

ラタノプロスト点眼で生じた単色茶色の日本人の虹彩における色素増加

原 岳

大宮赤十字病院眼科

要 約

目的：日本人におけるラタノプロスト点眼によって生じる虹彩色素増加を評価する。

対象と方法：ラタノプロスト点眼薬が処方され、6か月以上の経過観察が可能であった緑内障患者 112 例を対象とした。年齢は 23~80 (63.8±10.4, 平均値±標準偏差) 歳, 観察期間は 6~12 (10.3±1.4, 平均値±標準偏差) か月であった。点眼前, 点眼後 1 か月毎に前眼部の細隙灯顕微鏡検査を行い, 任意の時点で写真撮影を行った。Kaplan-Meier 生命表法を用いて経時的な虹彩色素増加の発生率を解析した。

結果：47 例で虹彩色素の顕著な増加が観察された。色素増加の様式は, 顆粒状の色素増加として観察され, 進行の様式は虹彩周辺から瞳孔領へと進行する「同心円状」と, 使用前から色素の強い場所に選択的に色素増加が生じる「放射状(sunrise pattern)」およびその亜系に

大別された。虹彩色素増加は使用後 1 か月から観察され, 経時的に増加する傾向があった。Kaplan-Meier 生命表法を用いて解析された色素増加の発生率は, 使用後 3 か月で 10.1%, 6 か月で 26.4%, 9 か月で 50.1%, 12 か月で 51.6% と解析された。欧米人を対象とした報告では単色茶色の虹彩における色素増加の発生率は他の単色虹彩と同様, 混合色より低いと考えられていたが, 本調査では最も発生率が高いと報告されている緑一茶の混合色と同様の発生率であった。しかしながら, 本人が自覚する症例は皆無で, 色素増加の程度は欧米の報告に比較して弱いと考えられた。(日眼会誌 105 : 314-321, 2001)

キーワード：ラタノプロスト, 虹彩, 色素増加, Kaplan-Meier 生命表法, 緑内障

Increased Iris Pigmentation after Use of Latanoprost in Japanese Brown Eyes

Takeshi Hara

Department of Ophthalmology, Omiya Red Cross Hospital

Abstract

Purpose : To evaluate the incidence of the increased iris pigmentation in Japanese with topical latanoprost.

Material and Methods : One hundred and twelve patients who had homogeneous brown irises were studied. Age of the patients was 23 to 80 (average 63.8+/-10.4) and follow-up periods were 6 to 12 (10.3+/-1.4) months. Slit lamp examination was carefully performed before use and at every month after use of latanoprost. Photographs were taken when necessary. The Kaplan-Meier life table method was used to evaluate the incidence of the increased iris pigmentation.

Result : Iris pigment increase was observed in 47 patients. The incidence of the increased iris pigmen-

tation was calculated as 10.1% at 3 months, 26.4% at 6 months, 50.1% at 9 months and 51.6% at 12 months after use. Pigmentation progressed as a granular concentric or sunrise pattern or a subtype of these. Some pigmentation occurred at one month after use, and progressed monthly. No patients noted their own iris color change, but were told by their relatives. Iris color changes of brown iris were considered to be less strong than in the hazel (green or blue/gray or yellow combined with brown) eye. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 314-321, 2001)

Key words : Latanoprost, Iris, Pigmentation, Kaplan-Meier life table method, Glaucoma

別刷請求先 : 329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 自治医科大学眼科学教室 原 岳
(平成 12 年 7 月 12 日受付, 平成 12 年 10 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to : Takeshi Hara, M. D. Department of Ophthalmology, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Minamikawachi, Kawachi-gun, Tochigi 329-0498, Japan

(Received July 12, 2000 and accepted in revised from October 20, 2000)

I 緒 言

プロスタグランジン関連薬であるラタノプロスト(キサラタン[®], ファルマシア社, スウェーデン)は, 従来の緑内障点眼薬と比較して強力な眼圧下降作用を持ち, 全世界 60 か国以上で使用されている。すでに欧米では 4 年前から市販が開始され, 良好な眼圧下降成績が報告^{1)~3)}されている。日本では一昨年 5 月から市販が開始され, 1 年半が経過した。

良好な眼圧下降作用が報告される一方で, ラタノプロスト(キサラタン[®])の使用後に虹彩の色素が増加するという特異的な合併症が注目されている^{4)~6)}。虹彩の色素増加は虹彩の色調によって発生頻度が異なることが知られており, Wistrand ら⁵⁾は茶, 青, 緑, 灰色の単色の虹彩よりも青・灰一茶, 緑一茶, 黄一茶などの混合色の虹彩で発生頻度が高いと報告した。このため, 単一茶色の虹彩がほとんどを占める日本人においては, 虹彩色素増加の発生頻度は低いと予想されていた。しかしながら, Wistrand らの報告の中での茶色単色の虹彩を持つ症例は 460 例中 25 例と少ないこと, また, 同一色の虹彩であっても国, 人種によって発生頻度が異なることも指摘されていた。

本研究では, ラタノプロスト(キサラタン[®])を処方された日本人, 単一茶色の虹彩を持つ 112 例に対して使用後の虹彩色素増加の発生頻度を調査した。茶色単色の多症例での虹彩色素増加の報告⁷⁾は少なく, 経時的な増加様式や発生頻度に関して, 日本人を対象とした長期の経過観察の報告はなされていない。

