

## 各種プロスタグランジンの血液網膜柵に及ぼす影響

小坂 敏哉

広島大学医学部眼科学教室

### 要 約

プロスタグランジン (PG) とその関連物質, およびエピネフリンを家兎の硝子体腔内に注入し, 血液網膜柵の変化を検眼鏡検査, 蛍光眼底造影検査, vitreous fluorophotometry (VFPM) を用いて検討した. さらに, horseradish peroxidase (HRP) を使用し, 血液網膜柵の変化を光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察した. PGE<sub>2</sub> 2.5 μg の硝子体腔内注入後, 網膜血管は拡張し, VFPM で硝子体フルオレセイン濃度が著明に上昇した. 一方, PGF<sub>2α</sub> 2.5 μg の硝子体腔内注入では検眼鏡, 蛍光眼底造影検査で異常はなかったが, VFPM で軽度に硝子体フルオレセイン濃度が上昇した. また, エピネフリン 0.625 mg の硝子体腔内注入後, 網膜血管の軽度の拡張があり, VFPM で

も軽度の硝子体フルオレセイン濃度の上昇があった. しかし, latanoprost (PhXA 41) 2.5 μg の硝子体腔内注入では, いずれの検査法でも異常はなかった. また, 形態学的にも PGE<sub>2</sub> 2.5 μg の硝子体腔内注入後に網膜の障害があったが, PhXA 41 2.5 μg の硝子体腔内注入では網膜は正常であった. PhXA 41 は PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> やエピネフリンに比べて, 血液網膜柵に対して安全である. (日眼会誌 99: 412-419, 1995)

キーワード: プロスタグランジン, 家兎, 血液網膜柵, Vitreous fluorophotometry, Horseradish peroxidase

## The Effects of Prostaglandins on the Blood-Retinal Barrier

Toshiya Kosaka

Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine

### Abstract

The effects of prostaglandin (PG), a novel PG-related compound, and epinephrine on the blood-retinal barrier (BRB) in the rabbit eye were examined by ophthalmoscopy, fundus photography, fluorescein angiography (FAG), vitreous fluorophotometry (VFPM), light and electron microscopy, and the horseradish peroxidase tracer. Intravitreal injection of PGE<sub>2</sub> produced retinal vasodilation and large increase in a vitreous fluorescein leakage in VFPM. Intravitreal injection of PGF<sub>2α</sub> produced a small increase in vitreous fluorescein leakage in VFPM, but no retinal vasodilation. Intravitreal injection of epinephrine produced retinal vasodilation and a small increase in vitreous

fluorescein leakage in VFPM. But intravitreal injection of latanoprost (PhXA41) produced no retinal vasodilation and no increase in vitreous fluorescein leakage in VFPM. After intravitreal injection of PGE<sub>2</sub>, morphological changes in the retina were found, but intravitreal injection of PhXA41 did not induce morphological changes in the BRB or the retina. PhXA41 was less destructive to the BRB and the retina than PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, and epinephrine. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 412-419, 1995)

Key words: Prostaglandin, Rabbit, Blood-retinal barrier, Vitreous fluorophotometry, Horseradish peroxidase

### I 緒 言

近年, 緑内障治療薬として期待されている物質にプロスタグランジン (PG) と, その関連物質がある. PG は点眼後, 強い眼圧下降作用を示す<sup>1)2)</sup>が, 起炎物質の1つ

であると考えられていた<sup>3)4)</sup>. その後, サブスタンス P<sup>5)</sup>やブラジキニン<sup>6)</sup>, ロイコトリエン<sup>7)</sup>も起炎物質の主体である可能性が報告されたが, PG 群が眼内炎症にどのように関係しているか詳細は現在でも不明である. このため, PG 群を緑内障治療薬として臨床応用をする場合, 眼内

別刷請求先: 734 広島県広島市南区霞 1-2-3 広島大学医学部眼科教室 小坂 敏哉

(平成6年9月22日受付, 平成6年12月1日改訂受理)

Reprint requests to: Toshiya Kosaka, M.D. Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima-ken 734, Japan

(Received September 22, 1994 and accepted in revised form December 1 1994)

組織、特に血液眼柵に及ぼす影響を検討することは不可欠である。著者は先に、有色家兎にPGとその関連物質を長期間点眼し、レーザーフレアセルメーターによる前房フレア値<sup>8)</sup>と毛様体突起の形態学的変化<sup>8)9)</sup>を検討し、PGとその関連物質の血液房水柵に及ぼす影響を報告した。今回、もう一つの血液眼柵である血液網膜柵に対する緑内障治療薬としてのPG群の影響を検討したので報告する。

## II 実験方法

### 1. 実験動物と薬剤

実験動物として、体重2.5~3.0 kgの健常有色家兎を使用した。使用薬剤として、PG系はlatanoprost (PhXA 41), PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>を用い、PG群と比較検討するためエピネフリンを使用した。PhXA 41は分子量432.58のPGF<sub>2α</sub>-isopropyl esterの誘導体で、13,14-dihydro-15(R)-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF<sub>2α</sub>-isopropyl esterで、Pharmacia (Sweden) から提供された。また、PGF<sub>2α</sub>とPGE<sub>2</sub>はフナコシ社製、エピネフリンはSigma社製のものを使用した。PGF<sub>2α</sub>とPGE<sub>2</sub>はエタノールで溶解し、分注した後にエタノールを蒸発させ、生理食塩液で溶解し、50 μg/mlの濃度になるように調整した。エピネフリンは生理食塩液に溶解し、1.25%になるように調整した。

