

UF-021とピロカルピンの併用による眼圧下降作用

—原発開放隅角緑内障および高眼圧症における検討—

山本 哲也, 迟 啓民, 北澤 克明

岐阜大学医学部眼科学教室

要 約

プロスタグランジン関連物質 UF-021 とピロカルピンとの併用による眼圧下降効果を知る目的で、原発開放隅角緑内障と高眼圧症 10 例 20 眼を対象として検討した。2～4 週間の washout 期間の後、被験者を 2 群に分け、1 群には 0.12% UF-021 点眼を 1 日 2 回、他群では 1% ピロカルピン 1 日 4 回点眼を 2 週間行った。その後、両薬剤の併用を 2 週間行った。投与前 1 時間から投与後 4 時間にかけて経時的に、眼圧、上強膜静脈圧、副作用について検討した。測定時刻毎の検討では、UF-021 先行群、ピロカルピン先行群ともに単剤使用時と併用時

の眼圧には有意差は認められなかったが、全測定ポイントを合せた検討では、両群ともに UF-021 とピロカルピン併用時に単剤投与時に比較して有意の眼圧下降が認められた。上強膜静脈圧の変化および薬物の副作用は認められなかった。以上の結果から、UF-021 とピロカルピンの眼圧下降効果は相加的であると考えられた。(日眼会誌 98:202-205, 1994)

キーワード：プロスタグランジン, UF-021, ピロカルピン, 眼圧, 上強膜静脈圧

Interaction between a Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Derivative, UF-021, and Pilocarpine in Ocular Hypotensive Therapy

Tetsuya Yamamoto, Qi-min Chi and Yoshiaki Kitazawa

Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

Abstract

We investigated the ocular hypotensive effect of concomitant use of pilocarpine and UF-021, a prostaglandin-related compound, in 10 cases (20 eyes) of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Following a 2- to 4-week-washout of all anti-glaucoma medication, 0.12% UF-021 was instilled twice daily into both eyes of 5 patients and 1% pilocarpine four times daily in 10 eyes of the remaining 5 patients for 2 weeks. Then both eye-drops were used concomitantly for the subsequent 2 weeks. Intraocular pressure (IOP) measurement and slit-lamp examination were carried out from one hour prior to the instillation to 4 hours after the instillation at the end of the washout period, the single-use period, and the concomitant-use period.

Although no significant difference was found between IOPs of the single-use and concomitant use periods at each measurement time point, a significant difference was found between them when all the measured IOP values were pooled. No changes in episcleral venous pressure nor adverse effects were noted. We concluded that the concomitant use of pilocarpine and UF-021 causes an additive ocular hypotensive effect in clinical settings. (Jpn Ophthalmol Soc 98:202-205, 1994)

Key words: Prostaglandins, UF-021, Pilocarpine, Intraocular pressure, Episcleral venous pressure

I 緒 言

プロスタグランジンおよびその関連物質による眼圧下

降は uveoscleral outflow の増加を介するものであることが示唆されている^{1)~6)}。また、ピロカルピンは毛様筋の収縮により筋線維間の空隙を閉塞し、uveoscleral

別刷請求先：500 岐阜県岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 山本 哲也

(平成 5 年 5 月 31 日受付, 平成 5 年 9 月 2 日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuya Yamamoto, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, Gifu-ken 500, Japan.

(Received May 31, 1993 and accepted in revised form September 2, 1993)

outflow を介する房水流出を阻害するとされている⁷⁾⁸⁾。したがって、プロスタグランジン関連物質とピロカルピンを併用した時の眼圧下降作用が相加的であるか拮抗的であるかは臨床上重要な問題である。サル眼での実験によれば、10%ピロカルピンの5回点眼を行った眼においてはプロスタグランジン F_{2α} の眼圧下降作用はなくなるとされている²⁾。今回、我々は臨床の場で併用されることが想定される条件のもとで、代謝型プロスタグランジン F_{2α} 関連化合物である UF-021 とピロカルピンの併用による眼圧下降効果について高眼圧眼を対象としてプロスペクティブスタディを行ったので報告する。

