

ビタミンE、グルタチオンそして過酸化脂質に差がなく、白内障と栄養不足の関係を支持する成績ではない。ビタミンC、Eそしてβ-カロチンの大量投与は7年間のランダム化比較試験で白内障阻止効果がないことが分かった。栄養との関係では、野菜、カルシウム、葉酸、ビタミンEに予防作用があって、塩分と脂肪はリスクを増加させるという成績もある。

4) 薬物：皮膚疾患の程度やその治療と白内障の関係を性や年齢をマッチさせた非白内障と比較すると、69歳以上ではヒドロコルチゾン使用者で有意に白内障が発生していた。小児でもプレドニン使用者で後囊混濁が30%に生じ、対照群にみられないことから有意な発生である。発生因子として用量、累積治療期間、50歳以上の年齢がある。ステロイドの鼻腔内投与では白内障は生じない。

アロプリノールは白内障を進行させる。向精神薬を最低12ヵ月以上服用した者では、年齢をマッチさせた対照者と比べ、前囊下白内障が有意に多かったが、フェノチアジン群では皮質白内障のみ低値であった。アスピリンと白内障発生ならびに進行との関係は認められない。白内障発生に影響する薬物は原疾患の治療のために必要であって中止することはできない。使用に当たっては、患者ならびに家族へのインフォームドコンセントと眼科検査を行うことが望まれる。

5) アルコール：アルコール摂取量と白内障との関係について報告されているが、一定ではない。男性の毎日飲酒者は月1回未満飲酒者に比べて相対危険度1.31（後囊下白内障1.38）であった。大量アルコール摂取者で核白内障が増加する成績もある。女性では45歳以上を12年間調査した結果、アルコールによるリスクは増加していない（相対危険度1.10～1.50）。

6) 身体条件、生活習慣：体格指数（BMI）の高値は後囊下混濁と核混濁の危険因子となり、手術適応の危険度とも関係する。BMIが大きいと皮質混濁の危険度が高いとする報告もある。我国の疫学調査では、1日7時間以上戸外で過している男性および残存歯4本以下の女性で白内障危険率が高いと報告されている。すなわち性に関連した宿主感受性または生活習慣に関係している。

7) 放射線照射：白内障への強い危険因子である。

8) 遺伝：白内障の家族関連では兄弟、姉妹のどのペアにおいても1人の子供が核混濁を有した場合には他の子供の核混濁のオッズ比は3倍以上である。水晶体混濁の発生に関する子供間での強い関連性は家族内に混濁の集団が存在することを示しており、遺伝や環境因子の関与が考えられる。

D. 考察

白内障発生に影響する因子を特定するために対象者をコントロールの条件設定と同一にすることは実際には不可能に近いので、正確な成績は得にくい。各因子が単独で白内障の発生にかかわっていることは考え難いことで、多重因子として各因子が複雑に絡みあっていくのが実際の姿である。喫煙が水晶体成分に変化をきたすことは実験的に証明されている。喫煙量と喫煙歴に関係してリスクが高くなるが、10年以上の禁煙でリスクが低下する。喫煙は白内障のリスクのみならず全身疾患のリスクであることから、この現象の背景には禁煙による全身臓器の機能改善もあるのかもしれない。白内障の発生に全身状態が関与していることを意味していると思われる。紫外線が水晶体で吸収されて混濁化を進行させることは実験的に証

明されているが、その曝露量と白内障発生との関係はわかっていない。曝露量を減らすために紫外線カット眼鏡の装用や帽子の着用が有効である。白内障の発生に過酸化現象が強く影響していることから抗酸化剤の効果が注目される。ビタミンCやEそしてβ-カロチンやグルタチオンの血清中濃度と白内障の関係が論じられているが、多施設からの多人数による長期間の観察による成績のもとに判定するべきである。

白内障発生に関わる薬物として代表的なものはステロイド薬や精神神経薬である。使用量と白内障発生との関係は症例によって異なるので水晶体の観察を怠ってはならない。アルコールやBMIそして生活習慣などを危険因子として評価するにはさまざまな因子が付随するので判断しにくい。危険因子に関する臨床研究では研究条件の設定が難しいので質の高いRCTは少ない。しかし、質の良い観察研究が多数存在したので、分析に利用した。

E. 結論

一定レベルのエビデンスをもった文献を吟味して評価した結果、喫煙、紫外線、抗酸化剤および栄養、薬物、アルコール、身体的条件や遺伝などが危険因子としてあげられた。白内障の危険因子についての臨床研究は、ランダム化比較試験がしにくいことから因子を特定することが困難である。今後、我国独自のしっかりとした臨床研究マニュアルを作成して危険因子の特定に挑戦したいと考える。本ガイドラインは現時点での危険因子をあげたものである。改訂を重ね、白内障予防につながるガイドライン作成を目指したい。

