

## 二種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬投与に伴う霧視について

石橋 健<sup>1)</sup>, 森 和彦<sup>2)</sup><sup>1)</sup>京都第二赤十字病院眼科, <sup>2)</sup>京都府立医科大学眼科学教室

## 要 約

**目的:** 正常者の両眼に 2 種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬ならびに生理食塩水を点眼し, 点眼直後の霧視について視力変化を経時的に測定することにより比較検討した。

**対象と方法:** 眼局所に異常がなく矯正視力 1.0 以上を有する篤志者 21 例に対して, 片眼に 1% ドルゾラミド点眼液, 他眼にブリンゾラミド点眼液を 1 滴投与し, 点眼後 30 秒間隔で視力検査を施行した。点眼直後の視力は瞬目により大きく変動するため, 各測定時の 5 秒前に意図的に瞬目を行わせた後に視力検査を施行した。両点眼薬の刺激感についてもスコア化して比較検討した。複数の検査機会が得られた 14 例に対しては生理食塩水点眼後にも同様の検査を施行した。

**結果:** 点眼前の矯正視力は全例左右眼ともに同程度であった(平均視力: 右眼 1.19, 左眼 1.18)。点眼 5 分後までの 30 秒ごとの平均視力は, ドルゾラミド点眼群で 0.41, 0.56, 0.68, 0.86, 0.87, 0.96, 1.04, 1.08, 1.11, 1.12, ブリンゾラミド点眼群で 0.28, 0.42, 0.60, 0.69, 0.81, 0.91, 0.93, 0.99, 1.06, 1.10 であり, 有意な差はないもののすべての時点でブリンゾラ

ミド点眼群の方が点眼後の視力が低下していた。生理食塩水点眼 2 分後までの平均視力は, 1.09, 1.13, 1.16, 1.16 であり, 全例とも点眼 1.5 分後には点眼前の視力に回復していた。生理食塩水と炭酸脱水酵素阻害点眼薬との比較では, ドルゾラミドでは点眼 2 分後までブリンゾラミドでは点眼 3 分後まで有意な視力の低下を生じた。点眼時に中等度以上の刺激感を伴った者は, ドルゾラミド点眼群 15 例(71.4%), ブリンゾラミド点眼群 2 例(9.5%)であった。

**結論:** 2 種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬ともに, 点眼直後には視力の低下を生じていた。両点眼薬の比較では, ブリンゾラミド点眼群の方が点眼後の視力低下が強い傾向にあった。視力低下の原因としては, ドルゾラミドでは刺激感に伴う流涙が, ブリンゾラミドでは点眼後に眼表面の涙液が白濁することが原因であろうと考えられた。(日眼会誌 110: 689-692, 2006)

**キーワード:** 炭酸脱水酵素阻害点眼薬, ドルゾラミド, ブリンゾラミド, 霧視

## Blurred Vision after Instillation of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor

Takeshi Ishibashi<sup>1)</sup> and Kazuhiko Mori<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kyoto Second Red Cross Hospital<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

## Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to compare brinzolamide with dorzolamide in regard to blurred vision after instillation. We also compared saline with two topical carbonic anhydrase inhibitor drugs.

**Subjects and Methods:** The study population comprised 21 healthy volunteers whose best corrected visual acuity was 1.0 or better. Brinzolamide 1% or dorzolamide 1% was applied to one eye; the contralateral eye was exposed to the other drug. At 30 sec after instillation, visual acuity was measured every 30 sec until best visual acuity was recovered. Because visual acuity can fluctuate widely with blinking, subjects blinked for 5 sec before visual acuity measurement. As control, we applied saline alone to both eyes of 14 subjects and measured the change in visual acuity in the same way. Subjective sensations in each eye were recorded after measurement.

**Results:** Average visual acuity every 30 sec for 5 min was 0.41, 0.56, 0.68, 0.86, 0.87, 0.96, 1.04, 1.08, 1.11, and 1.12 after dorzolamide instillation, and 0.28, 0.42, 0.60, 0.69, 0.81, 0.91, 0.93, 0.99, 1.06, and 1.10 after brinzolamide instillation. In contrast, the

average visual acuity after saline instillation for 2 min was 1.09, 1.13, 1.16 and 1.16. Of the 21 subjects, 15(71.4%) felt moderate or severe irritation when dorzolamide was instilled; 2(9.5%) felt moderate or severe irritation when brinzolamide was instilled.

