

## 非ステロイド性抗炎症剤 bromfenac sodium の急性眼炎症に対する効果

小河 貴裕, 阪上 享宏, 寺井 正, 吹上 知穂

千寿製薬株式会社クリエイティブセンター, 新薬研究所

## 要 約

非ステロイド性抗炎症剤 bromfenac sodium (BF) の急性眼炎症に対する効果を検討した。家兎虹彩毛様体における BF の prostaglandin 生合成阻害作用は, indomethacin (IM) より 3.8 倍, pranoprofen (PPF) より 10.9 倍強力であった。ラット arachidonic acid 結膜浮腫に対し, BF は濃度依存的な抑制を示し, その作用は PPF とほぼ同等で dexamethasone (DM) より強かった。ラット carrageenan 結膜浮腫に対し, BF は 0.05% 以上の濃度でほぼ同等の抑制効果を示し, その作用は PPF より強く, DM よりは弱かった。家兎前房穿刺後の房水蛋白濃度の増加に対し, BF は濃度依存的な抑制を

示し ED<sub>50</sub> 値は 0.0054% で, PPF より 8.1 倍, IM より 4.1 倍強かった。家兎レーザー照射後の房水蛋白濃度の増加に対し, BF は濃度依存的な抑制を示し ED<sub>50</sub> 値は 0.009% で, PPF より強い効果を示した。以上の結果から, BF は点眼投与において結膜炎や術後炎症の治療に有効な薬剤と考えられる。(日眼会誌 99:406-411, 1995)

キーワード: Bromfenac sodium, 非ステロイド性抗炎症剤, Prostaglandin 生合成阻害, 結膜炎, 術後炎症

## Effects of Bromfenac Sodium, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug, on Acute Ocular Inflammation

Takahiro Ogawa, Takahiro Sakaue, Tadashi Terai and Chiho Fukiage

New Drug Research Laboratories, Creative Center, Senju Pharmaceutical Co., Ltd

## Abstract

We studied the effects of bromfenac sodium (BF) on several types of acute ocular inflammation. BF inhibited the production of prostaglandins from rabbit iris-ciliary body by 50% at a concentration of 1.1 μM and was 3.8 and 10.9 times more potent than indomethacin (IM) and pranoprofen (PPF), respectively. BF inhibited both arachidonic acid- and carrageenan-induced conjunctival edema in rats in a dose-dependent manner. The ranking order of anti-inflammatory drugs for inhibition in arachidonic acid- and carrageenan-induced conjunctival edema was BF=PPF>dexamethasone (DM) and BF≧DM>PPF, respectively. BF inhibited an increase of aqueous protein after paracentesis in pigmented rabbits by 50% at a concentration of 0.0054% and

was 8.1 and 4.1 times more potent than PPF and IM, respectively, BF inhibited an increase of aqueous protein after laser irradiation of pigmented rabbit iris by 50% at a concentration of 0.009% and was approximately 10 times more potent than PPF. These results suggest that BF may be a useful drug in therapy for conjunctivitis and post-operative inflammation. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:406-411, 1995)

Key words: Bromfenac sodium, Non-steroidal anti-inflammatory drug, Prostaglandin synthetase inhibitor, Conjunctivitis, Post-operative inflammation

## I 緒 言

Prostaglandins(以下, PGs)は眼炎症の主たる chemi-

cal mediators の一つと考えられ<sup>1)2)</sup>, すでに indomethacin (以下, IM)<sup>3)4)</sup>, pranoprofen (以下, PPF)<sup>5)6)</sup>, diclofenac sodium<sup>7)</sup>などの PGs 生合成阻害剤が臨床に用

別刷請求先: 651-22 兵庫県神戸市西区室谷 1-5-4 千寿製薬株式会社クリエイティブセンター, 新薬研究所 小河 貴裕

(平成 6 年 10 月 24 日受付, 平成 6 年 12 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Takahiro Ogawa, ph.D. New Drug Research Laboratories, Creative Center, Senju Pharmaceutical Co., Ltd. 1-5-4 Murotani, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo-ken 651-22, Japan

(Received October 24, 1994 and accepted in revised form December 8, 1994)

