

低分子ヘパリンによるヒアルロン酸ナトリウム 前房内投与後の眼圧上昇の抑制

近藤 寛之, 林 英之, 大島 健司

福岡大学医学部眼科学教室

要 約

ヒアルロン酸ナトリウムを眼内に投与した際の眼圧上昇に対する低分子ヘパリンの抑制効果について検討した。家兎眼の前房水をヒアルロン酸ナトリウムと10国際単位/ml濃度の低分子ヘパリン加眼内灌流液で置換し、僚眼を対照としてヒアルロン酸ナトリウムと眼内灌流液で置換し、経時的に眼圧を比較した。対照眼は処置後6時間を頂点とする眼圧上昇を来したが、低分子ヘパリン投与眼では眼圧上昇は有意に抑制された。また、低分子ヘパリンの濃度を下げた場合、または低分子ヘパリンを

加熱処理した場合には眼圧上昇を来した。低分子ヘパリンは眼内フィブリン析出を抑制する効果が知られており、この作用がヒアルロン酸ナトリウムによる眼圧上昇を抑えることが示唆された。(日眼会誌 98:423-428, 1994)

キーワード：ヒアルロン酸ナトリウム, 眼圧上昇, 低分子ヘパリン, フィブリン

Low Molecular Weight Heparin Inhibits Raised Intraocular Pressure Following Intracameral Administration of Sodium Hyaluronate

Hiroyuki Kondo, Hideyuki Hayashi and Kenji Oshima

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Fukuoka University

Abstract

The effect of low molecular weight (LMW) heparin on increase of intraocular pressure following intracameral administration of sodium hyaluronate (HA) was investigated in rabbit eyes. In each case, the aqueous humor of one eye was replaced with HA and a balanced salt solution (BSS) containing 10.0 IU/ml of LMW heparin, and as a control the aqueous humor of the fellow eye was replaced with HA and BSS containing no LMW heparin. Intraocular pressure was measured for 24 hours following the replacement. As a result, significant increase of intraocular pressure was observed at 6 hours after the injection in the eyes administered HA and BSS. In comparison, no significant increase of intraocular pressure was observed in the eyes injected

with HA and LMW heparin. When the concentration of LMW heparin was less than 2 IU/nl or the LMW heparin was heat-deactivated, the HA-induced increase of intraocular pressure was not inhibited. The results indicated that LWM heparin inhibits increase of intraocular pressure following intracameral administration of HA possibly by an inhibitory effect on intraocular fibrin exudation, and the increase of intraocular pressure is probably associated with interaction between fibrin and HA. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:423-428, 1994)

Key words: Sodium hyaluronate, Intraocular pressure, Low molecular weight heparin, Fibrin

I 緒 言

ヒアルロン酸ナトリウムはグルコサミンとグルクロン酸が交互に重合した高分子多糖であり、高い粘弾性をも

つために白内障手術、角膜移植術をはじめ内眼手術をより安全に行うために欠くことのできない眼科手術補助剤となっている¹⁾。このヒアルロン酸ナトリウムを眼内に投与すると、術後早期に一過性の眼圧上昇を生じる^{2)~5)}。

別刷請求先：814-01 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1 福岡大学医学部眼科学教室 近藤 寛之
(平成5年10月25日受付, 平成5年12月15日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroyuki Kondo, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Fukuoka University, 7-45-1 Nanakuma, Jyonan-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka-ken, 814-01, Japan

(Received October 25, 1993 and accepted in revised form December 15, 1993)

特に、前房内にヒアルロン酸ナトリウムが多量に残った場合には眼圧上昇は著明で遷延する傾向があり、眼圧の対処に苦慮するときがある³⁾。このような眼圧上昇を避けるためには、眼内に残留したヒアルロン酸ナトリウムは洗浄除去すればよいといわれている⁵⁾が、そうすることで眼圧上昇の頻度や程度は減少しても、その危険はなくなるわけではない⁶⁾。また、中にはヒアルロン酸ナトリウムを完全に除去することが困難な症例もあるので、眼圧上昇の問題は今後も検討が必要な課題であると考えられる。