**Conclusions:** Both brinzolamide and dorzolamide caused significantly prolonged blurring of vision, from 30 sec to 2 or 3 min after instillation, as compared with saline only. The average visual acuity after brinzolamide instillation was lower than after dorzolamide for 5 min after instillation, although there was no significant difference. Judging from the subjects' sensations, it is suggested that with dorzolamide the prolonged blurred vision was due to reflex tearing from irritation, as explained above, whereas with brinzolamide it was due to opaque tears on the ocular surface.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110: 689-692, 2006)

**Key words:** Carbonic anhydrase inhibitor, Dorzolamide, Brinzolamide, Eye drops, Blurred vision

別刷請求先: 602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町 355-5 京都第二赤十字病院眼科 石橋 健

(平成 17 年 5 月 24 日受付, 平成 18 年 2 月 2 日改訂受理) E-mail: tishibas@ybb.ne.jp

Reprint to requests to: Takeshi Ishibashi, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Second Red Cross Hospital, 355-5 Haruobi-cho, Marutamachi-agaru, Kamanza-dori, Kamigyō-ku, Kyoto 602-8026, Japan

(Received May 24, 2005 and accepted in revised form February 2, 2006)

## I 緒 言

眼圧下降薬の一種である炭酸脱水酵素阻害薬は、本邦では数年前まではアセタゾラミドに代表されるように全身投与のみが可能であったため、数々の全身的副作用により長期的な投与の難しい症例が多かったが、1999年にドルゾラミドが発売され眼局所への投与が可能になり多くの全身的副作用から開放されたため、現在ではプロスタグランジン製剤、交感神経ベータ遮断薬について第3選択薬の位置を占めている。また、2002年にはプリンゾラミドも発売された。両点眼薬の眼圧下降効果はほぼ同等<sup>1)~3)</sup>、あるいはプリンゾラミドの方がやや眼圧下降効果において優る<sup>4)</sup>と報告されている。両点眼薬ともに炭酸脱水酵素阻害薬に特有の重篤な全身的副作用はないものの、それぞれ特徴的な局所的副作用が報告されている<sup>1)2)4)~8)</sup>。ドルゾラミドでは点眼時の刺激感が高頻度に報告され<sup>1)2)4)~8)</sup>、一方、プリンゾラミドでは点眼薬が白濁しているため点眼直後の霧視が頻繁に起こりうる<sup>6)~8)</sup>。しかしながら、両点眼薬の投与後の霧視に限って詳しく検討した報告は少ない<sup>7)</sup>。そこで今回我々は、正常篤志者に対して両点眼薬を投与し霧視の程度を定量化するために投与直後の視力を経時的に測定し比較検討した。また、対照液として生理食塩水点眼直後の視力も測定し合わせて検討した。

## II 実験方法

対象は正常篤志者 21 例である。年齢は 23~46 歳(35.6 ± 6.9 歳、平均値 ± 標準偏差)、性別は男性 12 例、女性 9 例であった。屈折異常以外に眼疾患の既往がなく、眼鏡による矯正視力が少なくとも 1.0 以上の症例を選択した。研究に先立ち、研究の目的、内容、薬物に関する説明を口頭で十分に行い了承を得た。右眼に市販されている 1% ドルゾラミド点眼液(トルソプト® 1% 点眼液、萬有製薬)またはプリンゾラミド点眼液(エイゾプト® 1% 点眼液、日本アルコン)を無作為に 1 滴投与し、点眼後 30 秒間隔で視力が点眼前の視力に回復するまで経時的に矯正視力検査を施行した。0.1 の指標も判読できない場合には、0.1 と判定した。その後、左眼に対して右眼と異なる点眼薬を投与し、同様に視力検査を施行した。ランドルト環を用いての視力検査は時間を要するためひらがな指標の視力表を用い、被検者に判読可能な一番小さいひらがなを答えてもらうことにより短時間で視力の測定を行った。点眼直後の視力は瞬目により大きく変動するため、視力測定時の条件ができるだけ一定になるように測定の 5 秒前に意図的に瞬目をさせた後、視力測定時までは瞬目を禁じた。それ以外の時間帯については過度の瞬目を除き被検者の自由とした。検査終了後に、両点眼薬の刺激感を 4 段階で評価してもらった(スコア 0: 刺激感なし、スコア 1: 軽度の刺激感あり、ス

コア 2: 中等度の刺激感あり、スコア 3: 強い刺激感あり)。また、将来被検者が緑内障に罹患していずれかの炭酸脱水酵素阻害点眼薬を使用する必要ができた場合にどちらの点眼薬を選ぶか回答してもらった。複数の日に検査が可能であった 14 例に対しては、被検者の両眼に片眼ずつ生理食塩水を点眼し同様に点眼後 30 秒ごとの視力検査を施行し、二種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬との比較を行った。

