

実験的脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固

第1報：弱度凝固による新生血管の凝固効果

山田 佳苗, 高橋 寛二, 大熊 紘, 板垣 隆
西村 哲哉, 山岸 和矢, 友田 隆子, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

サル眼9頭11眼に実験的に作成した脈絡膜新生血管に対して、色素レーザーの590 nm(橙色波長)、照射径200 μ m、照射時間0.2秒、出力50 mWで、新生血管網全体をおおって弱度の光凝固治療を行った。その後、経時的に眼底検査、蛍光眼底造影を行って観察の上、24時間、2週、1月で眼球摘出し、網膜の組織学的観察を行った。そのうち凝固前の新生血管網が3分の1乳頭径以下の小さいものは、光凝固によって、ほとんどの新生血管は閉塞し、網膜色素上皮が増殖して、新生血管網を覆い、病巣は治癒した。一方、新生血管が3分の1乳頭径以上の大きかったものは、新生血管は活動性を保ち、網膜色素上皮の増殖による新生血管の囲い込みが不完全で、治癒しなかった。小さい新生血管は弱度凝固でも治癒する可能性はあるが、大きい新生血管には弱度凝固では治癒がむずかしく、むしろ増悪すると思われた。(日眼会誌 96:169-179, 1992)

キーワード：脈絡膜新生血管、網膜光凝固、老人性円板状黄斑変性症、網膜色素上皮細胞、加齢性黄斑変性症

Laser Photocoagulation for Experimental Choroidal Neovascularization

1. Mild Dye Laser Photocoagulation

Kanae Yamada, Kanji Takahashi, Hiroshi Ohkuma, Takashi Itagaki, Tetsuya Nishimura,
Kazuya Yamagishi, Takako Tomoda and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

The author treated experimentally produced choroidal neovascularization (ChNV) with mild dye laser photocoagulation (PHC). We treated these ChNVs with 590nm wavelength, 200 μ m spot size, 0.2 second duration and 50mW of power. Eleven eyes of nine rhesus monkeys were used. Then these ChNVs were examined clinically and histopathologically at 24 hours, 2 weeks and a month after therapeutic PHC. Small ChNVs, less than 1/3 disc diameter healed successfully and histopathologically most of them were coagulated and disappeared. A few poorly developed ChNVs remained, but were well enveloped by the proliferating retinal pigment epithelial (RPE) cells. On the other hand, ChNVs of more than 1/3 disc diameter did not respond to weak PHC, grew actively over a month, and were not completely surrounded by proliferating RPE cells. These results suggest that by mild PHC, small ChNVs may be treatable, however, in large ChNVs, mild PHC may rather accelerate their activity. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 169-179, 1992)

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

別刷請求先：570 守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 山田 佳苗

(平成2年12月28日受付, 平成3年6月1日改訂受理)

Reprint requests to: Kanae Yamada, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University.

1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received December 28, 1990 and accepted in revised form June 1, 1991)

I 緒 言

脈絡膜新生血管は黄斑変性症をはじめとする新生血管黄斑変性症の原因である。本症の治療にレーザー光凝固が行なわれている^{1)~3)}が、凝固条件の設定は臨床経験にもとづいて行なわれていて、明瞭な臨床的根拠に乏しい。また本治療法の奏効機序や治療後の病巣を病理組織学的に検索した報告は少ない^{4)~7)}。そのため本症の解明と治療法の確立は重要である。我々はRyan⁸⁾が開発した脈絡膜新生血管を実験的に作成する方法により、脈絡膜新生血管の自然経過を観察し、その進展と退縮に網膜色素上皮細胞が深く関与していることを示した^{9)~12)}。またヨウ素酸ナトリウムやオルニチンにより網膜色素上皮細胞を障害すると新生血管の発育や退縮に大きい影響を及ぼすことを確認した^{13)~16)}。

我々は¹⁷⁾¹⁸⁾、脈絡膜新生血管の光凝固治療法をより効果的にするための基礎実験として、サル眼の実験的脈絡新生血管に対して、色素レーザーの590 nmを用いて、光凝固を行い、新生血管を治療するには新生血管を完全に凝固閉塞させるのが必要であることがわかった。一方Miller¹⁹⁾²⁰⁾は網膜色素上皮細胞に弱度光凝固を加えて、増殖を促すと増殖した網膜色素上皮細胞が新生血管を囲い込んで治癒しうることを示している。我々は弱度凝固で新生血管を直接に完全凝固しないでも、網膜色素上皮細胞の増殖により、新生血管の退縮が可能かどうかを検討したので報告する。

II 実験方法

実験には1.5~3.5 kgの成熟カニクイザル9頭11眼を用いた。塩酸ケタミン (Ketalar[®]) 25 mg/kg 筋注による全身麻酔下に、Mydrin P[®]点眼にて散瞳し、眼底後極部の耳側に8~11カ所、鼻側に8~11カ所、Coherent Radiation社製 System 910 クリプトンレーザーを用いて、強い光凝固を行い、脈絡膜新生血管を作成した(前報²¹⁾と同じ)(図1, 2)。新生血管の発生率は凝固2週後で耳側38%、鼻側20%であった。

