

プロスタグランディン F_{2α} イソプロピルウノプロストン 点眼薬による角膜上皮障害の発症メカニズム

俊野 敦子, 岡本 茂樹, 島村 一郎, 宮本 二美
原 祐子, 児玉 俊夫, 大橋 裕一

愛媛大学医学部眼科学教室

要 約

プロスタグランジン系製剤であるイソプロピルウノプロストン (PGF_{2α}) 点眼薬のヒト角膜上皮に及ぼす影響を、長期および短期点眼による角膜上皮バリア機能への影響と、*in vitro* における角膜上皮細胞の増殖抑制制度の二つの側面から検討した。その結果、β-ブロッカー点眼薬は角膜上皮バリア機能を有意に障害したが、PGF_{2α} 点眼薬では障害を認めなかった。不死化ヒト角膜上皮細胞を用いた *in vitro* による検討では、PGF_{2α} 点眼薬はチモロール点眼薬よりも高い細胞毒性を持ち、基剤ではなく PGF_{2α} 原末自体に大半の責任があることが判明した。これらの結果は、PGF_{2α} 点眼薬は角膜上皮のバリア機能よ

りも分裂増殖により強い影響を及ぼすことを意味する。β-ブロッカー併用例に多い PGF_{2α} の角膜上皮障害が二つのメカニズム、すなわち、PGF_{2α} による細胞増殖抑制と、β-ブロッカーによるバリア機能障害の相互作用で成立している可能性が推定される。(日眼会誌 102: 101—105, 1998)

キーワード: イソプロピルウノプロストン点眼薬, β-ブロッカー点眼薬, 角膜上皮バリア機能, 細胞毒性, 細胞増殖抑制

The Mechanism of Corneal Epithelial Disorder Induced by Prostaglandin F_{2α} Isopropyl Unoprostone

Atsuko Toshino, Shigeki Okamoto, Ichiro Shimamura, Fumi Miyamoto
Yuko Hara, Toshio Kodama and Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

Abstract

Deleterious effects of isopropyl unoprostone (PGF_{2α}) on the ocular surface were evaluated using the *in vivo* barrier function assay of corneal epithelial cells and the proliferation assay of human corneal epithelial cells *in vitro*. The barrier function of corneal epithelial cells *in vivo* was not impaired by treatment with PGF_{2α}, but it was significantly suppressed by timolol. The result of cell proliferation assay of human corneal cells showed that the 0.12% PGF_{2α} ophthalmic solution caused greater suppression of cell proliferation and acuter cell toxicity than 0.5% timolol ophthalmic solution. Further study showed that not the vehicle but the PGF_{2α} itself was responsible for these deleterious effects. We conclude that the 0.12% PGF_{2α}

ophthalmic solution affects cell migration and proliferation but not the barrier effects of the ocular surface. These results suggest that the corneal epithelial defect of glaucoma patients may be caused by these two independent mechanisms, namely suppression of cell proliferation by PGF_{2α} and the destruction of the barrier function of the ocular surface by timolol. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 101—105, 1998)

Key words: Isopropyl unoprostone, Beta blocker, Barrier function of corneal epithelial cells, Drug toxicity, Suppression of cell proliferation

I 緒 言

緑内障患者では眼圧コントロールのために、複数の抗緑内障点眼薬が長期にわたって処方されることが多い。

実際、交感神経刺激薬やβ-ブロッカー点眼薬による角膜上皮障害の存在は以前から知られていたが、その頻度は僅かであり、これまでのところ、臨床的に大きな問題となっていない。しかし、最近新しい緑内障治療薬と

別刷請求先: 791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川 愛媛大学医学部眼科学教室 俊野 敦子
(平成9年7月25日受付, 平成9年9月11日改訂受理)

Reprint requests to: Atsuko Toshino, M.D. Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime-ken 791-02, Japan

(Received July 25, 1997 and accepted in revised form September 11, 1997)

