

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第5版序文

緑内障は日本の失明原因の第一位となっており、世界的にも白内障に次いで第二位の疾患である。患者も高齢社会に伴い増加しており、障害は不可逆性、病態病型も複雑、治療については唯一眼圧下降のみ、またその手段も多岐にわたる上に、その治療の主となる点眼治療は患者自身の行為に委ねられているという特殊な事情を抱える疾患群である。視覚障害は個人のQOL、QOVを損ね、社会的損失が大きい。ため、我々緑内障学会は一丸となって緑内障の早期発見早期治療、失明予防のために尽力しなくてはならない。

さて、今回新たに日本緑内障学会が責任編集する緑内障診療ガイドライン第5版が編纂された。初版2003年、第2版2006年、第3版2012年、第4版2017年に続いての改訂である。昨今の緑内障診療の進歩も著しく、多くの大規模臨床試験を始め、OCTの導入による診断の向上、点眼薬の種類、また配合薬の増加、さらに低侵襲手術がレーザーから観血的手術まで多くの術式の開発、と話題満載である。前回から3年目で新たな改訂に踏み切った事情はここにある。

また、ガイドラインの作成方法も進化している。第4版では初めてMedical Information Distribution Service (Minds)診療ガイドライン作成マニュアルに則り作成が試みられた。推奨している大規模なシステマティックレビューによるエビデンス総体の評価と統合については時間を要することであるが、緑内障診療の進歩に伴ったその時点での最も重要なポイントを、期をまたぎずして、的確に伝えることがガイドラインの使命である。第4版に提示された、「推奨の強さ」と「根拠の強さ」に加え、本版では、より重要な臨床的課題について「クリニカルクエスチョン (CQ)」を提示してシステマティックレビューを行われ、より明確なガイドラインとなったと考える。

毎版の繰り返しになるが、本ガイドラインの推奨事項に従わないことに対する何らかの公的制裁が診療者に課される可能性について言及しておきたい。日本緑内障学会の公式見解として、「本ガイドラインは従前の版と同様に、治療者に対する参考という位置付けであり、治療者が患者に個別治療を施す際の決定権を縛るものではない」ことを明言す

る. その認識のもとに多くの方に活用され, 日本の緑内障診療の向上に資するものとなる
とすれば幸いである.第5版の作成に携われた木内良明委員長はじめ委員の方々、関係者
一同に厚く御礼申しあげる.

2021年5月

日本緑内障学会
理事長 相原 一

序

緑内障は40歳以上の5.8%*前後が罹患し、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす疾患である。現在の高齢化社会において緑内障は中途失明原因の第二位**をして占めており、その診断・治療・管理を適切に行うことは、人々の生活の質の保持の上だけではなく、社会の医療負担の増加を抑制する上でも極めて重要である。

緑内障は純粋な疾患単位ではなく、症候群と理解されるべきであり、その診断と治療、管理に際してはしばしば長期にわたる経過のもたらし錯綜した臨床所見を整理する知識と思考能力が要求される。

このような背景を考慮し、日本緑内障学会は眼科医が日常診療の場で緑内障に対して適切な診断・治療を含む医療行為を行うことの一助を目的として本ガイドラインを作成した。

本ガイドラインは現在の緑内障診療の基準とされるべき在り方を体系的に示すことを試みたものである。しかしながら、本ガイドラインは個々の臨床状況での医師の判断を束縛し特定の方向づけを強制するものではない。本ガイドラインを参考とすることにより、診療レベルの向上とともに診療間の差異が減少することが望まれる。一方、ガイドラインがあまりに重視され、臨床医の個々の状況への個別的対応を制約し今後の進歩の診療の場への導入に対する臨床医の柔軟さを損ねることがあってはならない。

本ガイドラインが我が国の緑内障診療の向上に資することがあれば関係者一同の喜びはこれに過ぐるものはない。

2003年11月

日本緑内障学会
理事長 北澤 克明

- * その後報告された緑内障疫学調査（多治見スタディ）では, 40 歳以上の緑内障の有病率は推定 5.0%であった
- ** その後の国内の失明原因調査（若生里奈、ほか 日眼会誌 2014、等）では第一位とされている

第 2 版への序

緑内障診療ガイドライン第 1 版は 2003 年に作成され、日本緑内障学会会員のみならず、日本眼科学会雑誌やインターネットを通じ、広く眼科臨床医に読んで頂くことができた。また、同ガイドラインは英語版も作成され、日本発のガイドラインとして海外にも知れ渡ることとなった。

第 1 版が作成されてから 3 年あまりになったが、そのわずかな間にも緑内障診療並びに緑内障研究は長足の進歩があり、同時に緑内障の疾患概念も変貌を遂げることとなった。そのため、日本緑内障学会では、時代の変遷に対応すべく、緑内障診療ガイドライン第 2 版を作成した。

主な改変点として、

1. 緑内障を緑内障性視神経症として定義した。
2. Primary angle-closure (PAC) の概念を取り入れ、その邦訳を「原発閉塞隅角症」とした。
3. 「補足資料」を設け、引用を簡便にした。
4. 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追加した。

改訂にあたっては、緑内障診療ガイドライン作成委員、日本緑内障学会理事および評議員、並びに学会事務局の近藤明氏に多大なご助力を頂いた。ここに厚く御礼を申し上げます。

引き続き本ガイドラインが緑内障診療の一助になることを期待する。

2006 年 3 月

日本緑内障学会

緑内障診療ガイドライン作成委員会

委員長 阿部 春樹

第3版への序

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン初版は2003年に作成され、その後2006年に改訂第2版が作成された。いずれも日本眼科学会雑誌に投稿されたり、ポケット版が作成されて、日本緑内障学会の会員のみならず、広く一般の眼科臨床医に配布され、緑内障診療の基本となるガイドラインとして今日まで緑内障診療に広く活用されてきた。さらに学会のホームページにも掲載されて、他の医療スタッフや患者さんにもインターネットを通じて公開され、情報の共有化に貢献することができた。

また、同ガイドラインは英語版も作成され、日本発のガイドラインとして海外にも広く知れわたることとなった。

2006年に改訂第2版が作成されてから5年余り経過したが、その間にも緑内障診療や緑内障研究には新たな知見がもたらされた。そのため日本緑内障学会では、時代の変遷に対応すべく、緑内障診療ガイドライン第3版を作成した。

主な改変点としては

1. 新しい点眼薬（プロスタグランジン関連薬、配合点眼薬）を追記した。
2. フローチャートにおける原発閉塞隅角症・原発閉塞隅角緑内障に対する治療法として、水晶体摘出を追記した。
3. 原発閉塞隅角緑内障の分類として、①隅角構造と緑内障性視神経症の有無による分類、②隅角閉塞機序の分類、③発症速度による分類の3つを示し、①において、原発閉塞隅角症疑いを追記した。
4. 新しい眼圧計（iCare®とdynamic contour tonometer）を追記した。
5. 薬物治療において、「コンプライアンス」を、「アドヒアランス」に改変し、両者の相違を示した。
6. 「インプラント手術」を「チューブシャント手術」に改変した。
7. 抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬を用いた治療を追記した。

8. 眼底三次元画像解析装置として,光干渉断層計について詳述した.

9. 緑内障チューブシャント手術に関するガイドラインを追加した.

改訂にあたっては, 緑内障診療ガイドライン作成委員, 日本緑内障学会理事および評議員, ならびに学会事務局の近藤明氏の多大なご助力に感謝申し上げたい.

引き続き本ガイドラインが, 緑内障診療の一助として, 広く活用されることを期待する.

2012年5月

日本緑内障学会

緑内障診療ガイドライン作成委員会

委員長 阿部 春樹

第4版への序

日本緑内障学会診療ガイドライン初版が2003年に作成されてから、既に十数年が経過した。その間、2006年に第2版、2012年に第3版が作成され、現在に至る。本ガイドラインは、アップデートされた緑内障診療の現状を踏まえて、数年ごとに改訂作業がなされることによって、日本緑内障学会々員のみならず、広く一般眼科医による緑内障診療の基本を明示するものとして重要な役割を果たしてきた。

今回の改訂における特に重要な改変点としては、我が国において診療ガイドラインの基準とされている「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」〔小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博 (編) :Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver.2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部, 2016〕を参考として、国際的に標準的な方法となった「エビデンスに基づく医療 (Evidence-Based Medicine, EBM)」の考え方を重視した。ただし、同マニュアルが推奨している大規模なシステマティックレビューによるエビデンス総体の評価と統合については、将来の課題とし、今回の改訂においては、従来の緑内障学会々員から選出されたガイドライン作成委員会によって、エビデンスの評価を含めた改訂作業を行い、緑内障学会理事、評議員の承認を得たものであることを明記しておく。さらに同マニュアルを踏まえて、本ガイドライン中に言及されたエビデンスに関して、以下の「推奨の強さ」と「根拠の強さ」を提示してある。

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 (とても弱い) 効果推定値がほとんど確信できない

推奨の強さ

- 1 強く推奨する

2 弱く推奨する（提案する）

また諸外国の緑内障診療ガイドラインとの整合性に関しても、委員会で議論されて、特に国際的な合意事項については、本ガイドラインの内容と矛盾のないように改変されている。また、現在、我が国の標準的な緑内障診療の現状を踏まえて、新たに普及した概念、既に臨床応用されている検査法、あるいは薬剤、レーザー、手術などの新しい治療法については、できるだけ記載するようにした。

主な改変点としては、以下のような事項がある。

1. World Glaucoma Association (WGA) のコンセンサスマーケティングの提言を踏まえて、従来の発達緑内障に替えて、小児緑内障 (childhood glaucoma) の分類と診断基準を新たに設けた。
2. 新しい点眼薬 (Rho キナーゼ阻害薬, 配合点眼薬) を追記した。
3. 選択的レーザー線維柱帯形成術や Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) , 新しいインプラント手術などを追記した。
4. Preperimetric glaucoma の訳語として、「前視野緑内障」の名称を追記した。
5. 原発閉塞隅角緑内障における水晶体摘出術の意義と注意点をフローチャートと本文に追記した。
6. 緑内障の病型別治療については、代表的な病型に関して、従来よりも具体的な記載を加えた。
7. 眼底三次元画像解析装置, 特に OCT (光干渉断層計) を用いた緑内障診断の意義に関する記載を加えた。

改訂にあたって、緑内障診療ガイドライン作成委員、日本緑内障学会理事および評議員、ならびに学会事務局の近藤 明氏の多大なご助力とご支援に深く感謝申し上げたい。

本ガイドラインが、今後も長く、我が国における緑内障診療の一助として用いられることを期待する。

2017年5月

日本緑内障学会
緑内障診療ガイドライン作成委員会
委員長 谷原秀信

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。その眼圧下降手段は薬物、レーザー、手術があり、緑内障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、診断機器は時代と共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版まで改定された。診断、治療するにあたって複数の診療オプションがあるのは当然の事である。その診療オプションの間で望ましい効果と望ましくない効果(害)のバランスを知ることによって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マティックに評価し、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ガイドラインの作成方法である。今回の改定では緑内障治療に注目してクリニカルクエスチョンを立てた。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。そのために木に竹を継いだような不自然な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.このことを念頭に入れ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定委員会
委員長 木内良明

緒 言

緑内障は我が国における失明原因の常に上位を占め、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（多治見スタディ）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 quality of life あるいは quality of vision 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、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年緑内障診療ガイドラインを作成し、その後、2006年と2012年、2017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。本書第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立ててシステマティックに論文検索を行い、推奨を提示した。本書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

ガイドライン改定委員長 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 (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

ガイドライン作成グループ (9名)

井上賢治 井上眼科病院 院長

石田恭子 東邦大学医療センター 大橋病院 眼科 准教授

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 (23名)

1. 赤木忠道 京都大学大学院医学研究科 眼科学教室 准教授

2. 池田陽子 御池眼科 池田クリニック 院長/京都府立医大眼科 客員講師

3. 白井審一 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

4. 面高宗子 東北大学病院 助教/病院講師

5. 大久保真司 おおくぼ眼科クリニック 院長
6. 大鳥安正 国立病院機構大阪医療センター 眼科部長
7. 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
8. 酒井 寛 浦添さかい眼科 常勤医師
9. 澤田 明 岐阜大学医学部附属病院 眼科 講師
10. 齋藤 瞳 東京大学医学部 眼科学教室 講師
11. 芝 大介 慶応義塾大学医学部 眼科学教室 助教
12. 庄司拓平 埼玉医科大学病院 眼科 准教授
13. 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
14. 柁野哲哉 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
15. 中元兼二 日本医科大学 眼科学 准教授
16. 新田耕治 福井県済生会病院 眼科部長
17. 原 岳 原眼科病院 院長・管理者
18. 東出朋巳 金沢大学附属病院眼科 病院臨床教授
19. 丸山勝彦 八潮まるやま眼科 院長
20. 松田 彰 順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座 准教授
21. 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
22. 吉水 聡 神戸市立神戸アイセンター病院 副医長
23. 横山 悠 東北大学病院 助教/病院講師

