

正常眼圧緑内障の眼圧日内変動におけるラタノプロストと ゲル基剤チモロールの効果比較

中元 兼二, 安田 典子, 南野 麻美, 福田 匠

東京警察病院眼科

要 約

目的：正常眼圧緑内障(NTG)におけるラタノプロスト(Lat)とゲル基剤チモロール(Tg)の眼圧日内変動へ及ぼす効果を比較する。

対象と方法：NTG 患者 47 例 47 眼を無作為に Lat 治療群 25 例と Tg 治療群 22 例とに割り付け、各薬剤単独治療前後に眼圧日内変動を測定した。血圧、脈拍数も治療前後で測定した。

結果：眼圧は、Lat 治療群はすべての測定時刻で、Tg 治療群は 22 時と 3 時を除く時刻で治療後有意に下降した。3 時の眼圧下降率および 1 日平均眼圧の下降率

は Lat 治療群が Tg 治療群を有意に上回った。拡張期血圧、脈拍数は、Lat 治療群は治療前後で差はなかったが、Tg 群では有意に減少した。

結論：NTG において、Lat は治療前後の眼圧日内変動測定の結果、Tg より眼圧下降効果が大きく、加えて血圧脈拍への影響もなかった。(日眼会誌 108 : 401-407, 2004)

キーワード：ラタノプロスト、ゲル基剤チモロール、正常眼圧緑内障、眼圧日内変動

Comparison of the Effects of Latanoprost and Timolol Gel-forming Solution on Diurnal Variation of Intraocular Pressure in Normal-tension Glaucoma

Kenji Nakamoto, Noriko Yasuda, Mami Nanno and Takumi Fukuda

Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Police Hospital

Abstract

Objective : To compare the effects of latanoprost (Lat) and timolol gel-forming solution (Tg) on the diurnal variation of intraocular pressure (IOP) in normal-tension glaucoma (NTG).

Subjects and Methods : A total of 47 NTG patients (47 eyes) were randomly assigned to receive Lat alone (25 eyes) or Tg alone (22 eyes). IOP was measured at fixed time points during 24 hours before and after treatment with each drug. In addition, blood pressure and pulse rate were measured before and after treatment.

Results : Lat reduced IOP significantly at all time points of measurement. Tg reduced IOP significantly at all time points of measurement except at 22 : 00 and 03 : 00. Percent reductions in the IOP at 03 : 00 and in the mean diurnal IOP were signifi-

cantly greater in the Lat group than in the Tg group. In the Lat group there was no change in diastolic pressure or pulse rate after treatment, but in the Tg group these parameters decreased significantly.

Conclusions : Comparison of diurnal variation of IOP before and after treatment shows that Lat is more effective than Tg in lowering IOP. In addition, Lat does not affect blood pressure or pulse rate.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 401-407, 2004)

Key words : Latanoprost, Timolol gel-forming solution, Normal-tension glaucoma, Diurnal variation of intraocular pressure.

I 緒 言

ラタノプロストとゲル基剤チモロールは、ともに 1 日

1 回の点眼で良好な眼圧下降効果を 24 時間維持することができるため、緑内障治療において第一選択とされる可能性が高い薬剤である^{1)~7)}。しかし、ゲル基剤チモ

別刷請求先：102-0071 東京都千代田区富士見 2-10-41 東京警察病院眼科 中元 兼二
(平成 15 年 9 月 30 日受付，平成 16 年 2 月 4 日改訂受理)

Reprint requests to : Kenji Nakamoto, M. D. Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Police Hospital.
2-10-41 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0071, Japan

(Received September 30, 2003 and accepted in revised form February 4, 2004)

