

緑内障点眼薬併用療法の長期効果と安全性

—チモロール・ウノプロストン併用とベタキソロール・ウノプロストン併用との比較—

大竹雄一郎, 谷野 富彦, 木村 至, 真島 行彦, 小口 芳久

慶應義塾大学医学部眼科学教室

要 約

目的: 緑内障における β 遮断薬とイソプロピルウノプロストン併用療法の長期治療効果と安全性を検討する。

方法: 0.5% ベタキソロールおよび 0.12% ウノプロストン併用 (B&U) と, 0.5% チモロールおよび 0.12% ウノプロストン併用 (T&U) の 2 群について, prospective な open-label 比較臨床試験を施行した。年齢と視野進行度をマッチングした 40 例 40 眼について, 各薬剤を 1 日 2 回点眼し, 2 年間にわたり継続した。6 か月毎に, 眼圧, Humphrey 視野 (中心 30-2 プログラム) および血圧, 脈拍, ピークフロー値を測定した。

結果: 眼圧は, B&U 群で 21.2 mmHg から 12 か月で 18.5 mmHg, 24 か月で 18.3 mmHg と下降し (paired t-test: $p < 0.005$), T&U 群では 21.1 mmHg から 12 か月で 17.1 mmHg, 24 か月で 17.9 mmHg と下降

した ($p < 0.001$)。Mean deviation (MD) 値が 2 dB 以上悪化した症例は, B&U 群で 1 眼 (5%), T&U 群では 3 眼 (15%) であった。MD 値は T&U 群では -8.18 から 24 か月で -8.38 dB と不変であったが, B&U 群では -7.40 から -5.90 dB と改善した ($p < 0.05$)。また, 経過中に副作用のために点眼を中止した症例はなかったが, T&U 群でのみ心拍数が減少した。

結論: 両群とも, 2 年間にわたる眼圧下降作用は持続していた。B&U 群の方が T&U 群に比して, 視野の維持効果に優れる可能性が推定された。(日眼会誌 108: 23-28, 2004)

キーワード: 視野, 正常眼圧緑内障, 開放隅角緑内障, β 遮断薬, ドコサノイド

Long-term Efficacy and Safety of Combined Topical Antiglaucoma Therapy

—Timolol & Unoprostone vs. Betaxolol & Unoprostone—

Yuichiro Ohtake, Tomihiko Tanino, Itaru Kimura, Yukihiko Mashima and Yoshihisa Oguchi

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

Abstract

Purpose: To evaluate long-term efficacy and safety of treatment combining topical β -blockers and isopropyl unoprostone in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma patients.

Methods: A prospective, open-label, parallel-group clinical comparison trial was performed to evaluate efficacy and safety of treatment combining 0.5% betaxolol and 0.12% isopropyl unoprostone (B&U) or 0.5% timolol and 0.12% isopropyl unoprostone (T&U). Forty eyes of 40 patients, which were matched in the aging and the stage of glaucomatous visual field defect, were studied. Twenty patients were treated with B&U and the other twenty patients with T&U twice daily for 24 months. Goldmann intraocular pressure (IOP), Humphrey automated perimetry, blood pressure, heart rate, and peak flow were done every six months in each group.

Results: In the B&U treatment group, mean IOP was 21.2 mmHg at baseline and 18.3 mmHg ($p < 0.005$) after 2 years, and in the T&U treatment group it was 21.1 mmHg at baseline and 17.9 mmHg

($p < 0.001$) after 2 years. The cases in which MD value decreased over 2 dB were one in the B&U treatment group and three in the T&U treatment group. The average MD value was significantly improved from -7.40 dB to -5.90 dB after 2 years with B&U treatment ($p < 0.05$), but there was no difference with the T&U treatment. None of the patients stopped combined therapy because of side effects, though heart rate was significantly reduced only in T&U treatment group.

