

8-hydroxycarteolol 点眼の正常人眼に対する効果

加藤 祐造, 佐々木隆弥, 塚原 重雄

山梨医科大学眼科学教室

要 約

Carteolol hydrochloride の主要代謝産物である 8-hydroxy-carteolol hydrochloride (8-OH CA) の眼圧下降効果について正常人眼で検討した。実験は double masked randomized study によって行われた。点眼前値との比較では 0.01% の 8 時間後, 0.1% の 24 時間後, 0.5% の 24 時間後, 1% の 8 時間後で 5% の危険率で有意差が検出され, 最大眼圧下降効果は 0.1% 点眼の 24 時間後, 1.6 ± 0.5 mmHg であった。しかし, 日内変動を考慮した場合有意差は得られなかった。(日眼会誌 96: 899-903, 1992)

キーワード: 8-ハイドロキシカルテオロール, カルテオロール, ヒト眼, 二重盲検法, β -遮断薬

Effect of 8-hydroxycarteolol in Normal Human Eyes

Yuzo Kato, Takaya Sasaki and Shigeo Tsukahara

Department of Ophthalmology, Yamanashi Medical College

Abstract

The authors studied the ocular hypotensive effect of 8-hydroxycarteolol, a main metabolite of carteolol in normal human eyes, after topical administration in a double masked randomized study. After instillation of 0.01%, 0.1%, 0.5% and 1% ophthalmic solutions of 8-hydroxycarteolol, statistically significant reduction of intraocular pressure was observed 8 and 24 hours after administration ($p < 0.05$). Its maximum reduction of intraocular pressure, 1.6 ± 0.5 mmHg was produced 24 hours after treatment by 0.1% solution. However, diurnal variation of IOP did not show a statistically significant difference. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 899-903, 1992)

Key words: 8-hydroxy carteolol, Carteolol, Human eyes, Double masked randomized study, β -blocker

I 緒 言

carteolol は非選択的 β 遮断剤であり緑内障治療薬として臨床的に用いられている。生体内に投与された carteolol は carbostyryl 骨格の 8 位が水酸化され (図 1) 8-hydroxycarteolol (以下 8-OH CA) が主要代謝産物として生成される¹⁾。点眼剤として投与された場

合も前房水中に 8-OH CA の存在が確認されている²⁾。この 8-OH CA は carteolol の同等の β 遮断作用と isoproterenol と同等の carteolol より強い交感神経刺激作用を有する薬剤である³⁾。著者ら⁴⁾は既報にて 8-OH CA の点眼によって正常有色家兎において有意に眼圧が下降することを報告した。今回は正常人眼を対象に double masked randomized study を行い、眼

別刷請求先: 409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110 山梨医科大学眼科学教室 加藤 祐造

(平成3年12月27日受付, 平成4年2月20日改訂受理)

Reprint requests to: Yuzo Kato, M.D. Department Ophthalmology, Yamanashi Medical College.

Shimokato 1110, Tamaho-machi, Nakakoma-gun, Yamanashi 409-38, Japan

(Received December 27, 1991 and accepted in revised form February 20, 1992)

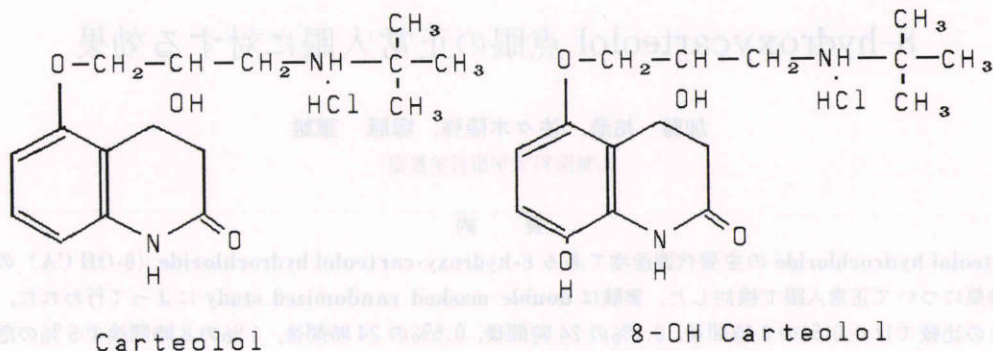


図1 Carteololと8-OH CAの構造式。
8位の carbostyryl 骨格が水酸化されている。

表1 実験スケジュール

	投与前	30分	1時間	2時間	3時間	4時間	6時間	8時間	12時間	24時間	48時間
眼圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
視力	○					○				○	○
瞳孔径	○		○			○				○	○
血圧	○		○	○		○	○	○		○	○
心拍数	○		○	○		○	○	○		○	○
眼症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

