

# 実験的網膜下新生血管に対する色素レーザーによる光凝固治療

## 1. 光凝固による治癒過程の組織学的検索

高橋 寛二, 板垣 隆, 山岸 和矢, 大熊 紘, 西村 哲哉, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

### 要 約

サル眼に作成した実験的網膜下新生血管に対して光凝固治療を行い、治癒過程における組織反応を観察した。実験にはカニクイザル3頭4眼を使用し、クリプトンレーザーによる強度光凝固とオルニチンの硝子体内注入によって作成した長期間持続する実験的網膜下新生血管に対して、色素レーザー590nmによる光凝固治療を行い、臨床的に治癒した病巣について、凝固後24時間、2週、3カ月に眼底写真、蛍光眼底造影、光顕、電顕による観察を行った。光凝固後24時間には、網膜下腔の新生血管は凝固閉塞され、血管内皮細胞は壊死に陥っていた。2週後には網膜下腔の新生血管は消失し、色素上皮細胞の旺盛な増殖がみられた。3カ月後、病巣は無構造な瘢痕組織となっており、その上を増殖した網膜色素上皮が覆っていた。また凝固の強かった凝固斑では瘢痕形成にグリア細胞が関与していた。網膜下新生血管の光凝固による治癒過程には、凝固時の新生血管の完全な閉塞が必要であり、その後の瘢痕組織の形成には網膜色素上皮細胞、グリア細胞が関与することが示された。(日眼会誌 94:799-809, 1990)

キーワード：網膜下新生血管，レーザー光凝固，新生血管黄斑症，色素レーザー，網膜色素上皮細胞

## Dye Laser Photocoagulation Treatment for Experimental Subretinal Neovascularization

### 1. Histopathological Findings of Healing Process

Kanji Takahashi, Takashi Itagaki, Kazuya Yamagishi  
Hiroshi Ohkuma, Tetsuya Nishimura and Masanobu Uyama  
*Department of Ophthalmology, Kansai Medical University*

### Abstract

To clarify the healing process of subretinal neovascularization (SRN) histopathologically following laser photocoagulation treatment, we performed laser photocoagulation for experimental SRNs produced in rhesus monkey eyes. To produce long-lasting SRNs, 0.5M l-ornithine hydrochloride solution was injected intravitreally 2 weeks after photocoagulation. These SRNs were treated a 590nm dye laser, and examined clinically and histopathologically at 24 hours, 2 weeks, 3 months. Histopathologically, new vessels in the subretinal space were coagulated intensely and disappeared during the course of healed lesion. In these lesions, the retinal pigment epithelial cells proliferated in the subretinal space after the disappearance of the SRNs and covered the scar tissue. In strongly

別刷請求先：570 大阪府守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 高橋 寛二

(平成元年12月4日受付，平成2年1月25日改訂受理)

Reprint requests to: Kanji Takahashi, MD Dept. of Ophthalmol., Kansai Medical Univ.

1 Fumizono-cho, Moriguchi Osaka 570, Japan

(Received December 4, 1989 and accepted in revised form January 25, 1990)

coagulated lesions, glial cells were related to the formation of scar tissue. These results showed that closure of new vessels was necessary for the healing of SRNs by photocoagulation, and proliferation of the retinal pigment epithelial cells and glial cells occurred during their healing process (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 799—809, 1990)

**Key words:** Subretinal neovascularization, Laser photocoagulation, Neovascular maculopathy, Dye laser, Retinal pigment epithelium

## I 緒 言

網膜下新生血管は、老人性円板状黄斑変性症など新生血管黄斑症の原因であり、その治療として、レーザー光凝固が行われる。光凝固治療の原理は、レーザーによる網膜下新生血管の凝固閉塞であるが、光凝固後の治癒過程を人眼で病理組織学的に調べた報告はきわめて少ない。

我々は、強度光凝固と微量のオルニチンの硝子体内注入により、サル眼に長期にわたり持続する実験的網膜下新生血管の作成に成功している<sup>1)2)</sup>。この方法を用いて作成した網膜下新生血管に対して色素レーザーによる光凝固治療を行い、治癒過程における組織反応を組織学的に観察し、本報では光凝固後臨床的に治癒した病巣について報告し、臨床的に治癒しなかった病巣についての検索結果は続報に述べる。

## II 方 法

実験には体重1.5~2.5kgの成熟カニクイザル3頭4眼を用いた。網膜下新生血管を発生させ、それを長期持続させるのには、既報の方法<sup>1)2)</sup>によった。すなわち、眼底後極部に、格子状にクリプトンレーザーによる強度凝固を乳頭より鼻側に8~11カ所、耳側に8~13カ所に行い、その2週後に、0.5M l-ornithine hydrochloride 溶解液0.03mlを硝子体内に注入した。その後眼底検査と蛍光眼底造影によって光凝固後8週以上にわたって活動性の衰えない網膜下新生血管を確認した(図1, 2)。クリプトンレーザーによる光凝固病巣79カ所のうち14カ所にこのような新生血管がみられ、そのうちの11病巣を光凝固治療の対象とした。光凝固治療は、Coherent Radiation社製 Argon/Dye laser System 920の590nm(橙色波長)を使用し、網膜下新生血管の閉塞を目的とする中等度凝固による治療を行った。すなわち、スポットサイズ200 $\mu$ m、凝固

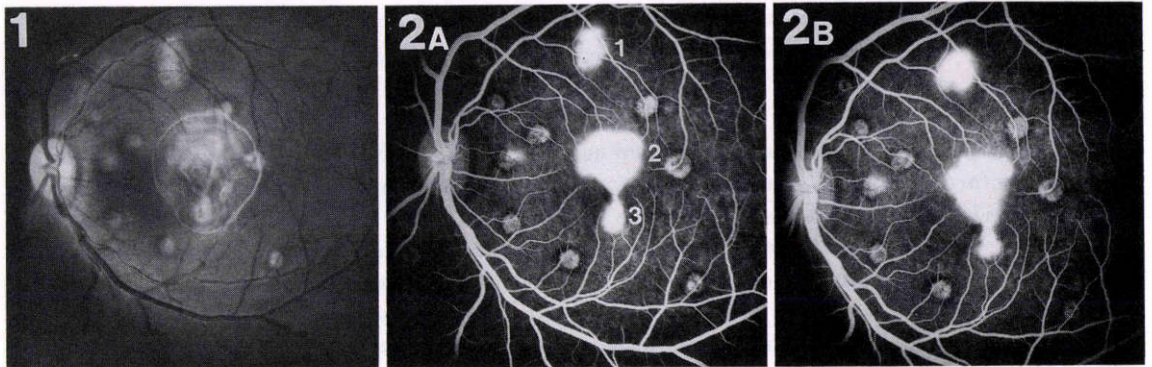


図1 光凝固治療前の眼底写真。クリプトンレーザー光凝固8週後、中心窩上方と下方、黄斑部の上方の3カ所に網膜下新生血管が発生し、漿液性網膜剝離と網膜深層に灰白色の病巣がみられた。

