

## グルタミン酸受容体拮抗剤 dextromethorphan による剝離網膜機能の維持

後藤 寿裕

岩手医科大学眼科学教室

### 要 約

剝離網膜の虚血障害に対してのN-methyl-D-aspartate受容体拮抗剤であるdextromethorphan (DEX)の効果を検討するために、DEXを投与した家兎の剝離網膜から光刺激に対する電気応答(trans-retinal electroretinogram: TR-ERG)を記録した。実験1として、約0.1 mlの0.1% DEXを網膜下腔に注入して直径8 mmの網膜剝離を作成した。対照群にはDEXの代わりにハンクス液を同量注入した。実験2として、0.1% DEXの0.1 mlを網膜直上の硝子体内に滴下後、その部の網膜下にハンクス液を約0.1 ml注入して同様の網膜剝離を作成した。対照群にはDEXの代わりに生理食塩水を使用した。実験1では、対照群のTR-ERG・b波の振

幅は剝離作成後3時間で有意( $p < 0.01$ )に減弱したのに対し、DEX群では剝離作成後も振幅を維持し、有意な減弱を示さなかった。実験2の対照群のTR-ERG・b波の平均振幅は剝離作成後2時間で有意( $p < 0.05$ )に減弱したが、DEX群の減弱( $p < 0.05$ )は3時間以降であった。これらの結果から、DEXの網膜下腔内あるいは硝子体内の投与は家兎の剝離網膜の虚血性障害を軽減させる可能性のあることが推察された。(日眼会誌 99: 1145-1150, 1995)

キーワード: デキストロメトルファン, 網膜剝離, 網膜電図, 家兎

## Dextromethorphan Maintains the Function of the Detached Retina

Toshihiro Gotoh

Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine

### Abstract

In order to evaluate the effect of dextromethorphan (DEX), an antagonist of N-methyl-D-aspartate receptors, on ischemic damage in the detached retina, transretinal electrical responses (trans-retinal electroretinogram: TR-ERG) to photic stimulation were recorded from the detached retina of rabbit eyes *in vivo*. In experiment 1, 0.1 ml of 0.1% DEX was injected into the subretinal space to produce retinal detachment (RD) of 8 mm diameter (DEX group). For the control, the same volume of Hanks' solution was injected instead of DEX (control group). In experiment 2, 0.1 ml of 0.1% DEX was dropped onto retina, and RD was produced by injecting 0.1 ml of Hanks' solution into the subretinal space (DEX group). For the control, the same volume of saline was dropped onto the retina instead of DEX (control group). In experiment 1, the averaged

b-wave amplitude of the TR-ERG decreased significantly ( $p < 0.01$ ) at 3 hrs after RD in the control group, but it was almost stable and did not show significant decrease in the DEX group. In experiment 2, the averaged b-wave amplitude of the ERG decreased significantly ( $p < 0.05$ ) at 2 hrs after the RD in the control, but showed no significant decrease even at 3 hrs after RD in the DEX group. These results indicate that DEX injected into the subretinal space and dropped onto the retina before producing RD may reduce ischemic damage in the detached retina. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 1145-1150, 1995)

Key words: Dextromethorphan, Retinal detachment, ERG, Rabbit

別刷請求先: 020 岩手県盛岡市内丸19-1 岩手医科大学眼科学教室 後藤 寿裕  
(平成7年4月6日受付, 平成7年7月3日改訂受理)

Reprint requests to: Toshihiro Gotoh, M.D. Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimarui, Morioka-shi, Iwate-ken 020, Japan

(Received April 6, 1995 and accepted in revised form July 3, 1995)

## I 緒 言

家兎の網膜の代謝は主に脈絡膜血管に依存しているため、網膜が剥離すると脈絡膜から網膜への視物質、糖あるいは酸素などの供給が途絶し、剥離網膜の機能が低下することが推察される。事実、家兎の剥離網膜から網膜電図(ERG)を直接記録すると、b波振幅は剥離後2時間で有意に減弱する<sup>1)</sup>こと、あるいは剥離網膜表面の酸素分圧は正常網膜よりも著しく低下している<sup>2)</sup>ことなどから、家兎剥離網膜の機能低下は虚血が主な原因の一つと考えられる。

