

200936080A

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

# 先天白内障の原因究明と診断治療基準の創生

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年(2010年)3月

研究代表者 東 範 行  
(国立成育医療センター 眼科医長)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

# 先天白内障の原因究明と診断治療基準の創生

(課題番号H21-難治-一般-025)

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年(2010年)3月

研究代表者 東 範 行  
(国立成育医療センター 眼科医長)

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- 先天白内障の原因究明と診断治療基準の創生  
東 範行 国立成育医療センター 眼科 1

### II. 分担研究報告書

1. 先天白内障の全国調査  
東 範行 国立成育医療センター 眼科 9
2. 小児の部分白内障の高次収差に関する研究  
不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学 12
3. 先天白内障の術前における網膜・視神経機能評価としての  
新しい電気生理学的検査の開発に関する研究  
近藤 峰生 名古屋大学大学院医学系研究科感覚器障害制御学 15
4. 先天白内障の検査法に関する研究  
佐藤 美保 浜松医科大学 眼科学教室 18
5. 先天白内障にも有用と思われる成人の検査、手術法に関する研究  
石橋 達朗 九州大学医学研究院眼科学分野 20
6. 先天白内障の手術に関する研究  
黒坂 大次郎 岩手医科大学眼科学講座 22
7. 眼内レンズ光学部の非球面性が術後視機能に及ぼす影響  
大鹿 哲郎 筑波大学 眼科 25

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 27

### IV. 研究成果の刊行物、別刷 32

## 先天白内障の原因究明と診断治療基準の創生

研究代表者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長

研究要旨：先天白内障の治療実態に関する全国調査（2007・2008年）を行った。年間約200例の新規患者が発生しており、75%に手術が行われていた。1/3に眼合併症が、1/4に全身合併症があり、手術の障害になる得ることが判明した。手術は27%が1歳前に行われ、眼内レンズの挿入は1歳未満では控えられており、以後は増加し、2歳以降は主流の術式となっている。一方で、術後合併症は1/4に発生しており、うち後発白内障は眼内レンズ挿入後に顕著にみられた。視力を測定できる3歳以降に手術が行われて有用な視力が得られなかったのが42%もあり、その原因の第一は白内障発見の遅れによる弱視が成立であり、早期発見が十分に行われていないことが明確になった。この調査によって、わが国における発症率、手術の現状と問題点が明らかになり、今後の診断と治療の基準を作成する上で、重要な基礎データとなる。

検査としては、水晶体疾患で波面センサーを用いて、眼球全体の全高次収差(RMS値)を求め、弱視訓練後の矯正視力との相関を求めた。部分白内障で瞳孔領に混濁を認めない場合でも、水晶体不正乱視が存在し、弱視訓練を行っても視力改善が不十分な可能性があることを考慮する必要がある。小児では網膜電図(ERG)記録が困難なこともあり、このような電気生理学的機能評価が用いられていない施設も多い。そこで本年度は、角膜上にコンタクトレンズ電極を装着せずにERGが記録できる、新しい皮膚電極ERGを開発し、この装置で実際に小児からどの程度のERGが記録可能かを調べた。弱視の評価と訓練を検討した。本研究では、小児白内障症例のよりよい視機能獲得を目指して、成人白内障の検査、治療法の中で、小児にも有用性の高いと思われるものを列挙した。

手術では、白内障術後の屈折変化に眼軸長以外の要素が関与するか検討する目的で、3種類のアクリルレンズを挿入された加齢白内障眼49眼の術後早期屈折変化を検討した。術後の屈折変化は早期から安定し、シングルピースアクリルレンズでは、術後眼内レンズの位置変化などによる屈折変化は少なく、小児白内障術後の屈折変化には、眼軸長以外の要素の影響は少ないことが示唆された。眼内レンズの光学特性が術後視機能に与える影響を調べるため、両眼白内障手術において、非球面眼内レンズと球面眼内レンズを一眼ずつ挿入し、術後視機能を詳細に比較検討した。非球面眼内レンズは、明視域を犠牲にすることなく、全屈折の球面収差を低減し、暗所でのコントラスト感度を上昇させた。

### A. 研究目的

先天白内障は小児の重篤な視力発達障害（弱視）を起こす疾患である。視力の発育期に白内障が生ずると良好な視覚刺激が得られず弱視になるので早期発見・治療が必要である。原因は十分に明らかにされていないが、ひとたび水晶体が混濁したなら不可逆性であり、手術でこれを除去するしか治療の方法がない。本研究において日本全国の主要な治療機関と連携し、診断と機能評価および治療の適応の決定に用いる基盤的資料を収集する。この研究を行うことにより、我が国における本疾患の病態が明らかになり、適切な診断・治療に向けた礎となり、視覚障害児の視力向上とQOLの改善に大きく貢献することができる。

先天白内障は早期に発見し、水晶体混濁を除去し適切な視力訓練を行えば、有用な視力が期待できる疾患である。しかしながら、就学前は眼科の検診が行われないために発見されないものが多い。早期に発見する診断方法の開発および普及は急務である。本疫学調査を実施することにより、先天白内障の疫学的データを集積し、社会に啓蒙活動を行うことは極めて重要である。早期発見・早期治療がこの疾患のカギであることを鑑みれば、極めて速やかに行われるべき課題である。また、診断のみならず、統一的・画一的な治療プロトコールが確立できれば、さらに飛躍的な予後改善が見込まれる。従来は弱視となることを覚悟していた疾患において、健常人と変わらない視力を獲得させる診断・治

療プロトコールの普及は社会的にきわめて重要である。

本研究を遂行することで、先天白内障の早期発見・早期治療および治療法の画一化が図れば、成人と異なって視覚発達期で可塑性をもつ小児では、飛躍的な成果を期待できる。小児の重症視覚障害において、残存視力を向上させ、早期に社会参加を可能とすることは、少子時代の医療、福祉問題の解決に大きく寄与する。

## B. 研究方法

### 1. 先天白内障の全国調査

日本眼科学会の専門医認定施設 1,141 病院に対して、2007 年および 2008 年に手術を検討した先天白内障症例について書面で調査を行った。388 施設より回答を得た。

調査項目は、1)性別、2)患側、3)手術を行った患側、4)術前にあった眼合併症、5)全身合併症、6)手術年齢と術式、7)術後合併症、8)視力不良例とその原因、9)手術を検討したが行わなかった症例とその理由、である。

### 2. 小児の部分白内障の高次収差に関する研究

対象は大阪大学医学部附属病院を受診した、Marfan 症候群 1 例 2 眼と部分白内障 3 例 4 眼 (6.2 ~ 9.6 歳 平均 7.6 歳) である。Marfan 症候群は水晶体偏位が瞳孔縁まで達していない症例、部分白内障は瞳孔中心に混濁のない症例とした。視力は (0.4) ~ (1.2)、屈折値は +1.15D ~ -7.25D (中央値 -3.77D)、弱視治療期間は 23 ~ 45 ヶ月である (治療継続中の症例を含む)。

コントロール群の正常眼は 33 例 33 眼 (4.3 ~ 15.9 歳 平均 7.4 歳)。視力は (1.0) ~ (1.2)、屈折値は +7.0D ~ -0.38D (中央値 1.36D) であった。

高次収差の測定は、波面センサー (Topcon KR-9000PW) を使用した。結果は瞳孔径 4mm を採用し、眼球全体のコマ様収差 (S3)、球面様収差 (S4)、全高次収差 (Total) の RMS (root mean square) 値にて、検討 1 として水晶体不正乱視眼と視力の関係、検討 2 として水晶体不正乱視眼と正常眼を比較した。統計処理は Spearman の順位相関係数と Mann-Whitney Rank Sum Test を用いた。

### 3. 先天白内障の術前における網膜・視神経機能評価としての新しい電気生理学的検査の開発に関する研究

刺激には円筒状の白色ケースに diffuser と白色 LED を組み込んだものを用い、これを検査用眼鏡枠に取り付けて使用した。また、皿型銀電極を両眼の下眼瞼部にテープで止めて、これを記録電極とした。

実際の記録は、20 分の暗順応後に、15 秒おきに左右交互に刺激を行い、刺激した眼の眼瞼から

記録された反応から反対眼の眼瞼の記録を差し引いて、これを片眼につき 8 回繰り返して加算した (記録時間は合計 4 分間)。正常および種々の網膜疾患を有する小児 10 名 (4 歳 - 12 歳) から記録を行った。

### 4. 先天白内障の検査法に関する研究

#### 1) 形態学的研究。

日本人小児の角膜厚の測定：斜視以外の眼科的異常のない小児に対して、斜視手術の際に中心角膜厚測定を行い、日本人小児の基礎データを得る

#### 2) ビデオ撮影による眼位および中間透光体異常の早期発見の試み

ビデオ (ソニー HDR-XR500V) にて暗室での瞳孔反応撮影を行い、視反応の早期評価への有用性を評価する。正常乳幼児で、対光反射を記録する。撮影により得られる情報および、検査可能な下限の年齢を探ることを目標とした。

