

低眼圧緑内障患者に対するプロスタグランディン類縁物質 UF-021 点眼液の臨床評価

藤森 千憲¹⁾, 山林 茂樹¹⁾, 細田 源浩¹⁾, 保坂 理¹⁾
牧野ふみ子¹⁾, 逸見 知弘¹⁾, 塚原 重雄¹⁾, 上野 隆司²⁾

¹⁾山梨医科大学眼科学教室, ²⁾上野製薬株式会社・上野生物科学研究所

要 約

新規緑内障治療薬として, プロスタグランジン関連化合物である UF-021 (レスキュラ®) 点眼液を, 低眼圧緑内障患者 13 例に 24 週間投与し, その眼圧下降効果などにつき臨床評価を行った。その結果, 解析対象 12 例中 11 例に眼圧下降作用が認められた。この 12 例について, 投与開始前後 24 週間の総平均眼圧値を比較すると, 有意な眼圧下降が認められた。さらに, 副作用は全症例 13 例に全く認められなかった。この結果から, 本薬剤は低眼圧緑内障においても, 眼圧下降効果のほか安全性の面から, 緑内障治療薬として好ましいものと考えられる。(日眼会誌 97: 1231-1235, 1993)

キーワード: UF-021, プロスタグランジン, 眼圧, 低眼圧緑内障

The Clinical Evaluation of UF-021, a New Prostaglandin Related Compound, in Low Tension Glaucoma Patients

Chitoshi Fujimori¹⁾, Shigeki Yamabayashi¹⁾, Motohiro Hosoda¹⁾,
Osamu Hosaka¹⁾, Fumiko Makino¹⁾, Tomohiro Henmi¹⁾,
Shigeo Tsukahara¹⁾ and Ryuji Ueno²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yamanashi Medical College

²⁾Ueno Institute for Medical Science, Ueno Fine Chemicals Industry Limited

Abstract

We administered UF-021 isopropyl unoprostone (Rescula®) ophthalmic solution, a new prostaglandin-related compound developed as an anti-glaucoma agent, to 13 low tension glaucoma patients for 24 weeks, and clinically evaluated the effect of the intraocular pressure (IOP) reduction, visual field change, and side effects of the agent. Intraocular pressure was reduced in 11 out of 12 patients who were studied for statistical analysis. In these 12 patients, significant IOP reduction was recognized in the mean IOP for 24 weeks after the administration of UF-021. No side effects were detected in any of the 13 patients. From these results, UF-021 could be used as a new anti-glaucoma agent for low tension glaucoma, and also safer than many other anti-glaucoma agents. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 1231-1235, 1993)

Key words: UF-021, Prostaglandin, Intraocular pressure, Low tension glaucoma

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 藤森 千憲
(平成 4 年 7 月 31 日受付, 平成 5 年 5 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Chitoshi Fujimori, M.D. Department of Ophthalmology, Yamanashi Medical College,
1110 Shimokato, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi 409-38, Japan
(Received July 31, 1992 and accepted in revised form May 17, 1993)

I 緒 言

最近我が国で行われた全国規模の緑内障疫学調査によると、低眼圧緑内障(low tension glaucoma ; LTG)は従来の認識とは異なり、原発開放隅角緑内障(POAG)以上の比率で存在する¹⁾ことが明らかとなり、緑内障において疫学上極めて重要な病型として再認識されるようになってきている。

LTGは眼圧が常に21 mmHg以下であり、正常な開放隅角であるが、緑内障性視神経乳頭変化、視野変化を有するものと定義されるが、その病態は不明であり、治療法についても確立された方法はなく、従来の眼圧下降を中心とする緑内障治療が適応可能か否かを含め、本症に対する治療法の確立が急がれている²⁾。

現在のところ、LTGの病態はPOAGの延長上にある眼圧依存性の疾患であるとの考え方から眼圧下降薬による治療が試みられている。しかし、視神経乳頭の局所循環障害がLTG誘発の真の原因とも考えられており、眼内循環改善薬による治療の可能性が指摘されている。LTGを無治療で観察すると3年間で約50%が、5年間で約60%が進行性であるといわれ、長期にわたる治療が必要である³⁾。

