実験的網膜血管閉塞症における薬物療法の可能性
—特にナサルプラーゼの線溶効果について—

鈴木　幸彦，松本　光生，加藤　智博，水谷　英之，桜庭　知己，吉本　弘志
弘前大学医学部眼科学教室

要　約

ウロキナーゼ，ウロキナーゼの前駆体であるナサルプラーゼおよび選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンの線溶効果を比較するため，経外膜トロンビン滴下法により作製した網膜血管閉塞症モデルの家兎に対し，それぞれの薬剤を投与した．対照群には薬剤投与を行わなかった．トロンビン滴下5日後，または14日後にゼラチン加フルオレセイン静注固定網膜伸展標本法により血管閉塞状態を検討した結果，ナサルプラーゼ群は対照群に対して有意に血管閉塞が少なく（$p<0.05$），組織学的にもナサルプラーゼ群では内皮下血栓の溶解によると思われる血管内皮下の間隙を認め，ナサルプラーゼは網膜血管閉塞性疾患に有効であると考えられた．ウロキナーゼ群およびアルガトロバン群は対照群との間に，血管閉塞の頻度における有意差を認めなかった．ウロキナーゼ投与に続いて，循環改善剤であるベラプロストナトリウム，アスピリンおよび塩酸オザグレルの内服治療群についても同様の検討をしたが，3群ともウロキナーゼ群（無後療法対照群）に対する有意差を認めなかった．これらから，ナサルプラーゼの線溶効果が実験的に示された．（日眼会誌　100：27—33，1996）

キーワード：実験的網膜血管閉塞症，線溶療法，ナサルプラーゼ，ウロキナーゼ，アルガトロバン

Medical Treatment for Experimental Retinal Vein Occlusion
—Thrombolytic Effect of Nasaruplase—

Yukihiko Suzuki, Mitsuo Matsumoto, Chihiro Katoh, Hideyuki Mizutani, Tomoki Sakuraba and Hiroshi Yoshimoto
Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

Abstract

The anti-thrombolytic effect of urokinase (UK), nasaruplase, and argatroban was studied using an experimental rabbit model of retinal vein occlusion (RVO). Experimental RVO was induced by trans-adventitial thrombin instillation. Five or forteen days after thrombin application, the rabbits were injected with gelatin-fluorescein sodium and their eyeballs were enucleated for microscopic observation and flat preparation of the retina. Occlusion of retinal vessels was found to be less in number and distribution in the nasaruplase group than in the control group. On microscopic observation, the retinal arteries and veins of the nasaruplase group showed a vascular subendothelial space formation which suggested a process of thrombogenesis and thrombolysis in the space. The coefficiency of beraprost sodium, aspirin, and ozagrel hydrochloride to UK therapy was studied, but there was no significant difference between these groups and the control group with no after-treatment (the UK group). This result shows the effectiveness of nasaruplase for the thrombolytic therapy of RVO. (J Jpn Ophthalmol Soc 100 : 27—33, 1996)

Key words: Experimental retinal vein occlusion, Thrombolytic therapy, Nasaruplase, Urokinase, Argatroban

---

別刷請求先：036　青森県弘前市在府町5　弘前大学医学部眼科学教室　鈴木　幸彦
（平成7年6月20日受付，平成7年8月22日改訂受理）
Reprint requests to: Yukihiko Suzuki, M.D.　Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine. 5 Zaifu-cho, Hirosaki-shi, Aomori-ken 036, Japan
(Received June 20, 1995 and accepted in revised form August 22, 1995)

I 緒 言

網膜静脈閉塞症に対する薬物療法においては,切迫期および出血期の初期治療として血栓溶解療法が行われ,循環改善剤などの後療法も行われている[1)2)].

血栓溶解療法としては,従来用いられているウロキナーゼの他,近年はその前駆体であり,不活性型で血栓親和性の極めて高い,第二世代の血栓溶解剤ナサルプラーゼ(慣習名:プロウロキナーゼ)の臨床応用が試みられている[3)].後療法としては,抗血小板作用を示す各種薬剤[4)]が用いられており,これらについての臨床的報告もなされているが,実験的にその有効性を検討し,その組織学的所見を呈示した報告[5)~8)]は極めて少ない.

本実験では家兎を用い,経外膜トロンビン滴下法により実験的網膜血管閉塞症モデル[9)~11)]を作製し,ウロキナーゼ,ナサルプラーゼおよび選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンの血栓溶解作用,さらに後療法の効果についても検討した.

II 実験材料および方法

本実験には月齢約5か月,体重約3kgの白色家兎80匹を用いた.実験的網膜血管閉塞症モデルは桜庭[9)]の方法により作製した.すなわち,家兎を散瞳し,ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)による静脈麻酔の後,毛様体扁平部から27G針を硝子体腔内に刺入し,手術用顕微鏡下に5単位のトロンビン溶液0.01mlを網膜血管直上に滴下した.トロンビン溶液は,凍結乾燥トロンビン5,000単位を生理食塩水10mlに溶解し作製した.