#### 3) OCT を用いた、固視点観察

遠視性弱視、不同視弱視、形態覚刺激遮断弱視の小児で、固視点を OCT を用いて記録する。固視点位置と、弱視の関連性について検討する

### 5. 先天白内障にも有用と思われる成人の検査、手術法に関する研究

自験例および他施設報告の症例からの検討である。

### 6. 先天白内障の手術に関する研究

小切開白内障手術を施行し、ZCB00 (シングルピースアクリルレンズ)、SN60AT (シングルピースアクリルレンズ)、または YA60BBR (スリーピースアクリルレンズ) を挿入された 49 眼 (男性 4 例 7 眼、女性 25 例 42 眼) を対象とした。術式は点眼麻酔ならびにテノン嚢下麻酔後、上方からの強角膜切開を作成し、coaxial phaco で行った。矯正視力、角膜屈折力は、術前、術翌日、術後 1 週間、術後 1 ヶ月、術後 3 ヶ月のデータを用い視力安定時期、角膜屈折力が等価球面值に与える影響について検討を行った。等価球面值、及びその変化量については、術翌日、術後 1 週間、術後 1 ヶ月、術後 3 ヶ月での屈折値を用い、等価球面值をもとめた。術翌日の等価球面值を基準値とし、術後 1 週間、術後 1 ヶ月ならびに術後 3 ヶ月での等価球面值との差を等価球面值の変化量 (各時期の等価球面值 - 術翌日等価球面值) とし各 IOL 群間と経時的に比較検討した。

### 7. 眼内レンズ光学部の非球面性が術後視機能に及ぼす影響

両眼白内障患者 41 名 82 眼において、超音波水晶体乳化吸引術を行い、一眼に非球面眼内レンズ (Tecnis ZA9003, AMO) を、他眼に球面眼内レンズ (AR40e, AMO) を挿入した。術後 2 日、1 週、1 ヶ月に、矯正視力、コントラスト感度 (暗所 15 lux、

薄暮70 lux, 明所180 lux), 波面収差, 前房深度, 眼内レンズの偏位と傾斜, 瞳孔径(暗所3 lux, 明所250 lux), 前囊切開窓面積, 後囊混濁, 全距離視力を測定した。

(倫理面への配慮)

1. 今回の調査では個人名が明らかになることは一切なく、症例数のみの調査であり、また、通常の眼科検査のみ行った結果を示すものである、したがって、倫理的な問題はないと考えられる。

2~3、4 2) および3)、5、6) 今回の検討では個人名が明らかになることは一切ない。また、通常の眼科検査のみ行った結果を示すもので、倫理的な問題はないと考えられる。

4. 1) 学内倫理委員会にて承認をえた。

7. 倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に則って行われた。患者は研究の内容について詳細な説明を受けた後、文書にて同意した。

## C. 研究結果および考察

### 1. 先天白内障の全国調査

2007年は211例、2008年は251例の症例があり、年間約200例の新規患者が発生していることが判明した。

#### 1) 性別

男性 257 例 (56%)、女性 205 例 (44%)。

#### 2) 患側

両眼性 289 例 (63%)、片眼性 173 例 (37%) で、合わせると 751 眼。

#### 3) 手術を行った患側

両眼性 578 眼のうち両眼に手術が行われたのは 369 眼であった。両眼性でも混濁の程度に左右差があったもの、あるいは片眼性のため片眼のみに手術を行ったものは 197 眼であった。全 751 眼のうち、566 眼 (75%) に手術が行われていた。

#### 4) 術前にあった眼合併症

751 眼のうち合併症があったのは 258 眼 (34%) で、内訳は内斜視 45 眼 (18%)、外斜視 37 眼 (14%)、上下斜視 6 眼 (2%)、眼振・異常眼球運動 48 眼 (19%)、小角膜・小眼球 34 眼 (13%)、虹彩異常 16 眼 (6%)、胎生血管異常 16 眼 (6%)、他の前眼部異常 20 眼 (8%)、後眼部異常 36 眼 (14%) であった。

#### 5) 全身合併症

462 例のうち全身合併症があったのは 125 例 (27%) で、内訳はダウン症 27 例 (22%)、Lowe 症候群 2 例 (2%)、TORCH 症候群 (子宮内感染) 3 例 (2%)、他の全身症候群 13 例 (10%)、他の全身疾患・合併症 61 例 (49%)、原因不明の精神発達遅延 19 例 (15%) であった。

#### 6) 手術年齢と術式

751 眼のうち 568 眼 (72%) に手術が行われた。術式は水晶体切除のみ 301 眼 (53%)、眼内レンズ (IOL) 挿入 267 眼 (47%) であった。手術は生後まもなくから 12 歳までに行われていた。生後 0~3 カ月 99 眼 (17%)、4~6 カ月 76 眼 (13%)、7 カ月~1 歳未満 33 眼 (6%) で、視力発達の最も感受性が高い 6 ヶ月前に手術が行われたのは 30%、1 歳前でも 36%に過ぎなかった。

#### 7) 術後合併症

手術を行った 568 眼のうち、術後合併症は 132 眼 (23%) に起こった。その内訳は、後発白内障 90 眼 (16%; IOL(+) 14%、IOL(-) 2%)、瞳孔変形・癒着 21 眼 (4%; IOL(+) 3%、IOL(-) 1%)、緑内障・高眼圧 11 眼 (2%; IOL(+) 0.2%、IOL(-) 1.8%)、その他 10 眼 (2%; IOL(+) 1%、IOL(-) 1%) であった。網膜剥離発症の報告はなかった。

#### 8) 視力不良例とその原因

視力が測定できたもののうち (3 歳以上)、矯正視力 0.3 未満の不良は、113 眼であった。そのうち、両眼性は 50 眼 (44%; IOL(+) 9%、IOL(-) 35%)、片眼性は 63 眼 (56%; IOL(+) 31%、IOL(-) 25%) であった。視力不良の原因は、術前術後合併症 12%、手術時期の遅れによる弱視 26%、屈折矯正・訓練 (眼鏡、コンタクトレンズ、アイパッチ) ができない 14%、その他 48%であった。

#### 9) 手術を検討したが行わなかった症例とその理由

手術を検討したが、行わなかったもののうち明細が示されたのは 38 例で、両眼性は 16 例 (42%)、片眼性は 22 例 (58%) であった。その理由は、発見の遅れによる高度の弱視 27%、全身合併症 10%、術前からある眼合併症 17% (すべて片眼性で両眼性はなし)、その他 46%であった。

先天白内障は小児の重篤な視力発達障害 (弱視) を起こす疾患である。視力の発育期に白内障が生ずると良好な視覚刺激が得られず弱視になるので、早期発見・治療が必要である。しかし、診断や治療の基準が明確でなく、ことに眼内レンズ挿入手術の是非に関しては多くの議論がある。我が国における本疾患の診療実態も明らかではない。そこで、先天白内障の治療の実態を把握するために、全国調査を行った。

今回検討した 462 例 751 眼のうち、566 眼 (75%) に手術が行われていた。34%に眼異常が、27%に全身異常の合併があり、重複障害があるかもしれないが、凡そ 1/3 に眼合併症が、

1/4 に全身合併症があり、手術の障害になる得ることが判明した。手術は 27% が 1 歳前に行われ、眼内レンズの挿入は 1 歳未満では控えられており、以後は増加し、2 歳以降は主流の術式となっている。一方で、術後合併症は、重複障害があるかもしれないが、凡そ 1/4 に発生しており、うち後発白内障は眼内レンズ挿入後に顕著にみられたことから、早期眼内レンズ挿入の問題点も明らかになった。

視力を測定できる 3 歳以降に手術が行われた場合、有用な視力が得られなかったのが 42% もあった。視力不良の原因の第一は、白内障の発見の遅れによって弱視が成立したためであり、早期発見が十分に行われていない問題点が明らかになった。次は合併症によるもので、今後さらに手術技術の洗練が必要であることが示唆された。

この調査によって、わが国における発症率、手術の現状と問題点が明らかになった。ことに、先天白内障は、早期に発見し、水晶体混濁を除去し適切な視力訓練を行えば、有用な視力が期待できる疾患であるにもかかわらず、視覚発達期で可塑性をもつ 1 歳までに手術が行われているのはごく僅かである実態が示され、早期発見が行われていない問題点が明らかになった。また、手術技術にさらなる進歩が必要なことも判り、今回の調査によって、今後の本疾患の研究課題が明確になったことは、大きな意義があり、今後の診断と治療の基準を作成する研究を進める上で、重要な基礎データとなる。

## 2. 小児の部分白内障の高次収差に関する研究

Marfan 症候群の症例は、散瞳下でのみ水晶体偏位が確認出来る軽度の垂脱臼である。他院より Marfan 症候群の診断目的にて当院受診となり、3 歳 10 ヶ月から眼鏡装用し、両眼とも (0.8) の視力に達したのは、4 歳 11 ヶ月だった。それ以降、視力値は不安定ながら 6 歳 1 ヶ月の現在、右眼 (0.9)、左眼 (1.2) である。

