

エンドセリン-1の脈絡膜血管に対する作用

—第1報 強膜開窓法による観察—

中 川 秀 樹

岡山大学医学部眼科学教室

要 約

強力、かつ持続的な血管収縮作用を持つエンドセリン-1(ET-1)を局所投与し、白色家兎の脈絡膜血管に対する作用を観察した。摘出眼球では分割後網膜を剝離し、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ のET-1を脈絡膜に滴下すると脈絡膜細動脈は著明に収縮した。生体眼では強膜開窓法を用いて開窓部に局所投与した。 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ のET-1を $2 \mu\text{l}$ 、5分毎に $2 \times 2 \text{mm}$ 大の開窓部に滴下し、滴下前、滴下開始15分後、30分後に同一視野を顕微鏡映画撮影によって記録し分析した。上頸交感神経節を切除し、脈絡膜細動脈が拡張した群(切除群)にも同様の実験を行った。上頸交感神経

節を切除していない群(非切除群)、切除群とも脈絡膜細動脈径に有意な変化はみられなかった。以上の結果から、摘出眼球ではET-1の網膜側からの局所投与により収縮した脈絡膜細動脈は、生体においてはET-1の強膜側からの局所投与では収縮しないことが明らかとなった。(日眼会誌 101: 558—563, 1997)

キーワード: エンドセリン-1, 脈絡膜細動脈, 強膜開窓法, 頸部交感神経, 脈絡膜循環

Effects of Endothelin-1 on Choroidal Vessels

—1. Study with the Scleral Window Technique—

Hideki Nakagawa

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

The effects of topical administration of endothelin-1 (ET-1), a potent and long-acting vasoconstrictive peptide, on choroidal vessels were studied in albino rabbits. In enucleated eyes that were divided and the retinas removed, topical instillation of ET-1 at $5 \times 10^{-5} \text{M}$ induced remarkable constriction of choroidal arteries and veins. *In vivo*, the scleral window technique and microcinematography were used to study the effects of ET-1 on the choroidal arteries. The same field was recorded before, and 15 and 30 minutes after, instillation of $2 \mu\text{l}$ of ET-1 at $5 \times 10^{-5} \text{M}$ every 5 minutes. Topical application of ET-1 did not cause any statistically

significant change in caliber of the choroidal arteries either in the untreated group or in the ganglionectomy group (superior cervical sympathetic ganglions were removed and choroidal arteries were dilatated). These results suggest that ET-1 acts in choroidal arteries from the retinal side *in vitro* but does not act from the scleral side *in vivo*. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 558—563, 1997)

Key words: Endothelin-1, Choroidal artery, Scleral window technique, Cervical sympathetic nerve, Choroidal circulation

I 緒 言

エンドセリン-1(ET-1)は、主に血管内皮細胞で産生される、強力で持続的な血管収縮作用を有するペプチドである。ET-1が脈絡膜血流量を減少させることは、吸入式

水素クリアランス法¹⁾²⁾や電解式水素クリアランス法³⁾⁴⁾により明らかにされている。しかし、その投与方法は血圧や脈拍数などの大循環の影響を受ける静脈内投与あるいは眼圧変化の影響を受ける硝子体内投与であり、脈絡膜局所への投与ではない。また、脈絡膜血管が実際に収縮し

別刷請求先: 700 岡山県岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 中川 秀樹

(平成8年8月20日受付, 平成9年3月18日改訂受理)

Reprint requests to: Hideki Nakagawa, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama-shi, Okayama-ken 700, Japan

(Received August 20, 1996 and accepted in revised form March 18, 1997)

ているかどうかは直接観察されてはいない。そこで著者は、高濃度のET-1を、摘出眼球においては網膜側から脈絡膜に局所投与し、生体においては岡山大学眼科学教室で改良してきた強膜開窓法⁵⁾⁶⁾を用いて強膜側から脈絡膜に局所投与し、その部の脈絡膜血管の反応をみた。

