

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(14)

Glaucoma

緑内障

(株) スギ薬局

DI 室

2022年1月

Key Words

- ① 緑内障の治療は、眼圧が正常でも**唯一眼圧を低下させる**ことである。
- ② 眼圧を低くして、眼球内で最も弱い場所の**視神経乳頭を保護**する。
- ③ 抗コリン薬を禁忌とする「緑内障」や「狭隅角緑内障」を**閉塞隅角緑内障**に変更された。

(添付文書改訂 2019.5)

1 緑内障ガイドライン

日本眼科学会・緑内障診療ガイドライン 第3版(2011年)、第4版(2018年)

2 緑内障の定義 (緑内障診療ガイドライン・第3・4版)

緑内障は、**視神経と視野**に特徴的変化を有し、通常、**眼圧を十分に下降させる**ことにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的異常を特徴とする疾患である。

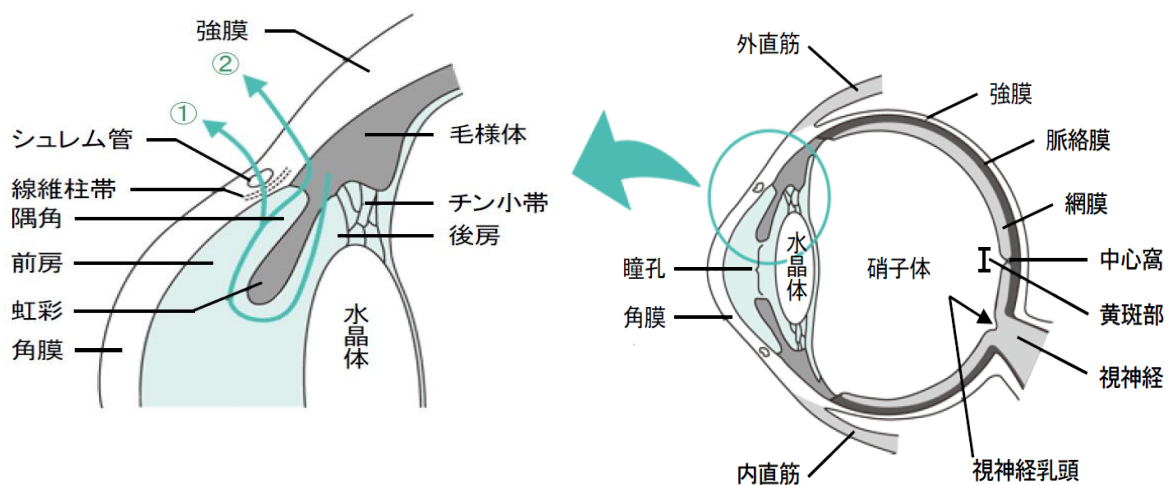
緑内障は何らかの原因で視神経が障害され、**視野が狭くなる**(視力低下となることもある)疾患で、眼圧の上昇はその原因の1つである。本症は、失明原因の第1位に位置している。眼圧が正常範囲内にあっても視神経乳頭、視野に典型的な緑内障性の病変を示す者も多く、これらは**正常眼圧緑内障**と呼ばれている。

3 房水の流れと役割

房水は毛様体で産生される透明な液体で、無血管組織である水晶体や角膜に酸素や栄養を与えて、**角膜と虹彩の間の隅角から2つの経路により**流出し、静脈に吸収される。

房水の流出路は**主経路(経線維柱帯流出路)**と**副経路(経ぶどう膜強膜流出路)**がある。

人は房水の約90%が主経路である網目状の線維柱帯からは排出する。房水の10%は副経路で流出する。



①**主経路** (経線維柱帯流出路) ; 線維柱帯→シュレム管→全身の静脈 : 約 80~95%

②**副経路** (経ぶどう膜強膜流出路) ; 毛様体→脈絡膜→強膜→全身の静脈 : 約 5~20%

4 眼圧上昇の機序

眼圧（眼球のはりを保つために必要）は、産生される房水の量と排出される房水の量のバランスが崩れることにより高くなる。眼圧が高くなると、**眼球内で最も弱い場所である視神経乳頭**が直接圧迫されたり、あるいは血流の障害により視神経が萎縮し、その結果、次第に視野が欠けていく。眼圧上昇の原因の殆んどは、房水の流出障害である。**角膜と虹彩の角度が広い開放隅角緑内障**では、何らかの原因で**線維柱帯が詰まり、房水の流出に抵抗**を生じる。角膜と虹彩の角度が小さい**狭隅角**あるいは**閉塞隅角緑内障**では、線維柱帯への流れが阻害され眼圧が上昇する。

5 緑内障の分類（緑内障診療ガイドライン・第4版）

I 原発緑内障（primary glaucoma）

1 原発開放隅角緑内障（広義）

- 1) **原発開放隅角緑内障**（primary open angle glaucoma）
- 2) **正常眼圧緑内障**（normal tension glaucoma）

2 原発閉塞隅角緑内障と前駆病変

- 1) **原発閉塞隅角緑内障**（primary angle closure glaucoma）
- 2) 原発閉塞隅角症疑い（primary angle closure suspect）

II 続発緑内障（secondary glaucoma）

1. 続発開放隅角緑内障

2. 続発閉塞隅角緑内障

III 小児緑内障（childhood glaucoma）

- 1) 原発先天緑内障
- 2) 若年解放隅角緑内障
- 3) 先天眼形成異常に関連した緑内障
- 4) 先天全身疾患に関連した緑内障
- 5) 後天要因による続発緑内障
- 6) 白内障術後の緑内障

6 病型別有病率

原発開放隅角緑内障が約 **78%**、原発閉塞隅角緑内障は約 **12%**と報告されている。原発開放隅角緑内障のうち眼圧が正常範囲より高い原発開放隅角緑内障が **6%**、眼圧が正常範囲にある**正常眼圧緑内障が 72%**を占めている。

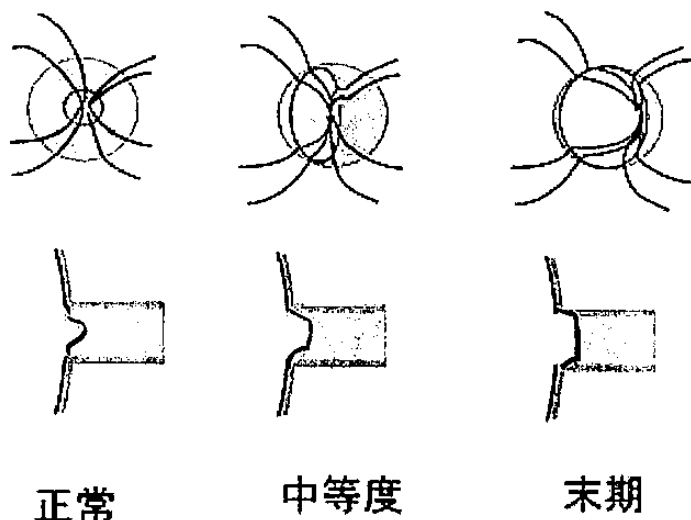
正常眼圧緑内障とは眼圧が正常範囲であるにも関わらず視神経の萎縮が進行し、緑内障と同様の視野狭窄が出現する疾患で近視の患者に多い傾向にある。

7 視野欠損について；視神経乳頭陥凹

①視神経乳頭は、網膜神経線維が集束して眼球外へ出る部位である。視神経乳頭はほぼ円形でやや盛り上がっており、中央部は軽度に陥凹（生理的乳頭陥凹）している。長期にわたって高眼圧が続いたり、乳頭の循環が悪くなると、神経線維が変性して陥凹が大きく深くなり（緑内障性乳頭陥凹）、視野欠損が進行していくと考えられている。

②視野欠損は、乳頭の上または下の部位で、この領域から鼻側へと欠けていく。後期は中心部に視野障害が進行する。視力は良好に保たれることが多い。

③視神経乳頭陥凹拡大とはこの陥凹が下図のように正常な人より病的に大きくなっている。陥凹が大きくなる原因はその中身が減っているため、そこを通過している**神経線維の数が減少**している。



視神経乳頭陥凹の拡大図（引用：視神経乳頭陥凹拡大、さとう眼科クリニック）

8 その他の症状

主に眼痛、頭痛、虹視症、霧視、充血、眼精疲労、視力低下、肩こりなどがある。

9 緑内障の検査

眼圧の正確な測定を行う。多くは正常眼圧緑内障であるため、眼底検査による**視神経乳頭と網膜神経線維層**の評価、視野検査による**視野**の評価が重要となる。

- ・視力・屈折（レンズ交換法）検査
- ・細隙灯顕微鏡検査：スリットランプにより眼球に細い光を当てながら表面や内部を観察する。補助レンズで隅角や眼底を観察できる。
- ・眼圧検査

接触法：アプラネーション トノメーター、眼圧計を直接角膜に接触させて、角

膜の一定の面積を平らにするのに必要な力から眼圧を測定する。

非接触法：ノンコンタクトトノメーター、一定の圧力・速度の空気を吹きつけ、角膜が一瞬平らになるのに要する時間から眼圧を測定する。

- ・ 隅角検査：隅角の閉塞が生じる可能性がある狭隅角であるかどうか判別する。眼圧が高い場合、原因として開放隅角緑内障か閉塞隅角緑内障を調べる。

Shaffer 分類：隅角底における角膜内面と虹彩がなす角度により分類する方法

Scheie 分類：隅角底を観察できる深さにより分類する方法

- ・ 眼底検査：緑内障に特徴的な変化である視神経乳頭の陥凹の拡大を確認するために実施する検査。正常眼圧緑内障では、視神経乳頭や網膜神経線維層の障害があり、重要な検査である。緑内障では陥凹の左右差が大きい傾向がある。
- ・ 高眼圧症との鑑別、緑内障の病型・病期（重症度）の判別、治療効果の判定、他の疾患（脳腫瘍、脳内出血、網膜疾患など）との鑑別に有用。

動的視野検査：スクリーン上の投影光で変わった時にボタンを押す方法。

静的視野検査：小さな光を点滅させ見えた軌跡を測定する方法。孤立暗点を検出できる。一般的に使用される。

10 原発閉塞隅角緑内障の治療（緑内障診療ガイドライン・第3版）

- ・ **閉塞隅角緑内障**；原発閉塞隅角緑内障の眼圧上昇は、多くは**瞳孔ブロック**（房水の通り道にある**水晶体と虹彩が瞬間的に接触したために房水の流れが止まった状態**。これにより眼圧が急激に上昇して、急性型緑内障になる。）により前房と後房の水圧差が生じることに起因する。**本症は手術が第一選択**である。狭隅角眼でかつ周辺虹彩前癒着の場合など、瞳孔ブロックが明確な場合は手術の適応となる。原発閉塞隅角緑内障に対する瞳孔ブロック解除は予防的治療であることから、観血的な周辺虹彩切除術ではなく、**レーザー虹彩切開術が適応**となる。
- ・ ぶどう膜炎に伴う緑内障；消炎治療
- ・ 血管新生緑内障；網膜光凝固
- ・ ステロイド緑内障；ステロイド投与中止
- ・ 薬物、レーザー、手術から選択；**一般に眼圧コントロール 3 剤以上要する時はレーザーや観血的手術なども選択肢**となる。

11 緑内障における手術治療

- ・瞳孔ブロックの解除

レーザー虹彩切開術；原発・続発閉塞隅角緑内障の第一選択治療法である。

瞳孔ブロックを解除し前後房の圧差を解消して**隅角を開大**する。

レーザーで穿孔し、前後房間に房水の流出路を作成。

非観血である。

周辺虹彩切開術（**レーザー隅角形成術**）；虹彩を部分切除し、前後房間に房水の流出路を作成。観血手術。

- ・房水流出の改善

レーザー線維柱帯形成術；レーザーを線維柱帯に照射し、房水流出を改善する。観血的手術に変わるものではなく、薬物治療に対する補助てきな治療法である。経年的に眼圧降下効果が減弱する。

