

オフロキサシゲル化製剤点眼後の実用視力と波面収差の経時的変化

山本 敏哉¹⁾, 平岡 孝浩²⁾, 大鹿 哲郎²⁾

¹⁾牛久愛和総合病院, ²⁾筑波大学臨床医学系眼科

要 約

目 的：オフロキサシゲル化製剤点眼が実用視力と波面収差に及ぼす影響を検討した。

対象と方法：健常人 22 名の右眼にオフロキサシゲル化製剤(ゲル群)を使用し, 点眼前, 点眼後 1, 5, 10, 15, 30 分において実用視力と全眼球波面収差を測定した。また, 通常オフロキサシ点眼液(点眼群)と眼軟膏(軟膏群)を用いて同様の測定を行い, 結果を 3 群間で比較検討した。

結 果：点眼群には明らかな実用視力や全眼球高次収差の経時的変化は認められなかったが, ゲル群と軟膏群では点眼後 1 分で実用視力および全眼球高次収差が悪化

し, その後徐々にベースラインのレベルまで回復した。この悪化は軟膏群で顕著であった。特に実用視力では, 点眼後 5 分まで軟膏群に比べゲル群の悪化が有意に軽度であった ($p < 0.0167$)。

結 論：オフロキサシゲル化製剤は一時的な実用視力の悪化と高次収差の増大をもたらすが, その変化は軽度であり, 眼軟膏がもたらす影響よりも小さく短いことが確認された。(日眼会誌 115 : 1094—1100, 2011)

キーワード：オフロキサシゲル化製剤, 実用視力, 高次収差, 眼軟膏

Time Course of Changes in Functional Visual Acuity and Ocular Wavefront Aberration after Instillation of Ofloxacin Gel-forming Ophthalmic Solution

Toshiya Yamamoto¹⁾, Takahiro Hiraoka²⁾ and Tetsuro Oshika²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Ushiku Aiwa General Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Abstract

Purpose : To investigate the influence of ofloxacin gel-forming ophthalmic solution on functional visual acuity (FVA) and ocular wavefront aberration.

Subjects and Methods : In the right eyes of 22 normal volunteers, FVA and ocular wavefront aberration were measured before and 1, 5, 10, 15, 30 minutes after the instillation of ofloxacin gel-forming ophthalmic solution (Gel group). Similar measurements were repeated after instillation of ofloxacin ophthalmic solution (Solution group) and ofloxacin ophthalmic ointment (Ointment group). The obtained data were compared among the three groups.

Result : Although no significant changes in FVA and total ocular higher-order aberrations (HOAs) were observed in the Solution group, FVA and HOAs significantly deteriorated in the Gel group and

Ointment group at 1 minute after instillation. These changes gradually returned to the baseline levels. These changes were remarkable in the Ointment group. FVA deteriorated significantly in the Ointment group as compared with the Gel group up to 5 minutes after instillation ($p < 0.0167$).

Conclusion : Instillation of ofloxacin gel-forming ophthalmic solution significantly decreases FVA and increases HOAs, but these changes are less and shorter than the ofloxacin ophthalmic ointment. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 1094—1100, 2011)

Key words : Ofloxacin gel-forming ophthalmic solution, Functional visual acuity, Higher-order aberrations, Ophthalmic ointment

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 23 年 4 月 8 日受付, 平成 23 年 7 月 29 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, 2011 and accepted in revised form July 29, 2011)

I 緒 言

近年、緑内障や高眼圧症の治療における点眼回数 of 軽減および患者コンプライアンス向上のために、イオン応答ゲル化チモロール点眼薬や熱応答ゲル化チモロール点眼薬などのゲル化製剤が開発され、臨床の場で幅広く使われるようになってきている。抗菌薬においても眼軟膏に代わる持続性点眼薬として、オフロキサシゲル化製剤が 2008 年から販売されている。この点眼薬は、合成キノロン系の抗菌薬に熱応答ゲル基剤が配合された薬剤で、同社が製造販売している熱応答ゲル化チモロール点眼薬の 10 倍以上の高い粘度を持ち合わせ、ゲル化温度は 26~28℃ 付近であることから、眼表面で熱応答ゲル化チモロール点眼薬より早くゲル化し、滞留時間が比較的長くなるとされているが、一方で高い粘性による視機能への影響が懸念される。現在まで、ゲル化製剤点眼後の視機能への影響を評価した研究報告が散見され、Shibuya ら¹⁾は 2 種類のチモロールゲル化製剤による霧視の出現頻度と持続時間を質問票にて評価し、イオン応答型ゲル化製剤では霧視の出現頻度 66.7% で平均 4.5±7.3 分間、熱応答型ゲル化製剤では出現頻度 55.6% で平均 3.8±7.6 分間であったと報告した。また、川崎ら²⁾は Tear film stability analysis system (TSAS) を用いて 2 種類のチモロールゲル化製剤を比較し、いずれも点眼後 5 分まで有意な涙液不安定化がみられたとの報告をしている。しかし、オフロキサシゲル化製剤に関してはこれまで研究報告はほとんどみられず、我々の調べた限りでは、波面収差の影響を検討した報告はみられなかった。今回我々は、この製剤の点眼後の実用視力と波面収差の経時変化を検討することにより、視覚の質と眼光学系への影響を定量的に評価したので報告する。