両眼とも眼球全体の高次収差のカラーコードマップは、右眼は水晶体下端に一致して波面の遅い部分を認め、眼球全体の RMS 値はコマ様収差  $0.533 \mu\text{m}$ 、球面様収差  $0.216 \mu\text{m}$ 、全高次収差  $0.575 \mu\text{m}$  といずれも高値を示している。左眼は左右非対称のコマ様収差を認め、眼球全体の RMS 値はコマ様収差  $0.149 \mu\text{m}$ 、全高次収差  $0.158 \mu\text{m}$  と球面様収差以外は高値を示している。また、両眼とも角膜カラーコードマップでは配色がほぼ均一であり、角膜の RMS 値が正常であることから、この高次収差が水晶体由来であることがわかる。網膜像のシミュレーション像では二重視のようになっており、水晶体不正乱視眼と診断出来る。

瞳孔中心に混濁を認めない部分白内障 3 例のうち全高次収差が最も大きかった症例は、他院より白内障手術の適応の有無について当院受診となり、5 歳 8 ヶ月から眼鏡装用と右眼の遮蔽訓練を行っており、8 歳 10 ヶ月の視力は (0.5) である。

眼球全体の高次収差のカラーコードマップは非対称を示し、コマ様収差を認める。眼球全体の RMS 値はコマ様収差  $0.907 \mu\text{m}$ 、球面様収差  $0.454 \mu\text{m}$ 、全高次収差  $1.014 \mu\text{m}$  といずれも高値を示している。角膜カラーコードマップでは配色がほぼ均一であること、角膜の RMS 値が正常であることから、この高次収差が水晶体由来であることがわかる。網膜像のシミュレーション像では彗星の様に尾を引いており、網膜像の劣化を示す。

今回、対象とした上記 2 症例を含む 6 眼の RMS 値では、角膜不正乱視より全不正乱視の方が RMS 値が大きいことから対象眼の全てが水晶体不正乱視であることがわかる。RMS 値と視力値を順位尺度として Spearman の順位相関係数にて分析をおこなってみると、コマ様収差 ( $\rho = -0.814$   $p < 0.05$ )、球面様収差 ( $\rho = -0.957$   $p < 0.05$ )、眼球全体の高次収差 ( $\rho = -0.814$   $p < 0.05$ ) のいずれも高い負の相関が認められた。

検討した水晶体不正乱視眼と正常眼の RMS 値の関係では、Mann-Whitney Rank Sum Test においてコマ様  $T=212.0$   $P < 0.001$ 、球面様  $T=210.5$   $P < 0.001$ 、全高次収差  $T=212.5$   $P < 0.001$  とそれぞれの値で有意差を認めた。

小児の部分白内障では瞳孔縁に混濁が影響していない場合もありこのような場合、屈折矯正と弱視訓練により視力改善が得られるか否か、判断に迷うことがある。水晶体に混濁がほとんど認められない場合でも、不正乱視 (高次収差) の増加が、成人の初期白内障で生じることをわれわれは以前報告した。本研究では、波面センサーを用いて部分白内障を含む小児の水晶体不正乱視眼の、高次収差と弱視訓練後の視力の関係について検討を行った。

一般に言われている RMS 値の正常値は  $0.027 \sim 0.24 \mu\text{m}$  であり ( $4 \text{ mm } \phi$ )、対象とした水晶体不正乱視群の眼球全体の RMS 値は高値を示していた。しかし、各々の数値をみるとかなりのばらつきがあり、瞳孔縁に混濁がほとんどない部分白内障症例でも、不正乱視が大きい可能性があることが示唆された。

屈折矯正および遮閉訓練を行った後の最終視力は、高次収差量と有意な相関が認められたことから、訓練前に波面収差解析を行うことは、部分白内障など、小児の水晶体不正乱視眼の最終視力を予想する上で有用と考えられた。

高次収差の大きい小児の部分白内障症例に対

して、早期に積極的に白内障手術を行うべきか否かに関しては、水晶体の調節能が失われることも考慮して、さらなる検討が必要である。

### 3. 先天白内障の術前における網膜・視神経機能評価としての新しい電気生理学的検査の開発に関する研究

実際に正常な小児から記録を行うと、に不安を与えずに信頼性のある ERG を記録することができた。

正常者からは通常の角膜電極による ERG の約 1/4 - 1/5 の振幅の反応が得られ、a 波振幅は約 60-110  $\mu\text{V}$ 、b 波振幅は 80-140  $\mu\text{V}$  程度であり、律動様小波も明瞭に記録できた。単純な加算平均波形と比較すると、反対の眼瞼から得られた記録（ベースラインノイズ）を差し引くことによって基線が安定する傾向がみられた。

先天停止夜盲の症例と先天網膜分離症の患者からは陰性型 ERG が記録された。また網膜色素変性の患者からは平坦な反応が記録された。

先天白内障の術前の段階で患児の網膜および視神経の機能を評価しておくことは、術後の視力を予測する上で重要である。これまでは、各施設において独自のプロトコールに従って ERG や視覚誘発電位（VEP）が記録されてきたが、小児では記録が困難なこともあり、このような電気生理学的機能評価が用いられていない施設も多い。そこで本年度は、角膜上にコンタクトレンズ電極を装着せずに ERG が記録できる、新しい皮膚電極 ERG を開発し、この装置で実際に小児からどの程度の ERG が記録可能かを調べた。

下眼瞼のすぐ下の皮膚上にテープで止めるだけの皮膚電極 ERG 記録は、小児にとってストレスが小さく、これまでは押さえつけて ERG を記録していたような小児からでも抑制なしに記録が可能であった。また、反対の眼の眼瞼から得られた反応（ベースラインノイズ）を、検眼から得られた反応から差し引くという新しいアイデアにより、ERG 記録が安定し、信頼性の高い ERG 検査が小児からでも可能になった。

### 4. 先天白内障の検査法に関する研究

1) 日本人小児の、平均中心角膜厚は、白人よりも薄く、黒人よりも厚いことが明らかとなった。  
2) 家庭用ビデオを用いた、乳幼児の前眼部検査は、対光反射のみならず眼位や角膜、水晶体などの異常を発見するのに役立つ可能性があると思われた。

3) OCTによって、固視点を詳細に観察することが可能であり、不同視弱視の弱視眼に固視点異常を伴うものがあることがあきらかになった。

先天白内障は放置すれば重症な視力障害をきたす。早期に混濁した水晶体を除去したうえで、

コンタクトレンズや眼鏡による屈折矯正を行うが、片眼性の場合には強力な弱視治療を必要とする。また、コンタクトレンズ装用が困難な低年齢児では、視力の改善は見込めない。一方で、人工的水晶体の挿入は屈折矯正を容易にするが、合併症や経年的な屈折変化のために、乳幼児には勧められない。

また、先天白内障の術後には、続発性緑内障や、網膜はく離といった合併症もまれではない。対象が乳幼児であるため、成人では可能な検査も十分に行えないことがある。

そこで、乳幼児の眼の機能的および形態学的な評価が重要となってくる。これまでの乳児の視力評価方法としては、VEPやPL視力検査が行われてきたが、いずれも特殊な装置を必要とし、検査時間が長くかかったり、検査のための鎮静が必要だったりする。

成人に対する検査方法は急速に発達している。それらの中には小児への応用が可能なものもできてきている。特にOCTは網膜の形態をとらえることのできる画期的な装置であるが、記録時間の短縮にともない、注意力の持続しない小児においても撮影が可能となってきた。

これら小児検査方法を検討した。

#### 1) 角膜厚について

先天白内障術後の眼圧測定は重要であるが、眼圧は角膜厚によって影響される。その角膜厚には人種差があるため、欧米からの報告に基づいた較正では不十分なことがある。われわれのデータを用いることで、異常な角膜厚をもつ症例の眼圧の校正基準となる。

#### 2) ビデオ撮影による眼科健診について

近年の家庭用ビデオ撮影装置は、暗室でも撮影が十分可能であることから、瞳孔の撮影および観察に十分に対応可能である。離れたところからのビデオ撮影は、乳児を泣かすことなく可能であることから、他の眼科検査に先だって行うことにより、有用な情報を得る可能性がある。

特に、瞳孔からの反射（red reflex）、角膜反射を確認することで、眼位および中間透光体の観察までが可能である。今後、瞳孔の大きさや縮瞳の程度を解析することによって、新生児期の重篤な視力障害の早期発見に利用できる可能性がある。

#### 2) OCTによる固視点観察

固視点の異常がある場合に、弱視治療に対する反応性が不良なのかどうかを確認する必要がある。さらに、片眼性先天白内障患者の術後固視点についても検討が必要である。

### 5. 先天白内障にも有用と思われる成人の検査、手術法に関する研究

過去の症例と他施設報告より考察した。術式は、



水晶体吸引術+後嚢切開+経毛様体前部硝子体切除術が基本であり、眼内レンズ挿入術は現在も意見の分かれるところである。眼軸長はA-modeもしくはZeiss社IOL masterで測定していた。水晶体吸引後、または眼内レンズ挿入する場合は嚢その後、毛様体から25G硝子体カッターを挿入し、後嚢切開と前部硝子体切除を施行していた。眼内レンズはPMMAもしくはアクリルレンズを使用していた。

