

網膜色素上皮の修復過程に対する副腎皮質ステロイド剤の影響

岸本 直子, 宇山 昌延, 福島伊知郎, 山田 佳苗, 西川 睦彦, 大熊 紘

関西医科大学眼科学教室

要 約

損傷された網膜色素上皮の修復過程に対する副腎皮質ステロイド剤の影響を検討した。サル眼網膜にクリプトンレーザーで中等度の光凝固を行い、ベタメタゾン(体重1kg当たり0.5mg)を1~14日間筋注して、凝固部の網膜を組織学的に観察した。また、同様の凝固条件で光凝固後一定の期間(1~7日間)の後に同量のベタメタゾンを1週間筋注して組織学的に観察した。ステロイド剤投与動物では、光凝固後の網膜色素上皮細胞の増殖は抑制され、網膜色素上皮細胞の重層化は弱く、線維芽細胞様細胞に化生せず、また増殖した網膜色素上皮細胞はBruch膜から離れて網膜色素上皮剝離の状態も示した。大量のステロイド剤は損傷された網膜色素上皮の修復過程を著しく抑制し、不完全な弱い修復しか行われなことが示された。(日眼会誌 97: 360-369, 1993)

キーワード: 網膜色素上皮, 副腎皮質ステロイド剤, レーザー光凝固, 血液網膜関門, 中心性漿液性網脈絡膜症

The Effect of Corticosteroid on the Repair of the Retinal Pigment Epithelium

Naoko Kishimoto, Masanobu Uyama, Ichiro Fukushima, Kanae Yamada,
Mutsuhiko Nishikawa and Hiroshi Ohkuma

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

The effect of corticosteroid on the repairing process of the retinal pigment epithelial cells (RPE) after laser photocoagulation was investigated. Mild-intensity krypton red laser photocoagulations were performed on the monkey retina. After laser photocoagulations, betamethasone (0.5 mg/kg) were administered intramuscularly every day for 1~14 days. Moreover, the same doses of betamethasone were also administered intramuscularly for one week from the 1st to 7th day after laser photocoagulation on other monkeys. The photocoagulated lesions were observed with light and transmission electron microscopy. In monkeys that received corticosteroids, the migration and the proliferation of RPE were markedly inhibited, and the metaplasia to fibroblast-like cells of RPE was not observed. These results showed that large doses of corticosteroid inhibited the repair process of the injured RPE. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 360-369, 1993)

Key words: Retinal epithelial cell, Corticosteroid, Laser photocoagulation, Blood-retinal barrier, Central serous chorioretinopathy

別刷請求先: 570 大阪府守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 岸本 直子

(平成4年4月30日受付, 平成4年9月7日改訂受理)

Reprint requests to: Naoko Kishimoto, M.D. Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University,
1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received April 30, 1992 and accepted in revised form September 7, 1992)

I 緒 言

副腎皮質ステロイド剤は抗炎症作用や免疫抑制効果等の薬理作用を持ち、多様な疾患の治療に用いられている。反面、ステロイド剤には種々の副作用があり、眼科領域でも開放隅角緑内障や後囊下白内障等が知られている。また、近年では、若倉らがステロイド剤が外側血液網膜関門に影響を与えることを示唆して以来、副腎ステロイド剤が網膜色素上皮の障害を誘発したと思われる症例の報告がある^{1)~9)}。我々も、大量ステロイド剤の投与を受けている患者に中心性漿液性網膜絡膜症や多発性後極部網膜色素上皮症を発生した症例を経験し、ステロイド剤が網膜色素上皮細胞(RPE)に影響してこれらの発病を誘発したものと推測した¹⁰⁾。

我々は、先に、レーザー光凝固により障害を受けた網膜はRPEが増殖して修復にあたることを報告した^{11)~13)}。本報ではRPEに対するステロイド剤の影響、特に光凝固後のRPEの創傷修復過程に対するステロイド剤投与の影響を調べ、上述の推論を検討した。

II 実験方法

実験動物には、体重2.0~2.5 kgの成熟カニクイザル3頭6眼を使用した。全ての実験操作は塩酸ケタミンによる全身麻酔下(体重1 kgあたり30 mgを臀部に筋注)で行われた。光凝固装置は、クリプトンレーザー光凝固装置(コヘレント社, System 910, 波長647 nm)を使用した。

実験1: 対照実験として光凝固後のRPEの修復過程を検討するため、サル眼(1頭2眼)を散瞳後黄斑部にクリプトンレーザーで灰白色の凝固斑が出る程度の中重度凝固(凝固サイズ200 μm , 凝固時間0.2秒, 出力80 mW)を7~8か所ずつ経時的に順次行い、最終的に凝固直後、1, 2, 3, 5, 7, 14, 30日後の凝固斑を各々影響し合わない様に充分に間隔を開けて1眼に合計約60か所作成し、眼球摘出した。摘出眼球は半切後、4%グルタルアルデヒド燐酸緩衝液で12時間固定し、凝固部網膜を切り出し、1%オスミウム酸燐酸緩衝液で1時間後固定後、型の如くエタノール系列で脱水してエポン812に包埋した。2 μm の切片を作成してトリジンブルー染色後、光学顕微鏡で凝固部を観察した。また、超薄切片を作成して酢酸ウラニールとクエン酸鉛の二重染色後、透過型電子顕微鏡で凝固部を観察した。

