

緑内障診療ガイドライン(第5版)

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会[†]

第5版への序

緑内障診療ガイドライン第5版を皆様にお届けする。診療ガイドラインとは、エビデンス(科学的根拠)に基づいて最適と思われる治療法を提示する文書のことである。「緑内障診療ガイドライン」は2003年に初版が出版され、初めて日本における緑内障診療の指針が示された。緑内障治療の原則は眼圧下降である。その眼圧下降手段には薬物、レーザー、手術があり、緑内障の病型と病期を考え合わせて治療方針を決定する。しかし、緑内障は単一の病態ではなく複雑な症候群と考えるべき疾患である。そのため、実際の診療は一言でいえるほど簡単なものではない。さらに緑内障の病態に対する理解、治療方法、診断機器は時代とともに急速に進化しており、標準的と思われる緑内障診療の形態も変化している。緑内障診療の変化、社会情勢、社会常識の変化に伴って緑内障診療ガイドラインも2017年に第4版まで改訂された。診断・治療にあたって複数の診療オプションがあるのは当然のことである。その診療オプションの間で望ましい効果(益)と望ましくない効果(害)のバランスを知ることで患者アウトカムの改善が期待できる。診療における医療行為の重要課題を整理してクリニカルクエスチョンを設定する。クリニカルクエスチョンが設定されたら論文を集めてシステムティックに評価し、それをもとにパネル

会議でディスカッションして推奨文を作成する、というのが一般的な診療ガイドラインの作成方法である。今回の改訂では緑内障治療に注目してクリニカルクエスチョンを設定した。それと同時に第4版の出版以降に明らかにされた事項、進化した治療方法の記載を追加することも重要な役割と考えた。また、第4版で記載した推奨の強さ〔1:強く推奨する, 2:弱く推奨する(提案する)〕およびエビデンスの強さ〔A(強):効果の推定値に強く確信がある, B(中):効果の測定値に中程度の確信がある, C(弱):効果の測定値に対する確信は限定的である, D(とても弱い):効果の測定値がほとんど確信できない〕を提示している。そのために木に竹を継いだような不自然な診療ガイドラインになったかもしれない。時間的制約もあり、すべての工程がMedical Information Distribution Service(Minds)診療ガイドライン作成マニュアルに沿って必ずしも厳密に作成されていないことを記しておく必要がある。今回の作業を通じてまだまだ信頼できるエビデンスが少ないことが明らかにされた。エビデンスレベルや推奨が弱い項目も少なくない。エビデンスが不足している部分を補う活動が望まれる。このことを念頭に置きながらこの緑内障診療ガイドライン第5版を活用いただければと願う。

2021年5月

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会
委員長 木内 良明

[†]: 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会

委員長: 木内 良明(広島大学大学院医系科学研究科視覚病態学)

統括委員: 井上 俊洋(熊本大学大学院生命科学研究部眼科学講座)

庄司 信行(北里大学医学部眼科)

谷戸 正樹(鳥根大学医学部眼科学講座)

中村 誠(神戸大学大学院医学研究科外科系講座眼科学分野)

委員: 本文参照

転載問合せ: 日本緑内障学会 〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋 1-1-1 パレスサイドビル

株式会社毎日学術フォーラム内

E-mail: maf-jgs@mynavi.jp

利益相反: 利益相反公表基準に該当なし

緒言

緑内障は我が国における失明原因の上位を常に占め、社会的にも非常に重要な疾患である。2000～2002年に行われた詳細な緑内障疫学調査(多治見研究)では、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%であり、2016年の人口統計をもとに計算すると推定患者数は465万人に上る。さらに、同疫学調査において、緑内障の新規発見率は89%であったことから、我が国では、未だ治療を受けていない緑内障患者が多数潜在していることも明らかとなった。緑内障の視神経障害および視野障害は、基本的には進行性であり、非可逆的である。また、緑内障では患者の自覚なしに障害が徐々に進行するため、その早期発見と早期治療による障害の進行の阻止あるいは抑制が重要課題となる。近年、緑内障に対する診断と治療の進歩は目覚しく、新たな診断および治療手段が多数臨床導入され、その診断と治療は多様化している。しかしながら、個々の症例に適した診断および治療手段を選択し、早期診断と早期治療を行い、さらに生活の質(quality of life: QOL)あるいは視覚の質(quality of vision: QOV)を考慮した疾患の管理を長期にわたって行うことは、必ずしも容易ではない。また、診断と治療のさまざまな選択肢を駆使しても、障害の進行を阻止あ

るいは抑制できない症例が少なからず存在しており、大きな問題となっている。特に最近の医療の技術革新に伴って、治療水準の維持と向上が重視されており、治療の質を向上させる目的から近年では診療ガイドライン作成の必要性が高まってきた。さらに患者と医療者側のコミュニケーションや、治療の選択とその情報の共有化、そしてチーム医療において診療ガイドラインが有用であるとされている。また、社会的な背景として、医療のグローバル化への対応や医療経済の観点から医療資源の効率的利用による医療費の節減が求められており、規範としての診療ガイドラインの必要性が指摘されている。このような背景のもとに、日本緑内障学会では2003年に緑内障診療ガイドラインを作成し、その後2006年と2012年、2018年に改訂版を公表した。今回、近年の診療の進歩を取り入れた第5版を作成した。本診療ガイドライン第5版の構成は第4版の構成を踏襲し、新たな記述を追加した。さらに治療の部分はMinds方式でクリニカルクエスチョンを設定してシステムティックに論文検索を行い、推奨を提示した。本診療ガイドラインが日常の緑内障診療の一助として広く活用され、役立つことを期待する。

■医療は本来医師の裁量に基づいて行われるものであり、医師は個々の症例に最も適した診断と治療を行うべきである。日本緑内障学会は、本診療ガイドラインを用いて行われた、あるいは用いずに行われた医療行為により生じた法律上のいかなる問題に対しても、その責任義務を負うものではない。

執筆者一覧

●診療ガイドライン改訂委員会委員長

木内 良明 広島大学大学院医系科学研究科視覚病態学 教授

●改訂統括委員会委員(4名)

井上 俊洋 熊本大学大学院生命科学研究部眼科学講座 教授

庄司 信行 北里大学医学部眼科 主任教授

谷戸 正樹 島根大学医学部眼科学講座 教授

中村 誠 神戸大学大学院医学研究科外科系講座眼科学分野 教授

●診療ガイドライン作成グループ(五十音順)

石田 恭子 東邦大学医療センター大橋病院眼科 准教授

井上 賢治 井上眼科病院 院長

栗本 康夫 神戸市立神戸アイセンター病院 院長

鈴木 康之 東海大学医学部医学科専門診療学系眼科学 教授

陳 進輝 北海道大学大学院医学研究院眼科学教室 診療教授

内藤 知子 グレース眼科クリニック 院長

本庄 恵 東京大学医学部眼科学教室 准教授

三木 篤也 大阪大学大学院医学系研究科視覚先端医学寄附講座 准教授

山下 高明 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座眼科学分野 助教

●システマティックレビューチーム(五十音順)

赤木 忠道 京都大学大学院医学研究科眼科学教室 准教授

池田 陽子 御池眼科池田クリニック 院長/京都府立医科大学眼科学教室 客員講師

白井 審 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学) 講師

大久保真司 おおくほ眼科クリニック 院長

大鳥 安正 国立病院機構大阪医療センター 眼科部長

面高 宗子 東北大学病院 助教/病院講師

河嶋 瑠美 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学) 助教

齋藤 瞳 東京大学医学部眼科学教室 講師

酒井 寛 浦添さかい眼科 常勤医師

澤田 明 岐阜大学医学部附属病院眼科 講師

芝 大介 慶應義塾大学医学部眼科学教室 助教

庄司 拓平 埼玉医科大学病院眼科 准教授

新明 康弘 北海道大学大学院医学研究院眼科学教室 診療講師

梅野 哲哉 新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節学専攻感覚統合医学講座視覚病態学分野(新潟大学眼科) 助教

中元 兼二 日本医科大学眼科学 准教授

新田 耕治 福井県済生会病院 眼科部長

原 岳 原眼科病院 院長・管理者

東出 朋巳 金沢大学附属病院眼科 病院臨床教授

松田 彰 順天堂大学大学院医学研究科眼科学講座 准教授

丸山 勝彦 八潮まるやま眼科 院長

溝上 志朗 愛媛大学大学院医学系研究科器官・形態領域眼科学 准教授

横山 悠 東北大学病院 助教/病院講師

吉水 聡 神戸市立神戸アイセンター病院 副医長

●協力者(五十音順)

井上 幸次 鳥取大学医学部視覚病態学分野 教授

川崎 良 大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学寄附講座 教授

千崎かしば 広島大学大学院医系科学研究科視覚病態学

廣岡 一行 広島大学病院感覚器・頭頸部診療科 診療教授

宗重 雅子 広島大学大学院医系科学研究科視覚病態学

安田 里香 広島大学大学院医系科学研究科視覚病態学

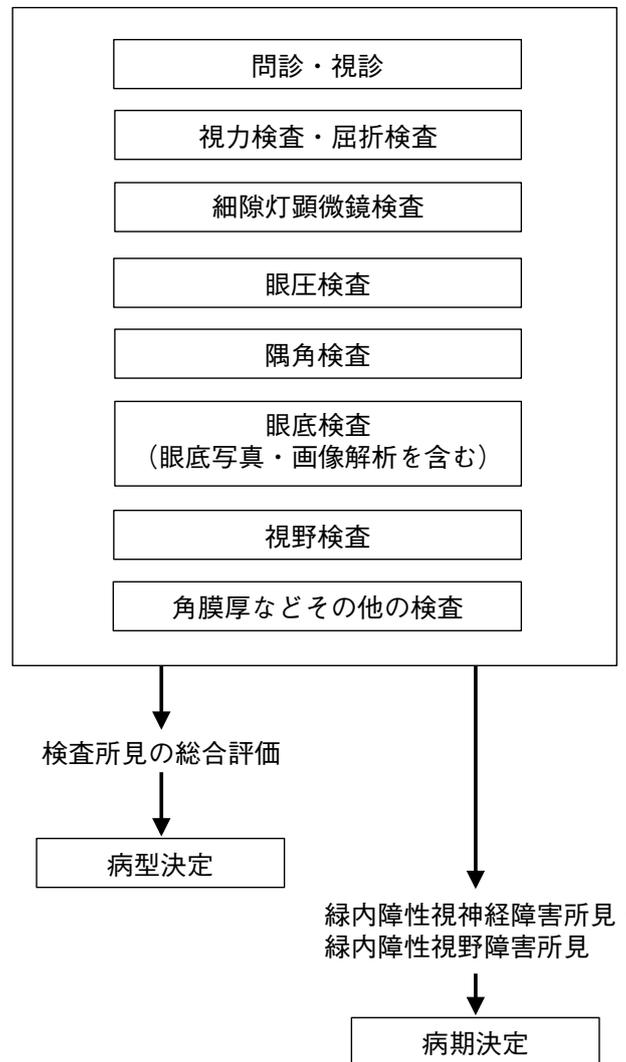
略語一覽

略語名	正式名称
ALT	argon laser trabeculoplasty(アルゴンレーザー線維柱帯形成術)
AOD	angle opening distance(隅角開大度)
APAC	acute primary angle closure(急性原発閉塞隅角症)
ARA	angle recess angle(隅角角度)
AUC	area under the curve
CCT	central corneal thickness(中心角膜厚)
C/D 比	cup-to-disc ratio(陥凹乳頭径比)
CI	confidence interval(信頼区間)
CPSD	corrected pattern standard deviation
EBM	evidence-based medicine
EP2 受容体作動薬	プロスタノイド EP2 受容体作動薬
FP 受容体作動薬	プロスタノイド FP 受容体作動薬
GCC	ganglion cell complex(網膜神経節細胞複合体)
GCIPL	ganglion cell + inner plexiform layer(網膜神経節細胞層と内網状層)
GCL	ganglion cell layer(神経節細胞層)
GON	glaucomatous optic neuropathy(緑内障性視神経症)
ICE 症候群	iridocorneal endothelial 症候群(虹彩角膜内皮症候群)
ICER	Institute for Clinical and Economic Review(増加分費用対効果)
JOAG	juvenile open angle glaucoma(若年開放隅角緑内障)
LASIK	laser <i>in situ</i> keratomileusis(レーザー角膜内切削形成術)
LPI	laser peripheral iridotomy(レーザー虹彩切開術)
LSL	laser suture lysis(レーザー切糸)
LV	lens vault(水晶体膨隆度)
MD	mean deviation, mean defect
Minds	Medical Information Distribution Service
MIGS	micro-invasive (minimally invasive) glaucoma surgery
MMC	mitomycin C(マイトマイシン C)
MRI	magnetic resonance imaging(磁気共鳴画像診断法)
Nd : YAG	Neodymium yttrium aluminum garnet
NNT	number needed to treat(治療必要数)
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug(非ステロイド性抗炎症薬)
NTG	normal tension glaucoma(正常眼圧緑内障)
OAG	open angle glaucoma(開放隅角緑内障)
OCT	optical coherence tomography(光干渉断層計)
OCTA	optical coherence tomography angiography(光干渉断層血管撮影)
PAC	primary angle closure(原発閉塞隅角症)
PACD	primary angle closure disease(原発閉塞隅角病)
PACG	primary angle closure glaucoma(原発閉塞隅角緑内障)
PACS	primary angle closure suspect(原発閉塞隅角症疑い)
PAP	prostaglandin associated periorbitopathy(プロスタグランジン関連眼周囲症)
PAS	peripheral anterior synechia(周辺虹彩前癒着)

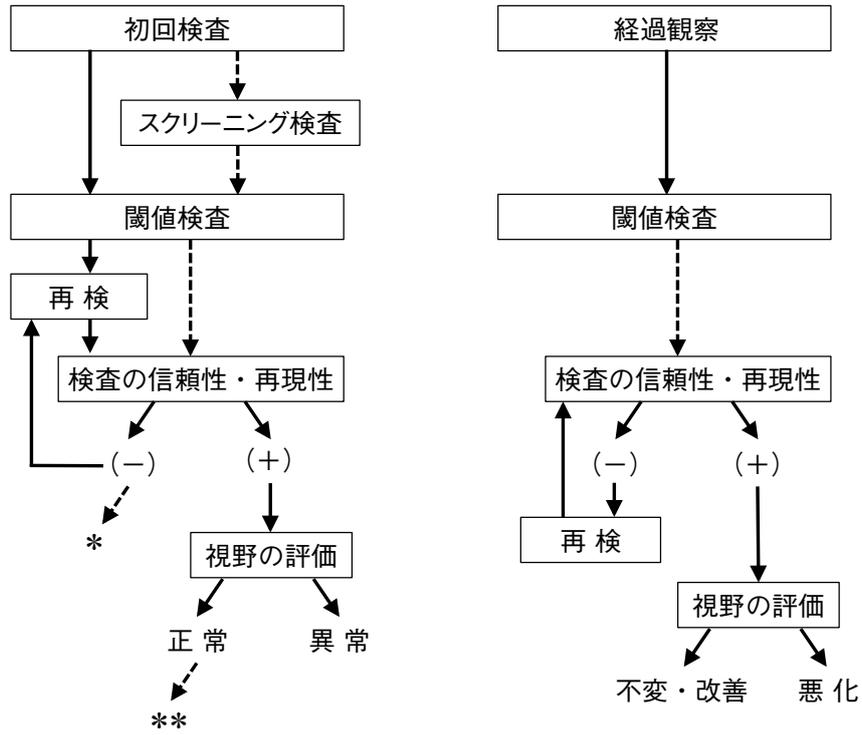
略語名	正式名称
POAG	primary open angle glaucoma(原発開放隅角緑内障)
PPA	parapapillary atrophy(乳頭周囲脈絡網膜萎縮)
PPG	preperimetric glaucoma(前視野緑内障)
PRK	photorefractive keratectomy(レーザー屈折矯正角膜切除術)
PSD	pattern standard deviation
QOL	quality of life(生活の質)
QOV	quality of vision(視覚の質)
RCT	randomized controlled trial(無作為化比較試験)
RNFL	retinal nerve fiber layer(網膜神経線維層)
ROCK 阻害薬	Rho-associated coiled-coil forming kinase(Rho キナーゼ阻害薬)
SD-OCT	spectral domain-optical coherence tomography(スペクトラルドメイン光干渉断層計)
SLT	selective laser trabeculoplasty(選択的レーザー線維柱帯形成術)
SS-OCT	swept source optical coherence tomography(スウェプトソース光干渉断層計)
UBM	ultrasound biomicroscopy(超音波生体顕微鏡)
VEGF	vascular endothelial growth factor(抗血管内皮増殖因子)
VFI	visual field index

フローチャート

I. 緑内障の病型・病期の決定

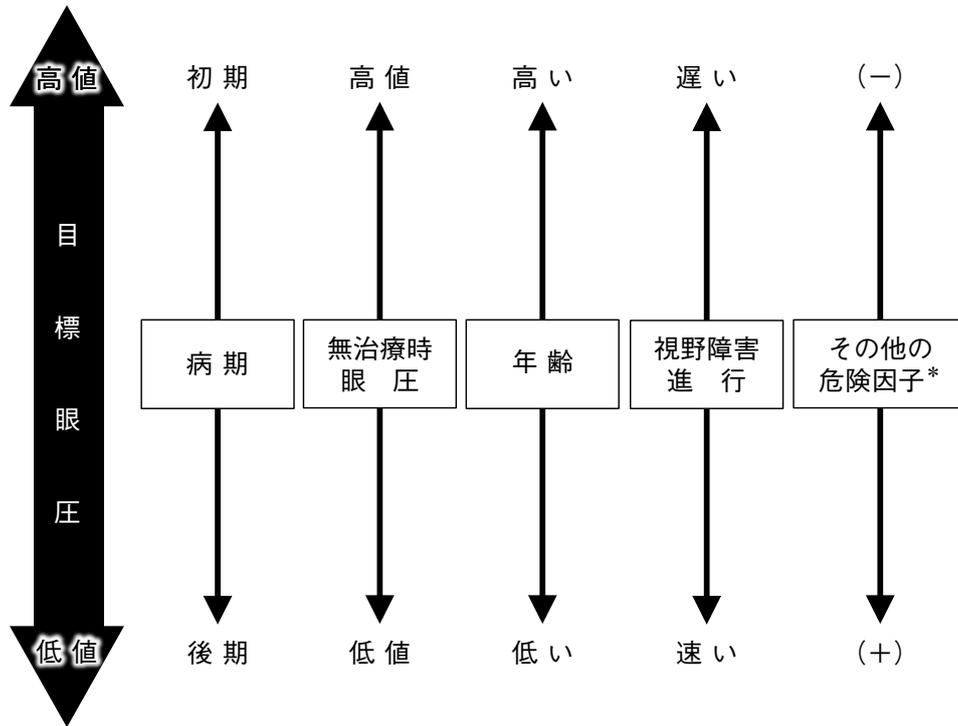


II. 静的量的視野計測(自動視野計)



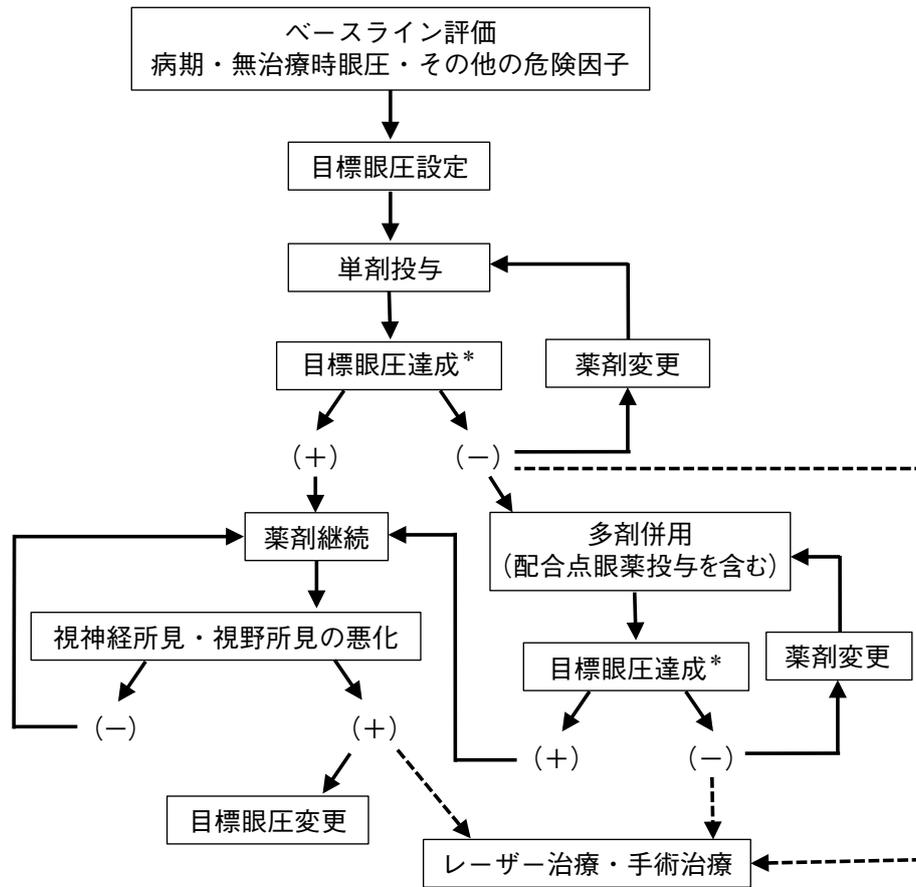
* : 動的量的視野計測(Goldmann視野計)
** : その他の視野計による視野の評価

Ⅲ. 眼圧下降治療：目標眼圧設定



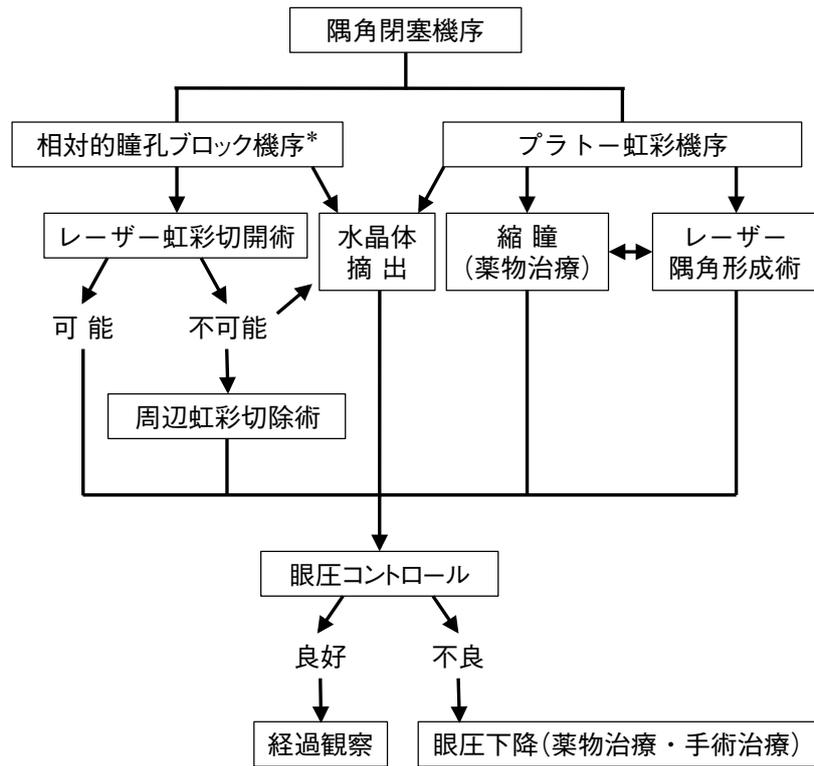
*：家族歴，陥凹乳頭径比が大きい，視神経リム面積が小さい，乳頭出血，乳頭周囲網脈絡膜萎縮β域が大きい，角膜厚が薄い，角膜ヒステシスが低い，眼灌流圧が低い，拡張期・収縮期血圧が低い，2型糖尿病，落屑症候群，薬物アドヒアランスが不良

IV. 眼圧下降治療：方針と薬物治療の導入
〔原発開放隅角緑内障(広義)〕



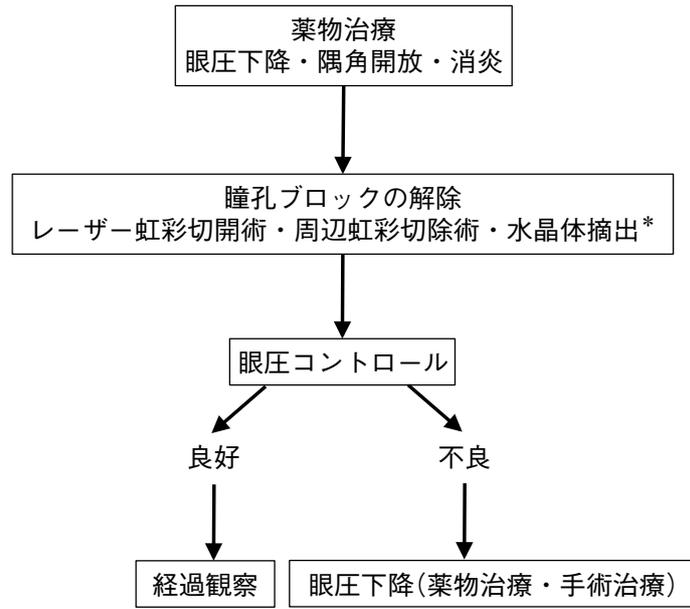
*：副作用やアドヒアランスも配慮する

V. 原発閉塞隅角症・原発閉塞隅角緑内障の治療



*：実際には水晶体因子と水晶体後方因子も関与する

VI. 急性原発閉塞隅角症・急性原発閉塞隅角緑内障の治療



*:急性期の水晶体摘出術は合併症が生じやすいので
熟練した術者が行うことが推奨される

第 1 章 緑内障の定義

緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降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。

第2章 緑内障の分類

はじめに

緑内障に伴う視神経の障害を緑内障性視神経症 (glaucomatous optic neuropathy : GON) と呼称する。緑内障は隅角所見、眼圧上昇を来しうる疾患および要因により分類できる。眼圧上昇の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患、全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角發育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇を来す小児緑内障の3病型に分類される。原発緑内障は原発開放隅角緑内障(広義)(従来の原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を包括した疾患概念)と原発閉塞隅角緑内障に大別される。

I 原発緑内障(primary glaucoma)

1. 原発開放隅角緑内障(広義)

原発開放隅角緑内障(広義)とは、従来の眼圧が正常範囲よりも高い原発開放隅角緑内障*と正常眼圧緑内障を包括した疾患概念である。原発開放隅角緑内障(広義)は、臨床の場では便宜的に高眼圧群(原発開放隅角緑内障)と正常眼圧群(正常眼圧緑内障)に区分される。欧米においては21 mmHgを上限と記載する文献も多いが、日本人における疫学調査である多治見研究によれば、正常眼圧を平均値 ± 2 標準偏差で定義すると、正常上限は19.9~20.0 mmHgとなり、日本人において眼圧20 mmHgを境に原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障の二臨床病型に分けることには合理性がある。原発開放隅角緑内障(広義)は慢性進行性の視神経症であり、視神経乳頭と網膜神経線維層に形態的特徴(乳頭陥凹の拡大と辺縁部の菲薄化、網膜神経線維層欠損)を有し、他の疾患や先天異常を欠く病型である。隅角鏡検査では正常開放隅角であるが、隅角の機能的異常の存在を否定するものではない。

1) 原発開放隅角緑内障(primary open angle glaucoma : POAG)

原発開放隅角緑内障(広義)のうち、緑内障性視神経症の発生進行過程において、眼圧が統計学的に決定された正常値を超えており、眼圧の異常な上昇が視神経症の発症に関与していることが強く疑われるサブタイプである。眼圧には日内変動や季節変動などの存在が知られているため、眼圧測定回数が少ない場合には眼圧が異常高値を示さないことがある。

2) 正常眼圧緑内障(normal tension glaucoma : NTG)

原発開放隅角緑内障(広義)のうち、緑内障性視神経症の発生進行過程において、眼圧が常に統計学的に決定された正常値にとどまるサブタイプである。眼圧が統計的な正常範囲でも視神経症の発症に眼圧が関与している。ただし、眼圧は日内変動や季節変動もあり、何をもってその患者の眼圧を定義するかは明確ではない。臨床的には患者の非来院時の眼圧を把握する手段がなく、たとえ診察時の日中の眼圧が低くても眼圧測定時以外の時間帯に高眼圧を示していることがありうる。実際に、入院時の朝夕や外来でも時間帯を変えた測定で変動がみられることが普通であり、常に眼圧が正常範囲にあることを把握することは困難である。

また、眼圧非依存因子(循環障害など)を推定させる所見を呈することも多い。

付記1) 高眼圧症

眼圧が統計学的に定められた正常上限を超えていながら、視神経、視野に異常のない例。

付記2) 前視野緑内障(preperimetric glaucoma : PPG)

眼底検査や網膜光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)において緑内障性視神経乳頭所見や網膜神経線維層欠損所見などの緑内障を示唆する異常がありながらも通常の自動静的視野検査で視野欠損を認めない状態を前視野緑内障と称する。

2. 原発閉塞隅角緑内障と前駆病変

1) 原発閉塞隅角緑内障(primary angle closure glaucoma : PACG)

原発閉塞隅角緑内障(PACG)は、他の要因なく遺伝的背景や加齢による前眼部形態の変化などで惹起される(原発)隅角閉塞により眼圧上昇を来し、かつすでに緑内障性視神経症を生じている疾患である。

2) 原発閉塞隅角症(primary angle closure : PAC)

原発閉塞隅角症(PAC)は、原発隅角閉塞によって眼圧上昇を来しているか、もしくは周辺虹彩前癒着(peripheral anterior synechia : PAS)を生じているが緑内障性視神経症を生じていない状態である。その発症速度による呼称や成因については、原発閉塞隅角緑内障に準じる。

3) 原発閉塞隅角症疑い(primary angle closure suspect : PACS)

原発閉塞隅角症疑い(PACS)は、原発性の隅角閉塞はあるが、眼圧上昇や器質的なPASを認めておらず、か

*一部においては、高眼圧群の原発開放隅角緑内障を原発開放隅角緑内障(狭義)と称することもあるが、本診療ガイドラインにおいては、特に広義と注釈のない場合は高眼圧群の原発開放隅角緑内障を意味する。

つ緑内障性視神経症も生じていない状態である。すなわち、機能的隅角閉塞(appositional angle closure)のみを認めている。

原発閉塞隅角緑内障および原発閉塞隅角症の中には急性に発症するものがあり、その総称として急性緑内障発作と表現することがある。急性原発閉塞隅角緑内障(acute PACG)および急性原発閉塞隅角症(acute PAC)では、眼圧上昇がしばしば40~80 mmHgの著しい高値となり、視力低下、霧視、虹視症、眼痛、頭痛、悪心、嘔吐、対光反射の減弱・消失などの症状を呈することが多い。

* 原発閉塞隅角病(primary angle closure disease : PACD)

上記の原発閉塞隅角緑内障、原発閉塞隅角症、および原発閉塞隅角症疑い、さらに急性原発閉塞隅角緑内障や急性原発閉塞隅角症など原発閉塞隅角緑内障とその前駆病変のすべてを総称して、従来はprimary angle closure (PAC)と呼ばれることが多かったが、これは上記に定義した病期分類としての原発閉塞隅角症(primary angle closure)と紛らわしい。原発閉塞隅角緑内障とその前駆病変のすべてを包含する呼称として、新たに原発閉塞隅角病(primary angle closure disease)という用語を定義する。

原発閉塞隅角緑内障および原発閉塞隅角症の成因としては、①相対的瞳孔ブロック(relative pupillary block)、②プラトー虹彩(plateau iris)、③水晶体因子、④水晶体後方因子(毛様体因子など)が複合的に関与していることが多い。

瞳孔鎖における虹彩—水晶体間の房水流出抵抗によって生じる虹彩の前方膨隆が隅角閉塞をもたらす病態を相対的瞳孔ブロックと呼ぶ。虹彩根部が前方に屈曲していることで散瞳時に隅角閉塞を生じる虹彩の形態異常をプラトー虹彩と呼ぶ。虹彩形態そのものについては、プラトー虹彩形態(plateau iris configuration)と呼び、その結果生じた眼圧上昇と緑内障性視神経症については、プラトー虹彩緑内障(plateau iris glaucoma)もしくはプラトー虹彩症候群(plateau iris syndrome)といわれる。水晶体厚が加齢変化などによって増加することが原発閉塞隅角の成立にも関与する。水晶体後方因子としては、毛様体・脈絡膜、硝子体が関与しているといわれている。

II 続発緑内障(secondary glaucoma)

続発緑内障(secondary glaucoma)は、他の眼疾患、全身疾患、あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる病態である。一部の文献においては緑内障性視神経症を有する症例を緑内障と定義する原則に従い、続発緑内障についても、緑内障性視神経症を有さない場合は高眼圧症という表記を用いている場合もある。ただし、続発緑内障においては、原因疾患などの影響によって緑

内障性視神経症の有無を判断することが困難である場合が多い。

続発緑内障は眼圧上昇機序によって以下のように分類される。

1. 続発開放隅角緑内障の眼圧上昇機序

1) 線維柱帯と前房の間に房水流出抵抗の主座がある
血管新生(開放隅角期)、異色性虹彩毛様体炎、前房内上皮増殖など。

2) 線維柱帯に房水流出抵抗の主座がある

副腎皮質ステロイド、落屑物質、アミロイド、ぶどう膜炎、水晶体物質、外傷、眼科手術(白内障手術・硝子体手術・角膜移植など)、眼内異物、眼内腫瘍、Schwartz症候群、虹彩色素など。

3) Schlemm管より後方に房水流出抵抗の主座がある

上強膜静脈・上眼静脈圧亢進など。

2. 続発閉塞隅角緑内障の眼圧上昇機序

1) 瞳孔ブロックによる

膨隆水晶体、水晶体脱臼、小眼球症、虹彩後癒着による膨隆虹彩など。

2) 瞳孔ブロック以外の原因による虹彩—水晶体の前方移動による直接隅角閉塞

膨隆水晶体や水晶体脱臼など。

3) 水晶体より後方に存在する組織の前方移動による

小眼球症、汎網膜光凝固後、眼内腫瘍、後部強膜炎、ぶどう膜炎(Vogt-小柳-原田病など)による毛様体脈絡膜剝離、悪性緑内障、眼内充填物質、大量の眼内出血、未熟児網膜症など。

4) 前房深度に無関係に生じる周辺前癒着による

血管新生(閉塞隅角期)、虹彩角膜内皮(iridocorneal endothelial : ICE)症候群、ぶどう膜炎、手術、外傷など。

III 小児緑内障(childhood glaucoma)

小児緑内障の用語は小児期に発症した病態に起因する緑内障である。従来の診療ガイドラインにおいては発達緑内障という用語を用いてきたが、World Glaucoma Association(WGA)コンセンサス会議での提言を踏まえて¹⁾、定義と分類を大幅に変更する。ただし、小児期の定義する上限年齢については国際基準では明確に定められていない。

1. 小児緑内障の診断基準

小児緑内障の診断基準¹⁾を表1に示す。小児の特性上、良好な条件下での検査は困難な点が多い。そのため診断基準では、眼圧値以外の、角膜径の拡大、眼軸長の伸長、Haab線(Descemet膜破綻線)、乳頭陥凹所見などの小児緑内障の観察所見を入れる。

表1 World Glaucoma Association(WGA)における小児緑内障の診断基準

<p>緑内障の診断基準(2項目以上)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼圧が21 mmHgより高い(全身麻酔下であればあらゆる眼圧測定方法で). ・陥凹乳頭径比(cup-to-disc ratio:C/D比)増大の進行, C/D比の左右非対称の増大, リムの菲薄化 ・角膜所見(Haab線または新生児では角膜径11 mm以上, 1歳未満では12 mm以上, すべての年齢で13 mm以上) ・眼軸長の正常発達を超えた伸長による近視の進行, 近視化 ・緑内障性視神経乳頭と再現性のある視野欠損を有し, 視野欠損の原因となる他の異常がない
<p>緑内障疑いの診断基準(1項目以上)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2回以上の眼圧測定で眼圧が21 mmHgより大きい ・C/D比増大などの緑内障を疑わせる視神経乳頭所見がある ・緑内障による視野障害が疑われる ・角膜径の拡大, 眼軸長の伸長がある

2. 小児緑内障の分類

小児緑内障を原発と続発に分類し, それをさらに細分化する.

原発小児緑内障(primary childhood glaucoma)は強度の隅角形成異常による誕生直後または生後早期からの高眼圧で牛眼など眼球拡大を生じるものを原発先天緑内障(primary congenital glaucoma)とし, 軽度の隅角形成異常のため眼球拡大を来さず発症の遅れるものを若年開放隅角緑内障(juvenile open angle glaucoma)に分類する.

続発小児緑内障(secondary childhood glaucoma)は, 先天眼形成異常に関連した緑内障(glaucoma associated with non-acquired ocular anomalies)と先天全身疾患に関連した緑内障(glaucoma associated with non-acquired systemic disease or syndrome)に分類する. また, 外傷, 副腎皮質ステロイド, ぶどう膜炎, 未熟児網膜症など後天要因によるものを後天要因による続発緑内障(glaucoma associated with acquired condition)と分類する. さらに後天要因のなかでも頻度が高い白内障術後に発症する緑内障を白内障術後の緑内障(glaucoma following cataract surgery)と別に分類する.

1) 原発先天緑内障(primary congenital glaucoma : PCG)

(1) 診断基準

- ・隅角発生異常(軽微な先天的な虹彩形成異常があってもよい)
- ・小児緑内障の診断基準を満たす(通常は眼球拡大を伴う)
- ・発症年齢でさらに細分類
 - ① 出生前または新生児期(0~1か月)
 - ② 乳児期(1~24か月)
 - ③ 遅発性(2歳以上)
- ・自然に停止し正常眼圧となった症例であっても原発先天緑内障の典型的徴候があれば原発先天緑内障として分類される

2) 若年開放隅角緑内障(juvenile open angle glaucoma : JOAG)

(1) 診断基準

- ・4歳以降に発症する小児緑内障
- ・眼球拡大を伴わない
- ・先天性の眼形成異常や全身疾患を伴わない
- ・開放隅角(正常隅角所見)
- ・小児緑内障の診断基準を満たす

3) 先天眼形成異常に関連した緑内障(glaucoma associated with non-acquired ocular anomalies)

(1) 診断基準

- ・全身所見との関連が明らかではない眼形成異常が出生時から存在
- ・小児緑内障の診断基準を満たす

(2) 先天眼形成異常の代表例

Axenfeld-Rieger異常, Peters異常, ぶどう膜外反, 虹彩形成不全, 無虹彩症, 硝子体血管系遺残, 眼皮膚メラノーシス(太田母斑), 後部多形性角膜ジストロフィ, 小眼球症, 小角膜症, 水晶体偏位など.

4) 先天全身疾患に関連した緑内障(glaucoma associated with non-acquired systemic disease or syndrome)

(1) 診断基準

- ・出生時から眼所見に関連する先天全身疾患がある
- ・小児緑内障の診断基準を満たす

(2) 先天全身疾患の代表例

Down症などの染色体異常, 結合組織異常(Marfan症候群, Weill-Marchesani症候群, Stickler症候群), 代謝異常(ホモシスチン尿症, Lowe症候群, ムコ多糖症), 母斑症(神経線維腫症, Sturge-Weber症候群, Klippel-Trenaunay-Weber症候群), Rubinstein-Taybi症候群, 先天性風疹症候群など.

5) 後天要因による続発緑内障(glaucoma associated with acquired condition)

(1) 診断基準

- ・出生時にはなく, 生後に発生した後天要因によって発症した緑内障で小児緑内障の診断基準を満たす
- ・ただし, 白内障術後の緑内障は除く
- ・隅角所見
 - ① 開放隅角(50%以上開放)
 - ② 閉塞隅角(50%未満開放または急性閉塞隅角)

(2) 後天要因の代表例

ぶどう膜炎, 外傷(前房出血, 隅角離解, 水晶体偏位), 副腎皮質ステロイド, 腫瘍(良性/悪性, 眼内/眼窩), 未熟児網膜症など.

6) 白内障術後の緑内障(glaucoma following cataract surgery)

(1) 診断基準

- 白内障術後に発症した緑内障で診断基準を満たす
 - ① 特発性の先天白内障
 - ② 緑内障を伴わない眼形成異常または全身疾患に関連した先天白内障
 - ③ 緑内障を伴わない併発白内障
- 隅角所見
 - ① 開放隅角 (50% 以上開放)

- ② 閉塞隅角 (50% 未満開放または急性閉塞隅角)

文 献

- 1) **World Glaucoma Association** : Childhood Glaucoma. In : Weinreb RN, et al(Eds) : The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Kugler Publications, Amsterdam, 1-270, 2013.