これまで眼圧上昇がどのような機序で起きるのかについては、分子量、粘性などヒアルロン酸ナトリウム製剤自体の性状によると考えられているものの、十分には明らかにされていない。ヒアルロン酸は生体内に広く認められ、組織の形態形成や修復に関与する分子である⁷⁾が、特に眼科手術と関連して、ヒアルロン酸分子とフィブリンあるいはフィブリノーゲン分子とが互いに結合部位をもつ⁸⁾ことが注目されている。Weigel ら⁹⁾によると、創傷治癒の早期にはフィブリンとヒアルロン酸が結合し、ヒアルロン酸-フィブリン複合体が形成される。この複合体は不溶化フィブリンの分子構造を変化させ、炎症細胞の浸潤や移動を促進し、コラーゲンやプロテオグリカンへの置換を促進するなど、創傷治癒を調節する役割を果たすとされている。手術眼を一つの創傷治癒の場と考えれば、手術後にもこのようなヒアルロン酸-フィブリン複合体が形成されている可能性がある。特に、手術侵襲による血液眼槽の障害はフィブリン形成を起しやすいう状態であり¹⁰⁾、前房中に外因性にヒアルロン酸を投与すれば、ヒアルロン酸-フィブリン複合体を来しやすいう条件をそろえることになる。もし、このような複合体が眼圧上昇の原因の一つであるのなら、術後の眼内フィブリン形成が抑制されれば、ヒアルロン酸ナトリウムによる眼圧上昇が結果的に抑えられる可能性がある。

近年開発された血液抗凝固剤に低分子ヘパリンがある。これは従来のヘパリンの低分子分画を精製したものであるが、分子量が小さく、均一化されているために従来のヘパリンと異なる特性をもつ¹¹⁾。通常のヘパリンは、アンチトロンビンIIIを介してXaやトロンビンなどの凝固因子を阻害する¹²⁾。低分子ヘパリンは、抗凝固作用の主体である抗Xa因子作用は従来のヘパリンと変わらないが、分子量が小さいために抗トロンビン作用を失っている。このため、ヘパリンと比べより出血傾向が少ないことが示されている¹³⁾。現在、低分子ヘパリンはこのような利点から、血管内血栓の治療薬や透析薬として用いられている¹¹⁾。眼科領域でも低分子ヘパリンのもつ抗凝固作用は、内眼手術後のフィブリン形成を抑制するのに有効であることが示されており¹⁴⁾、ヘパリンと比べより使いやすい薬剤として臨床への応用が検討されている。我々は、低分子ヘパリンのもつこのような抗フィブリン作用

に注目した。今回、家兎眼を用いて低分子ヘパリンがヒアルロン酸ナトリウム投与後の眼圧上昇を抑止する効果をもつかどうかの実験を行い、眼圧上昇の機序について検討した。

II 実験方法

1. 経時的変化の検討 (実験1)

低分子ヘパリン (フラグミン[®], Kabi Pharmacia 社) は、あらかじめ眼内灌流液 (オベガード[®] MA, 千寿製薬) で10国際単位/mlとなるように希釈し調整した。白色家兎7匹 (体重2.0~2.5 kg) に対して、キシラジン塩酸基 (セラクター[®]), 塩酸ケタミン (ケタラール[®]) 筋肉注射で全身麻酔を行った。片眼の角膜輪部を30 G針で穿刺し前房水を0.2 ml吸引した後に、低分子ヘパリンとヒアルロン酸ナトリウム (ヒーロン[®], Kabi Pharmacia 社) を各々0.1 ml前房内に注入した。他眼は対照として、低分子ヘパリンを含まない眼内灌流液とヒアルロン酸ナトリウムを用いて同様の処置を行った。処置前および処置後2, 4, 6, 12, 24時間目に圧平式眼圧計 (Alcon Applanation Peumotonograph[®]) で眼圧を測定した。眼圧の経時的変動は、Studentのt検定による統計学的検討を行った。

2. 濃度変化、不活化の影響の検討 (実験2)

