

— 綜 説 —

緑内障治療薬としてのプロスタグランジン F2 α 誘導体制剤
(プロストン系およびプロスト系) の特性について

小林 茂樹

小林眼科医院, 仙台

Characterization of Drugs for Treating Glaucoma Which are Prostaglandin Analogs
with a Stem Name of “-Proston” or “-Prost”

Shigeki Kobayashi

Kobayashi Eye Clinic, Sendai

Abstract

Many drugs for glaucoma treatment have recently been developed, but prostaglandin (PG) analogs, which are PGF_{2 α} derivatives, are used most frequently. In particular, PG analogs with a stem name of “-prost” have become first-line therapies. When using PG analogs, it is important to understand their chemical structures and characteristics. These PG analogs are biologically active in carboxylate forms and are formulated as prodrugs by esterifying the terminal carboxyl to reduce side effects. The effect of PG analogs on glaucoma is determined by the degree of affinity to prostaglandin FP receptors, the structural formulae of PG analogs and our experimental results suggest that a 15-difluoro PG analog (tafluprost), which has a 13, 14 double bond, would have greater affinity for prostaglandin FP receptors and greater stability than 15-hydroxy PG analogs. Furthermore, 15-difluoro PG analogs containing a 13, 14 double bond were effective in clinical studies. Experimental results have shown that 15-difluoro PG analogs could help improve blood flow in the eye and might reduce the side effect of pigmentation. Tafluprost has been considered the best PG analog for first-line therapy, but a series of new glaucoma eye drops containing 2 active ingredients were launched in Japan in 2010. Each eye drop has advantages and disadvantages, and further studies are necessary to evaluate their clinical usefulness.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 134-142)

Key words: glaucoma, prostanoid FP receptor, tafluprost, latanoprost, travoprost

はじめに

近年、数多くの緑内障治療薬が開発され緑内障治療の選択肢が広がったのは事実であるが多数出現した薬

剤をどのように使用するかがわれわれ、眼科医の課題となる。

2006年、日本眼科学会が示した緑内障診療ガイドライン(第2版)によれば「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

Correspondence to Shigeki Kobayashi, MD, Kobayashi Eye Clinic, 1-28 Showa-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-0913, Japan

E-mail: kame42@herd.ocn.ne.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

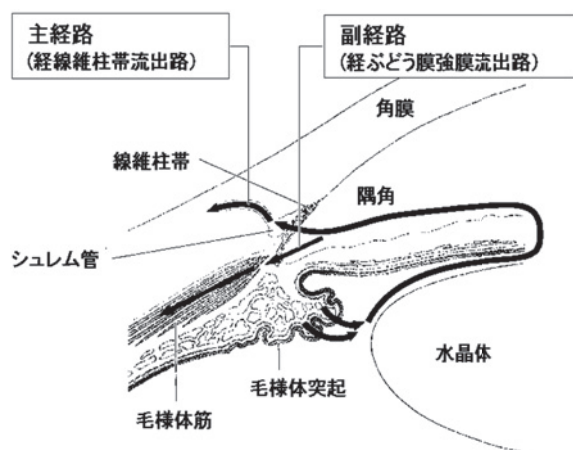


図1 房水流出路

房水流出路には主経路（線維柱帯流出路）と副経路（経ぶどう膜強膜流出路）がある。PG製剤は経ぶどう膜強膜流出路からの房水量を増加させる。

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構造的異常を特徴とする疾患である¹⁾と定義している。つまり、根拠のある緑内障の治療とは現在のところ、十分に眼圧を下降させること以外に治療法はないということである。

眼圧を下降させるためには薬物（点眼、内服、点滴）、レーザー、手術の3つの選択肢があるが、原則的には点眼治療が第一選択となる。

製剤としての緑内障治療点眼液の歴史は1967年、副交感神経作動薬であるピロカルピン（サンピロ[®]：参天製薬社製）の登場に始まる。その後、交感神経作動薬、そして、1981年に非選択性β遮断薬が発売されて以来、非選択性β遮断薬は長い間、緑内障治療の第一選択薬であった。しかし、1994年にプロトン系プロスタグランジン（PG）製剤が登場し、1999年にプロトン系PG製剤が発売され、非選択性β遮断薬に代わり、現在、第一選択薬になってきている。第一選択薬になっている理由は、1) 緑内障の病型に関係なく最大の眼圧下降効果が得られること、2) 終日の眼圧下降効果が得られること、3) 日内変動抑制効果があること、4) 副作用が局所的であること、5) 1日1回の点眼で十分であることがあげられる²⁾。また、PG製剤は単剤で正常眼圧緑内障の初期目標眼圧である-20%を達成できるという報告もある³⁾。

