



Intraocular Pressure Lowering Effect of Once Daily versus Once Weekly Latanoprost Instillation in the Same Normal Individuals

Urtogtah Darhad

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2008-03-25

(Date of Publication)

2012-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4302

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004302>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 烏日套格套
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博い第 1902 号
学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日付 平成 20 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Intraocular Pressure Lowering Effect of Once Daily versus Once Weekly Latanoprost Instillation
in the Same Normal Individuals(正常同一個体に於ける連日及び週 1 回ラタノプロスト点眼による
眼圧下降効果)

審 査 委 員

主 査 教 授 林 祥剛
教 授 久野 高義
教 授 平井 みどり

ラタノプロストは、プロスタグランジン F2 α (PGF2 α) 誘導体である。FP 受容体に特異的な高親和性によるブドウ膜強膜流出路からの房水流出量を増加させ、強力な眼圧下降効果を持つプロスタグランジン関連の抗緑内障薬物の一つである。現在推奨されている処方用法は、緑内障及び高眼圧症患者にラタノプロスト眠前 1 日 1 回点眼することである。最近の文献によると 1 週 1 回点眼のみに 1 日 1 回点眼と同等な眼圧下降効果がある可能性を示唆された。ラタノプロスト点眼頻度を減らすと同時に、薬物による結膜充血、虹彩と眼瞼色素沈着、睫毛乱生と嚢胞様黄斑浮腫等の副作用を減らす可能性もある。本研究は、正常同一個体に於けるラタノプロストの 1 週 1 回点眼が 1 日 1 回点眼と同様な眼圧下降効果があるかどうかを調べることである。

8 人の健康男性ボランティアを対象とした。全ての眼圧測定は午前 8 から 9 時の間に、同一ゴールドマン圧平眼圧計（カール・ツァイス社製）で 3 回反復測定を行い、最後の 2 回の平均値を解析に用いた。ベースライン眼圧値を収集後、右眼に 0.005% ラタノプロストを 1 日 1 回午後 10 時の点眼を 24 日間続けた（以下、1 日 1 回群）。ラタノプロスト点眼は月曜日の夜にスタートし、毎週火曜日と金曜日に、4 週間眼圧値を測定した。次の 31 日間は点眼を中止し、休薬期間終了後眼圧を測定した。次いで月曜日の午後 10 時 1 週 1 回ラタノプロスト点眼に移り（以下、1 週 1 回群）、これを 4 週間継続して上記と同様に眼圧測定を行った。研究期間中に如何なる自覚症状または他覚徴候も副作用として記録した。左眼は点眼薬投与を行わず各群内対照として用いた。

ベースラインからの眼圧値の経時的な推移を平均値と標準誤差にて示し、両眼の経時的眼圧変化の差を主な応答変数として用いた。さらに、眼圧減少率 (%) は、1 日 1 回群ではベースライン眼圧値から点眼後眼圧値を減じ、ベースライン眼圧値で除じた後 100 を乗じて、同じく 1 週 1 回群では休薬後眼圧値から点眼後眼圧値を減じ、休薬後眼圧値で除じた後 100 を乗じて求めた。これが 15% 以上の場合ラタノプロスト応答者として、15% より少ない場合非応答者と定義した。

1 日 1 回群では、ベースラインの平均眼圧値は、右眼が 12.06 \pm 1.50 mmHg、左眼が 12.63 \pm 1.79 mmHg 有意差はなかった ($p = 0.249$)。ラタノプロスト点眼開始後右眼の平均眼圧値は、9.87 \pm 1.71 mmHg、未点眼の左眼平均眼圧値は 12.02 \pm 1.88 mmHg となり、前者は後者より有意に低かった ($p = 0.034$)。右眼のベースライン平均眼圧値と点眼後平均眼圧値の間には有意差 ($p = 0.025$) があつたが、左眼では有意差 ($p = 0.315$) がなかった。

28 日間休薬後の平均眼圧値は、右眼は 12.56 \pm 2.16 mmHg、左眼は 12.44 \pm 1.95 mmHg であつた。休薬後平均眼圧値とベースライン平均眼圧値との間に、両眼とも有意差はなかった。

