

防腐剤無添加リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼薬の 角膜移植後の角膜上皮障害発生への効果

寺西慎一郎¹⁾, 近間泰一郎²⁾, 西田 輝夫¹⁾

¹⁾山口大学大学院医学系研究科眼科学教室, ²⁾山口大学医学部眼病態学講座

要 約

目 的：角膜移植眼の角膜上皮障害の発生に対する防腐剤フリーのリン酸ベタメタゾンナトリウム(BSP)点眼薬の影響について検討した。

対象と方法：全層角膜移植術後、防腐剤無添加[防腐剤(-)群]あるいは防腐剤を含む[防腐剤(+)]群BSP点眼薬を使用し、術後6か月経過観察を行った症例を対象とした。防腐剤(-)群24例に、年齢と性別をマッチさせた防腐剤(+)群24例を抽出した。術後1, 3および6か月の角膜上皮障害と合併症の有無を確認した。

結 果：術後1か月では、点状表層角膜症(SPK)を防腐剤(-)群で2眼、防腐剤(+)群で9眼認めた。

SPK スコアは防腐剤(-)群で 0.17 ± 0.56 (平均値 $\pm$ 標準偏差), 防腐剤(+)群で 1.04 ± 1.46 であった。術後3, 6か月の角膜上皮障害, 全期間での合併症については両群で有意差は認めなかった。

結 論：角膜上皮バリアーに脆弱性のある角膜移植眼では, 防腐剤無添加の BSP 点眼薬を使用した場合, 術後早期での角膜上皮障害の発生は少なかった。(日眼会誌 113 : 101—106, 2009)

キーワード：防腐剤フリー, リン酸ベタメタゾンナトリウム, 角膜上皮障害, 全層角膜移植術

Effect of Preservative-free Betamethasone Sodium Phosphate Eyedrops on the Development of Corneal Epithelial Disorders after Penetrating Keratoplasty

Shinichiro Teranishi¹⁾, Tai-ichiro Chikama²⁾ and Teruo Nishida¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Ocular Pathophysiology, Yamaguchi University School of Medicine

Abstract

Purpose : To investigate the effects of preservative-free eyedrops containing betamethasone sodium phosphate (BSP) on the development of corneal epithelial disorders after penetrating keratoplasty (PKP).

Methods : The records of 48 patients who underwent unilateral PKP and were followed for 6 months postoperatively were reviewed retrospectively. Twenty-four patients were treated with BSP eyedrops containing preservatives and the other 24 patients with preservative-free BSP eyedrops four times daily. Patients in the two groups were matched for age and sex. Corneal epithelial disorders and other complications were examined with a slitlamp biomicroscope at 1, 3, and 6 months after surgery.

Results : None of the patients developed corneal erosion or corneal epithelial defects. The incidence of superficial punctate keratopathy in the preservative-

free group (2 of 24 eyes) was significantly reduced compared with that in the preservative group (9 of 24 eyes) 1 month after surgery. The SPK score in the preservative-free group (0.17 ± 0.56 points) was also significantly smaller than that in the preservative group (1.04 ± 1.46 points) at 1 month. There was no significant difference in other postoperative complications between the two groups.

Conclusions : Preservative-free BSP eyedrops are effective for preventing the development of corneal epithelial disorders after PKP.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 101—106, 2009)

Key words : Preservative-free, Betamethasone sodium phosphate, Corneal epithelial disorders, Penetrating keratoplasty

別刷請求先 : 755-8505 宇部市南小串 1—1—1 山口大学医学部眼病態学講座 近間泰一郎

(平成 19 年 10 月 30 日受付, 平成 20 年 9 月 30 日改訂受理) E-mail : chikama@yamaguchi-u.ac.jp

Reprint requests to : Tai-ichiro Chikama, M. D., Ph. D Department of Ophthalmology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi-ken 755-8505, Japan

(Received October 30, 2007 and accepted in revised form September 30, 2008)

