

ラット眼のオルニチン網膜症

—2. 脈絡膜毛細血管板の萎縮・消失過程—

前田 英美, 竹内 正光, 高橋 寛二, 板垣 隆, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

ラット眼の硝子体内に微量のオルニチンを注入すると網膜色素上皮が選択的に障害された(第1報)¹⁰⁾。その後、脈絡膜毛細血管板が萎縮・消失していく過程を病理組織学的に観察した。0.25 M オルニチンの硝子体内注入後3時間で、注入部に近い後極部を中心に網膜色素上皮が一樣に膨化していた。この時期には脈絡膜毛細血管板の管腔は開いており、血管内皮細胞には異常をみなかった。注入後3日には後極部の網膜色素上皮は壊死に陥って崩壊したが、脈絡膜毛細血管板はなお、ほぼ正常の形態を保っていた。注入後7日で、網膜色素上皮が消失して視細胞外節に変化が生じると、脈絡膜毛細血管板の管腔は狭くなり、血管内皮細胞の胞体は厚くなって小孔が減少した。注入後14日では脈絡膜毛細血管板の内皮細胞はさらに厚くなり、管腔は狭窄し、胞体によって完全に閉塞していく

過程がみられた。病巣辺縁部で、網膜色素上皮が保たれている部位では血管内皮細胞は正常像を保ち、脈絡膜毛細血管板の管腔は開いていた。注入後28日の網膜色素上皮が残っている病巣辺縁部では網膜の層構造が保たれ、その下には正常な脈絡膜毛細血管板が存在したが、後極部で網膜色素上皮が消失した所では、視細胞と脈絡膜毛細血管板は萎縮・消失して、残った脈絡膜中大血管がブルッフ膜に直接に接する所見がみられた。

脈絡膜毛細血管板が存在するためには網膜色素上皮が必要であることが示された。(日眼会誌 101: 470—480, 1997)

キーワード：オルニチン, 網膜色素上皮, 脈絡膜毛細血管板, 網膜薬物障害, 網膜変性

Ornithine Induced Retinopathy in Rat

—2. Process of Disappearance of Choriocapillaris—

Hidemi Maeda, Masamitsu Takeuchi, Kanji Takahashi,
Takashi Itagaki, Hiroshi Ohkuma and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

We observed the process of disappearance of the choriocapillaris after loss of the retinal pigment epithelium (RPE) induced by intravitreal injection of ornithine. Three hours after administration of ornithine, the RPE cells swelled remarkably in the posterior pole, but, the endothelial cells of the choriocapillaris remained intact. At 3 days, the RPE cells became necrotic, but the choriocapillaris still preserved its in normal appearance. At 7 days, RPE disappeared completely in the posterior pole and the choriocapillaris displayed evidence of atrophy; the swollen lumen of the choriocapillaris became narrow the cytoplasm of the endothelium was swollen, and the number of fenestrae was reduced. On the

other hand, these changes were not seen where the RPE remained. At 14 days, in the posterior pole, the lumen of the choriocapillaris occluded by the swollen endothelial cells. At 28 days, the choriocapillaris completely disappeared and the large choroidal vessel was directly in contact with Bruch's membrane. These results showed that the RPE is correlated with the presence of the choriocapillaris. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 470—480, 1997)

Key words: Ornithine, Retinal pigment epithelium, Choriocapillaris, Drug induced retinal damage, Retinal degeneration

別刷請求先：〒570 大阪府守口市文園町10-15 関西医科大学眼科学教室 前田 英美
(平成8年11月15日受付, 平成9年2月26日改訂受理)

Reprint requests to: Hidemi Maeda, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 10-15 Fumizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka-fu 570, Japan

(Received November 15, 1996 and accepted in revised form February 26, 1997)

I 緒 言

網膜色素上皮は網膜の最外層に位置し, Bruch(ブルッフ)膜を介して脈絡膜毛細血管板に接しており, 血液網膜関門の形成や視細胞の栄養・代謝に関与し, 網膜脈絡膜の機能を正常に維持する上で重要な役割を担っている. Henkind ら¹⁾, Korte ら²⁾³⁾はヨウソ酸ソーダを投与して網膜色素上皮を含む網膜外層を障害すると, 脈絡膜毛細血管板の萎縮が誘発することを示して, 脈絡膜毛細血管板の維持に網膜色素上皮が関与していると報告した. また, Pollack ら⁴⁾, 岸本ら⁵⁾はレーザー光凝固後の創傷修復過程で, 形態の異なった3種類の網膜色素上皮がみられ, これらが脈絡膜新生血管の血管内皮細胞の増殖を促進あるいは抑制する可能性を示した.

我々は微量のオルニチンをサルの硝子体に注入すると, 網膜色素上皮が選択的に障害されて壊死に陥り, 消失することを示した^{6)~9)}. 前報¹⁰⁾では, さらに低濃度のオルニチンをラット眼の硝子体内に注入すると, サル眼と同様に網膜色素上皮を選択的に障害することを示したが, 本報ではオルニチンによって障害された網膜色素上皮が消失すると, 脈絡膜毛細血管板が萎縮・消失する過程を病理組織学的に観察したので報告する.

II 実験方法

実験には体重 250 g の Brown-Norway 系有色ラットを使用した. 塩酸ケタミン(ケタラル®)の筋肉内注射およびペントバルビタールナトリウム(ネンプタル®)の腹腔内注射により全身麻酔下で散瞳し, 倒像眼底検査によって異常のないことを確認した. ラット眼に前房穿刺後, 1-ornithine hydrochloride の 0.25 M 溶液(1 M-NaOH を用いて pH 7.2 に調整, 浸透圧 550 mOsm, 以下, オルニチン)0.01 ml を 30 G 針を用いて赤道部強膜から後極部付近の硝子体内に注入した. 対照として, オルニチンと等浸透圧(550 mOsm)に調整した高張食塩水を同様に硝子体内に注入した. 使用したラット眼の内訳は, オルニチン注入後 3 時間(12 匹 16 眼), 3 日(13 匹 15 眼), 7 日(8 匹 12 眼), 14 日(5 匹 7 眼), 28 日(5 匹 7 眼)および高張食塩水注入後 3 時間(6 匹 6 眼), 3 日(4 匹 4 眼), 7 日(4 匹 4 眼), 14 日(3 匹 3 眼), 28 日(3 匹 3 眼), 合計 52 匹 83 眼である. 各々の処置眼に眼底検査および蛍光眼底造影を行った上で眼球摘出し, 直ちに 4% グルタルアルデヒドにより前固定を行った. この際, ラットを過剰の塩酸ケタミン(ケタラル®)とペントバルビタールナトリウム(ネンプタル®)投与により, 安楽的に屠殺した. 固定した眼球は 0.1 M リン酸緩衝液(pH

