

## ●次世代シーケンサーの活用法

次世代シーケンサー(図2)の登場により、そのデータ産生量とカバー率の高さ(=精度)から、広範囲にわたるゲノム領域をこれ以上ない解像度(塩基配列)で解析できるようになった。したがって、次世代シーケンサーを活用することで上述した仮説(図1)の検証が可能になってきている。

最近、次世代シーケンサーを用いたポストGWAS研

究として、冠動脈疾患に関連する遺伝子砂漠(9p21)を題材とした例が報告された<sup>4)</sup>。本研究では次世代シーケンサーを用いて領域内の塩基配列を決定後、1) rare バリエーションを含めた全バリエーションの抽出、2) 調節配列予測プログラムによるエンハンサーの推定、3) Chromosome conformation capture (3C) 法(図3)によるエンハンサーの標的配列の同定、を行っている。興味深いことにエンハンサー配列予測の結果、9p21は全ゲノムの遺伝子砂漠のなかでエンハンサーが2番目に高密度な領

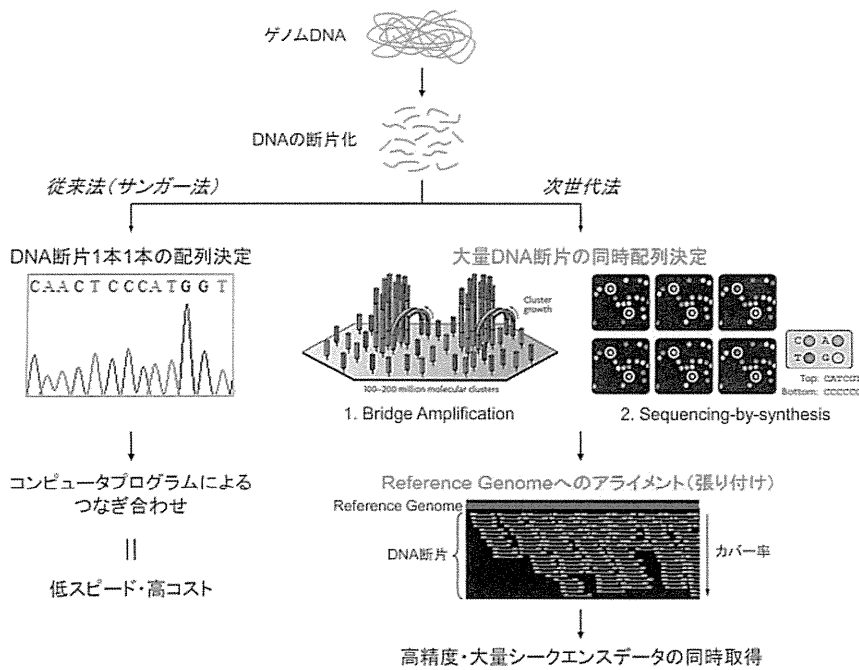
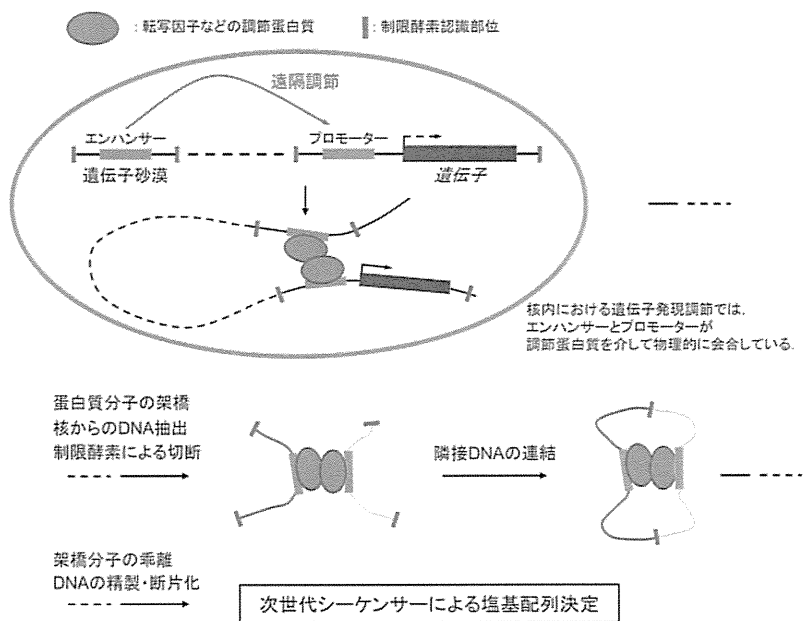


図2 シーケンサーの技術革新

次世代シーケンサーでは、1) 一度に大量のDNA断片の塩基配列を決定(詳細な原理については文献5を参照)し、2) 個々のDNA断片の塩基配列をReference Genome(ヒトゲノムプロジェクトで決定され現在も更新され続けている標準配列)に貼り付けて“答え合わせ”をすることで、高精度なシーケンズデータを短時間で取得できる。

図3 Chromosome conformation capture 法 頭文字にCが3つ連続するので“3C”ともよばれる。エンハンサーとプロモーターが調節蛋白質を介して物理的に会合する現象を利用して、実際に核内で相互作用している両者の塩基配列を決定することができる。(文献6より転載、一部改変)



核内における遺伝子発現調節では、エンハンサーとプロモーターが調節蛋白質を介して物理的に会合している。

域であることが判明し、本領域が多数の遠隔遺伝子の発現を調節する中継地点の役割を担っていることが示唆された。また、冠動脈疾患に関連するバリエーションを含むエンハンサー配列の転写因子 STAT1 への結合能がリスクアレルの有無によって異なることを細胞レベルで示し、さらにこのエンハンサーが約 950 kb も離れた *IFNA21* 領域を始め、複数の遺伝子領域と会合していることを 3C 法 (図 3) で明らかにした。以上の結果は、統計学的に疾患と関連付けられたバリエーションの機能を初めて分子レベルで捉えた画期的な成果である。

今後、本研究例のように次世代シーケンサーを活用しながら GWAS で同定された多数の疾患の発症機序の糸口が“第 2 の gold rush”としてつぎつぎに得られることが期待される。

#### 文 献

- 1) Topol EJ, Murray SS, Frazer KA : The genomics gold rush. *JAMA* **298** : 218-221, 2007
- 2) Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T et al : Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in Japanese population. *Proc Natl Acad Sci USA* **106** : 12838-12842, 2009
- 3) Carninci P, Kasukawa T, Katayama S et al : The transcriptional landscape of mammalian genome. *Science* **309** : 1559-1563, 2005
- 4) Harismendy O, Notani D, Song X et al : 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon-gamma signalling response. *Nature* **470** : 264-268, 2011
- 5) Metzker ML : Sequencing Technologies—the next generation. *Nat Genet* **11** : 31-46, 2010
- 6) 三浦 尚, Crutchley J : 3C 法による核内 DNA の位置関係の解析. *実験医学* **28** : 1433-1440, 2010

☆

☆

☆

### 3 種類の緑内障視野進行判定プログラムの比較検討

吉川晴菜 森 和彦 池田陽子 上野盛夫 木下 茂

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

#### Comparison among Three Visual Field Progression Programs in Normal Tension Glaucoma Patients

Haruna Yoshikawa, Kazuhiko Mori, Yoko Ikeda, Morio Ueno and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Humphrey 自動視野計により経過観察中の正常眼圧緑内障 30 例 60 眼を対象とし、3 種類の視野進行判定プログラム、NAVIS P4G (P4G ver.2.1.1, NIDEK)、Guided Progression Analysis (GPA, Carl Zeiss Meditec)、Progressor (Pgrsr ver.3.5, Medisoft) を用いて緑内障進行判定を行い、結果を比較検討した。検討項目は VFI (visual field index) slope と MD (mean deviation) slope の比較 (GPA と P4G/Pgrsr)、進行ポイントの比較 (GPA と Pgrsr) である。その結果、P4G と Pgrsr 双方で MD slope が計測できた 54 眼では、両者の MD slope 値はよく相関した。VFI slope と MD slope の間にも有意な相関が確認できたが、両者が一致しない例も存在した。Pgrsr で進行ポイントが判定可能であった 6 例 7 眼のうち GPA の進行ポイントと一致したものは 3 例 4 眼であった。以上より 3 種類のプログラムのそれぞれの特徴を認識しつつ臨床に活用していくことが必要であると考えられた。

Three visual field progression programs [NAVIS P4G (P4G), Progressor (Pgrsr) and GPA] were compared using visual field datasets from 60 eyes of 30 normal tension glaucoma patients, followed by Humphrey automated perimeter. MD (mean deviation) slopes obtained from 54 eyes using P4G or Pgrsr were well correlated. There were also significant correlations between MD slope and VFI (visual field index) slope, while some cases showed discrepancies. Of 7 eyes (6 patients) that developed progressive points as assessed by Pgrsr, only 4 eyes (3 patients) matched the results from the GPA program. It is important to use these programs while recognizing their respective characteristic.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 29(6) : 840~843, 2012]

**Key words** : プログレッサー, GPA, P4G, 視野進行判定, progressor, GPA, P4G, visual field progression.

#### はじめに

緑内障性視野障害は不可逆性であることから、緑内障診療において現在行われている検査や治療は視野障害の進行を防ぎ、患者の quality of vision を守ることを目的としている。視野検査の重要な評価項目の一つとして、複数の視野測定結果から行う進行判定がある。近年、緑内障性視野障害の進行判定のために global index を用いた MD (mean deviation) slope、各測定点での局所変化のイベント解析である Glaucoma Progression Analysis、中心視野に重み付けがなされた VFI (visual field index) を用いた Guided Progression Analysis (GPA, Carl Zeiss Meditec)、各測定点のトレンド

解析である Progressor (Pgrsr ver.3.5, Medisoft) など、各種の視野進行判定プログラムが開発されてきている<sup>1-7)</sup>。Global index は視野全体の変化や進行状態を把握するのに便利である一方、各測定点における微細な変化は見逃されてしまうため、詳細な進行判定をするにはポイントワイズ解析の結果を加味する必要がある。逆に、測定点別解析のみではそれぞれの測定点の誤差を拾う可能性が多い。今回、正常眼圧緑内障症例に対して NAVIS P4G (P4G ver.2.1.1, NIDEK)、Pgrsr の 3 種類の緑内障視野進行判定プログラムを用い、それぞれの視野進行判定能力を比較検討した。なお、P4G は Humphrey 自動視野計 (HFA) の検査データの取り込み、