図2 光凝固治療前の蛍光眼底造影写真。新生血管は3カ所に発生した(病巣1, 2, 3)。中心窩上方の新生血管(病巣2)は特に大きく発育し、下方の新生血管(病巣3)と中心窩直下で融合していた。中心窩には光凝固治療を行わなかった(A:造影中期, B:造影後期)。

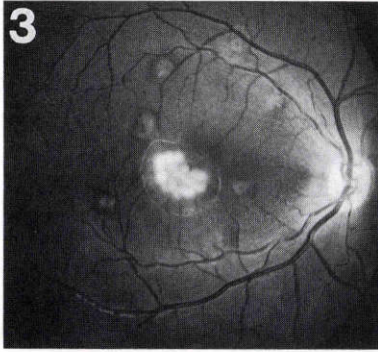


図3 網膜下新生血管の凝固方法：色素レーザー590 nm 橙色波長で、凝固斑の辺縁が互いに重なるように、新生血管網全体をおおって凝固した。凝固部中央の凝固斑は灰白色を示し、凝固部辺縁の凝固斑は白色調が強かった(図1, 2とは別の症例)。

時間0.2秒、出力150mW を標準として、網膜深層に明瞭な灰白色の凝固斑ができる程度の強さで、蛍光造影で認められた新生血管網全体を凝固斑の辺縁同志が重なるように均一に凝固した(図3)。ただし、新生血管網が中心窩の直下におよんでいる3病巣は、中心窩そのものの凝固は避け、凝固をやや弱くした。

光凝固治療後、眼底検査、蛍光眼底造影により臨床経過を観察し、光凝固後24時間、2週、3カ月に眼球摘出を行った。摘出眼球は4%グルタルアルデヒド

燐酸緩衝液で前固定の後、病巣部のトリミングを行い、1%四酸化オスミウムにて後固定、型のごとくエタノール系列にて脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。ミクロトームにて1 $\mu$ m 連続切片を作成し、トルイジンブルー染色にて光学顕微鏡で観察した。必要により超薄切片を作成し、酢酸ウラン及びクエン酸鉛で2重染色を施した上、日立HU-12型、H-300型、H-500型透過型電子顕微鏡にて観察した。

### III 結 果

#### 1. 臨床経過

光凝固治療後、治癒した病巣が6カ所、治癒しないで新生血管が残存した病巣が5カ所みられた。治癒した病巣は、病巣が中心窩から遠く、十分に光凝固が行われた病巣であり、凝固後1週で病巣の漿液性網膜剝離はほぼ消失し、凝固後2週には病巣は乾いて網膜深層の軽い褐色の色素沈着を示す瘢痕となった(図4)。このような病巣では蛍光造影でも新生血管が完全に閉塞していることが確認され、術後2週で蛍光漏出は全く見られなくなり(図5)、その閉塞効果は術後3カ月まで持続した。

治癒しなかった病巣は、病巣が中心窩に近いため凝固が弱かったり、中心窩を避けて凝固した為、不十分な光凝固治療が行われた病巣であった。このような病巣では、凝固斑の一部は瘢痕化した為、凝固後も病巣

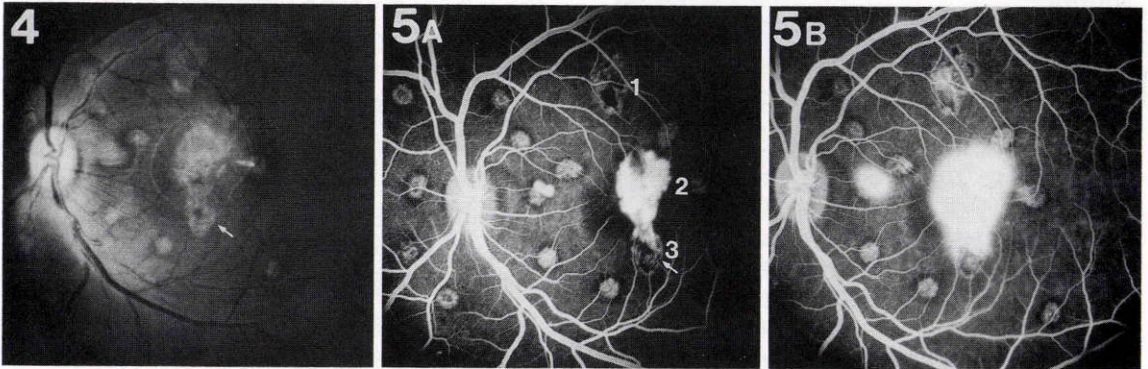


図4 光凝固治療後2週の眼底写真(図1, 2と同じ症例)。黄斑部上方の凝固部は瘢痕化し、漿液性網膜剝離は消失した。中心窩下方の病巣は一部瘢痕化した為、上方の病巣は瘢痕化せず、黄斑部に漿液性網膜剝離が存続した。

図5 治療2週後の蛍光造影写真(図1, 2と同じ症例)。病巣1は完全に閉塞し、脈絡膜血管の閉塞を示す低蛍光を示した。病巣2では新生血管は閉塞せず、凝固前よりむしろ増大した。病巣3の下方2/3の新生血管は閉塞したが、上方1/3の新生血管は閉塞せず、病巣2の新生血管と連なっていた。残存した新生血管は旺盛な蛍光漏出を示した(A: 造影早期, B: 造影後期)。

