

0.1% シクロスポリン A 頻回点眼による猿眼の縮瞳と炎症様反応

高木 重徳¹⁾, 沖坂 重邦¹⁾²⁾, 水川 淳¹⁾, 西川 真平¹⁾¹⁾防衛医科大学校眼科学教室, ²⁾眼病理教育研究所

要 約

目 的：家兎眼に 0.1% シクロスポリン A 点眼液の 30 分毎 6 回頻回点眼による，縮瞳と前房炎症様反応の惹起が報告されている。同剤を同様の方法で猿眼に点眼し，縮瞳と前房炎症様反応に種特異性が存在するかを検討した。

方 法：雄猿 5 匹 (A, B, C, D, E) に対して猿 E 左眼を対照とし基剤のみを，他の 9 眼に 0.1% シクロスポリン A を 30 分毎 6 回頻回点眼し，点眼前後における瞳孔径，眼圧，前房内フレアの変化を調べた。また，眼組織へ及ぼす影響についても組織病理学的に検討した。

結 果：瞳孔径には 6 眼に縮瞳がみられたが，眼圧には全眼すべてに有意な変化が認められなかった。前房内フレアは猿 A の両眼に著明な上昇を認め，対照眼を含む猿 E の両眼に変化なく，猿 B, C, D の両眼にわずか

な上昇があった。組織病理学的には，猿 A の両眼に毛様突起起始部の無色素上皮細胞の限局性壊死が認められた。猿 C の右眼と猿 D の左眼には，毛様突起起始部の内層の細胞にわずかな嚢胞様変化がみられた。

結 論：猿眼の 0.1% シクロスポリン A 頻回点眼による縮瞳および前房内フレアの上昇には個体差が認められたものの，毛様突起起始部に選択的細胞壊死を惹起したことから種特異性は存在しないと考えられる。ヒトへの 0.1% シクロスポリン A 点眼は慎重に行う必要がある。(日眼会誌 110 : 575-580, 2006)

キーワード：シクロスポリン A, 縮瞳, 炎症, 毛様体無色素上皮, 種特異性

Repetitive Instillation of 0.1% Cyclosporin A Eye Drops Induces Miosis and Anterior Chamber Inflammation-like Reactions in Monkey Eyes

Shigenori Takagi¹⁾, Shigekuni Okisaka¹⁾²⁾, Atsushi Mizukawa¹⁾ and Shinpei Nishikawa¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, National Defense Medical College²⁾Laboratory for Ophthalmic Pathology Education

Abstract

Purpose : Miosis and anterior chamber inflammation-like reactions were recognized after six instillations of 0.1% cyclosporin A eye drops every 30 minutes into rabbit conjunctival sacs. In order to consider species specificity, 0.1% cyclosporin A eye drops were applied by the same method in monkeys.

Methods : Eye drops were applied in five monkeys (monkey A, B, C, D, E) : in one eye as control and in nine eyes with 0.1% cyclosporin A. We investigated the changes of pupil diameter, intraocular pressure, and anterior chamber flare before and after applying the eye drops. We also examined the effect on ocular tissue histopathologically.

Results : Miosis was recognized in six eyes, but no significant intraocular pressure change was observed in any eyes. In both eyes of monkey A anterior chamber flare increased significantly, and flare increased slightly in both eyes of monkeys B, C, and D. On the other hand, there was no change in either eye of monkey E, including the control eye. Local-

ized necrosis of nonpigmented ciliary epithelium was recognized at the beginning of the ciliary process in both eyes of monkey A. Mild cystoid degeneration of nonpigmented ciliary epithelium was seen at the beginning of the ciliary process in the right eye of monkey C, and in the left eye of monkey D.

Conclusion : No species specificity can be recognized in monkeys from the fact that there is the selective destruction of nonpigmented epithelium at the beginning of the ciliary process after repeated instillation of 0.1% cyclosporin A eye drops, although there was a difference in miosis and anterior chamber inflammation-like reaction in individual monkeys.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 575-580, 2006)

Key words : Cyclosporin A, Miosis, Inflammation, Nonpigmented ciliary epithelium, Species specificity

別刷請求先 : 359-8513 所沢市並木 3-2 防衛医科大学校眼科学教室 高木 重徳

(平成 17 年 7 月 14 日受付, 平成 17 年 12 月 19 日改訂受理) E-mail : okishige@axel.ocn.ne.jp

Reprint requests to : Shigenori Takagi, M. D. Department of Ophthalmology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa 359-8513, Japan

(Received July 14, 2005 and accepted in revised form December 19, 2005)

