

チモロール投与眼の房水流量にニブラジロール点眼の及ぼす影響

長瀧 重智¹⁾, 小関 義之¹⁾, 山川 良治²⁾, 鯉淵 浩³⁾¹⁾琉球大学医学部眼科学教室, ²⁾天理よろづ相談所病院眼科, ³⁾JR 東京総合病院眼科

要 約

0.5% チモロールを1か月以上点眼している緑内障患者10名(原発開放隅角緑内障6例, 高眼圧症4例)を対象に, ニブラジロール点眼液(KT-210)がチモロール投与眼の房水流量に及ぼす影響をフルオロフォトメトリーで検討した。午前8時に0.5% チモロールを両眼に点眼, 午前11時に1眼に0.25% KT-210, 他眼にプラセボを点眼し, 午前9時から午後3時まで房水流量を1時間毎に測定した。投与前の房水流量はKT-210投与眼が 1.98 ± 0.53 (平均値 $\pm$ 標準偏差) $\mu\text{l}/\text{分}$, プラセボ投与眼が

$1.98 \pm 0.76 \mu\text{l}/\text{分}$ であった。KT-210投与眼の房水流量は1時間後から4時間後にかけて $1.66 \pm 0.69 \mu\text{l}/\text{分}$, $2.23 \pm 1.02 \mu\text{l}/\text{分}$, $2.20 \pm 0.67 \mu\text{l}/\text{分}$, $1.68 \pm 0.64 \mu\text{l}/\text{分}$ で, プラセボ投与眼の房水流量($1.83 \pm 0.86 \mu\text{l}/\text{分}$, $1.79 \pm 0.69 \mu\text{l}/\text{分}$, $2.26 \pm 0.58 \mu\text{l}/\text{分}$, $1.84 \pm 0.32 \mu\text{l}/\text{分}$)と差がなかった。(日眼会誌 101: 252-256, 1997)

キーワード: ニブラジロール, チモロール, 房水流量, 開放隅角緑内障

Effect of Nipradilol on Aqueous Flow in Glaucoma Patients Treated with Timolol

Shigetoshi Nagataki¹⁾, Yoshiyuki Koseki¹⁾, Ryoji Yamakawa²⁾ and Hiroshi Koibuchi³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Ryukyus²⁾Department of Ophthalmology, Tenri Yoroze Hospital³⁾Eye Clinic, JR Tokyo General Hospital

Abstract

The effect of nipradilol solution (KT-210) on aqueous flow was evaluated using fluorophotometry in 10 patients (6 primary open-angle glaucoma and 4 ocular hypertension) treated with timolol for more than one month. A single dose of 0.5% timolol was instilled into both eyes at 8 AM, and 0.25% KT-210 or placebo was instilled into both right and left eye at 11 AM; the treated eye was chosen randomly. Aqueous flow was measured every hour from 9 AM to 3 PM. There was no significant difference in pretreatment aqueous flow between the two eyes; $1.98 \pm 0.53 \mu\text{l}/\text{min}$ in the KT-210 treated eyes, and

$1.98 \pm 0.76 \mu\text{l}/\text{min}$ in the placebo treated eyes. The flow measured 1 to 4 hours after KT-210 instillation was $1.66 \pm 0.69 \mu\text{l}/\text{min}$, $2.23 \pm 1.02 \mu\text{l}/\text{min}$, $2.20 \pm 0.67 \mu\text{l}/\text{min}$, and $1.68 \pm 0.64 \mu\text{l}/\text{min}$, respectively. This flow did not differ significantly from the flow in the placebo treated eyes ($1.83 \pm 0.86 \mu\text{l}/\text{min}$, $1.79 \pm 0.69 \mu\text{l}/\text{min}$, $2.26 \pm 0.58 \mu\text{l}/\text{min}$, and $1.84 \pm 0.32 \mu\text{l}/\text{min}$). (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 252-256, 1997)