II 対象と方法

全身および眼疾患(屈折異常を除く)のない健常人 22 名(男性 9 人、女性 13 人)を対象とした。その年齢は 22~49 歳 [31.6±7.5 歳(平均値±標準偏差)] であり、コンタクトレンズ装用者、眼手術や外傷の既往がある者、ドライアイ症状を有する者、また何らかの点眼薬を常時使用している者は除外した。すべての対象者の矯正視力は 1.0 以上であった。いずれの対象者も Schirmer I 法で涙液分泌低下は示さず(23.6±8.5 mm)、涙液層破壊時間も正常であった(9.1±3.3 秒)。この研究はヘルシンキ宣言の教義を守り、すべての参加者からインフォームドコンセントを得て行われた。

視機能評価には、視機能の微細な動的变化を捉えることのできる実用視力計(FVA-100, ニデック)を用いた。検査距離 5 m, 視標表示時間 2 秒, 視標コントラスト 100% に設定の上、まず最高矯正視力を測定し(スタート視力)、この完全矯正下で 60 秒間にわたり視力の連続測定

を行った。測定結果のグラフ(図 1)で示されるように、視力の経時変化の平均から実用視力を求め、スタート視力が 60 秒間維持できたと仮定した場合の長方形の面積(図 1 グラフの点線で囲まれた面積)と視力の経時変化を表す折れ線グラフの下の面積(図 1 グラフの×部分の面積)との比から視力維持率を算出した³⁾。視力維持率は、通常の視力値に対して連続的な見え方がどの程度維持できるかを示す指標で、視力の違う群同士の比較に有用とされている⁴⁾。

眼球波面収差は Hartmann-Shack 型波面センサー(KR-1 W, トプコン)を用い、散瞳薬は使用せず自然瞳孔にて、暗室で測定した。波面センサーで測定した検査時の対象者の瞳孔径は 4.7~7.1 mm(6.1±0.7 mm)であり、4 mm 未満の者はいなかった。得られたデータを Zernike 多項式に展開し、瞳孔径 4 mm 領域における 2~6 次の収差量を root-mean-square (RMS) として算出した。ここで 2 次 RMS は球面および円柱レンズで矯正可能なため低次収差として分類し、3 次以上の RMS を高次収差として扱った。また、3 次 RMS と 5 次 RMS を合わせたものをコマ様収差、4 次 RMS と 6 次 RMS を合わせたものを球面様収差、そして 3 次から 6 次までの全 RMS を全高次収差として以下の解析に用いた。

対象者の右眼において、上記の実用視力と波面収差の測定をオフロキサシゲル化製剤(オフロキサシゲル化点眼液 0.3%「わかもと」)(以下、ゲル群)の点眼前、および点眼後 1, 5, 10, 15, 30 分で行い経時的に評価した。また通常のオフロキサシ点眼液(タリビッド®点眼液 0.5%)(以下、点眼群)とオフロキサシ眼軟膏(タリビッド®眼軟膏 0.3%)(以下、軟膏群)を用いて同様の測定を行った。点眼液は 1 滴(約 50 μl)、眼軟膏は定規で測りながら硝子棒に 1.0 cm(約 0.05 g)絞り出したものを 1 回量として結膜囊内に点入した。また点眼、点入直後は 30 秒間閉眼させ、その後は自然瞬目とした。

点眼前から点眼後 30 分にわたる各測定値の経時変化を検討するため、反復測定分散分析(以下、repeated-measures ANOVA)を行った。統計学的有意差が認められた場合は Dunnett 検定を用いて多重比較を行った。また、3 群間比較は Bonferroni 多重比較検定を用いて行った。自覚的検査である実用視力計による測定結果項目と他覚的検査である波面収差の測定結果項目との相関関係を、点眼前を基準とした変化量を算出したのち、Pearson 相関テストを用いて総当たりで検討した。Bonferroni 多重比較検定では p<0.0167、それ以外の検定では p<0.05 を有意基準とし、すべての統計学的分析は Stat View 5.0(SAS 社)を用いて行った。