II 実験方法

実験には、体重2.0～3.7 kg(平均3.0 kg)の雄の白色家兎31匹を用いた。

ET-1はEndothelin-1(Human)(ペプチド研究所：4198-s)を0.1%酢酸溶液(pH 3.2)で溶解した 10^{-4} Mの溶液を0.1 Mリン酸塩緩衝液で2倍に希釈し、pH 7.1に調整した 5×10^{-5} Mのものをを用いた。

実験1：摘出眼球での観察

家兎の眼球をペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®)静注による全身麻酔下に摘出して直ちに分割し、生体顕微鏡下に網膜を剝離した後、脈絡膜にマイクロピペット(GILSON, pipetman)を用いてET-1を2～4 μ l滴下した。対照として、オベガード®MA(千寿製薬)を滴下した。一方、脈絡膜を強膜から剝離するのは困難で検討できなかった。

実験2：生体眼での観察

1) 麻酔と全身管理

耳静脈に22 G エラスター針を挿入留置し、生理食塩液をつないだ。ペントバルビタールナトリウム20～25 mg/kg(ネンブタール®0.4～0.5 ml/kg)をゆっくり静注し、導入麻酔とした。臭化パンクロニウム(ミオブロック®)0.5 ccを静注し、輪状軟骨直下で気管切開を行った後、外径4.8 mm(内径3.5 mm)の気管内チューブを気管切開部から挿入し、動物用レスピレーター(五十嵐医科工業、MODEL B2)に接続し、毎回換気量80～100 cc、肺胞圧20～25 cmH₂O、呼吸数17～19/minで呼吸を維持した。上頸交感神経節切除群では、ここで左側の上頸交感神経節を切除した⁷⁾。以後、適宜臭化パンクロニウム0.2 ccを追加静注し、筋弛緩状態を保った。

2) 強膜開窓法

左眼球に強膜開窓手術を行った。上下眼瞼と眼窩上縁の軟骨を切除し、上方の結膜を切開、上直筋と上斜筋を切除した。出血は自然に止血するのに任せ、凝固操作は行わなかった。上耳側および上鼻側渦静脈の中間に、輪部から5.5 mmの所から2×2 mm大の強膜窓を手術顕微鏡下に作製した。脈絡膜に接した極めて薄い数層の強膜線維を残し、前房穿刺はしなかった⁵⁾。開窓部の膨隆はなかった。制御糸はかけなかった。オベガード®MA(千寿製薬)とそれを浸した脱脂綿により角膜と上部強膜の乾燥を防いだ。

3) 顕微鏡映画撮影

断熱フィルターを装着した300 Wのキセノンランプ(ナック、クセノン照明装置300型)を光源に用い(150

W 8 Aで使用)、光束を凹面鏡により0.4%トロピカミド(ミドリン®M)点眼によって散瞳した瞳孔を通して撮影時にのみ強膜開窓部を照明した(図1)。撮影準備時など撮影時以外で照明が必要な場合は、照明装置と凹面鏡の間にサングラスで作ったフィルターを入れ、照明部の熱を抑えた。開窓部上方に光学顕微鏡の鏡筒部分(接眼レンズ10×、対物レンズ10×)、顕微鏡映画撮影用アダプター(日本光学)を取りつけた16 mmハイスピードカメラ(大沢商会、ハイカム16 mmハイスピードカメラ)をセットし、脈絡膜循環動態を観察し記録した。ET-1はマイクロピペットを用いて2 μ lを5分毎に強膜開窓部に滴下した。開窓部が5分経つと少し乾燥してくることもあり、5分毎に滴下した。ET-1滴下前と滴下開始15分後、30分後に同一視野で顕微鏡16 mm映画撮影を每秒240フレーム(ノーマルスピードの10倍)で行った。撮影時間は、それぞれ約7～10秒であった。レスピレーターを停止すると姿勢が大幅に崩れてしまい撮影できなくなるため停止せず、呼吸運動に伴い動揺する視野と焦点をそれらが比較的安定する呼吸相の終わりに合わせて撮影した。フィルムはフジカラーリバーサルフィルムRT500, 100 ft(フジフィルム)を使用した。

