

涙液層安定性解析装置によるマレイン酸チモロールゲル化剤 点眼後の涙液層への影響の検討

川崎 史朗, 溝上 志朗, 山口 昌彦, 大橋 裕一

愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻高次機能統御部門感覚機能医学講座視機能外科学

要 約

目的: チモロールゲル化剤点眼前後の涙液層を涙液層安定性解析装置 (TSAS) で解析し, 点眼後に生じる霧視との関連を考察する。

方法: 対象は健康ボランティア 9 名, 年齢は 30.0 ± 5.6 歳 (平均値 \pm 標準偏差) である。熱応答ゲル化剤リズモン[®]TG (TG), イオン応答ゲル化剤チモプトール[®]XE (XE), さらに従来型のチモプトール[®], 防腐剤を含まないチマバック[®]の点眼前, および点眼して 1 分間閉眼させた開眼直後, 3, 5, 10 分後に TSAS と霧視症状のスコア化を行った。

結果: 開眼直後は, breakup map 上, TG で角膜下方部, XE で角膜中央部の涙液層が最も不安定になり,

breakup index (0~100, 高いほど安定) は両ゲル化剤で低く ($p < 0.05$), さらに TG より XE の方が低かった ($p < 0.05$)。その低下は開眼 5 分後も続いた。霧視スコアは低いほど霧視が強いことを示すが, TG, XE 点眼で開眼直後に低く, XE では開眼 3 分後も低かった ($p < 0.05$)。

結論: TSAS により, 点眼後の涙液層の不安定化が示された。TSAS は点眼後の霧視や薬物動態の考察に有用であることが示唆された。(日眼会誌 112 : 539—544, 2008)

キーワード: 涙液層安定性解析装置, 緑内障, 涙液層, マレイン酸チモロール, ゲル化剤点眼

Influence on Tear Film after Instillation of Timolol Maleate Ophthalmic Gel-forming Solution Examination by a Tear Film Stability Analysis System

Shiro Kawasaki, Shiro Mizoue, Masahiko Yamaguchi and Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Medicine of Sensory Function, Ehime University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose: Using a tear film stability analysis system (TSAS), we analyzed the tear film with regard to blurred vision after instillation of 0.5% timolol gel-forming solutions.

Methods: Tear film stability was recorded before and after instillation of timolol gel-forming solutions in 9 healthy volunteers (age : 30 ± 5.6 years ; mean \pm SD). Thermosetting gel (Rysmon[®]TG), ion-activated gel (Timoptol[®]XE), or conventional timolol solutions (Timoptol[®] or TIMABAK[®] which does not contain an antiseptic) was applied to only one eye at a time. The subject was administered a single instillation. After instillation, the subject closed his eyelid for one minute. TSAS was carried out immediately after the subject opened his eye. TSAS was also carried out 3 minutes, 5 minutes and 10 minutes after the subject had opened his eye. The grade of blurred vision after each test was evaluated in 5 levels.

Results: The tear film was remarkably unstable just after the opening of the eyelids following instillation of Rysmon[®]TG or Timoptol[®]XE. On the breakup map, the most unstable area of the cornea was the lower part after instillation of Rysmon[®]TG,

and the center, after instillation of Timoptol[®]XE. In the breakup index (range 0—100), where the high portion showed stability, both gels were low ($p < 0.05$). Timoptol[®]XE was lower than Rysmon[®]TG ($p < 0.05$). For timolol gel forming solutions, the index 5 minutes after eye-opening was lower than before instillation. As compared with before instillation, blurred vision increase just after the opening of the eyelids following instillation of Rysmon[®]TG or Timoptol[®]XE, and blurred vision increased at 3 minutes after opening of the eyelids following instillation of Timoptol[®]XE.

