

抗プロスタグランジン剤を加えた硝子体灌流液の猿眼硝子体
切除術による黄斑部浮腫に及ぼす影響 (図19, 表1)

島田 宏之・川村 昭之・古賀佐代子 (日本大学医学部眼科学教室)
新行内文夫・松井 瑞夫

Effects of on Anti-prostaglandin Agent Added to the Irrigation
Solution on Macular Edema in Monkey Eyes
Induced by Pars Plana Vitrectomy

Hiroyuki Shimada, Akiyuki Kawamura, Sayoko Koga
Fumio Shingyouchi and Mizuo Matsui

Department of Ophthalmology, Nihon University, School of Medicine

要 約

灌流液に添加する抗 prostaglandins 剤である flurbiprofen (FP) の網膜に安全で有効な濃度を検討する目的で、日本猿を用いて硝子体切除術を行い、ERG と網膜、脈絡膜の形態学的所見を指標として検討し、つぎの結果をえた。1. BSS に FP を4~40 μ g/ml とくに40 μ g/ml 添加して用いると、BSS 単独の場合と比べて黄斑部の網膜浮腫や脈絡膜血管の拡張を軽減し、ERG の b 波振幅もよく保たれていた。2. BSS に FP を400 μ g/ml 以上添加した場合、網膜変性が生じ b 波も高度に障害された。800 μ g/ml の添加では、網膜変性に加えて網膜脈絡膜の循環障害も生じていた。3. BSS に FP を添加して用いる場合は4~40 μ g/ml とし、40 μ g/ml を極量とすべきであると考えた。(日眼91:647-656, 1987)

キーワード：抗プロスタグランジン剤，灌流液，黄斑部浮腫，猿眼，硝子体切除術

Abstract

Flurbiprofen is water-soluble and is capable of marked inhibition of prostaglandin synthesis in addition to stabilization of cell membranes. Irrigation solutions containing flurbiprofen are expected to have the capability of preventing the occurrence of blood-ocular barrier disruptions, retinal edema and post-operative inflammation after vitrectomy. In a previous study by the authors, it was determined that a toxic intravitreal dose of flurbiprofen in rabbits was estimated to be a concentration of 210 μ g/ml or more. Based on this experiment, Japanese monkeys underwent vitrectomy in order to evaluate the optimum concentration of flurbiprofen in the irrigation solution, as well as the retinal toxicity of flurbiprofen. The twelve eyes of six Japanese monkeys underwent vitrectomy using BSS (Balanced salt solution) containing concentrations of flurbiprofen from 4 μ g/ml to 800 μ g/ml or BSS without flurbiprofen. ERG findings were studied on the second and fifth days after surgery, then on the fifth day the eyes were enucleated for histological examinations of the retina and choroid. In this study, it was proved that BSS containing between 4 and 40 μ g/ml of flurbiprofen prevented post-operative occurrence of retinal edema and dilatation of choroidal vessels in the macula, and prevented a reduction of the b-wave amplitude of the ERG. This is thought to be due to the pharmacological action of flurbiprofen. On the other hand, retinal degeneration was observed

別刷請求先：101 東京都千代田区神田駿河台1-8-13 駿河台日本大学病院眼科 島田 宏之

Reprint requests to: Hiroyuki Shimada M.D. Dept. of Ophthalmol., Nihon Univ. School Med. 1-8-13, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, 101, Japan.

(昭和62年2月7日受付) (Accepted February 2, 1987)

and b-wave amplitude was remarkably diminished in eyes that had been vitrectomized using BSS containing 400 μ g/ml of flurbiprofen. A flurbiprofen concentration of 800 μ g/ml not only had retinal toxicity but also caused severe inflammation resulting in impaired retinal and choroidal circulation, and a reduction of the b-wave to zero. These effects are thought to be due to the adverse or toxic effects of flurbiprofen, which in high concentrations increases the release of acid-phosphatase from the lysosome. Based on the above results, it was concluded that the optimum concentration of flurbiprofen to be contained in the irrigation solution is 4 to 40 μ g/ml. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91 : 647—656, 1987)

Key words : Anti-prostaglandin agent, Irrigation solution, Macular edema prophylaxis, Monkey eye, Vitrectomy

I 緒 言

増殖性糖尿病性網膜症に水晶体・硝子体切除術を行うと、術後に前房、硝子体へのフィブリン析出や cyclitic membrane 形成が起こり、緑内障や牽引性網膜剥離が生じることがある。この原因は、すでに血液眼関門に強い障害をもつ眼に、さらに強い手術侵襲が加わったことによって血液眼関門に著しい障害が生じたためと考えられている¹⁾。そこで我々は、長時間に及ぶ硝子体切除術でも常に一定の濃度で眼内組織に作用でき、関門の障害や術後炎症に対する予防効果を期待して、抗 prostaglandin (PGs) 剤を加えた灌流液を硝子体切除術の際に使用する方法を報告した²⁾。flurbiprofen (FP)は強力な抗 PGs 剤であり、また水溶性である利点をもつので、我々は0.2%の FP 水溶液を作成し、家兎眼を用いてその有効性及網膜毒性についてすでに報告した²⁾。そこで今回、網膜に対して安全で有効な灌流液中の FP の濃度を検討する目的で、猿眼を用いて同様の実験をおこなったので報告する。

II 実験方法

実験動物として、体重3.5~5.0kgの正常成熟日本猿 (Macaca fuscata) 6頭12眼を使用した。塩酸ケタミン (50mg/ml) の20mg/kg 筋注、ペントバルビタール (50mg/ml) の10mg/kg 静注による全身麻酔を行い、トロピカミドと塩酸フェニレフリンで散瞳後、滅菌状態で硝子体切除術を行った。硝子体切除術は、角膜輪部より3.5mmの部の上耳側および下耳側毛様体扁平部に強膜切開創をつくり、下耳側から灌流タップを用い灌流液を眼内に注入させ、上耳側より VISC X の灌流の流入回路を閉鎖させた状態にて手術をおこなった。手術は、まず可能な限りの正常硝子体を切除した後、灌流液を一定の速度で灌流タップから眼内に注入