点眼後の二群間における視力の比較には、ウイルコクソン順位和検定を用いた。また、点眼薬の刺激感の比較についても、ウイルコクソン順位和検定を用いた。有意水準  $p$  値は、0.05 未満を統計学的に有意と判定した。

## III 結 果

点眼前の矯正視力は全例ともに左右眼とも同程度であった(平均視力右眼 1.19, 左眼 1.18)。両点眼薬投与 5 分後までの 30 秒ごとの平均視力を表 1 に示す。有意な差はないものの、どの時点においてもプリンゾラミド点眼群の方が平均視力は低かった。点眼前の視力に回復するまでの時間は、ドルゾラミド点眼群では  $3.3 \pm 1.7$  分、プリンゾラミド点眼群では  $3.8 \pm 1.7$  分であり、プリンゾラミド点眼群の方がやや長いものの二群間に有意な差はなかった。

生理食塩水点眼後の視力変化も検討できた 14 例 28 眼の点眼 2 分後までの平均視力は、1.09, 1.13, 1.16, 1.16 であり、全例とも点眼 1.5 分後には点眼前の視力に回復していた。二種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬と生理食塩水との比較では、ドルゾラミドでは点眼 2 分後まで(表 2)、プリンゾラミドでは点眼 3 分後まで(表 3)有意な視力の低下が認められた。

点眼に伴う刺激感を自覚した者はドルゾラミド点眼群で 19 例、プリンゾラミド点眼群で 8 例であり、刺激感スコア値の比較ではドルゾラミド点眼群の方が有意に強い刺激感を生じていた( $p < 0.001$ ) (表 4)。どちらの点眼薬が好ましいかという設問に対しては、ドルゾラミドを選んだ者 2 例、プリンゾラミドを選んだ者 17 例、どち

表 1 ドルゾラミドならびにプリンゾラミド点眼後の視力変化(n=21)

点眼後時間(分)	ドルゾラミド点眼後の平均視力	プリンゾラミド点眼後の平均視力
0.5	0.41	0.28
1.0	0.56	0.42
1.5	0.68	0.60
2.0	0.86	0.69
2.5	0.87	0.81
3.0	0.96	0.91
3.5	1.04	0.93
4.0	1.08	0.99
4.5	1.11	1.06
5.0	1.12	1.10

表 2 生理食塩水ならびにドルゾラミド点眼後の視力変化(n=14)

点眼後時間(分)	生理食塩水点眼後の平均視力	ドルゾラミド点眼後の平均視力
0.5	1.06*	0.38*
1.0	1.10**	0.60**
1.5	1.15***	0.75***
2.0	1.15 <sup>#</sup>	0.91 <sup>#</sup>
2.5	1.15	1.00
3.0	1.15	1.06
3.5	1.15	1.11
4.0	1.15	1.12
4.5	1.15	1.16
5.0	1.15	1.15

\*\*\*\*p<0.01, <sup>#</sup>p<0.05(ウイルコクソン順位検定)

表 3 生理食塩水ならびにプリンゾラミド点眼後の視力変化(n=14)

点眼後時間(分)	生理食塩水点眼後の平均視力	プリンゾラミド点眼後の平均視力
0.5	1.11*	0.31*
1.0	1.15**	0.50**
1.5	1.18***	0.75***
2.0	1.18 <sup>#</sup>	0.80 <sup>#</sup>
2.5	1.18 <sup>#</sup>	0.90 <sup>#</sup>
3.0	1.18 <sup>##</sup>	0.99 <sup>##</sup>
3.5	1.18	1.05
4.0	1.18	1.13
4.5	1.18	1.17
5.0	1.18	1.19

\*\*\*p<0.001, \*\*p<0.01, <sup>#</sup>p<0.05(ウイルコクソン順位検定)

表 4 炭酸脱水酵素阻害点眼薬投与後の刺激感

スコア値	ドルゾラミド	プリンゾラミド
0	2 例	13 例
1	4 例	6 例
2	8 例	2 例
3	7 例	0 例

スコア値(平均値±標準偏差) 1.95±0.97\* 0.48±0.68\*

スコア 0: 刺激感なし, 1: 軽度の刺激感あり, 2: 中等度の刺激感あり, 3: 強い刺激感あり \*p&lt;0.001(ウイルコクソン順位検定)

らでもよいと答えた者 2 例であった。その他、点眼後の感想としては、ドルゾラミドは刺激感のため涙がたくさん出て潤んで見にくかったと答えた者が多く、プリンゾラミドでは視界全体が白くぼやけたと答えた者が多かった。

