

エンドセリン硝子体内注入による視機能変化

奥 英弘, 杉山 哲也, 守屋 伸一, 浜田 潤, 東 郁郎

大阪医科大学眼科学教室

要 約

エンドセリンは、最近発見された強力で持続的な血管収縮作用をもつペプチドで、網膜循環やその自動調節機構に関与していると考えられており、その分泌異常は網脈絡膜・視神経疾患の一因となりうると考えられる。そこでエンドセリンが網膜や視神経に及ぼす影響を網膜電図 (ERG) および視覚誘発電位 (VEP) を用いて検討した。白色家兎 6 匹の右眼硝子体内に 10^{-5} mol/l のエンドセリン-1 を 0.1 ml 注入した。また他の白色家兎の右眼硝子体内にオペガード MA[®] を 0.1 ml 注入し、対照とした。エンドセリン-1 により網膜血管は収縮し、視神経乳頭は蒼白となったが、これらの変化は注入後 10 日間持続した。EGR b 波振幅および律動様小波潜時には、有意な変化は検出できなかったが、VEP N₁ 潜時はエンドセリン注入後 14 日間にわたり有意に延長した。したがってエンドセリンは網膜循環だけでなく、むしろ視神経乳頭の血液循環に対して長期間にわたり影響を及ぼすと考えられた。(日眼会誌 97: 467-473, 1993)

キーワード: エンドセリン, 自動調節機構, 白色家兎, 網膜電図, 視覚誘発電位

Effects of Intravitreal Injection of Endothelin
on the Visual System

Hidehiro Oku, Tetsuya Sugiyama, Shinichi Moriya

Jun Hamada and Ikuo Azuma

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

Abstract

Endothelin, a novel, potent, and long-acting vasoconstrictor peptide, is thought to regulate retinal circulation and its autoregulation. A disturbance in the regulation of endothelin production might contribute to the pathogenesis of retinchoroidal or optic nerve diseases. We examined the effects of endothelin on the retina and the optic nerve using the electroretinogram (ERG) and visual evoked potential (VEP). Six male albino rabbits underwent intravitreal injection of 0.1 ml (10^{-5} mol/l) endothelin-1 in the right eye. Six other male albino rabbits, which were injected intravitreally with 0.1 ml of Opeguard-MA[®] in the right eye, were used as controls. Endothelin-1 caused marked constriction of retinal vessels and pallor of the optic nerve head. These findings persisted for 10 days after endothelin-1 injection. The amplitude of the b-wave and the latency of the oscillatory potential in the ERG were not significantly different from those in controls. On the other hand, prolongation of the VEP-N₁ latency was observed for 14 days after the injection. These results indicate that endothelin acts on the circulation of the optic nerve head rather than that of the retina, and that effects persist for a relatively long period. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 467-473, 1993)

Key words: Endothelin, Autoregulation, Albino rabbit, Electroretinogram, Visual evoked potential

別刷請求先: 569 高槻市大学町 2-7 大阪医科大学眼科学教室 奥 英弘

(平成 4 年 6 月 29 日受付, 平成 4 年 10 月 16 日改訂受理)

Reprint request to: Hidehiro Oku, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College
2-7 Daigakucho, Takatsuki, 569 Japan

(Received June 29, 1992 and accepted in revised form October 16, 1992)

I 緒 言

エンドセリンは1988年にYanagisawaら¹⁾によって発見された、強力で持続的な血管収縮作用を持つ生理活性ペプチドで、眼組織では虹彩・毛様体の平滑筋²⁾³⁾や網膜血管などに受容体が存在し⁴⁾、眼圧調節³⁾や、網膜および視神経乳頭の血液循環およびその自動調節機構に関与している可能性が示唆されている⁵⁾。従って、エンドセリン分泌の異常は網脈絡膜や視神経乳頭の血液循環に影響し、種々の網脈絡膜・視神経疾患の病態生理に関与していることが推察される。我々は成熟白色家兎の硝子体内にエンドセリンを注入し、その視機能変化を網膜電図(electroretinogram, ERG)および視覚誘発電位(visual evoked potential, VEP)を用いて記録し、エンドセリンの網脈絡膜および視神経乳頭の血液循環に及ぼす影響およびその作用持続期間について検討した。

