

20010505

厚生科学研究補助金
21世紀型医療開拓推進研究事業：EBM分野

科学的根拠（evidence）に基づく
白内障診療ガイドラインの
策定に関する研究
(H13-21EBM-012)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小原 喜隆

平成14（2002）年3月

厚生科学研究補助金
(21世紀型医療開拓推進研究事業：EBM分野)

科学的根拠 (evidence) に基づく
白内障診療ガイドラインの策定に関する研究
(H13-21EBM-012)

平成13年度 総括・分担研究報告書

平成14(2002)年3月

〈主任研究者〉

小原 喜隆 (獨協医科大学眼科 教授)

〈分担研究者〉

赤木 好男 (福井医科大学眼科 教授)

茨木 信博 (日本医科大学北総病院眼科 教授)

北原 健二 (東京慈恵会医科大学眼科 教授)

小山 弘 (京都大学医学部総合診療部 講師)

佐々木 洋 (金沢医科大学眼科 講師)

増田寛次郎 (日本赤十字社医療センター 院長)

松島 博之 (獨協医科大学眼科 助手)

目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
科学的根拠 (evidence) に基づく 白内障診療ガイドラインの策定に関する研究	3
小原喜隆	
III. 分担研究報告	
1. 白内障分類別治療指針、疫学からみた白内障分類	15
佐々木洋	
2. 白内障危険因子の探索	19
小原喜隆	
3. 視機能から見た白内障手術適応	22
北原健二	
4. 白内障の手術療法	24
増田寛次郎、松島博之	
5. 糖尿病白内障	28
赤木好男	
6. 薬物療法の適応	31
茨木信博	
7. Evidence-based guideline 作成に際して生じる問題点の検討	34
小山弘	
IV. 文献検索	37
V. 資料	
1. ガイドライン	57
2. アブストラクトテーブル	123

研究組織

<主任研究者>

小原 喜隆 (獨協医科大学眼科 教授)

<分担研究者>

赤木 好男 (福井医科大学眼科 教授)

茨木 信博 (日本医科大学北総病院眼科 教授)

北原 健二 (東京慈恵会医科大学眼科 教授)

小山 弘 (京都大学医学部総合診療部 講師)

佐々木 洋 (金沢医科大学眼科 講師)

増田寛次郎 (日本赤十字社医療センター 院長)

松島 博之 (獨協医科大学眼科 助手)

<研究協力者>

常岡 寛 (東京慈恵会医科大学眼科 助教授)

阿部 信一 (東京慈恵会医科大学医学情報センター 主任)

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業：EBM分野）

科学的根拠（evidence）に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究
（H13-21EBM-012）

「総括研究報告書」

主任研究者

小原喜隆（獨協医科大学眼科 教授）

分担研究者

赤木好男（福井医科大学眼科 教授）

茨木信博（日本医科大学北総病院眼科 教授）

小山 弘（京都大学医学部総合診療部 講師）

北原健二（東京慈恵会医科大学眼科 教授）

佐々木洋（金沢医科大学眼科 講師）

増田寛次郎（日本赤十字社医療センター 院長）

松島博之（獨協医科大学眼科 助手）

研究協力者

常岡 寛（東京慈恵会医科大学眼科 助教授）

阿部信一（東京慈恵会医科大学眼科
医療情報センター 主任）

研究要旨

白内障の診療に関する課題や疑問点を決定した。各課題を分析していくつかの章に分けた。検討すべき課題や疑問点を論じている 1985 年～2000 年に刊行された英文ならびに和文文献を PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌から検索した。収集した文献を検討課題毎に EBM の手法に準じて検討して適切な文献を選択し、批判的吟味を慎重に行って文献の質を評価した。採用するに値した文献をもとにアブストラクトテーブルを作成してデータベースとし、エビデンスの基とした。エビデンスの質を文献毎に批判的に吟味を行って診療への貢献度、疑問点の解決への重要性など総合的に判断して勧告の強さを判定した。勧告することが不可能な課題や問題点の内容については説明することにとどめた。

1. はじめに

人口の高齢化は白内障罹患率の上昇に拍車をかけている。一方では糖尿病や眼疾患に伴う白内障の発生も見られることから、白内障患者は増加を続けている。白内障患者を正しく管理するために、原因の特定と水晶体混濁形態の正しい診断ならびに的確な治療法の選択が要求される。しかし、これらの課題が解決されないままであって、その上、白内障は経過が比較的緩慢な疾患なこともあって、診断ならびに治療に対する基本的指針がない状態である。白内障による視力障害への対応には診断、予防そして治療方針に対する基本的指針の作成が必要とされる。眼科医以外の医師あるいは一般人であっても、高齢者の視力低下は白内障を連想する程に多い疾患であるからこそ科学的根拠に基づいた適切な診療ガイドラインの策定が望まれるのである。診療は科学的根拠(evidence)に基づいた行為だけでなく、医師の知識・経験と患者の価値観などから成り立っている。したがって、ガイドラインが全てではない。診療ガイドラインは診療の60~90%に適合するように作成されており、診療をガイドするものであって、リードするものでなく、そして診療を支配するものでもない。本ガイドラインは現時点で報告されているレベルの高い文献を基に作成されたもので、常に進歩している眼科診療にあわせて改訂を重ね白内障診療ガイドラインの完成を目指す必要がある。

A. 研究目的

白内障診療のためには正しい診断と予防の可能性を含めた危険因子の探索および正しい治療用方法の選択とその適応について科学的根拠のある解析が必要である。白内障の発生には因子が多重に関与しており、未だ直接的原因