#### IV 考 按

本邦で発売されている点眼薬の大半は無色透明な液体であるが、着色している点眼薬や白濁している点眼薬も存在する。白濁している点眼薬を投与すると、眼表面に滞留している涙液中に混ざり結果的に涙液も白濁するた

め、涙液中から点眼薬が洗い流されるまでの間、患者が霧視を自覚することは容易に予想される。現在国内で使用されている白濁した点眼薬で代表的なものは、フルオロメトロンとプリンゾラミドである。特にプリンゾラミドは白濁の程度も強く、プリンゾラミドを処方された患者が点眼直後に霧視を訴えることは我々も臨床の場ではしばしば経験することである。プリンゾラミド点眼直後の霧視についてはすでに多数の報告が存在するが<sup>6)~8)</sup>、点眼後どの程度の視力低下がどの程度持続するかという点に関しての報告は少ない。添田ら<sup>7)</sup>は健常者の両眼に対して 1% ドルゾラミドならびにプリンゾラミドを点眼し、点眼後どの程度まで霧視感が持続するかを検討した。点眼直後に霧視を自覚したものは、ドルゾラミドが 37.5%、プリンゾラミドが 62.5% であったが両群間に有意な差はなく、点眼 3 分後にはドルゾラミドによる霧視は全例で軽快し、点眼 5 分後にはプリンゾラミドによる霧視も全例で消失したと報告している。しかしながら、アンケートによる評価のみでは結果に定量性が乏しい。そこで我々は健常者に対して同様に二種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬を点眼して、点眼直後の視力の変化を経時的に測定し霧視感の定量を試みた。また、二種の点眼薬に対する対照液として、生理食塩水点眼後にも同様の検討を行った。プリンゾラミドは予想通り点眼直後視力の低下を生じ、生理食塩水との比較では点眼 3 分後まで有意な視力低下を生じ、点眼前の視力に回復するまでに平均 3.8 分を要した。この視力回復に要する時間に関しては、プリンゾラミド点眼 3 分後には霧視を自覚する例が残存し 5 分後には全例ともに霧視が軽快したとする添田らの報告と矛盾しない。ドルゾラミドとの比較では、有意な差はないものの点眼後 5 分までのどの時点においてもプリンゾラミド点眼群の方が平均視力は低かった。さらに点眼前の視力まで回復するのに要した時間も有意な差はなかったもののプリンゾラミド点眼群の方がより長かった。これらの結果から点眼直後の霧視に関しては、プリンゾラミドの方が著しいものと判断される。

一方、ドルゾラミドも、生理食塩水との比較では点眼 2 分後まで有意な視力低下を生じた。この原因としては、ドルゾラミド点眼による刺激感のため反射性流涙を生じ眼表面に過剰の涙液が貯留することにより視力が低下したものと推察される。それを裏付けるように点眼後の刺激感を被検者に質問した結果は、ドルゾラミド点眼では 19 例で刺激感が陽性であったのに対しプリンゾラミドでは 8 例であり、中等度以上の刺激感についてはドルゾラミド点眼では 15 例であったのに対しプリンゾラミドでは 2 例のみであり、両点眼薬で有意な差を生じた(p<0.001)。ドルゾラミド点眼薬の眼刺激性の原因については、プリンゾラミド点眼薬の pH が 7.5 であるのに対しドルゾラミドの pH が 5.5~5.9 とより低いと考えられる。一般的に点眼薬の pH が 6.6 以下または

7.8以上のときに、刺激感を生じるといわれている<sup>9)</sup>。また、ドルゾラミド点眼液がやや粘調であることも点眼直後の霧視感の原因になっている可能性がある。

今回は比較的若年層の正常者を被検者として検討を行ったが、臨床的に両点眼薬を処方する対象となる緑内障患者はより高齢であり眼表面での涙液の回転率が延長していることが予想される<sup>10)</sup>。しかも、炭酸脱水酵素阻害点眼薬は原則として他の抗緑内障点眼薬と併用して用いられるため、対象となる患者の大半は交感神経ベータ遮断点眼薬も投与されていることが予想される。ベータ遮断点眼薬の眼局所における副作用の一つとして涙液分泌の低下や眼表面での涙液の回転率低下が報告されている<sup>11)12)</sup>。したがって、緑内障患者に対してプリンゾラミドを点眼した場合には、正常若年者と比較してより長時間涙液中にプリンゾラミドが滞留するため、点眼直後の霧視は今回の結果よりもより長く持続することが予測され注意を要する。したがって、プリンゾラミドを初めて処方する際には、点眼直後の霧視については十分に説明しておく必要がある。ドルゾラミド点眼後の霧視については、高齢者の場合には角膜知覚が低下するため<sup>13)</sup>点眼に伴う刺激感や流涙は今回の結果よりもむしろ軽度になり、点眼直後の霧視も軽度になるのではないかと考えられる。