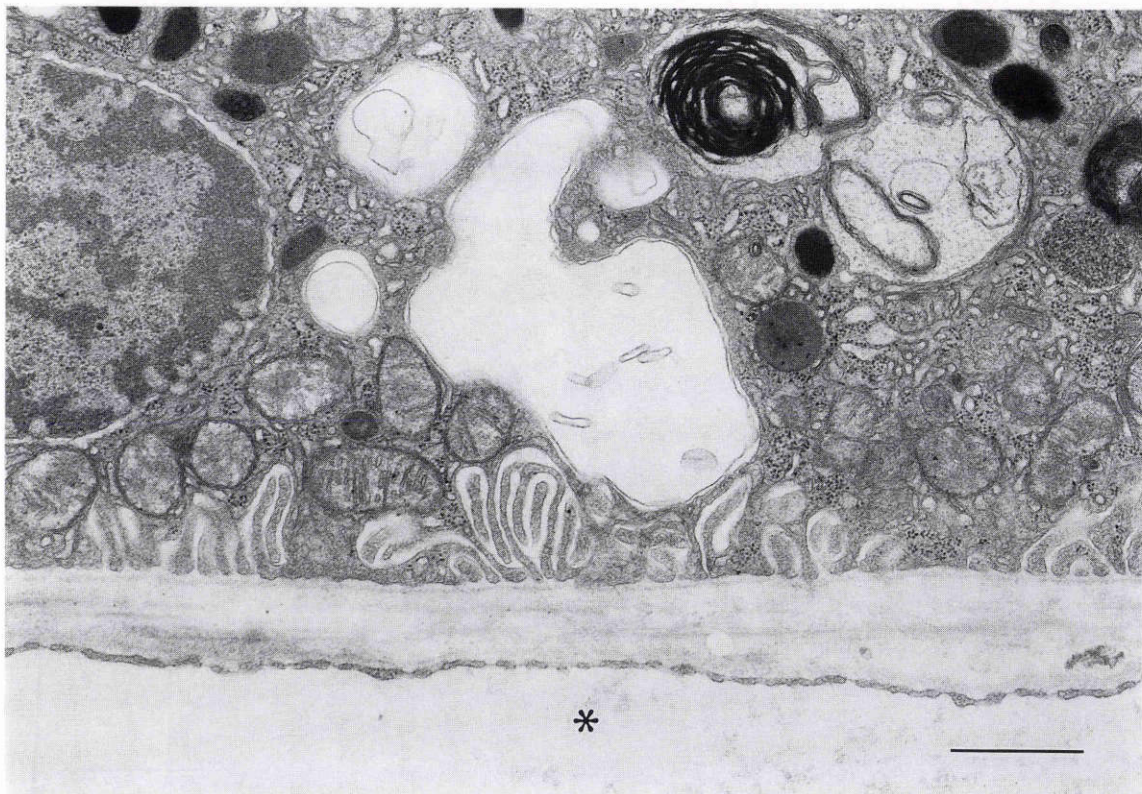


図1 高張食塩水注入3時間後の電子顕微鏡(電顕)写真.

後極部の網膜色素上皮の胞体内に小胞体腔が開き, ファゴゾームと思われる電子密度の高い層状物がみられ, ミトコンドリアは軽度膨化している. 脈絡膜毛細血管板の管腔(*)は開いており, 血管内皮細胞は薄く, 小孔が多数みられる. パーは 1 μ m

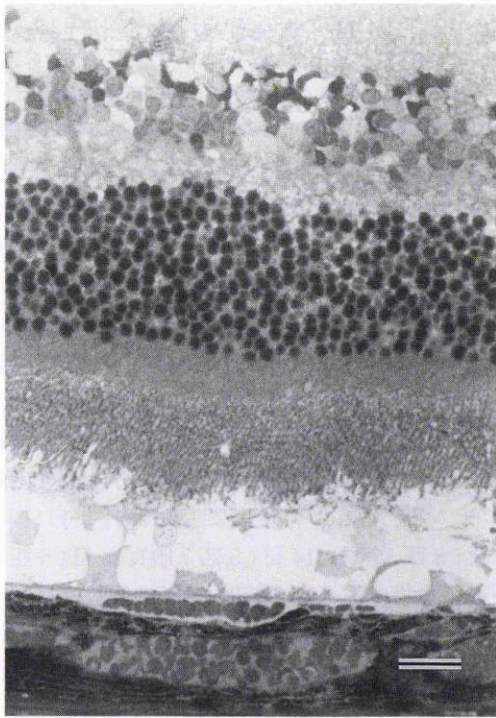


図2 オルニチン注入3時間後の光学顕微鏡(光顕)写真。後極部の網膜色素上皮は一様に著しく膨化している。脈絡膜毛細血管板の管腔は開いている。バーは20 μm

7.2)で洗浄し,実体顕微鏡下で眼底写真と対比しながら網膜を切り出し,1%四酸化オスミウムリン酸緩衝液(pH 7.2)で後固定,エタノール系列で脱水し,エポキシ樹脂(エボン812)で包埋した。光学顕微鏡(光顕)的にはトルイジンブルー染色で観察した。電子顕微鏡(電顕)的には超薄切片を作製し,酢酸ウラニールとクエン酸鉛の二重染色後,日立HU-12型電子顕微鏡を用いて観察した。

III 結 果

1. 対照(高張食塩水注入眼)

0.25 M オルニチンと等浸透圧(550 mOsm)の高張食塩水の硝子体内注入後3時間では,後極部の網膜色素上皮内に小さい空胞を生じた。電顕的には胞体内にファゴゾームと思われる電子密度の高い層状物がみられ,ミトコンドリアは膨化していた。脈絡膜毛細血管板の管腔は開いており,血管内皮細胞は薄く,小孔が多数みられた(図1)。注入後3日では網膜色素上皮内にみられた小空胞は消失し,脈絡膜毛細血管板は正常像を保っていた。その後,対照眼では網膜色素上皮および脈絡膜毛細血管板に特記すべき変化をみなかった。

