

## 硝子体ガス注入と網膜裂孔作成による

## 実験的増殖性硝子体網膜症モデル

—発症経過とフィブロネクチンの局在について—

岩崎 琢也

東京医科大学眼科学教室

## 要 約

有色家兎に100% perfluoropropane ( $C_3F_8$ )を0.4 ml 硝子体注入し、ガス膨張による実験的硝子体変性後に、約4乳頭径大の網膜裂孔を作成し、人眼の裂孔原性網膜剥離の発症経過を模倣する実験的網膜剥離と増殖性硝子体網膜症(PVR)モデルを高頻度で作成する事ができた。眼底検査および組織学的検索にて網膜剥離眼では網膜色素上皮細胞由来と思われる線維芽細胞を含む網膜前膜、硝子体膜が観察され、剥離髄翼部には新生血管様変化と線維血管膜が観察された。蛍光眼底造影では拡張した髄翼血管から著明な蛍光色素の漏出が認められた。眼内での細胞遊走、接着に作用し、PVR発症に関与する因子のひとつであるフィブロネクチンに対する免疫組織学的検索では、網膜前膜、硝子体膜、線維血管膜に強い陽性反応が認められた。家兎眼での実験的PVRの発症には、血液—網膜柵破壊と共に、従来のPVR構成細胞に加え線維血管性の増殖が関与すると考えられた。(日眼会誌 96:613—619, 1992)

キーワード：実験的PVRモデル、 $C_3F_8$ ガス、血液—網膜柵破壊、線維血管膜、フィブロネクチン

Experimental Proliferative Vitreoretinopathy in Rabbits after  
Intravitreal Gas Injection and Creation of Retinal Hole:  
Ophthalmic Findings and Localization of Fibronectin

Takuya Iwasaki

*Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College*

## Abstract

An animal model of rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy (PVR) has been developed by the creation of a retinal hole (4 disc diameter) 4 days after the intravitreal injection of 0.4 ml of 100% of perfluoropropane ( $C_3F_8$ ) in pigmented rabbits. Ophthalmic and histological examination showed detached retina with associated preretinal, intravitreal membranes containing pigmented fibroblast-like cells. Fibrovascular membranes were noted within the puckered medullary wings. Fluorescein angiography revealed profuse leakage from detached medullary wings. Using immunofluorescence, fibronectin was localized on preretinal, intravitreal, and fibrovascular membranes. These results suggested that the breakdown of the blood-retinal barrier and fibrovascular proliferation in addition of previously recognized cell types may be the important factors in this reliable model of PVR. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:613—619, 1992)

別刷請求先：160 新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学眼科学教室 岩崎 琢也  
(平成3年2月4日受付，平成3年12月12日改訂受理)

Reprint requests to: Takuya Iwasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College,  
6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku 160, Japan

(Received February 4, 1991 and accepted in revised form December 12, 1991)

**Key words:** Experimental PVR model,  $C_3F_8$  gas, Breakdown of blood-retinal barrier, Fibrovascular membrane, Fibronectin

## I 緒 言

硝子体手術の種々の技術的発達により多くの難治性網膜剥離が治療可能となった。しかし、復位の妨げとなる最大の問題は増殖性硝子体網膜炎(PVR)である。PVRの病態を理解するには人眼のそれに匹敵する動物モデルが必要である。しかし、実験動物として一般に用いられている家兎眼では人眼と異なり、硝子体の特性として後部硝子体剥離、硝子体液化が認められず、手術的に大きな網膜裂孔を作成したり、硝子体手術により網膜裂孔と網膜剥離を作成しても多くは自然復位し、長期にわたり実験的網膜剥離を発症させる事は困難である。

近年、網膜硝子体手術に使用されている眼内膨脹ガスである perfluoropropane ( $C_3F_8$ ) を家兎眼の硝子体に注入すると、ガス膨張後に人眼の硝子体液化や、硝子体収縮に類似した変化が発生する事が報告されている<sup>1)</sup>。そこで、これを利用し実験的硝子体変性を発生せしめた後に、網膜裂孔を手術的に作成する事により、新しい実験的網膜剥離・実験的PVRモデルを作成する事ができた<sup>2)</sup>。このモデルにおけるPVR発症についての経過観察と、組織学的検索、並びに眼内での細胞遊走や接着に作用し、近年PVR発症に関与する因子のひとつとして注目されているフィブロネクチン<sup>3)4)</sup>の局在についての免疫組織学的検討を行ったので報告する。

