

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

東 郁 郎

大阪医科大学眼科学教室

要 約

交感神経 β -遮断薬を含む既存の緑内障に対する薬物治療(多剤併用)にもかかわらず、眼圧調整が不十分な難治性の原発開放隅角緑内障(14症例, 21眼)および高眼圧症(1症例, 2眼)にプロスタグランジン関連新規治療薬 UF-021 点眼液を追加投与した。UF-021 点眼液(0.12%)は投与開始後1か月以内より約85%の対象眼の眼圧を3 mmHg 以上下降させ、5 mmHg 以上の顕著な眼圧下降が約76%の対象眼で観察された。このUF-021 点眼追加による安定した眼圧下降は6か月以上持続し、多くの症例において手術を回避することができた。また、本剤を炭酸脱水酵素阻害薬を含む種々の緑内障治療薬と併用投与した際、問題となる副作用の発現はなく、広く他剤と併用することにより長期間有効な治療効果を示した。薬剤難治性緑内障に対し、本剤が著効を発現することはUF-021が既存の薬剤と異なった新しい作用機序を有することを示唆しており、UF-021 点眼液は緑内障治療に極めて有用であると考えられる。(日眼会誌 97: 232-238, 1993)

キーワード: UF-021, 難治性緑内障, プロスタグランジン, 眼圧, 臨床試験

Clinical Evaluation of UF-021 Ophthalmic Solution in Glaucoma Patients Refractory to Maximum Tolerable Therapy

Ikuro Azuma

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

Abstract

UF-021 ophthalmic solution, a novel prostaglandin-related therapeutic agent for glaucoma, was additionally applied to the eyes in intractable cases of primary open angle glaucoma (14 cases, 21 eyes) and ocular hypertension (1 case, 2 eyes) in which intraocular pressure (IOP) had not been kept under satisfactory control even with combined drug therapy by conventional, existing anti-glaucoma agents including sympathetic β -blockers. Decrease of IOP by UF-021 ophthalmic solution (0.12%) in the treated eyes was observed from not less than one month after the initial application by 3 mmHg and more in about 85%, and by 5 mmHg and more in about 76% of the enrolled patients, respectively. The IOP reduction induced by the additional application of UF-021 was sustained for more than 6 months, resulting in successful avoidance of surgical operations in many patients. When UF-021 ophthalmic solution was applied concurrently with various anti-glaucoma agents including carbonic anhydrase inhibitors, it caused no controversial side-effects and yielded therapeutic efficacy for a prolonged period. These findings suggest that UF-021 can yield IOP-reducing activity through a novel phar-

別刷請求先: 569 高槻市大学町2-7 大阪医科大学眼科学教室 東 郁郎

(平成4年6月9日受付, 平成4年7月9日改訂受理)

Reprint requests to: Ikuro Azuma, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College.

2-7 Daigaku-machi, Takatsuki 569, Japan

(Received June 9, 1992 and accepted in revised form July 9, 1992)

macological mechanism different from other existing drugs. In conclusion, UF-021 ophthalmic solution is extremely useful for the treatment of glaucoma. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 232-238, 1993)

Key words: UF-021, Intractable glaucoma, Prostaglandin, Intraocular pressure (IOP), Clinical trial

I 緒 言

原発開放隅角緑内障の薬物療法として、従来より副交感神経作動薬、交感神経作動薬、交感神経 β -遮断薬(以下 β -遮断薬)等の点眼剤、さらに炭酸脱水酵素阻害薬(内服薬)などが広く使用されている。これら薬物療法の目的は、眼圧の調整をはかることにより進行性の視神経機能障害を阻止し、視野欠損を防止することであるが、これらの薬物により眼圧調整が困難な場合(難治性)はやむを得ず手術療法が適応されてきた。

