

マイトマイシン C の家兎毛様体への細胞毒性

原 岳, 小幡 博人, 白土 城照, 新家 眞

東京大学医学部眼科学教室

要 約

マイトマイシン C (以下, MMC) の毛様体毒性と眼圧に与える影響を調べた。家兎眼の結膜を切開し, 強膜弁は作製せず, 結膜下に MMC を 5 分間留置し, 洗浄した。投与濃度は, 0 %, 0.04 % (0.2 mg/0.5 ml), 0.1 % (0.5 mg/0.5 ml), 0.4 % (2.0 mg/0.5 ml) で, 片眼を投与眼, 他眼を対照眼とし, 眼圧, 房水流量, フルオレセイン移行度を投与前と投与後 3, 7, 14, 21, 28 日に測定した。眼圧 (56 眼), 房水流量 (28 眼), フルオレセイン移行度 (28 眼) とともに, 各濃度群で毛様体の機能低下を反映する有意な変化はなかった。電子顕微鏡を用いた観察では, 0.4 % MMC 投与

直下の毛様体無色素上皮細胞の基底陥入の消失や空胞形成, 毛様体実質の浮腫, 色素上皮細胞層の細胞間隙の増加などが観察された。これらの変化は投与側および対側で観察され, 対側に比し投与側に強く, 濃度依存性であった。0.04 % MMC は毛様体機能に影響を与えず, 組織変化の程度も軽度で, 毛様体に対する毒性は低いと考えられた。(日眼会誌 102: 88—94, 1998)

キーワード: マイトマイシン C, 毛様体, 眼圧, 房水流量, 血液房水柵

The Cytotoxic Effect of Topical Mitomycin C on the Ciliary Body in Rabbits

Takeshi Hara, Hiroto Obata, Shiroaki Shirato and Makoto Araie

Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine

Abstract

We evaluated the cytotoxic effects of mitomycin C (MMC) in rabbit eyes. A sponge soaked with MMC was placed on the bared sclera after conjunctival incision. We used four concentrations of MMC in distilled water: 0 %, 0.04 %, 0.1 %, and 0.4 %. MMC was applied to one eye only, with the fellow eye serving as control. The eyes were studied for intraocular pressure (IOP) and by fluorophotometry at 3, 7, 14, and 28 days of treatment. Eyes treated with 0.04 % and 0.4 % MMC were studied histologically at 3 and 28 days. All the MMC-treated eyes showed no significant changes regarding IOP (56 eyes) or fluorophotometric features (28 eyes) regarding aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier. Pathologic changes of the

ciliary epithelium, including intracellular vacuoles and swelling of mitochondria, were more pronounced in eyes treated with 0.4 % MMC than those treated with 0.04 %. These changes were more manifest in areas inner to the site of application than in the opposite area. Topical application of 0.04 % MMC thus showed no evident toxic effects on the function of the ciliary body and other pathological changes were minor. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 88—94, 1998)

Key words: Mitomycin C, Ciliary body, Aqueous humor, Intraocular pressure, Blood-aqueous barrier

I 緒 言

マイトマイシン C (mitomycin C: 以下, MMC) は *Streptomyces caespitosus* の培養濾液から分離された抗生物質の一種であり, 分子構造中にキニン, ウレタン, アリジンの 3 つの抗腫瘍性を示す基本構造を持っており, DNA のアルキル化によって DNA の側鎖に交差連続し, DNA 合成を阻害する物質である。眼科領域では, 術後の線維芽

細胞増殖抑制を目的として線維柱帯切除術に応用されており, 良好な眼圧下降効果が得られている^{1)~4)}。しかしながら近年, 濾過手術を行うことなく, MMC のみを結膜下注射で投与することによって眼圧下降を得られたとする臨床報告がなされており, MMC 単独投与による眼圧低下の理由として, 投与直下の毛様体に組織毒性が及び, 毛様体実質の浮腫, 無色素上皮細胞のミトコンドリアの変性などの組織変化が生じ, その結果, 房水産生が低下し,