いられている。IM および diclofenac sodium は適応が白内障手術後の消炎に限られており、PPF は外眼部および前眼部の炎症性疾患に幅広い効果を示し、しかも安全性が高いことから広く臨床使用されているが、効果の面でステロイド剤に若干劣っている。そこで、ステロイド剤より安全性の高い PGs 生合成阻害剤の利点を生かし、かつ、ぶどう膜炎などの前眼部炎症にもより強力に効果を示す薬剤が強く望まれているのが現状である。

Bromfenac sodium (以下、BF) はフェニール酢酸誘導体の一つで、精囊における PGs 生合成阻害作用は IM より 11 倍強力であり<sup>8)</sup>、経口投与により強力な抗炎症、解熱鎮痛作用を示すことが報告<sup>9)</sup>されている。我々は、このような BF の強力な作用に着目し、抗炎症点眼剤への応用の可能性を探ることを目的に、急性眼炎症に対する効果を検討したので報告する。

## II 材料および方法

### 1. 実験動物

体重約 100 g の雄 Wistar 系ラット (日本 SLC) および体重約 2 kg の雄有色家兎ダッチ種 (清水実験材料) を室温  $24 \pm 4^\circ\text{C}$ 、湿度  $55 \pm 15\%$  の環境下で 1 週間馴化を行った後、健康で眼に異常のない動物を実験に使用した。飼料は、ラットには固形飼料 (ラボ MR ストック、日本農産工業) を自由に与え、家兎には固形飼料 (ラボ RG-RO、日本農産工業) を 1 日 80 g 与え、水は水道水を自由に摂取させた。

### 2. 使用薬物

BF はフェニール酢酸誘導体の一つで図 1 に示す構造を有し、pH 8 の水性点眼液である。対照薬として PPF (ニフラン®点眼液、千寿)、IM (インドメロール®点眼液、千寿)、dexamethasone (以下 DM、ビジュアリン®点眼液、千寿) を用いた。

### 3. 試験方法

実験 I : 家兎虹彩毛様体 PGs 生合成阻害作用

Bhattacharjee ら<sup>10)</sup>の方法に従って行った。すなわち、雄白色家兎から虹彩毛様体を摘出し、7 mM トリプトファンを含む 0.1 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8) により氷冷中 2 分間ホモジネートし、遠心分離 (3,000 rpm, 5 min) した上清を酵素液とした。酵素液 150  $\mu\text{l}$  に薬物 10  $\mu\text{l}$  を加え 5 分間プレインキュベートし、その後 50  $\mu\text{M}$  アラキドン酸 20  $\mu\text{l}$ 、30  $\mu\text{M}$  ヘモグロビン 10  $\mu\text{l}$  および 2

mM グルタチオン 10  $\mu\text{l}$  を加え 60 分間インキュベート後、氷冷中で 0.1 N HCl 80  $\mu\text{l}$  を加えて反応を停止した。これにエチルエーテルを加え振盪し、PGs を抽出した。

PGs 量は Vane<sup>11)</sup>の方法に準じて定量した。すなわち、37°C の Tyrode 液に 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> 混合ガスを通気したマグヌス装置を用い、体重約 200 g のラットの胃底部条片を懸垂し、張力トランスデューサー (日本光電、TD-111 S) を介してレコーダーで記録し、合成 PGE<sub>2</sub> (Sigma) の標準曲線から PGs 量を算出した。

実験 II : ラット急性結膜浮腫に対する抑制効果

ラットに薬剤 5  $\mu\text{l}$  を両眼に点眼し、15 分後に 2% アラキドン酸 (Sigma) あるいは 1% カラゲニン (Sigma) の 0.05 ml を上眼瞼結膜に注射した。その 4 時間後にラットを屠殺し、頭皮を眼瞼に向かって剝離し眼瞼縁に沿って浮腫部位を切り離し、その重量を測定した。結膜浮腫に対する薬剤の抑制効果は、生理食塩液を点眼した対照眼に対する抑制率で示した。

実験 III : 家兎前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果

家兎の両眼に散瞳剤ミドリリン P® (参天) を 50  $\mu\text{l}$  点眼し、フィブリンを抑制し前房内フレアの測定を容易にするために、ヘパリン (清水) を 1,000 U/ml/kg 耳静脈内投与した。その 30 分後に 0.4% 塩酸オキシプロコカインを点眼して局所麻酔を行い、30 G 針付きの 1 ml のシリンジにより、1 時の limbus から約 1 mm の角膜中央側から針を刺入し、経角膜的に屈曲穿刺で前房水を 100  $\mu\text{l}$  採取した。薬剤は前房穿刺の 1 時間前に片眼に 50  $\mu\text{l}$  点眼し、反対眼には生理食塩液を点眼した。

