

エンドセリン-1 球結膜下投与の家兎眼圧に及ぼす影響

野々山智仁¹⁾, 武井 一夫²⁾, 佐藤 剛³⁾, 宮内 卓⁴⁾, 後藤 勝年⁵⁾, 本村 幸子²⁾

¹⁾日立製作所日立総合病院眼科, ²⁾筑波大学臨床医学系眼科

³⁾筑波大学付属病院眼科, ⁴⁾筑波大学臨床医学系内科, ⁵⁾筑波大学基礎医学系薬理

要 約

血管内皮細胞で合成され、強力な血管収縮作用を持つエンドセリン-1 (ET-1) が上強膜血管系に作用した場合の影響を検討するために ET-1 3, 10, 30, 100, 300, 1,000 pmol を球結膜下投与し、マンメーターで眼圧を測定した。10 pmol 以上の ET-1 投与後、一過性の眼圧上昇が認められた。ET-1 各用量投与時の眼圧最大上昇率は、それぞれ $14.9 \pm 0.9\%$ (平均値 \pm 標準誤差), $43.5 \pm 9.5\%$, $40.8 \pm 7.5\%$, $46.9 \pm 9.8\%$, $84.1 \pm 22.6\%$ であった。また、ET-1 1,000 pmol を球結膜下投与し、眼圧および眼球脈波を経時的に測定した。ET-1 投与後 22.7 \pm 9.2 分をピークとする急速な眼圧上昇、下降が認められた。眼球脈

波振幅は眼圧上昇時に増大し、下降開始と同時に減少した。一過性の眼圧上昇は房水流出抵抗の増加により、また、眼圧下降は房水流出抵抗の減弱と脈絡膜、毛様体血流の低下によると考えられた。ET-1 球結膜下投与時の上強膜血管系への作用が房水流出率、眼内血流量に大きな影響を及ぼすと考えられた。(日眼会誌 99: 1133-1139, 1995)

キーワード: エンドセリン-1, 眼圧, 眼球脈波, 球結膜下投与, 家兎

The Effect of Subconjunctival Injection of Endothelin-1 on Intraocular Pressure in the Rabbit

Tomohito Nonoyama¹⁾, Kazuo Takei²⁾, Tsuyoshi Sato³⁾,
Takashi Miyauchi⁴⁾, Katsutoshi Goto⁵⁾ and Sachiko Hommura²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Hitachi General Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

³⁾Department of Ophthalmology, University Hospital of Tsukuba

⁴⁾Department of Internal medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

⁵⁾Department of Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba

Abstract

Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoconstrictive peptide produced in part by vascular endothelial cells. In order to investigate its effects on the episcleral vascular system and intraocular pressure (IOP), we injected ET-1 (3, 10, 30, 100, 300, 1,000 pmol) into the subconjunctival space of rabbits and measured IOP with a manometer. Injection of a dose higher than 10 pmol caused a transient increase of IOP. Mean maximum elevation rate of IOP for each dose of ET-1 was $14.9 \pm 0.9\%$, (mean \pm standard error) $43.5 \pm 9.5\%$, $40.8 \pm 7.5\%$, $46.9 \pm 9.8\%$, and 84.1 ± 22.6 . Next, we injected 1,000 pmol into the subconjunctival space, and continuously measured IOP and ocular pulse pressure with a manometer. IOP increased rapidly after ET-1 injection. Maximal increase of IOP was observed at 22.7 ± 9.2 min after ET-1 injection, and IOP decreased after the peak.

The ocular pulse pressure increased with IOP elevation and decreased with the IOP reduction. We speculated that the transient elevation of IOP was caused by increase of aqueous outflow resistance, and the decrease of IOP was caused by decrease of aqueous outflow resistance and decrease of blood flow in the ciliary body and the choroid. This strongly suggests that subconjunctival injection of ET-1 could have a large effect on the episcleral vascular system, aqueous outflow, and blood flow in the ciliary body and the choroid. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 1133-1139, 1995)

Key words: Endothelin-1, Intraocular pressure, Ocular pulse pressure, Subconjunctival injection, Rabbit

別刷請求先: 305 茨城県つくば市天王台1-1-1 筑波大学臨床医学系眼科 本村 幸子
(平成6年12月20日受付, 平成7年6月13日改訂受理)

