



2022年12月15日放送

緑内障診療ガイドライン(第5版)

広島大学大学院 視覚病態学
教授 木内 良明

ガイドライン改定の概要・基本方針

緑内障診療ガイドライン改定の概要・基本方針についてお話しします。

緑内障診療ガイドラインは二つのパートから構成されています。一つは第4版までに作られた、教科書的な記載部分の改定です。病態理解、治療方法、診断機器は急速に進化しております。緑内障診療第4版発行以降に進歩した事柄の追加記載あるいは記載の変更を行いました。すなわち緑内障診療ガイドライン第5版は、現時点における最新の情報を掲載しています。

もう一つは臨床的重要課題、すなわち臨床的に多くの医師が迷っている課題に対する検討結果を示す部分です。

わが国には日本医療機能評価機構(Medical Information Distribution Service) Minds というものがあります。Minds は診療ガイドラインを作成するためのガイドラインをつくっています。このMinds ガイドラインに従いながら、臨床的重要課題を検討することを目指しました。

まず、Minds ガイドラインを参考に、診療するうえで明らかにしたい重要な臨床的課題、クリニカルクエスチョン(CQ)を決定します。ある緑内障患者に手術を行う場合、線維柱帯切除術が良いのかチューブ手術が良いのか?というのがクリニカルクエスチョンの1例です。クリニカルクエスチョンごとに割り当てられた作成委員が、関連する論文、総説、教科書を集めます。集めた情報の結果だけでなくその確かさも吟味しました。システマティックレビューと呼びます。推奨の提示、推奨の強さ、エビデンスの強さに加えて、どのような論文がいくつあり、どうしてその論文を選択したか、その理由や推奨作成の経過も示します。

重要な課題だけど、倫理的な問題で新たな研究が行えない課題や、当然知っておくべき内

容はバックグラウンドクエスチョンとして記載しました。システマティックレビューを行いたくても十分な論文がない課題は将来に再検討したい重要課題としてフューチャーリサーチクエスチョンとして取り上げ、現時点での見解を書き示しました。

このガイドラインを読み込む前に覚えておいていただきたいことがあります。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す。実際の診療は一言でいえるほど簡単なものではありません。患者や医師の置かれた環境も異なります。複数の診療オプションがあるのは当然であり、その中で目の前の患者にとって望ましい効果と望ましくない効果のバランスを知ることが大切です。状況に応じて最も良い医療行為は変わります。ガイドラインの記載が絶対的なマニュアルでないことをご理解ください。私の孫は2歳4か月、第1時反抗期の真っ最中のいやいや期です。1日1回の歯磨きをしているものの、歯科検診を受けたところ歯石が少しありました。若い歯科医からは1日2回の歯磨きとデンタルフロスの使用を勧められました。理想はわかるけど、恐竜相手には無理です。理想と現実は大きく離れています。デンタルフロスなどできるものならやってみてください。

この番組は「薬学の時間」ですので、緑内障診療ガイドライン第5版のうち薬物治療に関連した部分にフォーカスを当てたいと思います。

薬物治療薬にかかわる記載事項の大きな変化はエイベリスの登場です。

プロスタノイド EP2 受容体選択性作動薬（エイベリス）が2018年に上市されました。プロスタノイドとは外部からの刺激を受けてアラキドン酸から生成される生理活性物質のことです。プロスタノイドは生体の恒常性の維持に重要な働きをしています。プロスタノイド酸骨格を持つ物質をプロスタグランジンと呼びますが、エイベリスはプロスタノイド酸骨格を持っていないのでプロスタノイドと呼ばれます。その結果、緑内障診療ガイドライン第4版でプロスタグランジン関連薬として記載されていた記述をプロスタノイド受容体関連薬と書き換え、それをプロスタノイド FP 受容体作動薬とプロスタノイド EP2 受容体作動薬の二つに分けて記載しました。

