

第100回 日本眼科学会総会 特別講演 I

緑内障—最近の話題—

増田寛次郎

東京大学医学部眼科学教室

研究協力者

新家 真, 白土 城照, 弓田 彰, 松元 俊, 山上 淳吉, 鈴木 葉子
 小関 信之, 鈴木 康之, 安達 京, 玉置 泰裕, 小幡 博人, 富田 憲
 鷺見 泉, 原 岳, 永原 幸, 高山 淳, 石井 清, 牟田 憲次
 浜田知久馬, 山本精一郎, 高田美貴子, 石川 伸子, 加賀谷文絵, 蕪城 俊克
 高尾 宗之, 他 東京大学医学部眼科学教室員

要 約

緑内障の発症, 進行には多くの因子が関与するが, 眼圧は最も大きな因子であり, 治療には眼圧下降が現時点での最も確実な方法である. 新しい作用機序の抗緑内障薬: ラタノプロスト, ニブラジロールは従来の交感神経 β 遮断薬と同等の眼圧下降効果が得られ, 全身副作用はない. 眼圧下降作用は主に uveoscleral outflow の増加による. 手術療法はマイトマイシン C を術中に使用することにより成功率が飛躍的に向上した. 正常眼圧緑内障は全緑内障の 60% 強を占め, 原発開放隅角緑内障とは眼圧だけでなく視野障害, 視神経乳頭陥凹, 傍乳頭神経線維層などの所見に相違がある. 正常眼圧緑内障の治療にはまず眼圧下降薬, アルゴンレーザートラベクトラスティーを行う価値があると考えられ, さらに, 脳循環改善

薬, プロピンカミンが一部の症例で有効である. さらに, 静的視野測定で明らかな進行が認められた場合には濾過手術が有効である. 眼内循環血流測定法としてレーザースペックル法を利用した装置を開発した. この方法により, 従来からの緑内障治療薬の眼内循環, 特に視神経乳頭への影響を定量的に評価することが可能となった. (日眼会誌 100: 923-936, 1996)

キーワード: 緑内障, 正常眼圧緑内障, ラタノプロスト, ニブラジロール, マイトマイシン C, 視神経乳頭循環, カルシウム拮抗薬, レーザースペックル, 眼血流測定

Current Topics in Glaucoma

Kanjiro Masuda

Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine

Abstract

Among the many factors involved in the development of glaucoma, the elevation of intraocular pressure (IOP) is the most important. The treatment of glaucoma aims to lower IOP in order to maintain visual function. New anti-glaucoma drugs, latanoprost and niprodrilol, have been shown to effect a reduction in IOP equal to that achieved with

the equivalent dosage of timolol, with no adverse systemic side effects. The mechanism of the reduction of IOP by these drugs mainly involves the increase of uveoscleral outflow. The success rate of filtering surgery for glaucoma has been increased by using antimetabolites such as mitomycin C (MMC) and 5-fluorouracil (5-FU). The use of MMC during

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎
 (平成8年10月17日受付, 平成8年10月22日改訂受理)

Reprint requests to: Kanjiro Masuda, M.D., Ph.D. Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received October 17, 1996 and accepted in revised form October 22, 1996)

surgery has resulted in a better outcome than with 5-FU. Normal tension glaucoma (NTG) cases are reported to constitute more than 60% of total glaucoma cases in Japan. NTG is different from primary open-angle glaucoma not only in IOP but also in the pattern of the visual field defect, cupping and peripapillary atrophy of the optic nerve head (ONH). The first choice of treatment for NTG is using drugs for reducing IOP and, if necessary, argon laser trabeculoplasty. In addition to these treatments a drug for increasing the blood circulation in the brain, brovincamine fumarate, has shown beneficial effects in the treatment of NTG. NTG patients whose visual field can be shown by static perimetry to be deteriorating are indicated for filtering surgery. The results of filtering surgery for NTG have been confirmed that it is more effective than drugs for maintaining the visual field. We have developed an instrument using the laser

speckle phenomenon for determining the microcirculation in the eye, as well as in the ONH, noninvasively, quantitatively, and repetitively. With the same instrument, the effects of anti-glaucomadrugs on ocular circulation, especially in the ONH, can also be determined. Timolol has no effect on the circulation in the ONH, but carteolol and betaxolol increase the circulation significantly. The Ca⁺⁺-blocker, nilvadipine, increases the circulation in the ONH. These findings indicate that the drugs increasing the ONH circulation may be beneficial for the control of glaucoma. (J Jpn Ophthalmol Soc 100 : 923-936, 1996)

Key words : Glaucoma, Normal tension glaucoma, Latanoprost, Nipradilol, Mitomycin C, Ca⁺⁺-blockers, Laser speckle phenomenon, Ocular blood flow

I はじめに

我が国での緑内障の有病率は1988～1989年に行われた疫学調査の結果では、40歳以上の人口の3.75%と、約30人に1人の割合で緑内障に罹患しており、非常に多いことがわかった¹⁾。その中でも、特に正常眼圧緑内障がその3分の2近く、2.19%を占めており、続いて原発開放隅角緑内障0.62%、原発閉塞隅角緑内障0.3%、続発緑内障0.3%、その他0.3%という順になっている。東大関連施設眼科における40歳以上の健康診断受診者2,135人(男性1,405人、女性730人：年齢51.0±9.5歳、平均値±標準偏差)での緑内障の有病率は3.56%と全国疫学調査に非常によく似た結果であり、正常眼圧緑内障はやはりそのうち約3分の2を占めている(表1)。

緑内障の定義は、古典的には、眼圧の上昇と、上昇した眼圧に起因する神経および視野障害を特徴とする疾患群とされており、眼圧が統計的な正常上限値21 mmHgを超えると緑内障の割合が急激に上昇する²⁾。これは、緑内障が眼圧上昇を一つの原因としている疾患であることを如実に示すものであるが、眼圧が高いにもかかわらず、視

野も視神経乳頭も正常な高眼圧症が存在する一方、眼圧が正常範囲内であるにもかかわらず、視神経乳頭および視野に緑内障変化がみられる正常眼圧緑内障という疾患が存在することは、緑内障が眼圧だけで単純に説明できないということを示唆している。すなわち、眼圧のみでは緑内障の発症および進行は説明できず、他の因子の関与を考えなければならないことを示している。したがって、これからの緑内障を考える上で眼圧以外の関与因子を研究することは重要であり、治療の面でも従来の眼圧下降療法のみならず、これらの関与因子を取り除く他の眼局所、あるいは全身的因子を考慮した治療法の開発が望まれる。

本報告では以上の点に関する緑内障最近の話題について、次の4項目、1. 新しい点眼薬、2. 手術成績向上、3. 正常眼圧緑内障および、4. 視神経乳頭循環について当教室で得られた知見を中心に述べる。

II 新しい点眼薬

緑内障性視神経、視野障害進行阻止という点からみて眼圧下降の有効性については、必ずしも肯定的報告ばかりではないが、それらの報告も含めて濾過手術後の術後平均眼圧と視野障害の進行率との関係を検討すると、術後平均眼圧が低いほど視野障害進行率が低いという相関がみられ(図1)^{3)~18)}、眼圧下降の有効性は疑いがないと考えられる。当教室において3年以上、平均6年間にわたって治療内容に大きな変更なく経過観察された原発開放隅角緑内障190例、380眼の視野障害進行について重回帰型生命表法で解析した結果でも、視野障害進行は観察開始時の視野障害が初期、中期例に高頻度にみられ、その因子としては経過中平均眼圧のみが進行に有意に関連

表1 東大病院関連施設での40歳以上の眼科健康診断受診者2,135名における緑内障罹患率(%)

	男性	女性
対象(人)	1,405	730
正常眼圧緑内障	2.21	2.05
原発開放隅角緑内障	0.85	0.14
原発閉塞隅角緑内障*	0.14	1.64
続発緑内障	0.21	0.00
高眼圧症	1.28	1.64

*: 周辺虹彩前癒着のみの例も含む

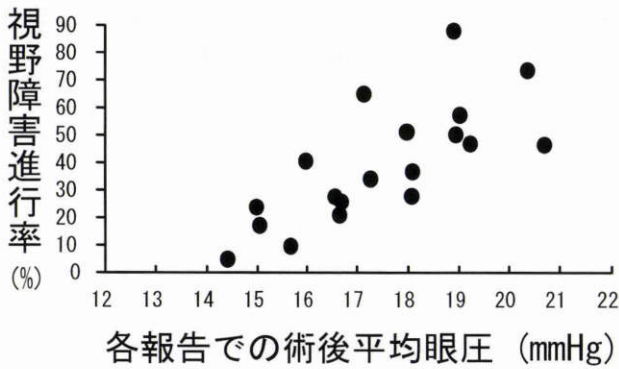


図1 濾過手術後の眼圧と視野障害率。
長期観察報告³⁾⁻¹⁸⁾から引用

し、経過中眼圧が高いほど緑内障が進行しやすいことが確認されている(図2,表2)。

眼圧下降療法としては点眼療法のみで治療が可能であれば理想的であるが、現状は必ずしもそうはいかない。図3に当教室で経過観察された226例の初診時の無治療の原発開放隅角緑内障が、どの治療法で治療され、その結果がどうなったかを生命表法で示したものである。点眼のみで治療が維持された確率は3年間で50%で、その他の50%はコントロールが不可能となり内服追加、またはアルゴンレーザートラベクロプラスティが追加されている。そして約10年後には、点眼のみでコントロールできた患者は約20%にすぎないという状況であった¹⁹⁾。この結果は他施設でも追試され、同様の結果が得られている²⁰⁾。したがって、点眼薬のみで眼圧をよくコントロールするためには、さらに強力な眼圧下降のための点眼薬の開発が待たれる。