実験2: 増殖開始期のRPEに対するステロイド剤の影響を検討するために光凝固直後からステロイド剤を投与することとし、サル眼(1頭2眼)の黄斑部に実験1と同様の凝固条件で中等度凝固を経時的に順次追加し、凝固後体重1 kg当たり0.5 mgのベタメタゾン(リンデロン®)を毎日臀部に筋注した。即ち、凝固後1, 2, 3, 5, 7, 14日間ステロイド剤が投与された凝固斑を各々7~8か所、1眼に合計45か所作成し、眼球摘出した。摘出眼球は実験1と同様な処理を行い、凝固部を組織学的に観察した。

実験3: ある程度修復した後のRPEに対するステロイド剤の影響を検討するために光凝固後RPEが増殖をある程度開始した後(光凝固後1~7日間経過後)にステロイド剤を投与することとし、サル眼(1頭2眼)の黄斑部に実験1と同様の凝固条件で中等度凝固を経時的に追加し、凝固1, 2, 3, 5, 7日後の凝固斑を各々8か所、1眼に合計40か所作成し、最終光凝固直後から体重1 kg当たり0.5 mgのベタメタゾン(リンデロン®)を1週間サルの臀部に筋注し、眼球摘出した。摘出眼球は実験1と同様な処理を行い、凝固部を組織学的に観察した。

III 結 果

実験1: 光凝固効果は網膜外層と脈絡膜に局限していた(図1)。光凝固2日後には凝固部周辺でRPEが増殖を開始した(図2)。3日後には凝固部の外境界膜は保たれていたが、視細胞内外節は消失し、その空隙を埋める様に増殖した数層のRPEでBruch膜は覆われた(図3)。Bruch膜の層構造は保たれていた。網膜下腔にはRPE起源と思われる細胞間接着装置は持たないが胞体内に貪食胞を多数持つマクロファージ様細胞が見られた。5日後には凝固後のBruch膜上の微絨毛は少数見られるが基底部陥入の少ない立方形状ないしは紡錘形のRPEが重層していた(図4, 5)。個々の細胞は核小体の明瞭な大きい核を持ち、細胞質内の色素顆粒は少ないが豊富な細胞内小器官や細胞間接着装置を持っていた。7日以降になると、凝固部のBruch膜上に重積したRPEの胞体はますます細長くなった(図6, 7)。この細長い細胞は少数の微絨毛は持つが基底部陥入は消失して極性はなく、細胞内色素顆粒も殆ど見られず、ミトコンドリア等の豊富な細胞内小器官と細胞間に微細線維が見られたが、細胞周囲に基底膜様物質が見られ、また細胞間接着装置が見られたので、RPEが線維芽細胞様細胞に化生したものと確認し

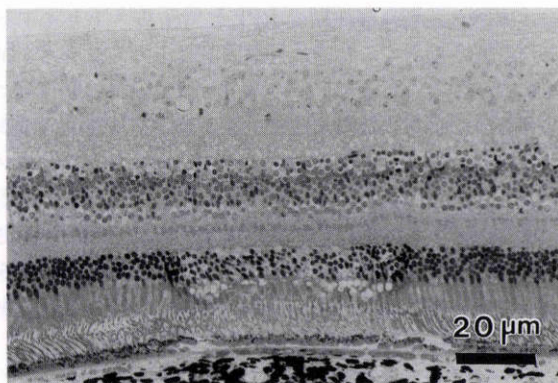


図1 クリプトンレーザー中等度光凝固直後の凝固斑の光顕写真。
凝固効果は網膜外層と脈絡膜に局限している。(トルイジンブルー染色, $\times 50$)

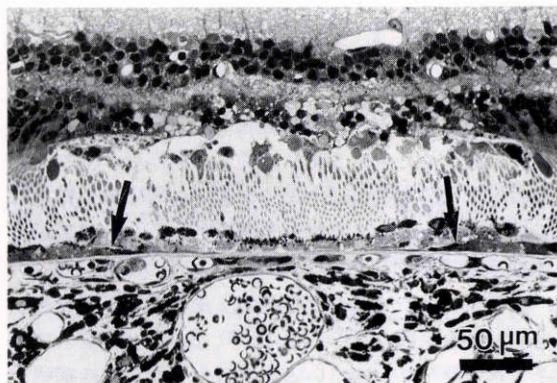


図2 ステロイド剤非投与群の光凝固2日後の凝固斑の光顕写真。
凝固部の周辺で網膜色素上皮細胞が増殖新生している(矢印)。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

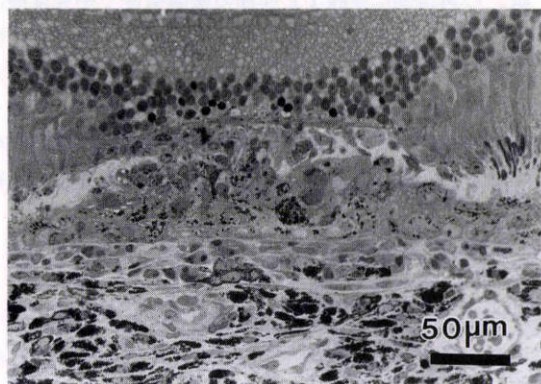


図3 ステロイド剤非投与群の光凝固3日後の凝固斑の光顕写真。
凝固部のBruch膜は増殖した数層の網膜色素上皮細胞で覆われている。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

