Glycative Stress Research

Online edition : ISSN 2188-3610
Print edition : ISSN 2188-3602
Received : October 24, 2022
Accepted : November 11, 2022
Published online : December 31, 2022
doi:10.24659/gsr.9.4_194

Original article

Subjective symptoms of glaucoma patients treated with topical medication

Manami Kuze [1], Masahiko Ayaki [2]

1) Department of Ophthalmology, Matsusaka Central Hospital, Matsusaka, Mie, Japan
2) Otake Eye Clinic, Yamato, Kanagawa, Japan

Glycative Stress Research 2022; 9 (4): 194-198
(c) Society for Glycative Stress Research

（原著論文：日本語翻訳版）

点眼治療中の緑内障患者の自覚症状

久瀬真奈美 [1]、綾木雅彦 [2]

1) 松阪中央総合病院
2) おおたけ眼科

抄録

[目的] 点眼治療中の緑内障患者の眼症状の頻度と検査値との関連を検討する。
[方法] 緑内障点眼治療中の患者1,000例（平均年齢67.5歳、男性493名）の主要眼症状（疲れ、かすみ、まぶしさ、乾き、異物感、痛み）と緑内障ならびにドライアイ関連検査所見の関連を検討する目的で多変量解析を行った。同時期、同年代の眼症状の頻度も聴取した。
[結果] 緑内障群の37.3％にいずれかの主要眼症状があり、眼症状を有する患者の割合は疲れ22.9％、かすみ23.0％、まぶしさ13.1％、乾き17.9％、異物感14.8％、痛み6.3％であった。これらの頻度は同時期に受診した60～69歳の全患者1,804例（平均64.9歳）よりもやや少なかった。検査値と症状の関連は、視野の平均偏差（mean deviation: MD）値が疲れ（$\beta = 0.073$, $p = 0.034$）、まぶしさ（$\beta = -0.0720$, $p = 0.036$）、痛み（$\beta = -0.074$, $p = 0.033$）と、黄斑部神経節細胞層厚が痛み（$\beta = -0.0872$, $p = 0.0342$）と弱い関連があった。
[結論] 緑内障患者の自覚症状は、検査値との関連は弱く頻度も高くないため、点眼治療が安全に行われていることがうかがわれた。一方、定期検査と点眼治療のアドヒアランスが懸念されるので、自覚症状が乏しくとも容態と治療の説明を丁寧に行いアドヒアランスを高めることが肝要と思われた。

連絡先：綾木雅彦
おおたけ眼科
〒242-0001 神奈川県大和市下鶴間 521-8
TEL：046-278-0033 FAX：046-278-0032
e-mail：mayaki@olive.ocn.ne.jp

(c) Society for Glycative Stress Research

KEY WORDS： 緑内障、ドライアイ、点眼治療、自覚症状

はじめに

日本緑内障学会が2022年に発表した緑内障診療ガイドライン（第5版）では、「緑内障は視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と定義され、40歳以上の人口の約5％が緑内障とされている[1,2]。初期は無症状で、視神経障害が進行すると視野狭窄、末期には視力障害がおこり、通常は緩徐で非可逆的に進行する。

眼圧が常に20 mmHg以下で緑内障性視神経障害をきたす病型は正常眼圧緑内障と分類され、日本人の緑内障の約8割を占め、通常の眼科検診でも発見されにくく、眼科での精密検査で診断されて、点眼治療が始まる例が大部分を占める[1,2]。緑内障は頻度が高い代表的な加齢疾患であり、糖尿病、糖化ストレスとの関連も深く、重要な健康問題である[3]。糖尿病患者は、健常者に比較して眼圧の高い傾向や視神経の脆弱性傾向から緑内障にかかりやすいと言われている[4,5]。

糖尿病を伴う緑内障としては血管新生緑内障が代表的であり、その他に成熟白内障に起因する水晶体嚢性緑内障がある。早期発見と早期治療が重要であると同時に生涯にわたる通院と治療が必要なため、アドヒアランスが重要である。