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

視機能から見た白内障手術適応

分担研究者 北原 健二 東京慈恵会医科大学眼科教授

研究要旨： 視機能から見た白内障手術適応のガイドラインを策定する目的で、1987年～2001年に刊行された英文および和文論文の中から、科学的根拠に基づいた質の高い文献を選択し、その内容を吟味した。その結果、通常行われている遠見視力の数値のみでは、白内障患者の視機能障害を正しく把握することはできず、他の視機能検査や自覚的な視覚障害の把握が手術適応を決定する上で重要であることが明らかにされた現時点での診療ガイドラインを作成する。

A. 研究目的

白内障に罹患することによって生じた視機能障害を正確に把握するための検査法を検討するとともに、科学的根拠に基づいた文献を吟味することによって、白内障手術の適応基準となりうる視機能障害の種類と程度を明確にする。

B. 研究方法

白内障の診断および予後に関する海外および本邦の文献を PubMed および医学中央雑誌から収集し、その中から視機能に関する質の高い文献を選別した。視機能障害を、視力障害、コントラスト感度障害、グレア障害、自覚的視覚障害、その他の障害の5項目に分類し、アブストラクト・フォーム、アブストラクト・テーブルを作成した。白内障における視機能障害のエビデンスと、そこから導かれる手術適応の基準について検討するとともに、視機能障害以外の理由で白内障手術適応となる事例についても探索した。

C. 研究結果

視力の項では、科学的根拠に基づく質の高い

論文9編について検討した結果、白内障の視機能障害の程度は、単に遠見視力の数値のみでは判断できないことが明確に示された。つまり、白内障手術の時期を決定するには、視力以外の視機能の障害程度を、種々の検査で正確に把握することが必要である。コントラスト感度の項では、9編の質の高い論文を検討した結果、視力が良好な白内障患者の手術時期を決定する際には、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ことの重要性が認識された。グレアの項では、選択された10編の論文を吟味した結果、水晶体に混濁が進行している患者では、グレア光下での視力およびコントラスト感度が有意に低下しているというエビデンスがみられた。しかし、視力が良好な白内障患者の手術時期を決定する基準としてグレアの程度を測定することについては、術前のグレアの程度と手術後の満足度との間の相関関係が証明されていないため、あまり重視されていないことが分かった。自覚的視覚障害の項では、術前の視覚障害と術後の満足度を比較検討した5編の論文を選択した。患者が白内障手術を決断する上で重視する視機能障害は、性別、年齢によって異なっているという結果が得られ

ており、患者の生活に直結した視機能障害を、アンケート形式で質問することの重要性が述べられていた。その他の障害では、白内障患者の視野に関する論文を2編検討した結果、白内障患者では、視野全体に感度の低下があることが分かった。また、視機能が良好であっても、眼圧低下や屈折矯正を目的として水晶体摘出術が必要なことがあることが示されていた。

なし
3. その他
なし

D. 考察

白内障の視機能に関する文献は多数みられるが、われわれが必要とした科学的根拠に基づく質の高い論文は数少なかった。これらの文献のみでは、種々の視機能検査について、そのエビデンスを正確に収集することは不可能である。今後、この分野におけるEBMに則した臨床研究を促進させる必要があると思われる。

E. 結論

白内障に罹患したことによる患者の不都合は、遠見視力の低下のみではない。白内障患者の視機能障害を正しく把握するためには、視力以外の視機能検査や自覚的な視覚障害の把握が重要であり、これらの結果を総合して手術適応を決定する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

研究要旨： 白内障手術療法についての科学的根拠を明らかにするためにエビデンスレベルの高い文献を検索し、現時点での診療ガイドラインを作成する。

A. 研究目的

白内障手術・適応についての科学的根拠を明らかにするため、エビデンスレベルの高い文献を検索し、白内障手術の診療指針を手術療法の面から検討する。

B. 研究方法

白内障手術における現在の問題点を提示し、検討を要すると思われる項目の章立てを行う。章立てに従い、白内障手術療法についてエビデンスの高い文献をPubMed、医学中央雑誌のデータベースで検索する。その後、アブストラクト・フォーム、アブストラクト・テーブルを作成し、白内障手術療法に対する現時点でのエビデンスを検討し、一般的な診療指針を検討する。

C. 研究結果

文献検索とエビデンスレベルの検討により187件の適合する文献を抽出した。

a. 術前管理（全身状態・術前処置）

目的

白内障手術前に必要とされる術前処置（消毒方法など）を検討する。

問題点

- 術後眼内炎の予防方法は？

結果

結膜嚢の細菌数減少に結膜嚢の洗浄が有用であり、結膜嚢の消毒洗浄液として塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキジン、ヨウ素がある。ヨウ素溶液の有用性は報告されているが、どの薬剤が一番有効であるかは明らかでない。術前よりの抗菌剤の点眼、術中還流液への抗菌剤投与、術後の抗菌剤結膜注射などが感染予防に選択されるが有効性は明らかでない。現時点では、眼内炎の頻度が少ないためか、眼内炎予防について、消毒薬・抗菌剤使用の有用性は明らかでない。

b. 手術（麻酔方法・麻酔剤）

目的

白内障手術に有用な麻酔方法の検討。

問題点

- 白内障手術のための麻酔方法は多数みられるが、どの方法が有用で侵襲が少ないか？

結果

白内障手術には術後に麻酔による全身的影響の少ない局所麻酔を選択することが一般的であるが、極度に不安が強い症例、コミュニケーションのとりにくい症例や術中体位の保持が困難な症例など、症例にあわせて全身麻酔を

