

## フルルビプロフェン点眼液の水晶体計画的囊外摘出術に及ぼす影響

—二重盲検法による検討—(図4, 表11)

土坂 寿行 (旭中央病院眼科)  
 高瀬 正彌 (自衛隊中央病院眼科)  
 戸張 幾生 (東邦大学医学部付属大橋病院眼科)  
 三宅 謙作 (眼科三宅病院)  
 江口 甲一郎 (江口眼科病院)

Effects of Topical Flurbiprofen in Planned-Extracapsular  
Castaract Extraction by Double Blind Method**Hisayuki Tsuchisaka***Asahi General Hospital***Masahiro Takase***Department of Ophthalmology, Japan Self Defence Force Central Hospital***Ikuo Tobari***Department of Ophthalmology, School of Medicine, Toho University***Kensaku Miyake***Miyake Eye Clinic Hospital***Kouichiro Eguchi***Eguchi Eye Clinic Hospital*

## 要 約

84眼の水晶体計画的囊外摘出術を対象としてプロスタグランジン合成阻害剤フルルビプロフェン(FP)点眼液の術中術後の縮瞳反応, および術後炎症反応におよぼす影響について二重盲検法を用いた検討を行った。点眼は0.1%または0.0025%FPを手術の3, 2, 1時間および30分前に行い, 術後は1日3回7日間継続した。成績は0.1%群24眼, 0.0025%群28眼について解析を行った。術中および術後の縮瞳反応は術後1日目を除き, 両群に差は認められず, 術後の炎症反応についても差は認められなかった。しかし, 74歳以下の症例を対象として検定を行うと0.1%FPは術後の縮瞳反応を有意に抑制した。また, 術後1日目の縮瞳率が30%以下の症例を対象とすると, 0.1%FPは術後の炎症反応を有意に抑制した。更に, 術中合併症は0.1%FP群では認められなかったのに対し, 0.0025%FPでは7眼に認められ, 0.1%FPは有意に合併症を抑制した。(日眼 91: 570—578, 1987)

キーワード: フルルビプロフェン, 白内障, プロスタグランジンズ

## Abstract

Inhibitory effects of topical flurbiprofen (FP) on miotic response and postoperative inflammation in cataract surgery were studied in a double blind experiment. Eighty-four eyes of planned-extracapsular cataract extraction were treated with 0.1% or 0.0025% flurbiprofen 3, 2, 1 hours and 30 minutes

別刷請求先: 〒289-25 千葉県旭市イの1326 旭中央病院 土坂 寿行

Reprint requests to: Hisayuki Tsuchisaka, M.D. Asahi General Hospital

I 1326-25 Asahi city 289-25 Japan

(昭和61年12月27日受付) (Accepted December 27, 1986)

before operation and three times daily for one week after surgery. The miotic index ( $D_{max}-D/D_{max}-D_{min}$ ) was used as a parameter for evaluation of pupil size. Effects of FP were evaluated in 24 eyes treated with 0.1% FP and 28 eyes treated with 0.0025% FP. Intraoperative and postoperative pupil constriction was similar with 0.1% FP and 0.0025% FP except for the day following surgery. Significant differences were not found in corneal congestion, the cells and flare in the anterior chamber and the cells in the vitreous body. However 0.1% FP was effective for intraoperative and postoperative miosis in the patients younger than 75 years old. Furthermore postoperative inflammatory reactions were suppressed by 0.1% FP in patients with a miotic index lower than 30%. Seven cases of intraoperative complication were experienced in the 0.0025% FP group, but none in the 0.1% FP group. Postoperative complication were found in one case in each group. Topical FP of 0.1% was significantly useful to reduce intraoperative complications. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 570—578, 1987)

**Key word: Flurbiprofen, Cataract-extraction, Prostaglandins**

## I 緒 言

近年白内障手術においては、水晶体計画的囊外摘出術（以下 ECCE）および水晶体超音波乳化吸引術が主流をしめ、更に後房レンズの移植が普及した今日、術中の十分な散瞳の保持が重要であるが、散瞳剤の効果は必ずしも十分でない。術中のアトロピン拮抗性縮瞳および術後の炎症反応には Prostaglandins（以下 PGs）等の Chemical Mediator の関与<sup>1)2)</sup>が示唆されており、PG 合成阻害剤 Indomethacin は白内障手術における縮瞳および炎症反応の抑制に有用である<sup>3)4)</sup>。