I 緒 言

角膜移植術後、移植片上の上皮はレシピエントの角膜上皮により置換されるが、術後早期では角膜上皮のバリア機能が破綻しており、涙液減少¹⁾やマイボーム腺機能不全²⁾などの眼表面の環境や病原微生物の感染など、さまざまな因子の影響を受けやすい状態にある。角膜移植術後の問題としては角膜移植後拒絶反応や角膜感染症の発生が挙げられ、これらの予防のためには副腎皮質ステロイド薬や抗生物質など種々の点眼薬による管理が必須である。特に角膜移植眼では、角膜移植後拒絶反応の抑制を目的に長期的な副腎皮質ステロイド薬の点眼を必要とするため、副腎皮質ステロイド点眼薬に添加された防腐剤による角膜上皮への影響が無視できない可能性が考えられる。

点眼製剤の多くは、治療効果を有する主剤の他に、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、等張化剤、緩衝剤、pH 調整剤あるいは粘稠化剤など、さまざまなものが賦形されており、角膜上皮は点眼液に含まれる物質の影響を受けることが知られている³⁾⁴⁾。

点眼薬に使用される主な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル(パラベン類)やクロロブタノールなどが挙げられる。なかでも塩化ベンザルコニウムは細菌や真菌に対して広い抗菌作用を有することから最も多くの点眼薬で用いられており、塩化ベンザルコニウムに関する角膜上皮障害の報告が多い^{5)~8)}。防腐剤は一般的に細胞毒性を有しており、微生物のみならず生体に対しても毒性を示し、角膜上皮障害を引き起こす原因となることがあり^{9)~12)}、点眼回数の増加や使用期間の長期化や多剤の併用により角膜上皮障害が出現する中毒性角膜症を臨床の場で経験する。近年、防腐剤による角膜上皮障害の予防を目的に、ユニットドーズ点眼容器、マルチドーズ点眼容器での塩化ベンザルコニウムの低濃度化、防腐剤フリーのマルチドーズ点眼容器(preservative free 点眼容器: PF 容器)の開発などが行われてきた。しかしながら、防腐剤は角膜上皮細胞に傷害を与える可能性がある一方で、防腐剤により角膜上皮の透過性が亢進し、薬剤の効果が担保されている可能性もある。

当科では従来から角膜移植後拒絶反応の予防のため、糖質副腎皮質ホルモンであるリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液を使用してきたが、防腐剤としてパラオキシ安息香酸メチルとパラオキシ安息香酸プロピルが含まれている。今回我々は、防腐剤を含有した従来のマルチドーズタイプのリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液あるいはマルチドーズタイプの PF 容器を使用した防腐剤を含有しないリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液を角膜移植術後に投与し、角膜上皮障害、角膜びらんや点状表層角膜症(superficial punctate keratopathy: SPK)な

表 1 角膜移植の原因疾患

原因疾患	男性	女性	計
水疱性角膜症	8	6	14
角膜白斑	2	6	8
円錐角膜	1	1	2
計	11	13	24

どの発生頻度を検討するとともに、主剤であるリン酸ベタメタゾンナトリウムが十分な角膜移植後拒絶反応の抑制効果を有するかについてレトロスペクティブに検討した。さらに、リン酸ベタメタゾンナトリウムの副作用である眼圧上昇や角膜感染症などの発生についても検討した。

II 対象と方法

1999 年 7 月から 2006 年 6 月までの期間に山口大学医学部附属病院で全層角膜移植術を施行した症例のうち、抗緑内障治療薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬などを使用せず、術後 6 か月経過観察を行った涙液減少を有さない症例 48 例 48 眼を対象とした。全例で角膜移植片の術後管理のため、リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液(1 日 4 回)に加え、防腐剤を含有しないレボフロキサシン点眼液(クラビット[®], 1 日 4 回)およびオフロキサシン眼軟膏(タリビット[®], 1 日 1 回)の併用を行った。