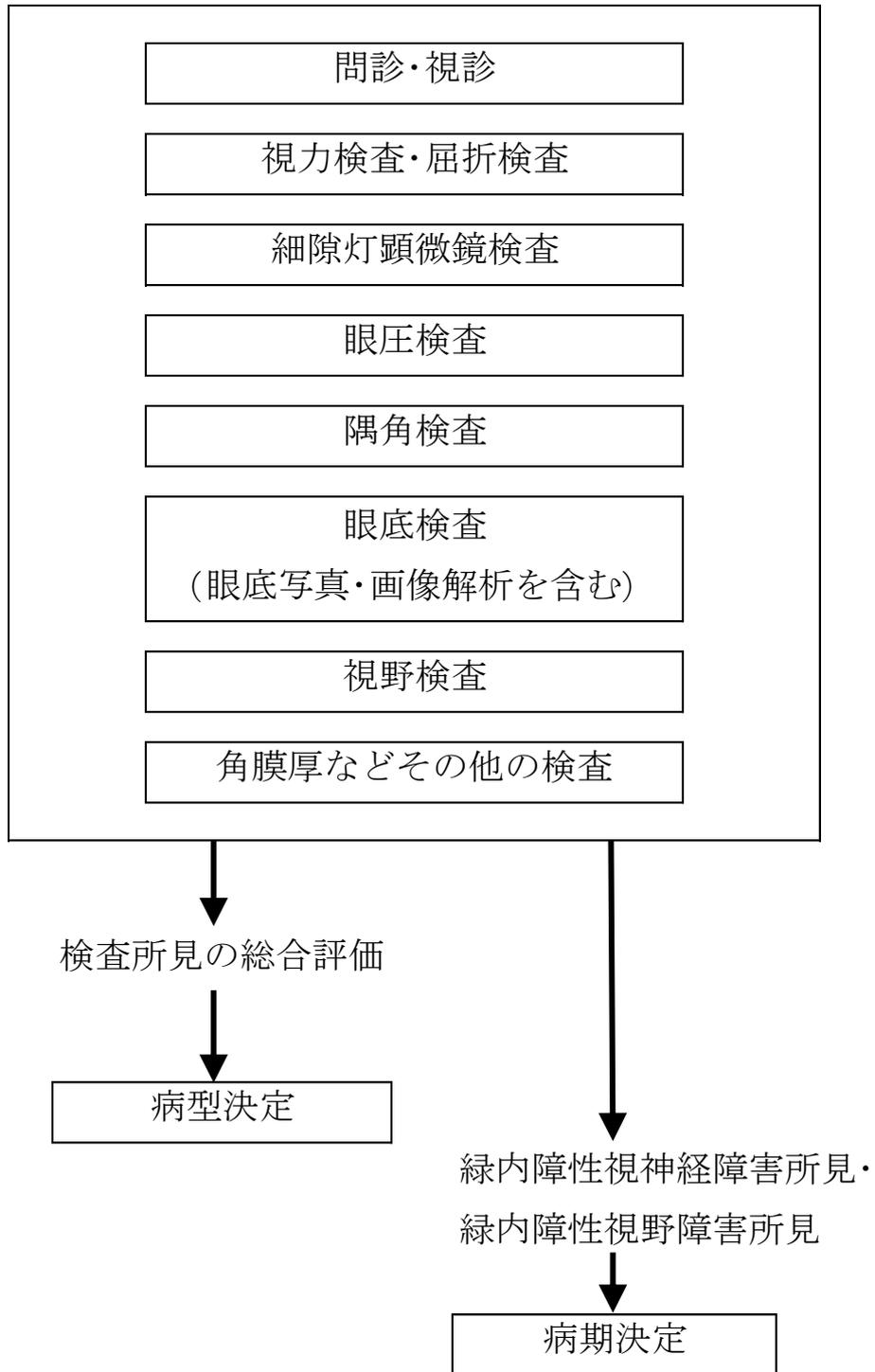
協力者（4名）

- 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
- 廣岡一行 広島大学病院 感覚器・頭頸部診療科 診療教授
- 千崎かしば 広島大学大学院医系科学研究科 視覚病態学

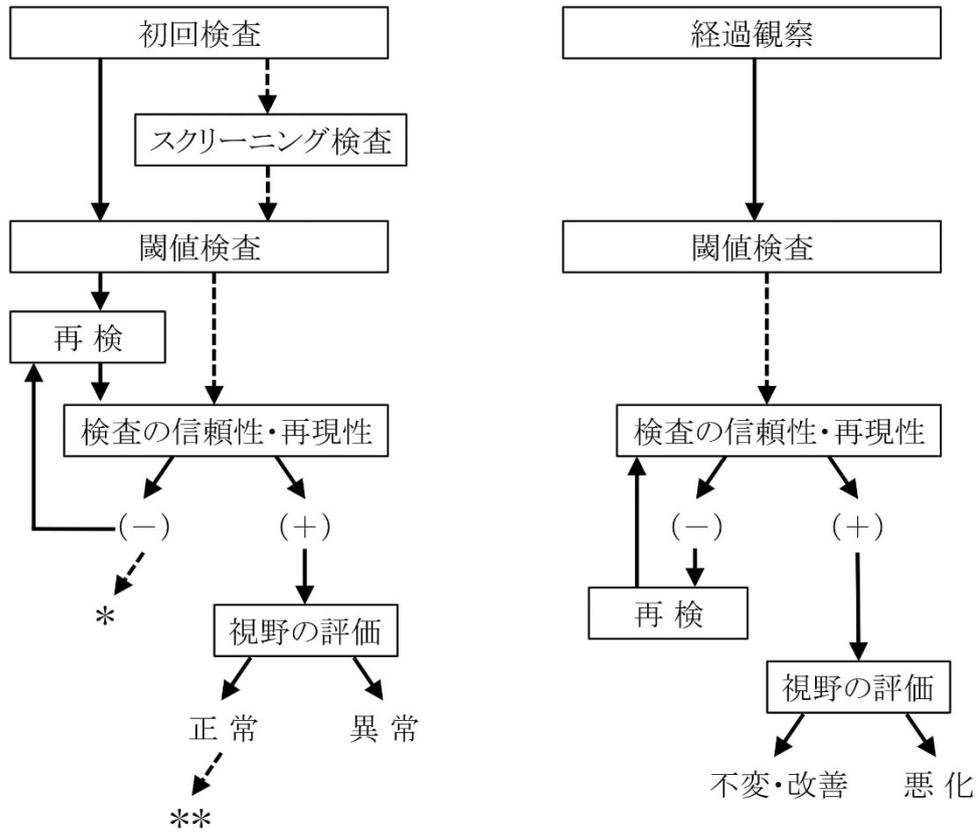
安田里香 広島大学大学院医系科学研究科 視覚病態学

フローチャート

I. 緑内障の病型・病期の決定

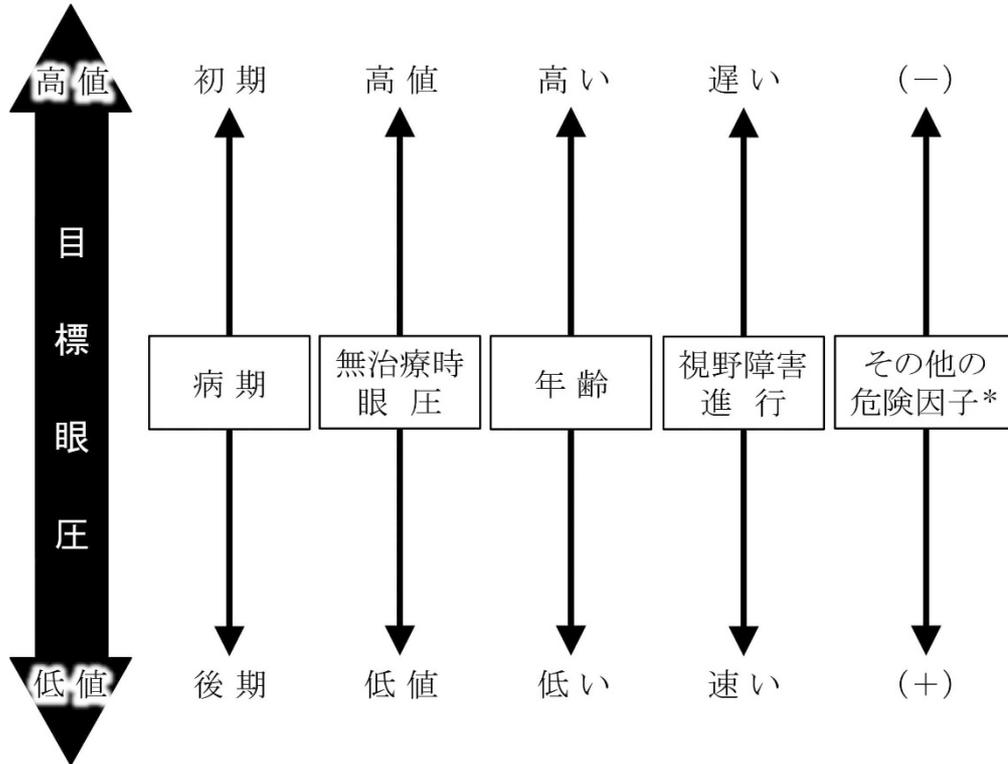


II. 静的量的視野計測(自動視野計)



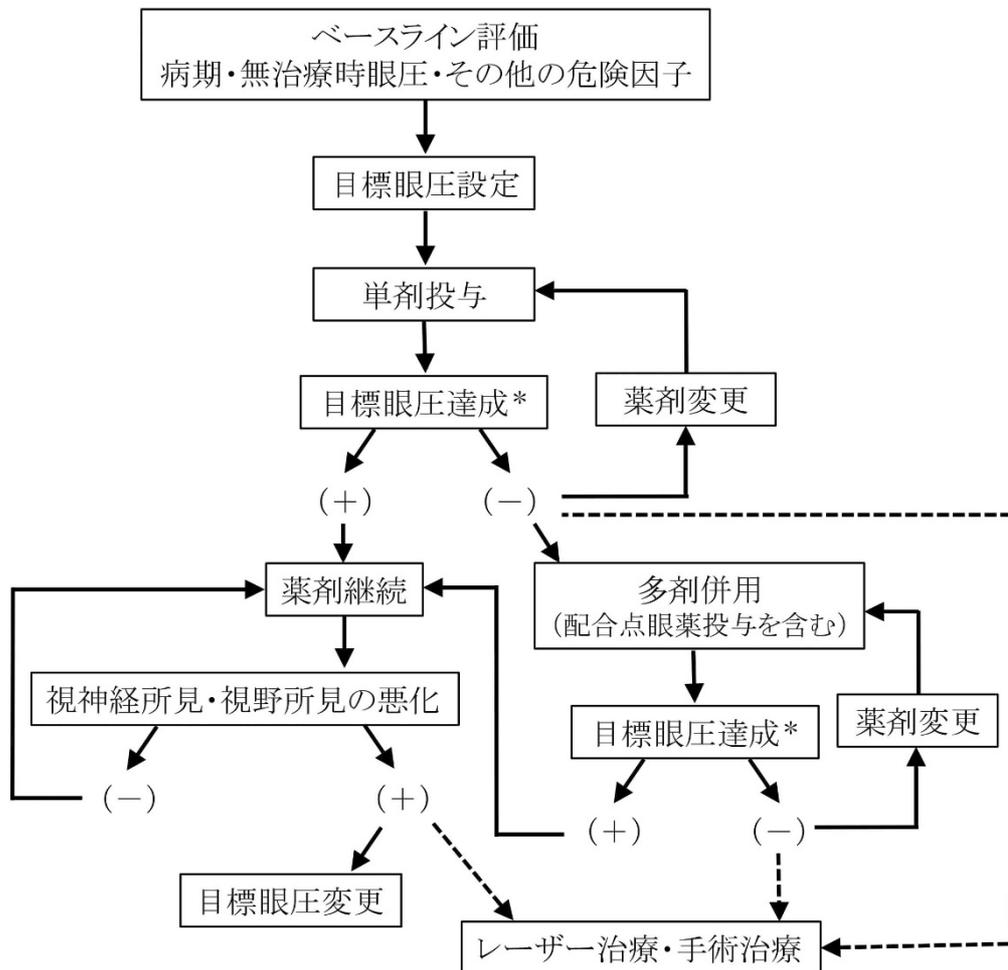
- * 動的量的視野計測(Goldmann視野計)
- ** その他の視野計による視野の評価

III. 眼圧下降治療: 目標眼圧設定



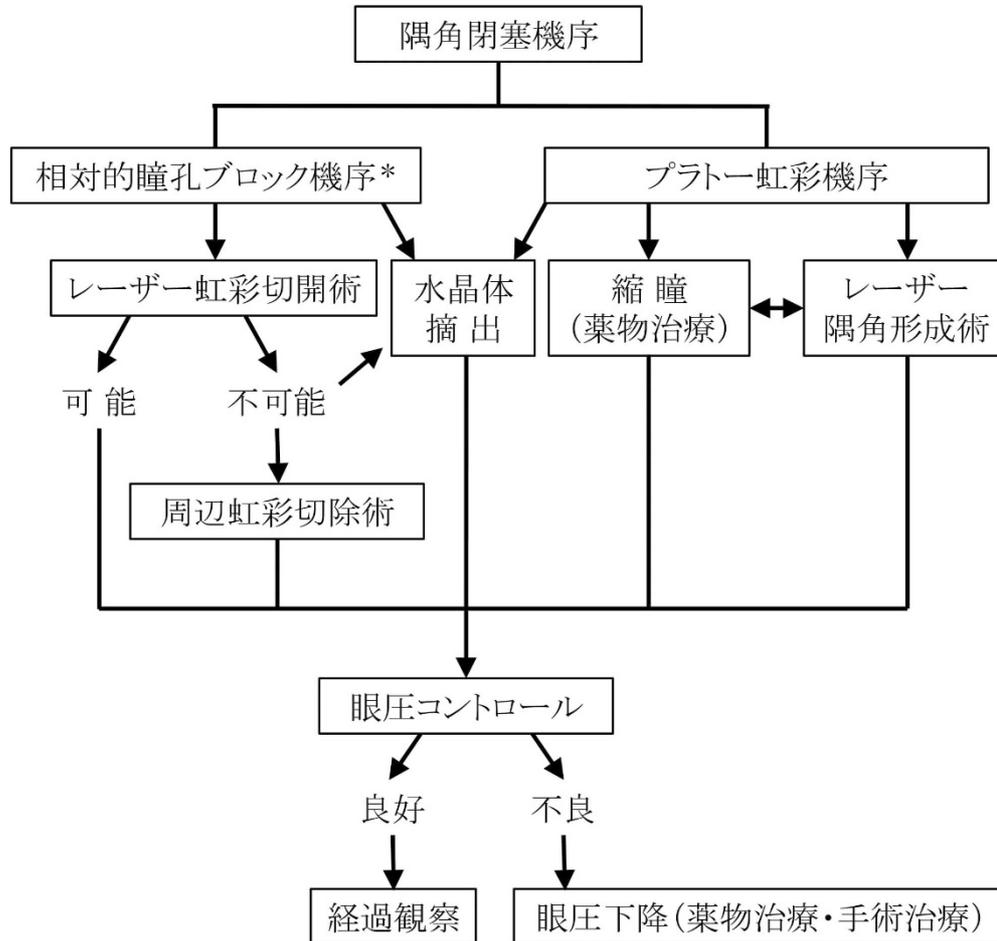
* 家族歴、C/D比が大きい、視神経リム面積が小さい、
乳頭出血、乳頭周囲網脈絡膜萎縮β域が大きい、角膜厚が薄い、
角膜ヒステレンスが低い、眼灌流圧が低い、拡張期・収縮期血圧が低い、
2型糖尿病、落屑症候群、薬物アドヒアランスが不良

