

イソプロピル ウノプロストン点眼の人眼眼底末梢循環に及ぼす影響 —レーザーSpeckル法による検討—

小嶋 祥太¹⁾, 杉山 哲也¹⁾, 東 郁郎¹⁾, 小西 直樹²⁾, 藤居 仁²⁾

¹⁾大阪医科大学眼科学教室, ²⁾九州工業大学情報工学部

要 約

0.12% イソプロピル ウノプロストン(レスキュラ®: 以下, ウノプロストン)点眼のヒト視神経乳頭・脈絡膜-網膜循環に及ぼす影響をレーザーSpeckル法によって検討した. 対象は正常者9名で, 測定部位は視神経乳頭耳側の表在血管のみえない部位および乳頭と黄斑部の中間地点の脈絡膜-網膜とした. 両眼に基剤を各30 μ l点眼し, 90分毎に6時間後までレーザーSpeckル法によって血流速度の指標である normalized blur (NB) 値(0.125秒間隔で5心拍分測定した平均値), 眼圧, 血圧, 脈拍を測定した(対照). 別の日に1眼にウノプロストンを, 僚眼に基剤を点眼し同様に測定した(処置眼, 非処置眼). 点眼は二重盲検法で施行した. 視神経乳頭 NB 値は有意な増加

を認めなかった. 脈絡膜-網膜 NB 値は, 処置眼では3時間後(平均8%)と4.5時間後(平均11%)に対照と比べ有意に増加した. 眼圧は, 処置眼では対照と比較して1.5時間後から4.5時間後にかけて有意に下降した. 血圧・脈拍は有意な変化を認めなかった. これらの結果から, ウノプロストン点眼は人眼において脈絡膜-網膜循環を増加させる可能性が示唆された. (日眼会誌 101: 605-610, 1997)

キーワード: イソプロピル ウノプロストン, レーザーSpeckル法, 視神経乳頭末梢循環, 脈絡膜-網膜循環, 人眼

Effect of Topically Applied Isopropyl Unoprostone on Microcirculation in the Human Ocular Fundus Evaluated with a Laser Speckle Microcirculation Analyser

Shota Kojima¹⁾, Tetsuya Sugiyama¹⁾, Ikuo Azuma¹⁾

Naoki Konishi²⁾ and Hitoshi Fujii²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

²⁾Department of Computer Science and Electronics, Kyusyu Institute of Technology

Abstract

The effect of topically applied 0.12% isopropyl unoprostone (unoprostone, Rescula®) on the circulation of optic nerve head (ONH) and choroid-retina was studied using a laser speckle tissue circulation analyser in 9 normal human eyes. Normalized blur (NB), a quantitative index of blood flow velocity, was measured every 0.125 sec and averaged over 5 pulses in the temporal site of ONH free of surface vessels and in the middle site of the choroid-retina between ONH and macula. Intraocular pressure (IOP), blood pressure (BP), and pulse rate (PR) were also measured. On the first day, NB, IOP, BP, and PR were measured before and every 90 minutes for 6 hours after a 30 μ l instillation of placebo in

both eyes (control eyes). The measured values were used as controls. On the other day one week later, a 30 μ l instillation of unoprostone was performed in one randomly chosen eye and the placebo in the other eye (treated and untreated eye). The above parameters were measured as the first day in a double masked manner. In the control experiment, no significant change occurred in any parameter. After topical application of unoprostone, NB in ONH showed no significant change. NB in the choroid-retina significantly increased at 3 (8%) and 4.5 (11%) hours in the treated eyes compared with the control eyes. After topical application of unoprostone, the IOP significantly decreased at 1.5 and

別刷請求先: 569 大阪府高槻市大学町2-7 大阪医科大学眼科学教室 小嶋 祥太

(平成8年12月24日受付, 平成9年3月18日改訂受理)

Reprint requests to: Shota Kojima, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, 2-7, Daigakucho, Takatsuki-shi, Osaka-fu 569, Japan

(Received December 24, 1996 and accepted in revised form March 18, 1997)

4.5 hours in the treated eyes compared with the control eyes. BP and PR showed no significant change. These results suggest that instillation of unoprostone can increase blood flow in the choroid-retina in human eyes. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 605-610, 1997)