I 緒 言

シクロスポリン A はステロイド薬に代わり得る免疫抑制剤として、以前からペーチェット病に代表される難治性ぶどう膜炎や全層角膜移植術後の角膜移植片拒絶反応などに対して全身投与が行われ、その免疫抑制効果が高く評価されてきた¹⁾²⁾。しかし、腎障害・肝障害や感染症などの重篤な副作用や将来悪性腫瘍が発症する可能性なども懸念されている¹⁾²⁾。これらの全身合併症を軽減する目的でシクロスポリン A の眼への局所投与、すなわち点眼薬の開発が行われてきた¹⁾³⁾⁴⁾。Alba ら³⁾金井ら⁵⁾は基剤に α -シクロデキストリンを用いた水溶性点眼薬の有用性について報告し、土至田ら⁶⁾⁷⁾は同点眼薬の角膜透過性を確認するために 0.1% シクロスポリン A 点眼薬を家兎に 30 分毎 6 回の頻回点眼を行ったところ、縮瞳および炎症様反応が生じることを見出した。しかし、この結果は比較的炎症や刺激に対し感受性が高いといわれている家兎眼での実験であり、今までに他の動物種においてはシクロスポリン A により前眼部炎症もしくは縮瞳を生じたという報告のないことから、種特異性がある可能性も考えられた⁸⁾。そこで、今回我々は、猿眼に対して 0.1% シクロスポリン A の 30 分毎 6 回の頻回点眼を行い、頻回点眼前後における瞳孔径、眼圧、前房内フレアの変化について家兎眼に類似した変化が生じるのか否かについて調べた。また、頻回点眼終了 6 時間後に眼球摘出を行い、眼組織へ及ぼす影響について組織病理学的にも検討した。

II 方 法

細隙灯顕微鏡検査で眼異常のない雄猿 5 匹(体重 6.2 ~ 6.9 kg, A~E)を使用した。ケタミン製剤(ケタラール[®]) 10 mg/kg を筋肉内注射し、全身麻酔を行った。催眠状態を保ち、覚醒傾向が認められた場合には同剤を 1 mg/kg 適宜追加投与した。0.1% シクロスポリン A 点眼薬の基剤のみを含有する点眼薬を対照とし、猿 E 左眼に点眼した。他の 9 眼には 0.1% シクロスポリン A を点眼した。点眼開始前に、瞳孔径、眼圧、前房内フレアの順で測定を行った。シクロスポリン A は不溶性のため、8% の α -シクロデキストリン溶液を基剤として用い、使用直前まで 4°C の冷蔵庫中に保存した。瞳孔径計測は、暗室内にて 5 分間暗順応させた後、光量を一定にした細隙灯顕微鏡の光束を幅 0.1 mm にして対光反射が生じない一定の条件を保ち、前眼部をビデオカメラにて撮影し、その画像をパーソナルコンピューターに取り込んだ。その後、画像解析ソフトウェアを用いて瞳孔面積を計測することにより平均瞳孔径を算出した。眼圧は空気眼圧計(Pneumotonometer MODEL 30 CLASSICTM, MENTOR[®], Inc)で猿を仰臥位に固定した状態で測定した。前房内フレア測定にはレーザーフレア・セ

ルメーター(FC 1000, 興和)を用い、得られた前房内フレア強度はフォトンカウント/ミリ秒(pc/ms)で表し、同時に前房内のセルカウントも行った。その後、猿 E 左眼に基剤、他の 9 眼に 0.1% シクロスポリン A 点眼液 50 μ l を 30 分毎 6 回点眼した。すべての点眼時に、点眼液が瞼裂から溢れないように、点眼後約 5 分間、猿の頭部を両手で保持しながら仰臥位を保ち、投与量の損失が生じないように配慮した。30 分毎 6 回の点眼終了直後と点眼終了後 2, 4, 6 時間に瞳孔径、眼圧、前房内フレアの順で測定を行った。シクロスポリン A 点眼前と点眼直後・6 時間後の有意差の有無に関しては、時間経過に対する変化を一元配置分散分析で検討し、さらに t 検定を行った。

血液房水関門の機能を形態学的に評価⁹⁾するために、点眼終了後 6 時間に 2% エバンスブルー(Sigma 社)生理食塩水溶液(1.5 ml/kg)を肘静脈から注射した。15 分後にペントバルビタールナトリウム(ネプタール[®]) 50 mg/ml を肘静脈から注射し、致死後に眼球を摘出し、1.0% グルタルアルデヒド、2.5% ホルマリン混合液(pH 7.2, 0.15 M 磷酸緩衝液)で固定した。24 時間後、赤道で前後に二分し、水晶体を除去し、虹彩・毛様体を実体顕微鏡で観察した。角膜中心を通る面で二分し、脱水後、パラフィン包埋ブロック、薄切片の HE, PAS, Masson トリクローム染色を光学顕微鏡で観察した。残りの半分の毛様体、虹彩を細切し、脱水後エポキシ包埋ブロックを作製した。厚さ 1 μ m 切片のアズール II 染色標本を光学顕微鏡観察後、超薄切片の鉛・ウラン二色染色標本を透過電子顕微鏡で観察した。

