

硝子体内注入ステロイドの家兎眼内組織へ及ぼす影響 (図12, 表2)

島田 宏之・松井 瑞夫 (日本大学医学部眼科学教室)

要 約

家兎眼の硝子体にステロイド水溶液を注入して、ステロイドの眼内組織に対する毒性濃度や形態学的変化を検討した。薬剤として、同分子量で、ほぼ同等の臨床的力価を示す燐酸ベタメタゾンナトリウムと燐酸デキサメタゾンナトリウムを用い、前房穿刺後に蒸留水に溶解した薬剤0.3mlを注入した。両剤とも同濃度で、ほぼ同様の眼内組織変化を認めた。両剤とも5mg以下の注入では眼内組織に障害を示さなかった。10mg以上の注入では、後極部下方の網膜が限局性に混濁し、その部は網膜全層の変性と特に内層の強い障害を認め、20mgでは網膜障害は拡大した。80mgでは強い角膜混濁、毛様体の変性、硝子体中にフィブリン塊を認め、網膜障害は眼底全体に及び、網膜は層状構造を残したまま網膜細胞の核が変性し、網膜がブルッフ膜から剝離していた。注入液の浸透圧とpHから、眼内組織障害の主因はステロイドの薬剤毒性と考えた。(日眼会誌 93: 501-510, 1989)

キーワード: ステロイド, 網膜毒性, 形態学的変化, 硝子体内注入, 家兎

Effects of Intravitreal Steroid Injection on Rabbit Eye

Hiroyuki Shimada and Mizuo Matsui

Department of Ophthalmology, Nihon University, School of Medicine

Abstract

In a previous study by the authors, it was determined that irrigation solutions containing an anti-prostaglandin agent had the capability of preventing the occurrence of blood-ocular barrier disruptions, retinal edema and post-operative inflammation following vitrectomy. However, not only prostaglandins but also leukotrienes, noted for their migratory effect on leukocytes, have cell migratory effect on the retinal pigment epithelial cells. Therefore, irrigation solutions containing an anti-prostaglandin agent and a steroid are expected to have the capability of preventing the occurrence of proliferative vitreoretinopathy and post-operative inflammation after vitrectomy. In this experiment, two kinds of steroids were injected into rabbit vitreous cavities in order to evaluate toxicity and to establish the toxic intravitreal dose of steroids on intraocular tissue. After paracentesis, 36 eyes of 18 rabbits were injected with dexamethasone sodium phosphate or betamethasone sodium phosphate, suspended in 0.3ml of distilled water. Each steroid has the same molecular weight and almost the same clinical effects. The four eyes of two rabbits received 0.3ml of physiologic saline as a control. All eyes were observed histologically seven days after the injection. It was proved that each steroid had almost the same toxicity for the same concentration and all steroids at dose less than five mg did not show toxicity on intraocular tissue. With all steroids, 10mg produced localized retinal degeneration at the inferior region of the posterior fundus. Twenty mg caused more extensive retinal

別刷請求先: 101 東京都千代田区神田駿河台1-8-13 駿河台日本大学病院眼科 島田 宏之

(平成元年2月3日受付, 平成元年3月29日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroyuki Shimada, M.D. Dept. of Ophthalmol., Nihon Univ. School of Med.

1-8-13, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, 101, Japan

(Received February 3, 1989 and accepted in revised form March 29, 1989)

degeneration. At a dose of 80mg each steroid caused corneal edema, degeneration of ciliary bodies, fibrin formation in the vitreous body and degeneration of retinal cells throughout the retina. Considering the osmolarity and pH of each steroid solution, it was concluded that less than five mg of each of the steroids did not cause retinotoxicity, whereas more than 10mg of any steroid did cause retinotoxicity. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 501-510, 1989)

Key words: Steroid, Retinotoxicity, Morphological change, Intravitreal injection, Rabbit

I 緒 言

硝子体手術や白内障手術の際に生じる血液眼関門の障害や術後炎症の予防を目的として、眼内灌流液に抗プロスタグランジン剤(PG_s)を加えて用いる方法と眼内組織に対する安全で有効な抗PG_s濃度について、著者らはすでに報告¹⁾した。しかし最近、PG_sばかりでなく、白血球の強い遊走因子であるロイコトリエン(LT)も網膜色素上皮細胞の遊走誘発を示すことが確認されている²⁾。そこで、硝子体手術の際に抗PG_s添加灌流液に加えて、LTを抑制する目的で眼内にステロイド水溶液も加えれば、増殖性硝子体網膜炎、術後炎症の抑制に相加的な効果があると考えられる。Rai-chandら³⁾は家兎眼を用いた硝子体手術で、燐酸デキサメタゾン400 μ g/mlまでの灌流液添加は網膜に障害を及ぼさなかったと報告している。またステロイド水溶液の硝子体内注入についてはGrahamとPeyman⁴⁾がデキサメタゾン400 μ gを家兎眼に、McCuenら⁵⁾がtriamcinolone acetonide 1mgを家兎眼に注入したが網膜障害が認められなかったと報告している。しかし、いずれの報告でも眼内組織に対する毒性濃度や形態学的変化の記載もないことから、まず今回ステロイド水溶液を家兎眼硝子体内に注入した際の眼内変化について形態学的に検討をおこなったので報告する。

II 方 法

有色家兎(体重2~3kg)20羽40眼を用いた。トロピカミド塩酸フェニレフェリンで散瞳後、塩酸オキシブプロカイン点眼麻酔、ペントバルビタールナトリウム(20mg/kg)静脈麻酔下に、30ゲージ注射針付の1ml注射器を12時の強角膜輪部前方1mmに刺入し、0.3mlの前房水を吸引した。つぎに、1時の部の強角膜輪部後方1.5mmの毛様体扁平部からステロイド水溶液0.3mlを、ミリポアーフィルター(SWINNEX®-GS, 0.22 μ m Filter Unit)を通した後に、30ゲージ注射針付の1ml注射器を用いて硝子体中央部に静かに注入した。

