

ブリンゾラミド点眼後の霧視の発生機序

野口 毅¹⁾²⁾, 川崎 史朗²⁾, 溝上 志朗²⁾, 山口 昌彦²⁾, 大橋 裕一²⁾

¹⁾松山赤十字病院眼科

²⁾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：炭酸脱水酵素阻害薬の点眼液であるブリンゾラミドは、点眼後一過性に霧視が生じることがよく知られている。今回、その霧視の発生機序について涙液層安定性解析装置 (tear film stability analysis system, 以下 TSAS) と実用視力計を用いて検討した。

方 法：健常ボランティア 10 名 (平均値±標準偏差：29.3±4.9 歳) に対し、ブリンゾラミドの点眼前、点眼後に 1 分間閉眼させたのちの開眼直後、3 分後、5 分後、10 分後に TSAS と実用視力を測定した。

結 果：TSAS の指標である breakup index (0~100, 数値が高いほど涙液層が安定、以下 BUI) は点眼前 88.3±1.2 (平均値±標準誤差)、開眼直後 38.5±7, 3 分後 72.1±4.2, 5 分後 78.8±5.1, 10 分後 83.7±2.2 であっ

た。実用視力維持率は点眼前 1.013±0.0047, 開眼直後 0.925±0.029, 3 分後 1±0.0075, 5 分後 1.007±0.0072, 10 分後 1.015±0.0052 であった。点眼前に比し、開眼直後の BUI (p=0.0002) と実用視力 (p=0.0055) はともに低下し、3 分後以降に回復する傾向がみられた。

結 論：ブリンゾラミド点眼後の霧視が涙液層の不安定化と関連している可能性が示唆された。TSAS と実用視力計を用いた解析は点眼後の視機能に与える影響および眼表面における薬物の滞留状況を把握するうえで有用である。(日眼会誌 114 : 369—373, 2010)

キーワード：緑内障、涙液層、ブリンゾラミド、涙液層安定性解析装置、実用視力

Mechanism of Blurred Vision after Brinzolamide Instillation

Tsuyoshi Noguchi¹⁾²⁾, Shiro Kawasaki²⁾, Shiro Mizoue²⁾
Masahiko Yamaguchi²⁾ and Yuichi Ohashi²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Matsuyamasekiyuj Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Medicine of Sensory Function, Ehime University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose : Eye drops of carbonic anhydrase inhibitor (Brinzolamide) are known to cause blurred vision after instillation. Using tear film stability analysis system (TSAS) and functional visual acuity measurement (FVAM) we studied the mechanism of blurred vision.

Methods : Ten healthy volunteers were studied. Before instillation of brinzolamide 1%, immediately after and at 3, 5, 10 minutes after 1 minutes eye-closure after instillation the breakup index (BUI) of TSAS and FVAM were measured.

Results : Before instillation of brinzolamide 1%, immediately after and at 3, 5, 10 minutes since 1 minutes eye-closure after instillation the BUI of TSAS was 88.3±1.2, 38.5±7, 72.1±4.2, 78.8±5.1, 83.7±2.2 respectively, and the FVAM was 1.013±0.0047, 0.925±0.029, 1±0.0075, 1.007±0.0072, 1.015

±0.0052 respectively. Immediately after 1 minutes eye-closure both BUI and FVAM were low. From 3 minutes after instillation both BUI and FVAM recovered.

Conclusions : It is suggested that blurred vision after instillation of brinzolamide 1% is associated with the unstableness of tear film. Analyses by TSAS and FVAM are useful to determine both the vision improvement and pharmacokinetics after instillation. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 369—373, 2010)

Key words : Glaucoma, Tear film, Brinzolamide, Tear film stability analysis system (TSAS), Functional visual acuity measurement (FVAM)

別刷請求先：790-8524 松山市文京町 1 番地 松山赤十字病院眼科 野口 毅 E-mail : n0816432494@yahoo.co.jp
(平成 21 年 6 月 29 日受付, 平成 21 年 10 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to : Tsuyoshi Noguchi, M. D. Department of Ophthalmology, Matsuyamasekiyuj Hospital,
1 Bunkyocho, Matsuyama-shi, Ehime-ken 790-8524, Japan

(Received June 29, 2009 and accepted in revised form October 30, 2009)

