

20093625PA

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

円錐角膜の疫学 と 治療実態に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 島崎 潤

平成 22(2010)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

円錐角膜の疫学および治療実態に関する研究 島崎潤	----- 1
-----------------------------	---------

II. 分担研究報告

1. 欧米における円錐角膜の新しい治療法の現状と治療成績 坪田一男	----- 6
2. わが国での新しい円錐角膜治療の実態に関する研究 坪田一男	----- 9
3. 円錐角膜眼における角膜後面による高次収差 前田直之	----- 14

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 16
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 17
-----------------	----------

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

円錐角膜の疫学および治療実態に関する研究
研究代表者 島崎潤 東京歯科大学市川総合病院眼科教授

研究要旨：研究員およびその協力施設における円錐角膜の受診状況と治療実態を調べ結果、円錐角膜患者は、大学病院、屈折矯正手術施設などの専門施設を受診する割合が高いことが分かった。また円錐角膜は、角膜移植原因の約 10%を占め、移植前の状態では社会的失明にいる患者が多いことが判明した。移植を受けるほど重症でなくても、円錐角膜患者の視機能は角膜前後面の不整のために障害され、患者の多くが従来の治療に満足していない実態を裏付けた。また、コラーゲンクロスリンキング、角膜内リングなどの新しい治療は、海外では広く行われているものの、わが国ではごく一部の施設で行われているのみであり、これらを適正に広めていくために、日本角膜学会主導のワーキンググループが発足した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

木下茂	京都府立医科大学眼科	教授
坪田一男	慶応義塾大学眼科	教授
村上 晶	順天堂大学眼科	教授
前田直之	大阪大学眼科	教授
西田幸二	東北大学眼科	教授
大橋裕一	愛媛大学眼科	教授

A. 研究目的

円錐角膜は、思春期に発症する角膜の菲薄化、変形を主徴とする原因不明の疾患である。患者は進行性の視力障害をきたし、進行すると角膜移植以外に治療の方法がなくなる。円錐角膜は角膜移植の原因疾患の約 10%を占めており、ドナー角膜の供給が不十分なために不自由な生活を余儀なくされている例も多いと推測される。本疾患は、社会的活動な活発な世代における視覚障害の原因として重要であり、十分な治療が行われないことで医療経済上も大きな損失を招いている。本疾患は、アメリカにおいては難病の一つとして認識され (National Organization of Rare Disorders, <http://www.rarediseases.org>)、患者の会も結成されて (National Keratoconus Foundation, <http://www.nkcf.org>) システムチックな情報提供が行われているが、わが国にはそのような仕組みは存在しない。

円錐角膜の診断は、細隙灯顕微鏡検査が主流であったが、角膜トポグラフィや前眼部光干渉断層計などの進歩により、早期の診断が可能となった。欧米の研究によれば、円錐角膜の有病率は数 100 名に 1 例から 500 人に 1 例まで報告によって大きなバラツキがあり、これは診断基準が統一されていないことによる。わが国においては、1984 年に京都府立医科大学糸井素一教授によって行われた研究があり、約 1 万人に 1 例と推測しているが、

最新の診断技術を用いたものではなく、その今日的な妥当性に関しては疑問が残る。もし欧米での報告と同水準であれば数万人の患者がいると推測される。本研究は、わが国における円錐角膜疫学研究として初めてのものであり、角膜疾患のエキスパートである分担研究者は全国をカバーするように選定した。欧米で採用されてきたいくつかの円錐角膜の診断法の妥当性を検証し、わが国における診断基準の設定を検討する。

更に近年、コラーゲンクロスリンキングや角膜内リング、角膜熱形成といった新しい方法が登場し、円錐角膜治療は新しい時代に入りつつある。日本角膜学会では、円錐角膜に関するワーキンググループを設置することを決め、円錐角膜の進行予防、視力回復のために、上述の治療法がどういった対象においてどの程度有効であるかの検討を行うことにした。わが国における円錐角膜の疫学・治療実態を調べることは、新しい治療法の効果判定を行う上でも極めて重要と考え、研究を行った。

B. 研究方法

1. 分担研究者の所属する施設、および主要な関連施設における円錐角膜患者の受診概数を調べる。参加研究者の施設は、いずれも各地域の角膜疾患の中心的医療機関として機能しており、コンタクトレンズ外来や角膜外来を解説しているところが多い。更に屈折矯正手術を行っている関連施設も含め、そこでの受診数を調べる。
2. 同施設における過去 3 年間の角膜移植施行件数、およびそれに占める円錐角膜の割合を調査する。参加研究者の施設は、いずれも日常的に角膜移植を行っており、関連施設も含めればわが国で行われている角膜移植の 30-40%を手がけていると推測される。

3. 欧米における、角膜内リング、コラーゲンクロスリンクングなどの新しい円錐角膜治療法の実情とこれまでに判明している治療成績を調査する。機器メーカーの協力も仰いで、わが国において行われているこれらの治療実態についても調査する。
4. 分担研究者の関連施設で行われている、上記の新しい円錐角膜治療法の実態を調査し、その短期成績と将来の問題点を検討する。
5. 円錐角膜患者の視力および角膜移植による変化を調べるとともに、新しい視機能解析法を利用して、円錐角膜患者における視機能異常の評価法について検討する。
6. 上記の新しい円錐角膜治療法に関する情報を、日本角膜学会会員を中心に提供するとともに、将来の施設ごとの臨床研究、および多施設共同研究施行の基礎データとして活用するシステムを構築する。

C. 研究結果

1. 協力施設における円錐角膜の受診状況

- ① 大学病院：分担施設での初診患者に占める円錐角膜の割合は 1.97% (0.68-4.67%)。男性 61.4%、平均年齢は 37.7 歳であった。これらの結果に大きな地域は認められなかった。
- ② コンタクトレンズクリニック：分担協力者である、大阪大学関連コンタクトレンズ専門クリニックを受診した 728 眼のうち、円錐角膜が 0.4%、円錐角膜疑いが 4%であった。
- ③ 屈折矯正施行施設：LASIK 希望で来院した 18932 人中、円錐角膜または疑いは 476 人、2.51% (南青山アイクリニック東京)、および 402 人中、円錐角膜 14 人(3.5%)、円錐角膜疑い 29 人(7.2%)であった (バプテスト眼科)。

今回は、population-based の疫学調査は行っていないが、従来の報告から推計して、わが国における円錐角膜の有病率は概ね数千人に一人と考えられる。この数字から見ると、上記専門施設を訪れる円錐角膜患者の割合はかなり高く、本疾患の患者がより専門的な治療を求めて医療機関を訪れていることが明らかとなった。

2. 協力施設における円錐角膜の治療状況

ここ 3 年間で施行された角膜移植 2202 件のうち、円錐角膜はその 10.3%を占めており、施設間で大きな差はなかった。そのうち 9.9%で急性水腫の既往があり、74%

の例で全層角膜移植が行われていた (図 1-3)。

図 1 角膜移植に占める円錐角膜の割合

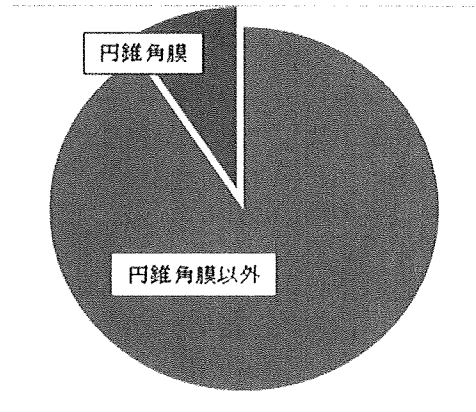


図 2 角膜移植を受けた円錐角膜患者の男女比

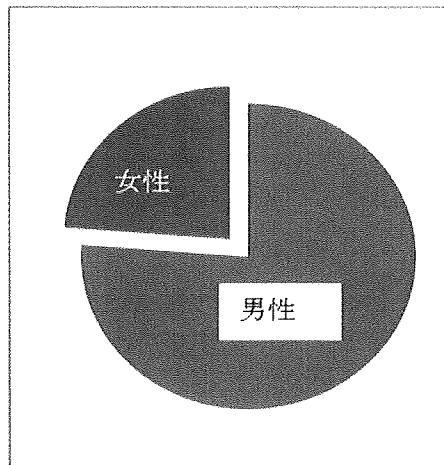
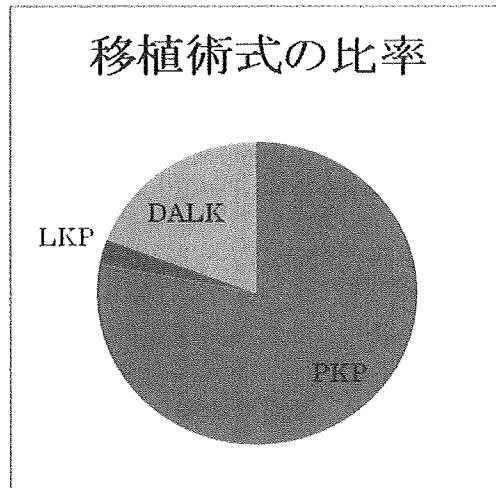


図 3 円錐角膜に対する角膜移植術式の割合 (PKP: 全層角膜移植)、LKP (層状角膜移植)、DALK(深層層状角膜移植)



