

話 題

白内障治療薬の現状：エビデンスはあるのか？

千葉北総病院眼科 茨木 信博

1. はじめに

白内障は80歳台の罹患率がほぼ100%の疾患であり、平成11年に厚生省の医療技術評価推進検討会が報告したEBMに基づく診療ガイドライン作成対象疾患でも第5位に挙げられている¹。白内障の治療法として、混濁した水晶体を摘出し、眼内レンズを移植する手術が唯一有効な方法であるが、臨床の場では手術に至るまでの間、種々の点眼薬や内服薬が用いられている。これらの治療薬は、約20年前に厚生省より再評価を受け認可された薬剤であり、最新の水晶体混濁の客観的方法で評価されたものではなく、その有効性には疑問がある。事実、国外の白内障診療ガイドラインには薬物療法の項目がないか、あるいは有効な薬物はないと記されている。そこで本項では、認可されている点眼、内服薬の薬理作用とエビデンスを、また国外を含めた白内障治療薬のエビデンスについてPubMed、医中誌より抽出し検討した結果について記し、白内障の薬物療法の問題点を提起する。

2. 国内認可薬物の薬理作用

a. 点眼薬

(ア)ピノレキシン(カタリン点眼液、カリーユニ点眼液)

水晶体の混濁は、可溶性蛋白が、トリプトファンやチロシンなどの代謝異常で生じたベンツキノンカルボン酸やイミンカルボン酸の結合によって、不溶性蛋白となり凝集するために生ずる。本薬剤は、この結合と競合することで、蛋白の不溶化を阻止する。

(イ)グルタチオン(タチオン点眼液)

還元型グルタチオンは抗酸化物質として肝臓や水晶体に多く含まれている。加齢や白内障により水晶体のグルタチオン濃度が減少し、過酸化障害のためにさらに白内障の進行を促進するとされている。本薬剤は、不足する還元型グルタチオンを補充することで、過酸化反応を抑制する。

b. 内服薬

(ア)チオプロニン(チオラ)

本薬剤は、還元型グルタチオンと似た構造をしており、抗酸化薬としての薬理作用を持ち、蛋白の不溶化、凝集を阻止する。

(イ)唾液腺ホルモン(パロチン)

ウシ耳下腺由来の唾液腺ホルモンで、血清カルシウム濃度を低下させることにより、蛋白の不溶化、凝集を阻止する。

(ウ)漢方薬(八味地黄丸、牛車腎気丸)

かすみ目に対し適応があるため、白内障に対して処方されている。還元型グルタチオンの減少を抑制する薬理作用がある。

3. 国内認可薬物のエビデンス

承認済の点眼薬、内服薬共に有効性を検討したランダム化比較試験(RCT)はきわめて少なく、十分に検討されていないのが現状である。その数少ないRCTにおいても、症例数が少ないことや、効果判定に自覚検査の矯正視力が用いられていること、混濁変化判定の写真撮影の再現性、評価方法が不明確で客観性を欠いている²⁻⁵。漢方薬は、RCTがなく、有効性が明らかではない。

4. その他の白内障治療薬のエビデンス

2001年2月より過去10年間のPubMedを用いた白内障薬物療法に関する文献は272件、医中誌の1987年より2001年5月の間の文献数が888件あった。その内、RCT以上のエビデンスを持つものは、わずか4件であった。

点眼薬についてのエビデンスはなく、内服薬で3種の薬物(ベンダリン、Lシステイン、抗酸化物)が検討されている。蛋白変性抑制作用を有するベンダリンは、症例数が少なく、観察期間が短いという問題はあるものの有効性が認められるという報告⁶と、胃腸障害等の副作用が有意に多く有用性はないという報告⁷があり、十分に検討されていない。Lシステインはチオプロニンと同等の白内障抑制効果を持つとの報告があるが、チオプロニンに抑制効果のエビデンスがないことより、Lシステインの有効性は明らかではない。抗酸化物であるビタミンC、ビタミンE、ベータカロチンの白内障進行阻止効果については4500余名を対象に7年間のRCTが行われた結果、無効と報告されている⁸。

