広義原発開放隅角緑内障に対するイソプロピルウノプロストン単独投与による眼圧および視野の長期経過

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 齋藤, 代志明, 佐伯, 智幸, 杉山, 和久 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/36195

広義原発開放隅角緑内障に対するイソプロピルウノプロストン単独投与による眼圧および視野の長期経過

齋藤代志明[1)2)], 佐伯　智幸[2)], 杉山　和久[1)]
[1)]金沢大学大学院医学系研究科眼科学教室，[2)]公立能登総合病院眼科

要　約

広義の原発開放隅角緑内障に対するイソプロピルウノプロストン単独投与による眼圧と視野への影響についてレトロスペクティブに検討した．2年以上観察した49例80眼のうち，視力と視野の信頼性が良好な32例32眼を対象とした．年齢68.1±10.1歳，観察期間47.8±14.7か月であった．眼圧と視野について無治療時と経過中の値を比較した．視野はKaplan-Meier法による累積生存率も検討した．投与前眼圧14.7±4.3 mmHgに対し4年間下降し，4年後は12.7±4.4 mmHgであった．視野(mean defectとloss variance)は，4年間有意な悪化はなかった．mean defectが3 dB悪化した時をend pointとした時の視野の悪化しない確率は，4年後で80.7±8.0%であった．イソプロピルウノプロストンは，長期間眼圧を下降させ，視野を維持する可能性があると考えられた．(日眼会誌110：717—722, 2006)

キーワード：イソプロピルウノプロストン，長期単独投与，広義原発開放隅角緑内障，眼圧，視野

Long-term Effects of Isopropyl Unoprostone Monotherapy on Intraocular Pressure and Visual Field for Normal-tension Glaucoma and Primary Open-angle Glaucoma Patients

Yoshiaki Saito[1)2)], Tomoyuki Saeki[2)] and Kazuhisa Sugiyama[1)]
[1)]*Department of Opthalmology, Kanazawa University School of Medicine*
[2)]*Department of Opthalmology, Noto General Hospital*

Abstract

We retrospectively investigated the long-term effects of isopropyl unoprostone monotherapy on intraocular pressure and visual field for normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma patients. Among 80 eyes of 49 subjects receiving isopropyl unoprostone monotherapy for 2 years or more, 32 eyes of 32 subjects were analyzed because of the good reliability of their visual acuity and visual field(age, 68.1±10.1 yrs, follow-up period 47.8±14.7 months). The mean values of intraocular pressure and visual field indices were compared with baseline data before medication. The visual field changes were also analyzed using the Kaplan-Meier life-table method. The mean intraocular pressure decreased for 4 years from 14.7±4.3 mmHg(mean ±SD) at baseline, to 12.7±4.4 mmHg at 4 years. The global index of visual field(mean defect, loss variance) did not change significantly during the 4 years. The accumulative probability of survival was 80.7±8.0% after 4 years when the endpoint was defined as 3 dB progression in mean defect. Isopropyl unoprostone might have the possibility of stabilizing the visual field for a long period of time.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110：717—722, 2006)

Key words：Isopropyl unoprostone, Long-term monotherapy, Normal-tension glaucoma and Primary open-angle glaucoma, Intraocular pressure, Visual field

別刷請求先：920-8641　金沢市宝町13—1　金沢大学大学院医学系研究科眼科学教室　齋藤代志明
(平成18年3月16日受付，平成18年5月1日改訂受理)　E-mail：saito-yo@med.kanazawa-u.ac.jp
Reprint requests to：　Yoshiaki Saito, M. D.　Department of Opthalmology, Kanazawa University Hospital. 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan
(Received March 16, 2006 and accepted in revised form May 1, 2006)

Presented by Medical*Online

I 緒 言

緑内障治療は，視野障害の進行を停止あるいは遅延させることを目的とし，眼圧を下降させることが視野障害を遅延させうる唯一エビデンスのある方法である[1)~3)]．緑内障の治療効果を評価するには長期間の経過観察が必要であり，とくに治療薬の効果を評価するには単独投与での長期観察が必要となる．