実験1

トロンビン滴下の24時間後から4日間にわたり,1日1回,後述する3種類の薬剤を静脈内に投与した.ウロキナーゼ群8匹には同剤1.2万単位を,アルガトロバン群18匹に対しては同剤1mgを投与した.ナサルプラーゼ群21匹のうち,8匹には同剤150単位を,また,13匹には同剤300単位を投与した.対照群の16匹には薬剤投与を行わなかった.

実験2

線溶療法に引き続いて行われる後療法の意義を検討するため,新たにウロキナーゼ・ベラプロストナトリウム(プロスタグランジンI_2誘導体製剤)群6匹,ウロキナーゼ・アスピリン群6匹,ウロキナーゼ・塩酸オザグレル(トロンボキサン合成酵素阻害剤)群5匹とし,ウロキナーゼ1.2万単位を4日間静脈内投与した翌日から,それぞれベラプロストナトリウム6μg,アスピリン3mg,塩酸オザグレル20mgを10日間内服投与した.

薬剤による効果の判定は,実験1ではトロンビン滴下5日後,または14日後に,実験2ではトロンビン滴下14日後に行った.

判定方法は,家兎網膜の実体顕微鏡における所見とゼラチン加フルオレセイン静注固定伸展標本法[12)]における所見をもとに組織学的に判定した.

すなわち,前述の静脈麻酔下で,ゼラチン加フルオレセイン液(10%ゼラチン水溶液8容,10%フルオレセインナトリウム水溶液2容の混合液)5ml/kgを静注し,30秒後に眼球摘出した.摘出した眼球からトロンビン滴下部分を含め周辺部の網膜を剝離し,載物ガラスに載せ,実体顕微鏡および螢光顕微鏡で写真に記録し,実体顕微鏡における網膜出血遺残の有無,およびゼラチン加フルオレセイン静注網膜固定伸展標本法における螢光色素流入障害の有無を判定した.

組織学的検討のため,これらの写真撮影の後に,標本を2%グルタールアルデヒドに浸漬固定の後,エポキシ樹脂を用いて包埋した.次いで,準超薄切片作製,トルイジンブルー染色を施し,光学顕微鏡下に観察した.

なお,統計学的処理はχ^2検定を用い,$p<0.05$を以て有意差ありと判定した.

III 結 果

実験1

1) 対照群

網膜出血遺残例は,5日後判定の11眼中9眼,14日後判定の19眼中12眼であった(表1,図1a,2a).螢光色素流入障害例は,5日後には11眼全例,14日後には19眼中18眼であった(表2,図1b,2b).光学顕微鏡的観察では,静脈の管腔内の血栓とその周囲に多数の赤血球を認めた(図3a,b).

2) ウロキナーゼ群

網膜出血遺残例は,5日後判定の8眼中2眼であったが,14日後判定の8眼には網膜出血遺残例は認めなかった(表1,図4a).螢光色素流入障害例は16眼中11眼(約7割)のみと少なかったが(図4b),対照群との間に有意差を認めなかった(表2).光学顕微鏡的観察では動静脈ともに血栓は少なく,血管腔外の白血球浸潤を認めることが多かった.

3) ナサルプラーゼ群

ナサルプラーゼ150単位群のうち,5日後判定の7眼中,網膜出血遺残例,螢光色素流入障害例はともに3眼であり,同じく14日後判定の7眼中,網膜出血遺残例は4眼,螢光色素流入障害例は2眼あった.両者とも螢光色素流入障害に関しては対照群との間に有意差を認めた(表1,2).

ナサルプラーゼ300単位群のうち,5日後判定の15眼中,網膜出血遺残例は2眼,螢光色素流入障害例は6眼であり,ともに対照群に比べ有意差を認めた.同じく14日後判定の9眼中,網膜出血遺残例は3眼,螢光色素流入障害例は4眼あり,螢光色素流入障害について対照群との間に有意差を認めた(図5a,b,表1,2).

