

수술 제거한 특발성 망막하신생혈관막의 투과전자현미경을 이용한 초미세구조

이문신 · 김순현 · 권오웅

= 요약 =

망막하신생혈관막은 황반부 병변 중에서 시력 상실을 초래하는 근원 중 하나이다. 특발성 망막하신생혈관막의 수술적 제거 후 투과전자현미경을 이용한 초미세구조의 관찰을 통해 실제 인체 망막하신생혈관막의 병태 생리를 이해하고자 하였다. 1993년 4월부터 1995년 12월까지 신촌세브란스병원 안과에서 망막하신생혈관막 중 특발성 황반하신생혈관막 진단 하에 수술 제거한 환자 6명의 6안을 재료로 외래 및 입원 기록 조사와 아울러 제거한 조직을 투과전자현미경 검사를 시행하였다.

관찰한 바에 의하면 내피 세포로 형성된 혈관강이 망막하신생혈관막의 초미세구조의 기본 구조로, 내피세포는 주변세포 혹은 망막색소상피세포로 둘러싸여 있었다. 간질에서는 망막색소상피세포, 만성염증세포, 섬유세포, 세포질 내에 멜라닌 색소와 myofibril을 함유한 근섬유모세포 등이 관찰되었다.

이상 소견으로 망막하신생혈관막의 생성은 망막색소상피의 이동과 변성을 통해 기능이나 구조이상을 회복하고자 하는 생체반응으로 생각되며 망막하신생혈관막의 발생은 염증세포 군집, 섬유모세포 출현, 교원질과 섬유소 생성 및 신생혈관 발생 등 창상치유과정에서 발생하는 일련의 과정과 유사점이 많아 망막하신생혈관막의 병태생리과정은 비정상적 창상치유과정으로 생각된다(한안지 39:302~308, 1998).

= Abstract =

Ultrastructural Features of Surgically Excised Idiopathic Subretinal Neovascular Membrane

Moon Shin Lee, M.D., Soon Hyun Kim, M.D., Oh Woong Kwon, M.D.

<접수일 : 1997년 5월 13일, 심사통과일 : 1997년 8월 9일>

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발연구소
Department of Ophthalmology, College of Medicine Yonsei University, The Institute of Vision Research
Seoul, Korea

* 본 논문은 1997년 4월 제 78차 대한안과학회 춘계 학술대회에서 구연 발표되었음.

Subretinal neovascular membrane is the direct cause of visual impairment in various macular lesions. The aim of this study is to understand the pathophysiology of subretinal neovascular membrane by ultrastructural study. Six cases of surgically excised idiopathic subretinal neovascular membrane were examined ultrastructurally. The vascular channels, which were lined by endothelial cells and surrounded by pericyte or retinal pigment epithelium, were the main feature of subretinal neovascular membrane. Other cellular components were retinal pigment epithelium, myofibroblast containing melanosome, chronic inflammatory cells including macrophages, histiocytes, plasma cells and lymphocytes, fibrocytes and outer segments of photoreceptor cells. Considering that the development of subretinal neovascular membrane is similar to the wound healing process, it is suggested that pathophysiology of subretinal neovascular membrane may be a process of abnormal wound healing (J Korean Ophthalmol Soc 39:302~308, 1998).

Key Words : Chronic inflammatory cell, Retinal pigment epithelium, Subretinal neovascular membrane, Wound healing

망막하신생혈관막, 특히 황반하신생혈관막은 황반부 질환 중에서 시력 상실을 초래하는 조건 중 하나이다¹⁾. 원인질환으로는 노년황반부변성²⁾, 안히스토플라즈마증³⁾, 고도근시⁴⁾ 등이 보고되고 있으며 특별한 원인이 없이 발생하는 특발성도 보고되어 있다⁵⁾. 우리 나라에서는 서양과 달리 특발성이 가장 많은 것으로 보고되어 있다⁶⁾. 이와 같은 망막하신생혈관막의 발생은 확실한 기전은 알려져 있지 않으나 맥락막에서 신생혈관이 생겨 브루크씨막의 파열 부위를 통해 망막색소상피 혹은 망막의 감각세포층 아래로 증식하여 망막하신생혈관막을 형성한다고 알려져 있으며 신생혈관의 유발에는 브루크씨막, 망막색소상피, 맥락막 혈관복합체의 파괴 및 염증반응을 포함한 생화학적 혹은 면역학적 인자 등 많은 요인들이 종합적으로 작용한다고 알려져 있다^{7,8)}.