Reprint requests to: Sachiko Hommura, M.D. PhD. Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba. 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305, Japan
(Received December 20, 1994 and accepted in revised form June 13, 1995)

I 緒 言

エンドセリン-1(endothelin-1, ET-1)は、1988年に柳沢ら¹⁾によりブタ大動脈内皮細胞の培養液から分離、精製されたペプチドであり、今日までに強力な持続性の血管収縮作用をはじめとした循環系作用以外にも、神経系、非血管平滑筋、内分泌系などに対する作用や細胞増殖作用など様々な薬理作用を持つことが報告²⁾されている。眼内においても、ET-1が虹彩、毛様体、脈絡膜、網膜に高濃度に存在³⁾、また合成され⁴⁾、ET-1受容体が角膜内皮、虹彩、毛様体、脈絡膜、網膜に分布することが知られている⁵⁾。眼球に対する作用としては、摘出されたブタ虹彩平滑筋に対する収縮作用や⁶⁾、家兎硝子体内投与による網膜血管への強力、かつ持続的な収縮作用⁷⁾などが知られている。

ET-1の眼圧に対する作用は、家兎硝子体内へのET-1投与で、低濃度では持続する眼圧下降を、高濃度では投与直後の一過性の眼圧上昇後に眼圧下降を示す2相性の変化を示すとの報告⁸⁾⁹⁾がある。しかし、これまでのET-1の眼圧に対する作用の報告は、前房内や硝子体内といずれも眼内への投与であり、ET-1の眼球外からの投与が眼圧にいかなる影響を及ぼすかの報告はない。一方、上強膜静脈は房水流出の約90%を占めるとされる経Schlemm管流出路の最終経路であり、上強膜静脈圧上昇により眼圧上昇が惹起することが知られている¹⁰⁾。強力な血管収縮作用を持つET-1の球結膜下投与は上強膜血管系に最も強く作用すると考えられ、上強膜静脈圧、ひいては眼圧に大きな影響を及ぼすことが予想される。今回我々は、眼球外からのET-1投与が眼圧にいかなる影響を及ぼすかを検討するため、球結膜下にET-1を投与し、眼圧ならびに眼球脈波を測定したので報告する。

II 実験方法

1. 実験動物

実験には、体重2~3kgの白色家兎を雌雄の別なく使用した。実験はウレタン(1.5g/kg)による静脈麻酔下で行った。

2. 使用薬物

ET-1(日本ペプチド研究所)を眼内灌流液(オベガードMA[®])により 6×10^{-8} 、 2×10^{-7} 、 6×10^{-7} 、 2×10^{-6} 、 6×10^{-6} 、 2×10^{-5} Mに希釈し使用した。

3. ET-1投与方法ならびに眼圧測定方法

1) ET-1投与量と平均眼圧ならびに平均眼圧最大上昇率の用量反応曲線の作成

各濃度のET-1 50 μ l(用量として、それぞれ3, 10, 30, 100, 300, 1,000 pmol)を29 G 針付1 ml 注射筒(テルモ社製)で、角膜輪部から2 mm 離れた位置で、右眼投与時には11~10時に、左眼投与時には1~2時に針を刺入し、球結膜下に投与した。眼圧は、右眼では2時30分、左眼で

は10時30分の位置から圧トランスデューサーに接続した27 G 針を前房内に刺入し、針先端を瞳孔中央に留置したマンメーター(AP-620 G, 日本光電社製)で測定した。

2) 高用量のET-1投与による眼圧の経時的変化の測定

2×10^{-5} MのET-1 50 μ l(用量として1,000 pmol)を1)と同様に球結膜下に投与し、マンメーターで投与後3時間まで眼圧(n=6)、眼球脈波(n=4)を測定した。対照として眼内灌流液50 μ lを僚眼の球結膜下に投与し、マンメーターで測定した(n=6)。

