

博士学位論文

「Clinical evaluation of trabectome surgery in patients with
open-angle glaucoma」

(開放隅角緑内障眼に対するトラベクトーム手術の
臨床評価)

DM17007 河野 雄亮

北里大学大学院 医療系研究科
臨床医学群 眼科学 (博士課程)
指導教授 庄司 信行

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

【背景】緑内障治療において、エビデンスに基づく唯一の治療は眼圧を下げることである。眼圧を症例ごとに応じた適切な値まで下げることにより、視野障害の進行速度を遅らせることができる。点眼治療やレーザー治療で目標眼圧まで下降させることができない場合には緑内障手術が行われるが、これまでの緑内障手術は侵襲が大きく、術後に視機能の低下をきたすことが少なくなかった。近年、眼圧下降を目指したトラベクトーム手術（Trabectome surgery, 以下 TOM）という低侵襲の術式が国内外で普及してきている。角膜小切開創から眼内にアプローチして線維柱帯を切開する術式であり、線維柱帯以降の上強膜静脈までの房水流出路が機能していれば眼圧が下がる仕組みの術式である。手術時間が短く（10 分程度）、手技も比較的容易で、術後に視機能を低下させるリスクも極めて少ないと考えられている。これまでに、短～中期的には高い眼圧下降効果を得られることが数多く報告されているが、長期成績の報告は少ない。当院では術後 6 年以上経過した症例を多数経験しており、長期的な手術成績や、手術効果に影響を及ぼす背景因子を明らかにすることは、正しい手術適応を見極める上で極めて重要な指標となる可能性がある。また、同時に行われることの多い白内障手術に関する注意点、あるいは術後の眼圧変動に対する対応など、明らかにされていない点も多い。

【目的】TOM に関連する、新規性、重要性の高い以下の 3 つの課題を検討する

第 1 研究：開放隅角緑内障眼に対する TOM の長期臨床成績

第 2 研究：TOM 前後の眼球形状変化

第 3 研究：TOM 後早期の眼圧上昇例の特徴

第 1 研究：開放隅角緑内障眼に対する TOM の長期臨床成績

【対象と方法】

2010 年 12 月から 2017 年 10 月までに北里大学病院で TOM 単独（単独群）もしくは白内障同時手術（同時手術群）を当院で行った緑内障および高眼圧症患者 254 例 310 眼のうち、ゴールドマン圧平眼圧測定で測定できなかった症例、術後 1 か月以内に転居や他院への紹介となった症例を除き、3 年以上の経過観察が追えた 249 例 305 眼を対象とした。4 名の術者が耳側角膜切開で行い、鼻側の 120 度の範囲の線維柱帯を切開した。術後眼圧経過、薬剤スコア、累積生存率、合併症および手術不成功のリスク因子を検討した。

薬剤スコアは緑内障点眼薬の単剤を 1 点、合剤は 2 点、経口炭酸脱水酵素阻害薬は 1 錠 1 点として計算した。累積生存率は以下の A～C の基準を使用して Kaplan-Meier 生命表分析により評価した。各基準を 2 回連続した観察点で満たさない場合、または追加緑内障手術を要した場合を死亡と定義した。

基準 A：術後眼圧 21mmHg 以下および術前眼圧から $\geq 20\%$ の減少。

基準 B：術後眼圧 18mmHg 以下および術前眼圧から $\geq 20\%$ の減少。

基準 C：術後眼圧 16mmHg 以下および術前眼圧から $\geq 20\%$ の減少。

【結果】

眼圧は術前 $29.2 \pm 9.8\text{mmHg}$ であったが、術後 1, 2, 3, 4, 5, 6 年目において、それぞれ 16.0

± 4.4 , 15.7 ± 4.2 , 15.8 ± 3.6 , 16.5 ± 4.7 , 15.9 ± 3.9 , 15.8 ± 3.7 mmHg であり、術後のすべての観察点において有意に下降した ($P < 0.05$: Dunnett's test). 薬剤スコア (点) は術前 5.3 ± 1 , 術後 1, 2, 3, 4, 5, 6 年目において、それぞれ 3.8 ± 1.3 , 3.7 ± 1.3 , 3.9 ± 1.2 , 4.0 ± 1.1 , 3.9 ± 1.0 , 4.0 ± 0.8 であり、術後のすべての観察点において有意に下降した ($P < 0.05$: Dunnett's test). 死亡の定義を、手術 1 か月目以降に 2 回連続して眼圧 21 mmHg を超えた場合、および追加緑内障手術を要した場合としたときの累積生存率 (%) は、術後 1, 2, 3, 4, 5, 6 年目において、それぞれ 72.0, 63.0, 58.0, 53.0, 49.0, 44.0 であった. 術後の視機能低下に影響するような重篤な合併症の発生頻度は極めて少なかったが、1 眼 (0.3%) において、術後眼内炎を認めた. 手術直後から眼圧下降効果が乏しい症例や、長期経過中に効果が減弱した症例 136 眼 (44.6%) において追加緑内障手術を行った. 手術不成功のリスクは、緑内障病型が原発開放隅角緑内障であること (ハザード比 : 1.6) と選択的レーザー線維柱帯形成術 (selective laser trabeculoplasty, 以下 SLT) の既往がある (ハザード比 : 2.2) 場合で高く、同時手術は不成功のリスクが低かった (ハザード比 : 0.59).

【結論】

TOM は 20 mmHg 以下の眼圧を目指した場合、比較的良好な成績の得られる術式であると考えられる. 重篤な合併症は極めて少なく、安全性も高い. ただし、72 か月間までの長期経過において、約 44% の症例で追加緑内障手術が必要となり、効果に限界がある術式でもあると考える.

第 2 研究 : TOM 前後の眼球形状変化

【対象と方法】

2015 年から 2017 年までに北里大学病院で初回 TOM を施行し、術前後に生体計測を行うことができた 81 例 97 眼を対象とした. また、TOM 単独群 (単独群) と白内障同時手術群 (同時手術) の 2 群に分類し、眼圧、眼軸長、前房深度、角膜屈折力について術前後で比較した. さらに、術前後の眼軸長差 (ΔAL) と眼圧差 (ΔIOP) の関係を検討した.

【結果】

単独群、同時手術群ともに術後眼圧は有意に下降し、眼軸長は有意に短縮した (単独群 : $p < 0.05$, 同時手術群 : $p < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test). 前房深度は同時手術群で有意に深化した. 角膜屈折力は両群ともに術前後で有意差はなかった. 単独群と同時手術群の両群で ΔAL と ΔIOP は正の相関を認めた.

【結論】

TOM においては眼圧下降が眼球形状へ及ぼす影響は少なかった.

第 3 研究 : TOM 後早期の眼圧上昇例の特徴

【対象と方法】

2010 年 12 月から 2019 年 6 月の間に TOM を受けた 466 例 560 眼を対象とした. その中から、抗緑内障薬のみで TOM 後 1 週間から 3 か月以内に術前眼圧から 5 mmHg 以上となった場合を早期眼圧上昇と定義し、術後 3 か月以内に早期眼圧上昇を認めた症例を抽出した. さらに、早期眼

圧上昇例において、抗緑内障点眼薬のみで眼圧上昇後 1 か月以内に 21mmHg 以下となった群を回復群、1 か月以内に眼圧が下降せずに追加緑内障手術を行った群を非回復群として、回復群の背景因子を検討した。

【結果】

560 眼のうち、TOM 後早期の眼圧上昇は 102 眼 (18.2%) に認められた。眼圧上昇は術後 1 週目で最も多くみられた (70 眼)。眼圧上昇 102 眼のうち、回復群は 55 眼 (53.9%)、非回復群は 47 眼 (46.1%) であった。回復群の背景因子の検討では手術翌日の前房出血量「大」の症例では回復群となる可能性が高く (オッズ比 : 6.6)、SLT の既往眼 (オッズ比 : 0.10) と高い術前眼圧例 (オッズ比 : 0.86) で非回復群となる可能性が高かった。

【結論】

前房出血量「大」の症例、SLT 非既往眼、低い術前眼圧例は術後早期に眼圧が上昇しても回復する可能性が高かった。回復群の因子として術翌日の前房出血量が選択されたことから、前房出血量「大」となった場合はシュレム管以降の遠位流出路が機能している証左の可能性を示唆するものと考ええる。

目次

頁

1. 序論	1
2. 第1研究：開放隅角緑内障に対するトラベクトーム手術の長期臨床成績	3
2-1. 緒言	4
2-2. 対象と方法	4
2-2-1. 研究対象母集団	4
2-2-2. 手術手技	5
2-2-3. 検査項目	5
2-2-4. 統計解析	6
2-3. 結果	6
2-3-1. 研究対象母集団	6
2-3-2. 眼圧，薬剤スコア	6
2-3-3. 累積生存率	6
2-3-4. 多変量解析	7
2-3-5. 合併症	7
2-4. 考按	7
2-4-1. 眼圧，薬剤スコア	7
2-4-2. 累積生存率	8
2-4-3. 多変量解析	9
2-4-4. 合併症	10
2-5. 研究の限界	10
2-6. 結論	

3. 第2研究：トラベクトーム手術前後の眼球形状変化	
3-1. 緒言	11
3-2. 対象と方法	11
3-2-1. 研究対象母集団	11
3-2-2. 手術手技	11
3-2-3. 検査項目	12
3-2-4. 統計解析	12
3-3. 結果	12
3-3-1. 研究対象母集団	12
3-3-2. 眼圧, 眼軸長, 前房深度, 角膜屈折力の術前後の変化	12
3-3-3. Δ IOP と Δ AL の相関	13
3-4. 考按	13
3-4-1. 眼圧, 眼軸長, 前房深度, 角膜屈折力の術前後の変化	13
3-4-2. Δ IOP と Δ AL の相関	14
3-5. 研究の限界	14
3-6. 結論	14
4. 第3研究：トラベクトーム手術後早期の眼圧上昇例の特徴	
4-1. 緒言	15
4-2. 対象と方法	15
4-2-1. 研究対象母集団	15
4-2-2. 手術手技	15
4-2-3. 検査項目	15
4-2-4. 統計解析	16
4-3. 結果	16
4-3-1. 研究対象母集団	16
4-3-2. TOM 後早期眼圧上昇の発生時期と頻度	16
4-3-3. TOM 後早期眼圧上昇からの回復群と非回復群の比較	16
4-3-4. 回復群の背景因子の多変量解析	16
4-4. 考按	17
4-4-1. TOM 後早期眼圧上昇の発生時期と頻度	17
4-4-2. TOM 後早期眼圧上昇からの回復群と非回復群の比較, 及び回復群の背景因子の多変量解析	17
4-5. 研究の限界	18
4-6. 結論	18

5. 総括	19
6. 謝辞	19
7. 引用文献	20
8. 業績目録	25
9. 図表	26

1.序論

現在の緑内障治療において、エビデンスに基づく唯一の治療は眼圧を下げることである。眼圧を症例ごとに応じた適切な値まで下げることにより、視野障害の進行速度を遅らせることができる[1]。点眼治療やレーザー治療で目標眼圧まで下降させることができない場合には緑内障手術が行われ、術式は大きく濾過手術と流出路再建術に分けることができる。

