

# 論文要旨

Reduced Incidence of Intraoperative Complications in a Multicenter Controlled Clinical Trial of Triamcinolone in Vitrectomy.

(トリアムシノロン併用硝子体手術の有効性、有害性に関する前向き、多施設、比較臨床試験)

山切 啓太

(Ophthalmology 2007; 114: 289-296 掲載)

手術における器具や技術の発展にもかかわらず、硝子体手術は硝子体の透明性のために困難な手技であり、その技術と経験によるところがいまだに大きい。トリアムシノロンアセトニド (Triamcinolone acetonide: 以下 TA) は、非水溶性のステロイドで、もともとは眼内炎症の治療のために使用されてきた。我々は、TA が硝子体ゲルにまわりつく性質を利用して、硝子体手術の際に、硝子体を可視化する有用性を開発し、報告してきた。我々の予備研究では、糖尿病網膜症やぶどう膜炎で線維膜形成の発生率を抑制することがわかった。これらの結果は、TA を併用した硝子体手術の有用性を支持するものであったが、これまでの報告は少数症例の非ランダム化解析にすぎずに弱いエビデンスを得るに留まっていた。本法の有用性を証明するには、大規模な前向きランダム化スタディが不可欠であるので、今回多施設、前向き、ランダム化研究を行った。これは、本邦の硝子体手術における、初の前向き多施設ランダム化研究である。

## 対象と方法

2004年1月から2005年5月まで、鹿児島大学を含む国内の8施設で行われた。データ解析は九州大学の医療情報部で行われた。全症例は単盲検の準ランダム化が参加施設で行われた。適格・除外基準を満たし、承諾を得られた症例はそれぞれの施設でナンバーを振られ、交互にTA使用群と不使用群に振り分けられた。ただし、倫理的な理由から、硝子体手術の成功のためにTAが必要と判断した場合は、TAを使用してもよいこととし、使用群への変更を行った症例は解析上TA不使用群に含めた。サンプルサイズは、術中の網膜裂孔の発生率を基準として必要とされる症例数を算出したところ最低730症例であり、その結果をもとに774例が集められた。術後3ヶ月までの経過観察を行った結果を解析した。

## 結果

774眼がランダム化され、391眼がTA使用群、383眼が不使用群だった。TA使用群は平均63.5歳、不使用群は63.0歳だった。不使用群のうち、19眼は術中の判断でTAを使用した。目的は残存硝子体の検出と後部硝子体剥離の作成だった。術後3ヶ月の経過観察で、追跡率はTA使用群97.7% (382眼)、不使用群の96.9% (371眼) だった。

各グループで増殖糖尿病網膜症が最も多く、裂孔原性網膜剥離が次に多かった。糖尿病黄斑浮腫は有意にTA使用群が多く、黄斑前膜は有意に不使用群が多かったが、その他は疾患による群間の差はなかった。

術中合併症について、サブグループ解析を行った。その結果、網膜裂孔は不使用群では54眼 (14.1%)

にみられたが、TA 使用群では 34 例 (8.7%) であった。網膜剥離は TA 使用群の 3 眼 (0.8%)、不使用群の 14 眼 (3.7%) でみられた。網膜裂孔、網膜剥離とも TA 使用群で有意に少なかった。その他網膜出血、網膜下出血、硝子体出血は両群ともみられたものの、有意差はなかった。

年齢、性別、増殖糖尿病網膜症を基準としたときの他の疾患での発生率、術中 TA 使用の有無について多変量解析を行った。その結果、TA 併用硝子体手術は年齢、性、疾患での調整を行っても網膜裂孔の発生率を減少させることがわかった (OR, 0.603; 95%CI, 0.381-0.955; P=0.031)。また、増殖糖尿病網膜症は他の疾患に比べ、術中網膜裂孔形成の有意な原因疾患であることが示された。TA を併用した硝子体手術は年齢、性、疾患で補正しても術中の網膜裂孔の形成を抑制する重要な因子であることが示された。

術後平均眼圧は、術後 3 ヶ月まで有意差はなかった。抗緑内障点眼の使用の有無は TA 使用群の 78 眼で、不使用群の 63 眼で必要であり、有意に TA 使用群に多かった (OR, 1.673; 95%CI, 1.126-2.484; P=0.011)。観察期間中、網膜変性、眼内炎、説明不能な視力低下、視神経萎縮といった重篤な有害事象は観察されなかった。

#### 考察と結論

網膜から硝子体ならびに線維血管膜を除去するのは硝子体手術の最も重要な操作である。術中の網膜裂孔形成は硝子体の牽引によるが、多くは見えないがゆえに硝子体牽引に気づかないためである。これは TA 不使用群よりも使用群のほうが少なかった。全体の網膜裂孔の発生率は術中の TA の使用により 14.1%から 8.7%に有意に低下した。われわれの今回の研究では、網膜裂孔形成や網膜剥離作成の発生率を有意に減少させるというメリットが確認された。

