網膜血管病変の治療に光凝固療法が有効と考えられている．しかしながら，光凝固は網膜色素上皮層を破壊するため，血液

網膜柵の障害をさらに助長するのではないかという危惧もあり，この事実については蛍光眼底造影所見<sup>20)</sup>や各種のトレーサーを用いた病理組織学的検索でも障害の起こりうるということが証明されている<sup>21)21)22)</sup>．Nothら<sup>23)</sup>は，従来のキセノン光凝固装置を用いて有色家兎眼にそれぞれ20発の弱凝固と強凝固を行ない，光凝固の強さと血液網膜柵の障害の程度には相関があり，血液網膜柵の機能回復も光凝固が強い程遅延することを報告している．彼らの研究は，光凝固による血液網膜柵の損傷とその回復が照射条件に大きく影響を受けることを示したもので，臨床的に光凝固の治療量を決める上でVFPが重要な指標になることを示唆している．

私たちは，最近広く用いられているアルゴンレーザー光凝固による血液網膜柵の変化について弱凝固，中等凝固，強凝固および過強凝固の4つのグループに分け検討した．

弱凝固は，網膜色素上皮の障害が主であり，凝固後2週のVFP値の上昇は光凝固による血液網膜柵の直接的障害の結果であるが，凝固後4週になるとVFP値は凝固前の値に回復した．これは一旦損傷された網膜色素上皮が修復され，再び柵機能が回復しVFP値も凝固前の値に戻ったものと考えられる<sup>23)</sup>．石川<sup>24)</sup>は，電顕により網膜内層にほとんど変化を起ささない弱凝固の場合，凝固7日後には一層の新生網膜色素上皮細胞が凝固部を完全に破覆することを報告しているが，私たちのVFPによる実験結果では，柵機能は凝固後4週で初めて正常化した．これは幼若な網膜色素上皮細胞間のtight junctionの完成に多少の時間を要するためと考えられる．VFPを用いると治療量として最小限と考えられる光凝固でも網膜色素上皮の血液網膜柵が一過性に破壊されることが確認された．

中等凝固は，病理組織学的所見で網膜外半層のみに障害がみられるもので，VFP値では凝固後2週および4週に有意の高値を示したが，凝固後13週では凝固前の値に回復した．これは弱凝固に比べ網膜の障害がより強くなるため，網膜色素上皮などによる組織修復により長い期間を要するためと考えられる．臨床的に常用される条件である中等凝固では，弱凝固に比べ柵機能の修復に期間を要するが，13週で完全に回復しうるということが判明した．

強凝固は，病理組織学的に凝固部の網膜全層が障害されるもので，VFP値は凝固後2週で著しく上昇し，その後やや低下するが凝固後13週でも有意に高値を示した．これは，網膜色素上皮の修復は行われるものの，

網膜の正常構造は全く失われており、そのため血液網膜層の障害が凝固後13週でも継続しており、軽度ではあるが層機能に不可逆性の変化が生ずることが示された。臨床的に時に行いうる条件である強凝固は、その施行について慎重な配慮が必要であると考えられる。

過強凝固は、病理組織学的に網膜絡膜の断裂をきたすもので、VFP値は凝固後13週でも非常に高い値のままであった。爆発凝固による網膜絡膜萎縮は血液網膜層に修復不可能な破綻を起こした。過強凝固は、臨床的にはまず用いられることはないが、血液網膜層の壊滅的障害を起こすことが証明された。

渡辺ら<sup>3)</sup>は、サルを用いて私たちと同様の実験を行い、中等凝固では凝固後18週でVFP値は回復し、強凝固では18週でも回復しなかったと述べており、これらの結果は今回の私たちの実験結果とほぼ一致している。又、Zweigら<sup>25)</sup>も、有色家兎眼にアルゴンレーザー光凝固を施行し、VFPのP out値(active transport)により血液網膜層の回復を検討しており、中等凝固で凝固後30日、強凝固で90日を要したと報告している。大熊<sup>2)</sup>は、電顕的トレーサーとして硝酸ランタンを用いて有色家兎眼に光凝固を行い形態学的に検討し、凝固後2週で再生した網膜色素上皮細胞のtight junctionにより硝酸ランタン粒子がせき止められることを観察しており、網膜色素上皮細胞の修復により層機能が回復することを形態学的に証明している。また、益山<sup>22)</sup>も同様の実験を行い、強凝固の部分では網膜色素上皮細胞とBruch膜は欠落しミュラー細胞により修復されており、その部分では層機能がないたためトレーサーが脈絡膜より網膜へ拡散することを明らかにしている。私たちの実験で得られたVFP値が中等凝固以下では回復し、強凝固以上では回復しえないという成績はこれらの形態学的な研究の結果とよく一致している。

今回の実験では、レーザー光凝固の強弱に伴って網膜色素上皮の障害、すなわち層機能の破綻に差異が生ずることが示され、中等凝固以下では層機能の破綻は凝固後3カ月以内に回復し、強凝固以上では血液網膜層の修復遅延や非可逆性の障害をひき起こすことが判明した。臨床的にレーザー汎網膜光凝固を行う場合は、これらの事実を念頭において光凝固は必要最小限にとどめることが大切である。