### 2. 実験手技

1) Vitreous fluorophotometry (VFPM) による評価  
実験開始前に、ミドリンP®点眼液を有色家兎に点眼し、散瞳した後に細隙灯顕微鏡検査と眼底検査を行い、眼疾患がないことを確認した。0.4%塩酸オキシプロカイン(ベノキシール®)による点眼麻酔下に、手術用顕微鏡直視下で、片眼の角膜輪部の3 mm後極側の強膜から27 G針で硝子体腔内中央にゆっくりと試験薬剤50 μlを注入した。すなわち、試験薬剤の注入量はPGおよびPhXA 41は2.5 μgで、エピネフリンは0.625 mgである。また、他眼には同様の方法で同量の生理食塩液を注入し、対照とした。試験薬剤の硝子体腔内注入5時間後に、有色家兎の耳静脈から10%フルオレセインナトリウム溶液(フルオレサイト®, 日本アルコン社製)を、10 mg/kgの割合で静注した。一部の有色家兎では、静注前に眼底撮影を静注後に蛍光眼底造影を行った。VFPMは、Coherent社製Fluorotron Masterを使用した。フルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)静注後1時間の時点で、硝子体フルオレセイン濃度(測定間隔0.25 mm, 測定時間100 msec)を測定した。フルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)静注1時間後に耳静脈から約4 ml採血し、得られた血液を遠心分離(1,000 G, 10分間)した。血漿中の蛋白非結合フルオレセイン濃度(PUF)を測定するため、得られた血漿をCF 25セントリフロー(Amicon社)で限外濾過(800 G, 10分間)した後、濾

過液をpH 7.4のリン酸緩衝液で希釈した。希釈した濾過液中のPUFをFluorotron Masterに付属しているキュベットを用いて測定した。また、同様の方法で試験薬剤の硝子体腔内注入23時間後に耳静脈からフルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)を静注し、24時間後の硝子体フルオレセイン濃度を測定した。

### 2) 形態学的変化

試験薬剤の硝子体腔内注入6時間後および24時間後の家兎をペントバルビタールナトリウム(ネプタール®)で静脈麻酔した。前報<sup>8)9)</sup>と同様に、ヘパリン処理したポリエチレンチューブ(SP 10)を内、外上顎動脈分岐部に固定し、ポリエチレンチューブ挿入口から末梢側で外上顎動脈を結紮した。生理食塩液0.5 mlに溶解したhorseradish peroxidase (HRP, Sigma社, type II) 50 mgをチューブからゆっくり注入した後、眼球を摘出した。摘出眼球を毛様体扁平部で半割し、2%グルタルアルデヒドで固定した後、注意深く網脈絡膜組織を細切し、同固定液で再固定した。Karnovsky基質液<sup>10)</sup>で反応させた後、1%オスミウム酸で後固定した。薄切後、光学顕微鏡観察用にトリジンブルー染色、電子顕微鏡観察用には硝酸鉛の単染色を行い観察した。

## III 結果

### 1. 検眼鏡および蛍光眼底造影所見

PhXA 41, PGF<sub>2α</sub>の硝子体腔内注入5時間後および23時間後ともに、対照眼と比較して検眼鏡検査で眼底に異常はなく、蛍光眼底造影でも異常はなかった。エピネフリンの硝子体腔内注入5時間後では、軽度の視神経乳頭周囲の網膜血管の拡張がみられたが、蛍光眼底造影では拡張した網膜血管からの異常な蛍光色素の硝子体腔内への漏出はなかった。一方、PGE<sub>2</sub>の硝子体腔内注入眼では、視神経乳頭周囲の網膜血管は著明に拡張、蛇行しており、蛍光眼底造影でも硝子体腔内への軽度の蛍光色素の漏出があった(図1A~D)。しかし、エピネフリンおよびPGE<sub>2</sub>の硝子体腔内注入23時間後の観察では、網膜血管の拡張は軽度であった。

### 2. VFPMによる評価

PGE<sub>2</sub>の硝子体腔内注入眼では、注入6時間後の硝子体フルオレセイン濃度は56.1 ng/mlと著明に上昇したが、24時間後の硝子体フルオレセイン濃度は6時間後の約半分の硝子体フルオレセイン濃度に減少していた。また、PGF<sub>2α</sub>, エピネフリンの硝子体腔内注入眼では、6時間後、24時間後ともPGE<sub>2</sub>に比べ硝子体フルオレセイン濃度の上昇は軽度であった。一方、PhXA 41の硝子体腔内注入眼では、6時間後、24時間後ともに硝子体フルオレセイン濃度は対照眼と同じレベルであった(図2)。