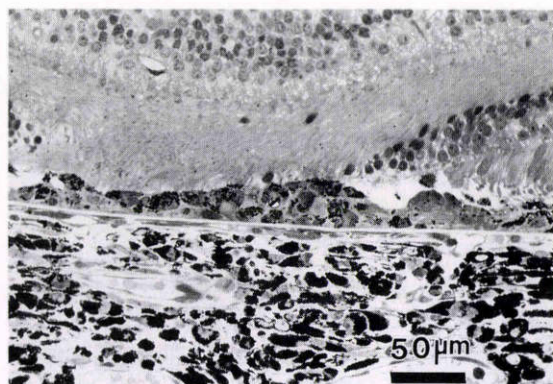


図4 ステロイド剤非投与群の光凝固5日後の凝固斑の光顕写真。
凝固部のBruch膜は増殖した数層の網膜色素上皮細胞で覆われている。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

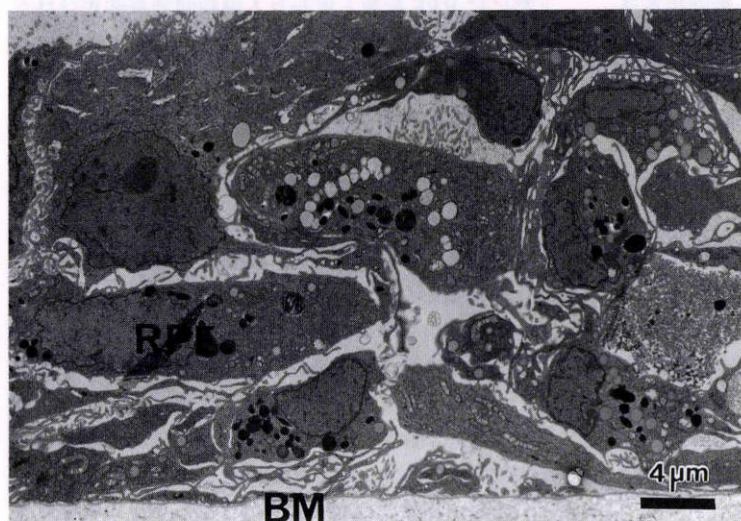


図5 ステロイド剤非投与群の光凝固5日後の透過型電顕写真。
凝固部のBruch膜上には微絨毛と細胞内色素顆粒は少ないが細胞内小器官の豊富な網膜色素上皮細胞が多数見られる。(二重染色, $\times 3,000$) BM: Bruch膜, RPE: 網膜色素上皮細胞

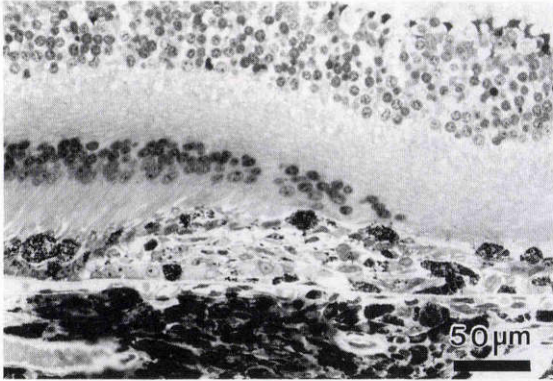


図 6 ステロイド剤非投与群の光凝固 7 日後の凝固斑の光顕写真

凝固部の Bruch 膜は増殖した数層の細長い胞体の網膜色素上皮細胞で覆われている。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

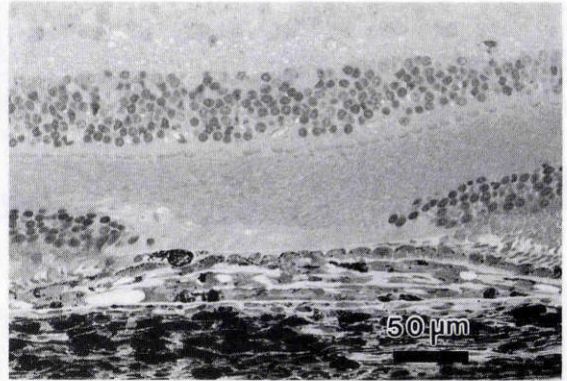


図 7 ステロイド剤非投与群の光凝固 1 月後の凝固斑の光顕写真

凝固部の網膜視細胞および内外節は消失し, Bruch 膜上には数層の紡錘形になった網膜色素上皮細胞によって瘢痕を形成している。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

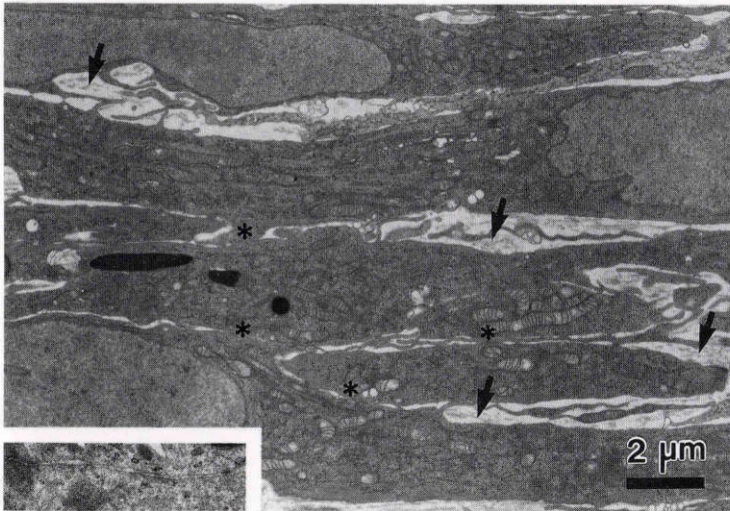


図 8 ステロイド剤非投与群の光凝固 7 日後の透過型電顕写真

凝固部の Bruch 膜上には線維芽細胞様細胞に化生した網膜色素上皮細胞が重層見られる。各細胞間には基底膜様物質や微細線維 (矢印) が存在し, 細胞間接着装置 (*) も形成されている。挿入は細胞間接着装置の拡大図。(二重染色, $\times 4,000$)

