

섬유모세포 및 망막색소상피 증식에 대한 5-Fluorouracil 과 Mitomycin C 의 억제효과 비교

이세엽 · 우경호 · 김광수

= 요약 =

항대사물질인 5-Fluorouracil(5-FU) 과 Mitomycin C(MMC)에 의한 세포증식 효과를 알아보기 위해 배양된 가토의 진피 및 결막하섬유모세포, 망막색소상피와 인체의 망막색소상피에서 이들 세포의 증식을 50% 억제시키는 약물의 농도(ID₅₀)를 구하였다.

전반적으로 섬유모세포와 망막색소상피의 증식은 5-FU와 MMC의 농도가 증가됨에 따라 감소하는 형태를 나타내었다. 가토 결막하섬유모세포의 성장을 50% 억제시키는 약의 농도는 5-FU의 경우 0.45mg/L, MMC는 2.3×10^{-3} mg/L, 가토 진피섬유모세포는 각각 0.21mg/L, 3.5×10^{-3} mg/L, 가토 망막색소상피세포는 0.58mg/L, 7.4×10^{-3} mg/L 이었고, 인체 망막색소상피세포의 경우는 각각 0.38mg/L, 3.4×10^{-3} mg/L 이었다. 조직별로 볼 때 두가지 약제에 의한 억제농도는 섬유모세포에 비해 망막색소상피에서 높았으며, 약제별로는 5-FU에 비해 MMC가 더 낮은 농도에서 모든 세포에 대해 같은 정도의 증식 억제효과를 보았다.

본 연구의 결과를 통하여 볼 때에 MMC는 5-FU 보다 훨씬 강력한 세포증식 억제효과를 얻을 수 있어서 이 약제에 대한 안내 안정성이 확립된다면 안구내 증식질환의 치료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다(한안지 37:1397~1404, 1996).

= Abstract =

Comparison of Inhibitory Effects of 5-Fluorouracil and Mitomycin C on Proliferation of Fibroblasts and Retinal Pigment Epithelial Cells

Se Youp Lee, M.D., Kyung Ho Woo, M.D., Kwang Soo Kim, M.D.

<접수일 : 1996년 5월 29일, 심사통과일 : 1996년 7월 16일>

계명대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Keimyung University, Seoul, Korea

본 논문의 요지는 1996년 5월 제 76회 춘계 대한안과학회에서 구연발표되었음

본 연구는 1994년도 계명대학교 비사연구기금으로 이루어졌음

We evaluated the antiproliferative properties of Fluorouracil(5-FU) and Mitomycin C(MMC) in a tissue culture model of fibroblast and retinal pigment epithelial cells.

Both drugs caused the dose dependent inhibition on proliferation of the cultured cells. The concentrations of 5-FU and MMC required for 50% inhibition of cellular growth(ID_{50}) were 0.45mg/L and 2.3×10^{-3} mg/L for rabbit subconjunctival fibroblasts, 0.21mg/L and 3.5×10^{-3} mg/L for rabbit dermal fibroblast, 0.58mg/L and 7.4×10^{-3} mg/L for rabbit retinal pigment epithelial cells, and 0.38mg/L and 3.4×10^{-3} mg/L for human retinal pigment epithelial cells, respectively. In general, ID_{50} of both drugs were higher in retinal pigment epithelial cells than in fibroblasts but MMC showed same inhibitory effect on proliferation of all cell types at lower doses in comparison to 5-FU.

These results suggest that 5-FU and MMC may be of significant values in the treatment of intraocular proliferative disorders and MMC, however, seems to be more useful than 5-FU if it's safety would be proved(J Korean Ophthalmol Soc 37:1397~1404, 1996).