Key words: Isopropyl unoprostone, Laser speckle method, Capillary blood flow of optic nerve head, Choroid-retinal circulation, Human eye

I 緒 言

緑内障の発症・進行には眼内血流が関わっていることが近年指摘されており^{1)~9)},その治療薬の視神経乳頭における微小循環への影響が注目されている。

緑内障治療薬として臨床使用されている0.12% イソプロピル ウノプロストン(レスキュラ®:以下,ウノプロストン)は,その眼圧下降作用とともに眼内循環に対する作用も注目されている。例えば,超音波カラードップラー法による測定で人眼・網膜中心動脈や短後毛様動脈の血流速度増加¹⁰⁾が報告されている。また,家兎において眼局所投与により視神経乳頭や脈絡膜の組織血流量が増加するという報告^{11)~13)}がある。人眼においてもウノプロストンが視神経乳頭や脈絡膜の循環に影響を及ぼすことがあれば,治療薬としての応用の幅が広がる可能性がある。

しかし,ウノプロストンの人眼における視神経乳頭および脈絡膜循環に対する作用についての報告は,その組織血流測定が困難なこともあり,今のところみられない。一方,近年レーザースペックル法を利用して眼底末梢循環を非侵襲的,かつ二次元的に測定できる装置が開発され^{14)~18)},人眼への応用も可能となってきた¹⁸⁾¹⁹⁾。そこで今回我々は,ウノプロストン1回点眼の人眼視神経乳頭,脈絡膜-網膜循環に対する作用をレーザースペックル法により検討した。

II 対象・方法

本実験で用いたレーザースペックル眼底末梢循環解析の測定原理や測定方法はこれまで報告^{14)~18)}されているもので,半導体レーザー(波長808 nm)を装着した眼底カメラ(TRC-WT 3®,トプコン)とイメージセンサー(100×100画素,BASIS型,キャノン)とマイクロコンピュータで構成されている。Normalized blur(NB)値は,眼底からの散乱したレーザー光が干渉して形成されたスペックルパターンのぶれを表す値で,血流速度の指標となるものである。1画素当たりのNB値は以下のよう

$$NB = I \text{ mean} / D \text{ mean}$$

$$D \text{ mean} = 1/98 \sum_{k=1}^{98} | I \text{ mean} - I |$$

IとI meanはそれぞれ,イメージセンサー上のある1画素での1走査分の反射光量レベルとその98走査分の平均である。D meanは,I meanと各走査における反射光

量レベルとの偏差の,絶対値の98走査分の平均値である。なお,今回は画角45°で,測定部位は視神経乳頭耳側で表在血管のみえない部位,および乳頭と黄斑部の中間地点で網膜血管のみえない部位の脈絡膜-網膜とした。

対象は,全身の疾患および眼科的疾患を有さない単純近視を含む正常篤志者9名(全例男性,年齢33~60歳,平均45.3歳)18眼で,ミドリM®(参天製薬)による散瞳下でレーザースペックル眼底末梢循環解析機を用いて測定した。測定に際し,すべての測定対象者から同意を得て測定を実施した。実験は,1週間の間隔をあけて計2日行った。第1日目は,まず,ミドリM®(参天製薬)による両眼散瞳下で眼底写真を撮影して視神経乳頭および脈絡膜-網膜NB値の測定部位を記録した後に,点眼前および両眼に基剤を各30μl点眼後,90分毎に6時間後までNB値(0.125秒間隔で5心拍分測定した平均値),眼圧,血圧,脈拍数を測定し,これらを対照とした。第2日目は,同様に散瞳下で点眼前のNB値や他のパラメーターを測定した後,1眼に0.12%ウノプロストンを,僚眼に基剤を各30μl点眼して第1日目と同様の測定を行い,それぞれ処置眼,非処置眼とした。なお,点眼は二重盲検法で施行した。