## II 実験方法

実験には成熟有色家兎22匹の右眼22眼を使用した。

### 1. 硝子体ガス注入

12匹に、塩酸ケタミン(Vetalar<sup>®</sup>)とクロールプロマジン(Thorazine<sup>®</sup>)筋注により全身麻酔し、塩酸フェニレフリン(AK-Dilate<sup>®</sup>)の点眼で散瞳したのち、接着テープで手術台に腹臥位に固定した。小児用開眼器で開眼し、双眼倒像鏡下で0.22- $\mu$ m pore filter (Millex-GS<sup>®</sup>)を用いて滅菌した100%  $C_3F_8$  (Linde Division, Union Carbide, U.S.A.) を0.4 ml 硝子体に注入した。注入は30 G 針をつけた1 ml のツベルクリン注射器を使用し、6時の角膜輪部から1 mm 後方の

毛様体基底部から水晶体を傷めないように注意深く刺入した。ガス注入後は漏出をさけるためガスの気泡が針先より離れた事を確認し、穿刺部強膜を鉗子で把握しながら注射針を抜去し、抗生物質の軟膏を点入した。

### 2. 実験的網膜裂孔作成

ガス注入4日後、ガスが最大に膨張した時点で再度散瞳し上記の麻酔にペントバルビタールナトリウム(Nembutal<sup>®</sup>)の静注を追加し、家兎を手術台に側臥位に固定した。開眼後、手術用顕微鏡下で10時の角膜輪部から1 mm 後方の毛様体基底部に25 G 針で強膜創を作成し、3 ml の注射器につけた、先端が鈍な26 G カニューラを挿入しガスをBSS<sup>®</sup> (balanced salt solution, Alcon, U.S.A.)に置換した後、硝子体手術用のコンタクトレンズ下で、視神経乳頭下方の網膜を注意深く吸引、剥離させ約4乳頭径大の実験的網膜裂孔を作成した。8-0 ナイロンで強膜創を閉鎖したのち、抗生物質の軟膏を点入した。

10眼には硝子体ガス注入を行わずに実験的網膜裂孔のみを作成し対照とした。

### 3. 経過観察

実験的網膜裂孔作成後、経時的に最長16週まで双眼倒像鏡検査、細隙灯検査、蛍光眼底造影法を用いて経過観察を行った。

### 4. 組織学的観察

実験的網膜裂孔作成後、2週、4週、8週、16週に眼球摘出を行い、4%パラホルムアルデヒドで4℃、12時間固定し、半割後、実体顕微鏡による観察を行った。PVR様所見が認められる眼球は前眼部、中間透光体を切除した後、細切を加え10%、20%、30%のショ糖加PBS (phosphate buffer saline) で洗浄した後O.C.T. compound (Tissue-Tek<sup>®</sup>, Miles Inc, U.S.A.)に凍結包埋した。クリオスタットで厚さ10  $\mu$ m の切片を作成し、ゼラチンスライドにのせ、約1時間風乾させた。

### 5. 免疫組織学的観察

免疫組織染色には蛍光抗体法間接法を用い、冷PBSで3回の洗浄後、5%の正常ブタ血清(SIGMA, U.S.A.)を滴下し、室温、湿潤箱中で20分、反応させた後洗浄し、1次抗体として1:10に希釈した抗ウサギ

フィブロネクチン・ヤギ IgG (ICN Biomedics, U.S.A.) を用い室温、湿潤箱中で1時間反応させた。冷 PBS で洗浄後、2次抗体として、1:10 に希釈した FITC 標識抗ヤギ IgG ブタ血清 (ICN Biomedics, U.S.A.) を同様に室温、湿潤箱中で1時間反応させた。対照試験には、1次抗体のかわりに PBS と正常ブタ血清を用い、観察には位相差顕微鏡観察と蛍光顕微鏡観察を行った。