第3章 緑内障の検査

I 問 診

初診時の問診は、緑内障診療において基本的かつ重要な検査である。緑内障においては、眼圧や視野・視神経変化の経過が重要であるため、前医からの診療情報提供を踏まえて、詳細な問診により緑内障の診断および管理方針を決定することが必要不可欠である。

質問項目として次のようなものがある。

- ・緑内障の危険因子：高血圧、低血圧、糖尿病、偏頭痛、睡眠時無呼吸症候群など¹⁾²⁾
- ・副腎皮質ステロイド薬を含めた薬物使用歴
- ・全身疾患の既往歴：特に心疾患、呼吸器疾患を含めた慢性的な重症疾患
- ・眼疾患の既往歴・手術歴：特に屈折矯正手術や外傷の既往
- ・家族歴：緑内障を含めた眼疾患、血縁者の視機能障害
- ・薬物アレルギーの有無
- ・他医における眼圧、眼底、視野など診断および治療に関する情報

基本的に緑内障は自覚症状が乏しいが、霧視、虹視症、眼痛、頭痛、充血などは急性緑内障発作の既往を疑わせるので、自覚症状の問診も重要である。

1. 眼 痛

急性緑内障発作などで眼圧が著明に上昇した場合に強い眼痛が突然自覚されることが多い。一般に、眼圧が正常値から著しい高値まで急激に上昇した際に強い眼痛が自覚される。眼痛は角膜上皮障害、ぶどう膜炎における毛様体の刺激などでも起こりうる。

2. 頭 痛

急性緑内障発作では、急激な眼圧上昇によって、嘔気、嘔吐を伴った頭痛がみられ、視力低下、羞明、虹視症などを伴う。

3. 霧 視

著明な眼圧上昇に伴う角膜浮腫やぶどう膜炎による続発緑内障などでは霧視が自覚されることがある。

4. 視野欠損

緑内障の初期には、視野検査で視野異常が検出された場合であっても、視野異常が自覚されないことが多い。患者が視野異常を自覚した場合には視神経障害あるいは視野障害がすでに大きく進行している場合が多い。

5. 充 血

充血は、急性緑内障発作のほか、ぶどう膜炎による緑内障、血管新生緑内障、水晶体融解緑内障などの各種続発緑内障において自覚される。

II 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査は、緑内障診療において基本的な検査である。本検査では、角結膜、前房、虹彩、水晶体などを観察するが、補助レンズの併用により、隅角や眼底を観察することができる。

1. 角 結 膜

角膜浮腫は、急性緑内障発作などで眼圧が著明に上昇した場合にみられるが、虹彩角膜内皮(iridocorneal endothelial: ICE)症候群などの角膜内皮障害を伴う続発緑内障では眼圧が正常範囲内にあっても角膜浮腫がみられることがある。小児緑内障では、眼圧上昇に伴う眼球の膨張によってHaab線と呼ばれるDescemet膜の破裂がみられることがあり、角膜内皮上の蛇行した隆起線として観察される。このほか、ぶどう膜炎による緑内障では角膜後面沈着物、色素緑内障や色素散乱症候群では角膜後面に紡錘状の色素沈着(Krukenberg spindle)がみられることがある。

2. 前 房

前房内の細胞微塵とフレアの有無を確認するが、特に閉塞隅角緑内障の診断において、細隙灯顕微鏡検査による前房深度のスクリーニングは簡便かつ有用である。アジア人は欧米人に比して、浅前房を伴う緑内障の頻度が高いことが知られている³⁾⁴⁾。van Herick法は角膜厚と周辺部前房深度を比較することにより、隅角の広さを推定する方法である。プラトー虹彩緑内障では、前房中心部の深度がほぼ正常にもかかわらず狭隅角や隅角閉塞がみられるため、その診断には、細隙灯顕微鏡検査による前房深度の評価のみでは不十分であり、隅角鏡検査が必須である。

1) van Herick 法

細隙灯顕微鏡のスリット光束と観察系との角度を60°として、スリット光束を角膜輪部に対して垂直に当て、周辺部前房深度と角膜厚を比較することにより、隅角の広さを推測する方法である。

Grade 0: 角膜と虹彩が接触している。隅角は閉塞している

Grade 1: 前房深度が角膜厚の1/4未満。隅角閉塞を生じやすい

Grade 2: 前房深度が角膜厚の1/4。隅角閉塞を生じる

可能性がある

Grade 3：前房深度が角膜厚の1/4～1/2. 隅角閉塞しにくい

Grade 4：前房深度が角膜厚以上. 隅角閉塞を生じない

3. 虹 彩

通常、虹彩は平坦あるいは軽度前方へ膨隆した形状を呈する。虹彩が著しく前方へ膨隆している場合に瞳孔ブロックの存在が疑われる。虹彩の異常所見として、虹彩と角膜または隅角線維柱帯との前癒着、水晶体との後癒着、虹彩の血管新生、虹彩萎縮、虹彩結節、瞳孔縁の落屑物質などがあげられる。

4. 水 晶 体

緑内障と関連する水晶体異常として、水晶体の大きさや形状の異常(膨隆水晶体、球状水晶体など)、水晶体の位置異常(水晶体脱臼、水晶体亜脱臼など)などがあげられる。水晶体の位置異常には、毛様小帯の異常(先天異常、外傷、落屑緑内障など)が関与するものがある。水晶体の位置異常、白内障進行による水晶体厚の増加などは、隅角閉塞の原因となりうる。成熟あるいは過熟白内障では、水晶体物質の流出を伴い、水晶体融解緑内障を併発することがある。落屑緑内障では、散瞳してはじめて水晶体前面に落屑物質の沈着を認めることがある。

III 眼 圧 検 査

1. 眼 圧

多数例を対象とした調査結果により、眼圧値の分布は高い値への歪みを示し、完全な正規分布を示さない⁵⁾。Leydhecker が示した正常眼圧の平均値±標準偏差は15.5±2.6 mmHg 前後であり、統計学的に求めた正常眼圧の上限値は約21 mmHgとされてきた。しかし、これらの値は欧米人を対象とした調査結果に基づいたものである。多治見研究における対象者の眼圧分布によれば、右眼圧は14.6±2.7 mmHg、左眼圧は14.5±2.7 mmHg⁶⁾であり、正常眼圧を平均値±2×標準偏差で定義すると、正常上限は19.9～20.0 mmHgとなる。眼圧には日内変動があり、一般に朝方に高いことが多いが、個人によりパターンは異なる⁷⁾。また、眼圧には季節変動もあり、一般に冬季に高く、夏季に低いことが知られている⁸⁾。眼圧に関連する因子として、年齢、性別、屈折、人種、体位、運動、血圧、眼瞼圧および眼球運動などがあげられ、また、種々の薬物も眼圧変動に影響を与える⁹⁾。

2. 眼 圧 計

一部の例外を除き眼圧計は角膜を変形させて、その変形が生じる前の眼圧を推定する。したがって眼圧測定値

は角膜の厚さ、曲率半径、剛性や粘性など生体力学要素の影響を受ける¹⁰⁾。特に、レーザー屈折矯正角膜切除術(photorefractive keratectomy: PRK)やレーザー角膜内切削形成術(laser *in situ* keratomileusis: LASIK)などレーザー屈折矯正手術後の眼圧測定値には誤差が生じやすい¹⁰⁾。眼圧計は一般的に圧平眼圧計が用いられているが、近年では反跳式眼圧計も用いられている。

1) 圧平眼圧計

平面を角膜に押し当てて一定面積が圧平される力から眼圧値を推定する。Goldmann圧平眼圧計に代表される。しかし、一般に眼圧測定値には角膜の物理学的特性に注意が必要である。

Goldmann圧平眼圧計は、臨床的に最も精度が高く、緑内障診療において標準的に使用されている眼圧計である(1B)。Perkins圧平眼圧計の測定原理はGoldmann圧平眼圧計と同様で圧平プリズムも同じものが装着された携帯圧平眼圧計である。

非接触型眼圧計は噴射された空気で角膜を圧平して眼圧を測定する。測定手技が簡単であるが、脈波の影響を受けやすく、測定を3回以上繰り返す必要がある。

Tonopen[®]は座位でも仰臥位でも眼圧測定が可能なポータブルな眼圧計である。先端に圧トランスデューサーが装着されている。

2) 反跳式眼圧計

iCare[®]は点眼麻酔なしで眼圧測定が可能なポータブル眼圧計である。小さなプローブを角膜に向かって射出する。その跳ね返りの速度から眼圧値を推定する。Goldmann圧平眼圧計とよく相関するが、Goldmann圧平眼圧計より少し高い数値が示されることが多い。測定値の信頼性も高い。小児の眼圧測定に使いやすい¹¹⁾。しかしチップを下方に向けるとプローブが落下するため測定できない。iCare IC200は下向きでも測定できるように設計されている。

IV 隅角鏡検査

1. 隅 角

隅角鏡検査は緑内障診療において必要不可欠である(1A)。Schwalbe線、線維柱帯、強膜岬、毛様体帯、隅角血管などの隅角を構成する各部位を正しく認識することが重要である。

1) Schwalbe線

Schwalbe線はDescemet膜の終わる部分に相当して存在し、前房内に突出する隆起としてみられる。特に落屑緑内障では、Schwalbe線前方に波状の著明な色素沈着がみられることがあり、これをSampaolesi線と呼ぶ。

2) 線維柱帯

Schwalbe線と強膜岬の間に線維柱帯とSchlemm管が位置する。線維柱帯の中央から強膜岬側は機能的線維柱

帯に相当し、色素帯として観察されることがある。落屑緑内障、色素緑内障、色素散乱症候群などでは線維柱帯に著明な色素沈着がみられることが多い。

3) 強膜岬

強膜岬は毛様体帯と線維柱帯の間の白い線として観察される。しばしば虹彩突起がその表面にみられる。小児緑内障眼では、虹彩が強膜岬より前方に付着しており、強膜岬が観察できないことがある。

4) 毛様体帯

毛様体帯は毛様体の前面に相当し、灰黒色の帯として観察される。外傷性的変化として解離や毛様体帯の幅が広がる所見(隅角後退)がみられることがある。

5) 隅角血管

生理的にも隅角に血管(毛様血管)が観察されることがあるが、血管は同心円状または放射状の規則的な走行を示す。病的な新生血管は不規則な曲がりくねった走行をとり、多数の分枝を示すことが多く、周辺虹彩前癒着(peripheral anterior synechia : PAS)を伴うこともある。病的な新生血管は高眼圧のときに血流が途絶えるため、その存在を見逃すことがある。

6) その他の隅角所見

PAS, 結節, 出血, 隅角蓄膿などが観察されることがある。

2. 隅角の観察方法

隅角鏡検査には直接型隅角鏡による直接法と間接型隅角鏡による間接法がある。直接型隅角鏡としてKoepe, Balkan, Swan-Jacob, Hill レンズなどがあり、間接型隅角鏡としてGoldmann 隅角鏡やZeiss 四面鏡などがある。隅角閉塞の正確な診断には静的隅角鏡検査と動的隅角鏡検査の両方を行うことが望ましい。直接型隅角鏡は患者を仰臥位にして角膜に装着し、手持ち細隙灯顕微鏡や手術用顕微鏡を用いて隅角を観察する。主として、小児や手術患者の診療に用いられる。

1) 静的隅角鏡検査(static gonioscopy)

暗室下で細隙灯顕微鏡の光量を極力下げ、瞳孔領に光を入れずに隅角鏡で眼球を圧迫しないようにして、第一眼位における自然散瞳状態での隅角開大度を評価する。非器質的隅角閉塞と器質的隅角閉塞を鑑別できない。

2) 動的隅角鏡検査(dynamic gonioscopy)

静的隅角鏡検査に引き続き施行する。細隙灯顕微鏡の光量を上げて縮瞳させ、隅角鏡または眼位を傾けて軽度の圧迫を加えることにより隅角を開大させる。器質的隅角閉塞の有無や範囲に加えて結節・新生血管の有無などを診断する。

3) 圧迫隅角鏡検査(indentation gonioscopy)

動的隅角鏡検査の一種で、隅角鏡によって角膜中央を圧迫して変形させることにより房水が周辺虹彩を後方に押し下げ隅角底が観察されやすくなる。隅角が非常に狭

いため通常の動的隅角鏡検査によっても非器質的隅角閉塞と器質的隅角閉塞の鑑別が困難な場合に行う。

3. 補助診断に有用な検査機器

超音波生体顕微鏡(ultrasound biomicroscopy : UBM)は、隅角、虹彩、毛様体の一部を含めた前眼部組織の微細構造を断面として観察することができる診断機器で、緑内障診療における有用性が報告されている¹²⁾。前眼部光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)は非接触的に隅角部を観察できる診断機器であり、解像度はUBMより優れるが、毛様体は観察できない。

4. 隅角所見の記載法

記載法にはShaffer分類¹³⁾、Scheie分類¹⁴⁾、Spaeth分類¹⁵⁾がある。日本では前二者が一般的に用いられることが多い。

1) Shaffer 分類

Grade 0 : 隅角閉塞が生じている(隅角の角度: 0°)

Grade 1 : 隅角閉塞がおそらく起こる(隅角の角度: 10°)

Grade 2 : 隅角閉塞は起こる可能性がある(隅角の角度: 20°)

Grade 3~4 : 隅角閉塞は起こり得ない(隅角の角度: 20~45°)

2) Scheie 分類

Grade 0 : 開放隅角で隅角のすべての部位が観察できる

Grade I : 毛様体帯の一部が観察できない

Grade II : 毛様体帯が観察できない

Grade III : 線維柱帯の後方半分が観察できない

Grade IV : 隅角のすべての部位が観察できない

V 眼底検査

1. 視神経乳頭と網膜神経線維層

緑内障診断において、視神経乳頭あるいは網膜神経線維層の形態学的変化の検出はきわめて重要である。視神経乳頭や網膜神経線維層の障害所見は緑内障の病期と関連するが、しばしば視野異常の検出に先立って検出される。特に正常眼圧緑内障では、眼底検査による視神経障害所見の検出が疾患の発見のきっかけとなることが少ない。眼底検査による視神経所見の観察には、①検眼鏡、②補助レンズを用いた細隙灯顕微鏡、③眼底写真撮影、④無赤色眼底観察、⑤眼底三次元画像解析がある。

内容の詳細については、補足資料3「緑内障性視神経乳頭・網膜神経線維層変化判定ガイドライン」を独立して設けたので参照されたい。

VI 視野検査

1. 視野

視野検査は緑内障の診断に有用なだけでなく、経過観察にも重要である。正常視野は横長の楕円形をしており、固視点に対して上側と鼻側で 60° 、下側で $70\sim 75^\circ$ 、耳側で $100\sim 110^\circ$ 程度である。視野計測の手法として、動的計測と静的計測の2つがある。学習効果や信頼性を考慮して、データを評価することが望ましい(1B)。検査結果には、眼瞼下垂、屈折異常、中間透光体の混濁、瞳孔径、加齢などが影響する。

2. 動的視野

Goldmann 視野計による動的視野計測では、検者が視標を動かしていくつかイソプターを描く。熟練した検者の場合は精度の高い結果を得ることができる。動的視野検査で初期緑内障の変化や細かな感度低下を捉えることは困難である。静的視野検査が難しい患者には有用である。

3. 静的視野

一般に、静的視野計測は動的視野計測に比して、初期緑内障における視野異常の検出に鋭敏である。緑内障の診療には静的視野が推奨されている(1A)。視野計として Humphrey 視野計や Octopus 視野計が普及している。測定プログラムにはスクリーニング検査と閾値検査がある。緑内障の経過観察には閾値検査法が必須である。固視の状態、偽陰性と偽陽性の出現頻度、短期変動などが検査結果の信頼性を評価するうえで有用な指標となる。また被験者の経験は重要で、一般に初回の検査結果はそれ以降の結果よりも信頼性が低い。検査結果は、実測閾値、グレースケール、トータル偏差、パターン偏差などで示される。 30° 内の視野測定を標準として、 10° 内の視野も適宜測定する。

進行の判定には最低でも5回の視野測定が必要であり、それ以上の測定ポイントがあることが望ましい。測定頻度が高いほど進行の判定は容易になる。新たに緑内障と診断された患者の場合には最初の2年間ではできるだけ頻回に測定することが推奨されている¹⁶⁾(2C)。

4. その他の視野測定

Blue on yellow perimetry(short-wavelength automated perimetry : SWAP), frequency doubling technology (FDT), flicker perimetry などごく初期の緑内障診断に有用である可能性が報告されている¹⁷⁾。

5. 緑内障性視野異常の判定基準と進行判定

1) Humphrey 視野結果の表記

(1) 信頼係数

False positive, false negative, fixation loss の3つの係数が信頼性を示す。False positive が多いと明らかに信頼性が乏しいことを意味する。False negative が多いと患者が検査内容を理解していない、あるいは集中力が途切れていることを示す。Fixation loss も患者の注意力不足を意味する。結果の信頼性を表す重要な指標となる。

(2) グレースケール

数値表示をグラフィックスで濃淡表示したものである。大まかに視野の障害パターンを把握するときには有用である。

(3) トータル偏差

機械に内蔵された同年代正常値からのずれを示すものである。

(4) パターン偏差

全体的な感度低下を差し引いて、局所的な異常を浮かび上がらせる指標である。白内障や角膜混濁などの中間透光体の混濁や縮瞳に伴う全体的な感度低下があるときに有用である。

(5) 視野の統計学的指標

- mean deviation / mean defect (MD) : 年代別の正常者との平均視感度の差。
- visual field index (VFI) : MD 類似の指標であるが中心部の感度に重みづけされている。
- pattern standard deviation (PSD) : 視野の凹凸の程度を表す。局所的な感度低下で上昇する。
- short term fluctuation (SF) : 短期変動。1回の視野検査中に同一測定点を2回以上測定して求めた標準偏差。データの再現性の指標である。
- corrected pattern standard deviation (CPSD) : PSD から SF の影響を差し引いたもの。

(6) 緑内障半視野テスト (glaucoma hemifield test)

緑内障は上下の視神経障害の程度に差がある場合が多く、特に初～中期では上下の網膜感度に差が出る場合が多いことから、上下それぞれ5つのクラスター間で統計学的解析を行い判定する。正常範囲、正常範囲外、境界域、全体的な感度低下、異常高感度に分類される。

2) 緑内障性視野異常の判定基準¹⁸⁾

以下の基準のいずれかを満たす場合

- パターン偏差確率プロットで、最周辺部の検査点を除いて $p < 5\%$ の点が3つ以上隣接して存在し、かつそのうち1点が $p < 1\%$
- PSD または CPSD が $p < 5\%$
- 緑内障半視野テストが正常範囲外

3) 進行判定

経過観察においては、視機能障害の進行の有無と進行速度を推定するために視野検査が必要で、ベースラインからの進行判定には複数回の視野検査が必要である¹⁶⁾(1B)。

進行判定にはイベント解析とトレンド解析という2つ

の方法が主流となっている。

(1) イベント解析

2つの視野検査の結果をベースラインと設定し、ベースラインとそれ以降の検査結果を比較する方法である。3つの連続した測定ポイントが2回以上連続して統計学的に有意に悪化した場合を進行とみなす。3回以上の悪化はより確実な進行とみなす。

(2) トレンド解析

MDやVFIが1年間にどの程度悪化するか、線形回帰式から調べる方法である。視野計に備わったプログラム、電子カルテシステムに備わったプログラム、独立した視野管理ソフトなどで利用できる。

文 献

- 1) **Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al ; Tajimi Study Group** : Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population : the Tajimi Study *Ophthalmology* 113 : 1613-1617, 2006.
- 2) **AGIS Investigators** : The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) : 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 134 : 499-512, 2002.
- 3) **Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al ; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society** : The Tajimi Study report prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology* 112 : 1661-1669, 2005.
- 4) **Foster PJ, Oen FT, Machin D, Ng TP, Devereux JG, Johnson GJ, et al** : The prevalence of glaucoma in Chinese residents of Singapore : a cross-sectional population survey of the Tanjong Pagar district. *Arch Ophthalmol* 118 : 1105-1111, 2000.
- 5) **Allingham RR, Damji KF, Freedmann SF, Moroi SE, Rhee DJ** : Intraocular pressure and tonometry. *Shields Textbook of Glaucoma*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 24-40, 2011.
- 6) **Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al ; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society** : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. *Ophthalmology* 111 : 1641-1648, 2004.
- 7) **Yamagami J, Araie M, Aihara M, Yamamoto S** : Diurnal variation in intraocular pressure of normal-tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 100 : 643-50, 1993.
- 8) **Klein BE, Klein R, Linton KL** : Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 2224-2228, 1992.
- 9) **Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T** : Relationship of progression of visual field damage to postural changes in intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 113 : 2150-2155, 2006.
- 10) **Chihara E** : Assessment of true intraocular pressure : the gap between theory and practical data. *Surv Ophthalmol* 53 : 203-218, 2008.
- 11) **Grigorian F, Grigorian AP, Li A, Sattar A, Krishna R, Olitsky SE** : Comparison of the Icare rebound tonometry with the Goldmann applanation tonometry in a pediatric population. *J AAPOS* 19 : 572-574, 2015.
- 12) **Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS** : Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 113 : 381-389, 1992.
- 13) **Shaffer RN** : Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy and perimetry. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 64 : 112-127, 1960.
- 14) **Scheie HG** : Width and pigmentation of the angle of the anterior chamber ; a system of grading by gonioscopy. *AMA Arch Ophthalmol* 58 : 510-512, 1957.
- 15) **Spaeth GL** : The normal development of the human anterior chamber angle : a new system of descriptive grading. *Trans Ophthalmol Soc UK* 91 : 709-739, 1971.
- 16) **Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al** : Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 92 : 569-573, 2008.
- 17) **Fogagnolo P, Rossetti L, Ranno S, Ferreras A, Orzalesi N** : Short-wavelength automated perimetry and frequency-doubling technology perimetry in glaucoma. *Prog Brain Res* 173 : 101-124, 2008.
- 18) **Anderson DR, Patella VM** : Automated Static Perimetry, 2nd edtion. Mosby, St. Louis, 121-190, 1999.

第4章 緑内障の治療総論

I 緑内障治療の原則

1. 治療の目的は患者の視覚の質と生活の質の維持

緑内障治療の目的は、患者の視覚の質(quality of vision : QOV)と、それに伴う生活の質(quality of life : QOL)を維持することである¹⁾。緑内障による視野をはじめとする視機能の障害が進行することに伴って、QOVとQOLは低下する²⁾³⁾。治療に伴う、社会的、精神的、経済的負担もQOLを低下させる可能性があり、配慮が必要である³⁾(1A)。

2. 最も確実な治療法は眼圧下降

現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降である^{4)~14)}(1A)。各種の無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)や関連した研究の結果が、眼圧下降によって緑内障の発症も進行も抑制されるということを示している^{6)~14)}。緑内障の病型や病期にかかわらず眼圧下降は有効である^{6)~14)}(1A)。眼圧下降治療に際して、眼圧値とその変動に対する注意が必要である^{4)~14)}(1A)。また、眼圧測定にはその日内、季節、体位変動以外にも、角膜性状の影響が大きい。角膜厚には先天的に個人差があるうえに、他の疾患や屈折矯正手術の影響により眼圧が高く出ることもあれば低く出ることがあることに留意する。

眼圧以外の因子に対する新たな治療法として、視神経乳頭・網膜の血流改善治療や神経保護治療が注目され、試みられており、将来には革新的な治療法となる可能性がある。一部臨床試験では、眼圧下降効果に加えて、有意な視野維持効果を示唆する報告があるが¹⁵⁾(2C)、現時点においては眼圧下降以外のいわゆる補完療法や代替療法、漢方薬やサプリメントが緑内障治療に有効とする信頼性の高いエビデンスはない。

3. 治療できる原因があれば原因治療

眼圧上昇の原因が治療可能な場合には、眼圧下降治療とともに原因に対する治療を行う。原発閉塞隅角症、原発閉塞隅角緑内障など瞳孔ブロックが眼圧上昇の原因である緑内障に対する虹彩切開や水晶体摘出、ぶどう膜炎に伴う緑内障に対する消炎治療、血管新生緑内障に対する網膜光凝固、ステロイド緑内障に対する副腎皮質ステロイド投与中止などが原因治療にあたる。

4. 早期発見が大切

緑内障では、現在のところいったん障害された視機能が回復することはない。長期に経過観察された場合には多くの症例で緩やかに進行する¹⁶⁾。十分な眼圧下降治療

を行っても、特に後期例では、進行する例があることが知られている¹⁷⁾¹⁸⁾。したがって、緑内障治療においては早期発見・早期治療が大切である^{16)~18)}(1A)。

5. 必要最小限の薬剤で最大の効果

現在、多数の緑内障治療薬が認可されているが、薬物治療の原則は必要最小限の薬剤と副作用で最大の効果を得ることである。そのためには、各薬剤の作用機序、副作用、禁忌を理解しておかなければならない。

6. 薬物、レーザー、手術から選択(FQ2を参照)

緑内障に対する眼圧下降治療には、薬物治療、レーザー治療、手術治療の選択肢がある。それぞれの治療方法の効果と副作用、利点と欠点を考慮し、症例ごとの病期・病型に応じた適切な治療を選択しなければならない^{19)~22)}。治療法の選択に際して、患者の年齢や疾患の重症度だけでなく、実際に継続が可能であること、経済的負担やアドヒアランスの点で適切であることなども考慮して、医師と患者とが共同して決定されることが望ましい¹⁹⁾。

多剤の併用は、副作用の増加やアドヒアランスの低下につながる可能性があるので十分に配慮する²¹⁾²²⁾(1A)。アドヒアランスの向上のため配合点眼薬の使用も考慮されるが、原則として初回は、単剤の使用から開始することが望ましい(1B)。一般的に、眼圧コントロールに多剤の併用を要するときは、レーザー治療や観血的手術などの他の治療法も選択肢として考慮する必要がある。

7. 個別化治療の選択

個別化された緑内障治療は患者個別の必要度と希望に合致した治療を提供することを目的としている。治療に際しては、眼圧レベル、眼底変化と視野障害の程度、治療による効果、患者のQOL、余命、危険因子の有無などを考慮して選択する¹⁹⁾(1A)。緑内障の病期・病型の診断、予後、管理計画、長期治療の可能性について、患者ごとに決定されることが望ましい^{19)~22)}。

8. 進行速度の減速

緑内障管理は、眼圧を下降させることによって視野障害進行を減速させることを目標としている。したがって、緑内障による視野障害の進行速度²³⁾²⁴⁾を評価することは、設定された目標眼圧が適切であるかどうか、現在行われている治療が十分であるかどうかなど、患者の管理と治療を評価するうえで重要である。

9. 危険因子の評価

治療に際しては緑内障の進行に関わる危険因子の評価が必要である。失明の大きな危険因子として、発見時の疾患重症度と平均余命がある¹⁷⁾。いくつかの研究は失明の最も重要な危険因子は発見時のより重篤な視野障害であることを示している¹⁷⁾¹⁸⁾。したがって、進行した症例ではより積極的な治療を行うべきである⁸⁾¹⁷⁾¹⁸⁾(1A)。開放隅角緑内障(open angle glaucoma : OAG)、高眼圧症には、以下に列記するような発症・進行に関わる危険因子が知られている。眼圧は発症にも進行にも関わる最も大きな要素であり、ベースライン眼圧が高いこと¹⁰⁾、経過中の平均眼圧が高いこと⁷⁾¹¹⁾は、視野および視神経障害の進行と関連する。絶対眼圧値は視野障害の進行と強く関わっているが、一方で眼圧変動も進行に関わるという報告がある^{12)~25)}。片眼に重篤な視野障害を伴っている場合には、他眼の進行リスクが高いとの報告もある²⁶⁾。

- ・高眼圧：ベースライン眼圧が高い¹¹⁾、経過中の平均眼圧が高い⁸⁾¹¹⁾、眼圧変動が大きい¹²⁾
- ・高齢
- ・家族歴
- ・陥凹乳頭径比(cup-to-disc ratio : C/D 比)が大きい、視神経リム面積が小さい
- ・乳頭出血
- ・乳頭周囲脈絡網膜萎縮(peripapillary choroidal atrophy : PPA) β 域が大きい
- ・角膜厚が薄い
- ・角膜ヒステシスが低い
- ・眼灌流圧が低い
- ・拡張期・収縮期血圧が低い
- ・2型糖尿病
- ・落屑症候群
- ・薬物アドヒアランスが不良

II 治療の実際

緑内障は慢性に経過する症例が大部分であるので、ここで述べる緑内障治療は、原発開放隅角緑内障(広義)、虹彩切開・水晶体摘出術後の原発閉塞隅角緑内障、慢性続発緑内障などを対象としたものである。緑内障治療の目標は、① 目標眼圧へのコントロール、② 視神経および網膜の維持、③ 視野の維持である。

1. ベースラインデータの把握

各症例の無治療時の状態はベースラインデータとして重要である。無治療時の眼圧レベルは、視神経障害を引き起こした眼圧であり、このレベルであればさらに障害が進行すると考えられる眼圧である。治療効果を判定するにも無治療時の眼圧を把握することが必要である。また、無治療時の眼底所見や視野所見を把握することは、治療方針を決定するためのみならず、障害の進行を早期

に検出し速やかに治療の修正・変更を行うために大切である。したがって、後期例など特に治療開始を急ぐ必要のある例でない限り、治療開始の前に眼圧、隅角、眼底、視野などのベースラインデータを十分に把握しておくことが望ましい。

2. 目標眼圧

緑内障治療の最終目的はQOVとQOLの維持である。しかし、視神経障害は非可逆的であり、緩徐に進行するため治療効果の判定に長期間を要することから、患者ごとに目標とすべき眼圧レベル(目標眼圧)^{10)11)23)27)~29)}を設定して緑内障治療を行うことは合理的な方法である(フローチャートⅢ, IV参照)。

1) 目標眼圧の設定

視神経障害の進行速度とそれを抑制しうる眼圧をあらかじめ判定することは困難であり、治療を開始するにあたって、緑内障病期、無治療時眼圧、余命や年齢、視野障害の進行、家族歴、他眼の状況などの危険因子を勘案し、症例ごとに目標眼圧を設定する(フローチャートⅢ参照)(1A)。一般に、緑内障の後期例ではさらに進行した場合にQOLに及ぼす影響が大きいため、目標眼圧はより低く設定する必要がある。余命が長いと想定される場合には治療がより長期にわたることから、目標眼圧をより低く設定し、より積極的に進行を減速させることが奨められる⁸⁾¹⁷⁾¹⁸⁾(1B)。他眼の状態、家族歴などのリスクを十分に考慮して、それぞれの例に応じた目標眼圧を設定する。緑内障の病期および重症度を判定するうえでは、視野障害による機能的変化を評価するだけでなく、視神経乳頭陥凹を含む構造的変化の評価も重要である。

目標眼圧の例としては、緑内障病期に応じて、初期例19 mmHg以下、中期例16 mmHg以下、後期例14 mmHg以下というように設定することが提唱されている²⁷⁾。ただしこれは無治療時眼圧を考慮していない。したがって、各種のRCT^{6)~14)}の結果をもとに、無治療時眼圧から20%の眼圧下降、30%の眼圧下降というように、無治療時眼圧からの眼圧下降率を目標として設定することが推奨されている(2B)。

2) 進行の評価と目標眼圧の修正

目標眼圧による治療の限界は、最初に設定した目標眼圧の妥当性が経過を経ないと判断できない点である。すなわち、視神経障害の進行を十分に抑制できたことが確認された時点ではじめて目標眼圧が適切であったことが確認できる。目標眼圧は絶対的なものではなく、目標眼圧を達成していても速やかに進行する例もあれば、目標眼圧を達成していても進行しない、もしくはきわめて進行の緩やかな症例もある。したがって、経過観察に際して目標眼圧を適宜、再評価し修正することが必要である(1B)。視神経障害による構造的変化や機能的変化に進行がみられ、それが長期予後としてQOVやQOLの

悪化につながるリスクがあると判定される場合には、さらに低い目標眼圧に修正する必要がある(1B)。一方、治療による副作用やQOLに対する影響がみられた場合には、目標眼圧を維持することが必要かどうかを判断しなければならない。また、長期にわたり進行がみられない場合には、現在の目標眼圧が必要かどうか再考することも必要である。経過に伴って、しばしば無治療時眼圧は変化しうる。経過中に必要かつ可能と考えられた症例では、治療を中断し無治療時眼圧を再確認することも考慮する。目標眼圧はあくまでも治療の手段であって目的ではないので、治療の一つの目安と考えることも必要である(1B)。

3. 緑内障の経過観察と進行判定

構造的変化(眼底所見)による進行判定には眼底写真と光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)による方法がある。眼底写真による判定のためにベースラインと経過観察中に経時的に眼底写真を撮影し記録する。陥凹、リムの形状、網膜神経線維層欠損の領域などについて比較する。乳頭出血は進行のサインと考えられており、経過観察中に観察された場合には、その時点での治療強化の必要性について検討する(2B)。OCTによる乳頭周囲網膜神経線維層厚や黄斑部網膜内層厚の測定は眼底所見を量的に記録することが可能で、眼底所見による進行判定のためにも利用可能である。それぞれのOCTには、経時変化を検出するプログラムが搭載されている。しかし、OCTによる厚みの計測値はさまざまな撮影条件の影響(計測位置のずれ、画質など)で変化するため、計測値を鵜呑みにはしないように注意が必要である(2B)。また、進行した緑内障眼ではそれ以上の菲薄化を検出することは困難となる(floor effect)ため、OCTによる進行判定は比較的早期の症例に適しており、進行した緑内障眼では視野検査による進行判定が主体となる(1C)。光干渉断層血管撮影(OCT angiography : OCTA)による網膜表層血流の緑内障進行に伴う減少は、OCTによる網膜神経線維層の測定よりもfloor effectの影響を受けにくいとされ、進行した緑内障眼における進行判定ではOCTよりも有利である可能性がある(2D)、現時点で実臨床における標準化された活用方法は確立されていない。

機能的変化の進行判定は視野検査によって行われる。その代表的な方法として、静的視野計によるイベント解析とトレンド解析がある(第3章 緑内障の検査, VI 視野検査を参照)。トレンド解析では進行の有無の判定だけでなく、進行速度の判定が可能であり、視機能経過の予測、治療効果の評価のために有用である。視野障害のQOLへの影響には、視野の領域による差があることが知られており²⁾、全体とともに局所の進行についても評価することが必要である(2B)。

緑内障による視機能障害がすでに進行した症例における進行判定は、眼底所見、視野所見のいずれによっても限界がある¹⁸⁾。静的視野検査を用いる場合には、中心10°内視野や視標サイズを大きくして測定する、動的視野検査などを用いて耳側残存視野を評価するなど、症例ごとに適した検査方法で経過観察することが望ましい(2B)。

4. 緑内障とQOL

QOLの維持は緑内障の診療に関連して最も重要な目標の一つである²³⁾。緑内障によりQOVが障害されることはQOLに甚大な影響を及ぼす²⁾。例えば、緑内障の進行に伴って、運転、読書、歩行、顔の認識などの能力低下、認知機能低下、転落、転倒の危険性増加などが報告されている²³⁾。また、緑内障そのものの進行によって、点眼治療や内服治療が困難となり、緑内障治療だけでなく他疾患の治療精度の低下を引き起こす可能性もある。一方、緑内障、つまり慢性的でかつ失明に至る可能性がある疾患と診断されることは患者本人やその家族に心配や不安をもたらす、心理的なQOL低下の原因となる可能性がある³⁾。また、QOLの低下に伴う社会生活からの脱落も重要な問題である。治療の副作用、経済的・時間的負担などもQOLに悪影響を及ぼす可能性がある³⁾。

患者のQOLを保つためには疾患の治療だけでなく、我々の診断と治療が患者およびその家族に与える影響についても配慮しなければならない(2C)。

5. 緑内障薬物治療におけるアドヒアランス

アドヒアランスは医師とともに患者も治療方法の決定過程に参加したうえで、その治療方法を自ら実行することを指すものと定義される。緑内障は多くの場合できわめて慢性に経過する進行性の疾患であり、長期の点眼や定期的な経過観察を要し、かつ自覚症状がないことが多いことから、アドヒアランスの維持は治療の成否に大きく関わる^{20)~22)}。

緑内障治療薬に対するアドヒアランスは、医師が考えるよりはるかに悪いことが報告されている²²⁾。日本における初回緑内障点眼薬処方患者は治療開始約1年でその40%が治療から脱落すると報告されており、自覚症状がなく、受診時以外では眼圧治療効果のフィードバックが得られず、かえって自己点眼治療の負担が大きい緑内障の特徴が顕著になっている³⁰⁾。アドヒアランス不良は緑内障が進行する重要な要因の一つであり、治療にはその効果だけでなく、アドヒアランスが得られやすい薬剤を選択することが望ましい(2B)。眼圧コントロールが不十分な場合や視機能障害が進行した場合には、アドヒアランスを再度、確認するなどの配慮が必要である(2B)。アドヒアランス不良の要因は多岐にわたる^{20)~22)}。例えば、生活および環境の問題(患者の生活上

の問題, 不規則な生活スタイルなど), 治療の問題(医療費, 薬剤の副作用, 複雑で困難な治療など), 患者側の問題(他疾患の合併, 疾患の理解不足など), 医療者側の問題(医師とのコミュニケーション不足など)があげられる。アドヒアランスの改善と維持には, 医師, 看護師, 視能訓練士を含む医療者と患者の協力関係が必須である。アドヒアランスを改善するために, ① 疾患, 治療の目的, 方法および副作用について十分に説明する, ② 最小限でより負担と副作用の少ない治療方法を選択する, ③ 患者個々の生活スタイルに合わせた治療を行う, ④ 正しい点眼指導を行う, ⑤ 患者からアドヒアランスの状況について情報を収集することなどが大切である(2B)。現在, 主に口頭による説明と指導が実施されているのが現状であり, 日本緑内障学会により2020年に行われた第1回緑内障診療実態アンケート調査では, 患者への説明時間は他の眼疾患では平均10分程度であるのに対し, 緑内障では平均15分かかっており, 現状でも他の眼疾患に比べて時間と労力がかけられている。しかし, 文書の交付や来院管理・リマインド通知など, 適切かつ十分な指導管理により, 大幅に治療継続率が改善, また, 治療アウトカムも向上したとのエビデンスがある³¹⁾。

したがって, アドヒアランス向上のための患者個別の文書による説明・交付, および持続的長期管理を目指すための来院管理・リマインド通知を行うことが望ましいが, すべて実施している医療機関は緑内障を専門とする医師が所属している施設においても約1.4%に過ぎない。このように, 緑内障患者の指導, 長期管理を含めたアドヒアランスの改善策は念頭に置かれているものの, 現実的には医療者の負担が大きく, 普及していない。

文 献

- 1) **Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA** : The pathophysiology and treatment of glaucoma : a review. *JAMA* 311 : 1901-1911, 2014.
- 2) **Quaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriani I, Konstas AG** : Quality of life in glaucoma : a review of the literature. *Adv Ther* 33 : 959-981, 2016.
- 3) **Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, et al** : Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 138 : 458-467, 2004.
- 4) **Ismail R, Azuara-Blanco A, Ramsay CR** : Variation of clinical outcomes used in glaucoma randomised controlled trials : a systematic review. *Br J Ophthalmol* 98 : 464-468, 2014.
- 5) **De Moraes CG, Liebmann JM, Levin LA** : Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 56 : 107-147, 2017.
- 6) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group** : Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 126 : 487-497, 1998.
- 7) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group** : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498-505, 1998.
- 8) **The AGIS Investigators** : The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) : 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 130 : 429-440, 2000.
- 9) **Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al** : The Ocular Hypertension Treatment Study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120 : 701-713, 2002.
- 10) **Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M** : Early Manifest Glaucoma Trial Group : Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression : results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 120 : 1268-1279, 2002.
- 11) **Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E** : Early Manifest Glaucoma Trial Group : Factors for glaucoma progression and the effect of treatment : the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 121 : 48-56, 2003.
- 12) **Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A** : Early Manifest Glaucoma Trial Group : Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 114 : 205-209, 2007.
- 13) **Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Trope GE** : Canadian Glaucoma Study Group : Canadian Glaucoma Study : 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 126 : 1030-1036, 2008.
- 14) **Garway-Heath DF, Lascaratos G, Bunce C, Crabb DP, Russell RA, Shah A** : United Kingdom Glaucoma Treatment Study Investigators : The United Kingdom Glaucoma Treatment Study : a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial : design and methodology. *Ophthalmology* 120 : 68-76, 2013.
- 15) **Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S** : Low-Pressure Glaucoma Study Group : A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function : results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 151 : 671-81, 2011.

- 16) **De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, Ritch R, Krupin T ; Low-Pressure Glaucoma Treatment Study Group** : Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am. J. Ophthalmol* 154 : 702-711, 2012.
- 17) **Peters D, Bengtsson B, Heijl A** : Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol* 92 : 421-425, 2014.
- 18) **de Moraes CG, Liebmann JM, Medeiros FA, Weinreb RN** : Management of advanced glaucoma : Characterization and monitoring. *Surv Ophthalmol* 61 : 597-615, 2016.
- 19) **Singh K, Lee BL, Wilson MR ; Glaucoma Modified RAND-Like Methodology Group** : A panel assessment of glaucoma management : modification of existing RAND-like methodology for consensus in ophthalmology. Part II : Results and interpretation. *Am J Ophthalmol* 145 : 575-581, 2008.
- 20) **Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H** : Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2 : CD006132, 2009.
- 21) **Quigley HA, Friedman DS, Hahn SR** : Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data : the Glaucoma Adherence and Persistency Study. *Ophthalmology* 114 : 1599-1606, 2007.
- 22) **Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, Schlundt DG, Pichert JW** : Compliance barriers in glaucoma : a systematic classification. *J Glaucoma*. 12 : 393-398, 2003.
- 23) **Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al** : Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 92 : 569-573, 2008.
- 24) **Bengtsson B, Heijl A** : A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol* 145 : 343-353, 2008.
- 25) **Sakata R, Yoshitomi T, Iwase A, Matsumoto C, Higashide T, Shirakashi M, et al ; Lower Normal Pressure Glaucoma Study Members in Japan Glaucoma Society** : Factors associated with progression of Japanese open-angle glaucoma with lower normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 126 : 1107-1116, 2020.
- 26) **Chen PP, Bhandari A** : Fellow eye prognosis in patients with severe visual field loss in 1 eye from chronic open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 118 : 473-478, 2000.
- 27) **岩田和雄** : 低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構. *日眼会誌* 96 : 1501-1531, 1992.
- 28) **Jampel HD** : Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma* 6 : 133-138, 1997.
- 29) **Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T** : New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 59 : 615-626, 2014.
- 30) **Kashiwagi K, Furuya T** : Persistence with topical glaucoma therapy among newly diagnosed Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol* 58 : 68-74, 2014.
- 31) **田中敏博, 近藤美鈴, 淵上あき, 原田勇一郎, 米澤博文, 三原研一, 他** : 緑内障患者通院継続支援システム導入による緑内障患者の通院継続率に及ぼす影響. *眼科* 62 : 801-807, 2020.

第5章 緑内障治療薬

I 緑内障治療薬の分類

(表2, 補足資料2を参照)

1. 局所投与薬

1) プロスタノイド受容体関連薬

- (1) プロスタノイド FP 受容体作動薬(以下, FP 受容体作動薬)
- (2) プロスタノイド EP2 受容体選択性作動薬(以下, EP2 受容体作動薬)

2) 交感神経β受容体遮断薬(以下, β遮断薬)

- (1) β受容体非選択性遮断薬
- (2) β₁受容体選択性遮断薬
- (3) α₁β受容体遮断薬

3) 炭酸脱水酵素阻害薬(局所投与製剤)

- 4) 交感神経α₂受容体作動薬(以下, α₂作動薬)
- 5) Rhoキナーゼ阻害薬〔Rho-associated coiled-coil forming kinase (ROCK) 阻害薬〕

6) 副交感神経作動薬

- 7) 交感神経α₁受容体遮断薬(以下, α₁遮断薬)
- 8) イオンチャネル開口薬
- 9) 配合点眼薬

2. 全身投与薬

- 1) 炭酸脱水酵素阻害薬(全身投与製剤)
- 2) 高張浸透圧薬

II 薬剤の選択

開放隅角緑内障においては, プロスタノイド受容体関連薬である FP 受容体作動薬が最も優れた眼圧下降効果と点眼回数, 副作用の面で良好な認容性により, 第一選択薬として最も使用されている¹⁾(1A). 続いて眼圧下降効果と認容性の面でβ遮断薬および EP2 受容体作動薬も第一選択になり得るが, 禁忌・副作用に留意して選択する. FP 受容体作動薬とは異なる新規の作用機序を持つ EP2 受容体作動薬は 2018 年 9 月に承認され, 眼圧下降効果は FP 受容体作動薬であるラタノプロストに非劣性とされる. 眼内レンズ挿入眼には禁忌であり, FP 受容体作動薬との併用も推奨されていない, など特徴があり, 禁忌・副作用についての注意が必要である.