当教室が開発にかかわってきた新しい眼圧下降点眼薬として、プロスタグランジンF2α誘導体のラタノプロスト、および交感神経α,β-遮断薬のニブラジロールについて述べる。

1. ラタノプロスト

ラタノプロストはプロスタノイド受容体の中でもFP受容体に対する親和性が特に強く、他のEP1, EP2, EP3, DP/IPリセプターおよび、TPリセプターに対して約2,000倍以上の親和性を有する特異的なFP受容体アゴニストである²¹⁾。ラタノプロストの人眼における眼圧下降作用機序はすでに研究されており、房水産生には変化なく、conventional outflowの上昇が少しあるものの、主な眼圧下降機序はuveoscleral outflowの増加にあるということが知られている²²⁾²³⁾。

このラタノプロストの本邦人における眼圧下降効果を確認するために、チモロールを対照薬として多施設2重盲検群間比較試験で、原発開放隅角緑内障と高眼圧症とを対象として検討した。0.005%ラタノプロスト群は朝に実薬、夕方にプラシーボ点眼、0.5%チモロール群は朝、夕に実薬を点眼し、両群とも、朝の点眼前に眼圧を測

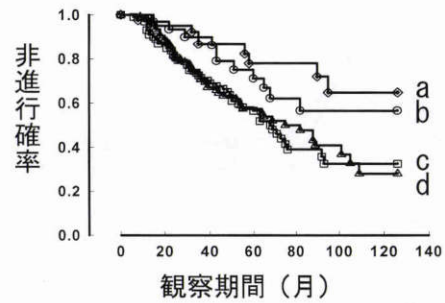


図2 原発開放隅角緑内障190例380眼の観察開始時視野障害別進行確率。
観察開始時視野 a:正常(原発開放隅角緑内障の他眼), b:上下いずれかの視野がAulhorn分類1~5で他方は6期, c:上下半視野のいずれかが正常で他方はAulhorn分類1~5期, d:上下半視野のいずれもがAulhorn分類1~5期

表2 原発開放隅角緑内障(190例380眼)の視野障害進行に関わる臨床因子(Cox比例ハザードモデル解析結果)

有意変数	P値	ハザード比
平均眼圧	0.0417	1.057
視野障害初期(ダミー変数)	0.0017	3.146
視野障害中期(ダミー変数)	0.0019	3.135

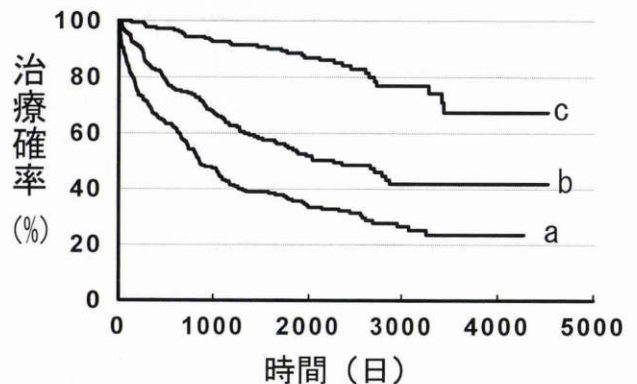


図3 初診時無治療の原発開放隅角緑内障10年の治療状況¹⁹⁾

a:点眼のみによる治療確率, b:内服追加,点眼療法例もしくは点眼および炭酸脱水酵素阻害薬内服追加例を合算した治療確率, c:アルゴンレーザートラベクロプラスティ(ALT)追加,点眼療法例と点眼および炭酸脱水酵素阻害薬内服例,ならびに点眼療法,炭酸脱水酵素阻害薬内服およびALT追加例を合算した治療確率

定した。結果は、チモロールを上回る眼圧下降効果が得られた(図4)。血圧と脈拍数ではラタノプロストは血圧、脈拍数ともほとんど変化はみられなかったが、チモロールでは全身的交感神経β-遮断作用により脈拍数が低下していた。

ラタノプロストの長期投与試験が、119例の原発開放

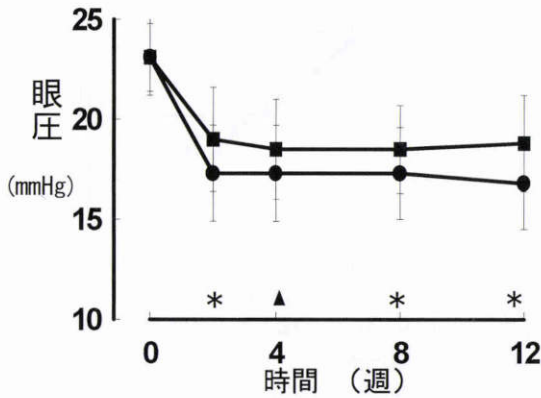


図4 0.005% ラタノプロスト(●:n=80)と0.5%チモロール点眼(■:n=83)の眼圧下降効果。平均値±標準偏差。ラタノプロストがチモロールより有意:▲:p<0.01,*:p<0.001

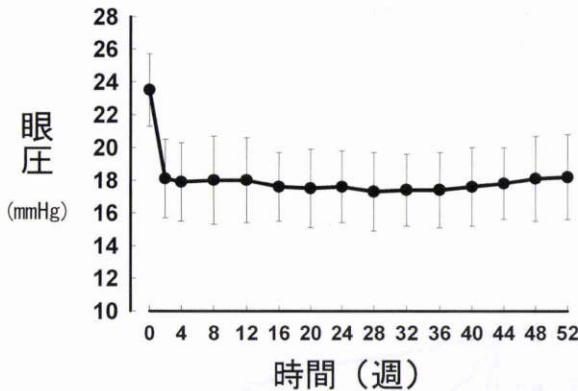


図5 0.005% ラタノプロスト長期点眼眼圧下降効果。平均値±標準偏差。対象:原発開放隅角緑内障および高眼圧症 119 例

隅角緑内障および高眼圧症を対象にして、朝1回点眼、52週間行われた。長期にわたり安定した眼圧下降が得られた(図5)。副作用としては、結膜充血、掻痒感、しみる感じなどがみられ、本剤特有なものとして虹彩色素沈着が8.4%にみられた。

緑内障発症および進行には、眼圧以外に多くの因子も関連しているということを述べたが、その中で視神経乳頭の循環が最も考えられている²⁴⁾。ラタノプロストが、視神経乳頭の血流にどのような作用があるのかをチモロールと比較してカニクイサルを対象としてレーザースペックル法²⁵⁾²⁶⁾を用いて検討した。無作為盲検法によりラタノプロスト群では片眼に0.005%ラタノプロスト、他眼に基剤を1日1回、1週間連続点眼し、チモロール群では片眼チモロール0.5%、他眼には基剤を朝夕、1日2回点眼した。血流測定は点眼開始前、第1回点眼4時間後および1週間連続点眼終了4時間後に行った。その結果、ラタノプロストは点眼側だけ眼圧を下降させ、チモロールは両眼で眼圧を下げた。その眼圧下降の程度は、ラタノプロストとチモロールとは差はみられなかった。視神経乳

表3 ラタノプロスト点眼の視神経乳頭血流速度の与える影響—チモロールとの比較—(サル眼)

	NB 値	
	前値	7日後*
0.005%ラタノプロスト	9.04±1.56	10.66±1.51**
基剤	9.24±2.30	8.96±2.23
0.5%チモロール	8.90±1.61	9.31±2.14
基剤	9.24±2.30	9.49±2.31

*:ラタノプロスト1日1回7日間点眼,7日目朝点眼4時間後およびチモロール1日2回7日間点眼,7日目朝点眼4時間後
平均値±標準偏差 n=8 ** : p<0.01 (前値に比べて)
NB 値:レーザースペックル法による normalized blur

	眼圧 (mmHg)	
	前値	7日後*
0.005%ラタノプロスト	17.8±2.5	14.0±4.1**
基剤	18.0±2.3	17.8±4.3
0.5%チモロール	18.0±2.3	14.1±2.7**
基剤	17.1±2.2	15.8±1.9**

