

片眼投与によるウノプロストンからラタノプロストへの 変更における眼圧下降効果の検討

大鳥 安正¹⁾, 徳川 英樹²⁾, 森村 浩之³⁾, 岡田 正喜¹⁾
後藤 浩也¹⁾, 三木 篤也¹⁾, 田野 保雄¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科眼科学視覚科学, ²⁾大阪鉄道病院眼科, ³⁾近畿中央病院眼科

要 約

目 的：片眼投与によるウノプロストン(UNO)からラタノプロスト(LAT)への変更で、LATの眼圧下降効果が予測できるかを検討した。

方 法：無治療の患者 30 例 30 眼(開放隅角緑内障 8 例, 高眼圧症 1 例, 正常眼圧緑内障 21 例)に対して、UNOを片眼に4週間点眼した後、さらに同一眼でLATに変更して4週間後に眼圧下降効果を検討した。

結 果：ベースライン眼圧は 18.6 ± 3.8 (平均値 \pm 標準偏差)mmHgで、UNO点眼後、LAT変更後の眼圧(下降率)は、それぞれ 16.7 ± 3.1 mmHg(16.6%), 14.1 ± 3.2 mmHg(28.9%)と有意に下降した($p <$

0.001)。UNO点眼後眼圧下降が得られた症例は100%LATで眼圧下降が得られたが、UNOで眼圧下降が得られない症例でも55%にLATで眼圧下降が得られた。

結 論：UNOからLATへの変更でLATの眼圧下降を63.3%の割合で予測できる。(日眼会誌 108:207-212, 2004)

キーワード：プロスタグランジン関連薬, ウノプロストン, ラタノプロスト, 片眼投与, ノンレスポonder

The Effect of Substituting Latanoprost 0.005% for Unoprostone 0.12%

Yasumasa Otori, Hideki Tokugawa, Hiroyuki Morimura, Masaki Okada, Hiroya Goto
Atsuya Miki and Yasuo Tano

Department of Ophthalmology and Visual Science, Osaka University Medical School

Abstract

Purpose : To evaluate the effect of substituting latanoprost(LAT) 0.005% for unoprostone(UNO) 0.12% after a trial of unilateral treatment.

Methods : We treated 30 patients with primary open-angle glaucoma(n=8), ocular hypertension(n=1), or normal-tension glaucoma(n=21) with UNO for 4 weeks in one eye and then substituted LAT for UNO. Four weeks later we measured the intraocular pressure(IOP) in the ipsilateral eye.

Results : The mean baseline IOP level was 18.6 ± 3.8 (mean \pm standard deviation)mmHg. The mean IOP levels(reduction rates) after UNO and LAT therapy were 16.7 ± 3.1 mmHg(16.6%) and $14.1 \pm$

3.2 mmHg(28.9%), respectively($p < 0.001$). All patients who responded to UNO also responded to LAT; however, 55% of those who did not respond to UNO responded to LAT.

Conclusions : If LAT is substituted for UNO, it can be predicted that 63.3% of the patients will respond.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 207-212, 2004)

Key words : Prostaglandin-related drugs, Unoprostone, Latanoprost, Unilateral trial, Non-responder

I 緒 言

原発開放隅角緑内障(以下, POAG)および正常眼圧緑内障(以下, NTG)に対する治療としては、眼圧下降を

得るためにまず緑内障点眼薬を使用する。昨今の緑内障点眼薬の開発は目覚しく、各種薬剤が臨床の場で使用可能となってきた。緑内障点眼薬は長期に渡って使用することが多いため、眼圧下降効果の有効性はもちろん

別冊請求先：565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科眼科学視覚科学 大鳥 安正
(平成 15 年 7 月 29 日受付, 平成 15 年 9 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to : Yasumasa Otori, M.D. Department of Ophthalmology and Visual Science, Osaka University Medical School, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan.

