

塩酸ニカルジピンの硝子体投与による家兔網膜の 虚血性障害に対する保護効果

細部 泰雄

岩手医科大学眼科学教室

要 約

Ca²⁺拮抗剤である塩酸ニカルジピン(NC)の網膜虚血に対する効果を網膜電図(ERG)を用いて検討した。有色家兔の硝子体に0.001%(A群),0.01%(B群),0.1%(C群)のNCあるいは生理食塩水(対照群)を注入後,前房内に生理食塩水を注入して眼圧を140 mmHgに上昇させ,60分間の虚血を作製した(各群n=4眼)。その後,眼圧を正常に戻して虚血を解除した。ERG a, b, c波を虚血前,虚血解除1, 2, 3, 4, 24時間後に記録した。虚血解除4時間後のA, B, C群, および対照群のERG b波振幅の回復率は虚血前の値に比較して,それぞれ64.2±5.4(平均値±標準偏差), 104±16.1, 71.9±9.1, および

48.1±6.8%であった。B群はA, C群(p<0.05)および対照群(p<0.01)に比較して有意に良好であった。ERG c波は, 対照群では虚血解除24時間後においても陰性波(PIII)のままであったが, B群(n=7眼)では7眼中3眼にc波が出現した。以上の結果から, NCは網膜色素上皮も含めた網膜の虚血に対して保護作用があることが推察された。(日眼会誌 100:665-671, 1996)

キーワード: 塩酸ニカルジピン, 網膜虚血, 網膜電図, 網膜色素上皮, 家兔

The Effect of Nicardipine on Ischemic Injury of Rabbit Retina

Yasuo Hosobe

Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine

Abstract

The effect of nicardipine (NC), a calcium channel blocker, on retinal ischemia was investigated by electroretinogram (ERG). After 0.1 ml of 0.001% (group A), 0.01% (group B) or 0.1% (group C) solution of NC or normal saline (control group) was injected into the vitreous body of pigmented rabbits, ischemia was induced by increasing intraocular pressure (IOP) to 140 mmHg for 60 min by injecting saline into the anterior chamber (n=4 in each group), then re-perfusion was induced by decreasing the IOP. ERGs (a-, b-, and c-waves) were recorded before the ischemia and immediately, 1, 2, 3, 4, and 24 hours after the re-perfusion. The recovery rate of the ERG b-wave amplitude at 4 hours in groups A, B, C, and the control group was 64.2±5.4 (mean±standard deviation), 104±16.1, 71.9±9.1, and 48.1±

6.8% of preischemic amplitudes, respectively. The recovery rate of group B at 4 hours was significantly higher in comparison to groups A and C (p<0.05) and to the control group (p<0.01). The ERG c-wave in the control group was replaced by a negative wave (PIII) after ischemia for 24 hours, while the c-wave appeared in three eyes out of seven in group B. The results suggest that NC can protect the retina including the retinal pigment epithelium against ischemia. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:665-671, 1996)

Key words: Nicardipine, Retinal ischemia, Electroretinogram, Retinal pigment epithelium, Rabbit

I 緒 言

脳の虚血時に神経終末から放出されるグルタミン酸

は, 神経細胞の N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を開口させて Ca²⁺ および Na⁺ の細胞内流入を引き起こす。その結果, 細胞内の protease, protein kinase C, phos-

別刷請求先: 020 岩手県盛岡市内丸19-1 岩手医科大学眼科学教室 細部 泰雄

(平成7年12月5日受付, 平成8年5月9日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuo Hosobe, M.D. Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimarui, Morioka-shi 020, Japan

(Received December 5, 1995 and accepted in revised form May 9, 1996)

pholipase A₂などの酵素が活性化され、蛋白質の分解やリン酸化、脂肪の分解、活性酸素の生成などが生じ、細胞の壊死が進行するとされている¹⁾²⁾。網膜の虚血においても同様の機序による障害が推測され、したがって、Ca²⁺の細胞内への流入を防ぐCa²⁺拮抗剤は網膜の虚血性障害を軽減する可能性があると考えられている⁴⁾。以前に著者らはCa²⁺拮抗剤の一種である塩酸ニカルジピン(nicardipine: 以下, NC)の0.01%溶液を家兔の硝子体に注入した後に眼圧上昇法による網膜虚血を負荷し、虚血解除後の網膜電図(ERG)のb波振幅が良好に回復した結果を得ている(未発表)。そこで本論文では、NCの網膜虚血予防効果を明確にする目的で、NCの最も有効な濃度を調査し、また、網膜色素上皮の虚血障害に対するNCの有効性も検討した。