4. 眼圧および眼球脈波の解析

眼圧変化率、最大上昇率、最大下降率をそれぞれ

眼圧変化率 = [(t分後の眼圧 - 投与前の眼圧) / 投与前の眼圧] \times 100

眼圧最大上昇率 = [(最高眼圧 - 投与前の眼圧) / 投与前の眼圧] \times 100

眼圧下降率 = [(最高眼圧 - t分後の眼圧) / (最高眼圧 - 投与前の眼圧)] \times 100

の式により求めた。

眼球脈波は連続した5つの脈波のpeak to peakの値の平均値を求めた。

5. 統計学的解析法

すべての測定値は平均値 \pm 標準誤差で示した。平均値の有意差の判定はt検定により、危険率5%未満を有意とした。

III 結 果

1. ET-1投与量と平均眼圧ならびに平均眼圧最大上昇率の用量反応曲線

実験結果を表1に示す。球結膜下へのET-1 3 pmolの投与では眼圧に変化は認められなかった。10 pmol以上の球結膜下投与では投与後30分以内に最大となる一過性の眼圧上昇が認められた。ET-1 10 pmol, 30 pmol, 100 pmol, 300 pmol, 1,000 pmolの投与において、それぞれ $14.9 \pm 0.9\%$ (平均値 \pm 標準誤差) (ET-1投与から最大上昇までの平均時間 9.8 ± 1.8 分), $43.5 \pm 9.5\%$ (12.8 ± 2.7 分), $40.8 \pm 7.5\%$ (26.5 ± 6.2 分), $46.9 \pm 9.8\%$ (23.8 ± 6.7 分), $84.1 \pm 22.6\%$ (22.6 ± 3.8 分)の平均眼圧最大上昇率を示した。ET-1投与量と眼圧最高値の用量反応曲線を図1、ET-1投与量と平均眼圧最大上昇率の用量反応曲線を図2に示す。ET-1投与が高用量になるほど眼圧、眼圧最大上昇率ともに高値を示し、用量依存性を示した。

2. 高用量(1,000 pmol)のET-1投与による眼圧の経時的変化

ET-1 1,000 pmol投与群では投与直後からの眼圧上昇を示し、ET-1投与後20分には最高眼圧 27.3 ± 2.1 mmHg(最大上昇率 $68.2 \pm 24.6\%$)を示した。その後、眼圧は急速に下降したが、40分までは対照群と比べ有意な

表 1 エンドセリン-1(ET-1)投与量と最高眼圧, 眼圧変化率, 最高眼圧到達時間

ET-1 投与量	眼数	Po (mmHg)	Pmax (mmHg)	眼圧変化率 (%)	Tmax (分)
10 p	4	18.0±2.27	20.6±2.48	14.9±0.9	9.8±1.8
30 p	4	17.0±1.58	27.8±3.59	43.5±9.5	12.8±2.7
100 p	4	17.8±0.25	25.0±1.47	40.8±7.5	26.5±6.2
300 p	4	18.5±1.85	26.8±1.70	46.9±9.8	23.8±6.7
1,000 p	6	17.0±1.50	30.3±2.80	84.1±22.6	22.6±3.8

(平均値±標準誤差)

Po : ET-1 投与前の眼圧, Pmax : 最高眼圧, Tmax : 最高眼圧到達時間

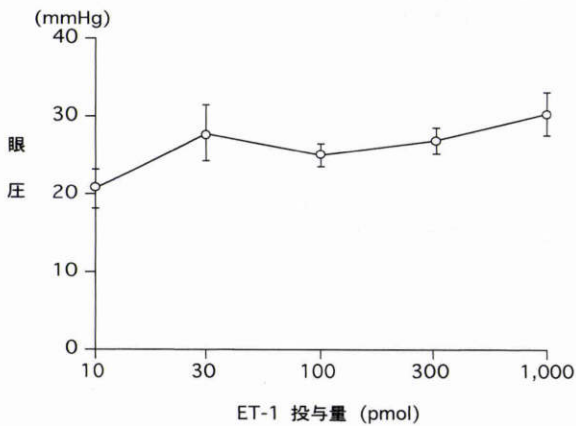


図 1 エンドセリン-1(ET-1)投与量と最高眼圧. 10, 30, 100, 300 pmol は n=4, 1,000 pmol は n=6 □ : 平均値±標準誤差

上昇であった. 80 分以降は対照群に比べ眼圧は低下する傾向が認められた(図 3). ET-1 投与群と対照群との比をグラフに示したものを図 4 に示す. 70 分以降, ET-1 投与群では対照群に対し急激に眼圧が下降し, 対照群に比べ低くなることが示された. 眼圧最高値時を基点とした