### III 結 果

#### 1. 経過観察結果

1) 実験的網膜剥離：ガス裂孔モデルでは網膜裂孔作成術後（以後術後と略す）、翌日から12日以内に9眼（75%）に裂孔縁より上方に髄翼血管部を含んだ網膜剥離が発症した。このうち、3眼（25%）は全剥離となった。残り6眼（50%）は網膜剥離は部分剥離であり網膜裂孔下縁は前方に立ち上がっていたが、網膜剥離はそれより下方には進展しなかった。3眼（25%）では網膜剥離は発症しなかった。一方、対照として作成した網膜裂孔モデルでは、網膜裂孔縁が限局的に剥離するだけであり、経過観察中に網膜剥離は発症しなかった。

2) PVR 所見：裂孔縁から前方へ向う色素細胞を含む硝子体牽引を網膜剥離が発症した9眼全例に（75%）

認められた。網膜固定皺襞は裂孔縁から始まるものを2週から4週間に3眼（25%）で認め、さらに1眼（8%）では裂孔下方に色素細胞散布が著明な網膜固定皺襞を術後10日に認められた。剥離網膜の髄翼血管は剥離後早期に拡張、怒張し、術後2週には6眼（50%）で網膜硝子体の新生血管様変化が認められた。そのうち3眼（25%）では髄翼部と網膜がパッカーを形成し、1眼（8%）では closed funnel の状態になった。また、

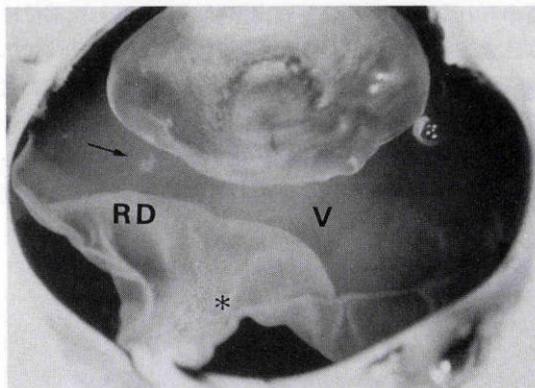


図2 網膜剥離後4週の実体顕微鏡写真：網膜は全剥離していた (RD)、剥離した髄翼血管は拡張していた (\*). 硝子体 (V) には後部硝子体剥離は認められなかった。前部硝子体には紡錘形の色素細胞塊が認められた (矢印)。

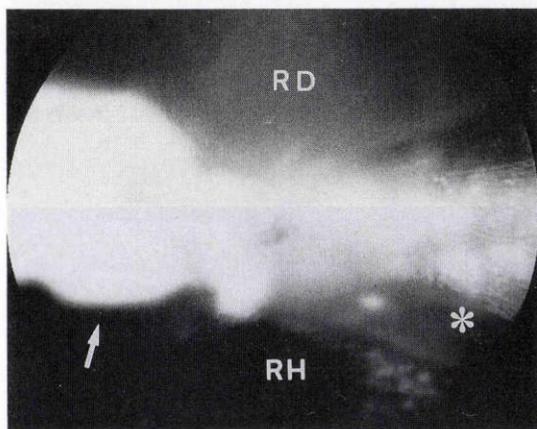


図1 網膜剥離後10日の蛍光眼底造影所見：網膜剥離 (RD) は部分剥離であり2時から4時の髄翼部には剥離は発症していない。網膜裂孔 (RH) は裂孔縁が捲れ拡大している。剥離部の拡張した髄翼血管からは著明な蛍光色素の漏出が認められた (矢印)。しかし非剥離部の髄翼血管は正常であり蛍光色素の漏出は認められなかった (\*).

