

ぶどう膜炎におけるプロスタグランディンおよび過酸化

脂質代謝に及ぼす薬物の影響 (図14)

佐藤 紀之 (岩手医科大学学生化学教室)
同眼科学教室Effects of Aspirin or Dexamethasone on Prostaglandin E and Lipoperoxide
in Uveitic Rabbit Eyes.

Noriyuki Sato

Dept. of Biochemist., Dept. of Ophthalmol., School of Med., Iwate Med. Univ.

要 約

bovine serum albumin (BSA) の硝子体内注入による家兎ぶどう膜炎において、水晶体、房水および硝子体のプロスタグランディン E (PGE) 量、過酸化脂質 (LPO) 量および蛋白量の変化と、これらに対するアスピリン (Asp.) あるいはデキサメサゾン (Dex.) の投与の効果を検討した。(1) BSA 注入後、LPO は、房水および硝子体では3週目に上昇し、水晶体では4週目まで漸次増加する傾向があった。(2) Asp. の長期投与は、水晶体の PGE 産生を強く抑制したが、各組織で LPO 産生の抑制はみられなかった。(3) Dex. は PGE および LPO の産生を抑制したが、長期群の水晶体では PGE 産生の抑制効果はみられなかった。以上の結果より、ぶどう膜炎による併発白内障の発生には PGE と LPO が深く関与しており、これらの産生を阻害する薬剤としての Asp. は水晶体での PGE 代謝の抑制に、Dex. は LPO 産生の抑制に関与していることが推察された。(日眼 91: 622-629, 1987)

キーワード：併発白内障，プロスタグランディン E，過酸化脂質，アスピリン，デキサメサゾン

Abstract

1. In order to know the effect of lipoperoxide (LPO) on uveitis-induced cataract formation, the quantity of LPO was measured in the lens, aqueous humor and vitreous body obtained from albino rabbit eyes enucleated 2 days, 1,2,3 and 4 weeks after the injection of bovine serum albumin (BSA) into the vitreous body. 2. Effects of aspirin DL-lysine (20%) or dexamethasone acetate (0.12%), administered daily into subconjunctiva for two or six weeks, on prostaglandin E (PGE) and LPO in the lens, aqueous humor and vitreous body of rabbit uveitic eyes were studied. The results were as follows: 1. LPO in the aqueous humor and vitreous body increased in the 3rd week after the BSA injection, while LPO in the lens increased gradually to the 4th week. 2. 1) In the aspirin group, PGE production was inhibited and the inhibition was most prominent in the six week aspirin group. However, LPO production was not inhibited in the aspirin group. 2) In the dexamethasone group, PGE and LPO production were inhibited in each tissue, exclusive of PGE in the lens in the six week dexamethasone group. From the results that aspirin and dexamethasone inhibited PGE and LPO production in the lens, it is suggested that changes in PGE and LPO are related to the uveitis-induced cataract formation. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 622-629, 1987)

別刷請求先：020 盛岡市内丸19-1 岩手医科大学眼科学教室 佐藤 紀之

Reprint requests to: Noriyuki Sato, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Iwate Med. Univ.
19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

(昭和62年1月8日受付) (Accepted January 8, 1987)

Key words: Complicated cataract, Prostaglandin E, Lipoperoxide, Aspirin, Dexamethasone

I 緒 言

ぶどう膜炎に併発する白内障の発生機序は明確ではないが、プロスタグランジン (PG) の眼球内組織への増加による水晶体の膜透過性の亢進や、炎症反応に伴う生体膜リン脂質の過酸化反応がその原因の一部と考えられる。

PG 産生の過程には活性酸素が発生し、この活性酸素による組織障害の代表的な反応産物として過酸化脂質 (LPO) が生成される。LPO は生体膜の脂肪酸構成を破壊し、さらに蛋白質も変性させるので、白内障の成因として重要視されている。

他方、抗炎症剤には、PG の産生を抑制する作用の他に、活性酸素のひとつである O₂⁻ の過剰産生を抑制する作用のある¹⁾ことが知られている。

本研究では、異種蛋白質を硝子体内に注入して発症させた家兎ぶどう膜炎眼組織の LPO の経時的变化と、抗炎症剤 (アスピリン、デキサメサゾン) の局所投与による影響を PGE, LPO および蛋白質の変動から検討した。

