

白内障術後の前房内フィブリン発生, 家兎眼モデルにおける 抗凝固および線溶療法の検討

木村 実¹⁾, 江口秀一郎¹⁾, 新家 真¹⁾, 赤星 隆幸²⁾, 幸田富士子³⁾

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾三井記念病院眼科, ³⁾公立昭和病院眼科

要 約

白内障術後に発生する前房内フィブリンに対する治療法を, 凝固系と線溶系の両面から検討した。家兎眼水晶体乳化吸引術の術後発生する前房内フィブリンに対し, 一群には抗凝固療法としてアンチトロンビン III (ATIII) 溶液を, 手術終了時に前房内へ投与した。他群には線溶療法として, 術 24 時間後に前房内にフィブリンが充満したのを確認後に, 線溶療法として組織プラスミノゲンアクチベーター (TPA) 溶液を前房内に投与した。以上の 2 群において術後 2 週まで, 細隙灯顕微鏡での前房内フィブリン量の観察と, レーザー・セルフレアメーターによる前房内フレア値の測定を行い, さらに光学顕微鏡・電子顕微鏡を用いて病理組織学的観察を行った。ATIII はフィブリン析出抑制効果を示したが, 高濃度でも完全には抑制できなかった。これに対し, TPA は 2,500 IU/0.05 ml の投与でも短時間で完全に溶解することができ, 病理組織学的にも異常を認めず, 有用性が示唆された。(日眼会誌 96:1240-1247, 1992)

キーワード: 組織プラスミノゲンアクチベーター, アンチトロンビン III, 前房内フィブリン, 水晶体乳化吸引術, 家兎眼

Anticoagulant and Fibrinolytic Therapies for Anterior Chamber Fibrin Following Cataract Surgery in the Rabbit Eye

Minoru Kimura¹⁾, Shuichiro Eguchi¹⁾, Makoto Araie¹⁾,
Takayuki Akahoshi²⁾ and Fujiko Kohda³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

²⁾Eye Clinic, Mitsui Memorial Hospital

³⁾Eye Clinic, Showa General Hospital

Abstract

Effects of anticoagulant or fibrinolytic therapy on anterior chamber fibrin following cataract surgery was evaluated. In one series of experiment, various amounts of antithrombin III (ATIII), an anticoagulant, were injected into the anterior chamber of the rabbit eye immediately after phacoemulsification of the lens. In another series, various amounts of tissue plasminogen activator (TPA), a fibrinolytic agent, were injected into the anterior chamber 24 hours after phacoemulsification when it was filled with fibrin. The extent of the fibrin clot was graded using a slit lamp microscope, and the aqueous flare intensity was determined with a laser cell-flare meter for 2 weeks after operation. The eyes treated with TPA was also examined with light and electron

別刷請求先: 113 文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 木村 実
(平成 4 年 1 月 31 日受付, 平成 4 年 4 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Minoru Kimura, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received January 31, 1992 and accepted in revised form April 17, 1992)

microscopy. ATIII showed an inhibitory effect on fibrin formation, but complete inhibition was not obtained even with the highest concentration used. In contrast, the fibrin clot was completely resolved even with the lowest dose of TPA used, while no side effect such as inflammation or bleeding was seen. Histological examinations revealed no pathological changes in eyes treated with TPA. TPA may be a promising agent for fibrin resolution after cataract surgery. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 1240-1247, 1992)

Key words: Tissue plasminogen activator, Antithrombin III, Anterior chamber fibrin, Phacoemulsification, Rabbit eye

I 緒 言

白内障手術における大きな術後合併症の一つに、眼内レンズ挿入術後の遅発性前房内フィブリン析出があり、多くの成因仮説が提唱されているが¹⁾、未だにその本態は不明である。また、治療法として、ステロイド剤の点眼、結膜下注射や内服、抗プロスタグランディン剤の点眼等が現在行われているものの²⁾、奏功せず瞳孔ブロックや続発緑内障などの術後合併症を引き起こす事もあり、有効な治療法の開発が待たれている。

一方、従来の線溶療法剤であるウロキナーゼやストレプトキナーゼに比し、少量で有効で、出血傾向が少なく、生理的な血栓溶解剤として³⁾、遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクトチベーター (recombinant TPA)が近年開発された³⁾。各科領域に臨床応用され注目を集めており⁴⁾、眼科領域においても様々な疾患に応用されている^{5)~15)}。しかし、白内障術後の前房内フィブリン発生に対する線溶療法は未だ報告されていない。