本試験の使用薬剤 Flurbiprofen（以下 FP）は Aspirin, Indomethacin と同様 Cyclooxygenase に作用して PG の合成を阻害する作用をもつ水性点眼液で<sup>5)</sup>、Indomethacin の約10倍の効果を有する<sup>6)~8)</sup>。FP 点眼液については既に家兎眼を用いた実験で機械的刺激による縮瞳や血液房水柵の破壊を防止することが確認されており<sup>9)~11)</sup>、更に臨床試験においても手術時に使用した FP の有用性が報告されている<sup>12)~15)</sup>。今回我々は老人性白内障患者の ECCE を対象として、FP 点眼液の術中縮瞳反応および術後の炎症反応におよぼす影響について多施設にて二重盲検法を用いて検討を加えた。

## II 対象および方法

### 1. 対象

昭和59年11月より昭和60年6月までの期間に江口眼科病院、眼科三宅病院および旭中央病院において ECCE を行った白内障患者77例84眼を対象とした。年齢は37歳から90歳に分布し平均69.9歳である。なお外

眼部疾患、ぶどう膜炎、緑内障あるいは糖尿病等の合併症を有する患者は対象から除外した（表1）。

### 2. 試験薬剤および薬剤の割り付け

試験薬剤は0.1%および0.0025% FP 点眼液である。0.1% FP 点眼液は1ml 中に FP を1mg 含有する水性点眼液で pH は6.8、0.0025% FP 点眼液は1ml 中に FP を0.025mg 含有する水性点眼液で pH は6.8である。なお、試験薬剤はコントローラーにより外観識別が不可能であることが確認され、主薬含量についても抜き取り試験により適正であることが確認された。

試験は多施設における二重盲検二群間比較法により行った。本試験を行うにあたって、中央委員会は高瀬正彌（自衛隊中央病院）、戸張幾生（東邦大学）により構成し、コントローラーは増田寛次郎（東京大学）が担当した。なお、薬剤の割り付けはコントローラーにより無作為に行われ、割り付け表の保管も同様にコントローラーが行った。

### 3. 投与方法、併用薬剤

0.1%FP あるいは0.0025% FP の点眼を手術の3、

表1 対象の選択基準

- 老人性白内障患者を対象とする  
但し、下記の疾患を有する者は試験対象より除外する
- ① 外眼部疾患を有するもの
  - ② 内眼部の手術既往のあるもの
  - ③ ぶどう膜炎、緑内障の既往のあるもの
  - ④ 糖尿病を合併するもの
  - ⑤ 肝機能に異常のあるもの
  - ⑥ 消化性潰瘍を有するもの
  - ⑦ 薬剤過敏症のもの
  - ⑧ その他、医師が試験対象として不適当と判断したもの

2, 1時間および30分前に行い, 術後は1日3回, 7日間点眼を継続した. なお点眼薬は割り付けられた組番順に使用した.

術前の散瞳薬は Atropine, Phenylephrine, Tropicamide 等を使用した. また, 術後は手術終了時に1% Atropine および抗生物質の軟膏を点入し, 翌日から7日間1% Atropine 1日1回, 抗生物質およびステロイド剤1日4回の点眼を併用した. なお, 上記の薬剤の他に瞳孔径に影響を及ぼす可能性のある薬剤, または消炎効果の判定に影響をおよぼすと考えられるステロイドあるいは非ステロイド性消炎剤の投与は行わないこととした.

4. 観察項目および観察方法

術前術後の観察項目は瞳孔径, 前房微塵, 硝子体内細胞, 角膜周擁充血および視力である(表2). 瞳孔径は手術開始前の極大散瞳時, 手術終了時および術後1日目より7日間顕微鏡下にて0.5mm単位まで測定した. 術後炎症反応の指標として前房微塵, 前房蛋白, 硝子体内細胞, 角膜周擁充血は術前より7日間観察し, 江口らの方法<sup>3)</sup>に準じて0~4までの症状スコアによって5段階の採点を行った. なお前房微塵, 前房蛋白の観察は細隙灯顕微鏡スリット高1.0mm, 幅0.3mmとし, 角膜は30度, 電圧7.5V, 倍率16で行った. 眼圧はゴールドマン圧平眼圧計を用いて測定した.