させ、上耳側の強膜切開創から流出させた。眼内照明は使用せず、顕微鏡の同軸照明を用いた。灌流液は BSS (Balanced salt solution) をコントロールとして、BSS に0.2%FP 水溶液 (pH 7.4, Osmotic pressure 293mOsm/kg, Na₂ HPO₄ · 12H₂O 3.8%) を4, 40, 100, 200, 400, 800 μ g/ml 加えた結果と比較検討した。臨床により近い条件下で手術を行うことを目的とし、灌流量を400ml、灌流時間を60分と定めた。観察は、検眼鏡、蛍光眼底造影、実体顕微鏡、ERG および網膜・脈絡膜の形態学的検査にて行った。

1. ERG 測定方法

塩酸ケタミン (20mg/kg) 筋注、ペントバルビタール (10mg/kg) を用いて静脈麻酔を行い、前額部に不関電極 (銀塩化銀電極) を埋込み、トロピカミドと塩酸フェニレフリンで極大に散瞳させた。ERG の測定には、猿用金環埋込式コンタクトレンズ電極 (京都コンタクトレンズ製) を角膜に装用し、積分球 (三双製作所、直径7cm) を用い全視野刺激、角膜面上6×10²ルクス、暗順応15分、時定数0.3sec にて波形を記録した。ERG は、硝子体手術前値を正常対照とし、手術2日後、5日後の値と比較検討した。記録時に、筋運動のためと思われる波形の混入や体動のため正確な波形が得られなかった場合は、塩酸ケタミン (20mg/kg) を筋注し、暗順応をくり返した後に再測定した。光刺激としてキセノン光装置 (三双製作所製) を用い、電気刺激装置 (日本光電製、SEN-3201) によって発生した ERG の電位は、前置増幅器 (日本光電製 AVB-10) で増幅され、オシロスコープ (日本光電製、VC-10) にて観察し、X-Y レコーダー (Graphtec 製、SR6511) により記録した。

2. 形態学的検索方法

術5日に眼球摘出を行い、2.0%glutaraldehyde (0.2M phosphate buffer solution pH7.4) に30分固

定後、眼球を赤道部で前後に切開し、実体顕微鏡で観察した。ついで網膜脈絡膜を細切し、1時間さらに固定した後、1%OsO₄中で1時間固定を行い、ethanol系列で脱水後、propylene oxide を経て Epon 812 に包埋した。光顕観察は、1%toluidine blue 染色にて行った。

III 結 果

1. ERG

BSS 単独で硝子体切除術を行うと、術前に比べて術2日、5日ともにERG b波の振幅の低下が生じていたが、術5日にはかなりの回復を示した。しかし、BSSに4あるいは40 μ g/mlのFPを加えた場合、BSS単独の場合と比べてb波が良く保たれることがわかった。しかし高濃度のFPを加えた場合、400 μ g/mlではb波は高度に障害され、800 μ g/mlではb波はほぼ消失していた(Fig. 18)。

2. 検眼鏡、蛍光眼底および形態学的所見 (Table 1)

BSS 単独で手術を行った場合には、術5日目に黄斑部網膜の細胞内浮腫を認めた(Fig. 1)が、黄斑部以外の網膜では浮腫は明らかでなかった。

BSSにFPを4 μ g/ml (Fig. 2)、40 μ g/ml (Fig. 3)、100 μ g/ml (Fig. 4) 添加させた場合、黄斑部網膜の細胞内浮腫や脈絡膜血管の拡張はBSS単独の場合より軽減していた。

BSSにFPを200 μ g/ml 添加しても術2日、5日とも検眼鏡的に眼底に著変を認めなかった(Fig. 5は、術5日の摘出眼の実体顕微鏡写真)。形態学的には、黄斑部の網膜浮腫はBSS単独の場合より軽減していたが、脈絡膜では血漿成分の血管外への滲出と思われる所見を認めた(Fig. 6)。

BSSに400 μ g/mlのFPを添加すると、術2日目の検眼鏡検査で軽度の硝子体混濁を認めた。術5日目には、硝子体混濁は軽快していたが、網膜動脈は狭細化し、黄斑部にはcherry red spot 様所見と中間周辺部に網膜色素上皮細胞の萎縮と思われる所見を認めた(Fig. 7は、術5日の摘出眼の実体顕微鏡写真)。形態学的には、黄斑部の神経節細胞、視細胞、色素上皮細胞の変性がみられた。また、黄斑部の脈絡膜細動脈の管腔は狭窄し、毛細血管板は消失し、その部に多数の炎症性細胞浸潤を認めた(Fig. 8)。網膜中間周辺部では、視細胞の変性と外節、内節の消失、色素上皮細胞の変性を認めたが脈絡膜には著変をみなかった(Fig. 9)。