濾過手術は、新たな房水流出路を作り、眼内の房水を眼外へ導くバイパス手術である。そのため眼圧下降効果は高いが、術後感染症や低眼圧黄斑症など、術後に重篤な視力低下をきたす合併症のリスクも高い[2]。一方、流出路再建術は、本来の流出路を利用するため濾過手術ほどの眼圧下降効果は期待できないが、もともと備わっている眼内の房水流出路を拡張する術式であり、房水流出抵抗が最も高いと考えられる傍シュレム管結合組織を含む線維柱帯を切開、もしくは切除することで流出路を再建する術式である。濾過手術のように眼外への流出路を作るわけではないため、感染症や過度の低眼圧に伴う視力低下などの重篤な合併症が少なく比較的安全に行うことができる。ただし、シュレム管以降に房水流出抵抗が存在する症例では眼圧下降が得られない場合があることに加え、流出路の先に存在する上強膜静脈圧を超えては眼圧が下がらないため[3, 4]、術後眼圧は 15~16mmHg 程度を目指した術式であり、術前眼圧が比較的高く、術後眼圧が 10mmHg 台半ばでも進行速度が抑制できる可能性が高い初期から中期の症例に対し好適応と考えられている。高い安全性の面から、流出路再建術は以前から海外に比べて国内では好まれ、盛んに行われていた。ただし、結膜、強膜を介した眼外からのアプローチ（眼外法）で行われていたため、手術手技が煩雑であることや、結膜を切開するため同部位に追加で濾過手術を行う場合には成績が不良となることが知られていた[5]。近年、眼内から流出路再建術を行う目的にトラベクトーム手術（Trabectome surgery, 以下 TOM）という術式が開発され、2004 年に米国の FDA（Food and Drug Administration:食品医薬品局）で認可を受けた。国内では 2010 年 9 月に厚生労働省の認可を受けた。TOM は眼内からアプローチをして線維柱帯を焼灼切開、もしくは切除することで主経路の房水抵抗を減弱する方法である。術後得られる平均眼圧は従来の眼外法と同じく 15~16mmHg であるが[6]、小角膜切開で行うことができ、隅角鏡直視下で手術を行えるため手技が比較的容易であり、手術時間が短く（10 分程度）、結膜が温存できるために将来の濾過手術に備えることができるメリットがある。近年、簡便かつ低侵襲な緑内障手術として急速に普及してきている。

これまでに、短~中期的には高い眼圧下降効果を得られることが数多く報告されているが、長期成績の報告は少ない。当院では他施設に先駆けて 2010 年 12 月から TOM を開始しており、術後 6 年以上経過した症例を多数経験している。長期成績や、手術効果に影響を及ぼす背景因子を明らかにすることは、正しい手術適応を見極める上での重要な指標となり、臨床上的有用性は高いと考える。また、線維柱帯切除術では術後に眼球形状が変化することにより屈折が変化し、眼鏡の作り直しなどが必要なことが多いが、TOM に関しては詳細な報告はない。特に TOM は白内障手術と同時創口から行えるため、同時手術を行うことが多く、術後屈折誤差を予測するためにも術後の眼球形状の変化を把握することは重要である。当院では白内障同時手術例の経験も多く、

多数例による検討が可能である。一方、TOM の代表的な合併症のひとつに術後の一過性眼圧上昇があるが、症例によっては恒常性の再上昇となり、眼圧が下がらない症例も存在する。これまで、術後の一時的な眼圧上昇とその予後に関する検討を行った報告はない。以上のことから、大学院における研究課題として、TOM に関連する新規性、重要性の高い以下の3つの臨床研究を行った。これらの研究は全て北里大学の倫理委員会（B13-153）に承認され、ヘルシンキ宣言に従って行った。

第1研究：開放隅角緑内障眼に対するTOMの長期臨床成績

第2研究：TOM前後の眼球形状変化

第3研究：TOM後早期の眼圧上昇例の特徴

略語

TOM trabectome surgery：トラベクトーム手術

FDA Food and Drug Administration：米食品医薬品局

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

SOAG secondary open angle glaucoma：続発開放隅角緑内障

SLT selective laser trabeculoplasty：選択的レーザー線維柱帯形成術

MD mean deviation：平均偏差

PXG pseudoexfoliative glaucoma：落屑緑内障

STSG steroid-induced secondary glaucoma：ステロイド緑内障

UG uveitic glaucoma：ぶどう膜炎緑内障

CG childhood glaucoma：小児緑内障

IOP intraocular pressure：眼圧

AL axial length：眼軸長

MIGS minimally invasive glaucoma surgery：低侵襲緑内障手術

TM trabecular meshwork：線維柱帯

2.第1研究：開放隅角緑内障に対する TOM の長期臨床成績

2-1.緒言

TOM は眼内からアプローチをして線維柱帯を切開する低侵襲な緑内障手術の先駆けとして、2004 年に米国の FDA（食品医薬品局）で承認された。TOM の有効性や安全性については、開発に携わった Minckler ら[7]が 2006 年に初めて報告し、術前眼圧 $27.6 \pm 7.2 \text{ mmHg}$ から術後 3 年で $16.3 \pm 3.3 \text{ mmHg}$ まで下降し、重篤な合併症は生じなかったとしている。国内では 2010 年に厚生労働省に承認され、2013 年に国内から Maeda ら[8]が術後 6 か月の短期臨床成績を報告し、重篤な合併症は少なく、眼圧を約 30%程度下降させる緑内障手術であることを示した。2016 年には Shoji らが TOM の術後 24 か月の臨床成績を報告し、術前眼圧に関係なく眼圧が 15～16 mmHg（約 50%）に低下することを示した[9]。さらに、累積生存率は原発開放隅角緑内障（primary open angle glaucoma, 以下 POAG）よりも続発開放隅角緑内障（secondary open angle glaucoma, 以下 SOAG）の方が優れており、手術成績は緑内障の病型によっても異なる可能性があることを示した[9]。また、TOM は手術時に角膜内皮に近い線維柱帯を焼灼切開する術式であるため、以前から角膜内皮細胞への影響が懸念されていたが、Kasahara らは少なくとも術後 3 年目まで内皮細胞が減少しないことを報告し、その安全性を示している[10]。一方、長期成績については、これまでに国内外を合わせて最長となる報告は術後 5 年目までの成績である[11, 12]。当院では術後 6 年以上経過した症例を多数経験しており、本研究では長期成績を後方視的に検討した。

なお、TOM は、Trabectome システム（Neomedix 社、アメリカ）を使用した術式である。本術式はライセンス制であり、執刀に際しては実技を含めた講習を受けた上で、トレーナーの立ち会いのもとで 2 例執刀し、一定の技術を習得したと見なされた者のみライセンスを受けることができる。当院では 4 名がそのライセンスを取得しており、本研究ではその 4 名の術者で行った症例を対象とした。

2-2.対象と方法

2-2-1.研究対象母集団

2010年12月から2017年10月までに抗緑内障点眼薬および内服薬による最大耐用薬物療法においても目標眼圧までの眼圧下降が得られずに、視野障害の進行速度が速いと判断してTOM単独、もしくは白内障同時手術（以下同時手術）を当院で行った緑内障および高眼圧症患者連続254例310眼のうち、ゴールドマン圧平眼圧測定で測定できなかった症例、術後1か月以内に転居や他院への紹介となった症例を除き、3年以上の経過観察が追えた249例305眼を対象とした。すべての患者は緑内障性視神経症を有し、術前の隅角鏡検査によって開放隅角であることを確認した。眼圧は最も精密な眼圧測定方法であると考えられているゴールドマン圧平眼圧測定を用いて行った。

2-2-2.手術手技

手術室において、点眼麻酔後、型どおり術野の消毒を行い、ドレープで術野を確保した。顕微鏡下で専用のナイフを用いて1.7mmの角膜切開を行った後、眼粘弾剤（オペガンハイ眼粘弾剤1%，参天製薬，日本）を前房内に充填し、前房を形成した。顕微鏡を傾け、患者の顔の位置や眼の位置を調整した後、隅角鏡を用いて隅角を直視しながら、TOMのハンドピース先端を線維柱帯に刺入し、シュレム管外壁に先端を沿わせるように約120度の範囲の線維柱帯を切開した。その後、シムコ針を使用して眼内の逆流性出血と眼粘弾剤を除去した。角膜切開創は浮腫を生じさせて無縫合で閉創した。白内障手術との同時手術の場合は、TOM後に角膜創口を2.8mmに拡大して水晶体再建術を行い、白内障手術マシンに装備されている灌流吸引システムを使用して眼内の逆流性出血と眼粘弾剤を除去したのち、11-0ナイロン縫合糸を用いて角膜切開創を1針縫合した。抗緑内障点眼薬は術後も継続し、術後眼圧に応じて徐々に減量した。術後は抗菌薬点眼（レボフロキサシン点眼液1.5%，参天製薬，日本）、抗炎症点眼（フルオロメトロン点眼液0.1%，参天製薬，日本）、非ステロイド性抗炎症薬（ブロムフェナクナトリウム点眼液0.1%，千寿製薬，日本）を約1か月間継続し、術後の周辺虹彩前癒着を予防する観点から縮瞳薬（ピロカルピン塩酸塩点眼液2%，参天製薬，日本）を約3か月間使用した。

2-2-3.検査項目

検討項目は術後眼圧経過、薬剤スコア、累積生存率、手術不成功の危険因子の多変量解析および合併症とした。

全観察点（術前、術後 1 日、1 週日、1、3、6、12、24、36、48、60、および 72 か月）で診察と眼圧測定を行い、視力検査、屈折検査、角膜厚測定、視野検査は適宜行った。薬剤スコアは緑内障点眼薬の単剤を 1 点、合剤は 2 点、経口炭酸脱水酵素阻害薬は 1 錠 1 点として計算し、薬剤スコアと周術期および術後の合併症も全観察点で記録した。術前の観血的手術およびレーザー線維柱帯形成術（selective laser trabeculoplasty, 以下 SLT）の既往の有無も記録した。

視野検査は静的視野検査であるハンフリー自動視野計を用いて行い、測定アルゴリズムは SITA standard, プログラムは 24-2 または 30-2 を使用した。中心付近に及ぶ進行した病期の症例や、認知症などによりハンフリー自動視野計による評価が困難であった症例に対しては動的視野検査を行った。その場合は、ハンフリー自動視野計における平均偏差（mean deviation, 以下 MD）-30dB と同等と見なして評価した。データは平均±標準偏差として表示した。

2-2-4.統計解析

眼圧と抗緑内障薬数（薬剤スコア）は分散分析と Dunnett's test を用いて術前と術後の各時点を比較した。他院へ転院した症例や通院が途絶えた症例は最終診察時のデータまで使用し、追加緑内障手術を受けた症例については手術直前までのデータを使用した。累積生存率は既報[13]と同様に以下の A～C の基準を使用して Kaplan-Meier 生存表分析により評価した。

基準 A：術後眼圧 21mmHg 以下および術前眼圧から $\geq 20\%$ の減少。

基準 B：術後眼圧 18mmHg 以下および術前眼圧から $\geq 20\%$ の減少。

基準 C：術後眼圧 16mmHg 以下および術前眼圧から $\geq 20\%$ の減少。

各基準を 2 回連続した観察点で満たさない場合、または追加緑内障手術を要した場合を死亡とした。病型別の累積生存率の比較は Log-rank test を使用した。統計学的有意差は、多重比較のためホルム法を使用して調整した[14]。

多変量解析は Cox 比例ハザード比（ハザード比）モデルを用いて手術不成功の危険因子を検討した。すべての統計解析には、統計プログラミング言語「R」を使用した。

2-3.結果

2-3-1.研究対象母集団

開放隅角緑内障患者 249 例 305 眼を後ろ向きに検討した。患者背景を表 1 に示す。病型の内訳は 249 例 305 眼のうち、POAG 96 例 125 眼、SOAG 145 例 169 眼(落屑緑内障[pseudoexfoliative glaucoma, 以下 PXG] 60 例 63 眼、ステロイド緑内障[steroid-induced secondary glaucoma, 以下 STSG] 33 例 48 眼、ぶどう膜炎緑内障[uveitic glaucoma, 以下 UG] 52 例 58 眼)、小児緑内障(childhood glaucoma, 以下 CG) 8 例 11 眼であった。全症例の平均観察期間は 39.3 ± 26.2 か月であった。ゴールドマン圧平眼圧測定で眼圧を測定できなかった 5 歳未満の CG 患者 3 例 3 眼と術後 1 か月以内に理由なく脱落した 2 例 2 眼を除外した。

