

特 集

加齢と眼疾患

獨協医科大学 眼科学

松井英一郎 松島 博之 松本 佳浩 妹尾 正

1. はじめに

医療技術の進歩や衛生環境の向上に伴い、日本は世界でも有数の長寿国となっている。1900年代初頭における日本人の平均寿命は40歳前半であり、この100年間で約40年も寿命が延びている¹⁾。寿命の延長に加え、近年は食生活を含むライフスタイルも変化しており、視力障害にかかわる疾患は大きく変化している²⁾。

眼科領域で加齢が原因となる代表的な疾患に白内障、加齢黄斑変性症がある³⁾。今回、この2つの疾患に着目し、これら疾患の一般的な知見と治療方法について解説する。また近年は発症した疾患を治療しようという考えかただけでなく、病気を未然に防ぐための予防医学の概念が重要視されてきている⁴⁾。これら予防医学を含めた各眼疾患での抗加齢療法についても紹介する。

2. 白内障

眼科領域で加齢が関連する疾患として最も知られているのが白内障であろう。水晶体は調節機能を有し、紫外線などの有害な光から網膜を守る重要な組織である。近年は白内障手術の技術進歩により、短期入院や日帰り手術が行われるようになった⁵⁾。また早期より良好な術後視力が得られることから、一般的な認知度も非常に高い。まずは、白内障について知るために、水晶体の構造と加齢について説明する。

水晶体と加齢変化

水晶体は無血管組織であり、周囲の房水から栄養を補給されている人体の中でも特殊な臓器である。構造的には水晶体囊におおわれた閉鎖空間であり、その中に水晶体上皮細胞、線維細胞、線維が含まれている。(図1)加齢に伴い水晶体線維細胞はゆっくりと分裂し、水晶体赤道部から後囊側へ徐々に移動する。その間に水晶体線維細胞内では脱核現象に加え、ミトコンドリア、ゴルジ体、リソゾームなどの細胞内小器官が減少、消退傾向を示す。また水晶体線維細胞は水晶体囊内で規則正しく配列されていることから水晶体の透明性が維持される⁶⁾。

水晶体の加齢変化については水晶体厚と重量の増加、水晶体囊の脆弱化、水晶体の着色化と硬化などが報告されている⁷⁾。水晶体は生下時に直径約6.5mm、厚さ2.5mmであるが、80歳では直径約9.0mm、厚さ3.65mmまで成長する。水晶体線維細胞の分化増殖は一生を通して持続するため、水晶体は加齢に伴い成長し続けることになる。

加齢による水晶体の異常

水晶体は蛋白質の含有量が33%と高蛋白質の組織である⁸⁾。水晶体は加齢に伴い白内障の有病率が増加することが知られている⁹⁾。白内障の有病率は50歳代から増加し始め、80歳ではほぼ100%白内障を有する事になる¹⁰⁾。加齢による水晶体蛋白質の変化により、水晶体は黄色調が増加する¹¹⁾。この状態を核白内障と呼び、混濁が強くなるほど視機能の低下を来す。臨床的には水晶体の混濁の程度が強くなるほど、手術の難易度が上昇するために、水晶体核硬度を程度分類 (Emery-Little分類) (図2) し、臨床に広く応用している。

白内障の内科的治療法

白内障の治療薬として様々な薬物が開発され臨床応用されているが、科学的根拠が証明されている薬剤は今のところない。これは白内障の発生原因が単一ではないためと考えられている¹²⁾。これまでの報告では、不溶性蛋白質、 $\text{Na}^+ \cdot \text{Ca}^{2+}$ イオン、過酸化複合体、アルドース還元酵素活性などの増加、水溶性蛋白質、 K^+ イオン、還元型グルタチオン、蛋白質のSH基、ATPなどの減少の関与が示唆されている (図3)¹³⁾。ここに現在まで使用、検討されてきた薬剤を列挙する (表1)。現在もいくつかの分野で、白内障のメカニズムと新しい薬物の開発について研究が続けられている。

