

緑内障治療薬の基礎

島崎 敦

要約：視神経障害を伴い視野が欠損していく緑内障の治療は、眼圧下降点眼薬または手術によって危険因子となる眼圧を長期に渡りコントロールすることが基本となっている。そのため、眼圧下降点眼薬は緑内障治療において非常に重要な役割を担っている。既存の眼圧下降点眼薬は作用機序により、副交感神経作動薬、交感神経作動薬、交感神経遮断薬、プロスタグランジン系薬および炭酸脱水酵素阻害薬に分類され、複数の薬剤を併用する場合は、それぞれの薬理作用が相殺されないような組み合わせで用いられる。現在、これまでとは異なる新規な作用機序を有する眼圧下降点眼薬として線維柱帯作用薬が開発されている。また、米国では薬物治療の新しいアプローチとして、障害を受ける視神経を直接保護する視神経保護薬が開発されている。今後、緑内障患者のQOLをこれまで以上に高める薬剤の開発が望まれるが、そのためには多因子疾患である緑内障の病態を解明し、緑内障病態をより反映した動物モデルを確立するとともに、そこで得られた知見から新しい薬剤ターゲットを見出すことが課題となっている。近年の遺伝子解析技術の発展に伴い、緑内障病態が更に解明されていくことを期待したい。

1. はじめに

眼は外界からの光刺激を受け取り、その刺激を脳へ伝達して像とするための感覚器官である。捕食のため、または捕食者から身を守るため、動物は視野に入る動く物を素早く捕捉し、認識、識別する必要がある。そのため、円滑な眼球運動を行えるように多くの脊椎動物の眼は球状をしており、その表面は非常に滑らかである。この眼の球状を維持するために眼内には一定の圧力が存在し、これを眼圧と呼んでいる。眼圧は房水と呼ばれる眼内を循環する体液によりコントロールさ

れている。房水は毛様体で産生され、瞳孔を経て隅角にある排出管から出て静脈に至る。経シュレム氏管経路と呼ばれる房水排出系には房水の流れに対して一定の抵抗が存在し、これによって一定量の房水が眼内に留まり、眼内圧を生み出している。房水の排出経路には、経シュレム氏管経路の他に毛様体筋に沿ってブドウ膜・強膜間を流れ出るブドウ膜強膜流出経路が知られている。(図1)

2. 緑内障とは

緑内障とは、何らかの原因で視神経が障害されることによって眼底に特徴的な異常がみられ、視野が欠損していく病気である。これまでは、加齢による老廃物の蓄積などによって房水の排出が妨げられて眼圧が高くなり、眼球後方にある視神経が圧迫されて障害を受けると理解されてきた。実際に、眼圧を十分下げることによって視野が改善すること、あるいは進行が抑制されることから、眼圧が視神経障害の原因の一つであることは確かである。一方、眼圧が正常の範囲であるにも関わらず、同様の視神経障害を伴う緑内障（正常眼圧緑内障）が日本には多く存在することが近年の疫学調査で明らかになった(1)。このことから、眼圧以外に網膜組織の脆弱化をもたらす何らかの要因も存在すると考えられる。

3. 緑内障の分類

緑内障には、原因を特定できない“原発緑内障”，外傷・他の疾患・ステロイド剤等の薬物副作用を原因とする“続発性緑内障”，眼組織の發育異常による“先天性緑内障”等がある。原発緑内障は隅角の形態によって原発開放隅角緑内障（primary open angle glaucoma：POAG），原発閉塞隅角緑内障（primary angle-

キーワード：緑内障，眼圧下降点眼薬，動物モデル

参天製薬(株)研究開発センター緑内障グループ（〒630-0101 生駒市高山町 8916-16）

e-mail: atsushi.shimazaki@santen.co.jp 原稿受領日：2006年7月3日，会誌編集委員会依頼原稿

Title: Basis of anti-glaucoma agents. Author: Atsushi Shimazaki

closure glaucoma : PACG) に分類され、開放隅角緑内障には、眼圧が正常範囲内で視神経乳頭陥凹および視野障害などを起こす正常眼圧緑内障 (Normal Tension Glaucoma : NTG) が含まれる。