低分子ヘパリン濃度を10, 5, 2国際単位/mlの濃度に調整した3種類の眼内灌流液と、低分子ヘパリンを100°C, 5分間の加熱処理をした後に10国際単位/mlにした眼内灌流液とを作成した。白色家兎10匹20眼を用い、5匹の一眼とその対眼、他の5匹の一眼とその対眼の4つの群に分け、上記4種類の低分子ヘパリンを用い、実験1と同様の方法で、前房水をヒアルロン酸ナトリウムとともに置換した。実験1では処置後2時間目に眼圧が低下していた例がみられたため、実験2では房水の漏出のないことを確かめるとともに処置直後にも眼圧を測定し、処置前の眼圧と比較し手技による影響を検討した。さらに6時間後に眼圧を測定し、処置前値との比較、4群間の比較をそれぞれStudentのt検定と一元配置分散分析 (Scheffeの方法) を用いて統計学的に検討した。

3. 低分子ヘパリン単独投与での眼圧下降作用の有無の検討 (実験3)

白色家兎3匹に実験1と同様の方法で、0.1 mlの前房水を吸引したのち、一眼には10国際単位/mlの低分子ヘパリンを含む眼内灌流液のみを、他眼は対照として眼内灌流液のみを投与置換した。実験3では処置によるばらつきをさらに減らすために、処置直後の眼圧が処置前と近似するように注入時に眼圧を測定し、注入量を調整した。眼圧は処置直後、2, 4, 6時間後に測定し対照との比較を行った。同時に実験1, 2, 3とも手術用顕微鏡を用いて角膜混濁、フィブリン析出を含む前房所見を経時的に比較観察した。なお実験に際し、全例「動物の

保護及び管理に関する法律」ならびに「実験動物の飼育及び保護等に関する基準」に従って飼育管理をした。

III 結 果

1. 経時的変化の検討

低分子ヘパリン投与眼では処置前と比べ各測定時間で眼圧の上昇はみられなかった。これに対し、対照眼では処置後6時間目に処置前と比べ有意な眼圧上昇(21±6.1 mmHg)を示し、低分子ヘパリン投与眼(11±4.6 mmHg)との間にも有意差を認めた(図1)。

2. 濃度変化, 不活化の影響の検討

各群とも処置前と処置直後の眼圧の間には差がみられなかった。6時間後の眼圧は10, 5, 2国際単位/ml群, 不活化群でそれぞれ17±7.9, 19±8.2, 27±4.3, 26±2.3 mmHgであり、2国際単位/ml群と不活化群では処置前と比べ有意な上昇を示した。また、分散分析でも眼圧上昇のみられた2群と他の2群との間に有意差を認めた(図2)。

3. 低分子ヘパリン単独投与での眼圧下降作用の有無の検討

低分子ヘパリン投与群と対照群の眼圧は処置直後にそれぞれ11.7±1.5, 10.6±2.1 mmHgといった低値をとり、2時間目には15.0±4.6, 13.0±3.7 mmHgと処置前値と同等になり、以後6時間目には8.6±3.8, 9.6±3.1 mmHgと低下傾向を示したが、統計学的には処置前, 処置直後, 2, 4, 6時間後の値に有意差はなく、また低分子ヘパリン群, 対照群間にも有意差はみられなかった(図3)。

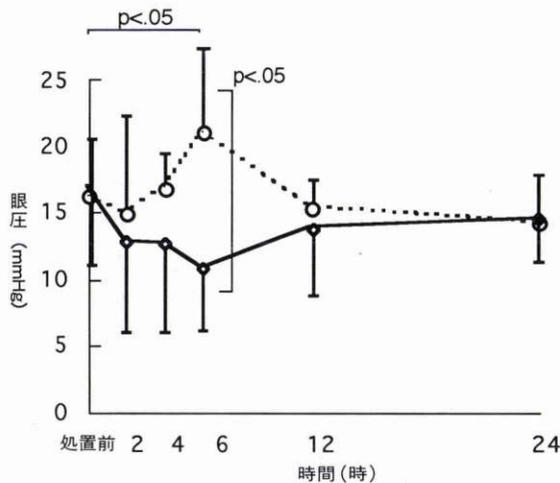


図1 眼圧の経時的変化。

縦軸の眼圧は平均値±標準偏差。対照群の眼圧は6時間後に処置前と比べ有意に上昇し、低分子ヘパリン投与群との間に有意差を認めた (p<0.05, Student の t 検定)。四角: 低分子ヘパリン 丸: 対照

