

総 説

網脈絡膜循環障害と血液成分異常

阿部 信一, 塩野 貴

東北大学医学部眼科学教室

要 約

網脈絡膜循環障害の成因の一つに血液成分異常の関与が明らかになりつつある。これらの血液成分異常は、鉄欠乏性貧血、プラスミノゲン異常症、von Willebrand病、プロテインS異常症、プロテインC異常症、血小板機能異常症など多岐にわたっている。一方、網脈絡膜循環障害も、網膜静脈閉塞、網膜動脈閉塞、脈絡膜循環不全、網膜硝子体出血など多様である。これらの血液成分異常は、高血圧や動脈硬化の影響を受けにくい若年者症

例に見出されやすい。これらの血液疾患について概説し、循環障害に起因する眼底疾患では血液成分の分析が重要であることを述べる。(日眼会誌 99: 255-261, 1995)

キーワード：網脈絡膜循環障害, 血液成分の分析, 血液成分異常

A Review

Retinochoroidal Circulatory Disturbances and Blood Component Abnormalities

Shin-ichi Abe and Takashi Shiono

Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine

Abstract

The recent analysis of blood components has revealed that retinochoroidal circulation may be disturbed in patients with abnormalities of blood components. These blood abnormalities include iron deficiency anemia with or without thrombocytosis, dysplasminogenia, von Willebrand's disease, protein S deficiency, protein C deficiency, and abnormal platelet function. The ophthalmoscopic findings in these disorders include retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, choroidal circulatory disturbance, and vitreoretinal hemorrhage. The incidence of

blood component abnormalities is high in young patients who rarely have systemic hypertension or arterial sclerosis. We review these blood disorders and emphasize the importance of blood analysis in the patients with retinochoroidal circulatory disturbances. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 255-261, 1995)

Key words: Retinochoroidal circulatory disturbances, Analysis of blood components, Blood components abnormalities

I 緒 言

血液疾患が血液性状に変化をもたらす、それが眼底に変化を来すことは周知の事実である。血液性状の変化としては、①出血傾向、②血液粘稠度亢進、③血栓傾向の3種類に大別され、その眼底変化として網脈絡膜出血、網膜静脈怒張蛇行、白斑、網膜動静脈閉塞などがある。

原因となる血液疾患として、①には白血病や再生不良性貧血による血小板の減少、血友病、その類縁疾患である von Willebrand 病、血小板機能低下症、②には多血症、異常蛋白血症、血小板増多症、③には血液凝固阻害因子異常症、プラスミノゲン異常症、血小板凝集能亢進症などが知られている。

血液疾患による眼底異常の最初の報告は、Holt¹⁾に

別刷請求先：980-宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部眼科学教室 阿部 信一

(平成6年3月25日受付, 平成6年9月29日改訂受理)

Reprint requests to: Shin-ichi Abe, M.D. Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine.

1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi-ken 980, Japan

(Received March 25, 1994 and accepted in revised form September 29, 1994)

よれば、1863年のLiebreichによる急性白血病に網膜出血の合併が認められた症例である。その後、Ealesが若年女性で鉄欠乏性貧血に伴った網膜出血の症例を1884年に報告している。血液疾患における眼底変化に関する報告^{1)~4)}をみると、白血病、悪性リンパ腫、貧血、過粘稠度症候群などによる眼底変化の記載が多くみられ、血液凝固系や線維素溶解系の異常による眼底変化に関しての詳しい記載のあるものは少ない。網膜中心静脈閉塞症に代表される網脈絡膜循環障害も他の部位の循環障害と同様に、血栓や出血といった病態の特徴から凝血的異常、すなわち、血液凝固系や線維素溶解系の異常が関与している可能性も否定できないのであるが、その面からの検討は未だ十分になされていなかった。Vineら⁵⁾はこの点に注目し、網脈絡膜閉塞症における血液凝固系阻害因子・線維素溶解系因子異常に関する総説を報告している。その中で彼らは、若年者の網脈絡膜閉塞症でアンチトロンビンIII異常症、プロテインC異常症、プロテインS異常症などの合併のみられた31例の報告をまとめ、網脈絡膜循環障害症例における血液成分分析の重要性を述べている。

我々は、網脈絡膜循環障害の発症原因の一つとして血液成分の異常が、かなりの頻度で見出されるのではないかと考え、数年にわたり、当科を受診した網脈絡膜循環障害症例に対してスクリーニング的に血液成分の分析⁶⁾⁷⁾を行ってきた。その結果、鉄欠乏性貧血、プラスミノゲン異常症、von Willebrand病、プロテインS異常症、血小板機能異常症などの合併例を見出すに至った。血液成分の分析を行ってその異常を明確にすることは、網脈絡膜循環障害の治療を行う場合にも原因に対する根本的な治療をすることが可能となり、進行の抑止、再発の予防の点からも有用であると思われる。本稿では、これら網脈絡膜循環障害から見出された血液成分の異常について概説し、循環障害に起因すると考えられる症例における血液成分分析の重要性について述べる。