このうち防腐剤無添加のリン酸ベタメタゾンナトリウム(リンベタ PF 液 0.1% [®])を使用した 24 例 24 眼(男性 11 眼, 女性 13 眼)を防腐剤(-)群とした。角膜移植の原因となった疾患の内訳は、水疱性角膜症 14 例(男性 8 眼, 女性 6 眼), 角膜白斑 8 例(男性 2 眼, 女性 6 眼), 円錐角膜 2 例(男性 1 眼, 女性 1 眼)であった(表 1)。また、防腐剤を添加したリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液(リンデロン液 0.1% [®])を使用した症例のうち、防腐剤(-)群の年齢および性別をマッチさせた症例を無作為に抽出して 24 例 24 眼を防腐剤(+)群とした。山口大学医学部附属病院では、2005 年 2 月から角膜移植眼に対して副腎皮質ステロイド点眼薬として、防腐剤を含有しないリン酸ベタメタゾンナトリウムの投与を行っており、それ以前の症例では防腐剤を含有するリン酸ベタメタゾンナトリウムの投与を行っていた。したがって、今回の研究の対象となった症例の選択にあたっては、この 2 つの投与時期からそれぞれ該当する患者の抽出を行った。

角膜移植術後 1 か月, 3 か月, 6 か月の診療録をもとに、角膜上皮欠損、角膜びらんおよび SPK の有無についてレトロスペクティブに検討を行った。SPK に関してはフルオレセイン染色に基づき AD 分類で、さらにその程度を面積(Area: A)および密度(Density: D)についてスコア化を行った¹³⁾。SPK の面積および密度の

表 2 患者背景

投与群の背景因子	防腐剤 (+) 群	防腐剤 (-) 群	検定
平均年齢 [†] (男女比)	66.3±15.7 歳 (11 : 13)	67.4±16.3 歳 (11 : 13)	p=0.807*
シルマー値 [†] (第 I 法)	18.50±10.00 mm	17.40±9.44 mm	p=0.664*
角膜知覚 [†] (中央部)	43.79±13.50 mm/grs/S	50.96±14.64 mm/grs/S	p=0.689*
全身疾患			
糖尿病	3 眼/24 眼 (12.5%)	4 眼/24 眼 (16.7%)	p=0.683**
慢性関節リウマチ	1 眼/24 眼 (4.2%)	0 眼/24 眼 (0.0%)	p=0.312**

[†]: 平均値±標準偏差. *: student の対応のない t-検定, **: χ^2 検定.

表 3 点状表層角膜症 (SPK) の発生

	術後 1 か月	術後 3 か月	術後 6 か月
防腐剤 (+) 群 (24 眼)	9 (37.5%)	3 (12.5%)	4 (16.7%)
防腐剤 (-) 群 (24 眼)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	3 (12.5%)
χ^2 検定	p=0.016	p=0.637	p=0.683

表 4 SPK スコア

	術後 1 か月	術後 3 か月	術後 6 か月
防腐剤 (+) 群 (24 眼)	1.04±1.46	0.29±0.81	0.46±1.10
防腐剤 (-) 群 (24 眼)	0.17±0.56	0.25±0.90	0.29±0.81
χ^2 検定	p=0.009	p=0.857	p=0.528

平均値±標準偏差

それぞれのスコアの総和を求め、これを SPK スコアと定義し、SPK の定量的評価の指標とした。また、角膜上皮障害以外に、角膜移植後拒絶反応、術後眼圧上昇、角膜感染症の有無についても検討を行った。術後眼圧上昇については角膜移植後に眼圧が 21 mmHg 以上のものと定義した。

Ⅲ 結 果

1. 患者背景

表 2 に示すごとく、平均年齢、涙液分泌量 (シルマー値)、角膜知覚および全身疾患の有無について両群間に有意差は認めなかった。

2. 角膜上皮欠損・角膜びらの発生

両群ともに全例で、角膜上皮欠損や角膜びらの発症はみられなかった。

3. SPK の発生

成績を表 3 に示す。SPK は角膜移植術後 1 か月では防腐剤 (+) 群で多く発生していたが、術後 3 か月および術後 6 か月では両群ともに同程度であった。