Key Words : Fibroblast, Fluorouracil, Mitomycin C, Retinal pigment epithelial cell

과도한 섬유 혹은 혈관조직의 비정상적인 축적을 초래하는 증식유리체망막병증, 외상에 의한 견인망막박리, 안천포창, 제한성 안구운동질환, 무수정체 혹은 신생혈관 녹내장은 안과영역에서 아직까지 난치성 질환이다^{1,3)}. 현재 수술술기와 기구의 발달로 이들 질환에 대한 예후가 많이 향상되었으나 수술 후 급속하고도 조절되지 않는 안구내 혹은 주위 섬유혈관성 조직의 증식에 의해 반흔, 교원질의 cross-linking, 증식막의 재발 및 능동적인 수축 등으로 인하여 치료에 실패하는 경우를 흔히 볼 수 있다^{1,2)}. 이러한 안구 증식질환에 관여하는 세포와 인자로는 망막색소상피세포, 섬유모세포, 성상교세포, 대식세포, 혈관내피세포, 근모세포, 근섬유모세포, 여러 성장인자 및 Fibronectin 등^{1,4-6)}이 알려져 있는데 이 중에서 섬유모세포와 망막색소상피세포가 안내 증식질환에서 가장 중요한 인자로 입증되고 있다. 수술후 급속하게 증식하는 이러한 세포와 그 산물들을 약물로 억제시켜보려는 연구들이 많은 연구자들에 의해 시도되고 있으나 여러가지 심각한 합병증이 보고되고 있는 등^{7,8)}, 아직까지 해결해야 될 난제로 남아있다. 이러한 약물 중 항대사물질인 5-FU와 MMC가 녹내장 분야에서 섬유모세포에 대해 실험적 임상적으로 많이 연구되고 있으나⁹⁻¹⁴⁾, MMC를

이용한 망막색소상피의 억제제효과에 대한 연구는 드물게 보고되고 있다¹⁵⁾.

이에 연구자들은 배양된 세포모형에서 항대사성 증식억제제인 5-FU와 MMC를 이용하여 세포증식을 억제시키고, 두 약제사이의 증식억제정도를 비교해 볼 목적으로 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 조직채취 및 세포배양

체중 1.0-1.5kg의 어린 유색가토를 kg당 40mg의 ketamine hydrochloride와 10mg의 xylazine hydrochloride를 근주하여 마취시킨 뒤 둔부털을 면도하여 5% 베타딘과 75% 알콜로 깨끗이 소독하고 생리식염수로 깨끗이 세척한 뒤 진피층의 일부분을 절제하였고, 결막하조직은 하부결막낭에서 생검하여 채취하였다. 생검한 결막과 진피조직은 즉시 약 1mm정도로 잘게 썰어서 60mm배양접시에 심은후 15% 우양혈청(fetal calf serum)과 penicillin G potassium(100unit/mL), streptomycin sulfate(100mg/L), amphotericin B(1.25mg/L)가 포함된 Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM)을 넣어서 5% 이산화탄소, 37℃조건하에 배양하였

다. 망막색소상피는 가토의 안구를 적출하여 각막운 부 후방 2mm위치에서 안구벽을 절개한 후 안구 전안부와 초자체를 제거하였고 남은 안구 후안부로 부터 신경망막을 확대경하에 색소상피층으로 부터 조심스럽게 분리한 뒤 0.25% trypsin을 용액을 채워 넣어 5% 이산화탄소, 37℃조건하의 조직배양기에 10분간 넣어 두었다. 주위 조직으로부터 망막색소상피가 느슨해지면 피펫으로 모아 25mm플라스크에 옮긴 후 같은 배양액으로 같은 조건하에 배양하였다. 인체 망막색소상피는 안은행에서 기증받은 눈에서 채취하였으며 가토에서와 같은 방법으로 배양하였다. 일주일에 두번씩 배양액을 갈아주면서 배양하였고 배양기 바닥에 세포가 차면 0.1% trypsin으로 처리하여 배양기로부터 세포를 떼어낸 후 1000 RPM으로 7분간 원심분리하여 얻은 세포를 75cm² 플라스크에 계대배양하였다.

2. 억제투여

배양된 섬유모세포 및 망막색소상피를 플라스크로부터 trypsin 처리하여 원심분리 후 24 well, 16mm 조직배양판에 섬유모세포와 망막색소상피를 각각 한 well 당 4.0×10^3 , 4.0×10^4 세포를 심었다. 24시간 방치하여 배양기 바닥에 세포가 부착되면 여러가지 농도의 약물이 함유된 배양액으로 교환하였으며 약을 투여하지 않은 well은 대조군으로 사용하였다. 투여한 약물의 농도는 5-FU(중의제약사, 50mg/ml)인 경우 0.01, 0.1, 1, 10, 100mg/L로, MMC(중의제약사, 2mg/Vial)인 경우는 0.0001, 0.001,

0.01, 0.1, 1mg/L가 되게 희석하여 사용하였다. 대조군의 세포가 배양기 바닥에 잘 때 까지 같은 농도의 약물을 함유한 배양액을 주 3회 교환하여 주었다. 약물에 노출된 시간은 약 3일 내지 5일 정도이었다.