3. 欧米における、あたらしい治療法の現状と治療成績

これまで学会発表等で、クロスリンクングを行っている国は 15 カ国、治療を受け

た患者数は1万人強と推測される。角膜内リングの論文発表は、10カ国15施設よりなされ、そこに記載されている患者数は1400人強である。

4. わが国における、あたらしい治療法の現状と治療成績（分担研究報告書参照）

角膜内リングに関して公表されているデータは、南青山アイクリニックよりのもののみで、同施設ではこれまで109眼の手術を行い、欧米で発表されたものと同程度の効果と安全性を示した。クロスリンキングは南青山アイクリニックでこれまで15眼施行され、うち11眼がconductive keratoplasty(CK)との併用であった。CKは21眼に行われ、術直後の効果は劇的であるが、約3カ月で戻った。CKとクロスリンキングを併用した例では戻りが認められず、安定していた。

5. 円錐角膜の視機能評価

東京歯科大学眼科で1991-2006年に角膜移植を施行した円錐角膜314例332眼に対し、術前、術後の裸眼および眼鏡矯正視力を検討したところ、術前の平均裸眼視力は0.02、平均矯正視力は0.04であり、大半が社会的失明状態にあることが分かった（表1）。

術後期間(月)	(術前)	3	6	12	24	36
平均裸眼視力	0.02	0.21	0.25	0.25	0.20	0.18

術後期間(月)	(術前)	3	6	12	24	36
平均眼鏡矯正視力	0.04	0.62	0.72	0.79	0.82	0.87
0.5以上(%)	-	79.3	84.5	90.3	92.1	95.6

表1 円錐角膜患者の術前および角膜移植後の平均裸眼（上段）、矯正（下段）視力

また、視力で評価しきれない視機能変化を調べるために、円錐角膜28眼と正常24眼の角膜形状を測定し、前後面の高次収差を計算した。その結果、円錐角膜では角膜総高次収差量が有意に高く、コマ収差の方向は前後面で180度反転していた(Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 50; 2660-5, 2009)。この結果は、コンタクトレンズで良好な矯正視力が得られる例でも、不正乱視が残存し、日常視に悪影響を及ぼしていることを示唆している。

6. 円錐角膜に関する情報の提供と、学会による取り組み

日本角膜学会に働き掛け、「円錐角膜ワーキンググループ」を立ち上げ、会員の有志による円錐角膜治療に関する研究会を定期的に関くこととなり、第1回目会合を2010年4月に開催する。ここで得られた知見は、順次学会ホームページ(<http://www.cornea.gr.jp/index.html>)上で公開され、患者にもアクセス可能となる。

D. 考察

カラーゲンクロスリンキング、角膜内リング、conductive keratoplastyなどの円錐角膜の新しい治療法は高い関心を集めており、2010年4月に開かれるWorld Cornea Congressでもトピックスの一つに挙げられている。諸外国に比べて、これらの治療を行う施設は少ないが、わが国の眼科医も関心を持っており、これが日本角膜学会の円錐角膜ワーキンググループ立ち上げにつながったと考えられる。また、少ないながらもわが国から新しい治療法に関するアカデミックな取り組みがなされ、国際学会などで発信されたことは意義深い。

社会的にみると、円錐角膜は社会的活動の盛んな若年者の視機能を脅かす疾患であるため患者側の関心が高い。今回の調査で、通常の医療機関よりも、コンタクトレンズ専門クリニックや屈折矯正手術施設を訪れる円錐角膜患者の割合が高いことが明らかとなった。これは、これまでの治療に患者が満足しておらず、より良い視力矯正法を求めていることを示している。分担研究者の前田らが明らかとした、円錐角膜患者では高い角膜高次収差を有しているというデータは、眼鏡やコンタクトレンズで円錐角膜に伴う視機能障害を矯正できない理由を明確に示している。角膜移植術前での円錐角膜患者の視力は、裸眼、矯正とも平均で社会的失明のレベルとなっており、手術によって視力回復を得られた例が多いものの、ドナー不足によって高度の視力障害に甘んじている例も多いため示唆された。

円錐角膜の診断には、角膜トポグラフィによる下方～中央部角膜の突出、菲薄化がスタンダードとして用いられている。一方、円錐角膜患者が訪れる機会の多い屈折矯正手術施設では、より厳密な基準を設け「円錐角膜疑い」として手術を避ける場合が多い。これは円錐角膜にレーシックなど脆弱化を促進する手術を行った場合、角膜拡張症などの不可逆的な視機能低下

をきたす場合があるためである。今回の調査でこれらの施設では、確定例よりも疑い例がはるかに多いことが判明した。今回、新たな診断基準を設けることは想定していないが、この疑い例を含め屈折矯正のための円錐角膜診断ガイドライン作成の必要性が明らかとなった。

今回、円錐角膜はわが国での角膜移植原因の約 10%を占めることが明らかとなった。東京歯科大学のデータによればこの比率は 15 年以上ほとんど変化していない。また、欧米などのデータでもその比率に大きな差がないことは、人種差を考える上で興味深い。新しい治療法が導入されることで、角膜移植を必要とする円錐角膜患者が減少する可能性は高く、慢性的なドナー不足に悩むわが国の角膜移植事情を好転させる可能性もある。

以上のデータはすべて、円錐角膜患者の視機能を改善する新しい治療法が求められており、しかも現在が治療法確立の過渡期にあることを示している。新しい治療法に対する患者の関心は極めて高いが、新しい治療法のほとんどは、臨床応用が始まったばかりであり、しばらくは臨床データの蓄積が必要である。そのポイントは、多くの施設で協力してディスカッションを重ねていくことであり、そうして意味で円錐角膜ワーキンググループが学会主導で結成されたことは意義深い。将来的には、既存のコンタクトレンズ、角膜移植と新しい治療法が、円錐角膜の進行度や効果、安全性を勘案して決定されていくことと予測される。今後は、円錐角膜の診断と治療に関してさらに研究を進め、診断・治療のガイドライン作成を行うことが大きな課題となる。

E. 結論

円錐角膜は、若年者に高度の視力障害をもたらす疾患であり、患者の多くはコンタクトレンズ、角膜移植に代表される従来の治療法に満足していない。近年、欧米を中心に広く行われるようになってきた治療法は、これらの事態を改善する可能性があり、円錐角膜の新しい治療ガイドラインを構築することにつながることを期待される。わが国においてこれらの治療法が適正に広まるためのシステム作りが急務であり、今後の知見の集積によって、円錐角膜に対する診断・治療のガイドライン作成に結びつくと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T, Negishi K, Kato N, Arai H, Toda I, Tsubota K. Factors affecting contrast sensitivity with the Artisan phakic intraocular lens for high myopia. *J Refract Surg.* 2009 Jan;25(1):25-32.
2. Ishioka M, Kato N, Takano Y, Shimazaki J, Tsubota K. The quantitative detection of blurring of vision after eye drop instillation using a functional visual acuity system. *Acta Ophthalmol.* 2009 Aug;87(5):574-5.
3. 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.* 50:2660-2665, 2009.
4. Maeda N: Clinical application of wave front aberrometry-A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 37:118-129, 2009.

2. 学会発表

1. 加藤直子
円錐角膜の新しい治療
東京歯科大学眼科ドーナツセミナー
2009/1/29
2. 加藤直子、戸田郁子、酒井誓子、坂谷慶子、堀好子、坪田一男
南青山アイクリニックにおける円錐角膜へのリボフラビン・UVA 治療の経験
第 33 回角膜カンファランス (大阪)
2009/2/20
3. 加藤直子、戸田郁子、酒井誓子、坂谷慶子、川北哲也、坪田一男
円錐角膜への角膜クロスリンク
第 48 回日本白内障学会総会・第 24 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会 (東京)
2009/6/27
4. 加藤直子、戸田郁子、酒井誓子、福本光樹、井手武、川北哲也、根岸一乃、坪田一男
円錐角膜への伝導性角膜形成術とクロスリンクの併用療法

第 63 回日本臨床眼科学会（福岡）
2009/10/11

5. 加藤直子
円錐角膜の新しい手術
シンポジウム 3 「次世代の角膜手術」
第 34 回角膜カンファランス（仙台）
2010/2/13

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

欧米における円錐角膜の新しい治療法の現状と治療成績（2010年1月現在）
慶應義塾大学眼科学教室 坪田一男、加藤直子

本報告書では、円錐角膜に対する新しい治療法の現状を、わが国以外からの報告や発表をもとにまとめてみる。

1. Intracorneal ring segments (ICRS)

円錐角膜に対する ICRS 移植を最初に報告したのは Colin である（2000年 JCRS、10眼の円錐角膜眼に移植）。以来、世界中で大きな関心を集めてきた。

Siganos らは、26例33眼の円錐角膜眼に 0.45mm の Intacs を移植した（AJO 2003）。UCVA は 0.13 ± 0.14 から 0.39 ± 0.27 ($p < 0.01$) に改善、BSCVA は 0.47 ± 0.31 から 0.64 ± 0.26 ($p < 0.01$) に改善した。

Boxer Wachler らは 50例74眼の成績を報告した（Ophthalmology 2003）。上方に薄いセグメント、下方に厚いセグメントを挿入し、BSCVA (LogMAR) は 0.41 ± 0.48 から 0.24 ± 0.31 に改善した（2段階向上）。

