

抗プロスタグランディン剤を加えた灌流液の猿眼硝子体 切除による前眼部組織の障害に及ぼす影響 (図 6, 表 2)

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

要 約

抗 prostaglandins 剤である flurbiprofen (FP) 水溶液を家兎前房に注入し、角膜障害を発生させる FP の前房内濃度を形態学的所見をもとに検討した結果、1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では 50%、2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では 100% に角膜混濁が生じることが分かった。つぎに、日本猿に硝子体切除術を行ない、毛様体、虹彩、角膜内皮細胞の形態学的所見を指標とすることにより、前眼部組織に安全で有効な眼内灌流液に添加できる FP 濃度を検討した。その結果、FP を 4~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加すると、毛様体無色素上皮細胞の浮腫、前眼部の炎症、角膜内皮細胞のミトコンドリアの膨化が軽減することが分かった。400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上添加すると、逆に毛様体無色素上皮細胞に障害が生じ、角膜内皮細胞のミトコンドリアの膨化と前眼部の炎症の増強が認められた。以上の結果に、網膜脈絡膜では 4~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の FP が安全で有効であるという前回の研究結果を併せ考え、眼内灌流液に添加できる FP の適量は 4~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であると結論した。(日眼会誌 93:823-829, 1989)

キーワード：抗プロスタグランディン剤、灌流液、前眼部、硝子体切除術、猿眼

Effects of an Anti-prostaglandin Agent Added to the Irrigation Solution on Damage to the Anterior Segment in Monkey Eyes Induced by Pars Plana Vitrectomy

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

Department of Ophthalmology, Nihon University, School of Medicine

Abstract

Flurbiprofen is a water-soluble, non-steroid anti-inflammatory agent and is capable of marked inhibition of prostaglandin synthesis. In a previous study by the authors, it was determined that the optimum concentration of flurbiprofen for intraocular irrigation solution in monkey retinas is 4 to 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The present study was conducted to determine the optimum concentration of flurbiprofen for the irrigation solution, as well as to evaluate its toxic effects on the anterior segment tissues. In a pilot experiment, flurbiprofen was injected directly into the anterior chamber of pigmented Japanese rabbits to investigate its overall toxicity and to quantify the concentration at which it could become toxic to the cornea. This experiment showed that aqueous concentrations of flurbiprofen greater than 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ were toxic. In a subsequent study, the twelve eyes of six Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) underwent vitrectomy using balanced salt solution (BSS) containing concentrations

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
(平成元年 3 月 14 日受付, 平成元年 6 月 30 日改訂受理)

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

(Received March 14, 1989 and accepted in revised form June 30, 1989)

of flurbiprofen from 4 to 800 μ g/ml and BSS alone. This experiment showed that BSS containing 4 to 100 μ g/ml of flurbiprofen prevented post-operative occurrence of edema in non-pigmented epithelial cells in the ciliary body. Furthermore, it was observed that infiltration of inflammatory cells into the trabecular meshwork and swollen mitochondria in the corneal endothelial cells were likewise prevented. This is thought to be due to the pharmacological action of flurbiprofen, which has an inhibitory effect on leucocyte migration and prostaglandin synthesis as well as stabilization of the cell membrane. However, these effects were not observed in the eyes vitrectomized with flurbiprofen concentrations between 400 and 800 μ g/ml. This is thought to be due to the adverse or toxic effects of flurbiprofen, which in high concentrations increases the release of acid-phosphatase from the lysosomes. From both the previous and subsequent experimental results, it is concluded that the optimum concentration of flurbiprofen for irrigation solution in monkey eyes is between 4 and 40 μ g/ml. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93 : 823-829, 1989)

Key words : Anti-prostaglandin agent, Irrigation solution, Anterior segment, Vitrectomy, Monkey eye