2. オルニチン注入眼

0.25 M オルニチン注入後3時間では,後極部の網膜色素上皮は一様に著しく膨化した。脈絡膜毛細血管板の管

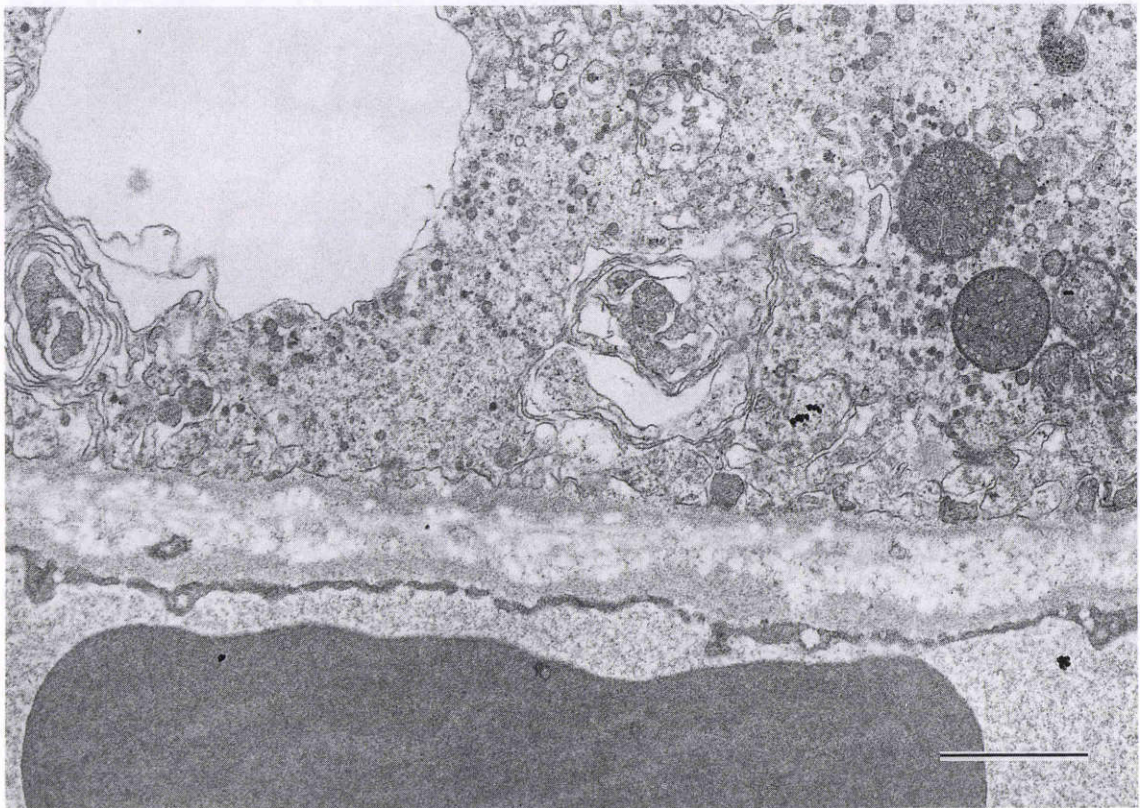


図3 オルニチン注入3時間後の電顕写真。

網膜色素上皮の細胞内微細構造は完全に崩壊している。脈絡膜毛細血管板の血管内皮細胞はやや濃染しているが,胞体は薄く,小孔が多数存在している。

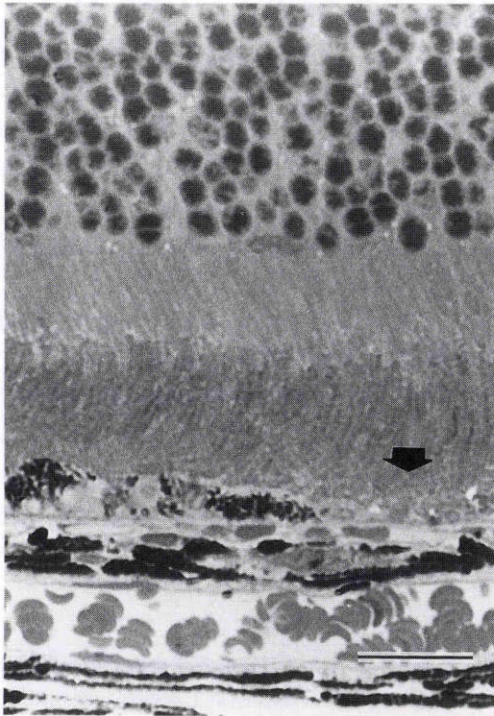


図4 オルニチン注入3日後の光顕写真。
網膜色素上皮は扁平化して不規則な形態となり、細胞
が脱落している所(矢印)がみられる。バーは20 μm

腔は開いていた(図2)。電顕的には網膜色素上皮の細胞内微細構造は完全に崩壊していた。脈絡膜毛細血管板の血管内皮細胞はやや濃染していたが、胞体は薄く、小孔が多数存在した(図3)。

オルニチン注入後3日には膨化した網膜色素上皮は扁平化して不規則な形態となり、細胞が脱落した所がみられた(図4)。電顕でみると、網膜色素上皮の基底部の basal infolding は不鮮明となり、また胞体内のミトコンドリアが消失して粗造となり、二次ライソゾームと思われる dense body が不規則に散在していた。脈絡膜毛細血管板の管腔は開いており、血管内皮細胞の胞体は一部にやや厚くなった所が存在したが、その厚さはほぼ均一で、小孔は多数存在していた(図5)。

注入後7日になると、後極部の網膜色素上皮が壊死に陥って消失し、視細胞外節の配列も乱れて短縮した。ブルッフ膜上には崩壊した網膜色素上皮の残渣と、それを貪食しているマクロファージがみられた(図6)。電顕でみると、脈絡膜毛細血管板の管腔が著しく狭くなり、血管内皮細胞の胞体は厚くなって、小孔は著明に減少した。隣接する内皮細胞が接してみえたり、胞体の一部が管腔内に突出していた(図7)。

注入後14日では脈絡膜毛細血管板の管腔は著しく狭

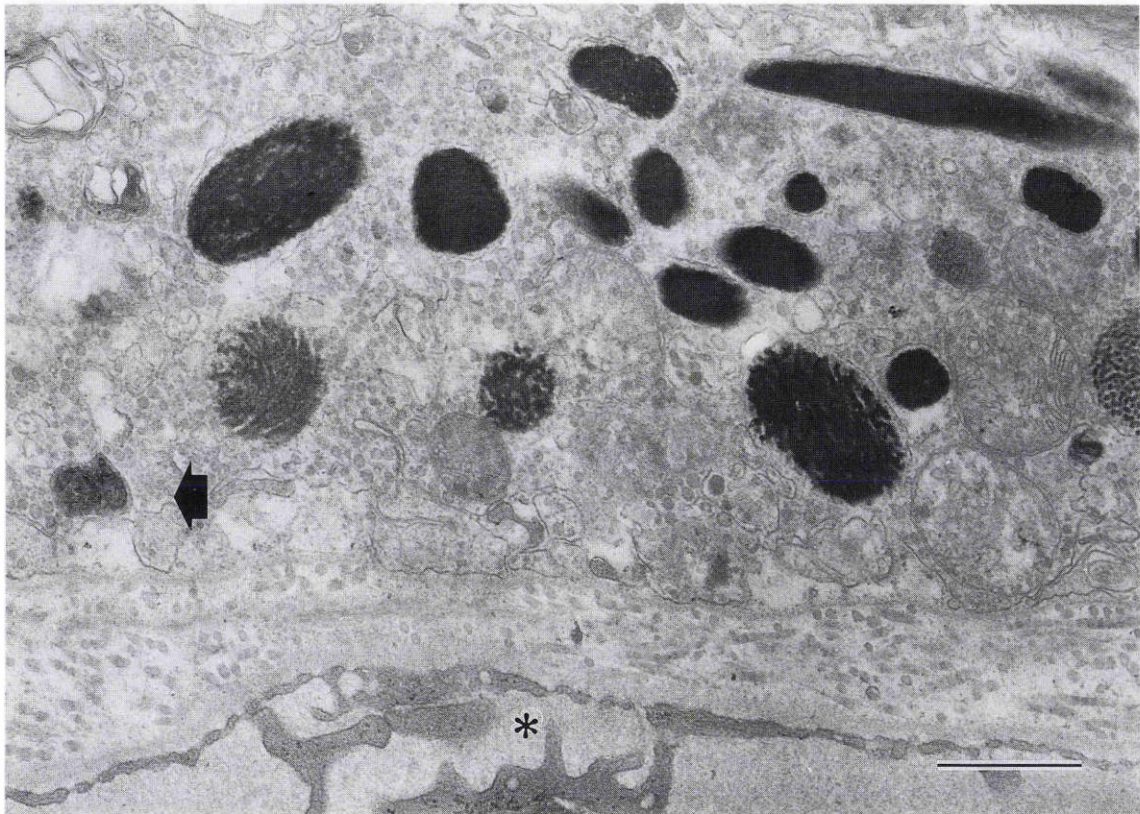
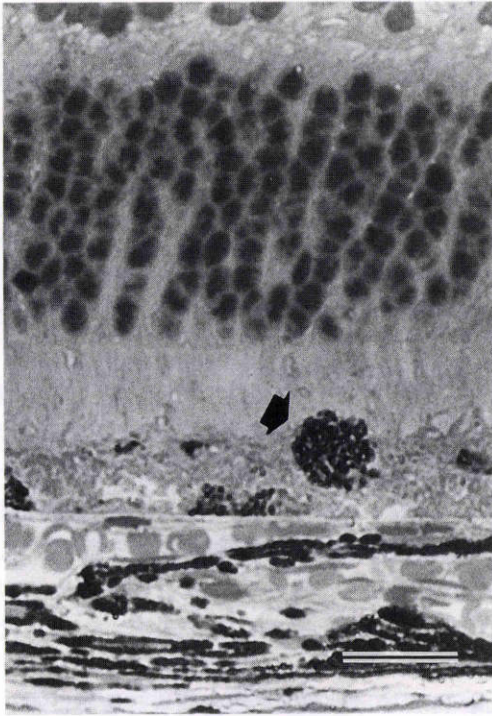


