

難治性増殖性硝子体網膜症に対するダウノルビシンの使用経験

井上 真¹⁾, 平形 明人¹⁾, 三木大二郎¹⁾, 堀江 英司²⁾, 矢田 浩二²⁾, 樋田 哲夫¹⁾

¹⁾杏林大学医学部眼科学教室, ²⁾矢田眼科

要 約

増殖性硝子体網膜症の術後再増殖を予防する目的で、硝子体手術時にダウノルビシン(7.5 μg/ml)を使用した増殖性硝子体網膜症(CP 8以上)の9例9眼について、その予後と合併症を検討した。術後6か月以上経過観察で、ダウノルビシン使用後の復位は5眼(56%)、再手術を要した症例は4眼であった。再剥離の原因は再増殖2眼、裂孔閉鎖不全2眼であった。最終的に全例(1例はシリコンオイル眼)で網膜復位を得た。合併症として強膜創部の結

膜離開が3例、そのうち2例にバックル露出、1例に眼窩蜂窩織炎があった。ダウノルビシンの使用は難治性増殖性硝子体網膜症の網膜復位には有効と思われたが、それ自体によると思われる合併症もあり、今後、多施設での検討が必要と考えられた。(日眼会誌 101: 656-661, 1997)

キーワード: 増殖性硝子体網膜症, ダウノルビシン, 再増殖, 網膜剥離

Proliferative Vitreoretinopathy Treated with Daunorubicin

Makoto Inoue¹⁾, Akito Hirakata¹⁾, Daijiro Miki¹⁾

Eiji Horie²⁾, Kouji Yata²⁾ and Tetsuo Hida¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

²⁾Yata Ganka

Abstract

Nine eyes with severe proliferative vitreoretinopathy underwent vitrectomy and infusion of Daunorubicin to prevent re proliferation. In 5 eyes (56%) the retina was reattached. In 4 eyes redetachment occurred because of re proliferation or incomplete sealing of the break. After a second vitrectomy, complete reattachment of the retina was obtained eventually in all eyes including one eye with silicone oil tamponade. As postoperative complications, conjunctival dehiscence occurred in 3

eyes. In two of the 3 eyes scleral buckling occurred, and orbital cellulitis occurred in one eye. Daunorubicin seemed to be effective to suppress re proliferation, but care should be taken to avoid postoperative complications. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 656-661, 1997)

Key words: Proliferative vitreoretinopathy, Daunorubicin, Re proliferation, Retinal detachment

I 緒 言

網膜剥離手術において、その予後に影響する最大の合併症は増殖性硝子体網膜症(以下、PVR)である¹⁾⁻⁸⁾。硝子体手術の進歩や前部増殖性硝子体網膜症(anterior-PVR)の病態解明により、PVRに対する硝子体手術後の網膜復位率は著しく向上したが⁸⁾、術後再剥離の主原因は再増殖である⁶⁾⁷⁾。

再増殖を予防する手段として、ステロイド⁹⁾、5-フルオロウラシル¹⁰⁾などの薬物治療が検討され実験的には種々の報告があるが、副作用がなく臨床的に効果が確実

とされているものはない。ダウノルビシン(ダウノマイシン®、明治製薬)については良好な成績がWiedemannら¹¹⁾¹²⁾により報告されているが、本邦での使用経験の報告¹³⁾¹⁴⁾は少ない。今回、我々も難治性PVRに対し再増殖予防を目的としてダウノルビシンを使用し、その予後や副作用に関して検討した。

II 対象および方法

1993年1月から1995年3月までに難治性PVRにダウノルビシンを用いた硝子体手術を行い、術後6か月以上経過観察できた9例9眼についてレトロスペクティブ

別刷請求先: 160 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 井上 真

(平成8年12月26日受付, 平成9年4月7日改訂受理)

Reprint requests to: Makoto Inoue, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjyuku-ku, Tokyo 160, Japan