*:ラタノプロスト1日1回7日間点眼後,7日目朝点眼4時間後,およびチモロール1日2回7日間点眼後,7日目朝点眼4時間後
平均値±標準偏差 n=8 ** : p<0.01 (前値に比べて)

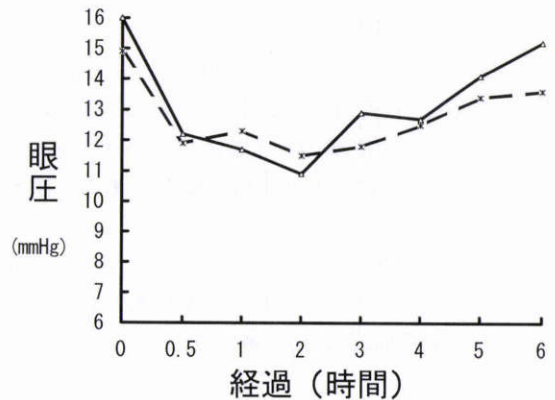


図6 ニブラジロールとチモロールとの眼圧下降効果の比較(家兎眼)。

—:チモロール, - - -:ニブラジロール

頭血流速度(normalized blur, NB 値)測定結果は、0.005%ラタノプロスト点眼側では、投与前が平均9.0、第1回点眼4時間後では9.5、そして7日間連続点眼後には10.7と有意に組織血流速度が上昇しており、一方、基剤点眼側ではそれぞれ平均9.2,9.1,9.0と全く変化はみられなかった。これに対して、0.5%チモロール点眼群では全く変化がみられず、ラタノプロスト点眼は視神経乳頭組織の血流速度を上昇させることがわかった(表3)。

2. ニブラジロール

ニブラジロールは交感神経β1,β2,およびα1遮断作用をもち、さらに、ニトロキシ基由来の血管拡張作用を

表 4 0.25%ニブラジロール点眼の家兎眼房水動態に及ぼす影響

		点眼前	点眼後
静注後フルオレセイン前房濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	ニブラジロール	1.7 \pm 0.8	1.7 \pm 0.8
	基剤	1.6 \pm 0.5	1.8 \pm 0.5
房水流量 ($\mu\text{g/分}$)	ニブラジロール	2.96 \pm 0.32	2.47 \pm 0.29**
	基剤	2.93 \pm 0.32	2.67 \pm 0.25*
Cgen ($\mu\text{l/mmHg/分}$)	ニブラジロール	0.19 \pm 0.03	0.21 \pm 0.01
	基剤	0.19 \pm 0.03	0.19 \pm 0.02
Uveoscleral flow ^A ($\mu\text{l/分}$)	ニブラジロール	0.08 \pm 0.07	0.28 \pm 0.11**
	基剤	0.05 \pm 0.08	0.10 \pm 0.07
Uveoscleral flow ^B ($\mu\text{l/分}$)	ニブラジロール	—	0.22 \pm 0.02*
	基剤	—	0.16 \pm 0.01*

平均値 \pm 標準偏差 n = 8 ~ 6

** : p < 0.01, * : p < 0.05 (前値または基剤点眼側と比べて)

Cgen : convertinal outflow A : Diamox 法, B : フルオレセイン・イソチオアネイト (FITC) dextrans 灌流法 25%

表 5 ニブラジロール点眼の人眼房水動態に及ぼす影響

		点眼前	点眼後
蛋白流入係数 ($\times 10^{-5}/分$)	ニブラジロール	4.87 \pm 1.73	4.92 \pm 1.16
	基剤	4.77 \pm 1.16	4.73 \pm 0.86
房水流量 ($\mu\text{l/分}$)	ニブラジロール	2.87 \pm 0.87	2.25 \pm 0.29*
	基剤	2.53 \pm 0.74	2.54 \pm 0.25
Tonographic C ($\mu\text{l/mmHg/分}$)	ニブラジロール	0.38 \pm 0.12	0.38 \pm 0.08
	基剤	0.40 \pm 0.08	0.37 \pm 0.10
上強膜静脈圧 (mmHg)	ニブラジロール	8.7 \pm 0.3	8.5 \pm 0.4
	基剤	8.7 \pm 0.3	8.6 \pm 0.4

* : p < 0.05 (前値に比べて) 平均値 \pm 標準偏差 n = 12

持つ交感神経 β 遮断薬の一種である²⁷⁾。本剤は $\beta 1, \beta 2$ および $\alpha 1$ 遮断作用による眼圧下降作用に加えて、 $\alpha 1$ 遮断作用およびニトロキシ基由来の血管拡張作用により、組織の血流増加作用が期待できる。

ニブラジロールを家兎眼に点眼した場合、用量依存的に眼圧を低下させ、チモロール 0.5% の約半分の濃度である 0.25% で同程度の眼圧下降を得ることができた(図 6)。ニブラジロールの眼圧下降作用機序をまず家兎眼で検討した。血液房水柵透過性はフルオロフォトメトリーにおけるフルオレセイン静注法で、房水産生量はフルオロフォトメトリーの Jones-Maurice II 法で、conventional outflow はフルオロフォトメトリーのダイアモックス法²⁸⁾で、さらに、uveoscleral outflow はダイアモックス法とフルオレセイン・イソチオアネイト (FITC) デキストラン前房灌流法²⁹⁾の両方法で測定した。その結果、ニブラジロールは基剤と比べて血液房水柵透過性は変化させず、房水産生量を約 15% 低下させ、conventional outflow (C gen) は変化させず、uveoscleral outflow はダイアモックス法、FITC デキストラン前房灌流法の両方で増加がみられた(表 4)。すなわち、ニブラジロールの眼圧下降効果は房水産生量の低下と uveoscleral outflow の増加によるものと考えられる。

ニブラジロール点眼の視神経乳頭血流に及ぼす効果を、白色家兎を使ってレーザースペックル法²⁵⁾²⁶⁾を用いて検討した。ニブラジロール 0.25% を 1 日 2 回、14 日間

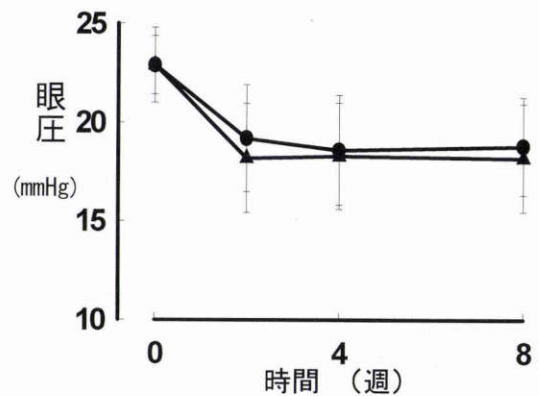


図 7 ニブラジロール(● : 91 例)とチモロール(■ : 91 例)との眼圧下降効果の比較(高眼圧症および原発開放隅角緑内障 : 102 例)。平均値 \pm 標準偏差

連続点眼すると、視神経乳頭血流速度は、ニブラジロール点眼側では点眼前の NB 値 10.9 に対して、14 日間連続点眼後は 13.1 と有意に上昇し、一方、基剤点眼側では、点眼前および 14 日間連続点眼後も変化はなかった。点眼側のみに、この効果が現れており、ニブラジロールが、その局所作用によって視神経乳頭血流速度を上昇させたことが示唆された。

さらに、ヒトにおける房水動態を、血液房水柵透過性はレーザースペックル法²⁵⁾²⁶⁾で、房水産生量はフルオロフォトメトリー : Jones-Maurice II 法で、conven-

表6 マイトマイシンC (MMC) 0.5 ml 結膜下塗布洗浄直後の塗布部組織内平均 MMC 濃度 (ng/g, 家兎眼: n=各5)

濃度 (%)	0.02		0.04			0.08	
	3	5	1	3	5	1	3
塗布時間 (分)							
結膜	6,214	8,192	11,547	12,210	13,350	26,960	31,700
強膜	3,266	4,304	8,162	8,182	11,073	11,608	16,404
角膜	449	642	1,283	1,293	1,774	2,145	3,300

tional outflow はトノグラフィで, 上強膜静脈圧は episcleral venomanometer で測定した. その結果, ニプラジロールは血液房水柵透過性を変化させず, 房水産生量を約 15% 低下させた. 一方, トノグラフィック outflow facility には変化がなかった. 房水産生低下のみでは本剤の眼圧下降幅を説明できず(表5), この眼圧下降作用には房水産生低下だけではなく, uveoscleral outflow の増加も寄与していると考えざるを得ない.

さらに, 0.25% ニプラジロールと, 0.5% チモロールの眼圧下降に対する効果を多施設 2 重盲検群間比較試験で, 原発開放隅角緑内障および高眼圧患者(102 名)を対象として行った結果, 両者の眼圧下降効果は全く同等であった(図7).