### 3. 形態学的変化

#### 1) 対照眼

正常対照眼の網膜色素上皮は、所々脂肪滴を有してい

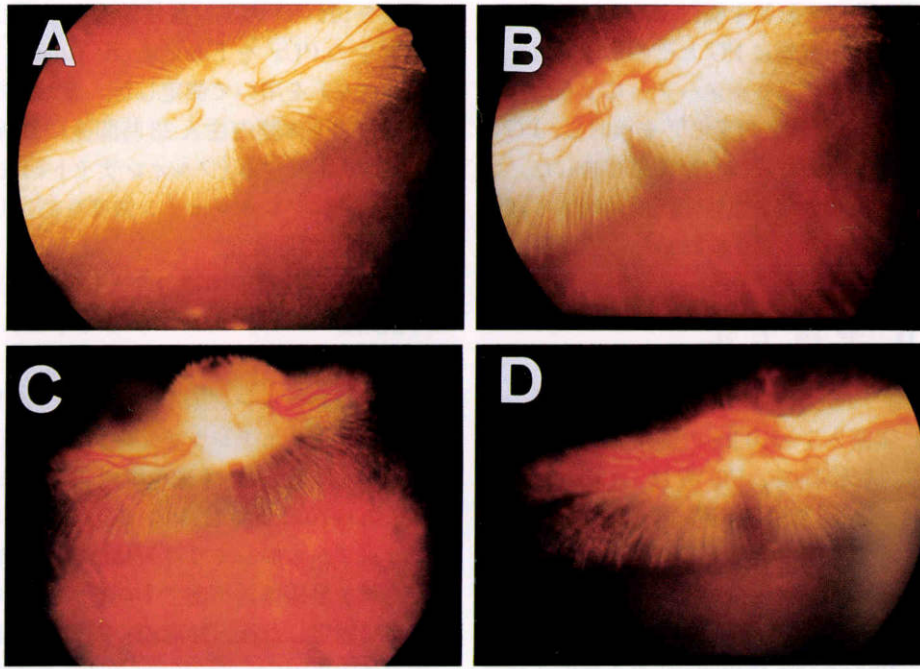


図1 各種プロスタグランジン (PG) およびエピネフリン硝子体腔内注入5時間後の眼底写真。  
A: 対照眼の眼底写真, B: latanoprost (PhXA 41) 硝子体腔内注入後の眼底写真, C: エピネフリン硝子体腔内注入後の眼底写真, D: PGE<sub>2</sub>硝子体腔内注入後の眼底写真

た。網膜色素上皮の先端部の表面には多数の微絨毛があり、視細胞外節まで先端を伸ばしていた。基底部では細胞質内に陥入した多数の基底陥入があった。細胞内小器官はよく発達しており、細胞質の先端側には視細胞の外節の先端由来と考えられる貪食胞や、針状、楕円状の多数のメラニン顆粒が観察された。また、視細胞外節は整然と配列しており、細胞色素上皮との接合は良好であった。内上顎動脈から注入されたHRPは有窓性の脈絡膜毛細血管を通過し、Bruch膜を通り、基底陥入を満たしていた。その後、網膜色素上皮細胞間隙を通過し、網膜色素上皮の先端部に存在する閉鎖結合で侵入を阻止されていた(図3A, 4)。

### 2) PhXA 41 硝子体腔内注入眼

光学顕微鏡で観察すると、硝子体腔内注入6時間後および24時間後ともに、網膜を構成する各層は対照眼と同様に形態学的な異常はなかった。電子顕微鏡による観察でも網膜の各層に形態学的な異常はなく、網膜色素上皮細胞の形態や細胞内小器官にも異常はなく、視細胞外節との接合も良好であった。注入されたHRPは、対照眼と同様に網膜色素上皮細胞間隙の先端部に存在する閉鎖結合で確実に止まっており、血液網膜柵の破綻を思わせる所見は何も認められなかった(図3B, 5)。

### 3) PGF<sub>2α</sub> 硝子体腔内注入眼

光学顕微鏡で観察すると、硝子体腔内注入6時間後および24時間後ともに、網膜を構成する各層に異常はなかった。電子顕微鏡での観察でも、対照眼と同様に注入されたHRPは網膜色素上皮細胞間隙の先端部に存在す

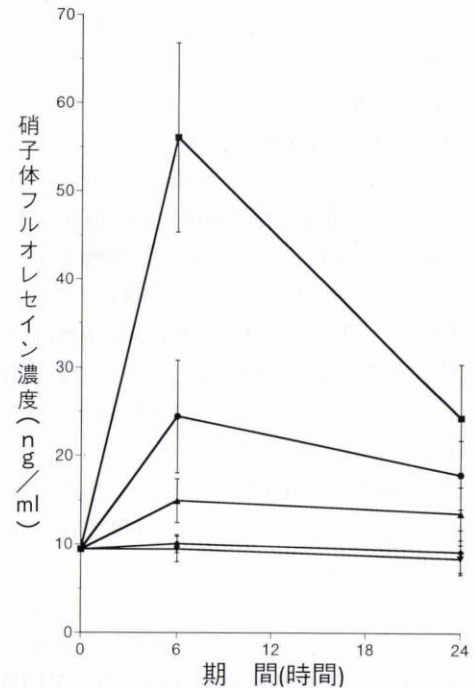


図2 各種PGおよびエピネフリン硝子体腔内注入後の硝子体フルオレセイン濃度。

黒四角: PGE<sub>2</sub>, 黒丸: エピネフリン, 黒三角: PGF<sub>2α</sub>, 黒菱形: PhXA 41, 黒逆三角: 対照(平均値±標準偏差)

