

犬の片眼発症原発緑内障の対側眼に対するマレイン酸チモロール熱応答ゲル点眼液を用いた抗緑内障予防的治療

前原誠也[†] 若生晋輔 伊藤典彦 都築圭子 泉澤康晴

酪農学園大学獣医学部 (〒069-8501 江別市文京台緑町582-1)

(2006年8月21日受付・2006年11月2日受理)

要 約

片眼性の原発緑内障と診断された犬の対側眼に対して、0.25%マレイン酸チモロール熱応答ゲル点眼液 (TMTG) を点眼し、抗緑内障治療の効果について検討した。無処置の非治療群 (23頭) では片眼発症から24カ月以内に全頭で対側眼に緑内障が発症したが、TMTGを1日1回点眼した治療群 (19頭) では片眼発症から36カ月までの対側眼緑内障発症率は53%であった。治療群の対側眼非発症率は非治療群と比較し有意に高かった ($P < 0.01$)。また、対側眼緑内障発症時期は片眼発症から非治療群で平均7.7カ月、治療群で平均18.7カ月であり、治療群は非治療群と比較し有意に長かった ($P < 0.01$)。以上のことからTMTG点眼は、片眼性の原発緑内障と診断された犬の対側眼に対する緑内障発症の予防的治療の一つとして有用であることが示唆された。

——キーワード：犬，原発緑内障，予防的抗緑内障治療，マレイン酸チモロール熱応答ゲル点眼液。

----- 日獣会誌 60, 444～447 (2007)

緑内障は、眼圧の上昇とそれに起因する視神経障害により、一時的または永久的な盲目に至る疾患群と定義される [1, 2]。犬の緑内障はその発生機序から、先天緑内障、原発緑内障および続発緑内障に分類される [1, 2]。犬の原発緑内障は中年期に多く発症し、ビーグル、アメリカン・コッカー・スパニエルおよびエルクハウンドなど多くの純血種にみられる [3-7]。また、片眼発症と同時に、もしくは数日から数年後に対側眼も発症することが多い [1, 7, 8]。

緑内障の治療には内科的治療と外科的治療がある [1]。内科的治療には、交感神経β遮断薬、同じくα1遮断作用を併せ持つβ遮断薬およびプロスタグランジン製剤の局所投与、炭酸脱水素酵素阻害薬の全身または局所投与、および高浸透圧利尿剤の全身投与などが知られている。内科的治療により十分な眼圧降下が得られない場合は外科的治療の対象となる。外科的治療には、視覚を有するもしくは視覚回復の可能性が残された眼に行う治療と、視覚を失った眼が対象となる治療がある。視覚を有するもしくは視覚回復の可能性が残された眼に対して、強膜管錐術や前房インプラント設置術などが行われているが、良好な結果を得ているとは言い難い [9-13]。このように視覚維持を目的とした犬の緑内障治療は困難であるため、緑内障の予防的な治療は重要であると考えられる。

犬の原発緑内障は、高頻度に両眼発症することから、欧米では片眼発症後の対側眼に対して予防的治療を行っている [8, 14, 15]。その際に用いられる薬剤としては、臭化デメカリウムの様な縮瞳剤、交感神経選択的β₁遮断薬のベタキソロールなどの報告がある。

そこで今回われわれは、片眼性の原発緑内障と診断された犬の対側眼に対して、交感神経非選択的β遮断薬0.25%マレイン酸チモロール熱応答ゲル点眼液 (リズムモンTG点眼液、わかもと製薬㈱、東京; TMTG) を点眼し、抗緑内障治療の効果について検討した。

材料および方法

1998年から2000年までに本学附属動物病院眼科に来院し、片眼性の原発緑内障と診断された犬23頭 (非治療群) および同様に2001年から2004年までに来院した犬19頭 (治療群) を対象とした。犬種による内訳は、非治療群で柴11頭、シーズー5頭および他4犬種7頭、治療群でシーズー9頭、柴6頭および他3犬種4頭であった。片眼発症時の年齢は、非治療群は3～12歳 (平均7.4歳)、治療群で4～12歳 (平均7.1歳) であった。性別は、非治療群で雄10頭、雌13頭、治療群で雄9頭、雌10頭であった。また、対側眼に緑内障が発症しないかぎり、片眼発症から24カ月以上経過観察が可能であ

