

## 原発性開放隅角緑内障 (Review Article: Primary Open-Angle Glaucoma)

NEJM, March 12, 2009

H21.4 西伊豆早朝カンファランス 仲田

著者: Young H. Kwon, M.D., Ph.D 他、アイオワ大学眼科

緑内障は他の視神経症 (optic neuropathy) とは視神経の特徴的外観から区別できる慢性変性視神経症である。緑内障では視神経の網膜縁が進行性に薄くなり視神経陥凹が拡大し、Optic nerve cupping と呼ばれる。

これは網膜視神経節細胞 (retinal ganglion cell) の軸索がその周囲のグリアや血管とともに失われるためである。

Cup の周囲の neuroretinal rim は正常のピンク色が保たれる。

他の視神経症では視神経はピンク色が失われ cupping は起こらない。

稀な例外として arteristic ischemic optic neuropathy がありこの場合 cupping が起こる。緑内障患者は周辺視野が失われ治療しなければ失明する。

緑内障はしばしば眼圧上昇なしで起こるがそれでも「眼圧の上昇する anterior segment variation」として扱われる。

前眼部 (anterior segment of the eye) は独自の循環システムを持ち、血管を持たないレンズや角膜を栄養する。

眼房水 (aqueous humor) は毛様体 (ciliary body) から産生され前房を経て虹彩角膜角 (iridocorneal angle) の小柱メッシュ (trabecular meshwork) で吸収される。

高眼圧は眼房水の過剰産生によるのではなく流出低下による。

緑内障は虹彩角膜角の状態により分類される。

開放隅角緑内障、狭隅角緑内障と developmental categories でありこれらは更に原発性と続発性に分類される。

原発開放隅角緑内障は眼圧が高い場合と低い場合 (正常圧緑内障とも言う) がある。

原発開放隅角緑内障は 40 歳以上で起こる成人発生と、3 歳から 40 歳までで起こる若年発症とがある。

二次性開放隅角緑内障の例としては色素散乱症候群 (pigment dispersion syndrome) がある。

閉塞隅角緑内障は原発性 (pupillary block) と二次性 (炎症や新生血管による) がある。发育型 (developmental form) としては原発性先天性緑内障や無虹彩、Axenfeld-Rieger syndrome がある。

この総説では虹彩角膜角が閉塞していない原発性開放隅角緑内障および眼圧上昇のメカニズム、視神経損傷のメカニズムを解説する。

眼圧上昇の機序として myocilin (MYOC) gene の変異がある。

成人発症の開放隅角緑内障の 4%、若年発症 (juvenile-onset) の 10% が MYOC 変異と関係する。

## 1 . 臨床症状

原発性開放隅角緑内障は米国の失明の 2 番目に多い原因であり、黒人 (black Americans) では 1 番の原因である。開放隅角緑内障のリスクファクターは、黒人であること、加齢、眼圧上昇 (とくに 22 mm Hg 以上)、開放隅角緑内障の家族歴、近視、拡張期低環流圧などがある。

開放隅角緑内障の主な症状は隅角が開いていること、視神経乳頭の陥凹、視野欠損である。眼圧上昇自体は定義には入らない。開放隅角緑内障は正常眼圧でもあり得るからだ。それでもなお眼圧上昇は緑内障の重要なリスク因子でありまた改善可能因子でもある。多くのトライアルで眼圧低下は緑内障発症を予防し進行を遅らせる。従って原発性開放隅角緑内障の全ての治療は内科的あるいは外科的に眼圧を低下させることに主眼が置かれる。

## 2 . Myocilin

若年発症の原発性隅角緑内障は稀である。若年発症では眼圧が極端に高い (しばしば 40 mmHg 以上) ことを除き、症状は成人発症と同じである。

若年発症では数多くの常染色体優性の家系が報告されており緑内障関連遺伝子として 1q 染色体上の GLC1A がある。他の家系からは GLC1B から BLC1N まで 13 の遺伝子が報告されている。GLC1A locus の関連遺伝子は MYOC (Online Mendelian Inheritance in Man number 601652) で myocilin 蛋白をエンコード (暗号化) する。

Myocilin 蛋白は眼圧をコントロールする毛様体、小柱メッシュ (trabecular meshwork) で産生される。成人発症の原発性隅角緑内障でも MYOC 遺伝子変異が 3 から 5% に見られ

る。その他 optineurin をエンコードする OPTN や WDR36 の変異も原発性開放隅角緑内障の原因のひとつと考えられている。OPTN は GLC1E locus にある。

Myocilin 蛋白変異は虹彩角膜角、就中(なかなずく) trabecular meshwork(小柱メッシュ)の顕微鏡的变化を起こして高眼圧を起こすと思われる。Myocilin 自体の機能は不明である。Myocilin は眼圧を制御する組織である traecular meshwork で発見されてきた。

変異 myocilin が細胞間隙に貯まると trabecular meshwork に対し毒性に働き流出路が障害されて高眼圧になるものと思われる。

### 3 . 視神経乳頭 ( optic-nerve head ) の障害

高眼圧が続くと網膜神経節細胞 ( retinal ganglion cell ) に直接の影響がある。

逆行性の軸索輸送も減少し神経節細胞の死を起こす。視神経乳頭の血流も減少し組織の低酸素状態を起こし oxidant が発生して網膜を障害する。

乳頭にあるグリア ( microglia や astrocyte ) は高眼圧で活性化され細胞外マトリックスを変性させるような分子を作りだす。マウスモデルでは活性化されたグリアは TNF- $\alpha$  を作り神経節細胞を障害する。

網膜の神経節細胞は視神経乳頭で篩 (ふるい) のような篩板 ( lamina cribosa ) を通りぬける。篩板の前方の神経にはミエリンがない ( unmyelinated ) が後方にはミエリンがある ( myelinated ) 。緑内障の初期にはグリア増殖で篩板の前は肥厚するがその後は薄くなりやがては消失していく。これにより乳頭陥凹は広く深くなっていく。

.....

「原発性開放隅角緑内障」最重要点

- 1 . 緑内障では視神経陥凹 ( cupping ) が拡大する。
- 2 . 緑内障では陥凹周囲は正常のピンク色である。
- 3 . 他の視神経症では cupping は起こらずピンク色にならない。
- 4 . 眼房水は毛様体で産生、前房を経て虹彩角膜角の小柱メッシュで吸収。
- 5 . 開放隅角緑内障は眼圧が高い場合と正常の場合がある。
  
- 6 . 原因として MYOC 遺伝子異常がある。
- 7 . MYOC 遺伝子で変異 myocilin 蛋白が作られると高眼圧を起こす。
- 8 . 変異 myocilin 蛋白は眼房水流出低下を起こす。
- 9 . 高眼圧は網膜で TNF- $\alpha$  が増え神経節細胞のアポトーシス起こす。