ナサルプラーゼ150単位群と同剤300単位群における

表1　実験1における網膜出血遺残

トロンビン滴下5日後

	対照群 (n=11)	ウロキナーゼ群 (n=8)	ナサルプラーゼ 150単位群 (n=7)	ナサルプラーゼ 300単位群 (n=15)	アルガトロバン群 (n=13)
(−)	2*1,2,3	6*1	4	13*2	9*3
(+)	9	2	3	2	4

*1,3：$p<0.05$, *2：$p<0.01$

トロンビン滴下14日後

	対照群 (n=19)	ウロキナーゼ群 (n=8)	ナサルプラーゼ 150単位群 (n=7)	ナサルプラーゼ 300単位群 (n=9)	アルガトロバン群 (n=15)
(−)	7*4	8*4	3	6	9
(+)	12	0	4	3	6

*4：$p<0.01$

表2　実験1における螢光色素流入障害

トロンビン滴下5日後

	対照群 (n=11)	ウロキナーゼ群 (n=8)	ナサルプラーゼ 150単位群 (n=7)	ナサルプラーゼ 300単位群 (n=15)	アルガトロバン群 (n=13)
(−)	0*1,2	2	4*1	9*2	2
(+)	11	6	3	6	11

*1：$p<0.05$, *2：$p<0.01$

トロンビン滴下14日後

	対照群 (n=19)	ウロキナーゼ群 (n=8)	ナサルプラーゼ 150単位群 (n=7)	ナサルプラーゼ 300単位群 (n=9)	アルガトロバン群 (n=15)
(−)	1*3,4	3	5*3	5*4	4
(+)	18	5	2	4	11

*3：$p<0.01$, *4：$p<0.05$

螢光色素流入障害の頻度において，両者には有意差を認めなかった．

光学顕微鏡的観察では，動静脈ともに血栓を認めず，血管内皮とその外層の血管壁の間に，内皮下血栓の溶解を示唆する間隙形成の所見を認めた（図6a, b）．

4）アルガトロバン群

5日後判定の13眼中，網膜出血遺残例は4眼であったが，螢光色素流入障害例は11眼あり，14日後判定の15眼でもその割合は同様であった（図7a）．対照群に比べ，5日後の網膜出血遺残は有意に少なかったが，螢光色素流入障害の頻度には有意差を認めなかった（表1，2，図7b）．光学顕微鏡的観察では静脈内の血栓とその周囲の赤血球漏出を認めた．

実験2

ウロキナーゼ・ベラプロストナトリウム群11眼，ウロキナーゼ・アスピリン群11眼，ウロキナーゼ・塩酸オザグレル群10眼において，対照群に比べて網膜出血遺残に関する有意差を認めなかったが，ウロキナーゼ・ベラプロストナトリウム群およびウロキナーゼ・塩酸オザグレル群では螢光色素流入障害が有意に少なかった．

しかし，後療法を加えたこの3群とも，線溶療法単独のウロキナーゼ群との比較では有意差を認めず，また，これら3群間にも有意差を認めなかった（表3）．

光学顕微鏡的観察においては，3群間に明確な差異は認められず，ともに白血球の浸潤を高頻度に認めたが，管腔内血栓を認めることは稀であった．

IV　考　　按

網膜静脈閉塞症の実験モデルは今回用いたトロンビン滴下法[9]の他，これまでジアテルミー凝固法[13]，各種レーザー光による網膜静脈凝固法[14)15]などが報告されているが，いずれもレーザー光が網膜に達し熱エネルギーに変わることにより，血管の全壁および周囲組織の損傷が生じる方法であり，これらに対して薬物治療の効果を検討するには様々な困難が予想される．その点，トロンビン滴下法は，網膜動静脈上に滴下したトロンビンにより，その部の網膜細動静脈が収縮し，血流量の低下と同時に細静脈のうっ血を起こす．それとともに血管壁を通過したトロンビンが血小板を粘着，凝集させ，その結果，血栓形成を惹起する方法[10]である．したがって，本法は血管および周囲組織に機械的損傷を与えないという点で，より生理的で，ヒトの網膜静脈閉塞症により近いモデルということができよう．

本実験系における実体顕微鏡による経時的観察では，

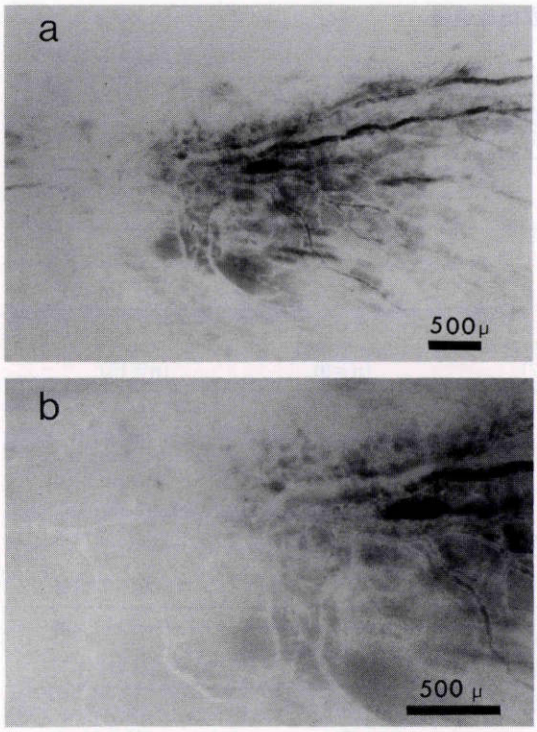

図1　対照群におけるトロンビン滴下5日後の所見.
a：実体顕微鏡写真.網膜血管の血柱の途絶と広範な網膜出血を認める.b：ゼラチン加フルオレセイン静注網膜固定伸展標本法写真.顕著な螢光色素流入障害と網膜出血による背景螢光のブロックを認める.