(Received December 26, 1996 and accepted in revised form April 7, 1997)

にその予後、合併症について検討した。年齢は16～57歳で、平均40.8歳、性別は男性5例、女性4例であった。最終手術からの観察期間は7か月～2年8か月、平均1年10か月であった。PVR分類¹⁵⁾では全例CP8以上でCAの合併を3例に認めた。ダウノルピシンの適応とした理由は再手術を繰り返した症例7眼(平均2.4回)、外傷例1眼、初回から使用したものは1眼のみであり、網膜剥離発症から手術まで半年以上経てしまい、眼底透見不良なほど硝子体中のフレアが高かった症例であった。いずれの症例も術後の再増殖が強く疑われ、さらなる再手術をできるだけ避けたい症例であった。

手術方法は必要に応じて水晶体摘出した後、硝子体を切除し増殖膜を可能な限り除去した。それでも網膜の伸展が不良な4眼に対しては網膜減張切開を加えた。空気灌流下で網膜を復位させ裂孔周囲に網膜光凝固を施行した後、等張電解質溶液のラクテック®(大塚製薬)もしくはBSS®(参天製薬)で溶解希釈したダウノルピシン7.5 μg/ml¹¹⁾¹²⁾を強膜創から液面が鋸状縁に至るまで注入した。10分間留置した後にフルートニードルで受動的に吸引除去した。タンポナーデ物質としてガスを5眼(SF₆, C₃F₈)に、シリコンオイルを4眼に用いた。幅広の輪状縮結が施行されていない症例やバックル不適切例に対してはバックル手術も追加した。

III 結 果

網膜剥離を生じてからダウノルピシン使用までの手術

回数は平均2.1回であった。ダウノルピシン使用後の網膜復位率は56%で、4眼に再剥離が生じた。再剥離の原因としては、再増殖が2眼、裂孔閉鎖不全が2眼であった。再剥離例には再手術を行い、再増殖の2眼(症例3, 7)については再度ダウノルピシンを用いた(表1, 2)。最終的に1眼はシリコンオイル未除去眼であるものの、全例で網膜復位が得られた。最終視力は黄斑剥離がなく不変であった1例を除き、全例で術前より改善した(図1)。

合併症として、脈絡膜萎縮を1眼と強膜創部の結膜離開を3眼に認めた。脈絡膜萎縮の1眼(症例1)では術中にダウノルピシンの吸引に手間取り、網膜下に約20分ほど貯留してしまった。術後2年で網膜は復位し矯正視力は0.2であるが、眼底は脈絡膜紋理が強調され、視神経乳頭はやや白色化している(図2)。視野検査では20度の求心性視野狭窄を認めた。結膜離開があった3眼の中で2眼にバックル露出、1眼に眼窩蜂窩織炎を合併し、複数回の結膜縫合を必要とした。症例2のダウノルピシンを使用した際の結膜縫合時は、幅広バックルのため結膜が伸展しづらく緊張した状態であった。2週間後の外来受診時には2時の強膜創付近に結膜縫合離開が生じ強膜創が露出していた(図3)。結膜被覆術を施行したが、2週間後再度縫合離開が生じた。再縫合を施行したが、2週間後に再度結膜は離開した。強膜創付近は薄い結合組織で被覆されていたため、そのまま経過観察をした。術後6か月で右眼矯正視力は0.2であり、結膜は再度離開しバックル