II 実験方法

対象は, 1999 年 5 月 11 日から 11 月 11 日の間に大宮赤十字病院でラタノプロスト(キサラタン[®])点眼が処方され, 6 か月以上の経過観察が可能であり, 内眼手術既往のない原発開放隅角緑内障および正常眼圧緑内障患者 112 例(男性 51 例, 女性 61 例)である。年齢は 23~80 (63.8±10.4, 平均値±標準偏差)歳, 観察期間は 6~12 (10.3±1.4, 平均値±標準偏差)か月であった。ラタノプロスト(キサラタン[®])は 1 日 1 回の単点眼とした。ラタノプロスト(キサラタン[®])単独使用は 59 例, β ブロッカー点眼併用は 39 例, ドルゾラミド点眼併用は 22 例, アセタゾラミド内服併用は 9 例であった。ラタノプロスト点眼の併用はなかった。処方の際には, ラタノプロスト(キサラタン[®])点眼の際に合併症として虹彩の色素増加が生じる可能性があることを説明し, 了承を得た。また, 色素増加が顕著に観察された時点で患者には告知を行った。

点眼前の虹彩を写真に記録し, 点眼前, 点眼後 1 か月毎に前眼部の細隙灯顕微鏡検査を行い, 任意の時点で写真撮影を行った。写真撮影は, フォトスリットカメラ

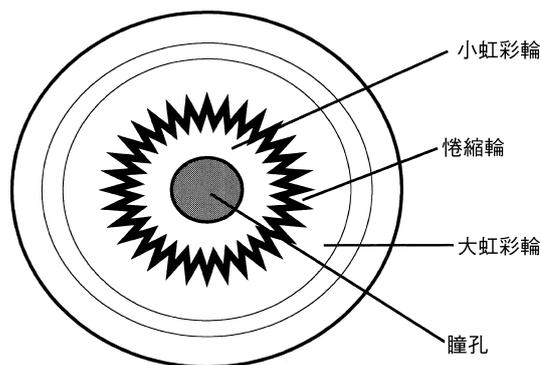


図 1 虹彩の解剖。

瞳孔と捲縮輪の間を小虹彩輪, 捲縮輪の外側を大虹彩輪とする。

(KOWA-SC 1200, KOWA)を用いて倍率 16×, ディフューザーを使わず, フラッシュ光を一定に設定して行った。虹彩色の評価は各観察時に点眼前の記録と比較を行い, 虹彩に色調の変化が疑われた場合は色調と場所を記録し, 翌月の細隙灯顕微鏡検査で色調の変化が維持または増強していた場合, 最初に色調変化が疑われた時点点を「色素増加発生」とした。

個々の症例の観察期間が異なるため, 虹彩色素増加の発症率を Kaplan-Meier 生命表法を用いて算出することとした。生命表法における死亡の定義を「色素増加発生」時として虹彩色素の生存確率(%)を解析し, その値を 100 から減じることによって虹彩色素増加の発生頻度(%)とした。

III 結 果

経過観察中, 47 例で顕著な虹彩の色素増加が生じたと判断された。虹彩の色素増加と判断された患者のうち, 自覚症状のあるものは 1 例もなかった。他人から指摘を受けたものも皆無であった。

症例を呈示する。なお, 色素増加の形態を観察する上で, 解剖学的に虹彩の捲縮輪と瞳孔縁の間を小虹彩輪, 捲縮輪から周辺側を大虹彩輪とし, 色素増加の部位の視標とした(図 1)。

症例 1

68 歳, 女性。片眼のみにラタノプロスト(キサラタン[®])を使用していた。他剤の併用はなかった。未使用眼(図 2)と比較して使用眼(図 3)では, 大虹彩輪周辺に明らかな色素増加が起こっている。色素増加は黒く顆粒状に生じ, 虹彩周辺に強く中心に近づくに連れて目立たなくなり, 小虹彩輪にはほとんど変化は生じていない。患者本人の自覚症状はなく, 虹彩色素増加が生じていることを本人に告げても本人には自覚はなかった。ラタノプロスト(キサラタン[®])使用前の眼圧は 21 mmHg で, 使用後の眼圧は 16~18 mmHg であり, 眼圧下降に有効であることを本人に説明し, 使用を継続中である。

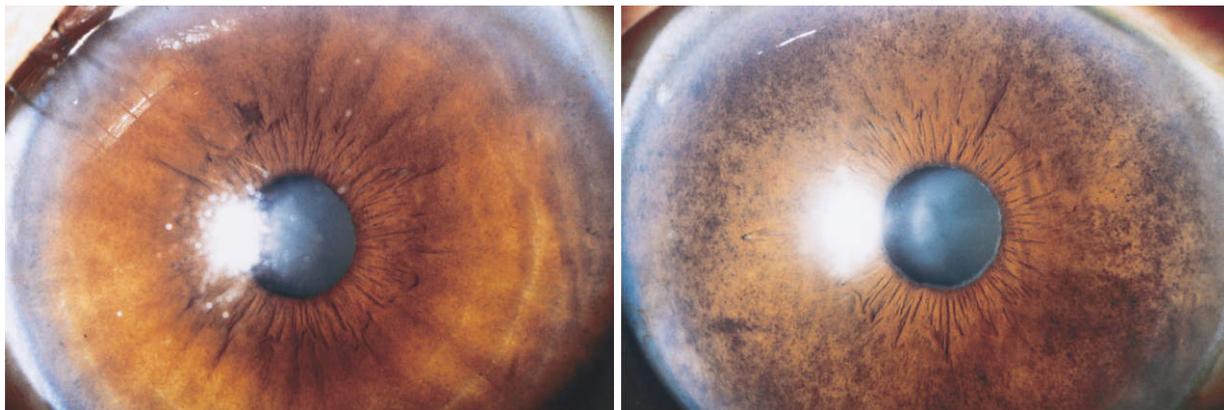


図 2, 図 3 症例 1.