1994年に世界で最初のプロスタグランジン関連薬として日本で発売されたイソプロピルウノプロストンは，発売当時には，uveoscleral outflowを増加させるとされ[4)5)]，狭義の原発開放隅角緑内障と高眼圧症に対してマレイン酸チモロールと同等の眼圧下降効果があると報告[6)~8)]されている．また，本剤は，視神経乳頭血流量を減少させず，実験的にエンドセリン1による乳頭循環障害に対しては循環障害抑制効果があると報告[9)]されている．最近では，本剤が代謝型プロスタグランジンであるプロストンとされ，conventional outflowの増加[10)]や，微小循環血流を改善し神経保護的に作用し[10)~14)]，ほかのプロスタグランジンとは異なる作用機序が報告されており，眼圧下降薬として開発された薬剤が，眼圧下降とは別の神経保護や血流改善という観点から再評価されている．

一方，正常眼圧緑内障と狭義の原発開放隅角緑内障は，特定の眼圧値により分離しただけであり，眼圧値を除けば全く同じ定義となる．両者を包括した疾患概念として広義の原発開放隅角緑内障として扱われることがあり，また両者を分離する眼圧値も海外と日本とでは異なることから両者を分類する意義は少ない．

今回，筆者らは，広義の原発開放隅角緑内障に対して，臨床的観点からイソプロピルウノプロストン単独投与による比較的長期(平均4年間)の眼圧および視野経過についてレトロスペクティブに検討したので報告する．

II 対象と方法

対象は公立能登総合病院眼科で治療を受けていた広義の原発開放隅角緑内障のうち，1998年9月から2003年4月までにイソプロピルウノプロストン点眼薬単剤で治療を開始された症例で，投与期間が24か月以上，視野検査を3回以上施行され，白内障手術以外の内眼手術(光凝固術既往眼は対象外とした)を施行されていない49症例80眼とした(表1)．広義の開放隅角緑内障の定義は，(1)正常開放隅角眼であること，(2)緑内障性視神経乳頭変化とそれに対応する緑内障性視野変化があること，(3)視野障害を来し得る緑内障以外の眼疾患や全身疾患を認めないこととした．正常眼圧緑内障の定義は，上記の定義に加え，無治療時および経過中に測定したすべての眼圧値が21 mmHg以下であることとした．公立能登総合病院では，眼圧が25 mmHg以下の広義の開放隅角緑内障患者に対しては，全身性の投与禁忌事項がないイソプロピルウノプロストンを第1選択とし，単剤治療を基本方針としていた．さらに，49例80眼のうち，視野検査をOctopus 1-2-3™で施行され，検査プログラムはG1X，dynamic strategyを使用し，測定範囲が中心から30度である症例で，Mean Defect値が2 dBを超え，かつLoss Variance値が6 dB²を超える症例とし，極早期例は除外した．さらに，視野測定を少なくとも6～12か月に1回施行され，測定結果のreliability factorが20%以下の信頼性が良好な症例で，矯正視力が0.5以上，点眼コンプライアンスが良好な症例を対象とし，1症例につき1眼を解析対象とした．対象眼の選択には初回視野検査結果でMean Defect値が悪いほうを選択した(表2)．

表1 対象の選択基準(1)

- 広義の原発開放隅角緑内障患者
- 1998年9月から2003年4月までに，イソプロピルウノプロストン単剤で治療開始
- 点眼投与期間が24か月以上
- 視野検査を3回以上
- 白内障手術以外の内眼手術，レーザー治療歴なし

49例80眼を選択

表2 対象の選択基準(2)

- 視野測定(Octopus 1-2-3™，G1X，dynamic strategy) Mean Defect値>2 dBかつLoss Variance値>6 dB²
- 視野測定を6～12か月に1回
- 視野測定でReliability Factorが20%以下
- 矯正視力が0.5以上
- 点眼コンプライアンスが良好
- 1症例につき1眼を対象とし，対象眼の選択には初回視野検査結果でMean Defect値が悪いほうを選択