眼圧下降機序において非選択性β遮断薬は毛様体のβ受容体に作用し、房水産生を抑制することで眼圧を下降させる。一方、PG製剤は非選択性β遮断薬と異なり、房水産生量や線維柱帯流出量に影響されることがなくぶどう膜強膜流出路からの房水量を増大させることで眼圧を下降させる（図1）。

PG製剤のうち現在最も使用されているプロスタノイドFP受容体アゴニスト（PGF_{2α}）の化学的構造を理解し、その特性を知ることがこの薬剤を使用するために重要である。

プロスタノイドFP受容体アゴニスト（PGF_{2α}誘導体）

PG作用は細胞膜受容体であるプロスタノイド受容体を介して生じ、現在のところプロスタノイド受容体は8種類（FP、EP1～EP4、DP、IP、TP）が同定されている⁴⁾。

PGF_{2α}誘導体は代謝型PG製剤であるプロストン系とプロスト系に分類される。プロストン系はイソプロピルウノプロストン（レスキュラ[®]：現在は参天製薬社製）があり、プロスト系にはラタノプロスト（キサラタン[®]：ファイザー社製）、トラボプロスト（トラバタンズ[®]：日本アルコン社製）、タフルプロスト（タプロス[®]：参天製薬社製）がある。イソプロピルウノプロストンとタフルプロストはわが国で初めて、創製された。これらのPG誘導体はカルボン酸体として生理活性を有しているが末端のカルボキシル基をイソプロピルエステル化することでプロドラックとして製剤化されている（図2）。本来のカルボン酸体のままでは眼表面で生理活性化し、球結膜充血や眼痛などの眼刺激症状が強い。このような副作用を引き起こす可能性を回避するため、薬剤が角膜を透過する際、角膜内のエステラーゼによりカルボン酸体に加水分解され、本来持つ生理活性を発揮するプロドラックとなっている。ぶどう膜強膜流出路からの房水量を増大させ、眼圧下降効果を有するためにはプロスタノイド受容体であるFP受容体との親和性が重要となる。つまり、緑内障治療としてのPG製剤の効果はFP受容体との親和性の強さによって決まると言っても過言ではない。

プロスタノイド受容体と各PG製剤との親和性はプロストン系であるイソプロピルウノプロストンのカルボン酸体はプロスタノイド受容体に対する特異性はなく、すべてのプロスタノイド受容体において親和性は同等である。プロスト系製剤のカルボン酸体ではFP受容体に対する親和性はタフルプロストがラタノプロストやトラボプロストと比較すると最大の親和性を示している⁵⁾。

PGF_{2α}誘導体のカルボン酸体におけるぶどう膜強膜流出路に対する作用機序

PGF_{2α}誘導体のカルボン酸体はFP受容体を介して

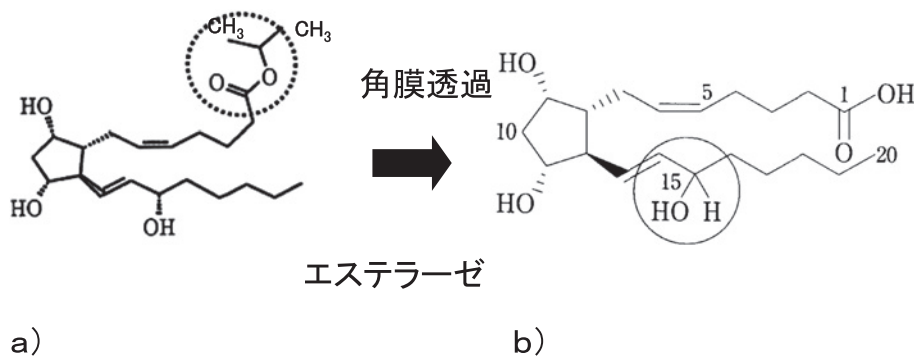


図2 天然型 PGF_{2α} とイソプロピルエステル化 PGF_{2α} 誘導体
イソプロピルエステル化 PGF_{2α} 誘導体 (a) は角膜を透過することでエステラーゼにより加水分解され、天然型 PGF_{2α} (b) となり、生体内で生理活性を示す。

細胞外マトリックス (ECM: extracellular matrix) メタロプロテアーゼ (MMP) の産生を促進する。その結果、ECM の代謝が亢進し、ぶどう膜強膜間隙のコラーゲンなどが分解され、ぶどう膜強膜からの房水流出量が増加し、眼圧が下降するという説とヒト毛様体平滑筋には多くの FP 受容体が発現しているため PGF_{2α} 誘導体のカルボン酸体が毛様体平滑筋に作用して毛様体平滑筋が弛緩し、細胞間隙の拡大によるという説がある⁴。