[別刷請求先] 森 和彦 : 〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

Reprint requests : Kazuhiko Mori, M.D., Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Kawaramachi, Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, JAPAN

HFA 検査データの表示と印刷, 時系列グラフ表示, データ比較表示, 検査データの CSV ファイル出力などを行うことが可能な NAVIS オプションプログラムである。

## I 対象および方法

対象は当科において経過観察中の正常眼圧緑内障症例のうち, 平成9年6月から平成23年4月までの間に信頼性のある HFA 検査が4回以上施行可能であった30例60眼である。対象の内訳は男性13例, 女性17例, 平均年齢は64.1±14.2歳, 平均観察期間は75.4±35.2カ月, HFA 平均測定回数 8.2±3.5回であった。HFA 検査結果をもとに P4G, GPA, Pgrsr の3種類の視野進行判定プログラムを用いて緑内障進行判定を行い, それぞれの判定能力を比較検討した。検討項目は VFI slope と MD slope の比較 (GPA と P4G/Pgrsr), 視野進行ポイントの比較 (GPA と Pgrsr) である。それぞれのプログラムの進行判定におけるデータ採用基準は, P4G/Pgrsr では偽陽性/偽陰性ともに33%未満, 固視不良20%未満, GPA では偽陽性15%未満である。Pgrsr における進行ポイントの判定基準は  $p < 0.01$  の有意水準で 1.0 dB/year (内部ポイント), 2.0 dB/year (周辺部ポイント) より早いものとした。GPA のベースラインは基本的には自動選択された検査結果 (初回・2回目) の平均化したものを用いた。顕著な学習効果が得られた場合, 初回と2回目の検査の間に明らかな治療変更を行った場合, 信頼係数が低い場合などではベースラインデータの変更が推奨されており, 今回の検討においてもこれらの推奨基準に従った。

## II 結果

P4G, Pgrsr, GPA それぞれのプログラムによる global index の分布を図1に示す。P4G と Pgrsr はいずれも MD slope を計算可能であったが, P4G のほうに異常値が多かった。P4G と Pgrsr 双方で MD slope が計測できたのは60眼中54眼であり, 両者の MD slope 値には有意差なく, よく相関していた ( $r=0.953$ )。一方, GPA による VFI slope と MD slope との間にも有意な相関 ( $r=0.631, p < 0.00001$ ; 図2) が認められたが, MD slope ではほとんど変化がないにもかかわらず, VFI slope では大きな変化をきたしていた症例が存在していた。

Pgrsr の局所トレンド解析において進行ポイントありと判定されたものは6例7眼, GPA で「カノウセイタイ」と判定されたものは3例3眼, 「カノウセイアリ」と判定されたものは12例15眼であった。Pgrsr において進行ポイントが判定可能であった6例7眼のうち GPA の進行ポイントと一致していたものは3例4眼であった。経過中に視野進行をきたした59歳, 女性の GPA による進行判定結果を図3に, Pgrsr による判定結果を図4に示す。GPA による VFI は右

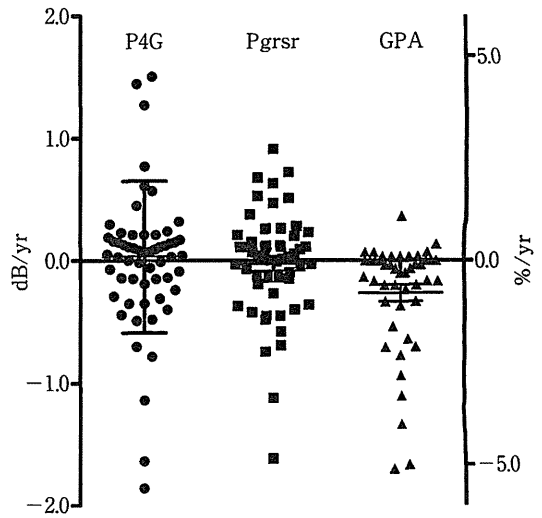


図1 3種のプログラムによる global index の差

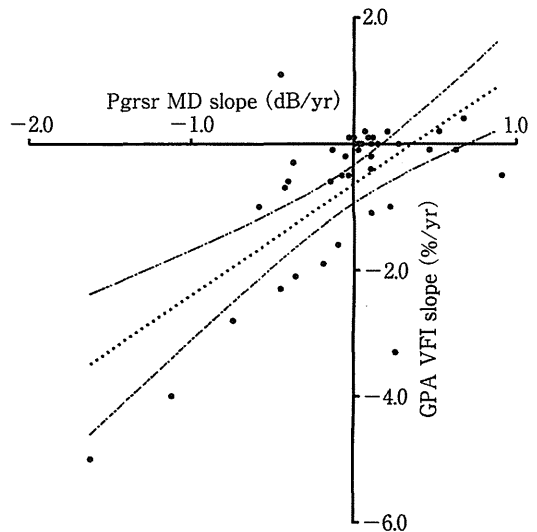


図2 VFI slope と MD slope の相関

眼52%, 左眼70%, 両眼ともに「進行ノカノウセイアリ」の判定であり, ベースラインと比較して5%未満の確率で感度低下のみられたポイント ( $\Delta$ ) は右眼4点, 左眼8点, 連続2回感度低下のみられたポイント ( $\blacktriangle$ ) は両眼とも3点, 連続3回認められたポイント ( $\blacktriangle$ ) は右眼のみ1点であった。一方, Pgrsr では経過中に一度でも有意な進行を示したポイントが右眼9点, 左眼5点 (図4上, 赤色バー), 全体を通して判断した局所トレンド解析での進行ポイントは右眼3点, 左眼1点であった (図4下, 赤網)。局所イベント解析である GPA の進行ポイントと Pgrsr における経過中に有意な進行を示したポイントの解析結果とは一致傾向を示したが, 全体を通した局所トレンド解析との比較では右眼は一致したが左眼は必ずしも一致しなかった。

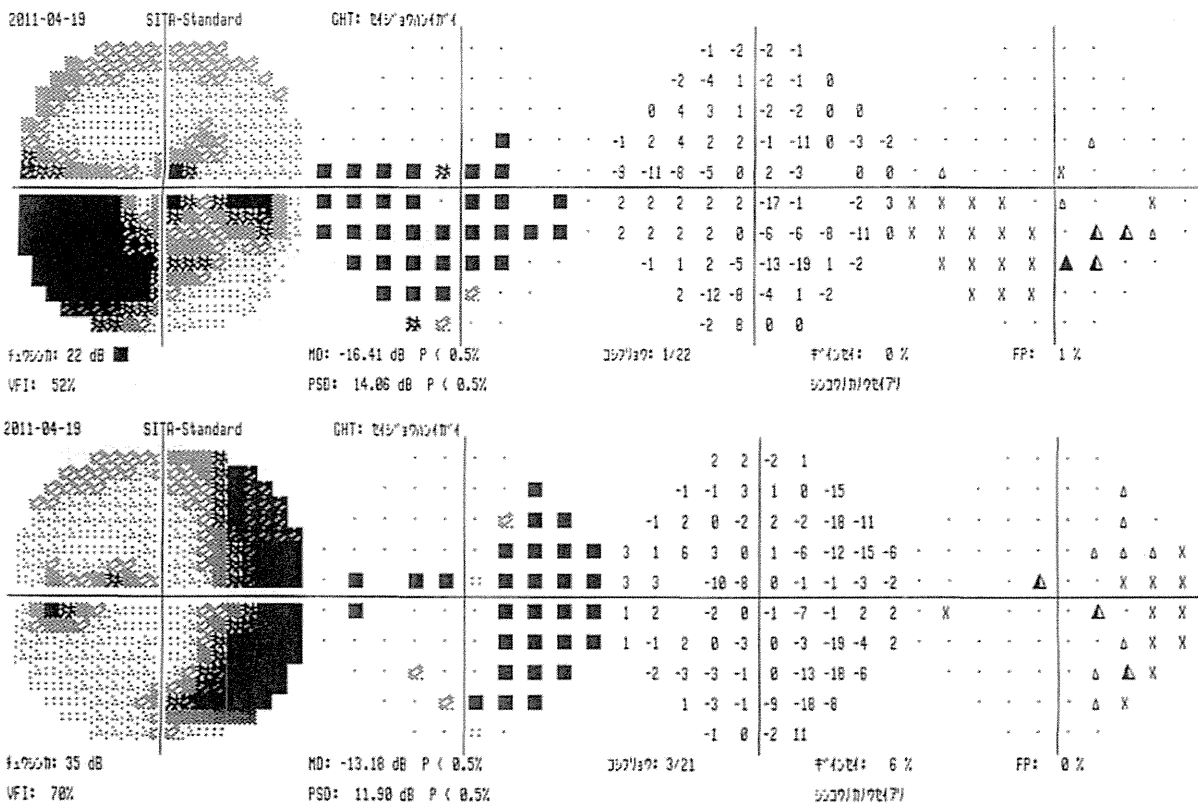


図3 GPAによる進行判定(59歳、女性)

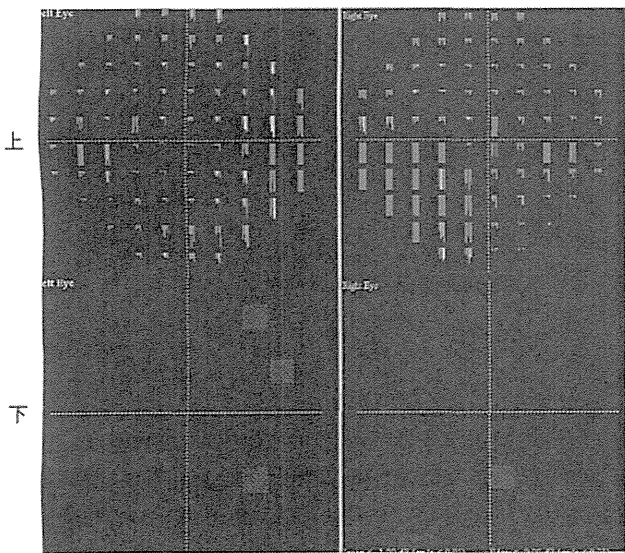


図4 同一例のProgressorによる進行判定

### III 考 按

近年、各測定点における微細な変化も捉えることのできるポイントワイズ解析法を応用した緑内障進行判定プログラムが開発されてきている。HFAに搭載されたGPAは中心視野に重み付けがなされたVFIという指標を用い、また測定点における局所変化のイベント解析が可能である。一方、英

