## 実験的網膜静脈分枝閉塞症

第3報 光凝固閉塞部から末梢の網膜小血管の血管再疎通

### 南川美登里,山本 起義,大熊 紘,宇山 昌廷

関西医科大学眼科学教室

#### 要 約

色素レーザーの黄色波長を用いて,カニクイザル網膜の主幹分枝静脈を直接凝固して網膜静脈分枝閉塞症を 作った.光凝固による閉塞部から末梢の細静脈は,一旦閉塞したがその後に再疎通する症例があった.凝固直 後には凝固部から末梢の静脈には拡張蛇行,網膜出血や浮腫が出現し,螢光造影で凝固部から末梢の静脈の還 流遅延と細静脈からの血管外漏出を見た.凝固翌日には螢光造影で凝固部から末梢の細静脈は管腔不同に造影 され,この部を組織学的に見ると血管内腔は血栓で閉塞し内皮細胞は一部消失していた.しかし細静脈が閉塞 しても,凝固後4日に未熟な内皮細胞がもとの血管の基底膜の内側に沿って出現し,凝固後7日にはもとの血 管の内腔側に新しい管腔が形成され,血管は再疎通した.閉塞した網膜細静脈が,内皮細胞の増殖によって血 管内管腔再形成により,再開通をすることが示された.(日眼会誌 97:351-359,1993)

キーワード:網膜循環、網膜静脈分枝閉塞症、血管閉塞、血管内皮細胞、血管再疎通

## Recanalization of Venule Following Experimental Retinal Branch Vein Occlusion

# Midori Minamikawa, Kiyoshi Yamamoto, Hiroshi Okuma

and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

### Abstract

Retinal branch vein occlusion was experimentally produced in monkey (macaca irus) by dye laser photocoagulation. Venous dilatation, retinal edema and punctate hemorrhages were the ophthalmoscopic changes immediately after the occurrence of venous occlusion by photocoagulation. Fluorescein angiography revealed delay of retinal circulation and dye leakage from these venules. Fluorescein angiography on the 2nd day revealed caliber irregularities in the venules distal to the photocoagulated points. Histopathologically, thrombus formation and partial defect of the endothelial cells were observed in the venules in the areas which showed recovery with immature endothelial cells on the 4th day. Young endothelial cells proliferating along the endothelial basement membrane, which remained around the thrombi, and recanalization were observed on the 7th day. These results reveals a process of recanalization in the thrombogenous retinal venous occlusion. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 351-359, 1993)

Key words: Retinal circulation, Retinal branch vein occlusion, Retinal venous occlusion, Endothelial cell, Recanalization

別刷請求先:570 大阪府守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 南川美登里

(平成4年4月30日受付,平成4年9月7日改訂受理)

Reprint requests to: Midori Minamikawa, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University. 1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received April 30, 1992 and accepted in revised form September 7, 1992)

### I 緒 言

前報<sup>1)~3)</sup>までの実験では、ヘモグロビンへの吸収率 のよい色素レーザーの黄色波長を用い、サル網膜の主 幹分枝静脈を直接凝固することで、実験的に高頻度に 網膜静脈分枝閉塞症をつくることができた。凝固後2 日までに凝固部から末梢の細静脈は閉塞した。凝固後 4日までにその閉塞が回復しなかったものは、その後 1年まで閉塞したまま続き、完全な網膜静脈分枝閉塞 症の状態になった。しかし、凝固部から末梢の細静脈 が一旦閉塞しても、凝固後4日までに閉塞が回復し、 その後再疎通するものがあった。本報では、このよう な再疎通がみられた症例について、臨床的および病理 組織学的に観察した結果を報告する。

### II 方 法

実験動物として体重1.6~3.0kgのカニクイ猿 (Macaca irus)を使用し、塩酸ケタミン 50 mg/kgの 筋注による全麻下にて, 網膜主幹静脈に直接, 色素レー ザー光凝固を行った。光凝固装置は Coherent Radiation 社製アルゴン/ダイレーザーsystem 920 を用い, 色素レーザーの黄色波長(577 nm)にて、凝固出力 200~300 mW, 凝固野の大きさ 200~300 µm, 凝固時 間 0.2~0.5 秒で, 耳上側または耳下側の網膜主幹静脈 を,血管狭細ないし途絶がみられるまで,血管壁に沿っ て3~5乳頭径の長さを凝固し、さらにその部の血管 に直接凝固を加えた、また、同伴動脈も同様に凝固し た. 光凝固直後から眼底検査, 螢光眼底造影にて経過 観察を行い, 再疎通がみられた4頭5眼については, 眼球摘出を行い,光学顕微鏡および電子顕微鏡にて観 察した.また実験動物の一部は,予め眼球摘出の30分 前にトレーサーである horseradish peroxidase (HRP, Sigma 社製 type II) 200 mg/kg を肘静脈から 静注しておいた.

