

## ラタノプロスト点眼液の角膜上皮バリアー機能への影響

石橋 健, 森 和彦, 足立和加子, 成瀬 繁太  
樋野 泰一, 小室 青, 横井 則彦, 木下 茂

京都府立医科大学眼科学教室

### 要 約

**目 的**：ラタノプロスト点眼液(キサラタン®)の角膜上皮バリアー機能への影響をフルオロフォトメトリー法を用いて検討した。

**対象と方法**：正常篤志者 10 例 10 眼および緑内障患者 9 例 9 眼に対してラタノプロスト(キサラタン®)を 1 日 1 回 1 か月間点眼し, 投与前と投与 1 か月後にフルオロフォトメトリー法を用いて角膜へのフルオレセイン取り込み濃度を測定した。

**結 果**：角膜中央部でのフルオレセインの取り込み濃度は, 正常者ではラタノプロスト(キサラタン®)投与前  $22.2 \pm 16.0$  (平均値  $\pm$  標準偏差) ng/ml, 投与 1 か月後

$26.4 \pm 15.1$  ng/ml, 緑内障患者では投与前  $55.0 \pm 25.0$  ng/ml, 投与 1 か月後  $57.8 \pm 37.0$  ng/ml であり, 両群ともに投与前後でフルオレセイン取り込み濃度に有意な差はなかった(正常群  $p=0.32$ , 緑内障群  $p=0.80$ )。

**結 論**：ラタノプロスト(キサラタン®)1 か月間の継続点眼では, 角膜上皮バリアー機能への影響は少ないものと考えられた。(日眼会誌 105 : 333-337, 2001)

**キーワード**：ラタノプロスト, 角膜上皮バリアー機能, フルオロフォトメトリー

## Effect of Latanoprost on the Barrier Function of Corneal Epithelium

Takeshi Ishibashi, Kazuhiko Mori, Wakako Adachi, Shigeta Naruse, Yasukazu Hino,  
Aoi Komuro, Norihiko Yokoi and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

### Abstract

**Purpose** : We evaluated the effect on corneal epithelium barrier function of instillation of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ophthalmic solution (latanoprost) for one month.

**Materials and Methods** : Ten healthy volunteers and nine glaucoma patients were enrolled in this study. The barrier function was determined as uptake of topically applied sodium fluorescein by the central cornea measured with an anterior fluorophotometer (FL-500, Kowa Co. Ltd). Healthy volunteers and glaucoma patients received 0.005% latanoprost instillation once daily for one month. We measured the uptake of fluorescein by the cornea of each subject before and one month after instillation.

**Results** : Fluorescein uptake before the instilla-

tion was  $22.2 \pm 16.0$  ng/ml (mean  $\pm$  standard deviation) and  $26.4 \pm 15.1$  ng/ml one month after the treatment in the normal group, and it was  $55.0 \pm 25.0$  ng/ml before treatment and  $57.8 \pm 37.0$  ng/ml after treatment in the glaucoma group. There was no significant difference in the uptake of fluorescein before and after treatment in either of two groups.

**Conclusion** : These results suggested that the barrier function of corneal epithelium was not compromised after the instillation of latanoprost for at least one month. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 333-337, 2001)

**Key words** : Latanoprost, Barrier function of corneal epithelium, Fluorophotometry

## I 緒 言

ラタノプロスト(キサラタン®)点眼液は, 本邦ではイ

ソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)点眼液に続く 2 番目のプロスタグランジン(PG) $F_{2\alpha}$  製剤に属する抗緑内障点眼薬として 1999 年 5 月に発売された。ラタノ

別刷請求先：602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 石橋 健  
(平成 12 年 7 月 28 日受付, 平成 12 年 11 月 22 日改訂受理)

Reprint requests to : Takeshi Ishibashi, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan

(Received July 28, 2000 and accepted in revised form November, 22, 2000)