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)]



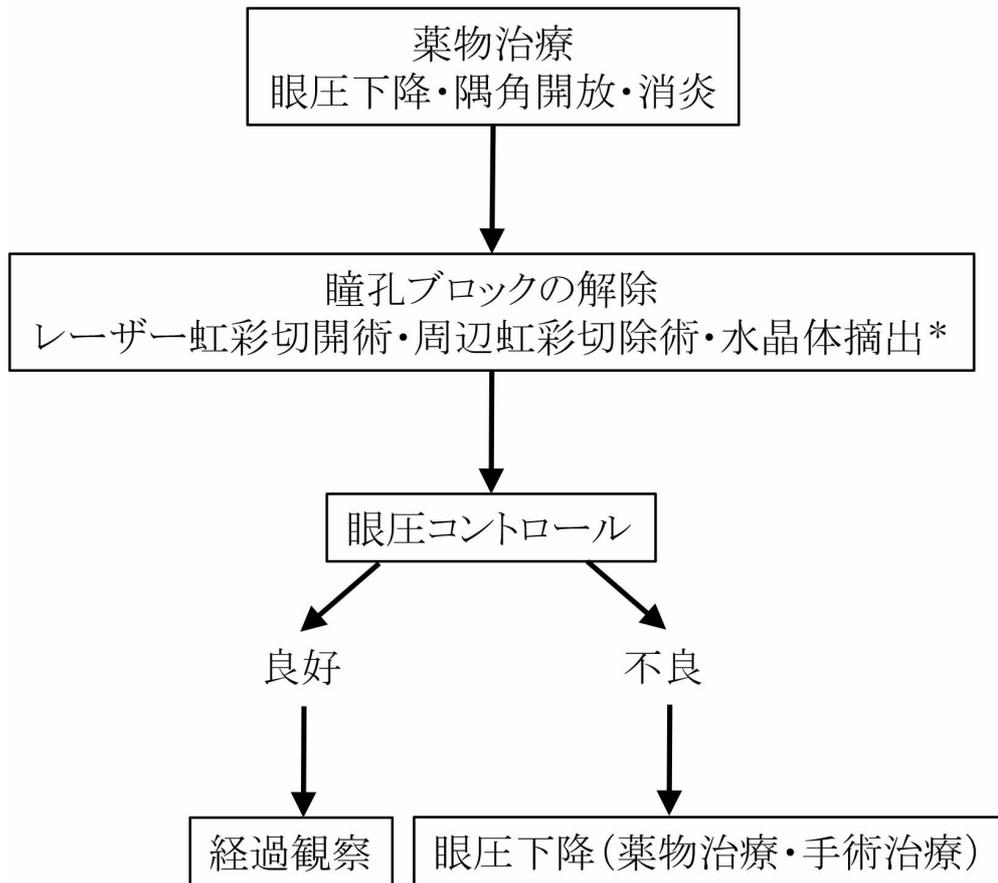
* 副作用やアドヒアランスも配慮する

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, 眼圧上昇をきた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, 胎生期の隅角発育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇をきたす小児緑内障の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スタディによれば, 正常眼圧を平均 \pm 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。

*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。

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

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、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、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)

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留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。但し、眼圧は日内変動、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見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において緑内障性視神経乳頭所見や網膜神経線維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、かつ既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周辺虹彩前癒着を認めておらず、か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, (i) 相対的瞳孔ブロック (relative pupillary block) , (ii) プラトー虹彩 (plateau iris) , (iii) 水晶体因子, (iv) 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.

瞳孔領における虹彩-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) と言われる. 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言われている.

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: 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 (フォークト・小柳・原田病など) による毛様体脈絡膜剥離, 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 (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来たが, World Glaucoma Association (WGA) コンセンサス会議での提言をふまえて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 (表1) では, 眼圧値以外の, 角膜径の拡大, 眼軸長の伸長, Haab 線 (デスメ膜破裂線), 乳頭陥凹所見などの小児緑内障の観察所見を入れる。

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たさず発症の遅れる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、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)

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 PCG の典型的兆候があれば

PCG として分類される

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

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)

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

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, 第一次硝子体過形成遺残, 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)

診断基準

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

先天全身疾患の代表例

ダウン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)

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)

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), 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)

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)

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

緑内障の診断基準 (2項目以上)

- ・ 眼圧が21mmHg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

緑内障疑いの診断基準 (1項目以上)

- ・ 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, 眼軸長の延長がある

文献

- 1) World Glaucoma Association: Childhood Glaucoma. The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association. In: Weinreb RN, Grajewski AL, Papadopoulos M, Grigg J, Freedman S (Eds): Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands, 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ふまえて、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)}
- ・ 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、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、急激な眼圧上昇に伴い、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、視神経障害あるいは視野障害が既に相当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（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で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り、Haab線と呼ばれるDescemet 膜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

ト一虹彩緑内障では、前房中央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。

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度として、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に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、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挙げられる。

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）などが挙げられる。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、散瞳して初めて水晶体前面に落屑物質の沈着をみとめることがある。

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。多治見スタディの対象者眼圧分布によれば、右眼眼圧は 14.6 (±2.7) mmHg, 左眼眼圧は 14.5(±2.7) mmHg⁶⁾ であり、正常眼圧を平均±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、一般に眼圧は冬季に高く、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挙げられ、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。従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予測する。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圧平眼圧計と同様に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、3回以上測定を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⁾。チップを下方に向けるとプローブが落下するために測定できない。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、周辺虹彩前癒着を伴うこともある。病的な新生血管は高眼圧の時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

周辺虹彩前癒着、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、瞳孔縁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 (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、解像度は超音波生体顕微鏡に勝るが、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度)

Grade 1:隅角閉塞がおそらく起こる (隅角の角度: 10度)

Grade 2:隅角閉塞は起こる可能性がある (隅角の角度: 20度)

Grade 3~4:隅角閉塞は起こり得ない（隅角の角度: 20~45度）

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くない。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度、下側で70~75度、耳側で100~110度程度である。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. 熟練した検者による場合、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とら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 度内の視野測定を標準として, 10 度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る. 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, 最初の 2 年間に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 などが極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) ハンフリー視野結果の表記

(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.

- MD (mean deviation, mean defect) : 年代別正常者との平均視感度の差.
- VFI (visual field index) : 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.
- PSD (pattern standard deviation) : 視野の凹凸の程度を表す.局所的な感度低下で上昇する.
- SF (short term fluctuation) : 短期変動. 一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.
- CPSD (corrected pattern standard deviation) : PSD から SF の影響を差し引いたものの.

(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 (Glaucoma Hemifield Test) 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二つの方法が主流となっている。

(1) イベント解析:二つの視野検査結果をベースラインと設定する。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。

- 1) Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al: 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: 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 crosssectional 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* 13: 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 U K* 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 edition, 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）。各種のランダム化比較試験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支持している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。先天的に角膜厚には個人差がある上に、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と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、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・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、症例毎の病期・病型に応じて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ことも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薬剤を要するときは、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、患者毎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上で重要である。

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、失明の最も重要な予後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, 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
- ・ 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 (PPA) β 域が大きい
- ・ 角膜厚が薄い
- ・ 角膜ヒステレシスが低い
- ・ 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、患者毎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予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、症例毎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ので、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勧められる^{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上では、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⁾。但しこれは無治療時眼圧を考慮していない。従って、各種のランダム化比較試験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なくとも進行しない、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

際して目標眼圧は適宜、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 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、治療のひと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 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様々な撮影条件の影響（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 アンギオグラフィー) 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が (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, IV 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, 視機能予後の予測, 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° 内視野や指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, 症例毎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^{2),3)}. 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^{2),3)}. 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、経済的負担、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きわめて慢性に経過する進行性の疾患で、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、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、治療には治療効果だけでなく、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とき、視機能障害が進行したときには、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、生活及び環境の問題 (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患者個々のライフ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、主に口頭により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（2021.9 日本緑内障学会で公表、HP 掲載予定）、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ている。しかし、文書交付や来院管理・リマインド通知等、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⁾。

従って、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、緑内障専門医所属施設においても約 1.4%にすぎない。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、現実的には医療従事者の負担が大きく、普及していない（2021.9 日本緑内障学会で公表、HP 掲載予定）

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, Floriano 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* 2016 [Epub ahead of print]
- 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 ; discussion 829-830, 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: 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: 421-5, 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* 2008;145: 575-81.
- 20) Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H: Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 15: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 JC1, McClure CA, Ramos SE, Schlundt DG, Pichert JW: Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J Glaucoma*. 12:393-8, 2003.
- 23) Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al: Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 92:569-73, 2008.
- 24) Bengtsson B, Heijl A: A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol* 145:343-53, 2008.

- 25) Sakata R, Yoshitomi T, Iwase A, Matsumoto C, Higashide T, Shirakashi M, et al:
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: 133-8, 1997.
- 29) Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T: New perspectives on target intraocular pressure.
Surv Ophthalmol 59: 615-26, 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

III. 緑内障治療薬

1. 緑内障治療薬の分類（表 2, 補足資料 2 参照）

1) 局所投与薬

- (1) プロスタノイド受容体関連薬
 - i) プロスタノイド FP 受容体作動薬 (FP 作動薬)
 - ii) プロスタノイド EP2 受容体選択性作動薬 (EP2 作動薬)
- (2) 交感神経 β 受容体遮断薬 (β 遮断薬)
 - i) β 受容体非選択性遮断薬
 - ii) β_1 受容体選択性遮断薬
 - iii) $\alpha_1\beta$ 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 α_2 受容体作動薬 (α_2 作動薬)
- (5) Rho キナーゼ阻害薬 (ROCK 阻害薬)
- (6) 副交感神経作動薬
- (7) 交感神経 α_1 受容体遮断薬 (α_1 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

2. 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プロスタノイド FP 受容体作動薬 (FP 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 遮断薬およびプロスタノイド EP2 受容体選択性作動薬 (EP2 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 作動薬とは異なる新規の作用機序を持つ EP2 作動薬は 2018 年 9 月に承認され、眼圧下降効果はラタノプロストに非劣勢とされる。眼内レンズ挿入眼には禁忌であり、FP 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、 α_2 作動薬、ROCK 阻害薬、 α_1 遮断薬、イオンチャンネル開口薬、副交感神経作動薬などの点眼薬が挙げられる。

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)。

3. 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。点眼薬の導入に当たって、ベースライン眼圧を把握した上で、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、効果を確認の後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。

4. 薬物併用を考慮する際の留意点 BQ1 を参照

- ・ 薬剤の効果が無い場合、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）治療をめざす。
- ・ 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。

5. 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して、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、 α_2 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。たとえば、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作動薬とFP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、併用は禁忌である)。交感神経系の薬剤は多数あり、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。

6. 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極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、如何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、間を開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して効果を増大し、全身移行を減じて副作用を軽減し、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分以上の間隔をあけて点眼する

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* 123:129-40, 2016.
- 2) Hollo 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:S30-36, 2009.
- 5) Chen PP: Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 110:726-733, 2003.

表2 主な緑内障点眼薬とその特徴

	プロスタノイド受容体関連薬									
	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 作動薬	EP2 作動薬	イオンチャネル開口薬	炭酸脱水酵素阻害薬	ROCK 阻害薬
	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	ラタノプロスト	オミデネパグ イソプロピル	イソプロピルウ ノプロストン	トルゾラミド	リパスジル
	カルテオロール					トラボプロスト			プリンゾラミド	
	ベタキソロール					タフルプロスト				
	レボブノロール					ビマトプロスト				
主な眼圧下降機序	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	線維柱帯流出促 進（間接）	ぶどう膜強膜路 流出促進	線維柱帯流出促 進+ぶどう膜強 膜路流出促進	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	2回/日	4回/日	1回/日	1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		+		+	-	-	-	-	-	-	-	-

IV. レーザー手術

1. 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, 術前1時間前に1~2%ピロカルピンを点眼する.

(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プラクロニジン¹⁾を点眼する.

(3) 角膜浮腫があるとき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) 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に 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いので, 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:1000~1500 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時間の眼圧測定を行い、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。

2. 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³⁾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. アルゴンレーザー線維柱帯形成術では, 隅角の 1/4 から 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. 選択的レーザー線維柱帯形成術では, 隅角の 1/2 から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)

アルゴンレーザー線維柱帯形成術 (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

選択的レーザー線維柱帯形成術 (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
- ・ 術後眼圧上昇
- ・ 角膜内皮障害

8) 術後管理 (2D)

(1) 術後 1~3 時間の眼圧測定を行い, 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.

3. 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く（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点を点眼する。

（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，一象限あたり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

- ・ 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時間目に眼圧測定を行い，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。

4. 毛様体光凝固術

1) 目的

レーザーを連続発振する方法と on, off を繰り返すマイクロパルス波を使うモードがある。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が得られている可能性がある。

2) 適応

連続波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。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、点眼治療への追加など早期に適応とされ得るが、まだその役割は十分検討されていない。

3) 術前準備

球後麻酔またはテノン嚢下麻酔で行う。

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 0.5～2.0mm 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 発施行する。

(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 3mm 後方にプローブを当てる。3 時と 9 時の方向は避け、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^{1,2)}。

- ・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
- ・毛様体剥離
- ・硝子体出血
- ・瞳孔弛緩
- ・一過性眼圧上昇

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。

1) 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: 40e6, 2015.

