

専門医のための

眼科診療クオリファイ

◇シリーズ総編集

大鹿哲郎 筑波大学

大橋裕一 愛媛大学

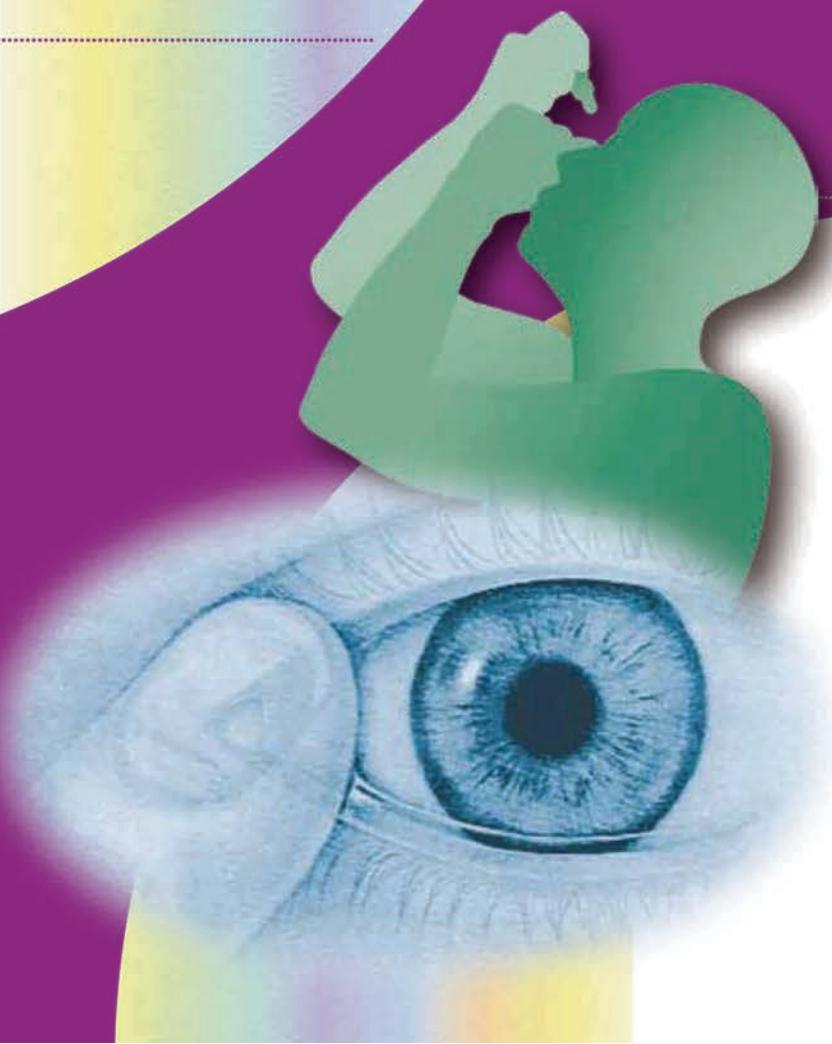
11

緑内障薬物治療ガイド

◇編集

相原 一 東京大学

中山書店



序

緑内障に対して唯一エビデンスのある治療方法は眼圧下降療法であるが、薬物治療を進めるにあたって、医療サイド、患者サイドの両側面が大きく影響する。医療サイドは、薬物への十分な知識に基づいた戦略をたて眼圧下降評価を実践することはもちろん、それ以上に患者サイドが、確実に正しく点眼することが重要である。両側面からの治療が合致して初めて高いアドヒアランスが得られ、最終的には眼圧下降治療効果と緑内障の進行抑制が得られることになる。