国モアフィールド眼科病院で開発され世界的にも用いられているPgrsrは、測定点ごとの感度を直線回帰分析して進行判定するトレンド解析を行うことができるため、より詳細な視野進行の判定ができる可能性がある。今回、正常眼圧緑内障症例を対象にglobal indexをもとにしたP4G、局所イベント解析であるGPA、局所トレンド解析であるPgrsr(Medisoft)の3種類の緑内障視野進行判定プログラムを比較検討した。

Global indexをもとにしたMD slopeはP4GとPgrsrの各プログラムによって得られた傾きが微妙に異なったが、両者の相関は良好であった。これは両者の視野結果の判定方法に差があるためであると考えられた。一方、GPAにおける新しい指標を用いたVFI slopeはMD slopeと比較するとその変化量も大きく、MD slopeではほとんど異常がないにもかかわらずVFI slopeでは大きな変化を認めた症例が存在した。このような症例では周辺視野に比較して中心視野が障害されている傾向があり、VFIでは中心視野を重視しているために、中心視野が障害されやすい正常眼圧緑内障においてMD slopeよりも早期に進行を捉えることができている可能性があると考えられた。

各ポイント別の進行判定については、局所イベント解析であるGPAの進行ポイントとPgrsrにおける経過中に有意な進行を示したポイントの解析結果とは比較的一致していた

が、Pgrsrの全体を通した局所トレンド解析結果とでは必ずしも一致しなかった。その原因としてはイベント解析とトレンド解析の進行判定法の差によるものと考えられた。すなわち、イベント解析では進行判定の感度が高く、より早期に進行を捉える可能性が高いが、偽陽性も多くなる傾向があるのに比して、トレンド解析では判定するまでに複数回の検査が必要であって時間がかかる一方、特異度が高く確実な進行を捉えていると考えられる。

本研究の限界としては、長期にわたって同一施設で定期的な経過観察を継続できる症例が限定されてしまうため、単一施設では症例数をなかなか増やせなかったことである。なかでも進行が比較的緩徐な正常眼圧緑内障において、進行症例を集積することは非常に困難を伴った。今後は症例数を確保するために多施設において視野進行判定プログラムの評価をしていく必要がある。幸いProgressorは過去の検査結果をそのまま使用して解析することができるため、汎用性という観点から有用であると考えられた。

慢性疾患である緑内障では同一プログラムで長期にわたって経過を見続けることが非常に大切であり、緑内障の視野進行判定においては全体ならびに局所のイベント解析とトレンド解析の特徴と違いを認識しつつ、活用していくことが重要であると考えられた。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

## 文 献

- 1) Viswanathan AC, Fitzke FW, Hitchings RA : Early detection of visual field progression in glaucoma : a comparison of PROGRESSOR and STATPAC 2. *Br J Ophthalmol* **81** : 1037-1042, 1997
- 2) Crabb DP, Viswanathan AC : Integrated visual fields : a new approach to measuring the binocular field of view and visual disability. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **243** : 210-216, 2005
- 3) Viswanathan AC, Crabb DP, McNaught AI et al : Interobserver agreement on visual field progression in glaucoma : a comparison of methods. *Br J Ophthalmol* **87** : 726-730, 2003
- 4) Spry PGD, Johnson CA : Identification of progressive glaucomatous visual field loss. *Surv Ophthalmol* **47** : 158-173, 2002
- 5) Fitzke FW, Hitchings RA, Poinoosawmy D et al : Analysis of visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol* **80** : 40-48, 1996
- 6) McNaught AI, Crabb DP, Fitzke FW et al : Modelling series of visual fields to detect progression in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **233** : 750-755, 1995
- 7) Mikelbelg FS, Schulzer M, Drance SM et al : The rate of progression of scotomas in glaucoma. *Am J Ophthalmol* **101** : 1-6, 1986

\* \* \*

# トラベクトミー①

森 和彦

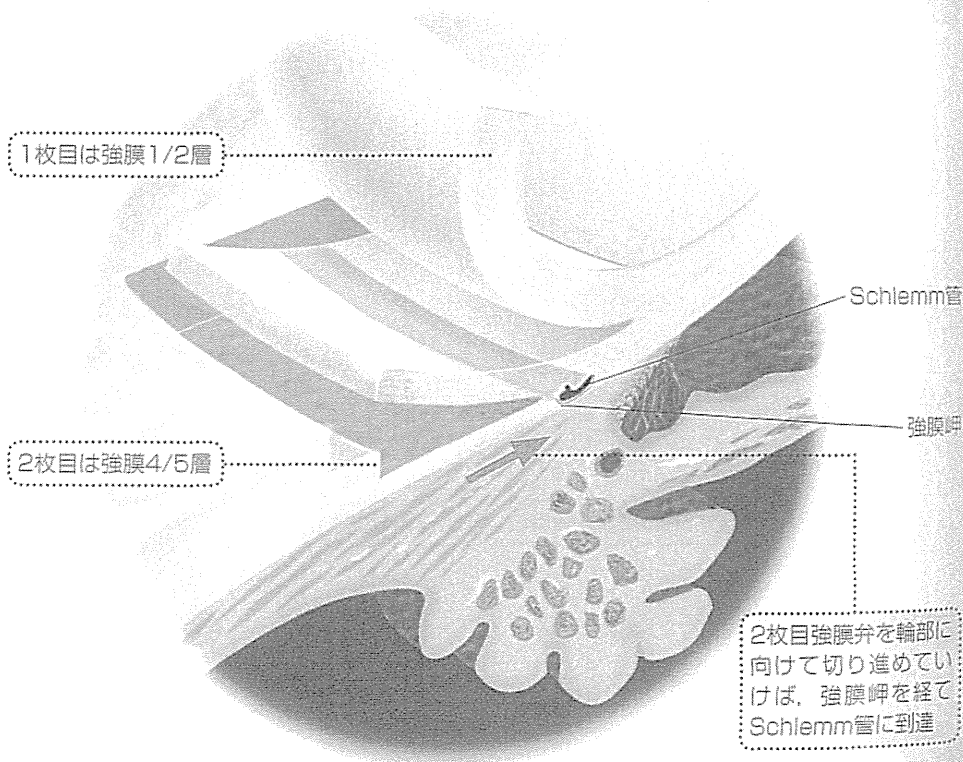
京都府立医科大学眼科学講師

**Q** Schlemm管がうまく見つかりません。どこを直したらよいのでしょうか？

**A** Schlemm管発見のコツは、十分な深さでぶどう膜が透見でき、かつ凹凸のない深層強膜弁を作製し、強膜線維の走行と強膜岬の位置に注意することである。

トラベクトミーにおいてSchlemm管発見は成功の必要条件である。Schlemm管を確実に発見するためには、強膜弁（特に深層強膜弁）を基本通りに作製することが基本となる。すなわち強膜の4/5層の深さ（ぶどう膜が透けて見える深さ）で凹凸のない強膜弁を作製すれば、必ずSchlemm管に到達することができる（①、②、③）。

## ① 強膜弁とSchlemm管の位置関係



## ② 強膜弁作製

1枚目は強膜1/2層

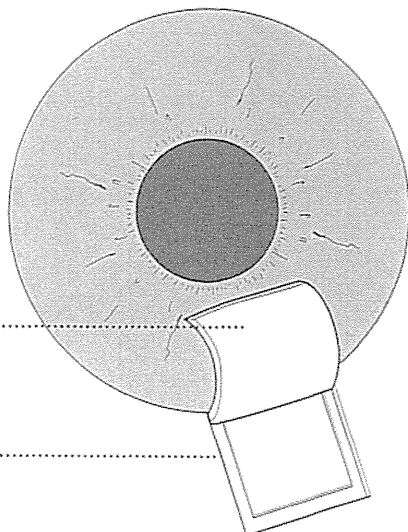
2枚目は4/5層

### 二重強膜弁法

- ・一重強膜弁法に比べて1枚目強膜弁が薄くなるため、角膜側に倒したときでも安定
- ・レクトミーと共通化(術式安定)

### 強膜弁作製のポイント

- ・強膜に垂直でしっかりとした縁取り切開(エッジを立てる)
- ・均一な深さの層間剥離(洗濯板を避ける)
- ・角膜輪部近くまで十分に剥離



## 天国と地獄：天国編

### 逆流血液が示すSchlemm管

先天緑内障で牛眼となっている場合、Schlemm管の位置が思いのほか後方へずれていることが多い。特に前部ぶどう腫を形成しているような場合には強膜も薄く引き延ばされており、なかなか発見しづらい。このような場合にいったん前房穿刺を行って眼圧を下降させると、上強膜静脈からのblood refluxを利用して発見できることがある。あたかも苦難の先に光明が見えるかのようなものである。

洗濯板のように強膜床の凹凸が激しいと色調の差や線維の走行がわからなくなり、Schlemm管に達する前に上強膜腔をそれと見誤る「雪山遭難」することになる(4)。

強膜線維の走行は強膜岬に近づくに連れて輪部に平行に集まり、Schlemm管はさらに先にあるため、その先まで十分に強膜弁を剥離する(1, 3, 5)。なお強膜弁作製の際に乾燥させてしまうと厚みの評価が困難となるため注意が必要。

Schlemm管に辿り着くことなく角膜まで達してしまった場合には、強膜弁の厚みが足りなかったと判断できるので、もう1枚強膜弁を作製して再度試みる必要がある(6)。