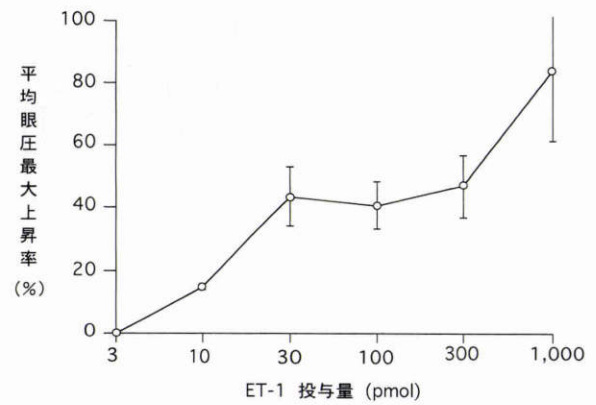


図 2 ET-1 投与量と平均眼圧最大上昇率. 3, 10, 30, 100, 300 pmol は n=4, 1,000 pmol は n=6 □ : 平均値±標準誤差

眼圧下降率の変化を図 5 に示す. 眼圧下降は, 眼圧下降開始直後に急激に下降し, ほぼ 1 時間で平衡値に達し, 2 時間以上持続した. 肉眼による観察では, 結膜血管は ET-1 投与直後から速やかに収縮し, 球結膜は蒼白となった. 血流は ET-1 投与約 30 分後から認められた. 傍眼の球結膜血管に変化は認められなかった.

眼球脈波の経時変化を図 6 に示す. 眼球脈波振幅は投与直後から増大し, 投与後 10 分後, 20 分後には対照群と比較し有意に増大し(p<0.05), 投与 20 分後には最大(0.71±0.14 mmHg)となった. その後, 眼圧と同様に減少を示し 60 分以降低値が持続した. また, 眼球脈波と眼圧の比の経時変化を図 7 に示す. この比は眼球脈波と同様に投与直後から増大し, 20 分後から減少する傾向が認められたが, 対照群との間に有意差はなかった.

IV 考 按

ET-1 の眼圧に対する影響の解析は, これまで主に ET-1 を前房内や硝子体内に投与することにより行われ

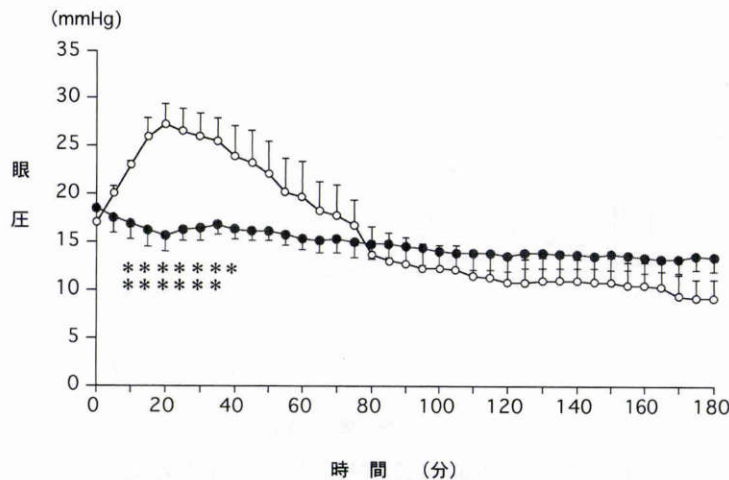


図 3 ET-1 1,000 pmol 投与時の経時的眼圧変化. n=6 ○ : ET 投与群 ● : 対照群 (平均値±標準誤差) ** : p<0.01 * : p<0.05