薬剤を注入する前後に双眼倒像鏡で眼底検査をおこなった。ステロイド剤として、燐酸ベタメタゾンナトリウムと燐酸デキサメタゾンナトリウムの原末を1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256mg/mlの濃度になるように蒸留水に溶解したものをを用いた。1羽2眼に、同量、同濃度のステロイド水溶液を注入し、これを18羽36眼におこなった。したがって、実際に硝子体に注入された量はそれぞれ約0.3mg, 0.6mg, 1.2mg, 2.4mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mgであり、以下の形態学的所見については、この注入量と対比して検討した。

対照実験として、生理食塩水(pH 6.0, 浸透圧287mOsm/kg)0.3mlを硝子体に注入し、これを2羽4眼におこなった。

注入7日目に双眼倒像鏡で眼底検査をおこなったのちに眼球を摘出し、2% glutaraldehyde (0.2M phosphate buffer, pH 7.4)にただちに前固定し、毛様体扁平部に切開を加えた後に1時間前固定した。つぎに、赤道部で前後に切断し、実体顕微鏡で眼内を観察した。つぎに、角膜、虹彩と毛様体、網膜脈絡膜を細切し、2~3時間さらに前固定後、1% OsO₄中で1時間の後固定をおこない、ethanol系列で脱水後、propylene oxideを経てEpon812に包埋した。切片を作成して1% toluidine blue染色後に光顕にて観察した。

III 結 果

1. ステロイド水溶液の浸透圧と水素イオン濃度

燐酸ベタメタゾンナトリウムと燐酸デキサメタゾンナトリウム(Fig. 1)は、同等の臨床的力価を示すとされており、分子量も同じであるが、ベタメタゾンナトリウムではOH基が β 位をとり、デキサメタゾンナトリウムではOH基が α 位をとるのが構造上の相違点である⁴⁾。

燐酸ベタメタゾンナトリウムと燐酸デキサメタゾンナトリウムの浸透圧とpHは両剤とも同様であった(Table 1)。

2. 対照実験

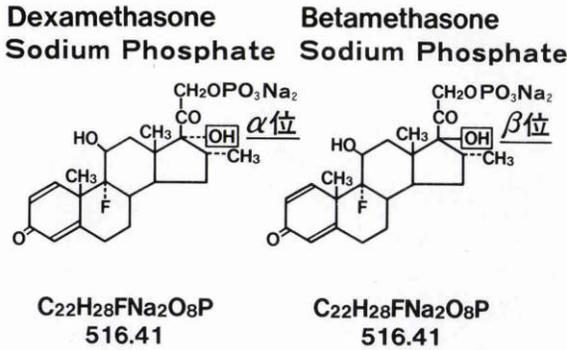


Fig. 1 Structural formula of dexamethasone sodium phosphate and betamethasone S.P.

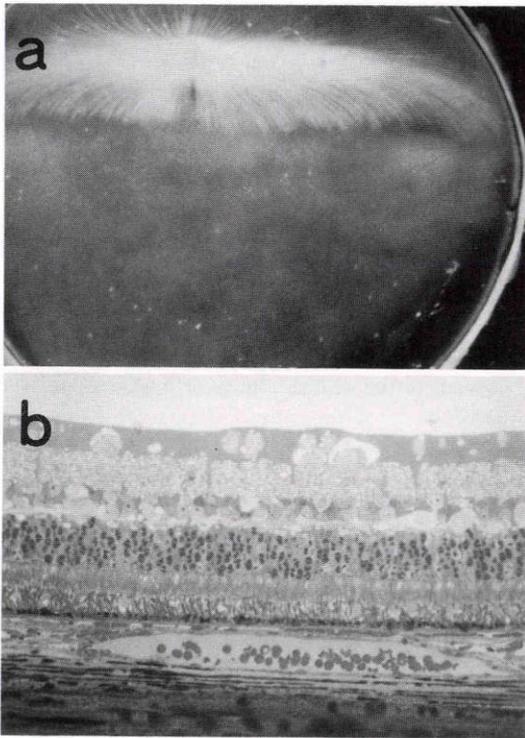


Fig. 2 (a) Photo. shows a fundus of an enucleated eye seven days after the injection of 0.3ml of a solution containing 5mg of betamethasone sodium phosphate. (b) There is no histological damage that can be seen. (Toluidine blue. $\times 100$)

注入直後および7日目の双眼倒像鏡の検査においても特に眼底に異常を認めず、形態学的にも特に異常を認めなかった。

3. 網膜脈絡膜の所見

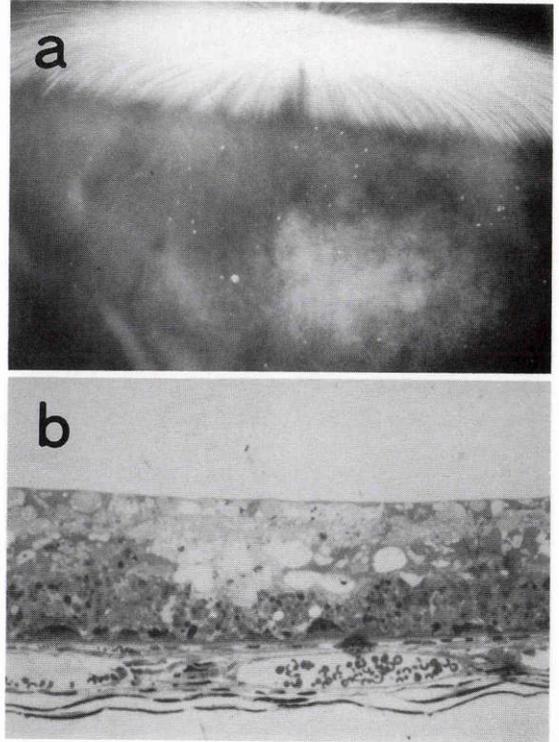


Fig. 3 (a) A whitish retinal region is seen in the posterior fundus after the injection of a solution containing 10mg of betamethasone s.p. (b) Retinal degeneration with vacuoles corresponds to the whitish region of fundus. (T.b. $\times 100$)