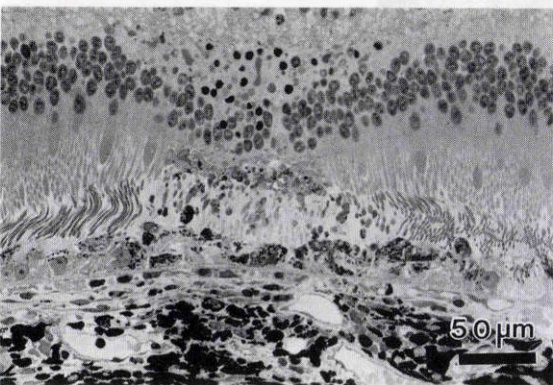


図 9 光凝固直後からステロイド剤を投与した光凝固 3 日後の凝固斑の光顕写真

凝固部の Bruch 膜上には崩壊した細胞と増殖した網膜色素上皮細胞が見られる。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

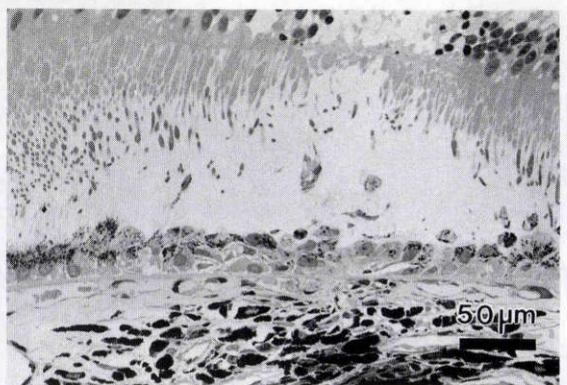


図 10 光凝固直後からステロイド剤を投与した光凝固 5 日後の凝固斑の光顕写真

凝固部の Bruch 膜は 2～3 層の増殖した網膜色素上皮細胞で覆われている。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

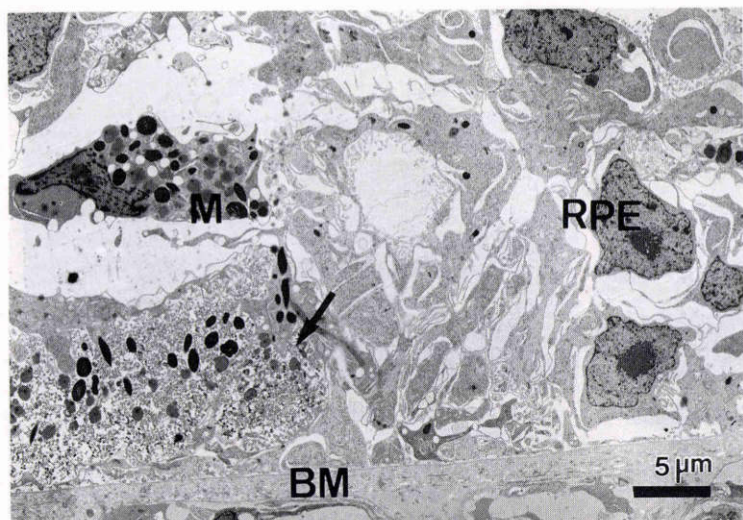


図11 光凝固直後からステロイド剤を投与した光凝固5日後の透過型電顕写真。

凝固部には不規則な形の網膜色素上皮細胞 (RPE) が見られる。壊死細胞の残渣も見られる (矢印)。(二重染色, $\times 1,500$) BM: Bruch膜, M: マクロファージ様細胞

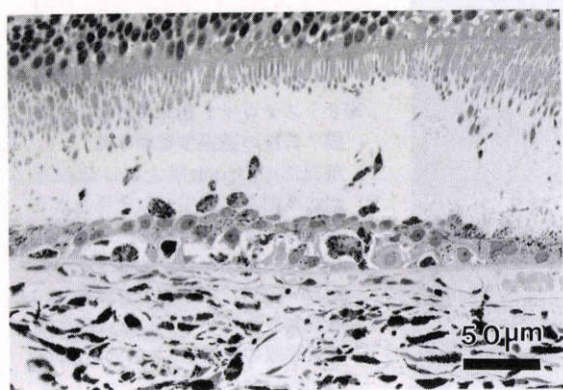


図12 光凝固直後からステロイド剤を投与した光凝固7日後の凝固斑の光顕写真。

凝固部の Bruch 膜は1~2層の増殖した網膜色素上皮細胞で覆われている。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

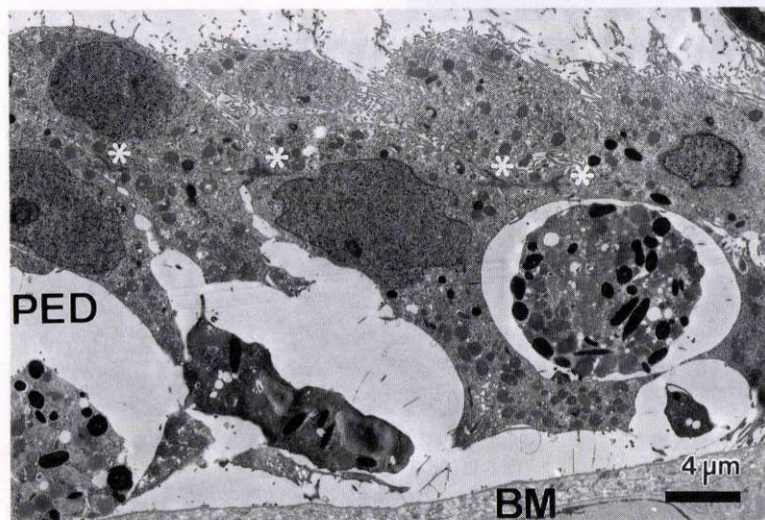


図13 光凝固直後からステロイド剤を投与した光凝固7日後の透過型電顕写真。

凝固部には丸い網膜色素上皮細胞が見られ、細胞間接着装置 (*) が見られる。(二重染色, $\times 2,500$) BM: Bruch膜, PED: 網膜色素上皮剝離

