

蛍光色素注入血管レーザー照射による  
実験的脈絡膜血管閉塞モデルの組織学的研究 (図13)

松橋 英昭 (弘前大学医学部眼科学教室)

Histological Finding in Experimental Choroidal Vascular  
Occlusion Induced by Laser Irradiation Combined with  
Intravascular Administration of Fluorescein Sodium

Hideaki Matsuhashi

*Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine*

要 約

蛍光色素の血管内注入下にアルゴンレーザーの微弱照射を行い、白色ラット脈絡膜血管に血栓による血管閉塞を作成し、その病態を組織学的に検討した。本法では脈絡膜毛細血管の内皮を障害し、血栓性閉塞を確実に惹起せしめることができた。この血栓の発生機序は、蛍光色素の存在下で通常のレーザー単独照射より強い熱が血管内に発生したものと推測された。その後2週間の経時的検索で、閉塞部に向って周囲の血管から増殖したと思われる微小血管により血行が再疎通していく過程が観察された。再生過程の初期においてこの血管は、著しく狭小な管腔、内皮細胞内小器官の増加、菲薄かつ不連続な基底膜など、新生血管としての形態学的特徴を有していた。一方、網膜色素上皮にも変性像が観察されたが、脈絡膜血管の障害に比して軽度であり、照射2週後にはほぼ正常に復していた。(日眼 92:433-443, 1988)

キーワード：脈絡膜血管閉塞、蛍光色素、アルゴンレーザー、血管再生

Abstract

Occlusion of the choroidal capillaries was experimentally induced by low intensity argon laser irradiation (200 $\mu$ , 005Sec, 0.05W) combined with intravascular administration of fluorescein sodium (100mg/ml/kg) using Wistar-Kyoto rats, and the process of repair was histologically investigated. One hour after irradiation the endothelial cells of the laser-irradiated choroidal capillaries were necrotic or disrupted, and the lumen was occluded with platelets, fibrin and, occasionally, with erythrocytes. The outer segments of the photoreceptors were destroyed and the pigment epithelial cells were also degenerated. At more than two days, vascular sprouts probably deriving from survived vessels were frequently observed. These microvessels were surrounded by duplicated basal laminae and had narrow lumens containing sero-protein like materials. The endothelial cells lacked fenestration. At the leading edge of the vascular sprouts, the basal lamina was discontinuous or absent and the endothelial cells contained polyribosomes and rough endoplasmic reticulum which suggested a high intracellular activity. Two weeks after irradiation, no abnormality was seen in the retina. The affected choriocapillaries, however, had extremely narrow lumen and the extravascular connective tissue was edematous. The vascular endothelial cells no longer showed any finding of high intracellular activity. In conclusion, argon laser-provoked vascular damage was more easily recognized by

別刷請求先：036 弘前市在府町5 弘前大学医学部眼科学教室 松橋 英昭 (昭和62年9月21日受付)

Reprint requests to: Hideaki Matsuhashi M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Hirosaki Univ.

5 Zaifucho, Hirosaki 036, Japan

(Accepted September 21, 1988)

intraluminal fluorescein sodium which probably acted as an energy absorbent. Choroidal capillaries were constantly occluded by our method with minimal destruction of the retina in albino rats. At the ends of the damaged choriocapillaries, a process of revascularization was observed. In the early stage, histological features of the process were resembled those of neovascularization. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 433-443, 1988)

**Key words:** Choroidal vascular occlusion, Fluorescein sodium, Argon laser, Revascularization

## I 緒 言

眼科臨床における脈絡膜循環障害の重要性は、triangular syndrome, 高血圧性網脈絡膜症および老人性黄斑変性症等の発症に関連して広く認識されている。その実験的研究モデルとして、後毛様動脈系の切断実験<sup>1)2)</sup>および小粒子の注入による血管閉塞実験<sup>3)</sup>が古くから行われてきたが、これらは物理的作用による管腔の閉塞であるという点で、生体における血栓性閉塞とは病態が異なると考えられる。また光凝固により脈絡膜毛細血管に閉塞が生じることは既に知られているが、その病態を詳細に検討した報告は少なく<sup>4)~7)</sup>、しかも周囲組織の著しい破壊が避けられなかった。一方、近年報告された強度の光凝固による網膜下新生血管の作成実験<sup>8)~10)</sup>では、閉塞血管近位に見られる血管の新生と退縮の過程において、網膜色素上皮の状態が大きく関与することが示されているが、色素上皮が温存された場合の閉塞血管の病態は未だ明らかではない。そこで著者は、網膜色素上皮の破壊を可及的に避けつつ、脈絡膜毛細血管の任意の場所に血栓性閉塞を作成し、これを組織学的に検討するという目的で以下の実験を行った。

## II 実験方法

月齢6~10カ月の Wistar-Kyoto 系ラット9匹を用いた。エーテル麻酔下にラット尾静脈より10%フルオレスセインナトリウム1ml/kgを注入後、アルゴンレーザー(波長488nm および514nm)を凝固治療量より微弱な照射条件(照射野直径200 $\mu$ m, 照射時間0.05秒, 出力0.05W)にて網膜細動脈と細静脈を避けて数カ所の照射を行った。また対照として蛍色素を注入せずに同様のレーザー照射を行った。なお、組織学的検索は眼底検査を行いつつ照射直後(約1時間後)、1日、2日、3日、5日、7日、および14日後とした。エーテル麻酔下に上行大動脈より2%グルタルアルデヒドを灌流した後、眼球摘出しそれを直ちに半切してさ

らに2%グルタルアルデヒドにて浸漬固定、細切して照射部の切片を1%オスミウム酸で後固定し、エタノール系列で脱水、エポキシに包埋した。次いでまず光顕用に切片を作成、トルイジンブルーで染色し観察後、超薄切片を作成し、酢酸ウラン、クエン酸鉛の二重染色を行い、透過型電子顕微鏡で観察した。

## III 結 果

### 1. 検眼鏡の所見

蛍光色素を静注後にレーザー照射を行うと、直後に照射部位に一致して眼底に淡い白濁が現われ、この凝固斑は照射5日目以降は判別不可能であった。一方、蛍光色素を注入せずにレーザー照射を行った群では、照射直後もそれ以降も白濁は認められなかった。