3. ID₅₀의 산출

대조군의 세포가 배양기 바닥에 차면 배양된 세포를 trypsin으로 처리하여 분리시킨후 혈구계측기(hemocytometer)를 이용하여 well당 세포수를 계산하였다. 이렇게 계산된 세포수를 semilogarithmic curve 에서 세포증식을 10%, 50%(ID₅₀) 및 90% 억제시키는 약물의 농도를 얻었다. 실험에 사용된 세포는 3 내지 8세대의 계대배양 된 것을 사용하였고 모든 실험은 같은 방법으로 5회 이상 실시하였다.

결 과

전반적으로 섬유모세포와 망막색소상피의 증식은 5-FU와 MMC의 농도에 의존하여 감소하였다. 가토 결막하섬유모세포의 성장을 50% 억제시키는 약의 농도는 5-FU의 경우 0.45mg/L, MMC는 2.3×10^{-3} mg/L, 가토 진피섬유모세포는 5-FU의 경우는 0.21mg/L, MMC는 3.5×10^{-3} mg/L, 가토 망막색소상피세포는 5-FU의 경우 0.58mg/L, MMC는 7.4×10^{-3} mg/L 이었고, 인체 망막색소상피세포는 5-FU의 경우 0.38mg/L, MMC는 3.4×10^{-3} mg/L이었다.

Table 1. Mean drug concentrations required for 10%, 50%, 90% inhibition of cell growth.

Drug	PIG	Concentrations(mg/L)			
		RCFB	RDFB	RRPE	HRPE
5-FU	10%	4.0×10^3	5.8×10^3	4.2×10^3	4.0×10^3
	50%	0.45	0.21	0.58	0.38
	90%	49.7	32.7	65.77	70.47
MMC	10%	4.0×10^5	4.9×10^3	2.0×10^5	3.3×10^5
	50%	2.3×10^3	3.5×10^3	7.4×10^3	3.4×10^3
	90%	0.22	0.37	0.43	0.46

5-FU: 5-fluorouracil, MMC: mitomycin C, PIG: percent inhibition growth

RCFB: rabbit conjunctival fibroblast, RDFB: rabbit dermal fibroblast,

RRPE: rabbit retinal pigment epithelium, HRPE: human retinal pigment epithelium

Fig. 1. Effect of 0.1mg/L concentration of mitomycin C on rabbit conjunctival fibroblast proliferation in cell culture compared with control(a). Significant inhibition is seen in Fig. 1b($\times 200$).

Fig. 3. Effect of 0.1mg/L concentration of mitomycin C on human retinal pigment epithelial proliferation in cell culture compared with control(a). Significant inhibition is seen in Fig. 3b($\times 200$).

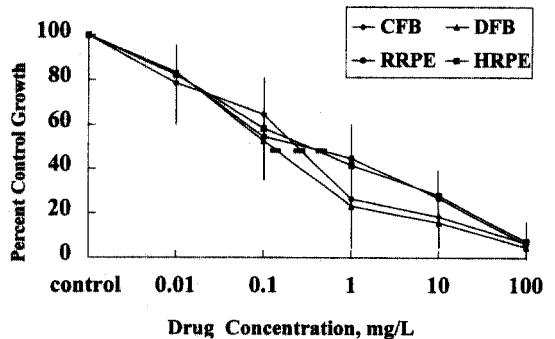


Fig. 4. Semilogarithmic plot of 5-fluorouracil inhibition of rabbit conjunctival fibroblast (CFB), rabbit dermal fibroblast (DFB), rabbit retinal pigment epithelium (RRPE) and human retinal pigment epithelial (HRPE) proliferation in DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) with 15% fetal calf serum. Horizontal bar(■) indicate the ID₅₀ of each cells.

Fig. 2. Effect of 10mg/L concentration of 5-fluorouracil on rabbit dermal fibroblast proliferation in cell culture compared with control(a). Significant inhibition is seen in Fig. 2b ($\times 200$).