Conclusion: It seems that the analysis by TSAS was useful to measure the effect on visual performance and the pharmacokinetics after the instillation of the gel-forming solutions.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 539—544, 2008)

Key words: Tear film stability analysis system, Glaucoma, Tear film, Timolol maleate, Gel-forming solution

別刷請求先 : 791-0295 東温市志津川 愛媛大学医学部眼科学教室 川崎 史朗 E-mail : skawasak@m.ehime-u.ac.jp
(平成 19 年 10 月 31 日受付, 平成 20 年 1 月 25 日改訂受理)

Reprint requests to : Shiro Kawasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine. Shitsukawa, Tohon-shi, Ehime-ken 791-0295, Japan

(Received October 31, 2007 and accepted in revised form January 25, 2008)

I 緒 言

緑内障点眼薬の1つであるマレイン酸チモロール(以下、チモロール)のゲル化剤は、点眼後に基剤がゲル化し眼表面や結膜嚢内に長時間滞留し、1日1回の点眼により従来の1日2回の点眼剤(従来型)とほぼ同等の眼圧下降効果を有するため、点眼コンプライアンスの向上も得られる利点がある^{1)~3)}。現在、本邦で上市されているのは、熱応答型(リズモン®TG 0.5%)とイオン応答型(チモプトール®XE 0.5%)の2種類であるが、両剤ともに従来型のチモロール点眼液にはみられなかった副作用^{1)~4)}が報告されている。そのひとつである「点眼後の霧視」は両剤に存在するが、熱応答型ゲル化剤に比して、イオン応答型ゲル化剤での発現頻度が高い⁵⁾⁶⁾。これは、点眼からゲル化に至るまでの薬物動態が異なるためであろうと推測されているが、いまだ明確な解答は得られていない。今回、著者らは、涙液層安定性解析装置(tear film stability analysis system 以下、TSAS)⁷⁾を用いて点眼後の涙液層の変化を解析し、ゲル化剤の薬物動態や点眼後の霧視の発生機序について興味ある知見を得たので報告する。

II 実験方法

対象は、本研究内容についてあらかじめ十分に説明し、自由意志に基づいて同意を得た、細隙灯顕微鏡検査で眼表面疾患を認めない健康ボランティア9名(男性5名、女性4名)で、年齢は 30.0 ± 5.6 歳(平均値 \pm 標準偏差)(23~38歳)である。検討薬剤は、チモロールを主成分とする点眼剤である、熱応答型ゲル化剤リズモン®TG 0.5%(以下TG)、イオン応答型ゲル化剤チモプトール®XE 0.5%(以下XE)、従来型で防腐剤を含むチモプトール®0.5%(以下Tm)、従来型で防腐剤を含まないチマバック®0.5%(以下Tb)の4剤である。

涙液層安定性の解析には、角膜形状解析装置 TMS-

2N(TOMEY社)のドライアイ解析ソフトであるTSASを使用した。測定にあたっては、持続開眼させた状態で角膜トポグラフィーを1秒ごとに10秒間連続撮影し、マイヤーリング像の経時変化をbreakup mapとbreakup indexとで評価した(図1)。Breakup mapは、トポグラフィー上の屈折値0.5Dを閾値とし、0.5D以上変化した計測点をそれぞれの秒における色変化として表現し、暖色系が多いほど早期から涙液層が不安定になっていることを示す。Breakup indexは、breakup mapのそれぞれのカラーコードの面積をヒストグラム化し、ヒストグラム上において10秒まで変化がみられなかった部分の面積を数値化したもので、0から100で推移し、値が高いほど涙液層が安定していることを示す⁸⁾。

すべて一人の検者が被験者の片眼に各薬剤を1滴のみ点眼し、その後、被検者自身に涙嚢部を圧迫しながら1分間閉眼させてゲル化を促進させた。そして、開眼直後、3・5・10分後の各時点における眼表面の状態をTMS-2Nにより撮影しTSASを用いて解析した。1分後以降は、自由瞬目で過ごし、眼外にあふれた点眼は検眼から十分離れた位置で検者の監視の下、拭き取った。さらに、点眼後の各時点で被験者に霧視の程度を問診し、最も悪い状態を1点、何も感じない良い状態を5点とした5段階で評価した⁹⁾(表1)。結果は平均値 \pm 標準誤差で示したが、breakup indexの検討には対応のあるt検定、霧視スコアにはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。

III 結 果

1. 各薬剤点眼後のbreakup mapとbreakup index

検討した4剤の点眼前・開眼直後・3・5・10分後のbreakup mapとbreakup indexの代表例を呈示する(図2)。これらと比較すると、開眼直後において、特に両ゲル化剤点眼時の涙液層の不安定化が著しい。詳細にみると、TGでは角膜中央から下方の領域が不安定、XEで