第二選択薬として, 炭酸脱水酵素阻害薬点眼, α₂作動薬, ROCK 阻害薬, α₁遮断薬, イオンチャネル開口薬, 副交感神経作動薬などの点眼薬があげられる.

多剤併用時においては, 配合点眼薬はアドヒアランス向上に有用である²⁾(1B).

III 治療トライアルと眼圧下降の評価

薬物の効果には個人差があり, かつ眼圧には日々変動や日内変動がある. 点眼薬の導入にあたって, ベースライン眼圧を把握したうえで, さらに片眼に投与して, 点眼時間と眼圧測定時間の関係を考慮し, その眼圧下降効果や点眼早期の副作用を判定(片眼トライアル)し, 効果を確認したのち両眼に投与を開始することが望ましい³⁾(2C). ただし, β遮断薬では非投与眼にも若干の眼圧下降効果があるので評価の際には考慮する.

IV 多剤併用を考慮する際の留意点 (FQを参照)

- ・薬剤の効果がない場合, 効果が不十分な場合, あるいは薬剤耐性が生じた場合は, まず薬剤の変更を考慮し, 単剤(単薬)治療を目指す.
- ・単剤(単薬)での効果が不十分であるときには多剤併用療法(配合点眼薬を含む)を行い, 追加眼圧下降効果とともに副作用や併用の禁忌に留意する.
- ・多剤併用療法の際には配合点眼薬の使用により, 患者のアドヒアランスや QOL の向上も考慮すべきである.
- ・決められた用法より点眼回数や点眼量を増やしても眼圧下降効果は増加せず, 副作用が増す.
- ・眼圧下降効果, 副作用, アドヒアランスに与える影響などを考えると, 多剤を要するときはレーザー治療や観血的手術など他の治療法も選択肢として考慮する.

V 併用療法と配合点眼薬(1B)

点眼薬 1 本(単剤)には通常 1 成分の薬剤が含有されているが, 1 本の点眼容器に 2 成分以上の薬剤が含まれる場合を「配合点眼薬」と定義する. 本邦における配合点眼薬は 2 成分含有のもののみが存在する.

薬物治療では, 単剤での効果が不十分であるときには併用療法を行う. 現在の点眼薬での併用使用の候補薬剤は, 作用点と眼圧下降効果を考慮すると, プロスタノイド受容体関連薬, β遮断薬, 炭酸脱水酵素阻害薬, α₂作動薬, ROCK 阻害薬などである.

併用処方時には, 薬理的な作用点と同じ薬剤を選択してはならない. 例えば, 2 種類のプロスタノイド受容体関連薬や, 2 種類のβ遮断薬の併用などである.(また, 新薬である EP2 受容体作動薬と FP 受容体作動薬も細胞内シグナルや房水流出促進作用機序が異なるが, 併用は推奨されておらず, EP2 受容体作動薬とタフルプロストの併用は禁忌である). 交感神経系の薬剤は多数あ

表 2 主な緑内障点眼薬とその特徴

主な眼圧下降機序	交感神経β受容体遮断薬		交感神経α ₁ 受容体遮断薬		交感神経α ₂ 受容体作動薬		プロスタノイド受容体関連薬		イオンチャンネル開口薬	炭酸脱水酵素阻害薬	ROCK 阻害薬
	β遮断薬	α ₁ β遮断薬	α ₁ 遮断薬	α ₂ 作動薬	副交感神経作動薬	FP受容体作動薬	EP2受容体作動薬	オミデネパグ・イソプロロピル			
チモロール	ニプラジロール	ブナゾシン	ブリモニジン	ピロカルピン	ラタプロロスト	トラボプロロスト	タフルプロロスト	ピマトプロロスト	イソプロロピル	ドルゾラミド	リバスタジル
カルテオロール											
ベタキソロール											
レボブノロール											
房水産生抑制	房水産生抑制 + ぶどう膜強膜路流出促進	ぶどう膜強膜路流出促進	房水産生抑制 + ぶどう膜強膜路流出促進	線維柱帯路流出促進(間接)	ぶどう膜強膜路流出促進	線維柱帯路流出促進 + おどろ膜強膜路流出促進	線維柱帯路流出促進(直接)	線維柱帯路流出促進(直接)	線維柱帯路流出促進(直接)	房水産生抑制	線維柱帯路流出促進(直接)
点眼回数	1~2回/日	1~2回/日	2回/日	4回/日	1回/日	1回/日	2回/日	2回/日	2回/日	2~3回/日	2回/日
局所副作用											
結膜アレルギー・結膜炎	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
結膜充血	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	++
角膜上皮障害	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
眼瞼炎	+	+	-	++	-	-	-	-	-	+	++
縮瞳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
睫毛多毛	-	-	-	-	++	++	++	++	++	-	-
虹彩・眼瞼色素沈着	-	-	-	-	++	++	++	++	++	-	-
黄斑浮腫	-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-
角膜肥厚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
上眼瞼溝深化	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
全身副作用											
徐脈	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧低下	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-
頻脈・血圧上昇	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
気管支収縮	+ ~ ++	++	-	+	-	-	-	-	-	-	-
血漿脂質上昇	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ROCK : Rho-associated coiled-coil forming kinase (Rho キナーゼ阻害薬).

り、作用する受容体が異なれば併用は可能である。経ぶどう膜強膜流出を増加させるプロスタノイド受容体関連薬と経ぶどう膜強膜流出を減少させるピロカルピンの併用など、薬理的にあるいは眼圧下降機序として相応しくない組み合わせはあるが、実際はこれらの併用によって眼圧下降が得られることもある。配合点眼薬の処方時には、併用薬に配合点眼薬と同系統の薬剤が含まれないよう留意する。

VI 点眼指導とアドヒアランス向上の重要性(1B)

慢性疾患で自覚症状に乏しい緑内障においては、点眼による治療のアドヒアランスがきわめて悪いことが判明している。点眼は患者自らの意思で実行する治療法であり、いかに良い処方をしていても点眼がうまくいかなければ治療薬の効果は発揮されない。また点眼しているつもりでも、間を空けず連続点眼したり、数滴点眼したり、瞬目が多いと、効果減弱や副作用増加につながる。点眼のアドヒアランスが悪いことが緑内障の進行に関与することが示されている⁴⁾⁵⁾。眼圧下降薬処方の際には、点眼薬の眼内移行を増すことで効果を増大し、全身移行を減じることで全身副作用を軽減し、また局所の副作用を軽減し、ひいては良好な眼圧下降が得られ副作用に対して認容できることにより、アドヒアランスを向上するために、以下のように正しい点眼法を指導することが大切である。

- ・点眼前に手を洗う

- ・点眼瓶の先が睫毛に触れないように注意する
- ・点眼は1回1滴とする
- ・点眼後は静かに閉瞼し、涙嚢部を圧迫する
- ・目のまわりにあふれた薬液は拭き取り、手に付いた薬液は洗い流す
- ・複数の点眼液を併用するときは、5分以上の間隔を空けて点眼する

文 献

- 1) **Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al** : Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma : a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology* 123 : 129-140, 2016.
- 2) **Holló G, Topouzis F, Fechtner RD** : Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension : advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 15 : 1737-1747, 2014.
- 3) **Dayanir V, Cakmak H, Berkit I** : The one-eye trial and fellow eye response to prostaglandin analogues. *Clin Exp Ophthalmol* 36 : 136-141, 2008.
- 4) **Tsai JC** : A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology* 116 : S30-S36, 2009.
- 5) **Chen PP** : Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 110 : 726-733, 2003.

第6章 レーザー手術

I レーザー虹彩切開術

1. 目的

瞳孔ブロックを解除し、前後房の圧差を解消して隅角を開大する。

2. 適応

瞳孔ブロックによる原発閉塞隅角症、原発ならびに続発閉塞隅角緑内障、または、相対的瞳孔ブロックの予防が必要な狭隅角眼(1B)。プラトー虹彩が疑われる症例に対して瞳孔ブロックの要素を除去する目的で行ってもよい(1C)。

3. 術前準備(2C)

- ① 虹彩が伸展・緊張し、穿孔が容易になるように、術1時間前に1~2%ピロカルピン塩酸塩を点眼する。
- ② 術後一過性眼圧上昇の予防のため、術1時間前と術直後にアブラクロニジン塩酸塩を点眼する¹⁾。
- ③ 角膜浮腫がある場合には炭酸脱水酵素阻害薬や高張浸透圧薬を投与し、角膜が透明化してから施行する。
- ④ 点眼麻酔下で施行する。

4. コンタクトレンズ

虹彩切開用の Abraham コンタクトレンズ、Wise コンタクトレンズなどを使用する。

5. 術式・施行部位(2D)

虹彩切開用コンタクトレンズを使用し、虹彩周辺部に照射する。

6. レーザー設定(2C)

1) Neodymium yttrium aluminum garnet(Nd:YAG)レーザー虹彩切開術

- (1) 装置によりプラズマ発生エネルギーが異なるため、使用機種によって定められたエネルギーを用いる。
- (2) 虹彩表面ではなく虹彩実質に焦点を合わせる。
- (3) 虹彩出血を予防するために、アルゴンレーザーなどで穿孔予定部位に予備照射を行うこともある²⁾。

2) アルゴンレーザー・Nd:YAGレーザー併用法

アルゴンレーザーなどの熱凝固レーザーを照射した後 Nd:YAG レーザーで穿孔創をあける方法である。アルゴンレーザー単独法に比較して総エネルギー量が小さく、また Nd:YAG レーザー単独法に比較して出血が少

ないので、推奨される方法である(2C)。

3) アルゴンレーザーなどの熱凝固レーザー虹彩切開術

- (1) 第一段階(穿孔予定部位の周囲に照射し虹彩を伸展する)
 - スポットサイズ: 200~500 μm
 - パワー: 200~600 mW
 - 時間: 0.2~0.6 秒
- (2) 第二段階(穿孔照射)
 - スポットサイズ: 50 μm
 - パワー: 1,000~1,500 mW
 - 時間: 0.02 秒

穿孔が得られると照射部から色素が油煙状に立ち昇るので、さらに照射を加え瞳孔ブロックを解消するに十分な大きさ(100~200 μm)になるよう穿孔創を拡大する。

7. 合併症

レーザー虹彩切開術には以下の合併症があるが、なかでも水疱性角膜症は重篤である。水疱性角膜症の発症には、角膜内皮の状態、レーザー照射の総エネルギー量などが関連すると推測されている。術前に角膜内皮の状態を把握すること、過剰照射を避けることを心がけなければならない(2C)。

- ・瞳孔偏位
- ・前房出血
- ・角膜混濁
- ・水疱性角膜症
- ・術後虹彩炎
- ・限局性白内障
- ・術後一過性眼圧上昇
- ・虹彩後癒着
- ・穿孔創の再閉塞
- ・網膜誤照射

8. 術後管理(2D)

- ① 術後1~3時間に眼圧測定を行い、一過性眼圧上昇の有無を確認する。
- ② 必要に応じて炭酸脱水酵素阻害薬や高張浸透圧薬を投与する。
- ③ 術後炎症は、自然消退することが多いが、炎症の程度によっては副腎皮質ステロイド薬を投与する。

II レーザー線維柱帯形成術

1. 目的

レーザーを線維柱帯に照射し房水流出率を改善する。

2. 適 応

原発開放隅角緑内障(広義), 落屑緑内障, 色素緑内障, 高眼圧症, レーザー虹彩切開術後の原発閉塞隅角緑内障, 混合型緑内障など(1B).

薬物治療に併用または薬物治療の代替として行う。

3. 術前準備³⁾(1A)

- ① 術後一過性眼圧上昇を予防するため, 術1時間前と術直後にアプラクロニジン塩酸塩を点眼する。
- ② 点眼麻酔下で施行する。

4. コンタクトレンズ

レーザー凝固用隅角鏡

5. 術式・施行部位(2C)

アルゴンレーザー〔アルゴンレーザー線維柱帯形成術(argon laser trabeculoplasty: ALT)], 532 nmのQスイッチ半波長YAGレーザー〔選択的レーザー線維柱帯形成術(selective laser trabeculoplasty: SLT)]を使用する。ALTでは, 隅角の1/4~1/2周の線維柱帯色素帯に1象限あたり均等な間隔で約25発照射する。SLTでは, 隅角の1/2~全周の線維柱帯に重ならない程度の間隔で照射する。

6. レーザー設定(2C)

1) ALT(アルゴンレーザー)

スポットサイズ: 50 μm

パワー: 400~800 mW(小気泡が出現せずに色素の脱失が得られる程度)

時間: 0.1 秒

2) SLT(532 nmのQスイッチ半波長YAGレーザー)

スポットサイズ: 400 μm

パワー: 0.4~1.2 mJ(小気泡が出現したらパワーを弱める)

時間: 3 ナノ秒

7. 合併症

- ・前房出血
- ・周辺虹彩前癒着
- ・術後虹彩炎
- ・術後一過性眼圧上昇
- ・角膜内皮障害

8. 術後管理(2D)

- ① 術後1~3時間に眼圧測定を行い, 一過性眼圧上昇の有無を確認する。
- ② 必要に応じて炭酸脱水酵素阻害薬や高張浸透圧薬を投与する。
- ③ 術後炎症は, 自然消退することが多いが, 炎症の

程度によっては副腎皮質ステロイド薬を投与する。

III レーザー隅角形成術

(レーザー周辺虹彩形成術)

1. 目 的

レーザーの熱凝固により虹彩周辺部を収縮させ, 隅角を開大する。

2. 適 応⁴⁾

プラトー虹彩, 瞳孔ブロックによる閉塞隅角緑内障で角膜混濁のためにレーザー虹彩切開術が施行不能な例, レーザー線維柱帯形成術を施行する前処置として狭隅角の原発開放隅角緑内障(広義)例, あるいは術後再癒着防止のために隅角癒着解離術の術後眼に行う(1B)。

3. 術前準備(2C)

- ① 術後一過性眼圧上昇を予防するため, 術1時間前と術直後にアプラクロニジン塩酸塩を点眼する。
- ② 点眼麻酔下で施行する。

4. レ ン ズ

虹彩切開用のAbrahamコンタクトレンズ, Wiseコンタクトレンズ, Goldmann三面鏡などを使用する。

5. 術式・施行部位(2D)

全周または半周の虹彩周辺部に, 1象限あたり15発程度, 1~2列の凝固を行う。

6. レーザー設定(アルゴンレーザー)(2C)

スポットサイズ: 200~500 μm

パワー: 200~400 mW

時間: 0.2~0.5 秒

7. 合併症

- ・術後一過性眼圧上昇
- ・術後虹彩炎
- ・瞳孔偏位
- ・角膜内皮障害

8. 術後管理(2D)

- ① 術後1~3時間に眼圧測定を行い, 一過性眼圧上昇の有無を確認する。
- ② 必要に応じて炭酸脱水酵素阻害薬や高張浸透圧薬を投与する。
- ③ 術後炎症は, 自然消退することが多いが, 炎症の程度によっては副腎皮質ステロイド薬を投与する。

IV 毛様体光凝固術

1. 目的

レーザーを連続発振する経強膜的ダイオードレーザー毛様体凝固と on/off を繰り返すマイクロパルス波を使う経強膜的マイクロパルス波毛様体凝固がある。連続発振では毛様突起をレーザーにより破壊し、房水産生を抑制して眼圧下降を得る。マイクロパルス波では毛様体扁平部の細胞を刺激する。ぶどう膜強膜流出路の増加により眼圧下降効果が得られる可能性がある。

2. 適応

連続発振による毛様体破壊術は濾過手術などの他の緑内障手術が無効あるいは適応がない症例が適応となる。重篤な合併症を来しうるので眼圧下降の最終手段と考えるべきである。経強膜、経瞳孔、あるいは経硝子体などのアプローチで施行する方法がある。マイクロパルス波の場合には点眼治療への追加など早期の症例に適応とされるが、まだその役割は十分に検討されていない。

3. 術前準備

球後麻酔または Tennon 嚢下麻酔で行う。

4. 術式・施行部位

1) 経強膜的ダイオードレーザー毛様体凝固

毛様体凝固用プローブを使用し、輪部から 0.5~2.0 mm 後方にプローブを当て、毛様体を凝固する。1 回あたり 1/2~3/4 周に 15~20 発照射する。

2) 経強膜的マイクロパルス波毛様体凝固

マイクロパルス波専用プローブを使用し、輪部から 3 mm 後方にプローブを当てる。3 時・9 時方向は避け、上半分下半分をそれぞれ 1 往復 20 秒で 4 往復ずつ照射する (合計 80 秒×2)。

5. レーザー設定

1) 経強膜的ダイオードレーザー毛様体凝固

パワー：2,000 mW

時間：2 秒

2) 経強膜的マイクロパルス波毛様体凝固

パワー：2,000 mW

時間：80 秒×2

6. 合併症

以下の合併症が想定されるが、マイクロパルス波のほうが軽微と報告されている⁵⁾⁶⁾。

- ・疼痛
- ・視力低下、光覚消失
- ・低眼圧、眼球癆
- ・前房出血

- ・角膜障害
- ・遷延性炎症
- ・黄斑浮腫
- ・毛様体剝離
- ・硝子体出血
- ・瞳孔弛緩
- ・術後一過性眼圧上昇

7. 術後管理

- ① 疼痛の予防のため、消炎鎮痛薬を投与する。
- ② 術後炎症に関しては副腎皮質ステロイド薬を投与する。
- ③ 一度の照射では眼圧再上昇を来すことが多く、数回の再照射によって眼圧コントロールが得られることが多い。

V レーザー切糸術

1. 目的

線維柱帯切除術もしくはそれに準じる濾過手術後に房水濾過量を増加させる。

2. 適応(1B)

房水濾過量が不足していると判断された場合。

3. 術前準備

- 1) 術中に強膜弁はナイロン糸で縫合しておく。
- 2) 点眼麻酔下で施行する。

4. レンズ

レーザー切糸用レンズを用いる。

5. 術式・施行部位

熱凝固レーザー(結膜熱傷の合併を避けるために赤色レーザーの使用が望ましい)。結膜をレーザー切糸レンズで軽く圧迫し、透見された縫合糸に焦点を合わせて照射する。

6. レーザー設定(2D)

スポットサイズ：50 μm

パワー：100~300 mW

時間：0.1~0.2 秒

7. 合併症

- ・結膜熱傷、穿孔
- ・過剰濾過

8. 術後管理

眼圧、濾過胞の状態を確認する。

文 献

- 1) **Robin AL, Pollack IP, deFaller JM** : Effects of topical ALO 2145(p-aminoclonidine hydrochloride) on the acute intraocular pressure rise after argon laser iridotomy. *Arch Ophthalmol* 105 : 1208-1211, 1987.
 - 2) **Robin AL, Pollack IP** : A comparison of neodymium : YAG and argon laser iridotomies. *Ophthalmology* 91 : 1011-1016, 1984.
 - 3) **Brown RH, Stewart RH, Lynch MG, Crandall AS, Mandell AI, Wilensky JT**, et al : ALO 2145 reduces the intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology* 95 : 378-384, 1988.
 - 4) **Sun X, Liang YB, Wang NL, Fan SJ, Sun LP, Li SZ**, et al : Laser peripheral iridotomy with and without iridoplasty for primary angle-closure glaucoma : 1-year results of a randomized pilot study. *Am J Ophthalmol* 150 : 68-73, 2010.
 - 5) **Aquino MC, Barton K, Tan AM, Sng C, Li X, Loon SC**, et al : Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma : a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol* 43 : 40-46, 2015.
 - 6) **Souissi S, Le Mer Y, Metge F, Portmann A, Baudouin C, Labbé A, Hamard P** : An update on continuous-wave cyclophotocoagulation(CW-CPC) and micropulse transscleral laser treatment (MP-TLT)for adult and paediatric refractory glaucoma. *Acta Ophthalmol* 99 : e621-e653, 2021.
-

第7章 観血の手術

I 適 応

一般に、観血の手術は、薬物治療やレーザー治療など他の治療法によっても十分な眼圧下降効果が得られない症例、副作用やアドヒアランス不良などによって他の治療法が適切に行えない症例、他の治療では十分な眼圧下降効果が得られないと考えられる症例が適応となる。手術の適応は、それぞれの患者について、病型、病期、病識、アドヒアランス、年齢、全身状態、患者の社会的背景などから総合的に判断し決定されなければならない。

また、手術に限らずすべての治療は、患者にその治療法や治療に伴う偶発症・合併症について十分に説明し、患者の同意のもとに行うべきものである。

II 術 式

現在、原発開放隅角緑内障(広義)をはじめ大部分の緑内障病型に対して最も広く行われている術式は線維柱帯切除術である。しかし、術式の選択は、それぞれの術式の奏功機序、長期成績、合併症やそれぞれの患者の病型、病期、手術既往歴などを検討したうえで決定する必要がある。近年、流出路再建術を中心に micro-invasive (minimally invasive) glaucoma surgery (MIGS) と呼ばれる低侵襲な緑内障手術が臨床応用され、線維柱帯切除術の適応より早期を適応として行われるようになった。

1. 濾過手術

強角膜輪部などに小孔を形成し、前房と結膜下組織の間に新たな房水流出路を作製する手術である。最も重篤な合併症として濾過胞からの晩期感染がある。線維柱帯切除術をはじめ濾過手術を施行された患者には、晩期感染のリスクについて十分説明しておかなければならない。日本人におけるマイトマイシンC併用線維柱帯切除術後の晩期感染症の発症確率は5年で2.2%であった¹⁾。

1) 線維柱帯切除術

強膜弁を作製し、強膜弁下に輪部組織の切除を行い、強膜弁を縫合して濾過量を調整する術式である。現在、原発開放隅角緑内障(広義)を含めた大部分の緑内障病型に対して最も一般的な緑内障手術である。濾過部位の癒着抑制を目的に代謝拮抗薬であるマイトマイシンCまたは5-フルオロウラシルが術中・術後に使用されている。線維柱帯切除術の手技で必要な周辺虹彩切除術を行う前に、アセチルコリン塩化物(オビソート[®])が使用されることもある。レーザー切糸や強膜マッサージなどにより術後眼圧の調整を行う。

2) チューブシャント手術(プレートのないもの)²⁾

プレートのないミニチューブを用いて濾過手術を行

う。エクスプレス[®] 緑内障フィルトレーションデバイスが我が国で承認されている。線維柱帯切除術と比べて、挿入が容易であること、流出路の大きさが標準化できること、虹彩切除が不要であることが利点である。閉塞隅角緑内障、ぶどう膜炎、金属アレルギーなどは禁忌である。3テスラまでの磁気共鳴画像診断法(magnetic resonance imaging: MRI)検査は偏位せず安全とされている。

3) チューブシャント手術(プレートのあるもの)^{3)~5)} CQ4を参照

シリコン製のプレートが接続したロングチューブを用いる濾過手術である。Baerveld 緑内障インプラントの3種類(BG101-350, BG102-350, BG103-250)とAhmed 緑内障バルブの2種類(FP7, FP8)が我が国で承認されている。BG101-350, BG103-250, FP7, FP8は、前房に挿入するインプラントで、BG103-250とFP8は小児もしくは短眼軸長の症例に用いる。BG102-350は、硝子体腔に挿入するインプラントである。代謝拮抗薬を併用した線維柱帯切除術が不成功に終わった症例、手術既往により結膜の癒着化が高度な症例、線維柱帯切除術の成功が見込めない症例、他の濾過手術が技術的に施行困難な症例が適応となる(1B)。チューブが術後眼外へ露出することを防ぐため、保存強膜や保存角膜などのパッチ材料を用いるか、自己強膜半層弁でチューブを覆う必要がある(1A)。

4) その他の濾過手術

全層濾過手術は、強膜弁を作製せず前房から結膜下への直接的な房水流出路を作製する手術である。線維柱帯切除術など強膜弁を作製する濾過手術に比べて、濾過量のコントロールが困難で浅前房などの合併症が多いため、現在では、適応は一部のきわめて難治な症例に限られる(2C)。非穿孔性線維柱帯切除術は、強膜弁下に一部の組織を切除し、前房に穿孔しない房水流出路を形成する濾過手術である。線維柱帯切除術に比較して、術後早期の合併症が少ないが、眼圧下降効果に劣る⁶⁾⁷⁾。

2. 房水流出路再建術

1) 線維柱帯切開術(眼外法)

結膜切開の後、強膜弁を作製して線維柱帯を切開し、Schlemm管への房水流出の促進を目的とする手術である。強膜弁下に同定したSchlemm管内にトラバクロトームを挿入し、前房内に回転することで外側から線維柱帯を切開する手術である。トラバクロトームではなくナイロン糸をSchlemm管に挿入しより広く線維柱帯を切開する方法もある。

2) 線維柱帯切開術(眼内法)

隅角鏡下で線維柱帯を直視して隅角操作で線維柱帯を

切開ないしは切除し、Schlemm管への房水流出の促進を目的とする手術である。切開の方法としては、金属製のフックで切開する方法とSchlemm管に隅角操作で挿入したナイロン糸でより広く切開する方法とがある。切除する方法としては、2つの刃を持つ専用ナイフなどを用いる方法とトラベクトーム[®]のハンドピースを用いてSchlemm管内壁と線維柱帯を電気焼却する方法とがある。ただし、切開・切除のいずれの方法でも隅角損傷や術後の一過性高眼圧が生じうるので、十分な隅角手術の経験のある術者が行うべき手術であり、安易に行うことは厳に慎むべきである。

3) 白内障手術併用眼内ドレーン

水晶体再建術を行う際に、水晶体再建術単独よりも眼圧を下げるために、隅角鏡を用いて前房側からSchlemm管内へステントを留置する手術である。眼内ドレーン用のステントには第一世代のiStent[®]と第二世代のiStent inject W[®]があるが、いずれも白内障手術単独より強い眼圧下降効果が報告されている⁸⁾⁹⁾(1A)。早期ないし中期の開放隅角緑内障患者で白内障を合併している症例が我が国では適応として認められている。ただし、誤った刺入ないし内腔閉塞に起因する合併症が報告されているので、十分な隅角手術の経験のある術者が行うべき手術であり、安易に行うことは厳に慎むべきである¹⁰⁾。

3. 瞳孔ブロックを解消する手術

1) 周辺虹彩切除術

原発閉塞隅角緑内障など瞳孔ブロックが原因の緑内障に対して、周辺部虹彩を切除することで前後房の間の圧差を解消する術式である。レーザー虹彩切開術の普及により、観血的周辺虹彩切除術が施行されることはまれになった。

4. 毛様体破壊術

冷凍凝固装置やジアテルミーを用いて毛様体を凝固し、房水産生能を抑制することで眼圧を下降させる手術である。レーザー装置がこの目的で使用されるようになって以来あまり施行されなくなった。疼痛が強く眼球瘻など合併症が多いため、他の治療が無効な難治例のみが適応である。

文 献

1) Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, et al : Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study Group : The 5-year incidence of bleb-related

infection and its risk factors after filtering surgeries with adjunctive mitomycin C : collaborative bleb-related infection incidence and treatment study 2. *Ophthalmology* 121 : 1001-1006, 2014.

- 2) Netland PA, Sarkisian SR Jr, Moster MR, Ahmed II, Condon G, Salim S, et al : Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). *Am J Ophthalmol* 157 : 433-440, 2014.
- 3) Budenz DL, Barton K, Gedde SJ, Feuer WJ, Schiffman J, Costa VP, et al ; Ahmed Baerveldt Comparison Study Group : Five-year treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt comparison study. *Ophthalmology* 122 : 308-316, 2015.
- 4) Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, Zurakowski D, Kammer JA, Harasymowycz PJ, et al : The Ahmed Versus Baerveldt Study : five-year treatment outcomes. *Ophthalmology* 123 : 2093-2102, 2016.
- 5) Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC, et al ; Tube Versus Trabeculectomy Study Group : Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 153 : 804-814, 2012.
- 6) Ke M, Guo J, Qian Z : Meta analysis of non-penetrating trabecular surgery versus trabeculectomy for the treatment of open angle glaucoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 31 : 264-270, 2011.
- 7) Rulli E, Biagioli E, Riva I, Gambirasio G, De Simone I, Floriani I, et al : Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 131 : 1573-1582, 2013.
- 8) Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y-J, Giamporcaro JE ; US iStent Study Group : Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology* 118 : 459-467, 2011.
- 9) Samuelson TW, Sarkisian SR Jr, Lubeck DM, Stiles MC, Duh YJ, Romo EA, et al ; iStent inject Study Group : Prospective, randomized, controlled pivotal trial of an *ab interno* implanted trabecular micro-bypass in primary open-angle glaucoma and cataract : two-year results. *Ophthalmology* 126 : 811-821, 2019.
- 10) 白内障手術併用眼内ドレーン会議 : 白内障手術併用眼内ドレーン使用要件等基準(第2版). *日眼会誌* 120 : 494-497, 2016.

第8章 緑内障の病型別治療

はじめに

緑内障治療(治療方針の決定・変更, 治療の実施, 経過観察)にあたって, 患者との信頼関係を築くことが有効な治療を導く最大の要点であることを忘れてはならない。

また, 各治療法の効果と副作用(合併症)を理解し, 効果が患者の視機能, 全身状態, 生活の質(quality of life: QOL)に与える負の効果を上回る治療法を選択しなければならない。治療中の経過観察間隔は各症例の眼圧, 視神経, 視野の状態によって短縮, あるいは延長されることを理解し, 画一的観察を行ってはならない。経過観察には眼圧測定, 視野検査, 眼底検査などを行い, 眼底検査では画像記録を行うことが望ましい。

I 原発緑内障

1. 原発開放隅角緑内障

治療の目標眼圧は各症例の病期・病態によって決定されるが(フローチャートⅢとⅣ, 第4章参照), あくまでも目安であることを銘記し, 目標眼圧が達成されていることに満足して観察を怠ったり, 逆に目標眼圧値にこだわって過度な治療を行ってはならない。患者の年齢, 嗜好, 眼障害の程度に応じ, かつ投与量や費用も含めて, アドヒアランスが向上するように実行可能な計画を決める¹⁾。

1) 薬物治療

- (1) 原発開放隅角緑内障の治療は薬物治療を第一選択とする。
- (2) 薬物治療は眼圧下降点眼薬の単剤(単薬)療法から開始し, 有効性が確認されない場合には他剤に変更し, 有効性が十分でない場合には多剤併用(配合点眼薬を含む)を行う。
- (3) 眼圧下降効果の確認には, 可能であれば, 片眼投与による非点眼側との眼圧比較, 無治療時ならびに治療時の眼圧日内変動測定, 体位変換による眼圧変動測定などを行い, 治療効果の安定性を確認する。プロスタノイド受容体関連薬は, 安全性, 効果, 耐性に優れ, 1日1回点眼でよいことから, 特段の理由がない限り, 第一選択とする^{2)~4)}(1A)。

2) レーザー線維柱帯形成術

薬物治療で目標眼圧が達成できない場合, 何らかの理由で薬物治療が継続できない場合に, 点眼のアドヒアランスが不良な患者に対する代替治療として用いられる⁵⁾(2B)。

3) 観血的手術(必要に応じて術後薬物治療を追加)

- (1) 濾過手術(代謝拮抗薬併用/非併用線維柱帯切除

術, 非穿孔性線維柱帯切除術, チューブシャント手術)

- (2) 房水流出路再建術(線維柱帯切開術など)
- (3) micro-invasive(minimally invasive)glaucoma surgery(MIGS)

現在最も広く行われている術式は線維柱帯切除術である⁶⁾。線維柱帯切開術の術後眼圧は線維柱帯切除術に比べて高値で, 術後に緑内障治療薬を併用することで10 mmHg 台後半であることが知られているが⁷⁾⁸⁾, 線維柱帯切除術に比べて合併症が少なく代謝拮抗薬を併用しないという利点がある。非穿孔性線維柱帯切除術に関しては, 成績は代謝拮抗薬併用線維柱帯切除術に比較して眼圧下降効果に劣るとされているが, 両者を比較した十分なエビデンスはない⁹⁾。

現在我が国において, プレートのあるチューブシャント手術は線維柱帯切除術が無効または無効であると予想されるときに使用すべきであると推奨されている(第7章参照)。

(4) 毛様体破壊術

原発開放隅角緑内障(広義)治療で必要となることはまれである。眼球構造・機能に影響が大きいので, 適応は慎重に見極めるべきである。

4) 経過観察

経過観察間隔は各症例の眼圧, 視神経, 視野の状態によって柔軟に設定する必要がある, 画一的観察を行ってはならない。眼圧のコントロールが得られても1~数か月に1回の眼圧測定, 眼底観察, 年に少なくとも1~2回の視野測定を行う。また眼底画像記録も経過を知るうえで有用である。特に進行の危険因子である乳頭出血は検眼鏡よりも眼底写真のほうが見出しやすい¹⁰⁾(2C)。

濾過手術では濾過胞感染の危険を説明し, 充血, 流涙, 霧視, 眼痛などの感染を示唆する症状があれば直ちに来院するように指示することが大切である。

付記1) 高眼圧症(CQ1を参照)

原発開放隅角緑内障に移行する割合は1年に1~2%に過ぎない。米国で行われた多施設共同研究では眼圧が24~32 mmHgの高眼圧症例を無作為に無治療群もしくは治療群(点眼治療で眼圧24 mmHg以下を目標とする)に分けて5年間にわたって観察した結果, 視野障害あるいは視神経障害の発症が治療群で有意に少なかったことが示されているが, 眼圧が24 mmHg未満の例にも当てはまるかなどは検討されていない¹¹⁾。したがって, 眼圧が正常値上限をわずかに超えていることのみでは治療対象とすべきではない。眼圧が20 mmHg台後半を繰り返し示すような例, 緑内障家族歴などの危険因子(第2章参照)のある場合には, 耐用可能な点眼薬で治療を行うことで

見解が一致している(2C)。経過観察間隔は1~数か月ごととし、眼圧の推移を観察する。視神経・視野検査が正常であることが確認され、かつ原発開放隅角緑内障へ移行する危険因子のない例では1~2年おきの眼圧、眼底検査、視野検査を行う¹²⁾。

付記2) 前視野緑内障(preperimetric glaucoma)(CQ2を参照)

原則的には無治療で慎重に経過観察する。しかしながら、高眼圧や強度近視、緑内障家族歴など緑内障発症の危険因子を有している場合、特殊あるいはより精密な視野検査や眼底三次元画像解析装置により異常が検出される場合には、必要最小限の治療を開始することを考慮する¹³⁾。

2. 正常眼圧緑内障

治療の目標眼圧に関して、米国での多施設共同研究の結果では、治療により無治療時眼圧から30%以上の眼圧下降効果を得られた群と無治療群では視野障害進行に有意差があり、眼圧下降が有効であることが報告されている^{14)~16)}(1B)。しかし、眼圧下降効果が必ず30%以上でなければならないか否かは不明である。また報告では30%以上の眼圧下降効果を得るために半数以上で濾過手術が実施されており、術後の白内障進行が視機能を低下させることも報告されている^{14)~16)}。

治療と経過観察は原発開放隅角緑内障に準じ、プロスタノイド受容体関連薬を第一選択とする²⁾(1B)。レーザー線維柱帯形成術は眼圧下降効果が小さいと考えられている。眼圧下降療法以外に視神経血流改善療法や神経保護治療が注目されている。近年、眼圧下降作用に相応しない視野維持効果がグリモニジン酒石酸塩にあることが報告された¹⁷⁾¹⁸⁾(2B)。

3. 原発閉塞隅角緑内障

3-A. 相対的瞳孔ブロックによる原発閉塞隅角緑内障・原発閉塞隅角症

虹彩切開術(あるいは虹彩切除術)¹⁹⁾や水晶体摘出術²⁰⁾による瞳孔ブロック解除が根本的治療法であり、治療の第一選択である(1A)。

薬物治療による眼圧下降は瞳孔ブロック解消後にも遷延する高眼圧〔残余緑内障(residual glaucoma)〕に対する治療法として、あるいは急性緑内障発作などの例では症状や所見を緩和し、さらにレーザー虹彩切開術や虹彩切除術の施行を容易にし、安全性を高める目的で行われる。また、ほとんどの例が両眼性であることから、片眼に原発閉塞隅角緑内障・原発閉塞隅角症がみられた場合は、他眼の狭隅角に対しても予防的なレーザー虹彩切開術²¹⁾(1A)、水晶体摘出術²²⁾(1A)を行う。

A-i) 急性原発閉塞隅角緑内障・急性原発閉塞隅角症

1) 薬物治療

(1) 高張浸透圧薬

高度の眼圧上昇を沈静化させるのに最も有効な薬剤であるが、全身的には急激な細胞外液量の増加により循環血漿量が増加し、循環器系に負担をかけるため、心不全、肺うっ血の患者では肺水腫を起こす可能性に注意しなければならない。また高張浸透圧薬の眼圧下降効果は一時的であり、持続的眼圧下降を期待した連続投与は全身状態を悪化させるのみであることに注意しなければならない。

a. マンニトール

20%マンニトール溶液1回1.0~2.0 g/kgBWを30~60分で点滴静注する。眼圧が最低値に達するのは点滴開始60~90分後で、眼圧下降効果の持続は4~6時間である。マンニトールは腎から排泄されるため、腎障害で排泄が減少していると血漿浸透圧が上昇し循環血漿量が増加することにより、急性腎不全を来すことがある。また急性緑内障では発作時にはすでに嘔吐による脱水に陥っていることがあるが、マンニトールの利尿作用により脱水が悪化する可能性がある。

b. グリセオール

300~500 mLを45~90分で点滴静注する。点滴開始から30~135分で最低眼圧に達する。効果持続時間は約5時間である。代謝過程でぶどう糖を生じ、また1Lあたり637 kcalのエネルギーを有することから、糖尿病患者への投与には注意が必要である。

(2) 縮瞳

1%あるいは2%ピロカルピン塩酸塩を1時間に2~3回点眼する。高眼圧のため瞳孔括約筋が虚血状態になり対光反射が消失(括約筋麻痺)している場合には、副交感神経作動薬の頻回投与は効果がなく、縮瞳せず、かえって毛様体筋の前方移動の原因となって瞳孔ブロックが増強する。また、縮瞳薬の大量投与は経鼻的に吸収され全身的な副作用を引き起こしうる。

(3) 房水産生の抑制

a. アセタゾラミド10 mg/kg 経静脈あるいは経口投与

b. 交感神経β受容体遮断薬点眼

c. 交感神経α₂受容体作動薬点眼

d. 交感神経αβ受容体遮断薬点眼

e. 炭酸脱水酵素阻害薬点眼

(4) 房水流出の促進

a. FP受容体作動薬点眼

b. 交感神経α₁受容体遮断薬点眼

c. 交感神経α₂受容体作動薬点眼

d. 交感神経αβ受容体遮断薬点眼

(5)炎症の沈静化

a. 副腎皮質ステロイド点眼

2) 手術治療

原発閉塞隅角緑内障・原発閉塞隅角症の急性発作眼では、角膜内皮障害に対するリスクを認識し、悪性緑内障の発症や脈絡膜出血などの危険があることから、術前に眼圧下降を行うことが望ましい。

(1)レーザー虹彩切開術

レーザー虹彩切開術は瞳孔ブロックを解消することに有効である¹⁹⁾(1A)。レーザー虹彩切開術は角膜が十分に透明な状態で施行すべきである。不透明な角膜を通してのレーザー照射は水疱性角膜症を発症する危険性が高い²³⁾。したがって角膜混濁の例では無理なレーザー照射を避け、手術的周辺虹彩切除術の適用を考慮する必要がある。レーザー虹彩切開術後の水疱性角膜症の発症は、滴状角膜、糖尿病患者、急性発作既往のある例、あるいは角膜内皮細胞がすでに減少している例で多いことが知られている。

(2)手術的周辺虹彩切除術

手術的周辺虹彩切除術はレーザー照射が困難な角膜混濁の状態でも施術可能であるという利点を有する一方、内眼手術に伴う危険がある。

(3)水晶体摘出術

水晶体摘出術は瞳孔ブロックを根本的に解消することに有効であるが²⁰⁾(1A)、通常の白内障手術よりも術中合併症のリスクが高い。原発閉塞隅角症、特に急性期に伴う水晶体摘出術は合併症が生じやすいので熟練した術者が行うことが推奨される(1B)。

A-ii) 慢性原発閉塞隅角緑内障

急性原発閉塞隅角緑内障・急性原発閉塞隅角症と同様に瞳孔ブロックの解消が治療の基本である。瞳孔ブロック解消後の遷延する高眼圧〔残余緑内障(residual glaucoma)〕に対する治療は原発開放隅角緑内障に準じ、薬物治療、レーザー治療、手術治療を行う。

1) 薬物治療

原発開放隅角緑内障に準じて薬物を組み合わせて使用する。

2) 手術治療

(1)レーザー虹彩切開術(あるいは周辺虹彩切除術)

瞳孔ブロックを解消する。

(2)水晶体摘出術

瞳孔ブロックの解消と隅角の開大の両方に有効であり、単独でも眼圧下降効果が認められることが報告されている²⁰⁾(1A)。ただし、周辺虹彩前癒着(peripheral anterior synechia: PAS)が広範囲に形成されている場合には眼圧下降効果が限定的になることも多い。

(3)房水流出路再建術(隅角癒着解離術、線維柱帯切開術)

隅角癒着解離術はPASが広範な例(隅角の50%以上)が適応となる。線維柱帯切開術は線維柱帯が開放している部分に適用される。またPASを解離する目的でも用いられる。両術式ともに水晶体摘出(眼内レンズ挿入術を含む)を併用することにより、手術部の再癒着が予防され、眼圧下降効果も優れていることが報告されている。

(4)線維柱帯切除術

薬物治療で眼圧コントロールが不十分な例、PASが長期にわたる例、隅角の透見が困難で隅角癒着解離術が施行しがたい例、あるいは隅角癒着解離術や線維柱帯切開術が奏功しなかった例が適応となる。手術に際して、狭隅角眼では前房消失、悪性緑内障などの合併症が少なくないことに留意する必要がある。

付記 原発閉塞隅角症疑い(primary angle closure suspect: PACS)

PACSに対してレーザー治療を含む瞳孔ブロック解除手術を行うべきか否かについては必ずしも原発閉塞隅角緑内障を発症するとは限らないことより意見が分かれる。しかしながら各種負荷試験陽性眼や定期検査のできない例、急性発作時にすぐに眼科を受診できない例、原発閉塞隅角緑内障の家族歴のある例、糖尿病網膜症などの眼底疾患で散瞳する機会が多い例は手術の適応と考えてよい。