II 実験方法

実験動物としては体重 2.5~4.0kg の成熟雄性白色家兎を合計 30羽用いた。

1. 実験的ぶどう膜炎における眼組織 LPO の経時的变化

1) 実験的ぶどう膜炎作製

ぶどう膜炎の作製には、家兎の両眼の角膜を 27ゲージの注射針で前房に穿刺して房水を可能な限り多く吸引除去した後、蒸留水で 4% (重量%) に希釈した bovine serum albumin (Povite 社製) (BSA) 0.3ml を 12時の位置の毛様体扁平部より硝子体内へ注入した。

また、前房穿刺で房水の吸引除去のみを行った家兎を擬処置群とした。

2) 材料採取

BSA 注入後、1週、2週、3週および 4週目に家兎を空気塞栓によって致死せしめ、眼球を摘出して水晶体、房水、硝子体を採取した。擬処置群では、機械的刺激の最も強い房水除去後 2日目に眼球を摘出した。

3) LPO の定量 (図 1)

水晶体は 1眼を 1検体とし、0.1M phosphate buffer

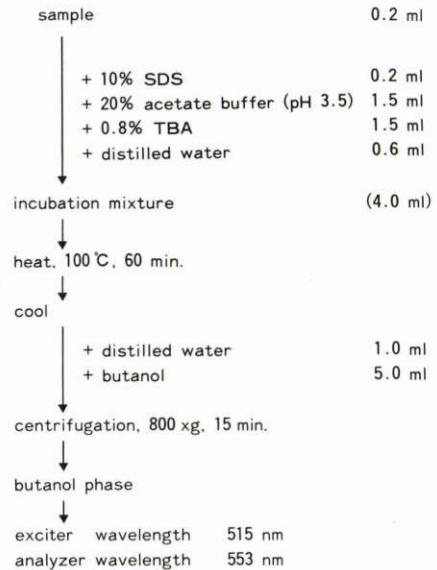


図 1 過酸化脂質の定量法 (八木の微量測定法)

2.0ml (pH7.4) を加えて homogenize し、その 0.2ml をサンプルとした。房水は、そのまま 0.2ml を、硝子体は 4℃にて 10,000 g, 30分遠心を行い、上清 0.2ml をサンプルとして用いた。

LPO の定量は、八木の微量測定法²⁾に準じて測定した(図 1)。すなわち、LPO を含むサンプルは thiobarbituric acid (TBA) とともに加熱すると、LPO から malondialdehyde (MDA) が導かれ、さらに蛍光性を有する赤色の反応生成物を生じる。この蛍光を fluorescence spectrophotometer (日立製 204) で測定し、LPO の量を MDA の量で表わした。

2. 実験的ぶどう膜炎への薬剤投与による眼組織 PGE, LPO および蛋白質の変化

1) 薬剤投与と実験群 (図 2)

前述と同様の方法で作製した実験的ぶどう膜炎に対して、aspirin DL-lysine (Venopirin®, ミドリ十字) (Asp.) あるいは dexamethasone (半井化学) (Dex.) の薬剤を以下の方法で投与した。Asp. は 20% の水溶液、Dex. は 0.12% の懸濁液を、いずれも 0.1ml 球結膜下に連日注入した。投与期間は BSA の硝子体内注入直後から 2週間 (短期投与群)、および BSA 注入の 4週間前から BSA 注入後 2週目までの合計 6週間 (長期投与群) とした。また、対照としては、BSA を注入した後に 0.1ml の蒸留水を 2週間同じ方法で投与 (薬

- I. 擬処置群 (前房穿刺のみ施行)
 - II. 薬剤非投与群 (蒸留水, 2週間)
 - III. Asp. 投与群 (20%)
 - 短期投与 (2週間)
 - 長期投与 (6週間)
 - IV. Dex. 投与群 (0.12%)
 - 短期投与 (2週間)
 - 長期投与 (6週間)
- それぞれ0.1 ml を連日、球結膜下注射した。

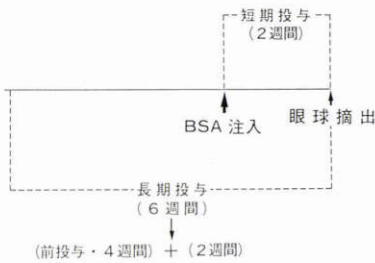


図2 実験群と薬剤投与法

剤非投与群) した。したがって家兎は、投与した薬剤の種類と期間とによって、Asp.投与群とDex.投与群とに大別され、それぞれがさらに短期投与群と長期投与群とに分かれ、これに薬剤非投与群と擬処置群を加えて、合計6群となった(図2)。