る閉鎖結合で止まっていた。

### 4) PGE<sub>2</sub>硝子体腔内注入眼

光学顕微鏡で観察すると、網膜の各層には異常はな

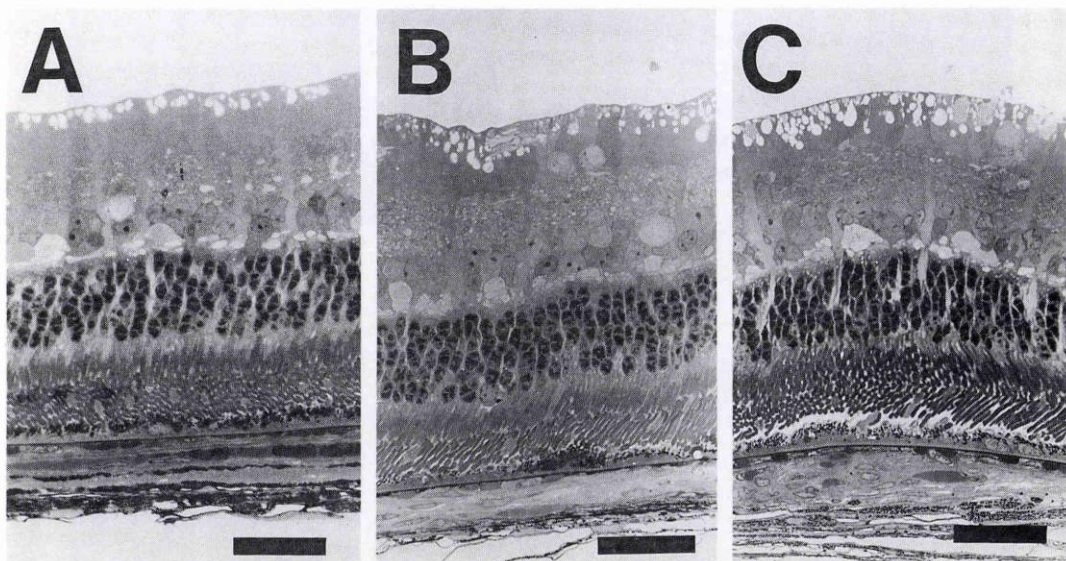


図3 各種PG硝子体腔内注入24時間後の網膜の光学顕微鏡(光顕)写真。  
 A: 対照眼の光顕写真。B: PhXA 41硝子体腔内注入眼の光顕写真。対照眼と比べ異常はない。C: PGE<sub>2</sub>硝子体腔内注入眼の光顕写真。網膜色素上皮層と視細胞外節との接合性が低下している。バーは40 μm

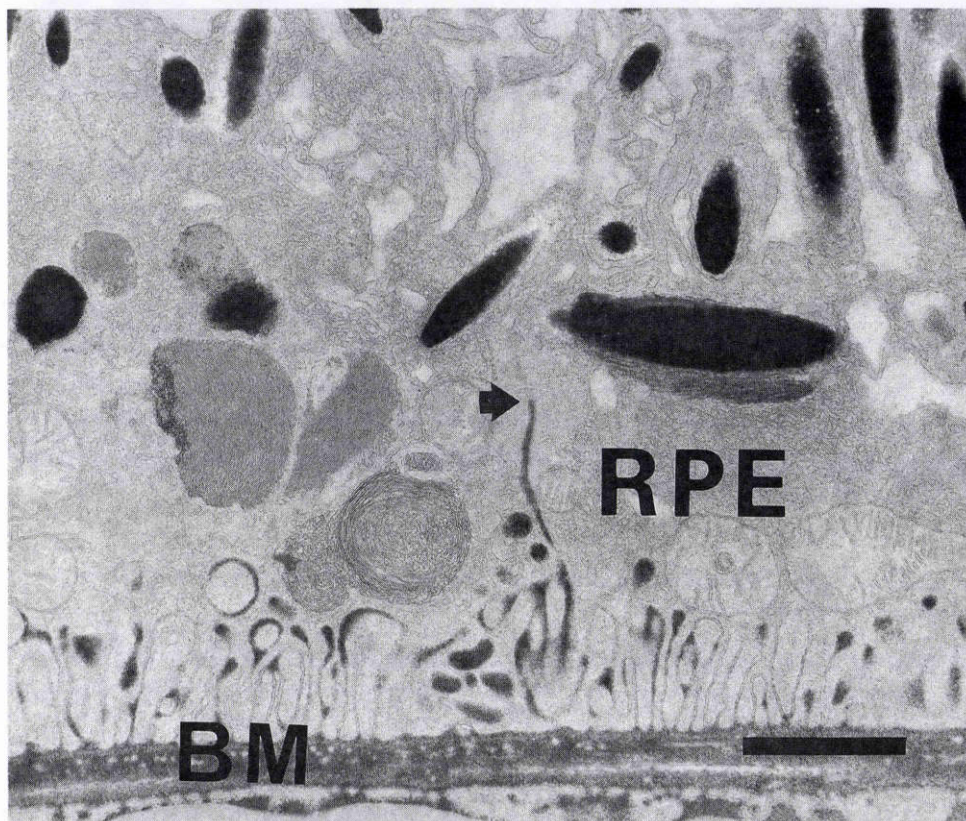


図4 対照眼の網膜色素上皮の電子顕微鏡(電顕)写真。  
 Horseradish peroxidase (HRP)は、有窓性の脈絡膜毛細血管を通過し、Bruch膜(BM)を通り基底陥入を満たしている。また、HRPは、網膜色素上皮(RPE)の細胞間隙に入り込んでいるが、その先端部に存在する閉鎖結合で止まっている(矢印)。バーは1.0 μm