最初に、われわれ医療サイドからのアプローチを考えよう。まず眼圧上昇の成因を把握して、病型・病期を十分診断する。既往歴、現病歴はもちろん全身的な合併症にも留意して、点眼内服による影響を考慮する。ベースライン眼圧の把握したうえで目標眼圧を想定して、眼圧下降点眼薬を選択する。治療薬は90年代から種類が急増し、その作用点、副作用に十分精通したうえで、処方する必要がある。眼圧下降効果は、ていねいに評価しなくてはならないが、眼圧の変動を考えるとベースライン眼圧が低い場合は評価が難しい。また、副作用の有無とその対処にも留意する。医療サイドでは、少なくとも上記のようなステップを踏み、しっかりとした治療戦略が必要であるが、一方的な治療戦略では治療効果が十分得られない。

次に、患者サイドからの治療への参加を考えよう。緑内障と診断された患者は自覚症状に乏しく視力もよくQOLも低下していない段階で、将来、視野が狭くなり失明するかも……という漠然とした不安を抱えて治療に入る場合が多い。大多数を占める開放隅角緑内障は慢性疾患であり、毎日、数回の点眼を続けながら生涯にわたり治療を施すことを課せられる。まず治療を始める前に、患者自身の今がどのような状況で今後どうなるのか、どんな治療薬があって、どう点眼したらよいか、十分に教育して、継続的に正しく点眼行為を行わせる必要がある。さもないと、点眼忘れが多くなり、していても正しく点眼できていないまま通院することになる。さらに点眼した効果も医療サイドからきちんとフィードバックされなければ継続性も乏しくなる。

本巻では、このように薬物治療の両側面に焦点を当て、診療のクオリファイに至るべく編集を行った。さらに、眼圧下降治療が成功しても進行する緑内障が存在する、という現実を踏まえて、現在も試みられている神経保護治療法の話も盛り込んだ。緑内障臨床の場で、患者の未来に希望がもてるような治療結果となるように少しでもお役に立てれば、このうえない喜びである。

2012年2月

専門医のための眼科診療クオリファイ
11 ■ 緑内障薬物治療ガイド
目次

1 緑内障薬物治療とは

緑内障薬物療法の現在と未来／眼圧下降と神経保護	新家 眞	2
薬物治療ガイドライン／眼圧下降	山本哲也	7
EV 眼圧下降治療のエビデンス	富所敦男	12
目標眼圧の設定	森 和彦	17
第一選択薬としてのプロスト系プロスタグランジン関連薬	桑山泰明	21
CQ 片眼トライアルの意義について教えてください	東出朋巳	25
第二選択薬は何を選ぶか	丸山勝彦	28
点眼治療前に把握すべきこと	布施昇男	33
CQ 眼圧下降の評価方法を教えてください。変動や測定誤差、アドヒアランスなどで評価が難しい点を挙げてください	大鳥安正	37
眼圧下降治療薬と日内変動抑制効果	鈴木克佳	41
アドヒアランスと緑内障薬物治療の重要な関係	福地健郎	47
アドヒアランス向上のために／医療側の努力は？	中元兼二	53
アドヒアランス向上のために／治療薬の要件は何か	吉川啓司	56
CQ 切り替え試験の注意点を教えてください	中野 匡	60
CQ 正しい点眼方法とは？	井上賢治	64
EV 神経保護治療のトライアル	中村 誠	69

2 全薬剤の作用と副作用

CQ 点眼薬の眼内移行について／何分間隔をあけるのがよいでしょうか	吉富健志	76
カコモン読解 19一般78 21一般78		

- EV** “エビデンスの扉”は、関連する大規模臨床試験について、これまでの経過や最新の結果報告を解説する項目です。
- CQ** “クリニカル・クエスチョン”は、診断や治療を進めていくうえでの疑問や悩みについて、解決や決断に至るまでの考え方、アドバイスを解説する項目です。

カコモン読解 過去の日本眼科学会専門医認定試験から、項目に関連した問題を抽出し解説する“カコモン読解”がついています。（凡例：21 臨床30→第21回臨床実地問題30問，19一般73→第19回一般問題73問）試験問題は、日本眼科学会の許諾を得て引用転載しています。本書に掲載された模範解答は、実際の認定試験において正解とされたものとは異なる場合があります。ご了承ください。