圧下降効果および全身への影響について調べたので報告する。

II 実験方法

1. 被験者の選択

対象は眼疾患の既往のない25歳から35歳、平均28.1歳、男性7名、女性1名の計8名の健康な成人ボランティアである。実験開始に先だって被験者全員に薬剤、実験目的を説明し、協力の承諾を得た上で、視力、眼圧、瞳孔径、涙液量、前眼部検査等の眼科検査及び血液生化学検査（赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、GOT、GPT、ALP、LDH、総コレステロール、血糖、BUN）、尿検査、心電図、血圧、身長、体重等を含む内科的検査を行い、眼科的にも全身的にも屈折異常以外に異常がないことを確認した。

2. 実験方法

使用した薬剤は、リン酸緩衝液に溶解した0.01%、0.1%、0.5%、1%の濃度の8-OH CA（大塚製薬）と比較対照液として0.5%チモロール（チモプトール®）、プラセボとしてリン酸緩衝液の計6種類である。薬剤投与は午前9時から10時までの間に行い、あらかじめ決められた試薬を片眼に35μl点眼した。実験は薬剤投

表2 薬剤割付表

	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目
症例1	右 5	左 6	右 1	左 2	右 3	左 4
症例2	右 2	左 3	右 4	左 5	右 6	左 1
症例3	左 1	右 2	左 3	右 4	左 5	右 6
症例4	左 3	右 4	左 1	右 6	左 5	右 4
症例5	右 3	左 4	右 5	左 6	右 1	左 2
症例6	右 4	左 3	右 2	左 1	右 6	左 5
症例7	左 4	右 5	左 6	右 1	左 2	右 3
症例8	左 6	右 1	左 2	右 3	左 4	右 5
右：右眼点眼	1：placebo		4：0.5% 8-OH			
左：左眼点眼	2：0.01% 8-OH		5：1% 8-OH			
	3：0.1% 8-OH		6：Timolol			

与前から48時間後まで行い、眼圧、視力、瞳孔径、血圧、心拍数、前眼部所見の各項目について、計11回の測定を実施した(表1)。眼圧はオキシプロカイン点眼後、ゴールドマンの圧平眼圧計を用いて全て同一験者が両眼を3回ずつ測定し、平均値を採用した。血圧、心拍数測定にはコーリン社の自動血圧計(BP-8800)を使用し、瞳孔径の測定にはゴールドマン視野計の固視監視筒を用いた。また、1試験薬剤投与より次の試験薬剤までのwash outは6日間とした。実験方法はdouble masked randomized法を採用した(表2)。

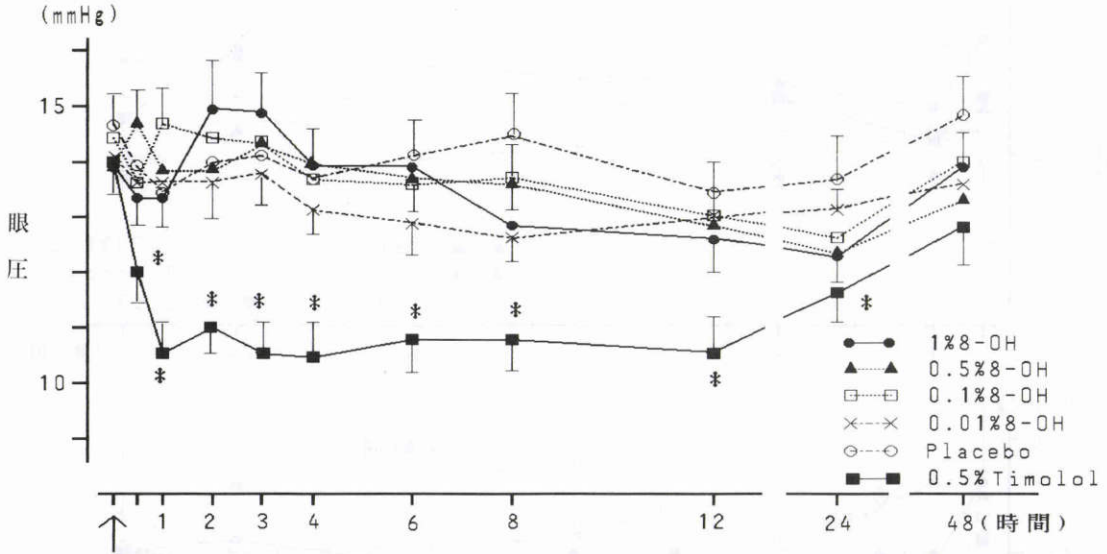


図 2 薬剤点眼側の経時的眼圧変化 (平均値±標準偏差).

