

正常眼圧緑内障に対するチモロール・ゲル，ラタノプロスト点眼の 短期使用と長期眼圧下降効果

橋本 尚子, 原 岳, 高橋 康子, 久保田俊介, 久保田みゆき, 水流 忠彦

自治医科大学眼科学教室

要 約

目的：正常眼圧緑内障(NTG)に対するチモロール・ゲル点眼，ラタノプロスト点眼の4週使用試験(トライアル)時の眼圧値が長期眼圧値を反映するかを検討する。

対象と方法：NTG 患者 45 例 45 眼のトライアルの結果に基づき眼圧下降率の良い点眼法を選択し，6 か月間使用した。6 か月後の眼圧とベースライン値(以下，BL)，トライアル4週の眼圧値(以下，T4)とで統計学的検討を行った。

結果：チモロール・ゲルの眼圧(mmHg)は BL：13.9，T4：9.7，6 か月後 12.0(BL，T4：p<0.05)，

ラタノプロストの眼圧は BL：15.3，T4：11.7，6 か月後 11.5(BL：p<0.05，T4：p=0.33)，2 剤併用の眼圧は BL：14.8，T4：11.4，6 か月後 12.0(BL：p<0.05，T4：p=0.14)であった。

結論：トライアルでラタノプロスト単剤有効例，チモロール・ゲル併用有効例は効果を長期維持した。(日眼会誌 108：477-481，2004)

キーワード：チモロール・ゲル，ラタノプロスト，正常眼圧緑内障，4 週使用試験，6 か月眼圧下降効果

Short and Long Term Hypotensive Effect of Timolol-gel and Latanoprost Instillation in Normal-tension Glaucoma

Takako Hashimoto, Takeshi Hara, Yasuko Takahashi, Shunsuke Kubota
Miyuki Kubota and Tadahiko Tsuru

Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

Abstract

Purpose : To confirm the predictive value of the results of a 4-week trial of latanoprost alone, timolol-gel alone, or a combination of the two in normal-tension glaucoma (NTG) patients, when compared with the hypotensive response after a 6-month trial using the same combination of eye drops for the same patients.

Methods : One eye each of 45 NTG patients was used in a prospective 4-week trial of latanoprost alone, timolol-gel alone, or a combination of the two. Patients continued using the eye drops for 6 months, according to the results of the trial. The correlation of the results of the 6-month use and the baseline data, and the baseline data and the results of the 4-week trial were evaluated by the paired-t test.

Results : The intraocular pressure(IOP)s of patients using timolol-gel alone were 13.9 mmHg at

the base line, 9.7 mmHg after the trial, and 12.0 mmHg after 6-month use(baseline, trial : p<0.05). IOPs when using latanoprost alone were 15.3 mmHg at baseline, 11.7 mmHg after the trial, and 11.5 mmHg after 6-month use(baseline : p<0.05, trial : p=0.33). IOPs using timolol-gel and latanoprost in combination were 14.8 mmHg at baseline, 11.4 mmHg after the trial, and 12.0 mmHg after 6-month use(baseline : p<0.05, trial : p=0.14).

Conclusion : The result of the 4-weeks trial of latanoprost alone or in combination with timolol-gel can be indicative of the IOP after 6-month use. Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 477-481, 2004)

Key words : Timolol-gel, Latanoprost, Normal-tension glaucoma, 4-weeks trial, 6-month hypotensive effect

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 橋本 尚子
(平成 16 年 1 月 21 日受付，平成 16 年 2 月 27 日改訂受理)

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

(Received January 21, 2004 and accepted in revised form February 27, 2004)

I 緒 言

緑内障の薬物治療において眼圧下降は最も重要な作用であり、近年では正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma: 以下, NTG)においても眼圧下降の有用性が報告¹⁾されている。本邦で使用可能な緑内障治療薬の中ではラタノプロストが最も眼圧下降作用が強く、次いで β 遮断薬が広く使用されている。また、緑内障の薬物学的眼圧下降治療は長期に渡る継続的な使用が必要とされ、しばしば1剤のみならず複数の点眼薬を併用して使用し続けることも珍しくない。緑内障患者がしばしば点眼治療を遵守できなくなる理由として、副作用の発現と点眼機会の煩雑さ^{2,3)}が挙げられており、1日の点眼機会が少ないことは患者の負担を減じ、長期の点眼治療の遵守には非常に有用である。本邦で使用可能な緑内障治療薬の中では1日の点眼機会が最も少ないものとして1日1回点眼の薬剤が挙げられ、ラタノプロスト、数種のチモロールがある。これらの観点から、我々は眼圧下降作用が強く、点眼回数が1日1回と少ないラタノプロスト、チモロール・ゲル点眼薬に注目した。