表1 ダウノルピシン使用前後の手術回数・視力の変化

症例	年齢	性別	網膜剥離の種類	PVR分類	使用前視力	最終視力	使用までの手術	使用時の手術	使用後の手術
1	60	男	RRD	CP 12	手動弁	0.2	E, V, V	V	なし
2	57	男	RRD	CP 12	0.07	0.2	E+V	V	なし
3	16	男	コーツ病	CP 8 CA 2	光覚弁	0.1	V, V, V, V, V	V	V(再使用)
4	17	男	ターソン症候群	CP 12	光覚弁	手動弁	V, V	V	なし
5	39	女	RRD	CP 12	0.3	0.3	V	V	V(裂孔閉鎖不全)
6	23	女	RRD	CP 12	手術弁	0.03	E, V	V	V(裂孔閉鎖不全)
7	39	女	RRD	CP 12 CA 6	手動弁	1.2	E, V	V	V, V, V, V(再使用)
8	64	男	RRD	CP 12	手動弁	0.1	なし	V+E	なし
9	52	女	RRD	CP 12 CA 6	手動弁	0.2	V, V	V+E	なし

PVR：増殖性硝子体網膜症, RRD：裂孔原性網膜剥離, E：輪状縮結, V：硝子体手術(バックル手術併用も含む)

表2 ダウノルピシンを使用した理由と術後成績・合併症

使用	使用した理由	網膜復位	合併症
1	複数回手術	復位	脈絡膜萎縮
2	複数回手術	復位	結膜離解, バックル露出
3	複数回手術	復位(シリコンオイル眼)	なし
4	外傷眼で精神症状あり	復位	なし
5	複数回手術	復位	なし
6	複数回手術	復位	なし
7	複数回手術	復位	なし
8	長期放置した網膜剥離	復位	結膜離解, バックル露出
9	複数回手術	復位	結膜離解, 眼窩蜂窩織炎

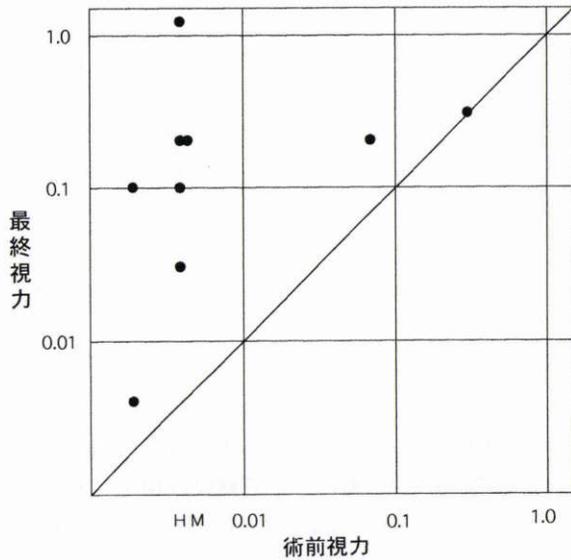


図1 術前視力と最終視力の比較。
HM：手動弁

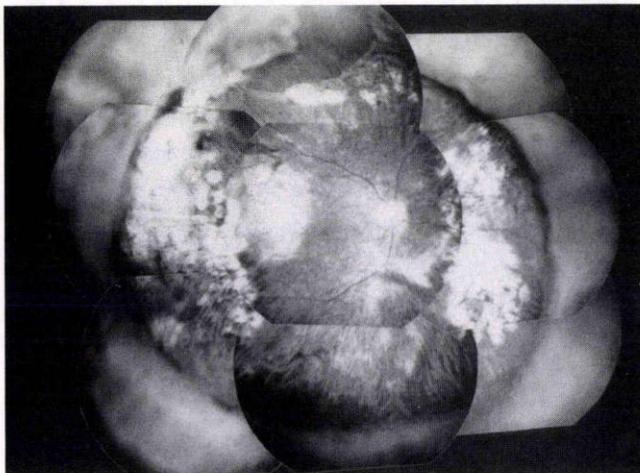


図2 症例1の術後2年の眼底写真。
矯正視力は0.2である。脈絡膜紋様が強調され、視神経乳頭はやや蒼白化している。

の前方が少しみられるが、薄い結合織に覆われ、網膜復位も良好である(図4)。眼窩蜂窩織炎が出現した1例では、ダウノルピシン注入後2週目に眼瞼と結膜の著明な浮腫と疼痛が出現した。眼球突出は著明でなく、眼窩前方に限局した眼窩蜂窩織炎と考えられた。結膜嚢培養からはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が検出されたが、抗生剤の投与で軽快した。後に結膜被覆を行ったが、離開部は眼球後方まで及んではいなかった。

