腎被膜下 Langerhans 島移植糖尿病ラットに

認められた網膜虚血性変化

木村 聪¹, 青柳 和美², 小川 吉司², 鈴木 一永²) 水谷 英之¹, 吉本 弘志¹, 武部 和夫², 松山 秀一¹) ¹弘前大学医学部眼科学教室, ²⁰弘前大学医学部第 3 内科学教室

要 約

膵 Langerhans 島(以下ラ島)移植の網膜に及ぼす影響を調べるため以下の実験を行った. Lewis ラットを, ストレプトゾトシン 65 mg/kg の静注により糖尿病状態を誘発した未治療群,同様の処置で糖尿病状態を1か 月持続させた後,腎被膜下にラ島を移植した移植群および,無処置にて飼育した対照群の3群に分け,各群の 網膜および脈絡膜を光学顕微鏡および電子顕微鏡にて観察した.腎被膜下移植後6か月を経た9匹中6匹の網 膜では,色素上皮細胞を含めた被膜外層が崩壊菲薄化しており,網膜内層にも空胞変性を認め,このような領 域に一致した脈絡膜では毛細血管板が消失し線維化に陥っていた.残りの2群では,このような変化は認めら れなかった.移植群では電子顕微鏡により病巣部およびその近傍に毛細血管の閉塞像や内皮細胞の変性像が多 数確認され,これらの病変が毛細血管閉塞に由来する網膜虚血性変化であることが示唆された.(日眼会誌 97:800-811, 1993)

キーワード:Langerhans 島移植,網膜虚血,ラット,ストレプトゾトシン糖尿病

Retinal Ischemic Changes in Diabetic Rats Treated with Pancreatic Islet Transplantation Beneath the Renal Capsule

> Satoru Kimura¹⁾, Kazumi Aoyagi²⁾, Yoshiji Ogawa²⁾, Kazuhisa Suzuki²⁾, Hideyuki Mizutani¹⁾, Hiroshi Yoshimoto¹⁾, Kazuo Takebe²⁾ and Shuichi Matsuyama¹⁾

Department of Ophthalmology¹, Third Department of Internal Medicine²) Hirosaki University School of Medicine

Abstract

The effect of pancreatic islet transplantation beneath the renal capusule on retinal and choroidal structure was studied using Lewis rats. Rats were divided into 3 groups : an untreated diabetic group induced by intravenous injection of streptozotocin 65 mg/kg ; an islet transplantated group 1 month after induction of diabetic state ; and an untreated control group. Whole retinochoroidal units were examined by light and electron-microscopy. In 6 out of 9 cases in the transplantated group, the retina showed marked destructive changes in the outer layer including pigment epithelial cells and vacuolization of the innner layer 6 months after islet transplantation. Occlusion and fibrosis of the choriocapil-

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 木村

(平成4年10月30日受付,平成5年2月15日改訂受理)

聡

(Received October 30, 1992 and accepted in revised form February 15, 1993)

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

平成5年7月10日

laris adjoining the degenerated retina were also observed. Such changes were not observed in the other groups. On electron microscopy, occlusion of capillaries and destruction of endothelial cells were frequently found in the degenerated retina. These retinal ischemic lesions appear to be caused by microvascular obstruction. (J Jpn Ophthalmol Soc 97:800-811, 1993)

Key words : Pancreatic islet transplantation, Retinal ischemia, Rat, Streptozotocin diabetes

I 緒 言

1921年のインスリンの発見¹⁾により糖尿病患者の生 命予後は著しい改善を得たが、その一方で我々は網膜 症を代表とする晩期合併症の増加に悩まされることに なった²⁾.インスリン補充療法の内科的な進歩として、 持続的皮下インシュリン注入(SCII)や強化インスリ ン療法が試みられているが、網膜症の進行防止には無 効あるいは不十分なものであることは諸家の報告の如 くである³⁾⁻⁵⁾.さらに、欧米で既に実用段階となってい る膵臓移植あるいは膵臓腎臓同時移植の成功例におい ても合併症の改善に対しては否定的な報告が多 い^{6)~12)}.血糖コントロール状態と合併症の進行度の間 に何故このような矛盾が生じるのか、これは未解決か つ重要な問題と思われる.