PGF_{2α} 誘導体の FP 受容体親和性に対する 化学構造式の特徴

図2の天然型 PGF_{2α} の化学的構造式で説明すると15位の水酸基—水素基は生理活性にとって必須なものであり⁵、17位にフェニル基に置換することで PGF_{2α} 誘導体の FP 受容体に対する選択性が向上し、房水のぶどう膜強膜流出のみを増加させ眼圧を下降させる⁶。また、後述するが PGF_{2α} 誘導体の13~14位が一重結合であるか、二重結合であるかで FP 受容体に対する親和性に影響を与える。

プロスタノイド FP 受容体アゴニスト (PGF_{2α} 誘導体) の化学的構造とその薬理的特性

1) ドコサノイド系プロストン

・イソプロピルウノプロストン (代謝型 PG) 1994年発売

PGF_{2α} を2段階の生体内代謝を行うことで生理的活性を安定させ、副作用を抑制させたと考えられるが、代謝を繰り返すことでイソプロピルウノプロストンの15位は酸素基となり FP 受容体には結合しない。このように重要な化学基を失い、眼圧下降効果が低下し

たとえられる。化学構造式においては13~14位は一重結合、15位は酸素基、17位にはフェニル基に置換されていないが、イソプロピルウノプロストンにも眼圧下降効果があることも事実である。典型的なドコサノイドは6つの二重結合を含む22個の炭素鎖を持ち、4, 7, 10, 13, 16, 19位にすべてシス型二重結合がある。代表的なドコサノイドは最近、評判のサプリメントで有名なマグロに含有しているドコサヘキサエン酸 (DHA) である。ウノプロストンは基本骨格の炭素数が22個 (C22構造) のドコサノイドではあるがシス型二重結合はなく、DHA に代表される不飽和脂肪酸の脂溶性代謝物である。20位に2つの炭素鎖を導入することで眼圧下降効果を獲得した (図3)。

2) プロスト系

・ラタノプロスト (15位ヒドロキシ型 PG 誘導体) 1999年発売

化学構造式において13~14位は一重結合、15位は水酸基、水素基、17位にはフェニル基に置換されている (図4a)。13~14位を一重結合にすることで15-ケトン体への代謝を抑制し、生理的活性を持続させている。

・トラボプロスト (15位ヒドロキシ型 PG 誘導体) 2007年発売

化学構造式において13~14位は二重結合、15位は水酸基、水素基、17位にはフェニル基に置換されているがフェニル基に3つのフッ素を有し、トリフルオロメチル (CF₃) 基が結合している (図4b)。もともと、トラボプロストは PG 誘導体であるクロプロステノールの17位フェニル基の塩素基が CF₃ 基に置換され、フルプロステノールとなる。フルプロステノールは馬などの家畜用分娩誘発剤として使用されており、その光学活性体をイソプロピルエステル化したのがト

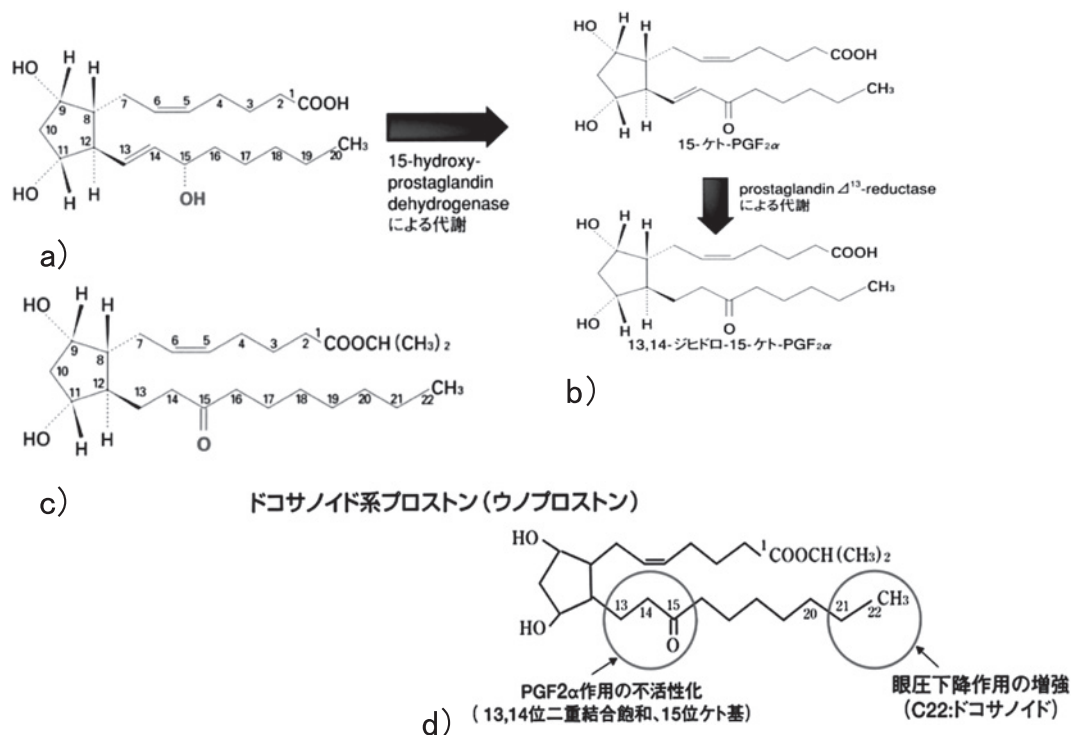


図3 イソプロピルウノプロストン (レスキュラ®)