2) 材料の採取

図2のII~IVの5群では、波紫³⁾の実験結果にもとづき、炎症の極期であるBSA注入後2週目に眼球を摘出した。

3) LPOの定量

上記1, 3)と同様に行った。

4) PGsの測定

(1) サンプル作製

水晶体は同一家兎の左右眼の2個を1検体とした。1検体の重量は約700~1,000mgであったが、この水晶体を0.1M phosphate buffer (pH7.4) で重量の20% homogenate を作製し、これに蒸留水3mlを加えて、1,600gで15分間遠心分離し、沈殿物にさらに1mlの蒸留水を加えた。

房水はそのまま0.2mlを、硝子体は遠心の上清0.2mlをサンプルとして用いた。

(2) PGsの抽出と定量(図3, 4)

PGsの抽出は、波紫⁴⁾によってCollins & Hennam法⁵⁾が簡便で高い抽出率が得られることが確認されているので、この方法を採用した(図3)。各サンプルを0.1N-HClでpH 3.0に調整してから10mlのジエチルエーテルによる抽出操作を2回行った。ジエチルエーテルを蒸発乾固させた後、isogel Tris bufferを1ml加

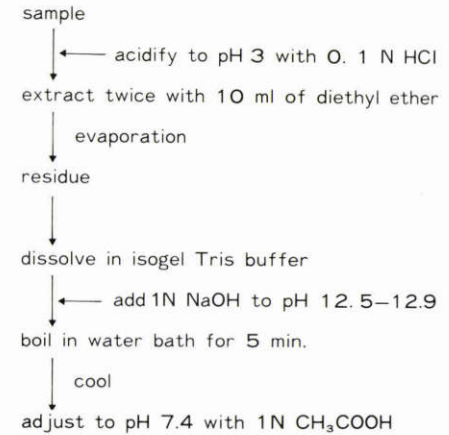


図3 PGsの抽出法 (Collins & Hennam 法)

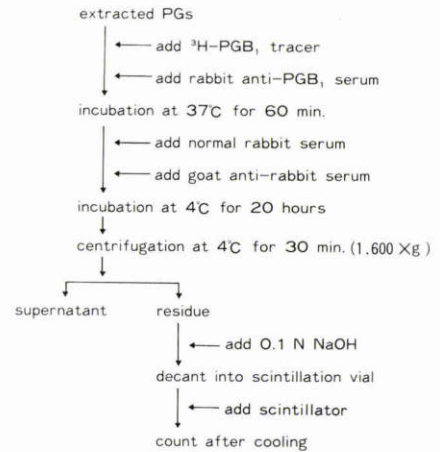


図4 PGEの定量法 (radioimmunoassay)

え、抽出物を溶解させた。

PGEの定量は、抽出したPGsをPGE測定kit (Clinical Assay社製)を用いたradioimmunoassay法によって行った。PGEを安定なPGBに変換させてから図4に示した手順に従って2抗体法で測定し、得られたPGB量を同時に作製した標準曲線からPGE量に換算した。なお、使用したシンチレーション液は、Aquadol 2 (New England Nuclear社製)で、Aloka社製、LSC-903を用いてカウントした。

5) 蛋白の定量

前述のLPOの測定の場合と同じサンプルを作製(一部共用)し、Lowryら⁶⁾の方法に従って蛋白を定量した。

結果の統計学的処理はまずF検定を行った。F検定で等分散でない場合には、H検定、U検定を行い、F

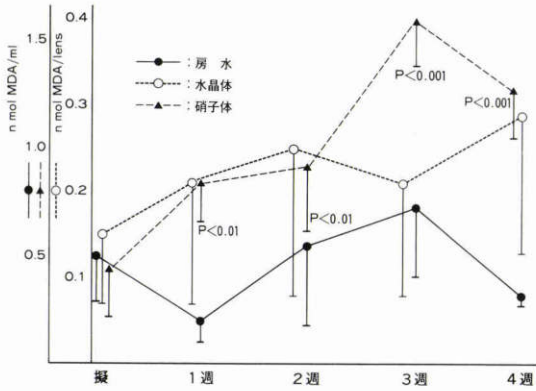


図5 実験的ぶどう膜炎におけるLPOの経時的变化 (各群: n=6)