前房内炎症の程度を定量的に評価するため、前房フレアをレーザーフレアセルメーター (FC-1000, 興和) で経時的に 3 時間後まで測定した。測定対象に 25 mg/ml 以上の高濃度蛋白を含む場合、フォトンカウントと蛋白濃度には一次回帰式は成立せず、二次回帰式の方が有意な相関を示した。したがって、実測フォトンカウントから蛋白濃度への換算には以下に示す二次回帰式を用いた<sup>12)</sup>。

$\log Y = 1.350 + 1.127(\log X) - 0.167(\log X)^2$  (Y ; フォトンカウント/msec, X ; 蛋白濃度, mg/ml)

前房フレアに対する薬剤の抑制効果を総合的に評価するために、炎症惹起後から 3 時間までの換算蛋白濃度の時間曲線下面積 (area under the curve ; AUC) を台形公式により求め、反対眼に対する抑制率で示した。

瞳孔径は、室内灯下 (約 900 ルクス) で電子デジタルノギス (Max-15, 日本測定工具) を用い、一次房水穿刺直前と最大縮瞳反応を示す穿刺 5 分後に測定した。縮瞳反応は、最小瞳孔径を 2 mm と仮定し、穿刺前の瞳孔径を D<sub>0</sub>、穿刺後を D<sub>t</sub>、最小径を D<sub>min</sub> とし、

$$\% \text{ response} = (D_0 - D_t) / (D_0 - D_{\min}) \times 100$$

で求めた。5 分後の縮瞳に対する薬剤の抑制効果は、反

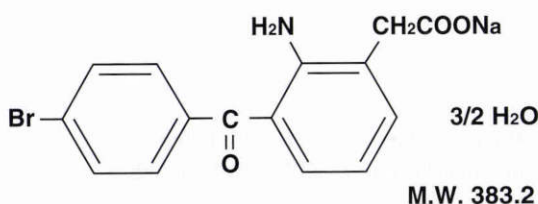


図 1 Bromfenac sodium の化学構造式。

対眼に対する抑制率で示した。

実験IV：家兎虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果

家兎の耳静脈からヘパリンを1,000 U/ml/kg 投与した。その30分後に両眼にアルゴンレーザーでスポットサイズ200  $\mu\text{m}$ 、時間0.1 sec、出力0.5 Wの条件で虹彩輪部から2~3 mmの部位を等間隔で6か所照射した。薬剤はレーザー照射の1時間前に片眼に50  $\mu\text{l}$  点眼し、反対側には生理食塩液を点眼した。

実験IIIと同様に、前房フレアーをレーザーフレアーセルメーターで経時的に3時間後まで測定し、炎症惹起後から3時間までの換算蛋白濃度のAUCを求め、薬剤の抑制効果は反対眼に対する抑制率で示した。

#### 4. 統計処理

結果はすべて平均値で示した。対照群との有意差検定は、ラット結膜浮腫の実験ではDunnett's testにより、前房穿刺、レーザー照射の実験においては、対照とした反対眼とのstudent's t-testで行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

### III 結果

実験I：家兎虹彩毛様体PGs生合成阻害作用

家兎虹彩毛様体でのPGs生合成に対して、BFは濃度に依存した阻害作用を示した。BF、IMおよびPPFの50%阻害濃度( $IC_{50}$ )はそれぞれ1.1、4.2および11.9  $\mu\text{M}$ で、BFはIMより3.8倍、PPFより10.9倍強力であった(図2)。

実験II：ラット急性結膜浮腫に対する抑制効果

アラキドン酸注射による対照群の結膜浮腫の重量は74.8 mgであった。BFは結膜浮腫を0.02~0.1%までは濃度に依存して抑制し、0.1%濃度の抑制率は44%であった。PPFおよびDMも濃度に依存した抑制効果を示し、0.1%濃度における抑制率はそれぞれ40および31%であった(図3)。

