

緑内障の術前点眼期間がトラベクトミーの手術効果に与える影響

溝口 尚則, 黒田真一郎, 寺内 博夫, 松村 美代, 永田 誠

永田眼科

要 約

手術までに使用していた緑内障点眼薬の種類と使用期間が、トラベクトミーの手術効果に影響するかについて検討した。対象は、1991年1月から1994年4月までに永田眼科でレーザートラベクトミープラスティの既往がなく、トラベクトミーの初回手術を行った83眼で、術後12か月以上経過観察ができた症例である。病型は、開放隅角緑内障76眼、水晶体嚢緑内障7眼であった。Kaplan-Meier生命表を用いた検討では、点眼種類別使用期間の手術効果への影響については、各群有意差は認

めなかった。点眼の種類には無関係に、その点眼期間で手術効果を検討した結果でも各群有意差は認めなかった。術後眼圧下降量でもすべての群で有意差はなかった。以上から、トラベクトミーは術前緑内障の点眼期間の影響は受けにくいと考えられる。(日眼会誌 99:1271-1276, 1995)

キーワード：トラベクトミー、緑内障点眼薬、手術効果、生命表、緑内障

Surgical Effects of Trabeculotomy after Long-term Topical Antiglaucoma Medications

Takanori Mizoguchi, Sinichirou Kuroda, Hiroo Terauchi, Miyo Matsumura and Makoto Nagata

Nagata Eye Clinic

Abstract

We retrospectively analyzed the effects of long-term topical antiglaucoma therapy on the results of trabeculotomy. We studied 83 eyes with 76 primary open angle glaucoma and 7 eyes with capsular glaucoma, each of which had undergone trabeculotomy alone and none of which had a history of laser trabeculoplasty or glaucoma surgery. The outcome of trabeculotomy was assessed after a minimum follow-up of 12 months. Using a life-table method, there was no significant difference in the outcome of trabeculotomy between groups divided by duration and type of preoperative topical ther-

apy. There was not statistically significant difference in the intraocular pressure reduction between the groups of long or short duration of topical therapy. We concluded that the duration and type of topical antiglaucoma medications had no significant effect on the outcome of trabeculotomy. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:1271-1276, 1995)

Key words: Trabeculotomy, Topical antiglaucoma medication, Surgical effect, Life-table method, Glaucoma

I 緒 言

緑内障の治療においては、緑内障発見時から長期間緑内障点眼薬の投与を受け、その後に観血的治療を受けるのが一般的である。このような長期間の緑内障点眼薬の投与による眼組織に対する影響については様々な報告¹⁾がある。長期点眼による結膜組織への影響についての報告では、点眼薬の慢性的な刺激により線維芽細胞の増殖

を促進する²⁾ことがわかっており、トラベクトミーの術後成績に影響を与えるという報告³⁾がなされた。線維柱帯における緑内障治療薬の組織障害については、実験的には培養細胞においてその増殖能の低下と細胞外基質の増殖を促進し⁴⁾、サル眼における摘出組織の研究により流出路抵抗を増大させるような組織の変化を生じさせる¹⁾ことが判明している。これらから、長期に緑内障治療薬を投与されている症例についてのトラベクトミー

別刷請求先：631 奈良県奈良市宝来町北山田 1147 永田眼科 溝口 尚則

(平成7年6月29日受付、平成7年7月19日改訂受理)

Reprint requests to: Takanori Mizoguchi, M.D. Nagata Eye Clinic, 1147 Kitayamada, Hourai-chou, Nara-shi, Nara-ken 631, Japan

(Received June 20, 1995 and accepted in revised form July 19, 1995)

の術後成績については興味を持たれるところであるが、そのような報告は現在までに認められない。そこで、緑内障点眼薬の種類別の投与期間が術後成績に与える影響と、点眼薬の使用期間による影響をKaplan-Meier生命表を用いて検討したので報告する。