1 週 1 回群では、ラタノプロスト点眼開始後平均眼圧値は、右眼が 11.34 \pm 1.51 mmHg、左眼が 12.52 \pm 1.56 mmHg となり、左右差はなかった。また、休薬後平均眼圧値と点眼後平均眼圧値の間にも両眼とも有意差はなかった。

二元配置反復測定分散分析により、1日1回群では、右眼と左眼の眼圧値に統計学的に有意差があるのに対して ($p = 0.032$)、1週1回群では有意差がなかった ($p = 0.204$)。Student paired t 検定にて、1日1回群で右眼のベースライン平均眼圧値に比べて点眼後日4、8、18、22と25の平均眼圧値は有意に低かったが、左眼では日4の平均眼圧値のみが有意に低かった。右眼平均眼圧値は日11、15、22と25で左眼より有意に低かった。1週1回群に関しては、休薬期平均眼圧値と点眼後平均眼圧値が日4のみに有意差があり、両眼の間では日11と15で有意な差が見られた。

8人中の4人、すなわち、1日1回群でケース2、3、6と8、1週1回群でケース2、3、5と7がラタノプロスト応答者であった。その内、2人(ケース2と3)が両群ともに応答者となった。ケース2と3は1日1回点眼中に軽度の結膜充血があったが、休薬期間に自然寛解した。

本研究はラタノプロスト1日1回点眼の平均眼圧降下効果が1週1回点眼より優れていたことを証明した。一方、15%以上の眼圧減少率は、上記両点眼方法のどちらにも半分の参加者の間に観察された。ラタノプロスト応答者の眼圧減少量は1日1回点眼の方が1週1回点眼より大きかった。これはラタノプロストに非常に感受性の高い一部の個体は、ブドウ膜強膜流出路に於ける細胞外マトリックスの構成が迅速且つ持続的に変化することによる可能性がある。

ラタノプロスト1週1回点眼でも、1日1回点眼と同等な眼圧下降を示した既報と今回の結果の乖離は、サンプルサイズと対象の違いによる可能性がある。ラタノプロスト点眼頻度を減らせば副作用が明らかに軽減し、同時に

同様な眼圧下降効果を維持できることが証明されるまでには現在の1日1回点眼する用法を遵守すべきであると思われた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1903 号	氏 名	鳥日套格套
論文題目 Title of Dissertation	Intraocular Pressure Lowering Effect of Once Daily versus Once Weekly Latanoprost Instillation in the Same Normal Individuals 正常同一個体に於ける連日及び週 1 回ラタノプロスト点眼による眼圧下降効果		
審査委員 Examiner	主 査 杯 祥剛 Chief Examiner 副 査 平井 みどり Vice-examiner 副 査 久野 高義 Vice-examiner		
審査終了日	平成 20 年 2 月 20 日		

