

トラニラスト点眼薬のエキシマレーザー照射後の 角膜上皮混濁に対する抑制効果

酒井 達朗, 岡本 進, 岩城 陽一

東邦大学医学部第二眼科学教室

要 約

トラニラストは、最近 *in vitro* でエキシマレーザー角膜屈折矯正手術(PRK)術後の培養角膜上皮混濁部実質細胞の増殖とコラーゲン合成を抑制することが報告されている。そこで、家兎に PRK を施行し、術後、0.5%トラニラスト点眼剤、0.1%リン酸ベタメタゾン点眼剤、0.5%トラニラスト基剤溶液(対照)を1日4回点眼、2週後から13週まで、各週の角膜上皮混濁を Fantes の分類に従いスコア化し、角膜上皮混濁に対する各薬剤の抑制効果を検討した。0.5%トラニラストは、術後3週お

よび6週以降に角膜上皮混濁を抑制した($p < 0.05$)。0.1%リン酸ベタメタゾンは抑制効果を示さなかった。以上から、0.5%トラニラスト点眼剤は PRK 術後の角膜上皮混濁に対し、有効な薬剤である可能性が示唆された。(日眼会誌 101: 783-787, 1997)

キーワード: エキシマレーザー, 角膜屈折矯正手術, 角膜上皮混濁, トラニラスト, *In vivo*

The Effect of Tranilast on Subepithelial Corneal Opacity after Excimer Laser Keratectomy

Tatsuro Sakai, Susumu Okamoto and Yoichi Iwaki

Second Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine

Abstract

Recent studies have reported that tranilast inhibited *in vitro* the proliferation of keratocytes from corneal subepithelial opacities (haze) and collagen synthesis in cultured corneas after excimer laser photorefractive keratectomy (PRK). In this study 0.5% tranilast eye drops, 0.1% betamethazone phosphate eyedrops, and a 0.5% tranilast base solution (control) were administered four times daily to rabbits which had undergone PRK. Weekly evaluation of the inhibitory effect of these drugs on haze began two weeks after surgery according to Fantes'

classification. 0.5% tranilast suppressed haze from six weeks to thirteen weeks after PRK ($p < 0.05$). 0.1% betamethazone phosphate showed no effect. These results suggested that 0.5% tranilast had a satisfactory therapeutic effect on haze after PRK. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 783-787, 1997)

Key words: Excimer laser, Photorefractive keratectomy, Corneal subepithelial opacity, Tranilast, *In vivo*

I 緒 言

エキシマレーザー角膜屈折矯正手術(PRK)術後に必発する合併症の一つとして、角膜上皮混濁がある。角膜上皮混濁は角膜実質細胞(線維芽細胞)の増殖と異常コラーゲン(Type III)の集積¹⁾²⁾とされており、臨床的にコントラスト感度の低下、ハロー・グレアの発生、目標値と

の屈折ずれ(predictability)、屈折のregression(近視化)の原因³⁾⁴⁾となり、程度が強い場合は永久的な混濁を残す⁵⁾ことが報告されている。現在のところ、この角膜上皮混濁に対してステロイド点眼剤が用いられているが、副作用および効果が不確実との報告があり、結論には至っていない^{6)~9)}。

一方、トラニラストは図1のような化学構造をもつ分

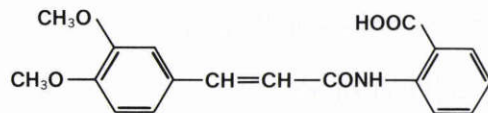
別刷請求先: 153 東京都目黒区大橋2-17-6 東邦大学医学部第二眼科学教室 酒井 達朗

(平成9年2月18日受付, 平成9年5月28日改訂受理)

Reprint requests to: Tatsuro Sakai, M.D. Second Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

(Received February 18, 1997 and accepted in revised form May 28, 1997)

構造式：



一般名：トラニラスト (Tranilast)