線維柱帯切開術（トラベクロトミー）；線維柱帯を再建する。

線維柱帯切除術（トラベクレクトミー）；線維柱帯の一部を切除して、新たな線維柱帯路を形成する。現在最も広く行われている術式である。

* 眼圧下降を目的としたインプラント手術：**緑内障用デバイス**

- ・アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス（日本アルコン）
- ・マイクロシャント：原発開放隅角緑内障用デバイス。15分程度の低侵襲手術で微細なチューブを前房に挿入し、房水の排出を促し眼圧を下げる。（参天）

12 治療の原則（緑内障診療ガイドライン・第4版）

- ・治療の目的は視機能の維持
- ・**エビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降させること。**
- ・原因治療：眼圧上昇の原因が治療可能であれば、眼圧下降治療とともに原因に対する治療を行う。

参考：眼圧下降 1.0mmHg で視野進行が 10%抑制されることになる。

13 目標眼圧の設定（緑内障診療ガイドライン・第4版）

緑内障病期に応じた目標眼圧設定 **（正常眼圧：10～21mmHg）**

初期例：19mmHg 以下 中期例：16mmHg 以下 後期例：14mmHg 以下

視神経障害や視野障害に進行がみられた場合は、さらに低い目標眼圧に修正する。

14 緑内障治療薬の分類 (緑内障診療ガイドライン・第4版 改変)

● 局所投与薬

第1 選 択 薬	◎	(1) プロスタグランジン関連薬(PG 関連薬)	ラタノプロスト/トラボプロスト/タフルプロスト ピマトプロスト
	○	(2) 交感神経 β受容体遮断薬(β遮断薬)	
		i) β受容体非選択性遮断薬	チモロール/カルテオロール/レボブノロール
		ii) β1受容体選択性遮断薬	ベタキソロール
		iii) α1β 受容体遮断薬	ニブラジロール
		(3) 炭酸脱水酵素阻害薬(局所投与製剤)	アセタゾラミド/ドルゾラミド/プリンゾラミド
		(4) 交感神経 α2受容体刺激薬(α2刺激薬)	アブラクロニジン/アリモニジン
		(5) Rho キナーゼ阻害薬(ROCK 阻害薬)	リバスシル
		(6) 副交感神経刺激薬	ピロカルピン/ジスチグミン
		(7) 交感神経 α1受容体遮断薬(α1遮断薬)	ブナソシン
第2 選 択 薬		(8) イオンチャネル開口薬 (※PG 関連薬)	イソプロピルウノプロストン(レスキュラ)
		(9) 交感神経非選択性刺激薬	ジベヘプリン (ビバレプリン)
		(10) 配合点眼薬	※別表

● 全身投与薬

- (1) 炭酸脱水酵素阻害薬(全身投与製剤)
- (2) 高張浸透圧薬

配合点眼液	分類	一般名
ザラカム	① PG関連	ラタノプロスト
	② β遮断	チモロール
ミケルナ	① PG関連	ラタノプロスト
	② β遮断	カルテオロール
デュオトラバ	① PG関連	トラボプロスト
	② β遮断	チモロール
タファコム	① PG関連	タフルプロスト
	② β遮断	チモロール
コソプト	① 炭酸脱水酵素阻害	ドルゾラミド
	② β遮断	チモロール
アゾルガ (懸濁性)	① 炭酸脱水酵素阻害	プリンゾラミド
	② β遮断	チモロール
アイベータ	① α2刺激	アリモニジン
	② β遮断	チモロール

15 作用機序別緑内障治療点眼薬

1) 房水の流出を促進する薬剤

① 線維柱帯流出経路（主経路）

非選択性交感神経刺激薬（ピバレフリン）

副交感神経刺激薬（サンピロ/塩酸ピロカルピン）

Rho キナーゼ阻害薬（ROCK 阻害薬）（グラナテック）

② ぶどう膜強膜流出経路（副主経路）

α 1 遮断薬（デタントール）、 **α β 遮断薬**（ハイパジール/ニプラノール）、

プロスタグランジン関連薬（キサラタン、トラバタンズ、タプロス、ルミガン）、

α 2 受容体作動薬（アイファガン）

イオンチャネル開口薬（レスキュラ：PG 関連薬）

2) 房水の産生を抑制する薬剤

β 遮断薬（チモプトール(XE)/リズモン(TG)、ミケラン(LA)、
レボブノロール）

β 1 受容体選択性遮断薬（ベトプティック）

α β 遮断薬（ハイパジール/ニプラノール）、**交感神経刺激薬**（ピバレフリン）、

炭酸脱水酵素阻害剤（エイゾプト、トルソプト）

非選択性交感神経刺激薬（ピバレフリン）は、房水流出促進、房水産生抑制の両作用を有するが、散瞳作用があるため閉塞隅角緑内障に使用出来ない（禁忌）。

α 2 受容体作動薬（アイファガン）

***グラナテック点眼液 0.4%**（リスパジル塩酸塩水和物：2014.12 発売）

Rho キナーゼ阻害薬である。Rho キナーゼ（全身にあるが目にも存在する。細胞の収縮を調節することで、眼圧を調整している。）は、低分子量 G 蛋白質である Rho と結合するセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素であり、眼においては毛様体筋、線維柱帯などで発現している。リスパジルはこの **Rho キナーゼを阻害し、線維柱帯・シュレム管を介した主流出路からの房水流出を増加**させることで、眼圧を低下すると推定されている。

本薬は、PG 関連薬または β 遮断薬との併用療法下での原発開放隅角緑内障または高眼圧症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験や、4 つの療法（単独、PG 関連薬との併用、 β 遮断薬との併用、配合剤との併用）のオープン試験（長期投与試験）などの結果から、有効性及び安全性が確認された。（引用：日経メディカル 2014.11.4）

***アイファガン点眼液 0.1%**（ブリモニジン酒石酸塩：2012.5 発売）

α 2 受容体作動薬（中枢神経終末にあり、刺激することで血圧上昇にフィードバック）である新規の作用グループである。房水産生抑制、ぶどう膜強膜流出を促進などの作用がある。チモプトールと同等の臨床効果があり、やや劣るとの評価もある。プロスタグラン

デイン系に次いで第2番目に使用する薬剤と位置付けされる。他剤との併用効果が期待され、選択肢が広がった。セカンドライン薬。プロスタジン系と併用しやすい。

***エイベリス点眼液 0.002% (オミデネパグ イソプロピル：2018.11.14 薬価収載)**

本剤の眼圧下降作用機序は、選択的**プロスタノイド EP2 受容体**刺激作用により、線維柱帯流出路（主経路）及びぶどう膜強膜流出路（副経路）を介した房水流出が促進されることによると考えられている。1回1滴、1日1回点眼。**タフルプロスト（タプロス点眼液、タプコム配合点眼液）は併用禁忌**であり、中等度以上の羞明、虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められている。チモロールとの併用は、併用注意で眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。本剤は**非プロスタグランジン骨格の低分子化合物**である。

プロスタグランジン F2 α 誘導体：プロスタノイド FP 受容体（キサラン、トラバタンズ、レスキュラ、タプロス）

プロスタノイド誘導体：プロスタノイド α F2 受容体（ルミガン）

16 原発開放隅角緑内障の薬物療法；点眼薬の選択（緑内障診療ガイドライン・第4版）

① 広義の原発開放隅角緑内障（原発開放隅角緑内障や正常眼圧緑内障を含む）には、**プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬が第一選択薬**である。

プロスタグランジン関連薬（キサラン、トラバタンズ、レスキュラ、タプロス、ルミガン）

β 遮断薬（チモプトール(XE)/リズモン(TG)、ミケラン(LA)、ベトプティック、ミロル）

α β 遮断薬（ハイパジール/ニプラノール、）

② 第二選択薬として、副作用などでプロスタグランジン関連薬や β 遮断薬が使用出来ないときは、

炭酸脱水酵素阻害剤（エイゾプト、トルソプト）、 α 2 刺激薬（アイファガン）、ROCK 阻害薬（グラナテック）、交感神経 α 1遮断薬（デタントール）、イオンチャネル開口薬（イソプロピル ウノプロストン）、非選択性交感神経刺激薬（ピバレフリン）副交感神経刺激薬（サンピロ/塩酸ピロカルピン）なども第一選択薬になる。

③ 原則として配合点眼薬は多剤併用時のアドヒアランス向上と利便性が主目的であり、第一選択薬ではない。**防腐剤の暴露機会が増加**したことで配合点眼薬を導入された。

デュオトラバ点眼：トラバタンズ（PG）＋チモプトール（ β 遮断）

ザラカム点眼：キサラン（PG）＋チモプトール（ β 遮断）

コソプト点眼：トルソプト（炭酸脱）＋チモプトール（ β 遮断）

コソプトミニ配合点眼液（使い切り、防腐剤フリー）（2015.6 発売）

アズルガ配合懸濁点眼液：エイゾプト（炭酸脱）＋チモプトール（ β 遮断）

タプコム配合点眼液：タプロス（PG）＋チモプトール（ β 遮断）

ミケルナ配合点眼液：キサラン（PG）＋ミケラン（ β 遮断）（2017.1 発売）

④ 2種類と同じ薬理作用の薬剤を併用すべきでない。同じ薬理作用の点眼薬と内服の併用もすべきでない。

⑤ PG 関連点眼薬は、1日1回点眼で眼圧降下が最大となる。頻回投与で効果作用が減弱する。（レスキュラ点は1日2回で該当しない）

海外臨床試験で1回（8.9↓）、2回（7.1↓）投与の比較で眼圧降下に差があった。

*ラタノプロスト；初のプラセボ対照 RCT

ラタノプロスト点眼薬（キサラタン点眼）による初のプラセボ対照ランダム試験である英国緑内障治療試験（UKGTS）が実施され、有意な視野保持効果が確認された。

（引用：MTPPro 2014.12.26）

*点眼薬の併用療法

①単剤で効果が不十分であるときには併用療法を行う。

②交感神経β遮断薬と交感神経刺激薬の併用、経ぶどう膜流出を増加するプロスタグランジン関連薬と経ぶどう膜流出を減少するピロカルピンの併用など、矛盾する組み合わせであるが、実際はこれらの併用によって眼圧降下が得られることも多い。

17 点眼指導（緑内障診療ガイドライン・第4版）

1)点眼前に手を洗う。

2)点眼瓶の先がまつげに触れないように注意する。

3)点眼は1回1滴とする。

4)点眼後は静かにまぶたを閉じ、涙嚢部を圧迫する。

5)眼の周りにあふれた薬液は拭き取り、手に付いた薬液は洗い流す。

6)点眼薬を併用する時は、5分以上の間隔をあけて点眼する。

*チモプトールXE、リズモンTG、ミケランLA、アゾルガ配合懸濁の併用

他の点眼薬の併用は、持続性製剤投与前に少なくとも10分（通常5分であるが十分にという意味）の間隔をあけて投与し、持続性製剤を最後に点眼する。持続性製剤の点眼後に他の点眼薬を使用する場合は、十分な時間をあける。

<点眼剤の指導：点眼剤の使用順序と1回点眼量>

① 医師の指示がある時は、これを優先する。

② よく効かせたい点眼剤を最後に点眼する。

③ 懸濁性点眼剤は後にする。

④ 眼軟膏は後から塗布する。

- ⑤ **カリーユニ**（白内障用薬）は、点眼直後に pH が涙液と同じになり懸濁粒子が涙液に速やかに溶解するため、他の点眼剤による涙液の pH を変化させないように**最初に点眼するのがよい**。
- ⑥ **1回1滴とする**。

