

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

松本 光生

弘前大学医学部眼科学教室

要 約

家兎 17 匹を用い、経外膜的にトロンピンを投与し実験的網膜血管閉塞症における血栓形成の初期変化を病理組織学的に検討した。トロンピン投与 3 時間後における所見の主体はトロンピン滴下部付近の細動脈と後毛細血管であり、細動脈に数か所局所的な管腔狭細部を認め、その部に一致して脱顆粒や偽足形成を伴う血小板の凝集を高頻度に認めた。後毛細血管においては電顕的に管腔内および血管内皮細胞下に単球を認め、それに隣接する部位に内皮の明らかな欠損を認めた。その内皮欠損部と遊走単球間には多量のフィブリンが認められた。一方、6 時間後においては所見の主体は細静脈における内皮下血栓形成であったが、その近位に内皮欠損を認めなかった。以上より本実験系ではトロンピン滴下部付近の動脈血流低下が先行し毛細血管にうっ血が波及した結果として内皮細胞障害が生じ、これが細静脈における血栓傾向をさらに助長している可能性が推測された。(日眼会誌 96:1132-1141, 1992)

キーワード：実験的網膜血管閉塞症、初期血栓形成、トロンピン、内皮下血栓、血小板凝集

Experimental Study on Earlier Thrombogenic Process in Thrombin Induced Retinal Venous Obstruction in Rabbit Eye

Mitsuo Matsumoto

Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

Abstract

The purpose of this study was to morphologically investigate the thrombogenic process in the early stage of retinal venous obstruction development. Venous obstruction was induced by transadventitial instillation of thrombin (5 units) given to the rabbit retinal vessels via a sclerovitreal route. The changes were studied by ophthalmoscopy, fluorescence microscopy combined with an intravenously injected gelatin fluorescein preparation technique as well as light and electron microscopy. No ophthalmoscopic change was seen within 1 hr after thrombin instillation. Three hour after thrombin instillation, focal narrowing of retinal arterioles was found with intraluminal platelet aggregation and rouleaux formation of erythrocytes. On electron microscopy, a large number of monocytes was observed in the lumina and subendothelial space of a pericytic venule having a partial endothelial defect as well as monocyte adhesion to its luminal surface. At more than 6 hrs, subendothelial thrombi were observed in the venules without any endothelial lesion while no change was observed in the arterioles, capillaries and pericytic venules. These findings suggested the possibility of participation of the arteriolar lesion in the occurrence of retinal venous obstruction and the role of endothelial lesions caused by blood stasis in subendothelial thrombogenesis. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96:1132

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 松本 光生

(平成4年1月31日受付, 平成4年4月1日改訂受理)

Reprint requests to: Mitsuo Matsumoto, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki 036, Japan

(Received January 31, 1992 and accepted in revised form April 1, 1992)

—1141, 1992)

Key words: Experimental retinal venous obstruction, Earlier thrombogenic process, Thrombin, Subretinal thrombogenesis, Intraluminal platelet aggregation

I 緒 言

網膜静脈閉塞症は、眼底出血をきたす代表疾患の一つで網膜血管閉塞症の大部分を占めているが、閉塞後の網膜の病理組織学的変化を人眼で経時的に検討するのは困難なため、多くの研究者が実験動物に静脈閉塞を作成し、その変化について検討を行っている^{1)~5)}。しかし、それらのほとんどはいずれも熱凝固、光凝固、或は結紮などの物理的機転により管腔を閉塞せしめたもので、生体の血栓性閉塞とは明らかに異なった病態を示すものと考えられる。近年、報告されている蛍光化学血栓による閉塞症モデル⁴⁾でさえレーザーや蛍光物質など生理的には生体内に存在しないものを血栓形成の手段としていること、レーザーそのものの血管への影響との区別が困難なこと、さらに臨床的に知られている血液凝固系の異常に関する検討がなされていないなど、いくつかの解決すべき課題がのこされている。一方、桜庭⁶⁾は、血管周囲の結合織中に存在するトロンボプラスチンが外因性凝固機転に関与していることから血管外の因子によっても血管内に血栓形成をもたらす可能性のあることに注目し、家兎の網膜血管に経外膜的にトロンピンを投与してヒト網膜静脈閉塞症類似の眼底出血を伴う血栓作成が可能なることを報告した。しかしながらこの報告には、網膜血管血栓形成初期の変化としてのトロンピン滴下6時間以前の所見の検討がなされておらず、静脈内皮下血栓形成機転に関する問題など、なおいくつかの課題が残されている。

そこで著者は、この経外膜的トロンピン投与による静脈血栓症の病態をさらに明らかにする目的で、より早期における病態を病理組織学的に検索を行ったのでここに報告する。

II 実験材料および方法

本実験には予め眼底検査に、異常所見のないことを確認した月齢5か月前後、体重約3kgの白色家兎17匹を用いた。実験の手技は、桜庭⁶⁾の報告に準じた。即ち家兎の瞳孔は予めミドリンP[®]で散瞳させ、体重1kgあたり25mgのベントパルビタールナトリウム(ネプタール[®])を耳介静脈内注入により麻酔したの