II 実験方法

実験は有色家兔(体重1.5~2.5 kg)の両眼をミドリンP®(参天製薬)で極大散瞳した後に、ウレタン(1.5 g/kg)の腹腔内注射による全身麻酔下で行った。

1. NC投与方法

下記の眼内虚血を負荷する前に暗順応を30分間行ってERGを記録し、その後0.001, 0.01, あるいは0.1%の濃度のNC生理食塩水溶液0.1 mlを(NC群)、また、対照群として生理食塩水0.1 mlを、27 G針で家兔の角膜輪部の2~3 mm後方の部位から硝子体内へ注入した。各NC濃度群および対照群毎に4匹について行った。

2. 眼内虚血の負荷方法

眼内虚血の負荷には眼圧上昇法を用いた。すなわち、家兔の右眼を実験眼とし、22 Gの血管留置針(サーフロー®)を角膜輪部から前房内に刺入した。これを三方活栓を介してU字型水銀柱へチューブで連結し、三方活栓の他端には注射筒を接続した。チューブおよび注射筒にはヘパリン加生理食塩水を満たした。注射筒内の生理食塩水を前房内に注入して眼内圧を140 mmHgに上昇させ、60分間の眼内虚血を負荷した。その後、眼圧を正常に戻して虚血を解除した。なお、眼圧を上昇させた際に倒像眼鏡で眼底を観察し、網膜循環が途絶していることを確認した。今回の実験例では、130~140 mmHgの圧で網膜循環が途絶していることを確認出来たが、条件を揃えるため眼内圧を140 mmHgとした。

3. ERGの記録方法

ERGは右眼の実験眼に加えて、硝子体注入と眼圧負荷の処置を加えていない左眼も全身状態のモニターとして、両眼から記録した。関電極としてコンタクトレンズ型金電極(京都コンタクトレンズ社)を角膜上に、不関電極として銀-塩化銀電極(ユニークメディカル)を皮膚切開して露出した鼻骨上にそれぞれ設置した。光刺激は300 Wのハロゲンランプ光を直径6 mm、長さ90 cmのファイバーオプティクスで家兔の眼前3 cmの距離まで誘導

し、角膜面上の照度を4,000 luxに調光し、刺激持続時間を4秒とした。光刺激によって誘発されたERGの早期成分であるa, b波は交流増幅(日本光電社, VC-10)した後、サーマルアイレコーダー(日本光電社, RTA-1100)で記録し、また、後期成分であるc波と陰性波は直流増幅(日本光電社, AD 610 G)後に、ペンレコーダー(日本光電社, PMP 8104)で描記した。

4. 実験手順

1) NCの硝子体内投与の影響

今回用いたNC自体の硝子体内投与による網膜への影響を調べるため、上記の各濃度のNCあるいは生理食塩水の0.1 mlを家兔(各2匹)の右眼の硝子体内へ注入し、1, 2, 3, 4時間後にERG a, b波を記録し、注入前の振幅と比較した。

2) NCの網膜虚血への効果

各濃度のNCあるいは生理食塩水を硝子体内へ注入した1時間後に、前記の眼内虚血を負荷し、虚血解除の直後、1, 2, 3, 4, および24時間後に30分の暗順応下でERGを記録した。ERGの後期成分については、0.01% NC群と対照群のみについて検討した。

それぞれのERG波形のa, b, c波および陰性波の振幅を虚血前の振幅と比較して回復率を百分率で算出し、また、a, b波の頂点潜時の変化を計測した。これらの値についてunpaired t検定によって有意差を検討した。

3) ヨウソ酸ナトリウム(以下, NaIO₃)の投与による後期成分の変化

0.01% NC(NC群)あるいは生理食塩水(生食群)の0.1 mlを家兔(各2匹)の右眼の硝子体内に注入し、1時間経過後に網膜色素上皮を選択的に障害するとされているNaIO₃の40 mg/kgを耳介静脈から全身投与した。その直後に上記と同様の眼内虚血を負荷し、虚血解除の直後、1, 2, 3, および4時間後にERGを記録した。

