










carefully and caution has to be taken to avoid macular hole formation.

In conclusion, for stage II RAP cases with RPE detachment, surgical excision maintains postoperative visual acuity but results in RPE and choriocapillaris defects; therefore, other treatment options should be examined. In the present study, simultaneous cataract surgery was conducted because all the patients were 50 years of age or older. In contrast, surgical excision for stage III RAP maintains visual acuity, prevents lesion expansion, and resolves retinal bleeding and exudation. We thus consider surgical excision to be a promising option for stage III RAP.

## References

1. Arai K, Yuzawa M (2004) Therapeutic outcome in retinal angiomatous proliferation. *Jpn J Clin Ophthalmol* 58:1423–1428
2. Borrillo JL, Sivalingam A, Martidis A, et al (2003) Surgical ablation of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol* 121:558–561
3. Gass JDM, Agarwal A, Lavina AM, et al (2003) Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen. An early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina* 23:741–751  

4. Ghazi NG, Yannuzzi LA (2002) Correspondence. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 22:509–512  
 
5. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, et al (1992) Classification of retinal pigment epithelial detachments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:11–19
6. Kuroiwa S, Arai J, Gaun S, et al (2003) Rapidly progressive scar formation after transpupillary thermotherapy in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 23:417–420  

7. Lafaut BA, Aisenbrey S, van den Broeckel CV, et al (2000) Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 84:1269–1274
8. Shimada H, Isomae T, Shimizu S, et al (2000) Influence of factors on visual acuity following vitrectomy for exudative age-related macular degeneration. *J Jpn Ophthalmol Soc* 104:489–494
9. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, et al (2000) Retinal choroidal anastomoses and occults choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 107:742–754
10. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al (1994) Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 101:1384–1396  
 
11. Yannuzzi LA, Negro S, Iida T, et al (2001) Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 21:416–434  
  

---

LABORATORY INVESTIGATION

---

## Correlation Between Indocyanine Green Angiographic Findings and Histopathology of Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Masami Nakajima, Mitsuko Yuzawa, Hiroyuki Shimada, and Ryusaburo Mori

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine, Surugadai Hospital of  
Nihon University, Tokyo, Japan

---

### Abstract

**Purpose:** To analyze the histopathology of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) and choroidal neovascularization (CNV) developing from PCV, the authors evaluated correlations between pathological findings and the findings of preoperative indocyanine green angiography (IA).

**Methods:** Two specimens were obtained during CNV excision associated with PCV. PCV tissue was excised with the CNV. The specimens were examined by light microscopy.

**Results:** In one case, IA revealed polypoidal lesions exhibiting hyperfluorescence in both the early and the late phase, and in the affected area, abnormally dilated vessels were identified histologically underneath relatively healthy retinal pigment epithelium (RPE). In the other case, the polypoidal lesions seen on IA showed early hyperfluorescence and late isofluorescence, and dilated vessels were observed under the RPE; perivascular amorphous material was present. The RPE adhered to the side of the choroid, and there was CNV under the neurosensory retina in both cases. The CNV had numerous vascular lumens, was not surrounded by the RPE, and exhibited few fibrous components.

**Conclusions:** IA findings vary depending on the condition of the RPE located above the PCV and the extent of amorphous material around the PCV. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:249-255 © Japanese Ophthalmological Society 2004

**Key Words:** choroidal neovascularization, histopathology, indocyanine green angiography, polypoidal choroidal vasculopathy

---

### Introduction

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) is a disease characterized by an abnormal network of vessels in the choroid and polypoidal lesions that protrude toward the retinal pigment epithelium (RPE). Many studies of PCV have been conducted since Yannuzzi and colleagues first described the disease in 1990.<sup>1-3</sup> Although indocyanine green angiography (IA) of the ocular fundus is considered to be extremely

useful for the diagnosis of PCV,<sup>4</sup> there have been no studies comparing the histopathological and IA findings. Lafaut, Terasaki, and Rosa and colleagues have histopathologically analyzed polypoidal lesions associated with PCV,<sup>5-7</sup> but no studies have examined the individual components of PCV, namely, the polypoidal lesions, the network of vessels, and the choroidal neovascularization (CNV) that develops from PCV.

In this study, we performed CNV excision on both eyes of two patients with typical CNV that had developed under the neurosensory retina from accompanying PCV. PCV tissue was excised with the CNV, enabling us to carry out histopathological analysis of the excised specimens and a comparison of the histopathological and preoperative IA findings. We previously described the histopathological findings of CNV associated with age-related macular degener-

---

Received: March 25, 2003 / Accepted: October 20, 2003

Correspondence and reprint requests to: Masami Nakajima, Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8039, Japan  
e-mail: masamin@mail.med.nihon-u.ac.jp

ation (AMD).<sup>8</sup> The present study demonstrates that the histopathological findings of CNV associated with PCV are different from those demonstrated in our previous investigation of AMD. The pathology of PCV is discussed herein.

## Patients and Methods

### Case 1

The patient was a 78-year-old man with no systemic disease other than hypertension. The patient had lost his right eye during World War II. Low-dose radiation therapy (total = 20 Gy) was performed on the left eye to treat foveal CNV, but the CNV recurred 19 months later. Preoperative visual acuity was 0.04 in the left eye. A white lesion in the macular region of the left eye, serous retinal detachment in the upper temporal region of the white lesion, and subretinal hemorrhage in the margin of the retinal detachment (Fig. 1a) were seen. Small orange lesions indicating PCV were confirmed by slit-lamp microscopic examination. IA and fluorescein fundus angiography (FA) were carried out, followed by CNV excision 1 week later. For IA, 25 mg of indocyanine green (ICG) was used as a fluorescent dye, and either TRC-501A Plus Image Net (Topcon, Tokyo, Japan), or scanning laser ophthalmoscopy (Rodestock, Nishinomiya, Japan) was used to capture the angiographic images. CNV excision was performed according to the method of Lambert and colleagues.<sup>9</sup>

### Case 2

The patient was a 74-year-old man with no systemic disease other than hypertension. Preoperative visual acuity was 0.08 in the right eye and 0.2 in the left eye. Small orange lesions indicating PCV were confirmed by slit-lamp microscopic examination. CNV was excised from the right eye 1 week after FA and IA. Informed consent was obtained from both patients prior to surgery.

### Histopathology

Each excised specimen was immediately fixed in 10% formaldehyde-phosphate buffer solution and dehydrated in an ethanol series according to conventional methods. The dehydrated sample was embedded in paraffin, and 4- $\mu$ m serial sections were prepared and stained with H&E, periodic acid-Schiff, and immunohistochemical agents. The sections were then studied by light microscopy. Immunohistochemical analyses were conducted using antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF 1:100; Pharmingen, Tokyo, Japan). VEGF indicated the locations of factors facilitating neovascularization and vascular permeability. Histopathological findings were then compared to preoperative IA findings.

## Results

### Angiographic Findings

#### Case 1

FA revealed hyperfluorescence indicating classic CNV matching the periphery of the scar in the early phase, and leakage of fluorescent dye in the late phase. Polypoidal lesions were not clearly discernible (Figs. 1b,c). IA displayed hyperfluorescence indicative of PCV on the upper temporal side and inferior margin of the scar in both early and late phases. Furthermore, hyperfluorescence indicative of CNV was also observed (Figs. 1d,e).

