

硫酸ネチルマイシンの硝子体内一回注入における 網膜の形態学的変化

武市 吉人, 三木耕一郎, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

我々はアミノグルコシッド系の抗生剤である netilmicin sulfate (ネチルマイシン) を有色家兎の硝子体内一回注入を行い、網膜毒性について検討した。注入量はネチルマイシンをオベガード MA[®]に溶解し、0.1ml中に100 μ g, 200 μ g, 500 μ g, 1,000 μ g となるように各15眼ずつ硝子体内に注入した。注入後の硝子体内濃度は $y=a/x^b$ (y : 硝子体内濃度, x : 注入後日数, a, b : 定数) の濃度曲線を示し、注入後急激に減少し一週後にはほぼ消失した。組織学的には100 μ g/0.1ml, 200 μ g/0.1ml 注入では網膜には変化はみられなかった。500 μ g/0.1ml 以上の注入では、注入後一日より視細胞外節の脱落消失と網膜色素上皮細胞内に多数の phagosome がみられた。また注入後一週には網膜色素上皮の増殖をみた。1000 μ g/0.1ml 注入では、注入後12時間より500 μ g/0.1ml 注入後一日と同様の初期変化がみられた。ネチルマイシンの硝子体内一回注入では、網膜障害をきたさない200 μ g/0.1ml (人体では約0.4mg) で3日間は最小殺菌濃度 (MBC) を越える十分な有効濃度を得ることが示された。(日眼会誌 95: 669—677, 1991)

キーワード: 硫酸ネチルマイシン, 硝子体内注入, 網膜毒性, 有効濃度, リン脂質代謝

Morphological Change of the Retina Following One-shot Injection of Netilmicin Sulfate into the Vitreous

Yoshito Takeichi, Koichiro Miki and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

Morphological changes of the retina following one-shot injections into the vitreous of netilmicin sulfate were investigated. The concentrations of netilmicin in the vitreous after intravitreal injection showed the curve of $y=a/x^b$, where y is the concentrations in the vitreous body, x in the number of days since injection and a, b are constant. Concentration decreased rapidly after the injection, and almost totally disappeared after one week. Morphologically, the retina showed normal structure following injections of 100 μ g/0.1ml and 200 μ g/0.1ml. Following injections of over 500 μ g/0.1ml, the outer segment of the photoreceptor disappeared and many phagosomes appeared in the retinal pigment epithelium cell. Following one shot injections of over 500 μ g/0.1ml damage to the photoreceptor and retinal pigment epithelium was demonstrated. The above data suggested that one-shot injection of netilmicin in concentrations of up to 200 μ g/0.1ml could be made without retinal damage. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 669—677, 1991)

Key words: Netilmicin sulfate, Intravitreal injection, Retinal toxicity, Effective concentration, Phospholipid metabolism

別刷請求先: 370-23 富岡市七日市545-1 武市 吉人

(平成2年4月20日受付, 平成2年12月3日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshito Takeichi, M.D.

545-1 Nanokaichi, Tomioka 370-23, Japan.

(Received April 20, 1990 and accepted in revised form December 3, 1990)

I 緒 言

眼内病変に対する硝子体内薬物注入療法が最近広く行われつつある¹⁾²⁾。しかし、眼内組織とくに網膜は神経細胞からなり、脆弱なので硝子体内へ注入された薬物の網膜への障害が考慮されねばならない^{3)~8)}。我々は薬物注入による眼内組織への影響について検討しつつあり、本報では薬物としてアミノグルコシド系の抗生物質である netilmicin sulfate (ベクタシン®) を使用し、硝子体への薬物の一回注入による網膜への影響を組織学的に観察した結果を報告する。

II 実験方法

1. 実験動物および薬物注入法

実験動物として体重2~3kgの有色家兎を用いた。塩酸ケタミン筋注ならびにペントバルビタールナトリウムの静注による全身麻酔下にて、手術用顕微鏡を用い一回注入を無菌的に行った。

硝子体内注入方法は、注入前に27ゲージ注射針にて前房穿刺を行い、0.1mlの房水を排液した。27ゲージ注射針を輪部から1mm後方で経結膜、強膜的に硝子体中央へ刺入し、薬液をゆっくりと注入した。なお注入時のジェット水流による網膜障害を避けるために、注射針の刺入口を水晶体方向に向けた。

