

第95回 日本眼科学会総会 特別講演

脈絡膜新生血管，基礎と臨床

宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

共同研究者

大熊 紘，糸田川誠也，三木耕一郎，山岸 和矢，板垣 隆
岡田 寿夫，金井 清和，西村 哲哉，岸本 直子，高橋 寛二
竹内 正光，河野 隆司，山田 佳苗，福島伊知郎，藤本可芳子
前野 恵，和田 有子，白紙 靖之，三上 義人，粉川弥栄子

要 約

サル眼に実験的に作成した脈絡膜新生血管についての基礎研究と老人性円板状黄斑変性症の臨床研究を紹介した。サル眼後極部網膜にクリプトン・レーザーで強い光凝固を行い実験的に脈絡膜新生血管を作成し、新生血管の発生，進展，退縮過程を臨床的に，又光顕・電顕により形態学的に検索し，網膜色素上皮が脈絡膜新生血管の発生と進展，退縮に大きく関与していることを明らかにした。色素上皮は新生血管の発生時期によって，促進的にも抑制的にも働いていた。

老人性円板状黄斑変性症は最近わが国で急増している。われわれは最近5年間に本症の398例473眼を経験し，両眼例は19%，男性は女性の3倍，平均年齢は67歳であった。前駆病変として黄斑部網膜の色素上皮の変性と萎縮，硬性および軟性ドレーゼン，漿液性網膜色素上皮剝離が目された。そこに新生血管が発生すると，本症早期の漿液性網膜剝離期になる。この病型は蛍光造影によって新生血管網がよく確認でき，レーザー光凝固の治療成績は改善70%で予後は良かった。網膜下血腫型は急性経過を示し，予後は比較的良かった。進行期の網膜下結合組織増殖型（円板状病巣）は新生血管網が大きくて，治療が困難であり予後は不良であった。大型の網膜色素上皮剝離を伴う網膜下嚢胞型は予後きわめて不良であり，光凝固治療の適応は殆どない。これら各病型の臨床的特徴と経過および色素レーザーを用いた光凝固療法の結果を示し，本治療法の適応を明らかにした。本症による失明予防には早期発見と早期治療が必要であることをのべた。（日眼会誌 95：1145—1180，1991）

キーワード：脈絡膜新生血管，網膜色素上皮，老人性円板状黄斑変性症，加齢性黄斑変性症，レーザー光凝固治療

別刷請求先：570 守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 宇山 昌延
（平成3年8月5日受付，受理）

Reprint requests to: Masanobu Uyama, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka 570, Japan

（Received and accepted August 5, 1991）

Choroidal Neovascularization, Experimental and Clinical Study

Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

As a special lecture at the 95th annual Congress of the Japanese Ophthalmological Society in 1991, we presented experimental studies on choroidal neovascularization (ChNV), and clinical studies on senile disciform macular degeneration (exudative age-related macular degeneration). We produced experimentally ChNV on monkey eyes using intense photocoagulation with krypton laser. We showed the retinal pigment epithelium (RPE) played a heavy role as inducer or inhibitor for ChNV at different stages of development or involution of experimental ChNV.

Senile disciform macular degeneration is becoming a leading cause of blindness in the elderly in Japan. We examined 473 eyes in 398 cases of this disease during the past 5 years. Nineteen percent were bilaterally affected, males were affected 3 times prevalent than in female, and average age was 67 in years. Predisposing signs were degeneration or atrophy of RPE, hard or soft drusen, and serous detachment of RPE in the macula. In early stage, serous retinal detachment stage appeared and showed good outcome by laser treatment. Subretinal hematoma form showed next better outcome in acute onset and acute course. Advanced form of disciform lesion showed worse outcome. A form (subretinal cystic form) associated with large serous RPE detachment showed the worst outcome and scarcely indicated for laser treatment. We describe clinical features of each form and stages of the disease and clinical course. Early detection, early correct diagnosis and early laser treatment must be essential for prevention of blindness due to this disease. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 1145-1180, 1991)

Key words: Choroidal neovascularization, Retinal pigment epithelium, Senile disciform macular degeneration, Age-related macular degeneration, Laser-photocoagulation treatment

I 緒 言

脈絡膜は血管膜ともよばれるように、血管がきわめて豊富な組織であるが、Bruch膜と網膜色素上皮が正常であると脈絡膜の血管がBruch膜を貫いて網膜内へ進展することはない、Bruch膜と網膜色素上皮は脈絡膜血管に対して形態的に丈夫な柵として働いている。しかし、この2つの組織が障害を受け病的状態になると、脈絡膜の血管がBruch膜の裂目を通して網膜色素上皮の下にのび、さらに色素上皮の損傷部を通して網膜の下に発育する^{1)~3)}。

このような異常な新生血管が脈絡膜新生血管 choroidal neovascularization または、網膜下新生血管 subretinal neovascularization である。新生血管は眼底のどこにでも発生するが、黄斑部に好発する。その結果、新生血管黄斑症と呼ばれる一群の疾患を生じる。新生血管黄斑症には表1に示したように老人性円板状黄斑変性症、滲出性中心性脈絡網膜症（いわゆる

Rieger型中心性網膜炎）や眼ヒストプラズマ症様病巣、網膜色素線条症と強度近視でみる黄斑出血などがある。

この網膜下に発育した脈絡膜新生血管は血管壁がもろいので容易に出血して網膜下出血を生じ、又、血管外漏出がさかんで、網膜下に滲出液や漏出液の貯留、網膜の浮腫を生じ、血管と共に結合繊維組織の増殖を伴って網膜下に結合繊維を形成する(図1)。新生血管は臨床的には蛍光眼底造影によって、蛍光色素を静注した早期に網膜の深層に、網目様様に、血管が造影されてみとめることが出来る(図2)。又、実験的には血管

表1 新生血管黄斑症

老人性円板状黄斑変性症
滲出性中心性脈絡網膜症
(眼ヒストプラズマ症)
網膜色素線条症
強度近視

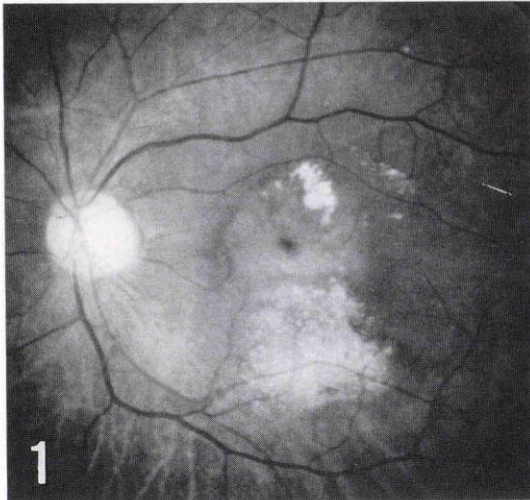


図1 新生血管黄斑症（老人性円板状黄斑変性症）の眼底。

鋳型標本で示される（図3）。

新生血管黄斑症は黄斑部疾患のうち最も重要な疾患

であり、とくに老人性円板状黄斑変性症は近年患者が急増し、高齢者の失明原因の重要な疾患になって来た^{4)~11)}。本講演では、老人性円板状黄斑変性症の原因としてその病態が注目されている脈絡膜新生血管について、われわれの教室で行った基礎的実験研究をまず述べ、つづいて老人性円板状黄斑変性症の臨床研究を述べる。

II 実験的脈絡膜新生血管

1. 実験的脈絡膜新生血管の作成法

脈絡膜新生血管の病態を明らかにするため、新生血管を実験的に作成した。作成法は Ryan の方法^{12)~14)}に従った。Ryan の原法はサル眼眼底後極部に格子状にアルゴンレーザーで強い光凝固を行っている。この方法を改良し、われわれはクリプトンレーザーで光凝固を行ったところ、レーザー凝固部から新生血管の発生率がより高率であったので、われわれはクリプトンレーザーを用いている。図4はサル眼底にクリプトンレーザーで格子状に光凝固を行った直後の眼底であ

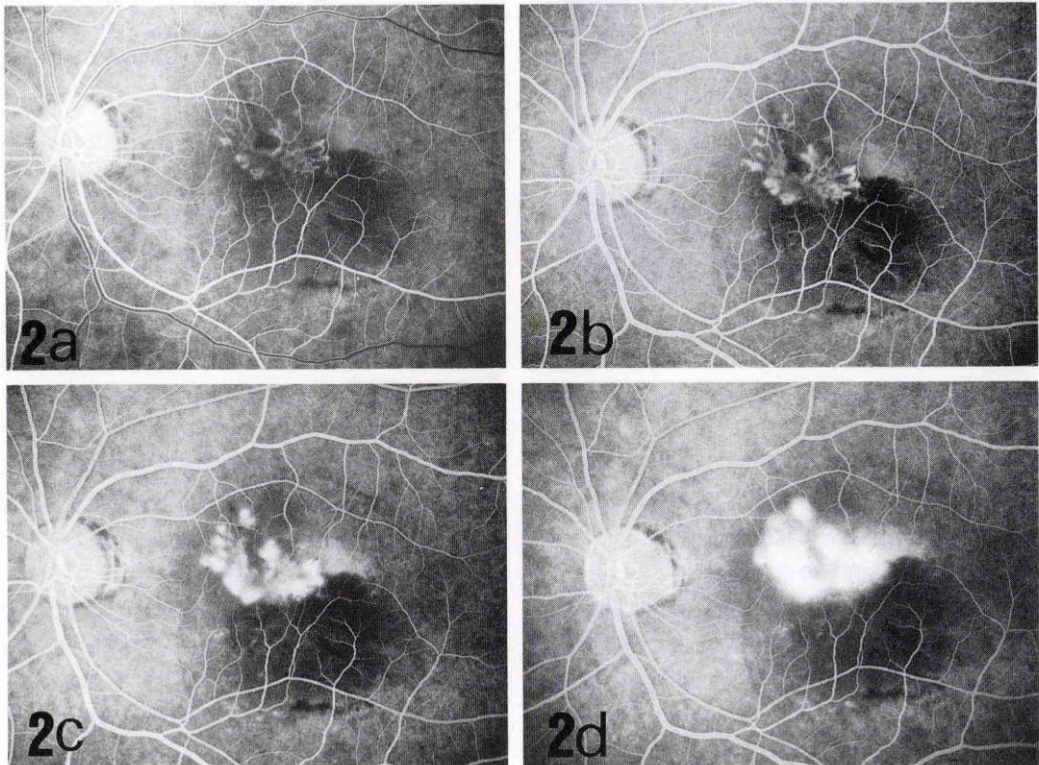


図2 脈絡膜新生血管の蛍光造影。図1の蛍光眼底造影写真。造影早期（a, b）：網膜下に網目模様の新血管をみる。造影後期（c, d）：新生血管からの血管外漏出。

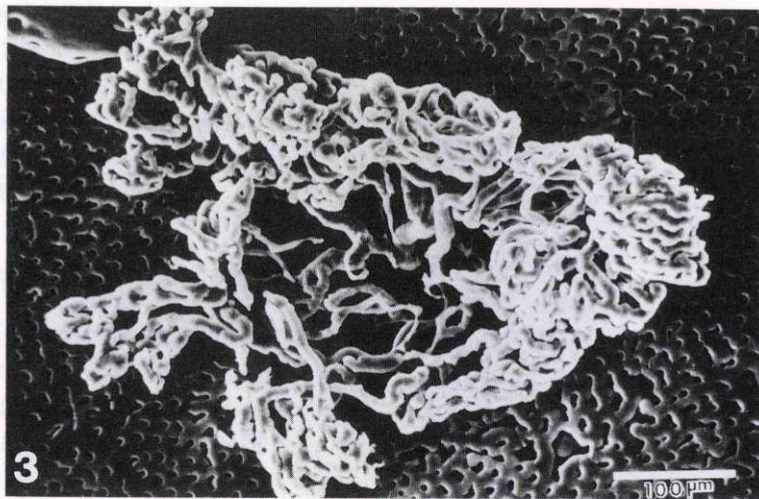


図3 脈絡膜新生血管の鋳型標本，走査電顕写真(×160)．背景には脈絡膜毛細血管板がみえる．脈絡膜から網膜下にのびた新生血管．

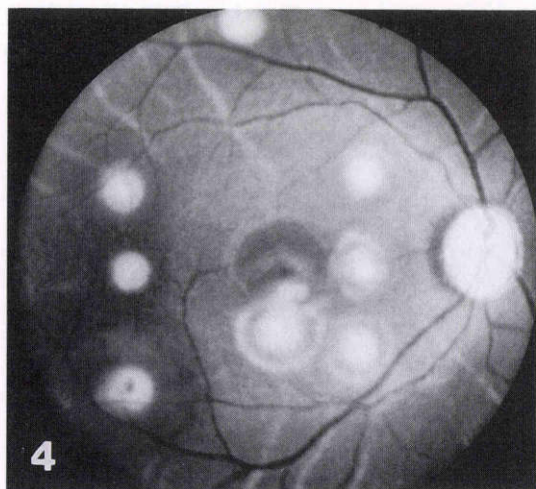


図4 実験的脈絡膜新生血管の作成，サル眼底に強い光凝固を行った．

る．光凝固部からおよそ50%に新生血管が発生した．

2. 実験的脈絡膜新生血管の発生と退縮

1) 実験的脈絡膜新生血管の自然経過

弱い光凝固によってはこのような新生血管は発生せず，新生血管の発生には強い光凝固によって網膜色素上皮と Bruch 膜の両方を障害することが必要であった^{15)~17)}．

このような方法で作った新生血管は光凝固後 1, 2 週で凝固部に発生し，3 から 5 週で網膜下に大きく發展した．8 週以降は自然に退縮に向い，網膜の病巣は

表2 実験的脈絡膜新生血管の臨床経過
(自然経過)

		光凝固後
発	生	1~2 週
進	展	3~5 週
退	縮	8 週以後

瘢痕化した(表2)¹⁷⁾¹⁸⁾．

新生血管が進展すると，眼底には各凝固部を中心に円板状に漿液性網膜剝離があらわれ(図5a)，蛍光造影によって脈絡膜新生血管がみられ，それから強い血管外漏出を示した(図5b)．

このようなサルに頸動脈からメルコックス樹脂を注入して脈絡膜血管の鋳型標本¹⁹⁾を作り走査型電顕で見ると，脈絡膜血管から発生し，網膜の下にヒトデのようのにびた網目状の新生血管をみることが出来た¹⁴⁾²⁰⁾(図6)．眼底写真，蛍光造影写真と確実に対応して脈絡膜新生血管が確認される．新生血管は脈絡膜血管から発生して網膜の下に發展している(図7)¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾²³⁾．

2) 脈絡膜新生血管の進展

新生血管が脈絡膜血管から発生し，網膜下に進展する状態を光顕，電顕で観察すると，網膜下に進展した新生血管は網膜色素上皮細胞を常にその横に伴っていた²¹⁾²²⁾(図8)．しかも新生血管は色素上皮細胞の basal infolding 側にあった．これは，脈絡膜毛細血管板と網膜色素上皮の正常状態における相互関係を，新生血管も保っていることになる．すなわち，新生血管

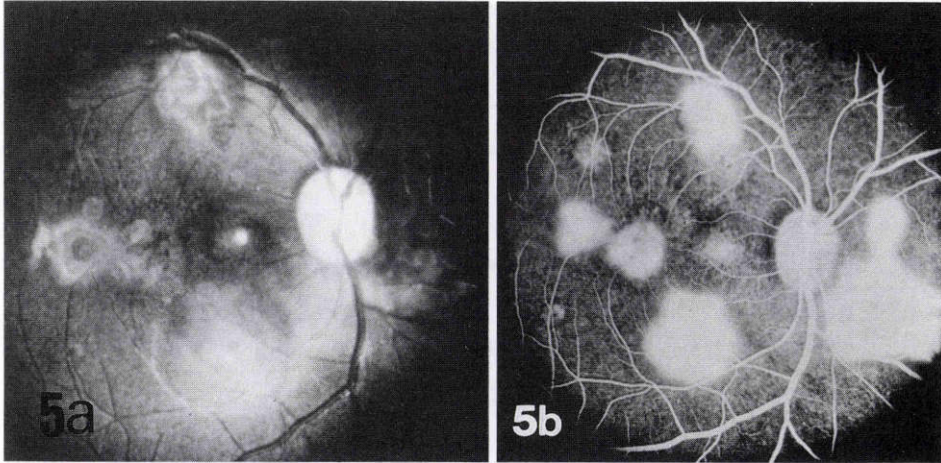


図 5a 新生血管が発生した眼底, 図 4 の 6 週後. 5b 新生血管の蛍光写真(図 5a の眼底).

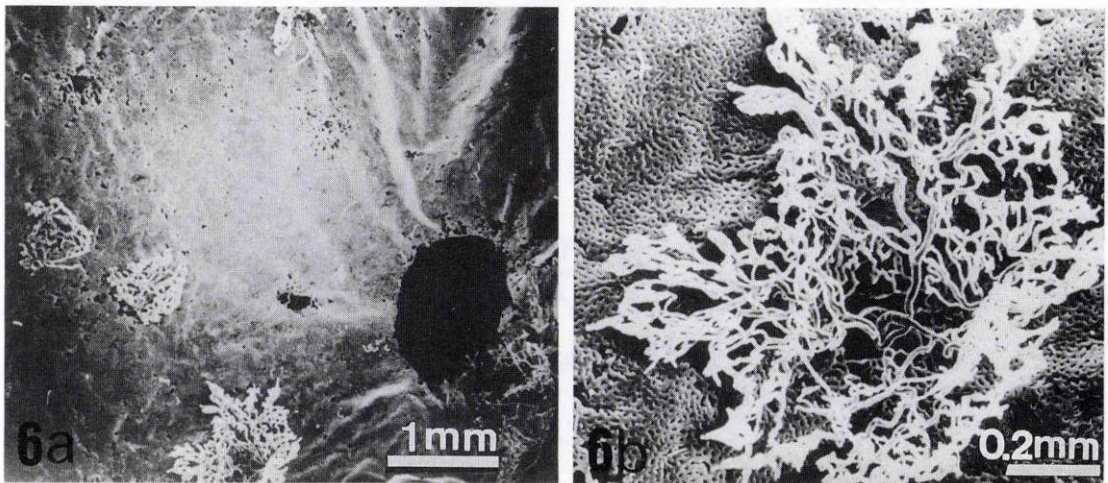


図 6a 実験的脈絡膜新生血管の鋳型標本(走査型電顕, $\times 15$), 図 5 の眼底に一致して新生血管をみる. 6b 脈絡膜新生血管, 図 6a の一部の強拡大.(走査型電顕, $\times 65$)

は色素上皮を伴って発生, 進展しているように思われた.