使用眼(左, 図 2)と未使用眼(右, 図 3)

使用眼では虹彩周辺に黒い顆粒状の色素の増加が観察される。
色素の増加は周辺に強く, 小虹彩輪にはほとんど生じていない。

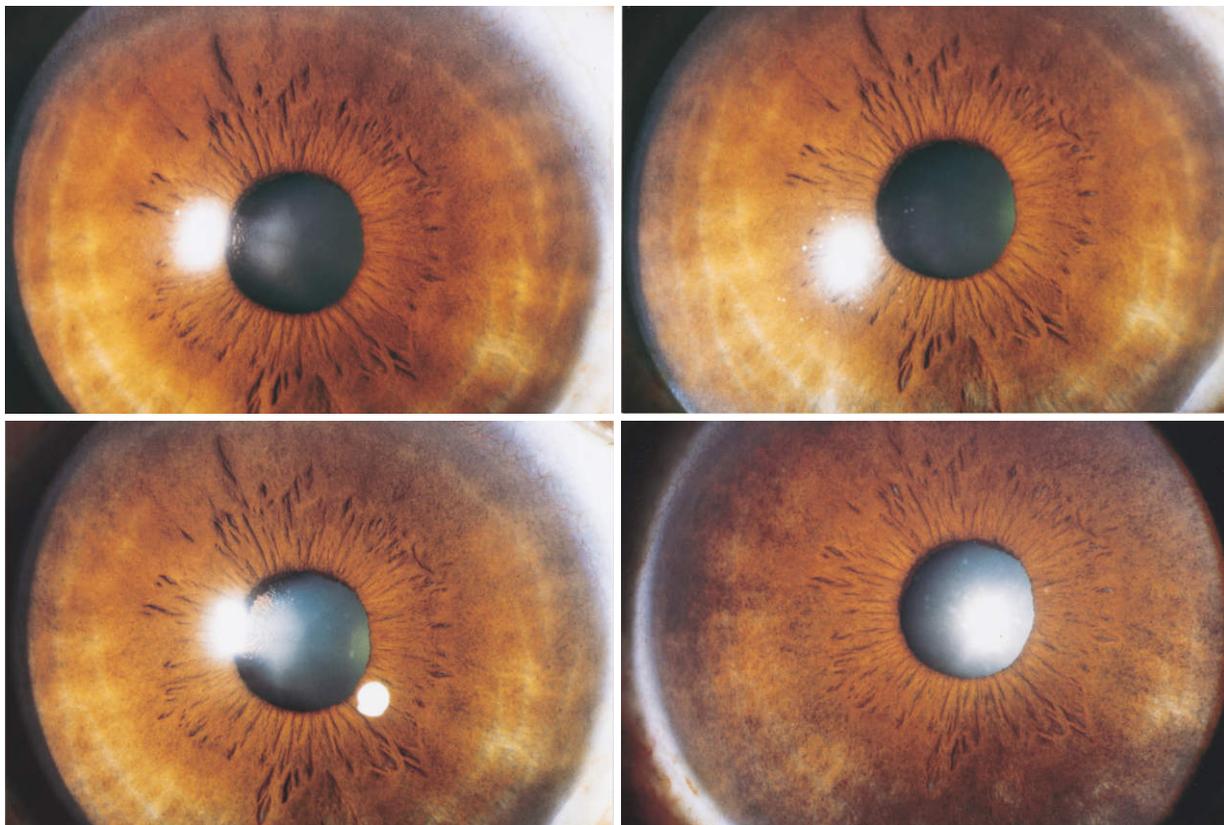


図 4~図 7 症例 2.

ラタノプロスト(キサラタン®)使用前(左上, 図 4), 使用 3 月(右上, 図 5), 使用 6 月(左下, 図 6), 使用 12 月(右下, 図 7)の虹彩写真。

使用 3 か月では著変なく, 使用 6 か月では僅かに周辺虹彩に色素増加が生じ, 使用 12 か月では周辺に顕著な色素増加が生じている。色素の増加は同心円状に発生している。

症例 2

72 歳, 男性。ラタノプロスト(キサラタン®), β ブロッカー, 炭酸脱水酵素阻害薬点眼薬を使用している。眼圧は 3 剤併用で 15~17 mmHg に調整されていた。虹彩の色素増加は細隙灯所見で使用後 6 か月から疑われ, 経時的に増加し 9 か月に顕著と判断され, 以後も経時的