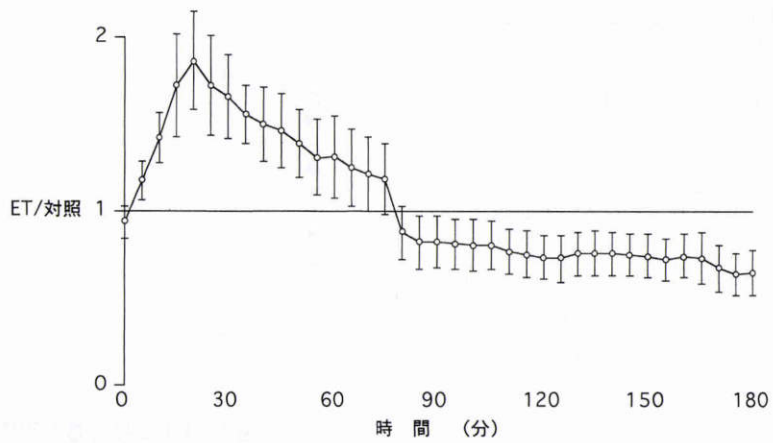


図4 ET-1 1,000 pmol 投与時の経時的眼圧変化。
n=6 対照群との比で表示 ◯ : 平均値±標準誤差

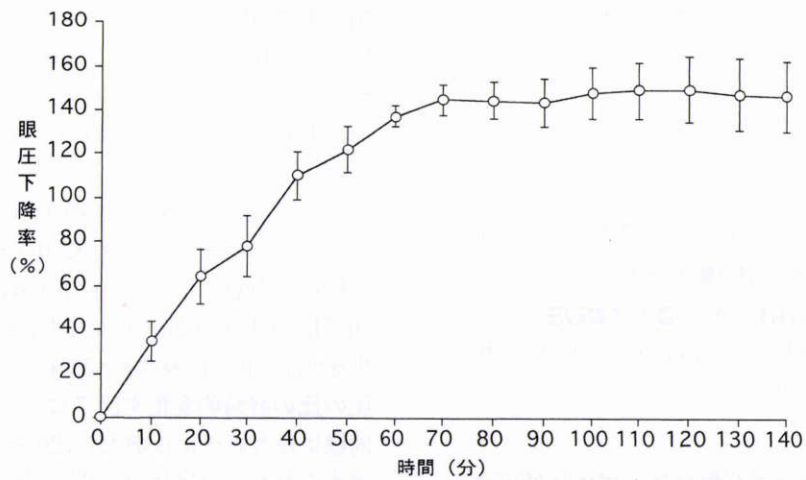


図5 ET-1 1,000 pmol 投与時の眼圧下降率の経時的変化。
n=6 ◯ : 平均値±標準誤差

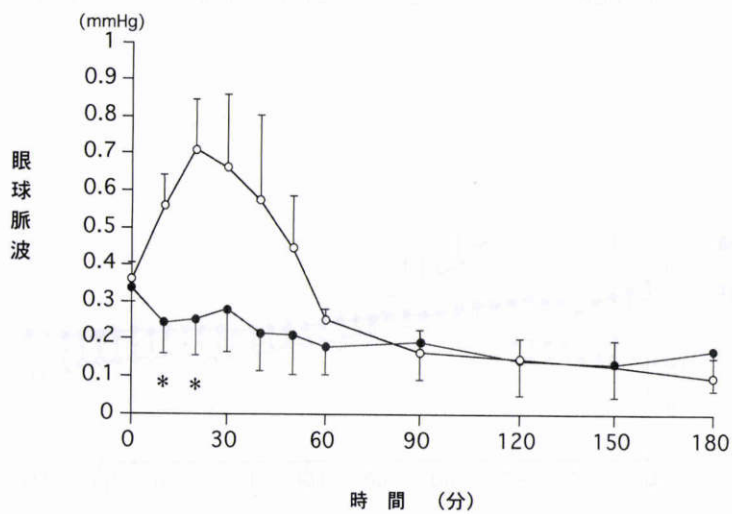


図6 ET-1 1,000 pmol 投与時の眼球脈波の経時的変化。
n=4 ◯ : ET 投与群 ● : 対照群 (平均値±標準誤差) * : p<0.05

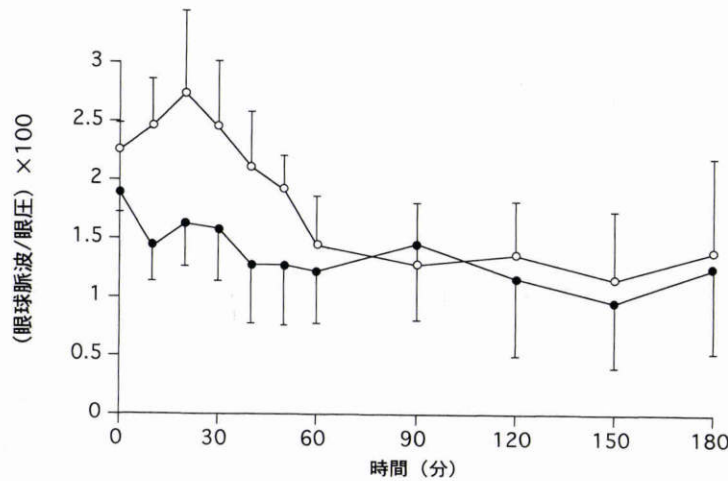


図7 ET-1 1,000 pmol 投与時の(眼球脈波/眼圧)×100の経時的变化。
n=4 ○: ET 投与群 ●: 対照群 (平均値±標準誤差)

ている。MacCumber ら⁹⁾は家兎前房内に生理食塩水 10 μ l に溶解した 2.5 μ g の ET-1 を投与し、投与後 24 時間に $43 \pm 10\%$ の眼圧下降が認められ、眼圧下降は 7~14 日持続したと報告している。しかし、眼圧下降時に房水流出率に有意な変化はなく、眼圧の下降は房水流出率の増加によるものではないと結論づけている。Erickson-Lamy ら¹¹⁾はサル前房内に前房内濃度が 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} M になるように ET-1 を投与し、用量依存的に房水流出率の増加と近視化がみられることを報告し、房水流出率の増加に毛様体筋の収縮が関与するとしている。Granstam ら¹²⁾は、ET-1 4 pmol の家兎前房内投与では $17 \pm 2 \sim 54 \pm 3$ mmHg の眼圧上昇が見られ、投与後 13 ± 0.5 分で最高値を示したと報告している。