別刷請求先: 338 埼玉県与野市上落合 8—3—33 大宮赤十字病院眼科 原 岳
(平成 9 年 5 月 6 日受付, 平成 9 年 9 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Takeshi Hara, M.D. Omiya Red Cross Hospital, 8-3-33 Kamiochiai, Yono-shi, Saitama-ken 338, Japan

(Received May 6, 1997 and accepted in revised form September 11, 1997)

眼圧が下降する機序が考えられている⁵⁾。すでにこれらについては臨床、動物実験において報告されているが^{6)~10)}、MMCの投与方法が点眼、結膜下注射、あるいは塗布、MMC投与量も0.1 mg/mlを1回あるいは0.4 mg/mlを28回など様々で、眼圧、房水産生、血液房水柵機能、組織変化を統一した実験系で検討した報告はない。

今回、我々は家兎を用いた実験を行い、毛様体機能に与える影響について調べるため、通常使用する濃度(0.2 mg/0.5 ml; 0.04%)のMMCと高濃度のMMCを濾過手術を行わずに結膜下に塗布投与した場合の、眼圧、房水産生量、血液房水柵機能、組織学的変化について検討したので報告する。

II 対象と方法

1. 眼圧および房水産生、血液房水柵機能

実験には有色家兎(体重2,000~3,000 g)を用いた。片眼をMMC投与眼、他眼を対照眼とした。

Urethane 1.0 g/kgを静脈注射し、十分な麻酔効果が得られたことを確認して手術を行った。投与眼の結膜を角膜輪部から3 mm離れた部位で切開し、結膜弁を形成した後、今回は毛様体への影響を直接調べるために強膜弁形成は行わなかった。手術用スポンジ(MQA[®], イナミ)に吸収させたMMCを結膜下に留置した。5分間留置した後スポンジを除去し、生理食塩水約100 mlで結膜下を洗浄した。MMCは蒸留水に溶解し、濃度は0%, 0.04% (0.2 mg/0.5 ml), 0.1% (1.0 mg/0.5 ml), 0.4% (2.0 mg/0.5 ml)を使用した。

1) 眼圧測定

毛様体の障害による眼圧低下の程度を調べるために行った。

Alcon Applanation Pneumatograph[®] (Alcon, 米国)を使用して術前、術後1, 2, 3, 7, 14, 21, 28日に行った。実験は家兎56匹を14匹ずつ各濃度に分けて行った。各濃度群で術前に測定された眼圧と術後測定された各眼圧の間の比較をstudent's t-testを用いて行った。P<0.05を有意差ありと判定した。

2) 房水流量

毛様体の障害による房水産生低下の程度を調べるために行った。

2%フルオレセイン点眼12時間後から1時間毎に17時間後まで、fluorophotometer(トプコン)を使用して、角膜および前房内濃度を測定し、房水流量を算出した。

房水流量の算出はJones-Maurice II法¹¹⁾を用いた。時間tにおける房水流量をf(t)、角膜実質体積をVc、前房容積をVa、時刻tにおける角膜濃度および前房内のフルオレセイン濃度をそれぞれCc(t)、Ca(t)とすると、

$$f(t) = 0.9 \{ V_c C_c(t)/dt + V_a C_a(t)/dt \} / C_a(t)$$

このうち、Cc(t)/dtおよびCa(t)/dtは、ある測定時刻と1時間後のフルオレセイン濃度の変化量を60で除した、

1分間当たりの変化量¹²⁾とした。Ca(t)は、ある測定時刻と1時間後のフルオレセイン濃度の平均とし、中間時刻におけるフルオレセイン濃度とした。各時刻で求められたf(t)を平均し、実験時間内の平均房水流量を求めた。

この測定を術前、術後3, 7, 14, 28日に行った。実験は家兎28匹を7匹ずつ各濃度に分けて行った。各濃度群で術前に測定された房水流量と術後測定された各房水流量の比較をstudent's t-testを用いて行った。P<0.05を有意差ありと判定した。