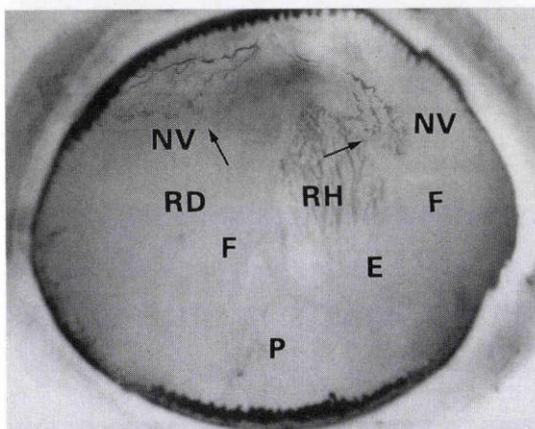


図3 網膜剥離後16週の実体顕微鏡写真：網膜は全剥離していた (RD)、網膜裂孔 (RH) は拡大し網膜裂孔縁 (E) は捲れている。裂孔縁に生じた網膜固定皺襞 (F) が認められた。剥離した髄翼部には新生血管様変化 (NV) が認められ、先端は硝子体側へ立ち上がっていた (矢印)。網膜裂孔下方の網膜固定皺襞には色素細胞の散布が認められた (P)。

裂孔縁が拡大し鋸状縁断裂になったもの、上方に新裂孔が形成されたものがそれぞれ1眼(8%)で認められた。

3) 蛍光眼底造影所見(図1): 剝離部の拡張した髄翼血管から著明な蛍光色素の漏出を認めたが、非剝離部の髄翼血管は正常であり、蛍光色素の漏出像は認められなかった。

## 2. 実体顕微鏡観察結果(図2, 3)

剝離網膜と硝子体は癒着しており後部硝子体剝離は認められなかった。網膜固定皺襞が形成された部位には色素細胞を含む網膜前膜が観察された。硝子体には硝子体索状組織、膜状組織が認められ、色素細胞を含む紡錘形の組織が認められた。これら硝子体索、硝子体膜は、裂孔縁と色素細胞散布した網膜固定皺襞から前部硝子体方向へ、裂孔作成時の強膜創から上方の剝

離網膜へ、また剝離網膜間にも走行していた。しかし、網膜下にはこれらの組織は認められなかった。一方、剝離した髄翼部血管の中には網膜・硝子体への新生血管様変化を呈するものがあり、髄翼部のパッカーや、水晶体後面向かう硝子体索を形成していた。この部には色素細胞は認められなかった。剝離網膜はこれらの網膜・硝子体膜と収縮した硝子体により牽引固定されていた。

## 3. 免疫組織学的観察結果(図4~11)

正常網膜では、フィブロネクチンに対する陽性反応は内境界膜と、血管周囲に見られた。一方、網膜剝離眼では上記の他に剝離網膜の外境界面にも陽性反応が認められた。剝離後4週以降に認められた網膜前膜、硝子体膜には、網膜色素上皮細胞由来と考えられる色素を含む紡錘形の線維芽細胞が多数認められた。髄翼

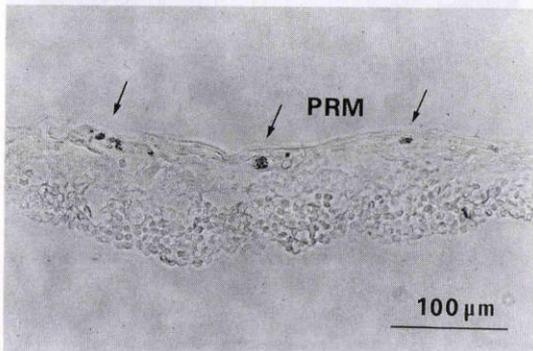


図4 網膜固定皺襞部の位相差顕微鏡写真(図4~図11とは図3と同眼): 剝離網膜上に色素顆粒(矢印)を含む紡錘形細胞からなる網膜前膜(PRM)が認められた。(×160)

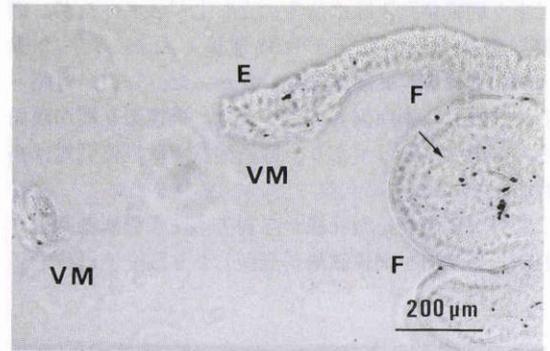


図6 網膜裂孔部の位相差顕微鏡写真: 網膜裂孔縁(E)に硝子体膜(VM)が認められた。硝子体膜、網膜固定皺(F)、剝離網膜内(矢印)に色素細胞が多数認められた。(×63)

