

(昭和63年度 第92回総会)

宿題報告

黄斑部疾患の基礎と臨床

1. 老人性黄斑変性症の形態学的研究 (図31, 表7)

沖坂 重邦 (防衛医科大学校眼科学教室)

研究協力者

矢島 保道, 水川 淳, 門田 裕子, 中安 清夫, 瀧島 宏美, 池田 敏春
根本 正, 荒 文乃, 高橋 明宏, 唐沢 容子, 横谷 智, 永田 洋一
林 信人, 及川 智子, 清水 潤子, 佐藤 真理, 菅野早恵子, 芝崎 玲子

Morphological Studies on Senile Macular Degeneration

Shigekuni Okisaka

Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

要約

老人性黄斑変性症の病態を明らかにするために、剖検眼83眼の眼底を黄斑部、中間周辺部、赤道部に分けて、それらの加齢変化を形態学的に検討した。黄斑以外の網膜脈絡膜組織と比較して、黄斑の色素上皮細胞は加齢に伴って急速に変性に陥り、脈絡膜毛細血管も狭小化し、色素上皮細胞と脈絡膜毛細血管の間に物質の移動を阻害する構造物が沈着することにより、老人性黄斑変性症が惹起されると考えられた。

沃素酸ソーダ投与カニクイザル眼底に、フリーランニングモード Nd:YAG レーザーで強度凝固を行い、網膜下新生血管の実験モデルを作成した。この実験的網膜下新生血管にクリプトンレーザー光凝固を行ったところ、網膜下新生血管の閉塞は達成されたが、網膜では神経線維層、脈絡膜では深層まで光凝固の影響がみられた。

手術用顕微鏡網膜光障害は、照射面積を一定にした場合、単位面積および時間当りの照射光のエネルギー量と照射時間の積にほぼ比例して発生した。紫外線カットフィルターの装着により網膜光障害は減弱されたが、これには紫外線カットによる網膜障害度の低下よりフィルターによるエネルギー量減弱の方が重要なファクターになると考えられた。網膜光障害は形態学的には視細胞より色素上皮細胞に強く出現し、色素上皮細胞には老人性黄斑変性症類似の変化が惹起された。眼内レンズ移植術において、手術用顕微鏡対物レンズより175 mmの焦点面での照射光のエネルギーが20m W/cm²であれば、紫外線カットフィルターを装着して手術を行えば、網膜光障害の予防は可能であった。

新生血管黄斑症14症例17眼に対してフリーランニングモード Nd:YAG レーザー光凝固を行ったところ、中等度凝固であれば、新生血管の閉塞は充分であったが、網膜の感度の低下が惹起されていた。弱度凝固であれば、新生血管も閉塞され、網膜障害もほとんどみられなかった。従ってフリーランニングモード Nd:YAG レーザー弱度光凝固は、新生血管黄斑症の治療に対し安全かつ有効な手段であることが判明した。(日眼 92: 1261-1286, 1988)

別刷請求先: 359 所沢市並木 3-2 防衛医科大学校眼科学教室 沖坂 重邦 (昭和63年 5月20日受付)

Reprint requests to: Shigekuni Okisaka, M.D. Dept. of Ophthalmol., National Defense Medical College

3-2 Namiki, Tokorozawa-shi 359, Japan

(Accepted for publication May, 20 1988)

キーワード：老人性黄斑変性症，網膜下新生血管，手術用顕微鏡網膜光障害，フリーランニングモード Nd : YAG レーザー光凝固，クリプトンレーザー光凝固

Abstract

Ageing changes of the retina and choroid of 83 autopsy eyes were investigated morphologically in order to clarify the pathogenesis of senile macular degeneration. With the ageing at the macula the pigment epithelium became degenerated progressively, the lumen of choriocapillaries narrowed and the deposits between the pigment epithelium and choriocapillaries may obstruct the movement of the absorption and excretion.

Strong burns by free-running mode Nd : YAG laser photocoagulation produced the subretinal neovascularization on the cynomolgus monkey fundus. Krypton laser photocoagulation of the neovascular membrane achieved the obstruction of new blood vessels, although krypton laser damaged the retina and choroid from the nerve fiber layer to the choroidal blood vessels.

The illumination of the operating microscope produced the photic retinopathy on the cynomolgus monkey fundus under the constant product of the irradiating energy per unit area and time by time. Ultraviolet filter reduced the light damage by the operating microscope. Ultraviolet filter may be useful for the reduction of the irradiating energy and the lower retinal susceptibility due to the cut of ultraviolet light, and the energy reduction might be important than the cut of ultraviolet. Histopathological study revealed that the pigment epithelium was damaged strongly than the photoreceptor by the light exposure. Four and half months after the light exposure the pigment epithelium showed the changes simulating the senile macular degeneration. At the cataract operation with intraocular lens implantation the ultraviolet filter prevented the retinal damage at the energy of 20mW/cm² illumination measured at the focal plane 175mm from the objective lens of an operating microscope.

Fourteen cases of neovascular maculopathy were treated by free-running mode Nd : YAG laser photocoagulation. Mild burns with less damage to the retina was useful than moderate burns. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92 : 1261-1286, 1988)

Key words : Senile macular degeneration, Subretinal neovascularization, Photic retinopathy from the operating microscope, Free-running mode Nd : YAG laser photocoagulation, Krypton laser photocoagulation

目次

I. 緒言

II. 加齢に伴う網膜脈絡膜の形態学的変化

III. 実験的網膜下新生血管に対する光凝固術の網膜脈絡膜におよぼす影響の形態学的検討

1. フリーランニングモード Nd : YAG レーザー光凝固による実験的網膜下新生血管の作製
2. 実験的網膜下新生血管に対するクリプトンレーザー光凝固の網膜脈絡膜におよぼす影響の形態学的検討

IV. 手術用顕微鏡網膜光障害の紫外線カットフィルターによる予防の可能性の検討

1. 照射光のエネルギー量，照射時間と網膜障害
2. 紫外線カットフィルター装着によるエネルギー量，網膜障害度の変化

3. 網膜障害の組織病理学的検討

4. 眼内レンズ移植術における紫外線カットフィルターの臨床的效果の検討

V. 新生血管黄斑症に対するフリーランニングモード Nd : YAG レーザー光凝固療法

VI. 結語

I 緒言

老人性黄斑変性症は，黄斑の加齢変化を基盤として発生する黄斑変性症即ち加齢黄斑変性症といえることができる。これに含まれる病態は萎縮性病変と滲出性病変に分けられる(図1)。第1のグループはドライなタイプで，発生頻度も高く，ドルーゼン，限局性萎縮巣など黄斑の加齢変化の進行した状態と考えられており，現在のところこれに対する積極的な治療手段を持

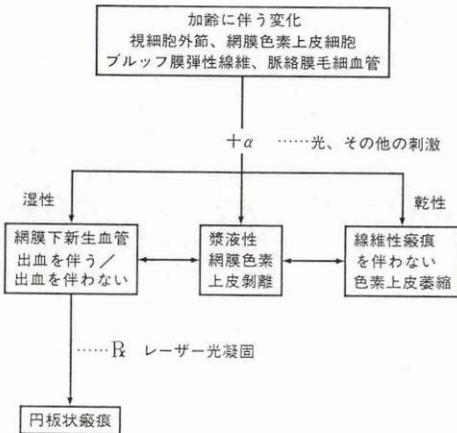


図1 老人性黄斑変性症の発生病理の模式図

ちあわせていない。これに反し、第2のグループはウェットなタイプで、脈絡膜新生血管を主要病変とする円板状黄斑変性症であり、発生頻度は低いが、高度な視力障害を起し易く、早期に診断されれば、レーザー光凝固により治療可能なものである^{1)~19)}。

本宿題報告では、先ず、加齢に伴う網膜脈絡膜の形態学的変化が眼底の局在(部位)の中で黄斑に特別に顕著に発生するものかどうかについて検討してみた。次いで治療し得る網膜下新生血管にスポットをあてて、実験的網膜下新生血管に対するクリプトンレーザー光凝固術の網膜脈絡膜におよぼす影響について検討した。3番目に倒像鏡の照射光による網膜光化学障害によって網膜下新生血管が発生することが実験的に示されており、手術用顕微鏡による網膜障害に引き続いて網膜下新生血管の発生の可能性もあるので、紫外線カットフィルターの装着により網膜障害が予防できるかどうかについても検討した。最後に新生血管黄斑症に対して網膜障害を最小限におさえたフリーランニングモードNd:YAGレーザー光凝固治療の成績について述べる。

II 加齢に伴う網膜脈絡膜の形態学的変化

加齢に伴って視細胞・色素上皮細胞・ブルッフ膜・脈絡膜毛細血管に変化が生じてくる。視細胞・色素上皮細胞では、錐体内節の refractile bodies、外節の歪曲化、メラニンの減少、リポフスチン・メラノリポフスチンおよびメラノライソゾームの増加、基底嵌入の減少、基底膜の肥厚がみられる。ブルッフ膜には、種々

な物質が沈着し、弾性線維にもカルシウム沈着などの変性がみられる。色素上皮細胞とブルッフ膜との間には、びまん性の基底層状沈着 basal linear deposits、限局性のドルーゼンが生じてくる。同様の沈着物は脈絡膜毛細血管の間にも生じてくる^{20)~41)}。

剖検眼を用いて、色素上皮細胞・ブルッフ膜・脈絡膜毛細血管に起こる加齢変化のうちで、どのような変化が黄斑に特異的に起こるのかを伸展標本および断面標本を用いて検討した。

1. 実験方法

1%グルタルアルデヒド、2.5%ホルマリン混合液で固定した剖検眼を赤道で2分し、後眼部から図2の如く、黄斑部(M)、中間周辺部(MP)、赤道部(E)を切出し、神経網膜と強膜を剝離し、色素上皮細胞と脈絡膜を残した。次いで脈絡膜の大・中血管も剝離し、色素上皮細胞と脈絡膜毛細血管のみにし、35%過酸化水素水中に約10時間浸漬後、ヘマトキシリン・エオジン染色した。更に色素上皮細胞の一部を剝離し、色素上皮細胞と脈絡膜毛細血管板伸展標本を作製した。剖検眼として、50歳未満10眼、60~69歳20眼、80歳以上10眼を用いた。色素上皮細胞、脈絡膜毛細血管板を40倍の対物レンズを用いて約0.05mm²の任意の3カ所を写真撮影し、印画紙上の最終倍率を680倍にし、画像処理装置で色素上皮細胞の面積、脈絡膜毛細血管腔の面積を算出し、黄斑部に特異的な加齢変化がみられるかどうかを検討した。

次に同様な方法で赤道で2分した剖検眼の後眼部から乳頭・黄斑を含む組織片を切出し、メサクリレート

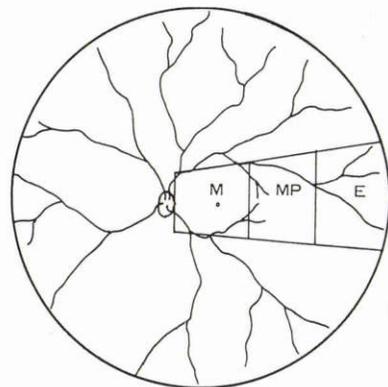


図2 色素上皮細胞および脈絡膜毛細血管の伸展標本の切出し方を示す模式図。乳頭縁より耳側赤道までを3等分し、黄斑部(M)、中間周辺部(MP)、赤道部(E)を台形に切出す。

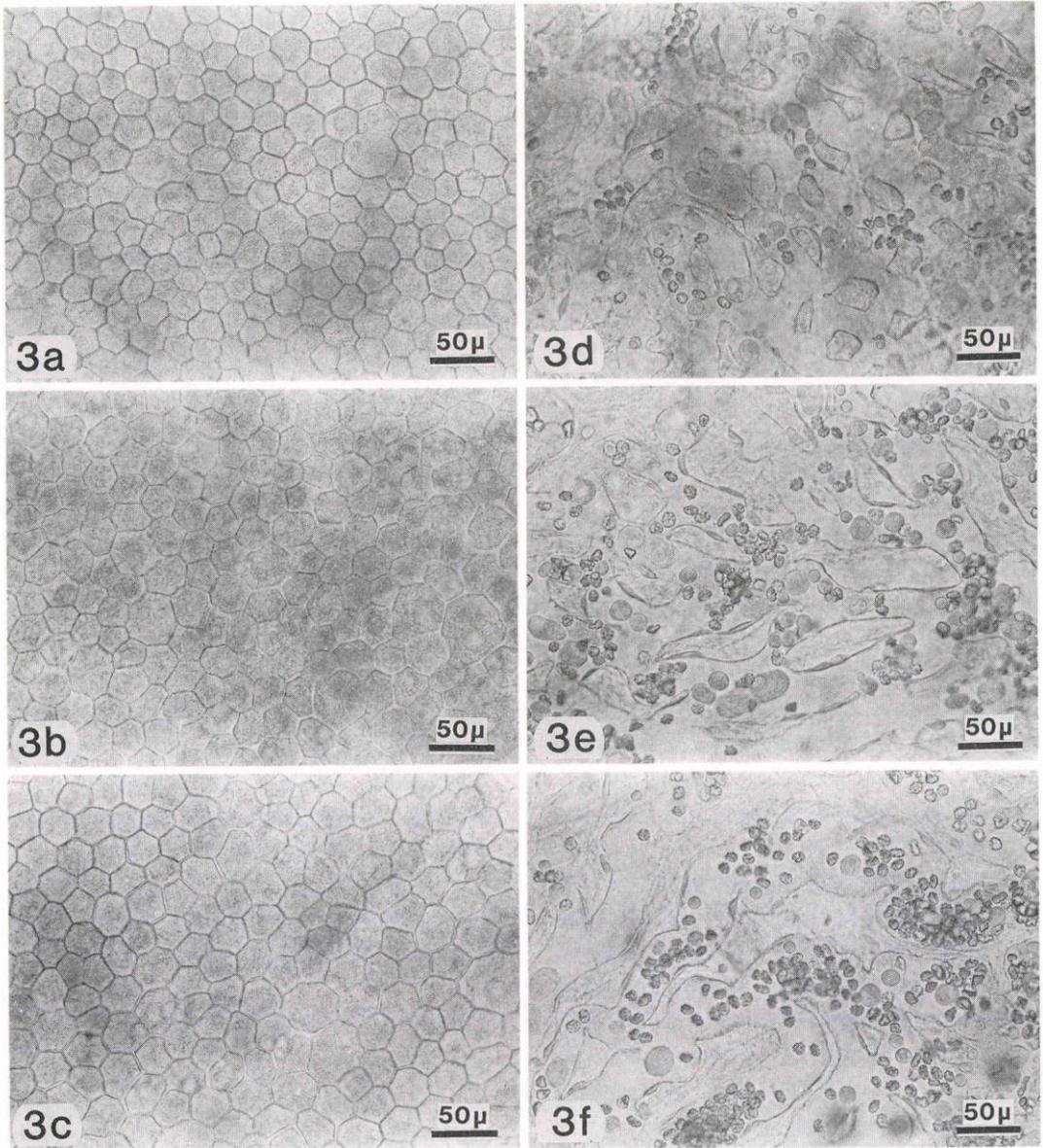


図3 伸展標本より見た65歳男性の色素上皮細胞および脈絡膜毛細血管の眼底局在による相違を示す(HE, 280倍). 左側は色素上皮細胞, 右側は脈絡膜毛細血管であり, 上段(3a, d)は黄斑部, 中段(3b, e)は中間周辺部, 下段(3c, f)は赤道部である.