Langerhans島(以下ラ島)移植は単離したラ島を腎 被膜下,あるいは門脈内に生着させることによって糖 尿病状態を長期間正常化させる方法であり,臓器移植 に比して侵襲が少ないため,糖尿病の有力な治療法と して注目されている¹³⁾が,その糖尿病合併症に及ぼす 影響は殆ど知られていない.今回,我々はストレプト ゾトシン糖尿病ラットの腎被膜下にラ島移植を行い, 長期間厳密な血糖コントロールがついた例の網脈絡膜 の形態学的観察を行った.その結果,過半数の網膜脈 絡膜に閉塞性の微小血管障害に由来すると思われる顕 著な虚血性病変を確認したので報告する.

II 対象と方法

実験には Lewis (Charles River) ラット 36 匹を使 用し,以下の3群に分けた.生後2か月目にストレプ トゾトシン 65 mg/kg (citrate buffer pH 4.5)の尾静 脈投与によって糖尿病を誘発させ,空腹時血糖(12 時 間絶食後,夜8時に測定)350 mg/dl以上の高血糖状態 を6か月間持続させた糖尿病群12 匹,同様の方法に よって糖尿病状態を1か月持続させた後,青柳ら¹³⁾の 手技により左腎被膜下に4,000~10,000 個のラ島を移 植し,良好な血糖コントロール状態(空腹時血糖140

mg/dl 以下,随時血糖 250 mg/dl 以下,インスリン基 礎分泌値 23.4±11.3 µU/ml;平均値±標準偏差)を 持続したラ島移植群9匹および, 無処置のまま飼育し た対照群15匹である.なお、対照群はラ島移植群に施 行した経口糖負荷試験や採血による脱血などの影響を 除く目的で、6か月間ラ島移植群と同処置を施した。 ラ島移植の具体的な手技および、これによる耐糖能改 善の詳細は青柳ら13)が既に報告した如くである. これ らのラット眼球の組織学的検索は、糖尿病群では糖尿 病発症後6か月目, ラ島移植群では移植後6か月目, 対照群も同時期に行った。この時期に達したラットは エーテル深麻酔下に眼球摘出を行い、摘出した眼球は 子午線方向に6分割し全眼球壁を2%グルタールアル デヒドに浸漬固定,四酸化オスミウムによる後固定, アルコール系列による脱水を経てエポン樹脂に包埋し た. 準超薄切片はトルイジンブルー単染色, 超薄切片 はウラン鉛二重染色を施行し, それぞれ光学顕微鏡と 電子顕微鏡にて全領域にわたって観察した。また、眼 底観察が可能なものには眼球摘出直前に眼底撮影を 行った.

III 結 果

1. 各群における異常所見の出現頻度

糖尿病群の12匹中明らかな異常を認めたのは1例 のみであり、その1例には脈絡膜毛細血管板の部分的 な閉塞と、これに続発したと思われる色素上皮細胞の 重層化および層間剝離が認められた(図1).一方、ラ 島移植群では9匹中6匹に光学顕微鏡にて網膜外層の 変性萎縮を主体とした一連の病理変化を認めたが、そ の詳細は後述する.なお、網膜に異常を認めた6匹と 異常を認めなかった3匹のインスリン基礎分泌値の平 均はそれぞれ26.1±11.9、18.2±7.8 μ U/mlであっ た.また、対照群15匹の網膜脈絡膜には特記すべき異 常を認めなかった.以上の結果をまとめたものが表1 である.