示し、0.1%濃度における抑制率はそれぞれ40および31%であった(図3)。

カラゲニン注射による対照群の結膜浮腫の重量は97.3 mgであった。BFは結膜浮腫を有意に抑制し、0.05、0.1および0.2%の効果はほぼ同等で、抑制率は45%であった。PPFは濃度に依存した抑制効果を示し、0.1%濃度における抑制率は31%であった。DMは、0.02と0.1%ともほぼ同等の効果を示し、抑制率は約45%であった(図4)。

実験III：家兎前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果

対照群の房水蛋白濃度は前房穿刺30分後で25 mg/mlと最大に達し、それ以降減少し3時間後には約7 mg/mlとなった(図5)。

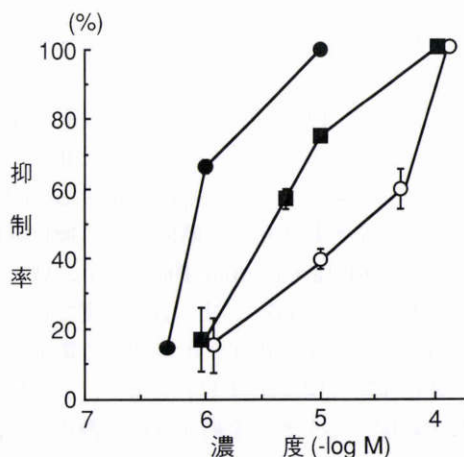


図2 家兎虹彩毛様体での prostaglandin 生合成に対する bromfenac sodium (黒丸), pranoprofen (白丸) および indomethacin (黒四角) の阻害作用。値は平均値±標準誤差 (n=4) を示す。

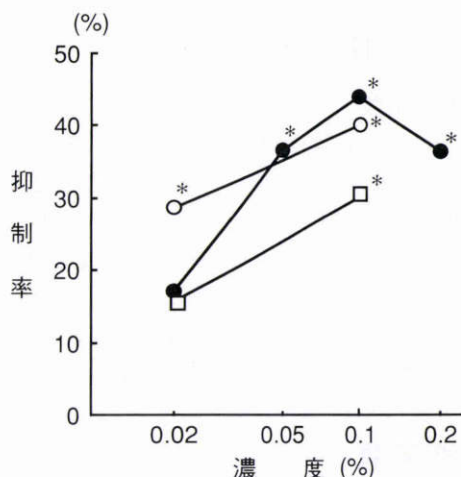


図3 ラットアラキドン酸結膜浮腫に対する bromfenac sodium (黒丸), pranoprofen (白丸) および dexamethasone (白四角) の抑制効果。値は平均値 (n=8) を示す。対照群との有意差: \*;  $p < 0.01$ 。

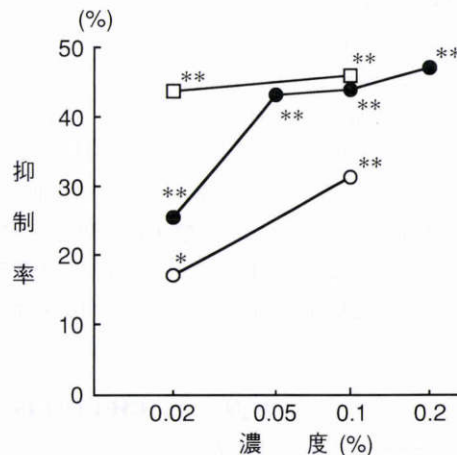


図4 ラットカラゲニン結膜浮腫に対する bromfenac sodium (黒丸), pranoprofen (白丸) および dexamethasone (白四角) の抑制効果。値は平均値 (n=10) を示す。対照群との有意差: \*;  $p < 0.05$ , \*\*;  $p < 0.01$ 。