II 血液凝固系および線維素溶解系

図1に血液凝固系、および線維素溶解系の簡単なカスケードを示す。血液凝固系には、血小板由来の凝固物質(血小板第3因子)が関係する内因性凝固機序と、組織トロンボプラスチン(組織因子)が関係する外因系凝固機序とがあり、これらは血液凝固第X因子活性化で合流してプロトロンビン(血液凝固第II因子)を活性化してトロンビン(活性型血液凝固第II因子)となり、さらに、トロンビンはフィブリノーゲン(血液凝固第I因子)を活性化してフィブリンを形成する。ここまでの血液凝固系であり、臨床検査診断学では、外因系血液凝固過程の評価にはプロトロンビン時間が、内因系血液凝固過程の評価には部分トロンボプラスチン時間が用いられる。血液凝固系によって形成されたフィブリン血栓を溶解して

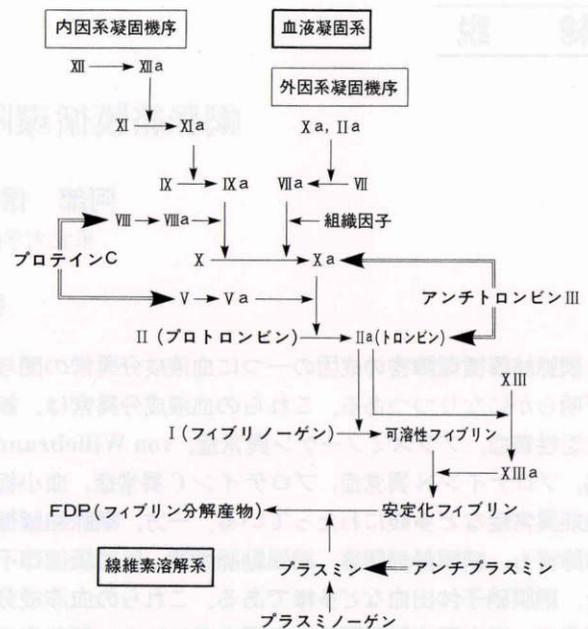


図1 血液凝固系および線維素溶解系の簡単なカスケード。

内因系血液凝固機序と外因系血液凝固機序によってプロトロンビンが活性化してトロンビンとなり、トロンビンはフィブリノーゲンを活性化してフィブリンを形成する。フィブリンはプラスミンによって溶解されてフィブリン分解産物となる。

(注) 左向き矢じり, 右向き矢じりは阻害因子を示す

フィブリン分解産物へと変化させる過程が線維素溶解系であり、プラスミノゲンがプラスミンとなってこの反応を進めている。血液凝固系の疾患として比較的よく耳にする病名である血友病を例にとると、これは血液凝固第VIII因子が障害される血友病Aと、血液凝固第IX因子が障害される血友病Bとに大別され、ともにフィブリン血栓の形成が不十分となるために血液凝固障害、すなわち、出血傾向を呈する。

血液凝固系および線維素溶解系にはそれぞれの反応を阻害する因子が存在し、反応の進行を調節している。前者に対する代表的なものとしては活性型血液凝固第II因子(トロンビン)・活性型血液凝固第X因子を不活性化するアンチトロンビンIIIや、血液凝固第V因子および血液凝固第VIII因子を不活性化するプロテインCがあり、後者に対する代表的なものとしてはプラスミンを不活性化するアンチプラスミン(α_2 -PI)がある。一連の反応にはフィードバック機構が存在し、血液凝固系と線維素溶解系の平衡が保たれ、常に血液の流動性が保たれるように調節されている。

III 網脈絡膜循環障害に対する血液成分の分析

血液成分の分析は、一般血液検査(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数など)、生化学

検査(肝機能, 腎機能, 血清脂質, 血清鉄など), 血液凝固系・線維素溶解系検査(プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間, 出血時間, フィブリノーゲン量, 血液凝固第 VIII 因子活性, 血液凝固第 IX 因子活性, アンチトロンビンIII活性, プロテインS活性, プロテインC活性, プラスミノーゲン活性, プラスミノーゲン抗原量など), 血小板機能検査(血小板凝集能, 血小板粘着能)の検査を行う。検査項目で異常が見出された場合, 再度検査を行い確認する。また, 遺伝性疾患が疑われるときは, 家系調査, および家族の血液分析も重要となる。

IV 網脈絡膜循環障害例における血液異常とその頻度

文献的に網膜中心静脈閉塞症などの網脈絡膜循環障害を示す患者に血液異常を認めた報告をみると, 少数例の分析や1例報告であり, マス・スクリーニングを行った報告はない。Vineら⁵⁾は全身的な血栓形成を示す若年患者の15~25%に血液異常が見出されると述べ, 網脈絡膜循環障害患者においても血液分析が重要であると述べている。マス・スクリーニングに近いと思われる我々の研究⁷⁾では, 網脈絡膜循環障害患者(網膜中心静脈閉塞症, 網膜中心動脈閉塞症, 網膜静脈分枝閉塞症, 網膜動脈分枝閉塞症が主である)159例中39例(24.5%)に何らかの血液成分の異常が確認された。血液成分異常の内訳としては, 鉄欠乏性貧血20例, プラスミノーゲン異常症6例, von Willebrand病7例, プロテインS異常症3例, プロテインC異常症1例, 血小板機能異常症2例であった。159例を高年齢者群(46歳以上, 116例)と若年者群(46歳未満, 43例)とに分類して各々の群の血液成分の異常者数を比較すると, 高年齢者群では116例中18例(15.5%), 若年者群では43例中21例(48.8%)と若年者群では3倍以上の高率を示していた。若年患者では高血圧や動脈硬化など加齢に伴って発症しやすい疾患の影響が少なく, 高齢の患者に比べて血液成分の異常がより病態に反映されやすいためと思われる。また, 網膜中心静脈閉塞症, 網膜中心動脈閉塞症においては血液異常の合併率は32.3%, 50.0%と特に頻度が高い。したがって, 血液成分の分析は若年者の網膜中心静脈閉塞症や網膜中心動脈閉塞症において特に有用である。