さらに、この眼圧上昇は用量依存的な傾向を示し、マイクロスフェア法により毛様体、虹彩の血流量は上昇したとしている。この眼圧上昇をはじめとする変化は、プロスタグランジン投与前処置により阻害されたことからアラキドン酸代謝産物の関与を示唆している。さらに、彼らはネコ硝子体内への ET-1 0.4 nmol の投与では網膜血流は減少したが、眼圧と脈絡膜、毛様体、虹彩における血流量に変化はなかったと報告している。また、ネコ前房内への ET-1 0.04, 0.4, 4 nmol の投与においては、眼圧に有意な変化はなかったと報告している。そして、家兎前房内への ET-1 投与時の眼圧上昇とこの結果を比較し、ET-1 の房水流出路に対する作用に種差があるとしている¹³⁾。一方、清水ら⁸⁾は、家兎硝子体内に ET-1 を投与し眼圧を測定している。彼らは、ET-1 10^{-5} M 10 μ l の投与後 90 分をピークとした一過性の眼圧上昇とそれ以降の急激な眼圧下降がみられること、 10^{-6} M 10 μ l 投与では投与直後から眼圧下降を示し、少なくとも 6 時間以上に及ぶことなどを報告している。眼圧変動の機序として C 値に有意な変動がなかったことと、フルオロフォトメトリーにより房水流量減少が起こったことにより、毛様体に分布する血管

が ET-1 の血管平滑筋収縮作用により収縮し、房水産生量が減少したため、眼圧が下降したと考察している。岡田ら⁹⁾も家兎硝子体内に直接 ET-1 を投与している。彼らも ET-1 10^{-4} , 10^{-5} M 各 20 μ l の投与での投与後 0.5~2 時間にわたる一過性の眼圧上昇と、その後の眼圧下降を報告している。また、 3×10^{-6} , 10^{-6} M 各 20 μ l の投与では眼圧下降のみが認められたと報告している。その機序として、眼圧上昇はアラキドン酸代謝産物、特に PGE₂ の作用によるもの、眼圧下降は房水流量の低下であるとしている。