I 緒 言

抗 prostaglandins (以下, PG_s と略す) 剤は血液眼関門の障害を抑制する作用や, 術後炎症を抑制する予防効果があることに着目して, 著者らは水溶性で強力な抗 PG_s 作用をもつ flurbiprofen (以下, FP と略す) を眼内灌流液に添加し硝子体手術に用いた際の眼内組織に及ぼす影響を, 家兎眼¹⁾や猿眼²⁾を対象として検討してきた。その結果, 網膜脈絡膜に対しては 4~40 μ g/ml の FP を灌流液に加えると, 硝子体手術によって生じる黄斑部の網膜浮腫や脈絡膜血管の拡張を軽減したが, 400 μ g/ml 以上の FP を加えると逆に網膜変性や網膜脈絡膜循環障害が生じることが分かり報告²⁾した。

今回, 前眼部で重要な働きをもつ毛様体, 虹彩, 角膜内皮細胞へ及ぼす FP 含有灌流液の影響を検討した。まず最初に FP 水溶液を家兎眼の前房に注入し, 角膜へ障害を及ぼす FP の前房内濃度について形態学的に検討し, つぎに FP 水溶液を灌流液に加えて猿眼に硝子体切除術を行なった際の毛様体, 虹彩, 角膜内皮細胞に対する影響を検討して, 網膜脈絡膜への影響を検討した結果と合わせて考案したので報告する。

II 実験方法

1. FP 水溶液の家兎眼前房内注入

実験動物に, 体重 2.0~3.2kg の正常成熟有色家兎 12羽 24眼を使用した。塩酸オキシブプロカイン点眼剤による局所麻酔と, ペントバルビタールナトリウム (20mg/kg) 静脈内注入による全身麻酔下で, 家兎眼の 12

時部の強角膜輪部前方 1mm から 30ゲージ注射針付きの 1ml 注射器にて前房刺入して, 約 0.3ml の前房水を吸引した。つぎに, 0.2%FP 水溶液 (pH7.4, 浸透圧 293mOsm/kg で, Na₂HPO₄·12H₂O 3.8% と 0.2%FP を含有) を 100, 250, 500, 1000, 2000 μ g/ml の濃度になるように基剤で希釈して作製した水溶液を, 同部位から 30ゲージ注射針付きの 1ml 注射器で 0.3ml 前房に注入した。2羽 4眼に同一濃度の FP 水溶液を前房注入し, FP 注入群として合計 10羽 20眼を使用した。対照として, 基剤 (pH7.4, 浸透圧 293mOsm/kg で, Na₂HPO₄·12H₂O 2.6% を含有) のみ 0.3ml を 2羽 4眼に前房内注入した。術 1 日目から 7 日目まで実体顕微鏡で前眼部を観察した。術後 7 日目に眼球を摘出し, 直に 2%glutaraldehyde (0.2M phosphate buffer solution pH7.4) にて 30分前固定後, 眼球を赤道部で前後 2つに切開した。つぎに角膜中央部を細切し, さらに 1時間前固定した後, phosphate buffer 溶液で十分洗浄し, 1%OsO₄ 溶液中で 1時間の後固定を行なった。そして ethanol 系列で脱水後, propylene oxide を経て Epon812 に包埋した。観察は, 切片を作成して 1% toluidine blue にて染色後に光学顕微鏡にて行なった。

2. FP 含有灌流液を用いた猿眼硝子体切除術

実験動物に, 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 の筋注, ペントバルビタールナトリウム (50mg/ml) の 10mg/kg 静注による全身麻酔を行ない, トロピカミドと塩酸フェニレフリンで散瞳後, 減菌状態で硝子体手術を行なった。硝子体手術の詳細は, すでに報告した方法²⁾と同様で角膜輪部