2. 各群における眼底の変化

糖尿病群および対照群では明らかな眼底の異常は認



図1 糖尿病群に認められた部分的な脈絡膜毛細血管の閉塞(矢印)とこれに伴う色 素上皮細胞の重層化および層間剝離(*). (トルイジンブルー単染色)

表1 各群における網脈絡膜の組織学的異常所見の 出現頻度

	脈絡膜血管 の閉塞	視細胞 の崩壊	ブルッフ膜 の断裂	所見の 出現頻度	
ラ島移植群	++	++	++	6/9	
糖尿病群	+		30	1/12	
対照群	870.801	100 2 (10)	chie+ta.	0/15	

められなかった. ラ島移植群中,組織学的に異常を認 めた9匹中6匹では主幹動静脈が明らかに拡張蛇行し ており,動静脈シャントと思われる異常血管の発生を 認めた(図2A)が,検眼鏡的に出血や白斑は認められ なかった.また,ラ島移植群においても組織学的に異 常を認めなかった例では眼底所見は正常であった(図 2B).

3. ラ島移植群網脈絡膜の光学顕微鏡的変化

ラ島移植群中の典型的な発症例では色素上皮細胞と 網膜視細胞が同時に消失しており,内顆粒層が直接ブ ルッフ膜に接していた。このような例の網膜内層の主 幹動静脈および毛細血管は開存しているが,網膜外層 の固有毛細血管の数は著しく減少していた.また,脈 絡膜毛細血管板は完全に閉塞し線維化に陥っていた (図3). この変化が進行したと思われる例では、網膜 構成要素の消失が内顆粒層に及び、網膜内層において も開存毛細血管の数を著しく減じ、内網状層の著明な 空胞変性を認めた(図4). さらに網膜の崩壊変性が重 篤な例では、Bruch 膜の構造が不明瞭となり、網膜と 脈絡膜の区別が判然としなくなっていた. このような 網膜は全体の厚さ10 µm 程度まで菲薄化し,変性網膜 中に脈絡膜側より侵入したと思われる有髄神経が散見 された. ここまで変性が進んだ例では脈絡膜網膜とも に毛細血管は皆無となるが、主幹動静脈は開存してい た(図5). なお、以上の変化は網膜全体にわたって同 時に進行するものではなく,変性網膜に隣接して正常 網膜が存在するという局所性の強いもので、その境界 は明瞭であり,移行部では視細胞のロゼット形成を認 めた. また, 脈絡膜毛細血管板の閉塞領域は網膜外層 の崩壊領域に一致していた(図6).

4. ラ島移植群網脈絡膜の電子顕微鏡的変化

ラ島移植群に認められた脈絡膜微小血管病変は多彩 であり、最も軽微な基底膜の重層化や内皮剝離(図7

mente elles initials



図2 ランゲルハンス島移植6か月後の眼底写真.

- A:組織学的に異常を認めた例:動静脈が拡張蛇行し,動静脈シャントと思われる異常血管が認め られる(矢印).
- B:組織学的に異常を認めなかった例:特に異常は認められない.



図3 ラ島移植群に認められた色素上皮細胞と視細胞の消失および脈絡膜の線維化. 毛細血管板は消失し,線維性の組織に置換している.ブルッフ膜の断裂と網膜組織 の脈絡膜内への陥入が認められる(矢印).(トルイジンブルー単染色.)

日眼会誌 97巻 7号



内網状層から内顆粒層にかけて多数の空胞変性を認め、網膜外層が消失している. 脈 絡膜には開存する毛細血管は殆ど認めない.(トルイジンブルー単染色)



図5 網脈絡膜変性の末期像.

網膜固有の構成要素は殆ど消失しているが,主幹静脈は開存(V)している.シュワン 細胞を伴った有髄神経がブルッフ膜の断裂部から侵入している(矢印).(トルイジン ブルー単染色)



図6 虚血網膜と健常網膜との境界領域. 移行部において視細胞のロゼット形成(*)を認める.健常網膜側では脈絡膜の構造は正常に保た れている(矢印).(トルイジンブルー単染色)



図7 脈絡膜毛細血管の初期変化. A:基底膜より剝離しつつある内皮細胞(矢印)が管腔内に突出している.PE:色素上皮細胞. B:変性した内皮細胞(*)上に別の内皮細胞の突起(矢印)が延びている.PE:色素上皮細胞.