Colin らは Intacs 移植後2年の成績を発表し、術後1年以降に成績が安定していることを示した（Ophthalmology 2001）。UCVA と BSCVA はそれぞれ 63.8% と 62.7% 改善した。BSCVA 0.5 以上の割合は術前 15.6% から術後2年で 33.3% まで増加した。自覚屈折度数は、術前 $-7.05 \pm 3.87D$ から $-4.03 \pm 3.71D$ へ減少した。K 値は術前 50.5D だったものが、術2年後で 46.5D になった。

Kwito と Severo は 47例51眼の円錐角膜眼への Ferrara ring の成績を報告した（JCRS 2004）。術後経過観察期間 13 カ月で BSCVA は 86.4% で改善した。UCVA は 86.4% で改善。SE は $-6.08 \pm 5.01D$ から $-4.55 \pm 5.71D$ に減少、K 値は $48.76 \pm 3.97D$ から $43.17 \pm 4.79D$ へ減少した。中心が突出している眼は、下方突出したものより有意に有効であった。

Kymionis らは 15例17眼の円錐角膜眼に Intacs を移植し、術後5年の長期成績を発表した（AJO 2007）。0.45mm のセグメントを2本移植した。結果は、UCVA は 77% で改善、術前は 0.4 以下であったものが、術後5年では 59% が 0.5 以上になった。BSCVA は 35% では不変、59% では 1～8 段階改善した。

Shetty らは 14眼のアジア・インド人の円錐角膜の進行例（Amsler-Krumeich 分類で Stage III : Mean refractive spherical equivalent $-8.0 \sim 10.0D$ 、K 値 $> 53D$ 、混濁がない、角膜厚 $> 300 \mu m$ ）に Intacs を移植し、6 カ月以上経過観察を行った（Cornea 2008）。Safety index は 6 カ月時点で 1.35、1 年で

1.40 であり、2 段階以上視力低下したものは皆無だった。有効性については、UCVA 0.5 以上を達成したものはなく、Efficacy index（術後 UCVA/術前 BSCVA）は 6 カ月で 0.32、1 年で 0.39 だった。すべての眼で BSCVA は 0.5 以上となり、コンタクトレンズ装用可能となったものは 6 カ月で 64.29%、1 年で 61.54% であった。

Ferrara と Torquetti は、2009 年にあたらしい 210-degree arc length の ICRS の成績を報告した（JCRS）。76例80眼に移植し、UDVA は 20/350 から 20/136 へ改善、CDVA は 20/125 から 20/50 へ改善、屈折度数は $-5.22D$ から $-2.26D$ へ、K 値は 51.49D から 47.40D に改善した。

Torquetti らは Ferrara リングの長期成績を発表し（JCRS 2009）、5年の治療成績を報告した。UDVA は 0.15 から 0.31 に、CDVA は 0.41 から 0.62 に向上し、K 値は 48.99D から 44.45D に減少し、中央部の平坦化が観察された。経過観察期間中結果は安定していた。

近年では、イントラレースを使用した ICRS 移植の報告が相次いでいる。

まとめると、Intacs は Amsler-Krumeich の Stage III 程度までは視機能を改善することができる。長期成績も良好である。近年では FS レーザーを使用する施設が増加している。

2. 有水晶体眼内レンズ (phakic IOL)

円錐角膜眼に対する phakic IOL の移植は、2003 年に Colin (JCRS) や Leccisotti & Fields (JCRS) により最初に報告されている。前者は Intacs との併用で、後者は 8例12眼の報告で、いずれも前房型眼内レンズを使用している。

その後、Budo らが 2005 年に 3例6眼の成績を報告した（JCRS）。この報告での Safety index は 1.49。Moshirfar らは AMO 社製虹彩支持型前房レンズ Verisyse を円錐角膜の 2例に移植した成績を報告したが、この時の内皮細胞の減少率は最大 4% と記載されている（JCRS 2006）。

El-Raggel & Abdel Fattah ら（エジプト）は、6例8眼の円錐角膜眼に AMO Verisyse を移植、2年間経過観察を行い、合併症はなかったと報告している（JCRS 2007）。

Coskunseven らは、2例3眼に Intacs と Staar 社製後房型眼内レンズ Visian ICL を移植した成績を報告 (AJO 2007)。

Kamiya らは、Staar 社製 Visian ICL を移植した円錐角膜眼2例を報告 (JRS 2008)。

Alfonso らは、16例25眼に Staar 社製 Visian ICL を移植した成績を報告 (JRS 2008)。

Venter は 11例18眼の円錐角膜眼に Ophtec 社製 Artisan PIOL を移植した成績を報告。UCVA は 22% が 1.0 以上、94% が 0.63 以上、MRSE は 61% が ± 0.5D 以内、72% が BCVA が 1 段階以上改善、内皮細胞減少率は 6 ヶ月で平均 23 cells/mm² と報告した。以上をまとめると、円錐角膜は LASIK や PRK が禁忌であることから BSCVA が良好な軽度円錐角膜眼に対する Phakic IOL 移植は比較的早期から積極的に行われ、前房型、後房型を問わず良好な手術成績が報告されていると言える。Artisan レンズは、近視眼では内皮細胞減少の報告が散見されるが、円錐角膜眼に対する移植で有意な減少が報告されているものはない。

3. 角膜クロスリンキング (CXL)

角膜クロスリンキングは、2003年に Wollensak らにより初めてヒト円錐角膜眼での成績が報告され、以降現在までの7年間で世界中に急速に広まっている。

現在、円錐角膜と LASIK 後の角膜拡張症の治療法として、ヨーロッパでは CE マークを獲得し、アメリカ FDA では第3相試験中である。その他、オーストラリア、トルコなどでは対照を設けた前向き試験が行われている。これらの試験はまだ終了していないものが多いが、途中経過はいずれも良好な成績が報告されている。CXL を施すことにより、CXL 直前に屈折度数、角膜 K 値に進行が見られていたものが、CXL 後はむしろ屈折度数、K 値ともにわずかに減少するとされている。

Coskunseven (トルコ) らによれば、19例38眼の円錐角膜患者の、より重症例に CXL を行い、より軽症の対眼をコントロールとして無処置で 5-12 か月経過を観察したところ、CXL を行った目では、MRSE が $1.03 \pm 2.22D$ 、cylinder が $1.04 \pm 1.44D$ 減少した。UCVA と BSCVA はそれぞれ 0.06 ± 0.05 と、 0.10 ± 0.14 改善した。コントロール眼では、UCVA と BSCVA がそれぞれ 0.08 ± 0.12 と 0.06 ± 0.09 低下した他は、有意な変化は見られなかった (JRS 2009)。

Wittig-Silva ら (オーストラリア) は、円錐角膜症例 49例66眼を無作為に CXL を行う群と行わない群に分け、1年間の経過観察を行ったところ、K-max は 3 か月で 0.74D (P = .004)、6 か月で 0.92 D (P = .002)、12 か月で 1.45 D (P = .002) 平坦化した。

コントロール眼では、3 か月で 0.60 D (P = .041)、6 か月で 0.60 D (P = .013)、1年で 1.28 D (P < or = .0001)、突出した。CXL は一時的には角膜を安定化させると報告している (JRS 2008)。

Raiskup-Wolf らは、CXL の長期成績を報告している (JCRS 2008)。241眼を6か月-6年経過観察したところ、円錐角膜による前方突出は最初の一年で 2.68D、続く2年目には 2.21D、3年目には 4.84D 減少した。BCVA は 53% で 1 段階以上向上した。2眼は再処置を必要とした。3年以上経過観察できた症例数は多くなかったが、長期経過は安定していると結論づけている。

Koller らは、角膜クロスリンキングの合併症について報告した (JCRS 2009)。99例117眼を6か月から1年観察した結果、視力が2段階以上低下したのは 20.9%、CXL 後も円錐角膜の進行が見られた頻度 (failure rate) は 7.6% であった。年齢 35 歳以上と術前の BSCVA が 0.8 より良いものは、有意に合併症が多かった。無菌性角膜炎が 7.6% に、角膜中央部の混濁が 2.8% に見られた。K 値が 58.0D 以下のものに限定すると failure rate は 3.0% だった。

すなわち、CXL の良い適応は、年齢 35 歳以下、BSCVA 0.8 以下で、K 値が 58.0D 以下のものということになる。角膜クロスリンキングが適している症例の条件としては、年齢 35 歳以下、角膜屈折度数 57D 以下、BSCVA 0.8 以下とされている。

合併症としては、多くの症例に術後数カ月で角膜実質混濁が生じることが報告されているが、自然に消退するとされている。また、CXL 後の細菌感染症 (Perez-Santonja et al UCRS 2009, Pollhammer & Cursiefen JCRS 2009, Rama et al JCRS 2009, Iseli Cornea 2008) やヘルペス性角膜炎 (Kymionis et al JCRS 2007) 無菌性角膜炎 (Augunawela et al JCRS 2009, Koller et al UCRS 2009) も報告されている。

近年では、Topography-guided PRK と CXL の併用療法 (Kymionis et al JRS 2009, Kanellopoulos, JRS 2009)、ICRS と CXL の併用療法 (Kamburoglu & Eltan JRS 2008, Coskunseven et al JCRS 2009) などが報告されている。

また、適応拡大として、CXL の角膜感染症への応用 (Micelli Ferrari et al Eur J Ophthalmol 2009, Moren et al Cornea 2010, Iseli et al Cornea 2008)、水胞性角膜症への応用 (Hayes & La, a-Lorger JRS 2009, Wollensak et al Ophthalmic Res 2009, Kueger et al JRS 2008) も期待されている。