I 緒 言

プリンゾラミドは、2002年に上市された炭酸脱水酵素阻害薬の点眼液で、マレイン酸チモロールとほぼ同等の眼圧下降効果が得られ¹⁾、現在ではプロスタグランジン製剤、交感神経βブロッカーに次ぐ緑内障治療薬となっている。しかし、プリンゾラミド点眼液には、炭酸脱水酵素阻害薬の全身投与時のような副作用はないものの、点眼後に一過性の霧視が生じること²⁾が知られている。プリンゾラミド点眼後の霧視の発生頻度は報告者によって差があるが、Michaudら³⁾によると1.7%、Sallら⁴⁾によると3.0%、Seongら⁵⁾によると17.1%、Silverら²⁾によると20%と報告されている。また、添田ら⁶⁾によると、点眼直後は62.5%に達するが、5分後には全例で霧視は消失したとされ、健康ボランティアを用いて霧視の発生を検討した石橋ら⁷⁾の報告によれば、生理食塩水の点眼と比較してプリンゾラミド点眼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分を要したという。彼らは、懸濁液である本製剤を投与すると、点眼液が涙液に混和白濁するため、点眼液が涙液中から消失するまでの間、患者が霧視を自覚し視力が低下するのではないかと考察しているが客観的なデータによる裏付けはなかった。これまで我々は、マレイン酸チモロールゲル化剤の点眼後に生じる霧視の発生機序を、涙液層安定性解析装置(tear film stability analysis system, 以下TSAS)⁸⁾⁹⁾を用いて考察してきた¹⁰⁾。そこで今回は、プリンゾラミド点眼後に発生する霧視を、

TSASと近年開発された実用視力計¹¹⁾¹²⁾を用いて評価することを試みた。

II 実験方法

対象は矯正視力が1.0以上あり、細隙灯顕微鏡検査で眼表面疾患のない健康ボランティア10名、平均年齢 29.3 ± 4.9 歳(平均値±標準偏差)である。すべての人から本実験に対するインフォームド・コンセントを得た。

方法は、プリンゾラミド点眼液(エイゾプト[®])を投与する前にTSASを測定し、その後、プリンゾラミド点眼液を右眼に1滴投与し、1分間の閉眼と内眼角を軽く圧迫させたのちの開眼直後、さらに3分後、5分後、10分後の各時点でTSASを施行した。被験者にはTSASの結果を知らせずに後日改めて、同様の方法にて各時点の実用視力を測定した。対照として人工涙液(ソフトサティア[®])を用いた。また、被験者にはどちらを点眼するかという情報は与えなかった。

今回使用したTSASとは、角膜形状解析装置TMS-2N(Topographic Modeling System, TOMEMY社)に搭載されたドライアイ解析ソフトである。測定は、開眼させた状態で角膜トポグラフィを1秒ごとに10秒間連続撮影して行われ、マイヤーリング像の経時変化を涙液層の変化として解析する⁸⁾⁹⁾。その結果はbreakup mapと呼ばれる総合評価マップで示される。Breakup mapとは、角膜トポグラフィ上の屈折値0.5Dを閾値とし、開眼後から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したもので、開眼後早期に変化した