眼圧下降薬一覧／房水動態による分類	カコモン読解 20一般 81	久保田敏昭	82
眼圧下降薬一覧／薬理学的分類	カコモン読解 19臨床 32 20一般 83	松元 俊	88
眼圧下降薬の副作用総論	カコモン読解 18一般 82 19一般 82	庄司信行	97
CQ 点眼薬は後眼部まで届くのでしょうか		間山千尋	107
オキユラーサーフェスへの影響		横井則彦	111
防腐剤とその功罪		川瀬和秀	117

3 各薬剤の眼圧下降効果と副作用

プロスタグランジン関連薬／眼圧下降作用		柏木賢治	122
プロスタグランジン関連薬／副作用とその対処		坂田 礼	133
CQ プロスト系点眼薬の朝点眼と夜点眼の違いについて教えてください		大島博美	136
CQ FP 受容体以外の受容体の作用について教えてください		佐伯忠賜朗	140
交感神経 β 遮断薬／眼圧下降作用	カコモン読解 22一般 77	鈴木康之	145
交感神経 β 遮断薬／副作用とその対処		中澤 徹	149
炭酸脱水酵素阻害薬／眼圧下降作用		廣岡一行	154
炭酸脱水酵素阻害薬／副作用とその対処		谷戸正樹	159
交感神経作動薬		菅野 誠	164
交感神経 α_1 遮断薬		南部裕之	169
副交感神経作動薬	カコモン読解 22一般 80	新垣淑邦, 澤口昭一	174
CQ 主経路に効く今後の薬剤について教えてください		本庄 恵	178
高浸透圧薬		結城賢弥	183
配合剤の眼圧下降作用と副作用		内藤知子	187
CQ 緑内障配合点眼液の使い方について教えてください		白土城照, 羽田麻以	192
後発品の特徴と注意点		原 岳, 橋本尚子	197

4 緑内障タイプ別治療方針

正常眼圧緑内障の薬物治療		杉山和久	202
CQ low teen の眼圧の NTG 患者への処方はどうしますか？		狩野 廉	206
原発開放隅角緑内障（狭義）の薬物治療		間瀬文彦	209
CQ 高眼圧症の治療は、どうしたらよいのでしょうか？		吉川晴菜, 池田陽子	213
原発閉塞隅角緑内障／瞳孔ブロックの治療		三嶋弘一	216
原発閉塞隅角緑内障／プラトー虹彩		酒井 寛	219
落屑緑内障の薬物治療		松田憲明, 稲谷 大	222
血管新生緑内障の薬物治療		馬場哲也	226

ぶどう膜炎による続発緑内障に対する薬物治療	新明康弘, 陳 進輝	230
Posner-Schlossman 症候群の薬物治療	三木篤也	235
周術期の眼圧下降治療	金本尚志	239
乳幼児発達緑内障の薬物治療の注意点	齋藤代志明	244
妊婦, 授乳婦への緑内障治療方針	国松志保	249
オキュラーサーフェス疾患の患者への緑内障治療薬選択	鎌尾知行, 山口昌彦	255
CQ コンタクトレンズをしている緑内障患者への処方について 教えてください	溝上志朗	260
文献*		263
索引		283

* “文献” は, 各項目でとりあげられる引用文献, 参考文献の一覧です.

点眼薬の眼内移行について／ 何分間隔をあけるのがよいでしょうか



Answer 点眼薬は主に角膜を通して眼内に移行します。涙液分泌によって結膜嚢内に存在する点眼薬物は、点眼直後からおよそ5分間の間にほぼ消失し、涙液に入れ替わってしまいます。したがって、点眼と次の点眼の間は5分間あけることが原則です。