は特定されていない。白内障の発生、進行に関係すると思われる臨床的な危険因子を明らかにすることが白内障の予防に有用と考える。

白内障は混濁の型や程度がさまざまであるので標準的診断が必要である。白内障では視力が低下することが多いので、それに効果的に対応し良質かつ均質な医療サービスを提供するには視機能を正しく理解して治療法の的確な選択をすべきである。

薬物療法の有効性について吟味する必要がある。治療法の主体である手術療法は、眼内レンズ挿入術と一体化しているので術式の選択および適応に時代的変遷がある。偽水晶体眼の持つ視機能は、透明な有水晶体眼のそれに勝るものではないので手術療法の有効性について正しい根拠が必要になる。

白内障患者を正しく管理するためには科学的根拠に基づいた医療を実践することにある。そのためにevidenceの確立した内、外の文献を渉猟し、科学的な根拠のもとに評価、吟味する。

B. 研究方法

ガイドライン作成の手順は「診療ガイドラインの作成の手順」(ver. 4.1)に基づいて行った。

1. 作成委員会の設置

白内障の臨床ならびに研究に造詣の深い人達の中から課題の解析に適した研究者を専門分野のバランスも考慮して人選し、各文献の吟味ならびにデータベースの作成の分担を依頼した。

2. 研究課題の設定ならびに分担者

- ① 白内障の診断ならび疫学
- ② 白内障危険因子の探索
- ③ 白内障の手術適応と視機能
- ④ 白内障の手術療法

- ⑤ 糖尿病白内障の性状と手術適応
- ⑥ 白内障の薬物療法
- ⑦ ガイドライン作成に際して生じる問題点の検討

①～⑦の課題に対する分担者は概ね決めたが、エビデンスの評価や勧告は全員の意見で決定したので班員全員が各章の内容を理解した結果である。①佐々木洋（金沢医大）、②小原喜隆（獨協医大）、③北原健二（慈恵医大）、④増田寛次郎（日赤医療センター）、松島博之（獨協医大）、⑤赤木好男（福井医大）、⑥茨木信博（日本医大北総病院）、⑦小山弘（京都大学医学部）

3. 文献検索の実施

Cochrane Controlled Trial Register (CCTR) から年毎の白内障文献数を 1966 年から調査したところ、1987 年から文献数が増加しているデータが得られたので 1987 年から 2001 年 2 月迄に刊行された文献を PubMed、Cochrane Library、そして医学中央雑誌から検索した。第 1 回の検索で 1571 件、第 2 回に 751 件の論文が検索された。国内文献に関しては 4924 件が検索された。検索方法は、原則として網羅的に検索して、次いで質の高い論文に絞って検索し、論文数が多い場合は中心概念のものに限定することにした。

検索した文献を別表の基準でエビデンスのレベルを決定し、質の高い文献を採用した。ただし、研究課題によっては研究内容が RCT 論文にしにくいこともあってレベル III 以上でなくても内容を吟味してレベル IV や V であっても採用した論文もある。採用の基準は研究課題毎に内容が異なるので、分担研究者がエビデンスレベルを吟味して選択基準とした。結局、396 件の文献が採用された。

尚、これらの情報源のみでは不十分と思われ

る領域については分担研究者の判断で文献を補充した。これらの採用文献についてアブストラクトフォームとアブストラクトテーブルを作成した。

表. 当研究班におけるエビデンスレベル分類

レベル	治療	予後	診断
I	ランダム化比較試験のメタ分析	発端コホート研究のシステムティックレビュー	Level II 研究のシステムティックレビュー／多施設にて確認済みのCDR*
II	1つ以上のランダム化比較試験	1つ以上の発端コホート研究	正しい方法 [†] で行なわれた確認コホート研究**／単一施設で研究されたCDR
III	非ランダム化比較試験	後ろ向きコホート研究、もしくはランダム化比較試験における未治療対照群	正しい方法で行なわれた探求的コホート研究***／確認集団のないCDR
IV	コホート研究／症例対照研究など 質の良い観察研究	質の良い観察研究	Consecutiveでない研究／基準となる検査が全例に行なわれていない研究
V	ケースシリーズ／ケースレポート	ケースシリーズ	症例対照研究／基準となる検査が独立に行なわれていない研究
VI	患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見	患者データに基づかない専門家の意見、生理学や基礎研究に基づく意見	批判的吟味をされていない専門家の意見、生理学や基礎研究に基づくもの

発端コホート (inception cohort): ある疾患の経過中、早い時点で、かつ関心の対象となる全ての患者で出現する時点から観察の開始される前向きコホート	*CDR (clinical decision rule): 予後予測や診断のためのアルゴリズムやスコアリングシステム。
	**確認コホート研究 (validating cohort study): 探求的コホート研究から導き出された“仮説”である検査の有用性を確認するためにコホートを使った研究。
	***探求的コホート研究 (exploratory cohort study): ある検査が、ある疾患の診断に有用であるという仮説を、導き出すためのコホート研究。
	[†] 正しい方法であるためには、以下の要件を満たす必要がある。 1. 基準となる検査が独立して全症例に行なわれ 2. 基準となる検査も検討対象の検査もそれらの結果にブラインドされ、もしくは客観的に行なわれている