して登場したプロスタグランジン系製剤であるイソプロピルウノプロストン (PGF_{2α}) の前駆物質であるイソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ[®], 上野製薬) による角膜上皮障害が問題となっている^{1)~3)}。第三相の治験成績をみる限りにおいては、角膜上皮障害の発生頻度は 0.4% と低率であるが、実際の臨床ではもっと高頻度で認められる。β-ブロッカー点眼薬との併用が、このイソプロピルウノプロストン点眼薬による角膜上皮障害の発生に深く関与しているとの推論が有力であり、種々の観点からの臨床報告はみられるが、未だ病態は不明のままである。今回、我々は β-ブロッカー点眼薬との相互関係もベースに、イソプロピルウノプロストン点眼薬の角膜上皮に及ぼす影響を検討し、上皮障害の発症メカニズムに関して若干の考察を加えたので報告する。

II 対象および方法

1. β-ブロッカーおよびイソプロピルウノプロストン点眼薬単独投与例の角膜上皮バリア機能の評価

1) 長期点眼が上皮バリア機能へ及ぼす影響

β-ブロッカーおよびイソプロピルウノプロストン点眼薬の長期単独投与が角膜上皮バリア機能へ及ぼす影響を検討するため、当科外来で経過観察中の緑内障患者 12 例 24 眼についてアンテリア・フルオロフォトメトリーを施行した。これら対象の内訳は表 1 に示すとおり、β-ブロッカー単独長期点眼群 8 例 16 眼、およびイソプロピルウノプロストン単独長期点眼群 4 例 8 眼であり、平均点眼期間はそれぞれ 1.5±0.3 (平均値±標準偏差) 年、1.0±0.5 年であった。横井ら⁴⁾⁵⁾の方法に準じ、0.5% フルオレセインナトリウム (フルオレサイト[®]) 0.3 μl を被験者の結膜嚢に点眼、10 分後に生理食塩水 200 cc で十分に洗眼した。洗眼から 20 分後にアンテリア・フルオロフォトメーター (興和, FL-500) を用いて角膜の蛍光強度を測定し、フルオレセイン濃度に換算した。また、眼科的に屈折異常があるだけで、点眼薬を全く使用していない健康成人 20 例 22 眼についてもアンテリア・フルオロフォトメトリーを施行し、対照とした。

2) 短期点眼が上皮バリア機能へ及ぼす影響

β-ブロッカーおよびイソプロピルウノプロストン点眼薬の角膜上皮バリア機能に及ぼす影響を、より純粋な形でみるために、健康成人志願者に対する短期点眼実験

を行った。対象は、検査上、涙液減少症や角膜上皮障害のみられない成人男子 4 例 8 眼で、平均年齢は 26.8±2.3 (平均値±標準偏差) 歳、コンタクトレンズ装着歴、1 か月以内の点眼薬使用歴はない。対象者の右眼に 0.5% チモロール点眼薬 (0.5% チモプトール[®], 萬有製薬)、左眼に 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ[®]) を 1 日 2 回 2 週間投与し、点眼前および点眼 2 週間目の 2 回、アンテリア・フルオロフォトメトリーを施行した。

2. β-ブロッカーおよびイソプロピルウノプロストン点眼薬の細胞障害性の評価

1) *In vitro* における細胞増殖抑制作用の検討

イソプロピルウノプロストン点眼薬に細胞増殖抑制作用があるか否かを検討する目的で、点眼薬を添加下に 2 日間培養、対照群との細胞数比較により、細胞増殖に与える影響を評価した。まず、不死化ヒト角膜上皮細胞を 24 穴プレートに 5×10³ cell/well の量で播種した。24 時間後に細胞がプレート底面に付着したことを確認、次いで、培養液で段階希釈した 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ[®])、0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ[®]) 基剤、0.5% チモロール点眼薬 (0.5% チモプトール[®]) と置換した。5% CO₂ インキュベーターで 37℃、48 時間培養後に培養液を吸引、0.25% trypsin-エチレンジアミン四作酸 (EDTA) 液 (GIBCO, 米国) を 1 ml 添加して 10 分間静置した後、ピペッティングによって細胞を剥離、supplemented hormone epithelial medium (SHEM) を 1 ml 添加して細胞を回収した。1 回遠心した後に 5 ml のリン酸緩衝液 (PBS) (-) で細胞を浮遊させ、トリパンブルーで染色後、血球計算盤を用いて細胞数を算定した。