眼圧の測定は,0.4%オキシプロカイン(ベノキシール®,参天製薬)の点眼およびフルオレセイン紙(フローレス試験紙,昭和薬品化工)の塗布後,Goldmann型圧平眼圧計を用いて行った。上腕動脈血圧および脈拍は,自動血圧計(HEM 705 CP, OMRON)により測定した。ここで,収縮期血圧をBP_s,拡張期血圧をBP_dとすると,平均血圧(BP_m)は

$$BP_m = BP_d + 1/3(BP_s - BP_d)$$

と算出できるので,これから眼灌流圧(OPP)を,眼圧(IOP)とBP_mから次のごとく計算した。

$$OPP = 2/3 BP_m - IOP$$

統計処理は,基剤点眼実験(対照)と薬剤点眼実験との間でpaired t-testを行い,危険率5%以下を有意差ありとした。また,危険率10%以下の場合は傾向ありとした。

III 結 果

結果は,NB値の初期値に対する比,すなわち相対的NB値をもって検討した。これは,NB値がもともと絶対値ではなく相対値であることに加え,被験者間の値のばらつきがやや大きかったためである。なお,NB値の初期値は,対照実験および点眼実験において,視神経乳頭NB

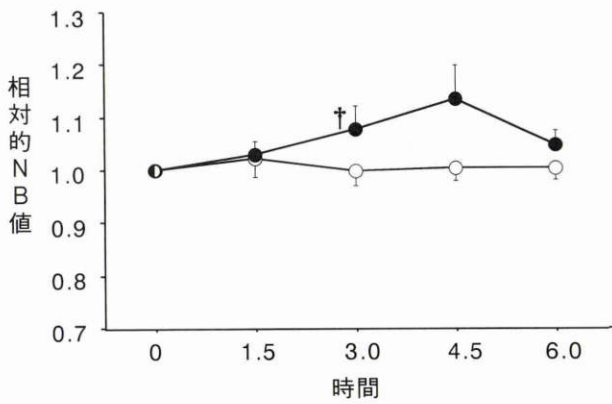


図1 ウノプロストン点眼による処置眼での視神経乳頭 normalized blur (NB) 値の変化.

●: ウノプロストン点眼時, ○: 基剤点眼時(対照). Y軸の相対的NB値は, 各時間でのNB値の初期値に対する比(以下同様). n=9, バーは標準誤差を示す(以下同様). †: p<0.1(対照との比較, paired t-test)

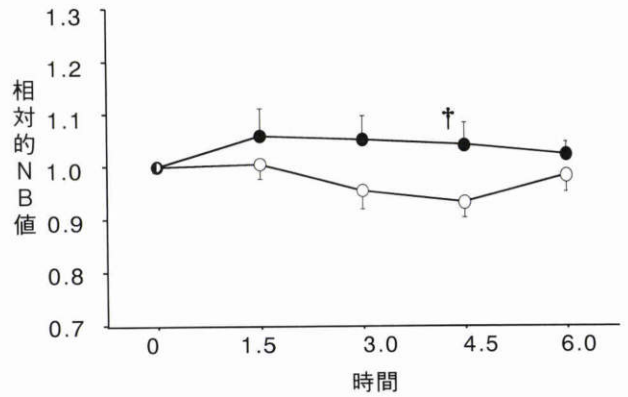


図4 ウノプロストン点眼による非処置眼での脈絡膜-網膜 NB 値の変化.

●: ウノプロストン点眼時, ○: 基剤点眼時(対照). n=9, †: p<0.1(対照との比較, paired t-test)

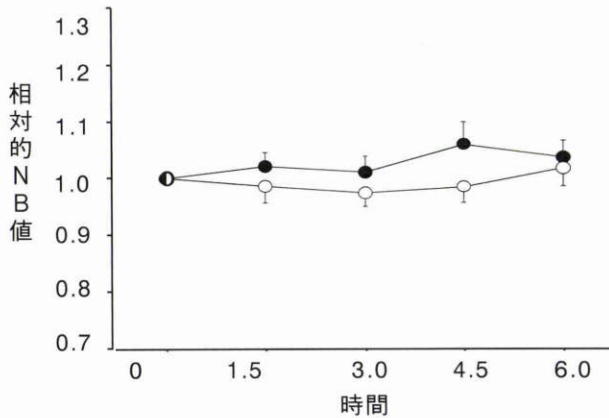


図2 ウノプロストン点眼による非処置眼での視神経乳頭 NB 値の変化.

●: ウノプロストン点眼時, ○: 基剤点眼時(対照). n=9.