4. Conductive keratoplasty (CK)

円錐角膜眼に対して CK を適用するという試みは、これまで Alio らと Lyra らにより報告されている。Alio らは、円錐角膜と角膜拡張症の3眼に対して直径 3-5 mm で CK を行い、良好な結果を得た (ICRS

2005)。

Lyra らは、21 例 25 眼の円錐角膜眼に対して、重症度に応じて 4～5 mm の円周上に 8～16 か所の CK を行い、最短で 18 カ月間経過を観察した (JCRS 2005) 。CK を 8 スポット行ったグループでは BSCVA は 20/100 から 20/40 へ改善、16 スポットのグループでは 20/200 から 20/60 へ改善した。MRSE は、8 スポットでは術前 $-7.70 \text{ D} \pm 5.20$ から術後 18 カ月で $-6.82 \pm 4.41 \text{ D}$ へ減少し、16 スポットでは術前 -11.33 ± 6.70 から術後 18 カ月で $-8.38 \pm 5.12 \text{ D}$ に減少した。コンタクトレンズの装着状況は全例で改善した。

2010 年 1 月現在、円錐角膜への CK として論文報告されているのは上記 2 報と、次項にあげる CK と CXL の併用療法のみである。

5. Conductive keratoplasty(CK)と角膜クロスリンク (CXL) の併用療法

現時点で報告されているのは、下記の 1 報のみである。

Cornea. 2009 Dec 16. [Epub ahead of print]

Conductive Keratoplasty Followed by Collagen Cross-Linking With Riboflavin-UV-A in Patients With Keratoconus. Kymionis GD, Kontadakis GA, Naoumidi TL, Kazakos DC, Giapitzakis I, Pallikaris IG.

Department of Ophthalmology, Vardinoyannion Eye Institute of Crete, University of Crete, Crete, Greece.

PURPOSE:: To evaluate the combined effect of conductive keratoplasty (CK) followed by corneal collagen cross-linking (CXL) in 2 patients with keratoconus. **METHODS::** CK spots were applied on the flatter side of the cornea followed by CXL using riboflavin and UV-A light. **RESULTS::** Immediately after CK, a significant corneal topographic improvement was observed. The CK effect regressed 3 months postoperatively and remained unchanged until the sixth postoperative month in both patients. **CONCLUSION:** Corneal remodeling with CK in patients with keratoconus seems to have a temporary effect despite the subsequent application of CXL.

わが国における円錐角膜の新しい治療法の現状と治療成績（2010年1月現在）
 慶應義塾大学眼科学教室 坪田一男、加藤直子

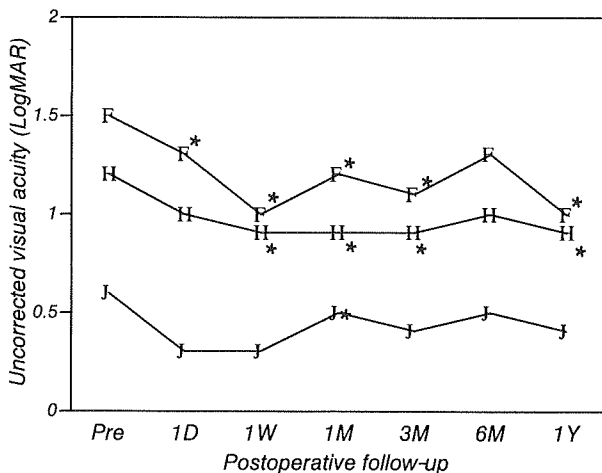
本報告書では、円錐角膜に対して近年施行されるようになった手術の外科的治療のわが国における現状を、当施設の関連施設である南青山アイクリニックのデータを中心に述べる。

1. Intracorneal ring segments (ICRS)

円錐角膜眼に対する ICRS 移植は、南青山アイクリニック横浜で行われている。円錐角膜類縁疾患への ICRS 移植は、2001年に10眼、2002年に4眼、2003年に6眼、2004年8眼、2005年10眼、2006年10眼、2007年20眼、2008年21眼、2009年28眼、合計127眼に行われた。

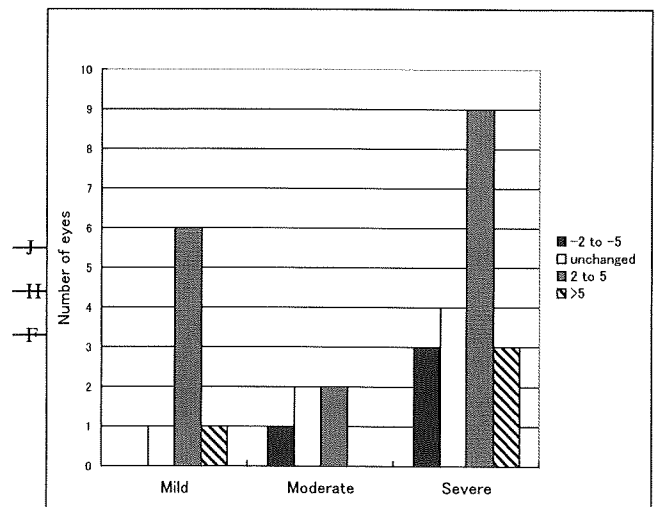
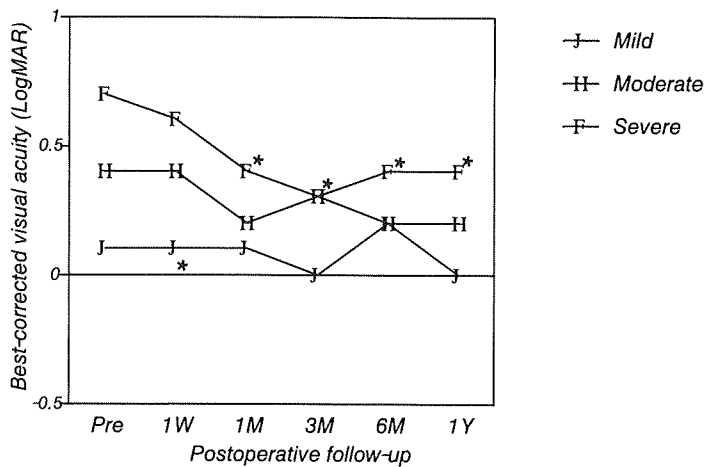
このうち2007年9月までの結果を取りまとめると、まず、眼数は59眼に実施されていた。男性は40眼、女性は19眼であった。内訳は、円錐角膜が52眼（うち白内障手術後が2眼、phakic IOL挿入術後が3眼）、LASIK後のエクタジアが4眼、ペルーシド角膜変性症が2眼であった。

これらの症例のうち、1年間経過観察が可能であった症例33例を解析した。重症度は、Amsler-Kruemeich 分類にて、Grade 1が8眼（24.2%）、Grade 2が3眼（9.1%）、Grade 3が2眼（6.1%）、Grade 4が20眼（60.6%）であった。これらを軽症（Grade 1）、中等度（Grade 2, 3）、重度（Grade 4）と定義して解析を行ったところ、裸眼視力は軽症例ではほとんど変化せず、中等度、重症で有意に向上した。

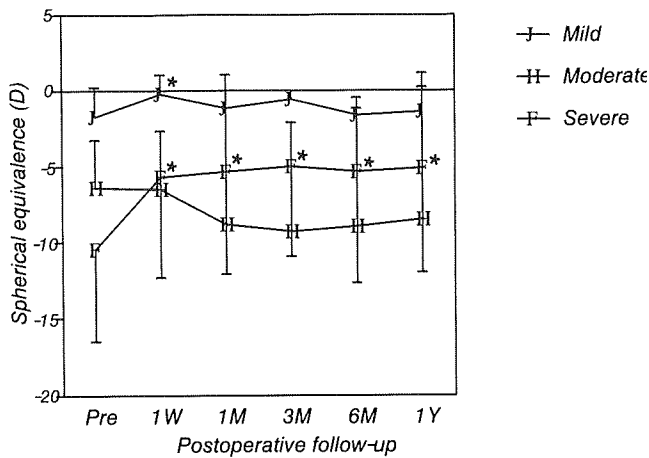


眼鏡矯正視力は、軽症、中等度例では有意な改善は見られなかったが、重症例では有意に改善した。

さらに、最終観察時の矯正視力の変化量を比較してみたところ、軽症、中等度では変化が小さかったのに対して、重症例では改善、悪化したものも多く、各グループ間の変化量には有意差がみられた。



同様に、自覚屈折度数も重症例でのみ有意に変化していた。



内皮細胞密度、眼圧には有意な変化は見られなかった。また満足度（大変満足 1、満足 2、どちらでもない 3、不満 4）は、軽症例では全期間を通じて 2.0~3.2 であったのに対して、中等度は 1.5~2.0、重度は 1.6~1.9 と重症度が高いほど満足度が高かった。以上の結果より、円錐角膜眼に対する ICRS は、重症のほうが術前に比べてよい結果がもたらされることが分かった。しかしながら、眼鏡矯正視力 (LogMAR) の平均値は、軽症例が術前 0.066、術後 1 カ月で 0.045、重症例が術前 0.656、術後 3 カ月で 0.331、屈折度数が軽症例で術前 -1.844D、術後 3 カ月 -0.641D、重症例が術前 -10.4D、術後 3 カ月が -5.00D であることを考慮すると、改善したとはいえ重症例の術後の状態は軽症例の術前の状態よりも低いものであることが分かる。