ラタノプロスト点眼薬は現在本邦で認可されている眼圧下降点眼薬の中で最も眼圧下降効果が強く、眼圧下降率が約10~37%と報告⁴⁻⁷⁾されている。NTGの眼圧下降目標としては、無治療時から20, 30%減じた値が提唱されており、ラタノプロスト単剤使用で眼圧コントロールが可能という報告^{8,9)}もあるが、その一方でラタノプロスト無効例(non-responder)の報告¹⁰⁾もある。ラタノプロスト無効例では、眼圧下降を第一に考えるならば、次に考える点眼薬として β 遮断点眼薬が挙げられている¹¹⁾。

今回、我々はまず、①眼圧下降目標を設定し、②短期間に点眼薬を複数試用し眼圧下降効果を検証し、③眼圧下降目標を達成できた最小の点眼薬数を選択し、④選択された点眼薬を長期間使用した場合に、短期間の試用で得られた眼圧下降効果が維持されるかどうかを検討することにした。本研究では、①眼圧下降目標を無治療時眼圧から20%減じた値と設定し、②点眼薬の試用期間を4週間と設定し、ラタノプロスト点眼薬、チモロール・ゲル点眼薬を使用薬剤とし、③単剤で眼圧下降目標を達成できた場合は下降作用のより強い単剤の選択、単剤で目標値を達成できなかったものは両薬剤併用として、6か月間継続して選択薬剤を使用することによって、短期間の試用成績が長期の眼圧下降効果を示すことができるかどうかを検討したので、ここに報告する。

II 対象と方法

対象は、内眼手術既往、循環器疾患、薬剤アレルギー既往のない、NTG患者45例45眼、男性27例27眼、女性18例18眼である。年齢は38~70歳、平均57.2±

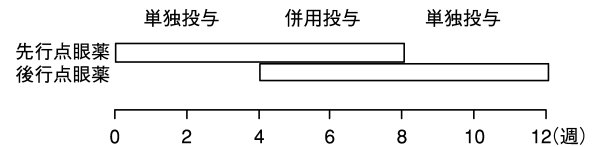


図1 2つの点眼薬の使用期間。

まず、先行投与点眼薬を1剤4週間点眼する。その後、後行点眼薬を追加して2剤併用で4週間使用する。最後にwash out期間なく先行投与点眼薬を止め、後行点眼薬のみ1剤4週間使用した。

9.0(平均値±標準偏差)歳であった。

1. トライアル

無治療時の眼圧を少なくとも3回測定し、その平均値を点眼投与前の眼圧のベースライン値とした。対象眼の無治療時ベースライン眼圧は10~19 mmHg, 平均15.0±2.2(平均値±標準偏差)mmHgであった。チモロール・ゲル点眼薬(チモプトール XE 0.5%®, 万有製薬株式会社: 以下, チモロール・ゲル), ラタノプロスト点眼薬(キサラタン®, ファイザー株式会社: 以下, ラタノプロスト)を単独, または併用で使用した(図1)。チモロール・ゲル点眼薬は1日1回朝点眼, ラタノプロストは1日1回夜点眼を指示した。使用方法は、チモロール・ゲル先行群と、ラタノプロスト先行群の2つの群に無作為に分けて行った。チモロール・ゲル先行群は、チモロール・ゲルを4週間使用した後にラタノプロストを併用し4週間、さらに、wash out期間なくラタノプロスト単剤使用にスイッチし、4週間毎、計3か月間点眼した。ラタノプロスト先行群は、ラタノプロストを4週間使用した後に、チモロール・ゲルを併用し4週間、さらに、wash out期間なくチモロール・ゲル単剤使用にスイッチし、4週間毎、計3か月間点眼した。対象患者を1人の代表者(TH)が、トライアル眼を選択し、無作為に両群に割り付けした。トライアル対象眼の選択は、両眼のNTGでは無作為にトライアル眼を選択した。片眼のNTGでは、患眼を対象眼とした。点眼開始から3か月の間、2週間毎に外来で眼圧測定と点眼状況の確認を行った。眼圧の測定はGoldmann 圧平眼圧計を用いて行った。眼圧の日内変動を考慮し、眼圧測定は毎回午後2~5時の間に行った。