摘出眼球は、摘出直後に毛様体部を角膜輪部に平行 に切開を加え、4%ホルムアルデヒド、1%グルター ルアルデヒド固定液 (pH 7.4, 176 Osm) で12 時間前 固定した後、試料を 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) で 24 時間洗浄し、試料を細切した. HRP を投与した試料 は洗浄後クリオスタットで厚さ約 30  $\mu$ m の凍結切片 を作製し、0.1 M トリス塩酸緩衝液に置換し、3-3 ジア ミノベンチジンによる HRP 反応液<sup>4</sup>に 37℃ 1 時間浸 漬した. HRP 処理、非処理試料ともに Palade の固定 液 (1%四酸化オスミウム) で1時間、後固定を行い 型のごとくエタノール系列で脱水後 Quetol-812<sup>®</sup>に て包埋し、LKB ultramicrotome V にて、厚さ1 $\mu$ m の切片を作製してトルイジンブルー染色にて光学顕微 鏡で観察した。トリミングを行い作製した超薄切片を 酢酸ウラニール、クエン酸鉛の二重染色を行って、日立 HU 12 型、H 500 型透過型電子顕微鏡で観察した。

### III 結 果

#### 1. 検眼鏡ならびに螢光眼底造影所見

光凝固直後には,凝固部から末梢の静脈の拡張蛇行 がみられ,また凝固部から末梢の静脈周囲網膜の浮腫 および出血がみられた.螢光眼底造影にてこれら静脈 の還流遅延と螢光色素の血管外漏出がみられた(図 1).

光凝固翌日には凝固部から末梢の静脈の拡張蛇行お よび網膜の浮腫や出血は増強し,螢光眼底造影にて, 第2分岐以上の細静脈は造影後期まで管腔不同がみら れた(図2).しかし光凝固翌日には,毛細血管床の閉 塞はみられなかった.

光凝固後3~4日から,網膜出血は残存していたが, 螢光造影にて静脈からの血管外漏出が減少した.光凝 固後1週間には網膜出血は残っていたが,螢光眼底造 影にて,凝固翌日にみられた細静脈の管腔不同はみら れず,造影後期には細静脈は均等に造影されていた. また毛細血管床の閉塞もみなかった(図3).

光凝固後2週間では網膜出血はびまん性に残ってい たが、螢光眼底造影で凝固部から末梢の細静脈は均等 に造影された.また静脈閉塞症が完成した例では、凝 固後2週までに凝固部から末梢に広範囲に毛細血管床 による螢光色素の充盈欠損がみられたが<sup>1)2)</sup>,この例で は毛細血管床の閉塞はみられず、細い血管内に螢光色 素の充盈をみた(図4).

### 2. 病理組織学的所見

光顕にて,光凝固直後には,凝固部静脈の血管内腔 は赤血球,フィブリンによる血栓で充満して閉塞し, 凝固部から末梢の細静脈は拡張し,内腔は赤血球で充 満していた.また網膜外網状層から内側の網膜には浮 腫や軽度の出血がみられた(図5).また電顕にてこれ ら細い血管をみると,内腔は血小板,赤血球の血栓形 成によって閉塞していた(図6).