点眼薬の量と濃度

点眼薬1滴は通常40 μ Lである*1。1日2回両眼に点眼するとすれば、1日に160 μ L消費することになる。この計算でいくと、5mLの点眼薬を消費するのに31.25日かかることになる。すなわち5mLの点眼薬はきちんと点眼していれば1本で1か月もつようにつくられている。また、点眼薬の濃度はかなり濃く調整されている。というのも、点眼薬は涙液で常に洗われている状況で角膜を通過しなければならないので、十分な濃度の薬剤を眼内に移行させるためには、高濃度にする必要があるためである。たとえばアトロピン硫酸塩注射液[®]は1mL中に0.5mgの容量であるが、アトロピン点眼薬[®]1%液は1mL中に10mgと注射液の20倍の濃度を含有している。すなわち5mLのアトロピン点眼薬[®]1%液の中には注射液100本分のアトロピンが含まれていることになる(図1)*2。

小児にアトロピンを処方するときは、口の中に流れ込んだりしないように十分注意する必要がある。また、このことが β 遮断薬点眼薬において全身合併症が無視できない要因の一つになっている。点眼薬の多くは鼻涙管から鼻腔へ排出されるため、鼻粘膜や消化管から全身に吸収される。結膜や強膜などから血中に入り、全身に吸収される場合もある。

点眼薬の眼内移行 (1) 結膜嚢

結膜嚢内には約7 μ Lの涙液が貯留しており、それが1分間に16～30%入れ替わるとされている。薬剤点眼直後には、その刺激によって涙液分泌が若干増強するとされている。いずれにしても結膜嚢内に存在する点眼薬物は5分間ほどの間にほぼ消失し、涙液に入れ替わ

***1** 一般的な点眼薬では、点眼薬1滴量は約40 μ Lとされているが、点眼薬の構造により30～70 μ L程度の変動は起こりうる。

***2** アトロピン点眼薬[®]を両眼に点眼することを考えた場合、1滴の点眼薬の中に、注射液1本分に近いアトロピンが含まれている。

アトロピン硫酸塩注射液®	アトロピン点眼薬®
	
0.5mg/mL	10mg/mL 1滴 (40 μ L) アトロピン0.4mg 2滴 アトロピン注射液1本分以上

図1 薬剤によるアトロピン濃度のちがい

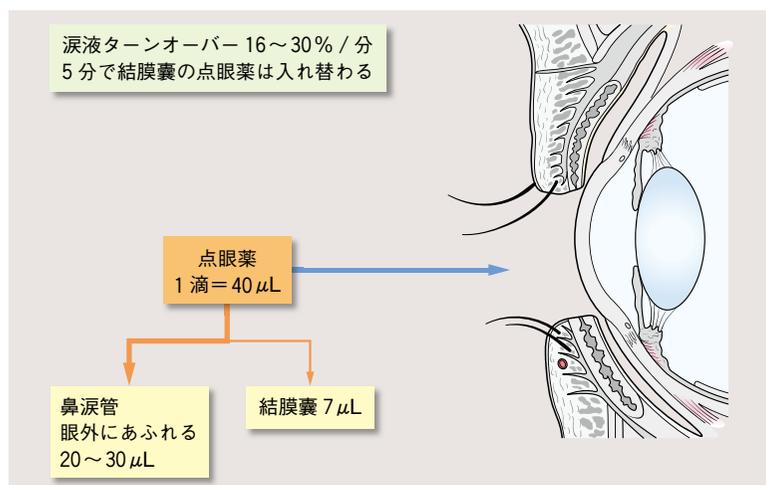


図2 結膜嚢への点眼薬の移行

ってしまう。これが複数の薬物を点眼するためには、5分間の間を置くように患者に指導する根拠となっている。点眼薬1滴（約40 μ L）の中で、約7 μ Lの結膜嚢容量に収まりきれない点眼薬物のほとんどは、瞬目とともに鼻涙管を経由して鼻腔に排出される（図2）。

点眼薬の眼内移行（2）角膜から前房へ

点眼した薬物は、まず涙液層に取り込まれるが、先に述べた涙液の代謝とともに急速に眼外へ運ばれる。そして、ごく一部は角膜に移行するが、角膜に取り込まれる薬物の濃度は点眼液の濃度の

