

## 微小透析法の家兎前房内薬物動態解析への応用

福田 紹平<sup>1)</sup>, 三木谷美和<sup>1)</sup>, 植田 俊彦<sup>1)</sup>, 稲富 誠<sup>1)</sup>, 小出 良平<sup>1)</sup>  
 倉田 知光<sup>2)</sup>, 内田 英二<sup>2)</sup>, 安原 一<sup>2)</sup>, 内田 信隆<sup>3)</sup>, 上田 結子<sup>3)</sup>  
 山崎由香子<sup>3)</sup>, 木内 祐二<sup>3)</sup>, 小口 勝司<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>昭和大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>昭和大学医学部第二薬理学教室, <sup>3)</sup>昭和大学医学部第一薬理学教室

### 要 約

Ofloxacin (OFLX) 点眼および経口投与後の前房内薬物動態を詳細に解析するため、微小透析法を応用し、その有用性について検討を行った。有色家兎前房内に微小透析用プローブを留置し、リンゲル液でプローブ内を灌流して得られた透析液を試料として用いた。OFLXは0.15% または0.3% 溶液 20  $\mu$ l を1回点眼、あるいは経口投与(20 mg/kg)した。薬物投与後、点眼では6時間、経口投与では8時間まで15~20分間隔に回収した透析液中のOFLX濃度を測定した。0.15, 0.3% 点眼および経口投与後の透析液中濃度は、それぞれ投与後30, 45,

120分で最大となり、その後経時的に漸減した。半減期は、それぞれ136分, 114分, 175分であった。同一個体内の透析液中濃度は安定した推移を示した。前房内微小透析法の適用により、同一個体からの長時間にわたる経時的な試料回収が可能となり、個体差の影響の少ない精度の高い前房内薬物動態の解析が可能になるものと考えられた。(日眼会誌 99:400-405, 1995)

キーワード：微小透析, 薬物動態, オフロキサシン, 前房, 有色家兎

## Application of Microdialysis for Pharmacokinetic Study in Rabbit Anterior Chamber

Shohei Fukuda<sup>1)</sup>, Miwa Mikitani<sup>1)</sup>, Toshihiko Ueda<sup>1)</sup>,  
 Makoto Inatomi<sup>1)</sup>, Ryohei Koide<sup>1)</sup>, Norimitsu Kurata<sup>2)</sup>,  
 Eiji Uchida<sup>2)</sup>, Hajime Yasuhara<sup>2)</sup>, Nobutaka Uchida<sup>3)</sup>,  
 Yuko Kanda<sup>3)</sup>, Yukako Yamazaki<sup>3)</sup>, Yuji Kiuchi<sup>3)</sup>  
 and Katsuji Oguchi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Showa University

<sup>2)</sup>2nd Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University

<sup>3)</sup>1st Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University

### Abstract

We evaluated a microdialysis technique for analyzing the pharmacokinetics of instilled or orally administered ofloxacin in the anterior chamber of pigmented rabbits. A microdialysis probe was inserted into the anterior chamber and was perfused (2  $\mu$ l/min) with Ringer solution using a microinjection pump. Two hours later, 20  $\mu$ l of 0.15 and 0.3% ofloxacin was instilled into an eye, or 20 mg/kg of the drug was administered into the stomach through an intubated catheter. Dialysate was then collected every 15 or 20 min for 6 (instillation) or 8 (oral administration) hours. Ofloxacin concentration in dialysates was determined with a HPLC-spectrofluorometry system. Ofloxacin levels in dialysates increased after the instillation in a dose-related

manner, reached a maximum at 30 and 45 min, and then decreased gradually with  $t_{1/2}$  of 136 and 114 min after the 0.15% and 0.3% instillation, respectively. After oral administration, ofloxacin levels in dialysates reached a maximum at 120 min and decreased with  $t_{1/2}$  of 175 min. These data suggest the usefulness of microdialysis for pharmacokinetic studies in the anterior chamber, since continuous and stable data can be obtained from each animal. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:400-405, 1995)

Key words: Microdialysis, Pharmacokinetics, Ofloxacin, Anterior chamber, Pigmented rabbit

別刷請求先：142 東京都品川区旗の台1-5-8 昭和大学医学部眼科学教室 福田 紹平  
 (平成6年6月16日受付, 平成6年11月15日改訂受理)

Reprint requests to: Shohei Fukuda, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Showa University,  
 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

