

(平成2年度 第94回総会)

宿題報告 眼内血管新生

血管新生と手術

田 野 保 雄

国立大阪病院眼科

共同研究者

飯田 眞世, 生島 操, 池田 恒彦, 石井 康雄, 今居 寅男, 大橋 裕一
大平 明弘, 小川 憲治, 瓶井 資弘, 木下 茂, 日下 俊次, 栗山 裕
桑山 泰明, 斉藤 喜博, 酒井 宏之, 坂上 憲史, 佐藤 勝, 白沢 栄一
谷口 永律, 檀上 眞次, 檀上 幸孝, 張 國中, de Juan, Jr., E
中 裕亮, 中江 一人, 中江 玲子, 中沢 文雄, 西川 憲清, 濱野 孝
春田 恭照, 福田 全克, 不二門 尚, 細谷比左志, 前田 直之, 前野 貴俊
山本 保範, 渡辺 潔, 渡辺 仁, 渡辺 晶子

要 約

眼内血管新生に対する手術療法について検討するために基礎研究と臨床研究を行った。塩基性線維芽細胞成長因子を含む徐放性ペレットを網膜上に設置することによって実験的眼内血管新生モデルを作成し、汎網膜光凝固、網膜静脈分枝閉塞症、fluorometholone, tetrahydrodeoxycortisol の新生血管に対する効果を検討した。硝子体手術を施行例において眼内酸素分圧を測定した。増殖糖尿病網膜症では新生血管組織上、視神経乳頭上が硝子体中央に比し高値を示した。光凝固斑上と未光凝固網膜上では差がなかった。増殖糖尿病網膜症515例634眼の硝子体手術について検討した。術前に牽引性網膜剝離が存在した症例は501眼(79%)であった。復位率は634眼中532眼(83.9%)で、視力が改善したのは634眼中408眼(64.4%)であった。糖尿病網膜症病期別の房水フレア値は重症度と相関した。硝子体手術後短期房水フレア値の平均は経過良好群よりも要再手術群が高値を示した。(日眼会誌 94:1122-1147, 1990)

キーワード：血管新生，硝子体手術，実験的眼内血管新生モデル，酸素分圧，増殖糖尿病網膜症

Neovascularization and Surgery

Yasuo Tano

Eye Clinic, Osaka National Hospital

別刷請求先：540 大阪市中央区法円坂2-1-14 国立大阪病院眼科 田野 保雄

(平成2年10月8日受付，平成2年10月8日受理)

Reprint requests to: Yasuo Tano, M.D. Ophthalmology, Osaka National Hospital
2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540, Japan

(Received October 8, 1990 and accepted October 8, 1990)

Abstract

To explore surgical treatment for intraocular neovascularization, the following basic and clinical studies were performed. An experimental model of intraocular neovascularization was developed by placing a pellet, containing basic fibroblast growth factor, on the rabbit retina. The effects of panretinal photocoagulation, experimental retinal vein obstruction and intravitreal administration of fluorometholone or tetrahydrodeoxycortisol were studied with this experimental model. The intraocular distribution of oxygen tension was measured during vitrectomy. Oxygen tension was higher above the neovascularization and above the optic disc, as compared to the midvitreal cavity in proliferative diabetic retinopathy. No difference was observed between above the photocoagulated retina and the non-photocoagulated retina. Of 634 consecutive diabetic vitrectomy eyes, studied, preoperative traction detachment was observed in 501 (79.0%). The retina was completely reattached in 532 eyes (83.9%) and visual acuity was improved in 408 (64.4%). Aqueous flare, quantitatively measured by laser flare-cell meter, correlated well with severity of diabetic retinopathy. Aqueous flare in the early postvitrectomy course was higher in cases which required eventual revision than in cases with favorable postoperative course. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 1122-1147, 1990)

Key words: Neovascularization, Vitrectomy, Experimental model, Oxygen tension, Proliferative diabetic retinopathy

I 緒 言

生体の発育や創傷治癒などにおいて血管新生はもっとも重要な役割を担っており、血管新生そのものは我々にとって必須である。しかし、「物を見る」ために中間透光体の透明性を維持しなければならない眼においては、血管新生はいくつかの例外を除いてはもっとも忌むべき現象といえる。本来無血管組織の角膜や水晶体での血管新生は中間透光体としての機能を障害し、虹彩新生血管はもっとも難治である血管新生緑内障へと進展する。網膜新生血管や網膜下脈絡膜新生血管などは、硝子体出血～網膜前出血～網膜出血～網膜下出血、滲出斑、浮腫、瘢痕組織形成、さらには牽引性網膜剝離を引き起こして恒久的な視力障害を招く。腫瘍に伴う血管新生を除けば、通常どの部位における血管新生であっても、新生血管の活動性はいつかは停止し、やがて退縮するに至る。したがってわれわれ眼科医の課題は、眼内血管新生をいかにして予防し、あるいはいかにして早く終焉に導き、血管新生による種々の合併症を未然に防げるようになるかにある。

Michaelson¹⁾が網膜の血管新生に関与する生化学的な因子の存在を提唱してから既に40年以上を経た現在、血管新生を促進する数多くの因子が明らかにされ、血管新生因子は単一ではなく、複数の異なる因子が相互に作用しあって血管新生が制御されていることが知られるようになった²⁾。一方、Ashton³⁾とWise⁴⁾が未

熟児網膜症や種々の網膜疾患に見られる臨床所見に基づいて、Michaelsonの仮説的血管新生因子と網膜虚血との関係について述べて以来、主として網膜血管閉塞性病変に見られる眼内血管新生と網膜虚血との関係について詳しい検討がなされてきた^{5)~7)}。したがって関与する血管新生因子が何であろうと、少なくとも眼科領域で問題となる血管新生の大半では、まず始めに網膜虚血が存在することが必要条件であるといっても過言ではない。

さて、これらの仮説が提唱された頃は糖尿病患者の寿命は短く、増殖糖尿病網膜症がまだ見られない時代であったが、現代の日常診療でもっとも高頻度に見られる網膜血管閉塞疾患は糖尿病網膜症に他ならない。増殖糖尿病網膜症の治療法として光凝固療法と硝子体手術が選択されるが、両者とも治療によって網膜虚血を改善するとされており、これが奏効して網膜血管新生が停止すると考えることもできる⁸⁾。

本宿題報告では、眼内血管新生に対する手術療法について検討するために行った基礎研究と臨床研究について報告する。

II 基礎研究

1. 実験的血管新生モデルと治療実験

1) 単純な眼内血管新生モデルの必要性

眼内血管新生の多くは、本来、組織の虚血を代償しようとする生体の合目的的な反応とされてきたが、網

膜血管新生の場合は、それに伴う出血や増殖性変化のために牽引性網膜剥離、裂孔原性網膜剥離、血管新生緑内障などへと進行し、放置すれば失明に至ることも稀ではない。糖尿病網膜症に対する硝子体手術の結果を例に挙げて考えてみても、このような重症例に対する手術成績は次第に向上しているものの、手術治療のみではいまだに限界がある。そこで、手術治療に補助的に使用して、血管新生を抑制する薬剤の投与が考えられてきた。このような薬剤の開発と効果判定を含め、眼内血管新生の研究においては網膜血管新生の動物実験モデルは非常に重要で、未熟児網膜症の実験モデル³⁾に始まり、過去にいろいろな実験モデル^{9)~11)}が用いられてきた。角膜血管新生モデルとしては、塩基性線維芽細胞成長因子(以下、bFGF)を含む徐放性ペレットの角膜実質内埋没によって生じる比較的単純なモデル¹²⁾があり、血管新生抑制因子の研究にも用いられている。網膜血管新生の動物モデルとしては、培養線維芽細胞の硝子体内移植による方法が用いられて来た。このモデルでは網膜新生血管の発育と退縮を経時的に追うことができるものの、その変化は急激である。しかも線維芽細胞の増殖と牽引性網膜剥離(時には裂孔を併発する)に伴って網膜新生血管が出現するので、純粋な網膜血管新生のモデルとは言いがたい。すなわち、血管新生に対する薬剤の効果をみようとしてもそれが線維芽細胞の増殖抑制にあるのか、血管新生抑制にあるのか不明である。そこで、このモデルは専ら増殖性硝子体網膜症の動物モデルとして種々の増殖抑制効果の検討に用いられてきた。このように網膜血管新生の動物実験モデルとして角膜ポケット法に準ずる単純なものがなく、眼内における血管新生抑制の研究には限界があった。もし血管成長因子として知られるbFGFを含む徐放性ペレットを網膜上に設置することによって網膜血管新生が起これば、眼内血管新生の治療法の研究に有用と考えられる。

2) 網膜鉍ペレット固定による眼内血管新生モデルの作成

bFGF含有徐放性ペレット(以下、ペレット)は、角膜ポケット法に準じ、メチレンビニル酢酸コポリマーを用いて種々の量のウシ脳bFGF(R & D systems)を含む約1×2mm大のペレットを作成した。結膜を切開し、上鼻側の輪部から3mmの位置で20ゲージの強膜創を作成した。ペレットを網膜鉍を用いて眼内に挿入し、経硝子体的に網膜髄翼周辺部で網膜、脈絡膜、強膜を貫いて、固定した(図1)。

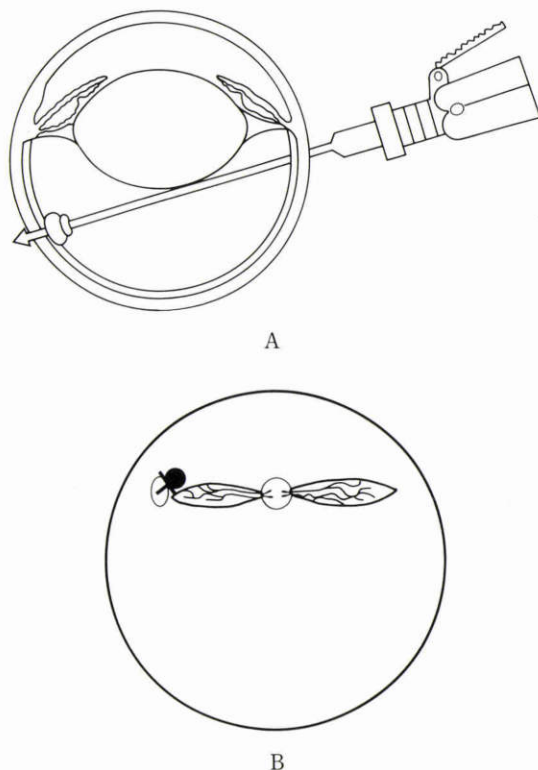


図1 A. 網膜鉍によるペレットの固定。B. 網膜髄翼周辺部に固定。

表1 網膜鉍ペレット固定の対象。()内は脱落例。

bFGF			
0	ng		
0		4	(1)
62.5		3	(2)
125		3	(0)
250		7	(2)
500		4	(0)
1000		6	(0)

ペレット内のbFGF含有量は0, 62.5, 125, 250, 500, 1000ngとし、眼数は3~7眼、合計27眼であった(表1)。27眼中5眼ではペレットが網膜鉍とともに、網膜面上から脱落したため、対象から除外した。検眼鏡所見と蛍光眼底所見に基づいて、血管新生の経過を5期に分類した。ペレット周囲に圧迫による軽度の網膜隆起と僅かな網膜出血を認めるが、網膜血管に変化が見られないものをStage 0とした。ペレット周囲の網膜血管がびまん性に拡張したものをStage Iとし

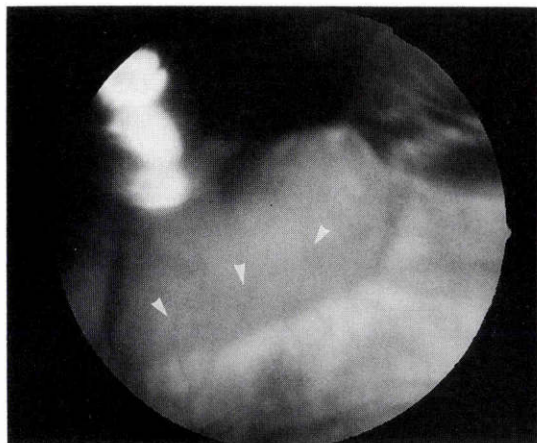


図2 tage III, ベレット表面を這うように走行する新生血管(矢印)

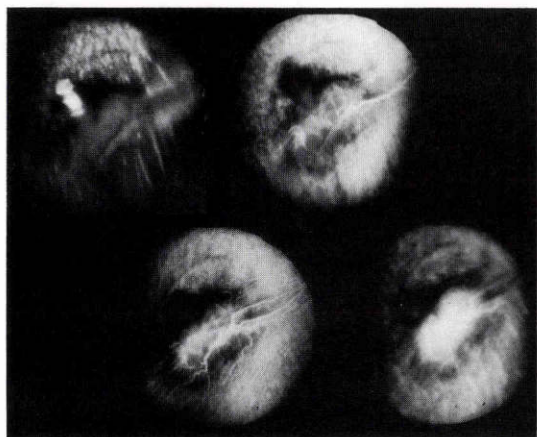


図3 Stage III の蛍光眼底写真, 左上の初期像は現象時間が異なる。

た、ベレット周囲に血管の拡張が見られ、ベレットと網膜も強く癒着しており、バックカー様所見が認められたものを Stage II とした。Stage II の所見に加えて網膜面から立ち上がってベレット表面を這うように走行している新生血管を認めた時を Stage III とした(図2)。この時点での蛍光眼底写真からベレット上の新生血管は網膜血管由来であることが確認された(図3)。また組織学的にもこの時点では増殖組織に多数の新生血管が認められ、細胞分裂像も散見された(図4)。ベレット周囲の血管拡張はまだ残存しているが、ベレット表面は結合組織により全体に白っぽく、新生血管は不明瞭になって退縮したものを Stage IV とした。この



図4 Stage III の光顕像。(トルイジンブルー染色, $\times 240, \times 960$)

表2 網膜鋳ベレット固定の血管新生, Stage III 以上。

bFGF		
≤ 125 ng	0/7 眼 (0%)	
250	3/5 (60%)	
500	3/4 (75%)	
1000	6/6 (100%)	
計	12/22 (55%)	

時点では線維性結合組織が増加し、新生血管の密度は減少していた。経過観察中の判定は2名以上の検者の判定が一致したものを採用し、特に新生血管の発生が確定できない場合には必ず蛍光眼底撮影を行って最終的に判定した。