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作り、下耳側から灌流タップを刺入して灌流液を眼内に流入させ、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行なった。手術は、まず可能な限り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流入させ、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。灌流液としてBSS (Balanced salt solution) 単独のものを対照とし、500 mlのBSSに0.2%FP水溶液を4, 40, 100, 200, 400, 800 μ g/mlの濃度で加えた結果と比較検討した。使用した猿眼は、BSS単独(2眼)、BSSにFPを添加した群では、4 μ g/ml(1眼)、40 μ g/ml(2眼)、100 μ g/ml(2眼)、200 μ g/ml(2眼)、400 μ g/ml(2眼)、800 μ g/ml(1眼)である。臨床により近い条件下で手術を行なうことを目的とし、灌流量を400ml、灌流時間を60分と定めた。術後5日目に眼球摘出を行ない、2%glutaraldehyde (0.2M phosphate buffer solution, pH7.4)に30分前固定後、眼球を赤道部で前後2つに切開し、実体顕微鏡で観察した。つぎに12時の部の虹彩、毛様体と中央部の角膜を細切し、実験1と同様の手順で処置した後にEpon 812に包埋した。作成した切片は光顕用には1%toluidine blue染色、電顕用には酢酸ウラン・クエン酸鉛で二重染色して観察した。

III 結 果

1. FP水溶液の家兎眼前房内注入 (Table 1)

1000 μ g/mlのFPを0.3ml前房に注入すると、注入1日目に4眼中2眼に軽度の角膜混濁を生じたが、注入7日目にはほぼ回復していた。2000 μ g/mlのFPを前房に注入すると、程度に差があるが注入1日目に4眼中4眼に角膜混濁を認めたが、注入7日目には角膜混濁は減少していた。しかし500 μ g/ml以下の注入では、全例とも角膜に著変を認めなかった。2000 μ g/mlを注入し最も角膜混濁の強く生じた例 (Fig. 1a, b)では、角膜混濁は、薬剤を注入した12時から下方に向けて不規則な形で広がり、角膜下方に混濁を強く認めた。角膜混濁を示した部位に一致して角膜内皮細胞内あるいは細胞間に多数の大きな空胞が形成され、角膜実質の浮腫も認めた。

2. FP含有灌流液を用いた猿眼硝子体切除術 (Table 2)

BSS単独で手術を行なった例 (Fig. 2a-c)では、毛様体の特に無色素上皮細胞に細胞内浮腫を認めた。無

Table 1 Toxic concentration of flurbiprofen in rabbit anterior chamber

Cataract	-	-	-	-	-
Corneal Opacity	-	-	-	+	+
Concentration of FP (μ g/ml)	100	250	500	1000	2000

Table 2 Summary of the histological results in monkey eyes.

FP (μ g/ml)	0	4	40	100	200	400	800
Edema of NPE cells	#	±	±	±	±	-	-
Infiltration of Inflammatory Cells at Trabecula	+	±	±	±	+	#	#
Ballooning of Mitochondria in Corneal Endothelium	+	±	±	±	±	+	#
Damage of NPE & PE	-	-	-	-	-	+	#
Hyperemia of Iris Vessels & Iris Hemorrhage	-	-	-	-	-	+	#

色素上皮細胞の細胞内浮腫は、毛様体扁平部から毛様体冠まで広く生じていた。虹彩には特に異常はみられなかったが、線維柱帯の部にわずかな炎症性細胞の遊離を認めた。角膜内皮細胞では、軽度のミトコンドリアの膨化のみ認めた。

4 μ g/ml, 40 μ g/mlおよび100 μ g/mlのFP含有灌流液で手術を行なった例、特に40 μ g/ml (Fig. 3a-c)ではBSS単独で手術を行なった例と比べて、毛様体扁平部、毛様体冠、いずれの部でも無色素上皮細胞の細胞内浮腫は軽減していた。また線維柱帯の部の炎症性細胞の遊離も少なく、角膜内皮細胞のミトコンドリアの膨化も軽減していた。

200 μ g/mlのFP含有灌流液で手術を行なった例 (Fig. 4a, b)では、毛様体と虹彩の血管の拡張、線維柱帯近辺への炎症性細胞の遊離を認めた。

400 μ g/mlのFP含有灌流液で手術を行なった例 (Fig. 5a, b)では、毛様体と虹彩の血管の拡張を強く認めた。また、毛様体冠から毛様体扁平部にかけて無色素上皮細胞の核の濃染、細胞質内の空胞形成を認めた。線維柱帯近辺への炎症性細胞の遊離も比較的強く認められた。角膜内皮細胞の形態は良く保たれていた