32例32眼を選択

解析対象となったのは32例32眼で，男性が9例9眼，女性が23例23眼，平均年齢は68.1±10.1歳(平均値±標準偏差)，投与期間は47.8±14.7(24～77)か月(平均値±標準偏差)，平均屈折値は等価球面度数で−0.69±3.51 D(平均値±標準偏差)であった．イソプロピルウノプロストン投与前の眼圧値は14.7±4.3(6～25) mmHg(平均値±標準偏差)，投与前のMean Defect値は6.8±3.3 dB(平均値±標準偏差)，Loss Variance値は43.4±29.2 dB²(平均値±標準偏差)，Loss Varianceの平方根値は6.2±2.2 dB(平均値±標準偏差)，であった．

眼圧は，投与後から6か月毎の眼圧値を無治療時の眼圧値と比較し，Wilcoxon signed-ranks testで検定した．また，無治療時の眼圧値をIOPpre(mmHg)，投与後の眼圧値をIOPpost(mmHg)，上強膜静脈圧値を8 mmHgとして，1年毎の眼圧下降幅とoutflow pres-

Presented by Medical*Online

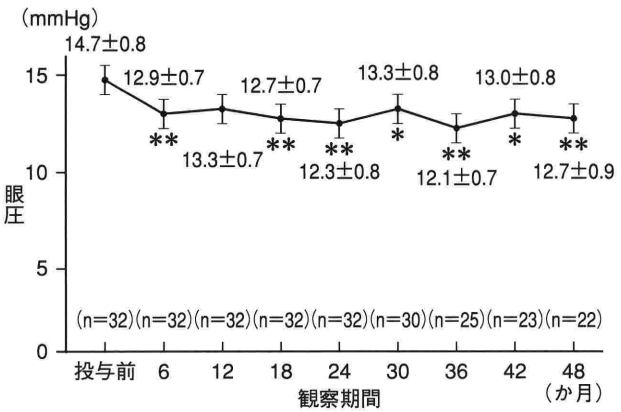

図1　眼圧経過.
Wilcoxon signed-ranks test
＊：p<0.05，＊＊：p<0.01，平均値±標準誤差
投与前の眼圧値14.7±0.8 mmHgに対し，投与後から6か月毎の眼圧値は，投与後12か月目を除いて48か月間有意に下降していた．投与後12か月目では有意差はないものの眼圧は下降傾向であった．

sureの下降率(⊿OP%)を⊿OP＝(IOPpre−IOPpost)/(IOPpre−8)×100の式から求めた．

視野は，Mean Defect値とLoss Varianceの平方根値とについてそれぞれ無治療時の値と投与後1年毎の値を一元配置分散分析で検定した．危険率5％未満を統計学的に有意差ありと判定した．また，投与期間中にMean Defect値が，無治療時の値より3 dB以上悪化した時をend pointとしたKaplan-Meier法による累積生存率を算出した．同様に，Loss Varianceの平方根値が3 dB以上悪化した時の視野の非進行率を算出した．さらに，32例32眼のうちの正常眼圧緑内障25例25眼については，Mean Defect値が4 dB以上悪化した時をend pointとした場合の視野障害の非進行率も算出した．

III 結　果

1．眼　圧

イソプロピルウノプロストン投与前の眼圧値は14.7±0.8 mmHg(平均値±標準誤差)に対し，投与12か月後，24か月後，36か月後，48か月後の眼圧値はそれぞれ13.3±0.7 mmHg，12.3±0.8 mmHg，12.1±0.7 mmHg，12.7±0.9 mmHgであった．投与後から6か月毎の眼圧値は，無治療時の眼圧値と比較して，投与後12か月目以外の6か月毎で48か月間有意に下降していた．投与後12か月目では有意差はないものの眼圧は下降傾向であった．(図1)．また，1年毎の平均眼圧下降幅は，投与12か月後，24か月後，36か月後，48か月後のそれぞれ1.5±0.7 mmHg(平均値±標準誤差)，2.4±0.6 mmHg，2.3±0.6 mmHg，1.8±0.7 mmHgであり，outflow pressureの平均下降率は，それぞれ，21.8%，35.4%，34.6%，26.5%であった．