18 緑内障治療の内服薬・注射薬

炭酸脱水酵素阻害剤（ダイアモックス）は、点眼薬で眼圧コントロールが不能の場合に使用される。高張浸透圧薬（イソバイド液、グリセオール注、マンニトール注）は、主に急性原発閉塞隅角緑内障や続発緑内障などで高度に眼圧が上昇した場合に緊急治療薬として使用される。

19 抗コリン薬と緑内障について

① 抗コリン作用を有する薬剤の**医療用医薬品の添付文書**に記載されている「緑内障」に禁忌あるいは慎重投与について改訂された（2019. 5. 31）。

- (1) 禁忌とされている「緑内障」を「**閉塞隅角緑内障**」に変更する。
- (2) 「狭隅角緑内障」と記載されている場合、「**閉塞隅角緑内障**」に変更することが了承された。

急性原発閉塞隅角緑内障は、前房が浅く、隅角の狭い眼に発症する。散瞳がきっかけとなり、強力な散瞳作用を持つアトロピン、トロピカミド等の点眼薬、多少でも交感神経刺激、副交感神経系抑制作用を持つものには全て禁忌である。抗コリン作用を持つ薬剤の殆どが緑内障に禁忌とされているが、この「**緑内障**」とは「**閉塞隅角緑内障**」と解釈して**誤りではない**。非緑内障眼でも狭隅角眼、浅前房等の素因を有する者には、急性発作を誘発するので禁忌であり、散瞳作用を持つ薬剤を投与する場合には、必ず隅角検査を行っておくべきといわれている。

② 抗コリン作用などにより瞳孔が拡大（散瞳）すると、隅角がさらに狭くなり、眼房水が流出路に到達できなくなり、眼圧が上昇するため禁忌となっている。**一般に影響を受けるのは閉塞隅角緑内障である**。しかし薬物療法，レーザー治療，虹彩切開術などの手術療法により**眼圧がコントロールされていれば，散瞳が生じても緑内障の発作は起りにくい**。

- ③ 抗コリン作用と開放隅角緑内障について、
開放隅角緑内障では抗コリン作用により毛様体筋が弛緩し、房水流出抵抗が増大し、眼圧上昇の可能性はあるが、**臨床的には影響はないとされている**。**開放隅角緑内障や正常眼圧緑内障の場合は，ほとんど影響を受けない**。広隅角眼での薬剤による眼圧上昇では、眼痛や頭痛等の自覚症状がなく気づかないことが多い。眼圧上昇は可逆的でも、視神経障害は不可逆的なので、薬剤連用時には眼科医と連携を保つ必要がある。（しかし、多くの患者は、緑内障のタイプ知らない）

20 緑内障と生活習慣 (結城賢弥：臨眼 69(11) 213-215, 2015 引用)

① 喫煙

Nurses' Health Study (NHS)と Health Professionals Follow-up Study(HPFS) において約 12 万人の女性を 16 年と約 5 万人の男性を 10 年経過観察したが、緑内障発症と喫煙の間に明らかな関連を認めなかった。他の 4 種の Study も明らかな関連が認められなかった。

② アルコール

Los Angeles Latino Eye Study では、緑内障とアルコール摂取量や種類との間に有意な関係はなかった。他の 4 種の Study も明らかな関連が認められなかった。

Shihpai Eye Study においてアルコール摂取者は非摂取者と比較し有意に高眼圧であった。唯一の前向き研究である Barbados Eye Study の 4 年後の結果では、アルコールと眼圧上昇の間には明らかな関連がなかった。現時点では緑内障患者に積極的に禁酒を勧める十分な根拠はないとされている。

③ 食事

緑内障は基礎的研究から病態に酸化ストレスの関与が示されており、**活性酸素を消去する抗酸化物質を摂取することで緑内障進行を抑制**できる可能性から食生活改善は、将来の緑内障治療の一つとして期待される。

(a) NHS/ HPFS の解析では、V.C、VE、V.A、ルテイン、βカロテン、リコピンなどの摂取量と開放隅角緑内障の発症に関して有意な関係はなかった。

(b) 1,155 人の女性を対象とした研究において、青野菜であるケールを 1 ヶ月に 1 回以上食べる女性は、そうでない女性と比較し緑内障になる**リスクが 69%減少**していた。

また、584 人の黒人を対象に行われた研究では、週に 1 回以上ケール食べる群は月に 1 回も食べない群と比較し**緑内障症が約 60%減少**していた。

(c) National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES)では、V.C 摂取量を 4 群に分け、V.C を最も多く摂取している群は、もっとも少ない群と比較し緑内障発症が約 50%減少していた。(b)、(c) の研究は**抗酸化物質を多く含む食品**の摂取により緑内障発症を予防できる可能性を示している。

表 3 緑内障と食事/サプリメントに関する研究

	NHS/HPFS	SOF	NHNES
デザイン	前向き	横断	横断
解析対象	野菜・フルーツ摂取, サプリメント摂取	野菜・フルーツ摂取	サプリメント摂取
食事との関連	なし	あり(青野菜の摂取などにより緑内障のリスク減少)	あり(ビタミンCサプリメント高摂取群で緑内障有病率低値)

SOF : The Study of Osteoporotic Fracture

NHS: Nurses' Health Study

HPFS: Health Professionals

Follow-up Study

NHNES: National Health and

Nutrition Examination Survey

(d) **一酸化窒素 (NO)** の前駆物質である硝酸塩や亜硝酸塩は、血液循環に有益なことが示唆されている。硝酸塩（硝酸塩は植物がたんぱく質を合成するために必要）は、ホウレンソウをはじめとした**葉菜類**に多く含まれている。

原発性開放隅角緑内障は、高眼圧、正常眼圧の場合がある。NO シグナル伝達異常が房水流出率や網膜の血流自動調節に関与することが示されている。**NO 供与が原発性開放隅角緑内障の治療目的**として注目されつつある。食物中の硝酸塩も NO 供与体である。

NHS (1984~2012 年) における女性 63,893 人と HPFS(1986~2012 年)における男性 41,094 人について、原発性開放隅角緑内障リスクと**食事性硝酸塩**摂取（ほうれん草、春菊、サラダ菜など、特に野菜中の硝酸塩は問題ないとされている）との関連を 2 年ごとに前向きに追跡した。その結果、高摂取で全体リスク 20~30%低下した。早期の傍中心暗点を伴う原発性開放隅角緑内障で両者の関連は強かった。

(引用：色の濃い葉菜類の摂取で緑内障リスクが低下、Medical Tribune 2016.1.20)

③ コーヒー

コーヒーは薬理活性物質として、**カフェイン**、クロロゲン酸などのポリフェノールを始めとするさまざまな成分を含んでいる。コーヒーの摂取は肝臓がん、糖尿病、高尿酸血症、パーキンソン病、大腸癌などの予防的因子といわれている。

カフェイン入りコーヒーの摂取は摂取 60~90 分後に約 1mmHg 程度の眼圧上昇が知られている。コーヒーの摂取は緑内障の危険因子になる可能性を否定できない。

NHS/ HPFS のデータ解析では、1 日 5 杯以上のコーヒーを飲む群は、全く飲まない群と比較して約 60%緑内障発症のリスクが高かった。緑内障家族歴がある女性で、1 日カフェインを 600mg 以上摂取する群は、150mg 未満摂取群と比較し約 2 倍緑内障発症リスクが高かったと報告されている。カフェインを含まないコーヒーは、緑内障発症と関連が認められなかった。同データの解析から、落屑緑内障（本症は瞳孔縁、水晶体表面に特徴的な偽落屑物質が見られる偽落屑症候群によって生じる続発性緑内障。この偽落屑物質によって房水の流出が妨げられ、眼圧が上昇すると考えられている）とコーヒー摂取との間にも関連があったと報告されている。

カフェインを含むコーヒーが一時的であるが緑内障患者の眼圧を上げることはほぼ確実であることから、眼圧下降治療に抵抗して進行する緑内障患者で、コーヒーを毎日数杯飲んでいる場合には**コーヒー摂取を控えるか、カフェインレスコーヒーに変更**することを提案しても良いとされている。

21 防腐剤 塩化ベンザルコニウム (benzalkonium chloride: BAK) の角膜障害について

①BAK は陽イオン界面活性剤で抗菌作用を持って、水に溶けやすく加熱にも安定であるため、点眼薬の防腐剤として最も多く使用されている。

②BAK は角膜に対する細胞毒性、細胞増殖抑制、涙液油層（涙液は油層・水層・粘液層の3層で成り立っており、例えばドライアイはその涙液の構造や成分が何らかの形で異常をきたしたものである。）の破壊が起こることが報告されている。

③実際に緑内障患者で点眼回数が多いと角膜上皮障害が多くみられている。緑内障治療点眼薬による角膜障害の主たる原因が防腐剤と言われ、BAK で強く認められることが知られてきた。BAK による細胞障害性は濃度依存性と報告されている。

④日本点眼研究所の PF (preservative free : 防腐剤無添加) 点眼液は、点眼容器に工夫がされている。BAK アレルギーの患者は、GE 医薬品の PF 点眼液の使用を考慮する。

⑤下表 1・2 のように BAK は防腐剤として殆どの点眼薬に使用されている。

表 1…PG 関連薬の防腐剤

点眼薬	防腐剤
レスキュラ [®] (ウノプロスト)	塩化ベンザルコニウム
キサラタン [®] (ラタノプロスト)	塩化ベンザルコニウム
タプロス [®] (タフルプロスト)	塩化ベンザルコニウム
ルミガン [®] (ピマトプロスト)	塩化ベンザルコニウム
トラバタンズ [®] (トラボプロスト)	SofZia [®]

表 2…交感神経遮断薬の防腐剤

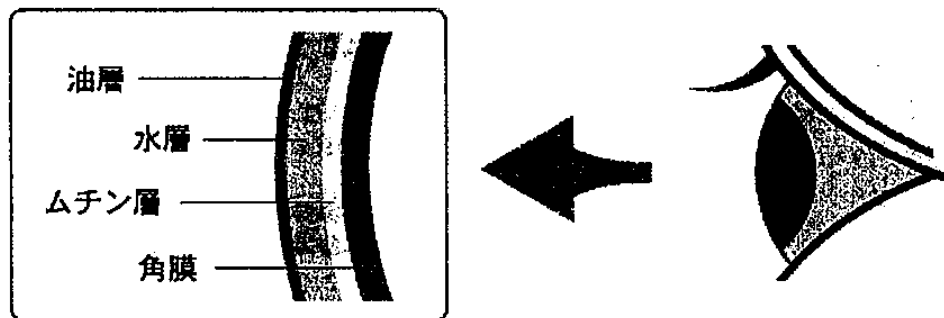
点眼薬	防腐剤
チモプトール [®] (チモロール)	塩化ベンザルコニウム
チモプトール [®] XE (チモロール)	臭化ベンゾドデシニウム
ミケラン [®] (カルテオロール)	塩化ベンザルコニウム
ミケラン [®] LA (カルテオロール)	塩化ベンザルコニウム
リズモン [®] TG (チモロール)	塩化ベンザルコニウム
ミロル [®] (レボプロロール)	塩化ベンザルコニウム
ベトプティック [®] (ベタキソロール)	塩化ベンザルコニウム
ハイバジュールコーワ(ニブラジロール)	塩化ベンザルコニウム

22 ドライアイの薬物療法：近年の変化

1) 疾患概念の変化

従来は、「涙が少ない、涙の質が悪いのがドライアイで、そのために目が乾くという捉え方であったが、最近では、前眼部の**涙の層**に着目されている。

目の表面を覆う涙は、3層構造になっている。これを涙液層という。これによって涙が蒸発しにくくするとともに、目の表面の涙の層を均一に、なめらかにしている。



(引用：涙の大切なはたらき ドライアイとムチンの関係)