PACSに対する瞳孔ブロック解除は原発閉塞隅角緑内障・原発閉塞隅角症発症への予防的治療であることから、観血的虹彩切除術ではなく、レーザー虹彩切開術の適応となる。白内障手術に適応のある例では水晶体摘出も瞳孔ブロック解除に有効である。

3-B. プラトー虹彩機序による原発閉塞隅角緑内障・原発閉塞隅角症

1) 薬物治療

縮瞳により周辺虹彩を中心に向かって牽引し、隅角を開大し、隅角閉塞の進行を予防する²⁴⁾(2C)。PASが広範囲で、縮瞳薬のみでの眼圧下降が得られない場合には、瞳孔ブロック解除後の慢性原発閉塞隅角緑内障と同様に房水産生抑制・房水流出促進を目的とした薬物治療を行う。

2) 手術治療

レーザー隅角形成術(レーザー周辺虹彩形成術)により虹彩根部を収縮し、虹彩根部と隅角との距離を広げることが可能である²⁵⁾(1B)が、長期的有効性はまだ分かっていない。虹彩切除術やレーザー虹彩切開術はプラトー虹彩に瞳孔ブロック機序を合併している場合にのみ有効である。水晶体摘出によって隅角開大が期待できる。

II 続発緑内障

続発緑内障の治療は可能な限り原因疾患の治療を第一とする。続発緑内障では眼圧上昇の機序を把握して治療法を選択する。以下に代表的な続発緑内障の治療法を記す。

1. 落屑緑内障

落屑緑内障においては、高齢者が多く、眼圧変動幅が大きいいため、緑内障性視神経症の進行が原発開放隅角緑内障に比べて速いことが報告されており²⁶⁾、積極的に眼圧下降を行うことが推奨される(1B)。

1) 薬物治療

原発開放隅角緑内障に準じて薬物治療を行う。

2) 手術治療

濾過手術や流出路再建術が有効である。落屑緑内障においては高齢者の患者が多く、白内障手術を併用することがある。レーザー線維柱帯形成術や流出路再建術は、原発開放隅角緑内障に対してよりも、大きな眼圧下降効果が得られるという報告もみられる²⁷⁾(1B)。

2. ぶどう膜炎(Posner-Schlossman 症候群, サルコイドーシス, Behçet 病, ヘルペス性角膜ぶどう膜炎, サイトメガロウイルス角膜内皮炎, Vogt-小柳-原田病など)による続発緑内障

原疾患の治療が最優先されるが、副腎皮質ステロイドの長期投与によりステロイド緑内障との鑑別が難しい場合がしばしばある。

1) 原因疾患の治療, 消炎療法

2) 眼圧下降薬の点眼および内服, 点滴

3) 手術治療

線維柱帯切除術(代謝拮抗薬併用)やチューブシャント手術を行う。ただし、ステロイド緑内障との鑑別が難しい場合には流出路再建術が選択される場合もある。レーザー線維柱帯形成術は無効なことが多い。

3. ステロイド緑内障

副腎皮質ステロイドの投与は、ぶどう膜炎、黄斑浮腫、眼瞼結膜疾患、術後点眼、全身疾患など多彩な疾患で行われるため、眼圧上昇との関連性を把握することが重要である。通常は副腎皮質ステロイドの中止によって眼圧が下降する。

1) (可能な場合は)副腎皮質ステロイド薬の中止

2) 眼圧下降薬の点眼および内服, 点滴

3) 手術治療

濾過手術や流出路再建術が有効である。流出路再建術は、原発開放隅角緑内障に対してよりも、大きな眼圧下降効果が得られるという報告もみられる²⁸⁾(1B)。また、レーザー線維柱帯形成術が有効であるという報告もある²⁹⁾。

4. 血管新生緑内障

糖尿病網膜症、網膜中心静脈閉塞症、眼虚血症候群などによって起こることが多い。原疾患による虚血病態の沈静化が重要である。

1) 薬物治療

原発開放隅角緑内障に準じて薬物治療を行う。抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)薬の眼内投与の有効性が報告されている³⁰⁾³¹⁾(2C)。アトロピン硫酸塩点眼や副腎皮質ステロイド点眼が消炎と疼痛軽減に有効であるといわれている(2C)。副交感神経受容体作動薬は無効例が多く、血液房水関門の破壊による病態悪化を来す場合もある。

2) 手術治療

線維柱帯切除術(代謝拮抗薬併用)やチューブシャント手術を行う。レーザー線維柱帯形成術は無効であるばかりではなく有害である。非穿孔性線維柱帯切除術、房水流出路再建術(線維柱帯切開術)の有効性は確認されていない。手術前に抗 VEGF 薬の眼内投与を併用することで術中・術後合併症を抑制できることが報告されている³²⁾(2B)。

5. 色素緑内障, あるいは色素散乱症候群

逆瞳孔ブロックによって生じる色素散布が原因の眼圧上昇と考えられている。色素散乱症候群によって緑内障性視神経症を発症したものを色素緑内障と呼ぶ。

1) 薬物治療

原発開放隅角緑内障に準じる。ただし、散瞳薬は色素散布を招き、房水流出を悪化させる危険がある。

2) 手術治療

レーザー虹彩切開術および水晶体摘出術による逆瞳孔ブロックの解消は、虹彩と水晶体の接触による色素散布を減少させ、不可逆的な線維柱帯の障害を予防しうる³³⁾(2B)。レーザー線維柱帯形成術は線維柱帯の色素沈着が高度であるため、通常より出力を低くする。眼圧の反応は変動が大きい。房水流出路再建術、濾過手術が奏功する。

6. 虹彩角膜内皮(iridocorneal endothelial : ICE) 症候群

角膜内皮細胞の異常増殖によって線維柱帯が閉塞され、眼圧が上昇する。通常は片眼性である。

1) 薬物治療

原発開放隅角緑内障に準じるが、治療抵抗性である。

2) 手術治療

濾過手術を行う。原発開放隅角緑内障と比較すると線維柱帯切除術の成績が不良であるため、プレートのあるチューブシャント手術が選択されることもある。

7. 悪性緑内障

毛様体前方回旋や硝子体腔内への房水異常流入などによって生じる硝子体の前方偏位に起因する閉塞隅角と推定されている。

1) 薬物治療

アトロピン硫酸塩点眼による瞳孔散大と毛様体弛緩を行う。眼圧下降薬の点眼および内服が有効である。硝子体容積を縮小させるために、高張浸透圧薬の点滴を選択することが多いが、その治療効果は一時的であるため、手術の前処置と考える。一方、縮瞳薬は毛様体前方突出を助長するため禁忌である。

2) 手術治療

偽水晶体眼あるいは無水晶体眼では、yttrium aluminum garnet(YAG)レーザーあるいは手術的前部硝子体膜切開術や水晶体嚢切開術を選択する³⁴⁾(2C)。前部硝子体膜切開を伴う硝子体切除術によって病態を解消することが重要である。その際、最周辺部の前部硝子体膜を処置するために虹彩切除が必要な症例がある(2C)。有水晶体眼では水晶体摘出術を併用する場合もある(2C)。

III 小児緑内障(childhood glaucoma)

1. 原発先天性緑内障(primary congenital glaucoma : PCG)

治療の第一選択は手術治療である³⁵⁾(1B)。これは本症発症の原因が隅角の発育異常であり、多くは手術的に解決可能であるという経験的事実、そして乳幼児では薬物治療の実効ならびにその効果確認が困難であることによる。また、緑内障薬物治療に対する全身的な薬物動態は小児と成人では異なるため、成人ではまれな重篤な副作用が小児や乳幼児には生じうる。さらに、薬物の使用は保護者に依存していて、本人は非協力的であるため、アドヒアランスに大きな問題がある。以上より、薬物治療は周術期ないし手術治療後の補助手段として行われる³⁵⁾(1B)。

1) 手術治療

(1) 原則

小児眼科診療と緑内障治療に関して十分な経験のある医師ならび医療スタッフが常在する施設で治療を行うべきである。これは、しばしば再手術が必要となり、年余にわたる経過観察が必要であるうえ、屈折矯正と弱視治療で最適化した視覚発達の評価を行う必要があるためである。

(2) 線維柱帯切開術

隅角切開術に比べて角膜の透見が困難であっても施術できる利点を有するが³⁶⁾、施術に際して結膜弁・強膜弁を作製する必要があり、将来濾過手術を要した際に、その施術を困難にし、効果を減弱させる可能性がある。また、巨大角膜例ではSchlemm管の同定が困難である場合もあり、施術に際しては豊富な手術経験を必要とする。糸もしくは徹照マイクロカテーテルを用いた線維柱帯360°切開術が次第に試みられるようになっていく³⁷⁾³⁸⁾。

(3) 隅角切開術

透明な角膜を有する例が適応となる。1回の隅角切開

術で90~120°の切開が可能である。隅角手術は3回までは別の場所からアプローチでき、有効とされる³⁹⁾。

本術式と線維柱帯切開術との選択は術者の経験による。隅角切開術と線維柱帯切開術を比較した前方視的研究はない。生後3~12か月に発症したPCGではともに同様の成功率である(70~90%)⁴⁰⁾。不成功の危険因子は隅角の未発達程度と前眼部の過剰拡大による隅角構造の障害の程度である。

(4) 濾過手術

隅角切開術あるいは線維柱帯切開術の無効な例が適応となる。PCG患者の強膜は薄く、強膜弁の作製が困難であるばかりでなく、虹彩・毛様体の解剖学的異常が多いことを念頭に置く必要がある。また乳幼児では代謝拮抗薬を併用しても濾過胞形成が困難である例、あるいは濾過胞が形成されても、その後の長い人生で術後感染の危険にさらされることを考慮して適応を決定しなければならない。総じて成人に比べ長期成績は悪く、1年後成功率は50~87%である^{41)~43)}。

(5) プレートのあるチューブシャント手術

海外では通常の濾過手術も無効な例に用いられているが⁴⁰⁾、我が国における明確なエビデンスはまだない。

(6) 毛様体破壊術

上記のいかなる治療でも眼圧コントロールが得られない場合に考慮する⁴⁰⁾。

2) 薬物治療

原発開放隅角緑内障に準じて、薬物を組み合わせて使用するが、乳幼児では点眼薬であっても体重・体表面積に比して投与量が多くなることを念頭に置き、可能な限り低濃度薬剤から使用すべきである。またどの薬物も乳幼児・小児における安全性および効果についてのデータは確立していないことを忘れてはならない。プロスタノイドFP受容体作動薬の小児での効果は成人に比し弱い⁴⁴⁾⁴⁵⁾。また交感神経 α_2 受容体作動薬は、特に2歳未満には精神神経症状の出現のため禁忌である(1B)。

2. 若年開放隅角緑内障(juvenile open angle glaucoma : JOAG)

4歳以降に発症する小児緑内障であり、正常な隅角外観と全身疾患や眼徴候がないことが特徴である。原則的に原発開放隅角緑内障の治療に準ずるが、隅角形成異常や著しい高眼圧などPCGと重なる部分も大きいため、その点も考慮に入れて治療にあたる必要がある。

薬物治療のほうが手術治療に比べて進行する割合が多い⁴⁶⁾。プロスタノイドFP受容体作動薬と交感神経 β 遮断薬では効果に差がないという報告がある⁴⁷⁾。

3. 続発小児緑内障(secondary childhood glaucoma)

代表的な疾患を以下に列記する。

3- i) Axenfeld-Rieger 異常

後部胎生環 (posterior embryotoxon) に周辺虹彩が一部付着していることが診断の条件である。全身異常があれば Axenfeld-Rieger 症候群となるので、全身症状の有無の精査を小児科へ依頼する。常染色体優性遺伝が多い。

治療は PCG に準じる。隅角が開放していて PAS による線維柱帯の被覆範囲が広くなければ、隅角手術を選択するが、成功率は PCG より低い⁴⁸⁾⁴⁹⁾。したがって、線維柱帯切除術やプレートのあるチューブシャント手術は、隅角手術に無効な場合に第一選択となることもある。

3- ii) Peters 異常

角膜中央部の内皮の欠損、虹彩の前方癒着、白内障を特徴とする先天異常である。

治療は PCG に準じる。ただし良好な術後眼圧は 1/3 の手術例しか得られない⁵⁰⁾⁵¹⁾。角膜異常などを伴うため、実用的視力を得ることが難しいことが多い。

3- iii) 無虹彩

PAX6 遺伝子などの異常による虹彩低形成を主徴とする症候群で、黄斑低形成を伴うことがある。孤発性の無虹彩を認めたら小児科に紹介し、6歳までは Wilms 腫瘍のスクリーニングを行うことが望ましい⁵²⁾。

治療は PCG に準じる。羞明・眼精疲労の軽減のために、遮光眼鏡の使用、整容的コンタクトレンズの処方も考慮する。

3- iv) Sturge-Weber 症候群

眼圧上昇は、原発性隅角形成異常、Schlemm 管萎縮、上強膜静脈圧上昇、PAS 形成、脈絡膜血管腫関連の菲薄化血管壁の透過性亢進によって生じると考えられている。同側の脈絡膜血管腫を伴うことがあり、手術治療の際に上脈絡膜出血や網膜剥離など重篤な合併症につながる可能性がある⁵³⁾。

先天性や乳幼児期発症であれば線維柱帯切開術や隅角切開術を選択する。年長者では上強膜静脈圧が上昇しているため、薬物治療が第一選択となる⁵⁴⁾⁵⁵⁾。薬物治療や流出路再建術が奏功しない場合には、線維柱帯切除術やプレートのあるチューブシャント手術を考慮する。

3- v) 白内障術後緑内障

小児期に白内障手術を必要とするような症例では、房水流出路の発達異常を伴うことがあり、眼圧上昇につながる可能性があると考えられている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。したがって、特発性先天白内障、眼・全身疾患関連白内障、併発白内障のいずれでも術後に緑内障は生じうる。また、そのリスクは生涯にわたり、無水晶体でも偽水晶体でも、開放隅角眼でも閉塞隅角眼でも生じうる。中心角膜が厚いため⁵⁸⁾、見かけ上の高眼圧になっている場合もある。

治療は PCG に準じる。ただし、手術成績が不良であるため、最終的にはプレートのあるチューブシャント手術が必要になることがある。閉塞隅角の場合には瞳孔ブロックの解除が必要になることもある。

文 献

- 1) **Signh K, Lee BL, Wilson MR ; Glaucoma Modified RAND-like Methodology Group** : A panel assessment of glaucoma management : modification of existing RAND-like methodology for consensus in ophthalmology. Part II : results and interpretation. *Am J Ophthalmol* 145 : 575-581, 2008.
- 2) **Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascartos G, Amalfitano F, Anand N, et al** : Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS) : a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 385 : 1295-1304, 2015.
- 3) **Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, Jampel HD, Hawkins BS, Vollenweider D, et al** : Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma : a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 158 : 271-279, 2013.
- 4) **Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al** : Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma : a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology* 123 : 129-140, 2016.
- 5) **Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, Wizov SS, Marcellino G ; SLT/Med Study Group** : Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma : a prospective, randomized trial. *J Glaucoma* 21 : 460-468, 2012.
- 6) **Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, Macleod A, Broadway DC, King AJ, et al ; Trabeculectomy Outcomes Group Audit Study Group** : Trabeculectomy in the 21st century : a multicenter analysis. *Ophthalmology* 120 : 2532-2539, 2013.
- 7) **Tanihara H, Negi A, Akimoto M, Terauchi H, Okudaira A, Kozaki J, et al** : Surgical effects of trabeculotomy ab externo on adult eyes with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 111 : 1653-1661, 1993.
- 8) **Chin S, Nitta T, Shinmei Y, Aoyagi M, Nitta A, Ohno S, et al** : Reduction of intraocular pressure using a modified 360-degree suture trabeculotomy technique in primary and secondary open-angle glaucoma : a pilot study. *J Glaucoma* 21 : 401-407, 2012.
- 9) **Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R** : Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2 : CD007059, 2014.
- 10) **Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish RK 2nd, et al ; Ocular Hypertension Treatment Study Group** : Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 113 : 2137-2143, 2006.
- 11) **Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al** : The Ocular

- Hypertension Treatment Study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120 : 701-713, 2002.
- 12) **Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al** : Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 92 : 569-573, 2008.
 - 13) **Kim KE, Jeoung JW, Kim DM, Ahn SJ, Park KH, Kim SH** : Long-term follow-up in preperimetric open-angle glaucoma : Progression rates and associated factors. *Am J Ophthalmol* 159 : 160-168, 2015.
 - 14) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group** : Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 126 : 487-497, 1998.
 - 15) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group** : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498-505, 1998.
 - 16) **Cheng JW, Cai JP, Wei RL** : Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 116 : 1243-1249, 2009.
 - 17) **Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S ; Low-Pressure Glaucoma Study Group** : A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function : results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 151 : 671-681, 2011.
 - 18) **Sena DF, Lindsley K** : Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2 : CD006539, 2013.
 - 19) **Jiang Y, Chang DS, Zhu H, Khawaja AP, Aung T, Huang S, et al** : Longitudinal changes of angle configuration in primary angle-closure suspects : the Zhongshan Angle-Closure Prevention Trial. *Ophthalmology* 121 : 1699-1705, 2014.
 - 20) **Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, Cooper D, Foster PJ, Friedman DS, et al ; EAGLE study group** : Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 388 : 1389-1397, 2016.
 - 21) **Ang LP, Aung T, Chew PT** : Acute primary angle closure in an Asian population : long-term outcome of the fellow eye after prophylactic laser peripheral iridotomy. *Ophthalmology* 107 : 2092-2096, 2000.
 - 22) **Emanuel ME, Parrish RK 2nd, Gedde SJ** : Evidence-based management of primary angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 25 : 89-92, 2014.
 - 23) **Ang LP, Higashihara H, Sotozono C, Shanmuganathan VA, Dua H, Tan DT, et al** : Argon laser iridotomy-induced bullous keratopathy a growing problem in Japan. *Br J Ophthalmol* 91 : 1613-1615, 2007.
 - 24) **Pavlin CJ, Foster FS** : Plateau iris syndrome : changes in angle opening associated with dark, light, and pilocarpine administration. *Am J Ophthalmol* 128 : 288-291, 1999.
 - 25) **Ritch R, Tham CC, Lam DS** : Long-term success of argon laser peripheral iridoplasty in the management of plateau iris syndrome. *Ophthalmology* 111 : 104-108, 2004.
 - 26) **Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC ; Early Manifest Glaucoma Trial Group** : Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 116 : 2271-2276, 2009.
 - 27) **Tanihara H, Negi A, Akimoto M, Terauchi H, Okudaira A, Kozaki J, et al** : Surgical effects of trabeculotomy ab externo on adult eyes with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 111 : 1653-1661, 1993.
 - 28) **Iwao K, Inatani M, Tanihara H ; Japanese Steroid-Induced Glaucoma Multicenter Study Group** : Success rates of trabeculotomy for steroid-induced glaucoma : a comparative, multicenter, retrospective cohort study. *Am J Ophthalmol* 151 : 1047-1056, 2011.
 - 29) **Rubin B, Taglienti A, Rothman RF, Marcus CH, Serle JB** : The effect of selective laser trabeculoplasty on intraocular pressure in patients with intravitreal steroid-induced elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 17 : 287-292, 2008.
 - 30) **Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, Mahdavi M, Yaseri M** : Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma : a randomized controlled trial. *J Glaucoma* 18 : 632-637, 2009.
 - 31) **Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, Ikuno Y, Miki A, Gomi F, et al** : Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 115 : 1571-1580, 2008.
 - 32) **Hwang HB, Han JW, Yim HB, Lee NY** : Beneficial effects of adjuvant intravitreal bevacizumab injection on outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma : systematic literature review. *J Ocul Pharmacol Ther* 31 : 198-203, 2015.
 - 33) **Gandolfi SA, Ungaro N, Tardini MG, Ghirardini S, Carta A, Mora P** : A 10-year follow-up to determine the effect of YAG laser iridotomy on the natural history of pigment dispersion syndrome : a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 132 : 1433-1438, 2014.
 - 34) **Debrouwere V, Stalmans P, Van Calster J, Spielleers W, Zeyen T, Stalmans I** : Outcomes of different management options for malignant glaucoma : a retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250 : 131-141, 2012.

- 35) **World Glaucoma Association** : Childhood Glaucoma. In : Weinreb RN, et al(Eds) : The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Kugler Publications, Amsterdam, 1-270, 2013.
- 36) **Akimoto M, Tanihara H, Negi A, Nagata M** : Surgical results of trabeculotomy ab externo for developmental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 112 : 1540-1544, 1994.
- 37) **Beck AD, Lynch MG** : 360 degrees trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 113 : 1200-1202, 1995.
- 38) **Sarkisian SR Jr** : An illuminated microcatheter for 360-degree trabeculotomy [corrected] in congenital glaucoma : a retrospective case series. *J AAPOS* 14 : 412-416, 2010.
- 39) **Gramer E, Tausch M, Kraemer C** : Time of diagnosis, reoperations and long-term results of goniotomy in the treatment of primary congenital glaucoma : a clinical study. *Int Ophthalmol* 20 : 117-123, 1996-1997.
- 40) **Chen TC, Chen PP, Francis BA, Junk AK, Smith SD, Singh K, et al** : Pediatric glaucoma surgery : a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 121 : 2107-2115, 2014.
- 41) **Rodrigues AM, Júnior AP, Montezano FT, de Arruda Melo PA, Prata J Jr** : Comparison between results of trabeculectomy in primary congenital glaucoma with and without the use of mitomycin C. *J Glaucoma* 13 : 228-232, 2004.
- 42) **Al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, al-Mesfer S, Mulaney PB, Wheeler DT** : Effectiveness and complications of mitomycin C use during pediatric glaucoma surgery. *Ophthalmology* 105 : 1915-1920, 1998.
- 43) **Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R** : Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmology* 107 : 422-429, 2000.
- 44) **Chang L, Ong EL, Bunce C, Brookes J, Papadopoulos M, Khaw PT** : A review of the medical treatment of pediatric glaucomas at Moorfields Eye Hospital. *J Glaucoma* 22 : 601-607, 2013.
- 45) **Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, Casteels I** : The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 46 : 12-18, 2009.
- 46) **Gupta V, Ov M, Rao A, Sharma A, Sihota R** : Long-term structural and functional outcomes of therapy in juvenile-onset primary open-angle glaucoma : a five-year follow up. *Ophthalmologica* 228 : 19-25, 2012.
- 47) **Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons BD, Freedman SF, Khaw PT, Wirostko B, et al ; A6111137 Study Group** : Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma : a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology* 118 : 2014-2021, 2011.
- 48) **Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R** : Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol* 29 : 387-409, 1985.
- 49) **Ikeda H, Ishigooka H, Muto T, Tanihara H, Nagata M** : Long-term outcome of trabeculotomy for the treatment of developmental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 122 : 1122-1128, 2004.
- 50) **Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD** : Surgical management of glaucoma in infants and children with Peters' anomaly : long-term structural and functional outcome. *Ophthalmology* 111 : 112-117, 2004.
- 51) **Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD** : Long-term results of corneal graft survival in infants and children with Peters anomaly. *Ophthalmology* 106 : 833-848, 1999.
- 52) **Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, van Heyningen V, Verloes A** : Clinical utility gene card for : WAGR syndrome. *Eur J of Hum Genet* 2011 : doi : 10.1038/ejhg.2010.220.
- 53) **Addison PK, Papadopoulos M, Nischal KK, Hykin PG** : Serous retinal detachment induced by topical bimatoprost in a patient with Sturge-Weber syndrome. *Eye (Lond)* 31 : 124-125, 2011.
- 54) **Olsen KE, Huang AS, Wright MM** : The efficacy of goniotomy/trabeculotomy in early-onset glaucoma associated with the Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS* 2 : 365-368, 1998.
- 55) **Iwach AG, Hoskins HD Jr, Hetherington J Jr, Shaffer RN** : Analysis of surgical and medical management of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 97 : 904-909, 1990.
- 56) **Chen TC, Walton DS, Bhatia LS** : Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 122 : 1819-1825, 2004.
- 57) **Michael I, Shmoish M, Walton DS, Levenberg S** : Interactions between trabecular meshwork cells and lens epithelial cells : a possible mechanism in infantile aphakic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 3981-3987, 2008.
- 58) **Tai TY, Mills MD, Beck AD, Joos KM, Ying GS, Liu C, et al** : Central corneal thickness and corneal diameter in patients with childhood glaucoma. *J Glaucoma* 15 : 524-528, 2006.

第9章 緑内障治療に関するシステマティックレビューの結果

緑内障の治療に関して「重要度の高い医療行為」を決定し、パネル会議でクリニカルクエスチョン(CQ)を設定した。診療ガイドライン作成グループとシステマティックレビュー(SR)チームが共同でCQに関する文献の収集を行った。複数の論文の結果を統合し、バイアス

リスクを検討して推奨とその解説文を作成した。十分な研究論文がなく、CQに対する推奨を示すことができない場合はバックグラウンドクエスチョン(BQ)、フューチャーリサーチクエスチョン(FQ)とした。

用語の解説

CQ(クリニカルクエスチョン)	日常臨床で判断に迷うテーマを取り上げ、定量的あるいは定性的システマティックレビューを行い、推奨決定会議の投票を経て、推奨および推奨の強さを決定し、その内容について、推奨決定会議の議論のポイントなども踏まえて解説する。
BQ(バックグラウンドクエスチョン)	旧来のガイドラインで標準治療として位置づけられ、専門医でなくても遵守してほしい内容、および日常臨床で判断に迷う内容であり、本来CQで扱うべき内容であるが、古いデータしかなく、今後も新たなエビデンスが出てくるとは予想される内容もBQと位置づけて概説している。
FQ(フューチャーリサーチクエスチョン)	CQとして取り上げるにはデータが不足しているが、今後の重要な課題と考えられるCQについて、現状の考え方を説明している。
SR(システマティックレビュー)	特定の問題に絞って、類似した別々の研究の知見を見つけ出し、選択し、評価し、まとめるために、明確で計画された科学的方法を用いる科学研究。別々の研究からの結果の定量的統合(メタアナリシス)を含むことも含まないこともある。
RCT(ランダム化比較試験)	対照群と治療群を無作為に割り当て、二重遮蔽法で行う研究手法。結果の信頼性が高い。
プロスタノイド	プロスタグランジンとトロンボキサンを合わせてプロスタノイドと呼ぶ。EP2受容体作動薬であるオミデネバグ・イソプロピルはプロスタグランジン骨格を持たずプロスタノイドとして分類される。

緑内障の治療 BQ, FQ, CQ サマリー

番号	Question	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
BQ-1	妊娠、出産、授乳時の原発開放隅角緑内障(POAG)の薬物治療はどうか？		
BQ-2	線維柱帯切除術の術後管理		
FQ-1	第一選択薬で眼圧下降効果が不十分なときは薬剤の追加が必要か？		
FQ-2	POAG(広義)の多剤併用において、観血的治療も選択肢として考慮されるタイミングは？		
FQ-3	眼圧下降以外に有用な治療(神経保護、血流改善など)は存在するか？		
CQ-1	高眼圧症の治療を始める基準は？	危険因子を有する高眼圧症症例では治療を開始することが推奨される。高眼圧症からPOAGを発症する危険因子として、年齢が高い、垂直陥凹乳頭径比(CD比)が大きい、眼圧が高い、pattern standard deviationが大きい、中心角膜厚が薄い、視神経乳頭出血の出現があげられる。	「危険因子を有する症例では治療すること」を強く推奨する
CQ-2	正常眼圧の前視野緑内障(PPG)の治療を推奨するか？	正常眼圧のPPGに対して慎重な経過観察を行ったうえで、危険因子を勘案しながら治療開始を随時検討することを提案する。	「治療すること」を弱く推奨する
CQ-3	点眼薬で眼圧が10 mmHg 台前半になっても視野障害が進行する症例に緑内障手術を推奨するか？	点眼治療下で眼圧が10 mmHg 台前半にもかかわらず視野障害が進行する症例に対して、線維柱帯切除術を行うことを弱く推奨する。	「実施すること」を弱く推奨する。
CQ-4	チューブシャント手術を線維柱帯切除術の代わりに推奨するか？	両術式の選択にあたっては、治療眼・患者の背景、術者の術式に対する習熟度などを勘案して選択することが重要である。チューブシャント手術を線維柱帯切除術の代わりに実施することは推奨しない。	「実施しないこと」を弱く推奨する
CQ-5	POAGに対する線維柱帯切除術後の副腎皮質ステロイド点眼は推奨されるか？	POAGに対する線維柱帯切除術後に、副腎皮質ステロイド点眼などの局所消炎治療を行うことが眼圧コントロールに有用であり、推奨される。前房出血、一過性眼圧上昇、浅前房などの手術合併症の抑制効果があるかどうかについては、十分な研究結果がなく結論が出ていない。	「投与すること」を強く推奨する。
CQ-6	線維柱帯切除術後の抗菌薬の点眼・軟膏治療はいつまで必要なのか。	術後しばらくは抗菌薬の点眼・軟膏を継続して使用することを推奨する。長期に関しては濾過胞感染リスクに応じて抗菌薬の点眼・軟膏を適宜使用する。	「実施すること」を強く推奨する
CQ-7	POAGに対して線維柱帯切除術を施行する際に白内障手術の併施を推奨するか？	POAGに対して線維柱帯切除術を施行する際の白内障手術の併施は、眼圧コントロール成績を悪化させる可能性があるものの、水晶体再建が視機能改善に有益と考えられる場合には行ってもよい。	「実施すること」を弱く推奨する。
CQ-8	原発閉塞隅角緑内障(PACG)およびその前駆病変としての原発閉塞隅角症(PAC)に対する治療の第一選択は水晶体再建術か、レーザー治療か？	PACGとPACに対する第一選択治療として水晶体再建術を強く推奨する。症候性白内障の有無にかかわらず水晶体再建術を第一選択として選択可能であるが、絶対的な第一選択ではなく個々の症例の状況に応じてレーザー治療を選択する。また、眼圧が正常なPACについては治療適応を慎重に検討すべきことに留意する。	「水晶体再建術を施行すること」を強く推奨する。
CQ-9	原発閉塞隅角症疑い(PACS)に治療介入は必要か？	PACSに対する治療介入にあたっては個々の症例によるリスク評価が必要であり、すべて一律には治療介入を行わないことを推奨する。急性原発閉塞隅角症(APAC)やPACGに進行するリスクが高いPACS症例に対しては治療介入を行うことを推奨する。	PACS全体:「一律には治療介入を行わないこと」を弱く推奨する。「APAC僚眼に対しては実施すること」を強く推奨する

推奨と解説の読み方

診療ガイドライン全体を通じて

本診療ガイドラインは2018年1月に発行された『緑内障診療ガイドライン(第4版)』の記載をその後の医療(薬物治療・手術治療)の進歩に応じてアップデートすること、治療の部分を「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に準拠して作成することの二つを目指して改訂作業に入った。診療ガイドライン作成委員会で緑内障の治療に関する重要臨床課題を抽出し、推奨提示が可能なものをクリニカルクエスチョン(CQ)として取り上げた。CQごとにシステマティックレビュー(SR)を行った結果、十分なエビデンスが得られない重要課題はフューチャーリサーチクエスチョン(FQ)として記載した。重要課題と思われるが新たな研究が出ない項目、あるいは当然のこととして知っておくべきことはバックグラウンドクエスチョン(BQ)として記載を追加した。

CQに関して集めた論文の吟味を行い、エビデンスの強さを決定した。治療方法の益と害のバランス、エビデンスの確実性、可能であればコストを見積もって推奨の強さを決定した。

推奨提示

推奨の決定は修正 Delphi 法を採用した。すなわち第1ラウンドとしてCQごとに日本緑内障学会評議員からSRチームを選び、個別に評価を行った。第1ラウンドで得られた結果をもとに統括委員、診療ガイドライン作成グループ、SRチーム全員が参加したWeb会議で再度個別に評価を行い(第2ラウンド)、推奨を決定した。

推奨の強さ

推奨の強さは「エビデンスの確実性」、「益と害のバランス」、「患者の価値観や意向の多様性」、「経済的な視点」から決定された。以下の4つのカテゴリとして記載した。

- 「実施すること」を強く推奨する。
- 「実施すること」を弱く推奨する。
- 「実施しないこと」を強く推奨する。
- 「実施しないこと」を弱く推奨する。

CQに対するエビデンスの強さ

検索された文献を吟味し、各論文のエビデンスレベルを勘案してエビデンスの強さを決定した。

- A(強)：効果の推定値に強く確信がある
- B(中)：効果の推定値に中程度の確信がある
- C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

解説文

統括委員を中心としてインフォーマルコンセンサス形成法を用いて決定した。

推奨作成の経過

CQをもとに推奨提示に至った経過とサマリーを記載した。採用した論文の範囲も必要に応じて記載した。

SRレポートのまとめ

SRで取り上げた論文の確実性、エビデンスレベルを記載し、結論に至った経緯を説明した。

文献

SRに用いた引用文献の一覧を提示した。

作成経過

項目	本文
作成方針	緑内障診療ガイドライン(第4版)を時代に即して改訂する。治療の部分に可能な限り Minds 方式に準拠した記述を追加した。
使用上の注意	本診療ガイドラインは医療の現場で医師と患者の意思決定をサポートするために作成されている。現時点におけるエビデンスに基づいた記載を心掛けているが、すべての診療行為をカバーできるほど十分なエビデンスはない。新たな研究の発展、医療の進歩に伴い、記載内容が変更される必要がある。医療現場での医療者の裁量、患者の希望を制限するものではない。
利益相反	<p>診療ガイドライン改訂委員会委員の自己申告をもとに、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた。</p> <p><カテゴリー></p> <p>F(Financial Support/経済的支援) 勤務先組織をととして、研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*:企業とは関係企業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ)</p> <p>I(Personal Financial Interest/個人的な経済利益) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合</p> <p>E(Employee/利害に関係のある企業の従業員) 利害に関係のある企業の従業員である場合</p> <p>C(Consultant/利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている) 現在または過去3年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合</p> <p>P(Patent/特許権を有する、または特許を申請中) 研究者または研究者の所属する組織(大学、研究所、企業等)が特許権を有する場合、または特許を申請中の場合</p> <p>R(薬品・器材、役務提供に関連する企業から報酬等を受け取っている) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合。*:報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザーコミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用、などを含む</p> <p>N(No Commercial Relationship/上記カテゴリーのすべてに該当しない) 上記カテゴリーのすべてに該当しない場合</p> <p><クラス></p> <p>I. 0円</p> <p>II. 1円から50万円未満</p> <p>III. 50万円から500万円</p> <p>IV. 500万円超</p>
企業名	申告された企業は次のとおりである。 アツザワプロテーゼ、アラガン・ジャパン、アールイーメディカル、イナミ、エイエムオー・ジャパン、エレックス、大塚製薬、オグラ、キノファーマ、グラウコスジャパン、クリエイティブシューティカル、興和製薬、サンコンタクトレンズ、参天製薬、ジャパンフォーカス、ジャムコン、千寿製薬、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、トーマーコーポレーション、日東メディック、ニデック社、ノバルティスファーマ、日本アルコン、バイエル薬品、ファイザー製薬、HOYA ビジョンケアカンパニー
作成資金	日本緑内障学会 診療ガイドライン改訂委員会会費 ノバルティスファーマ医学教育事業
組織編制	診療ガイドライン改訂統括委員会
	日本緑内障学会理事の中から統括委員5名が指名された。
	緑内障診療ガイドライン作成グループ
	診療ガイドライン作成グループ9名を日本緑内障学会評議員の中から指名した。 診療ガイドライン作成の専門家1名も外部委員として依頼した。
	システムティックレビュー(SR)チーム 日本緑内障学会評議員の中からSRチームのメンバーとして23名の委員を選出した。 診療ガイドライン作成グループメンバーとともにSRあるいはガイドラインの追加記載を行ってもらうことにした。 会議はすべて Web あるいはメール審議で行った。

作成工程	準備
	2020年4月18日 ・オンラインによる日本緑内障学会理事会で緑内障診療ガイドラインを改訂することが決定された。その場で統括委員が指名された。
	2020年4月25日 ・診療ガイドライン改訂統括委員がWeb会議を行い、改訂方針と体制を決定した。診療ガイドライン改訂統括委員が地域性と性別を考慮して診療ガイドライン作成グループを指名した。
	2020年6月 ・診療ガイドライン作成グループと統括委員がガイドラインとして必要な追加記載を決定すると同時にCQの絞り込み作業を行った。
	CQ割り当て
	2020年8月 ・SRチームにCQを割り当て、CQのブラッシュアップおよび推奨作成を依頼した。
	システムティックレビュー
	2020年10月2日 ・第1回全体ミーティング、文献検索の方法、SRの方法、推奨作成の手順に関する説明会を行った。広島大学医学図書館に依頼して文献検索を開始した。
	2021年1月30日 ・第2回全体ミーティングを行った。このときまでに集まった推奨について全体で討議した。
	2021年3月7日 ・第3回全体ミーティングを行った。 前回討議できなかった推奨について議論した。
	推奨作成
	推奨文・解説文がSRチームから統括委員に提出される都度に推奨文・解説文の評価を統括委員の中でメール審議した(インフォーマルコンセンサス法)。コメントをSRチームに伝えてコメントに従って改訂を行った。
	最終化
	2021年5月 ・日本緑内障学会理事、評議員から改訂された「緑内障診療ガイドライン第5版(案)」に対するコメントの募集を行い、得られた意見をもとに改訂後、最終化した。

第10章 推 奨

BQ1 妊娠、出産、授乳時の原発開放隅角緑内障(primary open angle glaucoma : POAG)の薬物治療はどうか？

(溝上 志朗)

妊娠、出産、授乳時には原則的に緑内障薬物治療を中止する。

現在のところ、妊婦、胎児、ならびに授乳時における安全性が確立されている緑内障治療薬は存在しない。妊娠中には眼圧が下降することが多い¹⁾が、薬剤の中止により眼圧コントロールが悪化する場合には、レーザー治療や手術を考慮する。

アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)により対照比較研究や動物実験結果に基づいて行われたヒト胎児への危険度のカテゴリー分類²⁾(表3)では、プリモニジン酒石酸塩がカテゴリーBに分類されている以外、すべてカテゴリーCに分類されている³⁾。一方、本邦における先天異常出生は1.7~2.0%とされるが、染色体異常や内的因子が原因の大部分を占め、それ以外の外的因子のうち薬剤に起因するものは2~3%に過ぎないとされている⁴⁾。さらに近年では本邦において妊娠初期の妊婦の緑内障点眼薬の使用と新生児の有害事象発生率には関連がなかったとする報告もある⁵⁾。やむを得ない理由で緑内障治療薬を継続使用する場合には十分なインフォームドコンセントのうえ、安全性の高い薬剤を選択する。

妊婦への影響が憂慮される緑内障治療薬の薬理作用に

おける理論上の危険性としては、プロスタノイド受容体関連薬の子宮筋収縮作用、ピロカルピンの胎盤灌流障害などがある¹⁾。

緑内障治療薬の乳汁への移行は、交感神経β受容体遮断薬、プリモニジン酒石酸塩、および炭酸脱水酵素阻害薬が確認されているが、他の薬剤については不明である。母乳中の交感神経β受容体遮断薬は血漿中濃度の6倍に濃縮されるとの報告もあるが、乳児に与える影響については不明な点が多い³⁾。

文 献

- 1) Mathew S, Harris A, Ridenour CM, Wirostko BM, Burgett KM, Scripture MD, Siesky B : Management of Glaucoma in Pregnancy. J Glaucoma 28 : 937-944, 2019.
- 2) Teratology society public affairs committee : FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology 49 : 446-447, 1994.
- 3) Drake SC, Vajaranant TS : Evidence-based approaches to glaucoma management during pregnancy and lactation. Curr Ophthalmol Rep 4 : 198-205, 2016.
- 4) 平原史樹 : 先天異常モニタリング わが国と世界の取り組み. 日産婦会誌 59 : N246-N250, 2007.
- 5) Hashimoto Y, Michihata N, Yamana H, Shigemi D, Morita K, Matsui H, et al : Intraocular pressure-lowering medications during pregnancy and risk of neonatal adverse outcomes : a propensity score analysis using a large database. Br J Ophthalmol 105 : 1390-1394, 2021.