表 1 背景因子

| 治療群 | ラタノプロスト | ゲル基剤チモロール |
|-------------|------------------------|------------------------|
| 年齢(歳) | 61.3±9.9(37~78) | 60.2±9.7(43~77) |
| 性別(男/女) | 8/17 | 11/11 |
| 治療前眼圧(mmHg) | | |
| 測定時刻(時) | | |
| 10 | 15.4±2.9(9~19) | 15.0±3.2(9~20) |
| 13 | 14.4±2.1(9~17) | 14.4±3.4(8~21) |
| 16 | 14.2±2.3(8~17) | 13.8±3.0(6~18) |
| 19 | 13.6±2.5(8~19) | 13.7±2.5(9~19) |
| 22 | 12.8±2.1(8~16) | 12.5±2.6(8~17) |
| 1 | 12.9±2.5(9~17) | 13.5±3.1(8~21) |
| 3 | 13.5±3.3(6~21) | 13.0±3.1(7~17) |
| 7 | 13.8±2.3(9~18) | 13.6±3.2(8~20) |
| 10 | 14.8±2.7(10~21) | 14.2±2.5(9~18) |
| 1日平均眼圧 | 14.0±2.0(9.4~16.4) | 13.7±2.6(8.9~17.6) |
| 最高眼圧 | 16.6±2.4(11~21) | 16.3±2.8(12~21) |
| 最低眼圧 | 11.6±2.1(6~14) | 11.4±2.3(7~15) |
| 眼圧変動幅 | 5.0±2.0(2~9) | 4.9±1.7(3~9) |
| 治療前血圧(mmHg) | | |
| 収縮期 | 130.8±18.4(98~175) | 139.6±21.0(94~180) |
| 拡張期 | 75.1±13.6(50~108) | 80.9±10.7(60~100) |
| 平均 | 103.0±14.5(76.0~133.0) | 109.8±16.0(72.0~138.0) |
| 治療前脈拍数(回/分) | 72.9±9.7(56~95) | 77.4±11.8(49~98) |

平均値±標準偏差(レンジ)

ロールの有効成分であるマレイン酸チモロールの眼圧下降機序は β 受容体遮断による房水産生抑制であり⁸⁾、ヒトでは房水産生が少ない夜間ではマレイン酸チモロールの眼圧下降効果はほとんどないことが知られている⁹⁾¹⁰⁾。一方、ラタノプロストの眼圧下降効果は主に房水のぶどう膜強膜流出量増加によると考えられている¹¹⁾。ぶどう膜強膜流出量は、カニクイザルによる実験で、眼圧を4 mmHg とかなり低く下降させても変化なく一定であることから¹²⁾、そのぶどう膜強膜流出量を増加させるラタノプロストは正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma, NTG)の低い眼圧に対して、ゲル基剤チモロールより有効であることが期待される。また、ラタノプロストは健常眼、高眼圧症および原発開放隅角緑内障を対象にした眼圧日内変動での検討において、日中のみならず夜間にも眼圧下降効果があることから¹⁾、特にNTGの夜間ではラタノプロストの方がゲル基剤チモロールより眼圧下降効果が大きい可能性がある。しかし、現在のところ両薬剤のNTGの眼圧日内変動に及ぼす効果を比較した報告はない。

そこで今回、NTGに対するラタノプロストとゲル基剤チモロールの終日の効果を比較するため、点眼前後の眼圧日内変動を調べ、併せて血圧、脈拍数の変化も検討したので報告する。

II 対象と方法

対象は、外来診察でNTGが疑われ、本試験の初回の眼圧日内変動測定で診断が確定したNTG 47例である。

内訳は、男性19例、女性28例、年齢60.8±9.6(平均値±標準偏差)(37~78)歳である。NTGの診断基準は、眼圧日内変動を含めた無治療時の眼圧がいずれも21 mmHg以下であること、正常開放隅角であること、緑内障性視神経乳頭変化と対応する緑内障性視野変化があること、視神経乳頭の緑内障様変化を来し得る他の疾患がないこととした。除外基準は内眼部手術を受けたもの、重篤な角膜疾患、ぶどう膜炎の既往のあるもの、視野が湖崎分類IIIb以上のもの、高血圧治療薬以外で眼圧に影響を与え得る薬剤を服用中のもの、担当医が不適切と判断したものである。なお、高血圧症の治療薬は試験期間中、用法・用量は変更しないこととした。また、本試験の初回の眼圧日内変動測定後、NTGの診断が確定した時点で、全例に試験の内容などを口頭で十分に説明し同意を得た。

方法は、両薬物治療開始前に、緑内障治療薬使用中の症例は4週間以上の休薬期間をおき、入院で24時間眼圧を測定した。次に、対象を無作為にラタノプロスト治療群25例とゲル基剤チモロール治療群22例とに割り付けた。両群の背景因子に有意な差はなかった(表1)。その後、ラタノプロスト治療群は0.005%ラタノプロスト(キサラタン[®])を1日1回夜に、ゲル基剤チモロール治療群は0.5%ゲル基剤チモロール(チモプトールXE[®])を1日1回朝に、両眼へ1滴点眼後5分以上涙嚢圧迫および眼瞼を閉鎖させた。8週間以上各薬剤単独治療後、再度入院で眼圧日内変動を測定した。治療後の入院では日常と同時刻に各薬剤を点眼させ、点眼した時刻を申告