#### Case 2

FA revealed hyperfluorescence indicative of classic CNV in the area above and nasal to the fovea in both early and late phases (Figs. 2a,b). IA showed hyperfluorescence indicative of parafoveal CNV in the early and late phases. On the upper temporal side of the parafoveal CNV, one area of the polypoidal lesion exhibited early hyperfluorescence and late isofluorescence. Other areas of the polypoidal lesion exhibited early and late hyperfluorescence. A network of vessels could be clearly visualized (Figs. 2c,d).

### Histopathological Findings

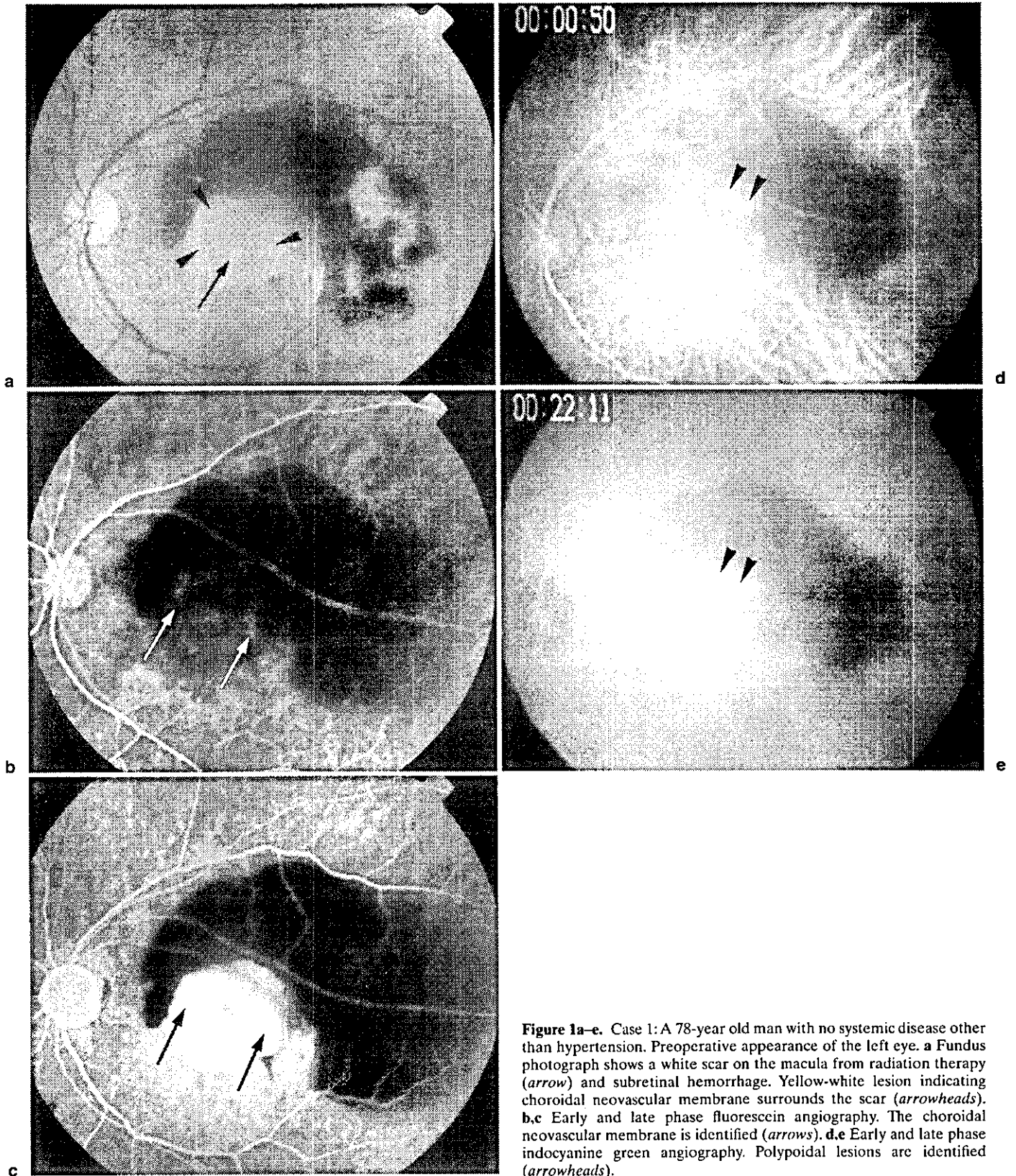
#### Case 1

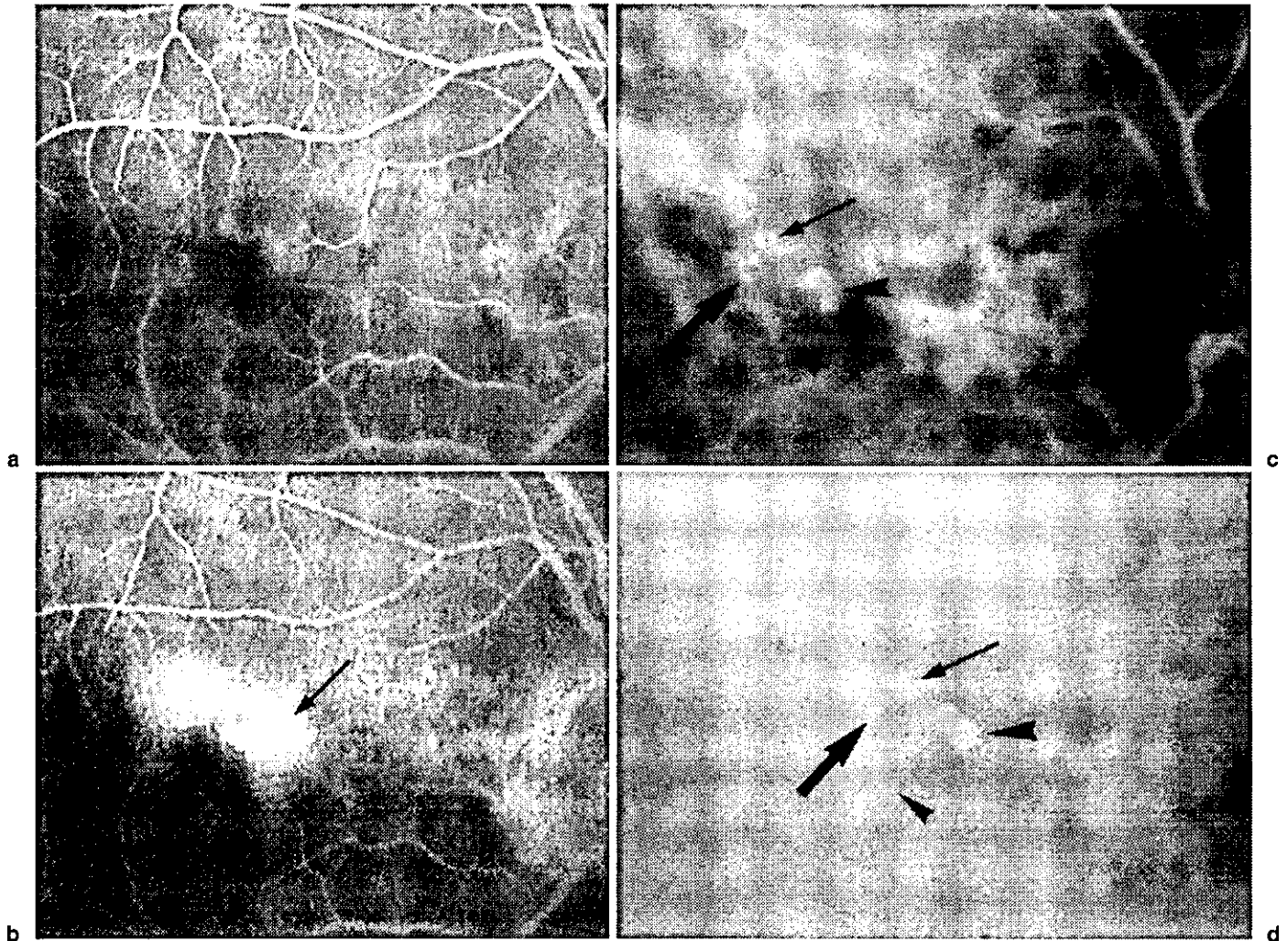
The polypoidal lesion comprised abnormally distended vessels, and the vascular walls of these vessels were thin (Figs. 3a,b). The RPE, which was located above the dilated vessels, appeared relatively healthy, with conservation of the layer-structure. Distended vessels were recognized in the choroid underneath the RPE (Fig. 3c). There was a relatively small amount of amorphous material around the polypoidal lesion. No VEGF-positive spots were seen in the PCV area (Fig. 3d).