4) フィルム分析

現像したフィルムはフィルム分析器(ナック、フィルムモーションアナライザーMODEL PH-160 B)の投影面に投影し、ピントがよく合っている数フレームで細動脈径を定規で計測し平均した。

5) 耳動脈圧と眼圧の測定

耳動脈圧は耳動脈に24 G エラスター針を挿入留置し、血圧トランスデューサ(日本光電、ディスポーザブル血圧モニタリングキット)とひずみ圧力用アンプ(日本光電、AP-620 G)を用いてペンレコーダー(松下通信工業、VP-6523 A)で測定し記録した。眼圧は、手持ち眼圧計(コワ、HA-1)を用いて左眼の眼圧を上頸交感神経節非切除群で測定した。

6) 強膜開窓部の温度の測定

開窓部の温度は、別の2眼でデジタル生体温度計(ユニークメディカル、TME-400)のワイヤータイプ測温用エレメント(TW-300)の先端部を開窓部に縫着して測定した。

なお、統計学的検討にはET-1の滴下前後の間でpaired t-testを、上頸交感神経節非切除群と切除群の間でStudent's t-testを用い、有意水準が5%未満のものを統計学的に有意とした。

III 結果

実験1：摘出眼球での観察

ET-1滴下約30秒後から脈絡膜細動脈が攣縮しはじめ、著明に収縮した。また、細静脈も収縮した(図2)。オベガード®MA(千寿製薬)の滴下では変化を生じなかった。

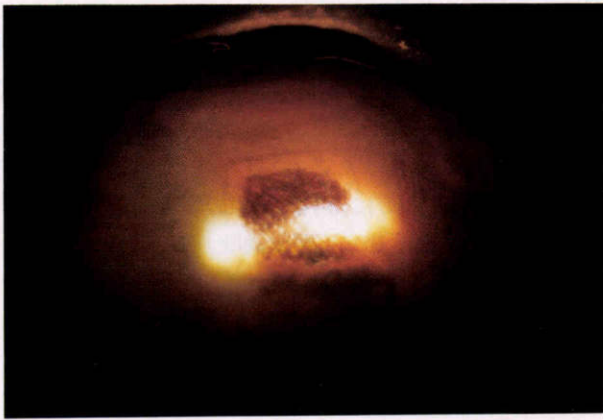
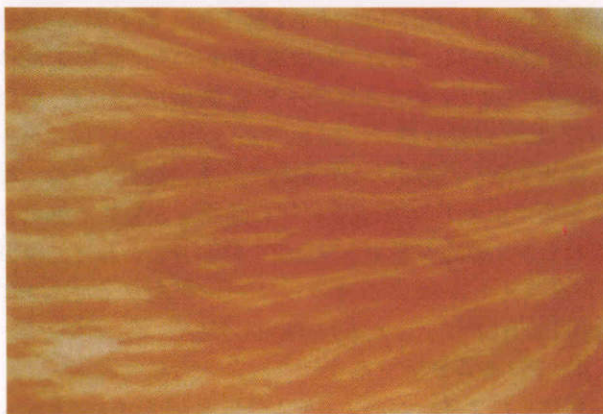
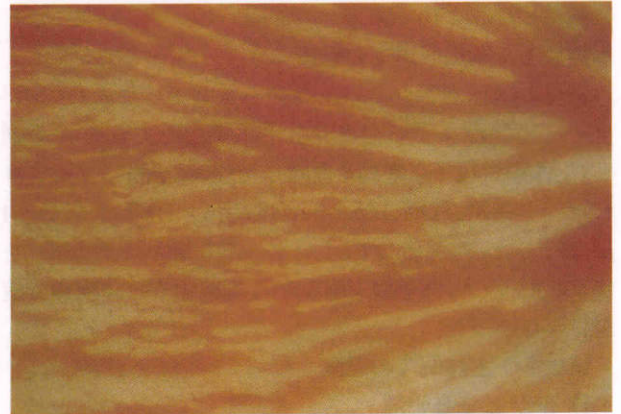