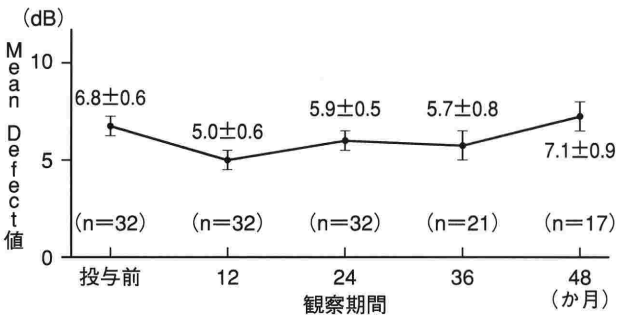

図2　Mean Defect値の経過.
One-factor ANOVA
平均値±標準誤差
投与前のMean Defect値6.8±0.6 dBに対し，投与後48か月間有意な変化はなかった．

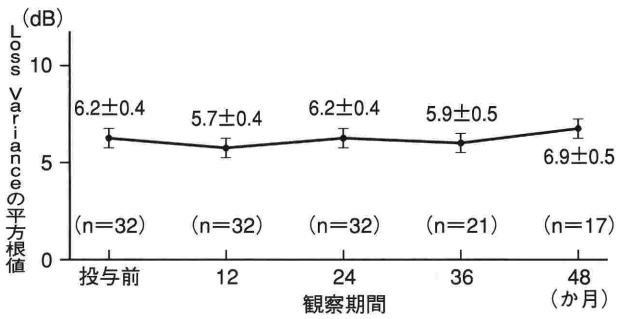

図3　Loss Varianceの平方根値の経過.
One-factor ANOVA
平均値±標準誤差
投与前のLoss Varianceの平方根値6.2±0.4 dBに対し，投与後48か月間有意な変化はなかった．

2．視　野

Mean Defect値は，投与前6.8±0.6 dB(平均値±標準誤差)に対し，投与12か月後，24か月後，36か月後，48か月後はそれぞれ5.0±0.6 dB，5.9±0.5 dB，5.7±0.8 dB，7.1±0.9 dBであった．Mean Defect値に48か月間有意な変化はなかった(図2)．

Loss Varianceの平方根値は，投与前6.2±0.4 dB(平均値±標準誤差)に対し，投与12か月後，24か月後，36か月後，48か月後はそれぞれ5.7±0.4 dB，6.2±0.4 dB，5.9±0.5 dB，6.9±0.5 dBであった．Loss Varianceの平方根値も48か月間有意な変化はなかった(図3)．

Kaplan-Meier法による視野障害の非進行率は，Mean Defect値が無治療時より3 dB以上悪化した時をend pointとした場合，3年後で89.9±5.5%(平均値±標準誤差)，4年後で80.7±8.0%であった(図4)．Loss Varianceの平方根値が無治療時より3 dB以上悪化した時をend pointとした場合では，3年後で93.3±4.6%(平均値±標準誤差)，4年後で89.4±5.8%であった(図4)．解析対象眼のうちの正常眼圧緑内障25例25眼について，無治療時のMean Defect値より4