II 実験方法

1. 実験動物および方法

実験動物には、成熟白色家兎6匹(体重2.9~3.4 kg, 平均3.1 kg)を用いた。ミドリンP®点眼液にて散瞳した後、4%塩酸リドカイン点眼麻酔下で、右眼角膜輪部より3 mm後極の強膜より27 G針で刺入し、水晶体を損傷しないように注意しながら人工眼内灌流液(オベガードMA®)で 10^{-5} mol/lに調整したエンドセリン-1を0.1 ml注入した。眼圧上昇を防ぐ目的で角膜輪部より前房穿刺し、0.1 mlの前房水を排除した。また他の成熟白色家兎6匹(体重2.8~3.4 kg, 平均3.0 kg)の右眼硝子体内に同様に、オベガードMA®を0.1 ml注入し、角膜輪部より0.1 mlの前房水を排除し、対照とした。

2. 視機能検査

ERGおよびVEPを用いて、実験対象とした右眼の視機能評価を行った。実験に先立ちペントバルビタールナトリウム(30 mg/kg)を腹腔内注射し、さらに2%塩酸リドカインを頭皮下に注射して骨膜を露出し、visual area I®に相当するlambdaの前方6 mmの正中硬膜上にステンレス製ビス状電極(ユニークメディカル社製)を留置し(電極1)、さらにその前方10 mmの位置にも同様にビス状電極を留置して(電極2)、VEPの記録用電極とした。電極留置後2週間の覚醒期間において、実験を開始した。両電位の測定には、光刺激装置(日本光電社製, SLS 4100)、増幅器(日本光

電社製, VC 10)、加算器(日本光電社製, DAT 1100)、XYレコーダー(理科電気社製, RW 115)を用いた。視機能検査は以下に示す方法で、硝子体内注入当日は注入後3時間まで行い、さらに経時的に注入後1, 2, 4, 7, 14, 21日に施行した。各検査日には視機能検査に先立ち右眼瞳孔の横径を計測し、対光反応を観察した。また0.4%塩酸オキシプロカイン(ペノキシル®)点眼麻酔下でAlcon Applanation Pneumatograph TM®を用いて眼圧測定を行い、ミドリンP®点眼液にて散瞳し、眼底検査を施行した。

1) ERG

ミドリンP®を点眼し右眼を十分に散瞳した後、ペノキシル®で点眼麻酔を追加して、コンタクトレンズ関電極(日本コンタクトレンズ社製、曲率半径7.20 mm, 直径12.0 mm)を装着し、電極2を不関電極、電極1を接地電極とした。30分の暗順応の後、眼前30 cmより20 Jキセノンフラッシュ光で刺激し、a波、b波測定時にはhigh cut filter: 100 Hz, low cut filter: 0.5 Hz, analysis time: 100 msecでbright flash ERGを記録し、得られた波形をhigh cut filter: 300 Hz, low cut filter: 50 Hzで変換し律動様小波を強調した。測定項目はa波の振幅および潜時、b波振幅、および律動様小波のうち、最も明瞭に描出された2番目の律動様小波(O₂)の潜時を測定した。

2) VEP

VEP測定は、ERG測定後5分の暗順応を追加し、ミドリンP®散瞳下の右眼を刺激して記録した。なお左眼は厳重に遮閉した。visual area I®においた電極1を関電極、電極2を不関電極、右耳介を接地電極とし、眼前30 cmより2 Jキセノンフラッシュ光を用い1 Hzで刺激し、high cut filter: 100 Hz, low cut filter: 0.5 Hz, analysis time: 100 msecとし、32回の加算波形を記録した。

III 結 果

1. 瞳孔および眼圧の変化

図1に右眼瞳孔径の変化を示す。通常の室内照明下での瞳孔径は、注入前に 6.3 ± 0.2 mmであったが、注入後2日目には 7.3 ± 0.8 mmと散大し、その後縮瞳傾向を示した。対照群の瞳孔径の変化はわずかであった。エンドセリン注入群の対光反応は、注入後7日目までほとんど消失し、10日目でもわずかに認められる程度であった。一方対照群では、注入翌日より対光反応は良好に認められた。ミドリンP®点眼による散瞳効果

もエンドセリン注入後10日間不良で、注入後10日目でも散瞳後の瞳孔径は7~8mmにとどまった。対照群は注入翌日から散瞳後10mm以上の瞳孔径を示した。

エンドセリン注入群では注入翌日に 9.3 ± 5.1 mmHgの眼圧下降を認め、その後21日の観察期間をとうして注入前より低眼圧を示した。対照群でも注入翌日には 4.2 ± 3.6 mmHgの眼圧下降を認めたが、その後注入前の眼圧に速やかに回復した。エンドセリン注入後7~14日ではMann-Whitney検定で対照群に

