

# 涙液および房水の成分を指標としたアルカリ熱傷の研究

尾崎真由美, 開 繁義, 沼田このみ

富山医科薬科大学眼科学教室

## 要 約

本研究では、アルカリ熱傷による **ocular surface** の障害を生化学的に検討することを目的とした。0.1 N 以下の比較的低濃度の水酸化ナトリウム (NaOH) を用いて、アルカリ熱傷によって角結膜組織から涙液中へ放出される成分の変動を定量的に調べることにより、アルカリ熱傷による **ocular surface** の障害とアルカリ濃度の関係を検討し、さらに洗眼および点眼の効果を検討した。その結果、0.03 N 以上で、**ocular surface** の障害が起こっていると考えられ、涙液中グルタチオンは組織修復の過程で2峰性の変動を示し、形態学的な変化と一致した。また、角結膜プール法、角膜円筒法の他に、結膜プール法を加えた3種のアルカリ熱傷を用いて、グルタチオン、アスコルビン酸及び蛋白の3成分の涙液への放出量を同一試料で測定することによって、アルカリ熱傷における軽微な角結膜障害を生化学的に評価できた。さらに、洗眼の重要性が定量的に評価された。(日眼会誌 96: 559-568, 1992)

キーワード: アルカリ熱傷, 角結膜障害, 涙液, 房水, グルタチオン

## Studies on Ocular Alkali Burn Estimated by the Component Change of Tear Fluid and Aqueous Humor

Mayumi Ozaki, Shigeyoshi Hiraki and Konomi Numata

*Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University*

### Abstract

In this report, we aimed at examining biochemically the ocular surface damage caused by alkali burn. We used a low concentration of NaOH (less than 0.1 N) and examined the relationship between the ocular surface damage and the concentration of NaOH by examining the changes in components that have been released from corneoconjunctival tissues to the tear fluids by alkali burns, and we also examined the effects of eye rinsing and using topical ophthalmic agents. As a result, NaOH of more than 0.03 N was proven to cause the ocular surface damage. The changes of glutathione in tear fluids showed two peaks during the repair process and that coincided with the morphological changes. By measuring the released quantities of three components (glutathione, ascorbic acid and protein) with the use of three methods of alkali burns (corneoconjunctival pooling method, corneal cylinder method and conjunctival pooling method), we could estimate the slight corneoconjunctival damage using one sample biochemically. Moreover, the importance of eye rinsing was quantitatively demonstrated. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 559-568, 1992)

**Key words:** Alkali burn, Corneoconjunctival damage, Tear fluid, Aqueous humor, Glutathione

別刷請求先: 930-01 富山市杉谷 2630 富山医科薬科大学眼科学教室 尾崎真由美  
(平成3年6月28日受付, 平成3年10月14日改訂受理)

Reprint requests to: Mayumi Ozaki, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University. 2630 Sugitani, Toyama-shi 930-01, Japan

(Received June 28, 1991 and accepted in revised form October 14, 1991)

## I 緒 言

アルカリ熱傷の研究では、従来、角結膜の形態学的変化をみた研究<sup>1)~10)</sup>や、房水中の成分や房水の pH 変化の検討<sup>11)~13)</sup>などがある。しかし、涙液成分の量的変化を指標とした生化学的な研究は行われていない。また、従来の研究は主に 1 N 以上の NaOH を用いて、角膜のみに接触させる方法であり、最近の研究で創傷の治癒に重要な役割を持つと言われている角膜輪部組織<sup>14)</sup>を含んでおらず、実際にアルカリが飛入した臨床例とは熱傷の状態が掛け離れている。また、低濃度の NaOH による修復可能な軽度の眼障害は一般的には早期に回復するが、その間の ocular surface の障害を定量的に示す報告はなく、結膜への影響も含めて検討した報告は酵素活性をみた報告<sup>15)</sup>のみである。著者らは、これまでの実験で、グルタチオンを初めとする涙液中の成分の測定により、薬物の角結膜障害を定量的に評価できる可能性が高いことを示してきた<sup>16)</sup>。低濃度の NaOH を用いた研究は、これまではなく、著者らが初めてである。本研究では、アルカリ熱傷によって角結膜組織から涙液中へ放出される成分の変動を定量的に調べることにより、アルカリ熱傷による ocular surface の障害とアルカリ濃度の関係を検討し、さらに洗眼及び点眼の効果を検討した。

## II 実験方法

実験には体重 3 kg 前後の成熟雄白色家兎 80 匹を用いた。水酸化ナトリウム (NaOH) [和光純薬工業の特級試薬]、10%フルオレセインナトリウム (FL) [フルオレサイト®; 日本アルコン]、0.1%プラノプロフェン [ニフラン®; 千寿製薬]、0.1%ジクロフェナックナトリウム [ジクロード®; わかもと製薬]、以上は市販の製剤をそのまま使用した。フィブロネクチン (FN) はベーリング社製で、生理食塩水にて 4,000 µg/ml としたものを使用した。

側臥位で固定した家兎の眼瞼を手指で開眼し、次の I~III の方法で NaOH を 1 分間接触させた。接触後は直ちに、その液をできるだけ回収し (これを [アルカリ熱傷時涙液試料] とする)、回収液には速やかに適量の 1 N HCl を加えて中和した。

I 群 (角結膜プール法) : 0.01 N, 0.02 N, 0.03 N, 0.05 N, 0.1 N NaOH 300 µl をそれぞれ結膜囊プール内に添加し、角結膜浴の形で 1 分間接触させた。

II 群 (角膜円筒法) : 外径 14 mm, 内径 8 mm のガラ

ス円筒を角膜中央に押し当てた状態で、円筒内に 0.05 N NaOH 300 µl を添加し接触させた。1 分後、直ちに少量の脱脂綿を円筒内に入れて、全量を回収し、アルカリ熱傷時涙液試料とした。その後直ちに、洗浄処理の目的で生理食塩水 300 µl を円筒内に添加し、15 秒後に少量の脱脂綿でその液を回収し、廃棄した。この操作を 5 分間繰り返した後、ガラス円筒を除去した。