도표상에서 상한제로 90% 가토 결막하섬유모세포의 성장을 감소시키는 5-FU와 MMC의 농도는 각각 49.7mg/L, 0.22mg/L 이었고, 진피섬유모세포의 경우는 32.7mg/L, 0.37mg/L, 가토 망막색소상피는 65.77mg/L, 0.43mg/L 이었으며 인체 망막색소상피 세포의 경우는 각각 70.47mg/L 와 0.46mg/L 이었

다. 하한제로 10% 가토 결막하섬유모세포의 성장을 감소시키는 5-FU와 MMC의 농도는 각각 4.0×10^3 mg/L, 4.0×10^5 mg/L, 진피섬유모세포의 경우 5.8×10^3 mg/L, 4.9×10^3 mg/L, 가토 망막색소상피는 4.2×10^3 mg/L, 2.0×10^5 mg/L 이었고 인체 망막색소상피의 경우는 각각 4.0×10^3 mg/L와 3.3×10^5 mg/L이었

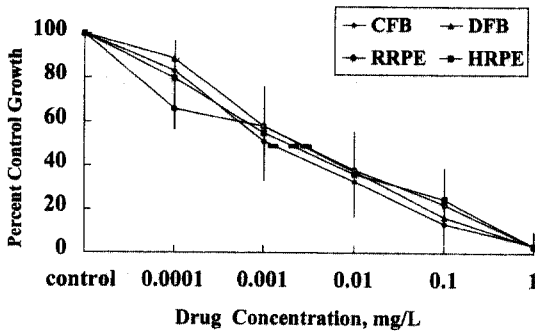


Fig. 5. Semilogarithmic plot of mitomycin C inhibition of rabbit conjunctival fibroblast (CFB), rabbit dermal fibroblast (DFB), rabbit retinal pigment epithelium (RRPE) and human retinal pigment epithelial (HRPE) proliferation in DMEN (Dulbecco's modified Eagle medium) with 15% fetal calf serum. Horizontal bar (■) indicate the ID₅₀ of each cells.

다. 조직별로 보면 50% 억제시키는 약의 농도 가운데서 5-FU의 경우 가토 망막색소상피가 농도가 가장 높았으며 가장 낮은 것은 가토 진피섬유모세포였고, MMC의 경우는 가토 망막색소상피가 가장 높은 농도였고 가장 낮은 것은 가토 결막하섬유모세포였다. 약제별로는 MMC가 5-FU에 비해 전반적으로 더 낮은 농도에서 모든 세포에 대하여 같은 정도의 증식 억제효과를 보았다 (Table 1, Fig. 1-5).

고 찰

안과영역에서 섬유모세포의 증식과 그 생합성 물질인 교원질 및 다른 세포의 물질을 억제하기 위한 노력은 녹내장 수술후 여과포의 반흔을 막기 위해 Heuer 등¹⁶⁾에 의해 항대사물질인 5-FU를 사용하여 시작되었다. 현재 항대사물질은 임상적으로 녹내장 수술분야에서 약효가 인정되어 널리 사용되고 있고, 그의 항대사물질인 bleomycin¹⁷⁾, cytosine arabinoside (ara-C)¹⁸⁾, MMC⁹⁻¹⁴⁾, 항염증 치료제인 corticosteroid¹⁹⁾, 교원질의 cross-linking을 억제하는 약물인 D-penicillamine²⁰⁾과 β -aminopropionitrile²⁰⁾, 섬유모세포의 증식억제 및 교원질의 합성억제효과가 있는 γ -interferon^{21, 22)} 등의 보조약

물로 연구와 더불어 사용되고 있다. 이 중에서 5-FU와 MMC가 최근 실험적 혹은 임상적으로 녹내장 분야에서 많이 사용되고 있으나, 합병망막박리 등의 안내증식질환과 제한성 안구운동질환에 대한 치료시에는 아직 임상적으로 잘 이용되지 않고 있다. 특히 합병망막박리의 많은 경우 유리체절제술후에 유리체강내와 망막전후면에 수축성의 세포성 막을 형성하여 망막박리가 재발됨으로서 치료를 어렵게 한다. 특히 망막색소상피는 증식유리체망막병증에서 세포성 증식막의 형성에 관여하는 주요 구성세포로서 신경교세포와 단핵구세포의 이동과 증식¹⁸⁾, 섬유모세포의 증식을 촉진하고¹⁸⁾, 교원질과 섬유소에 접촉하면 섬유모세포의 모양으로 형태가 변화되며²³⁾ 교원질과 세포의 기질단백질을 형성하고²⁴⁾ 견인력을 발휘하는²⁵⁾ 등의 여러가지 역할이 실험적으로 입증되었다.