光凝固4週後に黄斑部に発生した新生血管17カ所に対して、Coherent Radiation社製 Argon/Dye laser System 920の橙色波長590 nmを用いて、照射径200 μm 、照射時間0.2秒、出力50 mWの条件で、新生血管網全体をおおい、凝固斑の辺縁が互いに重なるように、その周囲の健常部にまで100~200 μm に及び、弱度光凝固を行った(図3)。

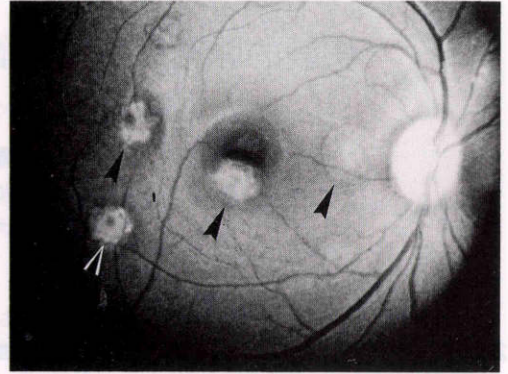


図1：脈絡膜新生血管の光凝固治療前の眼底写真。クリプトンレーザー光凝固4週後、中心窩下方と耳上側、耳下側、内方の4カ所(矢じり)に網膜剝離を伴った新生血管がみられた。

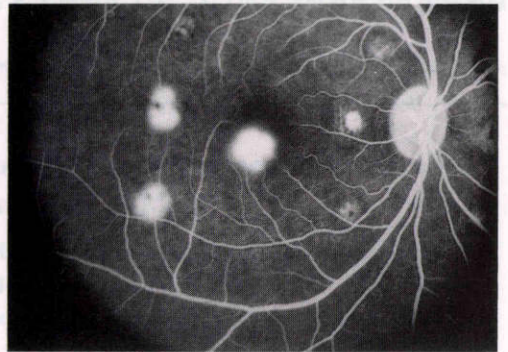


図2：脈絡膜新生血管の光凝固凝固前の蛍光眼底造影。新生血管から旺盛な蛍光漏出がみられた。

その後、眼底検査、蛍光眼底造影を行って臨床経過を観察し、光凝固の24時間、2週、1カ月後に、眼球摘出を行い、網脈絡膜の病巣部を細切し、4%グルタルアルデヒド・磷酸緩衝液、1%四酸化オスミウムにて固定後、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。マイクロトームにて1 μm の連続切片を作成し、トルイジン青染色をして、光顕で観察した。また、必要により、超薄切片を作成し、酢酸ウラン、クエン酸鉛で、2重染色を行い、日立HU-12型、H-500型、H-600型透過型電子顕微鏡にて観察した。5頭5眼9病巣については、内頸動脈よりメルコックス樹脂を注入して、眼窩内容を一塊として摘出し、15%苛性カリウム水溶液で組織を融解して、脈絡膜血管鋳型標本を作り、白金パラジウム蒸着の上、日本電子社製走査型電子顕微鏡(JSM, T-200)にて新生血管

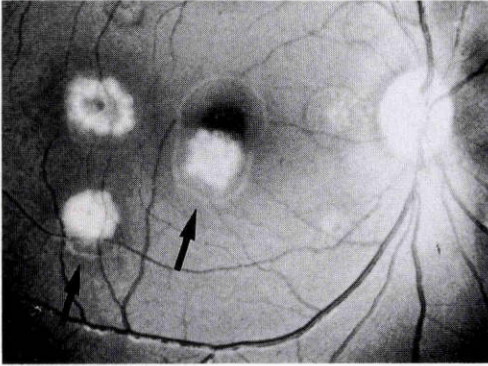


図3：色素レーザーによる光凝固治療直後の眼底写真。橙色波長を用い、新生血管網とその周囲を凝固した(矢印2カ所)。

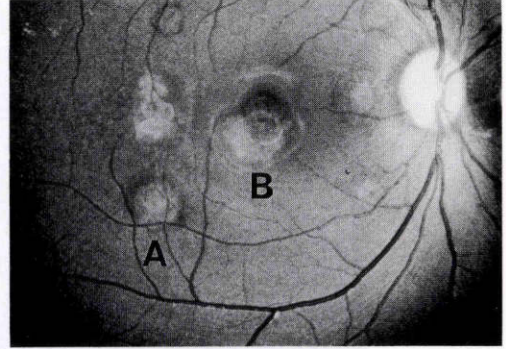


図4：光凝固治療2週後の眼底写真。病巣A：網膜剝離は消失し、病巣は癒痕化した。病巣B：網膜剝離が残存し、網膜深層に灰白色病巣がみられた。

の形態を3次的に観察した。

III 結 果

1. 臨床経過

光凝固による治療を行った病巣は17カ所で、7カ所は24時間で組織検索(3カ所)および鋳型標本(4カ所)を作成し、1週間以上経過観察した病巣は10カ所あった。光凝固後、治癒した病巣は漿液性網膜剝離が消失して癒痕化し、蛍光眼底造影によって、新生血管は消失してみられず、血管外漏出をみなかった(図4、5のA部)。一方治癒しなかった病巣には漿液性網膜剝離が残存し、少量の網膜下出血を伴い、蛍光眼底造影で新生血管からの血管外漏出が持続していた(図4、5のB部)。