1987年にPrinceら<sup>3)</sup>が、グルタミン酸受容体の一つであるN-methyl-D-aspartate受容体の拮抗剤のdextromethorphan(DEX)がラットの2時間の頸動脈結紮、あるいは8%の酸素、92%の窒素の呼吸によって生じる脳障害を軽減させたことを組織学的に初めて報告して以来、眼科領域においてもDEXが眼圧上昇による虚血網膜の神経細胞の保護効果を有する<sup>4)~9)</sup>ことが判明してきている。しかし、眼科的にDEXの効果が示されているのは、主に眼圧上昇による網膜虚血に対してである。今回は、実験的家兎網膜剥離眼の網膜下腔あるいは硝子体内へのDEXの注入が、剥離網膜の機能障害をも軽減するか否かを網膜電気生理学的に検討した。

## II 実験方法

### 1. 実験動物

体重1.5~2.0 kgの有色家兎眼に、硫酸アトロピン、ミドリンP®を点眼して極大散瞳後、家兎に塩酸ケタミン(ケタラール®)(30 mg/kg 筋肉内注射)とウレタン(0.5 mg/kg 腹腔内注射)を投与して全身麻酔した。

### 2. DEXの投与方法

#### 実験1：網膜下腔投与

Marmorら<sup>10)</sup>の方法に準じて、家兎の片眼の角膜輪部から1~2 mm後方の強膜に18 Gの注射針を刺入し、この創口から直径20~30  $\mu\text{m}$ の先端を持つガラス管ピペットを硝子体腔を経て網膜へ刺入し、先端が網膜下腔に達した時、ハンクス液に溶解させた0.1% DEX液を約0.1 ml注入して直径約8 mmの限局性の網膜剥離を作成した(DEX #1, 4眼)。同量のハンクス液をDEX液と同じ方法で網膜下腔に注入したものを対照群(対照#1, 4眼)とした。DEX液とハンクス液のpHは、いずれも6.8であり、浸透圧はそれぞれ $298.9 \pm 0.6$ および $294.0 \pm 0.3$  mOsmolである。

#### 実験2：硝子体内DEX投与

実験1と同様にガラス管ピペットを硝子体腔を経て、先端が網膜の直上に達した時に0.1% DEX生理食塩水溶液を0.1 ml硝子体内に滴下し、その直後に、新たに実験1と同様の方法で網膜下腔にハンクス液を注入して網膜剥離を作成した(DEX #2, 4眼)。0.1 mlの生理食塩

水を網膜表面に滴下したのちに同様の網膜剥離を作成したものを対照群とした(対照#2, 4眼)。

### 3. ERGの記録方法

剥離網膜からの光刺激に対する電気応答(trans-retinal electroretinogram: TR-ERG)の記録は、Moriら<sup>11)</sup>の方法に準じた。すなわち、まず、内腔に3 N塩化ナトリウムを充満させ、導線としての銀-塩化銀線を挿入した先端の外径が10~20  $\mu\text{m}$ の2本のガラス管を、先端を約5 mmずらして接着し、2筒型ガラス管電極を作成した。この電極を網膜剥離作成時に設けた強膜創から眼内に挿入し、その長端(関電極)は剥離網膜を穿孔して網膜下腔に、短端(不関電極)は硝子体内に位置するように設置し、この2電極間で剥離網膜からのTR-ERGを記録した。接地電極は家兎の下腿に置いた。

剥離していない健常な網膜へのDEXの影響を観察するために、上記のように設置した2筒型ガラス管電極の短端(硝子体内)の電極(この場合は関電極)と、角膜輪部から3 mm後方の強膜上に置いた直径約3 mmの球形の銀-塩化銀電極(不関電極)との間で、非剥離部網膜からの電気応答(vitreous ERG: VERG)をTR-ERGと同時に記録した。

ERGを誘発するための光刺激は、250 Wのハロゲンランプ光を直径6 mm、長さ90 cmのファイバーオプティクスで眼前3 cmまで導き、照度を角膜面上で4,000 luxに調光した。刺激持続時間は4秒とした。TR-ERGおよびVERGは前置増幅器(日本光電社、MEZ-7101)を介して交流増幅(日本光電社、AVB-21, high cut: 300 Hz, low cut: 0.5 Hz)後に、オシロスコープ(日本光電社、VC-11)で観察してペンレコーダー(日本光電社、WT-65 G)で記録した。