3) 脈絡膜新生血管の退縮

一方, 自然退縮した病巣を調べると, 網膜下に新生血管は残っていたが, その囲りを増殖した色素上皮が単層の膜を作って新生血管を囲い込んでいることが分かった^{24)~26)}(図 9, 10). この状態は色素上皮による新生血管の囲い込み envelop, seal off, enclose と呼ばれる所見である. 即ち色素上皮は柵を作って, 新生血管膜を囲い込んでいるように思われた.

新生血管の発生, 進展と退縮過程の形態学的観察か

ら, このように色素上皮は新生血管の発生進展と退縮に深くかかわっていることが明らかになった.

3. 脈絡膜新生血管と網膜色素上皮の関連の解明

1) 網膜色素上皮の薬物による障害

脈絡膜新生血管の進展と退縮に網膜色素上皮が深くかかわっていることが示唆されたので, それを確認するため, 色素上皮を障害するとどうなるか実験した.

ヨウ素酸ソーダー NaIO_3 は静注²⁷⁾によって, 又はオルニチン (l-ornithine hydrochloride) は硝子体内注入²⁸⁾によって網膜色素上皮を特異的に傷害する薬物として知られている. これらの薬物を投与すると色素上

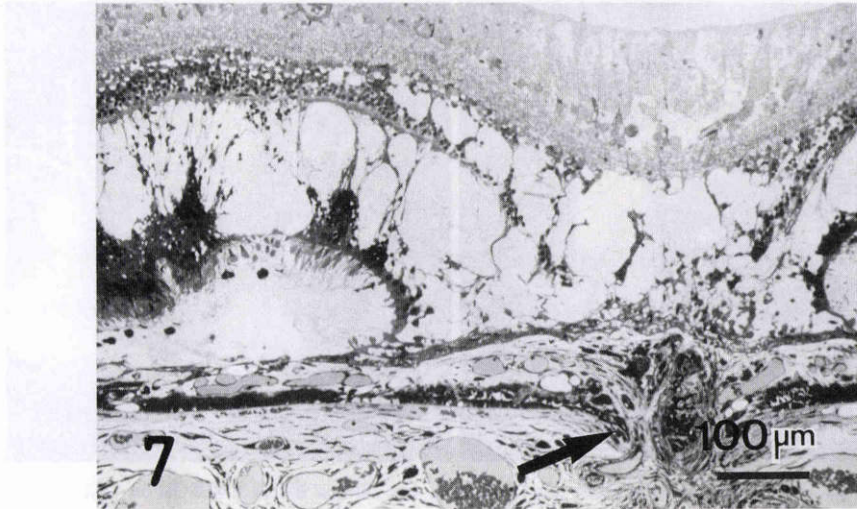


図7 実験的脈絡膜新生血管の組織. 光凝固による Bruch 膜と網膜色素上皮の損傷部に脈絡膜血管から発生した新生血管(矢印)が, 網膜色素上皮下と網膜下にのびている. (トルイジンブルー染色, $\times 100$)



図8 新生血管は網膜色素上皮細胞を常に伴って発展している. RPE: 網膜色素上皮細胞 (電顕, $\times 6,000$)

皮は変性し, その反応性増殖が抑制される.

これらの薬物を新生血管発生過程の異った時期に投与し, 新生血管の状態を臨床的および形態的に観察した.

2) 薬物の前投与

新生血管の発生前に予め薬物を投与し色素上皮を傷害しておいた. 後極部網膜のクリプトンレーザーによる強い光凝固によって凝固部の50%から脈絡膜新生血

管を発生させることが出来ることは先に述べたが, 光凝固を行う2週間前に予めこれらの薬物を投与して色素上皮を変性させ増殖を抑制しておくと, どちらの薬物によっても新生血管は全く発生しなかった²⁹⁾³⁰⁾(表3). そのときの眼底写真を図11, その病理組織を図12に示した. 光凝固部は瘢痕になったが新生血管は発生していない.

しかしこの実験では薬物が血管に直接働いて, 血管

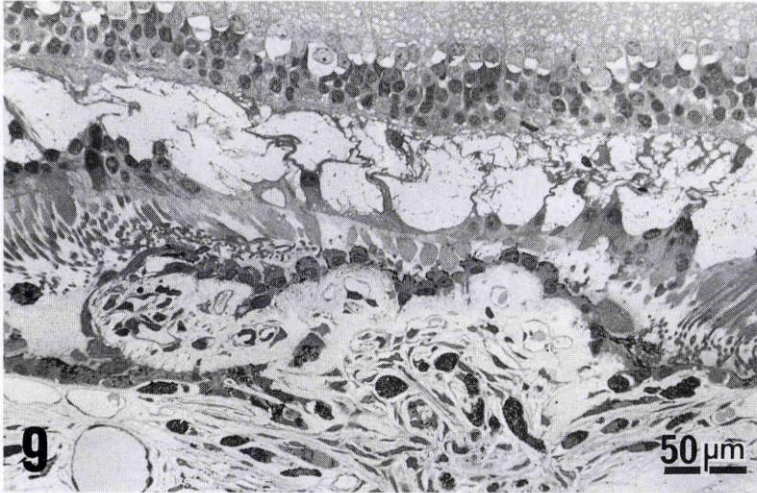


図9 自然退縮した病巣，新生血管は網膜下に残っているが，増殖した色素上皮が単層の膜を作って囲い込んでいる．(トルイジンブルー染色，×500)

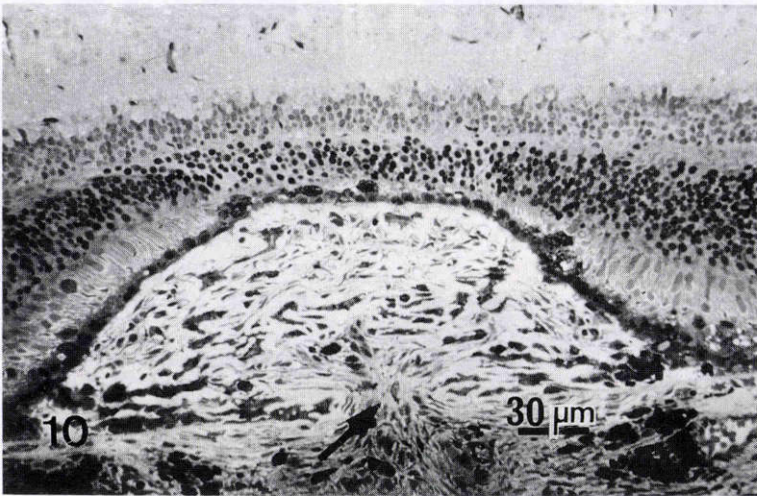


図10 網膜色素上皮による脈絡膜新生血管の囲い込み，自然退縮した病巣．(トルイジンブルー染色，×200)

表3 実験的脈絡膜新生血管の発生

	発生率
非投与	50%
ヨウ素酸ナトリウム 前投与	0
オルニチン 前投与	0

血管新生を生じ(図13, 14)，脈絡膜毛細血管網は再形成されていた³⁰⁾。しかし，その血管が Bruch 膜の裂け目を通して網膜内へ進入することはなかった。このことは新生血管が網膜内へ進展するには増殖した網膜色素上皮細胞の随伴が必要なことを示している。

先の自然経過の成績と合わせて考えると，新生血管が網膜下に進展するには色素上皮が増殖して新生血管に随伴していくのが必要であり，これは新生血管の進展を色素上皮が誘導していることを示している(図

新生を抑制したのではないかと考えられる。この際，組織をよくみると，Bruch膜の下には脈絡膜血管から

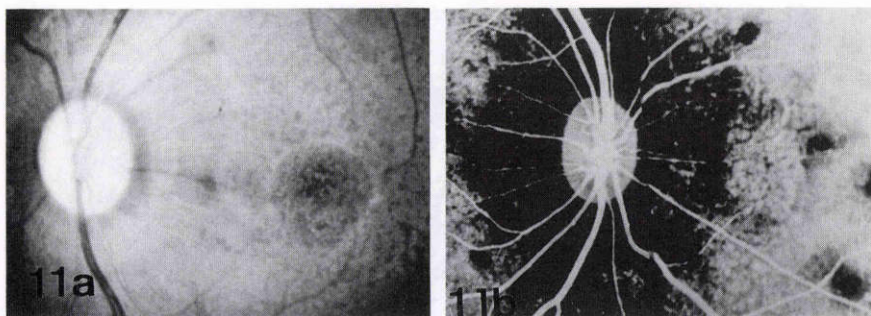


図11 新生血管の発生前にナルニチンを投与して色素上皮を障害しておいたら，新生血管は全く発生しなかった．光凝固後2週．(a：眼底写真，b：蛍光写真)

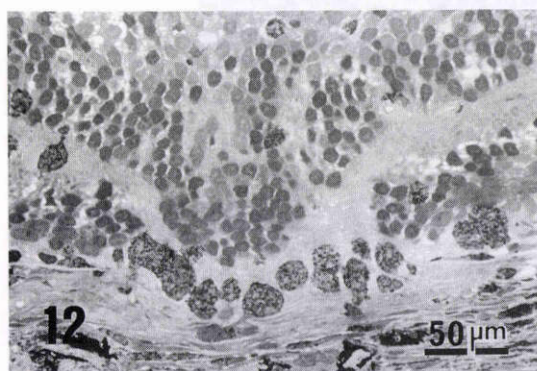


図12 図11の組織．光凝固部は癍痕化し，新生血管をみない．(トルイジンブルー染色，×270)

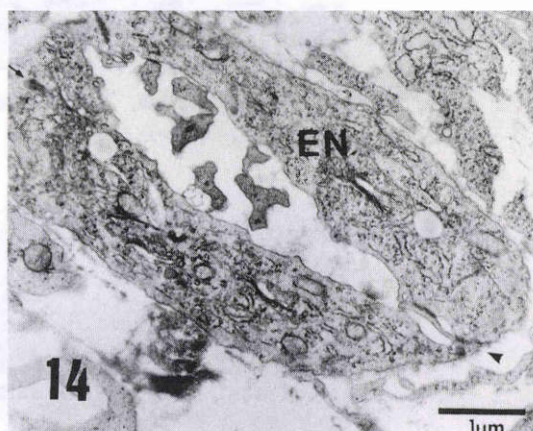


図14 図13の矢印部の電顕写真，Bruch膜の下にみた新生血管．EN；血管内皮細胞（×12,000）

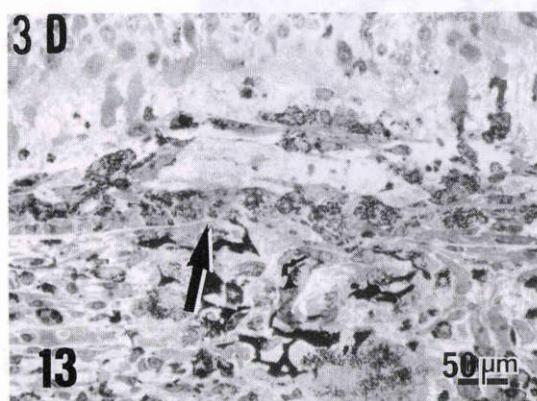


図13 図11，12の状態の光凝固後3日．Bruch膜の下には血管新生はおこっている（矢印）．(トルイジンブルー染色，×300)

3) 薬物の後投与

新生血管が発生し，進展した後にこれらの薬物を投与した。

先述したように新生血管の多くは8週以降自然退縮したので，8週以降にも活動性を保っていたのは自然経過例ではわずか9%であった．しかし，一旦新生血管が出来た後即ち，光凝固後2週にこれらの薬物を投与して色素上皮を傷害したところ，新生血管の自然退縮がおこらず，その50%以上が8週以上にわたって活動性を保ち続けた³¹⁾³²⁾(表4)．その1例を示すと，光凝固後10週でも図16の如く，活動性のある新生血管による網膜剥離がみられ，その部の病理組織標本には，多数の新生血管が網膜下にみられ，色素上皮の増殖が少なく，色素上皮の単層の膜形成が不完全であって新生血管を完全に囲い込んでいない所見がみられた(図17)．

即ち，先の実験と合わせると，色素上皮が新生血管

15). 個体発生において胎生期には脈絡膜毛細血管の発生に色素上皮が必要であることが示されている．脈絡膜新生血管の発生進展にも同様の関係があった．

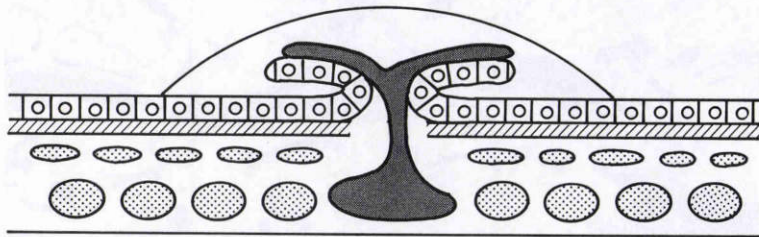


図15 脈絡膜新生血管の発展期。網膜色素上皮が新生血管の発展を誘導している。

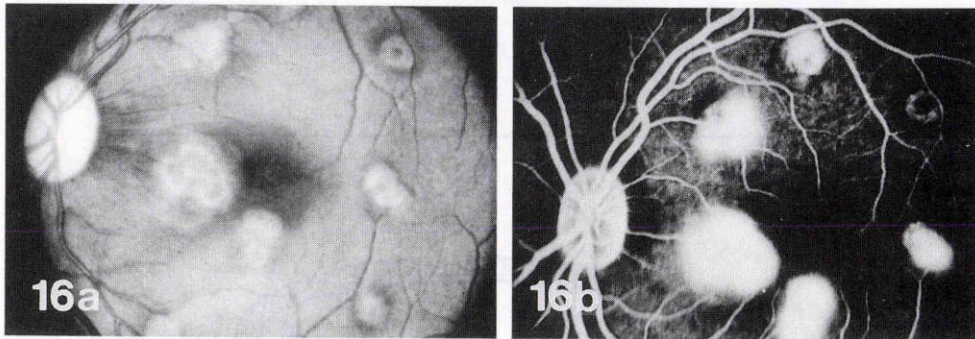


図16 新生血管の発展後にオルニチンを投与して色素上皮を傷害したら、新生血管は長期に活動性を保っている。光凝固後10週 (a:眼底写真, b:蛍光写真)

表 4 実験的脈絡膜新生血管の活動性持続 (8 週以上)

	持続率
非 投 与	9%
ヨウ素酸ナトリウム 後投与	44%
オルニチン 後投与	77%

の退縮に働くのは増殖した網膜色素上皮が新生血管を囲い込んで柵になり(図18)、新生血管を抑制しているからであると確認された。

4) 脈絡膜新生血管の発生・進展・退縮と網膜色素上皮の関連

Ryan らはこのような方法で作った脈絡膜新生血管の発生部位をみると、光凝固部に macrophage や多核白血球の遊走が多数みられ、かつインターロイキンなどが証明されたことから、炎症の環境が血管新生を促していると考えている³³⁾³⁴⁾。また Miller ら²⁵⁾と共に新生血管の退縮に色素上皮の囲い込みがあることに注目している。Glaser らは血管新生の促進因子、抑制因子

に関する精力的研究³⁵⁾³⁶⁾において、色素上皮由来の色々な血管新生誘発因子を証明し、網膜色素上皮は新生血管の発生に促進的に働いているとの研究が示されている^{37)~44)} (表 5, 6)。

一方、同じような研究の中から、色素上皮から種々の血管新生抑制因子を証明し、色素上皮は血管新生を抑制するとの成績も示されている^{45)~48)} (表 7, 8)。

血管新生⁴⁹⁾については1990年の本学会の宿題報告として取り上げられ、堀⁵⁰⁾、林、田野⁵¹⁾の3人の演者によりすぐれた報告が行われた。

これらの血管新生に関する研究から、血管新生にはそれを促進する因子と、抑制する因子があり、その微妙なバランスによって新生血管が発育したり、逆に退縮すると思われ、これら因子は、その環境によって促進的にも抑制的にも働くと考えられる。

5) 実験のまとめ

われわれが行った実験は、網膜色素上皮が脈絡膜新生血管の発生進展と退縮に深く関与していること、即ち、色素上皮は新生血管の発展の時期によって、促進

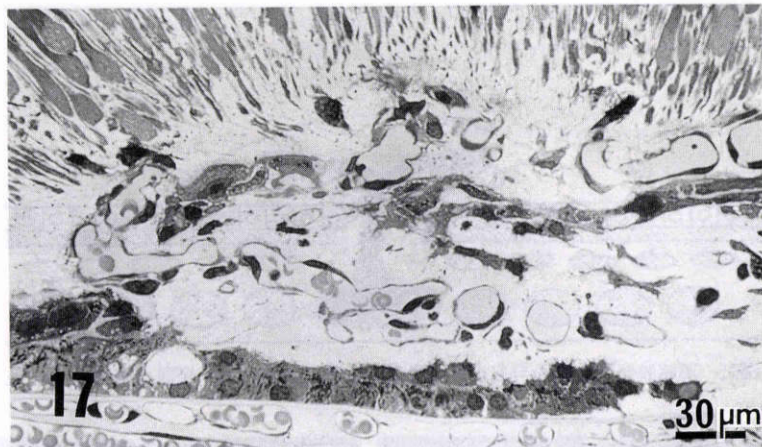


図17 図16の組織. 色素上皮による新生血管の囲い込みは不完全で, 新生血管が網膜下に多数みられる. (トルイジンブルー染色, ×500)

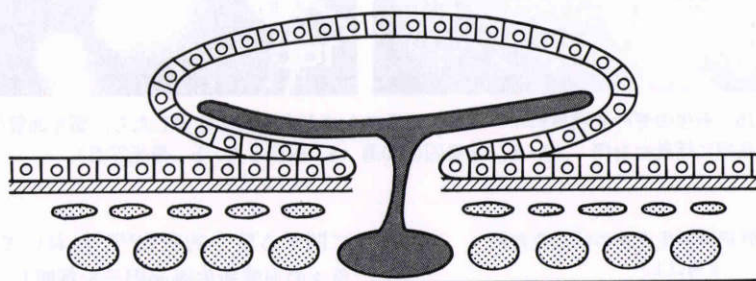


図18 脈絡膜新生血管の自然退縮期. 色素上皮は新生血管を囲い込んで, 新生血管を抑制している.