(要旨は 1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

ラタノプロストは、プロスタグランジン F2 α (PGF2 α) 誘導体であり、FP 受容体に特異的な高親和性によるブドウ膜強膜流出路からの房水流出量を増加させ、強力な眼圧下降効果を持つプロスタグランジン関連の抗緑内障薬物の一つである。現在推奨されている処方方法は、緑内障及び高眼圧症患者にラタノプロストを 1 日 1 回点眼することである。本研究は、ラタノプロストの 1 週 1 回点眼が 1 日 1 回点眼と同様な眼圧下降効果があるかどうかを調べることを目的としている。8 人の健常男性ボランティアを対象とし、同一ゴールドマン圧平眼圧計（カール・ツメイス社製）で 3 回反復測定を行い、最後の 2 回の平均値を解析に用いた。ベースライン眼圧値を得た後、右眼に 0.005% ラタノプロストを 1 日 1 回午後 10 時の点眼を 24 日間続けた（以下、1 日 1 回群）。ラタノプロスト点眼は月曜日の夜にスタートし、毎週火曜日と金曜日に、4 週間のあいだ、眼圧値を測定した。次の 31 日間は点眼を中止し、休業期間終了後眼圧を測定した。次いで月曜日の午後 10 時 1 週 1 回ラタノプロスト点眼を行い（以下、1 週 1 回群）、これを 4 週間継続して上記と同様に眼圧測定を行った。左眼は点眼薬の投与を行わず、各群の対照として用いた。ベースラインからの眼圧値の経時的な推移を平均値と標準誤差で示し、両眼の経時的眼圧変化の差を主な応答変数として用いた。さらに、眼圧減少率 (%) は、1 日 1 回群ではベースライン眼圧値から点眼後眼圧値を減じ、ベースライン眼圧値で除いた後 100 を乗じて、同じく 1 週 1 回群では休業後眼圧値から点眼後眼圧値を減じ、休業後眼圧値で除いた後 100 を乗じて求めた。これが 15% 以上の場合、ラタノプロスト応答者として、15% より少ない場合、非応答者と定義した。1 日 1 回群では、ベースラインの平均眼圧値は、右眼が 12.06 \pm 1.50 mmHg、左眼が 12.63 \pm 1.79 mmHg 有意差はなかった ($p = 0.249$)。ラタノプロスト点眼開始後右眼の平均眼圧値は、9.87 \pm 1.71 mmHg、未点眼の左眼平均眼圧値は 12.02 \pm 1.88 mmHg となり、前者は後者より有意に低かった ($p = 0.034$)。右眼のベースライン平均眼圧値と点眼後平均眼圧値の間には有意差 ($p = 0.025$) があつたが、左眼では有意差 ($p = 0.315$) がなかった。28 日間休業後の平均眼圧値は、右眼は 12.56 \pm 2.16 mmHg、左眼は 12.44 \pm 1.95 mmHg であつた。休業後平均眼圧値とベースライン平均眼圧値との間に、両眼とも有意差はなかった。1 週 1 回群では、ラタノプロスト点眼開始後平均眼圧値は、右眼が 11.34 \pm 1.51 mmHg、左眼が 12.52 \pm 1.56 mmHg となり、左右差はなかった。また、休業後平均眼圧値と点眼後平均眼圧値の間にも両眼とも有意差はなかった。1 日 1 回群では、右眼と左眼の眼圧値に統計学的に有意差があるのに対して ($p = 0.032$)、1 週 1 回群では有意差がなかった ($p = 0.204$)。Student paired t 検定にて、1 日 1 回群で右眼のベースライン平均眼圧値に比べて点眼後 4 日、8 日、18 日、22 日と 25 日の平均眼圧値は有意に低かつたが、左眼では 4 日の平均眼圧値のみが有意に低かつた。右眼平均眼圧値は 11 日、15 日、22 日と 25 日で左眼より有意に低かつた。1 週 1 回群に関しては、休業期平均眼圧値と点眼後平均眼圧値が 4 日のみに有意差があり、両眼の間では 11 日と 15 日で有意な差が見られた。8 人中の 4 人、すなわち、1 日 1 回群でケース 2、3、6 と 8、1 週 1 回群でケース 2、3、5 と 7 がラタノプロスト応答者であつた。その内、2 人（ケース 2 と 3）が両群ともに応答者となつた。ケース 2 と 3 は 1 日 1 回点眼中に軽度の結膜充血があつたが、休業期間に自然寛解した。

本研究はラタノプロスト1日1回点眼の平均眼圧降下効果が1週1回点眼より優れていたことを証明した。ラタノプロスト1週1回点眼でも、1日1回点眼と同等な眼圧下降を示した既報と今回の結果の乖離は、サンプルサイズと対象の違いによる可能性がある。ラタノプロスト点眼頻度を減らせば副作用が明らかに軽減し、同時に4同様な眼圧下降効果を維持できることが証明されるまでには現在の1日1回点眼する用法を遵守すべきであると思われた。本研究は、ラタノプロストの眼圧降下について、その投与法との関係を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったラタノプロスト1週1回点眼と1日1回点眼との効果比較について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。