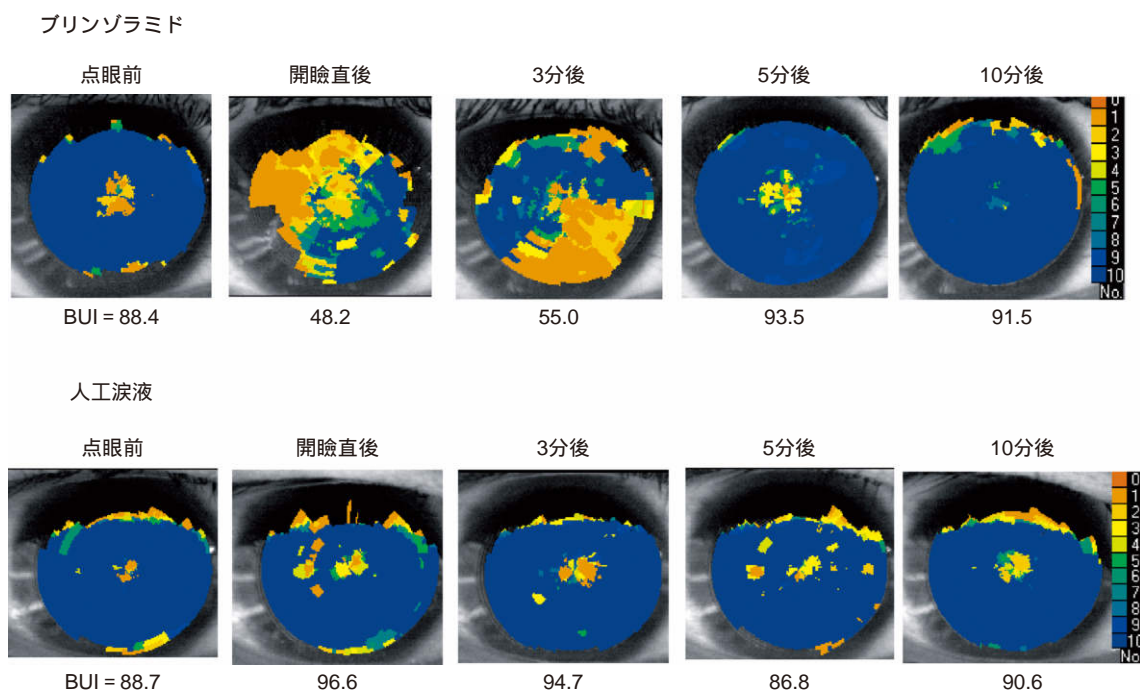


図1 涙液層安定性解析装置(tear film stability analysis system : TSAS)によるbreakup mapの代表例。プリンゾラミド点眼後の涙液層は、3分後まで不安定なエリアは持続したが、5分後以降にほぼ点眼前のレベルに回復した。BUI : breakup index.

部位が暖色系で、安定した部位が寒色系で表される。Breakup map をインデックス化したものを breakup index(以下、BUI)と呼ぶ。BUI 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、涙液層安定性の指数となる。BUI は、0~100 の数値で示され、涙液層が不安定であれば BUI は低くなり、安定していれば BUI は高くなる。本実験では TSAS の涙液層安定性の指数となる BUI の変化を検討指標に用いた。

実用視力計で測定される実用視力とは、「検査での視力値は 1.0 であるが、なんだか見えにくい」など従来の視力検査では判明できないような日常生活のなかで人が自覚している、絶えず変化している見え方を評価したものである。例えばドライアイ患者ではある時点での視力がたとえ良好であっても、開眼後時間が経つと涙液層の変動により視力は低下する¹¹⁾¹²⁾。測定方法は、まず被検者の最高矯正視力を基準視力として入力した後、5メートル先のディスプレイに 1 分間連続して表示されるランドルト環の向きを素早くジョイスティックにより回答することにより行われる。正答が 2 回続くと 1 段階小さい視標が表示され、間違いまたは無回答の場合には、1 段階大きい視標が表示される。結果として、1 分間の視力変動や平均視力、また基準視力と比較した視力維持率などが算出される。本実験での実用視力の測定は、自然瞬目下での測定とし、視力維持率を検討指標に用いた。

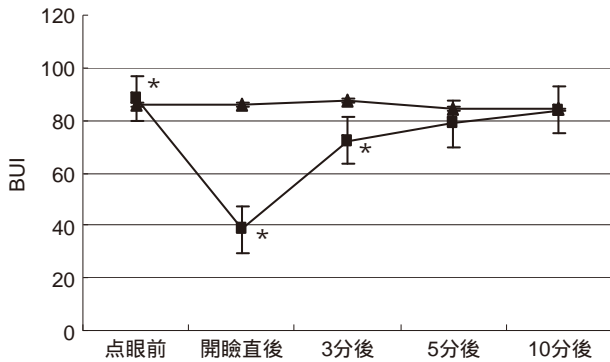


図 2 平均 breakup index (BUI) の推移。

プリンゾラミドの BUI は、点眼前と比し、開眼直後 (p=0.0002) と 3 分後 (p=0.0015) の時点で有意に低下していた。

■：プリンゾラミド、▲：人工涙液。平均値 ± 標準誤差 (n=10)。*：p<0.05, Mann-Whitney 検定。

統計学的な検討では、2 群間の比較には Mann-Whitney 検定を、相関関係の検討には Spearman の相関係数を用い、p<0.05 で有意差ありとした。

III 結 果

TSAS による breakup map の代表例を図 1 に示す。プリンゾラミド点眼前には、ほぼ均一な寒色系の breakup map が得られており、BUI は 88.4 と涙液層は安定していた。しかし、開眼直後より涙液層は不安定化し、暖色系エリアが広範に存在するようになった。3 分後でも不安定なエリアは持続したが、5 分後以降にはほぼ点眼前のレベルに回復した。一方、人工涙液点眼前後の各時点の breakup map はほぼ青色で占められ、点眼前後で涙液層が不安定となることはなかった。本実験での、平均 BUI の推移を図 2 と表 1 に示す。プリンゾラミドの BUI は、点眼前に比し、開眼直後 (p=0.0002) と 3 分後 (p=0.0015) の時点で有意に低下していた。一方、人工涙液は点眼前後で有意な変化はなく、BUI は 85 前後で推移していた。また、プリンゾラミド点眼後の BUI は、人工涙液に比べて開眼直後 (p=0.0003) と 3 分後 (p=0.0052) の時点で有意に低下していた。