4. 緑内障の治療

緑内障の治療は点眼薬および内服薬によって眼圧をコントロールする事が主であり、特に慢性的な疾患である原発開放隅角緑内障や正常眼圧緑内障では、長期に渡り眼圧を低く保つことが重要である。多くの場合、日々の眼圧を点眼薬によってコントロールすることにより、視野の欠損が抑制されている。しかし、点眼薬による眼圧コントロールが不十分で、視野欠損が進行してしまう場合には、眼圧を作り出している隅角部に穴を開けて房水を排出させる手術を行う。

房水の流れる経路が虹彩癒着などにより閉ざされ、眼圧が上昇している閉塞隅角緑内障では、レーザーで虹彩に穴を開けて房水の流れる経路を確保する場合もある。

5. 治療に用いられる薬

点眼薬による眼圧コントロールが基本となる緑内障薬物治療では、状況に応じて複数の点眼薬を併用している。点眼薬は作用機序により、副交感神経作動薬、交感神経作動薬、交感神経遮断薬、プロスタグランジン系薬および炭酸脱水酵素阻害薬に分類され、複数の薬剤を併用する場合は、それぞれの薬理作用が相殺されないような組み合わせで用いられる。前述したように、眼圧は一定量の房水が眼内に留まることによって発生しており、房水の産生と流出のバランスにより恒常性が保たれている。つまり、房水の産生を抑制するか、あるいは流出を促進すれば眼圧は下降する。既存の点眼薬はすべて房水の産生・流出に影響を及ぼし、眼圧を下降させる。

1) 副交感神経作動薬

副交感神経作動薬にはアセチルコリン受容体作動薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬があり、前者はアセチルコリン受容体に直接結合して、後者はアセチルコリン代謝酵素を阻害することにより内因性アセチルコリン濃度を上昇させ、毛様体神経に存在するアセチルコリン受容体を刺激することにより毛様体筋を収縮させる(2)。毛様体筋の収縮は強膜岬を牽引し、隅角を広げる。隅角が広がることは、即ち経シュレム氏管経路における房水流出路が拡大することを意味し、これによって房水流出量が増加して眼圧が下降する(図2)。

副交感神経作動薬の眼局所副作用としては結膜毛様体充血、縮瞳、眼瞼痙攣、眼痛および調節性近視などがある。全身副作用として吐気、嘔吐、下痢および上腹部痛などの胃腸症状等が起こりうる。

アセチルコリン受容体作動薬：ピロカルピン

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬：ジスチグミン

2) 交感神経作動薬

交感神経受容体は α 受容体および β 受容体に大別され、それぞれの受容体サブタイプ(α 受容体： $\alpha 1$, $\alpha 2$, β 受容体： $\beta 1$, $\beta 2$)が眼圧コントロールに関与しており、眼圧下降点眼薬としての交感神経作動薬には $\alpha\beta$ 作動薬および $\alpha 2$ 作動薬が存在する。 $\alpha\beta$ 作動薬および $\alpha 2$ 作動薬は、房水が作り出される毛様体突起の $\alpha 2$ 受容体を刺激して、細胞内cAMPを減少させることにより房水産生量の低下を引き起こす(3)。また、 $\alpha\beta$ 作動薬は $\alpha 2$ 受容体刺激による房水産生抑制作用に加え、 $\beta 2$ 受容体刺激によって促されたプロスタグランジンがブドウ膜強膜経路における房水流出を促進することにより眼圧下降作用を示すと考えられている(4)。

$\alpha\beta$ 作動薬の局所副作用としては反応性の結膜充血、アレルギー性眼瞼結膜炎および眼瞼色素沈着があり、全身副作用として高血圧および頻脈が起こりうる。

$\alpha\beta$ 作動薬：エピネフリン、ジピペフリン

$\alpha 2$ 作動薬：アプラクロニジン(日本：術後眼圧上昇防止)、クロニジン(欧米で上市)、ブリモニジン(欧米で上市)