(Received June 16, 1994 and accepted in revised form November 15, 1994)

## I 緒 言

眼内での薬物動態の解析は、これまでも数多く報告<sup>1)~4)</sup>されている。一方近年、日常の眼科診療の場においてフルオロキノロン系抗菌点眼薬の使用頻度は増加しており、実験動物を用いた前房穿刺による前房内移行の検討の報告<sup>5)~8)</sup>も散見される。しかし、前房穿刺による薬物濃度測定法では、一試料を得るのに一眼を必要とするため、数多くの実験動物が必要となる。さらに、眼内炎などの病変を有する動物モデルの場合には個体差が大きくなるため、正確な薬物動態の把握は困難である。そのため、より精度の高い薬物動態の把握には、同一個体からの長時間にわたる経時的な試料回収が必要である。

微小透析法は、半透膜を装着した透析用微小プローブを組織内に挿入固定し、微量灌流によりプローブ内を通過した透析液を回収し、組織からプローブ内灌流液中へ拡散した低分子量物質を測定する手技であり<sup>9)</sup>、脳内の内因性物質の細胞外液中濃度を *in vivo* で測定する手技として発展してきた<sup>10)~12)</sup>。また、最近では薬物などの外来性物質の組織内濃度を経時的に測定する新たな手技として注目されている<sup>13)~17)</sup>。

そこで今回我々は、フルオロキノロン系抗菌薬である ofloxacin (OFLX) 点眼および経口投与後の前房内薬物動態を少数の動物を用いてより詳細に解析するため、微小透析法を応用し、その有用性について検討を行った。

## II 実験方法

### 1. 実験動物

実験動物には有色家兎(体重 1.5~3.0 kg, 埼玉実験動物供給所および日本生物材料センター)を用いた。

### 2. 微小透析用プローブ

前房内微小透析には、長さ 5 mm, 外径 0.2 mm, cut-off 分子量 50,000 の再生セルロース製血液透析用半透膜の両端に長さ 50 mm, 外径 0.61 mm のポリエチレンチューブを接続し、さらに、その一端に 23 G 注射針を接続した貫通型微小透析プローブを用いた (EICOM 社製) (図 1)。ポリエチレンチューブと 23 G 針の太さは同じにし、段差のないように仕上げた。

### 3. 相対回収率

*In vivo* 実験に先立ち、透析用プローブの相対回収率を *in vitro* で検討した。0.25, 0.5 および 1.0  $\mu\text{g/ml}$  の OFLX を含む 37°C のリンゲル液 (147 mM NaCl, 4 mM KCl, 2.3 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM sodium phosphate, pH 7.2) に透析用プローブを浸し、マイクロインジェクションポンプを用い一端からプローブ内をリンゲル液で 2 時間灌流 (2  $\mu\text{l/min}$ ) した。プローブの他端から得られる透析液を 15 分毎に回収し、プローブ外液中 OFLX 濃度に対する回収した透析液中 OFLX 濃度の比を相対回収率とした。

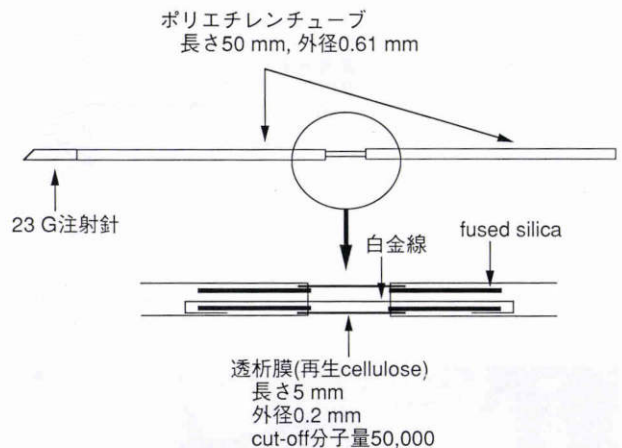


図1 前房内微小透析用プローブの構造。

### 4. 手術手技

手術はハロタン麻酔下で、実体顕微鏡を用いて行った。家兎を側臥位にし、開眼器をかけた後、透析用プローブへの圧迫を避けるために瞬膜を眼瞼と縫合固定した。透析用プローブの一端に装着した 23 G 針で角膜・前房に刺入し、透析膜が前房中央部にくるようにプローブを留置した後、針穴からの前房水の流出や点眼液の流入を防ぐ目的でポリエチレンチューブを角膜表面に速乾性エポキシ樹脂で接着固定した (図 2, 3)。また、前房内炎症反応によるフィブリン析出を予防する目的で、手術前にヘパリンナトリウム (100 単位/kg) を静脈内投与し、4 時間後に同量のヘパリンナトリウムを追加した。