今回我々は、家兎眼に対し水晶体乳化吸引術を行い、24時間後に発生した前房内フィブリンに対し、最近開発されたヒト正常組織培養による組織プラスミノゲンアクトチベーター (TPA)を前房内投与することにより、白内障術後に発生する前房内フィブリンに対する線溶療法の可能性を検討した。また、この前房内フィブリンに対し、生理的に最も重要な生体内凝固障害物質であるアンチトロンビンIII (ATIII)¹⁶⁾を手術終了時に前房内投与し、抗凝固療法による前房内フィブリン発生の抑制を試み、凝固系と線溶系の両面から、白内障術後の前房内フィブリンに対する治療法の可能性を検討した。

II 実験方法

1. 手術方法

ダッチラビット (1.4~2.7 kg) 41匹 82眼に対し、3 mmの強角膜切開の後、灌流液 (オベガード®; 千寿製薬) 灌流下で、continuous circular capsulorhexisによる前囊切開および超音波水晶体乳化吸引術を行って水晶体核と皮質を完全に除去し、強角膜切開創を9-0 ナイロンにて3針縫合した。その後、1) ATIII群 (20匹 40眼)においては、手術終了時に両眼に各々0 U (対照眼 n=5), 1 U (n=10), 5 U (n=15), または10 U (n=10)のヒト乾燥濃縮人ATIII (Neuart®: ミドリ十字)を含む生理食塩水溶液 0.1 mlを強角膜切開創より27ゲージ針にて注入した。なお1 Uは正常人血漿1 ml中に含まれるATIII量に相当する。2) TPA群 (21匹 42眼)は術後24時間後、前房内にフィブリンが充満した事を確認した後、片眼に各々2,500 IU/0.05 ml (n=7), 5,000 IU/0.05 ml (n=7), 10,000 IU/0.1 ml (n=7)のTPA (Hapase®: 興和新薬)を含む20 mMのリン酸緩衝液 (pH 7.2: 0.15 MのNaClを含む)を、角膜輪部より30ゲージ針にて前房内に注入し、他眼にはリン酸緩衝液のみを同量注入し対照眼 (n=21)とした。

2. 観察項目

以上2群につき次の項目の観察を行った。1) 前房内フィブリン量; 術後1, 2, 3, 4日に細隙灯で観察しJohnsonら⁷⁾の分類法に習い前房深度を4等分し、どこまでフィブリンが到達しているかにより多い順に4から0までの5段階に分類した。この値をfibrin indexとしてフィブリン量を評価した。また同時に角膜、前房、毛様充血等の観察も行った。2) 前房フレア; 術前、術後4日、1週、2週にレーザー・セルフレアメーター (FC-1000®: 興和)を用い前房内フレア強度を測定し photon count 値にて比較した。3) 病理組織

学的検討；さらに TPA 群は術後 2 週後に屠殺して眼球を摘出し、病理組織学的に観察検討した。光学顕微鏡標本は 4% 中性緩衝ホルマリンにて固定し、脱水包埋の後 hematoxylin eosin 染色 (HE 染色) を行い観察した。電子顕微鏡標本は 2.5% グルタルアルデヒド (0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.4 : 6% サッカロースを含む) にて固定し、1% オスミウム酸で後固定し、アルコール系列で脱水した。その後走査電顕標本は、酢酸イソアミルに置換して臨界点乾燥を行い、白金パラジウムコーティングの後、走査電子顕微鏡 (DS-130® ; トプコン) にて観察した。透過電顕標本は、エポキシ樹脂に包埋し、超薄切片を作製し、酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色して透過電子顕微鏡 (JEM-1200 EXII® ; 日本電子) にて観察した。

III 結 果

1. ATIII 群

1) fibrin index の経時的变化 (図 1)

ATIII を投与しなかった対照群 (0 U) は、全例前房内にフィブリンが充満し (fibrin index 4)、以後徐々に減少してゆき術後 4 日目には全例消失した。これに対し 1 U、5 U、10 U の各濃度群とも、手術翌日は対照群に対し有意にフィブリンの発生を抑制した ($p < 0.01$)。術後 2 日は対照群に対し 5 U、10 U 群で有意に抑制した ($p < 0.05$)。しかし術後 3、4 日目では有意差は無かった。高濃度の 10 U 群でも、手術翌日に完全に抑制できたのは 10 眼中 6 眼のみであった。