a) 天然型 PGF_{2α} が第1段階の代謝で15位の水酸基、水素基が酸素基に置換され、b) 第2段階の代謝で13~14位の二重結合が一重結合となり、c) イソプロピルウノプロストンとなるが、薬物としての安定性は向上したが生理的活性は低下した。しかし、d) イソプロピルウノプロストンの眼圧下降効果はC22の炭素鎖によって獲得された。

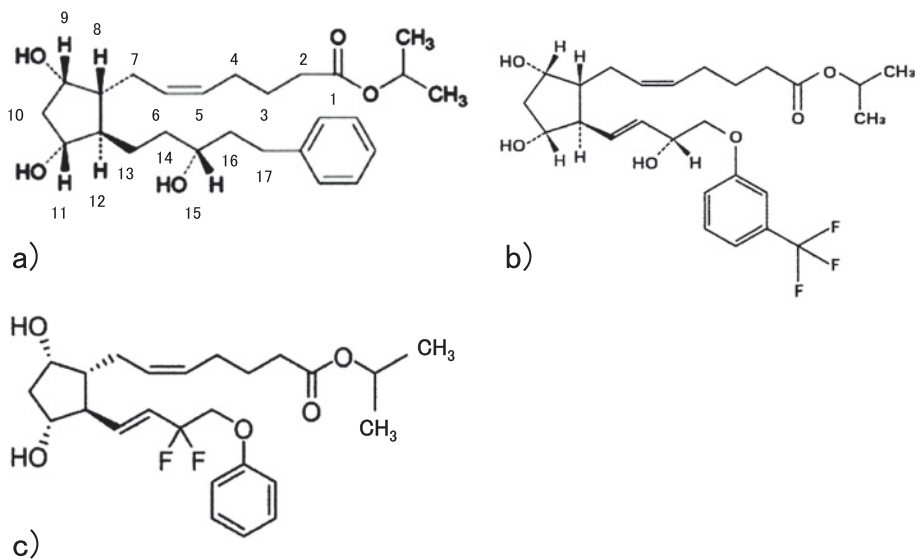


図4 プロスト系PG製剤

- a) ラタノプロスト (キサラン®)
- b) トラボプロスト (トラバタンズ®)
- c) タフルプロスト (タブロス®)

ラボプロストである (図5)。後述するが15位ジフルオロ型PG誘導体とは異なり、15位ヒドロキシ型PG誘導体における17位フェニル基のCF₃基のフッ素は

薬物の安定性に関与している可能性はあるが眼圧下降効果には関与していないと考える。

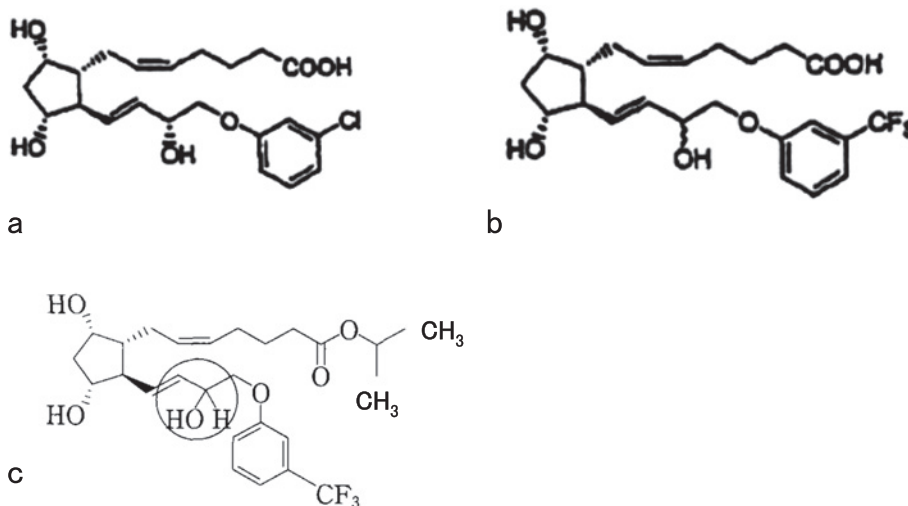


図5 トラボプロストの生成

クロプロステノール (a) の17位の塩素基をCF₃基に置換することでフルプロステノール (b) となり、家畜用分娩誘発剤として使用されている。トラボプロスト (c) はこのフルプロステノール (b) の光学活性体であるが、点眼液製剤としてはイソプロピルエステル化されている。