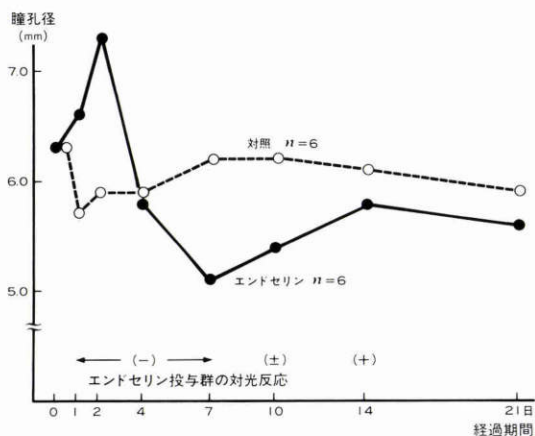


図1 エンドセリン硝子体内注入による瞳孔径の変化。
エンドセリン硝子体内注入により、瞳孔は初期に散瞳しその後縮瞳した。対光反応は注入後7~10日間減弱ないし消失した。(各群ともn=6)

比較して有意な眼圧下降を認めた ($p < 0.05$)。

2. 眼底所見

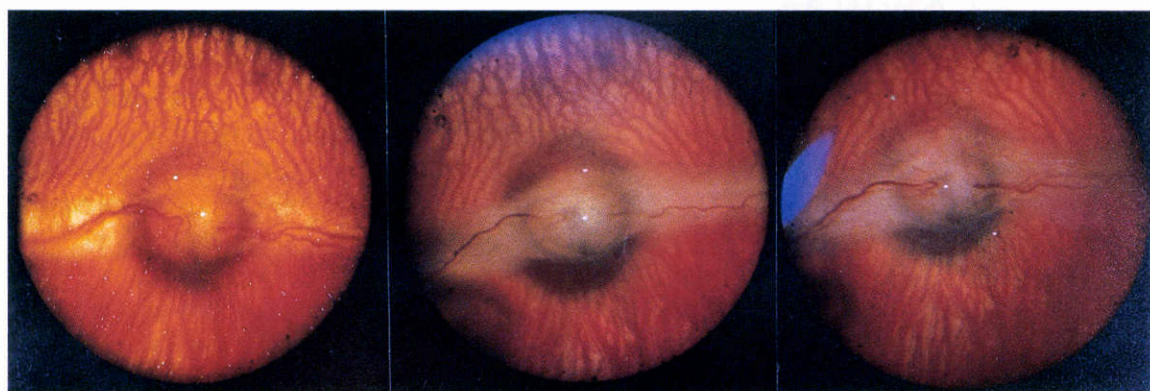
図2に経時的に撮影したエンドセリン注入群の眼底写真を示す。注入後3時間(注入当日の視機能検査終了時)には網膜動脈のほぼ完全閉塞が認められ、視神経乳頭は蒼白を示した。その後も網膜血管の収縮や視神経乳頭の蒼白は持続し、注入後10日間経過しても網膜動脈径は注入前の値に回復していなかった。

3. ERG

表1にERGの変化を示す。エンドセリン注入により、a波振幅は注入前の $159.9 \pm 22.1 \mu V$ から注入3時間後には $129.1 \pm 22.2 \mu V$ に減弱し、また潜時の延長が認められた。注入後2日目にはa波潜時が、注入後10日目にはa波振幅がそれぞれ対照群に比較して、Mann-Whitney検定で有意な変化が認められた ($p < 0.05$)。b波振幅および O_2 波潜時に関しては、統計学的に有意な変化は検出できず、b波に関しては注入後2および4日目に振幅の増大する傾向が認められた。

4. VEP

家兎のVEP波形を図3に示す。典型的な場合、図3の様に連続する4個の陽性波、陰性波が認められる。非常に安定していた最初の陰性波を N_1 とし、 N_1 潜時を測定して視機能評価に用いた。予備実験で求めた N_1 潜時の偏位係数は、1%以下と非常に再現性は良好であった。さらにneutral density filterを家兎の眼前に置き、眼内に入る刺激照度を順次低下させると、刺激照度の低下に平行して N_1 潜時は延長した。