Conclusion: Both combined treatments were effective for IOP reduction in glaucoma patients, and the data from the B&U treatment group suggested that B&U was more effective in maintaining visual field than T&U.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108: 23-28, 2004)

Key words: Visual field, Normal-tension glaucoma, Primary open-angle glaucoma, β -blocker, Docosanoid

別冊請求先: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 大竹雄一郎

(平成 14 年 9 月 27 日受付, 平成 15 年 5 月 26 日改訂受理)

Reprint requests to: Yuichiro Ohtake, M. D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received September 27, 2002 and accepted in revised form May 26, 2003)

I 緒 言

緑内障の発症には多くの因子が関与しており病因は未だ明らかではないが、眼圧上昇が緑内障における最大の危険因子であり、眼圧を下降させることが正常眼圧緑内障(NTG)においても有効であると報告¹⁾されている。また、眼圧以外の因子、例えば眼循環などの因子も緑内障進行に関与すると考えられている²⁾³⁾。これまで緑内障治療薬の効果判定には、一般に眼圧下降幅が用いられてきた。しかしながら、緑内障治療の目標は患者の一生にわたる視機能維持であることから、眼圧だけでなく視野の評価が重要であると考えられる。

代謝型プロスタグランジン製剤(ドコサノイド)イソプロピルウノプロストン(以下、ウノプロストン)は日本国内ですでに8年間使用されており、安全性に優れる緑内障治療薬として評価され、また、視野維持効果に優れるとの報告^{4)~8)}も散見される。緑内障治療において、点眼を複数併用せざるを得ない症例を経験することは多く、中でも β 遮断薬とウノプロストンの併用は臨床で広く用いられている組み合わせの一つである。緑内障治療としての眼圧下降作用については、 β 遮断薬が房水産生を抑制しウノプロストンが房水流出を促進するため、両者の併用が相加性に優れることは広く知られている⁹⁾。しかし、視野の維持効果に関する長期併用療法の報告は我々が渉猟する限りない。

本研究では、 β 遮断薬とウノプロストンの2年間にわたる併用点眼を行い、眼圧下降効果、Humphrey 視野における網膜感度への影響および呼吸循環器機能を含めた安全性について検討した。

II 実験方法

対象は、慶應義塾大学眼科において通院加療中の原発開放隅角緑内障(POAG)およびNTG患者40例40眼である。性別、年齢(± 3 歳以内)、および視野進行度(Aulhorn分類Greve変法)をマッチングさせて2群に

分類し、一方はベタキソロールとウノプロストン併用群(以下、B&U群)、他方はチモロールとウノプロストン併用群(以下、T&U群)とした。すでに何らかの緑内障治療薬が投与されていた症例は4週間の休薬期間をおき、観血的緑内障手術およびレーザー治療の既往のある症例は除外した。インフォームド・コンセントを得た後、各群について、0.5%ベタキソロールおよび0.12%ウノプロストン、あるいは0.5%チモロールおよび0.12%ウノプロストンの各2剤を1日2回、両眼に投与した。点眼時には、順番は問わないが各点眼の間隔を5分以上あけるように指導した。また経過中、視野が進行した場合、すなわちmean deviation(MD)値、corrected pattern standard deviation(CPSD)値のいずれかが5dB以上悪化した場合には、処方薬を変更または追加するものとした。

投与期間中、眼圧測定および生体染色を含む細隙灯検査を3か月毎に、Humphrey 静的視野(中心30-2プログラム)による視野測定を6か月毎に施行した。眼圧は、各症例毎にほぼ同一時刻にGoldmann 圧平眼圧計により測定した。また、対象患者は試験開始前に少なくとも2回以上Humphrey 視野を受けていることを条件とした。

また、点眼による心肺機能への影響を検討するために、ピークフロー値および血圧・脈拍数を6か月毎に測定した。ピークフロー値は、クレメントクラーク社製ミニライト・ピークフローメータを用い、3回測定の最大値を採用した。収縮期および拡張期血圧と脈拍数は、テルモ社製自動血圧計ES-H 51を用い、3回測定の中間値を採用した。