一方、近年本邦において代謝型プロスタグランディン(PG)関連の新規化合物UF-021が各種動物において副作用を発現することなく眼圧を強力に下降させることが見出された¹⁾。さらに本剤は健常人、および原発開放隅角緑内障(POAG)、高眼圧症(OH)を有する患者を対象とした臨床試験において高い有効性が実証され^{2)~4)}、新分類に属する次世代緑内障治療薬として期待されている。

UF-021の眼圧下降作用機序としては房水流出系の促進が示唆されており⁴⁾、房水産生の抑制により眼圧を下降させる β -遮断薬とは大きく異なっている。またUF-021は既存の薬剤とは薬理作用が異なる新薬であるため、難治性緑内障に対して本剤の臨床評価を行うことは有意義であると考えられた。

II 方 法

1. 試験方法

1) 試験施設および試験期間

本試験は1990年3月より1991年4月にかけて、大阪医科大学附属病院眼科外来において実施された。

2) 対象

本試験は交感神経 β 遮断薬を含む薬物療法(多剤併用)によっても眼圧の調整が不十分(21 mmHg以上)な原発開放隅角緑内障あるいは高眼圧症を有する患者で下記の除外基準に抵触しないものを対象としたオープンスタディー形式で行われた。

3) 除外基準

- (1) 低眼圧緑内障の患者、
- (2) 試験開始1か月以内に、眼の感染症、炎症性疾

患、角膜潰瘍などの眼疾患に罹患したもの、

(3) コンタクトレンズ装用のもの、

(4) 妊婦または妊娠している可能性のあるもの、

(5) その他、担当医が対象症例として不適当と判断したもの、

4) 試験薬剤

UF-021は化学名(+)-isopropyl Z-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl) cyclopentyl] hept-5-enoateで、分子量は424.62の新規化合物である。本試験においてUF-021(レスキュラ®)点眼液0.12%を試験薬とした。なお、UF-021点眼液は上野製薬株式会社より提供された。

5) 投与方法および投与スケジュール

UF-021点眼液投与開始前(前治療薬投与期)に複数の既存の緑内障治療薬への併用においても持続的な高血圧を示す患者を選択し、患者の自由意志による本試験への参加の同意を口頭、あるいは文書で得た。患者が薬剤難治性緑内障を有するという特殊性を配慮し、前治療薬の休薬(wash out)は行わず、前治療薬に加えて、UF-021点眼液を1回1滴1日2回(朝・夕)追加点眼した。また、試験期間中に、網膜・視力に異常のある場合、重篤な副作用、または症状の悪化を認めた場合は、担当医の判断で試験を中止し、症例記録に中止日、中止理由、処置について詳細に記入し、必要に応じてその後の状況等、追跡調査を行った。

一方、患者の都合により試験が継続できない場合は脱落例として扱い、その理由を症例記録に記入した。投与期間は当初12週間としたが、試験薬の顕著な臨床効果が確認されて、患者の要望の強い場合は投与12週間終了後、臨床評価を行った上で再度患者の同意を得て延長することにした。

6) 併用薬剤

前治療以外の緑内障治療薬との併用は原則として行わないことにした。

7) 観察項目

以下の項目について表1のスケジュールに従って検査・観察を行う。なお、各検査は可能な限り点眼後4時間目に実施した。

- (1) 眼圧: Goldmann 圧平眼圧計で測定した。

表1 検査・観察項目および実施時期

検査・観察項目	実施時期(週)					
	投与 開始前	2	4	8	12	12+4 α^*
① 眼 圧	○	○	○	○	○	○
② 瞳孔径	○	○	○	○	○	○
③ 視 力	○				○	
④ 視 野	○				○	
⑤ 隅 角	○				○	
⑥ 眼底検査 (乳頭・網膜)	○				○	
⑦ 他覚症状	○	○	○	○	○	○
⑧ 自覚症状	○	○	○	○	○	○