図8 脈絡膜の変性像.

- A:ブルッフ膜(B)に接して血栓性の閉塞毛細血管(矢印)を認める. IPL:内網状 層.
- B: 紡錘形の細胞が膠原線維に囲まれている。一部の細胞には核分裂像(矢印)が認め られる.



図 9 ブルッフ膜 (B)の断裂部から網膜内の神経要素が線維化した脈絡膜側へ陥入し (矢印),脈絡膜内で細胞残渣(*)となっている. INL:内顆粒層, CHO:脈絡膜.



図10 外網状層に認められた閉塞毛細血管. 基底膜は顕著に肥厚し管腔内はグリア細胞(*)に占められている. INL:内顆粒層, CHO:脈絡膜, PVG:血管周囲グリア.



図11 内網状層に認められた閉塞過程にある毛細血管. 隣接した内皮細胞の電子密度が異なっており、電子密度の低い内皮細胞(*)では細胞内小器官の崩壊を認める.周辺細胞(P)は正常に保たれている. a) や変性した内皮が他の内皮細胞によって被覆され る所見(図7b)が、網膜病変を伴わない領域でも頻繁 に観察された.一方、内顆粒層が直接ブルッフ膜に接 しているような部位では、毛細血管板が殆ど消失し、 一部には血栓性の血管閉塞像も認められた(図8a). このような部位の脈絡膜血管は比較的太い動静脈以外 は消失し、紡錘形の間葉系細胞に置換されており、一 部の細胞に分裂像を認めた(図8b).線維化が進んだ 部分に対応してブルッフ膜が断裂している像が所々で 観察され、この間隙を抜けて網膜の構成要素が陥入し、 線維化した脈絡膜膜内で細胞残渣となっている所見を 認めた(図9).

変性に陥った網膜には多数の毛細血管閉塞像(図 10),および閉塞過程にあると思われる変性内皮細胞を 有する毛細血管(図11)を認めたが,主幹動静脈には 基底膜の肥厚以外,明らかな異常は認めなかった.ま た,開存している毛細血管も基底膜の顕著な肥厚,管 腔の狭細化などの所見を認めたが(図12),変性過程に おいてさえ周辺細胞は殆どの例で正常に保たれていた (図11,12).このような網膜内では神経要素は殆ど消 失し,開存している毛細血管周囲にグリア細胞が散見 されるのみとなっていた.また,変性を来していない 部分では、上述の如き毛細血管の変化は認めず、正常 構造を保っているものが多かった。また、このような 変性が進んだ網膜内には前述したブルッフ膜の断裂部 から侵入した、シュワン細胞を伴う多数の有髄神経を 認め、神経束構造を形成していた。また、細胞崩壊産 物を含む硝子体中には、染色性の低下を認めるものの、 明らかな赤血球が認められた(図 13).

IV 考 按

網膜外層の変性から始まる網膜構成要素の崩壊については、様々な実験病理動物での報告がある。現在までの報告のうち主なものを挙げると、①ウレタン網膜症モデルラット^{14)~16)}、②光傷害網膜症モデル動物^{17)~19)}、③実験的腎血管性高血圧ラット²⁰⁾²¹⁾と一部の高血圧自然発症ラット²²⁾に認められる高血圧性網脈絡膜循環障害モデル、④人工的な血流途絶による局所的な網膜虚血モデル^{23)~25)}、そして、⑤RCSラット(Royal College of Surgeons rat)に代表される遺伝的負荷を有する網膜色素変性症モデルラット^{26)~31)}などである。以上の網膜変性の発生機序には網膜色素変性症モデルラット以外、いずれにも脈絡膜循環障害が関与しているとされているが、本実験例が最も重篤な



図 12 内網状層に認めた開存している毛細血管. 基底膜(*)は顕著に肥厚し、全周をグリア細胞(PVG)に取囲まれているが、周辺 細胞の突起に変性は認められない.