ダウノルピシンの使用とバックル手術を同時に行った2眼では、1眼にバックル露出と1眼に眼窩蜂窩織炎を認めた。輪状縮結がすでに行われ、バックル手術を同時に行わなかった7眼では1眼にバックル露出を認めたのみであり、バックル手術を併用すると合併症が高率に発生する傾向にあった。



図3 症例2の術後の結膜縫合離開とバックル露出。
鼻側上方と耳側下方に結膜離開とバックル露出を認めた。

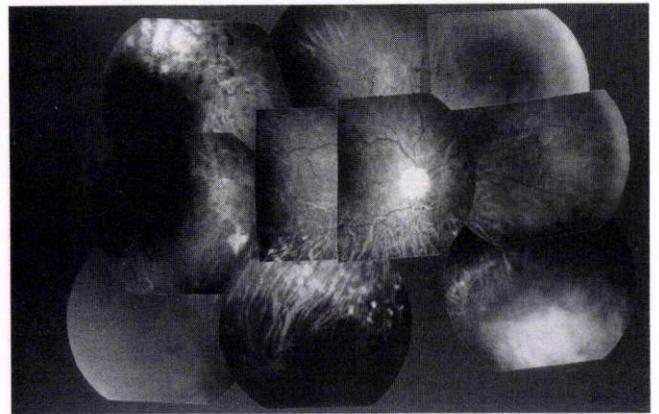


図4 症例2の術後6か月の眼底写真。
シリコンオイル抜去後で再増殖を認めず、網膜復位良好である。

IV 考 按

ダウノルピシン使用の適応については、再剥離を繰り返した症例、外傷眼などの予後不良と考えられる症例とした。術後の再剥離の中で再増殖が原因となる割合は、Lewisら⁹⁾の報告では93%と高率であり、今回の症例では術後の再増殖が高率と考えられたからである。ダウノルピシンを用いた臨床成績の報告によると、Wiedemannら¹¹⁾は穿孔性眼外傷での初回手術で、15眼中14眼(15眼中13眼がPVR)が復位し、また、PVRでのシリコンオイルとの併用で、68眼中50眼に完全復位、12眼に部分復位、6眼に再剥離と再手術を施行した¹²⁾。竹内ら¹³⁾は20眼中16眼が最終復位し、石田ら¹⁴⁾は9眼10回に使用し7回で術後に再増殖を起こさず有効であった。これらの報告では、硝子体切除の後にダウノルピシン7.5 $\mu\text{g/ml}$ もしくは8.0 $\mu\text{g/ml}$ を混注したリンゲル液、あるいは眼内灌流液で10分間灌流する方法をとっている。今回の方法は、網膜下に流入するダウノルピシンの量をできるだけ少なくし視細胞への影響を最小限にするため、また、前

眼部へ移行させないため、空気灌流下で注入を行った。しかし、術中所見から網膜下への移行の完全抑制は困難であった。

ダウノルビシンの有効性については、実験的PVRで網膜剥離の出現を有意に抑制することが示されている^{16)~22)}が、臨床的には対照との比較が困難であるため、明確に言及することはできない。硝子体手術によるPVRの最終復位率は59~90%^{5)~8)}であり、ダウノルビシンを用いた初回の網膜復位率は56%と既報との差異は認められなかった。今回の症例は全例CP8以上と比較的難治と判断できるPVRであったにも拘わらず、全例で最終的に網膜復位が得られ、初回に用いた9眼中7眼の78%で再増殖を認めなかったことを加味するとダウノルビシンの使用は有効であったと推測され、検眼鏡的にも増殖抑制効果があった印象をもった。再増殖をした2眼については、他に比べより重篤な症例であったと考えられ複数回の手術を必要としたが、ダウノルビシン再使用により最終的には網膜復位が得られている。術後視力についても全例で不変または改善であり、0.1以上が9眼中7眼とPVRの術後視力としては良好であった。ダウノルビシンを使用しても、少なくとも視力が著しく障害されることはないと考えられた。