III 群 (結膜プール法) : 外径 14 mm, 内径 8 mm, 高さ 12 mm の円錐形にくびれた部分を持つ砂時計型の PYREX® 試験管を、角膜及び角結膜輪部に NaOH 液が接触しないように押し当て結膜囊プール内に 0.05 N NaOH を 300 µl を添加し 1 分間接触させた。接触後は直ちにガラスピペットで、これをできるだけ回収し、アルカリ熱傷時涙液試料とした。

以後の涙液試料は、以下の如く経時的に生理食塩水 300 µl を角結膜プール法で 2 分間接触させ、全量を回収し試料とした。即ち、アルカリ熱傷の 20~30 分前 (これを [アルカリ熱傷前涙液試料] とする)、アルカリ熱傷の 30 分後、60 分後、2 時間後、3 時間後、6 時間後、9 時間後、24 時間後、32 時間後、2 日後、4 日後、7 日後まで経時的に採取した。経時的に採取した涙液試料それぞれについて、東洋 pH 試験紙 (MR; pH 5.4~7.0, BTB; pH 6.2~7.8) を用いて pH 測定も行った。また、0.1 N NaOH 300 µl を角結膜プール法で角結膜組織に 1 分間接触させた後、この液を除去し、以下の各群に分け、各群とも経時的に涙液を採取した。涙液試料は、生理食塩水 300 µl を角結膜プール法で 2 分間接触させた後採取した。

IV 群 (洗眼群) : 噴射ペンを用いて、生理食塩水 150 ml で結膜囊内を 5 分間洗浄した。

V 群 ([洗眼+点眼] 群) : IV 群の要領での洗眼の後、一定時間、次の①~③の消炎剤の点眼を行った。

① 0.1% プラノプロフェン (ニフラン®) を 5 分毎 2 時間まで

② 0.1% プラノプロフェン (ニフラン®) を 10 分毎 3 時間まで

③ 0.1% ジクロフェナックナトリウム (ジクロード®) を 10 分毎 3 時間まで

さらに、0.05 N NaOH 600 µl を角膜円筒法で 3 分間接触させ、アルカリ熱傷 2 時間後から 11 時間後と、アルカリ熱傷 24 時間後から 35 時間後まで、それぞれ 30 分毎、FN 点眼群 (4,000 µg/ml) および生理食塩水点眼群に分け、点眼を行った。涙液採取は、角結膜プール法で、アルカリ熱傷前、アルカリ熱傷 60 分後、2 時

間後、4時間後、8時間後、11時間後、24時間後、2日後、4日後、7日後まで経時的に行った。

I, IV, V群について、房水採取1時間前に10%フルオレセインナトリウム液 500  $\mu$ l を静注し、アルカリ熱傷の一定時間後に一回のみ、角膜輪部より 28 G 針にて約 150  $\mu$ l を採取した。涙液試料について、総アスコルビン酸 (T-AA), 還元型グルタチオン (GSH), 蛋白 (albumin) を、房水試料については、T-AA, 還元的アスコルビン酸 (R-AA), 総グルタチオン (T-GSH), GSH, フルオレセイン (FL), 蛋白 (albumin) を既報<sup>16)17)</sup>に準じて HPLC 法にて測定した。また有意差検定は Student's t-test によって行った。

### III 結果

角結膜プール法における涙液成分の変動(図1~4)については、アルカリ熱傷時放出量がアルカリ熱傷前値より有意に増加 ( $p < 0.001$ ) したのは、0.03 N 以上であった。蛋白のアルカリ熱傷時放出量は NaOH による変性の影響が大きいため、濃度による差異をみることはできなかった。GSH は、0.1 N では3時間後と

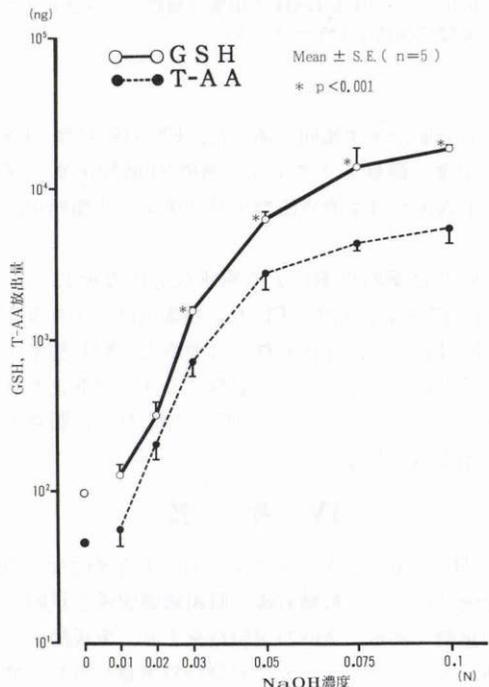


図1 NaOH 濃度と GSH, T-AA のアルカリ熱傷時放出量の関係. GSH, T-AA は NaOH 濃度に応じて増加した。

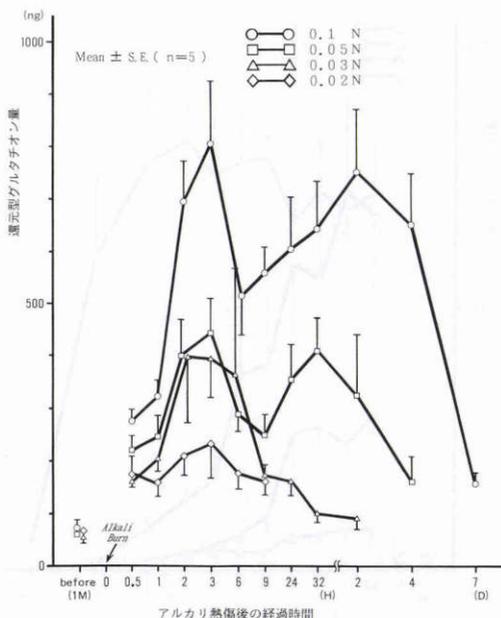


図2 NaOH 濃度による涙液中還元型グルタチオン量の経時変化. 0.1 N では3時間後と2日後にピークを持つ2峰性の変動を示し、7日後に前値のレベルに戻った。0.05 N では3時間後と32時間後の2カ所にピークを示したが、0.03 N では、2~6時間後に不明瞭なピークを持った変動を示し、0.01 N, 0.02 N では明らかな変動傾向は認めなかった。