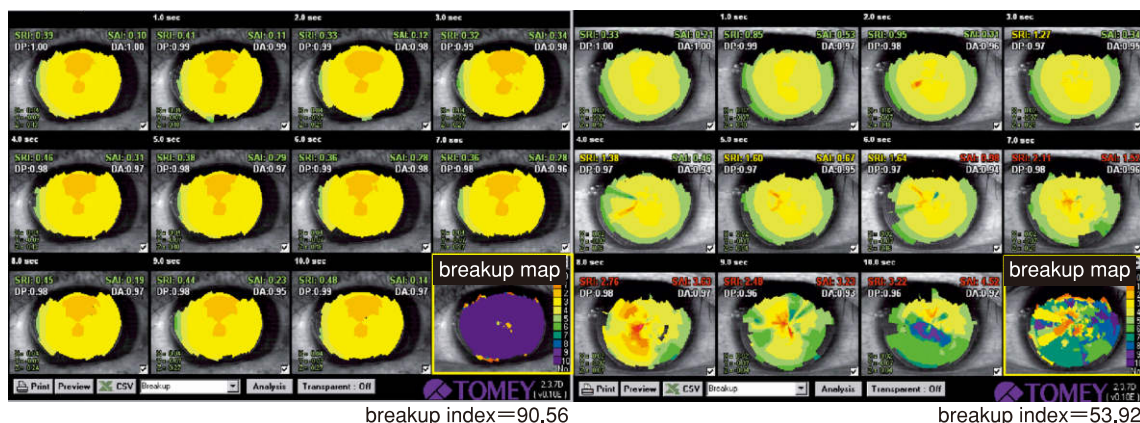


図1 涙液層安定性解析装置(tear film stability analysis system : TSAS)。

持続開眼で10秒間連続撮影し、その変化を解析する。結果はbreakup mapとbreakup indexと称するマップと数値で表示される。

表 1 霧視の自覚症状のスコア化(霧視スコア)

耐え難い	非常に気になる	気になる	少し気になる	感じない
1	2	3	4	5
悪い	→			良い

(文献 8, 9 から転載, 改変)