4. SPK スコア

SPK スコアは、角膜移植術後 1 か月では防腐剤 (+) 群が有意に高かったが、術後 3 か月および術後 6 か月では両群に有意差は認めなかった (表 4)。SPK の面積あるいは密度単独でスコアの検討を行ったが、いずれも SPK スコアと同様に、角膜移植術後 1 か月で防腐剤 (+) 群のスコアは防腐剤 (-) 群より有意に高かったが、術後 3 か月および術後 6 か月では両群に有意差は認めなかった。

5. 角膜移植後拒絶反応・術後眼圧上昇・角膜感染症の発生

角膜移植後拒絶反応は、防腐剤 (+) 群で 24 眼中 0 眼 (0.0%)、防腐剤 (-) 群で 24 眼中 2 眼 (8.3%) に認めた。術後眼圧上昇は、防腐剤 (+) 群で 24 眼中 3 眼 (12.5%)、防腐剤 (-) 群で 24 眼中 2 眼 (8.3%) に認めた。角膜感染症は、防腐剤 (+) 群で 24 眼中 1 眼 (4.2%)、防腐剤 (-) 群で 24 眼中 0 眼 (0.0%) に発生を認めた。角膜移植後拒絶反応、術後眼圧上昇、角膜感染症の発生について、いずれも防腐剤添加の有無による統計学的有意差は認めなかった (表 5)。

Ⅳ 考 按

防腐剤としてパラオキシ安息香酸メチルとパラオキシ安息香酸プロピルを含有しないリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液は、角膜移植術後の SPK の発生を減少させると同時に、防腐剤としてパラオキシ安息香酸メチルとパラオキシ安息香酸プロピルを含有するリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液と同様の角膜移植後拒絶反応に対する抑制効果を有する可能性が示唆された。

今回、我々が比較検討を行った防腐剤を含有するマルチドーズタイプのリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液 (リンデロン液 0.1% [®]) は、防腐剤としてパラオキシ安息香酸メチルとパラオキシ安息香酸プロピルの 2 種類のパラオキシ安息香酸類を含有している。パラオキシ安息香酸類は、化学的に安定で、加熱滅菌が可能な防腐剤であり、広範囲の細菌や真菌の発育を阻止することができ

表 5 角膜移植後拒絶反応・術後眼圧上昇・角膜感染症の発生

	角膜移植後拒絶反応	術後眼圧上昇	角膜感染症
防腐剤(+)群 (24 眼)	0 (0.0%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)
防腐剤(-)群 (24 眼)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)
χ^2 検定	p=0.149	p=0.637	p=0.312

る。パラオキシ安息香酸類は0.02%~0.1%の濃度で点眼薬に使用されるが、組み合わせて用いた方が殺菌作用としてはより有効であるため、通常は2種類を組み合わせで添加される。パラオキシ安息香酸メチルは、塩化ベンザルコニウムに比べ細胞障害性は小さく¹⁴⁾、パラオキシ安息香酸プロピルはパラオキシ安息香酸メチルより毒性は少ないとされる¹⁵⁾。常用濃度のパラオキシ安息香酸類では、数分間の検査に使用した場合には人眼に対する細胞毒性は示さないとの報告があるが¹⁶⁾、家兎眼球を用いた *in vitro* の実験では、防腐剤であるパラオキシ安息香酸メチルは角膜上皮伸展に対して抑制的に作用することが証明されている¹⁷⁾。今回検討を行ったリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液の防腐剤以外の賦形剤として、リンデロン液0.1%®では乾燥亜硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、結晶リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムを含有し、リンベタ PF 液0.1%®ではホウ酸、ホウ砂、エデト酸ナトリウム、等張化剤を含有することが添付文書に記載されている。これらの賦形剤は、pH の変動を抑制する緩衝剤や pH 調整剤、生理的な浸透圧維持のための等張化剤、薬物の酸化や加水分解を防止する安定化剤として添加されている。一般的に、薬剤による角膜上皮に対する細胞障害は、点眼液中の主剤と防腐剤によるものが知られているが³⁾、防腐剤以外の賦形剤も角膜上皮障害の発生に何らかの影響を及ぼしている可能性は否定できない。今回は点眼液中の防腐剤にのみ着目し角膜上皮障害発生について検討を行ったが、リンデロン液0.1%®とリンベタ PF 液0.1%®では、防腐剤以外の賦形剤は異なっており、これら防腐剤以外の賦形剤の角膜上皮に対する薬剤毒性についても今後検討することが必要であると考えられる。