2日後にピークを持つ2峰性の変動を示し、7日後に前値のレベルに戻った。T-AA は、0.1 N では32時間後まではほぼ一定の放出を示した後、漸減した。蛋白は、0.1 N, 0.05 N, 0.03 N とも漸減傾向を示した。また、GSH および蛋白は、0.01 N, 0.02 N では明らかな変動傾向は認めなかった。

結膜プール法と角膜円筒法における涙液成分の放出量については、図5~7に示す。結膜プール法と角膜円筒法でのGSHのアルカリ熱傷時放出量の比は約4:1であり、また、これらのアルカリ熱傷時放出量の合計は、角結膜プール法におけるアルカリ熱傷時放出量にはほぼ一致した。

涙液試料の pH の経時変化については、図8に示す。0.05 N では、角結膜プール法、結膜プール法での涙液試料の pH とも、角膜円筒法での涙液試料の pH より有意に大であった。

洗眼及び薬物点眼による涙液成分の変動については、図9~16に示す。GSH は、洗眼群では3時間後のピークが消失した。T-AA, 蛋白も、洗眼群では非洗眼

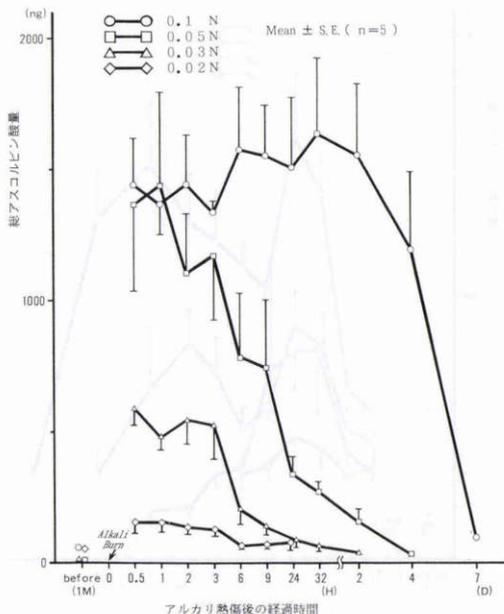


図3 NaOH濃度による涙液中総アスコルビン酸量の経時変化。0.1 Nでは、32時間後まではほぼ一定の放出を示した後、漸減した。0.05 N以下では、30分以降漸減した。

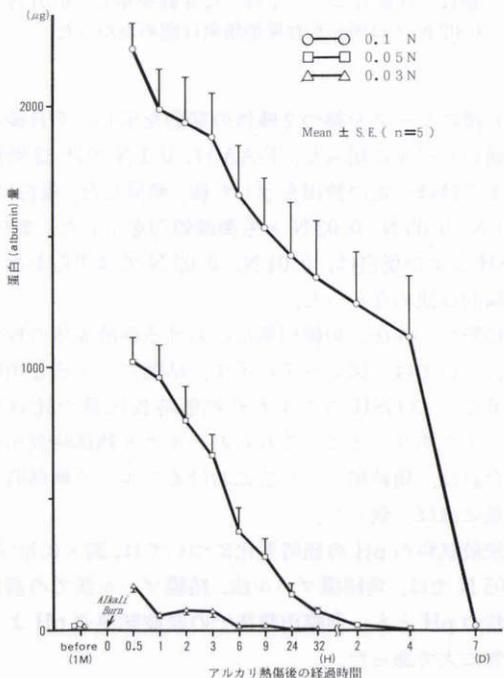


図4 NaOH濃度による涙液中蛋白 (albumin) 量の経時変化。0.1 N, 0.05 N, 0.03 Nとも漸減傾向を示した。

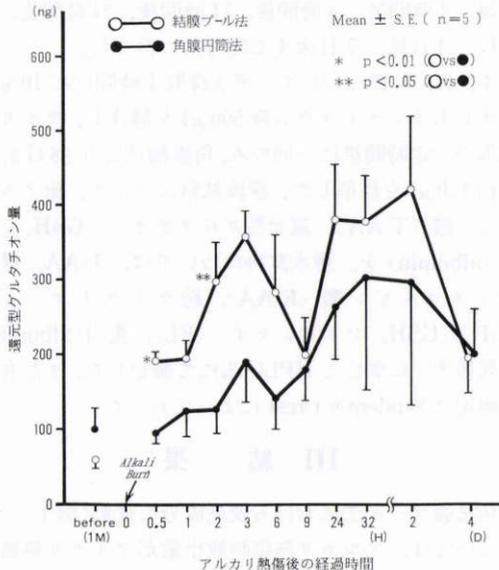


図5 アルカリ熱傷法による涙液中還元型グルタチオン量の経時変化。結膜ブル法と角膜円筒法でのアルカリ熱傷時放出量の比は約4 : 1であり、また、これらのアルカリ熱傷時放出量の合計は、角結膜ブル法におけるアルカリ熱傷時放出量にはほぼ一致した。また30分後の放出量には有意差を認め (p < 0.01), その後もGSH放出量は結膜ブル法の方が角膜円筒法より大であった。

群より低値を示す傾向があった。FN点眼群は、GSHでは生食点眼群よりアルカリ熱傷24時間後まで高値を、T-AAでは生食点眼群より低値を示す傾向があった。

洗眼及び薬物点眼による房水成分の変動については、図17~22に示す。FLおよび蛋白は、アルカリ熱傷1時間後には、非洗眼群では他眼と比較し房水中濃度が著明に上昇したが、洗眼群では非洗眼群より有意に低下していた。なお、[洗眼+点眼]群と洗眼群との差は殆どみられなかった。