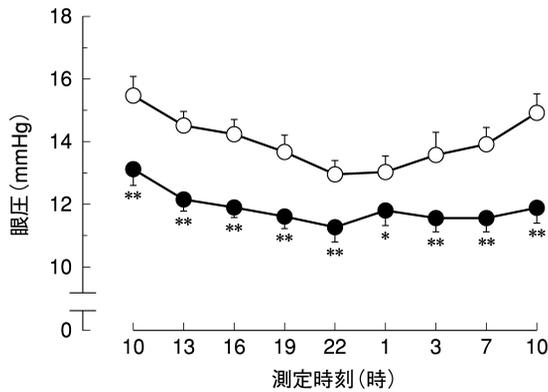


図 1 ラタノプロスト治療群の治療前後の眼圧日内変動。

ラタノプロスト治療群の眼圧は、治療後すべての測定時刻で有意に下降していた(平均値±標準誤差, n=25). *: p<0.05, **: p<0.01

○—○: 治療前, ●—●: 治療後.

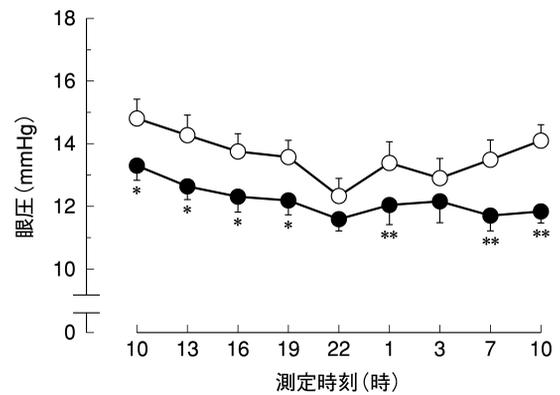


図 2 ゲル基剤チモロール治療群の治療前後の眼圧日内変動。

ゲル基剤チモロール治療群の眼圧は、治療後大方の測定時刻で有意に下降していたが、22 時と 3 時では有意な下降がなかった(平均値±標準誤差, n=22). *: p<0.05, **: p<0.01

○—○: 治療前, ●—●: 治療後.

表 2 1 日平均眼圧, 最高眼圧, 最低眼圧, 眼圧変動幅

| 治療群 | 眼数 | 治療前(mmHg) | 治療後(mmHg) |
|-----------|---------|--------------------|-----------------------|
| ラタノプロスト | 1 日平均眼圧 | 14.0±2.0(9.4~16.4) | 11.9±1.9(7.8~14.6)*** |
| | 最高眼圧 | 16.6±2.4(11~21) | 14.1±2.3(10~18)*** |
| | 最低眼圧 | 11.6±2.1(6~14) | 10.0±1.6(7~12)** |
| | 眼圧変動幅 | 5.0±2.0(2~9) | 4.0±1.5(2~7)* |
| ゲル基剤チモロール | 1 日平均眼圧 | 13.7±2.6(8.9~17.6) | 12.4±2.1(8.4~15.9)*** |
| | 最高眼圧 | 16.3±2.8(12~21) | 14.3±2.5(9~18)** |
| | 最低眼圧 | 11.4±2.3(7~15) | 10.4±1.9(7~14)** |
| | 眼圧変動幅 | 4.9±1.7(3~9) | 3.9±1.6(1~7)* |

1 日平均眼圧, 最高眼圧, 最低眼圧, 眼圧変動幅をそれぞれ各群で治療前後を比較すると、いずれも両群ともに治療後有意に下降または縮小していた。平均値±標準偏差(レンジ)

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001

させた。治療前後の入院時には血圧および脈拍数を午前中に 1 回測定した。眼圧は Goldmann 圧平眼圧計で治療前後とも 10, 13, 16, 19, 22, 1, 3, 7 および 10 時に同一医師が測定し、各測定時刻の眼圧, 1 日平均眼圧(全測定時刻の眼圧の平均), 最高眼圧, 最低眼圧, 眼圧変動幅(最高眼圧-最低眼圧)について各治療群内で治療前後を比較した。また、各測定時刻の眼圧下降率および 1 日平均眼圧の下降率を以下の式で算出し、両治療群間で比較した。

$$\text{眼圧下降率} = \left[\frac{\text{治療前眼圧} - \text{治療後眼圧}}{\text{治療前眼圧}} \right] \times 100(\%)$$

