

抗緑内障薬点眼後のコントラスト感度の経時的変化

平岡 孝浩, 大東 正和, 木内 貴博, 岡本 史樹, 大鹿 哲郎

筑波大学臨床医学系眼科

要 約

目的：点眼後に霧視を生じ得る抗緑内障薬が知られているが、点眼後の視機能を定量的かつ経時的に検討した報告はほとんどない。今回、代表的な抗緑内障点眼薬 3 剤を用いて、各剤がコントラスト感度に及ぼす影響を経時的に評価した。

対象と方法：健康ボランティア 23 例 23 眼〔 34.9 ± 14.5 歳 (平均値 \pm 標準偏差)] を対象とし、チモロールイオン応答型ゲル化製剤、チモロール熱応答型ゲル化製剤、ブリンゾラミドの 3 剤を用い、それぞれの点眼前および点眼後 2, 5, 10, 15 分でコントラスト感度を測定した。

結果：いずれの薬剤も一過性にコントラスト感度を低下させ ($p < 0.001$)、その持続時間はチモロールイオン応答型ゲル化製剤とブリンゾラミドで 5 分程度であっ

た。チモロール熱応答型ゲル化製剤ではコントラスト感度低下が 10 分程度持続したが、点眼直後 (2 分後) の低下は他の 2 剤よりも軽度であった ($p < 0.05$)。

結論：抗緑内障点眼薬により一過性の視機能低下が生じることが、コントラスト感度を用いた定量的評価により証明された。今回検討した 3 種の点眼薬を使用している患者に対しては、点眼後一過性に quality of vision が低下することを十分に説明する必要があると考えられた。(日眼会誌 113 : 1139—1144, 2009)

キーワード：抗緑内障点眼薬、コントラスト感度、霧視、チモロールゲル化製剤、ブリンゾラミド

Time Course of Changes in Contrast Sensitivity Function after Application of Antiglaucomatous Eyedrops

Takahiro Hiraoka, Masakazu Daito, Takahiro Kiuchi
Fumiki Okamoto and Tetsuro Oshika

Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Abstract

Purpose : Some antiglaucomatous eyedrops can cause blurred vision after application. Contrast sensitivity after application, however, has not been examined. The purpose of this study was to investigate the influence of antiglaucomatous eyedrops on contrast sensitivity function.

Methods : In 23 eyes of 23 normal volunteers (34.9 ± 14.5 years [mean \pm SD]), contrast sensitivity was measured before and 2, 5, 10, and 15 minutes after application of antiglaucomatous eyedrops. Three drugs, timolol maleate ion-activated gel, timolol maleate thermosetting gel, and brinzolamide were tested in this study, and the time course of changes in contrast sensitivity after instillation was statistically analyzed and compared between the drugs.

Results : All drugs significantly reduced contrast sensitivity function ($p < 0.001$). The reduction in contrast sensitivity persisted for approximately 5

minutes after instillation of timolol maleate ion-activated gel and brinzolamide. For timolol maleate thermosetting gel, the reduction in contrast sensitivity lasted for about 10 minutes, but the reduction immediately (two minutes) after instillation was significantly smaller than that of the other two drugs ($p < 0.05$).

Conclusions : Instillation of these three drugs temporarily degrades contrast sensitivity function, leading to blurred vision, which should be sufficiently explained to patients before treatment with these eyedrops.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 1139—1144, 2009)

Key words : Antiglaucomatous eyedrops, Contrast sensitivity, Blurred vision, Timolol maleate gel-forming solution, Brinzolamide

別刷請求先：305-8575 つくば市天王台 1-1-1 筑波大学臨床医学系眼科 平岡 孝浩

(平成 21 年 4 月 8 日受付, 平成 21 年 7 月 8 日改訂受理) E-mail : thiraoka@md.tsukuba.ac.jp

Reprint requests to : Takahiro Hiraoka, M. D. Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305-8575, Japan

(Received April 8, 2009 and accepted in revised form July 8, 2009)