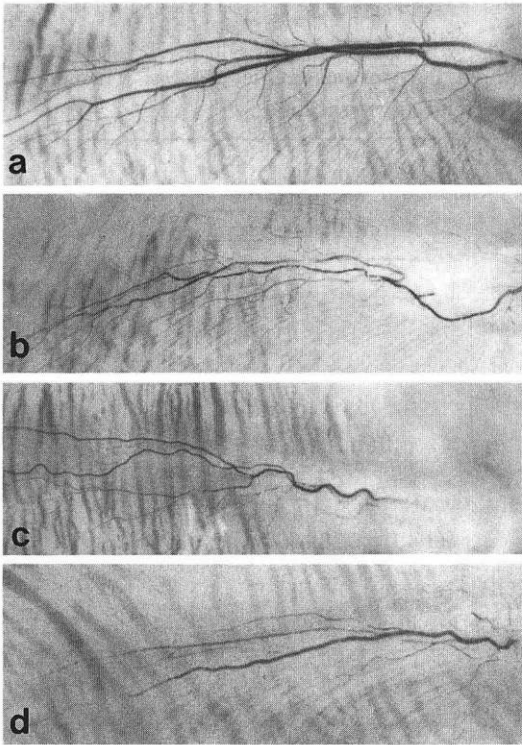
ち、Goldmann型眼底観察用コンタクトレンズを角膜上に装着し、手術用顕微鏡下に眼底を観察しながら、毛様体扁平部より27G針を硝子体腔内に刺入し、直視下に後述のトロンピン溶液0.01ml(5単位)を網膜血管に滴下した。対照には別の家兎3匹を用い、生食0.01mlのみを滴下した。また、滴下トロンピンの範囲を同定する目的で、これとは別の2匹にトリパン青加トロンピン0.01ml(トロンピン5単位含有)を滴下し、実体顕微鏡下にその到達範囲を検討した。トロンピン溶液は、凍結乾燥トロンピン5,000単位(持田製薬)を、生理食塩水(以下生食)10mlに溶解したものをを用いた。トリパン青加トロンピンは、トリパン青(和光純薬工業)0.5gを10mlの生食に溶解し、これに上述のトロンピン凍結乾燥剤5,000単位を溶解したものを使用した。

眼底観察は22匹についてそれぞれ直後、1時間後、3時間後、6時間後、12時間後、および24時間後に行った。また、1時間後、3時間後、6時間後に、組織学的検討を目的として上述のベントパルビタールナトリウム静脈麻酔下に眼球を摘出し、ゼラチン加フルオレスセイン静注固定伸展標本法⁸⁾により、蛍光顕微鏡(オリンパスGH2-RFK)で観察した。その後2%グルタルアルデヒドに浸漬固定後、網膜細切後2%四酸化オスミウムにと固定、さらにエポキシ樹脂に包埋した。包埋した試料の一部は準超薄切片とし光学顕微鏡(オリンパスPM-10 ADS)で、他の一部は超薄切片とし透過型電子顕微鏡(日本電子JEM-100 CX)で観察した。

III 結 果

1. 検眼鏡及び実体顕微鏡所見

対照群では、3時間、6時間後のいずれにおいても異常所見を認めなかった(図1a, b)。トロンピン滴下例では、1時間後の検眼鏡および実体顕微鏡検査で異常を認めず(図1c)、3時間後に、細静脈の拡張を認めたが出血は認めなかった(図1d)。しかし、6時間後では、細静脈の軽度の拡張および細動静脈に部分的な血柱の途絶や、ごく少数の斑状出血を認め(図2a)、12時間後までは、細静脈の明らかな拡張、血柱の途絶、

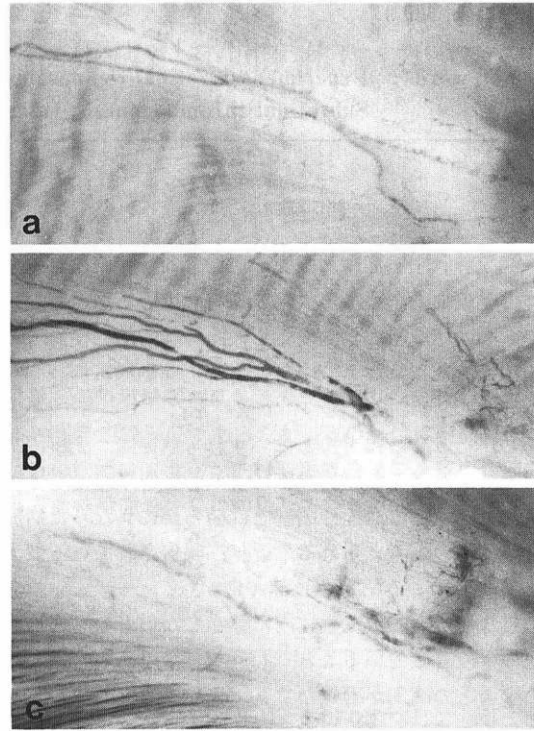


- 図 1 a 対照例：生食 0.01 ml 滴下 3 時間後で特に変化を認めない，実体顕微鏡写真， $\times 10$ (家兎 No. 18)
 図 1 b 対照例：生食 0.01 ml 滴下 6 時間後においても特に変化を認めない，実体顕微鏡写真， $\times 10$ (家兎 No. 19)
 図 1 c トロンビン滴下 1 時間後：特に変化を認めない，実体顕微鏡写真， $\times 10$ (家兎 No. 1)
 図 1 d トロンビン滴下 3 時間後：細静脈の拡張が認められる，実体顕微鏡写真， $\times 10$ (家兎 No. 2)

斑状出血を認めた(図 2 b)，さらに 24 時間後では，出血の数，範囲が増大し，斑状および火焰状を呈していた(図 2 c)。

2. ゼラチン加フルオレスセイン静注固定伸展標本法所見

トロンビン滴下 1 時間後の所見では，静脈にわずかなフルオレスセインの不均衡部分を認めた(図 3 a)，3 時間後の所見では，トロンビン滴下部の付近と思われる部位の主幹細動脈に数か所の局所的な管腔狭細を認めた。しかし，静脈系には類似の所見を認めず，またフルオレスセインの漏出の所見も認めなかった(図 3 b)，6 時間後の所見では，細静脈にフルオレスセインの流入障害が認められた(図 4)。