プロスト(キサラタン®)は、従来から使用されている他の薬理作用を持つ緑内障治療薬に比べ眼圧下降作用が強く<sup>12)</sup>、他の抗緑内障薬への追加投与という形でも眼圧下降が良好である<sup>3)</sup>。さらに、ウノプロストン(レスキュラ®)との比較においても、眼圧下降作用がより強いと報告<sup>4)</sup>されている。また、 $\beta$ 遮断点眼薬にみられるような全身的な副作用が少なく、循環器疾患や呼吸器疾患の既往のある者に対しても安全に使用できることや、1日1回投与が可能になったため高齢者や複数の点眼薬を用いている患者でのコンプライアンスの向上がはかれることなど、数多くの長所を併せ持っている。このため臨床の場で、ラタノプロスト(キサラタン®)点眼液が投与される症例が急速に増加している。その一方で、点眼後数時間持続する結膜充血<sup>5)</sup>、長期点眼後に生じる虹彩色素沈着<sup>5)6)</sup>、白内障術後患者での類嚢胞黄斑浮腫の発生<sup>7)</sup>、ぶどう膜炎の発症やぶどう膜炎患者での炎症の増悪など<sup>8)9)</sup>、眼局所での様々な副作用が報告されている。さらに、上皮型角膜ヘルペスの再発<sup>10)11)</sup>や偽樹枝状の角膜障害を誘発するという報告<sup>12)</sup>もみられる。

ウノプロストン(レスキュラ®)はすでに1994年から緑内障治療薬として使用されているが、時に角膜上皮障害を誘発することがある。特に交感神経 $\beta$ 遮断点眼薬との併用例では、角膜上皮障害がしばしば発生し<sup>13)14)</sup>、時に重篤化しウノプロストン(レスキュラ®)の中止が余儀なくされる症例も存在する。

今回、我々はラタノプロスト(キサラタン®)が単独で角膜上皮に対する障害性を有するか否かを検討することを目的として、ラタノプロスト(キサラタン®)を1か月間継続投与した同一対象で点眼前と1か月後の角膜上皮バリアー機能を比較、評価することによりプロスペクティブに検討した。

## II 対象および方法

### 1. 対象

対象は、正常篤志者10例10眼ならびに京都府立医科大学眼科緑内障外来で加療中の緑内障患者9例9眼とした。病型の内訳は、原発開放隅角緑内障3眼、正常眼圧緑内障2眼、高眼圧症2眼、続発緑内障1眼、混合型緑内障1眼であった。正常篤志者、緑内障患者ともに、事前に投薬および検査についての十分な説明を行い了承を得た。正常群の年齢は19~44歳(平均値 $\pm$ 標準偏差、 $30.0 \pm 7.2$ 歳)、緑内障群では35~85歳( $62.9 \pm 15.9$ 歳)であった。性別は、正常群では男性4例、女性6例であり、緑内障群では男性3例、女性6例であった。両群ともラタノプロスト(キサラタン®)投薬前から著しい角膜上皮障害のあるもの、1年以内に内眼手術の既往のあるもの、糖尿病など潜在的な角膜上皮の異常が存在する可能性のある疾患を有するものは、対象から除外した。緑内障群の1眼のみで、角膜下方に限局する軽度の点状表

層角膜症を生じていた。ラタノプロスト(キサラタン®)投与前に他の緑内障治療薬を投与していたものに対しては、4週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。9眼中緑内障治療薬のウォッシュアウトを行ったものは4例であり、 $\beta$ 遮断点眼薬単独が3眼、 $\beta$ 遮断点眼薬と塩酸ジピペフリン点眼薬の併用が1眼であった。4例の眼圧は、ウォッシュアウト前後で16~22 mmHg(平均18.8 mmHg)から17~24 mmHg(平均20.8 mmHg)へと若干上昇した。正常群および緑内障群で、両眼に点眼を施行したのものについては左眼を測定対象眼とした。