緑内障患者が視野異常を自覚しにくい原因は両眼で補完される、脳内で補正されるなどの研究がある[6-8]。視覚的な症状は進行例にのみ現れるのに対し、緑内障点眼の添加物である防腐剤により、眼表面の異常を生じ[9,10]、ドライアイ症状として発症する。ドライアイ症状も、高齢者は若年者より自覚症状に乏しいとされる[11]。

近年の診断技術の進歩と点眼治療の開発により、早期発見され、プロスタグランジン製剤単剤で治療される例が増加し、緑内障症状もドライアイ症状も少ない症例が多いとの報告もある[12]。失明に至る危険な疾患であるにもかかわらず、症状や副作用に乏しいことが、却って定期検査や点眼治療継続の動機付けが困難になるという懸念も生じる。今回われわれは、点眼治療中の緑内障患者1,000例の自覚症状について解析し、若干の知見を得たので報告する。

方法

本研究は神奈川県医師会（2018年11月12日承認、承認番号 krec2059006）、真生会富山病院（2015年5月3日承認、承認番号150503－1）、小諸厚生総合病院（2016年7月4日承認、承認番号2802）、つくばセントラル病院（2018年6月1日承認、承認番号180602）の倫理審査委員会に承認され、「ヘルシンキ宣言」、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行った。

対象は、2015年1月から2020年12月までに中部地方と関東地方の4か所の診療施設の眼科外来を受診し、両眼の矯正視力が0.8以上で緑内障点眼開始後6か月以上経過した連続症例1,000例を緑内障群とした。自覚症状は疲れ、かすみ、まぶしさ、乾き、異物感、痛みの6症状の有無を聴取した。これらは眼科外来初診患者で最も多かった症状で、同時期に受診した60～69歳の患者全例の症状も聴取した。

緑内障関連の検査は、視力、眼圧、眼底、視野（Humphrey® perimetry, Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, USA）、光干渉断層計（RS-3000, NIDEK CO., LTD, Gamagori, Japan）を行った。角膜涙液検査はフルオレセインによる角膜染色（重症度でスコア0～2に分類）、涙液層破壊時間（Tear Break-up time, BUT; 5秒以下を短縮例とした）を行った。

緑内障点眼のプロスタノイド受容体作動薬は0.005％ラタノプロスト、0.004％トラボプロスト、0.0015％タフルプロスト、0.03％ビマトプロスト、0.12％イソプロピルウノプロストン、β遮断薬は0.5％チモロール、2％カルテオロール、配合剤はラタノプロスト/チモロール、トラボプロスト/チモロール、タフルプロスト/チモロール、チモロール/ドルゾラミド、チモロール/ブリンゾラミド、カルテオロール/ドルゾラミドであった。ドライアイ点眼のヒアルロン製剤は0.1%ヒアルロン酸、ムチン製剤は0.3％ジクアフォソル、2％レバパミド、ステロイドは0.1％フルオロメトロンが使用されていた。

統計解析

統計解析には右眼のデータを使用し、視野のMD値は両眼の和を使用した。眼科検査値と点眼内容を従属変数、眼症状を独立変数として、年齢と性で調整後標準化偏回帰係数（standardized partial regression coefficient）を算出し、相関を検討した。症状を視覚症状（疲れ、かすみ、羞明）と非視覚症状（乾き、異物感、痛み）に分けた検討も行った。統計ソフトはStatFlex（Artec, Osaka, Japan）を使用した。

結果

緑内障1,000例の平均年齢は67.5 ± 13.3歳、男性は493名で、緑内障点眼の内訳はプロスタノイド受容体作動薬85.1％（ラタノプロスト54.1％、タフルプロスト14.0％、トラボプロスト11.0％、ビマトプロスト6.0％）、β遮断薬18.1％（チモロール11.9％、カルテオロール6.2％）、配合剤使用例は9.7％であった。ドライアイ点眼の内訳はヒアルロン酸28.6％、ジクアフォソル18.8％、レバパミド1.0％、ステロイド1.1％であった。