3) 螢光色素前房移行度

血液房水柵の破綻の程度を調べる目的で行った。

100 mg/kgのフルオレセインを静脈注射し、fluorophotometerを使用して30分後に前房内濃度を測定した¹³⁾。この測定を術前、術後3, 7, 14, 28日に行った。実験は家兎28匹を7匹ずつ各濃度に分けて行った。測定結果は各濃度群ともに投与眼/対照眼の比で表した。術前値と術後測定された各値の比較をstudent's t-testを用いて行った。P<0.05を有意差ありと判定した。

2. 組織学的検索

有色家兎(体重2,500~3,000 g)12匹を用いた。片眼をMMC投与眼、他眼を対照眼とした。Urethane 1.0 g/kgを静脈注射し、十分な麻酔効果が得られたことを確認して手術を行った。投与眼の結膜を角膜輪部から3 mm離れた部位で切開し、結膜弁を形成した後、強膜弁形成は行わずに手術用スポンジ(MQA[®], イナミ)に吸収させたMMCを結膜下に留置した。5分間留置した後スポンジを除去し、生理食塩水約100 mlで結膜下を洗浄した。MMCは蒸留水に溶解し、濃度は0.04% (0.2 mg/0.5 ml), 0.4% (2.0 mg/0.5 ml)の2群に分け、投与3日後と4週後の投与眼と対照眼をそれぞれ3眼ずつ摘出し、MMC投与眼では投与直下と、投与180°対側の毛様体を切り出し、対照眼では任意の部で毛様体を2か所切り出し、2.5% グルタルアルデヒド・リン酸緩衝液(0.1 M, pH 7.4)に4℃で、24時間固定した。リン酸緩衝液で洗浄後、1% オスミウム酸で1時間固定を行った。上昇エタノール系列で脱水後、プロピレン・オキサライドで置換し、エポキシ樹脂で包埋した。

光学顕微鏡観察は1 μm薄切標本を作製し、トルイジン・ブルー染色下で行った。また、ダイヤモンドナイフで超薄切片を作製し、酢酸ウラニール染色とクエン酸鉛染色による二重染色を施し、透過型電子顕微鏡(JEM-1200 EX, 日本電子)で観察を行った。

III 結果

1. 眼圧

測定結果を表に示す(表1)。各群の術前眼圧値は、0.4% : 18.7 ± 4.5 (平均値 ± 標準偏差), 0.1% : 20.1 ± 2.5, 0.04% : 19.3 ± 3.4, 0% : 18.4 ± 2.0 mmHgで、各群の間に有意差はなかった。各群で術前値と術後各観察日で記録さ

表1 眼圧(mmHg)

濃度	術前	1	2	3	7	14	21	28(術後日)
0.4%	18.7±2.5	18.0±4.6	17.9±2.9	18.0±3.6	19.5±5.1	20.7±3.3	20.2±2.3	18.8±2.9
0.1%	20.1±2.5	18.6±4.6	19.1±3.2	18.6±2.9	20.1±2.5	21.1±2.0	19.8±2.1	19.3±2.9
0.04%	19.3±2.7	20.5±3.9	20.2±2.5	19.7±2.4	20.5±4.3	19.5±2.0	20.2±2.3	20.5±2.8
0%	18.4±2.4	19.5±3.7	19.0±2.3	19.2±3.6	20.0±4.7	20.1±2.3	20.2±1.8	20.5±1.8

平均値±標準偏差

表2 房水流量(μl/min)

濃度	術前	3	7	14	28(術後日)
0.4%	2.55±0.21	2.65±0.47	2.53±0.35	2.66±0.35	2.60±0.35
0.1%	2.56±0.26	2.50±0.33	2.51±0.29	2.50±0.27	2.61±0.27
0.04%	2.63±0.21	2.64±0.34	2.42±0.18	2.59±0.15	2.68±0.23
0%	2.58±0.23	2.51±0.26	2.56±0.20	2.48±0.19	2.53±0.16