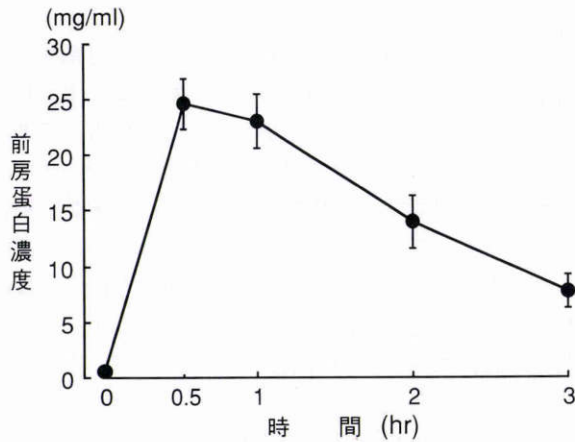


図5 家兎前房穿刺後の房水蛋白濃度の推移。値は平均値±標準誤差 (n=10) を示す。

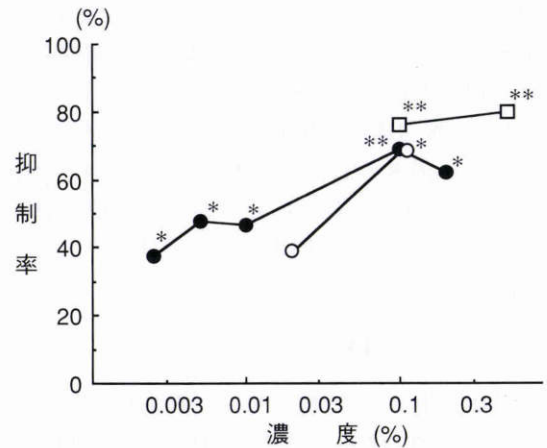


図7 家兎前房穿刺5分後の縮腫に対する bromfenac sodium (黒丸), pranoprofen (白丸) および indomethacin (白四角) の抑制効果。値は平均値±標準誤差 (n=10) を示す。対照群との有意差: \*; p<0.01, \*\*; p<0.001。

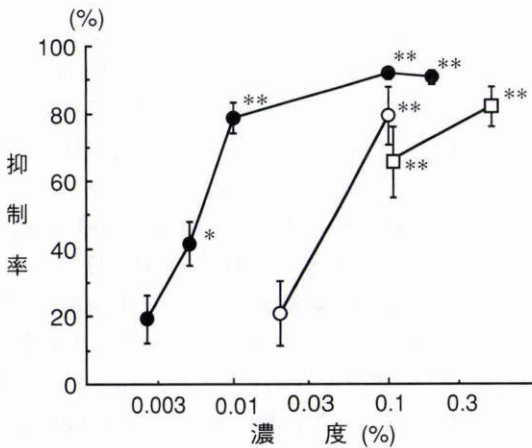


図6 家兎前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対する bromfenac sodium (黒丸), pranoprofen (白丸) および indomethacin (白四角) の抑制効果。値は平均値±標準誤差 (n=10) を示す。対照群との有意差: \*; p<0.01, \*\*; p<0.001。

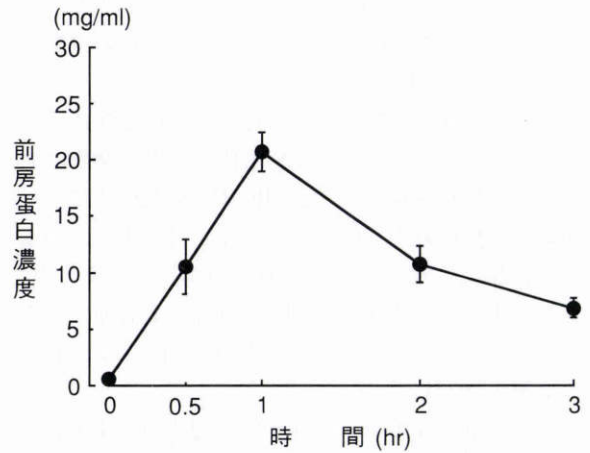


図8 家兎虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度の推移。値は平均値±標準誤差 (n=6) を示す。

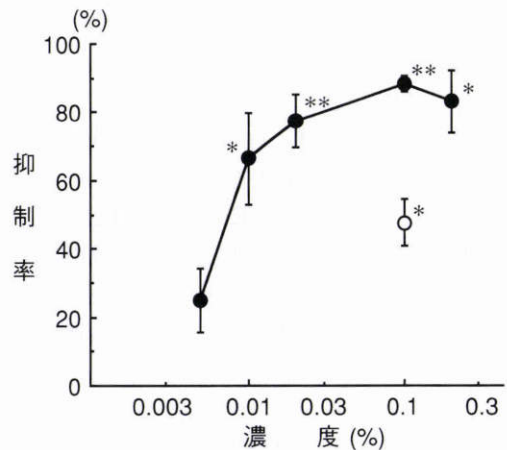


図9 家兎虹彩レーザー照射後の房水蛋白増加に対する bromfenac sodium (黒丸) および pranoprofen (白丸) の抑制効果。値は平均値±標準誤差 (n=6) を示す。対照群との有意差: \*; p<0.01, \*\*; p<0.001。