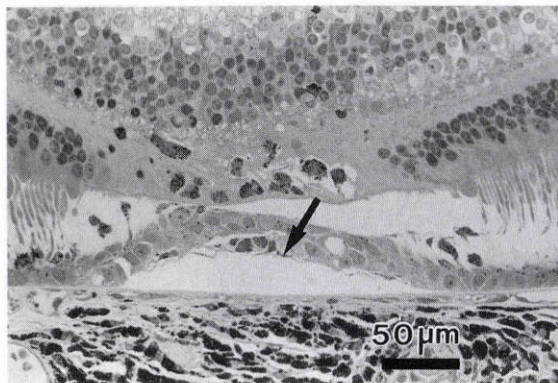


図 14 光凝固直後からステロイド剤を投与した光凝固 7 日後の凝固斑の光顕写真。

増殖した網膜色素上皮細胞が Bruch 膜より離れて網膜色素上皮剝離 (矢印) を形成している。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

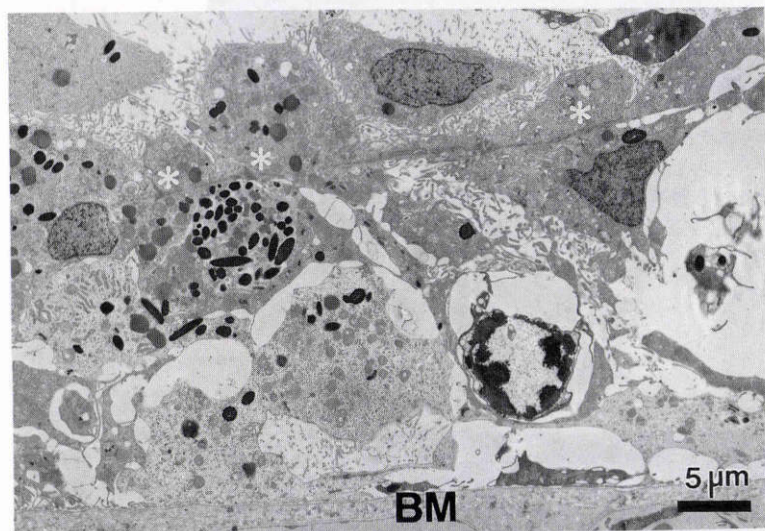


図 15 光凝固直後からステロイド剤を投与した光凝固 14 日後の透過型電顕写真。

凝固部には丸い網膜色素上皮細胞が見られ、光凝固 7 日後の所見と変化がない。(二重染色, $\times 1,500$)

* : 細胞間接着装置, BM : Bruch 膜

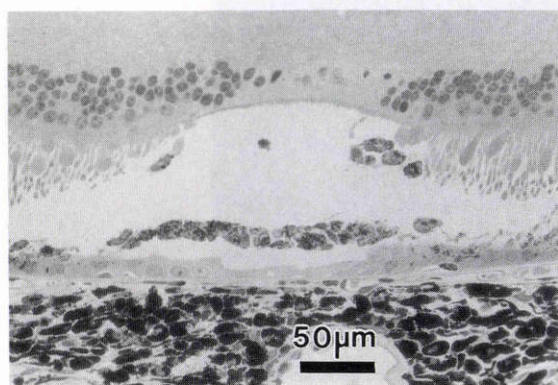


図 16 光凝固 3 日後からステロイド剤を 1 週間投与した光凝固 10 日後の凝固斑の光顕写真。

凝固部の Bruch 膜は 1~2 層の増殖した網膜色素上皮細胞で覆われている。網膜下腔にはマクロファージ様細胞が見られる。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

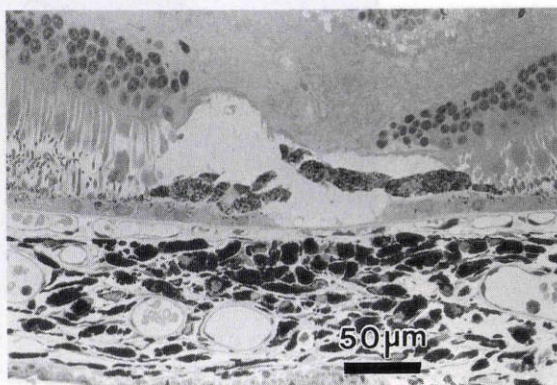


図 17 光凝固 7 日後からステロイド剤を 1 週間投与した光凝固 14 日後の凝固斑の光顕写真。

凝固部の Bruch 膜は 1~2 層の網膜色素上皮細胞で覆われているが、Bruch 膜から離れて増殖しているものもある。(トルイジンブルー染色, $\times 200$)