- ①**油層**：一番外側の層が油層であり、涙の表面に薄い油膜を作り、涙の蒸発を防いでいる。上下まぶたの縁にあるマイボーム腺から分泌される脂肪酸の液体によって構成されている。
- ②**水層**：涙の中間層には水層があり、水層にはアミノ酸やブドウ糖などの栄養分を含んでいる。上まぶたの涙腺から分泌される。
- ③**ムチン層**：涙のもっとも内側、角膜と直に接する部分にはムチン層がある。
結膜（白目（強膜）の表面やまぶたの内側）の細胞から分泌される粘液（ムチン）層である。
ムチンは粘性をもつ糖蛋白で、目の表面に涙を均一に分布させるのを助ける働きがある。まばたきしたときに涙とともに目全体に広がり薄い膜をつくる、これがムチン層である。

2) BUT 試験 (Tear-break-uptime : **涙液層破壊時間**)

瞼を開けてから、眼表面に涙の乾いたスポットができるまでの時間で、5秒以下であればドライアイの診断基準の一つにされている。ドライアイの症状には、乾きだけでなく、眼のごろごろ感、見えにくさ、疲れもある。

・従来は眼の乾きに精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬が処方され、効果ないときは涙点プラグがされていた。

・現在は BUT のスポットの出方によって、点眼薬が選択される。**涙の分泌量が多いのに BUT が短いドライアイ**もある。

3) ドライアイ用点眼薬

- ① **ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアレイン、ティアバランスなど）**：保水性が高く涙液を安定化させ、もともとある涙を眼の表面に引き付けておく作用がある。
- ② **ジクアホソルナトリウム（ジクアス）**：結膜から水分とムチンの分泌を促進する。また脂質分泌も促進した、油層の機能を高める。レスポndaーとノンレスポndaーがある。眼脂の副作用がある。
- ③ **レバミピド（ムコスタ）**：膜型ムチンを増やす作用がある。膜型ムチンが増加すると分泌型ムチンも増加するといわれている。抗炎症作用を期待して使用することがある。本剤は白懸濁液で、点眼によって視界が曇ることがあり、眼の縁に白い結晶がのこることがある。苦みがある。朝晩はムコスタを点眼し、日中はジクアスを併用することがある。

4) 涙の分泌

- ① 「**基礎分泌**」：瞬（まばた）きをするたびに分泌され、常に目の表面にたまっている涙。無意識に分泌される。
- ② 「**反射性分泌**」：目にごみが入ったときや、タマネギを刻んだときなどに刺激で出る涙。無意識に分泌される。
角膜は痛覚、温度覚、触覚といった知覚を認識することができる。「反射性分泌」は角膜に危険が迫ったときなどに**涙で角膜を覆うことで、角膜を守る**ために緊急指令として分泌される。これは、自己防衛の機能である。
- ③ 「**心因性分泌**」で、悲しいときなどに流れる涙。
自分で分泌をコントロールすることができる。
それぞれ分泌を促す神経が異なる。
通常の平穏な状況では目の表面には「基礎分泌」で産生された涙がたまっている。

5) ドライアイのタイプ

- ① 「**涙液減少型ドライアイ**」：涙の量が少ない。
- ② 「**蒸発亢進型ドライアイ**」涙の量は正常であるが涙の蒸発が早いためすぐ目が乾く。
基礎分泌が少ない人はドライアイの中でも涙液減少型ドライアイである。二つのタイプが混在することもあれば、どちらかだけのこともある。

6) 涙があふれ出るドライアイ

- ① ドライアイであるがウェットタイプ、これは**基礎分泌が非常に少なくなって目に障害を起こし、その為、常に反射的な涙が出ている状態**と言われている。外光や部屋の電気の明かりの刺激だけで、一日中涙が止まらなく目を開けている事さえ辛い状態がある。
- ② 冷たい風に当たると涙が出るという症状がある。冷たい風で角膜の知覚センサーが作動し、「涙を出して角膜を守りなさい！」という指令が出て「反射性分泌」による涙が分泌さ

れ、涙が過剰に産生されて目からあふれた（流涙となった）と考えられる。この反応は無意識に生じるため、止めることはできない。

③「蒸発亢進型ドライアイ」では角膜のセンサーが過敏になっており、このため、ドライアイの治療（点眼治療）で角膜センサーの感度や機能を回復させることができ、「冷たい風に当たると涙が出る」という現象を緩和することは可能である。

（引用：高知大学医学部附属病院 よろず相談 39 涙が止まらない）

***海外；ドライアイ用点眼液** アイケルビス点眼液（シクロスポリン：本邦商品名パピロックミニ点眼：春季カタルのみ適応）。参天製薬はドイツでアイケルビスを発売した。人工涙液などで効果が不十分なドライアイに伴う重度の角膜炎が適応症。（2015.7.17）

春季カタル：アレルギー性結膜炎の重症タイプ。

カタル：粘膜表層の炎症。

<ドライアイのコアメカニズム>

我が国では、様々な原因・誘因によって生じる「涙液層の不安定化」が発症メカニズム（コアメカニズム）と考えられている。涙液層の安定化を目指すべく水分・ムチン増加作用を持つ点眼薬が用いられる。

欧米では、涙液異常により涙液が「高浸透圧化」し、その結果「炎症」が生じることがコアメカニズムとされており、その結果、さらに眼表面での上皮障害や涙液異常が悪化するという悪循環に陥る。ドライアイにおいても眼表面での涙液が不足する結果、涙液が高浸透圧化し眼表面において炎症を生じさせるのは理に適っている。

ドライアイを惹起する**自己抗原は不明**であり、ドライアイと**自己炎症性疾患**との関連は不明であるが、関連を示唆する報告もある。

（引用：崎元 暢 日大板橋病院 2016）

<ドライアイ診断には眼表面の層別化>

日本のドライアイ治療は、人工涙液やヒアルロン酸の点眼などによる水分補充を基本としていた。近年、水分だけでなく眼表面の不足成分の補充が重視されるようになった。京都府立医科大学眼科学教室病院教授の横井則彦先生は「**ドライアイ治療の効果をより高めるには、まず涙液層と表層上皮から成る眼表面の構造を層別に診断して不足成分を見極め、不足成分を補うことで涙液層の安定化を図ることが重要**」と報告した。ドライアイ患者では眼表面の構成成分の不足などが原因で涙液層の破壊が生じやすい。涙液層の破壊が生じると、角膜上皮が障害されて水濡れ性が低下し、さらに涙液層の破壊が進む。このような悪循環に陥った結果、上皮障害や炎症を来すと日本をはじめアジアでは考えられている。

①2016年にはドライアイ研究会による診断基準が「BUT 5秒以下かつ自覚症状（眼不快感もしくは視機能異常）を有する」に改訂された。横井先生は、**BUTはドライアイの診断に**

は有効だが、BUT には眼表面のどの成分が不足しているかは示されない。不足成分を判定するために検討を行った。

②涙液層の破壊パターンを観察することで、不足成分や原因を類推できることが示唆された (*Jpn J Ophthalmol* 2019; 63:127-136 に涙液層破壊パターン: 下記の a~f による層別診断が示されている)。

a Area break

ドライアイのサブタイプ: 涙液減少型ドライアイ (重症)

不足成分: 液層の水分

治療法: 上下涙点プラグ+人工涙液 (人工涙液マイティア点眼)

b Spot break

ドライアイのサブタイプ: 水濡れ性低下型ドライアイ

不足成分: 上皮層の膜型ムチン

治療法: ジグアホソル Na (ジグアス点眼)、レパミピド (ムコスタ点眼)

c Line break

ドライアイのサブタイプ: 涙液減少型ドライアイ (軽症~中等症)

不足成分: 液層の水分

治療法: ジグアホソル Na

d Dimple break

ドライアイのサブタイプ: 水濡れ性低下型ドライアイ

不足成分: 上皮層の膜型ムチン

治療法: ジグアホソル Na、レパミピド

e Random break

ドライアイのサブタイプ: 蒸発亢進型ドライアイ

不足成分: 油分または液層の分泌型ムチン

治療法: ヒアルロン酸 Na (ヒアレイ点眼)、人工涙液、レパミピド、
ジグアホソル Na

f Rapid expansion

ドライアイのサブタイプ: 水濡れ性低下型ドライアイ

不足成分: 上皮層の膜型ムチン

治療法: ジグアホソル Na、レパミピド

③ドライアイ治療中の患者に対して層別診断を行い、**層別治療へと切り替え**たところ、1年後には涙液減少型 (重症) の約 90%、涙液減少型 (軽症~中等症) の約 70%、水濡れ性低下型の約 70%において、**症状・所見の両方あるいはいずれかの改善が認められた**。

(引用: Medical Tribune 2019.9.4)

23 緑内障治療薬によるドライアイ

緑内障治療薬の長期投与に伴い、患者の約半数で**点状表層角膜症**（SPK：superficial punctate keratopathy：角膜の表面にある一部の細胞が死滅することで起こる疾患）の副作用が発現する。**SPKの原因としてはドライアイ**などが知られている。点眼薬のアドヒアランス不良により失明のリスクが高まる症例や、過剰投与により副作用の増悪を招く症例が散見される。その理由として、**a.視神経障害に伴う視野欠損が広範囲に認められるまでは自覚症状に乏しい。b.点眼薬の副作用により眼がしみる、かすむ、充血する、ごろごろするなどの不快感を覚える。c.加齢に伴い視力や筋力が低下し、点眼薬の投与が困難**が挙げられる。**慢性緑内障治療における臨床上的課題は、いかに良好なアドヒアランスを確保するか**であると指摘した。

緑内障点眼薬投与に伴う副作用には、主剤によるものと基剤によるものがある。

①主剤の中でもβ遮断薬のベタキソロール（ベトプティック）およびチモロール（チモプトロール）は、眼表面の麻酔作用により**涙液分泌を減少**させ、瞬目に伴う角膜と眼瞼との摩擦が増大することで**角膜上皮障害**を来す。

②α₂刺激薬では**濾胞性結膜炎による慢性充血**が生じ、プロスタグランジン関連薬では**上眼瞼溝深化**（眼窩脂肪組織の脂肪産生が減少し容積が減ることによる現象と言われている）、眼瞼とその周辺部位での**色素沈着や多毛**などが発現することがある。

③眼圧下降薬の約7割が基剤として用いている**ベンザルコニウム塩化物（BAK）**は、**用量依存的にSPKを引き起こす**ことが知られている。BAKは、界面活性作用により細胞膜の透過性を亢進させることで抗菌作用を示したり、角膜から眼内への薬物移行を促進させたりする。その一方で、**涙液油層を不安定化させるため、蒸発亢進型ドライアイ様症状が生じSPK**を来す。ドライアイ、糖尿病に伴う角膜上皮の脆弱化などを有する場合にもBAKによるSPKが生じやすい。

(Medical Tribune 2019.8.28)

<Topics>

* **副腎皮質ステロイド**：隅角の広さとは無関係に眼圧上昇をきたし、その頻度も高く、眼圧上昇が持続すると不可逆性の視細胞や視神経の変化が起こる。眼圧上昇の機序は、**隅角部にステロイド受容体が存在し、房水流出率が低下**すると言われているが、詳細は不明である。眼圧上昇は個人差が大きいですが、緑内障でない人にも**ステロイド緑内障**は発症する。ステロイドの投与量・投与期間に相関し、抗炎症作用が強いベタメタゾンやデキサメタゾンで起りやすく、**フルオロメトロンでは起こりにくい**。また全身投与より局所投与の方が眼圧上昇作用は大きい。