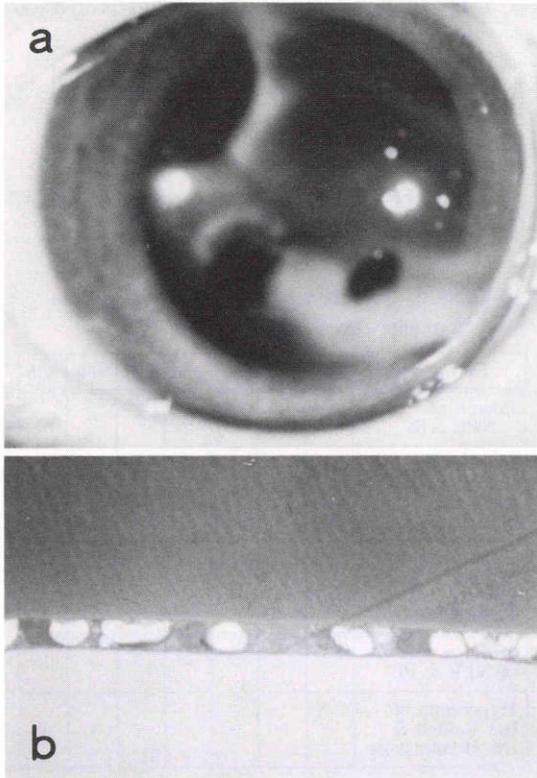


Fig. 1 (a) Corneal opacity of the rabbit is seen seven days after the anterior chamber injection of 0.3ml of a solution containing 2000 μ g/ml of flurbiprofen. (b) Corneal endothelial cells with vacuoles are observed in the region of corneal opacity. (Toluidine blue. $\times 500$)

が、ミトコンドリアに膨化が生じていた。

800 μ g/mlのFP含有灌流液で手術を行なった例(Fig. 6a-c)では、無色素上皮細胞の核の濃染、細胞質内の空胞形成はさらに著明となり、虹彩、線維柱帯、毛様体に多数の炎症性細胞の浸潤を認めた。また、虹彩血管は著しく拡張し、虹彩実質への出血がみられ、角膜内皮細胞内のミトコンドリアの膨化も著明に認められた。

IV 考 按

硝子体手術では術中の縮瞳反応の予防³⁾をし、血液眼関門の障害を最小にとどめ、術後のフィブリン析出⁴⁾⁵⁾や増殖膜の再発を抑制することが必要である。この縮瞳を防止するために灌流液へのエピネフリン添加などが行なわれているが、エピネフリンには角膜内皮