In the CNV area, the RPE adhered to the side of the choroid, and CNV was present under the neurosensory retina. The CNV had numerous vascular lumens, was not surrounded by the RPE, and had a small amount of fibrous components (Fig. 3e). Many VEGF-positive spots were seen in vascular endothelial cells within the CNV area (Fig. 3f).

#### Case 2

Several dilated vessels were seen under the RPE corresponding to a polypoidal lesion with hyperfluorescence in the early phase and isofluorescence in the late phase of IA. Amorphous material was abundant around these vessels (Fig. 4a). In contrast, amorphous material around vessels in the area of the polypoidal lesion exhibiting





**Figure 2a–d.** Case 2: A 74-year-old man with no systemic disease other than hypertension. Preoperative appearance of the right eye. **a,b** Early and late phase fluorescein angiography. Fluorescein leakage from choroidal neovascular membrane is seen (*arrow*). **c,d** Early and late phase indocyanine green angiography. Several polypoidal lesions are identified, along with early and late phase hyperfluorescence (*large arrows*), and early phase hyperfluorescence and late phase isofluorescence (*small arrows*). A network of vessels is seen in the early phase, and indocyanine dye leakage from a network of vessels in the late phase (*small arrowheads*). Choroidal neovascular membrane is seen (*large arrowheads*).

hyperfluorescence in both the early and the late phase was minimal as compared with the above PCV (Fig. 4b). As in case 1, in the CNV area, there were numerous vessels with narrow lumen, and several VEGF-positive spots were recognized in vascular endothelial cells within the CNV (Fig. 4c).

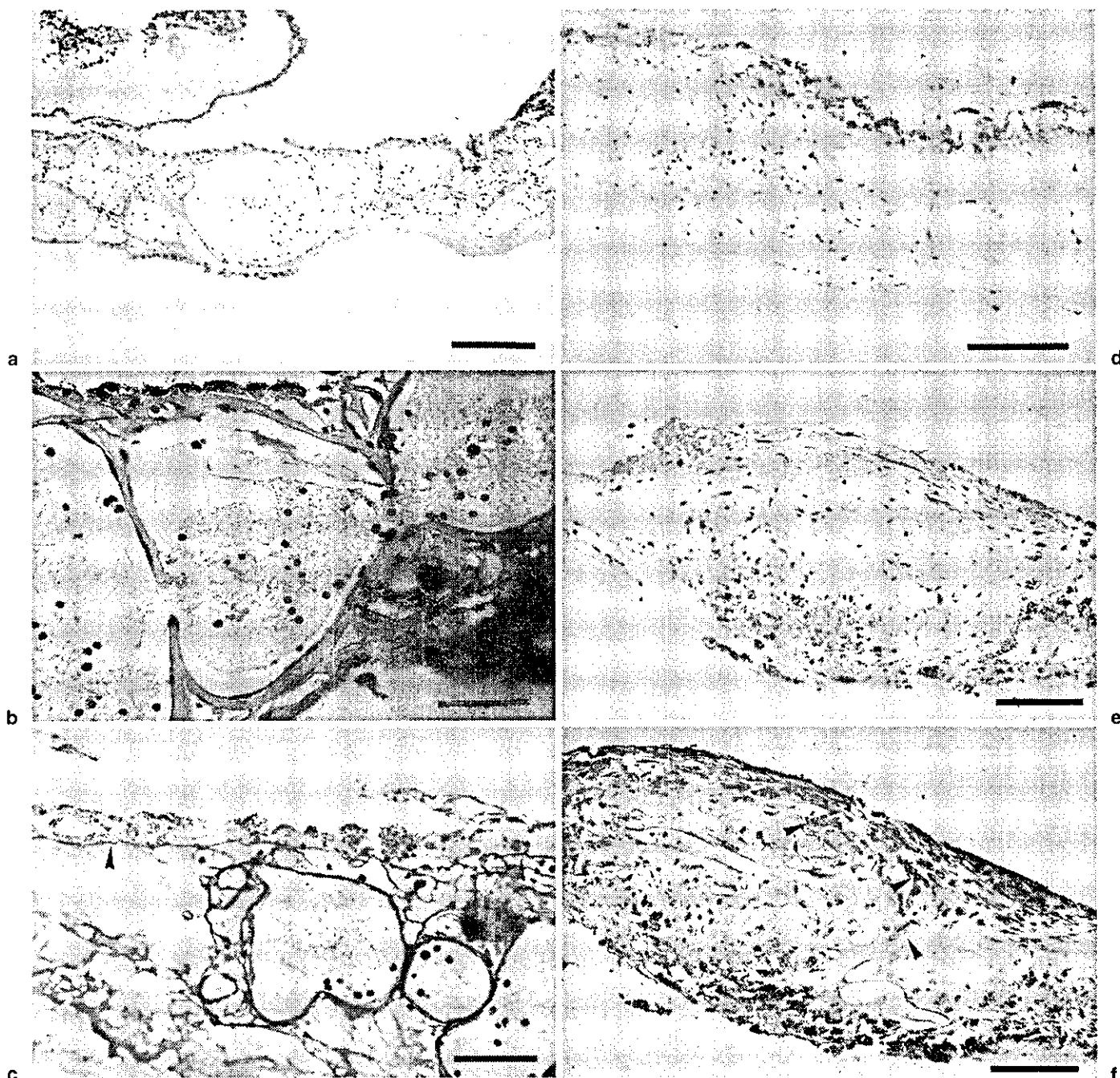
### Discussion

Uyama and colleagues<sup>10</sup> reported that in contrast to observations made in Caucasians, PCV often affects the macula of both eyes in relatively elderly Japanese men. The two patients described herein were also older (74 and 78 years), and in both patients PCV was localized within the macula, supporting the findings of Uyama's study. Two hypotheses have been introduced to explain the pathology of PCV:

abnormally dilated existing choroidal vessels and CNV development under the RPE. Although the latter concept has had more support, histopathological findings have not been sufficient to confirm either hypothesis.