2. 注入薬物と量

注入薬物にはアミノグルコシド系の抗生物質である netilmicin sulfate (分子量：720, 77, ベクタシン®) を用い、薬物濃度は低濃度から高濃度(100 μ g, 200 μ g, 500 μ g, 1,000 μ g/0.1ml)の4種類とし、人工灌流液(オペガード MA®)に溶解し、その0.1mlを家兎硝子体内に各15眼ずつ注入した。この濃度でのpH, 浸透圧は

(100 μ g : pH7.4, 290mOsm, 200 μ g : pH7.3, 291mOsm, 500 μ g : pH7.2, 303mOsm, 1,000 μ g : pH7.2, 305mOsm)であった。またコントロールとしてオペガード MA® (pH7.4, 浸透圧302mOsm)を家兎硝子体内に0.1mlを9眼に注入した(表1)。

3. 観察方法

観察は注入後12時間, 1日, 4日, 7日に細隙灯顕微鏡にて前眼部, 前房, 水晶体を, また眼底検査ならびに蛍光眼底造影にて硝子体および網膜を臨床的に観察した。

4. 組織学的観察

眼球摘出を行い眼球内の肉眼的観察と共に眼球組織の組織学的検索を行った。摘出眼球は、2.5%グルタルアルデヒドならびに2%オスミウムにて固定後、エタノール系列にて脱水し、エボン812にて包埋の上、薄切切片を作り、トルイジンブルーにて染色し光顕にて観察した。また超薄切片を酢酸ウラニルと鉛染色液にて2重染色を行い、透過型電子顕微鏡にて観察した。

5. 硝子体内薬物濃度測定法

注入後1日, 4日, 7日の眼球摘出と同時に硝子体を22ゲージ注射針にて0.5ml採取し、蛍光偏光免疫測定法 (fluorescence polarization immunoassay : FPIA) にて硝子体内のネチルマイシン濃度を測定した。

FPIAとは蛍光物質(分子量:346)をトレーサーとして蛍光の偏光強度を測定することにより、薬物濃度を測定する方法⁹⁾で、今回はネチルマイシンの含まれる試料とネチルマイシンと結合する抗体ならびにネチルマイシン抗体と結合する蛍光物質(分子量:346)をネチルマイシン用緩衝液中に注入し、ネチルマイシンと蛍光物質との間で競合反応を起こさせて蛍光偏光度

図1 ネチルマイシンの投与量と家兎眼の時間的経過

経過 \ NTL (μ g)	100	200	500	1000	コントロール (オペガード MA®)
12 hour	-	-	3	3	-
1 Day	5	5	4	4	3
4 Day	5	5	4	4	3
7 Day	5	5	4	4	3

を求め、あらかじめわかっているネチルマイシンの偏光度曲線によって試料中のネチルマイシンの濃度を測定した。

III 結 果

1. ネチルマイシンの硝子体内濃度

ネチルマイシンの硝子体内一回注入後の硝子体内濃度を測定すると図1の如くであった。一回注入法では、いずれの投与濃度であっても硝子体内濃度は注入後急激に減少し、4日には1日の約1/2~1/5となり、7日にはほぼ消失していた。

2. 眼底所見

コントロール眼およびネチルマイシンの500 $\mu\text{g}/0.1$ ml以下の注入濃度では、検眼鏡ならびに蛍光眼底造影にて注入直後から注入後7日まで網膜に異常はみられなかった。1000 $\mu\text{g}/0.1$ ml注入では注入後4日より検眼鏡的観察にてすべての注入眼（5眼）の網膜にドーナツ状ならびに斑状の脱色素斑がところどころにみられ(図2)、蛍光眼底造影にて早期よりその部は過蛍光を示した(図3)。注入後7日では、すべての注入眼（5眼）において網膜は全体として一部色素沈着を伴った