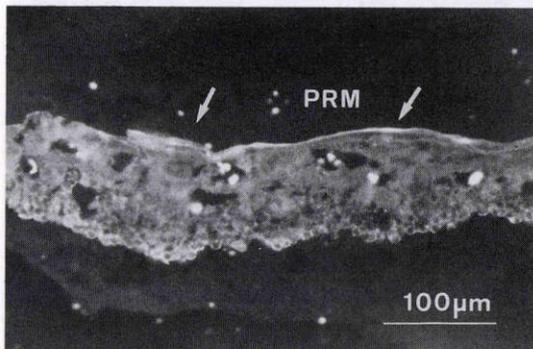


図5 同部の免疫蛍光抗体法間接法: 網膜前膜(PRM)にフィブロネクチンに対する陽性反応(矢印)が認められた。(×160)

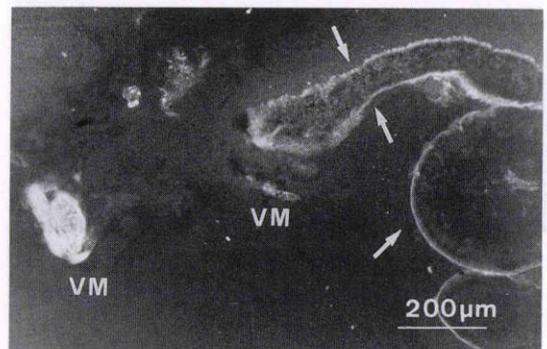


図7 同部の免疫蛍光抗体法間接法: 剝離網膜の内境界膜、外境界面(矢印)と硝子体膜(VM)にフィブロネクチンに対する陽性反応が認められた。(×63)

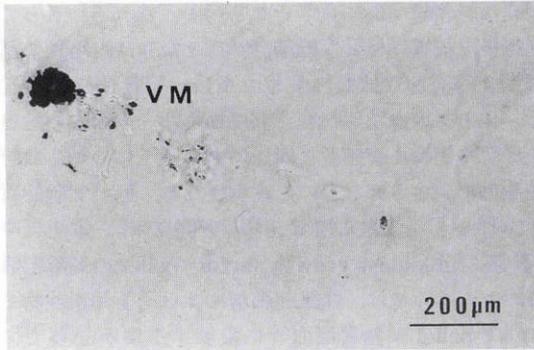


図8 硝子体膜の位相差顕微鏡写真：硝子体膜 (VM) に色素顆粒を含む紡錘形細胞を多数認めた。(×63)

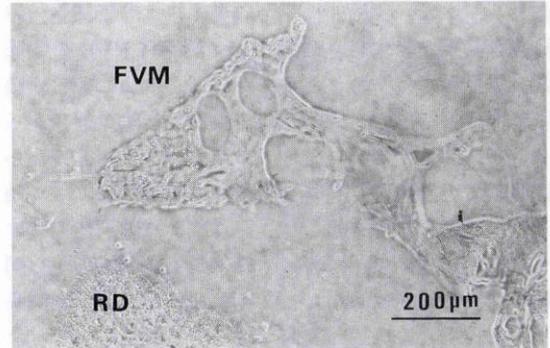


図10 髄翼部の位相差顕微鏡写真：線維血管膜 (FVM) が剥離網膜 (RD) を固定しパッカーを形成しているが色素細胞は認められなかった。(×63)