凝固後2日には光顕にて,凝固翌日に螢光造影で管 腔不同に造影された細静脈は,内腔が血栓で充満して 拡張し,網膜神経線維層から外網状層にかけて網膜出 血および浮腫は増強し,広範にみられた.また網膜内



a)

図1 光凝固直後の眼底および螢光眼底造影所見. a) 眼底:凝固部から末梢の静脈に拡張蛇行と静脈周 囲の網膜浮腫および出血がみられる.

b) 螢光眼底造影:固部から末梢の静脈には還流遅延 と血管外漏出がみられる.(上図:造影早期,下図:造 影後期)









図2 光凝固後1日の眼底および螢光眼底造影所見. a) 眼底:凝固部から末梢の静脈の拡張蛇行および出血は増強している. b) 螢光眼底造影(造影後期):第2分岐以上の細い静脈は管腔不同に造影される(矢印).また毛細 血管床の閉塞はみられない. 354





図3 光凝固後7日の眼底および螢光眼底造影所見.

a) 眼底:網膜出血はびまん性にひろがって残っている.

b) 螢光眼底造影(造影後期): 凝固後1日に見られた細い静脈の管腔不同な所見はみられず,造影 後期には細い静脈は均等に造影されている(矢印).また毛細血管床の閉塞もみない.





図4 光凝固後2週間の眼底および螢光眼底造影所見.

a) 眼底:網膜出血は残っている.

b) 螢光眼底造影(造影後期): 凝固部から末梢の細い静脈は均等に造影されている.また毛細血管 床の閉塞をみない.

層の障害をみた(図7). 電顕的にも, このような網膜 血管は, その管腔が血栓で完全に閉塞していた. また 一部血管内皮細胞は消失し, 血栓と基底膜とは直接, 接するようになっていた (図8).

凝固後3~4日後には,光顕にて凝固部から末梢の 網膜細静脈は,凝固後2日と同様に血栓で充満してい た.また網膜神経線維層から外網状層にかけて,出血 および浮腫がみられた(図9).しかし電顕では,一旦 血栓で閉塞していた凝固部から末梢の細い血管のなか には、基底膜に沿って電子密度が高く、核に対して胞 体の割合が少なく、細胞内小器管に乏しいが遊離リボ ゾームが多い幼若な内皮細胞が出現しているところが あった(図10).

凝固後5~7日には、光顕にて、凝固部から末梢の 細静脈は、凝固後早期のように血栓で充満して拡張し ている所見はみられず、管腔は開いていた.また網膜 出血や浮腫は減少し始めていた(図11).電顕にて、こ のような血管を観察すると、電子密度が高く滑面小胞





図5 光凝固後3時間の光顕所見.

凝固部から末梢の静脈は拡張し,内腔は赤血球で充満 している.また外網状層から内側の網膜では浮腫や軽 度の出血が見られたが外顆粒層から外側は比較的正常 に保たれている.(トルイジンブルー染色,HRP標 本,×100)



図 6 光凝固 3 時間の電顕所見. 凝固部から末梢の細い静脈の内腔は、血小板 (PT) 赤 血球の血栓形成によって閉塞している.(二重染色,× 4,000)

体や粗面小胞体,遊離リボソームなど細胞内小器管に 富む内皮細胞が,既存の細い血管の基底膜の内側に胞 体を伸ばし,新しい管腔を形成していた.また,管腔 内は HRP 反応産物が充満し,黒く染まっていたが,管



図7 光凝固後2日の光顕所見. 凝固翌日に螢光造影で管腔不同が目立った細い静脈は 内腔が血栓で充満して拡張し,網膜神経線維層から外 網状層にかけて網膜出血および浮腫が増強して広汎に みられる.(トルイジンブルー染色, HRP 標本,×100)



図8 光凝固後2日の電顕所見. 螢光造影で管腔不同のみられた凝固部から末梢の細い 静脈は,管腔が血栓(Th)で完全に閉塞し,一部血管 内皮細胞は消失し,血栓と基底膜は直接接している(矢 印).(二重染色,HRP標本,×4,000)

腔外への漏出は見られなかった(図 12).また基底膜の 重複が見られるところもあった(図 13).また胞体内に 種々の電子密度と大きさの貪食胞を多数持つマクロ ファージが,管腔内の血栓に置き換わってみられたが マクロファージは古い血管の閉塞した管腔内に留まっ ており,それらは新しく形成された管腔の外にあった (図 14).

凝固後4日頃より始まった内皮細胞の増殖と移動が 続き、一旦は血栓で閉塞した凝固部から末梢の細い血 管内に新しく形成された血管の内皮細胞が、凝固後2 週間には胞体が比較的豊富となり、幼若な細胞から成



図9 光凝固後4日の光顕所見.