弱度光凝固によって一週間で治癒した病巣は、10カ所中4カ所で、治癒率は40%であった(表1)。残りの6カ所は、治癒しなかった。治癒した4病巣の新生血管網の大きさは6分の1乳頭径から3分の1乳頭径の小さい病巣であった。一方、治癒しなかった8病巣はいずれも3分の1乳頭径以上の大きな新生血管網であった(表2)。

2. 光凝固24時間後の所見

顕微鏡でみると、凝固部ではトルイジン青による染色性が低下し、網膜色素上皮細胞は凝固されて壊死に陥り、脈絡膜毛細血管板は凝固により、管腔は血栓で充満し、閉塞していた。視細胞外節は消失していたが、それより内層の網膜の構造は保たれていた。脈絡膜の間質のメラノサイトや脈絡膜中血管にも凝固による影響がみられた。Bruch膜、網膜色素上皮細胞に隣接し

表1 光凝固治療後の経過

光凝固治療後の経過 (10病巣)	
治癒病巣	
1週で治癒	4 (40%)
未治癒病巣	6

表2 新生血管網の大きさと治療成績

新生血管網の大きさ	病巣数	治癒病巣数	治癒率
1/6~1/3 PD 未満	4	4	100%
1/3 PD 以上	6	0	0%

(PD:乳頭径)

た深層にある新生血管は凝固され管腔は閉塞していた。一方浅層の網膜下腔の新生血管は凝固されないうち残り、管腔は開いていた。網膜下にはフィブリンや赤血球、マクロファージが散見された(図6)。

顕微鏡でみると、深層の新生血管の内皮細胞は凝固されて、胞体は全体が顆粒状となって凝固壊死におちいり、管腔と思われる部位に赤血球がみられた。網膜色素上皮細胞、脈絡膜毛細血管も凝固されていた(図7)。浅層の新生血管は、内皮細胞の凝固による変化はほとんど見られず、管腔も開いていた(図8)。

脈絡膜血管鋳型標本の走査型顕微鏡による観察では、凝固部では脈絡膜毛細血管板が充盈されないうち大きい欠損を作っていた。新生血管網はほとんど閉塞していたが、脈絡膜血管と連続した導出入血管と思われる新生血管網の根部の一部は残っていた(図9)。

3. 治療病巣

1) 光凝固治療2週後

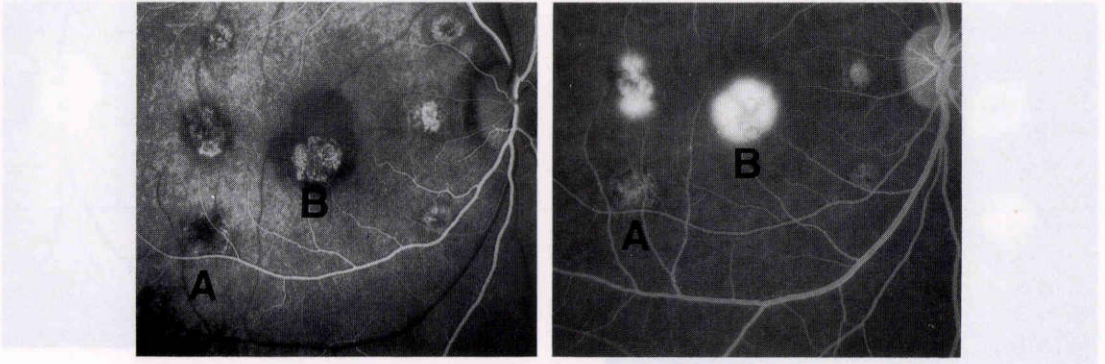


図5：光凝固治療2週後の蛍光眼底造影(左は早期，右は晩期)，病巣A：新生血管は退縮し，蛍光漏出はみられない，病巣B：旺盛な蛍光漏出がみられた。

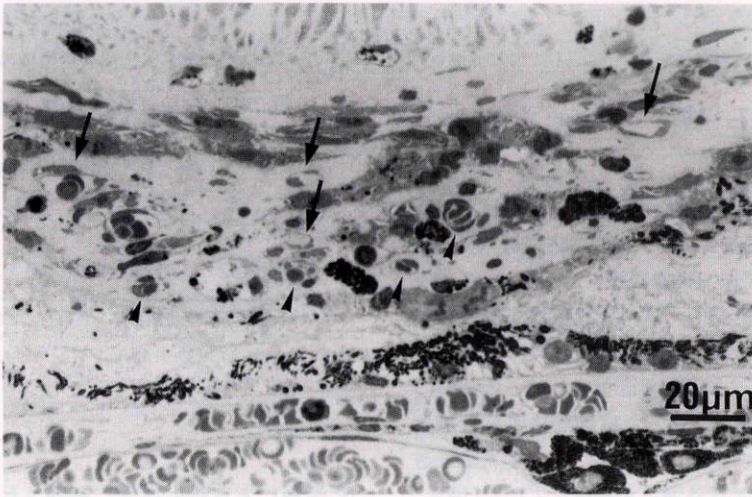


図6：光凝固治療24時間後の光顕像，網膜下腔深層の新生血管(矢じり)は凝固され管腔は閉塞していたが，浅層の新生血管(矢印)は凝固されなくて管腔は開いていた，脈絡膜毛細血管板は凝固されていた。(トルイジン青染色，×600)