薬物治療にかかわる重要課題

BQ1 妊娠、出産、授乳時の POAG 薬物治療はどうするか？

ヒト胎児に対する安全性を確認する研究は今後行われることはないでしょう。バックグラウンドクエスチョンにしました。妊娠、出産、授乳時には原則的に緑内障薬物治療の中止を推奨します。薬剤を中止することで眼圧コントロールが悪化する場合には、眼圧、残された視野の状況を見てレーザー治療や手術を考慮します。

フューチャーリサーチクエスチョン FQ1 第1選択薬で効果が不十分なときはどうすればよいのか？

薬物治療に対する報告は多数ありますが、エビデンスレベルの高い論文は多くありませんでした。

現在、第 1 選択薬として FP 受容体作動薬が世界で広く使われています。第 1 選択薬が FP 受容体作動薬であった場合、他の系統の眼圧下降薬へ変更しても更なる眼圧下降は得られません。FP 受容体作動薬に β 受容体遮断薬や炭酸脱水酵素阻害薬など他の系統の点眼薬を 2 剤目として追加しても 1 から 1.5mmHg 程度の追加効果しかありません。

FQ2 広義原発開放隅角緑内障 (POAG) の薬物治療中に手術を考えるタイミングは？

開放隅角緑内障において薬物治療をあきらめて次の段階へと治療を強化するタイミングを議論します。FQ1 にあるように追加される点眼薬を増やしても追加の眼圧下降効果は少なく、点眼薬が増えるほど副作用は増え、アドヒアランスは下がります。目安として眼圧下降薬を 3 剤併用しても明らかに目標眼圧を達成できない時点が、手術的治療を検討するタイミングと記載されています。

FQ3 眼圧下降以外の治療 (神経保護、血流改善など) は有用か？

メマンチンなどの NMDA 受容体拮抗薬、交感神経 $\alpha 2$ 受容体作動薬、カルシウム拮抗薬、シチコリン、カシスアントシアニンなどを扱った研究結果がまとめられています。いくつかの薬剤で神経保護効果を有することが示唆されていますが、エビデンスレベルの高い論文は少なく、現時点で眼圧下降以外に臨床的に推奨できるレベルの治療方法はありません。

クリニカルクエスチョン CQ1 高眼圧症の治療を始める基準は？

今回のガイドラインでは「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。」とされています。危険因子としては、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などが挙げられています。推奨の強さは「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。」、エビデンスの強さは B すなわち中です。

CQ2. 正常眼圧の preperimetric glaucoma (PPG) の治療を推奨するか？

Pre-perimetric glaucoma の治療効果を前向きに評価した randomized controlled trial はありません。正常眼圧緑内障に関する randomized controlled trial で得られた知見はおおむね PPG にも当てはまると考えました。主として正常眼圧緑内障の論文を参考にしたため、『「治療すること」を弱く推奨する』、エビデンスの強さは「C」になりました。

線維柱帯切除術の術後管理に関する CQ です

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？

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ると推奨されました。ステロイド点眼と非ステロイド系消炎鎮痛薬の点眼の効果に差がないという研究もあります。しかし、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ません。施設によって処方期間に差があります。いつまでステロイド点眼を続けるのかという結論は得られませんでした。

「術後にはステロイド治療を実施する」ことを強く推奨され、エビデンスの強さは中くらいでした。

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？

我が国における術後の抗菌薬の使用期間が先進国だけでなく、発展途上国と比べても長いことが知られています。抗菌薬の長期投与は耐性菌出現を促します。適正な抗菌薬の使用が求められている現在、必要最低限の使用期間にとどめたいという思いからこのクリニカルクエスチョンが立てられました。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、術直後だけではなく、術後長期にも濾過胞感染を生じる危険性があります。この背景があるために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が推奨されました。ステロイド薬と同様に使用期間に関する答えは得られませんでした。術後は抗菌薬を使うことを強く推奨され、クリニカルクエスチョンに対するエビデンスの強さは弱いにとどまっています。

最初に述べましたように、ガイドラインは現時点における緑内障診療に関する最新の内容が記載されています。まだまだ十分な情報がない問題点が数多く残されていることもわかりました。今回のガイドラインに取り上げられなかったクリニカルクエスチョンも数多くあります。次の緑内障診療ガイドライン第6版に向けての行動が必要と思われます。