800 μ g/mlのFPを添加すると、術2日目には硝子

Table 1

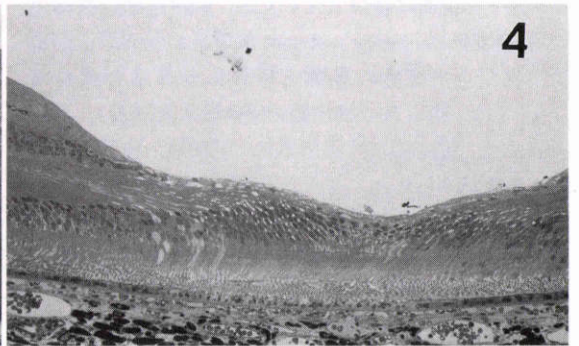
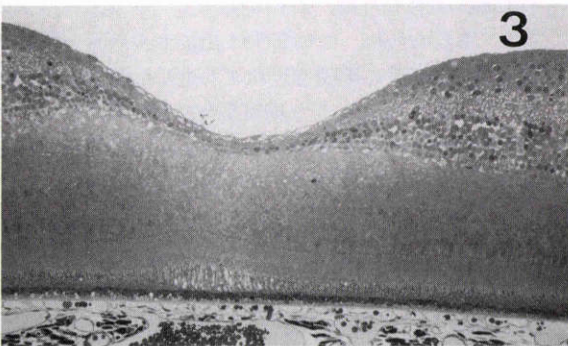
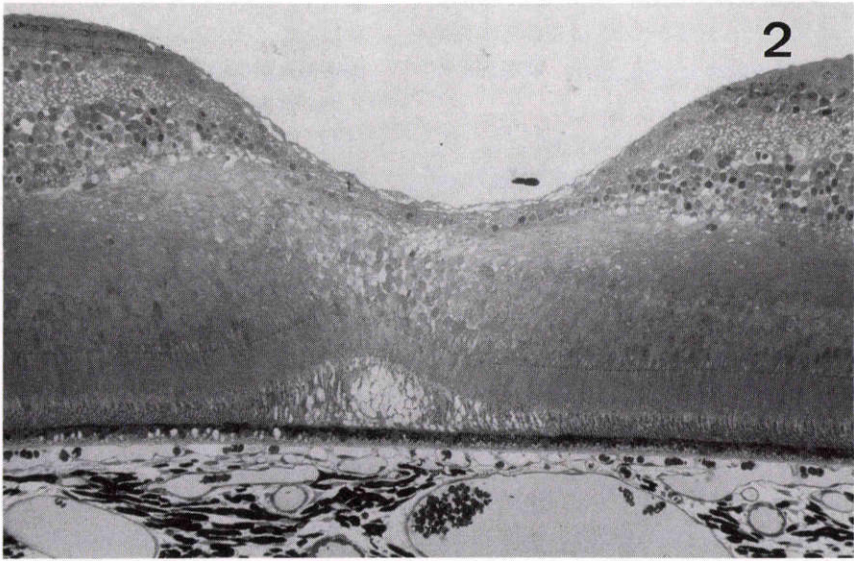
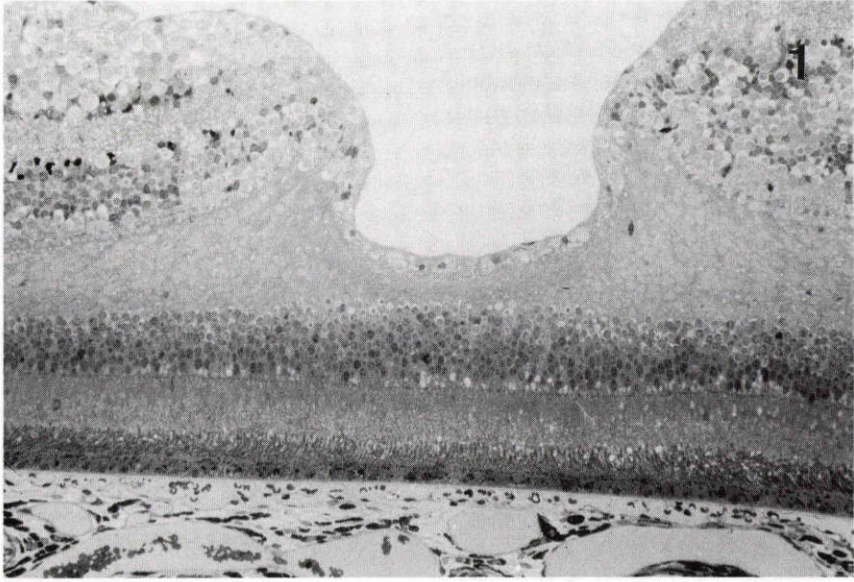
FP (μ g/ml)	0	4	40	100	200	400	800
Retinal Edema	#	±	±	±	±		
Delatation of Choroidal Vessels	+	±	±	±	+		
Retinal Degeneration	-	-	-	-	-	+	#
Disturbance of Retinal & Choroidal Circulation	-	-	-	-	-	±	#