光顕的には，網膜下の漿液性網膜剝離は消失し，網膜色素上皮細胞が増殖して密に配列して網膜下腔を占め，新生血管の大多数は消失していた。増殖した網膜色素上皮細胞の間にごく少数の細い新生血管が残っていた。網膜は内顆粒層より内層の構造は比較的良く保たれていた(図10)。

電顕でみると，わずかに残存していた新生血管は，管腔は開いていたが，内皮細胞には窓構造が少なく，細胞質内小器官が不明瞭で，変性過程にあると思われた(図11)。

脈絡膜血管鋳型標本による観察では，脈絡膜毛細血管板は充盈されないで，欠損していたが，凝固辺縁部か

らの脈絡膜毛細血管の血行回復がみられた。大多数の新生血管は閉塞して充盈されなかった。しかし凝固部辺縁では，わずかに充盈される細い血管がみられた(図12)。

2) 光凝固治療1ヵ月後

光顕でみると，網膜下には漿液性網膜剝離はなく，メラニン顆粒を多くもつ網膜色素上皮細胞が重層化し，その間にわずかに細い新生血管がみられた。マクロファージも散見された。外顆粒層から内層網膜の構造は，比較的良く保たれていた(図13)。

4. 未治癒病巣

1) 光凝固治療2週後

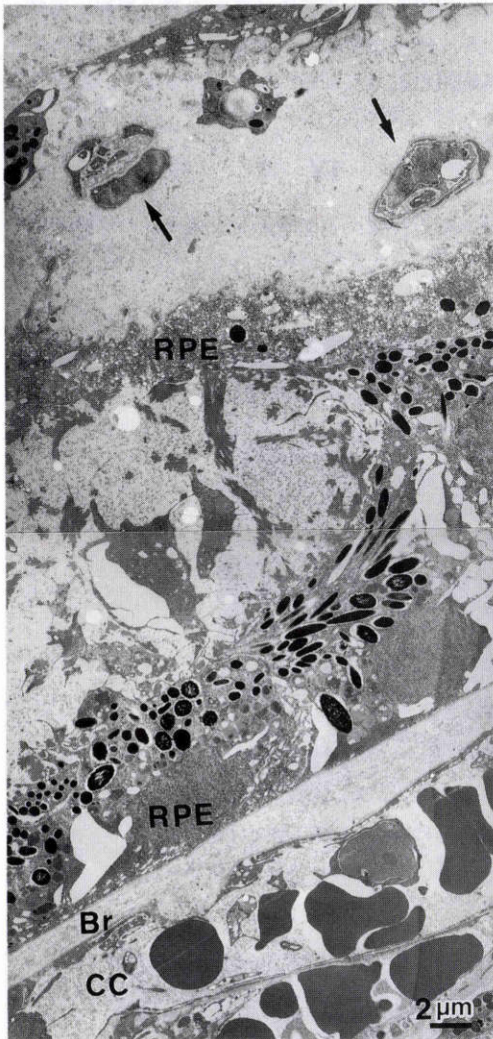


図 7：光凝固治療 24 時間後，網膜下腔深層の新生血管と網膜色素上皮細胞の電顕像。新生血管の内皮細胞は，凝固壊死に陥って顆粒状となり，血管は閉塞していた。網膜色素上皮細胞，脈絡膜毛細血管も凝固されていた。(矢印：新生血管，Br：Bruch 膜，RPE：網膜色素上皮細胞，CC：脈絡毛細血管，×3500)

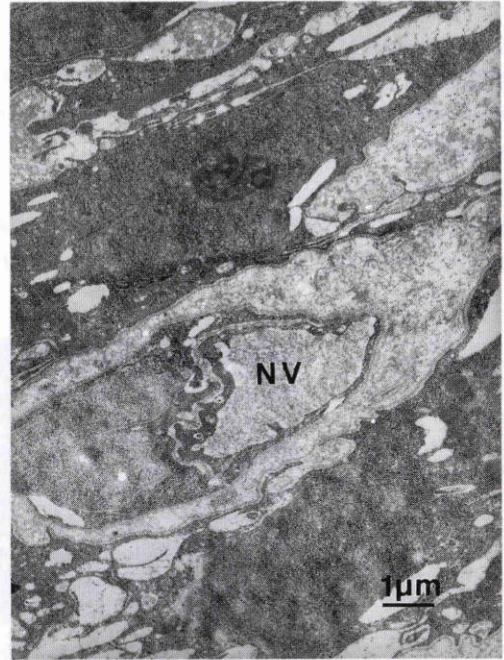


図 8：光凝固治療 24 時間後，網膜下腔浅層の新生血管の電顕像。新生血管の内皮細胞には，凝固効果はほとんど及ばず，管腔は開いていた。(NV：新生血管，×9000)