今回、我々は新規緑内障治療薬として上野製薬株式会社により開発中のUF-021(レスキュラ®)点眼液を低眼圧緑内障患者に投与し、臨床評価を行った。本薬剤は代謝型プロスタグランディン関連化合物で、既存のいずれの緑内障治療薬とも薬理学的分類が異なる⁴⁾。既に原発開放隅角緑内障、高眼圧症、各種緑内障を対象とした臨床試験で、眼圧下降作用と眼局所および全身の安全性が確認⁵⁾⁶⁾されており、さらに、動物実験においてはその眼圧下降作用とともに脈絡膜血流量を増加させることが報告されている⁷⁾。

以下に低眼圧緑内障患者にUF-021点眼液0.12%を6か月間投与した結果を報告する。

II 方 法

対象は、平成3年4月から平成4年3月にかけて、山梨医科大学附属病院眼科緑内障外来で低眼圧緑内障と診断された成人患者で、本試験内容についてあらかじめ十分に説明し、自由意志に基づく同意(インフォームド・コンセント)の得られた者を被験者とした。ただし、試験開始前1か月以内に眼の感染症、疱疹性角膜炎、角膜潰瘍あるいは網膜剥離などの眼疾患に罹患した者、試験開始前1か月以内に角膜に異物が混入した者、コンタクトレンズ装用の者、妊婦または妊娠している可能性のある者、およびその他の理由により、被験対象として不適当と判断した者は除外した。

試験は図1に示すようにオープンスタディ形式で実施し、24週間にわたり試験薬UF-021点眼液0.12%を両眼に1回1滴、1日2回(朝・夕)点眼した。試験期間中、他の緑内障治療薬との併用は一切行わなかった。ただし、試験薬の効果に直接影響を及ぼさないと考えられる薬剤の併用は必要に応じて行った。

表1のスケジュールに従って各種の検査・観察を実施した。検査・観察は朝の点眼後、午前中に行った。

有効性は眼圧、視力、視野および視神経乳頭検査により評価した。眼圧はGoldmann圧平眼圧計で測定し、左右眼の平均を採用した。視野についてはHumphrey自動視野計30-2プログラムにて測定し、平均偏差を視野障害進行指標とした。

試験薬の投与開始後に出現し、薬剤との関連があると認められた所見を副作用とした。

全般改善度は、各症例についてベースライン眼圧(投与開始前24週間の平均眼圧)に対する投与開始後24週間の平均眼圧をoutflow pressureの下降率($\Delta\%$)で判定することとし、下記の式により求めた $\Delta\%$ を以下の4段階で評価した。

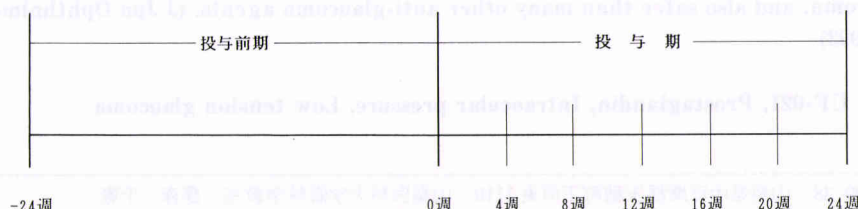


図1 試験デザイン(眼圧の比較は投与前24週間と投与開始後24週間の平均眼圧について行う)。

投与前期と投与期それぞれ4, 8, 12, 16, 20, 24週に所定の検査を行う。

表 1 検査・観察スケジュール

	UF-021 投与前期*1	UF-021 投与期 (週)					
		4	8	12	16	20	24
眼圧	○*2	○	○	○	○	○	○
視野	○	○	○	○	○	○	○
眼底検査							
・乳頭	○	(○)*3	(○)	○	(○)	(○)	○
・網膜	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○
瞳孔径	○			○			○
視力	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○
隅角	○			○			○
眼他覚所見	○			○			○
眼自覚症状	○			○			○
全身他覚所見							
・血圧	○			○			○
・脈拍	○			○			○
全身自覚症状	○			○			○
点眼状況	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景	○						