図5 オルニチン注入3日後の電顕写真。

網膜色素上皮の基底部の basal infolding は不鮮明となり、また胞体内はミトコンドリアが消失して粗造となり、二次ライソゾームと思われる dense body (矢印)が不規則に散在している。脈絡膜毛細血管板の管腔(*)は開いていて、血管内皮細胞の胞体は一部にやや厚くなった所がみられるが、その厚さはほぼ均一で、小孔は多数存在している。バーは1 μm

窄し、血管内皮細胞がさらに厚くなって、偽足状に伸びた胞体が管腔内に充満した。脈絡膜毛細血管板の管腔壁の



一部にはなお、小孔が残存していた(図8, 9)。

オルニチン注入後28日の後極部では網膜色素上皮が消失し、視細胞も減少してブルッフ膜上に残存した視細胞の核がみられた(図10)。この部では脈絡膜毛細血管板が完全に消失し、残った脈絡膜中大血管が直接ブルッフ膜に接する所見がみられた(図11)。

一方、注入後7日の病巣辺縁と正常部との境界部では細胞が重層していた(図12)。

電顕でみると、この細胞はミトコンドリアや粗面小胞体などの細胞内小器官が豊富にみられ、増殖した未熟な網膜色素上皮とみられた。その下の脈絡膜毛細血管板の管腔は開いており、血管内皮細胞は軽度に濃染したが、全体的には胞体は均一に薄く、小孔も多数存在した(図13)。この部は注入後28日には色素顆粒に乏しい扁平な網膜色素上皮がブルッフ膜上に単層に並んで再生・修復

図6 オルニチン注入7日後の病巣中央部の光顕写真。後極部では大部分の網膜色素上皮細胞が壊死に陥って消失しており、視細胞外節の配列も乱れて短縮している。Bruch(ブルッフ)膜上には崩壊した網膜色素上皮の残渣とそれを貪食したマクロファージ(矢印)がみられる。バーは20 μ m

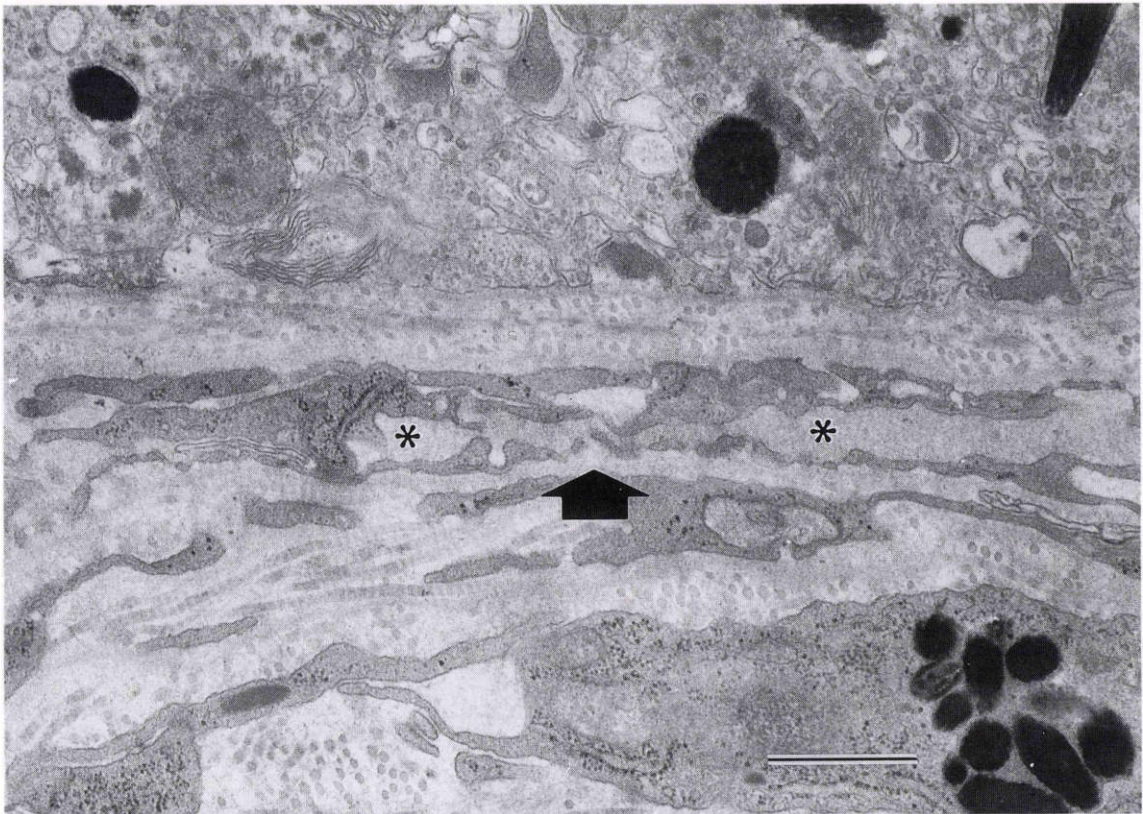


図7 オルニチン注入7日後の病巣中央部の電顕写真。

後極部の脈絡膜毛細血管板(矢印)の管腔周囲に細胞成分が増加し、管腔(*)は著しく狭くなっている。内皮細胞の胞体は厚くなって、小孔は著明に減少している。隣接する内皮細胞が接してみえたり、胞体の一部が管腔内に突出している。ブルッフ膜上には basal infolding が不鮮明で、胞体内では細胞内構造が崩壊した網膜色素上皮が存在している。バーは1 μ m

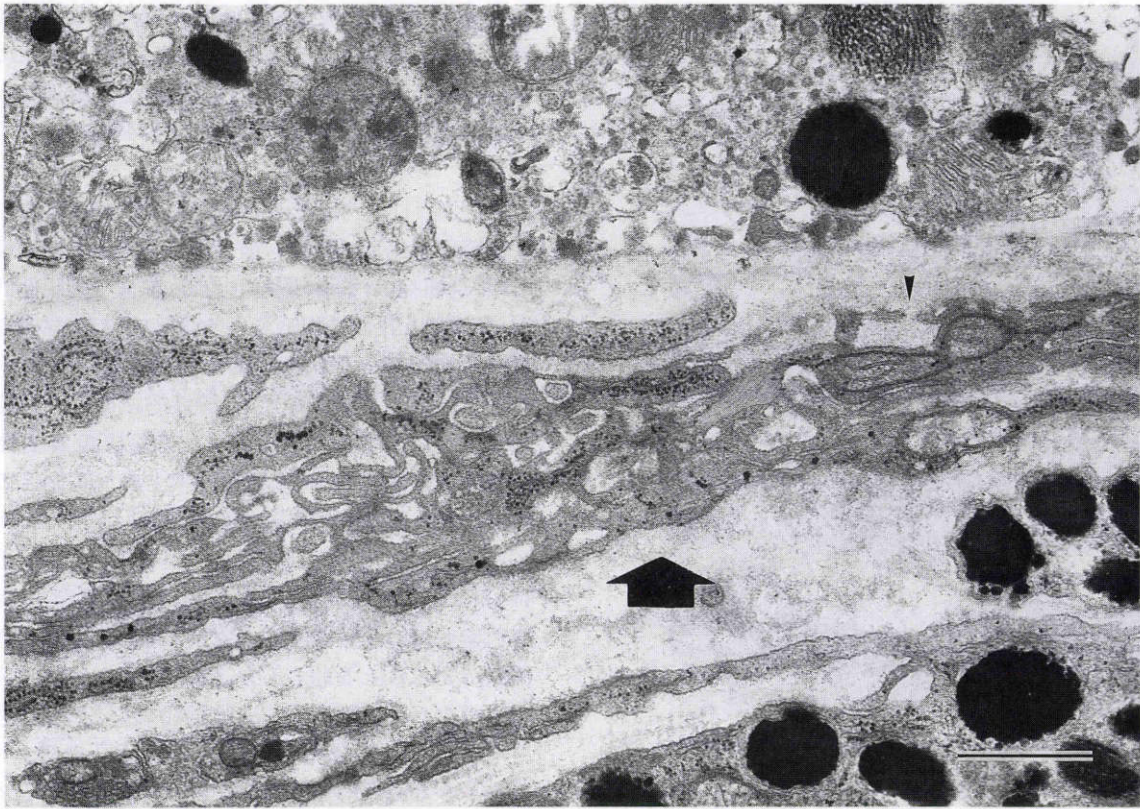


図8 オルニチン注入14日後の電顕写真.

