プロスタグランジン関連薬が家兎の実験的ぶどう膜炎早期の血液房水柵に及ぼす影響

木内 良明[1)], 板谷 浩志[1)], 塩谷 易之[1)], 中江 一人[1)], 石本 一郎[1)]
堀 裕一[1)], 佐藤 茂[1)], 福井 佳苗[1)], 久保 満[1)], 林田 泰隆[1)]
大西 貴子[1)], 塚本 裕次[2)], 森岡 淳[3)]
[1)]国立大阪病院眼科，[2)]大阪警察病院眼科，[3)]行岡病院眼科

要 約

目 的：炎症発症初期の家兎眼にプロスタグランジン関連薬を点眼した時の血液房水柵の透過性の変化を調べた．

対象と方法：健常有色家兎，および大腸菌毒素でぶどう膜炎を発症させた有色家兎の1眼に0.12%ウノプロストン，あるいは0.005%ラタノプロストを点眼して前房フレア値の変化を測定した．また，ジクロフェナック点眼で前処置した家兎眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の変化も検討した．

結 果：ウノプロストンを健常家兎に点眼するとフレア値が増加し，大腸菌毒素を注射された家兎ではフレア値は相加的に増大した．ウノプロストンによるフレア値の上昇はジクロフェナックの前処置で防げなかった．ラタノプロストは健常家兎や大腸菌毒素を注射した家兎に点眼してもフレア値に影響がなかった．

結 論：ラタノプロストやウノプロストンを家兎の実験的ぶどう膜炎の炎症初期に点眼しても過剰な炎症反応は誘発されなかった．(日眼会誌 105：230—236, 2001)

キーワード：エンドトキシン誘発ぶどう膜炎，ラタノプロスト，ウノプロストン，前房フレア，家兎

Effects of Topical Prostaglandin Analogues on the Aqueous Flare Intensity in Rabbit Eyes at an Early Phase of Endotoxin-induced Uveitis

Yoshiaki Kiuchi[1)], Hiroshi Itaya[1)], Yasuyuki Shiotani[1)], Kazuto Nakae[1)]
Ichiro Ishimoto[1)], Yuichi Hori[1)], Shigeru Sato[1)], Kanae Fukui[1)], Mitsuru Kubo[1)]
Yasutaka Hayashida[1)], Takako Ohnishi[1)], Yujiro Tsukamoto[2)] and Jun Morioka[3)]
[1)]Department of Ophthalmology, Osaka National Hospital
[2)]Department of Ophthalmology, Osaka Police Hospital
[3)]Department of Ophthalmology, Yukioka Hospital

Abstract

***Purpose*：We examined the effects of prostaglandin analogues on the blood-aqueous barrier (BAB) permeability in rabbit eyes at an early phase of endotoxin-induced uveitis (EIU).**

***Subjects and Methods*：One drop of 0.005% latanoprost or 0.12% unoprostone were applied to rabbit eyes. Escherichia coli lipopolysaccharides were injected to induce uveitis. The changes in flare intensity in normal eyes and EIU eyes after application of eye drops were evaluated. The effect of cyclooxygenase inhibitor on the flare intensity changes caused by the application of unoprostone was also examined.**

***Results*：Flare intensity increased significantly after a single instillation of unoprostone, and the increase was not prevented by pretreatment with cyclooxgenase inhibitor. In eyes with EIU, unoprostone caused an additional increase of flare intensity to uveitis induced flare change. Latanoprost had no effects on BAB in eyes with normal and with uveitic conditions.**

***Conclusion*：Latanoprost and unoprostone did not cause an excessive inflammatory reaction in rabbit eyes at an early phase of EIU. (J Jpn Ophthalmol Soc 105：230—236, 2001)**

Key words：Endotoxin-induced uveitis, Latanoprost, Unoprostone, Aqueous flare, Rabbit

別刷請求先：540-0006 大阪市中央区法円坂2—1—14 国立大阪病院眼科 木内 良明
(平成12年4月3日受付，平成12年10月5日改訂受理)
Reprint requests to： Yoshiaki Kiuchi, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka National Hospital. 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540-0006, Japan
(Received April 3, 2000 and accepted in revised form October 5, 2000)

