

トラニラスト点眼薬濃度と後発白内障抑制

宮沢優美子, 岩城 陽一, 矢高 真人, 戸張 幾生

東邦大学医学部第二眼科学教室

要 約

目 的：家兎に水晶体超音波乳化吸引術(PEA)および眼内レンズ(IOL)嚢内固定術を施行し、術後合併症である後発白内障に対して、トラニラストの各点眼薬濃度の抑制効果を検討した。

方 法：定量解析には、前眼部画像解析装置 EAS-1000 (Nidek 社製)を用い、経時的に後囊混濁の濃度を測定し評価した。

結 果：トラニラスト点眼薬は、術後 1 週以降で後囊混濁の濃度を抑制した($p < 0.05$)が、0.5, 1.0, 2.0%

の点眼薬間で有意な差はなかった。

結 論：トラニラスト点眼薬は、家兎眼における P-EA+IOL 嚢内固定術後の後囊混濁を抑制したが、その抑制濃度は現在市販されている 0.5% で十分ではないかと考えられた。(日眼会誌 105 : 442-446, 2001)

キーワード：後発白内障, トラニラスト, トラニラスト点眼薬, 家兎

Effect of Different Concentrations of Tranilast on Posterior Capsule Opacification

Yumiko Miyazawa, Yoichi Iwaki, Makoto Yataka and Ikuo Tobari

Second Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine

Abstract

Purpose : To evaluate the effect of different concentrations (0.5, 1.0, 2.0%) of tranilast eyedrops in preventing fibrous posterior capsule opacification (PCO) in rabbits.

Methods : Experimental phacoemulsification procedures and in-the-bag placement of intraocular lens (IOL) implant were performed. An anterior eye segment analysis system (EAS-1000, Nidek Co, Ltd) was used to evaluate the degree of PCO during 5 weeks after surgery.

Results : The development of PCO was significantly suppressed in the eyes treated with tranilast eyedrops from 1 week after surgery. The mean PCO density after treatment with 0.5% tranilast was 59.1 ± 9.3 (mean deviation \pm standard error) and 57.1 ± 8.2 , while for 1.0% tranilast it was 40.1 ± 6.8

and 46.6 ± 8.4 , and for 2.0% tranilast it was 38.5 ± 6.0 and 37.5 ± 5.6 (computer compatible tape, CCT) at 1 week and 5 weeks, respectively. In the control group, the mean PCO density was 89.3 ± 10.4 and 137.4 ± 32.8 at 1 week and 5 weeks, respectively ($p < 0.05$). However, no significant statistical difference was observed in any of the findings for the 3 different tranilast concentrations.

Conclusion : These results suggest that the 0.5% tranilast eyedrops, which are already available on the market, are sufficiently effective for inhibiting PCO. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 442-446, 2001)

Key words : Posterior capsule opacification, Tranilast, Tranilast eyedrops, Rabbits

I 緒 言

後発白内障は白内障手術後に高頻度にみられる合併症で、臨床的に視力低下、ハロー、グレア発生の原因となり、病理組織学的に水晶体上皮細胞の増殖とそれが変性したもの(Elschnig 真珠)およびコラーゲン合成によるとされている¹⁾。

一方、トラニラストは抗アレルギー薬であるが、アレルギー疾患のみならず、ケロイドや肥厚性瘢痕由来の線維芽細胞の増殖、コラーゲン合成を抑制し²⁾、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推定されている。

我々はトラニラストが家兎³⁾およびヒト⁴⁾水晶体超音波乳化吸引術後の後発白内障を抑制することを報告して

別刷請求先：153-8515 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 宮沢優美子
(平成 12 年 8 月 23 日受付, 平成 13 年 2 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to : Yumiko Miyazawa, M. D. Second Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine, 2-17-6 Ohhashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

(Received August 23, 2000 and accepted in revised form February 14, 2001)



図 1 EAS-1000 による後発白内障の定量。

スリット像モードで撮影し、axial densitometry で解析している。4×が、瞳孔中心部の後嚢部分を示している。

きたが、今回、家兎眼に水晶体超音波乳化吸引術(PE-A)および眼内レンズ(IOL)嚢内固定術を施行し、トラニラスト点眼薬の各濃度の後発白内障(線維性混濁)に対する抑制効果を比較、検討したので報告する。