行うことがある。局所麻酔には、球後麻酔、眼周辺麻酔、テノン嚢麻酔、点眼麻酔、前房内麻酔がある。点眼麻酔は麻酔による侵襲は一番少ないが、術中疼痛を生じる可能性と眼球運動のコントロールが不全になる可能性があり、球後麻酔など針を使う麻酔では麻酔効果は良いが眼球穿孔や球後出血などの眼合併症を生じる可能性がある。白内障手術の麻酔方法を選択するには、症例の難易度や術者の技量にあわせて麻酔を選択することが必要である。

c. 手術方法（超音波乳化吸引術・嚢外摘出術・嚢内摘出術）

白内障症例に対して白内障手術を行うと95.5%の症例で20/40以上の視力を得ることができ、眼内レンズを使用すると患者のQuality of Lifeも上昇する。白内障手術術式は短期間に変遷を遂げ進歩してきている。現時点では超音波乳化吸引術が術後炎症が少なく患者の満足度も高い。しかしながら、症例によっては水晶体嚢外摘出術、嚢内摘出術で手術を施行すべき時もあり、症例にあわせた術式の選択が必要である。前嚢切開、眼内レンズ挿入などの手術手技を安全かつ容易に行うために粘弾性物質の使用が必要である。粘弾性物質には凝集型、分散型の2種類があり、用途や症例に合わせた使い分けが必要である。粘弾性物質による角膜内皮細胞の保護作用が重要である。

d. 手術（切開創・眼内レンズ）

目的

白内障手術における切開創の大きさと各種眼内レンズの有用性の検討。

問題点

- 白内障手術における切開創の大きさと位置の関係は？

- どの眼内レンズが有用か？
- 多焦点（マルチフォーカル）眼内レンズは有効か？

結果

小切開超音波乳化吸引術は術後惹起乱視、炎症が少ない。切開位置に関しては意見が分かれるが、切開位置と大きさで生じる乱視の性質と大きさが異なるため、症例ごとに術後惹起乱視を考慮した切開創の作成が望ましい。小切開に対応できるfoldable眼内レンズ（アクリル、シリコーン、ハイドロジェル）は術後惹起乱視が少ない。しかし、切開創は若干大きくなるが、術後長期の安全性、耐久性が確認されているPMMA素材の眼内レンズも有効である。アクリル、シリコーン、ハイドロジェルなどの歴史の浅い眼内レンズについては今後長期に渡った経過観察が必要である。眼内レンズの材質と予後および選択基準に関しては、今後更なる解析を要する。多焦点レンズは遠近両方の視力を改善できる利点とグレア・ハローが生じる欠点があり、各症例の日常生活上の有効性を考え十分なインフォームドコンセントを得てから選択すべきである。

e. 術中合併症

目的

白内障手術における術中合併症の検討。

問題点

- 白内障手術にどのような合併症が生じる可能性があるか？

結果

白内障術中合併症には切開創閉鎖不全・虹彩脱出、前房出血、虹彩損傷、後嚢破損、チン小帯断裂、硝子体脱出、硝子体出血、脈絡膜下出血、前房虚脱、後嚢混濁の残存、虹彩または毛様体断裂、皮質残存、麻酔に伴う強膜穿孔と球

後出血、核硝子体内落下、眼内レンズ硝子体内落下、眼内レンズ固定異常、デスメ膜剥離、駆逐性出血などがある。術中合併症は多岐にわたり、その予測が困難なことも少なくない。合併症発生を考慮した白内障手術方法の選択と患者へのインフォームドコンセントが重要である。

f. 術後合併症

目的

白内障手術後に生じる術後合併症の検討。

問題点

- 白内障手術術後にどのような合併症が生じる可能性があるか？

結果

白内障術後合併症には眼内炎、水疱性角膜症、術後眼内レンズ偏位、嚢胞様黄斑浮腫、網膜剥離、術後虹彩炎、眼圧上昇、後発白内障、術後前房出血、前房蓄膿、虹彩異常、角膜浮腫、創口不全、水晶体皮質残存、視神経炎、脈絡膜炎、前囊混濁、術後屈折誤差、術後眼瞼下垂などがある。術中合併症同様、術後合併症も多岐にわたり、その予測は困難なことが多い。術後合併症の発生の可能性について術前に患者へのインフォームドコンセントを行うことが重要である。術後合併症の予測ができるときには、合併症の発生を念頭に入れた手術手技、術後加療の選択が重要である。

g. 術後管理

目的

白内障手術後薬物療法の有用性の検討。

問題点

- 白内障術後にはどのような加療が必要か？

結果

白内障術後の点眼には抗菌剤と消炎剤を使用する。消炎剤として非ステロイド系消炎剤が有用であり、特にジクロフェナックナトリウムは黄斑浮腫とフレア値の変化を抑制する。またプロモフェナックナトリウムは術後炎症を低下させることが知られておりその使用が推奨される。術後薬物療法の組み合わせと期間については今後の検討を要する。