分子式：C₁₈H₁₇NO₅

分子量：327.34

図1 トラニラストの化学構造式。

子量 327.34 の抗アレルギー薬で、その作用機序は肥満細胞からの化学伝達物質の遊離ならびに血管透過性亢進などの抑制作用^{10)~12)}とされている。また、アレルギー性疾患のみならず、ケロイドや肥厚性瘢痕由来線維芽細胞の増殖、コラーゲン合成を抑制¹²⁾し、その治療や予防に臨床応用され、線維芽細胞が関与する種々の病態に有効である可能性が示唆される。最近、細胞培養において、トラニラストがエキシマレーザー照射後の角膜上皮混濁部実質細胞(線維芽細胞)の増殖およびコラーゲン合成を抑制する¹³⁾ことが報告されている。

そこで今回、家兎角膜にエキシマレーザーを照射し、術後の角膜上皮混濁に対するトラニラスト点眼剤の治療効果を検討したので報告する。

II 実験方法

1. 材料および試薬

実験には有色家兎(ダッチ種、雄、月齢 20~22 週、体重 1.7~2.5 kg)を用い、「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」に則して施行した。被検試薬は 0.5%トラニラスト点眼剤、0.5%トラニラスト点眼剤基剤溶液、0.1%リン酸ベタメタゾン点眼剤を使用した。0.5%トラニラスト点眼剤の組成を表 1 に示す。

2. 角膜屈折矯正手術

有色家兎 21 匹 42 眼にエキシマレーザー角膜屈折矯正手術を施行した。機種は Laser Sight 社 Mini-Excimer Compak-200[®]を使用した。有色家兎に塩酸ケタミン(ケタラル[®]) 40 mg/kg とキシラジン塩酸塩(セラクター[®]) 7 mg/kg の筋肉注射による全身麻酔をした後、眼科用スパーテルで角膜上皮を鈍的に剥離し、角膜表面の水分を MQA[®]で可能な限り吸収した。エキシマレーザーの設定は PRK mode として、照射条件は出力 0.9 mJ/pulse、直径 5.5 mm、切除深度 64.89 μm、周波数 100 Hz、矯正度数 10 D で施行した。照射直後オフロキサシン(タリビッド[®])軟膏を点入した。

3. 点眼スケジュール

有色家兎は 7 匹ずつ、① 0.5%トラニラスト点眼剤基剤溶液点眼群(対照)、② 0.5%トラニラスト点眼剤点眼群、③ 0.1%リン酸ベタメタゾン点眼剤点眼群の 3 群に

表 1 0.5%トラニラスト点眼剤の組成

トラニラスト	0.5%
緩衝剤としてホウ酸塩、保存剤として塩化ベンザルコニウムを含有する	
性状	：微黄色澄明
pH	：7.0~8.0
浸透圧比	：約 1 (0.9%塩化ナトリウム液に対する比)

分け、術翌日からマイクロピペットを用いて 50 μl ずつ 1 日 4 回(9, 12, 15, 18 時)、両眼に連日点眼した。投与期間は術後 13 週までとした。

4. 効果判定

各点眼群の角膜上皮混濁の程度を術後 2 週以降、1 週ごとに細隙灯顕微鏡を用いて角膜上皮混濁をスコアリングする代表的な方法である Fantes の分類¹⁴⁾¹⁵⁾(グレード 0：正常、グレード 0.5：間接照明で確認できるもの、グレード 1：直接照明で確認できるもの、グレード 2：虹彩の詳細観察は可能なもの、グレード 3：虹彩の詳細観察は困難なもの、グレード 4：虹彩の詳細観察は不可能なもの)に基づいてスコア化(haze score)した。判定は投与点眼内容を知らされていない者が独立して行った。

5. 統計学的解析

各群の haze score を平均値±標準誤差で表し、有意差検定は Kruskal-Wallis 検定、Fisher's least significant difference(LSD)で行った。