平均値±標準偏差

表3 前房移行度(投与眼/対照眼)

濃度	術前	3	7	14	28(術後日)
0.4%	0.95±0.1	0.76±0.4	0.87±0.3	0.96±0.2	0.95±0.2
0.1%	0.96±0.1	1.18±0.3	1.11±0.2	0.96±0.2	1.08±0.1
0.04%	0.98±0.1	0.92±0.4	0.96±0.2	0.91±0.2	0.93±0.2
0%	0.98±0.1	1.19±0.3	0.80±0.1	1.01±0.1	1.02±0.1

平均値±標準偏差

れた眼圧値に有意差はみられなかった。

2. 房水流量

測定結果を表に示す(表2)。各群の術前房水流量は、0.4%:2.55±0.21(平均値±標準偏差),0.1%:2.56±0.26,0.04%:2.63±0.21,0%:2.58±0.33 μl/min で、各群の間に有意差はなかった。各濃度群で MMC 投与前の房水流量と投与後各測定日の房水流量に有意差はみられなかった。

3. フルオレセイン前房移行度

各眼の「投与眼前房濃度/対照眼前房濃度」を表に示す(表3)。各群のフルオレセイン前房移行度は、0.4%:0.95±0.1(平均値±標準偏差),0.1%:0.96±0.1,0.04%:0.98±0.1,0%:0.98±0.1 で、各群の間に有意差はなかった。各濃度群で前房内濃度の変化は認められなかった。

4. 組織学的変化

1) 対照眼

0.4%,3 日後の対照眼の毛様体突起の電子顕微鏡所見を示す(図1)。無色素上皮細胞層の後房側には基底陥入が観察され、細胞内には核とその周囲にミトコンドリアが散在している。色素上皮細胞層には色素が密に観察される。この所見は他の濃度、観察時期の対照眼でいずれも同様であった。

2) 0.04%,3 日後

電子顕微鏡で観察された投与直下の毛様体突起では、無色素上皮細胞の基底陥入はほぼ正常に保たれていた

が、無色素上皮層および色素上皮層に所々でミトコンドリアの空胞変性がみられた(図2)。投与対側では、無色素上皮細胞の基底陥入が明瞭に観察され、無色素上皮層、色素上皮層に空胞の形成はなく、ミトコンドリアも正常に保たれていた(図3)。

3) 0.04%,28 日後

投与直下の電子顕微鏡所見。無色素上皮層および色素上皮層に変性したミトコンドリアと空胞変性がみられた(図4)。投与対側では投与側ほどではないが、無色素上皮層に所々空胞の形成がみられた。

4) 0.4%,3 日後

投与直下の毛様体突起では、光学顕微鏡下で毛様体実質が浮腫状で、無色素上皮層も肥厚している箇所が散在していた。投与直下の組織では、色素上皮細胞間の空胞形成が増大していた(図5)。無色素上皮は基底陥入が減少しており、ミエリン様の電子密度の高い構造物を持つ変性したミトコンドリアが多数観察された(図6)。毛様体実質は浮腫が目立つが、血管内皮細胞の tight junction は保たれており、血管壁の障害を示す所見はみられなかった(図7)。投与対側では、色素上皮細胞間に空胞形成がみられ、無色素上皮細胞の基底陥入が減少し、変性したミトコンドリアも観察されるが、その頻度は投与直下と比べて少ない(図8)。毛様体実質は投与側においても浮腫状であった。