### 2. 組織学的所見

#### A. 蛍光色素非注入群

図1-Aの光顕および図2の電顕所見(光凝固1日後)の如く、フルオレスセインナトリウムを静注しなかった群では、照射部中央に一致して網膜色素上皮の細胞質に空胞および色素脱失が見られたが、脈絡膜毛細血管板には閉塞はなく、その内皮細胞にも何ら異常は認められなかった。

#### B. 蛍光色素注入群

##### 1) 照射直後

図1-Bの光顕所見では、照射部位に一致して網膜色素上皮層の空胞変性、視細胞外節の乱れと核濃縮が認められたが、網膜内層に変化はなかった。一方、脈絡膜毛細血管板では非照射部の管腔が灌流固定により血漿成分が洗い流され良く保たれていたのに対し、照射部の毛細血管はそのほとんどが閉塞していた。

この照射部を電顕により観察すると、脈絡膜の閉塞毛細血管の管腔はフィブリンと脱顆粒状態の血小板を主体とした白色血栓で満たされ(図3)、時に赤血球を含む混合血栓も認められた。血栓部における毛細血管内皮細胞は崩壊消失し基底板も連続性を失い、また一部に残存する内皮細胞も膨化変性していた。同様の内



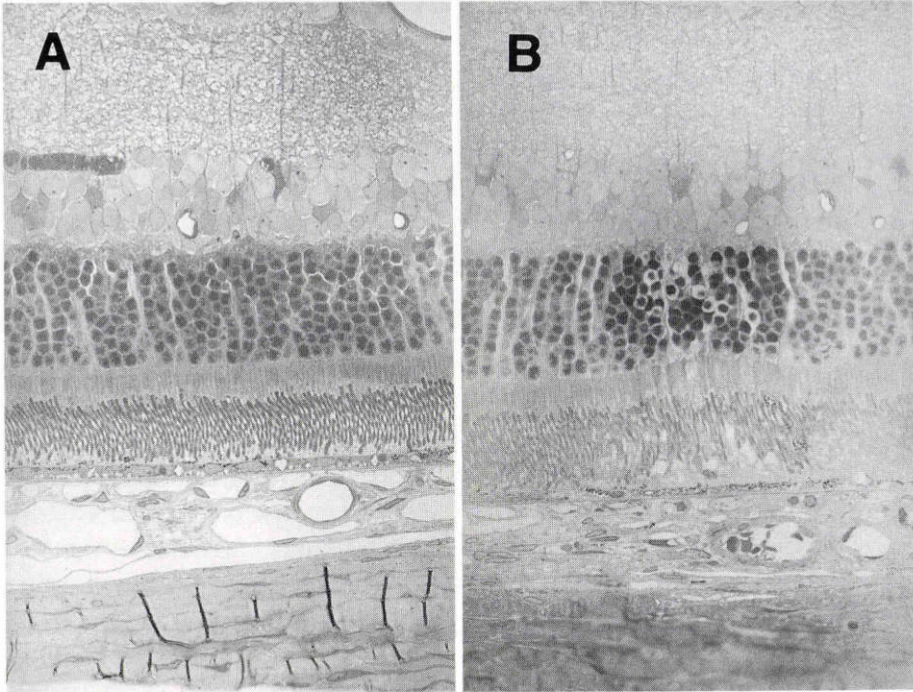


図1(A) 蛍光色素非注入群(レーザー照射1日後)の光顕所見(トルイジンブルー単染色150倍), 網膜色素上皮に小さな多数の空胞が認められる. 図1(B) 蛍光色素注入群(レーザー照射直後)の光顕所見(トルイジンブルー単染色150倍), 照射部に一致して脈絡膜毛細血管の閉塞が認められる. 網膜色素上皮は変性しており, また視細胞の核濃縮と外節の乱れが認められる.

皮消失を伴う変性は毛細血管板をこえて深部の細動脈に及んでおり, 部分的に平滑筋層にも変性が認められた(図4). また近接する網膜色素上皮にも変性が及んでいたが, Bruch 膜の欠損は認められなかった.

## 2) 照射1, 2, 3日後

照射直後にみられた血栓は24時間後の試料ですでに減少傾向が認められ, 更にそのほとんどが内皮細胞の突起に覆われて管腔に露出していることはなかった. このような血栓および細胞崩壊産物の周囲には顆粒球, 単球およびマクロファージの遊走がしばしば認められた(図5A, B). 2日後以降の試料では, 照射部内の組織変性の最も顕著な部位に新生血管の先端と思われる特徴を有する微小血管が頻回に観察された. すなわち著しく管腔が狭小なこれらの血管は, 内皮細胞質内に細胞活性の亢進を示す多数のポリゾームを含み, 外周の基底板は菲薄かつ不連続であった. なお図6A, Bには, 互いに隣接する内皮細胞がその間隙を増し, やがて管腔を形成する像を連続切片で示した. さらにその近傍にはある程度の管腔を形成した血管が認

められた(図7), これらは周囲結合織中に存在する数層の基底板様構造の内側に存在していた. その管腔は非照射部の空虚なそれと異なり, 滯流固定標本にもかかわらず血漿蛋白類似の電子密度を持つ物質を含んでおり, 内皮細胞には通常見られるはずの fenestration がごく僅かしか観察されなかった. 一方, 照射部の脈絡膜深層には, 管腔に前述の蛋白成分をもつ収縮した細動脈がしばしば観察され, これらの内皮細胞には脈絡膜毛細血管と同様に細胞内小器官の増加が認められた(図8).