3) 交感神経遮断薬

交感神経遮断薬としては β 遮断薬および $\alpha 1$ 遮断薬が用いられている。 β 遮断薬は毛様体突起に局在する β 受容体を遮断することにより房水産生を抑制し、眼圧を下降させると考えられている(5)。 β 遮断薬には $\beta 1$ および $\beta 2$ 受容体サブタイプに対する選択性のない非選択的 β 遮断薬の他に、 $\beta 1$ 受容体への選択性を高めて呼吸器系の全身副作用を軽減した選択的 $\beta 1$ 遮断薬がある(6)。また、 β 遮断作用に加えて $\alpha 2$ 刺激作用、 $\alpha 1$ 遮断作用またはカルシウム拮抗作用等を有するニプラジロール等は、複数の作用機序による眼圧下降作用に加え、眼循環改善などの付加価値が付与された薬剤である(7-9)。 β 遮断薬の局所副作用としては、角膜上皮障害(点状表層角膜炎)が見られることがある。全身副作用としては、洞徐脈、房室ブロック、うっ血性心不全がある患者では徐脈、不整脈および心不全などの重篤な副作用をもたらす場合がある。また、 $\beta 2$ 遮断作用を有する薬剤は喘息患者において気管支痙攣および気道閉塞を誘発する可能性がある。