剥離作成後上記の電極を速やかに設置し、剥離作成後1, 2, 3, 4時間の時点で、それぞれ30分前から暗順応を行ってERGを記録した。今回はERGのb波振幅の値を検討の対象とし、b波の振幅は、a波の頂点からb波の頂点までを計測した。結果はstudent-t検定で有意差を判定した。

## III 結 果

### 実験1：DEXの網膜下腔投与による影響

対照#1あるいはDEX #1から記録したTR-ERGの波形の1例を図1に示した。前述したように、関電極が網膜下腔に不関電極が硝子体内に置かれているために、TR-ERGのb波は陰性波として記録される。対照#1のTR-ERG・b波振幅は剥離作成後、時間の経過とともに減少したのに対し、DEX #1のTR-ERG・b波の波形は良好に維持されていた。

対照#1とDEX #1のそれぞれ4眼から記録したTR-ERGのb波振幅の平均値±標準偏差の経時的变化を図2に示した。対照#1の平均b波振幅は剥離作成後1,

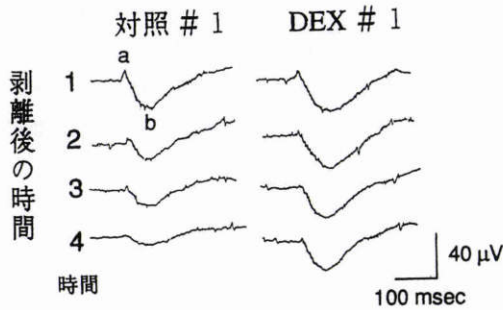


図1 ハンクス液(対照#1)あるいは dextromethorphan 液(DEX #1)を網膜下腔に注入した剝離網膜から記録した trans-retinal electroretinogram (TR-ERG)の波形の1例。

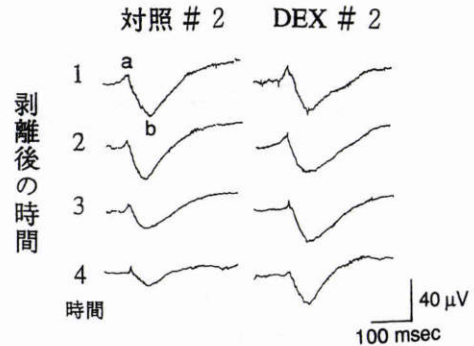


図3 生理食塩水(対照#2)あるいは dextromethorphan 液(DEX #2)を硝子体内に注入した剝離網膜から記録した TR-ERG の波形の1例。

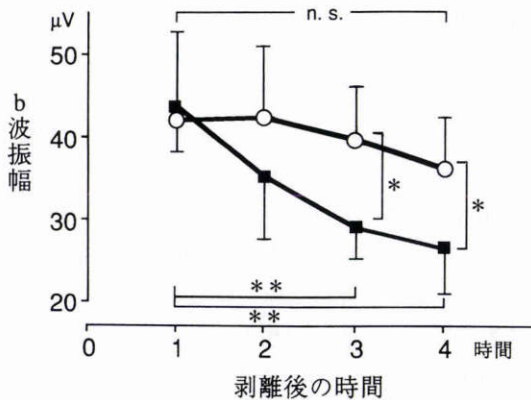


図2 ハンクス液(対照#1)あるいは dextromethorphan 液(DEX #1)を網膜下腔に注入した剝離網膜から記録した TR-ERG・b 波振幅の平均値±標準偏差の経時変化。