併せて、収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧, 脈拍数についても各治療群内で治療前後を比較した。解析には右眼のみを採用し 1 例 1 眼とした。統計解析は群内比較には Wilcoxon signed-ranks test, 群間比較では背景因子の項目のうち性別は Fisher の直接確率検定を用い、その他は Mann-Whitney U test を用いた。有意水準 p<0.05(両側検定)で検定した。

III 結 果

眼圧日内変動実施時期は、治療前 2001 年 3~12 月, 治療後 2001 年 6 月~2002 年 3 月で、ラタノプロスト治療期間は平均 107±47.6(平均値±標準偏差)(68~278)日, ゲル基剤チモロール治療期間は平均 86±22.3(68~158)日であった。ラタノプロスト点眼時間は平均 22 時 19 分(19~24 時), ゲル基剤チモロール点眼時間は平均 7 時 35 分(6~9 時半)であった。経過中、全例重篤な副作用はなく、中止・脱落したものはなかった。

ラタノプロスト治療群の眼圧日内変動を治療前後で比較すると、眼圧はすべての測定時刻で治療後有意に下降していた(図 1)。これに対し、ゲル基剤チモロール治療群は大方の測定時刻で有意に眼圧が下降していたが、22 時と 3 時では有意な下降がなかった(図 2)。

治療前後の 1 日平均眼圧, 最高眼圧, 最低眼圧, 眼圧変動幅をそれぞれ各群で比較すると、いずれも両群ともに治療後有意に下降または縮小していた(表 2)。

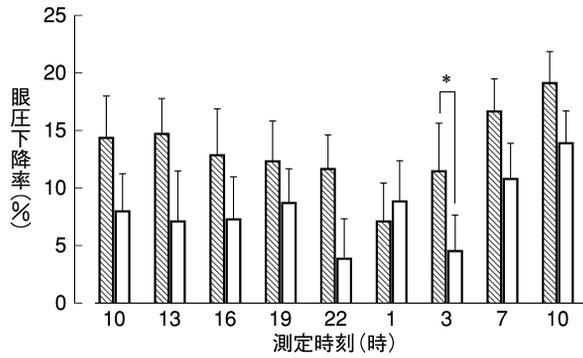


図 3 各測定時刻の眼圧下降率比較.

各時刻での眼圧下降率を両治療群間で比較すると、午前 3 時ではラタノプロスト治療群がゲル基剤チモロール治療群を有意に上回った(平均値±標準誤差). *: $p < 0.05$

▨: ラタノプロスト治療群(n=25)
□: ゲル基剤チモロール治療群(n=22)

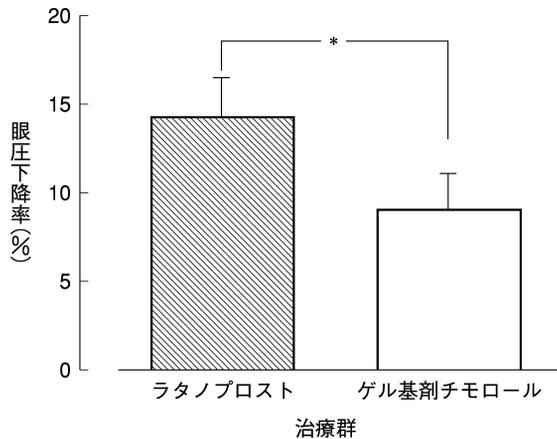


図 4 1 日平均眼圧の下降率比較.

1 日平均眼圧の下降率を治療群間で比較すると、ラタノプロスト治療群はゲル基剤チモロール治療群より有意に大きかった(平均値±標準誤差). *: $p < 0.05$

▨: ラタノプロスト治療群(n=25)
□: ゲル基剤チモロール治療群(n=22)

各時刻での眼圧下降率を両治療群間で比較すると、午前 3 時ではラタノプロスト治療群がゲル基剤チモロール治療群を有意に上回った(図 3)。1 日平均眼圧の下降率を両治療群間で比較すると、ラタノプロスト治療群の方がゲル基剤チモロール治療群より有意に大きかった(図 4)。そのうち、1 日平均眼圧の下降率が 20% 以上であったものは、ラタノプロスト治療群は 10 眼 40.0%、ゲル基剤チモロール治療群は 3 眼 13.6% であった(図 5)。次に、個々の症例の治療前に最高眼圧または最低眼圧を記録した時刻における両薬剤の眼圧下降効果を検討した(図 6, 7)。ここでは、個々の症例において治療前最高眼圧または治療前最低眼圧が複数の時刻にある場合はそれらのすべてを解析対象とした。両治療群とも治療前最高眼圧を記録した時刻(治療前最高眼圧時刻)では、