II 実験方法

1. 材料および試薬

実験には白色家兎(日本白色種、雄、月齢9か月、体重約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。被験試薬はトラニラスト点眼薬(0.5, 1.0, 2.0%)、トラニラスト点眼薬基剤溶液を使用した。

2. PEA および IOL 嚢内固定術

家兎24匹48眼にPEA+IOL嚢内固定術を施行した。家兎に塩酸ケタミン(ケタラル®)33 mg/kg とキシラジン塩酸塩(セラクター®)7 mg/kg の筋肉注射により全身麻酔をした後、過去の報告³⁾と同様に手術を行った。まず、角膜切開し、同部からスプリング剪刀で前嚢切開を行い、水晶体を超音波乳化吸引した。前嚢切除の大きさは直径約5 mm程度とした。IOLを嚢内固定し、10-0 ナイロン糸連続縫合で創閉鎖した。術直後オフロキサシン(タリビット®)眼軟膏を点入した。IOLは、光学部は直径5.5 mmで、材質はポリメチルメタクリレート、光学部のデザインはBiconvexタイプのレンズ(745 A, ファルマシア・アップジョン社製)を使用した。

3. 点眼スケジュール

白色家兎24匹48眼中、6匹12眼を1群とし、トラニラスト基剤群(対照)、トラニラスト点眼群(0.5, 1.0, 2.0%)の計4群に分け、投与期間は5週間とした。術当日18時から、マイクロピペットを用いて、1回50 μl ずつ1日4回(9, 12, 15, 18時)連日点眼を行った。

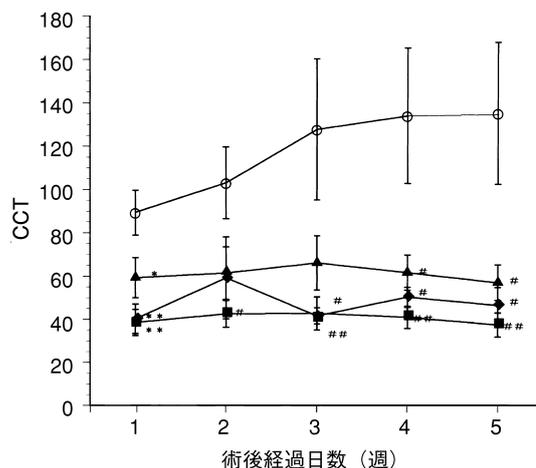


図 2 トラニラスト点眼薬の後発白内障に対する効果。トラニラスト点眼薬は術後1週以降で後嚢混濁の濃度を抑制したが、トラニラスト点眼群の各濃度間での有意差はない。

○：基剤，▲：トラニラスト点眼薬 0.5%，◆：1.0%，■：2.0%，CCT：computer compatible tape

*：p<0.05，**：p<0.01 vs 基剤；Dunnett's 多重比較検定，#：p<0.05，##：p<0.01 vs 基剤；ノンパラメトリック Dunnett's 多重比較検定

4. 効果の判定

術後1週毎に前眼部画像解析装置 EAS-1000(NIDEK 社製)を用いてスリット像を撮影し、混濁濃度を測定した。混濁濃度は、それぞれの部位における画像写真の色の濃淡を255段階の色調に分け計測され、散乱光強度のデジタル値、単位 computer compatible tape(CCT)で表される。定量方法の実際は、吉田ら⁵⁾の報告に準じ、スリット像解析モードで水平方向と垂直方向の2方向撮影し、撮影条件はスリット長10 mm、スリット幅0.08 mm、フラッシュレベル150 Wsとした。視軸に相当する瞳孔中心部とその1, 2 mm周辺部で測定した。角膜前面に沿った3点を自動検出(角膜前面形状)し、角膜前面曲率中心を通る垂線を瞳孔中心部とした。1眼当たり、各断面5点ずつの合計10点の平均値を測定値とし、IOLが完全嚢内固定眼を対象とした。実際の測定像を図1に示す。

今回の実験では、投薬、撮影、判定・データ処理を分業とし、それぞれ独立した者が行った。

5. 統計学的解析

後発白内障の抑制効果について、各群の測定値は平均値±標準誤差で示した。有意差検定にはDunnett'sの多重比較検定を用いたが、データが等分散でない場合には数値を対数変換後に検定を行い、変換によっても等分散性がない場合には、ノンパラメトリック Dunnett'sを用いて検定した。