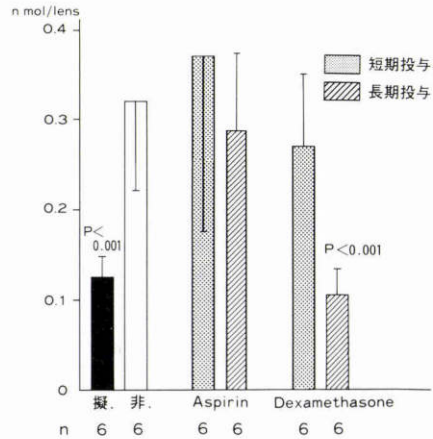


図7 水晶体LPOに対する薬剤の効果

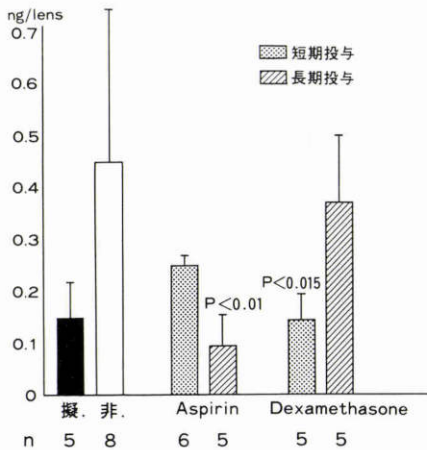


図6 水晶体PGEに対する薬剤の効果

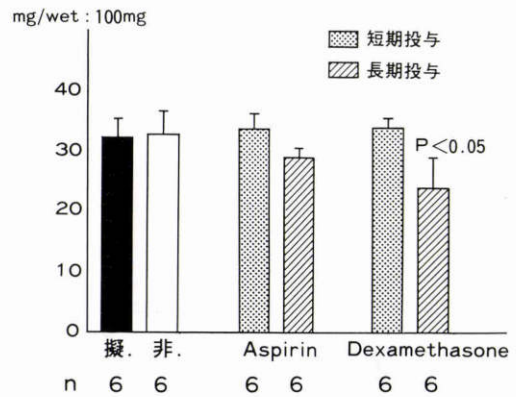


図8 水晶体蛋白に対する薬剤の効果

検定で等分散である場合には、一元配置分散分析、t検定を行った。表示はすべて平均値±S.D.であり、2標本間の有意差検定は、図5では擬処置群に対して、図6～14では薬剤非投与群に対して行った。

III 実験結果

1. LPOの経時的变化(図5)

LPOは、水晶体ではBSA注入後4週目まで漸次増加する傾向(4週目で 0.29 ± 0.16 n mol MDA/lens)を示したが、房水、硝子体では3週目に最高値(房水 0.73 ± 0.32 , 硝子体 1.60 ± 0.21 n mole MDA/ml, t検定, $p < 0.01$)を呈したのち、4週目には減少傾向を示した。

2. 薬剤投与によるPGE, LPOおよび蛋白量の変化

1) 水晶体(図6～8)

非投与群の水晶体のPGE量(図6)は擬処置群に対して増加傾向にあった。両薬剤の投与によって、PGE量は、非投与群より概して減少した。すなわち、非投与群の 0.45 ± 0.27 ng/lensに比し、Asp.長期群 0.09 ± 0.06 (U検定, $p < 0.01$), Dex.短期群 0.14 ± 0.05 ng/lens (U検定, $p < 0.015$)であった。これらの2群は、擬処置群とはほぼ同程度まで減少した。しかしAsp.短期群(0.23 ± 0.02 ng/lens), Dex.長期群(0.37 ± 0.13 ng/lens)では、その減少は有意ではなかった。

LPO量(図7)は、非投与群では擬処置群より有意に増加していた(U検定, $p < 0.001$)。非投与群の 0.32 ± 0.09 n mol/lensに対して、LPOの産生が有意に抑制されたのはDex.長期群の 0.11 ± 0.09 n mol/lens (U検定, $p < 0.001$)のみで、この値は擬処置群とはほぼ同等であった。