III 結果

1. NCの硝子体投与の影響

各濃度のNCあるいは生理食塩水の硝子体注入後のERGのa, b波振幅は、図に示してはいないが、いずれの場合でも4時間後まで硝子体注入前と変化はなく、今回行った濃度のNCの硝子体投与のみではERGに影響しないことが確認された。

2. NCの網膜虚血への効果(図1)

虚血を負荷した各濃度のNC群と対照群のERGの早期成分であるa, b波の実際の波形を図1に示した。いずれの群においても虚血の負荷によってa, b波は消失したが、虚血解除後4時間までは徐々に回復し、24時間後でも4時間後とほぼ同じ波形であった。

なお、薬剤投与および虚血負荷の処置を行っていない左眼のERG波形は、いずれの群においても変化をみなかった。

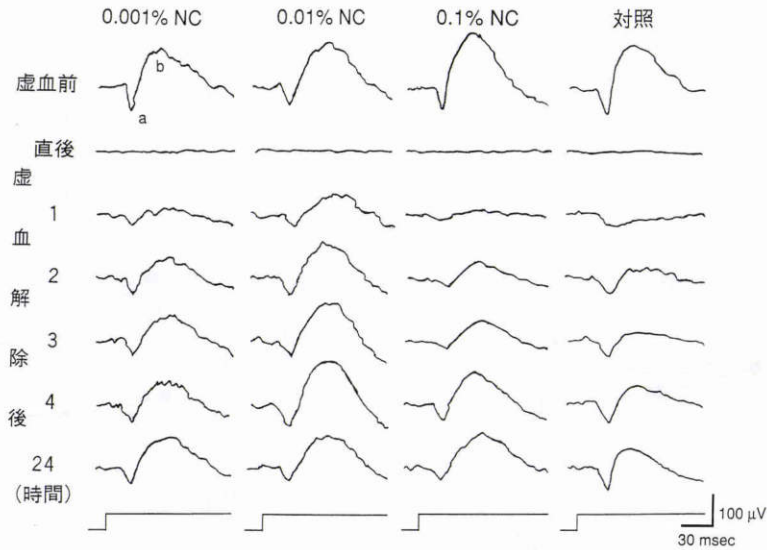


図1 塩酸ニカルジピンの各濃度群および対照群から記録した虚血前および虚血解除後の網膜電図(ERG) a, b 波の波形例.

NC: 塩酸ニカルジピン

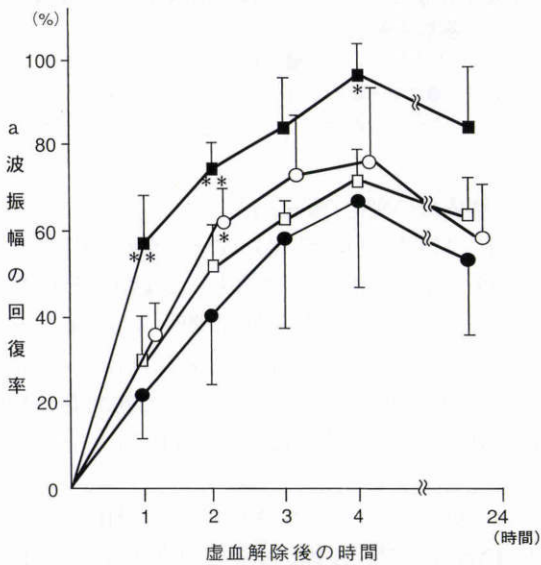


図2 塩酸ニカルジピンの各濃度群および対照群の ERG a 波振幅回復率の平均の経時的変化(各群 4 眼).

○: 0.001% NC 群, ■: 0.01% NC 群, □: 0.1% NC 群, ●: 対照群. それぞれの時点の対照群と比較して, *: p<0.05, **: p<0.01.

1) a 波振幅の回復率(図 2)

実験眼の虚血前に記録した ERG の a 波振幅に対する回復率の経時的変化を図 2 に示した. 各濃度の NC 群および対照群ともに回復率は虚血解除 4 時間後まで徐々に増大した. 4 時間後の回復率は, 0.001% NC 群が 75.8±16.9%(平均値±標準偏差), 0.01% NC 群が 96.4±7.1%, 0.1% NC 群が 71.3±7.6% であり, 対照群は 66.8±19.8% であった. 24 時間後にはいずれの群でも 4 時間後よりも低下する傾向がみられたが, 4 時間後との間に有意差はなかった. NC 群の回復は対照群に比較す