- 図 2 a トロンビン滴下 6 時間後：細静脈の軽度拡張および細動静脈共に部分的な血柱の途絶や，ごく少数の斑状出血が認められる，実体顕微鏡写真， $\times 15$ (家兎 No. 6)
 図 2 b トロンビン滴下 12 時間後：細静脈の明らかな拡張，血柱の途絶，斑状出血を認める，実体顕微鏡写真， $\times 15$ (家兎 No. 8)
 図 2 c トロンビン滴下 24 時間後：出血がいっそう著明になり，斑状から火焰状出血となっている，実体顕微鏡写真， $\times 15$ (家兎 No. 11)

3. 光学顕微鏡および電子顕微鏡所見

トロンビン滴下 1 時間後の所見では血管に異常所見を認めなかった。

3 時間後の所見では，細動脈の狭細部に一致して高頻度に血小板の凝集塊が認められた(図 5 a)，一方，非狭細部では，血小板も，その凝集塊も認められなかった(図 5 b)，長軸連続切片での観察では，静脈管腔内に，軽度の赤血球の連鎖形成と好中球を主体とする白血球が赤血球と同程度の頻度に程加し(図 6 a)，細動脈管腔内には明らかな赤血球の連鎖形成が認められた(図 6 b)，電子顕微鏡的に，前述の主幹細動脈壁狭細部分の管腔内に，球状化と偽足形成を示し，一部に脱顆粒を認める血小板の凝集塊が確認された。

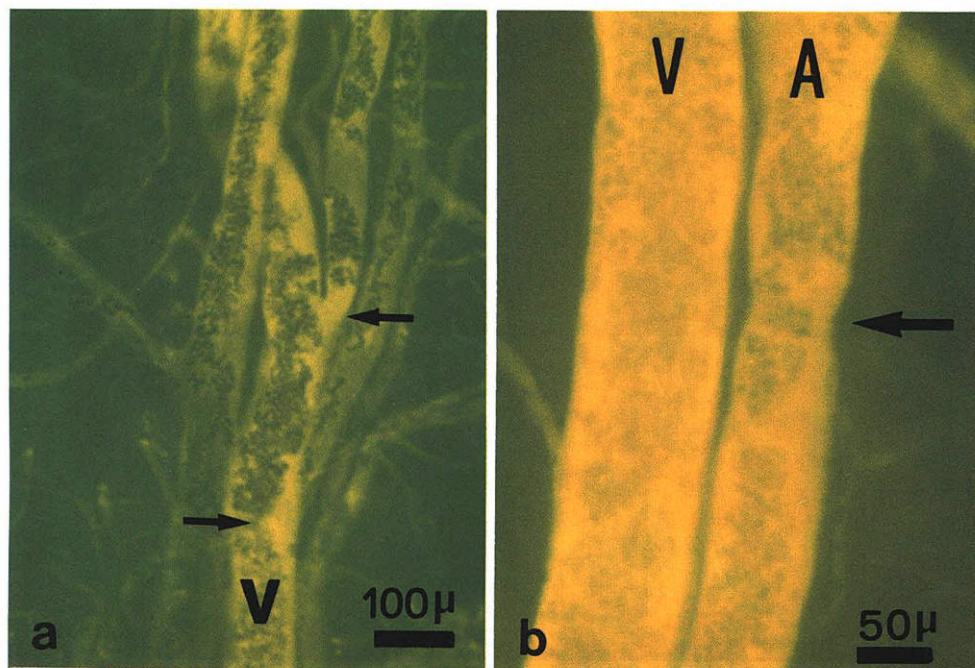


図3a トロンビン滴下1時間後：静脈(V)にわずかな蛍光の不均衡部分を認める(矢印)。ゼラチン加フルオレスセイン静注固定伸展標本，蛍光顕微鏡写真， $\times 70$ 。(家兎 No. 16)

図3b トロンビン滴下3時間後：トロンビン滴下部の付近と思われる部位の主幹細動脈(A)に数か所の局所的な管腔狭細部を認める。ゼラチン加フルオレスセイン静注固定伸展標本，蛍光顕微鏡写真， $\times 200$ 。(家兎 No. 2)

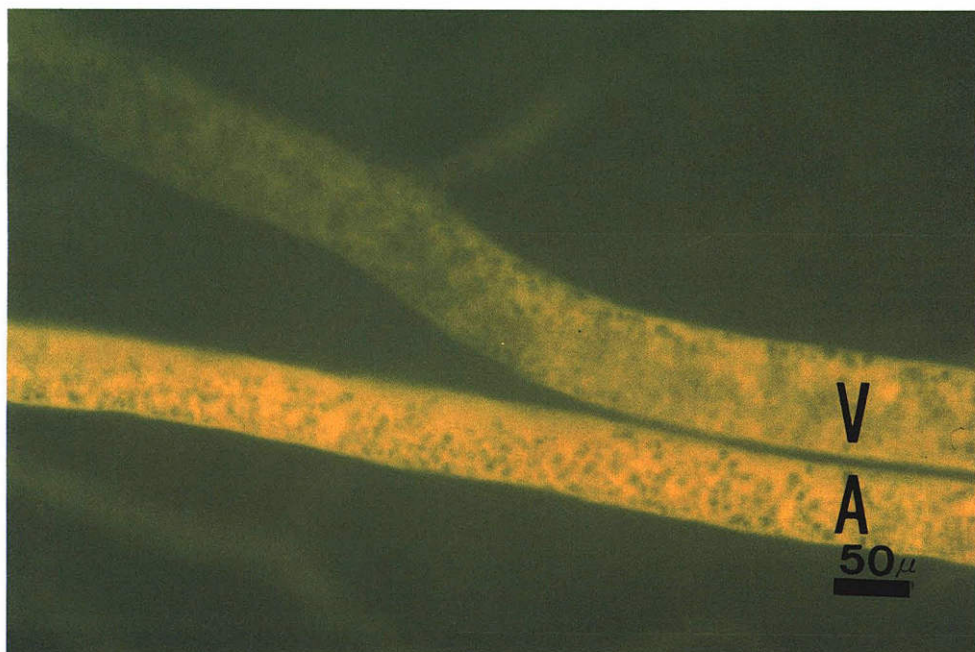


図4 トロンビン滴下6時間後：細静脈(V)におけるゼラチン加フルオレスセインの流入障害を示す。ゼラチン加フルオレスセイン静注固定伸展標本，蛍光顕微鏡写真， $\times 200$ 。(家兎 No. 6)