I 緒 言

現在，日本ではプロスタグランジン関連薬としてラタノプロストとイソプロピルウノプロストン(以下,ウノプロストン)の2種類の薬剤が緑内障の治療に用いられている．プロスタグランジン関連薬は全身的な副作用が少ないこと[1]，ぶどう膜強膜流出量を増やすという今までの緑内障治療薬にない眼圧下降機序を持つ点眼薬であることから[2)~5)]，使用される頻度の高い緑内障治療薬である．プロスタグランジンは結膜の充血や前眼部の炎症を誘発する性質があるが[6)~10)]，プロスタグランジンの持つ眼刺激作用を最小限度にし，眼圧下降作用を最大に残した物質が臨床に供用されている[1)7)8)10)]．ところが最近，ラタノプロストの点眼でぶどう膜炎の既往がある眼や白内障術後眼に，ぶどう膜炎[11)]や嚢胞様黄斑浮腫[12)13)]が発症することが相次いで報告されている．炎症を持たない健常人眼や開放隅角緑内障眼では，この2種類の点眼薬は血液房水柵に影響がないことが確認されている[2)14)]．しかし，両薬剤が炎症眼の血液房水柵の透過性に及ぼす影響は良くわかっていない．そこで，これら2つの薬剤が炎症眼の血液房水柵に及ぼす影響を知る一助として，家兎に大腸菌毒素を静脈注射してエンドトキシン誘発ぶどう膜炎(endotoxin-induced uveitis, EIU)[15)~21)]を発症させた．そして，EIU発症初期にラタノプロストとウノプロストンの2種類の薬剤を点眼した時の前房フレア値の変化を測定した．

II 実 験 方 法

体重2.0 kg前後の雑種有色家兎を雌雄の区別なく用いた．前房フレア値は無散瞳下でレーザーフレアセルメータ(FC-1000®)を用いて経時的に測定し，直接測定されたフォトンカウント/msec(pc/ms)を炎症の指標とした．午前10時に最初のフレア測定を終えた後，午前11時に0.005%ラタノプロスト(キサラタン®)あるいは0.12%ウノプロストン(レスキュラ®)を家兎の1眼に50 μl点眼し，他眼には同量の生理食塩液を点眼して対照とし，点眼1時間後から6時間後まで1時間ごとにフレア値を測定した．実験的ぶどう膜炎はBoivin法で抽出された大腸菌毒素055：B5(DIFCO社，デトロイト，ミシガン)を生理食塩液に溶解した(0.5~10 μg/kg)後に耳静脈内に注射して発症させた．ラタノプロスト点眼との組み合わせ実験では1 μg/kgの量の，ウノプロストン点眼との組み合わせ実験では1 μg/kgと5 μg/kgの2通りの量の大腸菌毒素を家兎に注射した．薬剤の点眼側は無作為に振り分け，大腸菌毒素は薬剤点眼の直後に注射した．ひとたび毒素の注射を受けた兎はそれ以降の実験には使っていない．また，プロスタグランジン合成阻害剤で前処置した家兎にウノプロストンを点眼して前房フレア値の変化を観察した．午前8，9，10時および10時30分の4回，家兎の1眼にジクロフェナックナトリウム(ジクロード®)50 μlを点眼し，午前11時にウノプロストンを両眼に点眼した後，他の実験と同じように1時間毎に午後5時まで前房フレア値を測定した．

薬剤点眼後の前房フレア値の時間曲線下面積を求めて，対応のあるデータはWilcoxonの符号付順位和検定で，対応のないデータはMann-Whitney U検定で解析を行い，有意水準5%未満を有意とした．また，本研究内容の実施にあたり国立大阪病院動物実験委員会の承認を受けた(承認番号99-001)．

III 結 果

大腸菌毒素を家兎の静脈に注射すると，注射の1時間後から前房のフレア値は増加し始め，その最大値は注射後2~6時間の間に分布した．大腸菌毒素の注射量が増えるに伴い前房フレア値は増加し，その最大値の発現時間も遅くなった(図1)．大腸菌毒素の注射量を1 μg/kgとした時は前房フレアの測定値が100 pc/msを超えることなく軽度な炎症が左右ほぼ同じように，また，5 μg/kgを注射量とした時は150 pc/msを超える強いフレア値の上昇が左右ほぼ同じように出現した(図2)．