次に実用視力の結果の代表例を図 3 に示す。プリンゾラミド点眼後の開眼直後では、点眼前は 1.5 であった視力が、測定開始から 12 秒後に 0.8、18 秒後に 1.2、33 秒後には 0.5 となり、1 分間で大きく視力が変動していた。一方、人工涙液では 1.5 前後で安定して推移しており、点眼後にも視力の変化がほとんどないことを示している。本実験の平均実用視力維持率を図 4 と表 2 に示す。平均実用視力維持率をみると、プリンゾラミドでは点眼前に比し、開眼直後 (p=0.0055) の時点では有意に低下していたが、点眼 3 分後、5 分後、10 分後では有意差はなかった。一方、人工涙液では点眼前後で有意な変化はなく、実用視力維持率は 1.00 近くを推移していた。プリンゾラミド点眼後の実用視力維持率は、人工涙液に比べて開眼直後 (p=0.0005)、3 分後 (p=0.0023)、5 分後 (p=0.0205) の時点で有意に低下していた。

そこで、プリンゾラミド点眼後の各時点での TSAS の BUI の推移と実用視力維持率の推移の相関関係についてみたところ、両者に有意の相関があることが示された (相関係数 r=0.484, 精密 p 値=0.0004)。

表 1 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
プリンゾラミド	88.3±1.2	38.5±7	72.1±4.2	78.8±5.1	83.7±2.2
人工涙液	86.1±1.4	86.1±1.5	87.3±1.9	84.3±1.7	84.1±1.6

平均値 ± 標準誤差 (n=10)

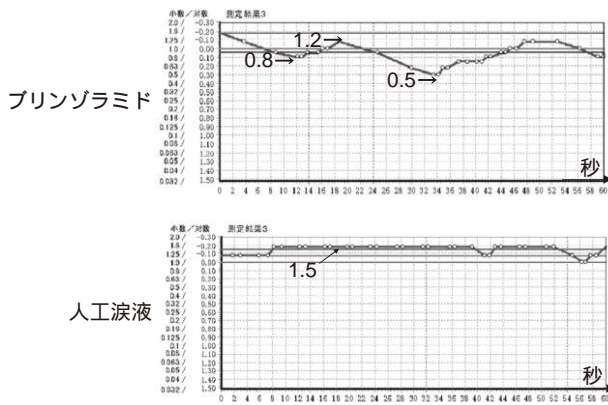


図 3 開瞼直後の実用視力の代表例。

プリンゾラミド点眼前は1.5であった視力が、測定開始から12秒後に0.8、18秒後に1.2、33秒後には0.5となり、1分間で大きく視力が変動している。

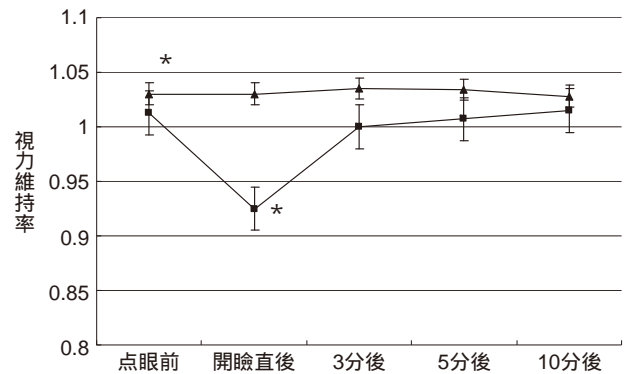


図 4 平均実用視力維持率。

プリンゾラミドでは点眼前に比し、開瞼直後 ($p=0.0055$) の時点では有意に低下している。

■：プリンゾラミド，▲：人工涙液。平均値±標準誤差 ($n=10$)。*： $p<0.05$, Mann-Whitney 検定。

表 2 各時点における平均実用視力維持率

	点眼前	開瞼直後	3分後	5分後	10分後
プリンゾラミド	1.013±0.0047	0.925±0.029	1±0.0075	1.007±0.0072	1.015±0.0052
人工涙液	1.03±0.0075	1.03±0.0056	1.034±0.0048	1.034±0.0081	1.028±0.0063

平均値±標準誤差 ($n=10$)