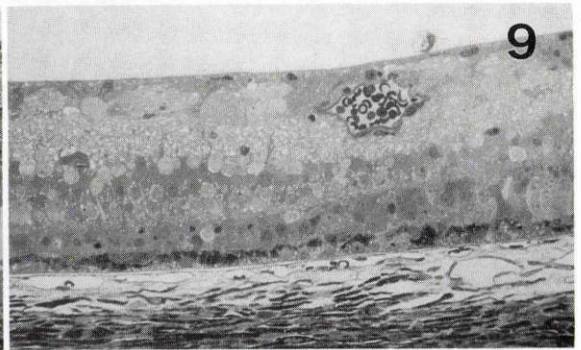
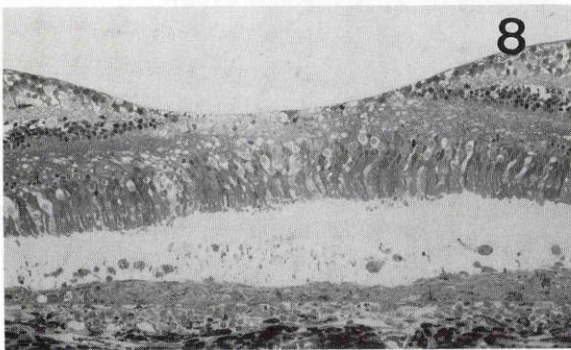
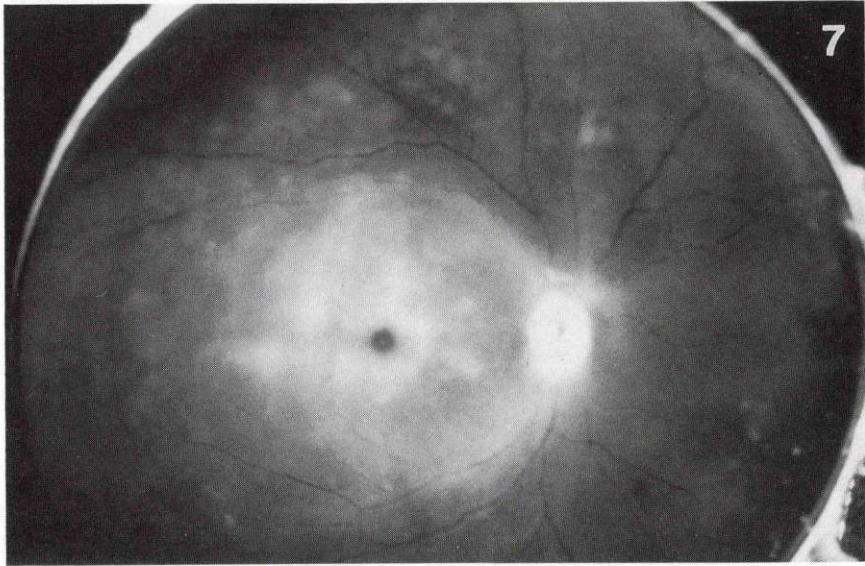
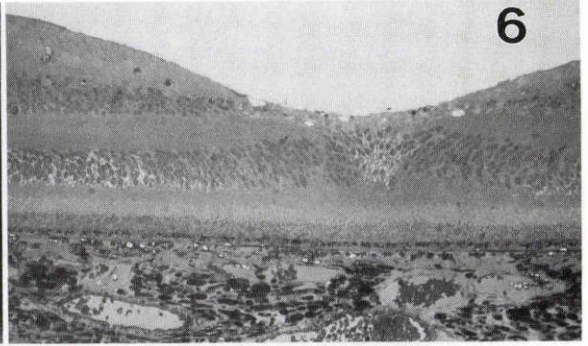
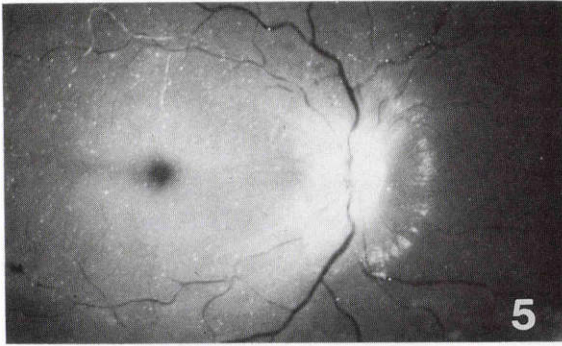
体混濁が強く眼底は十分に透見できなかった。術5日目には硝子体混濁はかなり軽快したが、乳頭は白色調を示し、動脈は強く狭細化し、黄斑部にはcherry red spot、中間周辺部には多数の約1/4乳頭径の色素上皮萎縮を認めた(Fig. 10は、術5日の摘出眼の実体顕微鏡写真)。蛍光眼底造影では、この色素上皮萎縮病巣に一致して、初期に低蛍光(Fig. 11)、後期に過蛍光(Fig. 12)と蛍光の流入遅延を生じていたことから、この萎縮病巣は脈絡膜循環障害により形成された病巣と判断した。形態学的には、黄斑部網膜の各細胞は変性し(Fig. 13)、毛細血管板は炎症性細胞浸潤により閉塞、消失していた(Fig. 14)。網膜細動脈は、強く狭窄し血液成分により閉塞していた(Fig. 15)。検眼鏡で1/4乳頭径の色素上皮萎縮病巣として認められた中間周辺部では、脈絡膜細動脈の狭窄が生じており(Fig. 16)、また管腔内に血球成分を認めない血管が所々散在していたが(Fig. 17*印)、毛細血管板の消失はみられなかった。この部の網膜では、島状に強い色素上皮細胞と視細胞の変性、消失を示す部位が認められ(Fig. 17A)、これは検眼鏡で認められた1/4乳頭径の色素上皮萎縮病巣に一致すると考えられた。

島状の強い萎縮病巣の間には、視細胞の核と色素上皮細胞が変性し外節、内節が消失している部位(Fig. 17B)も認められ、この変性はFig. 9の所見と類似することからFPの網膜毒性により生じた病変と判断した。そして、このような網膜変性の部に、さらに脈絡膜循環障害が生じFig. 17のAのような萎縮病巣が形成されたものと考えた。

IV 考 按

抗PGs剤には、術後の炎症や血液眼関門の障害³⁾あるいは術中の縮瞳を予防⁴⁾する効果があることが知られている。また、ステロイド剤と異なり、感染症の増悪のため使用が制限されることがない。したがって、