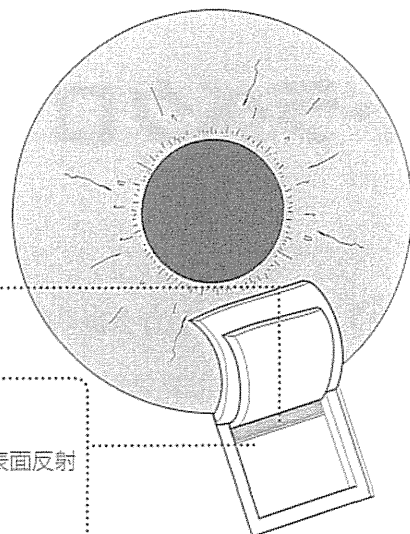
### 3 Schlemm管同定

Schlemm管同定のポイント

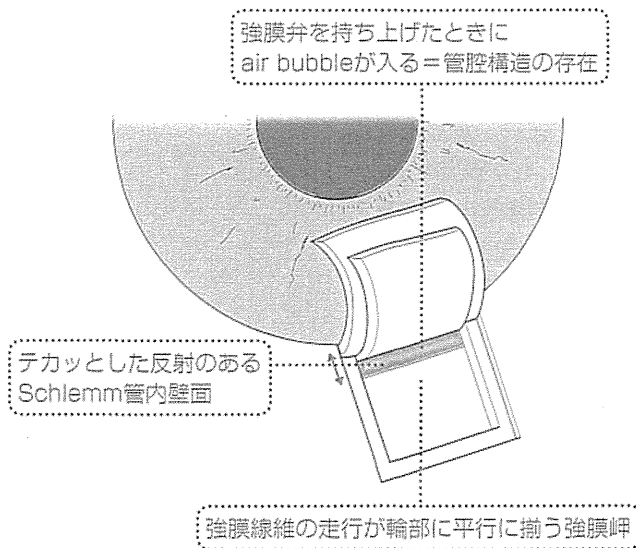
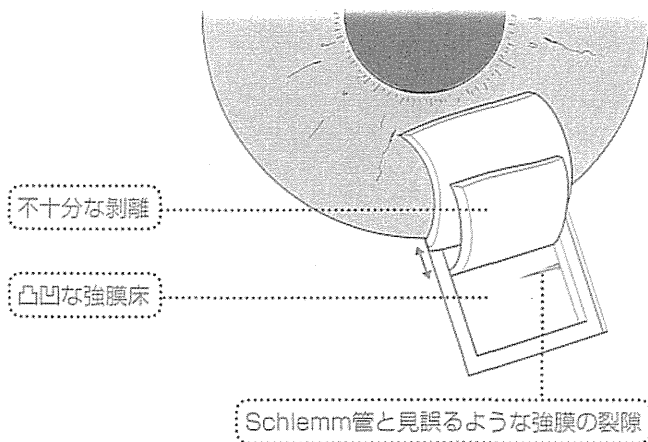
- ぶどう膜が透見できるしっかりした深さの深層強膜弁
- 凹凸のない均一な深さの層間剥離
- 乾燥させると薄くなってわかりにくい
- Schlemm管目の「雪山遭難」に注意

Schlemm管の確認方法

- 強膜線維の走行と強膜岬
- 特徴的なSchlemm管内壁の表面反射
- Schlemm管内の空気バブル
- blood refluxの応用

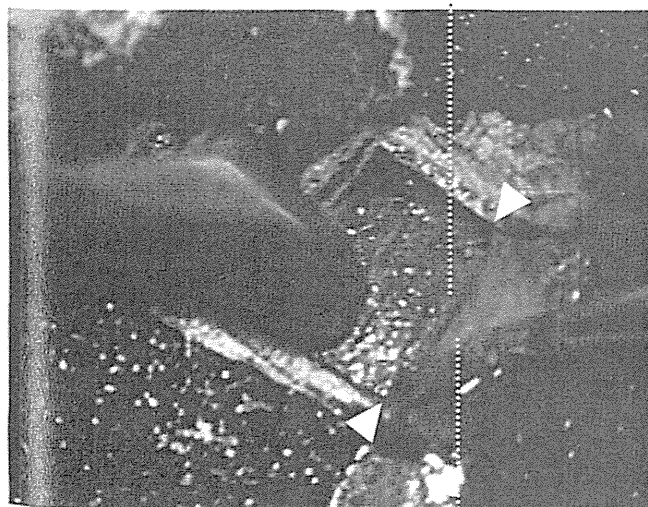


### 4 「雪山遭難」

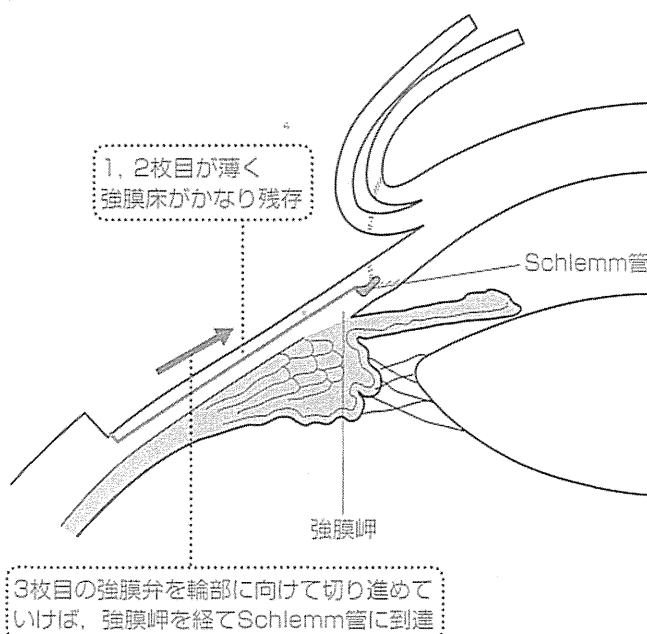


### 5 強膜床の線維走行の実際

輪部に平行に走る強膜岬の強膜線維



### 6 見つからずに角膜まで到達してしまったとき





# トラベクトミー②

森 和彦

京都府立医科大学眼科学講師

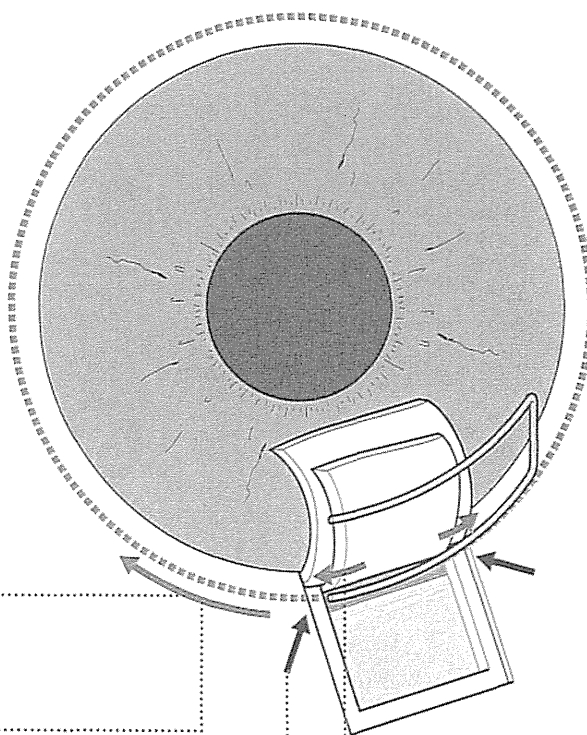
**Q** トラベクトームがうまく回転できません。どこが悪いのでしょうか？

**A** トラベクトーム回転のコツは、①Schlemm管内に確実にトラベクトームを挿入し、②虹彩面に対して平行ではなく角膜側へ落とし込む感覚で回転することである。

トラベクトームがうまく回転できない理由の一つには、トラベクトームが確実にSchlemm管内に入っていない場合がある (①, ②)。

回転時の抵抗が大きい場合や虹彩根部が動く場合は無理をせずに、まずは隅角鏡を用いて確認すべきである (⑤)。

## ① トラベクトーム挿入



### 確認法

- ・トラベクトームの立ち具合
- ・軽く回したときの抵抗
- ・手術用隅角鏡による観察
- ・線維柱帯を介した金属光沢反射

Schlemm管走行方向と平行に挿入

早期穿孔は挿入部で起こしやすい

### 挿入のポイント

- ・挿入方向と角度が重要
- ・破れたら外壁に沿わせて挿入 (高度テク)
- ・曲率半径が異なると途中で穿孔
- ・上脈絡膜腔に入ってしまうとなかなか難しい

## ② 回転のポイント

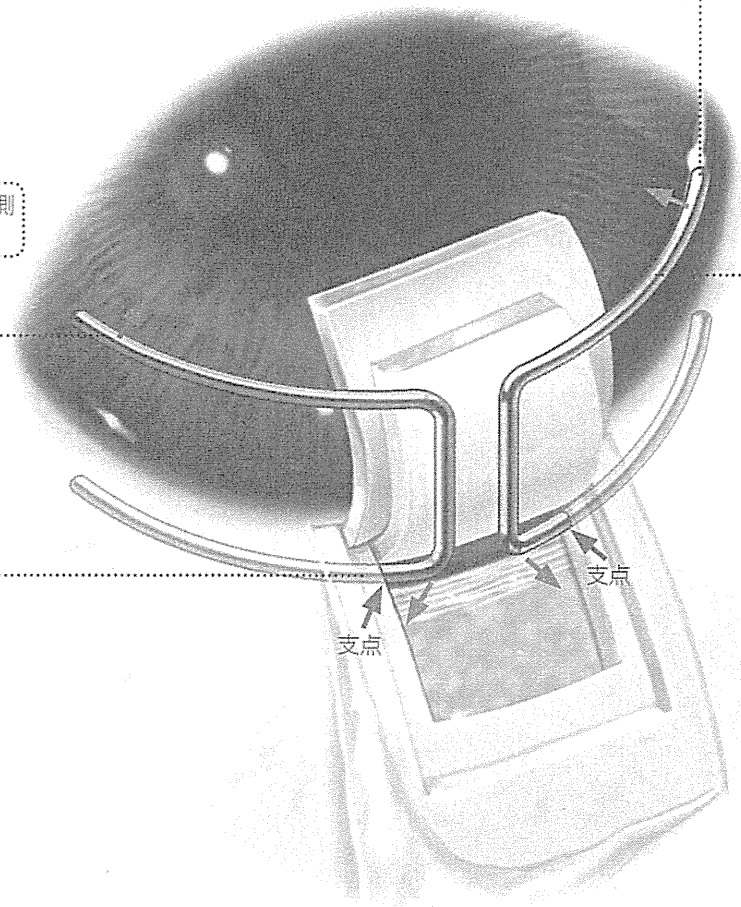
### 回転のポイント

- ・まず眼位をまっすぐにする
- ・虹彩面と平行ではDescemet膜剥離を起こしやすい
- ・先端だけ先に出す方法もある
- ・どうしても硬ければ内側から切りに行く