○: DEX #1 ■: 対照#1 p: 危険率 \*\* : p < 0.01 \* : p < 0.05

2, 3, 4 時間の時点で、それぞれ  $43.6 \pm 9.0$ ,  $35.2 \pm 7.6$ ,  $29.0 \pm 3.8$ ,  $26.5 \pm 5.5 \mu\text{V}$  であり、時間の経過とともに減少した。剝離作成後 3 時間の値は 1 時間の値に対して有意 ( $p < 0.01$ ) に減弱していた。一方、DEX #1 の TR-ERG・b 波の平均振幅は剝離作成後 1, 2, 3, 4 時間の時点で、それぞれ  $42.0 \pm 3.7$ ,  $42.4 \pm 8.6$ ,  $39.6 \pm 6.4$ ,  $36.0 \pm 6.3 \mu\text{V}$  で時間の経過とともに減弱する傾向を示したものの、いずれの時間でも剝離作成後 1 時間の値と比べて有意差はなく、対照#1 よりも良好に維持されていた。対照#1 と DEX #1 の値を比較すると、剝離作成後 3 時間以降の対照#1 の振幅の低下は DEX #1 よりも有意 ( $p < 0.05$ ) に大きかった。

実験 2: DEX の硝子体内投与による影響

対照#2 あるいは DEX #2 から記録した TR-ERG および同時に記録した VERG の波形の 1 例を図 3 および 4 に示した。対照#2 の TR-ERG・b 波振幅は時間の経過とともに著明に減弱したが、DEX #2 の振幅は時間が経過しても良好に維持されていた(図 3)。

一方、VERG・b 波振幅は両群とも剝離作成 4 時間まで

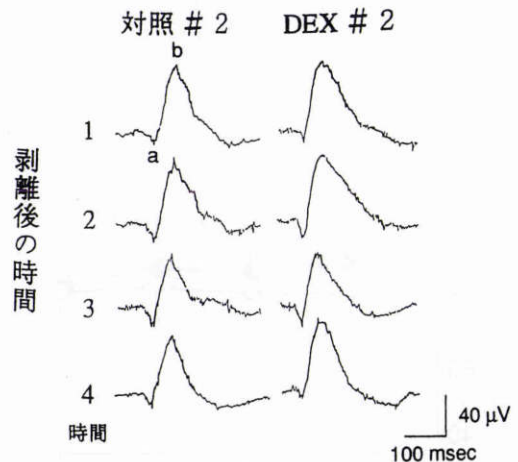


図4 生理食塩水(対照#2)あるいは dextromethorphan 液(DEX #2)を硝子体内に注入した網膜剝離眼から記録した vitreal-retinogram (VERG)の波形の1例。

の振幅は変化しなかった(図 4)。硝子体内投与のそれぞれ 4 眼から記録した TR-ERG および VERG の平均 b 波振幅±標準偏差の経時変化を図 5 および 6 に示した。TR-ERG・b 波の平均振幅は、対照#2 では剝離作成後 1, 2, 3, 4 時間の時点で、それぞれ  $45.6 \pm 8.3$ ,  $34.8 \pm 3.9$ ,  $32.4 \pm 4.3$ ,  $26.8 \pm 5.6 \mu\text{V}$  であり、剝離作成後 2 時間以降に剝離作成 1 時間の値より有意 ( $p < 0.05$ ) に減弱していた。一方、DEX #2 の TR-ERG・b 波の平均振幅は剝離作成後 1, 2, 3, 4 時間の時点で、それぞれ  $48.0 \pm 3.3$ ,  $47.5 \pm 3.4$ ,  $43.0 \pm 2.0$ ,  $42.0 \pm 2.3 \mu\text{V}$  であり、剝離作成の 3 時間以降に剝離作成 1 時間の値よりも有意 ( $p < 0.05$ ) な減弱がみられた。対照#2 と DEX #2 とを比較すると、剝離作成の 2 時間以降に DEX #2 が対照#2 よりも有意 ( $p < 0.01$ ) に大きな振幅を保っていた(図 5)。

VERG・b 波の平均振幅は対照#2 では剝離作成後 1, 2, 3, 4 時間の時点で、それぞれ  $90.8 \pm 19.6$ ,  $87.6 \pm 13.3$ ,  $89.6 \pm 14.3$ ,  $85.6 \pm 11.2 \mu\text{V}$  で、DEX #2 の VERG・b 波の平均振幅は剝離作成後 1, 2, 3, 4 時間の