h. 後発白内障

目的

白内障術後合併症の一つである後発白内障は術後視力低下を引き起こし、いまだに予防方法は確立されていない。後発白内障発生率、治療を検討する。

問題点

- 後発白内障の発生率および発生時期は？
- 眼内レンズの種類、形状と後発白内障発生率は？
- YAG レーザー治療の有効性は？
- 後発白内障の発生予防法は？

結果

後発白内障は高頻度に見られる白内障術後合併症である。後発白内障の発生率は術後 1 年で 11.8%、術後 3 年で 20.7%、術後 5 年で 28.4% であった。眼内レンズ別の検討では多数の報告があるが、エビデンスのレベルが高いものが少なく、今後メタアナリシスなどの検討を要する。眼内レンズの形状や材質で後発白内障の発生頻度が異なる可能性が高いが、その予防のため現時点では光学部エッジ形状がシャープなアクリルレンズが推奨される。今後の実験的・臨床的検討が期待される。治療としては Nd:YAG レーザーによる後囊切開術が有効であり、合併症も少ない。後発白内障の発生予防に、トラニラストの点眼とマイトマイシン C の術中投薬

が有効であるとの報告があるが今後の検討を要する。

D. 考察

エビデンスに基づいた白内障手術診療ガイドラインの作成は、現時点での、白内障手術加療の位置付けおよび手術加療進歩の軌跡を明らかにする上で有益であると考えられる。現在のエビデンスを明らかにすることで、今後の白内障診療および研究の指標となると思われる。しかしながら、本研究で作成された診療指針は全ての患者に当てはまるものではなく、各患者にあった治療方法を各々の眼科医がさらに検討、選択していく必要がある。また、医療は日々進歩していくため、数年後には診療ガイドラインを改定していくことが大切である。

E. 結論

白内障手術療法について診療ガイドラインを作成し、検討することは治療方針を検討する上で有意義である。経年に渡る改定が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

糖尿病白内障

分担研究者 赤木 好男 福井医科大学眼科学講座教授

研究要旨： 糖尿病白内障の臨床像を明らかにする。

A. 研究目的

糖尿病白内障につき、以下の点を文献的に明らかにする。

1. 糖尿病白内障の疫学について。
2. 糖尿病白内障の手術についての検討
 - 1) 尿病者白内障の手術によって網膜症が進展するかどうか。
 - 2) 白内障術中の瞳孔径についての検討。
 - 3) 白内障手術の術後炎症についての検討。
 - 4) 白内障手術後の前囊変化ならびに後発白内障 (PCO、後囊混濁) についての検討。
 - 5) 白内障手術が新生血管緑内障を起こすかどうかの検討。

B. 研究方法

糖尿病白内障についての文献を PubMed と医学中央雑誌のデータベースによって検索し、エビデンスレベル 3 以上の文献 (42 件) を選択する。それを元にアブストラクトフォームを作成し目的に対応する結果をまとめ考察、結論した。

C. 研究結果

1. 糖尿病白内障疫学

糖尿病では白内障の発症率が高いかどうかについての検討

糖尿病患者では、非糖尿病患者より有意に白内障

を発症し易い。糖尿病白内障の典型的病型は、皮質白内障と後囊下白内障もしくはそれらに核白内障を含む混合型である。また、白内障発症は、血糖レベルおよび糖化ヘモグロビン量が高いほど発症し易い。年齢が 60 歳以下の場合、糖尿病による皮質白内障がより顕著に出現する。糖尿病患者は、白内障手術を受ける頻度が非糖尿病患者より高い。危険率は、50 歳から 79 歳まで増加せず、男性より女性の方が高い。白内障手術を受けた人で、糖尿病や心臓血管病がある人は死亡率が高いとの報告がある。

2. 糖尿病白内障の手術

1) 白内障手術が網膜症を進展させるかどうかの検討

白内障手術後において網膜症は進展する。その悪化因子には、非増殖ならびに増殖糖尿病網膜症の存在、白内障の手術技術の上手下手がある。手術技術で網膜症進展に影響のあったのは、手術時間の長さとは後囊破損の頻度の高さであった。一方、増殖停止網膜症では視力予後は良かった。ETDRS の第 25 報による術後一年の視力検討では、光凝固を術後早期に行った群の方が、延期した群より良好であった。手術眼の術前網膜症の程度が軽症もしくは中程度群の方が、重症群より良好であり、重症の非増殖糖尿病網膜症以上の進行眼では、一年の経過観察で視力の改善率は 55%にとどまった。術後一年と二年では差異はなかった。術後視力悪化の原因は、

増殖糖尿病網膜症への移行と黄斑浮腫(CSME)であったが、術前から存在する黄斑浮腫および類嚢胞黄斑浮腫(CME)は、術後も寛解しにくく、術後視力悪化の大きな危険因子となる。また、術後に出現した黄斑浮腫は網膜症が軽度であれば、治癒しやすい。白内障の術式に関しては、術後炎症の少ない超音波乳化吸引術(PEA)の方が、通常の嚢外摘出術(ECCE)より術後視力が良い。一方では、網膜症の悪化は、手術自身の影響より、主として網膜症の自然経過や全身状態に左右されたとする意見や手術時そして術後の血糖コントロールに関係するとする意見もある。増殖糖尿病網膜症に対してPEA、眼内レンズ挿入、硝子体手術の同時手術が有効であったとする報告がある。