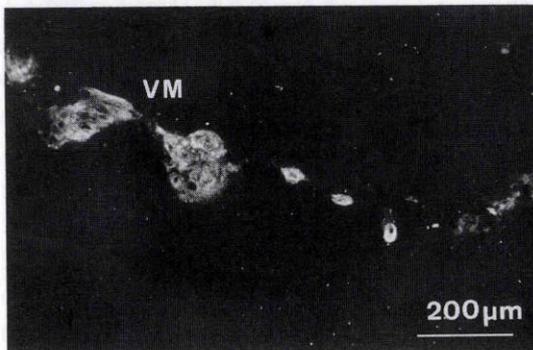


図9 同部の免疫蛍光抗体法間接法：硝子体膜 (VM) にはフィブロネクチンに対する陽性反応が認められた。(×63)

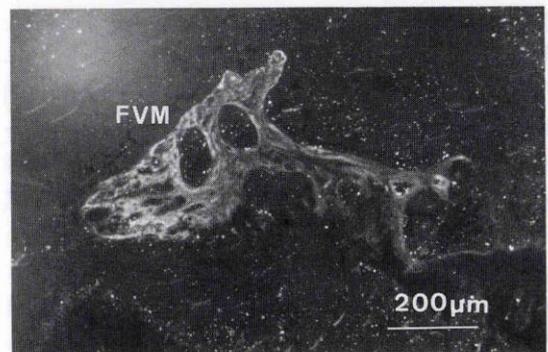


図11 同部の免疫蛍光抗体法間接法：線維血管膜 (FVM) にフィブロネクチンに対する陽性反応が認められた。(×63)

に生じたパッカー部には線維血管膜様組織が認められたが、この部には色素細胞は認められなかった。網膜前膜、硝子体膜、線維血管膜にはフィブロネクチンに対する強い陽性反応が認められた。なお、対照試験では特異的な陽性反応は認められなかった。

#### IV 考 按

1968年、Machemerら<sup>5)</sup>は猿眼で、硝子体をヒアルウロニダーゼと注射器によるポンピング操作により化学的、機械的に変性液化させ、液化硝子体を網膜面に噴射し小裂孔を作ると同時に網膜下に注入して実験的網膜剥離を作成した。そして、その中には発症頻度は明らかではないがPVP所見を呈するものがあつたと報告している。しかし、猿眼の硝子体は通常液化しており、水晶体も人眼と同様に比較的小型である。一方、家兎眼では硝子体液化はなく、水晶体も巨大であり充

分なポンピング操作は困難である。

また、線維芽細胞、網膜色素上皮細胞、神経膠細胞、マクロファージ等の培養細胞や、自家血、さらにフィブロネクチン、PDGF (platelet derived growth factor)等の血清成分を硝子体に注入して作成する実験的網膜剥離モデル<sup>4)6)~9)</sup>は家兎眼で高率にPVRを発症せしめる。しかし、これらの方法によるPVRモデルは人眼での裂孔原性網膜剥離とPVR発症の臨床経過、つまり硝子体の変性・収縮にはじまり網膜裂孔の形成により網膜剥離が発症し、復位手術の失敗や過剰な網膜冷凍凝固などが誘因となり<sup>10)</sup>、種々のPVR細胞の増殖、収縮により剥離網膜が牽引固定されるという臨床経過に逆行するものである。

今回の方法では、人眼での裂孔原性網膜剥離の臨床経過、つまり硝子体の変性・液化と網膜裂孔発生による網膜剥離の発症を家兎眼で模倣する事ができたと思

われる。また、実験的網膜剥離発生後は培養細胞の移植等を必要とせず自然経過として高率にPVRの臨床像、組織像を呈することがわかった。本法による網膜剥離発症の機序としては裂孔作成後、剥離が翌日から2週間以内と早期に発症し、また剥離が裂孔上方から進展していく事より、硝子体上方で膨張したガスが硝子体の虚脱・収縮を起し、それにより硝子体上方のタンポナーデ効果が減弱し、液化硝子体が裂孔から網膜下に移動し発症したものと考えられる。部分剥離眼では裂孔下方の周辺部網膜には剥離が進展しなかった事も、人眼にて硝子体ゲルが堅固な若年者では網膜剥離が進展しにくいと同様に、下方に圧平された硝子体ゲルが網膜剥離発症を阻止したものと思われた。