- 2) Souissi S, Le Mer Y, Metge F, Portmann A, Baudouin C, Labb 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. doi: 10.1111/aos.14661, 2020

5. 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とき。

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（結膜熱傷の合併をさ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 μ m

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。

V. 観血的手術

1. 適応

一般に、観血的手術は、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法に伴う偶発症・合併症について十分説明し、患者に同意のもとに行うべきものである。

2. 術式

現在、原発開放隅角緑内障（広義）を初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。

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効機序、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、線維柱帯切除術より早い適応で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。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⁵⁾。

(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。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、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）⁶⁾

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स्प्रेस[®]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）⁷⁾⁻⁹⁾ 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痕化が高度な症例，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成する手術である。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，適応は一部の極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，線維柱帯切除術に比べて眼圧下降効果に劣る^{10),11)}。

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) Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, et al: The 5-year Incidence of Bleb-related Infection and Its Risk Factors Following Filtering Surgeries with Adjunctive Mitomycin C: CBIITS 2. Ophthalmology 121: 1001-1006, 2014.
- 6) 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.
- 7) Budenz DL, Barton K, Gedde SJ, Feuer WJ, Schiffman J, Costa VP, et al: Five-year treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt comparison study. Ophthalmology 122: 308-316, 2015.

- 8) 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.
- 9) Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC, et al: Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 153: 804-814, 2012.
- 10) 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.
- 11) 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.

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，強膜弁を作成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 管内にトラベクロームを挿入し，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．トラベクロ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つの刃をも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*®があるが，いずれも白内障手術単独より強い眼圧下降作用が報告されている^{1,2)}．(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³⁾．

1) Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y-J, Giamporcaro JE; for the 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.

2) Samuelson TW, Sarkisian SR, Lubeck DM, Stiles MC, Duh YJ, Romo EA, et al: 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.

3) 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. *日眼会誌* 120:494-497, 2016.

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。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稀になった。

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。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。疼痛が強く眼球癆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。

第 5 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）に当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，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等を行い，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，一日一回点眼でよいことなどから，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，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) 房水流出路再建手術（線維柱帯切開術など）

(3) 低侵襲緑内障手術（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、術後緑内障治療薬併用で10mmHg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であるか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4章V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稀である。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。

5) 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り、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~数ヶ月に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上で有用である。とく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)。

濾過手術眼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%にすぎない。米国で行われた多施設共同研究では眼圧が24~32mmHg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24mmHg以下を目標とする)にわけて5年間に渡って観察した結果、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24mmHg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僅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。繰り返し眼圧が20mmHg台後半を示すような例、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は見解が一致している(2C)。経過観察間隔は1~数ヶ月毎とし、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、高度近視、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や、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%以上の眼圧下降を得られた群と無治療群では視野障害進行に有意の差があり、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 (1B)²⁾。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、ブリモニジンにおいて眼圧下降作用に相応しない視野維持効果があることが報告された^{17),18)} (2B)。

3. 原発閉塞隅角緑内障

1) 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。

(1) 急性原発閉塞隅角緑内障・急性原発閉塞隅角症

i) 薬物治療

A. 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は循環血漿量の増加となり循環器系に負担をかけ、心不全、肺うっ血の患者では肺水腫をお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ての度重なる投与は全身状態を悪化させるのみであることを銘記しなければならない。

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60~90分後で、眼圧下降の持続は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り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。

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 1 L 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。

B. 縮瞳

1%あるいは2%ピロカルピンを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応が消失（括約筋麻痺）している場合、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。また大量の縮瞳薬の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。

C. 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 遮断薬点眼
- c. 交感神経 $\alpha 2$ 作動薬点眼
- d. 交感神経 $\alpha \beta$ 遮断薬点眼
- e. 炭酸脱水酵素阻害薬点眼

D. 房水流出の促進

- a. FP 作動薬点眼
- b. 交感神経 α_1 遮断薬点眼
- c. 交感神経 $\alpha 2$ 作動薬点眼
- d. 交感神経 $\alpha \beta$ 遮断薬点眼

E. 炎症の沈静化

- a. ステロイド点眼

ii) 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、あるいは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。

A. 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発症の危険が高い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、手術的虹彩切除術の適応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既に減少している例で多いことが知られている。

B. 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。

C. 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²⁰⁾ (1A) が、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 (1B)。

(2) 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、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。

A. 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。

B. 手術治療

a. 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。

b. 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、眼圧下降効果が単独でも認められることが報告されている²⁰⁾ (1A)。ただし、周辺部虹彩前癒着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。

c. 房水流出路再建術 (隅角癒着解離術, 線維柱帯切開術)

隅角癒着解離術は周辺虹彩前癒着が広範な例 (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応される。また周辺虹彩前癒着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。

d. 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、周辺虹彩前癒着が長期にわたる例、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 (PACS)

原発閉塞隅角症疑い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こと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。

原発閉塞隅角症疑い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が適応となる。白内障手術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。

2) 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

縮瞳により周辺部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)。周辺虹彩前癒着が広範囲で、縮瞳剤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、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わかっていない。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。続発緑内障は眼圧上昇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, ベーチェット病, 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膜炎, フォークト・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、しばしば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

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、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)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)。アトロピン点眼や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)。副交感神経作動薬は無効例が多く、血液房水柵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、房水流出路再建手術（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,あるいは色素散布症候群

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。色素散布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、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。流出路再建手術、濾過手術が奏功する。

6. 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。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 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

1 原発小児緑内障 (Primary childhood glaucoma)

1) 原発先天緑内障 (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、また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、成人では稀で重篤な副作用が小児や胎児には生じうる。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

i) 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上、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。

ii) 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、強膜弁を作成する必要があるが、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 度切開術が次第に試みられるようになっている^{37), 38)}。

iii) 隅角切開術

透明な角膜を有する例に対して適応される。1 回の隅角切開術で 90~120 度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 か月発症の PCG ではともに同様の成功率である (70-90%)⁴⁰⁾。不成功の原因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による。

iv) 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、強膜弁の作成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⁾。

v) 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。

vi) 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、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及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。FP 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 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兆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。

薬物治療の方が手術治療に比べて進行する割合が多い⁴⁶⁾。FP作動薬と交感神経β遮断薬では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。

(1) 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。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周辺虹彩付着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、隅角手術が無効な場合第一選択となることもある。

(2) 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。

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

(3) 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。孤発性の無虹彩を見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、遮光眼鏡や軟膏の使用、整容的コンタクトレンズの処方も考慮する。

(4) 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繋がることもある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、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。

(5) 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、眼圧上昇に繋がること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生じる。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、瞳孔ブロックの解除が必要になることもある。

文献

- 1) 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.
- 2) Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos 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: 401-417, 2012.
- 9) Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R: Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 15; CD007059. doi: 10.1002/14651858.CD007059.
- 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, Goni 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* 2013;2:CD006539. doi: 10.1002/14651858.CD006539.
- 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: 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, Spileers 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. The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association. In: Weinreb RN, Grajewski AL, Papadopoulos M, Grigg J, Freedman S (Eds): Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands, 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° 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, Junior 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, Mullaney 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: 2014-202, 2011.
- 48) Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R: Axenfeldt-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 Peter 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* 19: 2011.
- 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: e19, 2008.
- 54) Olsen KE, Huang AS, Wright MM: The efficacy of goniotomy/trabeculotomy in early-onset glaucoma associated with 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 tranocular

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6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、パネル会議で臨床的クエスチョン (CQ) を設定した。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 (臨床的クエスチョン)	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等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付けられ、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ことはないと予想される内容も BQ と位置付け概説している。
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、類似したしかし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)	対象群と治療群を無作為に割り当て、2重盲検法で行う研究方法。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パ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 POAG 薬物治療はどうするか？		
2	線維柱帯切除術の術後管理		
FQ			
1	第 1 選択薬で効果が不十分なときは追加か？		
2	広義原発開放隅角緑内障 (POAG) 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？		
3	眼圧下降以外の治療 (神経保護、血流改善など) は有用か？		
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.高眼圧症から原発開放隅角緑内障を発症する危険因子として、年齢が高い、垂直 C/D 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挙げられる.	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
2	正常眼圧の preperimetric glaucoma (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上で、危険因子を勘案しながら治療開始を検討することを提案する.	「治療すること」を弱く推奨する
3	点眼薬で眼圧が 10 mm Hg 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 mm Hg 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.
4	チューブシャント手術を線維柱帯切除術の代わり	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

りに推奨する
か？

- | | | | |
|---|--|--|--|
| 5 | 原発開放隅角緑内障に対する線維柱帯切除術後のステロイド点眼は推奨されるか？ | 原発開放隅角緑内障に対する線維柱帯切除術後に、ステロイド点眼などを含めて局所消炎治療を行うことが眼圧コントロールに有利であり推奨される。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。 |
| 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 |
| 7 | 原発開放隅角緑内障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？ | 原発開放隅角緑内障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、眼圧調整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良い。 | 「実施すること」を弱く推奨する。 |
| 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1選択は水晶体再建術か、レーザー治療か？ | 原発閉塞隅角緑内障（PACG）と原発閉塞隅角症（PAC）に対する第一選択治療は水晶体再建術を強く推奨する。症候性白内障の有無に拘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事に留意する。 | 水晶体再建術を施行することを強く推奨する。 |
| 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、全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）や原発閉塞隅角緑内障（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 僚眼に対しては強く実施することを推奨する |

略語一覧

略語名	正式名称			
QOL	quality of life			
QOV	quality of vision			
MMC	mitomycin C			
Minds	Medical Information Distribution Service			
EBM	Evidence-Based Medicine			
MIGS	Minimally Invasive Glaucoma Surgery			
OCT	Optical Coherence Tomography			
SD-OCT	Spectral Domain-OCT			
Fp 受容体作動薬	プロスタノイド FP 受容体作動薬			
EP2 作動薬	プロスタノイド EP2 受容体選択性作動薬			

推奨と解説の読み方

ガイドライン全体を通じて

本ガイドラインは2017年5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目指して改定作業に入った。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、推奨提示が可能な物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）を行なった結果、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、あるいは当然の事として知っておく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。

クリニカルクエスチョン（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

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

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ごとに緑内障学会評議員からシステムティックレビューチーム(SRレビューチーム)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、ガイドライン作成グループ、システムティックレビュー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。

第1章 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定する。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、全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>診療ガイドライン作成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) 勤務先組織をとおして、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>

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">企業名</p>	<p>申告された企業は次のとおりである。</p> <p>アラガン・ジャパン株式会社 エイエムオー・ジャパン株式会社 大塚製薬株式会社 田辺三菱製薬 トーメーコーポレーション ジャパンフォーカス株式会社 興和製薬株式会社 参天製薬株式会社 ジャムコン 千寿製薬株式会社 株式会社オグラ 株式会社ニデック 日本アルコン株式会社 アールイーメディカル 大日本住友製薬 ファイザー製薬株式会社 クリエイティブシューティカル株式会社 バイエル薬品 キノファーマ 株式会社イナミ ホヤビジョンケアカンパニー グラウコスジャパン エレックス株式会社 日東メディック サンコンタクトレンズ株式会社 アツザワプロテーゼ ノバルティスファーマ</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">作成資金</p>	<p>日本緑内障学会 ガイドライン改定委員会会費 ノバルティスファーマ医学教育事業</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">組織編制</p>	<p>ガイドライン改定統括委員会</p> <p>緑内障学会理事の中から統括委員 5 名が指名された。</p> <p>緑内障診療ガイドライン作成グループ</p> <p>ガイドライン作成グループ 9 名を緑内障学会評議員の中から指名した。 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。</p> <p>システムティックレビュー (SR) チーム</p> <p>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。 ガイドライン作成グループメンバーと共に 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。</p>
	<p>会議はすべて Web あるいはメール審議で行った。</p>

作成工程	準備
	2020年4月18日 ・オンラインによる緑内障学会理事会で緑内障診療ガイドラインを改定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 ・ガイドライン改定統括委員がWeb会議を行い、改定方針と体制を決定した。ガイドライン改定統括委員が地域性と性別を考慮してガイドライン作成グループを指名した。
	2020年6月 ・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クリニカルクエスションの絞り込み作業を行なった。
作成工程	CQわりあて
	2020年8月 ・SRチームにCQをわりあて、CQのブラッシュアップ及び推奨作成を依頼した。
	システマティックレビュー
	2020年10月2日 ・第1回全体ミーティング、文献検索の方法、システマティックレビューの方法、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。この時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定を行った。	
最終化	
2021年5月 ・緑内障学会理事、評議員から改定された「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、得られたられた意見を元に改定後、最終化した。	

第2章 推奨

BQ1 妊娠、出産、授乳時のPOAG薬物治療はどうか？（溝上志朗）

妊娠、出産、授乳時において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。

米国FDA（食品医薬品局）により対象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1）では、ジピベフリンとブリモニジンがカテゴリー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%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、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還流障害などがある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、ブリモニジン、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⁶⁾。

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) FDA Classification of Drugs for Teratogenic Risk. Teratology society public affairs committee. 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. 日本産科婦人科学会雑誌 59: N246-N250, 2007.
- 5) Hashimoto Y, Michihata N, Yamana H, Shigemi D, Morita K, Matsui H, Yasunaga H, Aihara M: Intraocular pressure-lowering medications during pregnancy and risk

of neonatal adverse outcomes: a propensity score analysis using a large database. Br J Ophthalmol. 2020-316198, 2020.

6) Drake SC, Vajaranant TS: Evidence-Based Approaches to Glaucoma Management During Pregnancy and Lactation. Curr Ophthalmol Rep 4:198-205, 2016.