ダウノルビシンは急性白血病に用いられるアントラサイクリン系抗生物質の抗癌剤である²³⁾。その作用機序はDNAに直接結合してDNA合成とDNA依存性RNA合成反応を阻害、活性酸素の作製、金属イオンのキレートなどにより細胞増殖を抑制することなどが知られている²³⁾。抗癌剤の眼に対する副作用として、脳腫瘍に対する抗癌剤の動注療法でアルキル化薬であるBCNC、ACNU、シスプラチナムなどを内頸動脈の眼動脈分岐部以前に注入すると網脈絡膜炎を生じ失明に至った報告²⁴⁾や、ピンクリスチンの全身投与で失明した報告²⁵⁾もある。ダウノルビシンも何らかの細胞障害を示す可能性はあると推測される。

Wellerら¹⁶⁾はブタの培養網膜色素上皮細胞にダウノルビシン7.5 µg/mlを5~10分作用させると、細胞増殖を完全に抑制できたと報告した。作用させた網膜色素上皮細胞は形態学的には異常を認めなかったが、細胞核や細胞質内に小胞を認め、細胞障害の可能性も推測した。Wiedemannら¹⁷⁾は皮膚線維芽細胞を注入した家兎眼のPVRモデルで9 nmol(3.6 µg/ml)のダウノルビシンの硝子体内注入は25%の網膜剥離発生率であったのに対し、対照では75%であり、50%以上の網膜剥離発生の抑制効果があったと報告した。一方、30 nmol(12 µg/ml)以上の濃度では網膜に毒性が出現し、48 nmolと85 nmolの濃度では網膜壊死が出現し、かえって網膜剥離発生率が増加したと報告した。正常の家兎眼にダウノルビシンを硝子体内注入したSantanaら¹⁸⁾の報告では、27 nmolより少ない濃度では網膜電図(ERG)で変化を認めな

かったが、27 nmolでは検眼鏡的にも網膜浮腫が出現し、15 nmolでは視細胞外節に重篤な障害を認め、9 nmolでも視細胞に障害が出現した。これらの結果から、臨床的に安全域はかなり狭いと考えられる。

家兎眼でのダウノルビシンの半減期は131分であり¹⁹⁾、硝子体手術後にはさらに早くなると推測される。また、標識したダウノルビシンは硝子体中の成分と結合せず硝子体中からは完全に消失し、一部毛様体と水晶体や強膜に微量に残存するのみとされている¹⁹⁾。

ダウノルビシンの作用を増強させ、副作用を軽減するため、投与方法も検討されている。ガス注入を併用し皮膚線維芽細胞を注入した家兎のPVRモデルで、Khawlyら²⁰⁾はダウノルビシンの15 nmolの1回投与群と10 nmolを注入し4時間後に5 nmol注入する分注群を比較した。線維芽細胞を注入直後でのダウノルビシンの投与は両群で抑制効果があったが、線維芽細胞注入3日後では1回投与群ではあまり抑制効果がなかったのに対し、分注群は抑制効果があったと報告した。また、Steinhorstら²¹⁾は15 nmol(6.0 µg/ml)の分注群の組織毒性を検討し、網膜電図(ERG)のb波の減弱を認めたが、組織学的な変化は認めなかったと報告した。ERGのb波の変化については、ミュラー細胞に何らかの障害を示したためと推測している。Huiら²²⁾は家兎眼にマクロファージを注入したPVRモデルで、リポゾーム内にダウノルビシンを封入し投与した方がPVR抑制効果は増強し、薬物毒性も軽減できると報告した。また、ダウノルビシンよりも低濃度で同様の増殖抑制効果があるアクラシノマイシンA²⁶⁾や、N,N-ジメチルアドリアマイシン²⁷⁾などの物質も検討されている。一方、増殖抑制剤の他に細胞の正常分化を促進させるビタミンAの投与²⁸⁾や薬物ではなく、自殺遺伝子を用いた遺伝子治療の試み²⁹⁾も考えられている。