新生血管の発生率は22眼中12眼であった(表2)が、含有 bFGF 量とともに発生率は高くなる傾向を示した。血管新生発生例12眼の経過では、このモデルの血管新生はベレット固定後1～2週間で出現し、3週間前後で極期となり、5週間以後退縮しはじめる傾向が見られた(表3)。現在までに報告されている網膜血管新生の動物実験モデルには、化学刺激によるもの¹³⁾¹⁴⁾、網膜血管に対する外傷によるもの¹⁴⁾、光凝固で網膜血管を閉塞するもの¹⁵⁾、未熟眼に大量の酸素投与を行うもの³⁾、硝子体中へ同種腫瘍片を移植するものなどが

表3 b-FGF pellet 網膜血管新生モデル発生例自然経過

○：眼数，●：新生血管発眼。

病期	処置後日数								
	0	1	3	7	14	21	28	35	42
0	○○○○○○ ○○○○○○	○○○○	○○	○○					
I		○○○○○○ ○○	○○○○○○ ○○	○○○○○○	○○				
II			○	○○○○	○○○○○	○			
III			●	●	●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●
IV							●	●●	●●●●

あるが¹⁶⁾、いずれも組織への侵襲の大きさ、操作の煩雑さ、血管新生発現の不確実性などのいずれかの問題があった。これに反して培養線維芽細胞の硝子体内注入による方法⁹⁾は経時的に網膜新生血管の発育と退縮を追うことができる。本法の変法である Gas compression を併用した方法¹⁰⁾やヒアルロニダーゼを使用する方法¹¹⁾は、血管新生の発生率を高め、種々の薬剤や手術療法の効果判定に有用とされている。しかし我々の行った追試結果からは、前者では種々の理由により経過観察が不可能となる例が多く、後者では変化が急激で、かつ牽引性網膜剥離や裂孔形成が併発するので、血管新生抑制効果などの検討には不適當であると考えられた。

In vitro での血管内皮細胞の増殖促進因子として種々のものが知られている¹⁷⁾が、中でももっとも強い作用を示すものとして bFGF^{18)~20)}が挙げられている。網膜においても哺乳類の網膜毛細血管周囲に bFGF の存在が証明され²¹⁾、網膜血管新生に bFGF が何らかの形で関与していることが示唆されている。この bFGF を含有するペレットを角膜実質内に作成したポケットに埋没することによって起こる血管新生には高い再現性があり、すでに血管新生抑制因子の評価などにも用いられている。

同種腫瘍片の硝子体移植モデルでは、硝子体内の腫瘍片が増大し網膜血管に直接接触して初めて血管新生が出現しており¹⁶⁾、線維芽細胞の硝子体内注入モデルでも硝子体内に注入された線維芽細胞による索状物が網膜髄翼に接触することが血管新生発現の必要条件である⁹⁾。今回の実験でもペレットが網膜鉋とともに脱落して髄翼血管との接触を欠いた 5 眼では bFGF の量にかかわらず血管新生は見られなかった。また同様

の考えからペレット固定部位として髄翼と無血管網膜との境界部とし、網膜血管への直接的侵襲を最小限にしつつ必ずペレットが網膜血管に触れるように配慮した。その結果、血管新生の発生率は含有 bFGF 量とともに用量反応的に増加し、bFGF 500ng では75%に、bFGF 1000ng では100%に血管新生が認められた。自然経過観察において、2名以上の検者による検眼鏡所見の一致を分類の必要条件としたが、疑いのない血管新生の発現についてはさらに蛍光眼底所見による最終判定を行った。またこれらの所見は組織所見と良く一致していた。本モデルはペレットの網膜面上への確実な固定について問題があるものの、比較的高い再現性を示す網膜血管新生モデルとして有用であると思われる。

3) ペレット縫着による眼内血管新生モデルの作成

bFGF ペレットに8-0ナイロン糸を縫着し、一端を27ゲージディスポーザブル針の管腔に通した。結膜を切開し、上鼻側の輪部から3mmの位置で20ゲージの強膜創を作成した。ペレットとナイロン糸を27ゲージ針とともに眼内に導入し、経硝子体的に網膜髄翼周辺部で網膜、脈絡膜、強膜を貫いた。眼外に出たナイロン糸を別に強膜に固定した8-0ナイロン糸と縫合し、ペレットを網膜上に固定した(図5)。

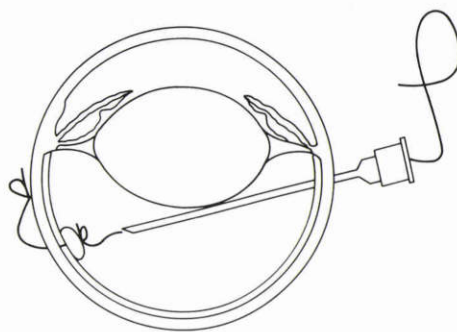


図5 ナイロン糸によるペレットの縫着。

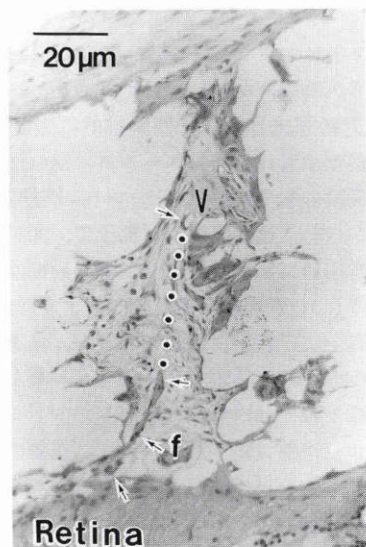
表4 ペレット縫着の対象。()内は眼内炎例。

bFGF		
0	ng	6 (0)
125		6 (1)
250		6 (2)
500		6 (1)
1000		6 (0)

8-0ナイロン糸を用いたペレットの網膜面上への縫着による眼内出血はほとんど認められなかった。ペレットの脱落は認められなかったが、30眼中4眼に眼内炎が生じ、これらは対象から除外した(表4)。Stage III の連続切片による組織所見を検討すると、増殖組織内の新生血管は網膜髄翼血管に連続しており、新生血管が網膜髄翼血管由来であることが証明された(図



A



B

図6 A, B. Stage III の連続切片, 矢印で髄翼から増殖組織内に伸びる新生血管を示す。(ヘマトキシリンエオジン染色, $\times 480$)

6)。血管新生の発生率は26眼中13眼であった(表5)。bFGF が500ng 以上では、11眼中9眼に血管新生が見られ、網膜鋳ペレット固定と同様に含有 bFGF 量とともに発生率が高くなる傾向を示した。血管新生発生例13眼の経過では、このモデルの血管新生はペレット固定後2週間で出現し、3週間以降に退縮し始めた(表6)。

血管新生の発生率では網膜鋳ペレット固定、ペレット縫着の両者とも安定しており、bFGF 量とともに増加した。bFGF 500ng 以上では75%以上の発生率が得られたので、ペレット内 bFGF 量としては500ng が妥当と考えられる。しかし、これは角膜モデルでの bFGF 量である200ng¹⁷⁾と比較すると多く、言い換えれば網膜は角膜に比して血管新生が起こり難い環境にあることを示唆している。

理想的なペレット固定法の条件は、手技が単純で、周囲の眼組織に損傷を与えることなく確実な固定が得られることである。網膜鋳ペレット固定では網膜鋳が時間とともに眼球内に押し戻されて網膜鋳が脱落し、

表5 ペレット縫着の血管新生, Stage III 以上,

bFGF	
0 ng	0/6 眼 (0%)
125	2/5 (40%)
250	2/4 (50%)
500	4/5 (80%)
1000	5/6 (83%)
計	13/26 (50%)

表6 bFGF ペレット縫着による血管新生例13眼の自然経過

○：眼数, ●：新生血管発生眼,

病期	処置後日数					
	0	3	7	14	21	28
0			○			
I	○○○○○ ○○○○○ ○	○○○○○ ○○○○○				
II		○○○	○○○○○ ○○○○○	○○		
III				●●●●●	●●●●●	●●●●●
IV					●●●●	●●●●●

ペレットが硝子体中に浮遊することがある。これらの5眼はいずれも含有bFGFの量にかかわらず血管新生が認められなかったことから、硝子体がほぼ正常に近い状態で残存している場合、網膜血管新生には血管新生因子を含有する支持組織の直接的接触が必要であると推定される。網膜鋇ペレット固定に比してペレット縫着では血管新生の極期が1週間早かったこともペレットと網膜との接触状況の良否が影響していると考えられる。

一方、眼球壁を穿刺する網膜鋇ペレット固定では、網膜血管新生の他に脈絡膜血管新生や眼球外組織からの血管新生がbFGFによって促進される恐れがある他、穿孔性眼外傷に見られるような眼球壁損傷による創傷治癒機転²²⁾²³⁾に関連した血管新生機序が生じる可能性もある。さらに網膜鋇ペレット固定では金属イオンによる刺激も否定できない。そこで固定を確実にし、しかも損傷を最小限とするために8-0ナイロン糸によるペレットの網膜上縫着を行って網膜血管新生モデルを作成した。網膜鋇ペレット固定もペレット縫着もbFGF 0ngでは血管新生が見られなかったことから、この血管新生モデルでは機械的、化学的損傷の影響は少ないものと推定される。新生血管の由来については蛍光眼底写真や組織学的検索からは網膜由来であることが確認されたが、他の組織からの血管新生が混入する可能性は否定できない。形態学的検討においては問題を残すが、臨床的には脈絡膜由来であっても網膜由来であっても、眼内血管新生は似通った態度を取ることが知られており、in vivoでの眼内血管新生抑制実験などには適したモデルと考えられる。

実験的眼内血管新生モデルについての詳細は共同研究者の佐藤が別途報告する。

4) 実験的網膜虚血と光凝固の影響

網膜虚血と網膜光凝固の血管新生に与える影響について検討するために、bFGF含有ペレット縫着による眼内血管新生モデルを用いた。実験動物として、眼疾患を認めない体重2~3kgの雑種成熟有色家兎15羽を使用した。麻酔などの術前処置は網膜鋇ペレット固定、ペレット縫着と同様に行った。15羽30眼を予め汎網膜光凝固を行った群(光凝固前処置群)、マイクロ波で一過性の網膜静脈分枝閉塞を起こした群(網膜静脈分枝閉塞群)、無処置の群(コントロール群)に対してbFGF 500ngを含有するペレットを網膜髄翼周辺部に縫着した。

光凝固前処置群はペレット縫着の7日前にアルゴン

表7 b-FGF 500ng pellet 縫合後の網膜血管新生コントロール群 (n=9)

○：眼数 ●：新生血管発生眼。

	処置後日数							
	0	3	5	7	10	14	21	28
病期								
0	○○○○○○○○○○	○○○○	○○	○○○				
I		○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○	○○○○			
II					○○○○	○○○○○	○○○○	○○○○
III					●	●●●●	●●●●	●●●●

表8 b-FGF 500ng pellet 縫合後の網膜血管新生光凝固前処置群 (n=9)

○：眼数。

	処置後日数							
	0	3	5	7	10	14	21	28
病期								
0	○○○○○○○○○○	○○○	○○○○	○○○	○○○	○○○○	○○○○○	○○○○○
I		○○○○○○○	○○○○○	○○○○○	○○○○	○○○	○○	○
II				○	○○	○○	○○	○○○
III								

レーザー光凝固にて経瞳孔的にスポット径400 μ で人眼に対する汎網膜光凝固に準じて行った。ペレット縫着時には光凝固斑はすべて検眼鏡的に瘢痕化しており、髄翼網膜血管はコントロール群に比して狭細化していた。網膜静脈分枝閉塞群はペレット縫着直前に視神経乳頭から約1乳頭径離れた部位で、20ゲージ眼内プローブを用いて出力10~12ワットで両側の網膜静脈を凝固閉塞した。網膜静脈は凝固直後より鬱血拡張し、大半で髄翼上に網膜出血が観察された。経過観察期間中、眼内炎を生じた2眼(コントロール群1眼、光凝固前処置群1眼)は対象から除外した。

コントロール群(表7)はペレット縫着による眼内血管新生モデルの自然経過とはほぼ同様であったが、光凝固前処置群(表8)では新生血管は全く発現しなかった。一方、網膜静脈分枝閉塞群ではスコアの左方移動が認められ、血管新生の前段階である皺襞形成や新生血管がコントロールに比較して早期から発現する傾向が見られた(表9)。

表9 b-FGF 500ng pellet 縫合後の網膜血管新生網膜

静脈分枝閉塞群 (n=10)

○：眼数，●：新生血管発生眼。

		処置後日数							
		0	3	5	7	10	14	21	28
病 期	0	○○○○○○ ○○○○							
	I		○○○○○○ ○○○○	○○○○○○ ○○	○○	○○	○	○	○
	II			○○	○○○○○○ ○	○○○○○○ ○	○○○○○○	○○	○○
	III				●	●	●●●●	●●●●●● ●	●●●●●● ●

眼内血管閉塞性病変では、低酸素状態にあるのは網膜の内層であって、外層は脈絡膜からの豊富な酸素供給を受けている。したがって、汎網膜光凝固の効果は病的網膜内層に対して直接的に働くのではなく、網膜外層への凝固によって起こる間接的効果であると考えられる。すなわち網膜外層の破壊によって脈絡膜から網膜内層への酸素供給が改善される結果とされてきた^{24)~26)}。光凝固前処置群の髄翼網膜血管はコントロール群に比して狭細化しており、髄翼部の組織酸素分圧が上昇している可能性が考えられた。家兎においては髄翼部を除いて網膜は無血管であり、既に脈絡膜血流によって十分代償されているはずであり、光凝固によって脈絡膜からの酸素の拡散が著しく増加した結果であると推定できる。

網膜鉗や縫合による bFGF ペレット固定による眼内血管新生モデルでは、角膜ポケット法で血管新生に必要な bFGF 量よりも高い濃度を必要とした。これは本来、正常網膜では極めて血管新生が起こりにくいことを示唆している。一方、実験的に網膜静脈を閉塞させ、網膜の虚血状態を作ると網膜内新生血管が生じる¹⁵⁾²⁷⁾²⁸⁾。また、組織内酸素濃度が低下すると血管径は増加することが知られているが、虚血網膜内の低酸素状態が血管拡張を引き起こし、血管新生を生じるとの考え²⁹⁾もある。さらに一過性実験的網膜虚血が網膜内細胞分裂を促進することも知られている³⁰⁾。本研究では実験的網膜静脈閉塞症を作成し、一過性の網膜虚血と血管拡張を生じさせた。網膜静脈分枝閉塞群ではスコアの左方移動が見られ、早期から血管新生が発現する傾向が見られたのは、一過性の網膜虚血による髄翼網膜血管の異常と血管拡張が関与している可能性があると思われる。