2. 長期使用試験

トライアルの結果に基づいて、長期使用の点眼薬をチモロール・ゲル単剤, ラタノプロスト単剤, 2剤併用の3種の中から選択するため、選択基準を以下のように決定した。

眼圧下降目標をベースラインの20%眼圧下降値とし、

1) 20%以上の眼圧下降を得た症例: 複数の点眼法が条件を満たした場合、①単剤, ②眼圧下降率が高いこと、を優先順位として点眼薬を選択。

2) 20%未満の眼圧下降を得た症例: 最も高い眼圧

表 1 トライアル時の眼圧経過と眼圧下降率

	ベースライン値	チモロール・ゲル	2 剤併用	ラタノプロスト
チモロール・ゲル先行群	15.1±1.8	13.2±2.6 12.9	10.8±1.9 27.9	11.3±1.8 24.6
ラタノプロスト先行群	15.0±2.4	13.0±3.5 14.4	11.2±3.0 25.1	12.4±2.3 16.9

上段：眼圧(mmHg)，下段：眼圧下降率(%)，平均値±標準偏差

表 2 選択群別のトライアル時の眼圧と眼圧下降率

	チモロール・ゲル 4 週	ラタノプロスト 4 週	2 剤併用 4 週
チモロール・ゲル選択群 (n=7)	9.7±2.0 30.0	11.6±2.1 15.8	10.3±1.4 24.6
2 剤併用選択群 (n=11)	14.2±3.3 4.6	13.0±2.3 12.2	11.4±2.8 23.8
ラタノプロスト選択群 (n=27)	14.0±2.5 8.9	11.7±1.8 24.0	11.1±2.8 28.9

n=症例数

下降効果を示した点眼法を選択。

1)，2)を満した点眼方法を一つ選択し，選択した点眼薬を6か月間継続，1か月毎に眼圧を測定した。眼圧の測定時刻は前述のトライアル時と同様である。選択した点眼薬のトライアル4週時の眼圧値が，6か月間点眼後の眼圧値を反映するか否か，以下の検討を行った。

(1) ベースライン眼圧値と6か月後の眼圧値の比較：ベースライン眼圧値と6か月後の眼圧値をpaired-t testで検定した。有意水準を $p < 0.05$ とした。

(2) 選択点眼のトライアル4週時の眼圧値と6か月後の眼圧値の比較：トライアル4週時の眼圧値と6か月使用後の眼圧値をpaired-t testで検定した。有意水準を $p < 0.05$ とした。

(3) 目標眼圧達成率：6か月点眼継続後の眼圧値において，ベースラインの20%あるいは30%眼圧下降が得られた症例数の割合を算出した。眼圧下降率(%)は(ベースライン値-測定時眼圧)/ベースライン値 $\times 100$ で算出した。

長期使用試験は，片眼のNTGには患眼のみを対象とし，両眼のNTGには両眼に長期点眼を処方したが，解析にはトライアルで選択された眼のみを対象とした。

なお，本研究に際しては患者に検査の趣旨を説明し，自由意志による同意を得た後に行った。

III 結 果

1. トライアルの結果

チモロール・ゲル先行群は24例24眼，平均年齢56.4±8.8歳，性別は男性16例，女性8例であった。ラタノプロスト先行群は21例21眼，平均年齢58.0±9.0歳，性別は男性12例，女性9例であった。両群間の平