Key words: Nipradilol, Timolol, Aqueous flow, Open-angle glaucoma

I 緒 言

開放隅角緑内障に対する薬物療法の第一選択には非選択性 β 遮断薬が用いられることが多い。しかし、網膜や網膜血管には β_2 受容体があり¹⁾, β_2 受容体遮断による血管収縮がこれらの組織における血液循環に悪影響を及ぼ

す懸念がある²⁾³⁾。また、気管支喘息, 血圧下降, 徐脈などの全身に対する副作用⁴⁾も危惧される。緑内障治療薬として最近認可された選択性 β_1 遮断薬は全身への副作用が少ないとされるが, 眼圧下降作用が非選択性 β 遮断薬よりも弱い⁵⁾。したがって, 非選択性 β 遮断薬と同程度の眼圧下降作用を有し, しかも視神経の血液循環に悪影響

別刷請求先: 162 東京都新宿区戸山1-21-1 国立国際医療センター眼科 長瀧 重智

(平成8年8月12日受付, 平成8年10月16日改訂受理)

Reprint requests to: Shigetoshi Nagataki, M.D. Ophthalmology, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received August 12, 1996 and accepted in revised form October 16, 1996)

を及ぼさないような薬物が緑内障治療に望まれる。ニブラジロール点眼液(KT-210)は緑内障治療薬として開発中の点眼製剤で、有効成分は我が国で開発された非選択性 β 遮断薬のニブラジロールである。ニブラジロールには β 遮断作用に加えて、 α_1 遮断作用とニトロキシ基に由来する血管拡張作用があるので、 β 遮断作用による房水産生抑制と α_1 遮断作用による房水流出促進による眼圧下降に加えて、血管拡張作用による眼組織の血流増加が期待される。実際、これまでに行われた第III相比較試験の結果から、0.25% KT-210の眼圧下降作用は0.5% マレイン酸チモロールに匹敵すること⁶⁾、また、レーザースペックル現象を用いた眼底血流計による測定で、健常人の網膜血流量がKT-210点眼により増加すること⁷⁾が報告されている。

ニブラジロールには α_1 遮断作用があることから、他の β 受容体遮断薬と併用した場合、眼圧下降効果において相加作用を示す可能性が考えられる。事実、家兎眼に0.5% マレイン酸チモロールと0.25% KT-210を併用点眼すると、0.5% マレイン酸チモロールの単独点眼よりも大きな眼圧下降が得られた⁷⁾。ところで、眼圧変動は房水流量、房水流出抵抗、ぶどう膜強膜流出のいずれの変動も反映する。したがって、薬物による眼圧変動の作用機序を明らかにするためには、上記の要因をそれぞれ検討する必要がある。房水流量はフルオロフォトメトリーを用いて、房水流出抵抗はトノグラフィーを用いて検討するのが一般的である。本研究では、開放隅角緑内障または高眼圧症でマレイン酸チモロールを1か月以上点眼している患者を対象に、フルオロフォトメトリーで房水流量を測定し、マレイン酸チモロール投与眼の房水流量にKT-210が及ぼす影響を検討した。

II 対象と方法

1. 対 象

原発開放隅角緑内障または高眼圧症で0.5% マレイン酸チモロール(以下、チモロール)を1か月以上にわたり両眼に点眼している患者を被験者とした。ただし、内眼手術、重篤な眼外傷、レーザートラベクトロプラスティ、レーザー虹彩切開術の既往のある症例は除外した。なお、本研究は琉球大学医学部附属病院治験委員会で承認後、被験者に研究の目的と内容について十分に説明し、各人から文書による同意を得た後に行った。対象は、表1に示すように原発開放隅角緑内障が6名、高眼圧症が4名の計10名(男性5名、女性5名、平均年齢は 55.4 ± 13.5 歳)で、チモロールの点眼期間は1か月が5例、2～12か月が3例、3年と5年が各々1例で、平均点眼期間は 11.3 ± 19.6 か月であった。