平均等価球面度数は −2.44 ± 3.43 D、眼圧は13.37 ± 3.42 mmHg、視野のMD値は −7.38 ± 6.47 dB、黄斑部神経節細胞層厚は76.34 ± 14.76 μm、乳頭周囲神経節細胞層厚は88.78 ± 19.50 μm、緑内障点眼は平均1.4 ± 0.6本、1日の点眼回数は1.8 ± 1.2回であった。BUTは3.86 ± 2.07秒（短縮例58.5％）、角膜染色スコアは0.43 ± 0.68であった。

緑内障群の37.3％にいずれかの主要症状があり、眼症状を有する患者の割合は疲れ22.9％、かすみ23.0％、まぶしさ13.1％、乾き17.9％、異物感14.8％、痛み6.3％であった。同時期の60～9歳の全患者1,804例（平均64.9 ± 2.7歳、男性777名）の自覚症状は疲れ28.1％、かすみ24.6％、まぶしい18.6％、乾く21.7％、異物感19.7％、痛み7.1％であった。BUTは4.01 ± 2.08秒（短縮例55.9％）、角膜染色スコアは0.26 ± 0.55であった。

多変量解析の結果、検査値と症状の相関が認められたのは、視野のMD値と疲れ（β = 0.073, p = 0.034）、まぶしさ（β = −0.072, p = 0.036）、痛み（β = −0.074, p = 0.033）、黄斑部神経節細胞層厚と痛み（β = −0.087, p = 0.034）、プロスタグランジン製剤と痛み（β = −0.0851, p = 0.0123）であった（*Table 1*）。視覚症状と関連があったのは乳頭周囲視神経節細胞層厚（β = 0.099, p = 0.011）と緑内障点眼本数（β = 0.073, p = 0.028）で、非視覚症状と関連する項目はなかった。ドライアイ点眼使用者が28.7％あり、乾き（β = 0.141, p = 0.003）と相関があった（*Table 2*）。

Table 1. Correlation between ocular symptoms and glaucoma test values.

	MD[A]	Macular nerve fiber layer thickness	Peripapillary nerve fiber layer thickness	Number of glaucoma medication	Frequency of glaucoma medication	Use of prostaglandin analogue
Age	-0.1868 <0.0001*	-0.1106 0.0059	-0.1767 <0.0001*	0.0093 0.7780	0.0221 0.5048	-0.0050 (0.8801)
Sex	-0.0180 0.6001	-0.0101 0.8035	-0.0843 0.0360*	0.0060 0.8571	-0.0256 0.4457	0.0324 (0.3346)
Eye strain	0.0737 0.0346*	0.0471 0.2562	0.0651 0.1077	0.0177 0.6038	0.0271 0.4287	-0.0330 (0.3342)
Blurred vision	-0.0519 0.1297	-0.0361 0.3770	0.0458 0.2563	0.0112 0.7382	0.0042 0.8998	0.0165 (0.6238)
Photophobia	-0.0720 0.0359*	0.0056 0.8923	0.0097 0.8091	0.1094 0.0012*	0.0835 0.0134*	-0.0167 (0.6200)
Dryness	0.0559 0.1395	-0.0249 0.5901	0.0064 0.8854	-0.0129 0.7297	-0.0090 0.8107	-0.0277 (0.4602)
Discomfort	0.0113 0.7599	-0.0245 0.5867	-0.0326 0.4538	0.0132 0.7200	-0.0004 0.9905	0.0305 (0.4066)
Pain	-0.0739 0.0333*	-0.0872 0.0342*	-0.0686 0.0851	-0.0228 0.5008	-0.0151 0.6561	-0.0851 (0.0123*)
Visual symptoms	-0.0172 0.6122	0.0133 0.7404	0.0985 0.0113*	0.0728 0.0282*	0.0630 0.0574	-0.0279 (0.3989)
Nonvisual symptoms	0.0183 0.5907	-0.0766 0.0560	-0.0465 0.2320	-0.0069 0.8355	-0.0105 0.7514	-0.0433 (0.1918)

Upper numbers indicate standardized partial regression coefficients, lower numbers indicate p values; *p < 0.05, adjusted for age and sex. A = sum of MD values for both eyes in the Humphrey visual field meter 24-2 program. MD, mean deviation.