### 2. 方法

ラタノプロスト(キサラタン®)の投与前と1日1回点眼を1か月継続後にアンテリアフルオロメータFL-500®(興和)を用いて角膜上皮バリアー機能を評価した。測定方法は既報<sup>15)</sup>のごとく、まず、角膜中央部の背景蛍光を測定し、その後、0.5%フルオレセインナトリウム溶液(フルオレサイト®)3 $\mu$ lを被検者の結膜嚢に点眼し、10分後に20 mlのBSS plus®で洗眼し、30分後(洗眼20分後)に角膜中央の蛍光強度を測定し、測定値から背景蛍光を差し引いた後、装置に内蔵した検量線を用いてフルオレセイン濃度に換算した。その後、細線灯顕微鏡検査を施行し、角膜上皮障害の有無を観察した。緑内障患者に対しては、Goldmann 圧平眼圧計による眼圧検査も施行した。統計解析にはpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

## III 結果

角膜内へのフルオレセイン取り込み濃度は、正常群ではラタノプロスト(キサラタン®)点眼前 $22.2 \pm 16.0$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)ng/ml、1か月点眼後 $26.4 \pm 15.1$  ng/mlであり、緑内障眼では点眼前 $55.0 \pm 25.0$  ng/ml、点眼1か月後 $57.8 \pm 37.0$  ng/mlであり、両群ともに点眼前後で統計学的に有意な変化はなかった(正常群 $p = 0.32$ 、緑内障群 $p = 0.80$ )。正常群、緑内障群における各症例での点眼前後におけるフルオレセイン取り込み濃度の変化をそれぞれ図1, 2に示す。投薬期間中に結膜の充血や著しい刺激感など点眼に伴う副作用のため、点眼を継続できなかった症例はなかった。また、投薬前に角膜上皮障害を発症していなかった正常眼すべてと緑内障眼8眼で、1か月後に明らかな角膜上皮障害を生じた症例はなかった。一方、投薬前に軽度の点状表層角膜症があった緑内障1眼のみで、1か月後に若干増悪した。明らかな虹彩の色素沈着、睫毛の延長、眼瞼の多毛化、ぶどう膜炎などは生じなかった。緑内障眼の眼圧は点眼前 $19.0 \pm 3.2$  mmHg、点眼後 $14.9 \pm 2.8$  mmHgであり、点眼後に有意に下降していた( $p < 0.001$ )。

## IV 考 按

ラタノプロスト(キサラタン®)と同属のPGF<sub>2 $\alpha$</sub> 製剤

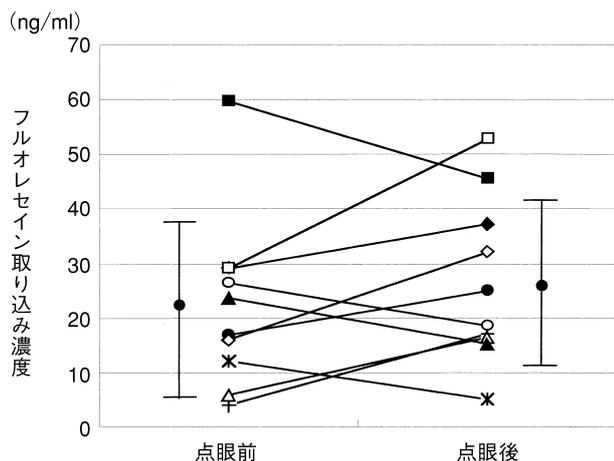


図 1 正常眼におけるラタノプロスト(キサラタン®)の点眼前, 点眼 1 か月後の角膜内フルオレセイン取り込み濃度の比較。

点眼前  $22.2 \pm 16.0$  (平均値  $\pm$  標準偏差) ng/ml, 点眼 1 か月後  $26.4 \pm 15.1$  ng/ml であり, 点眼前後で有意な変化はなかった ( $p=0.32$ )