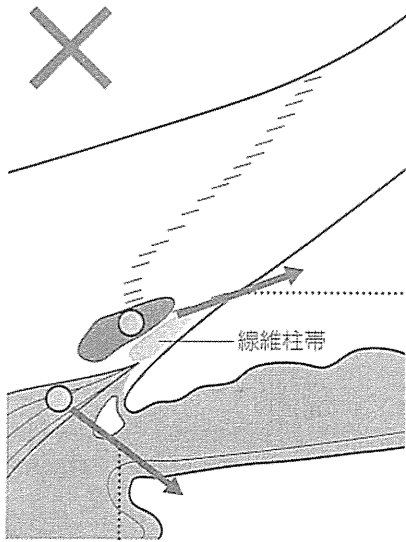
どちらかというと角膜側に落とし込む感覚

角膜根部が動くときは要注意!  
←毛様体解離のリスク

少し引き戻し、刺入を支点として上脚と支持部を逆方向に回転

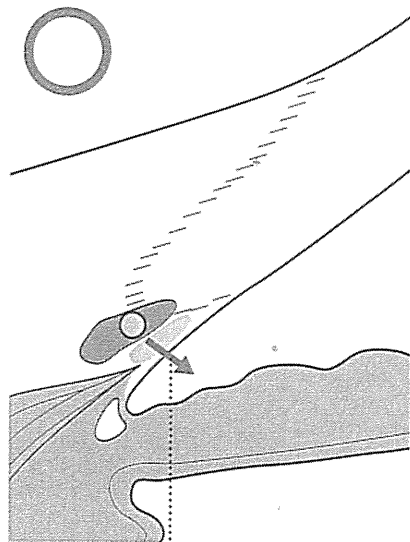


## ③ トラベクローム回転のコツ



虹彩面に平行ではDescemet膜剥離を起こしやすい

虹彩根部が動くときはSchlemm管ではなく上脈絡膜腔に入っており、無理に回せば毛様体解離を起こして大出血

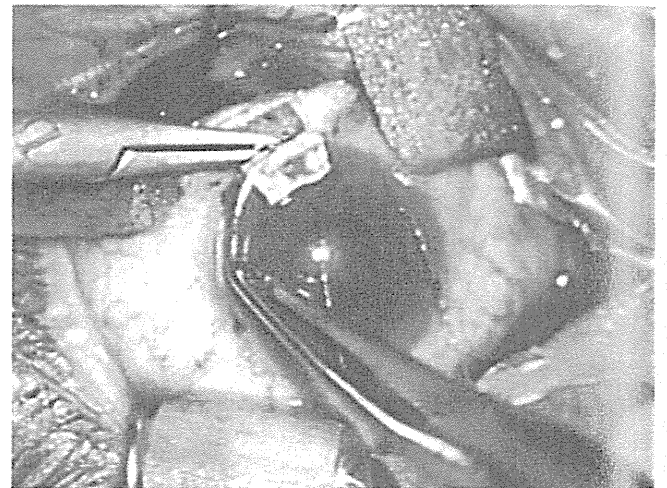
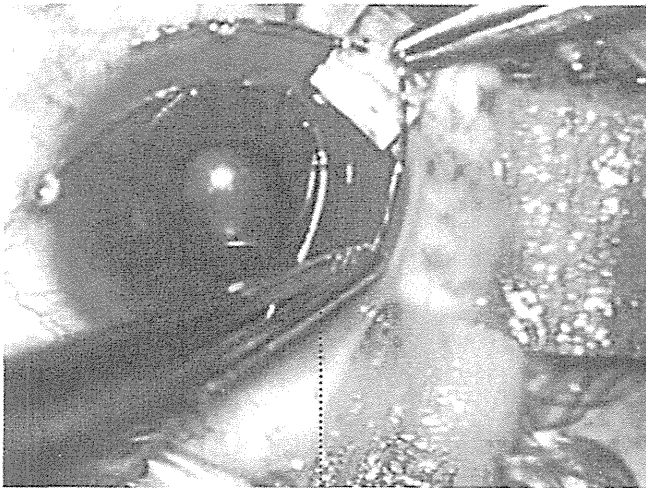


角膜側へ落とし込む感覚

隅角鏡を用いた確認でSchlemm管内の金属光沢反射が確認できれば、間違いなく入っているので、少し引き抜いてから刺入部を支点に先端を出す要領で回転する。回転方向は虹彩面に対して平行に行くとDescemet膜剥離を起こしやすいので、どちらかといえば上脚が角膜に当たるぐらいに角膜面に落とし込む感覚で回転させる(②、③、④)。

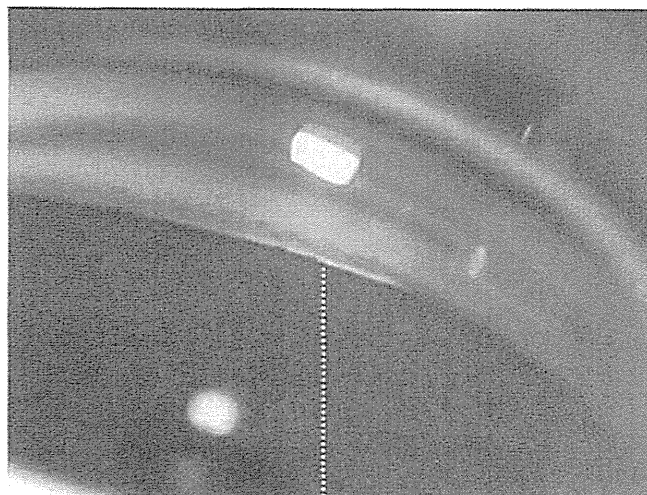
トラベクロトームのカーブがSchlemm管のカーブとぴったり合致してしまった場合には、回転抵抗が強くてうまく回せないことがある(⑥)。その場合にはいったん引き抜いて先端だけ早期穿破させるか、内部からVランスを用いて部分的な線維柱帯切開(trabeculotomy ab interno, ⑦)の後に回転させれば、切開部が線ではなく点となるので抵抗を少なくできる。

#### ④ トラベクロトーム回転の実際



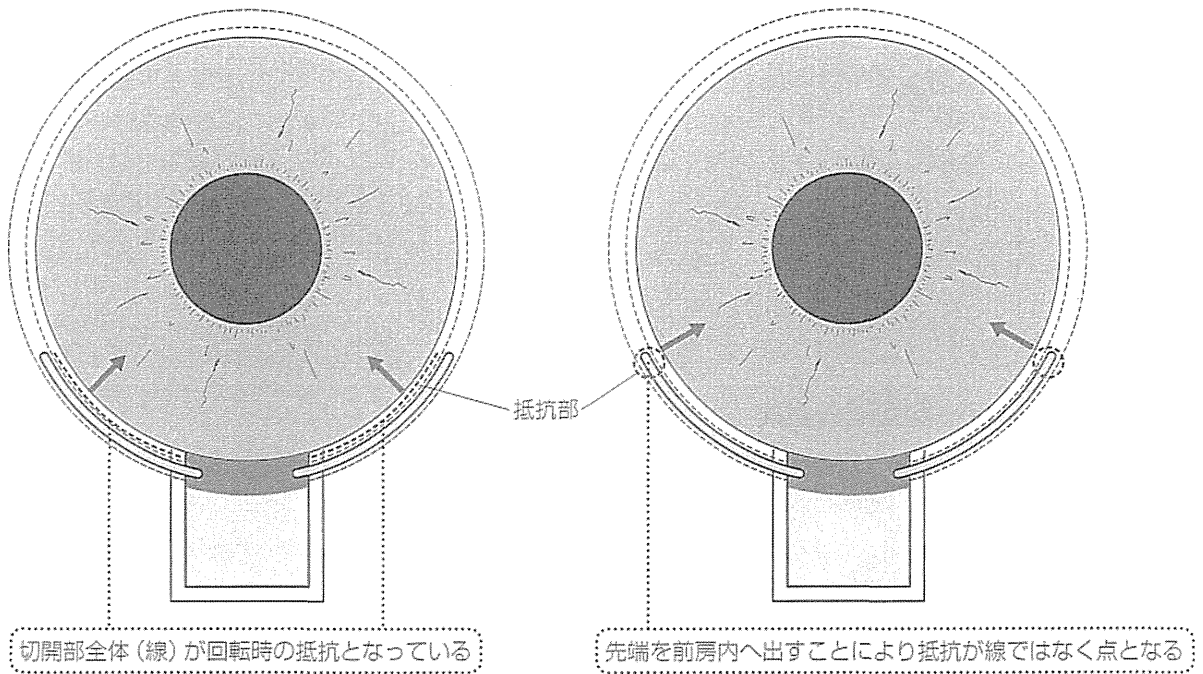
回転の支点側を持針器、上脚側をThorpe鉗子で把持。両者ともに持針器でも可能

#### ⑤ 隅角鏡による確認

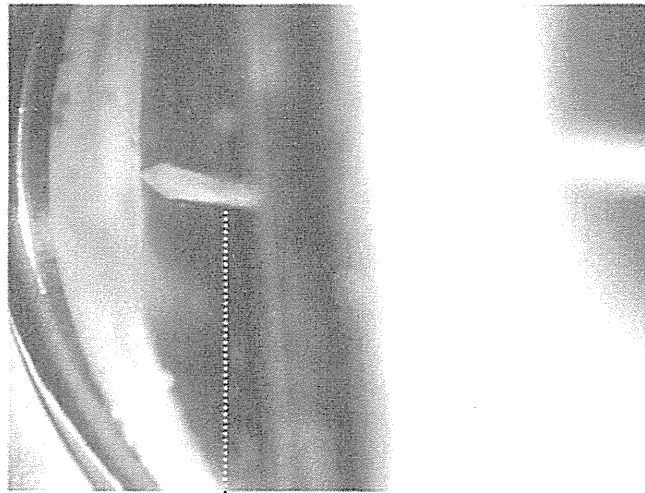


線維柱帯を介してSchlemm管内のトラベクロトームの金属光沢が透見可能

## ⑥ 回転時抵抗の点と線



## ⑦ 隅角鏡下線維柱帯切開



Vランスによりトラベクトームとの間の線維柱帯を切開 → 回転時の抵抗を解除

### 私の一押し

トラベクトームを挿入しておいて隅角切開

トラベクトームが回転できないときの対応策として、隅角鏡下にVランスで対側から隅角を切開する方法がある。通常の隅角切開術ではSchlemm管の外壁から集合管を傷つけてしまうリスクがあるが、この方法ではちょうど包丁とまな板の関係で切りすぎることがない。さらに手技が上達すればトラベクトームの上下に切開を入れて内方から線維柱帯を紐状に切除することも可能。電気焼却するトラベクトームよりは組織のダメージが少なく、また高額な機器代もかからない。