脈絡膜毛細血管板(矢印)の血管内皮細胞はさらに厚くなって、偽足状に伸びた胞体が管腔内に充満している。管腔壁の一部には、なお小孔(矢じり)が残存している。バーは1 μ m

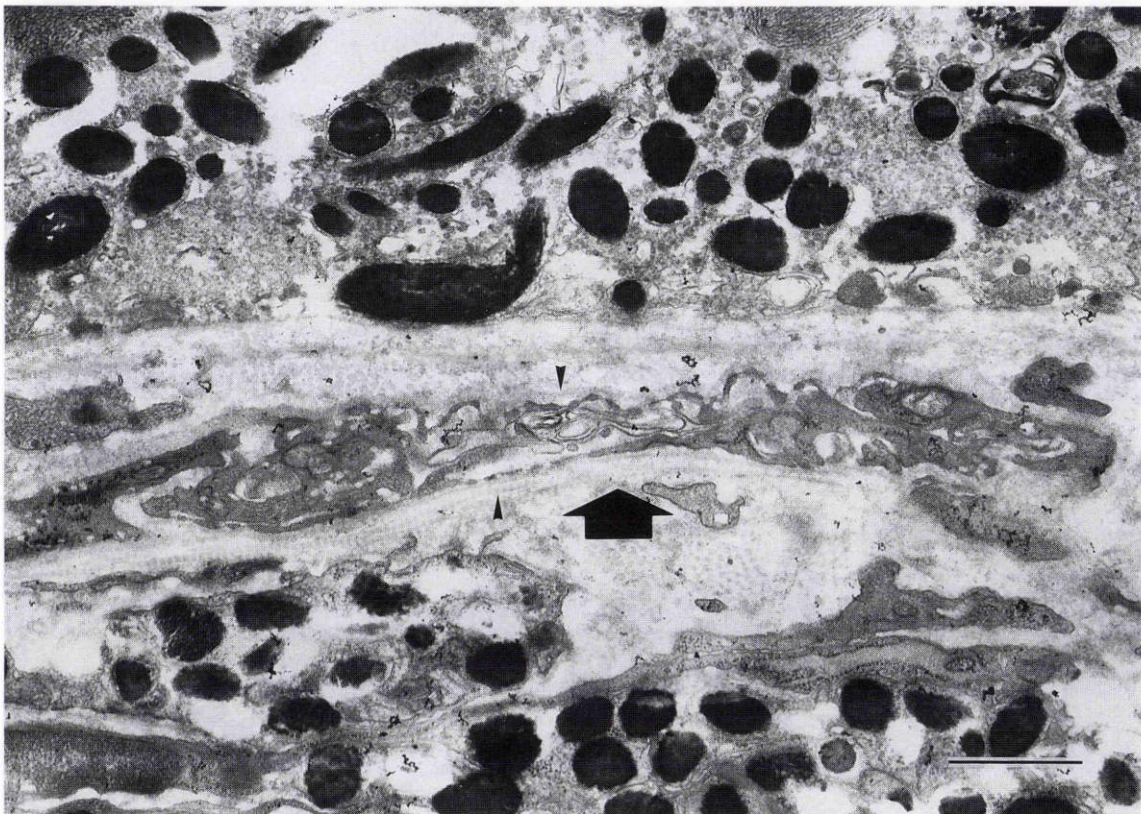


図9 オルニチン注入14日後の電顕写真.

脈絡膜毛細血管板(矢印)の管腔は著しく狭窄し、膨化した血管内皮細胞によって内腔が閉塞しつつある。管腔の一部に小孔(矢じり)が残存している。バーは1 μ m

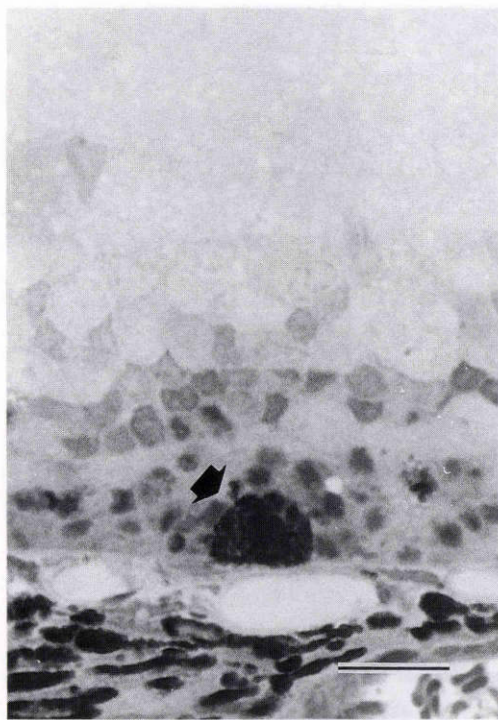


図10 オルニチン注入28日後の病巣中央部の光顕写真。後極部の網膜色素上皮は消失して、残存した視細胞の核と色素顆粒を大量に貪食したマクロファージ(矢印)がブルッフ膜上にみられる。バーは20 μ m

しており、網膜の層構造は正常に保たれていた(図14)。その下の脈絡膜毛細血管板は管腔が開いており、電顕でみると、血管内皮細胞の電子密度は正常で、胞体は薄く、小孔が豊富で正常像を示していた(図15)。

IV 考 按

網膜色素上皮は網膜の最外層を占める単層の細胞であるが、視細胞の代謝に関与したり、血液-網膜関門の形成など、重要な役割を担っている。特にブルッフ膜を介して網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管板が接する僅か25 μ mの中にこれら3層が集まり、機能的には1つの複合体と考えられている¹¹⁾。Gartnerら¹²⁾は網膜色素変性の病理組織学的検索において、網膜色素上皮が消失している部位では脈絡膜毛細血管板が変性・萎縮していたと述べた。Wilsonら¹³⁾は脳回転状網脈絡膜萎縮、またMillerら¹⁴⁾はthioridazine網膜症における病理組織学的検査で網膜色素上皮の変性部位に一致して脈絡膜毛細血管板が萎縮していることを報告した。Bellhornらは網膜光毒性¹⁵⁾およびウレタン網膜症¹⁶⁾の実験において、網膜色素上皮と毛細血管の内皮細胞との相関関係を指摘している。Korteら²⁾は網膜外層を障害するヨロソ酸ソーダを用いた実験¹⁷⁾¹⁸⁾で、ウサギにヨロソ酸ソーダを静脈注射して網膜色素上皮を障害すると、網膜色素上皮の変性に続発