図1 2×2 mmの強膜開窓部を経瞳孔的に照明している状態。

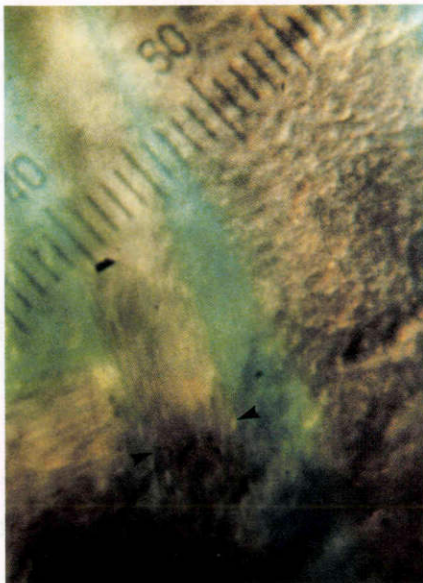


a

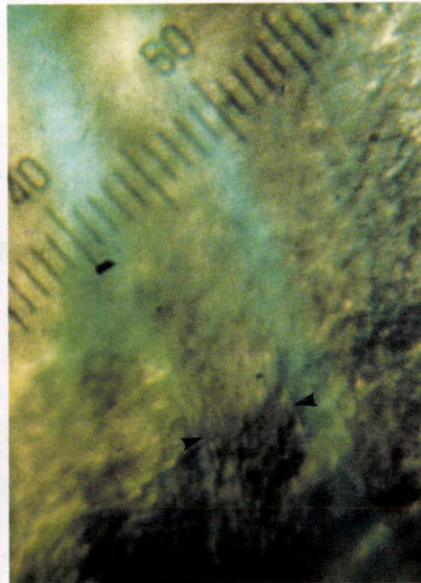


b

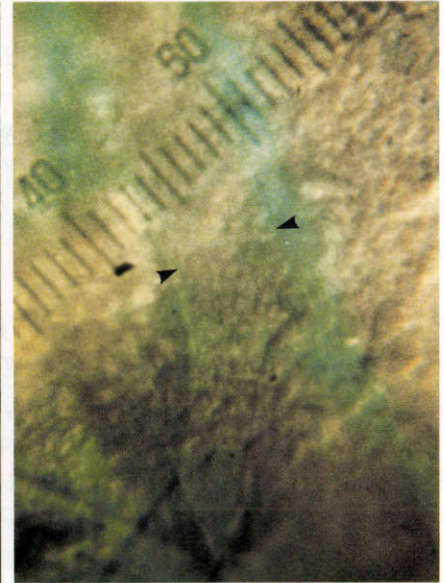
図2 a: 摘出眼球を分割して網膜を剝離した直後の脈絡膜細動静脈の生体顕微鏡写真。太い血管が細静脈, その間の細い血管が細動脈。b: 同部にエンドセリン-1 10^{-5} M 4μ l を滴下5分後の生体顕微鏡写真。脈絡膜細動脈は著明に収縮し, 細静脈も収縮している。



a



b



c

図3 16 mm 映画フィルムからの拡大写真。

この例は上頸交感神経節の切除は行っていない。写真のほぼ中央を縦方向に走る脈絡膜細動脈が同一部位(矢じり)で, a: ET-1 滴下前 52.9μ m, b: ET-1 滴下開始15分後 57.7μ m (109.1%), c: ET-1 滴下開始30分後 60.9μ m (115.1%) と拡張している。ET-1: エンドセリン-1。

