

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本眼科学会雑誌 (2000.12) 104巻12号:899～942.

黄斑疾患 黄斑疾患に対する新しい検査法—診断と治療への応用—

吉田晃敏, 廣川博之, 秋葉純, 門正則, 藤尾直樹, 小笠原博宣, 引地泰一, 石子智士, 今野優, 水本博之, 水本桂子, 森文彦, 五十嵐羊羽, 籠川浩幸, 長岡泰司, 竹田眞純, 花田一臣, 高宮央, 佐藤栄一, 堀川良高, 佐々木麻衣, 小澤隆幸, 横田陽匡, 西川典子, 福井勝彦, 中島進, Schepens Charles L, McMeel J Wallace, Trempe Clement L, Van de Velde Frans J, Feke Gilbert T, Riva Charles E, Petrig Benno L, 張野正誉

第 104 回 日本眼科学会総会 宿題報告Ⅲ

黄斑疾患

黄斑疾患に対する新しい検査法

—診断と治療への応用—

吉田 晃 敏

旭川医科大学眼科学講座

共同研究者

廣川 博之(旭川医科大学附属病院医療情報部)

秋葉 純, 門 正則, 藤尾 直樹, 小笠原博宣, 引地 泰一, 石子 智士

今野 優, 水本 博之, 水本 桂子, 森 文彦, 五十嵐羊羽, 籠川 浩幸

長岡 泰司, 竹田 眞純, 花田 一臣, 高宮 央, 佐藤 栄一, 堀川 良高

佐々木麻衣, 小澤 隆幸, 横田 陽匡, 西川 典子, 福井 勝彦(旭川医科大学眼科学講座)

中島 進(帯広畜産大学保健管理センター)

研究協力者

Charles L Schepens, J Wallace McMeel, Clement L Trempe, Frans J Van de Velde

Gilbert T Feke (Schepens Eye Research Institute, Boston)

Charles E Riva, Benno L Petrig (Institut de Recherche en Ophthalmologie, Sion, Switzerland)

張野 正誉(淀川キリスト教病院眼科)

要 約

黄斑疾患の診断と治療効果の判定には、形態変化と機能変化とを捕え得る検査法が必要である。本稿では、我々が最近 2 年間に行った研究成果を、第 1 部では、新しい診断法として黄斑部の形態および機能検査について述べた。第 2 部では、本来は検査法である手法を治療へ応用する試みについて述べた。以下にこれらの要約を記す。

第 1 部では、まず黄斑部の形態検査として、網膜厚と網膜の微細構造を retinal thickness analyzer (RTA), Heidelberg retina tomograph (HRT), optical coherence tomography (OCT) の 3 機種を用いて検討した。RTA では網膜厚の分布の把握がマップで表示できたが、出血や硬性白斑などにより正確に表示できないという欠点があった。HRT は網膜表面の微細な変化を捕えるのに有用であったが、その撮影時間が比較的長いことから、測定結果は固視微動に影響され、良い画像が得られないことがあった。OCT を用いた測定ではその解像力は良好であり、網膜の内部の構造や網膜硝子体界面の評価が可能であったが、出血などの混濁により測定光が減衰することがあった。RTA と OCT の再現性は良く、両者

の値はよく相関した。これらの 3 機種は、黄斑疾患の早期診断、治療効果の判定に有用と考えられた。今後、解像度の改善と三次元的な解析の実現が期待される。

Scanning laser ophthalmoscope (SLO) を用い、黄斑部における硝子体と網膜表層から深層までの観察が可能であることを示した。また、黄斑部の機能検査として、SLO を用いて、固視点の位置の判定、網膜局所感度、局所視力が測定できる新しいプログラムを開発し、これらの有用性と臨床的意義を述べた。

黄斑部の機能検査として、脈絡膜血流量 (CF), 黄斑周囲の網膜血流量 (RF), 中心窩脈絡毛細血管板の血流量 (CCF) の測定を行った。CF は、pulsatile ocular blood flow (POBF) を指標として測定した。加齢黄斑変性症 (AMD) の滲出型では、非滲出型 AMD や正常者に比べ有意に POBF の低下をみたことから、滲出型 AMD 患者では脈絡膜血流量が低下していること、この低下が hypoxia を惹き起こし、脈絡膜新生血管を誘発させる可能性が推測された。

RF は、laser Doppler velocimetry (LDV) を用いて測

別刷請求先：〒078-8510 旭川市緑が丘東 2-1-1-1 旭川医科大学眼科学講座 吉田 晃敏

(平成 12 年 10 月 4 日受付, 平成 12 年 10 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Akitoshi Yoshida, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 2-1 Midorigaoka Higashi, Asahikawa 078-8510, Japan

(Received October 4, 2000 and accepted in revised form October 11, 2000)

定した。LDV を用いて、糖尿病患者の RF を測定した結果、RF は網膜症の程度、罹病期間、治療によって変化することが明らかとなった。さらに、eye tracking system を装備した新しい LDV 装置を開発した。この装置の再現性は良好であった。CCF は、我々が新しく開発した Laser Doppler flowmetry (LDF) を用いて測定した。この装置は良好な再現性を示し、片眼のみ AMD を認める患者を対象として測定を行った結果、AMD 眼では他眼に比べ CCF が低下している例があることが判明した。また、片眼性の網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫 (ME) の患者の両眼の CCF を測定した結果、ME 眼では他眼に比べ有意に CCF が低下していた。

黄斑浮腫の発症に血液網膜柵 (BRB) の障害が関与しているかを検討するため、differential fluorophotometry を新しく開発した。すなわち、眼内の fluorescein と fluorescein monoglucuronide を同時に測定することで、BRB の内方透過性と外方透過性を検討した。糖尿病黄斑浮腫の患者では、内方透過性と外方透過性 (active transport) の両者が障害されていること (前者は亢進し、後者は低下していること) が明らかとなった。

第 2 部では、まず、新しい黄斑部光凝固法について述べた。すなわち、SLO に我々が開発した三次元 (x, y, z 軸) の eye-tracking を装備することで、固視不良眼に対しても、安全に光凝固が行えることを示した。

次に、AMD に対する光線力学療法 (PDT) に関して、

我々が開発した新しい色素を用いた動物実験の結果を示し、PDT の有用性を述べた。

最後に、我々が開発したバーチャルリアリティー技術を用いた硝子体手術のシミュレーションシステムについて述べた。このシステムを用いて、黄斑前膜の剝離や、黄斑部網膜下新生血管の抜去術のトレーニング法について、我々の新しい提案を示した。

本研究により、黄斑疾患に対する新しい検査法の有用性と、現在の問題点が明らかとなった。さらに、この分野における将来への展望を述べた。これらの検査法の確立は、新しい治療法の開発と密接に関連しており、医学と工学の益々の進歩により、黄斑疾患に対する診断技術と治療法が進歩することが期待される。(日眼会誌 104: 899-942, 2000)

キーワード: 網膜厚測定, 網膜厚解析装置, ハイデルベルグレチナトモグラフ, 光干渉断層計, 走査レーザー検眼鏡, 共焦点, 暗視野絞り, 固視点, 網膜局所感度, 中心外視力, 拍動性眼血流量, 脈絡膜血流量, 加齢黄斑変性症, レーザードップラ流速計, レーザードップラ流量計, 糖尿病患者, 黄斑浮腫, 血液網膜柵透過性, 硝子体蛍光測定法, 糖尿病黄斑浮腫, 光線力学療法, バーチャルリアリティー, 脈絡膜新生血管, 三次元網膜厚測定

A Review

New Examination Methods for Macular Disorders

—Application of Diagnosis and Treatment—

Akitoshi Yoshida

Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

Abstract

To establish a diagnosis or evaluate the efficacy of treatment for macular disorders, we need methods to evaluate the anatomical and functional changes of these disorders. In this article, we describe several studies that we have conducted for 2 years. In section 1, we report our new methods for making a diagnosis and evaluating visual function in macular disorders. In section 2, we describe our trials of these examination methods in treatment. Here is the summary of our results.

In section 1, to examine the structures of the macular area, we used a retinal thickness analyzer (RTA), a confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg Retina Tomograph, HRT), and optical coherence tomography (OCT) to measure retinal thickness and assess retinal microstructures. We compared retinal imaging analysis of various macular diseases obtained with these three instruments.

With the RTA, we obtained good three-dimensional macular images displayed on a retinal thickness map, but the retinal thickness map did not demonstrate the thickened retina with dense retinal hemorrhages, and high backscattering from hard exudates might obscure the vitreoretinal interface. The HRT three-dimensional topographic image clearly showed the undulation of the retinal surface. However, it took a relatively long time to obtain the HRT image, and we sometimes could not obtain good topographic images because of fixation movement. Examination with the OCT allows confirmation of the retinal cross-sectional structures, such as retinoschisis or cystoid spaces and the vitreomacular interface, such as vitreous traction, that cannot be detected using other conventional methods with high resolution, but high reflectivity from dense hemorrhages obscured the deeper layers of the retinal

structures. Measurement of retinal thickness obtained with both the RTA and OCT is highly reproducible, and there was significant correlation between the retinal thicknesses measured with the two instruments. We believe that these three instruments might contribute significantly to early, accurate diagnosis and better monitoring of the therapeutic effects of vitrectomy for macular diseases. In the future, if these fundus imaging analysis instruments can achieve higher resolution and can analyze three-dimensional retinal images, they will provide better information to clinically evaluate macular diseases.

We demonstrated vitreous examination and examination from the retinal surface to the deeper retinal layer at the macular area using a scanning laser ophthalmoscope (SLO). The SLO examination with an argon laser and a large confocal aperture was useful for conducting kinetic examination of the vitreous opacity above the macula. With a diode laser and a ring aperture (dark-field mode), it was possible to examine the retina from the deeper retinal layer to the choroids.

On the other hand, the SLO also allows us to conduct a functional examination of fixation. We demonstrated that the referred retinal locus of fixation may change during the follow-up period in patients whose central fixation is impaired due to macular disease, and we showed that the fixation behavior was related to the visual acuity. Therefore, the SLO is an ideal instrument for determining the visual field and the visual acuity before and after treatment in patients with macular disease, because of its precise localization of the examination point by directly observing the fundus and by monitoring fixation behavior. Our new program installed in the SLO allows us to complete the quantitative retinal sensitivity evaluation within 2 minutes, which is difficult to do using a conventional SLO program. Furthermore, we demonstrated for the first time that minute functional changes in the retina can be detected by the SLO under low background illumination. Such changes cannot be detected under conventional conditions. In addition, the extrafoveal visual acuity of normal subjects and patients with macular disease was studied using this new SLO program. The iso-acuity lines could be illustrated by summarizing these results in normal subjects. The SLO acuity of the horizontal meridian is significantly better than that of the vertical meridian, and even in the nasal area adjacent to the optic disc, an acuity of better than 0.1 could be achieved.

To evaluate macular function, we also investigated the blood flow of the choroid (CF), the retina

(RF), and the choriocapillaris at the fovea (CCF).

We investigated the CF in patients with age-related macular degeneration (AMD) using pulsatile ocular blood flow (POBF) measurements. In patients with exudative AMD, the POBF was significantly lower than in patients with nonexudative AMD or in control subjects. Decreased CF may play a role in the development of choroidal neovascularization in AMD.

RF was measured using laser Doppler velocimetry (LDV). We found that the RF in diabetes changes depending on the stage of diabetic retinopathy, the duration of diabetes, and the treatment of retinopathy. We developed a new LDV instrument equipped with an eye-tracking system, and demonstrated good reproducibility with this instrument. CCF was measured using the newly developed laser Doppler flowmetry (LDF), which also had good reproducibility. We measured CCF in patients with AMD in one eye, and found that the CCF in the eyes with AMD is sometimes lower than the CCF in normal eyes. We also measured CCF in patients with macular edema (ME) based on branch retinal vein occlusion in one eye, and found that CCF in these eyes was significantly lower than CCF in normal eyes.

To evaluate the dysfunction of the blood retinal barrier (BRB) in diabetic ME, we developed a new differential vitreous fluorophotometry that can simultaneously measure fluorescein and fluorescein monoglucuronide in the vitreous. We investigated the inward and outward permeability of the BRB in patients with diabetic ME. In patients with diabetic ME, the dysfunction of both the inward and the outward permeability of the BRB was demonstrated using differential vitreous fluorophotometry.

In section 2, we first presented the potential of the newly developed macular photocoagulation technique. We showed that it is possible to apply macular photocoagulation more safely using the SLO even in patients with unstable fixation, when it is performed in combination with the new three dimensional eye-tracking system.

We then presented the results of photodynamic therapy (PDT) used to treat choroidal neovascularization (CNV) in an animal model using a new photosensitizer developed by us.

Finally, we demonstrated the newly developed vitreous surgery simulation system using virtual-reality technology. The simulator can provide ophthalmologists with a new surgical training method for preretinal membrane peeling and CNV removal.

From these studies, we showed the value of the new instruments for examining patients with macu-

lar disorders, pointed out problems that face our clinicians, and proposed new goals for the future. Establishment of these new examinations can provide the basis for the development of new treatments. Advances in medical technology will enable diagnosis and treatment of macular disorders to be more progressive. (J Jpn Ophthalmol Soc 104 : 899—942, 2000)

Key words : Retinal thickness measurement, Retinal thickness analyzer, Heidelberg retina tomograph, Optical coherence tomography, Scanning laser ophthalmoscope,

Confocal, Dark-field, Fixation, Focal retinal sensitivity, Extrafoveal visual acuity, Pulsatile ocular blood flow, Choroidal blood flow, Age-related macular degeneration, Laser Doppler velocimetry, Laser Doppler flowmetry, Diabetes, Macular edema, Blood retinal barrier, Differential vitreous fluorophotometry, Diabetic macular edema, Photodynamic therapy, Virtual-reality technology, Choroidal neovascularization, Three dimensional retinal thickness measurement

第1部 新しい診断法

I 黄斑部の形態検査

1. 網膜厚測定

近年、眼底の形態画像解析と呼ぶべき様々な手法が開発され、いくつかの装置が臨床応用されている。これらの装置を用いると網膜厚の客観的な定量が可能になり、また、解像度が良いことから網膜厚の微細な変化も検知できるようになってきた。眼底の形態画像解析装置として代表的なものに、網膜厚解析装置 (retinal thickness analyzer, RTA)、ハイデルベルグ・レチナ・トモグラフ (Heidelberg retina tomograph, HRT)、光干渉断層計 (optical coherence tomography, OCT) がある。

RTA の基本原理は、レーザー細隙灯顕微鏡である¹⁾。照射細隙光として、ヘリウムネオンレーザー (543 nm) を用いることにより脈絡膜からの散乱を抑え、網膜の光学的切断面を観察する。網膜厚とは、網膜硝子体界面の反射と網膜脈絡膜界面からの反射との距離と定義している。網膜厚は、細いレーザー細隙光を網膜に斜めから照射し、これを一定の角度で撮影記録し、画像解析することで得られる。HRT は共焦点走査レーザー検眼鏡であり、共焦点法により得られた眼底の断層の画像を再構築し、三次元的に表示、解析することができる装置である²⁾。OCT は、超音波ではなく光を利用している点を除いては、超音波 B モードに類似している³⁾。光源として波長 850 nm の近赤外線低干渉ビームを用いている。この低干渉ビームは測定光と参照光に分離され、測定光は網膜脈絡膜の各層で反射したのち、反射測定光として戻る。反射測定光と参照光の干渉現象を利用して、反射測定光の時間的ずれと強度を検出し、これを画像化する装置である。現在市販されている装置の解像力は網膜面の垂直方向で 10~20 μm とされており、網膜各層をある程度判別することができる。

今日までそれぞれの眼底形態画像解析装置の臨床応用は報告⁴⁾されているが、同一症例に対する各装置の評価

表1 本論文の目次

第1部新しい診断法
I 黄斑部の形態検査
1. 網膜厚測定
2. 表層から深層までの観察
II 黄斑部の機能検査
1. 局所機能検査
1) 固視点
2) 局所感度
3) 局所視力
2. 眼循環の測定
1) Pulsatile ocular blood flow
2) 黄斑周囲の網膜血流量
3) 中心窩脈絡毛細血管板の血流量
3. 血液網膜柵の透過性機能検査
第2部治療への応用
I 新しい黄斑部光凝固法
II 黄斑変性に対する新しい治療法
III 硝子体手術シミュレータ
IV 結びに

については、一定の見解がない。そこで、我々はこれらの装置を用いて各種の黄斑疾患を検査し、その画像を比較検討することによって、臨床で使用する上での各装置の特徴を明らかにした。次に、網膜厚の絶対値を測定できる RTA と OCT を同一症例に用い、両者の装置の再現性、一致性について検討した。さらに、黄斑疾患に対する診断、手術の評価に関し、眼底形態画像解析装置の有用性を検討した。

1) 方法と対象

(1) 黄斑疾患に対する3機種と比較

糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈分枝閉塞症、加齢黄斑変性、中心性漿液性網脈絡膜症などの黄斑疾患を対象とし、同一日に3機種の眼底形態画像解析装置を用いて得られた画像を比較検討した。

RTA (RTA version 2.13, Talia 社, イスラエル) では、幅 20 μm、長さ 2 mm のレーザー細隙光で網膜の断層像を得ることができる。このレーザー細隙光が一度の測定で、200 μm 間隔に網膜を走査することによって、網膜上

の 2 mm 四方の面積に相当する範囲の網膜断層像撮影が可能であり、その範囲の網膜厚を解析 (RTA Analysis version 6.30, Talia 社) することができる。RTA 装置の内部には固視指標が 9 つあることから、それぞれの指標を順に固視することにより、9 回の測定で網膜上の 6 mm 四方の面積に相当する範囲の網膜厚を解析することができ、三次元マップとして表示させることができる。

HRT (HRT version 2.01, Heidelberg Engineering 社, ドイツ) は、光源として波長 670 nm のダイオードレーザーを使用している。HRT 装置では、共焦点システムが用いられており、これは眼底の焦点面からのみの反射の検出を可能にするものである。HRT では、網膜を硝子体側から網膜色素上皮側に等間隔の 32 個の画像系列として記録し、その画像から三次元画像が構築される。走査範囲は、 $10 \times 10^\circ$ 、 $15 \times 15^\circ$ 、および $20 \times 20^\circ$ から選択し、一度の画像獲得に 1.6 秒を要する。

OCT (OCT 2000 version A 4.01, Carl Zeiss-Humphrey 社, 米国) は、眼底後極部を観察しながら、任意の部位の断層像を得ることができる。走査形式として、黄斑部には直線走査が適しており、 360° あらゆる角度での走査が可能である。直線走査の長さは、1.0~7.8 mm で自由に選択できるので、病変部の大きさによって走査の長さを変えて測定することができる。OCT によって得られた網膜断層像は、反射光の信号強度に応じて疑似的に二次元的なカラー画像として表示される。

(2) RTA と OCT 両装置による正常人黄斑部網膜厚測定の一貫性、再現性、一致性³⁾

若年正常有志者 12 名 (20~33 歳) を対象として、RTA と OCT 両装置による黄斑部網膜厚測定の一貫性を検討し、両装置による網膜厚を比較した。

RTA では、9 つある固視指標のうち中央の指標のみを用いて、固視点 (中心窩) を中心とした 2 mm 四方の範囲の網膜厚を解析した。黄斑部網膜厚は、解析した 2 mm 四方の範囲の中央近くにある最小の値とした。

OCT では、固視点 (中心窩) を中心とした垂直の 3.44 mm の直線走査を用いた。黄斑部網膜厚は、コンピュータが解析した網膜厚のうち、中央の最小の値とした。

検者は 2 名で、1 名は両装置の操作に熟練した者で、1 名は初心者とした。まず、熟練者が RTA を用いて被検者の両眼の網膜厚解析をそれぞれ 3 回繰り返した。次に、初心者が同様に RTA を用いて、両眼の網膜厚解析をそれぞれ 3 回行った。さらに、同様に熟練者、初心者が RTA による被検者の両眼の網膜厚解析を行った。それぞれの検者間の検査の間には、被検者はスリット台から顔を離し、RTA 装置はその都度セットし直した。次に、OCT を用いた両眼の網膜厚解析を RTA と同様に熟練者、初心者がそれぞれ 3 回ずつ、2 回繰り返し施行した。

3 回の測定から得られた黄斑部網膜厚の平均値をそれぞれの装置の各検者の黄斑部網膜厚とした。それぞれの

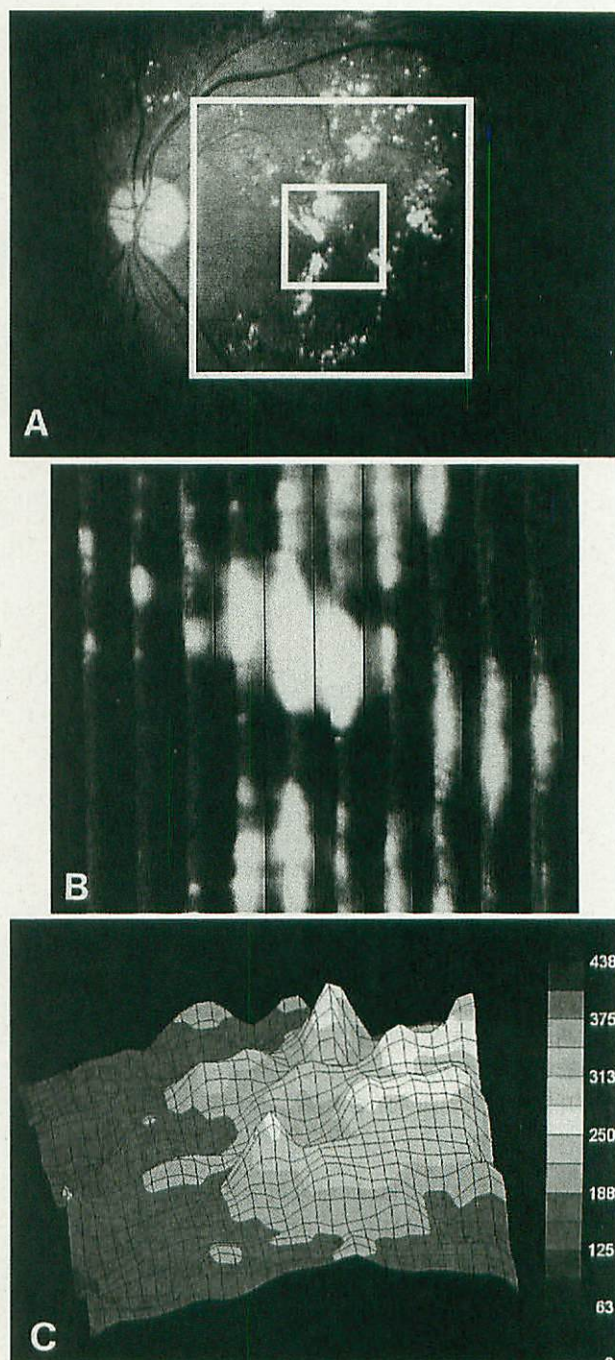


図 1 左眼増殖糖尿病網膜症。

A: 黄斑部に硬性白斑がみられる。内側の小さい正方形は、網膜厚解析装置 (RTA) の一度の走査で測定できる 2 mm 四方の面積であり、外側の大きい正方形は、9 回の走査で網膜厚を測定できる 6 mm 四方の面積に相当する。

B: retinal thickness analyzer (RTA) の一回の走査で測定できる 2 mm 四方の網膜断面像。硬性白斑の強い反射があるが、網膜肥厚がみられる。

C: RTA で得られた 6 mm 四方の網膜厚の三次元マップ。中心窩陥凹は検出されず、中心窩の上耳側の輪状網膜症に一致した部分の網膜肥厚が把握できる。

装置における、同一検者内または検者間の黄斑部網膜厚の測定値の差の絶対値を、測定値の平均値で除した値を再現性の指標とした。RTA と OCT 両装置の黄斑部網膜

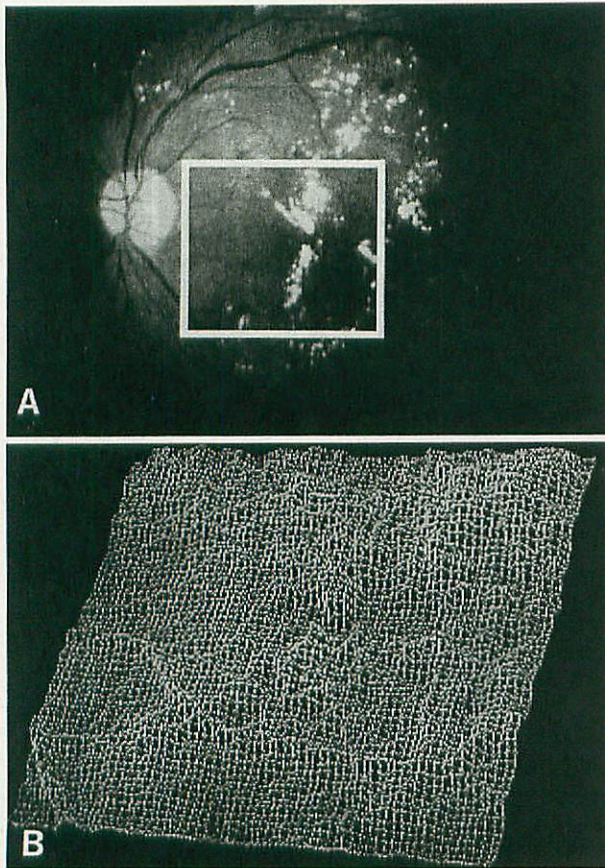


図2 左眼増殖糖尿病網膜症.

A: 図1と同じ症例. 正方形は, Heidelberg retina tomograph (HRT) で測定した範囲を示す.
 B: HRT で得られた網膜表面の三次元画像. 網膜表面の凹凸は, 網膜色素上皮層に変化がないと考えられる症例において, 網膜厚を反映していると考えられる. 中心窩の上耳側に網膜表面の隆起が検出されている.

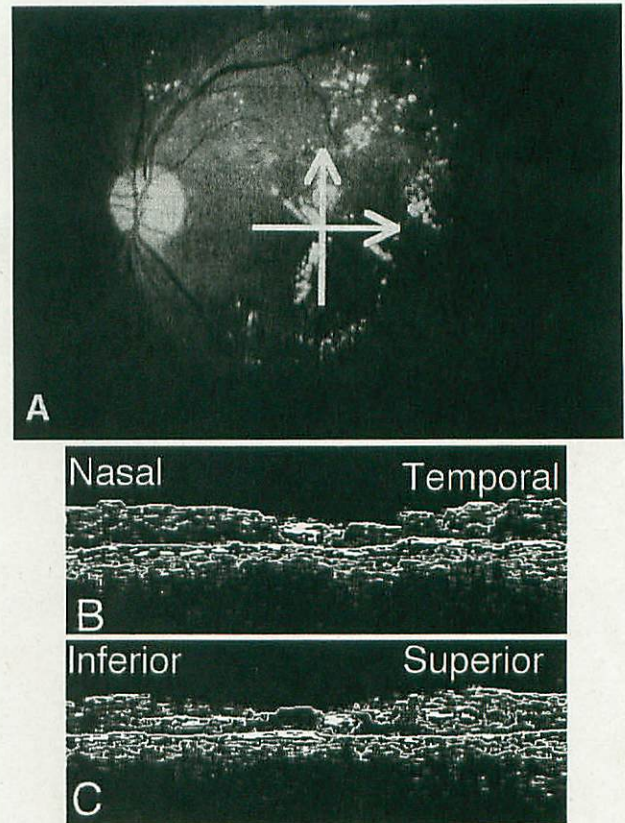


図3 左眼増殖糖尿病網膜症.

A: 図1, 2と同じ症例. 矢印は, 光干渉断層計(OCT)で測定した部位を示す.
 B: OCTの水平走査で得られた網膜断面像. 網膜色素上皮層と網膜表面にみられる白線の距離を解析することによって網膜厚が実測できる. 中心窩に硬性白斑による高い反射が描出され, 中心窩の陥凹はみられない.
 C: OCTの垂直走査で得られた網膜断面像. 画像の左側が下方網膜で, 右側が上方の網膜である.

厚の一致性については, 回帰分析を用いた.

(3) 黄斑疾患の診断

網膜硝子体界面および網膜内構造の評価に OCT を用いた. 対象として, 特発性黄斑円孔, 黄斑円孔網膜剥離⁶⁾, 強度近視の症例を用いた.

また, HRT と OCT を用いて, それぞれの機種で特発性黄斑円孔と偽円孔の鑑別を試みた. HRT を用いた検討の対象は, 特発性黄斑円孔 15 例 15 眼, 偽円孔 12 例 12 眼であり⁷⁾, OCT を用いた検討の対象は, 特発性黄斑円孔 28 例 30 眼, 偽円孔 17 例 20 眼であった.

(4) 黄斑疾患に対する治療評価

ピット黄斑症候群の症例に硝子体手術, ガスタンボナーテを施行し, 手術前後の網膜内構造の状態の把握を OCT を用いて行った⁸⁾.

特発性黄斑円孔に対する硝子体手術の効果を評価するために, 連続症例 32 眼の術後の黄斑部形態を OCT を用いて解析した.

黄斑浮腫に対する硝子体手術の効果を評価するために, 手術前後の黄斑部網膜厚を OCT を用いて解析した.