III 結果

角膜上皮の再生は、術後 10 日目にはすべての家兎において完全に再生されたが、0.1%リン酸ベタメタゾン点眼剤点眼群は他の点眼群に比べ角膜上皮の再生がやや遅かった。細隙灯顕微鏡所見で haze score の術後 2~13 週の経時的変化を図 2 に示す。各群とも術後 3 週を境に haze score の上昇傾向がみられ、術後 5~7 週をピークに減少がみられた。各時期においても 0.5%トラニラスト点眼剤点眼群は他の 2 群に比べ角膜上皮混濁の程度は少なく、haze score は術後 3 週および 6 週以降各週とも有意に少なかった(8, 11, 12, 13 週：p<0.01, 3, 6, 7, 9, 10 週：p<0.05)。0.1%リン酸ベタメタゾン点眼剤点眼群に角膜上皮混濁抑制作用は認められなかった。術後 6 週と 13 週の各点眼群の代表的な角膜上皮混濁の程度を図 3 に示す。

IV 考 按

トラニラストは化学伝達物質の遊離ならびに血管透過性亢進などの抑制作用をもつ抗アレルギー剤¹⁶⁾で、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などに経口投与で臨床応用されている^{10)~12)}。また、病態部位に直接作用するトラニラスト点眼薬(0.5%)も開発され、アレルギー性結膜炎の治療に用いられている。一方、トラニラス

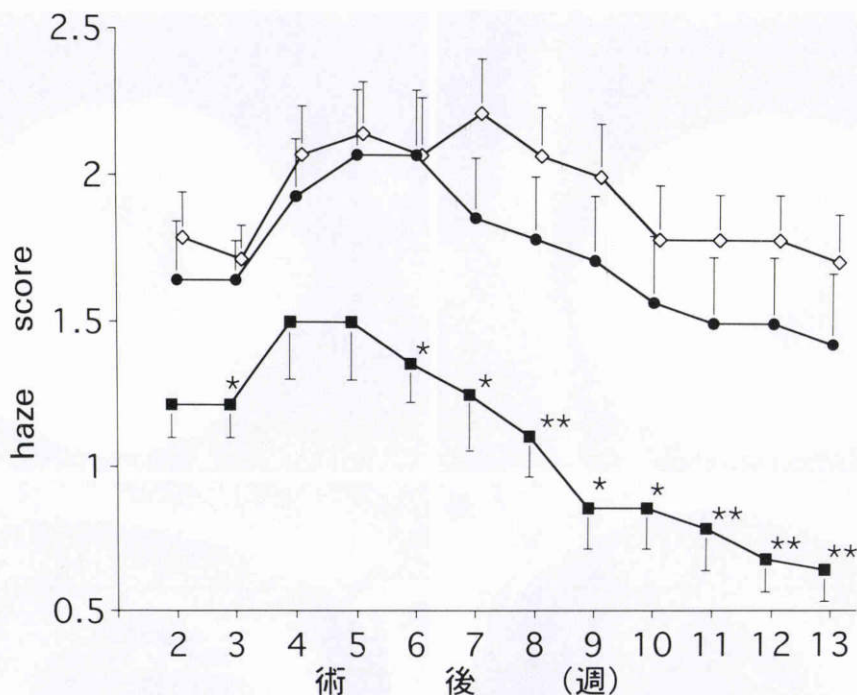


図2 トラニラストの角膜上皮下混濁に対する抑制効果。

●：0.5%トラニラスト基剤溶液点眼群(対照)，■：0.5%トラニラスト点眼剤点眼群，◇：0.1%ベタメタゾン点眼剤点眼群(平均値±標準誤差，n=14，**：p<0.01，*：p<0.05)。

トはアレルギー性疾患だけでなく、ケロイドや肥厚性瘢痕由来線維芽細胞の増殖・コラーゲン合成を抑制¹²⁾し、その機序は線維芽細胞からの transforming growth factor- β 1(TGF- β 1)をはじめとするサイトカイン産生・遊離抑制に加えて、炎症細胞からの化学伝達物質遊離抑制作用¹¹⁾とされ、その治療や予防に既に臨床応用されている。