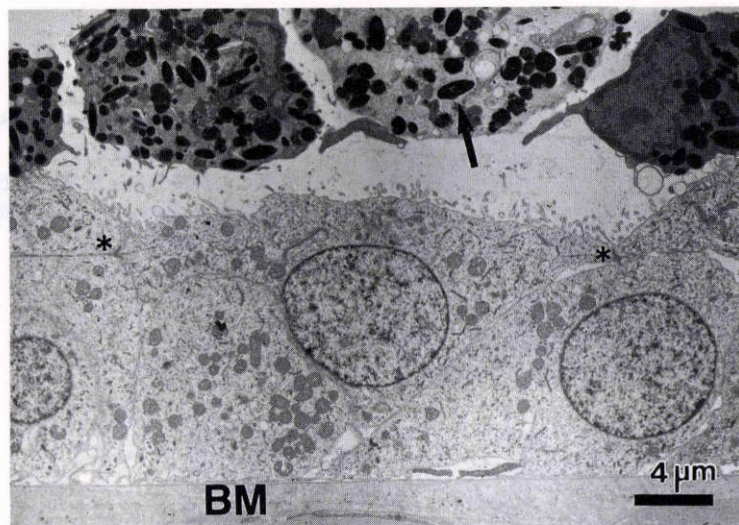


図18 光凝固3日後からステロイド剤を1週間投与した光凝固10日後の透過型電顕写真。

凝固部の Bruch 膜は1～2層の基底膜陥入や微絨毛の消失した丸い形の網膜色素上皮細胞で覆われている。各細胞は細胞間接着装置(*)で連結している。網膜下腔には色素顆粒を多数含むマクロファージ化した細胞が見られる(矢印)。(二重染色, $\times 3,000$) BM: Bruch 膜

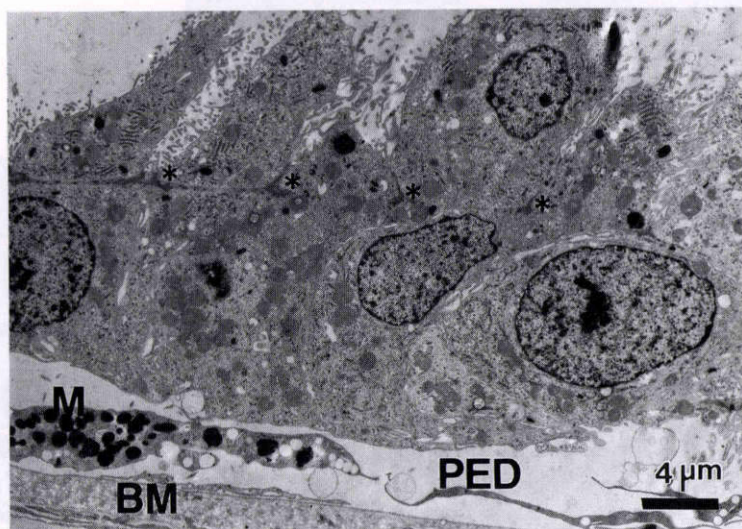


図19 光凝固7日後からステロイド剤を1週間投与した光凝固14日後の透過型電顕写真。

凝固部には丸い形の網膜色素上皮細胞が見られ、各細胞は細胞間接着装置(*)で連結しているが、Bruch 膜からは離れている。(二重染色, $\times 3,000$) BM: Bruch 膜, PED: 網膜色素上皮剥離, M: マクロファージ様細胞

た(図8)。網膜下腔のマクロファージ様細胞は減少していた。

実験2：光凝固2日後には凝固部周辺でRPEが増殖を開始し、3日後には凝固部の視細胞内外節が消失した空隙を埋める様に細胞残渣と増殖したRPEが混在し(図9)、5日後にはわずか2～3層のRPEが凝固部のBruch膜上に見られた(図10)。RPEは胞体你不規則な形を示し、管状配列も見られ、一部には細胞崩壊産物が残っていた(図11)。7日後も、凝固部のBruch膜はわずか1～2層のRPEで覆われるのみで、網膜下腔には貪食胞を多数持つマクロファージ様細胞が見られた(図12)。個々のRPEは微絨毛を持つが基底部陥入を失い、細胞表面の突出が少ない立方形になった。細胞質内には、色素顆粒や豊富な細胞内小器官が見られ、隣接細胞と発達した細胞間接着装置で接着していた(図13)。また、RPEの基底膜・膠原線維層・弾力線維層・脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜のBruch膜の層構造は保たれていたが、Bruch膜がRPEで完全に覆われず露出した部分や、RPEがBruch膜に接着しないで網膜下腔に膜状に連続性に増殖して網膜色素上皮剝離の状態になった部分が見られた(図13, 14)。14日後になっても、凝固部の組織学的所見は7日後と変化がなく、RPEが線維芽細胞様細胞に化生した所見はなかった(図15)。また、凝固部には細胞内に色素顆粒や貪食胞を多数持ったマクロファージ様細胞が見られた。

実験3：光凝固後8～14日後(各々1週間ステロイド剤が投与されている)の凝固部の組織学的所見は実験2の光凝固部のそれと類似していた。即ち、凝固部のBruch膜は5層構造は保たれていたが、1～2層のRPEで覆われるのみで、一部にはRPEで完全に覆われずBruch膜が露出していた(図16, 17)。また、大小の網膜色素上皮剝離も見られた。個々のRPEは少数の微絨毛を持つが基底部陥入の消失した立方形で、胞体内の色素顆粒は乏しかったが、隣接細胞間には発達した細胞間接着装置が見られた(図18, 19)。RPEが線維芽細胞様細胞に化生した所見はなかった。網膜下腔にはマクロファージ様細胞が見られた。