包埋し, JB4で乳頭中央部・黄斑中心窩を通る厚さ $1\mu\text{m}$ の矢状断切片を作製し, 1%トリジン青で染色した. 剖検眼として, 50歳未満13眼, 60~69歳18眼, 80歳以上12眼を用いた. 図4の如く, 乳頭縁P・黄斑中心窩Fを基準として, 等間隔で黄斑中心窩Fから耳側へ T_1 , T_2 , 乳頭縁Pから鼻側へ N_1 , N_2 を決めた. これらの

計測点から鼻側および耳側へ $215\mu\text{m}$ の範囲の色素上皮細胞の核をかぞえて色素上皮細胞数とした. ブルッフ膜と濃染組織の面積を画像処理装置で計測し, 幅 $430\mu\text{m}$ で除して, 当該組織の厚さとした. 脈絡膜毛細血管腔のほぼ真ん中を横切る線をブルッフ膜に平行に引き, 血管腔を横切る長さを画像処理装置で計測し, 幅

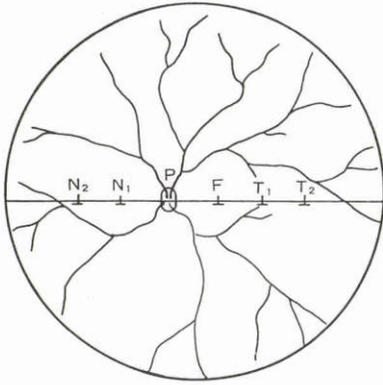


図4 網膜および脈絡膜の切片標本から観察部位として黄斑(F), 耳側網膜(T₁, T₂), 鼻側網膜(N₁, N₂)を選び出す方法を示す模式図。

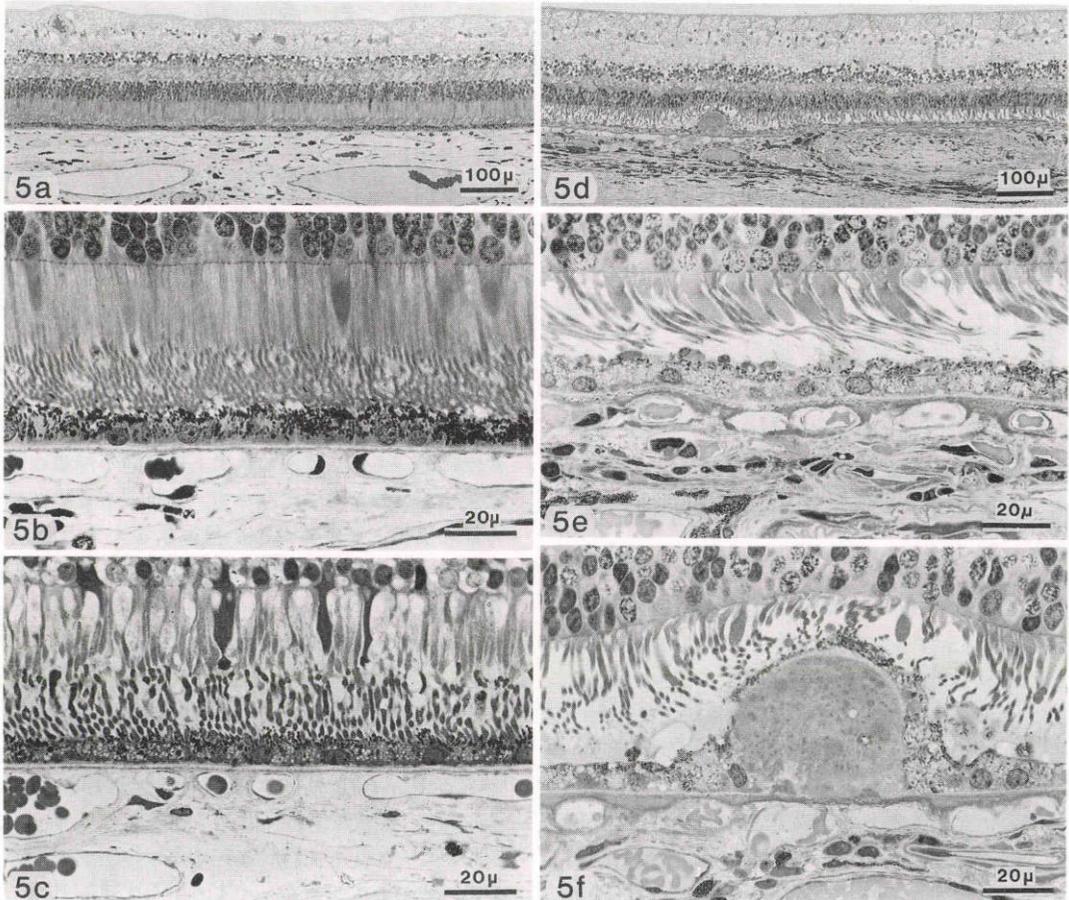


図5 切片標本より見た網膜, 脈絡膜の加齢変化を示す(トルイジン青). a) b) 36歳男性の耳側網膜 T₂. 色素上皮細胞は一層にきれいに配列し, 脈絡膜毛細血管の閉塞もなく, ブルッフ膜下の濃染組織もほとんどみられない(70倍, 450倍). c) 45歳女性の耳側網膜 T₂. 視細胞外節の歪曲化, 色素上皮細胞中の脂肪を含む顆粒の沈着, ブルッフ膜下濃染構造物の軽度沈着を認める(450倍). d) e) f) 80歳女性の耳側網膜 T₁. 色素上皮細胞には脂肪を含む顆粒が多数沈着し, メラニンも減少している. ドルーゼンにより色素上皮細胞は菲薄化し, ブルッフ膜下濃染組織も増加している(70倍, 450倍, 450倍).

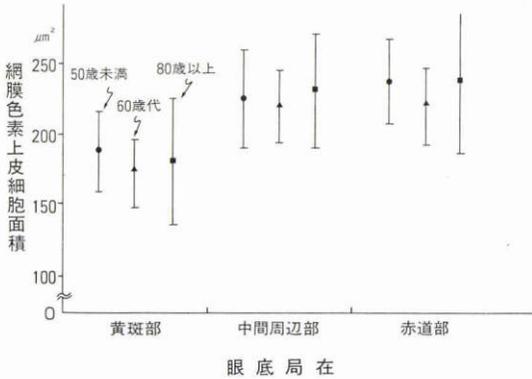


図6 眼底局在による加齢に伴う色素上皮細胞の面積の変化。

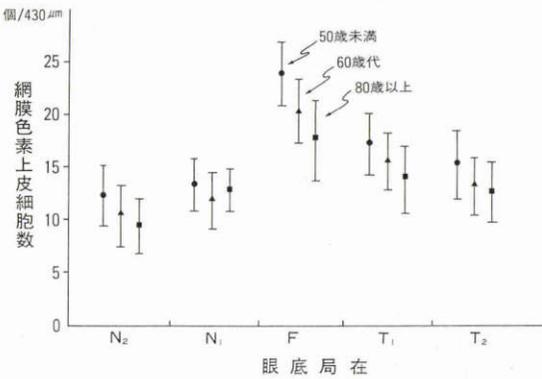


図7 眼底局在による加齢に伴う色素上皮細胞数の変化。

430 μ mで除して、ブルッフ膜下で脈絡膜毛細血管の占める割合とした。ドルーゼンの数はN₂からP、PからF、F、FからT₂の範囲に分けて数えた。このようにして計測したデータから、黄斑に特異的に起こる変化にはどのようなものがあるかを検討した。

2. 結果および考按

伸展標本による色素上皮細胞面積の加齢に伴う変化を図6、断面標本による色素上皮細胞数の加齢に伴う変化を図7に示す。色素上皮細胞は眼底の部位に関係なく、加齢に伴ってその数を減少していたが、黄斑中心窩での色素上皮細胞数は加齢に伴って特に急速に減少していた。これに反し、色素上皮細胞面積の平均は加齢に伴う変化をほとんど示していなかったが、標準偏差が大きくなっていった。これは、色素上皮細胞が加齢に伴って変性消失する場合、隣接する細胞がその部分にのびてくるだけで、その周囲の細胞にはあまりそ

表1 加齢に伴うドルーゼンの出現頻度。

年齢群	眼底局在			
	N ₂ -P	P-F	F	F-T ₂
50歳未満 (n=13)	3 (23.1%)	0	0	1 (7.6%)
60歳代 (n=17)	11 (64.7%)	7 (41.2%)	0	5 (29.4%)
80歳以上 (n=12)	9 (75.0%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)	9 (75.0%)

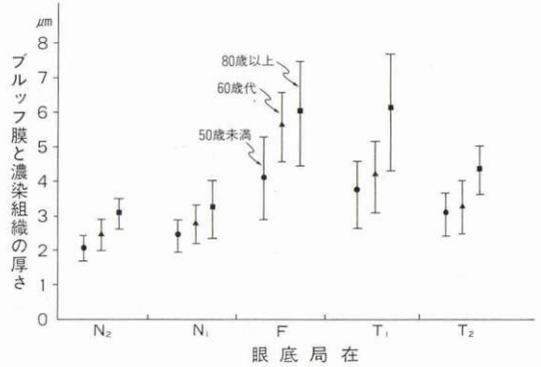


図8 眼底局在による加齢に伴うブルッフ膜と濃染組織の厚さの変化。

の影響がおよばないことを示している。従って急速に変性に陥っていく黄斑の色素上皮細胞の補填は黄斑だけでまかなわなくてはならず、残存する細胞に視細胞外節の貪食・処理のための重過ぎる大きな負担がかかってきて、最終的には代償不全に陥っていくものと考えられる。

ドルーゼンの出現頻度は、表1に示すように、加齢に伴って増加していた。また耳側にくらべ鼻側にドルーゼンが早く出現していたが、80歳以上では眼底の局在(部位)に関係なく、高率に出現していた。N₂からPとFからT₂の長さはFの長さの約16倍に相当するので、80歳以上の12眼中1眼のFにドルーゼンを認めたことは、老人性黄斑変性症の発生病理を考える上で、重要な意味をもってくるように思われる。

黄斑の色素上皮細胞の加齢変化が他の部位より早くはじまり、急速に進行していることと照らしあわせると、同じドルーゼンであっても、黄斑のものとは他の部位のものとは臨床的に存在の重みあるいは意義というものが違うように考えられる。高齢者の鋸状縁にドルーゼンや網膜下新生血管が高頻度に見られるが、新生血管黄斑症のような進行性病変を呈することのない

こと³³⁾を考え合わせると、黄斑以外の部位のドルーゼンは臨床的に良性であると考えてよいように思われる。

色素上皮細胞に接してブルッフ膜・脈絡膜毛細血管周囲におよぶトルイジン青に濃染する組織の厚さ(図8)は鼻側より耳側の方が厚いが、眼底の各部位で加齢に伴って増加していた。黄斑では50歳未満と60歳代の間で著しい増加がみられ、T₁では60歳代と80歳以上の間で増加が顕著であった。加齢に伴うブルッフ膜の肥厚は、先ず黄斑ではじまり周辺へと進んで行くものと考えられる。加齢に伴って色素上皮細胞とブルッフ膜との間に沈着する物質は、鼻側では主として限局性

のドルーゼンの形態をとり、耳側ではびまん性の基底層状沈着としてはじまり、高齢になるとドルーゼンも発生してくるものと考えられる。

伸展標本による脈絡膜毛細血管腔の血管板に占める割合の加齢に伴う変化を図9、断面標本による脈絡膜毛細血管腔のブルッフ膜下に占める割合の加齢に伴う変化を図10に示す。脈絡膜毛細血管は網目状配列をしており、黄斑では細かい密な網目であるが、周辺に行くに従って粗い網目となっている。F、T₁を含む黄斑部の若年者の血管腔の面積は他の部位に比べて広く、かつ加齢に伴う狭くなり方が急速であり、高齢者の血管腔は他の部位よりも狭くなっていた。これに反し、周辺に行くに従って脈絡膜毛細血管腔の加齢に伴う変化はごくわずかであった。黄斑部では、加齢に伴って脈絡膜毛細血管は狭細化し、色素上皮細胞と脈絡膜毛細血管との間の物質の移動を阻害するような濃染組織の増加という形態学的変化も強く起こっており、色素上皮細胞の機能は加齢に伴って低下せざるを得ない状態におい込まれていくものと考えられる。

老人性黄斑変性症のドライなタイプは、以上の所見からもわかるように、色素上皮細胞、ブルッフ膜、脈絡膜毛細血管の加齢変化の延長線上にあると捕えることが出来る。ドライなタイプの治療として適格なものを早急に見つけることは困難であるが、高齢者の色素上皮細胞による視細胞外節の貪食とその処理をいかに円滑に進めて行くかについて先ず解決する必要があると考える。

III 実験的網膜下新生血管に対する光凝固術の網膜脈絡膜におよぼす影響の形態学的検討

アルゴンレーザーの過剰光凝固によるブルッフ膜断裂部を通して脈絡膜血管から障害された色素上皮細胞下に新生血管が侵入してくるので、これは新生血管黄斑症の実験モデルとなり得る^{42)~48)}。また臨床的に用いる程度の出力のクリプトンレーザー光凝固でも、脈絡膜毛細血管内皮細胞の増殖によりブルッフ膜が二次的に破壊され、実験的網膜下新生血管が発生することが報告されている^{49)~53)}。しかしアルゴンレーザー光凝固では網膜障害が強く、理想的な実験モデルとはいえない難いところがある。そこで、先ず網膜障害が軽度で脈絡膜の凝固効率の良いフリーランニングモードNd:YAGレーザーを用い、網膜下新生血管の実験モデルを作製した。ついで、このようにして作られた網膜下