に増強している(図 4~7)。色素増加は周辺に強く, 同心円状の変化を呈しており次第に瞳孔縁へと進行していた。患者本人に虹彩の色素増加を告げたが, 自覚症状はなかった。眼圧調整が得られているため, 本人の同意を得て点眼の使用継続中である。

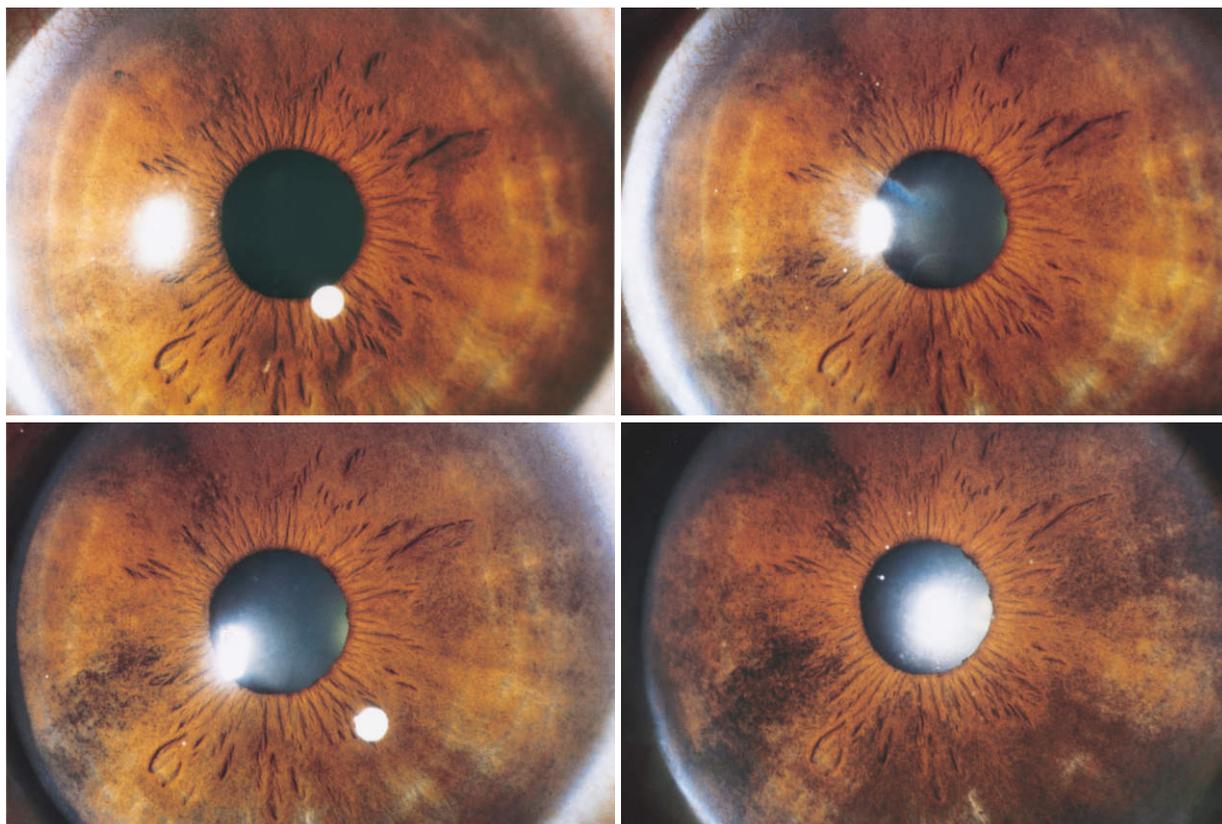


図 8～図 11 症例 3.

ラタノプロスト(キサラタン®)使用前(左上, 図 8), 使用 3 か月(右上, 図 9), 使用 6 か月(左下, 図 10), 使用 12 か月(右下, 図 11)の虹彩写真. 色素はもともと強い所に顕著に増加している. 増加は放射状(Sunshine pattern)に発生している.

症例 3

72 歳, 男性. ラタノプロスト(キサラタン®), β ブロッカー, 炭酸脱水酵素阻害薬点眼薬を併用している. 眼圧は 3 剤併用で 15~17 mmHg に調整されていた. 使用 1 か月から虹彩の一部に色素増加が疑われ, 使用後 3 か月で顕著と判断され, 以後経時的に増強した(図 8~11). 12 か月の虹彩では色素増加は局限しており, 最周辺部には全周で色素増加が生じているが, 倦縮輪近くでは色素の増加している所とない所の差が明瞭であった. 使用後 12 か月の時点でも小虹彩輪にはほとんど色素の増加は生じていなかった. 局限した色素増加は 2:30, 5:00, 6:30, 8:00, 11:00 の位置で顕著であり(図 11), 放射線状(sunshine pattern)を呈していた. 使用前の虹彩写真で確認すると, すでに使用前から 2:30, 5:00, 8:00, 11:00 の位置は色素が濃かったことがわかった(図 8). 患者本人に色素増加が生じたことを告知したが, 自覚症状はなかった. 眼圧調整が得られていることから本人が使用の継続を希望したため, 現在も使用継続中である.