PGF _{2α} 誘導体	13-14位	15位	17位
ウノプロストン	一重結合	酸素基	なし
ラタプロスト	一重結合	水酸基-水素基	フェニル基
トラボプロスト	二重結合	水酸基-水素基	フェニル基
タフルプロスト	二重結合	フッ素基-フッ素基	フェニル基

図6 PGF_{2α} 誘導体の構造の特性
13～14位の結合型、つまり、13～14位が一重結合、二重結合であるかどうか、もしくは15位の結合基および17位のフェニル基の有無によってFP受容体への結合力が異なる。

・タフルプロスト (15位ジフルオロ型PG誘導体)
2008年発売

化学構造式において13～14位は二重結合、15位はフッ素基、フッ素基、17位にはフェニル基に置換されている (図4c)。

PGF_{2α} 誘導体の化学構造式のまとめを図6に示す。

15位ヒドロキシ型PG誘導体と15位ジフルオロ型PG誘導体のFP受容体親和性

FP受容体とPGF_{2α} 誘導体の親和性は15位の置換に影響される。前述したように15位の水酸基-水素基はPGF_{2α} 誘導体の生理活性にとって必須のものであり、その機序は15位の水酸基-水素基がFP受容体

と結合することでその活性が出現する。タフルプロストは15位の水酸基-水素基をフッ素基-フッ素基に置換した。フッ素基-フッ素基に置換した理由はフッ素の物理化学特性にある。フッ素の物理化学的特性を以下に示す。

1) フッ素 (F) 原子は立体的に水素 (H) 原子に次いで小さい原子である。

2) フッ素原子は電気陰性度が最も大きく、次が酸素 (O) 原子であり、しかも両原子は結合距離がきわめて近い。

3) フッ素原子は結合解離エネルギーが最も大きく、炭素、フッ素 (C-F) 結合は非常に切れにくい、炭素、酸素 (C-O) 結合は切れ易いため代謝や反応を受け易いと考えられる。したがって、フッ素は水素のように作用し、酸素のようにも作用する⁷ (図7)。このような物理化学的特性のためフッ素は水素と酸素の両方の代わりとなると同時に水素や酸素のように化学変化 (分解) や生体変化 (代謝) をほとんど受けない。

15位のフッ素基-フッ素基に置換することで水酸基-水素基よりも強力にFP受容体に結合し、生物活性の増強、薬物動態の改善、薬剤としての安定性を向上させると考えられる。しかし、トラボプロストの17位のフェニル基に結合しているトリフルオロメチル (CF₃) 基は15位の2つのフッ素基とは違い、FP受容体と結合するわけではないのでFP受容体の親和性とは関わりないと考えられる。つまり、トラボプロストの眼圧下降効果にトリフルオロメチル (CF₃) 基は

元素 (X)	電気陰性度	結合距離 (CH ₃ -X, Å)	v. d. Waals (半径, Å)	結合解離エネルギー (CH ₃ -X, kcal/mol)
H	2.2	1.09	1.20	99
F	4.0	1.39	1.35	116
O	3.5	1.43	1.40	86
C	2.5	1.54	1.85	83

図7 フッ素の物理化学的特性 (文献7より引用)

- a) フッ素 (F) は、電気陰性度が最も大きく、次が酸素 (O) であり、結合距離も近い。
 b) フッ素 (F) は立体的には水素 (H) について小さな原子である。
 c) フッ素 (F) は、結合解離エネルギーが最も大きく、C-F 結合は非常に切れにくい。C-O 結合は切れ易い (反応を受け易い)。

関与していないと思われる。

PGF_{2α}誘導体のFP受容体活性には13~14位は一重結合が良いのかそれとも二重結合の方が良いのか?

新規に様々なPGF_{2α}誘導体を合成し、FP受容体に対する作用を摘出ネコ瞳孔括約筋の収縮作用において評価した報告がある。それによれば13~14位一重結合である15位ジフルオロ型PGF_{2α}誘導体はラタノプロスト (カルボン酸体) の6倍、また13~14位二重結合である15位ジフルオロ型PGF_{2α}誘導体はラタノプロスト (カルボン酸体) の23倍の強い収縮作用を示した。この結果より、13~14位が二重結合であるPGF_{2α}誘導体がFP受容体活性向上に関与していると考えられる⁸。しかし、二重結合に共役した水酸基は空気酸化を受けやすいため、13~14位二重結合15位ヒドロキシ型PGF_{2α}誘導体の場合、15位の水酸基は空気酸化を受け、水溶液中で不安定化する可能性がある。このように現在のところFP受容体活性向上にとって13~14位の結合に関しては意見の分かれるところである。