III 結果

後発白内障に対する各トラニラスト点眼薬の抑制効果

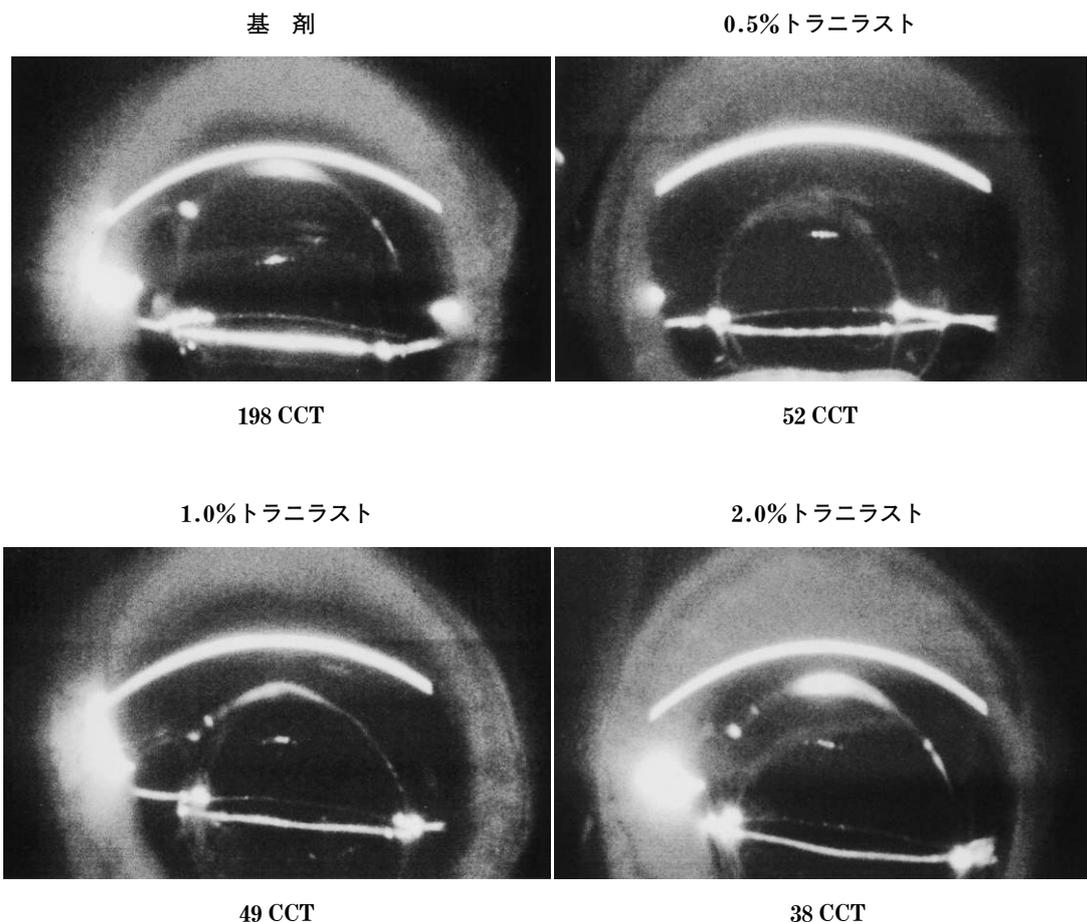


図3 トラニラスト点眼薬点眼例。

トラニラスト点眼薬(0.5, 1.0, 2.0%)点眼例は基剤(対照)点眼例に比べ後囊混濁が少ない。
対照：198 CCT，トラニラスト点眼薬 0.5%：52，1.0%：49，2.0%：38 CCT。

の結果を図2に示す。対照とした基剤群は術後経時的に後囊混濁濃度が増強した(術後1週 89.3 ± 10.4 ，術後5週 137.4 ± 32.8 CCT)。トラニラスト点眼群は術後1～5週にかけていずれの濃度でも後囊混濁を抑制した(術後1週 0.5%： 59.1 ± 9.3 ，1.0%： 40.1 ± 6.8 ，2.0%： 38.5 ± 6.0 CCT，術後5週 0.5%： 57.1 ± 8.2 ，1.0%： 46.6 ± 8.4 ，2.0%： 37.5 ± 5.6 CCT) ($p < 0.05$)が，0.5，1.0，2.0%の各点眼薬濃度間の検定では有意差はなかった。各群代表例の術後5週目における撮影像と平均測定値を図3に示す。対照(198 CCT)に比べ，後囊混濁は軽微(0.5%：52，1.0%：49，2.0%：38 CCT)である。