かったが、網膜色素上皮層と視細胞の外節との接合性は整然とした像を示さず、何らかの異常を思わせた。電子顕微鏡で観察すると、HRPは網膜色素上皮細胞間隙の先端部の閉鎖結合で止まっていたが、網膜色素上皮細胞

質内にHRPを取り込んだ管状構造が多数出現していた。この管状構造は、網膜色素上皮細胞の基底部のみならず、頂部細胞質にもみられ、基底部にある場合には基底陥入に連続していることもあった。また、視細胞外節

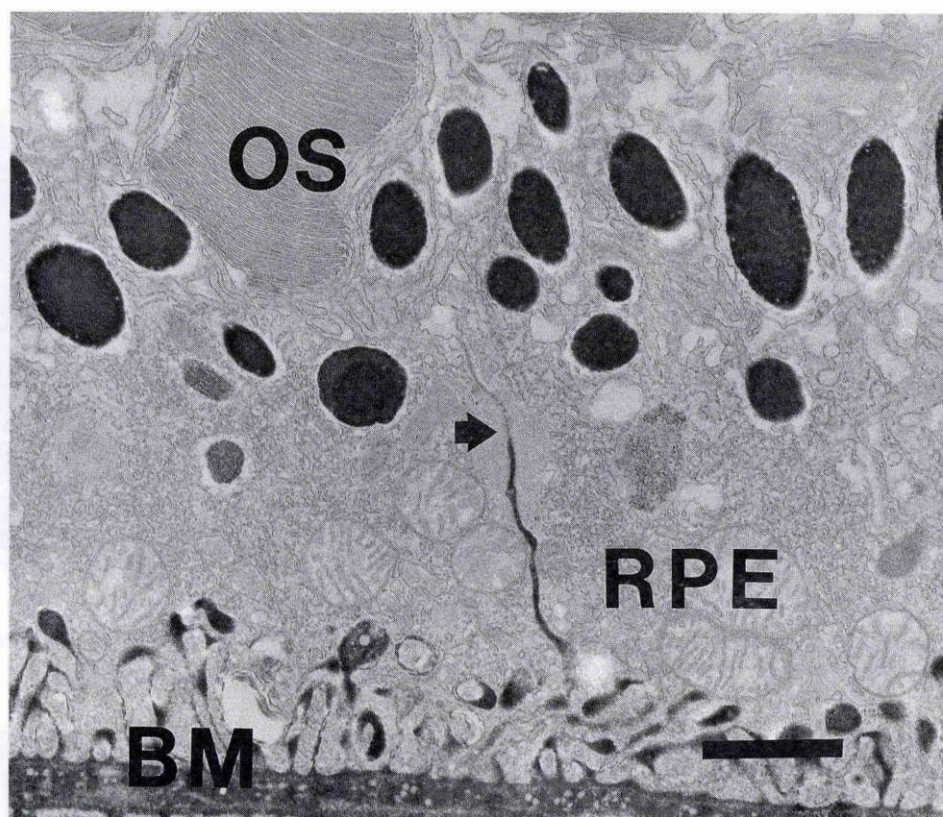


図5 PhXA 41 硝子体腔内注入 24 時間後の網膜色素上皮の電顕写真。

視細胞外節(OS)と網膜色素上皮の接合は良好で、網膜色素上皮の細胞内小器官にも異常はない。また、HRPは対照眼と同様に網膜色素上皮細胞間の閉鎖結合で止まっている(矢印)。バーは1.0  $\mu\text{m}$

の構造に部分的な乱れがみられ、網膜色素上皮細胞層との接合性が低下していた(図3C, 6)。これらの変化は、硝子体腔内注入 24 時間後のものが 6 時間後のものより著明にみられた。

#### IV 考 按

1977年にCamrasら<sup>11)</sup>がPGE<sub>2</sub>の点眼により家兎の眼圧が下降するのを報告して以来、PGは強い眼圧下降作用を持つ緑内障治療薬として期待されている。しかし、PGは眼内炎症に関係しているという報告<sup>34)</sup>もある。

Miyakeら<sup>12)13)</sup>は、アラキドン酸代謝のシクロキシゲナーゼ系を抑制する抗炎症剤が白内障手術後の類嚢胞黄斑浮腫の発生を抑制したと報告し、類嚢胞黄斑浮腫の発生にPGが関与していることを指摘した。また、白内障手術後の前房水中のPGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、PGE<sub>2</sub>が高値を示したため<sup>14)15)</sup>、PGや他のeicosanoidsが硝子体腔を通り網膜に広がり、血液網膜柵に障害を及ぼしたという仮説を立てている。渡辺ら<sup>16)</sup>は、PGE<sub>2</sub>を家兎眼の強膜内に注入し、特発性中心性脈絡膜症に類似した血液網膜柵障害を作製したと報告している。

緑内障治療薬であるエピネフリンを無水晶体眼に長期間点眼すると、黄斑症を生ずることはよく知られている<sup>17)</sup>。エピネフリン点眼後に前房水と硝子体中のPGE<sub>2</sub>