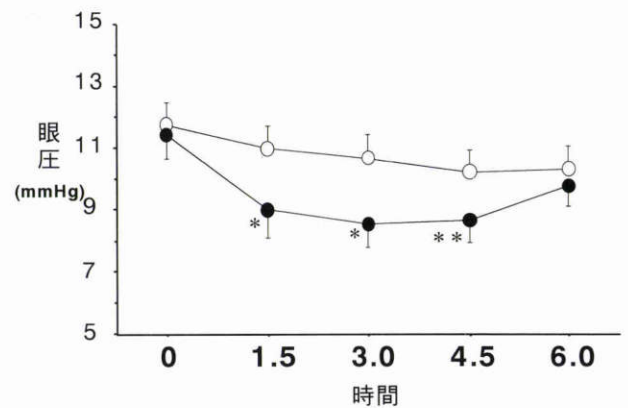


図5 ウノプロストン点眼による処置眼での眼圧変化.

●: ウノプロストン点眼時, ○: 基剤点眼時(対照). n=9, *: p<0.05, **: p<0.01(対照との比較, paired t-test)

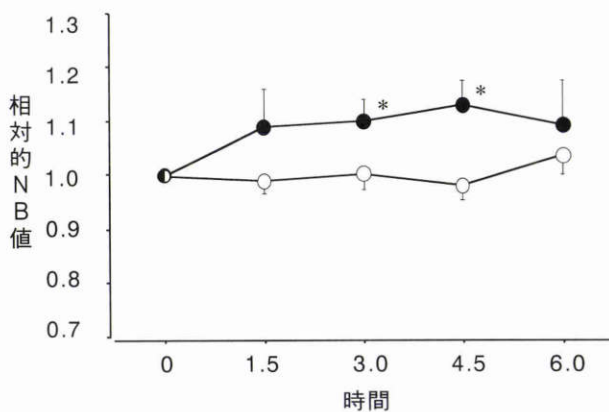


図3 ウノプロストン点眼による処置眼での脈絡膜-網膜 NB 値の変化.

●: ウノプロストン点眼時, ○: 基剤点眼時(対照). n=9, *: p<0.05(対照との比較, paired t-test)

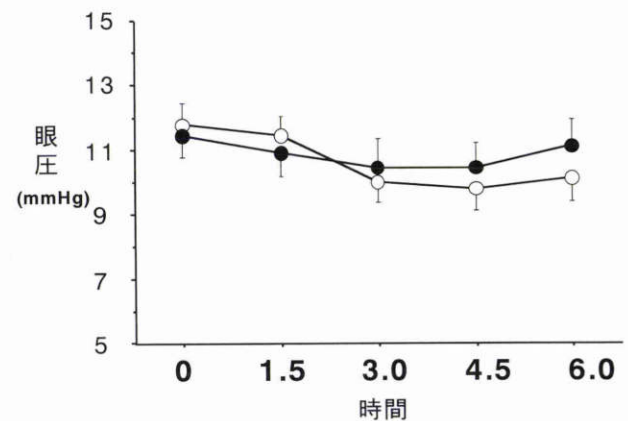


図6 ウノプロストン点眼による非処置眼での眼圧変化.

●: ウノプロストン点眼時, ○: 基剤点眼時(対照). n=9.

値がそれぞれ 6.06 ± 0.96 (平均値 \pm 標準偏差) と 5.62 ± 1.06 , 脈絡膜-網膜 NB 値がそれぞれ 6.16 ± 1.06 と 5.78 ± 1.46 であり, 対照実験と点眼実験の間に有意差はなかった (paired t-test).

視神経乳頭 NB 値は, 処置眼では点眼後 3 時間後にやや増加傾向を示したものの (図 1), 有意差はなかった. また, 非処置眼では増加傾向も特に認められなかった (図 2). 脈絡膜-網膜 NB 値は処置眼では対照に比べ, 3 時間後 (平均 8%) と 4.5 時間後 (平均 11%) に有意に増加した (図 3). しかし, 6 時間後では対照に対して増加は認められなくなった. 非処置眼では 4.5 時間後に増加傾向を認めたが, 有意差はなかった (図 4).

眼圧は, 処置眼では対照と比較して 1.5 時間後から 4.5 時間後に有意に下降した (図 5). 非処置眼では変化しなかった (図 6).