III 結 果

1. 瞳 孔 径

猿 D, E では両眼ともに、点眼の前後で変化は認められなかった。残りの猿 A, B, C では一元配置分散分析の p 値は 0.05 以下で、点眼終了直後には点眼前と比較して明らかな縮瞳が生じており(p < 0.05 ANOVA)、さらに点眼終了 6 時間後には点眼前と比較して両眼ともに 1~2 mm の縮瞳が認められた(図 1)。瞳孔径の t 検定では、点眼前と比較し点眼終了直後の p 値は 0.009, 6 時間後の p 値は 0.002 であった。

2. 眼 圧

すべての猿で、点眼前後で 1 mmHg 前後の変化が認められた。しかし、点眼前と比較した t 検定では、点眼終了直後の p 値は 0.5, 6 時間後の p 値は 0.13 となり、一元配置分散分析で p = 0.95 で有意な変化とは認められなかった(図 2)。

3. 前房内フレア, 前房内炎症細胞

猿 A では点眼前は右眼 2.5 pc/ms, 左眼 3.6 pc/ms であったが、点眼終了直後は右眼 36.8 pc/ms, 左眼 67.8 pc/ms と両眼ともに著明な上昇がみられた。また、

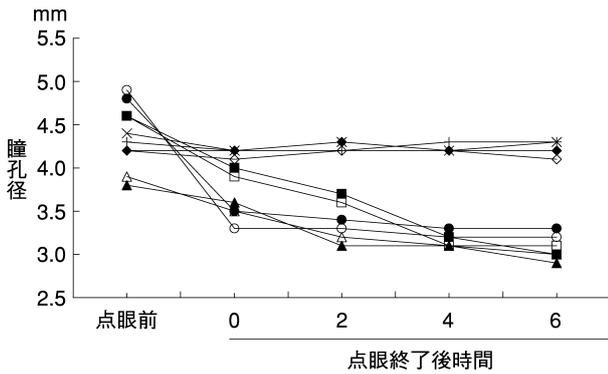


図 1 瞳孔径の点眼前後における変化。

○：猿 A 右眼，●：猿 A 左眼，□：猿 B 右眼，■：猿 B 左眼，△：猿 C 右眼，▲：猿 C 左眼，◇：猿 D 右眼，◆：猿 D 左眼，+：猿 E 右眼，×：猿 E 左眼

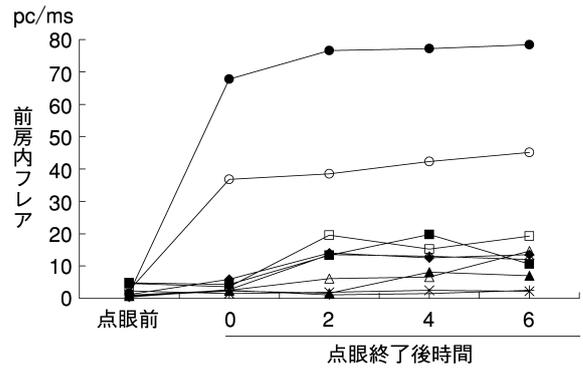


図 3 前房内フレアの点眼前後における変化。

○：猿 A 右眼，●：猿 A 左眼，□：猿 B 右眼，■：猿 B 左眼，△：猿 C 右眼，▲：猿 C 左眼，◇：猿 D 右眼，◆：猿 D 左眼，+：猿 E 右眼，×：猿 E 左眼

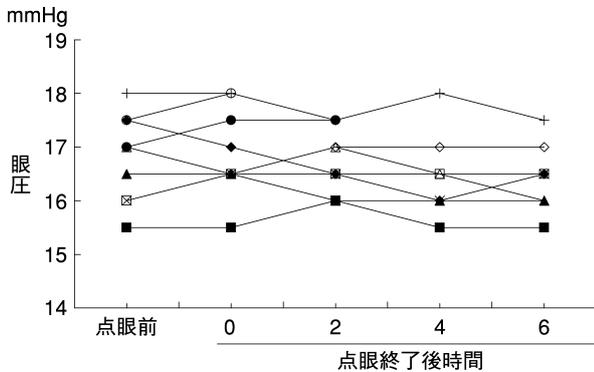


図 2 眼圧の点眼前後における変化。

○：猿 A 右眼，●：猿 A 左眼，□：猿 B 右眼，■：猿 B 左眼，△：猿 C 右眼，▲：猿 C 左眼，◇：猿 D 右眼，◆：猿 D 左眼，+：猿 E 右眼，×：猿 E 左眼