5mg以下の磷酸ベタメタゾンナトリウム(以下ベタメタゾンと略す)(Fig. 2a, bは5mgを示す)と磷酸デキサメタゾンナトリウム(以下デキサメタゾンと略す)では、実体顕微鏡でも網膜脈絡膜の光顕所見にも異常を認めなかった。

10mgのベタメタゾン(Fig. 3a, b)とデキサメタゾンの注入では、双眼倒像鏡でも実体顕微鏡でも、乳頭下方に白色を示す部位が限局性に認められ、その部の網膜のみに網膜全層の変性と特に内層の強い障害を認めた。これは家兎眼の水晶体は大きいので、自然に針先が後極部に向いた状態で薬剤が注入されること⁹⁾と、正常硝子体では粘度が高い⁸⁾ため薬剤が拡散しにくいことや、重力の影響が原因として考えられた。

20mgのベタメタゾン(Fig. 4a, b)とデキサメタゾン(Fig. 5a, b)では、実体顕微鏡でみるとベタメタゾンは網脈絡膜の障害が限局性であり、デキサメタゾンではより広範囲に障害が及んでいるように見えた。障

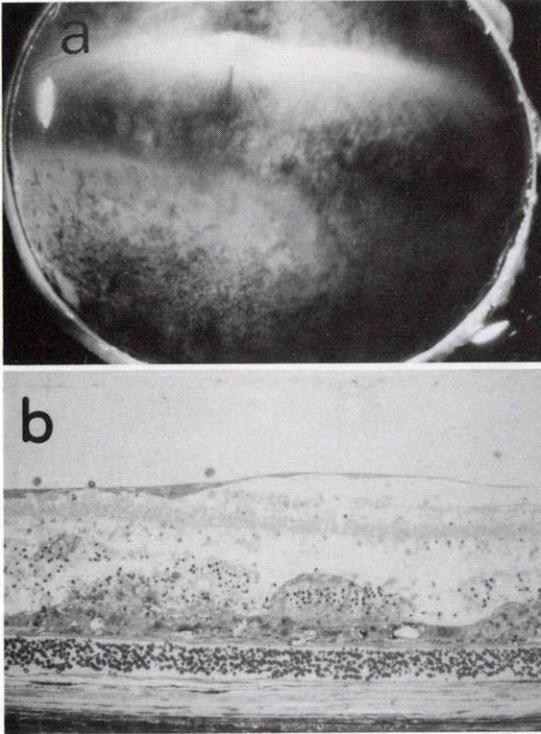


Fig. 4 (a) A whitish retinal region is seen in the posterior fundus after the injection of a solution containing 20mg of betamethasone s.p. (b) Severe retinal degeneration corresponds to the whitish region of fundus. (T.b. $\times 100$)

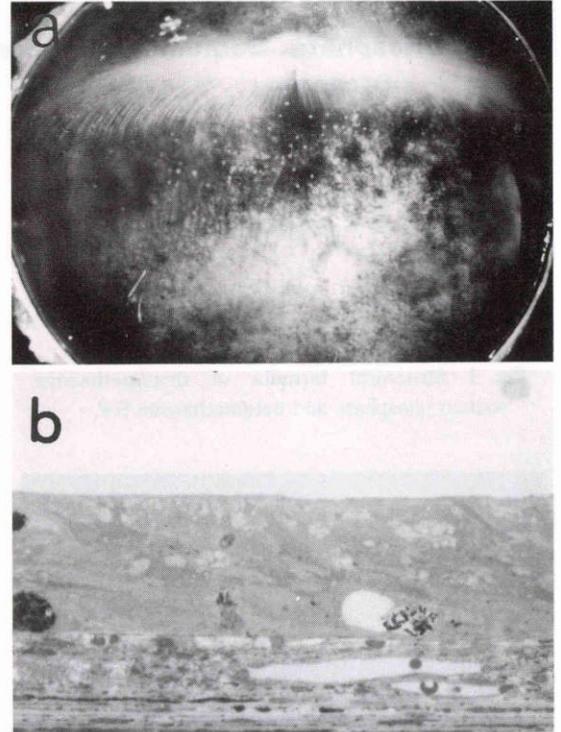


Fig. 5 (a) A whitish retinal region is seen after the injection of a solution containing 20mg of dexamethasone s.p. (b) Retinal gliosis corresponds to the whitish region of fundus. (T.b. $\times 100$)

害の強い部を観察すると、ベタメタゾンでは網膜内層の細胞は薄い内境界膜を残して消失し、脈絡膜には出血も認められた。デキサメタゾンでは、網膜は全層にわたってすでにグリア細胞に置き換えられ、網膜内に遊走する色素保有細胞を認めた。これら網膜障害の差は、薬剤の違いによる可能性や、硝子体内での薬剤注入部位の違いなど¹¹⁾により生じたものと考えられる。

80mgのベタメタゾン (Fig. 6a) とデキサメタゾン (Fig. 6b, c, d) では、硝子体には毛様体から析出したと考えられるフィブリン塊を認め、実体顕微鏡的にも網膜は眼底全域にわたって強く障害されているようにみえた。髄翼の網膜血管からの出血も認めた。網膜を観察すると、網膜の層状構造を残したまま網膜細胞の核が変性し、網膜色素上皮細胞がブルッフ膜から剝離し網膜があたかも溶けていくようにみえた。脈絡膜細動脈は管腔が狭窄し脈絡膜細静脈は逆に管腔が拡大し管腔内に血球成分を認めなかった。

4. 虹彩, 毛様体の所見

5mg以下のベタメタゾン (Fig. 7a, bは5mgを示す) とデキサメタゾンでは、実体顕微鏡でも虹彩, 毛様体の光顕所見にも異常を認めなかった。1時の部の水晶体混濁と増殖物は、薬剤注入の際に水晶体を刺したためのものである。