2-3-2.眼圧, 薬剤スコア

全症例の眼圧経過は術前 $29.2 \pm 9.8 \text{ mmHg}$ から術後 72 か月目に $16.4 \pm 5.8 \text{ mmHg}$ (眼圧下降率 43.8%) まで減少した ($p < 0.01$, Dunnett's test)。病型別に分けた検討では、すべての病型において術後眼圧は $15 \sim 16 \text{ mmHg}$ で経過した。CG を除くすべての病型で術前と比較して有意な眼圧下降を認めた ($p < 0.01$, Dunnett's test, 表 2)。術式別に分けた検討においても、単独手術、同時手術に関わらず $15 \sim 16 \text{ mmHg}$ で経過し、すべての術式で術前と比較して有意な眼圧下降を認めた ($p < 0.01$, Dunnett's test, 表 3)。全症例の薬剤スコアは術前 5.3 ± 1.7 点から 72 か月目に 4.2 ± 1.5 に減少した ($p < 0.01$, Dunnett's test)。病型別では術後に薬剤スコアは 1~2 点減少した(表 2)。CG においては術後に 1.0~1.5 点減少したが、有意差はなかった。術式別でも同様に 1~2 点減少した(表 3)。

2-3-3.累積生存率

Kaplan-Meier 生存表分析の結果を図 1 に示す。72 か月の基準 A, B, C の生存率は、それぞれ 44%, 35%, 17% であった。基準 A の 72 か月目の生存率は、基準 B (カイ二乗 = 8.5, $p < 0.01$, Log-rank test) および C (カイ二乗 = 67.7, $p < 0.01$, Log-rank test) よりも有意に良好であった。病型別の比較において、各病型の生存率に有意差は認めなかった。術式別の比較において、同時手術群の生存率は有水晶体群よりも良好であった(カイ二乗 = 6, $p = 0.03$, Log-rank test)。

2-3-4.多変量解析

基準 A, B, C を使用した手術不成功の危険因子の多変量解析を表 4 に示す。CG の 3 例 3 眼は低年齢のため視野検査を行うことができず除外した。

同時手術は基準 A, B, C のハザード比はそれぞれ 0.59, 0.62, 0.64 であり、手術不成功のリスクを減少させた。一方、POAG は基準 A, B, C のハザード比はそれぞれ 1.6, 1.7, 1.8 であり、手術不成功のリスクを増加させた。同様に SLT 既往眼も基準 A, B, C のハザード比はそれぞれ 2.2, 2.1, 1.7 で、手術不成功のリスクを増加させた。また術前の高眼圧と低い MD 値(病期が軽い)も統計学的有意差を認めたが、両者ともにハザード比はほぼ 1 倍であった。

2-3-5.合併症

合併症の詳細を表5に示す。305眼中197眼(64.6%)において術翌日の前房出血を認めた。前房出血はほとんどの症例で自然消退したが、5眼(1.6%)においては出血が遷延化したため術後1~2週間程度で前房洗浄を行った。88眼(28.9%)は一過性眼圧上昇(術前眼圧から10mmHg以上の一時的な眼圧上昇)を認めたが、およそ1か月程度の期間で下降した。低眼圧(眼圧が5mmHg未満となった場合と定義)は1眼(0.3%)を認めた。305眼のうち136眼(44.6%)は追加緑内障手術が必要であった。重篤な合併症としては術後眼内炎を1眼(0.3%)で認めた。

2-4.考按

2-4-1.眼圧、薬剤スコア

眼圧は病型や術式に関わらず、術後72か月には15~16mmHgまで下降した。これまでのTOM後5年以上の長期報告において、Esfandiariら[15]は様々な病型の93眼を対象としてTOMを行い、眼圧は術前 20.0 ± 5.6 mmHgから 14.7 ± 3.8 mmHgまで下降し、眼圧下降率は26.5%であったとしている。Avarら[12]はPOAG53眼、PXG28眼を対象とし、眼圧はPOAG群では 23.0 ± 5.8 mmHgから 16.5 ± 4.1 mmHg、PXG群では 23.1 ± 5.1 mmHgから 17.2 ± 6.1 mmHgまで下降し、眼圧下降率はそれぞれ28.2%、26.0%であったとしている。本研究では術前眼圧が高いため既報と比べて眼圧下降率が高かったが、術後の眼圧は同様の結果であった。シュレム管以降の房水流出抵抗が15~16mmHg程度のため[3, 4]、さらに低い眼圧にはならなかったと考える。

薬剤スコアは術前4.9~6.0点から術後72か月では3.8~4.1点に減少した。既報では、術後の薬剤スコアが術前値と比較して0.6~0.9点減少したと報告している[12, 15]。既報と比較して本研究では術後の薬剤スコアが高いが、術前眼圧が高いことと術前薬剤数が多いことが影響しているものと考え[12, 15-17]。TOM後の薬剤スコアの減少数は既報と同等であり[12, 15]、術後に1.0~2.0点程度減少できる可能性が示唆された。

2-4-2.累積生存率

72か月での生存率は基準A, B, Cそれぞれ44%, 35%, 17%であった。やはり、10mmHg台前半の眼圧を目指すことは難しい術式であると考え。基準Aを使用した既報において、累積生存率は術後36か月で80%[18]、48か月で70%[19]、60か月で67.5%[15]であると報告されている。本研究では36, 48, および60か月の生存率はそれぞれ58%, 53%, および49%であった。既報の術前眼圧は19.1~23.8 mmHgと本研究よりも低く、術前の病期を示すMD値も-7.5~-3.8 dBと軽症例が多く[15, 18, 19]、本研究で生存率が低い原因は、術前の高眼圧と重度の視野障害の症例が多いことが影響しているものと考え。術前眼圧が高ければ目標眼圧まで下げられない症例も存在し、視野障害が重度の場合は、術後にわずかな進行であっても早期に追加緑内障手術を行う必要が生じるためと考えた。

病型別の生存率については、72か月間で各病型間に有意差は認めなかった。Avarら[12]は42か月におけるPXGの生存率はPOAGと比べて良好であったと報告している。他の報告において

も、PXG が手術成功の因子の 1 つであるとしている[18, 20, 21]。本研究においては、短期的には PXG の成績は他の病型と比べて良好であったが、60 か月以降に急激に生存率が低下した。これまでは、流出抵抗の首座が線維柱帯にあると考えられる PXG においては、TOM は眼圧下降効果を得やすい術式と考えられてきたが[22]、本研究結果において、長期的には手術効果が減弱する結果であり、PXG に対する TOM の効果には限界がある可能性が示唆された。PXG は持続的に眼内に落屑物質が産生される病型であり[23, 24]、長期経過において落屑物質が房水の遠位流出経路に徐々に蓄積したことにより生存率が下降した可能性を考えている。

術式別の生存率については、基準 A を使用した場合、72 か月後の同時手術群の生存率は 44%、有水晶体群は 37%であり、同時手術群で高かった ($p < 0.01$, Log-rank test)。同様の基準における既報において、同時手術群の長期生存率は 75~90%、単独群の生存率は 36~65%であり、単独群と比べて生存率が高いことが報告されており[11, 19, 20]、本研究と同様の結果であった。

Shingleton らは白内障単独手術においても 2mmHg 程度の眼圧が下降することを報告している[25]。その眼圧下降機序として、線維柱帯の機械的伸展、超音波の刺激により眼圧下降作用のあるサイトカイン物質の産生促進[26]、水晶体を除去することによる房水流出路の拡張効果が指摘されている[27, 28]。同時手術群では TOM の眼圧下降効果に加え、白内障手術による眼圧下降作用も加わり、より高い生存率になった可能性を考える。

2-4-3. 多変量解析

同時手術群は手術不成功のリスクを有意に減少させたが、POAG と SLT 既往眼は有意に増加させた。術前眼圧と MD 値は、統計学的に有意差がついたものの、ハザード比は約 1.0 であり、危険因子としての関与は非常に小さいものとする。

過去の報告でも POAG[20]と SLT 既往眼[19, 20, 29]は手術不成功の危険因子とされ、同時手術は成功因子とされている[20, 30, 31]。POAG の眼圧上昇のメカニズムについては、線維柱帯の房水流出抵抗の増加だけでなく、その先の遠位流出路の異常も指摘されており[32, 33]、TOM による線維柱帯切開だけでは流出抵抗が除去しきれない症例が存在するため手術不成功に関連する因子として選択されたものとする。

SLT 既往歴のある症例で手術不成功の可能性が高かったことについては以下のように考える。SLT は、周囲の組織を障害することなく線維柱帯に存在する色素細胞を選択的に傷害し、続く炎症反応の過程の中で、線維柱帯細胞や貪食細胞が活性化され、線維柱帯の機能的再構築が行われることにより房水流出抵抗を減弱させると言われている。そのため、房水流出抵抗の首座が線維柱帯に存在する症例に対しては効果的であるが、シュレム管以降の遠位流出路に強い流出障害が存在する症例には効果が期待できない[34, 35]。すなわち、線維柱帯をターゲットとした治療という点においては SLT と TOM は同様であり、術前に SLT で効果が得られなかった症例では遠位流出路に強い抵抗が存在すると考えられ、TOM を行っても効果が得られなかったのではないかと推測する。

2-4-4. 合併症

最も多い術後合併症は前房出血であり 197 眼（64.6%）で認めた。一過性眼圧上昇は 88 眼（28.9%）で認めた。既報においても、前房出血と一過性眼圧上昇は TOM 後に生じる合併症として上位である[6]。本研究の追加研究（第 3 研究）では特に術翌日の前房出血が多い場合、一過性眼圧上昇となりやすいことが分かった。ただし、前房出血は線維柱帯を切開した際に組織から生じる訳ではなく、集合管の先に存在する上強膜静脈から逆行性に血液が眼内に戻ってくるために生じるものと考えられている。そのため、術後に前房出血が生じる症例については、遠位流出路が機能しているのではないかと推測される。出血を認めた 197 眼中、192 眼は自然消退したが、出血が遷延化した 5 眼（1.6%）においては追加前房洗浄を要した。術後 1 週目に洗浄した 4 眼（1.3%）では洗浄後の眼圧経過は良好であったが、術後 2 週目で洗浄した 1 眼（0.3%）においては、洗浄後も線維柱帯切開部に虹彩前癒着が残り、眼圧が高いままであった。出血が遷延化する症例については術後 1 週目を目処に前房洗浄を行った方が良いものと考えられる。

低眼圧を認めた 1 眼（0.3%）は術後 2 週後から急激に眼圧が高くなり、眼圧コントロール不良となったため追加緑内障手術を行った。原因の多くは術中の隅角解離が原因と考えられており、Alvarez-Ascencio D ら[36]は術後の低眼圧症例に対し、眼粘弾剤の前房内注入とレーザー治療を行い良好な経過を得たと報告している。

重篤な合併症としては術後眼内炎を 1 眼（0.3%）に認めた。術後 1 週目に発症し、培養からメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（*Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis* : MRSE）が検出され、抗菌薬加療と硝子体手術を施行した。術後 3 年目には矯正視力は 0.8 まで改善し、眼圧は 15mmHg 前後で経過している。背景として、重度のアトピー性皮膚炎による閉瞼不全と、他院で複数回の手術歴のある症例であった。過去にも術後眼内炎は 1 例報告されており、培養で *enterococcus faecalis* が検出されたとしている[6]。アトピー性皮膚炎の患者は、結膜嚢にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* : MRSA）や MRSE などの耐性菌を保有する可能性が高いとされており[37]、安全性の高い低侵襲緑内障手術においても感染症は起こり得るため、症例によっては術後眼内炎の発生に注意する必要がある。

2-5.研究の限界

本研究の限界は次のとおりである。一つ目は単一施設の後向きかつ非ランダム研究であり、患者選択にバイアスがかかった可能性が考えられる。しかしながら、第1例目からの連続症例を対象にしておき、バイアスの低い検討を行えたと考えている。二つ目は術者が4人と多かったことである。手術手技の相違に加え、術者により追加緑内障手術の判断基準は異なるため手術成績に差が出た可能性が考えられる。しかし、術式自体はシンプルで、手術操作そのものの違いは少ないと考えられる。今回は、術者毎に分けた検討よりも、症例数の多さを優先して検討を行った。三つ目はすべての患者を72か月間経過観察した検討ではないことである。本術式は、術後の管理も少なく、3か月経過すると、あとは眼圧や視野に応じた点眼の管理だけになるため、通常の緑内障診療とかわらず、手術を行っていない施設でも管理可能である。そのため、病診連携の促進や、高齢者の多い患者背景など定期的に当院に通院することが難しくなる状況もある。しかし、緑内障管理が困難になれば再紹介されることも多く、本研究は、TOMによる長期経過の現状を比較的良好に反映したものではないかと考えられる。