III 結 果

軟膏群の 6 眼で、点眼後 1 分における波面収差の測定が不能であったために、それらを除く 16 眼について上

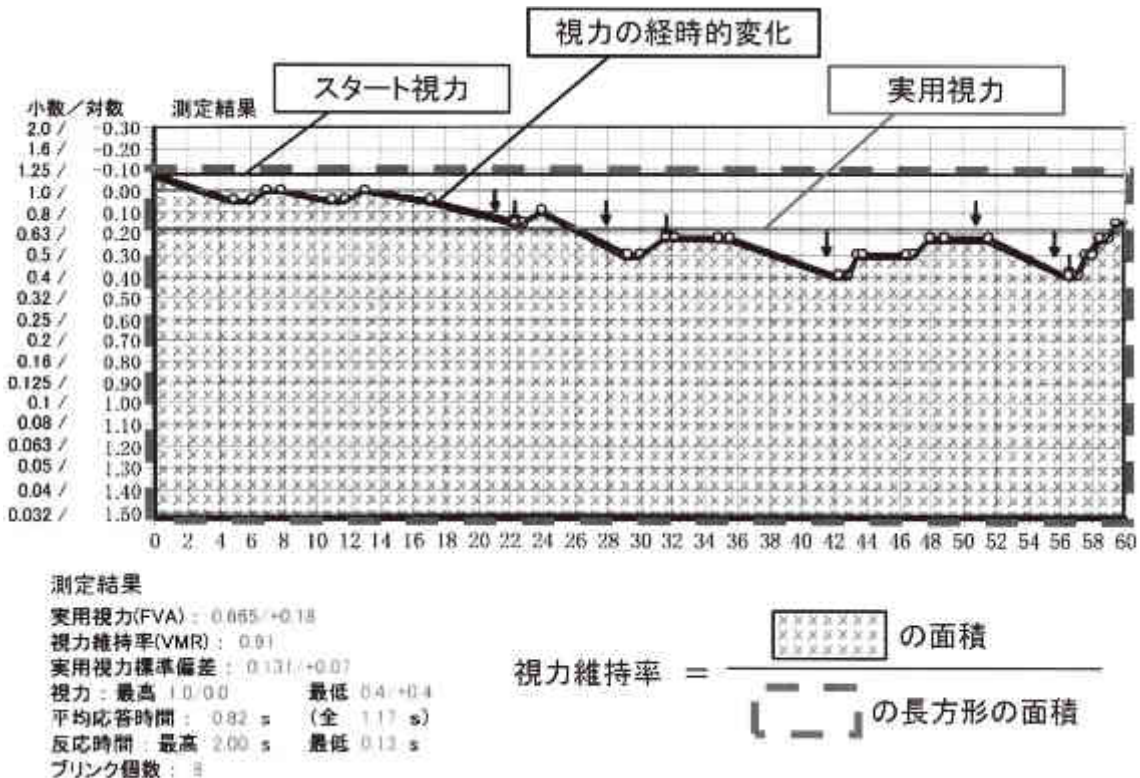


図 1 実用視力結果と視力維持率。

測定開始時の矯正視力はスタート視力として、また測定時間内の視力の経時的変化の平均は実用視力として表示される。視力維持率はスタート視力が 60 秒間維持できたと仮定した点線の長方形の面積と視力の経時的変化である折れ線グラフの下の×部分の面積との比から算出される。

記の統計学的分析を行った。

1. 実用視力測定の結果(図 2)

最高矯正視力(スタート視力)の経時的変化を示す(図 2 a)。軟膏群では点眼直後に低下する傾向がみられたが、点眼後いずれの時点においても 3 群間の有意差は認められなかった(いずれも $p > 0.0167$, Bonferroni 多重比較検定)。

実用視力において、ゲル群と軟膏群に有意な経時的変化が認められ(それぞれ $p = 0.0042$, $p < 0.0001$, repeated-measures ANOVA), 多重比較の結果ではいずれの群も点眼後 1 分の時点で有意な悪化を示した(いずれも $p < 0.05$, Dunnett 検定)。3 群間比較においては、点眼後 1 分、5 分、10 分の時点までの統計学的有意差を認め、点眼後 1 分および 5 分の時点で軟膏群が点眼群、ゲル群に比べ有意な悪化を示し(1 分: いずれも $p < 0.0001$, 5 分: それぞれ $p = 0.0039$, $p = 0.0117$, Bonferroni 多重比較検定), 点眼後 10 分では軟膏群が点眼群に比べてのみ有意な悪化を示した($p = 0.0028$) (図 2 b)。

