

正常眼圧緑内障に対するニプラジロール点眼の長期投与

湯川 英一¹⁾, 新田 進人¹⁾²⁾, 竹谷 太¹⁾, 松浦 豊明¹⁾, 森下 仁子³⁾, 原 嘉昭¹⁾

¹⁾奈良県立医科大学眼科学教室, ²⁾にった眼科クリニック, ³⁾天理市立病院眼科

要 約

目 的：正常眼圧緑内障に対するニプラジロール点眼の長期臨床効果を検討した。

方 法：2001年11月より2002年8月までの間に奈良県立医科大学附属病院，および関連2施設を受診した正常眼圧緑内障患者のうち，ニプラジロール点眼が単独投与された46症例の眼圧下降効果，視野障害進行および副作用発現につきプロスペクティブに検討した。眼圧は6か月ごとで評価し，視野障害進行はHumphrey視野計の30-2プログラムにて測定された平均偏差が3dB以上悪化することで評価した。

結 果：点眼投与後眼圧は60か月目までの期間で投

与前眼圧に比べ有意な低下がみられた。視野障害進行はKaplan-Meier生命表にて検討した結果，60か月目での生存率は82.4%であった。46例中4例にニプラジロール点眼の継続投与が困難となった眼局所の副作用を認めた。

結 論：ニプラジロール点眼液は正常眼圧緑内障に対する長期投与において有用であると考えられた。(日眼会誌112：994—998, 2008)

キーワード：ニプラジロール，正常眼圧緑内障，眼圧，視野障害

Long-term Study of Nipradilol Ophthalmic Solution in Patients with Normal-tension Glaucoma

Eiichi Yukawa¹⁾, Nobuto Nitta¹⁾²⁾, Futoshi Taketani¹⁾, Toyoaki Matsuura¹⁾
Kimiko Morishita³⁾ and Yoshiaki Hara¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Nara Medical University

²⁾Nitta Eye Clinic

³⁾Department of Ophthalmology, Tenri Municipal Hospital

Abstract

Purpose : We investigated the long-term clinical effects of a nipradilol ophthalmic solution on normal-tension glaucoma.

Methods : Among normal tension glaucoma patients who consulted the Nara Medical University Hospital or 2 affiliated hospitals between November 2001 and August 2002, we prospectively examined intraocular pressure-decreasing effects, the deterioration of visual field defects, and the appearance of side effects in 46 patients who underwent single therapy with a nipradilol ophthalmic solution. We evaluated intraocular pressure at 6-month intervals. The deterioration of visual field defects was assessed based on a 3-dB or more decrease in the mean deviation measured using the Humphrey Field Analyzer 30-2 program.

Results : The 60 months intraocular pressure

value after administration of nipradilol ophthalmic solution was significantly lower than the pretreatment value. The deterioration of visual field defects was examined using the Kaplan-Meier life table. The survival rate after 60 months was 82.4%. In 4 of the 46 patients, administration of the nipradilol ophthalmic solution was discontinued due to side effects.

Conclusion : Long-term therapy with a nipradilol ophthalmic solution may be useful for treating normal-tension glaucoma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 994—998, 2008)

Key words : Nipradilol, Normal-tension glaucoma, Intraocular pressure, Visual field loss

別刷請求先：634-8522 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学眼科学教室 湯川 英一 E-mail : y-eiichi@mrh.biglobe.ne.jp (平成19年10月26日受付，平成20年6月20日改訂受理)

Reprint requests to : Eiichi Yukawa, M.D. Department of Ophthalmology, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara-shi, Nara-ken 634-8522, Japan

(Received October 26, 2007 and accepted in revised form June 20, 2008)

I 緒 言

緑内障治療の目的は視野を維持することにある。そして、視野維持には眼圧下降が重要な因子であることがこれまでの多くの論文で示されてきた^{1)~8)}。そして、正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma: NTG)においても眼圧を下げることにより視野障害の進行を遅らせることが認められている³⁾⁴⁾。しかし、眼圧下降がすべての症例において有効ではなく、眼圧以外の因子もまた緑内障の進行に関与しており、NTGにおいてはカルシウム拮抗剤などの循環改善薬が視野障害進行阻止に有効であったとの報告がある^{9)~15)}。

