

# 緑内障治療の温故知新 ～主流出路を介する眼圧下降治療とその解釈～

開催日 2019年11月1日(金)

会場 ホテル日航福岡

司会

久保田敏昭 先生 大分大学医学部 眼科学講座 教授

出席者

石川慎一郎 先生 佐賀大学医学部 眼科 講師

佐藤 智樹 先生 佐藤眼科 院長

吉富 健志 先生 福岡国際医療福祉大学医学部 視能訓練学科 教授

(司会以外五十音順)



低侵襲緑内障手術(MIGS)が普及しつつあることで、主流出路から房水流出を促進する眼圧下降治療が改めて注目されている。主流出路の解剖学、組織学の研究は古くから行われているが、近年、画像技術の向上に伴い、主流出路の可視化や機能評価に関する報告も多くみられるようになった。主流出路は眼圧上昇の原因と深く関連し、主な流出抵抗は線維柱帯-シュレム管に存在すると考えられているが、集合管以降にも抵抗が存在することが示唆されている。ROCK阻害薬のグラナテックは主流出路の流出抵抗を軽減し、房水の流出を促進する薬剤である。本日は、「緑内障治療の温故知新」をテーマに、主流出路を介する眼圧下降治療の解釈とROCK阻害薬の位置づけについて先生方に討論いただいた。

## MIGSの位置づけ

**久保田** 緑内障において唯一確立したエビデンスのある治療は眼圧下降です。基本的には単剤から眼圧管理を行い、症例に応じて適切な治療方法を考えます。眼圧下降が不十分な場合、あるいは視野障害が進行した場合は手術療法を選択します(図1)。従来、手術は緑内障治療の最終手段という位置づけでしたが、MIGSの普及により手術適応はどのように変化しているのでしょうか？

**石川** MIGSの眼圧下降はそれほど強くありませんが、短時間で実施可能で比較的安全性が高いうえ、角膜切開によるアプローチになるので、後にトラベクレクトミー(TLE)を行えるというメリットがあります。このような理由で、両者は異なる位置づけにあると思います。

**佐藤** 以前は視野が悪化するとTLEを実施するという治療の流れでしたが、MIGSの登場により、早期に手術介入ができるようになったと実感しています。視野が維持され



久保田敏昭 先生

ている症例でも白内障手術を行う際は、10年後の視野を見据えて、MIGSの同時手術を検討しています。

**久保田** TLEという最終手段を残しつつ、緑内障に対する早期の手術介入が可能になり、治療の選択肢が増えたことは有意義ですね。

## 集合管以降の抵抗とMIGS成功のカギ

**久保田** MIGSの多くは線維柱帯の抵抗を取り除き、主流出路から房水を流す眼圧下降治療です。原発開放隅角緑内障(POAG)において線維柱帯に抵抗異常が生じるのは、線維柱帯細胞数の減少<sup>1)</sup>や線維柱帯の菲薄化<sup>2)</sup>など、種々の要因が密接に関連していると考えられます。

**吉富** 線維柱帯細胞の減少は細胞外マトリクスの過剰蓄積に繋がるといえますし、線維柱帯の間隙が詰まってくると組織自体が圧縮されて薄くなってきます。これらは、いずれも房水が流れにくい状態であると理解できますね。

**石川** POAGでは、線維柱帯の抵抗増大で眼圧が上昇すると言われていますが、それによりシュレム管内腔の狭小化や集合管開口部の閉塞が連鎖的に起こります。このよう



石川慎一郎 先生

な組織障害の進行により、眼圧が徐々に上昇していると理解されるようになってきました。(図2)<sup>2,6)</sup>。

**佐藤** 私自身、様々なMIGSを行います。術式の違いよりも症例ごとの違いの方が手術成績への影響が強いていると感じていますが、いかがでしょうか。

**石川** もし集合管以降の抵抗がどの症例でも同じなら、線維柱帯を切開・切除することで、眼圧は同じレベルまで低下するはず。しかし、実際には同一の術式でも眼圧が下がる症例と下がる症例を経験します。ヒトドナー摘出眼の灌流実験の成績で、線維柱帯を360°全周切開しても流出抵抗が約50%残存することから<sup>7)</sup>、症例ごとに、集合