右眼と比較して左眼の方が著明に上昇していた。さらに、点眼終了 2 時間後には右眼 38.5 pc/ms, 左眼 76.6 pc/ms と点眼終了直後よりさらに前房内フレアの上昇が認められた。その他の猿 B, C, D でも、個体差および左右差はあるものの、点眼終了 6 時間後までに点眼前と比較して軽度 (6.3~14.6 pc/ms) の前房内フレアの上昇が認められたが、猿 A と比較すると軽微なものであった。猿 E (左眼基剤, 右眼 0.1% シクロスポリン A) では、前房内のフレアは点眼前後で差異を認めなかった。前房内炎症細胞はすべての猿の、すべての測定時で零のままであった (図 3)。一元配置分散分析で p=0.22 と有意な変化ではなかったが、t 検定では点眼前と比較し、点眼終了直後の p 値は 0.03, 6 時間後の p 値は 0.01 となり点眼前後における有意差は認められた。

4. 組織病理学的変化

わずかな前房内フレアの増加を来した猿 D の左眼毛様体ひだ部の実体顕微鏡写真を図 4 a に示す。表面は平滑な外観を呈していたが、虹彩と毛様体を通る面を光学顕微鏡で見ると、毛様突起には異常が認められないもの

の、毛様突起起始部の無色素上皮細胞にわずかに細胞質の空胞化が認められた (図 5 a)。この空胞に隣接した毛様体無色素上皮を電子顕微鏡で観察すると粗面小胞体が豊富に認められた (図 5 b)。空胞を示した毛様体無色素上皮の電子顕微鏡写真ではミトコンドリアは残存しているものの、粗面小胞体は消失していた (図 5 c)。また、この局所的に認められた細胞は猿 C の右眼にも一部認められていた。一方、前房内フレアの有意な増加を生じていた猿 A の左眼毛様突起の実体顕微鏡写真を図 4 b に示す。毛様突起の谷間が白色を帯びており、虹彩と毛様体を通る面を光学顕微鏡で見ると、図 6 a に示すように毛様突起の無色素上皮細胞間隙の拡大と毛様体無色素上皮細胞の限局性壊死が認められた。電子顕微鏡で毛様体無色素上皮細胞間隙の拡大している部位を観察すると、細胞間隙は拡大しているものの細胞内の微細構造には著変を認めなかった (図 6 b) が、毛様体無色素上皮細胞が壊死を起こした部分では細胞内小器官は破壊され、細胞質内に無構造物質が充満していた (図 6 c)。この毛様体無色素上皮細胞の限局性壊死は猿 A の右眼にもみられた。以上の変化に対し、猿 E の両眼、猿 D の右眼、猿 C の左眼、猿 B の両眼では組織病理学的には毛様体に何ら異常が認められなかった。毛様突起起始部の無色素上皮細胞の限局性壊死が認められた猿 A の両眼には、線維柱帯、Schlemm 管、瞳孔括約筋に異常は認められなかった。また、他のすべての猿でも両眼ともに線維柱帯、Schlemm 管、瞳孔括約筋に異常は認められなかった。

土至田ら⁹⁾は家兎の 1 眼にシクロスポリン A、他眼に基剤の頻回点眼を行ったところ、シクロスポリン A 点眼群のみに血液房水閉門の著明な破壊が惹起され、基剤には何ら異常を認めなかった。このために我々は 5 匹の猿の 1 眼のみに基剤点眼を行った。しかし、科学的には家兎実験と同様に 1 眼にシクロスポリン A、他眼に基剤を点眼し、左右眼での比較をするのが最善であったと