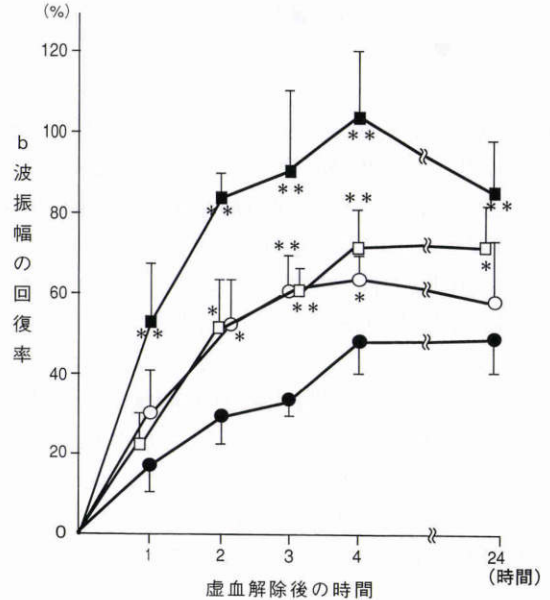


図3 塩酸ニカルジピンの各濃度群および対照群の ERG b 波振幅回復率の平均の経時的変化(各群 4 眼).

○: 0.001% NC 群, ■: 0.01% NC 群, □: 0.1% NC 群, ●: 対照群. それぞれの時点の対照群と比較して, *: p<0.05, **: p<0.01.

ると, いずれの濃度でも良好で, 特に, 0.01% NC 群では 1, 2, 4 時間後に, 0.001% NC 群では 2 時間後に対照群と比較して有意(p<0.05, あるいは p<0.01)に大であった. NC 群の各濃度間ではいずれの時間でも 0.01% NC 群の回復が最も良好であったが, 他の濃度との間で有意差をみなかった.

2) b 波振幅の回復率(図 3)

b 波振幅の虚血前の値に対する回復率の経時的変化を図 3 に示した. 各群とも回復率は虚血解除 4 時間後まで

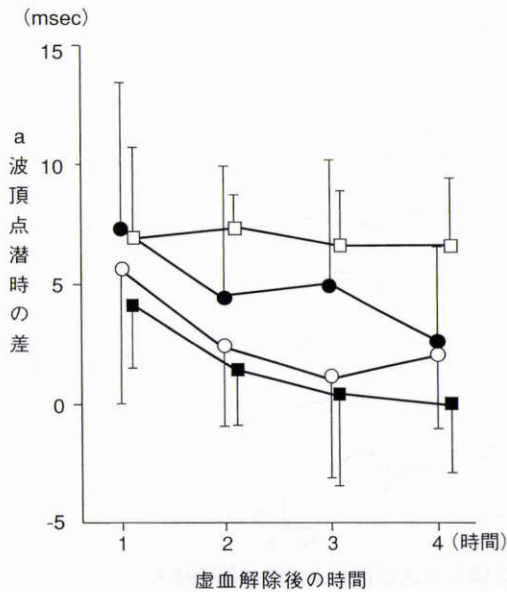


図4 塩酸ニカルジピンの各濃度群および対照群のERG a波頂点潜時の差の平均の経時的変化(各群4眼).
○: 0.001% NC群, ■: 0.01% NC群, □: 0.1% NC群, ●: 対照群.

徐々に増大し, 4時間後の時点で0.001% NC群が $64.2 \pm 5.5\%$, 0.01% NC群が $104 \pm 16.1\%$, 0.1% NC群が $71.9 \pm 9.1\%$ であり, 対照群は $48.1 \pm 6.8\%$ であった. 24時間後は0.01% NC群はやや低下したが, その他の群は4時間後と同じ回復率を保っていた. NC群の回復率は対照群と比較すると, 0.01% NC群では測定したすべての時点で($p < 0.01$), また, 0.1% NC群および0.001% NC群では2時間以降, 24時間後の0.001% NC群を除いて有意($p < 0.05$ あるいは $p < 0.01$)に大であった. 各NCの濃度間で比較すると, 0.01% NC群の回復率が0.1%および0.001% NC群よりもいずれの測定時点でも良好で, 4時間後までは有意($p < 0.05$)に大であった.