ニプラジロール(ハイパジール[®], 興和, 東京)点眼は本邦で開発された交感神経 $\alpha\beta$ 遮断作用をもつ点眼薬であり、 β 受容体遮断作用に基づく房水産生抑制に加え¹⁶⁾¹⁷⁾、 α_1 受容体遮断作用によるぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進による眼圧下降作用をも有している¹⁸⁾。さらには一酸化窒素の放出により、血管拡張作用による眼血流量の増加¹⁹⁾²⁰⁾と網膜神経節細胞のアポトーシス抑制による神経保護作用²¹⁾²²⁾が報告されている。そして、ニプラジロール点眼は1999年に販売が開始されてから8年が経過しているが、以前に我々はNTGに対してニプラジロール点眼を単独投与することで3年間の眼圧下降効果と視野障害進行につき報告した²³⁾。しかし、現在のところより長期にわたる臨床効果についての報告はみられていない。そのため、今回はさらに経過観察期間が5年にわたる長期投与に対して眼局所の副作用の発現とともに眼圧下降効果と視野障害進行につき再検討した。

II 対象と方法

2001年11月より2002年8月までの間に奈良県立医科大学附属病院、天理市立病院およびにっく眼科クリニックを受診したNTG患者に対し、ニプラジロール点眼が単独投与された症例の眼圧下降効果および視野障害の進行につきプロスペクティブに検討した。対象となる患者は以前より点眼薬として交感神経 β 遮断薬が単剤で使用されている症例および無治療の症例の中で表1に示す条件を満たしたうえでインフォームドコンセントが得られた症例とした。

NTGの診断基準として、無治療時に日時を変えながら数回にわたって測定した眼圧が常に21 mmHg以下であり、視野障害の部位に一致した緑内障性乳頭陥凹拡大と神経線維束欠損を認め、さらに頭部磁気共鳴画像にて明らかな異常がないものとした。眼圧測定はGoldmann圧平式眼圧計を用い、点眼投与前に少なくとも異なる時間帯で3回測定(午前10時、午後1時、午後4時)した。ニプラジロール点眼を使用する前に他の抗緑内障薬を使用していたNTG患者に対しては、十分なインフォーム

表 1 対象患者の選択基準

1. 以前に内眼手術の既往がない
2. 矯正視力が0.6以上である
3. Humphrey 視野計測の信頼性が固視不良が20%未満、偽陽性、偽陰性がそれぞれ33%未満である
4. Humphrey 視野計測の平均偏差値が-10 dB以下である
5. 中等度までの屈折異常や白内障以外の眼疾患、および頭蓋内疾患を有していない
6. エタンブトールなど視野に影響を与える薬剤の投与歴がない
7. 内科的に循環改善薬としてカルシウム拮抗剤が投与されていない
8. 心疾患や呼吸器疾患を有していない

ドコンセントを得たうえで最低3週間のwashout期間をおいた後、前述と同様の手順で眼圧を測定した。点眼投与前眼圧は上記の時間帯のいずれかとしたうえで点眼投与後の眼圧評価は6か月ごとで行い、点眼投与前眼圧とした同じ時間帯で測定した。また、視野検査においてはHumphrey 30-2プログラムSITA Standardを用いて点眼投与前に少なくとも2回測定し、平均偏差(mean deviation: MD)値の悪い眼を対象眼とした。点眼投与後の視野検査は基本的に6か月ごとに行い、明らかなアーチファクトが認められる視野検査結果は評価対象からはずした。視野進行についてはニプラジロール点眼投与前に測定したHumphrey 視野検査で2回のMD平均値と比較して3 dB以上悪化したものを視野進行ありとして、2回確認したときの初回をもって視野進行が起これたと判断した。白内障が明らかに進行し、視力が2段階以上低下した症例、内眼手術が行われた症例、定期通院がされなくなった症例についてはその時点までを経過観察期間とした。さらに、ニプラジロール点眼薬が原因と考えられた副作用により点眼薬が変更になった症例についてもその時点までを経過観察期間とし、その副作用につき調査した。統計学的な処理についてはJMP 5.1ソフトウェアを使用し、危険率5%未満を有意とした。