Presented by Medical*Online

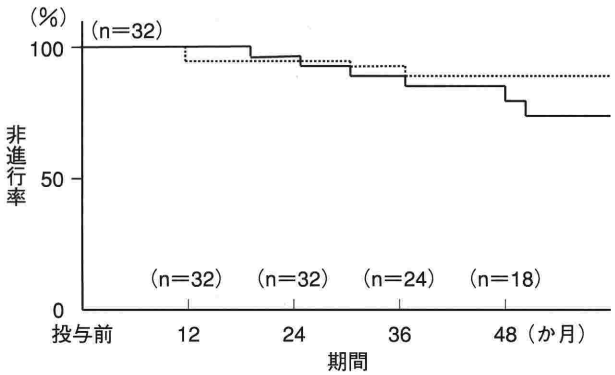

図 4　広義開放隅角緑内障での視野障害非進行率.
Kaplan-Meier 法
平均値±標準誤差
無治療時より，Mean Defect 値が 3 dB 以上悪化した時を end point とした場合，4 年後の視野障害の非進行率は 80.7±8.0%であり，Loss Variance の平方根値が 3 dB 以上悪化した時を end point とした場合では，4 年後の視野障害の非進行率は 89.4±5.8%であった.
——：Mean Defect
3dB 基準 4 年後 80.7±8.0%
------：Loss Variance の平方根値
3dB 基準 4 年後 89.4±5.8%

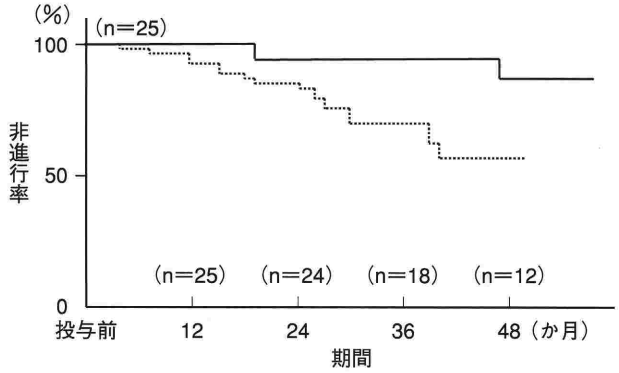

図 5　正常眼圧緑内障での視野障害非進行率.
Kaplan-Meier 法
平均値±標準誤差
正常眼圧緑内障において，無治療時より Mean Defect 値が 4 dB 以上悪化した時を end point とした場合の視野障害の非進行率は，イソプロピルウノプロストン投与群では 4 年後で 88.0±8.5%であった．白井ら[19]は，同様の基準で無治療眼の視野障害の非進行率が 4 年後で 55.5%であったと報告している.
——：イソプロピルウノプロストン，25 例 25 眼
4 年後 88.0±8.5%
------：無治療，4dB 基準，42 例 56 眼
4 年後 55.5±10.7%(白井ら)

dB 以上悪化した時を end point とした場合の視野障害の非進行率は，4 年後で 88.0±8.5% であった(図 5).

Ⅳ　考　　按

イソプロピルウノプロストンの単剤長期投与の過去の報告では，小川ら[15]は正常眼圧緑内障 48 例 48 眼について，平均眼圧 13.7±3.0 mmHg(平均値±標準偏差)から投与 6 年後 12.0±2.2 mmHg に下降し，眼圧下降作用は軽度であったが長期にわたり耐性が生じていなかったと述べている．また，狭義の原発開放隅角緑内障では，Azuma ら[6]は，70 例 70 眼について，平均眼圧 23.5±0.2 mmHg(平均値±標準誤差)から投与 12 週後 18.4±0.3 mmHg に下降し，12 週間の検討では狭義の原発開放隅角緑内障と高眼圧症に対してマレイン酸チモロールと同等の眼圧下降効果があると報告，Yamamoto ら[8]は，その眼圧下降効果が 52 週間の長期にわたり持続していたと述べている．Nordmann ら[16]は，落屑緑内障と原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対してイソプロピルウノプロストン，マレイン酸チモロール，塩酸ベタキソロールの眼圧下降効果を 6 か月間にわたり比較し，イソプロピルウノプロストンは，投与前平均眼圧 23.3±2.2 mmHg(平均値±標準偏差)から投与 6 か月後に 4.3±2.5 mmHg の眼圧下降を認め，マレイン酸チモロールには及ばないものの塩酸ベタキソロールと同等の眼圧下降効果があったと報告している．内田ら[17]は原発開放隅角緑内障 19 例 38 眼について prospective に検討し，イソプロピルウノプロストン投与前平均眼圧 20.9±0.4 mmHg(平均値±標準誤差)から投与 52 週後 17.4±0.4 mmHg に下降し，眼圧下降作用は観察期間全般にわたって安定していたと報告している.