[†] 連絡責任者：前原誠也 (酪農学園大学獣医学部伴侶動物医療学部門)

〒069-8501 江別市文京台緑町582-1 ☎011-388-4853 FAX 011-386-0880 E-mail: seiya-m@rakuno.ac.jp

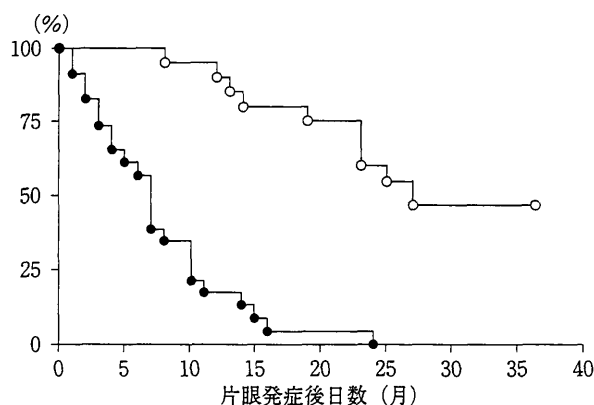


図1 対側眼緑内障非発症率の推移

○：治療群 ●：非治療群

った症例を対象とした。

非治療群の対側眼は無処置とし、治療群対側眼には緑内障発症予防目的の抗緑内障薬として、1日1回、TMTGを点眼した。TMTGの点眼は、本学にて片眼発症が確認されると同時に開始した。

片眼発症後は、定期的に眼検査を実施した。対側眼に対しては、Gelattらの報告を基に、眼圧20mmHg以上、軽度の散瞳、角膜浮腫および上強膜血管のうっ血がみられたものを緑内障と診断した [1]。治療群と非治療群で対側眼非発症率、対側眼緑内障発症時期、および対側眼の眼圧の推移を比較した。また、症例数の多かった柴およびシーザーについては治療群と非治療群で対側眼緑内障発症時期を犬種ごとに比較した。対側眼非発症率の比較にはLogrank test、発症時期の比較にはマンホイットニのU検定、眼圧の推移の比較には重複測定二元配置分散分析を用いた。いずれの検定においてもP値が0.05未満で有意差有りとした。

成 績

対側眼非発症率：片眼発症後36カ月の時点での対側眼緑内障非発症率は、非治療群で0% (0/23)、治療群で47% (9/19) あった。同様に、柴治療群は17% (1/6)、シーザー治療群は56% (5/9) であり、柴非治療群およびシーザー非治療群は0% (それぞれ0/11, 0/5) であった。治療群の対側眼緑内障非発症率は、非治療群と比較し有意に高かった ($P < 0.01$)。片眼発症後36カ月までの対側眼緑内障非発症率の推移を図1に示した。

対側眼発症時期：片眼発症から対側眼発症までの期間は、非治療群で 7.7 ± 5.6 カ月 (平均値 \pm 標準偏差) (1~24カ月)、治療群は 18.7 ± 6.5 カ月 (8~27カ月) であり、治療群は非治療群と比較し有意に長かった ($P < 0.01$)。同様に、柴非治療群は 6.9 ± 3.5 カ月 (1~11カ月)、柴治療群は 19.0 ± 6.2 カ月 (12~27カ月) であ

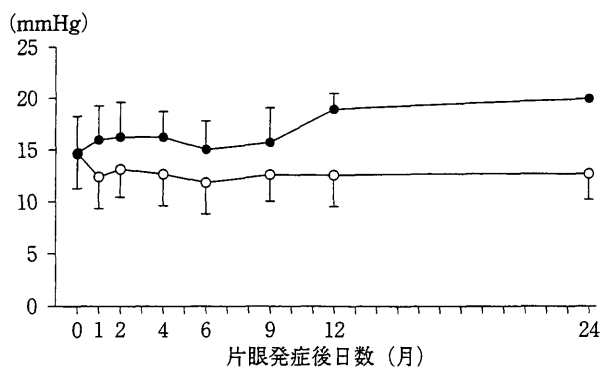


図2 対側眼の眼圧の推移

○：治療群 ●：非治療群

り、治療群は非治療群と比較し有意に長かった ($P < 0.01$)。また、シーザー非治療群は 5.6 ± 5.3 カ月 (2~15カ月)、シーザー治療群は 21.0 ± 5.4 カ月 (13~25カ月) であり、治療群は非治療群と比較し有意に長かった ($P < 0.01$)。