表5 網膜色素上皮は血管新生に促進的に働く

Archer (1981)
Campachiaro, Glaser (1985)
Morse (1986)
Wong (1987)
Schweigerer (1987)

表6 網膜色素上皮由来の新生血管誘発因子

血管内皮細胞増殖刺激因子
Basic fibroblast growth factor
Transforming growth factor-beta
脈絡膜血管増殖因子

表7 網膜色素上皮は血管新生に抑制的に働く

Glaser (1985)
Miller (1986)

表8 色素上皮由来の新生血管抑制因子

血管内皮細胞増殖抑制物質
Urokinase-like plasminogen activator inhibitor
Transforming growth factor-beta
Pigment epithelial protease inhibitor

的にも抑制的にも働いていることが明らかになった。このことは新生血管の発生・発達, 抑制・退縮に網膜色素上皮がきわめて重要な役割を演じていることを示

している。

4. 実験的脈絡膜新生血管のレーザー光凝固による治療実験

1) レーザー光凝固による治療実験

先へのべたように、サル眼網膜に光凝固により一旦新生血管が発生した後に微量のオルニチンを硝子体内に注入すると、活動性を長期間保つ脈絡膜新生血管が得られた。この新生血管をレーザー光凝固治療を実験的に行う対象にした。臨床に用いるアルゴンレーザー、

および色素レーザーの種々の波長⁵²⁾⁵³⁾を用い、凝固方法を強凝固、弱凝固、新生血管の全体をおおって完全に凝固するか、病巣の一部を残して不完全に凝固するかなどの条件で凝固を行い、その後、新生血管が閉塞消失する過程を臨床的および病理組織学的に検索した。クリプトンレーザーは色素レーザーの630nm赤色とほぼ同じというわれわれが別に行った成績があるので、今回は行わなかった。

2) 強凝固

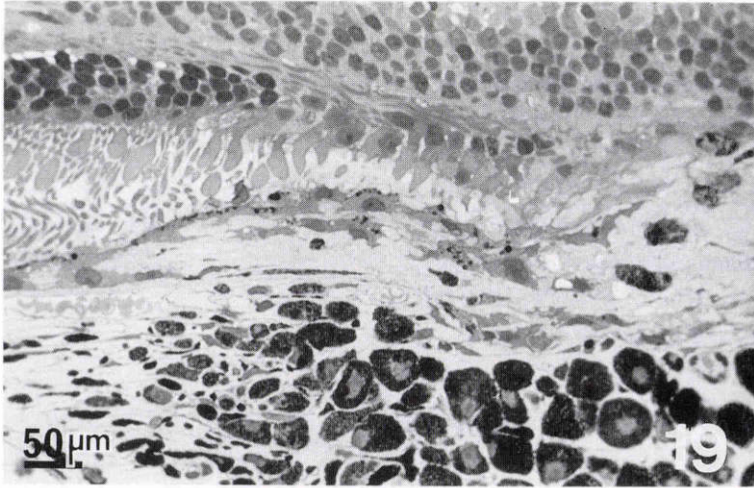


図19 レーザー光凝固で治癒した病巣。光凝固を強く、確実に行った。新生血管は閉塞して消失している。(トルイジンブルー染色, ×300)

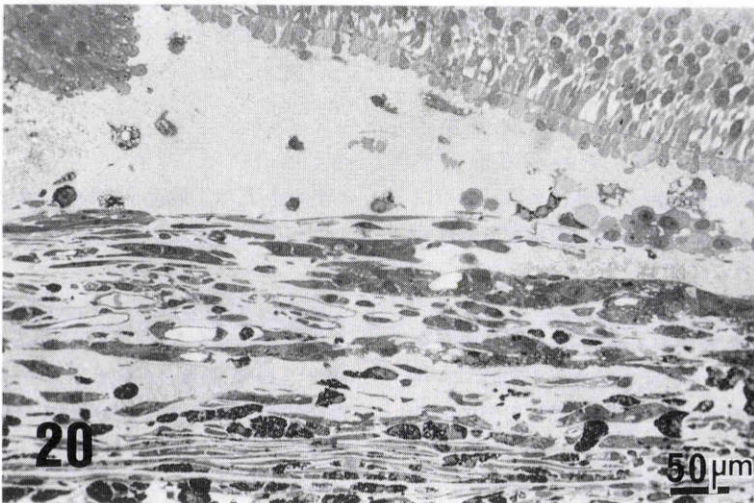


図20 レーザー光凝固で治癒しなかった病巣。光凝固が弱く、不確実であった。新生血管は網膜下に残り、色素上皮細胞の増殖と漏出液の貯留をみる。(トルイジンブルー染色, ×200)

新生血管を確実に完全におおい、かつ強く凝固すると、新生血管は凝固により閉塞し、その後消失して、凝固部は癒痕化した(図19)。即ち治療効果は確実であった⁵⁴⁾。

3) 不完全凝固

新生血管全体をおおわない不完全な凝固や、弱い凝固では新生血管の完全な閉塞がおこらず、そこにはなお活動性を保つ新生血管が残り、病巣の癒痕化をみなかった⁵⁵⁾(図20)。即ち、治療効果はえられなかった。

4) レーザーの波長

新生血管を凝固により閉塞させるには色素レーザーの577と590nmが最も効果的であって、アルゴンレーザーと色素レーザーの630nmは血管の閉塞効果が弱かった。さらに、アルゴンレーザーでは網膜内層への障害が強かった。

5) 治療実験のまとめ

この治療実験からは、新生血管の凝固閉塞には、色素レーザーの577と590nmがよく、かつ、はっきりした凝固斑が出るような強い凝固で、新生血管全体をおおう確実な凝固が必要であるという成績が得られた。これは臨床上有益な示唆である。

III 老人性円板状黄斑変性症の臨床

1. はじめに

脈絡膜新生血管による疾患は初めにのべたように種々の疾患があるが本日の講演では、脈絡膜新生血管による疾患の代表である老人性円板状黄斑変性症についてのべる。この症例はこの数年急増し、高齢者の視力消失の原因として大きい問題になって来た。

なおこの疾患の病名に最近アメリカでは、age-related macular degeneration加齢性黄斑変性症⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾が用いられているが、その中の滲出型 exudative form 又は wet type が本症に当る。わが国では従来から使い慣れている老人性円板状黄斑変性症の名⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾が用いられている。

2. 疫学

当科ではこの数年間、毎年およそ100例の本症の新患者を診ている(表9)。この研究を始めた昭和52、3年頃には、年間20例であったので、10年間に5倍という大変な急増である。

厚生省特定疾患「網膜脈絡膜萎縮症」調査研究班(班長 松井瑞夫教授)の全国疫学調査では、年間患者数は全国で7,500人(5,500~10,000人)、50歳以上の人口10万人に対して20.2人という有病者数が推定されてい

表9 老人性円板状黄斑変性症 年間新患者数

年	症例数	眼数
昭和61年	59例	69眼
62	82	101
63	95	110
平成元	81	96
2	81	97
計	398例	473眼

表10 老人性円板状黄斑変性症

眼	症例数	眼数
片眼	323例(81%)	323眼
両眼	75(19%)	150
計	398	473

表11 症例の性差

性別	
男性	294例(74%)
女性	104(26%)

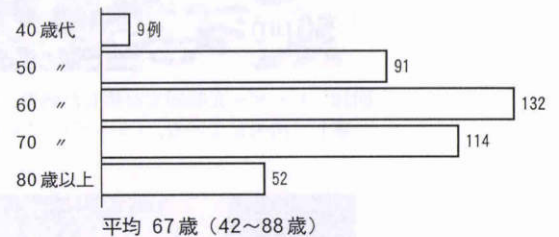


図58 老人性円板状黄斑変性症。症例の年齢分布。

る。

われわれは、最近5年間に本症398例、473眼を経験し、片眼例は81%に対し、両眼例が19%であった(表10)。

性別は男性74%に対し、女性26%で、男性は女性の3倍多い発病をみた(表11)。患者の年齢は42歳から88歳まであり、60歳台が最も多く、平均年齢は67歳であった(図58)。50歳台にも発病例が多いことに注目すべきである。40歳台はごく少数であった。

本症の病像をその病態に基づいてわれわれはかねてから5つの病型に分けてきた⁵⁾。この病型分類は、症例の予後や、治療方針を考えるのに有用である。即ち、本症早期の漿液性網膜剝離期、ついで本症の典型像の

円板状病巣ないし網膜下結合織増殖型, 網膜下血腫型, 大型の網膜色素上皮剝離を伴う網膜下嚢胞型, 本症末期の癍痕期である. 次にこれらの各病型をのべる.

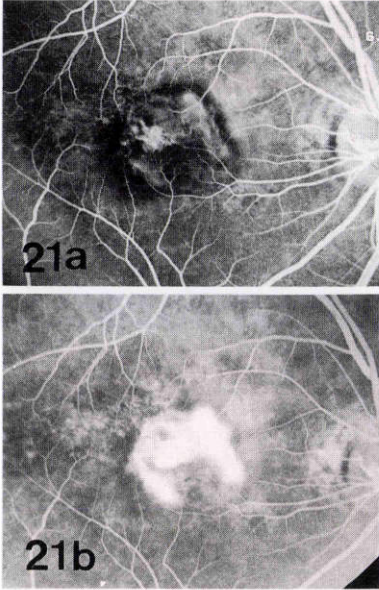


図21 カラー写真 A の蛍光造影, 網目模様の脈絡膜新生血管網をみる. a: 造影早期, b: 造影晚期, 血管外漏出がさかんである.

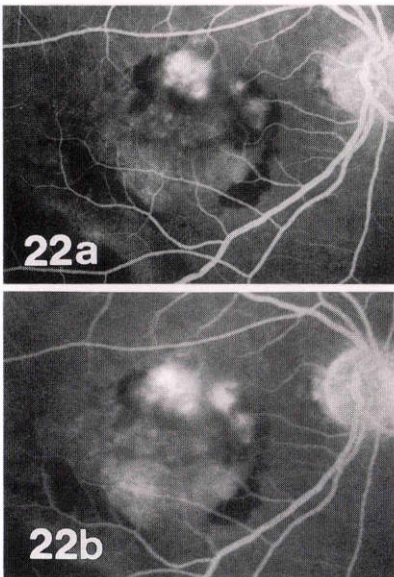


図22 カラー写真 B の蛍光写真, 円板状病巣の上方に 2カ所の新生血管をみる.

3. 網膜下結合織増殖型

網膜下結合織増殖型は, 老人性円板状黄斑変性症の進行した典型像であり, 円板状病巣⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾disciform lesion ともよばれる.

黄斑部の網膜下に大きい黄白色の滲出物や, 増殖した線維組織があり, その内に脈絡膜新生血管を含んでいる. その周囲には網膜下出血や硬性白斑を伴い, 広範囲に漿液性網膜剝離がある. 硬性白斑は網膜剝離部の辺縁に, 輪状網膜症のように輪状に配列している(カラー写真 A, B). 蛍光造影によって, 造影早期に網目状の脈絡膜新生血管が病巣の中央に証明され, 造影後期には新生血管からにじむような著しい血管外漏出を示す(図21, 22). 患者は大きい中心暗点と強い視力低下を訴える.

この病型は, 蛍光造影で証明される新生血管網が大きく, 広範囲であり, かつ中心窩の下にあることが多い. よってそこに光凝固を行うことは, 人工的に大きい癍痕を黄斑部を作ることになるので, 視力に関する利点が少ない. 本病型は治療が困難であり, 予後は不良である (カラー写真 A1, B1).

4. 漿液性網膜剝離期

本症早期には漿液性網膜剝離期とよぶ病型⁵⁶⁾があ

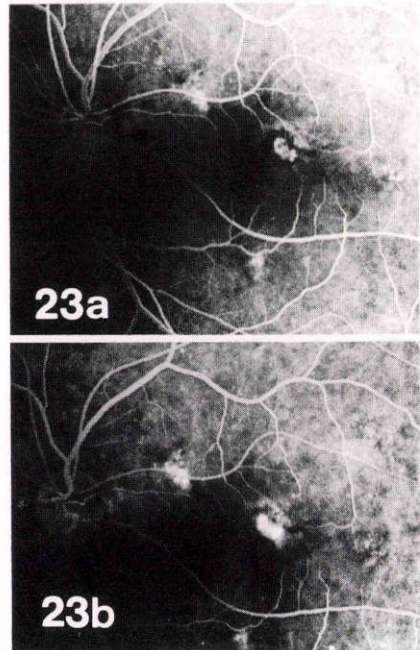


図23 カラー写真 C の蛍光写真, 漿液性網膜剝離内の 3カ所に網目模様の新生血管をみる.

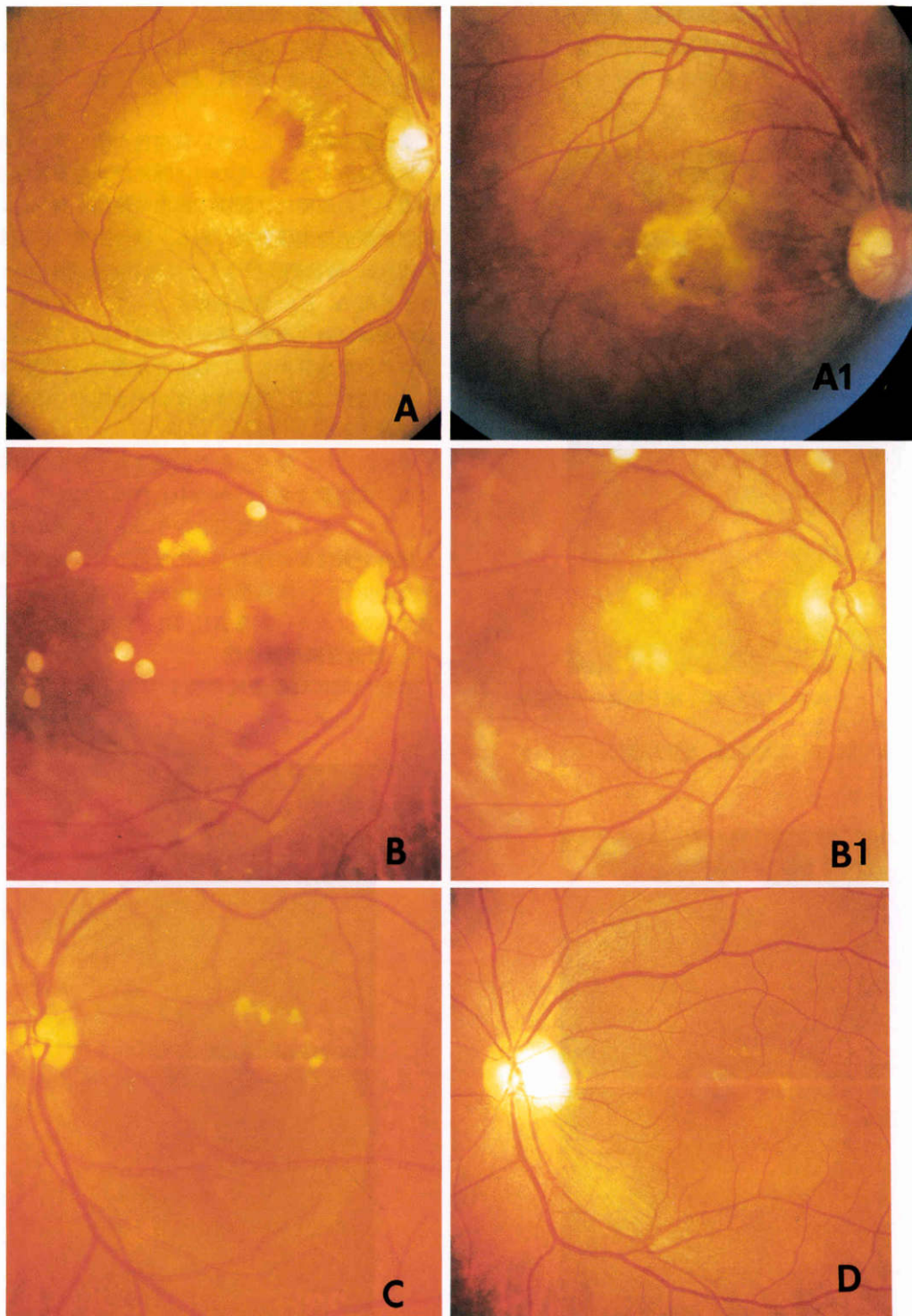
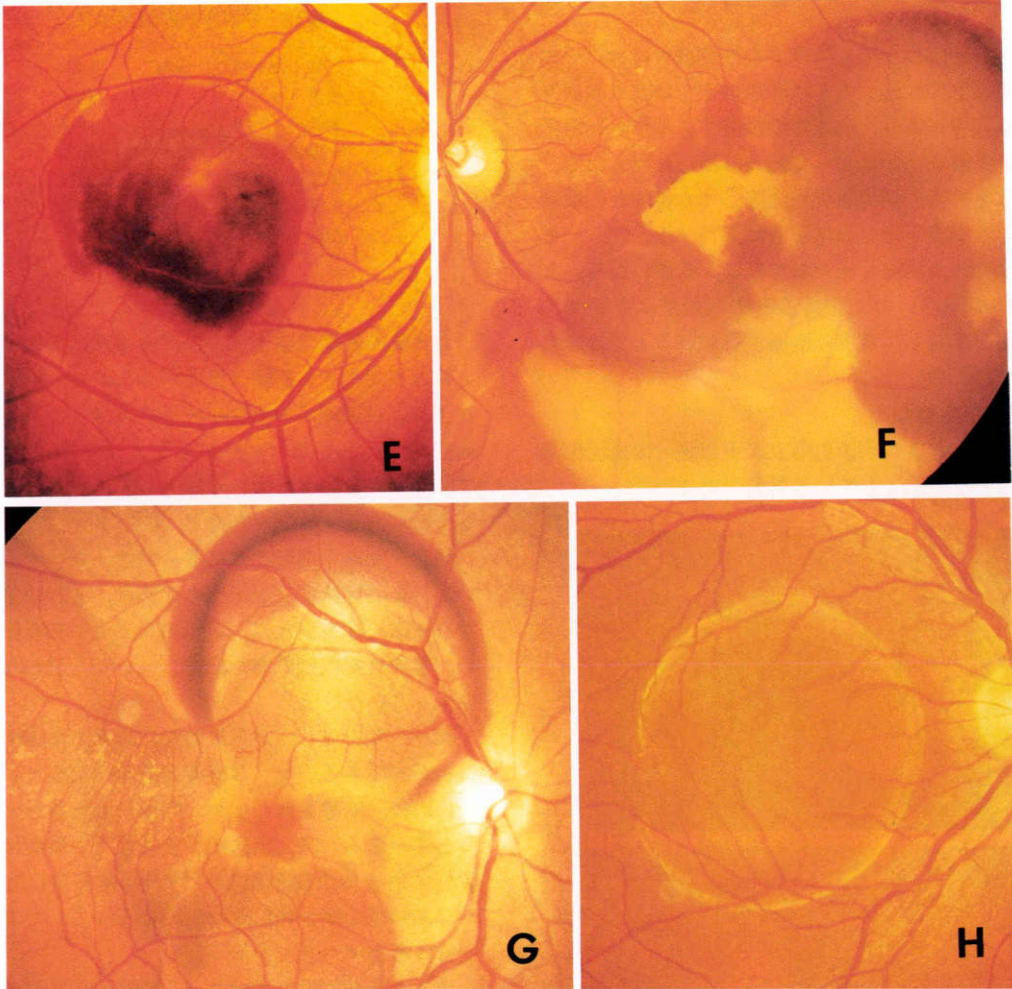