V 網脈絡膜循環障害にみられる血液異常

1. 鉄欠乏性貧血および, それに伴う血小板増多症

鉄欠乏性貧血は内科的には日常的な疾患であり, 全血液疾患の48.2%を占めるといわれており, 極端な偏食・胃腸障害などによる鉄供給の減少と, 成長・妊娠・出血などによる鉄需要(消費)の増大が原因とされている。赤血球の酸素運搬能が低下するために低酸素症となり, 易疲労感・動悸・息切れ・頻脈・めまいなどが出現する他に, 舌炎・口角炎・さじ状爪などがみられることがあ

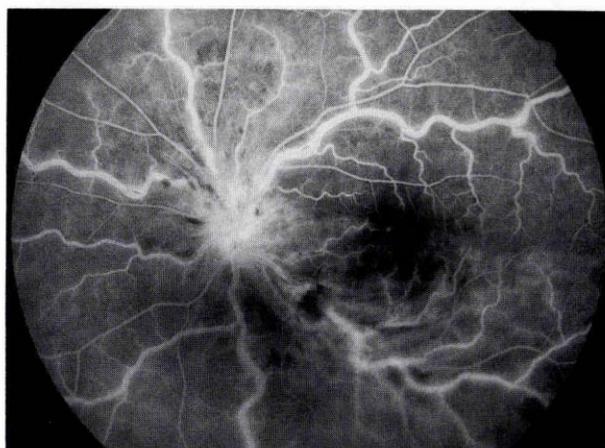


図2 26歳女性の鉄欠乏性貧血を伴う左眼網膜中心静脈閉塞症の蛍光眼底造影像。

静脈の拡張, 蛇行, 蛍光染色が認められる。また, 出血による低蛍光と静脈からの色素漏出も認められる。視力は0.5と低下し, ヘモグロビン濃度は11.4 g/dl, 血清鉄は51 μg/dlと鉄欠乏性貧血を認めた。また, 骨髄検査でも鉄欠乏性貧血が確認された。血小板数は正常であった。鉄剤の投与による貧血の改善とともに視力は1.0まで回復し, 眼底所見も改善した。

る。眼科領域での合併症例としては, 貧血性網膜症, 網膜中心静脈閉塞症, 毛様網膜動脈閉塞症, 視神経乳頭浮腫などの報告^{8)~33)}がある。特に, 若年女性の網膜中心静脈閉塞症(図2)には鉄欠乏性貧血の合併が多く認められ, 鉄剤の投与によって著明な改善が得られる。特徴として, 眼底変化の改善に先立ち, 視力の改善を認める例が多い。Schloesserら³⁴⁾は鉄欠乏性貧血においては血小板増多症がみられる場合があると報告しており, それが原因と考えられる網膜循環障害の発症も報告されている。血小板増多症を伴う場合には静脈閉塞症よりも動脈閉塞症を呈する例が多く, 網膜中心動脈閉塞症や毛様網膜動脈閉塞症が認められる。鉄欠乏性貧血は赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積, 血清鉄, 総鉄結合能の検査で容易に診断が可能で, 鉄剤による治療が奏効する。しかし, 貧血が強度の場合にはその原因として消化管出血(胃潰瘍など), 女性の場合には不正性器出血(子宮筋腫など)の可能性もあり, 内科や婦人科での精査を要する場合もある。網脈絡膜循環障害の発症機序については, 低酸素症・鉄代謝系酵素異常による血管内皮細胞の傷害による血栓形成・線維素溶解系の調節障害などが考えられているものの, 確実な病因は定まっていない。しかし, 従来, ステロイド剤が適応とされていた若年者の網膜中心静脈閉塞症に鉄欠乏性貧血の合併が認められ, 鉄剤による治療が眼科的にも奏効したという報告は興味深く, 発症原因の一つに鉄欠乏性貧血を念頭におくことは重要である。