2) 白内障術中の瞳孔径についての検討。

糖尿病者の超音波乳化吸引術白内障手術中の瞳孔は、非糖尿病者に比べ、有意に収縮する。

3) 白内障手術の術後炎症についての検討。

術後炎症をフレア値測定で比べた所、重症非糖尿病網膜症以上を有する眼では、非糖尿病者および軽度糖尿病網膜症を有する眼より、有意に高かった。また、CSMEを有する眼でも高かった。一方、角膜切開手術では糖尿病、非糖尿病者に術後フレア値に差が無かったとする意見もある。また、糖尿病者では、グラム陰性細菌による術後眼内炎を生じやすく、眼内炎治療後も視力予後は悪い。

4) 白内障手術後の前嚢変化ならびに後発白内障(PCO、後嚢混濁)についての検討。

白内障術後の前嚢収縮は糖尿病者の方が大きかった。一方、嚢外摘出術(ECCE)後の後発白内障の頻度は、糖尿病者の方が非糖尿病者より有意に高かった。糖尿病者の中では、非増殖糖尿病網膜症および増殖停止網膜症症例の方が、網膜症のない症例より後発白内障の頻度は

高かったが、有意差はなかった。しかし、逆に糖尿病者に少ないとする意見もある。また一方では、超音波乳化吸引術(PEA)では逆に糖尿病者の方がPCOの頻度が低かったとする報告もある。超音波乳化吸引術(PEA)と嚢外摘出術(ECCE)を比べると、前者の方が、視力予後も良く、術後炎症も軽く、PCOによる前嚢切開の頻度も低いけれども、術式の選択より、白内障術後の視力予後を左右する主要因子は手術時に存在するCSMEである。

5) 白内障手術が新生血管緑内障を起こすかどうかの検討。

白内障手術(ICCE, ECCE)後に新生血管緑内障が発症したり、術中に硝子体脱出を起こした眼が明らかに他眼より網膜症が進展したとするケースレポートがある。また、虹彩ルベオースを有する眼の白内障手術の視力予後は、眼底の網膜症の活動性に左右されたとする報告がある。術中合併症が網膜症に影響を与える事は間違いないと思われるが、何れも少数例で、対照群との比較もないため、白内障手術が新生血管緑内障を起こすかどうかについては不明である。

D. 考察

糖尿病では皮質ならびに後嚢下白内障に罹患しやすく、中でも60歳以下で発症しやすい。その防止には血糖コントロールを十分行う必要がある。

昨今のわが国における主要な手術術式であるPEAでは、網膜症を進展させる危険性は、旧来のECCEに比べ少ないと思われる。血糖コントロールが悪く、網膜症が重症の非増殖期以上に進展している場合は、術後、網膜症の悪化および黄斑浮腫(CSME)などによって視力が低下する事が多いので術後早期の光凝固を行っ

た方がよい。黄斑浮腫(CSME)に関しては、選択する術式が PEA であっても視力悪化の主要因子であり、術前よりの CSME に注意深く留意し手術を行う必要がある。また、後囊破損を避け手術時間の短縮をはかるべきである。既に活動性増殖糖尿病網膜症を有する場合には、術中に十分な網膜光凝固を行う硝子体手術との同時手術が適応と思われるが、この事を明確にした臨床試験は行われていない。

術後の視力悪化の主要原因である CSME は、遷延する眼内炎症の結果であると考えられる。術後の細菌性眼内炎は重大性の点から手術に当たって十分留意すべき事である。

白内障術後の後囊混濁（後発白内障、PCO）は糖尿病患者の方が非糖尿病患者に比べ頻度は高いが、その防止のためには PEA を選択すべきである。また術後の正確な光凝固や眼底観察のために、手術時には大きめの前囊切開(CCC)を行う方がよいかも知れない。

E. 結論

糖尿病患者では白内障を起こしやすい。また、白内障の術後には様々な合併症の発生頻度が高く、術中、術後の管理が大切である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願

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

薬物療法の適応

分担研究者 茨木 信博 日本医科大学付属千葉北総病院眼科教授

研究要旨： 白内障の薬物療法についての診療ガイドラインを作成するために、科学的根拠を明らかにした。PubMed、医学中央雑誌より文献を抽出し、さらに、国内承認済の白内障治療薬については、可能な限り過去にさかのぼり文献抽出し、エビデンスレベルを付け、勧告をおこなった。その結果、有効性に関するランダム化比較試験がないか、あってもきわめて少なく、客観性を欠いており、十分な科学的根拠を持つ白内障治療薬はなかった。国内承認薬の使用にあたっては、その有効性が明確でないことの十分なインフォームドコンセントを得た上で投与することが望ましいと考えられ、今後各々の薬物に対する科学的根拠を明確にする必要があると思われた。