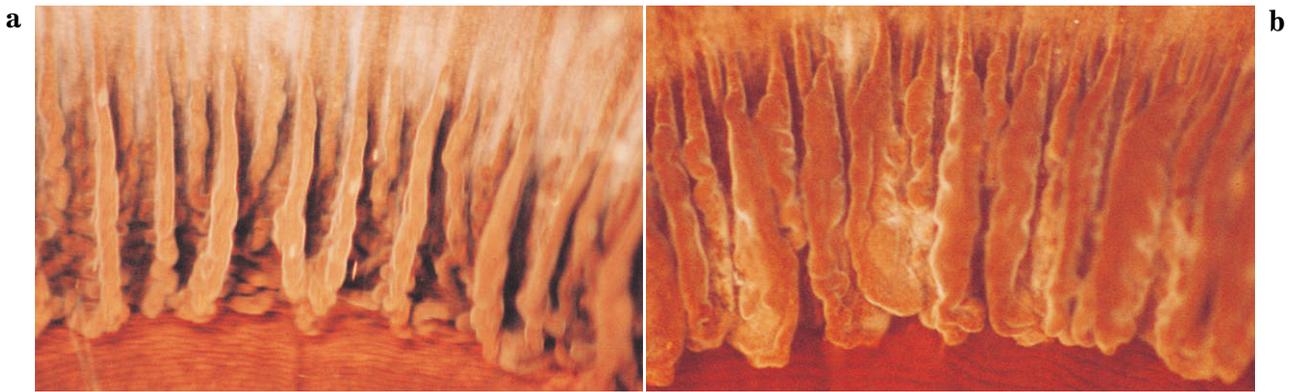


図 4

- a : 猿 D 左眼毛様体の実体顕微鏡写真。表面は平滑な外観を呈している。
 b : 猿 A 左眼毛様体の実体顕微鏡写真。毛様突起の谷間が白色を帯びている。

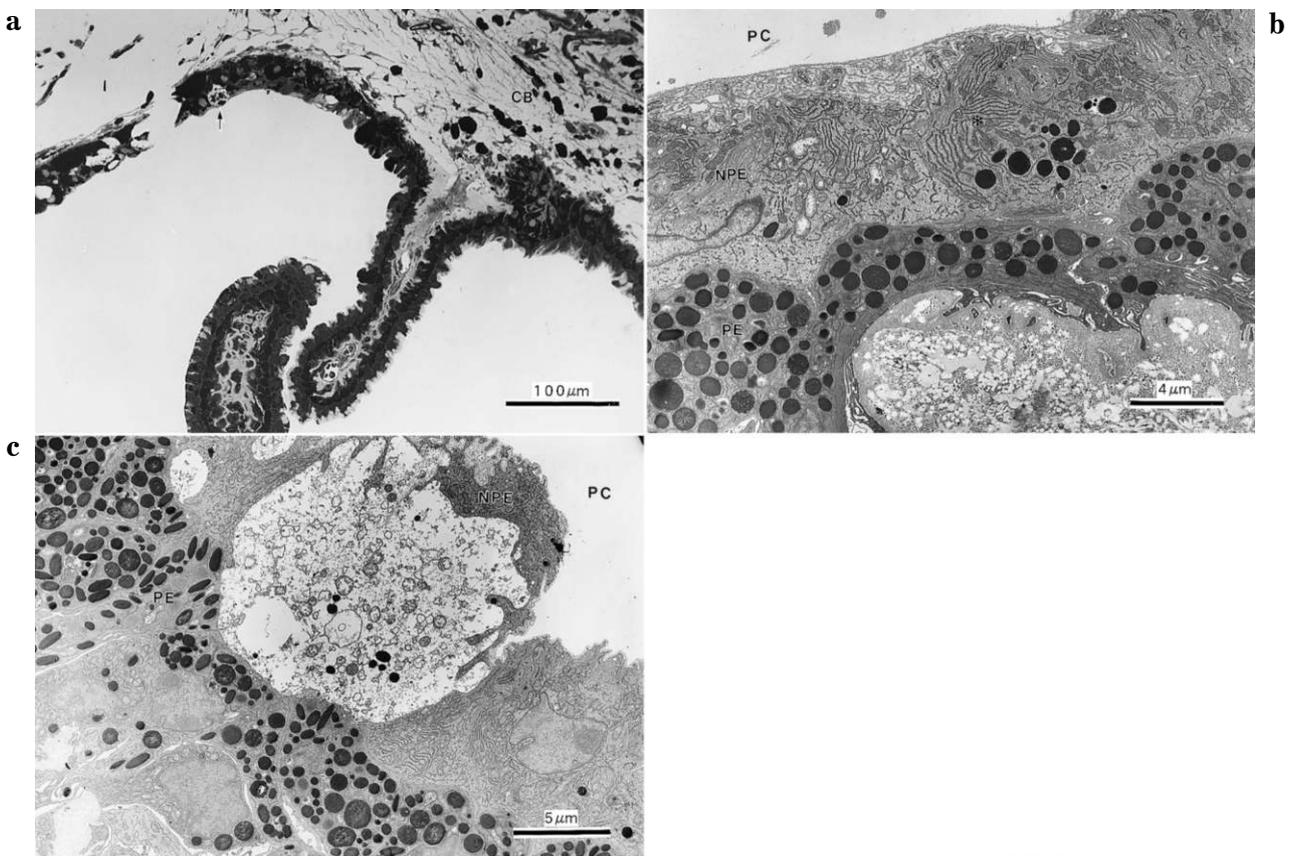


図 5

- a : 虹彩, 毛様突起を通る面の光学顕微鏡写真(アズールII染色)。毛様体突起起始部の無色素上皮細胞にわずかな空胞化(矢印)が認められる。
 b : 空胞に隣接した毛様体無色素上皮の電子顕微鏡写真。色素上皮細胞(PE)には異常ないが, 無色素上皮細胞(NPE)に粗面小胞体が豊富にみられる。
 c : 空胞を示した毛様体無色素上皮の電子顕微鏡写真。無色素上皮細胞(NPE)の細胞内小器官が破壊されている。

考える。

IV 考 按

今回の実験では, 眼圧はすべての猿で, 点眼前後で 1 mmHg 前後の変化はみられたものの, 個体差があり,

有意な変化として認められなかったのは, 組織学的に房水流出路である隅角線維柱帯への明らかな障害が認められなかった上, 前房内フレアの上昇も房水流出路へ影響を及ぼす程, 著明なものではなかったのが原因ではないかと考える。