視力維持率では、ゲル群と軟膏群に有意な経時的変化が認められ(それぞれ $p = 0.0088$, $p < 0.0001$, repeated-measures ANOVA), 多重比較の結果も点眼後 1 分の時点で有意な悪化が認められた(いずれも $p < 0.05$, Dunnett 検定)。3 群間比較でも、点眼後 1 分および 5 分の時点で軟膏群が点眼群、ゲル群より有意な悪化(1 分: い

れも $p < 0.0001$, 5 分: それぞれ $p = 0.0031$, $p = 0.0107$, Bonferroni 多重比較検定), 点眼後 10 分では軟膏群が点眼群に比べてのみ有意な悪化を示した($p = 0.0041$) (図 2 c)。

2. 波面センサー測定の結果(図 3)

低次収差では、いずれの群においても点眼前と比べ有意な経時的変化は認められなかった(いずれも $p > 0.05$, repeated-measures ANOVA) (図 3 a)。全高次収差ではゲル群と軟膏群において有意な経時的変化が認められ(それぞれ $p < 0.0001$, $p = 0.0021$, repeated-measures ANOVA), 多重比較では点眼後 1 分の時点で有意な増大が認められた(いずれも $p < 0.05$, Dunnett 検定)。3 群間比較では、点眼後 1 分の時点での有意差を認め、軟膏群が点眼群に比べて有意な増大を示したが、軟膏群とゲル群との間に有意差はみられなかった(それぞれ $p = 0.0092$, $p = 0.1104$, Bonferroni 多重比較検定) (図 3 b)。

ゲル群と軟膏群において、コマ様収差(それぞれ $p < 0.0001$, $p = 0.0016$, repeated-measures ANOVA)および球面収差(それぞれ $p < 0.0001$, $p = 0.0066$)の有意な経時的変化を認め、多重比較ではいずれの群も点眼後 1 分の時点で有意な増大を示した(いずれも $p < 0.05$, Dunnett 検定)。3 群間比較でも全高次収差と同様の傾向がみられ、軟膏群が点眼群に比べ有意な増大を示した(コマ様収差: $p = 0.0099$, 球面収差: $p = 0.0088$, Bonfe-