#### IV 考 按

GSHは、蛋白と異なりアルカリによる変性などの影響を受けにくく、接触直後の眼組織障害性を反映する良い指標である。今回の実験結果より、家庭用では、前値レベルに比しアルカリ熱傷時放出量が有意に増加した0.03 N以上で、ocular surfaceの障害が生じていると考えられる。蛋白は濃度による差異は認められたが、アルカリによる蛋白変性の影響が大きいので、定

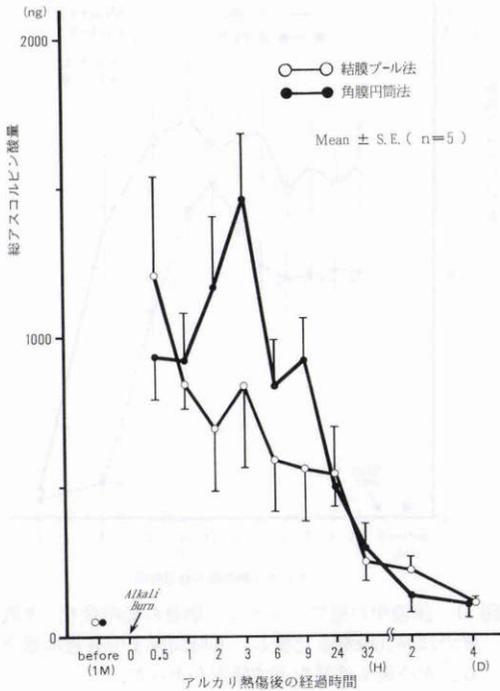


図 6 アルカリ熱傷法による涙液中総アスコルビン酸量の経時変化。アルカリ熱傷時放出量は、結膜プール法の方が角膜円筒法より大きく、その後は、9 時間後まで角膜円筒法が結膜プール法より放出量が大きであった。

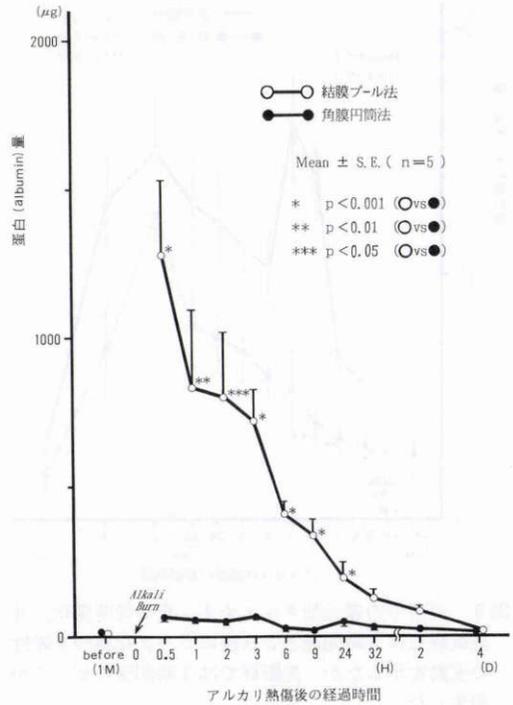


図 7 アルカリ熱傷法による涙液中蛋白 (albumin) 量の経時変化。24 時間後まで、放出量は結膜プール法が角膜円筒法より有意に多く、角膜円筒法ではアルカリ熱傷前放出量と殆ど放出量の変わらない状態が続いた。

量的な評価はできなかった。従来の報告は角膜のみのアルカリ熱傷による変化をみたもので、実験系としては再現性があるが、臨床的とはいえない。アルカリ熱傷において、涙液を試料として GSH やアスコルビン酸 (AA) を測定した報告は、これまでになく、角結膜から放出される GSH, AA もこれまで検討されておらず、著者らの報告が初めてである。北野<sup>6)7)</sup>によれば、程度の差はあるが、創傷初期には、結膜上皮の goblet 細胞からのムチン放出、各結膜上皮細胞の変形、細胞膜の傷害などが同様に起こるといふ。従って、角結膜プール法において 0.03 N 以上での GSH 放出量が 30 分後に 200 ng 前後まで急減するのは、細胞内の GSH のストックが細胞膜の傷害により放出され枯渇するためと考えられる。また GSH が 2 峰性に変動することについては、まず細胞内の GSH のストックが増加してくるが、細胞膜が完全に修復されていないため放出量が増し、次に細胞分裂が起こるが、GSH 産生能が亢進しているため放出量も増す、という機転が考えられ

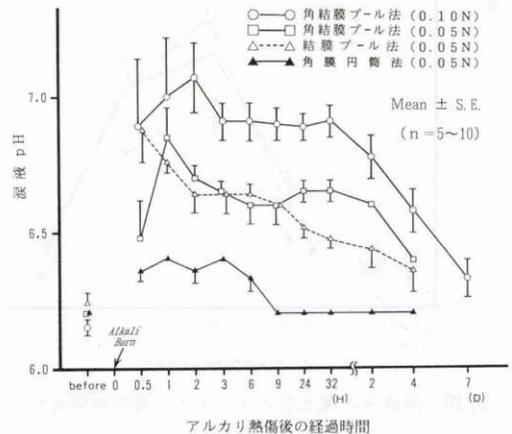


図 8 アルカリ熱傷法による涙液 pH の経時変化。角結膜プール法では、0.1 N での pH は 0.05 N での pH より大である傾向を示した。0.05 N では、角結膜プール法、結膜プール法の 2 群に大差はなく、共に角膜円筒法より有意に pH が大きであった。