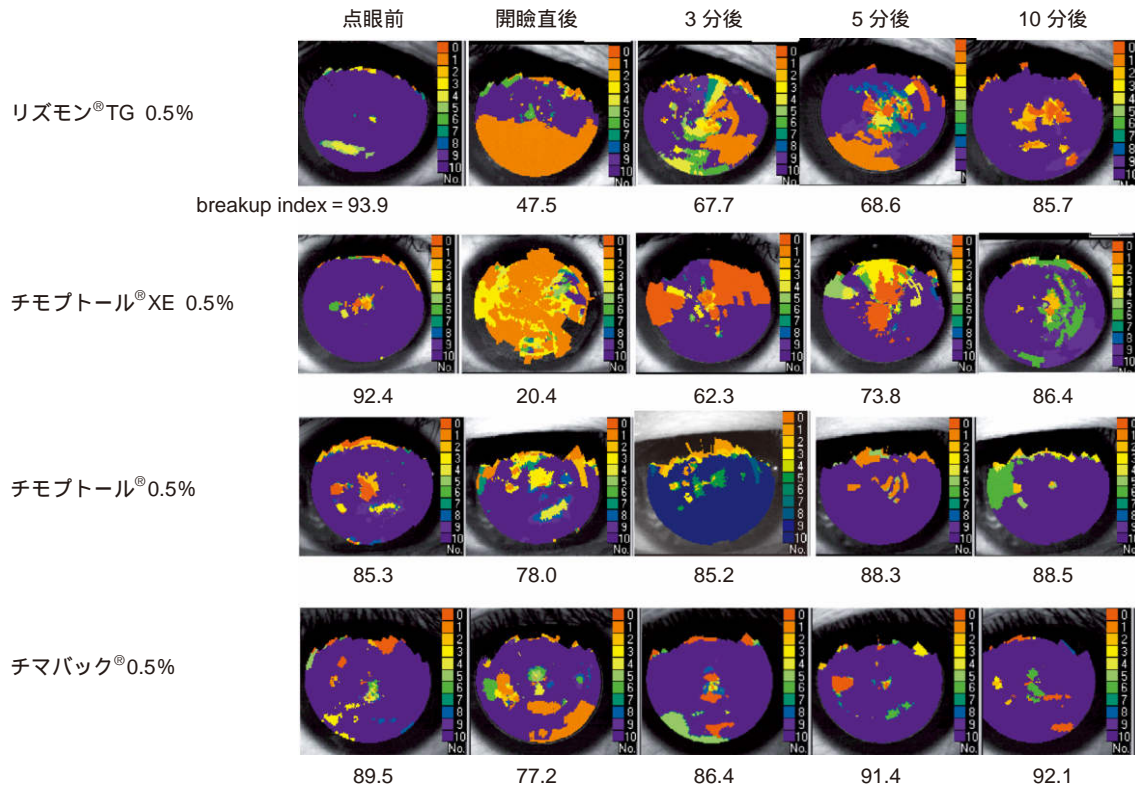


図 2 代表例の点眼前・開瞼直後・3・5・10 分後の breakup map と breakup index.

開瞼直後は、リズモン®TG 0.5%、チモプトール®XE 0.5% で顕著に涙液層が不安定化した。

は角膜全体が不安定で、その後は、この傾向を持続しつつ時間経過とともに軽快した。従来型の Tm と Tb においても、開瞼直後の涙液層は若干、不安定となったが、両ゲル化剤に比較すれば、この変化は非常に軽微であった。最も大きな変化がみられた TG と XE において、開瞼直後の時点での全症例の breakup map を平均化した“平均 breakup map” (図 3) を作成したところ、TG では特に角膜中央から下方が、XE では角膜中央から全体が不安定となっており、不安定化領域の出現部位に違いがみられた。

さらに、上記の平均 breakup map において、日常的な瞳孔径¹⁰⁾を参考に直径 4.3 mm の中央エリアを設け、さらにその上下を 4 分割した 9 エリアごとに局所 breakup index を算出した。点眼前を 100 とした場合の開瞼直後の breakup index の値との比 (breakup index 維持率) を検討したところ、最も低下したエリアは TG では下方、XE では中央であった (図 4)。

次に、各薬剤の点眼前・開瞼直後・3 分後・5 分後・

10 分後の平均 breakup index の推移を検討した (表 2)。従来型である Tm は点眼前: 86.0 ± 0.8 (平均値 \pm 標準誤差, 以下同様)、開瞼直後: 77.9 ± 2.5 , 3 分後: 83.6 ± 1.6 , 5 分後: 85.6 ± 2.2 , 10 分後: 87.6 ± 1.3 , Tb は点眼前: 86.4 ± 1.4 , 開瞼直後: 78.5 ± 1.4 , 3 分後: 84.0 ± 1.9 , 5 分後: 84.4 ± 2.1 , 10 分後: 85.4 ± 1.3 であり、両剤とも開瞼直後に若干の低下を示すものの、3 分後以降の breakup index はほぼ点眼前に回復していた。しかし、TG は点眼前: 86.4 ± 1.4 , 開瞼直後: 57.2 ± 5.0 , 3 分後: 69.1 ± 5.3 , 5 分後: 71.1 ± 6.3 , 10 分後: 82.6 ± 2.0 , XE は点眼前: 85.5 ± 1.2 , 開瞼直後: 21.7 ± 1.8 , 3 分後: 64.2 ± 5.0 , 5 分後: 66.9 ± 4.5 , 10 分後: 80.8 ± 2.9 と、両ゲル化剤の breakup index は開瞼直後から大きく低下し、3 分後および 5 分後も 60~70 前後で推移した後、10 分後に至ってようやく 80 台に回復した。各薬剤の平均 breakup index の経時的な推移を改めてグラフに示す (図 5)。統計学的検討にて、breakup index は、点眼前に比較して、開瞼直後は

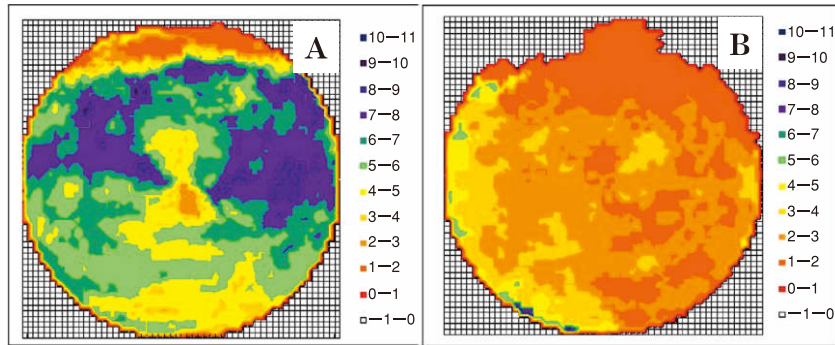


図 3 リズモン® TG 0.5% (A), チモプトール® XE 0.5% (B)の開眼直後の平均 breakup map. 全症例の breakup map を平均化したもの. リズモン® TG 0.5% は角膜中央から下方, チモプトール® XE 0.5% は角膜中央から全体が不安定になっている.