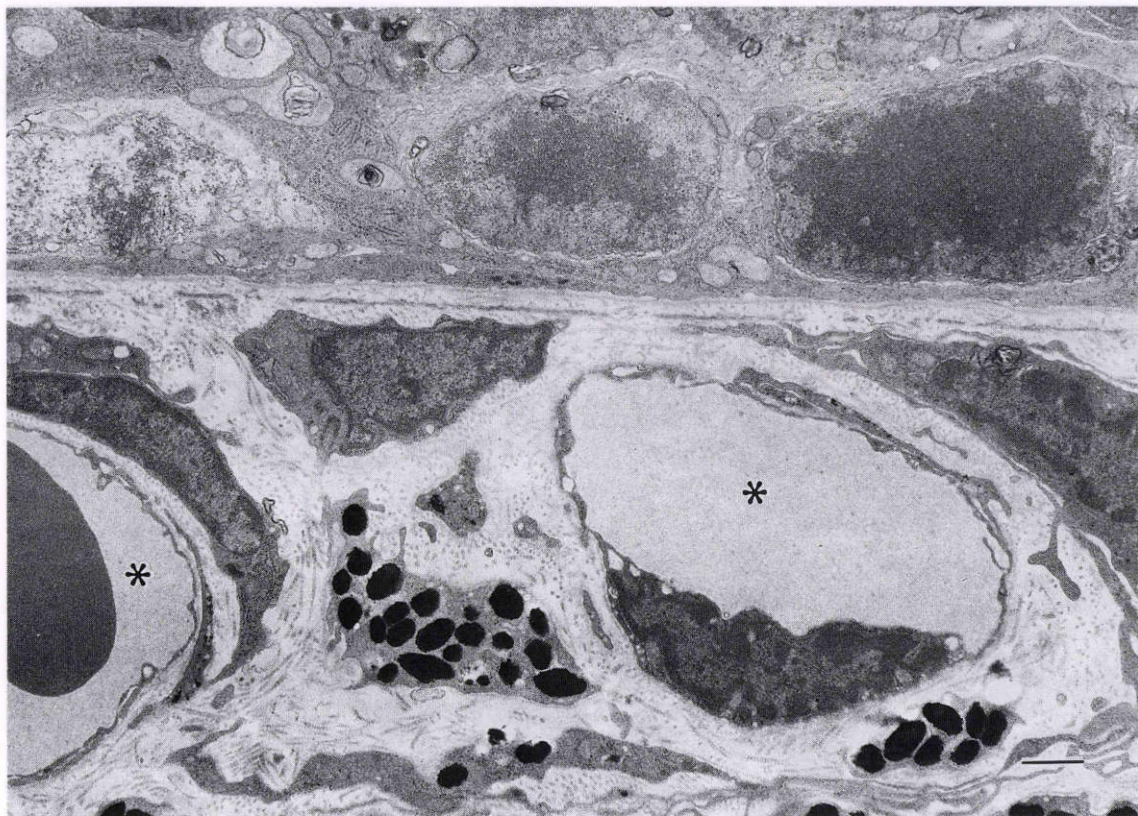


図11 オルニチン注入28日後の病巣中央部の電顕写真。

後極部の脈絡膜毛細血管板は完全に消失して、残った脈絡膜中大血管(*)がブルッフ膜に直接に接している。バーは1 μ m

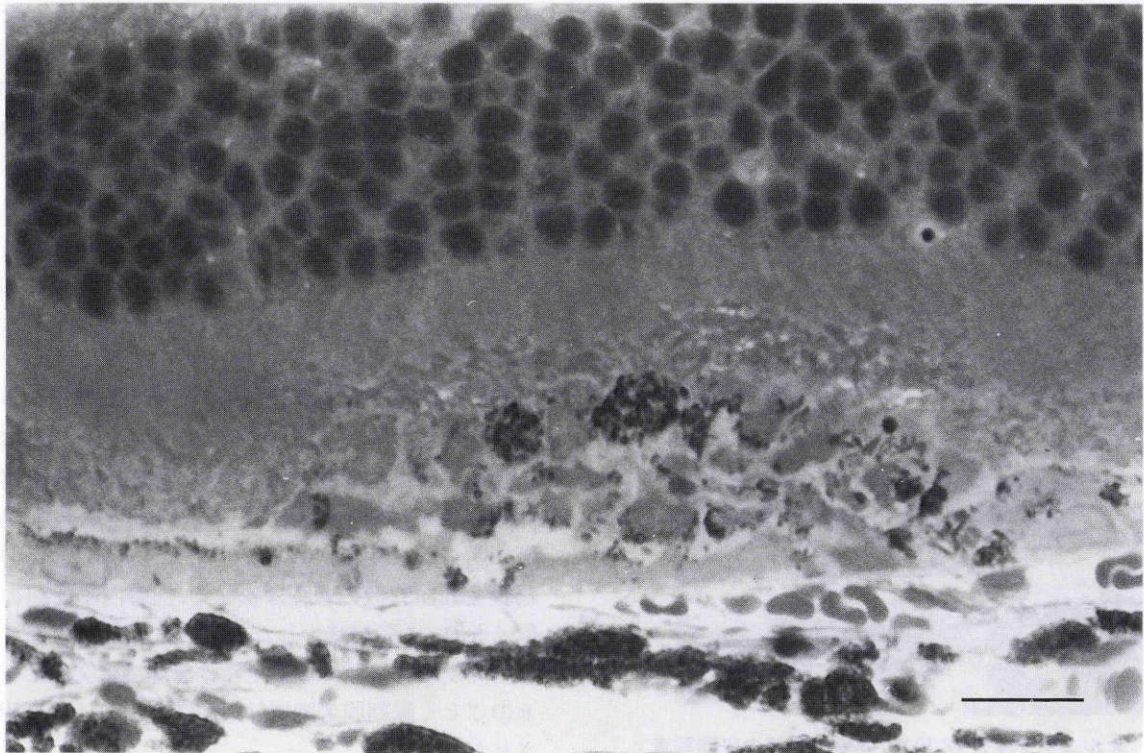


図12 オルニチン注入7日後,病巣辺縁部の光顕写真.
後極部の病巣と正常部との境界では未熟な網膜色素上皮細胞が重層している.外顆粒層の核の配列は正常に保たれているが,視細胞外節の配列は乱れている.バーは20 μm