I 緒 言

近年、点眼回数を減らし患者コンプライアンスの向上を図った抗緑内障薬が広く使用されている。チモプトル®XE は 1999 年に市販化されたマレイン酸チモロールのゲル化製剤であるが、従来のチモロール水溶液よりも眼表面や結膜囊での滞留時間が長いことにより 1 日 1 回の点眼で従来品と同等の効果が得られ、それゆえ点眼コンプライアンスを向上させると考えられている¹⁾²⁾。本剤で使用されているゲル化剤は陽イオンと反応してゲル化することからイオン応答型ゲルとも呼ばれ、点眼後に涙液中の Na⁺ と瞬時に反応して眼表面でゲル化する¹⁾。この形成されたゲルは涙液層の安定性を低下させることが知られており、その結果自覚的な霧視が一過性に生じると考えられている³⁾。この霧視については国内外で多くの報告があるが、その頻度は 2.5~81.8%^{1)2)4)~7)} と非常に大きなばらつきがあり、おそらくこれはアンケート調査による自覚的かつ定性的な評価に起因していると考えられるが、本剤点眼後の視機能を定量的かつ経時的に評価した報告はきわめて少なく、Stewart ら⁸⁾ が視力の変化について検討を行っているもののコントラスト感度への影響を評価したものはこれまでに見当たらない。

リズモン®TG もマレイン酸チモロールを主剤としたゲル化製剤であるが、チモプトル®XE と異なったゲル化剤(熱応答性ゲル)が用いられている。やはりこの薬剤でも点眼後に霧視を生じることが知られているが²⁾³⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾、視機能を詳細に検討した報告はない。他に霧視を来す抗緑内障点眼薬としては炭酸脱水酵素阻害薬であるエイゾプト®が知られている^{11)~15)}。本薬剤に関してはゲル化剤を使用していないが、主剤のプリンゾラミド自体が白色の結晶状粉末であるため点眼薬が白色懸濁液となっており、この性状により霧視が生じると考えられている。しかし、本薬剤においてもコントラスト感度へ及ぼす影響は検討されていない。

昨今、あらゆる眼科疾患や手術・治療において、単純に視力のみではなく視覚の質(quality of vision)が評価されるようになってきた。なかでもコントラスト感度測定は視機能の変化を鋭敏に検出する有用な検査法として広く使用されており、読書速度や移動・歩行速度、運転能力、コンピュータ作業の正確性など quality of life と関連するさまざまな能力と有意な相関を示すことが報告されている^{16)~20)}。そこで今回、霧視を生じることが知られているチモプトル®XE、リズモン®TG、エイゾプト®の 3 剤を用いて点眼後のコントラスト感度を経時的に測定するとともに、それぞれが及ぼす影響を薬剤間で比較検討したので報告する。

II 対象および方法

対象は眼疾患を有さない健常ボランティア 23 例(男性

13 例、女性 10 例)で、年齢は 20~59 歳 [34.9±14.5 歳(平均値±標準偏差)] であった。何らかの点眼薬を常用している者やコンタクトレンズ着用者は対象から除外した。本研究はヘルシンキ宣言に基づいて行われた。また筑波大学附属病院倫理委員会の承認のもと、研究目的、内容、薬剤についての十分な説明を行った上で、すべての対象者から文書による同意を得た。チモロールイオン応答型ゲル化製剤(チモプトル®XE 点眼液 0.5%、万有製薬)、チモロール熱応答型ゲル化製剤(リズモン®TG 点眼液 0.5%、キッセイ薬品工業)、およびプリンゾラミド(エイゾプト®点眼液 1%、日本アルコン)の 3 剤を用い、それぞれの点眼前および点眼後 2、5、10、15 分でコントラスト感度を評価した。この測定にはコントラスト感度測定装置 CSV-1000(Vector-Vision 社)を用いたが、本装置は内部照明を有し表面輝度が 85 cd/m² に自動補正されるため、常に一定の条件下で測定することができる。またチャートを取り替えることにより各種のコントラスト検査を行うことが可能だが、今回の研究では文字コントラスト感度チャート CSV-1000 RN(Vector-Vision 社)を使用した(図 1)。このチャートは数字 24 文字から構成され、横一列に 6 文字、それが縦 4 段に配置されている。チャートの左上の 3 文字が最も高いコントラストであり、3 文字ごとにコントラストは低下していき(10.0%→7.09%→5.03%→3.57%→2.53%→1.79%→1.27%→0.90%)、8 段階のコントラスト設定となっている。これを対数表示に換算すると、1.00→1.15→1.30→1.45→1.60→1.75→1.90→2.05 log コントラストとなり、文字群間のコントラストはすべて 0.15 ずつの均等な間隔で配置されていることになる。被検者は検眼レンズを用いた完全矯正下、明室の自然瞳孔下にて視標から 2.5 m の距離で検査を受けた。高コントラストの数字から順に最後の数字まで読んでもらい、正読できる最も低いコントラストレベルを求めたが、同コントラストの 3 文字すべては読めなかった場合、1 文字を 0.05 で換算して差し引くことにより最終的なコントラスト感度(対数)を算出した。上記の測定はすべて 1 人の検者が行い、被検者は片眼(右眼)のみの投薬とコントラスト感度検査を受けた。なお、3 種類の薬剤投与は同一日に行われたが、各薬剤投与後の涙液動態の回復を十分に図るために、それぞれ少なくとも 3 時間以上の間隔をあけて投与された。