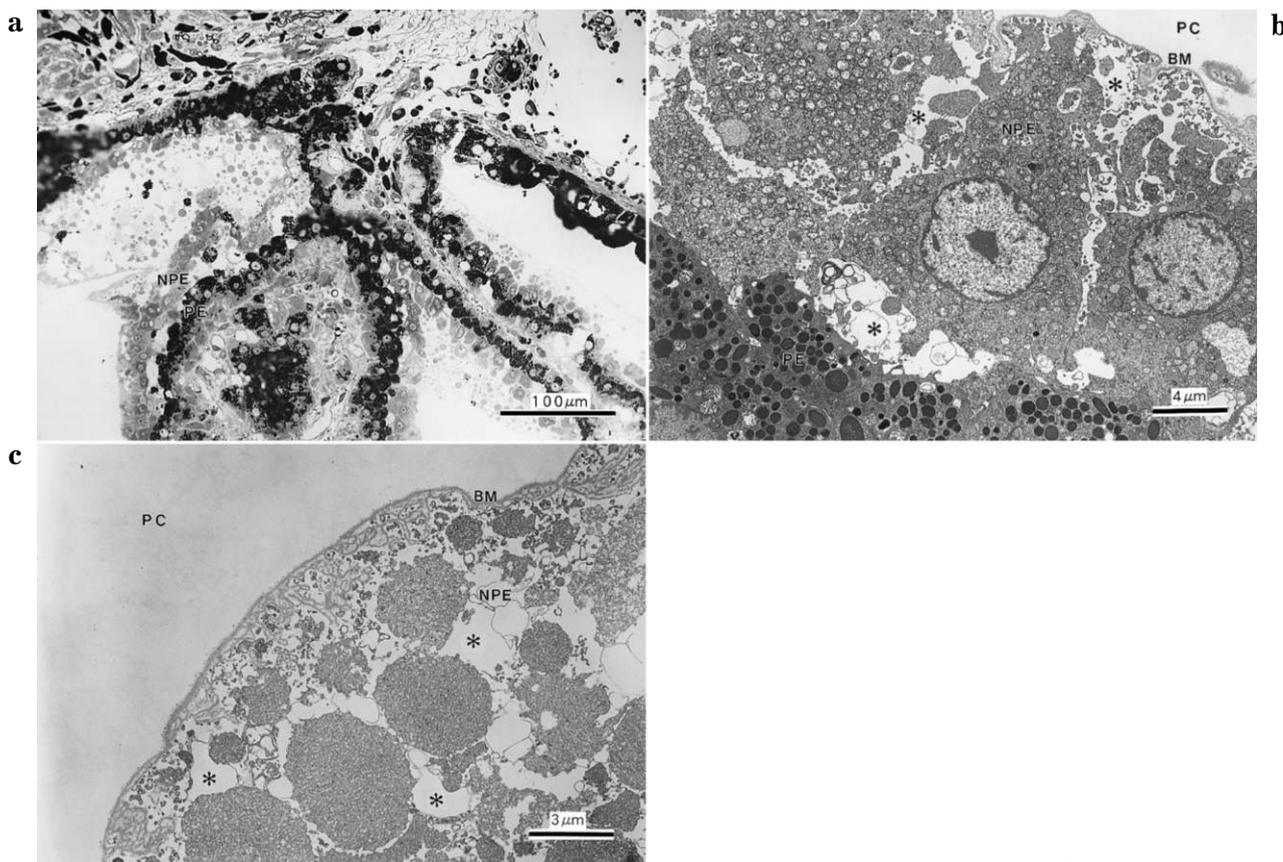


図 6

- a : 虹彩, 毛様突起を通る面の光学顕微鏡写真(アズールII染色). 毛様体無色素上皮細胞と色素上皮細胞との間隙の拡大(矢印)と毛様体無色素上皮細胞の限局性壊死(*)が認められる.
- b : 毛様体無色素上皮細胞間隙の拡大していた部位の電子顕微鏡写真. 色素上皮細胞(PE), 無色素上皮細胞(NPE)の相互間の細胞間隙(*)は拡大し, 基底膜(BM)は断裂している.
- c : 毛様体無色素上皮細胞が壊死を起こしていた部位の電子顕微鏡写真. 後房(PC)に面する無色素上皮細胞(NPE)の細胞内小器官は破壊され(*), 無構造物が形成され, 基底膜(BM)は断裂している.

5 匹中 2 匹(D, E)で点眼前後で瞳孔径に有意な変化が認められなかったものの, 残りの 3 匹(A, B, C)には 30 分毎 6 回の点眼終了直後には有意な縮瞳が生じ, 点眼終了 6 時間後には点眼前と比較して両眼ともに 1~2 mm の縮瞳が認められた. 一方, 前房内炎症細胞はすべての猿のあらゆる測定時において零のままであり, 細胞増多は認められなかったが, 前房内フレアは, 4 匹中 1 匹(A)では左右差があるものの, 両眼ともに点眼前と比較して顕著な上昇が認められた. その他の 3 匹(B, C, D)においても, 個体差および左右差はあるものの, 点眼終了 6 時間後までに点眼前と比較して軽度の前房内フレアの軽微な上昇が認められたが, 猿 E では前房内フレアには変化がみられなかった.

組織病理学的には, 顕著な前房内フレアの上昇を来した猿(A)の両眼に毛様突起起始部の無色素上皮の限局性壊死が認められ, 他の猿の一部(D 左眼, C 右眼)にも毛様突起起始部の内層の細胞に, わずかな細胞内小器官の破壊が認められたことから, シクロスポリン A 点眼により種々の程度に毛様体無色素上皮の選択的障害が生

