正常眼圧緑内障に対する保存的療法による眼圧下降効果

小関 信之[1)]，新家 真[2)]，白土 城照[3)]，山上 淳吉[4)]

[1)]東京都老人医療センター眼科，[2)]東京大学医学部附属病院分院眼科

[3)]東京大学医学部眼科学教室，[4)]JR 東京総合病院眼科

要 約

正常眼圧緑内障(NTG)に対する保存的療法による眼底下降効果について prospective に検討した．無治療時平均眼圧が 15 mmHg 以上の NTG 72 例(平均眼圧 17.2 mmHg)に対し，最初に 2％カルテオロール点眼を行い，眼圧下降が不十分な症例に対して 0.04％ジピベフリンまたは 1％ピロカルピン点眼を併用した．さらに，不十分な症例に対してアルゴンレーザートラベクロプラスティー半周照射を追加した(ALT 群)．15 か月以上の経過観察(平均 16.5 か月)の結果，眼圧下降幅は無治療時に比べてカルテオロール単独点眼で 1.73±1.98 mmHg (n＝72)，ジピベフリン併用群で 1.59±1.67 mmHg (n＝42)，ピロカルピン併用群で 1.54±2.24 mmHg (n＝16)，さらに，ALT 群では 2.46±2.09 mmHg (n＝25)であった(p＜0.01)．生命表による 12 か月における outflow 圧下降率 30％以上の期待確率はカルテオロール単独点眼群で 22.2％，ジピベフリン併用群で 21.4％，ピロカルピン併用群で 18.8％であった．(日眼会誌 101：158—162, 1997)

キーワード：正常眼底緑内障，保存的療法，眼圧下降

Effect of Non-surgical Ocular Hypotensive Therapy in Normal-tension Glaucoma

Nobuyuki Koseki[1)], Makoto Araie[2)], Shiroaki Shirato[3)] and Junkichi Yamagami[4)]

[1)]*Eye Clinic, Tokyo Metropolital Geriatric Hospital*

[2)]*Department of Ophthalmology, Branch Hospital, School of Medicine University of Tokyo*

[3)]*Department of Ophthalmology, School of Medicine University of Tokyo*

[4)]*Eye Clinic, JR Tokyo General Hospital*

Abstract

We investigated the effects of the topical ocular hypotensives with or without half circumference argon laser trabeculoplasty (ALT) on intraocular pressure (IOP) of normal-tension glaucoma (NTG) eyes. Seventy-two NTG patients whose pretreatment mean IOP was≧15 mmHg at least in one eye were included and one randomly chosen eye from one patient were used for analysis. They were followed for at least 15 months after commencement of the therapy. The mean pretreatment IOP averaged 17.2±1.6 mmHg (mean±standard deviation, n＝72). All eyes were first treated with topical 2% carteolol. In eyes where IOP reduction was considered unsatisfactory, topical 1% pilocarpine or 0.04% dipivefrine was added. In eyes where IOP reduction was still unsatisfactory even with the two medications, half circumference ALT was performed. Mean IOP reduction was 1.5 mmHg in the eyes treated with topical medications alone and 2.5 mmHg in those treated by topical medications plus ALT. The mean outflow pressure reduction was 16 and 26%, respectively. In 40% of the all eyes, satisfactory IOP reduction was obtained by topical medications with or without additional ALT. (J Jpn Ophthalmol Soc 101 : 158—162, 1997)

Key words: Normal-tension glaucoma, Topical medications, IOP reduction

I 緒 言

正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma, NTG)は，本邦において 40 歳以上の約 2％に認められること[1)]，さらに，3～10 年の経過中 30～70％の症例において視野障害進行が認められることが報告[2)～5)]されてお

別刷請求先：173 東京都板橋区栄町 35—2 東京都老人医療センター眼科 小関 信之

(平成 8 年 6 月 4 日受付，平成 8 年 8 月 19 日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuyuki Koseki, M.D. Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital. 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received June 4, 1996 and accepted in revised form August 19, 1996)

り，眼科臨床上重要な疾患であることは異論のないところである．しかしながら，その病態生理については未だ議論の多いところであり，その治療方法についても未だ統一された見解は得られていない．

NTGにおける視野障害と眼圧に関する検討では，同一患者において，眼圧の高い眼が他眼に比してより視野障害が強いこと[6,7]，視野障害進行を認めたNTGにおいて，障害因子を解析した結果，経過中眼圧が有意に影響していたこと[8]，さらには十分に眼圧下降が得られたNTGにおいては視野障害進行を阻止し得た[9~11]などの報告がある．以上の報告は，NTGにおいても原発開放隅角緑内障(primary open angle glaucoma, POAG)と同様に，視野障害進行に眼圧が間違いなく関与しており，眼圧下降療法が視野障害進行防止に有用であることを示唆するものである．