表3 米国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ヶ月間の対照研究で、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、ヒトでの妊娠期3ヶ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、胎児に催奇形性、胎児毒性、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しようすること。
- 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（たと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、あるいは効果がなく、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方ほうが大きいもの。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。

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成する手術である。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痕化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、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、無作為化臨床試験 (randomized clinical 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。人種差による癒痕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⁾。

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痕が形成される。Mitomicin 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、癒痕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 の際には結膜血管や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。術後経過とともに強膜弁周囲の癒痕化が生じるため 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 週間～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。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⁶⁾⁷⁾。

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⁸⁾⁹⁾。眼瞼の上から指で眼球を圧迫する、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、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っても行われることもある。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。強膜マッサージ後、数時間の眼圧下降が得られることが Kane らによって報告されている¹¹⁾。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という報告がある¹⁰⁾。

3) 術後の代謝拮抗薬および抗 VEGF 薬の結膜下注射

(ア) 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 では、術後に 5-FU の結膜下注射を行った群では、行われ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。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。

(イ) 抗 vascular endothelial growth factor (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 薬剤群と MMC 群、あるいはいずれの代謝拮抗薬も使用され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 薬剤の使用が眼圧下降および手術成功率を向上させると結論付けるにはエビデンスが不十分であるとしている¹¹⁾。

4) 術後点眼

(ア) 抗生物質の点眼

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ということが報告されている (0.1%～0.2%)¹²⁾¹³⁾。万一濾過胞感染を発症した場合、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、抗生物質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「術後の抗菌薬の点眼治療はいつまで必要なのか?」を参照)

(イ)抗炎症薬剤の点眼 (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、機能性の濾過胞を形成するためにステロイド点眼による消炎が推奨される。(詳細は CQ5「術後のステロイド薬の点眼治療はいつまで必要なのか?」を参照)

術後早期の合併症とその対処法

線維柱帯切除術の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^{14)~17)}。術後1か月以降の視機能障害を来し得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^{14)~17)}。

1)過剰濾過

(ア)結膜からの房水漏出がない場合、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、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縫合を多くし、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。

(イ)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、アトロピン点眼や消炎により保存的に経過観察することができることもある。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。

(ウ)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¹⁸⁾、脈絡膜離壁、黄斑部離壁、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きた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¹⁹⁾²⁰⁾。

(エ)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渡って有効性が示されている²¹⁾²²⁾。

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^{23)~25)}。しかしながら、急激な眼圧上昇を来すこともある²⁶⁾。

③以上の方法でも低眼圧が改善しない場合には、観血的に結膜を再度開けて、強膜弁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

(ア)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。

(イ)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はずすニードリングが必要となる。

3)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くらいの巨大な脈絡膜剥離（出血）を生じている。自然に出血が吸収されることもあり、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日は待つことが望ましい。

術後中期以降の合併症と対処法

1)中期以降の癒着化に対するニードリング

(ア)代謝拮抗薬併用のニードリング

線維柱帯切除術後に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²⁷⁾²⁸⁾。

(イ)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、眼圧上昇をきたす。線維柱帯切除術の13%程度に生じる²⁹⁾。Encapsulated bleb に対するニードリングの有効性について比較したシステマティックレビューでは、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している³⁰⁾。

2)無血管濾過胞からの房水漏出

(ア)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リ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³¹⁾。

(イ)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テノン嚢を前転する方法で、1回の手術で約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³²⁾。また、羊膜を併用したテノン前転法が有効であったとの報告もある³³⁾。

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* 21: 71–78, 2007.
- 2) Husain R, Clarke JCK, Seah SKL, Khaw PT: A review of trabeculectomy in East Asian people - The influence of race. *Eye* 19: 243–252, 2005.
- 3) Hoskins HD, Migliazzo CV: Management of failing filter blebs with argon laser. *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* [Internet]. 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) Morinelli EN, Sidoti PA, Heuer DK, Minckler DS, Baerveldt G, LaBree L, et al: Laser suture lysis after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* [Internet]. 103: 306–314, 1996.
- 8) Parrow KA, Shin DH: Enhancing filtration in the early postoperative trabeculectomy refractory to digital massage. *Ophthalmic Surg* 21: 401-403, 1990.
- 9) Traverso CE, Greenidge KC, Spaeth GL, Wilson RP: Focal pressure: A new method to encourage filtration after trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 15: 62–65, 1984.
- 10) 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.
- 11) Green E, Wilkins M, Bunce C, Wormald R: 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- 12) Kuang TM, Lin YC, Jui-Ling Liu C, Hsu WM, Chou CK: Early and late endophthalmitis following trabeculectomy in a Chinese population. *Eur J Ophthalmol* 18: 66–70, 2008.
- 13) 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.
- 14) Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, Macleod A, Broadway DC, King AJ, et al, for the Trabeculectomy Outcomes Group Audit Study Group: Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology* 120: 2532-2539, 2013.

- 15) 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.
- 16) Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Wright MM, Guire KE, The 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Stamper RL, McMenemy MG, Lieberman MF: Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 114: 544-553, 1992.
- 20) Seah SK, Prata JR Jr, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK: Hypotony following trabeculectomy. *J Glaucoma* 4: 73-79, 1995.
- 21) Shirato S, Maruyama K, Haneda M: Resuturing the scleral flap through conjunctiva for treatment of excess filtration. *Am J Ophthalmol* 137: 173-174, 2004.
- 22) 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.
- 23) Wise JB: Treatment of chronic postfiltration hypotony by intrableb injection of autologous blood. *Arch Ophthalmol* 111: 827-830, 1993.
- 24) Nuyts RM, Greve EL, Geijssen HC, Langerhorst CT: Treatment of hypotonous maculopathy after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 118: 322-331, 1994.
- 25) Okada K, Tsukamoto H, Matsumoto 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.
- 26) Siegfried CJ, Grewal RK, Karalekas D, Rosenberg LF, Krupin T: Marked intraocular pressure rises complicating intrableb autologous blood injection. *Arch Ophthalmol* 114: 492-493, 1996.

- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Feyi-Waboso A, Ejere HO: Needling for encapsulated trabeculectomy filtering bleb. Cochrane Database Syst Rev 2012.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.

FQ 1 第1選択薬で眼圧下降効果が不十分なときは追加か?

(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9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選択的 EP2 受容体作動薬) (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 $\alpha 2$ 受容体作動薬 ($\alpha 2$ 作動薬) (5) Rhoキナーゼ阻害薬(ROCK 阻害薬) (6) 副交感神経作動薬 (7) 交感神経 $\alpha 1$ 受容体遮断薬 ($\alpha 1$ 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においては、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点眼、 $\alpha 2$ 作動薬、ROCK 阻害薬、 $\alpha 1$ 遮断薬、イオンチャネル開口薬、交感神経非選択性作動薬、副交感神経作動薬などの点眼薬が挙げられる。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BQでは症例集積研究および総説からのシステマティックレビュー (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)}、マレイン酸チモロールから FP 受容体作動薬への変更に関しても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、交感神経非選択性作動薬、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 程度に留まる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、更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、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ンドア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、メタアナリシスによると β 遮断薬、交感神経非選択性作動薬、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⁶⁾。しかしながら、その眼圧下降幅は同様に 1-1.5 mmHg 程度に留まっていた⁶⁾。

3. まとめ

ランダム化比較試験, メタアナリシスなどのエビデンスの高い報告は意外と少なく, 残念ながら第1選択薬で効果が不十分なときは追加かというBQ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ンダーに対しての有効性¹⁶⁾の報告がある選択的EP2受容体作動薬に対してのエビデンスの蓄積、また新規薬剤開発推進が望まれる。

文 献

- 1) Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, Wormald R, Dickersin K: 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, Fjiwara M, Araki R, Fujiwara A, Shiode Y, et al: Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS ONE*, 12(7): 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* 22:626-31, 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 広義原発開放隅角緑内障 (POAG) 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。広義 POAG 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を要する時は、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。

観血的治療も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、副作用や点眼回数が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) されることもあり、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、採用論文のほとんどは、眼圧下降薬を本数として記載しているのか、剤数としているのか、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挙げられる。本レポートでは全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

a) 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、Minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) で平均 3.1 剤以下¹⁾²⁾、線維柱帯切除術で平均 3.8 剤以下^{3~7)}であり、4 剤目追加ならば手術治療が選択されている患者が多かったことが伺える。European Glaucoma Society a) では、2 剤併用で十分な眼圧下降が得られない場合、薬剤変更や 3 剤目追加、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、わが国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 剤目追加が必要な段階では、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。

b) 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る患者は、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 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⁾において、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 4 剤以上であったと報告しており、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も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。

a) 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、全ての薬剤で点眼を順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、開放隅角緑内障、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 ヶ月時で 31%、1 年時で 14%と少なかったと報告している。

b) 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 らの無作為化比較試験¹³⁾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 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ひとつに“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不良あるいは目標眼圧を達成できない時点が、観血的治療も選択肢に含め治療法が検討されてい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) Carlo Lavia, Laura Dallorto, Milena Maule, Manuela Ceccarelli, Antonio Maria Fea: Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 12(8): e0183142, 2017.
- 2) Pavi Agrawal, Steven E Bradshaw: 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) Lance C Lemon, Dong H Shin, Chaesik Kim, Rick E Bendel, Bret A Hughes, Mark S Juzych: 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) Ingrid U Scott, David S Greenfield, Joyce Schiffman, Marcelo T Nicolela, Juan C Rueda, James C Tsai, Paul F Palmberg: Outcomes of primary trabeculectomy with the use of adjunctive mitomycin. Arch Ophthalmol 116: 286-291, 1998.
- 5) Michael J Lavin, Richard P Wormald, Clive S Migdal, Roger A Hitchings: 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) Hsin-Yi Chen, Cheng-Li Lin, Chia-Hung Kao: 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, 保坂文雄, 斉藤由幸, 西坂紀実利, 鶴田みどり, 松本洋幸, 大塚賢二: 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) Fawzia Djafari, Mark R Lesk, Paul J Harasymowycz, Daniel Desjardins, Jean Lachaine: Determinants of Adherence to Glaucoma Medical Therapy in a Long-term Patient Population. J Glaucoma 18: 238-242, 2009.
- 12) Arvind Neelakantan, Hetal D Vaishnav, Sandhya A Iyer, Mark B Sherwood: Is Addition of a Third or Fourth Antiglaucoma Medication Effective? J Glaucoma 13: 130-136, 2004.
- 13) Thomas V Johnson, Henry D Jampel: Intraocular Pressure Following Prerandomization Glaucoma Medication Washout in the HORIZON and COMPASS Trials. Am J Ophthalmol 216: 110-120, 2020.
- 14) Ligia Issa de Fendi, Tiago Cena de Oliveira, Carolina Bigheti Pereira, Carina Pereira Bigheti, Gustavo A Viani: 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

- a) European Glaucoma Society: European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. Br J Ophthalmol 101: 130-195, 2017.

FQ3: 眼圧下降以外の治療（神経保護、血流改善など）は有用か？

（横山 悠、 面高 宗子）

眼圧に依らない神経保護に関する報告は様々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年のシステマティックレビュー（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、これに該当するランダム化比較試験（RCT）を文献検索レビューの対象としている¹⁾。しかしこのレビュー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、このレビュー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。

ここではより広くレビューするために2年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、メマンチンなどの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、イチヨウの葉エキス、一酸化窒素合成酵素阻害剤、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）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。4年以上経過観察し効果を評価した研究に限ると3報が該当した。

1. $\alpha 2$ アドレナリン作動薬

LoGTSは眼圧21mmHg以下の緑内障患者178名を交感神経 $\alpha 2$ 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付けを行った多施設共同二重盲検試験である^{2~5}。この研究では48ヶ月間の成果が報告されており、二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%点眼液が眼圧に依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

メマンチンは興奮毒性を抑制させるNMDA受容体拮抗薬である。Weinrebらは開放隅角緑内障患者を2回に分けて、計2298名をメマンチン経口投与20mg群、10mg群、プラセボ群に無作為に割り付け、ハンフリー視野計、FDTおよび視神経乳頭ステレオ写真で48ヶ月間の経過を評価した第3相試験を報告した⁶。この研究では一貫したメマンチン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二重盲検試験が報告されている⁷。18mmHgに眼圧コントロールされても進行傾向を示す開放隅角緑内障患者80名をシチコリン点眼群、プラセボ群に無作為に割り付け、1日3回点眼した。3年間のハンフリー中心10-2およびOCTにおけるRNFL厚評価において有意に緑内障の進行が抑制されていた。

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報該当した。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、対象群の3群を比較した非盲検無作為化比較試験であるが、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二重盲検試験で、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ーを用いた評価においてカシスアントシアニン投与群では視神経乳頭部血流改善が見られたことを報告した。また、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血中濃度低下を改善したことも別の文献で報告しており、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照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原発開放隅角緑内障患者を対象にドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液もしくは布林ゾラミド塩酸塩 1%点眼液追加投与した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-チモロール治療群のほうが視野障害進行は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-チモロール群では拡張末期血流速度の上昇と血管抵抗の減少が見られ、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依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の報告数は極めて少ない.各試験に存在するバイアスを考えると、エビデンス確立には複数の試験が望まれる.LoGTS^{2~5)}の結果が注目されたように、眼圧に依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 (London, England) 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 Ophthalmology 151: 671-681, 2011.
- 5) Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Rosenberg LF, Ritch R, Yang JW: The Low - pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. Ophthalmology 112: 376-85, 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: 283-8, 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

高眼圧症患者の治療を開始する基準として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。

高眼圧症から原発開放隅角緑内障を発症する危険因子として、年齢が高い、垂直 C/D 比が大きい、眼圧が高い、Pattern Standard Deviation (以下、PSD) が大きい、中心角膜厚 Central Corneal Thickness (以下、CCT) が薄い、視神経乳頭出血の出現が挙げられる。

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)

推奨作成の経緯

高眼圧症から原発開放隅角緑内障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 件の無作為化比較試験 (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 1636 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 1366 例に対して観察群にも投与し 13 年間の経過観察を実施した²⁾。EGPS は高眼圧症 1081 例をドルゾラミド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及び後向きコホート研究 10 編を採用した^{5~14)}。また、OHTS と EGPS を比較した後向きコホート研究 2 編を採用した^{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、年齢が高い、垂直 C/D 比が大きい、眼圧が高値、PSD が大きい、CCT が薄い、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、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 24mmHg 以下でベースライン眼圧に比べて 20% 以上の下降率」を目標とし、眼圧が高い方の眼で 1 剤使用開始、ベースラインから眼圧

下降 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、コントロール群では 9.5%と有意に低かった¹⁾。EGPS では POAG への移行は、ドルゾラミド群 13.4%と、コントロール群 14.1%の間に有意差は見られなかった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 ではドルゾラミド点眼のみしか認められていなかった影響の可能性はある。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 1)、視神経乳頭出血の出現が原発開放隅角緑内障発症の危険因子である。垂直 C/D 比が大きいほど OHTS、EGPS ともに原発開放隅角緑内障の発症率が増加した(表 1)³⁾⁵⁾。また、EGPS では垂直 C/D 比の左右差が大きいほど原発開放隅角緑内障の発症率が増加した(表 1)³⁾。

OHTS によると CCT が 555 μm 以下で垂直 C/D 比が 0.30 超 0.50 未満の症例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 以下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 比が小さい症例群では 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 ヶ月間の原発開放隅角緑内障の累積発症率は、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、OHTS では原発開放隅角緑内障発症前の平均 13 年間で年間 0.5%、原発開放隅角緑内障発症後の平均 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原発開放隅角緑内障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、高眼圧症患者の原発開放隅角緑内障発症の予測因子(高齢、垂直 C/D 比拡大、高眼圧など)と類似している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 のコントロール群で、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)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 Retinal Tomograph (HRT)のパラメータは有意な相関はみられなかった⁸⁾。

2.視野変化

PSD が大きいことが原発開放隅角緑内障発症の危険因子である (表 1) .PSD が大きいほど、OHTS、EGPS とともに原発開放隅角緑内障の発症率が増加した (表 1) ⁴。⁵).OHTS 観察群に対する 5 年間の調査では、眼圧下降薬の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 MD 変化率 (slope) は、原発開放隅角緑内障発症眼 (n=359; -0.26 ± 0.36 dB / y) は非発症眼 (n=2250; -0.05 ± 0.14 dB / y) よりも有意に早かった ($P < 0.001$) ¹⁰).OHTS1618 症例の調査では視野の閾値に左右差があると、閾値の低い方の眼の原発開放隅角緑内障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 よりも原発開放隅角緑内障発症の指標となる ¹¹).