5-FU는 항대사물질로서 1957년 Dushinski 등²⁶⁾에 의하여 합성되었고 그 작용기전은 세포내에서 5-fluorodeoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP)로 변해 thymidylate synthetase와 결합하여 이 효소의 활성을 억제하고 DNA합성에 필요한 deoxynucleotide인 deoxythymidine triphosphate 합성을 억제하며, 또 다른 기전은 5-FU가 5-fluorouridine monophosphate (5-FUMP)를 통하여 5-fluorouridine triphosphate (5-FUTP)로 변하고 이것이 다시 mRNA와 결합하여 rRNA의 형성과정과 성숙을 억제시킴으로 세포독작용을 나타낸다고 하였다. MMC는 1958년 Wakaki²⁷⁾등에 의해 Streptomyces caespitosus에서 추출된 항암성 항생제로서, 1962년 부터 안과영역에서 익상편수술후 육아조직의 증식을 막기 위해서 사용되었는데, 작용기전은 DNA 구조내의 guanine 및 cytosine 함량에 비례하여 DNA의 cross-link를 일으켜 DNA 합성을 방해하고, DNA-dependent RNA 형성을 억제하는 것으로 알려지고 있다²⁸⁾.

이러한 약물들이 임상에 이용할 수 있기 위해 갖추어야 할 조건으로는 정상적인 안구조직에 독성이 없이 선택적으로 효과가 최대한 나타나야 한다. 5-FU를 안구에 직접 사용하였을때 나타날 수 있는 독성으로는 안검결막염, 유루, 누기의 섬유화, 반흔성 안검외반, 지속적인 각막상피결손, 각막내피독성,

각막혼탁, 각막궤양 및 천공 등²⁹⁾이 있고, MMC의 경우는 결막충혈, 각막상피 결손, 결막융합 누출, 공막궤양, 공막천공, 공막석회화, 안검유착 등³⁰⁾이 있다. MMC가 안구조직에 일으킬 수 있는 독성이나 그 임계용량에 대한 보고를 보면 Peyman 등³¹⁾은 토끼에서 MMC 0.4 μ g 이상을 초자체 강내로 주사하였을때 망막외층이 광범위하게 손상을 입게 되지만 안구의 전반부에는 독성이 관찰되지 않는다고 보고하였고, Derick 등³²⁾은 토끼에서 MMC 25 μ g이 전방내에 주입되었을때 각막부종과 혼탁이 생기며 나중에 수포성 각막염이 발생함을 보고하면서 이러한 부작용은 공막절개술 후에 MMC를 투여하거나, 수술후 결막하 주사시에 생길 수 있다고 하였다.

안구조직에 독성을 최대한 줄이고 세포증식을 효과적으로 억제할 수 있는 약물의 농도를 구하기 위한 연구의 일환으로 저자들은 ID₅₀를 측정하였다. 본 연구에서 결막하섬유모세포인 경우 5-FU와 MMC의 ID₅₀는 각각 0.45mg/L와 2.3 $\times 10^{-3}$ mg/L이었다. 다른 연구의 예를 살펴보면 Yamamoto 등¹⁴⁾은 가토 결막하섬유모세포인 경우 5-FU 0.6mg/L, MMC인 경우 2 $\times 10^{-3}$ mg/L로 본 연구에서 보다 5-FU는 약간 농도가 높았고 MMC의 경우는 거의 유사하였다. 그리고 Mallick 등¹⁸⁾도 가토의 결막하섬유모세포를 대상으로 5-FU를 투여하여 0.5mg/L의 ID₅₀ 값을 얻어 본 저자들의 경우와 유사하였다. 망막색소상피의 5-FU ID₅₀경우는 본 연구에서는 인체와 가토에서 각각 0.38mg/L, 0.58mg/L이었으나, Blumenkranz 등^{33,34)}은 인체 망막색소상피를 배양하여 0.39mg/L 이었고 국내에서도 광 등¹⁵⁾은 소의 망막색소상피를 이용하여 1.87mg/L를 얻었다고 하였다. 이는 저자들의 경우와 비교하여 볼 때에 Blumenkranz 등^{33,34)}의 결과와는 유사하였으나 광 등¹⁵⁾에 의한 소의 망막색소상피세포의 경우와 비교하여 볼 때는 모두 낮게 나타났다. MMC를 이용한 망막색소상피에 대한 ID₅₀은 인체의 경우는 3.4 $\times 10^{-3}$ mg/L으로 가토의 7.4 $\times 10^{-3}$ mg보다 낮았는데, 이는 가토의 망막색소상피가 가토의 결막하 혹은 진피섬유모세포, 인체 망막색소상피세포에 비해 비교적 저항성이 강한것으로 생각된다.