白内障の手術療法

水晶体超音波乳化吸引術 (Phacoemulsification and aspiration : PEA) と折りたたみ式フォーダブル眼内レンズの登場によって、白内障手術は急速に進化した。白内障手術により、95%以上の症例で良好な術後成績を得

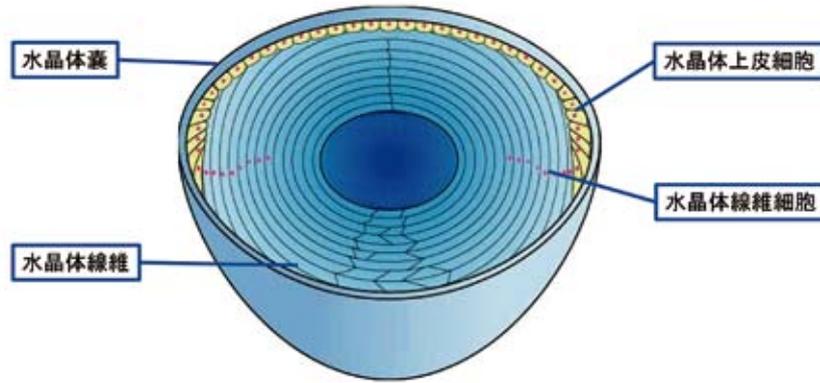


図1 水晶体の断面図

最外層は水晶体嚢によって覆われている。前極では水晶体嚢に接して一層の水晶体上皮細胞が並び、赤道部の増殖帯で増殖した水晶体線維細胞は後極側に移動する。

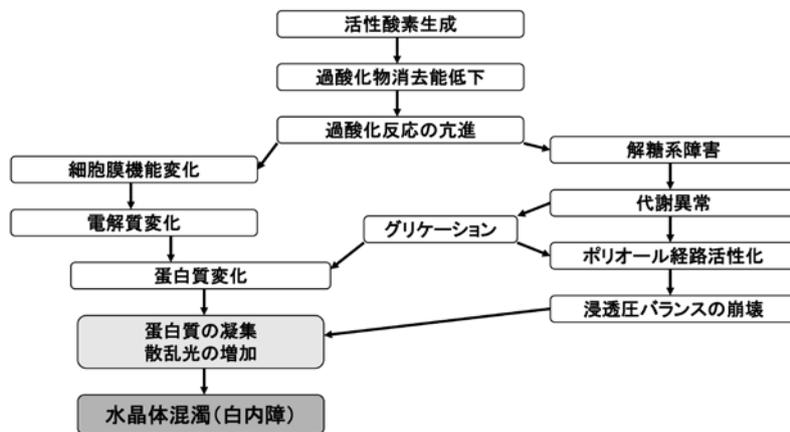


図2 白内障発生機序

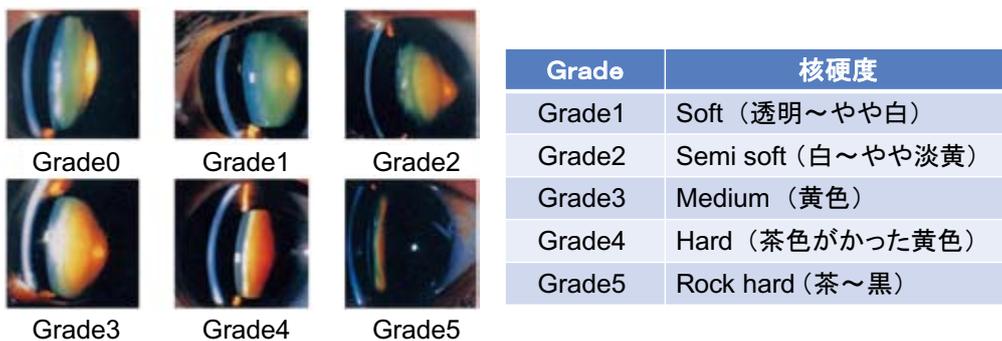


図3 Emery-Little分類

白内障の進行に伴い着色化と硬化が増加する。

られることから、現在は手術療法が白内障の主要な治療法となっている¹⁴⁾。現在行われているPEA以前は、計画的嚢外摘出が一般的に行われており、約12mmの大きな切開創を必要とした。しかし現在の新しい術式により切開創が次第に小さくなり、最新の手術ではMICS (micro incision cataract surgery) と呼ばれる1.5～2.4mmの極