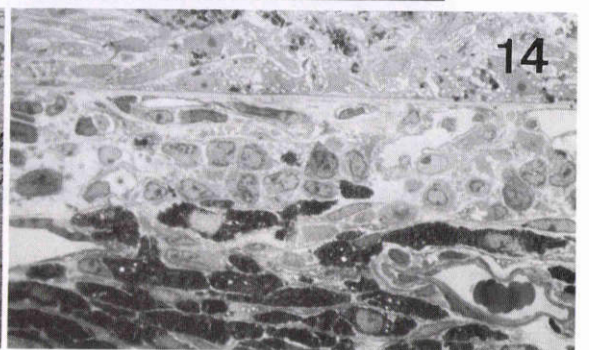
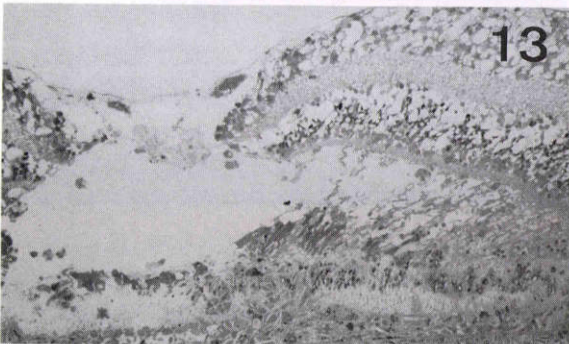
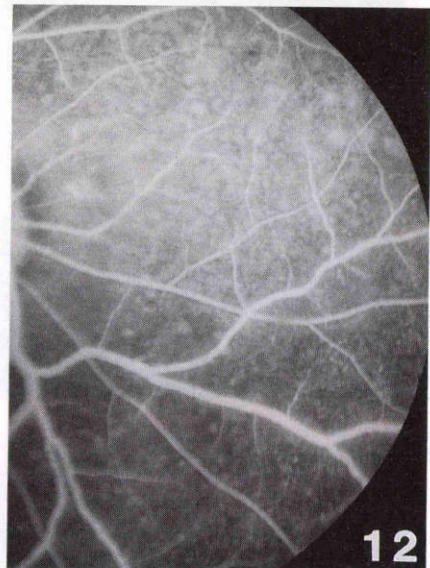
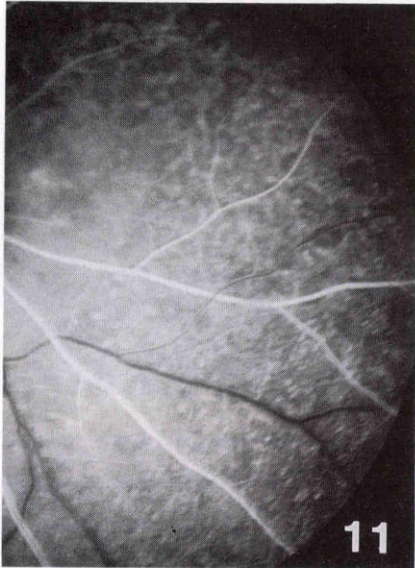
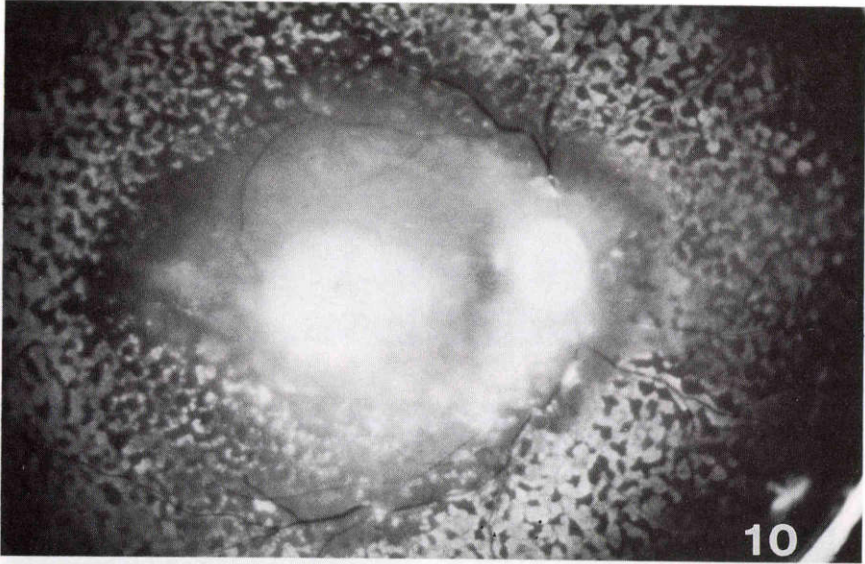


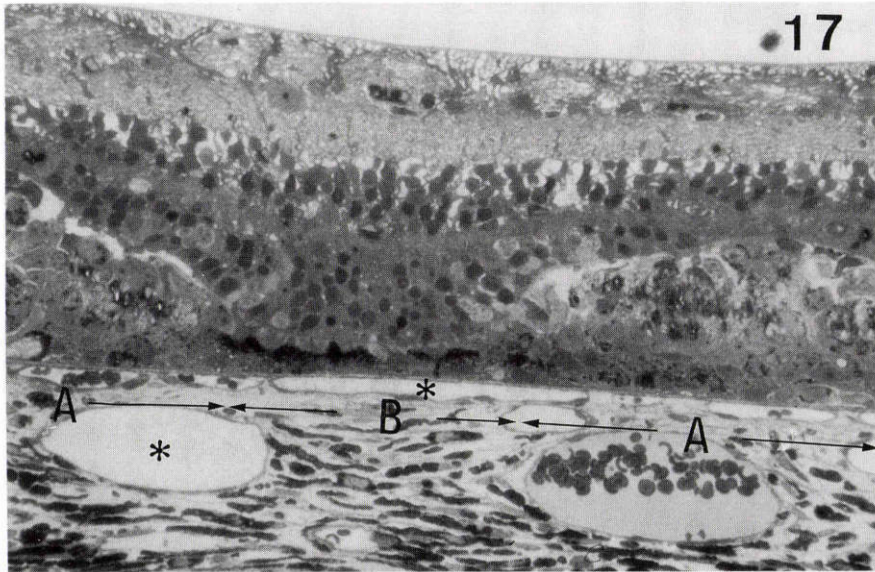
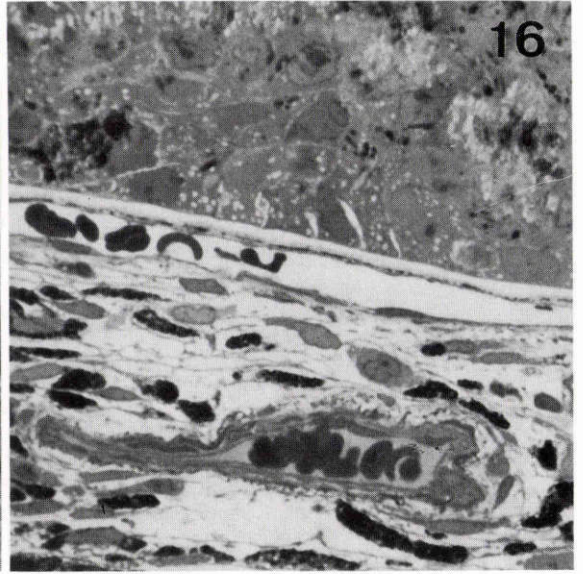
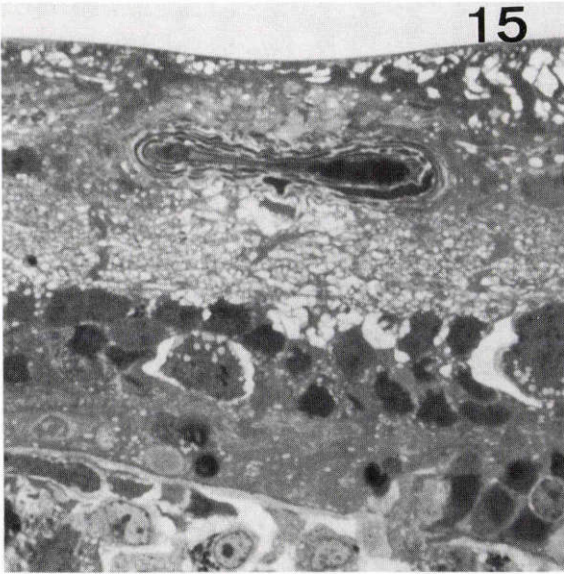