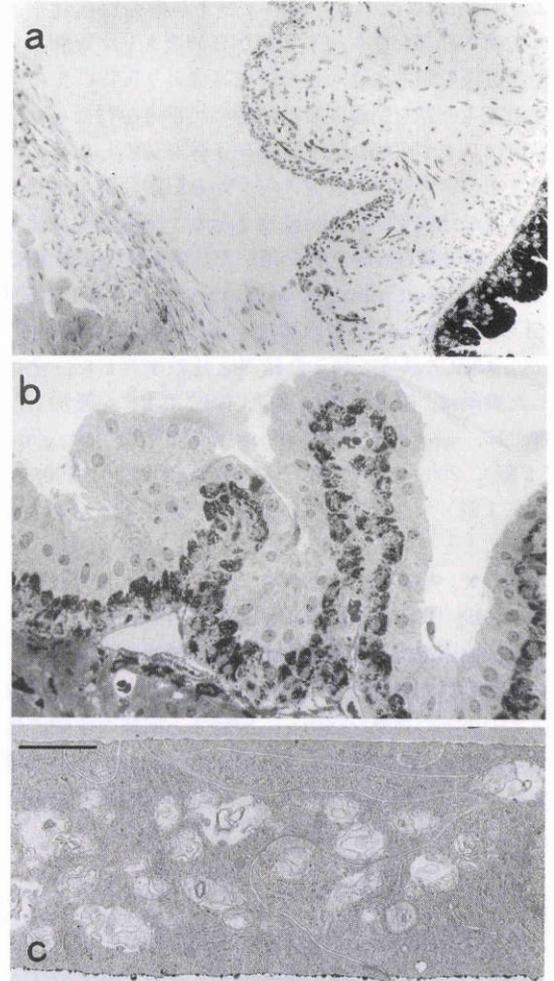


Fig. 2 (a) Inflammatory cells within trabecular meshwork are observed in the monkey eye five days after vitrectomy using BSS with no flurbiprofen. (b) Edema of non-pigmented epithelial cells is seen. (T.b. $\times 100$) (c) Slight degree of swollen mitochondria is seen in the corneal endothelial cells. (scale: 1 μ m)

細胞の障害⁶⁾を生じさせたり、網膜色素上皮細胞の遊走を促進したり⁷⁾、血液眼関門の障害を生じさせる⁸⁾という問題がある。PG_Sに起因する縮瞳³⁾や血液眼関門の破壊¹⁾²⁾⁹⁾などにはFPが有効であり、血液眼関門の障害を抑制することによって、術後に眼内に入ってくる、炎症性細胞、フィブリン、ロイコトリエン、種々の蛋白、網膜色素上皮細胞の遊走誘発物質^{10)~12)}などを抑制できるという利点がある。

このような考えから、著者らはFPを加えた灌流液

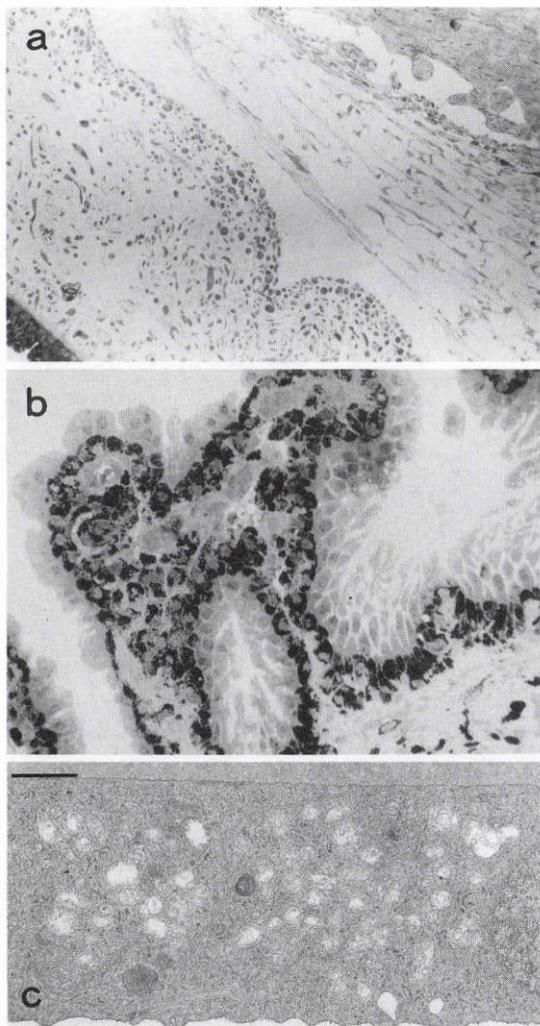


Fig. 3 (a) Slight inflammatory cells within the trabecular meshwork are observed in the vitrectomized eye using BSS with $40\mu\text{g/ml}$ of flurbiprofen. (T.b. $\times 50$) (b) (c) Edema of non-pigmented epithelial cells and degree of swollen mitochondria is less in the eye vitrectomized with $40\mu\text{g/ml}$ of flurbiprofen than that with BSS alone. (b: T.b. $\times 100$) (scale: $1\mu\text{m}$)

を硝子体手術の際に使用する方法及び、その有効性及び眼内毒性について検討し、家兎眼における硝子体手術では、灌流液に $4\mu\text{g/ml}$ のFPを添加して用いると、灌流液単独の場合よりも、前房や硝子体中の PGE_2 、 $\text{PGF}_2\alpha$ 、蛋白質量を抑制することを報告¹⁾した。今回の研究では、眼内灌流液に $4\sim 100\mu\text{g/ml}$ のFPを添加して用いると、硝子体手術によって生じた毛様体無色素上皮