実験2：生体眼での観察

1) 脈絡膜細動脈径の変化

ET-1 滴下前と滴下開始 15 分後、または 30 分後の少なくとも一方に、ピントのよく合った映像が得られた眼で有意差検定を行った(図3)。

上頸交感神経節を切除していない群(非切除群) 9 眼において、ET-1 滴下開始 15 分後に周辺部脈絡膜細動脈が拡張する傾向がみられた($p=0.10$)が、有意な変化はみられなかった。上頸交感神経節を切除した群(切除群) 7 眼において、ET-1 滴下開始 15 分後に細動脈が若干収縮する傾向がみられた($p=0.21$)が、有意な変化はみられなかった(表1)。

非切除群と切除群の間では、ET-1 滴下前の細動脈径および ET-1 滴下開始 15 分後の細動脈径の変化率に有意差が認められた(表1)。

2) 耳動脈圧と眼圧の変化

ピントの合った映像が得られなかった家兎を加えた非切除群 9 匹と切除群 13 匹において、それぞれ耳動脈圧に有意な変化はみられなかった(表2)。また、非切除群 7 眼での眼圧は、ET-1 滴下後に有意に上昇した(表2)。

3) 強膜開窓部の温度

開窓部の温度は無照明時 37°C、フィルター使用下でのキセノン照明時 39°C、撮影時(キセノン照明時)47~49°Cであった。

管内皮細胞に分布して血管内皮細胞からの内皮由来弛緩因子(EDRF、一酸化窒素(NO))やプロスタサイクリン(PGI₂)の遊離を介して間接的に血管弛緩に関与することが明らかになっている⁸⁾。

ET-1 の血管系への主要な作用は、強力で持続的な血管収縮作用である。外因性に投与した ET-1 は、各種臓器の細動脈をほぼ例外なく強力に収縮させる。心筋や骨格筋組織においては、より細い細動脈に感受性が強く、局所的な血管攣縮を引き起こすことが特徴的である。ET-1 は二次的に他の血管拡張物質の放出を刺激し、より複雑な生体反応を招来することもある。血管拡張作用は血管収縮作用より低用量から出現するが、高用量では収縮性が優勢となって拡張作用がマスクされることになり、濃度依存性に血管を収縮させる⁹⁾。ブタの脳脊髄液に投与したとき脳軟膜の細動脈は、低用量(約 4×10^{-11} M)では約 10% の血管拡張を示した⁹⁾。ラットの脳軟膜動脈も 10^{-10} M で約 5% 拡張した⁹⁾¹⁰⁾。しかし、ラット脳底動脈などで拡張反応が認められないとの報告¹⁰⁾もある。強膜開窓法では、どの程度の ET-1 が脈絡膜に到達するのかが不明であるため、強力な血管収縮作用を期待して、できるだけ高濃度の ET-1 を頻回に滴下した。

また、投与方法による血管の反応性の違いが存在する。脳表血管においては、ET-1 は血管内膜側からは作用せず、血管外膜側からは収縮作用があることが示されている。イヌおよびネコの椎骨動脈内に ET-1 を注入しても、脳底動脈口径には変化がないか軽度拡張を示すが、大槽内に注入すると濃度依存性に持続的に収縮する¹¹⁾。ネコ脳軟膜動脈も頸動脈内投与では収縮しないが、脳表灌流により収縮する。高張マンニトール溶液をネコ頸動脈内に注入して血液脳関門を開放した後でも、ET-1 の頸動脈内注入では脳軟膜血管は収縮を示さなかった¹²⁾。他の

IV 考 按

ET とその受容体は広範な臓器、組織、細胞に分布し、パラクリン・オートクリン因子としてさまざまな生理作用を司ると考えられている。ET 受容体は ET_A、ET_B の 2 種類が同定されており、血管においては、ET_A 受容体は血管平滑筋に分布して血管収縮に関与し、ET_B 受容体は血