III 手術成績の向上

濾過手術が有力な眼圧下降手段であることはいうまでもないが, 現在世界中で最も広く行われている線維柱帯切除術の成績は, 少なくとも日本人においては満足すべきものではなかった³⁰⁾³¹⁾. 近年, 術後創傷治癒機転を調節する代謝拮抗薬 5-フルオロウラシル(5-FU)の術後結膜下注射が併用され手術成績が向上し³²⁾, さらに, 最近ではマイトマイシンC(MMC)の術中塗布による術式が普及しつつある. しかし, MMC は我が国においては翼状片術後に点眼使用され強角膜壊死を来した症例が報告されており³³⁾³⁴⁾, 線維柱帯切除術への使用には躊躇すべき理由があった. その後, 当教室を含めて世界的に動物実験や臨床応用が行われ, 現在その安全性と有効性はほぼ確立したと考えられるが, ここでは当教室が行ってきた MMC の動物実験結果と臨床成績について述べる.

1. マイトマイシンCの基礎

MMC は, ヒト線維芽細胞増殖抑制作用が 5-FU に比べて, 約 200 倍以上も強い薬剤であり³⁵⁾, 臨床上使用する濃度, 塗布時間については様々な報告^{36)~38)}がなされている. 我々は, まず動物眼を用いて MMC の組織学的, 生理学的影響を検討し, さらに, 臨床効果をあげ得る最小有効用量について検討した.

白色家兎眼で結膜弁を作成し, 人眼手術の時と同様に手術用スポンジに含ませた MMC を結膜弁下に留置, 使用する MMC 濃度, スポンジの留置時間を変え, 人眼手術と同様に結膜弁洗浄後の組織内 MMC 濃度を high performance liquid chromatography (HPLC) 法で測定

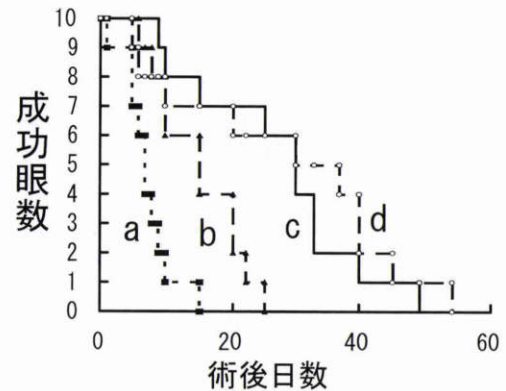


図8 0.04% マイトマイシンC(MMC), 0.5 ml 併用線維柱帯切除術の成績(家兎眼: n=各10).

a: 対象(BSS 0.5 ml, 3分), b: 塗布時間1分, c: 塗布時間3分, d: 塗布時間5分

した. その結果, 使用する MMC 濃度が高いほど, また, 塗布時間が長いほど局所の MMC の濃度は結膜, 強膜ともに上昇するが, 塗布時間以上に使用する MMC 濃度の影響が大きいことが示された(表6). さらに, 家兎眼で 0.04% の MMC, 0.5 mL を 1 分, 3 分, 5 分と接触させ線維柱帯切除術を行い, その術後眼圧調整成績を検討した結果, 接触時間が 1 分より 3 分の方が成績が有意に良好であったが, 3 分と 5 分とは差はなかった(図8).

組織学的検討では 0.04% MMC, 0.5 mL, 3 分間塗布後の毛様体上皮での障害は, 3 日後では MMC 塗布側で後房側の基底陥入が不明瞭となり, 二次性ライソゾームの出現や空胞形成がみられた(図9). 塗布側の 180 度対側では, 毛様体上皮は正常で, コントロールとほとんど変わりなかった. MMC 塗布部およびその反対側の MMC 濃度を HPRC 法で定量すると, 塗布時間による相違はみられるものの, 対側の組織内 MMC 濃度は塗布部の濃度に比して, 結膜で 12~16%, 強膜で 7~13% であり, 組織変化は濃度依存性であると考えられた(表7).

さらに, このような局所の組織変化が, 毛様体の機能にどのように影響するのか調べるために, 血液房水柵透過性, および房水産生をフルオロフォトメトリーで調べた. コントロール, 0.04%, 0.1%, 0.4% MMC とともに機能的には 21 日の実験期間中いずれの時点でも変化を与えないことがわかった. これらの結果をもとにして, 我々は 0.04% MMC を 3 分間塗布する方法を臨床で使用することにした.

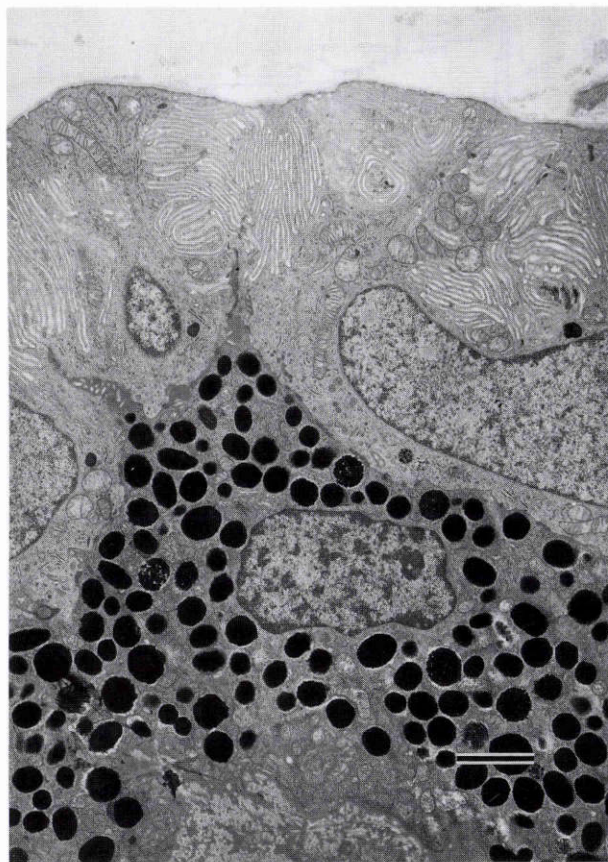


図9 0.04% マイトマイシン C, 0.5 ml, 3 分間結膜下塗布後の組織変化。

a: 塗布側の毛様体上皮の透過電顕像(投与3日後). 無色素上皮細胞では基底陥入がやや減少し, 二次性ライソゾームの出現(矢印)や空胞形成(矢じり)がみられ, 軽度の細胞障害が示唆される. 色素上皮細胞には細胞障害を示唆する様な変化はない(バーは1 μ m). b: 塗布対側の毛様体上皮の透過電顕像(投与3日後). 基底陥入は明瞭でミトコンドリアも豊富にみられる. 無色素上皮細胞, 色素上皮細胞ともに細胞障害を示唆する所見はない. バーは2 μ m

表7 マイトマイシンC (MMC) 0.04%, 0.5 mL 結膜下塗布洗浄直後の塗布部および対側部の組織内平均MMC濃度 (ng/g, 家兎眼: n=各5)

部位および塗布時間	結膜	強膜	角膜	虹彩
上耳側 (塗布部)				
1分	11,547	8,162	1,283	982
3分	12,210	8,182	1,293	881
5分	13,350	11,073	1,744	906
下鼻側 (対側)				
1分	1,393	711	463	235
3分	1,946	1,078	490	290
5分	2,007	820	378	179

2. マイトマイシンCの臨床

難治性緑内障を対象として MMC 併用線維柱帯切除術の成績を検討した結果と, 0.04% MMC, 0.5 mL, 3分塗布による眼圧コントロール成績が術後30か月で78%であったのに対して, 5-FU 結膜下注射での成績は35%であり, MMC 併用線維柱帯切除術が5-FU 併用線維柱帯切除術に優る術式であることが確認された(図10)³⁹⁾. 次いで, 原発開放隅角緑内障初回手術での成績を検討す

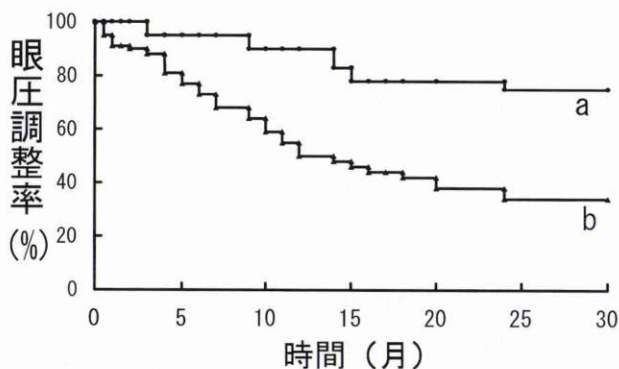


図10 難治性緑内障における線維柱帯切除術の成績. a: 0.04% マイトマイシン C, 0.5 mL, 3 分間塗布群(n=80), b: 術後5-フルオウラシル使用群(n=60). 成功の定義: 術後無治療眼圧 21 mmHg 未満