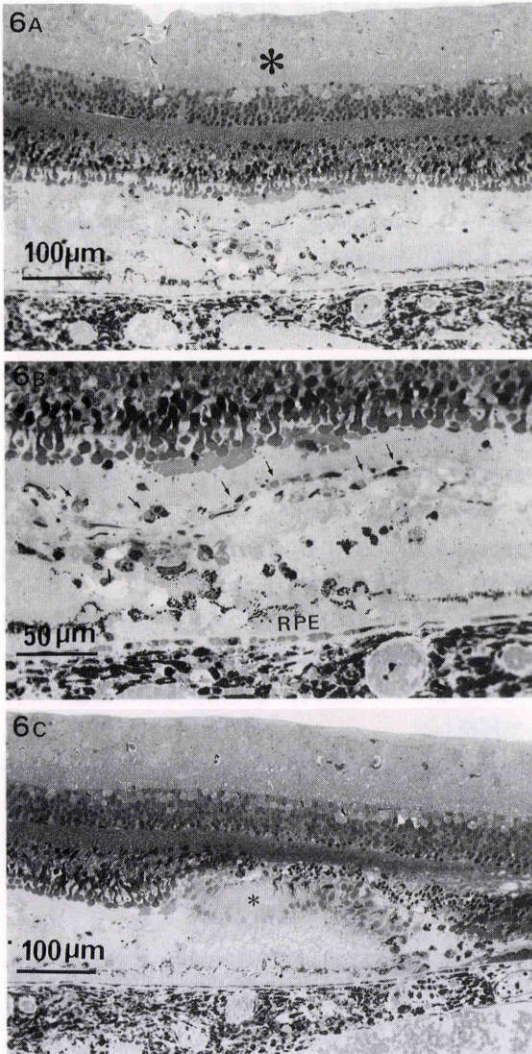


図6 光凝固治療後24時間後の光顕像

A: 凝固部中央, 弱拡大: 網膜下の新生血管を含む病巣は凝固されてトルイジンブルーの染色性が低下した。神経網膜は網膜下液の貯留により扁平に剝離しており, 視細胞外節は消失していたが, それより内層では光凝固の効果が及ばず, 層構造(\*)は完全に保たれていた(トルイジンブルー染色,  $\times 150$ )。B: Aの強拡大: 網膜下腔の新生血管は血栓で閉塞し(矢印), 新生血管周囲の色素上皮細胞(RPE)も, 強い凝固壊死に陥っていた。脈絡膜毛細血管, 深層の中血管の閉塞がみられた(トルイジンブルー染色,  $\times 300$ )。C: 凝固部辺縁: 網膜下液の少ない病巣辺縁部では神経網膜外層(\*)が凝固されていた(トルイジンブルー染色,  $\times 150$ )。

周囲に漿液性網膜剝離が続き, 網膜下に灰白色の滲出性病巣がみられた(図4)。蛍光造影を行うと, 凝固部の辺縁あるいは中心窩に新生血管が残り, 後期には旺盛な蛍光漏出がみられた(図5)。

## 2. 病理組織学的所見

### (1) 光凝固後24時間の所見

光顕的には, 網膜下腔の新生血管は, 周囲の増殖した網膜色素上皮細胞とともに凝固されて, トルイジンブルーによる染色性が低下し, 血管内腔は血栓で閉塞していた(図6A, B)。病巣中央部では, 神経網膜と新生血管との間に貯留した網膜下液のため, 神経網膜は凝固されておらず, 剝離した神経網膜の層構造は保たれていた(図6A)。但し, 網膜下液の少ない病巣周辺部では, 外顆粒層までの網膜外層が凝固されていた(図6C)。凝固領域全体にわたって, 脈絡膜毛細血管, さらにその深層の脈絡膜中血管の血栓による閉塞がみられ, 間質の脈絡膜メラノサイトも強く凝固されていた。

電顕でみると, 新生血管の内皮細胞の胞体は顆粒状となって凝固壊死に陥り, 内腔は赤血球, 血小板, フィブリンなどで閉塞していた(図7A, B)。網膜下腔に増殖した網膜色素上皮細胞や脈絡膜血管の内皮細胞も, 電顕的には細胞質が均一な顆粒状を示し凝固壊死の像を示していた。

### (2) 光凝固後2週の見

光凝固により新生血管が治癒し, 瘢痕化した病巣では, 凝固後2週には, 網膜下腔には新生血管はみられなくなり, 病巣部の漿液性網膜剝離も消失していた。網膜下腔には, 多型性の明るい核を持つ細胞が密にみられ, Bruch膜の断裂部を通して脈絡膜内層にまで侵入していた。神経網膜は外網状層までが消失していたが, 内顆粒層より内層の層構造は保たれていた(図8A, B)。

電顕的にも網膜下腔に新生血管は見られず, 網膜下腔および, 脈絡膜内にみられた明るい細胞は, 微絨毛と細胞間結合装置, 基底膜様構造物を持っていた。このことは, この細胞が凝固斑の辺縁部から連続性に増殖した網膜色素上皮細胞であることを示している(図9A, B)。これらの細胞の間質には, 少量の微細な膠原線維がみられたが, その他の大部分は電子密度の低い無定形の物質で満たされていた。