管以降の抵抗の強さが異なると考えるのが自然ではないかと思いません。

**吉富** MIGSで眼圧が下がりにくい症例は、集合管の開口部、もしくはそれ以降が閉塞している可能性がありますね。

**佐藤** 手術の効果については、線維柱帯の切開範囲との関係について以前から議論されてきましたが、これらの相関が明らかではないのが現状だと思います<sup>8)</sup>。一方、線維柱帯を切開しても、その先の経路が開通していないと眼圧が下がりにくいことが臨床で確認されるようになってきたので<sup>9)</sup>、集合管から上強膜静脈にかけて房水が流れているかどうかMIGS成績を左右する因子としては強いと思います。



佐藤 智樹 先生

**久保田** 房水はシュレム管から深部強膜静脈叢に入り、強膜内および上強膜静脈と連絡して体循環へ流れていくので、集合管以降の流出抵抗の是正について考える必要がありそうです。

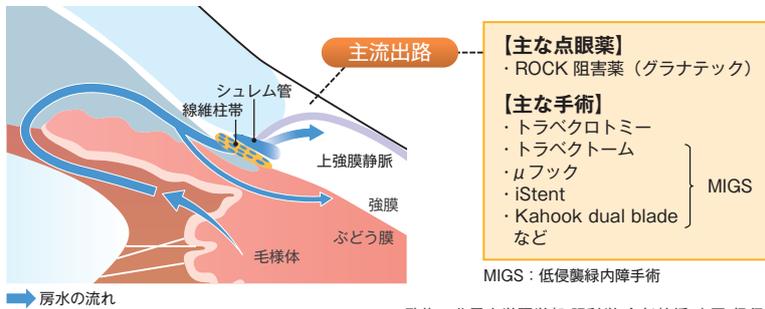
**石川** 最近、この領域の研究は進んできていて、集合管以降の組織構造は血管に類似しており、収縮能を有しているようです<sup>10)</sup>。線維柱帯を360°全周切開したヒトドナー眼の灌流実験では、血管を収縮させる生理活性物質であるET-1を灌流すると房水流出能が低下しますし、その作用は血管拡張薬であるNOでキャンセルできることが分かっています。(図3)<sup>11)</sup>。したがって、点眼薬で集合管以降の抵抗を調節することは可能ですし、これを応用することでMIGSの成績を向上させることも期待できると思います。

図1 主流路をターゲットとした眼圧下降治療

1. 眼圧下降療法 (概念図)

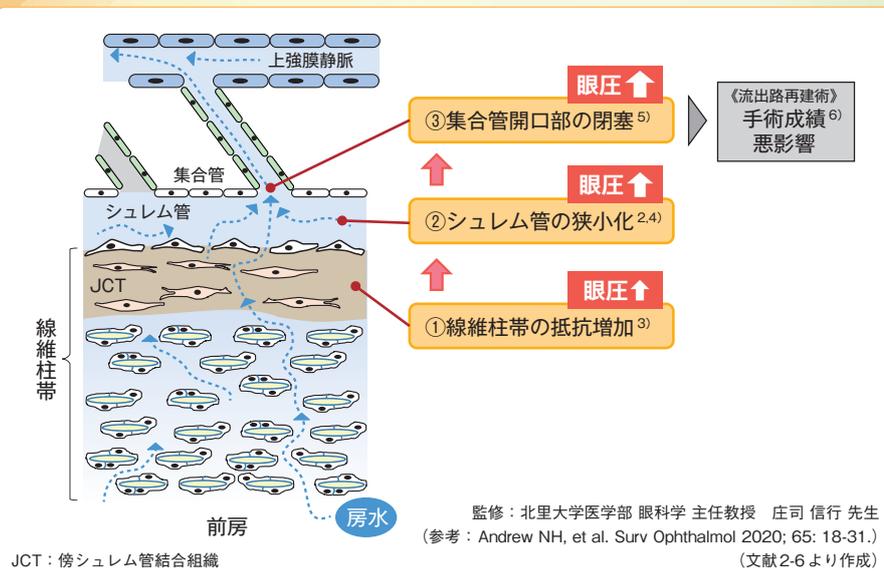


2. 主流路に房水を流す眼圧下降療法



監修：北里大学医学部 眼科学 主任教授 庄司 信行 先生

図2 眼圧上昇による主流路の抵抗増大のメカニズム



監修：北里大学医学部 眼科学 主任教授 庄司 信行 先生 (参考：Andrew NH, et al. Surv Ophthalmol 2020; 65: 18-31.) (文献2-6より作成)