## 4

## 緑内障術後(ステロイド, 抗菌薬, 眼圧下降薬など)

多田香織, 森 和彦 Kaori TADA, Kazuhiko MORI 京都府立医科大学眼科学教室

## はじめに

緑内障術後早期の管理において重要なことは、感染症予防と眼圧コントロールである。緑内障手術には線維柱帯切開術(TLO)に代表される流出路再建術と線維柱帯切除術(TLE)に代表される濾過手術があるが、両者は奏効機序や術後合併症の種類が大きく異なるため、術後管理においても異なった注意が必要である。すなわち術後の留意点としては、流出路再建術においては逆流性前房出血や術後の眼圧スパイク、濾過手術においては過剰濾過による浅前房や炎症に伴う濾過胞癥痕、濾過胞感染などである。本稿では両術式の緑内障術後管理の実際に焦点を当て、術後の薬物療法を中心に述べる。

## I 術後感染予防・抗炎症

緑内障術後早期の眼内炎発症率は約0.1%程度であり<sup>1)</sup>白内障手術における発症率と大差なく、主に術中感染や創口閉鎖不全が原因とされている。一方、術後数週間から数か月、さらには年余を経て発症する晩期感染症は特にマイトマイシンC(MMC)などの線維芽細胞増殖阻害薬を併用するTLE後に発症する重篤な合併症であり、血管に乏しく壁の薄い濾過胞からの房水漏出は危険因子のひとつである。濾過胞からの感染を濾過胞感染症(図1)と呼び、炎症が濾過胞もしくは前房内にとどまる場合を濾過胞炎、炎症が硝子体に波及し

た場合を眼内炎と呼ぶが、MMC非併用TLEでの濾過胞感染症の発症率は0.2~1.5%、MMC併用TLEでは1.6~3.1%との報告があり<sup>1)2)</sup>、MMC併用TLEで濾過胞感染症の発症率が高く注意が必要である。

緑内障手術においても術後早期の感染症予防のためには、術前から抗菌薬点眼を開始する必要がある(表1)。当院では手術の3日前からニューキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン(クラビット<sup>®</sup>点眼液)モキシフロキサシン(ベガモックス<sup>®</sup>点眼液0.5%)もしくはガチフロキサシン(ガチフロ<sup>®</sup>点眼液0.3%)を1日4回点眼するようにしている。近年、術前からの抗菌薬点眼により白内障の術後感染症が減少したとの報告が多数みられるようになり<sup>3)4)</sup>、多くの施設において実施されるようになってきている。また術後早期には抗菌薬に加え、抗炎症目的でベタメタゾンリン酸エステルナトリウム(リンデロン<sup>®</sup>点眼液0.1%)と非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs:プロナック<sup>®</sup>点眼液0.1%)の点眼を約3か月継続することが多い。

一方、円蓋部基底TLE術後には留置糸近傍に白色の円形~楕円形をした微小膿瘍様病変(microfocus:MF, 図2)がみられることがある。TLE術後早期のMF出現率と治療経過を検討した結果、平均術後9日目に約半数の症例でMFが出現し、通常のニューキノロン系抗菌薬に加えてセフェム系抗菌薬であるセフメノキシム塩酸塩(ベストロン<sup>®</sup>点眼液)を追加することで改善もしくは消失し、最終的には留置糸除去にて速やかに消失することが明らかとなった。すなわちTLE

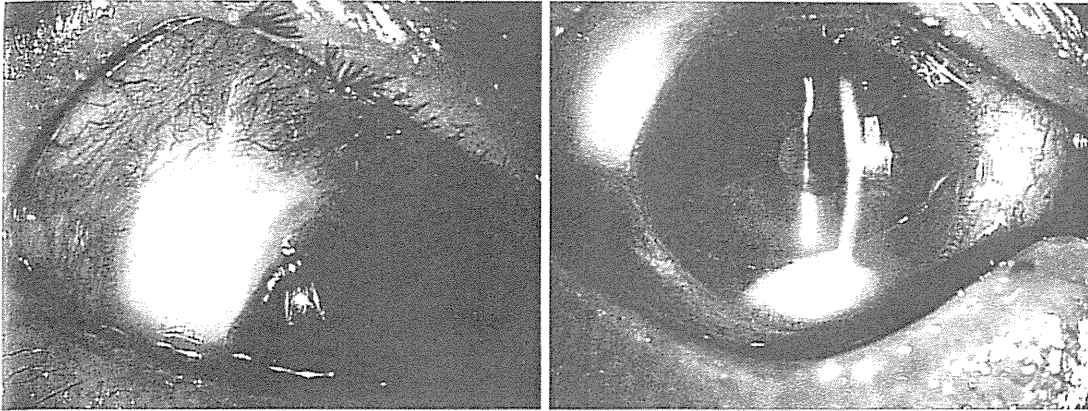


図 1：濾過胞感染

表 1：周術期の感染予防と抗炎症

術前点眼	
クラビット <sup>®</sup> 点眼液、ベガモックス <sup>®</sup> 点眼液 0.5%またはガチフロ <sup>®</sup> 点眼液 0.3% (手術 3 日前から開始)	1 日 4 回
術後点眼	
抗緑内障点眼液の中止	
ベガモックス <sup>®</sup> 点眼液 0.5%またはガチフロ <sup>®</sup> 点眼液 0.3%	1 日 4 回
リンデロン <sup>®</sup> 点眼液 0.1% (炎症が強い場合には 1 日 6 回)	1 日 4 回
プロナック <sup>®</sup> 点眼液	1 日 2 回

術後早期の縫合糸近傍には常に注意を払い、感染の兆候を早めに発見して対処することが大切である。

濾過手術後の濾過胞感染症を恐れて抗菌薬を漫然と長期間にわたり投与することは、菌交代現象を引き起こす原因となり逆に濾過胞感染症のリスクともなり得る。特に感染の兆候が認められなければ濾過胞周囲の充血の程度や眼脂に注意しながら点眼回数を漸減し、術後約 3 か月程度で中止する。ただし中止後も患者には濾過胞感染が失明に至る重篤な合併症であることを十分に理解してもらったうえで、抗菌点眼薬を処方しておき、充血や眼脂等の症状を認めた場合には頻回点眼を開始して、すぐに眼科を受診するよう伝えておく。術後の濾過胞感染症発症までの平均期間は 5 年、さらに術後 14 年を経て感染を起こした報告もあり、術後経過が良好であっても継続的な経過観察が必要である<sup>6)</sup>。

術後管理において術後感染症の予防と同時に重要となるのが術後の消炎である。術後炎症が高度であると眼圧コントロールが不良となったり、濾

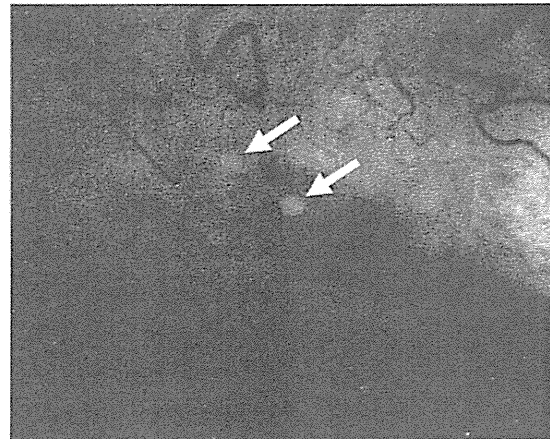


図 2：線維柱帯切除術後の微小膿瘍様病変 microfocus

過胞癒着の原因となったりするため、ステロイドレスポンダーに注意しながら術後早期にはしっかりと消炎することが大切である。当科においてはリンデロン<sup>®</sup>点眼液 0.1%の 1 日 4~6 回の点眼を約 1 か月継続し、炎症が落ち着いていればフルオロメトロン(フルメトロン<sup>®</sup>点眼液 0.1%) 1 日 4 回に変更、点眼回数を漸減し術後約 3 か月をもって中止している。特に術後早期に炎症が強い場合

表 2：線維柱帯切開術後の術後管理

低眼圧	まれ	
高眼圧	(+)	経過観察もしくは前房洗浄
	(-)	経過観察もしくは PG 製剤以外の抗緑内障点眼液または内服加療

表 3：線維柱帯切除術後の術後管理

	濾過胞形成不十分	巨大濾過胞
眼圧高値	前房深度(深)→濾過不足①	Encapsulated bleb ③
	前房深度(浅)→悪性緑内障②	
眼圧低値	房水漏出④	過剰濾過⑥
	房水産生能低下⑤	

- ①濾過不足  
→眼球マッサージ→レーザー切糸術→needling
- ②悪性緑内障(超音波生体顕微鏡にて確定診断)  
→アトロピン点眼, ダイアモックス®内服もしくはマンニトール点滴  
→YAGレーザーによる水晶体後囊, 前部硝子体膜切開  
→硝子体切除術
- ③Encapsulated bleb  
→経過観察→needling→濾過胞再建術
- ④房水漏出  
→抗菌薬の点眼・眼軟膏点入, 眼帯  
→漏出部の圧迫縫合もしくはneedling  
→濾過胞再建術
- ⑤房水産生能低下  
→経過観察
- ⑥過剰濾過(下の表参照)

	前房深度十分	浅前房
眼圧≥ 5 mmHg	経過観察	アトロピン点眼
眼圧< 5 mmHg	アトロピン点眼	アトロピン点眼 外科的治療, 追加縫合

には、リンデロン® A 眼軟膏の眼前点入やプレドニゾロン内服、さらにはソル・メドロール® の点滴静注を考慮する場合もある。TLO 後にリンデロン®点眼液 0.1%点眼開始後約 2 週間で眼圧上昇を認めた場合、消炎、前房深度および濾過胞形成が十分であればステロイドレスポonderを疑い、リンデロン®点眼液 0.1%からフルメトロン®点眼液 0.1%に変更する。