凝固部から末梢の細い静脈は、凝固後2日と同様に血栓で充満していた。また網膜神経線維層から外網状層にかけて、出血および浮腫がみられ、内顆粒層の細胞の核濃縮や配列の乱れを認め、主に網膜内層に障害がみられる。(トルイジンブルー染色, HRP 標本,×100)



### 図10 光凝固4日後の電顕所見.

ー旦血栓で閉塞した細い血管の基底膜に沿って、電子 密度が高く、核に対して胞体の割合が少ない、細胞内 小器管に乏しいが遊離リボゾームが多い幼若な内皮細 胞が出現している.(二重染色, HRP 標本,×5,000)

熟した内皮細胞に移り,新しく再疎通した管腔を作った.また基底膜は数層の層板状となって観察された(図 15)、全経過を通じて,基底膜の連続性は保たれていた.

IV 考 按

前報<sup>1)~3)</sup>で我々は、ヒトの網膜静脈閉塞症に類似した網膜静脈分枝閉塞症をサル眼に実験的に作製し、その臨床および早期の病理組織学的変化について述べ



図11 光凝固7日後の光顕所見. 凝固部から末梢の細い静脈は,凝固後早期に螢光造影 で管腔不同がみられたが,凝固後7日には管腔不同は なくなった.組織でも管腔は開いている.また凝固部 から末梢の網膜には網膜出血や浮腫が減少している. (トルイジンブルー染色,×100)



### 図12 光凝固後7日の電顕所見.

凝固部から末梢の細い網膜血管では、電子密度が高く 滑面小胞体や粗面小胞体,遊離リボゾームなどの細胞 内小器管に富む内皮細胞(En)が,既存の血管の基底 膜の内側に胞体を伸ばし,新しい管腔(L)を形成して いる.また管腔内 HRP 反応産物が充満し,黒く染まっ ていたが,管腔外への漏出はみない.(二重染色,HRP 標本,×5,000)

tc.

これまでに、血管が血栓によって一旦閉塞しても、 もとの血管腔のなかに新しい管腔がつくられて、血栓 の再疎通が起こることが報告されている<sup>5)~7)</sup>.しかし 実験的に閉塞させた綱膜血管の再疎通過程をみた報告 はない.今回の我々の実験では、光凝固による血管閉 塞部から末梢で、細静脈に血栓が生じて閉塞したが、 その後再疎通することがわかったので、その過程を臨



図 13 光凝固後7日の電顕所見. 図 12 と同部位の細い網膜血管.管腔周囲の基底膜(矢 印)の重複がみられる.(二重染色,HRP標本,× 4,000)



#### 図14 光凝固7日後の電顕所見.

図 12, 図 13 と同部位の網膜血管. 胞体内に多くのライ ソゾームを持つマクロファージ(M)が管腔内の血栓 に置き換わってみられ,マクロファージは旧い血管内 に留まっていて,その部は新しい管腔(L)の外である. (Er:赤血球,二重染色,HRP標本,×2,000)

床的および病理組織学的に検討した.

今回の実験結果を要約すると以下のとおりである. 凝固直後から2日までは、分枝静脈閉塞症が完成し、 その領域に毛細血管床の閉塞を生じたもの<sup>1)~3)</sup>と、臨 床的にも病理組織学的にも差はなかった. 凝固翌日の 螢光眼底造影で、凝固部から末梢の細静脈が管腔不同 に造影された. このような部位の網膜血管を組織学的 に観察すると、その血管内腔は、血栓で閉塞され、内 皮細胞が消失していた. すなわち、我々の実験で、螢 光造影で光凝固部末梢の細い静脈が管腔不同に造影さ れれば、その部位の内腔は血栓で閉塞しているといえ



凝固部から末梢の細い網膜血管. 一旦は血栓で完全に 閉塞されたものと血管腔内に,新しく形成された管腔 を持つ内皮細胞(En)は胞体が比較的豊富で,幼若な 細胞から成熟した内皮細胞に移りつつある.また基底 膜(矢印)は数層の層板状となっている.(二重染色, HRP標本,×4,000) En:内皮細胞, Er:赤血球, L:管腔, M:マクロ