2) フレア値の経時的变化 (図 2)

対照群 (0 U) は、術後 4 日目までは、かなりの高値を示し、その後は術後 2 週まで徐々に低下した。これに対し ATIII 投与群は、平均値ではどの時点でも対照

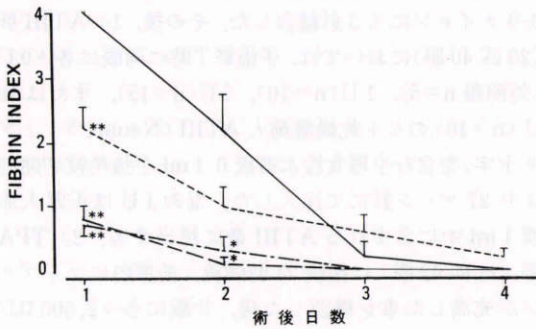


図 1 ATIII 群の fibrin index の変化。

— 0 U (n=5), ---- 1 U (n=10), - - - 5 U (n=15),
 — 10 U (n=10). 平均値 ± 標準誤差. ** $p < 0.01$,
 * $p < 0.05$

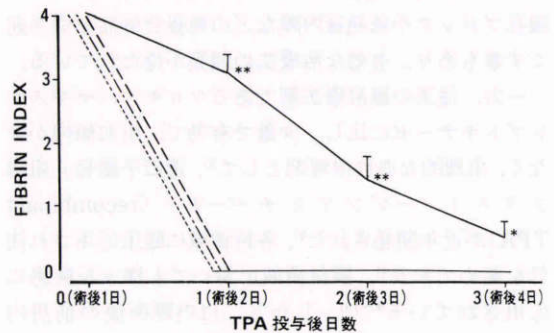


図 3 TPA 群の fibrin index の変化。

— 0 U (n=21), ---- 2,500 U (n=7), - - - 5,000 U (n=7),
 — 10,000 U (n=7). 平均値 ± 標準誤差.
 ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

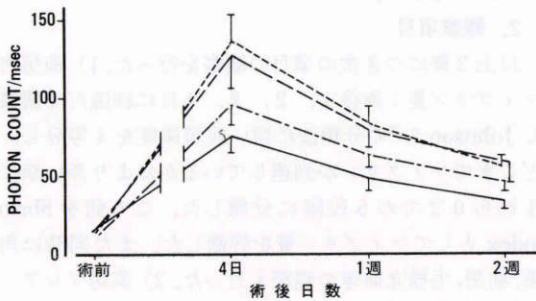


図 2 ATIII 群のフレア値の変化。

— 0 U (n=5), ---- 1 U (n=10), - - - 5 U (n=15),
 — 10 U (n=10). 平均値 ± 標準誤差

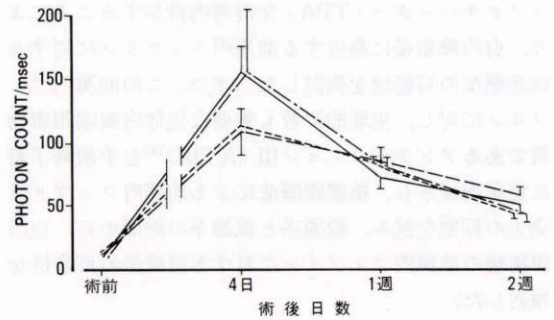


図 6 TPA 群のフレア値の変化。

— 0 U (n=21), ---- 2,500 U (n=7), - - - 5,000 U (n=7),
 — 10,000 U (n=7). 平均値 ± 標準誤差



図4 水晶体乳化吸引術翌日の前眼部写真。フィブリンが角膜裏面に至るまで前房内に析出しているのが分かる。

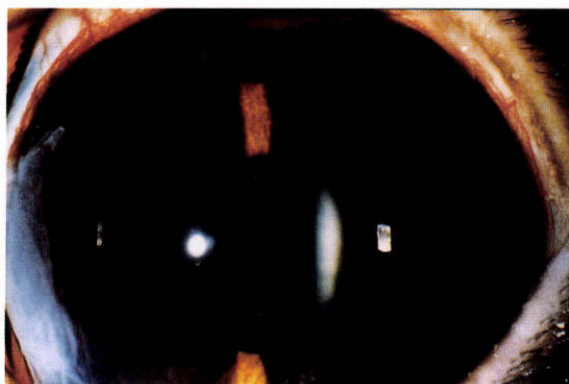


図5 TPA 溶液前房内注入後の前眼部写真。術翌日前房内フィブリン析出後、TPA 10,000 IU/0.1 ml 溶液を前房内注入してから3時間後、フィブリンが完全に溶解しているのが分かる。