BFは房水蛋白濃度の増加を濃度依存的に抑制し、0.005%以上の濃度で有意な効果が認められ、0.1%以上の濃度ではほぼ完全に抑制した。PPFは、0.1%濃度では抑制率80%で有意な効果を示したが、0.02%では有意な効果は認められなかった。IMでは0.1、0.5%ともに有意な抑制効果を示し、抑制率はそれぞれ66および82%であった。BFの50%有効濃度(ED<sub>50</sub>)は0.0054%で、PPFより8.1倍、IMより4.1倍以上強い効果を示した(図6)。

BFは前房穿刺後5分の縮腫を0.1%まで濃度依存的に抑制し、0.1%濃度の抑制率は69%であった。PPFは、0.1%濃度では抑制率69%で有意な効果を示したが、0.02%では有意な効果は認められなかった。IMでは0.1、0.5%ともにほぼ同じ抑制効果を示し、抑制率は76~80%であった(図7)。

実験IV: 家兎虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果

対照群の房水蛋白濃度は虹彩レーザー照射後1時間で21 mg/mlと最大に達し、それ以降減少し3時間後には約7 mg/mlとなった(図8)。

BFは房水蛋白濃度の増加を濃度依存的に抑制し、0.01%以上の濃度で有意な効果が認められた。BFは0.1%以上の濃度でほぼ完全に抑制し、ED<sub>50</sub>値は約0.009%であった。0.1% PPFの抑制率は48%であった(図9)。

#### IV 考 按

PGsは実験的および臨床的にも眼炎症に関与するmediatorの一つであることが知られている<sup>13)</sup>。PGs生合成阻害剤であるIM<sup>14)</sup>やフォスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害作用を示すステロイド性抗炎症剤<sup>15)</sup>が実験的眼炎症モデルや臨床におけるぶどう膜炎に対して有効であることが報告<sup>14)16)</sup>されている。非ステロイド性抗炎症剤BFは、ウシ精囊におけるPGs生合成阻害作用がIMより11倍強力であることから<sup>8)</sup>、PGsが関与する実験モデルを用いてBFの有効性を他の非ステロイド性抗炎症剤およびステロイド性抗炎症剤と比較した。

眼内でのPGsの主たる産生組織は虹彩毛様体であると考えられるので<sup>17)</sup>、家兎虹彩毛様体を用いた薬物のPGs生合成阻害作用を検討した。BFは虹彩毛様体においても精囊と同様に強力な阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>値は1.1 μMでウシ精囊でのIC<sub>50</sub>値0.77 μMとほぼ同じであった。その作用はIMより約4倍、PPFより約11倍強力であったので、*in vivo*実験での薬理効果が期待され、点眼投与での効果を検討した。

まず、実験炎症モデルの代表的な起炎剤であり、PGsの関与が考えられるアラキドン酸およびカラゲニンを用い、結膜注射により炎症を誘発するラット結膜浮腫モデルでBFの効果を検討した<sup>18)</sup>。アラキドン酸による結膜浮腫に対して、BFはPPFとほぼ同等の効果を示し、DMよりも強い効果を示した。一方、カラゲニンによる結膜浮腫に対しては、BFはDMと同等もしくはやや弱い効果を示し、PPFよりも強い効果を示した。したがって、BFはラット急性結膜炎において、PPFおよびDMと同等もしくはより強い効果を示した。

家兎への前房穿刺により、EタイプのPGが二次房水に高濃度認められる<sup>19)</sup>。家兎眼へのPGE<sub>2</sub>の眼内注入により眼圧上昇と血液房水柵の破壊による房水蛋白濃度の増加が起こる<sup>20)</sup>。また、PGsは家兎虹彩への機械的な刺激<sup>21)</sup>や虹彩へのレーザー照射<sup>22)</sup>により前房水中に認められる。そして、PGs生合成阻害剤が前房穿刺や虹彩へのレーザー照射後の房水蛋白濃度の増加を抑制することが報告<sup>23)</sup>されている。そこで、前眼部炎症における非ステロイド性抗炎症剤の薬効評価には、家兎を用いた前房穿刺、虹彩レーザー照射モデルを用いて検討した。