糖尿病黄斑浮腫の連続症例 8 例 12 眼および網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫の連続症例 13 例 13 眼を対象とした.

2) 結果

(1) 黄斑疾患に対する 3 機種と比較代表的な症例を供覧する.

症例 1 は 55 歳男性で, 左眼黄斑浮腫を伴う増殖糖尿病網膜症である. 視力は矯正 0.5 であり, 黄斑部に硬性白斑および輪状網膜症がみられた(図 1 A). RTA による 2 mm 四方の面積に相当する範囲の網膜断層像では(図 1 B), 硬性白斑に一致した網膜からの強い反射と, 網膜肥厚および中心窩陥凹の消失がみられた. RTA による 6 mm 四方の面積に相当する範囲の網膜厚の三次元マップでは, 網膜厚の分布とその拡がり把握できた(図 1 C). HRT による眼底後極部 20×20° の範囲の走査により構築された三次元画像では(図 2 A), 中心窩の耳側の網膜表面の隆起が描出されている(図 2 B). OCT による固視点(中心窩)を中心とした水平および垂直 3.44 mm の走

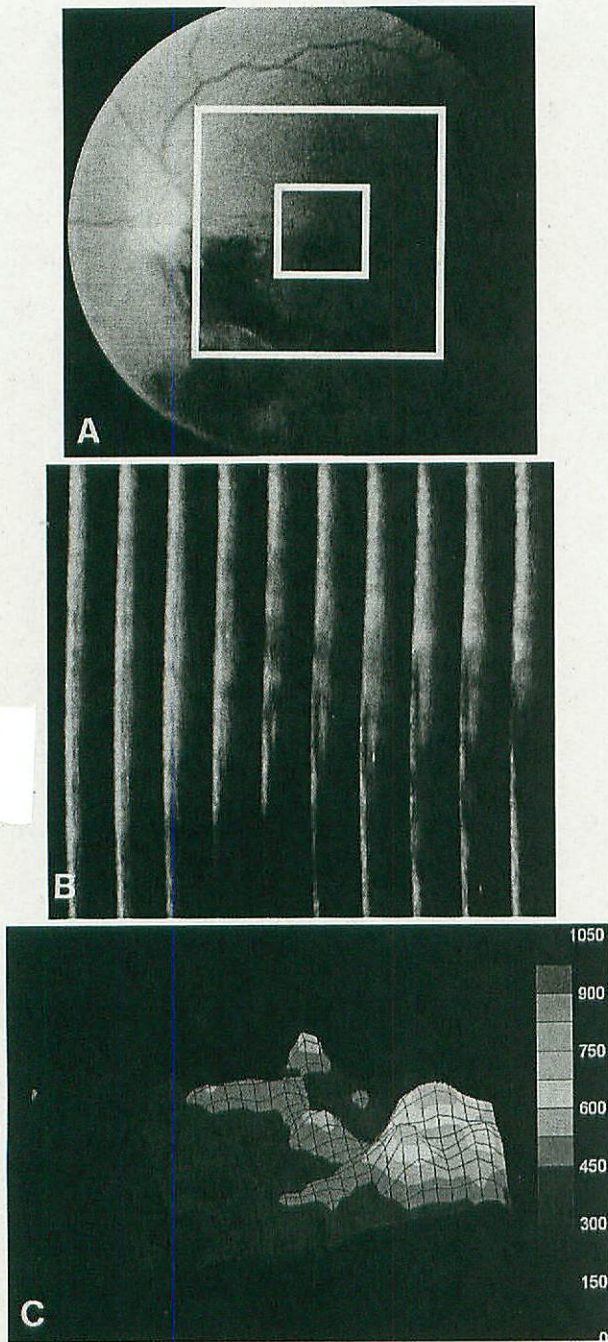


図 4 左眼囊胞様黄斑浮腫を伴う網膜静脈分枝閉塞症。
 A：下耳側に火焰状出血がみられる。2つの正方形は RTA の測定範囲を示す。
 B：RTA で測定した固視点を中心とした 2 mm 四方の網膜断面像。強い網膜出血のため、レーザー光が網膜を透過できず、網膜色素上皮層からの反射が得られない。
 C：RTA で得られた 6 mm 四方の網膜厚の三次元マップ。網膜出血の特に強い視神経乳頭下耳側の網膜厚は薄く評価されている。

査で得られた網膜断面像では(図 3 A), 硬性白斑による高い反射が描出され, その後方の反射は光が遮られて暗くなっていた(図 3 B, C)。

症例 2 は 60 歳男性で, 左眼囊胞様黄斑浮腫を伴う網膜静脈分枝閉塞症である。視力は矯正 0.4 であり, 下耳側に

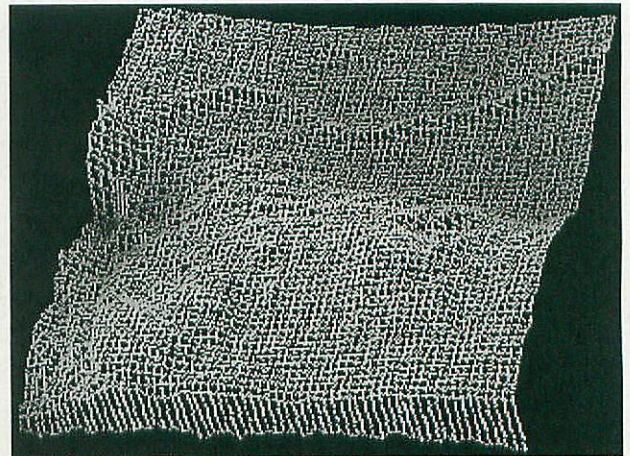


図 5 左眼囊胞様黄斑浮腫を伴う網膜静脈分枝閉塞症の HRT 画像。
 図 4 と同じ症例の HRT 画像。網膜出血に一致した網膜表面の隆起が描出されているが, 囊胞様黄斑浮腫は陥凹となっている。



図 6 左眼囊胞様黄斑浮腫を伴う網膜静脈分枝閉塞症の OCT 画像。
 図 4, 5 と同じ症例。OCT の垂直走査で得られた網膜断面像。画像の左側が下方網膜で, 右側が上方の網膜である。中心窩の下方に網膜出血による高い反射がみられるが, 囊胞腔が明瞭に描出されている。

火焰状網膜出血がみられた(図 4 A)。RTA による網膜断面像では, 網膜の表層の出血のため, レーザー光が網膜を透過できず(図 4 B), 網膜厚の三次元マップでは, 網膜厚が薄く評価された(図 4 C)。HRT による眼底後極部 20×20°の三次元画像では, 火焰状網膜出血に一致した網膜表面の隆起が描出されたが, 囊胞腔の硝子体側の壁が描出されないため, 黄斑浮腫が陥凹として表現された(図 5)。OCT による固視点(中心窩)を中心とした垂直 3.44 mm の走査で得られた網膜断面像では, 網膜出血による高い反射が描出され, その後方の反射は光が遮られて暗くなったが, 囊胞腔が明瞭に捕えられた(図 6)。

症例 3 は 78 歳男性で, 左眼の加齢黄斑変性である。視力は矯正 0.05 であり, 黄斑部に円盤状網脈絡膜萎縮, 軟性ドローゼンがみられた(図 7 A)。RTA による網膜断面像は固視点を中心に走査されるので, 固視点が黄斑部の鼻側に移動している本症例においては, 網膜厚の三次元マップが視神経乳頭部を含んでしまい, その部位は解析

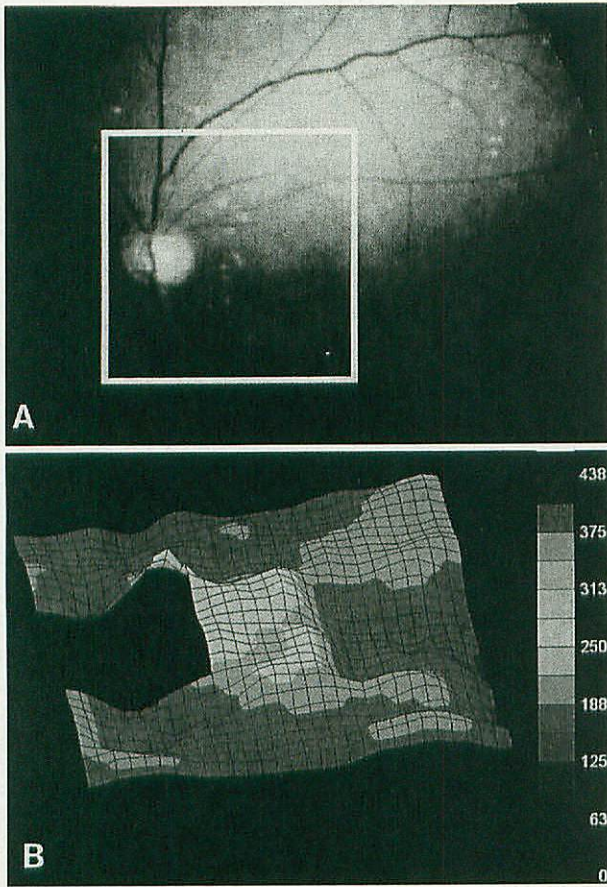


図7 左眼加齢黄斑変性.

A: 黄斑部に円盤状網脈絡膜萎縮巣があり, 軟性ドレーゼンがみられる. 正方形は, RTA の測定範囲である. RTA は固視点を中心とした走査であり, 本症例では固視点が網脈絡膜萎縮巣の鼻側に移動していた.
 B: RTA で得られた6mm 四方の網膜厚の三次元マップ. 固視点の移動のため, 視神経乳頭部も走査してしまい, その部位は解析できなかった. 本来の黄斑部の網膜の非薄化が描出されている.

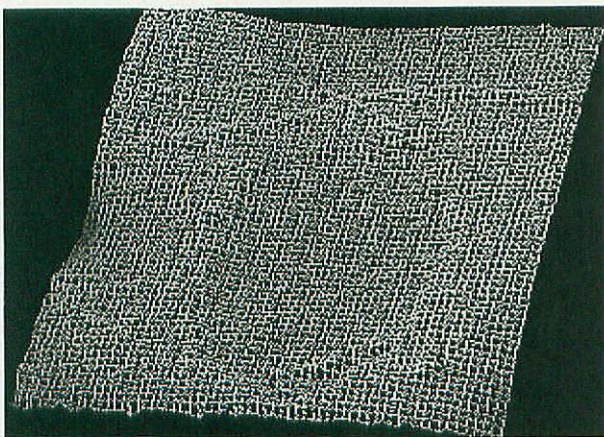


図8 左眼加齢黄斑変性の HRT 画像.

図7と同じ症例の HRT 画像. 円盤状網脈絡膜萎縮巣に一致した網膜表面の陥凹が描出されている.



図9 左眼加齢黄斑変性の OCT 画像.

図7,8と同じ症例. OCT の水平走査で得られた網膜断面画像. 固視点が画像の中心であり, 固視点の耳側に円盤状網脈絡膜萎縮巣に一致した網膜の非薄部が描出されている.

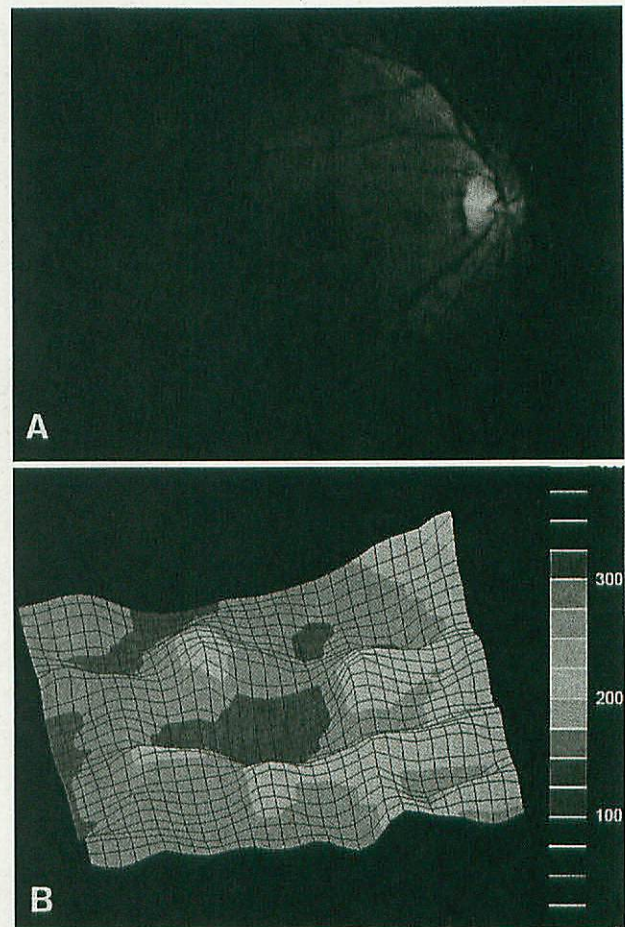


図10 右眼中心性漿液性網脈絡膜症.

A: 黄斑部に漿液性網膜剥離がみられる.
 B: RTA で得られた6mm 四方の網膜厚の三次元マップ. 漿液性剥離があるが網膜厚の変化としては検出されず, 中心窩の陥凹も保たれているのがわかる.

できなかった(図7B). HRT による眼底後極部 20×20°の三次元画像では, 後極部の撮影部位を任意に選択することができ, 円盤状網脈絡膜萎縮に一致した網膜表面の陥凹を撮影部位の中央に描出することが可能であった(図8). OCT による固視点を中心とした水平 2.83 mm の走査で得られた網膜断層像では, 網脈絡膜萎縮部の網膜の非薄化が検出された(図9).

症例4は44歳の男性で, 右眼の中心性漿液性網脈絡膜

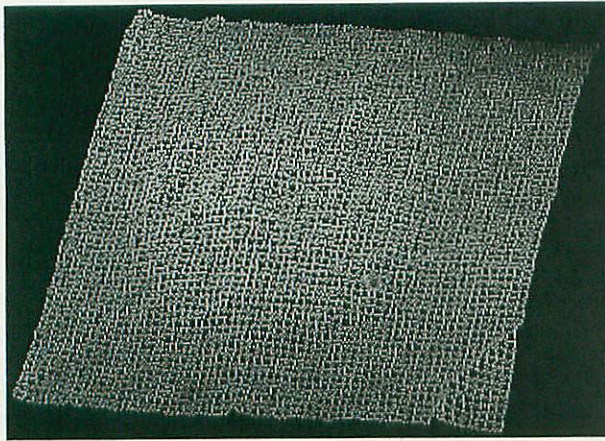


図 11 右眼中心性漿液性網脈絡膜症の HRT 画像。
図 10 と同じ症例の HRT 画像。漿液性網膜剥離に一致した網膜表面の隆起が描出されている。

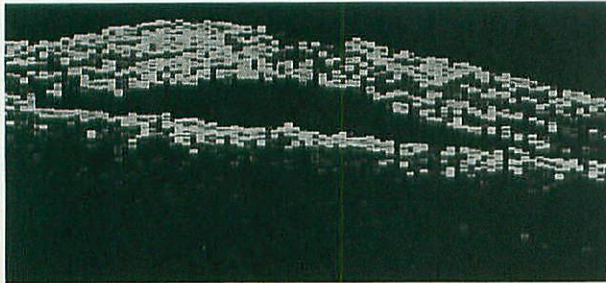


図 12 左眼加齢黄斑変性の OCT 画像。
図 10, 11 と同じ症例, OCT の垂直走査で得られた網膜断面画像。網膜下液が低い反射として描出されており, その下に網膜色素上皮層からの反射がみられる。

症である。視力は矯正 0.9 であり, 黄斑部に漿液性網膜剥離がみられた(図 10 A)。RTA による網膜断面像では, 網膜厚に変化がなく, 中心窩の陥凹も保たれていたため, 網膜厚の三次元マップでは正常と同様の結果となった(図 10 B)。HRT による眼底後極部 20×20°の三次元画像では, 漿液性網膜剥離に一致した網膜表面の隆起が描出された(図 11)。OCT による固視点を中心とした垂直 3.44 mm の走査で得られた網膜断面像では, 網膜下液が低い反射として検出された(図 12)。

(2) RTA と OCT 両装置による正常人黄斑部網膜厚測定の一貫性

RTA を用いた熟練者の網膜厚測定値の 1 回目は 77~154 μm(平均 109 μm)であり, 2 回目の測定値は 77~153 μm(平均 108 μm)であった。熟練者の 2 回の測定値の再現性は 5.0±0.9%(平均値±標準誤差)であった。初心者の網膜厚測定値は, それぞれ 69~144 μm(平均 108 μm)と 69~141 μm(平均 107 μm)であり, 2 回の測定値の再現性は 3.4±0.7%であった。2 名の検者内網膜厚測定値の再現性に有意差はなく, 1 回目の測定値の検者間の再現性は 6.9±1.3%であった。

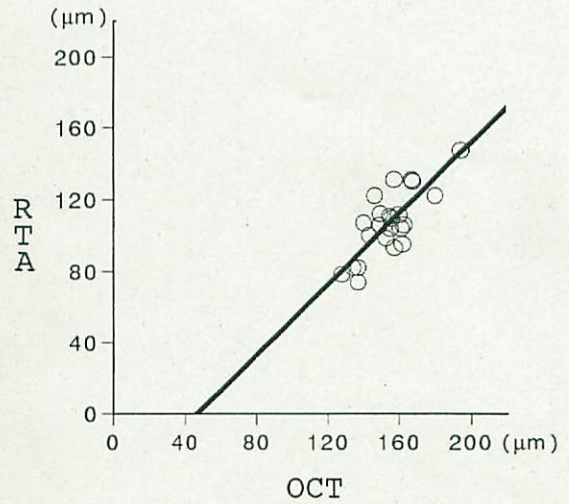


図 13 RTA と OCT 両装置による黄斑部網膜厚の回帰分析。
正常人の黄斑部網膜厚は RTA では OCT よりもおよそ 46 μm 小さく解析されてしまう。

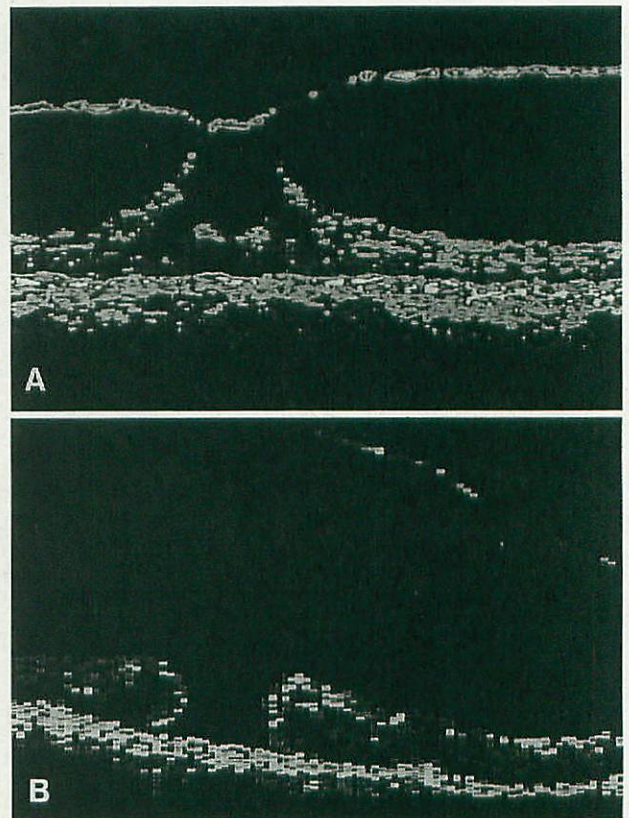


図 14 OCT による黄斑円孔の形成過程。
A : OCT の垂直走査で得られた切迫黄斑円孔の網膜断面画像。黄斑円孔縁を牽引する後部硝子体膜が描出されている。
B : OCT の垂直走査で得られた網膜断面画像。A の 3 か月後には黄斑円孔が完成し, 後部硝子体剥離がみられる。

OCT を用いた熟練者の網膜厚測定値の 1 回目は 121~194 μm(平均 155 μm)であり, 2 回目の測定値は 131~189 μm(平均 155 μm)であった。熟練者における 2 回の

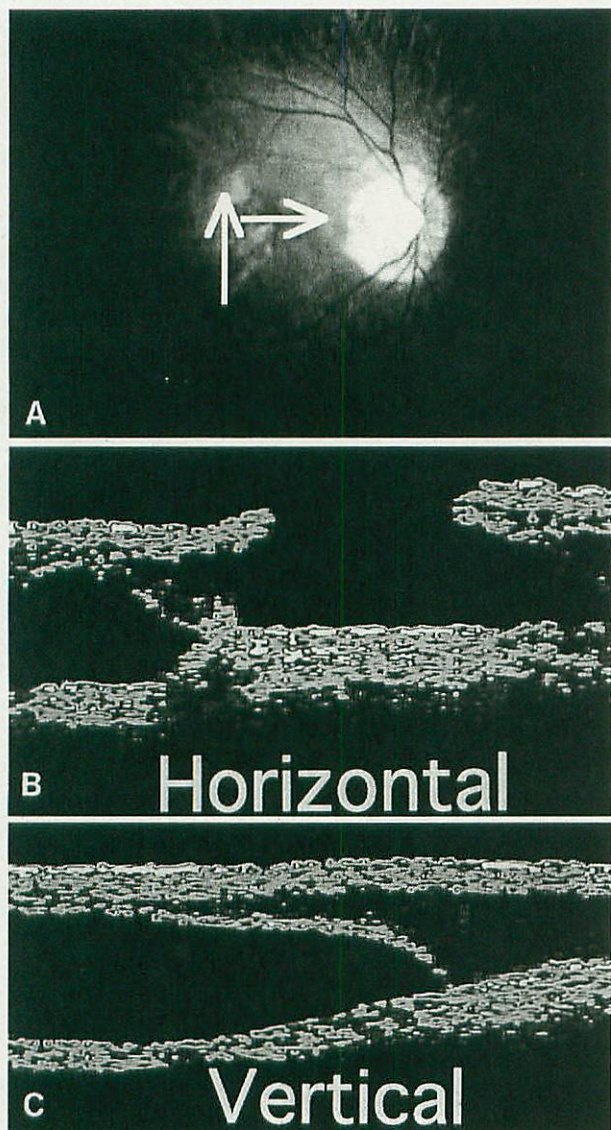


図 15 右眼強度近視に伴う黄斑円孔網膜剥離。

- A：黄斑円孔と網膜剥離がみられる。
 B：OCTの水平走査で得られた網膜断面像。網膜剥離がみられる。
 C：OCTの垂直走査で得られた網膜断面像。画像左側の網膜下方は網膜剥離であるが、右側の網膜上方は網膜分離であった。

測定値の再現性は $4.5 \pm 0.8\%$ であった。初心者の網膜厚測定値は、それぞれ $126 \sim 192 \mu\text{m}$ (平均 $155 \mu\text{m}$) と $126 \sim 201 \mu\text{m}$ (平均 $156 \mu\text{m}$) であり、2回の測定値の再現性は $1.8 \pm 0.3\%$ であった。2人の検者内の網膜厚測定値の再現性に有意差はなく、1回目の測定値の検者間の再現性は $3.7 \pm 0.6\%$ であった。

RTAとOCT両装置の黄斑部網膜厚の回帰分析では、両者の測定値に有意な相関(信頼係数 0.629 , $p < 0.0001$)がみられた(図13)。この回帰直線の傾きは 0.99 であり、Y切片は $-46.0 \mu\text{m}$ であった。すなわち、正常人の黄斑部網膜厚はRTAではOCTよりも約 $46 \mu\text{m}$ 小さく解析されることが判明した。

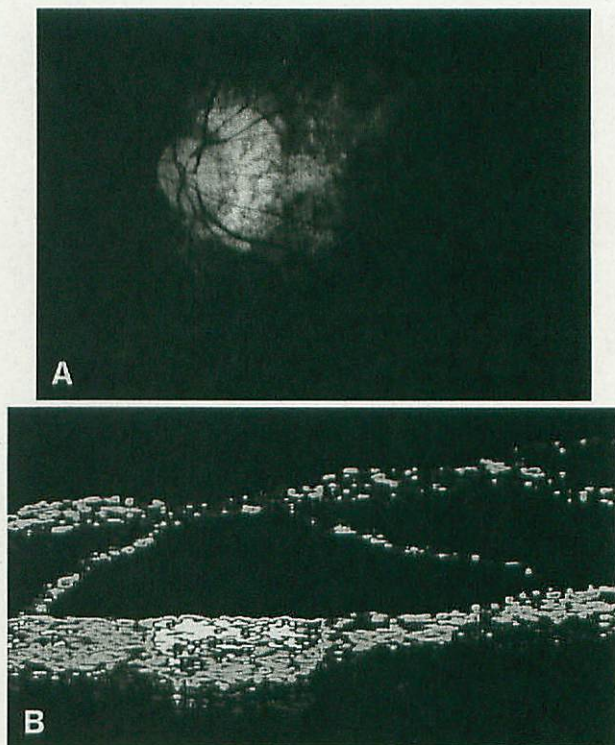


図 16 左眼強度近視網膜分離症。

- A：黄斑部に近視性網脈絡膜変性萎縮があるが、検眼鏡的に網膜剥離はみられない。
 B：OCTの水平走査で得られた網膜断面像。中心部に網膜剥離とその周囲に網膜分離が描出されている。

(3) 黄斑疾患の診断

代表的な症例を供覧する。

症例5は64歳女性で、右眼の特発性黄斑円孔である。視力は矯正 0.7 であった。OCTによる固視点を中心とした垂直 3.44 mm の走査で得られた網膜断面像では、黄斑円孔縁を牽引する後部硝子体膜が描出された(図14A)。同症例では3か月後に切迫黄斑円孔から黄斑円孔が形成され、OCTによる網膜断面像では完成した黄斑円孔と網膜から離れた位置に後部硝子体膜が描出された(図14B)。

症例6は51歳女性で、右眼の強度近視に伴う黄斑円孔網膜剥離である。視力は矯正 0.05 であり、黄斑部に全層黄斑円孔およびその周囲の3乳頭径の網膜剥離がみられた(図15A)。黄斑円孔を中心とした水平 2.83 mm の走査で得られた網膜断面像では、網膜色素上皮層から全層網膜が剥離しており、また、この2層が架橋されていることが描出された(図15B)。網膜剥離部の垂直 3.44 mm の走査で得られた網膜断面像では、剥離上方部は網膜分離であり、剥離下方部は網膜剥離であり、網膜分離と網膜剥離が同時に存在していることが判明した(図15C)。

症例7は67歳女性で、左眼の強度近視である。視力は矯正 0.1 であり、黄斑部に近視性網脈絡膜変性萎縮がみられた(図16A)。固視点を中心とした水平 5.00 mm の走査で得られた網膜断面像では、中心部の薄い網膜剥離

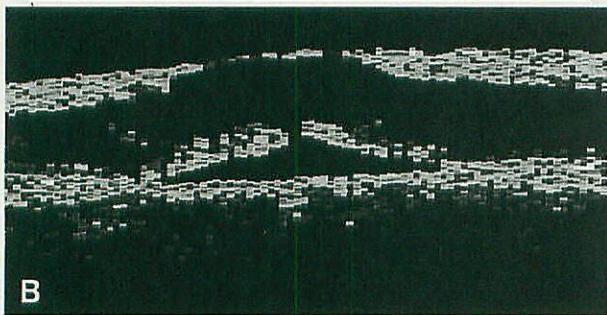
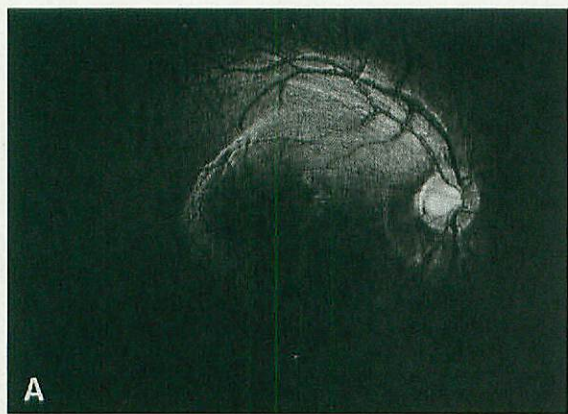


図 17 右眼ピット黄斑症候群。

A: 黄斑部に分層孔があり, 視神経ピットから黄斑部を含み耳側血管アーケードに達する網膜隆起があった。
B: OCT の水平走査で得られた網膜断面像。中心窩に網膜外層孔があり網膜剥離はその下に限局しており, その周囲に網膜分離が広がっている。

とその周囲に網膜分離が存在していることが描出された(図 16 B)。

特発性黄斑円孔と偽円孔の鑑別には, HRT と OCT のそれぞれの装置が有用であった。HRT を用いた黄斑円孔と偽円孔の面積は, それぞれ $0.27 \sim 0.66 \text{ mm}^2$ (平均 0.41 mm^2), $0.08 \sim 0.57 \text{ mm}^2$ (平均 0.17 mm^2) であり, 黄斑円孔の面積は偽円孔に比べて有意に大きかった ($p < 0.05$)。また, HRT による黄斑円孔と偽円孔の円孔表面から円孔底までの最大の深さは, それぞれ $98 \sim 252 \mu\text{m}$ (平均 $156 \mu\text{m}$), $39 \sim 102 \mu\text{m}$ (平均 $57 \mu\text{m}$) であり, 有意差がみられた ($p < 0.01$)。一方, OCT を用いた黄斑円孔と偽円孔の円孔径は, それぞれ $89 \sim 1,072 \mu\text{m}$ (平均 $556 \mu\text{m}$), $289 \sim 933 \mu\text{m}$ (平均 $521 \mu\text{m}$) であり, 両者に有意差はみられなかったが, 中心窩厚を比較すると黄斑円孔の $0 \mu\text{m}$ に対し, 偽円孔では $74 \sim 182 \mu\text{m}$ (平均 $136 \mu\text{m}$) であり, 明らかな違いが検出された。また, OCT による網膜断面像を検討すると, 黄斑円孔では円孔周囲に嚢胞腔がみられ, 円孔縁は鈍であり, 硝子体腔中に蓋が観察されることがあることなど, 鑑別に有用であった。