点眼中の副作用については表3に示す自覚症状, 眼所見の項目について4段階の評価を行い, 重篤な副作用が出現した場合, または主治医が不相当と判断した場合にはその詳細を明記してFP点眼液の投与を中止することとした. また, 術中合併症については前房出血, 水晶体後囊破囊, 硝子体脱出, 術後合併症については前房出血, 虹彩癒着, 囊腫状黄斑部浮腫, 後発白内障, 角膜内皮障害についてその有無を記載した.

表2 試験計画

試験期間	手術開始前	手術終了後	手術終了後							
			1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	第1回再来日
瞳孔径	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
視力	●								●	●
前房微塵	●		●	●	●	●	●	●	●	●
前房蛋白	●		●	●	●	●	●	●	●	●
硝子体内細胞	●		●	●	●	●	●	●	●	●
角膜周擁充血	●		●	●	●	●	●	●	●	●

表3 副作用調査表

次の項目について4段階の評価を行った  
 1: 所見なし    2: 軽度の所見がある  
 3: 中等度の所見がある    4: 高度の所見がある

自覚症状	眼所見
点眼時の刺激症状	角膜病的所見
しみる, 灼熱感, 疼痛	結膜病的所見
痒感	眼瞼病的所見
異物感	その他
腫痛	
乾燥感	
その他	

5. 評価方法

1) 観察項目についての評価

術中術後の瞳孔径, 術後炎症反応, 術中術後合併症および副作用などの観察項目については二薬剤間の比較検討を行った.

2) 総合評価(主治医判定)

試験終了時に主治医は各症例について本剤の評価判定を行った. 即ち術中術後の瞳孔径, 術後炎症反応の項目についてFP点眼液の有効性に関する評価を全般有効度, 副作用に関する評価を概括安全度, 両者を総合したものを全般有用度として表4に示す江口らの判定基準<sup>3)</sup>に準じて評価を行った.

3) 中央委員会判定

中央委員会では前房出血, 水晶体後囊破囊など術中合併症を生じた症例や術中 ECCE の継続ができず, 術式を変更した症例は手術操作が困難な症例とし, これらの症例の概括安全度を最も悪い評価の4(副作用の為に投与中止)に準じて新たな3段階の評価基準を設け, これを手術完成度として再評価を行った(表5). また, 江口らの方法<sup>3)</sup>に準じて術後の炎症反応に関し, 前房微塵, 前房蛋白, 硝子体内細胞, 角膜周擁充血の各スコアを総合的にみた炎症反応の総一判定基準を設け, 評価を行った(表6).

4) 瞳孔径の層別化解析

術後瞳孔径の成績は絶対値の他にも縮瞳率を求めて解析を行った. また, 対象を高年齢群と低年齢群に分類し, 年齢別の解析を合せて行った.

縮瞳率は(手術開始前瞳孔径-手術終了時瞳孔径)/(手術開始前瞳孔径-生理的最小瞳孔径)×100で示し, 本試験では生理的最小瞳孔径を1.0mmとした. 各症例について術前瞳孔径に対する縮瞳率を求め, 術後1日目の瞳孔径が30%以上と30%未満の2群に層別して各群の炎症反応を解析した. 次に, 年齢別解析では対象

表4 総合評価の評価基準

1. 有効性

手術時の縮瞳および術後の全期間を通じての炎症症状に対する有効性を総合的に判断して下記の5段階にて判定する

- 1：著効            2：有効            3：やや有効
- 4：無効           5：悪化

2. 概括安全度

試験終了時に、点眼中に発現した副作用および随伴症状のうち本剤と因果関係ありと認めたものの種類と程度等について全過程を総合的に判断して全般的な安全度を次の4段階にて評価する

- 1：副作用なし
- 2：軽度に副作用はあったが投薬は継続した
- 3：中程度の副作用はあったが投薬は継続した
- 4：強い副作用のため投薬を中止した

3. 全般有用度

有効性、概括安全度などを総合して全治療期間を通じ、被験薬がこの患者にとって有用であったか否かを次の5段階にて判定する

- 1：極めて有用            2：有用            3：どちらともいえない
- 4：好ましくない           5：全く好ましくない

表5 手術完成度の判定基準

副作用および術中、術後の合併症の有無と程度によって3段階に判定する

- 1：副作用および術中、術後の合併症を認めない
- 2：軽度の副作用あるいは術後1週間以内に合併症を認めた
- 3：中程度以上の副作用あるいは術中合併症を認めたか、術式の変更をした