4. サイエнтиフィックステートメントの作成

アブストラクトフォームから課題毎に内容をまとめサイエнтиフィックステートメントとして整理した。これらは、研究課題につながるものである。

5. 勧告の強さの決定

勧告の強さは、

- 1) エビデンスのレベル
- 2) エビデンスの数と結論のバラツキ
- 3) 臨床的有効性
- 4) 临床上の適用性
- 5) 害やコストに関するエビデンス

などから総合的に判断して以下の A) ~D) に分類して判定した。

- A) 行うよう強く勧められる
- B) 行うよう勧められる
- C) 行うか行わないか勧められるだけの根拠が明確でない
- D) 行わないよう勧められる

勧告の強さの判断には主観が入りうるので本研究班では全員で一つ一つの事象を吟味して合意のもとに判断した。尚、課題の性格上、白内障の「診断」ならびに「危険因子」については勧告を判定するものではないので、勧告をせずにエビデンスの内容について説明を加えた。

C. 研究結果

1. 白内障分類と疫学

1) 白内障分類と診断

3 主病型（皮質、核、後囊下白内障）を程度別に分類するのがよい。Wilmer 分類、日本白内障疫学研究班、LOCSII、LOCSIII、Oxford 分類が疫学的に用いられ、再現性に勝れている。Oxford 分類は 3 主病型以外の異常を表現する

ことが可能。Scheimpflug 白内障画像システムは水晶体核部の散乱光強度測定に最も適している。

2) 年齢と性別、有所見率

水晶体混濁の有所見率は 3 主病型ともに年齢に伴い増加する。初期混濁を含めた有所見率は 50 歳代 37~54%、60 歳代 66~83%、70 歳代 84~97%、80 歳以上で 100%であった。性別では、女性に所見率が高い（特に皮質混濁および核混濁）。

3) 白内障病型別有所見率と発症率

有所見率は皮質混濁と核混濁が多く、後囊下混濁が最も低い。混濁発症率も同じく皮質混濁が多いとする報告と核混濁が多いとする報告があつて、後囊下混濁が少ない。しかし、後囊下混濁が存在すると他のタイプの混濁が発症することが多い。

4) 人種

黒人が白人の 4~5 倍皮質混濁が多い。白人は黒人に比べて皮質混濁と後囊下混濁が多い。

5) 予後

①病型別混濁進行率と年齢に明らかな関連はない。本邦での報告はないが、米国では 5 年間に進行率が皮質 16.2%、核 50%、後囊下が 55%であった。

②手術施行例は女性に有意に多く、病型では核と後囊下型の混合が多い。単独例は少ない。

③白内障と死亡率の関係では混合型混濁の死亡率が 1.6 倍上昇し、核混濁を含む混合型は死亡の予測因子である。

2. 危険因子

加齢性白内障の発生には多数の因子が絡みあつて関係しているので、直接的危険因子を特定することは難しい。文献報告から喫煙、紫外線、抗酸化剤、薬物、アルコール、体格指数、

糖尿病、放射線、遺伝などがリストアップされた。危険因子として判定するには対象となる母集団を規制してランダム割付けすることが、実際には難しいことから文献レベル I (meta analysis) はみられず、II (RCT) が少ない。Cohort 報告が中心となり、文献の内容からも勧告する性質のものでないと判断して、勧告は行わずにそれに準じた説明を加えて勧告に代えた。

- 1) 喫煙：喫煙量が白内障の危険度を増やしている、喫煙の中止はリスクを下げる。
- 2) 紫外線：曝露歴と白内障発生は相関しているが混濁型はさまざまである。非白内障者は日頃から帽子を着用するなど眼の保護に努めている。
- 3) 抗酸化剤：白内障のリスクを下げる作用があるとする報告が多い。代表的抗酸化剤のビタミンCとEが白内障患者血清中に低値である。10年以上ビタミンCを摂取するとリスクが下がる。β-カロチンが血清中に低いこともリスクとされている。一方では、抗酸化栄養素の大量投与は白内障阻止効果がないと報告されていることから、リスクと決め付ける根拠に乏しい。
- 4) 薬物：ステロイド薬がその使用量、使用期間、50歳以上、糖尿病の合併などに関係して高いリスクとなっている。白内障は後囊下混濁で始まる。抗精神薬による皮質混濁も明らかである。アスピリンが白内障のリスクを下げる傾向は認められない。
- 5) アルコール：毎日の飲酒は後囊下白内障発生の相対危険度を上げる成績とアルコール摂取はリスクに関係しないとする報告がある。一定していない。
- 6) 身体条件：体格指数 (BMI) が高いと白内障になりやすい報告がある。糖尿病が白内障発

生と強い相関があることは明らかである。糖尿病白内障の項を参考されたい。放射線照射は高率に白内障を発生させる因子である。

7) 遺伝：一人の子供が核混濁を有すると兄弟、姉妹の他の子供の核混濁オッズ比が3倍になる。白内障家族歴がみられる。

3. 手術適応と視機能

- 1) 視力：遠見視力が良好でも近見視力の低下やグレアを生じる。手術時期の決定には視力以外の視機能障害の程度を把握することが重要である。
- 2) コントラスト感度：白内障があると有意に低下する。視力が良好な白内障患者の手術時期の決定にはコントラスト感度を測定して機能障害の程度を把握する必要がある。
- 3) グレア：白内障が進行するとグレア光下での視力が有意に低下する。
- 4) 自覚的視覚障害：視力が良好でも年齢、性別により異なった視覚障害がある。患者の生活に直結した視機能障害について質問することによって手術適応の時期が決定しやすくなる。
- 5) 視野：全体的に感度低下がある。
- 6) インフォームドコンセント：白内障手術では術中、術後に予想不可能な合併症が生じること、そしてその可能性についても説明をし、同意を得るようにしなければならない。