NTGに対しても，保存的療法で良好な眼圧下降が得られれば理想的と考えられる．今回我々は，NTGのうちでも，比較的眼圧下降療法の効果が期待できる外来平均眼圧が15 mmHg以上の症例に対し，従来からある点眼薬2剤併用療法および半周アルゴンレーザートラベクロプラスティー(argon laser trabeculoplasty, ALT)による保存的療法を試み，それらの眼圧下降効果についてprospectiveに検討を行った．

II　対象および方法

対象は，1993年3月以降に来院した無治療時3か月以上の外来平均眼圧が少なくとも1眼で15 mmHg以上のNTG 72例であり，両眼で外来平均眼圧が15 mmHg以上の例では1例につき1眼を無作為に選び解析の対象とした．対象の平均年齢60.1±11.1歳(平均値±標準偏差)，最終的解析対象眼の矯正視力1.0(中央値)，屈折−2.2±3.4 diopers(平均値±標準偏差)，無治療時平均眼圧17.2±1.6 mmHg(平均値±標準偏差)，治療前mean deviation(Humphrey(ハンフリー)自動視野計，statpac)−6.52±5.77 dB(平均値±標準偏差)であった．

これら患者に対して，心疾患および呼吸器疾患の有無を確認した上で，薬物の効果および考えられる副作用について十分に説明を行い，本人の自由意志に基づいて同意を得た後，以下のスケジュールで，原則として1か月毎に15か月以上経過観察を行った(図1)．すなわち，まず最初に2％カルテオロール(Mikelan®，大塚製薬)点眼を行い，点眼開始後3か月以上経過した時点で，眼圧下降が不十分，すなわちoutflow圧下降率30％以下が3回以上観察されていた眼に対しては，1％ピロカルピン(Sanpilo®，参天製薬)または0.04％ジピベフリン(Pivarefrine®，参天製薬)点眼を併用した．ここで，outflow下降率は{(無治療時眼圧−治療時眼圧)/(無治療時眼圧−上強膜静脈圧8 mmHg)}×100％とした．なお，1％ピロカルピンか0.04％ジピベフリンかの選択

2％カルテオロール点眼
↓眼圧下降不良
1％ピロカルピンまたは
0.04％ジピベフリン追加
↓眼圧下降不良
アルゴンレーザートラベクロ
プラスティー半周追加

図1　経過観察スケジュール．
眼圧下降不良の定義については本文参照．

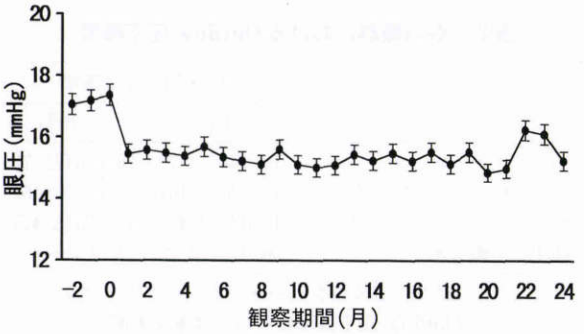

図2　全症例における経過観察中の眼圧経過．

については，点眼薬の使用方法，副作用について説明の後，患者自身の自由選択とした．

さらに，点眼薬2剤併用下で，3か月以上経過した時点で，ouoflow圧下降率30％以下が3回以上観察されていた眼に対しては，アルゴンレーザートラベクロプラスティー(argon laser trabeculoplasty, ALT)について説明の後，同意の得られた症例に対して隅角180度照射を行った．ALTは，スポットサイズ50 μm，照射時間0.1秒とし，照射エネルギーは線維柱帯照射時に小気泡が認められる強さよりやや弱めで，色素がやや退色する程度を目安とし，約50発照射した．

経過観察中は眼圧測定はGoldmann(ゴールドマン)圧平眼圧計を用いて4週間毎に，視野測定は4〜6か月毎に施行した．視野測定検査は，ハンフリー自動視野計中心30-2プログラム(ハンフリー30-2)を用い，視野障害程度の指標として，同プログラムのstatpac 2で提示される中心30度内平均的視野障害の指標であるmean deviation(MD)を用いた．