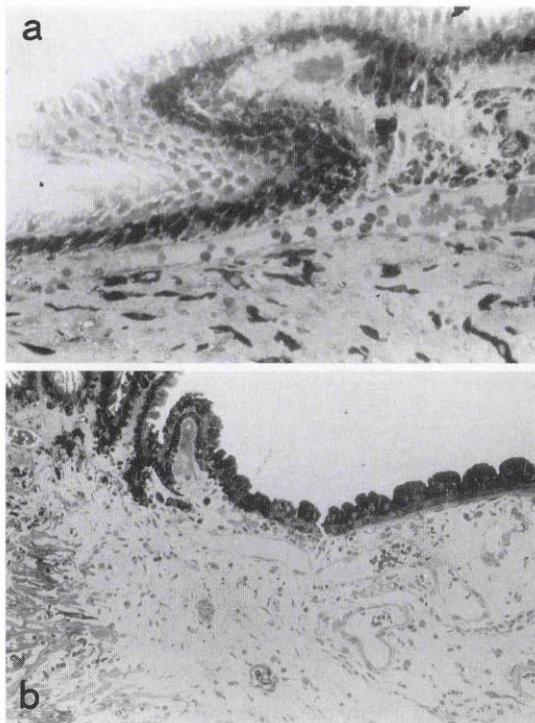


Fig. 4 (a) (b) Slight hyperemia in the iris vessels and in the ciliary vessels can be observed in the eye after vitrectomy using BSS with $200\mu\text{g/ml}$ of flurbiprofen. (a: T.b. $\times 100$) (b: T.b. $\times 50$)

細胞の浮腫、前眼部の炎症、角膜内皮細胞のミトコンドリアの膨化などを軽減することが示された。使用した猿眼の数は、BSS群(2眼)、 $4\mu\text{g/ml}$ (1眼)、 $40\mu\text{g/ml}$ (2眼)、 $100\mu\text{g/ml}$ (2眼)と少数であったが、灌流液に $4\sim 40\mu\text{g/ml}$ のFPを添加して用いると、灌流液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、b波振幅を好く保っていた²⁾という既報の結果と有効濃度の範囲がほぼ一致していた。したがって少なくとも、灌流液に $4\sim 40\mu\text{g/ml}$ のFPを添加した場合には、灌流液単独の場合と比べて毛様体無色素上皮細胞の浮腫、前眼部の炎症、角膜内皮細胞のミトコンドリアの膨化などを軽減するように作用するものと考えられる。これらの効果は、抗 PG_2 の作用である膜および蛋白質の安定化作用により、lysosomeを安定化し、 PG_5 生成を抑制^{13)~14)}したためと思われる。

しかし、高濃度のFPは逆にlysosomeからのacid phosphataseの遊離を促進する様に働くとの報告¹⁴⁾があり、今回の高濃度のFPを眼内灌流液に添加して注

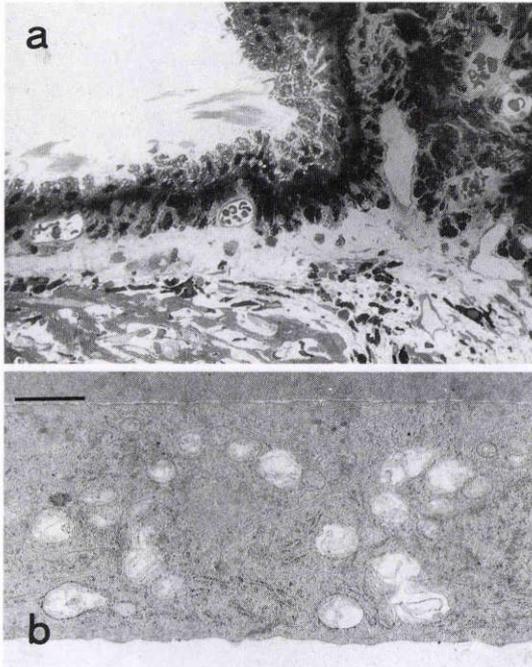


Fig. 5 (a) The nuclei of non-pigmented epithelial cells are stained deeply with truidine blue, in the eye vitrectomized using BSS with $400\mu\text{g/ml}$ of flurbiprofen. (T.b. $\times 100$) (b) Slight degree of swollen mitochondria is seen in the corneal endothelial cells. (scale: $1\mu\text{m}$)