眼圧、Humphrey 視野MD値・CPSD値、ピークフロー値、血圧、脈拍数について、経時的变化をB&U群とT&U群で比較検討した。統計学的検討にはpaired-t検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。また、点眼開始後24か月の眼圧とベースライン眼圧から、眼圧下降率を算出した。

視野進行の判定は、MD値、CPSD値が点眼開始後

表 1 対象症例の背景

	ベタキソロール・ウノプロストン群 20例20眼	チモロール・ウノプロストン群 20例20眼
年齢	33~69歳 (平均52.9 \pm 10.3歳)	35~70歳 (平均52.2 \pm 9.6歳)
男:女	13例:7例	13例:7例
POAG:NTG	12眼:8眼	11眼:9眼
緑内障治療歴	点眼薬10例10眼	点眼薬11例11眼
視野MD	-7.40 \pm 4.15 dB	-8.18 \pm 3.80 dB
CPSD	6.78 \pm 3.75 dB	7.23 \pm 4.45 dB
眼圧	21.2 \pm 4.2 mmHg	21.1 \pm 3.5 mmHg

POAG:開放隅角緑内障, NTG:正常眼圧緑内障, MD:mean deviation, CPSD:corrected pattern standard deviation

表 2 点眼 24 か月時の眼圧下降率

眼圧下降率	ベタキソロール・ ウノプロストン群 20 例 20 眼	チモロール・ウ ノプロストン群 20 例 20 眼
10% 未満	7 眼	4 眼
10~29%	9 眼	12 眼
30% 以上	4 眼	4 眼

24 か月の時点でベースラインに比べ 2 dB 以上変化した場合に、悪化・改善とそれぞれ定義した。両群間の統計学的検討には、Mann-Whitney の U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

III 結 果

各群の患者背景を表 1 に示す。平均年齢は、B&U 群で 52.9 歳、T&U 群で 52.2 歳であった。視野進行度は、各群とも stage 1 が 3 眼、stage 2 が 7 眼、stage 3 が 7 眼、stage 4 が 3 眼であった。視野をマッチングさせた結果、ベースラインの Humphrey の平均 MD 値と CPSD 値は両群で一致していた(表 1)。また、両群における POAG と NTG の内訳もほぼ一緒であり、平均眼圧は B&U 群 21.2 mmHg に対し T&U 群 21.1 mmHg であった。

経過中、副作用や視野悪化で点眼薬を中止・変更した症例はなかった。また眼圧測定時刻は、B&U 群で午前 8 例、午後 12 例であり、T&U 群で午前 9 例、午後 11 例であり、測定時刻については両群間に差はなかった。

1. 治療効果の検討

眼圧は、両群とも 2 年間にわたりベースラインに比べ有意に下降していた(図 1)。個々の症例について検討すると、点眼開始後 24 か月時の眼圧がベースラインに比べ 30% 以上下降していた症例は、各群 4 眼ずつであった(表 2)。

Humphrey 視野 MD 値については、T&U 群では開始前 -8.18 ± 3.80 (平均値 \pm 標準偏差) dB から、12 か月で -7.09 ± 3.81 dB、24 か月で -8.38 ± 4.57 dB と不変であったが、B&U 群では開始前 -7.40 ± 4.15 dB から、12 か月で -5.80 ± 4.49 dB、24 か月で -5.90 ± 4.93 dB とベースラインに比べ有意に改善した(図 2, $p < 0.05$)。MD 値が 2 dB 以上改善した症例は、B&U 群で 20 眼中 8 眼 40.0%、T&U 群では 3 眼 15.0% であった。逆に MD 値が 2 dB 以上悪化した症例は、B&U 群で 1 眼 5.0%、T&U 群では 3 眼 15.0% であった(表 3 A)。

CPSD 平均値は、両群ともにベースラインと 24 か月で有意な変化はなかった(図 3)。CPSD 値が 2 dB 以上改善した症例は、B&U 群で 20 眼中 2 眼 10.0%、T&U 群 1 眼 5.0% で、悪化した症例は、B&U 群 5 眼 25.0%、T&U 群 4 眼 20.0% であった(表 3 B)。両群間に有