表 2 検討薬剤 4 剤の各時点における平均 breakup index

	点眼前	開眼直後	3分後	5分後	10分後
チモプトール® 0.5%	86.0±0.8	77.9±2.5	83.6±1.6	85.6±2.2	87.6±1.3
チマバック® 0.5%	86.4±1.4	78.5±1.4	84.0±1.9	84.4±2.1	85.4±1.3
リズモン® TG 0.5%	86.4±1.4	57.2±5.0	69.1±5.3	71.1±6.3	82.6±2.0
チモプトール® XE 0.5%	85.5±1.2	21.7±1.8	64.2±5.0	66.9±4.5	80.8±2.9

平均値±標準誤差

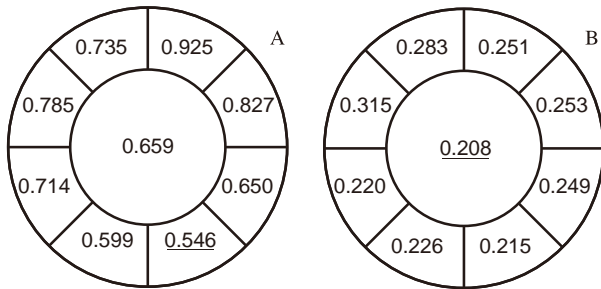


図 4 リズモン® TG 0.5% (A), チモプトール® XE 0.5% (B)の開眼直後, 局所 breakup index 維持率. リズモン® TG 0.5% は下方エリア, チモプトール® XE 0.5% は角膜中央エリアが最も低下した.

4 剤ともに有意に低下していた. また, TG と XE の両ゲル化剤は, 従来型の Tm と Tb に比してより低下し ($p < 0.05$), さらに XE は TG よりも低下 ($p < 0.05$) していた. 従来型の両剤では, 3 分以降の時点で有意な低下はみられなかったが, 両ゲル化剤については 3 分後および 5 分後のいずれの時点においても有意に低下していた ($p < 0.05$).

2. 霧視の自覚評価

各薬剤点眼後の自覚的な霧視の強さの推移を示す (図 6). Tm と Tb は点眼前後でスコアに変動はないが, TG と XE は点眼前に比べ, 開眼直後は低下 ($p < 0.05$) した. TG はその後徐々に回復したが, XE の有意な低下は 3 分後も続いた ($p < 0.05$).

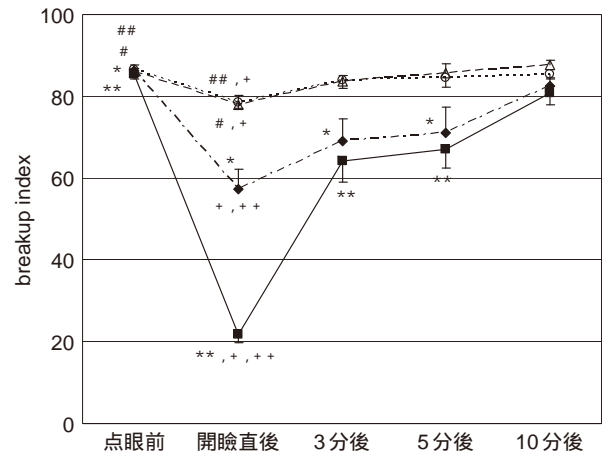


図 5 breakup index の経時的推移.

平均値±標準誤差, △: チモプトール® 0.5%, ○: チマバック® 0.5%, ◆: リズモン® TG 0.5%, ■: チモプトール® XE 0.5% を表示. *, **, #, ##, +, ++: $p < 0.05$ (対応のある t 検定).