2) *In vitro* における急性細胞毒性の検討

チモロールおよびイソプロピルウノプロストン点眼薬の角膜上皮細胞に対する急性毒性を検討するために、*in vitro* で培養したヒト角膜上皮細胞に対する点眼薬の影響を細胞質内酵素の一つである乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase, LDH) の遊離量を指標として評価した。

LDH アッセイは、細胞膜破壊に伴って遊離する細胞質内酵素の LDH を測定する方法で、障害を受けた細胞数を直接的に定量でき、酵素測定法のため測定感度も高い^{6)~10)}。具体的には、不死化ヒト角膜上皮細胞を 96 穴ブ

表 1 長期点眼患者の内訳

	β-blocker 単独点眼群 (5 例 10 眼)	イソプロピルウノプロストン単独点眼群 (4 例 8 眼)
年齢 (歳)	62±8.5 (54~61)	44.3±26.4 (21~73)
性別	男性 3 例 / 女性 2 例	男性 1 例 / 女性 3 例
点眼期間 (年)	2.1±2.2 (9 か月~4 年 8 か月)	1±0.5 (5 週間~1 年 1 か月)
緑内障のタイプ	開放隅角緑内障 5 例 10 眼	開放隅角緑内障 8 例 16 眼
併用薬	なし 5 例 10 眼	なし 4 例 8 眼

レートで 2 日間培養して confluent とした後, PBS(-) で 2 回洗浄, 同じく PBS(-) で階段希釈した 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬(レスキュラ[®]), 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬(レスキュラ[®]) 基剤, 0.5% チモロール点眼薬(0.5% チモプトール[®]) をそれぞれ 100 μl ずつ加えた. 20 分間 37°C で静置した後, 上清中へ遊離される LDH 量を市販のキット(MTX[®]LDH[®], 極東製薬工業)を用いて比色定量した.

III 結 果

β-ブロッカーおよびイソプロピルウノプロストン点眼薬の長期投与患者における角膜内フルオレセイン濃度を図 1 に示す. β-ブロッカー単独点眼群における角膜内フルオレセイン濃度は, 対照群よりも有意($p < 0.05$)に上昇しており, β-ブロッカー点眼薬の投与により角膜上皮バリア機能が低下することが示された. 一方, イソプロピルウノプロストン単独点眼群と対照群との間の角膜内フルオレセイン濃度には有意差はなく, イソプロピルウノプロストン点眼薬は上皮バリア機能に影響を与えないものと考えられた.

別の健康成人を用いて行った研究でも図 2 に示すとおり, 0.5% チモロール投与眼の角膜内フルオレセイン濃度は, 投与前値, および 0.12% イソプロピルウノプロストン投与眼の値と比較して有意($p < 0.05$)に亢進していた. 一方, イソプロピルウノプロストン投与眼の角膜内フルオレセイン濃度については, 投与前値と有意差はなく, 角膜上皮バリア機能に及ぼす影響は無視できるものと考えられた. 投与終了後, 被験者の前眼部には異常は認められなかったが, 眼圧が抗緑内障点眼薬投与眼において下降傾向を示していた.