図 A 網膜下結合組織増殖型(円板状病巣)。網膜下に滲出，結合組織増殖，出血があり，漿液性網膜剝離，硬性白斑を伴っている。図 A1 A の症例のレーザー光凝固による治癒後。図 B 網膜下結合組織増殖型，治療前。B1 B の症例のレーザー光凝固による治癒後。図 C 早期の漿液性網膜剝離期。広い漿液性網膜剝離の中央に小さい網膜下の滲出斑と小さい網膜下出血，硬性白斑を伴う。図 D 漿液性網膜剝離期。



図E 網膜下血腫型. 中央の暗赤色は網膜色素上皮下血腫, その周囲に鮮赤色の網膜下出血をみる. 図F 網膜下血腫型. 出血が多く, 血管アーケードをこえて赤道部まで拡がる. 時期をへると出血は黄褐色にかわる. 図G 網膜下血腫型. 大きい網膜色素上皮下血腫. 図H 網膜下嚢胞型. 大きい嚢状の網膜色素上皮剝離の下方に血液がたまっている.

る. 黄斑部に円板状の扁平な漿液性網膜剝離があり, 一見中年にみる中心性網膜炎のようであるが, 詳しくみると, 網膜下に小さい出血や, 輪状網膜症様の小さい硬性白斑を伴っていて, 網膜剝離内の網膜下に, 黄白色の小さい硬い滲出斑がみられる(カラー写真C, D). 蛍光造影によって, この滲出物に, 小さい新生血管網が証明され(図23, 24), 本症と診断される. 患者の自覚症状は軽くて中心性網膜炎と似ていて, 中心暗点, 変視症, 軽い視力低下を訴えるにすぎない. 中心性網膜炎との鑑別診断が常に問題になる⁹⁾.

漿液性網膜剝離以外に, 黄斑部に限局性やびまん性の網膜色素上皮の変性, 萎縮, 硬性や軟性のドルーゼン, 網膜下の小出血, 小さい色素上皮剝離, 硬性白斑がみられる⁸⁶⁾(表12). とくに網膜色素上皮の変性が強い. 蛍光造影によって, 中心性網膜炎では造影早期に小さい点状の蛍光漏出があり, やがてそこから円形拡大又は噴煙状に著しい網膜下への蛍光漏出を示すのに対し, 本症では造影早期に網目状の新生血管網がみられる. 又, 新生血管網は小さくても, 点状よりは大きい. 時間と共にそれらからにじむような漏出をみる(図

23, 24).

又、年齢50歳以上の人には中心性網膜炎は少ないので、50歳以上の症例、とくに60歳以上では常に本症を考慮する必要があり、細隙灯顕微鏡による詳しい眼底検査と蛍光眼底造影によって鑑別診断が確実になる。

本症はその後、新生血管が発達して本格的な円板状病巣である網膜下結合織増殖型に進行する。又、一部の症例は突然大出血を来たして網膜下血腫になる。新生血管網が小さいので光凝固療法の効果は良好であり、診断が確定し、確実な治療が行われると予後は良い⁵⁶⁾ (図48, 49)。

5. 網膜下血腫型

網膜下血腫および網膜色素上皮下血腫（出血性色素上皮剝離）を主徴としている病型である^{57)~60)}。

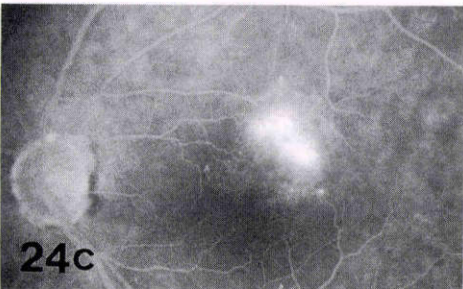
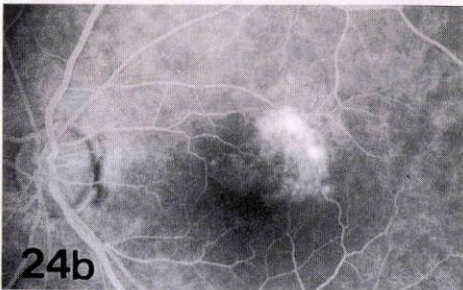
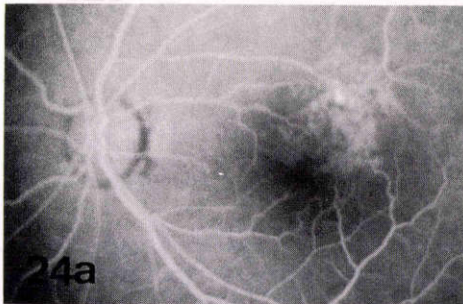


図24 カラー写真Dの蛍光写真。網膜剝離内の上方の2カ所に新生血管をみとめ、そこからにじむように血管外漏出している。

表12 早期症例の随伴所見

色素上皮の変性、萎縮	64%
硬性ドルーゼン	45%
軟性ドルーゼン	6%
小滲出斑	35%
小出血	32%
小型色素上皮剝離	19%
硬性白斑	15%

黄斑部の網膜色素上皮下にドーム状、黒褐色の血腫とその周囲に赤い網膜下出血がみられる。網膜色素上皮下および網膜下の出血の大きさは様々で、後極部の血管アーケード内のものから（カラー写真E）、血管アーケードを越えて大きく拡大し、赤道部にまで広がるものもある（カラー写真F, G）。

通常、なんら前駆症状がなく突然、発病する例が多いが、よく問診すると25%の症例は、それ以前に軽い中心暗点、変視症など、新生血管発生の初期症状、即ち、漿液性網膜剝離期を経過していたと思われる症状をもっていた⁶⁰⁾。

又、一度出血してから数週後に出血の増強拡大をみた例が20%あるので、本病型発病時の治療として、急性出血後、安静を保つとか、高血圧の治療を十分に行う必要がある。又、出血が大量になると血液は網膜を貫いて硝子体出血となる^{57)~66)}のを本病型の30%にみた。高齢者の硝子体出血の原因の1つとして本症病型を常に考慮すべきである。

出血の初期に蛍光造影によって新生血管網が発見出来なくても、出血の吸収を待って蛍光造影を繰り返すと新生血管が発見される(図27)。新生血管網を見出すとそこへ光凝固を行い癬痕化させると再出血予防効果がある(図25, 26)。

出血は徐々に吸収される。まず赤血球が変性して黄白色にかわり(カラー写真F)、その後吸収される。出血吸収後に網膜色素上皮の変性を残すが(図28, 29)、本症の典型的病変である結合織増殖型に進んだ症例は少ない。

このように本病型は急性発症し、比較的良好な経過を示して、老人性円板状黄斑変性症の中の特殊な1病型とみなされる⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁸⁴⁾。

なお本病型は、抗凝血剤内服が誘因となって発生することがある⁶⁶⁾。高齢者で本病型をみたときに全身状態(全身の出血傾向)や内服薬に注意する必要がある。

6. 網膜下嚢胞型

この病型は黄斑部の大型の漿液性網膜色素上皮剝離を主病変とする。黄斑部に大型、胞状の色素上皮剝離があって、その周囲に網膜下出血や滲出、漿液性網膜剝離を伴っている^{67)~72)}(カラー写真 H, I, J)。色素上皮剝離は検眼鏡的には網膜下の嚢胞のようにみえるのでこのようによんでいるが、色素上皮剝離型とよぶことも出来る。

色素上皮剝離は通常2乳頭径をこえる大型で、細隙灯顕微鏡でみると、いわゆる提灯現象をみる。本病型

はもともと大型の色素上皮剝離があり、その内部に新生血管が発生して、円板状黄斑変性症に進展したものである。色素上皮剝離内に新生血管が発生した早期には、色素上皮剝離内の下方に前房出血様に血液の貯留をみる(カラー写真 H)。出血が大量であると色素上皮剝離のほぼ全体に充満することもある。

蛍光造影を行って、色素上皮剝離が腎臓形に切れこんでいたり(notch sign)、過蛍光を示す部(hot spot)があると新生血管発生部位とされている⁷³⁾(図30)。本型ではその後、円板状病巣に進むものが50%ある。蛍

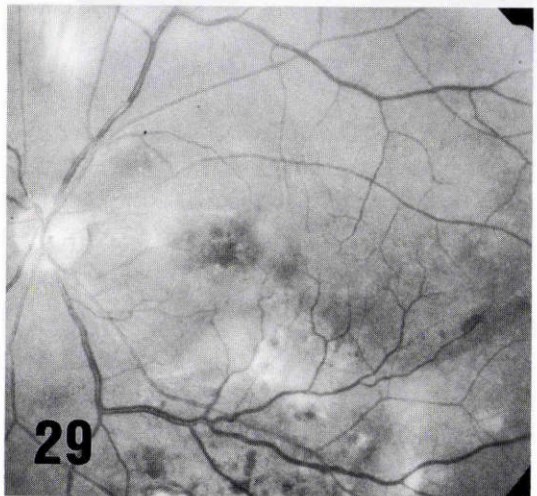
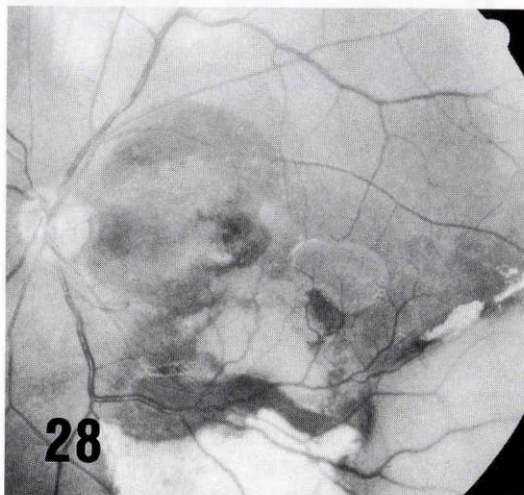
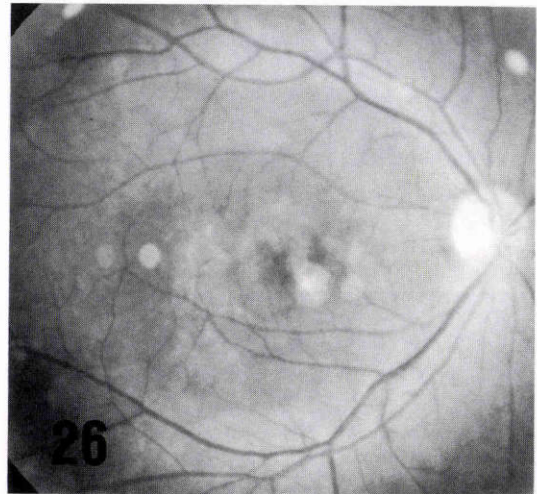
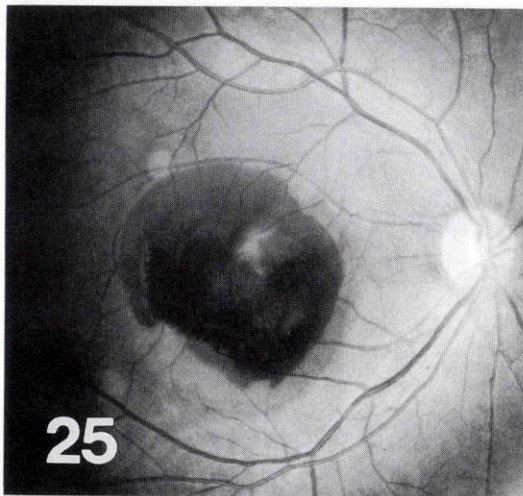


図25 網膜下血腫型。(カラー写真 E の症例)

図26 図25(カラー写真 E)の光凝固による治癒後の眼底。光凝固による瘢痕を残しているが、出血は吸収し、再発をみない。

図28 網膜下血腫型、広範囲の出血例。

図29 図28の出血の吸収後、色素上皮の変性を残したが、滲出や結合織増殖をみない。

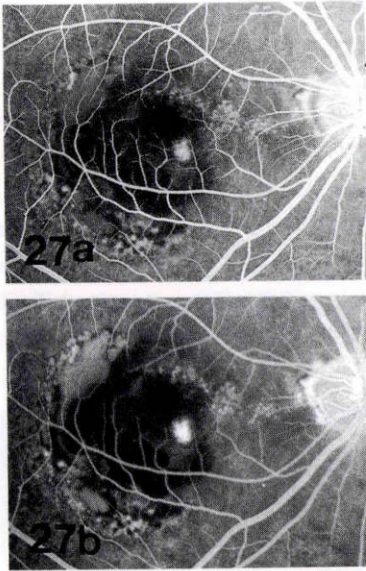


図27 カラー写真Eの蛍光写真。中心窩の内方に新生血管網をみる。

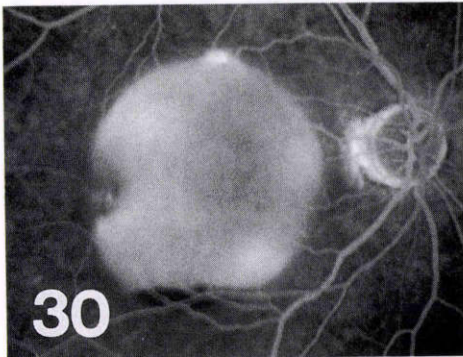


図30 網膜下嚢胞型，カラー写真Hの蛍光写真。大型の色素上皮剥離の上方に hot spot，耳側に notch をみる。下方には血液の貯留がある。

光造影を行っても色素上皮剥離下に新生血管の確認が困難であり(図31, 32)，新生血管をみつけて光凝固を行っても治療効果は不良である(図52~55)。光凝固により色素上皮裂孔を生じたり⁷⁴⁾⁷⁵⁾，悪化するものが多く，予後が非常に悪い。

病理標本で示すように色素上皮剥離の下には広範囲にわたって新生血管が発展しているので，光凝固によって完全に凝固することは不可能で，凝固後も新生血管が拡大するからと思われる。