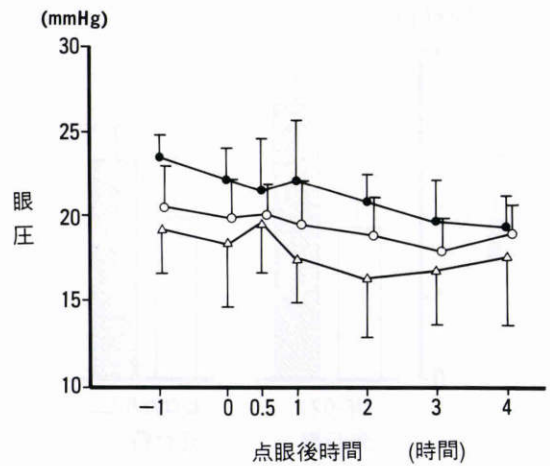
II 方法

対象は、原発開放隅角緑内障6例12眼と、高眼圧症4例8眼の計10例20眼である。年齢は23~79歳(59.1±16.8歳：平均値±標準偏差)であった。対象の無治療時における眼圧は20~29 mmHg (23.0±2.1 mmHg：平均値±標準偏差)であった。対象患者には試験について説明し、自由意志による参加への同意を得た。また、本研究は岐阜大学医学部医薬品等受託研究審査委員会の承認を得たものである。薬物治療中の患者ではβ遮断薬については4週間、その他の薬物では2週間のwashout期間を設定し、その期間は生理食塩水を1日2回両眼に点眼した。被験者を5例ずつの2群に無作為に分け、1群では0.12% UF-021(上野製薬)の点眼を1日2回、他群では1%ピロカルピン(サンピロ®：参天製薬)1日4回の点眼を両眼に2週間行った。前者をUF-021先行群、後者をピロカルピン先行群と名付けた。両群ともに、単剤投与終了直後から両薬剤の併用を2週間行った。Washout期間の最終日、単剤投与14日目、併用14日目に、投与前1時間から投与後4時間にかけて経時的にGoldmann 圧平眼圧計による眼圧測定と細隙灯顕微鏡検査を行い、眼圧下降効果と眼局所副作用について検討した。また、UF-021先行群では投与後4時間の眼圧測定の直後にepiscleral venomanometerを用いて上強膜静脈圧測定を行った⁹⁾。眼圧測定日の点眼時刻は午前11時とした。

III 結果

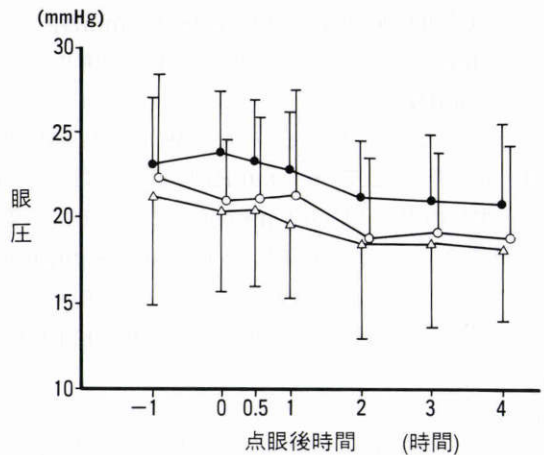
UF-021先行群の眼圧の経時変化を図1に示す。各測定時刻ごとの眼圧値の有意差検定(Wilcoxon signed-rank test)の結果、washout期の眼圧と単剤投与期の間には危険率0.01~0.05以下で5つの測定時刻で有意差が認められ、有意でなかったのは2つの測定時刻のみであった。Washout期と併用期の眼圧との間には同様に5つの測定時刻で有意差が認められ、その危険率は単剤投与時に比較して小さかった。単剤投与期と併用期の眼圧には有意差は認められなかった。

ピロカルピン先行群の眼圧の経時変化を図2に示す。



点眼後時間	-1	0	0.5	1	2	3	4
ベースライン vs UF-021	**	*	N.S.	*	*	*	N.S.
ベースライン vs UF-021+Pilo	**	*	N.S.	**	**	**	N.S.
UF-021 vs UF-021+Pilo	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

図1 UF-021先行群の眼圧経時変化(平均値±標準偏差)と各治療期毎の有意差検定の結果。黒丸：Washout期(ベースライン)、白丸：UF-021単独使用期、白三角：併用期。N.S.：not significant, *：p<0.05, **：p<0.01 (Wilcoxon signed-rank test)。