A. 研究目的

白内障の薬物療法、予防法の診療ガイドライン策定のために科学的根拠を明らかにすること。

B. 研究方法

白内障の薬物療法、予防法に関する文献を、PubMed では 2001 年 2 月より過去 10 年間、医学中央雑誌の 1987 年より 2001 年 5 月の間について検索した。PubMed 272 件、医学中央雑誌 888 件の該当論文より、動物実験、テキストが日本語、英語以外のもの、その他本研究に該当しないものを除いた 24 件について検討した。エビデンスレベルを表 1 のように分類、勧告 (ガイドライン) を表 2 のように分類した。また、国内認可薬物については、可能な限り過去にさかのぼり文献検索を行った。169 件の文献の内、動物実験、テキストが日本語、英語以外のもの、その他本研究に該当しないものを除いた 51 件についてエビデンスの分類、勧告を作成した。

表 1

エビデンスのレベル	内容
I	ランダム化比較試験のメタ分析
II	1 つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	コホート研究/症例対照研究
V	ケースシリーズ/ケースレポート
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

表 2

勧告のグレード	内容
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

C. 研究結果

PubMed、医学中央雑誌 58 件中、エビデンスレベル III のものは 3 件、II のものは 12 件、I のものはなかった。点眼薬についてのエビデンスはなく、内服薬で 3 種の薬物（ベンダリン、L-システイン、抗酸化物）が検討されていた。ベンダリンは、症例数が少なく、観察期間が短いという問題はあるものの有効性が認められるという報告と、胃腸障害等の副作用が有意に多く有用性はないという報告があった。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持つとの報告があるが、チオプロニンに抑制効果のエビデンスがないことより、L-システインの有効性は明らかではなかった。抗酸化物であるビタミン C、ビタミン E、 β -カロチンの白内障進行阻止効果については 4500 余名を対象に 7 年間の RCT が行われた結果、無効と報告されていた。以上より、ベンダリン、L-システインに関しては勧告グレード C に、ビタミン C、ビタミン E、 β -カロチンは D の勧告グレードとなった。

国内承認薬物については、51 件中エビデンスレベル III のものが 5 件、II のものが 4 件、I のものはなかった。ピノレキシンが有効であるという報告は、症例数が少ないこと、肉眼で行われた写真による混濁変化判定の非客観性等の問題があった。グルタチオンの検討では、混濁の軽度なものに有効であるという報告があるが、肉眼で行われた写真による混濁変化判定の非客観性等の問題があった。チオプロニン、パロチンが有効であるという報告は、効果判定に自覚検査の矯正視力が用いられていること、混濁変化判定用の写真撮影の再現性、評価方法が不明確で客観性を欠いていた。漢方薬は、八味地黄丸、牛車腎気丸に適応があるが、ランダム化比較試験はなかった。以上より、国内承認

薬については、勧告グレードは C となった。

D. 考察

承認済の点眼薬、内服薬共に有効性を検討したランダム化比較試験がないか、あってもきわめて少なく、十分に検討されていなかった。その数少ないランダム化比較試験においても、症例数が少ないことや、効果判定に自覚検査の矯正視力が用いられていること、混濁変化判定の写真撮影の再現性、評価方法が不明確で客観性を欠いていた。したがって、初期老人性白内障に対し、承認済の点眼薬（ピノレキシン、グルタチオン）、内服薬（チオプロニン、パロチン）の投与を考慮しても良いが、十分な科学的根拠がないため、十分なインフォームドコンセントを得た上で使用することが望ましいと考えられた。漢方薬は、白内障に対する効果に科学的根拠が無いので勧められないと考えられた。

それ以外の薬物では、ベンダリン、L-システインは、白内障治療薬としての十分な科学的根拠がないので、十分なインフォームドコンセントを得た上で使用することが望ましく、白内障予防薬として、ビタミン C、ビタミン E、 β -カロチンの投与は推奨できないと考えられた。

科学的根拠がない薬物、あるいは十分でない薬物に対して、今後客観的評価方法を用いたランダム化比較試験の必要性があると思われた。

E. 結論

現在のところ、白内障の薬物療法に関して、十分な科学的根拠を持つ薬物はない。国内承認薬の使用にあたっては、その有効性が明確でないことの十分なインフォームドコンセントを得た上で投与することが望ましい。また、今後各々の薬物に対する科学的根拠を明確にする必要がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

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

Evidence-based guideline 作成に際して生じる問題点の検討

分担研究者 小山 弘 京都大学医学部附属病院総合診療部講師

研究要旨： 白内障の診療ガイドラインの策定に携わることで、Evidence-based practice guideline 作成に際して生じる問題点を明確にし、その問題点の解決を図った。外科的治療が主体となる白内障であっても Evidence-based guideline 作成は可能であった。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、作成者の間で確認しておくことの重要性が認識された。また、いくつかの分野で質の高いエビデンスが欠如していて、エビデンスを得る必要性の高い分野の同定と、そのエビデンスを得るための臨床研究の必要性が認識された。更に、治療、診断以外の勧告に関する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がある。