今後、円錐角膜眼に対する ICRS が本当に有効なものなのか、またどのような症例が最も良い適応と考えられるのかについて、さらに検討する必要がある。

この他、品川近視クリニックが円錐角膜に対して ICRS の移植を行っているが、実際の症例数等は不明である。

2. 有水晶体眼内レンズ (phakic IOL)

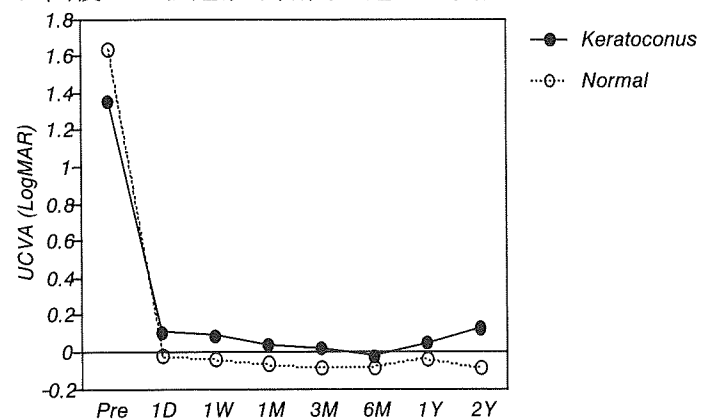
南青山アイクリニックにおける円錐角膜眼への phakic IOL 移植は 2001 年に開始された。当初は年に数件であったが、2005 年から増加し、現在では横浜クリニックのみで年間 20~30 例ほど施行されている。当初は Ophtec 社製 Artisan レンズの移植のみであったが、2008 年より Staar 社製 Visian ICL の移植も行われるようになった。また、2007 年からは ICRS 移植後に phakic IOL を移植する症例が見られるようになった。

南青山アイクリニックで 2005 年から 2007 年までに円錐角膜眼への虹彩把持型 phakic IOL (Ophtec 社製 Artisan レンズ) 移植が 38 例 59 眼に関しては、正常眼への phakic IOL 移植との

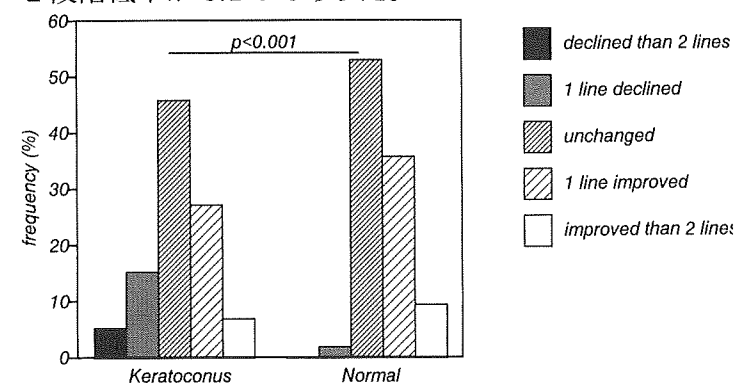
比較を行った術後成績がまとめられている。適応は 18 歳以上の円錐角膜眼で、すでに進行が停止したと考えられ、かつ眼鏡矯正視力が良好なものである。これら 59 眼の術後成績を、同時期に施行された正常眼 (非円錐角膜眼) の術後成績と比較した。

対象患者は、円錐角膜眼が 38 例 59 眼 (男性 20 例、女性 18 例、年齢 41.1 ± 8.1 歳、屈折度数 $-8.5 \pm 3.5D$)、正常眼が 33 例 53 眼 (男性 13 例、女性 20 例、年齢 40.6 ± 5.3 歳、屈折度数 $-12.6 \pm 2.9D$) である。それぞれ移植したレンズの内訳は、円錐角膜眼では Artisan toric 5/8.5 が 27 眼、Artiflex 6/8.5 が 15 眼、Myopia 6/8.5 が 15 眼、Myopia 5/8.5 が 2 眼であったのに対し、正常眼では Artisan toric 5/8.5 が 6 眼、Artiflex 6/8.5 が 26 眼、Myopia 6/8.5 が 12 眼、Myopia 5/8.5 が 7 眼、Myopia Small 5/7.5 が 2 眼と、円錐角膜眼では Toric が多く、正常眼では Artiflex が多かった。

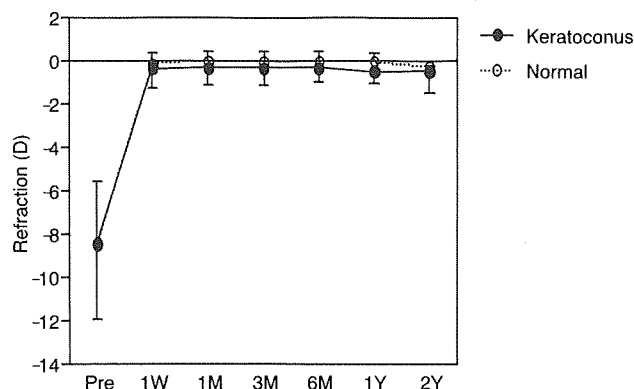
結果は、両群とも、裸眼視力は手術翌日から有意に回復し、経過観察期間を通じて安定していた。



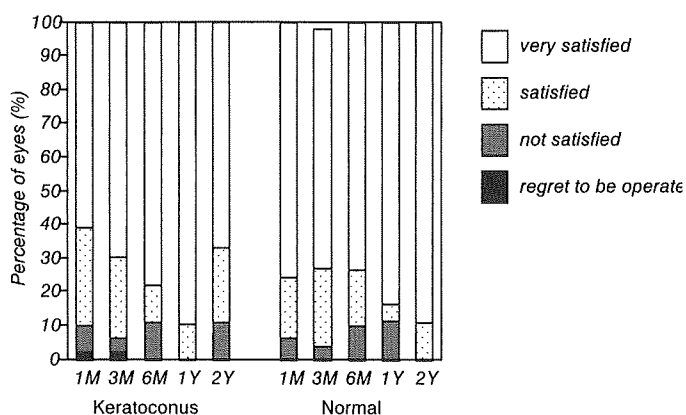
矯正視力の変化は、正常眼では不変がもっとも多く (52.8%)、ついで 1 段階改善が 35.8%、2 段階改善が 9%、1 段階低下が 1.9% であったのに対し、円錐角膜眼では不変が 45.8%、1 段階改善が 27.1%、2 段階改善が 6.8%、1 段階低下が 15.3%、2 段階低下が 5.1% であった。



自覚屈折度数は、裸眼視力と同様に手術直後に改善し、経過観察期間中安定していた。



術後の満足度は、両群ともすべての経過観察期間を通じて9割が満足、大変満足と回答していた。合併症は、円錐角膜群で1眼に切開創の離解がみられたが縫合を追加することで改善し、その他は両群とも重篤な合併症は見られなかった。



一般的に、円錐角膜眼に対する虹彩把持型 phakic IOL 移植は、正常眼に対する手術と同程度の有効性と安全性があると考えられる。

南青山アイクリニック横浜では、円錐角膜眼に対して後房型 phakic IOL (Staar Surgical 社製 Visian ICL) の移植を行っている。2009 年末まで ICL 単独で 12 眼、ICRS 後の ICL が 2 眼に施行されており、Artisan レンズと同様に良好な成績である。

3. 角膜クロスリンク

角膜クロスリンクは、2007 年 2 月より導入された。角膜クロスリンクは、南青山アイクリニックでは単独で 4 例施行されており、TGCK との併用療法としては 11 例施行されている。

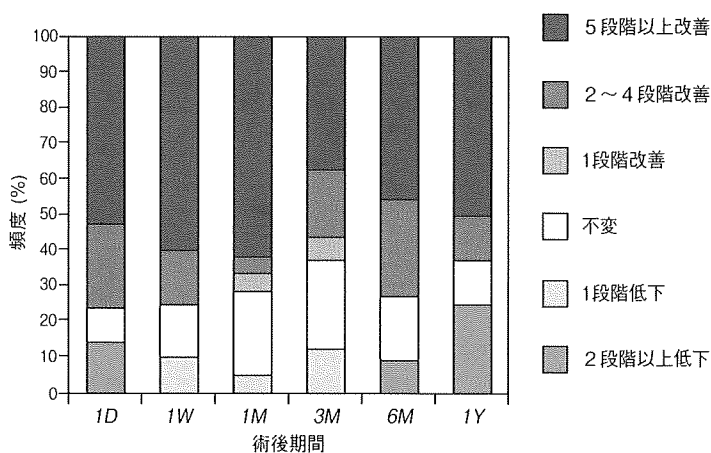
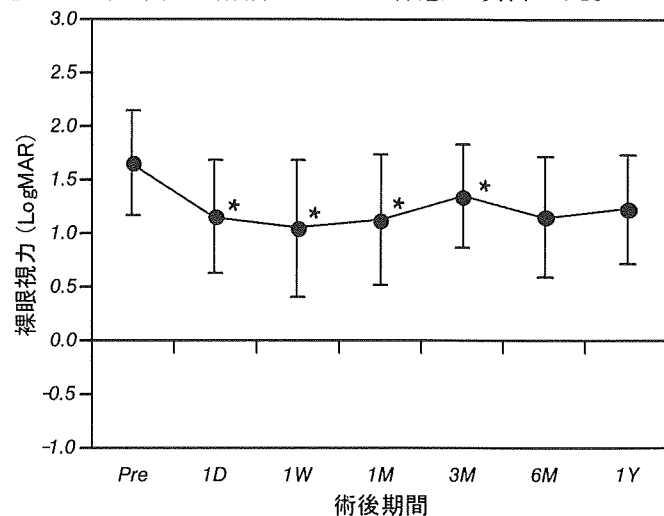
単独で施行された 4 例（男性 2 例、女性 2 例、年齢 21~54 歳）はいずれも円錐角膜眼で、2 眼は過去 1 年以内に明らかな進行があった。施行後の角膜形状、視力は施行前とほとんど変化ないが、角膜曲率半径、角膜厚は、術後 1 年以上わずかに減少している症例が 1 例あった。