入した実験で、毒性が生じた一因であると著者らは考えている。実際に、家兎眼の硝子体に種々のFP水溶液を 0.3ml 注入した場合、FPの注入量が $300\mu\text{g}$ (家兎の硝子体体積を $1.4\text{ml}^{15)}$ とすると $210\mu\text{g/ml}$ の硝子体濃度となる)以上では網膜変性が生じることをすでに報告¹⁾した。今回、 0.3ml のFP水溶液を前房内に注入した場合、 $300\mu\text{g}$ (家兎の前房体積を $0.3\text{ml}^{15)}$ とすると $1000\mu\text{g/ml}$ の前房内濃度となる)以上では角膜に混濁が生じていた。正常硝子体に薬剤を注入した場合、前房水とは粘度が異なり、徐々に拡散するために時間を要するので単純には計算できないが、FPが毒性を示すためには前房注入では約5倍の濃度を必要とすることを示している。この主な原因として、前房注入された薬剤は、シュレム氏管などを通して急速に眼外へ排出されるため薬剤毒性が生じにくいことが考えられる。

今回の実験では、 $400\mu\text{g/ml}$ 以上添加した場合、毛様体無色素上皮細胞に障害が生じ、虹彩血管の拡張、虹

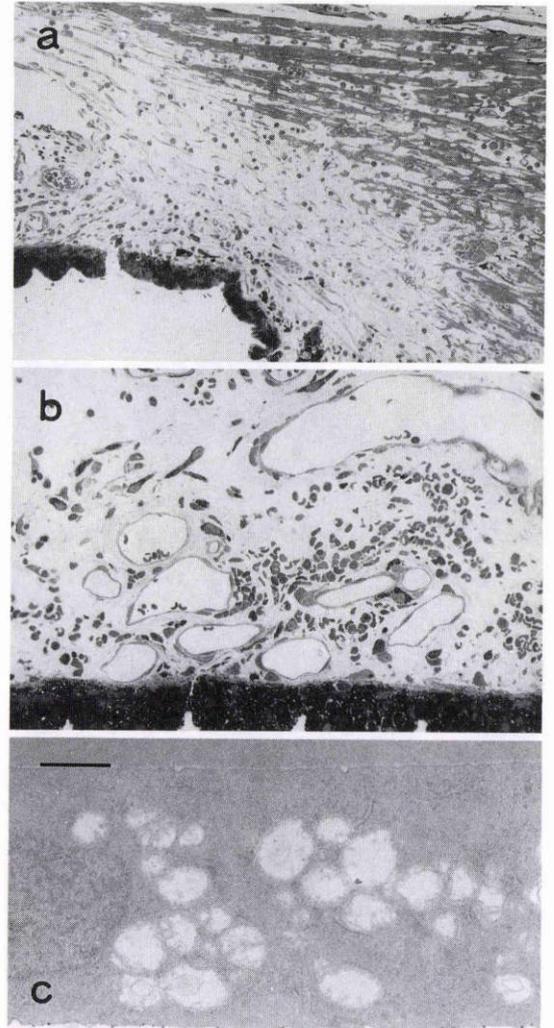


Fig. 6 (a) Many inflammatory cells have infiltrated the muscle bundle and the iris in the eye vitrectomized using BSS with $800\mu\text{g/ml}$ of flurbiprofen. (T.b. $\times 100$) (b) Iris vessels have dilated remarkably and many red blood cells are seen in the iris stroma. (T.b. $\times 250$) (c) Swollen mitochondria is seen in the corneal endothelial cells. (scale: $1\mu\text{m}$)