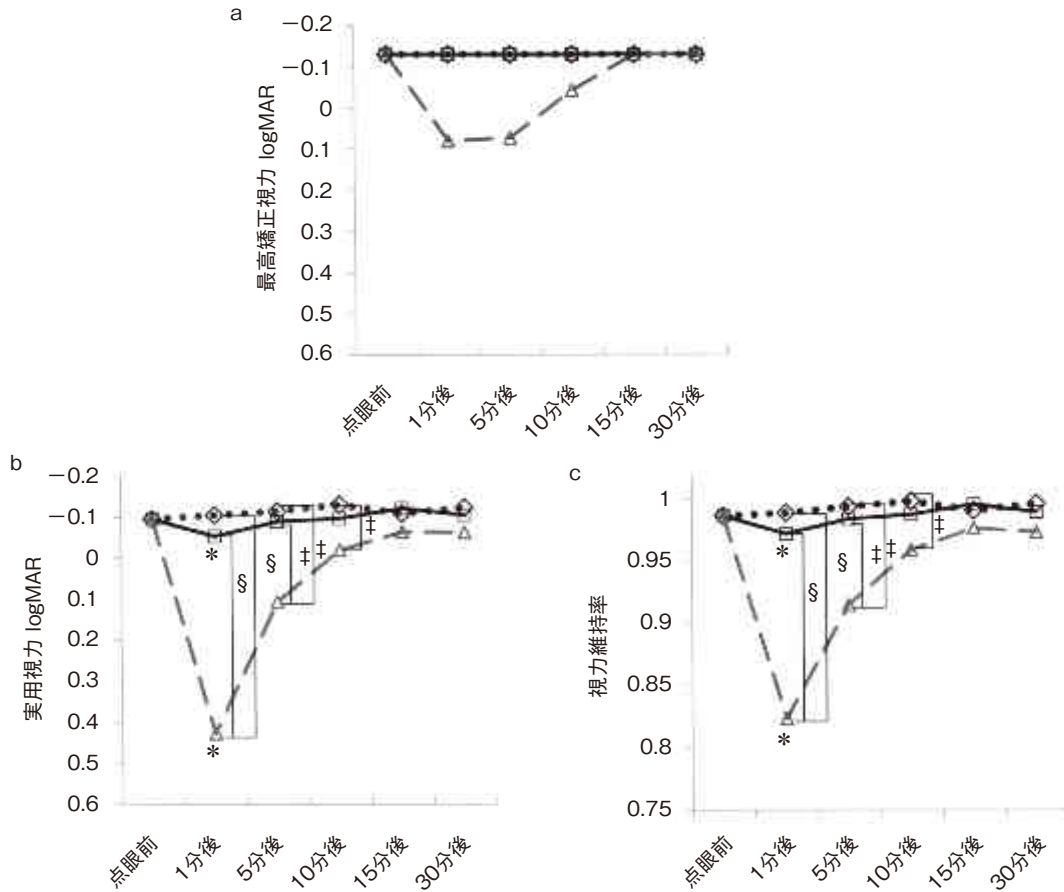


図 2 実用視力の経時的推移.

◇：オフロキサシン点眼液(点眼群)，□：オフロキサシゲル化製剤(ゲル群)，△：オフロキサシン眼軟膏(軟膏群)を示す。

a：最高矯正視力(スタート視力)では軟膏群にのみ点眼直後から低下する傾向がみられたが，3群間比較において軟膏群との統計学的有意差はみられなかった(1分：いずれも $p=0.1840$ ，5分：いずれも $p=0.2863$ ，10分：いずれも $p=0.2950$ ，Bonferroni 多重比較検定)．b：実用視力においては点眼群以外のゲル群，軟膏群に視力推移の有意な経時的変化がみられ(それぞれ $p=0.3029$ ， $p=0.0042$ ， $p<0.0001$ ，repeated-measures ANOVA)，3群間比較では点眼群，ゲル群に比べ軟膏群の有意な悪化が点眼後10分近くまで認められた(1分：いずれも $p<0.0001$ ，5分：それぞれ $p=0.0039$ ， $p=0.0117$ ，10分：それぞれ $p=0.0028$ ， $p=0.0322$ ，Bonferroni 多重比較検定)．c：視力維持率でも実用視力と同様の有意な経時的変化(それぞれ $p=0.3022$ ， $p=0.0088$ ， $p<0.0001$ ，repeated-measures ANOVA)や群間比較の結果がみられた(1分：いずれも $p<0.0001$ ，5分：それぞれ $p=0.0031$ ， $p=0.0107$ ，10分：それぞれ $p=0.0041$ ， $p=0.0322$ ，Bonferroni 多重比較検定)．

*： $p<0.05$ (Dunnett 検定)，‡： $p<0.0167$ (Bonferroni 多重比較検定)，§： $p<0.0001$ (Bonferroni 多重比較検定)．

rroni 多重比較検定)(図 3 c, 3 d)．

3. 実用視力結果と波面収差結果との相関関係

最も変化の大きかった点眼後1分の時点における各指標のベースラインデータからの変化量を算出し，視機能と波面収差の相関を総当たりで検討した．いずれの群においても，実用視力と波面収差の間に有意な相関関係はみられなかった($p>0.05$ ，Pearson 相関テスト)(表 1)．

IV 考 按

涙液層は空気と接する眼屈折面の最も表面で，その安定性や均整は視覚の質を維持するうえで重要な役割を

担っている⁵⁾．このため，涙液層の不安定化は空気と涙との接触面の不均一を生じ，それに伴う収差の変化が予測される．過去の報告でも，涙液層の不安定性は収差の増大をもたらし，その結果，網膜像の質を悪化させることが明らかにされている^{6)~8)}．また，視覚の質の悪化は静的なものではなく涙液の流動などによる動的な現象であり，正常眼やドライアイで波面収差を連続的に測定した報告が散見される^{9)~13)}．一方，視機能検査においても，連続して視力を測定する実用視力計の登場で，従来の視力検査では検出できなかったドライアイや白内障などの視力の不安定性を含む動的な視機能を評価できるよ