前眼部炎症の評価法としては、細隙灯顕微鏡で炎症状

態を観察するか、前房穿刺により採取した房水の蛋白濃度測定が行われている。しかしながら、細隙灯顕微鏡での観察は無侵襲で経時的測定が可能であるが、半定量的である。また、炎症症状の指標となる房水の蛋白濃度測定は定量的であるが、眼に侵襲を加えるため同一眼での反復測定が不可能で、経時変化を調べるには多数の動物を必要とする。近年、それらの欠点を補うため、前房フレア強度から房水蛋白濃度を非侵襲的な方法で定量的に測定することを目的にレーザーフレアセルメーターが開発され、その有用性が報告<sup>24)25)</sup>されている。本実験では、これらの特徴を持つレーザーフレアセルメーターを使用し、さらに薬剤の抑制効果の検討には経時的データからAUCを求めるのが妥当と考え評価した。

有色家兎の前房穿刺後の房水蛋白濃度は、前房穿刺30分後で25 mg/mlと最大に達し、それ以降減少し、3時間後には約7 mg/mlとなった。この時間推移は白色家兎での報告<sup>26)</sup>とほぼ同じであった。このような蛋白濃度上昇に対し、BFのED<sub>50</sub>値は0.0054%で、PPFより約8倍、IMより約4倍以上強い抑制効果を示した。BFのED<sub>50</sub>値0.0054%から前房水濃度の有効濃度を推測すると、眼内動態試験での結果からBFの前房水への移行率は1/1,700であるので、前房水でのBFの有効濃度は7.3 ng/mlとなる。これをモル濃度換算すれば0.02 μMとなり、実験IでのPGs生合成阻害作用のIC<sub>50</sub>値1.1 μMと比較して、かなり低濃度で有効であった。このように、BFは炎症や組織障害に大きく関係するcyclooxygenase系(cyclooxygenase-2)<sup>27)</sup>を強く抑制する可能性が推測された。

BFは前房穿刺後5分の縮瞳を有意に抑制したが、前房蛋白濃度増加に対する抑制効果ほど完全ではなく、PGs以外のmediator、例えば縮瞳反応を引き起こし、PGs生合成阻害剤ではその反応を抑制できないsubstance Pなどの関与<sup>28)</sup>が考えられる。

虹彩にレーザー照射を行うと房水蛋白濃度が増加するが<sup>22)</sup>、房水蛋白濃度の経時変化を報告したものはない。本結果では、房水蛋白濃度は照射後1時間で最大に達し、前房穿刺後の房水蛋白濃度の推移と比較すると、最大反応に達する時間は遅く、惹起方法の違いにより炎症反応の時間推移に差が認められた。この炎症に対して、BFは前房穿刺実験とほぼ同様の用量効果関係を示したが、PPFの効果は前房穿刺での効果ほど強くはなかった。このことから、BFはレーザーによる緑内障手術時の炎症反応に対しても有効であることが考えられる。

以上の結果から、BFは強力なPGs生合成阻害作用を有し、急性眼炎症モデルに対し点眼投与で強い抑制効果を示したことから、BFは点眼投与において結膜炎や術後炎症の治療に有効な薬剤と考えられる。