OHTS 症例において信頼できる VF が 10 回以上あり、なおかつ観察期間が 5 年以上の 1379 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原発開放隅角緑内障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原発開放隅角緑内障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原発開放隅角緑内障を発症された眼 (n=127; -0.42 ± 0.46 dB / y) は、視野障害変化のみで発症した眼 ($P = 0.017$) または視神経乳頭変化のみで発症した眼 ($P < 0.001$) 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、より原発開放隅角緑内障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.マルコフ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原発開放隅角緑内障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 (年間の原発開放隅角緑内障発症リスクが $\geq 2\%$ の症例を治療)」「Treat $\geq 5\%$ of risk (年間の原発開放隅角緑内障発症リスクが $\geq 5\%$ 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 $\geq 2\%$ (年間の原発開放隅角緑内障発症リスクが $\geq 2\%$ の症例を治療)」が最も費用対効果が高かった ¹²).

OHTS 症例を用いて「原発開放隅角緑内障に進行するのを 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(ICER)を算出したところ、\$89,072 であった.年齢、眼圧、C/D、CCT で 5 年間の検討をしたところ、基準 ICER\$50,000/QALY を下回る条件として高眼圧症患者が平均 76 歳以上、平均眼圧 29mmHg 以上、平均 CCT533 μ m 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言えない、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

年齢が高い、眼圧が高い、CCTが薄いほど OHTS、EGPS ともに原発開放隅角緑内障の発症率が増加したことから、これらの項目が原発開放隅角緑内障発症の危険因子である (表 1)^{3) 5)}。OHTS13 年の経過観察で原発開放隅角緑内障を発症した累積割合は観察群 0.22 (95%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⁾。OHTS1618 症例の 5 年間の調査では眼圧の左右差が 1mmHg 増えるごとに、原発開放隅角緑内障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、危険因子として年齢が高い、垂直 C/D 比が大きい、眼圧が高い、PSD が大きい、CCT 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 (HR1.13 (0.40-3.18))¹⁴⁾。

OHTS と EGPS の原発開放隅角緑内障進行前に 2 回以上眼圧測定をしている症例を latent class analysis (潜在クラス分析: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、原発開放隅角緑内障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、原発開放隅角緑内障発症リスク因子は似ていた¹⁵⁾。

OHTS 観察群と EGPS プラセボ群のリスクの評価を多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した¹⁶⁾。原発開放隅角緑内障を発症した症例は OHTS 9.3%、EGPS 16.8%、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。

【<https://ohts.wustl.edu/risk/>】

OHTS、EGPS 両試験ともにアジア人の対象が少なく、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: Delaying treatment of ocular hypertension: the Ocular Hypertension Treatment

- Study. *Arch Ophthalmol* 128: 276-287, 2010.
- 3) The European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group: Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 114: 3-9, 2007.
 - 4) 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: 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: 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 GJ, Cioffi GA, Ritch R, et al: 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. 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: 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, Tom 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: Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* 114: 10-19, 2007.

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⁾	
	Hazard Ratio	95%CI	Hazard Ratio	95%CI
年齢が高い（10歳ごと）	1.22	1.01-1.49	1.32	1.04-1.69
眼圧が高値（1mmHgごと）	1.10	1.04-1.17	1.07	0.94-1.22
CCTが薄い（40 μ mごと）	1.71	1.40-2.09	1.32	1.05-1.67
PSDが大きい（0.2dBごと）	1.27	1.06-1.52	1.66	1.15-2.38
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

CQ2. 正常眼圧の 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上で、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

Preperimetric glaucoma (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（心理的・QOLも含め）対効果を検討した。PPG の治療効果を前向きに評価した randomized controlled trial(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、広義の開放隅角緑内障（OAG）、正常眼圧緑内障（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、正常眼圧緑内障と広義の開放隅角緑内障が混じっ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 cost effectiveness 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ファクターを検討した論文 2 篇、緑内障に対する点眼治療や 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 篇をレビューの対象とした。

SR レポートのまとめ

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、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%程度と報告しており、PPGであっても時間経過とともに進行する目が一定数あることが確認されている^{3) 4)}。

PPG 進行のリスクファクターと治療の意義

PPGの進行のリスクファクターとしては高年齢、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進行を抑制しうることは良く知られており^{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、推奨度は「弱い」ととどめた。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、検査の偽陽性及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。

治療の選択肢と治療によるQOLの変化

PPGの治療のfirst choice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の変化を見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満足度が低く避けた方が良いと考えられる^{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Selective laser trabeculoplasty (SLT)のようなレーザー治療を早期緑内障症例に行うことの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2mmHg程度の眼圧下降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群に割り付け、3年間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⁾。

治療の費用対効果分析

PPG 治療の費用対効果分析を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 を選択した方が cost effective だ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増加が起こりうることについて留意が必要である。

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ファクターを慎重に勘案しながら経過観察を行い、随時治療開始を検討するべきと思われる。

文献

- 1) Jeong JH, Park KH, Jeong JW, Kim DM: Preperimetric normal tension glaucoma study: long-term clinical course and effect of therapeutic lowering of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 92: e185-193, 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, Jeong 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, Jeong 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, 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) Nitta K, Sugiyama K, Mawatari Y, Tanahashi T: Results of selective laser trabeculoplasty (SLT) as initial treatment for normal tension glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 117: 335-343, 2013.
 - 12) Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D. 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 RA, Guedes VM, Gomes CE, 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 mm Hg 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？

(石田恭子, 東出朋巳)

推奨提示

点眼治療下で眼圧が 10 mm Hg 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 mm Hg 台前半の眼圧レベル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行う。中心角膜厚や眼圧日内変動測定等により真の眼圧値が高い、眼圧変動が大きい可能性等を検出する。線維柱帯切除術を行うことで、更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はあるが、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上で、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)

推奨作成の過程

点眼治療下で眼圧が 10 mm Hg 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見たランダム化比較試験 (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 mm Hg 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、中心角膜厚、ヒステレシス、眼圧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等の血流異常など）が関与する可能性が無いかも確認する。複数回の視野測定で進行が確認でき、眼圧因子の関与が強い場合は、更なる眼圧下降及び眼圧変動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、点眼治療に於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13mmHg以下の報告はない。Shultz³⁾らは、術前平均眼圧13.3mmHg（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8.6mmHg（平均薬剤数0.6剤）と有意に下降させた。Naito⁴⁾らは、術前平均眼圧13.9mmHg（平均薬剤数3.0剤）の17眼を、術後平均60か月で、平均眼圧8.1mmHg（平均薬剤数0.8剤）と有意に下降させた。薬剤の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⁾-82%⁴⁾、52³⁾、術後眼圧10mmHg以下を達成できる割合は、68³⁾-82%⁴⁾であった。一方、手術に伴う術後合併症は、53³⁾-71%⁴⁾に認められ、一過性低眼圧症30³⁾-53%⁴⁾、低眼圧黄斑症6³⁾-18%⁴⁾、白内障進行44%³⁾、0.1単位以上の視力低下は18%⁴⁾等であったが、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⁾、13.9mmHg⁴⁾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10mmHg未満の92%でMD slopeは改善したが、10mmHg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）とやや高いものの進行性の40例のNTGに対して、線維柱帯切除術により9.4mmHgまで下降させた論文⁶⁾では、AGIS scoreとMD slopeの2つの進行判定基準による視野進行率は、30%眼圧下降達成例のそれぞれ4%、9%、未達成例の59%、47%、20%眼圧下降達成例の7%、11%、未達成例の75%、75%であった。術後眼圧が10mmHg以下の視野障害進行率は8%、8%で10mmHg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、治療毎に3群（線維柱帯切除術群17例、FP受容体作動薬にて15%以上眼圧下降達成群24例、FP受容体作動薬にて未達成群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9.1mmHg（38%下降）に有意に下降し、MD slopeは -0.86 ± 0.51 から -0.19 ± 0.20 dB/yに有意に緩徐となった。FP受容体作動薬にて15%以上眼圧下降達成群では、治療介入前後で、眼圧は14.7から11.7mmHg（20%下降）に有意に下降し、MD slopeは -0.52 ± 0.37 から -0.31 ± 0.30 dB/yに改善した。FP受容体作動

薬にて 15%以上眼圧下降未達成群では、治療介入前後で、眼圧は 14.4 から 13.2mmHg (8%下降)に有意に下降したが、MD slope は -0.40 ± 0.27 から -0.50 ± 0.65 dB/y 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関連したと報告した。

以上の様に、点眼下にて 10 mm Hg 台前半にもかかわらず進行する症例に対して、実臨床の現場でやむをえず手術を行い、後ろ向きに報告した小数例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, Sugiyama K, Araie M: 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 Baerveld 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)}、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、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並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スタディにおける参加者は狭義の原発開放隅角緑内障が圧倒的に多かったため、日本人に多い正常眼圧緑内障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 Baerveld インプラント挿入術を比較した TVT スタディの 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 Baerveld インプラント(350mm²)挿入術をともに初回手術に限って比較した PTVT スタディにおいて、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 緑内障バルブ挿入術を比較したスタディにおいても 3-4 年後成績では有意差はなかった³⁾。Ahmed バルブと Baerveld インプラントの術後 5 年成績を比較した 2 つのスタディのメタ解析から、Baerveld インプラントの術後平均眼圧 13.2mmHg が Ahmed バルブの術後平均眼圧 15.8mmHg 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可能性がある⁶⁾。

2. 累積失敗率の比較

TVT スタディの 5 年成績による累積失敗率(21mmHg 以上または 20%以下の眼圧下降、再度の緑内障手術、5mmHg 以下の低眼圧、光覚喪失)はチューブシャント群で 29.8%*、線維柱帯群で 46.9%であり、有意に線維柱帯切除術群で多かった

(P=0.02, log-rank 検定)¹⁾。PTVT スタディ 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・線維柱帯切除術比較スタディでの累積成功率

(41-52 ヶ月後、眼圧 5-21mmHg 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 群で 69.8%、線維柱帯切除術で 68.1%であり、両群間で有意差を認めなかった³⁾。

*TVT スタディと PTVT スタディを比較した場合、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スタディグループは考えている⁵⁾⁶⁾。

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 スタディの5年成績では術後1ヶ月以降に生じた合併症の頻度において、線維柱帯切除術群と Baerveld 挿入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 Baerveld 挿入群に多く、一方で濾過胞漏出、低眼圧黄斑症、濾過胞炎、眼内炎は線維柱帯切除術に多かった¹⁾。PTVT スタディの3年成績における術後1ヶ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 と線維柱帯切除術の比較スタディ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 に多く、濾過胞漏出と濾過胞炎は線維柱帯切除術に多い傾向（有意差なし）が見られた³⁾。Ahmed バルブと Baerveld インプラントの術後5年成績を比較した2つのスタディのメタ解析から⁷⁾、Baerveld インプラント術後の低眼圧の発生率4.5%が Ahmed バルブ0.4%比較して有意に高率であった(P=0.002)。

3. 術後視力並びに視野変化 TVT スタディの5年成績¹⁾、Ahmed 対線維柱帯切除術のスタディ（41-52ヶ月）の成績³⁾において両群間に術後視力並びに視野変化の有意差はなかった。PTVT スタディの3年成績²⁾で術後視力に有意差はなかった。

4. 薬剤使用数

TVT スタディの5年成績と Ahmed・線維柱帯比較スタディ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 スタディの3年成績ではチューブシャント手術群の緑内障治療薬使用数が線維柱帯切除術のそれよりも有意に高値であった²⁾。

5. 追加緑内障手術数

TVT スタディ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高かった(P=0.025)¹⁾。PTVT スタディ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⁾。

6. 患者のクオリティオブライフと経済的な側面からの解析

TVT スタディの中で施行された NEI VFQ-25 を用いた術後の生活の質の評価では、チューブ手術群と線維柱帯切除術施行群との間で生活の質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、Baerveld インプラント挿入が\$10,075、線維柱帯切除術が\$7,872であった。保存的な治療と比較して QALY(quality-adjusted life-year)あ

たりのコストは線維柱帯切除術で\$ 8,289, Baerveldt インプラント挿入術で\$ 13,896であり、線維柱帯切除術の方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, 2011.
- 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, 2019.
- 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: 464-70, 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: 275-87, 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: 560-7, 2015.
- 9) Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, Caprioli J: Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 7: 2017.
- 10) AAO Preferred practice pattern. Primary Open-Angle Glaucoma 2016
- 11) EGS Terminology and Guidelines. Chapter 3 Treatment Principles and Options 2014

CQ5 原発開放隅角緑内障に対する線維柱帯切除術後のステロイド点眼は推奨されるか？

(三木篤也、河嶋瑠美、白井審一)

推奨提示

原発開放隅角緑内障に対する線維柱帯切除術後には、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利であり推奨される。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

過去の研究のシステマティックレビューの結果から、原発開放隅角緑内障に対する線維柱帯切除術後には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。ステロイド点眼と非ステロイド系消炎鎮痛薬点眼に差がないという研究もあるが、一般的に行われるステロイド投与を非ステロイド系消炎鎮痛薬に置き換えるに十分な量、質の研究が行われているとは言えない。また、点眼以外の治療を追加することで、より良好な眼圧下降成績が得られるとするエビデンスは得られていない。術後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が高くないため、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

広義原発開放隅角緑内障に対する線維柱帯切除術術後のステロイド使用について、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ランダム化比較試験は 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)}術後ステロイド点眼による合併症（前房出血、一過性眼圧上昇、浅前房など）の総発生頻度はステロイド点眼の有無により有意差を認めていない。前房出血についてはステロイド点眼の有無により発生頻度に差を生じている報告もあるが、1 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、ステロイド点眼使用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。

ステロイド点眼と非ステロイド系消炎鎮痛薬点眼のランダム化比較試験の報告も2篇あった。⁴⁾⁵⁾これらの試験では、いずれもステロイド点眼と非ステロイド系消炎鎮痛薬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、非ステロイド系消炎鎮痛薬点眼を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、これらの試験はいずれも各群10-20例程度の小規模な試験で、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ステロイド点眼治療を非ステロイド系消炎鎮痛薬に置き換えるに十分な根拠になるとは言えないため、今後の検討が必要である。また、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投与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、原発開放隅角緑内障に対する線維柱帯切除術の術後には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。非ステロイド消炎鎮痛薬などの他の薬剤や、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: 938-46, 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: 724-9, 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: 1753-9, 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 acetate 1% following trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers* 29: 562-9, 1998.
- 5) Levkovitch-Verbin H, Katz G, Kalem-Landoi M, Goldenfeld M: Postoperative treatment with topical diclofenac versus topical dexamethasone after combined phacotrabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 22: 177-82, 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.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成するため、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、長期の抗生物質の使用の可否が臨床上の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第 4 報^{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、緑内障学会の専門医が評価しており信頼性は高い.また、濾過胞感染のリスクファクターに関しても同研究の術後 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無い場合は、この濾過胞感染調査の結果について述べている.