MacCumber and Spraul and colleagues investigated the pathology of PCV using enucleated eyes, and reported that fibrovascular tissue was seen in Bruch's membrane or between Bruch's membrane and the RPE.<sup>11,12</sup> However, they did not observe dilated polypoidal vessels. Shiraga et al.<sup>13</sup> histopathologically analyzed subretinal fibrovascular tissue that had been excised from PCV patients with subretinal hemorrhage, but did not find vessels resembling the dilated polypoidal vessels seen in our patients. In other words, it has been difficult to determine whether PCV constitutes abnormally dilated existing choroidal vessels or CNV developing under the RPE.





**Figure 3a-f.** Case 1: Histopathology. **a** Several dilated vessels are seen under the retinal pigment epithelium. H&E, Bar = 200µm. **b** The vascular wall of vessels are thin and accompanied by pericytes (*arrows*). H&E, Bar = 50µm. **c** Dilated vessels are seen under the Bruch's membrane (*arrowheads*). Periodic acid-Schiff, Bar = 50µm. **d** Vascular endothelial growth factor positive spots are not seen in the polypoidal lesion. Immunohistochemical stain for vascular endothelial growth factor, Bar = 100µm. **e** Many vascular lumens are seen in the choroidal neovascular membrane. H&E, Bar = 50µm. **f** Many vascular endothelial growth factor-positive spots are seen in the choroidal neovascular membrane compared with in the polypoidal lesion (*arrowheads*). Immunohistochemical stain for vascular endothelial growth factor, Bar = 100µm.

Lafaut et al.<sup>5</sup> first documented the pathology of dilated polypoidal lesions in Bruch's membrane and concluded, that since PCV was at this anatomical site, it represented a variant form of exudative AMD. Terasaki et al.<sup>6</sup> carried out macular translocation and collected PCV tissue that had

developed under the neurosensory retina and was accompanied by CNV. Their histopathological analysis of the excised specimen revealed fibrovascular tissue underneath the RPE and in Bruch's membrane. Since immunohistological staining produced positive reactions in vascular



**Figure 4a–c.** Case 2: Histopathology. **a** Several dilated vessels and exudation are seen. H&E, Bar = 100 $\mu$ m. **b** Exudation around dilated vessels is minimal. H&E, Bar = 50 $\mu$ m. **c** Many vessels with narrow lumens are seen in the choroidal neovascular membrane. Vascular endothelial growth factor-positive spots are seen (arrowheads). Immunohistochemical stain for vascular endothelial growth factor, Bar = 25 $\mu$ m.

endothelial cells and in the RPE, they concluded that the PCV was CNV. We have previously documented pathological findings of CNV associated with AMD.<sup>8</sup> However, the present histopathological study on PCV revealed vessels that were abnormally large, markedly exceeding ordinary

choroidal vessels in size, and that these dilated vessels were interconnected and located under the RPE. Furthermore, pericytes were seen in these vessels, and the vessels were not surrounded by the RPE. In contrast to Terasaki's observations, in the present study, we found no VEGF-positive reactions in polypoidal lesions or in surrounding areas. These findings suggest that the histopathology of PCV differs from that of CNV. We consider PCV to represent abnormally dilated existing choroidal vessels.

In the present study, we compared preoperative IA findings and histopathological findings associated with PCV to ascertain the clinical significance of the IA findings. In Case 1, IA revealed a polypoidal lesion exhibiting hyperfluorescence in both early and late phases, and abnormally distended vessels were seen in the affected area under a relatively healthy RPE. In addition, there was little amorphous material around the polypoidal lesion, suggesting that the hyperfluorescence may be due to ICG dye filling the dilated vessels. In Case 2, IA demonstrated a polypoidal lesion with early hyperfluorescence and late isofluorescence. In this area, dilated vessels were observed under the RPE and perivascular amorphous material was abundant. These findings suggest that early hyperfluorescence is caused by ICG flowing into dilated vessels. It has previously been shown that the fluorescence of ICG is low, that it attenuates exponentially in the late phase, and that ICG readily produces blockage.<sup>14</sup> Thus, in this study, late isofluorescence was most likely attributable to blockage resulting from amorphous material surrounding the vessels.

Classic CNV associated with PCV that developed under the neurosensory retina had numerous vascular lumens and small amounts of fibrous components, and was not surrounded by the RPE. Since VEGF-positive reactions were seen in the vascular endothelial cells within the CNV areas, vascular permeability was probably elevated. These findings are in agreement with the histological findings of CNV associated with AMD, in that those lesions showed hyperfluorescence in both the early and the late phases.<sup>15</sup>

PCV was once reported to be a disease with a relatively favorable prognosis in terms of visual acuity, but if there is longstanding exudative sensory retinal detachment including the macula, or if massive subretinal hemorrhage occurs, the chance for the recovery of visual acuity is poor. Uyama et al.<sup>16</sup> followed PCV patients for long periods of time (mean: 39.9 months) and divided PCV into exudative and hemorrhagic types. In IA, the exudative type is solitary PCV, and although serous retinal detachment can be induced, the PCV is not highly active and eventually shrinks or disappears. Conversely, on IA, the hemorrhagic type exhibits a grape-like polypoidal lesion, and the PCV is highly active since hemorrhagic RPE detachment or subretinal hemorrhage can be induced. Case 1 had exudative or solitary PCV. Histopathological analysis demonstrated the RPE to be conserved, and the PCV was located underneath Bruch's membrane and the RPE. In addition, vessels were dilated but relatively maintained, and immunological staining revealed no VEGF-positive reaction around the polypoidal lesion, suggesting that the PCV was relatively

inactive. These findings agree with those of Uyama et al. However, CNV may develop from another area and reach the macula, thereby lowering visual acuity. We were not able to analyze the histopathology of hemorrhagic PCV in the present study. Further elucidation of the histopathological characteristics of both types of PCV is therefore necessary.

In conclusion, we have described herein two patients with PCV. As abnormally dilated polypoidal lesions were observed beneath the RPE, and the histopathological findings differed from those of CNV associated with AMD, the PCV was shown to represent abnormally dilated existing choroidal vessels. The results obtained from our present patients suggest that IA findings vary depending on the condition of the RPE located above the PCV and on the extent of amorphous material around the PCV.

*Acknowledgment.* This study was supported by the Research Committee on Chorioretinal Degeneration and Optic Atrophy, the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

### References

1. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990;10:1-8.
2. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Robb M, Freund KB, Orlock D. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:478-485.
3. Yannuzzi LA, Wong DWK, Sforzoline BS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1503-1510.
4. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100-110.
5. Lafaut BA, Aisenbrey S, Van den Broecke C, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy pattern in age-related macular degeneration: a clinicopathologic correlation. *Retina* 2000;20:650-654.
6. Terasaki H, Miyake Y, Suzuki T, Nakamura M, Nagasaka T. Polypoidal choroidal vasculopathy treated with macular translocation: clinical pathological correlation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:321-327.
7. Rosa Jr RH, Davis JL, Eifrig CWG, et al. Clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:502-508.
8. Nakajima M, Shimada H, Sato M, et al. Indocyanine green angiography and histopathology of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:360-367.
9. Lambert HM, Capone A Jr, Aaberg TM, Sternberg P Jr, Mandell BA, Lopez PF. Surgical excision of subfoveal membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992;113:257-262.
10. Uyama M, Matsubara T, Fukushima I, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1035-1042.
11. MacCumber MW, Dastgheib K, Bressler NM, et al. Clinicopathologic correlation of the multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments syndrome. *Retina* 1994;14:143-152.
12. Spraul CW, Grossniklaus HE, Lang GK. Idiopathische polypose choroidale Vaskulopathie (IPCV). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;210:405-406.
13. Shiraga F, Matsuo T, Yokoe S, et al. Surgical treatment of submacular hemorrhage associated with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:147-154.
14. Yannuzzi LA, Flower RW, Slakter JS. Indocyanine green angiography. St Louis: Mosby; 1997. p. 130.
15. Nakajima M, Shimada H, Sato M, Yuzawa M. Comparison with indocyanine green angiography and immunohistochemical study of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc)* 1999;103:252-258.
16. Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-648.