2. 房水流量の測定

房水流量はフルオロフォトメトリーで測定した。測定前日に被験者を入院させ、午後3時に眼圧と前房容積を

表1 対 象

症 例	年齢 (歳)	性	緑内障の種類	チモロールの点眼期間
1	54	男	OH*1	9か月
2	57	男	POAG*2	60か月
3	39	男	POAG	1か月
4	29	男	POAG	1か月
5	65	女	OH	1か月
6	53	女	OH	1か月
7	54	女	OH	5か月
8	59	女	POAG	2か月
9	72	女	POAG	1か月
10	72	男	POAG	32か月
平 均	55.4			11.3
標準偏差	13.5			19.6

*1: OH(高眼圧症) *2: POAG(原発開放隅角緑内障)

測定した。前房容積は写真計測法⁸⁾で求めた。翌日午前0時に0.4% 塩酸オキシブプロカイン(ベノキシール®)を点眼後、2% フルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)溶液を5分おきに5回両眼に点眼した。午前8時に0.5% チモロールを両眼に点眼し、午前9、10、11時に前眼部アダプターを装着したフルオロフォトメーター(フルオロトロン・マスター®, 米国オキュメトリックス)で角膜と前房の蛍光強度を測定した。午前11時の測定後、測定者にはわからないようにしながら、1眼に0.25% KT-210、他眼にプラセボ(KT-210基剤)を割付表に従って点眼した。その後、角膜と前房の蛍光強度を午後3時まで1時間毎に測定した。午後3時の測定後、眼圧と前房容積を再び測定した。

房水流量はBrubaker⁹⁾の方法で計算した。すなわち、角膜と前房の蛍光値からフルオレセイン濃度を求め、これに角膜と前房の容積を乗じてこれらの組織に存在するフルオレセインの量を各時間毎に求めた。ここで、角膜蛍光値は角膜における最大値とその前後の3点、前房蛍光値は前房中央とその前後の5点を平均して求めた。蛍光値から濃度への換算にあたり、前房では蛍光値をそのまま濃度として用いたが、角膜では蛍光値を1.7倍¹⁰⁾したものをフルオレセイン濃度とした。また、前房容積は当日測定した値を用い、角膜容積は $70 \mu\text{l}$ ¹⁰⁾とした。次いで、1時間毎のフルオレセイン消失量を、その時間内における前房フルオレセインの平均濃度で割り、その値の90%を房水流量とした。

統計学的解析にはDunnettの多重比較および対応のあるt検定を用い、有意水準を両側5%とした。

III 結 果

午前9時の測定開始時における角膜蛍光値は、KT-210投与眼が $381 \sim 4,524 \text{ ng/ml}$ で、平均値が $1,620 \pm 1,278$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) ng/ml 、プラセボ投与眼は $265 \sim 4,380 \text{ ng/ml}$ で、平均値が $1,615 \pm 1,318 \text{ ng/ml}$ で

表2 0.25%ニブラジロール点眼液(KT-210)およびプラセボ投与眼の房水流量 ($\mu\text{l}/\text{分}$)

症 例	KT-210 投与眼					プラセボ投与眼				
	前	0~1*	1~2	2~3	3~4	前	0~1	1~2	2~3	3~4
1	2.01	1.62	4.27	2.14	1.47	3.59	1.05	3.13	2.04	2.03
2	2.48	1.39	2.37	3.21	0.73	2.44	1.97	2.27	1.86	1.90
3	1.27	2.54	1.80	1.37	2.60	0.94	2.22	1.22	1.98	2.31
4	2.75	2.27	3.62	1.70	1.89	2.69	3.76	1.05	2.85	1.59
5	1.74	0.84	2.01	1.46	1.53	1.61	1.27	1.44	1.68	1.55
6	1.17	1.30	1.60	1.41	0.62	1.78	1.14	1.11	1.94	1.22
7	2.57	2.86	1.82	2.43	2.42	1.90	2.65	1.62	3.47	1.73
8	1.87	0.96	2.35	2.77	1.64	1.83	1.30	1.75	2.19	2.01
9	1.78	1.08	0.75	2.69	1.72	1.76	1.15	1.60	2.78	1.91
10	2.20	1.76	1.70	2.77	2.13	1.24	1.83	2.66	1.78	2.13
平 均	1.98	1.66	2.23	2.20	1.68	1.98	1.83	1.79	2.26	1.84
標準偏差	0.53	0.69	1.02	0.67	0.64	0.76	0.86	0.69	0.58	0.32