表3 アメリカ食品医薬品局(FDA)による薬剤胎児危険度カテゴリー分類

A	ヒトの妊娠初期3か月間の対照研究で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。
B	動物生殖試験では胎児への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは動物生殖試験で有害な作用(または出生数の低下)が証明されているが、ヒトでの妊娠3か月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。
C	動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいはヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性より大きい場合にのみ使用すること。
D	ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても妊婦への使用による利益が容認されるもの(例えば生命が危険にさらされているとき、また重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)。
X	動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどのような利益よりも明らかに危険性のほうが大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。

この分類が誤って使用される事例があったため、FDAは2015年に薬剤胎児危険分類を撤廃し、個別の医薬品ごとの記述に変更した。

BQ2 線維柱帯切除術の術後管理

(大鳥 安正, 梅野 哲哉)

線維柱帯切除術は輪部強角膜を開窓し、前房から結膜下組織へと至る非生理的な房水流出路を作製する手術である。術後の眼圧は房水産生量と強膜弁を介した濾過胞への流出量とのバランスによって決まる。手術によって目標眼圧を達成できるか否かは術後早期における強膜弁からの濾過量調整と、長期間にわたって生じる結膜下組織の癒着の抑制に依存している。そのため術後管理は手術手技と並んで手術成績を左右する重要な要素といえる。また、術後合併症の頻度も他の手術に比べて多いことから、その対応法についても習得している必要がある。

本診療ガイドラインに術後管理の項を加えるにあたり念頭に置くべき点がある。実臨床においては術式同様に術者の経験や好みといったものが反映されており、標準化された術後管理法が存在しないことである。さらに管理として行われる手技の多くが術後の状況に応じて、すなわち事後の決定によって行われているため、無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)などのエビデンスレベルの高い臨床研究を行うことが困難な点である。各種術後管理法の有効性の確認や比較に関する報告の多くが単施設での後ろ向き研究となっており、それらの結果を一般化して考えることには慎重になる必要がある。

また、術後管理法の手術成績に対する影響に関する研究は多くが国外からのものである。人種差による癒着形成の違いが手術成績に影響している可能性が報告されていることから、国外のエビデンスを直ちに日本人に適用するにも注意が必要である¹⁾²⁾。

1. 術後早期の管理

線維柱帯切除術では術後の創傷治癒の過程で結膜下組織に癒着が形成される。マイトマイシンC(mitomycin C : MMC)の併用により早期の過剰な組織反応は抑制され、長期的に濾過胞を維持できる確率が高まった。しかし、癒着形成が急速に進行する術後数か月間は、強膜弁の流出抵抗と濾過胞形態が刻々と変化する時期であり、適切なタイミングで適切な処置が求められるため術後管理として重要な期間である。以下にその主な方法を記載する。

1) レーザー切糸(laser suture lysis : LSL) (1B)

手術終了時の濾過量が最小限となるよう強膜弁を複数のナイロン糸で縫合し、術後の眼圧に応じて経結膜的にレーザーを用いて切糸することで段階的に濾過量を増加させる方法である^{3)~5)}。術後早期の過剰濾過を防ぐ手法としてLSLを用いた濾過量の調整が推奨される。

LSLの際には結膜血管、結膜下の結合組織や出血を圧排し、目的とする縫合糸の視認性を高めるために専用の

レンズが用いられる。術後のLSLを行う時期については縫合数やその強さによって変わってくるため、術者の判断で行われることが多い。術後早期にLSLを行うほど眼圧下降量は大きくなる一方で、過剰濾過のリスクが高くなることが報告されている⁶⁾。術後経過とともに強膜弁周囲の癒着化が生じるため、LSLを行っても濾過量の増加は得られにくくなる。過去の報告によるとMMCを併用した線維柱帯切除術では術後3週~1か月で切糸効果が減弱するとされ、術後LSLが行われるまでの期間が長いほど長期的には眼圧が高い傾向となるという報告がある⁵⁾。したがってLSLのタイミングを逃さぬよう適切な間隔での診察が必要である。

2) 強膜マッサージ(1D)

眼球を圧迫し強制的に房水を濾過胞へと流出させる強膜マッサージは、術後管理において重要な手技の一つである⁷⁾⁸⁾。眼瞼の上から指で眼球を圧迫する方法、あるいはガラス棒などで強膜弁付近を圧迫する方法がある。診察時の強膜マッサージは強膜弁からの流出量を確認し、LSLの必要性を判断するのににも有用である。また、凝血やフィブリンなどで閉塞しつつある流出経路を開放するために行われることもある。術後に過剰濾過の可能性が低いと判断される場合は患者自身による強膜マッサージを指示することもある。しかし、患者自身による強膜マッサージに関しては、圧迫部位、強度、頻度を比較した報告は少なく、推奨される方法は決まっていない。

術後中期(3か月)以降における強膜マッサージの効果については、今のところ有効性が確認されていない。一方、術後3~216か月の患者を対象として、患者自身による強膜マッサージが行われた群と行われなかった群を比較したRCTでは、開始6か月時点での眼圧変化量に両群で差を認めなかった⁹⁾。

3) 術後の代謝拮抗薬および抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)薬の結膜下注射

(1) 5-fluorouracil(5-FU)

術中に代謝拮抗薬を使用しなかった症例を対象としたRCTにおいて、術後に5-FUの結膜下注射を行った群では、行わなかった群に対して有意に術後眼圧が低いことが報告されている¹⁰⁾。しかし、現在一般的である術中にMMCの塗布を併用した症例に対して、術後の5-FU結膜下注射の追加が手術成績を向上させるかについては今のところ報告がない。一方で術後に5-FU結膜下注射を使用した場合、角膜上皮障害や房水漏出の頻度を増加させることが明らかとなっており、留意する必要がある。

(2) 抗VEGF薬

周術期における抗VEGF薬使用の有用性について調べたSRでは、抗VEGF薬群とMMC群、あるいはいずれの代謝拮抗薬も使用しなかった群を比較した4つのRCTを参照している。このSRの結論として、抗VEGF

薬の使用が眼圧下降効果および手術成功率を向上させると結論づけるにはエビデンスが不十分であるとしている¹⁰⁾。

4) 術後点眼

(1) 抗菌薬の点眼

術後晩期に比べて頻度は非常に低いものの、術後早期にも濾過胞感染が発症しうることが報告されている(0.1~0.2%)¹¹⁾¹²⁾。万が一濾過胞感染を発症した場合は手術効果が得られないだけでなく、眼内へと波及した際には重篤な視機能障害を残す結果となる。したがって、抗菌薬の予防的投与が推奨されるが、投与すべき薬剤、方法、期間に関してはコンセンサスの得られたものは今のところ存在しない(詳細はCQ6「線維柱帯切除術後の抗菌薬の点眼・軟膏治療はいつまで必要なのか?」を参照)。

(2) 抗炎症薬の点眼(1B)

術後の過剰な炎症反応は結膜下組織の癒痕形成を促進すると考えられている。過剰な癒痕化を抑制し、機能的な濾過胞を形成するために副腎皮質ステロイド点眼による消炎が推奨される(詳細はCQ5「POAGに対する線維柱帯切除術後の副腎皮質ステロイド点眼は推奨されるか?」を参照)。

2. 術後早期の合併症とその対処法

線維柱帯切除術後早期の合併症の頻度は、浅前房(0.9~13%)、脈絡膜剥離(5~14%)、前房出血(2.7~11%)、結膜創からの房水漏出(3.4~14%)と報告されている^{13)~16)}。術後1か月以降の視機能障害を来しうる術後合併症である低眼圧黄斑症および濾過胞関連感染症の頻度はそれぞれ0.9~5%、0.97~5%と報告されている^{13)~16)}。

1) 過剰濾過

- (1) 結膜からの房水漏出がない場合における術後低眼圧の原因は強膜弁からの過剰濾過である。多くの場合に過剰濾過では浅前房および脈絡膜剥離を伴う。5-FUやMMCなどの代謝拮抗薬を使用することで強膜弁周囲からの房水漏出は増加する。過剰濾過を減らす目的で術中に強膜弁の縫合を多く行い、術後に前述のLSLで眼圧管理をすることが一般的な管理方法となっている。
- (2) 結膜下および強膜弁周囲組織の癒痕化により自然に改善する症例もあり、アトロピン硫酸塩水和物点眼や消炎により保存的に経過観察できることもある。強膜弁を正確に圧迫するようにガーゼなどで圧迫眼帯をすることで、過剰濾過が改善することもある。
- (3) 術後一過性に生じる低眼圧は長期的な術後眼圧に影響はないことが報告されている。しかし、低眼圧が持続し、強膜が収縮することによって、眼軸長が短縮し¹⁷⁾、脈絡膜皺襞、黄斑部皺襞、網膜血

管の蛇行、乳頭浮腫が生じると、重篤な視機能低下を来す低眼圧黄斑症となる。低眼圧黄斑症は若年の近視眼に多いと報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。

(4) 過剰濾過に伴う低眼圧に対する積極的な介入

① 経結膜的強膜弁縫合

過剰濾過を抑制する方法として、結膜上から直接ナイロン糸で強膜弁を縫合する方法は低眼圧黄斑症を治療する方法として長期にわたり有効性が示されている²⁰⁾²¹⁾。

② 自己血注入

自己血を濾過胞内および濾過胞周囲に注射する方法により低眼圧黄斑症が改善する報告もある^{22)~24)}。しかしながら、急激な眼圧上昇を来すこともある²⁵⁾。

③ 以上の方法でも低眼圧が改善しない場合

観血的に結膜を再度開けて、強膜弁の縫合を直視下で行う。著明な脈絡膜剥離が生じている場合には強膜開窓術で脈絡膜上腔に貯留した液を排液する必要がある。

2) 強膜弁の癒着

(1) 早期に生じる強膜弁の癒着は、術中あるいは術後に生じた出血やフィブリンによることが多い。隅角鏡で強角膜切除部分に凝血塊が詰まっている場合は、凝血塊が溶けるのを待つ。過剰にLSLを行うと凝血塊が溶けたときに低眼圧を来しうる。

(2) 強膜弁が早期に癒着して、房水が結膜下に濾過されない場合には、25~27ゲージの注射針やマイクロサーージェリーナイフを結膜から刺入して、強膜弁を持ち上げるように癒着を外すニードリングが必要となる。

3) 上脈絡膜出血

術後数日で急激な眼痛、嘔気、視力低下を来す場合には脈絡膜出血を疑う。通常、眼圧は高く、浅前房で、網膜と網膜が接触するほど巨大な脈絡膜剥離(出血)を生じている。自然に出血が吸収されることもあり、上脈絡膜出血のドレナージを行う場合も出血が液化するまで7~10日待つことが望ましい。

3. 術後中期以降の合併症と対処法

1) 中期以降の癒痕化に対するニードリング

(1) 代謝拮抗薬併用のニードリング

線維柱帯切除術後しばらくは濾過胞が形成していたにもかかわらず、経過とともに濾過胞が縮小し眼圧が再上昇してくる場合には、代謝拮抗薬を併用したニードリングの有効性を示す報告がある²⁶⁾²⁷⁾。

(2) Encapsulated blebに対するニードリング

丈が高く、ドーム状で、壁が厚く、拡張した血管侵入がある濾過胞を呈する場合はencapsulated blebと呼び、眼圧上昇を来す。線維柱帯切除術後の13%程度に生じる²⁸⁾。Encapsulated blebに対するニードリングの有効性について比較したSRでは、代謝拮抗薬を使用しない1回のみニードリングを行った場合と薬物治療をした場合とでは、眼圧コントロールに有意差はなかったと報告している²⁹⁾。

2) 無血管濾過胞からの房水漏出

(1) 房水漏出

濾過胞からの房水漏出は濾過胞関連感染症の大きなりスク要因となることから、速やかに房水漏出を抑制する必要がある³⁰⁾。

(2) 無血管濾過胞の切除+結膜前転

房水漏出のある無血管濾過胞を切除し、後方の正常結膜および Tenon 嚢を前転する方法であり、1回の手術により約9割の症例で房水漏出が止まり、再手術症例も含め再発はないと報告されている³¹⁾。また、羊膜を併用した Tenon 前転法が有効であったとの報告もある³²⁾。

文 献

- 1) Law SK, Modjtahedi SP, Mansury A, Caprioli J : Intermediate-term comparison of trabeculectomy with intraoperative mitomycin-C between Asian American and Caucasian glaucoma patients : a case-controlled comparison. *Eye(Lond)* 21 : 71-78, 2007.
- 2) Husain R, Clarke JC, Seah SK, Khaw PT : A review of trabeculectomy in East Asian people-the influence of race. *Eye(Lond)* 19 : 243-252, 2005.
- 3) Hoskins HD, Migliazzo CV : [Argon laser treatment of filtering bleb insufficiency] (Article in German). *Klin Monbl Augenheilkd* 195 : 328-329, 1989.
- 4) Melamed S, Ashkenazi I, Glovinski J, Blumenthal M : Tight scleral flap trabeculectomy with postoperative laser suture lysis. *Am J Ophthalmol* 109 : 303-309, 1990.
- 5) Morinelli EN, Sidoti PA, Heuer DK, Minckler DS, Baerveldt G, LaBree L, et al : Laser suture lysis after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* 103 : 306-314, 1996.
- 6) Ralli M, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J : Outcomes of laser suture lysis after initial trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *J Glaucoma* 15 : 60-67, 2006.
- 7) Parrow KA, Shin DH : Enhancing filtration in the early postoperative trabeculectomy refractory to digital massage. *Ophthalmic Surg* 21 : 401-403, 1990.
- 8) Traverso CE, Greenidge KC, Spaeth GL, Wilson RP : Focal pressure : a new method to encourage filtration after trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 15 : 62-65, 1984.
- 9) Henderer JD, Heeg MC, Spaeth GL, Moster MR, Myers JS, Schmidt CM, et al : A randomized trial of the long-term effects of digital ocular compression in the late postoperative period. *J Glaucoma* 10 : 266-270, 2001.
- 10) Green E, Wilkins M, Bunce C, Wormald R : 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2 : CD001132, 2014.
- 11) Kuang TM, Lin YC, Liu CJ, Hsu WM, Chou CK : Early and late endophthalmitis following trabeculectomy in a Chinese population. *Eur J Ophthalmol* 18 : 66-70, 2008.
- 12) Wallin Ö, Al-ahramy AM, Lundström M, Montan P : Endophthalmitis and severe blebitis following trabeculectomy. Epidemiology and risk factors : a single-centre retrospective study. *Acta Ophthalmol* 92 : 426-431, 2014.
- 13) Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, Macleod A, Broadway DC, King AJ, et al : Trabeculectomy Outcomes Group Audit Study Group : Trabeculectomy in the 21st century : a multicenter analysis. *Ophthalmology* 120 : 2532-2539, 2013.
- 14) Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC ; Tube Versus Trabeculectomy Study Group : Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy(TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 153 : 804-814, 2012.
- 15) Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Wright MM, Guire KE ; Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Group : Perioperative complications of trabeculectomy in the collaborative initial glaucoma treatment study(CIGTS). *Am J Ophthalmol* 140 : 16-22, 2005.
- 16) Sugimoto Y, Mochizuki H, Ohkubo S, Higashide T, Sugiyama K, Kiuchi Y : Intraocular pressure outcomes and risk factors for failure in the collaborative bleb-related infection incidence and treatment study. *Ophthalmology* 122 : 2223-2233, 2015.
- 17) Sakamoto M, Matsumoto Y, Mori S, Ueda K, Inoue Y, Kurimoto T et al : Excessive scleral shrinkage, rather than choroidal thickening, is a major contributor to the development of hypotony maculopathy after trabeculectomy. *PLoS One* 13 : e0191862, 2018.
- 18) Stamper RL, McMenemy MG, Lieberman MF : Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 114 : 544-553, 1992.
- 19) Seah SK, Prata JA Jr, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK : Hypotony following trabeculectomy. *J Glaucoma* 4 : 73-79, 1995.
- 20) Shirato S, Maruyama K, Haneda M : Resuturing the scleral flap through conjunctiva for treatment of excess filtration. *Am J Ophthalmol* 137 : 173-174, 2004.
- 21) Eha J, Hoffmann EM, Pfeiffer N : Long-term results after transconjunctival resuturing of the scleral flap in hypotony following trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 155 : 864-869, 2013.
- 22) Wise JB : Treatment of chronic postfiltration hypotony by intrableb injection of autologous blood. *Arch Ophthalmol* 111 : 827-830, 1993.
- 23) Nuyts RM, Greve EL, Geijssen HC, Langerhorst CT : Treatment of hypotonous maculopathy after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 118 : 322-331, 1994.

- 24) **Okada K, Tsukamoto H, Masumoto M, Jian K, Okada M, Mochizuki H**, et al : Autologous blood injection for marked overfiltration early after trabeculectomy with mitomycin C. *Acta Ophthalmol Scand* 79 : 305-308, 2001.
- 25) **Siegfried CJ, Grewal RK, Karalekas D, Rosenberg LF, Krupin T** : Marled intraocular pressure rises complicating intrableb autologous blood injection. *Arch Ophthalmol* 114 : 492-493, 1996.
- 26) **Shetty RK, Wartluft L, Moster MR** : Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *J Glaucoma* 14 : 52-56, 2005.
- 27) **Maestrini HA, Cronemberger S, Matoso HD, Reis JR, Mérula RV, Filho AD**, et al : Late needling of flat filtering blebs with adjunctive mitomycin C : efficacy and safety for the corneal endothelium. *Ophthalmology* 118 : 755-762, 2011.
- 28) **Sherwood MB, Spaeth GL, Simmons ST, Nichols DA, Walsh AM, Steinmann WC**, et al : Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. Medical management. *Arch Ophthalmol* 105 : 1517-1521, 1987.
- 29) **Feyi-Waboso A, Ejere HO** : Needling for encapsulated trabeculectomy filtering blebs. *Cochrane Database Syst Rev* 8 : CD003658, 2012.
- 30) **Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, Greenfield DS, Feuer W, Liebmann JM**, et al : Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol* 118 : 338-342, 2000.
- 31) **Tannenbaum DP, Hoffman D, Greaney MJ, Caprioli J** : Outcomes of bleb excision and conjunctival advancement for leaking or hypotonous eyes after glaucoma filtering surgery. *Br J Ophthalmol* 88 : 99-103, 2004.
- 32) **Sethi P, Patel RN, Goldhardt R, Ayyala RS** : Conjunctival advancement with subconjunctival amniotic membrane draping technique for leaking cystic blebs. *J Glaucoma* 25 : 188-192, 2016.

FQ1 第一選択薬で眼圧下降効果が不十分なときは薬剤の追加が必要か？

(本庄 恵, 澤田 明)

今日広く使用されている緑内障治療薬, 局所投与薬, 点眼薬として, 大きく8つのカテゴリーが存在している. ① プロスタノイド受容体関連薬(FP受容体作動薬およびEP2受容体選択性作動薬), ② 交感神経β受容体遮断薬(β遮断薬), ③ 炭酸脱水酵素阻害薬(局所投与製剤), ④ 交感神経α₂受容体作動薬(α₂作動薬), ⑤ Rhoキナーゼ阻害薬[Rho-associated coiled-coil forming kinase(ROCK)阻害薬], ⑥ 副交感神経作動薬, ⑦ 交感神経α₁受容体遮断薬(α₁遮断薬), ⑧ イオンチャネル開口薬である. 臨床上, これらのコンビネーションで緑内障薬物治療が構築されている.

このうち開放隅角緑内障(open angle glaucoma : OAG)において, 世界的に広く緑内障治療の第一選択薬として使用されているカテゴリーは, 最も優れた眼圧下降効果と点眼回数, 副作用の面での良好な認容性により, プロスタノイド受容体関連薬となっている¹⁾. 続いて眼圧下降効果と認容性の面でβ遮断薬も第一選択薬になり得るが, 禁忌・副作用に留意して選択する必要がある. 第二選択薬として, 炭酸脱水酵素阻害薬, α₂作動薬, ROCK阻害薬, α₁遮断薬, イオンチャネル開口薬, 副交感神経作動薬などの点眼薬があげられる. また, 多剤併用時においては, 配合点眼薬はアドヒアランス向上に有用であるとされている.

本FQでは症例集積研究および総説からのSRの結果をもとに, 標題の検討を行った. ROCK阻害薬, EP2受容体選択性作動薬については上市直後で文献が少ないため, 現時点では本FQに対するSRは行えなかった.

1. 第一選択薬がβ遮断薬の場合

β遮断薬よりFP受容体作動薬の眼圧下降効果が優れていることは, 多くの文献により示されており^{2)~6)}, チモロールマレイン酸塩からFP受容体作動薬への変更に関して, より一層の眼圧下降効果を発揮することが報告されている⁷⁾⁸⁾.

一方, β遮断薬への薬剤追加効果であるが, メタアナリシスによるとFP受容体作動薬, 炭酸脱水酵素阻害薬, 副交感神経作動薬のいずれも眼圧下降効果は認められる⁶⁾. ただ, その眼圧下降幅はFP受容体作動薬の追加を除いては単剤で1~2 mmHg程度にとどまる⁶⁾.

2. 第一選択薬がFP受容体作動薬の場合

FP受容体作動薬から他の眼圧下降薬への変更では, さらなる眼圧下降効果は期待できないことが報告されている. 一方, FP受容体作動薬から他のFP受容体作動薬への変更を考慮する場合にはビマトプロストへの変更は検討する余地を残している. ビマトプロストは他のFP

受容体作動薬より認容性が劣る可能性はあるものの⁹⁾, FP受容体作動薬単剤使用時の眼圧下降効果に関しては同等あるいはやや優れるとする報告例が散見される^{9)~11)}. また, 4種のFP受容体作動薬のうちビマトプロストでノンレスポnderの割合が少なかったとする報告もある¹²⁾. ただし, 特に本邦からの報告でプロスタグランジン関連眼周囲症(prostaglandin associated periorbitopathy : PAP)のなかでも上眼瞼溝深化の頻度が高く, 眼圧測定や濾過手術予後に影響するとの報告もあり, 留意が必要である¹³⁾¹⁴⁾.

FP受容体作動薬に2剤目を追加投与する場合には, メタアナリシスによると, β遮断薬, 炭酸脱水酵素阻害薬のいずれも眼圧下降効果は認められるものの眼圧下降幅は同様に1~1.5 mmHg程度にとどまっていた⁶⁾.

3. まとめ

RCT, メタアナリシスなどのエビデンスレベルの高い報告は意外と少なく, 残念ながら「第一選択薬で効果が不十分なときは薬剤の追加が必要か?」というFQに対する確固たる答えを導くことは困難であった. FP受容体作動薬以外の眼圧下降薬は, 追加薬としての眼圧下降幅は1~2 mmHgと少量であった. FP受容体作動薬単剤で十分な眼圧下降が得られない症例は多数存在するため, 眼圧下降を得るためには, 第二選択薬として用いられることの多いROCK阻害薬, ならびに2019年に上市され臨床試験でラタノプロストに対して非劣性の有効性¹⁵⁾, ラタノプロストノンレスポnderに対しての有効性¹⁶⁾の報告があるEP2受容体選択性作動薬に対してのエビデンスの蓄積, また新規薬剤開発の推進が望まれる.

文 献

- 1) Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al : Comparative effectiveness of first-line medications for Primary open-angle glaucoma : a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology* 123 : 129-140, 2016.
- 2) Alm A, Stjernschantz J : Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology* 102 : 1743-1752, 1995.
- 3) Camras CB : Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma : a six-month masked, multicenter trial in the United States. *The United States Latanoprost Study Group. Ophthalmology* 103 : 138-147, 1996.
- 4) Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, Azuma I, Araie M : A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study. *Arch Ophthalmol* 114 : 929-932, 1996.
- 5) Watson P, Stjernschantz J : A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost

- with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 103 : 126-137, 1996.
- 6) **Li F, Huang W, Zhang X** : Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension : a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 96 : e277-e284, 2018.
 - 7) **Emmerich KH** : Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. A 3-month randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238 : 19-23, 2000.
 - 8) **Manni G, Centofanti M, Parravano M, Oddone F, Bucci MG** : A 6-month randomized clinical trial of bimatoprost 0.03% versus the association of timolol 0.5% and latanoprost 0.005% in glaucomatous patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242 : 767-770, 2004.
 - 9) **Kammer JA, Katzman B, Ackerman SL, Hollander DA** : Efficacy and tolerability of bimatoprost versus travoprost in patients previously on latanoprost : a 3-month, randomised, masked-evaluator, multicentre study. *Br J Ophthalmol* 94 : 74-79, 2010.
 - 10) **Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP ; XLT Study Group** : A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure : a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 135 : 688-703, 2003.
 - 11) **Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM ; Bimatoprost/Latanoprost Study Group** : A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 135 : 55-63, 2003.
 - 12) **Inoue K, Setogawa A, Tomita G** : Nonresponders to prostaglandin analogs among normal-tension glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 32 : 90-96, 2016.
 - 13) **Miki T, Naito T, Fujiwara M, Araki R, Kiyoi R, Shiode Y, et al** : Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One* 12 : e0181550, 2017.
 - 14) **Inoue K, Shiokawa M, Wakakura M, Tomita G** : Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *J Glaucoma* 22 : 626-631, 2013.
 - 15) **Aihara M, Lu F, Kawata H, Iwata A, Odani-Kawabata N, Shams NK** : Omidenepag isopropyl versus latanoprost in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension : the phase 3 AYAME Study. *Am J Ophthalmol* 220 : 53-63, 2020.
 - 16) **Aihara M, Ropo A, Lu F, Kawata H, Iwata A, Odani-Kawabata N, et al** : Intraocular pressure-lowering effect of omidenepag isopropyl in latanoprost non-/low-responder patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension : the FUJI study. *Jpn J Ophthalmol* 64 : 398-406, 2020.

FQ2 POAG(広義)の多剤併用において、観血的治療も選択肢として考慮されるタイミングは？

(内藤 知子, 池田 陽子)

緑内障の眼圧下降治療には、薬物治療、レーザー治療、手術治療の選択肢がある。POAG(広義)では原則として薬物治療から開始し、一般に、眼圧コントロールに多剤併用を要する場合は、レーザー治療や手術治療も選択肢として考慮する必要がある。

観血的治療が考慮されるタイミングは、多剤併用の害が益を上回る可能性が懸念される段階と考えられる。通常、眼圧下降効果が大きく、副作用や点眼回数の少ない薬剤から選択(1剤目)され、既存薬への追加効果が作用機序の点でより期待される薬剤から併用(2剤目)されるため、追加段階が後になるほど(3剤目以降)追加効果は小さくなる可能性が高い。一方、併用薬が増えるほど副作用増加やアドヒアランス低下のリスクは上昇する。そこで、POAG患者の術前治療薬数を中心に系統的文献検索を実施し、多剤併用の害が益を上回ると懸念されている段階とその要因について検討した。

留意点として、採用された論文のほとんどは、眼圧下降薬を本数と剤数のどちらで記載しているのか、配合薬上市以降は配合薬を1剤としているのか2剤としているのかについて明らかでないことがあげられる。本FQではすべて剤数として記載しており、解釈に注意を要する。

1. POAG患者における眼圧下降薬使用数

1) 緑内障手術を施行したPOAG患者

POAG患者における術前の眼圧下降薬数は、低侵襲緑内障手術(minimally invasive glaucoma surgery: MIGS)で平均3.1剤以下¹²⁾、線維柱帯切除術で平均3.8剤以下³⁾⁻⁷⁾であり、4剤目を追加せずに手術治療が選択されている患者が多かったことが窺える。European Glaucoma Society^{SR1)}では、2剤併用で十分な眼圧下降が得られない場合に薬剤変更や3剤目の追加投与、可能ならばレーザー治療や手術治療も検討すべきとしており、欧米ではこれが遵守されている可能性も考えられる。しかし、我が国⁶⁾および台湾⁷⁾の報告も術前薬剤数は同様であったことから、一般に、眼圧コントロールに4剤目の追加投与が必要な段階では、観血的治療も選択肢に含め検討されていると示唆される。

2) 緑内障手術歴のないPOAG患者

4剤以上の併用であっても治療が良好に継続できていない患者は、手術施行者を対象とした研究に上がってこない。石澤らは2003年の大学病院での実態調査⁸⁾において、手術既往のない緑内障(広義POAG, 落屑緑内障)265眼のほとんどが眼圧下降薬の使用は3剤までであり、4剤以上は8.3%に存在していたと報告している。清水らも2005年の大学・関連病院での実態調査⁹⁾において

同様の結果を報告している。新井らは2016年の眼科専門病院・クリニックでの実態調査¹⁰⁾では、手術既往者も含む広義POAG患者3,429眼の8.3%が眼圧下降薬を4剤以上併用していたと報告しており、石澤らの調査⁸⁾と同様に3剤までが大半を占め、ここ10年ほどの処方傾向に変化はなかったと考察している。

2. 4剤目追加必要時に手術も考慮される要因

アドヒアランスや継続率のほか、線維柱帯切除術への影響などが示唆された。

1) 4剤併用におけるアドヒアランスおよび継続率

多剤併用では併用効果があるのはもちろんのこと、すべての薬剤で点眼を遵守できるか否かも緑内障治療の成否を大きく左右する。Djafariらの症例集積研究¹¹⁾では、OAG, 高眼圧症、緑内障の疑いのある患者181例(使用薬剤数: 1~4剤)の調剤記録とカルテを照合した結果、薬剤数が増えるほどアドヒアランスが有意に低下していたと報告している。Neelakantanらの症例集積研究¹²⁾では、3剤併用で眼圧コントロールが不十分な緑内障患者29例(POAG 69%, その他の緑内障 31%)に対し、4剤目を追加後、有効性(治療レジメンの変更なく、ベースラインから20%以上の眼圧下降)および安全性(薬剤中止につながる副作用がない、手術が必要と判断されない)の両方を達成したKaplan-Meier累積率は6か月時点で31%、1年時点で14%と少なかったと報告している。

2) 4剤併用における眼圧下降効果および線維柱帯切除術に及ぼす影響

JohnsonらのRCT¹³⁾では、緑内障手術歴(レーザー線維柱帯形成術以外)のないPOAG患者1,400例(使用薬剤数: 0~4剤)に対しMIGS施行前に休薬(washout)を行った結果、薬剤数が多かった患者群ほど眼圧は上昇したが、3剤併用群と4剤併用群の眼圧上昇幅には有意差を認めなかったと報告している。この要因として、アドヒアランスが遵守されていなかった可能性、あるいは点眼していても治療薬そのものの追加効果が低かった可能性などが考察されている。また、Fendiらの後ろ向きコホート研究¹⁴⁾では、線維柱帯切除術を受けた緑内障120眼〔POAG 58眼, 原発閉塞隅角緑内障(primary angle closure glaucoma: PACG)31眼, 続発緑内障31眼〕に多変量解析を行った結果、成績不良となる危険因子の一つに“術前に4剤以上の緑内障治療薬を使用”が抽出されている。

いずれの報告においても眼圧下降薬の使用は3剤までが多く、4剤以上は著しく少ない点で一致していたことから、一般に、眼圧下降薬(配合点眼薬を含む)を3剤併用しても明らかに眼圧コントロールが不良あるいは目標眼圧を達成できないと判断された時点が、観血的治療も選択肢に含め治療法が検討されるタイミングと考えられた。

近年、MIGSの登場や、配合薬、防腐剤フリー点眼薬、

新しい緑内障治療薬が相次いで上市しており、これまでのエビデンスがどのようにシフトしていくかについては、今後のエビデンスを待つ必要がある。

文 献

- 1) **Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM** : Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12 : e0183142, 2017.
- 2) **Agrawal P, Bradshaw SE** : Systematic literature review of clinical and economic outcomes of micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol Ther* 7 : 49-73, 2018.
- 3) **Lemon LC, Shin DH, Kim C, Bendel RE, Hughes BA, Juzych MS** : Limbus-based vs fornix-based conjunctival flap in combined glaucoma and cataract surgery with adjunctive mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 125 : 340-345, 1998.
- 4) **Scott IU, Greenfield DS, Schiffman J, Nicolela MT, Rueda JC, Tsai JC, et al** : Outcomes of primary trabeculectomy with the use of adjunctive mitomycin. *Arch Ophthalmol* 116 : 286-291, 1998.
- 5) **Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA** : The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 108 : 1543-1548, 1990.
- 6) **栗家亜実, 齋藤雄太, 禅野 誠, 安田典子, 高橋春男** : 白内障手術併用エクस्प्रेस®手術とエクस्प्रेस®単独手術(有水晶体眼, 眼内レンズ眼)との術後早期成績の比較. *臨眼* 71 : 1579-1585, 2017.
- 7) **Chen HY, Lin CL, Kao CH** : Changes in glaucoma medication numbers after cataract and glaucoma surgery : a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 98 : e14128, 2019.
- 8) **石澤聡子, 近藤雄司, 山本哲也** : 一大学附属病院における緑内障治療薬選択の実態調査. *臨眼* 60 : 1679-1684, 2006.
- 9) **清水美穂, 今野伸介, 片井麻貴, 前田祥恵, 中村聡, 藤原慎太郎, 他** : 札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査. *あたらしい眼科* 23 : 529-532, 2006.
- 10) **新井ゆりあ, 井上賢治, 塩川美菜子, 石田恭子, 富田剛司** : 多施設による緑内障患者の治療実態調査 2016年版—正常眼圧緑内障と原発開放隅角緑内障—. *臨眼* 71 : 1541-1547, 2017.
- 11) **Djafari F, Lesk MR, Harasymowycz PJ, Desjardins D, Lachaine J** : Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *J Glaucoma* 18 : 238-243, 2009.
- 12) **Neelakantan A, Vaishnav HD, Iyer SA, Sherwood MB** : Is addition of a third or fourth antiglaucoma medication effective? *J Glaucoma* 13 : 130-136, 2004.
- 13) **Johnson TV, Jampel HD** : Intraocular pressure following prerandomization glaucoma medication washout in the HORIZON and COMPASS Trials. *Am J Ophthalmol* 216 : 110-120, 2020.
- 14) **Issa de Fendi L, Cena de Oliveira T, Bigheti Pereira C, Pereira Bigheti C, Viani GA** : Additive effect of risk factors for trabeculectomy failure in glaucoma patients : a risk-group from a cohort study. *J Glaucoma* 25 : e879-e883, 2016.

参考にした二次資料

- SR1) **European Glaucoma Society** : Terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition- chapter 3 : treatment principles and options supported by the EGS foundation. *Br J Ophthalmol* 101 : 130-195, 2017.

FQ3 眼圧下降以外に有用な治療(神経保護, 血流改善など)は存在するか?

(横山 悠, 面高 宗子)

眼圧によらない神経保護に関する報告はさまざまな薬剤において散見される。しかし、臨床研究で得られた成果が神経保護を実証するに十分であると判断するのは難しい。Senaらは緑内障治療のための神経保護をテーマとした2017年のSRにおいて、臨床的に神経保護効果があると判断するには少なくとも4年の観察が必要であると述べており、これに該当するRCTを文献検索の対象としている¹⁾。しかしこの時点では該当した報告はLow-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS)に関するもののみであった^{2)~5)}。なお、この報告において彼らはブリモニジン酒石酸塩0.2%点眼液の神経保護効果のエビデンスは十分ではないとしている。

ここではより広くSRするために2年の経過観察期間をおいた試験を対象とした。緑内障治療における複数の神経保護(交感神経 α_2 受容体作動薬, メマンチン塩酸塩などのN-methyl-DL-aspartate receptor (NMDA)受容体拮抗薬, カルシウム拮抗薬, 神経栄養因子, 抗酸化物質, イチョウの葉エキス, 一酸化窒素合成酵素阻害薬, 睡眠時無呼吸症候群治療を含む)に関する試験および眼血流改善を検証した試験を対象に文献検索を行った。アウトカムに静的自動視野計による機能評価または網膜神経線維層(retinal nerve fiber layer: RNFL)や網膜神経節細胞層(ganglion cell layer: GCL)などの構造評価を含まないRCTや日本語を除く非英語論文は除外した。2年以上経過観察し効果を評価した研究に限ると3篇が該当した。

1. α_2 受容体作動薬

LoGTSは眼圧21 mmHg以下の緑内障患者178名を交感神経 α_2 受容体作動薬であるブリモニジン酒石酸塩0.2%点眼液治療群と β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液治療群に無作為に割り分けを行った多施設共同二重遮蔽試験である^{2)~5)}。この研究では48か月間の成果が報告されており、2つの薬剤は同等の眼圧下降効果を示したが、Kaplan-Meier法を用いた生存時間分析においてブリモニジン酒石酸塩治療群が有意に視野障害の進行を抑制した。このことによりブリモニジン酒石酸塩0.2%点眼液が眼圧によらない神経保護効果を持っていることが示唆された。

2. NMDA 受容体拮抗薬

メマンチン塩酸塩は興奮毒性を抑制させるNMDA受容体拮抗薬である。WeinrebらはOAG患者を2回に分けて、計2,298名をメマンチン塩酸塩経口投与20 mg群, 10 mg群, プラセボ群に無作為に割り分け、Humphrey視野計, frequency doubling technology (FDT)お

よび視神経乳頭ステレオ写真で48か月間の経過を評価した第Ⅲ相試験を報告した⁶⁾。この研究では一貫したメマンチン塩酸塩の緑内障進行抑制効果は確認できなかった。

3. その他の神経保護治療, 血流改善薬

シチコリン(シチジン-5'-ジホスホコリン)は、細胞膜のリン脂質成分の維持に重要な役割を果たし、脳代謝改善薬として使用されるが、これを緑内障患者に使用した多施設共同無作為化二重遮蔽試験が報告されている⁷⁾。18 mmHgに眼圧コントロールされても進行傾向を示すOAD患者80名をシチコリン点眼群, プラセボ群に無作為に割り分け, 1日3回点眼した。3年間のHumphrey中心10-2および光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)によるRNFL厚評価において緑内障の進行が有意に抑制されていた。

抗酸化物質も緑内障治療において神経保護的に働くことが期待されているが、今回のSRでは2篇該当した。一つは ω -3脂肪酸を含む経口抗酸化サプリメント, 含まない経口抗酸化サプリメント, 対照群の3群を比較した非遮蔽RCTであるが、この研究では抗酸化物質の有効性を示せなかった⁸⁾。もう一つはカシスアントシアニンを使用した2年間の単施設の無作為化二重遮蔽試験で、カシスアントシアニン投与群では2年後の視野障害進行が有意に抑制されたことを報告した⁹⁾。またこの研究において、レーザースペックルフローグラフィを用いた評価ではカシスアントシアニン投与群に視神経乳頭部の血流改善がみられたことを報告した。さらに、カシスアントシアニンが緑内障患者におけるエンドセリン1血中濃度の低下を改善したことも別の文献で報告されており、カシスアントシアニンが眼循環に影響を及ぼす可能性を示唆している¹⁰⁾。

眼循環を改善させる薬剤としていくつかのカルシウム拮抗薬が研究され、神経保護効果が報告されている¹¹⁾¹²⁾。その中でも、33例の低眼圧の緑内障を対象とした経口ニルバジピンに関する研究ではレーザードップラー法を用いて眼血流を評価しており、経口ニルバジピンが眼循環を改善したことを報告した。

緑内障点眼液の中にも眼血流改善効果を持つ薬剤があることが知られている。チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液で治療されたPOAG患者を対象にドルゾラミド塩酸塩2%点眼液もしくはプリンゾラミド塩酸塩1%点眼液を追加投与した5年間の研究において、両治療群の平均眼圧下降効果は同程度であったが、ドルゾラミド塩酸塩—チモロールマレイン酸塩治療群のほうが視野障害進行が有意に抑制されていた¹³⁾。カラードップラー法を用いた球後血流評価においてドルゾラミド塩酸塩—チモロールマレイン酸塩治療群では拡張末期血流速度の上昇と血管抵抗の減少がみられ、これらが進行リスクの減少に関与したことが示唆された。

いくつかの薬剤で眼圧によらない神経保護効果を有することが示唆されているが、薬剤ごとにみると長期的なRCTの報告数はきわめて少ない。各試験に存在するバイアスを考えると、エビデンスの確立には複数の試験が望まれる。LoGTS²⁻⁵⁾の結果が注目されたように、眼圧によらない神経保護は緑内障治療において期待されている分野である。エビデンスに基づいた神経保護治療を確立するには今後のさらなる研究を待ちたい。

文 献

- 1) **Sena DF, Lindsley K** : Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 25 : CD006539, 2017.
- 2) **Krupin T** : A clinical trial studying neuroprotection in low-pressure glaucoma. *Eye* 21 : S51-S54, 2007.
- 3) **Krupin T** : Special considerations in low-tension glaucoma. *Can J Ophthalmol* 42 : 414-417, 2007.
- 4) **Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S ; Low-Pressure Glaucoma Study Group** : A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function : results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 151 : 671-681, 2011.
- 5) **Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Rosenberg LF, Ritch R, Yang JW ; Low-Pressure Glaucoma Study Group** : The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 112 : 376-385, 2005.
- 6) **Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, Goldberg I, Brandt JD, Johnson CA, et al** : Oral memantine for the treatment of glaucoma : design and results of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 studies. *Ophthalmology* 125 : 1874-1885, 2018.
- 7) **Rossetti L, Iester M, Tranchina L, Ottobelli L, Coco G, Calcatelli E, et al** : Can treatment with citicoline eyedrops reduce progression in glaucoma? The results of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Glaucoma* 29 : 513-520, 2020.
- 8) **Garcia-Medina JJ, Garcia-Medina M, Garrido-Fernandez P, Galvan-Espinosa J, Garcia-Maturana C, Zanon-Moreno V, et al** : A two-year follow-up of oral antioxidant supplementation in primary open-angle glaucoma : an open-label, randomized, controlled trial. *Acta Ophthalmol* 93 : 546-554, 2015.
- 9) **Ohguro H, Ohguro I, Katai M, Tanaka S** : Two-year randomized, placebo-controlled study of black currant anthocyanins on visual field in glaucoma. *Ophthalmologica* 228 : 26-35, 2012.
- 10) **Yoshida K, Ohguro I, Ohguro H**. Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 29 : 480-487, 2013.
- 11) **Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, Okabe I, Ichien K** : Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103 : 283-288, 1996.
- 12) **Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, Nagahara M, Hasegawa T, Tamaki Y, Yamamoto S** : A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology* 115 : 2049-2057, 2008.
- 13) **Martínez A, Sanchez-Salorio M** : Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added to timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 88 : 541-552, 2010.

CQ1 高眼圧症の治療を始める基準は？

(井上 賢治, 大久保真司)

推奨提示

危険因子を有する症例では治療を開始することが推奨される。

高眼圧症から POAG を発症する危険因子として、高齢、垂直陥凹乳頭径比(cup-to-disc ratio : C/D 比)が大きい、高眼圧、pattern standard deviation(PSD)が大きい、中心角膜厚(central corneal thickness : CCT)が薄い、視神経乳頭出血の出現があげられる。

推奨の強さ

「危険因子を有する症例では治療すること」を強く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

高眼圧症から POAG を発症する症例の特徴について系統的文献検索を実施した。2 篇の RCT を中心に SR を行った。米国の 22 施設で実施された Ocular Hypertension Treatment Study(OHTS)¹⁾²⁾とヨーロッパの 18 施設で実施された European Glaucoma Prevention Study(EGPS)³⁾⁴⁾である。OHTS は高眼圧症 1,636 例を治療群と観察群に分けた 5 年間の経過観察¹⁾と、その後継続している 1,366 例に対し、観察群にも投与し 13 年間の経過観察を実施した²⁾。EGPS は高眼圧症 1,081 例をドルゾラミド塩酸塩治療群とプラセボ群に分けた 5 年間の経過観察である³⁾⁴⁾。

OHTS の RCT をもとに検討した前向きおよび後ろ向きコホート研究 10 篇を採用した^{5)~14)}。また、OHTS と EGPS を比較した後ろ向きコホート研究 2 篇を採用した¹⁵⁾¹⁶⁾。高眼圧症患者の治療を開始する基準として危険因子を明確にすることが重要であり、POAG を発症する危険因子として、高齢、垂直 C/D 比が大きい、高眼圧、PSD が大きい、CCT が薄い、視神経乳頭出血の出現などがある³⁾⁵⁾。眼圧下降のための投薬に関連する有害事象増加のエビデンスはほとんどなかった²⁾。これらのリスクのある患者の場合には治療開始を強く推奨する。

SR レポートのまとめ

OHTS では、治療群は「眼圧 24 mmHg 以下でベースライン眼圧に比べて 20% 以上の眼圧下降率」を目標とし、眼圧が高いほうの眼で 1 剤使用開始、ベースラインから眼圧下降率 10% 未満であれば薬剤変更、10~20% の下降率であれば医師判断で薬剤変更もしくは追加とした¹⁾。一方、EGPS では、ドルゾラミド塩酸塩治療群とプラセボ群に分けた⁴⁾。OHTS では、5 年後の POAG 発症率は、治療群が 4.4% に対して、対照群では 9.5% と有意に高かった¹⁾。EGPS では POAG への移行は、ドルゾラミド塩酸塩治療群 13.4% と、対照群 14.1% の間に有意差はみられなかった⁴⁾。この両者の結果の差は、OHTS では目標眼圧に達していない場合に薬剤の変更や追加が認められていたのに対して、EGPS ではドルゾラミド塩酸塩点眼のみしか認められていなかった影響の可能性がある。眼底、視野変化、費用対効果、その他に分けて以下にまとめた。

1. 眼底

垂直 C/D 比が大きい(表 4)、視神経乳頭出血の出現が POAG 発症の危険因子である。垂直 C/D 比が大きいほど OHTS、EGPS とともに POAG の発症率が増加した(表 4)³⁾⁵⁾。また、EGPS では垂直 C/D 比の左右差が大きいほど POAG の発症率が増加した³⁾(表 4)。

OHTS によると CCT が 555 μm 以下かつ垂直 C/D 比

表 4 高眼圧症における原発開放隅角緑内障発症の有意な危険因子(多変量 Cox 比例ハザードモデル)

原発開放隅角緑内障発症の予測因子	OHTS ⁵⁾		EGPS ³⁾	
	ハザード比	95% CI	ハザード比	95% CI
高齢(10 歳ごと)	1.22	1.01~1.49	1.32	1.04~1.69
高眼圧(1 mmHg ごと)	1.10	1.04~1.17	1.07	0.94~1.22
垂直 C/D 比が大きい(0.1 ごと)	1.32	1.19~1.47	1.34	1.14~1.58
垂直 C/D 左右差(0.1 ごと)	—	—	1.46	1.11~1.93
CCT が薄い(40 μm ごと)	1.71	1.40~2.09	1.32	1.05~1.07
PSD が大きい(0.2 dB ごと)	1.27	1.06~1.52	1.66	1.15~2.38

OHTS : Ocular Hypertension Treatment Study, EGPS : European Glaucoma Prevention Study, C/D 比 : cup-to-disc ratio(陥凹乳頭径比), PSD : pattern standard deviation, CCT : central corneal thickness(中心角膜厚), CI : confidence interval(信頼区間).