시체 부검을 통한 망막하신생혈관막의 연구⁹⁾나 실험 동물에서 실험적으로 유발된 망막하신생혈관막의 조직학적 혹은 초미세구조 연구^{9,10)}는 망막하신생혈관막의 병태생리를 이해하는데 많은 도움을 주었다. 그러나 이와 같은 연구를 통해서서는 사람에서 관찰되는 망막하신생혈관막의 병태를 이해하는데는 한계가 있다. 최근 수술 장비 및 수

술 방법의 발달로 망막하신생혈관막의 수술적 제거가 가능하며¹¹⁻¹³⁾ 외국에서는 수술로 제거된 망막하신생혈관막의 초미세구조에 대한 연구가 보고되어 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 이 같은 초미세구조에 대한 연구는 망막하신생혈관막의 병인론 및 병변의 진행 단계를 이해하는데 도움이 된다¹⁷⁾. 특히 특별한 유발 원인이 없는 특발성 망막하신생혈관막의 발생은 브루크씨막의 파괴나 염증 유발 요인이 있는 다른 경우와 차이가 있을 수 있으며, 아직 우리나라에서는 초미세구조 연구를 통한 망막하신생혈관막의 병태생리 연구는 시행된 바가 없다.

저자는 특발성 망막하신생혈관막의 수술적 제거 후 투과전자현미경을 이용한 초미세구조의 연구를 통해 인체 내 망막하신생혈관막의 병태생리를 이해하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1993년 4월부터 1995년 12월까지 신촌세브란스병원 안과에서 망막하신생혈관막 중 특발성 황반하신생혈관막 진단 하에 수술 제거한 환자 중 전자현미경 검사를 위한 시료를 제작한 6명의 환

Fig. 1. Endothelium-lined vascular channel (arrow) that surrounded by pericyte (arrow head) ($\times 3,000$).

Fig. 3. Myofibroblast containing melanin pigment ($\times 30,000$)

Fig. 2. The endothelium with collapsed vascular channel was observed (small arrow). Also histiocyte (arrow head) and retinal pigment epithelium (large arrow) was noted at bottom of picture ($\times 3,500$).

Fig. 4. Macrophage (arrow) and plasma cell (arrow head) surrounded by fibrin network ($\times 4,000$).

자 6안을 재료로 입원 및 수술기록 참조와 아울러 전자현미경 검사를 시행하였다.

2. 방법

가. 수술 방법

전신 마취를 시행한 후 수술 안을 소독 후 개검기로 안검을 벌린 후 결막과 테논낭을 각막윤부에 가깝게 절개하여 공막을 노출시켰다. 각막윤부에서 4mm 떨어진 곳의 하이측 공막에 5-0 Dacron

으로 주입캐놀라 (infusion cannula)를 고정하기 위한 상공막 봉합을 시행한 후 Stilette knife로 공막절개를 시행하였다. 공막절개 부위로 주입캐놀라 (infusion cannula)를 삽입하였으며 삽입한 캐놀라를 통해 유리체강 내로 지속적으로 평형염액 (Balanced salt solution)이 주입되게 하였다. 삽입한 캐놀라는 미리 봉합한 상공막 봉합을 이용하여 고정하였다. Stilette knife를 이용하여 상이측과 상비측에 두개의 또 다른 공막절개를 시행하였으며 두개 중 우측의 공막절개를 통해서 유리체절제소식자 (vitrectomy probe)를, 좌측의 공막절개를 통해서 안내조명기

Fig. 5. Outer segments of photoreceptor cell (arrow) and fibrocyte (arrow head) ($\times 4,000$).