(4) 黄斑疾患に対する治療評価
代表的な症例を供覧する。

症例 8 は 18 歳女性で, 右眼の黄斑円孔, 網膜剥離治療目的で紹介された。視力は矯正 0.1 であり, 視神経に 8 分

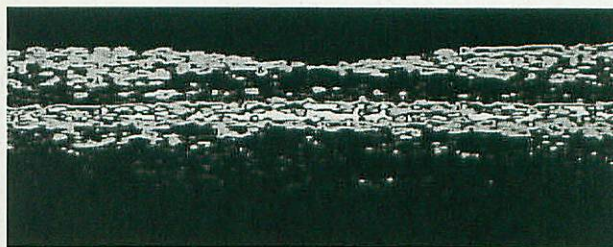


図 18 右眼ピット黄斑症候群。

図 17 と同じ症例の硝子体手術後 4 か月の OCT の水平走査で得られた網膜断面像。網膜分離は完全に消失し, 中心窩陥凹も正常に復している。

の 1 乳頭径のピットがあり, ピットから黄斑部を含み耳側血管アーケードに達する網膜の隆起と黄斑部に分層孔がみられた(図 17 A)。OCT による中心窩を横切る水平 3.44 mm の走査で得られた網膜断面像では, 網膜厚が $618 \mu\text{m}$ であり, 中心窩に網膜外層孔があり, その下に網膜剥離は限局していた。網膜分離が後極部から視神経乳頭までつながっており, 網膜分離を架橋している組織があることが描出された(図 17 B)。同症例に硝子体切除術, 硝子体ガス注入術を施行し, 術後約 3 週間腹臥位とした。術後 2 か月目に視力は 0.2 となり, OCT による網膜厚が $225 \mu\text{m}$ となったが, 丈の低い網膜分離は残存していた。さらに術後 4 か月に視力は 0.8 となり, 網膜厚が $160 \mu\text{m}$ に回復し, 網膜分離は消失し, 中心窩の陥凹も正常に戻った(図 18)。

特発性黄斑円孔に対して, 白内障手術を併用しない硝子体切除術, 自己血清滴下, 硝子体ガス注入術を施行し, 術後 3 週間腹臥位とした。連続 32 眼において, 31 眼で円孔閉鎖が得られた。視力の 2 段階以上の上昇が得られたものは 24 眼 (75%) であり, このうち視力 0.5 以上が 19 眼 (59%), 0.7 以上は 13 眼 (41%) であった。視力不変であったものは 6 眼 (19%), 視力が低下したものは 1 眼 (3%) であった。術後 OCT により中心窩を横切る走査で得られた網膜断面像から, その形態を 4 つに分類した。すなわち, 正常眼の中心窩の陥凹と同様の形態を呈する正常陥凹型, 中心窩の陥凹をみるが, 一方の陥凹縁が鋭となっている急峻型, 中心窩の陥凹の両端ともに鋭となっている平底型および中心窩の陥凹をみない無陥凹型の 4 つである。正常陥凹型は 20 眼 (63%) あり, 中心窩網膜厚は $73 \sim 196 \mu\text{m}$ (平均 $139 \mu\text{m}$) であり, 視力は $0.1 \sim 1.2$ (平均 0.6) であった。急峻型は 7 眼 (22%) あり, 中心窩網膜厚は $87 \sim 174 \mu\text{m}$ (平均 $120 \mu\text{m}$) であり, 視力は $0.3 \sim 1.0$ (平均 0.7) であった。平底型は 3 眼 (9%) あり, 中心窩網膜厚は $40 \sim 51 \mu\text{m}$ (平均 $45 \mu\text{m}$) であり, 視力は $0.2 \sim 0.4$ (平均 0.2) であった。無陥凹型は 1 眼 (3%) のみであり, 中心窩網膜厚は $226 \mu\text{m}$ であり, 視力は 0.1 であった。

糖尿病黄斑浮腫に対して, 白内障手術を併用しない硝

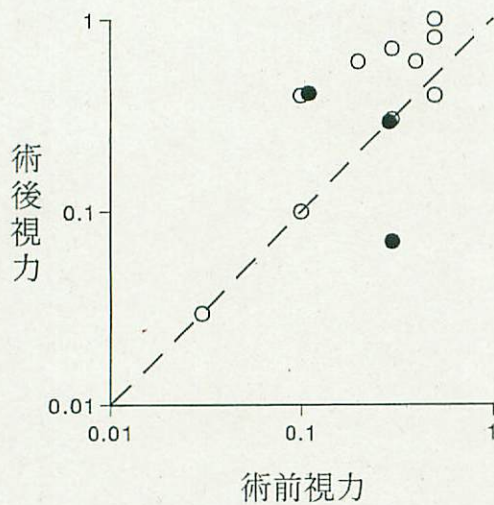


図19 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する硝子体手術前後の視力。

○は術前に後部硝子体未剥離の10眼, ●は後部硝子体剥離のみられた3眼である。後部硝子体未剥離眼に, 視力改善が多くみられる傾向にあった。

子体切除術を連続症例8例12眼に施行した。全例において後部硝子体は未剥離であった。視力の2段階以上の上昇が得られたものは4眼であり, 視力不変であったものは6眼, 視力が低下したものは2眼であった。中心窩網膜厚は全例で改善しており, 術前網膜厚は223~1,000 μm (平均480 μm) であり, 術後網膜厚は135~324 μm (平均201 μm) に改善した。

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して, 白内障手術を併用しない硝子体切除術を連続症例13眼に施行した。後部硝子体は10眼で未剥離, 3眼で剥離していた。後部硝子体未剥離の10眼のうち, 視力の2段階以上の上昇が得られたものは6眼であり, 視力不変であったものは4眼であり, 後部硝子体剥離のみられた3眼では, 視力の2段階以上の上昇が得られたもの, 不変であったもの, 低下したものはそれぞれ1眼ずつであった(図19)。中心窩網膜厚は全例で改善しており, 後部硝子体未剥離眼の術前網膜厚は318~1,100 μm (平均684 μm) であり, 術後網膜厚は155~480 μm (平均245 μm) に改善しており, 後部硝子体剥離眼の網膜厚も術前513~601 μm (平均551 μm) から, 術後400~509 μm (平均466 μm) に改善した(図20)。

3) 考按

近年開発され臨床応用されている, 眼底形態画像解析装置を同一症例に用いることにより, それぞれの装置の有用性が検討できた。これらの装置により網膜の形態の客観的な定量ができ, また, 撮影直後に解析結果を患者に説明することが可能となった。黄斑疾患ほとんどの症例において解析結果は一致していたが, 網膜出血が強い場合などでは一致しない場合もあり, それぞれの装置の利点, 欠点について把握したうえで使用するべきと考えられた。

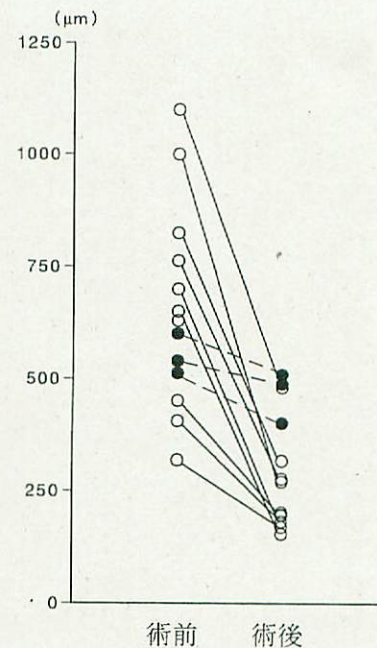


図20 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する硝子体手術前後の網膜厚。

図19と同様に○は術前に後部硝子体未剥離の10眼, ●は後部硝子体剥離のみられた3眼を示す。全例で網膜厚は減少しており, 特に後部硝子体未剥離眼では減少率が高かった。

RTAの特徴は, 網膜厚をマップで表示できることであり, 網膜浮腫の程度と分布を把握することができる。しかし, 測定には患者の良好な固視能力が必要である。また, ヘリウムネオンレーザー光の特性のため, 強い出血を透過できず, 硬性白斑にも反射されてしまう欠点がある。眼内レンズ挿入眼では良い画像が得られにくかった。また, 解析プログラムが剥離網膜の色素上皮を捕えられない点に対する改良が必要であろう。

HRTは, 網膜表面の微細な変化を捕えるのに有用であった。網膜浮腫, 黄斑円孔などの色素上皮層に変化がないと考えられる病変では, 相対的な網膜厚を反映していると考えられる。しかし, 撮影時間が比較的長く, 固視微動に影響され, 良い画像が得られない場合もあった。OCTは, 解像力が良好であり, 網膜内部の構造や, 網膜硝子体界面の評価も可能であるが, 光の干渉現象を応用しているため, 強い出血などの混濁により測定光が減衰してしまう。網膜厚のマップ表示ができないという欠点があったが, 1999年10月のversion A 5.0からは, 中心部3.45 mm径のマップ表示が可能となった。

今回用いた眼底形態画像解析装置のうち, 網膜厚の絶対値が得られるRTAとOCTの両装置を同一眼に用いることによって, その再現性, 一致性について検討できた。両装置ともに, 検者内, 検者間の再現性は良好であり, 検者が初心者であっても, 良好な再現性が得られることがわかった。今回のOCTで得られた中心窩網膜厚155

μm は、過去に報告されているOCTのデータと一致した^{9)~12)}。今回のRTAで得られた中心窩網膜厚108 μm は、OCTの値より46 μm 小さく、また過去に報告されているRTAのデータと比較しても小さい値であった^{13)~15)}。過去に報告されているRTAのデータは、OCTのデータよりも大きい。これは中心窩の網膜厚として、中心から400 μm または600 μm の範囲の網膜厚の平均値を用いているからと考えられる。実際の網膜厚は不明であるため、どちらの装置の値が正しいかは言及できず、それぞれの装置で得られた値を比較検討することには問題がないが、両装置間の値の比較には注意を要すると考えられた。

網膜硝子体界面および網膜内構造の評価にOCTを用いたが、OCTは網膜断層像を高い精度で描出することができるため、網膜内の微細な変化の検出ができ、診断に有用であった。また、硝子体手術などの治療効果の客観的な判定が可能になった。特発性黄斑円孔に対する硝子体手術後には、検眼鏡的に円孔が閉鎖していても、OCTで観察することにより、閉鎖の形態に違いがあることがわかった。術後視力の良好なものは、正常陥凹型、急峻型であり、正常の黄斑形態に戻っているものであった。今回のOCTによる網膜厚の改善結果から、糖尿病黄斑浮腫および網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫が硝子体手術により改善することが明らかとなった。1992年のLewisら¹⁶⁾が糖尿病黄斑浮腫に対して硝子体手術を行い、人工的に後部硝子体剝離を作製することにより、浮腫が改善する症例があると報告して以来、糖尿病黄斑浮腫に対して積極的に硝子体手術が行われるようになった。また、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫にも硝子体牽引が関与していると考えられることから¹⁷⁾、硝子体手術が試みられるようになった。硝子体手術が黄斑浮腫に有効な理由として、手術により硝子体牽引が解除されることと硝子体中に貯留した起炎物質やchemical mediatorを取り除くことの両者の機序が考えられる。OCTを用いることにより、網膜断層像により浮腫の程度や嚢胞様変化がわかるだけでなく、網膜厚を測定できることから、黄斑浮腫を定量的に評価することが可能となった。したがって、OCTは黄斑浮腫の診断や経過観察に有用であるのみでなく、黄斑浮腫に対する治療効果の判定に特に有用であり、今後黄斑浮腫の補助的診断法として一般的に用いられるようになると考えられた。

しかし、現在の解像度では網膜嚢胞様変化と網膜実質膨化の区別が困難であったり、特に網膜下新生血管の検出は困難であることが多い。今後、OCTの解像度が改善されることによって、病理組織像と同様な網膜断層像が得られるようになることが期待される。また、OCTを用いて三次元的に解析できれば、診断的価値がより一層高くなると考えられる。

2. 表層から深層までの観察

走査レーザー検眼鏡(scanning laser ophthalmoscope, SLO)は、1980年米国ボストン、スケベンス眼研究所のPomerantzeffら¹⁸⁾とWebbら¹⁹⁾によって発表された新しい概念の検眼鏡である。翌1981年には、はじめて“scanning laser ophthalmoscope”の名称が用いられ、その臨床応用の可能性が示された²⁰⁾。臨床的には、1980年代から用いられるようになったが²¹⁾²²⁾、我が国では1990年に入って用いられるようになった歴史の浅い装置である。

基本原理はすでに発表されており²³⁾、ここでは概略のみを記す。その特徴として、走査型画像であること、共焦点方式であること、そしてレーザー光源を用いていることが挙げられる。SLOでは目的とする眼底の1点のみに光を当てて反射をとらえ、この点を順次移動させて眼底を走査し、その走査した領域からの反射の全体像を構築した走査型の画像を得ている。また、眼底からの反射のうち、点光源と共役な関係にある反射のみを選択的に検出する共焦点方式を用いていることにより、高いコントラストを有する画像を得ることができる。さらに、4種類の単色光レーザーを用いることにより、レーザーの直進性、波長特性を生かした眼底像を得ることができる。以上の特徴を有するSLOを用いた眼底検査の長所は、無散瞳・小瞳孔(最小径2.5mm)での観察が可能であること、検査時の光量が少ないこと、コントラストが高いこと、焦点深度が深いこと、リアルタイムでの観察が可能であること、そしてビデオ撮影が可能であることが挙げられる。

本研究において、我々は黄斑部の形態検査のうち非侵襲的検査法のみに着目し、SLOを用いて硝子体および網膜表層から深層までの観察を行い、その有用性を検討した。

1) 対象と方法

SLOでは、アルゴンブルー(488nm)、アルゴングリーン(514nm)、ヘリウムネオン(633nm)、そしてダイオード(780nm)の4種類のレーザーで眼底検査が可能である。それぞれの最大パワーは、アルゴンが475 μW 、ヘリウムネオンが150 μW 、そしてダイオードが1.8mWである。画角は58倍拡大の20°と29倍拡大の40°(前置レンズを用いると20倍拡大の60°)での観察が可能である。SLOの絞りには、共焦点絞り(confocal aperture)と、暗視野絞り(ring aperture)とがある。共焦点絞りには、焦点外からの散乱光をブロックする小孔の大きさによりC1(1mm)、C2(2mm)、C3(4mm)、そしてC4(10mm)の4種類がある。それぞれの観察深度は、画角40°ではC1で300 μm 、C2で1.2mm、C3で4.8mm、そしてC4で30mm、画角20°ではC1で50 μm 、C2で100 μm 、C3で200 μm 、そしてC4で500 μm である。これは、口径の大きい方がより深い領域までの多くの情報を検知器に入力させられるためであり、通常のカメラと異なり、口径の大きな絞りの方が焦点深度が深くなる。逆に、口径の小さな絞りでは、限られた領域からの情報のみが入力されるこ



図21 アルゴンレーザーと大口径の共焦点絞りをを用いた観察。
ワイスリングとそれに連なる硝子体線維が、白い反射としてみられる。同時に、眼底上の下耳側血管がみられる。



図22 アルゴンレーザーと小口径の共焦点絞りをを用いた観察。
網膜前膜の広がり鮮明に観察できる。

とになり、より鮮明な画像を得ることができる。一方、暗視野絞りは、絞りの中央を遮蔽し、焦点外からの散乱光のみを通過させるもので、暗視野 (dark-field) 撮影と呼ばれる方法に用いられる。これも 22 mm 径の中央に作られた遮蔽部の大きさにより R1 (1 mm) と R2 (4 mm) の 2 種類がある。今回、我々は各症例の観察に際し、上記の条件を症例に応じて組み合わせ、複数の条件下で眼底と硝子体の検査を行った。

本研究では、硝子体混濁、網膜前膜、黄斑円孔、そしてドルーゼンの症例に対し SLO を用いて形態観察を行った。

2) 結果

焦点深度の深い SLO を用いることにより、眼底と硝子体混濁を同時に捕えることができた。硝子体混濁を動的に観察するためには、アルゴンレーザーと口径の大きな共焦点絞りをを用いた観察が有用であった^{24)~28)}。眼底に焦点を合わせると、硝子体混濁が暗い影として観察され、硝子体混濁に焦点を合わせると、混濁表面の微細構造と混濁に連続する硝子体の様子を描出することができた(図 21)。眼底撮影がcaろうじて行える程度の白内障を有する症例でも、ダイオードレーザーと暗視野絞りをを用いた

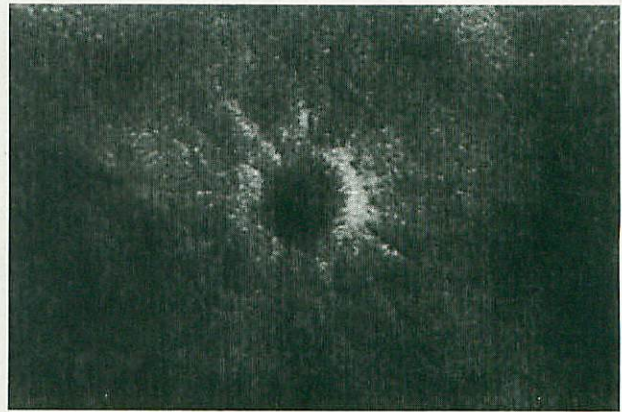


図23 ダイオードレーザーと暗視野絞りをを用いた観察。
黄斑円孔周囲の皺壁の様子がレリーフ像のように擬似三次元的に明瞭に観察できる。



図24 ダイオードレーザーと暗視野絞りをを用いた観察。
加齢黄斑変性患者のドルーゼンが明瞭にみられる。

dark-field 法の組み合わせで撮影ができる症例もあった²⁹⁾。また、動的な観察を必要としない網膜前膜の観察には、アルゴンレーザーと口径の小さな共焦点絞りをを用いた観察が有用であった(図 22)^{30)~32)}。

一方、ダイオードレーザーと暗視野絞りをを用いると、脈絡膜血管が著明に描出され、網膜深部から脈絡膜側までの観察が可能であった^{33)~35)}。とりわけ、病変部位においては、その変化がレリーフ像のように擬似三次元的に明瞭に観察できた³⁶⁾³⁷⁾。黄斑円孔周囲の皺壁は、通常眼底写真や、SLO でもヘリウムネオンを用いた観察に比べ、明瞭に描出された(図 23)。我々はその形態から黄斑円孔周囲の形態を大きく 2 種類とその移行型に分類して円孔のステージ分類との関係を検討し、その病態変化との関連を報告³⁸⁾した。さらに、この方法で日本人における加齢黄斑変性患者の片眼のドルーゼンの頻度を検討し(図 24)、通常眼底検査と比較した。その結果、日本人のドルーゼンの頻度は、これまで考えられてきた頻度よりも高いことが推測された³⁹⁾。

3) 考按

硝子体の観察は、従来から主に接触型レンズや前置レ

レンズと細隙灯顕微鏡を組み合わせで行われている。所見は細隙灯カメラを用いて写真として記録されてきたが、高感度な charge coupled device (CCD) を用いたり、これらの動的な所見をビデオに記録する試みもなされてきている^{40)~42)}。しかしながら、スリット光を用いて観察する方法では、一度の観察では硝子体の一断面を観察するのみであり、その全体像を一度に得ることはできない。変化の広がりをつかむためには、その断面を連続的に観察し、それらを組み合わせ再構築する必要があるが、動きのある硝子体では刻々とその形態が変化するため容易ではない。一方 SLO では、硝子体を断面ではなく、深さを持った立体的に観察することができる。したがって、SLO を用いることにより、硝子体の混濁を周囲の硝子体との関連を含めて、その広がりを詳細に把握することができ、しかも、これらは動画としてビデオに録画することができた。さらに、SLO の焦点深度の深さにより、従来のカメラでは困難であった硝子体混濁と眼底所見とを一度に捕えることが可能な症例もあり、眼底との位置関係の判別が容易であった。この判別のためには、より焦点深度の深い口径の大きな共焦点絞りをを用いることが有用であり、硝子体混濁自体の観察には、焦点深度が浅くより鮮明な画像を得ることができる、口径の小さな共焦点絞りが有用であった。

眼底の観察・記録方法の一つとして、単色光フィルタを用いた方法が用いられている⁴³⁾⁴⁴⁾。とりわけ、網膜表面の反射を捕えるには、450~540 nm 程度のブルーあるいはグリーン単色光フィルタを用いた方法が有用である。SLO においても、短波長であるアルゴンレーザーが、硝子体混濁および網膜表面の観察に有用であった。従来の眼底カメラを使った撮影法では、得られる画像が暗いため撮影時の光量が大きくなってしまふことがある。しかしながら、SLO では蛍光フィルタを用いた観察に比べ、遙かに鮮明な画像を得ることができ、眼底カメラに比べると遙かに少ない光量での観察が可能であった。口径の小さな絞りの方が鮮明な画像を得ることができたが、口径の大きな絞りの方が明るい画像として描出された。これは、検出器に入力された情報量の多さに関係していると推測された。口径の小さな絞りでは、明るい画像を得るために、時としてレーザーの出力を上げる必要があったが、眼底カメラに比べると遙かに少ない光量であった。また、従来の撮影法では、中間透光体の混濁の影響を受けることがしばしばあり、白内障など少しの混濁でも観察はできても写真として撮影できない症例もあった。SLO では、瞳孔面で光を一度収束させ光の眼内入射経路を自由に変えられることから、白内障などの混濁を可能な限り避けて観察することができた。より白内障の混濁が強い症例には、混濁からの直接反射をブロックするリング絞りをを用い、散乱の少ない長波長のダイオードレーザーを用いることで、眼内、硝子体の様子を捕えることができ

る症例もあった。以上から、SLO を用いて硝子体および網膜表面の観察をする場合、中間透光体の混濁の比較的少ない症例においては、アルゴンレーザーを用いた観察が有用であった。

網膜深層から脈絡膜の観察においては、網膜色素上皮により光がブロックされてしまい、その所見を得ることは困難であるため、従来から、長波長の赤色光フィルタを用いた撮影が試みられてきている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。SLO においても網膜深層の観察には、波長の長いダイオードレーザーを用いた観察が有用である。SLO では近赤外光のダイオードレーザーを用いているため、その波長特性により、中間透光体の混濁、黄斑部のキサントフィル、そして色素上皮のメラニンを通り、赤色フィルタよりもはるかに鮮明な画像を得ることができた。さらに、絞りの中央部を遮蔽した暗視野絞りと組み合わせると、焦点平面からの直接反射をブロックし、散乱光と焦点前後面からの反射を通過させることにより、より深層の所見を得やすくなった。さらに、その画像をレリーフ像のように擬似三次元的に描出させることができた。これは、変化を生じている部位において生じる散乱光がその他の部位と僅かな位相差を有するため、その部位に明暗のコントラストが強調されるためと考えられた。この方法を用いることにより、網膜深層から脈絡膜の変化をより容易に捕えることが可能となった。この方法により、加齢黄斑疾患など脈絡膜病変との関連を有する疾患において、通常の眼底検査では得られない情報を非侵襲的に得られ、臨床的に有用であると考える。

現在 SLO の原理を応用し、波長や絞りを工夫した眼底検査装置が開発されてきている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。これらの装置を用いることで、非侵襲的に、そしてより鮮明に網膜深層から脈絡膜側までの像を得ることができるようになれば、SLO は黄斑疾患の診断法の一つとして、一層重要な検査法となると考えられる。

II 黄斑部の機能検査

1. 局所機能検査

SLO の臨床応用として、前述した画像診断法への応用のみならず、網膜機能検査への応用が重要である。SLO の網膜機能検査への応用については、その開発当初からその可能性が示されていた²¹⁾⁴⁷⁾。SLO に acousto-optic modulator を搭載することで、種々のビデオシグナルを SLO から眼底に投影できるようになり、SLO の本来有する長所に加え、眼底をモニターしながら直接目的とする部位に刺激を呈示することが可能になった^{48)~50)}。以来この装置を応用した、微小視野検査 (microperimetry)、局所視力検査、各種電気生理学的検査のためのプログラムが開発されてきた。

SLO の網膜機能検査は、臨床的には 1980 年代後半から用いられるようになり⁵¹⁾、その後 Rodenstock 社製の

SLO に組み込まれた microperimetry のプログラムが Scotometry という名称で発表され、1994 年に我が国でも認可された⁵²⁾。それ以来、このプログラムが我が国では一般的に用いられ^{53)~61)}、今日までに数回バージョンアップされてきている⁶²⁾。その後、局所視野検査のプログラムも Visumetry^{63)~66)} という名称で使われるようになった。しかしながら、これらのプログラムには依然として改善の余地があり、各施設で独自のプログラムの開発がなされてきている^{66)~69)}。

我々は SLO を開発した米国スケペンス眼研究所で現在用いられている microperimetry および局所視力測定プログラムを用い^{50)51)60)~71)}、両施設間で共同研究を行ってきた。ここでは、我々のプログラムと従来の視野検査法および市販の SLO プログラムとを対比させながら、黄斑疾患の新しい機能検査について検討する。

1) 固視点

黄斑疾患ではしばしば中心暗点が生じ、中心固視が障害される。そのため、その眼の固視は動揺し、あるいは移動すると考えられる。たとえ、緑内障など安定した中心固視が保てる患者に視野検査を行う場合でも、検査中視標を追視したり、疲労などにより検査の途中から固視の動揺が起こるなど、時として検査結果の解析に注意が必要ながある。黄斑疾患を有し、固視状態の悪い患者に対しては、さらにその検査は容易ではなく、その結果の解釈にも注意が必要である。従来の自動視野計などでは測定部位はあらかじめ決められており、固視が動揺しても補正はできない。そのため、傍中心固視標を設けたり、固視の動揺をモニターしてその検査の信頼度を表すなどの工夫がされているが、信頼度が低い場合、その検査結果は参考程度にしかならない。

一方、SLO microperimetry は、眼底に固視標を投影し、被検者にその固視標を常に固視させることで検査中の固視点の動きをモニターしながら、目的部位に直接光刺激呈示を行う微小視野測定検査法である⁵¹⁾⁷²⁾。したがって、検査中の固視点の動き、その特徴を評価することが可能である⁵¹⁾⁷³⁾。我々はこれまで行ってきた microperimetry の結果から、黄斑疾患患者における固視点の特徴について検討し、網膜機能検査における固視点の重要性について検討した。

(1) 対象と方法

対象として、SLO microperimetry を行った患者のデータベースの中から、1994 年 8 月から 1999 年 3 月までは、米国スケペンス眼研究所 SLO unit のデータベースの 1,369 患者を、1999 年 5 月から 2000 年 1 月までは旭川医科大学附属病院眼科 SLO 外来のデータベースの 157 患者を対象とした。この中から、固視点の変化、動揺に特徴的なものを抽出した。なお、スケペンス眼研究所では、SLO microperimetry は 1980 年代後半より行われており、データベースで抽出した患者のカルテには 1980 年代か

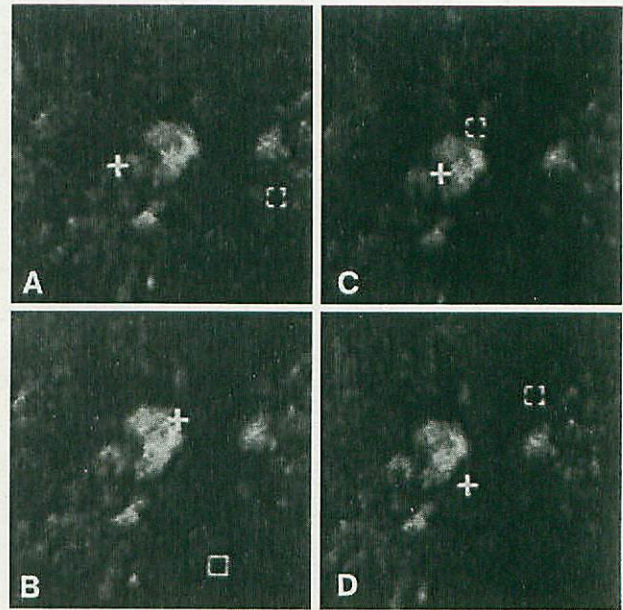


図 25 A-D 中心窩に deposit を生じた患者の固視点。十字は眼底に投影した固視標で、四角は走査レーザー検査 (SLO) microperimetry 検査中の刺激呈示部位を表す。中央の deposit 部には dense scotoma があった。検査中、患者は deposit の部分およびその周辺の領域で固視標をみようと常に眼を動かしており、固視の動揺がみられた。