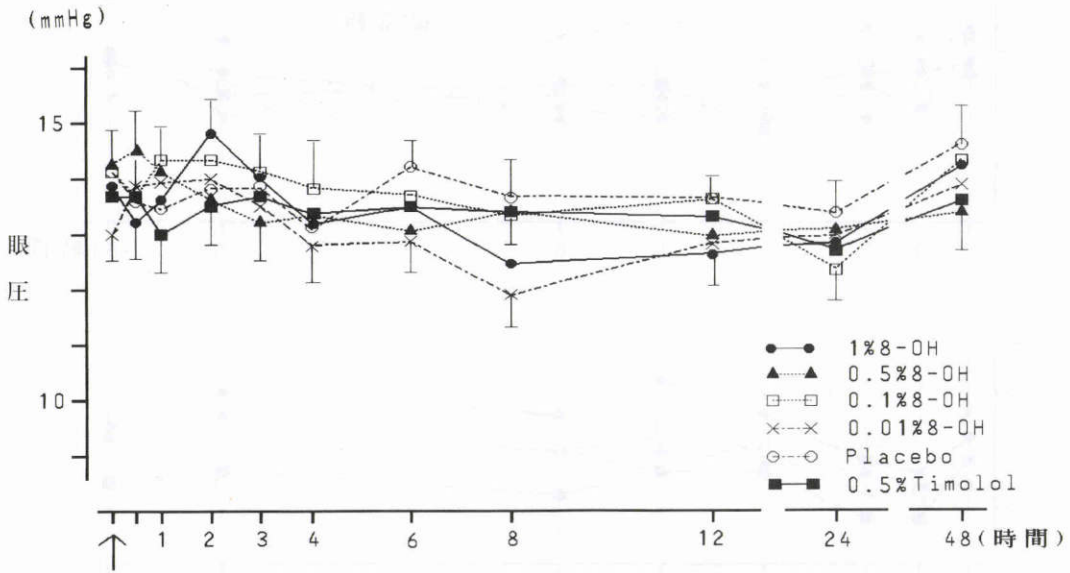


図 3 薬剤非点眼側の経時的眼圧変化 (平均値±標準偏差).

III 結 果

1. 点眼側の眼圧の経過 (図 2)

点眼前の眼圧と比較した場合、8-OH CA 点眼群においては 0.01% 点眼群の 8 時間後、0.1% 点眼群の 24 時間後、0.5% 点眼群の 24 時間後、1% 点眼群の 8 時間後で 5% の危険率で有意な眼圧下降があった。0.5% チモロール点眼群では 30 分後から 12 時間後まで 1% の危険率で、24 時間後で 5% の危険率で有意な眼圧下降

が得られ、最大眼圧下降効果は 12 時間後の 3.5 ± 0.4 mmHg であった。

8-OH CA の最大眼圧下降効果は点眼前との比較で、0.1% 点眼群の 24 時間後の 1.6 ± 0.5 mmHg であった。

プラセボ点眼の結果を日内変動と考え、各点眼群との間で t 検定を行ったが、8-OH CA 点眼群ではいずれの濃度においても有意な眼圧下降は得られなかった。これに対して比較対照として用いられた 0.5% チモ

