

氏名(本籍)	近藤伸彦(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第647号
学位授与日付	平成18年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<b>Correlation between Individual Difference in Intraocular Pressure Reduction and Outflow Facility Due to Latanoprost in Normal-Tension Glaucoma Patients</b>
審査委員	(主査) 教授 山本哲也 (副査) 教授 武田純 教授 小澤修

### 論文内容の要旨

通常、眼圧は毛様体上皮、線維柱帯流出経路とぶどう膜強膜流出経路からの房水流出量と上強膜静脈圧によって規定され、Goldmannの式:  $Fin=C(IOP-Pv)+Fu$  ( $Fin$ :房水産生量,  $C$ :房水流出率,  $Pv$ :上強膜静脈圧,  $Fu$ :uveoscleral outflow) によって示される。ラタノプロスト投与による眼圧下降の作用機序は、主に uveoscleral outflow の増加によって起こるとされており、マトリックス分解酵素 (MMP: matrix metalloproteinase) 活性化によって細胞外基質が分解されるためであると考えられている。また、その眼圧下降量は個々の症例毎にばらつきが存在しており、その原因は不明である。ノンレスポンダーの症例もその定義に差はあるが5%から25%と報告されている。現在ラタノプロストのノンレスポンダーは投与前IOPや患者年齢から推測できないため、ラタノプロスト投与による眼圧下降量の予測は困難であるとされている。本研究は、正常眼圧緑内障患者を対象に、眼圧下降効果に個人差があるかを検討し、眼圧測定と同時に房水流出率を測定して、眼圧下降効果の個人差と房水流出率の個人差に何らかの関係があるかを検討した。

#### 対象と方法

岐阜大学医学部附属病院眼科において、正常眼圧緑内障と診断され、緑内障手術既往がなく、眼圧下降薬を投与されていない、男性6名、女性10名の16例の日本人を対象とした。方法は、無治療時に24時間日内眼圧変動測定を2時間おきに測定し、またトノグラフィーによる房水流出率の算出をした。その後、Humphreyプログラム中心30-2において Mean deviationの悪い片眼にのみ、ラタノプロスト1日1回投与を開始し、投与開始4週後に、昼間眼圧変動測定を朝10時、昼12時、午後2時および4時にした。

対象患者背景としては、平均年齢 $56.4 \pm 14.5$ 歳 (32~77歳)、屈折値平均 $-2.31 \pm 2.96D$  ( $-8.50 \sim 1.38D$ ) であった。ラタノプロスト投与前のHumphreyプログラム中心30-2において、Mean deviationは平均 $-10.9 \pm 8.3dB$  ( $-30.5 \sim -1.1dB$ )、CPSDは平均 $8.3 \pm 3.8dB$  ( $0 \sim 12.9dB$ ) であった。

有意水準は $p < 0.05$ とした。

#### 結果

トノグラフィーにおける房水流出率は平均 $0.23 \pm 0.05 \mu l/min/mmHg$  ( $0.14 \sim 0.31 \mu l/min/mmHg$ ) であった。また、無治療時における24時間日内眼圧は、昼間平均 $14.1 \pm 1.3mmHg$  ( $10.8 \sim 17.0 mmHg$ )、日内平均 $13.6 \pm 1.3mmHg$  ( $10.9 \sim 16.1mmHg$ ) であった。

無治療時における24時間日内眼圧変動では、全体的に昼間高値を示しており、夜間には低い傾向を認めていた。また、ラタノプロスト投与眼、その僚眼における眼圧は4時以外では有意差を認めていなかった(対応のあるt検定,  $p < 0.0152$ )。

ラタノプロスト投与4週後において、ラタノプロスト投与眼では、その僚眼と比較して時間を問わず同等に約 $2.8mmHg$  (19.9%) の眼圧下降を示し、有意な眼圧下降を認めた(対応のないt検定:  $p < 0.0001$ )。

また、ラタノプロスト投与により、無治療時と比較して時間を問わず同等に約 $2.8mmHg$  (19.9%) の眼圧下降

を示し、有意な眼圧下降を認めた（対応のある t 検定： $p < 0.0001$ ）。

また個々の平均眼圧下降量は $-0.3\text{mmHg}$ から $5.8\text{mmHg}$ までの個人差を認め、それぞれの点眼前の房水流出率との相関を検討した。 $R^2$ は $0.083$ であり、回帰直線の関与率は非常に低く、 $P=0.2780$ と有意な相関を認めなかった。