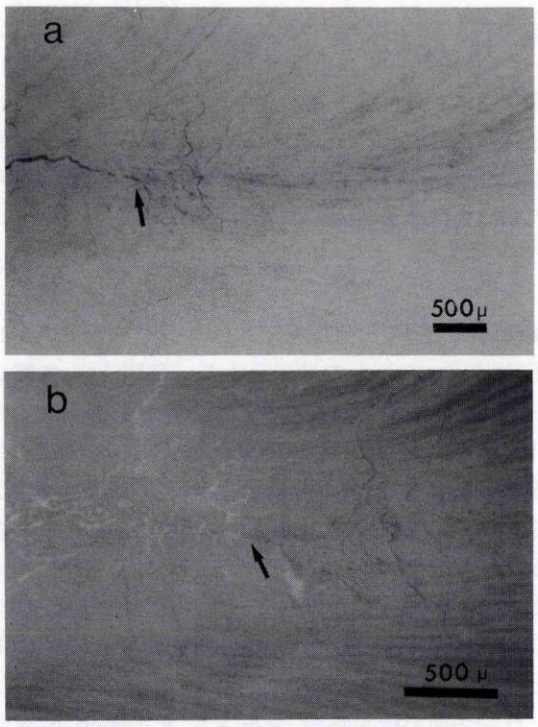

図2　対照群におけるトロンビン滴下14日後の所見.
a：実体顕微鏡写真.血柱の途絶(矢印)を認めるが,網膜出血は認めない.b：ゼラチン加フルオレセイン静注網膜固定伸展標本法写真.螢光色素の流入障害(矢印)を認める.

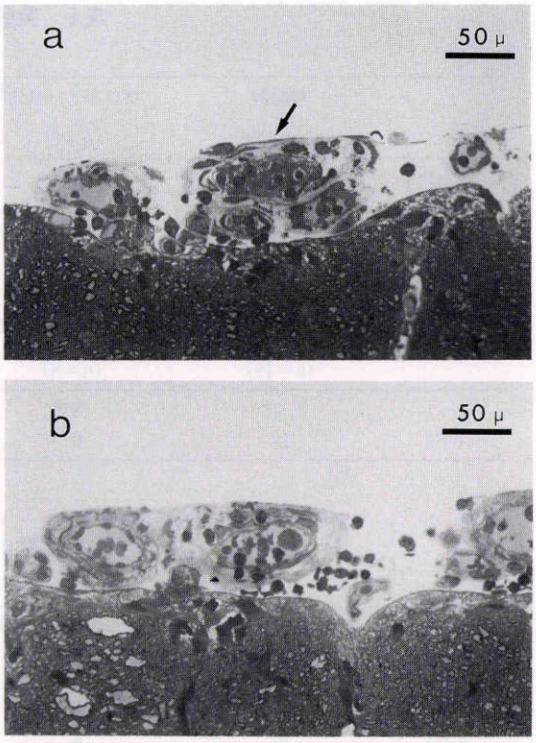

図3　対照群におけるトロンビン滴下14日後の光学顕微鏡所見.
a：静脈の管腔内の血栓の充満(矢印)を認める.b：aと同一切片.血管腔外に多数の赤血球および白血球を認める.

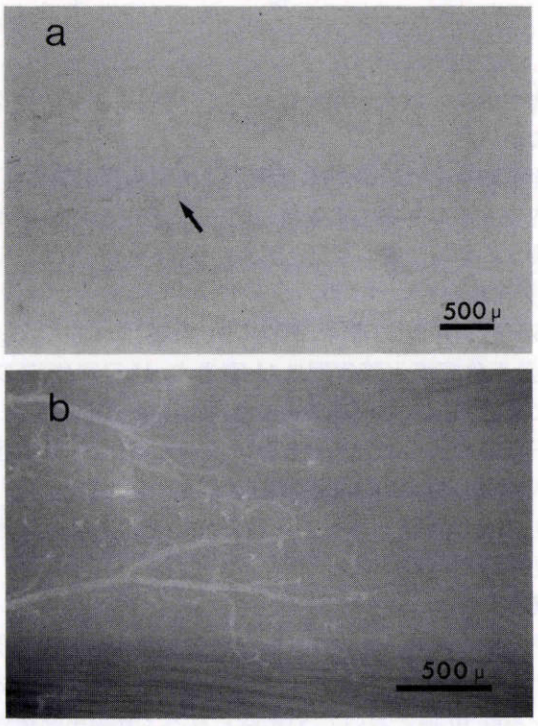

図4　ウロキナーゼ群におけるトロンビン滴下14日後の所見.
a：実体顕微鏡所見.血柱の途絶(矢印)を認めるが網膜出血は認めない.b：ゼラチン加フルオレセイン静注網膜固定伸展標本法写真.螢光色素の流入障害を認める.