2-6.結論

72か月間におけるTOMの成績は、約半数の症例において20mmHg未満の眼圧を維持し、眼圧を20%以上減少させることが可能であった。重篤な合併症は眼内炎の1眼(0.3%)のみであり、高い安全性を有しながら眼圧を10mmHg台半ばに減らすことができる可能性のある術式である。ただし、効果が得られない症例や、長期経過後に効果が減弱する症例も約半数存在するため、術前の説明が重要である。また、POAGとSLT既往眼に対しては十分な眼圧下降効果を得られない可能性があるため、手術前の症例選択には注意が必要である。

3.第2研究：TOM 前後の眼球形状変化

3-1.緒言

トラベクトーム手術（TOM）は白内障手術と同時にを行うことが多い術式である[38]。先の第1研究でも述べたように、白内障同時手術（以下同時手術）はTOMの手術成功率を高める可能性がある。一般に、白内障手術により期待される効果は、混濁した水晶体を除去することによる矯正視力の向上と、眼内レンズを挿入することにより、術前に希望した距離の裸眼視力を向上させることである。目的としている距離の裸眼視力を獲得するためには、眼軸長や角膜屈折力、前房深度などの詳細な情報を得るための術前検査を行い、眼内レンズの度数を算定する。現在、こうした眼内レンズの度数を算出するために用いられる計算式は様々存在するが、その中で最も術後屈折誤差が生じにくいと考えられているバレット式を度数算定に使用した場合、白内障単独手術における予測屈折誤差は、 $\pm 1.0D$ 以内に97%、 $\pm 0.5D$ 以内に79%と非常に少なく[39]、術前に目的とした距離の裸眼視力を獲得できる可能性は高い。ただし、この計算式は術前後において眼軸長や角膜屈折力が大幅に変化しないことを前提に成り立っている式である。術前後に眼球形状変化をきたすような術式に白内障手術を同時に行った場合、術後屈折誤差（つまり、眼内レンズの度数のズレ）が大きくなる可能性が考えられる。TOMと同様に、眼圧を下降させる目的で行う線維柱帯切除術に関しては術後に眼球形状が変化することが報告されている[40]。しかしながらTOMに関しての報告はなく詳細は分かっていない。そこで今回私は、TOM前後における眼球形状の変化を後ろ向きに検討した。

3-2.対象と方法

3-2-1.研究対象母集団

2015年から2017年までに北里大学病院で初回TOMを施行し、術前後に生体計測を行うことができた81例97眼を対象とした。TOM単独群（単独群）32例37眼、同時手術群49例60眼であった。術者は3名で行い、手術前後2回の生体計測の間で追加緑内障手術を行った症例は除外した。

3-2-2.手術手技

手術手技は第1研究と同様に行われた。

3-2-3.検査項目

検討項目は術前後における眼圧 (intraocular pressure, 以下 IOP), 眼軸長 (axial length, 以下 AL), 前房深度, 角膜屈折力の変化と, 眼圧差(以下 Δ IOP)と眼軸長差 (以下 Δ AL) の相関とした。

各検査は術前と術後観察点の 2 点で行われ, 単独群と同時手術群における術前後の眼球形状を比較した。眼圧はゴールドマン圧平眼圧測定を用い, 生体計測は IOL Master™ (Carl Zeiss Meditec 社)を使用した。術後の観察点は術後 3 か月以上経過し, 眼圧測定と IOL Master による生体計測が可能であった時点とした。データは平均 \pm 標準偏差として表示した。

術前後の Δ IOP と Δ AL の関係については, 単独群と同時手術群のそれぞれで解析した。

3-2-4.統計解析

術前後の眼圧, 眼軸長, 前房深度, 角膜屈折力の比較は Wilcoxon signed-rank test を用いて検討した。患者背景における各パラメータの比較には Mann-Whitney's U test を使用し, 性別については Fisher's exact test を使用した。いずれの検定も統計学的有意水準は P 値が 0.05 未満の場合とした。術前後の Δ IOP と Δ AL の関係については Spearman's rank correlation coefficient を使用した。

3-3.結果

3-3-1.研究対象母集団

開放隅角緑内障 81 例 97 眼を後ろ向きに検討した。患者背景を表 6 に示す。単独群は 32 例 37 眼, 同時手術群 49 例 60 眼であった。

3-3-2. 眼圧, 眼軸長, 前房深度, 角膜屈折力の術前後の変化

単独群術前後の眼圧, 眼軸長, 前房深度, 角膜屈折力の結果を表 7 に示す。眼圧は 24.4 ± 7.1 mmHg から 15.7 ± 3.3 mmHg まで有意に下降し ($p < 0.01$, Wilcoxon signed-rank test), 眼軸長は 25.17 ± 2.16 mm から 25.12 ± 2.14 mm に有意に短縮した ($p < 0.01$, Wilcoxon signed-rank test)。前房深度と角膜屈折力については術前後で変化しなかった (それぞれ $p=0.54$, $p=0.48$, Wilcoxon signed-rank test)。

同時手術群の結果を表 8 に示す。眼圧は 24.7 ± 6.4 mmHg から 15.0 ± 5.8 mmHg まで下降し ($p < 0.01$, Wilcoxon signed-rank test), 眼軸長は 24.09 ± 1.31 mm から 23.95 ± 1.30 mm まで短縮した ($p < 0.01$, Wilcoxon signed-rank test)。前房深度は 3.14 ± 0.39 mm から 4.63 ± 0.45 mm まで有意に深化した ($p < 0.01$, Wilcoxon signed-rank test)。角膜屈折力は術前後で変化しなかった ($p=0.20$, Wilcoxon signed-rank test)。

3-3-3. Δ IOP と Δ AL の相関

Δ IOP と Δ AL の相関の結果を図 2 に示す．両群で Δ IOP と Δ AL において有意な正の相関を認めた．（単独群 Spearman's rank correlation coefficient : $R=0.58$, $P<0.01$ ）（同時手術群 Spearman's rank correlation coefficient : $R=0.40$, $P<0.01$ ）

3-4. 考按

近年、低侵襲な緑内障手術である Minimally invasive glaucoma surgery（以下 MIGS）の普及に伴い、緑内障病期が初期から中期の視野障害の自覚症状が軽い症例に対しても、眼圧が高く視野障害の進行速度が速い場合には手術加療が選択されることが増えてきている[2]．MIGS の代表的な術式のひとつである TOM は白内障手術と同時に行われることも多く、術前の視野障害が軽く視機能が温存されている症例に対しては特に術後に良好な視機能を求められることも多い．術後の満足度は、白内障手術による術後予測屈折値に誤差が生じると低下しやすく、術前に眼球形状を正確に把握しておくことが重要である．今回私は 81 例 97 眼に対して TOM を行い、単独群と同時手術群のそれぞれについて、術前後の眼球形状の変化を検討した．

3-4-1. 眼圧、眼軸長、前房深度、角膜屈折力の術前後の変化

TOM 後の眼圧経過については多数報告があり、術前眼圧に関係なく術後は 15～16mmHg になるとされる[18, 38, 41, 42]．本検討でも同様の結果であった．TOM 前後の眼軸長の変化についてはこれまでに報告はない．そこで、線維柱帯切除術及び白内障手術の既報と比較した．白内障手術においては、手術前後で眼軸長が 0.08～0.10mm 程度短縮するとされるが、水晶体から眼内レンズに置き換わったことで屈折率が変わり、生体計測上の影響により眼軸長が短縮した結果となった可能性も考えられている[41, 43, 44]．本研究においては、単独群では約 0.06mm、同時手術群では約 0.13mm 眼軸長が短縮し、両群間には 0.07mm の差を認めた．術前と術後眼圧には両群間に有意差は認めないため、実際の眼軸長の相違ではなく、前述のような水晶体の変化が測定結果に影響を及ぼした可能性が考えられる．線維柱帯切除術単独の術前後の眼軸長変化を光学式眼軸長測定器で測定した報告においては、術後 3 か月までに 0.10～0.30mm 程度の短縮を認めたとしている[45-49]．本検討の単独群の結果と既報の線維柱帯切除術単独の結果と比較した場合、単独では眼軸長の短縮は軽度であった．TOM は線維柱帯切除術と比べ術前後で眼球形状変化が少ない術式と考える．前房深度に関しては同時手術群のみ深化を認めた．原因として、水晶体が除去され眼内レンズに置き換わることで前房深度が深くなることの影響が報告されている[43]．線維柱帯切除術については Karasheva らが術前後で前房深度の変化はなかったとしている[49]．本研究においても TOM 単独群では術前後で変化を認めず、同様の結果であった．角膜屈折力に関しては両群ともに術前後で有意な変化を認めなかった．線維柱帯切除術において術前後で 0.30～0.40D の急峻化を認めたと報告されている[50, 51]．TOM は線維柱帯切除術のように術後に一桁の眼圧となることが少ない術式であり、角膜屈折力へ及ぼす影響が少ない可能性を考える．

3-4-2. ΔIOP と ΔAL の相関

単独群，同時手術群ともに ΔIOP と ΔAL の間に正の相関を認め，TOM 後の眼圧下降により眼軸長が短縮する可能性が示唆された．ただし，平均短縮幅は 0.06mm と軽微な変化であった．

Francis らは線維柱帯切除術後 3 か月で約 12mmHg の眼圧下降により，0.1mm の眼軸長短縮を認めたとしている[48]．本研究においては全症例において術前平均眼圧 24.6 ± 6.6 mmHg から術後 15.2 ± 5.0 mmHg（術前後で 9.4mmHg の眼圧下降）と，線維柱帯切除術ほどの眼圧変化が生じる術式ではないため，眼軸長の短縮幅は小さかったものと考ええる．しかしながら，TOM 術前に眼圧が高い症例においては，術後に短縮幅が大きくなることが想定されるため，同時手術時に術後屈折誤差が生じる可能性を十分に説明しておく必要があると考える．今後，眼圧変化により眼軸長の短縮をきたしやすい背景因子を検討する必要がある．

3-5. 研究の限界

本研究の限界は以下の通りである．1 つ目は単一施設の後向きかつ非ランダム研究であり，患者選択にバイアスがかかった可能性がある．2 つ目は術後の生体計測の時期については術後 3 か月以降には行っているものの症例による測定時期にばらつきがあり，結果に影響している可能性がある．今後は複数の施設との共同研究や，前向きの研究を検討したい．

3-6. 結論

TOM においては眼圧下降が眼球形状へ及ぼす影響は少なかった．

4.第3研究：TOM 後早期の眼圧上昇例の特徴

4-1.緒言

今回、本研究で TOM 後 72 か月までの臨床成績を報告したが(第1研究),目標眼圧を 21mmHg 未満とした時,術後 3 か月以内に眼圧下降が十分でなかった症例が 24.5%存在した[52]. TOM により,期待される眼圧下降効果が得られなければ,線維柱帯切除術を含めた追加緑内障手術を検討する必要がある. TOM 後の早期合併症として,一度眼圧が下がった後に一過性に眼圧上昇が生じることは数多く報告されており,術後 1~3 か月以内に 3.5~27.4%程度生じるとされている[6, 15, 20, 21, 42, 53, 54]. 眼圧上昇が一時的で数週間後に再度下降するのであれば,追加手術を行う必要は少ないが,一度眼圧が下がった後に再上昇し,その後恒常性の眼圧上昇を認める症例も存在する. しかし,両者の相違について,詳しい背景因子はわかっていない. 術後に眼圧上昇をきたし,一過性眼圧上昇と考えて下降するのを待ち,結果として 1~3 か月後に下がらなかった場合,視野障害が進行した症例や眼圧レベルが非常に高い症例においては,致命的な視機能低下を招いてしまう可能性がある. 術後の眼圧上昇に際して,術前に恒常性眼圧上昇をきたしやすい背景因子がわかれば,進行した病期の症例に対しては早期に追加緑内障手術を提案する指標となる. 今回,私は TOM 後早期に眼圧上昇をきたした症例の臨床的特徴を解析した.