チモロールおよびイソプロピルウノプロストン点眼薬のヒト角膜上皮細胞に対する低濃度長期間曝露による細胞毒性を図 3 に示す. 0.5% チモロール点眼薬(0.5% チモプトール[®]), 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬(レスキュラ[®]) 基剤はほぼ同様な細胞増殖阻止効果を示したが, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬(レスキュラ[®]) ではそれよりも数段強い阻止効果が認められた. また, 図 4 に示すように, 急性細胞障害を評価する LDH アッセイでも, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬基剤および 0.5% チモロール点眼薬添加群と比較して統計的に有意な細胞障害率の上昇が, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬添加群において認められた($p < 0.05$). 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬(レスキュラ[®]) 基剤と 0.5% チモロール点眼薬(0.5% チモプトール[®]) との間の細胞障害度には有意差はなかった. これら二つのアッセイの結果は, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼液が 0.5% チモロール点眼液よりも, はるかに高い角膜上皮細胞毒性を持っていること, 点眼液のうちで, イソプロピルウノプロストンそのもの

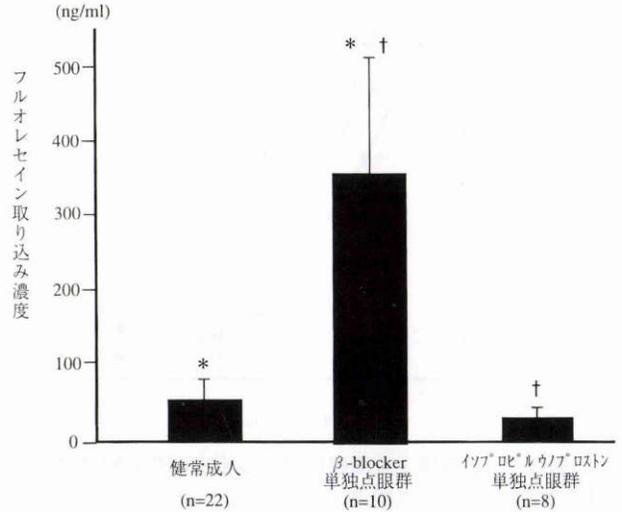


図 1 長期点眼患者における角膜上皮バリア機能.

β-ブロッカーまたはイソプロピルウノプロストン点眼薬を長期に点眼している患者の角膜上皮バリア機能を, フルオロフォトメトリーを用いて測定した. n は, 測定した人数, 棒グラフのバーは標準偏差を示す.

* : $p = 0.0027$, † : $p = 0.001$

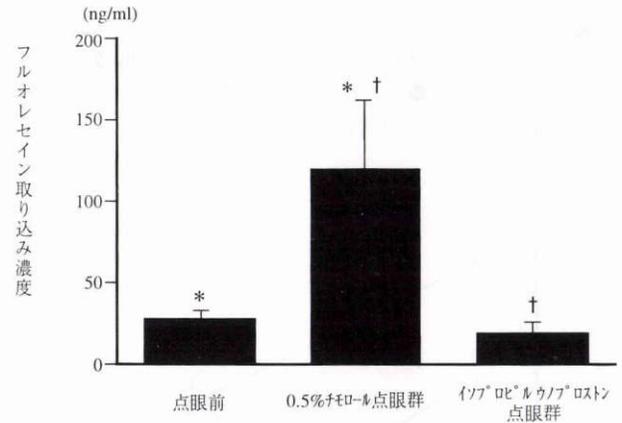


図 2 短期点眼健康成人における角膜上皮バリア機能.

0.5% チモロール点眼薬(0.5% チモプトール[®])または 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬(レスキュラ[®]) を 1 日 2 回 1 週間に点眼した健康成人 8 人の患角膜上皮バリア機能を, フルオロフォトメトリーを用いて測定した. 棒グラフのバーは標準偏差を示す.

* : $p = 0.032$, † : $p = 0.028$

のに細胞毒性があることを示している.

IV 考 按

角膜上皮は 5~6 層の細胞層から成る重層扁平上皮で, 基底細胞と表層細胞とに大きく分けられる. このうち, 基底細胞は分裂増殖機能と接着機能を, 表層細胞はバリア機能および涙液保持機能を発揮している. これらの四つの機能のうち, どれが破綻しても角膜上皮障害が起こるが, 薬剤による影響を特に受けやすいとされているのが分裂機能(ターンオーバー)とバリア機能の二つである.