ら 1994 年までに行った microperimetry の結果も含まれている場合があった。この 10 年で、そのプログラムには数回の改良が加えられてきているが、その装置および基本原理は同一であり、固視の検査法に関しても本質的には変わっていない。SLO microperimetry は、可視光であるヘリウムネオンレーザー (633 nm) を用いて観察領域の背景光と各種の視標を眼底に投影し、赤外光のダイオードレーザー (780 nm) で眼底の観察を行いながら検査を行う⁵¹⁾⁶²⁾。固視の動揺と検査位置とのずれを眼底上で補正することで、すべての検査結果を眼底に対応したまま表示できる。

プログラムにより、その時々固視の位置を表示・記録することができる。そのため、バージョンが違うソフトウェアで検査した結果であってもその比較ができる。なお、ここでは、それぞれの条件下で行った検査において、最も強い光を用いてもその光が認識できなかった部位を dense scotoma と定義した。

(2) 結果

以下に、特徴的な固視の動きを示した 5 例を示す。

症例 1: 糖尿病網膜症に対し汎網膜光凝固術を受けた症例。最近中心窩に deposit が出現し視力が低下した。SLO microperimetry では deposit に一致して dense scotoma があった。固視点は deposit の部分およびその周辺の領域で動揺していた (図 25 A~D)。

症例 2: 加齢黄斑変性患者で、黄斑部に広い萎縮を認

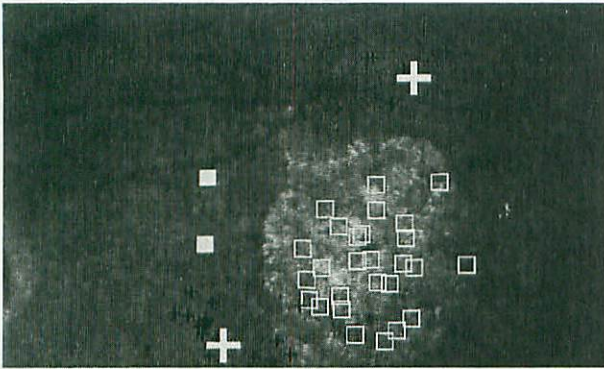


図 26 検査中、固視点に変化した症例。

十字は眼底に投影した固視標で、四角は SLO microperimetry 検査中の刺激呈示部位を表す。白塗りの四角は光を感じた部位であり、白抜きの四角は光を感じできなかった部位を表す。この症例は、黄斑部に広い萎縮があり、SLO microperimetry では、萎縮部に一致して dense scotoma があった。検査中、固視点は萎縮部の下方と上方の 2 か所で動揺した。

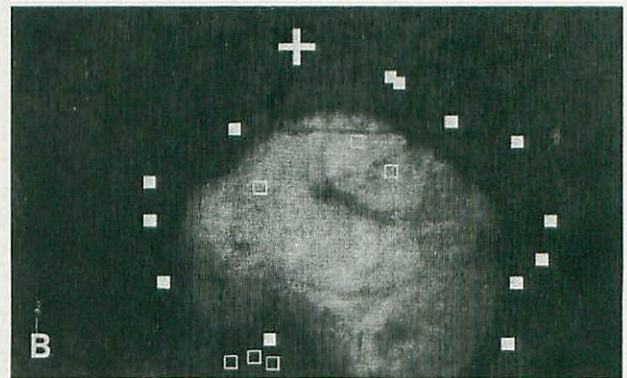
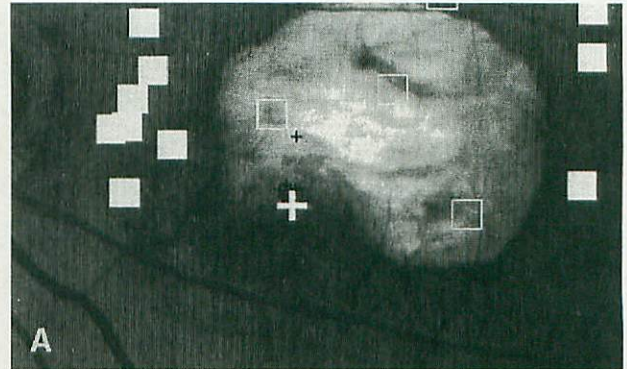


図 28 経過観察中、固視点に変化した症例。

十字は眼底に投影した固視標で、四角は SLO microperimetry 検査中の刺激呈示部位を表す。白塗りの四角は光を感じた部位であり、白抜きの四角は光を感じできなかった部位を表す。SLO microperimetry では、萎縮部に一致して dense scotoma があった。萎縮の下方で動揺していた固視点(A)は、同部位の scotoma 出現により萎縮の上方へ移動した(B)。

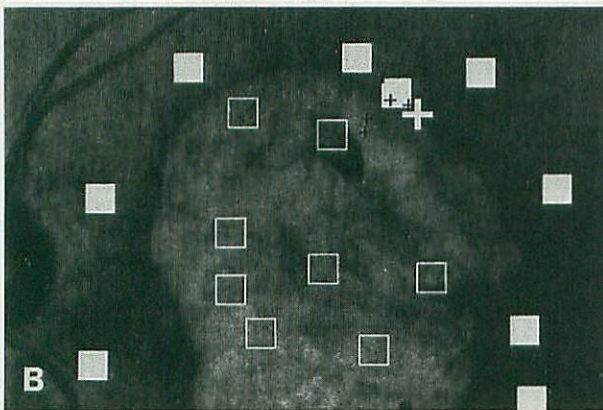
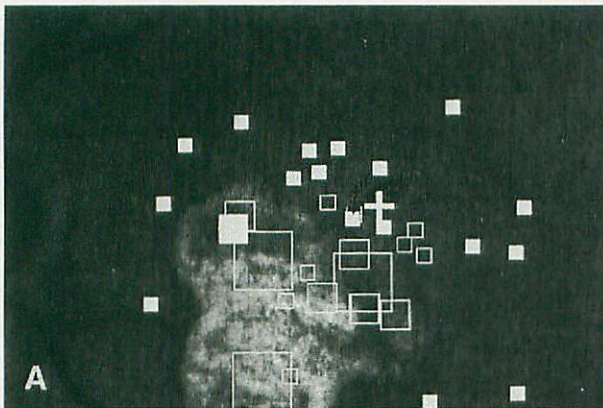


図 27 A, B 経過観察中、固視点が移動した症例。

十字は眼底に投影した固視標で、四角は、SLO microperimetry 検査中の刺激呈示部位を表す。白塗りの四角は光を感じた部位であり、白抜きの四角は光を感じできなかった部位を表す。SLO microperimetry では、萎縮部に一致して dense scotoma があり(A)、萎縮の拡大とともに dense scotoma の領域も拡大した(B)。固視点は、いずれの時期も変性の境界で動揺しており、病変の進行に伴って周辺へ移動した。

めた症例。SLO microperimetry では、萎縮部に一致した dense scotoma があった。検査中、固視点は主に萎縮部の下方で動揺していたが、時折萎縮部の上方に動き、その領域で動揺することがあった(図 26)。

症例 3: 黄斑部に広い萎縮をみた加齢黄斑変性患者の長期経過が観察できた症例。SLO microperimetry では、萎縮部に一致して dense scotoma があり、この萎縮とその部位に一致した dense scotoma は、経過とともに拡大した。固視点は、いずれの時期も変性の境界で動揺していた(図 27 A, B)。

症例 4: 黄斑部に広い萎縮を認めた黄斑変性患者の長期経過が観察できた症例。SLO microperimetry では、萎縮部に一致して dense scotoma があった。萎縮の下方で動揺していた固視点は、同部位の scotoma 出現により、萎縮の上方へ移動した(図 28 A, B)。

症例 5: 片眼の黄斑部に広い萎縮をみた黄斑変性患者の固視点の動きと視力の経過が観察できた症例。初診時、左眼の視力は矯正 0.05 で、固視点は dense scotoma を示す萎縮部内で動揺していたが、右眼の固視点は中央部で安定していた。3 年の経過中、左眼には明らかな改善はみられなかったが視力は矯正 0.3 まで上昇し(図 29)、固

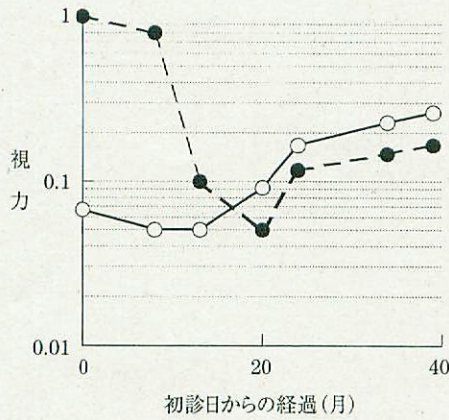


図 29 片眼の状態が他眼に影響を与えた症例。

初診時、片眼の黄斑部に広い萎縮をみた黄斑変性患者。横軸に初診日からの経過を、縦軸に外来で測定した矯正視力を示す。初診時、固視点は dense scotoma を示す萎縮部内で動揺していた。3 年の経過中、左眼には明らかな改善はみられなかったが、右眼の病変進行により右眼の固視点が不安定となり、逆に左眼の固視点はやや安定した偏心固視となって矯正視力は 0.3 まで上昇した。

● : 右眼 ○ : 左眼

視点は偏心固視となり安定傾向にあった。右眼は黄斑部の広い領域に黄斑変性が発症し、固視点は dense scotoma を示す変性内で動揺していた。

(3) 考按

従来の自動視野検査でも、中心固視ができない患者のうち偏心固視ができる患者では、偏心固視させて測定し、生理的暗点との位置関係から、本来の固視点を推定して視野を推定する方法がある。狭い範囲の領域での固視動揺であれば、大雑把に推定することも可能であるが、今回示したように固視が大きく動揺した場合、視標呈示のたびに、生理的暗点と固視点の関係が大きくずれてしまう可能性がある。そのため、検査中の固視点の監視が重要であるが、監視していたとしても動いてしまった場合、検査中の固視動揺による補正ができなければ、検査結果として信頼性に問題が生じる可能性がある。

比較的急激に中心暗点を生じた場合、偏心固視の確立が困難なことがある。その場合、眼底上に投影した固視標をみるように指示しても、周辺に視標がみえると本来の中心窩でみようとする眼を動かしてしまう。しかしながら、dense scotoma を示す網膜の部位では物が見えないため、見えるところを探して固視が動揺し、結果として、見えないはずの中央部領域で固視点が動揺することになる。この場合、microperimetry の結果だけでこの部位を固視点と決定するのは危険である。実際には患者はこの部位で固視をしているのではなく、物をみようとする時、この部位を中心に眼球が動いているだけだからである。ある程度偏心固視が可能な症例でも、検査中の固視点領域が複数ある症例があった。通常、物をみる場合、両眼を使っており、固視する領域が異なった場合、どちらの眼が

優位眼になるかによって、実際に物を見るときに使われる固視領域が異なってくる。さらに、両眼の視力に大きな違いがない場合、優位眼が入れ替わることも考えられ、この場合には、固視は複数の個所で入れ替わることになる。さらに、長期的にも、病変部の境界領域で偏心固視をしている症例では、病変の進行・拡大およびその周囲の機能変化により、結果的に本来の中心窩から周辺へ向かって移動したり、位置が大きく変わることがある。したがって、検査時に固視が安定しているという条件下で得られた測定結果を、眼底所見などの形態変化と対比させてその網膜機能を推定してきた従来の方法では、固視の不安定な黄斑疾患の症例においては正確な情報は得られない可能性がある。

さらに、臨床的に測定される視力は、固視点での網膜機能のみならず、その位置と安定度によっても変化するため、病変部が改善しないにもかかわらず視力が上昇する例もある。今回示した症例では、それまでは僚眼の安定した中心固視により、偏心固視の確立がなされなかった例で、僚眼に急激に中心暗点が出現して中心固視が喪失されると、非優位眼が優位眼となり偏心固視が発達することで視力が上昇した。したがって、中心固視の障害される黄斑疾患において視力を評価する場合、固視点を検査すること、さらに両眼での評価をすることが重要と考えられる。

近年、黄斑疾患に対する種々の治療法が試みられている^{74)~77)}。そして、その治療の効果の判定には、当然ながら視力が重要視されている。もちろん視力が上昇することは患者にとって大切なことである。しかしながら、中心領域に残存していた病変のため中心部付近で動揺していた固視が「治療」によって、その領域が完全に障害され、結果的に固視点が偏心固視となって安定し、視力が上昇したにすぎないかも知れない。したがって、治療法の評価という観点からは、治療した部位の網膜機能が改善したのか、それとも、固視点が移動し安定化したために視力が上昇したのかを明らかにすることが必要である。

以上、中心固視が障害された黄斑疾患を有する患者において、検査中あるいは経過観察中に固視点の位置が移動する症例があること、そしてそれが視力と密接に関連していることを示した。したがって、黄斑疾患患者およびその治療前後の視野・視力を評価するにあたり、視野測定をしている測定部位を直接確認し、固視の動きをモニターできる方法が理想的であり、その意味で SLO は極めて有用な方法と考えられる。

2) 局所感度

網膜の機能検査を行う上で、どの部位を検査しているのかを明らかにすることは、眼底所見や蛍光眼底所見などの形態的变化との対比において重要である。従来の方法では、固視の安定した条件で測定された測定結果を眼底所見などの形態変化と対比させて推定してきた。これ

に対し、SLO では、眼底をみながら固視点の位置を常に確認しつつ目的とした部位に直接刺激を呈示することが可能であり、固視が動揺していてもどの部位を検査しているかが明らかにわかる。

しかしながら、現在一般に用いられている scotometry では、その背景輝度、視標呈示時間などの測定条件がある程度規制されており、刺激光量の変更も煩雑で、一つの条件下で視野の測定をするには有用であるが⁶²⁾⁷³⁾、定量的にその領域の網膜感度を測定するのは容易ではない。そこで、我々は自動的に量的な網膜感度を測定するプログラムを開発できれば、目的とした部位の正確な網膜感度測定を短時間で行うことが可能になることに着目した。

ここでは、スケペンス眼研究所で開発された SLO microperimetry のプログラム^{69)~71)}を用いて我々が測定した定量的網膜感度の結果について、中間透光体や背景輝度による影響を検討した。

(1) 対象と方法

定量的局所網膜感度の測定は、独自の microperimetry 用プログラムを用いて行った⁶⁹⁾。装置は、一般に用いられているものと同一で、SLO により赤外光のダイオードレーザー (780 nm) で眼底の観察を行い、acoust-optic modulator により可視光であるヘリウムネオンレーザー (633 nm) を用いて観察領域の背景光と各種の視標を眼底に投影し、網膜機能の検査を行った。Scotometry と異なる点は、独自のプログラムにより、網膜感度の測定に際し、背景輝度、固視標および視標の光量とサイズ、視標呈示時間を変更できる点である。最も重要な点は、網膜定量測定のための自動プログラムを用いる点である。このプログラムでは、通常の静的量的視野検査と同様に、被検者が光を感じたら合図してもらい行う。刺激に用いる光量を最大から最小まで 255 段階に分け、最大光量から刺激をはじめ、最初は 16 段階ごとに光量を落として、反応しなくなった所でその半分の 8 段階ごとに光量を上げ、反応した所から今度はその半分の 4 段階ごとに光量を落とす、いわゆる up and down procedure で閾値を求める。

ここで、視覚生理学的研究を行う場合、明るさの比較のためには、用いる光の波長ごとに比視感度による重みをつけて計算する必要がある⁷⁸⁾。SLO では単波長のレーザーを用いており、この計算は容易である。明所視における比視感度曲線から、microperimetry で用いている 633 nm の光は、555 nm の波長光の約 20% の比視感度であり⁷⁸⁾、我々はこの値を考慮して光の強さを算出した。

SLO では Maxwell 視を用いており⁷⁹⁾、眼内に入射する光が一度瞳孔面で収束することから、瞳孔径に左右されることなく入射光の位置をコントロールすることが可能である。さらに、眼内に入射する全光量が実測可能で、刺激領域の面積も明らかにことから、単位面積当たりの網膜面への照射光量、すなわち網膜照度も計算できる。そのため、網膜感度は刺激光量の実測値あるいは背景輝度に

表 2 硝子体手術前後の網膜中心感度 (troland, td)

症例	視力		明るい背景		暗い背景	
	術前	術後	術前	術後	術前	術後
1	0.2	0.6	27	2	1,010	19
2	0.1	0.4	3	3	66	37
3	0.5	1.0	2	1	41	8
4	0.1	0.3	3	2	164	27
5	0.3	0.3	3	2	210	12

対する閾値の比、すなわち Weber 比⁸⁰⁾で求めることができる。したがって、従来の自動視野計との対比も容易に計算できる。我々はこの Weber 比を用いて検討を行った。

対象として、背景輝度の影響の検討には、網膜静脈分枝閉塞症による嚢胞様黄斑浮腫を有する患者で硝子体手術を行った 5 例 5 眼を用いた。網膜中心感度の測定は固視点領域で行い、術前と術後に同一部位を測定した。背景輝度は明るい背景は 500 td 以上とし、暗い背景は 5 td 以下として検査を行った。視標の大きさは 20×20 minarc とし、1 回の視標呈示時間は 100 msec とした。

中間透光体の影響に関しては、白内障あるいは硝子体混濁を有する患者 4 例 4 眼を用いて、混濁を避けて測定した場合と、混濁を通して測定した場合の網膜中心感度を測定した。背景輝度は 5 td 以下とし、その他の条件は前述の条件と同じとした。

(2) 結果

A. 術前術後の網膜中心感度

表 2 に、硝子体手術前後の視力と明るい背景および暗い背景で測定した網膜中心感度を示す。背景の条件にかかわらず中心感度が改善した症例では、暗い背景で測定した値の方がより大きな改善を示した。また、明るい背景で測定した感度には明らかな差がない症例でも、暗い背景で測定した感度に差がある症例があった。さらに、視力にも変化がなく、明るい背景で測定した感度に変化をみとめない症例でも、暗い背景で測定した感度のみ差があった症例があった。

B. 中間透光体の影響

表 3 に、混濁を避けて測定した場合と混濁を通して測定した場合の網膜中心感度の値と、それらの差を示す。中間透光体の混濁を通して測定した場合、明らかに感度が低く測定されており、30倍以上の差を示す症例があった。

(3) 考按

我々の microperimetry のプログラムを用いることで、従来用いられていた scotometry では容易ではなかった定量的網膜感度測定を、一つの部位につき 2 分程度の短時間に行うことができた⁸¹⁾。従来の視野検査では、検査部位が明らかではないものの、スクリーニングとして広い領域を大まかに測定するには適している。一方、SLO では直接部位を確認しながら検査を行うことができ、限局した目的部位のみの網膜感度を選択的に測定す

表3 中間透光体の混濁による網膜中心感度測定 (troland, td)への影響

症例	① 混濁を避けた測定	② 混濁を通した測定	倍率(①÷②)
1	15.1	1.7	×8.7
2	7.7	1.5	×5.2
3	26.4	0.8	×33.2
4	6.8	0.4	×16.1

る場合に有用であるが、広い範囲を測定するには時間がかかる。目的に応じて両者の使い分けをすることで有用な情報を得ることができ、今後両者を用いた患者管理がなされていくことが理想と考えられる。

日常生活の中で、ある程度明るいうちは、明るさが変化しても外の景色はほぼ同じように見える。この現象を説明したのが、十分に明るい背景光下で、背景輝度に対する網膜感度の割合は一定であるという Weber-Fechner の法則⁸⁰⁾である。従来の視野検査法では、この法則が成り立つ条件下での測定が行われてきた。同じ背景輝度を用いた測定で散瞳状態と縮瞳状態とでは、感じる明るさが異なるが、この条件下で測定を行うことにより、瞳孔径が変化して眼内に入射する光量が変化しても再現性のある結果を得ることができる。また、Goldmann 視野計のように背景光と視標が同じ光源から作られていると、光源の劣化により僅かに背景光が弱まっても視標の輝度も同程度に弱まり、同等の結果を得ることができる。しかし、この条件下では多量の光が視細胞を刺激するため、網膜機能がわずかに低下しても、その微細な変化が隠されてしまう可能性がある。そこで今回、我々は錐体視の可能な範囲で、背景輝度を暗くした条件下(いわゆる薄明視の条件下)での測定も行った。これは、SLO では Maxwell 視⁷⁹⁾を用いており、瞳孔径に左右されることなく眼内に入射する光量を調節することが可能であるため、測定条件を常に同一にできることにより可能となった。その結果、従来の条件では検出できない機能変化を検出できることが明らかとなった⁸¹⁾。今後、この条件を用いて種々の疾患における機能変化を検討していきたい。

視野を測定する上でも、視力を測定する上でも、中間透光体の混濁は少なからず影響を与える。白内障でも全体的に透過性が減少するものと、限局した部位の混濁により部分的に光が遮られるものがあり、さらに硝子体混濁のように、眼内を浮遊して光を遮るものもある。従来の検査法では、それらによって局所的に感度を低く測定したり、あるいは、再現性の無い感度低下をみたりする可能性があった。SLO では光の入射経路を選択することが可能であり、局所的な混濁は可能な限り避けて測定することができる⁵⁰⁾。今回、混濁の有無により感度に30倍もの差があった。このような測定は、現在ではSLOのみで可能であり、また、同じ強さの視標を混濁を通して、ある

いは混濁を避けて投影することで、患者に白内障の影響を実感させることもできる。

以上、SLO を用いて網膜感度検査を行うと、中間透光体の影響を避けながら、任意の部位で定量的な測定が行え、さらに背景光を変えることで、従来の測定法では検出できない微細な変化を検出できることが判明した。

3) 局所視力

黄斑疾患においては、しばしば中心暗点の出現によって著しい視力の低下が起こる。したがって、中心外視力を測定して残存機能の評価を行うことは、レーザー治療を含めた治療や眼科的リハビリテーションを行う上で有用と考えられる。中心外視力についての報告は、健常者を用いて1世紀前からなされてきているが^{82)~84)}、これらの研究結果は固視の安定度に大きく影響される。したがって、固視の不安定な黄斑疾患患者の中心外視力の測定には十分な注意が必要となる。一方、大掛かりな装置を用いてこれらの測定を行うのは、臨床的にも現実的ではない。

SLO により中心外視力の測定ができれば、固視の位置が確認できるのみならず、固視の動揺にかかわらず同一部位の測定をすることが可能である。現在、Rodestock社のSLOにはvisumetryというプログラムがあり、一般的にはこの方法を用いて中心外視力が測定されている^{82)~86)}。しかしながら、このプログラムでは、測定中の視標サイズの変更が煩雑で、自動的に視力を測定してくれるアルゴリズムもないため、視力の判定には検者独自の判定基準が必要である。我々はスケペンス眼研究所で開発された局所視力測定プログラムを用いて共同研究を行ってきた⁸⁷⁾。

ここでは、SLO を用いて①局所視力検査を行う場合の条件、②正常人の中心外視力、そして③黄斑疾患患者の中心外視力の3点について検討する。

(1) 対象と方法

A. 局所視力検査の条件の検討

対象として眼科的異常をみない5例5眼(21~33歳、平均27.6±4.5歳、平均値±標準偏差)を用いた。なお、対象眼の左右は無作為に選択した。

局所視力検査のために用いた我々のプログラムには、four alternative forced-choice strategy というアルゴリズムが用いられている⁸⁸⁾。眼底上の任意の部位にアルファベットのEの文字を上下左右の4方向にランダムに投影し、その向きを被検者に答えさせるもので、通常の視力検査法と基本的には同様である。被検者の答えをコンピュータに入力し、それが正しいと自動的にサイズが小さくなり、間違えると大きくなるという方法で、閾値に達するまで続ける。この方法で得られた視力は、正答率が7割以上で測定された視力に相当する。視標の大きさはpixel gapで求められるが、これはプログラム内で最小分離角(minimal angle of resolution, MAR)に変換され、さらに視力へと計算され、画面に表示される。

ここでは、SLO を用いた検査において測定に影響を与える、背景輝度、視標呈示時間、そして屈折変化による焦点ずれの 3 つの条件について、それぞれ条件を変えて中心視力を定量的に測定し両者の関係を検討した。背景による影響の検討には、背景を 1.5, 2.5, 3.1, 3.5, 4.6 log td の明るさとし、視標呈示時間は 500 msec とした。視標呈示時間による影響の検討には 50, 100, 200, 300, 500 msec とし、背景は 3.1 log td とした。焦点ずれの検討には、はじめに網膜上に焦点を合わせ、その焦点面から 1 D ごと ±4 D まで SLO 内で焦点ずれを生じさせて、それぞれの条件下で中心視力を測定した。この時の背景は 3.1 log td とし、視標呈示時間は 200 msec とした。

B. 正常人の中心外視力

(1)と同じ対象を用いた。測定には(1)と同じプログラムを用い、測定条件は背景 3.1 log td、視標呈示時間 200 msec とした。上下左右とその中間の 8 方向について、固視点を中心として 0, 3, 5, 10, 15° の部位を、左右の 2 方向については 20° の部位も測定した。中心以外の測定には、固視標を注視させて、固視が動かないよう十分に説明して行った。

これら(1),(2)の検査は、無散瞳下で行った。被検者には検査の内容と目的を説明し、インフォームド・コンセントを written で得てから検査を行った。

C. 黄斑疾患患者の中心外視力

スケペンス眼研究所 SLO unit の 1999 年までのデータベースと、1999 年から 2000 年まで旭川医科大学附属病院眼科 SLO 外来のデータベースを検討した。これらの検査は、基本的に 3.1 log td の背景下で、視標呈示は連続で行っている。これらの症例の中から、中心暗点を有する黄斑変性患者で、臨床的視力と SLO を用いて測定した視力との関係が興味深い 2 例を呈示する。

(2) 結果

A. 局所視力検査の条件の検討

新しいプログラムを用いて測定すると、2 分以内で局所視力が測定できた。

暗い背景では視力が低く測定され、背景が明るくなるに従って視力は上昇した。背景 3.1 log td 以上では視力は一定となった(図 30)。

視標呈示時間を 50 msec とすると、視力は低く測定され、呈示時間を長くするに従って視力は上昇した。200 msec 以上の呈示時間で、視力は一定となった(図 31)。

焦点ずれに関しては、焦点平面から +1 ~ -2 D までの間では一定であったが、焦点がずれるに従って視力は低下した(図 32)。

B. 正常人の中心外視力

中心外視力は中心窩から離れるに従って低下した。得られた結果を the logarithm of the minimal angle of resolution (log MAR) に換算し、それぞれの方向で回帰曲線を求めた。これらの曲線から小数視力の 0.1, 0.2, 0.3

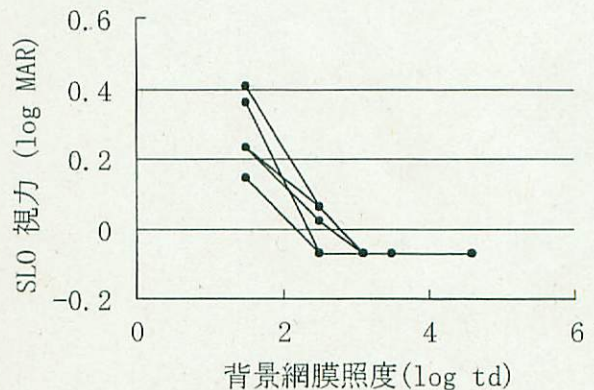


図30 SLO用いた視力測定に及ぼす背景網膜照度の影響。横軸に log で表した背景網膜照度 (troland) を、縦軸には the logarithm of the minimal angle of resolution (log MAR) で表した SLO を用いて測定した視力を示す。今回の条件内では、背景が明るくなるに従って視力が上昇した。背景 3.1 log td 以上では視力は一定となった。

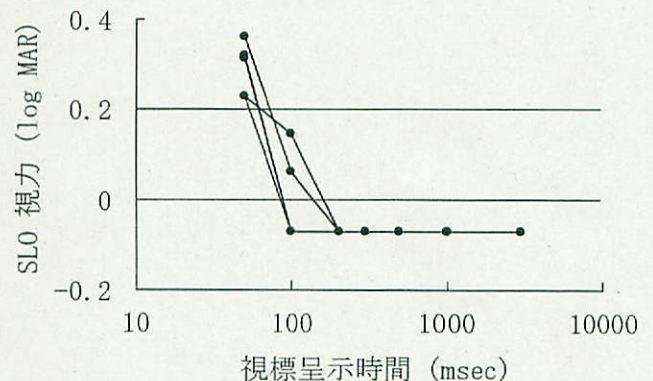


図31 SLO用いた視力測定に及ぼす視標呈示時間の影響。横軸に msec で表した視標呈示時間を、縦軸には log MAR で表した SLO を用いて測定した視力を示す。呈示時間を延長させるに従って視力は上昇し、200 msec 以上の呈示時間で視力は一定となった。

に相当する網膜上の部位を求めてそれぞれを結び、いわゆる等視力曲線を作成した(図 33)。水平方向の視力は垂直方向より良好で、また、視神経乳頭の鼻側でも 0.1 の視力を有していることが明らかとなった。

C. 黄斑疾患患者の中心外視力

図 34(A, B) に、両眼に同程度の黄斑萎縮を有する患者の microperimetry の結果を示す。この症例では、中心部の萎縮領域では dense scotoma を示し、両眼の固視点はやや動揺しながらも同じ方向の領域にあった。この患者の視力は両眼とも 0.3 であった。SLO で測定した固視点領域の視力も、同様に 0.3 であった。