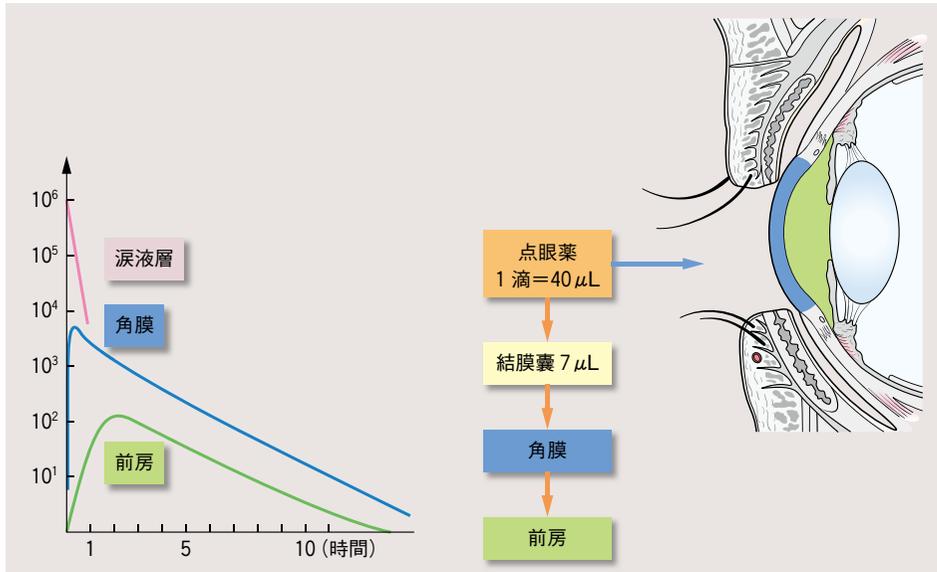


図3 角膜から前房への点眼薬の移行

(Maurice DM and Mishima S. Ocular Pharmacokinetics. In Pharmacology of the Eye 1984 Ed. Sears ML Springer-Verlag より改変.)

1/100 程度で、さらにこれが前房内に到達する濃度は点眼液の 1/10,000 程度と考えられている (図3)。この濃度は薬物によっても異なるが、ピロカルピン点眼液の場合は、前房内濃度のピークは点眼液濃度の 1/1,000～1/10,000 程度、チモロール点眼液では 1/4,000^{1,2)} である (図3)。点眼薬は主に角膜を通して眼内に移行するので、角膜の透過性が眼内移行に関与する因子として重要である*3。まず、薬物自体の物理化学的性質として、親水性であるか、疎水性の薬物であるか、分子量、電気的性質が関係する。角膜上皮と内皮は疎水性であり、実質は親水性である。したがって薬物の角膜透過性は、親水性か、疎水性か、脂溶性か、水溶性かでさまざまに異なる。双方の性質をもった薬物が角膜の透過性がよいといわれている。また、点眼薬剤の pH、表面張力、粘性、浸透圧、粒子の大きさ、基剤の性質なども角膜透過性に関与する。涙液の生理的 pH (7.4 前後) を大きく外れた点眼液では、点眼時の刺激が強く、涙液の分泌が亢進して、薬物は希釈される。表面張力の低下に伴って角膜透過性は増大するので、界面活性剤の使用は表面張力を低下させ、角膜透過性を促進する。点眼薬の粘性の増大は結膜嚢内の滞留を延長し、角膜と薬物の接触時間を延長し角膜透過性を増大する。また、角膜上皮障害、角膜炎、涙液減少症がある場合には、当然透過性が亢進する。

点眼薬の粘性の上昇は、薬剤が涙液層にとどまる時間を延長する

文献は p.269 参照。

***3 点眼と角膜**

角膜の実質は親水性、上皮・内皮は疎水性であるので、水溶性の薬剤は角膜実質を通過しやすく、脂溶性の薬剤は角膜上皮を通過しやすい。角膜上皮障害があると薬剤の眼内移行はむしろ増強する。