症例 4

55 歳, 女性. ラタノプロスト(キサラタン®)使用後 6 か月から虹彩の色素増加が観察されるようになった. 他

剤の併用はない. 7 か月後の虹彩の色素増加は周辺下方に顕著(図 12~15)で, 以後, 上方の周辺部にも色素増加が広がっていった. ラタノプロスト(キサラタン®)使用前の眼圧は 26 mmHg, 使用後の眼圧は 19~21 mmHg に調整されている. 虹彩の色素増加を告げたが, 本人に自覚はなかった. 現在も点眼を継続中である.

症例 5

56 歳, 男性. ラタノプロスト(キサラタン®)使用前(図 16~18)と使用 12 か月後の虹彩と隅角(図 19~21)所見である. 虹彩の色素増加は使用開始直後から始まり, 12 か月後には顕著な変化となった. この症例は, ラタノプロスト(キサラタン®)使用前は β -ブロッカー, ピロカルピン, 炭酸脱水酵素阻害薬の内服を使用しており, ラタノプロスト(キサラタン®)と β -ブロッカーのみに切り替えた症例で, ラタノプロスト(キサラタン®)使用眼の眼圧は 16 mmHg, 使用 12 か月後の眼圧は 16 mmHg であった. ラタノプロスト(キサラタン®)使用前の眼圧は目標眼圧に調整されていたが, 炭酸脱水酵素阻害薬の内服に対する負担感が強く, ラタノプロスト(キサラタン®)点眼使用により内服を中止することができたことで患者は負担感の軽減を得ていた. 虹彩色素の増加を告げたが, 本人はラタノプロスト(キサラタン®)点眼

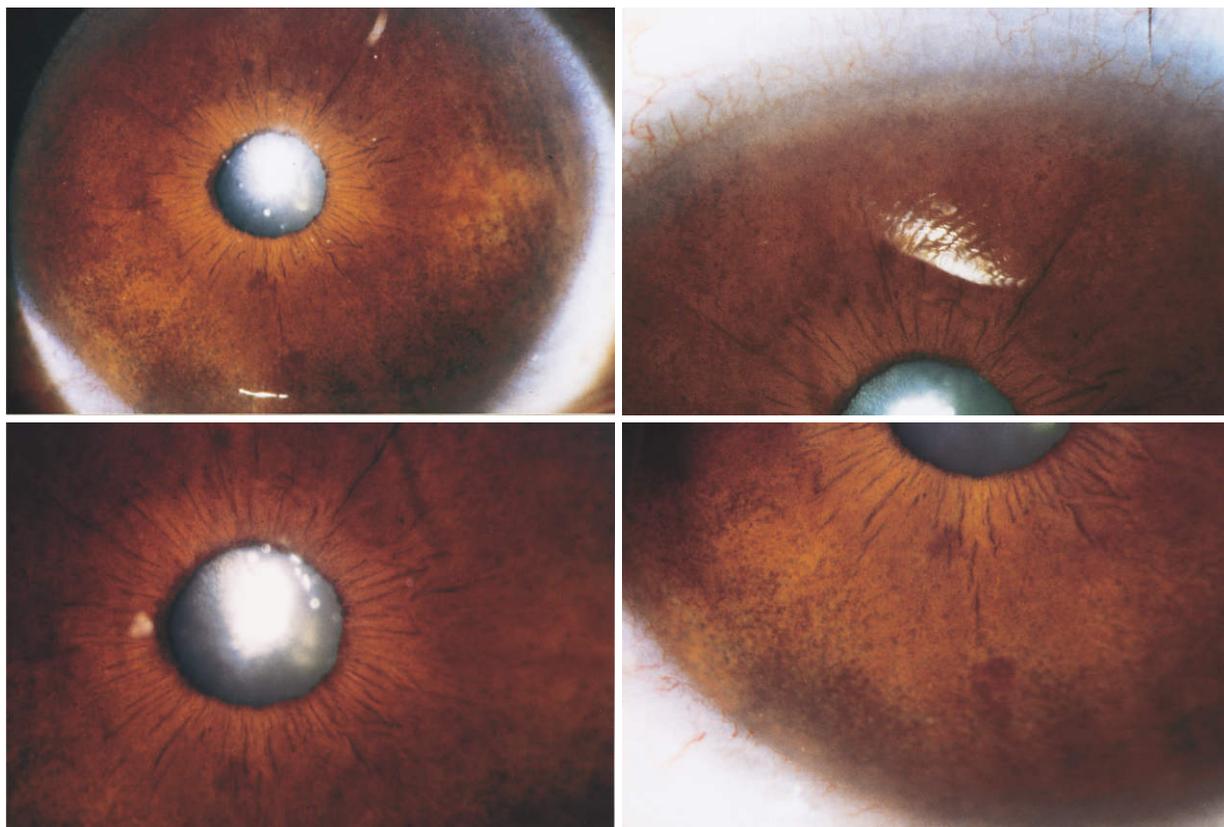


図 12～図 15 症例 4.