## 3) 照射5, 7日後

図9の様に照射5日以後には血栓は消退していた. 照射部の脈絡膜毛細血管の多くは, 前述の多層の基底板様構造を有し, 狭小な管腔に血球, 血漿成分を残していた. その内皮細胞は fenestration の数をやや増し, 非照射部のより深部の血管内皮と連続している像が確認された. 一方この時期にも組織変性の強い部位には, 基底板を殆ど欠き, 細胞内小器官に富み, かつ管腔を成していない. 新生血管の先端と思われる内皮





図2 蛍光色素非注入群(レーザー照射1日後), 網膜色素上皮に空胞(\*)および色素脱失が認められる。脈絡膜毛細血管には異常は認められない。bar: 5 $\mu$ m

細胞が観察された(図10)。この時期、視細胞外節は崩壊消失していたが、網膜色素上皮には顕著な変性所見はなく、小空胞が認められるのみであった。また両者の間には、腎形の核を有し、細胞質内に貧食した高電子密度の小塊は見られるがメラノゾームが認められないことから単球由来とみなされるマクロファージが出現していた(図11)。一部の試料では閉塞部において分裂像を呈する細胞が観察された(図12)。その外周には基板様構造が認められたが、この細胞が内皮細胞であると確実に同定することはできなかった。

#### 4) 光凝固14日後

照射後2週間たつと網膜外層には殆ど異常が認められなかったが、照射部の脈絡膜毛細血管は極めて管腔に乏しく、血管外結合織は細胞間の間隙が開大し浮腫状であった。その脈絡膜毛細血管の内皮細胞は細胞質突起を長く伸ばし fenestration を有するが5、7日目の所見と大差なく、相変わらず血漿成分を有するその管腔はむしろ狭小となっており、内皮細胞の細胞質には、ポリゾームも発達良好な粗面小胞体も観察されなかった(図13)。

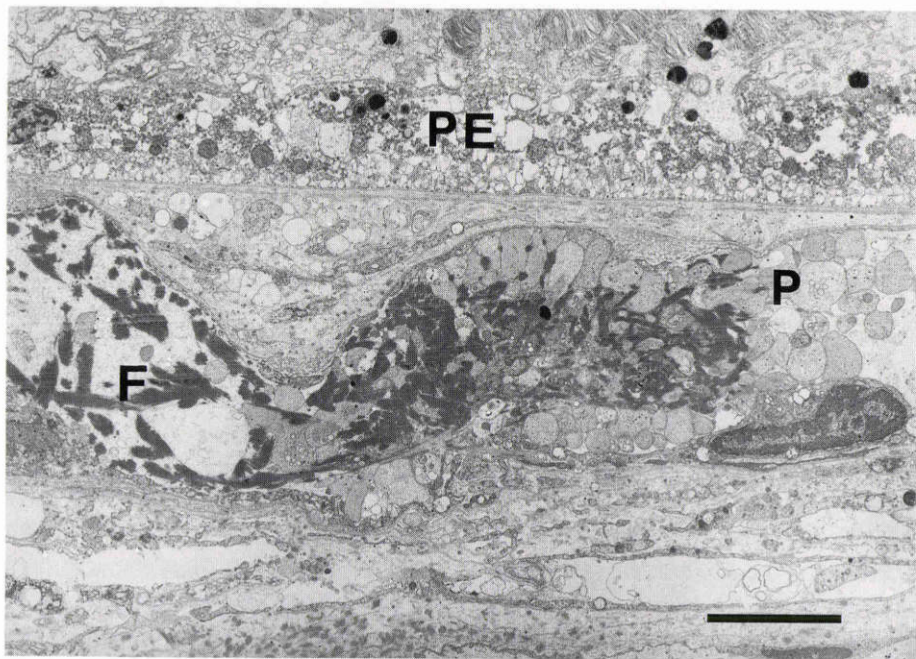


図3 蛍光色素注入群(照射直後)の電顕所見。脈絡膜毛細血管はフィブリン(F)および脱顆粒状態の血小板(P)により閉塞しており、内皮細胞は変性崩壊している。周囲の結合織および網膜色素上皮(PE)にも変性像が認められる。bar: 5 $\mu$ m



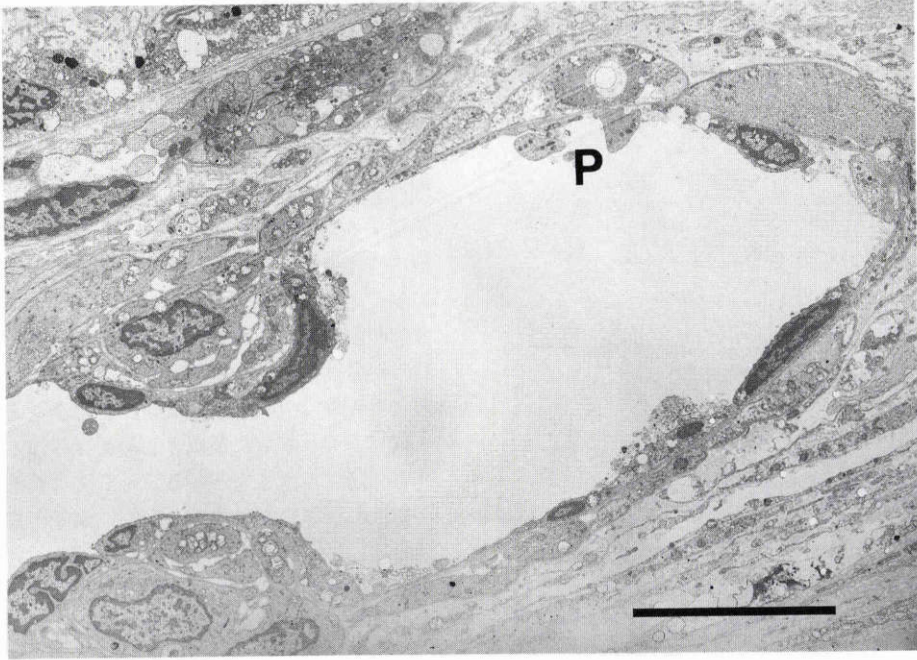


図4 同じく照射直後、深層の脈絡膜細動脈、管腔内に血栓は見られないが、全周に内皮細胞の変性が認められ、内皮の欠損部に血小板(P)が附着している。平滑筋層にも広範に空胞変性が認められる。bar: 10 $\mu$ m