*: $\alpha=1, 2, 3, \dots, 12$ (週)とし各症例の最終週は投与開始前と同様の検査を行う

(2) 瞳孔径: 背景光量一定下に Haab 瞳孔計で測定した。

(3) 視力: 5m 視力表を用いて矯正視力を測定し、また使用レンズの屈折度も記録した。

(4) 視野: Humphrey 視野計にて測定した。

(5) 隅角: Shaffer 分類により判定した。

(6) 眼底: 網膜は直接鏡観察により検査し、乳頭は垂直 C/D 比を算出した。

(7) 細隙灯顕微鏡: 眼瞼の発赤・浮腫、結膜の充血・浮腫、角膜の混濁・浮腫・前房内フレア、および虹彩の充血等の異常の有無と、その程度を4段階に評価した。また、フルオレセインを用い、角膜のびらんの有無とその程度を4段階に評価した。

(8) 自覚症状: 眼局所症状(疼痛感、しみる、異物感など)および全身症状(頭痛、頭重、下痢など)につき、問診により患者の訴えのある場合は、その症状について4段階に評価した。

8) 副作用および使用感

試験期間中、新たに発現した他覚的および自覚的随伴症状について試験薬との関係を3段階で評価し、試験薬との関係の示唆されたものを副作用として扱った。副作用が認められた場合は内容、発現時期、程度、経過等について記録した。

2. 症例の解析

群内比較検定を Wilcoxon 法により実施した。危険率 5%未満を有意として取り扱った。

III 結 果

1. 患者背景

UF-021 点眼液 0.12% を投与した POAG または

OH の患者背景を表2に示す。症例数は15例(男11例, 女4例), 眼数は23眼でいずれも薬剤難治性緑内障であった。UF-021 点眼開始前治療としては対象患者中14例が高用量 β -遮断薬点眼液(チモロール 0.5%, カルテオロール 2%) 1日2回の投与を受けていた。さらに β -遮断薬点眼液に加え、表2に示す如く、大半の症例においてピロカルピン 2% 1日4回および炭酸脱水酵素阻害薬(アセタゾラミド)の内服を β -遮断薬点眼と併せて継続的に受けていた。その他、交感神経作動薬(ジビペフリン点眼液)の併用投与を受けていたものも5例9眼あった。薬剤難治性緑内障であることは、UF-021 点眼液の併用投与開始前3か月以内に複数回の眼圧測定を行い、高眼圧を継続していることを確認した。このようにして選択した対象眼(23眼)の UF-021 投与開始直前の眼圧(初期眼圧)は21以上 24 mmHg 以下が4眼, 24 mmHg を超えるもの

表2 患者背景因子

性別	男	11例18眼
	女	4例5眼
		計15例23眼
診断名	原発開放隅角緑内障	14例21眼
	高眼圧症	1例2眼
併用薬剤	β -遮断薬	15例23眼
	ピロカルピン	11例16眼
	ジビペフリン	5例9眼
	炭酸脱水酵素阻害薬	11例19眼
UF-021投薬期間	～3か月	4例
	4～6か月	3例
	7～9か月	2例
	10～12か月	2例
	12か月以上	4例

が19眼でそのうち27 mmHgを超えるものが14眼であった。

2. 試験結果

1) 臨床効果

試験期間中の POAG または OH 対象眼の眼圧の変化を図1に示す。UF-021 点眼液投与開始直前の対象眼の平均眼圧(ベースライン)は27.8±0.6 mmHg(平均値±標準誤差, 以下同様)であるが, UF-021 点眼液の併用投与開始4週以内に眼圧の大きな下降が見られた。投与4週目の平均眼圧は20.3±0.5 mmHgであり, 平均7.5 mmHgの眼圧下降が観察された。以後, 投与24週目の平均眼圧は19.0±0.8 mmHgであり図1に示すごとく長期間安定した眼圧下降が持続した。これは薬剤難治性緑内障に対し, UF-021 点眼液が長