両群とも、術後 3 ヶ月間の結果では、眼圧はよくコントロールされていたが、TA 使用群では不使用群に比べ抗緑内障点眼をより使用する傾向にあった。このことは、術中の TA 使用は眼圧上昇を強める可能性がある。

ただし、経過観察期間や、眼内炎のリスクという観点からはサンプルサイズに問題がある。今日まで、硝子体手術における TA の使用の有用性を研究した報告は多く見受けられるが、大規模な比較研究はこれまでになされていない。本研究は術中の TA の使用の有用性を実質的なエビデンスとして示した初めての研究である。

結論として、術中の TA 使用は術中の合併症の発生率を減少させるのに貢献し、3 ヶ月間の経過観察では重篤な有害事象は観察されなかった。長期間の評価を行うことにより、硝子体手術における、エビデンスに基づいた TA の使用の価値が確立されるであろう。

# 論文審査の要旨

報告番号	医論第 1449 号	氏名	山切 啓太
審査委員	主査	黒野 祐一	
	副査	秋葉 澄伯	金蔵 拓郎
<p>Reduced Incidence of Intraoperative Complications in a Multicenter Controlled Clinical Trial of Triamcinolone in Vitrectomy. Ophthalmology 2007; 114: 289-296 掲載</p> <p>トリアムシノロン併用硝子体手術の有効性、有害性に関する前向き、多施設、比較臨床試験</p> <p>トリアムシノロンアセトニド (Triamcinolone acetonide : 以下 TA) は非水溶性のステロイドで、従来は眼内炎症の治療のために使用されてきた。我々は、TA が硝子体ゲルにまとわりつく性質を利用して、硝子体手術の際に硝子体を可視化する有用性を報告してきた。しかし、これまでの報告は少数症例の非ランダム化解析にすぎずに弱いエビデンスを得るに留まっていた。そこで、本法の有用性を証明するために、今回、多施設、前向き、ランダム化研究を行った。これは、本邦の硝子体手術における初の前向き多施設ランダム化研究である。</p> <p>本研究は、2004年1月から2005年5月まで、鹿児島大学を含む国内の8施設で行われ、単盲検の準ランダム化は参加施設で行われた。ただし、倫理的理由から、硝子体手術の成功のために TA が必要と判断した場合は TA を使用してもよいこととし、使用群へ変更した症例は解析上 TA 不使用群に含めた。サンプルサイズについては、術中の網膜裂孔の発生率を基準として本研究に必要とされる症例数を算出したところ最低 730 症例であったため、774 例がエントリーされ、術後3ヶ月までの経過観察を行った結果を解析した。</p> <p>本研究で得られた新知見を以下に示す。</p> <p>年齢、性別、増殖糖尿病網膜症を基準としたときの他の疾患での発生率、術中 TA 使用の有無について多変量解析を行った。その結果、TA 併用硝子体手術は網膜裂孔の発生率を減少させることが分かった (OR, 0.603; 95%CI, 0.381-0.955; P=0.031 )。</p> <p>同様に、術中網膜剥離発生についても、TA 併用硝子体手術は網膜剥離の発生率を減少させることが分かった (OR, 0.204; 95%CI, 0.057-0.727; P=0.014 )。</p> <p>術後平均眼圧は、術後3ヶ月まで有意差はなかったが、抗緑内障点眼薬の使用は TA 使用群の 78 眼で、TA 不使用群の 63 眼で必要であり、有意に TA 使用群に多かった (OR, 1.673; 95%CI, 1.126-2.484; P=0.011)。</p> <p>本研究は硝子体手術中の TA 使用の有用性をエビデンスとして示した初めての研究である。術中の TA 使用は術中の合併症の発生率を減少させ、術後3ヶ月間の経過観察で重篤な有害事象は観察されなかった。今後さらに長期間の評価を行うことにより、硝子体手術におけるエビデンスに基づいた TA 使用の有用性が確立されると期待される。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。</p>			

## 試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1449 号	氏名	山切 啓太
審査委員	主査	黒野 祐一	
	副査	秋葉 澄伯	金蔵 拓郎

主査および副査の3名は、平成19年12月20日、学位請求者 山切 啓太 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