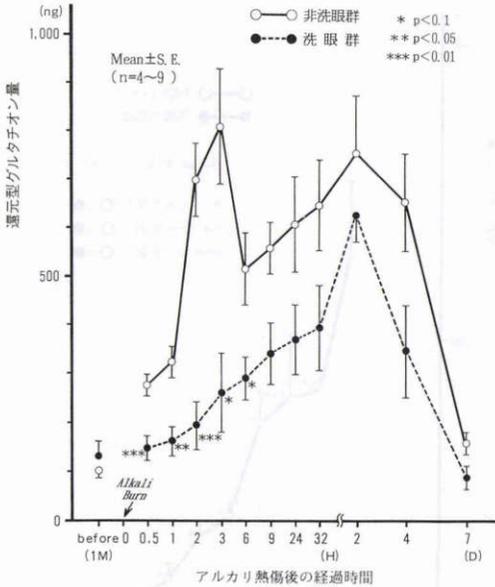


図9 涙液中の還元型グルタチオン量の経時変化。非洗眼群では3時間後と2日後にピークを持つ2峰性の変動を示したが、洗眼群では3時間後のピークが消失した。

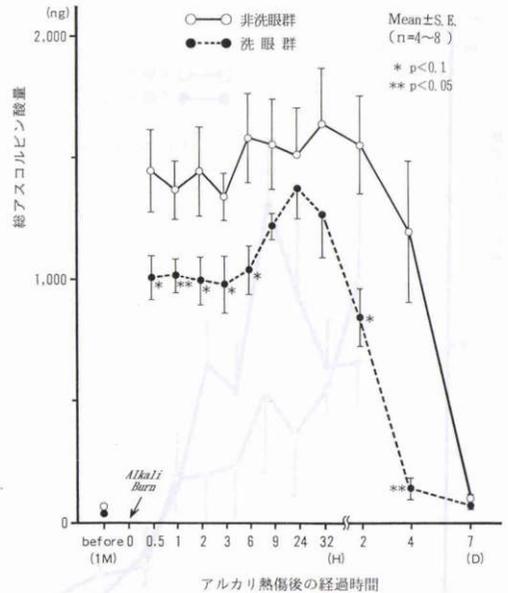


図11 涙液中の総アスコルビン酸量の経時変化。洗眼群では非洗眼群と比較し、6時間後まで有意に低下し、その後も低値を示す傾向があった。

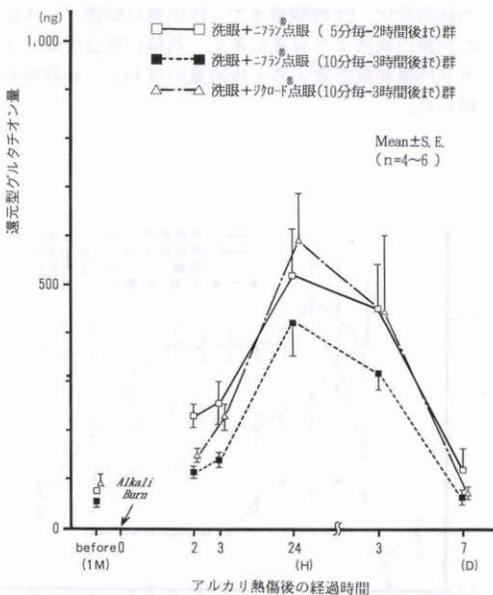


図10 涙液中の還元型グルタチオン量の経時変化。

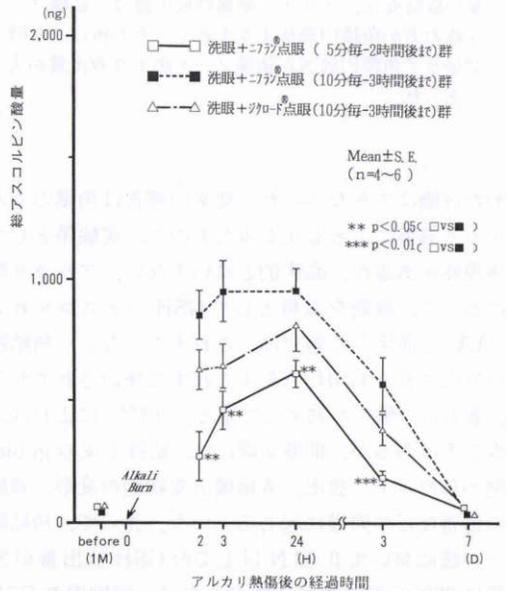


図12 涙液中の総アスコルビン酸量の経時変化。ニフラン®点眼の5分毎2時間後までの群と、10分毎3時間後までの群との間には有意差を認めた。

る。涙液中の GSH, T-AA 及び蛋白の 3 成分が角結膜障害性の指標になり得ることは、既に著者は開らと共に、その実験系を確立している<sup>16)</sup>が、今回は、I 群(角結膜プル法)、II 群(角膜円筒法)の他に、III 群(結