4. 手術

- 1) 麻酔方法：全身麻酔と局所麻酔がある。局所麻酔には球後麻酔、眼周辺麻酔、テノン囊下麻酔、点眼麻酔がある。球後麻酔は鎮痛効果は強いが、眼球穿孔を生じたり、結膜下や眼瞼の出血を伴うことがある。テノン囊下麻酔は麻酔後早期に眼圧上昇することがある。患者の状態と術者の技能レベルに適した麻酔方法の選択が必要。
- 2) 手術方法：白内障手術は眼局所および全身

に障害がなければ約 95%の症例で 0.5 以上の視力を得る。眼内レンズ挿入眼は白内障術後に眼鏡装用した症例と比較して Quality of life が有意に高い。超音波乳化吸引術では計画的囊外術と比べて術後早期からフレア値が有意に低い。また、術後最高視力が高い例が多い。囊外摘出術も確立された術式であり症例によって選択されるべきである。術中に粘弾性物質（凝集型、分散型）が前囊切開や眼内レンズ挿入操作に有効である。切開創は小さい方（無縫合小切開）が術後惹起乱視や炎症が少ない。したがって、小切開創から挿入可能な foldable の素材を使ったアクリル、シリコーン、ハイドロジェルが使用されやすい。しかし、切開創はやや大きいのが最も歴史的にも実績のある PMMA 素材の眼内レンズも無視できない。多焦点眼内レンズは単焦点眼内レンズに比べて裸眼視力は良いが、グレアやハローが生じやすい。眼内レンズの安全性および選択基準については今後も厳しい観察が要求される。

3) 術中合併症：後囊破損・チン小帯断裂 3.1%、虹彩損傷・毛様体断裂 0.8%など多数の合併症が生じる。合併症を生じない技術の修練と突然の事態に正しく対応できる知識と技術が必要。正しい手術適応と正しい手術戦略およびインフォームドコンセントが重要である。

4) 術後合併症：眼内炎 0.13%、水疱性角膜症 0.3%、囊胞状黄斑浮腫 1.5%など実に多くの合併症がある。合併症を生じる危険因子には糖尿病網膜症、緑内障、偽落屑症候群などがある。

5) 術後薬物療法：ステロイドや非ステロイド系消炎剤が有用である。非ステロイド系消炎剤の中でもジクロフェナクナトリウムは術後黄斑浮腫とフレア値を抑制する。

6) 後発白内障：眼内レンズの形状や材質で後発白内障の発生率が異なる。発生機序は明確で

はない。治療法には Nd:YAG レーザーによる後囊切開が有効である。

5. 糖尿病白内障

1) 疫学：糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて有意に白内障を発生する。混濁型は皮質型と後囊下型もしくは核型を含んだ混合型が多い。

2) 手術：手術後に網膜症が進行する。視力改善率（術後 1 年）55%で悪化の原因は網膜症の進行と黄斑浮腫、血糖コントロールが重要。術後炎症は重症糖尿病網膜症で非糖尿病患者や軽度糖尿病網膜症眼に比較して有意に強い。術後の前囊収縮や後発白内障の発生率は糖尿病患者で有意に高い。術中に瞳孔が有意に収縮しやすい。

6. 薬物療法

1) 国内認可されている抗白内障薬：内服薬については効果の判定が自覚検査である矯正視力で行われ、混濁判定写真の再現性、評価方法などに客観性が欠けている。点眼薬の臨床試験にはランダム化比較試験が極めて少ない。ピレノキシンの有効性は症例数の少ないことや混濁変化判定に問題がある。グルタチオンについても同様である。

2) その他の薬物：ベンダリン（蛋白変性抑制薬）は対照群の脱落が多く、混濁の評価に欠けるが、有効性が認められるものと副作用が強いため効果を認めないとする報告がある。L-システインはチオプロニンと同等の白内障抑制効果を有する。しかし、チオプロニンにエビデンスがないので L-システインの有効性も証明されない。抗酸化物の効果も明らかではない。効果判定に問題があるが、効果が無効とする報告はみられないことから使用に際してはインフォームドコンセントが望ましい。今後ランダム化比較試験を行って薬物療法を確立することが必要である。

7. Evidence-based guideline 作製に際して生じる問題点の検討

ガイドライン作成の実際においては問題点に対していかに対処したか、各章で検討した。ガイドライン作成作業開始時に Standard, Guideline, Option の差異患者アウトカムの意味について作成者間で確認すべきであった。高いエビデンスを得るために臨床研究組織体制を作るべきである。勧告が可能な課題があったからこそエビデンスをレベル付けするシステムを標準化する必要性を感じた。

《倫理面への配慮》

今回の研究が白内障のもつ諸問題を文献的に吟味して評価することによって整理した面があることより、直接的に関係はないが、ガイドラインに基づく診察時の診断や治療効果についてのインフォームドコンセントの必要性を付記した。