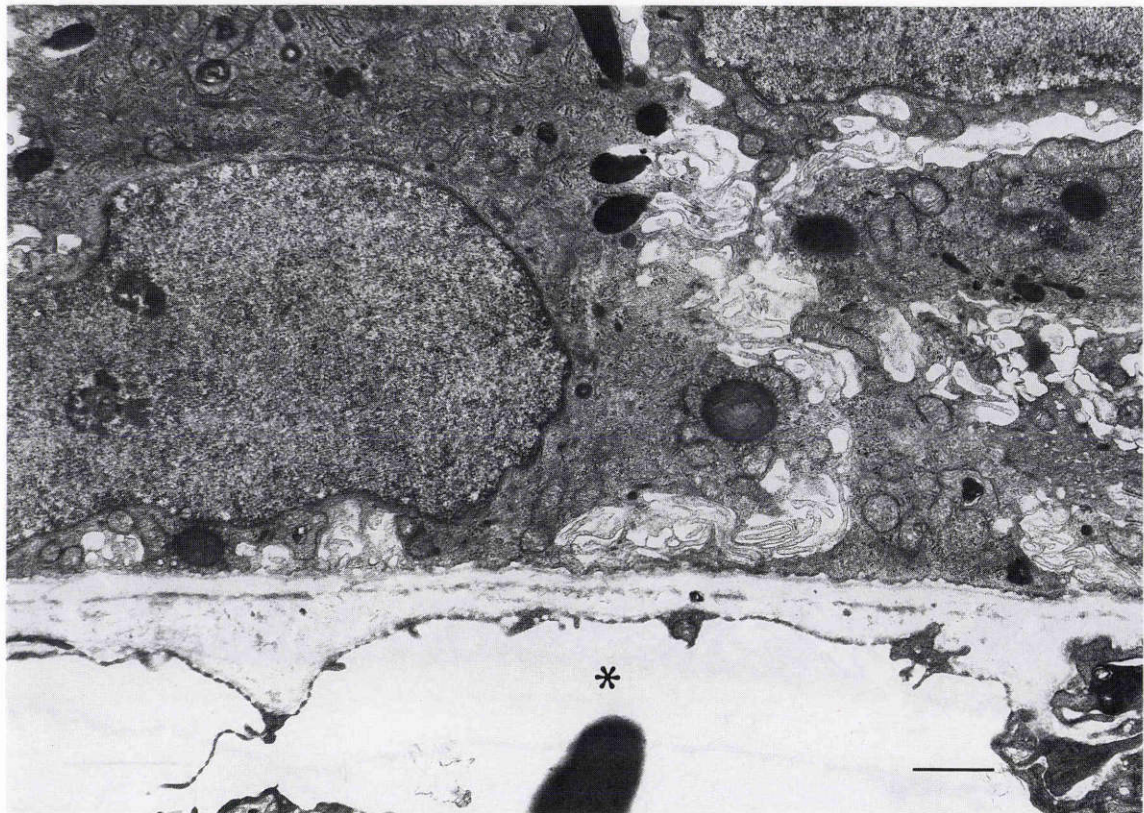


図13 オルニチン注入7日後,病巣辺縁部の電顕写真.
重層している細胞はミトコンドリアや粗面小胞体などの細胞内小器官を豊富に含んでいる.脈絡膜毛細血管板の管腔(*)は広く開いて内皮細胞は軽度に濃染しているが,全体的には胞体は均一に薄く,小孔も多数存在している.バーは1 μm

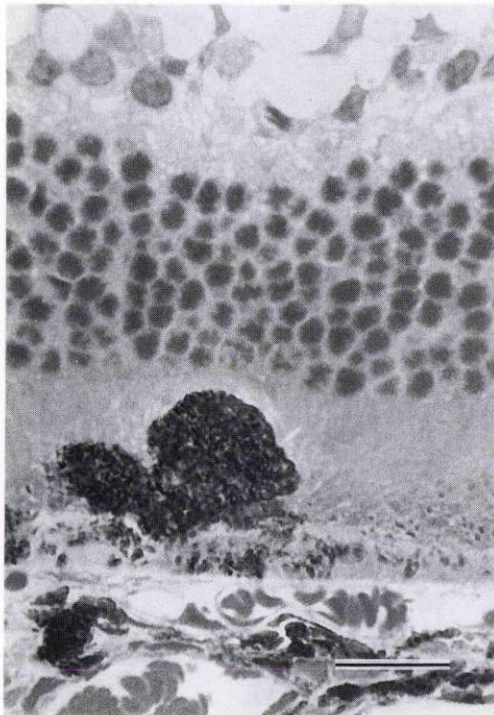


図14 オルニチン注入28日後、病巣辺縁部の光顕写真。病巣の辺縁部には色素顆粒に乏しい扁平な網膜色素上皮がブルッフ膜上に単層に並んで再生・修復しており、網膜の層構造は正常に保たれている。その下の脈絡膜毛細血管板は管腔が広く開いている。バーは20 μm

して脈絡膜毛細血管板の変性・消失をみたことを報告した。彼らはヨウソ酸ソーダ静注後に電顕的にみられる脈絡膜毛細血管板の変化として、①内皮細胞の変性、ブルッフ膜に面した小孔の減少、②脈絡膜毛細血管板の萎縮に伴う内皮細胞と基底膜の解離、③管腔周囲への線維芽細胞の浸潤、結合組織の濃染、④脈絡膜毛細血管板—網膜色素上皮間へのペリサイトの突起の侵入、などを示している。しかし、ヨウソ酸ソーダを用いたこのモデルは同時に視細胞にも異常を生じ、網膜色素上皮に選択的な障害とはいえない。

我々は前報¹⁰⁾において、微量のオルニチンをラットの硝子体内に注入すると、網膜色素上皮を選択的に壊死・脱落させることを報告したが、注入後3日には脈絡膜毛細血管板は正常構造を保っていた。電顕で脈絡膜毛細血管板に明らかな変化がみられたのは注入後7日からで、脈絡膜毛細血管板の管腔は狭窄し、血管内皮細胞の胞体が厚くなり、小孔が減少した。注入後14日には厚くなった血管内皮細胞の胞体が偽足状に管腔内に突出して、図8、9のごとく脈絡膜毛細血管板が閉塞していく過程が観察された。

以上の所見は、障害されて壊死に陥った網膜色素上皮が消失したままで再生していない病巣中央部(本実験では後極部)に局限してみられたものであり、これは前述の

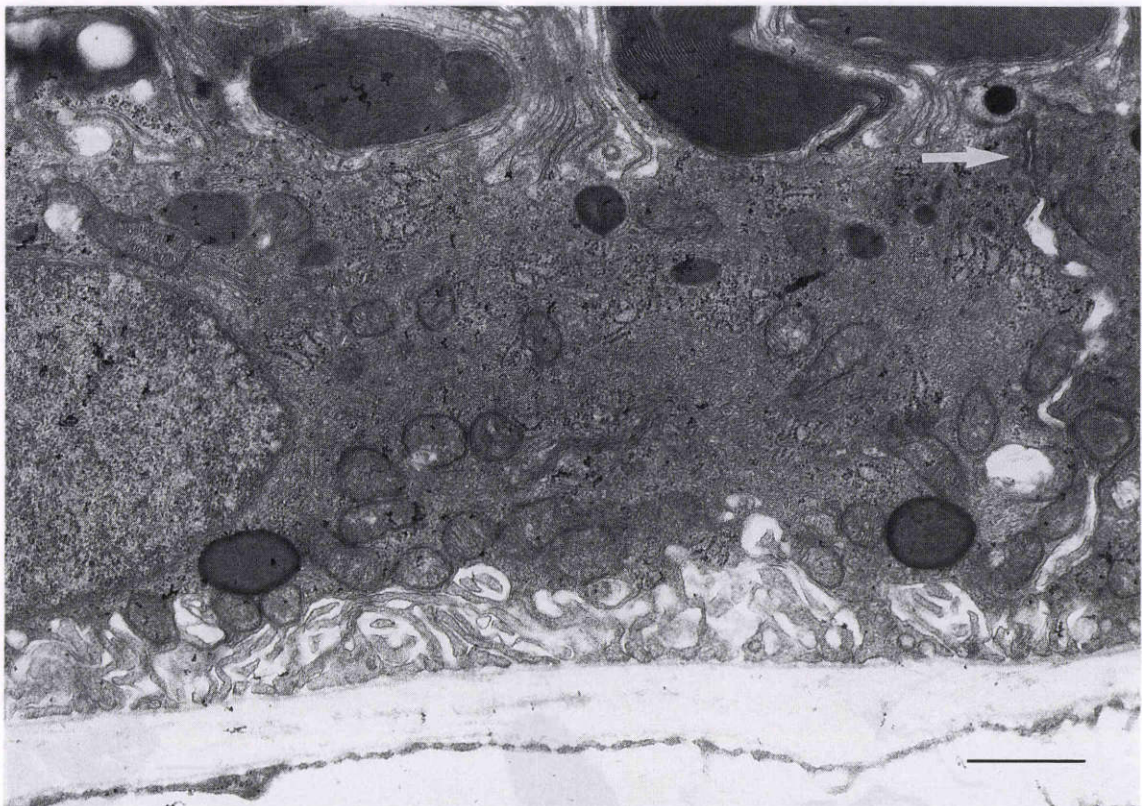


図15 オルニチン注入1月後、病巣辺縁部の電顕写真。

再生した網膜色素上皮は色素顆粒に乏しいが、ミトコンドリアなど細胞内小器官に富み、隣接する細胞と細胞間結合装置(矢印)がみられる。この部位の脈絡膜毛細血管板の内皮細胞の電子密度は正常で、胞体は薄く、小孔が豊富で正常像を示している。バーは1 μm