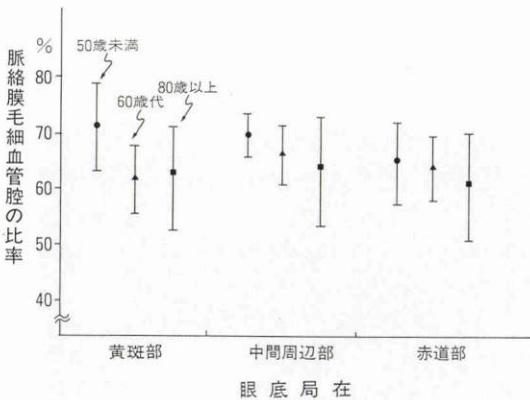


図9 伸展標本より見た、脈絡膜毛細血管板の中に脈絡膜毛細血管腔の占める割合を年齢群と眼底局在別に示す。

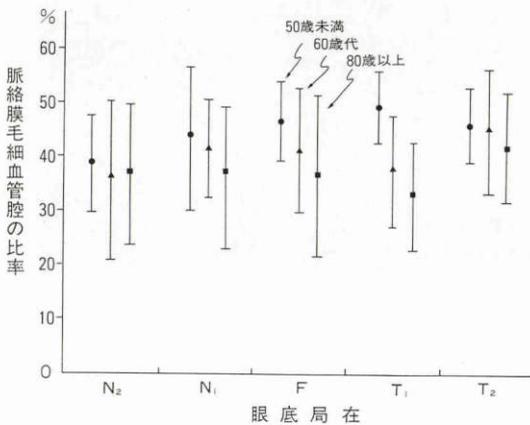


図10 切片標本より見た、脈絡膜毛細血管板の中に、脈絡膜毛細血管腔の占める割合を年齢群と眼底局在別に示す。

新生血管にクリプトンレーザー光凝固を行い、網膜下新生血管の閉塞効果および網膜障害の程度について形態学的に検討した。

1. フリーランニングモード Nd:YAG レーザー光凝固による実験的網膜下新生血管の作製

1) 実験方法

カニクイザルに沃素酸ソーダ25mg/kgの静注を1週間前および当日に行った後、フリーランニングモード Nd:YAG レーザーで眼底後極部に気泡が出る程度に強度の光凝固を行った。光凝固条件は照射径70 μ m、照射時間20ミリ秒、エネルギーは0.1~0.3Jであった。Nd:YAG レーザー光凝固後2週および6週で蛍光眼底造影を行い、網膜下新生血管の発生状態を観察した。Nd:YAG レーザー光凝固後6週で、総頸動脈よりメルコックス樹脂を注入し、脈絡膜血管鋳型標本を作製し、走査電子顕微鏡で観察した。一部のカ

ニクイザルでは型通りに眼球を摘出し、1%グルタルアルデヒド、2.5%ホルマリン混合液で固定後、光凝固部エポン包埋切片を作製し、光学顕微鏡、電子顕微鏡で観察した。

コントロールとして、沃素酸ソーダを投与しないで、Nd:YAG レーザー光凝固を施行し、眼底写真、蛍光眼底造影、光学顕微鏡、電子顕微鏡で観察した。

2) 結果および考按

沃素酸ソーダ投与群、非投与群ともに、光凝固直後の凝固斑は、全体に白色に混濁し、中央に網膜出血を認めるものもあった。光凝固後1週間では、色素沈着を伴った凝固斑となり、6週目でもほぼ同様の凝固斑を呈していた。沃素酸ソーダ投与群では、網膜下新生血管の発生率は、光凝固後2週で30%、光凝固後6週で20%であった。

光凝固後6週の脈絡膜血管鋳型標本では、直径0.5

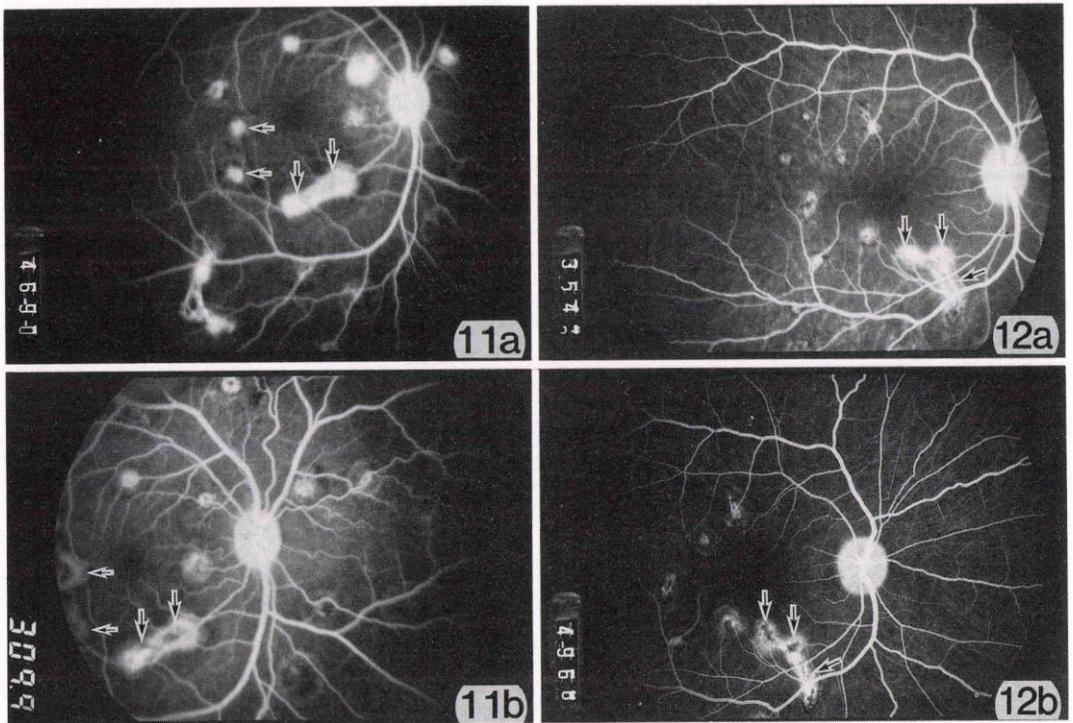


図11 沃素酸ソーダ投与群で実験的網膜下新生血管に対してクリプトンレーザー光凝固を行った例の蛍光眼底造影写真。a) Nd:YAG レーザー光凝固後2週で、矢印の部分に網膜下新生血管を認める。b) 網膜下新生血管は光凝固後6週でも残存していたため、クリプトンレーザー光凝固を行った。クリプトンレーザー光凝固後2週で矢印の如く、脈絡膜新生血管は消退している。

図12 沃素酸ソーダ非投与群の蛍光眼底造影写真。a) Nd:YAG レーザー光凝固後2週で矢印の部分に網膜下新生血管を認める。b) Nd:YAG レーザー光凝固後6週で、矢印の部分で網膜下新生血管は消退している。

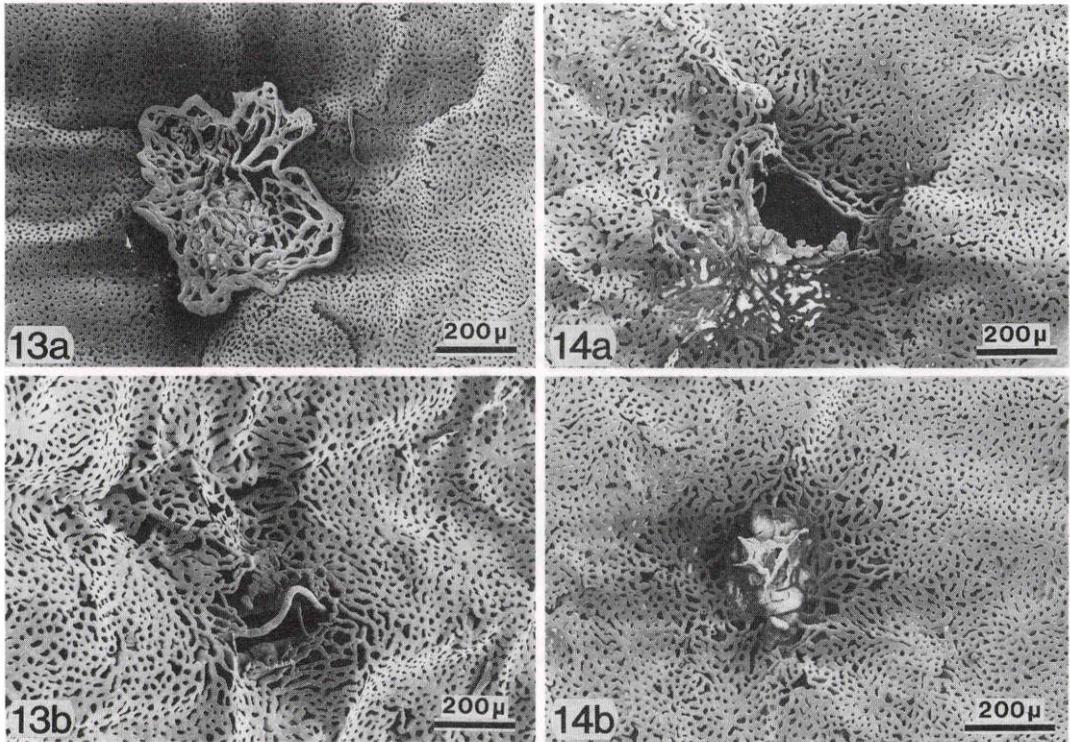


図13 沃素酸ソーダ投与群, Nd:YAG レーザー光凝固後6週の脈絡膜血管鋳型標本, a) 直径0.5mmにもおよぶ大きな網膜下新生血管を示す(50倍), b) 脈絡膜毛細血管の再生像もみられる(50倍).

図14 沃素酸ソーダ投与群, Nd:YAG レーザー光凝固後6週で網膜下新生血管がみられたためクリプトンレーザー光凝固が行われ2週間後の脈絡膜血管鋳型標本, a) 脈絡膜毛細血管の再生像がみられる(50倍), b) 脈絡膜毛細血管は消失している(50倍).

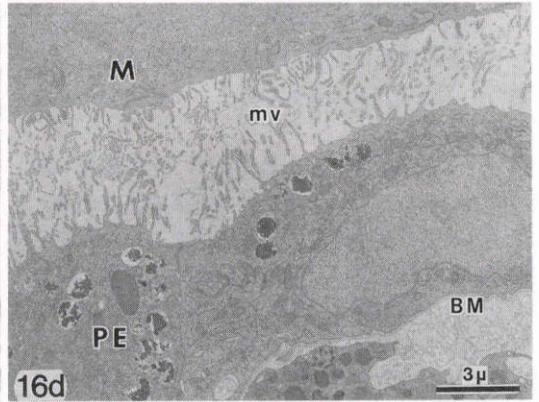
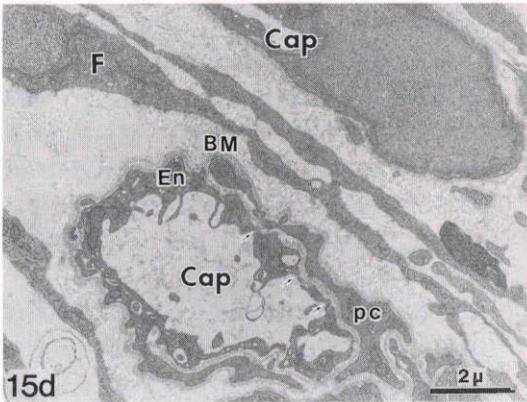
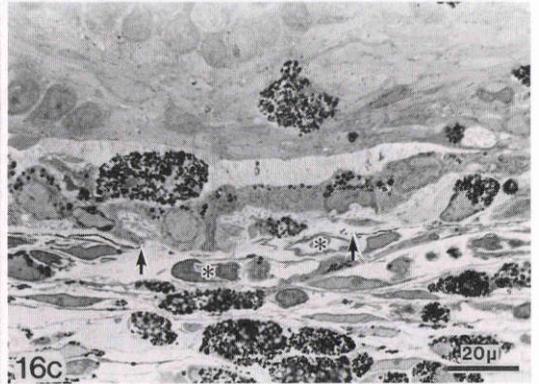
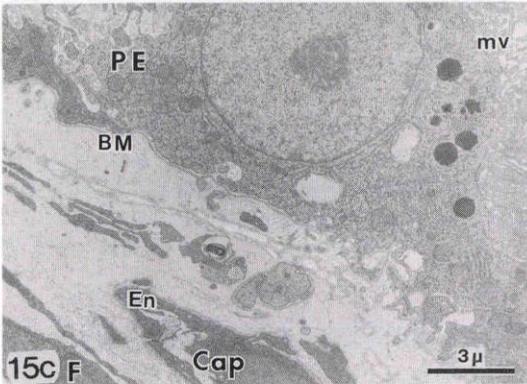
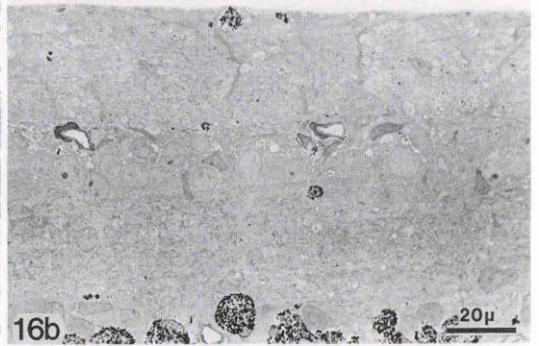
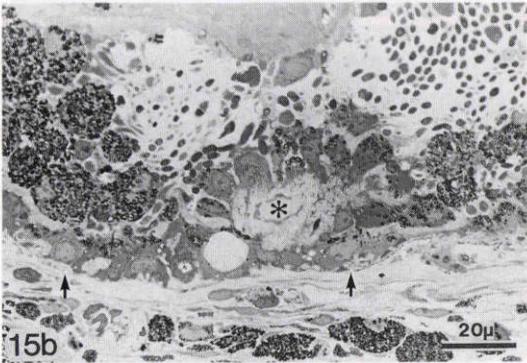
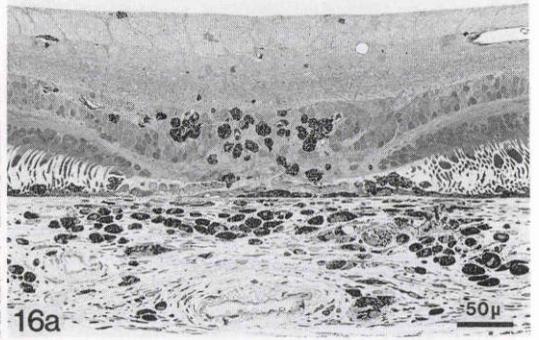
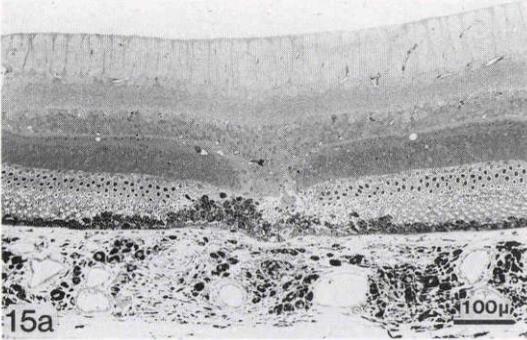
mmにもおよぶ大きな網膜下新生血管も認められたが, $100\mu\text{m}$ の拡がりしか持たない小型のものも存在していた。網膜下新生血管を認めないものでは光凝固部に相当して脈絡膜毛細血管の完全に消失したもの, 凝固部周辺から脈絡膜毛細血管の再生してきているものなどもみられた。

光凝固後6週の網膜下新生血管を伴った凝固斑を組織病理学的にみると, ブルッフ膜の断裂部より色素上皮細胞下に新生血管が発生し, 周囲は増殖した色素上皮細胞でかこまれていた。新生血管は内皮細胞と周辺細胞よりなり, 基底膜にかこまれていた。内皮細胞は, 脈絡膜毛細血管と同様に, 有窓構造を呈していた。凝固部の脈絡膜毛細血管は大部分が閉塞しており, 網膜下腔, 脈絡膜にもメラニンを貪食したマクロファージが多数みられた。網膜外顆粒層, 視細胞内節・外節の