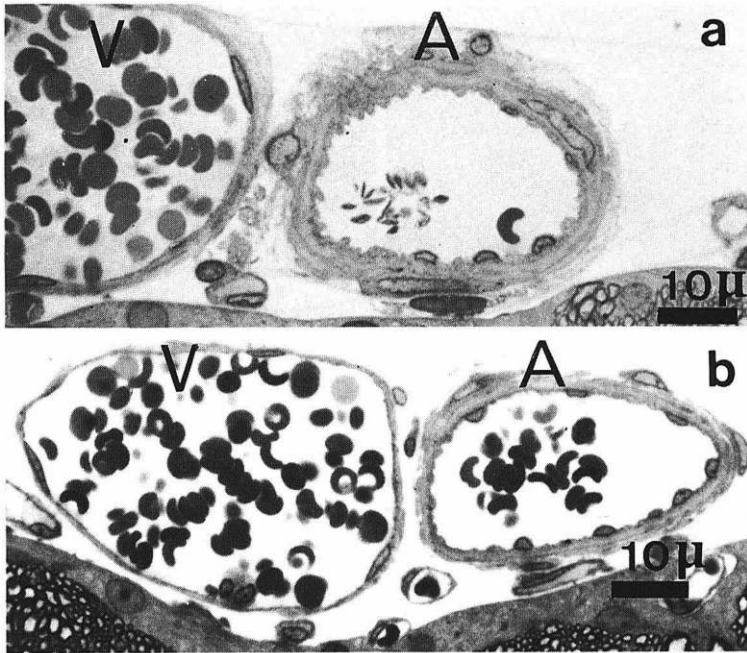


図5a トロンビン滴下3時間後：細動脈狭細部(A)に一致して血小板の凝集塊を認める。トルイジン青染色。光学顕微鏡写真。×1,000。(家兎 No. 2)

図5b 図5aと同切片。細動脈(A)の管腔の狭細を認めない部分では、個々の血小板も見られず、凝集塊も認めなかった。トルイジン青染色。V：細静脈。光学顕微鏡写真。×1,000。(家兎 No. 2)

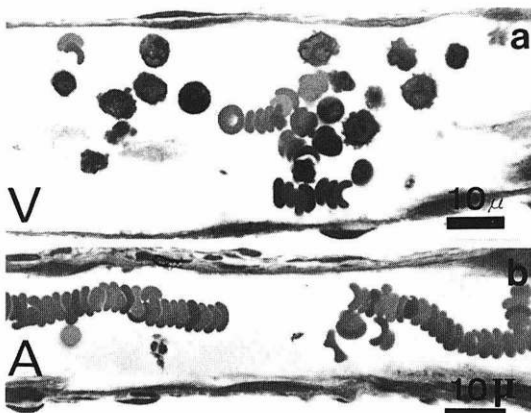


図6a トロンビン滴下3時間後：静脈管腔内(V)には赤血球の軽度連鎖形成と好中球を主体とする白血球を赤血球と同数程度に多数認める。トルイジン青染色。光学顕微鏡写真。×730。(家兎 No. 17)

図6b 細動脈管腔内(A)に赤血球の著明な連鎖形成が認められる。トルイジン青染色。光学顕微鏡写真。×730。(家兎 No. 17)

しかしながら、同部位での血管内皮の欠損や細胞間接合部の解離などの所見は全く認められなかった(図7)。また、同切片の滴下部下流にあたる後毛細管細静脈(postcapillary venule)の観察では、血管内皮細胞内に空胞様の間隙形成が認められ、その中に脱出中の単球と思われる単核細胞を認めた。その内皮細胞の密着帯には単核細胞が侵入し、細胞間接合部の一部は破壊され、また一部に明らかな内皮欠損が認められた。しかし、この内皮欠損が接合部の解離であるか否かの確認は出来なかった。なおその内皮欠損部と遊走白血球の胞体との間に多量のフィブリンが認められた(図8, 9)。6時間後の所見としては、斑状出血の認められた例では、管腔外に白血球が散在しており、主幹細静脈では血管内皮に白血球が粘着集合し、赤血球が管腔を充満しているのが認められた(図10a)。このような細静脈の所見に対して、細動脈管腔には異常所見がなく単に赤血球が散在しているのみであった(図10b)。さらに電子顕微鏡頭所見としては、細静脈血管腔内に点状を呈するフィブリン、好中球、単球が内皮近