(endoilluminator)를 삽입하였다. 중심부 유리체 및 망막전 유리체를 유리체절제소식자를 이용하여 절제하고 흡입하였다. 후유리체막을 직각으로 흰 20게이지 주사바늘과 유리체절제소식자를 이용하여 분리하였다. 망막가위를 이용하여 망막하신생혈관막에 근접하여 상부 혹은 이측에 약 700 μ m 크기로 망막절개를 시행하였으며 안내점자를 이용하여 망막하신생혈관막을 제거하였다. 제거 후 망막하출혈이 동반된 경우 망막하출혈 부위의 상측에 망막절개를 시행한 후 망막절개 부위를 통하여 tissue plasminogen activator를 주입하여 망막하출혈을 용해하였다. 망막하출혈이 충분히 용해된 후 안내점자와 유리체절제소식자를 이용하여 망막하출혈과 tissue plasminogen activator를 제거하였다. 주입캐놀라를 통해 공기를 주입하여 액체기체교환을 하였다. 망막절개 부위 주변으로 안내레이저를 이용하여 국소장벽레이저를 시행하였다. 안내조명기와 유리체절제소식자를 제거하고 공막절개창을 7-0 vicryl로 봉합하였다. 필요한 경우 주입캐놀라를 통해 13% 과불화프로판(C_3F_8)가스나 20% 육불화황(SF_6)가스를 유리체강내 주입하였다(6명 중 5명). 주입캐놀라를 제거 후 공막절개창, 그리고 결막과 테논낭의 절개 부위를 7-0 vicryl을 이용하여 봉합하였다.

나. 시료 제작

수술제거된 검체는 우선 0.1M cacodylate buffer 완충액(pH 7.4)으로 조정된 Karnovsky 고정액(2% glutaraldehyde, 2% paraformaldehyde, 0.5% $CaCl_2$)으로 6시간 이상 전고정 후 0.1M cacodylate buffer로 2시간 수세 후 1.33% OsO_4 로 2시간 후고정하였다. 후고정된 검체는 0.1M cacodylate로 1시간 수세 후 저농도 alcohol에서 무수 alcohol까지 탈수한 후 propylene oxide에 10분간 치환하였다. 이어서 EPON mixture(EPON 812, MNA, DDSA, DMP30)와 propylene oxide를 1:1로 혼합하여 약 18시간 포매하였다. Ultramicrotome을 이용하여 조직을 1 μ m 두께로 semithin section하여 1% toluidin blue로 염색 후 광학현미경을 이용하여 관찰하고자 하는 부위를 정하였다. 그 부위를 0.5 μ m 두께로 thin section하여 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하였다. 한 검체당 3부위 이상에서 thin section을 제작하여 Hitachi-H-500 전자현미경(Hitachi, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다.

결 과

1. 입원 및 외래 기록

6명의 환자 중 성비는 남자 5명, 여자 1명이었다. 연령은 20세부터 75세까지의 분포를 보였으며 평균연령은 54세였다. 우안 5례, 좌안 1례였다.

굴절이상은 spherical equivalence로 -sph 3.75D부터 +sph 0.50D였다. 망막하신생혈관막이 있는 안구에 당뇨망막병증이나 근시성 망막변성 등의 망막병변, 혹은 변성이 동반된 경우는 제외하였다. 이전 레이저 치료를 받은 경우는 없었다. 1예에서 반대편 눈에 망막정맥분지폐쇄증이 있었으나 망막하신생혈관막은 없었다. 반대편 눈의 최대 교정 시력은 망막정맥분지폐쇄증이 있던 경우를 제외하고는 20/30 이상이었다.

2. 전자현미경 소견

내피세포로 둘러싸인 혈관강이 5안에서 관찰되었다. 주변세포(pericyte)에 의해서 둘러싸인 경우가 4안, 망막색소상피세포에 의해서 둘러싸인 경우가 2안에서 관찰되었다. 그 중 주변세포와 망막색소상피세포 모두에 의해 둘러싸인 경우는 1안에서 관찰되었다. 적혈구는 3안에서 관찰되었으며 2안에서 내부의 헤모글로빈이 빠져 나간 적혈구 고스트가 관찰되었다.

간질에서의 주된 세포는 망막색소상피세포였으며 6안 모두에서 관찰되었다. 4안에서 세포질내에 멜라닌 색소를 함유한 근섬유모세포가 관찰되었다. 근섬유모세포에는 근섬유세포와 구별되는 myofibril이 관찰되었다.