*: KT-210 またはプラセボ投与後の時間 (時間)

表3 0.25% KT-210 およびプラセボ投与眼の眼圧と前房容積

症 例	KT-210 投与眼				プラセボ投与眼			
	眼圧(mmHg)		前房容積(μl)		眼圧(mmHg)		前房容積(μl)	
	前 日	当 日	前 日	当 日	前 日	当 日	前 日	当 日
1	21	21	129.3	138.2	21	21	139.5	133.4
2	18	15	96.9	88.7	14	11	91.0	87.0
3	15	16	154.7	162.2	15	16	159.9	155.8
4	16	19	242.9	218.0	16	19	202.0	226.8
5	20	20	37.5	48.2	20	20	52.0	44.2
6	23	20	91.0	79.9	18	17	73.9	74.2
7	21	21	180.4	199.4	20	24	213.9	190.7
8	16	19	107.6	111.5	17	23	119.5	106.8
9	17	18	109.7	117.2	16	19	112.4	104.5
10	13	14	129.0	122.4	13	16	122.9	138.7
平 均	18.0	18.3	127.9	128.6	17.0	18.6	128.7	126.2
標準偏差	3.2	2.5	55.7	52.8	2.7	3.8	52.1	55.0

あった。また、午後3時の測定終了時における前房蛍光値はKT-210投与眼では21~278 ng/mlで、平均値が 113 ± 86 ng/ml、プラセボ投与眼では17~318 ng/mlで、平均値が 114 ± 99 ng/mlであった。症例1と症例7は、測定開始時から角膜と前房の蛍光値が低かったが、房水流量の計算に支障はなかった。

表2は0.25% KT-210 またはプラセボ投与前後の房水流量をまとめたものである。投与前の房水流量の平均値はKT-210投与眼、プラセボ投与眼ともに $1.98 \mu\text{l}/\text{分}$ であった。投与後の房水流量は、4時間後までのいずれの時間においてもKT-210投与眼とプラセボ投与眼の間で有意差を認めなかった。また、投与前の房水流量との間にも有意差はなかった。

房水流量の測定前日および当日の午後3時に測定した眼圧と前房容積を表3に示す。前日の眼圧と前房容積は、KT-210投与眼とプラセボ投与眼の間で差がなかった。当日の眼圧と前房容積もKT-210投与眼とプラセボ投与眼で差がなく、また、前日の測定値との間にも差を認めな

かった。

IV 考 按

我々は、開放隅角緑内障または高眼圧症で0.5% チモロールを1か月以上点眼している症例を対象に、0.25% KT-210点眼前後の房水流量をフルオロフォトメトリーで測定したが、KT-210投与眼とプラセボ投与眼で房水流量に差を認めなかった。また、投与前の房水流量との比較でも差を認めなかった。房水流量には日内変動があり、日中の房水流量はチモロール点眼で30~40%減少する¹¹⁾¹²⁾。今回の実験ではチモロール点眼前の房水流量を測定していないので、KT-210あるいはプラセボ投与前の房水流量がチモロールによってどの程度減少していたかはわからない。しかし、いずれにせよ1か月以上チモロールを投与していた眼の房水流量は、KT-210点眼による有意の変化を示さなかった。なお、KT-210あるいはプラセボ投与前の房水流量の左右眼での差の標準偏差($0.635 \mu\text{l}/\text{分}$)から、 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 症例数10例の場