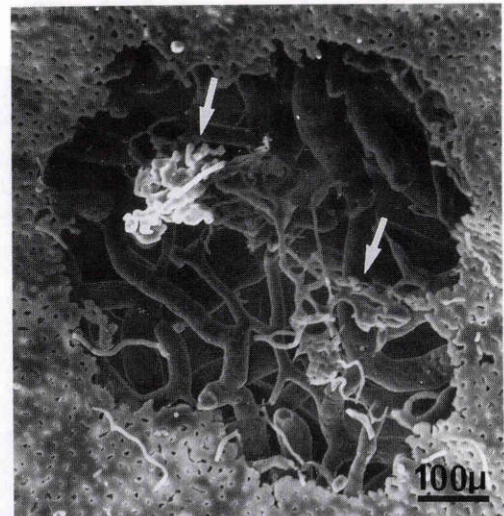


図 9：光凝固治療 24 時間後，脈絡膜血管鋳型標本。大部分の新生血管は閉塞していたが，脈絡膜血管に連続した導出入血管と連なった新生血管網の一部は残っていた。(×110)

顕微鏡で見ると，漿液性網膜剝離が広範に存在し，網膜下腔に網膜色素上皮細胞が層状，重層化していたが，管腔の開いた太い新生血管が多数みられ，これらの新生血管の上には，連続した網膜色素上皮細胞による囲い込みがほとんどなく，新生血管の先端部には出血も見られた(図 14)。電顕では，新生血管の管腔は開存し，内皮細胞の胞体は薄く，比較的成熟した形態を示して

いた。網膜下腔に赤血球もみられた(図15)。

脈絡膜血管鑄型標本による観察では、凝固中央から網膜側に向かって新生血管が扇状珊瑚様の形の広い管腔をもつ新生血管網がみられた。しかし一部の新生血管は樹脂による充盈がなかった(図16)。

2) 光凝固治療1ヵ月後

網膜下腔には漿液性網膜剝離があり、多数の太い新生血管と層状の網膜色素上皮細胞が見られた。層状配

列した網膜色素上皮細胞は新生血管の周囲に増殖していたが、完全な層となって囲い込まず、一部の新生血管は網膜色素上皮細胞におおわれないで、網膜下腔にみられた(図17)。

IV 考 按

新生血管黄斑症の治療として確実なのは脈絡膜新生血管に対する光凝固療法である。しかしその方法につ



図10：光凝固治療2週後，治癒病巣の光顕像。網膜剝離は消失，網膜下腔には網膜色素上皮細胞が増殖し，密にかたまっていた。新生血管(矢印)はごくわずかにみられた。(トルイジン青染色，×600)

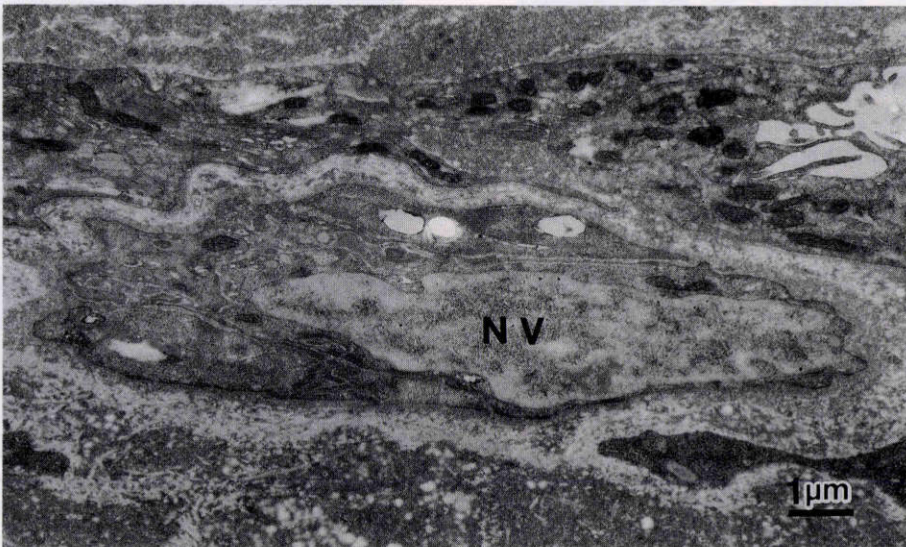


図11：光凝固治療2週後，治癒病巣にみられた新生血管の電顕像。血管の内皮細胞の窓構造は少なく，細胞内小器官は不明瞭であった。(NV：新生血管，×9000)