じた結果, 前房内フレアが増加した可能性が考えられる. 家兎眼のシクロスポリン A 点眼での毛様突起毛細血管拡張を初発とする血液房水関門の破壊と異なり, 猿眼ではシクロスポリン A が毛様突起起始部無色素上皮に対して選択的細胞壊死を惹起したものとする.

今回の実験では炎症細胞の前房内への遊走が認められなかったことから, 一般的な前部ぶどう膜炎の時に生じるような炎症とは発生機序が異なっていると思われるが, 具体的にどのような機序でシクロスポリン A が縮瞳および前房内フレアを増加を惹起するのかについては未だに不明である. 瞳孔は交感神経による瞳孔散大筋と副交感神経による瞳孔括約筋の支配を受けている¹⁰⁾¹¹⁾が, この他にシクロスポリン A の頻回点眼により角膜知覚神経である三叉神経が刺激を受けると, 神経終末から神経ペプチドを放出することにより縮瞳が惹起されるという説^{12)~14)}もある. ヒトに対するラタノプロスト(キサラタン®)の頻回点眼により一過性に光視症や前房内フレアの上昇が出現したとの報告¹⁵⁾もあり, 頻回点眼により角膜知覚神経が何らかの影響を受けている可能性は

否定できないと考える。神経終末から放出される神経ペプチドとしては、サブスタンス P をはじめとするタキキニン類や CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) などが知られており^{6)12)~14)}、サブスタンス P には瞳孔括約筋などの平滑筋を収縮させる作用があり、CGRP には毛様体の血液房水関門を破綻させ、これにより血漿成分が漏出し、虹彩、毛様体組織全体の浮腫および腫脹をもたらす作用があるのではないかと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。今後、虹彩、毛様体における血液房水関門機能のさらなる検討も含めて、縮瞳および炎症様反応を惹起する具体的な機序について考察を加えていく必要がある。