ファージ, Th:血栓, PT:血小板

る.しかし、細い網膜血管が一旦血栓で閉塞して内皮 細胞が消失しても、凝固後4日には、胞体の厚い内皮 細胞がもとの血管の基底膜の内側に出現した。この細 胞は電子密度が高く、細胞内小器管は乏しいが遊離リ ボゾームが多く、未熟な内皮細胞であった。凝固後7 日には, 螢光眼底造影で凝固部から末梢の静脈の血流 うっ滞は軽減し, 凝固翌日に螢光眼底造影で管腔不同 に造影されていた細い血管は均等に造影され,網膜循 環が回復し始めた. 螢光造影で均等に造影された細い 血管では、電子密度が高く、滑面小胞体や粗面小胞体、 遊離リボゾームなどの細胞内小器管に富む細胞活性の 高い内皮細胞が,既存の血管の基底膜の内側に胞体を 伸ばし、新しい管腔を形成していた。また、多くの貪 食胞を持つマクロファージが古い血管内に留まり,新 しい血管腔の外側に見られた. すなわち, 光凝固後, 凝固部から末梢の細い血管に,一旦閉塞が起こっても, 凝固後4日までに内皮細胞が増殖し、凝固後7日には 既存の血管の基底膜の内側に新しい管腔を形成してい た. また管腔内の HRP 反応産物の管腔外への漏出は 見なかった. さらにマクロファージの貪食作用による, 古い血管内の血栓の清掃も見られた。凝固後2週間で は、螢光眼底造影でみると網膜循環はさらに改善し、 毛細血管床の閉塞をみなかった.一旦は血栓で完全に 閉塞されたもとの血管腔内に,新しく管腔を形成した 内皮細胞は幼若な細胞から成熟した内皮細胞に移りつ つあった.また、基底膜は数層の層板状になっていた. すなわち凝固後7日までに既存の血管の内側に新しい 管腔を形成した幼若な内皮細胞は、その後は成熟し、 正常な網膜細血管に完成されつつあった.全経過を通 じ、凝固部末梢の細い網膜血管の基底膜の連続性は保 たれていた.

山本ら<sup>6</sup>は猿眼底脈絡膜小血管にタルク粒子により 小栓塞を生ぜしめ、閉塞させたところ、その後血行が 再疎通した.それによるとタルク注入により、タルク 結晶は脈絡膜毛細血管板および導入動脈の管腔内につ まり、脈絡膜血管内皮の内皮細胞は消失したが、3日 目には未熟な内皮細胞が血栓内にあらわれ、4日目に は小さいが管腔を形成し始めたと述べている.また加 藤ら<sup>71</sup>は、色素レーザー(橙色,595 nm)で猿眼底を中 等度凝固し、凝固部脈絡膜毛細血管に血栓を生じさせ 閉塞させた.毛細血管内皮細胞は崩壊したが、凝固後 3日目には幼若な内皮細胞が残ったもとの血管の基底 膜にそって出現し、凝固後7日に新しい血管腔の形成 を見たと述べている.

我々の実験でも,凝固翌日に凝固部から末梢の細い 網膜血管が血栓によって閉塞され,内皮細胞の消失を 見たが,凝固後4日には未熟な内皮細胞が,もとの血 管の基底膜の内側に出現し,その後増殖して凝固後7 日にはもとの血管の基底膜の内側に新しい管腔の形成 を見た.その後内皮細胞は成熟して正常な網膜血管を 形成しつつあった.これらのことより,螢光眼底造影 で光凝固後一旦生じた凝固部から末梢の静脈血流の うっ滞が,後に軽減して網膜循環が改善したのは,血 栓で閉塞し,血管内皮細胞が消失した後に,残った基 底膜内に正常な網膜細血管とほぼ新しい血管が形成さ れたためであることがわかった.

一般に,血管新生過程<sup>899</sup>では,既存の血管の基底膜 の崩壊,断裂,次に基底膜断裂部からの内皮細胞の遊 走,さらに内皮細胞の増殖,そして管腔および基底膜 の形成があり,これらの過程を経て新生血管が形成さ れるといわれている.