D. 考察

科学的根拠に基づいた診療ガイドラインを作成するためにはいかに優秀な文献を選択し、正しく評価することから始まる。医療は日々進歩を続けているので時代に合った分析が行われて過去の成績への評価が変わることがある。常に新しい根拠のある成績を基にした文献を検索しなければならない。一方では歴史的に普遍的事実として評価される文献の採用を忘れてはならない。今回の研究に際して白内障に関する臨床研究の刊行数を Cochrane Controlled Trial Register で調査した結果、1987年から2001年2月の範囲で検索することとし、絶対的に必要とされる文献はそれ以前にさかのぼって採用した。その結果 PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌から総計 7246 編の論

文が検索され、最終的に 396 編が採用され評価の対象となった。臨床研究には計画、実行、統計学的解析、内容の解釈そして報告のステップがある。臨床研究の基本となる研究デザインは randomized controlled trial (RCT: ランダム化比較試験) である。我々の研究でもまず RCT の文献を検索することから始めた。研究課題によっては RCT が実行出来難い場合もあることから研究レベルを下げざるを得ない事情がある。結果的に外国文献が多く採用された。ガイドラインを日本で臨床に活用するには日本語文献を採用すべきだと考える。しかし、残念ながら、RCT が少ない。「研究施設が 1 施設」「対象が少ない」「観察が短期間」「統計学的手法が明記されていない」「結果、結論が明確でない」など採用できない欠点が認められた。我々は文献をまとめる基本的手法を守っていないことを反省すべきである。今後、臨床研究組織を作って積極的に RCT を試み、文献報告をする必要性を痛感させられた。

研究課題に関してエビデンスを集積したが、「白内障の診断」「白内障危険因子」は課題の内容から勧告することは難しいと判断し、研究レベルの判断にとどめた。

白内障診断は日本白内障学会で過去に学会シンポジウムとして議論を重ねたが結論に至っていない。今回、皮質、核、後囊下の 3 主病型を分類の基本としたことは有意義なことである。各種の分類法が報告され、その再現性に問題はないものの日常診療で一般的に使用できる分類法であってほしい。白内障研究者だけが使う分類法であってはならない。白内障は高齢者で発生することは周知のことであるが、60 歳代で有所見率が 66%~83%であることが分った。混濁の進行率も米国では 5 年間の追跡調査で明らかにしている。多施設による長期の研

究に対して我国も組織化しなければならない。

白内障危険因子として多数の因子がリストアップされた。加齢性白内障は加齢を基に複数の因子が絡んで発生、進行すると考えられる。単独の因子で生じるものではないので危険因子として特定することは難しい。しかし、強い危険因子には、糖尿病、ステロイド薬、放射線などがある。糖尿病は白内障に限らず、網膜症や角膜潰瘍などを生じやすいことから眼科的検査を要する。ステロイド薬の副作用として白内障発生については周知の事実であるが、ステロイド薬が原疾患の治療に欠かせないことから使用を中止する勧告はできない。使用に際しては水晶体の観察を勧める。紫外線が水晶体に吸収されて混濁を生じることが生化学的に証明されている。臨床研究においても白内障のリスクを高めることが言われている。しかし、危険因子となる曝露量はわかっていない。日常から紫外線カットメガネや帽子的着用など曝露を減らす工夫は必要である。喫煙量が多いほど白内障発生危険率が上昇している。対照者が非喫煙者であってもその生活様式や環境が異なると喫煙だけの因子と限定し難い。アルコール量についても同様であって、アルコール量が多いとリスクとなることが報告されているが、果たして因子としてアルコール単独に限定されるのか疑問である。抗酸化剤の服用が白内障発生を抑制、あるいは血中成分で抗酸化剤が少ないとリスクを高めるとされている。しかし、コントロールの設定に疑問があってリスクとして決定的でない。これらのリスクに対して戦略を立てるにしても幼少時からの対策が必要になるので、成人ではやがて水晶体の加齢現象が始まって白内障発生抑制につながらない。

白内障手術適応と視機能では視力だけで手術適応は決められない。視力が良くてもコント

ラスト感度の低下やグレア難視度の進行、そして視野にも影響がでることから水晶体混濁の観察のみならず、視機能の評価が白内障患者の管理に欠かせない。**白内障手術**については時代的背景、術者の技量、患者・家族の理解度などで手術適応や術式の選択が決まる。白内障手術は眼局所や全身に障害がなければ95.5%で0.5以上の視力を得る程に術式が確立されてきた。現在は、小切開手術+眼内レンズ挿入術が主流であるが、切開創が少し大きい囊外摘出術であっても、あるいは囊内摘出術であっても症例のもつ眼の性状にとって適しているならそれらの術式を採用する。症例にとって最上の方法は何であるか常に考えるべきである。術中および術後合併症には多種類があって、いずれも対処の仕方によっては視機能を悪化させる。早期の発見と迅速な対応が予後に影響する。手術の実施に当たっては手術の意義、術式、眼内レンズ挿入術、眼内レンズ、術後の視機能、後発白内障などについてインフォームドコンセントをしっかりと行う必要がある。**糖尿病白内障**は糖尿病で高率に発生し、白内障の形態や進行に特異性がある。混濁には皮質型と後囊下型が多く、進行性であるので網膜症の管理にとってやりにくいことがある。白内障手術は網膜症を進行させる。術後炎症は増殖型糖尿病網膜症があると有意に強い。また、糖尿病白内障では術後に前囊収縮や後発白内障の発生が多いことから血糖コントロールのみならず、局所の消炎など積極的な対応を要する。加齢に加えて糖尿病があると白内障が有意に発生し、視力障害をより進行させるので関連他科医との連携が大切である。**薬物療法**は、白内障治療薬として認可されている薬物や臨床試験を試みた薬物による治療が行われているのが現状である。成績が主に自覚検査の視力のみによる判定であった

