



Risk of surgical failure and hemorrhagic complications associated with antithrombotic medication in glaucoma surgery

高野, 史生

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8884号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490109>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Risk of surgical failure and hemorrhagic complications associated
with antithrombotic medication in glaucoma surgery

血栓予防薬による緑内障手術の術失敗と出血性合併症への影響

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻中村教授)

高野 史生

【緒言】

社会の高齢化が進むにつれ、血栓予防薬を内服する患者数は増加しておりそれに伴い血栓予防薬を内服している患者に対して、緑内障手術を施行する機会が増えている。血栓予防薬は緑内障手術の出血合併症を増やすと考えられる一方、休薬も生命予後に影響を来す血管イベントの発症率が上昇する。

本研究では、緑内障手術における血栓予防薬の内服が、どの程度周術期における出血合併症の増加に寄与するか調査した。

【方法】

(対象)

神戸大学医学部附属病院において 2015 年 1 月～2019 年 5 月まで緑内障手術を行い、術後 1 年以上観察できた全成人患者を対象とした。患者の臨床データとして、年齢・性別・緑内障病型・術式・血栓予防薬の内服の有無・術前眼圧・術後眼圧・術前ハンフリー視野平均偏差(mean deviation, MD)値・術後ハンフリー視野MD値を収集した。

(主要評価項目)

主要評価項目は術後 1 年時点での術成功と、術後出血合併症とした。術成功の定義は、術後 1 年時点で眼圧 5-21mmHg の範囲に入っていること、術前より眼圧 20%以上の下降があること、追加の緑内障手術がないことの全てを満たすものとした。術後出血合併症は、術翌日以降の硝子体出血、二ボーを形成する前房出血、脈絡膜出血と定義した。

(術式)

本検討における緑内障手術を線維柱帯切開術(TLO)、線維柱帯切除術(TLE)、ロングチューブシャント手術(Tube)の 3 群に分類した。TLO は眼内より谷戸フックあるいはトラベクトームを使用し線維柱帯を切開する方法で行った。TLE は円蓋部基底結膜切開法で強膜フラップを作成、0.04%マイトマイシン C を 3 分塗布し深部強膜切除と周辺虹彩切除を併施した。また Tube としてはバルベルト (BGI 101-350; Abbott Medical Optics, Chicago, IL, USA)もしくはアーメドインプラント(FP-7; New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, USA)を毛様溝あるいは硝子体腔に挿入した。

(統計分析)

それぞれの術式において、周術期の血栓予防薬の内服経験がある群と無い群で、術成功率と出血合併症発生率をフィッシャーの正確確率検定で比較した。その他の定量可能な値の比較はマンホイットニーの U 検定で行った。内服経験無し群を、周術期に全く血栓予防薬投与の経験のないものとした。一方、経験あり群は、術前は内服していたが術前に休薬した群ならびに周術期を通して血栓予防薬の内服を継続した群と定義した。

さらに、術成功を目的変数とし、説明変数として年齢・緑内障病型・術前眼圧・術前ハンフリーMD 値を含めたロジスティック回帰により傾向スコアを計算し、血栓予防薬の内服がある群と無い群を 1 対 1 マッチングさせ、擬似ランダム化させたうえで比較を行った。P

値は <0.05 を有意と定めた。

【結果】

Table 1 に術式ごとの緑内障手術数と血栓予防薬内服割合を示す。緑内障手術は計 910 例であり、うち TLO が 353 例、TLE が 444 例、Tube が 113 例であった。

TLO において、血栓予防薬を内服していたのは 64 例であり、うち抗血小板薬のみが 45 例、抗凝固薬のみが 13 例、併用が 6 例であった。TLE において、血栓予防薬を内服していたのは 70 例であり、うち抗血小板薬のみが 43 例、抗凝固薬のみが 23 例、併用が 4 例であった。Tube において、血栓予防薬を内服していたのは 15 例であり、うち抗血小板薬のみが 14 例、抗凝固薬のみが 1 例であった。

Table 2 に術式ごとの既往の緑内障手術回数を示す。TLO では全例で緑内障手術の既往はなかった。TLE は 326 例が初回手術であり、TLO 既往例は 118 例であった。Tube では初回手術が 28 例、TLO のみ経験が 12 例、TLE のみ経験が 50 例、TLO と TLE の両方を経験したものが 23 例であった。

Figure 1 では血栓予防薬の内服経験あり群と、内服経験なし群との比較を術式ごとに示している。TLO では経験なし群で失敗 115 例(39.8%)、経験あり群で失敗 21 例(32.8%)であった。TLE は経験なし群で失敗 109 例(29.1%)、経験あり群で失敗 18 例(25.7%)であった。Tube においては経験なし群で失敗 12 例(12.2%)、経験あり群で失敗 3 例(20%)であった。全ての術式において、両群で成功率に有意差はなかった(TLO: $p=0.32$, TLE: $p=0.67$, Tube: $p=0.42$)。