40mgのベタメタゾン (Fig. 8a, b) とデキサメタゾンでは、下方の毛様体にフィブリン析出を認め、この部の毛様体無色素上皮細胞と色素上皮細胞の障害, 毛様体実質の浮腫と障害を認めた。上方の毛様体には、異常を認めなかった。

80mgのベタメタゾンとデキサメタゾン (Fig. 9a, b) では、下方の毛様体に強いフィブリン析出を認めた。毛様体無色素上皮細胞と色素上皮細胞は変性あるいは消失し、毛様体実質にも変性が及んでいた。虹彩と毛様体血管は血球などにより閉塞したり、逆に管腔が拡大し管腔内に血球成分が認められない血管も確認

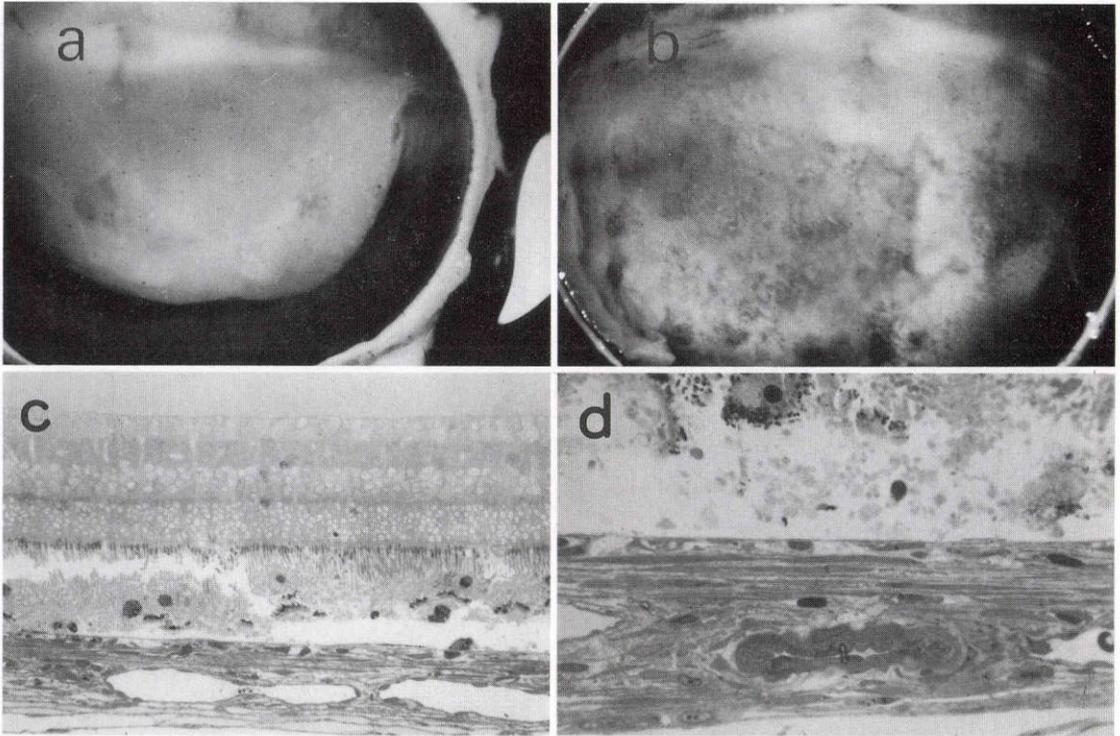


Fig. 6 (a) Fibrin mass is seen in the vitreous after the injection of a solution containing 80mg of betamethasone s.p. (b) Fibrin formation is also seen in the vitreous after the injection of a solution containing 80mg of dexamethasone s. p. (c) Nucleoli of all the retinal cells degenerate. (T.b. $\times 100$) (d) Constriction of the choroidal arterioles is observed, otherwise red blood cells are not observed in the lumen of dilated venules. (T.b. $\times 250$)

された。

5. 角膜の所見

10mg以下のベタメタゾンとデキサメタゾン (Fig. 10a, bは10mgを示す)でも角膜に明らかな混濁はなく、角膜内皮細胞にも著変を認めなかった。

40mgのベタメタゾン (Fig. 11a, b)とデキサメタゾンでは、角膜中央から下方にかけて混濁を認め、角膜内皮細胞に大きな空胞が形成され、実質の軽い浮腫を認めた。

80mgのベタメタゾンとデキサメタゾン (Fig. 12a-d)では、実体顕微鏡で角膜中央から下方に強い角膜混濁を認め、虹彩血管の拡張、周辺角膜への血管侵入、結膜充血を認めた。光学顕微鏡では、前房へのフィブリン析出、角膜内皮細胞の消失、角膜実質内の毛細血管、角膜上皮細胞の変性、角膜輪部の炎症細胞の浸潤を認めた。

Table 1 Osmolarity and pH of solution of dexamethasone sodium phosphate and betamethasone s.p. suspended in distilled water.

Concent.	4	8	16	32	64	128	256 mg/ml
pH	8.3	8.5	8.5	8.7	8.7	8.8	8.8
mOsm/kg	25	48	99	186	347	635	1230

Table 2 Summary of the histological results.