III　結　　果

経過観察中，点眼薬およびALTにより，重篤な副作用および合併症がみられた症例はなかった．図2に全対象眼における経過中眼圧を示す．経過の延長とともに眼数は減少するものの，無治療時眼圧17.2±1.6 mmHgに対して経過観察中すべてのポイントで有意の眼圧下降を認め(paired-t test, $p<0.05$)，経過観察中15か月における眼圧値は平均15.5±2.0 mmHgであった．

各治療群における眼圧下降幅は無治療時に比べて，カルテオロールのみを使用していた期間中の全眼の平均1.73±1.98 mmHg(n=72)，同カルテオロールのみでは

表1　各治療群における平均眼圧下降幅と平均 outflow 圧下降率

		眼圧下降幅	outflow 圧下降率
カルテオロール	(72眼)	1.73±1.98 mmHg	18.6%
カルテオロール+ピロカルピン	(16眼)	1.54±2.24 mmHg	14.8%
カルテオロール+ジピベフリン	(42眼)	1.59±1.67 mmHg	17.2%
点眼2剤+ALT	(25眼)	2.46±2.09 mmHg	25.7%

(±標準偏差)　ALT：アルゴンレーザートラベクロプラスティー
Outflow 圧下降率については本文参照

表2　各治療群における Outflow 圧下降率

	Outflow 圧下降率	
	30%≧	≦10%
カルテオロール	19.4%(14/72)	30.6%(22/72)
カルテオロール+ピロカルピン	12.5%(2/16)	50.0%(8/16)
カルテオロール+ジピベフリン	19.0%(8/42)	19.0%(8/42)
ALT+点眼2剤	56.0%(14/25)	12.0%(3/25)

ALT：アルゴンレーザートラベクトプラスティー
Outflow 圧下降率については本文参照

不十分で，さらに，ピロカルピンを併用していた期間中の平均 1.54±2.24 mmHg(n=16)，同ジピベフリンを併用していた期間中の平均 1.59±1.67 mmHg(n=42)，さらに，点眼薬2剤でも不十分で ALT を行った全眼で 2.46±2.09 mmHg(n=25)であった．同様に outflow 圧下降率は，カルテオロールのみで平均 18.6%，点眼薬2剤併用で，各々14.8%，17.2%，点眼薬2剤に加えて ALT を行った眼で 25.7% であった(表1)．

また，各治療群で経過中平均 outflow 圧下降率 30% 以上であった眼数は，カルテオロールを使用した全72眼中14眼，19.4%，点眼併用群では，ピロカルピンを併用した16眼中2眼，12.5%，ジピベフリンを併用した42眼中8眼，19.0%，点眼薬2剤に加えて ALT を行った25眼中14眼，56.0% であった．これに対して，outflow 圧下降率10% 以下，すなわち，保存的眼圧下降療法が全く無効と考えられた眼数は，カルテオロールを使用した全72眼中22眼(30.6%)，点眼併用群では，ピロカルピンを併用した全16眼中8眼(50.0%)，ジピベフリンを併用した全42眼中8眼(19.0%)，点眼薬2剤に加えて ALT を行った全25眼中3眼(12.0%)であった(表2)．

図3a～c に各点眼治療群における，生命表(Kaplan-Meier 法)による眼圧下降効果の解析結果を示す．なお，生命表上のエンドポイントは，outflow 圧下降率30% 以下が3回以上連続して観察された最初の時点とした．12か月後における生存率は，カルテオロール点眼薬で 22.2%，点眼併用群では，カルテオロール+ピロカルピン点眼群で 18.8%，カルテオロール+ジピベフリン点眼群で 21.4%であった(図3a～c)．

図4に全対象眼の MD の経時変化について示す．経過観察中はいずれのポイントでも治療開始前と比較して統計学的有意差を認めなかった(治療前−6.52±5.77 dB,