表1 エンドセリン-1(ET-1)滴下前の脈絡膜細動脈径と ET-1 滴下後の脈絡膜細動脈径の変化

ET-1 滴下前の 脈絡膜細動脈径 (μm)	ET-1 滴下開始後の脈絡膜細動脈径の変化 (%)	
	15 分後	30 分後
上頸交感神経節		
非切除群 44.8±8.6 (n=9)	104.7±7.0 (n=7)	102.5±7.3 (n=8)
切除群 55.6±9.3 (n=7)	96.9±5.1 (n=6)	95.9±5.9 (n=5)

平均値±標準偏差, * : $p<0.05$

表2 ET-1 滴下前後の耳動脈平均血圧と眼圧

	ET-1 滴下前	15 分後	30 分後
耳動脈平均血圧(mmHg)			
非切除群 (n=9)	96.2±9.4	96.6±9.5	97.3±10.3
切除群 (n=13)	103.8±9.0	104.5±8.1	104.9±8.7
眼圧(mmHg)			
非切除群 (n=7)	13.1±4.5	17.6±5.5**	19.6±6.1**

平均値±標準偏差, ** : $p<0.01$

臓器の血管では血管内腔側からの投与で作用するとの報告が多い。

さて、ET-1の脈絡膜血管に対する作用についてであるが、ET-1が静脈内および硝子体内投与により脈絡膜血流量を減少させることは、吸入式水素クリアランス法や電解式水素クリアランス法により明らかにされている^{1)~4)}。岡田は吸入式水素クリアランス法を用いて脈絡膜組織血流量を測定している。ET-1を白色家兎に静注した場合、投与10分後に最も組織血流量が減少し、その後徐々に回復したが、60分後においても有意に減少していた¹⁾。また、眼圧を一定に保った白色家兎の硝子体中に 10^{-5} M、 10^{-6} MのET-1をそれぞれ0.1ml硝子体中に注入した場合、投与40分後をピークに60分後においても有意に減少していた²⁾。以上から、脈絡膜血管が収縮したため、血流量が減少したと考察している。杉山ら³⁾は電解式組織血流計を用いた水素クリアランス法を用いて硝子体内および静脈内に投与し、岡田とほぼ同様の結果を得ている。浪川ら⁴⁾も電解式組織血流計を用いて 10^{-7} M、 10^{-8} MのET-1をそれぞれ0.1ml硝子体内に投与し、投与60分後まで有意に脈絡膜血流量が減少していた。 10^{-9} Mでは有意な変化がなかった。このようにET-1は、高用量では静脈内および硝子体内投与により持続的に脈絡膜血流量を減少させ、低用量の硝子体内投与では変化がみられなかった。以上の結果から、脈絡膜血管はET-1の全身投与および硝子体内局所投与により収縮し、また血管内腔側からの投与および、おそらく血管外膜側からの投与によっても収縮すると考えられる。網脈絡膜の血管が実際に収縮しているかどうかに関して、家兎の網膜動脈はET-1の硝子体内投与という血管外投与により収縮する¹³⁾。家兎の脈絡膜細動脈はET-1の静脈内投与により著明に収縮することを、著者は硝子体手術用コンタクトレンズを用いて手術顕微鏡下に眼底を観察することにより確認している。硝子体内投与では脈絡膜血流量が減少することは明らかにされているが、脈絡膜細動脈が収縮しているかどうかは確認されていない。硝子体内に投与されたET-1が網膜に隔てられた脈絡膜の血流量を変化させる機序は明確ではない⁴⁾。脳血管のように投与方法により違いがあるとすると、血管外からの投与では収縮しない可能性もある。

そこで著者は、高濃度のET-1を脈絡膜局所に血管外膜側から投与して、その部の脈絡膜血管の反応を観察しようと考えた。摘出眼球では高濃度のET-1により脈絡膜細動脈が著明に収縮した。そこで、生体で強膜開窓法を用いて観察したが、ET-1の強膜開窓部への投与では脈絡膜細動脈の収縮はみられなかった。可能性としては、①ET-1が強膜開窓部への投与で脈絡膜細動脈にほとんど到達していない、②ある程度到達しているが、生体では強膜側の血管外膜側からは収縮作用がない、③強膜開窓法自体の侵襲が影響している、などが考えられる。薬剤の