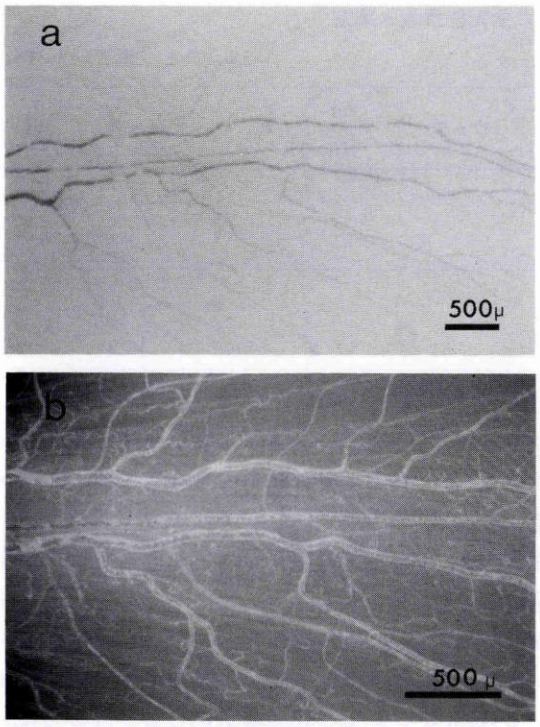

図5　ナサルプラーゼ300単位群におけるトロンビン滴下14日後の所見.
a：実体顕微鏡所見.血柱の途絶や網膜出血は認めない.b：ゼラチン加フルオレセイン静注網膜固定伸展標本法写真.螢光色素の流入障害は認めない.

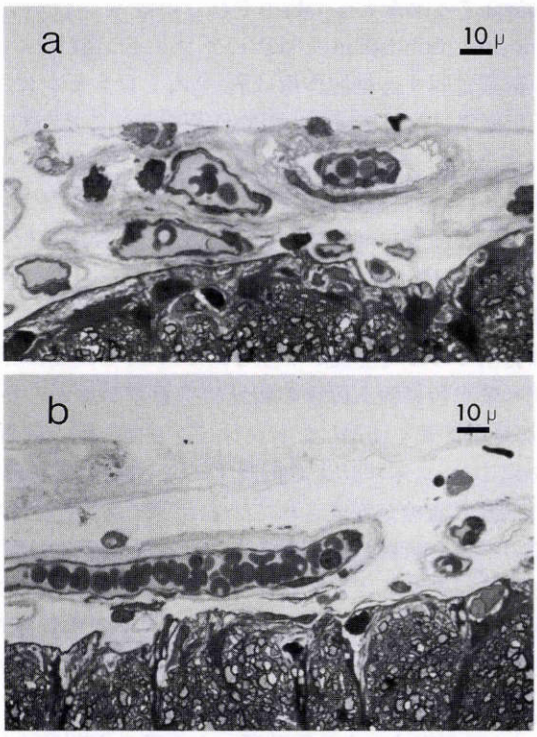

図6　ナサルプラーゼ300単位群におけるトロンビン滴下14日後の光学顕微鏡所見.
a：血管腔内には血栓を認めないが,血管内皮とその外層の血管壁の間に間隙を認める.内皮下血栓が存在し,それが溶解してできた間隙とみなされる.b：aと同一切片の光学顕微鏡写真.血管腔内の血栓は認めない.