### 5. 試料回収

家兎の頸部を固定器で固定し、麻酔から覚醒後マイクロインジェクションポンプを用いて、100 単位/ml のヘパリンナトリウムを添加したリンゲル液でプローブ内の灌流 (2  $\mu\text{l/min}$ ) を行った。灌流開始から約 2 時間後に、0.15% (n=7) または 0.3% (n=5) OFLX 溶液 (タリビッド®, 参天製薬, 0.15% 溶液は 0.3% 溶液を生理的食塩水で希釈して作製した) 20  $\mu\text{l}$  を 1 回、下結膜嚢に点眼した。経口投与 (20 mg/kg, n=5) は、OFLX 原末 (第一製薬株式会社から提供) を生理食塩水で懸濁液とし、カテーテルを用いて直接胃内投与することで行った。薬物投与後 4 時間までは 15 分毎に、以降点眼では 6 時間まで、経口投与では 8 時間まで 20 分毎に透析液を回収し、試料として用いた。

また、経口投与後には、2 時間までは 30 分毎に、以降 8 時間まで 60 分毎に静脈血を採取し血漿を分離、抽出操作を加えた後、試料として用いた。抽出操作は Okazaki ら<sup>18)</sup>の方法に従い、家兎静脈血から遠心分離した血漿 50  $\mu\text{l}$  に内部標準物質として DL-8493 (第一製薬株式会社から提供) 12.5 ng を含む 0.1 M リン酸緩衝溶液 1.15 ml、さらに、クロロホルム 5 ml を加え 3 分間振盪混和し、4°C, 1,500 rpm で 10 分間遠心分離した後、その下部層 3 ml を取り出し溶媒を窒素留去した。これに移動相 100

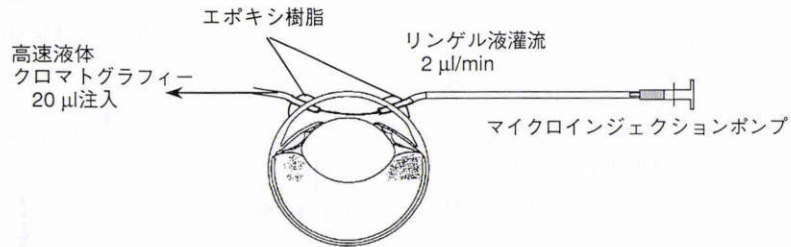


図2 前房内微小透析実験の方法.

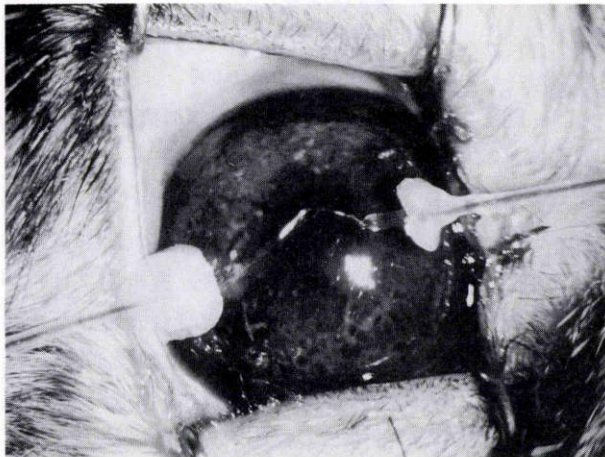


図3 微小透析用プローブを挿入した家兎前眼部写真.