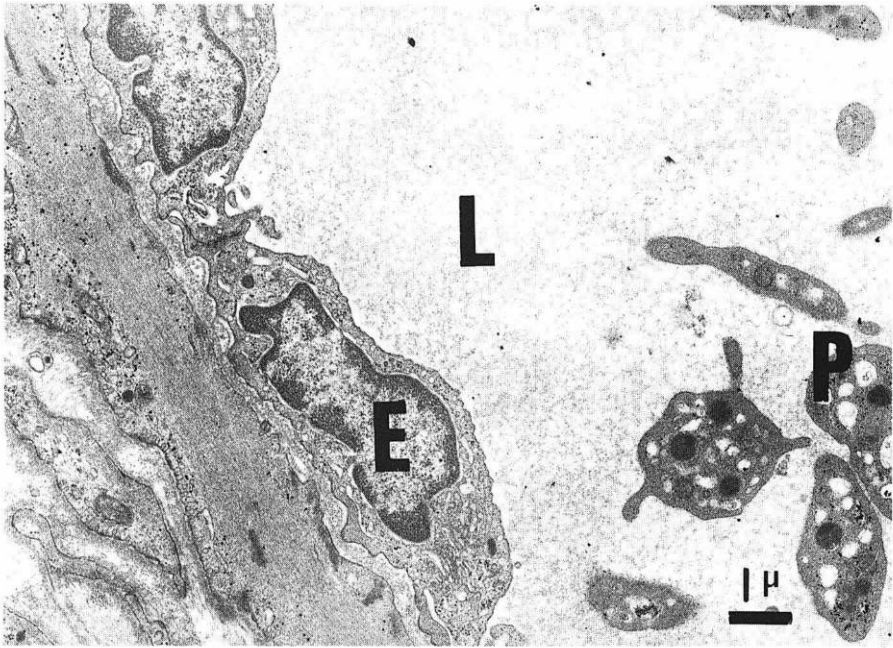


図7 トロンビン滴下3時間後：主幹細動脈壁収縮部分の切片で管腔に球状化と偽足形成し一部脱顆粒を認める血小板の凝集塊が確認できる。しかし、同部位での血管内皮の欠損や細胞間接合部の解離などの所見は全く認められない。P：血小板、E：血管内皮細胞、L：管腔、電子顕微鏡写真、×13,000、(家兎 No. 2)

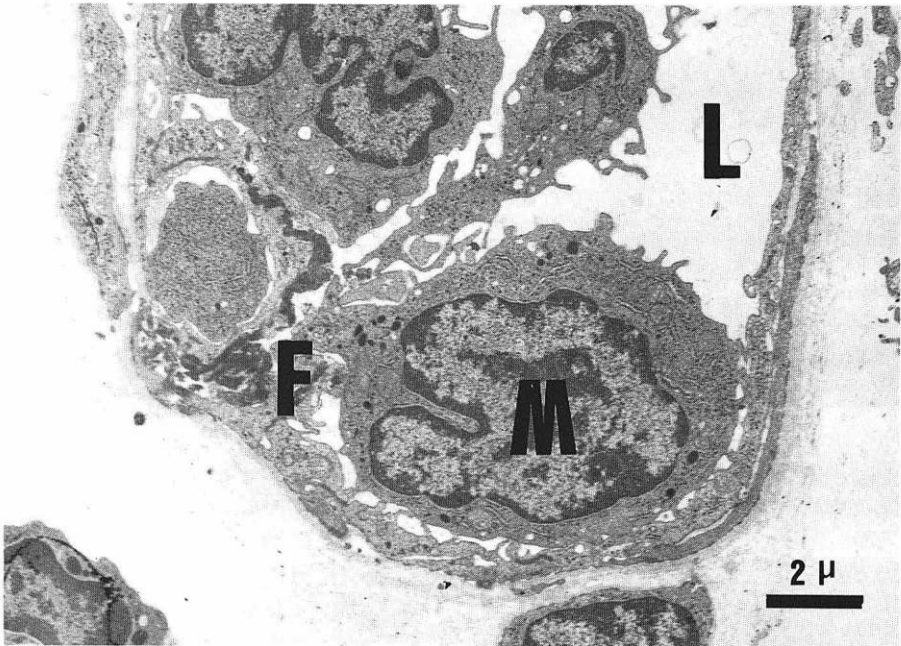


図8 トロンビン滴下3時間後：後毛細血管細静脈における管腔血管内皮細胞下に脱出中の所見を思わせる単核細胞の遊走があり、その付近の細胞間接合部に近接して、明らかな内皮欠損が認められる。内皮欠損部近傍の管腔や遊走白血球との間にはフィブリンの析出を多量に認める。M：単核細胞、F：フィブリン、L：管腔、電子顕微鏡写真、×8,400、(家兎 No. 2)

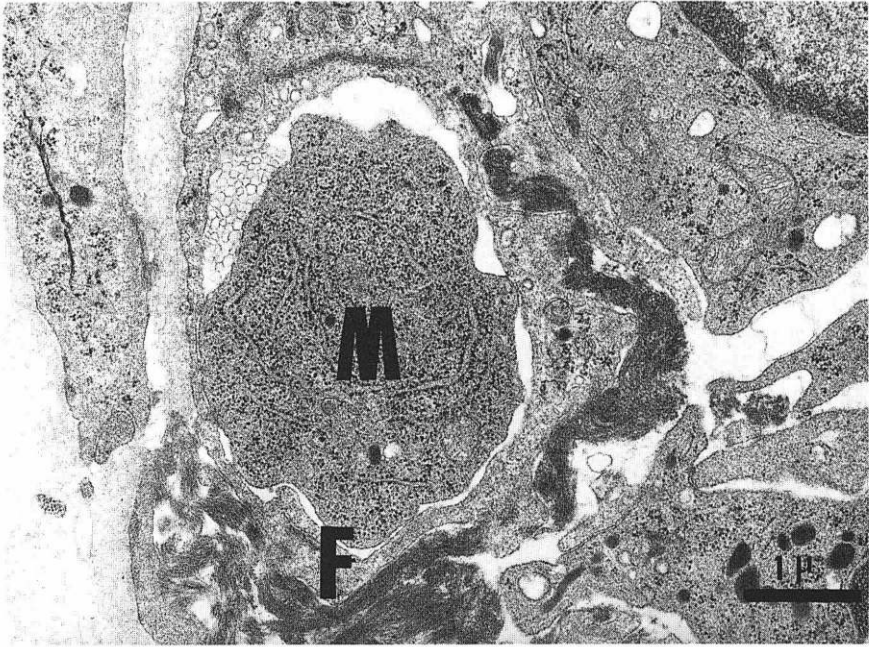


図9 図8と同切片の拡大.