移行はそれぞれの薬剤に固有なものである。生体には関門機構があり、近位にあるから、即入りやすいという平坦な問題ではない¹⁴⁾。ET-1が今回の投与方法で、どの程度どのように移行したかはわからない。摘出眼球では網膜側から網膜色素上皮、Bruch膜を通り到達しているの、強膜開窓部への投与でも膠原線維である薄い強膜を通り到達しているのではないかと考えられる。よって、脈絡膜細動脈では血管外膜側からの投与でも、網膜側からと強膜側からではET-1に対する反応が異なる可能性が考えられる。非切除群と切除群の間で、ET-1滴下前の細動脈径およびET-1滴下開始15分後の細動脈径の変化率に有意差が認められたことについては、上頸交感神経節を切除し交感神経の支配がなくなると、脈絡膜細動脈が弛緩拡張する他に内皮細胞の機能が減退することも知られており、内皮細胞に存在するET_B受容体を介する血管拡張作用が減弱し、ET-1の血管収縮作用が僅かに発現したのかも知れない。強膜開窓法自体の手術操作や照明による温度上昇などの侵襲による血管の障害からくる反応性の変化も考えられる。温度上昇による脈絡膜血管の変化については、畑¹⁵⁾が有色家兎眼に赤外線を30分間照射し(網膜温度約40°C)、血管鑄型標本を作製し、脈絡膜毛細血管板および輸出細静脈起始部の拡張が認められたが、輸入細動脈の口径に変化は認められなかったとの報告がある。撮影時間は7~10秒と短時間であるが、照明が局所的で47~49°Cと高温になるため、開窓部の血管の反応性の変化が全くないとはいいい切れない。全身麻酔剤による血管拡張作用や、筋弛緩剤の脈絡膜細動脈への影響も考えなければならないが、実験2を行った直後の眼球を摘出し、実験1と同様の実験を行ったところ、残念ながら開窓部では背景に白い強膜がないためか判然としなかったが、開窓部以外の脈絡膜細動脈はET-1滴下により著明に収縮したため、全身麻酔剤や筋弛緩剤の影響はほとんどないであろうと考えられた。

眼圧は、脈絡膜局所への投与のため変化しないであろうと考えていたので非切除群でしか測定していないが、5分毎のET-1 5×10^{-5} M $2 \mu\text{l}$ (100 pmol)の投与により15分後、30分後に有意に上昇した。野々山ら¹⁶⁾はET-1を家兎の球結膜下に投与し、100 pmolで 26.5 ± 6.2 (平均値 $\pm$ 標準偏差)分後に 40.8 ± 7.5 (平均値 $\pm$ 標準偏差)%, 300 pmolで 23.8 ± 6.7 分後に 46.9 ± 9.8 %の眼圧最大上昇率を示している。清水ら¹⁷⁾が 10^{-5} M $10 \mu\text{l}$ (100 pmol)を、岡田ら¹⁸⁾が 10^{-4} M $20 \mu\text{l}$ (2000 pmol)、 10^{-5} M $20 \mu\text{l}$ (200 pmol)を硝子体内に投与した時も上昇率は低いが、30分後の時点で眼圧上昇傾向を示している。野々山らは上強膜静脈の収縮により房水流出抵抗が増加したため、清水らはその濃度のET-1による炎症のため、岡田らはET-1により房水中に放出されるPGE₂が主として房水流量を増加させるためとしている。今回の実験での眼圧上昇は、ET-1がどのように移行し、どこに作用

