

正常眼圧緑内障におけるラタノプロストの眼圧日内変動に及ぼす効果

中元 兼二, 安田 典子, 南野 麻美, 紀平 弥生, 村井 恵子, 福田 匠

東京警察病院眼科

要 約

目 的：正常眼圧緑内障(NTG)にラタノプロストを点眼し、眼圧日内変動および血圧、脈拍に及ぼす効果について検討する。

対象と方法：NTG 23 例 23 眼を対象に、4 週間以上の休薬期間後、眼圧日内変動を測定した。次に、8 週間以上ラタノプロスト単独治療後、再度眼圧日内変動を測定した。眼圧は Goldmann 圧平眼圧計で、治療前後とも 10、13、16、19、22、1、3、7、10 時に測定し、各時刻の眼圧、1 日平均眼圧、最高眼圧、最低眼圧、眼圧変動幅を治療前後で比較した。血圧、脈拍数も治療前後で測定し比較した。

結 果：眼圧はすべての時刻で有意に下降した。1 日平均眼圧、最高眼圧、最低眼圧、眼圧変動幅も治療後有意に下降した。血圧、脈拍数はいずれも治療前後で差はなかった。

結 論：ラタノプロストは NTG に対し終日有意に眼圧を下降させ、血圧、脈拍へ影響がないことから、NTG の治療に有用な薬剤である。(日眼会誌 107 : 530—534, 2003)

キーワード：ラタノプロスト、正常眼圧緑内障、眼圧日内変動、血圧、脈拍

Effect of Latanoprost on Diurnal Variations of Intraocular Pressure in Normal-tension Glaucoma

Kenji Nakamoto, Noriko Yasuda, Mami Nanno, Yayoi Kinohira

Keiko Murai and Takumi Fukuda

Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Police Hospital

Abstract

Objectives : To study the effect of instillation of latanoprost on the diurnal variation in the intraocular pressure(IOP), blood pressure, and pulse rate in patients with normal-tension glaucoma(NTG).

Subjects and Methods : The diurnal variation in the IOP was determined in 23 eyes in 23 NTG patients after a washout period of 4 weeks or longer. The diurnal variation in IOP was then re-measured after latanoprost monotherapy of 8 weeks or longer. The IOP was measured by the Goldmann applanation tonometer at 10 : 00, 13 : 00, 16 : 00, 19 : 00, 22 : 00, 01 : 00, 03 : 00, 07 : 00, and 10 : 00 before and after treatment, and the IOP at each time point, mean diurnal IOP, maximum IOP, minimum IOP, and range of variation in IOP were compared before and after treatment. The blood pressure and pulse rate before and after treatment

were also measured and compared.

Results : The IOP decreased significantly at all time points. The treatment caused significant decreases in the mean diurnal IOP, maximum IOP, minimum IOP, and range of variation in IOP. There were no differences in the blood pressure and pulse rate before and after treatment.

Conclusions : Latanoprost significantly decreases the IOP throughout the day in NTG patients, and has no effects on the blood pressure and pulse rate. It is therefore useful in the treatment of NTG.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 530—534, 2003)

Key words : Latanoprost, Normal-tension glaucoma, Diurnal variation in IOP, Blood pressure, Pulse rate

別刷請求先 : 102-0071 東京都千代田区富士見 2-10-41 東京警察病院眼科 中元 兼二
(平成 14 年 11 月 26 日受付, 平成 15 年 3 月 4 日改訂受理)

Reprint requests to : Kenji Nakamoto, M. D. Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Police Hospital.
2-10-41 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0071, Japan

(Received November 26, 2002 and accepted in revised form March 4, 2003)

I 緒 言

正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma, NTG)の病態は未だ不明な点が多いが、眼圧が視野障害進行因子の一つで、眼圧下降治療が視野障害の進行抑制に有効であることは既に知られている^{1)~5)}。

ラタノプロストは海外では NTG においても強力な眼圧下降作用を有することが報告^{6)~10)}されており、また、健常眼、高眼圧症および原発開放隅角緑内障を対象にした眼圧日内変動での検討では 24 時間有意な眼圧下降があったことから^{11)~15)}、NTG 治療への有用性が期待されている⁶⁾⁷⁾。しかし、現時点では NTG におけるラタノプロストの眼圧日内変動に及ぼす効果についての報告はない。一般に夜間の眼圧は日中より低い傾向があること¹⁶⁾、ラタノプロストの眼圧下降効果は治療前の眼圧が低いほど小さいこと⁹⁾¹¹⁾、さらに、本邦では NTG に対するラタノプロストの眼圧下降作用が海外ほど強くない可能性があることから¹⁷⁾、本邦の NTG 患者では日中有意な眼圧下降が得られても、夜間は効果が得られない可能性がある。