5) 0.4%,28 日後

投与直下の無色素上皮細胞層および色素上皮細胞層に

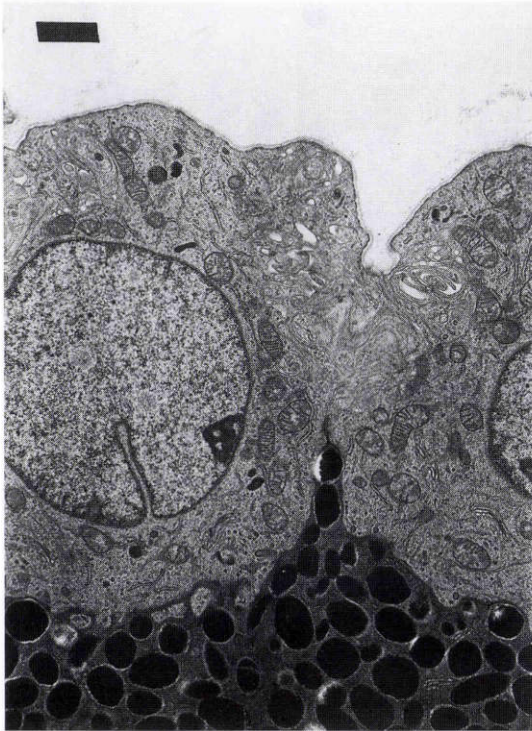


図1 0.4% 投与後3日の任意の位置の毛様体突起部の電子顕微鏡写真.

無色素上皮細胞層内では核の周囲にミトコンドリアが散在している. バーは1 μ m



図3 0.04% 投与後3日の投与対側の電子顕微鏡写真. ミトコンドリアは正常な構造を保っている. バーは1 μ m



図2 0.04% 投与後3日の投与直下側電子顕微鏡写真.

無色素上皮, 色素上皮細胞層にミトコンドリアの空胞変性がみられる. バーは2 μ m

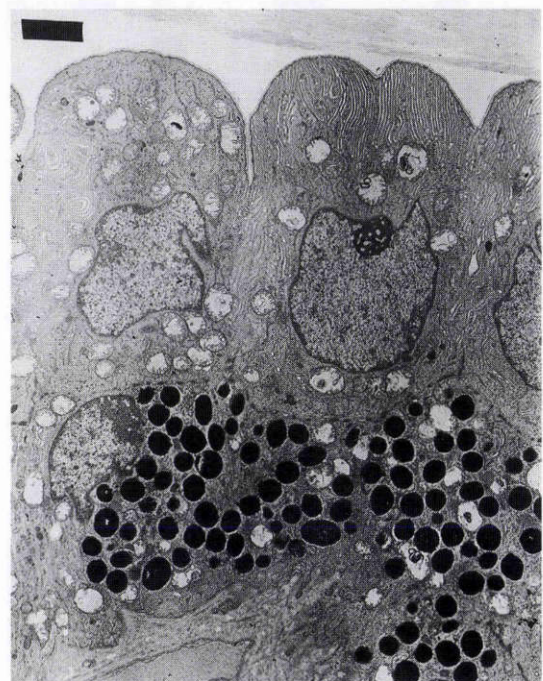


図4 0.004% 投与後28日の投与直下側の電子顕微鏡写真. バーは1 μ m

た. 色素上皮層の間隙や実質の浮腫は3日後から減少していた. 投与対側では投与側ほどではないが, 色素上皮, 無色素上皮層において軽度の組織間隙がみられた.