エンドセリン注入前

注入後3時間

注入後10日

図2 エンドセリン硝子体内注入による眼底所見の変化。

注入後3時間では網膜動脈はほぼ完全に閉塞し、視神経乳頭は蒼白となった。注入後10日間経過しても網膜動脈径は注入前の径にまだ回復しておらず、視神経乳頭の色調も依然蒼白であった。

表1 ERGの変化

		注入前	注入後 1時間	2時間	3時間	1日	2日	4日	7日	10日	14日
a 波振幅 (μV)	エンドセリン (n=6)	159.9 (22.1)	139.7 (22.1)	133.7 (17.1)	129.1 (22.2)	133.9 (32.2)	123.2 (38.6)	148.4 (50.4)	139.2 (23.4)	122.4 (25.8)*	144.4 (41.2)
	対 照 (n=6)	168.1 (14.8)	131.7 (24.1)	140.7 (30.3)	160.8 (30.6)	153.5 (17.6)	148.8 (36.4)	150.0 (11.0)	159.6 (5.6)	154.8 (13.6)	161.2 (12.5)
a 波潜時 (msec)	エンドセリン (n=6)	6.7 (1.2)	7.3 (1.5)	8.4 (1.1)	7.9 (1.0)	6.4 (1.4)	8.5 (0.6)*	8.1 (0.9)	7.4 (0.6)	7.9 (1.1)	7.5 (1.2)
	対 照 (n=6)	6.8 (1.1)	7.5 (0.7)	7.1 (0.6)	7.4 (0.7)	7.1 (1.0)	6.6 (0.6)	6.9 (0.5)	7.7 (1.0)	7.1 (0.6)	7.9 (1.0)
b 波振幅 (μV)	エンドセリン (n=6)	484.8 (27.3)	444.7 (42.0)	480.0 (54.7)	464.2 (111.1)	449.0 (49.2)	501.6 (47.6)	535.6 (114.7)	457.6 (103.4)	447.6 (62.1)	506.8 (102.8)
	対 照 (n=6)	512.1 (35.5)	439.6 (91.0)	517.5 (77.7)	495.5 (41.4)	480.6 (45.5)	467.6 (58.6)	506.8 (53.6)	513.6 (69.4)	477.2 (44.2)	478.4 (27.6)
O ₂ 潜時 (msec)	エンドセリン (n=6)	22.9 (1.3)	26.8 (2.0)	24.6 (0.9)	24.5 (0.7)	23.2 (1.4)	24.0 (0.8)	23.6 (1.1)	23.6 (1.5)	24.3 (1.3)	24.1 (1.4)
	対 照 (n=6)	23.6 (1.2)	25.0 (2.6)	25.0 (2.2)	23.8 (1.4)	22.6 (1.5)	23.5 (1.5)	23.1 (0.9)	23.7 (1.1)	23.3 (0.9)	24.3 (1.7)

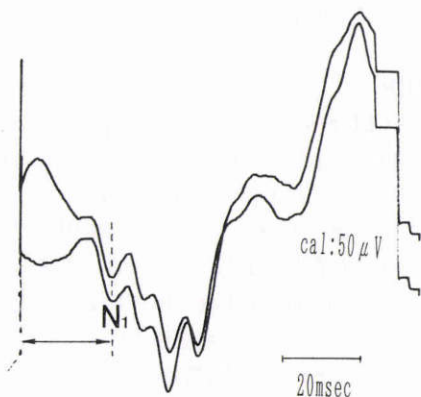
平均値 (標準偏差) * $p < 0.05$, Mann-Whitney 検定

図3 家兎の VEP 波形。

上向きが陽性を示す。最初の陰性波を N_1 として、その頂点潜時を測定した。

エンドセリン注入による VEP 波形の変化を図 4 に、 N_1 潜時の変化を図 5 に示す。エンドセリン注入後 1 時間より N_1 潜時の延長が認められ、注入後 3 時間でさらに延長した。その後図 5 に示すように、 N_1 潜時は注入後 14 日間(注入後 1 および 10 日目を除く)、対照群に比べ Mann-Whitney 検定で有意に延長した ($p < 0.05$)。