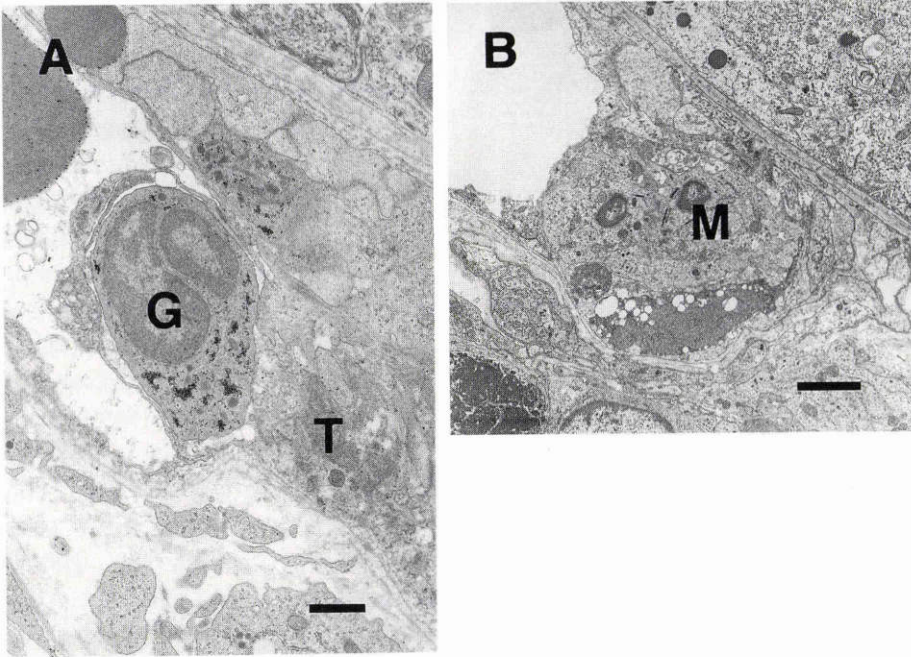


図5(A) 照射1日後、内皮細胞を通過し、血栓(T)に向かって顆粒球(G)の遊走が見られる。bar: 1 $\mu$ m。図5(B) 照射2日後、血栓もしくは内皮細胞残渣に覆いかぶさるようなマクロファージ(M)が観察される。bar: 1 $\mu$ m



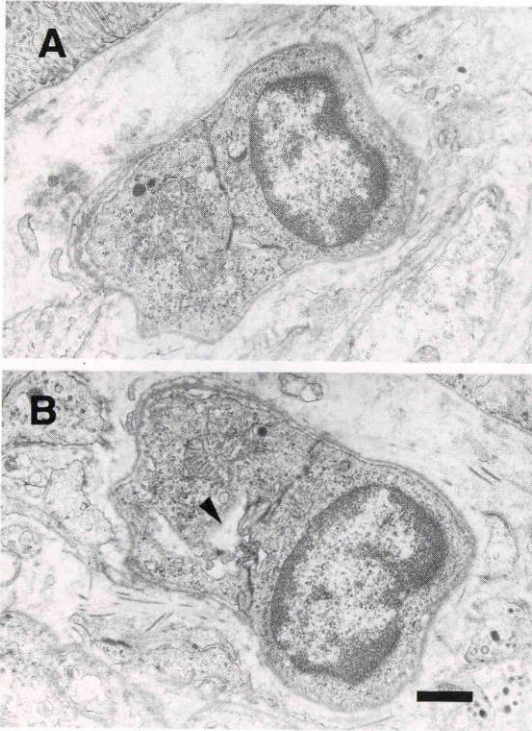


図6(A, B) 照射2日後、組織残渣の中に認められた微小血管。内皮細胞には多数のポリソームが認められ、基底板は菲薄かつ不連続である。内皮細胞の間隙が開いて狭小な管腔(矢頭)を形成する様子を連続切片で示す。bar: 1 $\mu$ m

## IV 考 按

### 1. 本実験における血管閉塞発現の機序について

生体により近い微小循環閉塞の実験モデルとしては、血管周囲組織の障害がより少ないことが望ましいと思われる。Kovaçsら<sup>11)</sup>は血管内にエバンスブルーを注入しHe-Neレーザーを照射すると色素が光エネルギーを吸収して熱が発生し内皮が損傷され、血管内腔に選択的な血栓形成が起きると報告した。その後、Rosenblumら<sup>12)</sup>および佐藤ら<sup>13)</sup>は血管内にフルオレスセインナトリウムを投与し、微弱な励起光を照射することにより血栓を作成した。その血栓形成機序については十分な説明がなされていないが、佐藤らは血小板凝集能の可逆性の亢進が起きることを指摘した。一戸ら<sup>14)</sup>は、これらの報告にもとづき、アルゴンレーザーの照射単独では作成困難な網膜血管の血栓性閉塞が、フルオレスセインナトリウムの血管内注入を併用することにより容易に作成できることを示した。

今回著者は一戸らの方法に準じた照射条件で脈絡膜血管の閉塞実験を試み、結果として附図に示した如く内皮細胞の損傷による血栓性閉塞を得たが、その発症機序についてはいまだ明確な知見は得られていない。しかしRosenblum、佐藤らの実験に比べて極めて短時間に閉塞が生じていること、網膜色素上皮に熱障害を示唆する所見を認めたこと、また先の一戸の実験で血栓中の赤血球が空胞化、膨化している所見が示されていることなどから、Kovaçsらと同様に熱障害による血管閉塞と考えるのが一応妥当と思われる。さらに一戸らが考察に加えた様に、フルオレスセインナトリウムより励起される波長590nmの色素レーザーが<sup>15)</sup>赤血球ヘモグロビンに吸収され熱を発生するという可能性も考慮すべきと思われる。そしてこの熱エネルギーが血流による冷却効果を上回り、血管内皮細胞が傷害され血栓が形成されたと推測しており、特に毛細血管が閉塞され易かったのは、血流が緩徐なため冷却効果が低いことと、有窓内皮細胞自体の脆弱性によると考えられる。また今回実験に用いた白色ラットでは、血管外の網脈絡膜組織にメラニン等の色素が有色動物に比べて少ないため、照射光が脈絡膜毛細血管板に直接的に到達したことも、容易に脈絡膜血管閉塞を作成し得た要因の一つであろう。