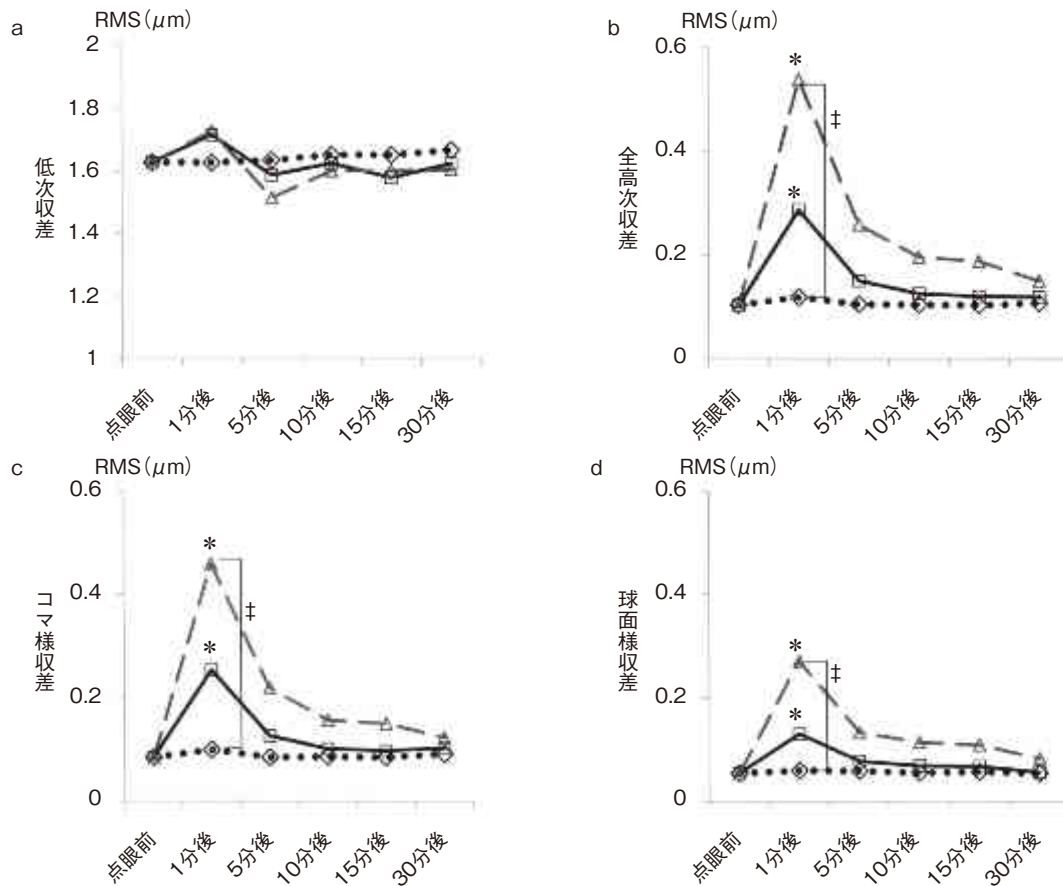


図 3 波面収差の経時的推移.

◇：点眼群，□：ゲル群，△：軟膏群を示す。

a：低次収差では点眼群，ゲル群，軟膏群のいずれも有意な経時的変化はみられなかった(それぞれ $p=0.4690$, $p=0.1014$, $p=0.3081$, repeated-measures ANOVA). b：全高次収差では点眼群を除く，ゲル群と軟膏群の有意な経時的変化がみられ(それぞれ $p=0.1790$, $p<0.0001$, $p=0.0021$, repeated-measures ANOVA), 点眼後1分の時点で有意な増大となり，3群間比較においても点眼後1分のみ軟膏群と比べて点眼群との有意差がみられ，ゲル群とは有意差はみられなかった(それぞれ $p=0.0092$, $p=0.1104$, Bonferroni 多重比較検定). c：コマ様収差でもゲル群と軟膏群に有意な経時的変化が認められ(それぞれ $p=0.2902$, $p<0.0001$, $p=0.0016$, repeated-measures ANOVA), 3群間比較においても点眼後1分のみ軟膏群と比べて点眼群との有意差がみられたが，ゲル群とは有意差はみられなかった(それぞれ $p=0.0099$, $p=0.1299$, Bonferroni 多重比較検定). d：球面様収差でも同様の有意な経時的変化(それぞれ $p=0.7324$, $p<0.0001$, $p=0.0066$, repeated-measures ANOVA)および群間比較の結果がみられた(それぞれ $p=0.0088$, $p=0.0758$, Bonferroni 多重比較検定).

*： $p<0.05$ (Dunnett 検定)，‡： $p<0.0167$ (Bonferroni 多重比較検定)，RMS：root-mean-square.

うになった^{3)4)14)~16)}. そこで今回我々は，オフロキサシンゲル化剤点眼が視機能に及ぼす影響を実用視力計にて評価し，また同時に波面収差解析を行うことにより眼光学系への影響も検討した.