Table 2. Correlations between ocular symptoms and lacrimal corneal test items.

	Corneal staining score	Tear break-up time	Use of dry eye medication	History of intra- ocular lens surgery
Age	0.0352 0.2779	-0.0072 0.8217	0.0263 0.5456	0.2465 <0.0001*
Sex	-0.1773 <0.0001*	0.2423 <0.0001*	-0.1750 0.0001*	-0.0488 0.1342
Eye strain	0.0560 0.6579	0.0483 0.1447	0.0515 0.2597	-0.0252 0.4472
Blurred vision	0.0117 0.9214	-0.0105 0.7464	0.0337 0.4465	0.0094 0.7740
Photophobia	-0.0651 0.5964	-0.0612 0.0618	0.0352 0.4222	-0.0490 0.1341
Dryness	0.0332 0.3674	-0.0499 0.1722	0.1410 0.0030*	0.0194 0.5950
Discomfort	0.1014 0.5047	-0.0905 0.0115*	0.0921 0.0516	0.0057 0.8723
Pain	-0.0686 0.5796	-0.0884 0.0074*	0.0404 0.3796	-0.0123 0.7087
Visual symptoms	0.0250 0.4462	-0.0100 0.7599	0.0456 0.1477	-0.0427 0.1837
Nonvisual symptoms	0.1610 <0.0001*	-0.1617 <0.0001*	0.1945 <0.0001*	0.0065 0.8403

Upper numbers indicate standardized partial regression coefficients, lower numbers indicate p values; *$p < 0.05$, adjusted for age and sex.

考察

点眼治療中の緑内障患者の自覚症状は緑内障関連項目との相関は強くなく、ドライアイ関連検査との関連のほうが強かった。また、同時期の60～69歳と比較しても、BUTと角膜染色スコアはやや不良であったが、自覚症状の頻度はやや少なかった。ドライアイ治療については既報[9]の一般外来患者ではヒアルロン酸製剤が28.1％、ムチン製剤（ジクアフォソルとレバパミド）が35.3％、ステロイドが9.4％に使用され、これと比較して、ヒアルロン製剤が多く、ムチン製剤とステロイドが少ない傾向があった。これは軽症者が多いのと緑内障点眼の副作用対策という目的のため、積極的治療を控えた可能性がある。以上の結果より、緑内障点眼治療中であっても自覚症状の増悪や涙液角膜所見の異常は少ないと思われた。これは緑内障点眼単剤使用例の涙液角膜所見、睡眠障害、気分障害を検討し、点眼治療の影響は少ないとした既報の結果と一致している[12]。

また、緑内障検査値と自覚症状には強い相関はなく、理由として患者が高齢であること[10]、緑内障が軽症であること、緑内障点眼薬の副作用が少ないことの三つが考えられる。緑内障点眼は平均1.4本、1日の点眼回数は平均1.8回の治療で平均眼圧は13.37 mmHgと良好に制御できていることから、最小限の投薬量で副作用も少なく十分な治療効果が得られていることが明らかになった。これは1日1回の点眼でよいプロスタノイド受容体作動薬がほとんどの例（85.1％）に使用され、強力な眼圧下降作用と最小限の点眼回数によって、良好な結果に寄与していると考えられる。今回は多数例の検討結果であり、最近の緑内障点眼治療はおおむね問題なく実施されていると考えて良いものと思われる。一方では、定期検査と点眼治療のアドヒアランスが懸念され、自覚症状が乏しくとも容態と治療の説明を丁寧に行ってアドヒアランスを高めることが肝要と思われた。