合に検出し得る房水流量の変化は32%となるが、KT-210投与後の房水流量の変化はいずれもこの値以下であった。

日中の房水流量は α_2 受容体作動薬であるアブラクロニジンの点眼でも減少する¹³⁾。アブラクロニジンもチモロールと相加作用がなく、両者を併用した場合の房水流量は、いずれか単独を点眼した場合の房水流量と差がない¹⁴⁾。しかし、チモロールを6か月以上点眼している緑内障患者では、アブラクロニジン点眼で房水流量はさらに減少する¹⁵⁾と報告されている。我々もチモロールまたは塩酸カルテオロールを6か月以上点眼している緑内障患者で、房水流量へのアブラクロニジンの作用を検討したが、アブラクロニジン点眼2時間後の房水流量は、点眼前の房水流量の65%に減少し、対照眼との間に有意の差を認めた¹⁶⁾。チモロールを1年間点眼すると、房水流量抑制作用が減弱する¹⁷⁾ことが知られている。したがって、アブラクロニジンはチモロールの作用が減弱した場合に相加作用を示すのではないと思われる。その点、今回のKT-210を用いた実験ではチモロールの点眼期間が1～2か月の症例が多く、相加作用を認めなかった理由として、チモロールの使用期間が短すぎた可能性も考えられた。

今回の実験では、房水流量の測定中はフルオレセインを点眼できないことから、眼圧の測定はフルオロフォトメトリーの前日および当日の午後3時にのみ行った。KT-210投与眼の眼圧は前日、あるいはプラセボ投与眼の眼圧と差がなかったが、点眼してから4時間後の眼圧であることを考えると、チモロールとKT-210が眼圧についても相加作用がなかったとは必ずしもいえない。ニブラジロールには α_1 遮断作用があるが、酒石酸コリナンチン¹⁸⁾、塩酸プナゾシン¹⁹⁾²⁰⁾などの α_1 遮断薬はぶどう膜強膜流出を増加させて眼圧を下降させる作用がある。また、ニブラジロールにはニトロキシ基があるが、作用機序は明らかではないものの、ニトロ剤の点眼が眼圧を下降させるという報告²¹⁾もある。今回の実験結果で、前日の眼圧の左右差が4 mmHg以上あった2例(症例2, 6)を除くと、KT-210投与眼とプラセボ投与眼の眼圧差は前日が 0.1 ± 0.6 mmHg、当日が -1.3 ± 1.6 mmHgとなり、両者に統計学的な有意差がみられた。一方、症例2と症例6を除いた房水流量はKT-210投与眼(投与前 2.02 ± 0.48 μ l/分, 1時間後 1.74 ± 0.76 μ l/分, 2時間後 2.29 ± 1.13 μ l/分, 3時間後 2.17 ± 0.59 μ l/分, 4時間後 1.93 ± 0.42 μ l/分)とプラセボ投与眼(投与前 1.95 ± 0.84 μ l/分, 1時間後 1.90 ± 0.94 μ l/分, 2時間後 1.81 ± 0.72 μ l/分, 3時間後 2.35 ± 0.62 μ l/分, 4時間後 1.91 ± 0.27 μ l/分)の間で有意差がなかった。前日の房水流量を測定していないので、前日の房水流量との比較はできないものの、KT-210投与眼とプラセボ投与眼の眼圧差の前日と当日間での有意差には、房水流量以外の要因が関与している

可能性が考えられた。

非選択性 β 遮断薬は眼圧下降に優れ、しかも副作用が少ないことから、現在まで広く用いられている。しかし、 β 遮断薬の眼圧下降作用は房水産生抑制によるものであり、これに房水流出の増大が加味されるような薬剤は、眼圧下降薬としてさらに効果的といえよう。最近、非選択性 β 遮断作用と α_1 遮断作用を有する塩酸アモスラロールが房水産生抑制とぶどう膜強膜流出増大によって家兎の眼圧を下降させることが報告²²⁾された。今回の結果から、KT-210の緑内障眼における眼圧下降も、 β 遮断作用による房水産生抑制だけでなく、 α_1 遮断作用による房水流出増大が関与している可能性が示唆されたが、この点については、眼圧におけるチモロールとの相加作用の検討や、KT-210投与前後のトノグラフィーなどを測定して明らかにしたい。