### (3) 光凝固後3カ月の所見

凝固後3カ月には, 治療病巣には無構造な線維性瘢痕組織がみられ, その中には新生血管は全くみられず, 周囲には漿液性網膜剝離も存在しなかった。この瘢痕

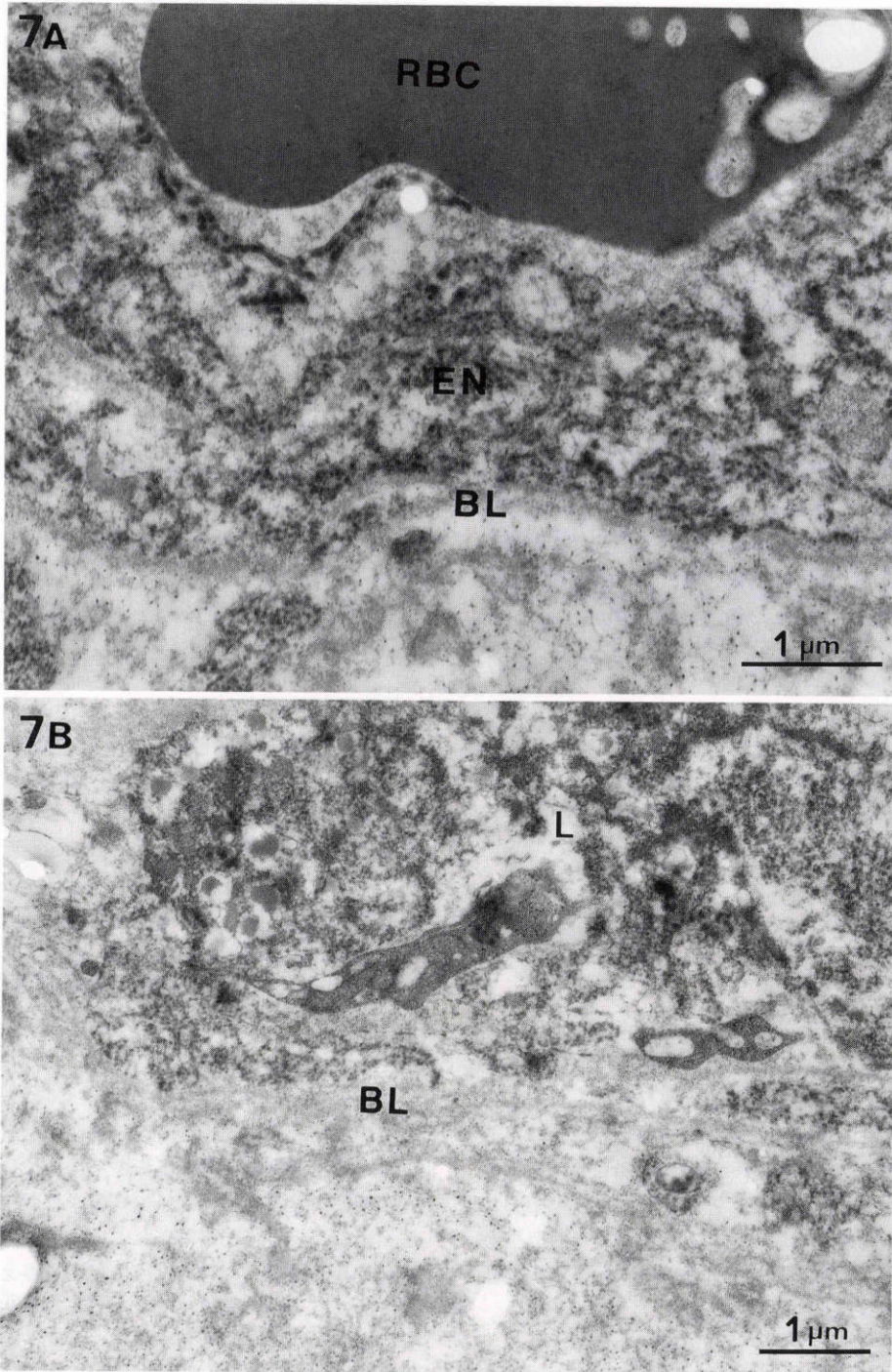


図7 光凝固治療後24時間の網膜下新生血管の電顕像

A: 網膜下腔の新生血管は、基底膜(BL)は保たれていたが、内皮細胞(EN)は顆粒状となり、壊死に陥っていた。内腔には変性した赤血球(RBC)がみられた。B: 新生血管の内腔には顆粒状の細胞残渣がみられ、閉塞していた。血管内皮細胞の同定は困難であった(BL: 基底膜, L: 血管内腔)。

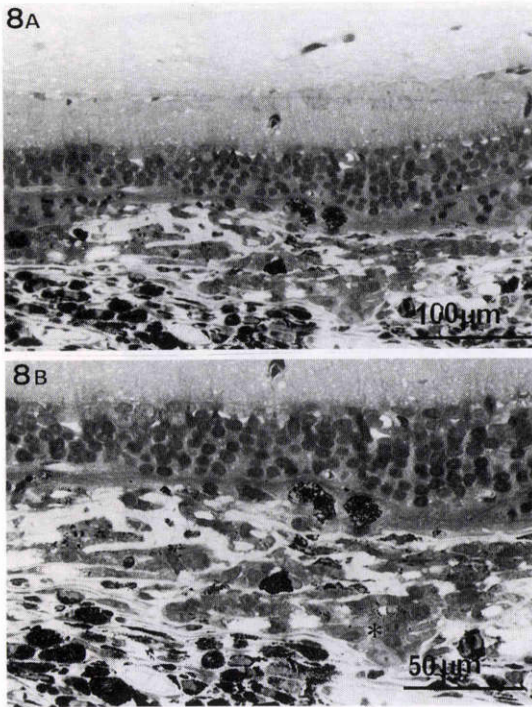


図8 光凝固治療後2週の光顕像

A：弱拡大；網膜下腔には新生血管は見られず，明るい核を持つ細胞が，網膜下腔からBruch膜の断裂部を通して，脈絡膜内層まで多数みられた。神経網膜は内顆粒層より内層の層構造は保たれていた（トルイジンブルー染色， $\times 225$ ）。B：強拡大；網膜下腔から脈絡膜内層に多数みられた細胞（\*）は，明るい核と少数のメラニン顆粒を持っていた（トルイジンブルー染色， $\times 450$ ）。

組織の網膜側を，凝固斑の辺縁部から増殖した網膜色素上皮細胞が覆っていた。網膜は外網状層までが消失し，内顆粒層より内層の層構造は保たれていた（図10A, B）。凝固斑の辺縁部では，脈絡膜毛細血管の再形成がみられたが，再形成された血管がBruch膜を超えて網膜下腔にまで侵入することはなかった（図10B）。電顕的にも，増殖した網膜色素上皮細胞下の瘢痕組織中に新生血管はみられず，少量の膠原線維と基底膜様構造物がみられた（図11A, B）。

また，凝固が強かったため網膜内層まで障害されていた凝固斑では，網膜下腔に増殖した色素上皮細胞の間や瘢痕組織内に，Müller細胞の突起が侵入した所見が観察された。さらに，より強い凝固が行われた病巣では，Müller細胞がBruch膜の断裂部を通して脈絡膜内にまで陥入しており，脈絡膜毛細血管板は完全

に消失してMüller細胞の胞体と置換されていた（図12A, B）。

#### IV. 考 按

臨床的に，老人性円板状黄斑変性症の網膜下新生血管に対して光凝固治療が広く行なわれているが，光凝固治療を行った後の人眼の病理組織学的検索例は報告が少なく，どのような組織反応を経て治癒するかは明らかにされていない。即ち，現在のところ全く臨床的経験によって光凝固治療が行われているにすぎない。