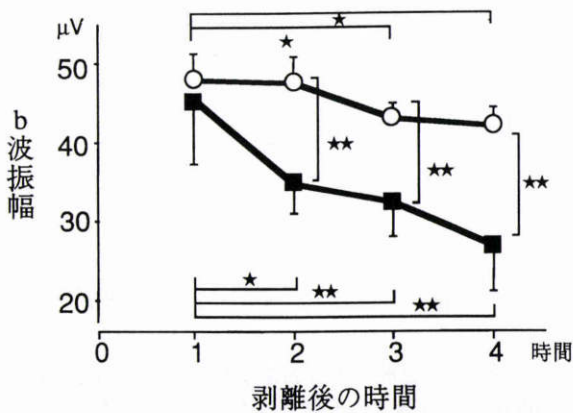


図5 生理食塩水(対照#2)あるいはdextromethorphan液(DEX #2)を硝子体内に注入した剝離網膜から記録したTR-ERG・b波振幅の平均値±標準偏差の経時変化。

○: DEX #2 ■: 対照#2 p: 危険率 \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$

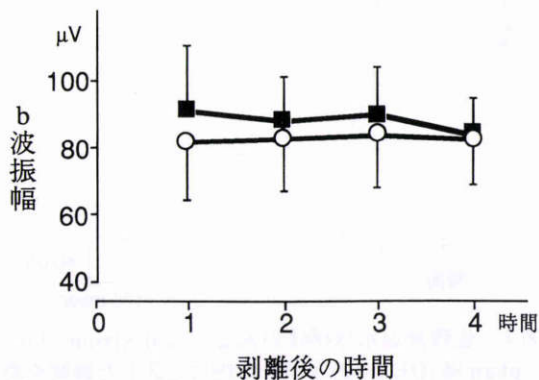


図6 生理食塩水(対照#2)あるいはdextromethorphan液(DEX #2)を硝子体内に注入した網膜剝離眼から記録したVERG・b波振幅の平均値±標準偏差の経時変化。

○: DEX #2 ■: 対照#2

時点で  $81.5 \pm 17.4$ ,  $82.5 \pm 15.9$ ,  $83.3 \pm 14.3$ ,  $82.0 \pm 13.7 \mu\text{V}$  であり, 両群ともに剝離作成後の4時間は変化が認められなかった(図6)。

#### IV 考 按

臨床的に網膜の剝離時間が長い症例では復位後の視機能の回復は遅れ, 完全な回復がみられない場合もある。このような臨床で経験する剝離網膜の特徴は実験的にも確かめられており, 亀井<sup>12)</sup>は家兎の網膜下腔にヒアルロン酸塩あるいはハンクス液を注入して剝離期間の長い剝離と短い剝離を作成し, その自然復位後の網膜機能の回復をERG・b波で検討し, 剝離期間の長い群でb波の回復が遅かったことを報告している。

また, 家兎やネコの剝離網膜の組織学的検討<sup>13)~16)</sup>では, 剝離作成後1日で視細胞外節の配列の乱れや減少が生じ, 5日で外節および内節の減少, 7日で外節の消失と

内節の著しい減少, 1~2週で外網状層でのシナプスの減少が生じることが記載されている。このような剝離による網膜障害の程度は復位後の網膜の機能の回復に密接に結び付くことから, 剝離期間中の網膜機能の維持が重要となる。

剝離網膜の機能を低下させる因子の一つであるビタミンAは, その欠乏によってロドプシンの合成が障害され, 網膜に変化が生じる<sup>17)</sup>ことは臨床的に知られている。しかしながら, 今回と同じ方法で作成した家兎の剝離網膜では, 網膜色素上皮から剝離網膜へのロドプシンの供給は良好に維持されていることが確認されており<sup>18)</sup>, ロドプシンが剝離網膜の機能低下には大きく関与していないと考えられる。網膜代謝に必要な糖は, その不足によってERGが減弱することがネコで証明されている<sup>19)</sup>。また, 家兎剝離網膜の表面の酸素分圧は剝離していない網膜に比較して著しく低下する<sup>2)</sup>ことなどから, 剝離網膜の早期の機能低下は, 主として網膜の虚血による糖や酸素の供給の障害に起因すると考えられる。