平均血圧・脈拍は対照および点眼前のいずれと比較しても有意差はなかった (表 1). ウノプロストン点眼側の眼灌流圧は, 点眼前値と比較して 1.5 時間後に 6.6% 有意に増加していたが, 対照との間において有意差はなかった (表 1). また, 点眼前値に対する眼灌流圧の変化率と視神経乳頭 NB 値の変化率の間にも有意な相関はみられなかった.

IV 考 按

ある種のプロスタグランジンには末梢血管拡張作用があることが報告²⁰⁾²¹⁾されていることから, 眼圧下降薬として現在臨床で使用されているプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 関連薬・ウノプロストンについても, 眼局所における組織血流への影響が検討されている. 杉山ら¹¹⁾¹²⁾は全身麻酔下で家兎への 0.06% ウノプロストン眼局所投与により, 投与側の視神経乳頭や脈絡膜の組織血流量が増加することを報告している. また, 小郷¹³⁾はやはり家兎において,

同濃度のウノプロストン点眼の影響を水素クリアランス法を用い, 局所麻酔下で検討しているが, ここでもウノプロストン点眼により点眼側の脈絡膜組織血流量が増加すると報告されている. さらに, この報告では血流量増加の機序として眼圧下降による眼灌流圧増加だけではその増加がすべて説明できないことを指摘し, それ以外の因子の関与について言及している.

人眼における視神経乳頭や脈絡膜組織血流の測定は非侵襲的な手技が必要であるため, 今回の我々の実験では近年開発された新しい微小循環測定法であるレーザースペックル法を用いて, ウノプロストン点眼による人眼での視神経乳頭や脈絡膜-網膜循環の変化を調べた. レーザースペックル法を用いた実験では, 人眼視神経乳頭末梢血流動態を十分な再現性で測定可能であることを述べた報告¹⁸⁾があり, 実際に交感神経作働薬点眼の人眼視神経乳頭末梢循環に対する影響も調べられている¹⁹⁾. これらから, 今回の我々の測定方法の妥当性も裏付けられる.

ウノプロストン点眼により視神経乳頭の相対的 NB 値は対照に比べて増加傾向を示したが, 有意差はなかった. 視神経乳頭の循環は autoregulation のため変化しにくいものと考えられるが, 家兎でのウノプロストン硝子体内投与による視神経乳頭血流増加の報告¹²⁾があり, 対象とする眼の循環状態によっては有意な増加も生じ得るのではないかと思われる.

ウノプロストン点眼により脈絡膜-網膜の相対的 NB 値が, 3 時間後と 4.5 時間後に対照に比べて有意に上昇したことから, ウノプロストンが正常人においても脈絡膜-網膜循環を増加させる可能性が示唆された. これは, 家兎での, 1 時間後から 3 時間後まで脈絡膜血流量が増加したという報告¹¹⁾や, 水素クリアランス法により 180 分後に最大 24.9% の脈絡膜血流量の増加を示したという報告¹³⁾と, 経時的变化や増加率は異なるものの, 同様の

表 1 各パラメータの変化

(a) 両眼に基剤点眼 (対照)					
	点眼前	1.5 時間	3 時間	4.5 時間	6 時間
平均血圧 (mmHg)	87.9 \pm 2.4	85.7 \pm 1.8	86.9 \pm 1.9	85.3 \pm 2.4	87.8 \pm 2.6
脈拍 (拍/分)	73 \pm 3	74 \pm 3	73 \pm 3	70 \pm 3	67 \pm 2
OPP ₀ (mmHg)	46.9 \pm 1.5	46.0 \pm 0.9	47.2 \pm 1.1	46.6 \pm 1.5	48.4 \pm 1.5
OPP _p (mmHg)	46.9 \pm 1.5	45.6 \pm 0.8	47.9 \pm 1.1	47.0 \pm 1.5	48.7 \pm 1.4
(b) 片眼にウノプロストン点眼 (処置眼), 両眼に基剤点眼 (非処置眼)					
	点眼前	1.5 時間	3 時間	4.5 時間	6 時間
平均血圧 (mmHg)	87.6 \pm 2.1	88.9 \pm 2.1	85.7 \pm 2.5	85.9 \pm 3.3	87.7 \pm 2.4
脈拍 (拍/分)	77 \pm 4	79 \pm 4	76 \pm 4	74 \pm 3	71 \pm 4
OPP ₀ (mmHg)	47.0 \pm 1.7	50.1 \pm 1.8*	48.7 \pm 2.0	48.8 \pm 2.3	48.4 \pm 1.6
OPP _p (mmHg)	47.0 \pm 1.5	48.9 \pm 1.5	46.8 \pm 1.7	47.0 \pm 2.2	46.9 \pm 1.5