以上のごとく、実験動物、投与方法の違いにより ET-1 の眼圧に対する影響は様々であり、いかなるメカニズムで房水の産生、流出に作用するのかの詳細は未だ不明である。今回我々は、眼球外からの ET-1 投与が眼圧にいかなる影響を与えるのかを検討するために ET-1 の球結膜下投与を行った。我々が求めた ET-1 の球結膜下投与量と眼圧および眼圧最大上昇率との用量反応曲線から、眼圧と眼圧最大上昇率は用量依存的に上昇することが示された。また、高用量の ET-1 の球結膜下投与により、投与後約 20 分をピークとして眼圧上昇から急速に眼圧下降に転ずる変動が認められた。

これまでに我々は、ET-1 の網膜血管に対する作用を *in vivo* において検討するため、家兎後部硝子体内に ET-1 を投与し、網膜血管径を計測し報告⁷⁾している。その結果、ET-1 3 pmol の低用量から網膜血管は収縮を示し、中用量 ET-1 (10 pmol) 投与時に血管攣縮、分節状収縮を示すこと、また、高用量 ET-1 (100 pmol) 投与後 1 分以内で網膜血管は完全に閉塞し、血流再開には静脈では 28 ± 11 分、動脈では 54 ± 1 分を要することを報告した。ET-1 の球結膜下投与では、上強膜血管系への直接作用と強膜を貫いてぶどう膜に至る前毛様体動脈の毛様小枝を介して眼内に移行し、作用を及ぼすいわば間接作用を考慮することが求められる。しかし、後者については毛様

小枝も著明な収縮を起こすことから、眼内に移行する ET-1 量は極めて微量と考えられ、前者の直接作用が主たるものといえよう。今回の実験では球結膜下に直接 ET-1 を投与したため、ET-1 の作用は上強膜血管系に最も速やか、かつ強力に作用したと考えられる。ET-1 球結膜下投与後の一過性眼圧上昇時の眼圧最大上昇率は高用量になるほど増加する傾向が示された。また、一過性眼圧上昇とそれに引き続く眼圧下降開始時間は、網膜静脈の血管外投与における静脈の血流再開時間にほぼ一致している。このことから、今回の実験における一過性の眼圧上昇は、房水流出路である上強膜静脈系へ ET-1 の作用が及び、上強膜静脈の収縮により、房水流出抵抗が増加したために眼圧上昇が惹起されたと考えられた。サクシオンカップ法における上強膜静脈途絶解除後の眼圧下降率はトノグラフィーによる房水流出率に有意に正の相関を示すとされる¹⁴⁾。今回の実験で認められた一過性眼圧上昇後に引き続いて起こる眼圧下降は、眼圧下降率が眼圧下降開始後急速に低下していることから、房水流出率が急速に増大したと考えられる。すなわち、上強膜静脈の収縮の解除による房水流出抵抗の減少による眼圧下降と考えられた。そのために眼圧下降開始直後の眼圧下降速度は大きく、時間経過とともに下降速度は次第に緩やかになる眼圧下降を示したものと考えられた。また、白色家兎毛様体への血流は、主として長後毛様体動脈の分枝によると報告¹⁵⁾されている。上強膜血管系に遅れて出現すると考えられる結膜下投与 ET-1 による長後毛様体動脈系の血管収縮に、前毛様体動脈の毛様小枝の持続的収縮も加わり、毛様体血流の低下による房水産生の低下が惹起され、眼圧下降の要因になったと考えられた。

眼球脈波は心拍動に対応して発生し、総眼内血流の90%以上を占める脈絡膜血流を反映するとされている。また、正常者では、サクシオンカップによる上強膜静脈の途絶により眼圧を上昇させた場合、眼圧が高値になるに従い眼球脈波振幅が減少することが知られている。また、内頸動脈狭窄症のような眼動脈系への血流障害がある場合、眼圧が低値な場合においても眼球脈波振幅は小さく、眼圧の上昇によっても眼球脈波の振幅は増加しないとされている¹⁶⁾。今回測定した ET-1 1,000 pmol 球結膜投与時の眼球脈波の振幅は、眼圧最高値時には投与前に比べ有意に増加しており、サクシオンカップ法での眼圧上昇時とは異なり、眼圧上昇時には脈絡膜血流量が増加したと考えられる。これは上強膜静脈の収縮による眼圧上昇に対し何らかの機序が働き、代償的に脈絡膜血流量が増加したと考えられた。加えて、眼圧上昇中には記録された眼球脈波が眼圧下降開始とほぼ同時に減弱し、眼圧下降後も眼球脈波振幅の回復は認められなかった。これより眼圧下降時には脈絡膜血流量も低下していると考えられた。これは一過性の眼圧上昇後の眼圧下降機序の1つとして示した、長後毛様体動脈の収縮による毛様体・脈絡膜