(Received July 29, 2003 and accepted in revised form September 11, 2003)

であるが、全身のおよび眼局所の副作用発現にも十分な注意を要する。1970年代に発売された β 遮断薬は、ファーストラインの緑内障点眼薬として広く使用されてきたが、 β 遮断薬点眼後の血漿中濃度は同薬剤の全身投与の数十分の一以下であるのに、 β_1 、 β_2 受容体占有率は点眼後に8~9割を示す薬剤もあるとの報告¹⁾もあり、特に高齢者の緑内障患者に対して β 遮断薬点眼を処方する場合に、自覚症状がなくても点眼開始による呼吸器および循環器系の副作用の発現が危惧される。

1990年代に入って、 β 遮断薬の最大の欠点である全身的副作用のないプロスタグランジン(以下、PG)関連薬が登場してきた。1994年、非選択的 β 遮断薬のマレイン酸チモロール(以下、チモロール)と同等の眼圧下降作用をもつ本邦初の代謝型PG関連薬として0.12%イソプロピルウノプロストン²⁾(以下、ウノプロストン)が発売され、1999年には、チモロールと同等かそれ以上の眼圧下降作用をもつPG誘導體製剤として0.005%ラタノプロスト^{3)~6)}(以下、ラタノプロスト)が本邦で発売された。PG関連薬ということ、となく同一視されやすいが、ウノプロストンはドコサノイド、ラタノプロストはプロスタノイドと薬理学的にも全く違うものであるという見解もある⁷⁾。また、PG関連薬は、薬剤無効例が存在することも知られており⁸⁾⁹⁾、個々の患者において眼圧下降が有意に得られることを確認した上で点眼を継続すべきである。緑内障の薬物治療の原則は、眼局所および全身の副作用が少なく、かつできるだけ低い薬剤濃度で最大限の眼圧下降が得られる薬物を選択することである。ウノプロストンからラタノプロストに変更することにより有意な眼圧下降が得られることはすでに報告¹⁰⁾されている。また、ウノプロストンは眼局所の副作用は少ないが眼圧下降効果が弱いとされ、ラタノプロストは眼圧下降効果に優れるが、時に眼局所の副作用が問題となることが指摘されている¹¹⁾。

今回、我々は眼局所の副作用の少ないウノプロストンを最初に点眼して眼圧下降効果をみることにより、ラタノプロストの眼圧下降効果を予測できるか否かを検討するため、片眼投与によるウノプロストンからラタノプロストへの変更による眼圧下降効果および副作用についてプロスペクティブに検討したので報告する。

II 対象および方法

対象は、大阪大学医学部附属病院緑内障外来を受診し、今回の臨床研究に対して、患者への情報公開を行うこととし、インフォームド・コンセントを取得できた無治療患者30例30眼である。その内訳は、開放隅角緑内障8例8眼、高眼圧症1例1眼、正常眼圧緑内障21例21眼である。年齢は、29~83歳[59.4±12.7(平均値±標準偏差)歳]、男女比は12:18、等価球面值は-8.8~+4.7[-2.07±3.6(平均値±標準偏差)]D、Humphrey

静的視野検査のmean deviation(MD)値は-12.5~+0.98[-6.7±6.0(平均値±標準偏差)]dBであった。内眼手術、レーザー治療の既往があるものは対象から除外した。

方法は、まず片眼でウノプロストンを4週間朝夕2回点眼し、眼圧下降作用および副作用について観察した後、同様に同一眼でラタノプロストを睡前1回点眼に変更し、4週間後に眼圧下降作用および副作用について観察した。眼圧測定は、午前中にGoldmann眼圧計で熟練した同一検者が行った。点眼投与眼の決定は、ベースライン眼圧が高い眼を選択し、ベースライン眼圧が左右同じである場合にはMD値が低下している眼を選択した。眼圧下降率は、(ベースライン眼圧-薬剤点眼後眼圧)/ベースライン眼圧×100(%)として計算した。また、今回の検討では、薬剤無効例の定義を点眼後の眼圧がベースライン眼圧に対して変化なし、もしくは上昇した場合とした。有意差検定は、paired t-testを用いて検討した。