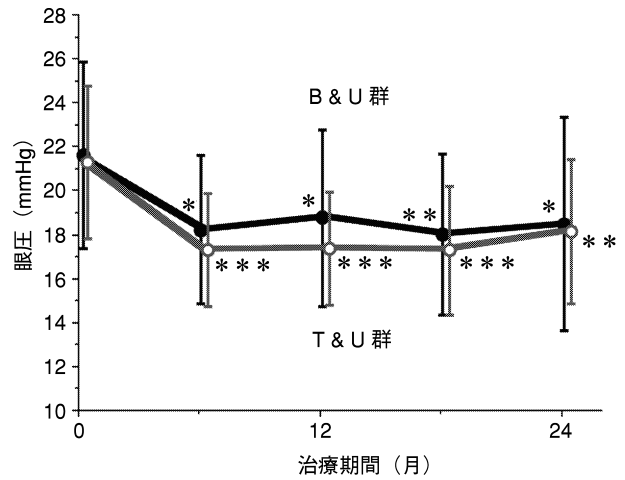


図 1 眼圧の経過。

○：0.5% チモロールおよび 0.12% ウノプロストン併用群(T&U 群)、●：0.5% ベタキソロールおよび 0.12% ウノプロストン併用群(B&U 群)。
ベースラインに比べ各測定点で有意に下降していた(*： $p < 0.005$, **： $p < 0.001$, ***： $p < 0.0001$)。

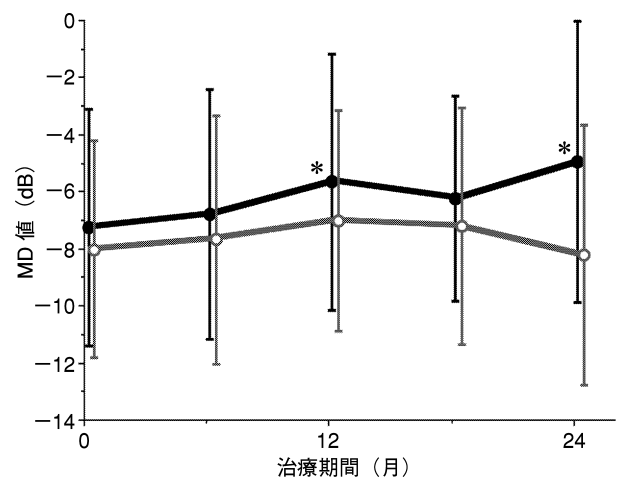


図 2 Humphrey 視野 mean deviation (MD) 値の経過。

○：T&U 群、●：B&U 群
B&U 群の MD 値は 12 か月、24 か月でベースラインに比べ改善した(*： $p < 0.05$)。

意差はなかった。

特に、MD 値が改善した症例について、点眼 24 か月時の眼圧下降率を検討したところ、B&U 群では 30% 以上が 2 眼、10~29% は 4 眼、10% 未満が 2 眼であった。また、T&U 群の MD 改善例 3 眼では、下降率は 30% 以上 1 眼、10~29% 2 眼であった。一方、MD 悪化例 4 眼(B&U 群 1 眼、T&U 群 3 眼)については、すべて眼圧下降率は 10% 未満であった。

2. 安全性の検討

屈折、瞳孔径には両群とも変化はなかった。経過中、角膜上皮障害を B&U 群で 5 眼、T&U 群で 3 眼に生じた。上皮障害の程度は軽度であり、一部の症例で角膜保護剤であるヒアルロン酸点眼を追加したが、緑内障治療

表 3 点眼 24 か月時のハンフリー視野改善例

A. MD 値の変化		
	ベタキソロール・ウノプロストン群	チモロール・ウノプロストン群
改善	8 眼/20 眼 (40.0%)	3 眼/20 眼 (15.0%)
悪化	1 眼/20 眼 (5.0%)	3 眼/20 眼 (15.0%)
B. CPSD 値の変化		
	ベタキソロール・ウノプロストン群	チモロール・ウノプロストン群
改善	2 眼/20 眼 (10.0%)	1 眼/20 眼 (5.0%)
悪化	5 眼/20 眼 (25.0%)	4 眼/20 眼 (20.0%)

