

## 4 緑内障の診断・治療・管理の進歩

梶野 哲哉

新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学専攻  
感覚統合医学講座 視覚病態学分野

### Progression in Glaucoma Diagnosis, Treatment and Management

Tetsuya TOGANO

*Division of Ophthalmology and Visual Science, Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 要 旨

不可逆的・進行性の視野障害を生じる緑内障診療の目標は進行を抑制し、生涯のQOLを保つことである。診断および管理に関しては早期発見と正確な視野計測、ならびに進行評価が必要である。近年急速に普及している光干渉断層計は技術的な進歩により緑内障診療においても活用されつつあり、新たな焦点となっている。治療としては眼圧下降のみがエビデンスの高い唯一の方法であることには変わりがない。しかし、より安全かつ確実に眼圧下降を得るための配合点眼薬の登場や、難治緑内障に対するチューブインプラントが本邦でも使用できるようになるなど以前に比べて選択肢は増加した。診断技術の向上とこれらの新しい治療の組み合わせによって緑内障患による失明、さらには社会的損失を減少できることが期待される。

キーワード：緑内障, QOL, 光干渉断層計 (OCT), 配合点眼薬, 緑内障インプラント

#### 緒 言

緑内障は眼科医が日常診療で遭遇するものの中でも頻度の高い疾患であり、その多くが生涯にわたり治療を必要とする。さらに、進行性の視野障害を症状とする一種の神経変性疾患とされ、適切な治療が施されなければ不可逆的な失明に至る可能性をもつ疾患である。視機能を完全に失うに至る過程においても様々な程度で生活の質 (Quality of life; QOL) の低下を来すため、診療においては種々の診断技術と適した治療法を用いてこれに即した方針決定が必要である。

今世紀初頭に行われた岐阜県多治見市における大規模疫学調査 (多治見スタディ) によって、本邦における40歳以上の緑内障有病率は5%であることが示唆された。さらに病型別の頻度としては眼圧値が正常範囲内にある正常眼圧緑内障 (Normal tension glaucoma, NTG) がその7割以

上を占める事も明らかとなった。多治見スタディから既に15年が経過したが、この間に高齢化に伴う人口構成の変化によって現在の緑内障有病率は6%に達していると予測され、さらに進行性疾患であるがゆえに視野障害の高度な症例も増加していると考えられる。

緑内障性視神経症 (Glaucomatous optic neuropathy, GON) に特徴的な病態は、網膜視神経細胞 (Retinal ganglion cell, RGC) から伸びる軸索が眼球壁を貫く部位である篩状板において何らかの障害を受け、その結果RGCが失われることによって起きる対応視野領域の感度低下である。篩状板における障害機序としては眼圧上昇を一つの原因とした篩状板の構造変形に起因する軸索流障害が有力とされており、眼圧下降によってこの進行性の病態を抑止することが治療の手段となる。眼圧下降治療は他の原因によって眼圧上昇を生じる続発緑内障や正常眼より高眼圧を示し、他の疾

患に起因しない狭義の原発開放隅角緑内障 (Primary open angle glaucoma, POAG) に対してのみならず, NTG に対しても現在唯一高いエビデンスをもつ治療手段となっている。

緑内障は生涯を通じて不可逆的な進行の可能性をもち, 眼圧下降治療の開始・変更と視野障害の評価を長期間にわたって繰り返す必要のある超慢性疾患である。これを管理する上で, 早期診断により初期の段階で疾患を管理下に置くことと, 確実かつ安全性の高い眼圧下降治療を行うことが求められる。

### 診断における進歩

緑内障の診断に不可欠な臨床所見として, 視神経乳頭の観察による構造変化の確認と視野検査による機能障害の評価があげられ, 加えて発症危険因子としての眼圧測定がこれに加わる。視野障害が生じた時点で既に 50% の RGC が失われていることが明らかにされていることから, 早期診断を行う上では網膜内層の菲薄化や視神経乳頭陥凹の拡大などの構造変化をいかに鋭敏に捉えるかが重要となる。