III 結果

30眼すべての症例でウノプロストンを4週間点眼後、ラタノプロストに変更し4週間点眼を続行した。副作用により点眼を中止したのはラタノプロスト点眼後1か月以降であった。ウノプロストン点眼後とラタノプロスト点眼変更後の眼圧は、ベースライン眼圧18.6±3.8(平均値±標準偏差)mmHgに対してウノプロストン点眼後16.7±3.1mmHg、ラタノプロスト点眼変更後14.1±3.2mmHgまで低下し、両剤点眼後には有意な眼圧下降作用があった。また、ウノプロウトン点眼後とラタノプロスト変更後の眼圧変化は、ラタノプロストによる眼圧下降作用の方が有意に強かった(図1)。非点眼側の眼圧は、ベースライン眼圧17.9±3.4mmHg、1か月後17.8±3.4mmHg、2か月後17.3±2.9mmHgであり、他眼の点眼開始によりベースライン眼圧の有意な変動はなかった。非点眼側の眼圧変動は、ベースライン眼圧からの変動が±1mmHgであったのは60.7%であり、2~4mmHg低下したのは21.4%、2~4mmHg上昇したのは17.9%であった。

ウノプロストン点眼後とラタノプロスト点眼変更後の薬剤有効例での眼圧下降率は、ウノプロストン点眼後で16.6%、ラタノプロスト点眼変更後で28.9%となっており、ラタノプロスト点眼変更後の眼圧下降率の方が有意に高かった($p<0.001$)。また、ウノプロストンの眼圧下降幅とラタノプロストのそれには正の有意な相関があった($r=0.802$, $p=0.001$) (図2)。

ウノプロストンとラタノプロストによる眼圧下降作用の有無を検討したところ、ウノプロストン、ラタノプロストの薬剤無効例はそれぞれ11例(36.7%:NTG 8例, POAG 3例)、5例(16.7%:NTG 3例, POAG 2例)で

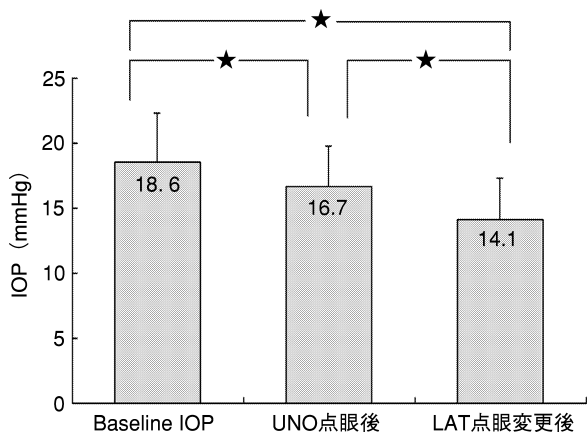


図 1 ウノプロストンからラタノプロストへの変更による眼圧下降効果。

ベースライン眼圧 18.6±3.8(平均値±標準偏差) mmHg に対してウノプロストン点眼後 16.7±3.1 mmHg, ラタノプロスト点眼変更後 14.1±3.2 mmHg まで眼圧は下降した。★: p<0.001 (paired t-test), UNO: ウノプロストン, LAT: ラタノプロスト, IOP: intraocular pressure