III 結 果

各薬剤点眼後のコントラスト感度の経時的推移を図 2 に示す。いずれの薬剤においてもコントラスト感度の有意な経時変化が認められた(p<0.001, repeated-measures ANOVA)。そこで Dunnett 多重比較検定を用いて、統計学的に有意に変化した経時的ポイントを検出した。チモプトル®XE では、点眼前と比較して点眼 2



図 1 CSV-1000 RN 文字コントラスト感度チャート(Vector-Vision 社).

横一列に数字が 6 文字，それが縦に 4 段配置され，合計 24 文字が表示されている．チャートの左上の 3 文字が最も高いコントラストであり，3 文字ごとにコントラストは低下していく．コントラストは，高い方から順に 10.0% → 7.09% → 5.03% → 3.57% → 2.53% → 1.79% → 1.27% → 0.90% (対数表示に換算すると 1.00 → 1.15 → 1.30 → 1.45 → 1.60 → 1.75 → 1.90 → 2.05 log コントラスト) の 8 段階に設定されている．

分後および 5 分後においてコントラスト感度が有意に低下したが ($p < 0.001$)，点眼 10 分後 ($p = 0.077$) では有意差はみられず，15 分後には点眼前のレベルに戻った ($p = 0.999$)．リズモン®TG では，点眼 2，5，10 分後に有意な低下が認められ ($p < 0.001$ ， $p = 0.048$ ， $p = 0.002$)，15 分後には点眼前のレベルへ戻った ($p = 0.856$)．エイゾプト®点眼後は 2 分，5 分で有意に低下したが ($p < 0.001$ ， $p = 0.002$)，10 分後には有意差は消失し ($p = 0.240$)，15 分後には点眼前のレベルに回復した ($p = 0.903$)．

3 群間で比較すると，点眼 2 分後のみで群間の有意差が認められ ($p = 0.029$ ，one way ANOVA)，ポストホック検定では，リズモン®TG 群はチモプトール®XE 群およびエイゾプト®群よりもコントラスト感度が有意に高

かった ($p = 0.016$ ， $p = 0.009$ ，Bonferroni 多重比較検定)．チモプトール®XE 群とエイゾプト®群の間には有意差がみられなかった ($p = 0.951$)．

IV 考 按

結果に示すように，いずれの薬剤も点眼後一過性にコントラスト感度の低下をもたらすことが判明した．チモプトール®XE では点眼 2 分後に大きくコントラスト感度は低下し，その後徐々に回復していくが，点眼 5 分後も有意な低下が残存し，点眼 15 分後にベースラインのレベルまで回復した．エイゾプト®点眼後はチモプトール®XE と非常に類似した変化を示し，点眼 2 分後と 5 分後で有意な低下が確認された．一方，リズモン®TG においては点眼後それほど強い低下はみられないもの