## II 眼圧コントロール・術後早期の眼圧上昇<sup>7)</sup>

緑内障術後には一旦、すべての抗緑内障薬を中止して眼圧の経過観察を行う。一般に TLO 後は TLE 後ほど術後管理を要さず、術後の低眼圧症はまれである。術後早期には逆流性の前房出血を伴うことが少なくないが、多くの症例では自然吸収されるため特に問題にはならない。しかし出血量が多く高眼圧が続く場合には前房洗浄が必要となる。また TLO 後 15~40%の症例で、術後に眼

圧スパイクと呼ばれる一過性眼圧上昇を認めるため、炭酸脱水酵素阻害薬(ダイアモックス®)の内服が必要になる場合もある。通常、TLO 後は眼圧が安定するまで 1~3 か月を要するとされており、消炎しているにもかかわらず眼圧上昇傾向を認めた場合、ステロイドレスポonderによるものが否定できれば抗緑内障点眼薬を再開して眼圧下降を図る。副交感神経作働薬であるピロカルピン塩酸塩(サンピロ®点眼液 2%)は縮瞳することによって線維柱帯切開部にテンションをかけることができるため、隅角癒着防止目的ならびに切開部からの房水流出増加目的で使用することがある。また、術後早期においてはプロスタグランジン(PG)製剤は嚢胞様黄斑浮腫発症の原因など起炎作用が疑われるため、PG 製剤以外の抗緑内障点眼薬から開始することが多い(表 2)。

一方、TLE 後の術後眼圧コントロールにおいては、TLO 後とは異なり濾過胞管理が重要となる(表 3)。術後に濾過胞を維持するためには前房

から強膜弁を通して濾過胞内へ流入する房水量を十分に維持する必要がある。TLE 術後に抗緑内障薬を開始すると、房水産生抑制もしくは他のルートからの房水流出増加により濾過胞内に貯留する房水量が減少し濾過胞が縮小/癒着してくるため、原則として抗緑内障薬は使用しないほうがよい。術後早期には前房深度が十分に維持されていることを確認し、濾過不足による高眼圧に対しては、眼球マッサージやレーザー強膜弁縫合切糸術 (LSL) によって濾過量を調節することで眼圧下降を図る。また、ぶどう膜炎続発緑内障、血管新生緑内障や若年型緑内障などでは、術後炎症に伴う強膜弁もしくは濾過胞周囲の癒着のために房水流出抵抗の増大による眼圧上昇をきたしやすい。このような場合には術後早期であっても十分な消炎をかけながら早めに needling を考慮する必要がある。

### III 術後浅前房

術後浅前房の原因として最も多いものは過剰濾過と房水漏出である (図 3)。典型的な過剰濾過の場合には低眼圧、浅前房と巨大濾過胞を呈する。治療としては強膜弁を強膜床に押し付けて濾過量を減少させることを目的として、眼軟膏を点入した後に濾過胞の強膜弁を中心にガーゼで幾重にも押さえる圧迫眼帯が行われる。圧迫眼帯は非侵襲的かつ簡便な処置ではあるが、濾過胞を適切に圧迫しているかどうか確認できず、圧迫部位がずれていると角膜障害を引き起こしたり過剰濾過を助長したりする原因となるために注意が必要である。過剰濾過に対する薬物治療としては、炭酸脱水酵素阻害薬の内服にて強膜弁を通過し濾過胞内に貯留する房水量を減少させ濾過胞の縮小を図るとともに、アトロピン点眼の併用により毛様体の前方回旋を回避して前房形成を促す。これらの保存的治療により術後 1 週間の経過観察にても改善傾向がみられなければ、前房内への air 注入、粘弾性物質の使用や、自己血の結膜下注入<sup>5)</sup>、経結膜強膜弁縫合などの観血的治療を考慮する。

一方、房水漏出が術後浅前房の原因となってい

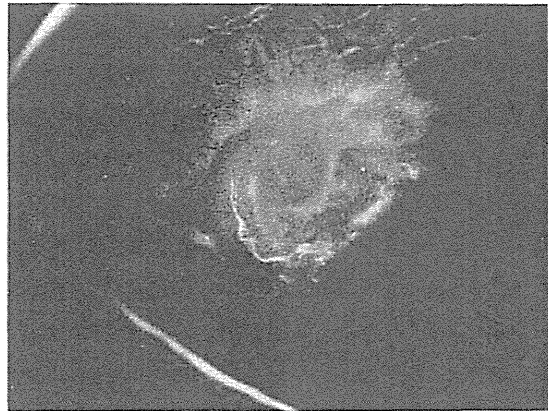


図 3：濾過胞漏出

る場合には、濾過胞機能不全をきたすのみならず濾過胞感染症の原因ともなるため、適切かつ迅速な対応が必要となる。初期には浅前房、低眼圧を伴わないことも多く、患者の自覚症状も軽度なことが多い。MMC 併用 TLE 後は特に、濾過胞の無血管化、菲薄化により発症率が上昇するためフルオレセイン染色を行い、Seidel テストで房水漏出の有無を観察することは重要である。濾過胞感染症予防のため抗菌薬の点眼・眼軟膏点入、眼帯で経過観察し、漏出部の閉鎖が見込めない場合には圧迫縫合、濾過胞内圧を下げる目的で needling を考慮する。

高眼圧もしくは眼圧が維持されているにもかかわらず、浅前房を合併した場合は悪性緑内障 (図 4) を考える。悪性緑内障は毛様体の前方回旋、毛様体ブロックにより硝子体腔に房水が迷入するために発症する。超音波生体顕微鏡により診断が確定した場合、アトロピン点眼および炭酸脱水酵素阻害薬の内服もしくは高張浸透圧利尿薬の点滴を行い、毛様体ブロックが解除されなければ YAG レーザーにて水晶体後囊、前部硝子体膜を切開、さらには観血的硝子体切除術を考慮する。

### IV 僚眼への影響、晩期の眼圧コントロール

緑内障手術が適応となる患者では僚眼にも緑内障治療を要していることが多く、また術前に炭酸脱水酵素阻害薬の内服を行っていることも多い。そのため術後の炭酸脱水酵素阻害薬内服中止によ

緑内障術後(ステロイド、抗菌薬、眼圧下降薬など) © 1329



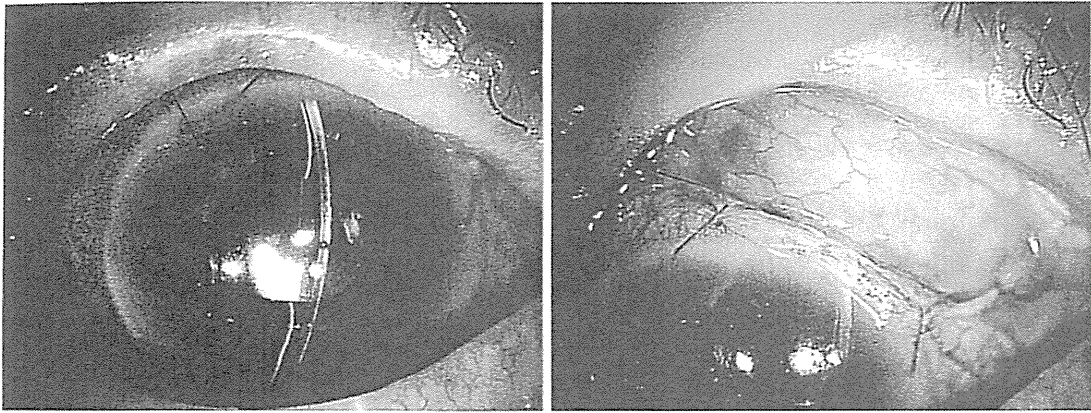


図 4：悪性緑内障

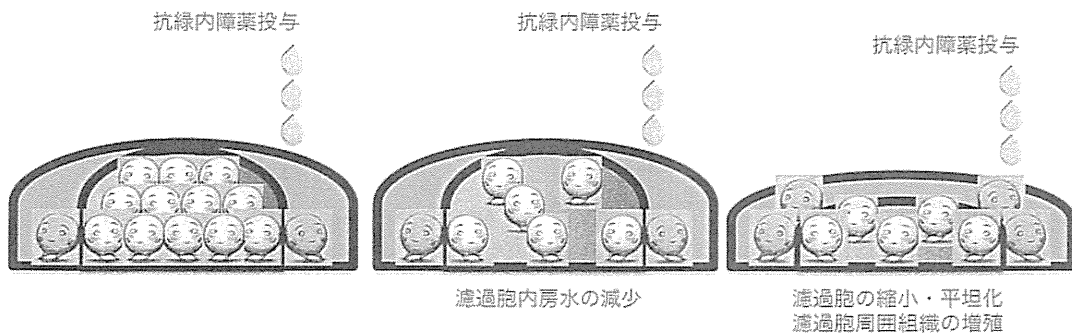


図 5：濾過胞眼への抗緑内障薬投与

り、傍眼の眼圧上昇を認めることがあるため、術眼のみでなく傍眼の眼圧コントロールにも十分な注意が必要である。

TLE 術後 1~3 か月で創傷治癒反応は一旦落ち着くとされているが、その後の眼圧上昇に対していつから抗緑内障薬の点眼を再開するかについては意見が分かれる。我々は術後早期の場合と同様、濾過胞眼への抗緑内障薬の導入は濾過胞内に貯留する房水量の減少から濾過胞縮小/癒着進行をきたすために基本的には避けるべきであると考え、眼球マッサージにより濾過胞が維持できない場合には早めに needling もしくは濾過胞再建術を考慮する。すなわち極論すれば、濾過胞眼への抗緑内障薬再開は、濾過胞による眼圧コントロールをあきらめたことを意味すると考えられ、抗緑内障薬の投与はあくまでも次なる濾過胞再建術もしくは TLE までのつなぎであると理解すべきである

(図 5)。

### まとめ

緑内障術後は感染症、炎症、創傷治癒などに注意しながら長期的に管理をしていく必要があり、医師の正しい診断、適切な治療と患者教育が重要となる。

### 文献

- 1) 堀 暢英, 望月清文, 石田恭子ほか：緑線柱帯切除術後の濾過胞感染症の危険因子と治療予後, 日眼会誌 113 : 951-963, 2009
- 2) 望月清文, 山本哲也：緑線芽細胞増殖阻害薬を併用する緑内障濾過手術の術後眼内炎, 眼科手術 11 : 165-173, 1998
- 3) 鈴木 崇, 大橋祐一：術前減菌法, 眼科 53 : 1223-1227, 2011
- 4) Barry P, Seal DV, Gettinby G et al : ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after