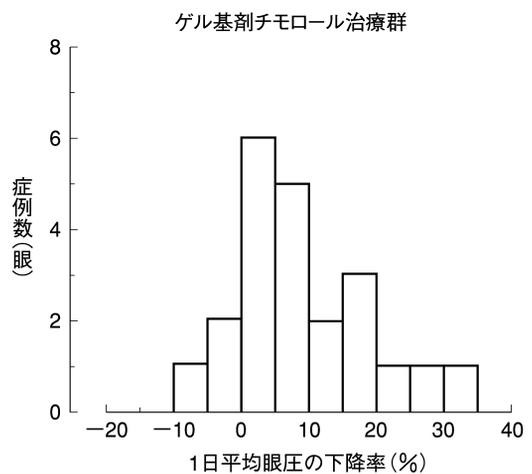
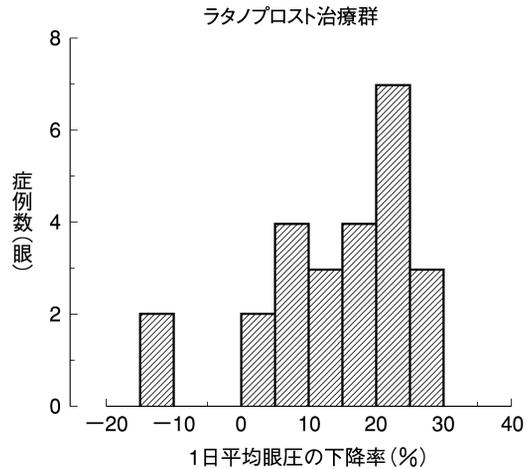


図 5 1 日平均眼圧の下降率の分布.

1 日平均眼圧の下降率が 20% 以上であったものは、ラタノプロスト治療群では 10 眼 40.0% で、ゲル基剤チモロール治療群は 3 眼 13.6% であった。

▨: ラタノプロスト治療群(n=25)
□: ゲル基剤チモロール治療群(n=22)

眼圧はほとんどすべての症例で、治療後日中夜間を問わず有意に下降していた($p < 0.0001$)。その眼圧下降率は、ラタノプロスト治療群が 24.7 ± 10.9 (平均値±標準偏差)(0~47.6%)、ゲル基剤チモロール治療群が 18.8 ± 12.8 (0~45.0)% で、両群とも 1 日平均眼圧の下降率より有意に大きかった($p < 0.0001$)。一方、治療前最低眼圧を記録した時刻(治療前最低眼圧時刻)では、ゲル基剤チモロール治療群は治療後有意な眼圧下降はなかったが、ラタノプロスト治療群では治療前の最低眼圧が 9 mmHg 以上の症例 23 眼に限定すると、眼圧は治療後有意に下降していた($p = 0.0350$)。しかし、その眼圧下降率は 5.1 ± 17.2 (-45.5~30.8)% で、1 日平均眼圧の下降率より有意に小さかった($p < 0.0001$)。

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈拍数は、ラタノプロスト治療群では治療前後で差はなかったが、ゲル基剤チモロール治療群では拡張期血圧($p < 0.05$)、脈拍数($p < 0.01$)が有意に減少した(表 3)。