2. プラスミノーゲン異常症

プラスミノーゲン異常症は、1978年、Aokiら³⁵⁾によって初めて報告された線維素溶解系因子異常症である。血液凝固系によって形成されたフィブリン血栓が分解されてフィブリン分解産物に至る過程が線維素溶解系である。プラスミノーゲンが活性化してプラスミンとなり、この反応を進めている。プラスミノーゲン異常症は、プラスミノーゲン抗原量が正常であるのにプラスミノーゲン活性が低下する狭義のプラスミノーゲン異常症と、プラスミノーゲン抗原量の減少に伴ってプラスミノーゲン活性が低下するプラスミノーゲン低下症とに分類される。どちらも、線維素溶解系の進行が抑制されるためにフィブリン血栓の溶解が不能となり、血栓傾向となる。我が国におけるプラスミノーゲン異常症の発生頻度は高く、正常者を対象とした検討でも3~4%と報告されているが、それに伴った血栓症の報告はあまり多くみられない。このことは、プラスミノーゲン異常症が単独ではなく、何らかの危険因子との合併により血栓傾向となり、循環障害を引き起こしているものと想像される。全身的には虫垂炎術後に発症した肺梗塞や反復して発症した下肢の静脈血栓症などの報告があるが、眼科領域での合併症例としては、1981年、Favillaら³⁶⁾が網膜中心静脈閉塞症でプラスミノーゲン活性が低値を示した症例を報告している。その後、両眼の脈絡膜循環障害(図3)、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心動脈閉塞症の各症例にもプラスミノーゲン異常症の合併を認める

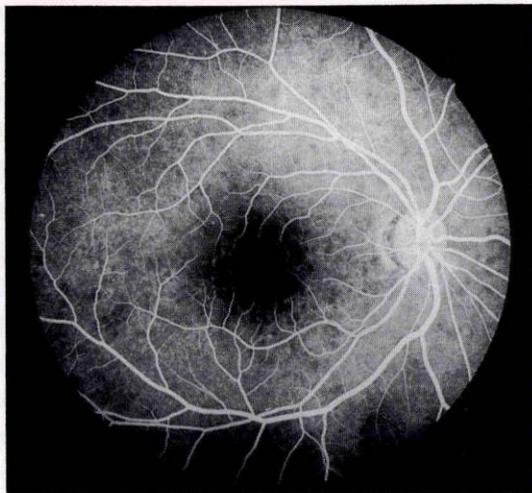


図3 31歳女性のプラスミノーゲン異常症を伴う右眼脈絡膜循環障害の蛍光眼底造影像。

黄斑部を中心に多数の小円形低蛍光領域が散在している。検眼鏡では黄斑浮腫を認め、視力は0.8であった。プラスミノーゲン活性は8.8% (正常: 74.8~130%)、プラスミノーゲン抗原量は11.1 mg/dl (正常: 9.3~12.3 mg/dl) を示し、ホモ型のプラスミノーゲン異常症を示した。アスピリン投与で黄斑浮腫は消退し、視力は1.2まで回復した。

報告^{37)~40)}がある。さらに、若年発症で同名半盲を呈する脳梗塞患者においては、プラスミノーゲン異常症の中でも稀有とされるプラスミノーゲン低下症の関与が報告⁴¹⁾されている。プラスミノーゲン異常症に対する治療としては現在のところ補充療法が確立されていないため、血小板凝集抑制剤や血栓溶解剤などが対症的に用いられている。

3. von Willebrand 病

von Willebrand 病は、von Willebrand⁴²⁾によって初めて報告された出血時間の延長を伴った遺伝性の血液凝固系因子異常症である。この因子は、von Willebrand 因子と呼ばれ、血液凝固第 VIII 因子との複合体を形成して存在し、血小板の血管内皮下組織への粘着に必要な因子と考えられており、その減少は血小板血栓の形成不良となり、出血傾向となる。鼻出血や紫斑が発生しやすいとされ、抜歯後の止血困難などが記載されている。軽症例では血友病のような高度の出血傾向にはならないため、全身的な症状が発現しないこともある。眼科領域では、1951年に Forsius⁴³⁾が26例の von Willebrand 病患者の眼底を検査し、4例に網膜出血を認めている。さらに、若年者で網膜硝子体出血を呈した症例(図4)の報告⁴⁴⁾⁴⁵⁾がある。von Willebrand 病の診断は、血小板数は正常であるのに出血時間の延長がみられ、部分トロンボプラスチン時間の延長を伴うこともあり、この際に出血性素因を考慮して血液凝固第 VIII 因子や血液凝固第 IX 因子とともに von Willebrand 因子の検索を行うことで可能であ

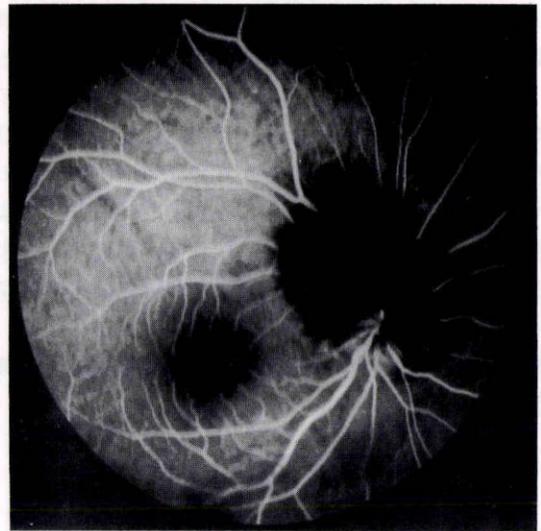


図4 13歳女子の von Willebrand 病を伴う右眼網膜硝子体出血の蛍光眼底造影像。

視神経を中心に網膜下、網膜、網膜前出血による低蛍光を認める。新生血管は認めない。血液成分分析により von Willebrand 因子活性が36%、von Willebrand 因子抗原量が18%と低下しており、von Willebrand 病であることが判明した。これらの出血は3か月後には消退した。