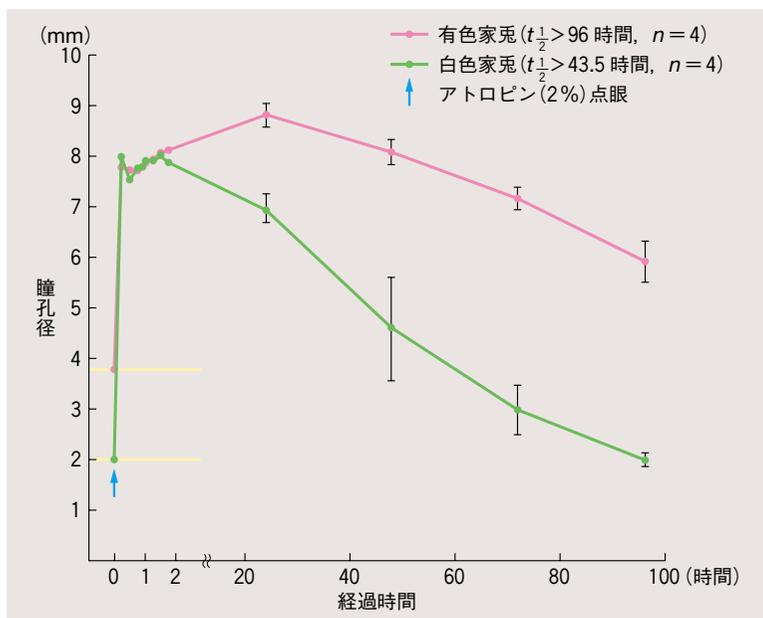


図4 アトロピン点眼後の瞳孔径

ために眼内移行時間を延長する。これによって薬剤の作用時間が延長するために、1日2回点眼を1回点眼にして患者の負担を減らす試みがさまざまな薬剤でなされている。

点眼薬の眼内移行 (3) 前房内

前房内に薬物が到達したあとでも、薬物の作用時間に影響する因子はさまざまあるが、白色家兎と有色家兎でアトロピンの散瞳効果をみた研究によると³⁾、作用時間は有色家兎が有意に長いことが示されている(図4)。前房内でも薬剤は虹彩の色素を含む組織に吸着して作用時間の違いをもたらすと考えられる。すなわち、虹彩色素の少ない人種と多い人種で、若干の作用時間の違いが出る可能性があることを示唆するものである。

点眼薬の眼内移行 (4) 副作用

点眼薬や眼軟膏の副作用では、局所的には角膜に対する副作用が最も問題である。標的臓器でないにもかかわらず、高濃度の薬物が通過する必要がある部分だからである。これは薬剤自体の薬理作用によるもの、薬剤および製剤に含まれる添加剤(防腐剤など)によるものに分類される。全身性副作用は、点眼された薬物が涙道を経て鼻粘膜から血中に吸収され発現する。点眼薬の濃度は高く設定さ

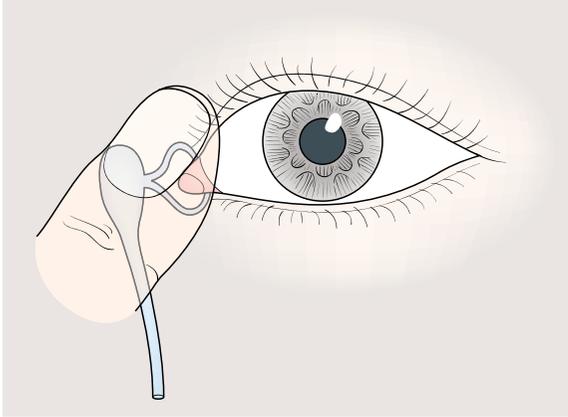


図5 点眼方法の指導

全身性副作用の出現を防止するために、点眼後の涙嚢部圧迫、閉瞼が重要である。点眼後の涙嚢部圧迫あるいは閉瞼で、血中濃度は半分以下になる。

れており、アトロピンで両眼に1滴ずつ点眼すると、注射液1本分以上の量が点眼されたことになる。したがって全身的な副作用は、特にアトロピンや β 遮断薬で注意する必要がある。全身性副作用の出現を防止するため、点眼後に数分間の閉瞼、涙嚢部圧迫が重要である(図5)。