4-2.対象と方法

4-2-1.研究対象母集団

2010 年 12 月から 2019 年 6 月までに抗緑内障点眼薬により眼圧がコントロール不良であった POAG, SOAG に対して TOM を行ったゴールドマン圧平眼圧計以外を用いて眼圧測定が行われていた症例や,術後 1 か月以内に転居や他院へ紹介した症例は除外した連続 466 例 560 眼を対象とした.

4-2-2.手術手技

手術手技は第1研究と同様に行われた.

4-2-3.検査項目

検査間隔や検査項目,視野検査の評価,薬剤スコアの算出方法,合併症の評価方法は第一研究に準じる. 抗凝固薬や抗血小板薬は中止せずに手術を行った. 術後前房出血量の評価は,術翌日と術後 1 週目の診療録をもとに行った. 前房内に 1 象限以上の凝血塊もしくは niveau を形成するような出血は「大」と定義し,その他は「小」と定義した.

早期眼圧上昇の定義は術後 3 か月以内に術前眼圧から 5mmHg 以上眼圧が増加した場合とした. 抗緑内障点眼薬の追加のみで眼圧上昇後 1 か月以内に 21mmHg 以下となった群を回復群とした. 1 か月以内に眼圧が下降せずに追加緑内障手術を行った群を非回復群とした. 回復群と非回復群それぞれの眼圧上昇の発生時期,発生頻度,回復群の背景因子について多変量解析を行った. データは平均±標準偏差として表示した.

4-2-4.統計解析

本研究では術後早期眼圧上昇の発生時期と頻度について、ヒストグラムを用いて分析を行った。数値の分布は、Shapiro-Wilk test 用いた。記述統計は、正規分布変数の平均と標準偏差、および非正規分布変数の中央値、第 1 四分位 (25%)、および第 3 四分位 (75%) として表示した。連続変数による群間比較は正規分布の場合は対応のない T-test を用い、非正規分布の場合の Mann-Whitney U test を用いた。カテゴリ変数による群間比較の場合は、Fisher's exact test を用いた。

回復群の背景因子の検討については、回復群を目的変数とし、年齢、性別 (男性 or 女性)、緑内障病型 (POAG or SOAG)、術前眼圧、眼軸長、視野平均偏差 (mean deviation, 以下 MD) 値、術前薬剤スコア、術式 (TOM 単独 or 白内障同時手術)、前房出血量 (大 or 小)、および過去の選択的レーザー線維柱帯形成術: selective laser trabeculoplasty, 以下 SLT (有 or 無) を説明変数とし、多変量ロジスティック回帰分析を用いて行った。

4-3.結果

4-3-1.研究対象母集団

北里大学病院で TOM, もしくは白内障同時手術を施行した開放隅角緑内障連続 466 例 560 眼, POAG は 192 例 247 眼, SOAG は 274 例 313 眼であった。その中で術後早期眼圧上昇を認めた症例の患者背景を表 9 に示す。

4-3-2.TOM 後早期眼圧上昇の発生時期と頻度

術後早期眼圧上昇の発生時期と頻度を表 10 に示す。102 眼 (18.2%) で術後 3 か月以内に早期眼圧上昇を認めた。術後 1 週目に両群合わせて 70 眼と最多であった。102 眼のうち、回復群は 55 眼 (53.9%) で、非回復群は 47 眼 (46.1%) であった。

4-3-3.TOM 後早期眼圧上昇からの回復群と非回復群の比較

回復群と非回復群の詳細を表 11 に示す。年齢は回復群で 65.0 歳、非回復群で 56.2 歳であり、回復群で高かった ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。術前眼圧は回復群で 23.0mmHg, 非回復群で 30.6mmHg であり回復群で有意に術前眼圧は低かった ($p < 0.01$, Mann-Whitney U test)。非回復群と比べ回復群では前房出血量「大」の症例が有意に多く ($p < 0.01$, Mann-Whitney U test), SLT 既往眼が有意に少なかった ($p < 0.01$, Mann-Whitney U test)。

4-3-4. 回復群の背景因子の多変量解析

回復群の背景因子について表 12 に示す。前房出血量「大」($p < 0.01$ オッズ比: 6.6), SLT 既往 ($p = 0.03$ オッズ比: 0.10), および術前眼圧 IOP ($p < 0.01$ オッズ比: 0.86) が早期眼圧上昇からの回復と有意に関連していた。

4-4. 考按

4-4-1. TOM 後早期眼圧上昇の発生時期と頻度

本研究において、早期眼圧上昇は 102 眼（18.2%）で認めた。そのうち、55 眼は一過性の眼圧上昇であり、既報においても発生頻度は 3.5～27.4%とされており、同様の結果であった[6, 15, 20, 21, 42, 53, 54]。早期眼圧上昇の発生時期については、本研究では術後 1 週目に最も多かったのに対し、Weiner ら[55]は TOM 後の一過性眼圧上昇は術後 3～4 時間と翌日で頻度が高いとしている。ただし、報告内では術翌日以降の眼圧評価がなされておらず、経過の詳細は不明である。術後 1 週目に眼圧上昇が多く発生した理由として、術後の炎症、出血、残存した眼粘弾剤により、手術で切開を行った線維柱帯より遠位に存在する房水流出路の抵抗が上昇した可能性を考える。白内障手術後の一過性眼圧上昇に関しても、炎症や眼粘弾剤の影響が指摘されている[56, 57]。加えて、TOM では白内障手術とは異なり術後に前房出血が生じることで、眼圧上昇が生じる頻度が高くなったと考える。

4-4-2. TOM 後早期眼圧上昇からの回復群と非回復群の比較, 及び回復群の背景因子の多変量解析

回復群に寄与する因子として、前房出血量「大」（オッズ比：6.6）は正の因子であり、SLT の既往（オッズ比：0.10）や術前眼圧（オッズ比：0.86）は負の因子であった。これまでに、眼圧上昇の原因部位は線維柱帯（trabecular meshwork, 以下TM）だけでなく、シュレム管以降の遠位流出路にも存在することが指摘されている[32, 33]。TOM の眼圧下降のメカニズムは、TM を焼灼切開することで房水流出抵抗を低下させることである[58]。TM 付近の抵抗が低下すると、静脈との圧較差により逆流性出血が発生し、シュレム管を通して前房に到達し、前房出血となる[59]。本研究において、前房出血量「大」が回復群の因子であった理由として、遠位流出路が正常に機能している症例ではより多くの血液が静脈から前房内へ逆流し、前房内の出血が再度シュレム管以降の遠位流出路から奥へ流れていく際に、狭い組織内を血餅が遮断してしまうために一時的な眼圧上昇をきたしやすいのではないかと考える。本研究結果からは、前房出血量「大」となった患者では、術後の眼圧上昇は3か月以内の一過性である可能性が高いため、早期に追加緑内障手術を選択すべきではないと考える。これまでに、眼内法による報告はないが、以前から存在する眼外からのアプローチで行う線維柱帯切開術において、Inatani ら[60]は術後の前房出血量はその後の一過性眼圧上昇の頻度に影響を及ぼすと報告しており、本研究と結果と矛盾しない。しかし、回復群のすべてで前房出血量「大」であったわけではなく（前房出血量「大」であったのは81%）、今後前房出血量と手術成績の詳細について検討する必要がある。

一方、非回復群では遠位流出路に抵抗がある可能性を考える。これまでも SLT 既往眼は TOM の不成功の因子として報告されている[21, 19, 29]。房水流出抵抗の主な原因が TM である場合、SLT は有効であるが、原因が遠位流出路である場合は眼圧下降をもたらすことはできない[34, 35]。したがって、SLT 既往眼において早期眼圧上昇を認めた場合、回復する可能性が少ないため早期に追加緑内障の手術を検討してもよいかもしれない。高い術前眼圧もこれまで、TOM の手術不成功の因子として報告されている[21, 53]。術前眼圧が高い場合、わずかに眼圧が低下しても目標ま

で到達できなければ、追加緑内障手術が行われる可能性があるためである。このため、回復しない因子として選択された可能性がある。

4-5.研究の限界

本研究の限界は次のとおりである。1つ目は単一施設の後向きかつ非ランダム研究であり、患者選択にバイアスがかかった可能性がある。2つめは手術終了時の眼圧が各症例にばらつきがあったことである。基本的に手術終了時の眼圧を高くすると逆流性出血は抑えられるとされるが、終了時の眼圧は触診で決定しており、実際に眼圧を測定しているわけではない。そのため術後の逆流性出血の量に差が出た可能性があり、今後は何らかの方法で術終了時の眼圧を調整する方法を検討したい。3つ目は抗凝固薬または抗血小板薬を継続していたことである。内服を継続したことで前房出血量が多くなった可能性がある。一方で、本術式でみられる前房出血は組織の損傷による出血よりも逆流性出血によるものと考えられるため、血液の凝固が流出の妨げになる可能性が考えられる。本術式で抗凝固薬などを継続するか否かに関しては一定の見解が得られておらず、今後、抗凝固薬または抗血小板薬と前房出血量の関係に関して解析する必要がある。

4-6.結論

TOM 後早期眼圧上昇は 102 眼 (18.2%) に認められ、術後 1 週目で最も頻度が多かった。TOM 後早期眼圧上昇例の約半数は一過性眼圧上昇であった。前房出血量「大」の症例、SLT 非既往眼、低い術前眼圧例は術後早期眼圧上昇から回復する可能性がある。

これらの結果から、前房出血量「大」となった場合はシュレム管以降の遠位流出路が機能している証左の可能性を示唆するものとする。本結果は、TOM 後早期眼圧上昇において、追加治療の必要性に関する臨床的判断に役立つ可能性がある。

5.総括

第1研究ではTOMの長期成績を検討した。術後72か月間で術後の緑内障患者の約半数が20 mmHg未満の眼圧を維持し、眼圧を20%以上減少させることが可能であった。また、TOMはPOAGとSLT既往眼に対しては十分な眼圧下降効果をもたらすことができない可能性があるため注意が必要である。

第2研究ではTOM前後の眼球形状変化を解析した。眼軸長、前房深度および角膜屈折力は線維柱帯切除術と比べTOMは眼球形状変化の少ない術式であるが、眼圧下降幅が大きい症例ほど術後に眼軸長がより短縮するため、特に白内障同時手術で術前眼圧が高い症例では、計算式で算出される眼内レンズに度数ずれが生じる可能性があると考えられた。

第3研究ではTOM後早期眼圧上昇例の特徴を解析した。早期眼圧上昇は術後1週目で最も頻度が高かった。前房出血量「大」の症例、SLT非既往眼、低い術前眼圧例は術後早期眼圧上昇から回復する確率が高いため、追加治療の臨床的判断に役立つ可能性がある。

TOMは合併症が少ない低侵襲な手術であるが、一定の割合で手術効果がない症例や効果が減弱する症例が存在することが分かった。術後早期眼圧上昇を認める症例では追加緑内障手術の判断に苦慮するが、約半数程度は経過観察で改善し、回復群に特徴的な因子を特定することができた。また、TOMは線維柱帯切除術と比較して術前後の眼球形状が少なく侵襲が少ない術式であることが分かった。今回の検討結果は、今後の緑内障診療におけるTOMの適応や限界などに関して非常に有用な情報をもたらすものであると考える。

6.謝辞

稿を終えるにあたり本研究にてご指導、ご高覧頂きました庄司信行北里大学眼科学教室主任教授、笠原正行北里大学眼科学講師、平澤一法北里大学眼科学助教に深く感謝いたします。

7.引用文献

1. 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*. 2015;385:1295-304. doi:10.1016/s0140-6736(14)62111-5.
2. Gedde SJ, Singh K, Schiffman JC, Feuer WJ, Group TVTS. The Tube Versus Trabeculectomy Study: interpretation of results and application to clinical practice. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:118-26. doi:10.1097/ICU.0b013e32834ff2d1.
3. Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1963;69:783-801. doi:10.1001/archopht.1963.00960040789022.
4. Mäepea O, Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and Schlemm's canal in monkeys. *Exp Eye Res*. 1992;54:879-83. doi:10.1016/0014-4835(92)90151-h.
5. 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*. 1993;111:1653-61. doi:10.1001/archopht.1993.01090120075025.
6. Kaplowitz K, Bussell II, Honkanen R, Schuman JS, Loewen NA. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:594-600. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307131.
7. Minckler D, Baerveldt G, Ramirez MA, Mosaed S, Wilson R, Shaarawy T et al. Clinical results with the Trabectome, a novel surgical device for treatment of open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:40-50.
8. Maeda M, Watanabe M, Ichikawa K. Evaluation of trabectome in open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22:205-8. doi:10.1097/IJG.0b013e3182311b92.
9. Shoji N, Kasahara M, Iijima A, Takahashi M, Tatsui S, Matsumura K et al. Short-term evaluation of Trabectome surgery performed on Japanese patients with open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60:156-65. doi:10.1007/s10384-016-0433-5.
10. Kasahara M, Shoji N, Matsumura K. The Influence of Trabectome Surgery on Corneal Endothelial Cells. *J Glaucoma*. 2019;28:150-3. doi:10.1097/ijg.0000000000001128.
11. Mosaed S. The First Decade of Global Trabectome Outcomes. *Eur Ophthalmic Rev*. 2014;08:113-9. doi:DOI: 10.17925/EOR.2014.08.02.113.
12. Avar M, Jordan JF, Neuburger M, Engesser D, Lubke J, Anton A et al. Long-term follow-up of intraocular pressure and pressure-lowering medication in patients after ab-interno trabeculectomy with the Trabectome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:997-1003. doi:10.1007/s00417-019-04259-5.
13. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J*

Ophthalmol. 2012;153:789-803.e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.026.

14. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979;6:65-70.

15. Esfandiari H, Shah P, Torkian P, Conner IP, Schuman JS, Hassanpour K et al. Five-year clinical outcomes of combined phacoemulsification and trabectome surgery at a single glaucoma center. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:357-62. doi:10.1007/s00417-018-4146-y.

16. Minckler D, Mosaed S, Francis B, Loewen N, Weinreb RN. Clinical results of ab interno trabeculotomy using the Trabectome for open-angle glaucoma: the mayo clinic series in Rochester, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:1325-6. doi:10.1016/j.ajo.2014.02.030.

17. Bendel RE, Patterson MT. Long-term Effectiveness of Trabectome (Ab-interno Trabeculectomy) Surgery. *J Curr Glaucoma Pract*. 2018;12:119-24. doi:10.5005/jp-journals-10028-1256.

18. Pahlitzsch M, Davids AM, Zorn M, Torun N, Winterhalter S, Maier AB et al. Three-year results of ab interno trabeculectomy (Trabectome): Berlin study group. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:611-9. doi:10.1007/s00417-017-3882-8.

19. Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Ms BF. Trabectome (trabeculectomy-internal approach): additional experience and extended follow-up. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:149-59; discussion 59-60.

20. Ting JL, Damji KF, Stiles MC. Ab interno trabeculectomy: outcomes in exfoliation versus primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:315-23. doi:10.1016/j.jcrs.2011.08.043.

21. Ahuja Y, Ma Khin Pyi S, Malihi M, Hodge DO, Sit AJ. Clinical results of ab interno trabeculotomy using the trabectome for open-angle glaucoma: the Mayo Clinic series in Rochester, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:927-35.e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.06.001.

22. Tawara A, Inomata H. Distribution and characterization of sulfated proteoglycans in the trabecular tissue of goniodysgenetic glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:741-55. doi:10.1016/s0002-9394(14)70317-4.

23. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC, Jr., Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1757-62. doi:10.1001/archopht.1992.01080240097039.

24. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317:1397-400. doi:10.1126/science.1146554.

25. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients,

- glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma*. 2006;15:494-8.
doi:10.1097/01.jg.0000212294.31411.92.
26. Wang N, Chintala SK, Fini ME, Schuman JS. Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF-kappaB response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1977-81.
doi:10.1167/iovs.02-0631.
27. Tham CCY, Kwong YYY, Leung DY, Lam SW, Li FCH, Chiu TYH et al. Phacoemulsification vs phacotrabeculectomy in chronic angle-closure glaucoma with cataract: complications [corrected]. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:303-11.
doi:10.1001/archophthalmol.2010.12.
28. Yang HS, Lee J, Choi S. Ocular biometric parameters associated with intraocular pressure reduction after cataract surgery in normal eyes. *Am j Ophthalmol*. 2013;156:89-94.e1.
doi:10.1016/j.ajo.2013.02.003.
29. Kuusniemi A-M, Lindbohm N, Allinen P, Koskinen M, Harju M. Ab Interno Trabeculectomy: Key Prognostic Factors. *J Glaucoma*. 2020;29:211-6.
doi:10.1097/IJG.0000000000001432.
30. Jordan JF, Wecker T, van Oterendorp C, Anton A, Reinhard T, Boehringer D et al. Trabectome surgery for primary and secondary open angle glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:2753-60. doi:10.1007/s00417-013-2500-7.
31. Okeke CO, Miller-Ellis E, Rojas M. Trabectome success factors. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7061. doi:10.1097/md.00000000000007061.
32. Rosenquist R, Epstein D, Melamed S, Johnson M, Grant WM. Outflow resistance of enucleated human eyes at two different perfusion pressures and different extents of trabeculectomy. *Curr Eye Res*. 1989;8:1233-40. doi:10.3109/02713688909013902.
33. Knepper P, Samples J. Intraocular pressure control through linked trabecular meshwork and collector channel motion. *Glaucoma Research and Clinical Advances 2016 to 2018*. 2016:44-85.
34. Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Exp Eye Res*. 1995;60:359-71.
doi:10.1016/s0014-4835(05)80093-4.
35. Alon S. Selective Laser Trabeculoplasty: A Clinical Review. *J Curr Glaucoma Pract*. 2013;7:58-65. doi:10.5005/jp-journals-10008-1139.
36. Alvarez-Ascencio D, Jimenez-Roman J, Castañeda-Diez R, Lazcano-Gomez G. Full-thickness scleral incisions technique for the treatment of a cyclodialysis cleft following ab interno trabeculectomy. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:1662-5. doi:10.18240/ijo.2019.10.23.
37. Nakata K, Inoue Y, Harada J, Maeda N, Watanabe H, Tano Y et al. A high incidence of

- Staphylococcus aureus colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology*. 2000;107:2167-71. doi:10.1016/s0161-6420(00)00406-1.
38. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0183142. doi:10.1371/journal.pone.0183142.
39. Iijima K, Kamiya K, Iida Y, Shoji N. Comparison of Predictability Using Barrett Universal II and SRK/T Formulas according to Keratometry. *J Ophthalmol*. 2020;2020:7625725. doi:10.1155/2020/7625725.
40. Alvani A, Pakravan M, Esfandiari H, Safi S, Yaseri M, Pakravan P. Ocular Biometric Changes after Trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11:296-303. doi:10.4103/2008-322x.188399.
41. Srivannaboon S, Chirapapaisan C, Nantasri P, Chongchareon M, Chonpimai P. Agreement of IOL power and axial length obtained by IOLMaster 500 vs IOLMaster 500 with Sonolink connection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1145-9. doi:10.1007/s00417-012-2222-2.
42. Kasahara M, Shoji N. Effectiveness and limitations of minimally invasive glaucoma surgery targeting Schlemm's canal. *Jpn J Ophthalmol*. 2020. doi:10.1007/s10384-020-00781-w.
43. Bilak S, Simsek A, Capkin M, Guler M, Bilgin B. Biometric and intraocular pressure change after cataract surgery. *Optom Vis Sci*. 2015;92:464-70. doi:10.1097/OPX.0000000000000553.
44. Olsen T, Thorwest M. Calibration of axial length measurements with the Zeiss IOLMaster. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1345-50. doi:10.1016/j.jcrs.2004.12.066.
45. Saeedi O, Pillar A, Jefferys J, Arora K, Friedman D, Quigley H. Change in choroidal thickness and axial length with change in intraocular pressure after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:976-9. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304433.
46. Huang C, Zhang M, Huang Y, Chen B, Lam DS, Congdon N. Corneal hysteresis is correlated with reduction in axial length after trabeculectomy. *Curr Eye Res*. 2012;37:381-7. doi:10.3109/02713683.2011.620729.
47. Chen S, Wang W, Gao X, Li Z, Huang W, Li X et al. Changes in choroidal thickness after trabeculectomy in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:2608-13. doi:10.1167/iovs.13-13595.
48. Francis BA, Wang M, Lei H, Du LT, Minckler DS, Green RL et al. Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:17-20. doi:10.1136/bjo.2004.043950.
49. Karasheva G, Goebel W, Klink T, Haigis W, Grehn F. Changes in macular thickness and

- depth of anterior chamber in patients after filtration surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:170-5. doi:10.1007/s00417-003-0628-6.
50. Pakravan M, Alvani A, Yazdani S, Esfandiari H, Yaseri M. Intraocular lens power changes after mitomycin trabeculectomy. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25:478-82. doi:10.5301/ejo.5000604.
51. Alvani A, Pakravan M, Esfandiari H, Yaseri M, Yazdani S, Ghahari E. Biometric Changes After Trabeculectomy with Contact and Non-contact Biometry. *Optom Vis Sci.* 2016;93:136-40. doi:10.1097/OPX.0000000000000781.
52. Kono Y, Kasahara M, Hirasawa K, Tsujisawa T, Kanayama S, Matsumura K et al. Long-term clinical results of trabectome surgery in patients with open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:2467-76. doi:10.1007/s00417-020-04897-0.
53. Mizoguchi T, Nishigaki S, Sato T, Wakiyama H, Ogino N. Clinical results of Trabectome surgery for open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1889-94. doi:10.2147/OPH.S83958.
54. Jea SY, Francis BA, Vakili G, Filippopoulos T, Rhee DJ. Ab interno trabeculectomy versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;119:36-42. doi:10.1016/j.ophtla.2011.06.046.
55. Weiner Y, Severson ML, Weiner A. Intraocular pressure 3 to 4 hours and 20 hours after cataract surgery with and without ab interno trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:2081-91. doi:10.1016/j.jcrs.2015.10.048.
56. Lam D, Lee J, Leung E, Liu S, Yuan J, Ratra V. Non-Self-Sealing (Leaky) Anterior Chamber Paracentesis: A New Technique in Managing Postphacoemulsification Intraocular Pressure Rise in Glaucoma and Normal Eyes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7:284-7. doi:10.22608/apo.2016213.
57. Grzybowski A, Kanclerz P. Early postoperative intraocular pressure elevation following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30:56-62. doi:10.1097/ICU.0000000000000545.
58. Francis BA, See RF, Rao NA, Minckler DS, Baerveldt G. Ab interno trabeculectomy: development of a novel device (Trabectome) and surgery for open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2006;15:68-73. doi:10.1097/01.IJG.0000196653.77836.af.
59. Harms H, Dannheim R. Trabeculotomy--results and problems. *Bibl Ophthalmol.* 1970;81:121-31.
60. Inatani M, Tanihara H, Muto T, Honjo M, Okazaki K, Kido N et al. Transient intraocular pressure elevation after trabeculotomy and its occurrence with phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Jpn J Ophthalmol.* 2001;45:288-92. doi:10.1016/s0021-5155(01)00322-7.