臨床報告において、短時間のみ作用させる方法の副作用についてはあまり報告がなく、涉猟する限りでは不注意でダウノルビシンを10分以上留置してしまい、視神経萎縮が生じた2例のみであった³⁰⁾。今回の症例でも網膜下に貯留してしまった症例1に脈絡膜萎縮を認め、求心性視野狭窄を来した。求心性視野狭窄はダウノルビシンの副作用による神経障害も考えられるが、特にこの症例に特異的ではなく、手術侵襲やPVRの病態そのものによる影響と区別することはできず、さらに多施設での検討が必要と思われた。

ダウノルビシンを使用した症例の中に、2眼にバックル露出、1眼に眼窩蜂窩織炎などの合併症が起こった。再手術や大きなバックルなどはそれだけでも術後の結膜離開を招き得るが、ダウノルビシンが原因である可能性は否定できない。ダウノルビシンはテノン囊などの結合組織の創傷治癒を遅延させる可能性があると考えられ、特にバックル手術を同時に施行する場合には注意が必要と

考えられた。眼窩蜂窩織炎となった症例は、結膜離開に引き続いて発症した症例で、結合組織がゆるくなり、球後に細菌が播種してしまったと考えている。

結膜離開、バックル露出などの合併症を防ぐ手段として、ダウノルビシンの吸引はフルートニードルを用いた受動的吸引では強膜創付近がダウノルビシン溶解液に接触してしまうため、吸引は能動的に行い強膜創周囲にダウノルビシンを接触させないことが必要である。また、溶液の作用時間は、10分以内を厳守することも重要である³⁰⁾。また、吸引除去後は強膜創部をよく洗浄し、結膜およびテノン囊の縫合はさらに慎重に行うことなども必要であると考えられる。