만성염증세포는 모두 3안에서 관찰되었는데 대식세포가 2안에서 관찰되었으며 그 중 1안에서 관찰된 것은 조직구였다. 형질세포는 2안에서, 림프구는 1안에서 관찰되었다.

광수용체세포의 외측 분절은 1안에서 관찰되었다. 섬유세포는 2안에서 관찰되었다.

섬유소는 4안에서 관찰되었으며 망막하신생혈관막의 변연부에서 적혈구와 함께 망막하용고를 구성하는 경우가 1안에서, 망막하신생혈관막의 섬유성 간질을 구성하는 경우가 3안에서 관찰되었다(Table 1).

고 찰

본 연구에서 관찰된 망막하신생혈관막의 주된 특징은 내피세포로 둘러싸인 혈관강이 있는 섬유혈관막이었다. 내피세포로 둘러싸인 혈관강이 발견되지 않은 표본이 1례에서 있었는데 이는 수술 전 혈관이 와해되어 위축되었거나 혹은 수술 제거된 주변조직과 유착으로 혈관강이 발견되지 않는 경우 등으로 생각할 수 있다¹⁶.

혈관강은 내피세포와 주변세포로 구성되어 있는 혈관강과 일부는 망막색소상피세포로 둘러싸여 있는 소견이 관찰되었다. 이같은 소견은 초기의 망막하신생혈관의 혈관강이 내피세포와 주변세포로 구성되어 있으며 증식이 있으나, 점차 망막색

소상피세포로 둘러싸여 신생혈관의 증식이 저지된다는 기존의 가설을 뒷받침해준다¹⁸.

망막색소상피가 이동하고 증식하여 외혈맥망막장벽이 균일하게 재건되며, 이는 각 단계에 따라 형광안저촬영이나 안저촬영소견이 다양하게 나타나는 것과 관계있다¹⁸. 이같은 생체내 병리소견은 사람에서 망막하신생혈관막의 진행을 이해하는데 도움이 된다. 또한 망막색소상피세포는 망막하액을 맥락막으로 pumping하여 제거하는 역할이 있다는 것이 알려져 있는데¹⁹ 망막하신생혈관막내 혹은 주변에 체류해있는 액체를 제거하는데 관계하는 것으로 생각된다.

본 연구에서 세포질내에 멜라닌 색소를 함유한 근섬유모세포가 관찰되었으나 파괴된 망막색소상피세포에서 유리된 멜라닌 색소를 탐식한 것인지, 또는 망막색소상피세포가 변형한 것인지 관찰한 순간의 소견만으로는 알 수 없었다. 근섬유모세포는 망막하신생혈관막의 수축과 망막색소상피세포 파열과 관계있으며 망막하신생혈관막 내의 근섬유모세포의 수축으로 브루크스막의 새로운 파손이 발생하게 되고 그 결과 자생적 망막하신생혈관막 성장이 발생된다는 보고가 있다¹⁶. 따라서 근섬유모세포는 새로운 망막하신생혈관막의 성장에 관여하리라 생각된다. 망막색소상피가 망막하신생혈관 유발에 중요한 인자라고 보고하는가 하면²⁰, 이와는 반대로 유발을 억제하거나 진행을 막는다는 보고도 있다²¹. 정상적인 위치가 아닌 곳에서 관찰되는 망막색소상피세포는 망막하신생혈

Table 1. The ultrastructure of idiopathic subretinal neovascular membrane

Ultrastructure	No. of case
Vascular endothelial cell	5
Retinal pigment epithelium	6
Myofibroblast	4
Fibrocyte	2
Macrophage	2
Plasma cell	2
Lymphocyte	1
Photoreceptor cell	1
Fibrin	4

관의 발생을 억제할 뿐 아니라 유출로 유발된 망막하액을 제거하여 병변 진행 억제 및 치유에 중요한 역할을 할 것으로 추측된다. 정확한 기원은 알 수 없지만 망막색소상피세포가 섬유모세포로 변형될 수 있다는 보고¹⁶⁾대로 근섬유모세포가 망막색소상피세포에서 변형된 세포라면 망막색소상피세포는 망막하신생혈관막의 발생 및 진행에도 관여한다고 생각할 수 있다.