均年齢(non paired-t test, $p=0.27$)，無治療時の眼圧(non paired-t test, $p=0.42$)に有意差はなかった。

眼圧経過

チモロール・ゲル先行群ではベースライン眼圧は15.1±1.8 mmHg，ラタノプロスト先行群ではベースライン眼圧は15.0±2.4 mmHgであった。点眼投与4週目の眼圧は，チモロール・ゲル先行群において，チモロール・ゲル，2剤併用，ラタノプロスト点眼の順に13.2±2.6 mmHg(眼圧下降率12.9%)，10.8±1.9 mmHg(27.9%)，11.3±1.8 mmHg(24.6%)であった。ラタノプロスト先行群において，ラタノプロスト，2剤併用，チモロール・ゲル点眼の順に12.4±2.3 mmHg(眼圧下降率16.9%)，11.2±3.0 mmHg(25.1%)，13.0±3.5 mmHg(14.4%)であった(表1)。

これらのうち，20%眼圧下降を達成した点眼のある症例は，45眼中36眼(80.0%)であった。点眼別にみると，チモロール・ゲル4週点眼では45眼中13眼(28.9%)，2剤併用4週点眼では45眼中32眼(71.1%)，ラタノプロスト4週点眼では45眼中29眼(64.4%)であった。20%眼圧下降非達成症例は45眼中9眼(20.0%)であった。

長期使用点眼の選択は，まず単剤を，次に眼圧下降率が高いことを優先して選択したため，チモロール・ゲル選択群は7眼，ラタノプロスト点眼選択群は27眼，2剤併用点眼選択群は11眼となった。各選択点眼群別のトライアル時の眼圧と眼圧下降率を表2に示した。

2. 長期使用試験の結果

1) 各群間の年齢と性別

チモロール・ゲル点眼選択群は平均年齢56.7±8.1歳で，男性3眼，女性4眼であった。2剤併用選択群は平均年齢57.9±7.4歳で，男性7眼，女性4眼であった。

表 3 選択点眼とベースライン値、トライアル4週の眼圧値と6か月後の眼圧と眼圧下降率

	ベースライン値	トライアル4週	6か月後
チモロール・ゲル選択群	13.9±2.7	9.7±2.0 30.0	12.0±3.6 13.7
2剤併用選択群	14.8±1.8	11.4±2.8 23.8	12.0±2.1 18.9
ラタノプロスト選択群	15.3±2.2	11.7±1.8 24.0	11.5±1.7 24.8

表 4 目標眼圧を達成した症例数の割合(%)

	20%達成率		30%達成率	
	トライアル4週	6か月後	トライアル4週	6か月後
チモロール・ゲル選択群	85.7	42.9	71.4	14.3
2剤併用選択群	54.5	45.5	27.3	0
ラタノプロスト選択群	77.8	70.3	29.6	25.9

ラタノプロスト点眼選択群では平均年齢 56.3±9.7 歳で、男性 17 眼、女性 10 眼であった。

2) ベースライン値と6か月後の眼圧値の比較

チモロール・ゲル点眼選択群では、ベースライン値と6か月後の眼圧値は順に 13.9±2.7, 12.0±3.6 mmHg, 2剤併用選択群では 14.8±1.8, 12.0±2.1 mmHg, ラタノプロスト点眼選択群では 15.3±2.2, 11.5±1.7 mmHg であった。各選択群ともに、6か月後の眼圧値はベースライン値と比較して有意に下降した ($p < 0.05$)。

3) 選択点眼とトライアル4週の眼圧値と6か月後の眼圧値の比較

チモロール・ゲル点眼選択群では、眼圧はトライアル4週、6か月後の順に 9.7±2.0, 12.0±3.6 mmHg であった。2剤併用選択群では、同様に 11.4±2.8, 12.0±2.1 mmHg, ラタノプロスト点眼選択群では 11.7±1.8, 11.5±1.7 mmHg であった(表3)。チモロール・ゲル点眼選択群はトライアル4週時の眼圧値と6か月後の眼圧値の間で、有意差があった ($p < 0.05$)。しかし、ラタノプロスト点眼選択群と2剤併用選択群ではトライアル時の眼圧値と6か月後の眼圧値に有意差はなかった ($p = 0.33$, $p = 0.14$)。