光凝固により発生させた実験的網膜下新生血管の自然経過を臨床的に観察すると<sup>3)~5)</sup>，従来の光凝固のみによる実験的網膜下新生血管は，発生して一定時期（おおよそ6週）を経ると臨床的に自然退縮する<sup>4)5)</sup>ため，光凝固の治療実験には不適であった。しかし，微量のオルニチンの硝子体内注入を併用することにより，長期間活動性を持続し，大きく発育する網膜下新生血管が得られた<sup>1)2)</sup>ので，本実験ではこれを光凝固治療に用いた。

レーザー光凝固治療の方法は，臨床的に最も広く用いられている方法<sup>6)</sup>，すなわち，新生血管網全体をおおって，中等度以上の凝固強度でその周囲の健常部（約100~200 $\mu\text{m}$ ）まで凝固する方法を用いた。凝固装置は，最近普及しつつある色素レーザーの590nm橙色波長を用いた。この波長は，ヘモグロビンに対して高い吸収を持ち，しかも長波長であるため，網膜，脈絡膜の深部に到達しやすく，血管の直接凝固効果を持つという波長特性がある<sup>7)8)</sup>。我々は，正常サル眼を用いた基礎実験からも，590nmの橙色波長は脈絡膜血管の凝固効果が強く，脈絡膜血管の閉塞効果が最も長期に持続するとの結果を得ており<sup>8)</sup>，臨床的にもその効果が確認されている<sup>9)</sup>ので，本実験でもこの波長を用いた。

この波長で光凝固を行った凝固後24時間の組織所見では，病巣中央部の網膜下液の多い部位においては，神経網膜に障害を与えないで網膜下の新生血管および脈絡膜の深部までが凝固されていた。これは，590nm橙色波長が剝離した神経網膜に障害を与えることなくよく透過し，かつ網膜色素上皮からの輻射エネルギーが神経網膜にまで到達しなかったためと考えられた。Katohら<sup>10)</sup>は，色素レーザーの595nm橙色波長が，剝離した網膜に凝固効果を及ぼさないことを証明しているが，本実験の結果から，590nmでも中等度の凝固条件では扁平に剝離した網膜には影響を及ぼさないもので，網膜下新生血管の治療上有利であることが証明さ

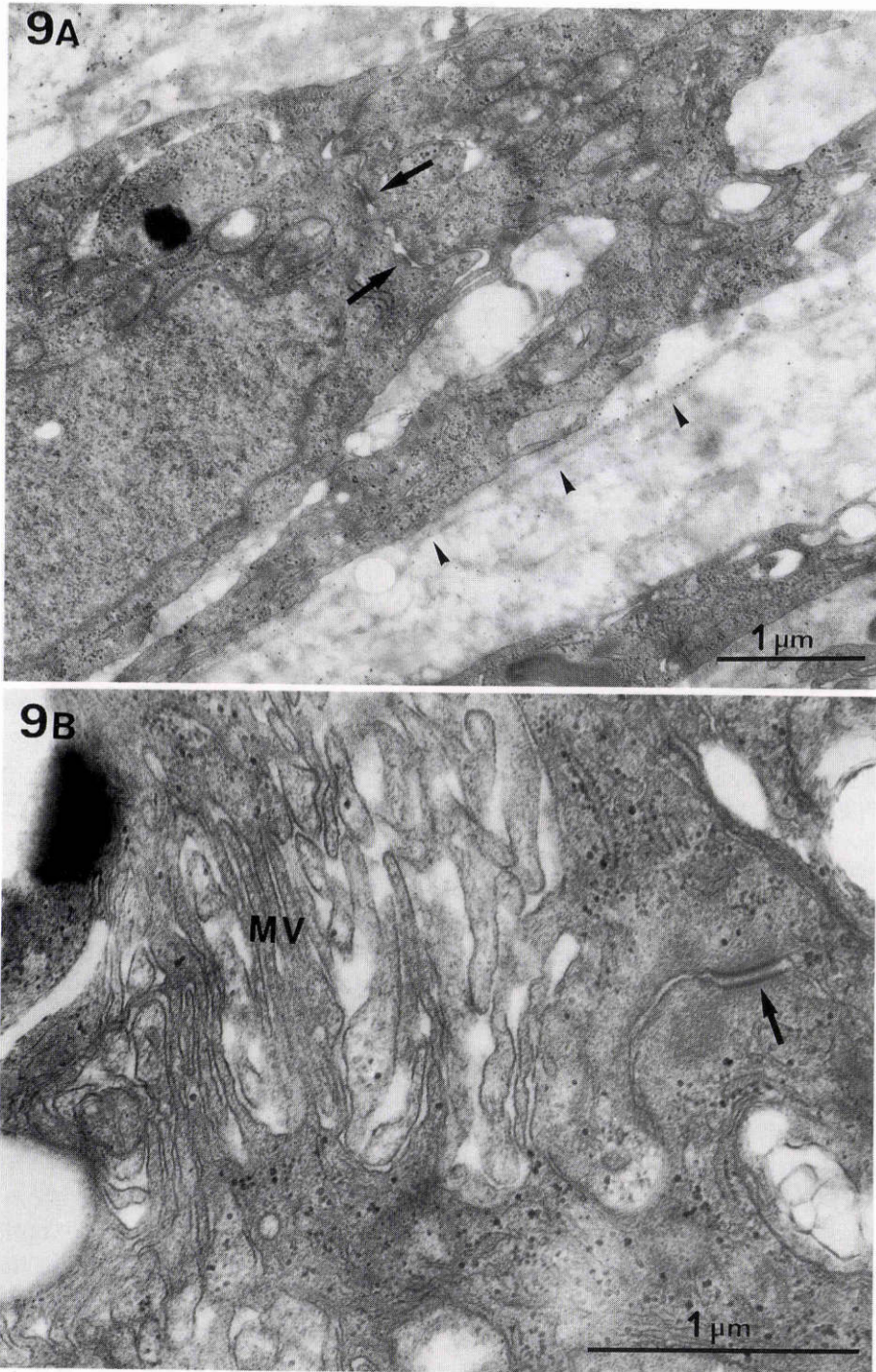


図9 光凝固治療後2週，網膜下腔，脈絡膜内層にみられた細胞の電顕像  
A：細胞周囲に基底膜（矢尻）を持ち，細胞間には結合装置（矢印）がみられた．細胞質内にはミトコンドリアが豊富にみられ，網膜色素上皮細胞と思われた．B：同様の細胞には，さらに微絨毛（Mv）と細胞間結合装置（矢印）が確認され，網膜色素上皮細胞であることが示された．