小児白内障手術には成人とは異なった特徴が多数ある。特に術後炎症、高率な後発白内障、成長とともに起こる屈折変化、眼内レンズの固定などが重要である。これらを懸念し、特に乳幼児では、眼内レンズを挿入しない術式が主流であった。しかし、近年、乳幼児に対する眼内レンズ挿入の有用性が確立してきている。眼内レンズの材質も、PMMAだけでなくアクリルも度数が幅広く用意され多くの施設で使用されてきている。また、眼内レンズの度数を決める際に最も重要な眼軸測定は、従来のA-modeによる測定よりも、IOL masterを使用することで、長時間の固視が望めない乳幼児でも誤差の少ない測定ができる。創孔閉鎖不全、術後炎症、後発白内障を予防するために、成人でも広く使用されている25G硝子体カッターを使用した後嚢切開、前部硝子体切除は、低侵襲手術として有用である。また、インジェクターを使用したフォールダブルアクリルレンズを挿入すれば強角膜創を小さくする事もできる。

#### 6. 先天白内障の手術に関する研究

矯正視力は、各IOL群とも術前から術翌日で有意に改善し術後1週間から術後3ヶ月は変化がなかった。角膜屈折力は、術前と比較し、術翌日から術後3ヶ月まで変化がなく安定し、各IOL群間で有意差は認めなかった。等価球面值の変化量は、ZCB 00群は、術後1週、術後1ヶ月目、術後3ヶ月にそれぞれ、 $-0.30 \pm 0.52$  D、 $-0.33 \pm 0.52$  D、 $-0.22 \pm 0.51$  D、SN60AT群では、 $-0.03 \pm 0.47$  D、 $-0.10 \pm 0.41$  D、 $-0.16 \pm 0.42$  D、YA60BBR群では、 $-0.37 \pm 0.24$  D、 $-0.38 \pm 0.35$  D、 $-0.35 \pm 0.36$  Dであった。術後1週、術後1ヶ月、術後3ヶ月において各IOL群間で有意差を認めなかった。また、各IOL群の等価球面值の変化量において術後1週、術後1ヶ月、術後3ヶ月の経時変化は、有意ではなかった。

小児白内障手術において眼内レンズを挿入した場合、術後に著しい近視化を来し術後の屈折矯正などに問題となることがある。これは、小児では成長により眼軸長が伸長し屈折が変化するためと考えられている。しかしながら、眼軸長の変化しない加齢白内障患者での術後にも眼内レンズの術後の固定位置の変化などによる屈折変化が生じることが知られている。従って、小児白

内障術後の屈折変化には、眼軸長変化に加え加齢白内障術後にも生じる眼内レンズの固定位置の変化などによる屈折変化の要素が関与するものと思われる。最近、種々のシングルピースアクリルレンズが登場し、小児白内障にも臨床応用されているが、その眼内レンズの固定位置の変化などによる屈折変化はあまり検討されていない。

そこで我々は、小児白内障手術で使用されることの多いシングルピースアクリルレンズ、スリーピースアクリルレンズの術後早期屈折変化を眼軸長の変化しない加齢白内障術後例で検討し、これらの眼内レンズの固定位置の変化などによる屈折変化がどの程度のものであるのか検討した。

術翌日と術後1週間、術後1ヶ月、術後3ヶ月での各IOL群の矯正視力・角膜屈折力は安定しており、各IOL群間において有意差は認めなかった。各IOL群とも術前に比し、術後は視力が回復し良好な視力が得られ、手術早期の視力予後は良好であった。等価球面值の変化量については、今回のデータからは、術後1週間、術後1ヶ月ならびに術後3ヶ月の変化量は最大でもYA60BBR群の $-0.35$ Dと小さく、また、1週目以降の変化量はほぼ一定で安定し、いずれのIOL群でも術後早期から安定していた。また、加齢白内障眼での等価球面值の変化には、角膜屈折力の変化・眼内レンズの移動・光学部の形状回復などが影響すると思われるが、今回の結果ではこれらの影響は少ないと考えられた。このデータは、小児のIOL挿入術後の屈折変化を検討する上で有用である。

#### 7. 眼内レンズ光学部の非球面性が術後視機能に及ぼす影響

矯正視力、前房深度、眼内レンズの偏位と傾斜、瞳孔径、前嚢切開窓面積、後嚢混濁の程度には、非球面眼内レンズと球面眼内レンズの両群間で有意差はなかった。角膜の高次収差には群間で差はなかったが、全屈折の球面収差は、非球面眼内レンズ群で有意に低い値であった。全屈折のコマ収差には差がみられなかった。暗所視でのコントラスト感度が、3, 6, 12 cpdにおいて、非球面眼内レンズ群で有意に高い値となった。薄暮視および明所視でのコントラスト感度には両群間で差はみられなかった。0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 5.0mで測定した全距離視力では、両群間で有意な差はみられなかった。

先天白内障を手術的に治療するにあたり、屈折の矯正方法として眼内レンズを用いる場合、どのような光学特性を持つ眼内レンズを挿入すればよいのが、問題となる。本研究では、現在臨床上に使用できる球面眼内レンズと非球面眼内レンズについて、成人における術後の視機能を詳細に比較検討した。非球面眼内レンズ挿入眼の術後

視機能の評価した研究はこれまでもあるが、同一患者での両眼比較、非球面眼内レンズと球面眼内レンズが同じ素材、同じ形状、同じメーカーである、同一術者が一週間以内に同一手技で手術を行う、といった厳密なスタディデザインでの研究報告は非常に少なかった。

今回の研究は、これらの問題点を解決し、バイアスを排除したものであり、得られた結果も妥当なものである。非球面眼内レンズと球面眼内レンズは、日中の視機能には有意な差がないが、夜間のコントラスト感度に有意な差があった。また、全距離視力に両群間の差がなかったことから、非球面眼内レンズは明視域に影響を与えないものと考えられた。

## D. 結論

### 1. 先天白内障の全国調査

先天白内障の治療実態に関する全国調査(2007・2008年)を行った。年間約200例の新規患者が発生しており、75%に手術が行われていた。合併症による問題点、早期発見が行われていない状況が明らかになった。

### 2. 検査

高次収差に関して研究し、部分白内障など、瞳孔縁が透明でも水晶体不正乱視が大きい場合があることが、波面収差解析で明らかになった。このような症例に対する遮閉訓練の目標は、高次収差の値を参考に検討する必要がある。

術前における網膜・視神経機能評価としての新しい網膜電図検査装置を開発した。

小児の検査では、従来は不可能とおもわれていた検査も、装置の改善、記録時間の短縮などによって容易に可能になってきている。成人様の検査装置を小児に応用することによって、小児視機能の詳細な検討が可能になっていくと思われる。

### 3. 手術

成人の白内障手術で使用される IOL mater、フォールダブルアクリルレンズ、インジェクター、25G 硝子体カッターを使用した後囊切開、前部硝子体切除は小児白内障の治療に有用である。

白内障眼におけるシングルピースアクリルレンズの術後早期の屈折変化は少なく、小児においても眼内レンズ固定位置の変化などに伴う屈折変化は少ないと思われた。このデータは小児の IOL 挿入を検討する上で有用である。

眼内レンズ光学部の非球面性が術後視機能に及ぼす影響を検討したところ、非球面眼内レンズは、明視域を犠牲にすることなく、全屈折の球面収差を低減し、暗所でのコントラスト感度を上昇させる。この結果は、先天白内障の治療にも有用と考えられる。

## E. 健康危険情報

該当する危険 / なし

## F. 研究発表

### 論文発表

#### 原著論文

1. Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in two Japanese children's hospitals. *Jpn J Ophthalmol*. 2009; 53: 384-388.
2. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:544-550.
3. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116: 1377-1382.
4. Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116:2442-2447.
5. Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Congenital rotated macula with good vision and binocularity. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53:452-454.
6. Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, Azuma N. Analysis of pathology in type I Stickler syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 247:715-718.
7. Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, Nishina S, Azuma N, Katada T, Nishina H. Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells. *Biol Pharm Bull* 2009 32:999-1003.
8. Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajiho H, Yokoi T, Noda E, Nishina S, Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H. CrxOS maintains self-renewal of murine embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 1129-1135.
9. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Fukami M, Ogata T. Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:756-764.
10. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk Factors for Recurrent

- Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery. *Am J Ophthalmol* 2010, in press.
11. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：液晶視力表システムチャート SC-2000 によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果. *眼臨紀* 2010 ; 3:70-73.
  12. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴. *眼臨紀* 2010 ; 3: in press.
  13. Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T. Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in adult rats. *Exp Eye Res.* 2009 Nov 9. [Epub ahead of print]
  14. Kosaki R, Maeda N, Hayashi H, Fujikado T, Okamoto S. Effect of NIDEK optimized aspheric transition zone ablation profile on higher order aberrations during LASIK for myopia. *J Refract Surg.* 2009;25:331-8.
  15. Kitaguchi Y, Fujikado T, Kusaka S, Yamaguchi T, Mihashi T, Tano Y. Imaging of Titanium:Sapphire Laser Retinal Injury by Adaptive Optics Fundus Imaging and Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:97-104.
  16. Shimojyo H, Kitaguchi Y, Asonuma S, Matsushita K, Fujikado T. Age-related changes of phoria myopia in patients with intermittent exotropia. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53:12-7.
  17. Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Inoue T, Saika M, Mihashi T, Fujikado T, Tano Y. Higher-Order Aberrations due to the Posterior Corneal Surface in Patients with Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2660-5
  18. 1) Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina.* 2009;29:579-585.
  19. Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, et al. Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys. *Exp Eye Res.* 2009;88:92-98.
  20. Motoko Maekawa, Yoshimi Iwayama, Kazuhiko Nakamura, Miho Sato (他 9 名) A novel missense mutation (Leu46 Val) of PAX6 found in an autistic patient. *Newroscienceletters* 462 267-271 (2009)
  21. Akiko Hikoya, Miho Sato (他 4 名) Central corneal thickness in Japanese children. *Jpn J Ophthalmol* 53, 7-11(2009)
  22. 早川 真奈、木村 桂、濱端 久仁子、黒坂 大次郎. TECHNIS 1 piece( ZCB 00 )の術後早期成績の検討. *IOL&RS* (印刷中)
  23. Ohtani S, Miyata K, Samejima T, Honbou M, Oshika T: Intraindividual comparison of aspherical and spherical intraocular lenses of same material and platform. *Ophthalmology* 2009;116:896-901.
  24. Ohtani S, Gekka S, Honbou M, Kataoka Y, Minami K, Miyata K, Oshika T: One-year prospective inpatient comparison of aspherical and spherical intraocular lenses in patients with bilateral cataract. *Am J Ophthalmol* 2009;147:984-989.
  25. Ohtani S, Miyata K, Samejima T, Honbou M, Oshika T: Intraindividual comparison of aspherical and spherical intraocular lenses of same material and platform. *Ophthalmology* 2009;116:896-901.
  26. Ohtani S, Gekka S, Honbou M, Kataoka Y, Minami K, Miyata K, Oshika T: One-year prospective inpatient comparison of aspherical and spherical intraocular lenses in patients with bilateral cataract. *Am J Ophthalmol* 2009;147:984-989.
- 総説
1. 東 範行：未熟児網膜症の最新の医療. *医療* 2010;62: In press
  2. 東 範行：黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用. *医学のあゆみ* 2008;226:965-972.
  3. 東 範行：未熟児網膜症の診断と治療. *日本眼科医会* 2010; In press.
  4. 平岡美依奈・東 範行：未熟児網膜症. *Current Therapy* 2009;27:902-906.
  5. 東 範行：未熟児網膜症診療—最近の考え方. *あたらしい眼科* 2009; 26: 433.
  6. 東 範行：II型/Aggressive Posterior ROPに対する硝子体手術の適応と時期. *あたらしい眼科* 2009; 26: 473-480.
- 著書
1. 東 範行・平岡美依奈：未熟児網膜症眼底アトラス. *エルゼヴィア* 2009.
  2. 東 範行：未熟児網膜症. *視能訓練士用語解説辞典* *メディカル葵* 2010; In press.
  3. 東 範行：網膜裂孔. *視能訓練士用語解説辞典* *メディカル葵* 2010; In press.
- G. 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

## 先天白内障の全国調査

研究分担者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長

研究要旨：先天白内障の治療実態に関する全国調査（2007・2008年）を行った。年間約200例の新規患者が発生しており、75%に手術が行われていた。1/3に眼合併症が、1/4に全身合併症があり、手術の障害になる得ることが判明した。手術は27%が1歳前に行われ、眼内レンズの挿入は1歳未満では控えられており、以後は増加し、2歳以降は主流の術式となっている。一方で、術後合併症は1/4に発生しており、うち後発白内障は眼内レンズ挿入後に顕著にみられた。視力を測定できる3歳以降に手術が行われて有用な視力が得られなかったのが42%もあり、その原因の第一は白内障発見の遅れによる弱視が成立であり、早期発見が十分に行われていないことが明確になった。この調査によって、わが国における発症率、手術の現状と問題点が明らかになり、今後の診断と治療の基準を作成する上で、重要な基礎データとなる。

### A. 研究目的

先天白内障は小児の重篤な視力発達障害（弱視）を起こす疾患である。視力の発育期に白内障が生ずると良好な視覚刺激が得られず弱視になるので、早期発見・治療が必要である。しかし、診断や治療の基準が明確でなく、ことに眼内レンズ挿入手術の是非に関しては多くの議論がある。しかも、我が国における本疾患の診療実態は明らかではない。そこで、先天白内障の治療の実態を把握するために、全国調査を行った。

### B. 研究方法

日本眼科学会の専門医認定施設1,141病院に対して、2007年および2008年に手術を検討した先天白内障症例について書面で調査を行った。388施設より回答を得た。

調査項目は、1)性別、2)患側、3)手術を行った患側、4)術前にあった眼合併症、5)全身合併症、6)手術年齢と術式、7)術後合併症、8)視力不良例とその原因、9)手術を検討したが行わなかった症例とその理由、である。

（倫理面への配慮）

今回の調査では個人名が明らかになることは一切なく、症例数のみの調査であり、また、通常の眼科検査のみ行った結果を示すものである、したがって、倫理的な問題はないと考えられる。

### C. 研究結果

2007年は211例、2008年は251例の症例があり、年間約200例の新規患者が発生していることが判明した。

#### 1) 性別

男性257例（56%）、女性205例（44%）。

#### 2) 患側

両眼性289例（63%）、片眼性173例（37%）で、合わせると751眼。

#### 3) 手術を行った患側

両眼性578眼のうち両眼に手術が行われたのは369眼であった。両眼性でも混濁の程度に左右差があったもの、あるいは片眼性のため片眼のみに手術を行ったものは197眼であった。全751眼のうち、566眼（75%）に手術が行われていた。

#### 4) 術前にあった眼合併症

751眼のうち合併症があったのは258眼（34%）で、内訳は内斜視45眼（18%）、外斜視37眼（14%）、上下斜視6眼（2%）、眼振・異常眼球運動48眼（19%）、小角膜・小眼球34眼（13%）、虹彩異常16眼（6%）、胎生血管異常16眼（6%）、他の前眼部異常20眼（8%）、他の後眼部異常36眼（14%）であった。

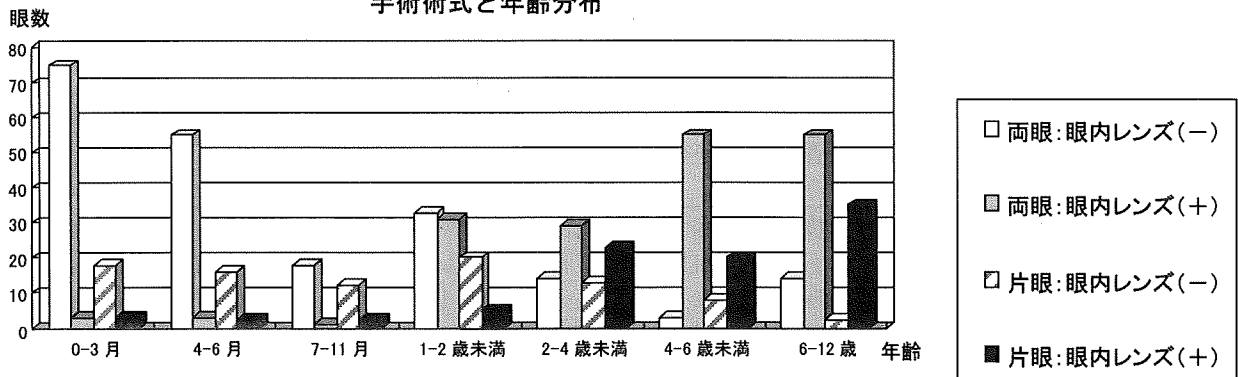
#### 5) 全身合併症

462例のうち全身合併症があったのは125例（27%）で、内訳はダウン症27例（22%）、Lowe症候群2例（2%）、TORCH症候群（子宮内感染）3例（2%）、他の全身症候群13例（10%）、他の全身疾患・合併症61例（49%）、原因不明の精神発達遅延19例（15%）であった。

#### 6) 手術年齢と術式

751眼のうち568眼（72%）に手術が行われた。術式は水晶体切除のみ301眼（53%）、

手術術式と年齢分布



眼内レンズ (IOL) 挿入 267 眼 (47%) であった。手術は生後まもなくから 12 歳までに行われていた。生後 0~3 カ月 99 眼 (17%)、4~6 カ月 76 眼 (13%)、7 カ月~1 歳未満 33 眼 (6%) で、視力発達の最も感受性が高い 6 ヶ月前に手術が行われたのは 30%、1 歳前でも 36%に過ぎなかった。

年齢別分布を図 1 に示す。

#### 7) 術後合併症

手術を行った 568 眼のうち、術後合併症は 132 眼 (23%) に起こった。その内訳は、後発白内障 90 眼 (16%; IOL(+) 14%、IOL(-) 2%)、瞳孔変形・癒着 21 眼 (4%; IOL(+) 3%、IOL(-) 1%)、緑内障・高眼圧 11 眼 (2%; IOL(+) 0.2%、IOL(-) 1.8%)、その他 10 眼 (2%; IOL(+) 1%、IOL(-) 1%) であった。網膜剥離発症の報告はなかった。