ウノプロストンを健常眼に点眼すると点眼1時間後からフレア値は増加し，点眼2時間後に最高値を示して，点眼4時間後まで高値を維持し，その後徐々にフレア値は下がった．ウノプロストン点眼は対照側の前房フレア値には影響がなく，点眼側のフレア値は対照眼と比べて有意に上昇した(図3，4)($p<0.05$)．ウノプロストンを1 μg/kgの大腸菌毒素を注射した家兎に点眼しても点眼側のフレア値は対照側のフレア値より有意に増加した($p<0.05$)．そのフレア値の増加量は実験的ぶどう膜炎による増加量とウノプロストン単独点眼による増加量の合計にほぼ等しかった(図5，6)．ウノプロストンを5 μg/kgの大腸菌毒素を注射した家兎に点眼した時も処置側のフレア値は対照側より有意に増加した($p<0.05$)．強い炎症を発症する眼にウノプロストンを点眼しても過剰な炎症反応が発生することなく，相加的に前房フレア値は増加した(図7，8)．家兎の1眼をジクロフェナック点眼で前処置した後，両眼にウノプロストンを点眼したが，両眼とも同じように前房フレア値は上昇した(図9)．ジクロフェナック点眼で前処置した時のフレア値の上昇はウノプロストンを単独で点眼した時(図3)よりも軽度であったが，前房フレア値の上昇度は両実験の間に統計学的な差はなかった．ラタノプロストを健常家兎，1 μg/kgの大腸菌毒素を注射した家兎に点眼しても，ともに前房フレア値は点眼側と対照側の間で差がなかった(図10，11)．

IV 考 按

炎症の増悪は直接，視機能の障害につながる病態だけ

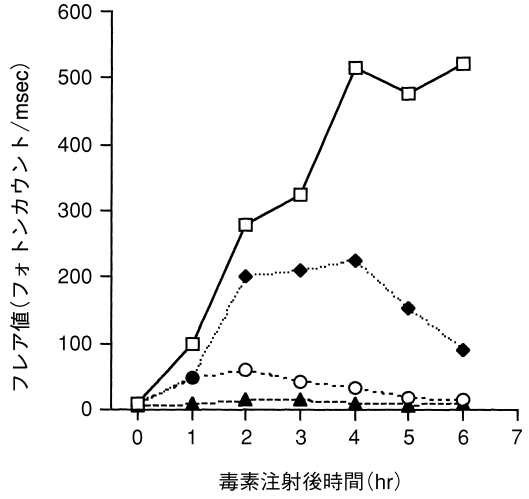

図1　大腸菌毒素を静注した時の前房フレア値の変化.
□：10 μg/kg　◆：5 μg/kg　○：1 μg/kg　▲：0.5 μg/kg
各濃度1匹ずつの左右眼のフレア値の平均値を示す.
大腸菌毒素の注射量が増えるに従って前房フレア値は増加した.

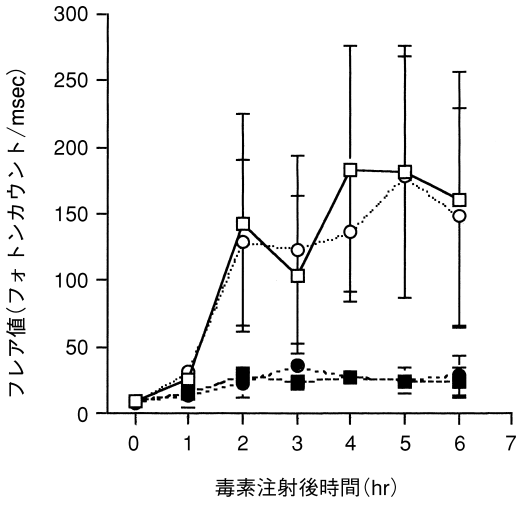

図2　1 μg/kg あるいは5 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した時の右眼と左眼の前房フレア値の変化.
5 μg/kg　□：左眼，○：右眼　n=6
1 μg/kg　■：左眼，●：右眼　n=5　値は平均値±標準偏差を示す.
両眼ともほぼ同じようにフレア値は変化した.

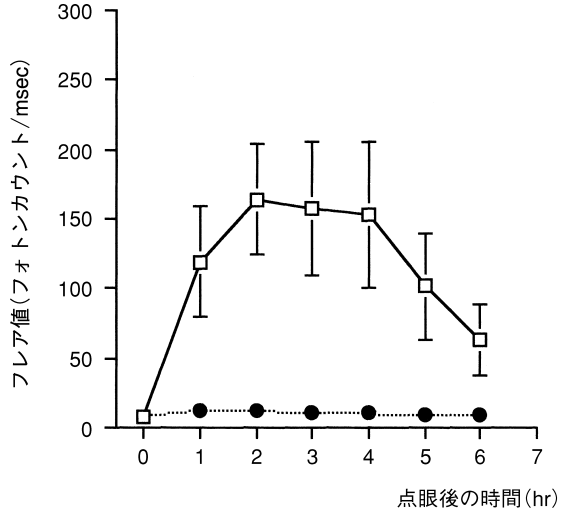

図3　健常家兎の1眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の変化.
□：ウノプロストン点眼側　●：対照側　n=6　値は平均値±標準偏差を示す.