であるウノプロストン(レスキュラ®)は, ぶどう膜強膜流出の増加というこれまでにない眼圧下降作用機序を持ち, 1994 年に発売された後, 多数の症例に対し投与された。しかし, 臨床試験時に問題とされなかった角膜上皮障害が, ウノプロストン(レスキュラ®)を継続して点眼することによりしばしば発症し, 特に  $\beta$  遮断薬点眼との併用投与例において, 角膜上皮障害が生じやすく, しかも重篤になりやすいことが明らかになった<sup>13)14)</sup>。このため, ウノプロストン(レスキュラ®)による角膜上皮障害の発症機序については, これまで多数の研究がなされてきた。小室ら<sup>16)17)</sup>はフルオロフォトメトリー法を用いてウノプロストン(レスキュラ®)の角膜上皮バリアー機能への影響を検討しており, ウノプロストン(レスキュラ®)単独点眼においては点眼 3 か月後の時点でも点眼前と比較し角膜上皮バリアー機能に変化はなく, ウノプロストン(レスキュラ®)と  $\beta$  遮断点眼薬との併用については, ウノプロストン(レスキュラ®)単独点眼例や対照眼と比べ, 併用例で有意にバリアー機能が低下していたと報告している。また, 俊野ら<sup>18)</sup>は培養角膜上皮に対するウノプロストン(レスキュラ®)の影響を検討し, 角膜上皮細胞の分裂増殖能を抑制したと報告している。 $\beta$  遮断点眼薬自体の眼表面への影響に関しては, 角膜上皮バリアー機能の低下<sup>19)</sup>, 角膜知覚の低下<sup>20)</sup>, 涙液産生量の低下<sup>21)</sup>など多数の報告がある。これらの研究から,  $\beta$  遮断点眼薬との併用例で角膜上皮障害の発症がより多く, しかも重篤化しやすい理由は,  $\beta$  遮断点眼薬により角膜上皮バリアー機能が障害されたためウノプロストン(レスキュラ®)が角膜上皮のより深層まで到達し, 基底細胞に対して細胞毒性を発揮するためであろうと考えられている<sup>18)</sup>。

ラタノプロスト(キサラタン®)はウノプロストンと同じ  $\text{PGF}_2\alpha$  製剤であるため, ウノプロストン(レスキュ

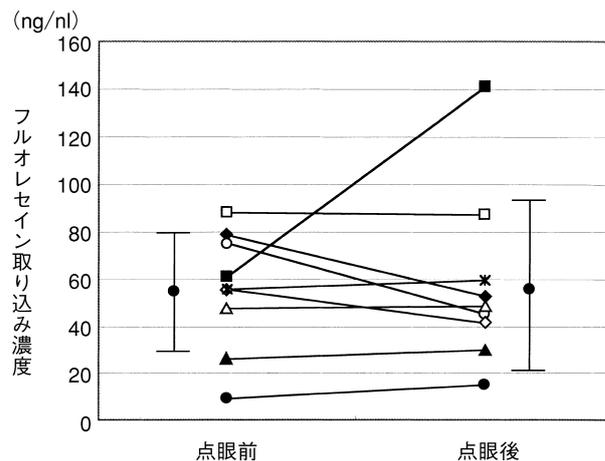


図 2 緑内障におけるラタノプロスト(キサラタン®)の点眼前, 点眼 1 か月後の角膜内フルオレセイン取り込み濃度の比較。

点眼前  $55.0 \pm 25.0$  ng/ml, 点眼 1 か月後  $57.8 \pm 37.0$  ng/ml であり, 点眼前後で有意な変化はなかった ( $p=0.80$ )