全体の写真(左上, 図 12)では周辺に色素の増加が観察されるが, 上方(右上, 図 13), 小虹彩輪(左下, 図 14)に比べて下方(右下, 図 15)の方が色素増加が強く生じている。

の継続を希望し, 現在継続中である。

Kaplan-Meier 生命表法を用いて解析された色素増加の発生率は, 使用後 3 か月で 10.1%, 使用後 6 か月で 26.4%, 9 か月で 50.1%, 12 か月で 51.6% と解析された(図 22)。

IV 考 按

虹彩の色は, 主として虹彩実質前方に存在するメラノサイトのメラニン含有量によって決定される。さらに, 特定の位置におけるメラノサイトの密度によって色調が決定される⁸⁾。単色の虹彩ではメラノサイトの密度は比較的均一であるが, メラニン含有量の違いが色調を決定していると考えられており, 含有量が少なければ青, 灰色となり, 多ければ黄, 茶色となる⁹⁾。混合色の虹彩では, 個々のメラノサイトのメラニン含有量は基本的に同様であるが, メラノサイトの密度が瞳孔周辺で高く, 周辺部では低いために, 結果として瞳孔周辺はメラニン量が多くなるために茶色を帯びていると考えられている⁸⁾。

ラタノプロストは虹彩のメラノサイトを刺激し, メラニン産生を促進するために色素増加が起こると考えられている¹⁰⁾。元来のメラニン量が少なければ増加後の色調の変化も大した変化ではなく, 元来のメラニン量が多すぎると, 増加してもさほど色調の変化が目立たないが,

特定の場所のみメラノサイトの密度が高いような混合色や, 比較的メラニン含有量の多い緑色の虹彩では色素増加が目立ちやすいと考えられている。また, メラノサイトのプロスタグランジンに対する感受性には種々の酵素活性が関係しており⁵⁾, これらの個人差が, 色素増加の発症の有無や発症時期が異なることを説明すると思われる。

本研究では, 日本人を対象としてラタノプロスト(キサラタン[®])点眼を使用した 112 例について虹彩の色素増加の観察を行った。全例単色茶色の虹彩における色素増加の頻度は, 3 か月で 10.1%, 6 か月で 26.4%, 9 か月で 50.1%, 12 か月で 51.6% と解析され, 経時的に増加する傾向にあることが判明した。発生頻度は 9 か月以降やや平坦になっている。本研究における対象症例の平均観察期間が 10 か月であることから, 10 か月以降の色素増加の発生率がこのまま平坦になるのか, あるいはさらに増加傾向が継続するのかが観察期間の延長によって変化する可能性もあり, 今後も経過観察が必要であると思われた。