蛋白量(図8)は擬処置群と非投与群とが同等であ

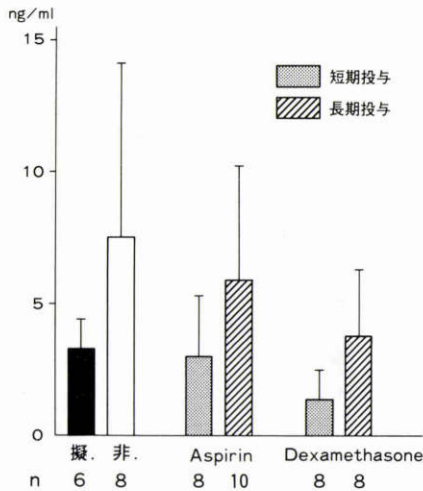


図9 房水 PGE に対する薬剤の効果

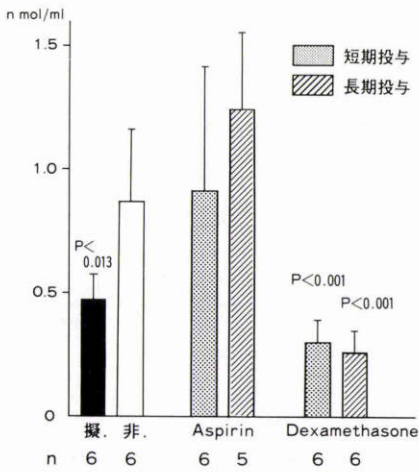


図10 房水 LPO に対する薬剤の効果

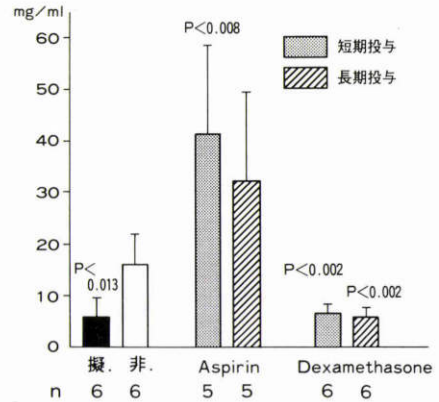


図11 房水蛋白に対する薬剤の効果

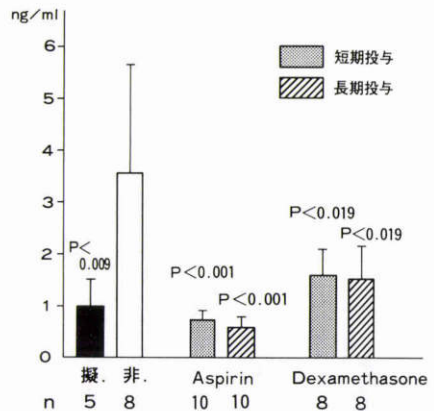


図12 硝子体 PGE に対する薬剤の効果

り、また Dex.長期群でやや減少 (t 検定, $p < 0.05$) したのみで、全体的に大きな変化はなかった。

2) 房水 (図9~11)

PGE 量 (図9) は、H検定で群間に差は認められなかったが、いずれの投与群でも、非投与群に比し、減少傾向があった。

LPO 量 (図10) は、非投与群では擬処置群よりも有意に増加した (U検定, $p < 0.013$)。非投与群 (0.87 ± 0.35 n mol/ml) に対して、Dex.短期群 (0.30 ± 0.08 n mol/ml, U検定, $p < 0.001$) および Dex.長期群 (0.26 ± 0.10 n mol/ml, U検定, $p < 0.001$) がともに擬処置群よりもさらに減少したが、Asp.群では減少傾向はなかった。

蛋白量 (図11) は、非投与群の 16.28 ± 7.33 mg/ml に対し、Dex.短期および長期群で有意に (いずれも U検定で $p < 0.002$) 減少した (それぞれ 6.59 ± 1.43 , 6.40 ± 1.72 mg/ml)。ところが、Asp.投与群では逆に増加し、短期および長期群でそれぞれ 41.39 ± 17.74 mg/ml (U検定, $p < 0.008$)、 32.14 ± 17.76 mg/ml (有意差なし) であった。

3) 硝子体 (図12~14)

非投与群の PGE, LPO および蛋白量のいずれも擬処置群よりも有意に増加した (それぞれ $p < 0.009$, $p < 0.05$, $p < 0.001$)。

PGE 量 (図12) は、非投与群の 3.54 ± 2.09 ng/ml に対し、いずれの薬剤投与群の場合も有意に減少したが、Asp.群 (短期 0.73 ± 0.17 , 長期 0.65 ± 0.22 ng/ml, いずれも U検定で $p < 0.001$) の方が Dex.群 (短期 1.63 ± 0.50 , 長期 1.53 ± 0.73 ng/ml, いずれも U検定で $p < 0.019$) より抑制効果が強く、その値は擬処置群とほぼ