#### 8) 視力不良例とその原因

視力が測定できたもののうち (3 歳以上)、矯正視力 0.3 未満の不良は、113 眼であった。そのうち、両眼性は 50 眼 (44%; IOL(+) 9%、IOL(-) 35%)、片眼性は 63 眼 (16%; IOL(+) 31%、IOL(-) 25%) であった。視力不良の原因は、術前術後合併症 12%、手術時期の遅れによる弱視 26%、屈折矯正・訓練 (眼鏡、コンタクトレンズ、アイパッチ) ができない 14%、その他 48%であった。

#### 9) 手術を検討したが行わなかった症例とその理由

手術を検討したが、行わなかったもののうち明細が示されたのは 38 例で、両眼性は 16 例 (42%)、片眼性は 22 例 (58%) であった。その理由は、発見の遅れによる高度の弱視 27%、全身合併症 10%、術前からある眼合併症 17% (すべて片眼性で両眼性はなし)、その他 46%であった。

#### D. 考察

今回検討した 462 例 751 眼のうち、566 眼 (75%) に手術が行われていた。34%に眼異常が、27%に全身異常の合併があり、重複障害があるかもしれないが、凡そ 1/3 に眼合併症が、1/4 に全身合併症があり、手術の障害になる得ることが判明した。手術は 27%が 1 歳前に行われ、眼内レンズの挿入は 1 歳未満では控えられており、以後は増加し、2 歳以降は主流の術式となっている (図 1)。一方で、術後合併症は、重複障害があるかもしれないが、凡そ 1/4 に発生しており、うち後発白内障は眼内レンズ挿入後に顕著にみられたことから、早期眼内レンズ挿入の問題点も明らかになった。

視力を測定できる 3 歳以降に手術が行われた場合、有用な視力が得られなかったのが 42%もあった。視力不良の原因の第一は、白内障の発見の遅れによって弱視が成立したためであり、早期発見が十分に行われていない問題点が明らかになった。次は合併症によるもので、今後さらに手術技術の洗練が必要であることが示唆された。

この調査によって、わが国における発症率、手術の現状と問題点が明らかになった。ことに、先天白内障は、早期に発見し、水晶体混濁を除去し適切な視力訓練を行えば、有用な視力が期待できる疾患であるにもかかわらず、視覚発達期で可塑性をもつ 1 歳まえに手術が行われているのはごく僅かである実態が示され、早期発見が行われていない問題点が明らかになった。また、手術技術にさらなる進歩が必要なことも判り、今回の調査によって、今後の本疾患の研究課題が明確になったことは、大きな意義があり、今後の診断と治療の基準を作成する研究を進める上で、重要な基礎データとなる。

#### E. 結論

先天白内障の治療実態に関する全国調査(2007・2008年)を行った。年間約200例の新規患者が発生しており、75%に手術が行われていた。合併症による問題点、早期発見が行われていない状況が明らかになった。

#### F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 原著論文

1. Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in two Japanese children's hospitals. *Jpn J Ophthalmol*. 2009; 53: 384-388.
2. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:544-550.
3. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116: 1377-1382.
4. Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116:2442-2447.
5. Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Congenital rotated macula with good vision and binocularity. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53:452-454.
6. Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, Azuma N. Analysis of pathology in type I Stickler syndrome. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 247:715-718.
7. Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, Nishina S, Azuma N, Katada T, Nishina H. Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells. *Biol Pharm Bull* 2009 32:999-1003.
8. Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajihō H, Yokoi T, Noda E, Nishina S, Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H. CrxOS maintains self-renewal of murine embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 1129-1135.
9. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M,

Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Fukami M, Ogata T. Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:756-764.

10. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery. *Am J Ophthalmol* 2010, in press.
11. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：液晶視力表システムチャート SC-2000 によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果. *眼臨紀* 2010 ; 3:70-73.
12. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴. *眼臨紀* 2010 ; 3: in press.

#### 総説

1. 東 範行：未熟児網膜症の最新の医療. *医療* 2010;62: In press
2. 東 範行：黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用. *医学のあゆみ* 2008;226:965-972.
3. 東 範行：未熟児網膜症の診断と治療. *日本眼科医会* 2010; In press.
4. 平岡美依奈・東 範行：未熟児網膜症. *Current Therapy* 2009;27:902-906.
5. 東 範行：未熟児網膜症診療—最近の考え方. *あたらしい眼科* 2009; 26: 433.
6. 東 範行：II型/Aggressive Posterior ROPに対する硝子体手術の適応と時期. *あたらしい眼科* 2009; 26: 473-480.

#### 著書

1. 東 範行・平岡美依奈：未熟児網膜症眼底アトラス. *エルゼヴィア* 2009.
2. 東 範行：未熟児網膜症. *視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵* 2010; In press.
3. 東 範行：網膜裂孔. *視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵* 2010; In press.

#### 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

## 小児の部分白内障の高次収差に関する研究

研究分担者 不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学教授

瞳孔中心に混濁のない部分白内障3例4眼と水晶体偏位が瞳孔領まで達していない Marfan 症候群1例2眼とを対象とし、波面センサーを用いて、眼球全体の全高次収差(RMS 値)を求め、弱視訓練後の矯正視力との相関を求めた。その結果、不正乱視眼の矯正視力は RMS 値と負の相関を示した。従って、部分白内障で瞳孔領に混濁を認めない場合でも、水晶体不正乱視が存在し、弱視訓練を行っても視力改善が不十分な可能性があることを考慮する必要がある。

### A. 研究目的

小児の部分白内障では瞳孔領に混濁が影響していない場合もありこのような場合、屈折矯正と弱視訓練により視力改善が得られるか否か、判断に迷うことがある。水晶体に混濁がほとんど認められない場合でも、不正乱視（高次収差）の増加が、成人の初期白内障で生じることをわれわれは以前報告した。本研究では、波面センサーを用いて部分白内障を含む小児の水晶体不正乱視眼の、高次収差と弱視訓練後の視力の関係について検討を行ったので報告する。

### B. 研究方法

対象は大阪大学医学部附属病院を受診した、Marfan 症候群1例2眼と部分白内障3例4眼（6.2～9.6歳 平均7.6歳）である。Marfan 症候群は水晶体偏位が瞳孔領まで達していない症例、部分白内障は瞳孔中心に混濁のない症例とした。視力は(0.4)～(1.2)、屈折値は+1.15D～-7.25D（中央値-3.77D）、弱視治療期間は23～45ヶ月である（治療継続中の症例を含む）。

コントロール群とした正常眼は33例33眼（4.3～15.9歳 平均7.4歳）。視力は(1.0)～(1.2)、屈折値は+7.0D～-0.38D（中央値1.36D）であった。

高次収差の測定は、波面センサー（Topcon KR-9000PW）を使用した。結果は瞳孔径4mmを採用し、眼球全体のコマ様収差（S3）、球面様収差（S4）、全高次収差(Total)の RMS (root mean square) 値にて、検討1として水晶体不正乱視眼と視力の関係、検討2として水晶体不正乱視眼と正常眼を比較した。統計処理は Spearman の順位相関係数と Mann-Whitney Rank Sum Test を採用した。

（倫理面への配慮）

今回の検討では個人名が明らかになることは一切ない。また、通常の眼科検査のみ行った結果を示すもので、倫理的な問題はないと考えられる。

### C. 研究結果

症例1は、Marfan 症候群の症例で、散瞳下でのみ水晶体偏位が確認出来る軽度の亜脱臼である。他院より Marfan 症候群の診断目的にて当院受診となり、3歳10ヶ月から眼鏡装用し、両眼とも(0.8)の視力に達したのは、4歳11ヶ月だった。それ以降、視力値は不安定ながら6歳1ヶ月の現在、右眼(0.9)、左眼(1.2)である(図1)。

両眼とも眼球全体の高次収差のカラーコードマップは、右眼は水晶体下端に一致して波面の遅い部分を認め、眼球全体の RMS 値はコマ様収差 $0.533\mu\text{m}$ 、球面様収差 $0.216\mu\text{m}$ 、全高次収差 $0.575\mu\text{m}$ といずれも高値を示している。左眼は左右非対称のコマ様収差を認め、眼球全体の RMS 値はコマ様収差 $0.149\mu\text{m}$ 、全高次収差 $0.158\mu\text{m}$ と球面様収差以外は高値を示している。また、両眼とも角膜カラーコードマップでは配色がほぼ均一であり、角膜の RMS 値が正常であることから、この高次収差が水晶体由来であることがわかる。網膜像のシミュレーション像では二重視のようになっており、水晶体不正乱視眼と診断出来る(図2、3)。

図4は瞳孔中心に混濁を認めない部分白内障3例のうち全高次収差が最も大きかった症例である。他院より白内障手術の適応の有無について当院受診となり、5歳8ヶ月から眼鏡装用と右眼の遮蔽訓練を行っており、8歳10ヶ月の視力は(0.5)である。

眼球全体の高次収差のカラーコードマップは非対称を示し、コマ様収差を認める。眼球全体の RMS 値はコマ様収差 $0.907\mu\text{m}$ 、球面様収差 $0.454$

$\mu\text{m}$ 、全高次収差  $1.014\mu\text{m}$  といずれも高値を示している。角膜カラーコードマップでは配色がほぼ均一であること、角膜の RMS 値が正常であることから、この高次収差が水晶体由来であることがわかる。網膜像のシミュレーション像では彗星の様に尾を引いており、網膜像の劣化を示す。(図5)。