そこで、今回 NTG 患者に対するラタノプロストの終日の効果を確認するため、点眼前後の眼圧日内変動を調べ、併わせて血圧、脈拍数の変化も検討したので報告する。

II 対象と方法

対象は、2001 年 3~5 月に精査入院で診断が確定した NTG 患者 23 例である。内訳は、男性 10 例、女性 13 例、年齢 61.8 ± 9.3 (平均値 $\pm$ 標準偏差) 歳である。除外基準は内眼手術を受けたもの、重篤な角膜疾患、ぶどう膜炎の既往のあるもの、視野が湖崎分類 IIIb 以上のもの、担当医が不適切と判断したものである。なお、本試験の開始に先立ち、全例に試験の内容などを口頭で十分に説明し同意を得た。

まず、ラタノプロストの治療前の眼圧日内変動を検討するため、緑内障治療薬使用中の症例は 4 週間以上の休薬期間をおき、入院で 24 時間の眼圧を測定した。緑内障治療薬以外の薬剤の服用は必要最小限とし、高血圧症の治療薬の服用は本試験経過中も継続させた。

次に、0.005% ラタノプロスト(キサラタン®)を両眼に夜 1 日 1 回点眼開始し、8 週間以上ラタノプロスト単独治療後、再度入院で眼圧日内変動を測定した。治療後の入院では日常と同時刻にラタノプロストを点眼させ、点眼した時刻を申告させた。各入院時には眼圧測定以外に問診、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を施行し、初日の午前中に血圧および脈拍数をそれぞれ 1 回測定した。眼圧は Goldmann 圧平眼圧計で治療前後とも 10, 13, 16, 19, 22, 1, 3, 7 時および 10 時に同一医師が測定し、各時刻の眼圧、1 日平均眼圧(全測定時刻の眼圧の平

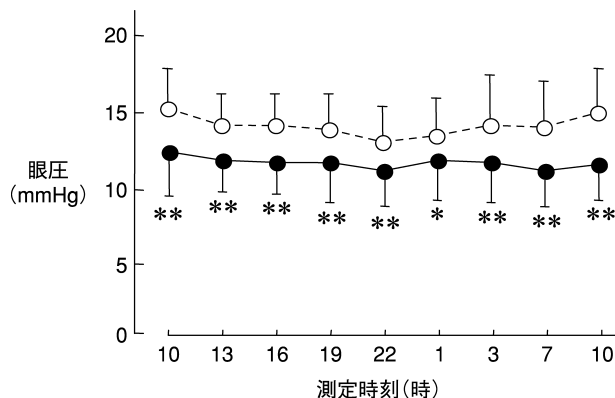


図 1 眼圧日内変動。

ラタノプロスト点眼後、眼圧は測定したすべての時刻で有意に下降していた(平均値 $\pm$ 標準偏差, $n=23$)。

* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.001$

○---○ : 治療前, ●—● : 治療後

均)、最高眼圧、最低眼圧、眼圧変動幅(最高眼圧-最低眼圧)を治療前後で比較した。併わせて、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈拍数を治療前後で比較した。解析には右眼のみを採用し 1 例 1 眼とした。統計解析は paired t-test を用い、有意水準 $p < 0.05$ (両側検定) で検定した。

なお、血圧降下剤を内服していた症例は 4 例あり、その内訳は、カルシウム拮抗剤 1 例、アンジオテンシン転換酵素阻害剤 2 例、 β 遮断剤 1 例であった。また、1 例はラタノプロスト治療期間中にカルシウム拮抗剤が追加となったため、血圧、脈拍数の検討では解析対象から除いた。

III 結 果

眼圧日内変動実施時期は、治療前 2001 年 3~5 月、治療後 2001 年 6~10 月で、ラタノプロスト点眼期間は平均 104 日(68~213 日)であった。ラタノプロスト点眼時間は平均 21 時 41 分(19~24 時)であった。経過中、全例重篤な副作用はなく、中止・脱落したものはなかった。