の濃度は上昇しており<sup>18)</sup>、エピネフリン点眼により前部ぶどう膜からPGEが遊出し、血液網膜柵に障害を引き起こしたのではないかと考えられた。Wallensteinら<sup>19)</sup>は、PGE<sub>1</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> を硝子体腔内に注入した後の網膜電図と視性誘発反応の変化を検討し、PGE<sub>1</sub>で網膜電図のb波の減弱が生じ、視性誘発反応のslow negative waveの振幅の減少が生じたとし、PGによる網膜障害を指摘している。一方、最近になって、サブスタンスP<sup>5)</sup>やロイコトリエン<sup>7)</sup>が炎症の本体である可能性が報告され、PGは炎症を惹起する化学物質を増強する働きを持つことが明らかになった<sup>20)</sup>。しかし、PGが眼内炎症にどのように関係しているか、その詳細は現在でも不明な点がある。また、PGを緑内障治療薬として臨床応用する場合、PGを無水晶体眼にも使用する可能性もあり、PGの血液網膜柵に及ぼす影響を検討することは必要不可欠である。今回、使用したPGの濃度は臨床応用が期待されている濃度<sup>21)</sup>を参考にした。また、PGとの比較のため使用したエピネフリンの濃度は、本邦において臨床で緑内障治療薬として使用されている濃度を用いた。Peymanら<sup>22)</sup>は、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、PGE<sub>2</sub>の硝子体腔内注入で網膜出血、網膜血管の閉塞、網膜剝離が生じたと報告した。今回の実験では、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> は対照眼と比べ変化はなかったが、PGE<sub>2</sub>で網膜血管の拡張があり、蛍光眼底造影でも硝子体腔内への螢

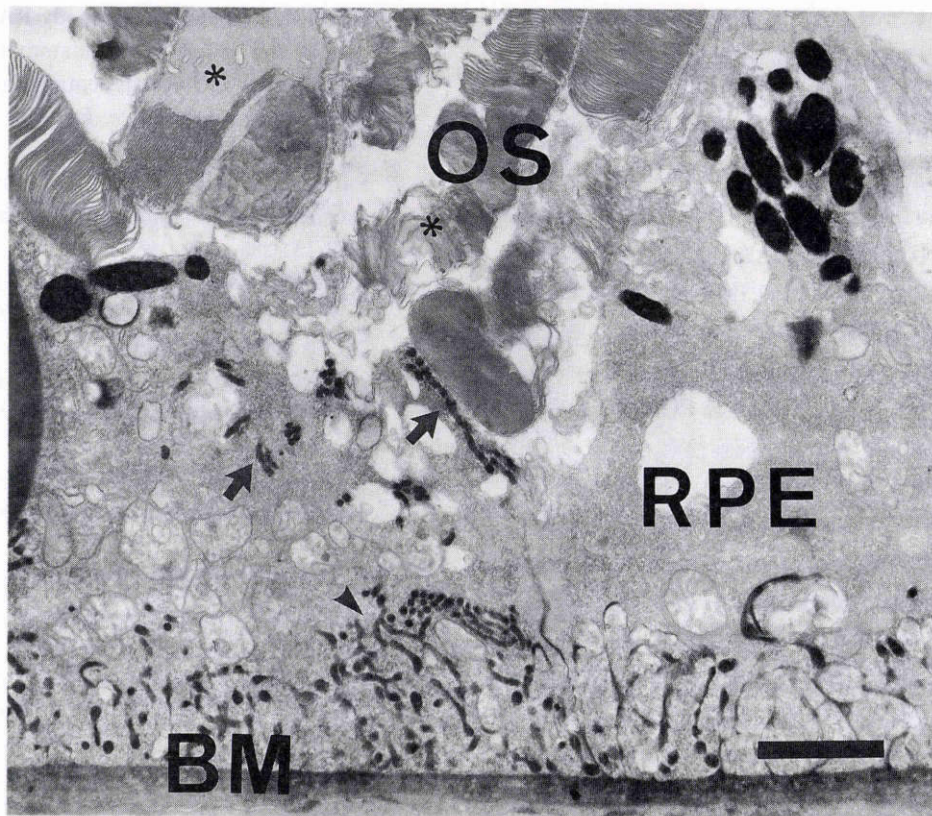


図6 PGE<sub>2</sub>硝子体腔内注入24時間後の網膜色素上皮の電顕写真。

視細胞外節(OS)の構造に部分的な乱れ(\*印)があり、網膜色素上皮との接合性は低下している。網膜色素上皮細胞質内にHRPを取り込んだ管状構造(矢印)があり、一部は基底陥入に連続している(矢じり)。バーは1.0 μm