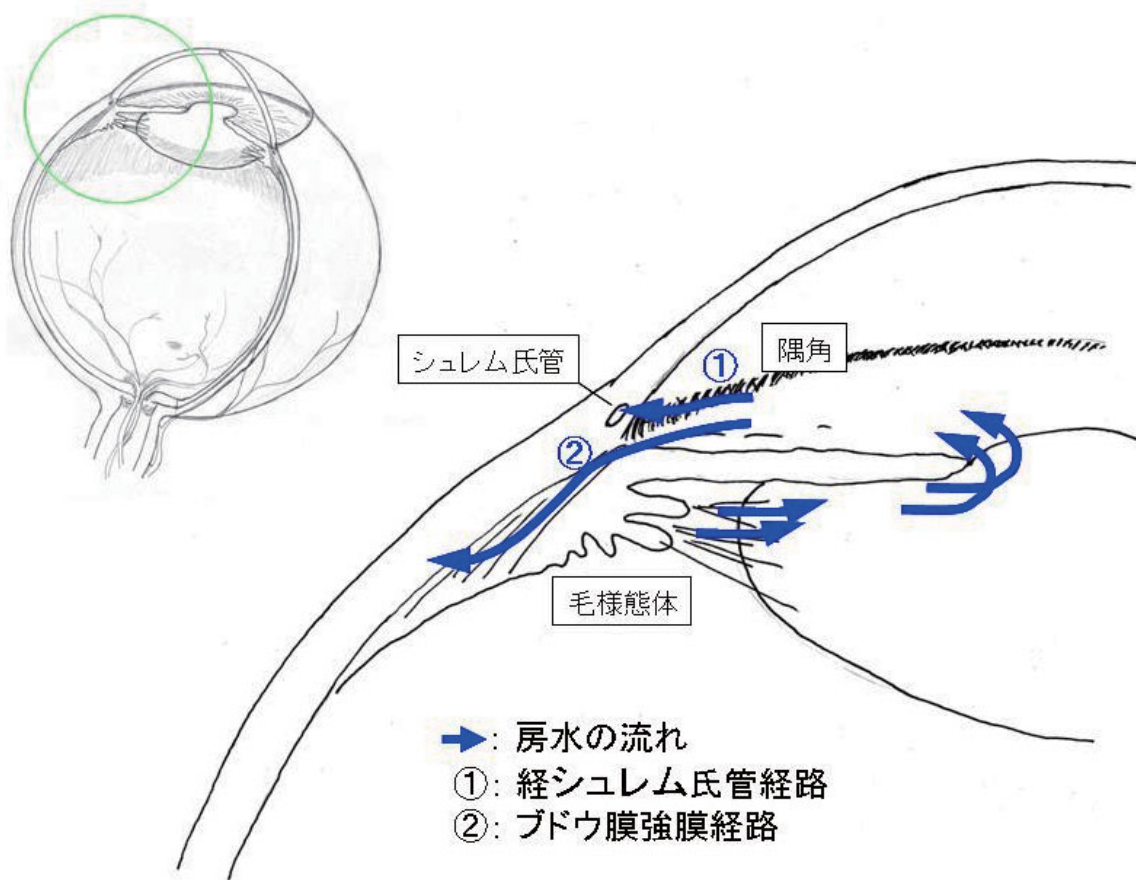


図1 房水の流れと眼圧

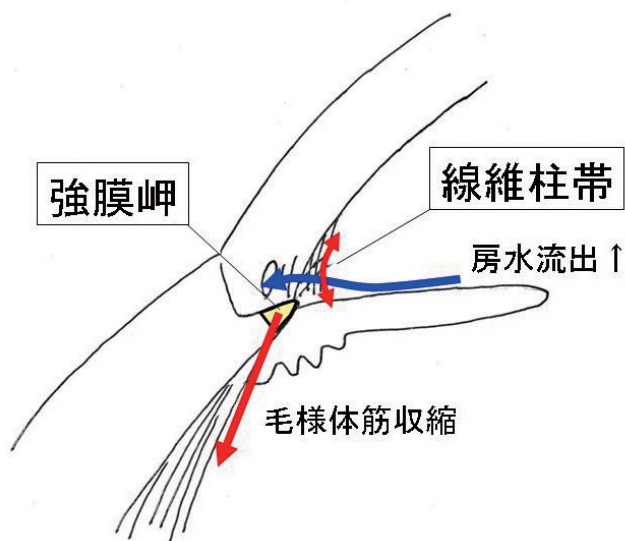


図2 副交感神経作動薬による房水流出量の増加

一方、 α_1 遮断薬は毛様体筋に存在する α_1 受容体を遮断して毛様体筋を弛緩させることにより、ブドウ膜強膜流出量を増加させ眼圧を下降させる(10)。 α_1

遮断薬の局所副作用としては、結膜充血などが起こりうるが、重篤な全身副作用は報告されていない。

非選択的 β 遮断薬：チモロール、カルテオロール、レボブノロール、ベフノロール、ニプラジロール

β_1 選択的遮断薬：ベタキソロール

α_1 遮断薬：ブナゾシン

4) プロスタグランジン系薬

生体内に広く分布して様々な生理活性を有するオクタコイドの一種であるプロスタグランジン (PG) はアラキドン酸代謝経路において生成され、その化学構造における特長によりA~Jのタイプに分類されている。PG受容体は親和性の高いプロスタグランジンのタイプに従い分類され、サブタイプとしてDP, EP (EP1, EP2, EP3, EP4), FP, IP, TPが単離されている。現在、プロスタグランジン系眼圧下降剤として用いられているのは、FP受容体作動薬および代謝型プロスタグランジンである。これらの作用機序は明確になっていないものの、FP受容体作動薬はFP受容体を介して毛様体筋を弛緩させるとともに、細胞外マトリックス代謝酵素 (MMP) の産生を亢進し、ブドウ膜強膜流出量を増加させて眼圧を下降させるという

報告がある(11)。また、代謝型プロスタグランジンはmaxi-Kチャネルに作用して経シュレム氏管流出量を増大するとされている(12)。

プロスタグランジン系薬の主な局所副作用として角膜上皮障害、虹彩・眼瞼色素沈着、睫毛異常および黄斑浮腫等が起こりうる。

また、米国で上市され、日本においても開発中のプロスタミド誘導体はどのPG受容体にも結合しないが、化合物のアミド部位が代謝されるとFPおよびEP1受容体刺激作用を有することが報告されている(13)。

FP受容体作動薬：

ラタノプロスト、トラボプロスト（日本：開発中）、
タフルプロスト（日本：開発中）

代謝型プロスタグランジン：

イソプロピルウノプロストン

プロスタミド誘導体：

ビマトプロスト（日本：開発中）

5) 炭酸脱水酵素阻害薬

房水は、毛様体上皮のイオンチャネルやトランスポーターを介して発生するイオン濃度勾配（浸透圧差）により、血液の血漿成分のみが濾過されて眼内に流入することにより産生されている。炭酸脱水酵素は房水産生過程に関与している為、これを阻害することで房水産生が抑制され、眼圧が下降する(14)。