平均値 \pm 標準誤差 (n=9)

OPP₀: ウノプロストン点眼実験において処置眼となった眼の眼灌流圧

OPP_p: ウノプロストン点眼実験において非処置眼となった眼の眼灌流圧

点眼前値との差 * : p<0.05 (paired t-test)

傾向であった。一方、サル眼(網膜動脈閉塞モデル)や人眼(網膜動脈閉塞症, 地図状脈絡膜炎)での検討において, 同様の部位から得られるNB値の75%以上が脈絡膜血流を反映しているという結果が得られている(磯野ら, unpublished data)。このことと網膜血流が autoregulation のため変化しにくいことから, 今回の実験で得られた脈絡膜-網膜NB値の増加は, 主に眼圧下降による脈絡膜血流増加の結果ではないと思われる。しかし小郷¹³⁾²²⁾は, その機序としてウノプロストン自体の脈絡膜血管抵抗減弱作用の可能性も示唆している。今回の実験においても, 処置眼で眼灌流圧の変化率と脈絡膜-網膜NB値変化率の間に有意な相関がなかったことから, 眼灌流圧増加以外の機序の関与も否定できない。Astinら²³⁾はプロスタグランジンF_{2α}の点眼により, 最近注目されている血管内皮細胞由来弛緩因子である一酸化窒素の合成酵素が活性化され, 特に結膜や強膜など眼表層に近い部での血管を拡張させると報告している。ウノプロストンはプロスタグランジンF_{2α}そのものではないが, その誘導体であり, 化学的性質も共通の部分が残っている可能性はある。Kitamuraら²⁴⁾は一酸化窒素がイヌ網膜血管を拡張させることを報告しており, Mannら²⁵⁾のレーザードップラー法を用いた報告では, 一酸化窒素がネコ脈絡膜循環増加に関与することが述べられている。杉山ら²⁶⁾も一酸化窒素発生化合物を用いて家兎視神経乳頭循環や網膜血管径が一酸化窒素により増大することを報告している。また, 著者ら²⁷⁾は一酸化窒素発生化合物の硝子体投与により家兎眼圧が低下することを報告し, その機序としてぶどう膜強膜流の増加を考えたが, これはウノプロストンの眼圧下降作用の機序²⁸⁾と類似していると考えられる。これらのことから, ウノプロストンの脈絡膜血流増加作用と一酸化窒素が何らかの関連を持つ可能性が推測されるが, このことに関してはさらなる研究が必要である。

いずれにしても, 人眼においてウノプロストンが脈絡膜-網膜循環を増加させることから, 眼循環障害が原因とされる疾患についても治療薬として用い得る可能性が示唆された。