り、客観性に欠け有効性を正しく証明するための再現性や評価方法が不足している。反面、薬効のないことを明らかにした文献もないので、使用にあたっては正しいインフォームドコンセントが必要と考える。薬物療法は、薬効の判定基準をしっかりとしてランダム化比較試験を行なうことで今後、新しい展開がなされると考えられる。ぜひランダム化比較試験を大規模に行なってほしい。

E. 結論

加齢性白内障を診断、予防、視機能と手術適応、そして治療の観点から分析した。診断では、皮質、核、後囊下の混濁部位別分類を基本とすることが明示された。加齢に伴う白内障の有所見率も明らかとなり、白内障患者の管理に有用な結果であった。白内障の予防手段の特定が切望されるが、加齢性白内障では白内障発生誘発因子が複雑に絡んでいて解析が困難である。若年者から危険因子への対策をとって白内障の発生を5~10年遅らせることができるなら、手術の適応にならずにすむ人が増加することになる。治療の主体である手術では、術式、そして合併症を中心に評価した。適応は視力のみで決定せずにコントラスト感度やグレア難視度も参考にする。糖尿病を伴う白内障は進行性であることや網膜症の状態や全身状態など、特異的な管理が必要である。また、術後には炎症が強く生じ前囊収縮や後発白内障も生じやすいことから、加齢性白内障とは異なった評価となる。手術方法は現在は小切開創手術と眼内レンズ挿入術が主流であるが、症例によって計画的囊外摘出術、囊内摘出術が選択される場合もある。一方、薬物療法は薬効を評価する有意な客観的臨床成績に欠けているようである。しかし、白内障治療薬に効果がないとする成績も見当

たらないことから、使用に際しては正しいインフォームドコンセントが望まれる。

文献検索方法に則り選択された文献は残念ながら英文誌が多い。我々は多施設、多数例、長期間観察によるランダム比較試験を行って得た成績を適切な統計処理によって分析を積極的に行う必要がある。特に加齢白内障は加齢を基本としているために急性疾患でないことから evidence を造るのが難しい。系統化された臨床研究組織体制を作って RCT に基づいた論文を報告すべきである。

したがって、evidence に基づく診療ガイドラインの作成は甚だ難問であった。我々は正しい文献による評価を基にしているのでこのガイドラインが実際の診療を支配するものではない。あくまでもインフォームドコンセントのもとに症例に適した正しい診断と正しい治療法の選択をすべきであってガイドラインはあくまでもガイドするものであって、リードするものではない。ガイドラインが診療の全てではあり得ない。本ガイドラインを「診療のガイド」として参考にしていただきたい。白内障診療は変遷を続けていくので、今後、ガイドラインの改訂が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：第41回日本白内障学会シンポジウム「白内障手術医のためのソーシャル眼科学」（平成14年6月21日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告

厚生科学研究費補助金 (21 世紀型医療開拓推進研究事業 : EBM 分野)

分担研究報告書

科学的根拠 (evidence) に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究

白内障分類別治療指針、疫学からみた白内障分類

分担研究者 佐々木 洋 金沢医科大学病院眼科講師

研究要旨： 白内障分類法の有用性についての evidence を検索し、それらを使用した疫学調査の結果から白内障の有所見率、発症率に関する evidence を文献で検索し、白内障分類別治療指針に関するガイドラインを作成する。

A. 研究目的

白内障診断を的確に行うための白内障分類法およびそれらを使用した疫学調査の結果から白内障の有所見率、発症率に関する evidence を文献で検索し、白内障分類別治療指針を策定する。

B. 研究方法

白内障診断法と疫学、予後についての文献を PubMed、医学中央雑誌のデータベースで検索し、evidence 適合するものを選択する。それをもとに Abstract Form を作成し、各疑問点に関する勧告と evidence を羅列した診療ガイドラインをまとめる。

C. 研究結果

白内障の診断と分類、疫学(有病率、発症率、進行率)、予後に関する文献を検索し、最終的にガイドライン策定のエビデンスとして信頼性の高い 56 文献を選択した。

a. 白内障診断法と分類

1. 皮質、核、後囊下白内障の 3 主病型を程度別に分類する方法が広く用いられている。現在まで疫学調査で使用されている分類に、LOCS II 分類、LOCS III 分類、Wisconsin

分類、Wilmer 分類、Oxford 分類がある。

本邦では日本白内障疫学研究班分類が用いられている。

2. 分類の再現性は Wilmer 分類、日本白内障疫学研究班分類、LOCS II、LOCS III、Oxford 分類で良好な結果が得られている。LOCS III における画像診断での再現性は細隙灯顕微鏡での判定より良好であるが、細隙灯顕微鏡でも十分可能である。短期間のトレーニングで診断の再現性は向上する。
3. 核、皮質、後囊下以外の水晶体異常の検出は、Oxford 分類により行うことが可能である。皮質スポー状混濁 (CS)、前囊下混濁 (ASC)、線維ひだ (FF)、水隙 (WC)、核周囲の徹照下点状混濁 (RD)、水疱 (VC)、点状混濁 (FD) および冠状混濁 (CF) の評価が可能。
4. 混合型混濁での白内障程度判定は注意を要する。特に細隙灯顕微鏡での混合混濁中に存在する核混濁の判定 (LOCS II) では一致率が低下する。写真での判定では混合混濁における後囊下混濁の一致率は低くなる。
5. Scheimpflug 白内障画像システムによる水晶体核部の散乱光強度測定 of 再現性はきわめて良好である。核混濁の微細な評価に