* 1：0 週(投与開始前)の検査実施後，UF-021 を投与する。
* 2：-24，-20，-16，-12，-8，-4 週に眼圧測定を実施する。
* 3：(○)は可能な限り実施。

$$\Delta\% = \frac{\Delta IOP}{IOP \text{ ベースライン} - P_v} \times 100 (\%)$$

IOP ベースライン：投与開始前 24 週間の平均眼圧

ΔIOP ：IOP ベースライン-IOP_{4~24w} (IOP_{4~24w}：投与開始後 24 週間に測定した平均眼圧)

P_v：上強膜静脈圧 (10 mmHg)

- (1) 著しく改善 30% ≤ Δ%
- (2) 改善 20% ≤ Δ% < 30%
- (3) やや改善 10% ≤ Δ% < 20%
- (4) 改善しない Δ% < 10%

統計解析は Wilcoxon 検定により危険率 5 % 未満で有意差を検討した。

III 結 果

対象は，低眼圧緑内障患者 13 例（男 7 例，女 6 例）26 眼であり，そのうち，被験者の都合により 16 週で脱落した 1 例については安全性のみを検討した。また，有効性を評価した 12 例のうち視野変化の検討においては，視野測定が 16, 20, 24 週のいずれもが欠測であった 1 例を除外した計 11 例を対象とした。

表 2 に全症例の患者背景を示した。

対象症例中には試験開始前に眼圧下降薬を使用して

いた例が含まれなかったため，表 3 に示す如く試験薬

表 2 患者背景

症例数	13		
性 別	男 7	女 6	
年 齢	～39	1	
	40～59	5	
	60～	7	
	平均値±標準偏差	61.0±12.6	
	最 低	33	
	最 高	81	
合併症	眼 科	なし 13	あり 0
	全 身	なし 6	あり 7
既往歴	眼科(緑内障以外)	なし 13	あり 0
	全 身	なし 7	あり 6
試験前治療薬	眼圧下降薬	なし 13	あり 0
	その他	なし 9	あり 4
試験期間中併用薬	眼圧下降薬	なし 13	あり 0
	その他	なし 5	あり 8
試験開始前眼圧 (過去 24 週間平均値) mmHg	12<IOP≤14	3	
	14<IOP≤16	5	
	16<IOP≤18	5	

の眼圧下降作用は投与前後の眼圧を比較することで評価を行った。

試験薬投与による眼圧の推移について検討するため，投与開始前 24 週間の平均眼圧値と投与開始後 24 週間の平均眼圧値を比較し，眼圧下降度 (ΔIOP) を算出した。その結果，3 mmHg 以上の下降は 1 例 (8.3%)，2.5 mmHg 以上は 4 例 (33.3%)，1.5 mmHg 以上は 9 例 (75.0%) であり，解析対象全例 (12 例) 中 11 例 (91.7%) において平均眼圧の下降が認められた。また，解析対象全例における投与開始前 24 週間の総平均眼圧および投与開始後 24 週間の総平均眼圧を求めて比較検討を行った結果，平均眼圧下降度 (ΔIOP) は 1.8 ± 0.4 mmHg (平均値±標準誤差) を示し，検定の結果から投与開始後の眼圧値は投与開始前の眼圧値と比較して，有意に下降 ($p < 0.01$) していた，図 2 に，各症例の試験薬投与開始前 24 週間の平均眼圧と，投与開始後 24 週間の平均眼圧の関係を示す。

