

# 主 論 文

## Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy

(プロスタグランジン関連薬が線維柱帯切除術の成績に与える影響)

### 【緒言】

緑内障に対する治療法は眼圧下降である。原発開放隅角緑内障（POAG）では、薬物で目標眼圧が達成できない場合や副作用等で薬物治療が行えない場合に、手術が考慮される。POAG に対し最も広く行われている手術は線維柱帯切除術であり、術後は多くの患者で眼圧が維持される一方で、再上昇により再手術となる事もある。また、点眼の第一選択薬はプロスタグランジン（PG）関連薬であるが、副作用に上眼瞼溝深化（DUES）、眼瞼の色素沈着、睫毛伸長等が知られている。我々は、PG 関連薬に着目し、術前に使用されていた PG 関連薬の種類の違いが線維柱帯切除術の術後成績に与える影響について検討した。更に、その要因のひとつとして DUES の発現に注目し、術前の DUES の有無と術後成績の関係について検討した。

### 【材料と方法】

対象 術前に PG 関連薬を使用している POAG 患者（初回手術例に限る）

解析対象は 2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに岡山大学病院で初回濾過手術を施行した POAG 患者 74 例 74 眼であった。術式は一般的に推奨されている基本的手技により、全例を同一医師が施行した。

術前に使用していた PG 関連薬はビマトプロスト（ルミガン®）、ラタノプロスト（キサラタン®）、タフルプロスト（タプロス®）、トラボプロスト（トラバタンズ®）であった。いずれも前医の処方であり、全例変更することなく手術を行っている。

診療録をレトロスペクティブに調査し、術後 24 ヶ月後における術後成績を PG 関連薬の種類別に調査した。なお、研究については岡山大学倫理委員会にて承認を得ており（approval number 1606-507）、患者には十分な説明を行い、同意を得られたものを対象とした。手術不成功となる眼圧再上昇の定義は、術後 1 ヶ月以降に、①2 回以上連続して眼圧が 15mmHg 以上となった場合、②緑内障点眼薬を追加した場合、③緑内障手術を施行した場合、この内いずれか一つを満たした時点を“眼圧再上昇あり”と判定した。また、PG 関連薬別の DUES 発現率、DUES 発現の有無別による術後成績などを解析した。DUES の有無は、上眼瞼を撮影した写真を 3 人の眼科医で評価し、さらに患者の自己申告と一致した場合に“DUES あり”と判定した。

患者背景の群間比較、累積生存率、DUES 発現率の群間比較、多変量ロジスティック回帰分析

統計ソフトは JMP を使用した。患者背景の群間比較はカイ 2 乗検定と分散分析（ANOVA）で行った。累積生存率は Kaplan-Meier 法にて、群間比較には log-rank 検定を用いた。DUES 発現率の群間比較は単変量ロジスティック回帰分析を用い、オッズ比（OR）、95%信頼区間（CI）及び P 値を算出した。眼圧再上昇に関連する因子を調べるために、多変量ロジスティック回帰分析でステップワイズ法を用いリスク因子を検討した。

### 【結果】

ビマトプロスト群では他の 3 群と比較して術後成績が有意に不良であった

74 例 74 眼、術前に使用していた内訳はビマトプロスト 13 眼、ラタノプロスト 34 眼、タフルプロスト 11 眼、トラボプロスト 16 眼であった。術前点眼期間は、点眼薬の発売時期が異なるため差がみられた（ $P=0.004$ ）。併用薬についても、緑内障点眼薬併用数およびブリモニジン併用率に有意差を認めた（ $P=0.004$ 、 $P=0.018$ ）。手術施行後 1 ヶ月時の眼圧は、有意な差はなかった。術後 24 ヶ月時までに眼圧再上昇を認めなかった患者割合は、ビマトプロスト 31.3%、ラタノプロスト 83.2%、タフルプロスト 45.5%、トラボプロスト 65.6%であり、ビマトプロスト群では有意に成績不良であった（ $P<0.001$ ）。

術前に DUES 発現を認めた患者は 18 例であった。DUES 発現率は、ビマトプロスト 69.2%、ラタノプロスト 8.8%、タフルプロスト 9.1%、トラボプロスト 31.3%であり、ビマトプロスト群が高かった。タフルプロスト群と比べ、ラタノプロスト群及びトラボプロスト群での DUES 発現に差はみられなかったが、ビマトプロスト群では DUES の発現が有意に多かった (OR : 22.5, CI : 2.89-492.85, P=0.002)。DUES 群において術後 24 ヶ月時までに眼圧再上昇を認めなかった患者割合は 34.7%であるのに対し、非 DUES 群では 74.3%であり、DUES 群は非 DUES より術後成績が有意に不良であった (P<0.0001)。更に、DUES 群における PG 関連薬の内訳をみると、ビマトプロスト 50.0%、トラボプロスト 27.8%、ラタノプロスト 16.7%、タフルプロスト 5.6%と、ビマトプロストで高値だった。