本論文の一部は第96回日本眼科学会で発表した。

## 文 献

- 1) 増田寛次郎：眼とプロスタグランディンズ。臨眼 31：747—757, 1977.
- 2) Srinivasan BD, Kulkarni PS：Inhibitors of the arachidonic acid cascade in the management of ocular inflammation. In: Bito LZ, et al (Eds): The Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids. Alan R. Liss, New York, 229—249, 1989.
- 3) Sawa M, Masuda K：Topical indomethacin in soft cataract aspiration. Jpn J Ophthalmol 20：514—519, 1976.
- 4) Mochizuki M, Sawa M, Masuda K：Topical indomethacin in intracapsular extraction of senile cataract. Jpn J Ophthalmol 21：215—226, 1977.
- 5) 北野周作, 越智常登, 内田幸男, 小暮文雄, 清水昊幸, 大原國俊, 他：術後炎症に対するプラノプロフェン (Y-8004) 点眼液の効果と至適濃度の検討。眼臨 79：85—91, 1985.
- 6) 北野周作, 内田幸男, 清水昊幸, 大原國俊, 松尾治亘, 阿部忠郎, 他：亜急性および慢性結膜炎に対する 0.1% Pranoprofen (Y-8004) 点眼液の臨床評価。眼臨 79：92—98, 1985.
- 7) 小林千博, 工藤正人, 沖坂重邦：非ステロイド性抗炎症剤ジクロフェナックナトリウム水溶性点眼剤の術後炎症に対する効果。眼臨 78：388—392, 1984.
- 8) Sancilio LF, Nolan JC, Wagner LE, Ward JW：The analgesic and anti-inflammatory activity and pharmacologic properties of bromfenac. Arzneim-Forsch/Drug Res 37：513—519, 1987.
- 9) Nolan JC, Wagner LE, Gathright CE, Stephens DJ, Sancilio LF：The topical anti-inflammatory and analgesic properties of bromfenac in rodents. Agents and Actions 25：77—85, 1988.
- 10) Bhattacharjee P, Eakins KE：Inhibition of prostaglandin synthetase systems in ocular tissues by indomethacin. Br J Pharmacol 50：227—230, 1974.
- 11) Vane JR：Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol 231：232—235, 1971.
- 12) 小河貴裕：前眼部炎症における抗炎症剤の定量的薬効評価法, 第12回眼薬理学会抄録, 千葉, 65—70, 1992.
- 13) Masuda K：Anti-inflammatory agents: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Sears ML (Ed): Pharmacology of the Eye. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 539—551, 1984.
- 14) Stjernschantz J：Prostaglandins, prostacyclin, thromboxane, and lipoxigenase products. In: Sears ML (Ed): Pharmacology of the Eye. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 312—329, 1984.
- 15) Flower RJ, Blackwell GJ：Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor which prevents prostaglandin generation. Nature 278：456—459, 1979.
- 16) Polansky JR, Weinreb RN：Anti-inflammatory agents: Steroids as anti-inflammatory agents. In: Sears ML (Ed): Pharmacology of the Eye. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 459—538, 1984.
- 17) Stjernschantz J：Autacoids and neuropeptides. In: Sears ML (Ed): Pharmacology of the Eye. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 311—365, 1984.
- 18) 小河貴裕, 小笠原朗子, 山本佑二郎：ラット実験的結膜炎に対する Pranoprofen 点眼液の抗炎症作用。眼紀 33：1244—1251, 1982.
- 19) Unger WG, Hammond BR, Cole DF：Disruption of the blood-aqueous barrier following paracentesis in the rabbit. Exp Eye Res 20：255—270, 1975.
- 20) Butler JM：Sensory and autonomic factors influencing the injury response of the rabbit eye. PhD Thesis, London University, 82—168, 1981.
- 21) Cole DF, Unger WG：Prostaglandins as mediators for the response of the eye to trauma. Exp Eye Res 17：357—368, 1973.
- 22) Unger WG, Cole DF, Bass MS：Prostaglandin and neurogenically mediated ocular response to laser irradiation of the rabbit iris. Exp Eye Res 25：209—220, 1977.
- 23) Neufeld AH, Jampol LM, Sears ML：Aspirin prevents the disruption of the blood-aqueous barrier of the rabbit eye. Nature 238：158—159, 1972.
- 24) Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H：New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous *in vivo*. Jpn J Ophthalmol 32：132—142, 1988.
- 25) 小河貴裕, 大原國俊, 清水昊幸：家兔房水総蛋白濃度とフォトンカウントの相関。日眼会誌 94：1001—1006, 1990.
- 26) Kulkarni PS：The role of endogenous eicosanoids in rabbit-intraocular inflammation. J Ocular Pharmacol 7：227—241, 1991.
- 27) Futaki N, Takahashi M, Yokoyama I, Arai S, Higuchi S, Otomo S：NS-398, a new anti-inflammatory agent selectively inhibits prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase (COX-2) activity *in vitro*. Prostaglandins 47：55—59, 1994.
- 28) Unger WG：Review: Mediation of the ocular response to injury. J Ocular Pharmacol 6：337—353, 1990.