眼圧の高い例がより大きな眼圧下降を示すとは限らず，投与開始前の眼圧が，高い例でも低い例でも同様な眼圧下降が認められた。

視野については 0 週における平均偏差値と投与後 16 週，20 週および 24 週の平均の平均偏差値とを比較することにより，試験薬投与による視野の変化につい

表 3 有効性の評価

(1) 症例別眼圧下降度					
症例数	$\geq 3 \text{ mmHg}$	$3 \text{ mmHg} > \geq 2.5 \text{ mmHg}$	$2.5 \text{ mmHg} > \geq 1.5 \text{ mmHg}$	$1.5 \text{ mmHg} > > 0 \text{ mmHg}$	$0 \text{ mmHg} \geq$
12	1(8.3) (8.3)	3(25.0) (33.3)	5(41.7) (75.0)	2(16.7) (91.7)	1(8.3) (100)
() : 上段は%, 下段は累積%					
(2) 総平均眼圧下降度					
症例数	総平均眼圧値 (mmHg)		ΔIOP (mmHg)	Wilcoxon 検定	
	投与開始前 24 週間	投与開始後 24 週間			
12	15.6 $\pm$ 0.6	13.8 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.4	**	
平均値 $\pm$ 標準誤差, ** p<0.01					

表 4 全般改善度

症例数	$30\% \leq \Delta\%$	$20\% \leq \Delta\% < 30\%$	$10\% \leq \Delta\% < 20\%$	$\Delta\% < 10\%$
12	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
()内は%				

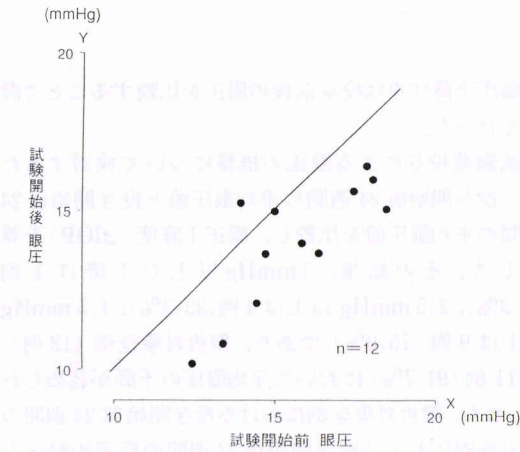


図 2 眼圧変化(脱落例 1 例を除く 12 例について投与前後 24 週間の平均眼圧の関係, 12 例中 11 例に眼圧下降を認める).
試験開始前眼圧: 投与前 24 週間の平均眼圧, 試験開始後眼圧: 投与開始後 24 週間の平均眼圧

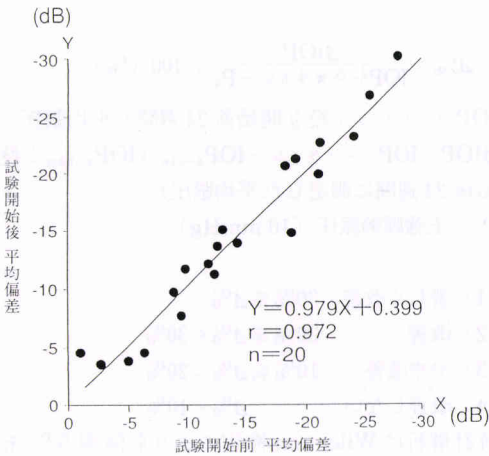


図 3 視野変化 (Humphrey 視野計 30-2 プログラムを用いた 20 眼について投与前後の平均偏差値の関係).
試験開始前平均偏差: 0 週における平均偏差値, 試験開始後平均偏差: 投与開始後 16, 20 および 24 週の平均の平均偏差値

て検討を行った。その結果、図 3 に示したように視野においては著明な変化は認められず、24 週間にわたり投与開始前の状態が保持された。
視神経乳頭検査からの C/D 比ならびに視力について、0 週値と 24 週値 (24 週が欠測の場合は 28 または 32 週値を代用した) の比較検討を行ったところ、C/D

比の変化は認められず、裸眼視力および矯正視力についても著明な変動は認められなかった。
全症例において副作用は全く認められなかった。
表 4 に示す如く、全般改善度については 30% 以上の outflow pressure の下降率が認められ「著しく改善」

