

塩酸カルテオロールの正常眼圧緑内障の視機能に対する影響

前田 秀高¹⁾, 田中 佳秋¹⁾, 山本 節¹⁾, 溝上 國義²⁾¹⁾神戸大学医学部眼科学教室, ²⁾溝上眼科医院

要 約

塩酸カルテオロール点眼による正常眼圧緑内障 (NTG) の視機能に対する影響について検討した。NTG 症例 22 眼を対象に, ① 2% 塩酸カルテオロール 1 日 2 回点眼群, ② 無治療経過観察群のいずれかを選択した。3 か月毎に 18 か月までの眼圧およびハンフリー視野計による視野測定を行い, 両群の測定値を比較検討した。その結果, カルテオロール群では対照群に比べ大きな眼圧下降が得られた。視野測定結果において Mean deviation (MD) はカルテオロール群では進行が少ない傾向があったが, 15 か月以降では両群の間に統計学的な有意差を認めた。Corrected pattern standard deviation

(CPSD) は, カルテオロール群では対照群に比べて明らかに CPSD の悪化が少ない結果が得られた。このことから, カルテオロールは局所の視野の悪化の抑制に効果があると推測された。その理由としては, 眼圧下降による眼灌流量の増加, および内因性交感神経刺激作用 (ISA) による視神経乳頭での血管収縮の抑制効果により乳頭血流の低下を来さず, 眼循環に悪影響を与えなかったためと推測された。(日眼会誌 101: 227-231, 1997)

キーワード: 塩酸カルテオロール, 正常眼圧緑内障, 末梢循環, 視神経乳頭

Effect of Topical Carteolol on Visual Function in Normal-tension Glaucoma

Hidetaka Maeda¹⁾, Yosiaki Tanaka¹⁾, Misao Yamamoto¹⁾
and Kuniyoshi Mizokami²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine²⁾Mizokami Eye Clinic

Abstract

The effects of carteolol hydrochloride on visual function in normal-tension glaucoma (NTG) were investigated. 22 eyes of NTG patients were divided into two groups, i.e., ① a group receiving topical application of 2% carteolol hydrochloride b.i.d. and ② an unmedicated group. During a 18 month period, intraocular pressure and visual field (measured by Humphrey automated perimetry) were measured every 3 months, and the measurements obtained in the two groups were compared. Analysis of the results revealed a considerable reduction in intraocular pressure in the carteolol group as compared with the control group. The progression of mean deviation tended to be less in the carteolol group, but the intergroup difference in this respect was not statistically significant. However, increase

in corrected pattern standard deviation was clearly less pronounced in the carteolol group than in the control group. These results supported the conclusion that carteolol is effective in inhibiting deterioration of the local visual field. This is attributed to increased ocular perfusion due to diminished intraocular pressure, as well as an inhibitory effect upon vasoconstriction in the optic nerve head due to intrinsic sympathomimetic activity, preventing decrease in papillary blood flow and adverse effects upon ocular circulation. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 227-231, 1997)

Key words: Carteolol hydrochloride, Normal-tension glaucoma, Peripheral circulation, Optic nerve head

I 緒 言

正常眼圧緑内障 (以下, NTG) は原発開放隅角緑内障

(以下, POAG) に類似した視神経障害を来す原因不明の疾患である。眼圧依存性に視野障害が進む POAG に対し, NTG ではその病因に未だ統一された見解はなく, そ

別刷請求先: 650 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2 神戸大学医学部眼科学教室 前田 秀高

(平成 8 年 3 月 13 日受付, 平成 8 年 10 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Hidetaka Maeda, M.D. Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo-ken 650, Japan

(Received March 13, 1996 and accepted in revised form October 8, 1996)

の視野障害の進行には眼圧、視神経乳頭の循環障害、視神経自体の解剖学的脆弱性など様々な要因の関与が報告されている。しかし、NTGのうちでも眼圧が高く、眼圧変動幅が高いものの方が視野障害が進行するものが高頻度にみられるという報告¹⁾もあり、日常診療においてはPOAG同様に眼圧下降が治療の中心となる。第一選択として点眼投与が行われるが、NTGは眼圧が20 mmHg以下と低値であるため、点眼により眼圧をさらに下降させることが比較的困難であること、その眼圧下降効果が通常の高眼圧緑内障に比較して少ないこと、点眼薬自体が眼循環動態に影響することによって視野の悪化を来す可能性があることなどから、点眼自体の是非についても一致した見解はない。今回、我々は塩酸カルテオロール(以下、カルテオロール)をNTG患者に投与し、眼圧および視野に対する影響について prospective に検討したので報告する。