本実験についてはまだ眼数も少なく、今後追加実験を行う予定であるが、本モデルの血管新生に対して汎網膜光凝固は抑制的に、網膜静脈分枝閉塞症は促進的に働く可能性を示唆している。

5) 手術の補助手段としての血管新生抑制剤

硝子体手術によって、眼内血新生を伴う増殖膜の完全な除去、網膜剥離の治療、眼内虚血の改善などを達成することが可能である。しかし、依然として術後に治療困難な新生血管の再発や増悪が起こる例は数多い。現時点では手術療法には限界があり、何らかの補助手段が必要と考えられる。血管新生抑制因子として硝子体抽出物³¹⁾²²⁾、プロタミン³³⁾、培養網膜色素上皮細胞由来因子³⁴⁾など数多くの因子が報告され¹⁷⁾³⁵⁾、その臨床応用について多くの研究がされているが、未だ実用には到っていない。最近になってステロイドの血管新生抑制作用が注目されており、とりわけ血管新生抑制作用のみが強い angiostatic steroid³⁶⁾が開発されつつある。一方、我々は同種線維芽細胞注入による血管新生モデルを用いて、眼内トリアムシノロンアセトニドによる血管新生抑制の可能性について報告³⁷⁾した。その後改良した実験モデルとステロイドの投与方法を変更して追試され、その有効性が確認されている³⁸⁾が、今回非常に高い血管新生抑制作用があり、glucocorticoid activity や mineralocorticoid activity を欠くとされている tetrahydrodeoxycortisol³⁶⁾と眼科領域で広く使用され、水に難溶性で硝子体からのクリアランスが極めて低いと考えられる fluorometholone³⁹⁾について検討した。両者の硝子体腔内投与後のクリアランスと眼内毒性については眼底検査、眼底写真撮影、眼圧測定、ERG、組織学的検討を行ったが、tetrahydrodeoxycortisol 1mg と fluorometholone 1mg の家兎硝子体注入ではコントロールと比較して特に明確な毒性は認められなかった。詳細については共同研究者の瓶井が別途報告する。

6) ステロイドによる血管新生抑制

実験動物として、眼疾患を認めない体重 2~3kg の雑種成熟有色家兎 30羽を使用した。麻酔などの術前処置および術後の眼底検査、眼底写真撮影、蛍光眼底撮影、組織標本の作成はペレット縫着による新生血管モデル作成時と同様に行った。家兎 30羽の片眼 30眼にマイクロ波で網膜静脈分枝閉塞を作成後、bFGF 500ng を含有するペレットを網膜髄翼周辺部に設置し、滅菌生理食塩水 100μl、tetrahydrodeoxycortisol 1mg/100μl、fluorometholone 1mg/100μl のいずれかを硝子体

表10 b-FGF pellet 網膜血管新生 tetrahydrodeoxycortisol 群 (n=9)

○：眼数，●：新生血管発生眼。

		処置後日数							
病 期		0	3	5	7	10	14	21	28
	0	○○○○○ ○○○							
	I		--○○○ ○○○						
	II			○○○○○ ○○	○○○○○ ○○	○○○○○ ○○			
	III				●	●	●●●●● ●●●	●●●●● ●●●	●●●●● ●●●

—：確認困難例

表11 b-FGF pellet 網膜血管新生コントロール群 (n=9)

○：眼数，●：新生血管発生眼。

		処置後日数							
病 期		0	3	5	7	10	14	21	28
	0	○○○○○ ○○○							
	I		○○○○○ ○	○○○○○	○○				
	II		○○	--○○○ ○	○○○○○ ○○○	○○○○○ ○○○	○○○○○	○○○○○	○○○○○
	III						●●●●	●●●●	●●●●

—：確認困難例

表12 b-FGF pellet 網膜血管新生 fluorometholone 群 (n=10)

○：眼数，●：新生血管発生眼。

		処置後日数							
病 期		0	3	5	7	10	14	21	28
	0	○○○○○ ○○○		○○	○				
	I		○○○○○ ○○	○○○○○	○○○				
	II		○	○○○	○○○○○	--○○○ ○○○	-○○○○○ ○○	○○○○○ ○○	○○○○○ ○○
	III						●●	●●	●●

—：確認困難例

腔内に注入した, tetrahydrodeoxycortisol 投与群には Panheprin (Abbott) を200u/ml の濃度で添加した飲用水を実験期間中飲用させた。経過中, 眼内炎を起こした2眼(コントロール群1眼, tetrahydrodeoxycor-

tisol 群1眼)は対象から除外した。

tetrahydrodeoxycortisol 1mg 注入群(表10)は投与後早期は血管の拡張も少なかったものの, 薬剤の clearance が早く, 予想に反してコントロール群(表11)に比較すると血管新生を促進した。一方, fluorometholone 1mg 注入群(表12)では, 投与後初期より眼内の反応が非常に小さく, 血管拡張, 網膜皺変形成などは軽度であった。眼数は少ないものの, 検眼鏡的にもコントロール群と比較して血管新生は初期から著明に抑制される傾向を示した。

angiostatic な効果が強いとされる tetrahydrodeoxycortisol が予想に反して血管新生を促進したのは, ステロイドの dichotomous effect を示したのとも考えられるが, 硝子体腔内の投与では薬剤の有効濃度がどれだけ維持できるかが大きな問題であることを示唆しており, 今後の drug delivery system のデザインの重要性を示している。この点で triamcinolone acetonide や今回用いた fluorometholone は水に難溶性であるので, 硝子体腔からの clearance も低く, 硝子体腔内投与の薬剤として適していると思われる。今後この fluorometholone を含め, 水に難溶性のステロイド剤の血管新生抑制作用についてさらに検討を加えていく予定である。

2. 眼内酸素分圧の測定

眼内酸素分圧の測定に関する研究については共同研究者の前田が順次報告する予定である。

1) 眼内の虚血と血管新生

既に述べてきたように眼内血管新生の成因には網膜の虚血¹⁾⁵⁾⁷⁾が強く関与していると考えられている。したがって眼組織における酸素飽和状態あるいは虚血の有無について研究することは本疾患の病態解明と治療法の開発において極めて重要である。実際日常の臨床においては, 蛍光眼底撮影によって網膜血管の閉塞を検索し, 虚血が生じていると推定される部位に対して網膜光凝固術が行われている。糖尿病網膜症における眼内の虚血を証明するには, 眼内各組織の酸素分圧を測定することがもっとも直接的方法であると考えられるが, 動物においては適当な糖尿病網膜症のモデルが存在しない。したがって Sakaue⁴⁾⁴⁵⁾らの報告に見られるような人眼での測定によらざるを得ないが, いまだ糖尿病網膜症についてのまとまった報告はない。われわれは硝子体手術を施行する糖尿病網膜症と対照疾患において, 手術開始直前の眼内酸素分圧を測定し, 糖尿病網膜症における眼内虚血について検討した。

平成元年8月より平成2年3月までの間に国立大阪病院眼科にて硝子体手術を予定した症例で眼内酸素分圧測定の対象となる症例のうち、被検者に事前に本研究に対する十分な説明を行い、文書にて同意を得た症例のみを対象とした。

対象を内眼手術の既往のない増殖糖尿病網膜症に対して初回硝子体手術を施行した群29眼（糖尿病網膜症群）、増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術成功例すなわち無硝子体眼に対する水晶体切除術を施行した群7眼（一部では残存増殖膜剥離も施行）（退縮群）、非糖尿病患者の硝子体手術施行群10眼（非糖尿病群）の3群に分け、糖尿病網膜症群はさらに新生血管の活動性が高い末熟群14眼と活動性が低い成熟群15眼とに細分した。

2) 対象と眼内酸素分圧測定法

眼内酸素分圧測定には生体内酸素分圧連続測定装置(PO-2080, 三菱レイヨン)を用いた。関電極は、外径 $100\mu\text{m}$ の白金電極で、表面がポリウレタンでコートされ、電極の先端部が酸素透過膜となっている。この電極を歯科用25ゲージディスプレイ針に挿入して使用した(図7)。不関電極には銀・塩化銀皿状電極(20×20mm)を用い、左頬部に貼付した。酸素分圧の較正は 37.0°C の滅菌生理食塩水を清潔な室内空気か窒素ガスで飽和させ、その時の酸素分圧をそれぞれ149mmHg, 0mmHgとして較正した。全例において酸素分圧測定中にパルスオキシメーターにて血中酸素飽和度

(SaO_2)を測定し、明らかな異常のある症例は対象から除外した。

酸素分圧測定は手術開始直前に行い、灌流口を縫着後、ライトガイドと酸素電極を硝子体腔内に挿入し、眼内灌流開始前の灌流停止状態で、視認性が十分な範囲内で最小限の眼内照明下(約400lux)で顕微鏡下に測定を行った。測定は硝子体腔中央部、視神経乳頭直上、黄斑直上、周辺部硝子体、新生血管上、光凝固斑直上、非剥離網膜直上の各部位のうち各々の症例で測定可能な部位のみで測定した。また目標の測定部位の約0.1mm上方^{40)~42)}に酸素電極の先端を固定し、値が30秒以上安定したものをその部の測定値とした。得られた値の統計学的検討にはunpaired t-testを用いた。

今回の測定操作により、20分程度の総手術時間の延長があった他は、測定に起因する併発症は全く生じなかった。眼内でも部位により多少の温度差はあるが、これによる酸素分圧の誤差は非常に少ないため、較正温度は 37°C と一定した。また網膜血流は光量によって変化する⁴³⁾ので、照明輝度は測定部位と形態が安全に確認できるだけの視認性が術者に保証される範囲内で最小限となるように設定した。今回測定された硝子体中央や非剥離網膜上の酸素分圧は、過去の人眼における測定値⁴⁴⁾⁴⁵⁾や動物眼における測定値^{26)40)~42)44)46)47)}と類似しており、今回の測定結果はほぼ信頼できるものと考えられる。

3) 増殖糖尿病網膜症の硝子体腔酸素分圧と新生血管上の酸素分圧

結果は表13の如くであった。硝子体中央部、黄斑上、周辺部硝子体はほぼ似通った値を示した。しかし新生血管組織上、視神経乳頭上、網膜下腔は硝子体中央に比較して有意に高値を示した。また光凝固斑上で特に酸素分圧の上昇は認められず、同部と未光凝固部非剥離網膜上では有意差が見られなかった。

新生血管上と新生血管を伴う視神経乳頭上における酸素分圧が硝子体中央に比して高値を示したのは、新生血管組織においては血流が豊富な血管が多数存在するにもかかわらず、酸素を消費すべき細胞がそれほど多くないために通常の酸素と血管の関係に比較して酸素供給が過剰となり、余剰酸素が新生血管組織から硝子体腔へ拡散したためであると考えられる。このことは新生血管は、眼内酸素分圧の分布に関しては網膜虚血の改善に貢献していることを示唆しており、新生血管は虚血網膜を代償するために生じるとする仮説を支持している。

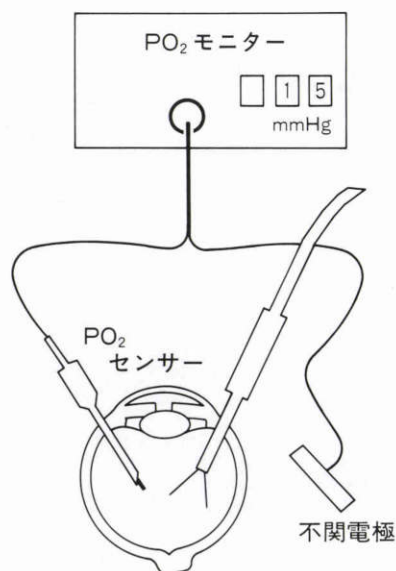


図7 眼内酸素分圧測定。

表13 糖尿病網膜症群の眼内組織酸素分圧.

PDR (n=29)	
硝子体中央	14.3±3.9 (29)
乳頭上	30.7±12.7(26)**
黄斑 (非剥離網膜)	15.8±3.4 (10)
周辺部硝子体	13.4±4.2 (20)
新生血管組織上	33.1±8.5 (25)**
PC (+) 非剥離網膜	13.1±3.5 (8)
PC (-) 非剥離網膜	17.6±4.6 (13)
剥離網膜	13.3±4.6 (13)
網膜下腔	34.2±12.9 (5)*
SaO ₂ (%)	96.5±1.5(29)

*: p<.05, **: p<.01

表14 PDR 群と非糖尿病群の眼内組織酸素分圧.