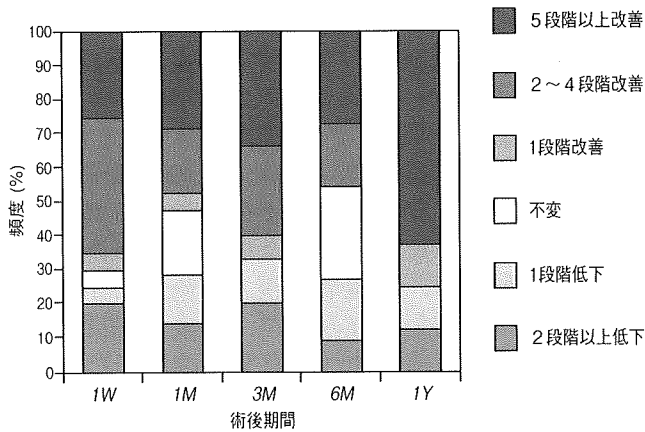
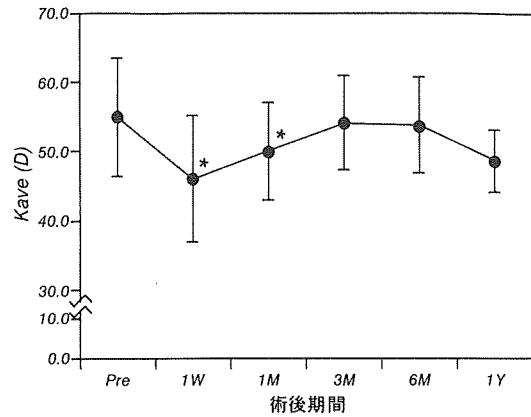
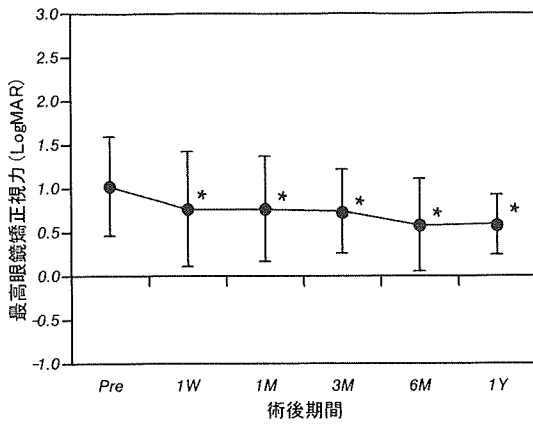
1 例に無菌性角膜炎が観察された。これは、術後約 1 週間で上皮剥離創が閉鎖する直前に保護用コ

ンタクトレンズが外れ、円錐角膜の前方突出部の先端の角膜上皮が閉鎖しなくなり起きたものである。人工涙液、自己血清点眼処方、涙点プラグ挿入、治療用コンタクトレンズを装着させることにより、1 週間で治癒し、その後後遺症を残していない。そのほか、治療後 1~3 カ月ごろに軽い角膜実質混濁が見られる。これらは、すでに海外で報告されている合併症と同一の所見である。

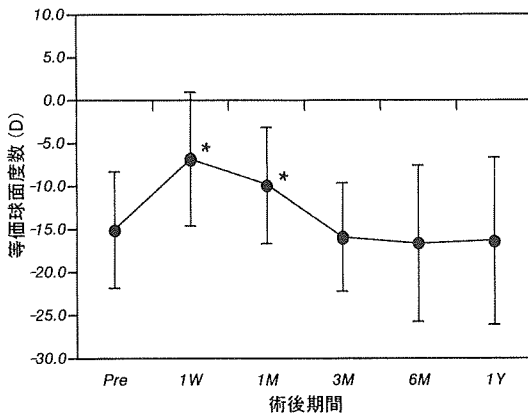
4. Topography-guided conductive keratoplasty (TGCK)

円錐角膜眼に対する TGCK は、南青山アイクリニックの IRB、慶應義塾大学医学部の倫理委員会の承認を得て、UMIN 登録の上で、2007 年より 2008 年 11 月までに南青山アイクリニックで 21 例 21 眼に施行された。適応は、20 歳以上の円錐角膜眼で、術前にコンタクトレンズ不耐等により角膜移植術の適応があると診断された患者であった。その結果、裸眼視力、眼鏡矯正視力が術翌日から劇的に改善する症例が多数みられ、術後 1 週間以降視力の平均値は術前に比べて有意に改善した。





また、角膜屈折度数、自覚屈折度数においても、術後1週間、1カ月では術前に比べて有意に改善がみられた。しかし、角膜屈折度数、自覚屈折度数ともに術後3カ月時点で術前とほぼ同じレベルに戻っていた。それに伴い角膜形状も術前の形状に近づく傾向があった。



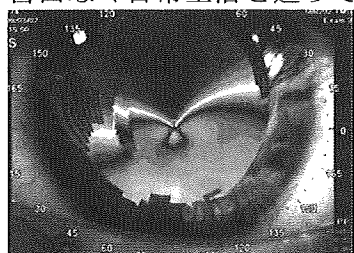
しかし、角膜屈折度数、自覚屈折度数がほぼ術前値に戻った場合でも、21眼中12眼ではコンタクトレンズの装着感が術前よりも改善し、長時間の使用が可能になった。一方、6眼は術後経過観察期間中に角膜移植術に移行した。その内訳は、1眼はTGCK後視力が改善したが、その後術前値に戻ってしまった症例、残りの5眼はTGCKが有効でなく視力の改善が得られなかった症例であった。この臨床研究により、TGCKが有効な症例と無効な症例があることがわかった。無効な症例は、急性水腫後の症例、角膜中央部付近に限局した突出がありその部分が特に菲薄化している症例、強い角膜混濁のある症例などであった。一方、角膜下方部が緩やかに突出している症例、ペルーシド角膜変性症のように角膜中央部付近の突出が少ない症例には際立って有効という印象であった。現在、TGCKは臨床研究としての登録を終了している。TGCKを単独で施行することによりたとえ角膜形状や視機能の一時的な改善が得られても、約3カ月で術前に近い状態に戻ることがほぼ明らかとなったため、TGCK後短期間に角膜形状を保持する工夫が求められるようになった。そのため、現在は、次項に詳述するように、TGCK後1カ月以内に角膜クロスリンクを合わせて行うようにしている。

5. Topography-guided conductive keratoplasty (TGCK)と角膜クロスリンク(CXL)の併用療法

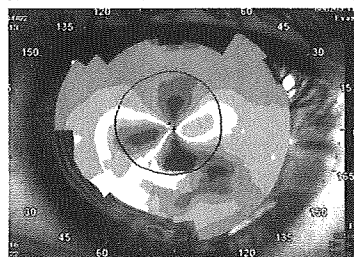
南青山アイクリニックでは、2008年よりIRBの承認を得て、TGCKとCXLの併用療法を開始している。リボフラビン・長波長紫外線を用いたCXLを行うには、紫外線による内皮細胞機能不全を防ぐために400 μ mの角膜厚が必要とされている。現在は、CXLの前にTGCKを行うことにより角膜実質が収縮することを考慮し、角膜の厚みに若干の余裕を持たせて角膜最薄部の厚みがTGCK前に450 μ m以上ある症例に限って行うよ

うにしている。

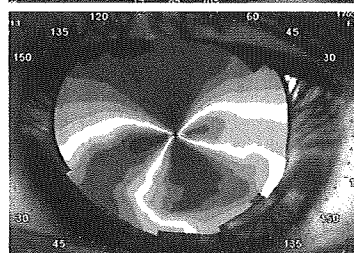
TGCK と CXL の併用療法は、2009 年末までに合計 11 眼に施行された。そのうち半年以上経過を観察できている症例は 3 眼である。これら 3 例ではいずれも CXL 後の角膜形状は安定し、戻りは見られない。また、視力は、1 例目が術前 0.03 (0.2×S-20D) であったものが術後 1 年で 0.3(0.6×S-3.0 D c-5.0D Ax 180)、2 例目は術前 0.09 (0.3×s-6.0D c-3.0D Ax 60) であったものが術後 2 カ月で 0.08(0.9 x c-4.5D Ax 70)、3 例目は術前 0.09 (0.4 x s-5.0D c-15.0D Ax 100) であったものが術後 3 カ月で 0.3 (0.9 x s-3.0D c-9.0D Ax 70)、ハードコンタクトレンズ視力 1.2 で、不自由なく日常生活を送っている。