土至田ら⁶⁾によると、比較的炎症や刺激に対し感受性が高いといわれている家兎での実験では、点眼 6~12 時間後から縮瞳が生じ、ほぼ同時期に前房内フレアの上昇が認められたが、今回実験に用いた猿でも、0.1% シクロスポリン A の 30 分毎 6 回点眼終了直後から縮瞳および前房内フレアの増加などの家兎に類似した反応が認められたことから、種特異性は存在しないと考える。家兎においても 0.1% シクロスポリン A 頻回点眼による瞳孔径、前房内フレアに個体差がみられている⁶⁾が、今回の猿実験においても著明な個体差の存在することが確認された。しかし、左右眼における反応はほぼ同様であった。シクロスポリン A を全身投与する際には、腎障害、肝障害や感染症などの重篤な副作用を予防するために、末梢血から血中のトラフレベルを定期的にチェックし、モニタリングを行う必要がある¹⁶⁾が、シクロスポリン A 点眼液を局所投与する場合でも、安全域の狭い薬物であることを認識した上で、頻回点眼などによる大量投与には十分に注意する必要があると考える。

シクロスポリン A 内服でみられない副作用が点眼でみられるのは何故か。シクロスポリン A 内服薬が血中に吸収されて眼循環に回ってくる時には、シクロスポリン A 濃度は著しく低くなり、毛様体突起起始部毛細血管内皮細胞に障害を惹起することはなかったものと考えられる。これに反し、シクロスポリン A 頻回点眼では、角膜・強膜を透過したシクロスポリン A は毛様体突起起始部の実質毛細血管の内皮細胞を障害して血液房水関門破壊を惹起したものと考えられる。

我々の実験ではコントロールが 1 眼のみであったので、家兎実験⁶⁾と同様に左右眼でシクロスポリン A と基剤の比較を行った場合には、基剤の副作用として前房内フレア上昇の可能性の存在することを否定することはできないと考える。

0.1% シクロスポリン A 点眼液作製について御教示いただきました順天堂大学土至田宏講師、村上 晶教授に感謝致します。

文 献

- 1) 足田直文：シクロスポリン, FK 506, NSAID などの新しい点眼薬. あたらしい眼科 16 : 775—780, 1999.
- 2) 伊藤陽一, 末永雅之, 橋本禎子：角膜移植術後の拒絶反応に対するシクロスポリンの使用経験. 眼紀 42 : 595—599, 1991.
- 3) Alba RM Jr, Kanai A, Takano T, Kobayashi C, Nakajima A, Kurihara K, et al : The effect of various vehicles for cyclosporin eye drops. Folia Ophthalmol Jpn 40 : 902—908, 1989.
- 4) 秋山秀一, 横山利幸, 高野俊之, 小林千博, 金井淳：シクロスポリン点眼の角膜移植への応用. 日眼会誌 97 : 378—382, 1993.
- 5) Kanai A, Alba RM, Takano T, Kobayashi C, Nakajima A, Kurihara T, et al : The effect of the coena of alpha cyclodextrin vehicle for cyclosporin eye drops. Transplant Proc 121 : 3150—3152, 1989.
- 6) 土至田宏：シクロスポリン A 頻回点眼による家兎の縮瞳と炎症様反応. 日眼会誌 102 : 256—264, 1998.
- 7) 土至田宏, 市川高史, 中安清夫, 金井 淳：家兎におけるシクロスポリン点眼の縮瞳作用. あたらしい眼科 12 : 1935—1939, 1995.
- 8) Rapoport SI, Thompson HK : Osmotic opening of the blood-brain barrier in the monkey without associated neurological deficits. Science 180 : 971, 1973.
- 9) Okisaka S, Kuwabara T, Rapoport SI : Selective destruction of the pigmented epithelium in the ciliary body of the eye. Science 184 : 1298—1299, 1973.
- 10) Hirai R, Tamamaki N, Hukami K, Nojyo Y : Ultrastructural analysis of tyrosine hydroxylase-, substance P- and calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerve fibers in the rat iris. Ophthalmic Res 26 : 169—180, 1994.
- 11) Yoshitomi T, Ito Y : Double reciprocal innervations in dog iris sphincter and dilator muscles. Invest Ophthalmol Vis Sci 27 : 83—99, 1986.
- 12) Yoshida A, Fujihara T, Nakata K : Cyclosporin A increases tear fluid secretion via release of sensory neurotransmitters and muscarinic pathway in mice. Exp Eye Res 68 : 541—546, 1999.
- 13) Oksara O : Effects of calcitonin gene-related peptide and substance P on regional blood flow in the cat eye. Exp Eye Res 47 : 283—289, 1988.
- 14) Krootila K : CGRP in relation to neurogenic inflammation and cAMP in the rabbit eye. Exp Eye Res 47 : 307—316, 1988.
- 15) Christina Linden, Albert Alm : The effect on intraocular pressure of latanoprost once or four times daily. Br J Ophthalmol 85 : 1163—1166, 2001.
- 16) Drugge RJ, Handschmacher RE : Cyclosporin-mechanisms of action. Transplant Proc 20(suppl. 2) : 301—305, 1988.