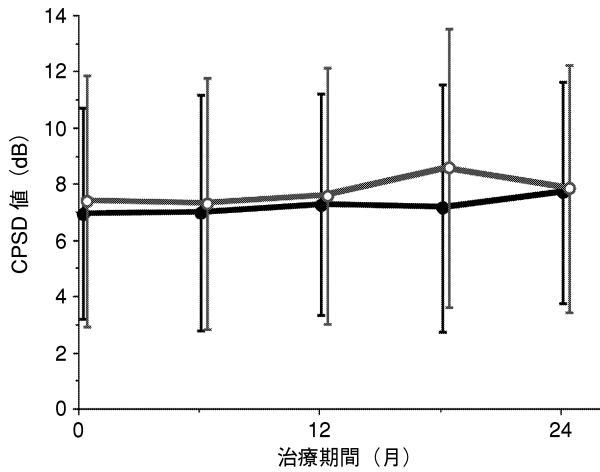


図 3 Humphrey 視野 corrected pattern standard deviation (CPSD) 値の経過.

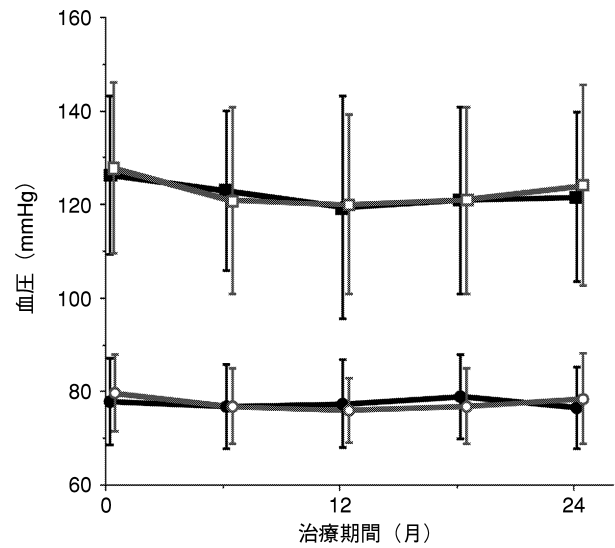


図 5 拡張期および収縮期血圧の経過.

○□：T&U 群，●■：B&U 群
□：収縮期血圧，○：拡張期血圧をそれぞれ示す。

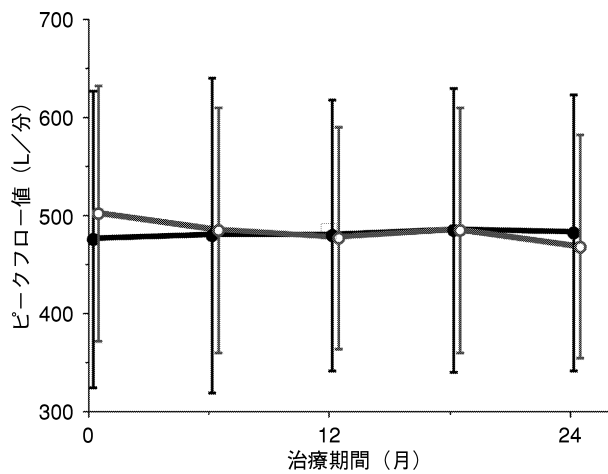


図 4 ピークフロー値の経過.