ラタノプロスト治療前後の眼圧日内変動を比較すると、眼圧はすべての時刻で有意に下降していた(図 1)。1 日平均眼圧の全症例の平均値は、治療前 14.1 ± 2.2 mmHg(平均値 $\pm$ 標準偏差)、治療後 11.8 ± 2.1 mmHg で、治療前後の差は 2.4 mmHg と有意に下降していた(図 2)。最高眼圧の全症例の平均値は、治療前 16.7 ± 2.2 mmHg、治療後 13.7 ± 2.7 mmHg、最低眼圧の全症例の平均値は、治療前 11.9 ± 2.2 mmHg、治療後 9.9 ± 1.7 mmHg で、いずれも治療後有意に下降していた(図 3, 4)。眼圧変動幅の全症例の平均値も、治療前 5.1 ± 2.1 mmHg、治療後 3.8 ± 1.6 mmHg で、治療後有意に縮小していた(図 5)。

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈拍数の平

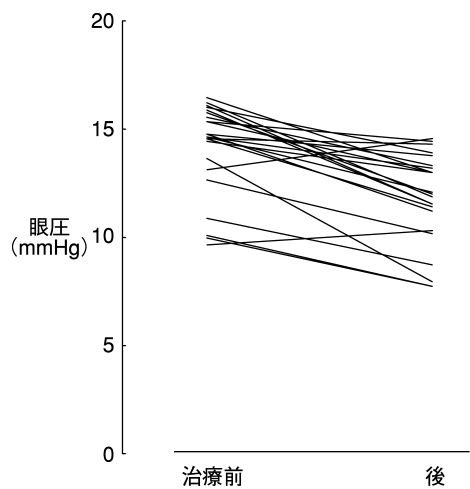


図 2 1 日平均眼圧.

1 日平均眼圧の全症例の平均値は、治療前 14.1 ± 2.2 (平均値 $\pm$ 標準偏差) mmHg, 治療後 11.8 ± 2.1 mmHg で 2.4 mmHg 有意に下降していた ($p < 0.001$, $n = 23$).

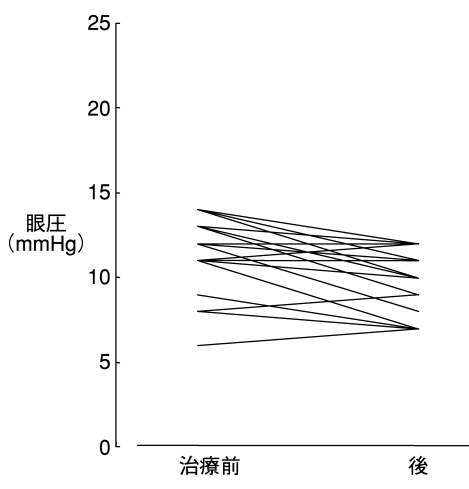


図 4 最低眼圧.

最低眼圧の全症例の平均値は、治療前 11.9 ± 2.2 mmHg, 治療後 9.9 ± 1.7 mmHg で有意に下降していた ($p < 0.001$, $n = 23$).

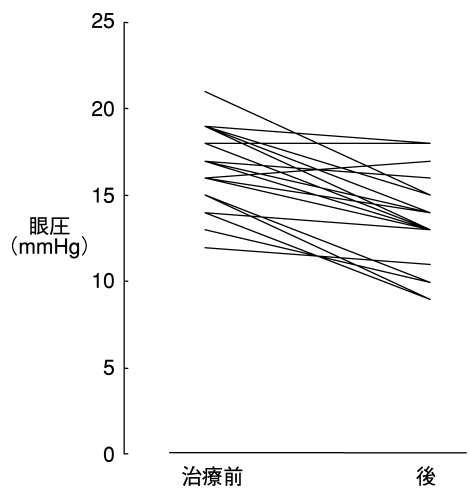


図 3 最高眼圧.

最高眼圧の全症例の平均値は、治療前 16.7 ± 2.2 mmHg, 治療後 13.7 ± 2.7 mmHg で有意に下降していた ($p < 0.001$, $n = 23$).