1989年Yoonら<sup>4)</sup>はDEXの予防的全身投与が, 60分あるいは75分間の眼圧上昇による家兎の眼内虚血後のERG・b波を良好に回復させたことを報告し, さらに, 菅原らは家兎眼の虚血後のDEXの全身投与<sup>6)</sup>や硝子体内投与<sup>7)</sup>がERG・b波を良好に回復することを示した。眼圧上昇法では, 脈絡膜および網膜の血流が完全に遮断されるが, 家兎網膜は主として脈絡膜によって栄養が司られていることから, 家兎では網膜が剝離した状態でも虚血状態に陥ることが推察される。そこで, 眼圧上昇法による網膜虚血に対して神経細胞の保護効果があるDEXを, 今回は家兎の網膜剝離眼に投与することにより, 剝離網膜に生じる虚血性の細胞障害をも軽減できるか否かをERG・b波を用いて検討した。

その結果, 剝離網膜から記録されたTR-ERG・b波振幅の減弱がDEX投与によって有意に軽減したことから, DEXが家兎の剝離網膜の虚血障害に対しても有効であることが明らかとなった。

DEXの網膜虚血に対する効果とその機序は未だ明確にされてはいないが, 脳が虚血や低酸素の状態になると, 一次ニューロンから放出された大量のグルタミン酸が二次ニューロンのNMDA受容体と結合することによって, 細胞内へのカルシウムの流入が増加し, これがミトコンドリアの障害などを引き起こして細胞死に至る経路<sup>20)~22)</sup>と, 虚血による細胞内へのナトリウムや塩素イオンの流入によって細胞浮腫が生じて細胞死に至る経路<sup>23)~25)</sup>とが考えられている。これらの障害がN-methyl-D-aspartate受容体拮抗剤であるDEX<sup>26)~29)</sup>やカルシウムチャンネル拮抗剤<sup>20)21)</sup>の投与によって軽減することが知られている。また, ドーパミンがグルタミン酸による細胞死を防ぐことも証明されている<sup>30)</sup>。家兎網膜虚血ではグルタミン酸が視細胞から放出され<sup>31)</sup>, 主にアマクリン

細胞と神経節細胞に存在する N-methyl-D-aspartate 受容体<sup>32)33)</sup>に結合すると考えられており、剥離網膜においても同様の機序でこれらの神経細胞に保護効果が働いたものと思われる。

DEX 投与による剥離網膜での b 波振幅の改善は、視細胞外節の障害の軽減による可能性も考えられる。すなわち、家兎の眼圧上昇による網膜虚血後の視細胞外節の細胞減少を DEX が軽減させることが組織学的に観察されており<sup>4)</sup>、また、菅原<sup>6)</sup>は家兎への DEX の投与による a 波振幅の増大例も認めていることから、DEX は視細胞へも効果を発揮する可能性が考えられる。剥離網膜に対する DEX の有効性およびその機序を解明するためには、DEX の視細胞に及ぼす影響も検討する必要がある。

家兎の眼圧上昇後の網膜虚血で ERG・c 波が DEX によって温存された<sup>8)</sup>ことから、同剤の網膜色素上皮への有効性も示唆されており、網膜剥離による網膜色素上皮の障害も軽減する可能性があると思われる。

DEX 自体の神経細胞への作用として、DEX をラットの脳虚血に予防的に投与したところ、脳血流量が増大した<sup>29)</sup>ことや家兎の眼圧上昇による網膜虚血に予防的に投与して ERG・b 波振幅が増大した報告<sup>6)</sup>もあることから、同剤が持つ血管拡張作用が剥離網膜の機能維持に関与した可能性も考慮される。しかし、今回、非剥離部の網膜から記録された VERG・b 波振幅は DEX 投与によっても変化せず、対照群と差がなかったことから、DEX の血管拡張作用による網膜血流量の増加の影響はなかったものと考えられる。

DEX の網膜虚血に対する有効濃度および網膜毒性については、未だ明確ではない。家兎の脳虚血に有効な DEX の全身投与の濃度は 0.1%、総量 70 mg/kg<sup>28)</sup>とされているが、菅原ら<sup>5)6)</sup>は家兎の眼圧上昇法による網膜虚血に対して 0.1~0.4%、総量 19~80 mg/kg の全身投与が有効であること、また、同様な網膜虚血に対する DEX の硝子体への 0.1 ml 投与としては、0.1%溶液が有効であったこと<sup>7)</sup>を報告している。今回の実験ではこれらの結果をもとに、0.1%濃度の DEX について検討した。