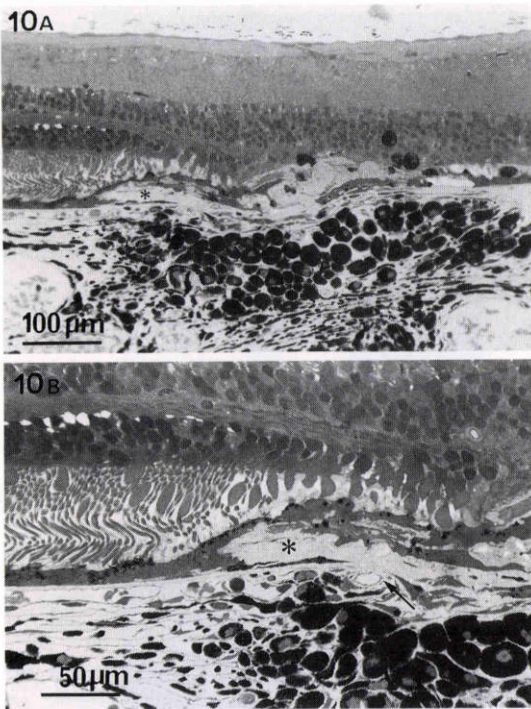


図10 光凝固治療後3カ月の光顕像

A: 弱拡大: 網膜下腔の病巣は無構造的な瘢痕組織(\*)となり、新生血管はみられなかった。神経網膜は、内顆粒層より内層は保たれていた。脈絡膜は線維化、瘢痕化が著しく、毛細血管、深層の中血管は閉塞消失していた(トルイジンブルー染色,  $\times 150$ )。B: 強拡大: 無構造的な瘢痕組織(\*)の上を扁平な色素上皮細胞が覆っていた。Bruch膜の断裂部直下には脈絡膜毛細血管の再形成(矢印)がみられたが、網膜下腔には侵入していなかった(トルイジンブルー染色,  $\times 300$ )。

れた。ただし、病巣の周辺や周囲の健常部では、網膜下液が少ないため、網膜外層が凝固されていたので、临床上、漿液性網膜剝離の少ない病巣周辺部、およびその周囲の健常部を凝固する際には、過剰凝固による網膜内層への障害を少なくするために、出力を調整する必要があると考えられた。

網膜下新生血管に対して光凝固治療を行った後の組織学的検索は、人眼ではMeyer<sup>11)</sup>、Wallow<sup>12)</sup>、Guyer<sup>13)</sup>の報告があり、実験的には山岸<sup>14)</sup>、沖坂<sup>15)</sup>がサル眼に作成した実験的網膜下新生血管の光凝固治療後の組織学的検索を行っている。しかし、これらは光凝固後長期間経過した瘢痕病巣についての報告が主で、凝固後から治癒過程を経時的にみた報告ではない。本実験では、光凝固後24時間、2週、3カ月の凝固組織を観

察した結果、光凝固治療後に新生血管が治癒するには、まず光凝固によって新生血管の内腔が赤血球、血小板、フィブリンなどで完全に閉塞するとともに、血管内皮細胞が凝固壊死に陥って、血管が完全に破壊されることが重要であると考えられた。我々がこの方法で作成した実験的網膜下新生血管が自然退縮する際には、臨床的には退縮し治癒したようにみえても病理組織学的には網膜下腔に新生血管が残っていて、その上を網膜色素上皮細胞が囲い込んでいることを既に示した<sup>4)</sup>が、本実験では光凝固後2週、3カ月の組織では病巣は完全に瘢痕組織によって占められており、網膜下新生血管は完全に消失していた。これらのことから、光凝固による網膜下新生血管の治療には血管閉塞が完全に行われることが必要なことが示された。

Meyer(1984)<sup>11)</sup>は、アルゴンレーザーによって光凝固治療を行った特発性黄斑部網膜下新生血管の症例の治療後42カ月の治癒組織を検索し、網膜全層が瘢痕となり、瘢痕組織には線維細胞と網膜色素上皮細胞の増殖がみられたと報告した。また、Wallow(1985)<sup>12)</sup>は、クリプトンレーザーによって老人性円板状黄斑変性症の症例を治療した5カ月後の組織を検討し、新生血管の原病巣は完全閉塞したが、網膜循環により養われる網膜下病巣がみられたと報告した。さらに、Guyer(1986)<sup>13)</sup>はアルゴンレーザーとクリプトンレーザーを用いて、老人性円板状黄斑変性症の治療を行った7カ月後の眼底の組織を比較し、青緑色アルゴンレーザーや緑色アルゴンレーザーと比べて、クリプトンレーザーは網膜内層の障害が少ないことを証明した。

実験的に、山岸ら(1988)<sup>14)</sup>はサル眼に作成した実験的網膜下新生血管を部位別にアルゴンレーザーとクリプトンレーザーの両方で治療し、両者ともに十分な治療効果が得られ、新生血管は閉塞治癒したが、網膜内層の障害程度において組織学的な差異はみられなかったと報告した。また沖坂(1989)<sup>15)</sup>はYAGレーザーにより作成した実験的網膜下新生血管をクリプトンレーザーで治療し、クリプトンレーザーは網膜内層の障害が少ないので、臨床的に有利であると報告した。これらの臨床例、実験例の結果に共通なのは、凝固後の組織に色素上皮細胞の増殖がみられたとの記載が必ずあることである。我々の実験でも、光凝固後2週には、Bruch膜の断裂部にあたかも栓をするかのごとく脈絡膜内層にまで網膜色素上皮細胞が増殖しており、通常の光凝固と同様、術後早期より網膜色素上皮細胞が増殖することが確認された。光凝固後3カ月には、増