さて, 典型的なイソプロピルウノプロストンによる角

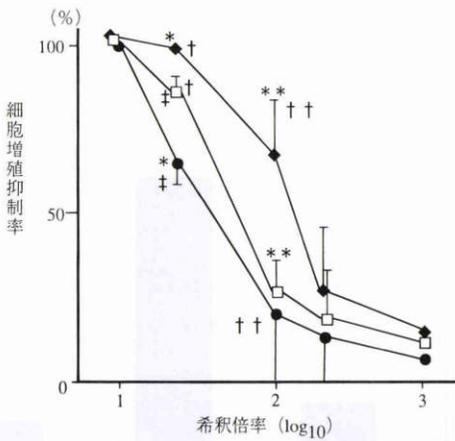


図3 ヒト角膜上皮細胞に対する細胞増殖抑制試験。

0.5% チモロール点眼薬, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬基剤, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬を段階希釈して, 不死化ヒト角膜上皮細胞に添加し, 細胞増殖に対する影響を検討した。

10² (100 倍) 希釈および 10^{-1/3} 希釈では, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬が 0.5% チモロール点眼薬, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬基剤より有意に増殖抑制率が高かった。* : p=0.0136, † : p=0.0376, ‡ : p=0.0434, ** : p=0.0344, †† : p=0.0198
● : 0.5% チモロール点眼薬 (0.5% チモプトール®), □ : 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ®) 基剤, ◆ : 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ®), バーは標準偏差を示す。

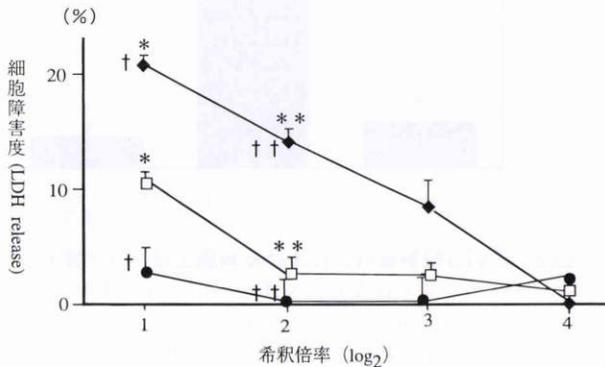


図4 各種点眼薬の急性細胞毒性。

0.5% チモロール点眼薬, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬基剤, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬を段階希釈して, 不死化ヒト角膜上皮細胞に添加し, 点眼剤の急性細胞毒性を乳酸脱水素酵素 (LDH) アッセイを用いて, 測定した。

2⁻² 濃度 (4 倍希釈) および 2⁻¹ 濃度 (2 倍希釈) 濃度で, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬は 0.5% チモロール点眼薬, 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬基剤より有意に高かった。* : p=0.0028, † : p=0.0005, ** : p=0.0101, †† : p=0.0008
● : 0.5% チモロール点眼薬 (0.5% チモプトール®), □ : 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ®) 基剤, ◆ : 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼薬 (レスキュラ®), バーは標準偏差を示す。

膜上皮障害の細隙灯顕微鏡所見上の特徴は, ① 角膜上皮の流れを伴う点状表層角膜症, ② 角膜実質内へのフルオレセイン色素の貯留に集約される, ③ は分裂 (ターンオーバー) の障害, ④ はバリア機能の障害を示す所見であり, どちらが主体かはさておき, 上述した二つの上皮細胞の機能に異常が生じた結果と考えてよい。

今回の我々の研究により, イソプロピルウノプロストン点眼薬は, 角膜上皮のバリア機能よりもむしろ細胞の分裂増殖により強く影響を及ぼしていること, また, その細胞毒性の大半がイソプロピルウノプロストンそのものにあることが明らかとなった。これを裏付けるように, 家兎を用いたいくつかの角膜上皮創傷治療実験でも, イソプロピルウノプロストン点眼薬の上皮修復速度の遅延効果が相次いで報告¹¹⁾¹²⁾ されている。常に試験管内で薬剤と接触するという過酷な条件下のデータであること, 用いた細胞が不死化細胞であるという制約はあるが, 障害細胞数および生細胞数の両面からイソプロピルウノプロストン点眼薬の細胞毒性が示された形となった。PGF_{2α} の受容体が角膜上皮細胞に存在するか否かも含め, 細胞毒性のメカニズムはまだ不明であるが, 他のプロスタグランディン製剤と同様, 細胞内のサイクリック AMP (cAMP) を介して細胞代謝に影響を与えているのかも知れない。