術後早期の抗菌薬使用

対象 104 眼のうち、術後 1 7 週以内に濾過胞感染および眼内炎を発症した症例は無かった.論文中に術後早期の抗菌薬使用期間の詳細な記載は無いが、研究に参加した緑内障学会専門医はおおむね術後 1 から 3 か月間は継続的に抗菌薬点眼を使用しており、その結果、術後 1 7 週以内に術後感染が生じなかったことから、術後 1 から 3 か月間の抗菌薬の継続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。

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ランダム化比較試験 (RCT) はないが、濾過胞感染調査では抗菌薬を長期使用した場合、使用しない場合と比較して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、使用しない群 3.9 年、使用した群 6.4 年、軟膏群 10.5 年)。この結果から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ファクター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との訴えがある。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、長期抗菌薬使用している眼としていない眼を比較して培養陽性率は有意差が無く、長期にニューキノロン系抗菌薬を使用していた 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 :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, 桑山泰明, 秦野 寛, 吉富文昭: 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:原発開放隅角緑内障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

原発開放隅角緑内障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、眼圧調整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良い。

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

原発開放隅角緑内障を対象にした線維柱帯切除術単独手術と線維柱帯切除術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ランダム化比較試験 (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線維柱帯切除術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原発開放隅角緑内障の割合は34~72.6%^{1)~10)}で、対象には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マイトマイシンCを併用したもの^{3)~5)7)~10)}、5-fluorouracil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調整成績 (術後眼圧, 点眼スコア, 生存率), 合併症の頻度, 視力改善についてシステマティックレビュー (SR) を行った。なお, 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

線維柱帯切除術単独手術と線維柱帯切除術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が、視力²⁾、患者の希望³⁾⁴⁾、術者の選択⁵⁾など全てバイアスが存在し、無作為に割り付けを行ったものは無かった。また後ろ向きコホートでも患者背景の統一がなされているとは言えるものは無かった。しかし術後の眼圧や点眼スコア、生存率等では線維柱帯切除術単独手術のほうが線維柱帯切除術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3篇を占めた²⁾⁴⁾⁶⁾。眼圧下降効果だけを考えて場合には、線維柱帯切除術白内障同時手術は線維柱帯切除術単独手術に比べて有利であるという報告は無い。

白内障同時手術による線維柱帯切除術の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。線維柱帯切除術白内障同時手術による合併症リスクは線維柱帯切除術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、線維柱帯切除術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、同時手術群で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は寄与すると考えられる。

最終的に線維柱帯切除術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、一方で線維柱帯切除術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篇の報告をレビューする。線維柱帯切除術単独手術と線維柱帯切除術白内障同時手術で、単独手術で眼圧下降効果が強いとする報告^{2,6)}と両方で統計学的に有意差が無いとする報告^{1)5)8)~10)}があるが、同時手術で眼圧下降効果が強まるとする報告は無かった。このことから、原発開放隅角緑内障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

術後の点眼数に対して評価している報告は3篇あり、白内障同時手術で術後、抗緑内障点眼が多いとする報告は1篇⁴⁾、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。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無かった。

3.生存率

手術成績に関してKaplan-Meie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される報告は2篇⁴⁾⁶⁾、統計学的に有意差が無いとする報告は、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よいとする報告は無かった。

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は3篇を採用した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、脈絡膜剥離等の頻度に線維柱帯切除術単独手術と線維柱帯切除術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、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 Graf⁵⁾らは術中合併症として強膜弁作製のトラブルが単独群で同時手術群より術中合併症として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おお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、当然、白内障同時手術群の方が、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方が単独手術群に比較して統計学的に有意な視力改善効果が見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上に、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: 500-06, 2004.
- 2) Congdon NG, Krishnadas R, Friedman DS, Goggins W, Ramakrishnan R, Kader MA, Gilbert D, Tielsch J, Quigley HA: A study of initial therapy for glaucoma in southern India: India Glaucoma Outcomes and Treatment (INGOT) Study. *Ophthalmic Epidemiol* 19: 149-58, 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, 谷原秀信: 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: e500-1, 2013.
- 5) E Graf N, Müller M, Gerlach F, M 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: 451-63, 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: 707-13, 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.

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 1 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

原発閉塞隅角緑内障 (PACG) と原発閉塞隅角症 (PAC) に対する第一選択治療は水晶体再建術を強く推奨する。症候性白内障の有無に拘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事に留意する。

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

急性原発閉塞症 (acute primary angle closure)、原発閉塞隅角緑内障 (primary angle closure glaucoma: PACG) および原発閉塞隅角症 (primary angle closure: 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) のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: 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、生活の質 (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、隅角開大は LPI よりも大きく、眼圧下降の成功率は急性 PAC (acute PAC: 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関わらず水晶体再建術を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全ての 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、本稿執筆時において、多くの国、地域における診療ガイドライン（SR1, SR2, SR3）において LPI が治療選択肢として記載されている。また、眼圧の不高くない PAC については、LPI または水晶体再建術を推奨すべき 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事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の症例観察研究において報告されている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 つ、APAC に対する RCT が 3 つあった。また、PAC 疑い（primary angle closure suspect: PACS）に対する LPI と水晶体再建術を比較した RCT 1 つも検索された。PACG または PAC に対する RCT の 1 つでは、PAC は 30mmHg 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、生活の質（QOL）、視機能の質（QOV）、医療コストについて検討した。

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、水晶体再建術においてより改善される。PACD 眼において、中心前房深度、前房容積は水晶体再建術において 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⁾、水晶体再建術において 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、水晶体再建術に差がないという報告と⁴⁾⁶⁾、LPI において多かったという報告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いと判断し, 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ヶ月で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ヶ月で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 の全てにおいて水晶体再建術の方が 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いと判断し, 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の術後薬物療法に対する記述がある RCT が3つ³⁾⁵⁾⁶⁾検索された.PACG または高眼圧の 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方が有意に少ないか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いと判断し, 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.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 後または水晶体再建術後の両術式において浅前房、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 に対する水晶体再建術では、31 眼中術中角膜浮腫 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 眼が報告されているが、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 後の LPI または水晶体再建術後の RCT が1つあり、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、水晶体再建術共に臨床上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いと判断し, 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は遠視から正視側へ屈折値は有意に低下したが⁷⁾、屈折値は統計的には LPI 群と差はなかった³⁾。視力は、LPI、水晶体再建術後に差がない⁶⁾または両方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向上していたとの報告が2つあり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⁾との報告がある。APAC 眼においては、発作解除後に半数の症例で視力 0.5 以上であることは、視力の良い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、水晶体再建術後に差がないという報告が1つ存在するが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、医療コスト

QOL、QOV、医療コストについて検討した RCT は PACG および高眼圧の PAC を対象とした EAGLE トライアル1つであった。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方が高い生活の質が得られることが示されている⁹⁾。医療コストは、初期は単純コストで水晶体再建術の方が高いが、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高いことが示されている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、外來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 ユーロと差が大きいものに対して、日本の保険制度では水晶体再建術 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 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: 景山万里子: 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 et al: Effects of lens extraction versus laser peripheral 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, Pinto LA: 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, 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 D, Tham C, 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, et al: 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, 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 G, Hoh ST, Husain R, 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 J, 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 原発閉塞隅角症疑い(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、全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)や原発閉塞隅角緑内障(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

推奨作成に当たっては、原発閉塞隅角症疑い(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、システマティックレビューの検索内容をもとにレーザー周辺虹彩切開術(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等を除外し、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 と呼称するランダム化比較試験 (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。もう一つ IMPACT study と呼称する RCT⁵⁾も選択されたが、症例に PACS と原発閉塞隅角症 (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 での検討からは除外した。

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上で適切な治療手段を選択する必要があるものの、システマティックレビュー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

システマティックレビュー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付け、6 年間の経過を追った中国の報告(ZAP trial)¹⁾では、主要評価項目である眼圧上昇、周辺虹彩前癒着(PAS)発症、急性原発閉塞隅角症(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、年間の発症率は 1000 眼あたり 4.19、7.97 (P=0.021)であった。両群間に有意差はあるものの、共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毎の LPI 群及び無治療群での 1000 眼あたりの年間の発症率は、眼圧上昇(24mmHg 以上)がそれぞれ 0.66、1.11 (P=0.480)、PAS 発症が 3.31、6.64 (P=0.024)、APAC 発症が 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 では有意差は認めなかった。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 ヶ月時点での検討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に減少については、ZAP trial の解析²⁾では両群ともに加齢による内皮細胞の減少を認めたものの、4 年半経過までは治療群・無治療群間の有意差は認めなかった。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、治療群・無治療群間の内皮減少率に有意差は認めなかった。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言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 処置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 進展の発症の頻度の低さや NNT を踏まえ、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 や原発閉塞隅角緑内障(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 の僚眼が挙げられる。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、原発閉塞隅角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、一旦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、補助的な負荷試験等での評価を行った上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 1.63mm、僚眼は 1.91mm 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 1.7mm 未満という値が感度 82.4%、特異度 91.7% (area under the curve 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上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 trial¹¹⁾の多変量解析結果では LPI 施行への割付 (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: 1mm 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システマティックレビュー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、水晶体因子等)の場合には水晶体摘出術、レーザー隅角形成術等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、前眼部光干渉断層計や超音波生体顕微鏡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方が強いことや、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、画像的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: 原発閉塞隅角緑内障の予後. *日眼会誌* 92: 76–81, 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 measurements 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) . 多治見スタディによる 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）。

*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

A. 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るが，点眼薬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。

1) プロスタノイド 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（無水晶体眼又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

- ・ 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼
- ・ 気管支喘息又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，授乳婦等

2) プロスタノイド EP2 受容体（選択性）作動薬

一般名

オミデネパグイソプロピル

作用

プロスタノイド EP2 受容体に作用し選択的に結合し、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

オミデネパグイソプロピル 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恐れがある）

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

ニプラジロール

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

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

ニプラジロール 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

β 受容体非選択性遮断薬:

- ・ 気管支喘息, 又はその既往歴のある患者, 気管支痙攣, 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

β_1 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)
- ・ 妊婦又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)

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

慎重投与

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及び代謝性アシドーシス
- ・ コントロール不十分な糖尿病

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, 気管支痙攣, あるいはコントロール不十分な閉塞性肺疾患

$\alpha_1\beta$ 遮断薬は α_1 と β 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

ブリンゾラミド塩酸塩

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%, 1.0% 1日3回

ブリンゾラミド塩酸塩 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

一般名

ブリモニジン酒石酸塩

アプラクロニジン塩酸塩（但し, 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路からの房水流出促進を促進

用法・用量

ブ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, 口渇, 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

- ・ 本剤又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剤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 (ROCK 阻害薬)

一般名

リパスジル塩酸塩水和物

作用

線維柱帯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

リパスジル塩酸塩水和物 0.4% 1日2回

主な副作用

点眼毎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, 網膜剥離, 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
- ・ 網膜剥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
- ・ その他, 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, 胃腸痙攣, 腸管閉塞, 尿路閉塞, パーキンソン症候群, 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

経ぶどう膜強膜房水流出の増加

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

- ・ 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼
- ・ 気管支喘息又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, 授乳婦等

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

ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩

ブリンゾラミド塩酸塩/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

ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド塩酸塩

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

ブリソラミド塩酸塩 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%+ブリソラミド塩酸塩 1.0% 1日2回

B. 全身投与薬

1 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250～1,000mg を経口投与

アセタゾラミド注射用 1日250～1,000mg を静脈内又は筋肉内注射

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
 - a) 本剤の成分又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
 - b) 肝硬変等の進行した肝疾患又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)
 - c) 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なるおそれがある)
 - d) 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・アジソン病の患者 (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
 - a) 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

- ・ 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症の患者（急激な利尿があらわれた場合、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あらわれるおそれがある）
- ・ 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）
- ・ 糖尿病又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）
- ・ レスピレータ等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又は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おそれがある）
- ・ 高齢者
- ・ 乳児

12) 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5～15ml/Kg 1.0～3.0gを点滴静注（ただし、D-マンニトールとして1日量200gまで）