4) 目標眼圧達成率

トライアル時の眼圧において、ベースライン値より 20, 30% 眼圧下降が得られた症例数の割合は、チモロール・ゲル点眼選択群では、20% 眼圧下降達成率が 85.7%, 30% 眼圧下降達成率が 71.4% であった。2剤併用選択群は同様に 54.5, 27.3%, ラタノプロスト点眼選択群では 77.8, 29.6% であった。

6か月後の眼圧値において、チモロール・ゲル点眼選択群では、20% 眼圧下降達成率が 42.9%, 30% 眼圧下降達成率が 14.3% であった。2剤併用選択群は同様に

45.5, 0%, ラタノプロスト点眼選択群では 70.3, 25.9% であった(表4)。

IV 考 按

薬物療法では、眼圧下降において使用薬剤がどのような反応を示すか、判定を行うのに少なくとも数か月間の経過観察を必要とすることが多い。1日点眼後の眼圧が、1か月後の眼圧下降効果を反映するという報告¹²⁾があるが、使用薬剤の長期的な反応を短期間の使用で予想することができるならば、よりの確な治療方針を早期に検討できるのではないかと考えた。本研究では、NTGにおけるチモロール・ゲル点眼薬、ラタノプロスト点眼薬の単独投与、併用投与時の短期眼圧値¹³⁾が長期眼圧値を反映するかを検討した。

トライアルにおいて、チモロール・ゲル点眼薬の眼圧下降効果が強かった7眼では、6か月使用時の眼圧はベースライン値よりも有意な眼圧下降効果を示し ($p < 0.05$)、長期の眼圧下降効果があった。しかし、トライアル時の眼圧値と6か月使用後の眼圧に有意差があり ($p < 0.01$)、6か月値の眼圧が有意に上昇したという結果となった。つまり、チモロール・ゲル点眼薬は無治療時と比べると有意に眼圧を下降させるが、トライアル時の眼圧値が長期眼圧値を反映せずに、長期使用により眼圧下降効果が減弱した。チモロール・ゲル点眼薬では、長期使用で眼圧下降効果が減弱されるという報告^{14)~16)}があり、今回の結果では、それらと同様の結果となった。しかし、症例数が少ない影響も考えられるため、今後は症例数を増やし検討する必要があると考えられた。

ラタノプロスト点眼選択群27眼では、長期点眼使用でベースライン値に比べて有意な眼圧下降効果があり ($p < 0.01$)、さらにトライアル時の眼圧値が長期使用に

においても維持されていた ($p=0.33$)。その眼圧値も 11.5 ± 1.7 mmHg, 眼圧下降率が 24.8% と 20% 以上の眼圧下降を十分に満たしていた。NTG に対しても, ラタノプロストが有効であった報告^{17)~20)}があり, 今回の結果も NTG に対して有効な眼圧下降効果が得られると考えられた。

チモロール・ゲル点眼薬とラタノプロスト点眼薬の 2 剤併用選択群 11 眼では, ベースライン値と比較すると, 長期点眼使用でも眼圧は有意に下降していた。トライアル時の眼圧値と, 長期眼圧値には統計学的に有意差はなく ($p=0.14$), トライアル時の眼圧値が長期眼圧値を反映していると考えられた。0.5% チモロールとラタノプロストの併用でそれぞれ単剤使用時よりも有意な眼圧下降効果があり, さらに, その結果を長期に維持できたとの報告²¹⁾がある。今回, 2 剤併用選択群は単剤使用で 20% 以下の眼圧下降効果が得られなかった症例を対象としているため, 同様の結果には至らなかったと考えられるが, 単剤使用による効果不十分な症例には 2 剤を併用することでさらなる眼圧下降が得られ, 長期に渡る眼圧下降効果を維持できた面では同様の結果となった。

本邦では, ラタノプロストが緑内障治療薬の第一選択薬として広く使用されており, それを踏まえて今回の結果を検討すると, 今回ラタノプロストを選択した症例は, トライアルでラタノプロストに良好な眼圧下降を示した症例で, そのような症例は長期に良い眼圧下降効果が維持される可能性が高いことになる。しかし, ラタノプロストの眼圧下降効果が不十分な症例の場合でも, 2 剤を併用することで, 単剤使用時よりも眼圧下降率も上昇し, 長期に渡り眼圧下降効果を維持できると考えられた。ラタノプロストの眼圧下降効果が不十分な症例にはチモロール・ゲルとの併用を検討する価値があると考えられた。しかし, 2 剤併用投与でも 6 か月点眼後の眼圧下降率が 18.9, 20% 以上の眼圧下降を満たした症例は 45.5% と, 目標を達成しない症例もあり, 今後さらなる点眼の追加を検討する必要があると考えた。