検討の一つに用いた LDH アッセイは, 細胞障害度の評価に一般に広く応用されている手法で, 毒性物質によって障害を受けた細胞から遊離した LDH を測定することにより, 直接的に細胞障害度を評価できるという特徴を持つ。我々の *in vitro* の成績と, 他家の *in vivo* の成績との整合性は, 用いたスクリーニングシステムが点眼液の細胞毒性の評価に簡便, かつ有用であることを物語っている。

一方, アンテリア・フルオロフォトメトリーを用いたこれまでの報告¹³⁾¹⁴⁾ が指摘するように, 角膜上皮バリア機能の有意な低下が β-ブロッカー点眼群において認められた。我々の最近の試験的な検討では, 種々の β-ブロッカー点眼薬間の上皮バリア機能に及ぼす影響には差はなく, 上皮バリア機能の低下現象は β-ブロッカー点眼薬に普遍的なものと思われる。β-ブロッカーの標的がタイトジャンクションなのか, 細胞膜自体なのか, あるいはその両方なのかについては, 今後の検討を要するところであろう。その一方で, イソプロピルウノプロストン点眼群のフルオレセインの角膜内取り込み濃度は対照群のそれ, あるいは投与前値と同レベルであり, β-ブロッカー点眼薬の透過性亢進を助長する作用がイソプロピルウノプロストン点眼薬にあることを完全には否定できないものの, 点眼薬中に含まれる防腐剤以上の影響は与えていないと考えてよいであろう。

上記の結果は, β-ブロッカーとの点眼併用例に多いイソプロピルウノプロストンの角膜上皮障害が異なる二つ

のメカニズム,すなわち,イソプロピルウノプロストンによる細胞増殖抑制と,β-ブロッカーによるバリア機能障害との相互作用で成立している可能性を強く示唆している.すなわち,β-ブロッカー点眼薬の長期投与眼においては,サブクリニカルにせよ,角膜上皮バリア機能が破綻している.こうした状況下にイソプロピルウノプロストン点眼薬が投与されると,薬剤は通常よりも効率よく角膜上皮内に吸収され,イソプロピルウノプロストンの細胞毒性により分裂障害を主徴とする角膜上皮障害が発生するのではないだろうか.もちろん,β-ブロッカー自身の細胞毒性も当然加味されるはずではあるが,我々の*in vitro*のデータが示すように,細胞毒性という観点からはイソプロピルウノプロストンのポテンシャルの方が数段上なのである.

この考え方に沿えば,β-ブロッカーとイソプロピルウノプロストンの併用例に角膜上皮障害が多いという事実は非常にうまく説明できる.しかし,それでも,イソプロピルウノプロストンの単独点眼でも,同様な角膜上皮障害が起き得るといふ臨床的事実への適用はかなり難しい.その場合には,角膜上皮バリア機能が何らかの原因であらかじめ低下しているという前提が必要である.もしも,そのような条件があるなら,例えば単独点眼であっても,同様な角膜上皮障害を生じ得るはずだからである.興味あることに,上皮バリア機能低下していることの多い糖尿病患者において,イソプロピルウノプロストンによる角膜上皮障害の重症化がみられるとの報告³⁾がある.こうした観点から,涙液中における薬剤停留性の高い涙液クリアランス低下眼も含め,アトピー患者やドライアイ患者などを単独点眼による局所的な発症誘因としてマークする必要がある.いずれにしても,これまで述べた我々の仮説の是非については,今後の基礎的あるいは臨床的な追試を待つ必要があろう.