### 2. 脈絡膜毛細血管の再生の形態について

緒言に述べた如く、光凝固により脈絡膜毛細血管に閉塞をきたすことはすでに広く知られているが<sup>16)</sup>その後の回復過程について経時的に観察した報告は少ない。Perryらはネコ眼を用いてアルゴンレーザー光凝固を加え一連の実験を行い<sup>6)7)</sup>、血管鉗型標本にて照射10日後に最初に再生の兆候として、凝固部周囲の毛細血管および細動静脈から凝固部中心に向かう枝が現れ、30日後には完成すると報告した。また超薄切片標本の観察から脈絡膜毛細血管の再開通は線溶作用による血栓の溶解と内皮細胞の活性化の結果であり、やはり30日後には正常に復すると報告している。

今回著者は前項に述べた如く、蛍光色素を血管内に投与することにより、対照群では殆ど組織学的変化の現れない程に微弱な照射光によって、脈絡膜毛細血管板を中心とした血管閉塞を作成し、経時的に観察した。すなわち照射直後に最も病変の強かったのは脈絡膜毛細血管板の内腔であり、内皮細胞の消失した管壁には血小板が粘着、凝集しフィブリンを伴って完全な血栓を形成していた。さらにより深層の細動脈壁も強く障害されており、内皮細胞が剥離して基底板が露出し、



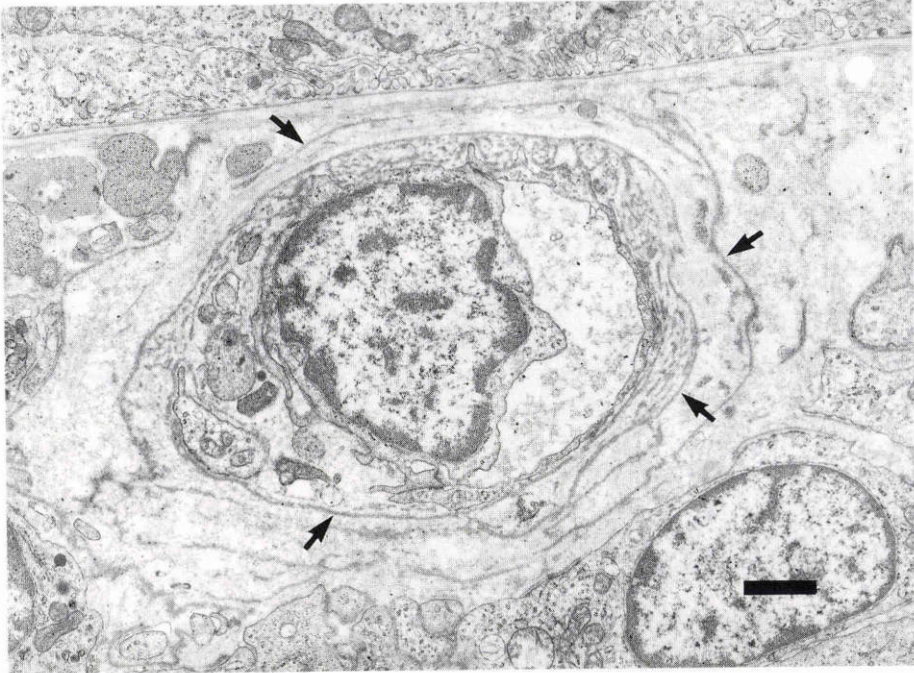


図7 照射2日後、図6に示した血管の近傍に認められた微小血管。周囲結合織中の数層の基板様構造(矢印)の内側に存在する。その狭小な管腔には血漿蛋白様の物質を認める。また内皮細胞には fenestration がほとんど認められない。bar: 1 $\mu$ m