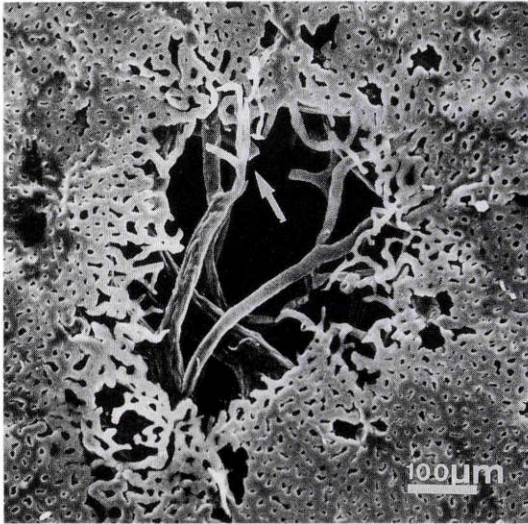


図12：光凝固治療2週後，治癒病巣の脈絡膜血管鋳型標本。大部分の新生血管は閉塞していたが，ごく一部には細い非活動性の新生血管が残っていた（矢印）。（×110）

いては，なお論議が多い。本報では弱度凝固を行い，その後の過程を検討した。色素レーザーの590 nm（橙色）は酸化ヘモグロビンと網膜色素上皮細胞，脈絡膜のメラニンの両方に良く吸収され，かつ長波長で組織への深達性がある²²⁾²³⁾。この波長を用いて，照射径200 μm，凝固時間0.2秒，出力50 mWの条件で弱度凝固を行うと，凝固前の新生血管網が6分の1から3分の

1乳頭径未満の小さかったものは，臨床的に病巣は治癒した。治癒した病巣では組織学および脈絡膜血管鋳型標本では，活動性のある新生血管は見られず，細い貧弱な非活動性と思われる血管が少数残っているのみであった。一方，新生血管が3分の1乳頭径以上の大きかったものでは，弱度凝固では臨床的に治癒せず，組織学および脈絡膜血管鋳型標本では2週後，1カ月後でも，管腔が開いた活動性の高い新生血管が網膜下腔に多数みられた。

すなわち新生血管網が小さくて弱度凝固によっても血管閉塞が行われると治癒したが，新生血管網が大きい場合には弱度凝固では血管が凝固閉塞しないで，新生血管は，むしろ拡大して，活動性が高くなって，病巣の治癒がおこらないことが示された。また治癒病巣は増殖した網膜色素上皮細胞によって占められていた。未治癒病巣では，網膜下に漿液性網膜剝離があり，網膜色素上皮細胞は増殖していたが，新生血管を囲い込むことが，不完全にしか行われていなかった。

我々はすでに脈絡膜新生血管の自然退縮は増殖した単層の網膜色素上皮細胞が新生血管を囲い込むことによりおこることを述べたが¹¹⁾，Millerら²⁴⁾も我々と同様に，実験的脈絡膜新生血管の自然退縮期には新生血管が網膜色素上皮細胞に囲い込まれていることを報告し，さらに脈絡膜新生血管周囲の健常部に弱度凝固を行い，網膜色素上皮細胞の増殖をおこさせて，新生血管を囲い込み，治癒させようとの考えで，新生血管の治療に弱度凝固の可能性を示唆している¹⁹⁾²⁰⁾。我々の

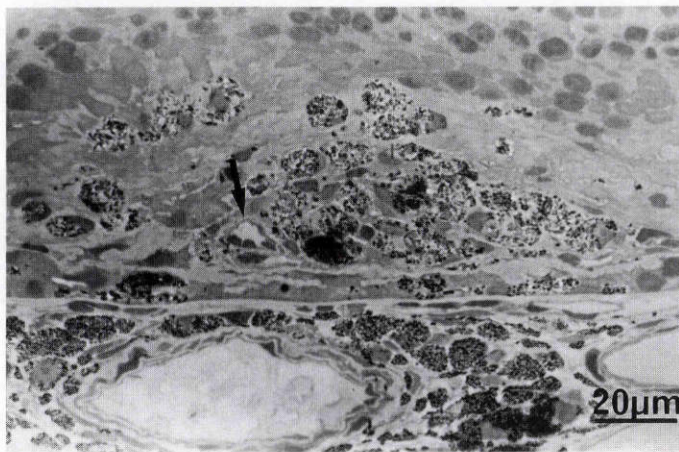


図13：光凝固治療1カ月後，治癒病巣の光顕像。網膜下腔にはメラニン顆粒を多く含む網膜色素上皮細胞が重層化し，マクロファージも散見された。ごく少数の新生血管（矢印）がみられた。（トルイジン青染色，×600）

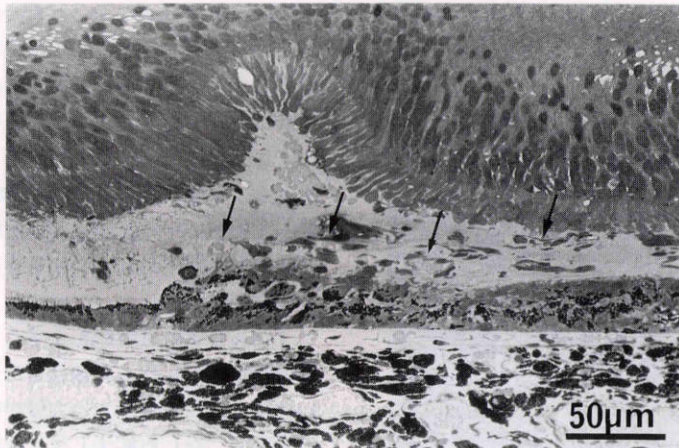


図 14：光凝固治療 2 週後，未治癒病巣の光顕像。網膜下に漿液性網膜剝離があり，網膜色素上皮細胞は層状に増殖していた。新生血管（矢印）が多数見られた。（トルイジン青染色， $\times 300$ ）