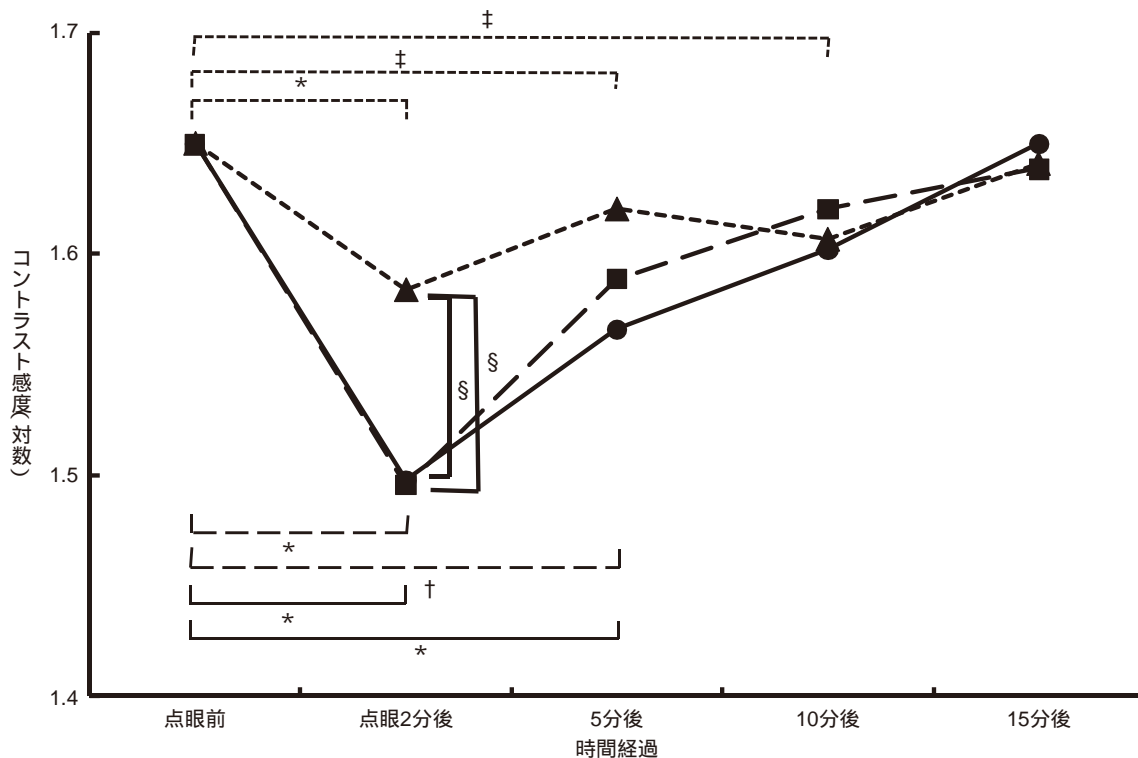


図 2 抗緑内障薬 3 剤点眼後のコントラスト感度の経時的推移。

実線はチモプトール®XE(●), 点線はリズモン®TG(▲), 破線はエイゾプト®(■)の経時変化を示す. いずれの薬剤においても点眼後にコントラスト感度の有意な経時変化が認められた($p < 0.001$, repeated-measures ANOVA). 多重比較検定を行うと, チモプトール®XE に関しては点眼前と比較して点眼 2 分後および 5 分後でコントラスト感度が有意に低下していたが($p < 0.001$, Dunnett 検定), 点眼 10 分後($p = 0.077$)では有意差はみられず, 15 分後には点眼前のレベルに戻った($p = 0.999$). リズモン®TG では, 点眼前と比較して点眼 2, 5, 10 分後に有意な低下が認められ($p < 0.001$, $p = 0.048$, $p = 0.002$, Dunnett 検定), 15 分後には点眼前のレベルに戻った($p = 0.856$). エイゾプト®では, 点眼前と比較して点眼 2 分後, 5 分後で有意な低下が認められたが($p < 0.001$, $p = 0.002$, Dunnett 検定), 10 分後には有意差は消失し($p = 0.240$), 15 分後には点眼前のレベルに回復した($p = 0.903$). 3 群間で比較すると, 点眼 2 分後のみで群間の有意差が認められ($p = 0.029$, one way ANOVA), リズモン®TG 群はチモプトール®XE 群およびエイゾプト®群よりもコントラスト感度が有意に高かった($p = 0.016$, $p = 0.009$, Bonferroni 多重比較検定). チモプトール XE 群とエイゾプト®群の間には有意差がみられなかった($p = 0.951$). *: $p < 0.001$ (Dunnett 検定), †: $p < 0.01$ (Dunnett 検定), ‡: $p < 0.05$ (Dunnett 検定), §: $p < 0.05$ (Bonferroni 多重比較検定).