図13 変性網膜の末期像. Bruch 膜断裂部(矢印)から多数のシュワン細胞を伴った有髄神経が網膜内へ侵入している.硝子体(VIT)内に赤血球(R)を認める.ILM:内境界膜,CHO:脈絡膜.

網膜変性所見を示している。また、ウレタン網膜症、 光傷害網膜症および網膜色素変性症モデルでは色素上 皮細胞の変化が先行し、二次的に脈絡膜毛細血管に形 態学的な異常を生じせしめるとされているが、今回の 実験では脈絡膜毛細血管の閉塞が最も初期、すなわち 非病巣部や軽微な変性部位に出現するという点で全く 異なっていた. さらに特徴的な所見は、健常網膜と変 性した網膜が隣接する部位が存在し、その分布が光学 顕微鏡的なレベルでの脈絡毛細血管板の開存領域とき れいに一致していたことである。すなわち、本実験系 の視細胞および色素上皮細胞の消失は脈絡膜毛細血管 板の閉塞が直接の原因であると考えられる、健常網膜 と変性網膜の移行領域に出現する視細胞のロゼット形 成は眼球加圧による網脈絡膜虚血実験25)でも出現する 所見であり,網膜の変化のみに限れば本実験の結果と 酷似しているが、一般的にこのような網膜虚血実験に おける人工的血流途絶は機能的なものであり, 脈絡膜 血管閉塞像を血流再開後に認めることはない. 以上の 事実から、本実験で認められた網膜変性は器質的な血 管閉塞によるもので, 脈絡膜の変化を考えあわせると、 形態学的には高血圧性網脈絡膜循環障害モデルに最も 近似した所見と言える.しかし,全身的には血圧の上

昇が認められないうえに、局所的にも主幹動脈の高血 圧性変化が皆無なことから、病変の主体はやはり絶対 的に減少もしくは閉塞していた毛細血管レベルにある ものと思われる.また、健常網膜下の脈絡膜に観察さ れた毛細血管基底膜や内皮細胞の重層化は毛細血管閉 塞過程を示す病変であり^{32)~34)}、本実験に認められた一 連の網膜病変は毛細血管内皮細胞の傷害が起点とな り、従来の虚血実験モデル^{14)~25)}をはるかに超えて進行 したものと考えられる.

網膜全体の虚血により網膜内への色素上皮細胞の増 殖が誘発されることが知られているが^{14)~25}, 今回はこ のような所見は認められず, 閉塞が軽度な部位と健常 網膜と変性網膜の移行領域に重層化した色素上皮細胞 を認めるのみであり, 変性が進行した網脈絡膜では広 い領域にわたって色素上皮細胞は全く消失していた. これは脈絡膜のみならず網膜内層の循環障害も重篤 で, 色素上皮細胞の増殖に必要な栄養を供給する余地 すらなかったためと思われる. 外網状層に分布する網 膜固有毛細血管数の減少および内網状層の空胞変性に 代表される網膜内層の虚血性変化は以上の推測を支持 する所見と思われる. なお, 網膜構成要素が断裂部か ら脈絡膜側へ陥入していた所見は, 色素上皮の崩壊と さらに変性が進んだ例では、変性の終末像として殆 ど細胞要素が消失し、脈絡膜との境界も不明瞭になっ た網膜内にシュワン鞘を伴った有髄神経線維をしばし ば認めたが、無論従来から存在したものではなく、図 5に明らかな如く強膜側から脈絡膜に分布する末梢神 経が支配領域の細胞の崩壊により迷入したものと思わ れる.著者らの知る限りでは、現在までこのような所 見の報告は知られていない.また、何故このような変 化が起こるのかも不明であるが、これらの神経線維は 眼球外に細胞体を有しているため、全く血流の途絶え た網膜内でも軸索流という養分輸送手段により形態の 保持が可能なのであろう.

