

氏 名（本 籍） 小 澤 憲 司 （岐阜県）

学 位 の 種 類 博 士（医学）

学 位 授 与 番 号 乙第 1511 号

学 位 授 与 日 付 令和 4 年 12 月 21 日

学 位 授 与 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 Factors associated with recurrence of bleb-related infections

審 査 委 員 （主査）教授 森田 浩之

（副査）教授 藤崎 和彦 教授 塩入 俊樹

論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】

緑内障は眼圧が高いことにより次第に視野狭窄が進行し、失明に至る疾患である。点眼薬にて眼圧下降を得る治療が一般的であるが、点眼薬にて眼圧下降が不十分な症例や眼圧が低くても視野狭窄が進行する症例においては外科的加療が必要になる。緑内障の手術にはレーザー手術、線維柱体切開術などがあるが、最も眼圧下降が得られる手術として線維柱体切除術がある。線維柱帯切除術は濾過胞を形成することで眼圧降下を得る術式であるが、抗線維芽細胞阻害薬の併用により優れた機能的濾過胞の形成が得られるようになり、眼圧下降成績が向上した。反面、最も忌むべき合併症として濾過胞感染があり重篤な視力障害を来しうる。濾過胞感染は早期に適切な診断ならびに治療を要し、例え初感染から消炎しても再発を見ることがある。今回、濾過胞感染の再発に関与する因子を検討した。

【対象と方法】

1989 年 1 月から 2020 年 12 月にかけて岐阜大学病院において線維柱帯切除術が施行され、1 か月以上経過した後に濾過胞感染を発症した症例を対象としレトロスペクティブに検討した。濾過胞感染の治癒基準として結膜充血と前房炎症反応の消失の確認と定義した。再発の基準は初回の濾過胞感染から治癒基準を満たし、かつ初感染から 3 か月以上経過後に再度感染をみとめた症例とした。初回の濾過胞感染症例における年齢、糖尿病の有無、屈折状態、併用した抗線維芽細胞阻害薬種類、水晶体の状態、濾過胞からの房水漏出の有無、眼圧、感染病期、予防的抗菌薬やステロイド点眼使用の有無、治療法の各項目についてカプランマイヤー曲線の描出と Cox 回帰分析を行い再発のリスク因子の検討を行った。低眼圧については World Glaucoma Association のガイドラインに基づき眼圧 5mmHg 以下と定義した。複数回感染を認めた症例については細菌学的検討も行った。

【結果】

107 例 112 眼、135 眼の濾過胞感染データを抽出した。初回治療として眼球摘出、初回感染から 3 ヶ月以内の再感染および発症時検査項目不足の症例は除外した。その結果 103 例 108 眼が統計対象となった。年齢の中央値は 59 歳で、男性 61 例、女性 42 例であった。糖尿病の合併は 10.7%でみられた。緑内障の病型では原発開放隅角緑内障 38 眼、正常眼圧緑内障 27 眼、原発閉塞隅角緑内障 3 眼、発達緑内障 27 眼、続発緑内障 24 眼、先天緑内障 1 眼であった。複数回濾過胞感染は 21 例 21 眼（男性 13 例女性 8 例）であった。うち、2 例では 3 回の濾過胞感染を発症した。

房水漏出は初回濾過胞感染発症時では 42 眼、初回治癒後では 33 眼認めた。眼圧の中央値は初回感染発症時 9mmHg で、治癒後は 10mmHg であった。低眼圧は初回感染発症時 13 眼に、治癒後では 12 眼

に認めた。検出された菌は様々であったが、1例で初回と再感染時に表皮ブドウ球菌が検出された。 Kaplan-Meier 曲線を用いた 10 年時点での Log-rank 検定では、濾過胞感染の再発は初回感染発症時の低眼圧 ($p=0.004$)、予防的抗菌薬投与 ($p=0.046$) および濾過胞感染治癒後の房水漏出 ($p=0.021$) と有意な関連が認められた。その他の因子には有意な関連は認められなかった。Cox 回帰分析を用いた単変量解析では、濾過胞感染の再発は初回濾過胞感染発症時の低眼圧 ($p=0.007$) と、初回感染治癒後の濾過胞からの房水漏出 ($p=0.027$) と有意な関連を示した。他の要因は濾過胞感染の再発と有意な関連を示さなかった。年齢で調整した Cox 回帰分析では、濾過胞感染の再発は初回感染発症時の低眼圧 ($p=0.003$) と初回感染治癒後の濾過胞からの房水漏出 ($p=0.019$) と有意な関連を示した。

【考察】

濾過胞感染のリスク因子として、線維芽細胞阻害薬の使用や濾過胞からの房水漏出、若年、濾過胞の菲薄化や乏血管性が報告されている。今回の我々の検討では、濾過胞感染初回発症時の低眼圧と感染の再発との間で有意な関連がみられた。Kim らや Higashide らは低眼圧と初回濾過胞感染との関連を報告しているが、感染の再発に関して検討した報告は今までにない。

また、本研究では初回濾過胞感染治癒後の房水漏出と濾過胞感染の再発について有意な関連があることを示した。本研究では低眼圧と房水漏出のそれぞれの因子で調節した Cox 回帰分析を施行した。その結果、初回感染発症時の低眼圧と、感染治癒後の房水漏出がそれぞれ独立したリスク因子との結果となった。房水漏出の治療のひとつとして結膜縫合術があるが、本研究では施行されていた症例数が少なく、統計学的な検討は行っていない。ただし、再発 21 眼のうち 15 眼で初回感染発症時に房水漏出がみられ、8 眼においては初感染後も継続して房水漏出がみられたことと、感染消炎後の房水漏出が再発と関連がみられたことから、感染後の房水漏出に対しては積極的な治療を要すると思われた。

Jampel らは抗菌薬点眼の継続投与が結膜嚢内の常在細菌叢を変化させ、濾過胞感染の確率が高まると報告している。一方で、Waheed らはこれに否定的な報告をしている。我々の検討では、抗菌薬点眼の予防投与は濾過胞感染の再発に関連があることが示され、少なくとも抗菌薬点眼の常用は避けるべきと考えられた。今回の研究で再発例における細菌学的検討で 1 例においてのみ同じ細菌種が検出された。Waheed らは初回と 2 回目の濾過胞感染で細菌学的なスペクトラムがほとんど一致しないことを報告しており、今回の我々の研究の結果と同様であった。

【結論】

濾過胞感染加療後の症例においては慎重な経過観察が望まれ、濾過胞からの房水漏出が認められた場合は積極的な対応が望まれた。

論文審査の結果の要旨

申請者 小澤憲司は、緑内障に対して行われている線維柱体切除術の術後の重篤な合併症である濾過胞感染再発に対するリスク因子が、初回濾過胞感染発症時の低眼圧と濾過胞感染治癒後の房水漏出であることを同定し、初回濾過胞感染治癒後には濾過胞からの房水漏出に対する慎重な経過観察が重要であることを示した。本研究の成果は、緑内障の線維柱体切除術後の予後改善に繋がる可能性を示唆するものであり、眼科学の進歩に少なからず寄与するものと認められる。

〔主論文公表誌〕

Factors associated with recurrence of bleb-related infections

Kenji Ozawa, Masayuki Inuzuka, Kazuhiro Murata, Takuma Ishihara, Kiyofumi Mochizuki, Hirokazu Sakaguchi

Japanese Journal of Ophthalmology (in press) doi: 10.1007/s10384-022-00937-w