小切開創で手術が可能になってきている¹⁵⁾。切開創の極小化は低侵襲手術を可能とただけでなく、手術によって惹起される乱視量も軽減し、術後早期から良好な視機能の改善が得られるようになった。一方眼内レンズの進歩も目覚ましく、フォーダブル機能に加え更に視機能を向上させるために、着色眼内レンズ、非球面レンズ、多

表1 白内障のあらゆる発生機序に対して薬物が検討されている

薬物	作用機序
ピレノキシシ	SH基化合物生成抑制, 蛋白質不溶化抑制, 抗酸化作用, 膜安定
グルタチオン	還元型グルタチオン減少抑制, 蛋白質不溶化抑制, 抗酸化作用
チオプロニン	SH基保護作用, 抗酸化作用
アザペンタセン	蛋白質不溶化抑制
ビタミン剤	抗酸化作用
アスピリン	水晶体着色抑制
ベンザダック	抗炎症作用, グリケーション抑制



図4 着色眼内レンズ
光学部(レンズ)が薄い黄色に着色されている。



図5 非球面眼内レンズ
光学的に球面収差を減らすよう設計されている。



図6 多焦点眼内レンズ
従来の単焦点に変わり, 2つの焦点を持つ。

焦点眼内レンズなど様々な付加価値をもった製品が登場している。

各々の付加価値眼内レンズを解説する。着色レンズ(図4)は従来の眼内レンズにヒト水晶体様の着色をつけたもので、色感覚の向上、網膜光毒性の予防を目的として開発されている。従来の非着色レンズは400~440 nm付近の紫色光、440~500 nm付近の青色光を透過するため、青色がかった見え方になる青視症が指摘されていた。着色レンズは400 nm~500 nmまでの可視光線の透過を制限し、正常水晶体に近い透光性を有するため、より自然に近い見え方になる¹⁶⁾。また400 nm以下の短波長は感覚網膜の青色錐体に障害を起こすと言われており¹⁷⁾、網膜の保護作用も期待されている。

非球面眼内レンズ(図5)は、以前より眼鏡やカメラのレンズに使用されている技術で、レンズの屈折で生じ

るゆがみ(収差)を減じる事により、ものを識別する能力であるコントラスト感度を向上できる。球面レンズでは、レンズの中央部と周辺部を通過した各々の光は球面収差の影響で一点に収束せず、ピントのずれが生じる。非球面レンズはレンズのあらゆる部位で屈折した光が一点に集まるよう設計されており、球面レンズと比較して、より明瞭な映像を得ることが出来る。

最近特に注目されているのが、老眼の治療に期待されている多焦点眼内レンズ(図6)である。従来の単焦点眼内レンズに対して、遠近2つの焦点を作り出すように設計されている。従来の眼内レンズの欠点として、水晶体調節機能の損失があげられる。これを補うため、白内障術後も必要に応じて眼鏡の装用を余儀なくされてきた。多焦点眼内レンズは、2つの焦点を人工的に作り出すことによって眼鏡未使用時の明視域を広げることを可

能としている。多焦点眼内レンズの種類には大きく屈折型、回折型の2通りがある。多焦点眼内レンズと言っても、2焦点眼内レンズであり、すべての場所にピントが合うわけではない。

白内障の予防医学

白内障発症の原因の一つとして水晶体の酸化障害があげられる。本来水晶体にはフリーラジカルや活性酸素による組織障害を防ぐため還元型グルタチオン、アスコルビン酸、カタラーゼ、SOD (superoxide dismutase) が含まれている。