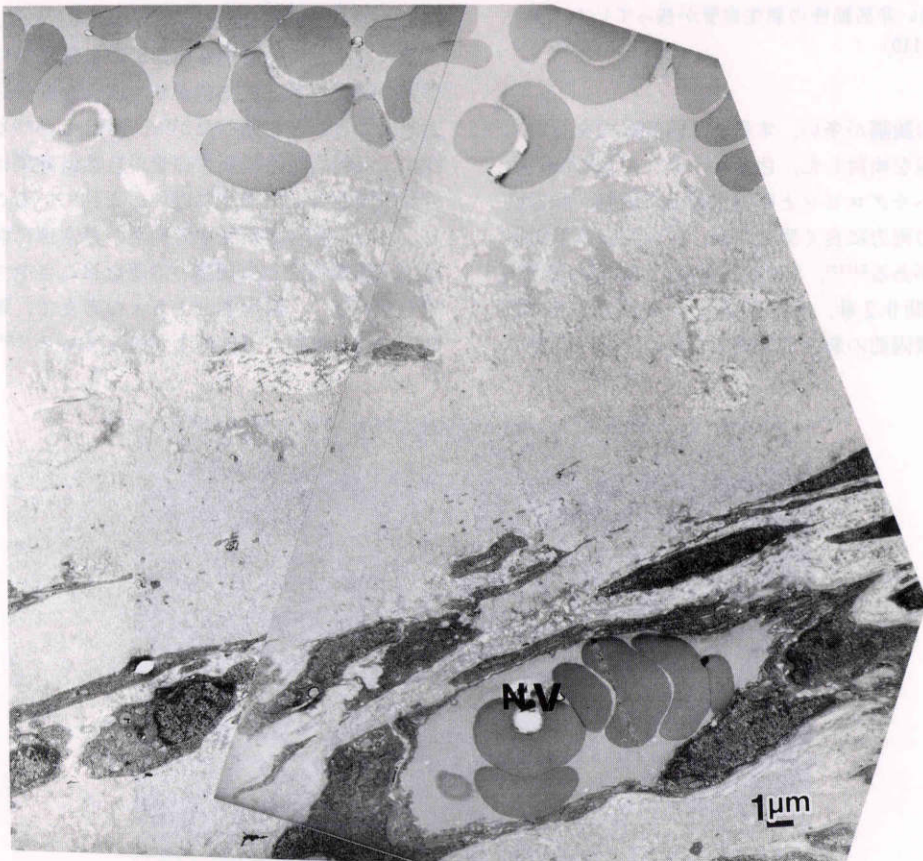


図 15 光凝固治療 2 週後，未治癒病巣の新生血管先端部の電顕像。新生血管は管腔が広く，内皮細胞の胞体は薄く，比較的成熟した形態を示した。網膜下腔には赤血球が見られた。（ $\times 4500$ ）

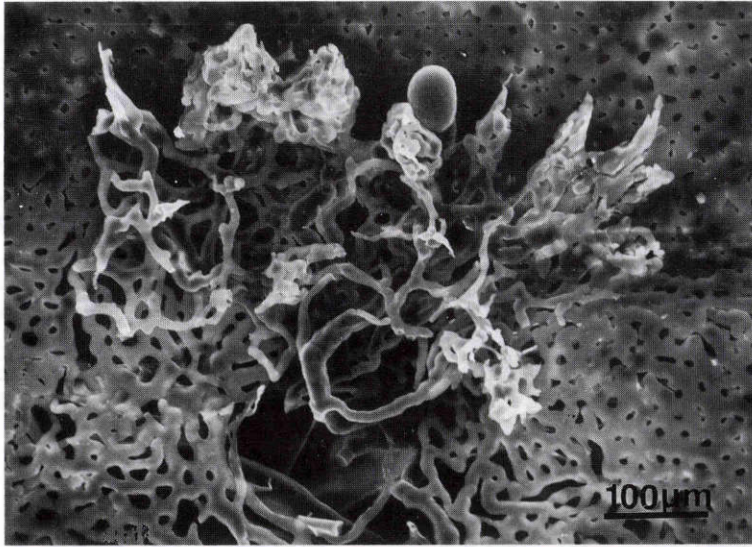


図 16：光凝固治療 2 週後，未治癒病巣の脈絡膜血管鋳型標本，病巣中央から扇状珊瑚様の活動性の新生血管網が網膜側に向かってのびていた。(×160)