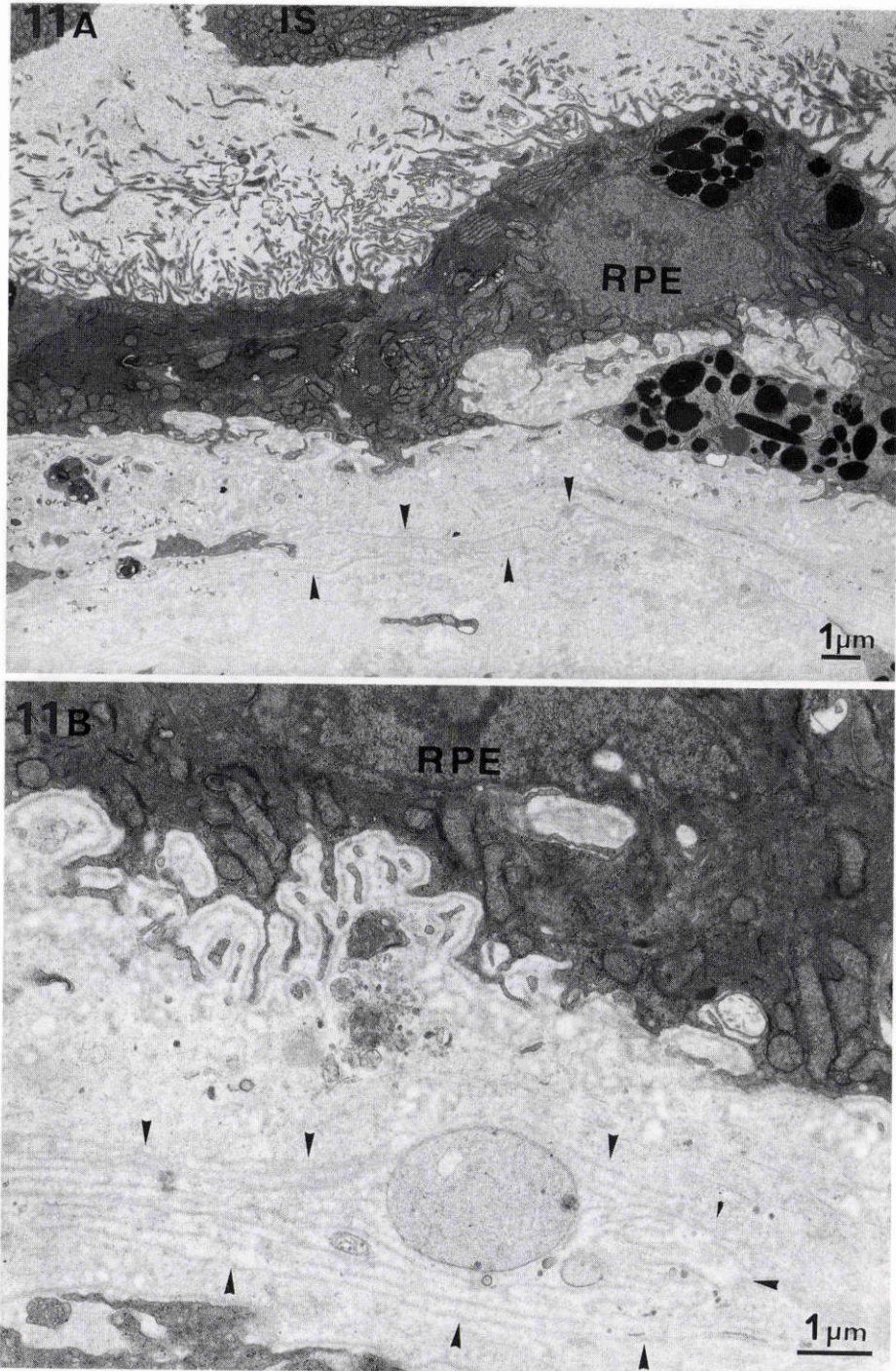


図11 光凝固治療後3カ月の電顕像

A：無構造な瘢痕組織の上を扁平な色素上皮細胞(RPE)が覆っていた、瘢痕組織内には基底膜様構造物(矢尻)がみられた(IS：視細胞内節)。B：色素上皮細胞下の瘢痕組織内にみられた血管基底膜様構造物は複雑に入り組んでいたが、環状の形態(矢尻)を取っていた。