表6 炎症反応の統一判定基準（中央委員会判定）  
各観察項目のスコアが表中のスコア以下を全て満たしたものをもち、炎症反応、なし、軽度、中程度、重度、極めて重度の5段階の判定を行った。

炎症反応	術後のスコア				
	前房微塵	前房蛋白	硝子体内細胞	角膜周縁充血	脈絡膜刺激
1. なし	2以下	2以下	1以下	1以下	1以下
2. 軽度	3以下	2以下	2以下	2以下	1以下
3. 中程度	4以下	3以下	3以下	3以下	2以下
4. 重度	4以下	4以下	4以下	4以下	3以下
5. 極めて重度	4以下	4以下	4以下	4以下	4以下

を75歳以上の高年齢群と74歳以下の低年齢群に2分し、それぞれ0.1% FP点眼液および0.0025% FP点眼液に対する瞳孔反応を比較した。なお、検定方法はt検定、Mann-WhitneyのU検定あるいはχ<sup>2</sup>検定を用いた。

III 結 果

試験に参加した77症例84眼のうち術式、併用薬、術前の既往症などの違反より25症例32眼を解析対象より除外した。更に瞳孔径、術後の炎症反応などの項目について3例3眼は重篤な術中合併症や術中のトラブルによる水晶体囊内摘出術への変更などの理由により除外し、49例49眼を解析対象とした。

解析対象には0.1% FP点眼液を投与した24眼、0.0025% FP点眼液を投与した25眼が含まれ、その年齢、性別、術眼の左右差、術後併用薬などの背景因子は表7に示す通りで、0.1% FP群は0.0025% FP群に比較して高齢であり、有意差が認められたがその他の項目についてはいずれも二薬剤間に差は認められなかった。

1) 観察項目についての評価

瞳孔径の経時変化の成績をFig. 1に示した。手術開始前および手術終了後には二薬剤間に変化は認められず、術後1日目に0.1% FP群では縮瞳反応が有意に抑制された(t検定, p<0.05)。なお術後2日目から7日目まで、二薬剤間の瞳孔径に有意差は認められなかった。

また、術後炎症反応の成績は前房微塵、前房蛋白、硝子体内細胞、角膜周縁充血をそれぞれ術後各日につ

表7 患者背景

		0.1%	0.0025%	検定結果
解析対象眼		24	25	
年齢	50歳代	0	1	U-test
	60歳代	4	8	P<0.05
	70歳代	13	14	
	80歳代	7	2	
性別	男	7	13	$\chi^2$ -test
	女	17	12	NS
術眼	右	12	11	$\chi^2$ -test
	左	12	14	NS
術後併用薬				
	ステロイド点	24	25	$\chi^2$ -test
	抗生物質	24	25	NS

表8 術中術後合併症の発現数(眼数)

	0.1%	0.0025%
術中合併症		
前房出血	0	3
水晶体後囊破綻	0	2
硝子体脱出	0	0
術中ICCEに変更	0	2
術後合併症		
前房出血	0	0
虹彩癒着	1	0
後発白内障	0	1
角膜内皮障害	0	0

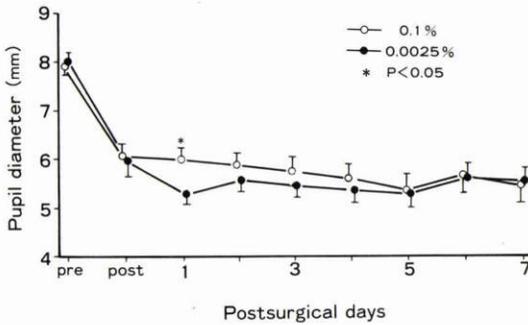


Fig. 1 Time-course changes of mean pupil diameter in cataract surgery

The data are expressed in mean±SE. Pupillary constriction was more significantly suppressed by 0.1% FP than 0.0025% FP at 1 day after surgery.