IV 考 按

ゲル化剤の副作用の一つである霧視の発生機序として, 点眼後の眼表面でのゲル化現象が関与していることが指摘されているが, 詳細は不明のままであった. 今回, TSAS を用いて breakup map や breakup index を検討した結果, XE の点眼後には, 角膜中央部を中心とする広い範囲で, TG の点眼後には主に角膜下方が限局性に不安定化することが明らかとなった. 涙液層は空気

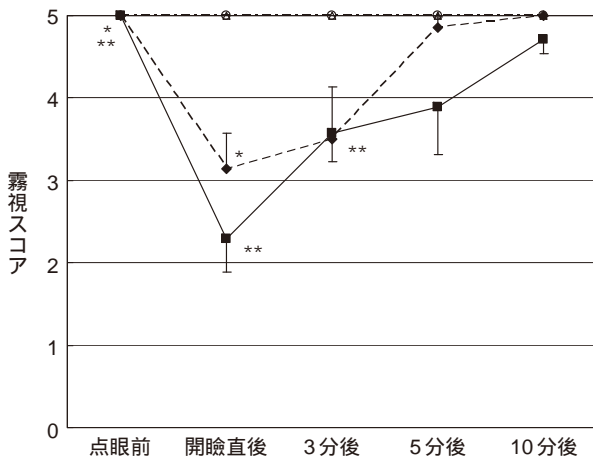


図 6 霧視スコアの経時的推移.

平均値±標準誤差, △:チモプトール[®]0.5%, ○:チマバック[®]0.5%, ◆:リズモン[®]TG 0.5%, ■:チモプトール[®]XE 0.5%を表示.

*, ** : p<0.05(Wilcoxon の符号付順位検定).

と接する屈折の第1面であり, その平滑性は角膜収差にも大きな影響を与える¹¹⁾. これまで, XEはTGに比し点眼後の自覚的霧視が強いことが報告されている⁵⁾⁶⁾が, 今回TSASにより示されたXEにおけるoptical zoneである角膜中央部の局所breakup indexの有意な低下は, この臨床的事実を裏付けるものと考えられる.

XEはNa⁺と反応してゲル化する性質を有する¹²⁾ため, 涙液が存在する眼表面全体で点眼直後にゲル化するものと推測される. 一方, TGは33~34°Cで熱応答によりゲル化する³⁾. 角膜温が34.6~34.9°C, 球結膜温が35.5~35.7°C¹²⁾¹³⁾なので, TGは点眼直後にはゲル化せずにゾルとして動き, 結膜嚢内で温められて徐々にゲル化すると推測される. 涙液油層観察装置(DR-1TM, KOWA)を用いてゲル化剤点眼後の眼表面を観察した報告では, TGは油層に変化を与えたのみであったのに対し, XEはゲルとして2~5分間, 眼表面に存在した¹⁴⁾とされているが, 眼表面全体を解析するには至っていない. その意味で, 今回のTSASによる検討は, これまで推測の域を出なかった両ゲル化剤の眼表面全体での動態を可視化し, 視機能に及ぼす影響を考察した最初の報告と言える.

ゲル化する部位の違いによる薬物の眼内移行の差については, 両ゲル化剤ともに1日1回点眼で, チモロールの1日2回点眼と同等の眼圧下降効果が得られているが, 従来型に比して, XEでは約4倍¹⁵⁾, TGでは約2倍¹⁶⁾眼内移行が向上したとされている. チモロールの吸収が主に角膜経路で行われる¹⁷⁾ことを考えると, 今回のTSASによる検討で明らかになったように, この眼内移行の差はXEが角膜上に広く存在する事実起因しているのかも知れない.

今回の検討によれば, 防腐剤(塩化ベンザルコニウム)

が添加されているTmと, 添加されていないTbとの間の点眼後の眼表面の安定性に差は認められなかった. この結果は, 界面活性剤である塩化ベンザルコニウムが, 涙液の安定性や角膜のバリア機能に悪影響を与え, 結果として角膜上皮障害の誘因になり得るとした過去の報告¹⁸⁾¹⁹⁾と異なっている. 特にDR-1TMを用いたNIBUT(non-invasive breakup time)の検討¹⁹⁾は, TSASよりも鋭敏に涙液の安定性を捉えている可能性があり, 今後, TSASを改良していくうえでの検討課題である. しかし, TSASは眼表面全体の変化を二次元的に捉えることが可能であり, 薬剤点眼後の眼表面, すなわち涙液安定性の解析は, 点眼後の薬物動態や視機能に与える影響を評価するうえできわめて有用である. 今後, 他の緑内障点眼薬についても, 同様な視点からの検討を進めていく予定である.