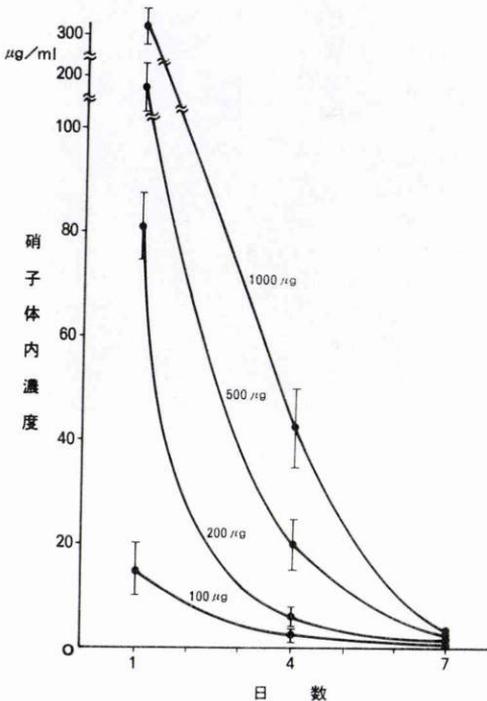


図1 硝子体内一回注入におけるネチルマイシンの経時的硝子体内濃度

斑状の脱色素癍痕巣を示し、蛍光眼底造影では早期より網膜色素上皮の window defect による過蛍光がみられた(図4)。

3. 組織学的観察

a) ネチルマイシン100 $\mu\text{g}/0.1$ ml, 200 $\mu\text{g}/0.1$ ml 投与

網膜のどの層にも障害はみられず、電顕にても視細胞外節および網膜色素上皮に異常はみられなかった(図5)。

b) ネチルマイシン500 $\mu\text{g}/0.1$ ml 投与

注入後1日には網膜内層には障害はみられなかったが、外顆粒層の核の濃染がみられた。注入4眼中3眼は視細胞外節の一部脱落消失をみたが網膜色素上皮に

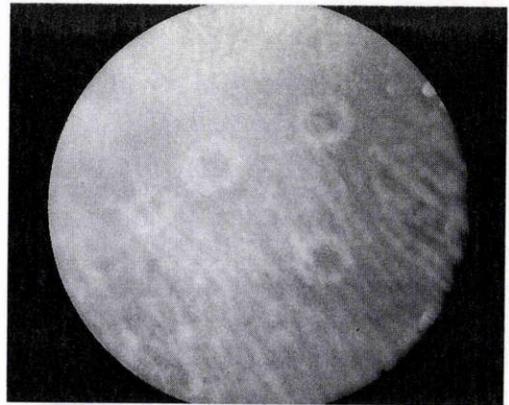


図2 ネチルマイシン1,000 $\mu\text{g}/0.1$ ml注入後、4日の眼底写真、ドーナツ状の脱色素斑が見られた。



図3 ネチルマイシン1000 $\mu\text{g}/0.1$ ml注入後、4日の蛍光眼底写真、円形および斑状の過蛍光がみられた。

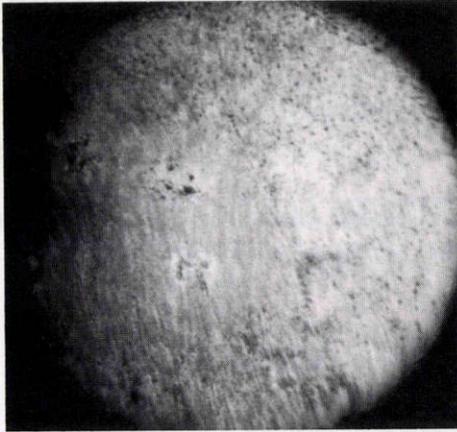


図4 ネットルマイシン1,000 μ g/0.1ml注入後, 7日の蛍光眼底写真, 網膜色素上皮の window defect によるびまん性の過蛍光がみられた。

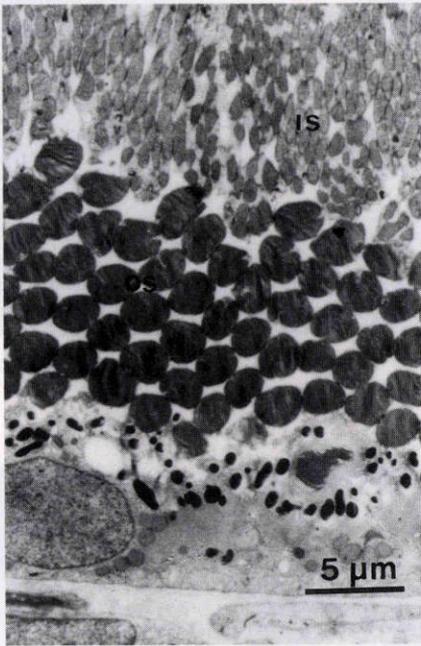


図5 ネットルマイシン200 μ g/0.1ml注入後, 1日の電顕像, 視細胞外節および網膜色素上皮に異常はみられなかった。×2,700, IS:内節, OS:外節

はめだった変化はみられなかった(図6)。電顕にて観察すると視細胞層の核の変性はみられなかったが(図7a), 視細胞外節は広範囲に脱落消失し, 網膜色素上皮の胞体内には phagosome が多数みられた。ミトコンドリアの膨化はみられなかった(図7b)。注入後7日に