いて二薬剤間の比較を行った。その結果0.1% FP 群、0.0025% FP 群とも経日的に術後炎症反応は消退し、有意の差は認められなかった。

副作用は軽度の前房フィブリン析出が0.1% FP 群で1眼、中等度のものが0.0025% FP 群で1眼認められたが投与中止後消失した。自覚症状としては掻痒感、異物感などが0.1% FP 群で8眼、0.0025% FP 群で6眼認められたがいずれの症例も投与中に症状は消失した。

術中合併症は0.1% FP 群に認められなかったのに対し、0.0025% FP 群では7例に認められた(表8)。また、術後合併症は各1例に認められ、二薬剤間に有意の差が認められた( $\chi^2$ 検定,  $p<0.05$ )。なお、術後矯正視力の成績は二薬剤間に差は認められなかった。

2) 総合評価(主治医判定)

前述した評価基準に従って判定した主治医による総合評価の成績を表9に記す。0.1% FP 群は0.0025% FP 群と比べて術中縮瞳反応および術後炎症反応に有

表9 総合評価の成績

① 有効性

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	やや有効以上
0.1%	3	5	7	9	0	24	62.5%
0.0025%	5	3	6	11	0	25	56.0%

② 概括安全度

	副作用なし	軽度の副作用	中等度の副作用	投薬中止	計	副作用なし
0.1%	23	1	0	0	24	95.8%
0.0025%	24	0	1	0	25	96.0%

③ 全般有用度

	極めて有用	有用	どちらともいえない	好しくない	全く好ましくない	計	有用以上
0.1%	6	9	8	1	0	24	62.5%
0.0025%	6	8	9	2	0	25	56.0%

意の効果が認められなかったのと同様、有効度についても有意の差は認められなかった。術後FP点眼中の副作用については0.1% FP群、0.0025% FP群に各1例認められて概括安全度に差が認められず、FP点眼液の安全性が示唆された。有効性および概括安全度について二薬剤間に差が認められず、それらを総合的に判定した全般有用度についても同様、有意の差は認められなかった。

3) 中央委員会判定

概括安全度に術中術後合併症の成績を加え、新たに総合的評価を行った手術完成度について解析した。解析に用いたのは併用薬、術前の既往症などの違反により25例32眼を除外した52例52眼であり、0.1% FP群は24例24眼、0.0025% FP群は28例28眼であった。概括安全度で2に分類される副作用、または術後合併症を認めた症例は0.1% FP群に1例、0.0025% FP群に2例認められた。なお、0.1% FP群の1眼は副作用および術後合併症の両者が認められた症例である。また、概括安全度の3に分類される術中の合併症は0.1% FP群にはなく、0.0025% FP群に7例が認められた(表8)。これらの成績を手術完成後として $\chi^2$ 検定を用いて解析した結果、0.1% FP群が有意に優れていた( $p < 0.05$ , 表11)。また、表10に示す基準で試験計画の有効度および手術完成度を合せて新たにその有用度を評価した結果、0.1% FP群は0.0025% FP群に比較して、その有用性が証明された( $\chi^2$ 検定,  $p < 0.05$ , 表11)。

次に、統一判定基準<sup>3)</sup>による炎症所見の経日的変化をFig. 2に示す。0.1% FP群では症例頻度のピークが術後1日目スコア3(中程度の炎症)、2日目スコア2(軽度の炎症)、3日目スコア1(炎症なし)と経日的に炎症反応が消退する。0.0025% FP群でも

表10 有用度判定基準

	有効性	1	2	3	4	5
手術完成度	1	1	1	2	3	4
	2	1	2	3	4	5
	3	2	3	4	5	5

表11 手術完成度による評価成績

有効性		著効	有効	やや有効	無効	悪化	合計	やや有効以上
0.1 %	3	5	7	9	0	24	62.5%	
0.0025%	5	3	8	12	0	28	57.1%	

手術完成度		術中・術後合併症認めない	術後合併症を認める	術中合併症を認める・術式を変更する	合計	術中・術後合併症認めない
0.1 %	23	1	0	24	95.8%	
0.0025%	19	2	7	28	67.9%	

有用度		極めて有用	有用	やや有用	好ましくない	全く好ましくない	合計	やや有用以上
0.1 %	7	8	9	0	0	24	100.0%	
0.0025%	7	5	10	5	1	28	78.6%	

ほぼ同様の治癒傾向が認められるが、治癒速度にほぼ1日の遅れを認めた。

4) 瞳孔径の層別化解析

瞳孔径の成績に関し、年齢別にその解析を行った。即ち、全対象を75歳以上の高年齢群と74歳以下の低年齢群に二分し、それぞれの群で瞳孔径に対するFPの効果を検討した。高年齢群は26例で0.1% FP群14例(平均80.5歳)および0.0025% FP群12例(平均76.5歳)である。同様に低年齢群は23例で0.1% FP群10例(平均69.9歳)および0.0025% FP群13例(平均66.1歳)である。低年齢群では術後1日目から3日目まで0.1% FPにより縮瞳は有意に抑制され、更に5日目まで縮瞳が抑制される傾向をもったのに対し、高年齢群では