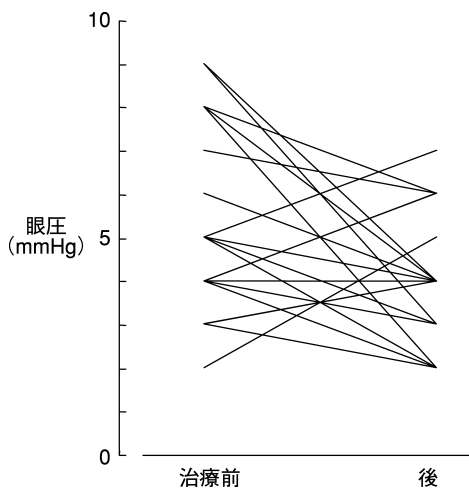


図 5 眼圧変動幅.

眼圧変動幅の全症例の平均値は、治療前 5.1 ± 2.1 mmHg, 治療後 3.8 ± 1.6 mmHg で有意に縮小していた ($p < 0.05$, $n = 23$).

表 1 ラタノプロスト治療前後の血圧・脈拍数

	血 圧 (mmHg)			脈拍数 (拍/分)
	収縮期	拡張期	平 均	
治療前	129.2 ± 17.1	75.5 ± 14.1	102.3 ± 14.7	69.4 ± 7.8
治療後	130.7 ± 20.7	73.2 ± 12.2	101.9 ± 15.5	70.0 ± 9.7

ラタノプロスト治療期間中に血圧降下剤を変更した 1 例を除いた症例の収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧および脈拍数の平均値はいずれも治療前後で差はなかった. 平均値 $\pm$ 標準偏差, $n = 22$

均値はいずれも治療前後で差はなかった (表 1).

IV 考 按

NTG は我が国の緑内障で最も多い病型であるが¹⁸⁾, 未だ治療法が確立されていない. しかし, NTG においても, 眼圧下降治療が視野障害の進行抑制に有効であることが知られており, 現時点では NTG の治療法として最も確実なものと考えられるが, 従来の点眼剤では NTG に対して十分な眼圧下降が得られなかった⁷⁾⁸⁾¹⁹⁾.

0.005% ラタノプロストは, 海外では NTG に対しても 20% 以上の良好な眼圧下降がみられており^{9)~11)}, NTG 治療への有用性が期待されている. 一方, 以前の

著者らの報告では 10% 程度の眼圧下降しかなかったが¹⁷⁾、この報告の治療期間は平均 55.2 日と短期間であったため、ラタノプロストの薬理効果が十分に発現されていなかった可能性もある。

そこで今回、著者らは NTG 患者にラタノプロストを 8 週間以上と十分な期間点眼し、眼圧日内変動に及ぼす効果について検討したところ、眼圧は、24 時間すべての測定時刻で有意に下降し、1 日平均眼圧の下降率は 16.3% とかなり良好な結果が得られた。このことから、本邦の NTG 患者では、欧米人よりラタノプロストの眼圧下降効果発現に時間を要する可能性が考えられる。

眼圧日内変動において、1 日平均眼圧¹⁾、最高眼圧³⁾、最低眼圧、眼圧変動幅²³⁾のいずれの因子が NTG の視野障害進行と関連しているかは報告により異なるが、今回の結果でラタノプロストはそのいずれの因子も有意に下降させている。このことから、ラタノプロストは NTG の眼圧下降治療において優れた薬剤といえる。

また、近年、夜間の血圧や心拍数の低下に伴う視神経乳頭血流の低下が緑内障性視神経障害の原因の一つである可能性が報告²⁰⁾されている。Hayreh ら²¹⁾は β ブロッカー点眼剤により夜間の血圧および心拍数が低下し、NTG では β ブロッカー未使用群より有意に視野が悪化したと報告している。従来から β ブロッカー点眼剤は夜間の眼圧下降効果はほとんどないことが知られており²²⁾、むしろ治療後は夜間の方が日中より眼圧が高くなることも報告²³⁾されている。特に NTG の治療薬は、眼圧下降効果および眼血流改善の双方の観点から、夜間も含め終日強い眼圧下降作用を有し、心血管系に影響がない薬剤が望ましい。

ラタノプロストは少なくとも日中の血圧、脈拍数に影響せず、眼圧は夜間にも有意な下降があったことで、NTG の治療薬として非常に有利である。

なお、今回、眼圧に影響を与え得る薬剤である β 遮断剤²⁴⁾およびアンジオテンシン転換酵素阻害剤²⁵⁾を内服している症例が 3 例あったが、ラタノプロスト治療期間中、用法、用量に変更がなかったため、解析対象に含めた。

以上、ラタノプロストは 24 時間を通して有意に眼圧を下降させ、さらに、血圧、脈拍への影響がないことから、現在のところ NTG に対して最も優れた治療薬の一つということができる。

本稿の要旨は、第 106 回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 白井久行, 佐久間毅, 曾賀野茂世, 北澤克明: 低眼圧緑内障における視野障害の経過と視野障害進行因子. 日眼会誌 96: 352—358, 1992.
- 2) 濱祐一郎, 宮本 智, 山崎芳夫: 正常眼圧緑内障における眼圧日内変動と視野変化との関連につい

て. 眼臨 91: 903—906, 1997.