II 対 象

対象は、当科緑内障外来で経過観察中の Aulhorn 分類 Greve 変法 Stage 4 までの初期および中期の NTG 患者で、本研究にインフォームド・コンセントの得られた 22 例 22 眼である。軽度の屈折異常を除く他の眼科疾患があるもの、本薬剤の禁忌となる症例は対象に含まれていない。なお、NTG の診断²⁾は、① 緑内障性視神経乳頭変化と対応する視野障害、② 日内変動を含む眼圧が 21 mmHg 未満、③ 正常開放隅角、④ 他の明らかな原因は除外できる、を満たすものとした。これらの症例に対し、点眼を中止し、4 週間の wash out 期間の後ランダムに ① 2% カルテオロール 1 日 2 回点眼群(以下、カルテオロール群)、② 無治療経過観察群(以下、対照群)のいずれかに選択し、経時的に 3 か月ごとに 18 か月までの眼圧および視野を測定した。眼圧測定は Goldmann(ゴールドマン)圧平型眼圧計を用い、同一検者が同一時間帯に測定を行った。視野測定は Humphrey(ハンフリー)自動視野計(モデル 630)の中心 30-2 プログラムを用いた。練習効果による視野への影響を除くため 1 回目の結果を除外し、2 回目以降の測定結果を用いた。また、ベースラインは、2 回目以降の測定結果で信頼度が高いものを 2 回分平均し、眼圧および short-term fluctuation(以下、SF)、mean deviation(以下、MD)、corrected pattern standard deviation(以下、CPSD)のグローバルインデックスの平均値を算出しベースライン値として設定した。その際、偽陽性、偽陰性、固視不良が 20% 以上で信頼度の低い症例は結果から除外した。ベースライン時を基準として、眼圧およびグローバルインデックスとして MD、CPSD のベースライン時からの変化量を算術し、両群の変化について経時的に比較した。統計は Mann-Whitney の U 検定を用い、両側 5% を有意水準とした。また、ハンフリー自動視野計では、CPSD 値は $\sqrt{\text{PSD}^2 \cdot x \cdot \text{SF}^2}$ で算出され SF 値の影

表 1 両群の臨床的背景

| | カルテオロール群 | 対 照 群 | P 値 |
|----------|------------|------------|------|
| 症例数 | 10 | 12 | |
| 年齢 | 58.4±12.6 | 52.5±12.9 | 0.50 |
| 屈折度(D) | -1.81±0.40 | -1.65±0.42 | 0.31 |
| 眼圧(mmHg) | 14.8±1.8 | 15.2±1.9 | 0.47 |
| SF(dB) | 1.56±0.41 | 1.77±0.22 | 0.20 |
| MD(dB) | -3.06±3.12 | -2.86±2.55 | 0.25 |
| CPSD(dB) | 5.76±4.56 | 5.42±3.61 | 0.16 |

SF: Short-term fluctuation, MD: Mean deviation, CPSD: Corrected pattern standard deviation

表 2 SF の推移

| (か月) | カルテオロール群 (dB) | 対 照 群 (dB) | P 値 |
|------|------------------|---------------|------|
| 3 | 1.76±0.28 | 1.48±0.32 | 0.40 |
| 6 | 1.36±0.52 | 1.25±0.45 | 0.25 |
| 9 | 1.45±0.59 | 1.60±0.38 | 0.31 |
| 12 | 1.61±0.37 | 1.41±0.52 | 0.50 |
| 15 | 1.54±0.33 | 1.70±0.48 | 0.35 |
| 18 | 1.43±0.39 | 1.57±0.32 | 0.20 |

表 3 両群におけるベースライン時の病期別分類
(Aulhorn 分類 Greve 変法)

| Stage | カルテオロール群 | 対 照 群 |
|-------|----------|-------|
| 1 | 4 例 | 5 例 |
| 2 | 2 例 | 3 例 |
| 3 | 3 例 | 3 例 |
| 4 | 1 例 | 1 例 |
| 計 | 10 例 | 12 例 |

響を受けるため、SF についても経時的に測定し、その推移について統計学的に検討した。

III 結 果

両群の臨床背景は表 1 に示す通りである。両群の年齢、眼圧、屈折度およびグローバルインデックスの SF、MD、CPSD にはそれぞれ両群の間に統計学的な有意差は認めなかった。

また、表 2 から、SF 値は全期間で平均 2 dB 以内であり、両群の間に統計学的な有意差は認めず、短期変動による両群のばらつきによる差は認めなかった。

また、ベースライン時の両群における病期分類を表 3 に示した。病期については両群とも、やや初期症例が多いものの両群間に病期による差は認めず、両群は比較に適当な 2 群と考えられた。