Concent.	16	32	64	128	256mg/ml
Dose/0.3ml	5	10	20	40	80mg
Cornea Iris	-	-	+	+	+
Ciliary B	-	±	+	+	+
Retina	-	+	+	+	+
Choroid	-	±	+	+	+

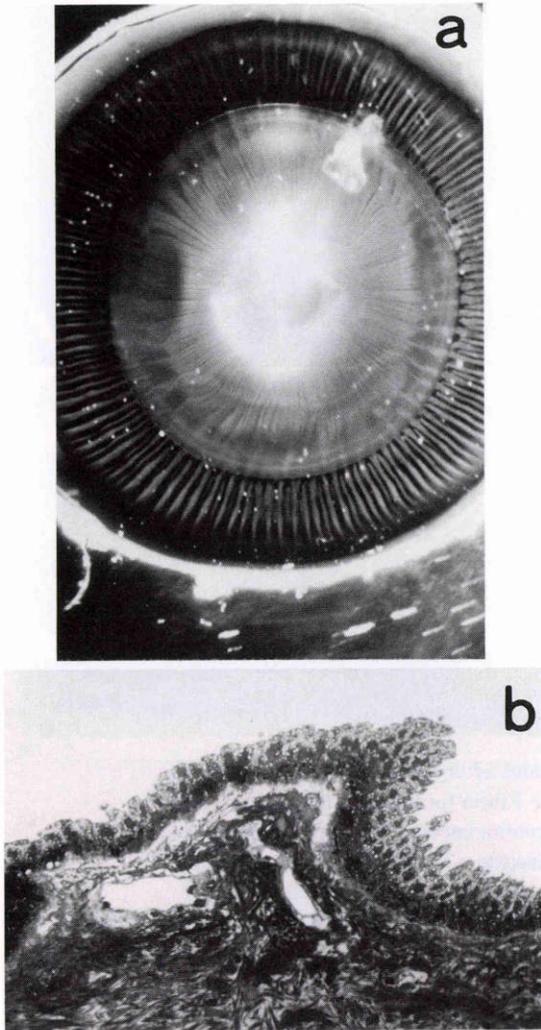


Fig. 7 (a) There are no abnormal findings at the lens and ciliary body after the injection of a solution containing 5mg of betamethasone s.p. (b) There is no remarkable changes in the ciliary body. (T.b. $\times 100$)

IV 考 按

1974年に, Graham と Payman⁴⁾は家兎眼に0.1mlのデキサメタゾン $400\mu\text{m}$ を硝子体に注入したが, ERGでも形態学的にも異常を認めなかったとしている。また, 家兎眼に実験的な緑膿菌性全眼内炎をおこさせ, ゲンタマイシン $500\mu\text{g}$ とデキサメタゾン $360\mu\text{g}$ の注入はゲンタマイシン単独使用より著明に眼内炎症を抑制させたと報告している。その後, 1975年から Payman

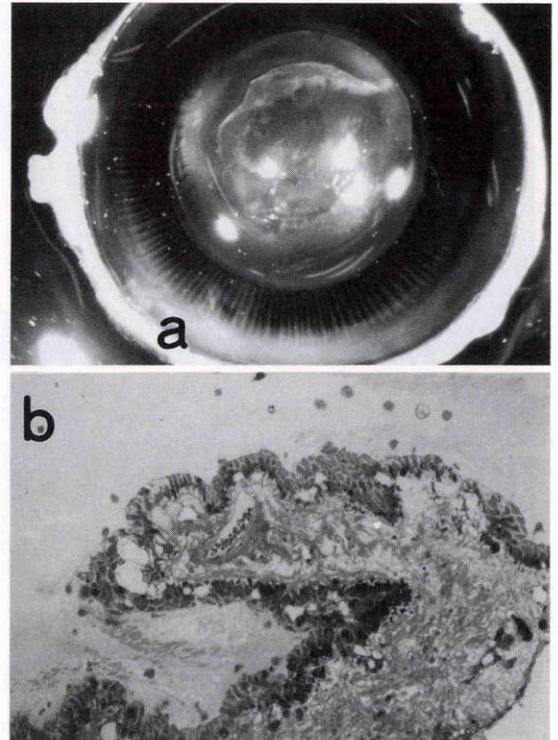


Fig. 8 (a) Fibrin formation is seen at the inferior part of ciliary body after the injection of a solution containing 40mg of betamethasone s.p. (b) Slight degeneration of the ciliary body is seen. (T.b. $\times 100$)

らはデキサメタゾンの眼内毒性は不明としながらも, 全眼内炎の臨床例に対して $360\mu\text{g}$ ⁷⁾の0.1ml硝子体注入の使用を推奨している。その後現在に至るまで, 欧米においても本邦でも全眼内炎の臨床例に対して, 抗生物質を含有する灌流液で硝子体手術を行なったのちに眼内にデキサメタゾン $360\mu\text{g}$ あるいは $400\mu\text{g}$ を注入する方法が勧められている。しかしながら, いまだにステロイド剤の眼内組織に対する毒性濃度や形態学変化の記載はない。

しかし今回の研究から, 磷酸ベタメタゾンナトリウムと磷酸デキサメタゾンナトリウムとも 5mg 以下の家兎硝子体注入では眼内組織に形態学的障害を示さないが, 10mg 以上の注入では網膜障害を生じることが少なくとも明かとなった。前述したように, ベタメタゾンナトリウムとデキサメタゾンナトリウムは, 同等の臨床的力価を示すとされており, 分子量も同じであるが, ベタメタゾンナトリウムではOH基が β 位をと

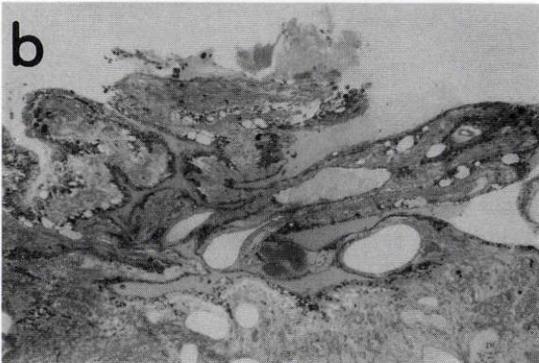
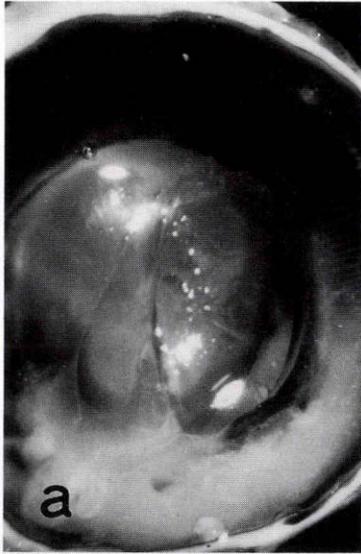