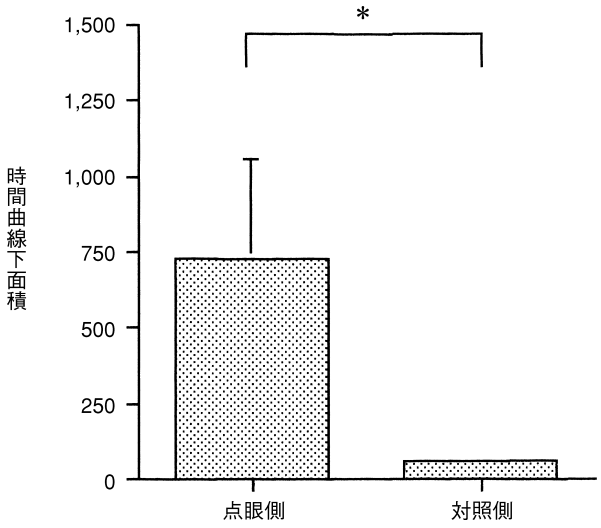

図4　健常家兎の1眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の時間曲線下面積.
n=6　値は平均値±標準偏差を示す.
健常家兎にウノプロストンを点眼すると対照側と比べて前房フレア値は有意に増加した．*：$p<0.05$

にプロスタグランジン関連薬が炎症眼の血液房水柵に及ぼす影響を明らかにするために，まず，動物を使用した実験が必要と考えられた．プロスタグランジン類はその作用に動物種差が大きく，兎の反応と人の反応が異なることが多い．特にプロスタグランジン類の眼圧に対する影響を検討する時に家兎は実験動物として不向きと考えられている[1)8)]．しかし，家兎眼は易刺激性で炎症を起こしやすい性質があるために，薬剤の炎症性の反応を検討する際にはより鋭敏な指標となり得るため[8)]，今回の実験では家兎を対象に選択した．

人眼ではウノプロストンもラタノプロストもその眼圧下降機序として，ぶどう膜強膜流出量の増加が考えられている[2)4)5)]．房水循環動態が変化すると，血液房水柵の透過性に変化がなくても前房中のフレア値が増減することがあるために，前房フレア値の上昇を直接，血液房水柵の破綻と結びつけることができない可能性がある[22)]．しかし，Sakurai ら[2)]はウノプロストンを健常人に点眼するとぶどう膜強膜流出量が増加して眼圧が下がるこ

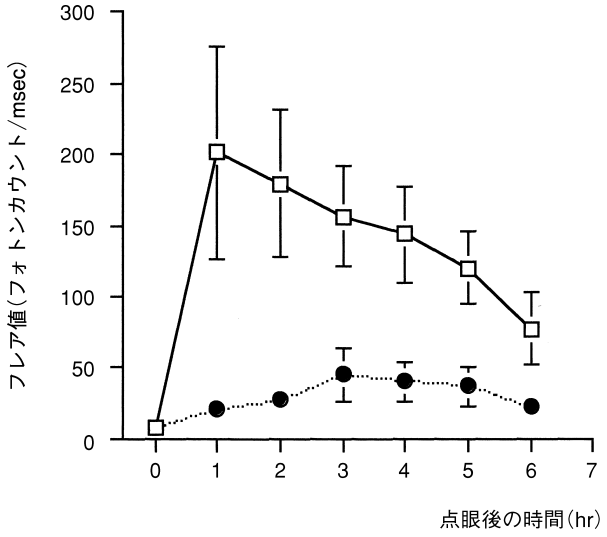

図5　1 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した家兎の1眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の変化.

□：ウノプロストン点眼側　●：対照側　n=8　値は平均値±標準偏差を示す.

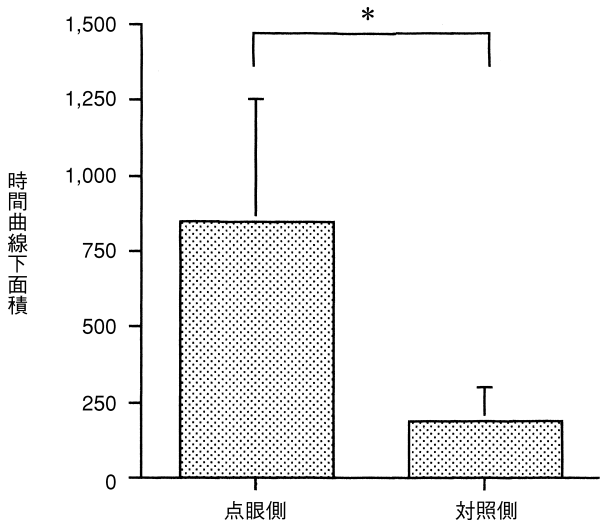

図6　1 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した家兎の1眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の時間曲線下面積.

n=8　値は平均値±標準偏差を示す.