3) a波頂点潜時の変化(図4)

虚血解除後のa波の頂点潜時と虚血前のそれとの差の経時的変化を図4に示した. いずれの群においても, 虚血前に比べて虚血解除1時間後の潜時は4~7 msec延長していた. その後, 時間の経過に従って虚血前の値に近づく傾向がみられたが, 4時間後の値は1時間後と比べて有意な回復ではなかった. 各濃度群と対照群とを比較すると, 0.01および0.001% NC群では潜時の延長は少なかったが, 対照群との間で有意差はなかった.

4) b波頂点潜時の変化(図5)

b波の頂点潜時は, NC群では虚血解除1時間後に最も延長(3~17 msec)し, その後に虚血前の値に近づいた. 対照群と比較すると, 0.01% NC群の延長の程度が最も小さかったが, 0.1% NC群では1 ($p < 0.01$), 2, 3 ($p < 0.05$)時間後でも有意に延長していた.

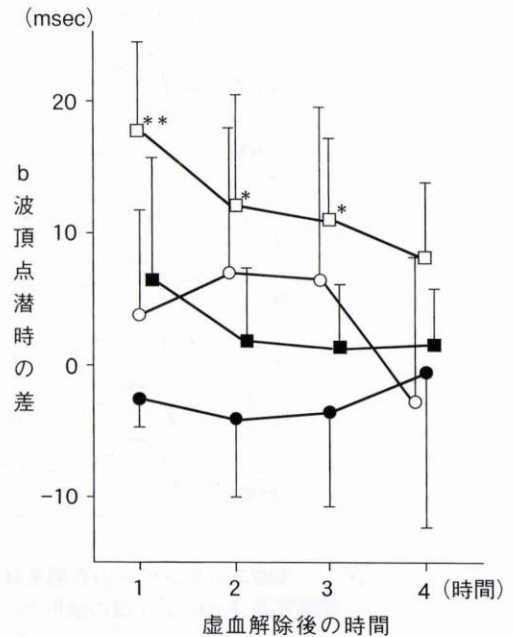


図5 塩酸ニカルジピンの各濃度群および対照群のERG b波頂点潜時の差の平均の経時的変化(各群4眼).
○: 0.001% NC群, ■: 0.01% NC群, □: 0.1% NC群, ●: 対照群. それぞれの時点の対照群と比較して, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

5) 後期成分の変化(図6, 7)

NC群と対照群のERG後期成分の波形を図6に示した. NC群では, 虚血によって消失した後期成分が虚血解除後は陰性波のままである群(7眼中4眼)(図6のA)と, 時間の経過に従って陽性波(c波)に回復する群(7眼中3眼)(図6のB)の2群に分けられた. 対照群の虚血解除後はNC群のうちの陰性波となる群(A)と同様の経過を示した.

図7にNC群の中で陰性波を呈した4例(A)および対照群の陰性波の平均振幅の経時的変化を示した. NC群は虚血解除2時間後までは陰性波の振幅は大きく(深く)なり, 対照群との間で差がなかったが, 3時間以降には陰性波振幅が小さく(浅く)なった. 対照群の陰性波の振幅は3時間後まで大きく(深く)なり, その後に小さく(浅く)なった. NC群の3および4時間後の振幅は対照群よりも有意($p < 0.05$ および $p < 0.01$)に小さかった.

6) NaIO₃の投与による後期成分の変化(図8)

0.01% NC(NC群)あるいは生理食塩水(生食群)を右眼の硝子体に注入した後に, いずれの群にもNaIO₃を全身投与し, その後に右眼に虚血を負荷し, 虚血負荷前後のERGを記録して, その波形を図8に示した. NC群と生食群のいずれもERG後期成分である陽性波(c波)が虚血後に陰性波となり, 虚血解除後の時間経過に伴って陰性波の振幅(深さ)は増大したが, その程度は両群とも同等であった.