II 対象と方法

症例は、1991年1月から1994年4月までの間に、永田眼科で手術を行った原発開放隅角緑内障(POAG)と水晶体嚢性緑内障(PE)で、トラベクロトミーを施行した症例のうち初回手術であり、術前にレーザートラベクロプラスティーの既往がなく、術後1年以上経過を追跡できた

83眼を対象とした。

Lutjen-Drecollら¹⁾の報告から、組織学的に緑内障点眼薬後約7か月で隅角組織に変化が生じることを考慮して、点眼薬の種類とその点眼期間により以下の群に分類した。A群：いずれかの緑内障点眼薬を使用したか、8か月以内の短期間の使用に留まり手術となった症例。B群：術前にβ遮断薬のみ9か月以上投与されて他の点眼薬は8か月以下の短期の点眼のみで手術となった症例。C群：術前にβ遮断薬とピロカルピンを9か月以上投与されて交感神経刺激薬の点眼は8か月以内の短期の点眼のみで手術となった症例。D群：術前にβ遮断薬とピロカルピンと交感神経刺激薬の3種類を9か月以上投

表1 点眼治療群別背景

	点 眼 治 療 群				
	A群	B群	C群	D群	E群
眼数	18	12	23	12	15
性別					
男性	7	4	6	4	4
女性	6	4	8	3	4
年齢(歳)					
平均年齢±標準誤差	55.5±3.7	48.7±6.4	55.2±3.5	52.8±5.8	41.5±2.4
診断(眼数)					
POAG	16	12	19	11	15
PE	2	0	4	1	0
点眼期間(月数)					
β-遮断剤	5.8±0.4	30.5±8.7	32.7±5.3	19.2±3.3	31.6±9.4
ピロカルピン	4.2±0.7	3.8±1.0	31.9±5.2	14.0±1.5	2.6±0.9
交感神経刺激剤	1.8±0.6	1.1±0.6	1.8±0.7	11.2±0.4	27.3±9.7
術後観察期間(か月)					
平均期間±標準偏差	29.0±11.6	27.3±8.6	27.5±12.9	28.0±15.7	19.4±5.4

POAG：原発開放隅角緑内障，PE：水晶体嚢性緑内障

表2 点眼期間別患者背景

	点 眼 期 間		
	G1群	G2群	G3群
眼数	18	46	19
性別			
男性	7	16	2
女性	6	11	10
年齢(歳)			
平均年齢±標準誤差	55.5±3.7	50.5±3.3	55.6±4.2
診断(眼数)			
POAG	16	43	17
PE	2	3	2
点眼期間(月数)			
β-遮断剤	5.8±0.4	16.4±1.2	58.2±7.9
ピロカルピン	4.2±0.7	10.2±1.3	42.6±9.3
交感神経刺激剤	1.8±0.5	5.9±1.1	14.5±8.8
術後観察期間(か月)			
平均期間±標準偏差	25.5±12.0	29.0±11.6	25.6±11.3

表3 投薬スコア

1点 塩酸ピロカルピン (0.5~1%)	マレイン酸チモロール (0.25%) 塩酸カルテオロール (1%)	エピネフリン ディピバニルエピネフリン (0.04%)
2点 塩酸ピロカルピン (2%以上)	マレイン酸チモロール (0.5%) 塩酸カテオロール (2%)	ディピバニルエピネフリン (0.1%)
3点 アセタゾラミド		

与されて手術となった症例。E群：術前にβ遮断薬と交感神経刺激薬を9か月以上投与されてピロカルピンは8か月以内の短期の点眼のみで手術となった症例。

また、点眼薬の使用種類には関係なく、その投与期間のみで以下の群に分類した。G1群：いずれかの点眼を8か月以下の短期間投与し手術となった症例。G2：いずれかの点眼を9か月以上36か月以下投与し手術となった症例。G3：いずれかの点眼を37か月以上投与し手術となった症例。