1 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した家兎にウノプロストンを点眼すると対照側と比べて前房フレア値は有意に増加した. *：$p<0.05$ その増加量は実験的ぶどう膜炎の増加量とウノプロストン単独点眼の増加量の合計にほぼ等しかった.

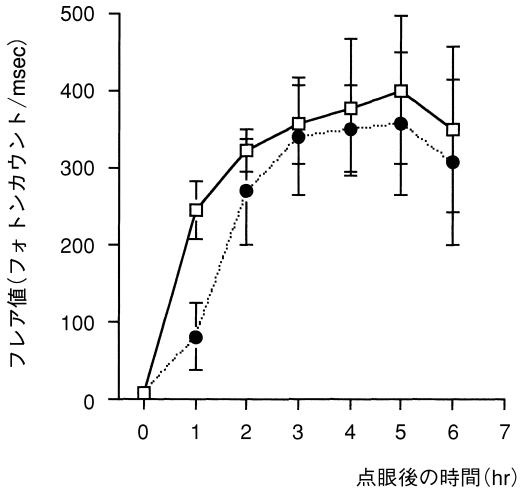

図7　5 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した家兎の1眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の変化.

□：ウノプロストン点眼側　●：対照側　n=6　値は平均値±標準偏差を示す.

と，その時に前房に入ってくる蛋白の流入速度が変わらないこと，さらに，前房中の蛋白濃度は対照眼と差がないことを報告している．つまり，房水の眼外へ排出量が増加しても前房のフレア値は変わらないと考えられる．ウノプロストンは家兎のぶどう膜強膜流出と線維柱帯からの房水排出を促進して眼圧を下げる薬剤であり[3]，ラタノプロストは家兎の眼圧にほとんど影響がない薬剤である[23]．したがって，両薬剤を家兎に点眼した後の前房フレア値の変化は血液房水柵の透過性の変化を示していると考えてよいであろう．

家兎に実験的なぶどう膜炎を誘導する方法として，細菌毒素を注射するEIU以外にも，網膜可溶性抗原を接種して発症させる実験的自己免疫性ぶどう膜炎(experimental autoimmune uveoretinitis, EAU)[20]や機械的な前房穿刺で炎症を誘導する方法がある[20]．しかし，EAUでは抗原接種後に炎症が発現するまでに約2週間もかかること，前房穿刺では炎症の強度をコントロールできないという欠点がある[20]．一方，EIUではサルモネラ菌毒素の注射後30～60分で血液房水柵の破壊が始まり，60～90分でその破壊は最高に達し，3時間程度持続する

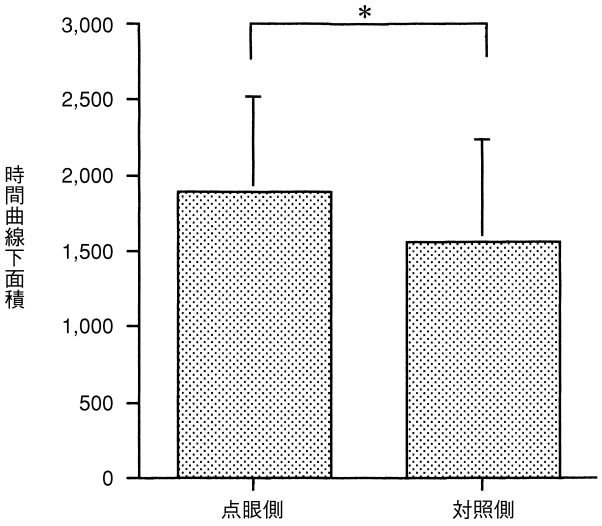

図 8　5 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した家兎の1眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の時間曲線下面積.
n＝6　値は平均値±標準偏差を示す.
5 μg/kg の時大腸菌毒素を静脈注射した家兎にウノプロストンを点眼すると対照側と比べて前房フレア値は増加した. *：$p<0.05$