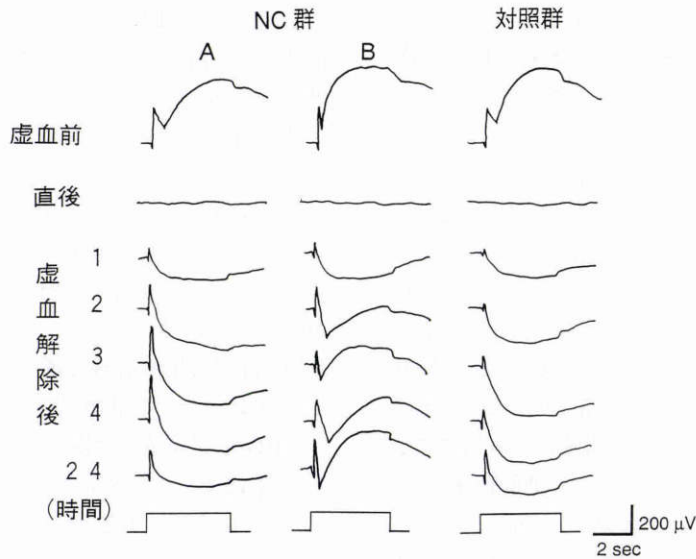


図 6 0.01% NC 群および対照群から記録した虚血前および虚血解除後の ERG 後期成分の波形例.
NC: 塩酸ニカルジピン

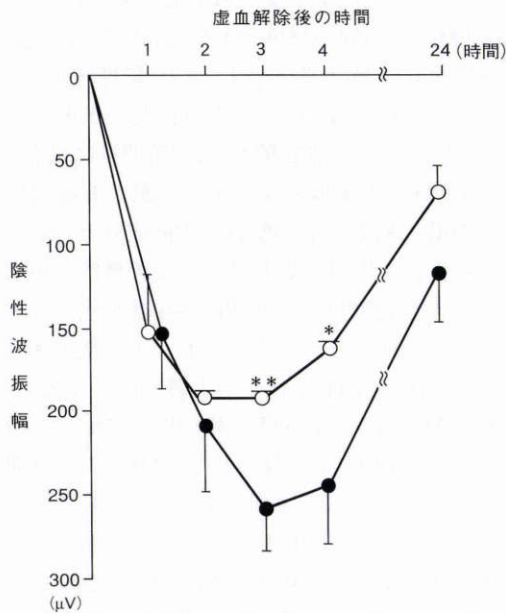


図 7 虚血解除後も陰性波を呈した例の陰性波振幅の平均的経時変化(各群 3 眼).
○: 0.01% NC 群, ●: 対照群. それぞれの時点の対照群と比較して, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

IV 考 按

網膜虚血時の Ca^{2+} の神経細胞内への流入によって生じる障害を軽減させる薬物として、いくつかの報告がみられる。例えば、Takahashi ら³⁾は Lewis rat に Ca^{2+} 拮抗剤である塩酸フルナリジンを腹腔内に投与した後に著者と同様の方法で 45 分の虚血を負荷した場合に、非投与群と比較して虚血後の網膜内層の浮腫は軽度であり、残存する神経節細胞の数も多かったとして、その有効性を報告している。Yoon ら⁴⁾は家兎の 60 分あるいは 75 分の眼圧上昇による虚血を解除した後の ERG b 波の回復率

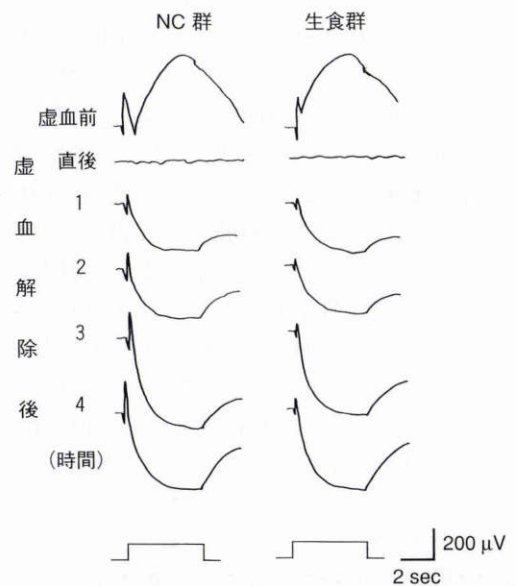


図 8 0.01% NC (NC 群) あるいは生理食塩水 (生食群) を硝子体投与後に、 $NaIO_3$ の静注によって PI 成分を消去して PIII を単離した後、虚血を負荷し、記録した虚血前および虚血解除後の ERG 後期成分.
NC: 塩酸ニカルジピン