膜プル法)を用いて、3 種の異なるアルカリ熱傷による放出量を部位別にみることを試みた。GSH は血清

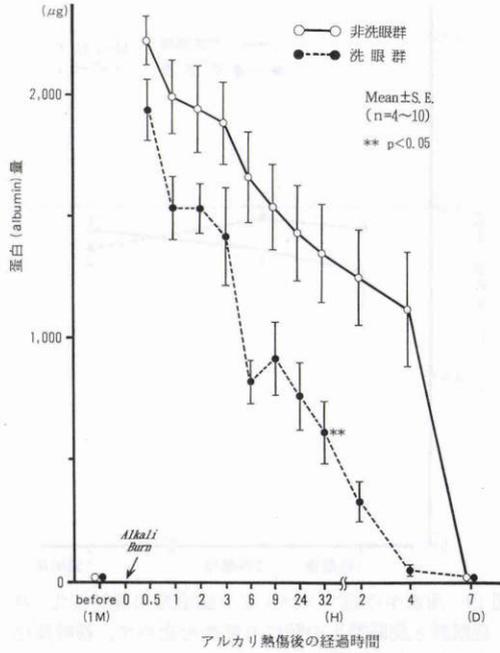


図13 涙液中の蛋白 (albumin) 量の経時変化. 洗眼群では、非洗眼群より低値を示す傾向があった。

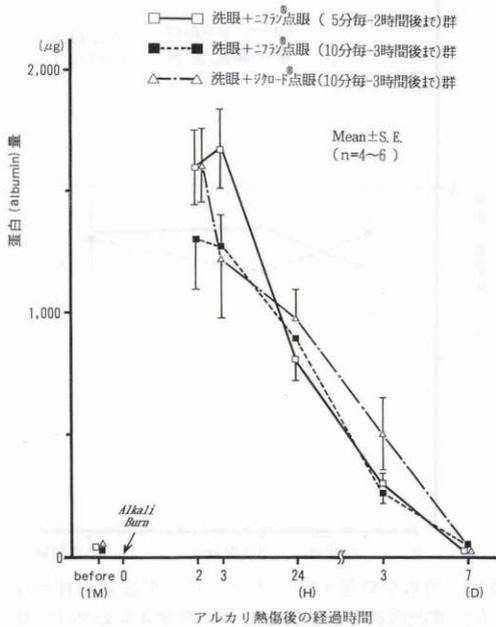


図14 涙液中の蛋白 (albumin) 量の経時変化.

中には存在せず、細胞からの放出のみで、T-AAは細胞からの放出と血清からの漏出を、また蛋白は血清からの漏出のみを反映すると考えられた。従って、これ

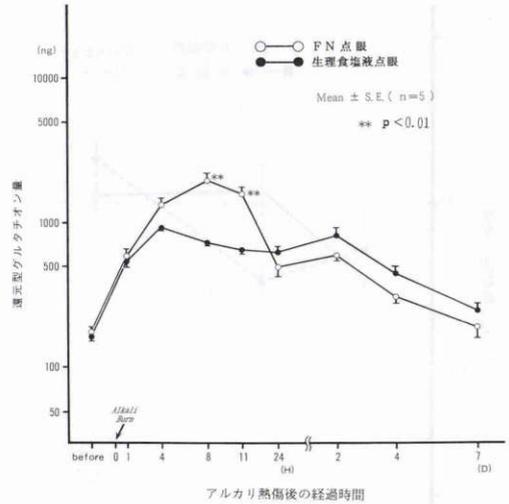


図15 還元型グルタチオン放出量に及ぼすFN点眼の影響. FN点眼群は生食点眼群よりアルカリ熱傷24時間後まで高値を示す傾向があった。

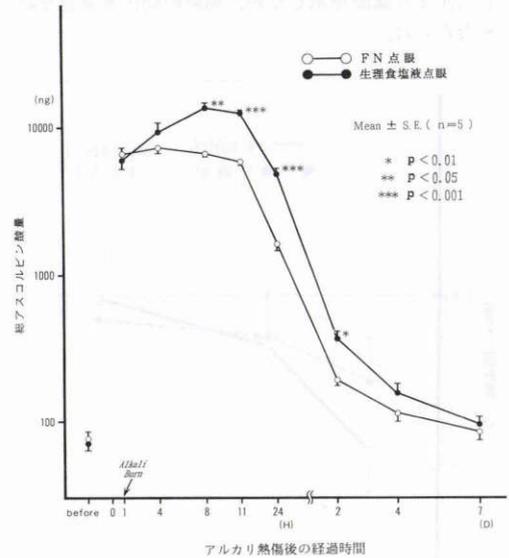


図16 総アスコルビン酸放出量に及ぼすFN点眼の影響. FN点眼群は生食点眼群より低値を示す傾向があった。

ら3種のアルカリ熱傷でGSH, T-AA及び蛋白の3成分を同一試料で測定することは、アルカリ熱傷による角結膜障害性の生化学的評価に有用であると考えられた。アルカリ熱傷において房水 pH の測定を経時的に行った研究としては、今泉ら<sup>11)~13)</sup>の報告があり、房水 pH はアルカリ熱傷後3分でピークに達するが、洗眼

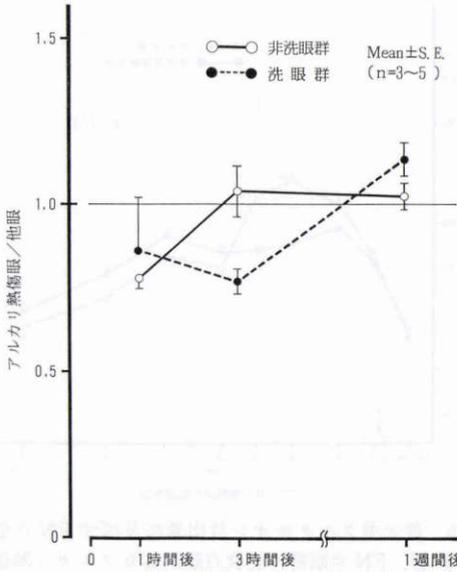


図 17 房水中の総グルタチオン濃度の経時変化. アルカリ熱傷1時間後には非洗眼群, 洗眼群とも他眼のレベルより低値を示したが, 両群の間に有意差を認めなかった.

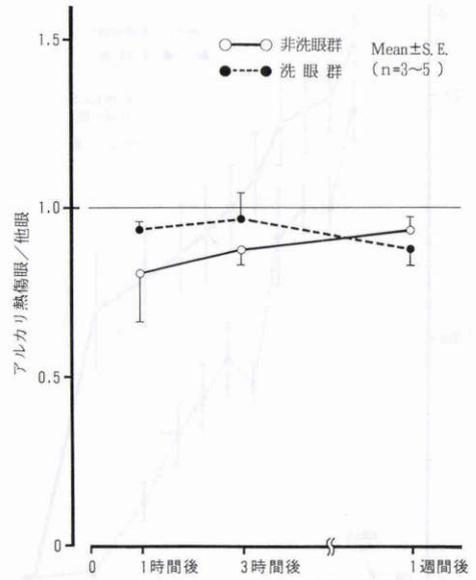


図 19 房水中の総アスコルビン酸濃度の経時変化. 非洗眼群と洗眼群との間に有意差を認めず, 経時変化もみられなかった.