各群の対象症例の背景を表1, 2に示した。

投薬スコアの定義を表3に示した。

統計学的解析法

術前眼圧として使用した眼圧は術前3回の平均眼圧であり、術後眼圧としては最終受診を含めて3回測定した眼圧の平均を用いた。測定値は平均値±標準誤差で示した。術前・術後の眼圧と投薬スコアの比較には paired t-test を用いた。術前・術後の眼圧下降度と投薬スコアの減少量の比較には un paired t-test を用いた。また、Kaplan-Meier 生命表を用いた累積生存率の検討では、術前あるいはそれ以下の投薬で21 mmHg以上の眼圧を2回連続して示した場合の最初の測定日、またはアセタゾラミドの内服追加時を死亡とした。また、眼圧コントロールに関係なく投薬を追加、あるいは緑内障手術を追加した時を死亡とした。白内障手術を施行した例、途中来院しなくなった例は、手術日あるいは最終来院日までの生存打ち切りとした。これらの群間の累積生存率の比較では Logrank test を用いた。有意水準は5%とした。

III 結 果

今回の研究対象となったPOAGとPEにおける全症例のトラベクトミーの累積生存率をKaplan-Meier生命表を用いて図1に示した。術後36か月と50か月の生存率は76%と53%である。

A~E群における累積生存率をKaplan-Meier生命表を用いて図2に示した。しかし、各群で術後観察期間が同様ではなかった。術後観察期間が最短であったE群を含めて術後30カ月では、すべての群間で有意差は認めなかった。術後39カ月では経過観察ができなかったE群を除いて、他のすべての群で有意差はなかった。同様に43カ月では、A, C, D群では有意差は認めなかった。また、49カ月では、A, C群には有意差はなかった。

G1~G3群における累積生存率をKaplan-Meier生

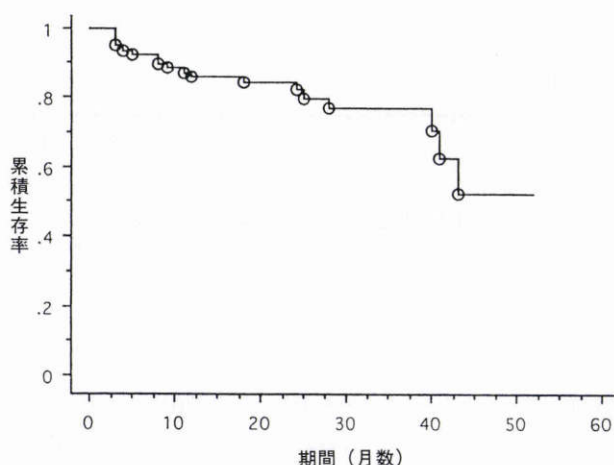


図1 トラベクトミー全体での術後眼圧コントロール成績。

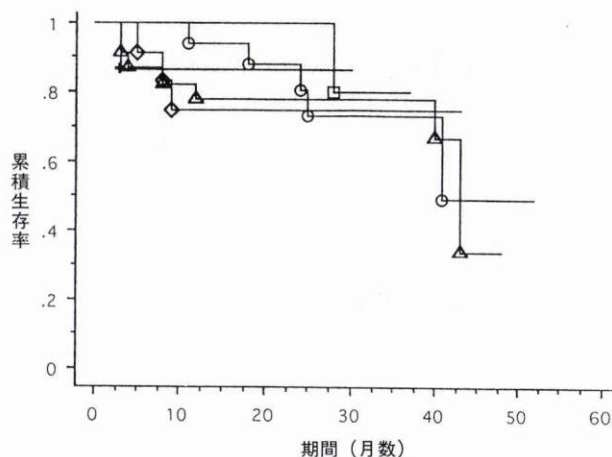


図2 点眼種類別の眼圧コントロール成績。

一：累積生存率(A群), ○：発生例, 一：累積生存率(B群), □：発生例, 一：累積生存率(C群), △：発生例, 一：累積生存率(D群), ◇：発生例, 一：累積生存率(E群), +：発生例