A. 研究目的

Evidence-based practice guideline 作成に際して生じる問題点を明確にし、その問題点の解決を図る。

B. 研究方法

白内障の診療ガイドラインの策定に携わることで、Evidence-based practice guideline 作成の現場で実際に生じる問題点を同定、その問題点を解決するために各種文献やインターネット上に公開された Evidence-based medicine に関連した機関の資料を検索、検討する。

C. 研究成果

1. 分類・疫学

白内障の診断・分類は確立していたが、その分類方法が患者アウトカムを改善するかどうかのエビデンスはなく、勧告を行うことはできなかった。

有所見率、発症率に関してはエビデンスのレベルは Centre for Evidence-based Medicine,

Oxford でも作成されておらず、レベル付けを行うことができなかった。

2. 危険因子

危険因子に関しては、Centre for Evidence-based Medicine においてもエビデンスのレベル付けはなされておらず、今回は治療・予防／害／病因のランク付けを流用した。その結果、ランダム化比較試験が困難であることから、質の高いエビデンスはほとんど存在しなかった。しかし、質の良い観察研究は多数存在した。日本国内で得られたエビデンスは少数であった。

3. 術適応と視機能

手術適応に関するエビデンスのレベルを策定していなかった。治療に関するエビデンスのレベルを流用することにより、手術適応決定において遠距離視力のみを使うべきではないこと、コントラスト感度を測定すること、自覚症状を評価すること、のエビデンスをレベル付け

し、グレードを付けた勧告とした。しかし、どの検査を用い、どの値を手術適応の目安とするかについては、エビデンスも、エビデンスをレベル付けする方法も欠如していたため、勧告を行うことができなかった。

4. 手術

質の高いエビデンスが比較的豊富に存在していた。

眼内レンズの材質・形状など、比較的急速に進歩することが予想される領域において、勧告を行うことの困難さが明確となった。現時点でのエビデンスに基づいていることを明示すること、改訂計画を設定しそれを遵守することが解決策として合意された。

また、術前の洗浄液に消毒薬や抗菌薬を使用するか否かに関して *surrogate outcome* である細菌数の減少を示した研究があったが、患者アウトカムを明らかにしたエビデンスがないことから、勧告として取り上げないことで合意された。

5. 糖尿病白内障

危険因子に関するレベル付けはなされておらず、治療・予防／害／病因や予後におけるランク付けを流用したが、このレベル付けはかなりの困難を伴った。また、糖尿病患者に特有の術式が存在するかについては、質の高いエビデンスがなく、勧告を行うことが困難であった。

6. 薬物療法

本来もっともランダム化比較試験の行いやすい分野であるにもかかわらず、質の高いエビデンスが欠如していた。

D. 考察

薬物療法よりもランダム化比較試験を行うことが困難であると思われる外科的治療が主体となる白内障であっても、*Evidence-based guideline* を作成することは可能であった。

しかし、ガイドライン作成に際し、いくつかの問題点が明確となった。まず、ガイドラインを作成する側、使用する側にとっても、*Standard*、*Guideline*、*Option* の間に存在する概念上の差異を理解することが必要であると考えられた。また、作成者側にも *Evidence-based Medicine* におけるエビデンスについての混乱が認められた。この領域でのエビデンスとは、患者アウトカムを改善するか否かを臨床疫学的手法に則って証明したものであるということを、作業開始の最初に確認しておくことの重要性が認識された。

Evidence-based Guideline 作成に際してもっとも重要とも言えるエビデンスのレベル付けに関する問題が生じた。治療、疾患を診断するための検査以外に、勧告の対象となりうる患者に対する行為には、重症度診断のための検査や手術適応決定がある。これらに関するエビデンスのレベルを、治療および疾患診断におけるエビデンスのレベルと整合性を持った形で策定する必要がある。また *Evidence-based guideline* 作成の優先順位を決定するためには、各疾患の社会に与える *burden* を参考にする必要があるが、この *burden* の推計には、*prevalence* や *incidence* に関するエビデンスを要する。従って、この *incidence* や *prevalence* に関するエビデンスのレベル付け方法を定める必要があると考えられた。また、危険因子に関する研究のデザインに対するレベル付けが存在せず、治療・予防／害／病因のレベル付けを流用したが、

これは必ずしも理想的な解決策ではないように感じられた。

更に、いくつかの分野で質の高いエビデンスの入手が困難であった。例えば、術前に消毒薬や抗菌薬の局所投与をするべきか否かについて、患者アウトカムをエンドポイントとした研究はなく、この問題に関してエビデンスを作り出すことが必要であると考えられた。一方、内服薬や点眼薬に関しても質の高いエビデンスが欠如していたが、手術療法という有効な治療方法が存在することと、現状での内服薬や点眼薬に画期的な効果を期待できないことを合わせると、これらの治療に関する大規模なランダム化比較試験が必要か否かは、慎重な検討を要すると考えられる。