5. 終わりに

白内障薬物療法には、白内障の治療どころか進行防止においてもその有効性に関する十分なエビデンスがないという結論に達する。すなわち、効くのか効かないのかが不明であり、EBMの考え方では、現在の認可薬物も使用できない、あるいは、有効性は不明であることを十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で処方するということになる。

では、再々評価してはどうか。現在、客観的に白内障の進行度を判定するには、混濁面積の定量化が一つの方法である。但し、無治療での混濁面積の進行度は年約7%であり、測定誤差が平均約8%と報告されている¹⁰。仮に、進行を半分に抑制する特効薬があったとして、効果判定を4年がかりで検討しても差がでないことになる。その上個体差を打ち消すには多量の対象が必要であろう。認可薬物を仮に再々評価するとして、はたして5年以上の治験が許されるだろうか、また、薬品メーカーが多大な費用をかけるだろうか。

このままでは、白内障の治療薬が消滅する可能性がある。国内では、白内障は手術によって視覚障害が解消されるため、治療薬は不要かもしれない。しかし、世界の失明原因の1位はいまだに白内障であり、手術が行えない国が多く存在することより、有効性の明らかな薬物療法の開発、提供は不可欠である。今後、白内障薬物療法の先進国であるべく、日本で開発されたこれまでの認可薬物の再々評価とエビデンスのある新薬の開発を推し進める必要があると考える。

本文の内容の一部は、平成12年度厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）「科学的根拠（evidence）に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究」によって行った。

文 献

1. 厚生省健康政策局研究開発振興課医療技術情報推進室：わかりやすいEBM 厚生科学研究所。
2. 村田忠彦：老人性白内障に対するカタリン点眼液の効果に関する二重盲検法による臨床的研究。日本眼科紀要 1980; 31: 1217-1222.
3. 戸張幾生，他：初期老人性白内障に対するグルタチオン点眼用の臨床効果。二重盲検試験による検討。眼科臨床医報 1982; 76: 1779-1787.
4. Ichikawa H, et al.: Effect of tiopronin on senile cataract. A double-blind clinical study. Ophthalmologica 1980; 180: 293-298.
5. 高久 功，他：二重盲検法によるパロチン錠の皮質型初期老人性白内障に対する臨床的検討。日本眼科紀要 1981; 32: 1865-1873.
6. Ponte F, et al.: Psychophysical and electrofunctional contrast sensitivity in cataractous patients treated with bendazac-lysine salt. Doc Ophthalmol 1990 1991; 76: 285-96.
7. 尾羽沢大，他：老人性白内障に対するベンダリンの臨床評価。多施設二重盲検法による検討。あたらしい眼科 1991; 8: 1785-1799.
8. 佐々木一之，他：初期老人性白内障に対するL-システインの臨床効果。二重盲検法による検討。あたらしい眼科 1991; 8: 1145-1157.
9. Age-related eye disease study research group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss. AREDS report 9. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1439-1452.
10. 河原哲夫，他：老人性白内障における長期経過の定量的解析。グルタチオン点眼用の臨床効果。あたらしい眼科 1984; 1: 864-867.

（受付：2002年2月6日）

（受理：2002年3月1日）

トピックス・用語解説

ベンゾジアゼピンの鎮静作用と抗不安作用

(Sedative and anxiolytic properties of benzodiazepines)

ベンゾジアゼピン系薬物は鎮静薬としても抗不安薬としても使用されているが、これらの効果は、異なった受容体サブタイプによって仲介されている可能性が出てきた。GABA_A受容体はおそらく5つのサブユニットが集まってイオンチャンネルを形成しており、ベンゾジアゼピンは受容体に結合することによってGABAの作用を増強すると考えられている。αサブユニットのなかでα1というサブタイプのアミノ酸を1箇所入れ替えたノックインマウスを作成したところ、このマウスではベンゾジアゼピンの抗不安効果は残るが、鎮静効果は消失することがわかった(Nature 1999; 401: 796)。一方α2サブタイプで同じアミノ酸を入れ替えたマウスでは、逆にベンゾジアゼピンの抗不安効果が消失し、鎮静効果は残った(Science 2000; 290: 131)。これらの結果から治療的に特化したベンゾジアゼピン系薬物の開発が今後進められると考えられる。

(薬理学教室 鈴木秀典)