Fig. 9 (a) Fibrin mass is observed at the inferior part of ciliary body after the injection of a solution containing 80mg of dexamethasone s.p. (b) Severe degeneration of the ciliary body and iris are observed and the lumen of some of these blood vessels are occluded with red blood cells. (T.b. $\times 25$)

り、デキサメタゾンナトリウムではOH基が α 位をとるのが構造上の相違点である⁹⁾。このように類似する両ステロイド剤で、ほぼ同様の形態学的障害を認めたということは、これらの変化はステロイド剤の薬剤毒性であることが示唆される。しかし、今回の実験のように高濃度の薬剤を硝子体に注入した場合には、高浸透圧とpHの変動が網膜に大きな影響を及ぼすことが知られている。

今回用いた両剤のステロイド水溶液(問題になると考えられた4~256mg/ml)のpHは8.3~8.8の範囲で

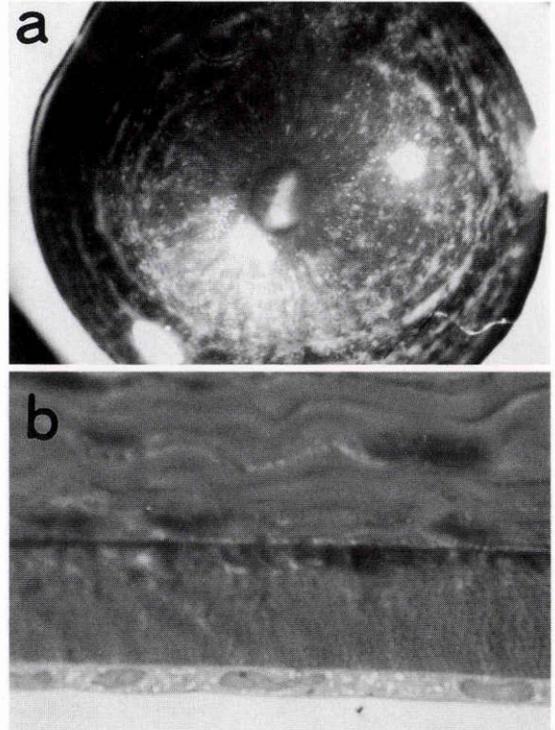


Fig. 10 (a) There are no abnormal findings at the cornea after the injection of a solution containing 10mg of dexamethasone s.p. (b) There are no remarkable changes in the corneal endothelial cells. (T.b. $\times 250$)

あった。本田らは家兎摘出眼盂を用いた実験で、眼内灌流液におけるpH 7.2~9.5の範囲の変動では、ERG変化は完全に可逆的であり、網膜に損傷のない一時的な機能抑制であるとしている⁹⁾。したがって今回用いたステロイド水溶液のpHは網膜に影響を及ぼさない範囲であり、硝子体に注入したステロイド水溶液のpH自体が網膜へ及ぼした影響はほとんどなかったものと言える。

網膜直前の硝子体中に少量の高浸透圧液を注入すると、その物質の種類のいかんを問わず、胞状の網膜剥離が発生することが1979年にMarmor⁹⁾によって発見され、本田らはこれをMarmor現象¹⁰⁾と呼ぶことを提唱している。蒸留水では網膜になにも異常が生じないが、1,000mOsm/kg以上の高浸透圧液0.5ml(NaClや薬剤)を家兎眼の硝子体中央部にいれると、数分でその部の網膜が白濁し、30分以内に胞状の網膜剥離が発生したとしている。猿眼でも同様な現象が起きるが、

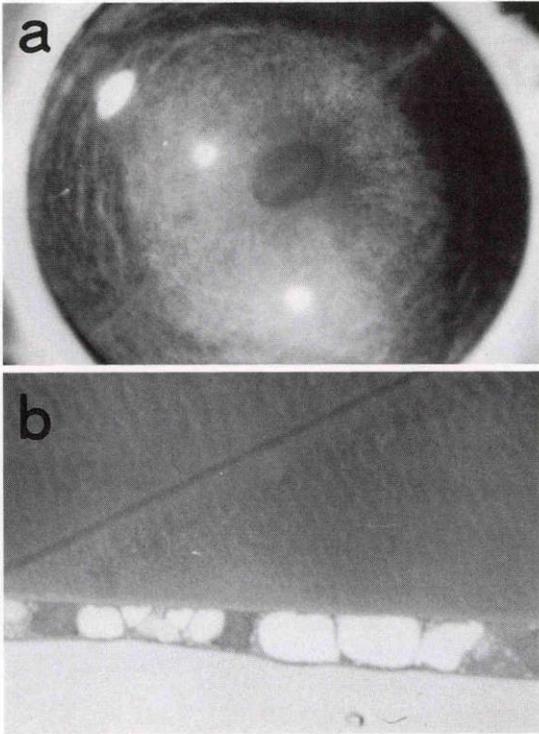


Fig. 11 (a) Corneal edema is observed after the injection of a solution containing 40mg of betamethasone s.p. (b) Many large vacuoles are seen in the intracellular space or intercellular space of corneal endothelial cells. (T.b. $\times 500$)