DEX の投与方法について、菅原ら<sup>7)</sup>は家兎の網膜虚血後の b 波の回復は、DEX の全身投与と硝子体投与ではその効果に差がないことを示している。今回の DEX の投与方法の違いによる b 波振幅の減少率 [(剥離作成後 1 時間の振幅値 - 4 時間後の振幅値) / 剥離作成 1 時間の振幅値] をみると、網膜下腔投与では 14%、硝子体内投与では 13%であり、両者の間には差はなかった。血管が乏しい家兎網膜の場合は網膜下腔から網膜への薬物の浸潤は全身投与における脈絡膜血管から網膜への浸潤と類似した効果があると思われるが、DEX の全身投与による呼吸抑制などの副作用<sup>28)</sup>を考慮すると、硝子体内投与の方が安全であるかも知れない。

ヒトの剥離網膜では、家兎網膜よりも網膜血管が発達

しているため、剥離しても網膜の血流がある程度維持されることが推察される。事実、ヒト網膜剥離眼の網膜表面の酸素分圧は家兎と比べるとよく保たれている<sup>2)</sup>。しかし、ヒト網膜剥離眼の網膜下腔の酸素分圧は網膜色素上皮のそれよりも低下しており<sup>2)</sup>、視細胞および網膜外層が低酸素にさらされることが推察される。また、ヒトの網膜剥離部を灌流する動脈の血流量は非剥離部よりも低下していることがレーザードップラー法を用いた実験で明らかにされている<sup>34)</sup>ことなどから、ヒトの剥離網膜にも虚血が生じていることが推察される。したがって、ヒトの剥離網膜の虚血性障害を軽減させ、復位後の視機能を改善させる目的で、DEX は臨床応用の可能性が考えられ、さらに詳細な検討が必要であると思われる。

稿を終えるにあたり、終始ご助言とご協力を頂いた森 敏郎先生と、実験に際してご協力を頂いた亀井俊也先生に感謝申し上げます。また、ご指導ならびにご校閲頂いた田澤 豊教授に深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 亀井俊也, 森 敏郎, 菅原岳史, 田澤 豊: 電気生理学的にみた剥離網膜の機能—剥離期間との関係—. 日眼会誌 96: 628—633, 1992.
- 2) Sakaue H, Negi A, Honda Y: Comparative study of vitreous oxygen tension in human and rabbit eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 1933—1937, 1989.
- 3) Prince DA, Feeser HR: Dextromethorphan protects against cerebral infarction in a rat model of hypoxia-ischemia. Neurosci Lett 85: 291—296, 1987.
- 4) Yoon YH, Marmor MF: Dextromethorphan protects retina against ischemic injury *in vivo*. Arch Ophthalmol 107: 409—411, 1989.
- 5) 菅原岳史, 森 敏郎, 亀井俊也, 田澤 豊: 家兎網膜虚血に対する dextromethorphan の予防効果. 日眼会誌 96: 90—95, 1992.
- 6) 菅原岳史: 網膜虚血に対するグルタミン酸レセプター拮抗剤(Dextromethorphan)の神経細胞保護効果. 日眼会誌 96: 884—891, 1992.
- 7) 菅原岳史, 森 敏郎, 細部泰雄, 加藤千昌, 田澤 豊: デキストロメトルファンの家兎硝子体への予防的投与による網膜虚血保護効果. あたらしい眼科 10: 1416—1420, 1993.
- 8) Gupta LY, Marmor MF: Mannitol, dextromethorphan, and catalase minimize ischemic damage to retinal pigment epithelium and retina. Arch Ophthalmol 111: 384—388, 1993.
- 9) Cao W, Zahara M, Drumheller A, Lafond G, Brunette JR, Jolicoeur FB: Dextromethorphan attenuates the effects of ischemia on rabbit electroretinographic oscillatory potentials. Doc Ophthalmol 84: 247—256, 1993.
- 10) Marmor MF, Adul-Rahim AS, Cohen DS: The effect of metabolic inhibitors on retinal adhesion and subretinal fluid resorption. Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 893—903, 1980.