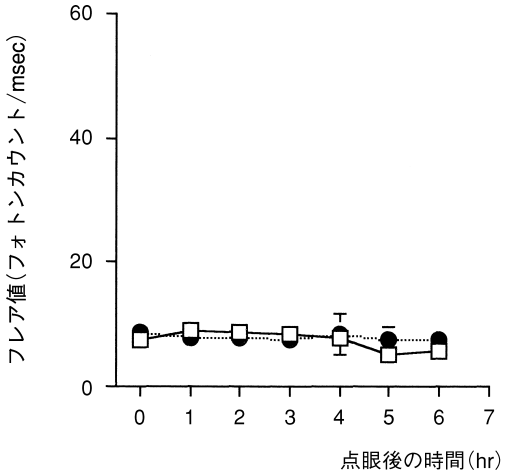

図 10　健常家兎の1眼にラタノプロストを点眼した時の前房フレア値の変化.
□：ラタノプロスト点眼側　●：対照側　n＝6　値は平均値±標準偏差を示す.
ラタノプロストを健常家兎に点眼しても，前房フレア値はラタノプロスト点眼側と対照側の間で差がなかった.

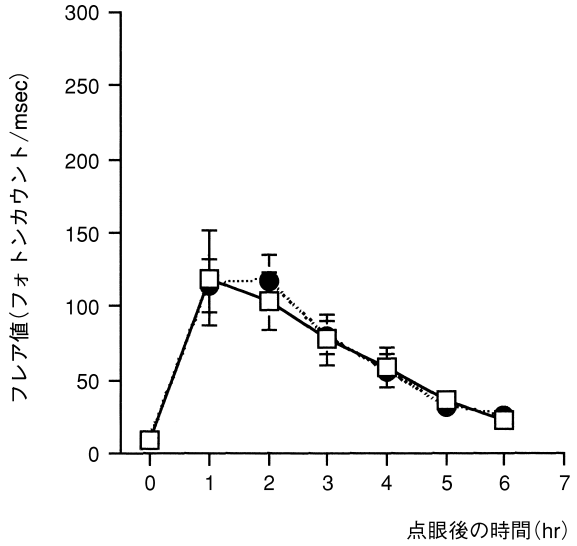

図 9　一眼をジクロフェナック点眼で前処置した家兎の両眼にウノプロストンを点眼した時の前房フレア値の変化.
□：ジクロフェナック前処置側　●：対照側　n＝6　値は平均値±標準偏差を示す.
ジクロフェナック点眼で前処置を行っても，処置側と対照側の間で前房フレア値の変化量に差がなかった.

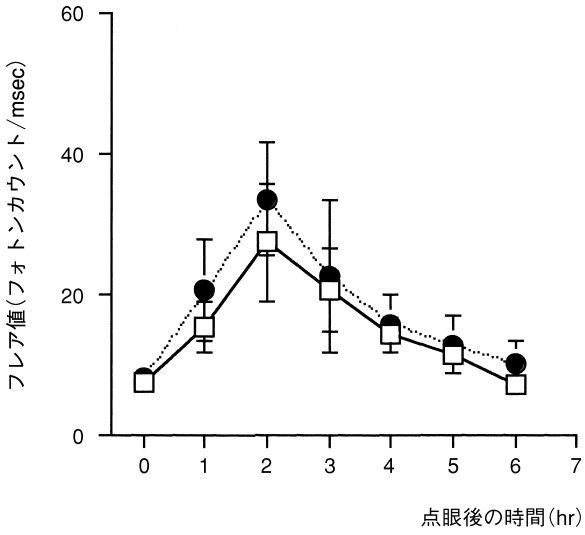

図 11　1 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した家兎の1眼にラタノプロストを点眼した時の前房フレア値の変化.
□：ラタノプロスト点眼側　●：対照側　n＝5　値は平均値±標準偏差を示す.
1 μg/kg の大腸菌毒素を静脈注射した家兎にラタノプロストを点眼しても，前房フレア値はラタノプロスト点眼側と対照側の間で差がなかった.

と報告[16]されている．細菌毒素の注射量で炎症の強さをある程度制御できること，毒素の注射後早期から炎症が発現することから，今回の検討では EIU を採用した．EIU の発症機序は種々検討されているが，まだ不明な点が多い．細菌毒は様々な細胞に作用して，プロスタグランジン，ロイコトリエン，インターロイキン1，インターロイキン6，補体，血小板活性化因子など様々な情報伝達物質の放出を促すことが知られている[15)~20)]．また，プロスタグランジン合成阻害剤と，一酸化窒素合成阻害剤はそれぞれ単独で EIU の発症を押さえることができないが，両者を同時に作用させると EIU の炎症が軽くなることから，複数の経路を通して炎症が惹起されると考