プリンゾラミドは点眼に伴う刺激感がドルゾラミドと比較して軽度であり、また一日に要する点眼回数が2回でありドルゾラミドよりも少ない。このためプリンゾラミドの方が患者のコンプライアンスが良好であるといわれている<sup>4)</sup>。海外で処方されているドルゾラミドの濃度が2%であるのに対して、本邦では1%であるため海外での報告を単純に当てはめることはできないが、今回の検討でも将来緑内障に罹患して炭酸脱水酵素阻害点眼薬を点眼する必要ができたときどちらを選択するかという設問に対して、17例がプリンゾラミドの方が好ましいとしておりドルゾラミドを選択した者はわずか2例であった。この結果や国内の他施設での報告<sup>6)7)</sup>からも、両点眼薬のコンプライアンスの比較に関しては海外と同様にプリンゾラミドの方が優っているようである。

今回、炭酸脱水酵素阻害点眼薬であるドルゾラミドならびにプリンゾラミドの点眼直後の霧視について、点眼後の視力を経時的に測定することにより評価した。プリンゾラミドの方が、点眼直後の一時的な視力低下の程度が著しかった。また、生理食塩水との比較では、両点眼薬ともに点眼後2~3分程度の間視力低下を生じた。点眼に伴う刺激感は、ドルゾラミドの方でより多く認められた。炭酸脱水酵素阻害点眼薬を処方する際には、患者に対して事前に点眼直後の霧視や刺激感について十分に説明する必要がある。

## 文 献

- 1) **Michaud JE, Friren B, International Brinzolamide Adjunctive Study Group** : Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 132 : 235—243, 2001.
- 2) **Silver LH, the Brinzolamide Primary Therapy Study Group** : Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Brinzolamide Primary Therapy Study Group. Am J Ophthalmol* 126 : 400—408, 1998.
- 3) 久保田みゆき, 原 岳, 久保田俊介, 橋本尚子, 水流忠彦 : ドルゾラミドからプリンゾラミドへの切り替え試験後の眼圧下降効果の比較. *臨眼* 58 : 301—303, 2004.
- 4) **Barnebey H, Kwok SY** : Patients' acceptance of a switch from dorzolamide to brinzolamide for the treatment of glaucoma in a clinical practice setting. *Clin Ther* 22 : 1204—1212, 2000.
- 5) 青山裕美子 : 緑内障治療薬剤選択と指導のポイント [新しい緑内障治療薬] 塩酸ドルゾラミド. *臨床と薬物治療* 19 : 1087—1090, 2000.
- 6) 小林 博, 小林かおり, 沖波 聡 : プリンゾラミド1%とドルゾラミド1%の降圧効果と使用感の比較—切り替え試験. *臨眼* 58 : 205—209, 2004.
- 7) 添田 祐, 塚本秀利, 野間英孝, 小沢信介, 上恵美, 宇賀潤子, 他 : 日本人における1%プリンゾラミド点眼液と1%ドルゾラミド点眼液の使用感の比較. *あたらしい眼科* 21 : 389—392, 2004.
- 8) **Silver LH, and the Brinzolamide Comfort Study Group** : Ocular Comfort of Brinzolamide 1.0% Ophthalmic Suspension Compared With Dorzolamide 2.0% Ophthalmic Solution Results From Two Multicenter Comfort Studies. *Surv Ophthalmology* 44(Suppl 2) : S 141—145, 2000.
- 9) **Milder B** : The Lacrimal Apparatus. In : Moses RA, et al(Eds) : *Adler's Physiology of the Eye*. CV Mosby, St Louis, 15—35, 1987.
- 10) 平瀬久美子, 清水章代, 横井則彦, 西田幸二, 木下 茂 : 健常者の涙液動態の加齢変化の検討. *日眼会誌* 98 : 575—578, 1994.
- 11) **Bonomi L, Zavarise G, Noya E, Michieletto S** : Effects of timolol on tear flow in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 213 : 19—22, 1980.
- 12) **Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA** : Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 79 : 339—342, 1995.
- 13) **Roszkowska AM, Colosi P, Ferreri FM, Galasso S** : Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmologica* 218 : 350—355, 2004.