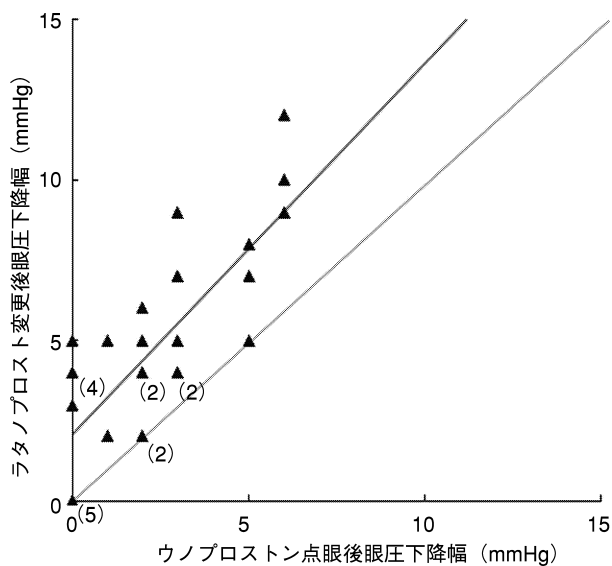


図 2 ウノプロストンおよびラタノプロストの眼圧下降幅の関係。

ウノプロストン点眼後眼圧下降幅とラタノプロスト変更後眼圧下降幅には有意な正の相関がみられた (r=0.802, p=0.001)。括弧内の数字は同様な眼圧下降効果を示した症例数を示す。

あった(表 1)。また、ウノプロストンが有効であった 19 例 (63.3%) は、全例ラタノプロストが有効であった。ウノプロストンの無効例 11 例のうち、6 例 (55%) はラタノプロストが有効であった。ウノプロストンが有効でラタノプロストが無効な症例は 1 例もなかった。

副作用は、ウノプロストン点眼後 4 例 (13.3%) に出現した。その内訳は、結膜充血 2 例、角膜上皮障害 2 例で

表 1 ウノプロストンとラタノプロストの眼圧下降に対する有効例の関係

		ウノプロストン		計(眼)
		有効	無効	
ラ タ ノ プ ロ ス ト	有効	19	6	25
	無効	0	5	5
	計(眼)	19	11	30

あったが、副作用による点眼中止例はなかった。一方、ラタノプロスト点眼変更後には、6 例 (20%) に副作用が出現した。その内訳は、角膜上皮障害 1 例、結膜充血 3 例、虹彩色素沈着 1 例、眼瞼色素沈着 1 例であり、そのうち薬剤毒性角膜上皮障害 1 例、結膜充血 1 例、眼瞼色素沈着 1 例の計 3 例で副作用により点眼中止となった。ラタノプロスト点眼変更後の角膜上皮障害は、ラタノプロスト点眼中止 1 週間後改善し、点眼中止 2 週間後にはほぼ消失しており、薬剤毒性角膜上皮障害である可能性が考えられた(図 3)。本症例は、シルマ第 I 法 (5 分値) で、右眼 9 mm, 左眼 4 mm と点眼側に涙液減少がみられた。ラタノプロストを中止後約 3 か月経過してからウノプロストンを再開したところ、点眼再開後約 2 か月後に角膜全体に点状表層角膜症が出現し、点眼を再度中止した。ラタノプロスト点眼で眼圧下降が得られなかった 5 例中 4 例は、その後 β あるいは $\alpha\beta$ 遮断薬で眼圧下降を得た。

IV 考 按

ウノプロストンおよびラタノプロストにより、ベースライン眼圧からそれぞれ有意な眼圧下降が得られたが、従来の報告^{9)12)~15)}どおりラタノプロストの方がウノプロストンよりも眼圧下降作用が強いことが再確認された。また、眼圧下降の得られた有効例での眼圧下降率は、ウノプロストンで 16.6% であったのに対して、ラタノプロストで 28.9% であり、ラタノプロストの眼圧下降率はウノプロストンのその約 2 倍という結果であり、これも以前の報告^{9)12)~15)}に一致する。患者の不利益を最小限にするために、ウノプロストンからラタノプロストに休薬期間なしで変更するというプロトコールを採用したが、それぞれの眼圧下降効果は従来の報告と同等であり、PG 関連薬の薬効評価期間としては点眼後 4 週間が妥当で、かつラタノプロストの薬効評価にはウノプロストンの効果は影響しないものと思われた。ウノプロストンおよびラタノプロストの無効例はそれぞれ 11 例 (36.7%) および 5 例 (16.7%) であり、眼圧下降効果に関しては、ラタノプロストでも無効例があることが明らかとなった。今回、薬剤無効例を点眼後の眼圧がベースライン眼圧に対して変化なし、もしくは上昇した場合と定義したが、現時点で薬剤無効例に関する統一された定義