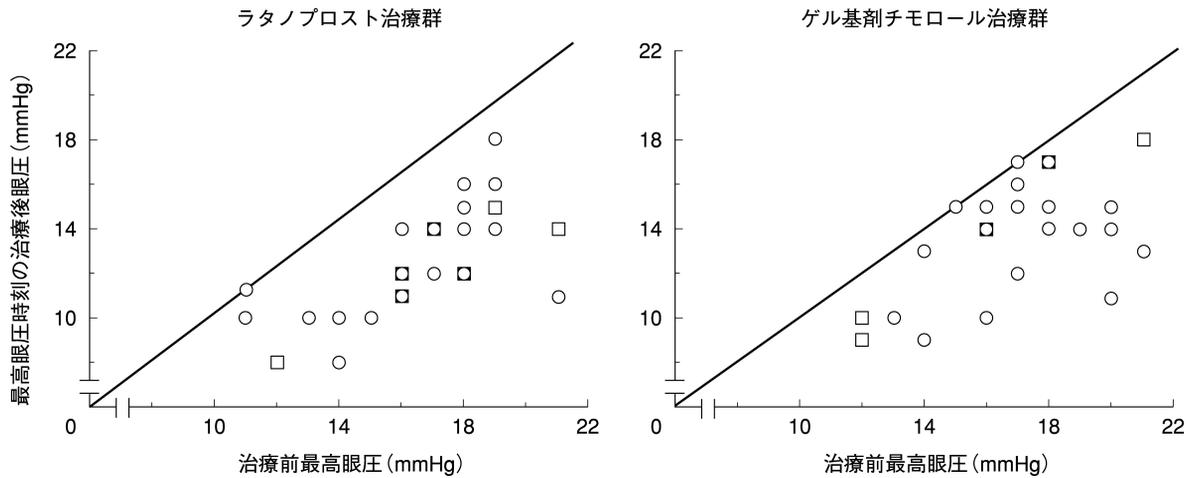


図 6 治療前最高眼圧時刻の眼圧下降率。

両治療群とも治療前最高眼圧時刻では、眼圧は治療後ほとんどすべての症例で、日中、夜間を問わず有意に下降していた ($p < 0.0001$)。

- ：治療前最高眼圧時刻が日中(7～16時)であるもの
- ：治療前最高眼圧時刻が夜間(19～3時)であるもの

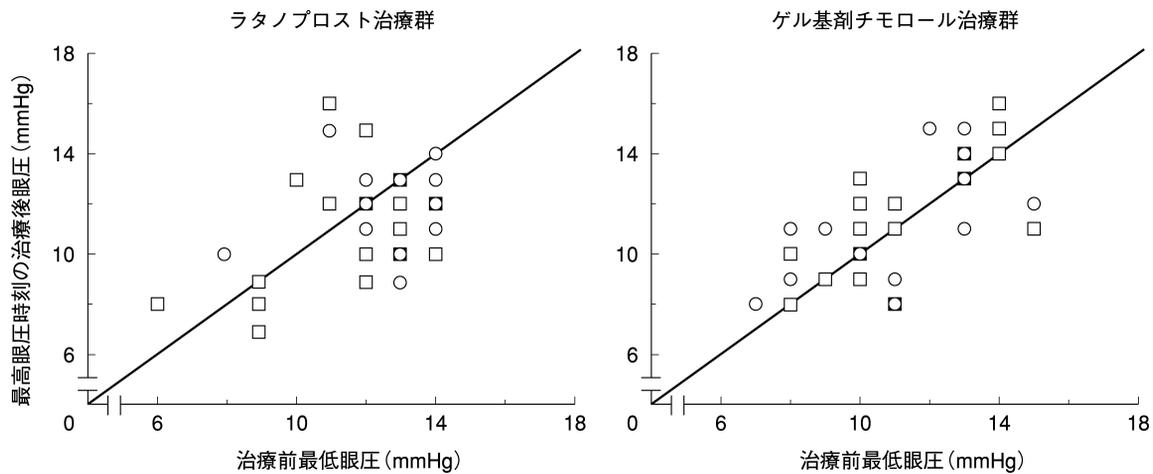


図 7 治療前最低眼圧時刻の眼圧下降率。

治療前最低眼圧時刻では、ゲル基剤チモロール治療群は有意な眼圧下降はなかったが、ラタノプロスト治療群では治療前の最低眼圧が 9 mmHg 以上の症例 23 眼に限定すると、眼圧は治療後有意に下降していた ($p = 0.0350$)。

- ：治療前最低眼圧時刻が日中(7～16時)であるもの
- ：治療前最低眼圧時刻が夜間(19～3時)であるもの

IV 考 按

NTG は我が国の緑内障で最も多い病型であることは広く知られているが¹³⁾、最新の疫学調査で、従来知られていた以上に NTG が多いことが明らかとなった(三嶋弘, 日本緑内障学会疫学調査委員会: 正常眼圧緑内障の有病率—多治見緑内障疫学調査—. 日眼会誌 107 巻臨時増刊号, 第 107 回日本眼科学会総会講演抄録: 144, 2003)。そのため、特に我が国では NTG の治療法の確立が重要と考えられるが、現時点で NTG においてエビデンスのある確実な治療法は眼圧下降治療のみである¹⁴⁾。