る。治療法としては、重症度に応じて血漿あるいは血液凝固第VIII因子濃縮液を輸注する。

4. 血液凝固障害因子異常症

血液凝固障害因子の重要なものとしては、アンチトロンビンIII、プロテインCおよびその補助因子であるプロテインSが知られている。血液凝固障害因子の異常症においては血液凝固系が促進されるために血栓傾向となり、アンチトロンビンIIIあるいはプロテインCの欠乏により血栓症が多発した家系の報告がみられる。両者ともに血栓傾向が重篤なために長期生存例の報告はあまり見受けられないが、プロテインC異常症では新生児の静脈血栓症が観察されたという報告があり、眼科領域においては、アンチトロンビンIII異常症で網膜静脈閉塞症^{46)~48)}、プロテインC異常症で網膜静脈閉塞症や新生児の硝子体出血、一過性黒内障、網膜動脈閉塞症がみられたという報告^{49)~53)}が見受けられる。プロテインSは、DiScipioら⁵⁴⁾によって単離されたビタミンK依存性のタンパク質で、活性化したプロテインCの補助因子である。プロテインS異常症では、下肢などの静脈血栓症や脳梗塞、皮膚の虚血性壊死、腸間膜動脈の血栓症などの報告がある。眼科領域での合併症例としては、網膜中心動脈閉塞症⁵⁵⁾、硬膜静脈洞血栓症⁵⁶⁾、網膜動脈分枝閉塞症⁵⁷⁾の報告がみられ、本邦でも若年者の網膜中心動脈閉塞症にプロテインS異常症の合併が見出された症例(図5)の報告⁵⁸⁾がある。重症例に対しては新鮮血輸血が必要になるが、軽症例では血栓溶解剤や血小板凝集抑制剤な

ごによる治療が行われる。

5. 血小板機能異常症

血小板は、直径2~4 μm 、平均容積7~8 μm^3 の円盤形で核を持たない細胞で、血管壁が損傷を受けた際に血管内皮細胞剥離面に粘着して円盤形から球形へと形態変化をして活性化し、顆粒内容物を放出して互いに凝集を起こす。血小板の異常は量的な異常と質的な異常とに分けられ、前者は血小板減少症と血小板增多症とに分類され、後者がすなわち血小板機能異常症であり、血小板機能亢進症と血小板機能低下症とに分類される。血小板機能亢進症では血小板凝集塊(一次血栓)の形成が促進するために血栓傾向となり、血小板機能低下症では逆に出血傾向となる。血小板機能異常症は、さらに、血小板凝集能異常症、血小板粘着能異常症、血小板放出能異常症とに分類されるが、眼科領域においては、網膜中心静脈閉塞症や網膜静脈分枝閉塞症、虚血性視神経症などで血小板凝集能の亢進がみられたという報告^{59)~63)}がある。さらに、若年者の網膜硝子体出血で血小板粘着能低下症の合併を確認した症例⁶⁴⁾も報告されている。血小板凝集能亢進症に対する治療としては、血小板凝集抑制剤が用いられている。近年、糖尿病網膜症において血小板凝集能の亢進が報告され、血小板凝集抑制剤を治療に用いて奏効したという報告^{65)~66)}や、網膜静脈閉塞症に対しても血小板凝集抑制剤による治療が効果的との報告^{67)~69)}がなされ、アスピリンの極少量療法(1日量:30~80mg)などが臨床に用いられるようになった。血小板凝集能に関しては、その測定が煩雑であり、一般検査として行われ難い。しかし眼科領域でも、今後ますます重要となる領域と思われ、さらに研究の進むことが予想される。

VI 考 按

以上述べてきたように、網脈絡膜循環障害症例中に多くの血液成分の異常を伴う症例を見出すことができる。また、見出される血液異常も種々である。これらの症例は網脈絡膜循環障害で眼科を受診し、血液成分の分析を施行したことによりはじめて血液成分の異常が判明したものである。その頻度は24.5%と高率であり、従来、原因不明とされてきた網脈絡膜循環障害症例における血液分析の重要性を示すものである。このことは、若年患者群においてさらに著明である。若年者においては、高血圧や動脈硬化など他の合併症の影響を受けにくく、血液成分の異常がそのまま病態に反映されやすく、血液成分の分析が高齢者に比べてより有用であることを示しているものと考えられる。診断の確定は、網脈絡膜循環障害の治療に際しても原因に対する根本的な治療が可能となり、進行の抑制、再発の予防の点からも有効である。また、血液成分の分析は、血小板凝集能亢進症に対する血小板凝集抑制療法(アスピリンなど)、血栓性疾患に対する線維素溶解療法(ウロキナーゼなど)などの治療をよ