予防医学的な見地から欧米では抗酸化剤（ビタミンC、ビタミンE、カルテノイド）の内服で白内障の発生を予防できるか大規模な調査が行われている。米国 (National Eye Institute : NEI) の調査では高濃度のビタミンC、ビタミンE、カルテノイドを内服し6.3年の観察を行ったが、有意な白内障予防効果は得られなかった¹⁸⁾。一方日常の食事ではビタミンCを多く摂っていると白内障になる確率が低いとする報告¹⁹⁾もあり興味深い。

現時点では短期的なサプリメント内服による白内障予防は困難と思われる。しかし抗酸化という単一側面だけではなく多方向からの複合的なアプローチを長期間持続することで白内障の進行を抑制できる可能性はあるのかもしれない。

3. 加齢黄斑変性症

近年、中途失明の原因疾患として増加しているのが、網膜疾患である加齢黄斑変性 (Age-related macular degeneration : AMD) である²⁰⁾。進行性不可逆性の中心暗点を生じることから、最近では一般的な話題となってきた。加齢黄斑変性症を理解するために、まず網膜の機能から加齢黄斑変性症の成因までを解説する。

網膜の加齢変化

網膜は外部からの視覚情報を神経信号変換する働きを持つ。特に網膜の中心である黄斑部は多くの視細胞が集まり、視力の中核を受け持っている。

ここで網膜組織の生理的役割、加齢変化を説明する。網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium : RPE) は視細胞外節の貪食、感覚網膜-Bruch膜・脈絡膜間の物質輸送を行っている。フリーラジカルによって障害を受けた視細胞外節は、RPE内で貪食を受けるが、十分に消化されず未消化物質となる。未消化物質はリポフスチンと呼ばれ、RPE内に貯留すると考えられている。リポフスチンは主に青色光による光刺激で過酸化されRPEのアポトーシスを誘導すると考えられている。



図7 滲出型
黄斑部の網膜下に出血がある。

Bruch膜もRPEと脈絡膜間の物質輸送を行っている。具体的にはRPEからの視細胞の消化物や、脈絡膜からの酸素や栄養輸送をBruch膜が行っている。Bruch膜が加齢変化を受けると膜自体の肥厚、膜内へのBasal depositsと呼ばれるコラーゲン、蛋白質、脂質を主体とした多形性物質の沈着、またドルーゼンと呼ばれるRPE細胞の崩壊産物が蓄積する。Basal depositsやドルーゼンといった沈着物は網膜色素上皮の剥離や慢性的な炎症を引き起こし、脈絡膜新生血管の発症原因になると考えられている²¹⁾。

一方、脈絡膜は血流量の豊富な組織であるが、加齢とともに血液循環量は減少する。これによりRPEへの物質輸送が低下しRPEの変性を加速させると考えられる²¹⁾。

加齢黄斑変性症と分類

AMDは黄斑部において網膜色素上皮の萎縮や血管新生を発症することで高度の視力障害を引き起こす。主に高齢者 (50代以上) に生じる疾患であり、わが国での疫学調査では50歳以上に占めるAMD有病率は0.87%と欧米の約半分程度であるが、人口の高齢化、食生活の欧米化にともなって年々増加傾向にある²²⁾。

AMDの病型は2種類あり滲出型と萎縮型に分けられる。

1) 滲出型について

RPE、Bruch膜-脈絡膜毛細血管の加齢性変化により、脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) を生じるAMDである。初期のAMDではCNVはRPEの下にとどまるが、進行すると感覚網膜下まで進展する。発育したCNVから出血や血漿成分の漏出が生じ、網膜下出血、網膜浮腫、色素上皮剥離などが引き起こされる。