Figure 2 は血栓予防薬の内服経験あり群と経験なし群の、出血合併症の発生率の比較を術式ごとに示している。TLO での出血合併症は、経験なし群で 108 例(37.4%)、経験あり群で 26 例(40.7%)生じ、両群で有意差はなかった($p=0.67$)。TLE における出血合併症は、経験なし群で 65 例(17.4%)、経験あり群で 23 例(32.9%)となり、内服経験あり群で有意に出血合併症が多かった。($p<0.01$)。Tube での出血合併症は、経験なし群で 12 例(12.2%)、経験あり群で 5 例(33.3%)と、内服経験あり群で有意に出血合併症が多かった($p<0.05$)。

Table 3 に TLO における、内服経験なし群と内服経験あり群を傾向スコアでマッチングさせた後の両群の比較を示す。両群の患者背景に差は無く、マッチング後の術成功率・術後眼圧・出血性合併症発生率においても有意差はなかった。

Table 4 に TLE における、内服経験なし群と内服経験あり群を傾向スコアでマッチングさせた後の、両群の比較を示している。両群の患者背景に差は無く、マッチング後の術後眼圧・術成功率において差はなかったが、出血合併症発生率は経験なし群で 5 例(11%)、経験あり群で 13 例(30%)であり、経験あり群で有意に高かった($p<0.05$)。

血栓予防薬の休薬が手術成績に影響するか否かを検討するため、Table 5 ではそれぞれの術式における内服経験あり群のうち、休薬群と内服継続群での比較を行った TLO、TLE、Tube のいずれにおいても、2 群間で手術成功率および出血性合併症の発生率に有意差は無

かった。

【考按】

今回の研究において、TLO、TLE、Tube の 3 つの術式で手術を受けた緑内障患者のうち、16.4%の患者に血栓予防薬の内服歴があり、また周術期の血栓予防薬の使用はどの術式においても術成功率には影響しない事が示唆された。さらには、血栓予防薬の内服によって TLE と Tube における術後出血性合併症の割合が有意に多くなることも示された。

血栓予防薬内服例は非内服例に比べて TLE 後に出血性合併症を起こす可能性が高いという今回の結果は、既報とも一致している。TLE では結膜、強膜、虹彩など多くの組織を切開する手技が含まれるため、必然的に出血を伴うからと考えられる。

一方、TLO 後の出血合併症発生率に血栓予防薬内服例と非内服例の間に有意差が認められなかったのは予想外であった。TLO は術後の前房出血を頻繁に起こし、発生率は過去の我々の報告では 36.7%、他施設の報告では 41%とも報告されている。このように元来出血発生率が高い手技であるため、血栓予防薬の出血を助長する影響が隠れている可能性はある。

Tube においては出血合併症と血栓予防薬内服についての関連についての報告はなく、本研究が第一報となる。出血合併症が TLE と同様に Tube でも血栓予防薬内服例で多かったが、毛様溝あるいは硝子体腔にチューブを刺入するという手術の侵襲を考慮すれば妥当と思われる。

今回、真に血栓予防薬が術成功率に関係するか否かを調査するため、TLO と TLE において内服群と非内服群で傾向スコアによる 1 対 1 マッチングを行って、血栓予防薬の内服以外の術前背景因子の影響を均一化して調査したが、両術式において有意な成功率の差や術後眼圧の違いはなかった。Cobb らはアスピリン内服によって TLE 術後の前房出血の割合が増えていたが、最終的な術後眼圧には差がなかったことを報告しており、この結果は本研究と合致していた。TLO においても、術後前房出血の出現は最終的な術後成績に寄与しないという、今回の我々の結果と同様の報告が出ている。しかしながら、前房出血は新生血管緑内障における TLE の術失敗の有意なリスク要因となる報告もある。

上述の結果を踏まえ、TLO では休薬により出血性合併症発生率も術成功率も変わらないことが予想され、出血性合併症が生じている期間の視機能への悪影響を避けたい場合を除いては、休薬の必要性は低いかもしれない。一方、TLE および Tube では休薬により出血性合併症は予防できる可能性はあるが、術成功率は変わらないことが予想される。これらの結果から我々は緑内障手術を行うにあたって、個々の患者の心血管イベントを起こす可能性を鑑みて、血栓予防薬の休薬の必要性を検討する必要がある。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3379 号	氏 名	高野 史生
論 文 題 目 Title of Dissertation	Risk of surgical failure and hemorrhagic complications associated with antithrombotic medication in glaucoma surgery 血栓予防薬による緑内障手術の術失敗と出血性合併症への影響		
審 査 委 員 Examiner	主 査 篠山 隆司 Chief Examiner 副 査 黒田 良祐 Vice-examiner 副 査 堀江 聡 Vice-examiner		