1. 眼 圧

表 4 に両群における眼圧の変化を示す。外来経過観察期間の眼圧は、カルテオロール群では 3 か月、9 か月、12 か月、15 か月、18 か月で各々点眼前に比して 0.8, 0.9, 1.1, 1.5, 1.8, 1.6 mmHg の下降効果がみられ、6 か月を

表4 両群の眼圧の変化

| (か月) | カルテオロール群 (mmHg) | 対照群 (mmHg) | P値 |
|------|-----------------|------------|------|
| 3 | -0.8±1.6 | 0.1±0.5 | 0.05 |
| 6 | -0.9±1.4 | -0.2±1.5 | 0.18 |
| 9 | -1.1±1.5 | 0.6±2.4 | 0.01 |
| 12 | -1.5±1.6 | 0.9±2.1 | 0.01 |
| 15 | -1.8±1.3 | 1.0±1.9 | 0.01 |
| 18 | -1.6±1.6 | 0.8±2.0 | 0.01 |

表5 両群のMDの変化

| (か月) | カルテオロール群 (dB) | 対照群 (dB) | P値 |
|------|---------------|------------|------|
| 3 | -0.18±0.94 | -0.03±1.14 | 0.42 |
| 6 | -0.31±1.25 | 0.14±1.58 | 0.34 |
| 9 | -0.40±1.32 | 0.25±1.31 | 0.20 |
| 12 | -0.46±1.16 | 0.53±1.79 | 0.08 |
| 15 | -0.43±1.77 | 0.57±1.31 | 0.01 |
| 18 | -0.38±1.79 | 0.48±1.27 | 0.01 |

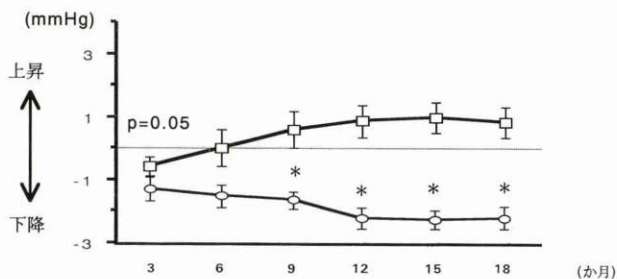


図1 眼圧の変化.

眼圧は6か月を除く全期間でカルテオロール群は対照群に比べ、有意に眼圧が下降した。

□：対照群，○：カルテオロール群 平均値±標準偏差 *：p=0.01

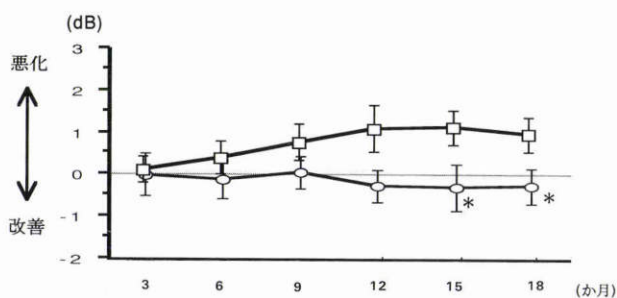


図2 Mean deviation (MD)の変化.

12か月以内では、MDには統計的に両群の間に有意な差を認めなかった。

□：対照群，○：カルテオロール群 平均値±標準偏差 *：p=0.01

除く期間で対照群に対し有意に眼圧が下降した。

2. MD

MDの変化を表5に示す。ベースライン時を基準として基準値からの悪化量をマイナス、改善量をプラスとしてその変化量を図2に示した。MDは、12か月の時点で、

表6 両群のCPSDの変化

| (か月) | カルテオロール群 (dB) | 対照群 (dB) | P値 |
|------|---------------|-----------|------|
| 3 | -0.48±1.37 | 0.37±1.34 | 0.05 |
| 6 | -0.44±0.72 | 0.57±1.27 | 0.09 |
| 9 | -0.31±1.68 | 0.52±1.61 | 0.01 |
| 12 | -0.82±1.77 | 1.05±1.86 | 0.01 |
| 15 | -0.62±2.02 | 0.94±1.74 | 0.01 |
| 18 | -0.70±1.45 | 0.89±1.55 | 0.01 |

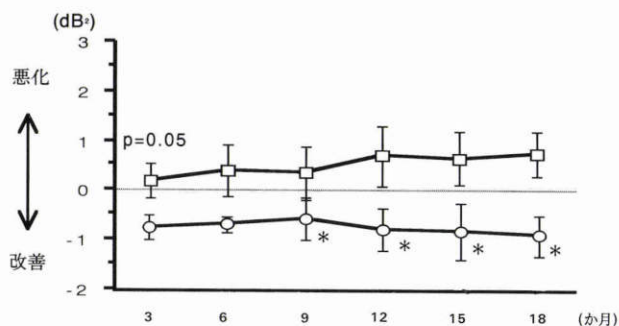


図3 Corrected pattern standard deviation (CPSD)の変化.