抗PGs剤を灌流液に添加して用いれば、常に一定の濃度で眼内組織に作用することができるので、PGs剤のもつこれらの効果を最も有効に発揮させることができる投与方法であると考えている。

実際に、我々は家兎眼を用いた研究によって、BSS

に $4\mu\text{g/ml}$ のFPを添加して用いると、BSS単独の場合よりもERGの O_1 、 O_2 頂点潜時の延長を有意に抑制し、網膜浮腫を軽減させ、前房や硝子体中の PGE_2 、 $\text{PGF}_2\alpha$ 、蛋白量を抑制することを明らかとした²⁾。舛本、増田³⁾のモルモット肺を用いた *In Vitro* の実験結





果によれば、FPの50%PGs合成阻害濃度は $0.64\mu\text{M}$ ($0.16\mu\text{g/ml}$)、90%PGs合成阻害濃度は約 $10\mu\text{M}$ ($2.5\mu\text{g/ml}$)である。したがって、灌流液に $4\mu\text{g/ml}$ のFPを添加して用いれば、理論的には90%以上PGsの合成を阻害することになる。人眼⁶⁷⁾においても、白内障手術前3, 2, 1, 0.5時間前に0.1%FP点眼を行うと、前房中FP濃度は約 $4\mu\text{g/ml}$ 程度⁸⁾になると考えられ、術後の炎症が軽減することが知られている。

今回の実験でも、BSSにFPを $4\mu\text{g/ml}$ 添加して用いると黄斑部の網膜浮腫や脈絡膜血管の拡張を軽減し、b波振幅もよく保たれることがわかった。また、 $40\mu\text{g/ml}$ のFPを添加して用いるとさらに有効であることも今回明らかとなった (Fig. 19)。

殊本、石井らは、非ステロイド性抗炎症剤の最も重要な性質は膜および蛋白質の安定化作用にあり、この性質によって薬物はlysosomeを安定化し、血小板凝

集を抑制し⁹⁾, PGs 生合成を抑制する¹⁰⁾ものと考えている. そして, この非ステロイド性抗炎症剤の膜安定化作用は細胞膜中にある蛋白質に対する薬物の安定化効果にもとづくものであろうと報告¹¹⁾されている. *In Vitro* の実験で FP はラット肝 lysosome からの acid phosphatase の遊離を $10\mu\text{M}$ ($2.5\mu\text{g/ml}$) で約6%, $100\mu\text{M}$ ($25\mu\text{g/ml}$) で約16%抑制したと舛本, 増田は報告している⁹⁾. この点について, 今回の我々の実験は, *In Vivo* でありラットと猿の種差, 肝と網膜脈絡膜との組織の差も十分に考慮しなければならないが, 今回の実験結果は BSS に添加した $40\mu\text{g/ml}$ の FP が $4\mu\text{g/ml}$

の FP よりも網膜, 脈絡膜をより安定化させたためと推測できる. このため, $40\mu\text{g/ml}$ の FP 添加が $4\mu\text{g/ml}$ よりも黄斑部の網膜浮腫や脈絡膜血管の拡張を軽減し, b 波振幅をよく保ったのではないかと考えた.

FP は, 眼組織への蓄積作用を示さないことが知られており¹²⁾, したがって FP の網膜毒性で最も問題となるのは大量に高濃度の FP を用いた場合の急性毒性であると考えられる. *In Vitro* の実験では, $100\mu\text{M}$ ($25\mu\text{g/ml}$) の FP は lysosome からの acid phosphatase の遊離を16%抑制したが, $1000\mu\text{M}$ ($250\mu\text{g/ml}$) では逆に約28%促進したとの報告⁹⁾がある.

したがって, 高濃度の FP は逆に眼内の炎症を促進するように働くことになる. 我々の家兎眼の硝子体腔に FP を注入した実験では, 硝子体の FP 濃度が $210\mu\text{g/ml}$ では50%, $320\mu\text{g/ml}$ では100%に注入7日目にはすでに網膜変性が生じていた. とくに $320\mu\text{g/ml}$ 以上では, FP 注入1日目より硝子体中に多数の炎症性細胞浸潤を認めていたことから, 高濃度の FP が眼内の炎症を生じさせたものと考えた²⁾.