IV 考 按

今回の実験結果から, MMC 塗布投与によって, 眼圧低

所々ミトコンドリアの空胞変性が観察された(図9). 色素上皮層の基底陥入の消失している部位が認められ

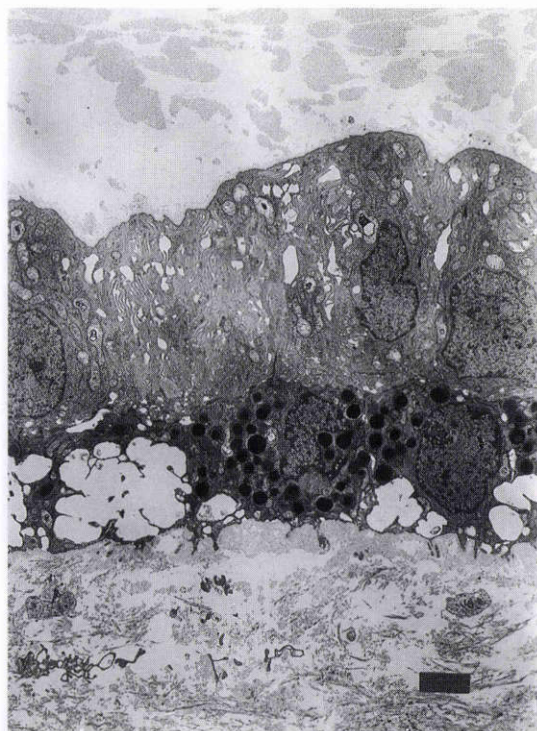


図5 0.4% 投与後3日の投与直下側の電子顕微鏡写真.
バーは2 μ m



図6 0.4% 投与後3日の投与直下側の電子顕微鏡写真.
ミトコンドリア内にミエリン様変性が観察される.
バーは500 nm

下, 房水流量低下はみられず, 血液房水柵の破綻を示す所見も観察されなかった. しかし, 組織学的には MMC 塗布部直下の毛様体に電子顕微鏡レベルで細胞障害を示す所見が観察され, 組織変化は濃度依存性で, 投与側のみな



図7 0.4% 投与後3日の投与直下側の電子顕微鏡写真.
血管壁の tight junction が保たれている. バーは500 nm



図8 0.4% 投与後3日の投与対側の電子顕微鏡写真.
バーは2 μ m

らず, 投与対側にも組織変化が現れることが確認された. また, 対側変化は投与側に比して軽度であった.