軽度消失はみられたが, 網膜内層には障害は認められなかった。

沃素酸ソーダ非投与群では, 網膜下新生血管発生率は, 光凝固後2週で30%であったが, 光凝固後6週では網膜下新生血管は消退していた。従って, 網膜下新生血管を持続させることが出来ず, 新生血管黄斑症の実験モデルとはなり得ない。光凝固後6週の凝固巣を組織病理学的にみると, ブルッフ膜の断裂している部分に色素上皮細胞が重層して増殖し, 脈絡膜毛細血管は閉塞していた。

沃素酸ソーダ投与群の増殖した色素上皮細胞は, 新生血管を取り囲むように一層に増殖しているだけであったが, 沃素酸ソーダ非投与群では, 色素上皮細胞は, 新生血管が発生しないように, かつ断裂したブルッフ膜を補強するように増殖しているように思われる。



アルゴンレーザー強度凝固による網膜下新生血管発生活例では、外網状層までの組織破壊が強く、しかも網膜内層にもマクロファージがみられること⁴²⁾⁴³⁾は、網膜下新生血管の実験モデルとしてはフリーランニングモードNd:YAGレーザーより劣っていると云わざるを得ない。

2. 実験的網膜下新生血管に対するクリプトンレーザー光凝固の網膜脈絡膜におよぼす影響の形態学的検討

1) 実験方法

沃素酸ソーダ投与群Nd:YAGレーザー光凝固後6~8週で、蛍光眼底造影で確認された網膜下新生血管にクリプトンレーザー光凝固を行った。凝固条件は、照射径100~200 μ m、照射時間0.2秒、エネルギー60~80mWであった。クリプトンレーザー光凝固後2~3週間で蛍光眼底造影を行い、網膜下新生血管の閉塞を確認した後、総頸動脈より、メルコックス樹脂を注入し、脈絡膜血管鋳型標本を作製し、走査電子顕微鏡で観察した。一部のカニクイザルでは型通りに眼球を摘出し、1%グルタルアルデヒド、2.5%ホルマリン混合液で固定後、光凝固部のエポン包埋切片を作製し、光学顕微鏡、電子顕微鏡で観察した。

2) 結果および考按

Nd:YAGレーザー光凝固後6週で増殖した網膜下新生血管をクリプトンレーザーで光凝固した場合の蛍光眼底造影では、新生血管よりの蛍光漏出は消失し、凝固部は低蛍光のパンチアウト像を呈していた。脈絡

膜血管鋳型標本では、脈絡膜毛細血管の欠損部にわずかに微細な毛細血管を認めるのみで、網膜下新生血管は消退していた。

クリプトンレーザー光凝固部を光学顕微鏡で観察すると、ブルッフ膜の断裂部にわずかに再生した毛細血管を認めるのみで、網膜下新生血管は認められなかった。色素上皮細胞はほぼ一層に再生配列していたが、視細胞内節・外節、外顆粒層は消失していた。内顆粒層、脈絡膜にはメラニンを貪食したマクロファージが多数集簇し、同様な細胞は網膜下腔や神経線維層にもみられた。光凝固中央部の色素上皮細胞と神経網膜の接合部を電子顕微鏡で観察すると、視細胞は消失し、ミュラー細胞の微絨毛が色素上皮細胞の微絨毛と直接に接していた。網膜下腔にはメラニンを多数貪食したマクロファージがみられた。

クリプトンレーザー光凝固により網膜下新生血管の閉塞は達成されていたが、網膜では神経線維層まで、脈絡膜では深層まで光凝固の影響がみられることがわかった。

網膜下新生血管の選択的光凝固に対し様々な波長のレーザーが試みられている。色素レーザーの黄色、橙色、赤色の3種の波長の違いによる凝固組織の選択性を組織学的に検討した報告によると、網膜下新生血管の光凝固には橙色が最も閉塞効果にすぐれており、出力は中等度以上の凝固条件を用いる必要があると考えられている。しかし私達はクリプトンレーザーより更に波長の長いNd:YAGレーザーにより網膜障害を

図15 沃素酸ソーダ投与群、Nd:YAGレーザー光凝固後6週の網膜下新生血管発生活例の組織像。a) b) 光凝固部の光学顕微鏡像。2本の矢印の間のブルッフ膜断裂部から色素上皮細胞下に新生血管(*)が発生し、周囲は増殖した色素上皮細胞でかこまれており、凝固部の脈絡膜毛細血管は大部分閉塞し、網膜下腔、脈絡膜にもメラニンを貪食したマクロファージが多数認められる。網膜外顆粒層、視細胞内節の軽度消失はみられるが、網膜内層には障害は認められない(トルイジン青、75倍)。c) d) 網膜下新生血管部の電子顕微鏡像。色素上皮細胞(PE)の下方に毛細血管(Cap)と線維芽細胞(F)がみられる。新生血管は内皮細胞(En)と周辺細胞(pc)よりなり、基底膜(BM)にかこまれている。内皮細胞は、小さな矢印で示す如く有窓構造を呈している(3,600倍、5,500倍)。

図16 クリプトンレーザー光凝固後2週の組織像。a) b) c) 光凝固部の光学顕微鏡像。2本の矢印の間のブルッフ膜断裂部に脈絡膜毛細血管(*)を認めるが、網膜下新生血管は消退している。色素上皮細胞はほぼ一層に再生配列しているが、視細胞内節・外節、外顆粒層は消失している。内顆粒層、脈絡膜にはメラニンを貪食したマクロファージが多数集簇しており、同様な細胞は網膜下腔や神経線維層にもみられる(トルイジン青、150倍、475倍、475倍)。d) 光凝固部中央の色素上皮細胞と神経網膜の接合部の電子顕微鏡像。視細胞は消失し、ミュラー細胞(M)の微絨毛(mv)が色素上皮細胞(PE)の微絨毛(mv)と直接に接している(3,600倍)。

最小限におさえて、かつ網膜下新生血管の十分な閉塞をもたらすことをすでに報告しており¹¹⁵⁾¹¹⁶⁾¹²⁹⁾、今後は各種レーザーの選択的光凝固の比較検討がなされるべき時期に来ていると思う。

IV 手術用顕微鏡網膜光障害の 紫外線カットフィルターに よる予防の可能性の検討

ヒト、サルなどの霊長類では、波長300nm以下の紫外線および1,500nm以上の遠赤外線は角膜で吸収され、300~400nmの紫外線は水晶体で吸収され、400~1,400nmの可視光線および近赤外線が眼底に透過される。網膜に達した光の一部は視細胞内に吸収され光覚を生じ、残る大部分の光は、波長が長くなるほど網膜での吸収は少なく、脈絡膜まで透過するので、眼底に達し網膜で吸収される光は可視光線が最も大きくなる⁵⁴⁾。

網膜の光による損傷は機械的損傷、熱障害、光化学反応の3種に分けられ、その程度は波長、エネルギー量(出力)、照射時間により決定される^{55)~57)}。機械的損傷は 10^{-9} ~ 10^{-12} 秒の超短時間の光照射により惹起される。波長550nm以上の光が数ミリ秒以上照射され、網膜の温度が 10°C 以上上昇すると非可逆的組織凝固が起こる。波長400~550nmの光が長時間照射され網膜の温度の上昇が数 $^{\circ}\text{C}$ 程度の場合に光化学反応が惹起される^{58)~64)}。老人性黄斑変性症の発生原因の一つとして網膜光化学反応が考えられており、白内障手術時の眼内レンズ移植眼では、300~400nmの紫外線を吸収していた水晶体が存在しないから⁵⁴⁾、手術用顕微鏡照射光のうち300~400nmの波長部分が網膜に直接投入され光化学反応が強く惹起されることになる。

私達が日常診療に用いている眼底検査、硝子体手術などの診断、治療器具の中にも不用意な使い方をすると網膜障害を起しかねないものが多数みられる^{54)~92)}。倒像鏡の照射光により実験的に網膜障害を引き起こし、その後数年して更に網膜下新生血管を惹起したという報告もある⁷³⁾。手術用顕微鏡の照射光によっても網膜障害を引き起こす^{74)~92)}。眼内レンズ移植術が普及するにつれて手術用顕微鏡の照射光による網膜障害が増加する可能性があるため、紫外線カットフィルターを使用し網膜光化学反応による網膜光障害の予防の可能性について検討した。まず照射光のエネルギー量、照射時間と網膜障害の程度との関係について調べた。次いで紫外線カットフィルターによるエネ

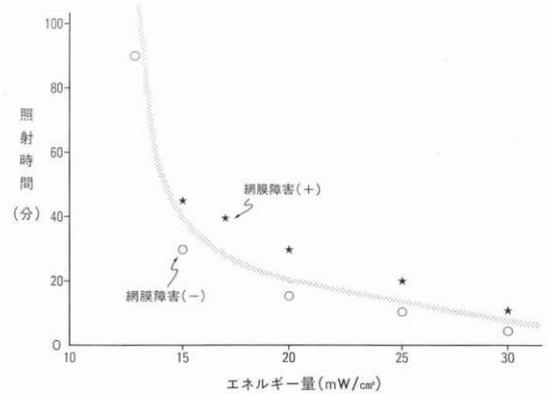


図17 手術用顕微鏡照射光のエネルギー量と照射時間と網膜障害の関係を示す網膜損傷閾値曲線。

ルギー量と網膜障害度の変化、および網膜障害を組織病理学的に検討した。最後に眼内レンズ移植術に際して紫外線カットフィルターを装着することにより網膜光障害を予防出来るかどうかについて調べた。

1. 照射光のエネルギー量、照射時間と網膜障害

1) 実験方法

カニクイザル5頭10眼を用いた。トプコン手術用顕微鏡 OMS-320を使い照射面積を一定にし、対物レンズより175mmの焦点面で照射光の単位面積および時間当りのエネルギー量をラジオメーターを用いて測定した。深麻酔下で頭部・眼球を固定し、散瞳下に一定のエネルギー量で左右眼に別々の時間光照射を行った。照射後3日目に眼底写真撮影、蛍光眼底造影を行い網膜障害の有無について判定した。

2) 結果および考按

図17は、横軸に照射光のエネルギー量、縦軸に照射時間を取り、網膜障害の出現したところに星印、網膜障害のみられなかったところに丸印をプロットしたものである。それぞれの印の間を結んだ曲線が網膜損傷閾値曲線である。照射光のエネルギー量が、 $15\text{mW}/\text{cm}^2$ から $30\text{mW}/\text{cm}^2$ の間では、エネルギー量と照射時間の積がほぼ一定となる。これは、網膜光障害の程度は照射光にさらされる時間が長いほど重篤になるという Calkins 等の報告に一致する⁶⁹⁾。エネルギー量 $13\text{mW}/\text{cm}^2$ 以下ではほとんど網膜障害は出現しないと思われる。Zeiss OPMI-6型手術用顕微鏡の照射光のエネルギー量を測定したところ、High Settingで $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 、Low Settingで $15\text{mW}/\text{cm}^2$ であったので、High Settingでは10分以上の光照射で網膜障害が惹起される計算になる。しかし眼内レンズ移植後では波

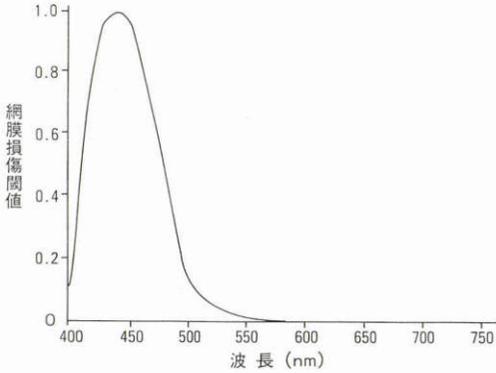


図18 光の波長と網膜損傷閾値の関係を示す表⁹⁴⁾から作製したグラフ。

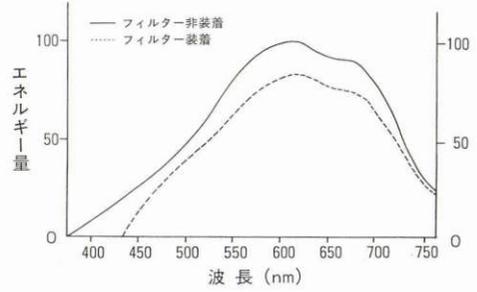


図20 手術用顕微鏡照射光の波長とエネルギー量の関係を示す曲線、フィルター装着により実線から点線のようにエネルギー量が減退する。

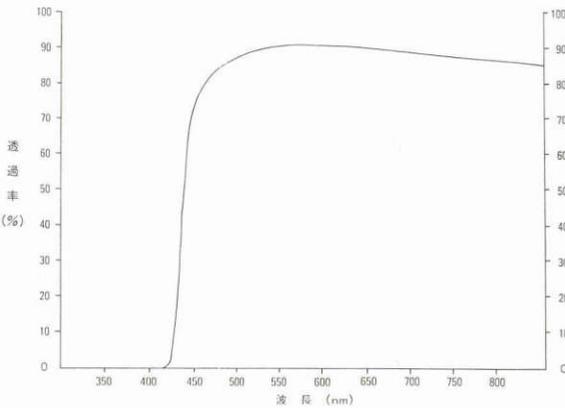


図19 紫外線シャープカットフィルター (HOYA Y-44) 透過率曲線。

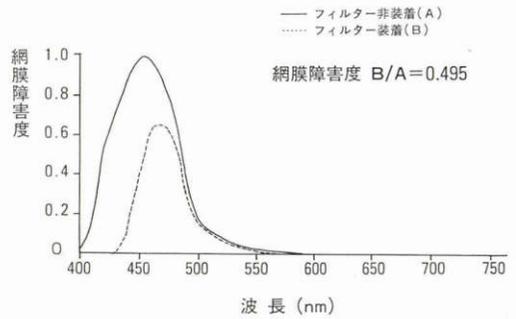


図21 手術用顕微鏡照射光の波長と網膜障害度 (エネルギー量×網膜損傷閾値) の関係を示す曲線、フィルター装着により実線から点線のように網膜障害度は減弱する。

長300~400nmの光が直接眼底に照射されるので、網膜障害を惹起する照射時間は更に短くなる。

2. 紫外線カットフィルター装着によるエネルギー量、網膜障害度の変化

網膜に光化学反応を生じる閾値と波長の関係は、短波長ほど急激に閾値が小さくなるが、透光体での光の吸収が存在するため角膜上から光を照射した場合は、435nmの波長が最も閾値が低くなる⁹³⁾。図18は、Wolbarshtらにより発表された光の波長と網膜損傷閾値の関係を示す表⁹⁴⁾(435nmの損傷を基準とし、その他の波長の網膜に対する影響を示したもの)から作製した図である。網膜損傷閾値は最も強い網膜障害を引き起こす波長435nmの障害度を1とし、相対的にあらわしている。大部分の網膜障害は500nm以下の波長で起こる。

紫外線カットフィルターとして保谷シャープカットフィルター(Y-44)を使用した、図19はこのフィルターの透過曲線であり、波長420nmより短波長の光はほとんどカットされる。網膜障害に影響のある420~450nmの光の透過率はかなり減弱されるが、450nm以上の光は10~20%カットされるだけである。