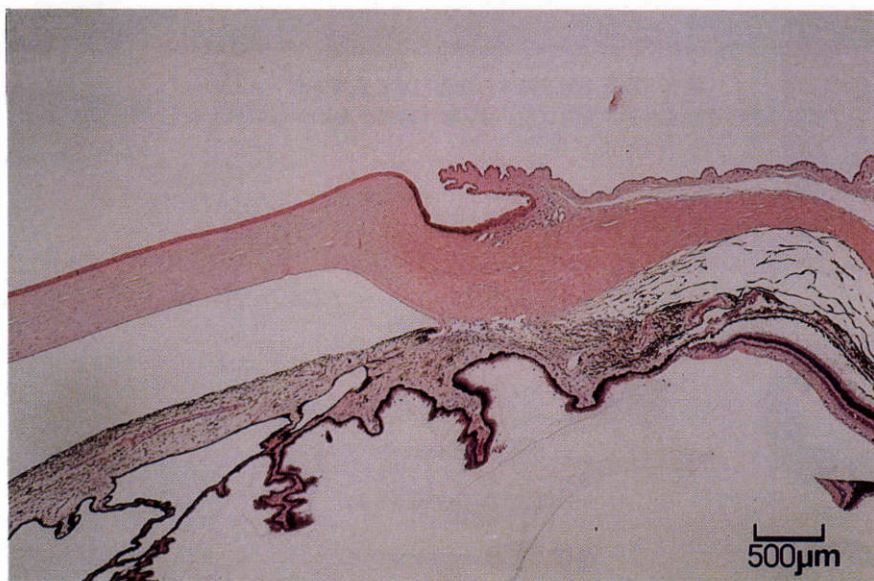


図7 TPA 2,500 IU 投与眼の術後2週の HE 染色像 (×20)。角膜内皮, 虹彩毛様体, 隅角等に有意の所見を認めない。

群より高値を示したものの、術後1週、2週共に対照群と有意差を認めず、ATIIIの濃度間でも有意差を認めなかった。ATIII投与による前房内出血等の合併症や、強い角膜浮腫や毛様充血は認めなかった。

2. TPA 群

1) fibrin index の経時的变化 (図3)

TPA投与前すなわち術後1日目には全例前房内にフィブリンが充満し (fibrin index 4)、溶媒のみを投

与した対照群 (0 U) は、以後徐々に減少してゆき術後4日目には21例中14眼で消失した。これに対し、2,500 IU, 5,000 IU, および10,000 IUのTPA投与された全例で、完全にフィブリンが術後1日目には溶解し、TPA投与1日 ($p < 0.01$), 2日 ($p < 0.01$), 3日後 ($p < 0.05$) の何れの時点でも有意にTPA投与群が低下した。