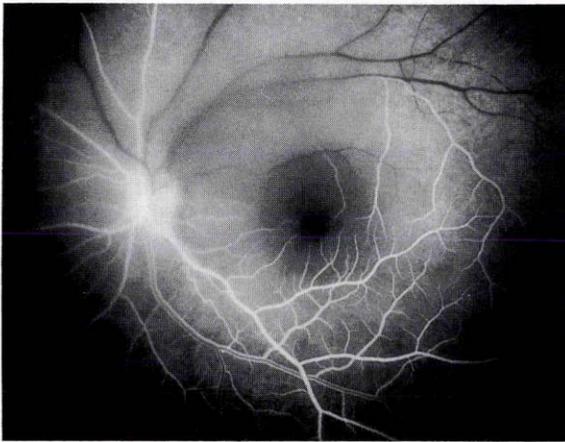


図5 20歳女性のプロテインS異常症を伴う左眼網膜中心動脈閉塞症の蛍光眼底造影像。

視力は手動弁と低下し、眼底は蒼白でcherry red spotを認め、網膜中心動脈閉塞症と診断した。翌日施行した蛍光眼底造影検査では大部分の動脈はすでに再疎通が認められたが、上耳側動脈のみ閉塞が残存していた。プロテインS抗原量は6.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (正常:9.91~13.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$)と低下しており、プロテインS異常症と判明した。星状神経節ブロック、高気圧酸素療法を行ったが、視力の改善は得られなかった。

り効率的に進める際にも必須の検査である。眼科領域においても、循環障害に起因する眼底疾患で高血圧や糖尿病などの基礎疾患が明確でない症例、特に、若年者症例などで発症の原因として血液成分の異常が考えられる場合には血液成分の分析が重要であると考えられる。

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて下さるとともに、ご校閲を賜りました東北大学医学部眼科学教室玉井信教授に深謝致します。また、ご指導いただきました東北大学第三内科学教室阿久津保之先生、石川正明先生、菅井浩二先生(故人)、森 和夫先生(現:仙台血液疾患クリニック)、ならびに研究を進めるに際してご助力をいただきました東北大学医学部眼科学教室山口克宏先生(現:山形大学医学部眼科学教室)、武藤 勉先生、君塚佳宏先生、渡部 環先生、山田 桂先生、布施昇男先生に深謝致します。なお、本研究の一部は、「血液成分異常の眼循環障害に対する影響」として平成2年度日本眼科医会学術振興助成金の援助を受けて行いました。記して感謝の意を表します。