は画像診断が有効である。Scheimpflug スリットでの 13 ヶ月の観察期間で 60%の症例が散乱光強度の 5%以上の増加を示した。

6. 徹照像からの皮質混濁領域測定再現性は良好である。徹照像の解析により 31 ヶ月の観察期間で 30%が混濁陰影部の有意な増加を示し、短期間での混濁進行の評価が可能である。
7. Oxford 分類と LOCS III 分類間には有意な相関があり、線形較正直線を用いると、一方の判定法を他方の判定法に変換することが可能であり、研究間の比較やメタアナリシスの実施に有用である。

b. 白内障の有所見率と発症率

1. 年齢と水晶体混濁有所見率

先に述べた白内障病型分類法を用いた横断的観察研究により水晶体混濁の有病率が報告されている。水晶体混濁の有所見率は加齢に伴い増加する。皮質、核、後囊下白内障の 3 病型いずれも加齢に伴い増加する。本邦においても水晶体混濁は加齢に伴い増加するとの報告がある。3 主病型以外では、皮質スポーク状混濁 (CS)、前囊下混濁 (ASC)、線維ひだ (FF)、水隙 (WC)、核周囲の徹照下点状混濁 (RD) は加齢に伴い増加するとされている。本邦における初期混濁も含めた水晶体混濁有所見率は 50 歳代で 37~54%、60 歳代で 66~83%、70 歳代で 84~97%、80 歳以上では 100%、日本白内障疫学研究班分類で程度 2 以上の進行した水晶体混濁の有所見率は 50 歳代で 10~13%、60 歳代で 26~33%、70 歳代で 51~60%、80 歳以上では 67~83%と報告されている。

2. 年齢と水晶体混濁発症率

水晶体混濁発症率は加齢に伴い増加する。本邦での混濁発症と加齢の関係は証明されてな

い。

3. 性別と水晶体混濁有所見率

水晶体混濁の有所見率は男性より女性に多い。皮質混濁および核混濁の有所見率は女性に多い。3 主病型以外では、水隙 (WC)、冠状混濁 (CF) は女性で有意に多い。本邦においても男性に比べ女性で高い有所見率が報告されている。

4. 性別と水晶体混濁発症率

混濁発症率は男性に比べ女性で多い。本邦での混濁発症率と性別との関係は証明されていない。

5. 白内障病型別の有所見率

病型別の有所見率は白内障分類法により異なるが、核混濁が最も多いという報告と皮質混濁が最も多いという報告がある。後囊下混濁は 3 主病型のなかで最も頻度が低い。本邦では皮質混濁が最も多く、次いで核混濁、後囊下混濁の順である。皮質単独混濁で発症することが多く、混合型混濁は高齢者で増加する。本邦では男女での病型別有所見率の差について報告したものはない。

6. 白内障病型別の発症率

発症率は核混濁が最も高いとする報告と皮質混濁が高いとする報告があり、後囊下混濁は最も低い。皮質混濁と核混濁の発症率は女性で高いとの報告がある。後囊下混濁があると他のタイプの混濁発症率は高いとされている。また、後囊下あるいは皮質混濁を有する眼では、核混濁の発症率が高いとの報告がある。

7. 人種差

黒人と白人の混濁病型を比べると、黒人では白人に比べ 4~5 倍皮質混濁が多く、白人では核混濁が 2.1~2.9 倍、後囊下混濁が 2.5 倍黒人に比べ多い。日本人では、鹿児島県奄美地区と石川県在住の住民では、奄美での白内障有所見

率が有意に高いと報告されている。

c. 予後

1. 白内障病型別の進行経過

混濁進行率と年齢には明らかな関連はない。黒人での4年間の混濁の進行率は、皮質が12.5%、核が3.6%、後囊下が23.0%であると報告され、米国での5年間の進行率は皮質が16.2%、核が50%、後囊下が55%であると報告されている。他の混濁タイプを有した症例は、核混濁の進行率がより高かった。本邦における混濁進行率のデータは全くない。

2. 手術施行例の有所見率

70歳以上の30.3%は白内障手術が必要であるか白内障手術後であるとの報告がある。70歳以上の女性が受ける白内障手術数は男性よりも有意に多い。混濁病型別では白内障手術症例では一般住民に比べ混合型の割合が多く、なかでも核と後囊下混濁の混合型が多い。一方、核および皮質単独混濁は手術例で少ないとされている。手術例の有所見率は男性に比べ女性で有意に高い。片眼の白内障手術は、他眼の白内障の発症および進行には影響しない。オーストラリアの40歳以上の3.8%が無・偽水晶体眼を有していた。どんな特定の人口統計因子(年齢、性別、在住場所、職業、雇用状態、健康保険状況、民族性など)も非手術白内障の存在に関連性を示さなかった。

3. 白内障と死亡率

混合混濁を有する患者は、コックス比例ハザード回帰分析において年齢、男性、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙、心血管疾患、糖尿病家族歴などの因子で調整しても死亡率が1.6倍上昇していた。核混濁を含む混合型混濁は、有意な死亡の予測因子であり、体格指数、併存疾患、喫煙、年齢、人種、性別の影響とは独立であった