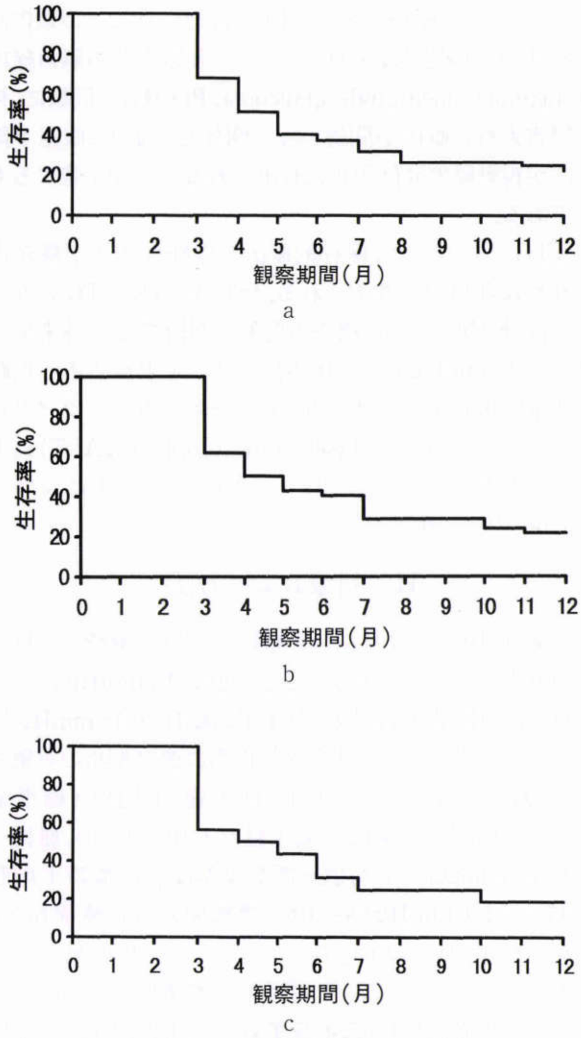

図3　生命表による点眼薬の眼圧下降効果．
a：カルテオロール点眼群，b：カルテオロール+ピロカルピン点眼群，c：カルテオロール+ジピベフリン点眼群

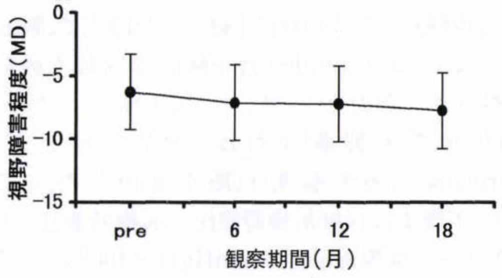

図4　全症例における経過観察中の視野経過．

経過観察15か月—7.7±6.4 dB)．また，眼底下降率とMDの変化間においても統計学的相関は認められなかった．

IV 考　按

今回，prospectiveにNTG例に対して保存的眼圧下降療法を行った結果，従来からある点眼薬による眼圧下降幅は2剤併用を含めて平均約1.5 mmHg，さらに，ALTを加えても平均約2.5 mmHgであることがわかった．また，outflow圧下降率は薬物療法群全体では平均約16%，さらに，ALTを加えた群でも平均26.2%であり，最終観察時点で，outflow圧下降率30%以上であった眼数は72眼中では43.6%であった．

NTGの視野障害進行因子の1つとして，POAGと同様に眼圧が関与していることは間違いのないところと考えられる[6)~11)]．現在までの，NTGに対する薬物による眼圧下降療法を行った報告では，現在一般的に使用されている薬物の単剤投与のみでは1.5 mmHg程度の眼圧下降しか得られないとされており[5)12)13)]，これらは今回の結果ともよく一致する．一方，NTGに対してALTまで行った報告では，Schulzerら[15)]はピロカルピンの単独あるいはALTとの併用で，41.5%の症例において平均36%の眼圧下降率が得られたとしており，Schwartzら[14)]はALT施行後12か月の時点において，73%の症例において有意の眼圧下降が認められ，その平均眼圧下降幅は4.9 mmHgであったと報告している．これらの報告は，欧米人ではALTまで行うことにより，NTGにおいてもPOAGと同様に，かなりの眼圧下降が期待できることを示唆するものである．今回，NTGの中でも比較的眼圧を下降しやすいと考えられる無治療時平均眼圧15 mmHg以上の症例(無治療時眼圧17.2 mmHg)を対象とし，ALTも含めた2剤併用による保存的眼圧下降療法を試みた結果，本邦人では，その眼圧下降幅は1.5~2.5 mmHgであり，欧米人NTGに比して日本人NTGにおいては，眼圧下降効果が少ないことが示唆された．しかしながら，最近では新しい抗緑内障点眼薬であるプロスタグランジン製剤(latanoprost)をNTG患者に投与して，平均眼圧下降幅2.6 mmHgと良好な効果を認めたとの報告[16)]があり，latanoprostとALT併用によりさらに大きな眼圧下降が得られる可能性はあろう．

一方，NTGに対して濾過手術を行うことにより，術後長期にわたり良好な眼圧下降が得られ，さらには，視野障害進行防止に有用であったといういくつかの報告[9)~11)]がある．しかし，濾過手術後には，しばしば長期にわたる低眼圧や白内障，または低眼圧黄斑症により日常生活に支障を来し得る視力低下を起こすことが報告[17)~20)]されている．さらに，術後の濾過胞易感染性のことをも考慮すると，手術療法は，NTGの眼圧下降療法として，第一選択とすべきにはまだ問題があると考えられる．