今回，我々が検討した広義の開放隅角緑内障 32 例 32 眼では，平均投与期間が 47.8±14.7 か月であり，過去の報告の中では小川ら[15]の報告に次いで長期間である．32 例 32 眼の投与前の眼圧 14.7±4.3 mmHg(平均値±標準偏差)に対し，投与後 12 か月目を除く 6 か月毎の眼圧値は 48 か月間統計学的に有意に下降していた．投与後 12 か月目では有意差はないものの眼圧は下降傾向であった．48 か月後の眼圧は 12.7±4.4 mmHg であった．12 か月毎の平均眼圧下降幅は 1.5～2.4 mmHg で，outflow pressure の平均下降率は 21.8～35.4% であった．眼圧下降は軽度であったが，長期間持続的な眼圧下降効果が得られ，小川ら[15]の報告のように効果の減弱は認めなかった.

無治療眼での視野経過の過去の報告では，Ishida ら[18]は正常眼圧緑内障 70 例 70 眼について平均 5.6 年の経過観察をおこなった．Humphrey 視野検査での各測定点が，ベースラインの視野と比較して，連続する 3 点以上に 5 dB 以上の感度低下があり，そのうち 1 点が 10 dB 以上の感度低下を認めるか，または連続する 2 点以上に 10 dB 以上の感度低下を認めた場合を局所性の視野障害の進行とし，また mean deviation で 3 dB 以上の悪化が認められた場合を全体的な視野障害の進行とした．これらの視野障害の進行基準が，連続する 2 回の視野検査で認められた場合に視野が悪化したと定義した．5 年後では局所性の視野障害進行を 7 割近い患者に認め，約 3

Presented by Medical*Online

割の患者に全体的な視野の沈下を認めたと述べている．また，Araie ら[19]は正常眼圧緑内障眼について，無治療での視野経過をレトロスペクティブに調査した．Humphrey 視野計で経過観察された56例56眼で，平均観察期間は42か月間であった．視野検査での各測定点が，ベースライン視野と比較して，少なくとも3点以上隣接している5点以上に明らかな悪化($p<0.05$)が認められ，その悪化が1年以内に少なくとも2回以上認められた場合を視野の悪化と定義し，その視野障害の非進行率は65か月後で20%であったと報告している．また，白井ら[20]は正常眼圧緑内障42例56眼について，Octopus 視野計を用いて連続2回以上 mean defect が観察開始時より4 dB 以上増加した症例を視野障害進行とし，視野障害の非進行率は36か月後で69.4%，48か月後で55.5%であったと報告している．対象症例の眼圧が24 mmHg 以下である Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group[1)2)]では，230眼のうち研究の登録後に緑内障の進行が認められた145眼が対象となり，その145眼のうち79眼が無治療眼として解析対象となった．この研究での視野障害進行の基準は，(1)現存する暗点が深くなるか，暗点の範囲が拡大する，(2)固視点を脅かす暗点が拡大するか，新たに出現する，(3)正常であった視野に新たな暗点が出現する，のいずれかを満たし，ベースライン視野と比較して，これらの視野障害進行基準の所見が，連続した5回の視野検査のうち，4回で認められた時を視野の悪化と定義し，無治療の正常眼圧緑内障眼の視野障害の非進行率は3年後で約60%，5年後で約40%であったと報告している．過去の無治療眼の視野経過の報告では視野障害進行の判定基準がそれぞれ異なるため単純に比較はできないが，4年間の経過観察で約半数の症例に視野障害の進行が認められている．また，治療眼での視野経過では，Glicklich ら[21]は，対象症例の眼圧が24 mmHg 以下の正常眼圧緑内障36例62眼について Octopus 201視野計を用いて少なくとも5年以上経過観察した症例を検討している．対象の62眼は，すべて medical treatment を受け，そのうち40眼は1回以上の手術治療(argon laser trabeculoplasty を含む)がなされている．62眼について，治療前と治療後3年目と治療後5年目の時点での視野検査結果をレトロスペクティブに比較し，(1)治療前から感度低下があった領域にさらに7 dB 以上の感度低下がみられる，(2)治療前から感度低下があった領域に隣接した範囲にさらに9 dB 以上の感度低下がみられる，(3)治療前に正常であった領域に11 dB 以上の感度低下がみられる，のいずれかを満たす点が，中心から20度以内に2点あるいは，30度以内に3点認められた時を視野の悪化とした場合の視野障害の非進行率は3年後で47%，5年後で38%と報告している．