本実験モデルのPVRの出現時期はMachemer<sup>11)</sup>の報告とはほぼ同様であるが、その発症頻度は高率であり、軽度のPVR所見を含めると網膜剥離眼の全例にPVR所見が観察された。PVR発症は病理学的に、網膜色素上皮細胞の散布と硝子体、網膜への接着、さらに線維芽細胞に変化した細胞の増殖と収縮による剥離網膜の牽引固定とされている。本実験モデルは、網膜色素上皮細胞の散布に関しては実験的網膜裂孔の大きさとガス膨張により形成された硝子体腔内のスペースが、重力による下方への散布を速やかにし、網膜剥離発症後は、蛍光眼底造影所見で示される剥離髄翼部の著明な血液-網膜柵の破壊によるフィブロネクチン、PDGF等の血清成分の硝子体への移行が硝子体線維や剥離網膜面への接着を助け、増殖を促進したものと考えられる<sup>3)4)12)</sup>。今回の実験モデルでも、フィブロネクチンに対する強い陽性反応が臨床例での報告と同様に<sup>13)</sup>、網膜前膜、硝子体膜、線維血管膜に認められたが、フィブロネクチンは血清由来の他に網膜前膜、硝子体膜では、細胞成分である網膜色素上皮細胞からの分泌も考えられる。

また、細胞成分を含まない硝子体牽引の機序として血清成分の硝子体への移行による硝子体の収縮が考えられる。人眼では通常これは後部硝子体剥離、硝子体液化の状態を惹起するが、兎眼では硝子体と網膜の癒着が堅固なため、硝子体の収縮は直接網膜に伝達し前方への牽引力として網膜を剥離させる方向に働くと考えられた。また、硝子体への血清蛋白の移行は網膜・硝子体間のイオンバランスを崩し、膠質浸透圧を変化させ<sup>14)</sup>、これは網膜の生理的接着力である網膜色素上皮のポンプ作用にも影響を及ぼすと考えられる。

さて、家兎網膜の特徴として網膜血管を欠き、神経

網膜は脈絡膜循環に負うところがたとえとされる。よって剥離後、網膜は極度な低酸素状態となり、反応性に髄翼血管の著明な拡張性変化と血液-網膜柵破壊が生じ、さらに虚血状態の続く剥離網膜は、人眼での虚血性病変や網膜血管病変と同様に網膜硝子体の新生血管様変化を発生させるものと推測される。他の実験的新生血管モデルである培養線維芽細胞の硝子体注入やb-FGF (fibroblast growth factor)-pelletの髄翼部縫着によるものでは、線維芽細胞による硝子体索状物やb-FGF-pelletが髄翼部血管に接触する事が必要である<sup>15)16)</sup>。しかし、今回の実験モデルは、新生血管周囲に網膜色素上皮細胞や線維芽細胞は特に認められず、また新生血管は剥離部にのみ認められ非剥離部には認められないことより、新生血管発生は剥離後の網膜虚血状態に起因するものと考えられた。また、人眼のPVR構成細胞としては線維芽細胞、網膜色素上皮細胞、神経膠細胞、マクロファージ<sup>17)</sup>が知られているが線維血管性の増殖についてはあまり報告をみない。しかし、陳旧性の網膜剥離では稀に周辺部に新生血管様変化を認め、また近年anterior PVRの主要構成組織として線維血管性の増殖組織が報告されている<sup>18)19)</sup>。よって家兎の剥離網膜では循環状態が不良な人眼の周辺部の剥離網膜と同様の変化が早期に発生し、これら線維血管性の増殖組織が髄翼部のバッカーやclosed funnelを形成し網膜色素上皮細胞由来の増殖組織に加え実験的PVRの高い発症頻度の一因となったと考えられた。

この様に家兎眼の硝子体と網膜血管系の持つ様々な特異性が眼内での膨張ガス網膜裂孔の存在下で急速に網膜剥離を発症させ、その後、高率にRVPに移行させる要因であると理解された。反面、人眼とやや異なるPVR発症機序は本実験モデルをPVRに対する薬剤治療や発症抑制についての実験系として利用する場合には実験モデルとしての限界となると感じられた。