角膜上皮下混濁はエキシマレーザー照射後に必発する合併症であり、臨床的に、コントラスト感度の低下、ハロー・グレアの発生、目標値との屈折ずれ(predictability)、屈折の regression(近視化)の原因^{3,4)}となり、程度が強い場合は永久的な混濁を残す⁵⁾ことが報告されている。その本態は角膜実質細胞の活性化と異常コラーゲン(Type III)の集積¹²⁾であるとされ、ケロイド、肥厚性瘢痕に病態が類似している。角膜上皮下混濁に対して、現在ステロイド点眼薬が用いられているが有効性は明らかでなく、眼圧上昇などの副作用の問題もあるため結論には至っていない^{1,4,6)~9)}。最近、エキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁部実質細胞を培養し、細胞の増殖能・コラーゲン合成をトラニラストが抑制する¹³⁾ことが報告され、エキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁に対して有効である可能性が示唆されている。そこで今回、家兎にエキシマレーザーを照射し、術後の角膜上皮下混濁に対する0.5%トラニラスト点眼剤の効果を検討した。

今回の結果から、0.5%トラニラスト点眼剤は術後3週および6週以降、エキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁を有意に抑制した(p<0.05)。臨床に用いる0.5%ト

ラニラスト点眼剤の点眼後角膜薬物濃度は、*in vitro*においてエキシマレーザー照射後の培養角膜上皮下混濁部実質細胞の増殖およびコラーゲン合成を十分に抑制する¹³⁾ことが報告されている。今回、*in vitro*のみならず、*in vivo*においてもトラニラストはエキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁を抑制することが確認された。エキシマレーザー照射後の炎症細胞についての検討および角膜実質細胞(線維芽細胞)からの TGF- β 1の産生・遊離作用については検討を行っていないが、炎症細胞からの化学伝達物質は線維芽細胞の増殖およびコラーゲン合成の調節に重要な役割を演じる¹⁷⁾こと、またトラニラストはエキシマレーザー照射部角膜実質中の炎症細胞の浸潤を抑制¹⁸⁾し、ケロイドや肥厚性瘢痕由来線維芽細胞の増殖・コラーゲン合成を線維芽細胞からの TGF- β 1をはじめとするサイトカイン産生・遊離抑制作用に加えて、炎症細胞からの化学伝達物質遊離抑制作用により抑制する^{11,12)}ことが報告されている。以上から、今回の0.5%トラニラスト点眼剤のエキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁抑制は、炎症細胞の浸潤抑制および化学伝達物質遊離抑制作用ならびに TGF- β 1をはじめとするサイトカイン産生・遊離抑制作用が関与している可能性が示唆されたが、今後、さらに検討が必要である。一方で、0.1%リン酸ベタメタゾン点眼剤はエキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁に対して抑制効果を示さなかった。エキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁に対して現在ステロイド点眼薬が用いられているが、有効性は明らかでない^{1,4,6)~9)}。今回、0.1%リン酸ベタメタゾン点眼