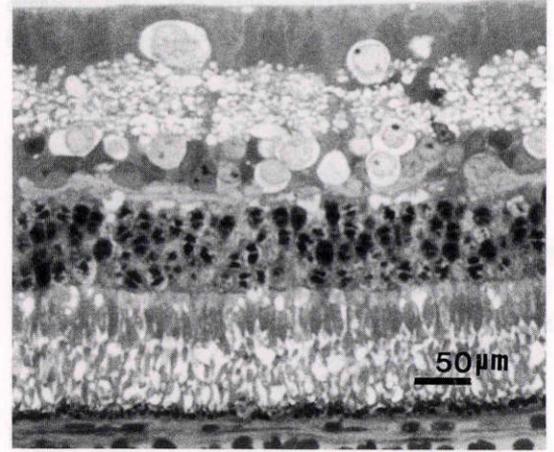


図6 ネットルマイシン500 μ g/0.1ml注入後, 1日の光顕像, 視細胞外節の一部の乱れがみられたが, 網膜色素上皮には異常はみられなかった。×150, トリジンブルー染色

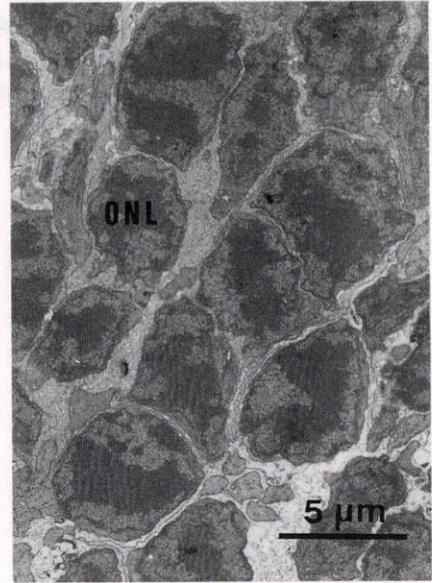


図7a ネットルマイシン500 μ g/0.1ml注入後, 1日の電顕像, 視細胞の核の変性はみられない。×3,000, ONL:外顆粒層

はすべての注入眼(4眼)において網膜内層に異常はみられなかったが, 外顆粒層の核の濃染がみられ視細胞外節は乱れが強く一部消失していた。また注入4眼中3眼において網膜色素上皮の一部増殖がみられ, 1眼には網膜下腔に色素顆粒をもった macrophage がみられた(図8)。

c) ネチルマイシン1000 μ g/0.1ml 投与

すべての注入眼（3眼）において光顕では、注入後12時間から500 μ g/0.1ml 注入後1日と同様の変化がみられ、電顕にて視細胞層の細胞間隙は大きく拡大したが核の変性はみられなかった(図9a)。また視細胞外

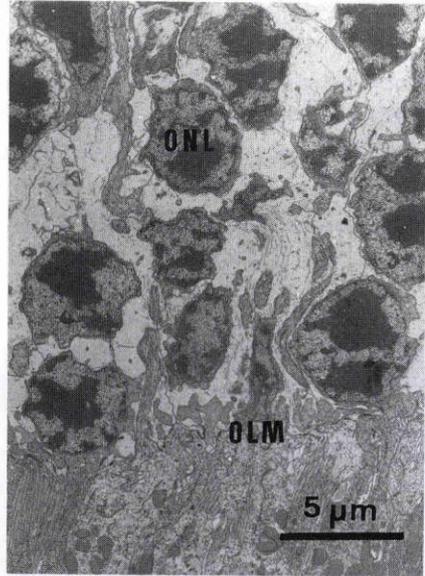
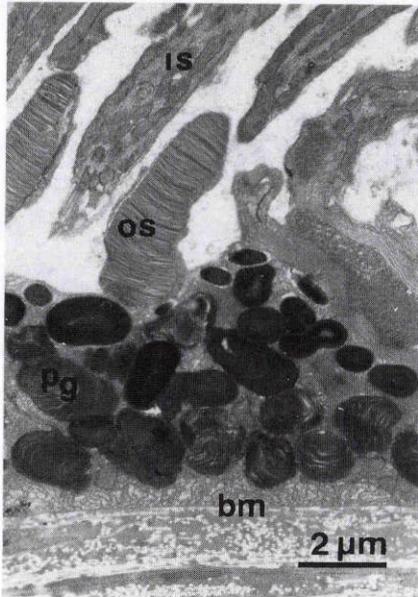


図9a ネチルマイシン1,000 μ g/0.1ml 注入後、12時間の電顕像、視細胞の核の変性はみられなかったが、細胞間隙が大きく拡大していた。 $\times 3,000$, ONL: 外顆粒層, OLM: 外境界膜, IS: 内節