現在、臨床的に眼内膨張ガスの硝子体注入は網膜硝子体手術の際に多用されている。しかし、人眼においてもpneumatic retinopexy後の網膜復位失敗原因のひとつとしてPVRやマクラバッカーが指摘されており<sup>20)</sup>、眼内膨張ガスの硝子体注入がPVR発症や眼組織へ与える影響、その適応についてさらに検討が必要であると考えられた。

本論文の要旨は1989年ARVO、第94回日本眼科学会で発表した。

稿を終るにあたり、後指導と御校閲を賜りました松

尾治亘教授, 臼井正彦教授, Eye Research Institute of Retina Foundation の Dr. Tatsuo Hirose, Dr. Sheldon M. Buzney に感謝いたします。

## 文 献

- 1) **Miller B, Miller H, Ryan SJ**: Experimental vitreous syneresis. *Arch Ophthalmol* 103: 1385—1388, 1985.
- 2) **Iwasaki T, Buzney SM, Hirose T**: Experimental PVR following rhegmatogenous retinal detachment in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (Suppl): 305, 1988.
- 3) **Compochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM**: Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelium cells. *Arch Ophthalmol* 102: 1830—1833, 1984.
- 4) **Yeo JH, Sadeghi J, Compochiaro PA, et al**: Intravitreal fibronectin and platelet-derived growth factor. *Arch Ophthalmol* 104: 417—421, 1986.
- 5) **Machemer R, Norton WD**: Experimental retinal detachment in the owl monkey: I. Methods of production and clinical picture. *Am J Ophthalmol* 66: 388—396, 1968.
- 6) **Sugita G, Tano Y, Machemer R, et al**: Intravitreal autotransplantation of fibroblasts. *Am J Ophthalmol* 89: 121—130, 1980.
- 7) **Radtke ND, Tano Y, Candler D, et al**: Simulation of massive periretinal proliferation by autotransplantation of retinal pigment epithelium cells in rabbits. *Am J Ophthalmol* 91: 76—87, 1981.
- 8) **Peters MA, Burke JM, Clowry M, et al**: Development of traction retinal detachments following intravitreal injection of retinal Muller and pigment epithelial cells. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 554—563, 1986.
- 9) **Hui YN, Sorgente N, Ryan SJ**: Posterior vitreous separation and retinal detachment induced by macrophages. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 225: 279—284, 1987.
- 10) **Compochiaro PA, Kaden IH, Vidaurri-Leal J, et al**: Cryotherapy enhances intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelium cells. *Arch Ophthalmol* 103: 434—436, 1985.
- 11) **Machemer R**: Experimental retinal detachment in the owl monkey: II. Histology of retina and pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 66: 396—410, 1968.
- 12) **Glaser BM, Cardin A, Biscoe B**: Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology* 94: 327—332, 1987.
- 13) **Sramek SJ, Wallow IN, Stevens TS, et al**: Immunostaining of preretinal membranes for actin, fibronectin, and glial fibrillary acidic protein. *Ophthalmology* 96: 835—841, 1989.
- 14) **Hargens AR**: Tissue Fluid Pressure and Composition, Baltimore, Williams & Wilkins, 77—85, 1981.
- 15) **Yamashita H, Hori S, Masuda K**: Population and proportion of component cells in preretinal membranes. *Jpn J Ophthalmol* 30: 269—281, 1986.
- 16) **De Juan E Jr, Humayun MS, Hatchel DL, et al**: Histopathology of experimental preretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1495—1503, 1989.
- 17) **田野保雄**: 血管新生と手術. *日眼会誌* 94: 1122—1147, 1990.
- 18) **Bonnet M**: Peripheral neovascularization complicating rhegmatogenous retinal detachments of long duration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 225: 59—62, 1987.
- 19) **Elnor SG, Elnor VM, Diaz-rohena R, et al**: Anterior proliferative vitreoretinopathy: Clinicopathologic, light microscopic, and ultrastructural findings. *Ophthalmology* 95: 1349—1357, 1987.
- 20) **Chen JC, Robertson E, Coonan P, et al**: Results and complications of pneumatic retinopexy. *Ophthalmology* 95: 601—608, 1987.