タフルプロストおよびトラボプロストとラタノプロストとのFP受容体に対する親和性の比較

1) タフルプロストとラタノプロストとの比較

ヒトFP受容体に対する親和性 (in vitro) の結果タフルプロストの親和性はイソプロピルウノプロストの1,700倍、ラタノプロストの12倍である⁹。

2) トラボプロストとラタノプロストとの比較

FP受容体発現組織であるウシ黄体に対する親和性 (in vitro) の結果においてトラボプロストの親和性は

ラタノプロストの2.8倍である¹⁰。

プロスト系PG製剤のFP受容体に対する親和性を比較するとタフルプロスト>トラボプロスト>ラタノプロスト>イソプロピルウノプロストの順になると考えられ¹¹、眼圧下降効果と相関があると思われる。

15位ジフルオロ型PG誘導体 (タフルプロスト) の眼血流改善作用におけるフッ素の関与

Kurashimaらはウサギの硝子体内にエンドセリン-1を投与することで眼血流障害を惹起し、実験的に15位ジフルオロ型PG誘導体 (タフルプロスト) が眼血流量の改善作用に関与している可能性を示唆している¹²。臨床的には八百枝らは健常眼に対して、タフルプロストを点眼することでヒト成人の眼圧が有意に低下し、視神経乳頭微小循環も増加したと報告している¹³。また、石垣らはタフルプロストを点眼により脈絡膜微小循環を増加させると報告している¹⁴。さらに、八百枝らは緑内障眼に対し、ラタノプロスト点眼からタフルプロスト点眼に変更することで神経乳頭微小循環が有意に増加したとも報告している¹⁵。

PG製剤の副作用について

PG製剤の点眼の代表的な副作用は虹彩色素沈着と睫毛に対する影響、そして最近では眼球陥凹症が注目されている。

1) 色素沈着について

培養メラノーマ細胞におけるメラニン産生への影響に対する報告がある。前述したように新規に様々なPGF_{2α}誘導体を合成し、培養メラノーマ細胞に作用させ、メラニン量を測定した。その結果、ラタノプロス

ト（カルボン酸体）は有意にメラニン量を増加させ、また、13～14位が二重結合であるヒドロキシ型PGF_{2α}誘導体も有意にメラニン量を増加させたが15位ジフルオロ型PGF_{2α}誘導体はメラニン産生量に対し、明らかな作用はなかった⁸。ラタノプロストに誘発される虹彩色素沈着の機序に対する報告もある。カニクイザルにラタノプロストを点眼すると虹彩色素沈着の程度が増加するがメラノサイト数は増加しない。メラニンはメラノサイト内のメラノソームによってチロシナーゼを介して合成される。つまり、ラタノプロスト点眼により虹彩メラノサイトのメラニン産生能を刺激し、チロシナーゼ遺伝子の転写が活性化され、結果的にメラニン産生量が増加する¹⁶。久保田らはラタノプロスト点眼治療中、眼圧コントロールが不良になった症例にトラバクレクトミーを施行した緑内障症例から採取した虹彩組織でラタノプロストの虹彩色素沈着のメカニズムを検討した。その結果、やはり、メラノサイトは増加せず、メラノサイト内のメラニン顆粒が増加することを示唆した。また、ラタノプロスト点眼使用早期よりメラノサイト内のメラニン顆粒の増生が起きることも示唆している¹⁷。

2) 睫毛に対する影響について

勝村らによれば以下の機序によることを示唆している。

・睫毛の増加の機序

ヒトの睫毛の成長期は30～45日、休止期は3カ月であるため、毛周期は約4～5カ月となる。睫毛の休止期の毛包は約50%であるが休止期の毛包にPG製剤が投与されると毛包を成長期に転化し、睫毛量が増加する¹⁸。

・睫毛の太く伸長させる機序

成長期の毛乳頭細胞はPG製剤を投与されることで毛包が肥大化し、睫毛が太くなると同時に成長期の毛包にも作用して、睫毛が伸長する¹⁸。

3) PG製剤による色素沈着と多毛に対する発症機序のまとめ

ラタノプロストおよびウノプロストンでは両薬剤ともPGE₂の分泌が促進し、このPGE₂がメラノサイトに作用することでメラニンが増加する。また、PGE₂が毛根細胞に作用し、多毛が生じると推定されている。PG作用を不活性化するためにはPGトランスポーターを通してPGが細胞内に取り込まれる必要がある。ラタノプロストはPGトランスポーターのPGの細胞取り込みを抑制することで、PGが持続的にメラ

ノサイトや毛根細胞を活性化し、色素沈着や多毛を引き起こすと推定される¹⁹。このPG製剤の副作用はすべてのPG製剤に共通する副作用と考える。

4) 眼球陥凹について

PG製剤により、細胞マトリックスであるコラーゲンI, III, IV, フィブロネクチン, ヒアルノナン（ヒアルロン酸）が分解することでリモデリングが進行する。その結果、眼周囲のコラーゲンが分解し、眼球陥凹が発症する可能性がある^{20,21}。