IV 考 按

エンドセリンが発見されて以来、その強力で持続的な血管収縮作用は各領域で注目され、種々の疾患との関連性につき明らかになりつつある。網膜の血液循環

は自動調節機構により制御されており、血圧や眼圧が変動してもほぼ一定の血流が保たれている⁷⁾。網膜血管は自律神経による支配は受けていないとされており⁸⁾、この自動調節機構の詳細な機序は不明であった。網膜血管内皮細胞にもエンドセリン分泌能があり、その受容体が壁細胞に存在することが明らかになっている⁴⁾が、この自動調節機構にエンドセリンが関与している可能性が考えられている⁵⁾。また、視神経乳頭の血液循環にも網膜循環と同様の自動調節機構があるとされている⁹⁾。従って、エンドセリンの分泌異常は網脈絡膜疾患、視神経疾患の原因のひとつになる可能性が考えられる。具体的には急性心筋梗塞、急性腎不全、くも膜下出血、外科手術時のストレスなどに際しては、血中エンドセリン-1 値が上昇すると言われており¹⁰⁾、眼内でのエンドセリン分泌にも異常が生じることが推察される。実際に、強い侵襲をきたした外科手術の後に、緑内障様の視野変化をきたす症例が存在することはよく知られている¹¹⁾。さらに糖尿病網膜症や腎性網膜症の発症にも、エンドセリンが関与しているのではないかと考えると非常に興味深い。そこで本実験では視機能の面からエンドセリンが網脈絡膜および視神経乳頭の血液循環に及ぼす影響とその持続期間を検討した。

坂上ら¹²⁾は 10^{-10} ~ 10^{-6} mol/l の各濃度のエンドセリン-1、0.1 ml を家兎眼硝子体内に注入した結果、その網膜動脈収縮作用とエンドセリン濃度の間に用量依存性があり、 10^{-6} mol/l のエンドセリン-1 では、エン

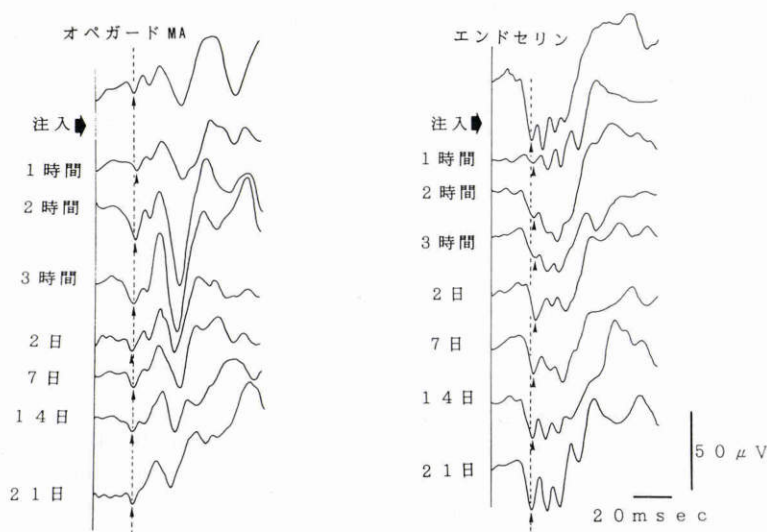


図4 エンドセリン硝子体内注入による VEP 波形の変化 (上向きが陽性).
注入後 1 時間より N_1 潜時は延長し, 注入後 3 時間にはさらに延長した. オバガード
MA®を注入した対照では, 流入後 3 時間には潜時は回復している.

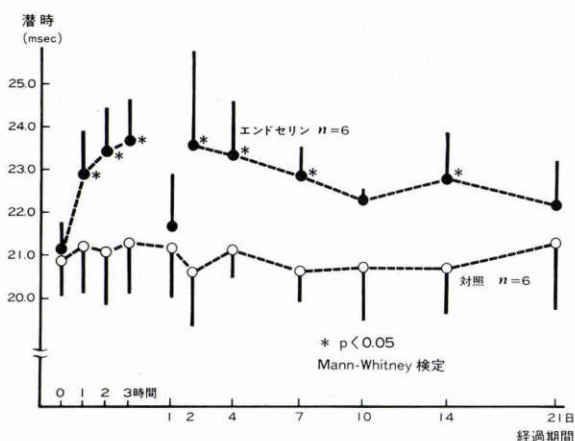


図5 VEP N_1 潜時の変化を示す (各群とも $n=6$).
 N_1 潜時はエンドセリン注入後 14 日間にわたり有意
に延長した. ($p < 0.05$, Mann-Whitney 検定)