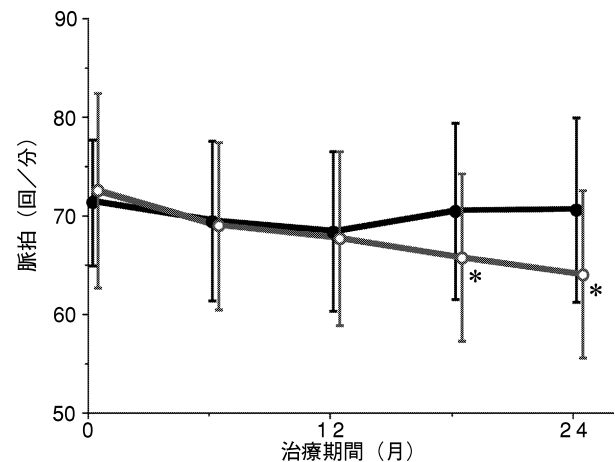


図 6 心拍数の経過.

○：T&U 群，●：B&U 群

T&U 群の心拍数は、ベースラインに比べ 18 か月、24 か月で減少した (* : $p < 0.05$).

薬を中止するには至らなかった。また、虹彩色素沈着を各群 2 眼ずつ生じたが、患者の自覚はなかった。

各群における、ピークフロー値・収縮期・拡張期血圧・脈拍数の経過を示す(図 4~6)。ピークフロー値と血圧については、両群とも点眼開始前後で有意な変化はなかった。しかし、脈拍数については、T&U 群で 18 か月と 24 か月の時点でベースラインに比べ有意に減少した(図 6, $p < 0.05$)。

IV 考 按

POAG と NTG の病態の差違については未だ明らかではないが、両者ともに眼圧が最大の危険因子であり、

眼圧を下降することにより視野進行を抑制できることから¹⁾、両者は類似した病態であると考えられる。したがって今回の検討では、対象の POAG と NTG を区別せずに薬剤の眼圧下降効果と視野維持効果を検討した。

まず眼圧については、B&U 群と T&U 群、両群ともにベースラインに比べ有意に下降した。従来の報告でも β 遮断薬とウノプロストンの眼圧下降効果の相加性が知られており⁹⁾、その結果、今回の検討においても良好な眼圧下降が得られたと推察される。一方、視野の維持効果をみると、MD 値が 2 dB 以上改善した症例が B&U 群では 8 眼と T&U 群の 3 眼に比べ多かった。また、MD 値においても T&U 群では変化がなかったが、B&U 群ではベースラインに比べて 1.50 dB 改善し有意差があった。

緑内障患者に対するウノプロストン投与による網膜感度改善は、これまでも報告^{5)~8)}がある。網膜感度改善の機序については解明されていないが、ウノプロストン自体の神経保護作用¹⁰⁾や眼循環改善作用^{11)~13)}の関連が推察されている。特に、ウノプロストンの眼循環改善作用は正常眼だけでなく、NTG 眼においても報告¹⁴⁾¹⁵⁾されている。一方、非選択的 β 遮断薬チモロールは、眼循環を増加¹⁶⁾あるいは減少¹⁷⁾¹⁸⁾させるという報告がともに散見される。しかし、眼圧下降に伴う眼灌注圧増加の影響を除外すれば、非選択的 β 遮断薬は β 2 血管拡張性受容体も遮断するため、眼血流を減少させると考えられる¹⁷⁾。一方、 β 1 選択性遮断薬であるベタキソロールは β 2 受容体に影響を与えないため、血流を増加させる^{18)~20)}。さらに、ベタキソロールはカルシウムチャンネル拮抗作用も有しており、これが血管拡張²¹⁾や神経保護²²⁾など視神経に好影響を及ぼすと推察されている。緑内障患者におけるベタキソロール長期点眼治療による網膜感度改善が報告されており、眼圧下降だけでなく眼血流改善効果なども関与すると考えられている^{23)~26)}。