1990年代後半から眼科領域で応用され始めた光干渉断層計 (Optical coherence tomography: OCT) は, この 10 年余りで大きく改良され, 研究のための機器から我々臨床医にとって不可欠な診断機器へと進化している。緑内障眼の網膜や視神経の構造変化を捉えるために特に必要とされるのは, 僅かな菲薄化を検出できる高い解像力とより広範囲を高い再現性をもって撮影できる能力である。これは OCT の基本技術のみならず, コンピュータ処理能力の向上や光学技術, 画像処理などの周辺技術の応用が進んだことによってもたらされたといえる。視野異常を生じる以前に緑内障か否かを判別するためには検眼鏡等を用いて視神経乳頭形態をつぶさに観察するという主観的・定性的な方法に依存していた。しかし現在は OCT の進化によって乳頭周囲の網膜神経線維層や網膜内層の厚みをマイクロメートル単位で測定することが可能となり, 客観的・定量的な構造評価が行

えるようになった結果, 従来に比べて精度の高い診断が可能となっている。さらに, 造影剤を用いなくとも網膜血管のみを描出することを可能とした OCT angiography や, 高波長光源を用いることにより篩状板や脈絡膜など従来の OCT では観察が困難であった深部組織の変化を捉えることを可能とした高深達度 OCT の登場などにより, 緑内障の病態理解がさらに進むことが期待される。

### 治療における進歩

過去には眼圧上昇が GON の原因とされていたが, 眼圧が正常範囲内にあるにもかかわらず緑内障を発症する NTG の存在から, 現在では一つの危険因子と考えられている。しかし, NTG においても確立されたエビデンスを持つ治療手段は眼圧下降治療のみであり, 緑内障治療の目標は, 個々の病態に応じて, 視野障害の進行を抑制しうる眼圧を, 何らかの手段を用いて達成することである。

### 点眼治療

NTG を含む原発開放隅角緑内障に対しては点眼を軸とした薬物治療が第 1 選択であり, これを行っても視野障害の進行抑制が不十分であり生涯の QOL 維持が困難と判断された場合には手術治療を考慮することとなる。本邦では 1999 年に初のプロスタグランディン関連薬 (PG 製剤) であるラタノプロストが上市され, その高い眼圧下降効果と 1 日 1 回という患者負担の少なさから緑内障治療戦略に大きな革新をもたらした。現在にいたる 15 年間に炭酸脱水酵素阻害薬,  $\alpha 2$  刺激薬などが登場し, さらに 2014 年には線維柱帯を介した房水流出を促進する Rho キナーゼ阻害薬であるリバスジルが世界に先駆けて本邦で発売された。その結果, 多様な作用機序をもつ薬剤を組み合わせる多剤併用療法が一般的となった。しかし多剤併用療法によって重症例を救える可能性が増えた一方, その弊害についても近年問題となっている。点眼回数の増加は患者のアドヒアランスに悪影響を及ぼし, 薬物治療の安定性を

低下させる。よって闇雲に点眼を増量することは避け、少ない投与回数で最大の治療効果を得ることが重要とされる。昨今、使用される頻度の高いPG剤、 $\beta$ 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬のうち、いずれか2種の組み合わせが1ボトルに調剤された配合点眼薬が数種登場しており、患者の負担が軽減されることで安定した薬物治療が行えるようになった。多剤併用療法のもう一つの弊害として副作用リスクの増大である。特に防腐剤として多くの緑内障点眼薬に含まれる塩化ベンザルコニウム(BAC)は界面活性作用をもつため、長期の反復投与によって角膜上皮障害を発症させることがある。角膜上皮障害を生じると、異物感や眼脂などの自覚症状や視力障害を呈するため点眼アドヒアランスを低下させる可能性があり、重篤であれば点眼継続が困難となる。現在このような観点からBACへの暴露を回避する2つの手段が製薬メーカーによって考案されている。一つはユニットドーズ製剤と呼ばれる単回使用の容器の使用であり、もう一つは点眼容器に抗菌フィルターを設けることによって容器内の薬剤の汚染を防止するPreservative free ボトルである。これらの登場によって、ドライアイなど背景疾患をもつ特に高齢患者に対しても安全な長期薬剤投与が可能となったといえる。

PG製剤はその登場以降、緑内障手術に至る症例を一時期大幅に減少させたところからブロックバスターと言われた。しかし、実際には多剤併用療法を行っても眼圧が不十分であったり、高齢化に伴うアドヒアランスの低下などによって手術を必要とする症例は未だに多く存在する。今後期待されるのは、さらに強力な眼圧下降効果をもつ薬剤だけでなく、安全性と患者のQOLに考慮し、安定性の高い投薬効果が得られる薬剤の登場である。