ROCK 阻害薬の作用と薬剤選択

**久保田** 主流路に房水を流す点眼薬としてROCK 阻害薬グラナテックがありますが、その臨床成績についてはいかがでしょうか？

**吉富** グラナテックは発売5年が経過し臨床成績も蓄積していますので、その中から紹介したいと思います。



吉富 健志 先生

す。プロスタグランジン (PG) 関連薬にグラナテックとβ遮断薬をそれぞれ2本目に追加投与したところ、両群とも眼圧下降に有意差はありませんでした (図4)<sup>12)</sup>。日常診療では、同じ土俵で薬効を比べることが難しいので、参考になる報告だと思えます。

久保田 ROCK 阻害薬の眼圧下

降メカニズムはどのようなことが分かっていますか。

吉富 ROCK 阻害薬は、線維柱帯への作用<sup>13)</sup>に加えて、シュレム管内腔の拡張作用<sup>14)</sup>、上強膜静脈に対する拡張作用<sup>15)</sup>が確認されており、主流出路全体に働いて房水流出を促進すると考えられます。我々は、外来でグラナテックの眼圧下降作用を確認していますが、このような主流出路への直接作用をイメージしておく様々な状況下での治療選択に役立つと思います。

久保田 主流出路への作用が共通している MIGS とグラナテックの組み合わせはいかがでしょうか。

石川 MIGS 後の点眼薬の選択は非常に悩みます。

手術により線維柱帯の抵抗を取り除いた後、点眼治療として房水産生を抑制したり、副流出路の房水流出を促進すると、手術で開通させた主流出路に房水を十分に流せていないこととなります。集合管以降にも流出抵抗があるので、主流出路全体への作用を期待してグラナテックを処方するというのは、良いのではないのでしょうか。また、POAG で認められる集合管以降の抵抗障害はシュレム管の狭小化を介して生じていると考えられるので、早期からグラナテックを投与して主流出路が少しでも維持されることに期待したいです。主流出路の機能を維持することは、MIGS を奏功させるための大切な概念になると考えています。