緑内障点眼治療の主な問題点はドライアイ症状による眼部の不快感、充血、眼痛などの眼表面に関する副作用である[13]。これらは添加物である塩化ベンザルコニウムによる影響が大きいとされている[10, 13, 14]。塩化ベンザルコニウムはほとんどの点眼薬に防腐剤として使用され、濃度は0.001％～0.02％程度である。主剤との相互作用があるため、点眼薬による細胞毒性試験が多数行われ、塩化ベンザルコニウムの濃度が低い点眼、塩化ベンザルコニウム以外の防腐剤が使用された点眼の方が細胞毒性が低い[15]。しかしながら、実際に患者が自覚症状を生じる場合、薬剤側の要因として主剤の性質、点眼回数、点眼本数があり、患者側の要因として、角膜、結膜、眼瞼、瞬目、涙液、そしてアドヒアランスの関係も考えられる。特に最近頻繁に使用されるブリモニジンは眼表面と眼瞼への作用が強く、点眼

継続の障害となる場合がある[16)]。また、緑内障患者は高齢者が多く、点眼によるマイボーム腺機能不全の発症にも留意する必要がある[17)]。今回の症例は従来から多数例に問題なく使用されているプロスタノイド受容体作動薬、β-遮断薬、炭酸脱水素酵素阻害薬のみが使用されていたので、自覚症状の訴えが少なかった可能性がある。

糖尿病は糖化ストレスが強い代表疾患であり、網膜症、白内障、角膜症、緑内障や神経症といった様々な眼合併症がある。加齢に伴い増加する眼疾患である加齢黄斑変性、ドライアイの発症に伴い、複数の眼疾患合併症例が加齢とともに増えることが予想される。また、点眼薬に起因するドライアイも高齢者や糖尿病患者では起きやすいと予想される[18)]。一方、自覚症状は複数疾患があるにもかかわらず、高齢者では自覚症状が乏しいといった実態がある。その結果、緑内障が潜在性に進行する可能性があることを我々は認識すべきであろう。

糖尿病に関連が深い緑内障として血管新生緑内障と水晶体嚢性緑内障が挙げられる。後者は水晶体に起因する緑内障で水晶体蛋白（クリスタリン）の糖化修飾が関与し、前者は増殖糖尿病網膜症による増殖膜と血管新生、vascular endothelial growth factor (VEGF) 産生とが原因となる。糖尿病により網膜に血流障害や虚血状態を生じると、無灌流領域の血管内皮細胞、アマクリン細胞、網膜神経節細胞やミュラグリア細胞などの網膜細胞からVEGF産生が生する。糖化ストレスの観点からみると、過剰に産生されたAGEsによる網膜細胞上のRAGE刺激を介して、VEGFや種々の炎症性サイトカイン分泌亢進が惹起されている可能性が推測できる。糖化ストレスの緑内障への影響に関する機序の解明が望まれる。

研究の問題点

本研究の課題としては、将来的に生活の質や精神神経機能の測定を実施すれば、緑内障の生活や精神的影響がより詳細に評価できる。さらに、治療開始前との比較を行うことで、緑内障の告知や治療が患者に及ぼす影響を明らかにすることができる。問題点はあるが、十分な症例数を検討し対照群との比較も行ってあるので、一定の知見は得られたと考えられる。

おわりに

緑内障点眼治療中の患者においては、緑内障による視覚症状もドライアイによる非視覚症状もおおむね問題ない程度であった。点眼治療中の緑内障患者の診療では、患者の自覚症状は軽度な場合が多いことを認識し、検査データや定期検査と治療の目的や意義について丁寧に説明し、アドヒアランスを向上維持させることが肝要と思われた。