今回の実験での血管形成では、内皮細胞の増殖およ び管腔や基底膜の形成は見たが、基底膜の連続性は保 たれており、基底膜の外側への内皮細胞の増殖は見な かった.また、一般に網膜虚血部に生じるような新生 血管では、螢光眼底造影で螢光色素の強い血管外漏出 を認め、血管透過性の亢進を認めるが、今回の症例で は、新しい血管が形成されるにつれて静脈からの螢光 色素の血管外漏出はしだいに減少し,電顕にても,新 しく形成された管腔内に充満していた HRP 反応産物 は,管腔外へは漏出していなかった.このことより, 今回の血管形成は,一般にいわれる新生血管とは異 なっていた.

一般に血栓で閉塞された血管では、血管壁の栄養血 管から毛細血管の新生が血栓内に起こり、新しい管腔 が形成され、再疎通 (recanalization)が起こるといわ れている<sup>5)</sup>. そしてその際には内皮細胞の再生を伴う といわれている<sup>10)</sup>.

以上のことより、今回の実験で観察された新しい血 管の形成は、一般にいわれる新生血管の形成とは異な り、血栓による閉塞後に残った、もとの血管基底膜の 内側に再生した内皮細胞が増殖して血管を再形成する ことにより、一旦血行の停止した血管に再び血行を回 復させる、再疎通であることがわかった.

また既存の網膜血管内皮細胞が基底膜を残して崩壊 したあとに、内皮細胞が再生されて新しい管腔が形成 されたが、残存した基底膜と新しい内皮細胞から産生 された基底膜とが重なったため、光凝固後1週間から 基底膜が層板状構造を呈することがわかった.

我々の再疎通例で、多くの貪食胞を持つマクロ ファージが古い血管内に留まり、新しい血管腔の外側 に観察された.すなわち古い血管内の血栓は、マクロ ファージの貪食作用により融解、器質化され、古い血 管の基底膜の内側に沿って再生した内皮細胞が増殖 し、再疎通が起こることがわかった.

また網膜血管が再疎通した症例では、凝固後4日に 凝固部から末梢の血栓で閉塞した細い網膜血管に未熟 な内皮細胞が出現し、その後血管腔の再疎通が起こっ た.逆に、光凝固部の静脈の閉塞が凝固後4日以上続 けば、凝固部から末梢の血栓で閉塞した細い血管では 新しく内皮細胞が再生できず、毛細血管床の閉塞へと 進み、前回我々<sup>122</sup>が報告した網膜静脈分枝閉塞症の完 成に至ることがわかった。臨床的にも、網膜静脈閉塞 症の発症後、内皮細胞の再生に必要な期間以上、静脈 閉塞が続くかどうかが、予後をきめる一つの要因にな ると考えられる。

本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会(京都)にて南 川が発表した.本研究は文部省科学研究費奨励研究(A) (63771428),(01771450)の援助を受けた.記して謝意を表 します. 文 献

- 南川美登里,山本起義,大熊 紘,宇山昌延:実験 的網膜静脈分枝閉塞症予報.眼紀 39:1438 --1443,1988.
- 2)南川美登里,山本起義,大熊 紘,宇山昌延:実験 的網膜静脈分枝閉塞症,第1報.臨床経過,日眼会 誌 93:691-697,1989.
- 3) 南川美登里,山本起義,大熊 紘,宇山昌延二実験 的網膜静脈分枝閉塞症.第2報.早期の病理組織学 的変化.日眼会誌 95;123-129,1991.
- 4) Graham RC, Karnovsky MJ: The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney. Ultrastructural cytochemistry by a new technique. J Histochem Cytochem 14: 291-302, 1966.
- 5) 竹内 正, 飯島宗一, 渡辺五郎: 最新病理学. 文光

堂, 東京, 300-304, 1975.

- 山本起義,加賀典雄,下野廣昭:脈絡膜小血管の閉 塞と血行再開過程.日眼会誌 87: 1137-1149, 1983.
- 7)加藤直子,高橋寛二,板垣 隆,大熊 紘,宇山昌 延:レーザー光凝固による脈絡膜毛細血管板の閉 塞と修復過程についての実験的研究.日眼会誌 94:141-151,1990.
- Auspruni DH, Folkman J: Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. Microvasc Res 14: 53-65, 1977.
- 9) Folkman H, Haudenshild C: Angiogenesis in vitro. Nature 288: 551-556, 1980.
- 10) 武田勝男:新病理学総論,南山堂,東京,143-144, 1981.