命表を用いて図3に示した。各群間においては統計学的有意差は認めなかった。

術前眼圧と術後最終眼圧とをA~E群までを比較した結果が表4である。各群において統計学的に有意に眼圧は術後下降した (paired t-test)。さらに、各群における術前・術後の眼圧下降度については表5に示すように、統計学的検索ではすべての群の間には有意差は認められなかった (unpaired t-test)。

G1~G3群について術前眼圧と術後眼圧とを同じく表4に示すが、各群で有意な眼圧低下を認めた (paired

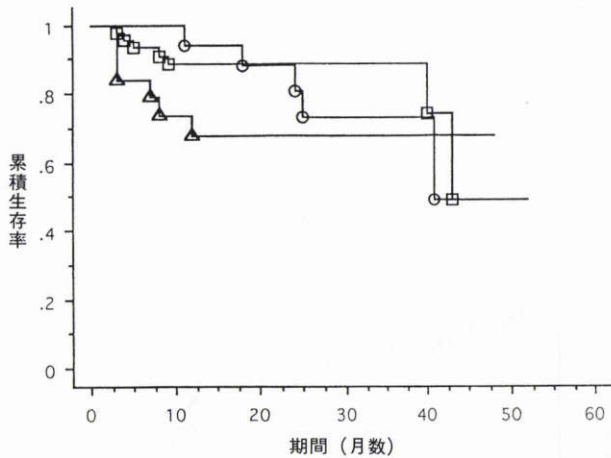


図3 点眼期間別での眼圧コントロール成績.

—: 累積生存率(G1群), ○: 発生例, —: 累積生存率(G2群), □: 発生例, —: 累積生存率(G3群), △: 発生例

t-test). また, 各群における術前・術後の眼圧下降度においては表5に示すように, 各群の間において統計学的な有意差は認めなかった (unpaired t-test).

次に, 術前・術後の投薬スコアについてA~E群までを表6に示す. 統計学的な検索ではB(p=0.02), D(p=0.0004), E(p=0.03)群では術後有意な投薬スコアの減少を認めたが, A(p=0.75), C(p=0.25)群には有意差は認めなかった (paired t-test) (表6). 各群における点眼スコアの減少についての比較を行った結果を表7に示す. B群とD群(p=0.005), C群とD群(p=0.0001), C群とE群(p=0.02)に統計学的に有意差を認めた(un-

paired t-test) (表7).

さらに, 各G1~G3群について同様に検討した結果を表6, 7に示す. 術前・術後の投薬スコアは, G2群でのみ有意な投薬スコアの減少を認めた (paired t-test: p<0.0001) (表5). 各群のスコアの減少量はG2群とG3群との間に有意なスコアの減少を認めた (unpaired t-test: p=0.03) (表6, 7).

IV 考 按

開放隅角緑内障の一般的治療方針としては, 診断後まず点眼治療を開始し, それでコントロールできなければ緑内障手術を行うか, レーザートラベキュロプラスティを施行し, その後に緑内障手術を行うかであり, 手術療法が最後になることが多い. したがって, 緑内障点眼薬の使用期間はかなり長期となるのが普通である. これらの点眼薬の長期投与における眼組織に対しては様々な影響を与えることが考えられる. 結膜についての Sherweed⁵⁾や Broadway²⁾³⁾の研究では, 点眼により軽度の炎症が持続し, リンパ球, マクロファージ, 線維芽細胞の増殖が起こり, トラベキュレトミーの濾過胞の維持に影響を与え, その成績を悪化させる可能性がある^{と述べている}.