- 3) 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.
- 4) Koseki N, Araie M, Shirato S, Yamamoto T: Effect of trabeculectomy on visual field performance in central 30° field in progressive normal-tension glaucoma. Ophthalmology 104: 197—201, 1997.
- 5) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group: Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 126: 487—497, 1998.
- 6) Greve EL, Rulo AH, Drance SM, Crichton AC, Mills RP, Hoyng PFJ: Reduced intraocular pressure and increased ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma: A review of short-term studies with three dose regimens of latanoprost treatment. Surv Ophthalmol 41: 89—92, 1997.
- 7) Mishima HK, Kiuchi Y, Takamatu M, Racz P, Bito LZ: Circadian intraocular pressure management with latanoprost: Diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. Surv Ophthalmol 41: 139—144, 1997.
- 8) Rulo AH, Greve EL, Geijssens HC, Hoyng PFJ: Reduction of intraocular pressure with treatment of latanoprost once daily in patients with normal-pressure glaucoma. Ophthalmology 103: 1276—1286, 1996.
- 9) Drance SM, Crichton A, Mills RP: Comparison of the effect of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 125: 585—592, 1998.
- 10) Mckibbin M, Menage MJ: The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. Eye 13: 31—34, 1999.
- 11) 三嶋 弘, 木内良明, 高松倫也: PhXA 41 の眼圧日内変動に及ぼす影響. 眼臨 90: 312—316, 1996.
- 12) Rácz P, Ruzsonyi MR, Nagy ZT, Gagy Z, Bito LZ: Around-the-clock intraocular pressure reduction with once-daily application of latanoprost by itself or in combination with timolol. Arch Ophthalmol 114: 268—273, 1996.
- 13) Larsson LI: Intraocular pressure over 24 hours after repeated administration of latanoprost 0.005% or timolol gel-forming solution 0.5% in patients with ocular hypertension. Ophthalmology 108: 1439—1444, 2001.
- 14) Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A: Effect of timolol, latanoprost and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or

- ocular hypertension. IOVS 41 : 2566—2573, 2000.
- 15) **Konstas AGP, Maltezos AC, Gandhi S, Hudgins AC, Stewart WC** : Comparison of 24-hours intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 128 : 15—20, 1999.
- 16) 吉富健志, 木内良明, 森 直幹, **Gregory DS, 山田英智** : 眼圧の日内変動と自律神経の役割—体内時計中枢による眼圧の制御機構—. *眼科* 35 : 239—247, 1993.
- 17) 中元兼二, 南野麻美, 紀平弥生, 村井恵子, 安田典子 : 正常眼圧緑内障におけるラタノプロスト点眼前後の眼圧および視神経乳頭の変化. *あたらしい眼科* 18 : 1417—1419, 2001.
- 18) **Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R** et al. : Epidemiology of glaucoma in Japan—A nationwide glaucoma survey—. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 133—155, 1991.
- 19) 小関信之, 新家 真, 白土城照, 山上淳吉 : 正常眼圧緑内障に対する保存的療法による眼圧下降効果. *日眼会誌* 101 : 158—162, 1997.
- 20) **Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB** : Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica* 213 : 76—96, 1999.
- 21) **Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB** : Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol* 128 : 301—309, 1999.
- 22) 吉富健志, 春野 功 : 低眼圧緑内障の眼圧日内変動に対するチモロールの効果. *あたらしい眼科* 10 : 965—967, 1993.
- 23) **Krag S, Andersen HB, Sørensen T** : Circadian intraocular pressure variation with beta-blockers. *Acta Ophthalmol Scand* 77 : 500—503, 1999.
- 24) **Öhrström A** : Dose response of oral timolol combined with adrenaline. *Br J Ophthalmol* 66 : 242—246, 1982.
- 25) **Shah GB, Sharma S, Mehta AA, Goyal RK** : Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol* 36 : 169—175, 2000.
-