の, 点眼 10 分後までは有意な低下が持続するという結果が得られた. さらに 3 群間の比較を行ったところ, リズモン®TG 群では点眼 2 分後の時点でのコントラスト感度が他の 2 群よりも有意に高く, つまりコントラスト感度は低下するものの, その程度は軽度であった.

以上に示したような結果の違いは, それぞれの薬剤の性状や眼表面での動態に起因すると考えられる. まずチモプトール®XE は, 基剤としてジェランガムというゲル化剤が配合されており, これは涙液中の陽イオン(Na^+)と反応して瞬時にゲル化する特徴を有する¹⁾. また, この形成されたゲルは瞬目とともに細かく分解され涙点より排出されることも知られている²¹⁾. したがって, 本薬剤を点眼すると角膜上にも瞬時にゲルが形成されるため光学的質の低下がもたらされ, その結果コントラスト感度が低下するが, 比較的早く分解されて排出されるため, 10 分後には有意な変化はみられなくなった

と考えられる. 一方, リズモン®TG はメチルセルロースの可逆的熱ゲル化を利用した *in situ* ゲル化システムで, 熱応答型ゲル化製剤とも呼ばれている. 点眼後に眼表面で温められ, $33 \sim 34^\circ\text{C}$ 以上になるとゲル化して結膜囊に貯留するが²²⁾, 点眼直後にはゲル化せずにゾルとして動き, 結膜囊内で温められて徐々にゲル化すると推測されている³⁾. その後はメチルセルロース水溶液となり涙点より排出される²³⁾. 以上の特性から, その動態は比較的遅いと考えられ, 点眼直後に強いコントラスト感度低下は生じないものの, 軽度の低下が比較的長く続き, 点眼 10 分後でも有意な低下が認められるという他剤とは異なる結果をもたらしたと考えられた. エイゾプト®は主剤のプリンゾラミド自体が白色の結晶状粉末であるために水にきわめて溶けにくいという性質を有し, 点眼液は白色懸濁液となっている. これを点眼すると眼表面に滞留している涙液と混ざり合い結果的に涙液が白濁す

るため、涙液中から洗い流されるまでの期間は霧視が生じると考えられている¹⁴⁾。白色懸濁点眼液の代表として副腎皮質ステロイド薬であるフルオロメトロンが挙げられるが、エイゾプト[®]はこの薬剤よりも白濁の程度が強いため¹⁴⁾、光学的な影響がより強いと考えられる。しかし、ゲル化などの性状変化は生じないため比較的速やかに涙点から排出されると考えられ、今回の結果でも点眼 2 分後には強い低下を生じたものの、その後速やかに改善し 10 分後には有意差が消失するという結果が得られた。

今回の検討では、チモプトール[®]XE とエイゾプト[®]の経時的変化が酷似していたが、同じようなコントラスト感度低下をもたらすとしても、その機序は異なると考えられる。川崎ら³⁾は涙液層安定性解析装置(Tear film stability analysis system : TSAS)を用いてチモロールゲル化剤点眼前後の眼表面の性状変化を検討しており、チモプトール[®]XE およびリズモン[®]TG のいずれの薬剤を点眼した後も一過性に涙液層の安定性が悪化することを定量的に証明している。また、チモプトール[®]XE 点眼後に一過性に眼球高次収差が増大するという報告もみられる²⁴⁾。一方、エイゾプト[®]に関しては、前述したような光学的質に及ぼす影響を定量的に解析した報告はないが、涙液層の安定性低下や収差変化よりもむしろ散乱が大きく増加することが推察され、すなわち白色の結晶状粉末が散乱光を増加させることが主因となって視機能を低下させる可能性が考えられる。残念ながら現時点では散乱に関する研究報告はみられず、今後の研究で明らかにされることが望まれる。