プロスタノイドFP受容体アゴニスト （プロスタグランジンF_{2α}誘導体）の特性まとめ

1) 15位ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）は15位ヒドロキシ型PG誘導体よりFP受容体に対する親和性が高いため高い眼圧下降が期待できる。

2) 13～14位の結合について一重結合、二重結合どちらがFP受容体に対する親和性が向上するかは現在のところ不明であるが少なくともラタノプロストよりも13～14位二重結合ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）はFP受容体に対する親和性が強く、安定性も高い。

3) 15位ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）は15位ヒドロキシ型PG誘導体と比較し、培養メラノーマ細胞においてメラニン産生を増加させないことが実験的に（in vitro）示唆されたため副作用である色素沈着を軽減する可能性がある。

4) 睫毛に対する影響について15位ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）は15位ヒドロキシ型PG誘導体と同様と思われる。

5) 眼球陥凹はPG製剤の新しい副作用として注目され始めた。その原因はPG製剤が眼周囲のコラーゲンが分解し、眼球陥凹が発症すると推定されている。

当院でのタフルプロストの使用経験

タフルプロストの強力な眼圧下降効果に期待し、ラタノプロストもしくはトラボプロストとプリンゾラミド（エイゾプト[®]：日本アルコン社製）との2剤併用点眼していた症例をタフルプロストの単独投与に変更した場合の眼圧下降効果を比較検討した。

対象は当院においてラタノプロストもしくはトラボプロストとプリンゾラミドの2剤を併用した広義の開放隅角緑内障および高眼圧症の症例（23例42眼）である。

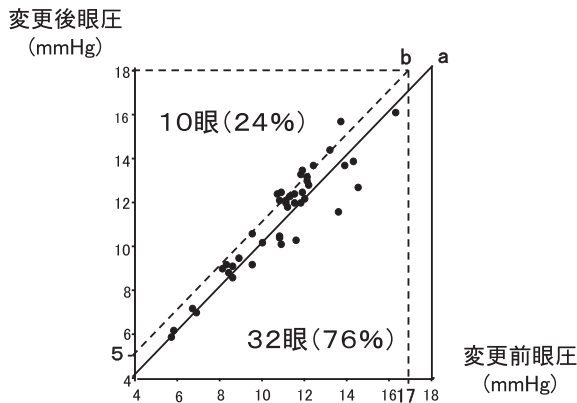


図8 2剤併用時(変更前)とタフルプロスト単独点眼に変更後の眼圧下降変化(文献7より引用)
a: 変更前眼圧と変更後の眼圧が同値のライン
b: 変更後1 mmHg 以内の眼圧上昇を变更前眼圧と同等の眼圧とした値ラインbの対角線以下(眼圧上昇がタフルプロスト単独点眼後1 mmHg 以内)の眼圧下降変化値を变更前と同等と考えると32眼(76%)が同等の眼圧下降を示し、眼圧が変更後1 mmHg を越えた眼数は10眼(24%)であった。

その結果、ラタノプロストもしくはトラボプロストとプリンゾラミドの2剤の併用点眼時の平均眼圧は10.9 mmHg, タフルプロスト単独点眼後の平均眼圧は11.3 mmHgと有意に0.4 mmHgの上昇を認めた($p=0.0013$, Wilcoxon 符号付順位検定)。しかし、変更前と比較して、変更後1 mmHg 以内の眼圧変動を臨床的に不変と定義すると、32眼(76%)の変更後の眼圧は不変であり、1 mmHg を越えた眼数は10眼(24%)であった(図8)。眼圧は変更前、変更後において同等と考えられる⁷。

最後に

プロスタノイドFP受容体アゴニスト(PGF_{2α}誘導体)について化学構造式を中心にその特性を述べてきた。タフルプロストの眼圧下降効果の有効性はタフルプロストがヒドロキシ型PG製剤と違い、ジフルオロ型PG製剤であるため、プロスタノイドFP受容体に高い親和性を示すことで活性が増強され、フッ素の物理化学的特性により生体内でも化学的においても代謝、分解されにくく、薬剤としての安定性に優れている。また、タフルプロスト点眼液はほかのプロスト系PG製剤と同様、1日1回の点眼投与で十分であるが、ほかのプロスト系PG製剤と違い室温保存が可能であり、遮光の必要もないことから当院のタフルプロスト単独点眼投与変更後の患者の評価は全例で点眼の簡便性において好評であった。このように点眼遵守(コン

プライアンス)や自発的点眼(アドヒアランス)²²においてもタフルプロスト単独点眼投与の有効性が示唆された。

現在のところプロスト系PG製剤ではタフルプロストが第一選択として最良と考えるがほかのプロスト系PG製剤同様、ノンレスポonderが存在する。また、副作用としての虹彩色素沈着は実験的にはほかのプロスト系PG製剤に比較してメラニン産生されないとの結果も得ているが臨床的には虹彩色素沈着も生じ、睫毛に対する影響はほかのプロスト系PG製剤と同様に出現するのも事実ある。