また, これらの点眼薬は当然眼内組織にも影響を与える. Kawa⁴⁾のウシの培養線維柱帯細胞における緑内障点眼薬の影響についての研究では, 細胞の増殖や成長を抑制すると報告している. これらは, いずれも高濃度の環境下において認められるとしているが, 長期に投与される緑内障点眼薬の眼内での蓄積効果の影響も重大な細

表4 群別の術前・術後眼圧

	術 前	術 後	p (paired t test)
A群	24.4±0.9	18.6±0.7	.0004
B群	22.8±0.7	17.2±0.5	<.0001
C群	23.1±0.7	19.1±0.6	<.0001
D群	23.1±0.5	18.1±0.7	<.0001
E群	22.9±0.7	17.1±0.7	<.0001
G1群	24.4±0.9	18.6±0.7	.0004
G2群	23.1±0.4	17.8±0.4	<.0001
G3群	22.9±0.8	18.9±0.7	<.0001

mmHg

表6 投薬スコア

	術 前	術 後	p (paired t test)
A群	4.9±0.6	3.7±0.3	.0004
B群	3.4±0.3	2.5±0.2	<.0001
C群	4.5±0.3	3.7±0.3	<.0001
D群	6.4±0.5	3.3±0.4	.0004
E群	5.0±0.5	2.8±0.4	.03
G1群	4.9±0.6	3.7±0.3	.075
G2群	5.0±0.3	3.1±0.2	<.0001
G3群	4.2±0.4	3.6±0.4	.12

(点)

表5 群別の眼圧下降度

	眼圧下降度 (mmHg)
A群	5.8±1.3
B群	5.6±0.6
C群	4.2±0.7
D群	5.0±0.6
E群	5.8±0.8
G1群	5.8±1.3
G2群	5.4±0.4
G3群	3.9±0.6

表7 投薬スコア減少量

	減少量 (点)
A群	1.2±0.6
B群	1.9±0.3
C群	0.6±0.3
D群	3.1±0.6
E群	2.3±0.8
G1群	1.2±0.6
G2群	2.0±0.3
G3群	0.7±0.4

胞障害の要因となり得るとしている。サル眼についての Lutjen-Drecoll ら¹⁾の緑内障点眼薬に対する線維柱帯と Schlemm(シュレム)管の組織学的変化における研究では、線維柱帯細胞の変性や細胞外基質の増加により房水流出路抵抗の増加を示唆する所見が認められた。伊藤ら⁹⁾のサルを使ったトラベクトミー術後の組織学的研究では、術後12か月で開放されたシュレム管は閉鎖されると報告しており、このように一旦開放されたシュレム管が閉鎖される時に、術前の線維柱帯の細胞の性質により、その閉鎖後の細胞構築に差がでてくる可能性も十分考えられ、術後のトラベクトミーの成績に差がでてくることも推測される。

今回の自験例におけるトラベクトミーの成績は Tanihara ら⁷⁾や松村ら⁸⁾⁹⁾の報告と比較しても大きな差はなく、ほぼ術後の経過としては一般的な経過をとり、手術効果を判断する上では問題がない群と考えられた。

点眼の種類別の成績では、B群では β 遮断薬が平均約30か月、C群ではピロカルピンと β 遮断薬が平均約30か月、E群でも β 遮断薬と交感神経刺激薬を平均約30か月、D群でもそれぞれ平均12か月以上は点眼されており、Lutjen-Drecoll ら¹⁾の研究から判断すれば、点眼薬における線維柱帯の組織学的変化は十分生じていると考えられる。自験例においての累積生存率を用いた検討では、A~E群までの間には統計学的有意差は認めず、トラベクトミーの術後の眼圧コントロール成績では、点眼薬の種類別術前点眼期間で影響を与えないと考えられた。また、 β 遮断薬や交感神経刺激薬は、今回の検討では、トラベクトミー術後の累積生存率には長期投与を行っても影響を与えないと考えられた。