E. 結論

外科的治療が主体となる白内障であっても Evidence-based guideline を作成することは可能である。しかし、いくつかの分野で質の高いエビデンスが欠如していて、エビデンスを得る必要の高い分野を同定し、そのエビデンスを得るための研究が必要である。また、治療、診断以外の勧告に関する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がある。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

文献検索

I 外国文献

1. 情報源及び検索方法

外国文献についての文献検索は、米国国立医学図書館(National Library of Medicine)が提供するインターネット版のMEDLINE*データベースであるPubMedを使って、2回に分けて行った。1回目はまだガイドラインの構成が確定する前の段階で、「治療」「診断」「病因」「予後」について網羅的な検索を行った。質の高い文献を網羅的に検索するための方法として、カナダのマクマスター大学で開発された方法¹⁾を採用した。2回目は章構成が確定したあとに、それぞれの主題を特定した検索を行った。なお、2回目の検索では、PubMedの他にCochrane Library*のCDSR*とDARE*についても検索した。また、班会議での議論を受け、特に手術に関連した補足検索を行った。

PubMedの検索は原則として以下の方針で行った。

1) 網羅的な検索に努める。

MeSHだけでなく、Subheadings、Publication Type、Free Wordsも用いる。

2) 質の高い文献に絞る。

研究方法などを表すキーワードと組み合わせる(マクマスター方式による)。

3) 検索件数が多数の場合は中心概念(Central Concept)のものに限定する。

MEDLINE

世界約70カ国、4000誌以上の文献を検索することができる医学文献データベース。日本の雑誌は約170誌が収録されている。医学用語や著者、雑誌名等のキーワードを手がかりに、文献の書誌情報(タイトル、著者名、雑誌名、抄録)を調べることができる。

Cochrane Library

国際的な医療評価プロジェクトであるコクラン共同計画が発行するデータベース。特定の集団を研究群と比較群にランダムに振り分け、研究群に薬物療法・手術・リハビリ・看護などの医学的介入を実施し、その効果を比較するランダム化比較試験(RCT)論文を世界中から収集・蓄積し、その中から科学的に信頼できる試験だけを選び、データをまとめて総合評価した結果をレビュー論文(システマティック・レビュー)としてデータベースCDSR(Cochrane Database of Systematic Reviews)に収載する。

CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews)

コクラン共同計画(The Cochrane Collaboration)のアウトプットの一つで、およそ45の臨床上のトピックごとにシステマティック・レビューがなされ、Review(システマティック・レビュー)とProtocol(進行中のレビュー)で構成されている。

DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness)

英国ヨーク大学のThe National Health Services' Centre for Reviews and Dissemination (NHS CRD)のレビューアーと情報スタッフが作成した全世界のシステマティック・レビューの構造化抄録(Structured abstract)を収録している。

検索 (1回目) : 2001年2月実施

1回目の検索はガイドラインの構成が固まる前だったため、白内障に関する質の高い文献を、4つのカテゴリー(治療・診断・病因・予後)と糖尿病白内障について検索した。なお、治療については「外科的療法」「薬物療法」「その他の療法」に分けて検索した。また、質の高い文献への絞り込みには、カナダのマクマスター大学で開発された手法¹⁾を用いた。

検索 (2回目) : 2001年8月実施

2回目の検索は、確定したガイドラインの各章について、主題を特定したキーワードによって検索を行った。なお、検索対象は2001年2月登録分までのものに限定し、出力リストからは1回目の検索結果を除いた。

検索 (3回目) : 2002年2月実施

3回目の検索は、特に白内障の手術に関して補足的な検索を行った。

1) McKibbin A et al. PDQ Evidence-based Principles and Practice. B.C.Dekker, 1999.

2. 検索式及び検索結果

検索 (1回目)

1回目の検索は、2001年2月にPubMedを使って、白内障(Cataract)について、「治療(Therapy)」「診断(Diagnosis)」「病因(Etiology)」「予後(Prognosis)」「糖尿病(Diabetes Mellitus)」の5種類の検索を行った。

A1. 白内障の外科的療法に関する文献	679件	(付録1)
A2. 白内障の薬物療法に関する文献	78件	(付録2)
A3. 白内障のその他の治療に関する文献	127件	(付録3)
B. 白内障の診断に関する文献	268件	(付録4)
C. 白内障の病因に関する文献	1424件	(付録5)
D. 白内障の予後に関する文献	365件	(付録6)
E. 糖尿病白内障の性状と手術適応のための白内障の治療と予後に関する文献	97件	(付録7)

第1回目の検索結果総件数 2549件(重複分除く)

検索 (2回目)

2回目の検索は、2001年8月にPubMedを使って、今回の白内障の診療ガイドラインの各章の主題について、より特定したキーワードによって検索を行った。なお、検索対象は2001年2月登録分までのものに限定し、出力リストからは1回目の検索結果を除いた。

I 分類・疫学	(全合計:106件)	(付録8)
II 危険因子	(全合計:233件)	(付録9)
III 視機能	(全合計:87件)	(付録10)
IV 手術	(全合計:228件)	(付録11)
V 糖尿病白内障	(全合計:97件)	(付録12)
VI 薬物療法	(1回目の検索結果にすべて含む)	