本研究では, 色素増加の特徴としていくつかの所見が得られた。

- 1) 虹彩の周辺部から顆粒状に始まる(同心円状の変化)虹彩周辺に顆粒状に色素斑が出現すると次第に密度が

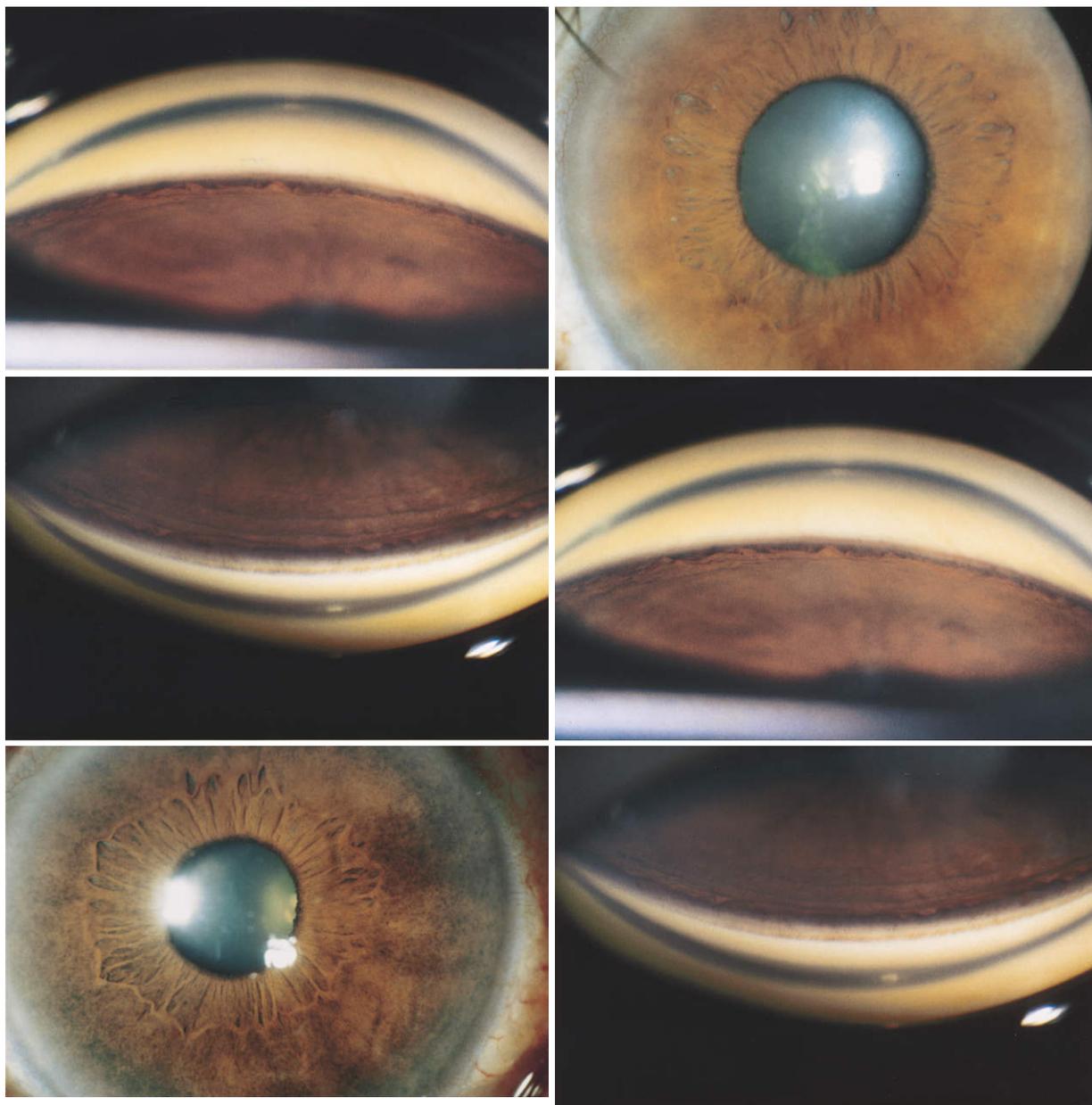


図 16～図 21 症例 5.

(左上, 図 16), (右上, 図 17), (左中, 図 18), (右中, 図 19), (左下, 図 20), (右下, 図 21).
虹彩の色素増加は顕著であるが, 隅角の色素の程度は著変がない.

増し, 瞳孔領へと進行する傾向があった.

Wistrand ら⁵⁾は「虹彩の同心円状の暗色化」と記載し, 周辺部に行くに従って色が濃いと表記している. 他の報告でも同様の記載がなされ, ラタノプロスト(キサラタン[®])点眼によって起こる色素増加の様式として最も代表的であると思われる.

2) 小虹彩輪にはほとんど変化がない

1 年の観察では, 虹彩周辺はかなりの色素増加が観察されるのに対し, 小虹彩輪にはほとんど変化が生じていなかった. 原因は 1) と同様であると思われ, 経時的に進行が進めば小虹彩輪にも変化が出てくる可能性は高い.

3) 下方から始まる傾向がある

下方のみに色素増加が観察され, 後に水平方向, 上方にも色素増加が観察されるケースが観察された.

このような様式の色素増加は報告されていない.

原因として, メラノサイトの密度の不均一, 房水動態, 重力的な影響, 光による曝露(上眼瞼によって上部は覆われ, 下部だけが光に曝露される)などが考えられるが, 不明である.

4) 色素の強い所により増加が生じる

日本人の単色茶色の虹彩では, ラタノプロスト(キサラタン[®])未使用の状態でもともと色素の多い所と少ない所の色素の濃さにむらがあることが多く, 放射状に

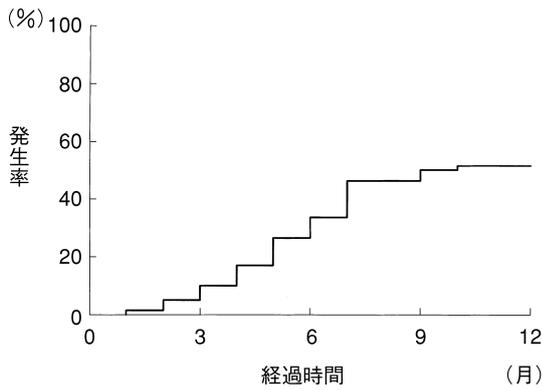


図 22 虹彩色素増加の発生率。

Kaplan-Meier 生命表法を基に算出された色素増加の発生率は使用後3か月で10.1%，使用後6か月で26.4%，9か月で50.1%，12か月で51.6%と解析された。

模様を呈していることが多い(sunshine pattern)。このような虹彩では、色素の強い所に選択的に色素増加が強く生じていた。この事実は、色素量が多ければ色素増加も強く起こることを推定する。Wistrand ら⁹⁾の報告でも、一部に色素増加が起こっている症例が示されており、原因はもともとメラノサイトの密度が高い所にメラニンの増加が起こるためと考えられている。

5) 隅角の色素増加は同期して生じない

隅角には色素の増加はほとんど観察されなかった。周辺虹彩の色素増加が顕著な症例でも隅角に顕著な色素の増加は観察されなかった。虹彩の色素増加が生じると前房中に細胞が撒布され、これが隅角に沈着し続発緑内障の誘引となる可能性が危惧されているが⁹⁾¹¹⁾、1年の観察では隅角に顕著に色素が増加した症例はなかった。

日本人の虹彩におけるラタノプロスト(キサラタン[®])点眼後の色素増加の様式には大別して2つのパターンがあり、1つは同心円上に起こるタイプで、特徴1)、2)が観察された。もう1つは放射状(sunshine pattern)に起こるタイプで、特徴4)が観察された。特徴3)は放射状変化と同心円上変化の中間に位置すると思われる。この様式の違いの原因は、おそらく虹彩実質表層のメラノサイトの分布の差によるものと思われる。

Wistrand ら⁹⁾は虹彩の色調と発生頻度に関して、茶色との混合色では単色よりも発生頻度が高いと報告している。すなわち、青、緑、黄色、灰色の虹彩では単色よりも茶の混ざった方が発生頻度が高いとしている。この単色の中に茶色も含まれていたため、当初日本人においても単色の茶色の虹彩にはさほどの色素増加は起こらないのではないかと考えられていたが、実際には最も高い緑一茶の混合色とほぼ同様の発生頻度を示す結果となった(図23)。