図4に水晶体乳化吸引術翌日の前眼部細隙灯顕微鏡

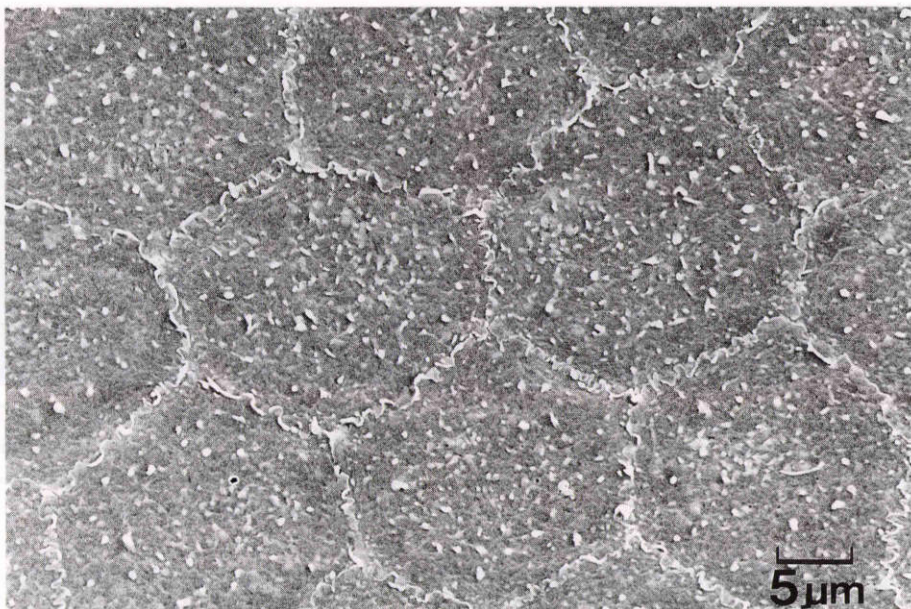


図8 図7と同じ標本の角膜内皮走査電顕像 (×2,000).
細胞の変形や障害などの所見は認めず, 細胞輪郭や micro-villi にも異常所見はない.

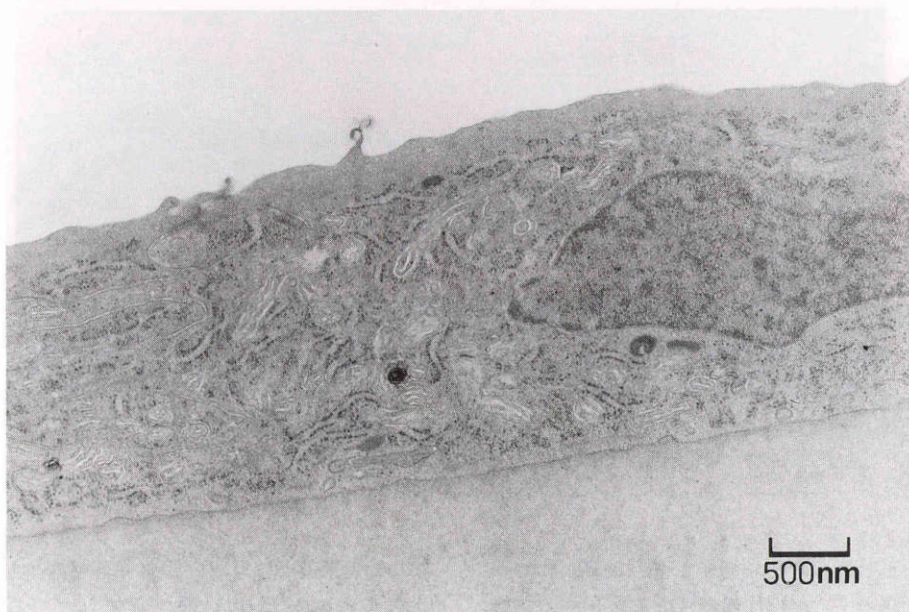


図9 図7と同じ標本の角膜内皮透過電顕像 (×20,000).
細胞質等にも異常所見は無く, 細胞間の interdigitation は保たれ, ミトコンドリアにも異常ない.

写真を示す. フィブリンが角膜裏面に至るまで前房内に析出しているのが分かる (fibrin index 4). 図5に水晶体乳化吸引術翌日に TPA 10,000 IU/0.1 ml 溶液

を前房内注入3時間後の写真を示す. 前房内フィブリンが完全に溶解しているのが分かる (fibrin index 0).
2) フレア値の経時的変化 (図6)

対照群(0 U)は、術後4日目までは、かなりの高値を示し、その後は術後2週まで徐々に低下した。TPA投与各群においても、ほぼ同様の経過をとり術後1週、2週共に対照群と有意差を認めず、またTPAの濃度間でも有意差を認めなかった。なお、TPA投与による前房内出血等の合併症は1例も発生しておらず、一度消失したフィブリンの再発生もなかった。また対照群以上に強い角膜浮腫、毛様充血、後囊混濁の増強等も発生しなかった。以上のように、TPA投与は非常に有効と考えられたため、その眼内組織に与える影響を組織学的に検討した。

3. 病理所見

TPA 2,500 IU 投与眼の術後2週のHE染色像(図7)では、対照群に比較し、角膜内皮、虹彩毛様体、隅角等に有意の所見は認めなかった。角膜内皮の走査電顕像(図8)と透過電顕像(図9)でも細胞の変形や障害などの所見は認めず、細胞輪郭、micro-villiや細胞質等にも異常所見は無く、細胞間のinterdigitationは保たれ、ミトコンドリアにも異常なく角膜内皮障害を示唆する所見は認められなかった。