ラ®)と同様の眼圧下降機序を持ち, さらにウノプロストン(レスキュラ®)よりも眼圧下降作用が強いことや<sup>4)</sup>, 点眼回数を減少できることなどウノプロストン(レスキュラ®)より優れた点を有しているため, 1999 年 5 月に発売された後, 急速に投与例が増加している。したがって, ラタノプロスト(キサラタン®)がウノプロストン(レスキュラ®)と同様に角膜上皮に対して障害性を有するかどうかは, 早急に検討すべき課題であると考えられる。現在までのところ, ラタノプロスト(キサラタン®)による角膜上皮障害の報告は比較的少ない。Sudesh ら<sup>12)</sup>はラタノプロスト(キサラタン®)点眼後に生じた偽樹枝状角膜病変の 4 例を報告している。また, 小室ら<sup>22)</sup>はラタノプロスト(キサラタン®)点眼によって生じた角膜上皮障害の 2 例を報告しており, いずれの報告においてもラタノプロスト(キサラタン®)投薬中止により角膜病変は治癒したと報告されている。しかし, これらの報告の全例において,  $\beta$  遮断点眼薬が併用投与されている。我々の調べた限りでは, これまでのところラタノプロスト(キサラタン®)単独点眼で生じた重篤な角膜上皮障害の報告は見当たらず, 本邦におけるラタノプロスト(キサラタン®)点眼液の臨床試験時においても, 角膜上皮障害は 2%で生じたにすぎず重篤なものはない。これらの報告から考える限りでは, ラタノプロスト(キサラタン®)もウノプロストン(レスキュラ®)と同様に単独点眼での角膜上皮障害作用は軽度で,  $\beta$  遮断点眼薬との併用においてより角膜上皮への障害作用が強くなるようである。しかし, ラタノプロスト(キサラタン®)の角膜上皮に対する影響についての詳しい検討は現在まで行われていない。

そこで今回, 我々はラタノプロスト(キサラタン®)単

独投与による角膜上皮への影響を調べるため、フルオロフォトメトリー法を用いたラタノプロスト(キサラタン®)点眼前と1か月継続点眼後の角膜上皮バリアー機能の変化を検討した。フルオロフォトメトリー法を用いた角膜上皮バリアー機能検査は、細隙灯顕微鏡による観察ではみられないようなレベルの上皮障害の検討に有用であると考えられている<sup>23)</sup>。結果的に正常群、緑内障群ともに点眼前後で角膜上皮バリアー機能には、有意な変化はなかった。また、今回の対象のうち、点眼前に角膜上皮障害を発症していなかった正常眼10例ならびに緑内障眼8例では、点眼後も細隙灯顕微鏡検査において角膜上皮に異常所見は生じなかった。一方、点眼前から軽度の点状表層角膜炎を有していた1眼では、角膜上皮障害が若干増悪し、フルオレセイン取り込み濃度も60.7~140.9 ng/mlと増加しており、角膜上皮バリアー機能が悪化していた。なお、今回の結果の中で、正常群と緑内障群で角膜内へのフルオレセインの取り込みに有意な差があったが、この理由の一つとしては正常群の平均年齢が30.0歳に対し、緑内障群では62.9歳という2群間の年齢差が考えられた。横井ら<sup>23)</sup>は様々な年代の正常者に対して、今回と同様の方法により角膜上皮バリアー機能を評価しているが、高齢になるほど角膜内へのフルオレセインの取り込みは増加すると報告している。また、以前に点眼していた抗緑内障点眼薬の影響が、ウォッシュアウト後も残存していた可能性も考えられる。いずれにしても今回は同一例における点眼前後の比較であるため、両群間のフルオレセイン取り込み濃度の差が、結果の解釈に影響を与えることはないものと考えられる。

今回の結果から、ラタノプロスト(キサラタン®)は少なくとも角膜上皮に異常を有さない症例に対して単独で点眼する限りにおいては、角膜上皮に対する障害性は低いのではないかと考えられた。ただし、点眼前にすでに何らかの角膜上皮障害を有する例や、 $\beta$ 遮断薬など角膜上皮障害性のある点眼薬を併用している例、糖尿病やドライアイなど潜在的に角膜上皮機能障害を有する可能性のある例に対しては、ラタノプロスト(キサラタン®)点眼による角膜上皮障害の発症や悪化に十分留意する必要があると考えられた。今回は観察期間が1か月と比較的短期間であるが、実際の緑内障治療では投与期間がより長期間にわたることが予想されるため、今後さらに長期間の検討も必要と考えられる。また、 $\beta$ 遮断薬点眼との併用投与例におけるラタノプロスト(キサラタン®)点眼液の角膜上皮バリアー機能への影響も興味深いところであり、現在検討中である。