ると, MMC 群, 5-FU 群で, 代謝拮抗薬を使用しなかった群に比べて明らかな成功率上昇がみられたが, MMC 群と5-FU 群との間に有意差はなかった. しかし, 術後の眼圧分布を検討すると, MMC 群の方が5-FU 群に比べて点眼併用例が少なく, より良好な眼圧コントロールが得

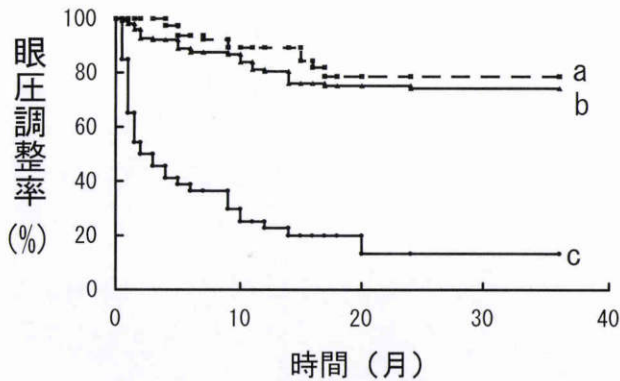


図 11 原発開放隅角緑内障初回手術における線維柱帯切除術の成績。

a: 0.04% MMC 0.5 mL, 3 分塗布群 (n=90), b: 術後 5-フルオロウラシル使用群 (n=165), c: 代謝拮抗剤非使用群 (n=46). 成功の定義: 術後無治療眼圧 21 mmHg 未満

られた (図 11). 術後合併症では角膜上皮障害が 5-FU 群で顕著であったのに対し, MMC ではほとんどなかった. MMC 群で長期低眼圧と低眼圧黄斑症が高頻度でみられたが, 他の合併症の頻度については 5-FU 群と MMC 群との間に差はなかった³⁹⁾. 以上の結果から, MMC 併用線維柱帯切除術の有効性が確認されたが, 今後, 術後低眼圧を抑え, かつ良好な眼圧コントロールを得る術式, 術後管理の検討が必要であることが明らかになった. その一助として, 原発開放隅角緑内障初回手術例について術後無治療で眼圧 15 mmHg 以下が得られ, かつ, 術後眼圧が 2 か月以上 5 mmHg 以下にならない条件について Cox 比例ハザードモデル⁴⁰⁾を用いて検討した. その結果, 術後 2 週間の平均眼圧が長期眼圧コントロールおよび, 低眼圧発生の両方に有意の関連を持っていることがわかり, 術後 2 週間の平均眼圧が高ければ高いほど術後の低眼圧が少なく, 一方, 術後 2 週間の平均眼圧が低ければ低いほど術後長期眼圧コントロール成績は良いということがわかった. この両者の関係をレシーパー・オペレーション解析した結果, 手術後 2 週間の平均眼圧が 8 mmHg の場合が最も両者をバランスよく両立させるということが示され, このことから MMC 併用線維柱帯切除術では術後 2 週間の平均眼圧が 8 mmHg 位となるように強膜弁縫合を行う, あるいはレーザー縫合糸切断術を行うなどの工夫が必要と考えられた.

IV 正常眼圧緑内障

正常眼圧緑内障 (NTG) は本邦における緑内障で最も頻度の高い病型である¹⁾. 本症の眼圧は統計的正常範囲にあり, またその動態も正常人と同様であるが, 病像は原発開放隅角緑内障 (POAG) に非常に類似しており, NTG と POAG との視神経乳頭, 網膜神経線維層, および視野異常の比較により, 緑内障における眼圧以外の要因に関

表 8 正常眼圧緑内障 (NTG) と原発開放隅角緑内障 (POAG) の視神経乳頭辺縁面積の相違

	視神経乳頭辺縁面積 (mm ²)	
	NTG	POAG
全乳頭辺縁面積	0.45±0.15	0.55±0.12
視野障害側上または下半	0.19±0.08	0.24±0.08
視野非障害側上または下半	0.26±0.08	0.31±0.08

平均値±標準偏差, n=15, いずれの値も NTG で POAG より有意 (p<0.01) に小さい

する情報を得られる可能性がある.

1. 視神経乳頭

まず, NTG と POAG における視神経乳頭所見の比較を視野障害が上あるいは下半視野に局限し, かつ, 視野障害が同程度の初期例を対象として行った. その結果, NTG は POAG に比して, 視野異常例, 正常側ともに乳頭縁面積が狭く, その差は視野正常半側の乳頭で, より顕著であった (表 8)⁴¹⁾. この事実は, NTG では視野障害出現以前に視神経支持組織の変化がより先行していることを示唆している.

2. 網膜神経線維層

網膜神経線維層の比較を Nerve Fiber Analyzer を用いて行った⁴²⁾. NTG では同等の視野障害を有する POAG に比較して, 神経線維層が全体的に厚く, また, 神経線維層の厚さと視野障害程度との相関が小さかった. これに対して, POAG では神経線維が薄く, 視野障害程度と神経線維の厚さがよく相関しており, このことは POAG での障害がびまん性であるのに対し, NTG での障害がより局所的であることを示していると考えられる¹⁰⁾.

3. 視 野

30 度内視野の 76 点静的閾値検査を行うハンフリー 30-2 プログラム, および 10 度内視野の 68 点静的閾値検査を行うハンフリー 10-2 プログラムの測定結果を用い, 各検査点での感度の比較を視野障害が同程度の初期から中期の NTG および POAG を対象として行った. この結果, NTG では固視点の上鼻側から鼻側周辺部により障害が強く, 一方 POAG では, 下方視野, 特に乳頭-黄斑間の下方視野により障害が強いことがわかった⁴³⁾⁴⁴⁾. 固視点近くの視野障害は視機能に重要であるが, 10-2 プログラムでの結果も 30-2 プログラムの結果と同様で, NTG では固視点の上鼻側から乳頭にかけての弓状の部分により障害されており, POAG では固視点の下方からマリオット盲点にかけての乳頭-黄斑間の下方視野がより障害されていることがわかった.

NTG は POAG に比して, 視神経乳頭では視野障害出現以前に乳頭縁面積が減少している, 網膜神経線維層では局所性の変化が顕著である, そして上方視野が障害されやすいという点で, NTG と POAG では臨床所見が異

表 9 初期正常眼圧緑内障の視野障害進行に関わる臨床因子 (Cox 比例ハザードモデル解析結果)

因子	P 値	ハザード比
PPA/D	0.014	1.09(0.1)
C/D	0.015	2.16(0.1)
眼圧	0.043	1.39(1.0)

PPA/D: Peripapillary atrophy/disc, C/D: Cup/disc, ハザード比は括弧内の値分の変化に対応する値

なるということが示された。この違いには眼圧以外の要因の関与が疑われる。

4. 視野障害進行率

視野障害進行率とその関連因子をみるために、初期 NTG 56 例 56 眼の経過を重回帰型生命表を用いて検討した⁴⁵⁾。解析因子は観察開始時の視野障害程度、近視度、乳頭陥凹—乳頭径比(C/D 比)、傍乳頭萎縮巣面積、経過中の眼圧、乳頭出血、血圧、年齢、性、糖尿病の有無である。その結果、NTG の無治療時の視野障害進行は、視野障害進行の基準を少し厳しくすると 5 年間で約半数以上にみられるということがわかり、経過中眼圧が高いほど、C/D 比が大きいほど、傍乳頭萎縮巣が大きいほど進みやすいということがわかった(表 9)。

これらのうち、経過中眼圧および C/D 比は、古典的、すなわち、眼圧の高い緑内障での危険因子として⁴⁶⁾、よく知られたものであり、NTG でも眼圧要因が進行に関与していることを示すものであると考えられる。また、傍乳頭萎縮巣は、眼圧とは関連しない乳頭部への循環障害の因子であるということが以前から示唆されており、傍乳頭萎縮巣が大きいほど、NTG で視野障害が進行しやすいということは、眼圧以外の要因も NTG の進行に関連していることを示唆する。

次に、視野障害に関わる因子をもう一つ別の方法で検討してみた。NTG 206 例を同一人の左右眼で比較した。この方法では全身因子の影響を除外して視野障害程度に関わる因子を、より効率よく検討することができる。重回帰分析を用い、目的変数は視野障害の左右差、説明変数として外来での平均眼圧、先ほどの傍乳頭萎縮巣および近視度の左右差を採用した。視野障害左右差と有意の相関を示したものは、中心 30 度内視野の解析では眼圧であり、中心 10 度以内の解析では眼圧と傍乳頭萎縮巣であった。

眼圧および傍乳頭萎縮巣は、両者ともに、NTG の視野障害進行および視野障害程度の双方に関連しており、NTG の病因として眼圧および眼圧以外の因子として、おそらく何らかの意味における循環障害が混在していることを示すものではないかと考えられる。この結果から、NTG の治療法としては、眼圧要因の排除としては、薬物、レーザーないしは手術による眼圧下降が、眼圧以外の要因の排除としては、循環改善薬投与が有効である可能