- ① 術前にトリアムシノロンを投与して眼圧が上らないということを前もって確認をしていたか。あるいは対象者を決めるときに、術前にそういうチェックをする必要はあるか。  
 (回答) 既知のステロイドレスポンダーにはトリアムシノロンを使用していない。また、今回の対象症例では非適応者はいなかった。確認試験を行った例もなかった。
- ② 多変量解析をした場合に、術者による調整を検討しているか。  
 (回答) 多変量解析では術者調整は行っていない。
- ③ 一般的に multicenter で集められたデータの解析の時には、random effect model として入れることが多い。眼科ではそういった解析はあるか。  
 (回答) 知る範囲では存在しない。
- ④ 有害事象の症例があったか。  
 (回答) 観察期間中には1例もなかった。
- ⑤ 眼圧の結果ではPが0.051で、きわめて有意に近い有意差なしである。トリアムシノロンによる眼圧上昇を考えなくてはならないと思われるが、(硝子体への)ワンショットでも眼圧上昇が起こるか。  
 (回答) ワンショットでもありうる。全例でおきるわけではない。
- ⑥ surgical method のところで、"most of which was removed"とあるが、具体的にはどのような操作か。  
 (回答) 可視化のためだけに使用するの、硝子体切除をする過程で一緒に取れていくことになる。
- ⑦ Surgical method のところで、投与量に1~10mg とかなり幅がある理由は何か。  
 (回答) 疾患によっては、硝子体を何度か染色しなければならない状況が発生することがあり、そのためと思われる。
- ⑧ 硝子体の可視化の機序は何か。  
 (回答) 硝子体ゲルの表面に張り付く、という理解でよいと思う。
- ⑨ retinal fibrous membrane formation があるが、これは病的にどのようなものか。  
 (回答) 残存した硝子体の一部やグリアが再増殖を起こすことが機序として言われているが、術終了時ではなく、少し時間がたってからおきてくることが多い。
- ⑩ 比較試験には参加したくないという患者にTAを使用したか。  
 (回答) 拒否された方には使用していない。
- ⑪ quasirandomization is not ideal method と記載してあるが、そのどこが問題点と考えるか。  
 (回答) トリアムシノロンは、使用時に必ずそれと分かってしまうため、double blind が行えなかった。また、多施設試験では、当時はランダムな割り付けが、各施設で浸透させていくのが困難だった。交互割り付けは正式なランダム化ではない。バイアスを除くために、患者説明の段階ではトリアムシノロンを使うかどうか分からないようにして、手術当日に使用、不使用の指示をだすこととした。

⑫ なぜトリアムシノロンか。可視化だけを目的にしているのであれば、ステロイドでなくてもよいか。

(回答) そのとおりだが、20 年位前に動物実験でステロイドの網膜毒性が検討されている。その結果トリアムシノロンは網膜毒性がないことが証明された。さらに、small case series でも、トリアムシノロンの安全性が確認されている。

⑬ トリアムシノロンの使用に関して、慣れや手技に対する考え方など、参加医師の背景はどうか。

(回答) 参加施設の偏りは否定できないが、症例の内訳では差が出ていない。また、使用に否定的な医師は参加していない。

⑭ 施設によっては手術手技が異なる可能性があるが、技術の標準化や確認をおこなったか。

(回答) 本術式はすでに確立されているので、細かい手技に差異はあるにしても、結果に大きな影響はないと考える。

⑮ これまでのそれぞれの施設での治療成績には、それほど差がないと判断してよいか。

(回答) 従来の方法と今回の試験での不使用例の成績はまったく同様の成績であったことから、差はないと考える。

⑯ 術中に網膜裂孔や網膜剥離が起こった場合はどうするのか。

(回答) 網膜剥離や裂孔は硝子体が網膜を引っ張りあげることによって生じるため、その周囲の硝子体を取り除いて、レーザーで焼き付けて、ガスで押さえつける。

⑰ 術中に網膜裂孔や網膜剥離が起きた場合と、起きなかった場合とでは手術成績が異なるものか。

(回答) それほど大きな差はない。

⑱ 網膜裂孔や網膜剥離は大した問題ではないということか。

(回答) それ自体は大きな問題ではないが、できれば回避すべき手術合併症である。修復は可能であるが、これができない場合には大きな問題になりうる。

⑲ もっと希釈して使用することは可能か。

(回答) 可能だが、希釈した場合は投与回数が増え、結局、総使用量は変わらない。

⑳ 術後経過観察期間を3ヶ月とした根拠は何か。

(回答) この研究は術後1年まで行っている。過去のトリアムシノロンの硝子体単独投与に関する報告が3ヶ月をひとつの目安にしていることを参考にした。

㉑ トリアムシノロンに変わるものとして、他に何かアイデアはあるか。

(回答) 現時点では、光の当て方の工夫程度しかなく、薬剤を使わずに行う他の方法はない。

㉒ 本研究の対象症例で眼内炎を発症した症例はあるか。

(回答) 今回の研究では、眼内炎は発生していない。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。