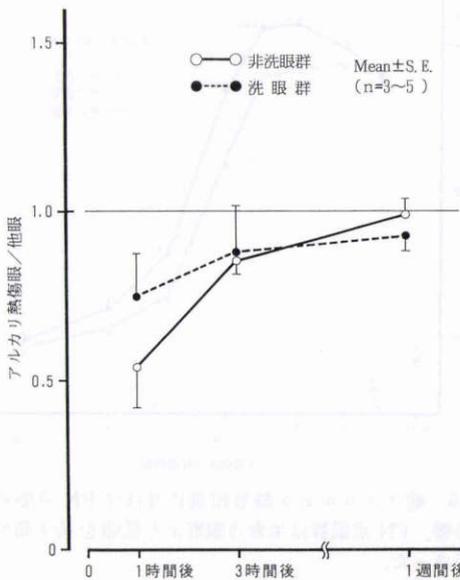


図 18 房水中の還元型グルタチオン濃度の経時変化. 非洗眼群, 洗眼群ともアルカリ熱傷1時間後に低下し, 以後回復する傾向を認めた.

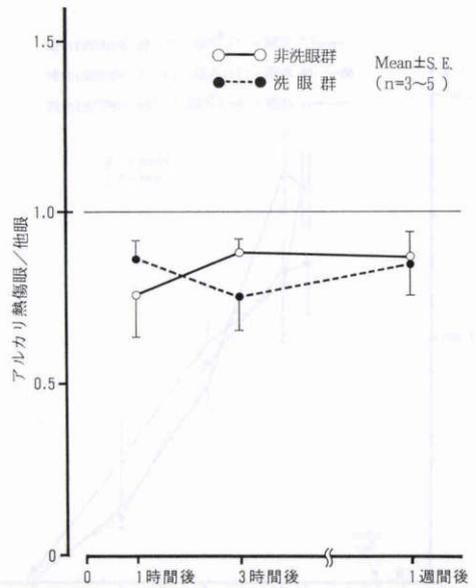


図 20 房水中の還元型アスコルビン酸濃度の経時変化. 非洗眼群と洗眼群との間に有意差を認めず, 経時変化もみられなかった.

を行った場合, 洗眼 20 秒後に急激に低下したという. 今回, 著者らの実験系においては, 涙液試料の pH の経時的測定を行ったが, 涙液では蛋白やムコイドなどを

多量に含むことより, その緩衝能が高く, 急激な pH の変動はなかったと考えられる. さらに本研究では, IV 群 (洗眼群), V 群 ([洗眼+点眼] 群) を用いて, 洗

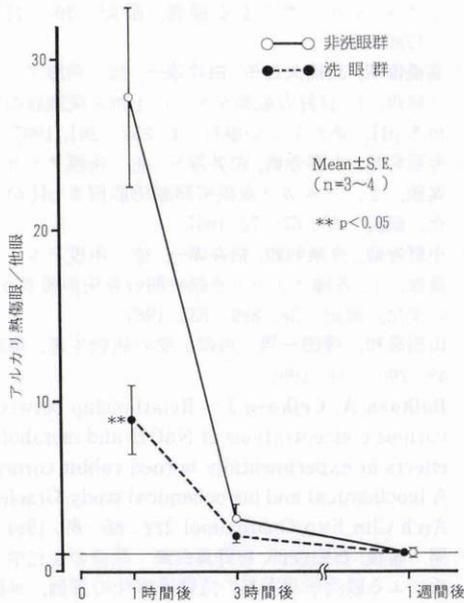


図21 房水中のフルオレセイン濃度の経時変化。アルカリ熱傷1時間後には、非洗眼群では他眼と比較し著明に上昇したが、洗眼群では非洗眼群より有意に低下していた。アルカリ熱傷3時間後には両群の差は急激に縮まり2群とも他眼のレベルに急速に回復した。

眼及び点眼の効果についても検討した。涙液の変化のうち、GSHは、洗眼により3時間後のピークが消失したが、これは、洗眼により細胞膜の傷害の程度が軽減した結果、細胞からの漏出が少なくなったためと考えられる。またアスコルビン酸・グルタチオンで〔洗眼+点眼〕群が洗眼群よりやや低値を示すのみで、蛋白では2群間に殆ど差がみられなかった。近年、プロスタグランジンは角膜上皮修復に何らかの形で関与していると言われている<sup>14)</sup>。プロスタグランジン合成阻害剤である消炎剤の点眼は、角膜修復を遅延させない<sup>18)19)</sup>と報告されている。本実験系では、角膜に僅かに好影響を及ぼすにとどまり、治療効果も殆ど示さなかったものと推測されるが、これは、アルカリ熱傷での眼障害にはプロスタグランジン以外の系の関与の方が大きいためと考えられる。房水の変化のうち、アルカリ熱傷1時間後のGSHの低下がT-GSHのそれより著明であった。プロスタグランジンE<sub>2</sub>の生成される過程にグルタチオンが必要であることは既に知られており、反応に伴う定量的酸化は認められない<sup>20)</sup>が、ロイコトリエンの生成にもグルタチオンは必要であり<sup>21)</sup>、これ

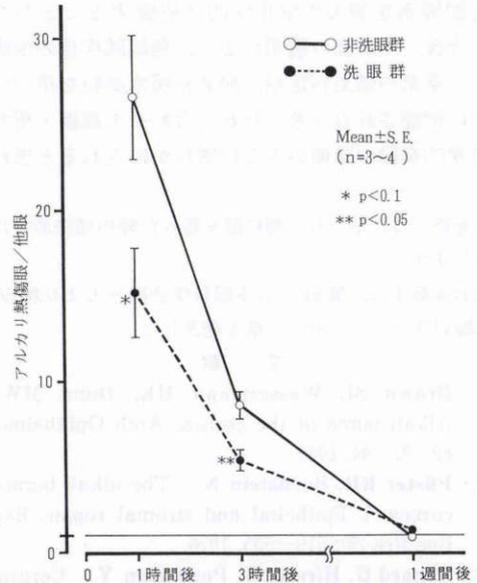


図22 房水中の蛋白 (albumin) 濃度の経時変化。アルカリ熱傷1時間後には、非洗眼群では他眼と比較し著明に上昇したが、洗眼群では非洗眼群よりも有意な低下を示し、以後2群とも徐々に回復の傾向を認めた。