期間にわたり極めて有効であることを示している。
次に UF-021 点眼液投与12週までの眼圧値を5段階に層別化し, 初期眼圧と比較した。表3に示すように本試験に参加したすべての患者の対象眼の初期眼圧は21 mmHgを越えており, 24 mmHgを越えるものが全体の82.6%で, 特に眼圧が27 mmHgを越える対象眼が過半数の60.9%あった。ところが, UF-021 点眼液投与開始4週後には大半の対象眼の眼圧は21 mmHg以下となり, 24 mmHgを越えるものはなかった。さらに同様の傾向は投与期間中安定して観察され, 12週後18 mmHg以下が20.0%, 21 mmHg以下が75.0%, 24 mmHg以下が95.0%であり, 手術適応の回避された症例も数多く見られた。
UF-021 点眼液投与による初期眼圧からの眼圧下降

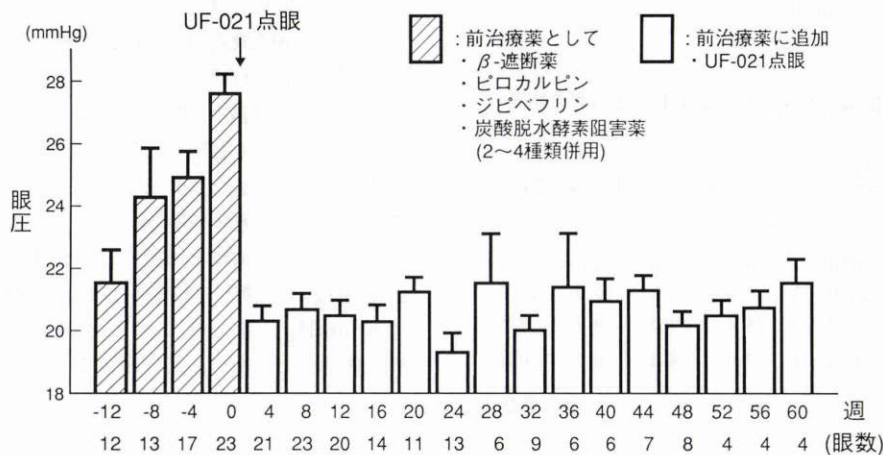


図1 試験期間中の原発開放隅角緑内障または高眼圧症対象眼の眼圧の変化。
(平均値±標準誤差)

表3 β-遮断薬併用例に対する UF-021 点眼の効果

IOP(mmHg) による判定基準		判 定 時 期				
		ベースライン (23)	4 週 (21)	8 週 (23)	12 週 (20)	最終週 (23)
		%	%	%	%	%
grade 1	<IOP≤18	0.0	23.8	13.0	20.0	8.7
grade 2	18<IOP≤21	0.0	38.1	65.2	55.0	82.6
grade 3	21<IOP≤24	17.4	38.1	13.0	20.0	4.3
grade 4	24<IOP≤27	21.7	0.0	8.7	5.0	0.0
grade 5	27<IOP	60.9	0.0	0.0	0.0	4.3

()内 眼数

度 (Δ IOP) を4段階に評価した結果を表4に示す。 Δ IOP 5 mmHg以上の「著効」と判断されたものは全体の75%以上の対象眼で12週間の投与期間を通して観察された。さらに、 Δ IOPが3 mmHg以上の「有効」と判断されたものは4週目に85.7%で、以後90%以上の高率を示した。

2) 副作用および使用感

12週間のUF-021投与期において、副作用として、1例2眼に軽度の結膜充血がみられたが、一過性であり、特に処置を必要としなかった。他の1例において使用感として軽度一過性の流涙、羞明感としみる感じを認めた。

3) 中止および脱落

3か月間の試験期間中、試験薬の投与を中止したのは1例1眼であった。これは患者の希望もあって11週目に以前より予定のアルゴンレーザー線維柱帯形成術を施行のために点眼を中止したもので、点眼終了時(11週)の眼圧は22 mmHgであった。