* **血管拡張薬**：**亜硝酸製剤**（ニトログリセリン，イソソルビドなど），**カルシウム拮抗薬**（ニカルジピン）など。脈結膜血管が拡張し，散瞳による一過性の眼圧上昇が起る可能性があるが，臨床的に影響があったという報告はない。

* **強心薬**：**カフェイン**は開放隅角眼の**眼圧を上昇**させるが，作用機序は不明である。副作用に瞳孔散大がある。

* **グラッシュビスタ外用液剤 0.03% 5mL**（処方箋医薬品・薬価非収載）

ルミガン点眼液 0.03% 2.5mL(ビマプロスト：プロスタグランジン関連薬)と同一成分。

適応症は「**睫毛（まつげ）貧毛症**」であり，専用アプリケーターに 1 滴落とし，睫毛の生え際にアイラインを引くように塗布する。眼科処方箋が必要である。プロスタグランジン関連点眼液に睫毛が濃く、太く、長くなる副作用を利用したものである。

症例1 眼圧が高値（定型的緑内障）を示した65歳男性（呼吸器系疾患に注意）

Rp	キサラタン点眼液	1本	PG系剤
		1日1回	就寝前点眼

・視野障害を訴えて来院した。視野障害は上方に中等度認められ、眼圧は21~24mmHgであった。本患者は慢性閉塞性肺疾患のため、テオドールを使用していた。

<処方根拠>

- ①眼圧の正常範囲は10~21mmHgである。
- ②緑内障の慢性型では25~30mmHg、急性型では50mmHg以上に及ぶことがある。
- ③本症例は高眼圧により視神経が障害され、中等度の視野障害が出現した典型的な緑内障の症例である。

* 緑内障治療の目的

本症の治療の目的は視野障害の進行を防止することである。**眼圧は低い方が、視神経への直接的傷害が少なくなる**からである。治療の際には、目の重症度を割り出し、目標となる眼圧のレンジ（目標眼圧）を設定する。治療法としてはレーザーや手術も選択できるが、**現実には点眼剤を使用した治療から開始することが多い**。最も適当と考えられる薬剤（1剤だけでないため first line という）さらに患者の QOV（quality of vision）である患者の負担の程度にも配慮する。

- ④目標眼圧の設定例として以下がガイドラインで推奨されている。

緑内障の病期に応じた目標眼圧設定例：

初期例 19mmHg 以下、中期例 16mmHg 以下、後期例 14mmHg 以下

無治療時眼圧からの眼圧下降率を目標とした目標眼圧設定例：

無治療時眼圧から 20%の眼圧下降、30%の眼圧下降

- ⑤他の設定例として、軽症で 18mmHg 以下(highteen)、中等症で 15mmHg 以下(middle-teen)、重症なら 12mmHg 以下(lowteen)がある。（日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン・第2版では、この分類はされていない）
- ⑥本例の視神経障害は中等度であったため目標眼圧を 15mmHg 以下に設定された。無治療時の眼圧が 21~24mmHg であったため、**眼圧降下作用が最も強いキサラタン（PG）、トラバタンズ（PG）あるいはチモプトール（β遮断）が第一候補**に挙げられた。
- ⑦本例は**呼吸器疾患**があり、気管支拡張薬テオドールを服用しているので、β遮断薬のチモプトールは適切でない。キサラタンが選択された。
- ⑧緑内障点眼剤処方時には、全身疾患の有無について注意深い聴取が必要とされている。患者が持参した**お薬手帳**より、テオドールの使用が判明して、適切な処方が可能となった。

*** プロスタグランジン関連緑内障治療点眼薬の作用機序について**

①代謝型プロスタグランジンである「レスキュラ点」(1日2回投与)は、主に副経路の流出を促進させるが、maxi-Kチャンネルに作用して経シュレム氏管流出量(主経路)を増大するとされている。緑内障の初期に使用される。

②プロスタグランジン誘導体である「キサラタン点」「トラバタンズ点」「タプロス点」「ルミガン点」など(1日1回投与)のPG誘導体はPG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。更なる降圧作用を期待する場合に使用する。

(吉川啓司:日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.39、2003)

症例2 冷え性や低血圧を伴う45歳女性

Rp 1	ハイパジールコーワ点眼薬	1本	α β 遮断剤
	1日2回 朝・夕点眼		
Rp 2	ニバジール錠 2mg	1錠	Ca拮抗剤
	分2 朝・夕食後服用	14日分	

・外来での眼圧は、視神経への障害が非常に少ないと考えられる11~12mmHg(正常眼圧)を維持していた。冷え性と低血圧があり、偏頭痛を訴え、正常眼圧緑内障に多い末梢循環不全のサインを伴っていた。

<処方根拠>

・緑内障は多くの病型に分けられるが、わが国で最も多いのが、正常眼圧緑内障である。本症では眼圧が正常であるのに明らかな視野障害が認められる。視神経の生来の脆弱性や血流障害が関与すると考えられている。このため正常眼圧緑内障に対する点眼剤の選択に際しては、眼圧降下作用以外も考慮することが必要である。

・**眼圧降下作用に加え、網膜や視神経の血流改善作用**が報告されている緑内障点眼剤として、ベトプティック、ミケラン、レスキュラ、ハイパジール、デタントールなどが候補となる。このうち、神経保護作用も報告されているベトプティック、ハイパジールを選び、点眼時の刺激感が少ないことからハイパジールが処方された。

・**内服のカルシウム拮抗剤は、末梢血管血流改善作用**が報告されているので、ニバジール錠を併用することにした。2回目の診察時に、ふらつき感を訴えたため、本剤の血管拡張作用による副作用と考え処方を中止した。

(吉川啓司:日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.40、2003)

症例 3 中心付近の視野が障害された 33 歳女性

Rp	チモプトール 0.25%点眼液	1本	β遮断剤
		1日2回	朝・夕点眼

- ・眼圧は 16～18mmHg と正常範囲にあったが、視野中心付近の視野障害を伴っていた。
- ・緑内障が進行すると視野がトンネル状に狭くなり、ついに失明に至る。中心付近の視野障害は日常生活への影響が大きいので重症と考えて対応される。

<処方根拠>

- ・中心付近の視野障害はわずかな進行でも視力低下を来たすので、目標眼圧を lowteen (12Hgmm 以下) に設定し、強力な眼圧低下作用のあるキサラタンが考えられた。
- ・しかしキサラタンは虹彩や眼瞼に色素沈着を来たすことがあり、美容上の問題があるので、患者は眼瞼縁炎の既往を理由に同意が得られなかった。チモプトールが処方された。(吉川啓司：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.40、2003)

症例 4 眼圧降下が不十分で紹介受診した 55 歳男性

Rp 1	チモプトール 0.25%点眼液	1本	β遮断剤
		1日2回	朝・夕点眼
Rp 2	キサラタン点眼液	1本	PG系剤
		1日1回	就寝前点眼
Rp 3	トルソプト点眼液	1本	炭酸脱水酵素阻害剤
		1日3回	朝・昼・夕点眼

- ・他院で既に、眼圧降下作用の強いチモプトール、キサラタンが投薬されていたが、眼圧が 17～18mmHg 以下に下がらなかったため、紹介受診された。
- ・下方視野障害があった。下方視野障害があると日常生活が制限されやすい。

<処方根拠>

- ・下方視野障害があったため、さらに眼圧を下げるべきと考えられた。
- ・β遮断薬、PG (プロスタグランディン) 製剤が投与されていたので、そこで作用機序の異なる炭酸脱水酵素阻害剤のトルソプトが使用された。
- ・内服薬のダイアモックスが使用されることがあるが、しびれ感や感覚異常の副作用があり、尿路結石も発症しやすい。トルソプトは、**角膜内皮障害を増悪**させることがある。
- ・治療開始後に視野障害が進行したり、眼圧の下降が不十分なため、薬剤の追加や変更となることが多い。単剤で経過をみることはできるのは、50～60%と言われている。

*炭酸脱水酵素阻害薬の緑内障に対する作用機序

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。経口薬は劇的な眼圧下降作用を有するが、主な副作用に知覚異常(手指、口唇などのしびれ)、食欲不振、多尿などがある。**急性発作等、即座に眼圧を下降の必要**がある場合にも用いられることがある。点眼薬は経口薬と比べ全身的副作用は軽減されている。

(吉川啓司：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.41、2003)

症例 5 心疾患、糖尿病と呼吸器疾患を合併した 75 歳男性

Rp	デタントール点眼液	1 本	α 遮断剤
		1 日 2 回	朝・夕点眼

- ・心疾患、糖尿病と呼吸器疾患を他院で加療中、数年来、HbA1c は 6% 台の前半で維持している。患者は治療に真摯に取り組み、多くの薬剤を処方通り服用している。
- ・緑内障は、前医で軽症の正常眼圧緑内障と診断され、ベトプティック点眼液が処方されていた。

<処方根拠>

- ・検査の結果、眼圧は 12~14mmHg と良好、視野障害は鼻上側に限局して軽症であったので、全身疾患の多さから、無治療での経過観察が提案された。
- ・患者は、「緑内障イコール失明」のイメージが強く、点眼剤の投与を強く希望した。
- ・眼圧下降が強くなく、全身への影響がほとんどなく、**眼循環を改善するとされ、点眼時の刺激感も少ないデタントール**が選択された。

(吉川啓司：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.41、2003)

症例 6 仕事が多忙な 51 歳男性

Rp	チモプトール XE0.25%	1 本	持続性 β 遮断剤
		1 日 1 回	朝点眼

- ・超多忙なビジネスマンである。視野障害が上方に限局していた。
- ・前医ではチモプトールが 1 日 2 回点眼投与で処方されていたが、眼圧は 13~18mmHg と変動が大きかった。

<処方根拠>

- ・点眼状況は、多忙なため 1 日 2 回が守れていなかった。
- ・**1 日 1 回点眼投与のチモプトール XE**に変更し、点眼の規則性を守り易い朝に点眼するこ

ことした。

(吉川啓司：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.41、2003)

症例7 ドラッグストアから主治医に照会があった正常眼圧緑内障の65歳女性

Rp	レスキュラ点眼液	1本	PG系剤
		1日2回	朝・夕点眼

・正常眼圧緑内障（隅角の閉塞はない）で治療を受けていた。ドラッグストアから電話があり、「OTC薬のかぜ薬の購入を希望している。緑内障で治療中と言うが、販売しても差し支えないか」という照会があった。

・多くのOTC薬の添付文書には、「**緑内障には使用してはいけない（禁忌）**」と記載されている。（抗コリン剤と緑内障の実際例）

<処方根拠>

・ここでいう緑内障は、即ちイコール**閉塞隅角緑内障**のことである。閉塞隅角緑内障は、開放隅角緑内障と異なり、眼圧をコントロールしている房水の排出口である隅角が狭かたり、閉じたりするタイプの緑内障である。このタイプの緑内障では、散瞳をきっかけにして、**急激な眼圧上昇発作（眼圧が50~60mmHg以上に達する）**を生じ、**短時間で失明**することがある。

・散瞳作用がある薬剤（**抗コリン作用；抗コリン剤、第一世代の抗ヒスタミン剤、ベンゾジアゼピン系薬剤**）の添付文書には、「**緑内障或いは急性狭隅角緑内障に禁忌**」と記載されている。交感神経刺激作用；**カフェインでは慎重投与で緑内障の悪化の恐れ**があるとされている。

・**開放隅角緑内障の患者であれば、これらの薬剤は禁忌ではない**。高齢患者ではこの区別が理解できてないことがあるので、注意を要する。

・緑内障患者が、散瞳作用のあるOTC薬を購入しようとし、自分の病態を把握していないと思う場合は、**主治医に問い合わせることにより、患者本位の治療への第一歩**を踏み出すことが可能になる。本例は感冒薬の使用が可能である。（**医師に確認してから**）