2010年になり、次々と新しい2剤配合薬の緑内障治療点眼液がわが国で発売された。それは非選択性β遮断薬とプロスタノイドPG製剤もしくは非選択性β遮断薬と炭酸脱水酵素阻害剤である。臨床的にはそれぞれ一長一短はあるようだが臨床的評価は今後の研究に委ねたい。

この論文の要旨は第2回宮城県眼科医会学術奨励賞受賞記念講演(平成23年4月23日 仙台)にて発表した。

文献

1. 日本緑内障学会: 緑内障診療ガイドライン第2版. 日眼会誌 2006; 110: 777-809.
2. 相原 一: プロスタグランジン関連物質. あたらしい眼科 2010; 27: 1347-1356.
3. 丸山勝彦: 正常眼圧緑内障に対する薬剤選択. あたらしい眼科 2008; 25: 795-798.
4. 佐伯忠賜, 相原 一: プロスタグランジン関連薬の特徴—増える選択肢. あたらしい眼科 2008; 25: 755-763.
5. Resul B, Stjernschantz J: Structure-activity relationships of prostaglandin analogues as ocular hypotensive agents. Curr Opin Ther Pat 1993; 82: 781-795.
6. 野村俊治, 橋本宗弘: 新規緑内障治療薬ラタノプロスト(キサラタン[®])の薬理作用. 薬理誌 2000; 115: 280-286.
7. 小林茂樹, 小林守治: 2剤併用投与をタフルプロスト単独投与に変更した場合の眼圧下降効果. あたらしい眼科 2010; 27: 1573-1575.
8. 松木 雄, 高木泰孝, 中島 正ほか: 15, 15-ジフルオロプロスタグランジンPGF_{2α}誘導体のFP受容体アンタゴニスト活性と眼圧下降作用. 眼薬理 2004; 18: 74-76.
9. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A et al: Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. Exp Eye Res 2004; 78: 767-776.
10. Sherif NA, Kelly CR, Crider JY, Williams GW, Xu SXXU: Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. J Ocul Pharmacol Ther 2003; 19: 501-515.
11. Ota T, Murata H, Sugimoto E, Aibara M, Araie M:

- Prostaglandin analogues and mouse intraocular pressure: Effects of tafuprost, latanoprost, travoprost, and unoprostone, considering 24-hour variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2006-2011.
12. Kurashima H, Watabe H, Sato N, Abe S, Ishida N, Yoshitomi T: Effect of prostaglandin F₂ α analogues on endothelin-1-induced impairment of rabbit ocular blood flow: Comparison among tafuprost, travoprost and latanoprost. *Experimental Eye Research* 2010; 91: 853-859.
 13. 八百枝潔, 白柏基宏, 阿部春樹: 健常眼におけるタフルプロスト点眼前後の視神経乳頭微小循環. *臨眼* 2010; 64: 455-458.
 14. 石垣純子, 三宅三平, 張野正誉, 三宅謙作: タフルプロスト点眼液の緑内障患者脈絡膜血流への影響の検討. *あたらしい眼科* 2010; 27: 1115-1118.
 15. 八百枝潔, 白柏基宏, 田中隆之, 阿部春樹: 緑内障のラタノプロスト点眼からタフルプロスト点眼への切替えによる乳頭血流変化. *臨眼* 2011; 65: 319-323.
 16. Johan W.S, Daniel M.A, Dan-Ning H: Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Survey of Ophthalmology* 2002; 47/ Supplement 1: S162-S175.
 17. 久保田久世, 小早川信一郎, 田中康一郎, 朽久保哲男: ラタノプロスト使用後の虹彩病理像. *あたらしい眼科* 2002; 19: 809-814.
 18. 勝村宇博, 野田実香: 眼のサイエンス (視覚の不思議). 2010; pp 14-15, 文光堂, 東京.
 19. 久我紘子, 宮内 修, 藤本尚也ほか: 緑内障のラタノプロストの副作用発現例のウノプロストンへの切り換えにおける有効性と安全性. *臨眼* 2004; 58: 1187-1191.
 20. 中倉俊祐, 田淵仁志: プロスタグランジン系点眼薬による新しい副作用: 眼球陥凹症 (Sunken eye). *Frontiers in Glaucoma* 2011; 41: 71-74.
 21. 渡邊逸郎, 圓尾浩久, 渡邊一郎: トラボプロスト点眼によって上眼陥凹をきたした1例. *臨眼* 2011; 65: 679-682.
 22. Tsai JC: Medication adherence in glaucoma: approaches for optimizing patient compliance. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 190-195.

(受付: 2012年2月9日)

(受理: 2012年2月16日)