図 35(A, B) に、左眼(B)にのみ黄斑萎縮を示す患者の microperimetry の結果を示す。中心部の萎縮領域は dense scotoma を示していたが、固視点は視力の悪い中心部から萎縮部と非萎縮部の境界領域で動いており、周

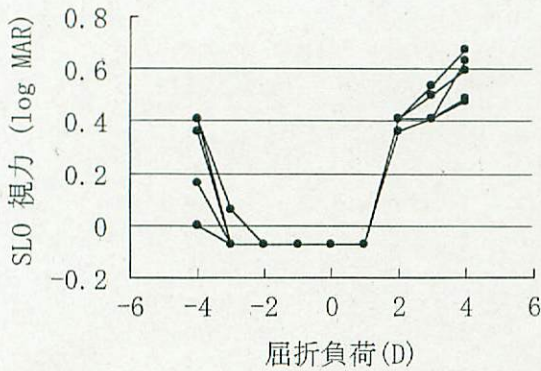


図 32 SLO を用いた視力測定に及ぼす屈折負荷の影響。横軸に diopter (D) で表した屈折の負荷を、縦軸には log MAR で表した SLO を用いて測定した視力を示す。焦点平面から +1D から -2D までの屈折負荷の条件では視力は一定であったが、屈折負荷が増えるに従い視力は低下した。



図 33 SLO を用いて測定した正常人の中心外視力。中心外視力は中心窩から離れるに従って低下した。0.1, 0.2, 0.3 の視力に相当する網膜上の部位を結んだ等視力曲線を示す。水平方向の視力は垂直方向より良好で、また、視神経乳頭の鼻側でも 0.1 の視力を有していた。

辺に固視標を投影してもすぐに元の中心に眼を動かしてしまう、いわゆる偽中心固視の状態であった。右眼 (A) の固視は安定した中心固視であった。この症例では、臨床的に測定した視力では指数弁であった。しかしながら、SLO で測定した、萎縮部境界領域の視力は 0.15 であった。

(3) 考按

一般に用いられている局所視力検査のプログラムである SLO visumetry では、測定視力は最高 0.2 程度までであり、黄斑部領域の比較的視力の良い部位の評価は困難であった^{30) (62) (66)}。さらに操作が煩雑であったため、測定に時間がかかり、複数の部位を測定するのは容易ではなかった。そこで、我々はより簡便に測定するための新しいプログラムを開発した⁶⁹⁾。このプログラムでは 1.2 までの視力が測定でき、測定時間も多くは 1 分半、ほとんどの症例で 2 分以内で検査を終了することができた⁸⁵⁾。装置

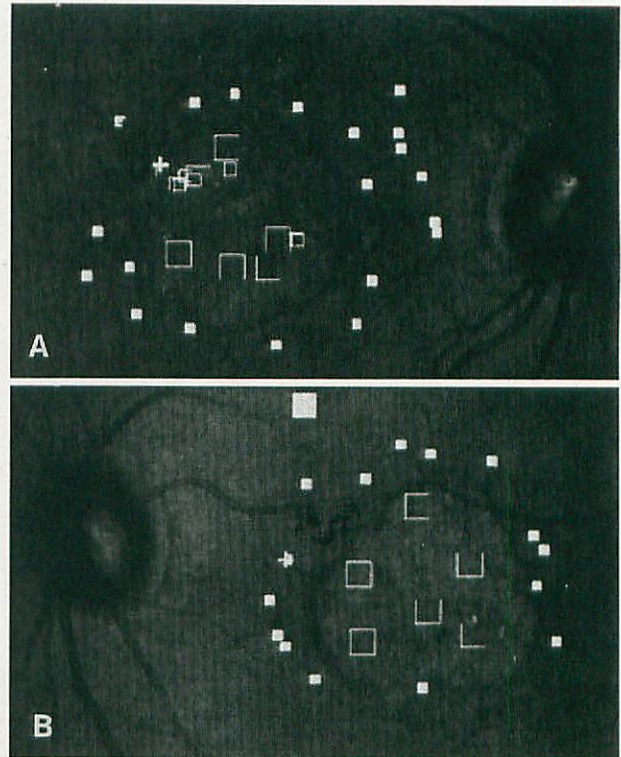


図 34 A, B 両眼の対応する部位で偏心固視が確立している症例。

両眼に同程度の黄斑萎縮を有する患者の SLO microperimetry の結果。十字は眼底に投影した固視標で、四角は SLO microperimetry 検査中の刺激呈示部位を表す。白塗りの四角は光を感知した部位であり、白抜きの四角は光を感知できなかった部位を表す。SLO microperimetry では、萎縮部に一致して dense scotoma があり、両眼の固視点はやや動揺しながらも対応する同じ領域にあった。この患者の視力は両眼とも 0.3 であり、SLO で測定した視力と同様であった。

の精度に加え、操作の簡便さと検査時間の短さは、臨床的に用いるためには重要な条件である。したがって、我々のプログラムは、臨床的に有用なプログラムと考えられる。そこで、この装置を用いて局所視力検査を行うに当たり、測定結果に影響を与えられられる条件について考察した。

通常の視力検査において、その測定結果に影響を与える種々の条件は、今日まで報告されている^{86) (87)}。SLO の局所視力測定に際しても、同様の影響があると考えられるが、瞬目や固視状態などは検査中にモニターできるため影響を受けないと考えられる。今回は、これらの条件のうち、背景輝度、視標呈示時間、そして、焦点ずれについて検討した。

今日まで、背景輝度が低いほど視力の低下を来し、明るすぎても低下することが報告^{88) (89)}されている。したがって、一般の視力検査時には、背景の明るさが重要な検査条件になっている。日本では、文部省視力研究班の視力表の明るさの基準値は、 500 ± 125 (平均値 \pm 標準偏差) rlx, そ

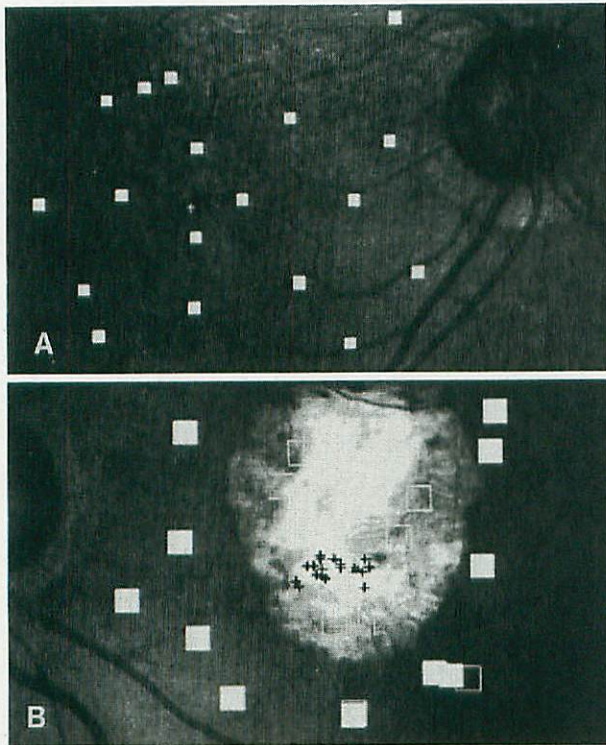


図 35 A, B 片眼にのみ黄斑萎縮を有する症例。

左眼(B)にのみ黄斑萎縮を示す患者の microperimetry の結果を示す。十字は眼底に投影した固視標で、四角は SLO microperimetry 検査中の刺激呈示部位を表す。白塗りの四角は光を感知した部位であり、白抜き四角は光を感知できなかった部位を表す。SLO microperimetry では、右眼(A)は安定した中心固視であったが、左眼では萎縮部に一致して dense scotoma があり、固視点は萎縮部と非萎縮部の境界領域で動いていた。この症例の視力は指数弁であったが、SLO で測定した、萎縮部境界領域の視力は 0.15 であった。右眼は正常であった。

して International Standardizing Organization (ISO) ではさらに明るい 300 cd/m^2 (反射率 80% の紙で約 1,180 lux) が奨励されている⁹⁰⁾。今回の条件では、視力の低下を来すほど強い明るさではなかったため、この背景の範囲で測定した視力は、ある一定の明るさ以上で一定となり、それより暗い背景では輝度が低くなるのに従い視力は低下した。通常の条件では、眼内に入射する光量は瞳孔径によって左右されるため一定ではなく、正確な比較は容易ではない。SLO 視力検査で視力が一定になる時の背景 3.1 log td は、一般の視力検査で用いられている明るさと比べほぼ同等の条件であった。したがって、SLO を用いて局所視力検査を行う場合、3.1 log td 以上の明るさの背景で測定すると、通常の視力検査に対応した、安定した視力が得られると考えられる。

視標の呈示時間によっても、視力が変化することが知られている⁹¹⁾⁹²⁾。100~500 msec までの呈示時間では、それ以上の呈示時間よりも視力が低下すると報告されている。一方、SLO で測定した視力は 100 msec 以上でほぼ安

定し、200 msec で一定となった。SLO では、コンピュータで視標を制御するため、msec 単位の光の刺激を正確に行うことができ、そのうえ確実に測定しようとする部位に視標を投影することができ、検査中のわずかな固視の動きや瞬目も検出でき、これらの影響を避けることができる。したがって、これまでの報告と今回の我々の結果との間に差がでた可能性がある。周辺部の局所視力の測定には、固視動揺の影響を受けないようにするため、できるだけ短い視標呈示時間にする必要がある。しかしながら、短すぎる視標呈示時間で測定した視力は、本来の視力より低く測定される可能性がある。今回の結果から、網膜局所の視力測定のためには、200 msec 以上の視標呈示時間が推奨された。

屈折変化による焦点ずれの問題も、視力測定には重要な問題である⁹⁶⁾。臨床的には 0.5D の変化でも明らかな視力の低下がある。しかしながら、SLO で測定した視力は +1~-2D までの範囲で一定であった。屈折の影響を検討するに当たっては、瞳孔径が小さくなると焦点深度が深くなるために、瞳孔径の関与を考慮する必要がある。しかしながら、SLO では Maxwell 視を用いており、眼内に入射する光は瞳孔面で一度収束するため、瞳孔径に左右されない。したがって、今回の検討には、瞳孔径の考慮は不要である。さらに、SLO 内で焦点ずれを生じさせており、これまでの報告のようにレンズにより焦点ずれを生じさせる方法とでは、厳密には同じ 1D として扱えない可能性もある。いずれにせよ、焦点ずれの条件による影響には SLO を用いた測定と通常の測定⁹⁶⁾の間には明らかな差があった。今回の検査は、通常の検査と同様に無散瞳で調節麻痺を行わない状態で行っており、マイナス側の焦点ずれは、調節力の関与によるものと考えられる。-3D の焦点ずれでは、最も年齢の高い被検者のみで僅かな視力の低下をみており、これも調節力の差によるものと推測している。これに対し、プラス側の焦点ずれには調節力は関与しない。SLO は本来その特徴として、焦点深度の深いことが挙げられる。したがって、視力が +1D の焦点ずれでも変化しなかった理由は、この装置の焦点深度の深さによると考えられる。したがって、無散瞳下で SLO による局所視力測定をするうえで、少なくとも眼底に焦点が合っている条件では、安定した結果が得られることが明らかとなった。

正常人の中心外視力については、約 1 世紀前の Wartheim の報告⁹³⁾以来いくつかの報告⁹³⁾⁹⁴⁾がある。中央の固視領域が最高視力で、周辺にいくに従って視力は低下していく。この機能変化を、我々は SLO を用いて検証することができた⁹⁵⁾。この結果から、視力の等しい部位を線で結んだ等視力曲線を描くと、中心から 10° 離れた部位で 0.2 の視力があり、視神経乳頭の鼻側など 20° 離れた部位でも 0.1 程度の視力があることが確認できた。これらの中心外視力に関する情報は、中心外固視をしている黄斑

疾患患者の治療を考える上で極めて重要である。黄斑部の僅かな領域しか障害されていないにもかかわらず、0.1以下の視力しかない症例に、我々は日常数多く遭遇する。このことは、中心外視力を測定しても、実際の視力と相関しないということであろうか。もし相関しなければ、中心外視力を測定する意味はどこにあるのであろうか。

これに答えるため2例の代表的な症例を供覧した。両眼の黄斑部が同じ程度に障害され、両眼の黄斑部の対応する領域で固視が僅かに動揺している症例では、通常通りに測定した視力とSLOで測定した視力はほぼ一致した。さらに、これらの値は、SLOの等視力曲線から推定される値ともほぼ一致した。しかしながら、偏心固視が確立しておらず、周辺に視標を投影しても、みえない中央部ですぐに視標を見ようとする偽中心固視の場合は、臨床的に測定した視力と、SLOで測定した視力との間には大きな差が存在していた。したがって、固視検査の章で述べたように、視力には固視点の位置のみならず、その動態・安定度が重要である。この場合、SLOで測定した局所視力はpotential acuity、つまり、その部位で安定した固視が得られるようになれば、これだけの視力を出せるという可能性を示す視力として用いることができる。片眼が指数弁で、もう片眼の視力も低下してきた患者にとって、失明に対する恐怖は心理的な重荷となる。「使えない目」だと思っていた目が、周辺で固視をすることにより、これだけ見えるようになるという情報は、患者にとっても極めて有用な情報である。さらにpotential acuityを測定することは、医師側としても黄斑疾患患者のリハビリテーションを行ううえで、残存視機能を評価しその目標を予測する目安として有用な情報と考えられる。

(4) 小括

以上SLOを用いて、黄斑疾患患者における固視・視力の特徴と網膜感度について報告した。これらの結果から、黄斑疾患の網膜機能の評価をする際の、いくつかの重要な注意点が明らかとなった。すなわち、網膜機能の評価をする際に、実際にはどの部位の機能評価をしているのか、前回との比較は同じ部位でなされているかなどを、固視点の動きに十分注意して評価することが重要である。とりわけ治療を行った場合、その治療結果は、黄斑部そのものの機能回復をもたらした結果なのか、あるいは固視点の変化による二次的な結果なのかを検討する必要がある。さらに、両眼の評価を行うことも重要である。現在旭川医科大学附属病院眼科のSLO外来では、これらの点を網羅した報告書を作製し、臨床と研究に役立てている。

2. 眼循環の測定

1) Pulsatile ocular blood flow (POBF)を用いた加齢黄斑変性症(AMD)の脈絡膜血流量の検討

AMDの病態生理に関する研究は、遺伝学⁹³⁾、組織学⁹⁴⁾、そして循環学^{95)~97)}などさまざまな側面から試みられているが、未解明な点が多い。AMDによる視機能の低下の

主因は、黄斑部における脈絡膜新生血管(CNV)の発生である。そのCNVの発生には、低酸素や虚血によって発現するvascular endothelial growth factor (VEGF)やbasic fibroblast growth factor (bFGF)などの細胞増殖因子が関与している^{98)~100)}。したがって、脈絡膜における循環の変化がAMDにおけるCNVの発生に関与している可能性が考えられている。

AMDにおける眼循環の検討は試みられているが、脈絡膜循環の変化は未解明な点が多い^{95)~97)}。POBFは眼球脈波から算出される全脈絡膜血流量を反映する指標の一つである^{101)~103)}。今回、我々はPOBFを用いて、AMD患者における全脈絡膜血流量を検討した。

(1) 方法と対象

対象は正常者69名(平均年齢71歳)と、旭川医科大学附属病院眼科を受診した滲出型AMD患者11名(平均年齢74歳)、非滲出型AMD患者10名(平均年齢68歳)の3群である。

方法は、Langham OBF computerized tonometer (Langham Ophthalmic Technologies, Timonium)を用いて、座位でPOBFを測定した。また、収縮期および拡張期血圧、眼圧、屈折力、眼軸長を測定した。POBF、年齢、収縮期および拡張期血圧、眼圧、屈折力、眼軸長に関して各群間の比較を行った。

(2) 結果

滲出型AMD患者のPOBFは、中間値372.7 $\mu\text{l}/\text{min}$ (261.6~570.2)であり、正常者の中間値547.4 $\mu\text{l}/\text{min}$ (290.7~1,282.9)と非滲出型AMD患者の中間値607.0 $\mu\text{l}/\text{min}$ (401.0~959.0)に比べて、有意に低値を示した($p < 0.05$)。また、年齢、収縮期および拡張期血圧、眼圧、屈折力、眼軸長に関しては3群において有意差はなかった。

(3) 考按

POBFは滲出型AMD患者では、正常者及び非滲出型AMD患者に比べて、有意に低下していた¹⁰⁴⁾。また、AMD患者において、短後毛様動脈の血流量が低下しているという報告⁹⁶⁾⁹⁷⁾がある。これらの結果は滲出型AMD患者では、全体の脈絡膜血流量が低下している可能性を示唆している。また、ブルッフ膜の肥厚により、フルオレセイン蛍光眼底検査での脈絡膜相の遅延が報告¹⁰⁵⁾されている。したがって、AMDにおいて、ブルッフ膜の肥厚が脈絡膜における血管抵抗を増加させ、それにより脈絡膜血流量が減少している可能性も考えられる。

滲出型AMDにおける黄斑部のCNVは、重篤な視機能の低下を生じる。CNVを有するAMD患者や実験CNVモデルにおいては、VEGFやbFGFなどの細胞増殖因子がその発生に関与していることが報告^{98)~100)}されている。また、低酸素状態により、網膜色素上皮細胞からVEGFが産生、放出されることも報告¹⁰⁶⁾されている。したがって、CNVの発生には、低酸素により産生された細胞増殖因子が関与していることが推測される。本研究に

より、滲出型 AMD 患者では、全脈絡膜血流量は正常者に比べて約 30% 低下していると推測された¹⁰⁴⁾。以上から、滲出型 AMD 患者では、減少した脈絡膜血流による低酸素状態が CNV を発生させている可能性がある。今後は、AMD 患者における CNV 発生前後での脈絡膜循環動態の検討が必要と考えられた。

2) 黄斑周囲の網膜血流量の測定

ヒトにおける網膜血流量を測定する方法として、レーザードップラ法 (laser Doppler velocimetry, LDV) がある。LDV の原理はドップラ効果である。血管中を速度 V で流れる赤血球に周波数 f のレーザーを照射すると、その散乱光の周波数はドップラ効果により Δf だけ偏位する。この Δf は速度 V に比例するので、 Δf を測定することで、 V を求めることができる。したがって、網膜血流量 F は、血管の断面積と血流速度の積から求めることができる。すなわち、

$$F = 1/2 \cdot \pi D^2 / 4 \cdot V \dots \dots \dots (1)$$

ここで、 D は血管の直径、 V は血管の中央における最大血流速度 (V_{max}) である¹⁰⁷⁾。

レーザードップラ装置は眼底カメラや細隙灯顕微鏡にヘリウムネオンレーザーを装備し、ごく弱いレーザー光を網膜血管に照射させ、Doppler 偏位を生じた散乱光を 2 方向の光電子増倍管で同時に受光する仕組みとなっている。測定した散乱光の周波数を分析し、その Doppler 偏位を解析することにより、網膜血管中を流れる赤血球の絶対速度 (V_{max}) を求めることができる。

受光した光検出器の出力を周波数解析すると、一つ一つの血球からの散乱光は Δf の鋭いピークとして観測されることになる (図 36)。しかしながら、実際の生体の血流は複雑で、光検出器の出力を周波数解析してもこのような単一のスペクトルを得ることはできない。このことから、一般的に生体の血流速度を定量化するためには、対象となる部位の血流モデル化が必要となる。

LDV における血流モデル化では速度 V で流れる一つの血球からのドップラ偏位 Δf が基本となる。そして、①血管内の血流がポアズイユの流れである、②血球分布は一様である、③散乱強度は血球数に比例する、という 3 つの仮定のもとに、得られるドップラ偏位のスペクトル密度を理論的に導いたものが LDV である。

例えば、血管中心を流れる最も速い速度を持つ血球からのドップラ偏位は最大の周波数として、血管周辺より遅い速度を持つ血球からのドップラ偏位はより低い周波数として検出される。ここで先の仮定を用いれば、スペクトルのピークの高さは図 36 のようになり、さらに、血球が連続的速度分布を持つことから、得られるスペクトルは血管中心の最大流速に対応するカットオフ周波数 Δf_{max} まで、ほぼフラットな形状のスペクトル分布となる。LDV では、この Δf_{max} を最大流速に比例する物理量

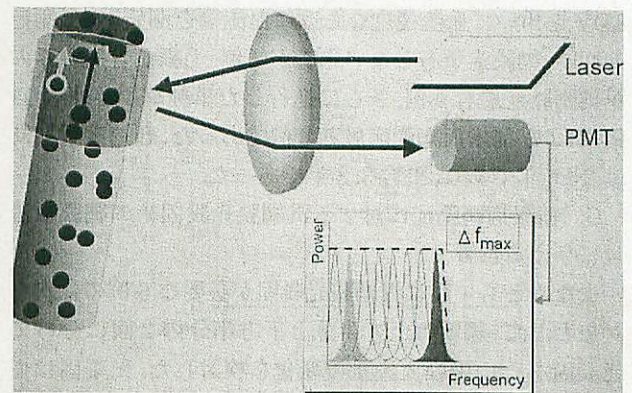


図 36 Laser Doppler velocimetry (LDV) の原理図。

血管中央を流れる最大速度を持つ血球によるドップラシフトは最大周波数のピークとして、血管周辺を流れる遅い速度の血球によるドップラシフトは低い周波数のピークとして検出される。血球の速度分布は連続的であるため、観測される周波数は 0 から最大周波数まで稠密される。その結果、カットオフ周波数と呼ばれる Δf_{max} フラットなスペクトルが観測される。この Δf_{max} が血管中央の最大流速に比例する。

として検出する。すなわち、

$$\Delta f_{max} = 1/2 \pi | V_{max} \cdot (k_s - k_i) | \dots \dots \dots (2)$$

となる。

さらに、575 nm の単色光を用いて眼底撮影し網膜血管の直径 (D) を計測し、血流量の絶対値 F を算出する。

今日まで、我々はアメリカのスケベンス眼研究所との共同研究により、1970 年代に第一世代、1980 年代には第二世代、1990 年代には第三世代の LDV 装置を開発してきた。そして、我々はこれまでに本装置を用いて様々な眼疾患における網膜血流の検討を行ってきた。これらの研究の中に、糖尿病患者における網膜血流動態を検討したものがある^{108)~110)}。すなわち、糖尿病患者と正常者との網膜血流量の比較、糖尿病罹病期間と網膜血流量との関連、糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の網膜血流量に与える影響についての研究である。さらに、我々は新しいレーザードップラ装置を開発し、その再現性を検討した。以下に、我々の研究成果を記す。

(1) 方法と対象

A. 糖尿病患者と正常者との網膜血流量の比較¹⁰⁸⁾

網膜症がないか初期網膜症を有する I 型糖尿病患者の網膜循環を検討した。糖尿病罹病期間 7~20 年の患者 39 例 39 眼を対象とし、網膜の動脈径、LDV を用いて血流速度ならびに血流量を測定し、正常対照群 13 例 13 眼と比較した。

B. 糖尿病罹病期間の網膜血流量との関連¹⁰⁹⁾

I 型患者 24 例の網膜循環変化について長期経過を検討した。測定初回における患者の糖尿病罹病期間は 7~32 年であり、1 年ごとに網膜動脈の同一部位の動脈径、

LDV を用いて血流速度ならびに血流量を測定した。測定初回時、網膜症を有しない患者が2例、毛細血管瘤のみの単純網膜症患者9例、さらに進行した単純網膜症患者11例、および前増殖網膜症患者2例であった。経過観察期間は2~6年であり、平均3.8年であった。

C. 糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の網膜血流量に与える影響¹¹⁰⁾

少なくとも1眼に汎網膜光凝固が必要な6例の症例を対象として、網膜の上方半分と下方半分の2回に分けて光凝固を行い網膜血流量の変化を検討した。光凝固は血管アーケード外側から中間周辺部にかけて、アルゴングリーン(波長514nm)を用いて行った。その条件は100~300mWの出力で0.2秒間、凝固径は200~500 μ mであった。

初回受診時に、まず上下耳側動脈において血流測定を行い、網膜下方半分に光凝固を行った。1か月後に同様に血流測定を行い、その後網膜上方半分に光凝固を行った。さらに、その1か月後に同様に血流測定を行った。

D. 新しいレーザードップラ装置の開発

a. 二方向観測法と光路切り替え法

単純な一方からの測定では、カットオフ周波数 Δf_{max} から実際の血流速度へ変換する際、血管へのレーザー入射角や受光方向が定まっていなくてはならないことは(2)式がベクトルの内積の項を持つことから明らかである。しかし、眼内におけるこれらのパラメータを計測することは非常に困難である。

我々の開発した装置では、2方向観測法と光路切り替え法という、2つの測定法を併用しこの問題の解決を行った。

すなわち図37に示すように、一つの流速を得るため、①2秒間、Path1と呼ぶ方向からレーザーを照射、②同時にチャンネル1・チャンネル2と呼ぶ2つの方向からドップラ偏位を検出、③その後、Path2と呼ぶ別の方向からレーザーを入射、④再び2つの方向からドップラ偏位を検出する方法を用いた。

以上のように二方向からのドップラ偏位を検出すること、さらに光路を切り替えた2秒の測定を繰り返すことで、ビーム入射角度・観測角度の影響をキャンセルして安定した測定を行うことができる。ドップラ偏位の差を2つの観測方向の成す角度と眼軸長によって実速度に換算するが、Path1, Path2という2回の測定の比較も重要である。

b. 血管トラッキングシステム

LDVで、もう一つの問題となるものは眼球運動である。LDVでは測定用レーザーが血管に正しく照射されて初めて理論通りの信号を得ることができる。したがって、眼球運動に伴って測定血管が動くことは大きな測定上の問題であった。この対策として、血管オートトラッキング機構¹¹¹⁾¹¹²⁾がある。本装置では、測定対象の血管が眼球運動によって生じた動きを検出し、光路中にあるミラーの

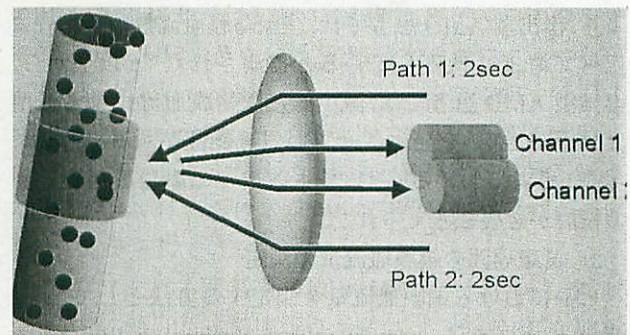


図37 二方向観測法と光路切り替え法の概念図。

2方向からドップラシフトを検出すること、さらに光路を切り替えた2秒の測定を繰り返すことで、ビーム入射角度・観測角度の影響をキャンセルして安定した測定を行うことができる。ドップラシフトの差を2つの観測方向の成す角度と眼軸長によって実速度に換算するが、Path1, Path2という2回の測定の比較も重要なファクタである。

角度を自動調節するという巧みな機構によって測定光は常に血管上に保持され、2秒間の測定の間、連続した血流速度の計測が可能となった。このシステムによって、初めて動脈の継続流速測定が可能となった。

c. 血流速度の検証—実験モデル

我々はその原理の検証のため、ガラスチューブ内に流したポリスチレン粒子の水溶液(0.15%)の流速測定を行った。図38はそのモデルであり、かつ実験条件は以下の通りである。

対象機器: Canon Laser Blood Flowmeter CLBF model 100

Latex solution: Polybead Dyed Red 6.0 micron Microspheres (2.5% Solids - Latex) (Polysciences, Inc. USA)

Capillary glass tube (1): Hematocrit Capillary Tube (Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., Japan), diameter (0.85 mm nominal): 0.842 (mm) actual

Capillary glass tube (2): Micro Dispenser Tube (Drummond Scientific Company, USA), diameter (0.50 mm nominal): 0.490 (mm) actual

Syringe: GASTIGHT #1002 (2,500 μ l) (Hamilton Co., USA), diameter: 7.28 (mm)

Motorized linear stage: LTS-50Z-ORG (Sigma Koki Co. Ltd, Japan)

被検装置対物レンズの前方に模型眼レンズ($f=50.3$ mm)を置き、その焦点位置に垂直にガラスチューブを設置した。ガラスチューブ両端にはポリエチレンチューブを結合し、一方を攪拌装置上においた水溶液を入れたビーカーに、他方をシリンジに結合した。シリンジはモータライズドステージに結合され、任意の等速度で駆動される。ガラスチューブはその反射光が、被検装置の2つの受光素子に等分、かつ直接反射光が入らぬよう若干傾け