図8 萎縮型

黄斑部に網膜萎縮による色素変化が見られる。

一般的に視力低下，歪視など症状は急激に出現する。出血，浮腫との繰り返しにより黄斑部は徐々に萎縮し，約2～3年で円板状黄斑変性症となる（図7）。

2) 萎縮型について

CNVを伴わない加齢黄斑変性症である。ドルーゼンによりRPEは萎縮する。ドルーゼンは検鏡的に軟性ドルーゼンと硬性ドルーゼンに分けられるが，AMDの進行に関与しているのは軟性ドルーゼンである²⁰⁾。軟性ドルーゼンは黄斑近位に発生する傾向がある。RPEの萎縮病巣は徐々に拡大し，互いに癒合して地図状の萎縮巣を形成する²³⁾。一方RPE内に蓄積されたりポフスチンも光刺激により過酸化作用を引き起こしRPEの萎縮を誘導する²⁴⁾。いずれも進行は緩徐であるが，黄斑部に生じた際には高度の視力障害を引き起こす（図8）。

AMDの治療法

1) レーザー光凝固術

黄斑周囲に達していない活動性のCNVに対して施行する。レーザーによるCNVの凝固閉塞を目的とする²⁵⁾。

2) 経瞳孔温熱療法（transpupillary thermotherapy：TTT）

近赤外線半導体レーザーを病巣に照射し，CNVを温めることで，CNVを閉塞させる治療法である。非侵襲的であるが，治療成績の面から，現在は後述する光線力学療法が一般的になっている²⁶⁾。

3) 光線力学療法（photodynamic therapy：PDT）

わが国では2004年に厚生労働省から認可されたAMDに対する治療法であり，これまでの方法に変わりAMD



図9 ビズラスPDTシステム690S（カールツァイス社）

治療の主流となっている。照射の方法は体表面積に応じたVerteporfin（ビスタイン[®]）を静脈内注射後，689 nmのレーザー光を病巣に向けて照射する（図9）。

静脈内に投与されたVerteporfinはLDL（Low density lipoprotein）に結合して移動し，新生血管のLDLレセプターと結合する。Verteporfinは正常血管では早期にwash outされるため，既定の時間内では新生血管に多く集積する。このタイミングでVerteporfinの最大吸収波長である689 nmのレーザー光を病巣に照射することで効率的に病巣のみの治療を行える。

PDT終了後は全身的に光過敏の状態になり，蛍光灯以外の光は避ける必要がある。わが国では初回のPDT後，48時間の入院が義務づけられている。また治療後5日間は光線過敏症を避けるため遮光目的にツバの広い帽子，色の濃いサングラス，長袖シャツ，長ズボン，手袋，靴下の着用が必要となる。

JAT（Japan age-related macular degeneration trial）試験²⁷⁾（65例 12か月）による治験結果では，3段階以上の視力低下をきたした症例が14%であったのに対し，不変又は3段階以上の視力改善をきたした症例が86%と欧米での試験^{28～31)}と同等の成績であった。当科でも2006年からPDTを導入し，視力低下例15%であったのに対し，不変又は3段階以上の視力改善例が85%とほぼ同様

の好成績をあげている。

AMDの治療法として視力温存、視力回復に効果が認められ、一定の成績を収めているPDTではあるが、問題点もいくつかある。再発が多く、一人あたりの平均照射回数が2.8回（当院では平均1.8回）と複数回の治療が必要なことである²⁷⁾。

また現状では、金銭的に負担が大きく、今後より一般的に治療が行われるためには上記の改善が待たれる。

4) 抗VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体

Bevacizumab (アバスチン[®]) は大腸がんや直腸がんの遠隔転移例に対する化学療法として用いられる薬剤である³²⁾。眼科領域では、眼内における血管新生抑制目的にBevacizumabの硝子体内投与が行われ抗VEGF抗体投与後の視力の改善、網膜浮腫の軽減が報告されている^{33~35)}。

単独投与の報告もあるが、近年はPDTと併用した治療も行われ始めている。短期の使用経過ではあるが、良好な視力改善を得た報告³⁶⁾もあり、今後の結果が待たれるところである。