今回、対象とした上記2症例を含む6眼の RMS 値を表1に示す。角膜不正乱視より全不正乱視の方が RMS 値が大きいことから対象眼の全てが水晶体不正乱視であることがわかる。RMS 値と視力値を順位尺度として Spearman の順位相関係数にて分析をおこなってみると、コマ様収差 ( $\rho = -0.814$   $p < 0.05$ )、球面様収差 ( $\rho = -0.957$   $p < 0.05$ )、眼球全体の高次収差 ( $\rho = -0.814$   $p < 0.05$ ) のいずれも高い負の相関が認められた。(図6)。

検討2とした水晶体不正乱視眼と正常眼の RMS 値の関係では、Mann-Whitney Rank Sum Test においてコマ様  $T=212.0$   $P < 0.001$ 、球面様  $T=210.5$   $P < 0.001$ 、全高次収差  $T=212.5$   $P < 0.001$  とそれぞれの値で有意差を認めた(図7)。

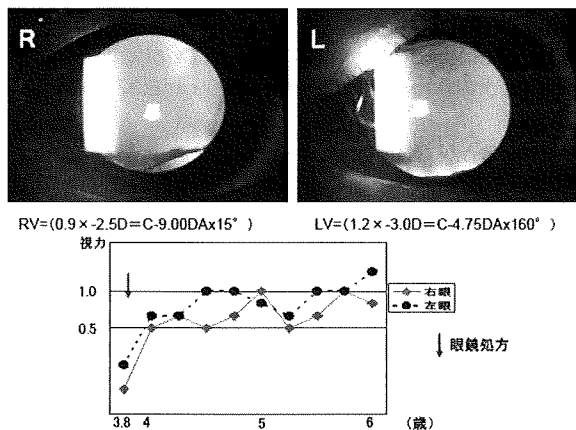


図1 症例1の視力経過

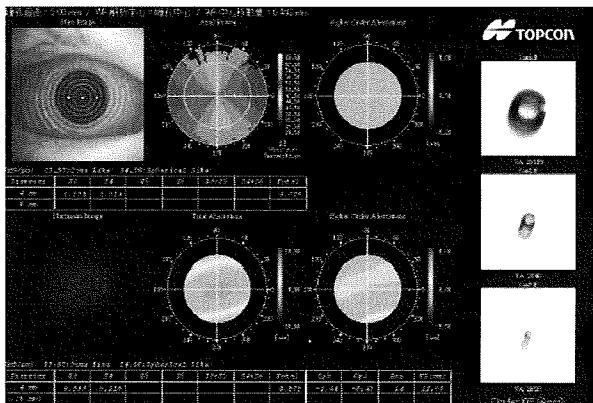


図2 症例1の右眼の波面収差解析

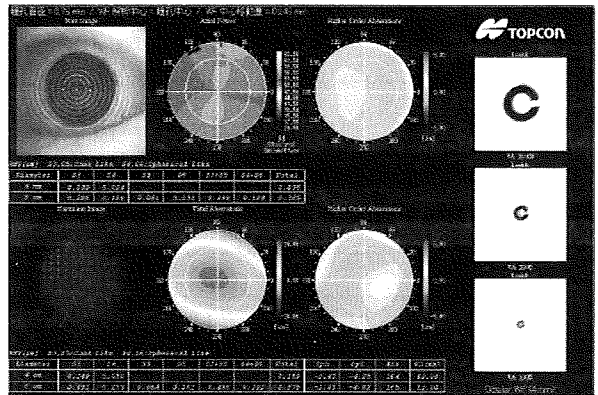


図3 症例1の左眼の波面収差解析

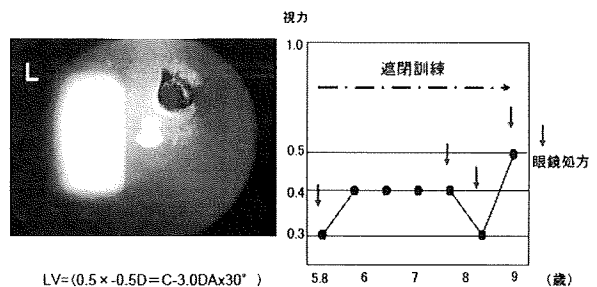


図4 部分白内障症例の視力経過

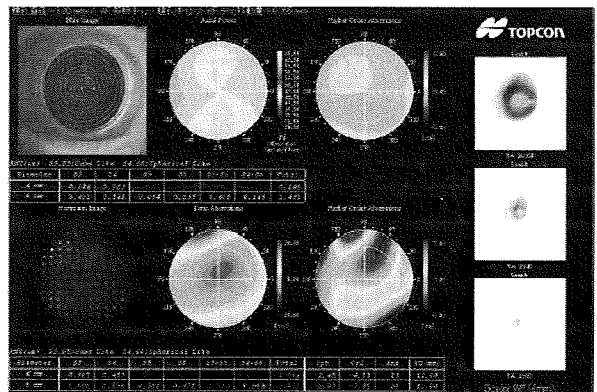


図5 部分白内障症例の波面収差解析

病名	矯正視力	角膜( $\mu\text{m}$ )			眼球全体( $\mu\text{m}$ )		
		S3	S4	Total	S3	S4	Total
両眼 Marfan症候群	RV=(0.9×S-2.5D=C-9.00Dx15°)	0.075	0.014	0.076	0.533	0.216	0.575
	LV=(1.2×S-3.0D=C-4.75Dx160)	0.092	0.024	0.095	0.149	0.05	0.158
両眼 部分白内障	RV=(0.8×S+2.5=C-2.75Dx125°)	0.158	0.023	0.16	0.717	0.435	0.839
	LV=(0.8×S-1.5D=C-1.25Dx10°)	0.184	0.021	0.185	0.341	0.36	0.496
左眼 部分白内障	RV=(1.2×S-3.0D=C1.5Dx160°)	0.089	0.021	0.091	0.421	0.322	0.53
	LV=(0.5×S-0.5D=C-3.0Dx30°)	0.144	0.023	0.146	0.597	0.453	1.014
左眼 部分白内障	RV=(1.5×S-3.0D=C-1.75Dx5°)	0.067	0.044	0.061	0.055	0.033	0.064
	LV=(0.4×S-5.0D=C-4.5Dx150°)	0.115	0.06	0.13	0.783	0.494	0.925

図6 各症例の高次収差



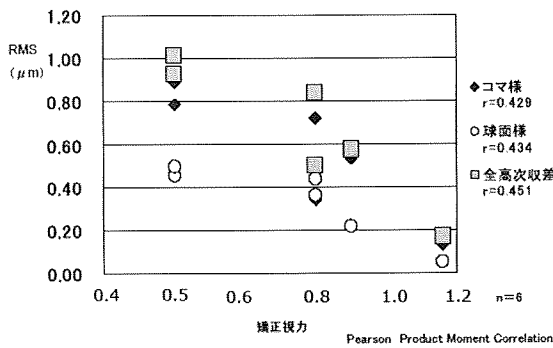


図7 水晶体不正乱視眼の高次収差と視力

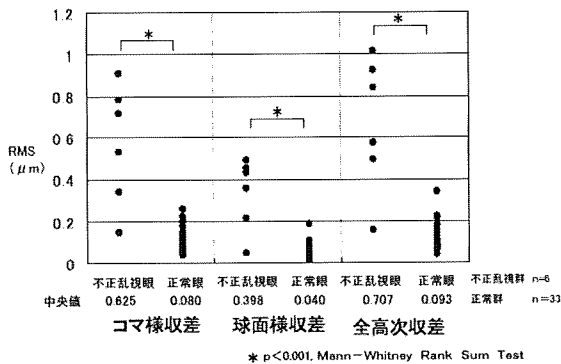


図8. 水晶体不正乱視眼と正常眼の高次収差の比較

D. 考察

一般に言われている RMS 値の正常値は 0.027~0.24 μm であり (4 mm φ)、対象とした水晶体不正乱視群の眼球全体の RMS 値は高値を示していた。しかし、各々の数値をみるとかなりのばらつきがあり、瞳孔縁に混濁がほとんどない部分白内障症例でも、不正乱視が大きい可能性があることが示唆された。

屈折矯正および遮閉訓練を行った後の最終視力は、高次収差量と有意な相関が認められたことから、訓練前に波面収差解析を行うことは、部分白内障など、小児の水晶体不正乱視眼の最終視力を予想する上で有用と考えられた。

高次収差の大きい小児の部分白内障症例に対して、早期に積極的に白内障手術を行うべきか否かに関しては、水晶体の調節能が失われることも考慮して、さらなる検討が必要である。

E. 結論

部分白内障など、瞳孔縁が透明でも水晶体不正乱視が大きい場合があることが、波面収差解析で明らかになった。従って、このような症例に対す

る遮閉訓練の目標は、高次収差の値を参考に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当する危険 /なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T. Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in adult rats. Exp Eye Res. 2009 Nov 9. [Epub ahead of print]

2. Kosaki R, Maeda N, Hayashi H, Fujikado T, Okamoto S. Effect of NIDEK optimized aspheric transition zone ablation profile on higher order aberrations during LASIK for myopia. J Refract Surg. 2009;25:331-8.