眼圧：治療群対側眼の眼圧は、非治療群対側眼の眼圧と比較し有意に低く推移した ($P < 0.01$)。片眼発症後18カ月までの両群の眼圧の推移を図2に示した。

考 察

片眼性の原発緑内障と診断された犬の対側眼に対して、TMTGを点眼し、抗緑内障治療の効果について検討した。TMTG点眼による治療群では、無処置の非治療群と比較し、対側眼の緑内障発症率の低下、および緑内障発症時期の遅延がみられた。このことからTMTG点眼は、対側眼に対する緑内障発症の予防的治療の一つとして有用であることが示唆された。

本研究の非治療群23頭は片眼発症から24カ月以内に全頭発症し、犬の原発緑内障が両眼性に発症することが確認された。対側眼の発症時期は平均7.7カ月 (1~24カ月) で既報とはほぼ同様であった [8]。このように犬の原発緑内障は両眼性に発症すること、対側眼の発症までは期間があること、また発症した後の視覚維持を目的とした治療に確実性がないこと [9-13] から、対側眼に対する抗緑内障治療の可能性および必要性が示唆された。

犬の緑内障の予防的治療に関する報告は幾つかあるものの [8, 14, 15]、原発緑内障の発症機序が不明であるのと同様に、予防的治療の作用機序についても現在のところ解明されていない。TMTG点眼による緑内障発症予防の機序として、 β 遮断作用による房水産生の抑制および縮瞳作用による閉塞または狭隅角の改善が推察される。 β 遮断作用として、毛様体突起の無色素上皮細胞に分布するアドレナリン作動性 β_2 受容体を阻害し、房水産生を抑制し眼圧下降作用を示すことから [16, 17]、発病初期の眼圧上昇を抑制すると考えられる。犬の緑内

障初期の眼圧上昇は20～30mmHgと軽度であり [1], この時点でβ遮断薬を点眼することにより眼圧下降が得られ, 緑内障発症時期を遅らせることが可能であったと思われる。人医学領域において, 従来は眼圧上昇が緑内障の病因とされてきたが, 現在では眼圧上昇以外にも血液循環, 遺伝子および環境要因などが関与していると考えられるようになってきた。それにあわせて緑内障治療も眼圧下降に加えて血液循環改善および視神経保護が試みられるようになってきたものの, その効果については確実性が乏しく, 眼圧下降が唯一evidenceを伴った治療法となっている [18]。獣医学領域においても同様で, 眼圧下降が緑内障治療の第一目標となっている [1, 2]。

人においてβ遮断薬は瞳孔径に影響を及ぼさないことが知られているが [19, 20], 犬においては瞳孔径を減少させること, すなわち縮瞳作用を有することが報告されている [21]。これは, 犬の瞳孔括約筋に抑制的に働くβアドレナリン作動線維をβ遮断薬が抑制することによる [22]。虹彩括約筋が収縮し縮瞳すると, 隅角に接触していた虹彩周辺部が隅角から離れ, 房水流出が改善し眼圧は下降する。犬の原発緑内障は, 閉塞隅角緑内障が多くその頻度は開放隅角緑内障の約8倍であるとも報告されている [7, 23]。このように犬において閉塞隅角緑内障が多いことを考慮すると, β遮断薬の縮瞳作用が狭隅角または閉塞隅角を改善し, 緑内障発症時期を遅らせていることが推察された。今後隅角所見による緑内障分類とあわせた抗緑内障治療の検討が必要である。

人において, β遮断薬は循環器および呼吸器への副作用が知られており [24, 25], 犬においても脈拍数や平均動脈血圧へ影響を及ぼすことが報告されている [26]。したがって, 抗緑内障治療を目的としてβ遮断薬を長期間点眼する場合には副作用が懸念される。しかし, 今回用いたTMTGは従来のマレイン酸チモロール点眼液に熱依存性ゲル化基材を配合したもので, 人や兎において外眼部での滞留性向上の点で, 一般のβ遮断作用を有する点眼薬に比べて大きく改善されている。そのため, 眼圧降下作用の持続性が高まり, 1日1回の点眼で従来のものと同等の効果がみられ, 投与量が減少する結果, 全身性の副作用が軽減する [27-30]。本研究においてもTMTG点眼による明らかな副作用はみられなかった。また, 抗緑内障治療を目的とした長期間に及ぶ点眼は飼い主の努力が必要となるが, TMTGは点眼回数が少ないため実施が容易である。