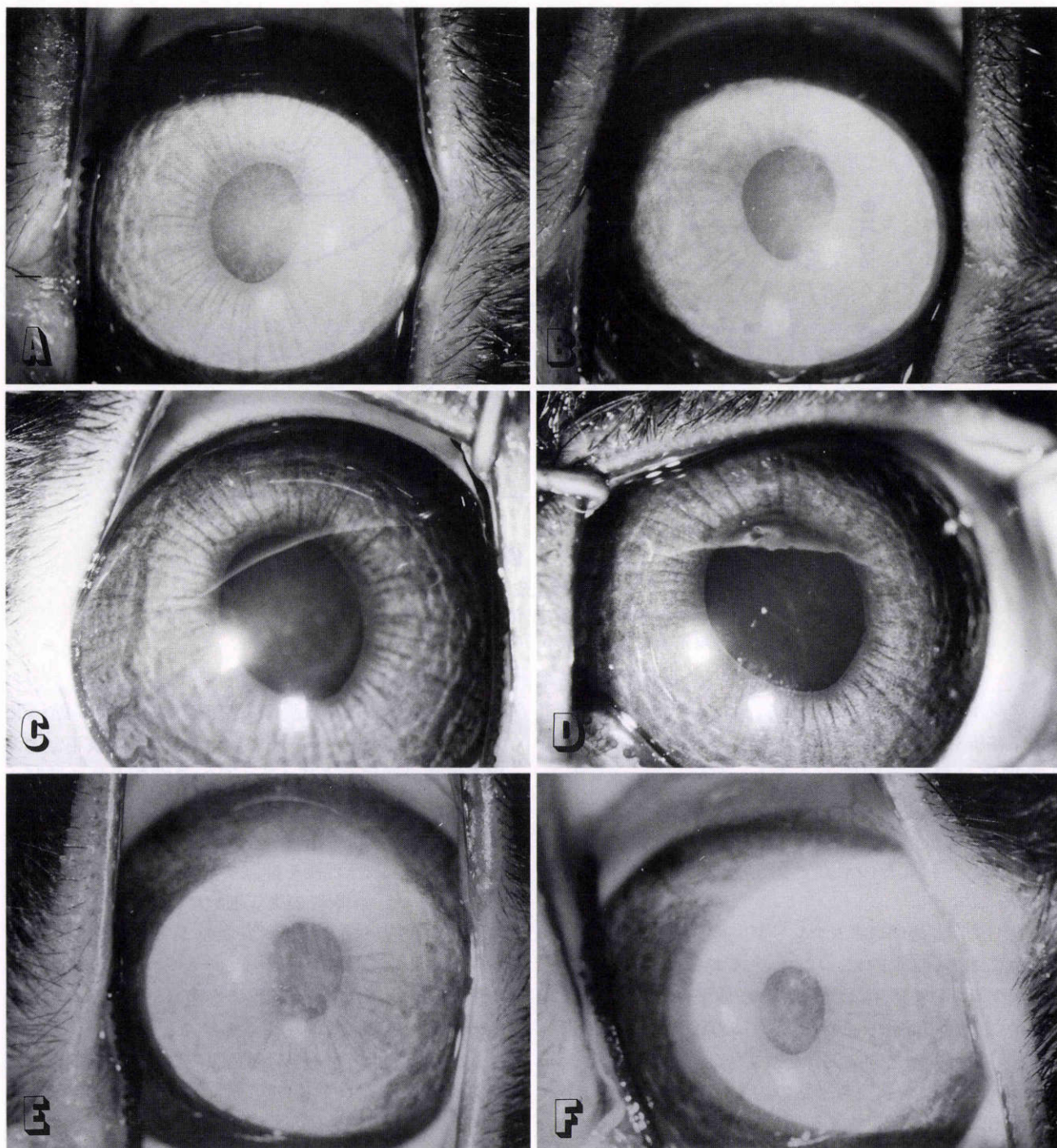


図3 A, B: 0.5%トラニラスト基剤溶液点眼(対照), C, D: 0.5%トラニラスト点眼剤点眼, E, F: 0.1%
ベタメタゾン点眼剤点眼, A, C, E: 術後6週, B, D, F: 術後13週.
0.5%トラニラスト点眼剤は角膜上皮混濁を抑制した.

剤はエキシマレーザー照射後の角膜上皮混濁に対して抑制を示さなかったが, Garty⁴⁾, O'Bart⁹⁾らもステロイドの角膜上皮混濁に対する家兎を用いた研究において, 角膜上皮混濁抑制効果を認めなかったとしている. その理由について, 家兎はボウマン膜がなく実質のコラーゲンのタイプが異なることを挙げている. 今回の家兎を用いたステロイドの効果についても, このような動物の

種・属の違いが関与するのかもしれない.

以上から, 0.5%トラニラスト点眼剤はエキシマレーザー照射後の角膜上皮混濁に対して有効である可能性が示唆された.

稿を終えるに臨み, ご指導ご校閲を賜りました東邦大学第二眼科学教室戸張幾生教授に深甚なる謝意を捧げます.