*抗ヒスタミン剤の配合されていない「**パブロン50**」、「**葛根湯**」は、緑内障患者に使用できるようになった。

(吉川啓司：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.42、2003)

症例 8 正常眼圧緑内障患者の 50 歳男性 (Ca 拮抗薬の内服：高血圧ではない)

Rp1	ベトプティック 0.5%点眼液	2 本		β 遮断剤
	1 日 2 回	右眼点眼		
Rp2	キサラタン点眼液	1 本		PG 系剤
	1 日 1 回	右眼就寝前点眼		
Rp3	ニバジール錠 2mg	2 錠		Ca 拮抗剤
	1 日 2 回	朝夕食後	14 日分	

・正常眼圧緑内障とは、眼圧が正常範囲 (21mmHg 以下) であるにも拘らず、視神経に緑内障様の変化があり、視野障害を認める疾患である。眼圧上昇を伴う緑内障よりも正常眼圧緑内障の多いことが報告されている。

・近年、緑内障の発症や進展は眼圧だけでは説明できないという。他の因子、特に視神経乳頭周辺部の血流障害が、視神経を傷害する因子として注目されている。

<処方根拠>

①本症は症状に乏しいが、視野障害が徐々に進行するケースが多いので、早期からの治療が必要と考えられている。眼圧を低めに維持しつつ、視神経乳頭周辺部の血流改善を目的とした薬物療法を行う。

②ベトプティックは β 遮断薬で、 $\beta 1$ 選択性が高く $\beta 2$ 遮断作用が少ない。 $\beta 2$ 受容体が遮断されると眼血管が収縮するため、**特に正常眼圧緑内障では $\beta 1$ 選択性の高い点眼剤が使用される。**

③キサラタンはプロスタグランジン F₂ α 誘導体で 1 日 1 回点眼型である。**眼圧降下作用のほか視神経乳頭周辺部の血流を改善**することが報告されている。

④キサラタンの頻度の高い副作用は、結膜充血であるが、一過性の副作用であり、投与を継続するケースが多い。患者がこの副作用を気にして、コンプライアンスが低下する可能性を考慮して、就寝前点眼を支持する場合がある。

⑤就寝前の点眼は、薬物が長く滞留し、作用や副作用が強くと現れるとの理由で、従来あまり行われなかった傾向にあった。最近、**点眼された薬物の大半は 10 分間程度で結膜上から消失 (吸収される) することから、就寝前の点眼でも問題ないと考えられるようになった。**

⑥ニバジール錠は本態性高血圧症に適応を持つカルシウム拮抗剤であるが、**血管拡張作用があるので、正常眼圧緑内障に使用**されることがある。これは、本剤が視神経乳頭部及び網脈絡膜の血流を増加させ、視神経障害の進行を抑制したとの報告がある。しかし、本剤に緑内障への保険上の適応はない。

* 緑内障治療用点眼薬 β 遮断剤の作用機序について

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。非選択性β遮断薬（チモプトール点、ミケラン点、ミロル点、ベントス点、ハイパージル点）、β1受容体への選択性が高く、呼吸器系の全身副作用を軽減した**選択的β1遮断薬（ベトプティック点）**がある。

（渡辺茂和：日経DIクイズ 服薬指導 実践編 2、pp.103-104、2000）

症例9 2種類の点眼剤が処方された正常眼圧緑内障の45歳男性

Rp	チモプトール0.5%点眼液	1本	β遮断剤
	デタントール0.01%点眼液	1本	α遮断剤
	1日2回	朝夕	両眼に点眼

・最近、何となくものが見えにくい感じがして、受診した結果、正常眼圧緑内障と診断された。眼圧が正常なのに2種類の眼圧降下点眼剤が処方され、患者は不安になった。

<処方根拠>

・**緑内障は、眼球の張りを保つ眼圧が視神経の集まっている部分（乳頭）を圧迫することにより、視神経乳頭が萎縮し視野障害が進行する疾患**である。

・正常眼圧緑内障は頭痛や吐き気などの自覚症状がほとんどなく、視野欠損が周囲部分から起こり中心視野が最後まで残ることが多い。このため、高度に進行するまで症状に気づきにくい。一度失われた視力や視野は手術や薬物療法を行っても回復しないため、早期発見、早期治療が重要である。

・**正常眼圧緑内障の発症メカニズム**は解明されていないが**視神経乳頭とその周辺での血液循環不全、グルタミン酸による遅延性神経細胞死**（グルタミン酸は神経細胞（後シナプス）に作用することで、後シナプスを興奮させ、学習や記憶などの脳機能に関与している。グルタミン酸が細胞外に過剰に放出された場合、その興奮毒性により神経細胞死の原因となる）、遺伝的素因が関与しているとみられている。

・**正常眼圧緑内障であっても眼圧が増悪因子であることには変わりなく**、治療で眼圧を15mmHg以下、進行例では10mmHg以下に下げれば、視野障害の進行を抑制できることが海外の臨床試験で報告されている。

・正常眼圧緑内障に対しては、β遮断薬やプロスタグランジン製剤など、房水の産生、流出を調節する点眼剤や手術で眼圧を下げるのが一般的であるが、**眼内血流量を増加させる薬剤を併用することにより治療成績が上がる**と考えられている。正常眼圧緑内障では眼内血流量が健常者や原発開放隅角緑内障患者に比べて低い（視神経乳頭部の循環障害）ためである。この循環障害を惹起する因子として**ET-1（エンドセリン-1）**があり、ET-1は強力な血管収縮作用を有する生理活性ペプチドで、眼内にも受容体の存在が証明され、正常眼圧緑内障で血中濃度が上昇している。

・**眼内血流量を増加させるのにα遮断薬のデタントール点眼液**があり、ノルエピネフリン

などの内因性交感神経伝達物質の血管収縮作用を抑制し、視神経乳頭部の末梢循環を改善する。正常眼圧緑内障 9 例 18 眼にデタントール点眼液を 1 日 2 回、3 ヶ月間投与したところ、眼圧は有意な低下を示さなかったが、眼内血流量は 50%有意に増加したと報告されている。

・チモプトールで眼圧を下げ、デタントールで眼内血流量の増加を目的とした処方である。

*緑内障治療用点眼薬 α 遮断剤の作用機序について

$\alpha 1$ 遮断薬は毛様体筋に存在する $\alpha 1$ 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。

(渋谷泰史：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 7、pp. 63-64、2005)

症例 10 緑内障点眼剤で注意すべき相互作用の 60 歳男性

Rp	ハイパジール点眼液	1 本	$\alpha \beta$ 遮断剤
		1 日 2 回	両眼点眼

- ・人間ドックで眼の異常を指摘され、正常眼圧緑内障と診断された。
- ・点眼剤にも注意すべき相互作用があるか。

<処方根拠>

- ・正常眼圧緑内障の治療は、一般的な緑内障の治療とほぼ同じであり、 β 遮断薬、プロスタグランジン F2 α 誘導体、炭酸脱水酵素阻害剤などの点眼剤が使用される。
- ・ハイパジール点眼液は、 $\alpha \beta$ 遮断作用を持つ点眼剤であり、 **β 遮断作用による房水産生抑制作用と α 遮断作用による房水流出促進作用**により眼圧を低下させる。また、本剤は分子中にニトロ基 ($-\text{NO}_2$) を持ち、体内で一酸化窒素 (NO) を生成することでニトログリセリン様の血管拡張作用を発揮する。
- ・緑内障では視神経乳頭部の血液循環量が減少しているため、本剤の血管拡張作用で眼組織血液量が増加することにより、視神経障害の進行防止が期待できる。
- ・点眼後に結膜囊から鼻涙管に流れた薬液が、鼻、咽頭粘膜から吸収されて血中に移行し、全身性の作用を起こすことがある。 β 遮断作用を持つ点眼剤では、全身性の副作用の可能性を考慮して、気管支喘息やコントロール不十分な心不全などが投与禁忌と添付文書に記載されている。
- ・ハイパジール点眼液で薬物相互作用に注意すべきなのは、バイアグラ、レビトラ、シアリスである。これらの薬剤は、ホスホジエステラーゼ (PDE) を介した血管拡張作用を有するために、硝酸剤などの NO を介した血管拡張作用を持つ薬剤と併用すると、過度の血圧低下が起きる可能性がある。
- ・ハイパジール錠の添付文書には、バイアグラ、レビトラ、シアリスが併用禁忌と記載されている。ハイパジール点眼液の添付文書には記載がないが、バイアグラの患者用添付文書には、ハイパジール点眼液は要注意医薬品の一覧に記載されている。

・バイアグラなどの薬剤は、服用していることを薬剤師に話さない患者が少なくないので、バイアグラとの併用に危険を伴う薬剤が処方された患者には、薬剤師からバイアグラの医薬品名を出し、注意を喚起するようにしたい。

(渋谷泰史：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、pp. 111-112、2003)

症例 11 緑内障治療内服薬で注意すべき相互作用の 58 歳女性

Rp 1	ダイアモックス錠	2 錠	炭酸脱水酵素阻害剤
	1 日 2 回	朝夕食後	14 日分
Rp 2	チモプトール XE0.5%点眼液	1 本	β 遮断剤
	1 日 1 回点眼		

・緑内障治療薬を服用している。かぜをひき OTC 薬を希望し、解熱鎮痛薬とビタミン剤の服用を考えている。

<処方根拠>

・アセタゾラミド（ダイアモックス）は、生体に存在する炭酸脱水酵素の作用を抑制することにより、眼圧低下、中枢神経系の刺激伝達抑制、及び利尿などの作用を示す。

・ダイアモックスの適応症には、**緑内障**、てんかん、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、心性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症、メニエル病、睡眠時無呼吸症候群と記載されている。

・本症例では、緑内障による眼圧上昇を抑制するために処方されている。

・ダイアモックスの併用注意には、ビタミン C の大量投与があり、**ビタミン C** の代謝産物であるシュウ酸の尿中排泄が増加し、溶解性の低いシュウ酸カルシウムが生成されて尿路結石が起き易くなる。また、**アセタゾラミドの服用者に尿路結石**が起き易いといわれている。この 2 剤を併用すると相加的に尿路結石が起き易いと考えられる。

・**アスピリン**とアセタゾラミドを併用すると、血漿蛋白への結合の競合があり、アセタゾラミドは結合が弱いので、遊離型のアセタゾラミドの血中濃度が高くなり、薬効や副作用が増強されるので注意を要する。なお、アセタゾラミドは血液の pH を低下させるので、アスピリンは血中から組織に移行し易くなるといわれている。

・**OTC 薬のかぜ薬**には、抗ヒスタミン剤が配合されているので、緑内障を悪化させる可能性があるため、「**葛根湯**」「**パブロン 50**」の紹介が適切であろう。

(今泉真知子：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 2、pp. 117-118、2000)

症例 12 1日1回点眼剤で目がぼやける 62歳女性

Rp 1	チモプトール XE0.5%点眼液	1本	β 遮断剤
	1日1回 朝 両点眼		
Rp 2	アダラート L錠 10mg	2錠	Ca拮抗剤
	分2 朝夕食後	14日分	
Rp 3	メチコバル錠 500 μ g	3錠	V.B12製剤
	分3 毎食後	14日分	