$\mu\text{l}$ を加え溶解し、高速液体クロマトグラフィー注入用試料とした。

#### 6. 試料測定

回収した試料は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離し、蛍光検出器を用いて OFLX 濃度を測定した。Okazaki ら<sup>18)</sup>の方法に従い、カラムは TSKgel ODS-80<sup>®</sup> (Tosoh 社製) を用い、移動相にはテトラヒドロフラン:50 mM リン酸二水素ナトリウム:1 M 酢酸アンモニウムを 7.5:92.5:1 の割合で混合した溶液を使用した。試料は各 20  $\mu\text{l}$  を HPLC に注入し、励起波長 296 nm, 蛍光波長 504 nm で OFLX および内部標準物質の測定を行った。

#### 7. 薬物動態学的パラメーターの算出

各動物の血漿中あるいは透析液中 OFLX 最高濃度を  $C_{\text{max}}$  とした。最終消失相の濃度—時間曲線から最小二乗法で消失速度定数を求め、半減期 ( $t_{1/2}$ ) を算出した。

### III 結果

*In vitro* における相対回収率は 20~26% であり、プローブ外液中の OFLX 濃度が高くなるに従って回収率はやや減少したが、同一濃度では透析時間による変化はほとんどなかった (図 4)。

透析用プローブは、23 G 針とポリエチレンチューブの太さを同じにすることで角膜刺入時の抵抗はほとんどなく、房水の漏出も最小限にとどまった。また、今回透析

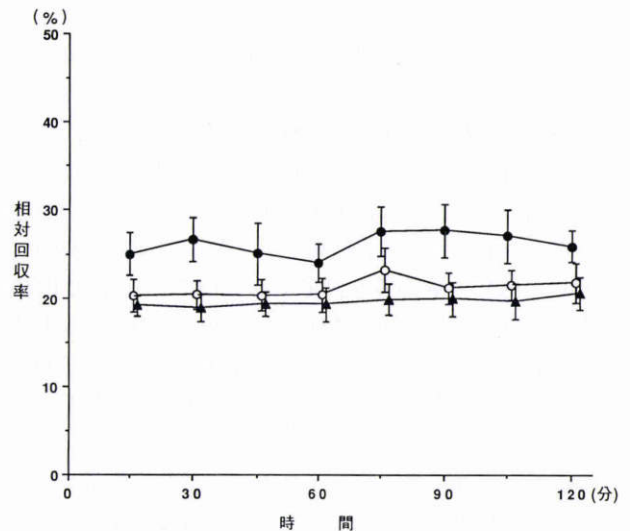


図4 微小透析用プローブの *in vitro* での ofloxacin に対する相対回収率.

相対回収率 = (透析液中 ofloxacin 濃度 / プローブ外液中 ofloxacin 濃度)  $\times$  100

黒丸: 0.25  $\mu\text{g/ml}$ , 白丸: 0.5  $\mu\text{g/ml}$  および 黒三角: 1.0  $\mu\text{g/ml}$  OFLX 溶液中における相対回収率. 平均値  $\pm$  標準誤差 (n=4)

用プローブと角膜の接着にはエポキシ樹脂を用いたが、実験中透析膜は前房中央に固定され、家兎が極端に大きな体動を示さない限り位置がずれることはなく、房水の流出もなかった。透析液の回収は 8 時間まで良好であった。前房内のフィブリン析出を予防する目的で、ヘパリンナトリウムの全身投与およびリンゲル液への添加を行ったが、実験中には前房内炎症細胞の出現や、わずかながらフィブリンの析出も認められた。また、前房内タンパク濃度は、無処置眼および 6 時間の透析終了時点で、それぞれ  $0.71 \pm 0.17$ ,  $20.0 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$  (平均値  $\pm$  標準誤差, n=4) であった。

0.15% および 0.3% OFLX 溶液点眼後、OFLX は 15 分後の透析液から検出され、以降、投与量相関的な透析液中濃度の増加が認められた (図 5)。透析液中濃度は 0.15% では 30 分、0.3% では 45 分後の試料で最高値となり、 $C_{\text{max}}$  の平均値はそれぞれ 1.67 ng/20  $\mu\text{l}$ , 3.45 ng/20  $\mu\text{l}$  で、0.15% に比較し 0.3% では約 2 倍の  $C_{\text{max}}$  を示した。その後、OFLX 濃度は経時的に漸減し、その消失過程は一次速度式に近似することができ、 $t_{1/2}$  はそれ