MMC (0.2%, 0.5 ml) を結膜下注射することで眼圧低

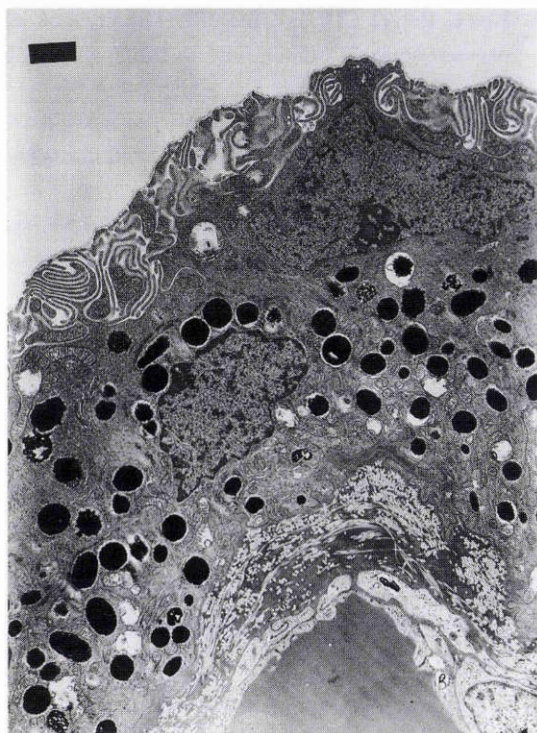


図9 0.4%投与後28日の投与直下側の電子顕微鏡写真。
ミトコンドリアの空胞変性が観察される。バーは1 μ m

下が生じることは臨床的に報告⁵⁾されており、眼圧低下の機序として毛様体の障害による房水産生低下が挙げられていた。毛様体での房水産生は血管からの濾過と上皮細胞からの能動的な分泌によるものと考えられており¹⁴⁾、分泌には主にミトコンドリアの豊富な無色素上皮細胞の皺襞部が関与していると考えられている¹⁵⁾。MMC (0.5 mg/ml) 併用線維柱帯切除術後眼において、MMC 投与直下の毛様体上皮での細胞障害が観察され⁹⁾、線維柱帯切除術後の低眼圧の一因である可能性が議論されている⁵⁾⁹⁾。家兎を用いた実験では、MMC 反復大量投与 (0.4 mg/ml, 1 ml, 1~4 週間毎日結膜下注射) によって毛様体に無色素上皮細胞の浮腫、ミトコンドリアの変性などの組織変化が生じることが報告⁶⁾され、また、1 回のみの投与 (0.1 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.4 mg/ml) でも上皮細胞層の浮腫や空胞形成などの組織障害が観察されており⁷⁾¹⁶⁾、これらの変化は濃度依存性で、長期に渡って観察されることが知られている⁸⁾。これらの組織変化が房水産生低下、眼圧下降を生じる可能性については推察されているが、実際に証明はされていない。今回の実験では、眼圧は有意な変化を示さなかった。房水産生量にも有意な変化はなかった。0.4%、0.04% 投与では投与側のみならず、対側にも組織変化がみられたが、投与側の方が障害の程度は強かった。0.04% 投与の変化は 0.4% 投与と比較すると、組織変化は軽度であった。実際に眼圧低下が確認されている毛様体破壊術での毛様体標本では、上皮細胞層で細胞より大きな空胞形成ならびに組織間隙、血管壁の破壊、さらに

強い変化として無色素上皮細胞層と色素上皮細胞層と実質の分離が観察されており¹⁷⁾、この変化は今回観察された 0.04% および 0.4% の投与側の組織所見よりも強い変化と考えられる。例えば投与直下の毛様体の組織変化が房水産生に影響を及ぼす程度の変化であったとしても、毛様体破壊術によって眼圧下降効果を得るためには通常約半周に渡る凝固が必要とされるように¹⁸⁾、投与直下の毛様体の局所的な組織障害による機能低下が全体の房水産生や眼圧に影響を与えるとは考えにくく、全体としての機能は投与直下以外の組織障害の軽度な毛様体によって代償されている可能性が考えられた。MMC (0.2~0.8 mg/ml, 0.5 ml) を塗布投与した場合、直下の虹彩毛様体にも MMC は浸達し、対側の毛様体にも約 1/5 の濃度の MMC が検出されている。これは毛様体の組織変化が濃度依存性で、高濃度の MMC が投与されれば、全周に毛様体の組織障害が生じることを示す。また、MMC (0.5 mg/ml) を輪部周囲結膜下全周に塗布すると房水産生が抑制されるとする報告¹⁰⁾は、全周の毛様体が直下型組織変化を示せば房水産生が減少することを示している。しかしながら、同時に測定した眼圧は変化しておらず、このことは、MMC 併用線維柱帯切除術後の低眼圧は、房水産生の抑制よりも過剰濾過のファクターが強いことを示唆するものである。

今回の実験の中で、フルオレセイン前房移行度は本来、血液房水柵の MMC 投与による障害の程度を観察するための実験であったが、今回の実験では有意な変化をみなかった。組織的にも、最も変化の強かった 0.4%、3 日後の毛様体では血管の障害はなく、無色素上皮層の tight junction はきれいに保たれていた。場所によって上皮細胞層の空胞形成が多数みられたが、測定値は対照眼との差はなかった。MMC (0.4 mg/ml, 0.2 ml) を結膜下注射すると、6~48 時間後において投与した側の虹彩血流量が対照眼と比較して優位に低下し、その後は有意差がなくなっている¹⁹⁾。仮に、前房内フルオレセイン濃度の低下が虚血によるものとするならば、この変化は可逆的なものであることになる。すなわち、血管の壊死などによる恒久的な組織構造の破壊ではなく、一過性の血管収縮などの変化が生じている可能性があるかも知れないと考えられた。

人眼と家兎眼の強膜の厚さが異なるため、MMC 塗布側の毛様体の変化をそのまま臨床に当てはめることは難しい。しかしながら、同条件で MMC を投与した場合、家兎強膜と、人眼切除強角膜からはほぼ近似した濃度の MMC が検出されていることから²⁰⁾、今回の家兎眼で得られた実験結果が临床上、十分参考になり得ると考えられる。