6か月を除く全期間でカルテオロール群は対照群に比べ、CPSDの悪化が抑制された。

□：対照群，○：カルテオロール群 平均値±標準偏差 *：p=0.01

カルテオロール群で0.46 dBの改善、対照群で0.53 dBの悪化を認めたが、両群の間に統計的に有意差は認められなかった。しかし、15か月以降は、観察期間が長期になるにつれて両群の間に統計的な有意差を認め、18か月の時点ではカルテオロール群で0.38 dBの改善、対照群で0.48 dBの悪化を認めた。

3. CPSD

CPSDの変化を表6に示す。MDの場合と同様に、ベースライン時を基準として基準値からの悪化量をマイナス、改善量をプラスとして変化量を図3に示した。CPSDについては、6か月を除く全時点でカルテオロール群は対照群に比べて統計的に有意な差を認め、明らかにCPSDの悪化が少なかった。

IV 考 按

NTGの病態については不明な点が多く、POAGとの比較を含め種々の検討がなされているが、未だ統一した見解はない。NTGの視野障害と眼圧の関係についても、視野障害の進行している時期に眼圧の上昇している例が多い¹⁾との報告もあり、現在は濾過手術を含め眼圧下降が、POAGと同様に視野障害の抑制に対して有効であると考えられている。しかし、NTG症例の中には眼圧が低値に保たれているにも拘わらず、視野障害が進行する症例もあり、眼圧以外の要因も視神経障害に直接あるいは間接的に関与している可能性が指摘されている³⁾。現在、

その視野障害の要因の一つとして、視神経乳頭における循環障害の関与などが報告⁴⁹⁾されており、緑内障治療薬を用いる際には、眼圧下降効果のみならず、その視神経乳頭循環に対する影響にも注意する必要がある。緑内障点眼薬の効果については、従来から様々な報告がなされている。伊藤ら⁶⁾は、チモロール点眼群とジピペフリン点眼群の一年間の経過観察を行い、両群の眼圧には差がなかったものの、チモロール群では視野の悪化した症例が多く認められたと報告している。その原因として、彼らはチモロールでは眼血流を減少させる可能性を示唆している。また、Flammer⁷⁾は44名のPOAG患者を対象に、チモロールと選択的 β 1遮断剤であるベタキソロールを投与した結果、眼圧はチモロールの方が有意に下降していたが、視野に関してはベタキソロールの方がMDの低下が少なかったと報告している。これらのことから、点眼薬が視野や視神経乳頭循環へ及ぼす影響も少なからず存在するものと推測された。

カルテオロールはチモロールとともに現在、緑内障治療に頻用されている β 遮断薬であるが、内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity, ISA) を有する⁸⁹⁾という点で他の非選択的 β 遮断薬とは異なる。ISAを有しない β 遮断薬は、その全身投与により末梢血管抵抗を増加させるのに対し、ISAを有する β 遮断薬は、末梢血管抵抗を減少させることが報告¹⁰⁾¹¹⁾されており、カルテオロール点眼の視神経乳頭に対する影響はチモロールの作用のそれとは異なる可能性がある。カルテオロールの眼循環に及ぼす影響について、玉置ら¹²⁾は白色家兎を対象にカルテオロール長期点眼を行い、カルテオロール点眼による視神経乳頭末梢血流の増加の可能性を報告している。また、Janczewskiら¹³⁾は *in vitro* において、カルテオロールが α 2受容体を介したEDRF (endothelium derived relaxing factor) 分泌を促進することによって血管弛緩作用を有することを報告している。よって、これらISAの作用とEDRFの効果から、視神経乳頭の末梢血管抵抗が減少すれば視神経乳頭血流が増加する可能性がある。

視野との相関については、Caprioliら¹⁴⁾はNTGにみられる初期の視野異常の特徴として中心5°以内の急峻な暗点の存在を報告している。また、Flammer¹⁵⁾は局所的な障害は循環障害から生ずると報告していることから、NTGの視野障害様式は網膜局所の循環不全が大きく影響していることが推測される。したがって、NTGの治療に求められる点眼薬の効果としては、眼圧下降だけでなく、視野の悪化を生じさせ得る要因となる視神経乳頭部の血流を減少させないような点眼薬が理想であると考えられる¹⁶⁾。実際、我々の18か月間の検討でも、カルテオロール群ではベースラインに比べ眼圧が平均1.6 mmHg 下降し、CPSDについても対照群に比しCPSDの悪化が少ない結果が得られ、チモロールで報告された