・1年前、健康診断で緑内障と診断され、治療中である。朝1回さす目薬で、目がぼやける。また、最近目が疲れるので、OTC点眼剤を使いたい。

<処方根拠>

- ①チモプトール XE はマレイン酸チモロールに**ゲル化基剤のジェランガム**を添加し、角膜上での持続時間を延長した緑内障治療用点眼剤である。
- ②ジェランガムは、脱イオン水中ではわずかに粘性のある溶液であるが、点眼すると**涙液の陽イオンと共存し反応して、角膜上でゲル化（重合体）する**。同一成分であるリズモン TG は、メチルセルロースなどが添加されており、点眼後に眼表面温度（32～34℃）でゲル化する。
- ③目がぼやけるのは、角膜上でゲル化したために起きる「霧視」である。霧視は一時的なものであり、医学的に問題はない。患者が気にする場合は、**点眼を就寝前に変更**することも可能である。
- ④複数の点眼をする場合は、**チモプトール XE を最後に点眼するのが基本**となる。先に点眼すると、ゲル化したジェランガムが、後に点眼した薬剤の吸収を阻害する可能性がある。
- ⑤チモプトール XE の点眼は、**他の点眼の10分後を目安とする**。チモプトール XE を先に点眼した場合は、**1時間程度空けてから他剤を点眼する**。ジェランガムの角膜上の滞留時間の半減期が約18分であり、その4倍にあたる1時間程度が経過すれば、後から使用した点眼剤の眼内動態に影響が少ないと考えられる。
- ⑥疲れ目用の OTC 点眼剤は、**チモプトール XE の点眼の10分前と点眼後1時間程度は使用しない**。中等以上の緑内障では、視野欠損が原因で眼精疲労が起きるケースもあるので、疲れ目の程度や緑内障の病期によっては、医師の判断を仰ぐ必要があろう。
- ⑦経口カルシウム拮抗剤には、**眼圧下降作用はないが、視神経乳頭部の血液循環を改善し、視神経を保護する作用**があるといわれている。同じ目的で**神経保護作用があるビタミン B₁₂製剤が処方**されることがある。眼圧が正常であるが緑内障様の視神経障害が出現する**正常眼圧緑内障にはこれらの薬剤が併用される**ことが多い。

（前 彰：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 3、pp. 113-114、2001）

症例 13 目に隈が出来た緑内障の 62 歳女性

side effects

Rp 1	ベトプティック 0.5%点眼液 (5ml)	1 本	β 遮断剤
	1 日 2 回	両眼点眼	
Rp 2	キサラタン点眼液 (2.5mL)	2 本	PG 系剤
	1 日 1 回	両眼点眼	

・数ヶ月前に緑内障と診断され、通院している。「目の周りが黒くなっている」と訴えた。

<処方根拠>

①ベトプティックは、β1 選択性が高いのでβ2 遮断作用による呼吸器系の全身性副作用が起きにくい。眼瞼部着色の副作用は報告されていない。

②キサラタンは、プロスタグランジン F2α 製剤である。房水の副流出経路であるぶどう膜強膜流出路からの房水の流出を増加させ、眼圧を低下させる。全身性の副作用が比較的に少ないため、慢性緑内障に広く使用される。

③キサラタンは、継続的に使用した場合に、まぶたが黒くなり目に隈が出来たようになる「**眼瞼色素沈着**」、睫毛(まつげ)が濃く、太く、長くなる「**睫毛の変化**」、まぶたの産毛が濃く、太く、長くなる「**眼瞼部多毛**」、虹彩(眼球の黒目の部分)に顆粒状の色素増加が起きる「**虹彩色素沈着**」といった副作用が報告されている。発現メカニズムは不明であるが、**ラタノプラスト(キサラタン)がメラニン生成細胞や毛根細胞に作用するため**と考えられている。**他のプロスタグランジン点眼剤でも同様の副作用が報告**されている。

ラタノプラスト使用者 300 人の調査では、下記の副作用調査報告がある。

	使用 3~6 ヶ月	10~14 ヶ月
眼瞼色素沈着	17.6%	26.4%
睫毛の変化	16.3%	12.6%
眼瞼部多毛	13.4%	10.1%
虹彩色素沈着	5.9%	24.6%

④これらの副作用は可逆的で、**使用を中止すれば通常 6 ヶ月ほどで改善**する。点眼液が眼瞼などに付着することによって起きると考えられている。点眼後に溢れた点眼液をティッシュペーパーでよく拭き取ったり(濡れティッシュ)、洗顔することで改善する場合もある。

⑤点眼時点について医師から指示がない場合は、**入浴前に点眼し、入浴中に洗顔**するようアドバイスするのが効果的である。

⑥しかし、**虹彩色素沈着は使用を中止しても回復しない場合が多い**。海外では問題となることがある。日本人の虹彩は単一茶色であるので、顕微鏡的に虹彩着色が認められても問題となることは殆んどない。片眼使用の場合は患者自身が着色を自覚する場合もある。

(成田延幸：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、pp. 115-116、2003 改変)

症例 14 緑内障点眼剤による苦味があり、ソフトコンタクトを使用する 55 歳女性

Rp 1	キサラタン点眼液	1 本	PG 系剤
	1 日 1 回 入浴前	両眼点眼	
Rp 2	エイゾプト懸濁性点眼液 1%	1 本	炭酸脱水素酵素阻害剤
	1 日 2 回 朝夕	両眼点眼	

・緑内障の治療中であり、眼圧がまだ高いので、エイゾプト懸濁性点眼液が追加された。この目薬は苦味を感じるので、差し方に気お付ける指示があり、コンタクトの装着のタイミングも合わせてどのように対応したら良いか。

<処方根拠>

・ラタノプロスト（キサラタン）は、プロスタグランジン F2 α 製剤で、房水の副流出経路であるぶどう膜強膜流出路からの房水の流出を増加させ、眼圧降下作用が強く、1 日 1 回の点眼で 24 時間安定した眼圧降下作用を示す。第一選択薬とされることが多い。

・ブリンゾラミド（エイゾプト）は、炭酸脱水酵素を阻害して房水の分泌を抑制し、眼圧を低下させる。通常、ラタノプロストなどとの併用による相乗効果を期待して用いられる。

*** 適切な点眼法**

- ①手を石鹸で洗う ②下眼瞼を引きさげる ③上を向いて点眼液を 1 滴差す
- ④点眼後 1~5 分間 目を閉じて涙点（目頭の下）を圧迫する
- ⑤あふれた点眼液を拭き取る

・涙点の圧迫は、眼内に残った薬液が鼻涙管を伝って咽喉に下ることによる全身性の副作用を予防するために行う。

・エイゾプト点眼後の苦味は、鼻涙管を伝って味らい細胞に伝わったブリンゾラミド原末の味である。

・涙点の圧迫で苦味の発生はかなり防げるが、苦味がまだある時は、うがいを行うよう指導する。

・キサラタンは色素沈着があるので、あふれた薬液をぬれた布で拭くか、洗顔するよう指導する。入浴前の点眼が指示されることも多い。エイゾプトは拭き取りだけでよい。

・コンタクトの使用者は、外して点眼する。再び装着する時間の目安は薬剤で異なる。通常は 10 分程度空けるが（他の点眼剤を使用する場合も）、エイゾプト懸濁性点眼液は 15 分以上経過した後に装着するよう添付文書に記載されている。これはエイゾプトに使用している防腐剤の塩化ベンザルコニウムがソフトコンタクトレンズに吸着されることや懸濁性のため吸収が遅いことを考慮している。

（今泉真知子：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 9、pp. 91-92、2007）

症例 15 点眼と涙嚢部圧迫後に出現するめまいの 70 歳男性

Rp	チモプトール 0.5%点眼液	1 本	β 遮断剤
	1 日 2 回	朝夕	両眼に点眼

・本剤を使用すると「めまい」がすると訴えている。差した後は椅子に座ったまま、3分ほど目を閉じて指先で目頭を押さえている。

<処方根拠>

・涙嚢部の圧迫は、点眼液の鼻、咽頭粘膜、消化管からの吸収を抑制し、全身性副作用を予防できる。 β 遮断薬のマレイン酸チモロール（チモプトール）点眼液の試験では、涙嚢部圧迫により血中への移行が 60%減少し、眼内の移行が高まったことが報告されている。

・本症例では**涙嚢部圧迫を行っても点眼後にめまいが出現**している。めまいやふらつきは β 遮断薬の全身性副作用の一つとして知られ、血圧低下に起因すると考えられている。 β 遮断薬点眼剤は、**点眼後に涙嚢部の圧迫をしても、心拍数減少や気道閉塞などの全身性副作用を完全には回避できないことが報告**されている。本症例のめまいは、全身性副作用による血圧低下に起因する可能性も否定できない。他方、高齢者では、点眼後のめまいの原因として「椎骨脳底動脈循環不全」の可能性も考慮する。本症は 50 歳以上の高脂血症、高血圧症に多く認められる。

*椎骨脳底動脈循環不全とは

心臓から上に向かう大動脈は、首の前側を通る頸動脈と、首の後ろ側の頸椎の中を通る椎骨動脈に枝分かれて、脳の中に入り、脳内の隅々にまで血液を送っている。椎骨動脈は脳内に入ると脳底動脈になり、脳幹や小脳、後頭葉や内耳にも血液と栄養を送っている。椎骨動脈または脳底動脈の血流が何らかの原因で滞ると、脳幹や小脳に栄養が届かなくなり、めまいや手足のしびれ、頭痛、目のかすみ、舌のもつれなどの症状を引き起す。椎骨脳底動脈循環不全である。めまいの症状は、首をひねったり、急に上をむいたり、うつむいたりした時に、椎骨動脈や脳底動脈が圧迫され、血液の流れが悪くなって起る。回転性のめまいのほか、クラクラしたり、ふらついたりした感じのめまいが起こる場合もある。頭的位置を変えることで発症するという点では、良性発作性頭位めまい症と似ているが、良性発作性頭位めまい症（2分以内にめまいが治まる）に比べて、めまいの続く時間は長く、数分から数時間にも及ぶことがある。手足のしびれや頭痛、嘔吐や吐き気、物が二重に見えたり、霧がかかったように見えるなどの視覚障害や、意識が遠のくなどの意識障害を伴うことがある。

・本症例は椅子に座って首を後屈して、点眼と涙嚢部圧迫を行っている可能性がある。椎骨脳底動脈循環不全を回避するために、**仰臥位（仰向けに寝た姿勢）で点眼**するよう指導する。主治医にその経緯と仰臥位点眼の指導を報告する。

（渋谷泰史：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 6、pp. 123-124、2004）

症例 16 二つの緑内障治療薬の点眼時点が異なる 53 歳男性

Rp 1	チモプトール XE0.5%点眼液	1 本	β 遮断剤
	1 日 1 回 朝	両眼点眼	
Rp 2	キサラタン点眼液	1 本	PG 系剤
	1 日 1 回 寝る前	両眼点眼	

・朝か夜にまとめて点眼してもよいか。(ザラカム配合点眼液がある：持続製剤ではない)

<処方根拠>

①チモプトール XE は房水の産生を抑制することで眼圧を低下させる。房水の産生は昼間より夜間に低下するため、夜間の眼圧降下作用が弱まる。本剤は朝に点眼するのが望ましいとされている。なお、本剤は涙液と反応してゲル化するため、点眼後に霧視（かすみ目）を訴えることがあるので、**夜の点眼が指示されることもある。**

②キサラタンは結膜充血や色素沈着があるので、**夜や寝る前の点眼**を指示することがある。また入浴前の点眼が勧められることが多い。本剤は**1 日 1 回を超えて投与しないこと**となっている。海外の報告で 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を臨床試験で比較した結果、1 日 2 回投与はかえって眼圧降下作用が減弱する傾向にあったことによる。

(松本弘行：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 9、pp. 83・84、2007)

症例 17 新規作用機序のグラナテック点眼薬が処方された 62 歳の女性

Rp 1	ザラカム配合点眼液 2.5mL	1 本	(β 遮断+PG)
	1 日 1 回 1 回 1 滴	両眼	
Rp 2	グラナテック点眼液 0.4% 5mL	1 本	(Rho キナーゼ阻害薬)
	1 日 2 回 1 回 1 滴	両眼	