(核混合型：オッズ比 2.23；95%信頼区間 1.26-3.95)。

D. 考察

白内障の診断および分類法に関する文献については、高いエビデンスレベルのものは少ないが、疫学調査において各診断法の再現性は十分証明されており日常臨床での有用性について疑う余地は無い。今後は多くの眼科臨床医がこれらの分類法を十分に理解し使用することが望まれる。

白内障の有病率、発症率、予後については多くの文献があり、加齢、性別、病型との関連が報告されている。これらの白内障の自然経過に関する知識をもって日常臨床を行うことは、インフォームドコンセントの点からも有用である。本邦では有病率に関する文献はいくつか検索できたが、発症率についての文献はなく今後レベルの高い疫学調査が望まれる。

E. 結論

1. 白内障の診断は、核、皮質、後囊下白内障の3主病型について程度分類を行うことが望ましい。3主病型以外の判定は、Oxford分類で行うことが可能である。日常臨床での診断は細隙灯顕微鏡による肉眼判定でも良好な再現性をもって行うことが可能である。細隙灯顕微鏡写真、徹照画像写真を使用すれば、その画像解析から高い精度で進行経過を捉えることが可能である。疫学研究、抗白内障薬の効果の評価には、画像解析による評価が有効である。

2. 白内障の有所見率はすべての人種で加齢にともない増加する。初期混濁は早い例では50歳代から発症し、中等度以上のある程度進行した白内障は70歳代で約半数、80歳以上では70~80%にみられる。女性は、男性に比べ

白内障の罹患率が高い。

3 主病型では皮質および核混濁の有所見率が高く、後囊下混濁は最も少ない。日本人では皮質単独混濁で発症することが多く、高齢者では混合型混濁が多い。

透明水晶体からの混濁の発症率も加齢に伴い増加し、女性では男性に比べ皮質、核混濁発症率が高い。

3. 3 主病型いずれも混濁の進行は年齢と明らかな関連はない。単独病型を有する混濁水晶体眼は、透明水晶体眼に比べ他の病型の混濁を発症する危険性が高い。皮質混濁は比較的ゆっくりと進行し、後囊下混濁はいったん発症した場合、進行が早い。核混濁の進行は人種により異なる。

白内障手術に至る症例は女性で多い。核および後囊下白内障の混合型では手術が必要になる例が多く、このタイプの白内障患者は手術加療を念頭において診療すべきである。一方、皮質、核の単独混濁は手術が必要なことは少なく、嚴重な経過観察は不要なことが多い。手術適応の判断は混濁病型、視機能が最も重要であり、年齢、性別、在住場所、職業、雇用状態、健康保険状況、民族性などの影響は少ない。

白内障と死亡率には有意な相関がある。特に核混濁を含む混合型白内障でその相関が高い。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

厚生科学研究費補助金 (21 世紀型医療開拓推進研究事業 : EBM 分野)

分担研究報告書

科学的根拠 (evidence) に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究

白内障危険因子の探索

分担研究者 小原 喜隆 獨協医科大学眼科教授

研究要旨： 最も発生頻度の高い加齢白内障を対象とした。白内障発生に関与する危険因子をエビデンスレベルの高い文献から抽出し、各因子の白内障発生への影響度について分析した。多重因子が白内障の原因となっているので直接的危険因子は特定できないが、発生予防対策の可能性も含めてエビデンスを基に評価する。

A. 研究目的

白内障治療は手術療法が中心となっている。最も望まれるのは白内障の原因を明らかにして発生を阻止、又は予防することである。加齢白内障は「加齢」現象だけで生じるものではなく、他の因子が関係していると思われる。文献上から検索し、その影響度を分析して白内障発生の予防に役立てる。

B. 研究方法

1985 年以降に報告された白内障の危険因子に関する論文を PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌から検索した。そのうち、ランダム化比較試験 (RCT) の論文を中心に、エビデンスレベルの高い文献を選択し、危険因子を抽出・分類した。各危険因子を章立てとし、それぞれに該当する文献を吟味・評価した。各文献のエビデンステーブルとアブストラクトフォームを作成してエビデンスレベルを検討した。危険因子に関するエビデンスは「勧告」につながる性格のものではないので、勧告は行わずエビデンスのレベル評価にとどめた。危険因子の臨床研究は RCT を厳密に行うことが難しいことから、レベル I や II の論文が少ないのが実情である。したがって、コホート研究が多く採用

された。エビデンスレベルの指針に準じて文献を検索して 60 編が適合論文となった。

C. 研究結果

- 1) 喫煙：白内障発生危険率を上昇させ、喫煙量が相関している。混濁型は核型が多く、次いで後囊下型である。禁煙によって発生相対リスクが禁煙 10 年未満 0.79、20 年以上 0.74 (非喫煙者 0.64) で、禁煙はリスクを下げるために有益である。
- 2) 紫外線：日光曝露と白内障発生は関係しないとするとするものと、曝露指数と皮質白内障に関係があるとする報告とがある。UV-B では後囊下混濁のリスクが高い。非白内障者では日頃から帽子を着用したり、眼の保護に対策をたっている傾向にあった。
- 3) 抗酸化剤および栄養：白内障者は年齢をマッチさせた非白内障者に比べてビタミン C や E の摂取が少ない。また、リボフラビンや β -カロチンの血中濃度が低いといわれているが、一方ではリスクとはならないという報告もある。アスコルビン酸を長期 (10 年以上) 服用すると水晶体早期混濁濃度が減少したが、短期の観察ではリスクにならなかった。白内障手術適応者と年齢をマッチさせた対照者ではビタミン C、