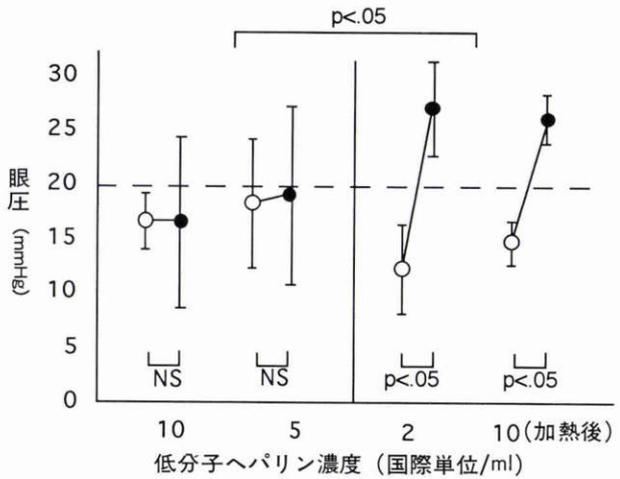


図2 濃度, 不活化の影響。

縦軸の眼圧は平均値±標準偏差。各群とも処置前および処置後6時間値をそれぞれ白丸, 黒丸で示す。2国際単位/ml群と失活化群では処置前と比べ6時間後に有意な上昇を示した(p<0.05, Student の t 検定)。6時間値では一元配置分散分析で差を認め (p<0.05), 10および5国際単位/mlと比べ、2国際単位/ml群および不活化群では推計学的に有意な眼圧上昇であった (p<0.05, Scheffe の方法)。

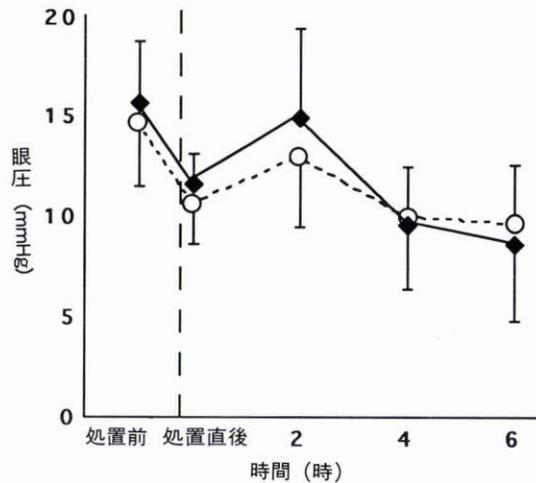


図3 低分子ヘパリン単独投与での眼圧下降作用の有無。

縦軸の眼圧は平均値±標準偏差。処置前, 処置直後, 2, 4, 6時間後の値に有意差はなく、また低分子ヘパリン群, 対照群間にも有意差はみられなかった(一元配置分散分析, Student の t 検定) 黒四角: 低分子ヘパリン 丸: 対照

また、実験1, 2, 3の各眼とも角膜, 前房中には異常所見を認めず、フィブリン塊の析出も認めなかった。

IV 考 按

ヒアルロン酸ナトリウム投与後の眼圧上昇の原因は、ヒアルロン酸ナトリウム分子が直接隅角部を閉塞する⁶⁾¹⁵⁾、あるいは粘度の高さによって房水の流出抵抗が増大する¹⁶⁾など、ヒアルロン酸ナトリウムそのものの性状