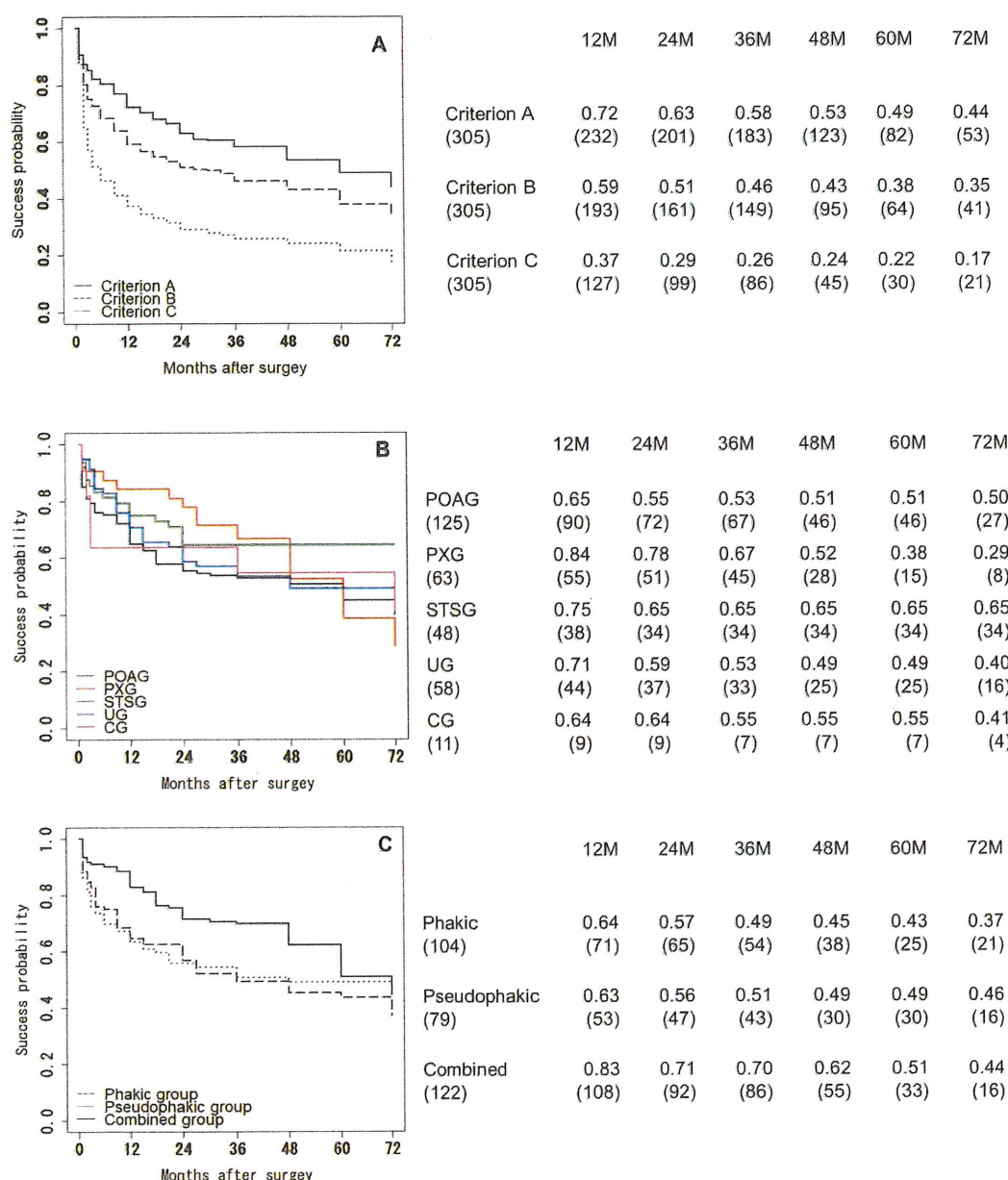
9.業績目録

1. Kono Y, Kasahara M, Hirasawa K, Tsujisawa T, Kanayama S, Matsumura K, Morita T, Shoji N. Long-term clinical results of trabectome surgery in patients with open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020;258(11):2467-76.
2. Tsujisawa T, Ishikawa H, Uga S, Asakawa K, Kono Y, Mashimo K, Shoji N. Morphological changes and potential mechanisms of intraocular pressure reduction after micropulse transscleral cyclophotocoagulation in rabbits. Ophthalmic Res 2020.
3. Kono Y, Kasahara M, Iida Y, Tsujisawa T, Shoji N.: Ocular Biometric Changes after Trabectome Surgery. Clinics in Surgery 2019;4.
4. Kamiya K, Kono Y, Takahashi M, Shoji N. Comparison of Simulated Keratometry and Total Refractive Power for Keratoconus According to the Stage of Amsler-Krumeich Classification. Sci Rep 2018;8(1):12436.

10.図表

第1研究：開放隅角緑内障に対する TOM の長期臨床成績

図1. カプランマイヤー生命表分析



グラフの右の数字は各時点での累積生存率（患者数）を表示した。

(A) 基準 A, B, C を使用した全緑内障患者の比較. 72 か月での基準 A の生存率は基準 B と C の生存率よりも有意に高かった ($p < 0.01$). (B) 基準 A を使用した緑内障病型別の比較. 各病型で 72 か月の生存率に有意差はなかった. (C) 基準 A を使用した術式別の比較. 白内障同時手術群の生存率は有晶体群の生存率よりも有意に高かった ($p < 0.01$). (TOM: トラベクトーム手術, POAG: 原発開放隅角緑内障, PXG: 落屑緑内障, STSG: ステロイド緑内障, UG: ぶどう膜炎緑内障, CG: 小児緑内障, phakic: 有晶体眼, pseudophakic: 眼内レンズ眼, combined: 白内障同時手術)

表 1. 患者背景

	POAG	SOAG (n=169)			CG
	(n=125)	PXG (n=63)	UG (n=58)	STSG (n=48)	(n=11)
性別, (男性/女性)	76/49	37/26	33/25	25/23	8/3
年齢 (歳)	62.4±14.6	73.4±8.6	59.6±14.5	48.3±19.3	26.8±7.7
経過観察期間 (月)	33.3±25.8	41.1±20.7	43.6±28.8	45.5±27.1	46.4±30.8
術式					
有水晶体眼	32	7	14	15	11
眼内レンズ眼	29	23	32	20	0
白内障同時手術	64	33	12	13	0
術前データ					
眼圧 (mmHg)	26.7±8.2	27.7±7.5	33.4±12.5	32.4±10.6	30.5±7.8
薬剤スコア	4.9±1.6	4.9±1.5	6.0±1.7	5.8±1.7	5.2±1.3
MD 値(dB)	-12.77±9.54	-14.85±9.57	-13.49±8.43	-13.21±7.88	-13.56±12.44
眼軸長(mm)	25.20±2.26	24.74±1.58	25.29±2.28	25.31±1.61	26.37±1.35
緑内障レーザー/手術の既往					
SLT	11	10	12	5	1
線維柱帯切開術	2	1	2	0	3
線維柱帯切除術	1	1	1	0	1

POAG : 原発性開放隅角緑内障, SOAG : 続発開放隅角緑内障, PXG : 落屑緑内障, STSG : ステロイド緑内障, UG : ぶどう膜炎緑内障, CG : 小児緑内障, SLT : 選択的レーザー線維柱帯形成術

有水晶体群は白内障手術は行わず単独でトラベクトーム手術 (TOM) を施行.

眼内レンズ眼群は, 過去に白内障手術を終えており, 単独で TOM を施行.

白内障同時手術群は, 水晶体超音波乳化吸引術と TOM を同時に施行.

データは平均±標準偏差として表示.

表 2. 病型別の眼圧と薬剤スコアの変化

	POAG	n	SOAG				CG			
			PXG	n	UG	n	STSG	n		n
眼圧経過										
術前	26.7±8.2	125	27.7±7.5	63	33.4±12.5	58	32.4±10.6	48	30.5±7.8	11
12 か月	16.8±4.1**	86	14.7±3.6**	52	16.5±4.9**	46	14.9±4.4**	39	18.1±6.8	8
24 か月	15.5±3.8**	68	16.1±4.6**	48	15.8±4.2**	38	15.3±4.8**	34	16.1±2.4	8
36 か月	15.7±3.1**	68	17.0±4.6**	46	15.2±3.5**	34	14.8±2.7**	36	14.1±3.7	7
48 か月	16.6±3.6**	47	18.4±7.1**	27	14.9±3.7**	28	15.4±3.4**	23	17.0±4.4	7
60 か月	16.2±4.0**	26	15.9±4.3**	12	16.5±4.4**	20	15.0±3.3**	22	15.7±3.9	6
72 か月	15.0±3.3**	13	15.7±2.4	6	17.3±4.1**	16	14.5±4.0**	15	16.8±2.5	4
薬剤スコア										
術前	4.9±1.6	125	4.9±1.5	63	6.0±1.7	58	5.8±1.7	48	5.2±1.3	11
12 か月	4.0±1.2**	86	3.3±1.4**	52	4.0±1.3**	46	3.6±1.3**	39	3.8±1.2	8
24 か月	4.1±1.2**	68	3.3±1.4**	48	3.8±1.2**	38	3.6±1.3**	34	3.8±1.2	8
36 か月	4.1±1.1**	68	3.6±1.2**	46	3.8±1.2**	34	3.6±1.3**	36	4.0±1.2	7
48 か月	4.1±1.1**	47	4.0±1.3*	27	4.0±1.1**	28	3.9±1.0**	23	4.0±1.2	7
60 か月	4.0±1.1*	26	3.5±1.0*	12	3.9±0.6**	20	3.7±1.0**	22	4.2±1.2	6
72 か月	4.1±0.9	13	4.0±0.7	6	3.9±0.6**	16	3.9±0.9**	15	4.0±0.8	4

POAG：原発性開放隅角緑内障，SOAG：続発開放隅角緑内障，PXG：落屑緑内障，STSG：ステロイド緑内障，
UG：ぶどう膜炎緑内障，CG：小児緑内障

データは平均±標準偏差として表示.

P 値： Dunnett's test を使用して各時点と術前値を比較した. * p <0.05, ** p <0.01.

表 3. 術式別の眼圧と薬剤スコアの変化

	有水晶体眼	n	眼内レンズ眼	n	白内障同時手術	n
眼圧						
術前	30.8±10.8	79	30.1±8.8	104	27.5±9.7	122
12 か月	15.8±4.6**	51	16.4±4.5**	73	15.9±4.2**	107
24 か月	15.0±3.0**	42	16.6±5.6**	64	15.4±3.4**	90
36 か月	15.2±2.7**	42	15.5±3.7**	56	16.2±3.8**	93
48 か月	16.3±4.2**	31	15.6±5.6**	42	17.1±4.1**	59
60 か月	15.0±3.2**	26	15.8±3.9**	28	16.7±4.3**	32
72 か月	14.8±3.0**	16	15.8±4.5**	22	16.7±3.1**	16
薬剤スコア						
術前	5.8±1.5	79	5.2±1.6	104	4.9±1.7	122
12 か月	3.8±1.2**	51	4.0±1.1**	73	3.6±1.4**	107
24 か月	3.5±1.3**	42	4.2±1.1**	64	3.6±1.3**	90
36 か月	3.6±1.2**	42	4.1±1.0**	56	3.8±1.3**	93
48 か月	3.7±1.1**	31	4.0±1.1**	42	4.2±1.2**	59
60 か月	3.8±1.0**	26	3.8±0.9**	28	4.0±1.1*	32
72 か月	3.8±0.7**	16	4.1±0.6**	22	4.0±1.1	16

有水晶体群は単独でトラベクトーム手術 (TOM) を施行.

眼内レンズ眼群は, 過去に白内障手術を終えた後, 単独で TOM を施行.

白内障同時手術群は, 水晶体超音波乳化吸引術と TOM を同時に施行.

データは平均±標準偏差として表示.