らの関与するGSHの酸化が促進されるような変化が房水内で起こっているのではないかと推測される。また、FLと蛋白は、1時間後に著明な上昇を示したが、その後、FLの方が急速に回復したのは、分子量や溶解性など物性の違いや、それに基づく房水への移行経路が異なるためと考えられる。今回の測定で房水内の軽微な変化をとらえることができたことより、今後の研究において、本研究が非常に有用となることが予想される。

FNの角膜上皮への影響は、開<sup>17)</sup>がヘプタノールを用いた角膜円筒法によりT-GSH、AAの測定を行い、FNにより角膜上皮の治癒が促進されたとしている。今回は角膜上皮欠損を確実に作成する目的で、NaOHによる角膜円筒法で接触時間を長くとしたため、他のデータとの直接の比較はできないが、FN点眼群でT-GSHがアルカリ熱傷24時間後まで高値を示したことより、細胞伸展および移動が促進されていると推測された。

アルカリ熱傷後わずか5分間の洗眼で数時間以上の効果があり、洗眼の重要性が定量的に評価された。本研究により、涙液・房水の両面からアルカリによる軽

微な眼障害を初めて生化学的に把握することができた。今後、本研究の適用により、角結膜疾患の治癒剤など、薬剤の効果判定が、涙液や房水試料を用いて定量的に把握されと考えられ、合わせて涙液・房水の生化学的挙動の詳細がさらに明らかにされると思われる。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った窪田靖夫教授に深謝致します。

なお本論文は、第91回日本眼科学会総会および第56回中部眼科学会にて、その一部を発表した。

#### 文 献

- 1) **Brown SI, Wassermann HE, Dunn MW**: Alkali burns of the cornea. *Arch Ophthalmol* 82: 91-94, 1969.
- 2) **Pfister RR, Burnstein N**: The alkali burned cornea. I. Epithelial and stromal repair. *Exp Eye Res* 23: 519-535, 1976.
- 3) **Renard G, Hirsch M, Poulouquen Y**: Corneal changes due to alkali burns. *Trans Ophthalmol Soc UK* 98: 379-382, 1978.
- 4) **Pfister RR**: The effect of chemical injury on the ocular surface. *Ophthalmology* 90: 601-609, 1983.
- 5) **Pfister RR**: Chemical corneal burns. *Int Ophthalmol Clin* 24: 157-168, 1989.
- 6) 北野周作: 角膜の創傷治癒について. *眼紀* 29: 1341-1358, 1978.
- 7) 北野周作: Ocular surface—その生理と病態—. *日眼会誌* 91: 1-26, 1987.
- 8) 徳永孝一, 高橋理子, 駒井好子, 他: 角膜アルカリ腐蝕. 4. アルカリ点眼早期の家兎角膜内皮の形態学的変化. *眼紀* 39: 1811-1816, 1988.
- 9) 古川 博, 野村恒民, 栗本晋二: アルカリ腐蝕角膜における Retrocorneal membrane の形成. *眼紀* 33: 141-149, 1982.
- 10) 江頭淳一, 中山 幸, 諸岡居織, 他: アルカリ眼腐蝕における角膜内皮細胞の変化—スペキュラマイクروسコープによる観察. *眼紀* 39: 1776-1780, 1988.
- 11) 高橋俊明, 高橋久仁子, 白井淳一, 他: 角膜アルカリ腐蝕. 1. 良好な転帰をとった1例と実験眼の前房水 pH. *あたらしい眼科* 4: 257-261, 1987.
- 12) 今泉利雄, 小野寺毅, 白井淳一, 他: 角膜アルカリ腐蝕. 2. アルカリ点眼早期家兎前房水 pH の変化. *眼紀* 38: 67-72, 1987.
- 13) 小野寺毅, 今泉利雄, 白井淳一, 他: 角膜アルカリ腐蝕. 3. 各種アルカリ点眼早期の家兎前房水 pH の変化. *眼紀* 38: 829-833, 1987.
- 14) 山田昌和, 坪田一男: 角膜上皮の病態生理. *臨眼* 45: 205-210, 1991.
- 15) **Bolkova A, Cejkova J**: Relationship between various concentrations of NaOH and metabolic effects in experimentally burned rabbit cornea. A biochemical and histochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 222: 86-89, 1984.
- 16) 開 繁義, 石田俊郎, 狩野真由美: 涙液の生化学分析による眼局所用薬剤の角膜障害性の評価. *日眼会誌* 92: 1553-1564, 1988.
- 17) **Hiraki S, Hayami H, Numata K, et al**: Biochemical and histological findings on the effect of fibronectin in rabbits with experimental corneal disorders. *Arzneim Forsch. Drug Res* 40: 1336-1340, 1990.
- 18) 馬詰良比古, 我喜屋重光, 徳田久弥, 他: ジクロフェナック Na 0.1% 点眼液の家兎角膜, 虹彩の創傷治癒に及ぼす影響. *眼紀* 35: 1403-1412, 1984.
- 19) 寺嶋啓子, 山本佑二郎: 非ステロイド性抗炎症剤ブロンプロフェン点眼液の家兎角膜創傷治癒に及ぼす影響. *薬理と治療* 16: 131-136, 1988.
- 20) **Ogino N, Miyamoto T, Yamamoto S, et al**: Prostaglandin endoperoxide E isomerase from bovine vesicular gland microsomes, a glutathione-requiring enzyme. *J Biol Chem* 252: 890-895, 1977.
- 21) 室田誠逸: プロスタグランジンの生化学. 基礎と実験. 東京, 東京化学同人, 99-114, 1981.