血流量の低下と、それに引き続く房水産生量の低下の関与を指示するものと考えられた。また、球後方向に拡散した ET-1 が短後毛様体動脈をも収縮させ、脈絡膜血流低下に関与する可能性も考えられた。

今回の ET-1 球結膜下投与で認められた眼圧の変動は、ET-1 硝子体内投与時に認められる眼圧の2相性変動と類似している点もあるが、球結膜下投与と硝子体内投与では、速やかに血管平滑筋を収縮するとされる ET-1 の投与後早期の作用部位には差があり、眼圧変動の機序にも差違があると考えられる。眼球外から投与した ET-1 の眼内移行については、前述のごとく極めて微量と推測されるものの、未だ不明であり、今後の検討課題と思われる。

ET-1 の球結膜下投与は眼圧、眼内循環に影響を及ぼすことがわかり、ET-1 が眼圧の制御に関与している可能性が示唆された。また、ET-1 の球結膜下投与は、上強膜血管系の可逆的な化学的遮断を惹起し得ると考えられることから、眼圧、眼微小循環の調節機構の研究に有用であると考えられた。

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) Yanagisawa M, Masaki T: Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol Sci* 10: 374—378, 1989.
- 3) MacCumber MW, Jampel HD, Snyder SH: Ocular effect of the endothelins. Abundant peptide in the eye. *Arch Ophthalmol* 109: 705—709, 1991.
- 4) MacCumber MW, Ross CA, Glaser BM, Snyder SH: Endothelin: Visualization of mRNAs by *in situ* hybridization provides evidence for local action. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 7285—7289, 1989.
- 5) Koseki C, Imai M, Hirata Y, Yanagisawa M, Masaki T: Autoradiographic distribution in rat tissues of binding sites for endothelin: a neuropeptide? *Am J Physiol* 256: R858—R866, 1989.
- 6) Geppetti P, Patacchini R, Meini S, Manzini S: Contractile effect of endothelin on isolated iris sphincter muscle of the pig. *Eur J Pharmacol* 168: 119—121, 1989.
- 7) 佐藤 剛, 武井一夫, 野々山智仁, 宮内 卓, 後藤勝年, 本村幸子: エンドセリン-1 の家兎網膜血管に対する収縮作用. *日眼会誌* 97: 683—689, 1993.
- 8) 清水一弘, 杉山哲也, 小嶋祥太, 守屋伸一, 奥 英弘, 東 郁郎: エンドセリンの眼圧に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 10: 1167—1170, 1993.
- 9) 岡田和正, 杉山和久, Sabbir RH, 谷口 徹, 北澤克明: エンドセリン-1 の硝子体内投与後に生じる眼圧の二相性変動について. *日眼会誌* 98: 935—941, 1994.

- 10) **Jorgensen JS, Guthoff R**: The role of episcleral venous pressure in the development of secondary glaucomas. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 193: 471—475, 1988.
 - 11) **Erickson-Lamy K, Korbmacher C, Schuman JS, Nathanson JA**: Effect of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 492—495, 1991.
 - 12) **Granstam E, Wang L, Bill A**: Effects of endothelins (ET-1, ET-2 and ET-3) in the rabbit eye; role of prostaglandins. *Eur J Pharmacol* 194: 217—223, 1991.
 - 13) **Granstam E, Wang L, Bill A**: Ocular effects of endothelin-1 in the cat. *Curr Eye Res* 11: 325—332, 1992.
 - 14) **Galin MA, Baras I, Nano H, Caverio R**: A comparison of tonography and suction. *Arch Ophthalmol* 70: 202—208, 1963.
 - 15) **Dueker D, Kier E, Rothman S**: Microangiography of the rabbit eye. *Invest Ophthalmol* 13: 543—547, 1974.
 - 16) **Schilder P**: Ocular blood flow changes with increased vascular resistance external and internal to the eye. *Acta Ophthalmol* 67: 19—23, 1989.
-