点眼後時間	-1	0	0.5	1	2	3	4
ベースライン vs Pilo	N.S.	*	N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.
ベースライン vs UF-021+Pilo	N.S.	*	*	*	*	N.S.	N.S.
Pilo vs UF-021+Pilo	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

図2 ピロカルピン先行群の眼圧経時変化(平均値±標準偏差)と各治療期毎の有意差検定の結果。黒丸：Washout期(ベースライン)、白丸：ピロカルピン単独使用期、白三角：併用期。N.S.：not significant, *：p<0.05 (Wilcoxon signed-rank test)。

各測定時刻ごとの眼圧値の有意差検定の結果、washout期の眼圧と単剤投与期の間には危険率0.05で2つの測定時点で有意差が認められた。単剤投与期と併用期の眼

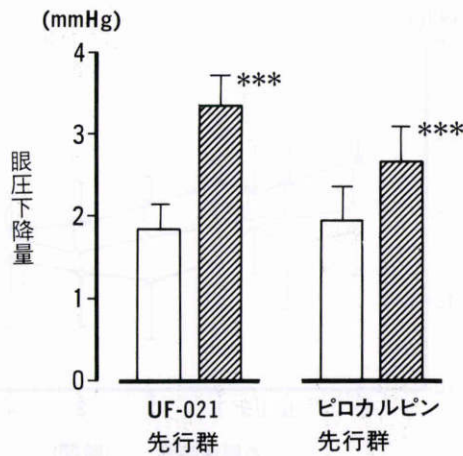


図3 薬物投与期と washout 期との眼圧の差：すべての測定ポイントの平均値±標準偏差。
白ぬき：単独投与期，斜線：併用期，***： $p < 0.001$ (Wilcoxon signed-rank test)，単独投与期と併用期の群内比較。

圧には有意差は認められなかった。Washout 期と併用期の眼圧との間には4つの測定時刻で有意差が認められ、その危険率はそれぞれ0.05以下であった。

測定したすべての薬物投与期の眼圧と同一時刻の washout 期の眼圧の差の平均を図3に示す。UF-021 先行群ではUF-021 単剤使用時に 1.9 ± 0.3 mmHg (平均値±標準偏差，以下同じ) の眼圧下降が、併用時には 3.4 ± 0.4 mmHg の眼圧下降が認められた。ピロカルピン先行群ではピロカルピン単剤使用時に 1.9 ± 0.4 mmHg，併用時に 2.7 ± 0.4 mmHg の眼圧下降が認められた。いずれの眼圧下降も washout 期に比較して有意の眼圧下降であった ($p < 0.001$: Wilcoxon signed-rank test)。また、両群ともに単剤使用時と併用時の間にも有意の差が認められた ($p < 0.001$: Wilcoxon signed-rank test)。

UF-021 先行群で測定した上強膜静脈圧は、washout 期に 8.2 ± 1.8 mmHg (平均値±標準偏差，以下同じ) UF-021 単剤使用時に 8.3 ± 1.5 mmHg，併用時に 7.8 ± 1.5 mmHg であり、いずれの間にも有意差は認められなかった (Wilcoxon signed-rank test)。

細隙灯顕微鏡検査には特に異常は認められなかった。また、副作用ではピロカルピンに起因すると思われる軽度眼痛と暗黒感を各1例に認めたのみであった。

IV 考 按

今回の検討により、0.12%UF-021 と1%ピロカルピンの眼圧下降効果は相加的であると考えられた。これは図3に示したように、全測定ポイントを合せて検討するとUF-021 先行群、ピロカルピン先行群ともにUF-021 とピロカルピン併用時に単剤投与時に比較して有意の眼圧下降が認められており、また、測定時刻毎の検討では