オフロキサシンゲル化点眼液 0.3% は，低温では液状(ゾル状)で点眼薬として容易に投与することが可能であり，点眼後は眼表面温度によりゲル化し，眼軟膏と同様に長時間結膜嚢内に滞留するため，点眼剤の投与のしやすさと眼軟膏の眼内滞留性の良さの両方の長所を有するとされている¹⁷⁾. この製剤の熱ゲル機構は熱応答ゲル化チモロール点眼薬と同様で，添加剤の量を調節することによりゲル化温度を下げていく. これまでに，白色家兎

における放射性溶液を加えた熱応答ゲル化チモロール点眼薬の放射能残存率の評価で点眼後1分以降のゲル化による角膜上の滞留性¹⁸⁾や Tear film stability analysis system (TSAS)による熱応答ゲル化チモロール点眼薬点眼1分以降の角膜下方の涙液層不安定化²⁾などの報告から，熱応答ゲル化剤は点眼直後にはゲル化せずにゾルとして動き，結膜嚢内で温められて徐々にゲル化すると推測され，副作用として霧視などが挙げられている^{1)2)19)~21)}. このことから，点眼後眼表面で起こるゲル化現象が涙液の不安定性に関与していることが示唆され，ゲル化温度の比較的低いこの製剤では同様もしくはより早期での変化が推察される.

表 1 実用視力結果と波面収差結果との相関関係
(Pearson 相関テスト)

		実用視力		視力維持率	
		相関係数	p 値	相関係数	p 値
点 眼 群	低次収差	-0.411	0.1151	0.435	0.0925
	全高次収差	0.267	0.3240	-0.281	0.2978
	コマ様収差	0.126	0.6470	-0.156	0.5703
	球面様収差	0.446	0.0841	-0.414	0.1127
ゲ ル 群	低次収差	-0.128	0.6421	0.104	0.7061
	全高次収差	0.129	0.6397	-0.150	0.5870
	コマ様収差	0.106	0.7003	-0.129	0.6405
	球面様収差	0.245	0.3682	-0.256	0.3453
軟 膏 群	低次収差	0.026	0.9239	0.012	0.9656
	全高次収差	-0.227	0.4058	0.342	0.1990
	コマ様収差	-0.220	0.4195	0.334	0.2099
	球面様収差	-0.225	0.4083	0.338	0.2051

今回の結果から、オフロキサシゲル化製剤では点眼後 1 分で実用視力や視力維持率が有意に悪化することが判明し、通常の水性点眼液では変化がみられなかったことを考慮すると、この製剤のゲル化現象が点眼後少なくとも 1 分までは視機能に影響を及ぼしていると考えられた。また、通常の視力検査(スタート視力)ではゲル化製剤が及ぼす視機能変化を検出することができなかつたことを考えると、実用視力検査は非常に鋭敏に視機能変化を検出することができる有用な検査法であることが改めて確認された。ただし、眼軟膏と比較すると悪化の程度や持続時間はきわめて小さく、裏を返せば眼軟膏の視機能への影響はきわめて大きいことが示された。

波面収差においては、ゲル群において全高次収差の有意な増大が点眼直後一過性にみられた。なかでもコマ様収差の増大が大きく、これらはゲル成分が眼表面で角膜中心から非対称に分布することに起因すると考えられる。また、眼軟膏においては点眼後 1 分を最高にしばらくは高次収差の増大が続き、その平均値は明らかにゲル群の数値よりも大きかった。しかし、ゲル群との統計学的有意差はみられず、また、点眼群との有意差は認められたものの、点眼後 1 分の時点に留まった。この理由として、眼軟膏では点眼後 5 分以降も高次収差の平均値は高いものの、データのばらつきが大きいため群間比較で有意な差がでなかつたことが考えられる。

ゲル群、軟膏群の経時的変化は、実用視力、高次収差のいずれもが点眼直後をピークとして、その後は徐々にベースラインまで回復する傾向がみられ、特にゲル群においては点眼後 5 分にはほぼベースラインのレベルまで改善し、軟膏群と比べて改善が速やかで早期のみの軽度な変化に留まった。このことから、本ゲル化製剤は点眼直後から角膜表面でゲル化し結膜嚢に滞留するものの、角膜表面から周辺へと移動する時間もしくは眼外に排出されるスピードが速いため、眼軟膏よりも視機能や眼光

学系へ及ぼす影響が少ないと推測された。

一方、視機能と波面収差との相関においては、いずれの群においても有意な相関関係はみられなかつた。これは波面収差の増大が実用視力の悪化をもたらすと単純に説明できないことを示唆する。しかし、実用視力と波面収差の経時的な変化傾向は互いに酷似しており、統計学的相関はみられなかつたものの高次収差の変化が視機能低下の要因の一つとして関与したであろうと推測している。他の要因として、個々の瞳孔径における収差の影響や収差間の相互関係、光散乱などがさらに複雑にかかわっている可能性²²⁾²³⁾が考えられる。