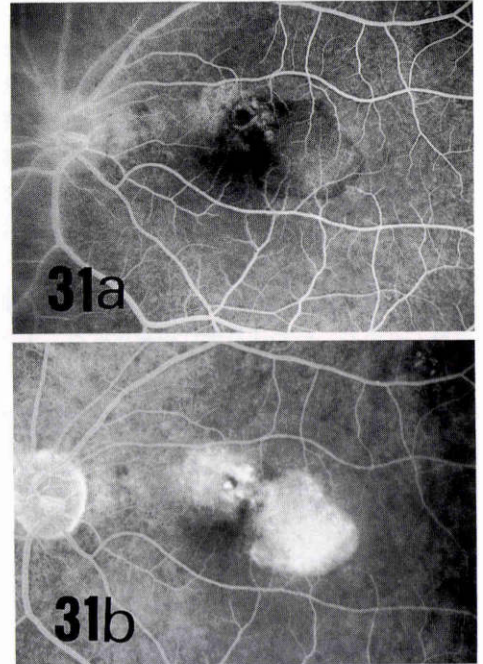


図31 カラー写真Iの蛍光写真。中心窩の外方に大型の色素上皮剥離，中心窩の外上方に新生血管網をみる。

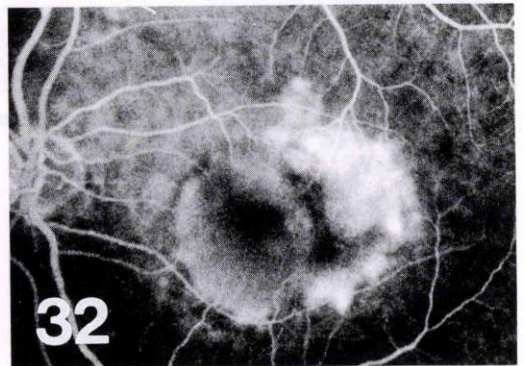
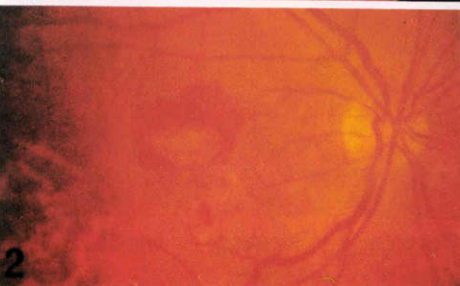
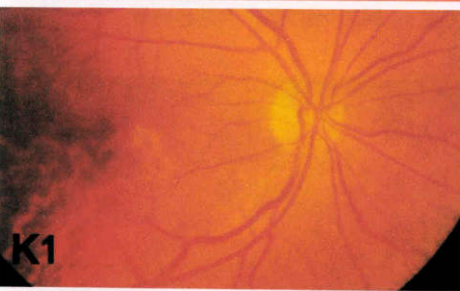
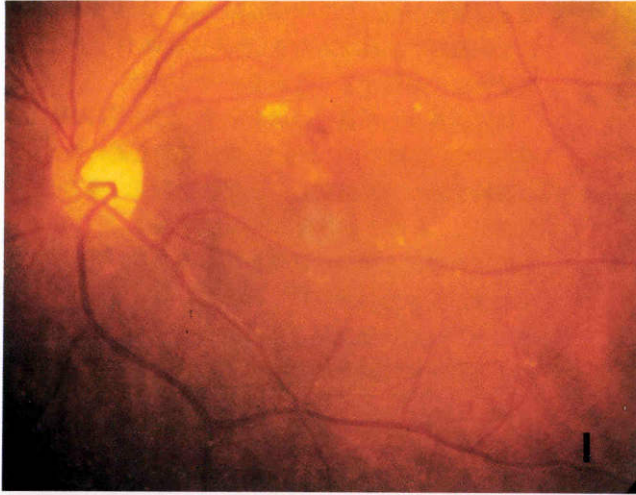


図32 カラー写真Jの蛍光写真。中心窩を含む大型の色素上皮剥離をみる。

7. 前駆所見

老人性円板状黄斑変性症の前駆病変として黄斑部網膜色素上皮の変性や萎縮，ドルーゼン特に軟性ドルーゼン，網膜色素上皮剥離は脈絡膜新生血管の好発部位として注目されている^{10)77)~84)}。

欧米人の報告^{76)~82)}では，ドルーゼン，特に軟性ドルーゼンに新生血管発生の危険性が多いと指摘されているが，日本人ではドルーゼンからの発生率は少なく，



図I 網膜下嚢胞型. 中央の大きい色素上皮剥離に小さい網膜下出血, 硬性白斑, 広い漿液性網膜剥離を伴う. **図J 網膜下嚢胞型.** 中央の大きい色素上皮剥離に網膜下の滲出と網膜剥離を伴う. **図K 前駆病変からの進行過程.** K1: 中心窩の小さい色素上皮の変性巣. 2年間この状態が続いた. K2: 2年後に滲出と出血を生じた. K3: その1月後活動性病巣は拡大. K4: さらに2月後, 網膜下に滲出と結合織増殖が増強して, 典型的な円板状病巣に進行している.

むしろ黄斑部の色素上皮の限局性やびまん性の変性や萎縮に新生血管の発生率が高いので注意を要する。これはすでに、松井らによっても指摘されている¹⁰⁾。

また、高齢者の黄斑部の色素上皮剝離は特発性に色

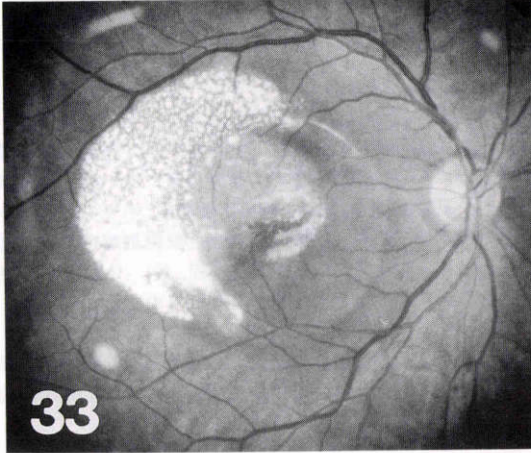


図33 網膜色素上皮裂孔。中央の色素上皮裂孔とその外方に硬性白斑をみる。

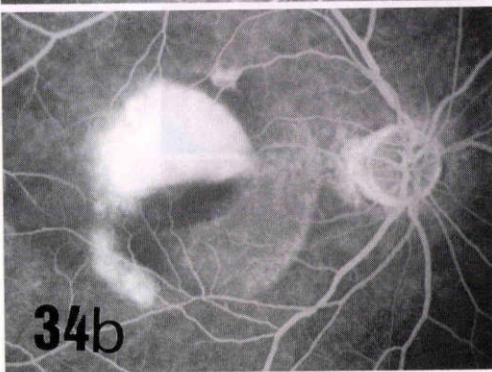
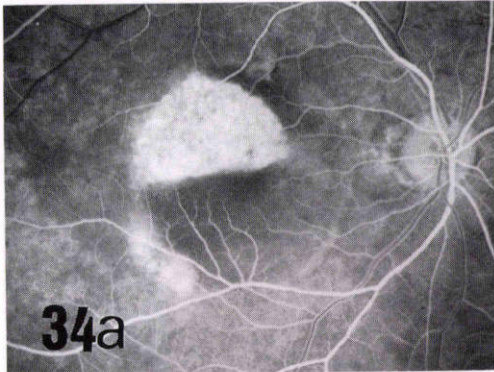


図34 図33の蛍光写真。色素上皮剝離の上部に色素上皮裂孔を生じ、造影早期(a)から強い過蛍光を示す。

素上皮裂孔を生じたり⁸⁵⁾(図33, 34), 新生血管が発生して剝離内に出血をみたり(カラー写真 H), 円板状黄斑変性症に進行することが多い^{10)67)~71)86)}。

前駆病巣からの進行症例を示す(カラー写真 K)。82歳男性で、当初の視力は0.8, 黄斑部中心窩に色素上皮の萎縮をみた(写真 K1)。2年後変視症, 視力低下に気付いて、その2ヵ月後に再診したとき、視力0.05で、網膜下の滲出と漿液性網膜剝離がみられ、明らかに新生血管が発生し、本症に進行していた(写真 K2)。その1ヵ月後には出血がさらに拡大し(写真 K3), さらに1ヵ月後には典型的な網膜下結合織増殖型になった(写真 K4)。

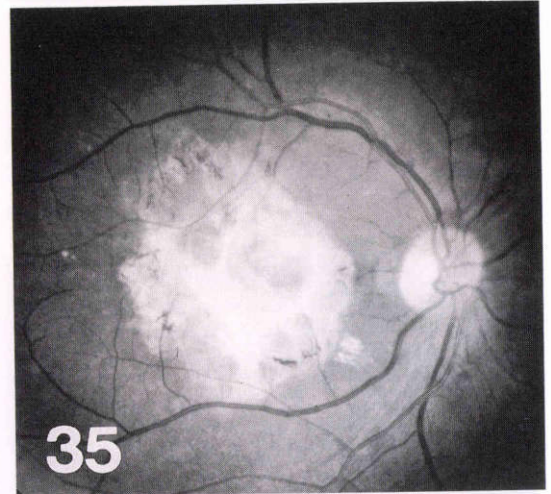


図35 瘢痕期, 萎縮性瘢痕。

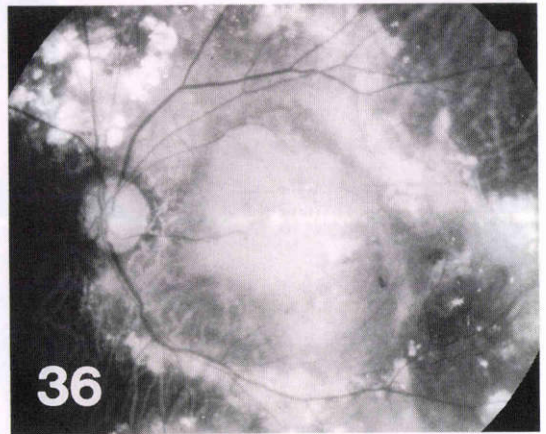


図36 瘢痕期に新生血管が再発し、病巣は拡大している。老人性コーツ病様眼底。

この例のように前駆病変に新生血管が一旦発生すると、病変は数カ月で急速に進行拡大することが多い。

8. 瘢痕期

本症の末期に黄斑部の病変は瘢痕性萎縮になる。黄斑部網膜下の出血や網膜剝離、滲出は吸収し、硬い線維膜が黄斑部網膜下に残り、視力は永久に失われる(図35)。瘢痕病巣は小さいものから後極部全般に広がる大

きいものまでである。瘢痕例が、その後その周囲に再発を繰り返し、網膜下出血や網膜剝離の再発をみることがある(図36)。再発は5年位してもおこり、病巣が拡大する。

このように後極部に広範囲に拡った病変は、最近老人性コーツ病様眼底 (senile Coats' response) とよばれている。



図37 老人性円板状黄斑変性症の病理組織。網膜下に線維性膜と漏出液の貯留、網膜下と色素上皮下に多数の新生血管をみる。色素上皮は変性し、断裂している。
* Bruch 膜を示す。(HE 染色, ×100)

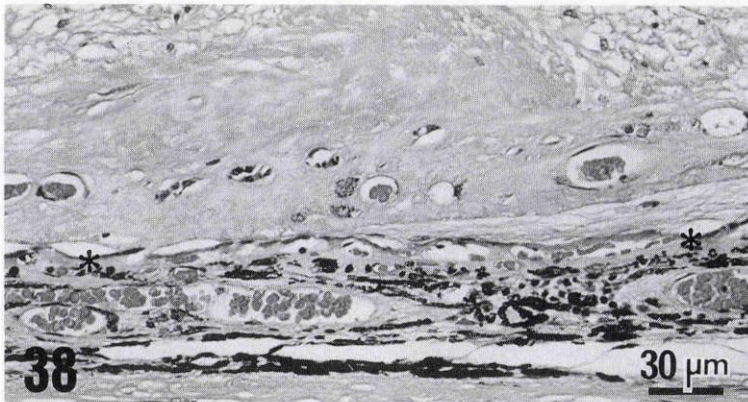


図38 網膜下に多数の新生血管と Bruch 膜の石灰沈着、肥厚、波状屈曲をみる。
* Bruch 膜 (HE 染色, ×300)

これは病理組織で示したように、線維性瘢痕にも新生血管が残存し、それが再活動するからと思われる。

9. 老人性円板状黄斑変性症の病理組織

本症の病理組織標本の検索を行ったのでその特徴を示す。標本は米国、UCLA Jule Stein Eye Institute の Dr. Foos と Chicago Illinois 大学眼科の Dr. Tso の好意によって、その collection からと、われわれの大学での症例である。

1) 円板状病巣

黄斑部の網膜下に厚い線維組織が形成され、その内に多数の新生血管がみられる^{87)~92)}(図37)。網膜の視細胞は完全に消失している。Bruch 膜はヘマトキシリンに強く染まり、いわゆる好塩基性 basophilia とよばれる状態で、顆粒状に青く染色され、硬くなり、強い加

齢性変化を示している^{87)~91)}。網膜色素上皮は強く変性し、断続的になっている。

管腔の広い新生血管が網膜色素上皮の下、即ち、網膜色素上皮と Bruch 膜との間に多数あり、さらに色素上皮をこえて網膜下の線維組織の内にもみられる(図38, 39)。症例によって新生血管は黄斑部の網膜下のみにとどまらないで、色素上皮の下を赤道部近くまでのびている例もあった。

新生血管が Bruch 膜を直接貫くところを見つけるのは困難であったが、症例によって、また多数の連続切片を調べると、脈絡膜の血管が Bruch 膜の欠損部を通して網膜下へのびているところをみつけることができた(図40, 41)。写真のように、脈絡膜の太い静脈が Bruch 膜の欠損部を貫いて網膜色素上皮の下へのび、



図39 網膜色素上皮下の新生血管。網膜色素上皮と Bruch 膜(*)の間に、管腔の広い新生血管があり、その一部は動脈である。(HE 染色, ×500)

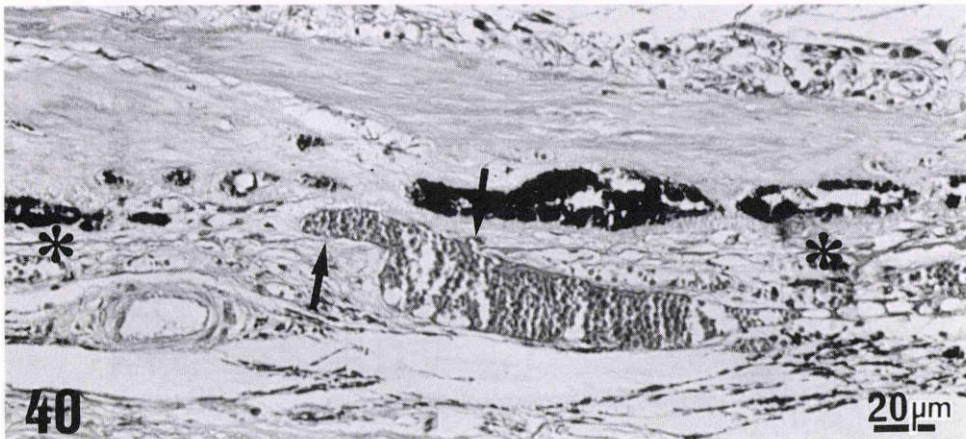


図40 新生血管の進入部。脈絡膜の太い血管が Bruch 膜(*)の大きい欠損部(2本の矢印の間)を貫いて色素上皮下に進入している。(HE 染色, ×400)

それから色素上皮下さらに網膜下に進展しているところが見える。このように脈絡膜血管がとおる Bruch 膜の裂け目は小範囲で、ごく少数部位に見られるのみであった⁹⁰⁾。

症例によっては網膜色素上皮の下や網膜下に太い動脈が存在し(図39)、このような太い血管の存在は光凝固療法の困難なことを示唆している。

網膜下の線維組織は大部分が色素上皮の増殖によるものであり、一部には脈絡膜由来の線維芽細胞による

組織を混じえるが、網膜のグリア細胞や Müller 細胞の関与は殆どないとされている (Green⁹⁰⁾)。症例によっては、色素上皮細胞の化生によって石灰沈着をきたしている所も見られた(図42)。このような発病後古いと思われる例でもなお組織内に新生血管が残っていた。本症が一旦癒化した長期後にも再発する理由である。

2) 網膜下血腫型

網膜色素上皮下の大出血から網膜下血腫となり、さ

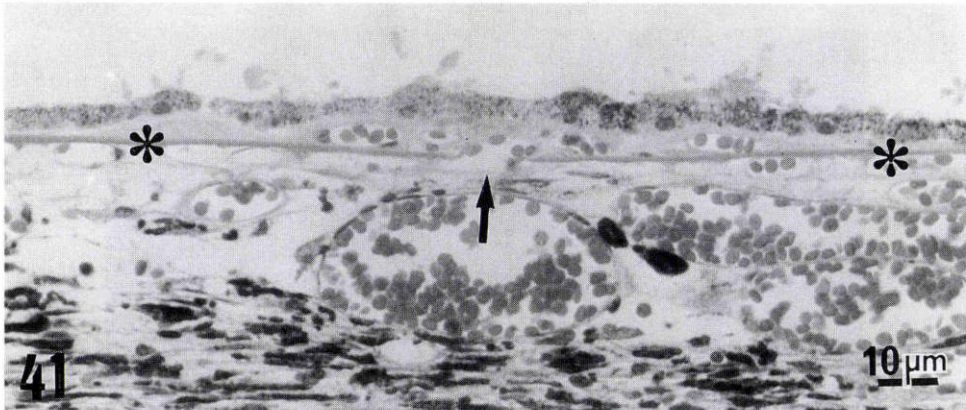


図41 新生血管の進入部。脈絡膜毛細血管が Bruch 膜 (*) の小さい欠損部 (矢印) をとおって色素上皮下に進入し、色素上皮下に新生血管網をみる。(HE 染色, $\times 800$)

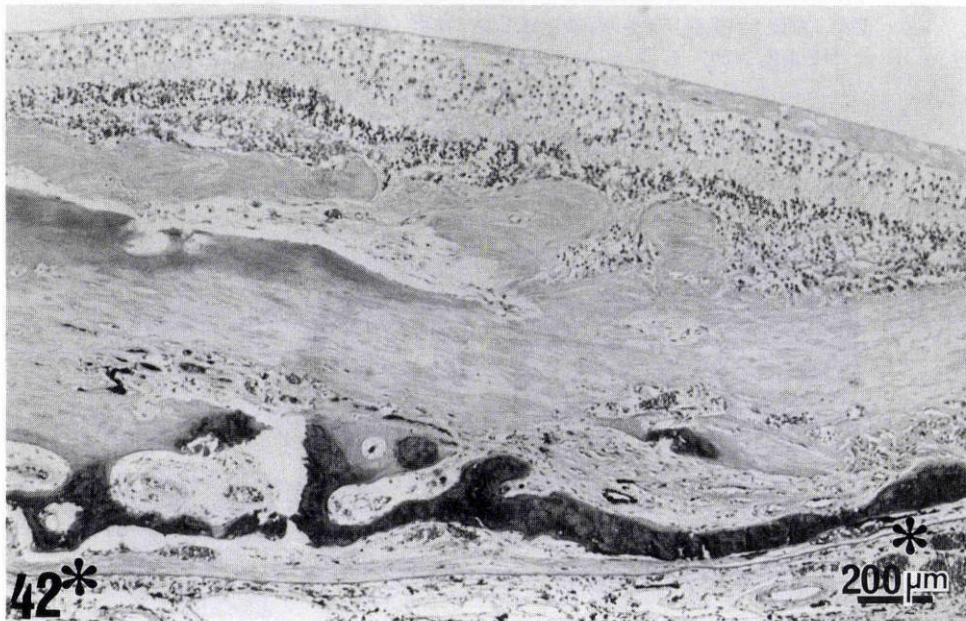


図42 網膜下結合織内に石灰沈着をみる。網膜下に厚い線維性増殖があり、その下方に石灰沈着をみる。* Bruch 膜 (HE 染色, $\times 120$)