網膜内に血管のない家兎眼では高浸透圧に弱いため、500~1,000mOsm/kgの浸透圧でも、検眼鏡で認められることができる軽い変化がみられるとしている。網膜剝離が起きた部位では、網膜色素上皮細胞のmicrovilliが障害され、これが網膜剝離の原因であるとしているが、網膜色素上皮細胞の剝離は認められていない。剝離が長く続くと網膜色素上皮細胞は浮腫状になり、上皮側の膜が破れたり、色素上皮細胞間の結合部の上方に大きな嚢胞が形成されるが、色素上皮細胞間の結合は保たれると報告¹¹⁾している。Marmor現象の機序について、本田ら¹⁰⁾は硝子体中に少量の高浸透圧液を注入すると、まず硝子体の高濃度イオンを打ち消すべく、低濃度のイオンが浸透圧勾配に従って脈絡膜より硝子体へ出現するとしている。しかし、網膜は高濃度塩によりタンパク質の凝固、固定がおこり網膜の塑性と白濁が生じているため、イオンと水の移動は平衡に達せず、水は網膜下に貯溜し網膜剝離が持続す

ると述べている。

家兎摘出眼を用いた研究では、浸透圧が250mOsm/kg以下とか350mOsm/kg以上ではERG特にb波は振幅変化を受けると考えられている¹²⁾。しかしMarmor⁹⁾は少量の液体を家兎硝子体に注入する場合、浸透圧が0~500mOsm/kgの範囲では網膜への形態学的な影響は少ないと述べている。我々の研究で網膜の障害が確認された32~64mg/mlのステロイド濃度では浸透圧は186~347mOsm/kgであり、この浸透圧においては形態学的な網膜障害は考えにくいことになる。以上のことから、今回確認された網膜障害の主因はステロイドの薬剤毒性によるものであり、角膜、虹彩、毛様体に認められた障害も浸透圧が347mOsm/kgのレベルで生じていることから、これらの障害もステロイドの薬剤毒性によるものと考えた。

いままでに、硝子体に薬剤を注入して網膜毒性を検討する研究は多数おこなわれてきたが、多くは0.1mlの薬剤を注入している⁴⁾。今回の実験で注入後にくわしく眼底を検査してみると、まず最初の障害として下方後極部に限局した網膜障害が生じ、角膜、虹彩、毛様体の変化も下方に強かった。これは、前述したように家兎眼の水晶体は大きいので、1時方向から針を刺入すると、自然に針先が後極部下方に向けた状態で薬剤が注入されること⁹⁾と、正常硝子体では粘度が高い⁸⁾ため薬剤が拡散しにくいことや、重力の影響が原因として考えられる。したがって0.1mlの薬剤注入では、より網膜障害が限局して生じてくることになるため、ERGに影響が生じなかったり、形態学的検査の際に見落とされる危険性がある。このような理由から前房穿刺をおこなったのちに硝子体に0.3mlの薬剤を注入した。

いままでに、ステロイド剤を動物眼の硝子体に注入した報告はいくつかある。1980年Tanoらは、0.1mlに溶解したtriamcinolone acetonide 1mg¹³⁾あるいはdexamethasone alcohol 1mg¹⁴⁾をfibroblast家兎眼硝子体内注入により作製した増殖性硝子体網膜症の抑制に用いている。1985年にChandlerら¹⁵⁾も、0.1mlに溶解したtriamcinolone acetonide 2mgと8mgをfibroblast家兎眼硝子体内注入により作製した増殖性硝子体網膜症の抑制に用いている。1981年にMcCuenら⁵⁾は、0.1mlに溶解したtriamcinolone acetonide 1mgを家兎眼硝子体に注入したが、網膜には形態学的にもERG検査でも障害を認めなかったと報告しているが、高濃度のtriamcinolone acetonideが及ぼす眼