文 献

- 1) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498—505, 1998.
- 2) 塚原重雄 : 緑内障薬物療法と compliance. *眼臨* 79 : 349—354, 1985.
- 3) 高橋雅子, 中島正之, 東 郁郎 : 緑内障の知識に関するアンケート調査. *眼紀* 49 : 457—460, 1998.
- 4) 中元兼二, 南野麻美, 紀平弥生, 村井恵子, 安田典子 : 正常眼圧緑内障におけるラタノプロスト点眼前後の眼圧および視神経乳頭の変化. *あたらしい眼科* 18 : 1417—1419, 2001.
- 5) 植木麻理, 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 : 655—658, 2001.
- 6) 滝沢寛重, 小池 健, 高橋現一郎, 北原健二 : ラタノプロスト追加・変更投与による眼圧下降効果. *眼科* 43 : 67—71, 2001.
- 7) Zhang WY, Li Wan Po A, Dua HS, Azuara-Blanco A : Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 85 : 983—990, 2001.
- 8) 八畝のぞみ, 丸山幾代, 勝島晴美, 大黒 浩 : ラタノプロストへの変更投与による眼圧維持率の検討. *あたらしい眼科* 17 : 1564—1566, 2000.
- 9) 高田園子, 橋本茂樹, 有村英子, 奥山幸子, 松本長太, 下村嘉一, 他 : ラタノプロスト単独への変更投与の検討. *あたらしい眼科* 19 : 353—357, 2002.
- 10) 池田陽子, 森 和彦, 石橋 健, 足立和加子, 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.
- 11) Higginbotham EJ, Diestelhorst M, Pfeiffer N, Rouland JF, Alm A : The efficacy and safety of unfixed and fixed combinations of latanoprost and other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 47 : 133—140, 2002.
- 12) Mansberger SL, Passo MS, Schalock PI, Cioffi GA : Predictive value of a 1-day, 1-eye trial on the 1-month ocular hypotensive response of latanoprost 0.005%. *Am J Ophthalmol* 132 : 869—871, 2001.
- 13) 橋本尚子, 原 岳, 高橋康子, 久保田俊介, 久保田みゆき, 水流忠彦 : 正常眼圧緑内障に対するチモロール・ゲルとラタノプロスト点眼薬の眼圧下降効果. *臨眼* 57 : 288—291, 2003.
- 14) Boger WP III : Timolol : Short term “escape” and long term “drift”. *Ann Ophthalmol* 11 : 1239—1242, 1979.
- 15) 塩瀬芳彦 : Timolol 長期点眼成績の検討. *眼臨* 76 : 785—793, 1982.
- 16) Krieglstein GK : A follow-up study on the intraocular pressure response of timolol eye drops. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 175 : 627—633, 1979.
- 17) Yamada Y, Taniguti T, Murase H, Yamamoto T, Kitazawa Y : Intraocular pressure-lowering efficacy of latanoprost in patients with normal-tension glaucoma or primary open angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 17 : 19—25, 2001.
- 18) McKibbin M, Menage MJ : The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye* 13 : 31—34, 1999.
- 19) 椿井尚子, 安藤 彰, 福井智恵子, 尾辻 剛, 桑原敦子, 竹内正光, 他 : 投与前眼圧 16 mmHg 以上と 15 mmHg 以下の正常眼圧緑内障に対するラタノプロストの眼圧下降効果. *あたらしい眼科* 20 : 813—815, 2003.
- 20) Lavinet E, Mermoud A, Brignoli R : Four years later : A clinical update on latanoprost. *Eur J Ophthalmol* 13 : 162—175, 2003.
- 21) Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H : Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy. *Arch Ophthalmol* 120 : 915—922, 2002.