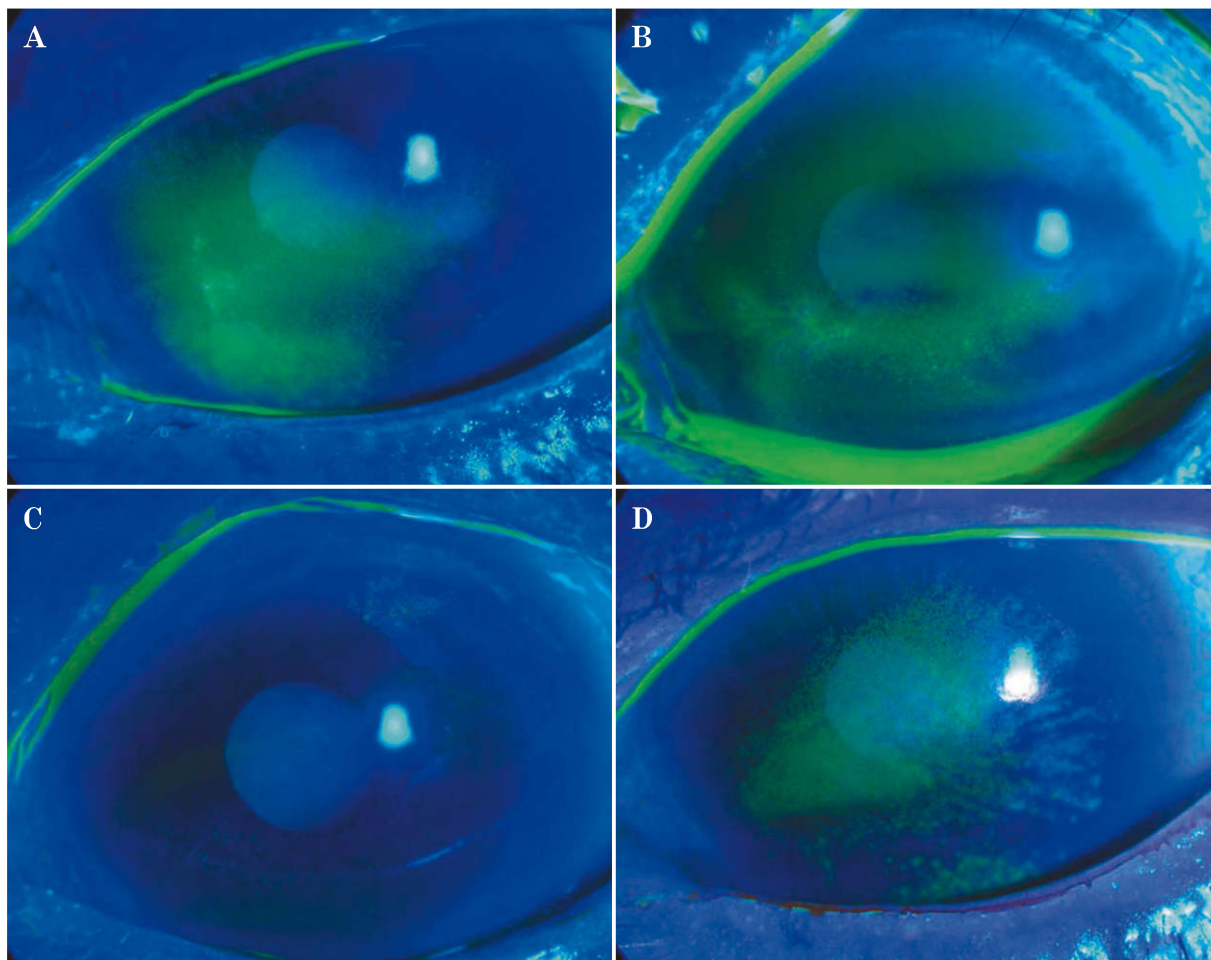


図 3 プロスタグランジン関連薬の単独点眼で生じた重度の薬剤毒性角膜上皮障害。

ラタノプロスト点眼変更後、1 か月で視力低下を伴う点状表層角膜症を呈していた(A)。ラタノプロスト点眼中止 2 週間後には徐々に点状表層角膜症は減少し(B)、点眼中止 4 週間後には角膜障害はほぼ完全に消失した(C)。角膜上皮障害が完全に消失してから、ウノプロストンを再開したところ、点眼後 2 か月でラタノプロスト点眼時と同様の薬剤性角膜上皮障害を再発した(D)。

がないため、今回の結果が必ずしも正確に薬剤無効例を評価しているとはいえない。POAG 患者および NTG 患者を対象として眼圧下降率 10% 以下を薬剤無効例と定義した報告では、ウノプロストンおよびラタノプロストの薬剤無効例はそれぞれ 32% および 10% であったと報告⁹⁾されている。今回、NTG 患者が対象全体の 70% を占めていたが、ウノプロストン無効例は NTG 患者の 38.1%、POAG 患者の 37.5% であり、ベースライン眼圧の低い NTG 患者にウノプロストン無効例が多いということにはなかった。

ウノプロストンによる眼圧下降幅とラタノプロストによる眼圧下降幅には有意な正の相関があった。この結果は、片眼にラタノプロストを、もう片眼にウノプロストンを同一患者に投与して眼圧下降効果を比較した Kobayashi ら¹²⁾の報告に一致する。ウノプロストン有効例は 100% ラタノプロストが有効であり、ウノプロストンが有効な症例はラタノプロストに変更することにより、さらなる眼圧下降が得られる可能性が高いといえる。しか