### 手術治療

一般的に手術治療は投薬治療に比べて強力な眼圧下降効果を持つ。しかし、POAGにおいて手術が第一選択とされない理由は、術後管理の煩雑さ

と眼科手術の中でも比較的合併症のリスクが高いことによる。眼圧下降を目的とした手術には大きく二つの系統に分けられ、線維柱帯における房水流出抵抗を排除する流出路再建手術と、眼球壁を穿通する流出路を作成し眼外に房水を導出する濾過手術である。トラベクトミーに代表される流出路再建手術はPOAGに対しては不十分であることが多く、さらにNTGに対しては点眼治療に勝る眼圧下降効果はほとんど得られないため行われることは少ない。しかし、ステロイド起因性緑内障や発達性緑内障など一部の病型に対しては比較的效果が高いため選択されることもある。一方、濾過手術の代表であるトラベクトミーは病型を問わず術前の眼圧値にも影響を受けない幅広い適応から、本邦においては施行されることの多い手術である。時に10mmHg台前半あるいはそれ以下の眼圧が必要とされるNTGにおいては唯一といってよい手術治療となっている。しかし、結膜下に眼内より流出した房水によって濾過胞を作成するということから避けられない幾つかの欠点をもつ。一つは術後の眼圧調整プロセスが一定でなく、時に過剰濾過による低眼圧を発症する問題点あることである。もう一つは結膜組織の癒着化である。非生理的構造である濾過胞の周囲には必ず組織修復機構が働き、過剰に起これば濾過胞は消失し眼圧は再上昇する。また、限局化することにより無血管性濾過胞となった場合は、濾過胞壁の脆弱化によって房水漏出や濾過胞感染の原因となることがある。特に後者は失明に至る可能性が高い重篤な合併症であり、日本緑内障学会が中心となって行った調査によると、トラベクトミーを受けた患者のうち5年間で約2%がこれを発症すると報告されている。また、再手術が必要となる症例も少なからず存在するが、その場合は初回に比べてさらに強い癒着化を生じるため成績は悪く、複数回にわたって手術を行ったにもかかわらず眼圧下降が得られない予後不良症例も経験する。欧米では10年以上前から、このような難治症例に対する眼球後方へのインプラント手術が一般的に行われており、良好な結果が報告されている。本邦でも数年前にバルベルト緑内障インプラント

が認可され、これまで視機能を守ることができな  
 かったような症例を救うことが可能となってきて

いる。

## 5 抗TNF $\alpha$ 抗体によるベーチェット病の治療

酒井 康弘

新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学専攻  
 感覚統合医学講座 視覚病態学分野

### Anti-TNF $\alpha$ Antibody Therapy for Refractory Uveoretinitis in Behçet's Disease

Yasuhiro SAKAI

Division of Ophthalmology and Visual Science, Niigata University  
 Graduate School of Medical and Dental Sciences

#### 要 旨

ベーチェット病網膜ぶどう膜炎は、本邦における代表的な難治性眼疾患の一つである。

TNF- $\alpha$ は、ベーチェット病の炎症を誘導する因子であり、近年認可された抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤であるインフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>)による分子標的治療はこの疾患に高い有効性を示し、ベーチェット病の治療は劇的に進歩した。

当科でインフリキシマブ投与により治療中のベーチェット病ぶどう膜炎では、9割の症例で著明な治療効果を示し、内眼手術も安全に併施することができ、ステロイドやコルヒチンなど従来使用していた内服薬も中止または減量した状態で良好な消炎が得られている。

インフリキシマブは従来の治療薬に比し強い消炎効果を持ち、労働年齢の患者のQOLの改善に非常に有用な治療薬である。網膜や視神経の萎縮が見られない早期の段階でインフリキシマブの投与を開始することで視機能予後を良好に保つことが可能であると考えられる。

キーワード：インフリキシマブ、ベーチェット病、網膜ぶどう膜炎、眼炎症発作

#### はじめに

ベーチェット病によるぶどう膜炎は、本邦における代表的な難治性眼疾患の一つであり、繰り返す眼炎症発作により視神経や網膜に障害が引き起こされ、最終的に失明に近い状態に至る視力予後不良の疾患である。

近年、生物学的製剤である抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤(インフリキシマブ：レミケード<sup>®</sup>)がベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の新たな治療薬として本邦で承認され、その投与により非常に優れた抗炎症効果を上げている。当科でのインフリキシマブの使用経験とその治療効果について紹介する。

Reprint requests to: Yasuhiro SAKAI  
 Division of Ophthalmology and Visual Science,  
 Niigata University Graduate School of Medical and  
 Dental Sciences,  
 1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,  
 Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
 新潟大学医歯学総合研究科視覚病態学分野

酒井 康弘