カコモン読解 第19回 一般問題 78

房水流出を促進させるのはどれか。2つ選べ。

- a グリセロール b ラタノプロスト c 塩酸ジピペフリン
d 塩酸ドルゾラミド e マレイン酸チモロール

解説 高浸透圧薬であるグリセロールは、硝子体から脈絡網への水の移動により房水産生を抑制する。プロスタグランジン製剤であるラタノプロストは、毛様体筋の細胞外マトリックス代謝の変化により、経ぶどう膜強膜流出口からの房水流出が増大する。交感神経作動薬である塩酸ジピペフリンは、房水産生を低下させるとともに房水流出を促進させる。炭酸脱水酵素阻害薬である塩酸ドルゾラミドは、房水産生を抑制する。 β 遮断薬であるマレイン酸チモロールは房水産生を抑制する。

模範解答 b, c

カコモン読解 第21回 一般問題78

緑内障治療点眼薬と副作用の組合せで正しいのはどれか。3つ選べ。

- a ピロカルピン塩酸塩—————遠視化
- b 交感神経作動薬—————結膜色素沈着
- c 交感神経 β 遮断薬—————角膜上皮障害
- d 炭酸脱水酵素阻害薬—————黄斑浮腫
- e プロスタグランジン関連薬———眼瞼色素沈着

解説 ピロカルピン塩酸塩は毛様体筋を収縮させるため、水晶体が膨化し、近視化へ作用する場合がある。炭酸脱水酵素阻害薬点眼薬の主な眼局所副作用は、眼刺激症状、結膜充血、点眼直後の眼のかすみなどである。黄斑浮腫が副作用として出現する可能性があるのは交感神経作動薬、 β 遮断薬およびプロスタグランジン関連薬である。

模範解答 b, c, e

(吉富健志)

プロスタグランジン関連薬／副作用とその対処

プロスタグランジン関連薬

プロスタグランジン (prostaglandin ; PG) 関連薬は、イソプロピルウノプロストン (レスキュラ[®]) をはじめ、ラタノプロスト (キサラン[®])、トラボプロスト (トラバタンズ[®])、ビマトプロスト (ルミガン[®])、タフルプロスト (タプロス[®]) が、現在わが国で使用可能である (ラタノプロストの後発品は除く)。特に後者 4 剤のプロスト系 PG 関連薬は、緑内障診療における第一選択薬となっており¹⁾、ここでは主に 4 剤について述べる。

第一選択薬となりうる β 遮断薬と比較すると、PG 関連薬は全身的な副作用はないとされるが、眼局所に与える影響はさまざまである (表 1)²⁾。プロスト系 PG 関連薬に比べ、イソプロピルウノプロストン (プロストン系) はその副作用が弱いとされる。また、ラタノプロスト以外のプロスト系 3 剤は、わが国での販売開始から時間経過が短く、詳細な検討報告は今後もあると思われる。

副作用

充血：点眼開始時に結膜充血が強く現れるが (図 1)、点眼を続けることで次第に充血は和らいでいく。点眼を自己中断させないためにも、PG 関連薬を処方する際には、充血することが多い薬剤であることと、徐々に充血は減少していくことを患者にしっかりと説明し