緑内障に対して, 視覚維持を目的とした現在の外科治療法は, 満足のいく成績が得られるとは言い難い。犬の原発緑内障において片眼発症後の対側眼に対するTMTG投与が無処置に比較してその発症を大きく遅らせたことは, 抗緑内障治療として有用である。しかし, 抗緑内障治療を行っていても片眼発症後36カ月の時点

では半数以上の症例で緑内障の発症がみられたことから, 抗緑内障治療は対側眼の緑内障発症を遅らせることはできても, 発症を完全に抑えることが不可能であった。今後は緑内障発症原因の解明や, より効果的な抗緑内障治療薬の開発, 新たな緑内障手術法の開発が期待される。

引用文献

- [1] Gelatt KN, Brooks DE : The canine glaucoma. *Veterinary Ophthalmology*, Gelatt KN ed, 3rd ed., 701-754, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (1998)
- [2] Renwick PW, Peterson-Jones SM : Orbital and ocular pain. *Small Animal Ophthalmology*, Peiffer RL, et al eds, 3rd ed., 177-218, Saunders, Philadelphia (2001)
- [3] Bjerkås E, Peiffer RL, Ekesten B : Primary glaucoma in the Norwegian Elkhound, *Trans Am Coll Vet Ophthalmol*, 25, 74 (1994)
- [4] Ekesten B, Bjerkå E, Kongsengen K, Narfstöm K : Primary glaucoma in the Norwegian Elkhound, *Vet Comp Ophthalmol*, 7, 14-18 (1997)
- [5] Gelatt KN, Gum GG, Gwin RM, Bromberg NM, Meredith RI, Samuelson DA : Primary open angle glaucoma : inherited primary open angle glaucoma in the beagle, *Am J Pathol*, 102, 292-295 (1981)
- [6] Gelatt KN, Peiffer RL, Gwin RM, Gum GG, Williams LW : The effect of topical pilocarpine on intraocular pressure and pupil size in the normotensive and glaucomatous beagle, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 16, 1135-1148 (1977)
- [7] Magrane WG : Canine glaucoma II. Primary classification, *J Am Vet Med Assoc*, 131, 372-378 (1957)
- [8] Miller PE, Schmidt GM, Vainisi SJ, Swanson JF, Herrmann MK : The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucoma in dogs : a multicenter clinical trial, *J Am Anim Hosp Assoc*, 36, 431-438 (2000)
- [9] Bedford PGC : A clinical evaluation of a one-piece drainage system in the treatment of canine glaucoma, *J Small Anim Pract*, 30, 68-75 (1989)
- [10] Cook CS : Surgery for glaucoma, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27, 1109-1129 (1997)
- [11] Cullen CL : Cullen frontal sinus valved glaucoma shunt : preliminary findings in dogs with primary glaucoma, *Vet Ophthalmol*, 7, 311-318 (2004)
- [12] Gracia-Snachez GA, Brooks GE, Gelatt KN, Kubilis PS, Gil F, Whitley RD : Evaluation of valved and non-valved gonioimplants in 83 eyes of 65 dogs with glaucoma, *Anim Eye Res*, 17, 9-16 (1998)
- [13] Stubbe DT, Gelatt KN, Mackay EO : In vitro flow characteristics of Ahmed and self-constructed anterior chamber shunts, *Am J Vet Res*, 8, 1332-1337 (1997)
- [14] Brooks DE : Glaucoma in the dog and cat, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 20, 775-797 (1990)
- [15] Cook CS : Surgery for glaucoma, *Vet Clin North Am*