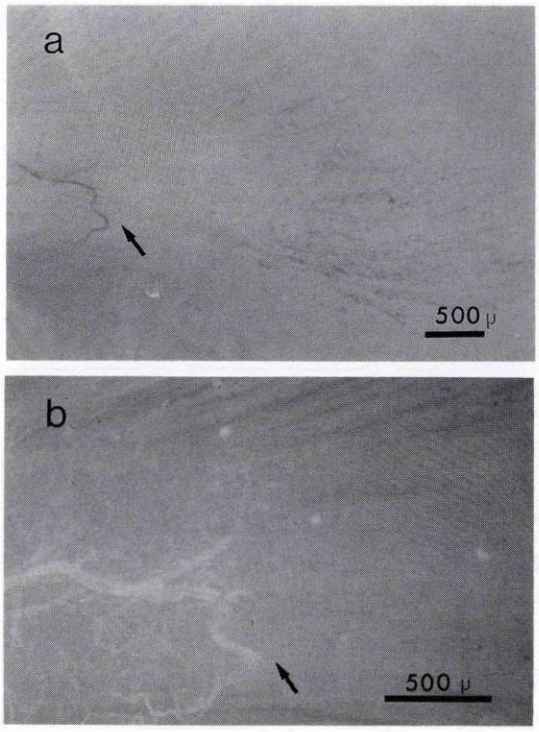

図7　アルガトロバン投与群におけるトロンビン滴下14日後の所見.
a：実体顕微鏡写真.血柱の途絶(矢印)を認めるが,網膜出血は認めない.b：ゼラチン加フルオレセイン静注網膜固定伸展標本法.顕著な螢光色素流入障害(矢印)を認める.

トロンビン滴下1時間以内には異常所見を認めないが,3時間後から細静脈の拡張を認め,6時間後および12時間後には細静脈の拡張に加え,細動静脈の部分的な血柱途絶や小斑状出血を認め,さらに24時間後には出血斑が増加し,斑状および火焔状出血が出現する[9)~10)].また,ゼラチン加フルオレセイン静注固定伸展標本法においては,トロンビン滴下24時間後には血管腔への螢光色素流入が障害され,光学顕微鏡的観察で血管腔を充満する血栓ならびに血管外に漏出した赤血球を認めることが知られている[9)10)].以上から,本実験系ではトロンビン滴下24時間後には管腔閉塞が完成し,破綻性出血の機転も完了の状態に到達したといえよう.すなわち,今回の薬物投与実験は臨床例の場合の出血期[2)]の治療に相当するとみなし得る.

さて,臨床における網膜静脈閉塞症の初期治療は線溶療法が主体であり,臨床症状の推移を把握しつつ12～24万単位のウロキナーゼを5～7日間点滴静注する方法が一般に行われている[2)].実験1における各薬剤の投与量は人の体重を60 kgとして算定した値であり,ウロキナーゼ24万単位,ナサルプラーゼ3,000単位または6,000単位,アルガトロバン20 mgに相当し,臨床における投与量とほぼ同量であると推定される.

その結果,ウロキナーゼ群およびアルガトロバン群では螢光色素流入障害の頻度において対照群との有意差を

表3　実験2における網膜出血遺残と螢光色素流入障害

トロンビン滴下14日後

	対照群 (n=19)	ウロキナーゼ群 (n=8)	ウロキナーゼ・ベラプロストナトリウム群 (n=11)	ウロキナーゼ・アスピリン群 (n=11)	ウロキナーゼ・塩酸オザグレル群 (n=10)　(眼)
網膜出血遺残					
(−)	7	8	7	7	8
(+)	12	0	4	4	2
螢光色素流入障害					
(−)	1*1,2	3	4*1	3	6*2
(+)	18	5	7	8	4

*1：$p<0.05$, *2：$p<0.01$

認めなかった．しかし，ナサルプラーゼ150単位群および300単位群では，螢光色素流入障害の頻度がトロンビン滴下5日後および14日後で有意に低く，このことから，網膜静脈閉塞症の治療においては，この三者のうちではナサルプラーゼが最も有効であることが示唆された．

一方，ウロキナーゼはヒト尿由来プラスミノーゲン活性因子であり，血中(液相)のプラスミノーゲンをプラスミンに活性化させ，そのプラスミンがフィブリノーゲンをfibrinogen/fibrin degradation products(FDP)に変えることで，局所での線溶作用を示す．

三宅ら[16]は，網膜静脈分枝閉塞症患者20例に対し，ウロキナーゼ10万単位を7日間静脈内投与し，視力，眼底所見，螢光眼底所見および自覚症状からの総合判定において，有効例は85%であったと報告している．

しかし，本実験でのウロキナーゼ群は，対照群に比べて有意に血流の再開通を得ることはできなかった．これは臨床におけるウロキナーゼの有効性に沿わない結果となるが，今回の実験ではウロキナーゼを緩徐ではあるがone shot静注を行ったため，約3時間かけ点滴静注した報告と異なり，血流再開を促すだけのウロキナーゼの血中濃度を持続させられなかったことが原因と推測される．

ただし，ウロキナーゼ投与後の網膜出血遺残は対照群に比べ少なく，臨床応用時に危惧される出血の増加は認められなかった．これは，薬剤投与開始の時期が網膜血管閉塞後の極めて早期にあたる，トロンビン滴下24時間後であったことが原因と推定される．