光色素の漏出があった。一方、PhXA 41では検眼鏡でも蛍光眼底造影でも異常はなく、PhXA 41は今回の実験に使用した濃度では安全であると考えられる。Bitoら<sup>23)</sup>は、家兎眼ではPGE<sub>1</sub>の硝子体腔からの半減期は3時間で、PGは毛様体と血液網膜柵を通して排出されると報告している。このため、今回の実験ではVFPMはPGの硝子体腔内注入6時間後と24時間後に行った。また、血液網膜柵の障害の程度を最も反映するF'<sub>(60,3)</sub>値<sup>24)25)</sup>(網膜から3mm前方への、ベースライン補正した60分後の硝子体フルオレセイン濃度)を評価の対象とした。フルオレセイン静注後に、硝子体腔内に漏出するフルオレセイン量は蛋白非結合フルオレセイン濃度に影響される<sup>24)25)</sup>。フルオレセインの蛋白結合率は個体間でかなりばらつきがあるため<sup>24)</sup>、今回はCF 25 セントリフロー<sup>26)</sup>を使用し、限外濾過により除蛋白後の値を測定した。また、蛋白非結合フルオレセイン濃度測定のための採血は一時点のみで実用上は十分と報告<sup>26)</sup>されているため、今回はフルオレセイン静注1時間後の血漿蛋白非結合フルオレセイン濃度(P値)<sup>26)</sup>を測定した。対照眼においてフルオレセイン静注後のF'<sub>(60,3)</sub>値は血漿蛋白非結合フルオレセイン濃度にほぼ比例したため、血漿フルオレセイン濃度の違いによる誤差を補正する目的で、藤武ら<sup>27)</sup>の方

法に準じてP値の平均値(Pm値)を求め、個々のF'<sub>(60,3)</sub>値にPm/Pを乗じた値を最終的な硝子体フルオレセイン濃度とした。

PGE<sub>2</sub>の硝子体腔内注入6時間値のVFPMでは、強い硝子体フルオレセイン濃度の上昇があった。24時間後の硝子体フルオレセイン濃度は6時間値の約半分に減少していた。また、PGF<sub>2α</sub>およびエピネフリンの硝子体腔内注入後のVFPMでは、硝子体フルオレセイン濃度の上昇は軽度であった。Senら<sup>28)</sup>は、各種のadenylate cyclase系の刺激活性を持つ試験薬の硝子体腔内注入後のVFPMを行い、PGE<sub>2</sub>は過去の報告<sup>22)</sup>より極めて少ない0.33 μgでも血液網膜柵を障害させるとしている。今回の結果ではSenら<sup>28)</sup>の報告を裏付ける結果であった。しかし、PhXA 41の硝子体腔内注入では硝子体フルオレセイン濃度は上昇せず、エピネフリンと比較しても血液網膜柵への毒性は少ないと考えられた。

PGの血液網膜柵への障害を形態学的に検討した報告も幾つかある<sup>29)30)</sup>。増永<sup>29)</sup>は、100~1,000 μgのPGE<sub>2</sub>を硝子体腔内および上脈絡膜腔内に注入したところ、基底陥入の拡大や網膜色素上皮細胞間の閉鎖結合の離解が生じたと報告している。塚原ら<sup>30)</sup>は、10~100 μgのPGE<sub>1</sub>、PGF<sub>2α</sub>を結膜下注射すると視細胞外節の消失や空胞化、

色素上皮細胞のミトコンドリアの膨化, 円形化が生じたと報告している。しかし, 緑内障点眼薬として点眼されたPGは硝子体腔を経て拡散し網膜に達する。この経路を考えると, 過去の実験は使用したPGの濃度が極めて濃く, 結膜や上脈絡膜を経た投与方法にも問題がある。今回の実験では, PGE<sub>2</sub>の硝子体腔内注入でHRPは基底陥入と連続した管状構造に取り込まれていたが, 網膜色素上皮の細胞間隙の側面先端部の閉鎖結合で止まり, より硝子体側への侵入は阻止されていた。しかし, 視細胞外節の構造の乱れや, 網膜色素上皮層と視細胞外節との接合性の低下があった。このことから, PGE<sub>2</sub>のこの程度の量では増永<sup>29)</sup>が報告したような網膜色素上皮層の閉鎖結合の離解は生じないと考える。しかし, PGE<sub>2</sub>の硝子体腔内注入で視細胞外節の構造の乱れ, 網膜色素上皮層と視細胞外節の接合性の低下があったことは, PGE<sub>2</sub>の場合には少量の投与でも網膜組織に障害を及ぼす可能性を示している。一方, PGF<sub>2α</sub>の硝子体腔内注入眼で, VFPMで硝子体フルオレセイン濃度は上昇したが, HRPを使用した形態学的観察では変化がみられなかった。これは, フルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)は分子量332.3, 分子径5~10Åで, これに対しHRPは分子量40,000, 分子径20~40Åであるため, その分子量, 分子径の差により血液網膜柵に対する性格が若干異なっているためと考えられる。しかし, PhXA 41の硝子体腔内注入では検眼鏡検査, 蛍光眼底造影, VFPM, HRPを使用した形態学的検査のいずれの検査方法でも異常がみられなかったことは, 血液網膜柵を含めた網膜組織に対して機能的にも形態学的にも安全であると考えられる。