なお、実験2および3では、凝固斑以外の感覚網膜は異常なく、また凝固斑以外のRPEにも変化はなかった。

IV 考 按

副腎皮質ステロイド剤は種々の生物学的作用を持

ち、眼球組織とくに網膜脈絡膜組織に対する影響も複雑である。*in vitro*の実験ではRPEや線維芽細胞の増殖を抑制することが報告されている^{14)~17)}。*in vivo*の実験でもステロイド剤がRPEや線維芽細胞の増殖を抑制することが証明され、硝子体内に投与されたステロイド剤は実験的増殖性硝子体網膜症の発生を抑制すること^{18)~20)}や実験的網膜下新生血管の発生および退縮に影響すること²¹⁾、あるいはサルに長期間ステロイド剤を投与するとRPEは変性や脱落してドルーゼン様構造物が形成されることが報告されている²²⁾。また、ステロイド剤は網膜冷凍凝固術後の網膜絡膜の瘢痕形成を抑制することが報告されている²³⁾。

一方、全身疾患の治療で大量のステロイド剤の投与を受けている患者や、あるいは原田病や視神経炎に対してステロイド剤の投与を受けている患者に、中心性漿液性網膜絡脈症や多発性後極部網膜色素上皮症の発病を見ることが報告され、ステロイド剤がRPEの外側血液網膜関門に影響して発病したものと推測されている^{1)~10)}。

以上の様に、実験的にあるいは臨床的に、副腎皮質ステロイド剤はRPEに何らかの影響を与えているとされているが、その詳細な機序は明瞭ではない。

我々は、光凝固後の網膜絡膜組織の組織学的観察を行い、臨床的に通常用いられる治療量の中程度レーザー光凝固では、凝固効果は網膜外層に局限し、その修復はRPEが当たったことを示した^{11)~13)}。即ち、実験1で示した様に、光凝固部のRPEは凝固壊死するが、2日後より凝固部のBruch膜を覆う様にRPEは増殖移動し、7日後頃にはRPEは線維芽細胞様細胞に化生して重層化して、凝固部の修復が行われた。

本報では、中程度の強さの光凝固後に増殖するRPEの修復過程に対するステロイド剤の影響を形態学的に観察した。実験に使用したステロイド剤は、他剤に比べて薬理作用が強く半減期の長いベタメタゾン(リンデロン®)を使用した。投与量は体重1kg当たり0.5mgで、これは体重50kgのヒトに換算すると1日量25mgに当たり、臨床に汎用されるよりもかなり大量投与である。

有色家兎を使用した実験で大量のステロイド剤(10mgのベタメタゾンおよびデキサメタゾン)の硝子体内注入は網膜全層の変性を起こすという報告もあるが¹⁷⁾²⁴⁾、我々の投与量・投与方法では感覚網膜およびRPEともに形態学的には変化は見なかった。

実験で示した様に、光凝固直後からステロイド剤を

投与しても(実験2),あるいは光凝固後ある期間を置いてステロイド剤を投与しても(実験3),ステロイド剤はRPEの増殖を抑制し,凝固部のBruch膜は1~2層のRPEで覆われたのみであった。増殖したRPEの細胞内小器官に特異的な変化は見られず,少数の微絨毛は持つが基底部陥入の消失した立方形を保ち,線維芽細胞様細胞には化生しなかった。また,各細胞間は細胞間接着装置で連結していた。Bruch膜は正常の5層構造を保っていたが,RPEはBruch膜に接着せずに網膜下腔で膜状に連続性に増殖して網膜色素上皮剝離の状態を示す部分も見られ,ステロイド剤を投与すると細胞基底部と細胞外基質の接着性に影響がある様に思われた。また,光凝固後早期にはマクロファージ化したRPEが凝固部に見られたが,ステロイド剤を投与しないとこの細胞は光凝固1週後には減少した。しかし,ステロイド剤を投与すると光凝固2週間後にも多数見られたことから,ステロイド剤はRPEによる病巣の清掃修復を遅らせたことも推測された。ステロイド剤は直接的にRPEに影響する以外に,ステロイド剤は抗炎症作用があるので,光凝固により生ずる凝固部の炎症を抑えることでRPEの反応性増殖を抑制した機序も考えられる。

今回の実験ではこの様にステロイド剤は光凝固の網膜の修復に直接的あるいは間接的に影響を与えることが判明した。しかし,中野²⁵⁾は有色家兎眼にルビーレーザーで光凝固を行い,光凝固直後から1~30日間体重1kg当たり0.5mgのベタメタゾンを毎日筋注して凝固部を組織学的に観察した結果,ステロイド剤は光凝固後の瘢痕形成に影響を与えなかったと報告している。この報告では,光凝固の強度が強く網膜内層まで凝固されていたことや,実験動物も違うので我々の結果と異なったのであろう。

コルヒチンやcytochalasin BはRPEのマイクロフィラメントやマイクロチューブに作用してRPEの形態保持・移動・増殖に影響を与えると報告されている^{26)~28)}。今回の実験では,ステロイド剤により凝固部以外のRPEには変化が生じなかった。ステロイド剤が正常のRPEに対してどのような影響を与えるかは今後の検討を要する。

以上より,RPEが損傷された場合に大量のステロイド剤を投与すると,RPEの損傷部の修復反応を抑制し,不完全な弱い修復しか行われないことが示された。中心性漿液性網膜絡膜症や多発性後極部網膜色素上皮症は何らかの原因によりRPEが障害されて発病する