著者らは、退行性変化が進行した糖尿病網膜症でも 本実験の結果と局所的には同様の所見が出現する33)35) ことから、今回認められた網膜病変は糖尿病網膜症と 本質的な共通点があるものと考えている.しかし,何 故このような状態に陥っても増殖性変化が軽微なの か, またラ島移植と今回認めた網膜病変との因果関係 をどう説明するのかについては, 現段階では不明であ る. ただし、後者の疑問に対する解答として、 macroangiopathy の発生原因として近年注目されている"イン スリン悪玉説"を挙げることができる36)37). すなわち本 実験系では、ラ島から産生されたインスリンは門脈循 環を経ずにまず体循環に入るために、末梢レベルでは 高インスリン血症を呈する¹³⁾. 慢性的な高インスリン 血症は臨床的には虚血性心疾患の危険因子となり36), 実験的には大動脈内皮細胞の増殖を誘発する37).また, 網膜血管内皮細胞を用いた in vitro の実験では、イン スリンが内皮細胞の活動を刺激し、IV型コラーゲンの 産生を促進させることが知られている38)39).また,今回 の腎被膜下ラ島移植群においては網脈絡膜の変化がな かった3例と網膜変性を示した6例ではインスリンの 基礎分泌値は、それぞれ18.0±7.8µ/mlと26.1± 11.9 µu/ml であったが,統計学的有意差はなかった. インスリンの内皮細胞に対する修飾効果が、どのよう な形で今回の結果に関わっているのかは不明である が、いずれにしても、従来から言われているglucotoxity のみの一元論では今回の結果は説明できないも のと思われる.

本文の内容の一部は,第96回日本眼科学会総会において 発表した。

- Banting FG, Best CH, Collip JB, MacLeod JJR, Noble EC: The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. Am J Physiol 62: 162-176, 1922.
- Friedenwald JS: Diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 33: 1187-1199, 1950.
- 3) Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenes O: Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Brit Med J 290: 811-815, 1985.
- Kroc Col Study Group : Diabetic retinopathy after two years intensifed insulin treatment. JAMA 260: 37-41, 1988.
- 5) Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L: The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. Arch Ophthalmol 106: 1242-1246, 1988.
- 6) Ramsey RC, Goetz FC, Sutherland DER, Mauer SM, Robinson LL, Cantrill HL, et al: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. New Eng J Med 318: 208 -214, 1988.
- 7) Bandello F, Vigano C, Secchi A, Martinenghi S, Carlo VD, Pozza G, et al: Diabetic retinopathy after successful kidney-pancreas allotransplantation: a survey of 18 patient. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 229: 315 -318, 1991.
- Scheider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J, Land W, Landgraf R: Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year followup. Diabetologia 34(Suppl): 95-99, 1991.
- 9) Konigsrainer A, Miller K, Steurer W, Kieselbach G, Aichberger C, Ofner D, et al: Dose pancreatic transplantation influence the course of diabetic retinopathy? Diabetologia 34(Suppl): 86-88, 1991.
- 10) Bandello F, Vigano C, Secchi A, Martinenghi S, Caldara R, Carlo VD, et al: Effect of pancreatic transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. Diabetologia 34(Suppl): 92-94, 1991.
- 11) Ulbig M, Kampik A, Thrau S, Landgraf R, Land W: Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 229: 242-245, 1991.

3.