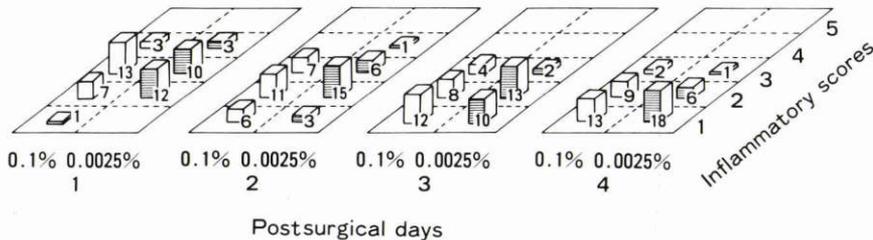


Fig. 2 Time-course changes of scores for inflammatory degree as judged according to the Clinical Committee's method in cataract surgery.

Inflammatory scores indicate as follows. 1: none, 2: slight, 3: moderate 4: severe, 5: very severe

The altitude of blocks shows the number of patients. Postoperative inflammation disappeared more rapidly by 0.1% FP than by 0.0025% FP.

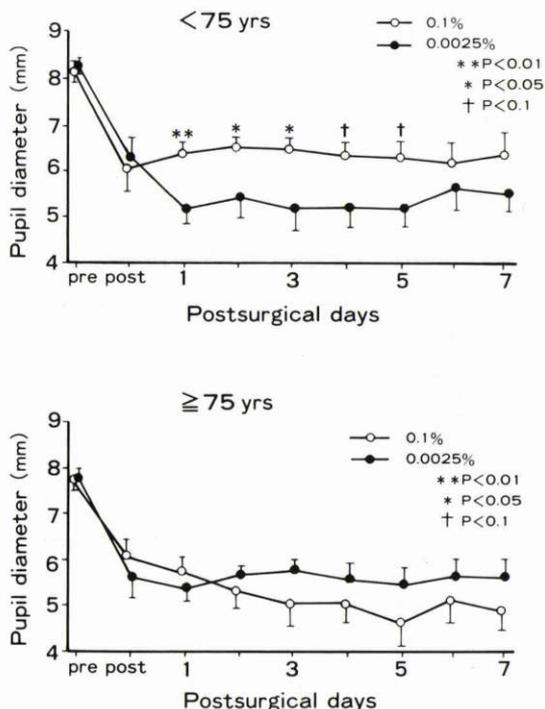


Fig. 3 Changes of mean pupil diameter as classified by age in cataract surgery.

The effect of FP on pupillary dilation was separately examined in patients with age more than 75 years and below 75 years.

The data are expressed in mean  $\pm$  SE.

At 1~3 days after cataract surgery statistically significant differences were observed between the 0.1% FP group and 0.0025% FP group in the pupil response of the group with age below 75 years.

有意差は認められなかった (Fig. 3).

次に瞳孔径の成績について縮瞳率を求めて二薬剤間の比較を行った。手術終了時、0.0025% FP 群の縮瞳率  $30.00 \pm 3.79\%$  に対して、0.1% FP 群は  $26.97 \pm 3.28\%$  で縮瞳率はやや抑制されたものの、術後の成績を含めて有意差の差は認められなかった。

次に縮瞳抑制効果の認められた症例を対象として二薬剤間の消炎効果を比較した。即ち、対象は術後1日目の縮瞳率が30%未満の症例で、24眼中0.1% FP 群中17眼、0.0025% FP 群7眼である。この症例について炎症症状の統一判定基準<sup>3)</sup>のスコアが2(軽度の炎症)以下の症例の頻度を二薬剤間で比較した。この結果、術後4日間にわたり0.1% FP 群では炎症反応が抑制され、術後2日目から4日目には二薬剤間に有意の

差が認められた( $\chi^2$ 検定,  $p < 0.05$ , Fig. 4)。即ち、術後1日目に縮瞳が抑制された症例については術後1日目から4日間の炎症反応が軽度であり、また、その消失速度も早い傾向が認められた。