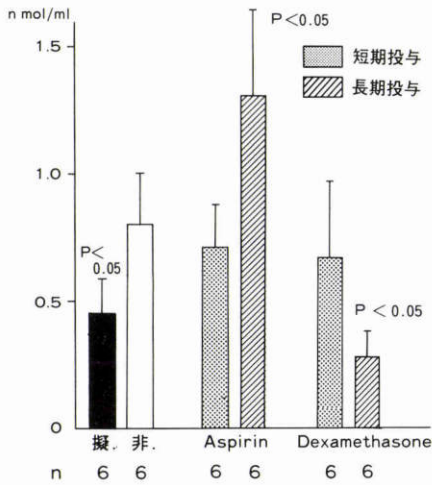


図13 硝子体 LPO に対する薬剤の効果

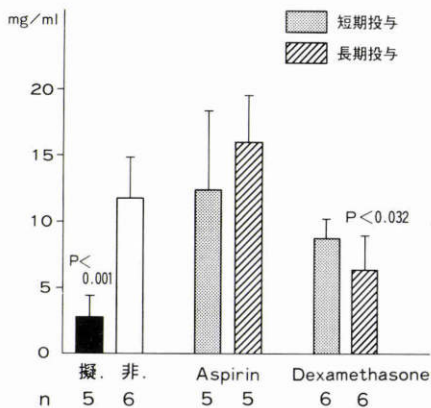


図14 硝子体蛋白に対する薬剤の効果

同じ程度であった。また投与期間による抑制効果の差は認めなかった。

LPO量(図13)は、各群で等分散を示し、非投与群の 0.80 ± 0.20 n mol/ml に対し、Asp.長期群で増加(1.31 ± 0.38 n mol/ml, t検定, $p < 0.05$)し、Dex.長期群で擬処置群以下に減少(0.28 ± 0.10 n mol/ml, t検定, $p < 0.05$)した。

蛋白量(図14)は、非投与群では 11.75 ± 2.95 mg/mlであったが、薬剤投与群のうち有意に減少したのはDex.長期群(6.06 ± 2.67 mg/ml, U検定, $p < 0.032$)のみであった。

IV 考 按

動物の組織の炎症部位には各種炎症性細胞が遊走し

集積する。例えば多核白血球、マクロファージは貪食作用を有し、各種生理活性物質を遊離する。その他に、リンパ球、肥満細胞、線維芽細胞なども遊走するが、これらの炎症性細胞はすべてPG合成能を有し、また顆粒球、単球からはきわめて反応性に富む活性酸素が放出される。

PGはブラジキニン、ヒスタミンなどの炎症の mediator の作用を増強する⁷⁾が、PG自身も炎症の modulator として作用する。PGEの作用として明確となっているものは、血管拡張⁸⁾、発熱⁹⁾および発痛(痛覚過敏¹⁰⁾)の作用である。

PGについて眼科領域では、縮瞳作用、眼圧上昇あるいは下降作用¹¹⁾、ぶどう膜炎との関連、PGの合成阻害物質および合成や代謝などに関する基礎的研究がすでに数多くなされている¹²⁾。また、PG合成阻害物質についての実験的研究も、前房穿刺によって生じる房水蛋白質成分の増加あるいは高眼圧に対する抑制効果についての報告など¹³⁾¹⁴⁾がみられる。

PGの代謝についてはアラキドン酸カスケードにおいて活性酸素が発生し、これが炎症に関与するとの報告¹⁵⁾があるが、この反応系は極めて複雑である。

糖尿病性の白内障や網膜症の発生には、組織のLPOの増加および消去機構の酵素活性の低下が関与する¹⁶⁾¹⁷⁾とされているが、ぶどう膜炎による併発白内障について過酸化反応の面から考察した報告はないようである。

実験結果においてまず、LPOの経時的変化をみると、水晶体では、4週目まで漸次増加する傾向を認めた。PGEについて同様の研究を行った波紫³⁾の報告では、水晶体PGEは2週目に最も高値を示し、3週目に低下した後4週目に再び増加している。水晶体の混濁が、ぶどう膜炎惹起後4週目で明瞭になるとの波紫³⁾の結果を勘案すると、PGEの増加が膜透過性亢進の trigger となり、LPOが膜の障害を徐々に進行させる方向に働くものと推定される。周囲組織(房水、硝子体)のLPO(3週目)およびPGE(2週目)の増加(LPOは硝子体でのみ有意)も水晶体におけるこのような変化に加担することも考えられる。

次に擬処置群と非投与群を比べると、水晶体蛋白量を除き、すべての組織のPGE、LPOおよび蛋白量が非投与群で増加の傾向があった。従って擬処置群の機械的炎症よりもBSAによるぶどう膜炎の方がはるかに激症であるが、2週間のBSAによる炎症では水晶体蛋白量に影響を与えないことがわかる。

非ステロイド性抗炎症例のひとつである Asp. は、その作用機序として、細胞膜安定化、血清蛋白安定化、酸化了的リン酸化の抑制、種々の酵素活性の阻害などがあげられてきたが、Vane¹⁸⁾によってシクロオキシゲナーゼ阻害作用が報告されて以後、これが Asp. の最も有力な抗炎症作用の機序であるとみなされている。すなわち、Asp. はシクロオキシゲナーゼをアセチル化して、シクロオキシゲナーゼの酵素活性を消失させ、これが抗炎症に作用する。