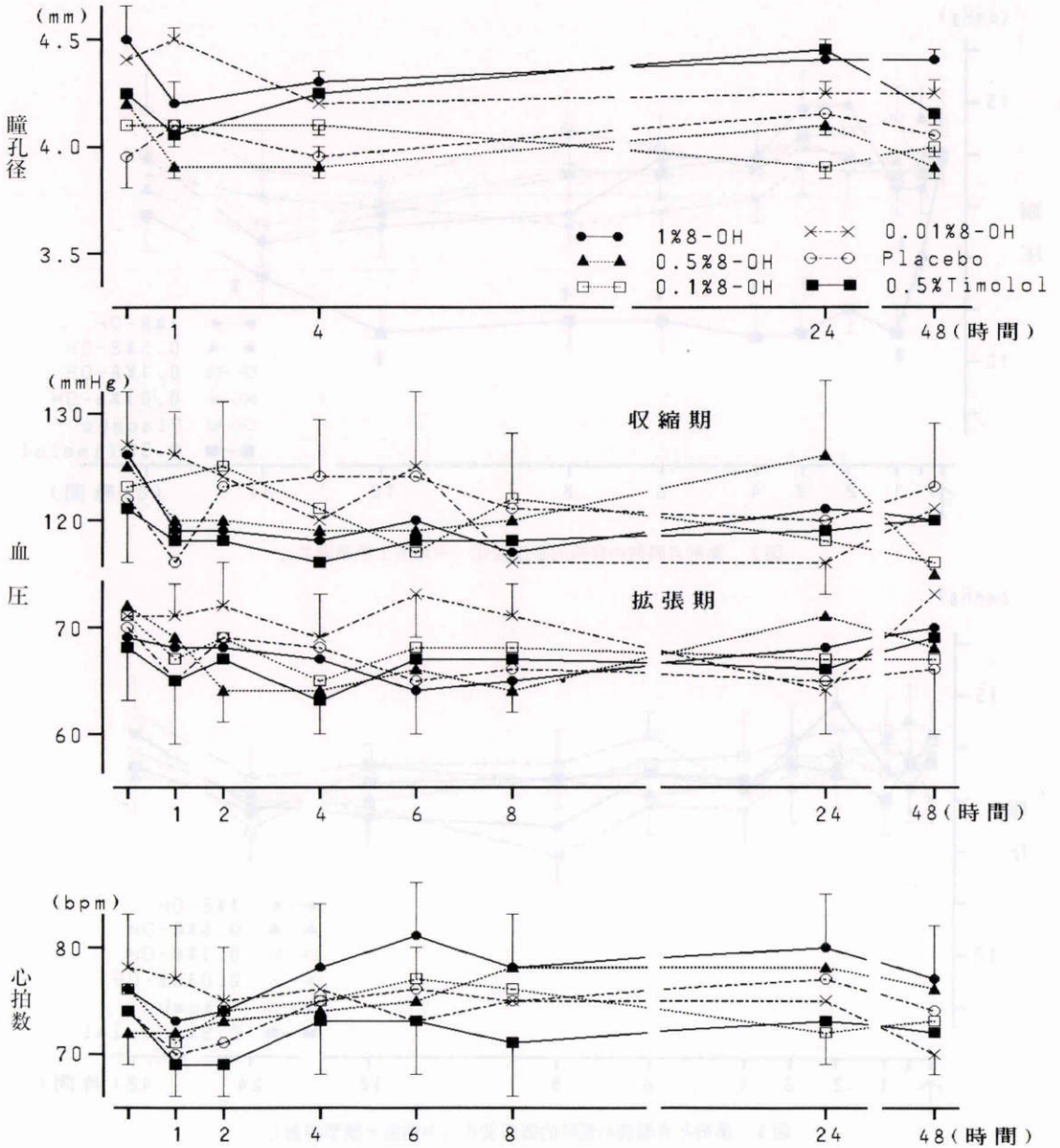


図4 瞳孔径, 血圧, 心拍数の変化 (平均値±標準偏差).

ロールでは点眼後 30 分から 12 時間後まで 1% の危険率で有意な眼圧下降が得られ, 最大眼圧下降効果は 4 時間後の 2.9 ± 0.4 mmHg であった.

2. 非点眼側の眼圧の経過 (図 3)

点眼前との比較では, 0.1% の 8-OH CA 点眼群の 24 時間後, 1% の 8-OH CA 点眼の 8 時間後および 12 時間後で 5% の危険率で有意差が得られた.

日内変動を考慮しプラセボ点眼と比較した場合は, いずれの点眼群においても有意な差は得られなかった.