そこで今回、NTG においても第一選択薬とされる可

能性の高いラタノプロストとゲル基剤チモロールの眼圧日内変動に及ぼす効果を比較し、その優劣を判定することを試みた。ラタノプロストは測定したすべての時刻で、ゲル基剤チモロールは 22 時と 3 時を除いた時刻で治療後有意な眼圧下降があり、また、両薬剤とも 1 日平均眼圧、最高眼圧、最低眼圧、眼圧変動幅のいずれも有意に下降させていることから、両薬剤はどちらも NTG の眼圧下降治療に有用であることは間違いない。

しかし、両薬剤の眼圧下降効果を比較すると、全測定時刻午前 3 時ではゲル基剤チモロールよりラタノプロストの方が有意に眼圧下降効果が大きく、また、1 日平均眼圧の下降率においてもラタノプロストの方がゲル基

表 3 血圧・脈拍数

| 治療群 | 眼数 | | 治療前 | 治療後 |
|-----------|----|----------|------------------------|------------------------|
| | | 血圧(mmHg) | | |
| ラタノプロスト | 25 | 収縮期 | 130.8±18.4(98~175) | 133.0±18.5(96~171) |
| | | 拡張期 | 75.1±13.6(50~108) | 76.5±11.2(54~96) |
| | | 平均 | 103.0±14.5(76.0~133.0) | 104.8±13.9(75.0~130.0) |
| | | 脈拍数(回/分) | 72.9±9.7(56~95) | 70.7±10.9(56~96) |
| | | 血圧(mmHg) | | |
| ゲル基剤チモロール | 22 | 収縮期 | 139.6±21.0(94~180) | 134.6±20.2(102~172) |
| | | 拡張期 | 80.9±10.7(60~100) | 75.9±12.9(60~106)* |
| | | 平均 | 109.8±16.0(72.0~138.0) | 105.3±15.2(81.0~135.0) |
| | | 脈拍数(回/分) | 77.4±11.8(49~98) | 68.4±9.1(52~84)** |

収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧および脈拍数は, ラタノプロスト治療群では治療前後で差はなかったが, ゲル基剤チモロール治療群では拡張期血圧, 脈拍数が有意に減少した. 平均値±標準偏差(レンジ), *: p<0.05, **: p<0.01

剤チモロールより有意に大きかったことから, 眼圧日内変動の観点から両者を比較した場合, ラタノプロストの方がゲル基剤チモロールより NTG の眼圧下降効果が優れているといつてよい.

また, ゲル基剤チモロールは治療前最低眼圧時刻の眼圧を全く下げないのに対して, ラタノプロストは治療前最低眼圧が 9 mmHg 以上の症例で検討すると有意に眼圧を下降させていた. 治療前最低眼圧時刻は, 測定時刻中房水産生が最も少ない時刻と考えられることから¹⁵⁾, 房水産生抑制が眼圧下降機序であるゲル基剤チモロールが, この時間帯に眼圧下降効果がないことは十分理解できる. 一方, ラタノプロストの眼圧下降機序はぶどう膜強膜流出量増加であることから, 治療前最低眼圧の時刻でも眼圧下降効果があっても矛盾はない. しかし, ラタノプロストにおいても治療前最低眼圧時刻の眼圧下降効果は, 1 日平均眼圧の下降率よりはるかに小さいことがわかった. 逆に, 両薬剤とも治療前最高眼圧時刻では, 眼圧下降効果は 1 日平均眼圧の下降率よりはるかに大きいことも判明した.

これらの結果から, 日常の診療で両薬剤の眼圧下降効果を判定する際, 診療時間中に治療前最高眼圧時刻がある症例では眼圧下降効果が過大評価される可能性があり, 反対に, 診療時間中に治療前最低眼圧時刻がある症例では過小評価される可能性がある. このため, 薬剤の眼圧下降効果を判定する際は, 眼圧測定時刻を変えて複数回測定し評価する必要があるといえる.