表 10 正常眼圧緑内障に対する線維柱帯切除術前後の視野障害進行 (MD スロープの比較)

	術前	術後*
MD スロープ (dB/年)	-1.48±1.00	+0.13±1.24**
眼圧 (mmHg)	16.0±2.0	9.2±3.2**

** : p<0.01 (術前に比べて) * : 術後 2 年間での値、平均±標準偏差 n=21

MD スロープ: Mean deviation slop (Humphrey Statpac II)

性が示唆される。

5. 治療

NTG に対して点眼およびアルゴンレーザートラベクトロプラスティー(ALT)がどのような効果があるかをみるために、133 眼で prospective study を行った。まず、NTG 患者に 2% のカルテオロールを点眼し、outflow pressure(眼圧と上強膜静脈圧: 8 mmHg との差)の改善率が 30% 未満の場合、さらに、1% ピロカルピンまたは 0.04% ピバレフリンを追加する。さらに、改善率が 30% 未満の場合は、同意が得られた症例に対し半周の ALT を追加した。眼圧下降幅はカルテオロール単独では約 1.5 mmHg、カルテオロール無効例にピロカルピンないしはピバレフリンを併用しても約 1.4 mmHg であった。さらに、ALT まで追加すると平均 2.5 mmHg の眼圧下降効果が得られた。全体的に平均すれば眼圧下降はわずかであるが、約 40% の例で 30% 以上の outflow pressure の改善が得られたことから、NTG を加療する場合、まず、点眼および ALT までは試みしてみる価値があると考えられる。

NTG に対する濾過手術効果については、眼圧を 10~12 mmHg にまで下降させると視野障害の進行が停止するとの報告^{47)~50)}が幾つかなされているが、現在までに定量的解析に基づく報告はなされていない。我々は NTG 150 例において定期的視野測定をハンフリー-30-2 プログラムで行い、平均感度が有意に低下、すなわち、mean deviation(MD)スロープが有意に負であった例に対してのみ線維柱帯切除術を行い、術前後の MD スロープを比較した。150 例中 21 例に線維柱帯切除術が行われた。その結果、経過中の MD 値は、試験開始時が平均 -9.2 dB であったのに対して、手術直前には平均 -11.8 dB と悪くなっていたが、術後 2 年目は平均 -11.9 dB で術前値とかわらず、術後は視野障害は全体としては進行していないと考えられる。そして術前と術後の MD スロープを比べると、術前は年当たり平均 1.48 dB で悪化していたのに対し、術後スロープは年当たり +0.13 dB であり、術前後で有意の差がみられ、手術によって明らかに進行が阻止されたことを示している(表 10)。

眼圧以外の因子に対する治療に関しては血管拡張作用を有するカルシウム拮抗薬が NTG の障害進行防止に有

表 11 プロピンカミンフマレート内服 (60 mg/日) の正常眼圧緑内障患者視野障害に与える影響

	プロピンカミン群 (n=21)	対照群 (n=25)
MD 経時変化率	-0.07(0.26)	-0.78(0.18)
ΔMD	+0.11±2.22	-1.67±2.56

括弧内は標準誤差 (SEM),
いずれも両群間で有意差 (p<0.01) あり.
MD: Mean deviation

効であるとの報告^{51,52)}が幾つか既になされており,また,脳循環改善薬プロピンカミンフマレート (BF) も有効であるという報告⁵³⁾がある. BF は血管拡張作用, 脳循環改善作用, 代謝賦活作用があるが, 血圧下降作用はないという点で我々眼科医にとっては使いやすい薬剤である⁵⁴⁾.

BF を外来平均眼圧が 15 mmHg 以下の NTG 患者 46 例に使用した. 無作為の割付けによって BF 群と無治療対照群とに分け, 定期的に視野検査をハンフリー-30-2 のプログラムで行った. 経過中の眼圧は BF 群, 対照群とも全く差がなかったが, 2 年後の平均的視野障害度, MD の変化は BF 群は 0.11 dB と変化がなかったのに比べ, 対照群では -1.67 dB と有意に悪化していた. さらに, MD の経時変化の解析を linear mixed モデルによって行ったところ, BF 群では -0.07 dB/年であるのに対し, 対照群では 0.78 dB/年という値が得られ, やはり両群の差は有意であった (表 11). これら検討の結果, NTG では傍乳頭萎縮が進行に関与しており, また脳循環改善が有用であることがわかった. このことは, 少なくとも NTG では眼圧以外にも視神経乳頭の循環が臨床的に重要であるということを示唆する.

V 視神経乳頭循環

臨床的に視神経乳頭の循環を測定するにあたっては, 測定は定量的, 他覚的, 非侵襲的な方法で, さらに測定が簡便で患眼にも適応が可能でなければならない. 測定値のばらつきが少なく, 良い再現性も必要条件である. 現在このような条件を完全に満たす検査方法はない. 我々はレーザースペックル現象を利用した眼底末梢循環の二次元的評価法の開発を試みた. 拡散面にレーザー光を照射すると斑状パターン, すなわち, スペックルパターンがみられる. 物理学的に, スペックルのぼけ具合, blurring は, 散乱体 (生体内の場合は赤血球であるが) の移動速度に相関することがわかっている. すなわち, 組織血流速度ということになる.

我々は, この原理を使って生体内の血流速度を測定できる機械を試作した. 眼底カメラにレーザー装置を組み込み, レーザーは眼底に投射され眼底でスペックルパターンが生じ, それは検出素子に結像し, マイクロコンピュータでデータ処理を行い, その結果をカラーディスプレイに表示する. レーザー管としては視神経乳

表 12 交感神経 β 遮断薬点眼の視神経乳頭血流速度への影響 (家兎眼, NB 値)

薬剤	前値	20 日後*
0.5%チモロール 基剤	14.1±0.4 14.0±0.7	16.6±0.4** 14.6±0.5
2%カルテオロール 基剤	13.3±0.3 13.5±0.4%	15.4±0.4%** 14.9±0.4**
0.5%ベタキソロール 基剤	12.7±0.8** 12.4±0.5	13.4±0.8** 12.2±0.6

平均値±標準偏差, n=18~31, **: p<0.05~0.01 (前値に比べて)

*: 時間後 1 日 2 回 20 日間点眼, 最終点眼 2 時間後

NB 値: レーザースペックル法による normalized blur

頭, および脈絡膜血流測定には深達性に優れた diode レーザー²⁶⁾を, 網膜血流測定にはほとんど網膜内で散乱されるアルゴンレーザー²⁵⁾を用いた. 検出素子に眼底スペックルパターンを結像させ, スペックルの blurring の程度: normalized blur (NB), すなわち, 血流速度の定量的な指標を計算し, カラーコード化し血流速度が速い所を赤で, 血流速度が遅い所を青で表示する. 測定時間は 0.125 秒毎で, 7 秒間まで連続測定が可能であり, 測定面積は人眼の場合, 最大 1.06 mm×1.06 mm である⁵⁵⁾. この NB 値は, 視神経乳頭では水素クリアランス法の結果と良い相関が得られ⁵⁶⁾, 網膜脈絡膜および虹彩ではマイクロスフィア法の結果と良い相関があることも証明されている^{25)~27)}.

1. 交感神経 β 遮断薬と視神経乳頭循環

交感神経 β 2 遮断薬は末梢血管を種々組織で収縮させることが知られている⁵⁸⁾. 交感神経 β-遮断薬は緑内障でよく用いられている薬剤であるが, 本剤はその β 2 遮断作用により視神経組織の血流を低下させるかも知れない. このことは, 緑内障の発症に循環因子が関連している可能性があるため非常に重要である.

現在, 日本で広く用いられているチモロール, カルテオロール, ベタキサロール長期点眼の影響を調べてみた. まず, 長期点眼実験として, 白色家兎を用い片眼に実薬, 他眼に基剤を点眼した. 薬剤としては 0.5% のチモロール, 2% カルテオロール, または 0.5% ベタキサロールを 1 日 2 回, 朝夕 20 日間連続点眼し, その初回点眼前と 20 日後に視神経乳頭血流速度, すなわち NB 値を測定した.

測定結果をまとめるとチモロールは, 基剤点眼側では全く変化がなかったが, 実薬点眼側でのみ神経乳頭 NB 値が上昇した. カルテオロールは, 基剤点眼側でも実薬点眼側でも神経乳頭 NB 値が増加した. ベタキサロールはチモロールと同様に, 実薬点眼側でのみ視神経乳頭 NB 値が増加した (表 12).