表1 透析液中および血漿中オフロキサシンの薬物動態パラメーター

投与経路	投与量	試料	Cmax (ng/20 $\mu$ l)	t <sub>1/2</sub> (min)
点眼	0.3% (20 $\mu$ l)	透析液 (n=5)	3.45 $\pm$ 0.76 (0.65-4.86)	113.7 $\pm$ 17.3 (80.6-175.1)
	0.15% (20 $\mu$ l)	透析液 (n=7)	1.67 $\pm$ 0.44 (0.45-3.33)	136.1 $\pm$ 24.8 (76.7-273.5)
経口	20 mg/kg	透析液 (n=5)	5.34 $\pm$ 1.57 (2.76-11.45)	174.8 $\pm$ 15.0 (128.4-207.2)
		血漿 (n=5)	4.14 $\pm$ 0.38* (2.74-4.99)	188.4 $\pm$ 5.1 (169.5-196.9)

Cmax : 最高濃度, t<sub>1/2</sub> : 半減期, 平均値  $\pm$  標準誤差 (範囲), \* :  $\mu$ g/ml

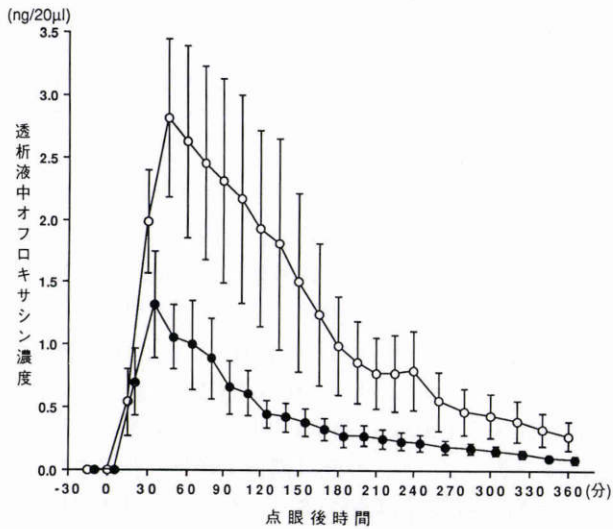
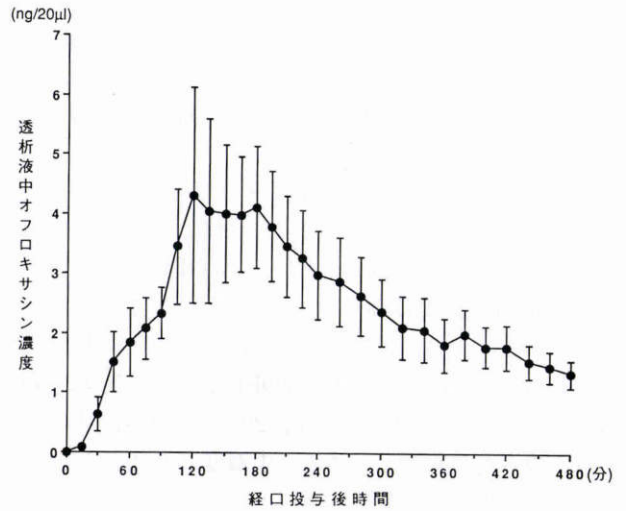
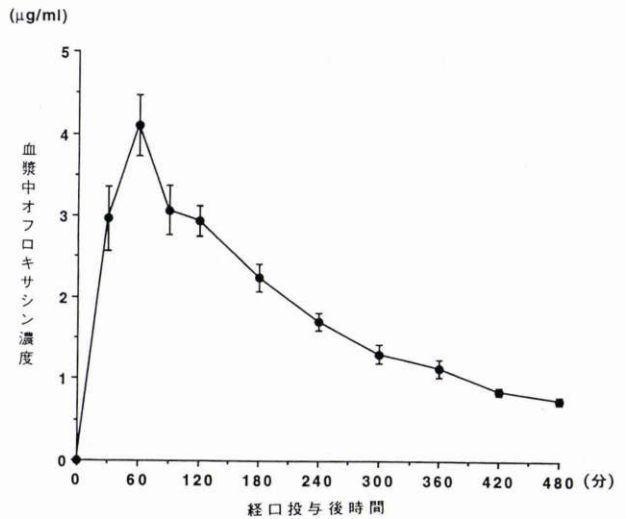


図5 Ofloxacin 点眼後の前房内微小透析液中 ofloxacin 濃度の推移。

黒丸 : 0.15% (n=7) および白丸 : 0.3% (n=5)  
OFLX 20  $\mu$ l 点眼後の推移。平均値  $\pm$  標準誤差



a)



b)