したために生じたのか不明である。

今回の実験から、高濃度のET-1を脈絡膜に局所投与した場合、摘出眼球では網膜側の血管外膜側からの投与により脈絡膜細動脈は著明に収縮するが、生体では強膜側の血管外膜側からの投与により脈絡膜細動脈は収縮しないことが明らかとなり、脈絡膜細動脈においてET-1の血管外膜側からの投与で網膜側からと強膜側からとで反応性の違いが示唆された。

稿を終えるに当たり、ご懇切なるご指導とご校閲を賜りました恩師松尾信彦教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第97回日本眼科学会総会において発表した。

本研究には文部省科学研究費補助金(課題番号04404068, 研究代表者 松尾信彦)の援助を受けた。付記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) 岡田大造：エンドセリンの脈絡膜循環に及ぼす影響 第1報 全身投与による影響。眼紀 45：143—147, 1994。
- 2) 岡田大造：エンドセリンの脈絡膜循環に及ぼす影響 第2報 局所投与による影響。眼紀 45：393—397, 1994。
- 3) 杉山哲也, 奥 英弘, 守屋伸一, 清水一弘, 浜田 潤, 東 郁郎：エンドセリン-1の眼循環に及ぼす影響。日眼会誌 97：678—682, 1993。
- 4) 浪川雄一, 堀内二彦, 高橋寧子：眼循環の研究—エンドセリンの脈絡膜血流量に与える影響—。眼紀 44：406—410, 1993。
- 5) 小山鉄郎：脈絡膜微小循環に関する実験的研究 第2報 血管拡張剤の影響。眼紀 32：505—509, 1981。
- 6) 小山鉄郎, 松尾信彦, 中山 正, 三好輝行, 大野敦史：脈絡膜微小循環の生体観察法。Therapeutic Research 1：429—433, 1984。
- 7) 政岡史子：交感神経の脈絡膜循環に及ぼす影響 第1報 上頸交感神経節切断および刺激効果の水素クリアランス法による検討。眼紀 37：140—146, 1986。
- 8) 粕谷善俊：エンドセリンの生物作用とその情報伝達系。医学のあゆみ 170：360—364, 1994。
- 9) 本間 覚, 大島宣雄：エンドセリンと臓器微小循環—臓器機能とその破綻—。医学のあゆみ 170：388—392, 1994。
- 10) Faraci FM: Effects of endothelin and vasopressin on cerebral blood vessels. Am J Physiol 257: H 799—H 803, 1989。
- 11) Mima T, Yanagisawa M, Shigeno T, Saito A, Goto K, Takakura K, et al: Endothelin acts in feline and canine cerebral arteries from the adventitial side. Stroke 20: 1553—1556, 1989。
- 12) 村松和浩：猫脳軟膜血管におけるエンドセリンの作用の検討。脈管学 30：1275—1284, 1990。
- 13) 坂上 欧, 桐生純一, 竹内 篤, 山本文昭, 本田孔士：エンドセリンの網膜血管に対する作用。日眼会誌 96：469—472, 1992。
- 14) 本田孔士：眼内移行からみた各種薬物投与法—眼周囲投与(結膜下・テノン嚢内・球後注射)のbio-availability—。眼科 27：911—924, 1985。
- 15) 畑 文忠：赤外線の家兎網膜におよぼす影響について(IV) 網膜部の温度変化と脈絡膜循環との関係。日眼会誌 84：42—51, 1980。
- 16) 野々山智仁, 武井一夫, 佐藤 剛, 宮内 卓, 後藤勝年, 本村幸子：エンドセリン-1 球結膜下投与の家兎眼圧に及ぼす影響。日眼会誌 99：1133—1139, 1995。
- 17) 清水一弘, 杉山哲也, 小嶋祥太, 守屋伸一, 奥 英弘, 東 郁郎：エンドセリンの眼圧に及ぼす影響。あたらしい眼科 10：1167—1170, 1993。
- 18) 岡田和正, 杉山和久, Sabbir Raza Haque, 谷口徹, 北澤克明：エンドセリン-1 硝子体内投与後に生じる眼圧の二相性変動について。日眼会誌 98：935—941, 1994。