IV 考 按

白内障手術の手術手技は確立し，安全かつ確実に進めるようになってきたが，現在，なお残る問題として術後合併症があり，その主なものに後発白内障と術後炎症がある。後発白内障は病理組織学的に水晶体上皮細胞の増殖とそれが変性したもの(Elschnig 真珠)とコラーゲン合成による¹⁾とされ，その成因には線維芽細胞を介した transforming growth factor- β (TGF- β)，basic fibroblast growth factor(bFGF)などのサイトカインの関与

が推定されている。この術後合併症を抑えることができれば，囊の形や透明度を保つことで，次世代の眼内レンズ(IOL)，つまり，調節可能な人工水晶体の発展につながる⁶⁾。

一方，トラニラストは抗アレルギー薬で，その作用機序は肥満細胞などの炎症細胞からの化学伝達物質遊離ならびに血管透過性亢進などの抑制作用⁷⁾とされ，臨床的に内服，点眼薬として市販されている。そして，トラニラストはアレルギー性疾患以外にケロイドや肥厚性癬痕由来の線維芽細胞の増殖，コラーゲン合成を抑制し²⁾⁸⁾，その機序は線維芽細胞からの TGF- β_1 をはじめとするサイトカイン産生，遊離抑制作用⁹⁾，炎症細胞からの化学伝達物質遊離抑制作用¹⁰⁾とされ，その治療や予防に臨床応用されている。また最近，眼科領域では，エキシマレーザー照射後の角膜上皮下混濁^{11)~13)}，緑内障術後の濾過胞維持¹⁴⁾，翼状片術後の再発抑制¹⁵⁾などが報告されている。

これまでに，我々はトラニラストが家兎³⁾およびヒト PEA+IOL 囊内固定術後の後発白内障を *in vivo* で抑制する⁴⁾ことを報告した。そして，その抑制作用の機序を *in vitro* で培養家兎由来水晶体上皮細胞(lens epithelial

cell, LEC) を使用して検討を行った結果, トラニラストは LEC の bFGF による遊走を $0.1 \mu\text{M}$ から, epidermal growth factor (EGF) による遊走を $1 \mu\text{M}$ から有意に抑制し, また, LEC の TGF- β_2 , bFGF によるコラーゲン合成を $1 \mu\text{M}$ から有意に抑制した¹⁶⁾. トラニラストによる LEC の増殖抑制濃度は約 $150 \mu\text{M}$ (小嶋ら, 第 102 回日本眼科学会, 1998 年), $1,000 \mu\text{M}$ (鈴木ら, 第 38 回日本白内障学会抄録, 1999 年) と報告されているが, 家兎 IOL 挿入眼における前房水中のトラニラスト点眼薬濃度は, $0.5\% : 1.4 \mu\text{M}$, $1.0\% : 3.3 \mu\text{M}$, $2.0\% : 5.1 \mu\text{M}$ であること¹⁶⁾ から, トラニラストの後発白内障抑制機序は, LEC の増殖抑制というよりは, むしろ TGF- β_2 , bFGF, EGF などのサイトカインを介した LEC の遊走, コラーゲン合成抑制が重要であると考えられた.