ご指導・ご校閲を賜った宮崎医科大学眼科学教室澤田惇教授に深謝致します。また二見要介学士のご協力に感謝致します。

本論文は第89回日本眼科学会総会(昭和60年、京都市)で発表した。

## 文 献

- 1) **Peyman GA, Spitznas M, Straatsma BR:** Chorioretinal diffusion of peroxidase before and after photocoagulation. *Invest Ophthalmol* 10: 489—495, 1971.
- 2) 大熊正人: 光凝固による網膜色素上皮細胞間結合の破壊と修復. *日眼* 79: 258—268, 1975.
- 3) 渡辺正樹, 能美俊典, 藤井正満, 渋谷勇三, 瀬戸川朝一: サル眼網膜に対するアルゴンレーザー光凝固後のVitreous fluorophotometry. *日眼* 89: 323—334, 1985.
- 4) 大西直人, 羽生田俊, 大川雅史, 村岡兼光, 米谷新: 汎網膜光凝固の血液網膜層に及ぼす影響. *臨眼* 38: 281—285, 1984.
- 5) 安藤伸朗, 難波克彦, 小林 司, 関 怜子: 硝子体蛍光測定による糖尿病性網膜症の臨床的研究. 3. 汎網膜光凝固術の血液網膜層に対する効果. *眼紀* 36: 983—987, 1985.
- 6) 吉田晃敏: Vitreous fluorophotometryの誤差論. *眼科* 26: 839—847, 1984.
- 7) 塩瀬芳彦: 眼内 barrier 機構とその臨床的意義. *臨眼* 31: 875—887, 1977.
- 8) **Cunha-Vaz JG:** The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol* 23: 279—296, 1979.
- 9) **Paterson CA, Pfister RR:** Intraocular pressure changes after alkali burns. *Arch Ophthalmol* 91: 211—218, 1974.
- 10) **Masuda K, Izawa Y, Mishima S:** Prostaglandins and uveitis. A preliminary report. *Jpn J Ophthalmol* 17: 166—170, 1973.
- 11) **Hall DWR, Bonta IL:** Prostaglandins and ocular inflammation. *Doc Ophthalmol* 42(2): 421—434, 1977.
- 12) **Cunha-Vaz JG:** Blood-retinal barriers in health and disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 100: 337—340, 1980.
- 13) **Braude LS, Cunha-Vaz JG, Frenkel M:** Vitreous fluorophotometry in optic nerve disease. *Br J Ophthalmol* 66: 560—566, 1982.
- 14) 米谷 新, 稲葉 茂, 沼賀哲郎, 山崎伸一, 堀内知光: 硝子体フルオロフォトメトリーの臨床的応用. *臨眼* 37: 1083—1087, 1983.
- 15) **Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JR, Campos AJ, Figo GM:** Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol* 59: 649—656, 1975.
- 16) 小椋祐一郎, 高橋佳子, 塚原陽子, 三木正毅, 近藤武久: 糖尿病性網膜症のVitreous fluorophotometry. (1) 年齢, 罹患期間, 網膜症との関

- 係について, 日眼 87: 253—258, 1983.
- 17) **Waltman S, Krupin T, Hanish S, Oestrich C, Becker B**: Alteration of the blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 96: 878—879, 1978.
  - 18) **Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, Abreu JF, Ruas MA**: A follow-up study by vitreous fluorophotometry of early retinal involvement in diabetes. *Am J Ophthalmol* 86: 467—473, 1978.
  - 19) **Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, Abreu JF**: Vitreous fluorophotometry and retinal blood flow studies in proliferative retinopathy. *Albrecht Graefes Arch Ophthalmol* 207: 71—76, 1978.
  - 20) **McNaught EI, Foulds WS, Johnson NF**: Effect of photocoagulation on the barrier function of the pigment epithelium. A study by fluorescein angiography. *Trans Ophthalmol Soc UK* 97: 634—639, 1977.
  - 21) **Peyman GA, Bok D**: Peroxidase diffusion in the normal and laser-coagulated primate retina. *Invest Ophthalmol* 11: 35—45, 1972.
  - 22) **益山芳正**: 網膜色素上皮の透過性の変化に関する電顕的研究. 日眼 80: 585—597, 1976.
  - 23) **Noth JM, Vygantas C, Cunha-Vaz JGF**: Vitreous fluorophotometry evaluation of xenon photocoagulation. *Invest Ophthalmol* 17: 1206—1209, 1978.
  - 24) **石川佑二郎**: クセノン光凝固が施されたサル網膜の修復機転に関する組織学的研究. 1. 初期修復過程にみられる細胞反応の電子顕微鏡的研究. 日眼 78: 606—622, 1974.
  - 25) **Zweig K, Cunha-Vaz J, Peyman G, Stein M, Raichand M**: Effect of argon laser photocoagulation on fluorescein transport across the blood-retinal barrier. *Exp Eye Res* 32: 323—329, 1981.

(第89回日眼総会原著)