これに対してステロイド剤は、非ステロイド性抗炎症剤に比べてその効力は強く、白血球の浸潤が激しい慢性期の浸出性炎症やアレルギー性炎症などにも強力な抑制作用を有する。ステロイドは細胞質中に存在するステロイドレセプターを介してリポコルチンと呼ばれる生理活性蛋白を産生し、これがホスホリパーゼ A₂ を阻害し、その結果アラキドン酸代謝がすべて抑制され、抗炎症性に作用する¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、この阻害作用のみでステロイドの多彩な作用を説明できるわけではない。

実験で用いた薬剤の濃度は、Asp. 20%、Dex. 0.12% であった。Asp. については、開発されて間もない水溶性 Asp. を用いたため、局所投与の実験の報告が末だなく、平光ら²¹⁾の静注による実験の濃度を参考とした。Dex. については、玉田ら²²⁾の4週間の投与で血清蛋白代謝を低下させない濃度の上限を選んだ。

さて、薬剤投与群を概観すると、まず PGE および LPO については、Asp. 投与群では、PGE 産生は抑制されたが、LPO 産生は抑制されていない。これに対して、Dex. 投与群では、PGE および LPO のいずれも抑制される傾向がみられた。これは、Asp. によってシクロオキシゲナーゼが阻害された結果、アラキドン酸はリポキシゲナーゼによって代謝されるため、ロイコトリエン (LT) が多量に産生され、これが遊走する好中球からの活性酸素の産生を亢進させ、その結果 LPO は減少せずむしろ増加したと考えられる。Asp. と活性酸素の問題はさらに複雑であり、Hiller ら²³⁾は種々の抗炎症剤の活性酸素の消去作用を比較検討した結果、Asp. にも消去作用はあるが、メチアジン酸やスリンドックなどに比べると、Asp. はラジカルに対する防御作用が少なく、また Asp. は酸性下でフリーラジカルを産生すると述べている。このような Asp. の性質からも、Asp. 投与で LPO が増加した結果が支持されると思われる。

他方、Dex. はリン脂質からのアラキドン酸の遊離を

阻害するため LT も産生されず、したがって、組織中の PGE、LPO の両者共に減少する傾向を示したものと考えられる。また Dex. には、ホスホリパーゼ A₂ の阻害以外に、活性酸素の消去作用もある²⁴⁾とされるが、水晶体、硝子体では、Dex. を長期に投与した場合にのみ LPO は有意に減少した。

Dex. 長期群における房水、水晶体の PGE 量の減少について上述したが、減少の程度は有意ではない。臨床的にステロイド剤の長期間投与は副作用の発現によって治療効果が減弱するが、同様の現象がこの場合にも起こったものと思われる。硝子体ではこの現象はみられなかったが、BSA を硝子体内に直接注入していることやあるいは組織の感受性の違いなどが関与しているかもしれない。また、Dex. 長期投与家兎の副腎が萎縮することを著者ら²⁵⁾はすでにみており、内因性のステロイドの減少も PGE 抑制効果に影響を与えたものと思われる。

次に蛋白質については一般に、眼球の炎症時には血液房水柵の透過性が亢進し、房水中に蛋白質が増加する。Asp. には血液房水柵の安定化作用がある²⁶⁾とされ、平光ら²⁷⁾は前房穿刺後の房水蛋白量の増加に対して、0.5~4.0% の Asp. の点眼や 2.0% Asp. の球結膜下注射が高い抑制効果を示したと報告している。実験では Asp. 投与群の房水蛋白量は増加していた。これは今回用いた Asp. が高濃度であったため浸透圧も高くなったと考えられ、薬理作用よりも刺激作用の方が強く発現し、かえって血液房水柵を不安定にしたのではないかと思われる。

蛋白質代謝に対して、Asp. は一般にアミノ酸および蛋白質の合成を減少させ、これらの分解を助長させる。ステロイド剤は生理的用量では蛋白質合成を促進するが、過量になると逆にこれを阻害し、異化作用を亢進させるとされている。Dex. 長期群において、水晶体と硝子体の蛋白量は有意に減少していたので、局所投与であっても長期に及べば Dex. は組織の蛋白質代謝に影響を与えるものと思われる。

Asp. 長期群で PGE 産生抑制効果が強く、Dex. 長期群で LPO 産生が抑制された今回の成績から、両薬剤の長期投与は炎症反応を抑制するとともに、水晶体混濁の進行をも阻止する方向に作用しているものと推察された。