ドセリン注入後 5 分で網膜内径は注入前の約 53% に収縮したと報告している. しかし, 本濃度でも注入後 72 時間経過時には網膜動脈の収縮は認められなかったとしている. 本実験ではエンドセリン-1 による視機能変化を, 眼科臨床で一般的に用いられている, ERG および VEP により検出しようとしたため, 10^{-5} mol/l という比較的高濃度のエンドセリン-1, 0.1 ml を家兎眼硝子体内に注入することにした. 硝子体容積を 1.7

ml⁶⁾とした場合, 本実験で用いたエンドセリンの硝子体中濃度は 5.6×10^{-7} mol/l に相当する. なお本実験で用いた ERG 測定方法では b 波頂点が急峻なピークを示さない場合があり, b 波潜時が不正確になる恐れがあるため, b 波潜時は検討対象から除外した. 家兎 VEP は典型的な場合 4 個の連続する陽性波, 陰性波からなっていた. N_1 潜時の偏位係数は 1% 以下と非常に再現性が良く, また刺激強度の減弱に対して N_1 潜時の延長が認められ, 本実験で用いた VEP 測定方法により, 比較的鋭敏かつ正確に家兎の視機能測定が可能であった. 眼圧は注入前よりも低下しており, また追加実験として大腿動脈圧を測定し, エンドセリン硝子体内注入による血圧の変化を検討したが, 大腿動脈圧に変化は認められなかった. 従って, 眼圧上昇や血圧低下による二次的な眼循環への影響は無視できると考えられる.

エンドセリン-1 硝子体内注入により網膜動静脈は収縮し, 視神経乳頭は蒼白となった. これらの変化は注入後 10 日間経過しても認められ, 網膜動脈径は注入前の値に回復しておらず, また視神経乳頭蒼白も持続した. 視機能検査の結果からは, 網膜循環障害の指標となる ERG b 波振幅はむしろ増大する傾向を示し, 律動様小波の潜時は延長傾向を示しながらも, 対照と比較して有意な変化は検出できなかった. a 波には一時的ながらも振幅減少および潜時延長が有意に認められ

た。網膜動静脈が著しい収縮を示したのにERGのb波および律動様小波の変化が乏しかった理由のひとつとして、家兎では網膜血管が未発達で、網膜の栄養が主に脈絡膜循環に依存している可能性が考えられた。

エンドセリンの働きは、細胞膜のカルシウムイオンチャンネルを開くことと密接に関係するとされている¹³⁾が、脊髄前根の神経細胞膜のカルシウムイオンの透過性を昂進させ、神経細胞の脱分極をひきおこし、神経ペプチドとしても機能する可能性が考察されている¹⁴⁾。細胞外カルシウムイオン濃度を上げた場合、細胞内カルシウムイオン濃度も上昇し、視細胞の光応答が減弱することが知られている¹⁵⁾。従って、本実験で得られたERG所見にも、カルシウムイオンを介した影響が反映されていることも考えられる。すなわち過分極電位であるa波の振幅は減弱し、脱分極電位であるb波振幅は増大した可能性が考えられた。神経網膜にエンドセリン受容体が存在するか否か、まだ明らかにはされていないが、エンドセリンが網膜に対し神経ペプチドとして作用した場合、ERG所見からはエンドセリンによる網膜循環障害の所見はとらえにくいと考えられる。またERG b波が比較的良好な反応を示した他の理由として、視神経障害によるERGの振幅増大の効果も考えられた¹⁶⁾。

一回の硝子体内注入でVEP頂点潜時の延長が14日間にわたって認められたことは、エンドセリン受容体が後毛様動脈の分枝からなる視神経乳頭血管にも存在し、視神経乳頭の血液循環や、その自動調節機構にエンドセリンが関与している可能性を強く示唆するものと考えられた。また同じ後毛様動脈の分枝である脈絡膜血管にもエンドセリンは作用すると推察される。瞳孔や眼圧に対する効果も10~14日間持続したことから、本実験で用いた濃度のエンドセリン-1は、眼組織に対して約2週間影響を及ぼすと考えられた。これはくも膜下出血後の血管攣縮が2週間程度持続するという臨床経験¹⁷⁾からも妥当な結果と思われる。このような持続的な作用をもつエンドセリンの分泌異常が慢性化した場合、種々の視機能障害をひきおこす原因になりうると考えられた。低眼圧緑内障患者の血中エンドセリン-1値が上昇しているという報告¹⁸⁾もあり、網膜循環だけでなく視神経乳頭循環や脈絡膜循環にも影響を及ぼす可能性を強調したい。今後臨床例での検討も追加し、さらに報告する予定である。