加齢黄斑変性症の手術療法

黄斑下出血に対しては硝子体手術による血腫除去術が行われる。また、眼内に気体を注入し血液を黄斑部から圧排させる血腫移動術が行われる³⁷⁾。以前は脈絡膜新生血管除去術、黄斑移動術なども行われていたが、いずれも侵襲が大きく、既に述べた光線力学療法が行われるようになってからは施行されることは少なくなった。

加齢黄斑変性症の予防医学

米国NEIは1992年から3640名を対象とし、6.3年の観察期間で“高濃度のビタミンC、E、βカロテンおよび亜鉛高容量投与における加齢性黄斑変性症と視力障害への有効性について報告している³⁸⁾。報告では有効投与量として亜鉛80 mg/day、ビタミンC 500 mg/day、ビタミンE 400 (IU)/day、βカロテン15 mg/dayで調査が行われた。この結果125 μm以上の大型のドルーゼン、成長過程の中型ドルーゼンが見られる眼、片眼に後期AMDが見られる反対の眼では進行抑制が得られたとしている。医師の推奨のもと、販売されているサプリメント（図10）には標準摂取量、許容上限量など投与量に注意が必要である。喫煙者が高濃度のβカロテン20 mg/dayを続けた場合、肺癌に罹患するリスクが上昇した報告がある³⁹⁾。また亜鉛の高容量摂取100 mg/dayを続けた場合前立腺癌の発症リスクが高まる報告もある⁴⁰⁾。肺癌に関しては



図10 加齢性黄斑変性症用サプリメント
(ボシュロム社)

βカロテンの代わりにルテインを配合した製品が別箇発売され対応されている。前立腺癌に関してはAMD対応サプリメントの亜鉛含有量が30 mg/dayと報告例⁴⁰⁾より低用量となっている。しかし他のサプリメントの併用や、過去の喫煙歴など処方には十分な注意が必要と思われる。

将来の展望

加齢に関連している重要な眼疾患である白内障と加齢黄斑変性症について解説した。白内障は治療法が進化し、手術によって多くの症例で視機能の改善が得られるが、調節機能や光線の選択透過性など、ヒト本来の視機能が戻るわけではなく、今後も手術技術の向上と眼内レンズの改良が必要であろう。また、発展途上国では未だに白内障が失明原因の1位になっており⁴¹⁾、予防的見地からも薬物療法やサプリメントなどの研究が必要になると思われる。加齢黄斑変性症は今後も増加する疾患と思われるが、現実問題として根治的な治療方法が無いのが実情である。PDTを超えた新たな治療法の開発と、予防医学が今後も重要視されていくと思われる。情報化社会を迎え、人間の知覚情報の多くは視覚から得ていると言われている。平均寿命は大幅に伸びた¹⁾とは言え、良好な視機能無しには、恵まれたQuality of Lifeを得ることは困難であろう。加齢による視機能障害を引き起こさないために今後更に治療的および予防的研究を進めていかなければならない。