終わりに, ご校閲頂いた調枝寛治教授に深謝いたします。また, ご指導頂いた三嶋 弘助教授, ならびにご助言頂いた広島大学医学部解剖学第二講座の片岡勝子教授, および教室の木内良明先生にお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 三嶋 弘, 古本淳士, 保手浜靖之: 緑内障の新薬, あたらしい眼科 9: 743-752, 1992.
- 2) 三嶋 弘, 保手浜靖之: プロスタグランジンおよびその関連薬, 増田寛次郎(編): 眼科学大系, 3B, 眼薬物療法, 中山書店, 東京, 217-229, 1993.
- 3) Miller JD, Eakins KE, Atwal M: The release of PGE<sub>2</sub>-like activity into aqueous humor after paracentesis and its prevention by aspirin. Invest Ophthalmol Vis Sci 12: 939-942, 1973.
- 4) Paterson CA, Pfister RR: Prostaglandin-like activity in the aqueous humor following alkali burns. Invest Ophthalmol Vis Sci 14: 177-183, 1975.
- 5) Unger WG: Mediation of the ocular response to injury and irritation: Peptides versus prostaglandins. In: Bito LZ, et al (Eds): The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids. Alan R Liss, Inc, New York, 293-328, 1989.
- 6) Bito LZ, Nichols RR, Baroddy RA: A comparison of the mitotic and inflammatory effects of biologically active polypeptides and prostaglandin E<sub>2</sub> on the rabbit eye. Exp Eye Res 34: 325-337, 1982.
- 7) Salmon JA, Higgs GA: Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. Br Med Bull 43: 285-296, 1987.
- 8) 小坂敏哉: 各種プロスタグランジン長期間点眼後の前房蛋白濃度と家兎毛様体の形態学的変化. 日眼会誌 98: 435-442, 1994.
- 9) 小坂敏哉: 各種プロスタグランジン長期間点眼後の家兎毛様体の形態学的変化—毛様体突起虹彩部の変化. 広大医誌 42: 197-205, 1994.
- 10) Karnovsky MJ: The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. J Cell Biol 35: 213-236, 1967.
- 11) Camras CB, Bito LZ, Eakins KE: Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 16: 1125-1134, 1977.
- 12) Miyake K: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I), a preliminary report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 203: 81-88, 1977.
- 13) Mishima H, Masuda K, Miyake K: The putative role of prostaglandins in cystoid macular edema. In: Bito LZ, et al (Eds): The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids. Alan R Liss, Inc, New York, 251-264, 1989.
- 14) Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I, Ozawa T: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (III), radioimmunoassay measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens extraction procedures. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 209: 83-88, 1978.
- 15) Miyake K, Sakamura S, Miura H: Long-term follow up study on prevention of aphakic cystoid macular oedema by topical indomethacin. Br J Ophthalmol 64: 324-328, 1980.
- 16) 渡辺誠一, 大槻 潔: プロスタグランジンE<sub>2</sub>による実験的網脈絡膜症. 日眼会誌 83: 190-199, 1979.
- 17) Kolker AE, Becker B: Epinephrine maculopathy. Arch Ophthalmol 79: 552-562, 1968.
- 18) Miyake K, Shirasawa E, Hikita M, Miyake Y, Kuratomi R: Synthesis of prostaglandin E in rabbit eyes with topically applied epinephrine. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 332-334, 1988.
- 19) Wallenstein MC, Bito LZ: The effects of intravitreally injected prostaglandin E<sub>1</sub> on retinal function and their enhancement by a prostaglandin-transport inhibitor. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 795-799, 1978.
- 20) 鹿取 信: プロスタグランジンと臨床, 炎症におけるプロスタグランジンの役割. 現代医療 9: 209-217, 1977.

- 21) **Hotehama Y, Mishima HK**: Clinical efficacy of PhXA34 and PhXA41, two novel prostaglandin F<sub>2α</sub>-isopropyl ester analogues for glaucoma treatment. *Jpn J Ophthalmol* 37: 256—269, 1993.
- 22) **Peyman GA, Bennett TO, Vlichek J**: Effects of intravitreal prostaglandins on retinal vasculature. *Ann Ophthalmol* 7: 279—288, 1975.
- 23) **Bito LZ, Wallenstein MC**: Transport of prostaglandins across the blood-brain and blood-aqueous barriers and the physiological significance of these absorptive transport processes. *Exp Eye Res* 25: 229—243, 1977.
- 24) **吉田晃敏, 小島 満**: Vitreous fluorophotometry 値の血漿内タンパク非結合フルオレスセイン濃度動態を用いた補正法, (1) 1時間値までの簡便補正法. *臨眼* 38: 1287—1291, 1984.
- 25) **吉田晃敏, 奈良諭一, 小島 満**: Vitreo-Retino-Ciliary Barrier の研究. 7. Vitreous Fluorophotometry における硝子体値の補正法に関する研究. *日眼会誌* 90: 737—740, 1986.
- 26) **新家 真, 松元 俊**: 静注後フルオレスセインの血漿内動態の解析及び血液房水柵透過性の算出. *日眼会誌* 87: 403—409, 1983.
- 27) **藤武俊治, 三嶋 弘, 渡辺道夫, 調枝寛治**: 対網膜剝離術後の Vitreous Fluorophotometry. *眼紀* 35: 792—797, 1984.
- 28) **Sen HA, Campochiaro PA**: Stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation causes breakdown of the blood-retinal barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 2006—2010, 1991.
- 29) **増永純子**: Prostaglandin の血液眼組織柵に及ぼす影響に関する電子顕微鏡的研究. 第2報. 血液網膜柵. *日眼会誌* 84: 1746—1758, 1980.
- 30) **塚原重雄, 甲田尚也**: プロスタグランジンの眼内柵におよぼす影響について. 第2報. 血液網膜柵. *日眼会誌* 81: 193—198, 1977.