---

LABORATORY INVESTIGATION

---

## Transretinal Electrical Stimulation with a Suprachoroidal Multichannel Electrode in Rabbit Eyes

Hirokazu Sakaguchi<sup>1</sup>, Takashi Fujikado<sup>1</sup>, Xiaoyun Fang<sup>1</sup>, Hiroyuki Kanda<sup>1</sup>,  
Makoto Osanai<sup>2</sup>, Kazuaki Nakauchi<sup>1</sup>, Yasushi Ikuno<sup>1</sup>, Motohiro Kamei<sup>1</sup>,  
Tohru Yagi<sup>3</sup>, Shigeru Nishimura<sup>3</sup>, Masahito Ohji<sup>1</sup>, Tetsuya Yagi<sup>2</sup>,  
and Yasuo Tano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Japan;

<sup>2</sup>Department of Electronic Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka University, Suita, Japan; <sup>3</sup>Nidek Co., Ltd., Gamagori, Japan

---

### Abstract

**Purpose:** Several approaches for placing an electrode device for visual prosthesis have been previously proposed. In this study, we investigated if transretinal stimulation from the suprachoroidal space can elicit an electrical evoked potential (EEP) in albino rabbits.

**Methods:** A flat electrode array (polyimide plate, platinum electrode) was developed and used for this study. After performing a scleral incision at 2–2.5 mm from the limbus and placing an anchoring suture, the array was inserted into the suprachoroidal space in the posterior portion of the eye by direct observation under a microscope. A platinum wire was implanted into the vitreous space as a reference electrode. For electrical stimulation, a biphasic pulse was used. When the electrode was stimulated, the EEP was recorded.

**Results:** When the electrical stimulation from the suprachoroidal space was applied, the EEP could be recorded with an epidural electrode, and the threshold was  $66.0 \pm 32.1 \mu\text{A}$  ( $42.0 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ ). Histological examination indicated the absence of major damage to the retina and choroid from the insertion and placement of the array and the electrical stimulation.

**Conclusions:** Transretinal electrical stimulation from the suprachoroidal space could elicit EEP, suggesting that this approach may be useful for a retinal prosthesis system. **Jpn J Ophthalmol** 2004;48:256–261  
© Japanese Ophthalmological Society 2004

**Key Words:** electrical stimulation, electrode, suprachoroid, transretinal stimulation, visual prosthesis

---

### Introduction

In 1974, Dobbelle et al.<sup>1</sup> demonstrated that a totally blind patient could sense light with stimulation from an electrode in the visual cortex. Since this presentation, the possibility

of artificial vision has been recognized, and many groups have tried to develop a visual prosthesis for blind patients.<sup>2–18</sup>

Several methods for the placement of an electrode that can stimulate visual neurons were developed. Dobbelle et al. developed the method of stimulating the surface of the visual cortex.<sup>1,3–5</sup> Several other groups have tried to stimulate the retina with different types of electrodes; some groups have developed subretinal electrodes,<sup>6–10</sup> and other groups have developed epiretinal electrodes.<sup>11–18</sup>

There is a rationale for electrically stimulating the retinal neuronal cells with an electrode for visual prosthesis.

---

Received: January 15, 2004 / Accepted: February 2, 2004

Correspondence and reprint requests to: Hirokazu Sakaguchi, Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine, Osaka University, E-7, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan  
e-mail: sakaguh@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

## 18. 加齢黄斑変性におけるトリアムシノロン硝子体注入群の効果と合併症：コントロール群との比較

伊藤もと子, 大久保明子, 坂本泰二  
(鹿児島大)

**研究要旨** 日本人の加齢黄斑変性 (AMD) 患者における中心窩下の脈絡膜新生血管 (CNV) に対する、triamcinolone acetonide (TA) の硝子体腔内注入の効果と術後合併症についてコントロール群と比較検討した。対象は中心窩下のCNVを有するAMDに対してTA硝子体注入を施行した11例13眼とコントロール群 (経過観察群) 12例13眼。方法は治療群の硝子体腔内にTAを8mg注入し、治療前後で、視力、CNVの大きさや活動性の変化、合併症の有無についてコントロール群と比較検討した。コントロール群に比べTA群では3ヶ月 ( $P < 0.01$ )、6ヶ月、12ヶ月 ( $P < 0.05$ ) で有意に視力の改善・維持がみられた。また、TA投与群では3ヶ月後のCNVの大きさ・活動性は有意に縮小・低下していた ( $P < 0.05$ )。経過観察中、TA投与群では眼圧は53.8%で21mmHg以上になったが眼圧下降薬を用いて眼圧を正常化できた。また、TA投与群の90%で白内障の進行がみられた。TA硝子体注入が原因となる術後感染症、裂孔原性網膜剥離、増殖硝子体網膜症等の重篤な合併症はなかった。日本人の加齢黄斑変性に対するTA硝子体腔内注入は、短期間の視力の維持・改善効果がある。術後合併症として眼圧上昇・白内障の進行に留意する必要がある。

### A. 研究目的

加齢黄斑変性 (AMD) の滲出型に対して Danis<sup>1)</sup>、Jonas<sup>2)</sup>、Gillies<sup>3)</sup>らは不溶性ステロイドである triamcinolone acetonide (TA) の硝子体腔内注入を行い、短期的には視力の維持、改善がみられ、重篤な合併症はなかったと報告している。日本人 AMD 患者における中心窩下の脈絡膜新生血管 (CNV) に対する TA の硝子体腔内注入の効果と術後合併症についてコントロール群と比較検討する。

### B. 研究方法

対象は鹿児島大学病院を受診した中心窩下のCNVを有するAMDで以下のi~viの基準を満たすTA群11例13眼とi~vの基準を

満たすコントロール群12例13眼。

i 蛍光眼底造影検査 (フルオレセイン: FA, インドシアニングリーン: IA) にて中心窩下 CNV. ii 過去6ヶ月以内に自覚的、他覚的に悪化. iii 緑内障の合併なし. iv CNV に対する網膜光凝固, 低線量放射線療法, 光線力学療法の既往がないこと. v 重篤な全身疾患なし. vi 治療に十分な同意.