図6 Ofloxacin (20 mg/kg) 経口投与後の ofloxacin 濃度の推移。

a) 前房内微小透析液中および, b) 血漿中 OFLX 濃度の推移。平均値  $\pm$  標準偏差 (n=5)

それぞれ 136.1 分, 113.7 分であった (図5, 表1)。

一方, OFLX (20 mg/kg) 経口投与後の OFLX 濃度は血漿中では 60 分後に, 透析液中では 120 分後の試料で最高となり, 透析液中では約 60 分遅延することが示された。Cmax の平均値は, それぞれ 4.14  $\mu$ g/ml, 5.34 ng/20  $\mu$ l であった。また, t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 188.4 分, 174.8 分となり, ほぼ同じであった (図6, 表1)。

#### IV 考 按

脳微小透析法<sup>9)</sup>は, 脳局所のアミン, アミノ酸, アセチルコリンなどの細胞外液中濃度を生理的条件下で経時的に測定する *in vivo* 手技として開発され, Ungerstedt ら<sup>10)</sup>のグループによる脳内ドーパミンの測定以降, 脳内の神経伝達機構の研究に一般的に用いられるようになった<sup>11)12)</sup>。現在では生体内物質のみならず, 薬物などの外来物質の組織内濃度測定も試みられるようになり, 対象臓器も脳<sup>13)</sup>以外に肝臓<sup>14)15)</sup>, 皮膚<sup>16)</sup>, 脂肪組織<sup>17)</sup>などの末梢臓器へと広がられてきている。

眼科領域においては, 硝子体での微小透析が試みられている。Gunnarson ら<sup>19)</sup>は白色家兎の網膜近傍の硝子体

内にプローブを留置し, 脱分極刺激による網膜からのアミノ酸放出の変化を報告している。Ben-Nun ら<sup>20)</sup>は, ネコを用いた眼内炎モデルにおける硝子体中ゲンタマイシンの薬物動態の変化を報告している。また, Waga ら<sup>21)</sup>は家兎における微小透析用プローブの硝子体腔への長期間

留置について報告し、Stempels ら<sup>22)</sup>は有色家兎で硝子体内微小透析プローブを用いて網膜に由来するアミンの長期間の繰り返し測定を行っている。しかし、前房内での微小透析法を用いた薬物動態の研究は未だなされていない。そこで今回我々は、前房内薬物動態を詳細に解析するための新しい方法として、微小透析法の有用性について検討を行った。

今回の検討では、エポキシ樹脂の角膜との接着状態の悪い例、プローブの位置が前房内中央部からずれている例で点眼直後から極端に回収液中 OFLX 濃度が上昇したのも認められ、このような例では角膜穿刺部位から前房内への OFLX 流入が生じた可能性も考えられた。このため、今回は実験終了時にエポキシ樹脂の接着状態の悪い例、プローブの位置がずれている例は、予め対象から除いて検討した。

0.15% または 0.3% OFLX 溶液点眼後透析液中濃度は 30~45 分後の試料で最大となったが、これまでの前房穿刺法によると、家兎における 0.3% OFLX 溶液 1 回点眼時の前房内濃度は 30~60 分で最大になると報告<sup>6)~8)</sup>されており、今回の結果は、これらとほぼ一致すると考えられる。0.15% または 0.3% OFLX 溶液点眼時の透析液中 Cmax の平均値は 1.67 ng/20  $\mu$ l, 3.45 ng/20  $\mu$ l であり、投与量に相関して透析液中濃度は増加することが示された。相対回収率を 20% とし、この値から計算した前房内濃度はそれぞれ 0.43  $\mu$ g/ml, 0.88  $\mu$ g/ml と推測された。0.3% OFLX 溶液 1 回点眼時の前房水中 Cmax は 0.7~0.95  $\mu$ g/ml と報告<sup>6)~8)</sup>されており、相対回収率を用いて推測した濃度はこれらと一致している。また、透析液中 OFLX の消失過程は一次速度式に近似できることが明らかになった。