炭酸脱水酵素阻害薬には経口薬および点眼薬がある。経口薬は劇的な眼圧下降作用を有するが、眼圧下降剤としては比較的強い副作用の為、主に急性発作等、即座に眼圧を下降させる必要のある場合に用いられる。主な副作用として手指、口唇などのしびれ、食欲不振等が挙げられる。一方、炭酸脱水酵素阻害薬の点眼薬には、角膜障害、一過性霧視および眼瞼炎という局所副作用が報告されており、経口薬と比べ全身副作用は軽減されている。

炭酸脱水酵素阻害薬（経口薬）：

アセタゾラミド、メタゾラミド、ジクロフェナミド
（点眼薬）：ドルゾラミド、ブリンゾラミド

6. 次世代の緑内障治療薬

1) 線維柱帯作用薬

房水の排出口である隅角には線維柱帯と呼ばれる網目状の組織があり、一定の房水流出抵抗を生み出すとともに、眼内老廃物の代謝も行っている。高齢者において眼圧が上昇していく原因の一つとして、加齢などによって隅角の機能が低下して老廃物の蓄積が起こり、房水排出が妨げられていくことが考えられている。交感神経作動薬のように間接的に隅角部を押し広げる点

眼剤は存在するものの、これらには作用持続性や副作用などの課題がある。現在、線維柱帯の細胞骨格に作用して房水流出抵抗を軽減し、眼圧を下降させる薬剤が開発されており、次世代の眼圧下降薬として期待される。

2) 視神経保護薬

緑内障治療は危険因子である眼圧を低くコントロールすることが主な方法であるが、眼圧を下降させても視野欠損が進行する場合もあり、眼圧以外に網膜組織の脆弱化をもたらす何らかの要因が存在すると考えられる。近年、米国において視神経の細胞死を抑制することを目的にNMDA拮抗薬の開発が行われており、臨床試験において本薬剤の効果が証明されれば、全く新しいカテゴリーの抗緑内障薬となる。

7. 緑内障の研究課題

臨床でより有効な新薬を見出すためには、病態をより反映した動物モデルの確立が求められる。しかし、緑内障は慢性疾患であり、且つ多因子疾患であるため、緑内障の動物モデルを作製することは非常に難しい。現在、薬効評価に用いられている動物モデルには、緑内障の主要危険因子である眼圧を上昇させるモデルと病態で認められる視神経変性を誘発させるモデルがある。これら動物モデルは、緑内障において認められる高眼圧あるいは視神経障害といった症状の一部を模倣したモデルであり、緑内障を完全には反映できていない。従って、より緑内障を反映したモデルを確立することが今後の研究課題である。また、推定される薬剤の作用機序に従って最適な評価モデルを選択するとともに、複数の評価系を組み合わせることが、薬剤の研究開発には非常に重要である。

1) 高眼圧モデル

眼圧を上昇させる手法としては、房水が排出される過程を妨げる手法と、房水産生過多の状態を作り出す手法がある。前者の手法としてはサルの線維柱帯をレーザーで焼灼する高眼圧モデルが確立されており、広く研究に用いられている(15,16)。更に、近年のげっ歯類における眼圧測定技術の発達に伴い、マウスやラットといった小動物においても高眼圧モデルの作成が検討されている。具体的な手法としては、房水が流れ出る静脈を焼灼・結紮する方法が報告されている(17-19)。その他、 α キモトリプシンやステロイドにより眼圧を上昇させる高眼圧モデルも知られている(20-22)。

一方、後者の手法としては、飲料水の経口による過剰投与や高浸透圧のグルコースの耳静脈への投与、高

表1 代表的な高眼圧モデル

薬理作用	誘発手法もしくは因子
房水流出量の低下	レーザー高眼圧モデル（線維柱帯） 静脈結紮モデル α キモトリプシン ステロイド
房水産生量の亢進	Water-loading 法 高浸透圧グルコース Morrison 法