TA群: 男性8例9眼、女性3例4眼、年齢65歳~82歳 (平均73.8歳)、経過観察期間9ヶ月~21ヶ月 (平均12.8ヶ月)、有水晶体眼10眼、偽水晶体眼3眼、術前視力は指数弁~0.2。

コントロール群: 男性9例9眼、女性3例4眼、年齢61歳~83歳 (平均74.0歳)、経

過観察期間 12 ヶ月～24 ヶ月（平均 16.3 ヶ月）、有水晶体眼 11 眼、偽水晶体眼 2 眼、baseline の視力は手動弁～0.2。

方法は TA 群の硝子体腔内に TA を 0.2ml (8mg) 注入し、治療前後で、視力・蛍光眼底造影検査 (FA、IA) を行い、CNV と網膜剥離の大きさの変化、術後の眼圧上昇・白内障の進行・感染症・裂孔原性網膜剥離・増殖硝子体網膜症・飛蚊症等の合併症の有無についてコントロール群と検討した。Mann-Whitney's U test にて、TA 群とコントロール群で視力・CNV の大きさ・活動性についての有意差を調べた。

### C. 研究結果

#### ・視力

小数視力で 2 段階以上変化がみられたものを改善・悪化とした。術後最高視力は TA 群で有意に改善・不変が多かった。術後最終視力に有意差はなかった。

	改善	不変	悪化	計
TA 群	9眼 (69.2%)	4眼 (30.8%)	0眼 (0%)	13眼 (100%)
コントロール群	3眼 (23.1%)	8眼 (61.5%)	2眼 (15.4%)	13眼 (100%)

表1 術後最高視力 有意差あり (p<0.05)

	改善	不変	悪化	計
TA 群	7眼(53.8%)	5眼 (38.5%)	1眼 (7.7%)	13眼 (100%)
コントロール群	2眼 (15.4%)	8眼 (61.5%)	3眼 (23.1%)	13眼 (100%)

表2 術後最終視力 有意差なし

コントロール群に比べTA群では3ヶ月 (P<0.01)、6ヶ月、12ヶ月 (P<0.05) で有意に視力の改善・維持が多かった。

#### ・CNV の大きさ

コントロール群に比べTA群では3ヶ月後の CNV の大きさ・活動性は有意に縮小・低下していたが、6ヶ月後、12ヶ月後に有意差はなかった。

	改善	不変	悪化	計
TA 群	6眼 (46.2%)	7眼 (53.8%)	0眼 (0%)	13眼 (100%)
コントロール群	0眼(0%)	11眼 (91.7%)	1眼 (8.3%)	12眼 (100%)

表3 CNVの大きさ (3ヶ月) 有意差あり (p<0.05)

#### ・CNVの活動性

CNV の活動性は TA 群が 3 ヶ月、12 ヶ月後に有意に低下していた。

	改善	不変	悪化	計
TA 群	9眼 (69.2%)	3眼 (23.1%)	1眼 (7.7%)	13眼 (100%)
コントロール群	0眼(0%)	8眼 (66.7%)	4眼 (33.3%)	12眼 (100%)

表4 CNVの活動性 (3ヶ月) 有意差あり (p<0.01)

	改善	不変	悪化	計
TA 群	5眼 (50.0%)	3眼 (30.0%)	0眼 (0%)	8眼 (100%)
コントロール	1眼(7.7%)	4眼 (30.8%)	8眼 (61.5%)	13眼 (100%)

表5 CNV の活動性 (12ヶ月) 有意差あり (p<0.01)

#### ・合併症

①術後の眼圧上昇、視神経の緑内障性変化 TA 群では術後 3 ヶ月、術後最高眼圧で有意な上昇を認めた。21mmHg 以上に眼圧が上昇したものは 13 眼中 7 眼 (53.8%) だった。全例、眼圧下降薬にて眼圧を正常化でき、視神経・視野に緑内障性変化はなかった。コントロール群では経過中、有意な眼圧の上

昇はなかった。

## ②白内障の進行

TA 群では 10 眼中 9 眼 (90%) で白内障の進行 (後囊下混濁) がみられた。コントロール群では 10 眼中 3 眼 (30%) で白内障の進行がみられた。

## ③術後感染症

術後感染症はみられなかった。

## ④裂孔原性網膜剥離, 増殖硝子体網膜症

裂孔原性網膜剥離, 増殖硝子体網膜症はみられなかった。

## ⑤飛蚊症

13 眼中 12 眼 (92.3%) に飛蚊症があったが, 術後 3 ヶ月以上継続するものはなかった。

## D. 考察

### 1. 視力

本研究では 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月後のコントロール群と TA 群の視力改善に有意差があった。

Danis らは術後 3 ヶ月・6 ヶ月で視力の有意な改善なし、Jonas らは術後 12 ヶ月のコントロール群と TA 群の視力改善に有意差なしとしている。本研究では欧米の報告に比べ、視力の改善・維持がみられる症例が同等もしくはやや多い傾向があった。

### 2. CNV の大きさ・活動性

本研究・Gillies らともに CNV の大きさは術後 3 ヶ月ではコントロール群に比べ有意に縮小し、術後 6 ヶ月・12 ヶ月では有意差がなかった。

Danis らは CNV の大きさ・活動性は術後 3 ヶ月・6 ヶ月ともにコントロール群に比べ、有意に縮小・維持していたと報告している。これらから、術後 3 ヶ月で最も CNV の大きさ・活動性を抑制する効果があると考えら

れる。

### 3. 合併症 (眼圧)

本研究 (TA 注入量 8mg) では眼圧上昇が 53.8 %にみられた。Jonas ら (TA 注入量 25mg) では 52.0 % で眼圧上昇を認めた。Gillies ら (TA 注入量 4mg) は 41.3 %で 5mmHg 以上眼圧上昇があったとしている。TA の量にかかわらずほぼ 50%の症例で眼圧上昇があると考えられる。

### 4. 合併症 (白内障)

Danis らは術後 6 ヶ月の 50% に白内障の進行があったと報告している。Gilles らは術後 12 ヶ月の TA 群とコントロール群の白内障の進行に有意差はなかったと報告している。本研究では欧米の報告に比べ、高率 (術後 9 ヶ月の有水晶体眼の 90%) に白内障がみられた。

## E. 結論

日本人の AMD に対する TA 硝子体腔内注入は、短期間の視力の維持・改善効果がある。術後合併症として眼圧上昇・白内障の進行に留意する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 伊藤もと子 他 : 滲出型加齢黄斑変性に対する triamcinolone acetonide 硝子体注入の効果. 第 58 回日本臨床眼科学会, 東京, 2004

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### I. 参考文献

1. Danis RP, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 20, 244-250, 2000.
2. Jonas JB, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 87, 462-468, 2003.
3. Gillies MC, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 121:667-673, 2003.

## 19. 中心窩下脈絡膜新生血管に対するトリアムシノロン硝子体内投与

田中茂登、野本浩之、白神千恵子、山下彩菜、高岸麻衣、白神史雄  
(香川大)

**研究要旨** 現在、中心窩下脈絡膜新生血管(CNV)に対する治療法としては、加齢黄斑変性(AMD)では、光線力学的療法、黄斑移動術などがあり、加齢黄斑変性以外(non-AMD)のCNVに対しては経過観察やステロイド内服が選択されるのが一般的である。そこで、今回、演者らは、中心窩下CNVに対して、血管新生抑制効果があるとされるトリアムシノロンアセトニド(TA)の硝子体内投与を試みたので報告する。対象はTA硝子体内投与を施行した中心窩下CNV症例13例13眼(AMD群8眼、non-AMD群5眼)を対象とした。年齢はAMD群61~76歳、non-AMD群27~50歳、観察期間は1~11ヶ月であった。方法は、点眼麻酔、術野消毒後、TA4~8mgを硝子体内に注入した。術前後に、カラー眼底写真、光干涉断層検査、可能な症例にはフルオレセイン蛍光造影を行ってCNVの活動性を評価した。結果は、治療後3ヶ月の時点でCNVの活動性の低下がみられたのは13眼中10眼で、non-AMD群では5眼すべて低下が見られた。活動性の低下が見られた症例においてCNVは1.乳頭径以下がほとんどであった。平均logMAR視力は、AMD群治療前0.549から治療後0.486に、non-AMD群0.571から0.289に改善した。しかし、non-AMD群では全例眼圧上昇があり、内服、点眼でコントロールできなかった3例は線維柱帯切開術を施行した。TA硝子体内投与は、小さなCNVに有効である可能性がある。だが、投与方法、投与量に検討の必要がある。