今回は糖化ストレスの観点からの解析は行わなかったが、今後はこのような観点から解析を行いたいと考えている。

謝辞

擱筆にあたり、ご協力いただいた禰津直久先生、武井一夫先生、館奈保子先生、橋本義弘先生に心よりお礼申し上げます。荒井美湖、村上晃子、谷田洋視能訓練士に深謝いたします。

利益相反申告

本研究に関して利益相反に該当する事項はない。

参考文献

1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会 緑内障診療ガイドライン（第5版）*日眼会誌*. 2022; 126: 85-177.
2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1641-1648.
3) Jung Y, Han K, Park HL, Park CK. Type 2 diabetes mellitus and risk of open-angle glaucoma development in Koreans: An 11-year nationwide propensity-score-matched study. *Diabetes Metab*. 2018; 44: 328-332.
4) Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Diabet Med*, 2004; 21: 609-614.
5) Cohen E, Kramer M, Shochat T, et al. Relationship between serum glucose levels and intraocular pressure, a population-based cross-sectional study. *J Glaucoma*. 2017; 26: 652-656.
6) Gagrani M, Ndulue J, Anderson D, et al. What do patients with glaucoma see: A novel iPad app to improve glaucom a patient awareness of visual field loss. *Br J Ophthalmol*. 2020: bjophthalmol-2020-317034.
7) Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, et al. What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma. *Am J Med Sci*. 2014; 348: 403-409.
8) Crabb DP, Smith ND, Glen FC, et al. How does glaucoma look?: Patient perception of visual field loss. *Ophthalmology* 2013; 120: 1120-1126.
9) Iwasawa A, Ayaki M, Niwano Y. Cell viability score (CVS) as a good indicator of critical concentration of benzalkonium chloride for toxicity in cultured ocular surface cell lines. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013; 66: 177-183.
10) Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102: 1497-1503.
11) Ayaki M, Negishi K, Kawashima M, et al. K. Age is a determining factor of dry eye-related signs and symptoms. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10: 193.
12) Ra S, Ayaki M, Tsubota K, et al. Dry eye, sleep quality, and mood status in glaucoma patients receiving prostaglandin monotherapy were comparable with those in non-glaucoma subjects. *PLoS One*. 2017; 12: e0188534.
13) Chang CJ, Somohano K, Zemsky C, et al. Topical glaucoma therapy is associated with alterations of the ocular surface microbiome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022; 63: 32.
14) Ivakhnitskaia E, Souboch V, Dallacasagrande V, et al. Benzalkonium chloride, a common ophthalmic preservative, compromises rat corneal cold sensitive nerve activity. *Ocul Surf*. 2022; 26: 88-96.
15) Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y. Cell viability score as an integrated indicator for cytotoxicity of benzalkonium chloride-containing antiglaucoma eyedrops. *Biocontrol Sci*. 2012; 17: 121-128.
16) Maruyama Y, Ikeda Y, Yokoi N, et al. Severe corneal disorders developed after brimonidine tartrate ophthalmic solution use. *Cornea*. 2017; 36: 1567-1569.
17) Lee TH, Sung MS, Heo H, et al. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2018; 13: e0191398.
18) Wu J, Wu X, Zhang H, et al. Dry eye disease among Mongolian and Han older adults in grasslands of Northern China: Prevalence, associated factors, and vision-related quality of life. *Front Med (Lausanne)*. 2012; 8: 788545.
19) Grosche A, Pannicke T, Karl A, et al. Physiologic properties of Müller cells from human eyes affected with uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 4170-4176.
20) Kida T, Oku H, Horie T, et al. Implication of VEGF and aquaporin 4 mediating Müller cell swelling to diabetic retinal edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255: 1149-1157.
21) Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017; 139: 93-100.
22) 中村信介，原 英彰．網膜の病的血管新生に対する抗VEGF薬治療の展望と課題．*Yakugaku Zasshi*. 2021; 141: 1307-1317.