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

(要旨は1,000字～2,000字程度)

(諸減)

血栓予防薬は緑内障手術の出血合併症を増やすと考えられる一方、休薬も心血管イベントの発症率が上昇する。本研究では緑内障手術における血栓予防薬の内服が、どの程度周術期における出血合併症の増加に寄与するか調査した。

【方法】

(対象)

神戸大学医学部附属病院において2015年1月～2019年5月まで緑内障手術を行い、術後1年以上観察できた全成人患者を対象とした。

(主要評価項目)

主要評価項目は術後1年時点での術成功と、術後出血合併症とした。

(術式)

緑内障手術を線維柱帯切開術(TLO)、線維柱帯切除術(TLE)、ロングチューブシャント手術(Tube)の3群に分類した。

(統計分析)

周術期の血栓予防薬の内服経験がある群と無い群で、術成功率と出血合併症発生率を比較した。さらに、傾向スコアを用いて血栓予防薬の内服がある群と無い群を1対1マッチングさせ、擬似ランダム化させたうえで比較を行った。

【結果】

Table 1 に術式ごとの緑内障手術数と血栓予防薬内服割合を示す。緑内障手術は計910例であり、うちTLOが353例、TLEが444例、Tubeが113例であった。血栓予防薬を内服していたのは、TLOで64例、TLEで70例、Tubeで15例であった。

Figure 1 では血栓予防薬の内服経験あり群と、内服経験なし群との比較を術式ごとに示している。全ての術式において、両群で成功率に有意差は無かった。

Figure 2 は血栓予防薬の内服経験あり群と経験なし群の、出血合併症の発生率の比較を術式ごとに示している。TLOでは両群で有意差は無かった。TLEとTubeでは、内服経験あり群で有意に出血合併症が多かった。

Table 3 にTLOにおける、内服経験なし群と内服経験あり群を傾向スコアでマッチングさせた後の両群の比較を示す。患者背景に差は無く、マッチング後の術成功率・術後眼圧・出血性合併症発生率においても有意差は無かった。

Table 4 にTLEにおける、内服経験なし群と内服経験あり群を傾向スコアでマッチングさせた後の、両群の比較を示している。患者背景に差は無く、術後眼圧・術成功率において差は無かったが、出血合併症発生率は経験あり群で有意に高かった。

Table 5 ではそれぞれの術式における内服経験あり群のうち、休薬群と内服継続群での比較を行った。全ての術式において、2群間で手術成功率および出血性合併症の発生率に有意差は無

かった。

【考按】

今回、TLO、TLE、Tube の3つの術式の緑内障手術において、周術期の血栓予防薬の使用は術成功率には影響しない事が示唆された。さらには、血栓予防薬の内服によって TLE と Tube における術後出血性合併症の割合が有意に多くなることも示された。

血栓予防薬内服例は非内服例に比べて TLE 後に出血性合併症を起こす可能性が高いという今回の結果は、既報とも一致している。TLE では結膜、強膜、虹彩など多くの組織を切開する手技が含まれるため、必然的に出血を伴うからと考えられる。

一方、TLO 後の出血合併症発生率に血栓予防薬内服例と非内服例の間に有意差が認められなかったのは予想外であった。TLO は術後の前房出血を頻繁に起こし、元来出血発生率が高い手技であるため、血栓予防薬の出血を助長する影響が隠れている可能性はある。

Tube では出血合併症が TLE と同様に血栓予防薬内服例で多かったが、毛様溝あるいは硝子体腔にチューブを刺入するという手術の侵襲を考慮すれば妥当と思われる。

今回、真に血栓予防薬が術成功率に関係するか否かを調査するため、TLOとTLEにおいて内服群と非内服群で傾向スコアによる1対1マッチングを行って調査したが、両術式において有意な成功率の差や術後眼圧の違いはなかった。

上述の結果を踏まえ、TLOでは休薬により出血性合併症発生率も術成功率も変わらないことが予想され、休薬の必要性は低いかもしれない。一方、TLE および Tube では休薬により出血性合併症は予防できる可能性はあるが、術成功率は変わらないことが予想される。これらの結果から我々は緑内障手術を行うにあたって、個々の患者の心血管イベントを起こす可能性を鑑みて、血栓予防薬の休薬の必要性を検討する必要がある。

上記は価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。