が対照群ではそれぞれ約 40 あるいは 30% であるのに対し、NMDA 受容体の拮抗剤である臭酸デキストロメトर्फアン (DEX) の虚血前の静注による全身投与群では、それぞれ約 95 あるいは 60% で回復率が有意に良好であり、同剤が網膜虚血の予防的な治療薬として有用である可能性を報告した。さらに、菅原ら⁵⁾は家兎の網膜の長期 (90 あるいは 120 分) の虚血においても、DEX の虚血前の全身投与によって b 波の回復が有意に良好であったと報告している。また、Tsukahara ら⁶⁾は DEX と同種の NMDA 受容体の拮抗剤である塩酸ケタミン (ケタラール®) の家兎硝子体注入眼に 60 分の虚血を負荷し、ERG

b波の虚血後の回復は対照群よりも良好であったとしている。加藤⁷⁾は著者と同様の方法で家兎網膜に虚血を作成し、フリーラジカルスカベンジャーとされるマニトール、ポリエチレングリコールスーパーオキシドジスムターゼあるいはアスコルビン酸を虚血解除の直後あるいは1時間後に静注した結果、薬物投与群のERG b波の回復は対照群に比較して有意に良好であったとして、これらの薬剤の有効性を述べている。著者らは以前にNCの0.01%溶液を家兎硝子体に注入した後に眼圧上昇法による網膜虚血を荷した際のERGを記録し、b波振幅が良好に回復した結果を得ている(未発表)。そこで今回は、NCの網膜虚血予防効果をさらに明確にする目的で、NCの最も有効な濃度を明らかにし、また、網膜色素上皮における虚血障害に対するNCの有効性も検討した。

今回、NC投与群のaおよびb波振幅の虚血後の回復率(図2, 3)は対照群よりも良好であることが再確認された。上記のDEX⁴⁾⁵⁾の報告ではa波の回復率は対照群との間に有意差がなかったが、今回のNC投与の結果ではa波においても回復率が対照群よりも有意に優っていた。b波のみならず、a波振幅の回復率も良好であった点については、DEXはNMDA受容体の拮抗剤であり、NMDA受容体を通るCa²⁺の細胞内流入を防ぐことによって障害を軽減させると考えられる。他方、今回用いたNCは、Ca²⁺の細胞内流入の経路として最も一般的な電位依存性Ca²⁺チャンネルの拮抗剤である。DEXとNCによる結果の差は、視細胞におけるNMDA受容体とCa²⁺チャンネルの分布(存在)の相違が原因であると推測される。すなわち、神経伝達物質であるグルタミン酸は一次ニューロン(視細胞)の神経終末から放出され、二次ニューロンのNMDA受容体(グルタミン酸レセプター)と結合して作用することになるが、視細胞自体にはNMDA受容体は存在しないと思われる。一方、Ca²⁺チャンネルは視細胞にも存在することが推察される。このため、NCが視細胞のCa²⁺チャンネルに働き、視細胞の虚血による障害を軽減させたと考えられる。

b波に関しては、前述した報告^{4)~6)}と同様にNC群の回復が対照群よりも有意に良好であった。今回対象にしたのはNCのみであり、DEXあるいは塩酸ケタミン(ケタラール®)は検討していないので、NCとDEXあるいは塩酸ケタミン(ケタラール®)との有効性の比較はできないが、NCも網膜虚血に対する効果があることが確認された。

NCの網膜虚血に対する有効濃度の検討では、ERGの早期成分において、0.1 mlを注入したとき、0.01%が0.1%および0.001%よりも回復率が良好であることが判明した。高濃度(今回の場合は0.1%)のCa²⁺拮抗剤の投与では、上昇したc-GMP(環状グアノシン一リン酸)⁸⁾が視細胞の光化学反応に基づく視細胞電位の発生を減少させ、ERGの振幅を低下させた⁹⁾と推察された。

頂点潜時はERGを評価する1つの指標であるので検討したが、a, b波ともに虚血によって延長した潜時間が時間経過に従って虚血前の値に近づく傾向がみられた。しかし、a波については虚血解除1時間後と4時間後との間に有意差がなかったため、虚血による障害あるいはNCの効果を判定するための明確な結果は得られなかった。b波の頂点潜時は0.1% NC群が対照群よりも有意に延長していたが、これは対照群の潜時間が虚血前よりも短縮していたためである。一般に網膜に障害が起こると、ERG各波の頂点潜時は延長すると考えられるので、今回の結果については再検討を要する。