	PDR (n=29)	非糖尿病 (n=10)
硝子体中央	14.3±3.9 (29)	18.1±4.3(10) *
乳頭上	30.7±12.7(26)	22.1±7.2 (9) **
黄斑 (ON)	15.8±3.4 (10)	20.3±6.7 (8) **
周辺部硝子体	13.4±4.2 (20)	16.3±4.5(10) **
非剥離網膜	17.6±4.6 (13)	20.6±2.9 (7)
SaO ₂ (%)	96.5±1.5(29)	95.9±1.2(10)

*: p<.05, **: p<.1

4) 増殖糖尿病網膜症と非糖尿病患者との眼内酸素分圧の比較

両群の各組織の酸素分圧は表14の如くになった。硝子体中央の酸素分圧は糖尿病網膜症が14.3±3.9 mmHg, 非糖尿病群が18.1±4.3mmHgと有意に糖尿病網膜症群が低値であった。また黄斑上, 周辺部硝子体についても糖尿病網膜症が低い傾向にあった。非剥離網膜については両者間に差はなく, 視神経乳頭上では糖尿病網膜症群がむしろ高い傾向を示した。視神経乳頭上が高値を示したのは, 糖尿病網膜症群でNVD例が多数を占めたことによるものと考えられ, 糖尿病網膜症群では視神経乳頭上と新生血管上で高い酸素分圧を示すにもかかわらず, 糖尿病網膜症群の眼内は非糖尿病群に比較して虚血状態にあることを示した。すなわち酸素分圧でみる限りは, 新生血管は著明な眼内

虚血を代償しようとしているにもかかわらず, まだ十分代償できていない状態と考えられる。

すなわち硝子体自体はほとんど酸素を消費しないため, 硝子体中央の酸素分圧は硝子体周囲に存在する網膜内での酸素の供給と消費からの余剰酸素の拡散と水晶体での酸素消費の結果を反映していると考えられる。糖尿病網膜症群は, 非糖尿病群と比較して硝子体中央の酸素分圧が有意に低値であったことより, 糖尿病網膜症においては網膜が非糖尿病患者に比較してより虚血状態にあることが証明された。さらに後に述べるように硝子体手術後の退縮群の硝子体中央値は, 網膜症が鎮静化しているにもかかわらず, 非糖尿病のレベルには達しておらず, 依然として眼内は虚血状態にある可能性が示された。

5) 新生血管の成熟度と眼内酸素分圧

時に臨床的に活動性の異なる新生血管が混在する例も見られたが, 新生血管の大部分で検眼鏡的に活動性が高い場合には未熟群とし, 逆に大部分で活動性が低い場合には成熟群と判定した。術中採取標本による組織学的検索においても発育期, 成熟期, 退縮期と異なる相が混在⁴⁸⁾していたが, 臨床的に活動性の高い新生血管例では組織学的にも新生血管の大半が未熟性の高い所見か成熟期の所見を呈し, 活動性の低い新生血管例では多くが成熟期か退縮期の所見を示した。未熟群標準例の術前術後眼底写真(図8, 図9)とその症例に見られた新生血管の術中採取標本の光顕像(図10)及び電顕像(図11, 図12)を示す。また, 成熟群標準

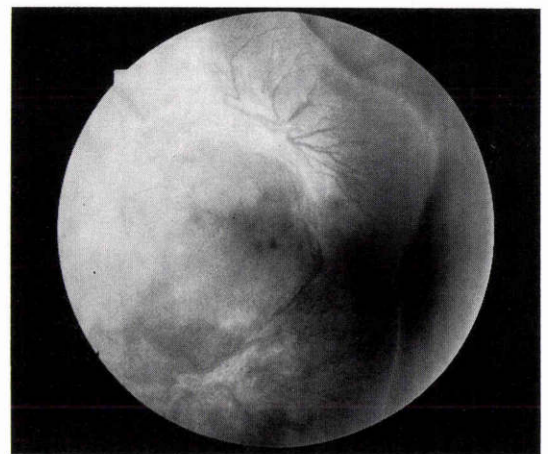


図8 眼底の大部分が非常に活動性の高い新生血管で覆われた黄斑部牽引性網膜剥離例。術前視力は手動弁。

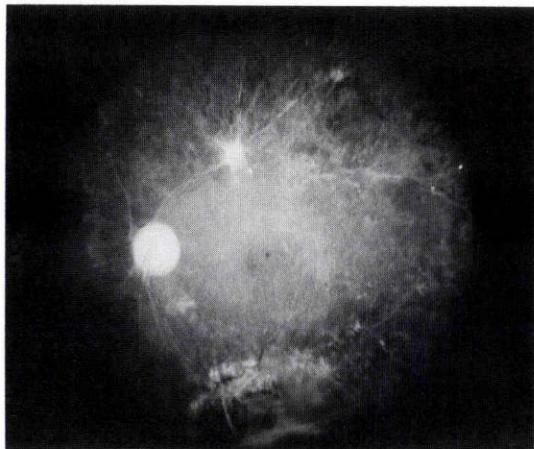


図9 術後眼底写真、術後矯正視力は(0.2)。

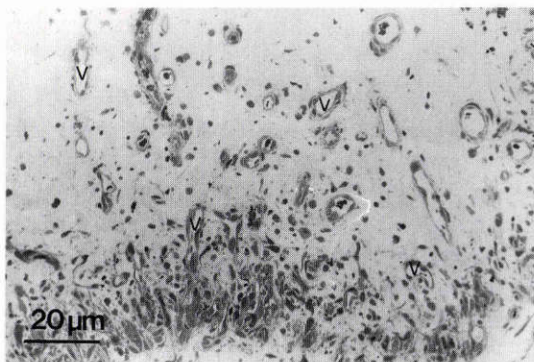


図10 術中採取標本の光顕像(トルイジンブルー染色, $\times 480$)。細胞密度は表層部で非常に高く、多数の新生血管を認める。

例の術前術後眼底写真(図13, 図14)とその症例に見られた新生血管の術中採取標本の光顕像(図15)及び電顕像(図16, 図17)を示す。

両群の各組織の酸素分圧は表15の如くであった。硝子体中央の酸素分圧は未熟群で低い傾向にあったが、有意の差は見られなかった。乳頭上、周辺部硝子体では差は見られなかった。成熟した新生血管上と未熟で活動性の高い新生血管上との酸素分圧を比較すると、未熟群の新生血管上の方が高い酸素分圧値を示した。新生血管周囲には網膜ほど高い酸素消費を示す組織はないことから、この酸素分圧の差は両群間の血流量と新生血管の密度の差に依存して生じたものと考えられる。

6) 糖尿病網膜症による虚血と網膜光凝固

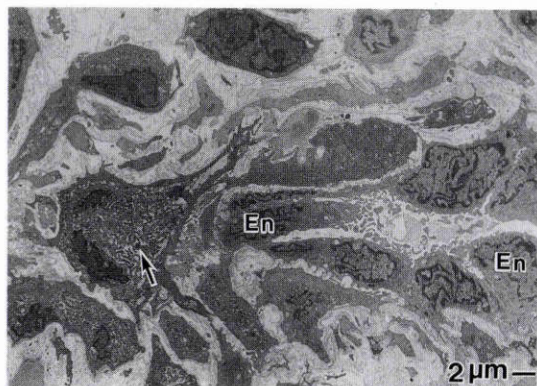


図11 増殖組織内の新生血管は内皮細胞が密に配列し、細胞密度が高く、内皮細胞の増殖能が亢進していると考えられる。一見内腔は狭く見える(矢印)が、これは標本採取時に血管自体が絞扼したことによると思われる。(×1680)

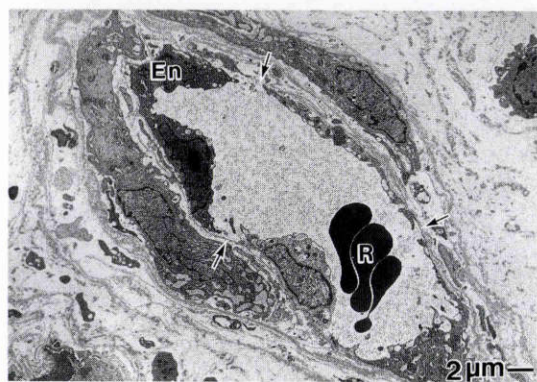


図12 発達過程にある血管とは別に、増殖膜内には内皮細胞が薄く、内皮細胞間が開き、内腔と血管壁を構成する基底膜が直接接する像が見られた(矢印)。壁細胞は粗面小胞体が拡張し、細胞活性が高く、血管全体としては活動性が高いと考えられる。(×1680)

網膜新生血管は、血液眼柵を破綻させ、硝子体出血を起こし、牽引性網膜剝離を生じるなど、網膜症の視力予後を悪化させる因子として捉えられていた。しかし、虚血網膜の酸素供給の観点ではむしろ代償的に働いていると考えるべきである。一方、増殖糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固の奏効機序の一つとして、網膜外層でももっとも酸素消費の多い視細胞と網膜色素上皮を破壊することによって、脈絡膜から網膜内層への酸素の拡散を増加させ、虚血網膜による血管新生因子の産生を抑制することが考えられている⁴⁹⁾⁵⁰⁾。動物

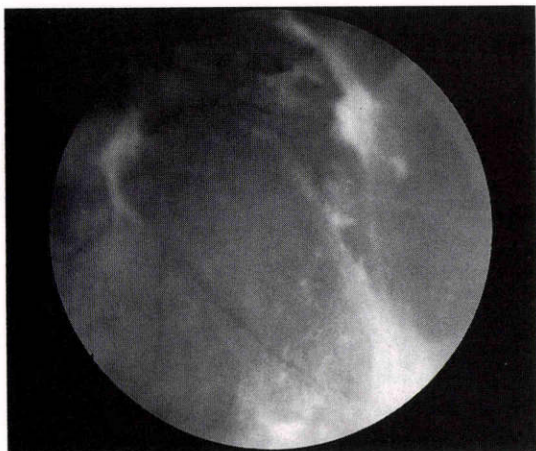


図13 成熟した増殖膜による牽引性網膜剥離例の術前眼底写真。

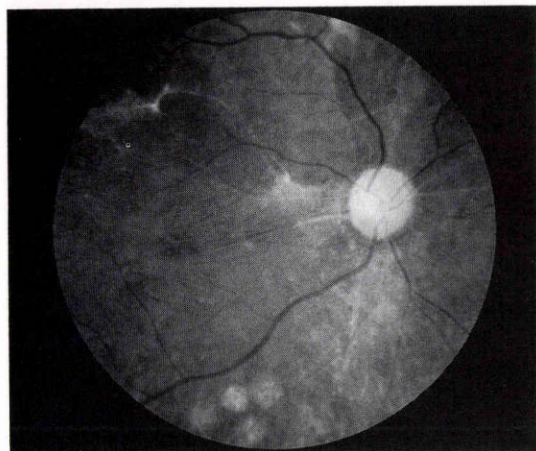


図14 同術後眼底写真。

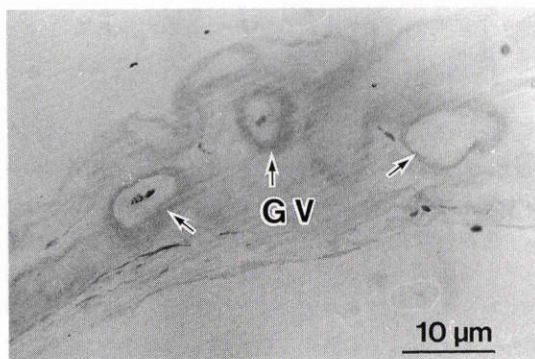


図15 Ghost vesselと思われる像があり、全体に増殖膜内の血流が低下していると考えられる。(トルイジンブルー染色, $\times 1180$)

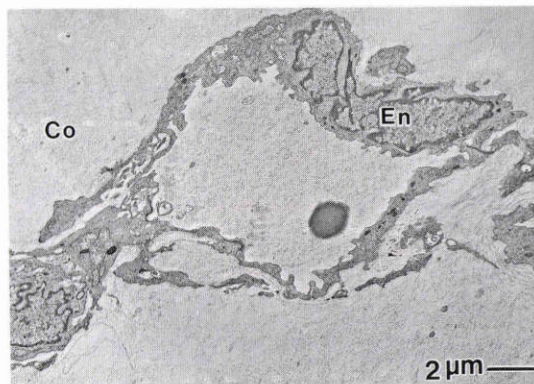


図16 血管腔は内皮細胞と断続的にこれを取り囲む壁細胞で構成されている。増殖膜内の細胞密度は低く、血管周囲は膠原線維で取り囲まれている。細胞活性は低く、活動性は低いと考えられる。(×3370)

表15 未熟群と成熟群の眼内組織酸素分圧。

	未熟(n=14)	成熟(n=15)
硝子体中央	13.0 $\pm$ 4.5 (14)	15.5 $\pm$ 2.8 (15)**
乳頭上	32.9 $\pm$ 14.8(12)	28.9 $\pm$ 10.7(14)
新生血管上	36.6 $\pm$ 10.0(12)	25.8 $\pm$ 9.5 (9)*
周辺部硝子体	13.8 $\pm$ 4.4 (11)	12.9 $\pm$ 4.1 (9)

SaO₂ (%) 96.9 $\pm$ 1.6 (14) 96.1 $\pm$ 1.4(15)

*: $p < .05$, **: $p < .1$

実験によると、100%酸素吸入下では光凝固斑上の酸素分圧は光凝固剥離網膜上よりも高値であるが、室内空気吸入下では有意差がないとされている^{26)47)49)~52)}。室内空気吸入下で測定した我々の結果でも両者間に有意差はなかった。同様の結果が、硝子体手術後の光凝固斑上と非剥離網膜上でも得られたことから、光凝固は網膜内層の虚血を改善し、新生血管の退縮には有効に働くとしても、硝子体中央の酸素分圧を改善する程の酸素供給をもたらしてはいないことになる。網膜血管の autoregulation により光凝固後では血流が低下し血管径が狭細化することによって相殺されてしまい、光凝固斑上の酸素透過性自体は改善しても、結果的に変化しなかった可能性も否定できない。さらに我々の結果は光凝固が単に虚血の改善に働いているだけではなく、血管新生を抑制する chemical mediator の産生³⁴⁾に貢献している可能性を示唆している。

7) 硝子体手術の眼内酸素分圧に及ぼす影響

硝子体手術後で既に網膜症が鎮静化している無硝子

表16 PDR 群と退縮群の眼内組織酸素分圧.

	PDR (n=29)	退縮 (n=7)
硝子体中央	14.3±3.9 (29)	15.3±3.4 (7)
乳頭上	30.7±12.7 (26)	17.0±2.2 (7) *
黄斑上	15.8±3.4 (10)	15.0±3.0 (3)
新生血管上	33.1±8.5 (25)	14.0±3.2 (4) *
周辺部硝子体	13.4±4.2 (20)	13.1±2.7 (7)
PC (+) 非剥離網膜	13.1±3.5 (8)	15.1±2.4 (6)
PC (-) 非剥離網膜	17.6±4.6 (13)	15.3±2.4 (7)

SaO₂ (%) 96.5±1.5 (29) 96.1±1.9 (7)

*: p < .01

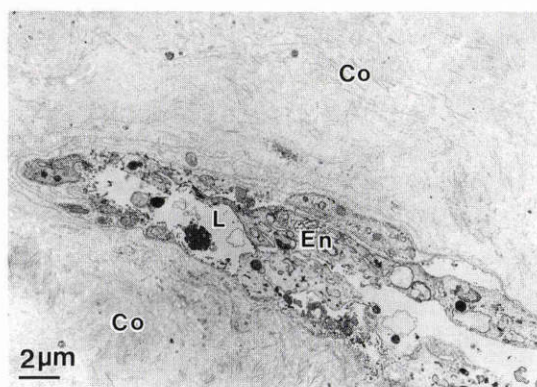


図17 内皮細胞が融解壊死傾向を示し、内腔には血液成分を含まない退縮血管も見られた。(×2780)

体眼に対する水晶体切除術時の眼内酸素分圧測定値は表16の如くであった。退縮群の残存組織すなわち硝子体手術成功例の無硝子体眼に見られる残存増殖組織の標準例の術前術後眼底写真(図18, 図19)とその症例に見られた新生血管の術中採取標本電顕像(図20, 図21)を示す。視神経乳頭上と新生血管上でも硝子体手術後群が有意に低値でもはや高値を示さなくなっていた。また退縮群では測定部位にかかわらず、酸素分圧はほぼ平均化し、光凝固斑上や未光凝固非剥離網膜を含め特に差は見られなかった。つまり無硝子体眼となることによって眼内での酸素の拡散は改善し、相対的に虚血網膜への酸素供給は増加していると考えられるものの、一方では乳頭上と新生血管上の酸素分圧は低下していた。