なぜこのような変化がみられたのか少し考えてみたい. チモロールは β 1 および β 2 遮断の両作用をもっているが, 他の作用はない. ただし, 非常に弱いカルシウム拮抗薬様の直接的な血管拡張作用は持ち合わせている⁵⁹⁾. カルテオロールは β 1, β 2 遮断作用に加えて ISA

表 13 交感神経β遮断薬点眼の視神経乳頭血流速度への影響 (人眼, NB 値)

薬剤	前値	20 日後*
0.5%チモロール 基剤	14.4±3.0 14.6±2.5	14.7±2.3 15.0±2.3
2%カルテオロール 基剤	15.8±2.8** 15.0±4.6	16.6±3.5** 15.9±4.8
0.5%ベタキソロール 基剤	15.2±3.9** 16.0±4.2	17.2±5.1** 16.7±3.9

平均値±標準偏差, n=9

20 日間 1 日 2 回点眼, 21 日目朝点眼 4.5 時間後,

** : p<0.05 (前値に比べて)

NB 値 : レーザースペックル法による normalized blur

(内因性交感神経刺激作用)と弱い血管内皮依存性弛緩因子(EDRF)分泌作用がある⁶⁰⁾⁶¹⁾. ベタキサロールはβ1受容体特異性ということでβ2遮断作用はほとんどないが,直接的なカルシウム拮抗薬様の血管拡張作用は強くもっている⁵⁹⁾⁶²⁾. これらの薬理作用と血流に対する作用をまとめてみると,β1遮断薬は末梢血流に対しては余り影響はないが,β2遮断は今まで多くの組織で,末梢血流を低下させさせる作用が知られている. ISA, EDRF 作用およびカルシウム拮抗薬作用は末梢血流を増加させる傾向にある. カルテオロールがウサギの両眼の視神経乳頭で血流速度を増加させたのは,恐らく全身吸収されてこのISA および EDRF の作用によって効果を表した可能性が高く,ベタキサロールが点眼側においてのみ視神経乳頭血流速度を増加させたのは恐らく局所に浸透して,その強力なカルシウム拮抗薬様作用を表したものと考えられる.

チモロールでも点眼側においてのみ視神経乳頭血流速度の増加がみられた. 作用機序は現時点ではよく説明できないが,チモロールは家兎に点眼後,他のβ遮断薬の10倍の濃度で視神経に移行するという報告⁶³⁾があり,さらに,弱いながらもカルシウム拮抗薬様の血管拡張作用があるので,家兎の場合この作用による可能性がある.

正常有志者で施設内倫理委員会承認のもと,十分なインフォームド・コンセントの後,ベタキサロール長期点眼実験を行った. コントロール実験は両眼に基剤を1回点眼,実薬投与実験としては片眼に交感神経β遮断薬,他眼に基剤を1日2回,3週間点眼して2重盲検法により,点眼開始前,3週間点眼終了後の視神経乳頭血流速度を測定した. 3週間の1日2回片眼チモロール点眼は基剤点眼側にも実薬点眼側にも視神経乳頭血流速度に全く効果がなかった. カルテオロールはウサギと同様で,両眼で視神経乳頭血流速度を増加させており,ベタキサロールもウサギと同様に量は少ないが,有意に点眼側においてのみ視神経乳頭血流速度を増加させた(表13).

この結果は,一般的に広く治療薬として使われている交感神経β遮断薬の点眼が実際に眼の後極,視神経乳頭の循環状態に対して何らかの変化をもたらし得ることを

表 14 カルシウムチャンネル拮抗薬静脈注射の眼循環に与える影響 (家兎眼, NB 値)

	網膜	視神経乳頭	脈絡膜
ニルバジピン (3.2 μg/kg)	110±8	131±11	102±4
ニカルジピン (40 μg/kg)	112±3	97±3	127±4

数値は前値に対する静注1時間後の各組織のNB値を%で表し,平均したものを示す.

平均値±標準偏差 n=8~10, NB 値 : レーザースペックル法による normalized blur

表 15 ニルバジピン (4 mg/日) 投与の正常眼圧緑内障患者における効果

部位	前値	2 週	4 週
視神経乳頭	17.2±4.3	19.4±4.0*	20.5±4.4
脈絡膜	20.4±3.2	24.2±3.3*	25.3±3.2*

* : p<0.05 (前値に比べて) 平均値±標準偏差, n=6
表中の数値は NB 値

(レーザースペックル法による normalized blur)

示すものとして興味深いものである. もちろん,これは若年正常者の結果で,既に視神経乳頭が障害されている緑内障眼での結果とは異なる可能性もあり,今後,緑内障眼での検討が必要と考えられる.

2. カルシウム拮抗薬と視神経乳頭循環

カルシウム拮抗薬は脳血流増加作用があり,さらに,正常眼圧緑内障で視野保全効果の報告^{51)~53)}があることから,視神経乳頭循環への効果が興味ある.

動物実験として白色家兎に臨床用量のカルシウム拮抗薬を静注し,視神経乳頭,脈絡膜,網膜血流速度を測定した. 適宜,眼圧,血圧,血液ガス,血液 pH モニターも行った. カルシウム拮抗薬として使用したのは,ニカルジピン⁶⁴⁾,セモチアジルおよびニルバジピン⁶⁵⁾である. これらはすべてジヒドロピリジン誘導体で,L型カルシウムチャンネルα-1サブユニットに作用する. 家兎眼における各カルシウム拮抗薬投与実験の結果を表14にまとめる.

各々のカルシウム拮抗薬でそれぞれの組織に対する効果が違っていた. 最も興味あるのが視神経乳頭では,ニカルジピンは余り効果はなく,ニルバジピンで増加がみられた. 因みに,脈絡膜ではニカルジピンが増加作用があり,ニルバジピンはそれほどではない. この反応性の違いは各々のカルシウム拮抗薬の物理化学的特性,ないしは薬理学的作用が微妙に異なっているためだと思われるが,特に視神経乳頭血流速度を増加させたニルバジピンは緑内障という観点からは興味ある.

インフォームド・コンセントの取得後に NTG 患者 6 名にニルバジピン 2 mg を 1 日 2 回,1 か月内服してもらい視神経乳頭および脈絡膜の組織血流速度をレーザースペックル解析装置で測定した. その結果,血圧は多少低下したが有意の低下ではなかった. 一方,視神経乳頭と脈

絡膜では末梢血流速度の増加傾向がみられた(表15)。今後多数の患者での検討が必要だが、このことはカルシウム拮抗薬によって視神経乳頭の循環を変化させ、それによって緑内障の進行に対し何らかの治療的なアプローチができる可能性を示している。

VI 結 論

緑内障の最近の知見ということで新しい眼圧下降点眼薬としてラタノプロスト、ニブラジロールが新しい眼圧下降機序で優れた眼圧下降効果を示し、かつ、視神経乳頭循環に好影響を期待できる薬剤であることを述べた。

手術療法の成績向上について、マイトマイシンCの動態薬理、および安全性の検討の結果を述べ、マイトマイシンCの併用によって線維柱帯切除術の眼圧調整成績が向上したのみならず、より低い眼圧値が得られることを報告した。

緑内障における眼圧以外の要因を考える場合、正常眼圧緑内障の研究は不可欠である。正常眼圧緑内障では確かに眼圧以外にも循環障害が進行に関与しており、眼圧下降療法と並んで循環改善療法が有効であった。さらに、視神経乳頭循環を研究する方法として、我々はレーザーベックル法を開発した。この方法を使い交感神経 β 遮断薬やカルシウム拮抗薬はそれぞれの薬剤特性に応じて視神経乳頭循環増加作用を示すことを述べた。

