

学位論文要旨

抗緑内障点眼薬であるチモロールマレイン酸塩に対する  
ドラッグデリバリーシステムの応用に関する研究

Study on the application of drug delivery system to timolol  
maleate, an anti-glaucoma eyedrop

北里大学大学院獣医学系研究科

獣医学専攻 博士課程

喜多 瑞樹

Mizuki KITA

指導教授 金井 一享

緑内障は、ヒトにおける視覚喪失の原因の第一位であるが、唯一の治療法はイヌ、ヒト共に点眼療法を主とした眼圧下降による、視神経の物理的障害の抑制のみである。抗緑内障点眼薬のうちプロスタグランジン関連薬は、その優れた眼圧下降作用から、原発緑内障治療の第一選択薬として用いられるが、起炎性を有し、ぶどう膜炎を伴う続発緑内障に対しては禁忌である。一方で非選択的 $\beta$ 遮断薬の1つであるチモロールマレイン酸塩（TM）は起炎性を有さず、多くの病態の緑内障に使用可能である。しかし TM は、イヌでは眼圧下降作用が小さく、さらに軽度の徐脈や血圧低下などの全身副作用を、誘発あるいは増悪させうる欠点もある。

近年、薬剤の生物学的利用能の改善を目的としたドラッグデリバリーシステム（DDS）が着目されており、眼科領域にも応用されつつある。そのうち水酸化マグネシウムナノ粒子（nMH）は、角膜上皮細胞間隙を拡張することにより、薬剤の眼内移行を促進することが示されている。多くの病態の緑内障に使用可能である TM に対し nMH を応用することで、眼圧下降作用が改善する可能性がある。そこで本研究は、nMH 混合 TM（nMH-TM）のイヌの緑内障治療への応用を目指し、イヌの緑内障に関する基礎的データの収集ならびに健常犬に対する nMH-TM の眼圧下降作用を評価した。

## 第 1 章 北里大学附属動物病院で緑内障と診断された

### イヌに対する回顧的研究

2007 年 7 月～2012 年 12 月までに北里大学附属動物病院に来院したイヌの眼科初診症例を対象とし、緑内障の罹患率、病態、

視覚喪失の割合について調査を行った。

対象となった全 840 眼中 41 眼 (4.9%) が緑内障に罹患しており、そのうち 22 眼 (53.7%) がぶどう膜炎を伴う続発緑内障、18 眼 (43.9%) が原発緑内障、1 眼 (2.4%) が水晶体前方脱臼を伴う続発緑内障であった。緑内障に罹患していた 41 眼のうち、32 眼 (78.0%) が、初診時に視覚を喪失していた。これは初診時に視覚を喪失していた症例 (141 眼) の 22.7% を占め、その割合は、網膜変性症 (41.8%) に次いで原因疾患の第二位であった。

本研究から、イヌの緑内障のうち最も一般的な病態はぶどう膜炎を伴う続発緑内障であり、さらに緑内障はイヌの視覚喪失の原因の第二位で、内科的治療の対象となる疾患としては第一位に挙げられることが明らかとなった。

## 第 2 章 健常犬に対し nMH-TM を単回投与した際の

### 眼圧下降作用の検証

健常ビーグル犬 5 頭に対し 5 日間の馴化期間の後、片眼に生理的食塩水 (saline)、市販 0.5% TM、0.01% または 0.1% nMH-0.5% TM 混合製剤 (それぞれ 0.01% nMH-TM、0.1% nMH-TM) のうち 1 種を単回投与し、投与 12 時間後まで、眼圧、瞳孔径、心拍数、血圧を測定した。各薬剤投与後には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

TM 群の眼圧は、最大で  $1.0 \pm 0.6$  mmHg 下降したが、saline 群との有意差は認められなかった。0.01% ならびに 0.1% nMH-TM 群の眼圧は、それぞれ最大で  $2.9 \pm 0.9$  mmHg、 $2.6 \pm 1.1$  mmHg 下降し、nMH の混合により TM の眼圧下降作用は有意に増大した。