に由来するという考えが多いものの、未だにいくつかの不明な点を残している。家兎眼やサル眼にヒアルロン酸ナトリウムを投与すると、眼圧上昇は2～6時間で頂点となり12～24時間で回復する^{16)～20)}が、このような眼圧の推移とヒアルロン酸ナトリウムの隅角部での濃度変化には一致がみられていない²¹⁾。また、巨大分子が隅角を閉塞して眼圧を上昇させるのには、水晶体融解性緑内障の蛋白質に関しては 150×10^6 程度の分子量が必要であるといわれている²²⁾が、内眼手術に用いられるヒアルロン酸ナトリウムの分子量はおおよそ $1.0 \sim 4.0 \times 10^6$ である¹⁾。さらに、ヒアルロン酸ナトリウム分子は線維柱帯や虹彩のヒアルロニダーゼによって分解される²¹⁾ため、眼内での実際の分子量は時間とともに低下していくはずである。このことから、ヒアルロン酸ナトリウムの分子サイズが直接隅角部を閉塞するのに十分であるかは明らかでない。また、ヒアルロン酸ナトリウムの粘度の高さによる流出抵抗の増大を原因にあげる指摘もある。しかし、一方でヒアルロン酸ナトリウムの粘度が高い方が眼圧上昇が小さいという報告¹⁸⁾があること、粘度は分子量と相関する¹⁸⁾ため経時的に減少していくこと、実際にヒアルロニダーゼ存在下に粘度自体は2時間程度で急激に減少すること²³⁾からは眼圧上昇が粘性のみによるものであるとの説明も十分とはいえない。これらのことは、眼圧上昇の原因が単にヒアルロン酸ナトリウム自体の性状によるのではなく、他の要因が関与していることを示唆するものと考えられる。

一方、ヒアルロン酸ナトリウムを投与しなくとも、内眼手術ではフィブリンをはじめとする炎症産物や炎症細胞・赤血球による隅角部の閉塞、炎症によるSchlemm管の浮腫などの房水流出機能の低下によって眼圧は上昇すると考えられている²⁴⁾。特に、隅角部には線溶能があること²⁵⁾は、内眼手術時の眼圧変動についてのフィブリンの関与を示すものと考えられている。実際、虹彩を損傷するなどの侵襲を加えた場合には術後に眼圧上昇を来しやす²⁴⁾が、ヒアルロン酸ナトリウムを投与した場合にも眼内フィブリン析出を誘発すると眼圧上昇の程度が大きくなることが報告されている²⁶⁾。これまでヒアルロン酸ナトリウムを眼内に投与したときの眼圧の変動については多くの臨床報告^{2)～5)27)28)}がある。眼圧の上昇を認めたものが多いが、その時期や程度は様々であり、眼圧上昇を認めなかったという報告²⁷⁾²⁸⁾もある。このような術後眼圧の違いは、ヒアルロン酸ナトリウムの分子量や粘度の違い、吸引洗浄の程度、眼圧を測定した時期が異なるため生じたという解釈がされているが⁴⁾、同時にこのような報告の違いは手術侵襲とそれに対する生体反応の大きさの違いが影響していることをうかがわせる。内眼手術では血液眼柵が障害され、眼内フィブリンが生じやすい環境にある。眼内フィブリンが眼圧上昇を来すこと、フィブリンとヒアルロン酸が結合することは、ヒアルロン酸

ナトリウムによる眼圧上昇にはWeigelら⁹⁾のいうヒアルロン酸-フィブリン複合体が形成されていることが十分考えられる。ヒアルロン酸ナトリウムには起炎性やフィブリン析出作用は少ないとの報告²⁰⁾もあるが、血液房水柵を障害するという指摘²⁹⁾³⁰⁾からは、内眼手術でのヒアルロン酸ナトリウムとフィブリンとの間に相互作用が生じる可能性は高いと思われる。

今回の実験は、このような観点から、眼圧上昇に関するフィブリンの関与を検討したものであるが、結果から低分子ヘパリンはヒアルロン酸ナトリウム投与後の眼圧上昇を抑止することが明らかとなった。この実験だけからは、低分子ヘパリンが実際にどのような機序で眼圧上昇を抑止したかは十分には明らかでない。しかし、低分子ヘパリンが眼内フィブリン析出を抑制すること、また、フィブリン析出を抑止するのに有効な濃度が今回用いた濃度と一致することは、眼内フィブリンの抑止がヒアルロン酸ナトリウム投与後の眼圧上昇を抑えたことを支持する所見と考える。また、実験3で明らかとなったように、低分子ヘパリン自体に直接的な眼圧下降作用がみられなかったことも、このフィブリン抑止による間接的な眼圧上昇抑制効果を裏付けるものと考えられる。しかし、その一方で線溶系を亢進するプラスミンは流出抵抗を減少させるという報告³¹⁾もあり、低分子ヘパリンを含め凝固系に作用する薬剤と流出抵抗との関連については、今後検討を要すると考える。