し、ウノプロストン無効例でも 55% はラタノプロストが有効であることから、ウノプロストンの眼圧下降効果の有無でラタノプロストの眼圧下降効果を予測できるのはウノプロストン有効例の 63.3% である。また、ラタノプロスト無効例はすべてがウノプロストン無効例であること、ウノプロストン有効例のうちラタノプロスト無効例が 1 例もなかったことから、ウノプロストンは眼圧下降という面ではラタノプロストには及ばないことも明らかとなった。薬理学的にウノプロストンはドコサノイド、ラタノプロストはプロスタノイドと全く違うものであるという見解もあるが、ウノプロストンとラタノプロストの併用による眼圧下降に対する相加効果がないと報告¹⁶⁾¹⁷⁾されていることや、今回の結果から両薬剤は PG 関連薬の眼圧下降効果が強いものと弱いものといえる。

薬剤無効例の評価をするとき、今回のような片眼投与で同時時間帯に測定した眼圧で評価する方法は、もう片眼を対照にできるため眼圧の日日変動に対する影響も把握でき、薬剤の眼圧下降の評価がある程度可能であると考え

える。実際に、非点眼側のベースライン眼圧からの変動が±1 mmHgであったのは 60.7% であり、非点眼側の眼圧が低下している場合には、薬剤開始により眼圧が低下しているのか日々変動で眼圧が低下しているのかに注意して眼圧下降効果を評価する必要がある。