- Small Anim Pract, 27, 1109-1129 (1997)
- [16] Diary RA, Brubaker RF, Bourne WM : The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subject, *Am J Ophthalmol*, 93, 232-237 (1982)
- [17] Wax MB, Molinoff PB : Distribution and properties of beta-adrenergic receptors in human iris-ciliary body, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28, 420-430 (1987)
- [18] 塚本秀利 : 第一選択薬としてのプロスタグランジン関連薬, *臨床眼科*, 56, 123-126 (2002)
- [19] Gilmartin B, Hogan RE, Thompson SM : The effect of Timolol Maleate on tonic accommodation, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, tonic vergence, and pupil diameter, 25, 763-770 (1984)
- [20] Johnson SH, Brubaker RF, Trautman JC : Absence of an effect of timolol on the pupil, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 17, 924-926 (1978)
- [21] Wilkie DA, Latimer CA : Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs, *Am J Vet Res*, 52, 432-435 (1991)
- [22] VanAlphen GW, Kern R, Robinette SL : Adrenergic receptors of the intraocular muscles : comparison to cat, rabbit, and monkey, *Arch Ophthalmol*, 74, 253-259 (1965)
- [23] Lovekin LG : Primary glaucoma in dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 145, 1081-1091 (1964)
- [24] 桑山泰明 : β 遮断薬とその問題点, *あたらしい眼科*, 12, 1361-1365 (1995)
- [25] 二井宏紀 : 薬物療法の副作用 (全身的), *あたらしい眼科*, 15, 493-496 (1998)
- [26] Maehara S, Ono K, Ito N, Tsuzuki K, Seno T, Yokoyama T, Yamashita K, Izumisawa Y, Kotani T : Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs, *Vet Ophthalmol*, 7, 147-150 (2004)
- [27] 保科 太, 橋本光正, 和田敬弘, 長澤純子, 辻 昭一, 松川英彦, 釣谷昌敏, 前田 孚, 北澤克明 : 家兎におけるマレイン酸チモロール熱依存性ゲル化点眼液 (WP-934) の眼圧下降作用, *あたらしい眼科*, 14, 447-453 (1997)
- [28] 近藤雄司, 河野吉喜, 岡田和正, 山本哲也, 操忠, 片桐義博, 北澤克明 : 熱依存性ゲル化剤を配合したチモロール点眼液の眼圧下降効果, *あたらしい眼科*, 2, 1289-1293 (1995)
- [29] 和田敬弘, 名越香映, 田平典子, 杉山正尚, 豊田好洋, 武内正史, 小熊 徹, 江連洋治 : 熱応答ゲル点眼液 WP-934 (リズモンTG点眼液) の眼内動態 (第1報), *あたらしい眼科*, 16, 1013-1018 (1999)
- [30] 和田敬弘, 名越香映, 田平典子, 平田玲子, 豊田好洋, 武内正史, 小熊 徹, 江連洋治, 釣谷昌敏 : 熱応答ゲル点眼液 WP-934 (リズモンTG点眼液) の眼内動態 (第2報), *あたらしい眼科*, 16, 1443-1447 (1999)

Prophylactic Antiglaucoma Therapy Using Timolol Maleate Ophthalmic Solution Dissolved in Thermosetting Gel in the Corresponding Eye in Unilateral Primary Glaucoma in Dogs

Seiya MAEHARA*†, Shinsuke WAKAIKI, Norihiko ITOH, Keiko TSUZUKI, Yasuharu IZUMISAWA

* School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582-1, Bunkyo-dai-midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan

SUMMARY

We evaluated the efficacy of prophylactic antiglaucoma therapy with timolol maleate ophthalmic solution dissolved in thermosetting gel in canine primary glaucoma. In the non-treated group (n = 23), all dogs had confirmed glaucoma in the other eye within 24 months of the diagnosis of glaucoma in the first eye. In the treated group (n = 19), however, 53% of dogs had confirmed glaucoma in the other eye by 36 months after diagnosis in the first eye. The incidence in the treated group was significantly ($P < 0.01$) lower than that in the non-treated group. Dogs in the non-treated group developed glaucoma after a median of 7.7 months, whereas dogs in the treated group developed glaucoma a median of 18.7 months after the onset of glaucoma in the first eye. The median time until the onset of glaucoma in the second eye in the treated group was significantly ($P < 0.01$) longer than that in the non-treated group. This data suggest that prophylactic antiglaucoma therapy with timolol maleate ophthalmic solution dissolved in thermosetting gel is useful for the second eye in canine primary glaucoma.

— Key words : dog, primary glaucoma, prophylactic antiglaucoma therapy, timolol maleate ophthalmic solution dissolved in thermosetting gel.

† Correspondence to : Seiya MAEHARA (School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University)

582-1, Bunkyo-dai-midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan

TEL 011-388-4853 FAX 011-386-0880 E-mail : seiya-m@rakuno.ac.jp

— J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 60, 444 ~ 447 (2007)