トプコン手術用顕微鏡 OMS-320の照射光の波長とエネルギー量の関係を図20に示す。最もエネルギー量の高い波長620nmを100とした相対値で示してある。紫外線カットフィルターにより波長440nm以下のエネルギー量はほとんど零になるが、他の波長の部分でもエネルギー量は5~20%減弱する。エネルギー総量はシャープカットフィルター(Y-44)を装着することにより21%減弱する。

手術用顕微鏡照射光の各波長におけるエネルギー量と網膜損傷閾値の積を合計したものは網膜障害の程度を示すと考えてよいと思われるので、これを網膜障害

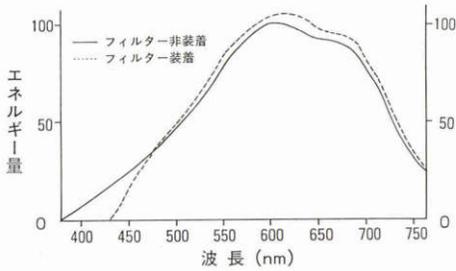


図22 フィルター装着時と非装着時のエネルギー総量を同一にした場合、手術用顕微鏡照射光の波長とエネルギー量の関係を示す曲線は、フィルター装着により実線より点線のように右方移動する。

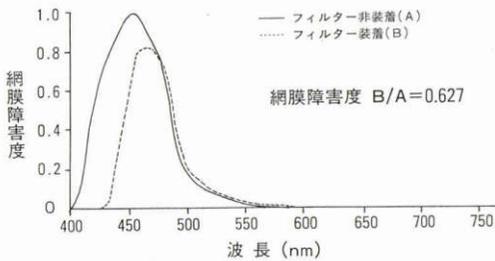


図23 フィルター装着時と非装着時のエネルギー総量を同一にした場合、手術用顕微鏡照射光の波長と網膜障害度（エネルギー量×網膜損傷閾値）の関係を示す曲線は、フィルター装着により実線より点線のようになる。

表2 手術用顕微鏡照射光のエネルギー量を20mW/cm²とし、カニクイザル3頭の右眼にフィルターを装着せず、左眼にフィルターを装着して、20分、30分、40分ずつ照射し、照射後3日目に眼底写真、蛍光眼底造影を行い、白斑と蛍光漏出の状態をまとめた。

照射時間	フィルター装着なし		フィルター装着	
	白斑	蛍光漏出	白斑	蛍光漏出
20分	小さくや、薄い	なし	小さく薄い	なし
30分	中等大や、濃い	中等度	中等大や、薄い	軽度
40分	大きく濃い	高度	大きく濃い	高度

度と定義する。紫外線カットフィルター非装着および装着時の網膜障害度曲線は図21の如くであり、フィルターを装着することにより、21%のエネルギー量減弱に対して、網膜障害度はほぼ半分に低下する。紫外線カットフィルターによる網膜光障害減弱に対して、エネルギー量の減弱と網膜障害度の低下のどちらが重要

なファクターになるかを明らかにするために、フィルターの有無に関係なく、エネルギー量を同一にして、カニクイザルの片眼にフィルターを装着せず、他眼にフィルターを装着して同一時間光照射し網膜障害の程度について検討した。図22はその時の波長とエネルギー量の関係を示す。波長440nm以下のエネルギーはフィルター装着により消失している。波長と網膜障害度の関係は図23の如くで、フィルター装着により網膜障害度は約63%に減弱している。

手術用顕微鏡照射光のエネルギー量を20mW/cm²、照射時間を20分、30分、40分として、片眼にフィルターを装着せず、他眼にフィルターを装着し実験を行い、光照射後3日目に、検眼鏡および蛍光眼底造影により網膜障害の程度を検討した。検眼鏡でみえる白斑の形態と蛍光眼底造影上の蛍光漏出の状態をまとめたのが表2である。40分照射では、フィルター装着に関係なく、大きく濃い白斑となり、蛍光漏出も高度であり、フィルターの効果はみられなかった。フィルターを装着することにより、30分照射までは網膜障害は確かに減弱していた。一方、20分照射でもフィルターを装着したにもかかわらず網膜障害が惹起されたことより、フィルターの効果を過信することは危険であると思われる。紫外線カットフィルターによる網膜光障害の減弱の理由として、エネルギー量の減弱の方が、紫外線カットより網膜障害度の低下にとって重要なファクターになるように思われる。

3. 手術用顕微鏡網膜光障害の組織病理学的検討

1) 実験方法

深麻酔、散瞳下のカニクイザル眼底にトブコン手術用顕微鏡OMS-320を用いてエネルギー量20mW/cm²の照射光を30分間照射した。照射後3日目、4カ月半に眼底検査、蛍光眼底造影を行い、摘出眼球を1%グルタルアルデヒド、2.5%ホルマリン混合液に固定し、光障害部の網膜・脈絡膜を細切し、エポン包埋ブロックを作製し、光学顕微鏡および電子顕微鏡で観察した。

2) 結果および考按

光照射後3日目の眼底写真では、黄斑部に1/2乳頭径大の白色混濁巣が見られ、蛍光眼底造影では蛍光の漏出を認めた。光学顕微鏡で観察すると、色素上皮細胞は著しく腫脹し、所々に空胞を形成し、メラニンの分布も乱れていた。視細胞外節も腫脹し、網膜下腔にうすく滲出液が貯溜していた。外顆粒層より内側の網膜および脈絡膜には異常所見を認めなかった。電子顕微鏡では、色素上皮細胞のミトコンドリアの空胞変性が

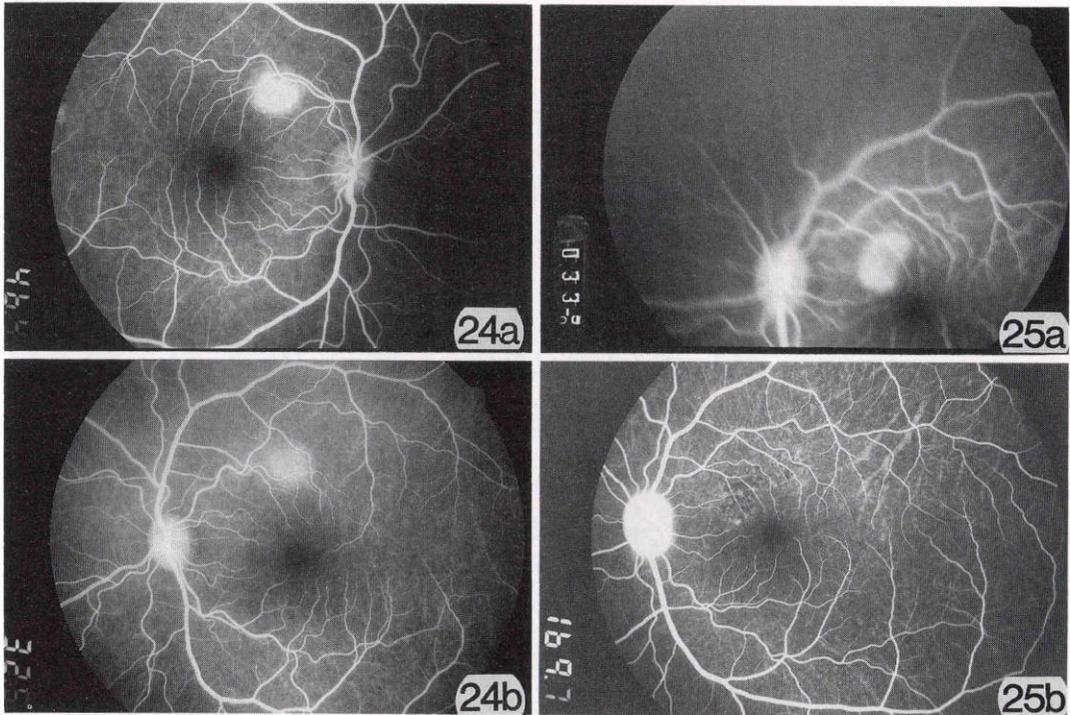


図24 手術用顕微鏡照射光のエネルギー量を $20\text{mW}/\text{cm}^2$ とし、右眼にフィルターを装着せず、左眼にフィルターを装着して30分間照射し、照射後3日目に蛍光眼底造影を行った。蛍光漏出は右眼(a)にくらべ左眼(b)で減弱していた。

図25 手術用顕微鏡照射光のエネルギー量を $20\text{mW}/\text{cm}^2$ とし、フィルターを装着せず、30分間照射した。a) 照射後3日目の蛍光眼底造影にて光障害部に蛍光漏出を認めた。b) 4.5カ月後には光障害部に window defect を示していた。

みられ、単一のものから癒合したものまでみられた。色素上皮細胞の細胞内小器官をみると、メラニン、phagolysosome, melanolysosomeなどは網膜下腔側に偏在していた。視細胞外節円板には、分節化したり、コイル状を呈するものまで見られた。光照射後4カ月半では、うすい脱色素斑を残すのみとなり、蛍光眼底造影では window defect を呈していた。光学顕微鏡で観察すると、色素上皮細胞は一層に配列し、メラニンの分布が乱れていた。外顆粒層から内側の神経網膜および脈絡膜に著変を認めなかった。電子顕微鏡で観察すると、メラニンは減少し、リポフスチン、phagolysosomeが増加し、色素上皮細胞中にびまん性に分布していた。視細胞外節円板には分節化したものもみられた。ブルッフ膜、脈絡膜毛細血管には異常を認めなかった。これらの所見は、加齢に伴う変化とよく一致しており、光障害により加齢変化が加速されることを示唆している。

4. 眼内レンズ移植術における紫外線カットフィルターの臨床的効果の検討

1) 対象および方法

両眼の老人性白内障患者30症例に対してトプコン手術用顕微鏡OMS-320を用いて水晶体計画囊外摘出術、水晶体囊内眼内レンズ移植術を施行した。手術用顕微鏡照射光のエネルギー量を対物レンズから175mmの焦点面で測定し、 $20\text{mW}/\text{cm}^2$ にセットし、後房レンズ移植後片眼に保谷シャープカットフィルター(Y-44)を装着し手術を続行し、他眼にはフィルターを装着せずに手術を続けた。術後1~2週、3カ月目に視力検査、眼底検査、蛍光眼底造影を行い、手術用顕微鏡による網膜光障害の発生について判定した。

2) 結果および考按

表3に手術時間、術後矯正視力、網膜光障害発生頻度を示す。紫外線カットフィルター装着群および非装着群の間に手術時間、術後視力に差異はみられなかつ

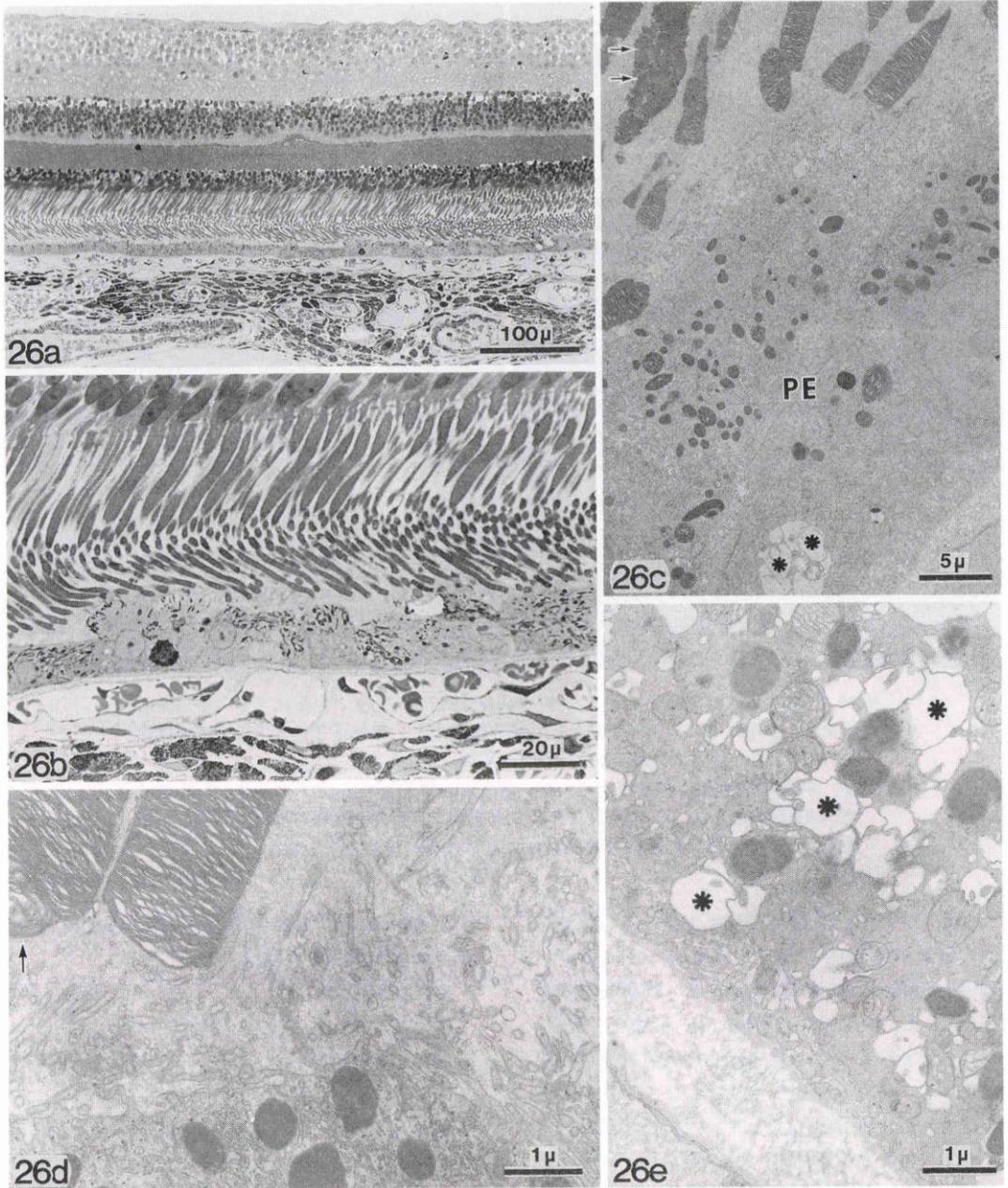


図26 手術用顕微鏡照射光のエネルギー量を $20\text{mW}/\text{cm}^2$ とし、フィルターを装着せず30分間照射し、3日後の光障害部の顕微鏡像。a) b) 色素上皮細胞は著しく腫脹し、所々に空胞を形成し、メラニンの分布も乱れている。視細胞外節も腫脹し網膜下腔にはうすく滲出液が貯溜している。外顆粒層より内側の網膜および脈絡膜には異常を認めない(トルイジン青, 135倍, 540倍)。c) d) e) 視細胞外節, 色素上皮細胞, ブルッフ膜, 脈絡膜毛細血管の電子顕微鏡像。色素上皮細胞は2層になっており, ブルッフ膜に面する色素上皮細胞にはミトコンドリアの空胞変性(★)が多数認められる。視細胞外節円板には矢印の如く, 分節化したり, コイル状を呈しているものもみられる(2,200倍, 10,800倍, 10,800倍)。