## 文 献

- 1) Alm A, Widengard I : Latanoprost : Experience of 2-year treatment in Scandinavia. *Acta Ophthalmol Scand* 78 : 71-6, 2000.
- 2) Camras CB, Wax MB, Ritch R, Weinreb R, Robin AL, Higginbotham EJ, et al : Latanoprost treatment for glaucoma : Effects of treating for 1 year and of switching from timolol. United States Latanoprost Study Group. *Am J Ophthalmol* 126 : 390-9, 1998.
- 3) Susanna R Jr, Nicoletta MT, Oga E : Additive effect of latanoprost to the combination of timolol and dorzolamide. *J Glaucoma* 9 : 183-6, 2000.
- 4) Eisenberg DL, Camras CB : A preliminary risk-benefit assessment of latanoprost and unoprostone in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drug Saf* 20 : 505-14, 1999.
- 5) Suzuki M, Mishima HK, Masuda K, Araie M, Kitazawa Y, Azuma I : Efficacy and safety of latanoprost eye drops for glaucoma treatment : A 1-year study in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 33-8, 2000.
- 6) E Watson PG : Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 105 : 82-7, 1998.
- 7) Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S : Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 117 : 34-40, 1999.
- 8) Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, Bullcock J, Feldman R, Kulkarni P, et al : Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 126 : 37-41, 1998.
- 9) Smith SL, Pruitt CA, Sine CS, Hudgins AC, Stewart WC : Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 77 : 668-72, 1999.
- 10) Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ : Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 127 : 602-4, 1999.
- 11) Kaufman HE, Varnell ED, Thompson HW : Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 127 : 531-6, 1999.
- 12) K Sudesh S, Cohen EJ, Rapuano CJ, Wilson RP : Corneal toxicity associated with latanoprost. *Arch Ophthalmol* 117 : 539-40, 1999.
- 13) 坂田信義, 田川義継, 松田 彰, 渡辺一順, 井尾晃子 : 抗緑内障点眼薬による角膜上皮障害の5症例. *眼紀* 48 : 757-76, 1997.
- 14) 阪本吉広, 岩崎直樹, 前田直之, 渡辺 仁, 切通 彰, 井上幸次, 他 : プロスタグランジン F<sub>2α</sub>点眼薬による角膜上皮障害. *臨眼* 49 : 1845-1848, 1995.
- 15) 横井則彦, 木下 茂, 秋山光一 : 新しい前眼部用フルオロフォトメーターを用いた角膜上皮バリアー機能の測定. *日眼会誌* 98 : 641-647, 1994.
- 16) 小室 青, 横井則彦, 松本康宏, 木下 茂 : イソプロピルウノプロストン点眼の角膜上皮バリアー機能

- に及ぼす影響. あたらしい眼科 13 : 442—444, 1996.
- 17) 小室 青, 横井則彦, 松本康宏, 木下 茂 : PGF<sub>2α</sub> 点眼の角膜上皮バリアー機能に及ぼす影響. 臨眼 50 : 1109—1111, 1996.
- 18) 俊野敦子, 岡本茂樹, 島村一郎, 宮本二美, 原 祐子, 児玉俊夫, 他 : プロスタグランジン F<sub>2α</sub> イソプロピルウノプロストン点眼薬による角膜上皮障害の発症メカニズム. 日眼会誌 102 : 101—105, 1998.
- 19) 新谷明子, 横井則彦, 松本康宏, 石橋 健, 木下 茂 : β 遮断薬点眼の角膜上皮バリアー機能に対する影響. 臨眼 49 : 395—397, 1995.
- 20) Weissman SS, Asbell PA : Effects of topical timolol(0.5%) and betaxolol(0.5%) on corneal sensitivity. Br J Ophthalmol 74 : 409—412, 1990.
- 21) Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM : Ocular surface alteration after long-term treatment with antiglaucomatous drug. Ophthalmology 99 : 1082—88, 1992.
- 22) 小室 青, 横井則彦, 木下 茂 : プロスタグランジン F<sub>2α</sub> 誘導体点眼による角膜上皮障害. 日眼会誌 104 : 737—739, 2000.
- 23) Yokoi N, Kinoshita S : Clinical evaluation of corneal epithelial barrier function with the slit-lamp fluorophotometer. Cornea 14 : 485—9, 1995.
-