IV 考 按

前房内は血液凝固系と線溶系が微妙なバランスでコントロールされ、生理機能維持に重要な役割を果たしている事が知られている¹⁷⁾。今回我々の使用したTPAについても、角膜内皮細胞は大量にTPAを放出して前房内での血塊やフィブリン塊の生成を防ぎ¹⁸⁾、隅角線維柱体等に於いてもTPAが産生されて前房内の内部環境維持に非常に重要な役割をしていると考えられている¹⁹⁾。また、ATIIIも僅かではあるが前房内に存在して凝固系を抑制し、凝固因子とATIIIの複合体が角膜内皮細胞上で分解されることが明らかになっている²⁰⁾。

今回我々は、水晶体超音波乳化吸引術を家兎眼に行い白内障手術を行った。術後の凝固側に傾いた前房に対し、前房内に生理的に存在し、しかも重要な役割を果たしている物質であるTPAとATIIIを、前房内に直接投与することにより初めて凝固線溶系から前房内フィブリンに対する治療法を検討した。

1. ATIII

ATIIIは、肝臓で産生され血液製剤より得られる、分子量約60,000の α 2-グロブリン分画中蛋白で、生理的に最も重要な凝固阻害物質である¹⁶⁾。今回の我々の実験では、ATIIIはフィブリン析出に対し有意の抑

制効果を示した。しかし、臨床では25 U/ml溶液を徐々に静脈内投与するのに対し、溶液が粘稠性を呈する程の高濃度である10 U/0.1 mlでも完全には抑制できず、今回の投与方法ではフィブリン発生に対する抑制効果は低いと考えられた。

この原因を検討してみると、まず第一に、家兎眼に対してヒト血漿より分離精製して作られたATIII²¹⁾を投与するという、種差の問題がある。家兎を用いた実験的急性DICでのヒトATIIIの投与では、ヒトとほぼ同量の投与量(25~40 U/kg)で抗DIC効果が得られたとの報告があり²²⁾、今回の実験でもヒトATIIIは、家兎前房内でも有効な抗凝固活性を持つと推測される。しかし、家兎眼内での詳細なヒトATIIIの作用や動態は明らかではなく、人眼への投与時ではその凝固活性に差異が出る可能性がある。

第二に投与されたATIII溶液の、前房内環境への影響が考えられる。今回用いたATIII溶液のpHと浸透圧をそれぞれ、CORNING 178pH/Blood Gas analyzer[®](CORNING/USA)とAuto & Stat OM-6010[®](京都第一科学/京都)で測定した。1 U, 5 U, 10 UのATIII溶液のpHはそれぞれ、6.6, 7.0, 7.0と低値であり、また浸透圧は340 mOsm, 579 mOsm, 844 mOsmと非常に高値であった。臨床におけるATIIIは、pH 7.0~8.0, 浸透圧約170 mOsmに調整し静注で使用され²¹⁾、循環血液中に流入後速やかに血漿に混合されると考えられる。これに対し、今回の前房注入法では、房水が入れ替わるのに時間がかかり、しかも前房の数10%もの体積にあたる0.1 mlの低pH、高浸透圧溶液を注入した。この場合、ATIIIは正常な抗凝固反応が可能か、またATIII以外の前房内凝固線溶系に対する影響は及ぼさないか等の複雑な要因を考慮する必要がある。今後は、ATIIIの溶媒に緩衝液を用いたり、浸透圧を低くなるように調整する等、前房内環境への影響を考慮した実験系を検討する余地があると考えられる。

従来家兎眼の白内障手術時には、抗凝固療法として灌流液にヘパリンを添加して、術中のフィブリン発生の抑制が行われている²³⁾。今回の実験系でもヘパリンを併用し、さらに強力に凝固系を抑制する方法が考えられる。しかし、多量のヘパリンを灌流液中や前房内へ投与し、非常に強力な抗凝固療法を行うことは術中出血の危険があり、また創傷治癒の面からも不利と考えられ、人眼での応用の可能性は低いと考えられる。今後抗凝固療法によるフィブリン発生の抑制法として