本研究では文字コントラスト感度チャート CSV-1000 RN(Vector-Vision 社)を使用した。このチャートを用いた理由は 2 つある。まず、今回のスタディデザインでは比較的短い時間内に複数回の評価を行うことが不可欠であったが、本チャートは視標に数字を用いており、かつ視標の大きさも一定であるので、きわめて短時間でコントラスト感度を評価することができる。通常、1 分以内で検査を終えることが可能であり、本研究においては非常に有用であった。もう一つの理由としては、本チャートでは従来のものよりも低コントラスト領域の設定が多く、かつ視標間のコントラスト変化が等間隔になるように改良されているため、微細なコントラスト感度変化を抽出することが可能であるばかりではなく統計学的解析も容易であるという点が挙げられる。従来版(CSV-1000 LV)では高コントラスト領域が多く設定されていたため、視機能が悪い症例においての評価には有効であったが、比較的視力が良好な症例ではすべて正読できてしまうため、微細な感度低下を検出するには不向きであった。それに比べて現版では感度低下の検出が鋭敏であり、長行司ら²⁵⁾は矯正視力が良好な軽度円錐角膜症例などの視機能を評価するのに有用であると報告して

いる。本研究で実際に使用してみて、非常に簡便で有効性の高いツールであることを再認識した。今回のような研究目的以外でも、時々刻々と変化する視機能をできるだけ鋭敏かつ迅速に評価するような場合には、本チャートはきわめて有用であると考えられ、簡便なので日常の臨床の場においても十分活用できると感じた。

今回、霧視を生じることが知られている抗緑内障点眼薬 3 剤について、コントラスト感度に及ぼす影響を調べた。いずれの薬剤も一過性にコントラスト感度を低下させることが判明したが、その持続時間はチモプトール[®]XE とエイゾプト[®]で 5 分程度、リズモン[®]TG で 10 分程度であった。リズモン[®]TG においては点眼直後のコントラスト感度低下が他の 2 剤よりも軽度であることも判明した。これらの原因としては、点眼薬がもたらす涙液層の安定性の低下や高次収差への影響などが考えられるが、現時点では詳細なメカニズムは解明されておらず、散乱への影響も含めて光学的質の変化の詳細な検討が今後必要であろう。また今回検討した薬剤を使用している患者に対しては、点眼後一過性に quality of vision が低下することを十分に説明する必要があるだろう。ただし、今回の研究の対象者はすべて眼疾患のない健常者であるため、今回の結果がそのまま緑内障患者に当てはまるわけではない。緑内障患者においては、さらに強いコントラスト感度低下が生じる可能性もあるため、今後は緑内障患者を対象とした研究が行われ、それぞれの病期における影響の違いなども明らかにされることが望まれる。

文 献

- 1) **Shedden A, Laurence J, Tipping R** : Timoptic-XE 0.5% Study Group. Efficacy and tolerability of timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol ophthalmic solution in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension : a six-month, double-masked, multicenter study. Clin Ther 23 : 440—450, 2001.
- 2) 村瀬広美, 谷口 徹, 山本哲也, 北澤克明 : ゲル化剤添加チモロール点眼液と従来のチモロール点眼液との比較. あたらしい眼科 18 : 381—383, 2001.
- 3) 川崎史朗, 溝上志朗, 山口昌彦, 大橋裕一 : 涙液層安定性解析装置によるマレイン酸チモロールゲル化剤点眼後の涙液層への影響の検討. 日眼会誌 112 : 539—544, 2008.
- 4) **Schenker HI, Silver LH** : Long-term intraocular pressure-lowering efficacy and safety of timolol maleate gel-forming solution 0.5% compared with Timoptic XE 0.5% in a 12-month study. Am J Ophthalmol 130 : 145—150, 2000.
- 5) **Kumar H, Sudan R, Sethi HS, Sony P** : Timolol maleate 0.5% versus timolol maleate in gel forming solution 0.5% (Timolol GFS) in open angle glaucoma in India. Preliminary safety and efficacy study.