本論文の要旨は第100回日本眼科学会総会(平成8年5月, 京都)において発表した。

文 献

- 1) Levene ZR: Low tension glaucoma: A critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24: 621-664, 1980.
- 2) Drance MS: Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 33: 331-337, 1989.
- 3) 伊東美樹, 関谷善文, 溝上国義: 低眼圧緑内障(LTG)における循環障害について. *神経眼科* 8: 278-285, 1991.
- 4) 東 郁郎: 緑内障治療薬の進歩. *日眼会誌* 97: 1353-1369, 1993.
- 5) Haefliger OI, Meyer P, Flammer J, Lüscher T: The vascular endothelium as a regulator of ocular circulation: A new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol* 39: 123-132, 1994.
- 6) Flammer J: The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38: [Suppl, May]: S3-S6, 1994.
- 7) Schwartz B: Circulatory defects of the optic disc and retina in ocular hypertension and high pressure open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38: [Suppl, May]: S23-S34, 1994.
- 8) Sergott CR, Aburn SN, Tribble RJ, Lieb EW, Flaherty MP: Color Doppler imaging: Methodology and preliminary results in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38: [Suppl, May]: S65-S71, 1994.
- 9) 関根麻紀, 新家 真, 鈴木康之, 小関信之: 正常眼圧緑内障の視野障害進行に関する要因の多変量解析型生命表による検討. *日眼会誌* 98: 369-373, 1994.
- 10) 西 篤美, 江美和雄, 伊藤良和, 宇治幸隆: レスキュラ®点眼が眼循環に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 13: 1422-1424, 1996.
- 11) 杉山哲也, 徳岡 覚, 中島正之, 東 郁郎: 眼圧下降剤による脈絡膜組織血流量, 角膜面温度の変化-プロスタグランディン関連物質, α₁遮断薬, β遮断薬の比較-. *あたらしい眼科* 9: 1430-1434, 1992.
- 12) Sugiyama T, Azuma I: Effect of UF-021 on optic nerve head circulation in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 39: 124-139, 1995.
- 13) 小郷卓司: イソプロピル ウノプロストン(レスキュラ®)の脈絡膜循環への影響-第1報 点眼による眼圧と脈絡膜組織血流量の変化-. *眼紀* 47: 268-272, 1996.
- 14) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家 真, 藤居仁: レーザースペックル現象を利用した脈絡膜末梢循環の生体用二次元解析機の開発. *日眼会誌* 97: 602-609, 1993.
- 15) Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H: Non-contact, two-dimensional measurement of tissue circulation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res* 60: 373-384, 1995.
- 16) Sugiyama T, Utsumi T, Azuma I, Fujii H: Measurement of optic nerve head circulation: comparison of laser speckle and hydrogen clearance methods. *Jpn J Ophthalmol* 40: 339-343, 1996.
- 17) 藤居 仁, 小西直樹, 岡本兼児, 土橋良彦: レーザースペックル法による眼循環測定. *あたらしい眼科* 13: 957-961, 1996.
- 18) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 永原 幸, 富所敦男, 小西直樹, 他: レーザースペックル現象を利用した人眼視神経乳頭および脈絡膜末梢血流連続測定機の試作. *日眼会誌* 99: 601-606, 1995.
- 19) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 富所敦男, 永原 幸: 交感神経作働薬点眼の人眼視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響-レーザースペックル眼底末梢循環解析機による検討-. *日眼会誌* 100: 55-62, 1996.
- 20) 辻 俊彦: プロスタグランディンによる脈絡膜循環障害の治療に関する研究. 第2報. *プロスタグランデ*

- イン E₁ の脈絡膜循環に及ぼす影響. 日眼会誌 91 : 962-968, 1987.
- 21) **Stjernschantz J, Nilsson SFE, Astin M**: Vasodynamic and angiogenic effects of eicosanoids in the eye. *Prog Clin Biol Res* 312 : 155-170, 1989.
- 22) 小郷卓司: イソプロピル ウノプロストン(レスキュラ®)の脈絡膜循環への影響—第2報 眼圧不変時の変化—. *眼紀* 47 : 1398-1403, 1996.
- 23) **Astin M, Stjernschantz J, Selén G**: Role of nitric oxide in PGF₂α-induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res* 59 : 401-408, 1994.
- 24) **Kitamura Y, Okamura T, Kani K, Toda N**: Nitric oxide-mediated retinal arteriolar and arterial dilatation induced by substance P. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 : 2859-2865, 1993.
- 25) **Mann MR, Riva EC, Stjone AR, Barnes EG, Cranstoun DS**: Nitric oxide and choroidal blood flow regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 925-930, 1995.
- 26) 杉山哲也, 奥 英弘, 小嶋祥太, 清水一弘, 石田 理, 東 郁郎: 一酸化窒素自発発生化合物の家兎視神経乳頭循環への影響. *日眼会誌* 100 : 5-10, 1996.
- 27) 小嶋祥太, 杉山哲也, 清水一弘, 石田 理, 中島正之, 東 郁郎, 他: 一酸化窒素発生化合物の眼圧および房水動態に対する作用. *日眼会誌* 100 : 181-186, 1996.
- 28) **Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R, Takase M**: Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in normal human eyes. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 156-165, 1991.