主な副作用

頭痛，めまい，口渇，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，低血糖症等が発現し，更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
- ・ 尿閉又は腎機能障害のある
- ・ 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 3ml/Kg を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300～500ml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 あるいは 20D 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 型三面鏡等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、78D、90D 等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 1 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 度程度、網膜神経線維層の記録には画角 45 度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は日本人の眼底の場合、これまで述べてきた方法で充分観察可能ではあるが、網膜神経線維層の僅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)。高解像度の白黒フィルムを使用し、無赤色光にて眼底撮影する。無赤色フィルターが附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応用されている。現在は 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 (GCC) 厚⁴⁾、あるいは網膜神経節細胞層と内網状層 (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、緑内障においてもっとも早期から変化が生じる部位の 1 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、また様々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様々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、前項で挙げた5つの眼底観察法を適宜用いて判定する(2B)。最近では、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。判定法は大きく、(1) 質的判定と、(2) 量的判定に分かれる。以下に、それぞれの判定の基準となるポイントを挙げる。

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, 以下、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様々であるが、通常やや縦長で、縦径は横径に比べて7~10%程度長い。一般に8D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みとめないが、-12Dを越える近視眼では、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、ハイデルベルグレチナトモグラフィを用いた多治見スタディの報告では2.06 ± 0.41 mm²と報告されている⁹⁾。視神経乳頭の大きさは、約10歳以降は年齢と相関しなくなる。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相関しない。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ブルッフ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な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、陥凹が始まる一番外側部分と規定され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1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、陥凹縁まできたところで、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見えて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、ブルッフ膜断端あるいは網膜色素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平行して生じる。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そ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、この他に網膜中心動静脈の乳頭鼻側への偏位が挙げられる。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、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, lamina 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、生理的な陥凹でも時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様々に変化する。欧米人の眼で

は通常リムの一番広い部分は、乳頭下方であり、ついで乳頭上方、乳頭鼻側の順で薄くなり、一番薄いのは乳頭耳側部分であると報告されている (ISN'T の法則)⁸⁾。一方、久米島スタディの健常者 2210 眼を対象とした研究では ISN'T 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高い。この傾向はしかし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もつようになる。また、近視眼では、耳側乳頭部のリムが一番薄く、一番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。この時、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消失する。

(4) 乳頭出血

視神経乳頭出血は、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⁾、健常者では稀で (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眼に比して正常眼圧緑内障眼において高い。また、リムの切痕部や網膜神経線維層欠損の存在する部と一致して出現しやすく、乳頭出血の約 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付けるものであるが、かならずしも緑内障眼に特徴的な所見とは言い切れない。いずれにせよ、乳頭出血はそれ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。さらに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) 乳頭周囲脈絡網膜萎縮 (Peripapillary/Parapapillary Atrophy, P P A)

乳頭周囲脈絡網膜萎縮すなわち PPA は、健常者に比して緑内障眼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% にみとめられ、その面積は視野指標の MD (mean defect) 値, CPSD (corrected pattern standard deviation) 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付いているか否かはまだ証明はされていないが、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共に 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かなら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、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言われており、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は耳下方で最も視認性が高く、ついで耳上側、鼻上側、鼻下側の順になる。乳頭直上、直下、耳側、鼻側は、検眼鏡での確認は難しくなる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4~5000本）することと一致する。通常の臨床の場では、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等よりも、時にSD-OCTを用いた観察の方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、その部分の網膜は視神経乳頭外縁から延びる暗い帯状の変化としてみとめられる。網膜神経線維層欠損が検出され且つ、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してくると、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の見られることがある。

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

スペクトラルドメインOCTのEDI法やスウェプトソース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、緑内障眼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) . 強度近視の緑内障眼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湾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方法もあるが、本ガイドラインでは、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 C/D 比は 0.3 以内であり、0.7 を越えるものは全体の 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 0.4 で 0.7 以上は 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 を越えることは、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。比の値がゼロに近い程、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診判断する際には、乳頭サイズを念頭にお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、およその乳頭のサイズ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言える (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）もしくは下極（5 時～7 時）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かぎりではない）：垂直 C/D 比が 0.9 以上、あるいは上極（11 時～1 時）もしくは下極（5 時～7 時）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）もしくは下極（5 時～7 時）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存在する、が単独もしくは複数存在しながら、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、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、画像解析装置それぞれに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、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。また、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 OCT アンギオグラフィーの意義

OCT アンギオグラフィー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 glaucomatous 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 fiber 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. *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* pii:S1350-9426: 30070-30072, 2016.
 - 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: 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*: 7-16, 2015
 - 13) Drance SM, Fairclough M, Butler DM, Kottler MS: The importance of disk 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: Disc hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 129: 707-714, 2000.
 - 16) Ernest PJ, Schouten JS, Bechers 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: 1542-1545, 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, Hogue 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)*. Online ,2019.

付図説明

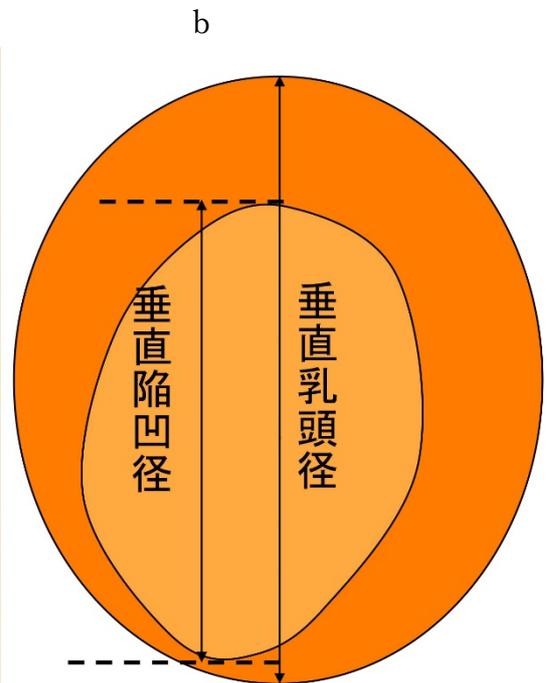
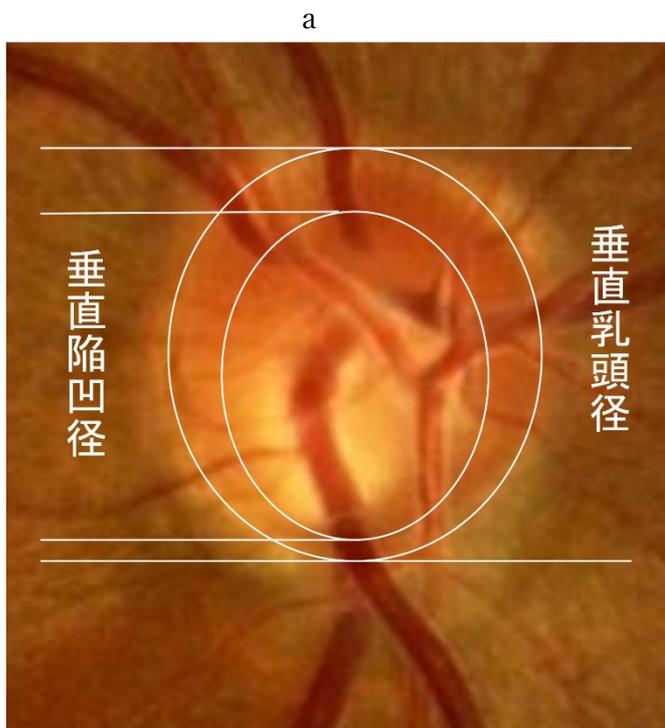


図 1

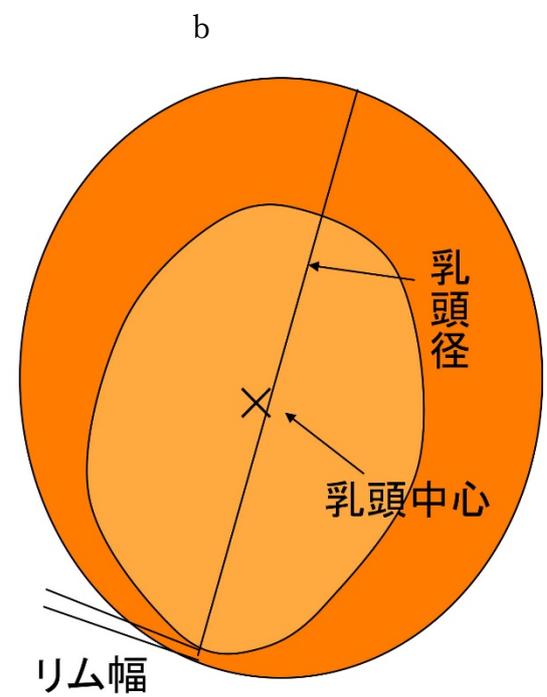
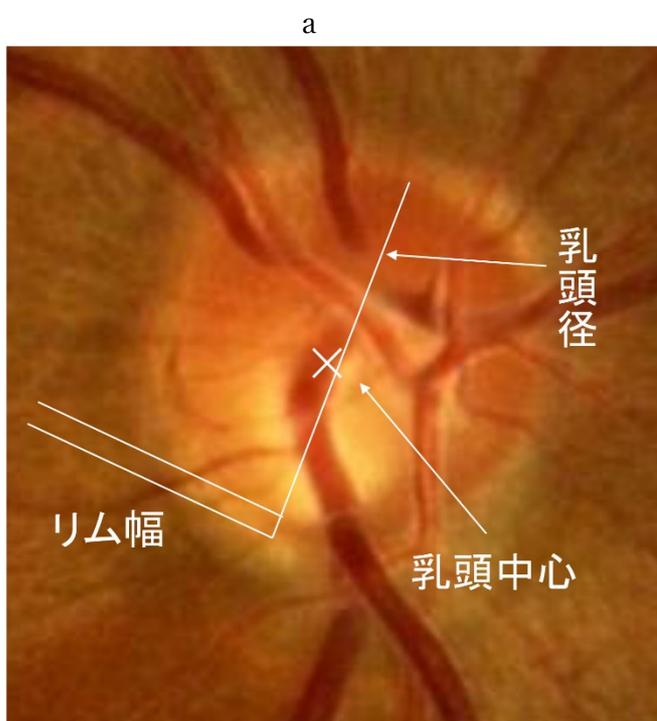


図 2

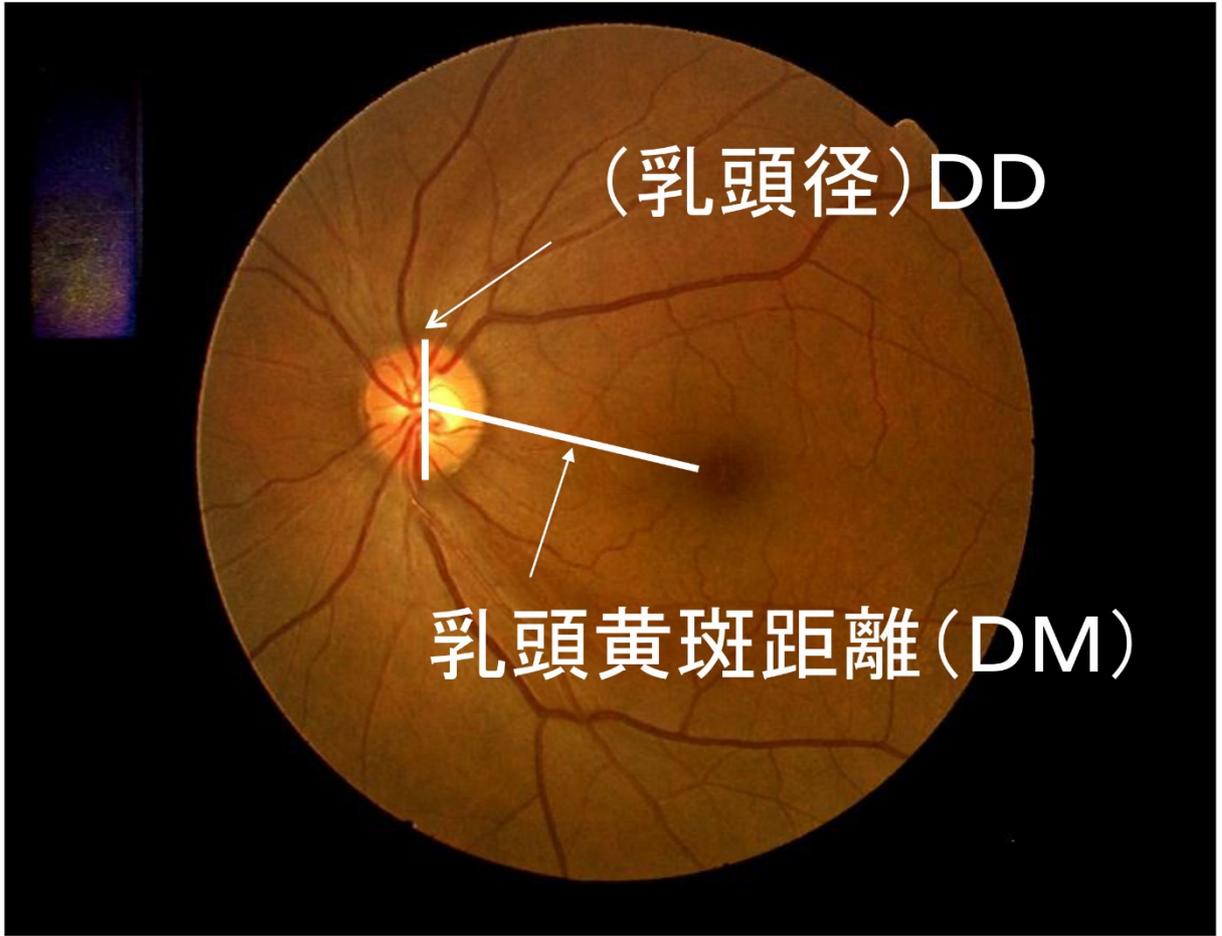


図 3

図の説明

図 1: 水平・垂直 C/D 比の測定の実例 (a) と模式図 (b) . 乳頭や陥凹の傾き等にかかわらず, 水平あるいは垂線方向の径を決定し, その比をとる.

図 2: R/D 比の測定の実例 (a) と模式図 (b) .

図 3: 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.