P 値: Dunnett's test を使用して各時点と術前値を比較した. * p <0.05, ** p <0.01

表 4. 基準 A, B, および C を使用した TOM 不成功の危険因子の多変量解析

	基準 A			基準 B			基準 C		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年齢	1.01	1.00, 1.02	0.21	1.01	1.00, 1.02	0.16	1.00	0.99, 1.01	0.74
性別 (男性)	1.2	0.84, 1.7	0.33	1.2	0.86, 1.6	0.32	0.90	0.69, 1.2	0.41
緑内障病型 (POAG)	<i>1.6</i>	<i>1.1, 2.2</i>	<i>0.01</i>	<i>1.7</i>	<i>1.2, 2.3</i>	<i><0.01</i>	<i>1.8</i>	<i>1.3, 2.3</i>	<i><0.01</i>
術式(白内障同時手術)	<i>0.59</i>	<i>0.41, 0.85</i>	<i><0.01</i>	<i>0.62</i>	<i>0.45, 0.86</i>	<i><0.01</i>	<i>0.64</i>	<i>0.49, 0.85</i>	<i><0.01</i>
術前眼圧	<i>1.02</i>	<i>1.00, 1.04</i>	<i>0.03</i>	<i>1.03</i>	<i>1.01, 1.04</i>	<i><0.01</i>	<i>1.02</i>	<i>1.00, 1.03</i>	<i>0.03</i>
術前薬剤スコア	0.99	0.88, 1.1	0.85	1.0	0.90, 1.1	0.96	0.98	0.90, 1.1	0.72
術前 MD 値	1.00	0.98, 1.02	0.84	<i>1.02</i>	<i>1.00, 1.04</i>	<i>0.03</i>	<i>1.03</i>	<i>1.01, 1.04</i>	<i><0.01</i>
SLT の既往	<i>2.2</i>	<i>1.4, 3.5</i>	<i><0.01</i>	<i>2.1</i>	<i>1.3, 3.3</i>	<i><0.01</i>	<i>1.7</i>	<i>1.2, 2.6</i>	<i><0.01</i>

TOM : トラベクトーム手術, POAG : 開放隅角緑内障 眼圧 : intraocular pressure, n : number, SLT : 選択的レーザー線維柱帯形成術, HR : ハザード比, CI : 信頼区間.

基準 A : 術後眼圧 ≤ 21 mmHg および術前眼圧 20%以上の減少.

基準 B : 術後眼圧 ≤ 18 mmHg および術前眼圧 20%以上の減少.

基準 C : 術後眼圧 ≤ 16 mmHg および術前眼圧 20%以上の減少.

表 5. 合併症

	合計 (n=305)	POAG (n=125)	SOAG (n=169)			CG (n=11)
			PXG (n=63)	UG (n=58)	STSG (n=48)	
前房出血	197 (64.6%)	83 (66.4%)	38 (60.3%)	39 (67.2%)	31 (64.6%)	6 (54.5%)
浅前房	0	0	0	0	0	0
房水漏出	0	0	0	0	0	0
一過性眼圧上昇 (術前眼圧から 10 mmHg 以上の上昇)	88 (28.9%)	36 (28.8%)	17 (27.0%)	20 (34.4%)	12 (25.0%)	3 (27.3%)
低眼圧 (眼圧 5 mmHg 未満)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
術後感染症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (2.1%)	0
追加緑内障術	136 (44.6%)	61 (48.8%)	31 (49.2%)	27 (46.6%)	12 (25.0%)	5 (45.5%)

POAG：原発性開放隅角緑内障，SOAG：続発開放隅角緑内障，PXG：落屑緑内障，STSG：ステロイド緑内障，UG：ぶどう膜炎緑内障，CG：小児緑内障
データは眼数（％）を表示

第2研究：TOM 前後の眼球形状変化

表 6: 患者背景

	全症例	TOM 単独群	白内障同時手術群	P 値
眼数 (眼)	97	37	60	
年齢(歳)				
平均±標準偏差	66.1±16.3	58.5±16.9	70.8±14.2	<0.01
Range	18-89	22-83	18-89	
男性/女性 (n)	53/44	16/21	37/23	0.06
術前眼圧(mmHg)				
平均±標準偏差	24.6±6.6	24.4±7.1	24.7±6.4	0.80
Range	12-49	15-49	12-49	
術前眼軸長(mm)				
平均±標準偏差	24.50±1.76	25.17±2.16	24.09±1.31	0.01
Range	21.41-30.95	21.41-30.95	22.04-27.29	
術前前房深度(mm)				
平均±標準偏差	3.52±0.75	4.16±0.78	3.14±0.39	<0.01
Range	1.99-5.96	2.70-5.96	1.99-4.08	
術前角膜屈折力(D)				
平均±標準偏差	44.34±1.65	44.13±1.68	44.46±1.63	0.34
Range	40.85-47.64	41.05-47.64	40.85-47.12	

データは平均±標準偏差として表示.

p 値 Mann-Whitney's U test を使用して 2 群を比較した. 性別は Fisher's exact test を使用して比較した. TOM : トラベクトーム手術

表 7: TOM 単独群の眼圧, 眼軸長, 前房深度, 角膜屈折力の術前後の変化

32 例 37 眼	術前 (Mean±SD)	術後 (Mean±SD)	術前-術後(Δ) (Mean±SD)	P 値
眼圧(mmHg)	24.4±7.1	15.7±3.3	8.8±8.0	<0.01
眼軸長(mm)	25.17±2.16	25.12±2.14	0.06±0.08	<0.01
前房深度(mm)	4.16±0.78	4.12±0.80	0.02±0.18	0.54
角膜屈折力 (D)	44.13±1.68	44.19±1.80	-0.06±0.49	0.48

データは平均±標準偏差として表示.

p 値 : Wilcoxon signed-rank test を使用して術前後のデータを比較した. TOM : トラベクトーム手術

表 8: 白内障同時手術群の眼圧, 眼軸長, 前房深度, 角膜屈折力の術前後の変化

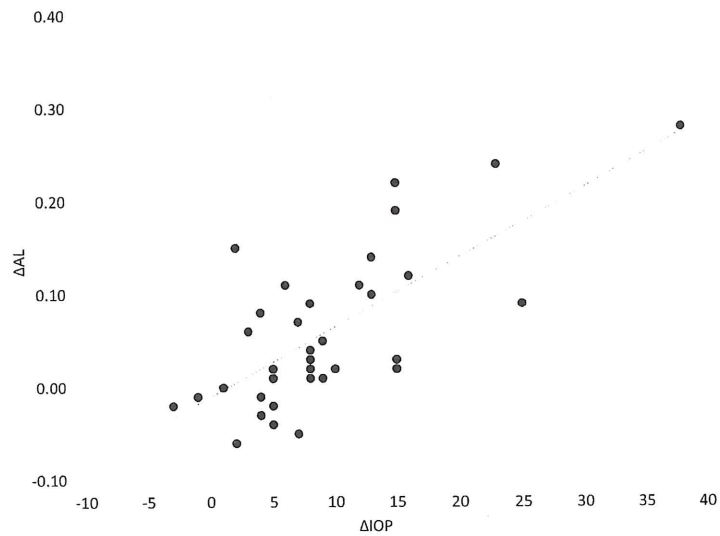
49 例 60 眼	術前 (Mean±SD)	術後 (Mean±SD)	術前-術後(Δ) (Mean±SD)	P 値
眼圧(mmHg)	24.7±6.4	15.0±5.8	9.8±5.8	<0.01
眼軸長(mm)	24.09±1.31	23.95±1.30	0.13±0.07	<0.01
前房深度(mm)	3.14±0.39	4.63±0.45	-1.45±0.55	<0.01
角膜屈折力 (D)	44.46±1.63	44.55±1.61	-0.09±0.33	0.20

データは平均±標準偏差として表示.

p 値 : Wilcoxon signed-rank test を使用して術前後のデータを比較した. TOM : トラベクトーム手術

図 2: ΔIOP と ΔAL の相関

A

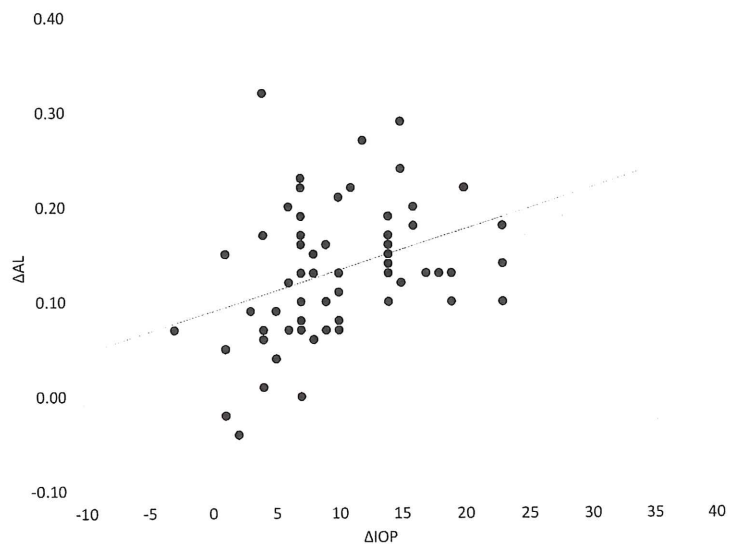


トラベクトーム手術単独群の ΔIOP と ΔAL の相関

ΔIOP = 術前眼圧・術後眼圧, ΔAL = 術前眼軸長・術後眼軸長

Spearman's rank correlation coefficient; $R = 0.58$, $P < 0.01$.

B



白内障同時手術群の ΔIOP と ΔAL の相関

ΔIOP = 術前眼圧・術後眼圧, ΔAL = 術前眼軸長・術後眼軸長

Spearman's rank correlation coefficient; $R = 0.40$, $P < 0.01$.

第3研究：TOM 後早期の眼圧上昇例の特徴

表 9.患者背景

眼	102
年齢（歳）	61.5 [48.0, 72.0]
性別（男性/女性）	68 / 34
緑内障病型（POAG / SOAG）	49 / 53
術式（TOM 単独 / 白内障同時手術）	71 / 31
前房出血量（大 / 小）	64 / 38
SLT 既往（有 / 無）	15 / 87
術前眼圧（mmHg）	25.0 [22.0, 31.0]
術前薬剤スコア	5.0 [4.0, 6.0]
術前視野 MD 値（dB）	-10.4 [-16.7, -4.0]
眼軸長（mm）	24.8 [23.7, 26.7]

POAG: 原発開放隅角緑内障, SOAG: 続発開放隅角緑内障, TOM: トラベクトーム手術, SLT: 選択的レーザー線維柱帯形成術
データは中央値[25%, 75%]として表示

表 10.TOM 後早期眼圧上昇の発生時期と頻度

	1 週	2 週	3 週	1 か月	2 か月	3 か月	合計
回復群（眼, %）	45 (44.1)	7 (6.9)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	55 (53.9)
非回復群（眼, %）	25 (24.5)	10 (9.8)	6 (5.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	0	47 (46.1)
合計（眼, %）	70 (68.6)	17 (16.7)	7 (6.9)	5 (4.9)	3 (3.0)	0	

表 11.TOM 後早期眼圧上昇からの回復群と非回復群の比較

	回復群	非回復群	p 値
眼	55	47	
年齢 (歳)	65.0 [53.0, 73.0]	56.2 (17.1)	<0.05 [†]
性別 (男性/女性)	38 / 17	30 / 17	0.67*
緑内障病型 (POAG / SOAG)	24 / 31	25 / 22	0.43*
術式 (TOM 単独 / 白内障同時手術)	34 / 21	37 / 10	0.09*
前房出血量 (大 / 小)	45 / 10	19 / 28	<0.01*
SLT 既往 (有 / 無)	2 / 53	13 / 34	<0.01*
術前眼圧 (mmHg)	23.0 [20.0, 25.0]	30.6 (8.0)	<0.01 [†]
術前薬剤スコア	5.0 [4.0, 6.0]	5.0 [5.0, 7.0]	0.03*
術前視野 MD 値 (dB)	-9.8 [-18.9, -4.3]	-10.5 [-15.5, -3.8]	0.75 [†]
眼軸長 (mm)	24.2 [23.4, 27.0]	25.4 [24.4, 26.5]	0.06 [†]

非正規分布のデータは中央値[25%, 75%]として表示し, *と[†]はそれぞれ Fisher's exact test と Mann-Whitney U test を用いた.

POAG: 原発開放隅角緑内障, SOAG: 続発開放隅角緑内障, TOM: トラベクトーム手術, SLT: 選択的レーザー線維柱帯形成術

表 12.回復群の背景因子の多変量解析

	オッズ比 [95%CI]	p 値
前房出血量 (大)	6.6 [2.7, 16.3]	<0.01
SLT の既往 (有)	0.10 [0.02, 0.46]	0.03
術前眼圧 (mmHg)	0.86 [0.80, 0.92]	<0.01

SLT: 選択的レーザー線維柱帯形成術. CI: 信頼区間

非正規分布のデータは中央値[25%, 75%]として表示