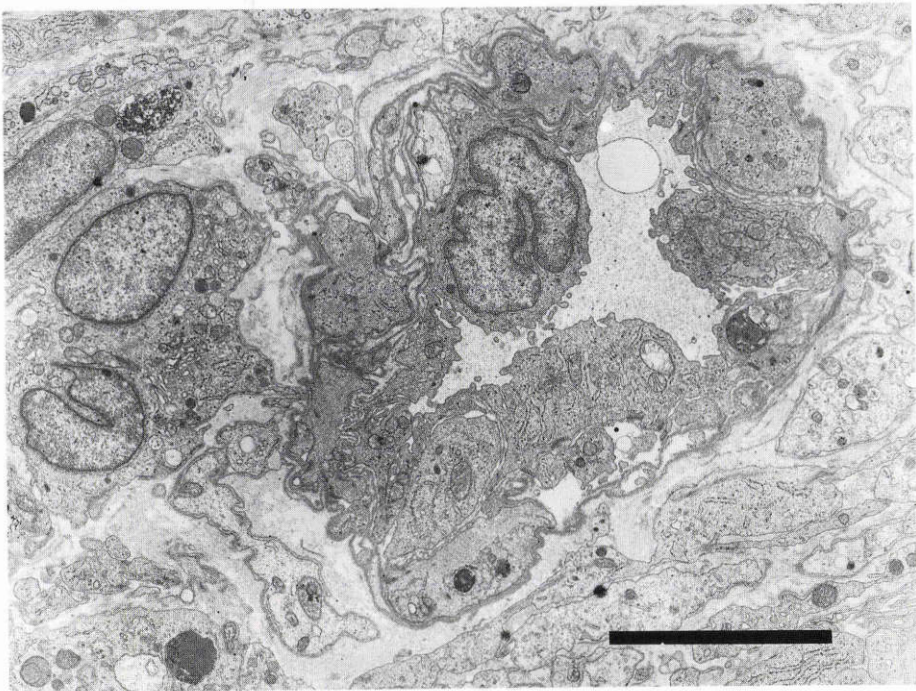


図8 照射3日後、照射部の脈絡膜深層に認められた収縮状態の細動脈。bar: 1 $\mu$ m



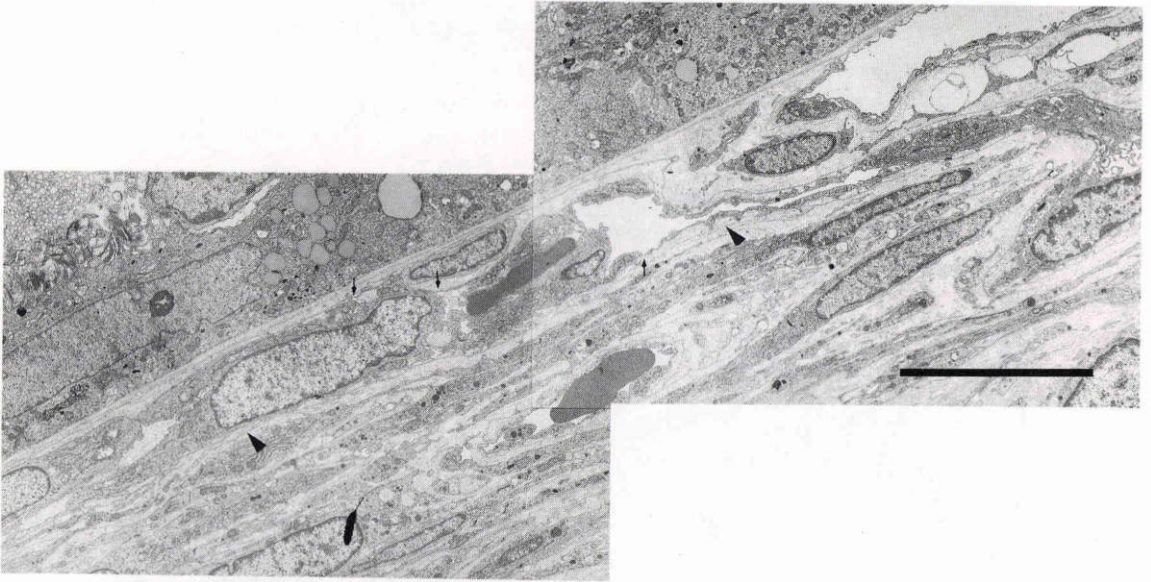


図9 照射5日後、照射部の毛細血管内皮細胞に、fenestration(矢印)が認められる。その管腔は未だ狭小で血球、血漿成分を残している。また多層の基板様構造(矢頭)が広範囲に観察される。bar: 10 $\mu$ m

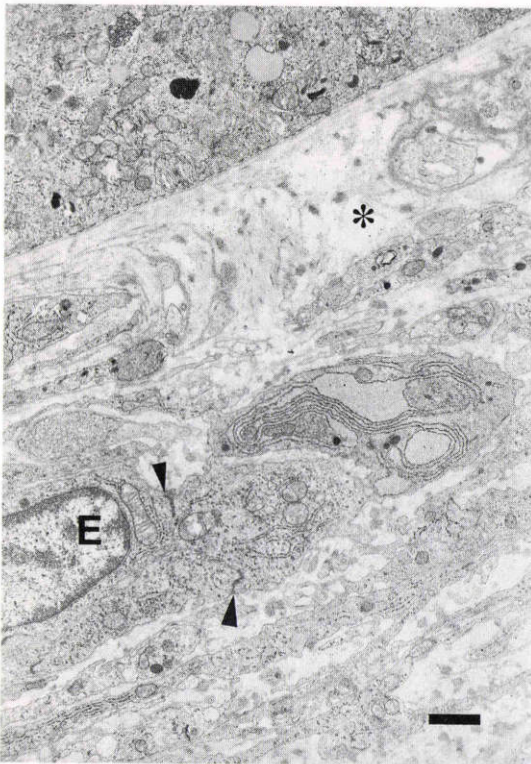


図10 照射5日後、変性の強い部位(\*)に向かって伸びる内皮細胞(E)の先端。基板をほとんど欠き、細胞質はミトコンドリア、ポリゾーム、粗面小胞体に富む。細胞間接合(矢頭)は認められるが、管腔は形成されていない。bar: 1 $\mu$ m