ナサルプラーゼはヒト腎細胞由来の不活性型の一本鎖ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性因子であり，循環血液中では活性を持たないが，血栓部位で内因系線溶に起因するプラスミンの作用によりウロキナーゼとなり活性を示す．そのため，血栓部位以外ではその線溶作用はなく，全身投与によっても出血傾向が少ない薬剤と考えられており，眼科領域でも網膜静脈閉塞症に対する臨床応用が試みられつつある[3)17)~19)]．

本実験におけるナサルプラーゼ150単位群および300単位群ともに，螢光色素流入障害の頻度が対照群に比べて有意に低かった(表2)ことは，一度形成された血栓が，血栓部位でナサルプラーゼから変わったウロキナーゼにより溶解され，血流の再開通を促したことを示唆するものであろう．

また，ナサルプラーゼ150単位と300単位群の間では有意差はなく，150単位(ヒトで3,000単位相当)でも十分な投与量であったといえよう．

以上から，ナサルプラーゼは網膜血管閉塞症の治療において有効，かつ安全な線溶療法剤となり得る可能性が示唆される．すなわち，現在は急性心筋梗塞の分野のみで用いられている本剤が，近い将来，網膜血管閉塞症の線溶療法の主役となることが十分に期待できる．

アルガトロバンは選択的抗トロンビン薬として慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍の患者に対し，1日20 mgを点滴静注する薬剤として利用されている[19)]．コラーゲン，adenosine diphosphate(ADP)，アラキドン酸による血小板凝集に対する抑制作用は弱いが，トロンビンによる血小板凝集に対しては強い阻害作用を示すことが知られている[20)]．

本実験は，経外膜的に網膜血管上に滴下されたトロンビンが網膜血管に局所的な血小板の粘着，凝集を促進させ，血栓を形成する実験系を用いて行われたもので，その治療薬として選択的抗トロンビン薬であるアルガトロバンは有効である可能性が十分考えられる．しかし，対照群に比べ螢光色素流入障害の頻度に有意差がなかった．これは，量血管壁を通過したトロンビンが血小板の粘着，凝集を起こし，フィブリンを析出することにより，24時間後には既に血栓が完成されている状態であったためで，血流の不完全閉塞が長時間持続する四肢の慢性動脈閉塞症と機転が異なることによると考えられる．むしろ，アルガトロバンの作用機序からすれば，不完全閉塞状態といえる切迫期の網膜血管閉塞性疾患に有効性が見出されやすいと予想される．

また，線溶療法により再疎通した血管の再閉塞を抑制するためには，線溶療法後の抗血小板療法が重要であり，特に，高頻度に血小板凝集能亢進例が認められる[21)]網膜静脈閉塞症患者においては，凝集能の是正が必要不可欠となる．実験2では，ベラプロストナトリウム，アスピリンおよび塩酸オザグレルを用い，それぞれの効果を検討

した.

ベラプロストナトリウムは最近開発された経口 PGI_2 誘導体製剤であり,慢性動脈閉塞症患者に対して1日120 μg を内服投与する方法が一般的である.PGI_2 には血管拡張作用の他に cAMP を介しての血小板凝集抑制作用があり,網膜血管閉塞性疾患に対する臨床応用が試みられている[4].

アスピリンは微量投与(ヒトで40〜80 mg/日)により血小板凝集能抑制作用を示すことが知られており[5],広く臨床応用されている.これはシクロキシゲナーゼの感受性が血小板と血管内皮細胞で異なることから,微量のアスピリンでは血管壁での PGI_2 生成が抑制されずに,血小板内のトロンボキサン A_2 生成が抑制されることによると考えられている.以前,著者ら[5]はトロンビン滴下の前日からアスピリン微量投与を行った場合には,24時間後の網膜出血の発現が対照群に比べて有意に少ないと報告した.

塩酸オザグレルはトロンボキサン合成酵素阻害剤であり,気管支喘息の患者に対し,1日400 mg 投与する方法で臨床応用されている.この薬剤は,高濃度でもシクロキシゲナーゼ,PGI_2 合成酵素,PGE_2 合成酵素および5-リポキシゲナーゼに対しては影響を及ぼさず,トロンボキサン合成酵素に対し強い阻害作用を示す薬剤である[22].

しかし,今回の実験では,ウロキナーゼ・ベラプロストナトリウム群,ウロキナーゼ・アスピリン群およびウロキナーゼ・塩酸オザグレル群の3群において,単純な例数頻度ではそれなりの有効性が伺われたが,ウロキナーゼ群に比べ統計学的な有意差は見出されなかった.この事実は,人眼症例と異なり,本実験系は必ずしも基礎となる血液凝固亢進や血小板凝集能亢進などの血栓準備状態が持続していないことによるとも考えられ,今後の検討材料にするべきであろう.

本稿の要旨は,第99回日本眼科学会総会で講演した.