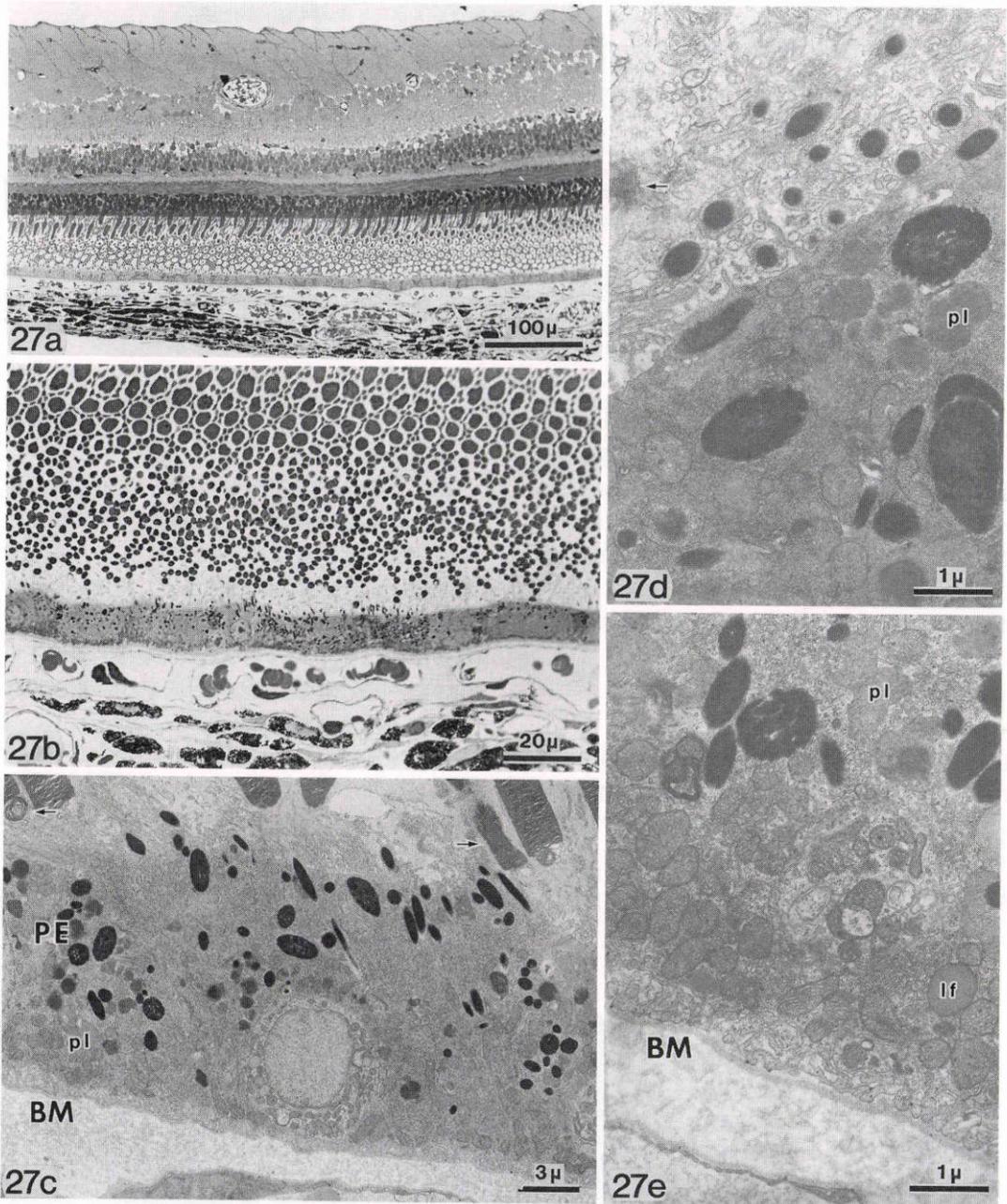


図27 手術用顕微鏡照射光のエネルギー量を $20\text{mW}/\text{cm}^2$ とし、フィルターを装着せず30分間照射し、4カ月半後の光障害部の組織像。a) b) 色素上皮細胞は一層に配列し、メラニンの分布が乱れている。外顆粒層から内側の神経網膜および脈絡膜に著変を認めない(トルイジン青, 135倍, 540倍)。c) d) e) メラニン、リポフスチン(lf)、phagolysosome(pl)などが色素上皮細胞中にびまん性に分布している。視細胞外節円板には矢印の如く、分節化したものもみられる(3,000倍, 10,800倍, 10,800倍)。

表3 眼内レンズ移植術における紫外線カットフィルターの臨床的効果

	紫外線カットフィルター	
	非装着群 (30眼)	装着群 (30眼)
年齢	60~91歳 (74.2±7.2歳)	
手術時間		
IOL 移植まで	17~42分 (29.1±7.0分)	17~45分 (30.2±6.0分)
IOL 移植から終了まで	8~30分 (14.7±4.6分)	7~25分 (14.6±4.5分)
合計	30~60分 (43.8±8.6分)	29~65分 (44.7±8.9分)
術後屈折率 (曲面) (円柱)	-4~+1.75 (-0.54± -5~ 0 (-1.52±1.52)	-3~+3 (-0.24±1.29) -6~ 0 (-2.22±1.56)
術後矯正視力	0.1~1.5 (0.84±0.33)	0.3~1.5 (0.82±0.32)
網膜光障害発生病例	2眼 (6.7%)	0

た。網膜光障害発生病例の眼底および蛍光眼底造影写真は図25のカニクイザル実験例と同様の所見を呈していた。フィルター非装着群では網膜光障害を2例(6.7%)に惹起していたが、フィルター装着群では網膜光障害はみられなかった。

網膜光障害を認めた2症例について詳述する。

症例2：T.O. 65歳，男性

主訴：両眼視力低下

既往歴，家族歴：特記すべき事なし

現病歴：昭和55年頃より両眼視力低下が出現し，白内障にて近医で加療していた。自動車運転免許更新時不合格となり，白内障手術希望にて来院した。

初診時所見：昭和61年12月10日

視力 RV=0.4 (0.5p×+0.75○

cyl-1.0 Ax 90°)

LV=0.2 (n.c.)

両水晶体皮質混濁

経過：昭和62年1月22日に左眼，1月29日右眼の水晶体計画囊外摘出術ならびに眼内レンズ移植術を施行した。右眼手術時には紫外線カットフィルターを装着，左眼には装着せず手術を施行した。術後16日目の蛍光眼底造影検査により左眼の乳頭上方に過蛍光の病巣を認めた(図28a)。3カ月目の蛍光眼底造影検査でも左眼の同一場所に病巣を認めた(図28b)。術後視力は右(1.2p×IOL)(1.5×IOL×+0.5○cyl-1.0 Ax120°)，左(0.6×IOL)(1.5×IOL×+0.5○cyl-3.5 Ax15°)であった。

症例6：W.K. 82歳，男性

主訴：右視力低下

既往歴，家族歴：特記すべき事なし

現病歴：昭和61年4月より右視力低下を自覚し近医にて老人性白内障と診断され加療していた。

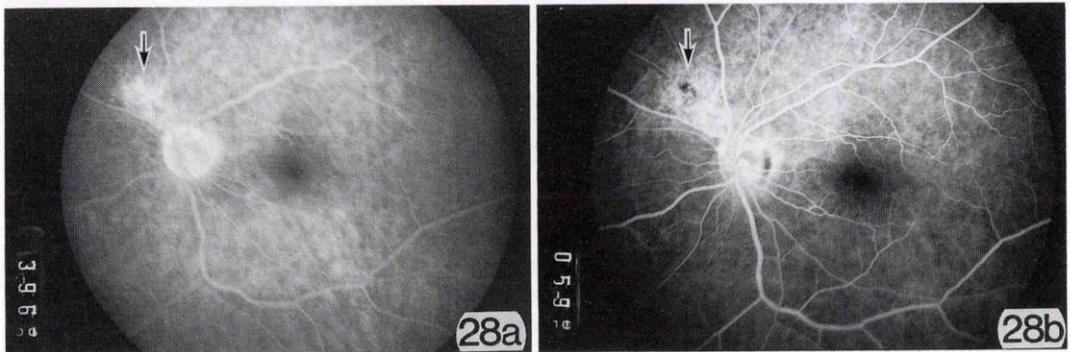


図28 手術用顕微鏡照射光による網膜光障害発生病例(症例2, 65歳, 男性)。眼内レンズ移植後フィルターを装着せず手術を続行した。a) 術後16日目の蛍光眼底造影で，乳頭の上鼻側に矢印で示すような蛍光漏出を認めた。b) 術後3カ月では蛍光漏出は消失していた。

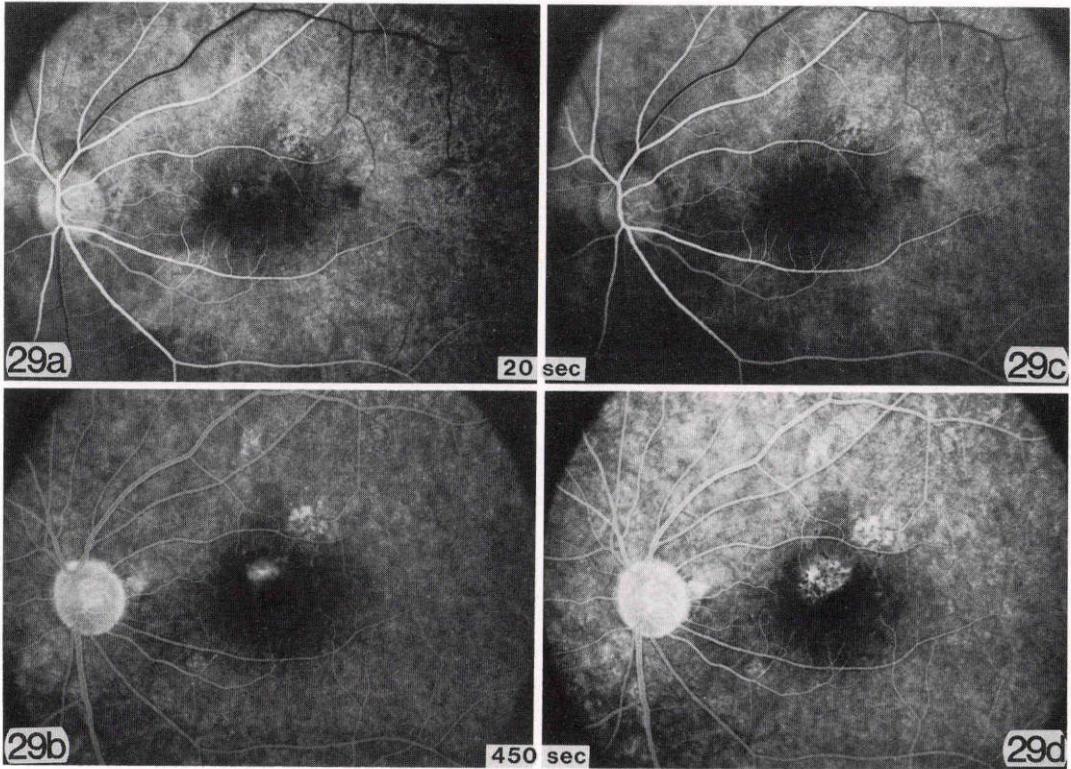


図29 症例9の新生血管黄斑症に対するフリーランニングモードNd：YAGレーザー光凝固術前(a, b)および1カ月後(c, d)における蛍光眼底造影。

初診時所見：昭和62年2月3日

視力 RV=m.m. (n.c.)

LV=0.01 (0.02×+4.0)

両水晶体はほぼ全体に混濁していた。

経過：昭和62年3月12日に右眼、3月9日に左眼の水晶体計画囊外摘出術ならびに眼内レンズ移植術を施行した。右眼には紫外線カットフィルターを装着、左眼は装着しなかった。3月17日の蛍光眼底造影検査で左眼の後極部に過蛍光の病巣を認めた。術後視力は右(0.1×IOL)(0.3×IOL×-3.0〇cyl-3.0 Ax90°)、左(0.5×IOL)(1.0×IOL×-0.75〇cyl-0.75 Ax55°)であった。右眼の視力が悪いのは術後無菌性眼内炎、フィブリン析出を併発したためであり、網膜レベルでは異常を認めなかった。

従って手術用顕微鏡照射光エネルギーを20mW/cm²以下で使用するのであれば紫外線カットフィルターは網膜障害の予防に有効であることが判明した。手術用顕微鏡照射光による網膜光障害を予防する方法としては、出来のだけ弱いエネルギー量の照射で出来

るだけ手術時間を短縮するように努めることが基本である。それでも網膜光障害を惹起する可能性のある場合には、眼内レンズ移植後、角膜に不透明物質を置くこと⁸⁴⁾、前房内に空気を注入して光の集束を防ぐこと、眼内レンズ移植後直ちに縮瞳させることなどと同じように手術用顕微鏡に紫外線カットフィルターを装着することも推奨される。

V 新生血管黄斑症に対するフリーランニングモードNd：YAGレーザー光凝固療法

老人性黄斑変性症に代表される新生血管黄斑症のレーザー光凝固療法の治療効果は、網膜脈絡膜の限局性熱凝固による。レーザー照射により惹起される組織の凝固の強さ、広がりには、(1)レーザーの中間透光体および網膜内通過中の光散乱、(2)レーザー照射部組織中に含まれるメラニン、ヘモグロビン、キサントフィルによる光吸収、(3)波長、照射径、照射エネルギー(出力)、照射時間などのレーザーの物理的原因により

影響される⁹⁵⁾。理想的光凝固療法の条件は、中間透光体による吸収、散乱が少なく、黄斑の神経網膜にあるキサントフィルに吸収させず、色素上皮細胞・脈絡膜メラノサイトのメラニンに強く吸収され、新生血管中のヘモグロビンに多く吸収され、視細胞への障害が少ないことである⁷⁶⁾。アルゴン(緑)レーザー^{97)~99)}、クリプトン(赤)レーザー^{96)100)~113)}、色素レーザー¹¹⁴⁾、Nd:YAGレーザー(連続波、フリーランニングモード)¹¹⁵⁾¹¹⁶⁾などの使用により、アルゴン(青-緑)レーザー¹¹⁷⁾¹²⁸⁾による網膜内層の障害が軽減され、脈絡膜由来新生血管の選択的・効果的な閉塞が容易になってきた。

昭和59年より発症早期の新生血管黄斑症に対して、網膜下新生血管を選択的に凝固し、かつ網膜障害を出来るだけ少なくする目的でフリーランニングモードNd:YAGレーザー光凝固療法を行ってきたが、ここに14症例17眼についてまとめてみた。

1. 対照および方法

特別な眼合併症、家族歴を有さず、初期の新生血管黄斑症と診断された14症例17眼に対して、蛍光眼底造影により認められた網膜下新生血管部にLASAG社製“Microruptor II”によりフリーランニングモードNd:YAGレーザー光凝固を施行した。照射条件として、照射径70μm、照射時間10msec~20msec、出力は照射時の凝固斑の出現様式により決め、検眼鏡的にわずかに凝固斑の認められる弱度凝固と明瞭な凝固斑を認める中等度凝固を行った。組織学的には、弱度凝固