文 献

- Holt JM, Gordon-Smith EC: Retinal abnormalities in disease of the blood. *Br J Ophthalmol* 53: 145-160, 1969.
- Kanski JJ, Thomas DJ: Blood Disorders. *The Eye in Systemic Disease*, Butterworth-Heinemann, London, 125-129, 1986.
- Wallace SF: Some haemoreheological aspects of ocular disease. *Eye* 1: 343-363, 1987.
- 小暮美津子: 血液疾患と眼. *日本の眼科* 64: 817-823, 1993.
- Vine AK, Samana MM: The role of abnormalities in the anticoagulant and fibrinolytic systems in retinal vascular occlusions. *Surv Ophthalmol* 37: 283-292, 1993.
- 阿部信一, 塩野 貴, 玉井 信, 菅井浩二, 森 和夫: 網膜血管閉塞症と血液分析. *臨眼* 44: 1080-1081, 1990.
- 阿部信一, 塩野 貴, 山田 桂, 君塚佳宏, 玉井 信, 阿久津保之, 他: 網脈絡膜循環障害症例に対する血液分析の重要性. *日本の眼科* 63: 1357-1360, 1992.
- Merin S, Freund M: Retinopathy in severe anemia. *Am J Ophthalmol* 66: 1102-1106, 1968.
- Stoebner R, Kiser R, Alperin JB: Iron deficiency and papilledema. Rapid resolution with oral iron therapy. *Am J Dig Dis* 15: 919-922, 1970.
- Kirkham TH, Wrigley PFM, Holt JM: Central retinal vein occlusion complicating iron deficiency anemia. *Br J Ophthalmol* 55: 777-780, 1971.
- Hayreh SS: Optic disc vasculitis. *Br J Ophthalmol* 56: 652-670, 1972.
- Trujillo MH, Desenne JJ, Pinto HB: Reversible papilledema in iron deficiency anemia. Two cases with normal spinal fluid pressure. *Ann Ophthalmol* 4: 378-380, 1972.
- Knizley H, Noyes AD, Fla G: Iron deficiency anemia, papilledema, thrombocytosis, and transient hemiparesis. *Arch Intern Med* 129: 483-486, 1972.
- 山之内卯一, 中塚和夫, 舌 間宴: 若年者にみられた網膜中心静脈閉塞症例の検討. *臨眼* 27: 175-188, 1973.
- 諫山義正, 山中弘光, 田地野正勝, 岡本のぶ子, 馬場茂明, 老叡宗忠, 他: Systemic Disease による乳頭浮腫の4症例. *臨眼* 28: 499-506, 1974.
- 浅山邦夫, 宇山昌延, 山口 玲: 網膜出血の研究. 2. 若年者の網膜血管閉塞症について. *日眼会誌* 79: 338-345, 1975.
- 小暮美津子, 阿部真知子, 大西裕子, 宗像秀子, 吉川啓司: 乳頭血管炎と思われる8症例について. *眼臨* 71: 1236-1241, 1977.
- 原 晴子, 鈴木隆次郎: 切迫型網膜中心静脈閉塞症. *眼科* 22: 829-833, 1980.
- 能松伊勢子, 河村文代, 牧 治: 抗凝固療法の奏功した網膜中心静脈閉塞症(切迫期)の4例. *臨眼* 34: 1105-1109, 1980.
- 三根 茂, 浦口敬治: 網膜中心静脈閉塞と毛様網膜動脈閉塞を併発した鉄欠乏性貧血症の1例. *眼紀* 34: 519-524, 1983.
- 河上勝美, 山上悠一: 網膜循環不全に対し塩酸ジラセブ(コメリアンコーワ)が奏功した1症例. *眼臨* 78: 1935-1938, 1984.
- Howard SF: Optic disc edema due to iron deficiency. *Connecticut Med* 49: 290-292, 1985.
- 竹田宗泰, 木村早百合: 若年の網膜静脈閉塞症と鉄欠乏性貧血. *Therapeutic Res* 5: 710-716, 1986.
- 田中良則, 堀ヤエ子: 鉄欠乏性貧血に伴った両側性乳頭浮腫の1例. *眼科* 29: 253-257, 1987.
- 高村 浩, 菅原正容, 高橋茂樹: 鉄欠乏性貧血によると思われる網膜静脈閉塞症の1例. *眼臨* 81: 1751, 1987.
- 天野良成, 藤岡佐由里, 東堂なをみ, 西川憲清: 毛様網膜動脈閉塞と網膜中心静脈閉塞を併発した鉄欠乏性貧血症の1例. *大警医誌* 13: 115-118, 1989.
- 駒井 潔, 中辻玲子, 宮崎茂雄, 下奥 仁: 鉄欠乏性貧血に伴った慢性虚血性視神経症と考えられた1例. *眼臨* 83: 1838-1841, 1989.
- 阿部信一, 塩野 貴, 堀内敏男, 吉田晶子, 玉井 信: 網膜中心静脈閉塞症と鉄欠乏性貧血. *眼紀* 40: 526-529, 1989.
- 阿部信一, 石川 明, 北原正和, 日下 潔: 脳動脈瘤術後に発症した網膜中心動脈(眼動脈)閉塞症の2症例. *Therapeutic Res* 11: 3406-3407, 1990.
- 朝隆博司, 堀江英司, 伊地知洋, 前田利根, 樋田哲夫, 青木 功: 網膜中心静脈閉塞に毛様網膜動脈閉塞が併発した鉄欠乏性貧血症の1例. *臨眼* 45: 17-19, 1991.
- 神原行浩, 野川秀利, 馬嶋慶直, 浜本龍生: 鉄欠乏性貧血を伴った強皮症患者にみられた網膜中心静脈閉塞症の1例. *眼臨* 85: 1122-1127, 1991.
- 阿部信一, 塩野 貴, 君塚佳宏, 玉井 信, 阿久津保之, 石川正明, 他: 鉄欠乏性貧血を伴った網脈絡膜循環障害. *Therapeutic Res* 12: 3856-3860, 1991.
- 狩野宏成, 桂 茂弘, 狩野晴子, 吉岡律子: 鉄欠乏性貧血に併発した網膜中心静脈切迫閉塞症の1例. *眼科* 35: 385-388, 1993.
- Schloesser LL, Kipp MA, Wenzel FJ: Thrombocytosis in iron-deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 66: 107-114, 1965.
- Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M: Abnormal plasminogen, a hereditary molecular abnormality found in a patient with

- recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 61: 1186—1195, 1978.
- 36) **Favilla I, Stubbs K, Kowal L**: Abnormal fibrinolysis in retinal vein occlusion. *Austral J Ophthalmol* 9: 213—218, 1981.
- 37) 阿部信一, 山口克宏, 塩野 貴, 君塚佳宏, 原 敏, 玉井 信: 脈絡膜循環障害を合併したプラスミノーゲン異常症の1家系. *眼紀* 41: 2033—2038, 1990.
- 38) **Yamaguchi K, Abe S, Shiono T, Kimizuka Y, Hara S, Tamai M, et al**: Macular choroidal occlusion in dysplasminogenia. *Retina* 11: 423—425, 1991.
- 39) 阿部信一, 山口克宏, 塩野 貴, 君塚佳宏, 玉井 信, 阿久津保之, 他: プラスミノーゲン異常症を認めた網脈絡膜循環障害の5症例. *あたらしい眼科* 9: 145—148, 1992.
- 40) **武藤 勉, 阿部信一, 桜井真理, 塩野 貴, 玉井 信**: プラスミノーゲン異常症の赤外蛍光眼底造影所見. *Therapeutic Res* 13: 4318—4321, 1992.
- 41) 阿部信一, 桑原創一郎, 塩野 貴, 玉井 信, 阿久津保之, 石川正明: プラスミノーゲン低下症であることが判明した若年者の脳梗塞の1症例. *Therapeutic Res* 14: 5122—5123, 1993.
- 42) **von Willebrand EA**: Hereditare pseudohemofili. *Fink Lak Handl* 68: 87—112, 1926.
- 43) **Forsius H**: Fundus changes in constitutional thrombopathy (von Willebrand Jurgens disease). *Acta Ophthalmol* 29: 347—353, 1951.
- 44) 渡部 環, 阿部信一, 塩野 貴, 玉井 信, 菅井浩二, 森 和夫: 網膜前・網膜下および硝子体出血を起こした von Willebrand 病の1例. *眼紀* 42: 2181—2183, 1991.
- 45) **Shiono T, Abe S, Watabe T, Tamai M, Akutsu Y, Mori K**: Vitreous, retinal and subretinal hemorrhages associated with von Willebrand syndrome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 496—497, 1992.
- 46) **Delbert GR, Cosgriff PM, Martin B**: Central retinal vein occlusion in a patient with familial antithrombin III deficiency. *Ann Ophthalmol* 11: 1841, 1979.
- 47) **Zwierzina WD, Kunz F, Miller K**: Retinaler Gefassverschluss bei Antithrombin III Mangel. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 187: 534—536, 1985.
- 48) **Soukiasian S, Lahv M, Snady-McCoy L**: Natural anticoagulants in retinal vein occlusions. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 30: 477, 1989.
- 49) **Neetens A, Bocque G**: Bilateral retinal branch vein occlusion in protein C deficiency. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 223: 5—57, 1987.
- 50) **Jose SP, Robert WL, Steen C, Sandra FB**: Protein C deficiency associated with vitreous hemorrhage in a neonate. *Am J Ophthalmol* 104: 546—547, 1987.
- 51) **Smith DB, Ens GE**: Protein C deficiency: A cause of amaurosis fugax. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 50: 361—362, 1987.
- 52) **Chung MM, Trese MT, Hong YJ**: Protein C levels in retinal vein occlusions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 477, 1989.
- 53) **Nielson ME, Talbot JF, Preston FE**: Recurrent multiple branch retinal arteriolar occlusions in a patient with protein C deficiency. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 327: 443—447, 1989.
- 54) **DiScipio RG, Hermodson MA, Yates SG, Davie EW**: A comparison of human prothrombin, factor IX(Christmas factor), factor X(Stuart factor), and protein S. *Biochemistry* 16: 698—706, 1977.
- 55) **Golub BM, Sibony PA, Collier BS**: Protein S deficiency associated with central retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol* 108: 918, 1990.
- 56) **Pasquale LR, Moster ML, Schmaier A**: Dural sinus thrombosis with abnormalities of protein S and fibrinogen. *Arch Ophthalmol* 108: 644, 1990.
- 57) **Greven CM, Weaver RG, Owen J, Slusher MM**: Protein S deficiency and bilateral branch retinal artery occlusion. *Ophthalmology* 98: 33—34, 1991.
- 58) 阿部信一, 野呂 充, 塩野 貴, 山田 桂, 玉井 信, 阿久津保之, 他: プロテインS異常症である事が判明した若年者の網膜中心動脈閉塞症の1症例. *Therapeutic Res* 13: 4322—4326, 1992.
- 59) **Walsh PN, Goldberg RE, Tax RL, Magaragal LE**: Platelet coagulant activities and retinal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 38: 399—406, 1977.
- 60) **Affi N, Soliman M, Hassanein AA**: ADP-induced platelet aggregation in retinal venous occlusions. *Bull Ophth Soc Egypt* 71: 83—92, 1978.
- 61) **Priluck IA**: Impending central retinal vein occlusion associated with increased platelet aggregability. *Ann Ophthalmol* 10: 79—84, 1979.
- 62) **Walsh PN, Phil D, Kansu UT, Savino PJ, Schatz NJ, Magargal LE, et al**: Platelet coagulant activities in arterial occlusive disease of the eye. *Stroke* 10: 589—594, 1979.
- 63) **Garden JW**: Platelet aggregation in a case of branch retinal vein occlusion. *J Kentucky Med Association* 80: 145—146, 1982.
- 64) 布施昇男, 阿部信一, 塩野 貴, 玉井 信, 阿久津保之, 石川正明: 血小板粘着能低下症であることが判明した若年者の網膜硝子体出血の1症例. *Therapeutic Res* 14: 5121, 1993.
- 65) 安藤幾朗, 成田清美, 岩船裕一, 吉本弘志: 単純型糖尿病性網膜症に対するTrapidilの効果. *眼紀* 34: 1310—1314, 1983.
- 66) 三上 規, 安藤幾朗, 岩船裕一, 吉本弘志: 単純型糖尿病性網膜症に対するチクロピジンの効果. *眼紀* 36: 88—91, 1985.
- 67) 松山秀一, 吉本弘志: 眼底出血. *循環科学* 8: 46—51, 1988.
- 68) 阿部百子, 熱海 治, 三上 規, 吉本弘志: 各種網膜循環障害に対するアスピリン極少量投与治療法. *臨眼* 43: 327—330, 1989.
- 69) 吉本弘志: 網膜静脈閉塞症の治療. *臨眼* 43: 891—896, 1989.