IV 考 按

今回、我々は、プリンゾラミド点眼後の経時的な涙液層の安定性と霧視の出現を TSAS および実用視力計で数値化することを試みた。TSAS では、プリンゾラミド点眼後に、眼表面の平滑性が乱され、涙液層が不安定になる様子が観察され、プリンゾラミド点眼後の BUI は、点眼前に比し、開瞼直後と3分後の時点で有意に低下していた。これは、我々が以前に行った¹⁰⁾マレイン酸チモロールゲル化剤点眼後の涙液層の変化の検討における熱応答型チモロールゲル化剤(リズモン®TG)点眼後に類似の変化であり、TSAS で得られた breakup map 上での不規則な涙液層のパターンは、点眼液の眼表面への滞留を反映しているものと考えられる。

空気と接する涙液層は屈折の第1面であり、その不安定化が角膜収差に大きな影響を与えて¹³⁾、霧視の発生につながることは十分に想像できる。事実、Goto ら¹¹⁾はドライアイ患者において開瞼10秒後から実用視力が低下すること報告し、涙液層の不安定化と視力低下が密接に関連していることを示した。我々も今回、プリンゾラミド点眼後の視力を実用視力計にて測定し、点眼後の視力維持率が点眼直後より有意に低下し、3分以降、5分後までに回復することを示した。これは、点眼3分後まで有意な視力の低下を認めた石橋ら⁷⁾の報告とほぼ一致する結果であった。

ここで点眼後1分間の実用視力を代表例で詳しく眺め

ると、測定開始12秒後に0.8、18秒後に1.2、33秒後には0.5と1分内でも大きく変動している。このように、実用視力計を用いれば、一時点での視力ではなく、眼表面の涙液層の変動に伴う経時的な視力変化を評価することができる。特に、実用視力維持率は通常の視力測定では数値として捉えにくい経時的視力変化を視力の累積として評価しているため、点眼後の霧視を定量化するうえで有用な指標になり得ると思われる。

今回は、すべての被検者に対して、一人の検者が点眼行為を同様に行い、TSAS・実用視力ともに各例1回のみの測定で検討した。その結果、それらの標準誤差は決して大きくなく、プリンゾラミド点眼後の TSAS の BUI の推移と実用視力計での視力維持率の推移とは関連していた。プリンゾラミド点眼後に生じる霧視の原因は、涙液層が単に白濁するだけではなく、ゲル化剤の場合と同様に¹⁰⁾、点眼液が一定時間滞留して涙液層を不安定化することにもあると考えられた。また、実際にはプリンゾラミド点眼の処方を受ける緑内障患者は一般に高齢でドライアイなどの基礎疾患も存在する他、多剤点眼などで涙液層が不安定化していることも関与している可能性もある。よって、プリンゾラミド点眼を処方する際には、患者に対して点眼直後の霧視の持続時間、発生機序などについて十分に説明する必要があると思われる。

今回、プリンゾラミド点眼後の霧視の発生機序を TSAS と実用視力を指標として検討し、これが涙液層の一過性の不安定化に起因していることを示唆する結果を得

た。TSAS や実用視力などによる連続的な涙液層安定性の解析は、薬剤点眼後の眼表面における薬物動態や視機能への影響を検討するうえできわめて有用と思われた。

文 献

- 1) **Silver LH and the Brinzolamide Primary Therapy Study Group** : Clinical efficacy and safety of brinzolamide (AzoptTM), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 126 : 400—408, 1998.
- 2) **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 Ophthalmol* 44 : S 141—145, 2000.
- 3) **Michaud JE, Friren B, the 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. International Brinzolamide Adjunctive Study Group. *Am J Ophthalmol* 132 : 235—243, 2001.
- 4) **Sall K, the Brinzolamide Primary Therapy Study Group** : The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Surv Ophthalmol* 44 : S 155—162, 2000.
- 5) **Seong GJ, Lee SC, Lee JH, Chu YK, Hong YJ** : Comparisons of intraocular-pressure-lowering efficacy and side effects of 2% dorzolamide and 1% brinzolamide. *Ophthalmologica* 215 : 188—191, 2001.
- 6) 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% ブリンゾラミド点眼薬と 1% ドルゾラミド点眼薬の使用感の比較. *あたらしい眼科* 21 : 389—392, 2004.
- 7) 石橋 健, 森 和彦 : 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. *日眼会誌* 113 : 689—692, 2006.
- 8) **Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K** : Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 133 : 181—186, 2002.
- 9) 山口昌彦, 大橋裕一 : 涙液安定性解析装置—TSAS. *臨眼* 59 : 84—88, 2005.
- 10) 川崎史朗, 溝上志朗, 山口昌彦, 大橋裕一 : 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. *日眼会誌* 112 : 539—544, 2008.
- 11) **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.
- 12) **Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M, et al** : The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 139 : 253—258, 2005.
- 13) 魚崎 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.