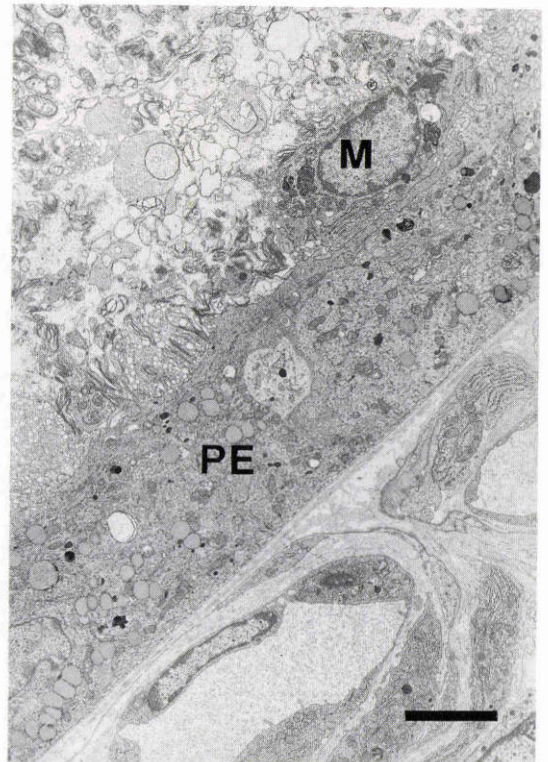


図11 網膜色素上皮(PE)は小空胞を有し、視細胞外節は崩壊している。両者の間にはマクロファージ(M)が出現している。bar: 10 $\mu$ m



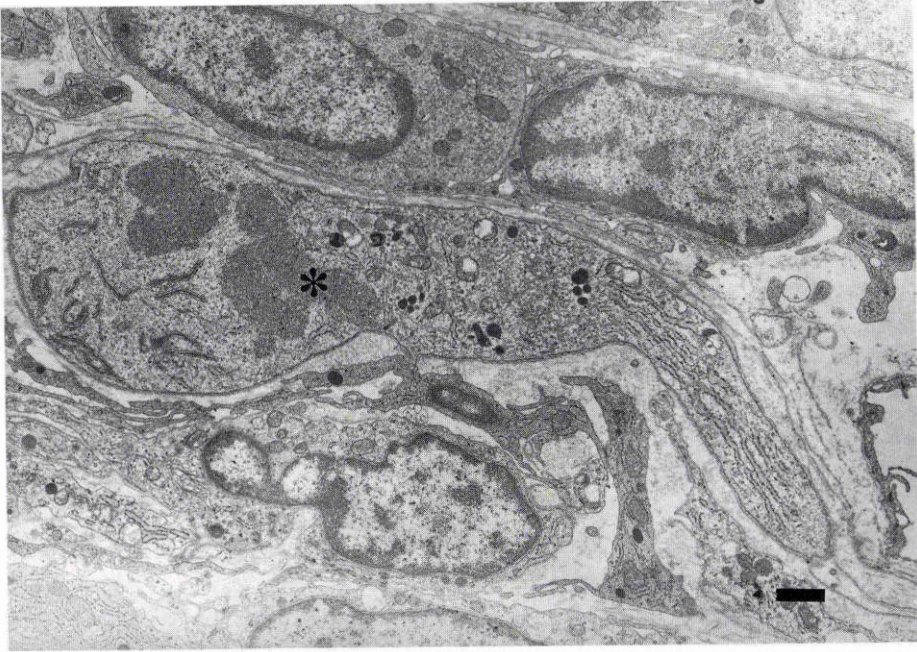


図12 照射5日後, 閉塞部に認められた分裂中の細胞(\*), その外周には基板様構造が認められる. bar: 1 $\mu$ m

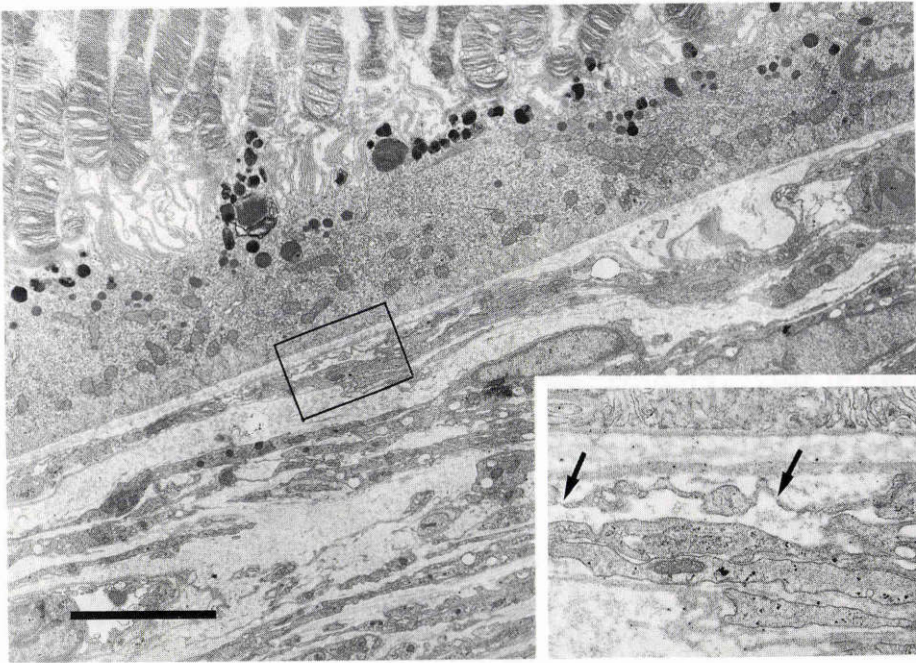


図13 照射14日後, 網膜色素上皮, 視細胞外節には異常が認められない. 脈絡膜血管は管腔に乏しく, 血管外結合織は細胞成分が疎であり浮腫状である. 内皮細胞は fenestration(矢印)を有する. insetは強拡大. bar: 10 $\mu$ m



血小板が付着している所見が認められた。ただし血栓形成の主因と思われる熱エネルギーは、脈絡膜血管系と周囲の結合織のみに留まらず、網膜色素上皮および視細胞外節にまで及んで変性をきたしているが、その程度はこれまでの強凝固条件による同種の実験に比べて軽度であり、本実験が脈絡膜血管閉塞実験として位置づけられ得ることを示している。なお今回の実験では網膜細動脈を避けてレーザー照射を行っているため、これらの血管に損傷は認められなかった。

その後の組織像は、崩壊した脈絡膜毛細血管の再生過程であるが、この血管には附図に示した如く、従来新生血管の形態学的特徴とされている所見と共通の所見が認められた。この点で本実験において見られた再生血管も広義の新生血管と考えられる。ただし新生血管を角膜や硝子体などの無血管組織に生じた血管と狭義に解釈するならば、本実験で見られた所見は血管の再生 (revascularization) と呼ぶ方が適当であろう。

従来より血管新生の過程については、既存の血管内皮細胞が分裂増殖しながら発芽していくとの報告が多数なされている。Inomata は<sup>16)</sup>、ウサギ角膜新生血管の電顕的観察により、既存の血管から内皮細胞が先端に移動し基底膜をこえて細胞質突起を伸ばしていく像を示し、McCracken は<sup>17)</sup>同じく角膜新生血管において内皮細胞、周辺細胞の分裂像を観察した。また最近 Ishibashi ら<sup>18)</sup>はレーザーによる網膜下新生血管の作成実験で、脈絡膜血管からの内皮細胞の発芽を観察している。今回我々の実験では、基板の欠損および不連続性、豊富な細胞内小器官、狭小な管腔など新生血管の特徴を有する内皮細胞が多数確認され、これらの血管が深部もしくは非照射部の血管より伸びてきている所見も得られた。また内皮細胞と確実に同定はできなかったが、照射部内に基板様構造を有しかつ分裂像を呈する細胞が観察された。これらの所見は脈絡膜血管の再生過程も、既存の血管からの内皮細胞の増殖により血管新生が起きると言う前述の説に、原則的に一致することを示すものと考えられる。さらに前項で述べた多層の基板様構造については、すでに Perry<sup>7)</sup>、Pollack<sup>19)</sup>が動物実験で、そして当教室の吉田らが<sup>20)</sup>人眼例で報告しているが、外側の基板様構造の一部が断裂変性していることより、本来の血管の走行に沿って再生血管が伸びてきたことを示すものと言えよう。