文 献

- 1) Shedden A, Laurence J, Tipping R : Timoptix-XE 0.5% Study Group : Efficacy and tolerability of timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol ophthalmic solution in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension : a six-month, double-masked, multicenter study. Clin Ther 23 : 440—450, 2001.
- 2) Schenker H, Maloney S, Liss C, Gormley G, Hartenbaum D : Patient preference, efficacy, and compliance with timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol maleate ophthalmic solution in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma. Clin Ther 21 : 138—147, 1999.
- 3) Yamamoto T, Kitazawa Y, Azuma I, Tsukahara S, Nakashima M : Clinical evaluation of a new formula of timolol maleate (WP-934 ophthalmic solution). WP-934 Study Group. Jpn J Ophthalmol 41 : 244—250, 1997.
- 4) Shibuya T, Kashiwagi K, Tsukahara S : Comparison of efficacy and tolerability between two gel-forming timolol maleate ophthalmic solutions in patients with glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmologica 217 : 31—38, 2003.
- 5) 須田生英子, 福地健郎, 原 浩昭, 太田亜紀子, 中枝智子, 田中陽子, 他 : 2種のゲル化剤添加チモロール点眼液の比較(第一報) : 眼圧, 血圧, 脈拍, 使用感について. あたらしい眼科 20 : 119—122, 2003.
- 6) 村瀬広美, 谷口 徹, 山本哲也, 北澤克明 : ゲル化剤添加チモロール点眼液と従来のチモロール点眼液との比較. あたらしい眼科 18 : 381—383, 2001.
- 7) Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, et al : A new method for tear film stability analysis using videokeratography. Am J Ophthalmol 135 : 607—612, 2003.
- 8) 山口昌彦, 大橋裕一 : 涙液安定性解析装置—TSAS. 臨眼 59 : 84—88, 2005.

- 9) **Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL : Dry Eye Investigation (DREI) Study Group :** Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 21 : 664—670, 2002.
 - 10) **Donnelly WJ 3rd, Roorda A :** Optimal pupil size in the human eye for axial resolution. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 20 : 2010—2015, 2003.
 - 11) **魚里 博 :** 眼球光学. 西信元嗣(編) : 眼光学の基礎. 金原出版, 東京, 119—143, 2001.
 - 12) **蒲山俊夫 :** 眼科サーモグラフィの研究—第2報 : 正常者角膜表面における温度分布. *日眼会誌* 84 : 375—382, 1980.
 - 13) **栗本清伸, 江口晃二, 喜多島修也, 岸本典子, 松尾信彦 大月 洋 :** 医用サーモグラフィ (TVS-3300 ME, 日本アビオニクス社製) の使用経験. *あたらしい眼科* 8 : 1259—1261, 1991.
 - 14) **石岡みさき, 後藤英樹, 島崎 潤, 佐藤由紀恵, 坪田一男 :** チモロールゲル点眼直後の涙液干渉像の観察. *あたらしい眼科* 22 : 217—219, 2005.
 - 15) **Rozier A, Grove J, Mazuel C, Plazonnet B :** Gelrite® solutions : novel ophthalmic vehicles that enhance ocular drug penetration. *Proceed Interm Symp Control Rel Bioact Mater* 16 : 109—110, 1989.
 - 16) **和田敬弘, 名越香映, 田平典子, 平田玲子, 豊田好洋, 武内正史, 他 :** 熱応答ゲル点眼液 WP-934 (リズモン TG 点眼液) の眼内動態 (第2報) 有色家兎における単回又は反復点眼後の眼組織及び血漿中チモロール濃度. *あたらしい眼科* 16 : 1443—1447, 1999.
 - 17) **Araie M, Takase M, Sakai Y, Ishii Y, Yokoyama Y, Kitagawa M :** Beta-adrenergic blockers : ocular penetration and binding to the uveal pigment. *Jpn J Ophthalmol* 26 : 248—263, 1982.
 - 18) **Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA :** Effect of timolol with and without preservatives on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 79 : 339—342, 1995.
 - 19) **Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S :** Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 12 : 486—490, 2003.
-