TM 群、0.01% nMH-TM 群、0.1% nMH-TM 群は、瞳孔径が、それぞれ最大で  $1.1 \pm 0.2$  mm、 $1.4 \pm 0.1$  mm、 $1.4 \pm 0.4$  mm 縮小し、心拍数が、それぞれ最大で  $26.8 \pm 13.8$  bpm、 $38.4 \pm 5.4$  bpm、 $32.8 \pm 6.9$  bpm 減少し、血圧が、それぞれ最大で  $9.6 \pm 15.0$  mmHg、 $5.4 \pm 10.3$  mmHg、 $9.2 \pm 17.2$  mmHg 低下した。TM に対し nMH を混合することによる、縮瞳、徐脈、血圧低下作用の増大は認められなかった。

本研究から、0.01%および 0.1% nMH は、TM の全身副作用を増大させることなく、最大眼圧下降作用を 2.6～2.9 倍に増大させることが示唆された。

### 第 3 章 健常犬に対し nMH-TM を 1 日 2 回連続投与した際の 眼圧下降作用の検証

健常ビーグル犬 5 頭に対し 5 日間の馴化の後、実験 1 日目 (D1) ～D5 までは、ベースラインの設定のため薬剤を投与せず、D6～D12 は、saline、TM、0.01% nMH-TM、0.1% nMH-TM のうち 1 種を、片眼に対し 1 日 2 回、7 日間連続投与した。眼圧、瞳孔径、心拍数、血圧は毎日 1 日 3 回 (9 am、3 pm、9 pm) 測定し、3 回の測定値の平均を日中平均値とした。各薬剤投与後には 28 日間以上の休薬期間を設けた。

TM 群の日中平均眼圧変化量は、 $0.0 \pm 0.6$  mmHg であり、これは saline 群と比較し有意ではなかった。0.01%ならびに nMH-TM 群の日中平均眼圧は、それぞれ  $0.8 \pm 0.3$  mmHg、 $1.2 \pm 0.4$  mmHg 下降し、nMH の混合により TM の日中平均眼圧下降作用は有意に増大した。TM 群、0.01%ならびに 0.1% nMH-TM 群は、日中平均

瞳孔径が、それぞれ  $0.6 \pm 0.2$  mm、 $0.9 \pm 0.1$  mm、 $0.4 \pm 0.2$  mm 縮小し、日中平均心拍数が、それぞれ  $11.7 \pm 4.1$  bpm、 $8.8 \pm 1.0$  bpm、 $11.4 \pm 8.2$  bpm 減少し、日中平均血圧が、それぞれ  $3.2 \pm 4.8$  mmHg、 $0.6 \pm 4.3$  mmHg、 $3.2 \pm 2.5$  mmHg 低下した。TM に対し nMH を混合することによる、縮瞳、徐脈、血圧低下作用の増大は認められなかった。

本研究から、0.01%および 0.1% nMH は、TM の全身副作用を増大させることなく TM の眼圧下降作用を増大させ、1 日 2 回の nMH-TM 点眼により健常犬の日中平均眼圧が下降することが明らかとなった。

以上の結果から、イヌの緑内障の病態の主はぶどう膜炎を伴う続発緑内障であり、さらに緑内障は、イヌの視覚喪失の原因として、網膜変性症に次いで多い疾患であることが明らかとなった。そして、TM に対し nMH を混合することで、TM の眼圧下降作用を最大 2.6～2.9 倍に増大させ、nMH-TM を 1 日 2 回点眼することで、日中平均眼圧が下降することが明らかとなった。その作用機序として、nMH が角膜細胞間隙を拡張し、濃度依存的な眼圧下降作用を有する TM の眼内移行を促進したことで、房水中 TM 濃度が有効濃度へ達したためだと考えられた。徐脈、血圧低下など、TM の全身副作用もまた濃度依存的であるが、nMH の混合による増大は認められず、全身循環へ流入する TM は増大しないことが示唆された。

以上より、nMH-TM は健常犬の眼圧下降薬として有効であり、新たなイヌの抗緑内障点眼薬となりうることが示された。