と思われるが,大量のステロイド剤の投与がこれらの疾患の発病の誘因に成りうる事が裏付けられた。

本研究は,平成4年度文部省科学研究費補助金・奨励研究(A)04771390(岸本)および平成4年度関西医科大学同窓会研究助成・加多乃賞(岸本)の補助により成されました。深謝いたします。

文 献

- 1) 若倉雅登, 吉田 寛, 谷いづみ: 外血液網膜嚢胞変に対するコルチコステロイド剤の影響。臨眼 35: 1037-1041, 1981.
- 2) Wakakura M, Ishikawa S: Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment. Br J Ophthalmol 68: 329-331, 1984.
- 3) 若倉雅登, 石川 哲: 中心性漿液性網脈絡膜症に対するコルチコステロイド剤の影響。臨眼 34: 123-129, 1980.
- 4) Jain IS, Kapaimit S: Maculopathy. A corticosteroid side-effect. J All India Ophthalmol 14: 250-252, 1966.
- 5) 松本雄二郎, 石橋康久, 河野恵子, 本村幸子: 悪性リンパ腫の治療中に発症した胞状網膜剝離の1症例。臨眼 37: 1377-1383, 1983.
- 6) 水野 薫: 腎移植後に発症した多巣性後極部網膜色素上皮症の2例。眼紀 35: 2164-2168, 1984.
- 7) 加藤有紀子, 加藤昌久, 小暮美津子: コルチコステロイド剤投与中に生じた中心性漿液性網脈絡膜症の2症例。臨眼 76: 1418-1421, 1982.
- 8) 三浦恵子, 上野 眞, 三浦嘉久, 瀬尾孝寛: ステロイド剤投与により誘発された中心性漿液性網脈絡膜症様病変。眼紀 40: 59-64, 1989.
- 9) 赤木 泰, 小川恵治, 原 育子, 坂口一之, 伊藤喜一郎, 佐川史郎: 死体腎移植後に発症した多発性後極部網膜色素上皮症の1例。眼紀 41: 1216-1220, 1990.
- 10) 松永裕史, 西村哲哉, 宇山昌延: 多発性後極部網膜色素上皮症。最近の経験症例。臨眼 46: 729-733, 1992.
- 11) 加藤直子, 大熊 紘, 板垣 隆, 山岸和夫, 宇山昌延: アルゴンレーザーとクリプトンレーザーの網膜脈絡膜への凝固効果の検討。1. 光凝固早期の光学顕微鏡所見。日眼会誌 89: 1294-1300, 1985.
- 12) 加藤直子, 大熊 紘, 板垣 隆, 山岸和夫, 宇山昌延: アルゴンレーザーとクリプトンレーザーの網膜脈絡膜への凝固効果の検討。2. 光凝固後期の光学顕微鏡所見。日眼会誌 90: 283-290, 1986.
- 13) 岸本直子, 宇山昌延: レーザー網脈絡膜光凝固後の網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管の修復過程。玉井 信, 上野聡樹(編)眼科Mook 49, 眼科手術と眼組織。金原出版, 東京, 209-227, 1992.
- 14) Blumenkranz MS, Clafflin A, Hajek AS:

- Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. Cell culture evaluation. Arch Ophthalmol 102: 598—604, 1984.
- 15) **Fiscella R, Peyman GA, Elvart J, Yue B:** In vitro evaluation of cellular inhibitory potential of various antineoplastic drugs and dexamethasone. Ophthalmic Surg 16: 247—249, 1985.
- 16) **Campocho PA, Glaser BM:** Mechanisms involved in retinal pigment epithelial cell chemotaxis. Arch Ophthalmol 104: 277—280, 1986.
- 17) **Koutsandrea CN, Miceli MV, Peyman GA, Farahat HG, Niesman MR:** Ciprofloxacin and dexamethasone inhibit the proliferation of human retinal pigment epithelial cells in culture. Current Eye Research 10: 249—258, 1991.
- 18) **Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer B:** Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. Am Ophthalmol 89: 131—136, 1980.
- 19) **Tano Y, Chandler D, Machemer R:** Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 90: 810—816, 1980.
- 20) **Chandler DB, Rozakis G, Juan E, Machemer B:** The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 99: 686—690, 1985.
- 21) **Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ:** Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. Arch Ophthalmol 103: 708—711, 1985.
- 22) **Fine BS, Kwapien RP:** Pigment epithelial windows and drusen: An animal model. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 1059—1068, 1978.
- 23) **Flindal RJ, Leonard BC:** The effect of corticosteroids on the retinal cryoadhesion. Canad J Ophthalmol 8: 566—568, 1973.
- 24) **島田宏之, 松井瑞夫:** 硝子体内注入ステロイド家兎眼内組織に及ぼす影響. 日眼会誌 93: 501—510, 1989.
- 25) **中野正彬:** 副腎皮質ホルモン剤の光凝固部網膜の修復に及ぼす影響に関する実験的研究. 日眼会誌 79: 1594—1607, 1975.
- 26) **Crawford B, Cloney RA, Cahn RD:** Cloned pigmented retinal cells: The effects of cytochalasin B on ultrastructure and behavior. Z Zellforsch 130: 135—151, 1972.
- 27) **Axline SG, Reaven EP:** Inhibition of phagocytosis and plasma membrane mobility of the cultivated macrophage by cytochalasin B. Role of subplasmalemmal microfilaments. Cell Biol 62: 647—659, 1974.
- 28) **橋本 恵, 浅山邦夫, 松村美代, 荻野誠周:** 培養網膜色素上皮細胞の形態に及ぼす cytochalasin B および colchicine の影響. 日眼会誌 86: 557—561, 1982.