が0.30以上0.50未満の群では緑内障移行率が26%/年と最も頻度が高かった。CCTが555 μm 超かつ588 μm 以下で垂直C/D比が0.30未満の群では緑内障移行率が1%/年と最も低かった⁵⁾。EGPSではCCTが薄く、垂直C/D比が大きい群では52.7%/年の緑内障発症率であった。CCTが厚く、垂直C/D比が小さい群では2.4%/年の発症率であった³⁾。

視神経乳頭出血の有無は、OHTSでは1年に1度行うステレオ眼底写真で判断した。96か月間のPOAGの累積発症率は、視神経乳頭出血が経過観察中に出現した眼では13.6%で非出現眼では5.2%であった⁶⁾。視神経乳頭出血の出現率は、POAG発症前の平均13年間で年間0.5%、POAG発症後の平均6年間で年間1.2%であった⁷⁾。視神経乳頭出血は、高眼圧症患者におけるPOAGへの進行の独立した予測因子であった。視神経乳頭出血の予測因子は、高眼圧症患者のPOAG発症の予測因子(高齢、垂直C/D比拡大、高眼圧など)と類似していた⁷⁾。EGPSでは視神経乳頭出血については検討されていない。

OHTSとEGPSの非治療群で、画像解析が可能であった68例の検討では、OCTのパラメータ(the average thickness, the superior average, the inferior average, the nasal average, the temporal average)には、高眼圧症患者が5年間でPOAGになるリスクと有意な相関がみられたが、scanning laser polarimetry(GDx)、Heidelberg retina tomograph(HRT)のパラメータには有意な相関はみられなかった⁸⁾。

2. 視野変化

PSDが大きいことがPOAG発症の危険因子である(表4)。PSDが大きいほど、OHTS、EGPSともにPOAGの発症率が増加した⁴⁾⁵⁾(表4)。OHTSにおける観察群に対する5年間の調査では、眼圧下降薬の投与開始は視野障害進行速度を有意に低下させた⁹⁾。

OHTSの10年以上の調査でのmean deviation(MD)変化率(slope)は、POAG発症眼(n=359; -0.26 ± 0.36 dB/y)では非発症眼(n=2,250; -0.05 ± 0.14 dB/y)よりも有意に速かった($p < 0.001$)¹⁰⁾。OHTS 1,618症例の調査では視野の閾値に左右差があると、閾値の低いほうの眼のPOAGを発症するリスクが37%高くなる。視野の閾値の左右差は、PSDほどではないが、MDよりもPOAG発症の指標となる¹¹⁾。

OHTS症例において信頼できる視野測定が10回以上あり、なおかつ観察期間が5年以上の1,379例を対象に視野変化率について検討した報告では、視野障害変化のみによってPOAGを発症したと診断された眼(n=74; -0.29 ± 0.31 dB/y)または視神経乳頭変化のみによってPOAGを発症したと診断された眼(n=158; -0.12 ± 0.19 dB/y)は、非発症眼よりもMD変化率が有意に悪かった($p < 0.001$)¹⁰⁾。また、視野障害と視神経乳頭の両方の変

化によってPOAGを発症したと診断された眼(n=127; -0.42 ± 0.46 dB/y)では、視野障害変化のみで発症したと診断された眼($p = 0.017$)または視神経乳頭変化のみで発症したと診断された眼($p < 0.001$)よりも急速にMD変化率が悪かった¹⁰⁾。視野障害変化と視神経乳頭変化の両方を有する症例は、よりPOAG発症に留意する必要がある。

3. 費用対効果

現在、日本では高眼圧症に対する治療は保険診療で認められている。しかし、日本で高眼圧症に対する治療の費用対効果を検討した報告はなかった。Markovモデルによる疾患プロセスのコストと効果の推定を用いて、OHTSで示された危険因子をもとに症例ごとのPOAG発症リスクを算出し、OHTS症例への4つの治療方策「Treat all(全症例治療)」、「Treat $\geq 2\%$ of risk(年間のPOAG発症リスクが2%以上の症例を治療)」、「Treat $\geq 5\%$ of risk(年間のPOAG発症リスクが5%以上の症例を治療)」、「Treat no one(全症例無治療)」を比較検討した結果、「Treat $\geq 2\%$ of risk」が最も費用対効果が高かった¹²⁾。

OHTS症例を用いて「POAGへの進行を1例防ぐために全高眼圧症患者を治療する」として増加分費用対効果(institute for clinical and economic review: ICER)を算出したところ、\$89,072であった。年齢、眼圧、C/D比、CCTで5年間の検討をしたところ、基準ICER \$50,000/quality-adjusted life-year(QALY)を下回る条件として高眼圧症患者が平均年齢76歳以上、平均眼圧29 mmHg以上、平均CCT 533 μm 以下、平均C/D比0.6以上との結果になり、全高眼圧症患者を治療することは費用対効果が高いとはいえない、としている¹³⁾。

しかし、アメリカやヨーロッパと日本では医療保険制度が異なるため、費用対効果をそのまま適用することはできない。

4. その他

高齢、高眼圧、CCTが薄いほどOHTS、EGPSともにPOAGの発症率が増加したことから、これらの項目がPOAG発症の危険因子である³⁾⁵⁾(表4)。OHTS 13年の経過観察でPOAGを発症した累積割合は観察群0.22[95%信頼区間(confidence interval: CI): 0.19~0.25]で、投薬群0.16(95% CI: 0.13~0.19)よりも高かった($p < 0.01$)²⁾。OHTSにおける1,618症例の5年間の調査では、眼圧の左右差が1 mmHg増えるごとに、POAGを発症するリスクは17%増加した¹¹⁾。OHTSから得られたリスク予測モデルを126人の高眼圧症で検証したところ、危険因子として、①高齢、②垂直C/D比が大きい、③高眼圧、④PSDが大きい、⑤CCTが薄い、の5項目は以前の報告(6年間の経過観察)⁵⁾と一致したが、糖尿病歴も危険因子として検出された〔ハザード比: 1.13(95% CI: 0.40~3.18)]¹⁴⁾。

OHTSとEGPSのPOAG進行前に2回以上眼圧測定をしている症例を潜在クラス分析(latent class analysis : LCA)を用いてベースライン眼圧ごとにクラス分けを行い、ベースライン共変量間の相互関係、過去の眼圧変動、POAG進行リスクを評価した。高リスクに関連する重要な因子として、治療の有無、ベースライン眼圧を検出した。OHTSとEGPS間で眼圧変動パターンに違いがあったが、POAG発症の危険因子は類似していた¹⁵⁾。

OHTSにおける観察群とEGPSにおけるプラセボ群のリスクの評価について、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて実施した¹⁶⁾。POAGを発症した症例はOHTSでは9.3%、EGPSでは16.8%であり、2群のベースラインリスクとして、年齢、眼圧、CCT、垂直C/D比、PSDが示された。Webサイト【<https://ohts.wustl.edu/risk/>】にこれらの項目を入力すると症例ごとに危険率が算出可能である。

OHTS、EGPS両試験ともにアジア人の対象者が少なく、それぞれのアウトカムには、人種、対象、方法などのバイアスがあるため、日本人にそのまま適用できるかは留意すべきである。

文 献

- 1) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al : The Ocular Hypertension Treatment Study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120 : 701-713, 2002.
- 2) Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al ; **Ocular Hypertension Treatment Study Group** : Delaying treatment of ocular hypertension : the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 128 : 276-287, 2010.
- 3) **European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group ; Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I** : Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 114 : 3-9, 2007.
- 4) **Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Adamsons I ; The European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group** : Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 112 : 366-375, 2005.
- 5) Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al : The Ocular Hypertension Treatment Study : baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120 : 714-720, 2002.
- 6) Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish II RK, et al ; **Ocular Hypertension Treatment Study Group** : Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 113 : 2137-2143, 2006.
- 7) Budenz DL, Huecker JB, Gedde SJ, Gordon M, Kass M ; **Ocular Hypertension Treatment Study Group** : Thirteen-year follow-up of optic disc hemorrhages in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 174 : 126-133, 2017.
- 8) Colombo L, Bertuzzi F, Rulli E, Miglior S : Correlations between the individual risk for glaucoma and RNFL and optic disc morphometrical evaluations in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma* 25 : e455-462, 2016.
- 9) De Moraes CG, Demirel S, Gardiner SK, Liebmann JM, Cioffi GA, Ritch R, et al ; **Ocular Hypertension Treatment Study Group** : Effect of treatment on the rate of visual field change in the Ocular Hypertension Treatment Study observation group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 1704-1709, 2012.
- 10) Demirel S, De Moraes CGV, Gardiner SK, Liebmann JM, Cioffi GA, Ritch R, et al ; **Ocular Hypertension Treatment Study Group** : The rate of visual field change in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 224-227, 2012.
- 11) Levine RA, Demirel S, Fan J, Keltner JL, Johnson CA, Kass MA ; **Ocular Hypertension Treatment Study Group** : Asymmetries and visual field summaries as predictors of glaucoma in the ocular hypertension treatment study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 3896-3903, 2006.
- 12) Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller J P, Gordon MO ; **Ocular Hypertension Treatment Study Group (OHTS)** : Management of ocular hypertension : a cost-effectiveness approach from the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 141 : 997-1008, 2006.
- 13) Stewart WC, Stewart JA, Nasser QJ, Mychaskiw MA : Cost-effectiveness of treating ocular hypertension. *Ophthalmology* 115 : 94-98, 2008.
- 14) Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, Gomi CF, Bowd C, Crowston JG, et al : Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol* 123 : 1351-1360, 2005.
- 15) Gao F, Miller JP, Miglior S, Beiser JA, Torri V, Kass MA, et al : The effect of changes in intraocular pressure on the risk of primary open-angle glaucoma in patients with ocular hypertension : an application of latent class analysis. *BMC Med Res Methodol* 12 : 151, 2012.
- 16) **Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group ; Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, Floriani I, Miller JP, et al** : Validated prediction

model for the development of primary open-angle
glaucoma in individuals with ocular hypertension.

Ophthalmology 114 : 10-19, 2007.

CQ2 正常眼圧の前視野緑内障(preperimetric glaucoma : PPG)の治療を推奨するか？

(鈴木 康之, 齋藤 瞳)

推奨提示

正常眼圧の PPG に対して慎重な経過観察を行ったうえで、危険因子を勘案しながら治療開始を随時検討することを提案する。

推奨の強さ

「治療すること」を弱く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨文作成の経過

PPG, glaucoma suspect, treatment, progression, quality of life, cost benefit analysisなどをキーワードにコホート研究, 総説, エキスパートによる記述論文を検索した。アウトカムとして PPG に対する治療による発症, 進行の抑制効果や費用対効果〔心理的・生活の質 (quality of life : QOL)も含め〕を検討した。PPG の治療効果を前向きに評価した RCT は一篇もなかったため, 主に後ろ向き研究の結果を用いてエビデンスを推測した。PPG は独立した疾患概念ではなく, 広義の OAG, 正常眼圧緑内障(normal tension glaucoma : NTG)と連続した早期緑内障と捉え, NTG に関する RCT で得られた知見はおおむね PPG にも当てはまると考えて流用している部分もある。また, 今回は正常眼圧の PPG の治療に限定して検討を行ったため, 高眼圧症に関する論文は原則除外としたが, NTG と広義の OAG が混在している報告は採用されている。

最終的に PPG の自然経過, 進行, 治療効果などをまとめた論文を 4 篇, PPG 患者の QOL を検討した論文 1 篇, 緑内障 (PPG に限定せず) の治療による QOL 変化や治療の費用対効果を検討した論文を 2 篇, NTG の治療の有効性や進行のリスク因子を検討した論文 2 篇, 緑内障に対する点眼治療や選択的レーザー線維柱帯形成術 (selective laser trabeculoplasty : SLT) などのレーザー治療の効果を検討した論文 3 篇, アドヒアランス関連の論文 1 篇の合計 14 篇を SR の対象とした。

SR レポートのまとめ

1. PPG の進行

正常眼圧の PPG を後ろ向きに検討した論文では構造変化もしくは視野異常の出現で定義される進行を平均観察期間 7 年で 60% 弱と報告している¹⁾。また進行の定義を視野異常の出現のみとした場合には視野異常の累積発症率を 5 年で 21.5%, 10 年で 40%, 15 年で 58.6%, 20 年で 70.5% と報告している²⁾。その他対象に高眼圧の PPG も含む論文でも, 平均観察期間 5~6 年で構造変化もしくは視野異常の出現を認めたのが 40~60% 程度と報告されており, PPG であっても時間経過とともに進行する眼が一定数あることが確認されている³⁾⁴⁾。

2. PPG 進行のリスク因子と治療の意義

PPG の進行のリスク因子としては, 高年齢, 視神経乳頭出血の有無, 初診時の PSD 値不良, 初診時の OCT 所見などが既報により指摘されている^{1)~4)}。また, 眼圧下降率が高いほど, PPG から視野異常のある緑内障への進行を抑制できたとの報告もあり, PPG であっても通常の NTG と同様に眼圧を下降させることに意義がある可能性が示唆されている¹⁾⁴⁾。

OAG や NTG に対する眼圧下降治療が視野障害進行を抑制しうることはよく知られており⁵⁾⁶⁾, それらの最も早期の段階である PPG においても, 同様の効果が得られるのは整合性の取れた結果であると思われるが, PPG の治療に関するエビデンスレベルの高い報告が存在しないため, 推奨の強さは「弱い」にとどめた。また, PPG では疾患による自覚症状や QOL 低下はほぼ認めず⁷⁾, 診断された中には進行性かどうか明らかではないものや, 検査の偽陽性および不十分な鑑別診断などで PPG ではないのに PPG と診断されてしまっているものが存在する可能性があるため, 治療には基本的に慎重であるべきと考えられる。

3. 治療の選択肢と治療による QOL の変化

PPG の治療の第一選択としては OAG, NTG と同様に点眼治療と考えられる。PPG を対象に各種緑内障点眼薬による治療を比較した論文はなかったが, PPG の治療薬の選択は OAG, NTG に準じて選択するのが妥当と思われる。

しかし, 上記のように PPG は自覚症状や QOL 低下がまだ乏しい病期⁷⁾であることを考えると, 治療による QOL 低下も考慮に入れる必要がある。PPG 症例を対象にして治療による QOL の変化をみた論文はなかったため, OAG 全般に関する論文を検討した結果, 緑内障の点眼治療による明らかな QOL 低下はなかったようだが, 副作用の強い治療薬は患者の満足度が低く, 避けたほうがよいと考えられる⁸⁾⁹⁾。アドヒアランスの観点からも副作用が強い, 点眼回数が多いなどの治療薬は推奨されず, なるべく患者負担の少ない治療を提供することが望

ましい¹⁰⁾.

点眼治療以外にSLTのようなレーザー治療を早期緑内障症例に行うことによる効果と利点も報告されており、PPG治療の選択肢の一つとなりうる。NTG症例でSLT後に平均2 mmHg程度の眼圧下降効果を認めたとの報告がある¹¹⁾。また広義のOAG・高眼圧症を対象にした報告ではあるが、点眼治療群とSLT群に割りつけ、3年間の経過観察をしたところ、SLT群では74%の患者が観察期間中の点眼治療を必要としなかったと報告されており、SLTをPPGに対する初期治療の選択肢として考慮する。ただ、SLTによるQOL低下や重篤な合併症はなかったとされているものの、外科的治療の一環になるので、患者とよく相談して治療方針を決定するのが望ましい¹²⁾。

また、早期症例に手術療法を行うことはQOL低下の観点から望ましくないことが示唆された⁸⁾。

4. 治療の費用対効果分析

PPG治療の費用対効果を分析した論文はなかったが、早期緑内障の治療はcost effectiveであるとの報告はあり¹³⁾¹⁴⁾、PPGの治療もそれに準ずるものと考えられる。そのほか、早期緑内障症例に関してはSLTを選択したほうがcost effectiveであったとの報告もある¹²⁾。

しかし、より早期に治療を開始することで、経済的・時間的な患者負担の増加や医療費の増加が起こりうることについて留意が必要である。

5. 結論

以上より、PPGの治療は弱く推奨されるものの、そのエビデンスの多くはOAG、NTGより推測したものであり、エビデンスレベルは弱いといわざるを得ない。臨床的には個々の症例の眼底、視野、画像解析所見やそのほかリスク因子を慎重に勘案しながら経過観察を行い、治療開始を随時検討するべきと思われる。

文 献

- 1) Jeong JH, Park KH, Jeoung JW, Kim DM : Preperimetric normal tension glaucoma study : long-term clinical course and effect of therapeutic lowering of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 92 : e185-e193, 2014.
- 2) Sawada A, Manabe Y, Yamamoto T, Nagata C : Long-term clinical course of normotensive preperimetric glaucoma. *Br J Ophthalmol* 101 : 1649-1653, 2017.
- 3) Bak E, Kim YW, Ha A, Kim YK, Park KH, Jeoung JW : Pre-perimetric open angle glaucoma with young age of onset : natural clinical course and risk factors for progression. *Am J Ophthalmol* 216 : 121-131, 2020.
- 4) Kim KE, Jeoung JW, Kim DM, Ahn SJ, Park KH, Kim SH : Long-term follow-up in preperimetric open-angle glaucoma : progression rates and associated factors. *Am J Ophthalmol* 159 : 160-168, 2015.
- 5) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498-505, 1998.
- 6) Founti P, Bunce C, Khawaja AP, Doré CJ, Mohamed-Noriega J, Garway-Heath DF ; United Kingdom Glaucoma Treatment Study Group : Risk factors for visual field deterioration in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 127 : 1642-1651, 2020.
- 7) Daga FB, Gracitelli CPB, Diniz-Filho A, Medeiros FA : Is vision-related quality of life impaired in patients with preperimetric glaucoma? *Br J Ophthalmol* 103 : 955-959, 2019.
- 8) Guedes RA, Guedes VM, Freitas SM, Chaoubah A : Quality of life of medically versus surgically treated glaucoma patients. *J Glaucoma* 22 : 369-373, 2013.
- 9) Hyman LG, Komaroff E, Heijl A, Bengtsson B, Leske MC ; Early Manifest Glaucoma Trial Group : Treatment and vision-related quality of life in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 112 : 1505-1513, 2005.
- 10) Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, Farris K, Heisler M, Resnicow K, et al : The most common barriers to glaucoma medication adherence : a cross-sectional survey. *Ophthalmology* 122 : 1308-1316, 2015.
- 11) 新田耕治, 杉山和久, 馬渡嘉郎, 棚橋俊郎 : 正常眼圧緑内障に対する第一選択治療としての選択的レーザー線維柱帯形成術の有用性. *日眼会誌* 117 : 335-343, 2013.
- 12) Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, et al ; LiGHT Trial Study Group : Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 393 : 1505-1516, 2019.
- 13) Newman-Casey PA, Salman M, Lee PP, Gatwood JD : Cost-utility analysis of glaucoma medication adherence. *Ophthalmology* 127 : 589-598, 2020.
- 14) Guedes RAP, Guedes VMP, Gomes CEM, Chaoubah A : Maximizing cost-effectiveness by adjusting treatment strategy according to glaucoma severity. *Medicine (Baltimore)* 95 : e5745, 2016.

CQ3 点眼薬で眼圧が 10 mmHg 台前半になっていても視野障害が進行する症例に緑内障手術を推奨するか？

(石田 恭子, 東出 朋巳)

推奨提示

点眼治療下で眼圧が 10 mmHg 台前半にもかかわらず視野障害が進行する症例に対して、線維柱帯切除術を行うことを弱く推奨する。10 mmHg 台前半の眼圧でも視機能障害が進行する場合は、まず眼圧に関連する因子の評価を十分に行う。CCT や眼圧の日内変動などにより真の眼圧値が高い、眼圧変動が大きい可能性などを検出する。線維柱帯切除術を行うことで、さらなる眼圧下降を図ること、薬物療法よりも眼圧変動を抑えることが可能であり、視野障害進行抑制効果が期待できる。手術自体あるいは術後低眼圧による合併症の可能性のあるもののそれらに伴う QOL 低下を評価した報告はない。手術に伴うリスクを考慮し、十分な説明を行ったうえで手術を検討する。

推奨の強さ

「実施すること」を弱く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

点眼治療下で眼圧が 10 mmHg 台前半にもかかわらず視野障害が進行する症例に対して、手術治療群と非治療群に分けて治療効果をみた RCT は存在しないため、総説および後ろ向き研究、リスク因子については日本人の多施設前向き研究を採用した。

SR レポートのまとめ

1. 精密な術前眼圧評価と視野評価の必要性

真に、点眼薬で眼圧が 10 mmHg 台前半になっているにもかかわらず、視野障害が進行するかを確認するため、精密な術前眼圧評価と視野評価を行う¹⁾。真の眼圧が高い可能性や大きな眼圧変動が存在する可能性を念頭に置き、点眼アドヒアランスを確認するとともに、CCT、ヒステレシス、眼圧の日内変動などの評価を可能であれば行う。また、全身性の進行因子(睡眠時無呼吸症候群、夜間の拡張期血圧低下といった血流異常な

ど)が関与する可能性についても確認する。複数回の視野測定で視野障害の進行が確認でき、眼圧に関する因子の関与が強い場合は、さらなる眼圧下降および眼圧変動²⁾を減らすことができる治療法として、線維柱帯切除術を考慮する。

2. 手術による眼圧下降効果と合併症

いずれの報告³⁾⁴⁾でも、点眼治療においてもなお進行する緑内障に対して、線維柱帯切除術(一部水晶体再建術併用)を施行しているが、術前平均眼圧が 13 mmHg 以下の報告はない。Shultz³⁾らは、術前平均眼圧 13.3 mmHg(平均薬剤数 2.5 剤)の 30 眼に対し手術を行い、術後平均 50 か月で、平均眼圧 8.6 mmHg(平均薬剤数 0.6 剤)と有意な眼圧下降効果を得た。Naito⁴⁾らは、術前平均眼圧 13.9 mmHg(平均薬剤数 3.0 剤)の 17 眼を、術後平均 60 か月で、平均眼圧 8.1 mmHg(平均薬剤数 0.8 剤)と有意に下降させた。薬剤併用の有無にかかわらず、眼圧下降率 20% および 30% を達成できる割合は、それぞれ 68³⁾~82⁴⁾、52³⁾であり、術後眼圧 10 mmHg 以下を達成できる割合は、それぞれ 68³⁾~82⁴⁾であった。一方、手術に伴う術後合併症は 53³⁾~71⁴⁾に認められ、一過性低眼圧症 30³⁾~53⁴⁾、低眼圧黄斑症 6³⁾~18⁴⁾、白内障進行 44³⁾、0.1 単位以上の視力低下 18⁴⁾などであったが、1 桁の眼圧を達成するためには線維柱帯切除術は有効であったとしている³⁾⁴⁾。

3. 手術による視野維持効果

Shultz³⁾らの続報⁵⁾と Naito⁴⁾らの報告によると、術前眼圧 13.1⁵⁾、13.9 mmHg⁴⁾に対して、手術による平均眼圧下降率はそれぞれ 35%、42%であった。MD slope は術前(術後)それぞれ -1.05 ± 0.66 (-0.25 ± 0.86)⁵⁾、 -0.91 ± 0.57 (-0.32 ± 0.57) dB/y⁴⁾と、手術により進行速度が有意に抑制された。また、術後眼圧 10 mmHg 未満の 92% で MD slope は改善したが、10 mmHg 以上では 20% のみが改善した⁴⁾。

術前平均眼圧が 15.2 mmHg(平均薬剤数 3.0 剤)とやや高い進行性 NTG 40 例に対して、線維柱帯切除術により 9.4 mmHg まで下降させた論文⁶⁾では、Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) score と MD slope の 2 つの進行判定基準による視野障害進行率は、眼圧下降 30% 達成例がそれぞれ 4%、9%、未達成例が 59%、47%、眼圧下降 20% 達成例が 7%、11%、未達成例が 75%、75%であった。術後眼圧が 10 mmHg 以下の視野障害進行率は 8%、8%であり 10 mmHg を超えるときはそれぞれ 56%、50%であった⁶⁾。

いずれの報告でも、低い眼圧で進行する NTG 症例に対して、濾過手術で 1 桁の眼圧を達成することは視野障害進行速度を緩徐にするために有効であると結論づけている^{4)~6)}。

また、治療介入前に MD slope で進行を認めた 60 例の NTG を治療ごとに 3 群(線維柱帯切除術群 17 例、FP 受

容体作動薬にて眼圧下降15%以上達成群24例、FP受容体作動薬にて眼圧下降15%以上未達成群19例)に分けて、治療介入前後のMD slopeを比較した研究⁷⁾では、治療前眼圧では3群に有意差はなかったが、線維柱帯切除術群では、術前後で眼圧は14.7から9.1 mmHgへと有意に下降し(38%下降)、MD slopeは -0.86 ± 0.51 から -0.19 ± 0.20 dB/yへと有意に緩徐となった。FP受容体作動薬にて眼圧下降15%以上達成群では、治療介入前後で、眼圧は14.7から11.7 mmHgへと有意に下降し(20%下降)、MD slopeは -0.52 ± 0.37 から -0.31 ± 0.30 dB/yへと改善した。FP受容体作動薬にて眼圧下降15%以上未達成群では、治療介入前後で眼圧が14.4から13.2 mmHgへと有意に下降したが(8%下降)、MD slopeは -0.40 ± 0.27 から -0.50 ± 0.65 dB/yへと改善はなく、治療前後のMD slopeの傾きの鈍化と眼圧下降率が相関したと報告した。

以上のように、点眼下にて10 mmHg台前半にもかかわらず視野障害の進行する症例に対して、実臨床の現場でやむを得ず手術を行い、後ろ向きに報告した小数列での研究報告しか存在しない。そのため、症例選択バイアスもありエビデンスレベルはCとする。今後は、手術治療群と非治療群に分けて視野維持効果だけでなく、QOLを含めて判定するRCTが必要であると考えられる。

文 献

- 1) **Wang SY, Singh K** : Management of the glaucoma patient progressing at low normal intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 31 : 107-113, 2020.
- 2) **Sakata R, Yoshitomi T, Iwase A, Matsumoto C, Higashide T, Shirakashi M, Aihara M, et al** : Lower Normal Pressure Glaucoma Study Members in Japan Glaucoma Society : Factors associated with progression of Japanese open-angle glaucoma with lower normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 126 : 1107-1116, 2019.
- 3) **Schultz SK, Iverson SM, Shi W, Greenfield DS** : Safety and efficacy of achieving single-digit intraocular pressure targets with filtration surgery in eyes with progressive normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 25 : 217-222, 2016.
- 4) **Naito T, Fujiwara M, Miki T, Araki R, Fujiwara A, Shiode Y, Morizane Y, Nagayama M, Shiraga F** : Effect of trabeculectomy on visual field progression in Japanese progressive normal-tension glaucoma with intraocular pressure <15 mmHg. *PLoS One* 12 : e0184096, 2017.
- 5) **Iverson SM, Schultz SK, Shi W, Feuer WJ, Greenfield DS** : Effectiveness of single-digit IOP targets on decreasing global and localized visual field progression after filtration surgery in eyes with progressive normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 25 : 408-414, 2016.
- 6) **Aoyama A, Ishida K, Sawada A, Yamamoto T** : Target intraocular pressure for stability of visual field loss progression in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 117-123, 2010.
- 7) **Oie S, Ishida K, Yamamoto T** : Impact of intraocular pressure reduction on visual field progression in normal-tension glaucoma followed up over 15 years. *Jpn J Ophthalmol* 61 : 314-323, 2017.

CQ4 チューブシャント手術を線維柱帯切除術の代わりに推奨するか？

(新田 耕治, 松田 彰)

推奨提示

両術式の選択にあたっては、治療眼・患者背景、術者の術式に対する習熟度などを勘案して選択することが推奨される。また Baerveldt 緑内障インプラントと Ahmed 緑内障バルブでは特性に差があるため、患眼の状況に応じたインプラントの選択も重要と考えられる。

推奨の強さ

「実施しないこと」を弱く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

観血的緑内障手術としてのチューブシャント手術と線維柱帯切除術の比較試験^{1)~8)}、診療ガイドラインを含む総説^{9)~11)}、症例報告、エキスパートによる記述論文を検索し、11 篇の英文論文を選択した。2つの術式の治療効果とその合併症について検討を行った。

SR レポートのまとめ

線維柱帯切除術は眼圧下降に有用な術式であり、薬物治療やレーザー治療による眼圧コントロールが不十分な症例や、重症例における初期治療法として推奨される。チューブシャント手術は薬剤治療や線維柱帯切除術を施行しても眼圧コントロールが得られない難治緑内障に対して施行されてきたが、近年においてはその適応範囲が広がりつつある。眼圧コントロール成績では線維柱帯切除術とチューブシャント手術では有意差はなく、視機能を障害する重篤な合併症の発症頻度にも有意差はなかったが、低眼圧に伴う合併症ならびに術後感染の頻度は線維柱帯切除術に多い一方、インプラントの露出、角膜内皮障害はチューブシャント手術に多い。今回の線維柱帯切除術とチューブシャント手術の使い分けの CQ に関する SR において、対象となった研究における参加者は狭

義の POAG が圧倒的に多かったため、日本人に多い NTG に関するエビデンスは不十分であり、今後の検討が必要と考えられる。

1. 眼圧下降成績の比較

眼圧コントロールの比較では、MMC 併用の線維柱帯切除術とチューブシャント手術では有意差がないとの報告が多い^{1)~3)}。線維柱帯切除術と Baerveldt 緑内障インプラント術を比較した Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study の 5 年成績においても、眼圧コントロールに有意差はなかった¹⁾。線維柱帯切除術と Baerveldt 緑内障インプラント (350 mm²) 挿入術をともに初回手術に限って比較した Primary Tube Versus Trabeculectomy (PTVT) study において、3 年後成績では有意差はなかった²⁾。線維柱帯切除術と Ahmed 緑内障バルブを比較した研究においても、3~4 年後成績では有意差はなかった³⁾。Ahmed 緑内障バルブと Baerveldt 緑内障インプラントの術後 5 年成績を比較した 2 篇のメタアナリシスから、Baerveldt 緑内障インプラントの術後平均眼圧 (13.2 mmHg) が Ahmed 緑内障バルブの術後平均眼圧 (15.8 mmHg) と比較して有意に低い ($p < 0.001$) ことが報告されており、2つのインプラントの眼圧コントロール成績には差があることが示唆された⁶⁾。

2. 累積失敗率の比較

TVT study の 5 年成績による累積失敗率 (21 mmHg 以上または 20% 以下の眼圧下降、再度の緑内障手術、5 mmHg 以下の低眼圧、光覚喪失) はチューブシャント群で 29.8% *、線維柱帯切除術群で 46.9% であり、線維柱帯切除術群で有意に多かった ($p = 0.02$, log-rank 検定)¹⁾。PTVT study の 3 年成績による累積失敗率 (TVT と同様の定義) はチューブシャント群で 33% *、線維柱帯切除術群で 28% であり、両群間に有意差はなかった²⁾。Ahmed 緑内障バルブ・線維柱帯切除術の比較研究での累積成功率 (41~52 か月後、眼圧 5~21 mmHg 以内または 15% 以下の眼圧下降、再度の緑内障手術がないこと、光覚喪失がないこと) は Ahmed 緑内障バルブ群で 69.8%、線維柱帯切除術群で 68.1% であり、両群間で有意差を認めなかった³⁾。

3. 合併症の頻度 (角膜内皮障害, 上脈絡膜出血, 網膜剥離, 白内障, 低眼圧, 感染症, 斜視, 房水漏出, チューブ閉塞)

TVT study の 5 年成績では術後 1 か月以降に生じた合併症において、線維柱帯切除術群と Baerveldt 緑内障インプラント群で発生頻度に有意差はなかった¹⁾。一方で、両群の合併症の内容には違いがあり、角膜内皮障害、眼球運動障害、チューブ露出は Baerveldt 緑内障イ

* : TVT study と PTVT study を比較した場合、本来良好な結果が期待される初回手術眼 (PTVT) チューブ群での失敗率が、再手術眼 (TVT) より高くなっていることに関しては、PTVT の対象群の年齢が若く、黒人の割合が高いことが影響しているのではないかと study グループは考えている⁵⁾⁶⁾。

ンプラント群に多く、一方で濾過胞漏出、低眼圧黄斑症、濾過胞感染、眼内炎は線維柱帯切除術群に多かった¹⁾。PTVT studyの3年成績における術後1か月以降に生じた合併症の頻度でも両群に差はなかった²⁾。Ahmed 緑内障バルブと線維柱帯切除術の比較研究においても術後合併症の頻度に差はなかったが、チューブ露出はAhmed 緑内障バルブ群に多く、濾過胞漏出と濾過胞感染は線維柱帯切除術群に多い傾向(有意差なし)がみられた³⁾。Ahmed 緑内障バルブと Baerveldt 緑内障インプラントの術後5年成績を比較した2つの研究のメタアナリシスから⁷⁾、Baerveldt 緑内障インプラント術後の低眼圧の発生率(4.5%)がAhmed 緑内障バルブ(0.4%)と比較して有意に高率であった($p=0.002$)。

4. 術後視力ならびに視野変化

TVT studyの5年成績¹⁾、Ahmed 緑内障バルブ・線維柱帯切除術の研究(41~52か月)の成績³⁾において、両群間に術後視力ならびに視野変化の有意差はなかった。PTVT studyの3年成績²⁾で術後視力に有意差はなかった。

5. 薬剤使用数

TVT studyの5年成績とAhmed 緑内障バルブ・線維柱帯切除術の比較 studyにおける両群の抗緑内障薬使用数には有意差がなかった¹⁾。PTVT studyの3年成績ではBaerveldt 緑内障インプラント群の緑内障治療薬使用数が線維柱帯切除術群よりも有意に高値であった²⁾。

6. 追加緑内障手術数

TVT studyの5年成績における追加緑内障手術の施行数は線維柱帯切除術群において有意に多かった($p=0.025$)¹⁾。PTVT studyの3年成績における追加緑内障手術の施行数は両群間において有意差はなかった²⁾。

7. 患者のQOLと経済的な側面からの解析

TVT studyの中で施行されたNational Eye Institute Visual Function Questionnaire(NEI VFQ)-25を用いた術後のQOLの評価では、チューブシャント手術群と線維柱帯切除術群との間でQOLの自覚的評価に有意差はなかった⁷⁾。米国での医療コストをもとにシミュレーションした緑内障治療の平均コストは保存的治療が\$6,172、Baerveldt 緑内障インプラントが\$10,075、線維柱帯切除術が\$7,872であった。保存的治療と比較してQALYあたりのコストは線維柱帯切除術で\$8,289、Baerveldt 緑内障インプラントで\$13,896であり、線維柱帯切除術のほうが低コストであった⁸⁾。

文 献

1) Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW,

Brandt JD, Budenz DL; Tubeversus Trabeculectomy Study Group: Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 153: 789-803, 2012.

- 2) Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, Barton K, Goyal S, Ahmed IIK, et al; Primary Tube Versus Trabeculectomy Study Group: Treatment outcomes in the primary tube versus trabeculectomy study after 3 years of follow-up. *Ophthalmology* 127: 333-345, 2020.
- 3) Wilson MR, Mendis U, Paliwal A, Haynatzka V: Long-term follow-up of primary glaucoma surgery with Ahmed glaucoma valve implant versus trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 136: 464-470, 2003.
- 4) Christakis PG, Zhang D, Budenz DL, Barton K, Tsai JC, Ahmed IIK; ABC-AVB Study Groups: Five-year pooled data analysis of the Ahmed Baerveldt comparison study and the Ahmed versus Baerveldt study. *Am J Ophthalmol* 176: 118-126, 2017.
- 5) Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Parrish RK 2nd, Heuer DK, Brandt JD; Tube Versus Trabeculectomy Study Group: The tube versus trabeculectomy study: design and baseline characteristics of study patients. *Am J Ophthalmol* 140: 275-287, 2005.
- 6) Gedde SJ, Chen PP, Heuer DK, Singh K, Wright MM, Feuer WJ, et al; Primary Tube Versus Trabeculectomy Study Group: The Primary Tube Versus Trabeculectomy Study: methodology of a multicenter randomized clinical trial comparing tube shunt surgery and trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 125: 774-781, 2017.
- 7) Kotecha A, Feuer WJ, Barton K, Gedde SJ; Tube Versus Trabeculectomy Study Group: Quality of life in the Tube Versus Trabeculectomy Study. *Am J Ophthalmol* 176: 228-235, 2017.
- 8) Kaplan RI, De Moraes CG, Cioffi GA, Al-Aswad LA, Blumberg DM: Comparative cost-effectiveness of the Baerveldt implant, trabeculectomy with mitomycin, and medical treatment. *JAMA Ophthalmol* 133: 560-567, 2015.
- 9) Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, Caprioli J: Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD004918, 2017.
- 10) Lum F, Feder RS, McLeod SD, Parke DW 2nd: The preferred practice pattern guidelines in Ophthalmology. *Ophthalmology* 125: 928-929, 2016.
- 11) European Glaucoma Society: Terminology and guidelines for glaucoma. Chapter 3: treatment principles and options 2014.

CQ5 POAG に対する線維柱帯切除術後の副腎皮質ステロイド点眼は推奨されるか？

(三木 篤也, 河嶋 瑠美, 臼井 審一)

推奨提示

POAG に対する線維柱帯切除術後には、副腎皮質ステロイド点眼などの局所消炎治療を行うことが眼圧コントロールに有用であり、推奨される。前房出血、一過性眼圧上昇、浅前房などの手術合併症の抑制効果があるかどうかについては、十分な研究結果がなく結論が出ていない。

推奨の強さ

「投与すること」を強く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

過去の研究の SR の結果から、POAG に対する線維柱帯切除術後には副腎皮質ステロイド点眼などの消炎治療を行うことが推奨される。副腎皮質ステロイド点眼と非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)に差がないという研究もあるが、一般的に行われる副腎皮質ステロイド点眼を NSAID に置き換えるに十分な量・質の研究が行われているとはいえない。また、点眼以外の消炎治療を追加することで、より良好な眼圧下降効果が得られるとするエビデンスは得られていない。術後副腎皮質ステロイド点眼による合併症抑制効果についてエビデンスに基づく結論は出ていない。線維柱帯切除術後合併症の頻度は高くないため、合併症抑制効果の検証には、これまでの研究よりはるかに多くの症例数が必要であり、今後の課題である。

SR レポートのまとめ

広義 POAG に対する線維柱帯切除術後の副腎皮質ステロイド点眼について、文献検索の結果、得られた候補論文 140 篇のうち、スクリーニングで本 CQ に該当すると判断された RCT は 5 篇であった。報告数が少ないうえ、経過観察期間やデザイン、アウトカムが研究ごとに異なるためメタアナリシスは不可能であり、個々の研究の結果に現在の診療の標準を加味して推奨を作成した。

3 篇は同じ研究グループからの一連の臨床研究の結果

であり、いずれも術後副腎皮質ステロイド点眼使用群は非使用群に比べて術後眼圧が有意に低かった^{1)~3)}。術後副腎皮質ステロイド点眼を行った症例群の合併症(前房出血、一過性眼圧上昇、浅前房など)の総発生頻度は副腎皮質ステロイド点眼を行わなかった症例群と比較して有意差を認めていない。前房出血については副腎皮質ステロイド点眼の有無による発生頻度に差を生じている報告もあるが、症例数が十分ではなく、確定的な結論を出すには至らない。全般的に、副腎皮質ステロイド点眼による線維柱帯切除術の合併症抑制効果の有無については現時点では判定できない。

副腎皮質ステロイド点眼と NSAID 点眼の RCT の報告も 2 篇あった⁴⁾⁵⁾。これらの RCT では、いずれも副腎皮質ステロイド点眼と NSAID 点眼との間で眼圧コントロール成績に有意な差を認めていない。この結果から、NSAID 点眼を副腎皮質ステロイド点眼の代替として使用できる可能性があるが、これらの RCT はいずれも各群 10~20 例程度の小規模な試験であり、緑内障の多様な背景を考えると症例数が不十分である。現在幅広く行われている副腎皮質ステロイド点眼を NSAID 点眼に置き換えるに十分な根拠になるとはいえないため、今後の検討が必要である。また、副腎皮質ステロイドを局所注射や全身投与などの別の投与方法で治療している場合もあるが、これらの投与方法により線維柱帯切除術の眼圧コントロールが改善するかどうかについても、推奨を行うに足る十分なエビデンスがない。

以上をまとめると、POAG に対する線維柱帯切除術の術後には副腎皮質ステロイド点眼などの消炎治療を行うことが、眼圧コントロール改善のため推奨される。NSAID などの他の薬剤や、局所注射や全身投与などの他の投与方法でも同様または付加的な効果が得られるかどうかについては、推奨に足る十分なエビデンスがなく、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, Poryzees EM, Greenidge KC, Traverso CE: Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 92: 938-946, 1985.
- 2) Roth SM, Spaeth GL, Starita RJ, Birbillis EM, Steinmann WC: The effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy and the clinical course of glaucoma: five-year follow-up study. *Ophthalmic Surg* 22: 724-729, 1991.
- 3) Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ: A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology* 102: 1753-1759, 1995.
- 4) Kent AR, Dubiner HB, Whitaker R, Mundorf TK, Stewart JA, Cate EA, Stewart WC: The efficacy and safety of diclofenac 0.1% versus prednisolone

- lone acetate 1% following trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers* 29 : 562-569, 1998.
- 5) **Levkovitch-Verbin H, Katz G, Kalev-Landoi M,**

Goldenfeld M : Postoperative treatment with topical diclofenac versus topical dexamethasone after combined phacotrabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 22 : 177-182, 2013.