硝子体手術後では、退縮新生血管上を含め硝子体内の酸素分圧は均等化する傾向にあった。これはネコ⁴¹⁾、サル⁴⁰⁾の硝子体手術モデルにおいて、無硝子体眼では



図18 硝子体手術後の症例。後囊下白内障と黄斑皺襞の原因となっている残存増殖膜が見られる。

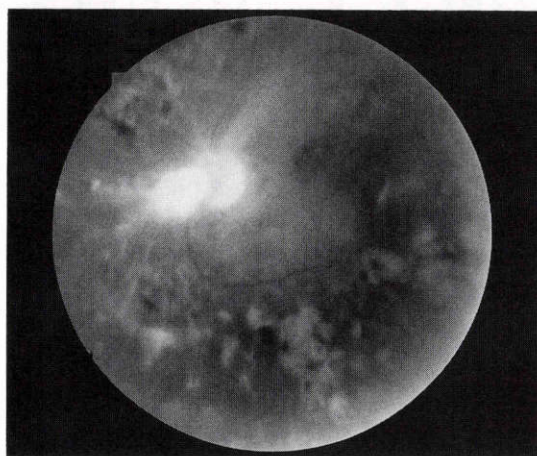


図19 同術後眼底写真。

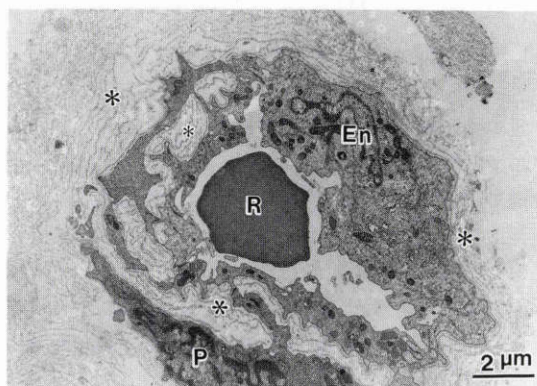


図20 血管壁の内皮細胞と壁細胞の基底膜は、数層から十数層に肥厚し(*), 成熟型の増殖膜で見られたとほぼ同様の形態を示す。(×4200)

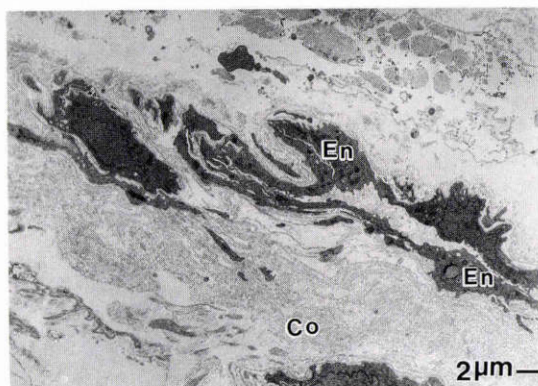


図21 血管腔がかなり大きい細静脈様の血管も見られた。(×1680)

眼内に房水の流れが生じ、眼内酸素分圧は平均化するとした報告と良く一致し、ヒトにおいても同様の傾向にあることが初めて示された。また新生血管は退縮しており、直上の酸素分圧は著明に低下していた。これは硝子体切除により、硝子体腔内に房水の流れが生じ、健常な網膜から虚血網膜への酸素の拡散分配が起こること、術中の追加光凝固により虚血網膜が減少すること、新生血管増悪因子であると思われる網膜剥離が治療されることなどが相乗的に影響していると考えられる。さらに今回の結果から、硝子体手術中に単に新生血管を切除するのみでは、手術として問題が残る可能性が示唆された。すなわち新生血管のみに処置を行うと、一時的にしる眼内の虚血が進行する恐れがある。必ず虚血網膜に対する追加光凝固を行うことが理に叶った治療法であろう。

III 臨床研究

1. 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術

1) 対象

対象は、昭和60年7月1日から平成元年6月30日までの4年間に国立大阪病院眼科、大阪船員保険病院眼科にて硝子体手術を施行した増殖糖尿病網膜症のうち経過観察が可能であった515例634眼で、これらの症例に対して総計1092件の硝子体手術を施行した。手術施行前には、治療法と予後や研究行為に関して十分な説明を行い、文書にて手術等の同意を得た。対象515例の性別は男242例、女273例で、年齢は19～76歳(平均51.9歳)であった。術後最低観察期間は3カ月で、術後平均観察期間は17.0カ月であった。初回手術時の術前病型別に対象を、黄斑部に牽引性網膜剥離が及んでいる

例310眼(黄斑部牽引性網膜剥離)、牽引性網膜剥離はあるが黄斑部にはおよんでおらず、硝子体出血などにより視力低下を来たした例118眼(黄斑外牽引性網膜剥離)、牽引性網膜剥離に裂孔を併発した例73眼(裂孔併発型牽引性網膜剥離)、網膜剥離がない硝子体出血か硝子体混濁例124眼(硝子体出血)、その他9眼の5型に分類した。何らかの牽引性網膜剥離が存在した症例は501眼であり、全症例の79%を占めた。

2) 手術法

眼内血管新生を主たる病変とする疾患に対する治療では、種々の合併症の原因となる新生血管のほぼ完全な除去とこれに続発する併発症への対策が必要である。以下に我々の行っている眼内血管新生に対する手術治療の基本手順を記す。

i. 初回手術

全例において輪部から約2mmの距離で結膜切開を行い、2.5mm×2.5mmの強膜ベルトループを4象限に作成した。硝子体手術は原則として20ゲージ、3ポート方式で行った。強膜創は水晶体を保存する場合には輪部から4mm、術後無水晶体眼となる場合には輪部から3mmの位置で作成した。灌流口は耳下側の水平線から約2.5mmを中心に輪部に対して水平に作成し、強膜に固定した。必要に応じて、水晶体摘出を行った。水晶体は一部の例外を除いて水晶体切除で摘出した。また術中、水晶体後囊下混濁を来した場合には、視認性が低下した時点で、水晶体切除を行った。

まず硝子体円錐を全周にわたって切除した。後部硝子体未剥離部位では人工の後部硝子体剥離を作成して硝子体円錐を切除した。その後、後極部と中間周辺部の増殖組織を水平硝子体剪刀または垂直硝子体剪刀または増殖膜分層鉗子⁵³⁾を用いて切除した。切除に際して出血が予想される症例には超高灌流圧下で増殖膜処理⁵⁴⁾を行った。増殖膜による牽引の完全な解放を目標とし、膜分層⁵⁵⁾⁵⁶⁾を主体に処理を行って、術後残存増殖膜による島状組織ができるだけ残らないように努力した。乳頭上に残った増殖組織は把握し、抜去した。増殖膜切除に伴う出血は、眼動脈収縮期圧よりもやや低めの灌流圧下で、できるだけ自然の止血栓形成を待つ方針とし、眼内ジアテルミーの使用は最小限にとどめた。

全層網膜裂孔を伴う網膜剥離例ではかならず気圧伸展網膜復位⁵⁷⁾を行い、術中のほぼ完全な網膜復位を達成した。また黄斑部牽引性網膜剥離例では、ほぼ全例において後極部既存裂孔または医原性裂孔または意図

的裂孔を介して網膜下液吸引を行い、黄斑部の術中復位を得た。裂孔は牽引が完全に解放された黄斑裂孔を除き、眼内レーザー光凝固⁵⁸⁾にて全てを閉鎖した。周辺部裂孔に対しては眼外冷凍凝固も用いた。裂孔閉鎖後、空気灌流下で#240バンドを用いて輪状締結を行った。原則として網膜剥離眼では術後ガスタンボナーデ⁵⁹⁾を行った。有水晶体眼に対しては20%SF₆と空気との混合ガスを無水晶体眼に対して14%C₃F₈と空気との混合ガスを用いた。多数の医原性裂孔例、術後大量出血が懸念される例、短期間に両眼の黄斑部網膜剥離の治療を必要とする例、緑内障例、伏臥位困難例などではシリコンタンボナーデを使用した。追加汎網膜光凝固は非剥離網膜に対しては可能な限り行うように努めた。

初回手術では、線維血管性増殖膜の除去と牽引の解放、網膜復位、無灌流域への光凝固を完成させることを目標とした。

ii. 再手術

再手術は全例初回手術と同様に完全な手術態勢下で行った。強膜創は原則として前回とは異なる部位に作成した。硝子体出血を洗浄後、綿棒による強膜圧迫下で眼底を精査し、必要に応じて、水晶体切除、周辺部硝子体徹底切除、強膜創線維血管性増殖組織の切除とジアテルミー凝固、再増殖膜剥離、気圧伸展網膜復位、裂孔閉鎖、追加汎網膜光凝固、強膜バックリング、ガスタンボナーデ、シリコンタンボナーデを追加した。シリコンタンボナーデ時、無水晶体眼には下方虹彩切除を併用した。

3) 復位率

病型別の術後網膜復位は、黄斑部牽引性網膜剥離では310眼中242眼(78.1%)、黄斑外牽引性網膜剥離118眼中108眼(91.5%)、裂孔併発型牽引性網膜剥離73眼中62眼(84.9%)、硝子体出血124眼中112眼(90.3%)、その他9眼中8眼(88.9%)に得られた。全体では634眼中532眼(83.9%)であった。術前網膜剥離のなかった硝子体出血例に術後12眼(9.7%)に剥離が認められた。術前に何らかの網膜剥離があった490眼では復位が412眼(84.1%)に得られたことになり、徹底的な新生血管組織の除去を行っている他の施設からの報告⁶⁰⁾とほぼ同等の成績を得た。新生血管組織の徹底的な除去を行えば、かつての網膜剥離手術程度の復位率は得られるようになったといえる。しかし術前に網膜剥離のない硝子体出血例でも他の報告⁶¹⁾と同様に12眼(9.7%)に術後非復位例があり、術中の医原性裂孔、

術後の再増殖などの対策が必要であることを示している。

4) 術後視力

視力表で2段階以上の改善を得たのは634眼中408眼(64.4%)であり、他の報告^{62)~66)}とほぼ類似した成績を得た(表17)。術後視力改善率は術前に黄斑部に剥離がない硝子体出血例と黄斑外牽引性網膜剥離例では高い反面、術前に黄斑部に剥離が見られた黄斑部牽引性網膜剥離例では54%と低く、黄斑部に剥離がないかあっても黄斑部剥離期間が比較的短期例が多い裂孔併発型牽引性網膜剥離ではその中間の値を示した(表18)。

裂孔併発型で黄斑部が剥離した症例では自覚症の変化が大きいことが多いために、黄斑部剥離後の剥離期間の推定が可能である。黄斑部剥離後の推定期間別に術後視力を比較すると、推定剥離期間が3カ月以内の32眼では視力改善群が25眼(78.1%)、推定剥離期間が4カ月以上の19眼では視力改善群は11眼(57.9%)で

表17 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術。術前視力と術後視力。

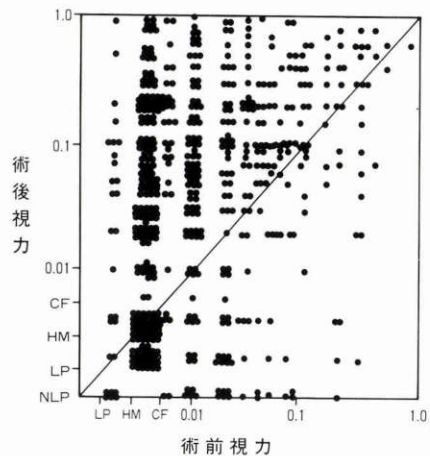


表18 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術。病型別視力変化。

	改善	不变	悪化	
黄斑剥離	167 (53.9%)	80 (25.8%)	63 (20.3%)	/310
黄斑外剥離	90 (76.3)	20 (16.9)	8 (6.8)	/118
裂孔併発	49 (67.1)	14 (19.2)	10 (13.7)	/73
出血	99 (79.8)	15 (12.1)	10 (8.1)	/124
その他	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (22.2)	/9
計	408 (64.4)	133 (21.0)	93 (14.7)	/634

あった⁶⁷⁾。これは重症の増殖糖尿病網膜症であっても慎重な経過観察を行い、黄斑剥離後3カ月以内に硝子体手術を行えば、黄斑外牽引性網膜剥離例に対する硝子体手術に匹敵する比較的良好な視力予後が期待できることを示唆している。

しかし視力表で2段階以上視力悪化あるいは視力0となった症例は93眼(14.4%)で従来の報告に比較してもさほど不良ではないが、特に網膜剥離を伴わない硝子体出血例においても8.1%の視力悪化例が認められたことは、まだまだ手術法と適応の選択に多くの問題が残されていることを示している。

一方、術後視力0.1以上を得た症例は全体のわずかに43%に過ぎなかった(表19)。また同様に社会的に十分競合できると思われる術後視力0.5以上を得た症例は13%に満たなかった(表20)。これは黄斑部に牽引性網膜剥離が及んでから硝子体手術施行までの期間が長い症例が相当数を占めたことによると推定される。

5) 視力悪化例の検討

634眼中、術前視力に比して視力表にて2段階以上視力が低下したか、視力が0となった症例は89例93眼(14.7%)であった。初回手術時の病型分類では黄斑部牽引性網膜剥離310眼中63眼(20.3%)、黄斑外牽引性網膜剥離118眼中8眼(6.8%)、裂孔併発型牽引性網膜剥離73眼中10眼(13.7%)、硝子体出血124眼中10眼

(8.1%)、その他9眼中2眼(22%)で、圧倒的に黄斑部牽引性網膜剥離例に多く、次いで裂孔併発型牽引性網膜剥離に多い傾向が見られた。黄斑部牽引性網膜剥離例では新生血管の範囲、程度が著明な症例が多く、しかも網膜剥離の治療のために、徹底的な線維血管性増殖膜の切除が必要であったことが原因していると推定される。

視力悪化の原因は再剥離49眼(52.7%)、血管新生緑内障8眼(8.6%)、その他の緑内障2眼(2.2%)、併発白内障8眼(8.6%)、再増殖2眼(2.2%)、網膜機能低下17眼(18.3%)、硝子体出血3眼(3.2%)、術後大出血4眼(4.3%)であった。併発白内障のうち6眼(6.5%)はガス白内障であった。このうち血管新生緑内障については、まだ眼圧コントロール不能例があることから、今後数例の視力悪化例数増加が予測される。

硝子体出血例の視力悪化例10眼のうちわけは網膜剥離6眼、血管新生緑内障2眼、網膜機能低下1眼、不明1眼であり、硝子体出血例であっても医原性裂孔形成などの併発症が視力予後に重大な影響を及ぼすと考えられる。