えられている[19]．また，マウスではTリンパ球の作用を抑制するとEIUの発症を押さえることができるため，EIUを発症したマウスはベーチェット病のよい実験モデルとも考えられている[18]．今回は大腸菌毒素を静脈注射することで実験的ぶどう膜炎の発症を試みたが，サルモネラ菌毒素を用いたCousinsら[16]と同様に，大腸菌毒素の注射1時間後から両眼とも前房のフレア値は増加し始め，静脈注射後2〜6時間で前房フレア値が最高値を示した．毒素の注射後，両眼ともほぼ同じようにフレア値は増加し，1 μg/kgの大腸菌毒素を注射した時は注射後2時間で，5 μg/kgの大腸菌毒素を注射した時は注射後4〜6時間でフレア値はピークに達した(図1，2)．我々と同じように大腸菌毒素055：B5(シグマ社製)を同じく有色家兎の耳静脈に注射したYanoら[21]も容量依存性に前房フレア値が増加することを観察しているが，0.1 μg/kgの少量の毒素でも200 pc/msを超えるフレア値を示している．今回，1 μg/kgの大腸菌毒素を注射しても100 pc/ms以下の反応しかなかった．同じ細菌毒素でも製造会社や製品番号が異なればEIUを発症させる強さが異なるのかも知れない．また，5 μg/kgの大腸菌毒素を注射した時の図2のデータは他のデータよりもばらつきが2倍ほど大きい．その理由として兎の反応性に個体差が大きいこともあるが，注射量を決定するために比較的初期に行った実験であり，手技が安定していなかった可能性は否定しきれない．しかし，それ以外の実験で求めた時間曲線下面積の結果のばらつきはYanoら[21]の結果とほぼ同等で，得られた結果は十分比較検討できると思われる．

ウノプロストンは健常眼に点眼しても血液房水柵が破綻し，前房のフレア値が上昇したが，このフレア値の増加はプロスタグランジン合成阻害剤で前処置しても防ぐことができなかった．プロスタグランジンはレセプターを介して生体に作用するが，眼圧に対する作用や炎症をはじめとする眼刺激作用はプロスタグランジンのFpレセプターとEpレセプターが関与すると考えられている[10]．ところが，ウノプロストンはプロスタグランジンのFpレセプターにも，Epレセプターにもほとんど親和性がないにもかかわらず眼圧下降作用があり[10]，特異的にFpレセプターに親和性を持つラタノプロストと同じように虹彩の色素沈着[23]や睫毛の成長[24]などの副作用がある．このことから，ウノプロストンが間接的に内因性のプロスタグランジンの産生を促進して眼内のプロスタグランジン受容体を刺激することで作用を発揮する可能性を考えた．しかし，ジクロフェナックナトリウムの点眼がウノプロストンによる前房フレア値の増加を抑制できなかったことから，少なくともウノプロストンが血液房水柵を破綻させる作用は内因性のプロスタグランジンを介して発現するものでないと考えられる．また，大腸菌毒素を静脈注射された家兎の眼ではEIUによる前房フレア値の増加と，ウノプロストンによるフレア値の増加が相加的に加わったが，相乗的かつ過剰な炎症反応は起こさなかった．一方，ラタノプロストは健常家兎に点眼しても，大腸菌毒素を静脈注射された家兎に点眼しても前房フレア値は対照眼と差がなかった．つまり，プロスタグランジン関連薬を炎症眼に点眼しても，血液房水柵に影響のない薬剤では炎症の強さを変化させず，前房フレア値を増加させる点眼薬でも相加的にフレア値を増加させるにとどまった．このことは，健常人眼の血液房水柵に影響のないラタノプロストやウノプロストンを眼部に炎症を持つ患者に用いることを否定するものではないと思われる．しかし，健常人眼の血液房水柵に影響のないウノプロストンが健常家兎の血液房水柵を破綻させており，家兎眼が人眼と異なった反応を示すことに違いなく，今回の単回点眼の結果から，単純にラタノプロストやウノプロストンを人の炎症眼に点眼しても問題がないと考えることはできない．l-エピネフリンは，長期にわたって点眼することで血液房水柵に障害が出てくることがわかっている[25]．緑内障は長期間にわたって治療が必要な疾患であるため，プロスタグランジン関連薬と炎症の関係を明らかにするために，長期にわたる注意深い観察が必要なことはいうまでもない．また，今回の実験はプロスタグランジン関連薬の点眼と細菌毒素の静脈注射をほぼ同時に行っている．そのため，炎症の発症初期におけるプロスタグランジン関連薬の影響を検討しているといえる．今後，炎症の極期や消炎した後の反応性も検討する必要がある．