- 12) Zech JC, Trepsat D, Gain-Guengnon M, Lefrancois N, Martin X, Dubernard JM: Ophthalmological follow-up of type 1 (insulindependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. Diabetologia 34(Suppl): 89-91, 1991.
- 13) 青柳和美,小川吉司,鈴木一永,武部和夫,阿部泰 久,方山揚誠:同種間膵ランゲルスハンス島移植 による生理的血糖コントロール.糖尿病動物 5: 235-239,1991.
- Amemiya T: Electron microscopic study of retina of rats repeatedly treated with urethan. 日眼会誌 72:293-297, 1968.
- 15) Bellhorn RW, Bellhorn M, Friedman AH, Henkind P: Urethane-induced retinopathy in pigmented rats. Invest Ophthalmol 12: 65-76, 1973.
- 16) Korte GE, Bellhorn RW, Burns MS: Urethane-induced rat retinopathy. Plasticity blood-retinal barrier in disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 336—345, 1986.
- 17) Bellhorn RW, Burns MS, Benjamin JV: Retinal vessel abnormalities of phototoxic retinopathy in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 584-595, 1980.
- 18) Korte GE, Bellhorn RW, Burns MS: Ultrastructure of blood-retinal barrier permirability in rat phototoxic retinopathy. Invest Ophthalmol Visual Sci 24: 962-971, 1983.
- 19) Koch F, El-Hifnawi ES, Spitznas M: The effect of long-term irradiation with fluorescent light on the rat fundus. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 225: 226-234, 1987.
- 20) 吉本弘志,松山秀一:実験的腎性高血圧による末 期重症高血圧性網膜脈絡膜症の研究,日眼会誌 91:756-770,1987.
- 21) 木村 聡,吉本弘志,松山秀一:実験的腎性高血圧 における網膜内新生血管.日眼会誌 94:18-24, 1990.
- 22) Ohkuma M, Yamori Y, Horie R, Uyama M: Electron microscopic studies on the retina of stroke-prone SHR. Jpn J Ophthalmol 21: 176 -191, 1977.
- 23) Anderson DR, Davis EB: Sensitivities of ocular tissues of acute pressure-induced ischemia. Arch Ophthalmol 93: 267-274, 1975.
- 24) 上野聡樹,大田 実,塚原 勇:脈絡膜循環障害に よる色素上皮細胞の形態学的変化,第4報,蛍光眼 底造影所見と形態学的変化の比較,日眼会誌 83: 56-71,1979.
- 25) Hughes WF: Quantitation of ischemic dama-

ge in the rat retina. Exp Eye Res 53 : 573-582, 1991.

- 26) Dowlig JE, Sidman RL: Inherited retinal dystrophy in the rat. J Cell Biol 14: 73-109, 1962.
- 27) Gerstein DD, Dantzker DR: Retinal vascular changes in hereditary visual cell degeneration. Arch Ophthalmol 81: 99-105, 1969.
- 28) LaVail MM: Analysis of neurological mutants with inhereted degeneration. Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 21: 638-657, 1981.
- 29) Diaina van Driel, Provis JM, Billson FA: Morphology of intraretinal new vessels in the PETH rat. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 226: 576-582, 1988.
- 30) Lin WL, Essner E: Retinal dystrophy in Wistar-Furth rats. Exp Eye Res 46:1-12, 1988.
- 31) Roque RS, Caldwell RB: Pigment epithelial cell changes precede vascular transformation in the dystrophic rat retina. Exp Eye Res 53: 787 -798, 1991.
- 32) Vracko R: Basal lamina layering in diabetes mellitus. Evidence for accelerated rate of cell death and cell regeneration. Diabetes 23: 94 -104, 1974.
- 33) Hydayat AA, Fine BS: Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. Ophthalmology 92: 512 -522, 1985.
- 34) Caldwell RB, Fitzgerald MEC: The choriocapillaris of spontaneopusly diabetic rats. Micro Vascular Res 42: 229-244, 1991.
- 35) 向野利彦, 向野利寛: 眼内増殖の臨床. 臨眼 45: 1643-1646, 1991.
- 36) Stout RW: Diabetes and atherosclerosis; Role of insulin. Diabetologia 16:141-150, 1979.
- 37) Sato Y, Shiraishi S, Oshida Y, Ishiguro T, Sakamoto N: Experimental atherosclerosislike lesions induced by hyperinsulinism in Wistar rats. Diabetes 38: 91-96, 1989.
- 38) Hayakawa K, Walker L, Constable IJ: The effect of glucose and insulin concentration on type IV collagen biosynthesis by bovine retinal capillary endothelial cells in vitro. Jpn J Ophthalmol 34: 463-471, 1990.
- 39) Hayakawa K, Walker L, Constable IJ: Effect of rapid alteration in glucose concentration and insulin on thymidine uptake in bovine retinal capillary endothelium. Jpn J Ophthalmol 35:68 -74, 1991.