III 結 果

ニプラジロール点眼投与前での患者の平均年齢および標準偏差は 64.6 ± 12.3 歳(範囲: 35歳~83歳)、男性18例、女性28例であり、46例46眼が研究対象となった。経過観察期間は 41.4 ± 20.5 か月(6か月~66か月)であり、点眼投与前に行った視野検査のMD値は -4.12 ± 2.65 dB(-0.58 dB~ -9.99 dB)であった。また、点眼投与後の視野検査は 6.7 ± 3.2 回(1回~11回)施行された。点眼投与前平均眼圧および標準偏差は 15.7 ± 3.2 mmHgであり、投与後6か月目 13.7 ± 2.8 mmHg, 12か月目 13.9 ± 2.8 mmHg, 18か月目 14.2 ± 2.5 mmHg, 24か月目 14.1 ± 2.5 mmHg, 30か月目 14.4 ± 2.1 mmHg, 36か月目 14.5 ± 2.9 mmHg, 42か

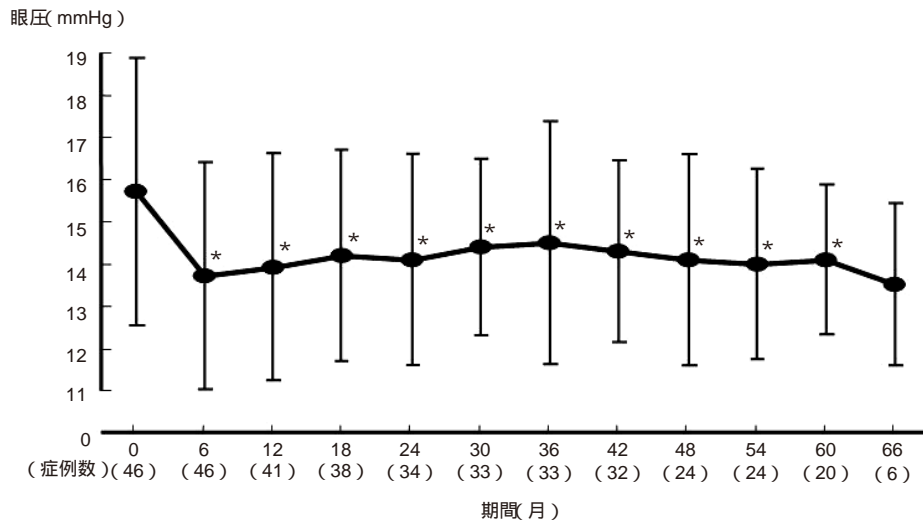


図 1 眼圧の推移.

投与後 6 か月目から 60 か月目まで投与前眼圧に比べて有意な眼圧下降を認めた. 平均値 ± 標準偏差 (Bonfferoni の多重比較). * : $p < 0.05$.

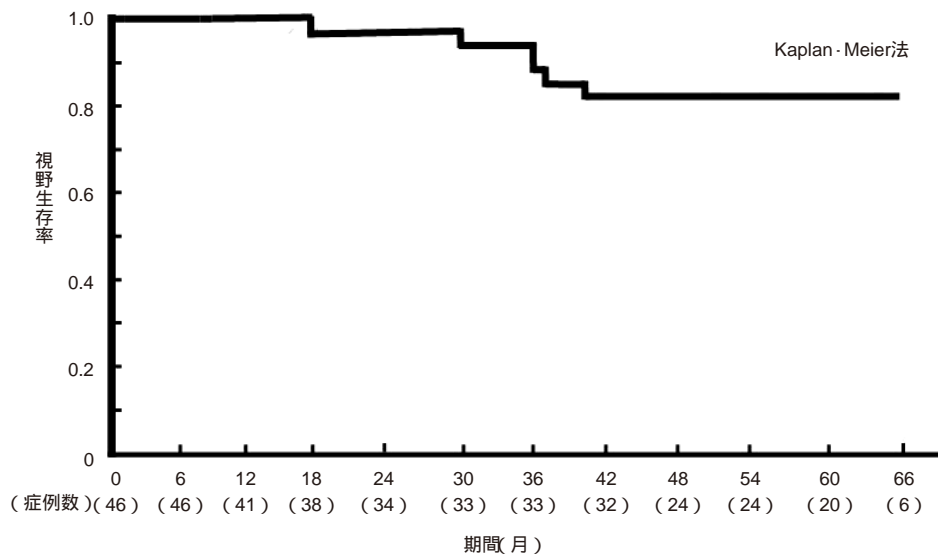


図 2 正常眼圧緑内障の視野障害進行.