は、ヘパリンで表面処理した眼内レンズ²⁴⁾²⁵⁾のように、より局所的レベルでの抗凝固療法を検討してゆくべきと考えられた。

2. TPA

TPAは、血管内皮、肝、角膜内皮等で産生される分子量約70,000の糖蛋白で、血管内および前房内線溶系¹⁷⁾で最も重要なプラスミノゲンアクチベーターである。フィブリン親和性が高く血栓に吸着して血栓上でプラスミノゲンをプラスミンに活性化するため、ウロキナーゼやストレプトキナーゼより少量で有効で、出血傾向が低い生理的な血栓溶解剤とされている²⁾。1983年の遺伝子組替え組織プラスミノゲンアクチベーターの開発により³⁾、それまで精製が難しく高価であったTPAの大量生産が可能となり、眼科を含め各科領域に用いられるようになった⁴⁾。しかし、角膜内皮細胞や網膜のような損傷を受けやすい組織が多く、また炎症反応の起きやすい眼内に直接注入する場合には、より抗原性が低く安全性の高いTPAの使用が求められる。近年、ヒト正常組織の培養によってもTPAが生産されるようになっており²⁶⁾、今回の実験はこの組織培養TPAを用いた。このTPAは、ウロキナーゼやストレプトキナーゼはもちろん、従来の遺伝子組替えTPAよりも、生理的かつ抗原性が低いと考えられ理想に近いTPAと考えられる。

TPAの眼科領域での応用は、人眼や家兎眼を用いて数多く報告されている。血漿の前房内投与によるフィブリン塊⁵⁾、前房出血⁶⁾、硝子体出血⁷⁾、硝子体手術後に発生するフィブリン^{8)~10)}、網膜下出血¹¹⁾の溶解、濾過手術後投与による濾過胞の拡大¹²⁾や濾過胞内凝血塊溶解¹³⁾等に対する局所投与法、網膜中心静脈血栓症に対する静脈内投与による線溶療法など¹⁴⁾¹⁵⁾が行われており、ほぼ良好な結果が報告されている。しかし、白内障手術後の前房内フィブリン発生に対する、TPAによる線溶療法は未だ検討されていなかった。今回の我々の実験では、水晶体乳化吸引術によって発生させた多量の前房内フィブリンを、他の方法で発生させた前房内フィブリンの線溶療法で報告されている10,000 IU (=25 μ g)よりも⁹⁾少量である2,500 IU (=6.25 μ g)のTPAで完全に溶解することができた。TPA投与直後にフィブリンの溶解により急激に発生したFDP (fibrinogen and fibrin degradation products) によると考えられる前房内フレアの増強が一時的に見られたが¹⁰⁾、それ以外は、前房内炎症の遷延や前房内出血、角膜浮腫、毛様充血、後囊混濁の増強等の

合併症は無かった。また病的にも角膜内皮、虹彩毛様体、隅角等に術後2週の時点では病理学的異常は認められず、新たな治療手段法としての可能性が示唆された。

今回の実験で発生したフィブリンは、術直後に発生する事や、眼内レンズを挿入しなくとも発生する事などから、人眼での眼内レンズ手術後4から7日後に発生する物とは成因が異なると考えられる¹⁾。しかし今回の実験で、少量のTPA溶液で、白内障術後の多量のフィブリンを急速かつ安全に溶解できたことは、今後の眼内レンズ手術後の遅発性フィブリンへの応用の可能性を示すものと思われる。

一方、外傷性前房出血の実験ではTPA投与により再出血率が上昇する⁶⁾という報告や、ウロキナーゼやストレプトキナーゼに比較しTPA製剤は眼毒性が低い⁸⁾とされているものの、硝子体内注入による網膜毒性²⁷⁾²⁸⁾の報告がある。さらには、正常な術後の治癒過程への影響や、長期的にみた病理的影響の発生の可能性もあり、今後の課題と考えられる。

文 献

- 1) 三宅謙作, 前久保久美子, 三宅芳子: 後房レンズ挿入術後のFibrin反応の成因と治療. 眼科手術 1: 153-160, 1988.
- 2) Crabbe SJ, Cloninger CC: Tissue plasminogen activator: A new thrombolytic agent. Clinical Pharmacy 6: 373-386, 1987.
- 3) Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, et al: Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in E. coli. Nature 301: 214-221, 1983.
- 4) Marder VJ, Sherry S: Thrombolytic therapy: Current status. N Engl J Med 23: 1512-1520, 1988.
- 5) Synder RW, Lambrou FH, Williams GA: Intraocular fibrinolysis with recombinant human tissue plasminogen activator: Experimental treatment in a rabbit model. Arch Ophthalmol 105: 1277-1280, 1987.
- 6) Williams DF, Han DP, Abrams GW: Re-bleeding in experimental traumatic hyphema treated with intraocular tissue plasminogen activator. Arch Ophthalmol 108: 264-266, 1990.
- 7) Johnson RN, Olsen KR, Hernandez E: Intravitreal tissue plasminogen activator treatment of experimental vitreous hemorrhage. Arch Ophthalmol 107: 891-894, 1989.
- 8) Johnson RN, Olsen KR, Hernandez E: Tissue plasminogen activator treatment of post