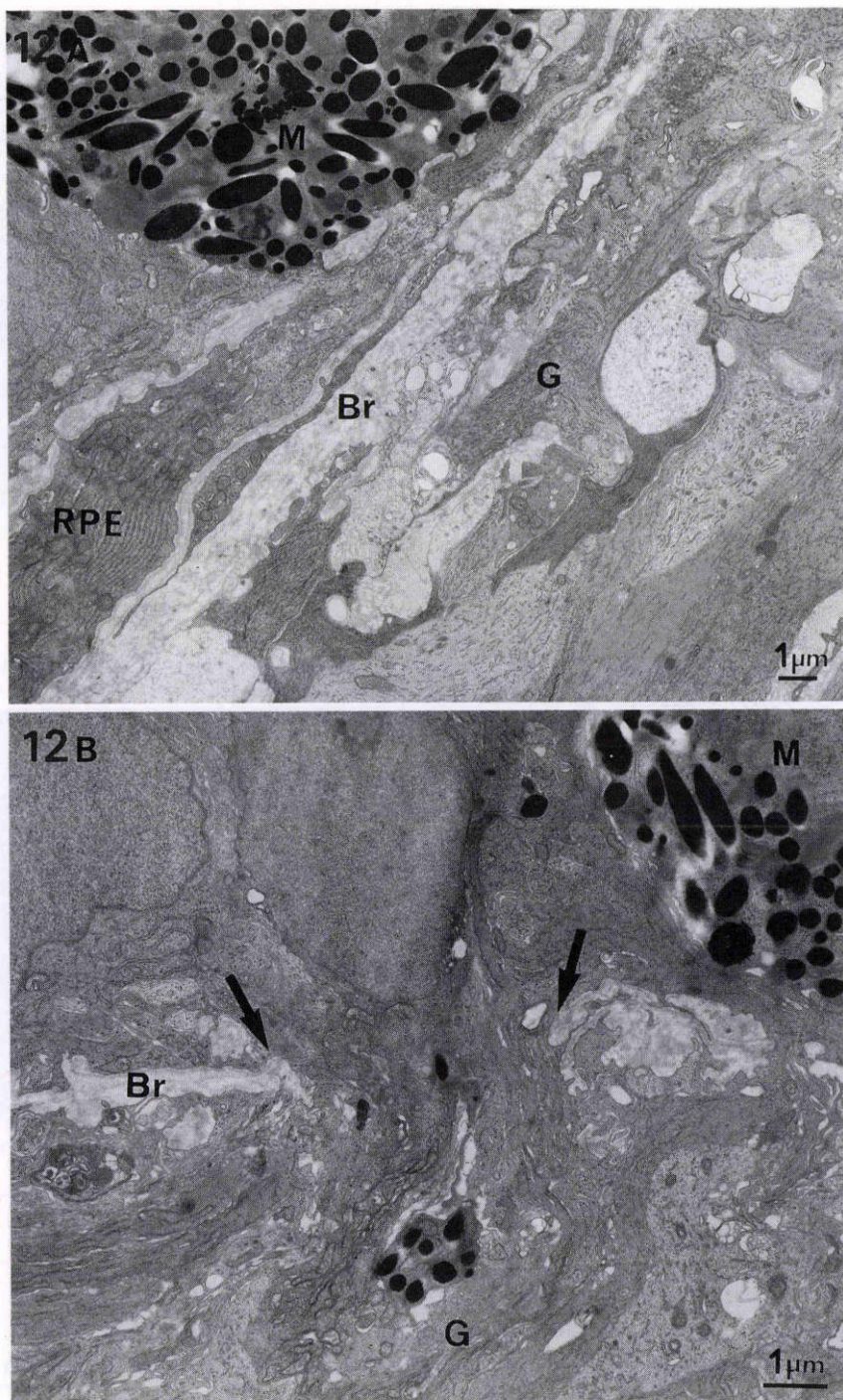


図12 光凝固治療後3カ月，強度凝固部の電顕像

A: Bruch膜 (Br) 下の脈絡毛細血管は完全に消失し，Müller細胞と思われるグリア細胞 (G) がみられた (RPE: 網膜色素上皮細胞，M: マクロファージ)．B: Bruch膜 (Br) の断裂部 (矢印) を通って，脈絡膜内に Müller細胞 (G) が陥入していた (M: マクロファージ)．

殖した網膜色素上皮細胞は減少していたが、瘢痕組織の上を色素上皮細胞が覆っており、網膜色素上皮細胞は網膜下新生血管の光凝固による治癒過程においても、瘢痕組織を囲い込んで新たな新生血管の進展を妨げていることが示された。

また、正常網膜の強度光凝固の後に、Müller細胞が網膜脈絡膜の瘢痕組織の形成に関与していることが石川ら<sup>10)</sup>により示されているが、本実験でも網膜内層にまで障害が及んだ強度凝固の部位では、脈絡膜毛細血管板が完全に消失し、Müller細胞がBruch膜の断裂部から脈絡膜内に陥入している所見が見られた。すなわち、網膜下新生血管の光凝固治療において、強度光凝固後の治癒組織は、一部はMüller細胞が瘢痕組織の形成に関与することが示された。

以上、本実験の結果から、光凝固による網膜下新生血管の治癒には、まず新生血管の完全な凝固閉塞が重要であることが確認された。

本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会（平成元年5月12日、京都）において高橋が報告した。本研究は、文部省科学研究費補助金、一般研究B(02454412、宇山)、奨励研究A(01771449、西村)の補助によって行なわれた。記して謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和矢, 他: 実験的網膜下新生血管と網膜色素上皮の関連性—オルニチンによる網膜色素上皮障害実験—。眼紀 39: 144—1450, 1988.
- 2) 高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和矢, 他: 実験的網膜下新生血管の退縮における網膜色素上皮の役割—オルニチンによる網膜色素上皮障害実験—。日眼会誌 94: 340—351, 1990.
- 3) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 他: 網膜下新生血管に関する実験的研究, 第1報, 実験的網膜下新生血管の発生。日眼会誌 89: 600—610, 1985.
- 4) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 他: 網膜下新生血管に関する実験的研究, 第2報, 実験的網膜下新生血管の退縮。日眼会誌 89: 941—948, 1985.
- 5) 大熊 紘: 実験的網膜下新生血管, 塚原 勇編『眼科領域における最新の進歩』, 医学教育出版社, 東京, 271—287, 1985.

- 6) **Macular Photocoagulation Study Group**: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy, three-year results from randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 104: 694—710, 1986.
- 7) **L'Esperance FA**: Clinical application of the organic dye laser. Ophthalmology 92: 1592—1600, 1985.
- 8) 高橋寛二, 大熊 紘, 板垣 隆, 他: 色素レーザー(ダイレーザー)による網膜脈絡膜に対する凝固効果, 第2報, 網膜脈絡膜血管鋳型標本による観察。日眼会誌 92: 1797—1808, 1988.
- 9) 高橋寛二, 大熊 紘, 宇山昌延: 色素レーザーによる老人性円板状黄斑変性症の治療成績。臨眼 42: 121—125, 1988.
- 10) **Katoh N, Peyman GA**: Effects of laser wavelengths on experimental retinal detachments and retinal vessels. Jpn J Ophthalmol 32: 196—210, 1988.
- 11) **Meyer D, Harris WP, Fine SL, et al**: Clinicopathologic correlation of argon laser photocoagulation of an idiopathic choroidal neovascular membrane in the macula. Retina 4: 107—114, 1984.
- 12) **Wallow IHL, Myers FL, Kim YM, et al**: Subretinal new vessels after krypton laser photocoagulation. Arch Ophthalmol 103: 1844—1848, 1985.
- 13) **Guyar DR, Fine SL, Murphy RP, et al**: Clinicopathologic correlation of krypton and argon laser photocoagulation in a patient with a subfoveal choroidal neovascular membrane. Retina 6: 157—163, 1986.
- 14) 山岸和矢, 大熊 紘, 板垣 隆, 他: 実験的網膜下新生血管に対するレーザー光凝固治療。厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和61年度報告書, 102—105, 1987.
- 15) 沖坂重邦: 老人性黄斑変性症の形態学的研究。日眼会誌 92: 1261—1286, 1988.
- 16) 石川祐二郎: クセノン光凝固が施されたサル網膜の修復機転に関する組織学的研究。日眼会誌 79: 1568—1584, 1975.