低分子ヘパリンはヒアルロン酸ナトリウムによる眼圧上昇を抑える手段として、今後臨床への応用が可能であると思われる。今回の結果では、10国際単位/mlでは効果があったが、それ以下の濃度では眼圧上昇の抑止は不十分と思われた。このため、実際に効果を得るためには今回用いたヒアルロン酸ナトリウム、すなわちヒーロン[®]に換算して0.1mlあたり低分子ヘパリン1国際単位をあらかじめ混ぜ合わせるか、または10国際単位/mlの濃度を灌流液に混ぜるのが一つの基準となると思われる。これまで低分子ヘパリン以外に術中に投与して眼内フィブリン析出を抑制する薬剤として、ヘパリン³²⁾、アンチトロンビンIII³³⁾、Annexin V³⁴⁾などの報告があるが、いずれも抗フィブリン作用は抗トロンビン作用につながり、出血傾向を助長することが懸念される。これに対し、抗トロンビン作用の少ない低分子ヘパリンは出血の危険が少なく、臨床応用上での有用性、安全性は高いと考える。今後は毒性の検討を行っていくことで、臨床応用が期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) Balaz EA, Denlinger JL: Clinical use of hyaluronan. In: Whelan J, et al (Eds): The biology of hyaluronan (Ciba Foundation Symposium 143). Wiley, Chichester, 265-289, 1989.
- 2) Pape LG: Intracapsular and extracapsular technique of lens implantation with Healon. Am