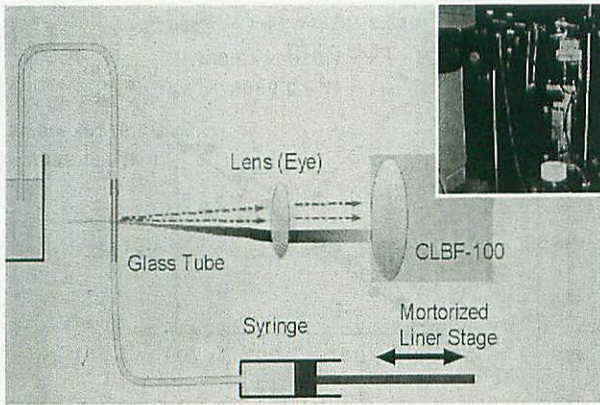


図 38 チューブ内血流計測の実験系の模式図と実写。被検装置対物レンズ前方に模型眼レンズ ($f=50.3\text{ mm}$) を置き、その焦点位置に垂直にガラスチューブを設置した。ガラスチューブ両端にはポリエチレンチューブを結合し、一方を攪拌装置上においた水溶液を入れたビーカーに、他方をシリンジに結合した。シリンジはモータライズドステージに結合され、任意の等速度で駆動される。

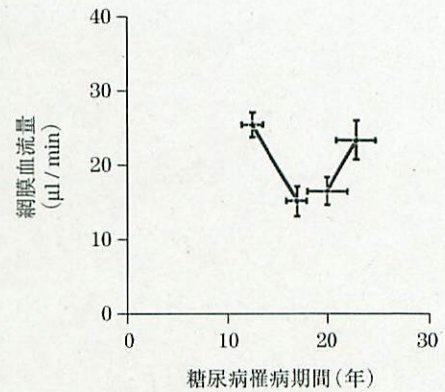


図 39 糖尿病罹病期間と網膜血流量の変化の相関。罹病期間が 20 年を境に血流量が減少から増加に方向転換する。

た微調整が行われた。

水溶液の実速度 V_{max} は、

$$V_{true} = V_{pst} \times (\phi_{pst})^2 / (\phi_{tube})^2$$

ここで、 ϕ_{pst} : シリンジ内径

ϕ_{tube} : ガラスチューブ内径

であり、血流計での計測値 V_{cnvt} は、以下の式によって、人眼への換算を行ったものである。

$$V_{cnvt} = V_{clbf} \times (f_{lens} / f_{eye} (=16.7)) / 2$$

ここで、 V_{clbf} : CLBF model 100 計測値 (中心最大流速)

f_{lens} : 模型眼レンズ焦点距離

f_{eye} : グルストランド模型眼焦点距離

d. ヒトにおける再現性の検討

人眼測定での再現性の評価として、同一部位を 3 回測定し変動係数による評価を行い、さらに同一部位における 24 時間以上経過後の測定値の比較、また同一部位に対する検者間の測定値の差について検討を加えた。後二者では、同一部位の 3 回測定における平均値の相関評価、平均値の差の評価および、paired t-test による平均値の差の検定を行った。

被検眼は眼底、中間透光体および視力に特に異常のない正常有志者 6 名 (年齢: 34~39 歳, 眼圧: 11~14 mmHg, 屈折異常: -7.5~+0.25 D) の無作為に選択した片眼を対象とし、測定部位は乳頭近傍の上または下耳側動脈で、検者は装置の操作に習熟した 2 名の医師とした。なお、被検者には実験の主旨を伝え、視力検査、眼底検査、眼圧測定、屈折検査の後、同意を得た上で実験を行った。

(2) 結果

A. 糖尿病患者と正常者との網膜血流量の比較

正常群と糖尿病群における動脈径 (μm) はそれぞれ 132 ± 15 (平均値 \pm 標準偏差) と 133 ± 18 で有意差を認め

なかったが、網膜血流量 ($\mu\text{l}/\text{min}$) は 22.5 ± 7.2 と 17.8 ± 8.5 で、糖尿病群で有意に低下していた ($p=0.005$)。一方、糖尿病患者のうち網膜症が発症していない 6 名を正常群と比較したところ、網膜血流量は有意に低下していた ($p=0.02$)。

B. 糖尿病罹病期間の網膜血流量との関連

血流量変化と経過観察期間中の平均罹病期間は有意な相関を示し、罹病期間がおよそ 20 年の点が、変化量 0 との交点であった。これらの結果から、糖尿病患者における網膜循環状態の変動図式が導き出された (図 39)。糖尿病罹病期間が短い患者では網膜症はないかまたは軽症で、網膜血流量は正常人より低いながらも維持されており、この期間から血流量は減少を示した。罹病期間がさらに長くなると網膜症が悪化し、血流量はさらに低下するが、血流量の減少率は平衡状態になった。そして罹病期間がおよそ 20 年になると、網膜症はさらに悪化し、血流量は最小となり、血流量変化は減少から逆に増加の方向へと転じた。

C. 糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の網膜血流に与える影響

光凝固前と網膜下方光凝固後、網膜下方光凝固後と網膜上方光凝固後の網膜血流速度、網膜血流量の変化は、下耳側動脈では血流速度は -53~-76%, -21~+25%, 網膜血流量は -60~-78%, -19~+21% であった。上耳側動脈では同様に血流速度は -4~+6%, -44~-63%, 血流量は -7~+14%, -50~-66% であった。網膜動脈径の変化はいずれの場合も僅かであった。網膜光凝固実施前と比較すると、いずれの動脈でも光凝固施行後に有意に網膜血流速度および網膜血流量の減少をみた。

D. 新しいレーザー Doppler 装置の開発

a. 血流速度の検証—実験モデル

測定結果を表 4-1, 表 4-2, 図 40 に示す。チューブに流した実際の流速と、実測値の両者の間には良い線形性がみられ、かつガラス管の内径によらず一定の関係を示し

表4-1 説明記入(CLBF)による計測結果(ガラスφ = 0.842[mm])

チューブ内流速 V _{true} [mm/s]	CLBF 生計測値 V _{clbf} [mm/s]	人眼換算速度 V _{cnvt} [mm/s]
15.0	9.56	14.4
22.4	13.7	20.7
29.9	18.2	27.4
37.4	25.6	38.6
44.9	28.4	42.7
52.3	35.8	53.9
59.8	39.6	59.7
67.3	40.6	61.2
74.8	48.7	73.4
82.2	54.6	82.2
89.7	61.5	92.7
97.2	61.6	92.8
104.7	64.8	97.6
112.1	76.3	114.9
119.6	72.5	109.1
127.1	83.4	125.7

表4-2 CLBF による計測結果(ガラスφ = 0.490[mm])

チューブ内流速 V _{true} [mm/s]	CLBF 生計測値 V _{clbf} [mm/s]	人眼換算速度 V _{cnvt} [mm/s]
11.0	7.15	10.8
33.1	21.2	31.9
55.2	38.1	57.4
77.3	56.6	85.2
99.3	74.1	111.6
121.4	80.1	120.6

ていることが確認された。このようにLDVは血管径などのパラメータによらず、直接的に血流速度が測定可能な方法であることがわかった。

b. ヒトにおける再現性の検討

① 同一部位3回測定における変動係数

評価対象とした測定は正常有志者6名6眼×2(動静脈)×3か所×3回×2日の計216回の測定である。変動係数の平均は表5に示したように、動静脈を合わせた総合成績として血管径で3.9±2.8(平均値±標準偏差)%,流速で11.4±6.3%,流量で12.5±8.0%である。

② 検者間の差

検者による測定値の差について、各3回の平均値を用いその相関評価、平均値の差に対する評価、および母集団平均値の差を検定した。5例5眼、計9か所における連続測定を対象とした。

相関係数は血管径、流速、流量それぞれ、0.944, 0.917,

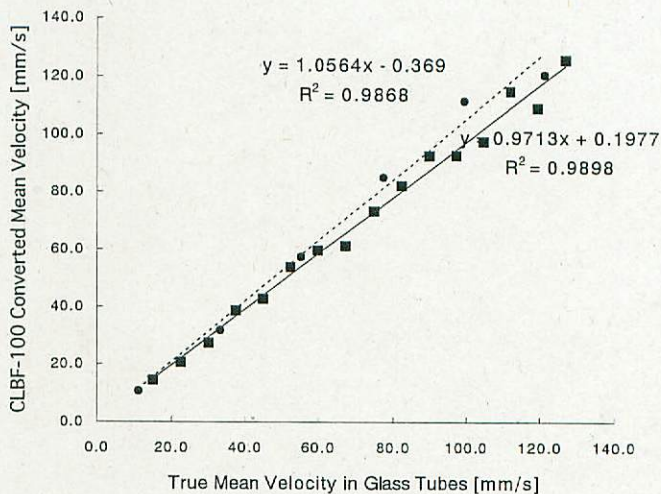


図40 ガラスチューブ内のポリスチレン水溶液流の計測結果。

ガラス管の内径によらず、良い線形性が確認された。

■ : 0.85[mm]inside diameter ● : 0.50[mm]inside diameter — : best-fit line (0.85) --- : best-fit line (0.50)

表5 連続3回測定の変動係数

	動脈	静脈	総合
血管径	4.0±3.2%	3.7±2.3%	3.9±2.8%
流速	11.3±6.5%	11.4±6.1%	11.4±6.3%
流量	11.2±9.8%	13.7±5.6%	12.5±8.0%

(平均値±標準誤差)

表6 同一部位2検者による測定値の相関

	検者 A-B 相関式	相関係数 R
血管径[μm]	y = 1.0457x - 6.6491	0.944
流速[mm/sec]	y = 1.0503x + 0.7496	0.917
流量[μl/min]	y = 1.1438x - 0.7748	0.951

0.951で良い相関がみられた(表6)。図41にデータの相関図を示す。また、検者間の測定値の差は血管径、流速、流量それぞれ-0.8±3.2%, 5.4±18.5%, 3.8±14.6%, 差の絶対値はやはりそれぞれ4.5±3.0%, 15.4±10.4%, 12.0±6.0%であった。また、平均値には血管径、流速、流量、すべてにおいて有意な差はみとめられなかった。

③ 24時間以上経過前後における測定値の差の検定

24時間経過前後の変化について、各3回の平均値を用いその相関係数の評価、平均値の差に対する評価、および母集団平均値の差を検定した。6眼×2(動静脈)×3か所×2日の計216回が対象数である。相関係数は血管径、流速、流量それぞれ0.967, 0.882, 0.909と良い相関をみた(表7, 図42)。また、1回目2回目の測定値の差は血管径、流速、流量、それぞれ-1.4±5.9%, -2.5±20.8%, -0.4±20.7%であり、差の絶対値は、それぞれ4.5±4.1%,

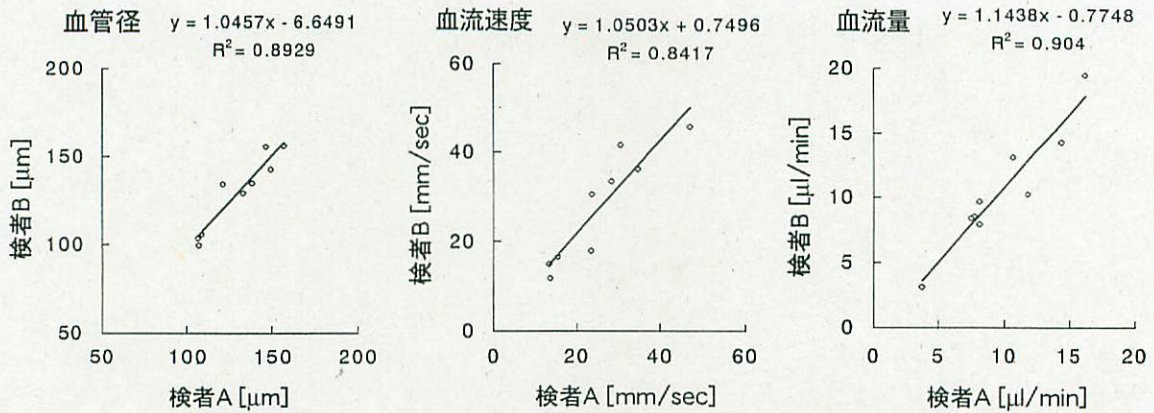


図 41 同一部位 2 検者による測定値の相関図.

左から各々血管径, 血流速, 血管径の相関である. 5 例 5 眼×動静脈, 計 10 か所の測定値. 3 回測定 of 平均値を用いた.

表 7 同一部位 24h 以上の経時計測の測定値の相関

	1 回目—2 回目相関式	相関係数 R
血管径 [μm]	$y = 0.9706x + 5.1019$	0.967
流速 [mm/sec]	$y = 0.8608x + 2.525$	0.882
流量 [$\mu\text{l}/\text{min}$]	$y = 0.8351x + 1.1052$	0.909

15.5±13.9%, 16.2±12.5% であった. 平均値には血管径, 流速, 流量, すべてにおいて有意な差はなかった.

(3) 考按

A. 糖尿病患者と正常者との網膜血流量の比較

糖尿病患者においては, 網膜症が発現する前から黄斑周囲の網膜血流量が低下していることが判明した. 糖尿病患者における血流速度の低下は, 細小血管レベルでの抵抗の増大を意味し, 血管内皮細胞の変化¹¹³⁾および血液レオロジーの変化^{114)~116)}によると考えられた. 網膜症のない糖尿病患者群においても, 血流速度の低下をすでに検出し得たことから, LDV による網膜血流測定は微小血管の病態を把握するうえで, 非常に鋭敏な検査法と考え

られた.

B. 糖尿病罹病期間の網膜血流量との関連

罹病期間が短く, 網膜症が軽症の時期には, 黄斑周囲の網膜血流量は減少する. また, 罹病期間が長く, 網膜症が進行した時期には, 網膜血流量は増加する. 低下していた血流量が増加する機序として, 細小血管レベルで増大していた抵抗の減弱, すなわち毛細血管床閉塞に引き続いて起こる細動脈静脈間のシャント血管の形成の関与が考えられている¹¹⁷⁾. 蛍光眼底造影写真で毛細血管床閉塞のある患者の網膜血流量は, 増加しているものが多かった. この研究でみられた網膜血流量の二相性の変化は, 糖尿病患者の網膜に生じている複雑な病態変化を反映しているものと考えられることから, 網膜血流量測定は糖尿病網膜症の管理に有用かつ重要な検査法と考えられる.

C. 糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術の網膜血流に与える影響

糖尿病網膜症患者に汎網膜光凝固術を施行すると施行していない部位に比べて, 網膜血流量が約 50% 減少することがわかった. その機序として次のような考え方があ

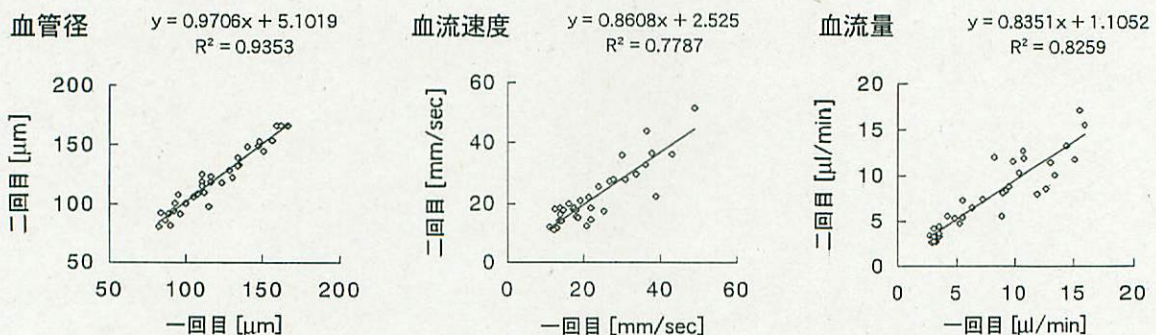


図 42 同一部位 24 h 以上の経時計測の測定値の相関図.

左から各々血管径, 血流速, 血管径の相関である. 6 例 6 眼×3 動静脈, 計 36 か所に対する 2 回測定 of 値. 3 回測定 of 平均値を用いた.

る¹¹⁸⁾。光凝固により網膜色素上皮層が凝固されるので、脈絡膜から網膜への酸素の透過性が増加し、網膜内層の酸素分圧が上がる。その結果、autoregulationにより網膜の血管が収縮し、血流量が低下する。したがって、網膜の血流量を計ることにより、逆に網膜内層の酸素分圧を推測できる可能性がある。すなわち、光凝固の効果を推測することができる可能性がある。

以上の研究結果から糖尿病患者における黄斑周囲の網膜血流量は、患者の病期(stage)、罹病期間ならびに治療により変化することが判明した。

D. 新しいレーザー Doppler 装置の開発

新しいレーザー Doppler 装置の再現性は良好であり、固視不良眼でも短時間で測定可能となった。特に、熟練した検者による測定値には大きな差はないと考えられた。なお、操作の習熟過程においては、初期のころから習熟を重ねるにつれ、ばらつきが減少する傾向にあった。これには、Doppler 信号の見極めの差や、操作不慣れなために生じる測定時間の延長などが原因と考えられるが、その問題については別の機会に改めて検証する予定である。

今後、この装置は黄斑部の機能を知る上で重要な情報を提供するものと期待される。

3) 中心窩脈絡毛細血管板の血流量—新しい測定装置の試作と臨床応用

従来、ヒトにおいて脈絡膜血流量を定量的に測定する方法は前述した POBF のみであった。中心窩における脈絡膜血流量を測定する LDF の原理は 1994 年 Riva らによって報告¹¹⁹⁾されている。すなわちレーザー光を中心窩に照射し、その反射光の Doppler 偏位した周波数を解析することで中心窩脈絡毛細血管板の血流量の 3 つのパラメータ volume, velocity, flow を求めるものである。Volume は赤血球数に、velocity は平均速度にそれぞれ比例し、flow は volume と velocity の積として求められる。

これまで LDF を用いることで脈絡膜血流量は年齢とともに低下していること¹²⁰⁾¹²¹⁾、また非滲出性加齢黄斑変性患者では同年代の正常者に比べ脈絡膜血流量が低下していることが報告¹²²⁾されている。

今回、我々は中心窩脈絡毛細血管板における脈絡膜の血

流量を測定する新しい LDF 装置を試作した。次に、本装置の再現性を検討し、片眼性の加齢黄斑変性患者と片眼性の網膜静脈分枝閉塞患者において中心窩の脈絡膜血流量を測定した。

(1) 方法と対象

LDF の試作(図 43: 装置の外観)(図 44: 解析例)

波長 810 nm の近赤外光レーザー(測定時出力 80 μ W)を眼底カメラ(トプコン, モデル TRC)に備え、測定レーザー光の直径を約 200 μ m に設定した。本装置では、検者は眼底を観察しながら患者にはレーザー光を固視させ中心窩における血流量を測定する。測定時は被検眼を散瞳させ、暗室下で測定を行った。1 回の測定には約 10 秒間の測定を 3 回行った。

反射光の Doppler 偏位した周波数をコンピュータで解析した。眼球運動、瞬目、固視不良などにより乱れた波形を削除し、安定した波形部のみ解析した。同時に耳朶に心拍数モニターをつけ、1 心拍における平均血流量を求めた。

A. 再現性の検討

本装置の再現性の検討を検討するため、対象として若年正常有志者 5 名(26~52 歳)を用いた。同一検者が日をかえて同一時刻に対象の 1 眼を LDF により 3 回測定し、その変動係数(平均/標準偏差, %)を求めた。

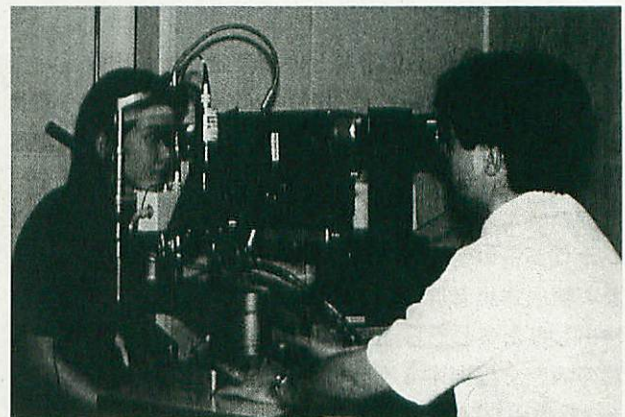


図 43 試作した LDF 装置の外観。

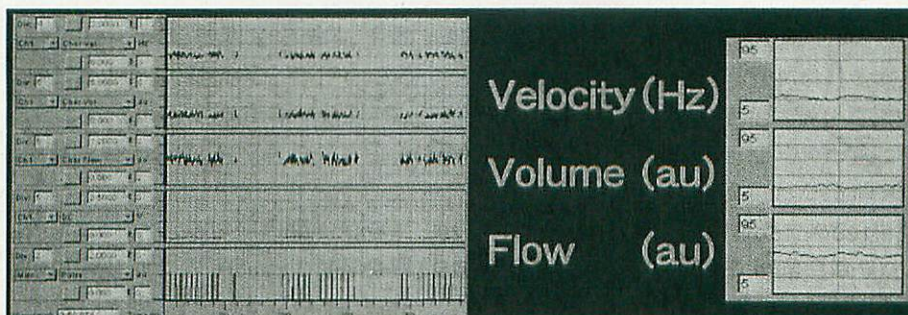


図 44 LDF を用いた解析例。

35 歳の健常男性の右眼で測定した結果を示す。それぞれ velocity (Hz), volume (au), flow (au) を表す。

B. 片眼性 AMD の脈絡膜血流の検討

対象として、片眼のみに病変があり、蛍光眼底撮影で脈絡膜新生血管をみない非滲出型 AMD 患者で、LDF 装置の波長 810 nm のレーザー光を固視可能であった 5 例 10 眼を用いた。内訳は男性 4 例、女性 1 例で、年齢は 62~74 歳(平均 65 歳)であった。方法は、前述のように両眼の中心窩脈絡膜血流量の相対値を測定し、健眼と比較し患眼の割合(%)を求めた。

C. 片眼性の網膜静脈分枝閉塞(BRVO)に伴う黄斑浮腫患者の脈絡膜血流の検討

対象として、片眼のみに BRVO が発症し、検眼鏡と蛍光眼底撮影で黄斑浮腫を確認できた患者 10 例 20 眼を用いた。内訳は、男性 6 例、女性 4 例で、年齢は 50~82 歳(平均 66 歳)であった。同様に両眼の中心窩脈絡膜血流量の相対値を測定し、健眼と比較し患眼の割合(%)を求めた。

(2) 結果

A. 再現性の検討

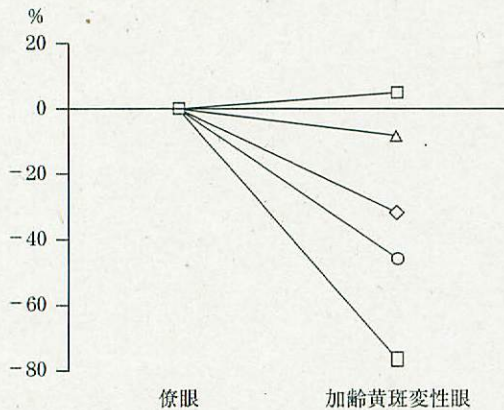


図 45 片眼性の加齢黄斑変性患者における脈絡膜血流の比較。

対象 5 名の健眼と比較した加齢黄斑変性眼の脈絡膜血流量 flow を%で表す。

同一検査者が日をかえて 3 回測定した velocity, volume と flow の各変動係数(平均±標準偏差, %)はそれぞれ 12.7±6.4, 10.0±7.9, 6.8±1.9 であった。

B. 片眼性 AMD の脈絡膜血流の検討

対象 5 名の健眼に比較した AMD 眼における脈絡膜血流量 flow の相対値(%)は+5, -8, -32, -45, -76 で、平均/標準偏差は-31±32% であった(図 45)。

C. 片眼性の BRVO に伴う黄斑浮腫患者の脈絡膜血流の検討

症例は 68 歳男性で、右眼に BRVO と黄斑浮腫を伴った患者である(図 46)。右眼における flow(相対値)は 20.239 で左眼は 30.229 であり、その比は 0.67 であった。

すべての症例で健眼に比べ患眼における血流量 flow は低下しており、その割合は-30%~-64%(平均-45%)で統計学的に有意であった(p<0.0001)(図 47)。

(3) 考按

LDF を用いて、中心窩の脈絡毛細血管板の血流量の相対値が測定でき、その再現性も良好であった。したがって、本法を用いた測定結果は、中心窩領域における循環状態を知る一指標となることが明らかとなった。

本装置を用いて測定した結果、網膜静脈分枝閉塞に合併した黄斑浮腫眼では中心窩の脈絡毛細血管板の血流量が減少していることが判明した。さらに、片眼性の加齢黄斑変性の中心窩における脈絡膜血流量は健眼に比べ低下している例があることが推定された。

(4) 小括

3. 眼循環の測定

脈絡膜血流量、黄斑を取り囲む上下耳側の網膜血管内血流量、そして中心窩の脈絡毛細血管板の血流量の測定が可能となった。これらの循環測定から得られた結果は、今後黄斑疾患に対する診断、病態把握、そして治療効果の判定に有用な情報を与える。

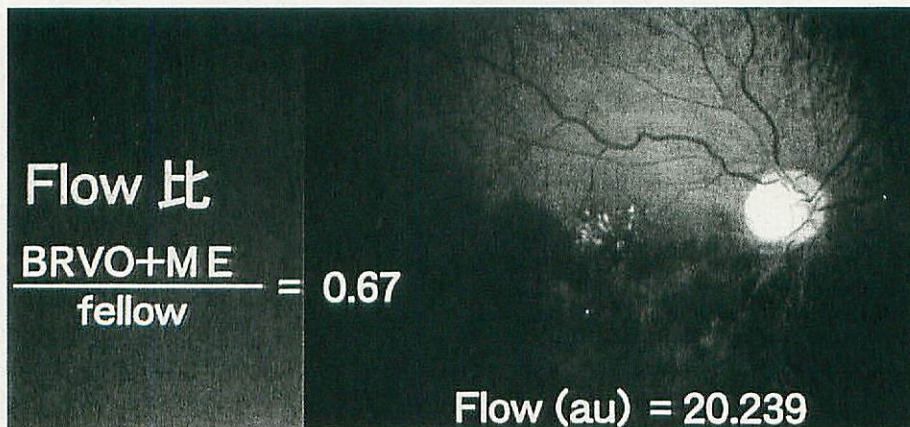


図 46 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における脈絡膜血流。

68 歳男性で右眼に網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫患者、右眼の flow は 20.239 で、左眼は 30.229 であり、その比は 0.67 であった。

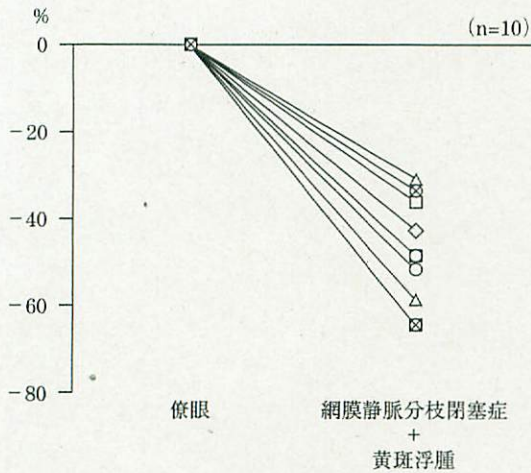


図 47 片眼性の網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における脈絡膜血流の比較。

対象 10 名で健眼と比較した患眼における脈絡膜血流量 flow を % で表す。全例で患眼で低下しており平均 -45% であった ($p < 0.0001$)。

4. 血液網膜柵の透過性機能検査

1) 糖尿病黄斑浮腫患者における血液網膜柵外方透過性機能検査の検討

糖尿病網膜症において、血液網膜柵透過性の障害によって生じる黄斑浮腫は視機能の低下の一因になっている^{123)~126)}。血液網膜柵透過性機能検査の一つである vitreous fluorophotometry (VFP) は、蛍光色素を投与し、網膜血管内皮あるいは網膜色素上皮に存在する血液網膜柵を通して硝子体内に透過する fluorescein-Na の蛍光強度を定量することで柵の機能を評価する方法である。血液網膜柵透過性は、網膜から硝子体へ向かう方向の内方透過性 (Pin) と硝子体から網膜へ向かう方向の外方透過性 (Pout) とに分けて考えることができる。糖尿病患者に、VFP を用いて血液網膜柵の透過性機能を検討した結果、柵機能は障害されていることが判明してきたが、これらは主に Pin の検討であった¹²⁷⁾¹²⁸⁾。Fluorescein (F) は肝で異なった蛍光波長を有する fluorescein monoglucuronide (FG) に代謝される¹²⁹⁾。また、F は active transport を受けるが、FG は受けない¹³⁰⁾。したがって、active transport を有する Pout の検討には F と FG を分離測定する differential fluorophotometry が必要である。

今回、我々は新しく開発した differential fluorophotometry を用いて、糖尿病黄斑浮腫患者における Pout を検討した。

(1) 方法と対象

対象：正常者 4 名 4 眼と旭川医科大学附属病院眼科を受診した糖尿病黄斑浮腫患者 6 例 6 眼を対象とした。

方法：Vitreous fluorophotometry (Fluorotron Master[®], OcuMetrics, Mountain View) を改良して differential fluorophotometry を作製し、両群において VFP を施行した。この装置では 2 つの blue light emitting diode

(LED) を有する励起光を用いて、1 度のスキャンで 452~475 nm と 480~495 nm の 2 つの蛍光測定を可能とした。また、この 2 つの波長により測定された蛍光強度から McLaren らの方法¹³¹⁾ を用いて、F および FG の濃度を算出した。

体重 (kg) 当たり 7 mg の 10% fluorescein-Na を静脈注射し、改良した vitreous fluorophotometry で、静注後 120 分に硝子体の F と FG 濃度を測定した。F は active transport を受けるが、FG は受けないことから、active transport が低下すると F/FG 比が増加する。したがって、F/FG 比を Pout の指標として用いた。両群において、F/FG 比を Mann-Whitney test を用いて比較した。