らに大量の硝子体出血を生じ眼球摘出された標本⁵⁷⁾をみると、網膜下に大量の出血と、網膜色素上皮下に広範囲に拡がる大量の出血があり、色素上皮はドーム状に大きく剥離していた(図43, 44)。色素上皮の下に大小の管腔の広い新生血管が多数みられた(図45)。硝子体内にも大量の出血がみられた。色素上皮下の太い新生血管の破綻によって網膜色素上皮下血腫になり、ついで色素上皮層を破って網膜下血腫になり、さらにそれが大量で網膜を貫いて硝子体内へ流出したことがう

かがわれた。

3) 硬性ドルーゼンと軟性ドルーゼン

本症の前駆病変として注目されているドルーゼンは、Bruch膜の上にエオジンで赤く均質に染まる硬性ドルーゼンと顆粒状不均質に見える軟性ドルーゼンがある。その上の網膜色素上皮は変性、萎縮している。

硬性ドルーゼンは色素上皮の加齢による退廃物が網膜色素上皮下に沈着した⁷⁹⁾⁸³⁾ものとされ、又、硬性ドルーゼンが互いに融合して軟性ドルーゼンに発展する

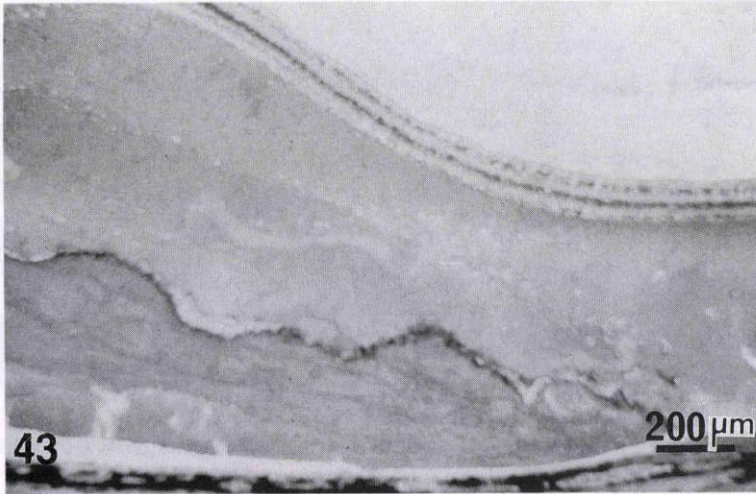


図43 網膜下血腫型。大量の網膜色素上皮下出血，網膜下出血と硝子体出血をみる。(HE染色，×50)

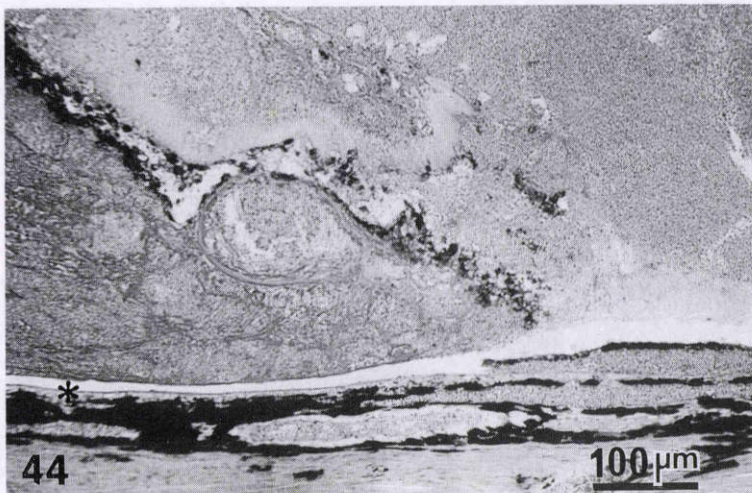


図44 図43の強拡大。色素上皮が出血によってドーム状に隆起している。その内に太い管腔の新生血管がある。* Bruch膜 (HE染色，×140)

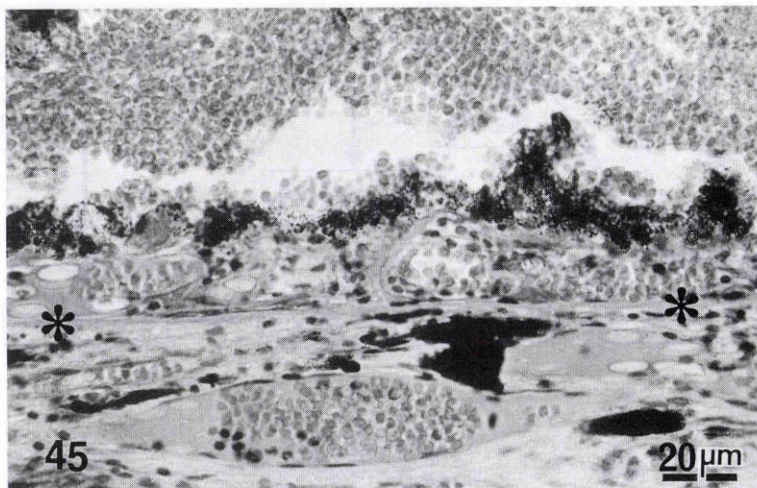


図45 図44の強拡大. 色素上皮下に多数の新生血管をみる. * Bruch膜 (HE染色, ×500)

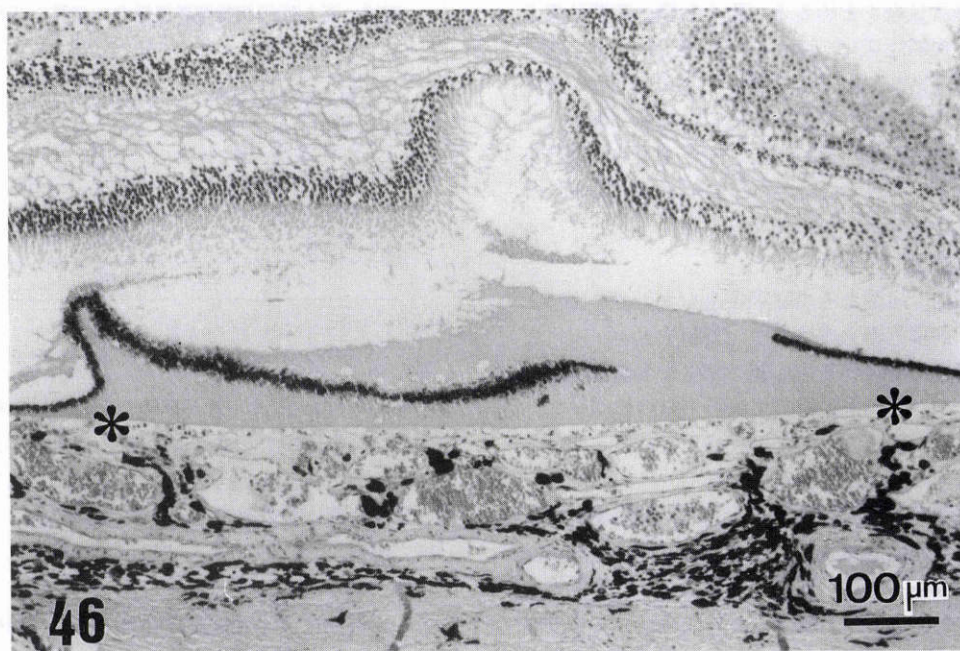


図46 漿液性網膜色素上皮剝離と色素上皮裂孔. 裂孔をとって漿液が網膜下に漏出している. (HE染色, ×200)

と見られている (Sarks, 他)⁸¹⁾⁸²⁾, 軟性ドレーゼンの中へ Bruch を貫いた脈絡膜新生血管が進入することが知られている.

4) 網膜色素上皮剝離と色素上皮裂孔

高齢者の黄斑部で, 色素上皮がドーム状に剝離し,

その下にエオジンに淡染する漿液を含み, 剝離した色素上皮の一部が断裂して色素上皮裂孔を形成し, 色素上皮裂孔から漿液の一部が網膜下に流入して網膜剝離を作っている (図46).

5) 病理組織のまとめ

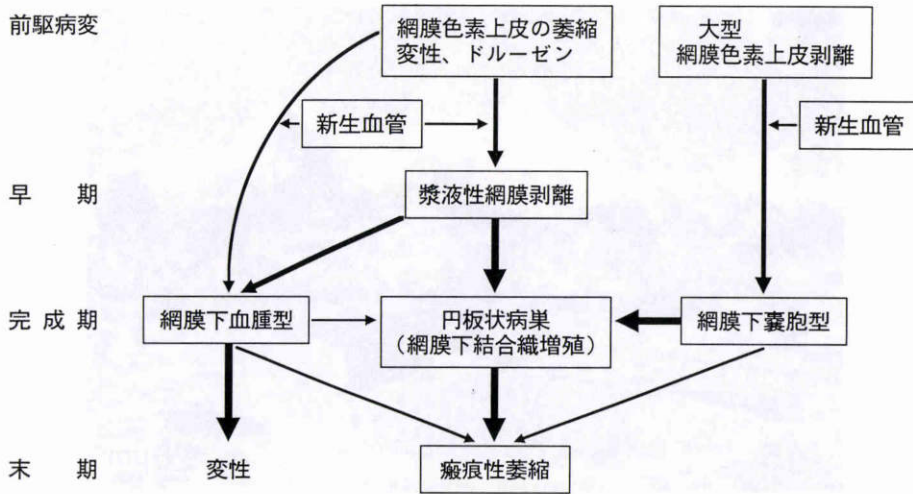


図47 老人性円板状黄斑変性症の病型と進展。

病理組織所見をまとめると、Bruch膜、網膜色素上皮に著しい加齢性変化がみられ、網膜下に大きい線維組織の増殖があり、脈絡膜血管由来の新生血管が網膜色素上皮の下、さらに網膜の下に広い範囲にわたって発展していた。脈絡膜新生血管がBruch膜の欠損部を通して網膜下へのびるところは小さい範囲、少数箇所しか見られなかった。

10. 臨床経過

本症の病期、病型とその臨床経過をまとめて図示した(図47)。網膜色素上皮の変性、萎縮やドルーゼンなどの前駆病変に脈絡膜新生血管が発生して漿液性網膜剥離期になり、それが進行して網膜下結合組織増殖型、即ち円板状病巣になり、最後は瘢痕となる。この縦のコースが本症の最も多い経過である。

一方前駆病変や網膜剥離期から大きい新生血管が破れて、突然、大出血を生じ、網膜下血腫型に進む過程があり、その後、出血が吸収して黄斑部の色素上皮の変性は残すが、視力は改善する。急性発症して予後の良い第2のコースである。図の左のコースである。この病型から円板状病巣や大きい瘢痕に進むのは少ない。

一方、黄斑部に生じた大きい網膜色素上皮剥離を前駆病変として、それに脈絡膜新生血管が発生すると滲出や出血を生じ、網膜色素上皮剥離を主病変とする網膜下嚢胞型になり、それから更に円板状病巣にすすむ予後の悪いコースがある。

5つの病型、病期の相互関係は図47のように理解さ

表13 老人性円板状黄斑変性症の病型と症例数

病型	眼数	
漿液性網膜剥離期	185眼	39%
網膜下結合組織増殖型 (円板状病巣)	155	33%
網膜下血腫型	67	15%
網膜下嚢胞型	32	7%
瘢痕期	34	7%
473眼		

れる。

この5年間にわれわれが経験した本症473眼の各病型別の症例数は表13の如くで、網膜剥離期が最も多くて39%、ついで円板状病巣が33%、血腫型が15%あり、嚢胞型、瘢痕は少なくともそれぞれ7%であった。

11. 治療

1) レーザー光凝固の方法

老人性円板状黄斑変性症の治療には、薬物療法として止血剤や出血吸収剤を投与するが、その効果は確実ではない。確実なのは脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固のみである⁹³⁾⁻¹⁰⁹⁾。

われわれは前述した如く、サル眼での実験成績に基づいて光凝固には色素レーザーを用い、通常は590nmの橙色、網膜下に黄白色の滲出や結合組織増殖が強い病巣には577nmの黄色、濃厚な出血がある部位は630nmの赤色を用いている¹⁰⁵⁾¹⁰⁷⁾⁻¹⁰⁹⁾。以前にはアルゴンレーザーを、ついでクリプトンレーザーを用いていた¹⁰³⁾。

凝固の条件は、照射野は広くとって200から500 μm 、照射時間を長くして0.2か0.5秒、出力は150から200 mW で、明瞭な凝固斑が出る位の中等度ないし強い凝固を行っている。蛍光造影で確認された新生血管網全体を凝固する¹⁰⁸⁾。

光凝固の適応は、

1. 脈絡膜新生血管が蛍光造影で確実に証明されること
 2. 新生血管が中心窩から離れていること(中心窩の無血管野から外側)
 3. 新生血管網が小さいこと
- としている。

2) 光凝固の実施症例(表14)

このような適応条件のもとに、実際に光凝固を行ったのは最近4年間には全症例380眼の中245眼、64%で、その内訳は、網膜剥離期の83%、円板状病巣の72%、血腫型の70%、嚢胞型の46%であり、それ以外の症例

表14 光凝固治療症例(4年間)

病型	眼数	光凝固例	光凝固実施率
漿液性網膜剥離期	101眼	84眼	83%
網膜下結合繊増殖型	144	103	72
網膜下血腫型	56	39	70
網膜下嚢胞型	41	19	46
瘢痕期	38	0	0
全症例	380眼	245眼	64%

は上記の条件を満たさなかったもので、適応なしとして凝固しなかった。

3) 代表症例

症例1, 70歳の男性

本症の典型的円板状病巣(網膜下結合繊増殖型)である(カラー写真A)。蛍光造影で証明された新生血管(図21)にレーザー光凝固を行った。凝固後、滲出、出血、網膜剥離は消失し、あとに瘢痕と小さい網膜下線維組織を残したが治癒した(カラー写真A1)。中心視力は改善しなかったが、中心暗点は縮小した。

症例2, 65歳の男性。

本症早期の漿液性網膜剥離期。右眼は3年前に本症になり、大きい萎縮性瘢痕を残して視力0.02であった。左眼の黄斑部に扁平な漿液性網膜剥離と小出血、硬性白斑があり、中心窩近くの網膜下に小さい滲出斑をみた(カラー写真C, 図48)。視力0.4。蛍光造影で3カ所に脈絡膜新生血管をみた(図23)。この3カ所に色素レーザー590nmで光凝固した。上方の2つの新生血管は直ちに瘢痕化した。下方の新生血管は光凝固後小出血をみ、不完全凝固に止まったので1月後に再凝固し瘢痕化した(図49)。その後、網膜剥離、出血、硬性白斑は吸収し、3つの新生血管は瘢痕化して、その後2年間経過をみているが再発はなく、視力は0.8を保っている。早期症例の光凝固による治癒例である。

症例3, 54歳の女性。

6カ月前から右眼黄斑出血として薬物療法を受けて

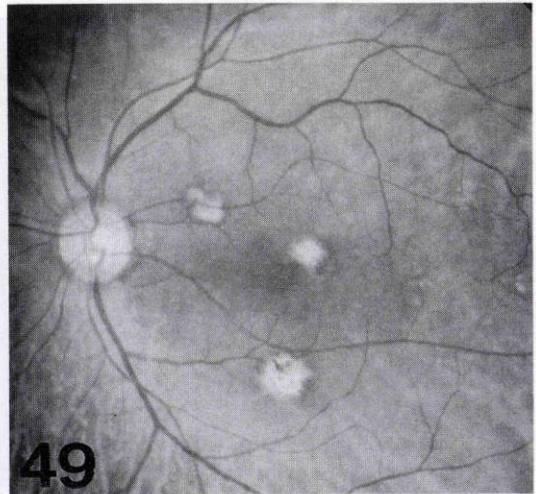
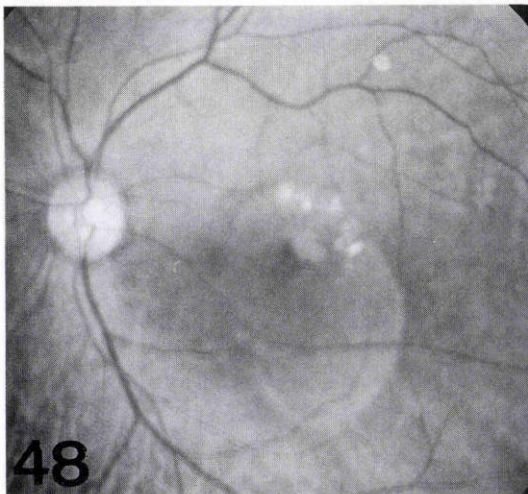


図48 症例2, 早期の網膜剥離期。(カラー写真Cと同じ症例、蛍光写真は図23に示した。)

図49 図48の症例の光凝固による治癒後。

いた症例である。視力0.05, 黄斑網膜下に広い出血と、その中には濃い網膜下の滲出液の貯留と線維膜形成をみた(カラー写真 B)。本症の結合織増殖型である。蛍光造影で、2カ所に新生血管をみた(図22)。色素レーザー590nmで2カ所に光凝固した。1回目の凝固後、網膜剥離は少し吸収したが、1月後の蛍光造影でなお