これまで, NTG に対してラタノプロストとゲル基剤チモロールの眼圧日内変動への効果を比較した報告はないが, Liu ら¹⁶⁾は NTG におけるラタノプロストとブリモニジンの眼圧下降効果および眼灌流圧への効果を比較するため, 眼圧および血圧, 脈拍数を 8, 12, 16 時の 3 回の測定時刻で測定し, 治療前後を比較している. 両薬剤とも血圧, 脈拍数は有意に変化しなかったが, 8, 16 時の眼圧下降率および全測定時刻の平均眼圧の下降率は

ラタノプロストがブリモニジンを有意に上回ったと報告している. また, ラタノプロストの全測定時刻の平均眼圧の下降率が 20, 30% 以上となった症例が, それぞれ全体の 66.7, 29.6% であったと報告している. 一方, 本報では 1 日平均眼圧の下降率が 20, 30% 以上であったものは, それぞれ 40, 0% であり, 本報の方がラタノプロストの眼圧下降効果が弱いという結果であった. ただし, 本報の 1 日平均眼圧の下降率には夜間の眼圧下降効果も含まれているため, 7, 13, 16 時の平均眼圧の下降率で検討すると, 眼圧下降率が 20, 30% 以上であったものは, それぞれ 44, 12% となり, それぞれやや増加するも Liu らの報告に比べやはり低い値であった. この原因として, 本報の対象の無治療時の眼圧値が Liu らの報告に比べ低いこと, あるいは治療期間や試験デザインが異なることなどが考えられる.

以上, ゲル基剤チモロールはラタノプロストより夜間の眼圧下降が少なく, また, 個々の症例の眼圧の低い時刻の眼圧を下降させないのに対して, ラタノプロストは日中夜間を問わず眼圧を下降させ, また, 眼圧の低い時間帯においても, 効果は減弱するものの有意な眼圧下降があり, 加えて血圧脈拍に対しても影響がないことから, 現時点ではラタノプロストは, ゲル基剤チモロールより NTG の第一選択薬として相応しい薬剤といえる.

本稿の要旨は, 第 56 回日本臨床眼科学会で発表した.

文 献

- 1) **Mishima HK, Kiuchi Y, Takamatu M, Racz P, Bito LZ**: Circadian intraocular pressure management with latanoprost: Diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 41: 139-144, 1997.
- 2) **Racz P, Ruzsonyi MR, Nagy ZT, Gagy Z, Bito LZ**: Around-the-clock intraocular pressure reduction with once-daily application of latanoprost by

- itself or in combination with timolol. *Arch Ophthalmol* 114 : 268—273, 1996.
- 3) **Larsson LI** : Intraocular pressure over 24 hours after repeated administration of latanoprost 0.005% or timolol gel-forming solution 0.5% in patients with ocular hypertension. *Ophthalmology* 108 : 1439—1444, 2001.
 - 4) **Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A** : Effect of timolol, latanoprost and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 2566—2573, 2000.
 - 5) **Konstas AGP, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC** : Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 128 : 15—20, 1999.
 - 6) **Konstas AG, Mantziris DA, Maltezos A, Cate EA, Stewart WC** : Comparison of 24-hour control with Timoptic 0.5% and Timoptic-XE 0.5% in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 77 : 541—543, 1999.
 - 7) 北澤克明, 東 郁郎, 塚原重雄 : Timolol GS 点眼液—1 回点眼時の眼圧下降作用—. *あたらしい眼科* 12 : 1607—1612, 1995.
 - 8) **Zimmerman TJ, Harbin R, Pett M, Kaufman HE** : Timolol and facility of outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16 : 623—624, 1977.
 - 9) **Topper JE, Brubaker RF** : Effects of timolol, epinephrine, and acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1315—1319, 1985.
 - 10) 吉富健志, 春野 功 : 低眼圧緑内障の眼圧日内変動に対するチモロールの効果. *あたらしい眼科* 10 : 965—967, 1993.
 - 11) **Toris CB, Camras CB, Yablonski ME** : Effects of PhXA41, a new prostaglandin F₂ alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol* 111 : 1351—1358, 1993.
 - 12) **Bill A** : Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol* 6 : 364—372, 1967.
 - 13) **Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al** : Epidemiology of glaucoma in Japan—A nationwide glaucoma survey—. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 133—155, 1991.
 - 14) **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.
 - 15) 吉富健志, 木内良明, 森 直幹, **Gregory DS, 山田英智** : 眼圧の日内変動と自律神経の役割—体内時計中枢による眼圧の制御機構—. *眼科* 35 : 239—247, 1993.
 - 16) **Liu CJ, Ko Y, Cheng C, Chiu AW, Chou JC, Hsu W, Liu J** : Changes in intraocular pressure and ocular perfusion pressure after latanoprost 0.005% or brimonidine tartrate 0.2% in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 109 : 2241—2247, 2002.
-