経口投与後の血漿中濃度は 60 分で最大となったのに対し、透析液中濃度は 120 分後の試料で最大値を示し、透析液中では 60 分の遅延が認められた。これは血漿中から前房内への OFLX 移行過程に律速段階となる何らかのバリアー（血液房水柵など）が存在する可能性を示している。また、経口投与後の透析液中 Cmax の平均値は 5.34 ng/20  $\mu$ l であり、相対回収率を 20% とし求めた前房内濃度は 1.36  $\mu$ g/ml と推測される。大石ら<sup>23)</sup>は OFLX の光学活性 L 体である DR-3355 を家兎に経口投与 (20 mg/kg) し、前房水中 Cmax を 1.02  $\mu$ g/ml と報告しており、今回の結果はこれとほぼ一致していると思われる。同様の計算から求めた投与後 1, 2, 4, 6 時間後の房水/血漿比は、それぞれ 0.11, 0.37, 0.44, 0.40 となった。この所見も血漿中から前房内への OFLX 移行を遅延させるバリアーの存在を示唆するものと思われる。しかし、大石ら<sup>23)</sup>は DR-3355 経口投与後 1 および 6 時間後の房水/血清比をそれぞれ 0.158, 0.291 と報告しており、微小透析法を用いた本実験法の方が 6 時間後には高い値を示した。このことは、微小透析用プローブの長時間

間留置により一部で血液房水柵が破綻している可能性を示しているものと考えられた。

0.3% 点眼後および経口投与後の透析液中濃度は、それぞれ 45 分後と 120 分後の試料で最大値を示し、点眼は経口投与に比べ急速に前房内濃度を上昇させることが明らかになった。また、両者の  $t_{1/2}$  はそれぞれ 114 分と 175 分であり、経口投与の方が OFLX の前房内からの消失が有意に遅いことが示された ( $p < 0.05$ , student's t-test)。福田ら<sup>24)</sup>は OFLX 40  $\mu$ l の 1 回点眼後結膜嚢内濃度は、60 分後には測定限界以下になったと報告していることから、点眼後結膜嚢内 OFLX は急速に減少し、それに伴い前房内へ移行する OFLX も減少するのに対し、経口投与後では血液中から前房に持続的に OFLX が移行するため、前房内からの OFLX の消失は経口投与後の方が緩徐となったものと考えられる。

今回、我々が用いた前房内微小透析法においては、手術操作による角膜上皮の損傷、前房内炎症、エポキシ樹脂による刺激、それに伴う涙液動態の変化、血液房水柵の破綻が問題となる。一般に、炎症眼では房水内への薬物移行は生理的な状態に比べ増加することが報告<sup>25)~27)</sup>されている。しかし、今回透析液中 OFLX 濃度から計算された前房内 Cmax は前房穿刺によって得られた報告とほぼ一致していた。今回は術後 2 時間に点眼を行っており、急性炎症の初期相であったため、角膜透過性の亢進がそれほど生じていなかった可能性も考えられる。脳微小透析において透析を実施する時期は、プローブによる組織損傷の影響を避けるために、術後 24~48 時間が最適であるとされている<sup>9)</sup>が、本法においても今後前房内炎症の程度を検討し、その影響を考慮した透析至適時期を求める必要があると考えられる。

しかし、今回の微小透析法では、同一個体では経時的に安定した濃度変化を示し、6 時間あるいは 8 時間という長時間の試料回収が可能であり、前房穿刺法に比べより精度の高い  $t_{1/2}$  を得ることができた。また、今まで行われてきた非炎症眼における前房穿刺による薬物濃度測定法の結果と単純に比較することはできないが、微小透析法によっても前房穿刺法とほぼ同じような薬物動態パラメーターが得られることが明らかになった。今回は 15 分毎に透析液を回収したが、より時間解像度の高い薬物動態の解析を行うには、さらに短い間隔での試料回収が必要と思われる。

以上から、微小透析法を前房内に適用することにより、同一個体からの経時的な試料回収が可能となり、個体差の少ないより精度の高い薬物動態の検討が可能になるものと考えられた。

## 文 献

- 1) 桐沢長徳：眼科薬剤治療に関する 2~3 の問題。日眼会誌 72: 1966-1980, 1968.