そこで今回, トラニラスト点眼薬の濃度を変えて, 後発白内障に対する抑制効果を比較, 検討することを目的とした. そして, 前回の報告³⁾ に比べ, 改良した点が 2 点ある. その 1 点は後囊混濁の評価法であり, もう 1 点は実験動物モデルの月齢である. まず, 前回の報告³⁾ では, 後囊混濁の評価法として, 細隙灯顕微鏡を用いて混濁の面積と大きさをスコア化する方法を行ったが, 今回の実験は客観性, 再現性を高めるため, EAS-1000 による画像写真から定量化する方法を採用した. EAS-1000 は, Scheimpflug の原理を利用した装置で, 撮影条件を設定して得られた画像は, コンピュータに転送され, 付属の解析ソフトによって, 水晶体や IOL などの情報を数値で算出することができる. そして, この測定値は, 撮影条件, 解析条件を前もって設定し, 統一をしておけば高い再現性が得られる¹⁷⁾¹⁸⁾. EAS-1000 では, スリット像解析モードと徹照像モードを選択することができるが, 現時点のソフトウェアでは, 徹照像モードを使用すると, 後囊混濁以外の角膜混濁や IOL などの他の要素を混濁としてとらえてしまうため, 後囊のみの評価はできない. とりわけ, 家兎の場合は, 全身麻酔下に開眼器を使用して撮影するため, 涙液層のばらつきが大変大きな陰影となってしまうこと, 角膜, 前房, 前囊, IOL などからの混濁の濃淡が大きな強い影響となるため, 徹照像モードの結果は一定とならず, 再現性のない結果となるから, 不採用とした. そこで, スリット像解析モードを選択し, 画像写真の濃淡を 255 段階の色調に分け計測する方式を選んだ. スリット像撮影での問題点に, 瞬膜の妨害が挙げられるが, 水平, 垂直の 2 方向撮影のうち, 右眼は瞬膜のある 0° 方向を選択せずに, 90° , 180° 方向で撮影し, 左眼も同様に 0° , 90° 方向の撮影をすることによって, この問題を解決できた. そして, 全対象で 1 眼当たり合計 10 点の平均値を測定することで, より改善した評価をすることができた. また, 今回は, 投薬, 撮影, 解析・データ処理を分業で行った. 投薬者以

外はすべて投薬内容を知らされていない者が撮影, 解析することで, 得られた結果の信頼度をより高めることができた.

次に, 実験動物モデルであるが, 今回使用した実験動物モデルは, 9 か月齢, 5 kg の白色家兎で, 前回の報告³⁾ よりも月齢を上げて使用した. その理由は, 幼若モデルに比較し水晶体に核形成がみられるようになるため, ヒトにおける白内障の状態に近づくこと, 術中, 術後のフィブリン反応などの炎症反応が極端に軽減されるため, 術後の後囊混濁を主とした観察ができるようになること, の 2 点による. 前回の実験³⁾ では, 術後 1 週目は炎症が強すぎて, 角膜, 前房が白濁し, 後囊が全くみえない例が数例あったが, 今回は, 術後 1 週目から全例で評価ができた. 術後の炎症をみるためには, 幼若モデルを, 後発白内障をみるためには, 高齢モデルを使用するのがよいと思われた. また, 家兎の場合, 病理組織学的に白内障手術後 1 か月に存在していた, 前囊に覆われていない後囊面上の白血球, リンパ球などの炎症細胞, 水晶体上皮細胞, フィブリンなどが手術後 2 か月になると多くの場合みられなくなること¹⁹⁾, つまり, 後発白内障が自然に消退してしまうことがあるため, 術後の経過観察期間を 5 週間とし, 対象は線維性混濁とした. また, 片眼ずつ異なる薬剤を使用せずに, 両眼に同じ濃度の点眼薬を使用して, 薬剤の全身移行の影響を防いだ.

今回の結果から, 0.5% トラニラスト点眼薬は, 術後 1, 4, 5 週で, また, 1.0% トラニラスト点眼薬は, 術後 1, 3, 4, 5 週で, 2.0% トラニラスト点眼薬は全期間で後囊混濁を有意に抑制した ($p < 0.05$). 今回, *in vivo* において, トラニラストは PEA+IOL 囊内固定術後の後囊混濁を抑制することが再確認された. これは, 眼に対する手術操作や種々の炎症で, blood-ocular barrier が正常に機能せず, 透過性が亢進²⁰⁾²¹⁾ し, その結果, 薬物の眼内移行が増加する^{21)~23)} ことが報告されていること, また, 家兎 IOL 挿入眼における前房水中のトラニラスト点眼薬濃度は, $0.5\% : 1.4 \mu\text{M}$, $1.0\% : 3.3 \mu\text{M}$, $2.0\% : 5.1 \mu\text{M}$ であること¹⁶⁾ から, トラニラストが濃度依存的に眼内移行したと考えられた.