(2) 結果

F/FG 比は、糖尿病黄斑浮腫患者群では中間値 2.35 (0.64~4.02) arbitrary unit で、正常者群の中間値 0.27 (0.12~0.95) arbitrary unit に比較して有意に増加していた ($p < 0.05$)。

(3) 考按

糖尿病黄斑浮腫は糖尿病患者において視力低下の主因となっている^{123)~126)}。しかしながら、その病態生理には未解明な点が多い。これまで、硝子体の黄斑部への接着による牽引やさまざまな chemical mediator の関与が明らかにされてきた¹³²⁾¹³³⁾。また、VEGF の関与や、網膜ペリサイトの減少による血液網膜柵透過性の変化もそのメカニズムとして考えられてきた¹³⁴⁾¹³⁵⁾。一方、VFP を用いた研究から、糖尿病患者において Pin が亢進することは報告¹²⁷⁾¹²⁸⁾されてきたが、糖尿病網膜症、とりわけ糖尿病黄斑浮腫における Pout の関与は明らかではなかった。

今回の結果から、糖尿病黄斑浮腫患者において、F/FG 比が増加したことより、Pout が低下していることが推測された。最近、網膜色素変性の黄斑浮腫において、低下した active transport が、アセタゾラミドの投与により改善するという報告¹³⁶⁾がある。したがって、血液網膜柵の active transport の低下が、糖尿病黄斑浮腫を惹き起こしている可能性が考えられ、このことは、今後糖尿病黄斑浮腫に対する新しい治療を考えるうえで、有用な情報を提供するものと考えられた。

第 2 部 治療への応用

I 新しい黄斑部光凝固法

現在の SLO は、画像診断装置および網膜機能検査装置として位置づけられ、それらへの臨床応用が進んでいる³⁰⁾⁶²⁾⁷²⁾。今後 SLO の開発の展望としては、以下に示す 2 つの新しい方向性が考えられる。一つは、医師以外でも容易に検査を行い結果を出せる簡易なプログラムの開発である。たとえば、eye-tracking system を組み込み、目的とした領域と検査条件さえ入力すれば、自動的に視野の測定が行える自動眼底視野計プログラムの開発である。も

う一つは、SLO を新しい治療装置として応用することである。

SLO を用いた黄斑部光凝固法の可能性については、研究協力者の Van de Velde により、すでに報告^{137)~139)}されている。これは、SLO を用いて眼底を観察しながら、SLO の Maxwell 視と同じ入射位置から、外部誘導で治療用レーザーを眼内に照射して光凝固を行うものである。家兎を用いた実験では、レーザー中の網膜凝固の過程をビデオに記録して観察することができた¹³⁷⁾。この装置を用いると、光凝固に接眼レンズや前置レンズが不要であり、固視を確認しながら治療ができる。この装置に eye-tracking system を装備することにより、固視の変動にかかわらず、常に一定の網膜領域に光凝固を行うことができ、黄斑部の光凝固がより安全にできるようになる。また、長い duration のレーザー照射が可能であり、今後、光線力学療法との併用が期待される¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。

以上のように、SLO は形態検査や機能検査としてだけでなく、近い将来、黄斑疾患の治療装置として重要になると考えられる。

II 黄斑変性に対する新しい治療法 (光線力学療法)

光線力学療法は悪性腫瘍に対する治療法として開発され、現在、本法は主として悪性腫瘍を有する患者の治療に用いられている。光線力学療法で使用される光感受性物質は、①悪性腫瘍のような血管新生の盛んな組織に選択的に集積する、②励起状態において活性酸素を放出する、という2つの特徴を有している。光感受性物質のこれらの特徴を利用することにより、健全な組織への侵襲を抑え、腫瘍組織のみを選択的に治療するのが光線力学療法の目的であり、利点である。したがって、この利点を最大限に享受するには、標的組織に光感受性物質が選択的に集積した時点で光感受性物質を励起させる必要がある。

黄斑部に脈絡膜新生血管が発生する加齢黄斑変性などの疾患に対し、光線力学療法が試みられてきている^{142)~145)}。黄斑部脈絡膜新生血管に対する治療としてレーザー光凝固は最も確立された治療法である^{149)~151)}。しかしながら、この方法によって黄斑部脈絡膜新生血管を治療すると、黄斑部の健全網膜にも障害が生じ、時に視力改善が妨げられる結果となる。これに対し、黄斑部脈絡膜新生血管に対する光線力学療法は、悪性腫瘍に対する治療と同様に、黄斑部の健全な網膜への侵襲を抑え脈絡膜新生血管のみを選択的に治療することを目的としており、有効な治療成績を得るには、脈絡膜新生血管に光感受性物質が選択的に集積した時点で光感受性物質を励起させる必要がある。

そこで、我々は旭川医科大学と光ケミカル研究所(岡山県)で開発した Chlorine 誘導体で水溶性の光感受性物

質、ATX-S 10 (Na) [13, 17-bis (1-carboxy-propionyl) carbamoyl ethyl-8-ethenyl-2-hydroxy-3-hydroxyiminoethylidene-2,7,12,18-tetramethyl porphyrin sodium, 分子量, 927.79, 東洋薄荷工業]¹⁵²⁾¹⁵³⁾を用いて、実験的に作製したラット脈絡膜新生血管に対する本物質の集積状況を検討した。すなわち、励起された ATX-S 10 (Na) が発生する微弱な蛍光を高感度 CCD カメラを用いて捕え、ATX-S 10 (Na) の脈絡膜新生血管への集積状況を経時的に観察した。

1. 方 法

1) 脈絡膜新生血管の作製

脈絡膜新生血管の作製は既報に従い、Long-Evans ラットに過剰な網膜レーザー光凝固を行うことで誘発した。過剰光凝固 1 週目以降、フルオレセインとインドシアニングリーンの同時造影検査を行い、脈絡膜新生血管の発生を確認した。

2) ATX-S10 (Na) が脈絡膜新生血管へ集積する現象の観察

あらかじめ脈絡膜新生血管の発生を確認したラットの頸静脈に、ATX-S10 (Na) を 16 mg/kg 注入した。ラットの眼底は、手術顕微鏡下で観察すると同時に、手術顕微鏡に高感度 CCD カメラ (I-CCD, 浜松フォトニクス社) を接続し、この映像をビデオモニターで観察した。ATX-S 10 (Na) は 407 nm と 670 nm の 2 か所の波長で吸光ピークを発する。405~435 nm の波長の光をラット眼底に照射し、ATX-S10 (Na) からの蛍光 (650~700 nm) を高感度 CCD カメラで捕えた。

3) 光線力学療法

光線力学療法は、脈絡膜新生血管を誘発するために行った光凝固施行後 2 週目に、以下の条件で行った。ダイオードレーザー (PDT-LD, 波長, 670 nm, 浜松フォトニクス社) を使用し、既報¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾に従いレーザー強度は網膜面上で 91.7 mW/cm², 22.0 J/cm² になるように設定した。照射時間は 4 分とした。ATX-S10 (Na) の静注から光線力学療法を行うまでの時間は、高感度 CCD カメラによる検討での結果、ATX-S10 (Na) の脈絡膜新生血管への選択的集積性が最も良かった 90 分後とした。

2. 結 果

1) ATX-S10 (Na) の脈絡膜新生血管への集積性の観察

光感受性物質 ATX-S10 (Na) の静注直後、蛍光は網膜血管に出現し、次第に網膜全体でみられるようになった。静注後 30 分では、ATX-S10 (Na) からの蛍光は網膜全体で強く、脈絡膜新生血管を識別することはできなかった (図 48, 49)。その後は網膜の蛍光は徐々に減弱し、一方、脈絡膜新生血管での蛍光は減弱しないため、脈絡膜新生血管が描出されるようになった。静注 1 時間後では、網膜血管からの蛍光は僅かに検出された。しかしながら、1 時間半後には、ATX-S10 (Na) からの蛍光は脈絡膜新生血

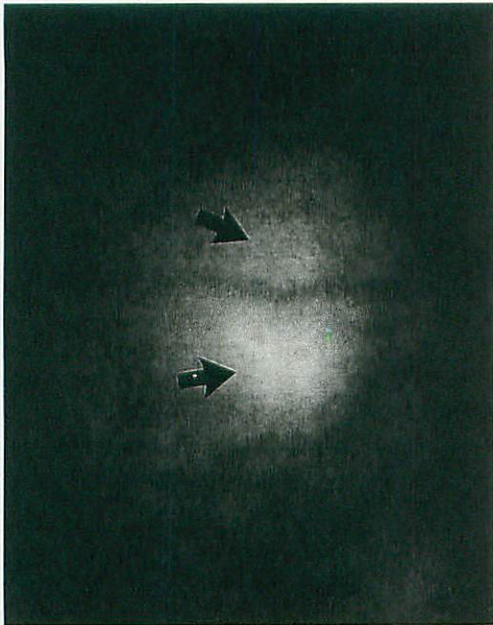


図 48 脈絡膜新生血管を有するラット眼底写真。
矢印が脈絡膜新生血管。

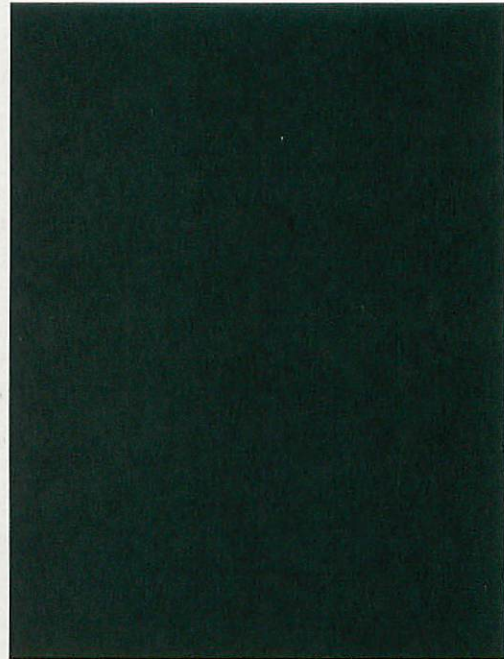


図 50 ATX-S10(Na)の脈絡膜新生血管への集積性の観察。

ATX-S10(Na)静注後1時間半では、ATX-S10(Na)からの蛍光は脈絡膜新生血管でのみ観察された。

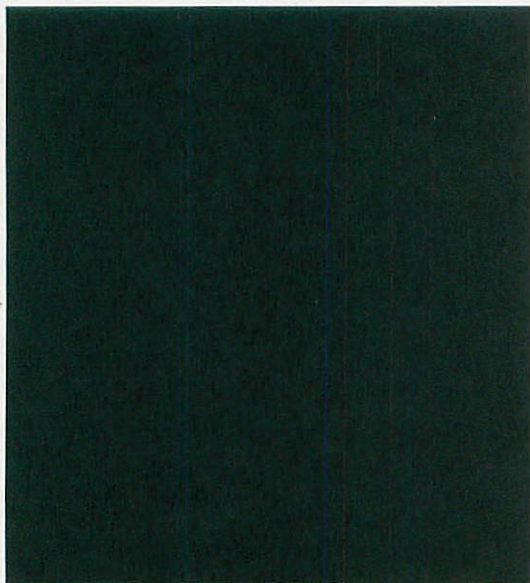


図 49 ATX-S10(Na)の脈絡膜新生血管への集積性の観察。

ATX-S10(Na)静注後30分では、ATX-S10(Na)からの蛍光は網膜全体で強く、脈絡膜新生血管を識別することはできなかった。

管でのみ観察された(図50)。

2) 脈絡膜新生血管に対する光線力学療法後の蛍光眼底造影検査

光感受性物質を静注せずに光線力学療法と同様の条件でダイオードレーザーを照射した脈絡膜新生血管は、閉塞しなかった(図51-A)。一方、光線力学療法後2週目のHeidelberg retina angiography(HRA)を用いたフルオレセインとインドシアニングリーンの同時造影検査で

は、脈絡膜新生血管は消失していた(図51 B)。

3) 組織学的検討

正常ラット網膜に光線力学療法を行った2週後の光学顕微鏡所見は、網膜色素上皮細胞の内側に色素を有する細胞の遊走と視細胞外節に多少の乱れがみられる以外は、網膜や脈絡膜の構造は良く保たれていた(図52)。

3. 考按と小括

高感度CCDカメラを用いたシステムによって、我々はラット眼底での光感受性物質の脈絡膜新生血管への選択的集積状況を経時的、かつ動的に観察することができた。光感受性物質の脈絡膜新生血管への集積性に関する従来の検討方法¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾は、光感受性物質の静注後、経時的に眼球を摘出し、組織切片を作製し、これを蛍光顕微鏡を用いて検出するものである。この方法では同一眼での経時的観察が不可能であったが、今回の我々の方法はこれを可能とした。脈絡膜新生血管に光感受性物質が選択的に集積する時期を知ることは、光線力学療法を行う際に、黄斑部健常網膜への侵襲を抑え、脈絡膜新生血管のみを選択的に治療するために必須であり、今回の検討結果は有用な情報を提供する。

今回用いた光線力学療法の条件は、ATX-S10(Na)静注90分後に網膜面上で $91.7\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $22.0\text{J}/\text{cm}^2$ のレーザー強度で4分間の照射とした。この条件では、光学顕微鏡上では正常な網膜や脈絡膜の形態は良好に保たれていた。また、光線力学療法では従来のレーザー光凝固と比べ長時間のレーザー照射が必要であり、固視の変動に対応

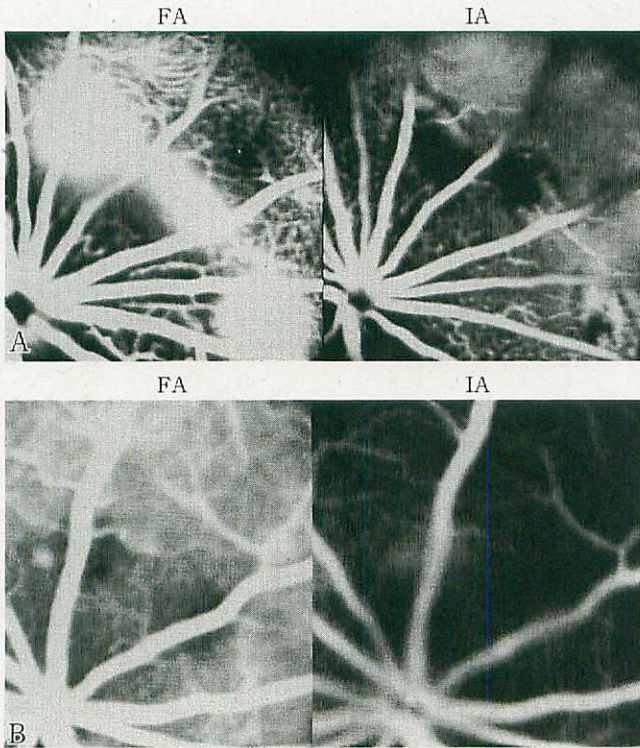


図 51 脈絡膜新生血管に対する光線力学療法後の蛍光眼底造影検査。

A：光感受性物質を静注せずにダイオードレーザーを照射した脈絡膜新生血管からは蛍光色素の漏出が強く、脈絡膜新生血管は閉塞しなかった。
 B：光線力学療法後 2 週目の造影検査では、脈絡膜新生血管は消失していた。
 FA：フルオレセイン蛍光眼底造影検査, IA：インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査

できるシステムがレーザー装置に付随されることが望ましいと考えられた。ATX-S10(Na)は、水溶性で体外への排出は 24 時間と迅速であり¹⁵²⁾¹⁵³⁾、黄斑部脈絡膜新生血管に対する光線力学療法的光感受性物質として、将来臨床応用が期待できる物質と考えられた。

III 硝子体手術シミュレーター

硝子体手術は増殖糖尿病網膜症や増殖硝子体網膜症に対する一般的な治療法となり、最近では黄斑円孔、黄斑浮腫、黄斑部網膜下新生血管などの黄斑疾患にもその適応が広がり、重要な治療として確立されてきた。一方、硝子体手術には視機能に重大な影響を及ぼす術中合併症が生じる危険性があり、手術初心者ではこの危険性が高い。しかし、これらの疾患を模擬した適切なモデルはなく、硝子体手術手技は、主として手術中に指導医から習得しなければならないのが現状である^{154)~156)}。

航空機事故は多くの人命を危険にさらす。人命を預かるパイロットは、技能の向上をはかるため、コンピュータグラフィックスを応用し操縦を模擬できるシミュレーションシステムを用いて、実際の飛行を行う前にトレーニン

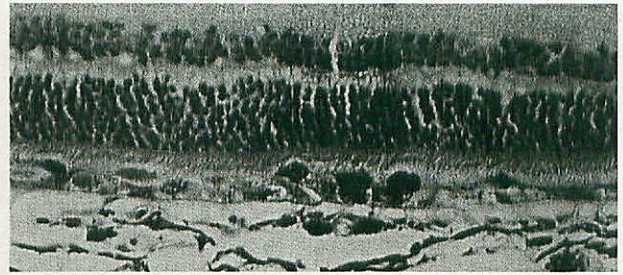


図 52 正常ラット網膜に光力学療法を行った 2 週後の光学顕微鏡所見。

網膜色素上皮細胞の内側に色素を有する細胞の遊走と視細胞外節に多少の乱れがみられる以外は、網膜や脈絡膜の構造は良く保たれている。

グを受けている。そこで、我々は硝子体手術手技の習得のために、硝子体手術の擬似体験ができるコンピュータグラフィックスを用いた硝子体手術シミュレーションシステムを開発した¹⁵⁷⁾。

1. 方 法

硝子体手術シミュレーションシステムは、高解像度双眼顕微鏡、haptic devices、顕微鏡と硝子体手術装置のフットスイッチ、およびグラフィックコンピュータの 4 つの部分から構成されている(図 53)。

高解像度双眼顕微鏡は手術顕微鏡を模擬しており、術者の左右眼からの映像により立体映像を作り出すことができる。Haptic devices は硝子体手術のカッターや剪刀、あるいはライトガイドを模擬しており、器具の挿入や動きに応じて実際の手術で感じる抵抗感が術者の手に伝わるようにプログラムされている。また、顕微鏡のフットスイッチを操作することで、映像の拡大縮小やピントの調整が行え、硝子体手術装置のフットスイッチ操作によりカッターや剪刀の作動が行えるようプログラムした。Haptic devices やフットスイッチを操作した情報はすべてグラフィックコンピュータに送られ、ここで処理され、これらの情報に基づいた手術擬似映像がリアルタイムに表現される。

2. 結 果

黄斑前膜や黄斑部網膜下新生血管膜の除去術などの模擬映像を作製し、硝子体手術を模擬した。図 54 は硝子体手術シミュレーションシステムを用いて、硝子体手術手技のトレーニングを行っているところで、左手にライトガイドを持ち、右手の鉗子で黄斑前膜を把持し、網膜から剝離しているところである。このシミュレーションシステムを用いることにより、手術器具の操作や増殖膜を除去する手技などを擬似体験することが可能であった。本システムを用いると、実際の手術のような立体感や色調の映像を、あたかも顕微鏡下であるかのように作り出すことが可能であり、さらには顕微鏡や硝子体手術装置のフットスイッチの操作にも習熟することができた。

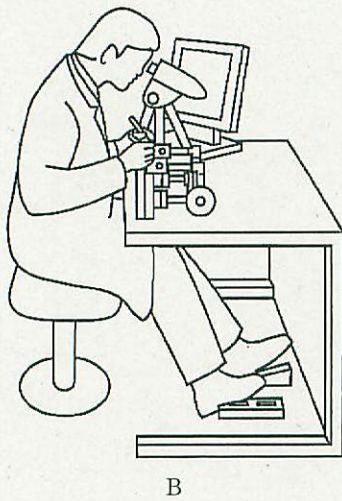
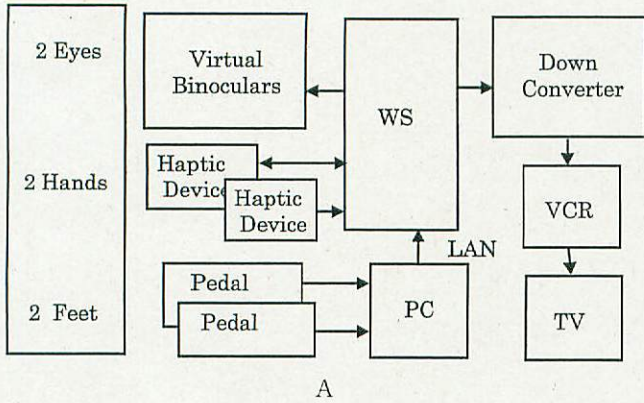


図 53 硝子体手術シミュレーターの概要.

A: 本システムのダイアグラム, B: 本システムの外観.

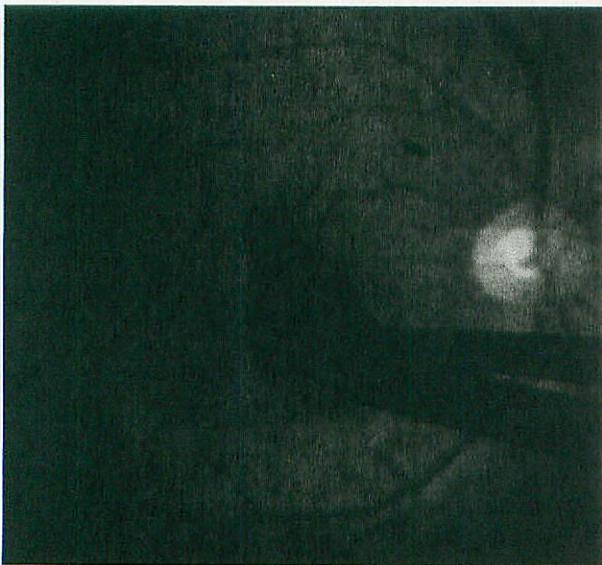


図 54 硝子体手術シミュレータにより作製された擬似映像.

左手にライトガイドを持ち, 右手の鑷子で黄斑前膜を把持し, 網膜から剝離している.



図 55 眼球の断面.

X-Z 方向のスキャン(従来の Humphrey OCT 方向の断面)と X-Y 方向のスキャン(従来の SLO 方向の断面)を示す.

3. 考按と小括

我々が開発した硝子体手術シミュレーターは, いわゆるバーチャルリアリティーテクノロジーを基に, 動物眼を用いることなくコンピュータによって作り出された擬似眼で硝子体手術を擬似体験することを可能とした. 従来のように実際の手術の場で硝子体手術に習熟してゆく研修システムに, 硝子体手術シミュレータが加わることによる利点として, まず第一に未熟な術者による医原性ともいべき術中合併症を少なくできる可能性がある. さらに, 種々の疾患をコンピュータ上で作製することにより, 難治性疾患に対する手術練習や, 新たな手術手技の習得などにも役立つと考えられる. 硝子体手術シミュレータは単に研修医の手術練習にとどまらず, 熟練した術者のさらなる手術手技の習得にも寄与すると考えられた.

IV 結 び に

以上, 黄斑疾患に対する新しい検査法に関して, 診断と治療への応用に力点を置いて述べた. これらの研究成果は, この2年間で行った研究から得られたものである.

この分野は, 眼科学と工学, エンジニアリングの境界領域ともいえる分野であり, 今後両分野の益々の発展が期待されるので, 黄斑疾患に対する新しい検査法と治療法がさらに確立されていくことを祈念している.

結びに, ごく最近我々が開発に着手し未だ完成してはいるが開発の目処がついてきた, 三次元の OCT 装置について述べる. 図 55 は眼球の断面で, X-Z 方向のスキャン(従来の OCT 方向の断面)と X-Y 方向のスキャン(従来の SLO 方向の断面)を示している. 我々はこの X-Z 方向と X-Y 方向の同時スキャンを行うことのできる, いわゆる三次元 OCT 装置の開発を試みている. 図 56

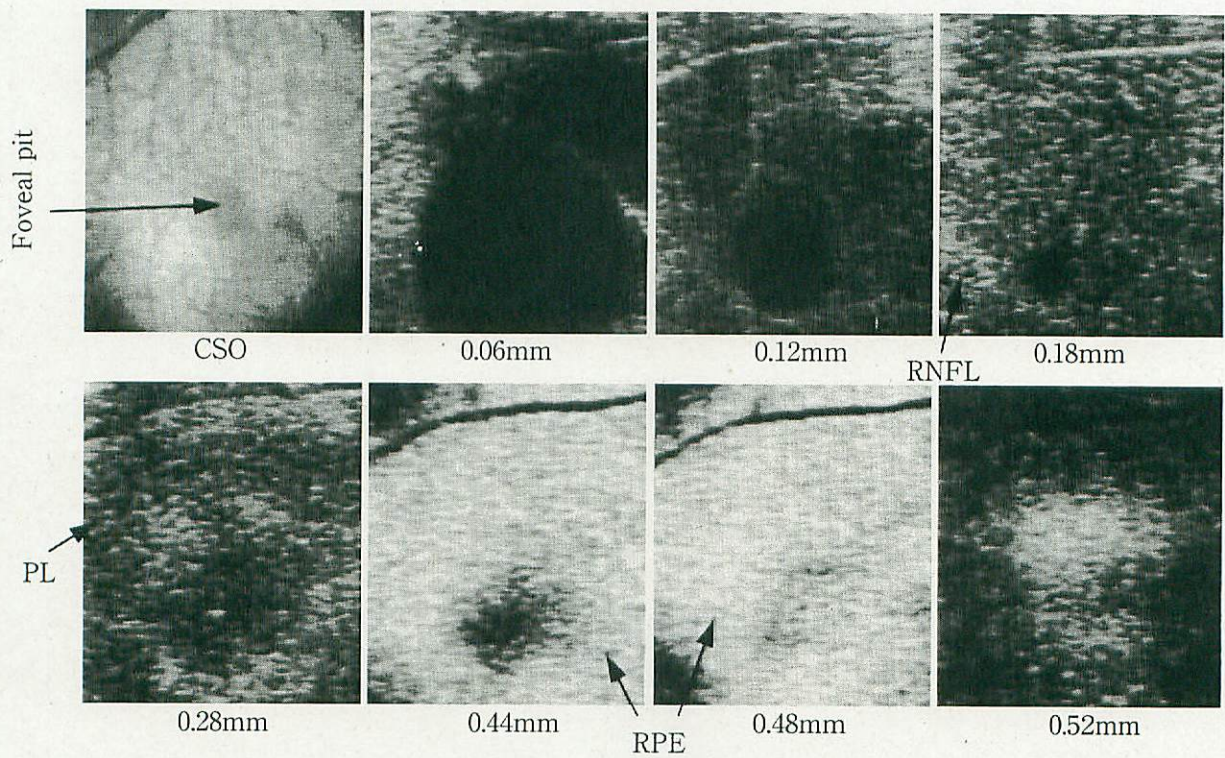


図 56 ヒトの中心窩で網膜表面から 0.04~0.06 mm ごとの深さで撮影した画像.

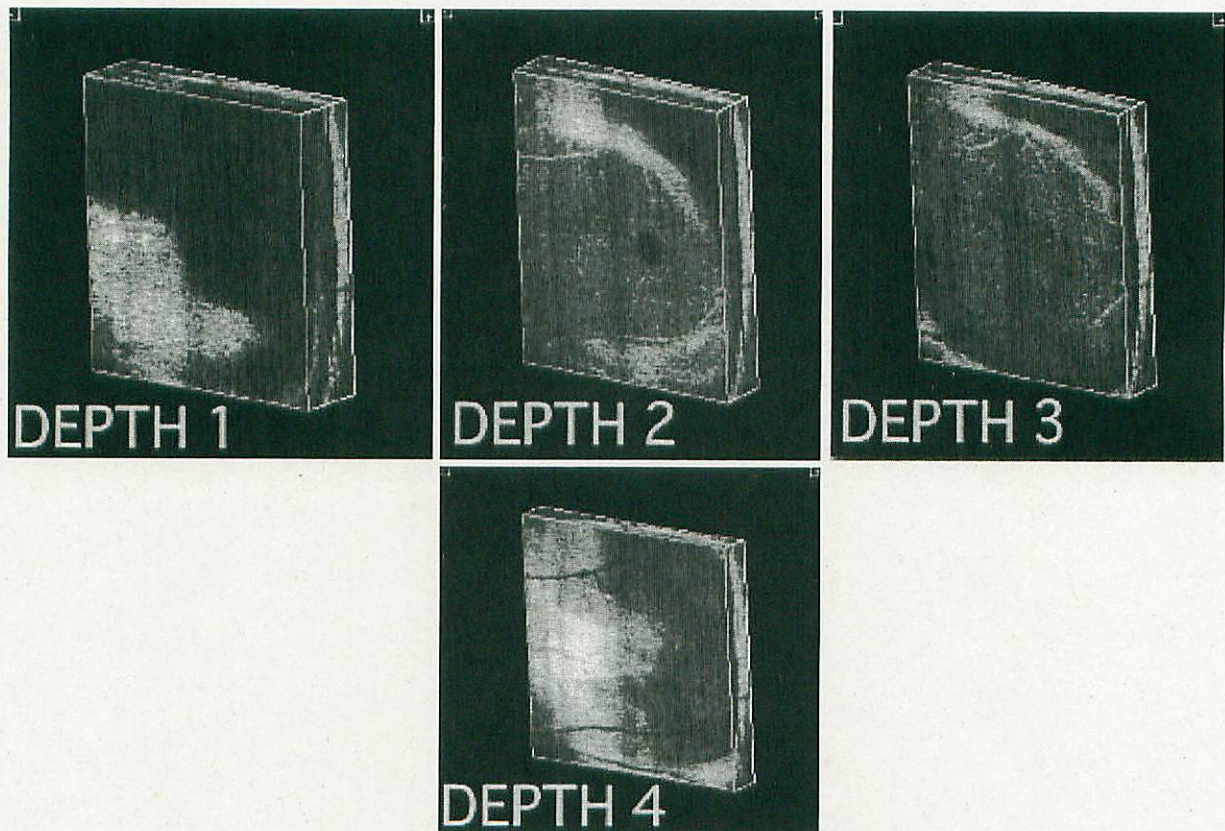


図 57 ヒトの中心窩における三次元表示.
(動画像では三次元で観察できる)深さ 1~4 までの三次元表示を示す.