60 か月目での視野生存率は 82.4% であった.

月目 14.3 ± 2.2 mmHg, 48 か月目 14.1 ± 2.5 mmHg, 54 か月目 14.0 ± 2.3 mmHg, 60 か月目 14.1 ± 1.8 mmHg, 66 か月目 13.5 ± 1.9 mmHg であった. 点眼投与後眼圧は 60 か月目までの期間で投与前眼圧に比べて有意に低下した(図 1).

視野障害の進行については Kaplan-Meier 生命表を用いて検討した結果, 60 か月目での生存率は 82.4% (95% 信頼区間: 69.6-95.2) であった(図 2). なお, 視野進行が認められた症例については抗緑内障点眼薬の追加もしくは変更を行った. また, 46 例中 4 例にニブラジロール点眼の継続投与が困難となった眼局所の副作用を認め

た(表 2).

IV 考 按

現在のところ NTG の視神経障害機構の詳細については明らかにされていないものの, 眼圧下降療法が有効な治療法として示されている³⁾⁴⁾. 0.25% ニブラジロール点眼は健康成人を対象とした臨床薬理試験, 原発開放隅角緑内障や高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験においても 0.5% チモロール点眼の眼圧下降に匹敵することが報告されている^{24)~26)}. 今回, 我々はニブラジロール点眼の NTG に対する眼圧下降作用を検討したと

表 2 投薬中止となった眼局所の副作用発現状況

副作用の種類	症例数
眼瞼炎	2
結膜炎	3
眼瞼皮膚炎	1
眼脂	2
眼痒痒症	1

重複あり

ころ、66 か月目においては眼数がわずかであり統計学的に有意差は認められなかったものの、投与後 6 か月目から 60 か月目までは投与前眼圧に比べて有意な眼圧下降がみられた。そして、これまでに交感神経 β 遮断薬であるチモロール点眼液では継続投与により眼圧下降効果が減少するとの報告がみられるが²⁷⁾²⁸⁾、今回の結果よりニプラジロール点眼においては安定した眼圧下降が得られ、60 か月目までの平均眼圧下降幅は 1.2~2.0 mmHg であった。これまでに NTG に対するニプラジロール点眼による眼圧下降効果について山崎ら²⁹⁾は投与前平均眼圧が 15.3 mmHg であった NTG 患者において投与後 24 か月目までの期間で眼圧下降幅は 1.5~2.3 mmHg と報告しており、我々の結果と同程度であった。また、井上ら³⁰⁾は点眼後 6 か月目では 3.6 mmHg、12 か月目では 2.9 mmHg の眼圧下降が得られることを報告しているが、点眼投与前平均眼圧が 16.8 mmHg と今回の我々の症例に比べて 1 mmHg 程度高かったことがより大きな眼圧下降を得た結果になったと予想される。

視野障害の進行については、我々と同様に視野進行の定義を MD 値の 3 dB 以上の悪化とした場合、山本³¹⁾は NTG 患者 47 例をラタノプロスト群 23 例、チモロール群 24 例に振り分け、120 週の時点での視野生存率はラタノプロスト群で 79%、チモロール群で 80% と報告している。また、小川ら³²⁾はウノプロストン単独投与における 6 年後の長期視野評価において視野生存率は 79.4% としている。さらに、石田ら³³⁾はウノプロストン群 25 例 49 眼、ラタノプロスト群 19 例 38 眼に対し 24 か月後での視野生存率はそれぞれ 93.7% と 74.0% であったと報告している。このような報告と考え合わせると、今回のニプラジロールの NTG に対する視野生存率は決して他の薬剤に比べて劣るものではないと考える。また、Humphrey 中心 30-2 プログラムの上方周辺部の 4 点は進行評価の対象から除外したうえで、2 回連続して 10 dB 以上の進行が隣接する 2 点で認められる、あるいは隣接する 3 点で 5 dB 以上進行している、そのうち 1 か所では 10 dB 以上の悪化をしているということで視野進行を個別点の進行で定義してみると、46 例中 7 例で視野進行ありとなり、5 年生存率は約 79% となる。以前に我々は 0.5% チモロール点眼もしくは 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼が単独投与された NTG 患者