と判定されたのは6例(50.0%)であり、評価対象症例の75.0%が20%以上のoutflow pressureの下降率を示した。

IV 考 按

現在のLTGに対する治療法は、POAGと同様、眼圧を下降させる方法が有効と考えられている。本試験の成績から、UF-021点眼液はLTGの眼圧もさらに下降させることが多数の症例において明らかになった。これはLTG患者における眼圧調整の際にUF-021点眼液が有効であることを示すものである。また、6か月の投与期間中に副作用の発現が全く認められなかったことは、従来の緑内障点眼薬と比べて優れた特徴であることを示している。

一方、現在眼内血流量の測定には水素ガスクリアランス法、熱勾配法や超音波ドップラー法、BFA(blood flow analysis)のプログラムを用いる方法などが報告されており、このうち杉山ら⁹⁾は、BFAを用いた方法の測定結果から低眼圧緑内障群で正常者群や原発開放隅角緑内障群に比し有意に低い眼血流量であったと報告しており、阻血的要因がLTG発症と大きく関係することが考えられている。現在、緑内障治療薬として頻繁に使用されているマレイン酸チモロールなどの β 遮断薬は眼圧下降作用を有するが、同時に脈絡膜血流量⁹⁾や毛様体血流量¹⁰⁾を減少させる作用も有し、阻血的要因が考えられるLTGの治療として長期間にわたる投与に際しては好ましくないと考えられる。

しかし、今回使用したUF-021点眼液は β 遮断薬とは異なり、眼組織血流量を低下させることなく、家兎を用いた実験ではむしろ脈絡膜血流量を増加させることが杉山ら⁹⁾により報告されている。人眼についてもUF-021を用いた場合の眼内血流量の変化について確かめる必要があるが、上述の結果はLTGの治療上、UF-021点眼液は有用であることを示唆している。

今後、UF-021点眼液の投与期間を延長するとともに、視野についてはHumphrey視野計の統計解析プロ

グラムを、視神経乳頭については画像解析装置を用い、さらに詳細な検討を行う予定である。

文 献

- 1) 塩瀬芳彦, 川瀬芳克: 低眼圧緑内障の疫学. あたらしい眼科 8: 509—514, 1991.
- 2) 北澤克明, 山本哲也: 低眼圧緑内障—歴史と概念—. あたらしい眼科 8: 493—500, 1990.
- 3) Glicklich RE, Steinmann WC, Spaeth GL: Visual field change in low-tension glaucoma over a five-year follow-up. Ophthalmology 96: 316—320, 1989.
- 4) 上野隆司, 吉田祥子, 出口哲夫, 加藤一衛, 小田富雄, 林 祐一, 他: 新規プロスタグランディン関連化合物UF-021の動物における眼圧下降作用. 日眼会誌 96: 462—468, 1992.
- 5) 高瀬正彌, 南波久斌, 加藤道子, 谷野 洸, 足立憲彦, 榎木伊津穂, 他: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するUF-021(レスキュラ®)点眼液の前期第II相試験. あたらしい眼科 9: 1917—1925, 1992.
- 6) 東 郁郎: 薬剤療法難治性の緑内障に対するUF-021点眼液の治療効果. 日眼会誌 97: 90—96, 1993.
- 7) 杉山哲也, 徳岡 寛, 中島正之, 東 郁郎: 眼圧下降剤による脈絡膜組織血流量, 角膜面温度の変化—プロスタグランディン関連物質, α_1 遮断薬, β 遮断薬の比較—. あたらしい眼科 9: 1430—1434, 1992.
- 8) 杉山哲也, 徳岡 寛, 守屋伸一, 中島正之, 東 郁郎: 低眼圧緑内障に対する塩酸ブナゾシン点眼液の効果. 眼脈流量を中心に. 臨眼 45: 327—329, 1991.
- 9) 清水 良, 木村保孝, 新田安紀芳, 野口 傑, 小林和夫, 丸山泰弘, 他: ベータブロッカー前房内注入による脈絡膜組織血流量の変化. 日眼会誌 93: 272, 1989.
- 10) 小川哲郎, 尾島 真, 長谷川栄一: 毛様体血流量に及ぼす点眼薬の影響. 第2報. 交感神経遮断薬, 副交感神経遮断薬の主な点眼薬について. 眼紀 40: 65—71, 1989.