今回，視野の経過を Mean Defect 値と Loss Variance の平方根値それぞれの平均値で経過を検討すると，Mean Defect 値と Loss Variance の平方根値とも48か月間有意な変化はなかったが，個々の症例で検討すると視野障害が進行している症例が存在した．そのため，イソプロピルウノプロストン投与期間中に Mean Defect 値が，投与前の値より3 dB 以上悪化した時を end point とした Kaplan-Meier 法による累積生存率を算出し，同様に，Loss Variance の平方根値が3 dB 以上悪化した時の累積生存率も算出し，視野障害の非進行率を検討した．しかし，過去の無治療眼の視野経過の報告とは視野障害進行の判定基準が異なるため単純比較はできない．また今回，広義の原発開放隅角緑内障について検討したことも，過去の報告との比較を困難にしている．そこで，Octopus 視野計で正常眼圧緑内障の進行を検討した白井ら[20]の報告にあわせて，解析対象眼を正常眼圧緑内障25例25眼にしぼり，Mean Defect 値が投与前の視野より4 dB 以上悪化した時を end point とした時の視野の非進行率を算出することにした．4 dB を end point とした時の非進行率は4年後で88.0±8.5%と算出され，白井ら[20]の報告での視野障害の非進行率が48か月後で55.5%であったと報告しているため(図5)，イソプロピルウノプロストンは，正常眼圧緑内障の視野障害の進行抑制に有用な可能性があると考えられる．

イソプロピルウノプロストンの作用機序については，Sugiyama ら[9]や Polska E ら[11]は，イソプロピルウノプロストンがエンドセリン-1による血管収縮を抑制し血液循環障害を抑制すると報告し，Thieme H ら[10]は，イソプロピルウノプロストンが血管内皮細胞と神経系細胞に存在する Ca^{2+}活性化 Maxi-K^+チャンネルに作用して，血管平滑筋への弛緩作用により微小循環血流を改善し，また線維柱帯細胞を弛緩させて conventional outflow を増加させること，さらに神経系の細胞膜の過分極を引き起こし神経保護的に作用すると報告している．Hayashi ら[12]は，イソプロピルウノプロストンが濃度依存性に兎の毛様動脈に対し直接血管弛緩作用を起こすことを報告している．Yoshitomi ら[13]も，イソプロピルウノプロストンの血管弛緩作用について言及しているが，その機序は細胞外からの Ca^{2+}流入抑制によるものであり，通常のカルシウム拮抗薬とは作用機序が異なるかもしれないと報告している．Melamed S[14]は，イソプロピルウノプロストンが興奮性膜を有する血管平滑筋細胞，神経細胞，線維柱細胞内の Ca^{2+}上昇を抑制することにより，血流増加，神経保護，眼圧下降作用に関与していると述べている．イソプロピルウノプロストンについては，眼圧とは別の血流改善や神経保護という別の観点から評価した報告[9)~14)]がみられるようになってきた．