NTGは本邦での有病率が約2%とされており[1)]，さらには3~10年の経過観察において多くの症例で視野障害進行が認められるとされている[2)~5)]．NTGに対しては従来以上に，積極的に治療に取り組む必要があると考えられるが，今回の検討の結果，眼圧下降療法として，点眼薬2剤にさらに隅角半周ALTを加えると，無治療時平均眼圧15 mmHg以上の症例中，約40%の症例において，少なくとも1年半程度は，outflow圧下降率30%以上(例えば，治療前眼圧が15 mmHgの例では13 mmHg，同17 mmHgの例では14 mmHg)が得られることがわかった．この程度の眼圧下降がNTGの経過にどの程度影響を与えるかについては，今後の研究を待たねばならない．しかし，ouoflow圧の30%以上の下降は，眼圧下降薬の臨床治験に際しては一般に著明な効果と分類される場合が殆どである．この事実は，NTGにおける保存的眼圧下降療法は，本邦人では，欧米人に比べて，その効果は少ないものの，まず試みる価値があることを示すものと考えられる．

文　献

1) **Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al**: Epidemiology of glaucoma in Japan. Jpn J Ophthalmol 35: 133—155, 1991.

2) **Gliklich RE, Steinmann WC, Spaeth GL**: Visual field change in low-tension glaucoma over a five-year follow-up. Ophthalmology 96: 316—320, 1989.

3) **Anderton SA, Coakes RC, Poinooswamy S, Clarke P, Hitchings RA**: The nature of visual loss in low tension glaucoma. Doc Ophthalmol Proc Ser 42: 383—386, 1985.

4) **Levene RZ**: Low tension glaucoma: A critical review and new material. Surv Ophthalmol 24: 621—664, 1980.

5) **Chumbley LC, Brubaker RF**: Low-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 81: 761—767, 1976.

6) **Cartwright MJ, Anderson DR**: Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma. Arch Ophthalmol 106: 989—900, 1988.

7) **Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M**: Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. Ophthalmolgy 96: 1312—1314, 1989.

8) **関根麻紀，新家　真，鈴木康之，小関信之，山上淳吉**: 正常眼圧緑内障の視野障害進行に関与する要因の多変量解析型生命表法による検討．日眼会誌　98: 369—373, 1994.

9) **Abedin S, Simmons RJ, Grant WM**: Progressive low-tension glaucoma; Treatment to stop glaucomatous cupping and visual field loss when these progress despite mormal intraocular pressure. Ophthalmology 89: 1—6, 1982.

10) **白柏基弘**：底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.
11) **de Jong N, Greve E, Hoyng P**: Results of a filtering procedure in low-tension glaucoma. Int Ophthalmol 13 : 131—138, 1989.
12) **小関信之, 新家 真, 鈴木康之, 白土城照, 山上淳吉**：正常眼圧緑内障における薬物療法の検討．臨眼 48 : 1645—165, 1994.
13) **Levene RZ**: Treatment of low tension glaucoma. Glaucoma 7 : 186—187, 1985.
14) **Schwarts AL, Permann KI, Whitten M**: Argon laser trabeculoplasty in progression low-tension glaucoma. Ann Ophthalmol 16 : 560—566, 1984.
15) **Schulzer M, The Noral Tension Glaucoma Study Group**: Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. Ophthalmology 99 : 1468—1470, 1992.
16) **Kjellgren D, Douglas G, Mikelberg FS, Drance SM**: The short-time effect of latanoprost on the intraocular pressure in normal pressure in normal pressure glaucoma. Acta Ophthalmol 73 : 233—236, 1995.
17) **Araie M, Shoji N, Shirato S, Nakano Y**: Postoperative subconjunctival 5-fluorouracil injections and success probability of trabeculectomy in Japanese: Results of 5-years follow-up. Jpn J Ophthalmol 114 : 544—553, 1992.
18) **Stamper RL, McMenemy MG, Lieberman MF**: Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. Am J Ophthalmol 114 : 544—553, 1992.
19) **Costa VP, Smith M, Spaeth GL, Gandham S**: Loss of visual field acuity after trabeculectomy. Ophthalmology 100 : 599—612, 1993.
20) **Seah SKL, Prata JA, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK**: Hypotony following trabeculectomy. Glaucoma 4 : 73—79, 1995.