図7b ネチルマイシン500 μ g/0.1ml 注入後、1日の電顕像、視細胞外節は脱落、消失し、網膜色素上皮細胞内に phagosome が多数みられた。 $\times 5,000$, IS: 内節, OS: 外節, Pg: phagosome, bm: Bruch膜

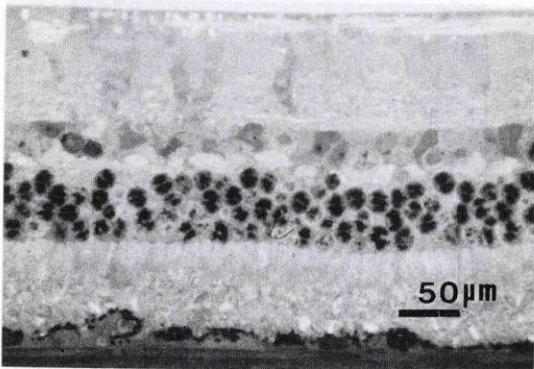


図8 ネチルマイシン500 μ g/0.1ml 注入後、7日の光顕像、視細胞外節の乱れが強く、一部消失し、網膜色素上皮の変性がみられた。網膜下腔に色素を含んだ macrophage がみられた。 $\times 150$, トリイジンプルー染色



図9b ネチルマイシン1000 μ g/0.1ml 注入後、12時間の電顕像、視細胞外節は脱落が強く、一部消失し、内節の落ち込みがみられ、網膜色素上皮細胞内に phagosome が多数みられた。 $\times 3,000$, IS: 内節, OS: 外節, Pg: phagosome, bm: Bruch膜

節は脱落が強く一部消失し、網膜色素上皮の胞体内に phagosome が多数みられた(図9b)。またミトコンドリアの膨化はみられなかった(図9c)。注入後1日には神経線維層に一部空胞変性がみられ、また注入4眼中3眼に視細胞外節の乱れと網膜色素上皮の変性脱落がところどころにみられた。注入後4日にはすべての注入眼(4眼)において神経線維層の一部空胞変性と外顆粒層の核の脱落、視細胞外節の消失ならびに網膜色

素上皮の壊死による崩壊がみられた。また2眼には網膜下に色素顆粒をもった macrophage がみられた(図10)。注入後7日にはすべての注入眼(4眼)において

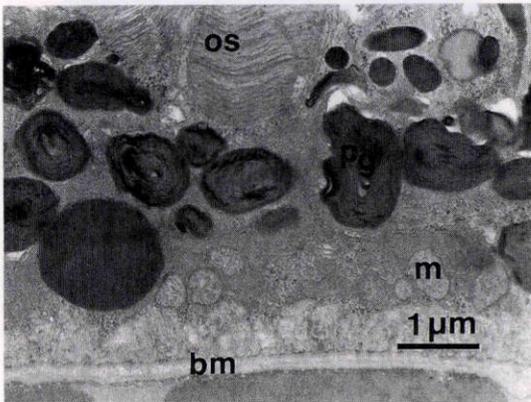


図9c ネットルマイシン1,000 μ g/0.1ml注入後,12時間の電顕像,網膜色素上皮細胞内に phagosome が多数みられた。ミトコンドリアの膨化はみられなかった。 $\times 8,000$, OS:外節, Pg: phagosome, m:ミトコンドリア, bm:Bruch膜

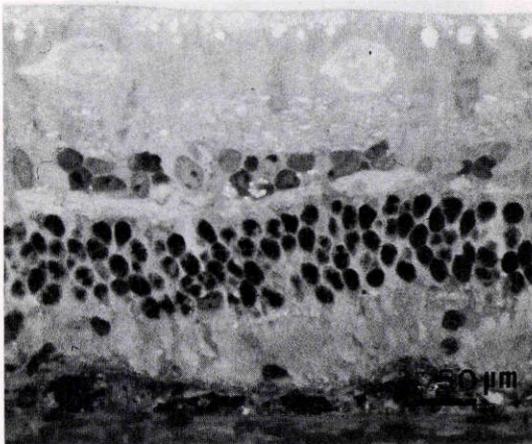


図10 ネットルマイシン1,000 μ g/0.1ml注入後,4日の光顕像,視細胞外節の消失と網膜色素上皮の壊死による崩壊,網膜下腔への macrophage の出現がみられ,外顆粒層の核の濃染がみられた。 $\times 150$, トルイジンブルー染色