に対して視野進行を個別点の進行で定義してレトロスペクティブに調査した結果、点眼投与後 4 年生存率はチモロール群で 64.9%、イソプロピルウノプロストン群で 73.2% であることを報告した³⁴⁾。今回の研究とは対象の選択基準なども異なるが、これらの結果と比較してもニプラジロールの視野障害進行抑制効果は良好と考えられる。

ニプラジロール点眼による眼局所の副作用については山崎ら²⁹⁾が 519 例の緑内障患者を対象に調査したところ投与後 6 か月以降では 8.4%、全体では 16.0% に副作用がみられたことを報告している。今回、軽度の眼刺激症状などは除き、継続投与が困難となるような眼局所における副作用の発現率は 8.7% であったが、これらの症状はすべてニプラジロール点眼薬の中止とともに抗菌薬、抗炎症薬の点眼や眼軟膏塗布により速やかに治癒した。また、先に述べたように NTG の発症や進行においては眼圧以外にも眼循環障害など他の因子の関与も考えられており、Ishida ら¹⁴⁾はカルシウム拮抗薬使用の有無が視野障害進行の重要な因子であることを報告していることからニプラジロール点眼の長期投与においては安定した眼圧下降が得られるだけでなく、眼圧下降作用以外にもニプラジロールのもつ眼血流量増加作用や神経保護作用は NTG に対する視野障害の進行抑制に対して有利に働くことが予想される。すなわち、眼圧下降の効果の安定性、視野維持効果、眼局所の副作用の観点からもニプラジロール点眼液は NTG に対する長期投与において有用であると考えられた。

文 献

- 1) Grant WN, Burke JF : Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 89 : 991—998, 1982.
- 2) Mao LK, Stewart WC, Shields MB : Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 111 : 51—55, 1991.
- 3) 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.
- 4) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498—505, 1998.
- 5) Bergeå B, Bodin L, Svedbergh B : Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 106 : 997—1005, 1999.
- 6) The AGIS Investigators : The advanced glaucoma intervention study (AGIS) : 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual

- field deterioration. *Am J Ophthalmol* 130 : 429—440, 2000.
- 7) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al : Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression : results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 120 : 1268—1279, 2002.
 - 8) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al : Factors for glaucoma progression and the effect of treatment : the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 121 : 48—56, 2003.
 - 9) Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ : The effect of Ca^{2+} -antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227 : 408—412, 1989.
 - 10) Netland PA, Chaturvedi N, Dreyer EB : Ca blocker in the management of low-tension glaucoma and open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 115 : 508—613, 1993.
 - 11) Bose S, Piltz JR, Breton ME : Nimodipine, a centrally active calcium antagonist, exerts a beneficial effect on contrast sensitivity on patients with normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 102 : 1236—1241, 1995.
 - 12) Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, Okabe I, Ichien K : Prevention of visual field defect progression with brovincamine. *Ophthalmology* 103 : 283—288, 1996.
 - 13) Harris A, Evans DW, Cantor LB, Martin B : Hemodynamic and visual function effects of oral nifedipine in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 124 : 296—302, 1997.
 - 14) Ishida K, Yamamoto T, Kitazawa Y : Clinical factors associated with progression of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 7 : 372—377, 1998.
 - 15) Koseki N, Araie M, Yamagami J, Shirato S, Yamamoto S : Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma* 8 : 117—123, 1999.
 - 16) 河本ひろ美, 松元 俊 : ニブラジロール点眼液の家兎眼圧, 房水動態に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 10 : 646—648, 1993.
 - 17) 小森誠一, 西尾健一, 飯野礼久, 松井竹史, 沢登公勇, 水野 憲, 他 : KT-210(Nipradilol 点眼液)の家兎における眼圧下降作用. *眼臨* 90 : 1468—1472, 1996.
 - 18) 沢登公勇, 水野 憲, 滝本正美, 新家 眞 : KT-210(Nipradilol 点眼液)の家兎房水動態に対する作用. *眼臨* 91 : 51—55, 1997.
 - 19) 沢登公勇, 大久保正人, 浅沼章宗, 木全秀樹, 滝本正美 : KT-210(Nipradilol 点眼液)のネコ眼組織血流に対する作用. *薬理と治療* 24 : 1139—1143, 1996.
 - 20) 廣辻徳彦, 杉山哲也, 中島正之, 池田恒彦 : ニブラジロール点眼による健常者の視神経乳頭, 脈絡膜-網膜血流変化の検討. *あたらしい眼科* 18 : 519—522, 2001.
 - 21) Mizuno K, Koide T, Yoshimura M, Araie M : Neuroprotective effect and intraocular penetration of nipradilol, a β -blocker with nitric oxide donative action. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 688—694, 2001.
 - 22) Nakazawa T, Tomita H, Yamaguchi K, Sato Y, Shimura M, Kuwahara S, et al : Neuroprotective effect of nipradilol on axotomized rat retinal ganglion cells. *Curr Eye Res* 24 : 114—122, 2002.
 - 23) 湯川英一, 新田進人, 竹谷 太, 吉井稔章, 松浦豊明, 森下仁子, 他 : 正常眼圧緑内障に対するニブラジロール点眼単独投与の臨床効果. *臨眼* 60 : 1685—1689, 2006.
 - 24) 新家 眞, 松元 俊, 大鹿哲郎, 森 樹郎, 櫻井真彦, 加藤 聡, 他 : KT-210(Nipradilol 点眼液)の臨床薬理試験—眼圧下降作用の検討—. *薬理と治療* 24 : 2235—2243, 1996.
 - 25) 増田寛次郎, 高瀬正彌, 北沢克明, 塩瀬芳彦, 東郁郎, 小川暢也, 他 : 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対する KT-210 の第Ⅲ相比較臨床試験—0.5% マレイン酸チモロール点眼液との多施設共同二重盲検群間比較試験—. *あたらしい眼科* 13 : 1771—1783, 1996.
 - 26) 増田寛次郎, 高瀬正彌, 北沢克明, 塩瀬芳彦, 東郁郎, 小川暢也, 他 : 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対する KT-210(Nipradilol 点眼液)の長期投与試験. *臨床医薬* 12 : 3043—3058, 1996.
 - 27) Boger WP 3rd : Timolol : Short term “escape” and long term “drift”. *Ann Ophthalmol* 11 : 1239—1242, 1979.
 - 28) Steinert RF, Thomas JV, Boger WP 3rd : Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy. *Arch Ophthalmol* 99 : 100—103, 1981.
 - 29) 山崎芳夫, 白土城照, 新家 眞 : ニブラジロール点眼液(ハイパジール®コーワ点眼液)の長期投与における安全性および有効性の検討. *あたらしい眼科* 23 : 93—103, 2006.
 - 30) 井上賢治, 安藤雅子, 若倉雅登, 井上治郎, 富田剛司 : 正常眼圧緑内障におけるニブラジロール点眼の効果. *あたらしい眼科* 22 : 1553—1556, 2005.
 - 31) 山本哲也 : 正常眼圧緑内障の治療(薬物). *正常眼圧緑内障の治療戦略*, 26—35, メディカル葵出版, 東京, 1999.
 - 32) 小川一郎, 今井一美 : ウノプロストンによる正常眼圧緑内障の長期視野—6年後の成績—. *眼紀* 54 : 571—577, 2003.
 - 33) 石田俊郎, 山田祐司, 片山壽夫, 越生 晶, 山下泉 : 正常眼圧緑内障に対する単独点眼治療効果—視野維持効果に対する長期単独投与の比較—. *眼科* 47 : 1107—1112, 2005.
 - 34) 新田進人, 湯川英一, 峯 正志, 竹谷 太, 福原潤, 原 嘉昭 : 正常眼圧緑内障患者に対する 0.12 % イソプロピルウノプロストン点眼単独投与の臨床効果. *あたらしい眼科* 23 : 401—404, 2006.