今回の実験では, 灌流液に $400\mu\text{g/ml}$ 以上の FP 加えた場合, 網膜変性が生じ b 波も高度に障害された. この原因の1つとして, 術後に硝子体の軽度の炎症を認めたことから, 高濃度の FP が逆に眼内の炎症を促進するように働いたことが考えられる. さらに $800\mu\text{g/ml}$ の濃度では, 術後に硝子体や黄斑部脈絡膜に多数の炎症性細胞の浸潤を認めており, さらに強い眼内炎症により網膜と脈絡膜の循環障害が生じたものと推測できる. しかし, 網膜細動脈では強い狭窄像を認めたが周囲に炎症性細胞の浸潤はなく, また中間周辺部の脈絡膜細動脈も狭窄像のみしか認められなかった. したがって, 高濃度の FP 自体が網膜や脈絡膜の細動脈を

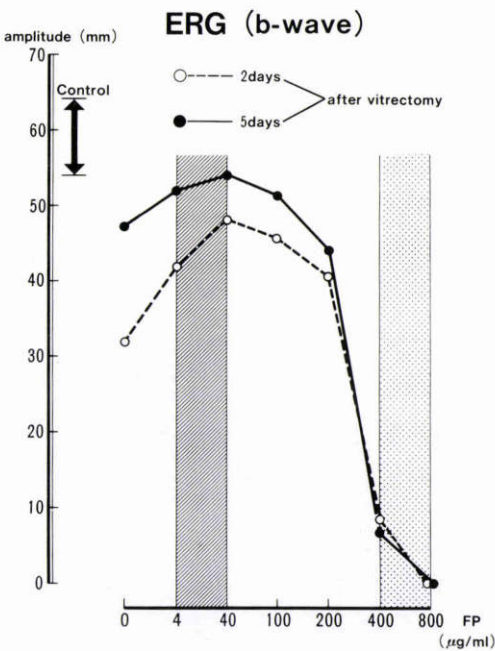


Fig. 18

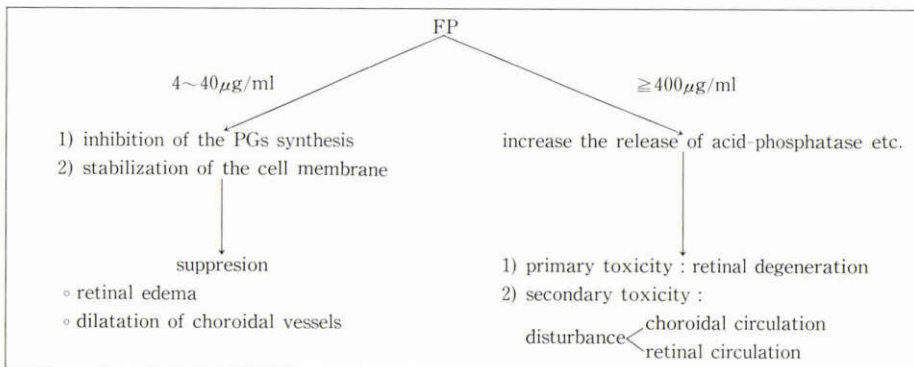


Fig. 19

狭窄させるように働いた可能性も考えられる。このように高濃度のFPは強い網膜毒性をもつため、灌流液にFPを添加して用いる場合には、40 μ g/mlを極量として用いるべきであるとわれわれは考えている。

最近、眼内レンズ挿入術後に生じるフィブリン析出や術後炎症が問題となっている。われわれは、術前のFP点眼に併用してFP添加灌流液を用いれば、硝子体切除術のみならず水晶体計画的囊外摘出術中の縮瞳予防¹³⁾、術後炎症の抑制にも有効であると考えており、現在FP添加灌流液の虹彩、毛様体、角膜へ及ぼす影響についても検討を行っている。

稿を終えるに際し、FP点眼液、FP水溶液の提供を受けた科研製薬株式会社に謝意を表す。

Legend for the Figures and Table

FAG: fluorescein angiography

FP: flurbiprofen

BSS: balanced salt solution

RPE: retinal pigmented epithelium

Tb: toluidin blue stain

Table 1 These are the results of histopathological findings of an examination of the retina. Retinal edema and dilatation of choroidal vessels are less in the eye vitrectomized using BSS containing from 4 to 100 μ g/ml than for BSS alone.

Fig. 1 This photo shows the macula five days after vitrectomy using BSS without flurbiprofen. There are retinal edema and dilatation of choroidal vessels. (Tb. $\times 50$)

Fig. 2-4 These photos show the macula five days after vitrectomy with 4 μ g/ml (Fig. 2), 40 μ g/ml (Fig. 3) and 100 μ g/ml (Fig. 4) of flurbiprofen. Retinal edema is less in the eye vitrectomized with 4, 40 and 100 μ g/ml of flurbiprofen than that with BSS alone. (Tb. $\times 50$)

Fig. 5 A fundus of an enucleated eye five days after vitrectomy with 200 μ g/ml of flurbiprofen. There are no abnormal findings in the fundus.

Fig. 6 In the macula of this eye (the same as in Fig. 5); retinal edema is less than that for BSS alone. Otherwise, dilatation of choroidal vessels and exudation in the choroidal stroma can be seen in the choroid. (Tb. $\times 50$)

Fig. 7 A fundus of an enucleated eye five days after vitrectomy with 400 μ g/ml of flurbiprofen. Arteriolar narrowing and a cherry-red spot-like macular lesion are observed, and atrophied RPE cells are seen to be clustered in the mid-peripheral fundus.