佐藤 MIGS の手術成績を向上させるためには、集合管以降の房水の流れを考え、主流出路全体を意識して治療

図3 線維柱帯切開(全周:360°)眼の房水流出能～ヒトドナー摘出眼の灌流実験～

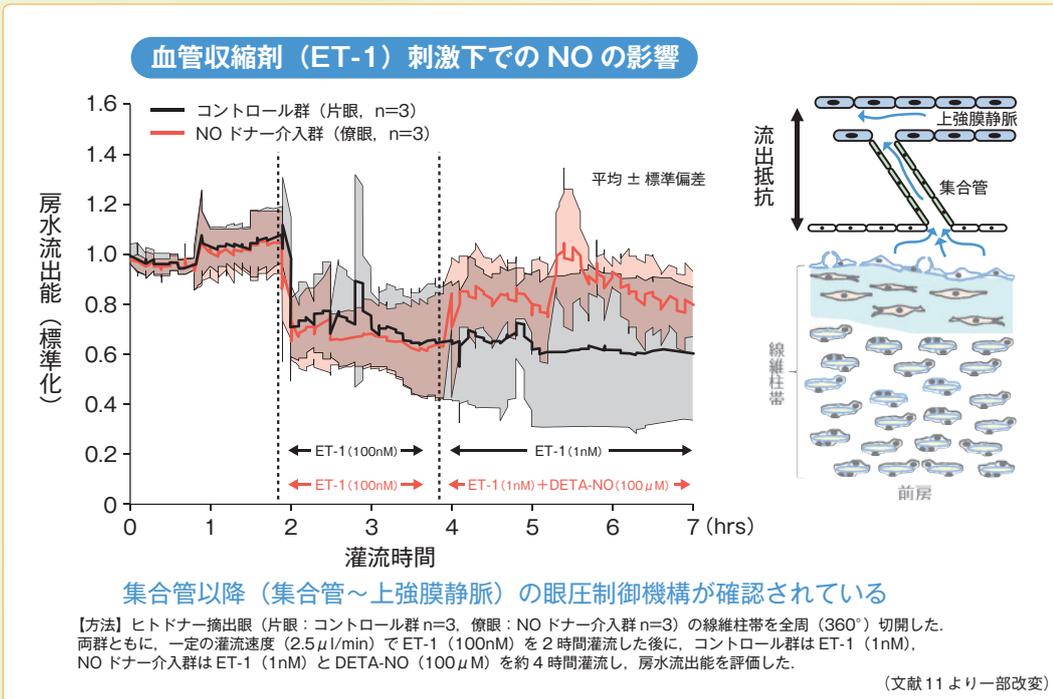
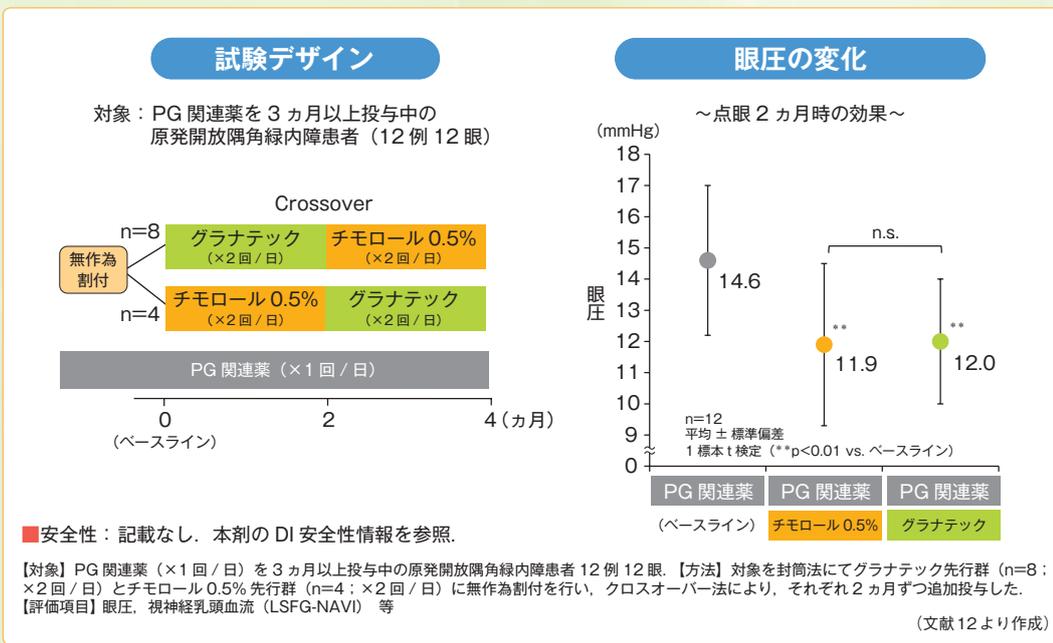


図4 PG 関連薬へのグラナテックの追加効果～無作為化クロスオーバー試験～



にあたるのが鍵になると思います。診療の中でMIGSを実施する機会が増えつつある中、長期的な眼圧管理に関する課題を少しでも解決することが、緑内障患者のQOV (quality of vision) を維持することにつながればと考えています。

**吉富** 現在は配合剤を含めた点眼薬や術式の選択、手術導入のタイミングなど、治療介入の方法が多様化してきました。緑内障治療にあたる上で考慮しなければならないことが増えてきたことを実感すると同時に、これらの情報を整理しながら診療に取り組んでいく必要性を改めて感じました。