この論文の内容は、昭和61年5月22日、第90回日本眼科学会で発表した。

擲筆にあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った当大学

生化学教室小野 繁教授ならびに眼科学教室田澤 豊教授に、深甚の謝意を表します。また、終始御援助下さった独協医大越谷病院眼科小原喜隆教授ならびに当大学生化学教室堀内三郎講師に感謝申し上げます。

文 献

- 1) **Cheeseman KH**: General mechanisms of toxic liver injury with special reference to free radical reactions. *Adv Infl Res* 6: 179—188, 1984.
- 2) 八木国夫: Thiobarbituric acid 蛍光法による血漿又は血清中の過酸化脂質の微量定量法. *ビタミン* 49: 403—405, 1975.
- 3) 波紫秀厚: prostaglandin E と併発白内障との関連に関する研究. *日眼* 87: 1415—1421, 1983.
- 4) 波紫秀厚, 小原喜隆, 一迫 浄他: 実験的ブドウ膜炎水晶体のプロスタグランディン測定法の検討. *眼紀* 34: 1207—1211, 1983.
- 5) **Collins WP, Hennam JF**: The measurement of local hormones and metabolites. *Mol Asp Med* 1: 107—128, 1977.
- 6) **Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al**: Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265—275, 1951.
- 7) **Thomas G**: Thomas G: Characteristics of prostaglandin E₁ potentiation of inflammatory activity of some agents. *Prostaglandins* 19: 39—50, 1980.
- 8) **Horton EW**: Action of prostaglandin E₁ on tissues which respond to bradykinin. *Nature* 200: 892, 1963.
- 9) **Milton AS, Wendlandt S**: Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits. *J Physiol* 218: 325—336, 1971.
- 10) **Ferreira SH**: Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biology* 240: 200—203, 1972.
- 11) **Stern FA, Bito LZ**: Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandin E₂ and F_{2α} on cat and rhesus monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 588—598, 1982.
- 12) 塚原重雄: 眼科領域におけるプロスタグランディンについて. *眼科* 18: 811—823, 1976.
- 13) **Miller JD, Eakins KE, Atwal M**: The release of PGE₂-like activity into aqueous humor after paracentesis and its prevention by aspirin. *Invest Ophthalmol* 12: 939—942, 1973.
- 14) **Podos SM, Becker B, Kass MA**: Prostaglandin synthesis, inhibition and intraocular pressure. *Invest Ophthalmol* 12: 426—433, 1973.
- 15) **Kuehl FA Jr, Egan RW**: Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. *Science* 210: 978—984, 1980.
- 16) 門屋講司: 糖尿病家兎網膜の過酸化脂質とその消去機構. *日眼* 85: 646—655, 1981.
- 17) 小原喜隆, 一迫 浄, 油井秀夫他: 糖尿病性白内障における過酸化反応. *日眼* 84: 1972—1978, 1980.
- 18) **Vane JR**: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 231: 232—235, 1971.
- 19) **Floman N, Zor U**: Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 69—73, 1977.
- 20) 岩田 誠, 平田扶桑生: ホルモン受容体における情報伝達機構について. *蛋白質核酸酵素* 26: 858—866, 1981.
- 21) 平光忠久, 上村健太郎, 三浦嘉久他: アスピリン静注剤の血液房水柵破綻に対する抑制効果. *あたらしい眼科* 2: 128—130, 1985.
- 22) 玉田康房, 佐藤義彦, 小原喜隆他: ステロイド剤長期局所投与によるステロイド白内障の成因—全身的影響についての生化学的検索一. *眼紀* 29: 568—576, 1978.
- 23) **Hiller KO, Wilson RL**: Hydroxyl-free radicals and antiinflammatory drugs: Biological inactivation studies and reaction rate constants. *Biochem Pharmacol* 32: 2109—2111, 1983.
- 24) **Simchowiz L, Mehta J, Spilberg I**: Chemotactic factor-induced generation of superoxide radicals by human neutrophils. Effect of metabolic inhibitors and anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 22: 755—763, 1979.
- 25) 佐藤紀之, 堀内三郎, 小野 繁他: ぶどう膜炎におけるプロスタグランディン代謝に及ぼす薬物の影響. *あたらしい眼科* 2: 1290—1292, 1985.
- 26) **Neufeld AH**: Aspirin prevents the disruption of blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Nature* 238: 158—159, 1972.
- 27) 平光忠久, 上村健太郎, 諏訪大三郎: アスピリン溶解液の局所投与による血液房水柵破綻に対する抑制効果. *日眼* 90: 1159—1164, 1986.

(第90回日眼総会原著)