文 献

- 1) **Bergmann RH, Spigelman AV**: The role of fibroblast inhibitors on corneal healing following photorefractive keratectomy with 193 nm excimer laser in rabbits. *Ophthalmic surg* 25: 170—174, 1994.
- 2) **Lohmann C, Gartry DS, Muir MK, Timberlake G, Fitzke F, Marshall J**: 'Haze' in photorefractive keratectomy: Its origins and consequences. *Laser & Light in Ophthalmol* 4: 15—34, 1991.
- 3) 清水公也: エキシマレーザーによるPRK. 木下茂, 他(編): カラーアトラス角膜屈折矯正手術 エキシマレーザーはどこまで進んだのか, 診断と治療社, 東京, 101—113, 1995.
- 4) **Gartry DS, Muir MGK, Lohnmann CP, Marshall J**: The effect of topical corticosteroids on refractive outcome and corneal haze after, photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 110: 944—952, 1992.
- 5) **Seiler T, Derse M, Plan T**: Repeated excimer laser treated after photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 110: 1230—1233, 1990.
- 6) 田中俊朗, 西田輝夫: 屈折矯正手術後の角膜の創傷治癒. *眼科手術* 9: 327—333, 1996.
- 7) **Gartry DS, Muir MGK, Marshall J**: Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: A clinical study. *Refract Corneal Surg* 7: 420—435, 1991.
- 8) **Piebnnga LW, Matta CS, Deitz MR, Tauber J, Irrine JW, Sabates FN**: Excimer photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology* 100: 1335—1345, 1993.
- 9) **O'Brat DPS, Lohmann C, Klonos G, Corbett MC, Pollock WST, Muir MGK, et al**: The effect of topical corticosteroids and plasmin inhibitors on refractive outcome, haze, and visual performance after photorefractive keratectomy. A prospective, randomised, observer-masked study. *Ophthalmology* 101: 1565—1574, 1994.
- 10) 須澤東夫, 菊池伸次, 市川 潔: アレルギー疾患治療薬 Tranilast の cytokine 産生・遊離に対する抑制作用, 応用薬理 43: 409—414, 1992.
- 11) 菊池伸次, 市川 潔, 須澤東夫, 浜野修一郎, 宮田廣志: Tranilast および他のアレルギー薬のコラーゲン合成およびサイトカイン産生・遊離に対する作用, 基礎と臨床 26: 4377—4383, 1992.
- 12) 須澤東夫, 菊池伸次, 市川 潔, 荒井伸彦, 田澤滋樹, 土屋興巨, 他: アレルギー疾患治療薬 Tranilast のケロイド組織に対する作用, 日薬理誌 99: 231—239, 1992.
- 13) 岡本 進: エキシマレーザー(PRK)術後の角膜上皮下混濁に対するトラニラストの抑制効果, あたらしい眼科 14: 239—243, 1997.
- 14) **Fantes FE, Hanna KD, Waring GO, Pouliquen Y, Thompson KP, Salvoldell M**: Wound healing after excimer laser keratimileusis photorefractive keratectomy in monkeys. *Arch Ophthalmol* 108: 665—675, 1990.
- 15) 征矢耕一, 小幡博人, 天野史郎, 宮田和典, 水流忠彦: エキシマレーザー角膜切除術後上皮下混濁の定量化の試み, 臨眼 49: 1524—1528, 1995.
- 16) **Ujiie A, Kojima M, Naito J, Nakazawa M**: Effect on histamine release from rat peritoneal exudate cells induced by calcium ionophore and ATP. *Jpn J Pharmacol* 34: 9—14, 1984.
- 17) **Agelli M, Wahl SM**: Cytokinesis and fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 4: 379—388, 1986.
- 18) 高沢朗子, 三田哲子, 新妻卓也, 宮永嘉隆, 普天間稔, 伊藤清治: エキシマレーザー後のトラニラスト点眼(リザベン®)の角膜創傷治癒の効果, 第13回関東眼科学会講演抄録集: 70, 1996.