今回の研究では、環境因子の影響を少なくし、純粋にリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液に含まれる防腐剤の角膜上皮に対する影響をみるために、涙液減少のない角膜移植眼を対象として検討を行った。角膜移植眼の術後管理のため併用したレボフロキサシン点眼液およびオフロキサシン眼軟膏は、いずれも防腐剤を含有しない薬剤である。今回の角膜移植後に発生した角膜上皮障害はリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液に含まれる防腐剤の影響を反映するものと考えられた。しかしながら、今回の研究では、角膜移植の原因疾患、年齢と性別をマッ

チさせた症例について、防腐剤(+)群と防腐剤(-)群の比較検討を行ったが、レトロスペクティブスタディであり、症例の選択に関してバイアスが入る余地がある。今後、防腐剤の有無による角膜上皮障害発生への影響についてプロスペクティブスタディにても検討を行うことが重要と考えられる。

今回の結果から、角膜上皮の欠損面積が大きくかつ脆弱性を有する術後早期では、防腐剤による影響を受けやすく、いったん角膜移植片が角膜上皮により被覆されて安定した術後3か月以降の時期では防腐剤の影響を受けにくくなることが示唆された。*In vitro* の実験で示された結果^{18)~20)}と同様に、全層角膜移植後の角膜移植片のように、広範な角膜上皮欠損が存在する状況下では、点眼薬に含まれる防腐剤の角膜上皮に対する影響は大きく、角膜移植眼では防腐剤無添加の点眼薬を使用することが望ましいといえる。また、全層角膜移植後は角膜上皮バリアー機能が不十分なため、防腐剤の眼内移行が生じやすい状態にあると考えられ、防腐剤黄斑症(嚢胞様黄斑浮腫)の発症のリスクが高まる可能性があり²¹⁾、この点においても防腐剤を含有しない点眼薬を角膜移植後に用いることは有用であると考えられる。

角膜移植後拒絶反応、術後眼圧上昇および角膜感染症の発生については、リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼液の防腐剤の有無による統計学的有意差は認められなかった。今回の研究では、防腐剤(+)群の1眼(4.2%)にのみ角膜真菌症の発生を認め、術後6か月に感染病巣を角膜移植片に認め、培養検査にて *Candida. parapsilosis* が検出された。検討した症例数が少なく、感染症の発生率は症例数が増加すれば有意差が生じる可能性がある。また、防腐剤(-)群の2眼(8.3%)にのみ拒絶反応の発生を認めたが、2眼とも角膜移植の原因疾患は水疱性角膜症であった。術前の角膜移植片の内皮細胞数に問題はなく、拒絶反応が防腐剤(-)群でのみ発症した明確な原因は不明である。2群間での有意差についてはもう少し長い観察期間で検討を行う必要があると考える。

今回使用した防腐剤フリーのリンベタ PF 液0.1%®は、ノズルキャップに内蔵した孔径0.22 μ mのメンブレンフィルターで外部からの微生物の侵入を防ぎ、容器内部の薬剤の無菌状態を保つよう設計された点眼容器となっている。しかしながら、使用に際して点眼瓶口は手指や睫毛や眼瞼皮膚、涙液などへの接触により点眼容器