表4 β -遮断薬併用例に対するUF-021点眼の効果

Δ IOP(mmHg) による判定基準		判 定 時 期			
		4 週 (21)	8 週 (23)	12 週 (20)	最終週 (23)
著 効	$5 \leq \Delta$ IOP	76.2	82.6	75.0	73.9
有 効	$3 \leq \Delta$ IOP < 5	9.5	13.0	20.0	21.7
やや有効	$1 \leq \Delta$ IOP < 3	14.3	0.0	5.0	4.3
無効または 不 変	Δ IOP < 1	0.0	4.3	0.0	0.0

Δ IOP = 0 週からの眼圧下降度

() 内 眼数

3. 症例と経過

次に代表的な2症例について経過を詳細に示す。

症例1. 58歳, 男性(図2)

経過: 高眼圧症と診断された患者にピロカルピン1%点眼液, チモプトール点眼液0.5%, ダイアモックス内服薬(1日1錠)を2か月にわたり併用投与したが、左右眼とも眼圧が25 mmHgを越える状態が持続していた。UF-021点眼液投与直前の眼圧は左眼25 mmHg, 右眼27 mmHgであった。UF-021点眼液併用投与開始直後から、左右眼とも顕著な眼圧下降が観察された。さらにUF-021点眼液を患者の同意を得た上で長期間使用したところ、12週目の眼圧は左右眼とも19 mmHgであり、24週目は左右とも21 mmHg, 36週目は左右とも19 mmHg, 60週目は左右とも20 mmHgと1年を超える長期にわたり、安定した良好な眼圧調整ができた。さらにこの間、視野には特に進展・悪化をみなかったし、副作用もなかった。

症例2. 66歳, 男性(図3)

経過: 原発開放隅角緑内障と診断された左眼の眼圧が試験開始1か月前よりピロカルピン2%点眼液, チモプトール点眼液0.5%併用によっても30 mmHgを示し、視野も傍中心暗点と鼻側欠損があり、手術適応の対象と考えられた。ダイアモックスの投与は患者の希望により、本症例では行わなかった。UF-021点眼液の試験の同意を得た上で投与し開始1週目には眼圧は25 mmHgに下降し、4週目には21 mmHg, 10週目には20 mmHgとなった。このため、本症例は手術の適応が回避された。なお、副作用はなかった。