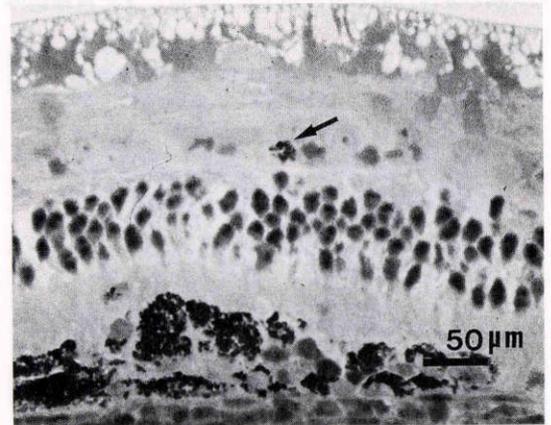


図11 ネットルマイシン1,000 μ g/0.1ml注入後,7日の光顕像,神経線維層の空胞変性と視細胞外節の消失,網膜色素上皮の脱落がみられ,増殖した網膜色素上皮が重層化し,色素顆粒をもった macrophage の網膜内層への遊走(矢印)がみられた。 $\times 150$, トルイジンブルー染色

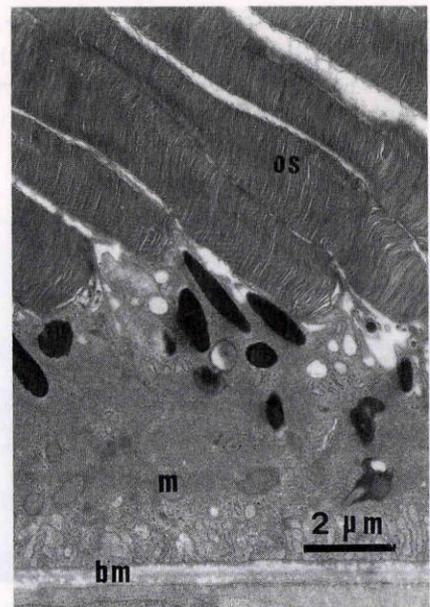


図12 コントロール眼(オベガードMA[®])注入後,7日の電顕像,視細胞外節および網膜色素上皮には異常はみられなかった。 $\times 5,000$, OS:外節, m:ミトコンドリア, bm:Bruch膜

神経線維層の空胞変性と視細胞外節の消失，網膜色素上皮の変性脱落がみられた，また注入4眼中3眼に増殖した網膜色素上皮が重層化し，色素顆粒をもった macrophage の網膜内層への遊走もみられた(図11)。

d) コントロール眼 (オベガード MA[®]投与)

すべての注入眼(9眼)において，注入後7日までの観察期間中網膜には異常はみられなかった(図12)。

IV 考 按

眼内感染症に対して抗生剤のいろいろな投与方法が試みられている。感染病巣によって点眼，結膜下注射，テノン嚢内注射，球後注射，硝子体内注入などの投与方法がある。投与後の前房内移行量は家兎66眼の実験¹⁾によると，点眼は結膜下注射の約1.8倍の移行率を示しテノン嚢内注射では注入1時間後において結膜下注射の約1/20の移行率を示す様になり6時間後にはほぼ同値となっている。またテノン嚢内注射では眼球後極部および視神経鞘への移行が主体となり網膜には網膜色素上皮のブロックによって到達せず，また球後注射では結膜下注射，テノン嚢内注射に比べて眼内移行は悪く，特に前房への移行はみられないと報告されている¹⁰⁾。

硝子体内注入は病変が硝子体および網膜に生じたときに直接眼内へ投与し，他の投与よりも眼内濃度が高く，効果が最も期待される。とくに最近では全身および局所の抗生剤投与によって，病変が軽快しにくい症例に対して硝子体手術が行われ，硝子体手術によって硝子体内病変を切除し，また病原体の培養基になる硝子体を除去することにより菌の発育を防ぎ，さらに手術により血液網膜関門が破壊するので薬液の眼内移行がよくなるとされている¹¹⁾¹²⁾。

抗生剤は起因菌や抗生剤感受性が不明な場合には，広域抗菌スペクトルをもち，耐性菌も比較的少ないアミノグルコシド系の薬剤が第一選択として使用されている¹³⁾。アミノグルコシド系で最もよく使用されているゲンタマイシンの硝子体内注入時の半減期は家兎で24時間，猿33時間で，排出は主として眼球前方からの経路で行われる。ペニシリン系のカルペニシリンの硝子体内注入時の半減期は家兎で5時間，猿で10時間で，排出は主として眼球後方経路から行われる²⁾⁷⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。このような違いは分子量によるものか，薬剤の特性によるものか不明である。