CQ6 線維柱帯切除術後の抗菌薬の点眼・軟膏治療はいつまで必要なのか。

(山下 高明, 中元 兼二)

推奨提示

術後しばらくは抗菌薬の点眼・軟膏を継続して使用することを推奨する。長期に関しては濾過胞感染リスクに応じて抗菌薬の点眼・軟膏を適宜使用する。

推奨の強さ

「実施すること」を強く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

線維柱帯切除術は濾過胞を作製するため、他の眼科手術と異なり、術後早期だけではなく、術後長期にも濾過胞感染を生じる危険性がある。濾過胞感染から眼内炎に移行すると失明を含む重大な視機能障害を起こす可能性があり、長期の抗菌薬の使用の可否が臨床上的大きな関心事となっているため、本 CQ が設定されることになった。

線維柱帯切除術後の抗菌薬使用の期間について系統的文献検索を実施した。現在、眼科領域では術後の抗菌薬にはニューキノロン系抗菌薬が主に用いられているため、今後数年の指針を設定する診療ガイドラインの性質上、ニューキノロン系抗菌薬が上市された 2000 年以降の症例を対象とし、エビデンスレベルの高い論文を採用した。該当する論文は日本緑内障学会が行った全国規模の濾過胞感染調査で、濾過胞感染を起こした 104 眼の抗菌薬使用状況を解析した 4 篇^{1)~4)}のみであった。本論文はニューキノロン系抗菌薬を使用している症例が長期抗菌薬使用群 42 眼中 40 眼と多く、かつ日本人を対象とした前向き大規模研究であり、日本緑内障学会に所属する眼科専門医が評価しているため信頼性は高い。また、濾過胞感染のリスク因子についても同研究の術後 5 年間経過をみた論文²⁾を採用した。以下の文章では、特に引用がない場合はこの濾過胞感染調査の結果について述べている。

SR レポートのまとめ

1. 術後早期の抗菌薬使用

対象 104 眼のうち、術後 17 週以内に濾過胞感染および眼内炎を発症した症例はなかった。論文中に術後早期の抗菌薬使用期間の詳細な記載はないが、研究に参加した日本緑内障学会所属の専門医はおおむね術後 1~3 か月間は継続的に抗菌薬を点眼しており、その結果、術後 17 週以内に術後感染が生じなかったことから、術後 1~3 か月間の抗菌薬の継続的使用が強く推奨される。しかし、厳密な意味では術後抗菌薬の使用期間を振り分けた研究ではなく、明確な期間を定めることはできないことから、エビデンスの強さは弱い。

2. 術後長期の抗菌薬使用

術後長期の抗菌薬使用に関しても使用期間を振り分けた RCT はないが、濾過胞感染調査では抗菌薬の長期使用群と非使用群を比較した結果、濾過胞感染の発症を有意に遅らせることができ、特に軟膏群でその効果が大きかった(濾過胞感染を術後発症した時期の中央値は、非使用群 3.9 年、長期使用群 6.4 年、軟膏群 10.5 年)。以上より濾過胞感染予防の観点から抗菌薬の長期使用は許容されると考える。

濾過胞感染の主なリスク因子は濾過胞からの房水漏出である²⁾。臨床所見としては濾過胞壁が薄く、上眼瞼挙上時に房水が染み出してくる。また、自覚症状としては起床時に涙が溜まっているなどの訴えがある。これらの所見・症状が認められる場合は、積極的に就寝前のニューキノロン系抗菌薬の眼軟膏点入を検討する。

抗菌薬の長期使用では結膜細菌叢の変化と耐性菌の出現が懸念される。線維柱帯切除術後の濾過胞表面のニューキノロン系抗菌薬の耐性菌をみた研究³⁾では、長期抗菌薬使用群と非使用群を比較したところ、培養陽性率には有意差がなく、長期抗菌薬使用群の 26 眼では耐性菌が 9 眼に認められたが、そのうち 6 眼は眼内炎が重症化しにくい表皮ブドウ球菌⁴⁾であった。抗菌薬を漫然と使用することは医療経済の面からも避ける必要があり、術後抗菌薬使用に関するエビデンスレベルの高い研究が待たれる。

文 献

- 1) Sagara H, Yamamoto T, Imaizumi K, Sekiryu T: Impact of topically administered steroids, antibiotics, and sodium hyaluronate on bleb-related infection onset: the Japan Glaucoma Society survey of bleb-related infection report 4. J Ophthalmol 2017: 7062565, 2017.
- 2) Yamamoto T, Kuwayama Y, Kano K, Sawada A, Shoji N: Study Group for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection: Clinical features of bleb-related infection: a 5-year survey

- in Japan. *Acta Ophthalmol* 91 : 619-624, 2013.
- 3) **Takahashi N, Sawada A, Mochizuki K, Katada T, Yamamoto T** : Fluctuation of bacteria on Bleb surface after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *J Glaucoma* 25 : 433-439, 2016.
- 4) 薄井紀夫, 宇野敏彦, 大木孝太郎, 大鹿哲郎, 大橋裕一, 小椋祐一郎, 他 ; 日本眼科手術学会術後眼内炎スタディグループ : 白内障に関連する術後眼内炎全国症例調査. *眼科手術* 19 : 73-79, 2006.

CQ7 POAG に対して線維柱帯切除術を施行する際に 白内障手術の併施を推奨するか？

(陳 進輝, 丸山 勝彦, 新明 康弘)

推奨提示

POAG に対して線維柱帯切除術を施行する際の白内障手術の併施は、眼圧コントロール成績を悪化させる可能性があるものの、水晶体再建が視機能改善に有益と考えられる場合には行ってもよい。

推奨の強さ

「実施すること」を弱く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

POAG を対象にした線維柱帯切除術単独手術(以下、単独手術)と線維柱帯切除術白内障同時手術(以下、白内障同時手術)の成績を比較した報告をもとに検討した。この比較に対するエビデンスレベルの高い RCT やメタアナリシスは存在しないため、5 篇の前向きコホート研究^{1)~5)}と 5 篇の後ろ向きコホート研究^{6)~10)}を採用した。この中には Deep sclerectomy¹⁾や XEN[®] Gel Stent surgery⁹⁾との比較群として線維柱帯切除術が行われ、その中で線維柱帯切除術が単独手術と白内障同時手術に分けられた報告も含まれている。なお、対象の病型における POAG の割合は 34~72.6%^{1)~10)}で、落屑緑内障など他の緑内障病型も含まれている。また、線維柱帯切除術には MMC を併用したもの^{3)~5)7)~10)}、5-FU を併用したもの^{2)~6)}も含まれる。XEN[®] など、国内で入手困難な device を用いた濾過手術の成績は解析から除外している。

アウトカムとしては眼圧コントロール成績(術後眼圧、点眼スコア、生存率)、合併症の頻度、視力改善について SR を行った。なお、視覚の質(quality of vision: QOV)や QOL の改善・向上なども患者にとっては重要なアウトカムと考えられるが、その点に関する客観的な論文は現時点では見当たらなかった。

SR レポートのまとめ

線維柱帯切除術の単独手術と白内障同時手術を行った過去の報告では、術前背景が異なる可能性が高く、この比較に対するエビデンスレベルの高い RCT やメタアナリシスは存在しない。

今回採用した前向きコホート研究の報告では、単独手術か白内障同時手術を選択するかの基準において、視力²⁾、患者の希望³⁾⁴⁾、術者の選択⁵⁾など、すべてにバイアスが存在し、無作為に割りつけを行ったものはなかつ

た。また後ろ向きコホート研究でも患者背景の統一がされているといえるものはなかった。しかし、眼圧コントロール成績では単独手術のほうが白内障同時手術よりも優れていると評価する報告が 10 篇中 4 篇を占めた^{2)4)~6)}。眼圧下降効果だけを考えた場合には、白内障同時手術が単独手術に比べて有利とする報告はない。

白内障同時手術による術後合併症に関しては、3 篇で検討され¹⁾³⁾⁵⁾、いずれも両群で統計学的な有意差はないとする結果となった。白内障同時手術による合併症リスクは単独手術と同等であると考えられる。

手術による視力改善効果は、白内障による視力低下が考えられる患者を選択すれば、当然、白内障同時手術群で視力改善効果が高いことが予想され、それを示した報告は 3 篇²⁾⁴⁾⁵⁾存在し、患者の術後満足度に寄与すると考えられる。

最終的に白内障同時手術では水晶体再建による視機能改善を期待できること、一方で単独手術ではのちに白内障が進行して水晶体再建が必要となる可能性があることから、益と害のバランスを十分検討したうえで白内障手術を併施することを弱く推奨する。

1. 術後眼圧

術後眼圧については、7 篇の報告を SR する。単独手術で白内障同時手術に比べて眼圧下降効果が高いとする報告²⁾⁶⁾と両方で統計学的に有意差がないとする報告^{1)5)8)~10)}があるが、白内障同時手術で眼圧下降効果がより高まるとする報告はなかった。このことから、POAG に対して白内障手術適応のない症例に、水晶体摘出による眼圧下降効果を期待して、あえて白内障同時手術を行う必然性がないことが示唆された。

2. 点眼スコア

線維柱帯切除術後の点眼スコアに対して評価している 3 篇のうち、白内障同時手術で術後に抗緑内障点眼が多いとする報告は 1 篇⁴⁾であり、残りの 2 篇⁵⁾⁶⁾では統計学的な有意差はないと報告されている。また、白内障同時手術で単独手術よりも点眼スコアが少ないとされている報告はなかった。

3. 生存率

手術成績に関して Kaplan-Meier 生存分析を行っている報告は 4 篇あり、単独手術で生存率が高いとする報告は 2 篇⁴⁾⁶⁾であり、統計学的に有意差がないとする報告は 2 篇¹⁾⁷⁾であった。しかし生存とする基準や観察期間はそれぞれの報告で異なり、統一した評価は難しいが、少なくとも白内障同時手術で単独手術よりも生存率が高いとする報告はなかった。

4. 合併症の頻度

術後合併症について統計学的に解析を行っている報告を 3 篇採用した¹⁾³⁾⁵⁾。Cillino¹⁾らは前房出血、フィブリン析出を伴う術後炎症、低眼圧、前房消失、脈絡膜剥離などの頻度に単独手術と白内障同時手術での統計学的有意

差はなかったと報告しており、稲谷ら³⁾は、術後炎症についてレーザーフレアセルメーターを使用して両群の前房フレア値を術後2週目と術後4週目で比較しているが、どちらの時点でも統計学的有意差はみられなかったと報告している。またE Grafら⁵⁾は術中合併症として強膜弁作製のトラブルが単独手術群で白内障同時手術群より多いと報告しているが、低眼圧や房水漏出などの術後合併症の頻度に、両群で差はないとしている。白内障同時手術は線維柱帯切除術の術後炎症の程度に大きな影響を与えないと考えられる。

5. 視力改善

白内障による視力低下がある症例を対象にした場合では当然、白内障同時手術群のほうが術後視力が改善することが予想できる。術後視力について両群で統計学的に比較を行っている報告は3篇あり²⁾⁴⁾⁵⁾、そのうち2篇で白内障同時手術群のほうが単独手術群と比較して統計学的に有意な視力改善効果がみられたと報告されている^{2)~4)}。

これらの評価項目に関しては、いずれもエビデンスレベルの高いRCTやメタアナリシスは存在しないうえに、個々の報告での症例数も少なく、バイアスリスクも深刻と判断し、エビデンスレベルはDとした。

文 献

- 1) Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, Calvaruso L, Morreale D, Vadalà M, Lodato G : Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy with or without phacoemulsification : a randomized clinical trial. *J Glaucoma* 13 : 500-506, 2004.
- 2) Congdon NG, Krishnadas R, Friedman DS, Gogins W, Ramakrishnan R, Kader MA, et al : A study of initial therapy for glaucoma in southern India : India Glaucoma Outcomes and Treatment (INGOT) Study. *Ophthalmic Epidemiol* 19 : 149-158, 2012.
- 3) 稲谷 大, 岩尾美奈子, 瀧原祐史, 岩尾圭一郎, 井上俊洋, 笠岡奈々子, 他 : 線維柱帯切除術における術後前房フレア値の前向き臨床試験—単独手術と超音波乳化吸引術同時手術との比較. *日眼会誌* 116 : 856-861, 2012.
- 4) Ogata-Iwao M, Inatani M, Takihara Y, Inoue T, Iwao K, Tanihara H : A prospective comparison between trabeculectomy with mitomycin C and phacotrabeculectomy with mitomycin C. *Acta Ophthalmol* 91 : e500-e501, 2013.
- 5) E Graf N, Müller M, Gerlach F, Meyer L, Philipp S, Distelmaier P, Klink T, Schönfeld CL : Comparison of 2-year-results of mitomycin C-augmented trabeculectomy with or without cataract extraction in glaucoma patients. *Can J Ophthalmol* 54 : 347-354, 2019.
- 6) Caprioli J, Park HJ, Weitzman M : Temporal corneal phacoemulsification combined with superior trabeculectomy : a controlled study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 94 : 451-463, 1996.
- 7) Derick RJ, Evans J, Baker ND : Combined phacoemulsification and trabeculectomy versus trabeculectomy alone : a comparison study using mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers* 29 : 707-713, 1998.
- 8) 平野雅幸, 内藤知子, 石原理恵子, 戸島慎二, 白神史雄 : 白内障の術式による線維柱帯切除術への影響の違い. *臨眼* 67 : 1501-1505, 2013.
- 9) Marcos Parra MT, Salinas López JA, López Grau NS, Ceausescu AM, Pérez Santonja JJ : XEN implant device versus trabeculectomy, either alone or in combination with phacoemulsification, in open-angle glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257 : 1741-1750, 2019.
- 10) Seo JH, Lee Y, Shin JH, Kim YA, Park KH : Comparison of conjunctival vascularity changes using optical coherence tomography angiography after trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257 : 2239-2255, 2019.

CQ8 PACG およびその前駆病変としての原発閉塞隅角症(primary angle closure : PAC)に対する治療の第一選択は水晶体再建術か、レーザー治療か？

(栗本 康夫, 酒井 寛, 吉水 聡)

推奨提示

PACG と PAC に対する第一選択治療として水晶体再建術を強く推奨する。症候性白内障の有無にかかわらず水晶体再建術を第一選択として選択可能であるが、絶対的な第一選択ではなく個々の症例の状況に応じてレーザー治療を選択する。また、眼圧が正常な PAC については治療適応を慎重に検討すべきことに留意する。

推奨の強さ

「水晶体再建術を施行すること」を強く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

■ A(強) □ B(中) □ C(弱) □ D(非常に弱い)

推奨作成の経過

急性 PAC(acute PAC : APAC), PACG および PAC に対する水晶体摘出術とレーザー虹彩切開術(laser peripheral iridotomy : LPI)の RCT の報告をもとに検討した。アウトカムとしては、隅角形態の改善のみではなく、眼圧下降効果の程度と治療成功率およびそれぞれの術式による有害事象を最も重視し、あわせて視力、QOL および医療コストも重要な評価点とした。

全体として PACG およびその前駆病変としての PAC に対する LPI では、隅角は開大するが、眼圧下降の治療成功率が低く、より多くの術後点眼薬治療を要し、追加手術の必要性が高い。水晶体再建術では、隅角開大が LPI よりも大きく、眼圧下降の成功率は APAC(いわゆる緑内障急性発作)眼においても 90% 程度と高く、追加手術の必要性が低く、コストも LPI よりも低く、コストあたりの QOL も高い。発作解除後の APAC においても半数以上の症例で視力良好(0.5 以上)であるが、益と害のバランスを十分検討したうえで、視力低下などのある症候性白内障の有無にかかわらず隅角開放および眼圧下降を目的として水晶体再建術が施行されてよいと考えた。眼圧の高い PAC, PACG および APAC 患者に対して水晶体再建術を第一選択として施行することを推奨できる。

本 CQ は長期的な治療成績に基づき LPI と水晶体再建

術の優劣を示し、両治療法が施行可能な状況における治療の選択を問うものであり、個々の症例の治療法を制限するものではない。例えば、緊急的に LPI またはレーザー隅角形成術(またはアルゴンレーザー周辺虹彩形成術)を施行してから水晶体再建術を行う場合などを想定した RCT は実施されておらず、この推奨が水晶体再建術をすべての APAC, PACG, 高眼圧の PAC に対する絶対適応の第一選択とすることを意味しない。個々の症例の状況に応じて LPI を含めたレーザー治療が初期治療として選択される状況は多く存在する。実際に、本診療ガイドライン執筆時において、多くの国、地域における診療ガイドライン(SR1, SR2, SR3)では LPI が治療選択肢として記載されている。また、眼圧の高くない PAC に対し、LPI または水晶体再建術を推奨する根拠となる RCT は存在せず、手術治療の必要性については慎重に検討すべきことに留意する必要がある。

SR レポートのまとめ

PACG および高眼圧の PAC に対しては、初期治療として薬物療法も行われるが、長期的な薬物療法の予後は不良である。長期の薬物療法においては慢性の PACG, APAC どちらにおいても半数以上で眼圧コントロール不能に陥るか、再発作を起こすことが LPI 開発後に行われた後ろ向き症例観察研究で報告されている¹⁾。こうした結果を踏まえると、薬物療法と手術療法を比較する RCT を行うことは倫理的に妥当でなく、実際に行われていない。初期治療を除いた第一選択治療としては LPI と水晶体再建術が主要なものである。本 CQ に対する SR では、PACG, PAC, APAC に対する LPI と水晶体再建術を直接比較した RCT が選択された。PACG または PAC に対する RCT が 2 篇、APAC に対する RCT が 3 篇あった。また、PAC 疑い(PAC suspect : PACS)に対する LPI と水晶体再建術を比較した RCT 1 篇も検索された。PACG または PAC に対する RCT のうち 1 篇では、PAC は 30 mmHg 以上の高眼圧を伴うものが対象とされている。これらの研究をもとに、前房隅角形態、眼圧値、眼圧下降効果などをアウトカムとした治療成功率、有害事象、角膜内皮細胞への影響、屈折異常、視力、視野、QOL、QOV、費用対効果について検討した。

1. 前房隅角形態の改善

原発閉塞隅角病(primary angle closure diseases : PACD)は、PACG, PAC, PACS を包括した概念であるが、全体として PACD 眼の特徴である浅前房、狭隅角および隅角閉塞は LPI, 水晶体再建術において改善されるが、水晶体再建術でより改善される。PACD 眼において、中心前房深度、前房容積は水晶体再建術で LPI よりも有意に改善される²⁾³⁾。隅角角度の分類である Shaffer グレードは LPI, 水晶体再建術において改善される

が⁴⁾⁵⁾、水晶体再建術でLPIよりも有意に改善されるとの報告⁵⁾がある。周辺虹彩前癒着(peripheral anterior synechiae: PAS)の程度はLPIと水晶体再建術に差がないという報告と⁴⁾⁶⁾、LPIにおいて多くみられたという報告⁵⁾がある。前眼部画像解析装置による水晶体膨隆度(lens vault: LV)、虹彩凸形状、隅角開大度(angle opening distance: AOD)および隅角角度(angle recess angle: ARA)は水晶体再建術においてLPIよりも有意に改善されるとの報告がある²⁾。非直接性、バイアスリスクは低く、また非一貫性は少ないと判断し、エビデンスレベルはAと判断した。

2. 眼圧コントロール

PACD眼に対する術後眼圧値はLPI施行眼よりも水晶体再建術施行眼において低い²⁾⁵⁾⁶⁾、または水晶体再建術施行眼においてのみ下降しているという報告³⁾がある。APACに対する両術式の眼圧コントロールを主要エンドポイントとした生存率解析においても、水晶体再建術による眼圧コントロールが3年で89.5%または18か月で96.7%と非常に高い一方、LPIによる生存率は3年で50.0%または18か月で53.3%と有意に低いことが報告されている。眼圧について記述しているPACD眼の5つのRCTのすべてにおいて水晶体再建術のほうがLPIに比べて眼圧コントロールが良好であると報告されている。非直接性、バイアスリスクは低く、また非一貫性は少ないと判断し、エビデンスレベルはAと判断した。

3. 追加薬物および手術療法の必要性

PACG, APAC および高眼圧のPACに対するLPIまたは水晶体再建術後の薬物療法に対する記述があるRCTが3篇³⁾⁵⁾⁶⁾検索された。PACG, 高眼圧のPAC, またはAPACにおいて、術後眼圧コントロールのために必要とされた点眼薬数は水晶体再建術のほうが有意に少ないか⁵⁾⁶⁾、術後に水晶体再建術でのみ減少した⁵⁾。非直接性、バイアスリスクは低く、また非一貫性は少ないと判断し、エビデンスレベルはAと判断した。

4. 有害事象

全体にPACDに対するLPIまたは水晶体再建術後の有害事象の発生頻度は低く、最長3年間の観察期間において重篤なものの報告はなかった。Yttrium aluminum garnet(YAG)レーザーを用いたLPI後の前房出血、水晶体再建術中の破囊、LPIまたは水晶体再建術後の両術式における、浅前房、悪性緑内障、角膜浮腫などが報告されているが、差はなかった³⁾。APAC 31眼に対する水晶体再建術では、術中角膜浮腫12眼、術後フィブリン析出7眼、後発白内障5眼、後囊破損1眼、虹彩出血1眼であったが、すべて後遺症なく管理可能であったと報告⁶⁾されている。角膜内皮細胞密度に関して検討した報告はAPACに対するLPIまたは水晶体再建術後のRCTが1篇あり、両群とも術後に明らかな減少はなく両群間にも差はなかった。有害事象全般に関して、SRで集め

られた報告中の症例においてはLPI、水晶体再建術ともに臨床上前問題となる有害事象は少なかった。非直接性、バイアスリスクは低く、また非一貫性は少ないと判断し、エビデンスレベルはAと判断した。

5. 屈折値、視力、視野

PACGまたは高眼圧のPACを対象としたRCTにおいて、水晶体再建術後に屈折値が遠視から正視側へ有意に低下したが⁷⁾、統計的にはLPI群と差はなかった³⁾。視力はLPIおよび水晶体再建術後に差がない⁶⁾、または両群で向上したとの報告⁵⁾もあるが、水晶体再建術で有意に視力が向上していたとの報告が2篇あり³⁾⁵⁾、水晶体再建術後の視力は3年間にわたって安定していた⁷⁾との報告もある。APAC眼においては、発作解除後に半数の症例で視力が0.5以上であることは、視力の良好な眼に対する水晶体再建術の是非の議論に影響するだろうという指摘がある⁸⁾。視野検査のパラメータにLPIおよび水晶体再建術後に差がないという報告が1篇存在するが⁶⁾、視野異常に関する検討は今回のSRによる報告では不十分であると考えた。

6. QOL, QOV, 費用対効果

QOL, QOV, 費用対効果について検討したRCTはPACGおよび高眼圧のPACを対象としたEAGLE trialの1篇であった。QOVに関しては、NEI VFQ-25, glaucoma utility indexを用いて評価されており、いずれも水晶体再建術が高く、より良い視覚が保持されることが示された。QOLに関してはEuropean QOL5 questionnaireが用いられ、やはり水晶体再建術のほうが高いQOLを得られることが示されている⁹⁾。医療コストについては、初期は単純コストで水晶体再建術のほうが高いが、3年以上の長期では水晶体再建術のほうが得られる効果に対するコストが低い可能性があるとして示されている³⁾⁹⁾。保険制度に違いがあるため単純な比較は行うことができないが、保険による費用から推定することは可能であり非直接性は排除可能であると考えた。具体的には、外来手術の水晶体再建術が866ユーロ(入院では2,157ユーロ)に対してLPIが118ユーロと差が大きく、日本の保険制度では水晶体再建術が121,000円(K282水晶体再建術, 1眼内レンズを挿入する場合, ロ その他のもの12,100点)に対して、LPIが66,200円(K270虹彩光凝固術, 6,620点)とLPIのコストが相対的に高いことから、水晶体再建術の費用対効果は日本においてより高くなると推定可能である。

文 献

- 1) 安田典子, 景山萬里子: 原発性閉塞隅角緑内障の予後(第2報)眼圧に対する長期薬物治療の効果. 日眼会誌92: 1644-1649, 1988.
- 2) Yan C, Han Y, Yu Y, Wang W, Lyu D, Tang Y, et al: Effects of lens extraction versus laser periph-

- eral iridotomy on anterior segment morphology in primary angle closure suspect. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257 : 1473–1480, 2019.
- 3) **Dias-Santos A, Ferreira J, Abegão Pinto L, Domingues I, Silvia JP, Reina M** : Phacoemulsification versus peripheral iridotomy in the management of chronic primary angle closure : long-term follow-up. *Int Ophthalmol* 35 : 173–178, 2015.
 - 4) **Husain R, Gazzard G, Aung T, Chen Y, Padmanabhan V, Oen FT**, et al : Initial management of acute primary angle closure : a randomized trial comparing phacoemulsification with laser peripheral iridotomy. *Ophthalmology* 119 : 2274–2281, 2012.
 - 5) **Lam DS, Leung DY, Tham CC, Li FC, Kwong YY, Chiu TY**, et al : Randomized trial of early phacoemulsification versus peripheral iridotomy to prevent intraocular pressure rise after acute primary angle closure. *Ophthalmology* 115 : 1134–1140, 2008.
 - 6) **Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, Cooper D, Foster PJ, Friedman DS**, et al : **EAGLE study group** : Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 388 : 1389–1397, 2016.
 - 7) **Day AC, Cooper D, Burr J, Foster PJ, Friedman DS, Gazzard G**, et al : Clear lens extraction for the management of primary angle closure glaucoma : surgical technique and refractive outcomes in the EAGLE cohort. *Br J Ophthalmol* 102 : 1658–1662, 2018.
 - 8) **Tan GS, Hoh ST, Husain R, Gazzard G, Oen FT, Seah SK**, et al : Visual acuity after acute primary angle closure and considerations for primary lens extraction. *Br J Ophthalmol* 90 : 14–16, 2006.
 - 9) **Javanbakht M, Azuara-Blanco A, Burr JM, Ramsay C, Cooper D, Cochran C**, et al : Early lens extraction with intraocular lens implantation for the treatment of primary angle closure glaucoma : an economic evaluation based on data from the EAGLE trial. *BMJ Open* 7 : e013254, 2017.

補足文献(Supplemental references)

- SR1. Terminology and guidelines for glaucoma 5th edition. European Glaucoma Society, 2020.
- SR2. Primary Angle-Closure Disease Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology, 2020.
- SR3. Asia Pacific Glaucoma Guidelines. Asian Pacific Glaucoma Society, Kugler Publications, 2016.

CQ9 PACSに治療介入は必要か？

(栗本 康夫, 酒井 寛, 吉水 聡)

推奨提示

PACSに対する治療介入にあたっては個々の症例によるリスク評価が必要であり、すべて一律には治療介入を行わないことを推奨する。APACやPACGに進行するリスクが高いPACS症例、特にAPAC発症眼の僚眼に対しては治療介入を行うことを推奨する。

推奨の強さ

PACS全体：「一律には治療介入を行わないこと」を弱く推奨する

APAC僚眼：「実施すること」を強く推奨する

CQに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

推奨作成にあたっては、PACSに対する治療介入の有無での眼圧経過、病期進行、隅角形態の経過、有害事象として角膜内皮細胞密度の経過を重要視した。治療介入の方法としては、SRの検索内容をもとにLPIを検討した。

具体的な手順としては、得られた検索結果の中から評価項目が明らかに本CQの趣旨と合致しないものや加療翌日から数週間程度までの早期結果のみを報告した文献などを除外し、残りの文献を検討した。中国からのPACS眼に対する片眼LPI治療の有無を比較したZAP trialと呼称するRCTに関連する文献^{1)~3)}が、本邦と同様に東アジア人を対象とし、6年間と長期の観察期間であった。また、角膜内皮細胞密度について3年間経過観察したRCT⁴⁾も選択された。さらにIMPACT studyと呼称するRCT⁵⁾も検討されたが、症例にPACSとPACの両方が含まれていること、観察期間が半年と短期であること、白色人種を対象としていることから、本CQでは採用しなかった。

なお、後に述べるように、隅角閉塞への治療手段としては水晶体摘出術・レーザー隅角形成術なども存在し、隅角閉塞のメカニズムを画像検査によって診断したうえで適切な治療手段を選択する必要があるものの、SRでは十分なエビデンスが検索されていないために本CQの議論に含まれてはいないことに留意する必要がある。

SRレポートのまとめ

SRの検索内容をもとに、PACSに対するLPI治療についてのRCT結果を検討した。

PACS眼において無作為に片眼をLPI治療、僚眼を無治療に割りつけ、6年間の経過を追った中国からの報告(ZAP trial)¹⁾では、主要評価項目である眼圧上昇、PAS発症、APAC発症、すなわちPACSからPACへの進展は、各群889眼のうちLPI群で19眼、無治療群で36眼であり、年間の発症率は1,000眼あたりそれぞれ4.19、7.97($p=0.021$)であった。両群間に有意差はあるものの、ともに発症率は非常に低い結果であった。PACSからPACへの6年間での進展を予防するための治療必要数(number needed to treat: NNT)は44であった。PACへの進展について、それぞれの評価項目ごとのLPI群および無治療群での1,000眼あたりの年間の発症率は、眼圧上昇(24 mmHg以上)がそれぞれ0.66、1.11($p=0.480$)、PAS発症がそれぞれ3.31、6.64($p=0.024$)、APAC発症がそれぞれ0.22、1.11($p=0.100$)であった。APAC発症は頻度がかかなり低く、本RCTでは有意差を認めなかった。なおRCTではないものの、5年間の経過でPACSからPACへの進展が23%であったとの過去の報告⁶⁾もある。しかしながら観察期間が1995年からと古く、現在の診断基準⁷⁾との違いがあることや、南インドからの報告のため人種差を考慮に入れる必要がある。

隅角形態については、ZAP trialの18か月時点での検討³⁾で、LPI治療後に瞳孔ブロックの解消により隅角は開大するものの経過とともに狭くなること、無治療群においてより速く狭小化が進行することが報告されている。

特に本邦において有害事象として報告のある角膜内皮細胞の減少については、ZAP trialの解析²⁾では両群ともに加齢による減少を認めたものの、4年半経過までは治療群・無治療群間で有意差を認めなかった。6年経過時点では減少率に有意差を認めたものの、その程度は0.74%と小さく、臨床的な重要性は少ないと結論づけられている。また他の中国人を主な対象としたRCT⁴⁾においては、経過観察期間が3年間と前述のRCTより短いですが、治療群・無治療群間の角膜内皮細胞の減少率に有意差を認めなかった。これらの結果から、LPI治療によって角膜内皮細胞の臨床的に明確な減少を認めていないものの、長期の経過で影響がないとまではいい切れないと判断した。

その他の有害事象については、このZAP trial¹⁾においてLPI治療に伴う軽度の前房出血、角膜損傷、一過性眼圧上昇が認められたものの、特に重篤な有害事象は報告されなかった。

これらのRCTの結果におけるPACへの進展頻度の低さやNNTを踏まえて、現行のPACSの診断基準に該当することのみをもって一律に予防的LPI加療を行わない

ことが推奨される。

一方で、APAC や PACG に進行するリスクが高い PACS 症例に対しては治療介入を行うことが推奨される。リスクが高い条件の一つとして、APAC の僚眼があげられる。倫理上の問題から RCT の施行は困難であると考えられるが、既報を参照すると、APAC 僚眼の無治療での経過観察で 50% に APAC を発症し、その約 3 分の 1 は 1 年以内の発症であったと報告⁸⁾されている。また、PAC 眼を薬物治療のみで 5 年以上の経過観察した本邦の報告⁹⁾では、APAC の僚眼の 26% に APAC 発症を認めた。発症頻度の高さや、いったん発症した場合の症状の急激な進行を踏まえると、APAC の僚眼については積極的な治療介入が推奨される。ただし APAC 眼については、隅角閉塞の程度に左右差のある症例も存在する。そのような症例では隅角閉塞の程度について、隅角鏡検査、画像検査、補助的な負荷試験などでの評価を行ったうえで加療適応を検討する。前眼部 OCT を用いた APAC 眼と僚眼の前眼部形状の比較検討において、中心前房深度の浅さが最も APAC 発症への関与が強く、APAC 発症眼では 1.63 mm、僚眼は 1.91 mm であったとのシンガポールからの報告がある¹⁰⁾。日本人の PACD 眼を対象とした前眼部 OCT の検討では、APAC 発症の形態的リスクとして中心前房深度 1.7 mm 未満という値が感度 82.4%、特異度 91.7% [area under the curve (AUC) : 0.931] をもって報告されているので、参考に附する¹¹⁾(これは APAC 発症のリスクを考えるうえでの中心前房深度低下の目安の一つであり、本 CQ の PACS 治療介入のカットオフ値を意味するわけではない)。

PAC 進展のリスク因子としては、上記の ZAP trial¹⁾ の多変量解析結果では LPI 施行への割りつけ [p=0.023, hazard ratio(HR) : 0.52], 周辺前房深度(p<0.001, HR : 0.49 : modified van Herick grading 10% 高につき), 中心前房深度(p=0.013, HR : 0.21, 1 mm 増加につき), 年齢(p=0.015, HR : 1.07)が指摘されている。

また、社会的な要因として、APAC 発症時の医療機関へのアクセスの容易さ、眼底疾患併発による頻繁な散瞳の必要性、PACS の病態への患者の理解度なども治療介入の参考になると考えられる。

なお本 CQ では治療介入の方法としては SR の検索結果をもとに LPI 治療の意義について検討している。しかしながら LPI は瞳孔ブロックにのみ効果を持つため、他のメカニズム(プラトー虹彩、水晶体因子など)の場合には水晶体摘出術、レーザー隅角形成術などの他の治療を考慮する必要がある。隅角鏡検査での閉塞の有無のみならず、前眼部 OCT や超音波生体顕微鏡(ultrasound biomicroscopy : UBM)を用いた隅角閉塞メカニズムの評価が重要である。

また隅角開大効果としては LPI よりも水晶体摘出術のほうが強いことや、水晶体摘出術は瞳孔ブロック以外の

隅角閉塞メカニズムにも効果があることを踏まえると、PACS 眼においても症候性白内障を併発している場合や、画像の評価から非瞳孔ブロックメカニズム優位と判断した場合などには、水晶体摘出術を初回から選択してよいと考えられる。

総括として、現行の PACS の診断基準に該当することのみをもって一律に予防的 LPI 加療を行わないことが推奨されるが、APAC や PACG に進行するリスクが高い PACS 症例に対しては治療介入を行うことが推奨されると判断した。

文 献

- 1) He M, Jiang Y, Huang S, Chang DS, Munoz B, Aung T, et al : Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure : a single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 393 : 1609-1618, 2019.
- 2) Liao C, Zhang J, Jiang Y, Huang S, Aung T, Foster PJ, et al : Long-term effect of YAG laser iridotomy on corneal endothelium in primary angle closure suspects : a 72-month randomised controlled study. *Br J Ophthalmol* 105 : 348-353, 2021.
- 3) Jiang Y, Chang DS, Zhu H, Khawaja AP, Aung T, Huang S, et al : Longitudinal changes of angle configuration in primary angle-closure suspects : the Zhongshan Angle-Closure Prevention Trial. *Ophthalmology* 121 : 1699-1705, 2014.
- 4) Kumar RS, Baskaran M, Friedman DS, Xu Y, Wong H-T, Lavanya R, et al : Effect of prophylactic laser iridotomy on corneal endothelial cell density over 3 years in primary angle closure suspects. *Br J Ophthalmol* 97 : 258-261, 2013.
- 5) Zhekov I, Pardhan S, Bourne RR : Optical coherence tomography-measured changes over time in anterior chamber angle and diurnal intraocular pressure after laser iridotomy : IMPACT study. *Clin Exp Ophthalmol* 46 : 895-902, 2018.
- 6) Thomas R, George R, Parikh R, Muliylil J, Jacob A : Five year risk of progression of primary angle closure suspects to primary angle closure : a population based study. *Br J Ophthalmol* 87 : 450-454, 2003.
- 7) Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ : The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 86 : 238-242, 2002.
- 8) Lowe RF. **Acute angle-closure glaucoma** : the second eye : an analysis of 200 cases. *Br J Ophthalmol* 46 : 641-650, 1962.
- 9) 安田典子, 景山萬里子 : 原発性閉塞隅角緑内障の予後. *日眼会誌* 92 : 1316-1320, 1988.
- 10) Sng CCA, Aquino MCD, Liao J, Ang M, Zheng C, Loon SC, Chew PTK : Pretreatment anterior segment imaging during acute primary angle closure : insights into angle closure mechanisms in the

acute phase. *Ophthalmology* 121 : 119-125, 2014.
11) **Yoshimizu S, Hirose F, Takagi S, Fujihara M, Kurimoto Y** : Comparison of pretreatment mea-

surements of anterior segment parameters in eyes with acute and chronic primary angle closure. *Jpn J Ophthalmol* 63 : 151-157, 2019.

補足資料 1

日本における緑内障有病率¹⁾²⁾

病型	男性	女性	全体
原発開放隅角緑内障(広義)	4.1(3.0~5.2)	3.7(2.8~4.6)	3.9(3.2~4.6)
原発開放隅角緑内障	0.3(0.0~0.7)	0.2(0.0~0.5)	0.3(0.1~0.5)
正常眼圧緑内障	3.7(2.7~4.8)	3.5(2.6~4.4)	3.6(2.9~4.3)
原発閉塞隅角緑内障	0.3(0.0~0.7)	0.9(0.5~1.3)	0.6(0.4~0.9)
続発緑内障	0.6(0.2~1.0)	0.4(0.1~0.7)	0.5(0.2~0.7)
全緑内障	5.0(3.9~6.2)	5.0(4.0~6.0)	5.0(4.2~5.8)

有病率(95% 信頼区間), 多治見研究による 40 歳以上のデータ.

文 献

- 1) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al ; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. Ophthalmology 111 : 1641-1648, 2004.
- 2) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al ; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society : The Tajimi Study report 2 : prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology 112 : 1661-1669, 2005.