Wistrand ら⁹⁾はアメリカ、イギリスおよびスカンジナビアにおいて460例の観察を行った。緑一茶、黄一茶、青一茶の順で虹彩色素増加の発生率が高いことが示され

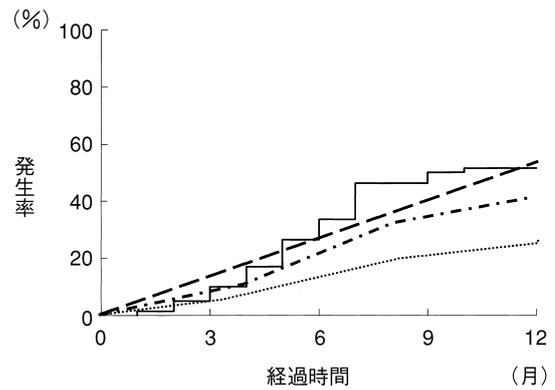


図 23 色素増加発生率の比較。

Wistrand らの報告による混合色虹彩の色素増加発生率との比較。

——：緑一茶，- - -：黄一茶，……：青/灰一茶の発生率を示す。

る一方で、均一な茶色の虹彩では25例の白人のうち、僅かに1眼だけに観察されたと報告している。

Wistrand ら⁹⁾の虹彩色素増加の評価は「不確実」，「軽度」，「中等度」，「著明」の4段階で、「著明」は「本人が自覚，近親者が気づく」，「中等度」は「片眼使用時に他眼との比較で判明する」と定義され、混合色では全体の6割以上がこの評価を得ており、「軽度」の「細隙灯顕微鏡あるいは拡大写真でのみ判明するもの」は34%に過ぎなかった。これに比して本研究での結果は自覚のある症例は皆無で、ほとんどが「軽度」に判定される症例であった。よって、青一茶、緑一茶、黄一茶などの混合色症例と比較した場合、単色茶色の変化の程度は弱いと評価され得ることから、欧米での報告においては、顕著な変化を示す混合色の多数例と同時に判定されたため、色素増加の発生率が過小評価された可能性がある。また、「軽度」の判定基準は「細隙灯顕微鏡あるいは拡大写真でのみ判明するもの」以上の詳細な判定基準は示されておらず、判定者の経験に基づく相対的な判断に左右される可能性があり、単色茶色の虹彩を見慣れていない判定者には判定が困難であったことが予想される。本研究においては、すでに虹彩の色素増加が色調によっては高率に発生し得る報告⁹⁾⁷⁾があったことにより色素増加、色調変化の検出がされやすかったこと、症例数が100例以上と多数あったことが色素増加の発生頻度が高く評価された要素であると思われた。

虹彩の色素増加が問題視され得る理由は、美容的な面だけでなく、悪性細胞の出現の危険性と、虹彩の色素細胞が前房中に散布され、隅角に色素沈着が生じ、その結果、房水流出が阻害され眼圧上昇の誘因となるとの危惧があるからである¹¹⁾。本研究において、顕著な隅角の色素増加を呈した症例はなく、虹彩の色素増加と隅角の色素増加が同期して起こらないことも確認された。メラノサイトを刺激してメラニン産生を促す効果はラタノプロ

スト(キサラタン®)以外にも紫外線が良く知られている。紫外線の曝露が皮膚に悪性の変化をもたらす危険性が危惧されるのと同様に、ラタノプロスト(キサラタン®)の点眼が毎日行われることによって、長期的に悪性の変化を促す可能性は否定できない。市販後3年以上経過している欧米の調査では、現在のところ著者の知る限り、細胞の悪性化、隅角の色素増加の報告はないが、5年、10年、それ以上の長期に渡る慎重な観察、検討は必要不可欠であると考えらる。

文 献

- 1) **Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J** : Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology* 103 : 1916—1924, 1996.
- 2) **Watson PG** : Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 105 : 82—87, 1998.
- 3) **Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE** : A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology* 106 : 550—555, 1999.
- 4) **Alm A, Stjernschantz J** : Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 102 : 1743—1752, 1995.
- 5) **Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K** : The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol* 41 : 129—138, 1997.
- 6) **Brown-SM** : Increased iris pigment in a child due to latanoprost. *Arch Ophthalmol* 116 : 1683—1684, 1998.
- 7) **小川一郎, 今井一美** : ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着眼瞼部多毛. *あたらしい眼科* 17 : 429—433, 2000.
- 8) **Eagle R** : Iris pigmentation and pigmented lesions : An ultra structural study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 88 : 581—587, 1988.
- 9) **Imesch PD, Bindley CD, Khademian Z** : Melanocytes and iris color : Electron microscopic findings. *Arch Ophthalmol* 114 : 443—447, 1996.
- 10) **Drago F, Marino A, La Manna C** : Alpha-methyl-p-tyrosine inhibits latanoprost-induced melanogenesis *in vitro*. *Exp Eye Res* 68 : 85—90, 1999.
- 11) **Grierson I, Lee WR, Albert DM** : The fine structure of an iridectomy specimen from a patient with latanoprost-induced eye color change. *Arch Ophthalmol* 117 : 394—396, 1999.