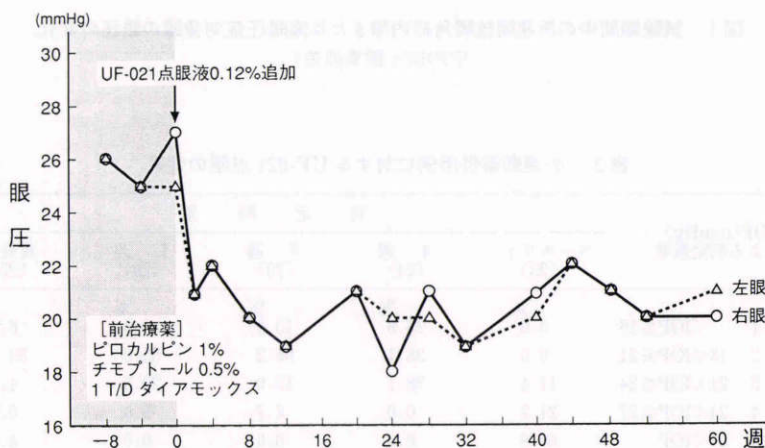


図2 高眼圧症患者(58歳, 男性)の眼圧変化。

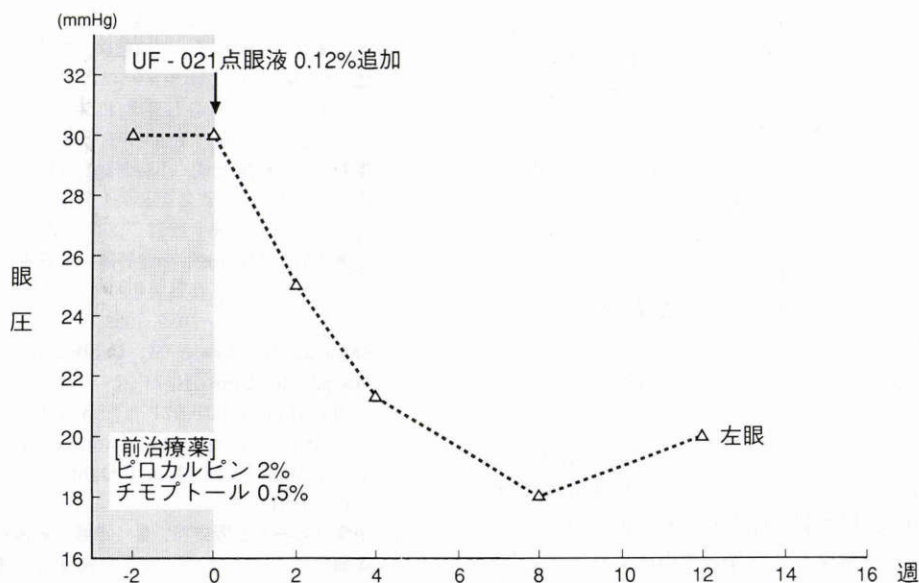


図3 原発開放隅角緑内障患者 (66歳, 男性) の眼圧変化。

IV 考 按

試験に用いた UF-021 は緑内障治療薬としては全く新しい分類に属する代謝型 PG 系の薬剤であり、これまで本邦において前臨床および臨床評価が精力的に行われてきた^{1)~5)}。本剤の特徴はこれまで緑内障の薬物療法として広い用いられている交感神経β遮断薬、副交感神経作動薬、交感神経作動薬、あるいは炭酸脱水酵素阻害薬等既存の薬剤と全く異なった作用機序により薬効を発現することにある。そこで今回、薬剤難治性緑内障患者を対象とし、UF-021 点眼液の追加投与による臨床評価を試みた。薬剤難治性の緑内障であることの確認には慎重を期すため、個々の患者に対し、原則として薬物療法としては最大許容限界 (maximum tolerable therapy) と考えられるβ遮断薬を含む平均3剤(他にピロカルピンおよびアセタゾラミド)の投与においても、眼圧の調整が不十分であることが長期的に証明された患者を選択した。また、UF-021 点眼液投与開始の時期としては眼圧が上昇傾向を示し、且つ 21 mmHg を超えていることと患者が試験に同意することを条件とした。

その結果、手術適応例を多数含む緑内障患者が本試験に参加することとなった (初期眼圧 27.8 ± 0.6 mmHg)。従って、患者の臨床状況を考慮し、前治療の休薬は行わず、UF-021 点眼液を前治療薬に追加投与

することとした。

UF-021 点眼液投与以降、上述した薬剤難治性緑内障あるいは高眼圧症を有する対象眼の眼圧は顕著に下降し、臨床評価を行った投与12週の対象眼の75.0%が前治療に比べ5 mmHg以上の眼圧下降を示し、著効と判断された。さらにUF-021 点眼液の併用により問題となる副作用の発現もなく、本剤併用投与は臨床に極めて有用と判定した。また臨床に重症例と考えられる試験対象も多かったが、15例中少なくとも14例については予定の12週の臨床評価を終了した。この間、症例2に示したように多くの症例について手術を回避できたことも特筆される。UF-021 点眼液の併用による効果は長期間安定して観察され、6か月以上の併用投与を行った8例、12か月の併用投与を行った4例についても良好な結果を得た。さらに長期間の他剤との併用によって問題となる副作用の発現はなく、UF-021 点眼液を長期にわたり他剤と併用しても安全性は高いと考えられる。

今回、UF-021 点眼液を他の数種類の緑内障治療薬と併用することにより、良好な結果を得た背景としては、本剤が既存の薬剤と異なったPG受容系を介する新規の作用機序により眼圧下降作用を発現することにあると考えられる。Sakurai ら⁶⁾は健康人にUF-021を点眼することにより房水産生能を変化させることなく眼圧を下降させることを報告し、本剤が房水の後方