図 17：光凝固治療 1 カ月後，未治癒病巣の光顕像。網膜色素上皮細胞による新生血管の囲い込みは不完全で，網膜色素上皮細胞におおわれない新生血管が見られた(矢印)。(トルイジン青染色，×300)

今回の実験では，色素レーザーで病巣とその周囲の健康部を含めて弱度凝固を行うと，新生血管を閉塞させることができず，また凝固により，網膜色素上皮細胞の反応性増殖はあったが，新生血管を囲い込み，退縮させることは出来なかった。すなわち新生血管が活動性を保っていると，網膜色素上皮細胞の増殖によって新生血管を囲い込むことは，むずかしいことが示さ

れた。

高橋らはサル眼に作成した脈絡膜新生血管に対し，色素レーザーの 590 nm で中等度凝固で光凝固を行い，組織学的観察を行っている。中等度凝固により治癒した病巣は，新生血管は完全に凝固閉塞されて，消失し¹⁷⁾，不完全な凝固では新生血管は閉塞せず，治癒しなかった¹⁸⁾と報告している。また沖坂²⁵⁾はヤグレー

ザーで作成した脈絡膜新生血管をクリプトンレーザーで治療しているが、新生血管は閉塞し、組織学的にも脈絡膜血管鋳型標本でも新生血管は見られなかったと述べている。今回の弱度凝固実験でも、新生血管の閉塞が治癒に必要であることが明らかにされた。

一方、弱度の治療的光凝固で治癒した病巣にも、細い非活動性の新生血管が少数みられた。いままでの我々の実験で眼底検査や蛍光眼底造影で、臨床的に新生血管は退縮したと判断された場合にも、新生血管は一部に残っていて、その上を網膜色素上皮細胞がおおっている状態が示されている¹¹⁾²⁶⁾²⁷⁾。このような残存した新生血管は、その後、退縮する場合もあれば、ふたたび活動化し、再発する場合もあると思われた。

今回の実験によって、小さい新生血管網に対しては、弱度凝固で治癒する可能性はあるが、大きい新生血管網は、弱度凝固では治癒しないし、むしろ拡大することが示された。

本論文の要旨は第94回日本眼科学会総会(平成2年5月25日、岡山)において山田が報告した。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(01771448, 友田)の補助によって行われた。記して謝意を表します。

文 献

- 高橋寛二：色素レーザーによる眼底光凝固。臨眼 41：725—732, 1987.
- 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.
- 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.
- Meyer D, Harris WP, Fine ST, et al: Clinicopathologic correlation of argon laser photocoagulation of an idiopathic choroidal neovascular membrane in the macula. Retina 4: 107—113, 1984.
- Wallow IHL, Myers FL, Kim YM, et al: Subretinal new vessel after krypton and argon laser photocoagulation. Arch Ophthalmol 103: 1844—1848, 1985.
- Guyer 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.
- Green WR: Clinicopathologic studies of senile macular degeneration, In Nicholson DH (ed). Ocular Pathology Update. New York, Masson, 139—142, 1980.
- Ryan SJ: Subretinal neovascularization: Natural history of an experimental model. Arch Ophthalmol 100: 1804—1809, 1982.
- 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 他：実験的網膜下新生血管の発生(予報)。眼紀 35: 898—905, 1984.
- 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.
- 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 他：網膜下新生血管に対する実験的研究。第2報。実験的網膜下新生血管の退縮。日眼会誌 89: 941—948, 1985.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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一。日眼会誌 94: 3—17, 1990.
- 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一。日眼会誌 94: 340—351, 1990.
- 高橋寛二, 板垣 隆, 大熊 紘, 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. 光凝固による治癒過程の組織学的検索。日眼会誌 94: 799—809, 1990.
- 高橋寛二, 板垣 隆, 大熊 紘, 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. 光凝固の奏功しなかった病巣の組織学的検索。日眼会誌 94: 810—819, 1990.
- Miller B, Miller H, Ryan ST, et al: Treatment of subretinal neovascularization: A new approach. Invest Ophthalmol Vis Sci 28(Suppl): 48, 1987.
- Miller H, Miller B, Isibashi T, et al: Involution of subretinal neovascularization, in Ben-Ezra D, Ryan SJ, Glaser BM, et al (eds): Doc Ophthalmol Proc Ser 50. Ocular Circulation and Neovascularization, Dordrecht, Martinus Nijhoff/Dr W Junk Pub, 467—474, 1987.
- 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢, 他：クリプトンレーザーによる網膜下新生血管の発生。眼紀 36: 1384—1391, 1985.
- L'Esperans FA: Clinical application of the organic dye laser. Ophthalmology 92: 1592

- 1600, 1985.
- 23) **L'Esperans FA**: Clinical photocoagulation with the organic dye laser. A preliminary communication. Arch Ophthalmol 103: 1312—1316, 1985.
- 24) **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.
- 25) **沖坂重邦**: 老人性円板状黄斑変性症の形態学的研究. 日眼会誌 92: 1261—1286, 1988.
- 26) **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.
- 27) **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近の進歩. 東京, 医学教育出版社, 271—287, 1985.
-