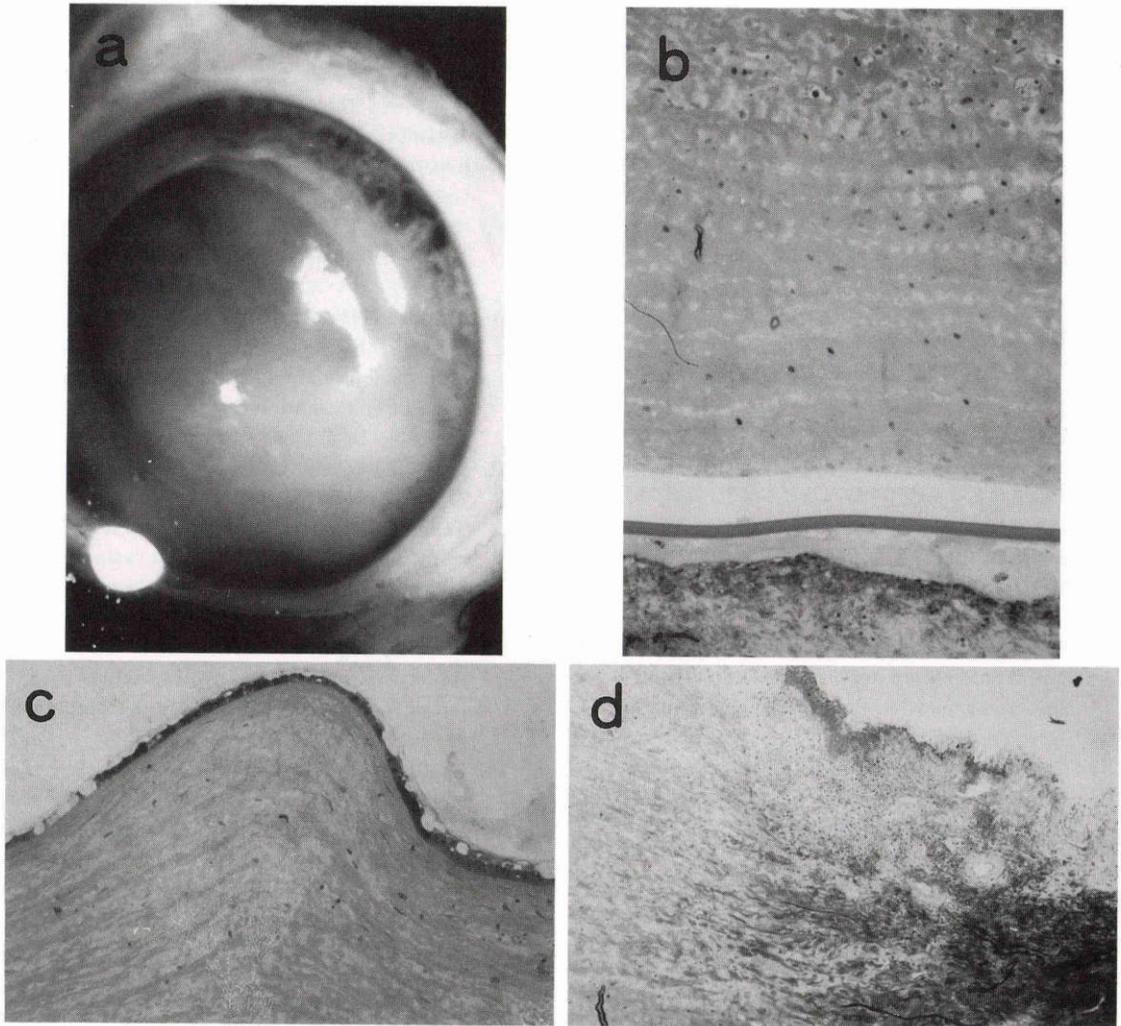


Fig. 12 (a) Severe corneal edema is observed after the injection of a solution containing 80mg of dexamethasone s.p. (b) Corneal neovascularization, edema of corneal stroma and disappearance of the corneal endothelial cells are seen. (T.b. $\times 25$) (c) Degeneration of the corneal epithelial cells is observed. (T.b. $\times 25$) (d) Infiltration of inflammatory cells is seen in the bulber conjunctive. (T. b. $\times 25$)

内変化については検討されていない。トリアムシノロンの臨床的力価はデキサメタゾンの6分の1⁶⁾であり、力価だけみれば8mgの triamcinolone acetonideであっても網膜毒性をおこさない濃度であると今回の研究から推察できる。しかし水に溶けにくいいため長く硝子体に残存し、ときに網膜近傍に長く残存した場合には局所的に高濃度になるため網膜毒性を生じる危険性があると考えられる。

ステロイドの作用発現経路としては、現在 Jensen

のモデル¹⁶⁾が支持されている。すなわちステロイドは、拡散で標的細胞の細胞膜を通過し細胞内でこれと特異的に結合するレセプタータンパク質と結合する。つぎに核内に移行して主にDNA上の特定の部位に結合して特定の mRNA とタンパク質の合成を誘導しステロイドの生物作用が発現するという説である。しかしながら各段階の詳細には、現在なお不明の点が多く推測にとどまる部位も少なくないとされている。今回の研究で、80mgのステロイドを注入すると網膜の層状構

造を残したまま網膜細胞の核が変性し、網膜色素上皮細胞がブルッフ膜から剝離し、前述したような高浸透圧による網膜障害¹¹⁾ではみられないような所見を認めている。高濃度のステロイドが抗PG₂剤¹⁾と同様に眼内血管の循環障害を生じる可能性、fibroblastの成長を高度に抑制する¹⁷⁾こと、などが原因として推測されるが、ステロイドによる眼内毒性の機序は不明である。

磷酸デキサメタゾンナトリウムの提供を受けた萬有製薬株式会社と磷酸ベタメタゾンナトリウムの提供を受けた塩野義製薬株式会社に感謝いたします。

本論文の要旨は第92回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 島田宏之, 川村昭之, 古賀佐代子他: 抗プロスタグランディン剤を加えた硝子体灌流液の猿眼硝子体切除術による黄斑部浮腫に及ぼす影響. 日眼 91: 647—656, 1987.
- 2) 白川弘泰, 山川良治, 岡田守生他: ニワトリ培養網膜色素上皮細胞とロイコトリエン. 眼紀 39: 26—30, 1988.
- 3) Raichand M, Peyman GA, Schwartz H, et al: Anti-inflammatory action of dexamethasone in vitrectomy infusion fluid. Ophthalmic Sur 13: 493—498, 1982.
- 4) Graham RO, Peyman GA: Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. Arch Ophthalmol 92: 149—154, 1974.
- 5) McCuen BW, Bessler M, Tano Y, et al: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. 91: 785—788, 1981.
- 6) 上久保啓太, 安田圭吾, 五島英一他: 副腎皮質ステロイド薬の種類, 薬物動態と作用機序. 内科 55: 404—410, 1985.
- 7) Peyman GA, Vastine DW, Meisels HI: The experimental and clinical use of intravitreal antibiotics to treat bacterial and fungal endophthalmitis. Documenta Ophthalmologica 39: 183—201, 1975.
- 8) 本田孔士: 硝子体の諸問題II. 硝子体外科のバイオロジー. 日眼 85: 1910—1949, 1981.
- 9) Marmor MF: Retinal detachment from hyperosmotic intravitreal injection. Invest Ophthalmol Vis Sci 18: 1237—1244, 1979.
- 10) 本田孔士, 河野真一郎, 根木 昭: Hyperosmotic retinal detachment (Marmor phenomenon) の発生機序について. 日眼 84: 1999—2003, 1980.
- 11) Marmor MF, Martin LJ, Tharpe S: Osmotically induced retinal detachment on the rabbit and primate. Electron microscopy of the pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 1016—1029, 1980.
- 12) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG に対する浸透圧の影響. 日眼 78: 844—857, 1974.
- 13) Tano Y, Candler D, Machermer R: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 90: 810—816, 1980.
- 14) Tano Y, Sugita G, Abrams G, et al: Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. Am J Ophthalmol 89: 131—136, 1980.
- 15) Candler DB, Rozakis G, Juan E, et al: The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 99: 686—690, 1985.
- 16) Jensen EV, DeSombre ER: Mechanism of action of the female sex hormones. Annu Rev Biochem 41: 203—230, 1972.
- 17) Ruhmann AG, Berliner DL: Effect of steroids on growth of mouse fibroblasts in vitro. Endocrinology 76: 916—926, 1965.