今回の検討において、B&U 群と T&U 群において網膜感度に差を生じた理由は不明である。視野 MD 値の変化と眼圧下降率を検討した結果、MD 値が悪化した 4 眼ではすべて眼圧下降率は 10% 未満であったことから、視野の進行には眼圧が大きな危険因子であることが確認された。一方、MD 値が 2 dB 以上改善した症例では、眼圧下降率が必ずしも高くなく、特に B&U 群で 30% 以上の眼圧下降率は 8 眼中 2 眼であったことを考慮すると、視野改善例では眼圧以外の要因も視野に好影響を与えたと考えられる。すでに、ウノプロストンとベタキソロールの眼循環改善作用には相加性があることが NTG 患者において報告²⁷⁾されていることから、一つの仮説として、各点眼薬の眼循環改善作用が視野に好影響を及ぼしたのではないかと推察された。今後、さらなる長期点眼治療による眼血流変化、視野経過についても検討する必要があると思われる。

また今回の結果では、MD 値の改善が計 11 眼であったが、CPSD 値については両群とも明らかな差がなく、全体としては改善よりも悪化した症例がやや多かった。CPSD は視野の局所的な沈下を反映していることを考慮すると、今回みられた点眼治療による視野維持効果は、緑内障性視野進行を抑制することはあっても、すでに障害が完成された視神経を回復するような作用は期待できないと考えられる。

点眼薬の安全性については、ウノプロストンは心機能や呼吸器機能への影響は少ないと報告⁴⁾され、一方、ベタキソロールも β 1 選択性で呼吸器機能への影響は少なく²⁸⁾、さらに、心機能への影響もチモロールに比べ少ないと報告²⁹⁾されている。今回の結果では、T&U 群において心拍数が減少したが、B&U 群は投与前後で血圧、脈拍数、ピークフロー値には有意な変化がなかった。 β 遮断薬の副作用として、心機能、肺機能への影響は広く知られており³⁰⁾、特に高齢者への投与については十分な配慮を要する。今回は B&U 群では変化がなかったが、ベタキソロール点眼の際にも全身副作用への配慮が必要であることはいうまでもない。

また、ウノプロストンの局所副作用として、虹彩、皮膚色素沈着³¹⁾³²⁾や β 遮断薬併用による角膜上皮バリアの障害が報告³³⁾されている。今回の検討では、角膜上皮障害を B&U 群で 5 眼、T&U 群で 3 眼に生じたが軽度であり、いずれも点眼中止には至らなかった。また、虹彩色素沈着のみみられた 4 例についても自覚症状はなかった。

以上のように、ベタキソロールとウノプロストン点眼併用療法は安全で、かつ有効な緑内障治療効果を有し、2 年間にわたる視野維持効果に優れると考えられた。

文 献

- 1) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 126: 487-497, 1998.
- 2) Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P: Color Doppler imaging in untreated high-and normal-pressure open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 690-696, 1997.
- 3) Rankin SJA: Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 43: S 176-182, 1999.
- 4) 東 郁郎, 増田寛次郎, 北澤克明, 高瀬正彌, 山村秀夫: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対する UF-021(レスキュラ®)点眼液の第 3 相比較試験. *眼紀* 43: 1432-1440, 1992.
- 5) 大木陽太郎: 正常眼圧緑内障患者に対して認められたイソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)点眼