또한 본 연구에서 MMC와 5-FU의 ID₅₀를 비교하여 볼 때에 MMC가 섬유모세포와 망막색소상피

의 증식에 대하여 5-FU보다 훨씬 적은 용량으로도 강한 증식억제작용을 갖고 있음을 알 수 있었다. Khaw 등³⁵⁾도 세포배양 실험에서 5-FU가 테논양의 섬유모세포의 성장을 30일간 정지시킨 반면에 MMC는 세포주기에 비특이성으로 작용하기 때문에 DNA합성을 하지 않는 세포에도 작용하여 섬유모세포의 억제작용이 강력하다고 하였다.

배양된 세포모형에서 얻은 약제의 유용성을 임상적으로 적용하는 것은 여러가지 한계점을 지니고 있다. 이러한 한계점의 변수는 생체이용율, 확산장벽, 대사비활성, 약제의 배설과 내성, 효소유도 등³²⁾이 있다. 그러나 증식유리체망막병증의 치료에 있어서는 배양된 세포모형에서 얻은 결과가 적용될 수 있는데, 이는 비교적 초자체가 면역학적으로 감수성이 떨어져 있고, 혈관이 없는 부위이므로 많은 역동학적 변수가 최소화되어 유리체내로 약제주입이 적용될 수 있으리라 생각된다.

본 연구의 결과로 증식성 초자체망막증 등과 같은 안구내 증식질환의 수술에 이러한 약제를 사용함으로써 수술의 성공율을 높여 줄것으로 기대되나 이와 관련된 눈의 안전성에 대한 연구가 먼저 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Machemer R : Massive periretinal proliferation: A logical approach to therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 75:556-586, 1977.
- 2) Cleary PE, Minckler DS, Ryan SJ : Ultrastructure of tractional retinal detachment in the rhesus monkey eyes after a posterior penetrating ocular injury. *Am J Ophthalmol* 90:829-845, 1980.
- 3) Friedenwald JS : Some problems in the diagnosis and treatment of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 63:1523-1538, 1950.
- 4) Burke JM, Foster SJ : Induction of DNA synthesis by co-culture of retinal gli and pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:636-642, 1985.
- 5) Postlethwaite AE, Keski Oja J, Balian G, Kang AH : Induction of fibroblast chemotaxis by fibronectin. *J Exp Med* 153:494-499, 1981.
- 6) Leschey KH, Hacket SF, Singer JH, Vampo-