- Indian J Ophthalmol 50 : 21—23, 2002.
- 6) **Rosenlund EF** : The intraocular pressure lowering effect of timolol in gel-forming solution. *Acta Ophthalmol Scand* 74 : 160—162, 1996.
 - 7) **Shibuya T, Kashiwagi K, Tsukahara S** : Comparison of efficacy and tolerability between two gel-forming timolol maleate ophthalmic solutions in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmologica* 217 : 31—38, 2003.
 - 8) **Stewart WC, Leland TM, Cate EA, Stewart JA** : Efficacy and safety of timolol solution once daily versus timolol gel in treating elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 7 : 402—407, 1998.
 - 9) 久田佳明, 吉田章子, 佐藤敦子 : マレイン酸チモロール点眼液の患者コンプライアンス リズモン TG VS チモプトール XE. *眼臨* 95 : 137—139, 2001.
 - 10) 佐々田知子, 永山幹夫, 山口樹一郎, 田村直之, 大月 洋, 井上 康, 他 : チモロールゲル製剤の比較. *あたらしい眼科* 18 : 1443—1446, 2001.
 - 11) **Silver LH** : Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution : results from two multicenter comfort studies. *Brinzolamide Comfort Study Group. Surv Ophthalmol* 44 : S 141—145, 2000.
 - 12) **Seong GJ, Lee SC, Lee JH, Chu YK, Hong YJ** : Comparisons of intraocular-pressure-lowering efficacy and side effects of 2% dorzolamide and 1% brinzolamide. *Ophthalmologica* 215 : 188—191, 2001.
 - 13) 添田 祐, 塚本秀利, 野間英孝, 小沢信介, 上 恵美, 宇賀潤子, 他 : 日本人における 1% プリンゾラミド点眼薬と 1% ドルゾラミド点眼薬の使用感の比較. *あたらしい眼科* 21 : 389—392, 2004.
 - 14) 石橋 健, 森 和彦 : 二種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬投与に伴う霧視について. *日眼会誌* 110 : 689—692, 2006.
 - 15) 高橋現一郎, 山村重雄 : 薬局における炭酸脱水酵素阻害薬点眼液の使用感調査. *あたらしい眼科* 25 : 1285—1289, 2008.
 - 16) **Whittaker SG, Lovie-Kitchin J** : Visual requirements for reading. *Optom Vis Sci* 70 : 54—65, 1993.
 - 17) **Crossland MD, Culham LE, Rubin GS** : Predicting reading fluency in patients with macular disease. *Optom Vis Sci* 82 : 11—17, 2005.
 - 18) **Marron JA, Bailey IL** : Visual factors and orientation-mobility performance. *Am J Optom Physiol Opt* 59 : 413—426, 1982.
 - 19) **Owsley C, Ball K, McGwin G Jr, Sloane ME, Roenker DL, White MF, et al** : Visual processing impairment and risk of motor vehicle crash among older adults. *JAMA* 279 : 1083—1088, 1998.
 - 20) **Scott IU, Feuer WJ, Jacko JA** : Impact of visual function on computer task accuracy and reaction time in a cohort of patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 133 : 350—357, 2002.
 - 21) **Greaves JL, Wilson CG, Rozier A, Grove J, Plazonnet B** : Scintigraphic assessment of an ophthalmic gelling vehicle in man and rabbit. *Curr Eye Res* 9 : 415—420, 1990.
 - 22) **Yamamoto T, Kitazawa Y, Azuma I, Tsukahara S, Nakashima M** : Clinical evaluation of a new formula of timolol maleate (WP-934 ophthalmic solution). WP-934 Study Group. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 244—250, 1997.
 - 23) **Takeuchi M, Kageyama S, Suzuki H, Wada T, Toyoda Y, Oguma T, et al** : Preparation and physicochemical properties of a reversible, thermo-setting, *in situ* gelling ophthalmic solution containing timolol maleate. *Material Technology* 17 : 445—452, 1999.
 - 24) 平岡孝浩 : 点眼薬と高次収差. *あたらしい眼科* 24 : 1489—1495, 2007.
 - 25) 長行司純子, 阿曾沼早苗, 田中仁菜, 平 智穂, 高尾泰子, 藤井英美, 他 : 文字コントラスト感度における視標改良の試み. *眼紀* 57 : 655—660, 2006.