또한 근섬유모세포는 육아조직 증식시 발견되는 데^{22,23)} 이는 망막하신생혈관막이 특정한 질환이 아니라 특정한 자극 혹은 손상에 대한 비특이적 창상치유의 결과임을 시사하는 소견이다.

대식 세포 등의 만성염증세포는 신생혈관막에서 관찰되었다. 브루크씨막의 파괴에 염증세포가 관계된다는 보고가 있으며⁸⁾ 대식세포, 형질세포와 림프구 등 만성염증세포는 브루크씨막, 망막색소상피세포, 혹은 외측 망막을 파괴하여 만성섬유혈관증식과 반흔을 유발하여 망막하신생혈관막의 생성과 유지에 중요한 병리적 역할을 할 것으로 생각된다²²⁾. 형질세포의 존재는 세포면역과 함께 체액면역이 관여함을 시사한다.

정상 망막구조인 광수용체세포는 망막하신생혈관막 내에 있다기보다는 정상 망막구조가 수술 시 같이 제거된 것으로 생각된다. 수술 방법이 망막 절개 후 망막하신생혈관막을 제거하므로 제거 시 혹은 망막절개 시 망막하신생혈관막의 상층에 해당하는 광수용체세포의 외부 분절이 같이 제거될 수 있다.

섬유세포는 망막하에 정상적으로 존재하는 세포는 아니고 이미 성숙한 세포이기 때문에 정상적으로 맥락막에 존재하는 세포가 파열된 브루크씨막을 통해서 막 내에 존재하게 되고 교원질을 형성하였다고 생각된다¹⁴⁾.

섬유소는 크게 두 부위에서 관찰되었는데 그 중 한 부위는 망막하신생혈관막의 변연부에 유착되어 망막하 혈액응고에 관계하였는데 이는 혈관 밖에서 관찰되는 적혈구와 같이 관찰됨을 통해 알 수 있다. 또한 이 소견은 수술시 망막하신생혈관막 제거 후 잔존하는 망막하 출혈의 치료에 tissue plasminogen activator 사용의 유용성을 뒷받침해준다²⁴⁾. 또 다른 부위는 망막하신생혈관

막의 섬유성 간질 내에서 관찰되었다. 혈관 투과성이나 출혈로 섬유소의 침착이 발생하여 생성된 것으로 생각되는 섬유소막은 교원질과 더불어 망막하신생혈관막의 증식에서 골격 같은 역할을 할 것으로 생각된다.

망막하신생혈관막의 구조 중 그 형성, 증가 및 소멸의 일련의 진행에 관계하는 것이 망막색소상피와 각종 염증세포임을 알 수 있었다. 특히 망막색소상피는 망막하신생혈관막의 기질을 이루는 주된 세포였으며 이는 망막색소상피가 망막하신생혈관막의 병태생리에 중요한 역할을 차지하리라는 결론을 유추할 수 있었다. 본 연구에서 관찰된 위치로 유추할 때 망막하신생혈관막의 진행을 억제하는 것으로 생각이 되었다. 하지만 증식유리체망막병증에서 망막색소상피가 섬유소를 생산하고 또 세포 자체로도 수축력을 갖게 되어 증식유리체망막병증이 진행한다는 가설²⁵⁾을 참고할 때 망막하신생혈관막의 발생에 있어서도 섬유소를 생산하고 세포 자체로서 혹은 변형을 통해 망막하신생혈관막을 진행시키는데 영향을 줄 수 있다고 생각된다. 염증세포 군집, 섬유모세포 출현, collagen 및 섬유소 생성 및 신생혈관 발생 등 창상 치유 과정에서 발생하는 일련의 과정이 망막하신생혈관막의 발생과 유사점이 많다는 점에서 만성 염증반응은 염증성 질환에 의한 다기보다는 비정상적 창상 치유과정으로 생각할 수 있다.