難治性PVRに対して術中ダウノルビシンの使用は有効と考えられたが、それによる合併症も考えられ、使用に当たっては注意が必要と考えられた。また、ダウノルビシンは催奇形成や発癌性の報告²³⁾もある。今後、長期における経過観察も必要であり、その有効性についても多施設でのさらなる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) **Machemer R**: Pathogenesis and classification of massive periretinal proliferation. *Br J Ophthalmol* 62: 737-747, 1978.
- 2) **Sternberg P Jr, Machemer R**: Results of conventional vitreous surgery for proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 100: 141-146, 1985.
- 3) **Machemer R**: Proliferative vitreoretinopathy (PVR): A personal account of its pathogenesis and treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1771-1783, 1988.
- 4) **Hilton G, Machemer R, Michels R, Okun E, Schepens C, Schwarz A**: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 90: 121-125, 1983.
- 5) **McCuen BW, Landers MB, Machemer R**: The use of silicone oil following failed vitrectomy for retinal detachment with advanced proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 92: 1029-1034, 1985.
- 6) **Lewis H, Aaberg TM, Abrams GW**: Causes of failure after initial vitreoretinal surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 111: 8-14, 1991.
- 7) **Lewis H, Aaberg TM**: Causes of failure after repeat vitreoretinal surgery for recurrent proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 111: 15-19, 1991.
- 8) **Lewis H, Aaberg TM**: Anterior proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 105: 277-284, 1988.
- 9) **Tano Y, Chandler D, Machemer R**: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 90: 810-816, 1980.
- 10) **Blumenkranz MS, Ophir A, Claflin AJ, Hajek A**: Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 94: 458-467, 1982.
- 11) **Wiedemann P, Lemmen K, Schmiedl R, Heimann K**: Intraocular daunorubicin for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 104: 10-14, 1987.
- 12) **Wiedemann P, Leinung C, Hilgers RD, Heimann K**: Daunomycin and silicone oil for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 229: 150-152, 1991.
- 13) 竹内 忍, 塚原逸郎, 石田政弘, 鈴木水音, 鈴木岳彦, 矢部比呂夫: 術中塩酸ダウノルビシン灌流による再増殖予防について. *眼臨* 86: 2695, 1992.
- 14) 石田政弘, 竹内 忍, 江畑理佳, 中原正彰, 塚原逸郎, 清原 尚: 増殖性硝子体網膜症に対する硝子体手術成績. *臨眼* 50: 711-716, 1996.
- 15) **Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM**: An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 112: 159-165, 1991.
- 16) **Weller K, Heimann K, Wiedemann P**: Cytotoxic effects of daunomycin on retinal pigment epithelium *in vitro*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 225: 235-238, 1987.
- 17) **Wiedemann P, Kirmani M, Santana M, Sorgente N, Ryan SJ**: Control of experimental massive periretinal proliferation by daunomycin: Dose-response relation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 220: 233-235, 1983.
- 18) **Santana M, Wiedemann P, Kirmani M, Minckler DS, Patterson R, Sorgente N, et al**: Daunomycin in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: Retinal toxicity of intravitreal daunomycin in the rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 221: 210-213, 1984.
- 19) **Wiedemann P, Sorgente N, Bekhor C, Patterson R, Tran T, Ryan SJ**: Daunomycin in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: Effective dosed *in vitro* and *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 719-725, 1985.
- 20) **Khawaly JA, Saloupi P, Hatchell DL, Machemer R**: Daunorubicin treatment in a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 229: 464-467, 1991.
- 21) **Steinhorst UH, Hatchell DL, Chen EP, Machemer R**: Ocular toxicity of daunomycin: Effects of subdivided doses on the rabbit retina after vitreous gas compression. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 231: 591-594, 1993.
- 22) **Hui YN, Liang HC, Cai YS, Kirchoff B, Heimann K**: Corticosteroids and daunomycin in the prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy induced by macrophages. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 231: 109-114,

- 1993.
- 23) **Maral RJ, Jouanne M**: Toxicology of daunorubicin in animals and man. *Cancer Treat Rep [Suppl 65]* 4: 9—18, 1981.
- 24) **Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, Layton PB, Larry Junck MN, Knake J, et al**: Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 61: 423—429, 1984.
- 25) **Norton SW, Stockman JA**: Unilateral optic neuropathy following vincristine chemotherapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 16: 190—193, 1980.
- 26) **Steinhorst UH, Chen EP, Hatchell DL, Samsa GP, Saloupis PT, Westendorf J, et al**: Aclacinomycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 1753—1760, 1993.
- 27) **Steinhorst UH, Chen EP, Macherer R, Hatchell DL**: N,N-Dimethyladriamycin for treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: Efficacy and toxicity on the rabbit retina. *Exp Eye Res* 56: 489—495, 1993.
- 28) **Fekrat S, de Juan E, Campocharo PA**: The effect of oral 13-cis-retinoic acid on retinal redetachment after surgical repair in eyes with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 102: 412—418, 1995.
- 29) **Sakamoto T, Kimura H, Scuric Z, Spee C, Gordon EM, Hinton DR, et al**: Inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy by retroviral vector-mediated transfer of suicide gene: Can proliferative vitreoretinopathy be a target of gene therapy? *Ophthalmology* 102: 1417—1424, 1995.
- 30) **Wiedemann P, Heimann K**: Toxicity of intraocular daunomycin. *Lens Eye Toxic Res* 7: 305—310, 1990.