瞳孔など内眼筋に対する影響についても、興味深い所見が得られている。エンドセリン-1注入により瞳孔

は散瞳した後縮瞳した。この縮瞳は散瞳剤が無効であったことから考えて、エンドセリンにより三叉神経終末からsubstance PやVIPなどのペプチドが遊離¹⁴⁾されたためと考えるのが妥当と思われる。また今回直視下での硝子体内注入を試みたため、散瞳後にエンドセリンを注入したが、本操作が初期に見られた散瞳の原因となっている可能性も考えられる。今後屈折、調節、眼圧などに対する作用とともに、ひき続き検討したいと考えている。

本研究の一部は文部省科学研究費補助金奨励研究(A) 03771254の助成を受けた。記して感謝の意を表す。

文 献

- 1) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988.
- 2) MacCumver MW, Jampel HD, Snyder SH: Ocular effects of the endothelins. Abundant peptides in the eye. *Arch Ophthalmol* 109: 705-709, 1991.
- 3) Erickson-Lamy K, Korbmacher C, Schuman JS, Nathanson JA: Effects of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 490-495, 1991.
- 4) Takahashi K, Brooks RA, Kanse SM, Ghatgei MA, Kohnner EM, Bloom SR: Production of endothelin 1 by cultured bovine retinal endothelial cells and presence of endothelin receptors on associated pericytes. *Diabetes* 38: 1200-1202, 1989.
- 5) Chakravarthy U, Archer DB: Endothelin: A new vasoactive ocular peptide. *Br J Ophthalmol* 76: 107-108, 1992.
- 6) 河崎一夫, 望月清文, 米村大蔵, 大野木淳二, 岡山欣彦: 網膜におよぼすルベニシリンナトリウム(Lilacillin®)の影響。家兎in vivo ERGによる検討。日眼会誌 89: 1334-1339, 1989.
- 7) Alm A, Bill A: Ocular circulation. In: Moses RA, et al (Eds): *Adler's Physiology of the Eye*. CV Mosby, St Louis, 183-203, 1987.
- 8) Ye X, Laties AM, Stone RA: Peptidergic innervation of retinal vasculature and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1731-1737, 1990.
- 9) Anderson DR: The optic nerve. In: Moses RA, et al (Eds): *Adler's Physiology of the Eye*. CV Mosby, St Louis, 491-505, 1987.
- 10) 平田結喜緒, 丸茂文昭, 安藤研司: エンドセリン-1

- (ET-1)の特異的ラジオイムノアッセイの確立とヒト血中および尿中ET-1の動態. エンドセリン最新情報. 中外医学社, 東京, 175—179, 1990.
- 11) 北沢克彦: 緑内障クリニック. 金原出版, 東京, 89—90, 1979.
- 12) 坂上 欧, 桐生純一, 竹内 篤, 山本文昭, 本田孔士: エンドセリンの網膜血管に対する作用. 日眼会誌 96: 469—472, 1992.
- 13) Nyborg NCB, Prieto D, Benedito S, Nielsen PJ: Endothelin-1-induced contraction of bovine retinal small arteries is reversible and abolished by nitrendipine. Invest Ophthalmol Vis Sci 32: 27—31, 1991.
- 14) Yoshizawa T, Kimura S, Kanazawa I, Uchiyama Y, Yanagisawa M, Masaki T: Endothelin localize in the dorsal horn and acts on the spinal neurones: possible involvement of dihydropyridine-sensitive calcium channels and substance P release. Neurosci Lett 102: 179—184, 1989.
- 15) 田内雅規, 金子章道: 電氣的応答から見た視細胞の性質. 田沢 豊(編): 眼科 Mook, 14, 眼と電気生理. 金原出版, 東京, 1—12, 1980.
- 16) Miller NR: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 4th ed, vol 1, Williams & Wilkins, Baltimore, 275—276, 1982.
- 17) 茂野 卓: エンドセリンと脳血管攣縮. 実験医学 8: 154—157, 1990.
- 18) 守屋伸一, 杉山哲也, 清水一弘, 濱田 潤, 徳岡 覚, 東 郁郎: 低眼圧緑内障とエンドセリン(ET-1). 眼紀 43: 554—559, 1992.
-