浸透圧食塩水の上強膜静脈への投与（Morrison 法）により、一過性の眼圧上昇を誘発する方法がある（23-25）。

2) 神経変性モデル

緑内障リスクファクターとして、高眼圧以外にグルタミン酸のような興奮性神経毒性物質および網膜血流量の低下（虚血）が示唆されている。このような仮説に基づき、グルタミン酸の神経毒性を介する NMDA 受容体アゴニストである NMDA により神経毒性を誘発するモデルや、血管収縮因子のエンドセリン -1 の投与や頸動脈の結紮、一時的に眼圧を 100 mmHg 以上にする水圧負荷により血流を低下させるモデルが神経保護薬の評価に用いられている（26-31）。更に、軸策を圧迫することにより視神経そのものを損傷させるモデルも確立されている（32,33）。

表2 代表的な神経変性モデル

薬理作用	誘発手法もしくは因子
神経毒性	NMDA
虚血	エンドセリン -1 頸動脈結紮（2VO） 水圧負荷
神経損傷	軸策圧迫

8. おわりに

日本緑内障学会にて作成された緑内障診療ガイドラインにおいて、緑内障は 40 歳以上の 5.8% 前後が罹患

し、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす疾患であり、中途失明原因第 2 位の疾患であると説明されている。緑内障は死に至る疾患ではないものの、ヒトが生命活動のために外界から得ている情報の 80% は視覚を介しており、視野を失うことは QOL に著しい影響を及ぼす。近年、遺伝子解析技術の発展に伴い、緑内障原因遺伝子等の研究が進められている。これら研究成果の積み重ねにより、緑内障の原因因子が整理され、病態が解明されることによって、新たな薬剤ターゲットを見出せると考える。このような研究により、個々の患者に最も適した薬剤治療を実現し、緑内障患者の QOL が更に向上することを期待する。

文 献

1) Iwase A, et al. Ophthalmology. 2004;111:1641-1648.
2) Gwin RM, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977;16:1143-1148.
3) Ogidighen M, et al. Exp Eye Res. 1994;58:729-736.
4) Erickson-Lammy KA, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;33:2672-2678.
5) 新家眞, 他. 日眼会誌. 1980;84:1436-1446.
6) Frishman WH, et al. J Clin Pharmacol. 1994;34:795-803.
7) Janczewski P, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1988;247:590-595.
8) Melena J, et al. Eur J Pharmacol. 1999;378:317-322.
9) Kanno M, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39:736-743.
10) Oshika T, et al. Arch Ophthalmol. 1991;109:1569-1574.
11) Wang N, et al. Curr Eye Res. 2001;22:198-207.
12) Thieme H, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:3193-3201.
13) Sharif NA, et al. J Ocul Pharmacol Ther. 2003;19:501-515.
14) Bar-Ilan A, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25:1198-1205.
15) Pederson JE, et al. Arch Ophthalmol. 1984;102:1689-1692.
16) Wang RF, et al. J Glaucoma. 1998;7:45-49.
17) Ruiz-Ederra J, et al. Exp Eye Res. 2006;82:879-884.
18) Grozdanic SD, et al. Exp Eye Res. 2003;77:27-33.
19) Grozdanic SD, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:4337-4346.
20) Sears D, et al. Am J Ophthalmol. 1974;77:378-383.
21) Zhan GL, et al. Exp Eye Res. 1992;54:211-218.
22) Armaly MF. Invest Ophthalmol. 1964;3:534-538.
23) Zhao F, et al. J Ocul Pharmacol. 1989;5:271-279.
24) Bonomi L, et al. Invest Ophthalmol. 1976;15:781-784.
25) Morrison JC, et al. Exp Eye Res. 1997;64:85-96.
26) Lam TT, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:2391-2397.
27) Manabe S, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:385-392.
28) Orgul S, et al. J Glaucoma. 1996;5:135-138.
29) Barnett NL, et al. Exp Eye Res. 1995;61:83-90.
30) Yoneda S, et al. Exp Eye Res. 2001;73:661-667.
31) Goto W, et al. Brain Res. 2002;958:10-19.
32) Yoles E, et al. Arch Ophthalmol. 1998;116:906-910.
33) Yamamoto R, et al. Neurosci Lett. 2004;370:61-64.