トラニラストの後発白内障抑制作用の重要な機序は, LEC のサイトカイン (bFGF, EGF, TGF- β) を介した遊走, コラーゲン合成を抑制することから, 濃度を高濃度にするすることで, より強い抑制効果が得られる可能性が考えられたが, トラニラスト点眼薬の後囊混濁抑制は, 0.5 , 1.0 , 2.0% 点眼薬間の比較では, 有意な差はなかった. また, 現在, 臨床応用されている 0.5% を最小有効濃度と設定したが, 逆に濃度を低濃度にして, 有効限界濃度を求めることも重要であり, 今後検討していく必要があると思われた. 今回は, 濃度差による PEA+IOL 囊内固定術後の炎症細胞の浸潤および化学伝達物質作用の変化や, 水晶体上皮細胞からの bFGF, TGF- β など

のサイトカイン産生・遊離抑制作用についての変化は検討していないが、トラニラスト濃度を上げて後も後囊混濁抑制効果に差がなかったことから、トラニラスト点眼薬の後囊混濁抑制は、現在臨床応用されている0.5%の濃度でも十分ではないかと考えられた。

文 献

- 1) 三宅謙作：後発白内障(囊混濁). 三宅謙作(編)：眼科Mook 47 眼内レンズ. 金原出版, 東京, 199—209, 1992.
- 2) 須澤東夫, 菊池伸次, 市川 潔, 荒井伸彦, 田澤滋樹, 土屋興巨, 他：アレルギー性疾患治療薬 Tranilast のケロイド組織に対する作用. 日薬理誌 99 : 231—239, 1992.
- 3) 宮沢優美子, 岡本 進, 酒井達朗, 岩城陽一：後発白内障に対するトラニラスト点眼薬の抑制効果. あたらしい眼科 14 : 1703—1707, 1997.
- 4) Tobari I, Iwaki Y, Miyake K : Effect of tranilast eyedrops in preventing posterior capsule opacification : Preliminary report. J Cataract Refract Surg 25 : 1394—1399, 1999.
- 5) 吉田紳一郎, 林 振民, 藤掛福美, 筑田 真, 小原喜隆：後発白内障の定量的評価法. 臨眼 51 : 1095—1098, 1997.
- 6) 星 兵仁, 深堂修一, 矢部伸幸：薬剤による水晶体上皮増殖の抑制. あたらしい眼科 10 : 1671—1677, 1993.
- 7) 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.
- 8) Suzawa H, Kikuchi S, Arai N, Koda A : The mechanism involved in inhibitory action of tranilast on collagen biosynthesis of keroid fibroblasts. Jpn J Pharmacol 60 : 91—96, 1992.
- 9) 菊池伸次, 市川 潔, 須澤東夫, 浜野修一郎, 宮田廣志：Tranilast および他の抗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.
- 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) 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.
- 12) 酒井達朗, 岡本 進, 岩城陽一：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下混濁に対する抑制効果. 日眼会誌 101 : 783—787, 1997.
- 13) Okamoto S, Sakai T, Iwaki Y, Tobari I, Hamano S : Effect of tranilast on cultured rabbit corneal keratocytes and corneal haze after photorefractive keratectomy. Jpn J Ophthalmol 43 : 355—362, 1999.
- 14) 千原悦夫, 落合春幸, 董 瑾：緑内障濾過胞に対する TGF β_1 阻害剤トラニラストの効果. 眼紀 50 : 260—266, 1999.
- 15) 田邊麻由子, 岩下憲四郎, 弓削堅志：トラニラスト点眼薬の翼状片術後の再発抑制効果. 眼科手術 12 : 547—549, 1999.
- 16) 岩城陽一：薬物による後発白内障予防. 眼科 42 : 1783—1789, 2000.
- 17) 大西健夫, 姜 和哲, 谷口重雄：後囊混濁定量における EAS 1000 の諸設定. 眼紀 50 : 398—402, 1999.
- 18) Sakamoto Y, Sasaki K : Accuracy of Biometrical Data Obtained from the NIDEK EAS-1000. Ophthalmic Res 26 : 26—32, 1994.
- 19) 綾木雅彦, 邱 信男：眼内レンズ挿入家兎眼にみられる後発白内障の病理組織的研究. 日眼会誌 94 : 553—565, 1990.
- 20) Cunha-Vaz J : The blood-ocular barriers. Surv Ophthalmol 23 : 279—296, 1979.
- 21) Havener WH : Ocular Pharmacology. 4 th ed, CV Mosby, St Louis, 1978.
- 22) Salminen L : Effect of paracentesis on ocular cloxacillin concentration. Acta Ophthalmol 56 : 20—26, 1978.
- 23) Salminen L, Jaervinen H, Toivanen P : Distribution of tritiated benzylpenicillin in the rabbit eye. Acta Ophthalmol 47 : 115—121, 1969.