文　献

1) **Bito LZ**：Prostaglandins：A new approach for glaucoma management with a new, intriguing side effect. Surv Ophthalmol 41(Suppl 2)：1—14, 1997.
2) **Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R,** et al：Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in normal human eyes. Jpn J Ophthalmol 35：156—165, 1991.
3) **Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Shoji N, Masuda K**：Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in rabbit. Jpn J Ophthalmol 37：252—258, 1993.
4) **Toris CB, Camras CB, Yablonski ME**：Effects of PhXA 41, a new prostaglandin F 2 α analogue, on aqueous humor dynamics in human eyes. Ophthalmology 100：1297—1304, 1993.
5) **Mishima HK, Kiuchi Y, Takamatsu M, Peter Racz, Bito LZ**：Circadian intraocular pressure management with latanoprost：Diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. Surv Ophthalmol

41(Suppl 2)：139—144, 1997.
6) **小坂敏哉**：各種プロスタグランジン長期点眼後の前房蛋白濃度と家兎毛様体の形態学的変化．日眼会誌 98：435—442，1994.
7) **Camras CB, Alm A**：Initial clinical studies with prostaglandins and their analogues. Surv Ophthalmol 41(Suppl 2)：s 61—s 68, 1997.
8) **Goh Y, Hirono S, Yoshimura K**：Ocular hypotensive and adverse effects after topical application of prostaglandin analogue, S-1033, in animals：A comparative study with UF-021 and PhXA 34. Jpn J Ophthalmol 38：215—227, 1994.
9) **Shoji N, Oshika T, Masuda K**：Endotherin-1 and intraocular inflammation in pigmented rabbit eyes. Jpn J Ophthalmol 41：150—153, 1997.
10) **Goh Y, Kishino J**：Pharmacological characterization of prostaglandin-ralated ocular hypotensive agents. Jpn J Ophthalmol 38：236—245, 1994.
11) **Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, Bullock J, Feldman R, Kulkarni P,** et al：Anterior uveitis associated with latanoprost. Am J Ophthalmol 126：34—41, 1998.
12) **Warwar RE, Bullock JD, Ballal D**：Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. Ophthalmology 105：263—268, 1998.
13) **Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, and Miyake S**：Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. Arch Ophthalmol 117：34—40, 1999.
14) **Hotehama Y, Mishima HK, Kitazawa Y, Masuda K**：Ocular hypotensive effect of PhXA 41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol 37：270—274, 1993.
15) **Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egbert PR**：Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. Nature 286：611—613, 1980.
16) **Cousins SW, Rosenbaum JT, Guss RB, Egbert PR**：Ocular albumin fluorophotometric quantitation of endotoxin-induced vascular permeability. Infect Immun 36：730—736, 1982.
17) **Howes Jr EL, Wong KL, Hartiala KT, Webster RO, Rosenbaum JT**：Compliment and polymorphonuclear leucocytes do not determine the vascular permiability induced by intraocular LPS. Am J Pathol 118：35—42, 1985.
18) **Kogiso M, Tanouchi Y, Mimura Y, Nagasawa H, Himeno K**：Endotoxin-induced uveitis in mice 1. Induction of uveitis and role of T lymphocytes. Jpn J Ophthalmol 36：281—290, 1992.
19) **Bellot JL, Palmero M, Garcia-Cabanes C, Espi R, Hariton C, Orts A**：Additive effect of nitric oxide and prostaglandin E 2 synthesis inhibitors in endotoxin-induced uveitis in the rabbit. Inflamm Res 45：203—208, 1996.
20) **高橋 貞，稲用和也**：動物実験．三島済一，他(編)：眼科 MOOK 42，レーザーフレア・セル測定．195—209，金原出版，東京，1990.
21) **Yano H, Hiraki S, Hayasaka S**：Effect of Kakkon-to and Sairei-to on experimental elevation of aqueous flare in pigmented rabbits. Jpn J Ophthalmol 43：279—284, 1999.
22) **Mori M, Araie M**：A simple method of determininig the time course of timlol's effects on aqueous flow in humans. Arch Ophthalmol 109：1099—1103, 1991.
23) **谷口 徹，川上秀昭，辻 明，杉山和久，北澤克明**：プロスタグランディン関連薬の家兎の眼圧などへの作用．あたらしい眼科 14：1831—1833，1997.
24) **Yamamoto T, Kitazawa Y**：Iris-color change developed after topical isopropyl unoprostone treatment. J Glaucoma 6：430—432, 1997.
25) **石井陽子，八塚秀人，中塚和夫，何松荘一**：イソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)点眼液による下眼瞼の多毛．あたらしい眼科 16：419—421, 1999.
26) **Miyake K, Miyake Y, Kuratomi R**：Long-term effects of topically applied epinephrine on the blood-ocular barrier in humans. Arch Ophthalmol 105：1360—1363, 1987.