Fig. 8 In the macula of this eye (the same as in

Fig. 7), degeneration and disappearance of retinal cells are seen and choriocapillaris have disappeared due to the infiltration of inflammatory cells. (Tb. $\times 50$)

Fig. 9 In the mid-peripheral resion of this eye (the same as in Fig. 7), degeneration and disappearance of outer retinal layers are seen, otherwise choriocapillaris has not disappeared in the choroid. (Tb. $\times 100$)

Fig. 10 A fundus of an enucleated eye five days after vitrectomy with 800 μ g/ml of flurbiprofen. An atrophic disc, retinal arterioles narrowing and a cherry-red macular spot are observed and yellow atrophic lesions of one-fourth disc diameter are seen to be clustered in the mid-peripheral fundus.

Fig. 11, 12 Fig. 11: An early stage of the FAG. Fig. 12: A late stage of the FAG. In the FAG, feeding delay of fluorescein is seen to correspond to yellow atrophic lesions (Fig. 10). Therefore, yellow atrophic lesions are thought to be due to the disturbance of choroidal circulation.

Fig. 13 In the macula of this eye (the same as in Fig. 10), severe degeneration and disappearance of retinal cells are seen. (Tb. $\times 50$)

Fig. 14 In the macula of this eye (the same as in Fig. 10), choriocapillaris has disappeared due to the infiltration of inflammatory cells. (Tb. $\times 250$)

Fig. 15 This shows the retinal arteriolar contraction of this eye (the same as in Fig. 10). The lumen of the arteriole is occluded by red blood cells. (Tb. $\times 250$)

Fig. 16 This shows the mid-peripheral resion of this eye (the same as in Fig. 10). In the choroid, contraction of choroidal arterioles is observed, otherwise disappearance of choriocapillaris is not observed. (Tb. $\times 250$)

Fig. 17 This shows the mid-peripheral resion of this eye (the same as in Fig. 10). In the choroid, dilatation of veins and choriocapillaris are observed, otherwise red blood cells are not observed in the lumen of some of these blood vessels (*). Photoreceptor cells and RPE cells have disappeared in the lesion indicated by the letter A. Outer and inner photoreceptor segments have disappeared in the lesion indicated by the letter B. Yellow atrophic lesions of one-fourth disc diameter in the mid-peripheral fundus due to the disturbance of choroidal circulation are found to correspond to spotted atrophic lesions, indicated by the letter A. (Tb. $\times 100$)

Fig. 18 This shows the effects of flurbiprofen on

the amplitude of the b-wave on the ERG which is studied after the vitrectomy. The amplitude of the b-wave in the eye before vitrectomies is shown as a control. It is found that BSS containing flurbiprofen of 4 to 40 μ g/ml prevented a reduction of the b-wave amplitude.

Fig. 19 BSS containing flurbiprofen of 4 to 40 μ g/ml prevented post-operative occurrence of retinal edema and dilatation of choroidal vessels and prevented a reduction of the b-wave amplitude. On the other hand, BSS containing 400 μ g/ml or more of flurbiprofen resulted in adverse or toxic effects on the retina and choroid.

文 献

- 1) 玉井玲子, 切道 彰, 佐藤 勝, 西川憲清, 田野保雄: 糖尿病性牽引性網膜剝離に対する硝子体手術後のフィブリン析出. 臨眼 39: 661-665, 1985.
- 2) 島田宏之, 八木橋潔, 川村昭之, 古賀佐代子, 新行内文夫, 萩田勝彦, 松井瑞夫: 抗プロスタグランディン剤を加えた硝子体灌流液の家兎眼硝子体切除術による網膜浮腫に及ぼす影響. 日眼 91: 360-375, 1987.
- 3) 島田宏之: 硝子体手術に関する基礎的研究. その3. 猿眼血液関門の障害と prostaglandins の関与に関する電子顕微鏡的研究. 日眼 86: 1667-1682, 1982.
- 4) 佐藤幸裕, 島田宏之, 松井瑞夫: 硝子体手術における flurbiprofen 点眼液の散瞳維持効果について. 眼臨 81: 567-571, 1987.
- 5) 舛本省三, 増田千春: 2-(2-Fluoro-4-biphenyl) propionic acid (Flurbiprofen) の抗炎症作用機序の検討. 日薬理誌 72: 753-762, 1976.
- 6) 土坂寿行, 呉 輔仁, 高瀬正彌: 水晶体計画的囊外摘出術における Flurbiprofen 点眼薬の瞳孔径および術後炎症に及ぼす影響. あたらしい眼科 2: 430-433, 1985.
- 7) 新家 真, 高瀬正彌: 非ステロイド性消炎剤 flurbiprofen 水性点眼剤の術後眼内炎症に対する効果, フルオロフォトメトリーによる定量的検討. 臨眼 37: 477-481, 1983.
- 8) 増田寛次郎, 東野正男, 小西与志昭, 小嶋 博, 松村美佐子: 非ステロイド性消炎剤 Flurbiprofen 点眼後の家兎眼内移行. あたらしい眼科 2: 441-444, 1985.
- 9) O'Brien JR, Finch W, Clark E: A comparison of an effect of different anti-inflammatory drugs of human platelets. J Clin Pathol 23: 521-524, 1970.
- 10) Raz A, Stern H, Kenig-Wakshal R: Indomethacin and aspirin inhibition of prostaglandin E₂ synthesis by sheep seminal vesicles microsome powder and seminal vesicles slices. Prostaglandins 3: 337-352, 1973.
- 11) 舛本省三, 石井幸久, 水島 裕: 強力な非 Steroid 抗炎症剤の作用機序. 応用薬理 9: 363-366, 1975.
- 12) 石井幸久, 坂井康雄, 増田 清, 松村 譲, 増田寛次郎, 高瀬正彌: 非ステロイド性抗炎症剤 Flurbiprofen 点眼液の基礎的研究. 眼臨 75: 1298-1302, 1981.
- 13) 島田宏之, 松井瑞夫, 山本隆憲: 抗プロスタグランディン剤を加えた灌流液の水晶体計画的囊外摘出術における散瞳維持効果. あたらしい眼科 4: 719-722, 1987.

(第90回日眼総会原著)