## おわりに

**久保田** 線維柱帯からシュレム管にかけての流出抵抗の機序は整理されてきましたが、集合管以降の流出抵抗については、今後さらなる研究結果が待たれるところです。実臨床では目の前の患者さんに最善の診療を行い、その中で臨床的課題を抽出し、解決することを意識しながら、より良い治療を提供していきたいと思います。本日は、主流出路の特徴を整理しつつ、主流出路を介する手術や点眼薬の有

効な活用について、先生方に討論していただきました。主流出路に関する研究の進展が新たな緑内障治療につながることを期待します。

## References

- 1) Alvarado J, et al. Ophthalmology 1984; 91: 564-79.
- 2) Yan X, et al. PLoS One. 2016; 11: e0145824.
- 3) Stamer WD, et al. Curr Opin Ophthalmol. 2012; 23: 135-43.
- 4) Kagemann L, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 1805-9.
- 5) Battista SA, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49: 5346-52.
- 6) Fellman RL, et al. Ophthalmology. 2015; 122: 2385-91.
- 7) Rosenquist R, et al. Curr Eye Res. 1989; 8: 1233-40.
- 8) Manabe SI, et al. Jpn J Ophthalmol. 2017; 61: 99-104.
- 9) Aktas Z, et al. Eye (Lond). 2019; 33: 668-673.
- 10) Gonzalez JM Jr, et al. Sci Rep. 2017; 7: 17071.
- 11) McDonnell F, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2018; 315: C44-C51.
- 12) Kohmoto R, et al. EC Ophthalmology. 2017; 4: 640-7.
- 13) Kaneko Y, et al. Sci Rep. 2016; 6: 19640.
- 14) Li G, et al. Eur J Pharmacol. 2016; 787: 20-31.
- 15) Ren R, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57: 6197-209.

## Rhoキナーゼ阻害薬 - 緑内障・高眼圧症治療剤 -

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号 / 871319



# グラナテック®点眼液0.4%

GLANATEC® ophthalmic solution 0.4%

(リパシジル塩酸塩水和物点眼液)

承認番号	承認年月	薬価収載
22600AMX01307	2014年9月	2014年11月
販売開始	国際誕生	再審査期間
2014年12月	2014年9月	2022年9月満了

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 組成・性状

成分・含量	1mL中 リパシジル塩酸塩水和物 4.896mg (リパシジルとして4.0mg)
添加物	無水リン酸二水素ナトリウム、グリセリン、水酸化ナトリウム、濃ベンザルコニウム塩化物液50
色調・剤形	無色～淡黄色澄明・無菌水性点眼剤
pH	5.0～7.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

### 効能・効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

**[効能・効果に関連する使用上の注意]**  
プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。

### 用法・用量

1回1滴、1日2回点眼する。

### 使用上の注意

#### 1. 重要な基本的注意

急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。

#### 2. 副作用

承認時までに実施された臨床試験において、662例中500例(75.5%)に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血457例(69.0%)、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)71例(10.7%)、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)68例(10.3%)等であった。(承認時)次のような副作用が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
眼	結膜充血(69.0%) <sup>注1)</sup> 、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) <sup>注2)</sup> 、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) <sup>注2)</sup> 、眼刺激	角膜上皮障害(角膜びらん、点状角膜炎等)、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇	眼瞼浮腫、霧視

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、紅斑	接触性皮膚炎

注1) 通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。  
注2) 長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

#### 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)  
(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。(動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。)

#### 4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 5. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用のみ使用すること。  
(2) 薬剤交付時：患者に対し次の点を指導すること。  
1) 点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開閉し結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼しながら涙嚢部を圧迫した後開眼すること。  
2) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。  
3) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。  
4) ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。[本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。]

#### 6. その他の注意

(1) ウサギ13週間反復点眼投与試験の2.0%(2回/日)投与群及びイヌ13週間反復点眼投与試験の4.0%(4回/日)投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤のRhoキナーゼ阻害作用によりアクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。  
(2) 臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。

#### 取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

貯法：気密容器、室温保存

使用期限：外箱等に表示

#### 包装

5mL×5本、5mL×10本、5mL×30本

●詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂に十分ご留意ください。

2019年4月改訂



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目4-14