各群ともに単剤投与時と併用時の眼圧には有意差は認められないものの、washout 期と比較すると併用期の危険率は単剤投与期よりもより小さくなっているからである。ピロカルピンの濃度として1%を使用した理由は、この濃度がピロカルピン使用開始時の標準的な濃度であり、この濃度で眼圧コントロールが不十分な症例で処方変更を考慮する際に参考となるデータを得たいという多分に臨床的な理由である。我々の結果は Crawford & Kaufman が示した、ケタミン麻酔下のカニクイザルに対する20~30秒間隔での10%ピロカルピン5回点眼は0.5%プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ による眼圧下降作用をほぼ完全に消失させるとの結果²⁾と一見矛盾している。しかしながら、彼女らの実験を我々の実験方法と比較すると、① Crawford らの実験ではピロカルピンの濃度が高く、uveoscleral route の障害がより完全に起こっている可能性が高い、② プロスタグランジン関連物質の種類が異なる、③ 種差がある、の3点が挙げられる。こうしたことから、我々は Crawford らの実験結果を人眼におけるピロカルピンとプロスタグランジン関連物質の相互作用に当てはめ、併用の効果は期待できないとすることはできず、人眼における臨床使用濃度のピロカルピンとプロスタグランジン関連物質の併用は相加的な眼圧下降効果を有すると考える。

プロスタグランジン関連物質の眼圧下降機序については、間接法および直接法により uveoscleral outflow の増加を介するものであることが示唆されている^{1)~5)}。UF-021 についても、他のプロスタグランジン関連物質と同様に人眼において房水流量、房水流出率、上強膜静脈圧に変化の認められないことが知られている^{6)~10)}。しかし、今回の検討により、UF-021 とピロカルピンの眼圧下降が相加的であったことから、我々の結果を眼圧下降機序と関連づけて考えると、① 臨床使用濃度のピロカルピン投与により阻害される uveoscleral outflow はUF-021 により増加する uveoscleral outflow よりも少ないため、結局 uveoscleral outflow は増加する、ないし、② プロスタグランジン関連物質の種類により眼圧下降機序が異なり、UF-021 は uveoscleral route を介する以外の機序を有する、と解釈することが可能である。

今回の検討により、特別な副作用なしにUF-021 と1%ピロカルピンの併用により単剤投与よりも強い眼圧下降作用が認められたことは両薬剤の併用が臨床上有用であることを示していると考えられる。今後ともUF-021 を含めたプロスタグランジン関連物質と他の緑内障治療薬との併用効果の検討およびプロスタグランジンの眼圧下降機序のさらなる検討が必要であると思われた。

使用したUF-021は上野製薬の提供によるものである。本論文の要旨は第58回日本中部眼科学会(平成4年10月、大阪)で発表した。

文 献

- 1) **Lee PY, Podos SM, Severin C**: Effect of prostaglandin $F_2\alpha$ on aqueous humor dynamics of rabbit, cat, and monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1087—1093, 1984.
- 2) **Crawford K, Kaufman PL**: Pilocarpine antagonizes prostaglandin $F_2\alpha$ -induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin $F_2\alpha$. *Arch Ophthalmol* 105: 1112—1116, 1987.
- 3) **Hayashi M, Yablonski ME, Bito LZ**: Eicosanoids as a new class of ocular hypotensive agents. 2. Comparison of the apparent mechanism of the ocular hypotensive effects of A and F type prostaglandins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1639—1643, 1987.
- 4) **Goh Y, Araie M, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O**: Effect of topical prostaglandin D_2 on the aqueous humor dynamics in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 476—481, 1989.
- 5) **Gabelt BT, Kaufman PL**: Prostaglandin $F_2\alpha$ increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 49: 389—402, 1989.
- 6) **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.
- 7) **Barany EH, Rohen JW**: Localized contraction and relaxation within the ciliary muscle of the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops*). In: Rohen JW (Ed): *The Structure of the Eye: Second Symposium*. Schattauer-Verlag, Stuttgart, Germany, 287—311, 1965.
- 8) **Bill A**: Effects of atropine and pilocarpine on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res* 6: 120—125, 1967.
- 9) **Zeimer RC, Gieser DK, Wilensky JT, Noth JM, Mori MM, Odunukwe EE**: A practical venomanometer. Measurement of episcleral venous pressure and assessment of the normal range. *Arch Ophthalmol* 101: 1447—1449, 1983.
- 10) 手塚ひとみ, 土坂寿行, 金 恵媛, 高橋義徳, 高瀬正彌: プロスタグランディン関連化合物 UF-021 の正常者の眼圧下降作用と作用機序. *日眼会誌* 96: 496—500, 1992.