新生血管が残っていたのでそこに追加凝固を行った(図50)。更にその1月後にも再凝固を行い(図51)、計4回の凝固によって新生血管は閉塞し、網膜剥離、出血、滲出は完全に吸収し、病巣は乾き、瘢痕は残ったが(カラー写真 B1)、その後2年間、再発をみない。視力0.1となり、中心暗点は小さくなった。進行した円

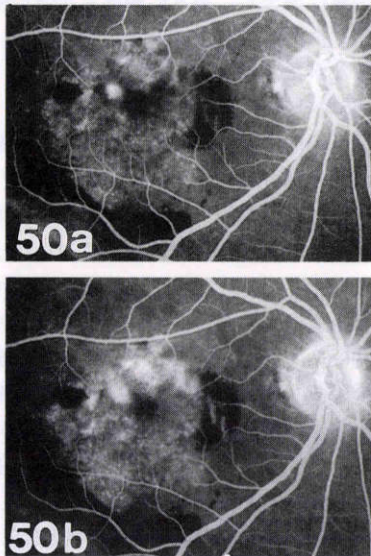


図50 症例3, 結合織増殖型(カラー写真 Bと同じ症例)第1回光凝固後1月の蛍光写真。新生血管が残っている。ここへ追加光凝固を行った。

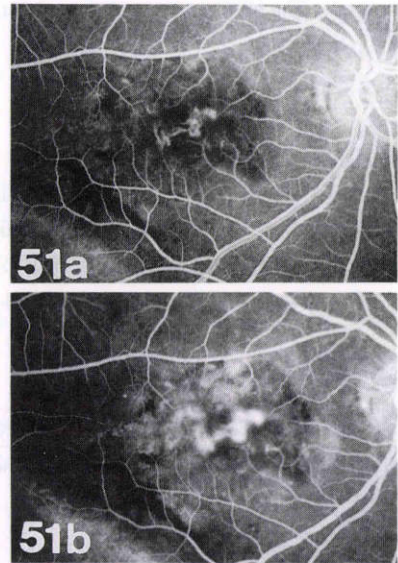


図51 図50の光凝固2月の蛍光写真。新生血管が残っている。ここへ2回の追加光凝固を行った。

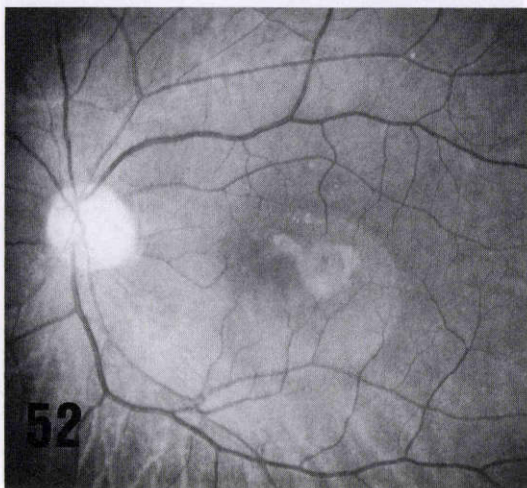


図52 網膜下嚢胞型。症例4。蛍光写真は図55に示す如く、中央に色素上皮剥離とその内方、外方の2カ所に新生血管をみる。この2カ所に光凝固を行った。

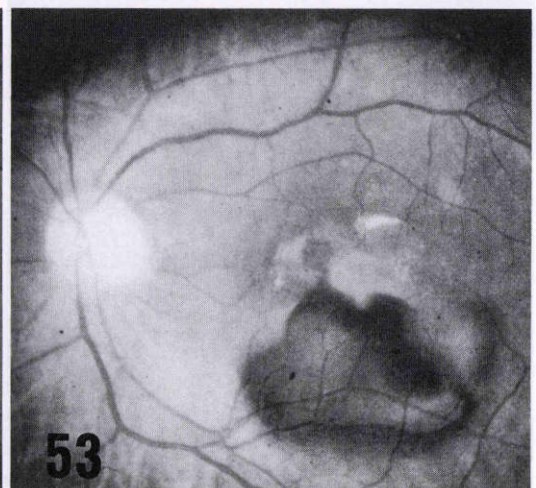


図53 症例4(図52)の光凝固後1月。網膜下出血が発生した。

板状病巣をもつ症例が4回の光凝固により治癒した例である。

症例4. 55歳男性

網膜色素上皮剝離を伴った嚢胞型の初期例である(図52)。色素上皮剝離の外に脈絡膜新生血管がみられた(図55)ので、この新生血管に光凝固した。その1ヵ月後に凝固巣を中心に網膜下出血をみ(図53)、その後、病巣は数ヵ月に亘って悪化し、新生血管は拡大し、本格的な円板状病巣に進行した(図54)。視力は凝固前の0.8から術後0.1に低下した悪化例である。本例は本症としては早期症例であったが、色素上皮剝離を伴った嚢胞型であって、治療成績は不良であった。嚢胞型には、このような悪化例が少なくない。

4) 追加光凝固

光凝固は症例2, 3で示したように、追加光凝固を

表15 追加光凝固

時期	回数	
1月以内	6	55%
1～3月	42	
3～6月	15	17%
6～12月	13	28%
12月以上	12	
		88

1眼当たり平均光凝固回数 1.6(1～5回)

表16 光凝固後の再燃, 再発

残存した新生血管の再燃	1月～2月
別の部位に新生血管が発生(再発)	6月～1年

表17 悪化の原因

新生血管残存・再発	58%
中心窩に近い(200μm以内)	48%
大型の網膜色素上皮剝離を伴ったもの	25%



図54 症例4(図53)から2月後、病巣は悪化し、結合繊増殖型に進行した。

図55 症例4(図52)の蛍光写真、色素上皮剝離とその内方、外方の2ヵ所に新生血管をみる。

要することが多い(表15)。光凝固後も新生血管が残ると、1, 2月後にそれぞれ再活動して再燃し、出血や網膜剝離の増強をみる。又、凝固部と別の部位に新たに新生血管が再発することがあり、それは半年から1年後に多い¹⁰⁹⁾。これらの再燃、再発¹¹¹⁾¹¹²⁾に対する再凝固を必要とした。凝固回数は最高5回までであり、1眼当たりの平均凝固回数は1.6回であった。

光凝固後も滲出や出血、網膜剝離が持続したり、増強するときには必ず蛍光造影によって、精査し、新生血管の再燃、再発があり(表16)、適応があれば追加光凝固を必要とする⁹⁷⁾¹⁰⁹⁾。

5) 光凝固後の悪化

光凝固にもかかわらず病巣が拡大した悪化例(表17)は、新生血管の拡大、再燃、再発によるものが多い。ついで新生血管が中心窩近くにあつて、病巣は治癒したが、視力が低下したものや、中心窩に近かったので十分な凝固が行えないで、新生血管の中心窩側に再発をみたもの、大型の網膜色素上皮剝離を伴っていたものであった。光凝固療法にはこのように悪化があるので、上のような症例に光凝固を行うときは十分注意する必要がある¹¹¹⁾。

6) 光凝固療法の治療成績

光凝固後、少なくとも1年以上の長期にわたって経過を観察できた症例142眼を視力と眼底所見にもとづいて治療成績を総合的に判定した(表18)。

表18 光凝固の治療成績(1年以上, 総合判定)

	改善	不変	悪化
漿液性網膜剥離期 (50眼)	70%	2%	28%
網膜下結合繊維増殖型 (59眼)	47%	8%	44%
網膜下血腫型 (21眼)	57%	5%	38%
網膜下嚢胞型 (12眼)	25%	8%	67%
全症例 (142眼)	55%	6%	39%

視力, 眼底所見が改善したのは網膜剥離期に最も多く⁵⁶⁾, 70%が改善した, ついで血腫型では57%が改善した. しかも血腫型では光凝固例には再出血や出血の拡大をみた症例はなかった⁶⁰⁾. 円板状病巣では改善例47%に対し, 悪化44%で, ほぼ同率であった. 一方, 嚢胞型では悪化例が67%もあり成績はきわめて不良であった. 症例全体では改善55%, 不変6%, 悪化39%であった.

光凝固治療は上記のように改善例があるが, 改善しない症例では凝固後, 視力や眼底所見が悪化することが多く, 不変例は少ない.

7) 光凝固後の生命表のグラフによる分析

治療を行った症例の経過を生命表によって解析した. 光凝固後数カ月から6カ月までは急速に悪化した, その後は比較的安定し, 特に網膜剥離期では4年後にも70%が安定した成績を示し, 又, 血腫型もそれに近い状態であった.

一方嚢胞型は2年後にも悪化を続け, 3年後に視力を保っていたのはわずか30%であり, この病型は予後の悪いことが明らかになった. 円板状病巣はその中間で, 4年後の生存率はほぼ50%であった.

アメリカの Macular photocoagulation study による協同研究で, 無治療症例は18月間に悪化率68%とされている. それと比べて光凝固治療成績は網膜剥離期, 血腫型で良好であった.

8) 光凝固治療の適応

このような経験をふまえてわれわれは, 光凝固療法の適応を次のように考えている.

1. 新生血管が蛍光造影で明瞭に確認できること.
2. 新生血管が中心窩から離れていること, 凡そ200 μ m以上, 少なくとも中心窩の無血管野から外のこと.
3. 新生血管網が小さいこと.
4. 患眼の視力や, 他眼の状態を参考にする.

例えば, 他眼がすでに本症の進行例であると対象眼も, 他眼のように進行する可能性が多いと推定されるので, 積極的に凝固を行う. 一方, 対象眼の視力が良

いと視力の悪化を恐れて凝固しないこともある.

病型別にみると, 早期の網膜剥離期には最もよい適応がある. 蛍光造影によって新生血管の証明が確実であり, 新生血管網が小さいから治療成績は良い⁵⁶⁾¹⁰⁹⁾. 血腫型にも適応がある. 円板状病巣は治療と悪化がそれぞれ50%であるから適応決定を慎重に行う. 網膜下嚢胞型, 即ち, 網膜色素上皮剥離を伴っているものには凝固の適応は殆どない⁷²⁾. 色素上皮剥離の下の新生血管は蛍光造影によっても隠されて証明が難しく, 又, 色素上皮剥離に光凝固を行うと色素上皮剥離を生じて悪化することが多いからである.

9) 光凝固の非適応例

光凝固の適応がない例がある. 次のような症例である.

1. 蛍光造影を行っても新生血管の確認しにくい例.
2. 新生血管網が中心窩を含んでいるもの.
3. 新生血管網が大きいもの.
4. 視力が良い例.
5. 視力のきわめて悪い, 病巣の大きい進行例.

12. 硝子体手術による治療

最近, 硝子体手術によって網膜下血腫の洗い出しや網膜下の結合繊維膜の切除摘出の試みが話題になっている^{113)~116)}. 硝子体手術を行って病巣の耳側で網膜を切開の上, そこから網膜下血腫を吸引, 洗浄しようとする. しかし, 血液が凝固し, 血餅や凝塊になっていると洗浄は必ずしも容易ではない. 又, 網膜下の線維膜をひっぱって除去するのは, 手術としては行っても, 病理組織標本の知見からすると, このような例ではすでに視細胞は消失しているので, 視力改善が期待できるか否か必ずしも楽観できない. きわめて劇的な手術であり, 今後の長期成績が期待される. 赤道部を越える大量の網膜下出血例には耳側で強膜切開の上, 眼球外から血腫の排液をすることも出来る.

われわれは血腫型で硝子体出血が吸収しないものには硝子体手術で除去を行い, 少数例に血腫の吸引を行った(表19). なおその経験は乏しく, 手術時期が問題として残っている.

表19 観血的手術

硝子体手術	9眼
硝子体出血の切除	8
網膜下血腫の除去	1
強膜切開, 血腫排液	2
合計	11眼

13. 赤外蛍光眼底造影の応用

フルオレセインを用いる通常の蛍光眼底造影法では、濃い出血の下や網膜色素上皮の下の新血管は出血や色素上皮に隠されて検出が難しく、隠された新生血管 (occult vessel) とよばれ、光凝固治療を不確実にする一因になる。赤外蛍光眼底撮影はインドシアニン・グリーン (ICG) を造影剤に用いて赤外写真撮影を

行うのでいろいろの利点がある。出血や色素上皮の下でも観察が可能であり、出血や色素上皮剝離内の隠された新生血管を証明することが出来、また ICG は蛋白と98%は結合し、血管外漏出しにくいことも、新生血管の検出に有用である¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾。しかし、ビデオ撮影であるから通常の蛍光写真のような鮮明な写真をとりにくい欠点がある。

東京医科歯科大学助教授、現岩手県厚生連花巻病院、林一彦博士が長年この方法の開発に努力され、トプコンは機器開発に技術面で協力し、最近ほぼ実用の域にまで達した。

例えば症例は、大型の色素上皮剝離を伴う本症の典型である (図56, 57)。写真上段の通常の蛍光造影では、多数の蛍光部がみられ、新生血管の確認が困難であるが、下段の ICG 赤外蛍光法では2カ所の新生血管が明瞭にみられる (写真は林一彦博士の好意による)。

この方面の開発が進み新生血管の確認がより正確になると光凝固療法を一層確実に行うことが出来るので、赤外蛍光眼底造影法は今後期待される検査法である。

IV まとめ

網膜色素上皮は血管新生に対する促進因子と抑制因



図56 網膜下嚢胞型の症例。

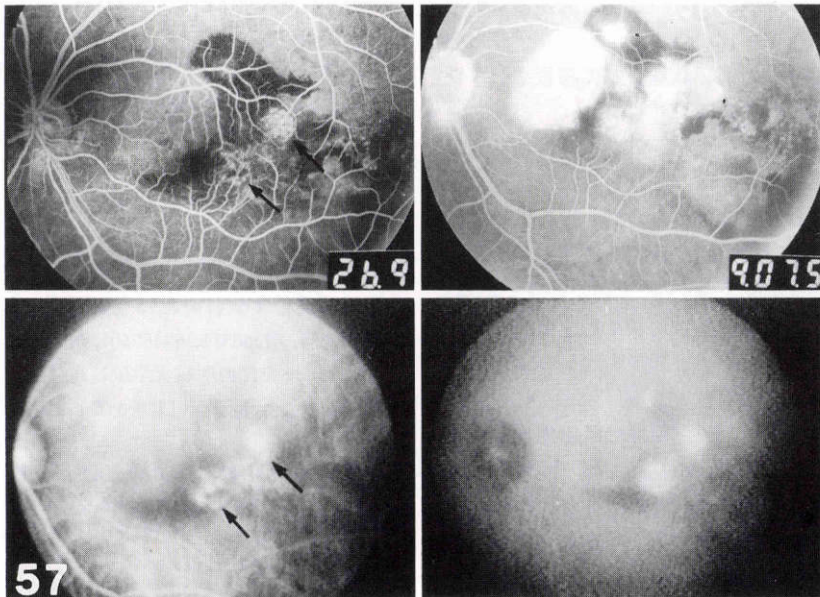


図57 図56の症例の蛍光写真。

上段：フルオレセインによる蛍光写真，下段：インドシアニン・グリーン静注による赤外蛍光写真

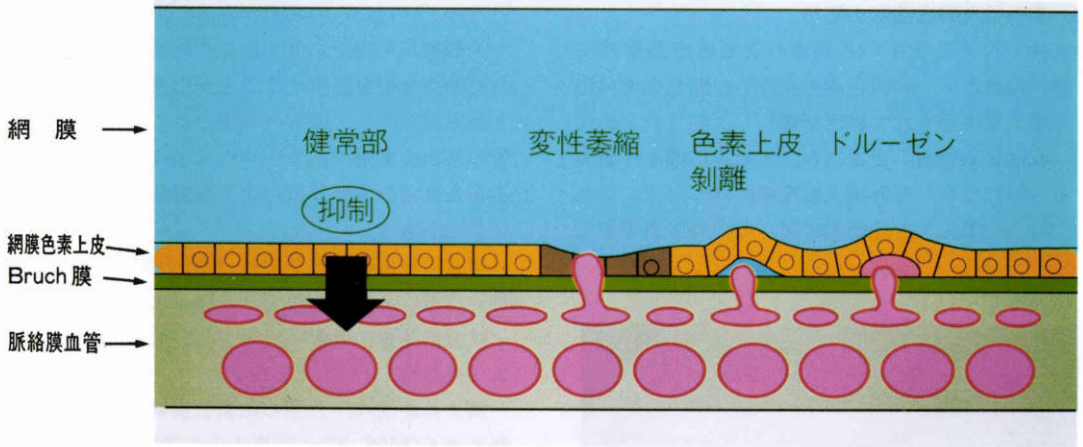


図59 網膜色素上皮と脈絡膜新生血管の関係。色素上皮、Bruch膜が健常であると新生血管は発生しない。網膜色素上皮の変性、萎縮部や漿液性網膜色素上皮剥離部及び軟性ドルーゼンの部では色素上皮が損傷し、色素上皮のもつ血管新生抑制力が低下するので、新生血管が発生する。これらの部は新生血管の好発部であり、老人性円板状黄斑変性症の前駆病変として注意する必要がある。

子をもって、色素上皮が健常であると、血管新生に対する抑制力が働き脈絡膜新生血管は発生しない(図59)。脈絡膜新生血管はまずBruch膜に損傷があり、さらにその上の網膜色素上皮が傷害した部位に発生する。網膜色素上皮の損傷部には抑制因子がなくなり、又は促進因子が作られるからである。黄斑部の網膜色素上皮の変性、萎縮、ドルーゼン、大型の網膜色素上皮剥離などは色素上皮の傷害部位であり、これらの病変は新生血管発生の前駆状態として注目され、注意深い経過観察が必要である。

脈絡膜新生血管が発生して生じる老人性円板状黄斑変性症は、近年急増している。われわれは本症を5病型に分けた。早期の漿液性網膜剥離期、進行期の網膜下結合織増殖型(円板状病巣)、網膜下血腫型、大型の色素上皮剥離を伴う網膜下嚢胞型、末期の瘢痕である。

唯一の積極的治療である新生血管に対するレーザー光凝固は新生血管網が大きいと効果が乏しい。そのため本症の進行例の治療は困難である。

しかし、早期の漿液性網膜剥離期では新生血管が小さく、光凝固による治療成績が良好であり、本症の光凝固療法の最も良い適応はこの時期にある。本症による高齢者の失明予防には早期発見、早期の光凝固治療が望ましい。本症の早期症例を早く見つけ出す努力がわれわれに要請され、そのための高齢者および患者教育とわれわれ眼科医の早期診断が大切である。

また、凝固後にも、新生血管の再燃、再発があるの

で、長期にわたり嚴重な経過観察を行い、場合によっては再凝固を行う。

以上、脈絡膜新生血管について、私どもの教室で共同研究者とともに行った成績を紹介した。

本論文は第95回日本眼科学会総会(平成3年5月17日、京都)にて特別講演として発表した。

本講演の機会を与えられた日本眼科学会評議員、総会長糸井素一教授、および講演に際し座長の労をとられた日本眼科学会理事長植村恭夫先生にお礼申し上げます。

厚生省特定疾患「網膜脈絡膜萎縮症」調査研究班は10年間にわたり、この研究を推進された。班長の植村恭夫教授、中島章教授、松井瑞夫教授の御指導、とくに日本大学眼科松井教授、湯沢美都子講師の日頃の討議と示唆に厚く感謝致します。

本研究の実験研究には文部省科学研究費一般研究B 59480354, 61480371, 63480401, 02454412の援助を受けて行われた。また関西医科大学眼科同窓会から研究費の援助を受けた。ここに記して謝意を表します。

文 献

- 1) Gass JDM: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. 3. Senile disciform macular degeneration. Am J Ophthalmol 63: 617-644, 1967.
- 2) Sark SA: New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. Br J Ophthalmol 57: 951-965, 1973.
- 3) Hogan MJ: Role of retinal pigment epithelium in the pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol 63: 617-644, 1967.