- cataract surgery : Preliminary report of principal results from a European multicenter study. J Cataract Refract Surg 32 : 407-410, 2006
- 5) 泉 香奈子, 谷野富彦, 大竹雄一郎ほか : 自己血清点眼を用いた結膜濾過胞瘻孔の閉鎖. あたらしい眼科 19 : 669-672, 2002
- 6) 狩野 廉 : 救急で遭遇しやすい前眼部病変 濾過胞炎. 眼科 47 : 1689-1695, 2005
- 7) 根木 昭 : トラベキュlectミーと術後管理. 永田 誠監修, 黒田真一郎ほか(編) : 眼科マイクロサージャリー 第6版. 428-440. エルゼビア・ジャパン, 東京, 2010

\*

\*

特集 皮膚科 and/or 眼科 目のまわりの病気とその治療

## case 6 Part2. 症例：アレルギー性疾患

J Visual Dermatol 12: 150-151, 2013

アトピー性皮膚炎：ステロイド緑内障に対する  
緑内障手術後に生じた濾過胞感染からの眼内炎

丸山 悠子, 池田 陽子, 森 和彦

Key words アトピー性皮膚炎, ステロイド緑内障, 濾過胞感染



40歳, 男性, 1999年1月初診(2007年1月の臨床像)  
左眼は複数回の緑内障手術(濾過手術)施行後で複数個の濾過胞を認めている。前眼部写真では耳側(写真右側)の上方にある濾過胞の白濁, その周囲の高度の結膜充血から濾過胞感染を認めている。

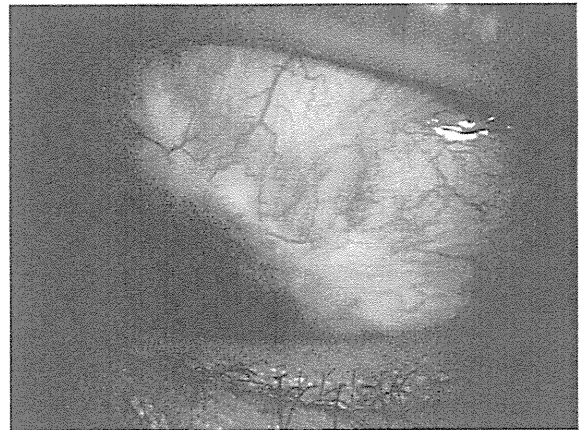
アトピー性皮膚炎により, 幼少期からステロイド軟膏を使用していた。15歳ごろより高眼圧を認めるようになり点眼加療開始となるが, 点眼による眼圧コントロールが困難となったため17歳にて左眼, 19歳にて右眼初回の緑内障手術を施行。いったんは眼圧下降が得られたが, その後再び眼圧コントロール不良となり, 両眼とも複数回の緑内障手術(濾過手術)既往がある。

32歳の時点で右眼に眼内炎を生じ, 右眼は失明状態。左眼は中等度の視野欠損を認めるものの矯正視力は0.2を維持していた。眼圧は複数回の手術によりコントロール良好であったが, 2007年1月, 突然発症した左視力低下と眼脂を主訴に当院救急外来受診となった。

## 鑑別疾患と臨床診断

突然の視力低下を来す疾患として, 外傷, 急性緑内障発作, 細菌性眼内炎, 網膜剥離, 網膜中心動脈閉塞症, 硝子体出血, 角膜潰瘍, ぶどう膜炎, 視神経炎などが考えられる。

本症例は診察の結果, 過去の緑内障手術の際に作成された濾過胞の白濁と周辺結膜の高度の充血, 前房内フィ



感染前の前眼部臨床像(2005年6月の臨床像)  
複数回の緑内障手術(濾過手術)後であり, 濾過胞が複数存在しているが, 結膜充血は認められず, 濾過胞壁も薄くなることなくしっかり保たれている。

ブリン沈着を認めた。また, 視力は手動弁まで低下しており, 眼底検査では硝子体混濁も認め, 濾過胞感染による眼内炎と診断した。

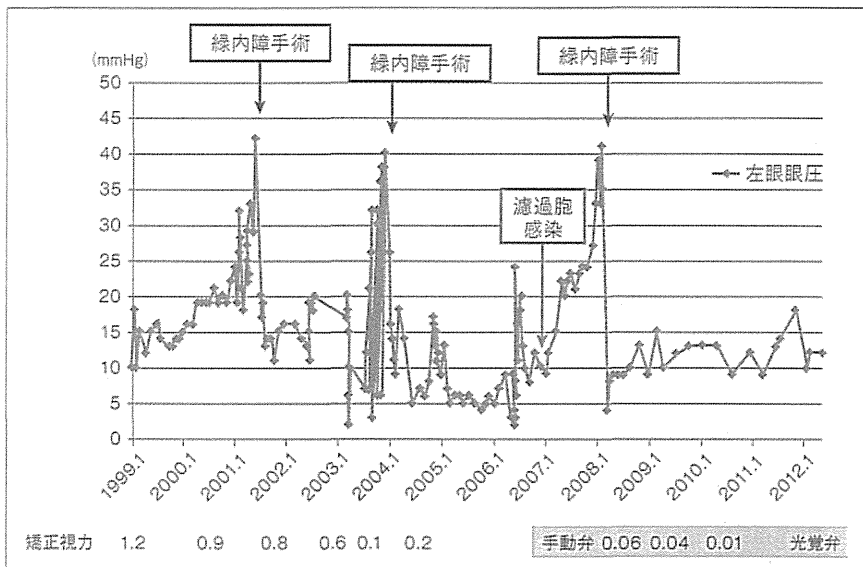
## 治療と経過

一刻も早く眼内の細菌を減少・除去する必要があるため, バンコマイシン, セフトラジジムの硝子体注射および点滴治療を行いつつ, 緊急硝子体手術の準備を行った。同日夕方(抗生剤硝子体注入後10時間)に左眼硝子体手術を施行。来院時の眼脂培養によりインフルエンザ桿菌が検出された。術後は炎症に伴う硝子体混濁が強く, 術2日後に硝子体洗浄に加えて再度抗生剤の硝子体注射を施行。1カ月後には左眼下方に網膜剥離が出現したため, 再度硝子体手術を必要とした。

退院後, 左眼矯正視力は0.06まで回復したが, 徐々に眼圧が上昇してきたため, 再び緑内障手術を要した。その後, 眼圧はコントロールされたが徐々に視野狭窄が進行し, 視力は光覚弁まで低下。最終的に両眼ともに社会的失明状態となるに至った。

左眼眼圧の経過

当院初診時から最終経過観察時までの左眼の眼圧経過と手術時期を示す。また、下方に左眼の矯正視力も示している。赤い部位は視力0.1以下の社会的失明を示している。



本症例のポイント

アトピー性皮膚炎に対して長期にわたりステロイド軟膏を使用していたことからステロイド緑内障を発症し、複数回の緑内障手術に随伴して感染症を来した症例である。濾過手術後は、眼内と濾過胞内に直接交通ができるため、常に眼内炎の危険性と隣り合わせとなる。アトピー性皮膚炎患者では、強い痒みのために目の周囲を擦過してしまうこと、ステロイド使用により日和見感染症を生じやすい環境にあること、結膜培養の結果、健常者と比較してMRSA 保菌率が高いことが知られており<sup>1)</sup>、結膜炎から難治性の濾過胞感染、さらには眼内炎へと波及し、今回のように結果的に失明へと至るケースが散見される。

アトピー性皮膚炎の眼合併症としては白内障、網膜剥離がよく知られているが、本症例のように幼少期よりステロイド軟膏を長期にわたって使用している場合、緑内障を発症することがある。年齢が低いほどステロイドに反応しやすい傾向があり、小児や若年者に注意が必要である。ステロイド緑内障は通常はステロイドの減量もしくは中止により眼圧は正常化するが、長期にわたって慢性的に使用している場合には不可逆性となることがある。

文献

1) 建林美佐子ほか：眼科手術 11: 529, 1998

丸山 悠子 Maruyama, Yuko

京都府立医科大学眼科  
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路ル梶井町465  
E-mail: ymaruyam@koto.kpu-m.ac.jp

池田 陽子 Ikeda, Yoko

京都府立医科大学眼科

森 和彦 Mori, Kazuhiko

京都府立医科大学眼科

両科からのコメント

皮膚科：日常的に多くの患者に対してステロイド外用薬や内服薬を処方している皮膚科医として、ステロイドによる眼圧上昇の可能性を再認識した。ステロイド外用薬による眼圧上昇のリスクについて、患者の年齢や家族歴、ステロイド外用薬のランク、使用した部位と量、期間などとの関係を、具体的に教えてください。(加藤 則人)

眼科：ステロイド塗布に伴う眼圧上昇に関するリスクファクターについては、実はよく分かっていない。年齢、総使用量が関与すると推測されるが、内服では投与回数と投与量が明確であるのに対して、軟膏では使用量を把握しにくく、皮膚の状態や体内への吸収率にも個人差がある。両診療科の連携による調査が望まれる。(丸山 悠子)

アトピー皮膚炎に対するステロイド軟膏の眼科的副作用の管理にはむずかしい点が多い。たとえば、痒いときに強いステロイドが患者の自己判断で使用されるなど、処方と実際の使用法が乖離する可能性がある。眼圧上昇は自覚症状に乏しく、自覚してからを受診では視野狭窄が進行している。円錐角膜 (case 5 参照) や角膜潰瘍 (総論の図4 参照) を合併すると、正確な眼圧測定が困難となる。腫れて硬くなったまぶたを持ち上げての眼圧測定は、熟練の眼科医でもむずかしいが、しつこい眼圧測定は患者に不快感を与えてしまう。一方、ステロイドをむやみに怖がるあまりに、医療不信に陥る患者が少なくない。しかし痒さに耐えられずに眼球周辺を搔破することは、円錐角膜の進行や網膜剥離の発症につながる。皮膚科医、眼科医、患者自身の三位一体で、重症アトピーに向き合いたい。(外園 千恵)