が汚染される可能性がある。フィルター付き点眼瓶も、PF 容器内の薬液の無菌性はメンブレンフィルターで確保されているが、従来型の点眼瓶と同様に点眼瓶先端からフィルター上の汚染は生じることが予想される。防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有した従来の点眼瓶のマレイン酸チモロールと防腐剤無添加のフィルター付き点眼瓶のマレイン酸チモロールの点眼瓶口の細菌汚染について調査した研究では、フィルター付き点眼瓶は通常の点眼瓶口の細菌汚染とほぼ同頻度であると報告されている²²⁾。しかしながら、防腐剤としてパラベン類を含有する点眼液での PF 容器と従来の点眼容器の汚染について比較した知見はなく、点眼容器の汚染による感染症発生の可能性については、長期的な経過観察による検討が必要と考える。仮にフィルター上の汚染が生じた場合でも、1~2 滴の「捨て点眼」を行うことによって汚染を軽減できることが確認されており²³⁾、PF 容器を使用した点眼薬の正しい使用方法や汚染回避の方法の十分な指導により感染のリスクは低減することができるものと考えられる。

以前、我々は角膜移植眼において、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有しないマレイン酸チモロール点眼薬では有意に角膜上皮障害が減少することを報告した²⁴⁾。今回の研究でも同様に、角膜移植眼では防腐剤を含有しないリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼薬では角膜上皮障害が減少することが確認された。今回の研究では、塩化ベンザルコニウムと比べ細胞毒性が低いとされるパラベン類(パラオキシ安息香酸メチルとパラオキシ安息香酸プロピル)においても、角膜移植眼の角膜上皮障害発生に影響を与えていることが明らかとなった。一方で、防腐剤は角膜上皮のバリアー機能を低下させうるが、その結果薬剤の透過性亢進を生じ、適度に主剤の作用を増強させる側面があり、特に界面活性作用の高い塩化ベンザルコニウムでは薬剤の眼内移行を促進させる利点の 1 つとして捉える考え方もある⁹⁾。したがって、防腐剤フリーにすることで逆に薬剤の透過性が減少し、主剤の治療効果を低下させる可能性が考えられる。しかしながら、今回検討を行ったリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼薬では、防腐剤の有無によって角膜移植後の拒絶反応の発生や眼圧上昇、角膜感染症の発生に有意差を認めなかった。このことは、防腐剤の作用による薬剤透過性亢進によって主剤としての薬効には影響を与えないことを示唆している。以上のことから、角膜上皮バリアーに脆弱性のある角膜移植眼の術後管理では、角膜上皮障害の発生の少ない防腐剤フリーのリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼薬を選択することがより望ましいと考えられる。