ご指導いただきました弘前大学医学部眼科学講座松山秀一教授,ご校閲ならびにご助言下さいました同病態生理部門高松滋教授および同第2内科小野寺庚午教授に深謝いたします.また,実験を終始手伝って下さった菊池美和子氏および川村英治氏に感謝いたします.

文　献

1) **松山秀一**：網膜血管閉塞性疾患の病態と治療．眼紀 34：409—418, 1983.
2) **吉本弘志**：網膜静脈閉塞症に対する薬物療法．眼科 28：1351—1356, 1986.
3) **松橋英昭, 鈴木幸彦, 加藤智博, 松本光生, 吉本弘志**：一本鎖ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベータ(pro-UK)を用いた網膜静脈閉塞症に対する線溶療法．眼紀 45：925—930, 1994.
4) **湯沢美都子**：網膜血管閉塞性疾患に対するプロスタグランディンスの効果．眼科 28：1381—1387, 1986.
5) **鈴木幸彦, 加藤智博, 松本光生, 桜庭知巳, 吉本弘志**：実験的網膜静脈閉塞症における抗血小板療法としてのアスピリンの効果．眼紀 45：1054—1057, 1994.
6) **加藤智博, 鈴木幸彦, 松本光生, 桜庭知巳, 吉本弘志**：実験的網膜静脈閉塞症における抗血小板療法としての塩酸サルポグレラートの効果．眼紀 45：931—934, 1994.
7) **Oncel M, Peyman GA, Khoobehi B**: Tissue plasminogen activator in the treatment of experimental retinal vein occlusion.Retina 9：1—7, 1989.
8) **松本光生, 田村正人, 桜庭知己, 吉本弘志**：実験的網膜静脈閉塞症に対する新しい血栓溶解剤(Pro-UK)の効果について．Therapeutic Res 11：3410—3415, 1990.
9) **桜庭知己**：経外膜的トロンビン投与による実験的網膜血管閉塞．日眼会誌 93：978—985, 1989.
10) **松本光生**：実験的網膜血管閉塞症における血栓形成の初期変化について．日眼会誌 96：1132—1141, 1992.
11) **田村正人**：実験的家兎網膜血管閉塞症における後期病変．日眼会誌 89：175—182, 1994.
12) **三上　規, 松橋英昭, 一戸　敏, 吉本弘志, 松山秀一**：ゼラチン加フルオレセイン静注・固定網膜伸展標本によるラットおよび家兎網膜血管の観察．日眼会誌 93：353—359, 1987.
13) **Becker B, Post LT**: Retinal vein occlusion. Clinical and experimental observations. Am J Ophthalmol 34：677—687, 1951.
14) **Hamilton AM, Kohner EM, Rosen D, Bowbyes JA**: Experimental venous occlusion. Proc Roy Soc Med 67：1045—1048, 1974.
15) **一戸　敏, 三上　規, 松橋英昭, 吉本弘志**：網膜血管閉塞症の新しいモデル—蛍光光化学血栓を利用した網膜血管閉塞法について—．日眼会誌 91：670—682, 1987.
16) **三宅武子, 坂村静子, 三浦　花, 三宅千佳子, 朝倉当子, 前久保久美子**, 他：網膜静脈閉塞症に対するUrokinase 大量点滴療法の効果．眼臨 74：182—186, 1980.
17) **小川憲治, 張野正誉, 石本一郎, 田野保雄**：網膜静脈閉塞症に対するプロウロキナーゼ(GE-0943)による線溶療法　—その1．投与量設定の検討—．臨眼 48：948—949, 1994.
18) **松本光生, 加藤智博, 鈴木幸彦, 桜庭知巳, 松橋英昭, 吉本弘志**, 他：血栓溶解剤 pro-urokinase が奏効した滲出期網膜中心静脈閉塞症の1例．臨眼 48：101—105, 1994.
19) **田辺達三, 三島好雄, 古川欽一, 阪口周吉, 神谷喜作, 塩野谷恵彦**, 他：慢性動脈閉塞症に対する抗トロンビン剤 MD-805 の治療成績—多施設共同試験—．臨床医薬 2：1645—1655, 1986.
20) **原　啓人, 玉尾嘉邦, 菊本亮二**：血小板機能に対するArgipidine (MD-805)の影響．薬理と治療 14：875—881, 1986.
21) **松橋英昭, 中野美奈, 吉本弘志**：網膜中心静脈閉塞症における血小板機能異常．臨眼 44：253—256, 1990.
22) **Hiraku S, Taniguchi K, Wakitani K, Omawari N, Kira H, Miyamoto T**, et al: Pharmacological studies on the TXA_2 synthetase inhibitor (E)-3-[p-(1H-imidazol-1-Ylmethyl) phenyl] -2-propenoic acid (OKY-046). Jpn J Pharmacol 41：393—401, 1986.