流出を促進させる可能性を示した。同様の報告は手塚ら⁵⁾によってもなされている。一方、Billら⁶⁾はサルを用いた動物実験にてピロカルピンが後方流出系に対し、阻害的に働く可能性を報告した。今回、全15症例23眼中ピロカルピンを併用したものは11症例16眼であったので、ピロカルピンを含む対象とピロカルピンを含まない対象について比較したところ、両者の間に大きな差異はなく、むしろピロカルピンとUF-021との間に相加あるいは相乗的作用の観察される傾向の場合もあったことを付記したい。

これまでプロスタグランジン系化合物としては、プロスタグランジン $F_2\alpha$ やプロスタグランジン D_2 等のいわゆるプライマリープロスタグランジンの臨床応用が試みられた^{6)~8)}。しかしこれらの化合物はいずれも強い眼局所刺激性を有すること、あるいは一過性の眼圧上昇を伴うこと等の理由により臨床応用は断念されている。筆者ら⁹⁾¹⁰⁾もウサギにおいて良好な結果を得ていたPGD₂の臨床適応を試みたが、強い眼局所に対する刺激に加え、満足な眼圧の下降も得られなかった。一方、高瀬ら²⁾³⁾およびSakuraiら⁴⁾はUF-021の初期臨床試験において、UF-021点眼液投与により問題となる眼局所に対する副作用や一過性の眼圧上昇を発現することなく、臨床効果を発現することを報告し、UF-021がプライマリーPGの欠点を克服した第2世代プロスタグランジンとして、広く臨床適応される可能性を示した。今回、本剤と交感神経 β 遮断薬、副交感神経作動薬、交感神経作動薬あるいは利尿剤と長期間併用療法を行っても問題となるプライマリーPG固有の眼局所副作用および全身の副作用は観察されなかった。以上の結果は本剤の作用機序上の新規性と合わせ、本剤が他の治療薬と広く併用することにより有効な治療効果を発現することを意味し、薬剤難治性緑内障に限らず広く緑内障あるいは高眼圧症の薬物療法を検討する上で本剤が有効な手段となることを示している。

文 献

- 1) 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ジン関連化合物 UF-021 の各種動物における眼圧下降作用. 日眼会誌 96: 462—468, 1992.
- 2) 高瀬正彌, 村尾元成, 小谷野聰, 沖田美智, 上野隆司: 健常眼に対する UF-021 点眼単回投与の影響. 日眼会誌 96: 1261—1267, 1992.
- 3) 高瀬正彌, 村尾元成, 小谷野聰, 上野隆司: 健常眼に対する UF-021 点眼反復投与の影響. あたらしい眼科 9: 1055—1059, 1992.
- 4) Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R, et al: Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in normal human eyes. Jpn J Ophthalmol 35: 156—165, 1991.
- 5) 手塚ひとみ, 土坂寿行, 金 恵媛, 高橋義徳, 高瀬正彌: プロスタグランジン関連化合物 UF-021 の正常者の眼圧降下作用と作用機序. 日眼会誌 96: 496—500, 1992.
- 6) Bill A, Walinder PE: The effects of pilocarpine on the dynamics of aqueous humor in a primate (*Macaca irus*). Invest Ophthalmol 5: 170—175, 1966.
- 7) Siminoff R, Bito L: The effects of prostaglandins and arachidonic acid on the electroretinogram: Evidence for functional cyclooxygenase activity in the retina. Curr Eye Res 1: 635—642, 1981/1982.
- 8) Giuffre G: The effects of prostaglandin $F_2\alpha$ in the human eye. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 222: 139—141, 1985.
- 9) 中島正之, 郷 保正: 緑内障の新薬(2)—プロスタグランジン—. 東 郁郎(編): 眼科 Mook 40 緑内障の診断ガイド. 金原出版, 東京, 220—229, 1989.
- 10) Nakajima M, Goh Y, Azuma I, Hayaishi O: Effects of prostaglandin D_2 and its analogue, BW 245C on intraocular pressure in human. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 229: 411—413, 1991.