3. 血圧, 心拍数, 瞳孔径, 涙液量に及ぼす影響 (図 4)

収縮期および拡張期血圧, 心拍数, 瞳孔径, とともに点眼前との比較, プラセボとの比較で有意な変化はな

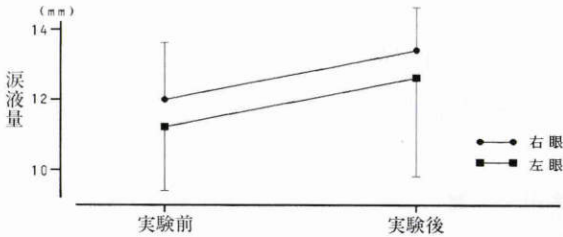


図5 涙液量の変化(シルマー I 法) (平均値±標準偏差)。

かった。実験前後に測定したシルマー I 法による涙液量でも両者に有意な差はなかった(図5)。

前眼部所見にもとくに異常は認めず、実験後行った血液生化学検査上も変化はなかった。

IV 考 按

8-OH CA は一般薬理作用において carteolol と同様の β 遮断作用を有するほか、静注した場合、用量依存的に心拍数を増加させるなど、carteolol にはない強い β 刺激作用を持つ薬剤である。

杉山ら⁵⁾は 8-OH CA が carteolol より低濃度で水負荷家兎およびサルに対して眼圧下降効果を持つことを報告している。さらに筆者ら⁴⁾の実験でも正常有色家兎に対しての眼圧下降効果が確認され、その効果は 0.003%~1% の濃度で用量依存的に作用することが明らかにされている。

今回の実験では double masked randomized study を用いて正常人眼に対する 8-OH CA の影響を調べた。点眼前値との比較では 0.01% の 8 時間後、0.1% の 24 時間後、0.5% の 24 時間後、1% の 8 時間後で有意な眼圧下降が検出されたが、日内変動を考慮した場合、有意な眼圧の変動は認められなかった。

正常人眼に対して 8-OH CA が眼圧下降作用を示さなかった原因については、様々なことが考えられる。まず一般的に交感神経系の薬剤の receptor には種差が存在することが多い。人眼の虹彩毛様体に存在する β -receptor は 90% 近くが β_2 -subtype であるとの報告がある⁶⁾。一方白色家兎の虹彩毛様体に存在する β -receptor も β_2 が主体とされているが⁷⁾、両者の 8-OH CA に対する affinity に違いがあることも考えられ、このため人眼に対する眼圧下降効果が弱かった可能性がある。また carteolol を点眼した場合は房水中に代謝

産物として 8-OH CA が確認されているが²⁾、8-OH CA を点眼した場合の眼内移行性については未だ明らかにされていない。人眼においては眼内移行に問題があるのかもしれない。8-OH CA は isoproterenol と同等の強い β 刺激作用を併せ持つ。このため β 遮断作用が相殺され、carteolol に比べて眼圧下降効果が弱くなることも考えられる。また交感神経刺激作用を併せ持つ β 遮断剤は、濃度によって発現する両者の作用のバランスが変化する可能性がある。今回の実験で用いられた濃度において、全身的には心拍数や血圧等には変化は現れなかったが、眼局所での交感神経刺激作用が強くと現れ、眼圧下降効果が弱まったことも考えられた。

8-OH CA は人眼において有意な眼圧下降効果を示さなかったが、視力、瞳孔径、涙液量などの眼科的検査のほか、血圧、心拍数、心電図、血液生化学検査に特に影響を及ぼさないことが確認された。

β 遮断剤点眼による副作用が最近問題とされるところであるが、8-OH CA は carteolol hydrochloride の代謝産物であり副作用の面でより安全であることも予想される。

文 献

- 1) 森 英雄, 木戸 勝, 村上七美, 他: 新 β 遮断剤 Carteolol hydrochloride の生体内運命. 薬誌 97: 350-358, 1977.
- 2) 藤尾直希, 北沢克明: 白色家兎における ¹⁴C-Carteolol 点眼後の眼内組織への移行. 日眼会誌 88: 236-241, 1984.
- 3) 渡辺耕三, 河村公太郎, 山下修司, 他: Carteolol の文要代謝産物 8-OH Hydroxy carteolol の β -adrenaline 受容体に対する作用. 応用薬理 90: 616-617, 1989.
- 4) 佐々木隆弥, 加藤祐造, 塚原重雄: 8-hydroxy carteolol 点眼の眼圧下降効果. あたらしい眼科 7: 579-582, 1990.
- 5) Sugiyama K, Enya T, Kitazawa Y: Ocular hypotensive effect of 8-hydroxy carteolol, a metabolite of carteolol. Int Ophthalmol 13: 85-89, 1989.
- 6) Wax MB, Molinoff PB: Distribution and properties of β -adrenergic receptors in human iris-ciliary body. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 420-430, 1987.
- 7) Kahle G, Kaulen P, Wollensak J: Quantitative autoradiography of β -adrenergic in rabbit eyes. Exp Eye Res 51: 503-507, 1990.