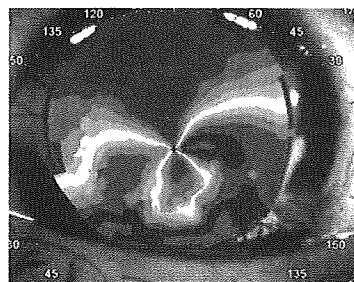
術前



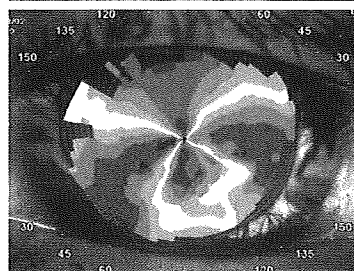
術後 1 週間



術後 1 カ月



術後 3 カ月



術後 5 カ月

CXL 後早期の角膜実質混濁は見られるが、低濃度

ステロイド点眼、トラニラスト点眼の投与により数カ月ではほぼ消退し視機能に影響を与えるには及んでいない。

一方で、TGCK と CXL の重篤な合併症として、術後 2 カ月で角膜が自然に穿孔したものが 1 眼ある。この症例は、術前から角膜傍中心部に強く菲薄化した部分があり、その周囲を熱で収縮させたために、自然経過の中で最薄部が牽引されてさらに菲薄化し穿孔に至ったものと推測される。穿孔と CXL との因果関係については明らかでない。

TGCK と CXL の併用療法は、現時点では TGCK が有効な角膜形状でかつ角膜の厚みが最薄部で 450 μ m 以上の症例を選べば非常に有効である。しかし、今後長期的な経過を注意深く観察し、さらに安全性と有効性の面から適応を厳密に定めていく必要がある。

円錐角膜眼における角膜後面による高次収差

分担研究者：前田直之（大阪大学医学部眼科学教室）

研究協力者：湖崎亮¹⁾、堀裕一¹⁾、井上智之¹⁾、雑賀誠²⁾、三橋俊文²⁾、不二門尚¹⁾、田野保雄¹⁾

(1) 大阪大学医学部眼科学教室、²⁾ 株式会社トプコン研究所光学研究室

角膜は前面が約 49D、後面が約-6D、あわせて約 43D の屈折力をもち、眼球光学系の屈折力のおよそ 3 分の 2 を担う組織である。角膜の形状異常は、角膜の光学的性能を低下させ、視機能低下を惹き起こす。角膜の屈折で生じうる収差（理想的結像と実際の結像との差）の量を測定できれば角膜の光学的性能を定量化することができる。

角膜形状異常を惹き起こす代表的疾患である円錐角膜は、角膜の菲薄化および突出を特徴とし、治療の第一選択はハードコンタクトレンズの装用である。円錐角膜眼ではコマ収差をはじめとした角膜収差が大きくなるのが既に報告されているが、それらの報告は角膜前面のみの形状測定結果から角膜全収差を算出していた。しかし、円錐角膜による角膜の変形は角膜前面のみならず角膜後面にも及ぶことが知られており、角膜前面のみの測定では十分でない可能性がある。実際のところ、円錐角膜の角膜前面収差をハードコンタクトレンズで矯正しても、全眼球収差にコマ収差が残存することが報告されており、これは角膜後面収差の影響である可能性がある。そこで我々は円錐角膜眼において角膜前面に加えて角膜後面による収差を測定することを目的として研究を行った。

研究対象は、正常 24 例 24 眼（以下、正常群）と円錐角膜 24 例 28 眼（以下、KC 群）である。回転式シャインプルーカメラを用いて、対象眼の角膜前後形状および角膜厚を 1 眼につき少なくとも 2 回以上測定した。検査の再現性と信頼性を確認した後に、角膜前後形状と角膜厚のデータを外部出力した。実測された角膜前後形状に最もフィットする参照球面を求め、実測面と参照球面の光路長差に屈折率差を乗じて収差とした。その後、参照球面自体がもつ球面収差を付加した。屈折率は空気を 1、角膜を 1.376、前房水を 1.336 とし、測定軸は照準線、測定範囲は瞳孔中心から直径 6mm の範囲とした。結果の解析にあたり、得られた収差をゼルニケ展開により各収差成分に展開した。展開された高次収差成分の中で回転対称にあたるペアについては、ベクトル合成を行い、その大きさと方向を評価した。

結果として、参照球面の曲率半径の平均（前面/後面）は、正常群で 7.66 ± 0.40 mm/ 6.25 ± 0.37 mm、KC 群で 6.80 ± 0.74 mm/ 5.18 ± 0.71 mm となり、KC 群において有意に小さくなった(図 1、 $P < 0.001$ 、Mann-Whitney rank sum test)。正常群で角膜総高次収差の平均（前面/後面）は KC 群が $4.34\mu\text{m} / 1.09\mu\text{m}$ 、正常群が $0.46\mu\text{m} / 0.15\mu\text{m}$ と前後とも KC 群が有意に大きかった(図 2、 $p < 0.001$ 、同)。各ゼルニケベクトル項において、前面/後面の矢状収差(trefoil)、コマ収差(coma)、および球面収差(spherical aberration)の大きさの平均は、正常群で $0.09/0.04$ 、 $0.33/0.07$ 、 $0.25/-0.07$ 、KC 群で $0.77/0.19$ 、 $3.57/0.87$ 、 $-0.44/0.17$ となり、KC 群のほうが有意に大きかった(図 2、 $P < 0.001$ 、同)。KC 群のコマ収差を極座標にプロットしたところ、角膜前面と後面の収差は互いに点对称の位置に分布するものが多かった(図 3B)。KC 群におけるコマ収差の角度の平均（前面/後面）は、 $63.6^\circ/241.9^\circ$ であり、反転する関係にあった。

本研究により、円錐角膜においては角膜前面のみならず角膜後面においても収差が発生しており、その大きさは正常眼より有意に大きいことが分かった。円錐角膜の主たる高次収差成分であるコマ収差は、角膜前面と後面で軸が反転しており、前面の収差は後面により一部減少する可能性があるため、角膜前面のみの測定では角膜収差が過大評価されているおそれがあると考えられた。また円錐角膜患者においては、ハードコンタクトレンズを装用しても、角膜後面収差による視機能低下が残存する可能性が示唆された。

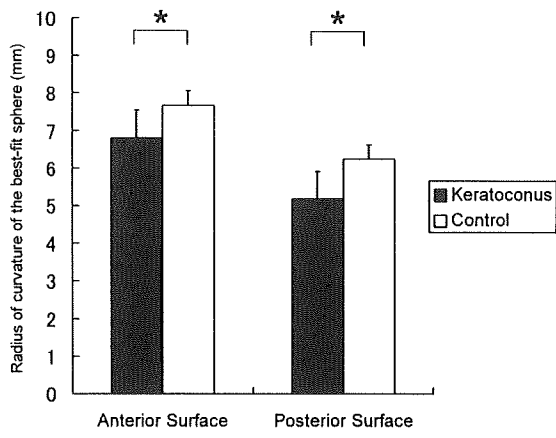


Figure 1

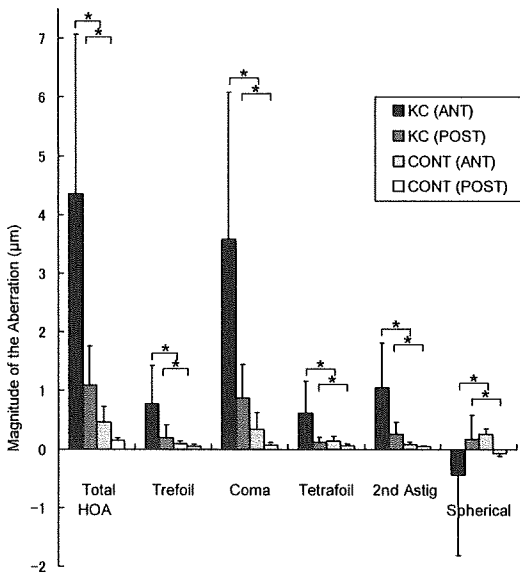


Figure 2

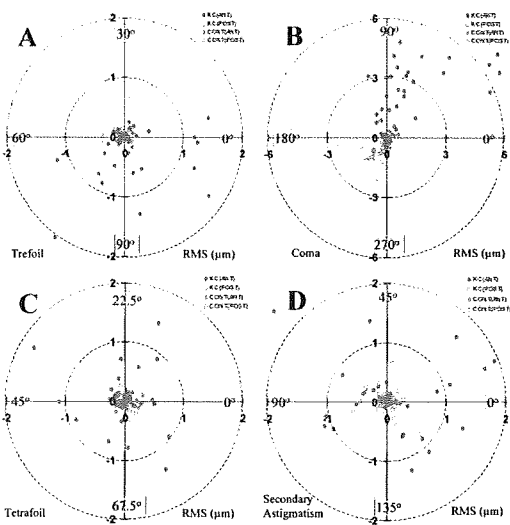


Figure 3

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤直子	紫外線とりボフラビンを用いたコーゲン架橋による円錐角膜や角膜拡張症の進行予防	田野保雄	眼科プラクティス26 眼科レーザー治療	文光堂	東京	2009	310-312
加藤直子	眼の軸と角度VI. 屈折・光学	大鹿哲郎	眼科プラクティス25 眼のバイオメトリー	文光堂	東京	2009	290-294
加藤直子	円錐角膜へのリング挿入・CK手術	坪田一男	眼科プラクティス27 標準コンタクトレンズ診療	文光堂	東京	2009	165-167

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤直子 坪田一男	Topography-guided conductive keratoplasty (TGCK) と角膜クロスリンキング (Corneal crosslinking: CXL) の併用療法 特集「円錐角膜」	あたらしい眼科			(印刷中)
加藤直子	円錐角膜でなぜ角膜が薄くなるのか？	視覚のサイエンス			(印刷中)
加藤直子	円錐角膜の診断と治療	眼科ケア	12巻2号	82-92	2010
許斐健二 島崎潤	円錐角膜疾患総論	あたらしい眼科			(印刷中)

Factors Affecting Visual Function After Implantation of Artisan Phakic Intraocular Lens for High Myopia

Takefumi Yamaguchi, MD; Kazuno Negishi, MD; Naoko Kato, MD; Hiroyuki Arai, MD; Ikuko Toda, MD; Kazuo Tsubota, MD

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the factors affecting postoperative visual function in eyes with Artisan phakic intraocular lenses (PIOLs).