・半年前に緑内障と診断され、眼圧降下点眼薬を使用している。眼圧がなかなか下がらないので、新規作用機序のグラナテック点眼液が追加となった。患者は副作用を心配している。

<処方根拠>

① β 遮断薬と PG 関連薬はいずれも緑内障治療の第一選択薬とされている。ザラカムはチモロロール (β 遮断薬) とラタノプロスト (PG 関連薬) の合剤である。

②リパスジル塩酸塩水和物 (グラナテック) は **Rho キナーゼ阻害薬** (ROCK 阻害薬) に分類される。**Rho キナーゼ** (Rho-associated protein kinase: ROCK) は、低分子量 G 蛋白質である Rho と結合するセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素であり、**平滑筋細胞の収縮、各種細胞の形態変化**などさまざまな生理機能に関与している。

- ③リパスジルは Rho キナーゼを選択的に阻害することでその下流へのシグナル伝達を抑制し、細胞骨格や**線維柱帯の形状を変化**させる。これにより**線維柱帯同士の結合が弱まり、房水が流出する際の抵抗が減ること**で房水流出が促進する。
- ④リスバジルは房水流出の**主要経路**である線維柱帯—シュレム管からの流出を促進させる点の特徴である。**PG 関連薬は副流出路**であるぶどう膜強膜からの流出を促進させる。
- ⑤リスバジルの眼圧降下作用は、第一選択薬である β 遮断薬や PG 関連薬に及ばない。
- ⑥本剤の位置付けは、添付文書に「 β 遮断薬や PG 関連薬など他の治療法が使用できない、または効果がない場合に用いる」と記載されている。緑内障の初回治療では使用できない。上記薬剤と**併用することは可能**であり、さらなる眼圧降下が期待できる。
- ⑦本剤の臨床実験において、高率（69%）に**結膜充血**が見られた。これは、リスバジルが眼の血管平滑筋の収縮を抑制することで生じるものであり、開発した製造販売元の興和によれば、点眼後 1～2 時間で軽快するとのことである。起床時、寝る前に点眼すれば、昼間に赤みが目立ちにくい。他の副作用として、長期投与時に**アレルギー性結膜炎**及び**眼瞼炎**の発現割合が高かったことが報告されている。

（今泉真知子：日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 17、pp. 103-104、2015）

症例 18 2 種類の緑内障点眼剤が投薬された 65 歳女性

Rp 1	チモプトール 0.5%点眼液	1 本	β （交感神経）遮断薬
	1 日 2 回	両眼点眼	
Rp 2	ピバレフリン 0.1%点眼液	1 本	交感神経刺激薬
	1 日 2 回	両眼点眼	
Rp 3	ダイアモックス錠	2 錠	炭酸脱水酵素阻害薬
	アスパラ K 錠	4 錠	K 製剤
	分 2	朝夕食後	14 日分

・2 種類の目薬を差す順番や間隔はどのようにしたらよいか。1 回に 2 滴ほど差しているが、効き目を良くするにはもう少し差したほうが良いか。

<処方根拠>

- ①塩酸ジピペフリン（ピバレフリン）点眼液は、**閉塞隅角緑内障には禁忌**である。本剤は、非選択性交感神経刺激薬であり、房水流出促進、房水産生抑制の両作用を有するが、散瞳作用があるため閉塞隅角緑内障に使用出来ない。急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすことがある。したがって、**本症例は開放隅角緑内障と推測**される。
- ②閉塞隅角緑内障は、**眼痛、頭痛、嘔吐などの症状**が出るのに対して、**開放隅角緑内障は、初期の自覚症状は少なく、視野異常などで気付くことが多い**。
- ③開放隅角緑内障では、 β 遮断薬、交感神経刺激薬、副交感神経刺激薬、プロスタグラン

ジン系薬剤などの点眼剤が使用される。内服薬としては、**網様体上皮の炭酸脱水素酵素阻害による房水生成抑制を期待して、アセタゾラミド（ダイアモックス）が処方**される。本剤の投与には副作用としての低カリウム血症を予防するためにカリウム製剤が併用される。

*** 複数点眼剤使用順序の原則**

点眼の間隔を5分以上空ければ前の点眼剤の影響を受けない。下記の原則がある。

- ① 効果をより期待するほうを後に点眼する。
- ② 懸濁性点眼剤は水に難溶性で吸収が遅いため、後に点眼する。
- ③ 眼軟膏は疎水性であるため、後に使用する。

④ 本処方、原則から考えると、どちらを先に点眼してもよい。**ピバレフリンを点眼後にチモプトールを点眼した方が眼圧をより強く下げる報告**があるので、ピバレフリンを先に点眼する指導がよいであろう。

⑤ 点眼剤1~2滴を超える量を点眼しても、多くは眼外に排出されるので、効果に殆んど差はない。過量投与すると鼻涙管に流れた薬液が粘膜から吸収されて血中に移行し、全身性の副作用が発現する可能性がある。

(渡辺茂和：日経DIクイズ 服薬指導 実践編 1、pp. 139-140、1999)

症例 19 点眼による眼の異物感から受診した73歳男性（防腐剤による角膜障害）

(前医の処方箋)

Rp 1	チモプトール 0.5%点眼液	1本	β (交感神経) 遮断薬
	1日2回 朝夕	両眼点眼	
Rp 2	キサラタン点眼液	1本	PG系剤
	1日1回 寝る前	両眼点眼	

(当院初診時の処方箋)

Rp 1	チモレート PF 0.5%点眼液	1本	β (交感神経) 遮断薬
	1日2回 朝夕	両眼点眼	
Rp 2	トラバタンズ 0.004%点眼液	1本	PG系剤
	1日1回 寝る前	両眼点眼	

・電車内で見にくさを自覚したことから、病院の眼科を受診した。緑内障と診断された。眼圧は当初21~24mmHgだった。チモプトール、キサラタンを処方され、眼圧は下降したが、点眼薬を使い始めてから**眼の異物感が生じるようになり**、心配となり、受診した。
 ・当院（吉川眼科クリニック・東京都町田市）初診時の眼圧は12~14mmHgだったが、両眼に上方を中心とした**視野障害**があり、**固視点**（目を動かさないと見る一点を「固視点」

という。視野はその固視点を中心として角度で表す) 付近まで迫っていた。

<処方根拠>

- ①治療は 12mmHg を目標としたが、眼圧に変動性があった。
- ②明らかな**角膜障害**を認めたため、点眼状況の確認から、異物感への恐怖から点眼をしないことが少なくないと訴えた。
- ③使用中の PG 関連薬と β 遮断薬の両点眼薬に含有されている防腐剤(塩化ベンザルコニウム) が影響していると考え、**塩化ベンザルコニウムを含有していない点眼薬に変更**した。
- ④その結果、**1 ヶ月後には角膜障害は寛解**、異物感は劇的に改善した。これに伴い、眼圧は 10~11mmHg に維持できるようになった。
- ⑤目は鋭敏な感覚を持つため、異物感は患者にとって非常につらく、アドヒアランスの阻害要因となる。局所の副作用への目配りも必要である。
- ⑥治療が長期間に渡ると、開始時には認めなかった全身の異常が出現することもまれではない。こうした副作用の把握には、医療機関と薬局の緊密な連携が必要である。是非、薬局でも緑内障患者には局所だけでなく、全身に及ぶ副作用が見られないか確認をお願いしたい(吉川院長は院外薬局薬剤師に言及されている)。

(吉川啓司：日経 DI クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15、医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.11-12、2013)

引用文献

- ◆ 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン委員会、日本眼科学会雑誌、
110 : 777 – 814、2006
- ◆ 緑内障診療ガイドライン（第3版）2011年：日本眼科学会
- ◆ 緑内障診療ガイドライン（第4版）2018年：日本眼科学会
日眼会誌 122 巻 1 号 pp.5-53、2018年1月10日
- ◆ 点眼剤・製剤設計と服薬指導、pp 27 – 28、参天製薬株式会社、
医薬情報グループ学術チーム、2002年3月
- ◆ 主要疾患とその治療点眼剤、pp 33 – 39、参天製薬株式会社、
医薬情報グループ学術チーム、2003年、3月
- ◆ 富所敦男、緑内障、薬局、Vol. 57、増刊号、367 - 376、2006
- ◆ SAFE – DI ガイドラインシリーズ、緑内障、基礎編、診断・治療編、
株式会社SAFE、2007年11月
- ◆ 福岡県薬剤師会 薬事情報センター、緑内障患者への投薬に必要な薬剤には何が
ありますか、
http://www.fpa.or.jp/fpa/htm/information/QandA/qa01/qa01_11.htm
- ◆ 抗コリン作用と緑内障、2001年7月15日号 318
<http://www.sam.hi-ho.ne.jp/tootake/TOP5.htm>
- ◆ 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 1 1999年
- ◆ 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 2 2000年
点眼法の基本を遵守させ汚染や副作用を防ぐ
- ◆ 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 3 2001年
- ◆ 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 4 2003年
各種点眼剤を使い分け目標眼圧まで低下させる
- ◆ 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- ◆ 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 7 2005年
- ◆ 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 9 2007年
- ◆ 日経DIクイズ ドラッグインフォメーション編 15 2013年
- ◆ 日経DIクイズ ドラッグインフォメーション編 17 2015年
- ◆ 島崎 敦：緑内障治療薬の基礎、日薬理誌、128、250-258、2006
- ◆ 日本眼科学会 緑内障診療ガイドライン・第3版 2011年
平成24年1月10日
<http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/glaucoma3.jsp>

- ◆ 杉崎顕史：塩化ベンザルコニウムのアレルギーがあり、視野は中等度障害の正常眼圧緑内障患者さん、眼科ケア、vol. 13, No. 9, 33-37, 2011
- ◆ 吉川啓司：日経 DI クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15、
医師が処方を決めるまで 緑内障、pp.11-12、2013
- ◆ グラナテック：日本発の新機序緑内障用点眼液
日経メディカル 2014年11月4日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201411/539229.html>
- ◆ ラタノプロスト単剤で緑内障への視野保持効果を確認
MTPPro 2014年12月26日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1412/1412074.html>
- ◆ 最近登場しているドライアイの点眼薬の使い分け
日経メディカル 2014年8月4日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/soudan/201408/537767.html>
- ◆ 涙の大切なはたらき ドライアイとムチンの関係
<http://www.high-rank.com/namida.html>
- ◆ 結城賢弥：緑内障の進行は生活習慣と関連がありますか
臨床眼科、69(11), 213-216, 2015
- ◆ 色の濃い葉菜類の摂取で緑内障リスクが低下
Medical Tribune 2016年1月20日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0120038243/>
- ◆ 視神経乳頭陥凹拡大
さとう眼科クリニック
<http://www008.upp.so-net.ne.jp/satogc/cuppinng.html>
- ◆ 高知大学医学部附属病院 Home page
角 環（眼科）：よろず相談 39涙が止まらない 2014年12月19日
<https://www.kochi-ms.ac.jp/~hsptl/kouhousi/yorozu/039.html>
- ◆ 抗コリン薬の禁忌を閉塞隅角緑内障に限定
日経メディカル 2019年6月3日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201906/561086.html>

- ◆ 緑内障治療薬によるドライアイ、どう防ぐ？
Medical Tribune 2019年8月28日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0828521240/>
- ◆ ドライアイは炎症性疾患なのか、ドライアイの近年の考え方と絡めて
崎元 暢 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野（日大板橋病院）
日大医誌 75(1): 52-53 (2016)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/numa/75/1/75_52/_pdf/-char/ja
- ◆ ドライアイ診断には眼表面の層別化が重要
Medical Tribune 2019年9月4日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0904521266/>