ERGの後期成分に関しては、Guptaら¹⁰⁾は著者と同様に加圧によって家兎に虚血を作製し、フリーラジカルスカベンジャーであるマニトール、カタラーゼ、あるいはDEXを虚血前に静注で投与した場合、虚血解除24時間後には対照群では後期成分が陰性化したままであったのに対し、薬物投与群ではc波が再現したことから、これらの薬物による網膜色素上皮の機能の回復を推察した。今回は虚血解除2時間の早期において、すでに陽性波が出現した例(図6のB)もみられた。また、陽性波がみられなかった例(図6のA)においても陰性波の振幅の深さは対照群に比較すると、虚血解除3, 4時間後には有意に浅かった。後期成分は網膜色素上皮が起源である陽性のPI成分とMüller細胞由来の陰性のPIII成分との合成であるから、陽性波の出現は網膜色素上皮の機能の回復を意味する。しかし、陰性成分のPIIIの振幅が浅くなった結果、陽性成分の増大として表現された可能性も考慮される。そこで、NCのPIII成分への影響を検討するために、NCの硝子体投与後に、網膜色素上皮を障害してPI成分を消失させるNaIO₃を全身投与し、単離されたPIII成分の虚血からの回復状況を観察した。その結果、NCの投与によっても虚血後のPIII振幅は時間経過とともに陰性の度合いが増し、その程度は対照群と同等であった。したがって、NC投与による陽性波の出現(図6のA)あるいは陰性波振幅の減少(図7)は、NCがMüller細胞由来のPIII成分を減少させたのではなく、PI成分、すなわち網膜色素上皮の機能の回復を助長したものと推察された。Straussら¹¹⁾は培養した網膜色素上皮細胞にL-type Ca²⁺チャンネルの存在を報告していることから、NCが網膜色素上皮細胞のCa²⁺チャンネルに対しても作用し、虚血による障害を軽減させた可能性が考えられる。

今回得られたNCの効果の解釈に、NCによる細胞内へのCa²⁺流入の抑制に加えて、NCの血管拡張作用による網脈絡膜の血流の増加も考えられるが、そのいずれが主体を成すのか、あるいは他の因子も存在するのかなどについては、今回の実験からは不明である。

今回の結果は虚血前の投与であるので、現在の段階では臨床へ直接結びつくものではないが、NCの予防的投与が網膜の虚血性障害に対して有効である可能性が示さ

れたことから、NCは今後臨床応用へ向けてさらに基礎的研究を重ねる価値があるものと思われた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました田澤 豊教授に深謝いたします。また、研究全般にわたり直接御指導いただいた森 敏郎先生、菅原岳史先生に謝意を表します。

文 献

- 1) 桐野高明, 田村 晃: 脳虚血と神経細胞死, 神経進歩 36: 225—234, 1992.
- 2) 篠原幸人: 脳虚血とCaイオン—脳虚血のTriggerおよびTargetとしての微小循環—, Therapeutic Research 14: 151—157, 1993.
- 3) **Takahashi K, Lam TT, Edward DP, Buchi ER, Tso MOM**: Protective effect of flunarizine on ischemic injury in the rat retina. Arch Ophthalmol 110: 862—870, 1992.
- 4) **Yoon YH, Marmor MF**: Dextromethorphan protects retina against ischemic injury *in vivo*. Arch Ophthalmol 107: 409—411, 1989.
- 5) 菅原岳史, 森 敏郎, 亀井俊也, 田澤 豊: 家兎網膜虚血に対するdextromethorphanの予防効果. 日眼会誌 96: 90—95, 1992.
- 6) **Tsukahara Y, Blair NP, Eappen DC, Moy JJ, Takahashi A, Shah GK, et al**: Ketamine suppresses ischemic injury in the rabbit retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 1822—1825, 1992.
- 7) 加藤千晶: 電気生理学的にみた網膜の虚血—再灌流障害に対する抗酸化剤の役割. 日眼会誌 99: 552—557, 1995.
- 8) 吉成昌郎: 医薬品作用の基礎と応用, 2版. 薬業時報社, 東京, 196—199, 1993.
- 9) 田内雅規, 金子章道: 電氣的応答から見た視細胞の性質. 田沢 豊(編): 眼科Mook 14, 眼と電気生理. 金原出版, 東京, 1—12, 1980.
- 10) **Gupta LY, Marmor MF**: Mannitol, dextromethorphan, and catalase minimize ischemic damage to retinal pigment epithelium and retina. Arch Ophthalmol 111: 384—388, 1993.
- 11) **Strauss O, Wienrich M**: Extracellular matrix proteins as substrate modulate the pattern of calcium channel expression in cultured rat retinal pigment epithelial cells. Pflugers Arch 429: 137—139, 1994.