文 献

- 1) 厚生労働省：第20回生命表

- 2) 増田寛次郎：眼科医療の今後. 日本眼科紀要, **58** : 3-5, 2007.
- 3) 坪田一男：目とアンチエイジング. アンチエイジングの基礎と臨床, 239-244, 2004.
- 4) 坪田一男, 小椋祐一郎：抗加齢眼科学とは. あたらしい眼科, **19** : 833-834, 2002.
- 5) 杉田元太郎：日帰り白内障手術の総括 (総説). 眼科, **46** : 689-692, 2004.
- 6) 長田正夫：眼科学 I, 201-203. (A)
- 7) 松島博之：水晶体の加齢変化. 眼科, **47** : 1041-1053, 2005.
- 8) 小原喜隆：眼科診療プラクティス 22, 184.
- 9) 小原喜隆：白内障の診療ガイドライン. JIM, **13** : 52-55, 2003.
- 10) 佐々木洋：人種, 生活環境の異なる4地域での白内障疫学研究. 日本白内障学会誌, **13** : 13-20, 2001.
- 11) 柴田崇志：生体眼における水晶体の色度に関する検討—正常水晶体の色度の加齢変化—. 眼紀, **39** : 598-605, 1988.
- 12) 藤原隆明：眼科学 I, 203-204. (C)
- 13) 小原喜隆：眼科学大系, 2B水晶体, 115 (D)
- 14) 大鹿哲郎：1992日本眼内レンズ学会会員アンケート. IOL., **7** : 154-170, 1993.
- 15) 黒坂大次郎：Coaxialによる極小切開白内障手術. 眼科手術, **18** : 477-480, 2005.
- 16) 松島博之：眼内レンズ—最近の進歩. 臨床眼科, **61** : 697-704, 2007.
- 17) 町田繁樹：青錐体の光障害に対する紫外線吸収フィルターの保護効果. 眼紀, **44** : 566-572, 1993.
- 18) AREDS : A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E and Beta Carotene for Age-Related Cataract and Vision Loss : AREDS Report No. 9. Arch Ophthalmol., **119** : 1439-1452, 2001.
- 20) Yoshida M, Takashima Y. : Prospective study showing that dietary vitamin C reduced the risk of age-related cataracts in a middle-aged Japanese population. Eur J Nutr., **46** : 118-124, 2007.
- 21) Bird AC. : An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv ophthalmol., **39** : 367-374, 1995.
- 22) 吉田宗徳, 小椋祐一郎：網脈絡膜の加齢と抗加齢. あたらしい眼科, **19** : 845-850, 2002.
- 23) Miyazaki M. : Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population : the Hisayama study. Br J Ophthalmol., **87** : 469-472, 2003.
- 24) Sarkis SH. : Age-related maculopathy : Nonneovascular age-related macular degeneration and evolution of geographic atrophy. Retina., 1064-1099, 2001.
- 25) 川村昭之, 湯沢美津子：加齢黄斑変性症の病態. あたらしい眼科, **22** : 613-620, 2005.
- 26) Macular Photocoagulation Study Group : Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol., **109** : 1242-1257, 1991.
- 27) Myint K. : Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration : a prospective randomized controlled pilot study. Acta Ophthalmol., **84** : 328-332, 2006.
- 28) Japanese age-related macular degeneration trial (JAT) study group : Japanese age-related macular degeneration trial : 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol., **136** : 1049-1061, 2003.
- 29) Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy 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** : 1329-1345, 1999.
- 30) Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group : Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin : Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report 2. Arch Ophthalmol., **119** : 198-207, 2001.
- 31) Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group : Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Patients With Age-Related Macular Degeneration : Additional Information Regarding Baseline Lesion Composition's Impact on Vision Outcomes—TAP Report No.3. Arch Ophthalmol., **120** : 1443-1454, 2002.
- 32) Treatment of Age-Related Macular Degeneration

- With Photodynamic Therapy Study Group : Verteporfin Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration : Three-Year Results of an Open-Label Extension of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report No. 5. *Arch Ophthalmol.*, **120** : 1307-1314, 2002.
- 33) Genentech 社 : Avastin 取扱説明書より
- 34) Ghazi NG. : Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina.*, **28** : 689-695, 2008.
- 35) Avery RL. : Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.*, **114** : 400-401, 2007.
- 36) Aisenbery S. : Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, **245** : 941-948, 2007.
- 37) Lazic R. : Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.*, **114** : 1179-1185, 2007.
- 38) Ohji, M. : Arch ophthalmol. Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator., **116** : 1326-1332, 1998.
- 39) AREDS : A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss : AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol.*, **119** : 1417-1436, 2001.
- 40) Omenn GS et al : Risk Factors for Lung Cancer and For intervention Effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst.*, **88** : 1550-1559, 1996.
- 41) Leitzmann MF et al : Zinc Supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.*, **95** : 1556, 2003.
- 42) Thylefors B. : The role of international ophthalmology in blindness prevention. *Am J Ophthalmol.*, **119** : 229-230, 1995.