術後視力が0となった症例は35眼あり、その原因は35眼中再剥離24眼(68.7%)、血管新生緑内障5眼(14.3%)、瞳孔ブロック緑内障1眼(1.9%)、網膜機能低下1眼(1.9%)、術後大出血4眼(11.4%)であった。シリコンタンポナーデを初回手術より行った症例は21眼、再手術の際にシリコンを注入した例は51眼あり、このうち35眼は未抜去例であった。シリコン下の網膜剥離は糖尿病網膜症においては次第に増悪することが普通⁶⁸⁾で、未抜去例の大半は早晚視力0となる可能性が高い。

従来から、増殖糖尿病網膜症を始めとする眼底血管閉塞性病変を有する疾患に対する硝子体手術の視力悪化例の最大原因を術後血管新生緑内障^{69)~71)}に求める傾向にあったが、血管新生緑内障の占める割合はむしろ低率で、全体のわずかに1.3%に過ぎず、眼内光凝固⁷²⁾⁷³⁾の多用による網膜虚血の改善が大きく貢献しているものと思われる。一方、従来あまり強調されなかった網膜非復位例が視力悪化例の約半数を占めたことはまだまだ視力悪化例を減少させうる余地が残されていることを示し、今後の術式の改良が期待される。

6) 硝子体手術後血管新生緑内障の対策

634眼のうち、術後に血管新生緑内障をきたしたのは43眼であった。術後の水晶体の有無は有水晶体眼が5眼、無水晶体眼が37眼、偽水晶体眼が1眼であり、術

表19 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術。術後視力0.1以上。

黄斑剥離	98 眼(31.6%)	/310
黄斑外剥離	68 (57.6)	/118
裂孔併発	36 (49.3)	/ 73
出血	68 (54.8)	/124
その他	3 (33.3)	/ 9
計	273 (43.1)	/634

表20 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術。術後視力0.5以上。

黄斑剥離	25 眼(8.1)	/310
黄斑外剥離	27 (22.9)	/118
裂孔併発	5 (6.8)	/ 73
出血	25 (20.2)	/124
その他	0 (0)	/ 9
計	82 (12.9)	/634

後無水晶体眼例が多数を占めた。

43 眼のうち、非剥離例で無灌流域に対する汎網膜光凝固が不十分と判断した症例には追加光凝固を行った。追加光凝固を施行した 17 眼のうち 10 眼 (59%) で術後、無治療か点眼のみで眼圧コントロールが可能となった。術後に何らかの残存網膜剥離を認めた症例に対しては網膜復位術を行い、必要に応じて追加光凝固も行った。残存網膜剥離に対して網膜復位術を施行した 26 眼のうち最終的に網膜復位の得られたのは 13 眼で、うち 10 眼 (77%) は無治療か点眼のみで眼圧コントロールが可能になった。13 眼は復位しなかった。

眼圧コントロール不良例 23 眼に対してはさらに、毛様体冷凍凝固 (8 眼)、眼内毛様体光凝固 (6 眼)、ACTSEB (6 眼)、線維柱帯切除術 (2 眼)、毛様体扁平部濾過手術 (1 眼) のいずれかを施行した。その結果、無治療か点眼のみで眼圧コントロール可能となったのは 23 眼中 8 眼 (35%) であった。

最終的な眼圧コントロールは無治療でコントロール可能が 11 眼 (26%)、点眼のみが 17 眼 (40%)、点眼と内服の両方が 4 眼 (9%)、コントロール不能が 11 眼 (26%) であり、32 眼 (74%) が眼圧コントロール可能となった。このシリーズでは血管新生緑内障が原因で眼圧コントロール不能となった症例は 634 眼中 11 眼 (1.7%) であった。

従来から増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術の併発症の中でも、もっとも予後不良でしかも多数例を占めるとされていた血管新生緑内障は、眼内光凝固と空気灌流下硝子体手術によって著しく減少した。無灌流域に対する光凝固も部分的残存網膜剥離の復位のいずれもが、虚血状態の網膜を補うための処置であり、治療方針としてはもっとも理に叶っていると考えられる。その結果、眼圧コントロール不能な血管新生緑内障の占める割合は 1.7% にとどまった。血管新生緑内障の治療では網膜の虚血状態を解消させることが原則であり、濾過手術など他の方法を先に行うのは誤りである。また従来は血管新生緑内障を予防するために水晶体摘出をできるだけ避ける傾向⁷⁰⁾⁷¹⁾にあったが、最近では逆に水晶体摘出を行って、周辺部網膜に対して積極的に光凝固を行い、症例によっては前部硝子体線維血管性増殖⁷⁴⁾の切除を行うべきであろう。なお極く最近では、追加光凝固、網膜復位に加えて、隅角癒着解除術を行い、良好な結果を得ている。

7) 超高灌流圧下増殖膜処理⁵⁴⁾

線維血管性増殖膜の切除に際してもっとも起こりや

すくかつ重大な術中併発症は、血管に富む線維血管性増殖膜や網膜血管からの著明な出血である。この術中出血のために、十分な増殖膜切除ができなかったり、時には手術が続行不能となったりする。術中出血の緊急処置法として、一時的に灌流瓶を高く挙上し、網膜中心動脈収縮期圧よりも高い灌流圧 (超高灌流圧) を維持し、血流を途絶させる方法⁶⁵⁾⁷⁶⁾は、古典的ではあるが非常に効果的な止血法である。一般的には、出血を認めた場合の緊急処置として、超高灌流圧による止血後にジアテルミー凝固など他の方法で止血する。しかし、出血部位が乳頭や中心窩の近傍であれば、網膜中心動脈を途絶させた状態で止血栓の完成を数分間以上にわたって待つことが極く普通に行われてきた。この処置が術後成績に重大な影響を与えているとの報告は見られず、我々は最初から超高灌流圧下で網膜中心動脈を一時的に途絶させた状態にして増殖膜の処理を行えば、出血のない安全な手術ができると考えた。

国立大阪病院眼科にて硝子体手術を行い、術後 6 カ月以上の経過観察が可能であった活動性の高い線維血管性増殖組織を伴う糖尿病性黄斑部牽引性網膜剥離 16 例 17 眼を対象とした。灌流回路内に Miami Eye Technology 社製 surgical IOP monitor を設置することにより、術中の灌流圧の変動を持続的に測定記録した。

線維血管性増殖膜の処理を行う直前から灌流瓶を非常に高く挙上し、灌流圧を 80mmHg 以上にして、網膜中心動脈を一時的に途絶させた状態にした。増殖膜は膜分割か膜分層で処理し、増殖膜処理が終わり次第、直ちに灌流圧を下げ、出血点があれば眼内ジアテルミーで止血した。乳頭上からの出血などにはウシトロニン添加灌流液 (100u/ml) を一時的に用いた。トロニン添加灌流液は非添加灌流液で十分に洗浄した。

用いた増殖膜処理は膜分割 8 眼、膜分層 9 眼であった。超高灌流圧下では視神経乳頭は蒼白化し、増殖膜処理中はほぼ完全な止血効果が得られた。測定された超高灌流圧は 82mmHg から 105mmHg で、その持続時間は 0.9 分から最高 16.5 分 (平均 4.1 分) に及んだ。症例あたりの超高灌流圧持続時間の合計は 1.5 分から 21.3 分 (平均 7.5 分) であった。また、ほぼ手術時間に相当する全灌流時間は 27 分から 86 分 (平均 56 分) であった。網膜復位は 16 眼 (94%) に得られ、術後視力は術前に比較して視力表で 2 段階以上の改善が 15 眼 (88%)、1 段階以内の変化が 2 眼 (12%) に認められたが、視力悪化例はなかった。

種々の術中止血法に比較して超高灌流圧下増殖膜処理の利点は①処理中の出血がないため視認性が良いこと、②眼内ジアテルミーの使用頻度を減らせること、③操作が単純で確実な止血が得られ、処理時間を短縮できることなどが挙げられる。一方、術中併発症として①硝子体や剥離網膜の強膜創への嵌入、②鋸状縁断裂、③角膜上皮浮腫、④網膜視神経障害が起こり得る。①、②はいずれも予防可能である。角膜上皮浮腫は無水晶体眼で問題となるが、上皮除去により視認性を回復できる。高眼圧により網脈絡膜循環が障害され、網膜視神経障害が起こり得る。サルや家兎による実験⁷⁷⁾⁷⁸⁾、悪性黒色腫患者の摘出前の実験⁷⁹⁾では眼圧100 mmHg 以上で網膜は60分間耐えられることが示され、強膜バックリング法⁸⁰⁾やpneumatic retinopexy⁸¹⁾で10分以上網膜中心動脈が途絶されても術後何ら問題がなかったことが示されている。また、サルの網膜中心動脈結紮実験⁸²⁾⁸³⁾では網膜は100分間の虚血に耐えるとされている。これらの報告と眼内虚血が既に存在する増殖糖尿病網膜症とを同等に論ずることはできないが、17例の良好な術後成績を示すとおり、術中出血に伴う種々の重篤な併発症とその予後とを比較すれば、現時点ではもっとも効果的な止血法と思われる。

8) 血管の成熟度と手術成績

線維血管性増殖膜の活動性が非常に高い症例では、放置すれば黄斑部牽引性網膜剥離や血管新生緑内障で失明に至る可能性が大きい。また手術治療を行った場合にも活動性の高い増殖膜の処理は止血が困難であるために術後成績は不良であると考えられてきた。一方、成熟した増殖膜を伴う症例では術中出血は少ないものの、既に網膜機能が損なわれていて、視力改善が余り期待できないことが多い。そこで超高灌流圧下増殖膜処理によって術中止血が容易になってきた現時点での硝子体手術の適応時期について、増殖膜の成熟度の見地から検討した。

1989年1月から6月までの6カ月間に、国立大阪病院眼科にて増殖糖尿病網膜症に対して硝子体手術を施行した症例のうち、初回手術で術中に増殖膜の成熟度分類を施行した34例35眼を対象とした。増殖膜の成熟度を新生血管径と増殖膜の透明度からM1, M2, M3の3段階に、また白鞘化した血管の有無によりO1, O2, O3の3段階に分類し(表21), M3およびO2, O3の一つでも存在するものを成熟群とし、他を未熟群とした。術前の眼所見を見ると、病型別には差が見られず、光凝固治療や虹彩新生血管の比率にも差はなかった(表

表21 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術、成熟度の分類。

M. 新生血管径と増殖膜の透明度

M1:多数の太い新生血管が

直下の網膜が見える新生血管。

M2:線維組織で新生血管が少なく見える。

M3:線維組織で新生血管がほとんど見えない。

O. 白鞘化した血管

O1:白鞘化した血管を認めない。

O2:白鞘化した血管を認める。

O3:広範囲に白鞘化した血管を認める。

下線の所見が一つでもあれば成熟群。

その他の場合は未熟群。

表22 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術、未熟群と成熟群の術前状態。

	未熟群(n=18)	成熟群(n=17)
黄斑剥離	11 (61%)	9 (53%)
黄斑外剥離	3 (17%)	4 (23%)
裂孔併発	3 (17%)	2 (12%)
出血	1 (5%)	2 (12%)
網膜光凝固 (一)	3 (17%)	5 (29%)
汎網膜光凝固	10 (56%)	8 (47%)
虹彩新生血管	2 (11%)	3 (18%)

22)。

術後6カ月の復位成績は未熟群と成熟群の間に差はなかった。術前と比較して視力表で2段階以上の視力改善を認めた症例は未熟群で83%と、41%の成熟群に比して有意に多数を占めた。視力悪化例の比率は両群間で差はなかった。術後視力0.2以上の矯正視力が得られた症例は、未熟群に有意に多く認められた(表23)。再手術例の原因を見ると、未熟群では硝子体出血が多く、成熟群は再剥離によるものが多い傾向にあった(表24)。

線維血管性増殖組織の自然経過をみると、最初は拡張した血管成分を主体とし、線維組織をほとんど伴わない未熟な増殖膜であるが、徐々に線維組織が増加し、それとともに血管は退縮過程を辿ってついには非常に

表23 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術、未熟群と成熟群の手術成績。

	未熟群(n=18)	成熟群(n=17)	
網膜復位	18 (100%)	15 (88%)	n. s.
視力2段階改善	15 (83%)	7 (41%)	p<.05
視力2段階悪化	1 (6%)	2 (12%)	n. s.
術後視力0.2以上	9 (50%)	3 (18%)	p<.05

表24 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術、未熟群と成熟群の再手術例。

	未熟群(n=18)	成熟群(n=17)
再手術	6 (33%)	8 (47%)
再剥離	2 (11%)	5 (29%)
再出血	4 (22%)	2 (12%)
緑内障	0	1 (6%)
計	6 (33%)	8 (47%)

成熟した増殖膜となる。この自然経過途中で硝子体出血や牽引性網膜剥離が生じ、硝子体手術により治療が必要となる場合があるが、網膜症の活動性が高く、増殖膜が未熟な症例の手術は困難で術中出血も多く予後不良とされてきた。そこで黄斑部網膜剥離の有無を観察しながら増殖膜が成熟するのを待ち、手術時期を窺う方法が一般的には取られてきた。超高灌流圧下増殖膜処理を行うと術中出血がほとんどない状態で手術を行うことができる。通常、未熟な新生血管膜は網膜との癒着も弱いので、出血の問題が解決すれば増殖膜処理は却って易くなる。実際、この検討でも成熟群に再剥離が多く見られる傾向にあったことから、癒着の少ない未熟群の方が裂孔検出率が高く医原性裂孔形成率が低いことが推測される。最近では次第に早期手術^{84)~89)}が行われる傾向にあるが、いずれの報告を見ても視力予後は手術時期を遅らせた場合に比較するとはるかに良好である。今回の結果も含め、現時点での結果から推測する限りは、活動性の高い未熟な増殖膜を伴っている時期に手術を行った方が、良好な視力予後を得ることができ、しかも再手術率などについても成熟群に対する硝子体手術と遜色なかった。

2. 硝子体手術と房水フレア

糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症などの病期や重症度

による血液眼槽の変化についてはすでにフルオロフォトメトリーを用いた数多くの報告^{90)~93)}があり、最近ではレーザーフレア・セルメーターによる研究報告⁹⁴⁾⁹⁵⁾が多く見られる。またこれらの手法を用いて光凝固効果の血液眼槽に及ぼす影響についても検討されている^{96)~98)}我々は現在行っている糖尿病網膜症に対する硝子体手術の妥当性について検討するために、レーザーフレア・セルメーターによる測定法を用いた。すなわち血管新生が血液眼槽に及ぼす影響を検討し、硝子体手術による眼内血管新生の治療効果を間接的に知るために硝子体手術前後の房水フレア値を測定した。硝子体手術と房水フレア値については共同研究者の今居と飯田が別途報告する予定である。