ような点眼による視野の悪化⁶⁾は認められなかった。また、MDについては、12か月以前では両群に統計学的な有意差は認めなかったが、15か月以降では有意差が認められた。これは、15か月以降ではCPSDの両群の差がMDに影響を与えたためと推測された。以上のことから、カルテオロールは視野のdiffuseな変化よりはlocalな改善を主体とし、局所の視野の悪化の抑制に効果があると推測された。このことから、カルテオロール点眼は有意な視野障害進行抑制作用を有するものと考えられた。その理由としては、眼圧下降による眼灌流量の増加により乳頭血流の低下を来さず、眼循環に悪影響を与えなかったためと推測された。また、Pillunatら¹⁷⁾はカルテオロールは、 β_2 遮断作用に基づく眼窩血管の収縮とISAに基づく網膜および毛様体血管の拡張を同時にもたらすと報告しており、これらの因子も視神経乳頭循環に悪影響を与えなかった一因である可能性があるかと推察された。

内因性交感神経刺激作用 (ISA) をもつ塩酸カルテオロールは、NTGをはじめとする緑内障点眼薬として好都合な条件を有していると推測された。

文 献

- 1) **Abedin S, Simmons RJ, Grant WM**: Progressive low-tension glaucoma: Treatment to stop glaucomatous cupping and field loss when these progress despite normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 89: 1, 1982.
- 2) **Levene RZ**: Low tension glaucoma. A critical review and material. *Surv Ophthalmol* 24: 621-664, 1984.
- 3) **Flammer J, Drance SM**: The effect of a number of glaucoma medications on the differential light threshold. In: Greve EL, et al (Eds): Fifth international visual field Symposium, Dr W. Junk Publishers. The Hague/Boston/Lancaster, 1983.
- 4) **Minckler DS, Sapeth GL**: Optic nerve damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 26: 128-148, 1981.
- 5) **Anderson DR, Quigley HA**: The optic nerve. In: Hart WM Jr (Ed): *Adler's Physiology of the Eye*. CV Mosby, St Louis, 616-640, 1992.
- 6) **伊藤美樹, 溝上國義**: 低眼圧緑内障における点眼治療について. *臨眼* 45: 323-325, 1991.
- 7) **Flammer J, Etienne R**: The effect of β -blockers on differential light sensitivity. Preliminary results. Japanese-French Symposium on Glaucoma, May 29-30, 1985.
- 8) **Man In't Veld AJ, Schalekamp MADH**: How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to β -adrenoreceptor antagonists: A clue to the nature of their anti-hypertensive mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 13: 245S-257S, 1982.
- 9) **Raines MF, Milles KB**: The effect of topical Carteolol (1%) on aqueous humor flow. *Br J Clin Pract* 41: 13-16, 1987.
- 10) **Yabuuti Y, Kinoshita D**: Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)

- propoxy-3-4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), a new potent β -adrenergic blocking agent. *Jpn J Pharmacol* 24: 853-861, 1974.
- 11) **Frishman W, Kosits J**: The significance of intrinsic sympathomimetic activity in β -adreno-receptor blocking agents. *Cardiovas Review Reports* 3: 503-512, 1982.
 - 12) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 富所敬男, 永原 幸: カルテオロール点眼の家兎視神経乳頭の末梢循環に及ぼす影響—レーザースペックル眼底末梢循環解析機による検討—. *日眼会誌* 99: 895-900, 1995.
 - 13) **Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM**: Endothelium-dependent effects of car-teolol. *J Pharmacol Exp Ther* 247: 590-595, 1988.
 - 14) **Caprioli J, Speath GL**: Comparison of visual field defects in low tension glaucomas. *Am J Ophthalmol* 97: 730-737, 1984.
 - 15) **Flammer J**: Psychophysics in glaucoma. A modified concept of the disease. *Docum Ophthalmol Proc Series* 43: 11-17, 1985.
 - 16) 伊藤美樹, 杉浦寅男, 溝上國義: 低眼圧緑内障における視野障害様式についての検討. *日眼会誌* 95: 790-794, 1991.
 - 17) **Pillunat LE, Stodmeister R**: Effect of different antiglaucomatous drugs on oculr perfusion pressures. *J Ocul Pharmacol* 4: 231-242, 1988.