内皮欠損部ははっきりと同定できる, M:単核細胞, F:フィブリン, 電子顕微鏡写真, ×20,700, (家兎 No. 2)

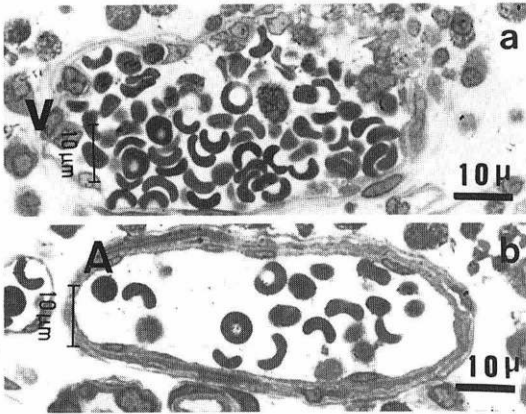


図10a トロンビン滴下6時間後:管腔外に白血球が遊走散在しており, 主幹細静脈血管腔内(V)では内皮細胞に白血球が粘着集合し, 赤血球が管腔を充満している.

トルイジン青染色, 光学顕微鏡写真, ×670, (家兎 No. 6)

図10b (図10aと同切片)管腔外に白血球の遊走散在を認めるのみで細動脈管腔(A)では特別な所見が無く単に赤血球が散在しているのみである, トルイジン青染色, 光学顕微鏡写真, ×730, (家兎 No. 6)

くに多数存在していた, また, 好中球, 単球の内皮層への侵入も認められたが, 内皮表面には明らかな欠損部は確認できなかった(図11), また, 動脈においては血管内皮に異常を認めなかったが, 管腔内に少量のフィブリンを認めた(図12).

4.5%トリパン青トロンビン0.01ml滴下例においては滴下3時間後, 6時間後共に, 動静脈血管全体に分布して血管が選択的に染色されており, 特に滴下部分の染色が著明であった(図13a, b).

IV 考 按

網膜静脈閉塞症は, その発症のきっかけとなるであろう静脈の局所的な内皮の損傷や血流障害に加えて, 血栓を維持し成長させる何らかの病的な状況が存在しなければ典型的な発症には至らないことが推測されている⁴⁾. 経外膜的にトロンビンを投与する本実験系の意義は, この方法が血管壁に物理的な損傷を与えずに火焰状出血を伴う網膜静脈閉塞症を作り得ることのほか, 新たに凝固亢進状態がその発症と進展に大きく関与していることを裏付けた事にある⁶⁾⁷⁾. しかし本実験系では, これまで以下の点が未解決のままであった, すなわち臨臨床的⁹⁾にも実験的²⁾にも推測されている伴

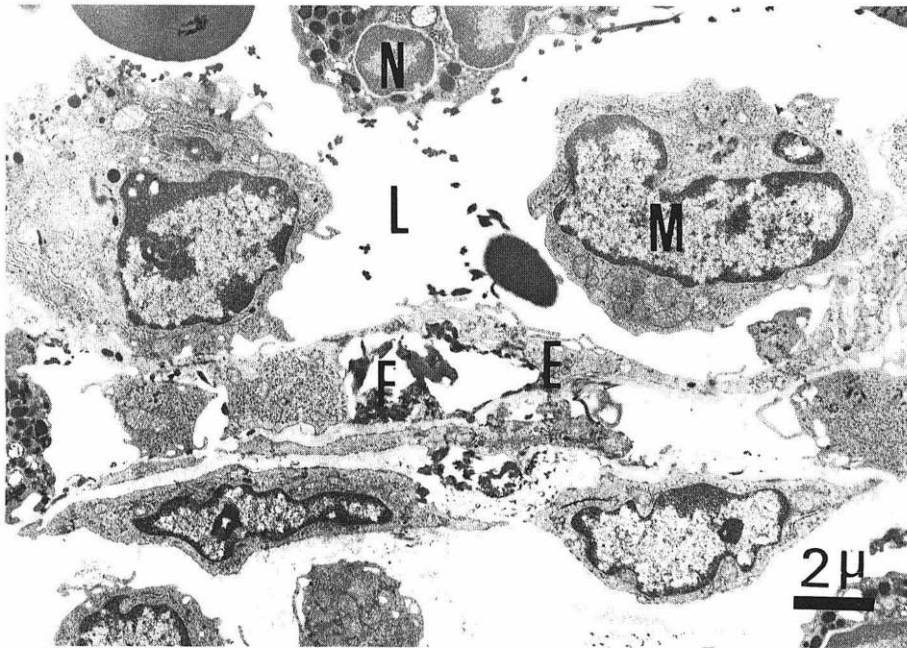


図11 トロンピン滴下6時間後：細静脈血管腔において、フィブリンが点状に析出し、好中球、単球が内皮近位に多数存在している。また、その内皮は、一部管壁から剥離しており、同部の内皮下層へ好中球、単球の侵入が認められる一方、内皮自体には明らかな欠損部は確認できない。M：単球、N：好中球、F：フィブリン、E：血管内皮細胞、L：管腔、電子顕微鏡写真、 $\times 6,600$ 。(家兔 No. 6)