では視細胞内節・外節、色素上皮細胞、脈絡膜内層が凝固される。中等度凝固では、網膜外顆粒層から脈絡膜の中血管までが凝固される¹³⁹⁾。光凝固前後で視力検査、眼底検査、蛍光眼底造影、自動静的視野計“OCTOPUS”による中心視野検査を経時的に行い、網膜下新生血管閉塞効果と黄斑部視機能への影響について検討した。中心視野検査は、背景輝度4asb(1.27cd/m²)、視標サイズ3(視覚0.43°=ゴールドマン視野計4mm²に相当)、視標呈示時間0.1秒の標準条件下で行い、プログラムとして、私達が作製した中心0°を中心に菱形に1度間隔で57点測定するSargonプログラムを主に

表5 新生血管黄斑症に対するフリーランニングモードNd:YAGレーザー光凝固療法一視力。

症 例	視 力						
	術前		術 後 月 数				
	1	6	12	18	24	30	35
● 1. F. T. (右)	0.6	0.6	1.0	1.0	1.2	1.2	0.8
	(左)	1.5	1.2	0.4	0.7	0.3	0.1 0.1
2. K. I. (左)	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3
3. T. O. (右)	0.8	0.9	1.0	1.2	1.2	1.2	
	(左)	1.2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
4. A. K. (右)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.0	1.0	0.8 0.8
	(左)	1.2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5 1.2 1.2
5. T. S. (右)	1.2	1.5	1.2	1.2			
● 6. K. Y. (右)	0.9	0.9	0.9	0.6	0.4	0.1	0.1
	(左)	1.2	1.2	1.5	1.5	1.5	1.2
8. T. M. (右)	1.2	0.8	0.7				
9. T. H. (右)	1.2	0.9	0.9				
10. T. T. (右)	0.3	0.1	0.2				
11. K. M. (右)	0.5	0.5	0.4				
12. H. K. (左)	0.8	0.9	1.2				
13. K. I. (右)	0.6	0.9	0.5				
14. N. I. (左)	0.6	0.4					

表4 新生血管黄斑症に対するフリーランニングモードNd:YAGレーザー光凝固療法一症例、光凝固条件。

症 例	年 齢	性	経過観察月数	患側	光 凝 固	
					出力(J)	数
● 1. F. T.	59	女	37	右	0.29**	30
				左	0.30**	16
2. K. I.	36	男	31	左	0.42**	6
3. T. O.	46	男	27	右	0.24*	8
				左	0.37*	8
4. A. K.	43	男	35	右	0.23*	8
				左	0.29*	8
5. T. S.	77	男	18	右	0.24*	6
● 6. K. Y.	55	女	31	右	0.24*	10
7. M. Y.	62	男	22	左	0.21*	30
8. T. M.	43	男	17	右	0.13*	9
9. T. H.	62	男	13	右	0.19*	58
10. T. T.	39	女	8	右	0.16*	82
11. K. M.	77	男	7	右	0.23*	80
12. H. K.	27	男	10	左	0.15*	65
13. K. I.	47	男	8	右	0.17*	95
14. N. I.	31	女	3	左	0.17*	52

* 弱度凝固 ** 中等度凝固

表6 新生血管黄斑症に対するフリーランニングモードNd:YAGレーザー光凝固療法一網膜下新生血管の変化。

症 例	網 膜 下 新 生 血 管						
	術前		術 後 月 数				
	1	6	12	18	24	30	35
● 1. F. T. (右)	↑↑	↓↓					
	(左)	↑↑	↓↓				
2. K. I. (左)	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	3. T. O. (右)	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
(左)	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	4. A. K. (右)	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
(左)	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	5. T. S. (右)	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
● 6. K. Y. (右)	↑↑	↓↓	↓↓	↑	↑↑	↑↑	↑↑
7. M. Y. (左)	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓		
8. T. M. (右)	↑↑	↓↓	↓↓				
9. T. H. (右)	↑↑		↓↓	↓↓			
10. T. T. (右)	↑↑	↓↓	↓↓				
11. K. M. (右)	↑↑	↓↓	↓↓				
12. H. K. (左)	↑↑	↓↓	↓↓				
● 13. K. I. (右)	↑↑	↓↓	↑				
14. N. I. (左)	↑↑	↓↓					

↑↑ 新生血管の中等度増殖 ↑ 新生血管の程度増殖 ↓↓ 新生血管の閉塞

表7 新生血管黄斑症に対するフリーランニングモード Nd:YAG レーザー光凝固療法—中心視野の変化,

症例	術前	中心視野					
		1	6	12	18	24	30
● 1. F. T. (右)	→	↓↓	↓	↓	↓↓		
(左)	→	↓↓	↓	↓	↓↓		
2. K. I. (左)	→	↓↓	↓	↓	↓	↓	↓
3. T. O. (右)	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑
(左)	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑
4. A. K. (右)	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑
(左)	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑
5. T. S. (右)	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑
● 6. K. Y. (右)	→	→	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
7. M. Y. (左)	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑
8. T. M. (右)	→	→	→				
9. T. H. (右)	→	↑	↑				
10. T. T. (右)	→	↑	↑				
11. K. M. (右)	→	→	→				
12. H. K. (左)	→	→	→				
13. K. I. (右)	→	→	→				
14. N. I. (左)	→	→					

↑ 軽快 → 変化なし ↓ やや悪化 ↓↓ 悪化

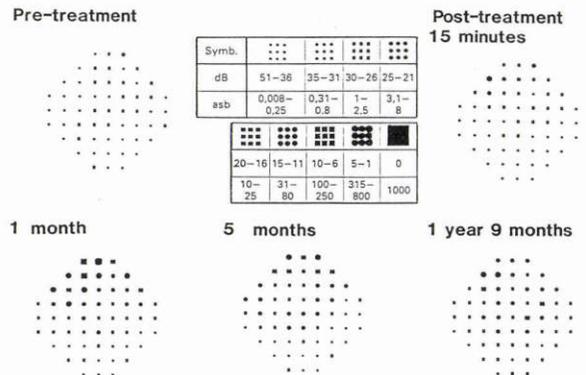


図31 症例1の右眼の新生血管黄斑症に対するフリーランニングモード Nd:YAG レーザー中等度光凝固前後における中心視野の変化,

黒丸印をした2眼が経過の悪かった症例である。その他の症例では術後視力は術前と同程度かあるいは改善されていた。

表6は、蛍光眼底造影による網膜下新生血管の状態を示しており、黒丸印のついた症例以外では、網膜下新生血管は閉塞していた。丸印のついた症例の新生血管の増殖は、術後6~12カ月に光凝固辺縁より発生していた。

表7は、自動静的視野計 OCTOPUS の Sargon プログラムで測定した中心視野の状態を示している。図30の如く弱度凝固では、凝固前に明らかな暗点を認めず、光凝固後光凝固部に相当して網膜感度の低下を一部に認めたが、1カ月後には改善し、6カ月以降は正常に復していた。中等度凝固では図31の如く凝固による網膜感度の低下は1カ月後まで広がりを見せていたが、その後は徐々に改善されてきていた。症例9から14の6眼において、光凝固が網膜下新生血管部のみでなくその周囲を含めて広範囲に弱度で施行されるのであれば、一時的な網膜感度の低下は惹起されるが、凝固後1カ月目には正常な網膜感度に復していることがわかった。

網膜下新生血管の完全閉塞と網膜の機能保持という相反する条件を満たす黄斑部レーザー光凝固の方法についてクリプトンレーザー、色素レーザー¹³⁰⁾を用いて種々検討されてきている。私達のフリーランニングモード Nd:YAG レーザーを用いた黄斑部光凝固療法でも、クリプトンレーザー、色素レーザーと同様、かなり良好な成績が得られてきている。本法で用いるレーザーは照射時間が10~20msec と短いためクリプ

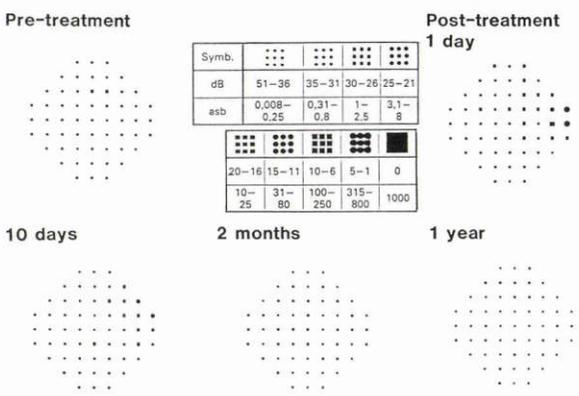


図30 症例3の右眼の新生血管黄斑症に対するフリーランニングモード Nd:YAG レーザー弱度光凝固前後における中心視野の変化,

2. 結果および考察

14症例の光凝固条件を表4に示す。症例1から8までは光凝固部の視機能をできるだけ保存することに主眼を置き、網膜下新生血管部のみ光凝固を施行した。その結果8症例11眼中9眼はその目的を達し得たと思えるが目的を達し得なかった2眼(症例1の左眼、症例6の右眼)については病変部を十分に凝固し得なかったのではないかと考え、症例9から14までの6眼に対しては網膜下新生血管部とその周囲を含めて十分な光凝固を行った。

表5は、術前、術後の視力の経過を示す。左の端に

トンレーザー、色素レーザーのような連続波レーザーと比べて、不用意な使い方をすると脈絡膜出血を惹起する頻度が高くなる可能性がある。また照射径が70 μm と小さいので広範囲にわたる新生血管網に対する光凝固も不可能である。Nd:YAGレーザーは1064nmという近赤外の波長のため照準光として可視光部のレーザーを用いなくてはならないという欠点もある。以上のような問題点を解決するために、私達は連続波Nd:YAGレーザー光凝固装置を現在試作中である。

終りに、宿題報告の機会を与えて頂いた日本眼科学会評議員各位、ご鞭撻を賜った座長の松井瑞夫教授に厚く感謝する。また、一般病理学の手ほどきをしていただき、その後も御助言をいただいている聖路加国際病院山中 見頼間、眼科学全般にわたって終始御助言、御指導をいただいている順天堂大学中島 章教授、眼病理学の御指導をたまわっている米国国立眼研究所桑原登一部長に特に感謝の辞をささげる。

文 献

- 1) **Hogan MJ**: Role of the retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 76: 64-80, 1972.
- 2) **Gass JDM**: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 90: 206-217, 1973.
- 3) **Sarks SH**: New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in snile eyes. *Br J Ophthalmol* 57: 951-965, 1973.
- 4) **Garner A**: Pathology of macular degeneration in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95: 54-61, 1975.
- 5) **Sarks SH**: Ageing and degeneration in the macular region: A clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 60: 324-341, 1976.
- 6) **Sarks SH, van Diriel D, Maxwell L, et al**: Softening of drusen and subretinal neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc UK* 100: 414-422, 1980.
- 7) **Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, et al**: Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 93: 157-163, 1982.
- 8) **Ferris FL III**: Senile macular degeneration: Review of epidemiologic features. *Am J Epidemiology* 118: 132-151, 1983.
- 9) **Eagle RC Jr**: Mechanisms of maculopathy. *Ophthalmology* 91: 613-625, 1984.
- 10) **Ferris FL III, Fine SL, Hyman L**: Age-related macular degenerawtion and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 102: 1640-1642, 1984.
- 11) **Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH**: Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 92: 615-627, 1985.
- 12) **Annesley WH Jr, Augsburger JJ**: Senile macular degeneration. *Ophthalmology Annual* 1: 127-163, 1985.
- 13) **Tso MOM**: Pathogenic factors of aging macular degeneration. *Ophthalmology* 92: 628-635, 1985.
- 14) **Penfold PL, Killingworth MC, Sarks SH**: Senile macular degeneration: The involvement of immunocompetent cells. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 223: 69-76, 1985.
- 15) **Talbot JF**: Age-related macular degeneration. *Seminars in Ophthalmology* 1: 179-188, 1986
- 16) **Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, et al**: The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93: 224-230, 1986.
- 17) **Coscas G**: Subretinal neovascularization in seile macular degeneration. *Eye* 1: 364-378, 1987.
- 18) 沖坂重邦: 老人性黄斑変性症の発生病理とレーザー光凝固療法. *眼紀* 38: 611-621, 1987.
- 19) 石橋達朗: 老人性円盤変性症の病態. *臨眼* 42: 87-92, 1988.
- 20) **Marshall J, Grindle J, Ansell PL, et al**: Convolution in human rods: an ageing process. *Br J Ophthalmol* 63: 181-187, 1979.
- 21) **Marmor MF**: Ageing and the retina, in Ageing and Human Visual Function, Alan R. Liss, Inc. 59-78, 1982.
- 22) **Tucker GS**: Refractile bodies in the inner segments of cones in the ageing human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 708-715, 1986.
- 23) **Marshall J**: The ageing retina: physiology or pathology. *Eye* 1: 282-295, 1987.
- 24) **Ts'o MOM, Friedman E**: The retinal pigment epithelium. III. Growth and development. *Arch Ophthalmol* 80: 214-216, 1968.
- 25) **Streeten BW**: Development of the human retinal pigment epithelium and the posterior segment. *Arch Ophthalmol* 81: 383-394, 1969.
- 26) **Feeney L**: Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium. Fluorescence, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 583-600, 1978.