#### IV 考 察

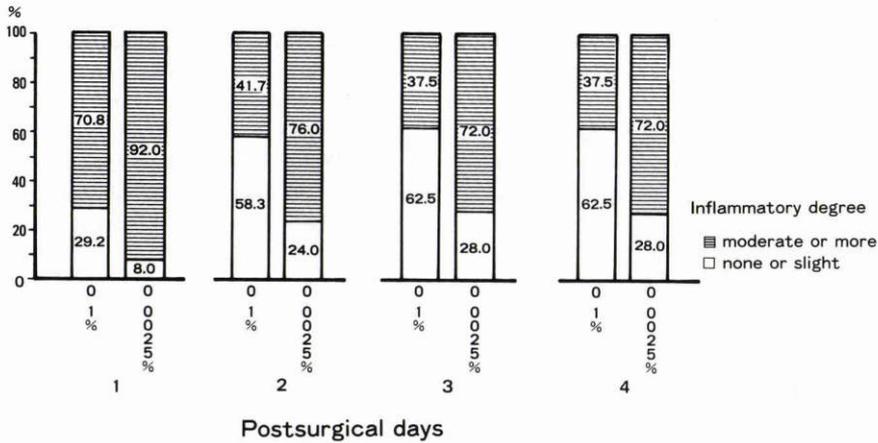
これまで白内障手術を始め、内眼手術における様々のPG合成阻害剤の有用性が報告された<sup>3)4)16)</sup>。本試験で使用したFPについても、臨床応用をした時の縮瞳抑制効果、消炎効果は報告されているが<sup>13)~15)</sup>、二重盲検法で行った試験はない。今回、多施設で二重盲検法によるFPの効果を検討したが、この結果試験計画に沿った検定では0.1% FP点眼液は術後1日目を除き、有意の縮瞳抑制効果は認められず、また炎症反応に対する有効性も認められなかった。

有意差を示さなかった理由の一つに、他の報告に比べて症例数が少なかったこと<sup>3)</sup>、あるいは対象の年齢のばらつきが認められたこと、更に手術侵襲の差などがあげられ、中央委員会判定として試験成績の詳細を更に検討した。本試験における総合評価を行なうにあたって、予め採用した評価項目は術後の瞳孔径、炎症反応および副作用である。これらの項目はいずれも術後の所見であり、手術終了時の瞳孔径を除き術中のFPの効果判定する項目はない。従って、手術が予定通りに遂行されたことを判定する為の基準として、術中術後の合併症を評価項目に加え、これを手術の完成度とした。この結果、0.1% FPは手術の完成度において有意に優れており、FPは術中の合併症予防に有効であった。

また、本試験の総合評価においては、大きな術中合併症を発生した症例は術後の評価対象から除外されるため、手術終了時に薬剤の無効例が除外される。従って、術後の評価においては無効な薬剤の成績が解析時、より良好に判定される結果となり、有意の効果が証明されにくい一因と考えられた。

瞳孔径の成績については、本試験の対象年齢は0.1% FP群が0.0025% FP群に比べ、有意に高齢であったため、高齢群と低年齢群に分けて、新に成績を検討した。その結果、高齢群では術後の瞳孔径に対するFP点眼液の効果が認められなかったのに対し、低年齢群では有意の縮瞳抑制効果が認められた。全例を対象とした検定では、0.1% FP群に高齢者が多いため、その効果が減弱されたものと考えられる。

以上のごとく、全例を対象とした検定では、瞳孔径



**Fig. 4** Time-course changes of inflammatory scores in patients with a miotic index lower than 30% at 1 day after cataract surgery. —The frequency (%) of patients with inflammatory scores less than 2 (none or slight)—  
 The frequency (%) of patients with inflammatory scores less than 2 as judged according to the Clinical Committee' methods were investigated for 4 days in patients with a miotic index less than 30% at 1 day after surgery.  
 Numbers in the column indicate the percentages of the total number of eyes for each inflammatory degree.  
 At 2~4 days after surgery, statistically significant differences were observed between 0.1% FP and 0.0025% FP in the frequency (%) of inflammatory scores less than 2 ( $\chi^2$  test,  $p < 0.05$ ).