従来より新生血管の発生を誘発する因子として白血球やマクロファージの関与が指摘されており、

Ishibashi<sup>18)</sup>、Pollack ら<sup>19)</sup>は、網膜下新生血管の先進部に多数のマクロファージの集積がみられることを報告している。本実験でも血管の再生に先立って、凝固部の血管内外に顆粒球ならびにマクロファージの遊走が認められ、フィブリンや細胞残渣の清掃にあたるとともに、血管の再生過程に何らかの誘導的役割を担っているとも考えられる。このような推測は血小板に血管内皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞の増殖を促進する因子が存在すること、単球やマクロファージも種々の成長因子を有し、また血管内皮細胞自らも成長因子を放出することを示した諸家の報告<sup>21)</sup>からも示唆されるものであろう。

さらに今後の問題としては、今回示した再生血管網が長期経過でどのような状態になるかという点である。前項に述べた如く、2週後例でむしろ管腔が狭小であり、周囲血管網との十分な連絡が得られていなかったことは無視できない所であろう。また今回の実験では脈絡膜毛細血管に絞って検討を行ったが、断片的ではあるが細動脈にも障害が認められており、今後この点についても系統的な観察を行いたい。

結論としては以下の如くである。

1) 蛍光色素の血管内注入下にアルゴンレーザー光の微弱照射を行い、ラット脈絡膜毛細血管に選択的に強い障害を与え、血管閉塞を生じせしめることが可能であった。

2) 照射2日後より閉塞部に向かって既存の血管から増殖したと思われる微小血管により血行が再開していく過程が観察された。これらの微小血管は組織学的に新生血管としての特徴を有し、即ち著しく狭小な管腔、内皮の細胞内小器官の増加、菲薄かつ不連続な基板が観察された。しかし照射2週間後には、これらの血管の管腔は狭小であったが、内皮細胞には細胞内小器官の増加は認められなかった。

3) 網膜色素上皮および視細胞外節には脈絡膜毛細血管より波及した熱によると思われる変性像が観察されたが、脈絡膜血管の障害に比して軽度であり Bruch 膜の断裂は認められず、照射2週後にはほぼ正常に復していた。

稿を終えるに当たり御校閲を賜りました恩師松山秀一教授並びに、御指導下さいました吉本弘志講師に衷心より感謝いたします。

本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会で発表した。

#### 文 献

- 1) Hayreh SS: Occlusion of the posterior ciliary



- artery. I. Effects on choroidal circulation. *Brit J Ophthalmol* 56: 719—735, 1972.
- 2) Hayreh SS: Occlusion of the posterior ciliary artery. II. Chorio-retinal lesions. *Brit J Ophthalmol* 56: 736—753, 1972.
  - 3) **Walter H**: Microsphere occlusion of the choriocapillaris in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol* 78: 438—448, 1974.
  - 4) **Apple DJ**: Histopathology and ultrastructure of the argon laser lesion in human retinal and choroidal vasculatures. *Am J Ophthalmol* 75: 595—609, 1973.
  - 5) **Weingeist TA**: Argon laser photocoagulation of the human retina. 1. Histopathologic correlation of chorioretinal lesions in the region of the maculopapillary bundle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 13: 1024—1032, 1974.
  - 6) **Perry DD**: Choroidal microvascular repair after argon laser photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol* 93: 787—793, 1982.
  - 7) **Perry DD**: Choroidal microvascular repair after argon laser photocoagulation. Ultrastructural observations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1019—1026, 1984.
  - 8) **Archer DB**: Electron microscopic features of experimental choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 91: 433—457, 1981.
  - 9) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子他: 網膜下新生血管に関する実験的研究. 第1報. *日眼* 89: 600—610, 1985.
  - 10) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子他: 網膜下新生血管に関する実験的研究. 第2報. *日眼* 89: 941—948, 1985.
  - 11) **Kovaçs IB**: Evans blue: An ideal energy-absorbing material to produce intravascular microinjury by He-Ne gas laser. *Microvasc Res* 10: 107—124, 1975.
  - 12) **Rosenblum WI**: Fluorescence induced in platelet aggregates as a guide to luminal contours. *Microvasc Res* 15: 103—106, 1978.
  - 13) 佐藤正明, 大島宣雄: 微小血管血小板血栓形成の新しい実験モデルとその応用に関する2, 3の基礎的研究. *血液と脈管* 15: 36—44, 1984.
  - 14) 一戸 敏, 吉本 弘: 網膜血管閉塞症の新しいモデル—蛍光化学血栓を利用した網膜血管閉塞法について—. *日眼* 91: 670—682, 1987.
  - 15) **L'Esperance**: Clinical applications of the organic dye laser. *Ophthalmology* 92: 1592—1600, 1985.
  - 16) **Inomata H**: Corneal vascularization in experimental uveitis and graft rejection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 10: 840—850, 1971.
  - 17) **McCracken JS**: Morphologic observation on experimental corneal vascularization in the rat. *Lab Invest* 41: 519—530, 1979.
  - 18) **Ishibashi T**: Morphologic observation on experimental subretinal neovascularization in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1116—1130, 1987.
  - 19) **Pollack A**: Ultrastructure of Bruch's membrane after krypton laser photocoagulation. II. Repair of Bruch's membrane and the role of macrophages. *Arch Ophthalmol* 104: 1377—1382, 1986.
  - 20) 吉田恒一, 吉本弘志: 高血圧性網膜症例における脈絡膜血管障害と毛生血管再生過程について. *眼紀* 37: 1477—1483, 1986.
  - 21) 宮園浩平, 高久史麿: 血小板由来成長因子と血管病変. *最新医学* 40: 2021—2028, 1985.

(第91回日眼総会原著)