文 献

- 1) Ferrari-Dileo G: Beta₁ and beta₂ adrenergic binding sites in bovine retina and retinal blood vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 695–699, 1988.
- 2) Martin XD, Rabineau PA: Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 227: 526–530, 1989.
- 3) Van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH: Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. Am J Ophthalmol 109: 511–517, 1990.
- 4) Nelson WJ, Fraunfelder FT, Sills JM, Arrow-smith JB, Kuritsky JN: Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978–1985. Am J Ophthalmol 102: 606–611, 1986.
- 5) Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL: Betaxolol and timolol a six-month double-blind comparison. Arch Ophthalmol 104: 46–48, 1986.
- 6) KT-210 第III相比較試験成績報告。
- 7) KT-210 概要。興和株式会社社内資料。
- 8) 近藤武久, 三浦昌生, 今道正次: 画像処理による前房容積測定法。I. 測定方法。日眼会誌 89: 850–855, 1985.
- 9) Brubaker RF: Clinical evaluation of the circulation of aqueous humor. In: Tasman W, et al (Eds): Duane's Clinical Ophthalmology. Vol 3. Chapter 46, JB Lippincott, Philadelphia, 1994.
- 10) Mori M, Araie M: Effect of apraclonidine on blood-aqueous barrier permeability to plasma protein in man. Exp Eye Res 54: 555–559, 1992.
- 11) Coakes RL, Brubaker RF: The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. Arch Ophthalmol 96: 2045–2048, 1978.
- 12) Dailey RA, Brubaker RF, Bourne WM: The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. Am J Ophthalmol 93: 232–237, 1982.

- 13) **Gharagozloo NZ, Relf SJ, Brubaker RF**: Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride (ALO 2145). *Ophthalmology* 95: 1217—1220, 1988.
- 14) **Koskela T, Brubaker RF**: Apraclonidine and timolol. Combined effects in previously untreated normal subjects. *Arch Ophthalmol* 109: 804—806, 1991.
- 15) **Gharagozloo NZ, Brubaker RF**: Effect of apraclonidine in long-term timolol users. *Ophthalmology* 98: 1543—1546, 1991.
- 16) 鯉淵 浩, 早川和久, 山川良治, 長瀧重智: β 遮断薬長期投与眼の房水流量にアプラクロニジンの及ぼす影響. *あたらしい眼科* 11: 758—760, 1994.
- 17) **Brubaker RF, Nagataki S, Bourne WM**: Effect of chronically administered timolol on aqueous humor flow in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 89: 280—283, 1982.
- 18) **Serle JB, Stein AJ, Podos SM, Severin CH**: Corynanthine and aqueous humor dynamics in rabbits and monkeys. *Arch Ophthalmol* 102: 1385—1388, 1984.
- 19) 杉浦康広, 新家 真: 塩酸ブナゾシンの家兎眼圧および房水動態に及ぼす影響. *日眼会誌* 92: 1202—1207, 1988.
- 20) 大鹿哲郎, 新家 真: 塩酸ブナゾシン点眼による正常人眼眼圧及び房水動態の変化. *日眼会誌* 94: 762—768, 1990.
- 21) **Schuman JS, Erickson K, Nathanson JA**: Nitrovasodilator effects on intraocular pressure and outflow facility in monkeys. *Exp Eye Res* 58: 99—105, 1994.
- 22) 谷口 徹, 出口敬章, 小河貴裕, 北澤克明: 塩酸アモスラロールの家兎眼圧および房水動態に及ぼす影響. *日眼会誌* 100: 279—283, 1996.