Korteら²⁾の結果と一致するものであった。彼らは網膜色素上皮が種々の vascular modulating factor を放出し、これがブルッフ膜を通過して局所的に血管内皮細胞に影響を及ぼす、と推測している。

Pollackら⁴⁾はウサギのレーザー光凝固後の網膜色素上皮の再生過程でマクロファージ様の細胞、未熟な網膜色素上皮あるいは線維芽細胞様の細胞および、ほぼ正常構造の網膜色素上皮という3種類の網膜色素上皮がみられ、それぞれの部位で異なった脈絡膜新生血管の発生様式を示し、網膜色素上皮が血管内皮細胞に対してその増殖を促進あるいは抑制する可能性を示した。我々の実験では、マクロファージ様の細胞は病巣中央部および辺縁部のいずれにも存在し、脈絡膜毛細血管板との関係はみられなかった。

一方、注入後7日の病巣辺縁部では未熟な網膜色素上皮が盛んに増殖しており、この部では脈絡膜毛細血管板の内皮細胞の胞体は薄く、小孔も豊富で萎縮所見をみなかった。

さらに、この部は1か月後には扁平な網膜色素上皮がブルッフ膜上に単層に再生・修復して存在した。ここでは網膜は正常の層構造を維持し、脈絡膜毛細血管板が正常に保たれ、病巣中央部で網膜色素上皮と視細胞が消失して、その下の脈絡膜毛細血管板が消失している所見とは明確に区別された。

我々は、サルを用いた実験^{6)~9)}でも同様の所見を確認している。サル眼で網膜色素上皮の障害部位に一致して脈絡膜毛細血管板の萎縮所見がみられたのはオルニチン注入後2週からであった。ラットでは前述のごとく、注入後7日で脈絡膜毛細血管板に明らかな変化を生じたが、これは網膜色素上皮の障害過程が全体的にサルよりもラットの方が早く進行したためであり、病理組織学的に色素上皮が消失して視細胞に変性が及ぶ時期に脈絡膜毛細血管板の変化を生じる、という点では一致していた。

森¹⁹⁾²⁰⁾はオルニチンを有色家兎に硝子体注入後、水素クリアランス法により脈絡膜組織血流量を測定し、形態学的に網膜色素上皮に変性が生じ、脈絡膜に変化を認めない時期において脈絡膜組織血流量が減少を示したことにより、網膜色素上皮が脈絡膜の循環に関与する可能性を示唆している。網膜色素上皮自体が脈絡膜血管の血流量を調節するかどうかは明らかでないが、脈絡膜毛細血管板の形態学的変化(管腔の狭小化や血管内皮細胞の小孔の減少)と血流量は密接に関連しているものと考えられる。

微量のオルニチンの硝子体内注入によって網膜色素上皮を障害した後に続発する視細胞や脈絡膜毛細血管板の変化を病理組織学的に明らかにすることにより、脳回転状網脈絡膜萎縮症や網膜色素変性などの網膜変性疾患の病態解明に重要な手がかりになる。

本論文の要旨は第99回日本眼科学会総会(1995年4月21

日、名古屋)において前田が発表した。本研究には平成7年度厚生省科学研究費補助金(網膜脈絡膜萎縮症調査研究班)の援助を受けた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) Henkind P, Gartner S: The relationship between retinal pigment epithelium and the choriocapillaris. *Trans Ophthalmol Soc UK* 103: 444—447, 1983.
- 2) Korte GE, Reppucci V, Henkind P: RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1135—1145, 1984.
- 3) Korte GE, Gerszberg T, Pur F, Henkind P: Choriocapillaris atrophy after experimental destruction of the retinal pigment epithelium in rat. *Acta Anat* 127: 171—175, 1986.
- 4) Pollack A, Korte GE: Repair of retinal pigment epithelium and relationship with capillary endothelium after Krypton laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 890—898, 1990.
- 5) 岸本直子, 宇山昌延: レーザー網脈絡膜光凝固後の網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管の修復過程. 玉井信, 他(編), 眼科 Mook 49, 眼科手術と眼組織, 金原出版, 東京, 209—227, 1990.
- 6) Uyama M, Itagaki T, Takahashi K, Yamagishi K, Ohkuma H: Experimental ornithine-induced retinopathy. In: Zingirian M, et al (Eds): *Retinal Pigment Epithelium*. Kugler & Ghedini Publications, Amsterdam, 45—52, 1989.
- 7) 竹内正光, 板垣 隆, 高橋寛二, 宇山昌延: 実験的オルニチン網膜症. 第1報. 注入早期の変化. *日眼会誌* 94: 1012—1023, 1990.
- 8) 竹内正光, 板垣 隆, 大熊 紘, 高橋寛二, 宇山昌延: 実験的オルニチン網膜症. 第2報. 注入長期の変化. *日眼会誌* 96: 161—168, 1992.
- 9) 竹内正光, 板垣 隆, 高橋寛二, 大熊 紘, 宇山昌延: 実験的オルニチン網膜症. 第3報. 注入中期の変化. *日眼会誌* 97: 17—28, 1993.
- 10) 前田英美, 竹内正光, 高橋寛二, 板垣 隆, 大熊 紘, 宇山昌延: ラット眼のオルニチン網膜症. 1. 網膜色素上皮の病理組織学的変化. *日眼会誌* 101: 118—126, 1997.
- 11) 宇山昌延: 網膜色素上皮. 形態と機能. *眼科* 26: 1033—1043, 1984.
- 12) Gartner S, Henkind P: Pathology of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 89: 1425—1432, 1982.
- 13) Wilson D, Weleber R, Green WR: Gyrate atrophy: A clinicopathologic correlative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 288, 1988 (Supplement).
- 14) Miller F, Bunt-Milam A, Kalina R: A clinical-ultrastructural study of thioridazine retinopathy. *Ophthalmology* 89: 1478—1488, 1982.
- 15) Bellhorn RW, Burns M, Benjamin JV: Retinal vessel abnormalities of phototoxic retinopathy in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 584—595, 1980.
- 16) Bellhorn RW, Bellhorn MB, Friedman A, Henkind P: Urethane-induced retinopathy in pigmented rats. *Invest Ophthalmol* 12: 65—77, 1973.
- 17) Noell WK: Experimentally induced toxic

effects on structure and function of visual cells and pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 33 : 103—115, 1953.

18) Nilsson SEG, Knave B, Persson HE: Changes in ultrastructure and function of the sheep pigment epithelium and retina induced by sodium iodide. *Acta Ophthalmol* 55 : 1007—1026, 1977.

19) 森 繁広: 網膜色素上皮障害の脈絡膜循環に与える影響. 第1報. オルニチン投与による4週までの変化. *眼紀* 44 : 1130—1139, 1993.

20) 森 繁広: 網膜色素上皮障害の脈絡膜循環に与える影響. 第2報. オルニチン投与による慢性期の変化. *眼紀* 44 : 1273—1280, 1993.

... (mirrored bleed-through text from the reverse side of the page) ...

... (mirrored bleed-through text from the reverse side of the page) ...