岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repositry

Title	原発開放隅角緑内障の治療内容解析 -- 比例ハザードモデルと生命表法による検討 --(内容の要旨(Summary))
Author(s)	太田, 澄子
Report No.(Doctoral Degree)	博士（医学）乙 第1184号
Issue Date	1999-01-20
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/15089

※この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

[50]

氏名　（本籍）	太　田　澄　子（埼玉県）
学位の種類	博　士（医学）
学位授与番号	乙第　1184　号
学位授与日付	平成　11　年　1　月　20　日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	**原発開放隅角緑内障の治療内容解析** **－比例ハザードモデルと生命表法による検討－**
審査委員	（主査）教授　北　澤　克　明 （副査）教授　植　松　俊　彦　教授　清　水　弘　之

論文内容の要旨

原発開放隅角緑内障（primary open-angle glaucoma : POAG）の治療は，一般にまず薬物（点眼薬，炭酸脱水酵素阻害薬内服）により眼圧下降を試み，最大耐容可能な薬物治療によっても視機能保持のために必要な眼圧下降が得られなければ，アルゴンレーザートラベクロプラスティ（argon laser trabeculoplasty : ALT）を追加するという非観血的治療がおこなわれる。観血的治療は，上記の保存的治療が奏効しない場合に初めて適応とされてきた。しかし，この従来からの段階的治療方針の妥当性を疑問視し，第一選択としての治療をALTあるいは観血手術治療を勧める意見があり，本症の治療法の選択は緑内障臨床の基本的な問題の一つである。

我々は，基本的に前者の立場で本症の治療を行ってきたが，今回，段階的治療によった場合，各段階の保存的治療でPOAGがどの程度治療可能であるか，さらにこうした非観血的治療法による治療可能性を，診断初期の臨床諸因子に基づいて予測することができるか否かを生命表法と比例ハザードモデルを用いて検討した。生命表法は，観察期間が異なっていても全例のすべての観察期間の結果を解析することが可能であり，また，比例ハザードモデルはcensored case（観察中途打ち切り例）を含むデータについても，予後因子の寄与の程度をエンドポイント（注目している事象の発生）に至る相対的確率（ハザード比）で表現することのできる統計的手法であることから，censored caseの多い緑内障の治療成績を解析するのに適していると考えられる。

対象と方法

対象は1980年以後に岐阜大学医学部附属病院眼科にてPOAGと診断され，内眼手術やALTの既往がない症例で1～2か月に1回，最低6か月の経過観察をうけた108例202眼である。経過観察期間は6～125か月（40±25か月(平均値±標準偏差)）であった。治療内容は，(1)点眼薬（単独または複数使用），(2)炭酸脱水酵素阻害薬内服を点眼に併用，(3)薬物治療中にALTを追加，(4)観血手術（原則として線維柱帯切除術），の4段階に分かれた。解析に用いたエンドポイントは各治療段階毎に妥当と思われる眼圧を維持できず，より強力な治療を必要とする時と定義した。観血手術は，術後に薬物治療追加にもかかわらずコントロールできず再手術を要した時とした。

生命表解析は，点眼，内服併用，ALTの各治療段階毎にSASプログラムのLIFETESTプロシジャを用いてKaplan-Meier法で行った。さらに点眼，内服併用，ALTの治療段階毎に，対象を診断時眼圧に基づき4群に，視野病期（Aulhorn分類Greve変法）に従って3群に分け，各群ごとに各治療段階に留まる確率を検討した。

比例ハザードモデルの計算は，同様に各治療段階毎にSASプログラムのPHGLMプロシジャを用いて行った。予後因子として，診断時における無治療時眼圧値，陥凹乳頭径比，mean deviation（MD）（dB : Humphrey視野計），屈折（spherical equivalent）値，緑内障家族歴，年齢（歳），性別，糖尿病および高血圧症既往の有無を選び，説明変数とした。変数選択にはステップワイズ法を用い，変数のモデルへの編入の際の有意水準は0.05であった。

結　果

経過観察最終時点における実際の治療内容は，点眼104眼52%，内服併用29眼14%，ALT47眼23%，観血手術22眼11%であった。

Kaplan-Meier生命表法による全対象での治療段階別の生存確率は点眼治療18.0±9.6%（予測確率±標準偏差，以下同じ），内服併用治療45.9±7.0%，ALT治療68.1±7.5%，手術治療98.2±1.3%であった。また，診断時眼圧別の成績では点眼，内服，ALTのいずれの治療段階においても眼圧別の生存曲線の間には有意差が認められ，眼圧の低い群ほど各治療段階に留まる確率が高いとされた。診断時視野病期別では，点眼，内服のいずれの治療段階においても眼圧別の生存曲線の間には有意差が認められ，視野病期が早期であるほど各治療段階に留まる確率が高いとされた。ALT治療段階では視野病期別の生存曲線の間には有意差が認められなかった（$p<0.001$，Generalized Wilcoxon test）。診断時眼圧が低く，視野病期が進行していない群ほど薬物およびALTによる非観血的治療法で治療可能であった。

比例ハザードモデルの計算から点眼治療段階および内服治療段階において，診断時眼圧とMDのみが，またALT治療段階ではMDのみが治療内容決定に有意に寄与する変数として選択された。点眼治療でのハザード比は眼圧の＋5mmHgに対し1.29，95%信頼区間は1.17～1.43，MDの－10dBに対し1.44，95%信頼区間は1.14～1.81であった。内服治療ではハザード比は眼圧の＋5mmHgに対し1.31，95%の信頼区間は1.18～1.50，MDの－10dBに対し1.78，95%信頼区間は1.36～2.34であった。ALT治療ではハザード比はMDの－10dBに対して1.83，95%信頼区間は1.45～2.86であった。

考　案

1980年初めまでに点眼治療薬として交感神経β遮断薬が導入され，ALTを組み入れることで原発開放隅角緑内障の段階的治療体系が確立した。その後10数年にわたる多数症例の長期治療成績を検討することができた。まず生命表法による検討で治療開始時に眼圧の高い群，特に眼圧31mmHg以上の場合，ALTを行っても78か月後には70%以上の例が手術を必要とし，視野変化がAulhornⅣ期以上の例では非観血治療で125か月間治療可能な確率は63%にとどまった。

治療開始時眼圧と視野病期以外にPOAGの治療予後に影響する因子の同定のため日常臨床でroutineにデータが得られる9因子について比例ハザードモデルを用いた。薬物治療の段階までは，治療開始前の眼圧，視野変化のMDのみが予後に有意に寄与する因子とされ，治療が進むにつれMDのハザード比は大きくなり逆に眼圧のハザード比は減少した。ALT治療の段階では，MDのみが予後に有意に寄与するとされ，そのハザード比は最大となった。この結果から，高次の治療，特に観血手術に踏み切るにあたり，眼圧に比して視野変化の程度に依存して決定されたことを反映している。

以上の成績は治療開始時の眼圧が高いほど，視野障害が進行しているほど治療予後不良であるとする過去の多くの報告と一致しており，POAGの治療予後をより正確に評価したものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者　太田澄子は生命表法と比例ハザードモデルを用いて原発開放隅角緑内障の段階的治療内容を解析し，治療開始前の眼圧と視野障害の程度が高度なものほど高次の治療段階を必要とすることを確認した。

本研究の成果は，眼科学特に緑内障治療学の進歩に寄与するところ大であると認める。

［主論文公表誌］
原発開放隅角緑内障の治療内容解析－比例ハザードモデルと生命表法による検討－
平成6年発行　日本眼科学会雑誌　98：379～384