- chiaro PA : *Growth factor responsiveness of human retinal pigment epithelial culture. Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:839-846, 1990.
- 7) Derick RJ, Pasquale L, Quigley HA, Jampel H : *Potential toxicity of mitomycin C. Arch Ophthalmol* 109:1635-1640, 1991.
- 8) Knapp A, Heuer DK, Stern GA, Driebe WT Jr : *Serious corneal complication of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. Am J Ophthalmol* 103:183-187, 1987.
- 9) 장광영, 문정일, 백남호, 이찬주 : 녹내장 여과수술시 Mitomycin C의 농도에 따른 여과부 의 조직변화. *한안지* 36:316-323, 1995.
- 10) 엄기방, 유승렬 : 비합병성 녹내장에서 Mitomycin C 섬유유착제술의 안전성과 효용성. *한안지* 36:844-854, 1995.
- 11) 김동명, 조범진 : 섬유유착제술의 보조요법 : Mitomycin 과 5-Fluorouracil의 비교. *한 안지* 35:89-93, 1994.
- 12) Gressl MG, Parrish RK II, Folberg R : *5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery: I. An animal model. Ophthalmology* 91:378-383, 1984.
- 13) Palmer SS : *Mitomycin as an adjunct chemotherapy with trabeculectomy. Ophthalmology* 98:317-321, 1991.
- 14) Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR : *Effects of 5-fluorouracil and Mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblast. Ophthalmology* 97:1204-1210, 1990.
- 15) 광노훈, 유진성, 허 원 : 5-Fluorouracil이 소의 망막색소상피에 미치는 영향. *한안지* 36:466-472, 1995.
- 16) Heuer DK, Parrish RK II, Gressel MG : *5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II. A pilot study. Ophthalmology* 91:384-394, 1984.
- 17) Kay JS, Litin BS, Jones MA, Fryczkowski AW, Chvapil M, Herschler J : *Delivery of antifibroblast agents as adjuncts to filtration surgery. Part II. Delivery of 5-fluorouracil and bleomycin in a collagen implant; pilot study in the rabbit. Ophthalmic surg* 17:796-801, 1986.
- 18) Mallick, KS, Hajek AS, Parrish II RK : *Fluorouracil(5-FU) and Cytarabine (Ara-C) inhibition of corneal epithelial cell and conjunctival fibroblast proliferation. Arch Ophthalmol* 103:1398-1402, 1985.
- 19) Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, Poryzees EM, Greenidge KC, Traverso CE : *Short- and long-term effects of postoperative corticosteroid on trabeculectomy. Ophthalmology* 92:938-945, 1985.
- 20) Moorhead LG, Smith J, Stewart R, Kimbrough R : *Effects of beta-aminopro-pionitrile after glaucoma filtration surgery; pilot human study. Ann. Ophthalmol* 19:223-225, 1987.
- 21) Latina MA, Schwarz GS, Belmonte SJ, Crean EV : *The effect of gamma interferon on growth and wound closure of tenon's capsule fibroblast. ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci(Suppl)* 31(4):86, 1990.
- 22) Bryan III JA, Campochiaro PA : *A retinal pigment epithelial cell-derived growth factor. Arch Ophthalmol* 104:422-455, 1986.
- 23) Vidaurri-Leal JS, Hohman R, Glaser BM : *Effect of fibrin on morphologic characteristics of retinal pigment epithelial cells. Arch Ophthalmol* 102:1376-1379, 1984.
- 24) Wiedemann P, Ryan SJ, Novak P : *Vitreous stimulates proliferation of fibroblasts and retinal pigment epithelial cells. Exp Eye Res* 41:619-628, 1985.
- 25) Glaser BM, Cardin A, Biscoe B : *Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. Ophthalmology* 94:327-332, 1987.
- 26) Dushinski S, Plevien E, Heidelberger C : *The synthesis of 5-fluoropyrimidine. J Am Chem Soc* 79:4559-4562, 1957.
- 27) Gilman AG, Goodman LS, Gilman A : *Goodmans and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 6th ed, New York, Macmillan Publishing Co, 1980, pp. 1295-1300.*
- 28) Tahery MM, Lee DA : *Review: pharmacologic control of wound healing in glaucoma filtration surgery. J Ocul Pharmacol* 5:155-179, 1989.
- 29) Knapp A, Heuer DK, Stern GA, Driebe WT Jr : *Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery to minimize side effects. Ophthalmology* 94:564-570, 1987.
- 30) Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H,

- Minobe M : *Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil.* Arch Ophthalmol 109:1693-1698, 1991.
- 31) Peyman GA, Greenberg D, Fishman GA : *Evaluation of toxicity of intravitreal antineoplastic drugs.* Ophthalmic surg 15:411-413, 1984.
- 32) Derick RJ, Pasquale L, Quigley HA : *Potential toxicity of mitomycin C.* Arch Ophthalmol 109:1635-1640, 1991.
- 33) Blumenkranz MS, Claflin A, Hajek, AS : *Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease: Cell culture evaluation.* Arch Ophthalmol 102:598-604, 1984.
- 34) Blumenkranz MS, Hartzer MK, Hajek AS : *Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease.* Arch Ophthalmol 150:396-399, 1987.
- 35) Khaw PT, Ward S, Porter A, Grierson I, Hitchings RA, Rice NSC : *The long-term effect of fluorouracil and sodium butyrate on human tenon's fibroblast.* Invest Ophthalmol & Vis Sci 33:2043-2052, 1992.