3. Kitaguchi Y, Fujikado T, Kusaka S, Yamaguchi T, Mihashi T, Tano Y. Imaging of Titanium:Sapphire Laser Retinal Injury by Adaptive Optics Fundus Imaging and Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol. 2009;148:97-104.

4. Shimojyo H, Kitaguchi Y, Asonuma S, Matsushita K, Fujikado T. Age-related changes of phoria myopia in patients with intermittent exotropia. Jpn J Ophthalmol. 2009;53:12-7.

5. Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Inoue T, Saika M, Mihashi T, Fujikado T, Tano Y. Higher-Order Aberrations due to the Posterior Corneal Surface in Patients with Keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:2660-5

2. 学会発表

1. 第50回日本視能矯正学会総会 (10月17-18日、東京都) 鈴木理恵、阿曾沼早苗、不二門 尚他 小児の水晶体不正乱視眼における高次収差と視力の関係

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

先天白内障の術前における網膜・視神経機能評価としての新しい電気生理学的  
検査の開発に関する研究

研究分担者 近藤 峰生 名古屋大学大学院医学系研究科感覚器障害制御学 准教授

研究要旨：先天白内障の術前の段階で患児の網膜および視神経の機能を評価しておくことは、術後の視力を予測する上で重要である。これまでは、各施設において独自のプロトコールに従って網膜電図（ERG）や視覚誘発電位（VEP）が記録されてきたが、小児では記録が困難なこともあり、このような電気生理学的機能評価が用いられていない施設も多い。そこで本年度は、角膜上にコンタクトレンズ電極を装着せずに ERG が記録できる、新しい皮膚電極 ERG を開発し、この装置で実際に小児からどの程度の ERG が記録可能かを調べた。

A. 研究目的

先天白内障の術前の段階において、患児の網膜および視神経の機能をあらかじめ評価しておくことは、術後の視力を予測する上で重要である。これまでは、各施設において独自のプロトコールに従って網膜電図（ERG）や視覚誘発電位（VEP）が記録されてきたが、小児では記録に際して十分な協力が得られないことが多く、実際は術前の網膜・視神経機能評価に ERG や VEP が用いられていない施設が多い。しかしながら、これらの電気生理学的検査は正しく記録されれば先天白内障の術後視機能に役立つことから、小児における独自の新しい電気生理学的検査の開発が必要であると考えた。

そこで本年度は、角膜上にコンタクトレンズ電極を装着せずに ERG が記録できる、新しい皮膚電極 ERG を開発し、これを実際に小児に応用して記録を行った。

B. 研究方法

刺激には円筒状の白色ケースに diffuser と白色 LED を組み込んだものを用い、これを検査用眼鏡枠に取り付けて使用した（図 1）。また、皿型銀電極を両眼の下眼瞼部にテープで止めて、これを記録電極とした。

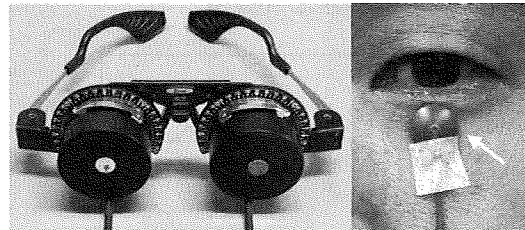


図 1: 我々が開発した皮膚電極 ERG 装置の刺激（左）と、皮膚の上に置いた皿状電極（右）。刺激は円筒ケースの中に白色 LED と diffuser が組み込んである。

実際の記録は、20 分の暗順応後に、15 秒おきに左右交互に刺激を行い、刺激した眼の眼瞼から記録された反応から反対眼の眼瞼の記録を差し引いて、これを片眼につき 8 回繰り返して加算した（記録時間は合計 4 分間）。正常および種々の網膜疾患を有する小児 10 名（4 歳-12 歳）から記録を行った。



図2: 実際に小児から皮膚電極 ERG 装置を用いて小児から ERG を記録している様子。

(倫理面への配慮)

実際の患者からの網膜電図の記録に関しては、患者の家族への十分説明の後に承諾を得て行った。

C. 研究結果

実際に正常な小児から記録を行うと、小児に不安を与えずに信頼性のある ERG を記録することができた (図3)。

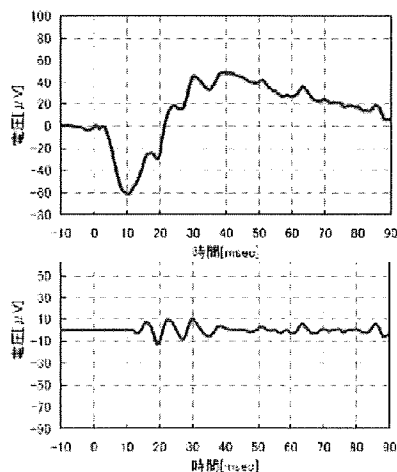


図3: 4歳の正常な女児から記録された、皮膚電極による ERG の記録例。下段は高周波数成分の律動様小波のみを抽出している。

正常者からは通常の角膜電極による ERG

の約 1/4 - 1/5 の振幅の反応が得られ、a 波振幅は約 60-110  $\mu\text{V}$ 、b 波振幅は 80-140  $\mu\text{V}$  程度であり、律動様小波も明瞭に記録できた。単純な加算平均波形と比較すると、反対の眼瞼から得られた記録 (ベースラインノイズ) を差し引くことによって基線が安定する傾向がみられた (図4)。

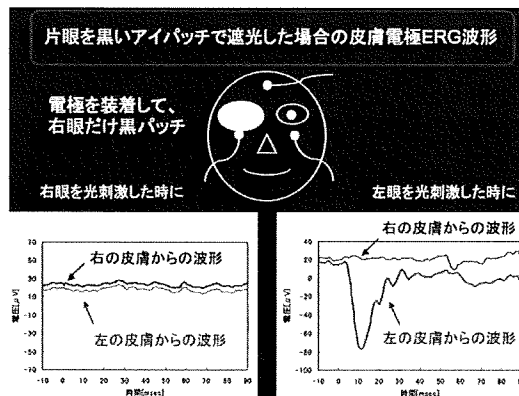


図4: 片眼を黒パッチで遮蔽して、差し引きノイズ除去の効果を確かしている。

先天停止夜盲の症例と先天網膜分離症の患者からは陰性型 ERG が記録された (図5)。また網膜色素変性の患者からは平坦な反応が記録された。

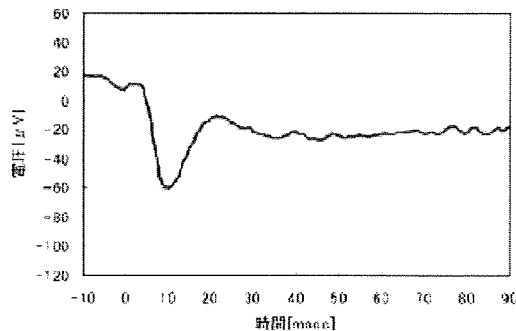


図5: 先天停止夜盲の女児から記録された、陰性型の ERG の波形

D. 考察

下眼瞼のすぐ下の皮膚上にテープで止めるだけの皮膚電極 ERG 記録は、小児にとつ

てストレスが小さく、これまでは押さえつけて ERG を記録していたような小児からでも抑制なしに記録が可能であった。また、反対の眼の眼瞼から得られた反応（ベースラインノイズ）を、検眼から得られた反応から差し引くという新しいアイデアにより、ERG 記録が安定し、信頼性の高い ERG 検査が小児からでも可能になった。

#### E. 結論

今回試作した装置で得られる ERG は、振幅が小さく、加算が必要であるが、小児にとって記録中のストレスが小さく使いやすい。また感染や角膜への障害を一切気にしなくてもよい利点がある。今後は、実際の先天白内障の症例に対して使用した結果の検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2009;29:579-585.
- 2) Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, et al. Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys. *Exp Eye Res*. 2009;88:92-98.

##### 2. 学会発表

1) 近藤峰生、上野真治、坂井隆夫、他: 検査用眼鏡枠取り付け型 LED 刺激と基線安定化システムを用いた新しい皮膚電極 ERG の試作. 第 52 回日本臨床視覚電気生理学会、2009 年 10 月 31 日、浦安.

2) Kondo M, et al. Assessment of macular function of retinitis pigmentosa using focal macular ERG. The 24th Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, 2009 May 18, Bali, Indonesia.

#### 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。

#### I. 参考文献

- 1) Fulton AB, Breceelj J, Lorenz B, et al. Pediatric clinical visual electrophysiology: a survey of actual practice. ISCEV Committee for Pediatric Clinical Electrophysiology Guidelines. *Doc Ophthalmol*. 2006;113:193-204.
- 2) Bradshaw K, Hansen R, Fulton A. Comparison of ERGs recorded with skin and corneal-contact electrodes in normal children and adults. *Doc Ophthalmol*. 2004;109:43-55.
- 3) Baier C, Krastel H, Schapp O, Alexandridis E. Skin electrodes for electroretinography in unsedated children. *Ophthalmologe*. 1996;93:440-445.