1) 増殖糖尿病網膜症のフレア値と硝子体手術前後のフレア値比較

まず、糖尿病網膜症病期別に房水フレア値を測定し、比較検討した。対象は平成元年4月より10月の期間に国立大阪病院眼科を受診した糖尿病網膜症例で、正常の16眼をコントロールとした。非糖尿病網膜症(NDR)16眼、単純糖尿病網膜症(SDR)20眼、増殖前糖尿病網膜症(PrePDR)12眼、汎網膜光凝固後6ヵ月以上鎮静化している増殖糖尿病網膜症(PDR)20眼、硝子体手術前の増殖糖尿病網膜症23眼、硝子体手術後6ヵ月以上経過し、網膜症が検眼鏡的に鎮静化していると考えられる18眼について各種病期別に房水フレア値を測定した。対象は、血液透析患者を含め高度の糖尿病性腎症を合併する症例、炭酸脱水酵素阻害剤内服あるいはβブロッカー点眼剤を投与されている症例、虹彩新生血管を認める症例、シリコンタンポナードを行った症例、無水晶体眼など、網膜症以外に房水フレア値に影響を及ぼすと思われる要因を有する症例は除外した。房水フレア値の測定は、各症例を散瞳後、レーザーフレア・セルメーター(FC-1000®, 興和)を用いて絶対暗室にて行った。採用する各群のデータはバックグラウンドが20以下で、5回以上測定し、中央値とその上下計3回のデータの平均をその対象の測定値とした。

各病期別の測定フレア値は表25の通りで、正常眼とNDR群間には有意な差は認めなかったが、NDR、SDR、PrePDR、PDR光凝固後、PDR術前の各群間では重症度と相関して房水フレア値は有意に高値を示した。ここで正常眼、血管新生がまだ活動性であると思われる硝子体手術術前の症例、血管新生が鎮静化していると思われる術後の症例の房水フレア値を見ると、

表25 糖尿病網膜症の病期と房水フレア値.

	n	年齢	フレア値	
I NDR	16	52.9±15.8	4.6±1.8	
II SDR	20	57.0±11.5	6.1±3.0	
III PrePDR	12	58.0±12.7	9.1±1.5	} p<.01 } p<.01 } p<.05
IV PDR光凝固後	20	55.7±12.1	12.8±4.8	
V PDR術前	23	53.2±10.2	27.6±23.6	
VI PDR術後	18	49.4± 9.6	15.3±7.2	
VII 正常	16	50.9±14.0	4.0±0.8	

photon c./msec.

術前, 術後ともに房水フレア値は正常眼より有意に高く, また術前の症例と術後の症例を比較すると術後の症例が有意に低値であった.

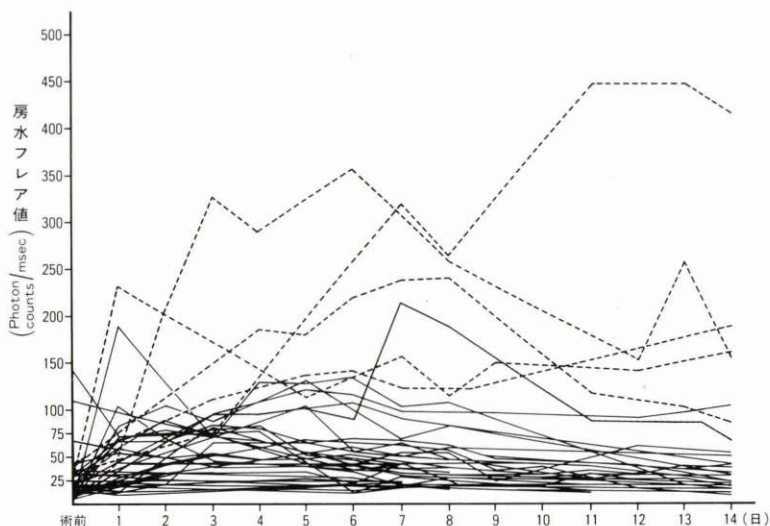
糖尿病網膜症における房水フレア値の上昇の原因には, 血液眼柵の破綻, 硝子体出血, 網膜剝離などが挙げられるが, これらの結果から, 硝子体手術は血液眼柵を一過性に破綻させるものの, 新生血管を伴う増殖膜を切除し, 網膜剝離を復位させ, 十分な網膜光凝固で新生血管と網膜無血管床の処理を行って眼内虚血に対応すれば, 増殖糖尿病網膜症によって生じる房水フレア値の異常を改善することが可能であった.

2) 硝子体手術後の房水フレア値の変動

硝子体手術後に著明な虹彩ルベオシスや再剝離などが起これば, 可及的速やかに再手術を行う必要がある. 臨床的には強いフィブリン析出⁹⁹⁾を前房内に認め

れば, これらの変化が生じていると推定できるが, 早期にわずかな変化を捉えて予後予測することは決して容易ではない. もし術後短期フレア値変動の測定によって手術予後判定が可能であれば極めて有用である. そこで増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術の術前より術後2週目までの房水フレア値を経時的に測定した. 対象は平成元年8月から平成2年2月までの間に国立大阪病院眼科で初回糖尿病硝子体手術を受けた40例40眼で, 年齢は53.5±9.5歳であった. 40眼のうち術後経過良好で網膜は復位し, 術後硝子体出血が軽度ないし認められなかった症例は35眼(術後経過良好群)で, その後の経過中何らかの理由で再手術を要した症例は5眼(要再手術群)であった. 術後7日目のフレア値の平均は経過良好群では50.5±39.5 photon counts/msec (n=29), 要再手術群では233.7±95.4 photon counts/msec (n=5)であり, 要再手術群が有意に高値を示した(p<.05). また術後14日目のフレア値の平均は経過良好群では33.3±20.8 photon counts/msec (n=24)で, 要再手術群では197.6±111.2 photon counts/msec (n=5)であり, 同様に要再手術群が有意に高値を示した(p<.05)(表26). 表でも明らかな通り, 術後7日目と術後14日目の両日とも要再手術群は経過良好群に比較して50~100 photon counts/msecを境界値として, 房水フレア値は高値を示した. 再手術を要した5例中, 唯一14日目の房水フレア値86.1 photon counts/msecの境界値を示した症例は一旦術前からの虹彩ルベオシスは軽快したものの, 再出血

表26 硝子体手術後短期房水フレア値の変動.



と虹彩ルベオシスの再度の増悪により、3カ月後に再手術を要した症例である。術後フレア値測定によって、虹彩ルベオシスや再剥離などの重大な術後眼部変化を早期から予測できると考えられる。

IV 総 括

眼内血管新生に対する手術療法について検討するために、以下の基礎研究と臨床研究について報告した。

1. 基礎研究

1) 実験的血管新生モデルの作成

bFGFを含む徐放性ベレットを網膜上に設置することによって実験的眼内血管新生モデルを作成した。

2) bFGFベレットの網膜上への固定には網膜鉗か8-0ナイロン糸を用い、高率にベレット周囲に伸びる眼内血管新生が観察された。ベレット内bFGF含有量は500ngが適当と考えられた。

3) bFGF含有ベレット縫着による眼内血管新生モデルでは、血管新生に対して汎網膜光凝固は抑制的に、網膜静脈分枝閉塞症は促進的に働く可能性が示唆された。

4) bFGF含有ベレット縫着による眼内血管新生モデルにfluorometholone 1mgとtetrahydrodeoxycortisol 1mgの硝子体腔内投与を行い、血管新生抑制剤の効果を検討した。その結果、前者は実験的眼内血管新生に対して抑制的であったが、後者は硝子体腔からのクリアランスが大きすぎ無効であった。

5) 硝子体手術を施行する糖尿病網膜症と対照疾患において、手術開始直前の眼内酸素分圧を測定し、糖尿病網膜症における眼内虚血について検討した。

6) 増殖糖尿病網膜症の硝子体腔酸素分圧値は、新生血管組織上、視神経乳頭上、網膜下腔では硝子体中央に比較して有意に高値を示した。また光凝固斑上で特に酸素分圧の上昇は認められず、同部と未光凝固部非剥離網膜上では有意差が見られなかった。

7) 硝子体中央の酸素分圧は糖尿病網膜症が 14.3 ± 3.9 mmHg、非糖尿病群が 18.1 ± 4.3 mmHgと有意に糖尿病網膜症群が低値であり、糖尿病網膜症においては網膜が非糖尿病患者に比較してより虚血状態にあると推定された。

8) 硝子体手術後の退縮群の硝子体中央値は、網膜症が鎮静化しているにもかかわらず、非糖尿病のレベルには達しておらず、依然として眼内は虚血状態にある可能性が示された。

9) 成熟した新生血管上と未熟で活動性の高い新生血管上との酸素分圧を比較すると、後者の方が高い酸素分圧値を示した。この酸素分圧の差は両群間の血流量と新生血管の密度の差に依存して生じたものと考えられた。

10) 硝子体手術後の無硝子体眼では測定部位にかかわらず、酸素分圧はほぼ平均化し、光凝固斑上や未光凝固非剥離網膜を含め特に差は見られなかった。無硝子体眼では眼内での酸素の拡散は改善し、相対的に虚血網膜への酸素供給は増加していると考えられるものの、乳頭上と新生血管上の酸素分圧は低下していた。

2. 臨床研究

1) 増殖糖尿病網膜症515例634眼に対する総計1092件の硝子体手術について検討した。初回手術時の術前病型別に、黄斑部牽引性網膜剥離例310眼、黄斑外牽引性網膜剥離例118眼、裂孔併発型牽引性網膜剥離例73眼、硝子体出血例124眼、その他9眼の5型に分類した。何らかの牽引性網膜剥離が存在した症例は501眼で、全症例の79%を占めた。

2) 増殖糖尿病網膜症を始めとする眼内血管新生に対する初回手術では、緑維血管性増殖膜の除去と牽引の解放、網膜復位、無灌流域への光凝固を完成させることを目標とした。

3) 病型別の術後網膜復位は、黄斑部牽引性網膜剥離では310眼中242眼(78.1%)、黄斑外牽引性網膜剥離118眼中108眼(91.5%)、裂孔併発型牽引性網膜剥離73眼中62眼(84.9%)、硝子体出血124眼中112眼(90.3%)、その他9眼中8眼(88.9%)に得られた。全体では634眼中532眼(83.9%)であった。

4) 視力表で2段階以上の改善を得たのは634眼中408眼(64.4%)であった。黄斑部牽引性網膜剥離例では54%と低い術後視力改善率を示した。しかし、黄斑部推定剥離期間が3カ月以内の32眼では視力改善群が25眼(78.1%)と良好であった。

5) 視力悪化原因は再剥離49眼(52.7%)、血管新生緑内障8眼(8.6%)、その他の緑内障2眼(2.2%)、併発白内障8眼(8.6%)、再増殖2眼(2.2%)、網膜機能低下17眼(18.3%)、硝子体出血3眼(3.2%)、術後大出血4眼(4.3%)であった。これは眼内光凝固の多用による網膜虚血の改善が大きく貢献しているものと思われた。

6) 術後に血管新生緑内障をきたしたのは43眼であった。最終的に血管新生緑内障が原因で眼圧コントロール不能となった症例は11眼(1.7%)であった。血

管新生緑内障発生率の減少は眼内光凝固と空気灌流下硝子体手術によると考えられた。

7) 超高灌流圧下増殖膜処理によって出血のない安全な手術ができた。過去に見られた術中出血に伴う種々の重篤な併発症とその予後とを比較すれば、現時点ではもっとも効果的な止血法と思われる。

8) 未熟で活動性の高い線維血管性増殖膜を伴う群と成熟した線維血管性増殖膜を伴う群について成績を比較した。復位成績は未熟群と成熟群の間に差はなかったが、2段階以上の視力改善例は未熟群で83%と、成熟群の41%に比して有意に多数を占めた。活動性の高い未熟な増殖膜を伴っている時期に手術を行った方が、良好な視力予後を得ることができた。再手術率なども成熟群に対する硝子体手術と同等であった。

9) 糖尿病網膜症病期別に房水フレア値を測定し比較検討すると、正常眼とNDR群間には有意な差は認めなかったが、NDR、SDR、PrePDR、PDR光凝固後、PDR硝子体手術術前の各群間では重症度と相関して房水フレア値は有意に高値を示した。また術前の症例と術後の症例を比較すると術後の症例が有意に低値であった。

10) 硝子体手術後短期フレア値変動を測定すると、術後7日目と術後14日目ともに、フレア値の平均は経過良好群よりも要再手術群が有意に高値を示した。

本研究に際して、眞鍋禮三教授を始め大阪大学眼科学教室と国立大阪病院眼科の各位ならびに濱野 光先生始め阪大眼科同窓会会員諸兄から戴いた有形無形のご援助に深甚の謝意を表する。また多数の貴重な症例をご紹介いただいた日本眼科学会会員の先生方に謹んで感謝申し上げる。

本研究の一部は平成2年度日本医師会医学研究助成費の援助を受けた。

文 献

- 1) **Michaelson IC**: The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 68: 137—180, 1948.
- 2) **Glaser BM**: Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularization. An overview. *Arch Ophthalmol* 106: 603—607, 1988.
- 3) **Ashton N, Ward B, Serpell G**: Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 38: 397—432, 1954.
- 4) **Wise GN**: Retinal neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc* 54: 729—826, 1956.
- 5) **Henkind P**: Ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 85: 287—301, 1978.
- 6) **Patz A**: Studies on retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 1133—1138, 1980.
- 7) **Patz A**: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 94: 715—743, 1982.
- 8) **Stefansson E**: Oxygen and diabetic eye diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228: 120—123, 1990.
- 9) **Tano Y, Chandler DB, Machemer R**: Retinal neovascularization after intravitreal fibroblast injection. *Am J Ophthalmol* 92: 103—109, 1981.
- 10) **Hida T, Chandler DB, Sheta M**: Classification of the stages of proliferative vitreoretinopathy in a refined experimental model in the rabbit eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 25: 303—307, 1987.
- 11) **Antoszyk AN, Gottlieb JL, Casey RC, et al**: A technique for rapid and consistent induction of pre-retinal neovascularization. *ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 391, 1989.
- 12) **Langer R, Folkman J**: Polymers for the sustained release of proteins and other molecules. *Nature* 263: 797—799, 1976.
- 13) **Imre G**: Studies on the mechanism of retinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 48: 75—82, 1964.
- 14) **Deem CW, Futterman S, Kalina RE**: Induction of endothelial cell proliferation in rat retinal venules by chemical and indirect physical trauma. *Invest Ophthalmol* 13: 580—585, 1974.
- 15) **Hamilton AM, Marshall J, Kohner EM, et al**: Retinal new vessel formation following experimental vein occlusion. *Exp Eye Res* 20: 493—497, 1975.
- 16) **Finkelstein D, Brem S, Patz A, et al**: Experimental retinal neovascularization induced by intravitreal tumors. *Am J Ophthalmol* 83: 660—664, 1977.
- 17) 須藤勝一, 藤田 剛: 血管新生とその制御—薬剤開発研究の立場から—, 眼紀 40: 1431—1443, 1989.
- 18) **Esch F, Baird A, Ling N, et al**: Primary structure of bovine pituitary basic fibroblast growth factor (FGF) and comparison with the amino-terminal sequence of bovine brain acidic FGF. *Proc Nat Acad Sci USA* 82: 6507—6511,