は、ヒトの中心窩の網膜表面から、0.04~0.06 mm ごとの深さで撮影した画像を示す。図 57 は、同様に中心窩を

深さ 1~4 まで動的に三次元表示(動画像では三次元で観察できる)した画像である。このように本装置を用いれ

ば、本論文の中で指摘した、現在の OCT が有する問題点の大部分を解決することができる。なお、本装置の現在の分解能は、縦軸断 X-Z 断面で 15 μm 、横断 X-Y 断面で 12 μm 、深さ方向は 1 μm と非常に優れている。本装置の詳細は別報に譲る。

稿を終えるに当たり、宿題報告の機会を与えて下さいました日本眼科学会評議員各位、日本眼科学会会員各位、第 104 回日本眼科学会総会長の本田孔士教授ならびに座長の労をお取りいただいた三宅養三教授に心より感謝申し上げます。

本研究は「高臨場感眼科医療画像伝送技術の研究開発」(通信・放送機構、平成 8 年～平成 12 年、プロジェクトリーダー吉田晃敏)、産学連携支援型研究開発研究「手術シミュレーターを用いた遠隔手術支援ネットワークシステムの研究開発」(通信・放送機構、平成 10 年～平成 11 年、研究代表者吉田晃敏)、文部省科学研究費補助金(基盤研究 C#09671781)の研究助成を受けたことを付記して謝意を表します。

文 献

- 1) Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R: Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 109: 1115—1119, 1991.
- 2) Menezes AV, Giunta M, Chisholm L, Harvey PT, Tuli R, Devenyi RG: Reproducibility of topographic measurements of the macula with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 102: 230—235, 1995.
- 3) Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al: Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102: 217—229, 1995.
- 4) Konno S, Takeda M, Yanagiya N, Akiba J, Yoshida A: Three-dimensional analysis of macular diseases with a scanning retinal thickness analyzer and a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmic Surg Lasers*: in press.
- 5) Konno S, Akiba J, Yoshida A: Retinal thickness measurements with optical coherence tomography and the scanning retinal thickness analyzer. *Retina* 21: 2001, in press.
- 6) Akiba J, Konno S, Sato E, Yoshida A: Retinal detachment and retinoschisis detected by optical coherence tomography in a myopic eye with a macular hole. *Ophthalmic Surg Lasers* 31: 240—242, 2000.
- 7) Akiba J, Yanagiya N, Konno S, Hikichi T, Yoshida A: Three-dimensional characteristics of macular pseudoholes using confocal laser tomography. *Ophthalmic Surg Lasers* 30: 513—517, 1999.
- 8) Konno S, Akiba J, Sato E, Kuriyama S, Yoshida A: OCT in successful surgery of retinal detachment associated with optic nerve head pit. *Ophthalmic Surg Lasers* 31: 236—239, 2000.
- 9) Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al: Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 113: 1019—1029, 1995.
- 10) Baumann M, Gentile RC, Liebmann JM, Ritch R: Reproducibility of retinal thickness measurements in normal eyes using optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers* 29: 280—285, 1998.
- 11) Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al: Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105: 360—370, 1998.
- 12) Otani T, Kishi S, Maruyama Y: Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 127: 688—693, 1999.
- 13) Landau D, Schneidman EM, Jacobovitz T, Rozenman Y: Quantitative in vivo retinal thickness measurements in healthy subjects. *Ophthalmology* 104: 639—642, 1997.
- 14) Asrani S, Zou S, d' Anna S, Vitale S, Zeimer R: Noninvasive mapping of the normal retinal thickness at the posterior pole. *Ophthalmology* 106: 269—273, 1999.
- 15) Oshima Y, Emi K, Yamanishi S, Motokura M: Quantitative assessment of macular thickness in normal subjects and patients with diabetic retinopathy by scanning retinal thickness analyzer. *Br J Ophthalmol* 83: 54—61, 1999.
- 16) Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. *Ophthalmology* 99: 753—759, 1992.
- 17) Takahashi M, Hikichi T, Akiba J, Yoshida A, Trempe CL: Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 28: 294—299, 1997.
- 18) Pomerantzeff O, Webb RH: Scanning Ophthalmoscope for examining the fundus of the eye. United States patent No. 4,213,678, Washington, DC, 1980.
- 19) Webb RH, Hughes GW, Pomerantzeff O: Flying spot TV ophthalmoscope. *Appl Optics* 19: 2991—2997, 1980.
- 20) Webb RH, Hughes GW: Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE trans. Biomed. Eng. BME* 28: 488—492, 1981.
- 21) Mainster MA, Timberlake GT, Webb RH, Hughes GW: Scanning laser ophthalmoscopy. Clinical applications. *Ophthalmology* 89: 852—857, 1982.
- 22) Webb RH, Hughes GW, Delori FC: Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Appl Optics* 26: 1492—1499, 1987.

- 23) Plesch A, Klingbeil : Optical characteristics of a scanning laser ophthalmoscope. In *New Methods in Microscopy and Low Light Imaging*. In : Wampler JE (Ed) : Bellingham WA, Proc. SPIE 1161 : 390—398, 1989.
- 24) Kakehashi A, Ishiko S : Part I Examination of patients. Chapter 2 Documentation of Vitreous Examination. *Atlas of Vitreous Biomicroscopy*. In : Schepens CL, et al (Eds) : Butterworth-Heinemann, Boston, MA, 13—23, 1999.
- 25) Kakehashi A, Ishiko S, Konno S, Akiba J, Kado M, Yoshida A : Observing the posterior vitreous by means of the scanning laser ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol* 113 : 558—560, 1995.
- 26) Kakehashi A, Ishiko S, Konno S, Akiba J, Kado M, Yoshida A : Vitreous videography using the scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol* 39 : 377—383, 1995.
- 27) Hasegawa T, Akiba J, Ishiko S, Hikichi T, Kakehashi A, Hirokawa H, et al : Abnormal vitreous structure in optic nerve pit. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 324—327, 1997.
- 28) 石子智士 : 第 2 章検査 IV. 走査レーザー検眼鏡. 田野保雄, 他(編) : コンパクト眼科学 15 硝子体疾患, 金原出版, 東京, 52—58, 1999.
- 29) 石子智士, 秋葉 純, 北谷智彦, 長岡泰司, 吉田晃敏 : 走査レーザー検眼鏡を用いた白内障患者における硝子体の観察. *眼臨* 91 : 1384—1386, 1997.
- 30) 梯 彰弘, 石子智士 : SLO と黄斑疾患. *眼科* 39 : 141—149, 1997.
- 31) 長岡泰司, 引地泰一, 秋葉 純, 石子智士, 吉田晃敏 : 特発性黄斑上膜に後部硝子体の円形欠損を明瞭に認めた 1 例. *眼紀* 47 : 993—995, 1996.
- 32) Akiba J, Ishiko S, Hikichi T, Ogasawara H, Yanagiya N, Yoshida A : Imaging of epiretinal membranes in macular holes by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 121 : 177—180, 1996.
- 33) Hartnett ME, Elsner AE : Characteristics of exudative age-related macular degeneration determined in vivo with confocal and indirect infrared imaging. *Ophthalmology* 103 : 58—71, 1996.
- 34) Elsner AE, Buens SA, Weiter JJ, Delori FC : Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus. *Vision Res* 36 : 191—205, 1996.
- 35) Ishiko S, Kitaya N, Nagaoka T, Kataoka N, Yoshida A : Detection of early macular changes of high myopia using the scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 (Suppl) : S 1116, 1997.
- 36) 石子智士, 秋葉 純, 柳谷典彦, 北谷智彦, 吉田晃敏 : 走査レーザー検眼鏡を用いた間接光による黄斑円孔の観察. *眼臨* 90 : 777—779, 1996.
- 37) 花田一臣, 石子智士, 秋葉 純, 長岡泰司, 北谷智彦, 水本博之, 他 : 黄斑円孔患者の主訴と走査レーザー検眼鏡所見. *臨眼* 51 : 1801—1804, 1997.
- 38) Yoshida A, Ishiko S, Akiba J, Kitaya N, Nagaoka T : Radiating retinal folds detected by scanning laser ophthalmoscopy using a diode laser in a dark-field mode in idiopathic macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236 : 445—450, 1998.
- 39) Horikawa Y, Ishiko S, Akiba J, Yoshida A : Drusen in the fellow eye of Japanese patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 (Suppl) : S 820, 2000.
- 40) Trempe CL, Takahashi M, Freeman HM : Vitreous cinematography in the study of vitreoretinal diseases. *Ophthalmology* 88 : 676—680, 1981.
- 41) Hikichi T, Akiba J, Kakehashi A, Yoshida A : Vitreous observation using a CCD camera and a computerized unit for image processing and storage. *Retina* 15 : 505—507, 1995.
- 42) Kakehashi A, Kado M, Akiba J, Hirokawa H : Biomicroscopic vitreous videography. *Retina* 15 : 508—512, 1995.
- 43) Delori FC, Gragoudas ES, Francisco R, Pruett RC : Monochromatic ophthalmoscopy and fundus photography. The normal fundus. *Arch Ophthalmol* 95 : 861—868, 1977.
- 44) 福井勝彦 : I. 眼底撮影 8. 単色光眼底撮影. *眼科診療プラクティス Vol 46. 眼科写真撮影法*. 金上貞夫, 他(編) : 文光堂, 東京, 36—37, 1999.
- 45) Kunze C, Elsner AE, Beausencourt E, Moraes L, Hartnett ME, Trempe CL : Spatial extent of pigment epithelium detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106 : 1830—1840, 1999.
- 46) Beausencourt E, Remky A, Elsner AE, Hartnett ME, Trempe CL : Infrared scanning laser tomography of macular cysts. *Ophthalmology* 107 : 375—385, 2000.
- 47) Timberlake GT, Mainster MA, Webb RH : Retinal localization of scotomata by scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22 : 91—97, 1982.
- 48) Webb RH, Hughes GW : Double scanning optical apparatus. United States patent No. 4,764,005, Washington, DC, 1988.
- 49) Van de Velde F, Timberlake G, Jalkh A, Schepens C : La microperimetrie statique avec l' ophthalmoscope a balayage laser. *Ophthalmologie* 4 : 291—294, 1990.
- 50) Van de Velde FJ, Jalkh AE, Elsner AE : Microperimetry with the scanning laser ophthalmoscope. In : Mills RP, et al (Eds) : *Perimetry Update 1990/91*. Kugler, Amsterdam, 93—101, 1991.
- 51) Timberlake GT, Van de Velde FJ, Jalkh AE : Clinical use of scanning laser ophthalmoscope.

- Retinal function maps in macular disease. *Lasers Light Ophthalmol* 2:211—222, 1989.
- 52) 梯 彰弘, 小椋祐一郎: 新しい治療と検査シリーズ 36. SLO による Scotometry. あたらしい眼科 11: 563—564, 1994.
- 53) 野村美香, 石子智士, 小笠原博宣, 古屋文康, 吉田晃敏: 走査レーザー検眼鏡を用いた Microperimetry による網膜色素上皮症の視野計測. 眼紀 46: 1313—1317, 1995.
- 54) 石子智士, 柳谷典彦, 秋葉 純, 小笠原博宣, 吉田晃敏, 梯 彰弘: 走査レーザー検眼鏡(SLO)を用いた Microperimetry による黄斑円孔の視野測定. 眼紀 47: 278—282, 1996.
- 55) Kakehashi A, Ishiko S, Konno S, Akiba J, Yoshida A: Differential diagnosis of macular breaks by microperimetry using the scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol* 40:116—122, 1996.
- 56) 本川和義, 石子智士, 北谷智彦, 籠川浩幸, 今野 優, 吉田晃敏: 外傷性脈絡膜破裂の SLO Microperimetry 所見. 眼紀 47: 996—1000, 1996.
- 57) 石子智士, 柳谷典彦, 北谷智彦, 長岡泰司, 小笠原博宣, 吉田晃敏: 走査レーザー検眼鏡に内蔵した微小視野計による網膜光凝固斑の感度. 臨眼 51: 65—68, 1997.
- 58) Ishiko S, Ogasawara H, Yoshida A, Hanada K: The use of scanning laser ophthalmoscope microperimetry to detect visual impairment caused by macular photocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers* 29: 95—98, 1998.
- 59) Nagaoka T, Ishiko S, Kitaya N, Yanagiya N, Yoshida A: Sensitivity of chorioretinal atrophic lesions in high myopia detected by scanning laser ophthalmoscope microperimetry. In: Tokoro T (Ed): *Myopia Updates*, Springer-Verlag, Tokyo, 394—398, 1998.
- 60) 佐藤栄一, 石子智士, 今野 優, 小笠原博宣, 北谷智彦, 柳谷典彦, 他: 網膜動脈分枝閉塞症の網膜厚と網膜感度の変化. 眼臨 93: 1470—1473, 1999.
- 61) Hikichi T, Ishiko S, Takamiya A, Sato E, Mori F, Takahashi M, et al: Scanning laser ophthalmoscope correlations with biomicroscopic findings and foveal function after macular hole closure. *Arch Ophthalmol* 118: 193—197, 2000.
- 62) 石子智士, 吉田晃敏: Part 4 治療と検査器具・検査法 Update 4-3 走査レーザー検眼鏡(SLO)—新しい臨床応用. 坪田一男, 他(編): 眼科学アップデート 2, 診断と治療社, 東京, 80—84, 1996.
- 63) 長岡泰司, 石子智士, 水本博之, 北谷智彦, 小笠原博宣, 吉田晃敏: 走査レーザー検眼鏡検査(SLO) Visumetry を用いた緑内障の局所視力. 臨眼 51: 247—250, 1997.
- 64) 石子智士, 吉田晃敏, 長岡泰司, 北谷智彦, 水本博之: 走査レーザー検眼鏡 Visumetry を用いた正常人の局所視力. 臨眼 51: 259—261, 1997.
- 65) 水本博之, 石子智士, 長岡泰司, 北谷智彦, 広川博之, 吉田晃敏: 走査レーザー検眼鏡 Visumetry を用いた網膜静脈分枝閉塞症の局所視力. 臨眼 51: 713—716, 1997.
- 66) 石子智士: II. 網膜デジタル機能診断. 3. Visumetry. 眼科診療プラクティス Vol 33. デジタル眼底診断. 小椋祐一郎, 他(編): 文光堂, 東京, 42—43, 1998.
- 67) Rohrschneider K, Fendrich T, Becker M, Krausel H, Kruse FE, Voleker HE: Static fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope with an automated threshold strategy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233: 743—749, 1995.
- 68) Sunness JS, Schuchard RA, Shan N, Rubin GS, Dagnelie G, Haselwood DM: Landmark-driven fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1863—1874, 1995.
- 69) Van de Velde FJ: Scanning laser ophthalmoscopy optimized testing strategies for psychophysics. *Lasers in Ophthalmology IV*. In: Fercher AF, et al (Eds): Vol. 2930, pp. 79—90, Proceedings of SPIE, Bellingham, WA, 1996.
- 70) Van de Velde FJ: Scanning laser ophthalmoscope with Maxwellian view control for imaging and psychophysical testing. United States patent No. 5,568,208, Washington, DC, 1996.
- 71) Van de Velde FJ: Quantitative SLO microperimetry for clinical research in age related maculopathy. In *Noninvasive Assessment of the Visual System*. In: Dean Yager (Ed): 11: 42—46, TOPS series, Optical Society America, Washington, DC, 1997.
- 72) 石子智士, 吉田晃敏, 小笠原博宣: SLO を用いた Microperimetry. 眼紀 47: 355—362, 1996.
- 73) 石子智士, 秋葉 純, 梯 彰弘, 小笠原博宣, 今野 優, 吉田晃敏: 走査レーザー検眼鏡を用いた microperimetry による黄斑円孔の固視点. 臨眼 49: 415—418, 1995.
- 74) Macular Photocoagulation Study Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 112: 480—8, 1994.
- 75) Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 117: 1329—45, 1999.
- 76) Lambert HM, Capone AJ, Asberg TM, Sternberg PJ, Mandell BA, Lopez PF: Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 113: 257—62, 1992.

- 77) Bergink GJ, Hoyng CB, vander Maazen RW, Vingeding JR, van Daar WA, Deutman AF: A randomized controlled clinical trial on the efficiency of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236: 321—5, 1998.
- 78) Hart WM: Chapter 13 Radiometry and Photometry. In: *Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application*. In: Hart WM (Ed): 9 edition, Mosby-Year book, Inc, St Louis, MI, 442—459, 1992.
- 79) 寺崎浩子: IX. 屈折・調節・色覚 4. Maxwell 視と Stiles-Crawford 効果. 17 眼科診療に必要な生理学, 眼科診療プラクティス, 本田孔士(編): 文光堂, 東京, 266—268, 1995.
- 80) Hart WM: Chapter 16 Visual Adaptation. In: *Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application*. Hart WM (ed)., 9th edition, Mosby-Year book, Inc, St Louis, MI, 502—530, 1992.
- 81) Ishiko S, Van de Velde FJ, Yoshida A: Is background illuminance important for the micropometric evaluation of macular disease? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(Suppl): S 317, 1999.
- 82) Wertheim TH: Über die indirekte Sehschärfe. *Zeitschrift für Psychologie* 7: 172—187, 1894.
- 83) Weymouth FW, Hines DC, Acres LH, Raaf JE, Wheeler MC: Visual acuity within the area centralis and its relation to eye movements and fixation. *Am J Ophthalmol* 11: 947—960, 1928.
- 84) Ludvigh E: Extrafoveal visual acuity as measured with Snellen test-letters. *Am J Ophthalmol* 24: 303—310, 1941.
- 85) Yoshida A, Ishiko S, Van de Velde FJ: Extrafoveal visual acuity measurements with the scanning laser Ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(Suppl): S 2274, 2000.
- 86) Westheimer G: Chapter 17 Visual Acuity. *Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application*. In: Hart WM (Ed): 9 edition, Mosby-Year book, Inc, St Louis, MI, 531—547, 1992.
- 87) Sloan LL: Measurement of visual acuity. *Arch Ophthalmol* 45, 704—725, 1951.
- 88) Wilcox WW: The basis of the dependence of visual acuity on illumination. *Proc Natl Acad Sci USA* 18: 47—56, 1937.
- 89) Shlaer S: The relation between visual acuity and illumination. *J General Physiol* 21, 165—188, 1937.
- 90) 所 敬: I. 視力検査 1. 視力測定—レンズ交換法・視力の記載法, 眼科診療プラクティス 57. 視力の正しい測り方, 丸尾敏夫, 他(編): 6—10, 2000.
- 91) Graham CH, Cook C: Visual acuity as a function of intensity and exposure-time. *Am J Psychol* 49, 654—661, 1937.
- 92) Baron WS, Westheimer G: Visual acuity as a function of exposure duration. *J Opt Soc Am* 63: 212—219, 1973.
- 93) Allikmets R, Shroyer N, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, et al: Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 277: 1805—1807, 1997.
- 94) Young R: Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 31: 291—306, 1987.
- 95) Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ, et al: Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 385—390, 1998.
- 96) Ciulla TA, Harris A, Chung HS, Danis RP, Kagemann L, McNulty L, et al: Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 128: 75—80, 1999.
- 97) Friedman E, Krupsky S, Lane AM, Oak SS, Friedman ES, Egan K, et al: Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 102: 640—646, 1995.
- 98) Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359: 843—845, 1992.
- 99) Ishibashi T, Hata Y, Yoshikawa H, Nakagawa K, Sueishi K, Inomata H: Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235: 159—167, 1997.
- 100) Amin R, Puklin JE, Frank RN: Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3178—3188, 1994.
- 101) Langham ME, Farrel RA, O'Brien V, et al: Noninvasive measurement of pulsatile blood flow in the human eye. In: Lambrou GN, et al (Eds): *Ocular Blood Flow in Glaucoma*. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1989.
- 102) Alm A, Bill A: Ocular circulation. In: Moses R, et al: (Eds): *Adler's Physiology of the Eye*. 9 ed, 6, St Louis: Mosby, 1992.
- 103) Spraul CW, Lang GE, Ronzani M, Høgel J, Lang GK: Reproducibility of measurements with a new slit lamp-mounted ocular blood flow tonograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236: 274—279, 1998.
- 104) Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A: Pulsatile ocular blood flow in age-related macular degeneration and the factors affecting normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: S 159, 2000.
- 105) Pauleikhoff D, Chen JC, Chisholm IH, Bird AC:

- Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* 109: 211—217, 1990.
- 106) **Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Yeo TK, Brown LF, Berse B**, et al: Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 193: 631—638, 1993.
- 107) **Feke GT, Goger DG, Tagawa H, Delori FC**: Laser Doppler technique for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 34: 673—689, 1987.
- 108) **Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP**, et al: Retinal circulatory abnormalities in type I diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 2968—2975, 1994.
- 109) **Konno S, Feke GT, Yoshida A, Fujio N, Goger DG, Buzney SM**: Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term, follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 1140—1148, 1996.
- 110) **Fujio N, Feke GT, Goger DG, McMeel JW**: Regional retinal blood flow reduction following half-fundus photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol* 78: 335—338, 1994.
- 111) **Riva CE, Feke GT, Eberli B**: Bidirectional LDV system for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *Appl Optics* 13: 2301—2306, 1979.
- 112) **Milbocker MT, Feke GT, Goger DG**: A stabilized bidirectional laser Doppler velocimeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 568, 1990.
- 113) **Kohner EM, Porta M**: Vascular abnormalities in diabetes and their treatment. *Trans Ophthalmol Soc UK* 100: 440—444, 1980.
- 114) **McMillan DE**: Plasma protein changes, blood viscosity, and diabetic microangiopathy. *Diabetes* 25 (Suppl 2): 858—864, 1976.
- 115) **Little HI**: The role of abnormal hemorrheodynamics in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 74: 573—636, 1976.
- 116) **Kwaan HC, Colwell JA, Cruz S, Suwanwela N, Dobbie JG**: Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 80: 236—246, 1972.
- 117) **Yoshida A, Feke GT, Goger DG, Morales JS, Collas GD, Goger DG**, et al: Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 101: 225—227, 1983.
- 118) **Weiter JJ, Zuckerman R**: The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 87: 1133—1139, 1980.
- 119) **Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE, Petrig BL**: Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 4273—4281, 1994.
- 120) **Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J**: Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol* 116: 150—154, 1998.
- 121) **Straubhaar M, Orgul S, Gugleta K, Schotzau A, Erb C, Flammer J**: Choroidal laser Doppler flowmetry in healthy subjects. *Arch Ophthalmol* 118: 211—215, 2000.
- 122) **Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ**, et al: Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 385—390, 1998.
- 123) **Aiello LP, Cavallerano J, Bursell SE**: Diabetic eye disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 271—291, 1996.
- 124) **Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL**: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91: 1464—1474, 1984.
- 125) **Klein R, Moss SE, Klein BEK, Davis MD, Demets DL**: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96: 1501—1510, 1989.
- 126) **McMeel JW, Trempe CL, Frank EB**: Diabetic maculopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83: OP 476—485, 1977.
- 127) **Cunha-Vaz JG, Gray JR, Zeimer RC, Mota MC, Ishimoto BM, Leite E**: Characterization of the early stages of diabetic retinopathy by vitreous fluorophotometry. *Diabetes* 34: 53—59, 1985.
- 128) **Yoshida A, Ishiko S, Kojima M, Ogasawara H**: Permeability of the blood-ocular barrier in adolescent and adult diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 77: 158—161, 1993.
- 129) **Chen SC, Nakamura H, Tamura Z**: Studies on the metabolites of fluorescein in rabbit and human urine. *Chem Pharm Bull* 28: 1403—1407, 1980.
- 130) **Kitano S, Nagataki S**: Transport of fluorescein monoglucuronide out of the vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 998—1001, 1986.
- 131) **McLaren JW, Brubaker RF**: Measurement of fluorescein and fluorescein monoglucuronide in the living human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 966—974, 1986.
- 132) **Sebag J**: Diabetic vitreopathy. *Ophthalmology* 103: 205—206, 1996.
- 133) **Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A**: Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 104: 473—

- 478, 1997.
- 134) Frank RN: Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In: Ryan SJ (Ed): Vol. 2: Retina. 2nd ed. St Louis, MO Mosby, 1243—1276, 1994.
- 135) Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al: Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 46: 1473—1480, 1997.
- 136) Moldow B, Sander B, Larsen M, Engler C, Li B, Rosenberg T, et al: The effect of acetazolamide on passive and active transport of fluorescein across the blood-retina barrier in retinitis pigmentosa complicated by macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236: 881—889, 1998.
- 137) Van de Velde FJ: Scanning laser ophthalmoscope optimized for retinal microphotocoagulation. In: Medical Applications of lasers in dermatology, cardiology, ophthalmology, and dentistry II. In Altschuler GB, et al (Eds): Vol. 3564: 146—157, Proceedings of SPIE, Bellingham, WA, 1998.
- 138) Van de Velde: Scanning laser ophthalmoscope optimized for retinal microphotocoagulation and measurement of wavefront aberrations. United States patent No. 5,943,117, Washington, DC, 1999.
- 139) Van de Velde FJ: Confocal scanning laser ophthalmoscope adapted for retinal microphotocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 39: S 1002, 1998.
- 140) Van de Velde FJ, Trempe CL: Scanning laser ophthalmoscopy in photodynamic therapy for macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 41: S 177, 1999.
- 141) Van de Velde FJ: Role of the Scanning laser ophthalmoscope in Photodynamic Therapy of macular disease. In: Ophthalmic Technologies X (Ed): Vol. 3908: 1—12, Proceedings of SPIE, Bellingham, WA, 2000.
- 142) Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R: Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 101: 1953—1961, 1994.
- 143) Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, et al: Photodynamic therapy of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 117: 1177—1187, 1999.
- 144) Husain D, Kramer M, Kenney AG, Michaud N, Flotte TJ, Gragoudas ES, et al: Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 2322—2331, 1999.
- 145) Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I, et al: Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: Results of a single treatment in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 117: 1161—1173, 1999.
- 146) Mori K, Yoneya S, Ohta M, Sano A, Anzai K, Peyman GA, et al: Angiographic and histologic effects of fundus photodynamic therapy with a hydrophilic sensitizer (mono-L-aspartyl chlorin e 6). *Ophthalmology* 106: 1384—1391, 1999.
- 147) Obana A, Gohto Y, Kaneda K, Nakajima S, Takemura T, Miki T: Selective occlusion of choroidal neovascularization by photodynamic therapy with a water-soluble photosensitizer, ATX-S 10. *Lasers Surg Med* 24: 209—222, 1999.
- 148) Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nakajima S, Kaneda K, Miki T: Selective photodynamic effects of the new photosensitizer ATX-S 10(Na) on choroidal neovascularization in monkeys. *Arch Ophthalmol* 118: 650—658, 2000.
- 149) Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 111: 1200—1209, 1993.
- 150) Macular Photocoagulation Study Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 112: 480—488, 1994.
- 151) Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 112: 489—499, 1994.
- 152) Nakajima S, Moriyama T, Hayashi H, Sasaki I, Nakae Y, Takemura T: Hemopexin as a carrier protein of tumor-localizing Ga-metalloprophyrin-ATN-2. *Cancer Letters* 149: 221—226, 2000.
- 153) Nakajima S, Sakata I, Takemura T: Therapeutic effect of interstitial photodynamic therapy using ATX-S 10(Na) and a diode laser on radio-resistant SCCVII tumor of C 3 H? He mice. *Anti-Cancer Drugs* 9: 539—543, 1999.
- 154) Boriak-Chanyavat S, Lindquist TD, Kaplan HJ: A cadaveric eye model for practicing anterior and posterior segment surgeries. *Ophthalmology* 102: 1932—1935, 1995.
- 155) Auffarth GU, Wesendahl TA, Solomon KD, Brown SJ, Apple DJ: A modified preparation technique for closed-system ocular surgery of human eyes obtained postmortem. An improved re-

- search and teaching tool. *Ophthalmology* 104 : 977—982, 1996.
- 156) **Porrello G, Giudiceandrea A, Salgarello T, Tamburrelli C, Scullica L** : A new device for ocular surgical training on enucleated eyes. *Ophthalmology* 106 : 1210—1213, 1999.
- 157) **Hikichi T, Yoshida A, Igarashi S, Mukai N, Harada M, Muroi K**, et al : Vitreous surgery simulator. *Arch Ophthalmol* (in press).
-