文 献

- 1) 塩瀬芳彦, 北澤克明, 塚原重雄, 赤松恒彦, 溝上國義, 布田龍祐, 他: 緑内障疫学調査共同研究—総括結果一。あたらしい眼科 8: 241—246, 1991.
- 2) Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al: Epidemiology of glaucoma in Japan. A nationwide glaucoma survey. Jpn J Ophthalmol 35: 13—155, 1991.
- 3) Roth SM, Spaeth GL, Starita RJ, Birbillis EM, Steinmann WC: The effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy and the clinical course of glaucoma: Five-year follow-up study. Ophthalmic Surg 22: 724—729, 1991.
- 4) Kidd MN, O'connor M: Progression of field loss after trabeculectomy: A five-year follow-up. Br J Ophthalmol 69: 827—831, 1985.
- 5) Kolker AE: Visual prognosis in advanced glaucoma: A comparison of medical and surgical therapy for retention of vision in 101 eyes with advanced glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 75: 539—555, 1977.
- 6) Werner EB, Drance SM, Schulzer M: Trabeculectomy and the progression of glaucomatous visual field loss. Arch Ophthalmol 95: 1374—1377, 1977.
- 7) Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH, Sethuraman G: Factors associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. Am J Ophthalmol 116: 176—181, 1993.
- 8) O'Brien C, Schwartz B, Takamoto T, Wu DC: Intraocular pressure and the rate of visual field loss in chronic open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 111: 491—500, 1991.
- 9) Popovic V, Sjostrand J: Long-term outcome following trabeculectomy I. Acta Ophthalmol 69: 299—304, 1991.
- 10) Greve EL, Dake CL: Four-year follow-up of glaucoma operation. Prospective study of the double flap Scheie. Int Ophthalmol 1: 139—145, 1979.
- 11) Holmin C, Poulsen AS: The visual field after trabeculectomy. Acta Ophthalmol 62: 230—234, 1984.
- 12) Chauhan BC, Drance SM: The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 230: 521—526, 1992.
- 13) Jay JL, Murray SB: Early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 72: 881—889, 1988.
- 14) Rollin DF, Drance SM: Five-year follow-up of trabeculectomy in the management of chronic open-angle glaucoma. New Orleans Acad Ophthalmol, Symposium on glaucoma; 295—300, 1981.
- 15) Mikelberg FS, Drance SM: The mode of progression of visual field defects in glaucoma. Am J Ophthalmol 98: 443—445, 1984.
- 16) Mao LK, Stewart WC, Shields MB: Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 111: 51—55, 1991.
- 17) Odberg T: Visual field prognosis in early glaucoma. A long-term clinical follow-up. Acta Ophthalmol 71: 721—726, 1993.
- 18) Hart WM, Becker B: The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. Am Acad Ophthalmol 89: 268—279, 1982.
- 19) 安達 京, 内田研一, 白土城照: 原発開放隅角緑内障の治療成績, 一点眼療法, 内服, ALT併用療法一。臨眼 45: 1921—1925, 1991.
- 20) 早川澄子, 浜島信之, 山本哲也, 北澤克明: 原発開放隅角緑内障の治療内容解析—比例ハザードモデルと生命表法による検討, 日眼会誌 98: 379—384, 1994.
- 21) Stjernschantz J, Resul J: Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. Drug Future 17: 691—704, 1992.
- 22) Ziai N, Dolan JW, Kacere RD, Brubaker RF: The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. Arch Ophthalmol 111: 1351—1358, 1993.
- 23) Toris CB, Camras CB, Yablonski ME: Effects of PhXA41, a new prostaglandin $F_{2\alpha}$ analog on aqueous human dynamics in human eyes. Ophthalmology 100: 1297—1304, 1993.

- 24) **Frechtner RD, Weinreb RN**: Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 39: 23—42, 1994.
- 25) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H**: Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3825—3834, 1994.
- 26) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii S**: Non-contact, two-dimensional measurement of tissue circulation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res* 60: 373—384, 1995.
- 27) **Uchida Y, Nakamura M, Shimizu S, Shirasawa Y, Fujii M**: Vasoactive and β -adrenoceptor blocking properties of 3,4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-3 nitroxy-2H-1-benzopyran (K-351), a New Antihypertensive Agent. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 262: 132—149, 1983.
- 28) **Hayashi M, Yablonski ME, Novack GD**: Trabecular outflow facility determined by fluorophotometry in human subjects. *Exp Eye Res* 48: 621—625, 1989.
- 29) **Suguro K, Toris C, Pederson JE**: Uveoscleral outflow following cyclodialysis in the monkey eye using a fluorescent tracer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 810—813, 1985.
- 30) **Inaba Z**: Long-term results of trabeculectomy in the Japanese: An analysis by life table method. *Jpn J Ophthalmol* 26: 361—373, 1982.
- 31) **Yamashita H, Eguchi S, Yamamoto T, Shirato S**: Trabeculectomy. A prospective study of complication and results of long-term follow up. *Jpn J Ophthalmol* 29: 250—262, 1985.
- 32) 庄司信行, 新家 真, 白土城照, 中野 豊: 5-fluorouracil 結膜下注射併用による線維柱帯切除術の5年眼圧コントロール良好率. *日眼会誌* 97: 239—246, 1993.
- 33) 山之内外一, 高久 功, 津田尚幸, 梶原喜徳, 峰 当典, 上野泰志, 他: マイトマイシンC点眼によると思われる強膜軟化症について. *臨眼* 33: 139—144, 1979.
- 34) 堀田俊雄: 翼状片手術(強膜露出法および術後マイトマイシンC点眼)後に生じた強膜潰瘍の1例. *眼臨* 62: 759, 1968.
- 35) **Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR**: Effect of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 97: 1204—1210, 1990.
- 36) **Kitazawa Y, Suemori MI, Yamamoto T, Kawase K**: Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 100: 1624—1628, 1993.
- 37) **Neelankantan A, Rao BS, Vijara L, Grandham SB, Krinshman N, Priya S, et al**: Effect of the concentration and duration of application of mitomycin C in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 25: 612—615, 1994.
- 38) **Mizura GE, Karakuck S, Dogan H, Erkilic K**: Filtration surgery with mitomycin C in uncomplicated glaucoma. *Acta Ophthalmol* 72: 155—161, 1994.
- 39) 原 岳, 白土城照, 宮田典男, 江口甲一郎, 高田美貴子: マイトマイシンCを用いた初回線維柱帯切除術. *日眼会誌* 99: 1283—1287, 1955.
- 40) **Cox DR**: Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34: 248—275, 1972 (SAS/STAT User's Guide, Release 6.30 ed. NC: SAS Institute, 1998).
- 41) **Yamagami J, Araie M, Shirato S**: A comparative study of optic nerve head in low- and high-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 446—450, 1992.
- 42) **Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L**: Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 119: 627—636, 1995.
- 43) **Araie M, Yamagami J, Suzuki Y**: Visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. *Ophthalmology* 100: 1808—1814, 1993.
- 44) **Koseki N, Araie M, Suzuki Y, Yamagami J**: Visual field damage proximal to fixation in normal- and high-tension glaucoma eyes. *Jpn J Ophthalmol* 39: 274—283, 1995.
- 45) **Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N**: Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 101: 1440—1444, 1994.
- 46) **Shields MB**: Primary open-angle glaucoma, In: *Textbook of Glaucoma*, Williams & Wilkins, 172—197, 1992.
- 47) **Abedin S, Simmons RS, Grant MW**: Progressive low-tension glaucoma treatment to stop glaucomatous cupping and field loss when these progress despite normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 89: 1—6, 1982.
- 48) **de Jong N, Greve EL, Hoyng PFJ, Geijssen HC**: Results of a filtering procedure in low tension glaucoma. *Int Ophthalmol* 13: 131—138, 1989.
- 49) 白柏基宏: 低眼圧緑内障に関する諸問題: 減圧手術の効果. *あたらしい眼科* 9: 625—629, 1992.
- 50) **Hitchings RA, Wu J, Poinoosawmy D, McNaught A**: Surgery for normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 79: 402—406, 1995.
- 51) **Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ**: The effect of Ca^{2+} -antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 12—408, 1989.
- 52) **Netland PA, Chaturvedi N, Dreyer EB**: Calcium channel blockers in the management of low-tension and open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 115: 13—608, 1993.
- 53) **Sawada S, Kitazawa Y, Yamamoto T, Okabe I, Ichien K**: Prevention of visual field defect pro-

- gression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103: 283-288, 1996.
- 54) **Kushiku K, Katsuragi T, Mori R, Morishita H, Furukawa T, et al:** Cardiovascular effects of brovincamine and possible mechanisms involved. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 12: 121-130, 1985.
- 55) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M, Tomidokoro A, Fujii H:** Real-time measurement of tissue circulation in optic nerve head or choroid in human eyes using laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 1997 (in press).
- 56) 杉山哲也, 戸田恵美, 小島祥太, 内海 隆, 東 郁郎: レーザースペックル眼底循環解析装置を用いた視神経乳頭循環測定の水素クリアランス法による評価. *日眼会誌* 100: 443-447, 1996.
- 57) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Tomidokoro A:** Time change of nicardipine effect on tissue circulation in retina and optic nerve head in living rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol* 1996 (in press).
- 58) **Mesorley PD, Warren DJ:** Effects of propranolol and metoprolol on peripheral circulation. *Br Med J* 2: 1598-1600, 1978.
- 59) **Hester RK, Chen Z, Becker EJ, Mclauchlin M, Desantis L:** The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 38(Supple): 125-134, 1994.
- 60) **Novack GD:** Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol* 31: 307-327, 1987.
- 61) **Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM:** Endothelium-dependent effects of carteolol. *J Pharmacol Exp Therap* 247: 590-595, 1987.
- 62) **Beresford, R, Heel RC:** Betaxolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 31: 6-28, 1986.
- 63) **Acheampong AA, Breau A, Shackleton N, Luo W, Lam S, Tang-Liu DD-S:** Comparison of concentration-time profiles of levobunolol and timolol in anterior and posterior ocular tissues albino rabbits. *J Ocular Pharmacol Therap* 11: 489-502, 1995.
- 64) **Hof RP:** Calcium antagonist and the peripheral circulation: Differences and similarities between PY108-068, nicardipine, verapamil and diltiazem. *Br J Pharmac* 78: 375-394, 1983.
- 65) **Ohtsuka M, Ono T, Shibayama F:** Nilvadipine. *Cardiovascular Drug Reviews* 6: 97-115, 1988.