METHODS: This study examined a retrospective non-comparative case series. Phakic IOLs were implanted in 60 eyes of 36 patients with high myopia. Contrast sensitivity for spatial frequencies of 1.1, 1.7, 2.6, 4.2, 6.6, and 10.4 cycles per degree with and without glare and wavefront aberrations were measured before and 3 months after surgery. The area under the log contrast sensitivity function (AULCSF) was calculated from the contrast sensitivity. Stepwise regression analysis was used to assess the factors that affected the postoperative AULCSF.

RESULTS: No significant difference was noted between the preoperative AULCSF without glare and the postoperative AULCSF without glare ($P=.886$). The mean AULCSF with glare improved significantly after surgery ($P=.018$). The variables affecting the postoperative AULCSF without glare were axial length (partial regression coefficient $B=-0.101$, $P=.0002$) and age ($B=-0.008$, $P=.0063$). The variables affecting the postoperative AULCSF with glare were axial length ($B=-0.127$, $P<.0001$) and age ($B=-0.012$, $P=.0294$). The preoperative refraction showed multicollinearity with the axial length, and coma-like aberration and spherical aberration showed multicollinearity with age.

CONCLUSIONS: Longer axial length and older age predispose patients to degradation of the postoperative visual function in eyes with PIOLs. [*J Refract Surg.* 2008;xx:xxx-xxx.]

Refractive corneal surgery for myopia using the excimer laser has shown good results¹⁻³ and has become the most common procedure used to correct myopia.⁴ However, in these procedures, the correctable power is limited by the patient's corneal thickness. In addition, the visual function degrades as the attempted corrective power increases⁵ because higher order aberrations increase with the corrected power.⁶⁻⁸ Recently, improved ablation profiles using wavefront-guided technology have enabled correction without great increases in higher order aberrations, theoretically improving retinal image quality and consequently ameliorating postoperative visual function.⁹⁻¹⁰ However, increases of higher order aberrations still occur, especially in cases of high myopia correction.¹⁰⁻¹²

Phakic intraocular lens (PIOL) implantation has been reported to have good results,¹³⁻²⁰ especially in the correction of high myopia in patients who are not candidates for refractive corneal surgery using an excimer laser. Surgical correction of myopia with Artisan PIOLs (Ophtec BV, Groningen, The Netherlands; Verysyse, AMO, Santa Ana, Calif) has been reported to cause less postoperative higher order aberrations,²¹ better visual function,²² and higher patient satisfaction²² compared with correction by LASIK; however, the factors affecting the postoperative visual function in eyes with PIOLs have not been reported.

In the current study, we investigated the factors affecting the postoperative visual function in eyes with PIOLs to correct high myopia.

From the Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine (Yamaguchi, Negishi, Kato, Toda, Tsubota), and Minamiaoyama Eye Clinic (Kato, Arai, Toda), Tokyo, Japan.

The authors have no financial or proprietary interest in the materials presented herein.

Correspondence: Kazuno Negishi, MD, Dept of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo, 160-8582, Japan. Tel: 81 3 3353 1211; Fax: 81 3 3353 1211; E-mail: fvic7788@mb.infoweb.ne.jp

Received: July 23, 2007

Accepted: January 16, 2008

PATIENTS AND METHODS

Sixty eyes of 36 patients (16 men, 20 women) who underwent implantation of Artisan PIOLs (Ophtec BV) for high myopia at Minamiaoyama Eye Clinic were included in this study. Patient age ranged from 22 to 57 years (mean: 36.5 ± 7.9 years) and preoperative refraction was -6.75 to -23.75 diopters (D) (mean: -12.52 ± 3.10 D). The preoperative pupil diameter in a dim room was 6.4 ± 0.82 mm measured by ARK10000 (NIDEK, Aichi, Japan). The inclusion criteria were minimum age of 20 years; anterior chamber depth of ≥ 3.0 mm; endothelial cell count of ≥ 2000 cells/mm²; and best spectacle-corrected visual acuity (BSCVA) of 20/20 or better. Patients were excluded if they had keratoconus examined by videokeratography; a history of uveitis, diabetic retinopathy, or glaucoma; or pathological myopic macular degeneration. Signed informed consent describing the risk and benefits of the procedure was obtained from each patient before surgery.

The logarithm of minimum angle of resolution (log-MAR) uncorrected visual acuity (UCVA), BSCVA, contrast sensitivity function, and ocular wavefront aberrations were evaluated before and 3 months after implantation of Artisan PIOLs.

Contrast sensitivity was measured at six spatial frequencies of 1.1, 1.7, 2.6, 4.2, 6.6, and 10.4 cycles per degree (cpd) with and without glare under photopic conditions using CGT1000 (Takagi Seiko Co, Nagano, Japan) with best-corrected lenses. The area under the log contrast sensitivity function (AULCSF) was calculated from the data. The AULCSF was determined according to the method of Applegate et al.²³ The log of the contrast sensitivity was plotted as a function of the log spatial frequency and the third-order polynomials were fit to the data. The fitted function was integrated between 0.041 (corresponding to 1.1 cpd) and 1.02 (10.4 cpd), and the resultant value was defined as the AULCSF.²³

The wavefront aberration was measured by ARK10000 with natural pupillary dilation in a dim room without instillation of cycloplegic agents. The coefficients of Zernike polynomials were determined up to the sixth order for 4-mm pupil diameter from the wavefront data. The pupil diameters during measurements were >4 mm in all patients. The root-mean-square (RMS) of the total higher order aberrations from the third- to sixth-order Zernike coefficients was calculated. The RMS of the third-order coefficients was used to represent coma-like aberrations (S3) and the RMS of the fourth-order coefficients was used to denote spherical-like aberration (S4). The axial length was measured using A-scan ultrasound (US1800, NIDEK). Endothelial cell count was measured by noncontact specular microscopy, SP-9000 (Konan, Hyogo, Japan).

SURGICAL PROCEDURES

Laser iridotomy was performed at the 1 or 11 o'clock positions on the peripheral iris 2 weeks before surgery. Pupils were constricted by instillation of 1% pilocarpine before surgery, and a corneoscleral tunnel of 5.0 or 6.0 mm was made at the 12-o'clock position under topical and subconjunctival anesthesia. The anterior chamber was filled with a high-viscosity viscoelastic material (Viscot). The PIOL was introduced into the anterior chamber, rotated inside the eye, fixed with the iris, and enclavated in the claw of the PIOL. The viscoelastic material was removed and the wound was closed with 10-0 nylon sutures. All surgeries were performed by two experienced surgeon (K.T., H.A.) using the corneoscleral incision.

Artisan PIOLs with an optical zone of 6 mm (model 204) were implanted in 54 eyes and Artisan PIOLs with an optical zone of 5 mm (model 206) were implanted in 6 eyes. The lens power was determined for emmetropia according to the power calculation using the Van Der Heijde formula.

DATA ANALYSIS

Statistical analysis of the higher order aberrations and the AULCSF was performed by a paired Student *t* test for comparison of the pre- and postoperative means. A *P* value $<.05$ was considered statistically significant. Stepwise regression analysis was performed to investigate the relation between the postoperative AULCSF and age, sex, preoperative refraction, preoperative keratometric power (the average of the steepest and flattest meridians, ARK1000), axial length, and postoperative S3 and S4. All statistical analyses were performed with StatView (SAS Institute Inc, Cary, NC) computer software.

RESULTS

The pre- and postoperative clinical data are shown in Table 1. No severe complications developed during or after surgery in any eyes. Mean spherical equivalent refraction 3 months after surgery was -0.17 ± 0.67 D (range: -1.75 to $+1.50$ D), and 53 (88.3%) of 60 eyes were within 1.00 D of the intended correction 3 months postoperatively. The mean BSCVA improved significantly 3 months after surgery ($P=.0002$). The safety index (postoperative BSCVA/preoperative BSCVA) and efficacy index (postoperative UCVA/preoperative BSCVA) were 1.18 and 0.91, respectively. The means of the total higher order aberrations, S3, and S4 significantly increased 3 months after surgery ($P=.017$, $P=.01$, and $P=.01$, respectively). No significant difference was noted between the preoperative AULCSF without glare and the postoperative AULCSF without glare ($P=.886$).