今回の実験結果から、通常使用されている 0.04% MMC 塗布による毛様体組織変化は軽度で、全体としての毛様体機能に影響を与えていないことがわかった。

よって臨床使用においても, 0.04% MMC は毛様体機能においては安全な濃度と考えられた。

文 献

- 1) 原 岳, 高田美貴子, 宮田典男, 江口甲一郎, 白土城照: マイトマイシン C を用いた初回線維柱帯切除術. 日眼会誌 99: 1283—1288, 1995.
- 2) Kupin TH, Juzych MS, Shin DH, Khatana AK, Olivier MM: Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in phakic eyes. *Am J Ophthalmol* 119: 30—39, 1995.
- 3) Mirza GE, Karakucuk S, Dogan H, Erkilic K: Filtering surgery with mitomycin-C in uncomplicated (primary open angle) glaucoma. *Acta Ophthalmol* 72: 155—161, 1994.
- 4) Kitazawa Y, Suemori Matsushita H, Yamamoto T, Kawase K: Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 100: 1624—1628, 1993.
- 5) Gandolfi SA, Vecchi M, Braccio L: Decrease of intraocular pressure after subconjunctival injection of mitomycin in human glaucoma. *Arch Ophthalmol* 113: 582—585, 1995.
- 6) 石丸裕晃: マイトマイシン C の眼毒性に関する研究. 日眼会誌 93: 54—63, 1989.
- 7) Mietrz H, Addicks K, Diestelhorst M, Krieglstein GK: Extraocular application of mitomycin C in a rabbit model: Cytotoxic effects on the ciliary body and epithelium. *Ophthalmic Surg.* 25: 240—244, 1994.
- 8) Mietrz H, Addicks K, Bloch W, Krieglstein GK: Long-term intraocular toxic effect of topical mitomycin C in rabbits. *J Glaucoma* 5: 325—333, 1996.
- 9) Nuits RM, Felten PC, Pels E, Langerhorst CT, Geijssen HC, Grossniklaus HE: Histopathologic effect of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony. *Am J Ophthalmol* 118: 225—237, 1994.
- 10) Kee C, Pelzek CD, Kaufman PL: Mitomycin C suppresses aqueous humor flow in cynomolgus monkeys. *Arch Ophthalmol* 113: 239—242, 1995.
- 11) Jones RF, Maurice DM: New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp Eye Res* 5: 208—220, 1966.
- 12) Araie M, Sawa M, Nagataki S, Mishima S: Aqueous humor dynamics in man as studied by oral fluorescein. *Jpn J Ophthalmol* 24: 346—362, 1980.
- 13) Mitchel PG, Blair NP, Deutsch TA: Prolonged monitoring of the blood-aqueous barrier with fluorescein-labeled albumin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 415—418, 1986.
- 14) Caprioli J: The ciliary epithelia and aqueous humor: *Adler's Physiology of the Eye*. 9th ed MH. Mosby Year Book, St Louis: 228—247, 1992.
- 15) Hara K, Lutjen DE, Plestele H: Structural differences between regions of the ciliary body in primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 912—924, 1977.
- 16) 川瀬和秀, 松下映美, 山本哲也, 直原修一, 北澤克明: マイトマイシン C を併用する線維柱帯切除術. 眼科手術 5: 291—297, 1992.
- 17) Nasisse MP, McGahan MC, Shields MB: Inflammatory effects of continuous wave neodymium: Yttrium aluminium garnet laser cyclophotocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2216—2213, 1992.
- 18) Brown SV, Deppermann SR, Thomas JV: Cycloablation surgery. *Glaucoma Surgery*. John VT, Mosby Year Book, St Louis: 149—155, 1992.
- 19) Tomidokoro A, Araie M, Tamaki Y, Muta K: The effect of subconjunctival injection of mitomycin C on iridocorneal tissue circulation in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 37: 834, 1996.
- 20) Kawase K, Matsushita H, Yamamoto T, Kitazawa Y: Mitomycin concentration in rabbit and human ocular tissues after topical administration. *Ophthalmology* 99: 203—207, 1992.