- elium in macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol* 76: 64—80, 1974.
- 4) **Teeters VW, Bird AC**: The development of neovascularization of senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 76: 1—18, 1973.
 - 5) 宇山昌延: 老人性円板状黄斑変性症—その病像と治療法—, *眼科* 21: 511—520, 1979.
 - 6) **Ferris FL III, Fine SL, Hyman LA**: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 102: 1640—1642, 1984.
 - 7) 宇山昌延: 中心性網膜炎と類縁疾患, ライフサイエンス出版, 東京, 45—73, 1986.
 - 8) **Bresser NM, Bresser SB, Fine SL**: Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 32: 375—413, 1988.
 - 9) **Elman MJ, Fine SL**: Exudative age-related macular degeneration. in *Retina*, Ryan SJ (ed). Vol 2, Chapter 65, St louis, The CV Mosby, 175—200, 1989.
 - 10) 松井瑞夫: 老人の黄斑疾患. *日眼会誌* 93: 883—907, 1989.
 - 11) **McDonald HR, Schatz H, Johnson RN, et al**: Acquired macular disease, in Tasman W, Jaeger EA: *Duane's Clin Ophthalmology*, Vol 3, Chap 23, Hagerstown, Lippincott Co., 1—11, 1990.
 - 12) **Ryan SJ**: The development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneraton. *Trans Am Ophthalmol Soc* 77: 707—745, 1979.
 - 13) **Ryan SJ**: Subretinal neovascularization: Natural history of an experimental model. *Arch Ophthalmol* 100: 1804—1809, 1982.
 - 14) **Ohkuma H, Ryan SJ**: Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys. *Invest Ophthalmol* 24: 481—490, 1983.
 - 15) 勝目康裕, 杉田 隆, 山本宏一, 他: 脈絡膜新生血管伸展のメカニズムに関する実験的研究. *日眼会誌* 86: 1988—2009, 1982.
 - 16) 沼賀哲郎, 米谷 新, 山崎伸一: 実験的網膜下新生血管の微細構造と形態学的特徴. *日眼会誌* 87: 1314—1324, 1983.
 - 17) 大熊 紘: 実験的網膜下新生血管. 塚原 勇編: *The latest medical book 「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.
 - 18) **Ishibashi T, Miller H, Orr G, et al**: Morphologic observation on experimental subretinal neovascularization in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1116—1130, 1987.
 - 19) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 1. 脈絡膜血管構築の特異性. 血管鑄型標本による観察. *日眼会誌* 84: 1893—1909, 1980.
 - 20) 三木耕一郎, **Ryan SJ**, 大熊 紘, 他: 実験的脈絡膜新生血管の蛍光眼底造影と血管鑄型標本による比較. *日眼会誌* 90: 749—756, 1986.
 - 21) 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.
 - 22) 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢, 他: 網膜下新生血管に関する実験的研究. 第3報. 新生血管先進部と蛍光漏出停止部の比較. *日眼会誌* 90: 1217—1225, 1986.
 - 23) **Miller H, Miller B, Ryan SJ**: Newly-formed subretinal vessels: Fine structure and fluorescein leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 204—213, 1986.
 - 24) 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.
 - 25) **Miller H, Miller B, Ryan SJ**: The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1644—1652, 1986.
 - 26) **Uyama M, Ohkuma H, Itagaki T, et al**: Choroidal neovascularization and the retinal pigment epithelium. in BenEzra D, et al (ed), *Doc Ophthalmol Proc Ser 50. Ocular Circulation and Neovascularization*, Martinus Nijhoff, Dordrecht, 451—459, 1987.
 - 27) **Noell WK**: Experimentally induced toxic effects on structure and function of visual cells and pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 36: 103—116, 1953.
 - 28) **Uyama M, Itagaki T, Yamagishi K, et al**: Experimental ornithine-induced retinopathy. in Zingirian M, Piccolino FC (ed), *Retinal Pigment Epithelium*, Kugler and Ghedini, Amsterdam, 45—52, 1988.
 - 29) 山岸和矢, 大熊 紘, 板垣 隆, 他: 網膜下新生血管と網膜色素上皮の関連. 第2報. 新生血管発育期における関連. *日眼会誌* 92: 1629—1636, 1988.
 - 30) 高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和矢, 他: 網膜下新生血管の発育初期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: 3—17, 1990.
 - 31) 山岸和矢, 大熊 紘, 板垣 隆, 他: 網膜下新生血管と網膜色素上皮の関連. 第1報. 新生血管退縮期における関連. *日眼会誌* 92: 1618—1628, 1988.
 - 32) 高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和矢, 他: 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.
 - 33) **Nishimura T, Zhu ZR, Ryan SJ**: Effects of

- sodium iodate on experimental subretinal neovascularization in the primate. *Ophthalmologica* 200: 28—38, 1990.
- 34) **Nishimura T, Goodnight R**: Activated macrophages in experimental subretinal neovascularization. *Ophthalmologica* 200: 39—44, 1990.
- 35) **Glaser BM**: Cell biology and biochemistry of endothelial cells and the phenomenon of intraocular neovascularization. in Adler A, Farber D (eds): *The Retina: A Model for Cell Biology Studies*. Orlando, Academic Press Inc, 215—243, 1986.
- 36) **Glaser BM**: An overview, Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularization. *Arch Ophthalmol* 106: 603—607, 1988.
- 37) **Henkind P, Gatner S**: The relationship between retinal pigment epithelium and the choriocapillaris. *Trans Ophthalmol Soc UK* 103: 444—447, 1983.
- 38) **Korte GE, Repucci V, Henkind P**: RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1135—1145, 1984.
- 39) **Archer DB, Gardiner TA**: Electron microscopic features of experimental choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 91: 433—457, 1981.
- 40) **Archer DB, Gardiner TA**: Morphologic, fluorescein angiographic, and light-microscopic features of experimental choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 91: 297—311, 1981.
- 41) **Campochiaro PA, Glaser BM**: Endothelial cells release a chemoattractant for retinal pigment epithelial cells in vitro. *Arch Ophthalmol* 103: 1876—1880, 1985.
- 42) **Morse LS, Sidikaro Y, Terrell J**: Retinal pigment epithelium promotes proliferation of choroidal microvessel endothelium in vitro, ARVO abstract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(Suppl): 327, 1986.
- 43) **Wong HC, Boulton M, McLeod D, et al**: Retinal pigment epithelial cells in culture produce retinal vascular mitogens. *Arch Ophthalmol* 106: 1439—1443, 1988.
- 44) **Schweigerer L, Malerstein B, Neufeld G, et al**: Basic fibroblast growth factor is synthesized in cultured retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 143: 934—940, 1987.
- 45) **Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, et al**: Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularization. *Arch Ophthalmol* 103: 1870—1875, 1985.
- 46) **Glaser BM, Davis JL Jr, Campochiaro PA**: Human RPE can inhibit proteases involved in neovascularization, ARVO abstract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(Suppl): 306, 1986.
- 47) **Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, et al**: Retinal pigment epithelial cells release inhibitors of neovascularization. *Ophthalmology* 94: 780—784, 1987.
- 48) **Connor T, Glaser B**: RPE cells can simultaneously release inhibitors and stimulator of endothelial cells proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(Suppl): 203, 1987.
- 49) **菅 幹雄**: 血管内皮細胞と新生血管. *代謝* 25: 895—901, 1988.
- 50) **堀 貞夫**: 眼内血管新生の病態. *日眼会誌* 94: 1103—1121, 1990.
- 51) **田野保雄**: 血管新生と手術. *日眼会誌* 94: 1122—1147, 1990.
- 52) **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1報. 組織学的所見. *日眼会誌* 92: 1797—1808, 1988.
- 53) **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: 1809—1817, 1988.
- 54) **高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和矢, 他**: 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. 光凝固による治療過程の組織学的検索. *日眼会誌* 94: 799—809, 1990.
- 55) **高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和矢, 他**: 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. 2. 光凝固の奏効しなかった病巣の組織学的検索. *日眼会誌* 94: 810—819, 1990.
- 56) **高橋寛二, 大熊 紘, 板垣 隆, 他**: 老人性円板状黄斑変性症の早期病変, 漿液性網膜剝離期の臨床的特徴. *臨眼* 43: 499—505, 1989.
- 57) **宇山昌延**: 脈絡膜腫瘍を思わしめた網膜色素上皮下血腫の1例. *眼紀* 20: 692—694, 1969.
- 58) **西村哲哉, 山田美和子, 宇山昌延, 他**: 大量の網膜下血腫, 硝子体出血を来した老人性円板状黄斑変性症. *臨眼* 40: 1043—1046, 1986.
- 59) **沼賀哲郎, 高橋直人, 橋本和彦, 他**: 老人性円板状黄斑変性症の病型と臨床経過. *臨眼* 41: 830—831, 1987.
- 60) **福島伊知郎, 高橋寛二, 大熊 紘, 他**: 老人性円板状黄斑変性症, 網膜下血腫型の臨床的特徴. *臨眼* 44: 799—805, 1990.
- 61) **Tani PM, Buettner H, Robertson DM**: Mass-

- ive vitreous hemorrhage and senile macular choroidal degeneration. *Am J Ophthalmol* 90: 525—533, 1980.
- 62) **Kreiger AE, Haidt SJ**: Vitreous hemorrhage in senile macular degeneration. *Retina* 3: 318—321, 1983.
- 63) **El Baba F, Jarrett WH, Gabin TS, et al**: Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93: 1581—1592, 1986.
- 64) **Googe JM**: Vitreous hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 32: 123—130, 1987.
- 65) 青木孝一, 沼賀哲郎, 木村保孝, 他: 老人性円板状黄斑変性症と硝子体出血. *臨眼* 43: 493—497, 1989.
- 66) **Lewis H, Sloan SH, Foos RY**: Massive intraocular hemorrhage associated with anticoagulation and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226: 59—64, 1988.
- 67) **Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM**: Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 88: 643—651, 1979.
- 68) **Poliner LS, Olk RJ, Burgess D, et al**: Natural history of retinal pigment epithelium detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93: 543—551, 1986.
- 69) **Caswell AG**: Retinal pigment epithelial detachments in elderly: Classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 69: 397—403, 1985.
- 70) **Elman MJ, Fine SL, Murphy RR, et al**: The natural history of serous retinal pigment epithelium detachments in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93: 224—230, 1986.
- 71) **Bird AC, Marshall J**: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 105: 674—682, 1986.
- 72) 西村哲哉, 白紙靖之, 笹木右子, 他: 老人性円板状黄斑変性症. 網膜下嚢胞型の臨床経過. *臨眼* 44: 806—810, 1990.
- 73) **Gass JDM**: Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 4: 205—220, 1984.
- 74) **Hoskin A, Bird AC, Sehmi K**: Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 65: 417—422, 1981.
- 75) 岡田寿夫, 大熊 紘, 宇山昌延: 光凝固で生じた網膜色素上皮裂孔. *臨眼* 39: 1145—1149, 1985.
- 76) **Chaug EL, Bird AC**: The pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 105: 285—290, 1988.
- 77) **Gass JDM**: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 90: 206—217, 1973.
- 78) **Gregor Z, Bird AC, Chisholm IH**: Senile disciform macular degeneration in the second eye. *Br J Ophthalmol* 61: 141—147, 1977.
- 79) **Burns RP, Feeney-Burns L**: Clinicomorphologic correlation of drusen of Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 78: 206—225, 1980.
- 80) **Sarks SH**: Drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol* 8: 117—130, 1980.
- 81) **Sarks SH, Van Driel O, Maxwell I, et al**: Softening of drusen and subretinal neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc UK* 100: 414—422, 1980.
- 82) **Blumenkranz MS, Russer SR, Robey MG, et al**: Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 93: 552—558, 1986.
- 83) **Ishibashi T, Patterson R, Ohnishi Y, et al**: Formation of drusen in the human eye. *Am J Ophthalmol* 101: 342—353, 1986.
- 84) 峯 則子: 老人性円板状黄斑変性症の臨床的研究. *日眼会誌* 90: 398—408, 1986.
- 85) 山本起義, 金井清和, 岡田寿夫, 他: 特発性網膜色素上皮裂孔. *臨眼* 39: 1092—1093, 1985.
- 86) 八尾雅章: 中高年にみられる漿液性網膜色素上皮剝離に関する臨床的研究. その1. 漿液性色素上皮剝離と網膜下新生血管との関係. *眼紀* 38: 1922—1928, 1987.
- 87) **Hogan MJ**: Bruch's membrane and disease of the macula: Role of elastic tissue and collagen. *Trans Ophthalmol Soc UK* 87: 113—161, 1967.
- 88) **Sarks SH**: Ageing and degeneration in the macular region: A clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 60: 324—341, 1976.
- 89) **Small ML, Green WR**: Senile macular degeneration: A clinicopathologic correlation of two cases with neovascularization beneath the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 94: 601—607, 1976.
- 90) **Green WR, Key SN III**: Senile macular degeneration: A histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Ophthalm Soc* 75: 180—245, 1977.
- 91) **Feeney-Burns L, Eilersieck MR**: Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 100: 686—697, 1985.

- 92) 沖坂重邦: 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, 日眼会誌 92: 1261—1286, 1988.
- 93) **Grey RHB, Bird AC, Chisholm IH**: Senile disciform macular degeneration: Features indicating suitability for photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 63: 85—89, 1979.
- 94) Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 100: 912—918, 1982.
- 95) The Moorfields Macular Study Group: Treatment of senile disciform macular degeneration: A single-blind randomized trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 66: 745—753, 1982.
- 96) The Moorfields Macular Study Group: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: A controlled trial of a gon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 66: 1—16, 1982.
- 97) **Yannuzzi LA**: Krypton red laser photocoagulation for subretinal neovascularization. *Retina* 2: 29—46, 1982.
- 98) **Singerman LJ**: Red krypton laser therapy of macular and retinal vascular disease. *Retina* 2: 15—28, 1982.
- 99) **Singerman LJ**: Important points in management of patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 92: 610—614, 1985.
- 100) **L'Esperance FA**: Clinical application of the organic dye laser. *Ophthalmology* 92: 1592—1600, 1985.
- 101) **Guyer DR, Fine SL**: Clinicopathologic correlation of krypton and argon laser photocoagulation in a patient with a subfoveal choroidal neovascular membrane. *Retina* 6: 157—163, 1986.
- 102) Macular Photocoagulation Study Group: Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 108: 816—824, 1990.
- 103) 板垣 隆, 大熊 紘, 宇山昌延: 老人性円板状黄斑変性症のクリプトンレーザー光凝固による治療成績. 臨眼 40: 213—216, 1986.
- 104) 沖坂重邦: 老人性円板状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.
- 105) 高橋寛二: 色素レーザーによる眼底光凝固. 臨眼 41: 725—731, 1987.
- 106) **Singerman LJ**: Laser photocoagulation for choroidal new vessel membrane complicating age-related macular degeneration associated with pigment epithelial detachment. *Retina* 8: 115—121, 1988.
- 107) 高橋寛二: 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 43: 499—505, 1989.
- 108) 高橋寛二: 老人性円板状黄斑変性症の光凝固治療. 眼科 31: 1023—1035, 1989.
- 109) 竹内正光, 高橋寛二, 山田佳苗, 他: 老人性円板状黄斑変性症の光凝固長期の治療成績. 臨眼 44: 806—810, 1990.
- 110) Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 108: 825—831, 1990.
- 111) **Han DP**: Visual loss after successful photocoagulation of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 95: 1380—1384, 1988.
- 112) **Sorenson JA**: Recurrent subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 92: 1059—1074, 1985.
- 113) **Hanscom TA, Diddie KR**: Early surgical drainage of macular subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 105: 1722—1723, 1987.
- 114) **de Juan E, Machemer R**: Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 105: 25—29, 1988.
- 115) 中江一人: 網膜下出血に対する硝子体手術. 眼臨 82: 101—107, 1988.
- 116) 麻生伸一: 硝子体手術による臨床的研究. (その12. 円板状黄斑変性症による硝子体出血. 眼臨 82: 161—164, 1988.
- 117) 林 一彦: 赤外眼底撮影法. 眼科 27: 1541—1550, 1985.
- 118) **Destro M, Puliafito CA**: Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 96: 846—853, 1989.