### A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)に伴う中心窩下脈絡膜新生血管(CNV)において、視力良好な初期の小さなCNV例、フルオレセインアレルギー例、3乳頭径を越えるCNVに対しては光線力学的療法(PDT)の対象にはなりにくい。また、若年者のCNV(nonAMD)では、ステロイドの内服や経過観察が一般的である。そこで、これらの症例にCNV抑制効果があるといわれるトリアムシノロンアセトニド(TA)の硝子体内投与を行ったので報告する。

### B. 研究方法

対象は香川大学医学部付属病院眼科におい

て中心窩下CNVと診断された13例13眼。詳細は表1に示す。TA投与方法は、手術室

	AMD群	nonAMD群
症例	8眼	5眼
年齢	61~76歳 (平均69.9歳)	27~50歳 (平均40.0歳)
観察期間	1~11か月 (平均6.1か月)	2~6か月 (平均5.2か月)

表1 対象

にて、点眼麻酔、内眼手術と同様の消毒をした後、角膜輪部から3.5mmの位置に結膜上から27G鋭針でTA4mg or 8mgを硝子体内注入した。TA量に関しては無作為に決定した。また、全例有硝子体眼であった。CNV



の活動性の評価はカラー眼底写真、光干渉断層計（以下 OCT）、フルオレセインアレルギー症例を除いては蛍光眼底撮影（以下 FAG）を術前、術後 3 ヶ月、6 ヶ月施行した。

#### （倫理面への配慮）

保険適応ではないこと、起こりうる合併症について患者にインフォームドコンセントを行い、同意を得た。

### C. 研究結果

#### AMD 群

視力は平均で術前は logMAR 視力で 0.549(相加平均視力 0.282)術後最終視力は 0.486(0.327)であった。症例別の結果を表 2 に示す。活動性の低下した症例は 8 眼中 5 眼であった。CNV が小さい症例に効きやすい印象であった。TA 量に関しては特に有意差はなかった。また、合併症である眼圧上昇は 1 例（症例 3）に認め、投与一週間後より 30mmHg 台となったが、点眼内服にてコントロールでき、6 ヶ月後には無投薬で正常範囲にもどり、緑内障性変化も認めていない。

	CNV径 (乳頭径)	TA 量	術前 視力	術後 視力	CNVの 活動性
1	0.3	4mg	0.2	0.4	低下
2	1.0	4mg	0.2	0.2	低下
3	1.0	4mg	0.4	0.3	不変
4	0.5	4mg	0.5	0.4	低下
5	1.0	8mg	0.6	1.2	低下
6	1.0	8mg	0.7	0.7	不変
7	6.0	8mg	0.03	0.04	不変
8	1.5(PCV)	4mg	0.4	0.4	低下

表 2 AMD 群症例別結果

#### nonAMD 群

視力は平均で術前は logMAR 視力で 0.571(相加平均視力 0.269)術後最終視力

は 0.289(0.514)であった。症例別の結果を表 3 に示す。活動性の低下は 5 例すべてに認められた。眼圧上昇は 5 例全例で認められ、すべて薬物治療が必要であった。しかし、薬物コントロール不良の 3 例に対しては線維柱体切開術を施行した。

両群とも、白内障の進行に関しては臨床的に問題となるような症例はなかった。

	病名	TA 量	術前 視力	術後 視力	CNVの 活動性
1	特発性	8mg	0.5	1.2	低下
2	多巣性 脈絡膜炎	4mg	0.2	0.5	低下
3	特発性	8mg	0.02	0.1	低下
4	多巣性 脈絡膜炎	4mg	1.0	1.2	低下
5	特発性	4mg	0.7	0.5	低下

表 3 nonAMD 群症例別結果

### D. 考察

CNV の発生に関しては炎症が関与しており、ステロイド投与が CNV の抑制に有効であるという報告がある。また、ラットに CNV を実験的に生じさせ、トリアムシノロン硝子体内投与によって CNV が抑制されたという報告がある<sup>1)</sup>。その奏功機序としては血管内皮増殖因子の産生の抑制や、炎症細胞やサイトカインの抑制などいくつかのものが考えられている。

欧米では、AMD の CNV に対して TA 硝子体内投与が有効であるという報告がある<sup>2)3)</sup>が、一方では、投与群とプラセボ群で 1 年後では、有意差がないとする報告もある<sup>4)</sup>。今回の症例では TA によって活動性が低下したものはほとんどが癒痕化にいたっており、新たな再発はない。また、CNV の大

きさが1乳頭径ほどの小さなCNVに効果があるようである。しかし、1乳頭径までのCNVであれば、TAのテノン嚢下投与によっても効果が得られるという報告もある<sup>9)</sup>。投与方法の検討が必要ではあるが、AMDのCNVに対するTA硝子体内投与は、PDTなどの適応がない症例には治療の選択肢の1つとなりうる。

さて、nonAMDであるが、昨年の班会議で我々はnonAMDに対してTAテノン嚢下投与の有効性について報告した。今回の硝子体投与と比較すると(表4)、活動性の低下は硝子体投与のほうが著効しているが、眼圧上昇はテノン嚢下投与のほうが頻度は低く、また、上昇幅も軽度であった。今回は、すべての症例で眼圧上昇が見られ、40～

	硝子体内投与	テノン嚢下投与 (2003班会議)
活動性の低下	5眼/5眼	4眼/9眼
視力改善	3眼/5眼	3眼/9眼
眼圧上昇	5眼/5眼	2眼/9眼

表4 投与方法の違いによる結果

60mmHgと上昇し、3眼は線維柱帯切開術施行までにいたった(2眼は経過中にアナフィラキシーショックによるステロイドの全身投与後、喘息の発作でステロイド吸入後の眼圧上昇であった)。これらは、有硝子体眼のため、TAが硝子体にトラップされ、効果も持続する反面、副作用である眼圧上昇も長期間高眼圧が続くためと思われる。若年者のTA硝子体内投与は控えたほうがよいと思われる。

#### E. 結論

CNVに対するTA硝子体内投与は、治療の選択肢の1つになりえる可能性が示唆された。しかし、若年者に対しては眼圧上昇が

高頻度で起こりえるため、慎重な投与が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

田中茂登 他：加齢黄斑変性の中心窩下脈絡膜新生血管に対するトリアムシノロン硝子体内投与。第43回日本網膜硝子体学会、前橋市、2004

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### I. 参考文献

1. Danis RP, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative AMD. Retina 2000
2. Ciulla TA et al. intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. Arch Ophthalmol 119:399-404,2001
3. Penfold PL et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. Aust N Z J Ophthalmol 1995

4. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. Gillies MC, et al. Arch Ophthalmol. May;121(5):667-73,2003.
5. Okada AA, et al. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for small choroidal neovascularization. British Journal of Ophthalmology 88:1097-1098,2004.