抗緑内障点眼薬がコントラスト感度に及ぼす影響を調べた報告²⁴⁾では、イオン応答型ほどではないが熱応答型ゲル化製剤でも軽度のコントラスト感度の低下が認められており、今回我々が用いたゲル化製剤とは若干ゲル化温度が異なるものの、今回の製剤でもコントラスト感度へ影響を及ぼすことが十分に考えられる。また、ゲル化温度の違いにより、視機能や眼光学系への影響がどのように異なるかという点も興味深い。これらの点に関しても今後の研究で明らかにされることが望まれる。

結論として、オフロキサシゲル化製剤の点眼後に一時的な高次収差の有意な増大が起こり、同時に視覚の質も低下するが、その影響は通常の水性点眼薬と同等であり、眼軟膏と比較すると軽度で短時間であることを明らかにした。しかし、点眼前に比べてゲル成分による影響が少なからずあり、この製剤で治療される患者には視覚の質の一時的な低下の可能性について説明すべきである。特に、運転や細かい判別を要する作業など高い視覚の質を要する行為については点眼後すぐには勧められないが、5 分程度でほぼ影響はなくなるので、処方の際にはこれらのことを十分に説明すべきであろう。また、実用視力や波面収差解析は、視覚の質や光学的質におけるさまざまな点眼薬の影響の定量的な測定において有益であった。今後の点眼薬の開発においては、単に効能や簡便さを追求するのではなく、視機能を損ねないよう視覚の質や光学的質を考慮することも重要であろう。

利益相反：大鹿哲郎(カテゴリー F：参天製薬)

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 海道美奈子：新しい視力計：実用視力の原理と測定方法. あたらしい眼科 24 : 401—408, 2007.
 - 4) **Kaido M, Dogru M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, Shimazaki J**, et al : Functional visual acuity in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 142 : 917—922, 2006.
 - 5) **Rieger G** : The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 76 : 157—158, 1992.
 - 6) **Koh S, Maeda N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T**, et al : Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol* 134 : 115—117, 2002.
 - 7) **Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL** : Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients. *J Cataract Refract Surg* 30 : 1649—1652, 2004.
 - 8) **Montés-Micó R, Alió JL, Muñoz G, Pérez-Santonja JJ, Charman WN** : Postblink changes in total and corneal ocular aberrations. *Ophthalmology* 111 : 758—767, 2004.
 - 9) **Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Ninomiya S, Bessho K**, et al : Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 3318—3324, 2006.
 - 10) **Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y**, et al : Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 133—138, 2008.
 - 11) **Montés-Micó R, Alió JL, Muñoz G, Charman WN** : Temporal changes in optical quality of air-tear film interface at anterior cornea after blink. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 1752—1757, 2004.
 - 12) **Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN** : Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 1615—1619, 2005.
 - 13) **Mihashi T, Hirohara Y, Koh S, Ninomiya S, Maeda N, Fujikado T** : Tear film break-up time evaluated by real-time Hartmann-Shack wavefront sensing. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 85—89, 2006.
 - 14) **Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K** : Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 133 : 181—186, 2002.
 - 15) **Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M**, et al : The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 139 : 253—258, 2005.
 - 16) 石田玲子：実用視力の臨床応用：ドライアイから白内障まで. あたらしい眼科 24 : 409—413, 2007.
 - 17) 岡本茂樹, 加藤あずさ：オフロキサシingleル化製剤について教えてください. あたらしい眼科 26 : 197—199, 2009.
 - 18) 和田敬弘, 豊田好洋, 武内正史, 小熊 徹, 江連洋治, 釣谷昌敏, 他：WP-934(リズモン® TG 点眼液)に使用した新規熱応答ゲルの白色家兎における外眼部滞留性. あたらしい眼科 16 : 1311—1314, 1999.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 須田生英子, 福地健郎, 原 浩昭, 太田亜紀子, 中枝智子, 田中陽子, 他：2種のゲル化剤添加チモロール点眼液の比較—第一報：眼圧, 血圧, 脈拍, 使用感について—, あたらしい眼科 20 : 119—122, 2003.
 - 22) 大鹿哲郎：眼科検査診断法 視覚の質 quality of vision を測る. 日眼会誌 108 : 770—808, 2004.
 - 23) 不二門 尚：眼科検査診断法 新しい視機能評価システムの開発. 日眼会誌 108 : 809—835, 2004.
 - 24) 平岡孝浩, 大東正和, 木内貴博, 岡本史樹, 大鹿哲郎：抗緑内障薬点眼後のコントラスト感度の経時的変化. 日眼会誌 113 : 1139—1144, 2009.