## 考案

ラタノプロストはプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体であり、選択的FP受容体作動薬で、MMP活性化によって毛様体筋細胞周囲の細胞外基質の代謝回転とリモデリングが促進し、uveoscleral outflowが増大し眼圧下降が得られると考えられている。トノグラフィーとフルオロフォトメトリーを用いて、キサラタン投与前後における房水流出率と房水流量を測定し、有意な変化を認めなかったと多くの研究者が報告している。今回の解析は、この見解をもとにしている。これは、動物実験、臨床試験の多くで、ラタノプロスト投与による眼圧下降は、ほとんどuveoscleral outflowの増加により得られるという結果に基づいている。

ラタノプロストは健常人、高眼圧症及び原発開放隅角緑内障患者に投与すると、1日1回投与でIOPを $25\% \sim 35\%$ 低下させ、眼圧下降効果は24時間持続するとされている。我々の結果はこれと一致していた。正常眼圧緑内障患者でも、ラタノプロストを4週間投与するとIOPが無治療時および僚眼と比較して有意に低下した。

房水動態は、定常状態ではGoldmannの式である、 $F_{in} = C(IOP - P_v) + F_u$ 、で示される。この式を変換すると、 $IOP = (F_{in} - F_u) / C + P_v$ 、となる。ここで、ラタノプロスト点眼前後において $P_v$ 、 $F_{in}$ 、 $C$ 、の値に変化がないと仮定した場合、眼圧がIOPからIOP'に変化する時にuveoscleral outflow ( $F_u$ ) が $F_u'$ になるとすると、Goldmannの式より、 $\Delta IOP = \Delta F_u / C$ が導かれる。この式より、房水流出率が異なれば、 $\Delta F_u$ が同等あるいは一定の変化であったとしても、眼圧変化量は個々で異なることになる。

$\Delta F_u$ とラタノプロスト投与による平均眼圧下降量の相関では、回帰直線は、 $y = 0.269x - 0.072$ 、となり、 $R^2$ は $0.917$ で、 $P < 0.0001$ と有意な関連を認めた。これは、ラタノプロスト投与による眼圧下降量が大きいほどuveoscleral outflowが増加していることを示している。その一方で、ラタノプロスト点眼による眼圧下降量 $\Delta IOP$ と房水流出率 $C$ の間には有意な関連を認めなかった。この結果は、症例毎のラタノプロスト投与による眼圧下降量は、uveoscleral outflowに依存していることを示している。また $\Delta F_u$ は $-0.1$ から $1.8$ とかなりの個人差を示し、症例により大きく異なっていた。この $\Delta F_u$ の個人差がラタノプロスト点眼後の眼圧下降量のばらつきの原因であると考えられる。

また16人中、1人(6.25%)で $\Delta F_u$ が0以下だった。これはラタノプロストによってuveoscleral outflowが増加しない患者もいるということを示す。LindenとAlmは、1998にuveoscleral outflowの増加率の変異はFP receptorの感受性の変異に関連しているのではないかと報告している。一方、GandolfiとCiminoは、ラタノプロストのノンレスポンダーは脱エステル化による薬剤活性が十分にできないという仮説を立てている。Tsubaiらによると、薬剤でMMP活性化されても、毛様体筋細胞周囲の細胞外基質の代謝回転とリモデリングには個人差があり、これがIOP減少量のばらつきを生じさせていると報告している。

結論として、ラタノプロスト投与によるIOP減少量の個人差はuveoscleral outflowの増加に個人差があることによると思われるが、しかしその機序は不明であり、今後のさらなる研究が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 近藤 伸彦は、正常眼圧緑内障における、ラタノプロスト点眼による眼圧下降量の個人差について検討し、その差は、房水流出率の相違からでは推測し得ないことを示唆した。この知見は、今後の緑内障治療学の進歩に少なからず寄与するものと思われる。

[主論文公表誌]

Correlation between Individual Difference in Intraocular Pressure Reduction and Outflow Facility Due to Latanoprost in Normal-Tension Glaucoma Patients

Japanese Journal of Ophthalmology 50, 20-24 (2006).