の成績に関して二薬剤間で有意差が認められなかったのに対し、試験後年齢層別にて詳細に検討するとFPの有効性が示された。そこで、術後の炎症反応に関しては、術後1日目にFP点眼液の縮瞳抑制効果が認められた症例について再度検定を行った。その結果、瞳孔径に対してFP点液の効果の認められた症例については炎症反応も軽度で、更に炎症の消退速度も早い傾向が認められた。

次に術中の合併症に関し、全例を対象とした成績で二薬剤間には縮瞳抑制効果に有意の差が認められなかったにもかかわらず、0.1% FP群に比べて0.0025% FP群では高率に術中合併症が認められた。この原因は術中PGsなどによる縮瞳反応の他、血流増大によるぶどう膜の膨化<sup>17)</sup>、更にそのための前房形成不全、術中炎症反応による虹彩、毛様体の脆弱化などに対するFP点眼液の効果が考えられるが、詳細は今後の研究に待たれる。

以上のごとく、本試験の総合評価が有効でなかった原因は、FP点眼液に対する手術侵襲に関する評価項目の不足、および二薬剤間の対象年齢の相違と考えられる。試験後、中央委員会による詳細な検定において

は、縮瞳抑制効果、消炎効果および術中合併症を予防する効果が認められており、著明な高齢者など一部の症例を除外すればFP点眼液は白内障手術に有用であると考えられる。

## V 結 論

- 1) Flurbiprofen (FP) 点眼液の ECCE のおける縮瞳抑制効果、術後消炎効果、副作用について二重盲検法により検討した。
- 2) 試験計画に沿った検定では術後1日目の縮瞳抑制効果以外、いずれの項目についてもFP点眼液の効果は認められなかった。
- 3) 年齢別に詳細な検討を行うとFP点眼液の縮瞳抑制効果が認められた。
- 4) 縮瞳抑制効果が認められた症例について検討を行うと炎症反応に対する有用性が認められた。
- 5) FP点眼液は術中合併症を有意に抑制した。

## 文 献

- 1) 増田寛次郎：眼とプロスタグランジンズ—プロスタグランジンズ合成阻害剤の臨床応用—。臨眼 31：747—757, 1977。

- 2) **Nenfeld AH, Sears ML**: The site of action of prostaglandin E<sub>2</sub> on the disruption of blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Exp Eye Res* 17: 445—448, 1973.
- 3) **江口甲一郎**他: インドメタシン油性点眼の術後炎症効果について—二重盲検法による白内障全摘出術後の消炎効果について—. *日眼* 86: 2198—2212, 1982.
- 4) **Keulen HCJ**: Effect of indomethacin in preventing surgically induced miosis. *Br J Ophthalmol* 67: 94—96, 1983.
- 5) **Vane JR**: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 231: 23—26, 1971.
- 6) **舛本省三**他: 2-(2-Fluoro-4-biphenyl) propionic acid (Flurbiprofen)の Prostaglandin 合成阻害作用. *日薬理誌* 72: 1025—1031, 1976.
- 7) **Nozu K**: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochem Biophys Acta* 529: 493—496, 1978.
- 8) **増田 清**: フルルビプロフェン水性製剤の局所刺激に及ぼすシクロオキシゲナーゼの緩和効果. *薬誌* 104: 1075—1082, 1984.
- 9) **Haeringen NJ**: Drug prevention of blood-aqueous barrier disruption. *Ophthalmic Res* 15: 180—184, 1983.
- 10) **岡本 平**他: 非ステロイド性抗炎症剤 Flurbiprofen 点眼液の基礎的研究. *眼紀* 37: 180—185, 1986.
- 11) **Kulkarni PS**: Comparative in vivo inhibitory effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on prostaglandin synthesis in rabbit ocular tissues. *Arch Ophthalmol* 102: 103—106, 1985.
- 12) **Weinreb RN**: Flurbiprofen pretreatment in argon laser trabeculoplasty for primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 102: 1629—1632, 1984.
- 13) **土坂寿行**他: 水晶体計画的囊外摘出術における Flurbiprofen 点眼液の瞳孔径および術後炎症におよぼす影響. *あたらしい眼科* 2: 430—433, 1985.
- 14) **Araie M, Sawa M, Takase M**: Topical flurbiprofen and diclofenac suppressed blood-aqueous barrier breakdown in cataract surgery: A fluorophotometric study. *Jap J Ophthalmol* 16: 919—921, 1984.
- 15) **Keates RH, McGowan KA**: Clinical trial of flurbiprofen to maintain pupillary dilation during cataract surgery. *Ann Ophthalmol* 16: 919—921, 1984.
- 16) **小林千博**: 非ステロイド性消炎剤ジクロフェナックナトリウム水溶性点眼液の術後炎症に対する効果. *眼臨* 78: 388—392, 1984.
- 17) **Starr MS**: Effects of prostaglandin on blood flow in the rabbit eye. *Exp Eye Res* 11: 161—169, 1971.