文 献

- 1) Yokoi N, Kinoshita S: Clinical evaluation of

- corneal epithelial barrier function with the slit-lamp fluorophotometer, *Cornea* 14: 485—489, 1995.
- 2) 塩沢 啓, 森重直行, 平山久美子, 村重高志, 足立格郁, 近間泰一郎, 他: 全層角膜移植術後の点状表層角膜症に対するマイボーム腺機能不全の関与. *日眼会誌* 107: 84—87, 2003.
- 3) 山田昌和, 真島行彦: 点眼薬の副作用. *眼科* 40: 783—790, 1998.
- 4) 川島素子, 島崎 潤: 薬剤毒性点眼薬および全身薬による毒性. *あたらしい眼科* 23: 291—295, 2006.
- 5) 大竹雄一郎, 山田昌和, 佐藤直樹, 濱野 孝, 今安正樹, 坪田一男: 点眼薬中の防腐剤による角膜上皮障害について. *あたらしい眼科* 8: 1599—1603, 1991.
- 6) 平塚義宗, 木村泰朗, 藤田邦彦, 金井 淳: 点眼薬防腐剤によると思われる不可逆的角膜上皮障害. *臨眼* 48: 1099—1102, 1994.
- 7) 福田正道, 村野秀和, 山本佳代, 山本陽子, 高橋信夫, 萩原健太, 他: クロモグリク酸ナトリウム点眼液の角膜細胞への影響. *あたらしい眼科* 22: 1675—1678, 2005.
- 8) 中村友昭, 島 貴久, 吉川朋子, 加賀達志, 市川一夫: ピノレキシン製剤の安全性水溶性点眼液と懸濁点眼液の比較検討. *あたらしい眼科* 11: 1119—1123, 1994.
- 9) 高橋信夫, 佐々木一之: 防腐剤とその眼に与える影響. *眼科* 31: 43—48, 1989.
- 10) 新谷明子, 横井則彦, 松本康宏, 石橋 健, 木下茂: β 遮断薬点眼の角膜上皮バリアー機能に対する影響. *臨眼* 49: 395—397, 1995.
- 11) 岡本茂樹, 大橋裕一: 緑内障治療薬による角膜障害. *日本の眼科* 69: 1295—1298, 1998.
- 12) 新城百代, 仲村佳巳, 仲村優子, 酒井 寛, 澤口昭一: 防腐剤を含まない β 遮断薬による角膜上皮障害の改善. *眼臨* 19: 539—542, 2003.
- 13) Miyata K, Amano S, Sawa M, Nishida T: A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Arch Ophthalmol* 121: 1537—1539, 2003.
- 14) 第 12 改正・日本薬局方解説書, 第二部医薬品各条. 広川書店, 東京, 1991.
- 15) Grant WM: *Toxicology of the eye*, 2nd ed. Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1974.
- 16) 高橋信夫: 角膜 Temperature Reversal Effect に及ぼす薬剤の影響. *臨眼* 25: 406—412, 1971.
- 17) 開 繁義, 平田秀樹, 鍛冶兆宏: 長期に連用する点眼薬の家兎角結膜組織に対する影響. *あたらしい眼科* 10: 595—601, 1993.
- 18) 中村雅胤, 山下哲司, 西田輝夫, 大鳥利文: 塩化ベンザルコニウムの家兎角膜上皮に対する影響. *日コレ誌* 35: 238—241, 1993.
- 19) 梶原淑子, 沼田竜一, 大橋裕一: マレイン酸チモロール点眼薬の不死化ヒト角膜上皮細胞に対する細胞毒性防腐剤添加の有無による *In vitro* 比較試験. *あたらしい眼科* 21: 977—979, 2004.
- 20) 向井佳子, 高橋信夫, 安井紫都子, 佐々木一之: 副

腎皮質ホルモン点眼剤の培養結膜細胞に対する毒性の評価. あたらしい眼科 2 : 399—401, 1985.

- 21) 三宅謙作, 太田一郎, 扇谷 晋, 三宅三平, 茨木信博, 後藤陽子 : 防腐剤非添加黄斑症. 臨眼 56 : 1303—1310, 2002.
- 22) 横山恭典, 後藤陽子, 種元桂子, 薄木玲子, 佐治守, 茨木信博 : 防腐剤非添加緑内障点眼薬の点眼瓶の汚染. 臨眼 57 : 487—490, 2003.

- 23) 窪田傑文, 平野裕子, 高島英滋, 井口和弘, 臼井茂之, 土屋照雄, 他 : 防腐剤無添加マルチドーズ点眼薬について 汚染回避策と検証. 日本薬剤師会雑誌 57 : 823—826, 2005.
- 24) 大田佳代子, 相良 健, 平野晋司, 森重直行, 近間泰一郎, 西田輝夫 : 全層角膜移植後早期眼圧上昇に対する防腐剤を含まないマレイン酸チモロール点眼薬の有用性. あたらしい眼科 19 : 1489—1491, 2002.
-