補足資料2

緑内障治療薬

以下に各種緑内障治療薬の作用機序、用量、禁忌、副作用などを概説する*。

なお、いずれの薬剤も小児に対する安全性は確立していないので、小児には慎重に投与する。また、妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する(1C)。多くの薬剤は乳汁へ移行することが報告されているので、母乳栄養による授乳中の婦人には投与しない、あるいはやむを得ず投与する場合には血中半減期を考慮して授乳あるいは搾乳による授乳、または人工栄養による授乳を考慮する(1C)。

1. 局所投与薬

点眼薬はすべて、充血、角膜上皮障害、アレルギーを起こしうが、点眼薬には基剤による副作用と主剤による副作用があり、主剤が共通でも各製剤で副作用が異なることに注意する。

1) プロスタノイド FP 受容体作動薬 (FP 受容体作動薬)

一般名

ラタノプロスト
トラボプロスト
タフルプロスト
ビマトプロスト

作用

主としてプロスタノイド FP 受容体を介するぶどう膜強膜流出路からの房水流出の増加

用法・用量

ラタノプロスト	0.005%	1日1回
トラボプロスト	0.004%	1日1回
タフルプロスト	0.0015%	1日1回
ビマトプロスト	0.03%	1日1回

主な副作用

結膜充血、眼刺激症状、角膜上皮障害、眼瞼炎、虹彩・眼瞼色素沈着、睫毛・眼瞼部多毛、上眼瞼溝深化などのプロスタグランジン関連眼周囲症 (prostaglandin associated periorbitopathy : PAP)、ぶどう膜炎、嚢胞様黄斑浮腫(無水晶体眼または眼内レンズ挿入眼)など

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与

・無水晶体眼または眼内レンズ挿入眼

- ・気管支喘息またはその既往歴のある患者
- ・眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者
- ・ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者
- ・妊婦、産婦、授乳婦など

2) プロスタノイド EP2 受容体(選択性)作動薬 (EP2 受容体作動薬)

一般名

オミデネバグ・イソプロピル

作用

プロスタノイド EP2 受容体に選択的に結合して作用し、ぶどう膜強膜流出路および線維柱帯流出路の両方から房水流出を促進

用法・用量

オミデネバグ・イソプロピル 0.002% 1日1回

主な副作用

黄斑浮腫、結膜充血、角膜肥厚、虹彩炎、眼痛、羞明、眼の不快感(刺激感など)、角膜上皮障害

禁忌

- ・無水晶体眼、または眼内レンズ挿入眼に患者(嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、およびそれに伴う視力低下および視力障害を起こす恐れがある)
- ・タフルプロストを投与中の患者(中等度以上の羞明、虹彩炎などの眼炎症が高頻度に認められる)
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与

- ・虹彩炎、ぶどう膜炎などの眼炎症性疾患のある患者(本剤の投与により眼炎症が悪化するおそれがある)

3) 交感神経β受容体遮断薬(β遮断薬)

一般名

- i) β受容体非選択性遮断薬
 - チモロールマレイン酸塩
 - カルテオロール塩酸塩
 - レボブノロール塩酸塩
- ii) β₁受容体選択性遮断薬
 - ベタキソロール塩酸塩
- iii) α₁β遮断薬
 - ニブラジロール

作用

毛様体における交感神経β受容体を阻害することによる房水産生の減少

用法・用量

チモロールマレイン酸塩 0.25%, 0.5% 1日2回

* : 副作用禁忌については添付文書に基づき、主な項目を記載した。詳細は添付文書を参照のこと。

カルテオロール塩酸塩	1%, 2%	1日2回
これら2剤は長時間作用型徐放製剤があり1日1回		
レボブノロール塩酸塩	0.5%	1日1~2回
ベタキソロール塩酸塩	0.5%	1日2回
ニブラジロール		1日2回

主な副作用

眼刺激症状, 角膜上皮障害, 涙液減少症, アレルギー性結膜炎, 接触性皮膚炎, 眼瞼下垂, 喘息発作, 徐脈, 不整脈, 動悸, 低血圧, 心不全, 脂質代謝異常, 頭痛, 抑うつ

禁忌

i) β 受容体非選択性遮断薬

- ・気管支喘息, またはその既往歴のある患者, 気管支けいれん, 重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者(β 受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により, 喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある)
- ・コントロール不十分な心不全, 洞性徐脈, 房室ブロック(II, III度), 心原性ショックのある患者(β 受容体遮断による陰性変時・変力作用により, これらの症状を増悪させるおそれがある)
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ii) β_1 受容体選択性遮断薬

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・コントロール不十分な心不全のある患者(症状を増悪させるおそれがある)
- ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人(動物実験で, 胚・胎児の死亡の増加が報告されている)

$\alpha_1\beta$ 受容体遮断薬は α_1 と β 受容体遮断薬を参照のこと

慎重投与

i) β 受容体非選択性遮断薬

- ・肺高血圧による右心不全
- ・うっ血性心不全
- ・糖尿病性ケトアシドーシスおよび代謝性アシドーシス
- ・コントロール不十分な糖尿病

ii) β_1 選択性遮断薬

- ・洞性徐脈, 房室ブロック(II, III度), 心原性ショック, うっ血性心不全
- ・コントロール不十分な糖尿病
- ・喘息, 気管支けいれん, あるいはコントロール不十分な閉塞性肺疾患

$\alpha_1\beta$ 受容体遮断薬は α_1 と β 受容体遮断薬を参照のこと

4) 炭酸脱水酵素阻害薬(局所投与製剤)

一般名

ドルゾラミド塩酸塩
ブリンゾラミド

作用

毛様体における炭酸脱水酵素の阻害による房水産生抑制

用法・用量

ドルゾラミド塩酸塩 0.5%, 1% 1日3回
ブリンゾラミド 1% 1日2回

主な副作用

眼刺激症状, 結膜充血, 点眼直後の朦朧視, アレルギー性結膜炎, 眼瞼炎, 角膜炎

禁忌

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・重篤な腎障害のある患者

慎重投与

肝機能障害のある患者

5) 交感神経 α_2 受容体作動薬(α_2 作動薬)

一般名

グリモニジン酒石酸塩
アプラクロニジン塩酸塩(ただし, この薬剤はレーザー手術後の一過性眼圧上昇の予防に用いる)

作用

交感神経 α_2 受容体に作動し, 房水産生の減少とぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進

用法・用量

グリモニジン酒石酸塩 0.1% 1日2回
アプラクロニジン塩酸塩 1% レーザー手術の1時間前と直後に点眼

主な副作用

結膜蒼白, 散瞳, 眼瞼挙上, 口渴, 鼻の乾燥感, 連用で濾胞性結膜炎・アレルギー性眼瞼結膜炎

禁忌

- ・本剤またはクロニジンに対し過敏症の既往歴のある患者
- ・モノアミン酸化酵素阻害薬の投与を受けている患者
- ・乳幼児

慎重投与

- ・重篤な心血管系疾患
- ・不安定な高血圧症
- ・血管迷走神経発作の既往

6) Rho キナーゼ阻害薬 [Rho-associated coiled coil forming kinase (ROCK) 阻害薬]

一般名

リパスジル塩酸塩水和物

作用

線維柱帯流出路の細胞骨格の変化と細胞外マトリッ

クスの変化により房水流出を促進

用法・用量

リバスジル塩酸塩水和物 0.4% 1日2回

主な副作用

点眼ごとに生じる一過性の結膜充血，結膜炎，眼瞼炎

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

7) 副交感神経作動薬

一般名

ピロカルピン塩酸塩

作用

毛様体に作用し，間接的に経 Schlemm 管房水流出の増加

用法・用量

ピロカルピン塩酸塩 0.5～4% 1日4回

主な副作用

縮瞳による暗黒感，視力低下，毛様体筋収縮による調節障害，近視化，眉毛痛，毛様痛，結膜充血，眼瞼炎，眼類天疱瘡，網膜剝離，白内障，下痢，悪心，嘔吐，発汗，流涎，子宮筋の収縮

禁忌

虹彩炎の患者(縮瞳により虹彩の癒着を起こす可能性があり，また炎症を悪化させるおそれがある)

慎重投与

- ・気管支喘息の患者
- ・網膜剝離の危険のある患者
- ・悪性緑内障では毛様筋の収縮により毛様体ブロックが増悪する
- ・そのほか，水晶体亜脱臼や膨隆白内障による緑内障では眼圧がかえって上昇する場合がありますので注意を要する
- ・カルバコールでは，急性心不全，消化性潰瘍，胃腸けいれん，腸管閉塞，尿路閉塞，Parkinson 症候群，甲状腺機能亢進症の症状を悪化させることがあるので慎重に投与する

8) 交感神経 α_1 受容体遮断薬 (α_1 遮断薬)

一般名

ブナゾシン塩酸塩

作用

ぶどう膜強膜流出路からの房水流出の増加

用法・用量

ブナゾシン塩酸塩 0.01% 1日2回

主な副作用

結膜充血

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9) イオンチャネル開口薬

一般名

イソプロピル・ウノプロストン

用法・用量

イソプロピル・ウノプロストン 0.12% 1日2回

作用

BK チャネルを開口させることによる線維柱帯流出路からの房水流出の増加

主な副作用

一過性眼刺激症状，角膜上皮障害，結膜充血，まれに虹彩色素沈着

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与

- ・無水晶体眼または眼内レンズ挿入眼
- ・気管支喘息またはその既往歴のある患者
- ・眼内炎(虹彩炎，ぶどう膜炎)のある患者
- ・ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者
- ・妊婦，産婦，授乳婦など

10) 配合点眼薬

一般名

ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩

トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩

タフルプロスト/チモロールマレイン酸塩

ラタノプロスト/カルテオロール塩酸塩

トルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩

ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩

ブリモニジン酒石酸塩/チモロールマレイン酸塩

ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

作用，主な副作用，禁忌，慎重投与

各薬剤の項を参照のこと

用法・用量

ラタノプロスト 0.005% + チモロールマレイン酸塩 0.5% 1日1回

トラボプロスト 0.004% + チモロールマレイン酸塩 0.5% 1日1回

タフルプロスト 0.0015% + チモロールマレイン酸塩 0.5% 1日1回

ラタノプロスト 0.005% + カルテオロール塩酸塩 2% 1日1回

トルゾラミド塩酸塩 1.0% + チモロールマレイン酸塩 0.5% 1日2回

ブリンゾラミド 1.0% + チモロールマレイン酸塩 0.5% 1日2回

ブリモニジン酒石酸塩 0.1% + チモロールマレイン酸塩 0.5% 1日2回

ブリモニジン酒石酸塩 0.1% + ブリンゾラミド 1.0% 1日2回

2. 全身投与薬

1) 炭酸脱水酵素阻害薬(全身投与製剤)

一般名

アセタゾラミド

作用

毛様体における炭酸脱水酵素の阻害による房水産生抑制

用法・用量

アセタゾラミド内服 1日 250~1,000 mg を経口投与

アセタゾラミド注射用 1日 250~1,000 mg を静脈内または筋肉内注射

主な副作用

一過性近視, 四肢のしびれ感, 味覚異常, 代謝性アシドーシス, 低カリウム血症, 高尿酸血症, 食欲不振, 胃腸障害, 悪心, 嘔吐, 下痢, 便秘, 多尿, 頻尿, 腎・尿路結石, 急性腎不全, 易疲労性, 全身倦怠感, 眠気, めまい, 性欲減退, 抑うつ, 精神錯乱, 再生不良性貧血, 溶血性貧血, 無顆粒球症, 薬疹, 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群), ショック

禁忌

次の患者には投与しないこと

- ・本剤の成分またはスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・肝硬変などの進行した肝疾患または高度の肝機能障害のある患者(血中アンモニア濃度を上昇させ, 肝性昏睡を誘発するおそれがある)
- ・無尿, 急性腎不全の患者(本剤の排泄遅延により副作用が強く現れるおそれがある)
- ・高クロール血症性アシドーシス, 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者, 副腎機能不全・Addison 病の患者(電解質異常が増悪されるおそれがある)

次の患者には長期投与しないこと

- ・慢性閉塞隅角緑内障の患者(緑内障の悪化が顕性化されるおそれがある)

慎重投与

- ・重篤な冠硬化症または脳動脈硬化症の患者(急激な利尿が現れた場合, 急速な血漿量減少, 血液濃縮を来し, 血栓塞栓症を誘発するおそれがある)
- ・重篤な腎障害のある患者(本剤の排泄遅延により副作用が強く現れるおそれがある)
- ・肝疾患・肝機能障害のある患者(血中アンモニア濃度を上昇させ, 肝性昏睡を誘発するおそれがある)
- ・糖尿病または耐糖能異常のある患者(血糖値の異常変動が報告されている)
- ・レスピレータなどを必要とする重篤な高炭酸ガス血症の患者(アシドーシスを進行させることがある)

・ジギタリス剤, 糖質副腎皮質ホルモン剤または副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone : ACTH)を投与中の患者

・減塩療法時の患者(低ナトリウム血症を起こす恐れがある)

・高齢者

・乳児

2) 高張浸透圧薬

(1) マンニトール

一般名

D-マンニトール

作用

硝子体容積の減少

用法・容量

20% D-マンニトール

15% D-マンニトール+10% 果糖

15% D-マンニトール+5% D-ソルビトール

通常 5~15 mL 1.0~3.0 g/kg を点滴静注(ただし, D-マンニトールとして 1日量 200 g まで)

主な副作用

頭痛, めまい, 口渴, 悪心, 下痢, 悪寒, 利尿, 尿閉, 血尿, 脱水・電解質異常, 腎不全, 狭心症, うっ血性心不全, 肺水腫, 糖尿病性昏睡(果糖を加えた製剤), 反動性眼圧上昇

禁忌

- ・急性頭蓋内血腫のある患者(急性頭蓋内血腫を疑われる患者に頭蓋内血腫の存在を確認することなく本剤を投与した場合, 脳圧により一時止血していたものが頭蓋内圧の減少とともに再び出血し始めることもあるので, 出血源を処理し, 再出血のおそれのないことを確認しない限り, 本剤を投与しないこと)
- ・果糖を加えた製剤では, 遺伝性果糖不耐症の患者(果糖が正常に代謝されず, 低血糖症などが発現し, さらに肝不全や腎不全が起こるおそれがある)

慎重投与

- ・脱水状態の患者
 - ・尿閉または腎機能障害のある患者
 - ・うっ血性心不全のある患者
 - ・尿崩症の患者
 - ・高齢者
- (2) グリセリン

一般名

グリセリン

作用

硝子体容積の減少

用法・用量

50%グリセリン内服液 3 mL/kg 1日 1~2回経口

投与

10%グリセリン+5%果糖(グリセオール)1回300～500 mLを点滴静注

主な副作用

頭痛, めまい, 口渇, 悪心, 下痢, 悪寒, 利尿. 点滴製剤では, 尿閉, 血尿, 脱水・電解質異常, 腎不全, 狭心症, うっ血性心不全, 肺水腫, 非ケトン性高浸透圧性高血糖, 乳酸アシドーシス, 反動性眼圧上昇

禁忌

先天性のグリセリン, 果糖代謝異常症の患者(重篤な低血糖症が発現することがある)

慎重投与

- ・糖尿病の患者
- ・重篤な心疾患のある患者
- ・点滴製剤では, 腎障害のある患者
- ・点滴製剤では, 尿崩症の患者

補足資料 3

緑内障性視神経乳頭・網膜神経線維層変化判定ガイドライン

1. 眼底観察法

視神経乳頭部や網膜神経線維層の観察においては、事情が許す限り十分に散瞳をし、十分な光量を用いて行うのが基本である(1C)。

1) 検眼鏡法

視神経乳頭の観察には十分な拡大が必要であり、その意味で検眼鏡による観察で推奨されるのは直像鏡法である。中間透光体混濁が強く直像鏡での観察が困難な場合を除き、14 Dあるいは20 Dのような倍率の低いレンズによる倒像鏡検査は乳頭像が小さくなりすぎるため観察には不向きである。

2) 細隙灯顕微鏡法

視神経乳頭や網膜神経線維層を立体的に観察することは重要である。この場合、細隙灯顕微鏡下に眼底観察用レンズを用いて行う。

直接法としては、Goldmann型三面鏡などの中央部分を用いて細隙灯顕微鏡下に行う。スリットビームにて陥凹の広がりや深さを強拡大で観察する。

間接法としては、78 D、90 Dなどの前置レンズを用いて行う。この場合、像は倒像となるので注意する。

3) 眼底写真撮影法

眼底変化の観察と経過の記録に有効な方法の一つは写真撮影することである¹⁾(2B)。立体写真の撮影が望ましいとされている²⁾(2B)。

撮影は乳頭を中心とし、乳頭部の記録には画角30°程度、網膜神経線維層の記録には画角45°以上の撮影が適している。

4) 無赤色眼底観察法

網膜神経線維層の観察において、日本人の眼底の場合にはこれまで述べてきた方法で十分に観察可能ではあるが、網膜神経線維層のわずかな欠損の検出には無赤色光による眼底撮影が推奨される³⁾(2B)。無赤色光にて眼底撮影する。無赤色フィルターが付属していない眼底カメラでは、最大透過率が495 nm付近にあるフィルターを用いて撮影する。

5) 三次元眼底画像解析法

三次元画像解析法を用いた緑内障診断は広く臨床に広く用いられている。現在は光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)を用いるのが最も一般的と考えられる。通常、乳頭周囲の網膜神経線維層厚を測定するプログラムと黄斑部における網膜神経節細胞複合体(ganglion cell complex: GCC)厚⁴⁾、あるいは網膜神経節細胞層と内網状層(ganglion cell + inner plexiform layer: GCIPL)厚を測定するプログラムがあり⁵⁾、これらの結果を総合

して診断する。

OCTでは、緑内障において最も早期から変化が生じる部位の一つである黄斑部の網膜神経節細胞層を中心とした網膜内層の変化が検出できることから、OCTを用いて初めて診断できる緑内障も増えてきた。特に臨床的に検出できる視野障害が出現する以前の段階の緑内障性視神経症、いわゆる前視野緑内障においては、画像解析装置による診断が主体となる⁶⁾。しかしながら、画像解析装置においても測定精度の限界があり、またさまざまな測定状況によりアーチファクトの出現も少なくない。また、画像解析装置で異常が示されるのは緑内障に限らない。したがって、測定結果を鵜呑みにせず、最終的な判断はあくまでさまざまな検査結果を総合してなされなければならない(1C)。

2. 視神経乳頭および網膜神経線維層の観察ポイント

視神経乳頭や網膜神経線維層に緑内障による変化が生じていないか、前項であげた5つの眼底観察法を適宜用いて判定する(2B)。最近では、スペクトラルドメインOCT(spectral domain-OCT: SD-OCT)による判定法の高い有用性が認識されている。判定法は、①質的判定と、②量的判定に大別される。以下に、それぞれの判定の基準となるポイントをあげる。

1) 質的判定

- ・視神経乳頭の形状
- ・視神経乳頭陥凹(以下、陥凹)の形状
- ・視神経乳頭辺縁部(neuroretinal rim, 以下、リム)の形状
- ・視神経乳頭出血(以下、乳頭出血)
- ・乳頭周囲脈絡網膜萎縮(parapapillary atrophy: PPA)
- ・網膜神経線維層欠損
- ・OCTによる篩状板観察所見

(1) 視神経乳頭の形状

視神経乳頭外縁は、検眼鏡的に観察される乳頭周囲の白色の強膜リング(Elschnigの強膜リング)の内側と規定される⁷⁾。視神経乳頭の形状はさまざまであるが、通常はやや縦長で、縦径は横径に比べて7~10%程度長い。一般に8 D以下の近視眼では、乳頭形状その他に正常眼との明らかな差は認めないが、-12 Dを超える近視眼では、縦長の程度が強くなると報告されている。乳頭形状は、年齢、性、体重、身長とは関連しない⁸⁾。

視神経乳頭の大きさ、すなわち乳頭表面を面としてみた場合の面積は一定ではなく、個人差が非常に大きい。

小さい場合では、約0.8 mm²から大きい場合は6 mm²までのばらつきがある。日本人における平均面積は、Heidelberg retina tomograph (HRT)を用いた多治見研究の報告では2.06±0.41 mm²(平均値±標準偏差)と報告されている⁹⁾。視神経乳頭の大きさは、約10歳以降は年齢と関連しなくなる。性別、身長、体重、屈折異常との関連については、報告によって異なり、一定の見解は出ていない。しかし、屈折との関連については、少なくとも±5 D以内では、乳頭面積は屈折度に関連しない。ただ、近年ではSD-OCTを用いることにより、解剖学的に真の乳頭縁であるBruch膜断端の観察が可能となった。これまで検眼鏡や眼底写真で判断していた乳頭縁とは異なるとの報告もされていることから¹⁰⁾、今後、乳頭形状に関する知見が変化していく可能性はある。

(2) 陥凹の形状

視神経乳頭内に観察されるへこみの部分を陥凹と呼ぶ。陥凹外縁は、立体的観察では視神経乳頭外縁で境界された視神経乳頭部の中で、陥凹が始まる最も外側の部分と規定され¹¹⁾、検眼鏡的には細い乳頭内血管の走行を追い、その屈曲部位の頂点が通常、陥凹の外縁と一致する。陥凹は、陥凹外縁で境界された範囲の内側の部分と定義される。陥凹の拡大は視神経乳頭にみられる緑内障性変化における最大の特徴の一つである。パラール(pallor)と呼ばれる乳頭の蒼白部だけを観察して乳頭陥凹を判定しないように注意する必要がある(1B)。正常眼の陥凹は、やや横長の広がりを持ち、その位置は視神経乳頭の完全な中央ではなく、やや上方に偏位する⁸⁾。また、正常眼では陥凹の大きさは乳頭の大きさに比例し、大きな乳頭ほど大きな陥凹を持つ。陥凹の広がりを観察するには立体観察が最適であるが、それができない場合は、乳頭内の血管走行で判断する。網膜血管は、陥凹壁に沿って這い上がり、陥凹縁まで到達したところで、走行を変化させる。平面的に観察すると、血管の走行が屈曲してみえるところが陥凹外縁と判断できる。一方、SD-OCTでは、陥凹の外縁は、Bruch膜断端あるいは網膜色素上皮細胞層断端が観察されるレベルと定義されていることが多い。

緑内障において、陥凹の拡大が生じる場合、それは二次元的な拡大と三次元的な深さの拡大とが並行して生じる。すなわち、すでに存在する陥凹はより深くなりながら新たな陥凹が生じていく。陥凹が急速に拡大していくと、本来陥凹縁の内側に沿って走行する小血管がその拡大に追いつけず、拡大した陥凹の底部あるいは、陥凹のスロープ中に取り残され露出した状態が生じる。これをbared vessel(露出血管)と呼ぶ。このような血管の存在があれば、陥凹の拡大が進行していることを示す重要な所見となる。陥凹の拡大に伴う乳頭内の血管の変化としては、このほかに網膜中心動脈の乳頭鼻側への偏位があげられる。この変化は比較的目立つものなので、眼底

写真などで乳頭陥凹を経過観察する場合に変化を示す指標として役立つ。陥凹の深さの程度は、陥凹底を通して篩板孔が透見できるかどうかによって、おおよそ知ることができる。篩板孔が透見できれば相当深いと考えてよい〔ラミナドットサイン(laminar dot sign)〕。ただし、この所見は緑内障性の変化だけに特異的なものではなく、生理的な陥凹でもまれに観察されることがある。

(3) リムの形状

リムとは、検眼鏡的には乳頭陥凹の外縁と乳頭外縁との間の部分であり、乳頭部において神経線維が存在する部位である。一般に大きな乳頭ほどリム全体の面積はより大きくなる。ただ、これは一般的な傾向であり、実際には神経線維数、神経線維密度、篩板の構築、グリア細胞の数の個人差により、結果的にリムの大きさにも多くの個人差が存在する。

一般的に正常の視神経乳頭はやや縦長であり、逆に乳頭陥凹はやや横長であることから、リムの形状はこの乳頭陥凹の形態との関係でさまざまに変化する。欧米人の眼では通常リムの最も広い部分は、乳頭下方であり、次いで乳頭上方、乳頭鼻側の順で薄くなり、最も薄いのは乳頭耳側部分であると報告されている(ISNTの法則)⁸⁾。一方、久米島研究の健常者2,210眼を対象とした研究ではISNTの法則が当てはまるのは4.4%に過ぎないことが明らかにされた¹²⁾。このことから、乳頭耳下方の神経線維層の視認性は通常だと高い。しかしこの傾向は大きな視神経乳頭ではあまり明瞭ではなくなり、リムは全周にわたって比較的均等な幅を持つようになる。また、近視眼では、耳側乳頭部のリムが最も薄く、最も広い部分は通常、鼻側乳頭部である。

緑内障性変化を生じた視神経乳頭では、陥凹は乳頭全周方向に浅く均一に拡大するが、多くの場合では陥凹の拡大は乳頭の上下方向どちらかにより強く生じる。これに伴い、乳頭の上極もしくは下極あるいは両極でリムの進行性の菲薄化が生じる。さらに進行すると、浅く陥凹した部分は深みを増し、陥凹とリムの境界はより明瞭になり、リムの局在性の菲薄化、すなわち切痕(ノッチング)が生じる。この変化は、網膜神経線維層欠損が存在することを示唆する重要な所見となる。病期が進行すると初期病変として観察された切痕部はさらにその幅と深さを増し、血管は乳頭縁で強く屈曲するようになる。このとき、血管走行が銃剣状に屈曲してみえる状態をbayonetingと呼ぶ。さらに進行すると陥凹は最初の切痕部と反対側にあたる方向にも伸展し明瞭な縦長の陥凹となり、リムは上下耳側で消失する。この時期になると視野障害は上下に弓状暗点を示すようになる。後期に至ると陥凹は乳頭全体に拡大し、リムは通常、鼻側の一部を除いてほぼ全周で消失する。

(4) 乳頭出血

乳頭出血は、緑内障性変化を持つ視神経乳頭にかなり

特異的に生じ¹³⁾、健常者ではまれであり(0~0.21%)、特に反復してみられた場合には病的意義が高い。乳頭出血の頻度は他の緑内障に比して正常眼圧緑内障において高い。また、リムの切痕部や網膜神経線維層欠損の存在する部分と一致して出現しやすく、約80%は網膜神経線維層欠損部に一致するか、その近傍に観察される¹⁴⁾。これらの結果は、乳頭出血と乳頭の局所的障害の関連性を裏づけるものであるが、必ずしも緑内障に特徴的な所見とはいえない。いずれにせよ、乳頭出血が観察された段階でリムの切痕や網膜神経線維層欠損の存在が示唆されるものと考えてよい。特に正常眼圧緑内障では、乳頭出血が観察された症例ではそうでない例に比して視野障害進行の割合が高いことも知られており、臨床上重要な所見であるので注意する¹⁵⁾¹⁶⁾(1A)。

(5) PPA

PPAは、健常者に比して緑内障で高頻度に観察され、面積も大きい⁶⁾。原発開放隅角緑内障(広義)眼においては、いわゆるPPA β 域は約80%に認められ、その面積は視野指標のmean defect(MD)値、corrected pattern standard deviation(CPSD)値のいずれともよく相関する。PPAが生じる原因と緑内障の進行とが直接結びついているか否かはまだ証明されていないが、緑内障の進行とPPAの存在の有無が有意に関連し、また視野障害の進行とともにPPAの大きさも拡大することが知られている。したがって、緑内障性視神経乳頭障害に必ずしも特異的な変化ではないとしても、視神経乳頭部の何らかの脆弱性を示唆する所見として意味があると考えられる¹⁷⁾。近年では、これまでPPA α 域とPPA β 域に分けられていたPPAに加え、PPA γ 域の所見が組織学的に報告されている。このPPA γ 域は緑内障性変化に関連するとされるPPA β 域とは異なり、強度近視眼(長眼軸長眼)に関連するものとして注目されている。臨床的にはOCTを用いて同定可能である¹⁸⁾。

(6) 網膜神経線維層欠損の有無

網膜神経線維層欠損は、乳頭陥凹拡大や視野欠損に先行して生じる場合も多く、早期に生じる緑内障性眼底変化といわれており、その所見は重要である¹⁹⁾(1A)。正常眼においては、検眼鏡的に網膜神経線維層が耳下方で最も視認性が高く、次いで耳上側、鼻上側、鼻下側の順になる。乳頭直上、直下、耳側、鼻側は、検眼鏡での確認が難しくなる⁸⁾。この網膜神経線維層の視認性は年齢とともに減弱し、これは140万本近くある神経線維が加齢により減少(年間4,000~5,000本)することと一致する。通常の臨床の場合では、細隙灯顕微鏡で、78Dか90Dの前置レンズを用い、無赤色フィルター光にて最もよく観察できる。神経線維束は、白銀色の筋としてみられる。視神経乳頭から約2乳頭径離れると、網膜神経線維層は薄く刷毛状になり徐々に見えなくなる。ただし、網膜神経線維層欠損の検出においては、現在では検眼鏡あるいは

眼底写真などよりも、時にSD-OCTを用いた観察のほうが有用であることも多い²⁰⁾。

網膜神経線維層において、網膜血管径より細いスリット状、溝状、あるいは紡錘状の、一見欠損に見える変化は正常眼でも観察される。しかしながら、網膜血管径より太いスリット状、楔状欠損が観察される場合は、緑内障性変化である可能性が高い。この場合はその部分の網膜は視神経乳頭外縁から伸びる暗い帯状の変化として認められる。網膜神経線維層欠損が検出され、かつ視神経乳頭にも緑内障性変化を伴えば、緑内障性視神経障害の存在はほぼ確実となる。一方、網膜神経線維が菲薄化すると、網膜血管周囲の神経線維層が薄くなり、血管壁はより明瞭に観察され、神経線維の上に浮き上がったように見えるようになる。このような変化も、網膜神経線維層の欠損を示唆する重要な所見となる。

また、網膜神経線維層欠損はリムの萎縮がみられる部位に多く観察され、さらには、すでに述べたように、これに近接してリムから隣接する網膜上に及ぶ乳頭出血もみられることがある。

網膜神経線維層欠損の同定にもOCTは有用である。黄斑部網膜内層の菲薄化が緑内障性であるかどうかの判定にはtemporal raphe signが有用である²¹⁾。

(7) OCTによる篩状板観察所見

SD-OCTのEDI法やスウェプトソースOCT(swept source OCT:SS-OCT)を用いると、乳頭深部に存在する篩状板を描出することが可能である²²⁾。これらにより、緑内障では高頻度に篩状板に部分的な欠損所見(lamina cribrosa defect)を認めることが明らかになってきた。正常眼圧緑内障や乳頭出血既往眼、視野障害進行例で多く認めるとされ、緑内障の速い進行との関連も示唆されている(2B)。強度近視の緑内障では高頻度に認めるが、近視眼の場合には必ずしも速い緑内障進行と関係しないとの報告もある(2D)。また、OCTによる乳頭深部の撮影によって、篩状板の後方変位や後方弯曲が眼圧依存性に変化することも観察可能である(2B)。しかしながら、現在のところ篩状板の観察方法や所見の定義は標準化には至っていない。

2) 量的判定

(1) 検眼鏡、細隙灯顕微鏡、眼底写真撮影法による量的判定

視神経乳頭、網膜神経線維層の半定量的把握には、陥凹乳頭径比(cup-to-disc ratio:C/D比)²³⁾、リム乳頭径比(rim-to-disc ratio:R/D比)²³⁾が用いられる。

a) C/D比の定義

視神経乳頭陥凹の最大垂直径と最大垂直視神経乳頭径との比を、垂直C/D比と定義し、陥凹の水平径と水平視神経乳頭径との比を、水平C/D比と定義する(図1)。緑内障性変化の有無の判定には、垂直径がより有用である。C/D比には、乳頭径と陥凹径を同一線上で判定する

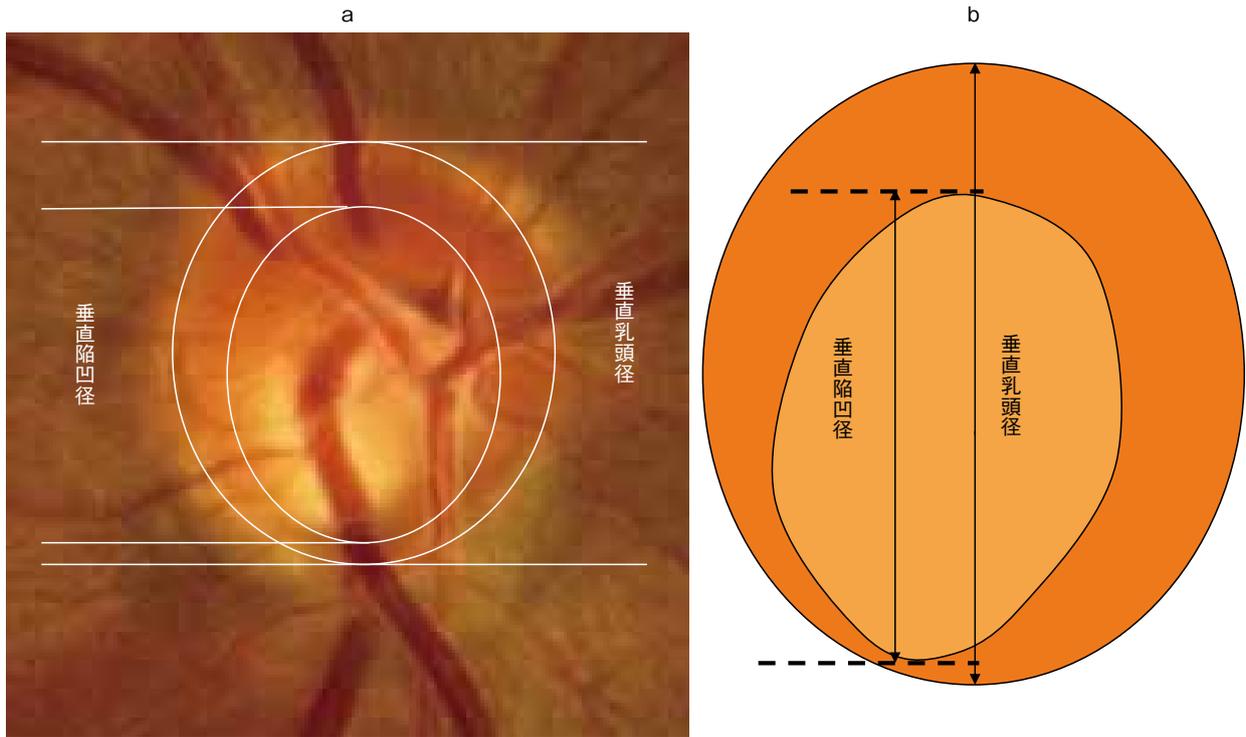


図1 水平・垂直陥凹乳頭径比(C/D比)の測定の実例(a)と模式図(b).
視神経乳頭や陥凹の傾きなどにかかわらず、水平あるいは垂線方向の径を決定し、その比をとる。

方法もあるが、本診療ガイドラインでは、Glosterら²³⁾の判定法を採用した。

正常眼では、その分布は正規分布ではなく、多くの場合だとC/D比は0.3以内であり、0.7を超えるものは全体の1~2%である。しかしながら、立体視を用いて行われた評価では、C/D比は正規分布しており、平均が0.4であり0.7以上は全体の5%であったと報告されている。また、正常者では陥凹は左右眼で対称的であり、水平C/D比の左右差が0.2を超えることは、成人、乳幼児ともに正常者の3%以下にしか認められない。したがって、緑内障診断的には、C/D比は個人内の左右眼の差において臨床的意義がある場合も多い。

b) R/D比の定義

リム部の幅とそこに対応して乳頭中心を通る乳頭径との比(図2)をR/D比と定義する²³⁾。放射状に乳頭のすべての部分でR/D比は算出できる。比の値が0に近いほど、リムは薄いことになる。

c) 乳頭黄斑距離/乳頭径比(disc-to-macula distance/disc diameter ratio, DM/DD比)の定義

大きな視神経乳頭では生理的陥凹は大きく、小さな乳頭では陥凹が明瞭でない場合もある。したがって、乳頭陥凹が緑内障性か否かを判断する際には、乳頭の大きさを念頭に置きながら判定することが重要である(1C)。視神経乳頭中心から黄斑部中心窩までの距離はおよそ一定であるので、視神経乳頭径(DD)と乳頭中心から中心窩までの距離(DM)の比をとることにより、およそその

乳頭の大きさを知ることができる(DM/DD比)。通常この比は、2.4~3.0の間であるので、それより小さい場合は大きな乳頭、大きい場合は小さな乳頭であるといえる(図3)。

d) 視神経乳頭の量的判定による緑内障診断基準

以下に、垂直C/D比とR/D比の判定結果をもとに、Fosterら²⁴⁾が提唱する診断基準を参考に作成した緑内障診断基準を示す。しかしながら、最終的な診断は、質的・量的所見を組み合わせる総合的に判断するべきである。

i) 信頼性のある視野検査結果で視神経乳頭形状、網膜神経線維層欠損に対応する視野異常が存在する場合の判定基準

垂直C/D比が0.7以上、あるいは上極(11時~1時方向)もしくは下極(5時~7時方向)のリム幅がR/D比で0.1以下、あるいは両眼の垂直C/D比の差が0.2以上、あるいは網膜神経線維層欠損が存在する。

ii) 乳頭所見のみから緑内障と診断してよい場合の判定基準(ただし、明確に緑内障性障害が否定されればこの限りではない)

垂直C/D比が0.9以上、あるいは上極(11時~1時方向)もしくは下極(5時~7時方向)のリム幅がR/D比で0.05以下、あるいは両眼の垂直C/D比の差が0.3以上。

iii) 緑内障疑いと判定する場合の基準

次のような所見、すなわち、①垂直C/D比が0.7以上であるが0.9より小さい、②上極(11時~1時方向)もし

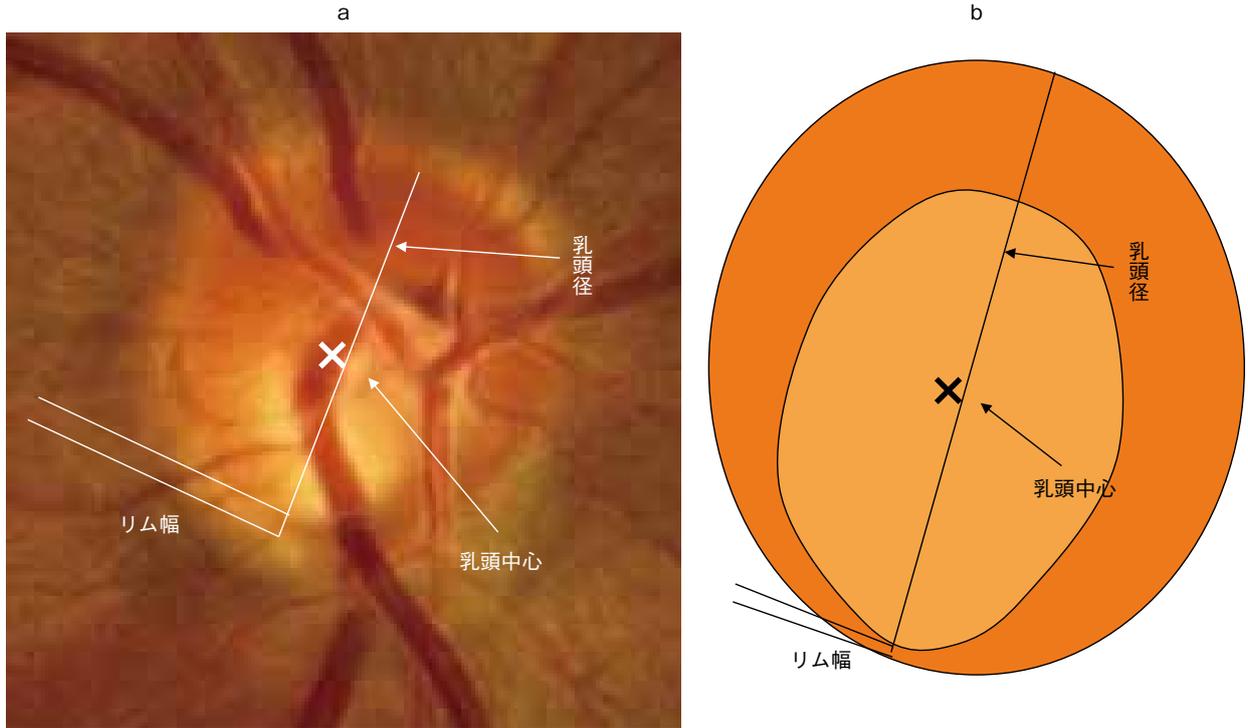


図 2 リム乳頭径比 (R/D 比) の測定の実例 (a) と模式図 (b).

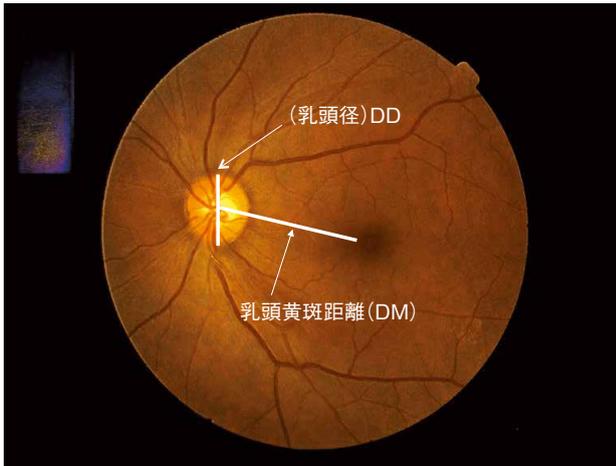


図 3 乳頭黄斑距離/乳頭径比 (DM/DD 比) の模式図。通常、この比は 2.4~3.0 の間であるとされる。

くは下極(5時~7時方向)のリム幅が R/D 比で 0.1 以下であるが 0.05 より大きい, ③ 両眼の垂直 C/D 比の差が 0.2 以上であるが 0.3 より小さい, ④ 網膜神経線維層欠損が単独もしくは複数存在するが, 視野検査の信頼性が低い, あるいは視野結果を参照できない, あるいは, 視神経乳頭形状・網膜神経線維層欠損に対応する視野欠損が示されない。

(2) OCT を用いた量的判定

SD-OCT による量的判定では, 乳頭周囲網膜神経線維層厚や黄斑部網膜内層厚の測定値が用いられる。通常は全体あるいはいくつかのセクターごとに平均厚を数値

化でき, 画像解析装置にそれぞれ搭載された正常眼データベースと比較して厚みが有意に異なる部分を視認できる。撮影画像の質やアーチファクトによって計測値は影響を受けることに, また通常の正常眼データベースには強度近視眼は含まれていないことには注意が必要である。さらに, 異なる機種では厚みの測定値は異なるため, 異なる機種間では測定値の比較はできないことにも留意する必要がある。

3. 緑内障診療における光干渉断層血管撮影 (OCT angiography : OCTA) の意義

OCTA を用いて網膜表層あるいは深層の血流を非侵襲的・簡便に評価可能であり, 進行した緑内障ほど網膜表層血流が低下していることが知られる²⁵⁾。また, 視神経乳頭周囲の深層血流脱落所見が緑内障の進行と関係することが注目されている(2C)。ただし, 現時点で実臨床での活用方法として標準化されたものはない。

文 献

- 1) Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A : An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. Ophthalmology 99 : 19-28, 1992.
- 2) Kottler MS, Drance SM, Schulzer M : Simultaneous stereophotography. Its value in clinical assessment of the topography of the optic cup. Can J Ophthalmol 10 : 453-457, 1975.

- 3) **Hitchings RA, Poinosawmy D, Poplar N, Sheth GP** : Retinal nerve fibre layer photography in glaucomatous patients. *Eye (Lond)* 1 : 621-625, 1987.
- 4) **Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D ; Advanced Imaging for Glaucoma Study Group** : Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 115 : 945-956, 2008.
- 5) **Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ** : Macular ganglion cell-inner plexiform layer automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 8323-8329, 2011.
- 6) **Hood DC** : Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage : An approach based upon optical coherence tomography(OCT). *Prog Retin Eye Res* 57 : 46-75, 2017.
- 7) **Amerasinghe N, Wong TY, Wong WL, Mitchell P, Shen SY, Loon SC, et al ; SiMES Study Group** : Determinants of the optic cup to disc ratio in an Asian population : the Singapore Malay Eye Study(SiMES). *Arch Ophthalmol* 126 : 1101-1108, 2008.
- 8) **Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S** : Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 43 : 293-320, 1999.
- 9) **Abe H, Shirakashi M, Tsutsumi T, Araie M, Tomidokoro A, Iwase A, et al ; Tajimi Study Group** : Laser scanning tomography of optic discs of the normal Japanese population in a population-based setting. *Ophthalmology* 116 : 223-230, 2009.
- 10) **Chauhan BC, Burgoyne CF** : From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head : a paradigm change. *Am J Ophthalmol* 156 : 218-227, 2013.
- 11) **Portney GL** : Photogrammetric analysis of volume asymmetry of the optic nerve head cup in normal, hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 80 : 51-55, 1975.
- 12) **岩瀬愛子** : 疫学調査の実地医療の視点から. *緑内障* 25 : 7-16, 2015.
- 13) **Drance SM, Fairclough M, Butler DM, Kottler MS** : The importance of disc hemorrhage in the prognosis of chronic open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95 : 226-228, 1977.
- 14) **Sugiyama K, Uchida H, Tomita G, Sato Y, Iwase A, Kitazawa Y** : Localized wedge-shaped defects of retinal nerve fiber layer and disc hemorrhage in glaucoma. *Ophthalmology* 106 : 1762-1767, 1999.
- 15) **Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y** : Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 129 : 707-714, 2000.
- 16) **Ernest PJ, Schouten JS, Beckers HJ, Hendrikse F, Prins MH, Webers CA** : An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology* 120 : 512-519, 2013.
- 17) **Uchida H, Ugurlu S, Caprioli J** : Increasing peripapillary atrophy is associated with progressive glaucoma. *Ophthalmology* 105 : 1541-1545, 1998.
- 18) **Jonas JB, Jonas SB, Jonas RA, Holbach L, Dai Y, Sun X, et al** : Parapapillary atrophy : histological gamma zone and delta zone. *PLoS One* 7 : e47237, 2012.
- 19) **Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D** : Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 112 : 644-649, 1994.
- 20) **Ye C, To E, Weinreb RN, Yu M, Liu S, Lam DS, et al** : Comparison of retinal nerve fiber layer imaging by spectral domain optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 118 : 2196-2202, 2011.
- 21) **Lee J, Kim YK, Ha A, Kim YW, Baek SU, Kim JS, et al** : Temporal raphe sign for discrimination of glaucoma from optic neuropathy in eyes with macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning. *Ophthalmology* 126 : 1131-1139, 2019.
- 22) **Takusagawa HL, Hoguet A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Chen TC** : Swept-source OCT for evaluating the lamina cribrosa : a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 126 : 1315-1323, 2019.
- 23) **Gloster J, Parry DG** : Use of photographs for measuring cupping in the optic disc. *Br J Ophthalmol* 58 : 850-862, 1974.
- 24) **Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ** : The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys *Br J Ophthalmol* 86 : 238-242, 2002.
- 25) **Moghimi S, Hou H, Rao H, Weinreb RN** : Optical coherence tomography angiography and glaucoma : a brief review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019 ; doi : 10.2608/APO.201914.