今回我々は抗菌スペクトルの広いアミノグルコシド系を用いて網膜に対する毒性を観察した。アミノグル

コシド系の薬剤は細菌蛋白の合成阻害を主体とし，シソマイシンの半合成物質としてネチルマイシンが開発された(1976)。硫酸ネチルマイシンは分子量720，77で，各種グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対してゲンタマイシンとほぼ同様の強い抗菌力を示し，特にブドウ球菌属に対して抗菌力が非常に強い。またグラム陰性桿菌，特に日和見感染菌に有効であるが，連鎖球菌，嫌気性菌には無効である。また聴覚障害および腎毒性はアミノグルコシド系の中で一番少ないとされている¹⁵⁾¹⁶⁾。

ネチルマイシンを硝子体内へ一回注入し，硝子体内濃度の測定を行うと，我々の実験結果より濃度は $y = a/x^b$ の曲線を示して時間と共に減少した(y:硝子体内濃度，x:注入後日数，a，b:定数)。注入後7日には硝子体内よりほぼ消失した。ネチルマイシンの最小殺菌濃度(minimal bacteriocidal concentration: MBC)は菌によって異なるが，最高 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁶⁾であり一回注入 $200\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ では，注入後3日でも十分MBCを超えており，殺菌効果が保たれていると思われる。

ネチルマイシンの硝子体内一回注入における網膜への変化は， $100\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ ， $200\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ 注入では光頭および電頭にて網膜全層に変化はみられなかった。 $500\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ ， $1,000\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ 注入では注入後1日より電頭にて視細胞外節の脱落消失と網膜色素上皮細胞内に phagosome が多数みられ，網膜を障害することが示された。

アミノグルコシド系薬剤が phospholipase C 酵素の活性阻害を起こし，それにより細胞膜構築をなしているイノシトールリン脂質の代謝がうまく行われなくなる^{17)~21)}ため，外節の細胞膜破壊が起り脱落消失をきたす⁴⁾⁵⁾と考えられる。またこのイノシトールリン脂質代謝がうまく行われなくなるため，受容体作動性 Ca^{++} チャンネルの作用が低下し細胞内 Ca^{++} 濃度の上昇がおくれ，そのために細胞情報伝達がうまくいなくなる^{21)~23)}。またこのことが脱落した外節を貪食した網膜色素上皮細胞の消化能の低下²⁴⁾²⁵⁾を促し，多数の phagosome が細胞内に存在する様になったと推測される。また網膜色素上皮細胞内の lysosome にもリン脂質が存在する^{17)~19)}が，ネチルマイシンが lysosome に対して直接作用を及ぼすと考えると，細胞膜を持たない lysosome においても細胞構築障害が機能障害より先に起こるはずである²⁰⁾が，lysosome の変性はみられなかった。

次に視細胞外節ならびに網膜色素上皮のどちらが先にネチルマイシンの影響をうけたかについて考えた。ネチルマイシン500 μ g/0.1ml注入後1日、および1000 μ g/0.1ml注入後12時間の電顕にて視細胞層の細胞間隙の拡大ならびに外節の脱落消失が強かったのに対して、網膜色素上皮細胞内の mitochondria の膨化変性がみられなかったことより外節の障害が初発と思われた。

また最近アミノグルコシド系の薬剤がメラニンとの親和性が強く、網膜色素上皮に対して直接作用するという報告²⁶⁾もあるが、白色家兎を用いた実験でも同様の変化がみられている⁷⁸⁾。

以上の事よりネチルマイシンの硝子体内一回注入では、200 μ g/0.1ml以下の濃度では網膜に障害を与えなかったが、500 μ g/0.1mlを超えると視細胞外節や網膜色素上皮に対して障害を起こすことが示された。また200 μ g/0.1mlの一回注入は硝子体内濃度が3日間以上MBCを十分超えるため、200 μ g/0.1ml(人体では0.4mg)で十分効果を上げることが示唆された。

しかし今回の実験は眼内炎を起こしていない状態の薬剤の網膜に対する毒性実験であり、眼内炎での網膜は硝子体網膜柵にも異常をきたしており、また網膜自体も障害をうけている。そのため網膜の薬剤に対する毒性閾値が正常状態より低下していると思われる。そのことも考慮する必要があると思われる。