これらの結果を踏まえ、眼圧再上昇に関わる因子を調べるために、目的変数として眼圧再上昇なし、説明変数としてビマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、β遮断薬、炭酸脱水素酵素阻害薬、プリモニジン、性別、年齢、術前眼圧、MD 値、術前点眼期間、術前点眼スコアを組み入れた多変量ロジスティック回帰分析においてステップワイズ法による変数選択を実施したところ、ビマトプロストのみが有意な変数となった (p=0.037)。

### [考察]

本研究では、術前に使用していた PG 関連薬の種類によって眼圧再上昇を指標とした術後成績に違いが認められた。ビマトプロスト群において眼圧再上昇を認め術後成績不良となった割合は、他の 3 群と比較して有意に高かった。多変量解析の結果、術前ビマトプロスト使用は線維柱帯切除術後 24 ヶ月時までの眼圧再上昇の有意なリスク因子であった。PG 関連薬の種類によって術後成績に差が認められた要因の一つとして、DUES に着目した。DUES は PG 関連薬に特有の副作用である。発現のメカニズムは、PG 関連薬がプロスタノイド FP 受容体を活性化させることで眼窩脂肪組織での脂肪産生が減少し、眼窩容積が減少することで眼瞼溝深化が生じると考えられている。かねてより、DUES 発現頻度は PG 関連薬の種類によって差がある事が指摘されており、坂田らはビマトプロスト使用患者で 60%、トラボプロスト使用患者で 50%、ラタノプロスト使用患者で 24%、タフルプロスト使用患者で 18%に DUES を発症すると報告している。本研究では、DUES 群において術後 24 ヶ月時までに眼圧再上昇を認めた患者割合は、非 DUES 群より有意に高く、さらに、ビマトプロスト群の DUES 発現率は他の 3 群と比べ高かったことから、ビマトプロスト群でより高率に発現した DUES が、術後成績の不良に繋がった可能性が示唆された。

本研究には、いくつかの限界がある。まず DUES 判定方法について、本研究はレトロスペクティブであったため、点眼使用後の写真による評価と患者の自覚症状申告のみで判定を行っており点眼前の状態は把握できていない。ただし、今回の DUES 発現率は、プロスペクティブに判定が行われた坂田らの報告と類似した結果であったことから、本研究の判定は妥当なものであると考えられた。

次に、PG 関連薬に起因する線維柱帯切除術後の予後不良因子は、DUES 以外にも幾つか可能性が挙げられる。その一つに結膜充血・炎症がある。以前より抗緑内障薬の長期点眼により結膜充血と炎症が惹起され、結膜上皮/上皮下に線維芽細胞増殖、マクロファージ、肥満細胞、リンパ球が増加、その結果、術後成績不良となる事が報告されている。また、POAG 及び高眼圧症患者を対象とした無作為化比較試験のメタアナリシスにおいて、PG 関連薬はβ遮断薬と比べ結膜充血のリスクが有意に高く、その相対危険度はビマトプロスト 4.66、ラタノプロスト 2.30、タフルプロスト 4.34、トラボプロスト 3.92 であったと報告されているので、PG 関連薬による結膜充血と炎症のため術後成績不良となった可能性は否定できない。ただ、今回、多くの患者で結膜充血を認めたが、結膜充血は PG 関連薬に特有の副作用ではないうえに、全例が多剤併用であったことから、各 PG 関連薬による結膜充血を定量化することは困難で、PG 関連薬に起因する充血を予後不良因子として評価する事は妥当性に欠くと考えられた。

更に、Prostaglandin-associated periorbitopathy (PAP) による眼瞼硬化も予後不良因子の一つである可能性がある。PAP は PG 関連薬に特有の副作用で、上眼瞼下垂、皮膚の退縮、眼窩周囲の脂肪萎縮、軽微な眼炎症、下方強膜の露出、瞼の血管の著明な増加、眼瞼硬化の総称を指し、DUES もこれに含まれる。PAP により眼瞼が硬化することで、上眼瞼が自己圧迫眼帯のように作用して濾過胞を押しつぶし、濾過胞の形成維持を不良にしている可能性が示唆される。眼瞼硬化も DEUS も PAP として PG 関連薬に付随した眼周囲の一連の副作用であり、両者の間には関連があると思われる。今後は眼瞼硬化と DEUS の関連性を評価するとともに、眼瞼硬化の定量化を検討する必要がある。

## 【結論】

本解析対象における線維柱帯切除術の成績は、術前に使用していた PG 関連薬の種類によって異なり、術前にビマトプロストを使用した患者では術後 2 年以内に眼圧再上昇をきたし術後成績不良となるリスクが高かった。その要因の一つとして、各 PG 関連薬における DUES 発現頻度の違いが推察された。ビマトプロストにて治療中の緑内障患者では DUES の発現に注意するとともに、線維柱帯切除術施行の際は、術後の眼圧再上昇に充分注意して観察すべきであるし、既に DUES を発現している眼に手術を施行する際には、特に眼圧管理を注意深く行う必要がある。今後さらに症例数を増やして検討を行っていく。