行動脈系の病変の静脈閉塞症発症への関与の問題、さらに桜庭⁶⁾が初めて報告した内皮下血栓の問題、およびより早期の病態などがそれである。

本実験のトロンピン滴下後3時間における組織学的検索では、微小な細静脈枝、つまり後毛細血管細静脈の血管内皮に微小な欠損を認め、フィブリンと単核細胞がその欠損部に付着しており、さらに一部内皮下には単核細胞が侵入している所見を認め、血管内皮下の血栓形成の機序を考えるうえで特記すべき所見と考えられる。桜庭⁶⁾は、完成した血栓は血管の内皮下に形成されており、滴下後12時間までは内皮欠損を全く認めなかったとしている。従って、本実験において滴下後3時間に内皮欠損の所見を認めたことは、この実験系での新たな知見であり、内皮下血栓形成において血栓は当初より内皮下で形成されるであろうとする桜庭の仮説を必ずしも支持し得ない結果となった。しかし、今回みられた内皮の欠損は、あくまでも滴下部よりも末梢の後毛細血管レベルの部位であり、滴下部細静脈では内皮剥離と内皮下層への白血球の侵入を認めたのみであることから、細静脈の内皮下血栓は毛細血管付

近の内皮欠損部より内皮下層に侵入したフィブリン等の血栓形成物質が内皮下層を通して細静脈まで波及した結果であるという推論も可能である。従って、この2つの部位的隔たりを考えると現時点では桜庭の推論を否定することはできないものと思われた。

血管内皮細胞の障害なしに血小板凝集やフィブリンの析出が認められることに関しては、すでにいくつかの報告がなされており^{10)~12)}、内皮細胞障害—血小板の粘着、凝集という機序以外に血管内で主に凝固系カスケードが働いて、その結果として血栓ができるという別の機序の存在が想定されている¹²⁾。しかしながら、今回の実験においては、後毛細血管細静脈で血管内皮細胞の欠損部に単核細胞が貫入し、内皮下層に到達している所見を捉えていることから、この想定においても、内皮細胞の機能的な障害に加え器質的な障害が存在することの可能性は否定し得ない。

実験的網膜静脈閉塞症の閉塞後の経過については、益山¹⁾、沖坂¹³⁾、Kohnerら¹⁴⁾、Hockleyら¹⁵⁾の報告があり、閉塞後6時間以降における閉塞部末梢の変化として循環障害による内皮細胞の変性と局所の血栓形成

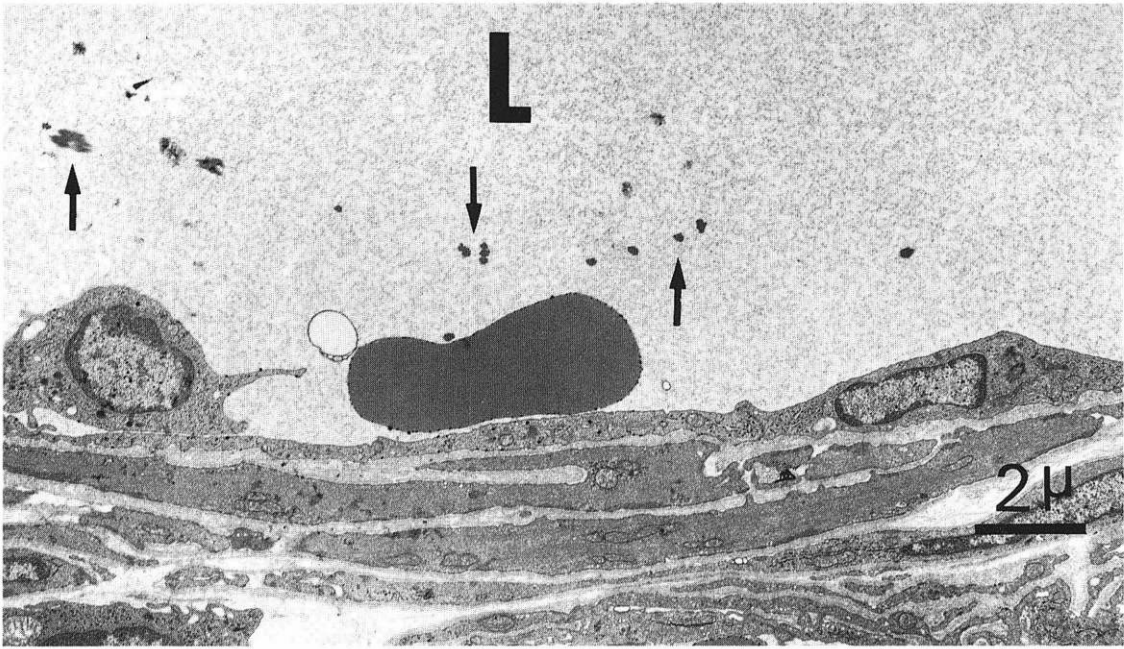


図12 トロンビン滴下6時間後：細動脈においては血管内皮には異常はないものの、管腔内にはなお少量のフィブリンを認める。矢印：フィブリン。L：管腔。電子顕微鏡写真。×6,800。(家兎 No. 6)

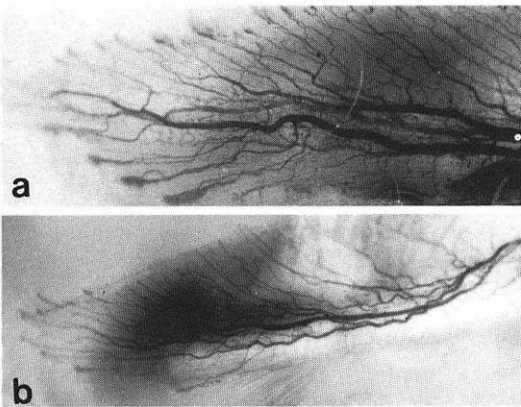


図13a トリパン青加トロンビン滴下3時間後：動静脈血管全体に分布して血管が選択的に染色されており、特に滴下部分が濃染されている。実体顕微鏡写真。×10。(家兎 No. 21)