- 2) 三国政吉, 大石正夫: 眼感染症と眼内移行. 医薬の門 10: 325—329, 1970.
- 3) 葉田野博: 眼科領域に於ける化学療法剤と酵素剤の併用効果に関する実験的研究. 日眼会誌 71: 1225—1238, 1967.
- 4) 大石正夫, 中枝武豊, 西塚憲次, 本山まり子: 抗生剤の眼内移行に関する最近の知見. 眼臨 68: 815—822, 1974.
- 5) 森河康一, 山内秀泰, 磯 正: 合成抗菌剤 Ofloxacin の家兎での眼内移行に関する研究. 眼紀 36: 1968—1971, 1985.
- 6) 福田正道, 都筑春美, 大山智子, 佐々木一之: 化学療法剤の眼組織内移行濃度測定法の検討. 眼紀 37: 1158—1161, 1986.
- 7) 富井隆夫: 抗生剤および抗菌剤の眼内移行動態に関する実験的研究. II. 抗生剤および抗菌剤の点眼法に関する検討. 日眼会誌 92: 850—856, 1988.
- 8) 井上幸次, 大橋裕一: 各種フルオロキノロン剤の眼内動態の比較検討. あたらしい眼科 10: 341—343, 1993.
- 9) 中原大一郎, 尾崎紀夫, 永津俊治: マイクロダイアリシス法における基本的問題. 薬物・精神・行動 11: 1—16, 1991.
- 10) Zetterström T, Ungerstedt U: Effects of apomorphine on the *in vivo* release of dopamine and its metabolites, studied by brain dialysis. Eur J Pharmacol 97: 29—36, 1984.
- 11) Matsumoto K, Ueda S, Hashimoto T, Kuriyama K: Ischemic neuronal injury in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia: Evaluation using *in vivo* microdialysis. Brain Res 543: 236—242, 1991.
- 12) Izumi J, Washizuka M, Miura N, Hiraga Y, Ikeda Y: Hippocampal serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor enhances acetylcholine release in conscious rats. J Neurochem 62: 1804—1808, 1994.
- 13) Stähle L, Segersvärd S, Ungerstedt U: Theophylline concentration in the extracellular space of the rat brain: Measurement by microdialysis and relation to behaviour. Eur J Pharmacol 185: 187—193, 1990.
- 14) Scott DO, Sorensen LR, Lunte CE: *In vivo* microdialysis sampling coupled to liquid chromatography for the study of acetaminophen metabolism. J Chromatogr 506: 461—469, 1990.
- 15) Kurata N, Inagaki M, Kobayashi S, Nishimura Y, Oguchi K, Yasuhara H: Antipyrine concentrations in liver and blood monitored by microdialysis of unrestrained conscious rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 79: 363—369, 1993.
- 16) Anderson C, Andersson T, Molander M: Ethanol absorption across human skin measured by *in vivo* microdialysis technique. Acta Derm Venereol 71: 389—393, 1991.
- 17) Stähle L, Arner P, Ungerstedt U: Drug distribution studies with microdialysis III: Extracellular concentration of caffeine in adipose tissue in man. Life Sci 49: 1853—1858, 1991.
- 18) Okazaki O, Aoki H, Hokusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. J Chromatogr 563: 313—322, 1991.
- 19) Gunnarson G, Jakobsson A-K, Hamberger A, Sjöstrand J: Free amino acids in the pre-retinal vitreous space. Effect of high potassium and nipepic acid. Exp Eye Res 44: 235—244, 1987.
- 20) Ben-Nun J, Joyce DA, Cooper RL, Cringle SJ, Constable IJ: Pharmacokinetics of intravitreal injection. Assessment of a gentamicin model by ocular dialysis. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 1055—1061, 1989.
- 21) Waga J, Ohta A, Ehinger B: Intraocular microdialysis with permanently implanted probes in rabbit. Acta Ophthalmol 69: 618—624, 1991.
- 22) Stempels N, Tassignon M-J, Sarre S: A removable ocular microdialysis system for measuring vitreous biogenic amines. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 231: 651—655, 1993.
- 23) 大石正夫, 宮尾益也, 岡崎 治: DR-3355 の眼内動態に関する研究. Jpn J Antibiotics 44: 958—963, 1991.
- 24) 福田正道, 富井隆夫, 都筑春美, 佐々木一之: 局所投与された化学療法剤 (CER, OFLX) の結膜嚢内濃度測定法の検討. あたらしい眼科 2: 1450—1453, 1985.
- 25) 中枝武豊: 化膿性ぶどう膜炎における抗生剤の眼内移行に関する実験的研究. 日眼会誌 75: 1231—1235, 1971.
- 26) 澤 充, 増田寛次郎: 正常および前房穿刺処置家兎眼における抗生物質の眼内濃度. 眼臨 74: 1331—1335, 1980.
- 27) 大石正夫: 抗生剤の眼内移行. 理論と実際. 眼科 31: 49—55, 1989.