イソプロピルウノプロストンの活性体であるPGF_{2α}は,PGE1やPGE2などのプライマリープロスタグランジン類(PGs)との構造上の違いにより,眼刺激症状や血液房水柵の障害などを引き起こすことなく,眼圧降下作用を発揮する.特に,ぶどう膜強膜流出路の流量を増大させて眼圧を下降させるという機序は,他の抗緑内障薬にないユニークなものである.点眼薬の細胞毒性の大半がイソプロピルウノプロストンそのものにあることは間違いないところではあるが,その臨床的有用性から,眼圧降下剤としてすでにβ-ブロッカーに次ぐ地位を獲得しているのも事実である.本剤による角膜上皮障害の発症メカニズムさえ十分に理解しておけば,この優れた抗緑内障薬を安全に使用することはもっと容易なものになるはずである.

文 献

- 1) 阪本吉広,岩崎直樹,前田直之,渡辺 仁,切通 彰,井上幸次,他:プロスタグランジンF_{2α}点眼薬による角膜上皮障害. 臨眼 49:1845—1848,1995.
- 2) 粉川範子,横井則彦,松本康宏,西田幸二,小室 青,新谷明子,他:抗緑内障点眼薬により難治性角膜上皮傷害を生じた7症例. 臨眼 50:1105—1108,1996.
- 3) 橋 信彦,木村泰朗,石井るみ子,藤田邦彦,土至田宏,佐渡一成,他:イソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)点眼液によると思われる角膜上皮傷害. あたらしい眼科 13:1097—1101,1996.
- 4) 横井則彦,清水章代,西田幸二,木下 茂,秋山光一:新しいフルオロフォトメーターによる角膜上皮バリアー機能の定量的評価. あたらしい眼科 10:1357—1363,1993.
- 5) 横井則彦,木下 茂,秋山光一:新しい前眼部用フルオロフォトメーターを用いた角膜上皮バリアー機能の測定. 日眼会誌 98:641—647,1994.
- 6) Sasaki T, Kawai K, Saijo-Kurita K, Ohno T: Detergent cytotoxicity: Simplified assay of cytolysis by measuring LDH activity. Toxicology *in vitro* 6: 451—457, 1992.
- 7) Imayasu M, Moroyama T, Ohashi J, Ichijima H, Cavanagh HD: A quantitative method for LDH, MDH and albumin levels in tears with ocular surface toxicity scored by Draize criteria in rabbit eyes. CLAO J 18: 260—266, 1992.
- 8) Ichijima H, Ohashi J, Cavanagh HD: Effect of contact-lens-induced hypoxia on lactate dehydrogenase activity and isozyme in rabbit cornea. Cornea 11: 108—113, 1992.
- 9) Ichijima H, Imayasu M, Ohashi J, Cavanagh HD: Tear lactate dehydrogenase levels: A new method to assess effect of contact lens wear in man. Cornea 11: 114—120, 1992.
- 10) Ichijima H, Oahishi J, Petroll WM, Cavanagh HD: Morphological and biochemical evaluation for rigid gas permeable contact lens extended wear on rabbit corneal epithelium. CLAO J 19: 121—128, 1993.
- 11) 中堀裕子,片上千加子:チモロールおよびウノプロストン点眼薬の角膜上皮に及ぼす影響. 第20回角膜カンファレンス抄録集:19,1996.
- 12) 中堀裕子,片上千加子,松尾裕文,山本 節:プロスタグランジンE1の培養角膜実質細胞におけるコラゲナーゼmRNA発現に及ぼす効果. 日眼会誌(臨時増刊号)99:145,1995.
- 13) 新谷明子,横井則彦,松本康宏,石橋 健,木下 茂:β遮断薬点眼の角膜上皮バリアー機能に対する影響. 臨眼 49:395—397,1995.
- 14) 瀬川雄三,永井智子,田中紀子,西山敬三:β-遮断薬点眼剤の家兎角膜への影響. 眼臨 79:2284—2288,1985.