- Intraocular Implant Soc J 6: 342—343, 1980.
- 3) **Lazenby GW, Brooker G**: The use of sodium hyaluronate (Healon) in intracapsular cataract extraction with insertion of anterior chamber intraocular lenses. *Ophthalmic Surg* 12: 646—649, 1981.
 - 4) **Barron BA, Busin M, Page C, Bergsma DR, Kaufman HE**: Comparison of the effect of Viscoat and Healon on postoperative intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 100: 377—384, 1985.
 - 5) **Næser K, Thim K, Hansen TE, Degn T, Madsen S, Skov J**: Intraocular pressure in the first days after implantation of posterior chamber lenses with the use of sodium hyaluronate (Healon). *Acta Ophthalmol* 64: 330—337, 1986.
 - 6) **Berson FG, Patterson MM, Epstein DL**: Obstruction of aqueous outflow by sodium hyaluronate in enucleated human eyes. *Am J Ophthalmol* 95: 668—672, 1983.
 - 7) **Laurent TC**: Introduction. In: Whelan J, et al (Eds): *The biology of hyaronan* (Ciba Foundation Symposium 143). Wiley, Chichester, 1—5, 1989.
 - 8) **LeBoeuf RD, Raja RH, Fuller GM, Weigel PH**: Human fibrinogen specifically binds hyaluronic acid. *J Cell Biol* 261: 12586—12592, 1986.
 - 9) **Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD**: A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theor Biol* 119: 219—234, 1986.
 - 10) **Miyake K, Maekubo K, Miyake Y, Nishi O**: Pupillary fibrin membrane. A frequent early complication after posterior chamber lens implantation in Japan. *Ophthalmology* 96: 1228—1233, 1989.
 - 11) **Holmer E**: Low molecular weight heparin. In: Lane DA, et al (Eds): *Heparin. Chemical and biological properties clinical applications*. Edward Arnold, London, 575—595, 1989.
 - 12) **Hirsh J**: Heparin. *N Engl J Med* 324: 1565—1574, 1991.
 - 13) **Holmer E, Mattsson C, Nisson S**: Anticoagulant and antithrombotic effects of heparin and low molecular weight heparin fragments in rabbits. *Thrombosis Res* 25: 475—485, 1982.
 - 14) **Iverson DA, Katsura H, Hartzer MK, Blumenkranz MS**: Inhibition of intraocular fibrin formation following infusion of low-molecular-weight heparin during vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 109: 405—409, 1991.
 - 15) **Hein SR, Keates RH, Weber PA**: Elimination of sodium hyaluronate-induced decrease in outflow facility with hyaluronidase. *Ophthalmic Surg* 17: 731—734, 1986.
 - 16) 谷島輝雄, Ando EK, 松原正男, 水流忠彦, 上野則夫, 山内秀泰: ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) に関する実験的研究—猿眼眼圧, 角膜厚, 角膜内皮, 及び隅角線維柱帯内皮に及ぼす影響—. *日眼会誌* 89: 391—400, 1985.
 - 17) **MacRae SM, Edelhauser HF, Hyndiuk RA, Burd EM, Schultz RO**: The effect of sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, and methylcellulose on the corneal endothelium and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 95: 332—341, 1983.
 - 18) **Shurbert HD, Delinger JL, Balas EA**: Exogenous Na-hyaluronate in the anterior chamber of the owl monkey and its effect on the intraocular pressure. *Exp Eye Res* 39: 137—152, 1984.
 - 19) **Glasser DB, Matsuda M, Edelhauser HF**: Comparison of the efficacy and toxicity of intraocular pressure response to viscous solutions in the anterior chamber. *Arch Ophthalmol* 104: 1819—1824, 1986.
 - 20) 宮田和典, 石田耕一, 村尾元成, 谷島輝雄: ヒアルロン酸ナトリウムの安定性に関する研究. *日眼会誌* 92: 1705—1711, 1988.
 - 21) **Miyauchi S, Iwata S**: Biochemical studies on the use of sodium hyaluronate in the anterior eye segment. II. The molecular behavior of sodium hyaluronate injected into anterior chamber of rabbits. *Current Eye Res* 3: 611—617, 1984.
 - 22) **Epstein DL, Jedziniak JA, Grant WM**: Identification of heavy-molecular-weight soluble protein in aqueous humor in human phacolytic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 398—402, 1978.
 - 23) **Lang E, Mark D, Miller FA, Miller D, Wik O**: Shear flow characteristics of sodium hyaluronate. Relationship to performance in anterior segment surgery. *Arch Ophthalmol* 102: 1079—1082, 1984.
 - 24) **Shields MB**: *Textbook of glaucoma*. William Wilkins, Baltimore, 334—358, 1987.
 - 25) **Pandolfi M, Kwaan HC**: Fibrinolysis in the anterior segment of the eye. *Arch Ophthalmol* 77: 99—104, 1967.
 - 26) 恩田 健, 徳田芳浩, 内海栄一朗, 石橋達朗, 永原國宏, 吉富文昭: t-AMCHA (トラネキサム酸)を使用した家兎 IOL 移植術. *眼科手術* 6: 337—340, 1992.
 - 27) **Miller D, Stegman R**: Use of sodium hyaluronate in human IOL implantation. *Ann Ophthalmol* 13: 811—815, 1981.
 - 28) **Percival SPB**: Sodium hyaluronate in cataract and intraocular lens surgery. *Trans Ophthalmol Soc UK* 103: 254—262, 1983.
 - 29) 三宅謙作, 水野勝義: Healon (sodium Hyaluronate) と血液房水柵. *眼臨* 80: 1347—1349, 1986.
 - 30) 釣巻 穰, 清水昊幸: 残留ヒアルロン酸ナトリウム製剤の後房レンズ挿入術後フレアーに及ぼす影響. *日眼会誌* 95: 570—574, 1991.
 - 31) **Pandolfi M**: Fibrinolysis and outflow resistance in the eye. *Am J Ophthalmol* 64: 1141—1148, 1967.
 - 32) **Johnson RN, Balyeat E, Stern WH**: Heparin prophylaxis for intraocular fibrin. *Ophthalmology* 94: 597—601, 1987.
 - 33) 木村 実, 江口秀一郎, 新家 真, 赤星隆幸, 幸田富士子: 白内障術後の前房内フィブリン発生, 家兎眼