彩実質への出血、角膜内皮細胞のミトコンドリアの膨化、前眼部の炎症の増強が認められた。猿眼を用いて眼内灌流液に添加するFP濃度を、網膜脈絡膜への影響を指標として検討した既報では、灌流液にFPを $400\mu\text{g/ml}$ 以上添加した場合、網膜変性が生じ、ERGのb波も高度に障害され、さらに $800\mu\text{g/ml}$ の添加では、網

膜変性に加えて網膜脈絡膜循環障害も生じていた²⁾。したがって、今回使用した猿眼の数は、400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2眼)、400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1眼)と少数であったが、網膜脈絡膜に関する影響を検討した既報と同様に、前眼部においても灌流液にFPを400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上添加した場合に薬剤毒性が生じるという共通した結果を得た。このことは、少なくとも灌流液にFPを400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上添加した場合には、眼内毒性が発現する危険性があることを示していると考えられる。

以上のことから、網膜脈絡膜においては、4~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のFPが安全で有効な濃度であり、400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上では網膜変性や網膜脈絡膜循環障害が生じることを考えれば、灌流液にFPを加えて用いる場合の安全な量には、網膜脈絡膜への影響を最も考慮してFP濃度は4~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とすべきであると考えられる。また、前房灌流液にFPを加える場合にも網膜脈絡膜への影響を考慮して40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を極大量とすべきであることも今回の実験結果は示している。

本研究は昭和62年度科学研究費補助金奨励研究、課題番号62771397の援助を受けた。本論文は第91回日本眼科学会総会、International Symposium in Prostaglandins and Related Compounds in Ophthalmology, Tokyo (1986)にて発表した。

文 献

- 1) 島田宏之, 八木橋潔, 川村昭之他: 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. 日眼会誌 91: 360—375, 1987.
- 2) 島田宏之, 川村昭之, 古賀佐代子他: 抗プロスタグランディ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. 日眼会誌 91: 647—656, 1987.
- 3) 佐藤幸裕, 島田宏之, 松井瑞夫他: 硝子体手術における flubiprofen 点眼液の散瞳維持効果について. 眼臨 81: 567—571, 1987.
- 4) **Sebestyen JG**: Fibrinoid syndrome. A severe complication of vitrectomy surgery in diabetics. *Ann Ophthalmol* 14: 853—856, 1982.
- 5) 玉田玲子, 切道 彰, 佐藤 勝他: 糖尿病性牽引性網膜剥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.
- 6) **Edelhauser HF, Hyndiuk RA, Zeeb A, et al**: Corneal edema and intraocular use of epinephrine. *Am J Ophthalmol* 93: 327—333, 1982.
- 7) **Compochiaro PA, Bryan JA, Conway BP, et al**: Intravitreal chemotactic and mitogenic activity. Implication of blood-retinal barrier breakdown. *Arch Ophthalmol* 104: 1685—1687, 1986.
- 8) **Miyake K, Kayazawa F, Manabe R, et al**: Indomethacin and epinephrine-induced breakdown of the blood-ocular barrier in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 482—486, 1987.
- 9) 伊沢保穂, 増田寛次郎: 機械的刺激に対する血液房水柵破壊とプロスタグランディンズ. 日眼会誌 80: 448—451, 1976.
- 10) 白川弘泰, 森 秀夫, 荻野誠周: ニワトリ培養網膜色素上皮細胞とロイコトリエン. 細胞遊走効果について. 眼紀 39: 26—30, 1988.
- 11) **Compochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM**: Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 102: 1830—1833, 1984.
- 12) **Compochiaro PA, Glaser BM**: Platelet-derived growth factor is chemotactic for human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 103: 576—579, 1985.
- 13) 舛本省三, 石井幸之, 水島 裕: 強力な非 steroid 抗炎症薬の作用機序. 応用薬理 9: 363—366, 1975.
- 14) 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.
- 15) **Peyman GA, May DR, Ericson ES, et al**: Intraocular injection of gentamicin. Toxic effects and clearance. *Arch Ophthalmol* 92: 42—47, 1974.