今回の我々の臨床的検討からは，イソプロピルウノプロストンが，長期間持続的な眼圧下降作用をもち，視野

Presented by Medical*Online

の維持効果の可能性があると考えられた．過去の報告からも緑内障の治療に有用な可能性があると考えられるが，今回の検討はRandomized Controlled Studyではないため，視野維持効果については長期間にわたるProspective Studyなど今後の検討が必要である．

文　献

1) **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.
2) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group**：The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 126：498—504, 1998.
3) **The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)**：The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 130：429—440, 2000.
4) **Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R,** et al：Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in normal human eyes. Jpn J Ophthalmol 35：156—165, 1991.
5) **Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Shoji N, Masuda K**：Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin-related compound, on aqueous humor dynamics in rabbit. Jpn J Ophthalmol 37：252—258, 1993.
6) **Azuma I, Masuda K, Kitazawa Y, Takase M, Yamamura H**：Double-masked comparative study of UF-021 and timolol ophthalmic solutions in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Jpn J Ophthalmol 37：514—525, 1993.
7) **Haria M, Spencer CM**：Unoprostone (isopropyl unoprostone). Drugs Aging 9：213—220, 1996.
8) **Yamamoto T, Kitazawa Y, Azuma I, Masuda K**：Clinical evaluation of UF-021 (Rescula®；isopropyl unoprostone). Surv Ophthalmol 41：99—103, 1997.
9) **Sugiyama T, Azuma I**：Effect of UF-021 on optic nerve head circulation in rabbits. Jpn J Ophthalmol 39：124—129, 1995.
10) **Thieme H, Stumpff F, Ottlecz A, Percicot CL, Lambrou GN, Wiederholt M**：Mechanisms of action of unoprostone on trabecular meshwork contractility. Invest Ophthalmol Vis Sci 42：3193—3201, 2001.
11) **Polska E, Doelemeyer A, Luksch A, Ehrlich P, Kaehler N, Percicot CL,** et al：Partial antagonism of endothelin 1-induced vasoconstriction in the human choroid by topical unoprostone isopropyl. Arch Ophthalmol 120：348—352, 2002.
12) **Hayashi E, Yoshitomi T, Ishikawa H, Hayashi R, Shimizu K**：Effects of isopropyl unoprostone on rabbit ciliary artery. Jpn J Ophthalmol 44：214—220, 2000.
13) **Yoshitomi T, Yamaji K, Ishikawa H, Ohnishi Y**：Vasodilatory mechanism of unoprostone isopropyl on isolated rabbit ciliary artery. Curr Eye Res 28：167—174, 2004.
14) **Melamed S**：Neuroprotective properties of a synthetic docosanoid, unoprostone isopropyl：clinical benefits in the treatment of glaucoma. Drugs Exp Clin Res 28：63—73, 2002.
15) **小川一郎，今井一美**：ウノプロストンによる正常眼圧緑内障の長期視野—6年後の成績—．眼紀 54：571—577, 2003.
16) **Nordmann JP, Mertz B, Yannoulis NC, Schwenninger C, Kapik B, Shams N**：A double-masked randomized comparison of the efficacy and safety of unoprostone with timolol and betaxolol in patients with primary open-angle glaucoma including pseudoexfoliation glaucoma or ocular hypertension. 6 month data. Am J Ophthalmol 133：1—10, 2002.
17) **内田　璞，野中淳之，種村　舞，高梨泰至，岡田守生**：イソプロピルウノプロストン(レスキュラ)単剤点眼による原発開放隅角緑内障の長期治療成績．あたらしい眼科 17：1017—1021, 2000.
18) **Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y**：Disc hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in nomarl-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 129：707—714, 2000.
19) **Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N**：Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. Ophthalmology 101：1440—1444, 1994.
20) **白井久行，佐久間毅，曽賀野茂世，北澤克明**：低眼圧緑内障における視野障害の経過と視野障害進行因子．日眼会誌 96：352—358, 1992.
21) **Glicklich RE, Steinmann WC, Spaeth GL**：Visual field change in low-tension glaucoma over a five-year follow up. Ophthalmology 96：316—320, 1989.

Presented by Medical*Online