図 1 点眼開始時の結膜充血

結膜充血は、点眼開始とともに少しずつ緩和されていくことが多い。

文献は p.271 参照。

表 1 PG 関連薬の副作用

結膜充血
睫毛伸長・増加
眼瞼色素沈着，虹彩色素沈着
角膜上皮障害
上眼瞼溝の深化
眼炎症の惹起



図2 ビマトプロスト点眼症例 (60歳, 男性)
上眼瞼溝の深化 (DUES, 矢印) が認められる。

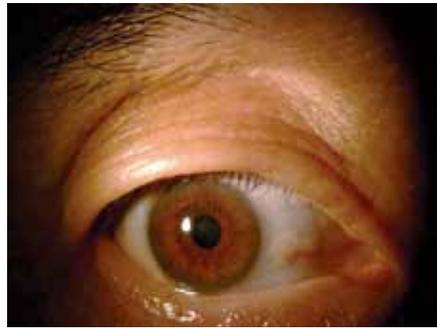


図3 図2と同一症例の非点眼側
DUESは認められない。

ておく必要がある。

睫毛伸長, 眼瞼色素沈着, 虹彩色素沈着: 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration ; FDA) が認可した医薬品である Latisse[®] はビマトプロスト 0.03% が含有された, 世界初の睫毛の美容液として販売されており, PG 関連薬に伴う睫毛伸長・増加が, 患者によっては好意的に受け入れられる場合もある。しかし, 睫毛周囲の眼瞼色素沈着は美容的な面からも好まれず, 点眼後のしっかりとした眼周囲のケアが必要となる。眼瞼色素沈着や睫毛伸長は, 点眼中止後徐々に消失, あるいは軽減する可能性があるが, 虹彩色素沈着は点眼中止後も消失しないことが報告されている。特に片眼点眼の場合には, 虹彩色素の左右差の出現に注意を払う必要がある。

角膜上皮障害: 原因として, 主薬や塩化ベンザルコニウム (BAK) などの添加物による影響が考えられるが, 詳細は不明である。

上眼瞼溝の深化: 最近, 注目されている副作用として, 上眼瞼溝の深化 (deepening of upper eyelid sulcus ; DUES) が挙げられる (図2, 3)。ヒト眼では, トラボプロスト³⁾, ビマトプロスト⁴⁾, タフルプロスト⁵⁾ での DUES 発生の症例報告があるが, ラタノプロストではない。特に販売開始後 10 年が経過したラタノプロストで報告がないということは, 発生しないか, 症状がわかりにくいほど非常に軽微な変化であるのかもしれない。各 PG 薬で発生率は異なるようであるが, その理由は不明である。実験サルへの投与では, プロスト系 4 剤でその使用濃度や点眼回数が臨床仕様とは異なるものの, すべてで DUES が発生したと報告がされている⁶⁾。

眼炎症: PG 関連薬で眼炎症を惹起する可能性があることも, 頻度はかなり低いと理解しておくべきである。

対処法

充血：ラタノプロストを点眼している眼に対して、ほかのプロスト系に点眼を切り替えると充血が顕著にならないことが多い⁷⁾。ラタノプロスト以降の新しいプロスト系はいっそう充血しやすい⁸⁾。プロスト系として初回処方を行う場合には、その旨きちんと患者に話しておく必要がある。

睫毛伸長， 瞼色素沈着， 虹彩色素沈着：美容的に問題となりうる眼瞼色素沈着や睫毛伸長は、その副作用を軽減させるためにも、患者指導が重要となる。点眼後に液が眼瞼皮膚などについた場合は、よく洗顔を行うかふき取って、液が残らないようにすることが大切である。また、ふき取る際にも液のついたティッシュなどでこすって逆にすり込んでいる症例も見受けられるので注意したい。また、一般的に夜の点眼が推奨されているが、就寝時にベッドでさしたままの状態も副作用が顕著である。したがって、入浴前や化粧落としの前に点眼を行い、その後よく洗顔を行うことを推奨したい。

角膜上皮障害：重篤な場合は、まず点眼をすべて中止することが肝心である。

上眼瞼溝の深化：DUESの臨床経過報告はこれまでなかったが、最近ラタノプロスト点眼からビマトプロスト点眼に切り替え後のDUESの経過が報告された⁶⁾。一般的には可逆性の変化であり、点眼中止後の数か月から数年で元に戻るとされているが、今後のさらなる検討で、その臨床像が明らかになってくると思われる。

眼炎症：惹起された場合は、速やかに休薬を行い、抗炎症を図る必要がある。

(坂田 礼)