図13b トリパン青加トロンビン滴下6時間後：図13aの3時間後の所見と同様の染色性を示す。実体顕微鏡写真。×10。(家兎 No. 22)

および出血が認められている。本実験においても滴下後6時間以後点状の出血を確認しており、出血出現の時期に関しては従来の報告と一致している。しかし閉

塞後1時間から6時間の早期の所見については、従来本実験と異なり毛細血管内皮細胞の扁平化は認めるが欠損等の所見はなく、閉塞後の早期の毛細血管透過性亢進の機序に対し、閉鎖堤(tight junction)の部分的な解離あるいは内皮細胞の飲作用(pinocytosis)亢進等の機能的な異常が推測されていたにすぎない^{13)~15)}。今回の所見で3時間という早期に内皮細胞の欠損を認めたことは上記の透過性亢進が内皮細胞の機能的異常のほか、器質的な障害の結果でもあることを示す新しい知見として重要であろう。

一方、動脈系の関与については、トリパン青、トロンビン混合液を滴下した実験の結果から次の如く理解される。すなわち、滴下後3時間、6時間後のいずれも血管樹全体が選択的に染色されており、いずれでも滴下細静脈が濃染されているが、伴行の細動脈も同時に染色されており、この事から、トロンビンが細動脈壁を通過し、既知の作用機転¹⁰⁾によって、最終的に血小板を粘着、凝集させ、同時にトロンボキサンA₂の作用をうけて、血小板凝集部に一致して細動脈壁に収縮を来したものと考えられる。さらにこの細動脈が収縮したり、血小板凝集が局所線溶の発動に拮抗しつつ血栓に進展する過程では細動脈の血流に著しい影響が及

び、その下流にあたる後毛細血管等に血栓準備状態のうっ血(stasis)を引き起こした可能性が示唆される¹⁷⁾。加えてこのうっ血の状態は血管腔へ侵入したトロンビンの局所からの流失，稀釈を抑制し，ひいては流血による抗凝固因子の補充を妨げている事も推測できる¹⁷⁾。また，うっ血により白血球が血管内皮に遊走付着し化学伝達物質を放出することが知られている¹⁶⁾¹⁷⁾ことから，これが血小板を凝集させ血栓形成を惹起し，血管内皮細胞を障害し，さらに内因系および外因系の凝固能亢進に導いたと考えられる。この現象は滴下後3時間後の長軸切片で，細動脈の管腔には血流障害を疑わせる赤血球の顕著な連鎖形成が認められ，細静脈管腔内には好中球を主体とする白血球が赤血球と同程度の頻度増加しており，うっ血により白血球が遊走している所見からも支持されよう。

さらに滴下後6時間の所見において細静脈では血栓形成がかなり進んでいても，細動脈管腔の赤血球は連鎖形成をせずに散在性だった所見は，出血機転の説明に重要であると考えられる。すなわち，この細動脈側の血栓傾向は，血流の低下を来たして伴行細静脈の血栓形成に対して助長的に働く一方，不全閉塞のためにやがて線溶系の作用を受けて縮小あるいは消失するものと考えられ，その結果血流が再び回復してすでに完全閉塞に近い状態の静脈内圧を急激に上昇させ，破綻性の出血に至るものと推測される。

稿を終えるにあたり，ご校閲頂きました松山秀一教授およびご指導頂きました吉本弘志助教授に深謝致します。

本論文の要旨は，第95回日本眼科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 益山芳正：網膜血管閉塞症。谷口慶晃，猪俣 孟編：眼科Mook 28 眼病理学。東京，金原出版，298—314，1986。
- 2) Hayreh SS, van Heuven WAJ, Hayreh MS: Experimental retinal vascular occlusion. Arch Ophthalmol 96: 311—323, 1978.
- 3) Fujino T, Curtin VT, Norton EWD: Experimental central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 81: 395—406, 1969.
- 4) 一戸 敏，三上 規，松橋英昭，他：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

血管閉塞症について。日眼会誌 91: 676—682, 1987.

- 5) Nanda SK, Hatchell DL, Tiedeman JS: A new method for vascular occlusion. Arch Ophthalmol 105: 1121—1124, 1987.
- 6) 桜庭知己：経外膜の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.
- 7) 松本光生，田村正人，桜庭知己，他：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.
- 8) 三上 規，松橋英昭，一戸 敏，他：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及び家兎網膜血管の観察。日眼会誌 91: 353—359, 1987.
- 9) Paton A, Rubinstein K, Smith VH: Arterial insufficiency in retinal venous occlusion. Tr Ophth Soc U K 84: 559—595, 1964.
- 10) 居石克夫：血栓形成のメカニズム。実験医学 6: 1230—1235, 1988.
- 11) Ishibashi T, Tanaka K, Taniguchi Y: Platelet aggregation and coagulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy in rats. Diabetes 30: 601—606, 1981.
- 12) 畑中 薫，山本 障：血管周囲の結合組織が血管内に及ぼす作用について。血管 9: 169—175, 1986.
- 13) 沖坂重邦：網膜静脈閉塞症の発生機序と病理。眼科 23: 457—464, 1981.
- 14) Kohner EM, Dollery CT, Shakib M, et al: Experimental retinal branch vein occlusion. Am J Ophthalmol 69: 778—825, 1970.
- 15) Hockley DJ, Tripathi RC, Ashton N: Experimental retinal branch vein occlusion in the monkey. Trans Ophthal Soc U K 96: 202—209, 1976.
- 16) Movat HZ, Wasi S: Severe microvascular injury induced by lysosomal releasates of human polymorphonuclear leukocytes. Am J Pathol 121: 404—417, 1985.
- 17) Schaub RG, Simmons CA, Koets MH, et al: Early events in the formation of a venous thrombus following local trauma and stasis. Laboratory Invest 51: 218—224, 1984.