ウノプロストンとラタノプロストの副作用の検討では、両者に有意差がないとする報告^{12)~15)}が多い。今回、ウノプロストン投与後点眼中止に至った症例は 1 例もなかった。一方、ラタノプロスト点眼変更後に重度の結膜充血 1 例、眼瞼色素沈着 1 例、薬剤毒性角膜上皮障害 1 例の計 3 例で副作用により点眼中止に至った。結膜充血は、PG 関連薬ではよくみられる合併症であるが、徐々に改善することもあり、必ずしも大きな問題にはならない。また、虹彩および眼瞼色素沈着はメラニンの増加が原因と考えられているが、日本人で虹彩色素沈着がみられる割合は、ウノプロストンあるいはラタノプロスト点眼 2 年後でそれぞれ 2.7%、79.5% と報告¹⁸⁾されており、長期点眼では圧倒的にラタノプロストに多い。もともと虹彩の色が茶色である日本人の場合、点眼後に黒色になったとしても外見上問題となることは片眼投与している場合を除いてほとんどない。しかし、点眼後に薬剤が眼瞼周囲に残存しないように拭き取るように指導しても、ラタノプロストの点眼で眼瞼色素沈着が生じることがあり、特に女性では眼瞼色素沈着を気にして点眼を勝手に中止してしまう可能性も起こり得る。ウノプロストンによる眼瞼・虹彩色素沈着の報告¹⁹⁾²⁰⁾もあるが、ラタノプロストのそれに比べるとはるかに少なく軽度であるときれる。今回、ラタノプロスト点眼が有効な症例は 76% ウノプロストンも有効であったことから、患者がラタノプロストによる眼瞼色素沈着を気にして点眼薬のコンプライアンスが悪化するようであれば、ラタノプロストからウノプロストンおよびβ遮断薬などの 2 剤併用点眼への処方の変更を試みてもよいと考える。

PG 関連薬単独での角膜上皮障害の報告は少ないが、今回 1 例のみであるがラタノプロスト単独投与で薬剤毒性角膜上皮障害が生じ点眼中止に至った。点眼中止により速やかに角膜上皮障害が改善したことから、典型的な薬剤毒性角膜上皮障害であったと考えられる。同症例では、軽度のドライアイにより涙液クリアランスが悪くなっていたことが薬剤毒性による角膜上皮障害を生じた一因と考えられる。また、薬剤毒性角膜上皮障害が完全に消失した時点でウノプロストンを再開したところ、点眼再開約 2 か月後に点状表層角膜炎を生じたことから、防腐剤の毒性を完全には否定できないものの、PG 関連薬単独投与であっても角膜上皮障害を惹き起こすと推定される。

ラタノプロストは単剤でウノプロストンの約 2 倍の眼圧下降効果を有しており、有効症例では約 30% の眼圧下降率が期待できる。全身的副作用がなく強力な眼圧下

降作用を有するという点では、ラタノプロストはβ遮断薬に代わるファーストラインの緑内障点眼薬になりつつある。一方、点眼中止に至る眼局所の副作用に関しては、ウノプロストンの方が少なく、眼瞼色素沈着を非常に気にする患者に対してはウノプロストンおよびβ遮断薬などの 2 剤併用点眼への変更が考慮されてもよい。ウノプロストン有効例 19 例のうち、6 例 (31.6%、PO-AG 4 例、NTG 2 例) は眼圧下降幅が 5 mmHg 以上であり、目標眼圧があまり低くないような初期緑内障に対して緑内障点眼を開始するような場合には、最初にウノプロストンで眼圧下降効果をみるのもよいと考える。

以上、ウノプロストンで眼圧下降が得られれば 100% ラタノプロストで眼圧下降が得られるが、ウノプロストンで眼圧下降が得られなくてもその約半数はラタノプロストで眼圧下降が得られる。片眼投与によるウノプロストンからラタノプロストへの変更によって、ラタノプロストの眼圧下降を予測可能な割合は 63.3% である。