- 27) **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.
- 28) **Feeney-Burns L, Eldred GE**: The fate of the phagosome: Conversion to 'age pigment' and impact in human retinal pigment epithelium. *Trans Ophthalmol Soc UK* 103: 416—421, 1983.
- 29) **Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldredge S**: Ageing human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 195—200, 1984.
- 30) **Schmidt SY, Peisch RD**: Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1063—1067, 1986.
- 31) **Hogan MJ, Alvarado J**: Studies on the human macula. IV. Ageing changes in Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 77: 410—420, 1967.
- 32) **Bruns RP, Feeney-Burns L**: Clinicomorphologic correlations of drusen of Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 78: 206—225, 1980.
- 33) **Foos RY, Trese MT**: Chorioretinal juncture. Vascularization of Bruch's membrane in peripheral fundus. *Arch Ophthalmol* 100: 1492—1503, 1982.
- 34) **Feeney-Burns L, Ellersieck MR**: Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 100: 686—697, 1985.
- 35) **Ishibashi T, Patterson R, Ohnishi Y, et al**: Formation of drusen in the human eye. *Am J Ophthalmol* 101: 342—353, 1986.
- 36) **Coffey AH, Brownstein S**: The prevalence of macular drusen in postmortum eyes. *Am J Ophthalmol* 102: 164—171, 1986.
- 37) **Lewis H, Straatsman BR, Foos RY**: Chorioretinal juncture. Multiple extramacular drusen. *Ophthalmology* 93: 1098—1112, 1986.
- 38) **Yoneya S, Tso MOM**: Angioarchitecture of the human choroid. *Arch Ophthalmol* 105: 681—687, 1987.
- 39) **Gartner S, Henkind P**: Ageing and degeneration of the human macula. 1. Outer nuclear layer and photoreceptors. *Br J Ophthalmol* 65: 23—28, 1981.
- 40) **Hoshino M, Mizuno K, Ichikawa H**: Ageing alterations of retina and choroid of Japanese: Light microscopic study of macular region of 176 eyes. *Jpn J Ophthalmol* 28: 89—102, 1984.
- 41) **Yuodelis C, Hendrickson A**: A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res* 26: 847—855, 1986.
- 42) **Ryan SJ**: The development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 77: 707—745, 1979.
- 43) **Ryan SJ**: Subretinal neovascularization: Natural history of an experimental model. *Arch Ophthalmol* 100: 1804—1809, 1982.
- 44) **Miller H, Milkler B, Ryan SJ**: The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1644—1652, 1986.
- 45) **Ohkuma H, Ryan SJ**: Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys: A preliminary report. *Jpn J Ophthalmol* 26: 150—158, 1982.
- 46) **Miller H, Miller B, Ryan SJ**: Correlation of choroidal subretinal neovascularization with fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 99: 263—271, 1985.
- 47) **Miller H, Miller B, Ryan SJ**: Newly-formed subretinal vessels. Fine structure and fluorescein leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 204—213, 1986.
- 48) **Ishibashi T, Miller H, Orr G, et al**: Morphologic observations on experimental subretinal neovascularization in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1116—1130, 1987.
- 49) **Pollack A, Korte GE, Weizner AL, et al**: Ultrastructure of Bruch's membrane after krypton laser photocoagulation. I. Breakdown of Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 104: 1372—1376, 1986.
- 50) **Heriot WJ, Henkind P, Belkhorh RW, et al**: Choroidal neovascularization can digest Bruch's membrane: A prior break is not essential. *Ophthalmology* 91: 1603—1608, 1984.
- 51) **Pollack A, Heriot WJ, Henkind P**: The interrelationships between the retinal pigment epithelium and the choriocapillaries after krypton laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(Suppl.): 170, 1985.
- 52) **Pollack A, Heriot WH, Henkind P**: Cellular processes causing defects in Bruch's membrane following krypton laser coagulation. *Ophthalmology* 93: 1113—1119, 1986.
- 53) **Pollack A, Korte GE, heriot WJ, et al**: Ultrastructure of Bruch's membrane after krypton laser photocoagulation: II. Repair of

- Bruch's membrane and the role of macrophages. *Arch Ophthalmol* 104 : 1377—1382, 1986.
- 54) **Geerats WJ, Berry ER** : Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and other light sources. *Am J Ophthalmol* 66 : 15—20, 1968
- 55) **Ham WT Jr, Ruffolo JJ Jr, Mueller HA, et al** : The nature of retinal radiation damage : Dependence on wavelength, power level and exposure time. *Vision Research* 20 : 1105—1111, 1980.
- 56) **Lawwill T** : The major pathologic processes caused by light in the primate retina : A search for mechanism. *Tr Am Ophthalmol Soc* 80 : 517—579, 1982.
- 57) **Sperling HG, Johnson C, Harwerth RS** : Differential spectral photic damage to primate cones. *Vision Research* 20 : 1117—1125, 1980.
- 58) **Kuwabara T, Gorn RA** : Retinal damage by visible light, an electron microscopic study. *Arch Ophthalmol* 79 : 69—78, 1968.
- 59) **Friedman E, Kuwabara T** : The retinal pigment epithelium. IV. The damaging effects of radiant energy. *Arch Ophthalmol* 80 : 265—279, 1988.
- 60) **Kuwabara, T.** : Retinal recovery from exposure to light. *Am J Ophthalmol* 70 : 187—198, 1970.
- 61) **Marchall J, Mellerio J, Palmer DA** : Damage to pigeon retinae by moderate illumination from fluorescent lamps. *Exp Eye Res* 14 : 164—179, 1972.
- 62) **Ham WT Jr, Ruffolo JJ Jr, Mueller HA** : Histologic analysis of photochemical lesions produced in rhesus retina by short-wave-length light. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17 : 1029—1035, 1978.
- 63) **Lanum J** : The damaging effects of light on the retina. Empirical findings, theoretical and practical implications. *Surv Ophthalmol* 22 : 221—249, 1978.
- 64) **Ham WT Jr, Mueller HA, Ruffolo JJ Jr** : Action spectrum for retinal injury from near ultraviolet radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol* 93 : 299—306, 1982.
- 65) **Ts'o MOM, Fine BS, Zimmerman LE** : Photic maculopathy produced by the indirect ophthalmoscope 1. Clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 73 : 686—699, 1972.
- 66) **Ts'o MOM** : Photic maculopathy in rhesus monkey. a light and electron microscopic study. *Invest Ophthalmol* 12 : 17—33, 1973.
- 67) **Fuller D, Machemer R, Knighton RW** : Retinal damage produced by intraocular fiber optic light. *Am J Ophthalmol* 85 : 519—537, 1978.
- 68) **Robertson DM, Erickson GJ** : The effect of prolonged indirect ophthalmoscopy of the human eye. *Am J Ophthalmol* 87 : 652—661, 1979.
- 69) **Calkins ML, Hochheimer BF, Danna SA** : Potential hazards from specific ophthalmic devices. *Vision Research* 20 : 1039—1053, 1980.
- 70) **Sliney DH, Wolborsht ML** : Safety standards and measurement technique for high intensity light sources. *Vision Research* 20 : 1133—1141, 1980.
- 71) **Meyers SM, Bonner RE** : Retinal irradiance from vitrectomy endoiluminators. *Am J Ophthalmol* 94 : 26—29, 1982.
- 72) **Mainster MA, Ham WT, Delori FC** : Potential retinal hazards, instrument and environmental light sources. *Ophthalmology* 90 : 927—932, 1983.
- 73) **Ts'o MOM, Woodford BJ** : Effect of photic injury on the retinal tissue. *Ophthalmology* 90 : 952—963, 1983.
- 74) **Calkins JL, Hochheimer BF** : Retinal light exposure from operation microscopes. *Arch Ophthalmol* 97 : 2363—2367, 1979.
- 75) **Hochheimer BF, D'aman SA, Calkins JL** : Retinal damage from light. *Am J. Ophthalmol* 88 : 1039—1044, 1979.
- 76) **Parver LM, Auken CR, Fine BS** : Observations on monkey eyes exposed to light from an operating microscope. *Ophthalmology* 90 : 964—972, 1983.
- 77) **McDonald HR, Irvine AR** : Light-induced maculopathy from the operating microscope in extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 90 : 945—952, 1983.
- 78) **Irvine AR, Wood I, Morris BW** : Retinal damage from the illumination of the operating microscope. and experimental study in pseudophakic monkeys. *Arch Ophthalmol* 102 : 1358—1365, 1984.
- 79) **Ross HW** : Light-induced maculopathy. *Am J Ophthalmol* 98 : 488—493, 1984.
- 80) **Boldrey EE, Ho BT, Griefith RD** : Retinal burns occurring at cataract extraction. *Ophthalmology* 91 : 1297—1302, 1984.
- 81) **Khwarzg SG, Geoghegan M, Hanscom TA** : Light-induced maculopathy from the operating microscope. *Am J Ophthalmol* 98 : 628—630,

- 1984.
- 82) **McIntyre DJ**: Phototoxicity, the eclipse filter. *Ophthalmology* 92: 364—365, 1985.
- 83) **Irvine AR, Copenhagen DR**: The focal nature of retinal illumination from the operating microscope. *Arch Ophthalmol* 103: 549—550, 1985.
- 84) **Nevyas HJ, Nervas JY**: Surgical corneal light occluder made of black HEMA. *Ophthalmic Surgery* 16: 969—988, 1985.
- 85) **Lindquist TD, Grutzmacher RD, Gofman JD**: Light-induced maculopathy potential for recovery. *Arch Ophthalmol* 104: 1641—1647, 1986.
- 86) **Robertson DM, Feldman RB**: Photic retinopathy from the operating room microscope. *Am J Ophthalmol* 101: 561—569, 1986.
- 87) 根木 昭: 光による網膜障害. *臨眼* 40: 569—573, 1986.
- 88) 三宅千佳子, 朝倉当子, 三宅謙作: 手術用顕微鏡同軸照明による黄斑障害の疑われた IOL 挿入眼. *臨眼* 80: 1290—1293, 1986.
- 89) 根木 昭, 深尾隆三, 松村美代他: 手術顕微鏡による網膜光障害. *臨眼* 41: 188—189, 1987.
- 90) 根木 昭, 深尾隆三, 松村美代他: 人工水晶体移植眼にみられた網膜光障害. *臨眼* 41: 325—329, 1987.
- 91) 小泉恵理子, 原田敬志, 斉藤 昭他: 眼内レンズ挿入後に発生した light induced maculopathy. *臨眼* 41: 492—493, 1987.
- 92) **Johnson RN, Schatz H, McDonald HR**: Photic maculopathy: Early angiographic and ophthalmoscopic findings and late development of choroidal folds. *Arch Ophthalmol* 105: 1663—1664, 1967.
- 93) **Ham WT, Nueller HA, Sliney DH**: Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature* 260: 153—154, 1976.
- 94) **Wolbarsht ML, Allen R, Beatrice E, et al**: Letter to the editor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 1124, 1980.
- 95) **Mainster MA**: Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology* 93: 952—958, 1986.
- 96) 湯沢美都子, 八尾雅章, 黄 智申他: 老人性内盤状黄斑変性症の Krypton Red Laser 光凝固. *眼紀* 38: 135—141, 1987.
- 97) **Jalkh AE, Avila MP, Trempe CL, et al**: Choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with advanced senile macular degeneration. Role of laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 101: 1194—1197, 1983.
- 98) **Jalkh AE, Avila MP, Trempe CL, et al**: Management of choroidal neovascularization within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 95: 818—825, 1983.
- 99) **Hampton GR, Delaney WV Jr**: Analysis of monochromatic green argon laser treatment for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 234—237, 1986.
- 100) **Bird AC, Grey RHB**: Photocoagulation of disciform macular lesions with krypton laser. *Br J Ophthalmol* 63: 669—673, 1979.
- 101) **Yannuzzi LA, Shakin JL**: Krypton red laser photocoagulation of the ocular fundus. *Retina* 2: 1—14, 1982.
- 102) **Singerman LJ**: Red krypton laser therapy of macular and retinal vascular diseases. *Retina* 2: 15—28, 1982.
- 103) **Yannuzzi LA**: Krypton red laser photocoagulation for subretinal neovascularization. *Retina* 2: 29—64, 1982.
- 104) **Yassur Y, Axer-Siegel R, Cohen S, et al**: Treatment of neovascular senile maculopathy at the foveal capillary free zone with red krypton laser. *Retina* 2: 127—133, 1982.
- 105) **Cohen SM, Fine SL, Murphy RP, et al**: Transient delay in choroidal filling after krypton red laser photocoagulation for choroidal neovascular membranes. *Retina* 3: 284—290, 1983.
- 106) **Fine SL, Murphy RP & Macular Photocoagulation Study Group**: Photocoagulation for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 90: 531—533, 1983.
- 107) **Decker WL, Grabowski WM, Annesley WH Jr**: Krypton red laser photocoagulation of subretinal neovascular membranes located within the foveal avascular zone. *Ophthalmology* 91: 1582—1586, 1984.
- 108) **Wallow IHL, Myers FL, Kim YM, et al**: Subretinal new vessels after krypton laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 103: 1844—1848, 1985.
- 109) **Melrose MA, Magargal LEM, Donoso LA, et al**: Vision parameters in krypton and laser photocoagulation of subfoveal neovascular membranes. *Ophthalmic Surgery* 16: 495—502, 1985.
- 110) **Johnson R, Schatz H**: Delayed choroidal vascular filling after krypton laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 99: 154—158, 1985.

- 111) **Olk RJ, Burgess DB**: Treatment of recurrent juxtafoveal subretinal neovascular membranes with krypton red laser photocoagulation. *Ophthalmology* 92: 1035—1046, 1985.
- 112) **Nielsen NV, Frost-Larsen K, Gregersen E, et al**: Treatment of senile macular degeneration by laser photocoagulation. *Acta Ophthalmologica* 63 Suppl. 173: 101—103, 1985.
- 113) **Sorenson JA, Yannuzzi LA, Shakin JL, et al**: Recurrent subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 92: 1059—1074, 1985.
- 114) **L'Esperance FA Jr**: Clinical photocoagulation with the organic dye laser. A preliminary communication. *Arch Ophthalmol* 103: 1312—1316, 1985.
- 115) 横山利幸, 沖坂重邦, 築島謙次: フリーランニングモード Nd: YAG レーザー眼底光凝固の黄斑部視機能に及ぼす影響. *臨眼* 40: 217—221, 1986.
- 116) **Okisaka S, Ikeda T**: Photocoagulation with free-running mode Nd: YAG laser on the neovascular maculopathy. *Nd: YAG Laser in Medicine, Fundamental and Clinical Aspects*, eds., Oguro, Y., Atsumi, K., Joffe, S.N., 518—552, Professional Postgraduate Services, Tokyo, 1986.
- 117) **Bird AC**: Recent advances in the treatment of senile disciform macular degeneration by photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 58: 367—376, 1974.
- 118) 広瀬竜夫, **McMeel JW**: 黄斑部付近の網膜下新生血管に対するアルゴンレーザー凝固. *臨眼* 30: 65—72, 1976.
- 119) 宇山昌延: 老人性円盤性黄斑部変性症—その病像と治療法—. *眼科* 21: 551—520, 1979.
- 120) **Little HL, Jack RL, Vassiliadis A**: Argon laser photocoagulation of subretinal neovascular membranes. *Tr Am Ophthalmol Soc* 87: 167—189, 1980.
- 121) **The Moorfields Macular Study Group**: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: A controlled trial of argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 66: 1—16, 1982.
- 122) **The Moorfields Macular Study Group**: Treatment of senile disciform macular degeneration: A single-blind randomised trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 66: 745—753, 1982.
- 123) **Macular Photocoagulation Study Group**: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 100: 912—918, 1982.
- 124) **Versteeg-Tijmes NT, de Jong PTVM, Bos PJM, et al**: Argon laser treatment of pigment epithelial detachments and of subretinal neovascular membranes in Junius-Kuhnt's senile disciform macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 218: 271—274, 1982.
- 125) **Fine SL**: Further thoughts on the diagnosis and treatment of patients with macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 101: 1189—1190, 1983.
- 126) **Macular Photocoagulation Study Group**: Argon laser photocoagulation for idiopathic neovascularization. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 101: 1358—1361, 1983.
- 127) **Macular Photocoagulation Study Group**: Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 104: 503—512, 1986.
- 128) **Macular Photocoagulation study Group**: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 104: 694—701, 1986.
- 129) 鮫島基泰, 沖坂重邦: Nd: YAG レーザー光凝固の網膜脈絡膜におよぼす影響に関する形態学的研究. *日眼* 90: 612—619, 1986.
- 130) 高橋寛二, 大熊 紘, 宇山昌延: 色素レーザーによる網膜脈絡膜光凝固の検討—色素レーザーによる老人性円板状黄斑変性症治療の可能性について—, 厚生省特定疾患. 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和61年度研究報告書, p69—72, 1987.