- 液の視野改善作用. あたらしい眼科 15 : 837—844, 1998.
- 6) 牧本由紀子, 徳岡 覚, 杉山哲也, 小嶋祥太, 中島正之, 東 郁郎 : イソプロピルウノプロストン長期点眼の眼圧と視野に及ぼす影響. あたらしい眼科 15 : 1433—1436, 1998.
 - 7) 新田耕治, 開 繁義, 早坂征次 : イソプロピルウノプロストンによる網膜感度の改善. あたらしい眼科 14 : 409—413, 1997.
 - 8) 大竹雄一郎, 谷野富彦, 真島行彦 : ベタキソロールとウノプロストン併用療法の有効性と安全性. あたらしい眼科 17 : 687—690, 2000.
 - 9) 大橋正明, 蕪城俊克, 白土城照, 安達 京 : ウノプロストン点眼液の開放隅角緑内障に対する追加投与成績. 臨眼 51 : 1751—1754, 1997.
 - 10) Hayami K, Unoki K : Photoreceptor protection against constant light-induced damage by isopropyl unoprostone, a prostaglandin F(2 alpha) metabolite-related compound. *Ophthalmic Res* 33 : 203—209, 2001.
 - 11) Polska E, Doelemeyer A, Luksch A, Ehrlich P, Kaehler N, Percicot CL, et al : Partial antagonism of endothelin 1-induced vasoconstriction in the human choroid by topical unoprostone isopropyl. *Arch Ophthalmol* 120 : 348—352, 2002.
 - 12) 西 篤美, 江見和雄, 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.
 - 13) 小嶋祥太, 杉山哲也, 東 郁郎, 小西直樹, 藤居仁 : 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—レーザースペックル法による検討—. 日眼会誌 101 : 605—610, 1997.
 - 14) 西村幸英, 岡本紀夫 : イソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)点眼が眼動脈血流速度に及ぼす影響. あたらしい眼科 15 : 281—284, 1998.
 - 15) 井戸正史, 大澤俊介, 伊藤良和, 西 篤美, 伊藤邦生, 宇治幸隆 : イソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)点眼が正常眼圧緑内障患者における眼循環動態に及ぼす影響. あたらしい眼科 16 : 1577—1579, 1999.
 - 16) Grunwald JE : Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 1713—1719, 1986.
 - 17) Schmetterer L, Strenn K, Findl O, Breiteneder H, Graselli U, Agneter E, et al : Effects of anti-glaucoma drugs on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 61 : 583—595, 1997.
 - 18) Sato T, Muto T, Ishibashi Y, Roy S : Short-term effect of beta-adrenoreceptor blocking agents on ocular blood flow. *Curr Eye Res* 23 : 298—306, 2001.
 - 19) Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz LJ, Cantor LB, Martin BJ : Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 120 : 168—175, 1995.
 - 20) 伊藤良和, 江見和雄, 西 篤美, 宇治幸隆 : ベタキソロール点眼による網膜中心動脈および短後毛様動脈の血流速度の変化. 臨眼 50 : 1195—1198, 1996.
 - 21) Hester RK, Chen Z, Becker EJ, McLaughlin M, DeSantis L : The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 38 : S 125—134, 1994.
 - 22) Osborne NN, Ugarte M, Chao M, Chidlow G, Bae JH, Wood JP, et al : Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 43 : S 102—128, 1999.
 - 23) Messmer C, Flammer J, Stämpfig D : Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 112 : 678—681, 1991.
 - 24) Collignon-Brach J : Long-term effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38 : S 149—155, 1994.
 - 25) Turaçli ME, Özden RG, Gürses MA : The effect of betaxolol on ocular blood flow and visual fields in patients with normotension glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 8 : 62—66, 1998.
 - 26) Vainio-Jylha E, Vuori ML : The favorable effect of topical betaxolol and timolol on glaucomatous visual fields : A 2-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 100—104, 1999.
 - 27) 江見和雄, 宇治幸隆 : 正常眼圧緑内障に対するベタキソロールとウノプロストンの併用効果. あたらしい眼科 17 : 725—728, 2000.
 - 28) 滝沢敬夫, 宮本昭正, 佐野靖之, 松元 俊, 木田厚瑞, 竹中康雄, 他 : 慢性閉塞性肺疾患を合併する緑内障患者の肺機能に及ぼす Betaxolol 点眼の影響. 臨眼 43 : 1875—1882, 1989.
 - 29) Atkins JM, Pugh BR Jr, Timewell RM : Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol* 99 : 173—175, 1985.
 - 30) Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, Arrowsmith JB, Kuritsky JN : Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978—1985. *Am J Ophthalmol* 102 : 606—611, 1986.
 - 31) Yamamoto T, Kitazawa Y : Iris-color change developed after topical isopropyl unoprostone treatment. *J Glaucoma* 6 : 430—432, 1997.
 - 32) 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.
 - 33) 俊野敦子, 岡本茂樹, 島村一郎, 宮本二美, 原祐子, 児玉俊夫, 他 : プロスタグランジン 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. 日眼会誌 102 : 101—105, 1998.