本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 本田孔士：眼内移行からみた各種薬物投与方法。眼科 27：911—924, 1985.
- 2) Barza M, Kane A, Baum J: Pharmacokinetics of intravitreal carbenicillin cefazolin, and gentamicin in rhesus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 1602—1606, 1983.
- 3) Van Hoof F, Morin JP, Tulkens P: Comparative toxicity of three aminoglycoside antibiotics. Gentacin, amikacin and streptomycin towards lysosomes cultured cells. Arch Int Physiol Biochem 88: B112, 1980.
- 4) Libert J, Ketelbant-Balasse PE: Cellular toxicity of gentamicin. Am J Ophthalmol 87: 405—411, 1979.
- 5) De Amico DJ, Libert J: Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. Invest Ophthalmol Vis Sci 22: 564—572, 1984.
- 6) Peyman GA, May DR, Ericson ES, et al: Intraocular injection of gentacin. Arch Ophthalmol 92: 42, 1974.
- 7) 米村大蔵, 河崎一夫, 望月清文, 他: 網膜におよぼす硫酸ゲンタマイシンの影響。家兎 in vivo ERG による検討。日眼会誌 89: 1039—1045, 1985.
- 8) 望月清文, 鳥崎真人, 河崎一夫, 他: 網膜におよぼす抗生物質の影響。in vivo ERG による検討。硫酸ゲンタシン。日眼会誌 90: 1173—1178, 1986.
- 9) 田中一彦, 扇谷茂樹: 血中薬物濃度測定法, 蛍光偏光免疫測定法。中外医学社, 28—43, 1985.
- 10) 船橋知也: 全身投与, 球後注射, あるいはテノンのう内注射の薬物移行について。日本の眼科 152: 727—733, 1984.
- 11) 田野保雄, 玉田玲子: 眼薬物療法, 抗生物質の眼内投与時の濃度。眼科 27: 955—958, 1985.
- 12) Sears ML: Use of Aspirin and Aspirin-like Drugs in Ophthalmology, Symposium on Ocular Therapy 7: 104, St Louis, CV Mosby, 1974.
- 13) Barza M, Kane A, Baum J: The effects of infection and probenecid on the transport of carbenicillin from the rabbit vitreous humor. Invest Ophthalmol Vis Sci 22: 720—726, 1982.
- 14) Kane A, Barza M, Baum J: Intravitreal injection of gentamicin in rabbits. Effect of inflammation and pigmentation on half-life and ocular distribution. Invest Ophthalmol Vis Sci 20: 593—597, 1981.
- 15) Edson RS, Keys TF: The aminoglycosides. Streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin, sisomicin. Mayo Clin Proc 58: 99—108, 1983.
- 16) 上田 泰: 化学療法におけるアミノ配糖体薬の評価。東京, エセックス日本, 6—14, 1987.
- 17) Aubert-Tulkens G, van Hoof F, Tulkens P: Gentamicin-induced lysosomal phospholipidosis in cultured rat fibroblast. Quantitative ultrastructural and biochemical study. Lab Invest 40: 481—486, 1979.
- 18) Irvine RF, Hemington N, Dawson RMC: Phosphatidylinositol-degrading enzymes in liver lysosome. Biochem J 164: 277—280, 1977.
- 19) Sundler R, Alberts AW, Vagelos PR: Enzymatic properties of phosphatidylinositol inositolphosphohydrolase from Bacillus cereus. Biochem J 253: 4175—4279, 1978.
- 20) Simmons CF, Bogusky RT Jr, Humes D: Inhibitory effects of gentamicin on renal mitochondrial oxidative phosphorylation. J Pharmacol Exp Ther J 214: 709—715, 1980.
- 21) Lipsky JJ, Lietman PS: Aminoglycoside inhibition of a renal phosphatidylinositol phospholipase C. J Pharmacol Exp Ther 220: 287—290, 1982.
- 22) Michell RH: Inositol phospholipids and cell

- surface receptor function. *Biochem Biophys Acta* 415: 81-147, 1975.
- 23) 竹縄忠臣: 受容体と情報伝達. *東京化学同人*, 46-66, 1985.
- 24) 宇山昌延: 網膜色素上皮. 形態と機能. *眼科* 26: 1033-1043, 1984.
- 25) **Bok D, Young RW**: Phagocytic Properties of the Retinal Pigment Epithelium in Zinn KM, Marmor eds: *The Retinal Pigment Epithelium*. 148-174, Cambridge, Harvard University Press, 1979.
- 26) **Barza M, Baum J, Kane A**: Inhibition of antibiotic activity in vitro by synthetic melanin. *Antimicrob Agent Chemother* 10: 569-570, 1976.
-