## 20. 培養網膜色素上皮細胞における増殖因子とトリアムシノロン

五味 文<sup>1)</sup>、松田 理<sup>1)</sup>、大島佑介<sup>1)</sup>、田野保雄<sup>1)</sup>、遠山正弥<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup> 大阪大、<sup>2)</sup> 大阪大ポストゲノム疾患解析学)

**研究要旨** 脈絡膜新生血管に対し、トリアムシノロンアセトニド (TA) が奏効する機序を推測する目的で、酸化ストレスを負荷した培養網膜色素上皮細胞 (RPE) に TA を添加して、血管内皮増殖因子 (VEGF) と線維血管増殖因子 (CTGF) の発現変化を検討した。酸化ストレスを負荷した RPE 内では、VEGF、CTGF ともに発現が上昇するが、 $1\mu\text{M}$  の TA を加えることで VEGF は発現が抑制されるのに対し、CTGF は発現が亢進した。このときの RPE の培養上清下で、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の管腔形成能を調べると、管腔形成は有意に阻害された。これらのことから、TA による脈絡膜新生血管の抑制機序の中に、RPE での VEGF の減少による脈絡膜新生血管の退縮効果と、CTGF の上昇による新生血管の癒痕促進効果がある可能性が示唆された。

### A. 研究目的

酸化ストレスは加齢黄斑変性発症の要因の 1 つである可能性が指摘されている。培養網膜色素上皮細胞に酸化ストレスを負荷すると、血管内皮増殖因子 (VEGF) と線維血管増殖因子 (CTGF) の発現が上昇する。

今回、脈絡膜新生血管に対しトリアムシノロンアセトニド (TA) が奏功する機序を推測する目的で、TA が、酸化ストレスを負荷した培養網膜色素上皮細胞 (RPE) 内の血管内皮増殖因子 (VEGF) と線維血管増殖因子 (CTGF) の発現に及ぼす影響を検討した。

### B. 研究方法

1) 低酸素 - 再酸素化及びパラコート負荷の 2 種類の酸化ストレス下で、 $10\text{nM}$ 、 $1\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$  の TA 添加により VEGF 及び CTGF、さらに transforming growth factor (TGF)- $\beta$  の発現が変化するかどうか、real time RT-PCR 法及び western blotting

法を用いて検討した。

2) HUVEC のマトリゲル上での管腔形成能を、通常の HUVEC の培養上清に TA を加えたものと、TA を添加した RPE 酸化ストレス負荷後の培養上清を用いたものを用いて、比較した。

### C. 研究結果

1) 低酸素 - 再酸素化及びパラコート負荷の 2 種類の酸化ストレスを負荷した RPE 細胞では、VEGF、CTGF はいずれも発現が上昇する。これに TA を添加すると VEGF では濃度依存的に発現が低下した (図 1)。一方 CTGF は  $10\text{nM}$ 、 $1\mu\text{M}$  の TA では、発現が上昇していた (図 2)。

2) HUVEC の管腔形成は、TA  $10\text{nM}$ 、 $1\mu\text{M}$  ではコントロールと変化はなかった。 $10\text{nM}$  及び  $1\mu\text{M}$  の TA を添加した酸化ストレス負荷後の RPE 培養上清を用いた際の HUVEC の管腔形成能は、 $1\mu\text{M}$  で有意に抑制された (図 3)。

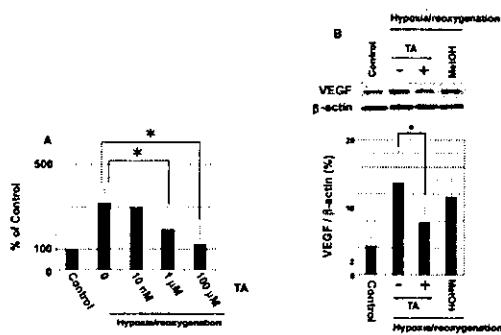


図 1 低酸素-再酸素化による酸化ストレス負荷した RPE 内での、種々の濃度の TA 添加による VEGF の遺伝子 (A) 及び蛋白レベル (B) の発現変化

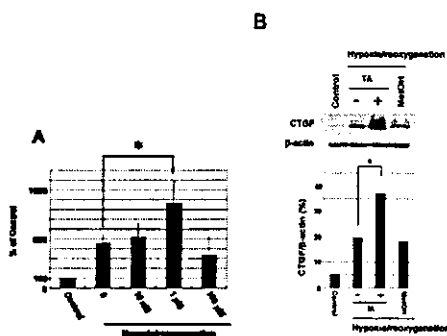


図 2 低酸素-再酸素化による酸化ストレス負荷した RPE 内での、種々の濃度の TA 添加による CTGF の遺伝子 (A) 及び蛋白レベル (B) の発現変化

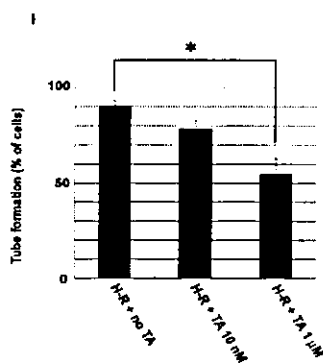


図 3 低酸素-再酸素化による酸化ストレス及び 10nM, 1 μM の TA を負荷した RPE 上清下での HUVEC の管腔形成を行っている細胞数の割合

#### D. 考察

ある濃度範囲内での TA により、VEGF の

発現は抑制され、逆に CTGF は促進される。CTGF は、種々の線維化病変で発現が上昇していることが知られている分子である。TA による VEGF の抑制により血管新生が抑制される可能性は考えられるが、さらに CTGF の上昇により、脈絡膜新生血管の線維化が促進され、沈静化を促進させる効果があることも示唆された。

#### E. 結論

TA による脈絡膜新生血管の抑制に、VEGF 抑制と CTGF 促進が関与する可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Matsuda S, Gomi F, Oshima Y, Tohyama M, Tano Y. Vascular Endothelial Growth Factor Reduced and Connective Tissue Growth Factor Induced by Triamcinolone in ARPE19 Cells under Oxidative Stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* in press.
- 五味 文、大路 正人. 加齢黄斑変性薬物療法. 眼科 46:1709~1716,2004.

##### 2. 学会発表

- 松田 理 他: トリアムシノロンによる脈絡膜新生血管消退瘢痕化のメカニズム. 第 108 回日本眼科学会総会、東京、2004.
- 北村 淳 他: 黄斑浮腫に対するトリアムシノロンテノン嚢下再注入の効果. 第 58 回日本臨床眼科学会、東京、2004.

3. 松田 理 他：強度近視例に合併する脈絡膜新生血管に対するトリアムシノロンテノン嚢下注入の効果. 第 58 回日本臨床眼科学会、東京、2004.
4. 五味 文：トリアムシノロン局所投与の有用性と限界. 第 10 回日本糖尿病眼学会シンポジウム、福岡、2004.
5. 五味 文：黄斑疾患とトリアムシノロン. 第 58 回日本臨床眼科学会シンポジウム、東京、2004.
6. 五味 文：黄斑疾患に対するトリアムシノロンテノン嚢下投与の長期予後. 第 43 回日本網膜硝子体学会シンポジウム、前橋、2004.

steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. Arch Ophthalmol 103:708-711, 1985.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### I. 参考文献

1. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW : The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Mol Vis. 5:34, 1999.
2. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al : Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 81: 154-162, 1997.
3. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, et al.: Effects of intravitreal administration of