点眼の種類には無関係に、点眼を使用していた期間のみで分類したG1~G3群までの累積生存率を用いた検討では、3群の間には有意な差は認めなかった。Broadway ら³⁾の報告では、トラベクトミーにおいては術前の緑内障点眼薬の使用期間はその成績を左右する重要な因子としている。しかし、トラベクトミーでは、その使用期間は手術効果に対して重要な因子ではなく、点眼期間に無関係に同じように効果があるのが特長といえる。最近緑内障眼に対して早期手術の有用性¹⁰⁾¹¹⁾が唱えられているが、トラベクトミーを行うにおいては、少なくともその眼圧コントロールのみの成績では差がないことがわかった。

次に、術前・術後の眼圧について検討した。A~E群、G1~G3群で術前眼圧と術後眼圧を比較するとすべて有意に下降していたが、その眼圧下降量においてはすべての群で有意差は認めなかった。このように多種類の点眼薬を様々な期間使用している緑内障患者において、トラベクトミーは術後有効な眼圧下降度を安定して得られる術式と考えられる。

術前・術後の投薬スコアや減少量の比較では、点眼の

種類別使用期間(A~E群)において術後はすべて有意に減少したが、特定の術前点眼薬の使用がその減少量に影響を与えることはなかった。同様に、術前の点眼期間(G1~G3群)の差でも、投薬スコアに影響を与えないと考えられた。

以上から、累積生存率を用いた検討では、緑内障点眼薬の種類別点眼期間や術前点眼期間がトラベクトミーの術後成績に与える影響は各群で有意差のないことがわかった。また、術前・術後の眼圧ではすべての群で有意に低下し、その下降量はすべての群で有意差を認めず、術後安定した眼圧下降が得られた。このように、トラベクトミーは術前の緑内障点眼でその手術効果に影響を受けず、術前に長期点眼を行っていても安定した成績をあげることがわかった。

この事実は、トラベクトミーを行う時期に関して、術前の点眼薬の使用期間が眼圧下降量や術後眼圧コントロールに影響を与えないから手術を先延ばしにしてよいということの意味するものではなく、最終的な視機能を温存するためには、緑内障の進行程度を考慮しながら手術時期を決定しなければならないのはいうまでもない。

文 献

- 1) Lutjen-Drecoll E, Kaufman PL: Morphological changes in primate aqueous humor formation and drainage tissues after long-term treatment with antiglaucomatous drugs. *J Glaucoma* 2: 316-328, 1993.
- 2) Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA: Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 112: 1437-1445, 1994.
- 3) Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA: Adverse effect of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 112: 1446-1454, 1994.
- 4) Kawa JE, Higginbotham EJ, Chang IL, Yue BYJT: Effects of antiglaucoma medications on bovine trabecular meshwork cells *in vitro*. *Exp Eye Res* 57: 557-565, 1993.
- 5) Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA: Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 96: 327-335, 1989.
- 6) 伊藤滋雄, 西川睦彦, 戸倉敬雄, 山根淳志, 山岸和矢, 三木弘彦: トラベクトミーの奏功機序の実験的解明—サル眼を用いた組織学的研究. *日眼会誌* 98: 811-819, 1994.
- 7) Tanihara N, Negi A, Akimoto M, Terauchi H, Okudaira A, Kozaki J, et al: Surgical effects of trabeculectomy ab externo on adult eyes with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 111: 1653-1661, 1993.

- 8) 松村美代, 永田 誠, 池田定嗣, 石郷岡均, 市岡伊久子, 市岡 尚: 原発開放隅角緑内障に対するトラベクトミー後の眼圧値. あたらしい眼科 8: 271—274, 1991.
 - 9) 松村美代, 永田 誠, 池田定嗣, 石郷岡均, 市岡伊久子, 市岡 尚: 水晶体偽落屑症候群に伴う開放隅角緑内障に対するトラベクトミーの有効性と術後の眼圧値. あたらしい眼科 9: 817—820, 1992.
 - 10) **Sherwood M, Sharir M, Schultz JS**: Initial treatment of glaucoma: Surgical medications. *Surv Ophthalmol* 37: 293—305, 1993.
 - 11) **Migdal C, Gregory W, Hitchings RA**: Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 101: 1651—1657, 1994.
-