특발성 망막하신생혈관막은 특별한 선행 요인이 없이 발생하는 것을 의미하는데 망막하신생혈관막의 발생을 위해서는 창상이 발생하여야 하므로 브루크씨막이나 망막색소상피의 유전적 혹은 기질적 이상에 의한 것이라는 가정을 할 수 있다. 이를 밝히기 위해서는 특발성 망막하신생혈관막이 발생한 경우 브루크씨막과 망막색소상피의 구조적 혹은 기능적 이상에 대한 연구가 필요하리라 생각한다. 또한 6예의 특발성 망막하신생혈관막에 대한 검사만 하였기 때문에 연령관련성황반부변성 등 다른 질환에서 발생한 망막하신생혈관막에 대한 전자현미경 검사를 시행하여 비교하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Green WR, Wilson DJ : *Choroidal neovascularization. Ophthalmology* 93: 1169-1176, 1986.
- 2) Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH : *Pathologic features of senile macular degeneration. Ophthalmology* 92:615-627, 1985.
- 3) Sheffer A, Green WR, Fine SL, Kincaid M : *Presumed ocular histoplasmosis syndrome ; a clinicopathologic correlation of a treated case. Arch Ophthalmol* 98: 335-340, 1980.
- 4) 조강원, 김남수, 이성철 : 고도근시의 망막하출혈. *한안지* 37:596-601, 1996.
- 5) Cleasby GW : *Idiopathic focal subretinal neovascularization . Am J Ophthalmol* 81: 590-596, 1976.
- 6) 황정민, 노광국, 이재홍 : 망막하신생혈관에 대한 임상고찰. *한안지* 30:243-251, 1989.
- 7) Gridle CFJ, Marshall J : *Ageing changes in Bruch's membrane and their functional implications. Trans Ophthalmol Soc UK* 98:172-175, 1978.
- 8) Penfold P, Killingsworth M, Sarks S : *An ultrastructural study of the role of leukocytes and fibroblasts in the breakdown of Bruch's membrane. Aust J Ophthalmol* 12:23-31, 1984.
- 9) 권오웅, 최철명, 김태균, 김태연 : 가토에서 알코레이저를 이용하여 실험적으로 유발된 망막하 신생혈관의 경과. *한안지* 35:1226-1232, 1994.
- 10) Archer DB, Gardiner TA : *Electron microscopic features of experimental choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol* 91:433-457, 1981.
- 11) 이세엽, 이종화, 김광수 : 황반하신생혈관막의 수술적 제거. *한안지* 36:1930-1937, 1995.
- 12) Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Pesin SR, Lowe MA : *Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. Ophthalmology* 99:962-968, 1992.
- 13) Thomas MA, Kaplan HJ : *Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. Am J Ophthalmol* 111:1-7, 1991.
- 14) Pedro FL, Hans EG, Michael L, Thomas MA, Antonio CJ, Paul SJ, Nancy LH : *Pathologic features of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol* 112: 647-656, 1991.
- 15) John WT, Hans EG, Michael L, Thomas MA, Nancy LH : *Ultrastructural features of surgically excised idiopathic subfoveal neovascular membranes. Retina* 13:93-98, 1993.
- 16) Stephen JS, Hans EG, Pedro FL, Michael L, Paul SJ, Nancy LH : *Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in the ocular histoplasmosis syndrome. Arch Ophthalmol* 111:88-95, 1993.
- 17) Pedro FL, Michael L, Hans EG, Paul SJ : *Well-defined subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Ophthalmology* 100:415-422, 1993.
- 18) Miller H, Miller B, Ryan SJ : *The role of the retinal pigment epithelium in the evolution of subretinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:1644-1652, 1986.
- 19) Miller SS, Hughes BA, Machen TE : *Fluid transport across retinal pigment epithelium is inhibited by cyclic AMP. Proc Natl Acad Sci USA* 79:2111-2115, 1982.
- 20) Robert NF, Arup D, Mark LW : *A model of subretinal neovascularization in the pigmented rat. Eye Res* 8:239-247, 1989.
- 21) Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL Jr, Sato M : *Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularization. Arch Ophthalmol* 103:1870-1875, 1985.
- 22) Lopez PF, Green WR : *Peripapillary subretinal neovascularization. A review. Retina* 12: 147-171, 1992.
- 23) Rajendra R : *The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. FASEB J* 8:823-831, 1994.
- 24) Glatt H, Mache R : *Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. Am J Ophthalmol* 94:762-773, 1982.
- 25) Martini B, Pandey R, Ogden TE, Ryan SJ : *Cultures of human retinal pigment epithelium. Modulation of extracellular matrix. Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:516-521, 1992.