- 1985.
- 19) **Lobb RR, Alderman EM, Fett JW**: Introduction of angiogenesis by bovine brain derived class I heparin binding growth factor. *Biochemistry* 24: 4969—4973, 1985.
- 20) **Thomas KA, Rios-Candelore M, Gimenez-Gallego G, et al**: Pure brain-derived acidic fibroblast growth factor is a potent angiogenic vascular endothelial cell mitogen with sequence homology to interleukin 1. *Proc Nat Acad Sci USA* 82: 6409—6413, 1985.
- 21) **Henneken A, Luttly G, McLeod S, et al**: Localization of basic fibroblast growth factor to the developing capillaries of bovine retina. *J Cell Phys* 138: 115—120, 1989.
- 22) **Topping TM, Abrams GW, Machemer R**: Experimental double-perforating injury of the posterior segment in rabbit eyes. The natural history of intraocular proliferation. *Arch Ophthalmol* 97: 735—742, 1979.
- 23) **Cleary PE, Ryan SJ**: Histology of wound, vitreous, and retina in experimental posterior penetrating eye injury in the rhesus monkey. *Am J Ophthalmol* 88: 221—231, 1979.
- 24) **Snyder DA, Miech RP, Tamura H, et al**: Effects of laser photocoagulation on adenine nucleotides in rabbit retinas. *Arch Ophthalmol* 94: 1004—1008, 1976.
- 25) **Landers MB III**: Pan retinal photocoagulation in diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg* 8: 103, 1977.
- 26) **Diddie KR, Ernest JT**: The effect of photocoagulation on the choroidal vasculature and retinal oxygen tension. *Am J Ophthalmol* 84: 62—66, 1977.
- 27) **Hamilton AM, Kohner EM, Rosen D, et al**: Experimental venous occlusion. *Proc Roy Soc Med* 67: 1045—1048, 1974.
- 28) **Archer, DB**: Neovascularization of the retina. *Trans Ophthalmol Soc UK* 96: 471—493, 1976.
- 29) **Stefansson E, Landers MB, Wolbarsht ML**: Oxygenation and vasodilatation in relation to diabetic and other proliferative retinopathies. *Ophthalmic Surg* 14: 209—226, 1983.
- 30) **Stefansson E, Wilson CA, Schoen T, et al**: Experimental ischemia induces cell mitosis in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1050—1055, 1988.
- 31) **Brem S, Preis I, Langer R, et al**: Inhibition of neovascularization by an extract derived from vitreous. *Am J Ophthalmol* 84: 323—328, 1977.
- 32) **秋谷 忍**: 網脈絡膜疾患の最近の知識. 網膜新生血管. 眼科 26: 1161—1167, 1984.
- 33) **Taylor S, Folkman J**: Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature* 297: 307—312, 1982.
- 34) **Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL Jr, et al**: Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularization. *Arch Ophthalmol* 103: 1870—1875, 1985.
- 35) **佐藤 節**: 糖尿病と眼合併症. 網膜血管新生の発生病理. 眼科 28: 425—432, 1986.
- 36) **Crum R, Szabo S, Folkman J**: A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment. *Science* 230: 1375—1378, 1985.
- 37) **Tano Y, Chandler DB, Machemer R**: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol* 90: 810—816, 1980.
- 38) **Chandler DB, Rozakis G, de Juan E Jr, et al**: The effect of triamcinolone acetate on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 99: 686—690, 1985.
- 39) **Chang CT, Chen YL, Lee SH, et al**: The inhibition of prostaglandin E1-induced corneal neovascularization by steroid eye drops. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih* 88: 707—711, 1989.
- 40) **Stefansson E, Landers MB III, Wolbarsht ML**: Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79: 307—334, 1981.
- 41) **Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL**: Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 284—289, 1990.
- 42) **Linsenmeier RA, Goldstick TK, Blum RS, et al**: Estimation of retinal oxygen transients from measurements made in the vitreous humor. *Exp Eye Res* 32: 369—379, 1981.
- 43) **Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, et al**: Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 136—141, 1983.
- 44) **Sakaue H, Negi A, Honda Y**: Comparative study of vitreous oxygen tension in human and rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1933—1937, 1989.
- 45) **Sakaue H, Tsukahara Y, Negi A, et al**: Measurement of vitreous oxygen tension in

- human eyes. *Jpn J Ophthalmol* 33: 199—203, 1989.
- 46) Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ: The retinal oxygen profile in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 30—36, 1983.
 - 47) Alder VA, Cringle SJ, Brown M: The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1078—1085, 1987.
 - 48) Williams JM Sr, de Juan E Jr, Machemer R: Ultrastructural characteristics of new vessels in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 105: 491—499, 1988.
 - 49) Molnar IM, Poitry S, Tsacopoulos M, et al: Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1410—1414, 1985.
 - 50) Landers MB III, Stefansson E, Wolbarsht ML: Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation. *Retina* 2: 167—175, 1982.
 - 51) Stefansson E, Hatchell DL, Fisher BL, et al: Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *Am J Ophthalmol* 101: 657—664, 1986.
 - 52) 飯塚俊明, 宮澤文明, 林 優, 他: 硝子体酸素分圧の研究 2. 光凝固による分圧の変化について, 眼紀 33: 858—865, 1982.
 - 53) 田野保雄: 増殖膜分層鋸子, V108, 第13回日本眼科学術学会, 大阪, 1990.
 - 54) 生島 操, 田野保雄, 池田恒彦, 他: 対糖尿病網膜症硝子体手術における超高灌流圧下での増殖膜処理, 臨眼 44: 1311—1315, 1990.
 - 55) Charles S: Delamination. Vitreous microsurgery, 120—121, Williams & Wilkins, Baltimore, 1987.
 - 56) Abrams GW, Williams GA: "En bloc" excision of diabetic membranes. *Am J Ophthalmol* 103: 302—308, 1987.
 - 57) 田野保雄: 空気灌流下硝子体手術, 眼紀 35: 2158—2163, 1984.
 - 58) 日下俊次, 今居寅男, 坂上憲史, 他: 半導体レーザーによる眼内光凝固法, 眼科 31: 1557—1560, 1989.
 - 59) 田野保雄: ガスタンボナーデ法, 眼科 31: 915—920, 1989.
 - 60) Williams DF, Williams GA, Hartz A, et al: Results of vitrectomy for diabetic traction retinal detachments using the en bloc excision technique. *Ophthalmology* 96: 752—758, 1989.
 - 61) Benson WE, Brown GC, Tasman W, et al: Complications of vitrectomy for non-clearing vitreous hemorrhage in diabetic patients. *Ophthalmic Surg* 19: 862—864, 1988.
 - 62) Novak MA, Rice TA, Michels RG, et al: Vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 91: 1485—1489, 1984.
 - 63) Dibetic Vitrectomy Study Research Group: Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. DRVS report # 1. *Ophthalmology* 92: 492—502, 1985.
 - 64) Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, et al: Results of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93: 1571—1574, 1986.
 - 65) Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, et al: Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment of the macula. *Arch Ophthalmol* 105: 497—502, 1987.
 - 66) Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, et al: Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction-rhegmatogenous retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 105: 503—507, 1987.
 - 67) 中江一人, 田野保雄, 池田恒彦, 他: 裂孔併発型糖尿病性牽引性網膜剥離に対する硝子体手術, 眼科手術 3: 439—443, 1990.
 - 68) 中江玲子, 斉藤喜博, 西川憲清, 他: 黄斑部に剥離が及ぶ糖尿病性網膜症に対する硝子体手術成績—術後6カ月と3年との比較—, 日眼会誌 93: 271—275, 1989.
 - 69) Blankenship G, Cortez R, Machemer R: The lens and pars plana vitrectomy for diabetic retinopathy complications. *Arch Ophthalmol* 97: 1263—1267, 1979.
 - 70) Blankenship GW: The lens influence on diabetic vitrectomy results. Report of a prospective randomized study. *Arch Ophthalmol* 98: 2196—2198, 1980.
 - 71) Blankenship GW, Machemer R: Long-term diabetic vitrectomy results. Report of 10 year follow-up. *Ophthalmology* 92: 503—506, 1985.
 - 72) 田野保雄, 池田恒彦, 中江一人, 他: 半導体レーザー眼内光凝固装置, 眼科手術 2: 145—150, 1988.
 - 73) 田野保雄: 網膜硝子体疾患のレーザー治療, あたらしい眼科 7: 679—686, 1990.
 - 74) Lewis H, Abrams GW, Williams GA: Anterior hyaloidal fibrovascular proliferation after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 104: 607—613, 1987.
 - 75) 田野保雄, 西川憲清, 眞鍋禮三: 糖尿病網膜症における牽引性網膜剥離—術中術後の出血と裂孔の処

- 理を中心として, 臨眼 76: 650—654, 1982.
- 76) 田野保雄: 硝子体手術, III, 術中トラブルの原因と対策, 臨眼 80: 1393—1396, 1986.
- 77) Fujino T, Hamasaki DI: Effect of intraocular pressure on the electroretinogram. Arch Ophthalmol 78: 757—765, 1967.
- 78) Foulds WS, Hohnon NF: Rabbit electror-
etinogram during recovery from induced is-
chemia. Trans Ophthalmol Soc UK 94: 383
—393, 1974.
- 79) Boeck J, Bornschein H, Hommer K: Die
Wiederbelebungszeit der menschlichen Netz-
haut. Eine Elektoretinographische Studie. Al-
brecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol 165:
437—451, 1963.
- 80) Hilton GF: Planned elevation of intraocular
pressure with temporary occlusion of the cen-
tral retinal artery during retinal surgery. Arch
Ophthalmol 104: 975, 1986.
- 81) Hilton GF, Grizzard WS: Pneumatic
retinopexy. A two-step outpatient operation
without conjunctival incision. Ophthalmology
93: 626—641, 1986.
- 82) Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA: Cen-
tral retinal artery occlusion and retinal toler-
ance time. Ophthalmology 87: 75—78, 1980.
- 83) Hayreh SS, Weingeist TA: Experimental
occlusion of the central artery of the retina. IV:
Retinal tolerance time to acute ischemia. Br J
Ophthalmol 64: 818—825, 1980.
- 84) O'Hanley GP, Canny CL: Diabetic dense
premacular hemorrhage. A possible indication
for prompt vitrectomy. Ophthalmology 92: 507
—511, 1985.
- 85) Ramsay RC, Knobloch WH, Cantrill HL:
Timing of vitrectomy for active proliferative
diabetic retinopathy. Ophthalmology 93: 283
—289, 1986.
- 86) Dibetic Vitrectomy Study Research Group:
Early vitrectomy for severe vitreous hemor-
rhage in diabetic retinopathy. Two-year results
of a randomized trial. DRVS report # 2. Arch
Ophthalmol 103: 1644—1652, 1985.
- 87) Dibetic Vitrectomy Study Research Group:
Early vitrectomy for severe proliferative dia-
betic retinopathy in eyes with useful vision.
Results of a randomized trial. DRVS report # 3.
Ophthalmology 95: 1307—1320, 1988.
- 88) Dibetic Vitrectomy Study Research Group:
Early vitrectomy for severe proliferative dia-
betic retinopathy in eyes with useful vision.
Clinical application of results of a randomized
trial. DRVS report # 4. Ophthalmology 95: 1321
—1334, 1988.
- 89) de Bustros S, Thompson JT, Michels RG, et al:
Vitrectomy for progressive proliferative diabet-
ic retinopathy. Arch Ophthalmol 105: 196—199,
1987.
- 90) 萱澤文男, 辻 俊明, 松田敏夫, : Vitreous fluoro-
photometry の研究—軽症糖尿病患者, 日眼会誌
87: 595—601, 1983.
- 91) 三宅謙作, 朝倉当子, 三宅武子, 他: 分枝網膜静脈
閉塞における血液眼柵 (第1報), 日眼会誌 88:
746—750, 1984.
- 92) 安藤伸朗: 硝子体蛍光測定による糖尿病性網膜症
の臨床的研究 (第1報) 正常者と軽症糖尿病患者の
比較とその問題点について, 眼紀 36: 547—552,
1985.
- 93) 吉田晃敏, 小島 満, 奈良論一, 他: 網膜症発現前
の糖尿病患者における血液眼内柵透過性機能の解
析, 日眼会誌 92: 1016—1020, 1988.
- 94) 加藤 聡, 大鹿哲郎, 船津英陽, 他: 糖尿病病期と
前房蛋白濃度, 1, 網膜症病期との相関, 臨眼 43:
1005—1008, 1989.
- 95) Oshika T, Kato S, Funatsu H: Quantitative
assessment of aqueous flare intensity in
diabetes. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol
227: 518—520, 1989.
- 96) 安藤伸朗, 難波克彦, 小林 司, 他: 硝子体蛍光測
定による糖尿病性網膜症の臨床的研究—第3報,
汎網膜光凝固術の血液網膜柵に対する効果, 眼紀
36: 983—987, 1985.
- 97) 渋谷勇三, 瀬戸川朝一, 渡辺正樹, 他: 糖尿病性網
膜症における光凝固前後の Vitreous Fluoro-
photometry, 眼紀 37: 937—942, 1986.
- 98) 蔵並貴子, 木戸口裕, 北野滋彦, 他: 糖尿病性網膜
症に対するレーザーフレイセルメーターの臨床的
応用—網膜症重症度と光凝固効果について, あた
らしい眼科 7: 155—160, 1990.
- 99) 玉田玲子, 切通 彰, 佐藤 勝, 他: 糖尿病性牽引
性網膜剥離に対する硝子体手術後のフィブリン析
出, 臨眼 39: 661—665, 1985.