本論文の要旨は、第 55 回日本臨床眼科学会総会で発表した。

なお、著者らはウノプロストン点眼およびラタノプロスト点眼の製造会社、あるいは販売会社などと利益関係がないことをここに明記する。

文 献

- 1) Yamada Y, Takayanagi R, Tsuchiya K, Ito K, Ohtani H, Sawada Y, et al : Assessment of systemic adverse reactions induced by ophthalmic α -adrenergic receptor antagonists. *J Ocular Pharmacol Ther* 17 : 235—248, 2001.
- 2) Azuma I, Masuda K, Kitazawa Y, Takase M, Yamamura H : Double-masked comparative study of UF-021 and timolol ophthalmic solutions in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Jpn J Ophthalmol* 37 : 514—525, 1993.
- 3) Alm A, Stjernschantz J : Effects on intra-ocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. The Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 102 : 1743—1752, 1995.
- 4) Watson P, Stjernschantz J : A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 103 : 126—137, 1996.
- 5) Camras CB : Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six-month, masked, multicenter trial in the United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 103 : 138—147, 1996.

- 6) **Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, Azuma I, Araie M** : A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study. *Arch Ophthalmol* 114 : 929—932, 1996.
- 7) **Yu DY, Su EN, Cringle SJ, Schoch C, Percicot CP, Lambrou GN** : Comparison of the vasoactive effects of the docosanoid unoprostone and selected prostanoids on isolated perfused retinal arterioles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1499—1504, 2001.
- 8) 池田陽子, 森 和彦, 石橋 健, 足立和歌子, 小林ルミ, 成瀬繁太, 他 : ラタノプロストの Non-responder の検討. *あたらしい眼科* 19 : 779—781, 2002.
- 9) **Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, Pena M** : Comparative effects of latanoprost (Xalatan) and unoprostone (Rescula) in patients with open-angle glaucoma and suspected glaucoma. *Am J Ophthalmol* 134 : 552—559, 2002.
- 10) **Tsukamoto H, Yokoyama T, Okada K, Okada M, Mochizuki H, Mishima HK** : Substituting latanoprost (XalatanTM) for isopropyl unoprostone (ResculaTM) in monotherapy and combination therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 78 : 604—605, 2000.
- 11) 植木麻里, 川上 剛, 奥田隆章, 杉山哲也, 中島正之, 池田恒彦 : ラタノプロストの眼圧下降作用と副作用. *あたらしい眼科* 18 : 665—658, 2001.
- 12) **Kobayashi H, Kobayashi K, Okinami S** : A comparison of intraocular pressure-lowering effect of prostagrandin F₂- α analogues, latanoprost, and unoprostone isopropyl. *J Glaucoma* 10 : 487—492, 2001.
- 13) **Aung T, Chew PT, Yip CC, Chan YH, See JL, Khng CG, et al** : A randomized double-masked crossover study comparing latanoprost 0.005% with unoprostone 0.12% in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 131 : 636—642, 2001.
- 14) **Susanna R, Giampani J, Borges AS, Vessani RM, Jordao MLS** : A double-masked, randomized clinical trial comparing latanoprost with unoprostone in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 108 : 259—263, 2001.
- 15) **Tsukamoto H, Mishima HK, Kitazawa Y, Araie M, Abe H, Negi A** : A comparative clinical study of latanoprost and isopropyl unoprostone in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma* 11 : 497—501, 2002.
- 16) **Saito M, Takano R, Shirato S** : Effects of latanoprost and unoprostone when used alone or in combination for open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 132 : 485—489, 2001.
- 17) 相馬剛至, 木内良明, 福井佳苗, 林田康隆, 大西貴子, 石本一郎, 他 : 開放隅角緑内障におけるラタノプロストとウノプロストンの併用効果. *臨眼* 56 : 1811—1815, 2002.
- 18) 小川一郎, 今井一美, 塚野幸恵 : ラタノプロストによる虹彩・眼瞼色素沈着・眼瞼多毛 2 年後の成績. *あたらしい眼科* 19 : 377—381, 2002.
- 19) **Yamamoto Y, Kitazawa Y** : Iris-color change developed after topical isopropyl unoprostone treatment. *J Glaucoma* 6 : 430—432, 1997.
- 20) 小川一郎, 今井一美 : ウノプロストン長期点眼例における眼瞼・虹彩色素沈着. *あたらしい眼科* 18 : 1323—1326, 2001.