- operative intraocular fibrin. *Ophthalmology* 95: 592—596, 1988.
- 9) **Williams DF, Bennett SR, Abrams GW, et al:** Low-dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibrin formation. *Am J Ophthalmol* 109: 606—607, 1990.
 - 10) **前野貴俊, 前田直之, 池田恒彦, 他:** 硝子体手術後の瞳孔フィブリン膜に対する組織プラスミノゲンアクチベーター (TPA) 治療. *日眼会誌* 95: 1124—1128, 1991.
 - 11) **Lewis H, Resnick SC, Flannery JG, et al:** Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 111: 197—204, 1991.
 - 12) **Fourman S, Vaid K:** Effects of tissue plasminogen activator on glaucoma filter blebs in rabbits. *Ophthalmic Surg* 20: 663—667, 1989.
 - 13) **Ortiz JR, Walker SD, McManus PE, et al:** Filtering bleb thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 106: 624—625, 1988.
 - 14) **Reim M, Bertram B, Wolf S:** Behandlungsversuche der Zentralvenenthrombose der Netzhaut mit Plasminogen-Aktivator (rt-PA). *Klin Wochenschr* 66(Suppl XII): 143—149, 1988.
 - 15) **Oncel M, Peyman GA, Khoobehi B:** Tissue plasminogen activator in the treatment of experimental retinal vein occlusion. *Retina* 9: 1—7, 1989.
 - 16) **青木延雄, 松田 保, 森 旦, 他:** DIC とその周辺. 東京, 医歯薬出版, 153, 1980.
 - 17) **Tripathi RC, Park JK, Tripathi BJ, et al:** Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance. *Am J Ophthalmol* 106: 719—722, 1988.
 - 18) **Fukushima M, Nakashima Y, Sueishi K:** Thrombin enhances release of tissue plasminogen activator from bovine corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1576—1583, 1989.
 - 19) **Tripathi RC, Park JK, Tripathi BJ, et al:** Tissue plasminogen activator synthesis by trabecular cells and its implications for fibrinolytic therapy of the eye. *Drug Dev Res* 18: 245—254, 1989.
 - 20) **Savion N, Farzame N:** Binding uptake and degradation of antithrombin III, protease complexes by cultured corneal endothelial cells. *Exp Cell Res* 153: 50—60, 1984.
 - 21) **医薬品インタビューフォーム:** 血液凝固阻止剤ノイアート®乾燥濃縮人アンチトロンビンIII, ミドリ十字, 1989.
 - 22) **磯部淳一, 水野 昭, 丸伝信江:** 実験的急性DICに対する乾燥濃縮人抗トロンビンIII製剤の抑制効果. *臨床と研究* 62: 3573—3576, 1985.
 - 23) **前田邦彦, 水流忠彦, 澤 充, 他:** 家兎眼における水晶体囊外摘出術法. *眼紀* 38: 1825—1828, 1987.
 - 24) **Johnson RN, Blankenship G:** A prospective, randomized, clinical trial of heparin therapy of postoperative intraocular fibrin. *Ophthalmology* 95: 312—317, 1988.
 - 25) **Ygge J, Wenzel M, Philipson B, et al:** Cellular reactions on heparin surfacemodified versus regular PMMA lenses during the first postoperative month. A double-masked and randomized study using specular microphotography. *Ophthalmology* 97: 1216—1224, 1990.
 - 26) **Rijken DC, Wijngaards G, Jong MZ, et al:** Purification and partial characterization of plasminogen activator from human urine tissue. *Biochim Biophys Acta* 580: 140—153, 1979.
 - 27) **Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, et al:** Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 108: 259—263, 1990.
 - 28) **Irvine WD, Johnson MW, Hernandez E, et al:** Retinal toxicity of human tissue plasminogen activator in vitrectomized rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 109: 718—722, 1991.