- 11) **Mori T, Tsue TT, Marmor MF**: Electrical responses from detached retina inside the intact rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1040—1043, 1988.
- 12) **亀井俊也**: 網膜剥離自然復位後の局所 ERG の回復過程. *日眼会誌* 96: 776—783, 1992.
- 13) **中村周平**: 実験的網膜剥離に関する研究. 形態学的研究. 第2報. 実験的網膜剥離についての観察補遺, ならびに網膜剥離復位後の観察成績. *日眼会誌* 71: 520—543, 1967.
- 14) **Anderson DH, Stern WH, Fisher SK**: Retinal detachment in the cat: The pigment epithelial-photoreceptor interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 906—926, 1983.
- 15) **大熊正人**: 実験的家兎剥離網膜の透過型並びに走査型電子顕微鏡的観察. I. 剥離網膜初期の変化. *日眼会誌* 76: 303—311, 1972.
- 16) **稲原明津**: 実験的網膜剥離の剥離面の微細構造に関する研究. *日眼会誌* 77: 1002—1037, 1973.
- 17) **Perlman I**: The relationship between visual sensitivity and rhodopsin density in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 758—765, 1981.
- 18) **Mori T, Pepperberg DR, Marmor MF**: Dark adaptation in locally detached retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1259—1263, 1990.
- 19) **Macaluso C, Onoe S, Niemeyer G**: Changes in glucose level affect rod function more than cone function in the isolated, perfused cat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2798—2808, 1992.
- 20) **植松大輔, 福内靖雄**: 脳循環と Ca 拮抗剤. *脳神経* 42: 17—31, 1990.
- 21) **稲村憲治**: 虚血性神経細胞壊死. —興奮性アミノ酸とカルシウム—. *脳卒中* 11: 455—468, 1989.
- 22) **Siesjo BK**: Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 16: 954—963, 1988.
- 23) **Meldrum B**: Possible therapeutic applications of antagonist of excitatory aminoacid neurotransmitters. *Clin Sci* 68: 113—122, 1985.
- 24) **Rothman SM, Olney JW**: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 19: 105—111, 1986.
- 25) **Rothman SM, Olney JW**: Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci* 10: 299—302, 1987.
- 26) **George CP, Goldberg MP, Choi DW, Steinberg GK**: Dextromethorphan reduces neocortical ischemic neuronal damage *in vivo*. *Brain Res* 440: 375—379, 1988.
- 27) **Steinberg GK, Saleh J, Kunis D**: Delayed treatment with dextromethorphan and dextromethorphan reduces cerebral damage after transient focal ischemia. *Neurosci Lett* 89: 193—197, 1988.
- 28) **Steinberg GK, George CP, DeLaPaz R, Shibata DK, Gross T**: Dextromethorphan protects against cerebral injury following transient focal ischemia in rabbits. *Stroke* 19: 1112—1118, 1988.
- 29) **Tortella FC, Martin DA, Allot CP, Steel JA, Blackburn TP, Loveday BE, et al**: Dextromethorphan attenuates postischemic hypoperfusion following in complete global ischemia in the anesthetized rat. *Brain Res* 482: 179—183, 1989.
- 30) **Kashii S, Takahashi M, Mandai M, Shimizu H, Honda Y, Sasa M, et al**: Protective action of dopamine against glutamate neurotoxicity in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 685—695, 1994.
- 31) **Sarantis M, Everett K, Attwell D**: A presynaptic action of glutamate at the cone output synapse. *Nature* 332: 451—453, 1988.
- 32) **Bloomfield SA, Dowling EJ**: Roles of aspartate and glutamate in synaptic transmission in rabbit retina. I: Outer plexiform layer. *J Neurophysiol* 53: 699—713, 1985.
- 33) **Bloomfield SA, Dowling EJ**: Roles of aspartate and glutamate in synaptic transmission in rabbit retina. II: Inner plexiform layer. *J Neurophysiol* 53: 714—725, 1985.
- 34) **吉田晃敏, Fake GT, 小笠原博宣, Goger DG, Milbocker MT, Macmeel JW, 他**: 網膜剥離の生理—網膜剥離手術と眼内循環—. *眼臨* 85: 2370—2379, 1991.