

図3 疾患に関連するバリエーションのアレル頻度とその影響力およびバリエーションの同定方法(文献24より転載、一部改変)

例としていくつかの疾患の位置を図中に示した。血友病³⁵⁾とJOAG(若年型開放隅角緑内障⁸⁾)については連鎖解析の文献を参照し、影響力はロッドスコア(オッズの対数値)、アレル頻度は有病率をもとに図中での位置を推定した。XFG(落屑緑内障⁵⁾、AMD(加齢黄斑変性¹³⁾、NTG(正常眼圧緑内障²⁶⁾、POAG(原発開放隅角緑内障⁷⁾²⁷⁾、糖尿病³⁶⁾、癌³⁷⁾についてはGWASの文献を参照し、代表的なバリエーションの情報(影響力はオッズ比)をもとにプロットした。中抜きの丸は眼疾患、白丸はそれ以外の疾患。

表2 緑内障におけるゲノムワイド関連解析*

発表年月	病型	集団(人種)	検体数 ケース/コントロール	ジェノタイプング マイクロアレイ	関連領域/ 遺伝子	文献
2007年9月	落屑緑内障	アイスランド人 (白人)	195/14,474	HumanHap300	LOXL1	5
2009年8月	POAG	日本人 (アジア人)	418/300	GeneChip 500K	1q43, 10p12, 12q21	7
2010年7月	NTG	日本人 (アジア人)	305/355	GeneChip 500K	SRBD1, ELOVL5	26
2010年9月	落屑緑内障	ドイツ人 (白人)	80/80	GeneChip 500K	CNTNAP2	33
2010年10月	POAG	アイスランド人 (白人)	1,263/34,877	HumanHap300 HumanHapCNV370	CAV1, CAV2	27

*集団や検体数はすべてGWASのみの情報であり再現性試験などの情報は含まれていない。

NTG: normal tension glaucoma

したことから、落屑緑内障では人種差をもたらす疾患感受性の違いのメカニズムを探る興味深い課題が残されている。

POAGについては、筆者らによる日本人集団を用いたGWASとその再現性実験⁷⁾および、GWASの報告ではないが、アフロカリビアン

系(アフリカ系人種)のバルバドス人家系を用いた連鎖解析と候補SNPの相関解析を組み合わせた解析結果²⁵⁾が2009年に相次いで報告された。ただし、いずれの報告もPOAGに関連するそれぞれ独自のゲノム領域が提示されているものの、特定の遺伝子と関連づけるには至って

目次

いない。筆者らの検討結果では、他の大多数の多因子疾患と同様に、オッズ比が1.3程度のSNPが遺伝子砂漠領域に同定された⁷⁾。多くの多因子疾患GWASで同定された疾患関連領域内に遺伝子がないわけであるが、現在のゲノム医学による考察は、「発症を制御する何らかの遺伝子発現調節機構を担う転写調節配列または直接何らかの蛋白質や生体高分子に結合してその活性を制御するマイクロRNAをコードする配列が領域内に潜んでいると考える以外に可能性がない」ということになる。また、日本人の正常眼圧緑内障(normal tension glaucoma: NTG)症例を用いたGWASでは、*SRBD1*と*ELOVL5*の2種類の遺伝子がNTG関連遺伝子として同定されており²⁶⁾、別集団での再現性の検証がまたれるところである。さらに、ごく最近、表向きPOAG症例数は大規模だが診断がきわめて粗放なために落屑緑内障症例の大量混入などの問題点が隠せないGWAS研究例が北欧のグループによって発表され、POAG関連遺伝子として細胞膜直下の蛋白質であるカベオリンをコードする*CAVI*と*CAV2*が報告された²⁷⁾。本研究で同定された*CAVI*と*CAV2*の近傍に位置するマーカーSNPは、中国人集団でも再現性が確認されたが、中国人でのアレル頻度は1.8%であり、約30%である白人よりもはるかに低いまれなバリエーションであった。さらにこのマーカーSNPは、日本人ではそもそもバリエーションですらないことが記載されており²⁷⁾、人種差が改めて浮き彫りになった。欧米諸国からの表面上大規模なGWAS結果に惑わされることなく、日本人に実益のある遺伝子診断システムを構築するためには、日本人固有のバリエーションと世界共通のバリエーションを引き続き探索していく意義と重要性を強く認識させられている。上記の課題解決のために現在1000Kアレイ実験が進行中であり、人種差の課題が解決されると同時に日本人の一般的なPOAG発症リスク

診断アレイや進行速度予測アレイが臨床試験を開始できる学術的レベルに到達することが期待される。

III. 将来の遺伝子診断

ヒトを含めたあらゆる生物種のゲノムが第二世代シーケンサーを用いて解析されはじめてからというもの、そのデータ産生量やカバー率の高さから既存の概念を超越する数々の新発見がもたらされている。欧米諸国のGWAS研究者は、GWASで同定された疾患に関連する遺伝子砂漠領域を精査する手段として精力的に第二世代シーケンサーを使用しはじめている。遺伝子砂漠領域には少なくとも統計学的に疾患に関連づけられるSNPが存在する以上、アレイの感度では捉えきれない何らかの遺伝子発現調節機構を担う転写調節配列または直接何らかの蛋白質や生体高分子に結合してその活性を制御するマイクロRNAをコードする配列が潜んでいる可能性が高いからである。

現在市販されているアレイには、国際HapMapプロジェクトの情報⁶⁾をもとに、①マイナーアレル頻度(minor allele frequency: MAF)^{註6)}が5%以上のありふれたSNP、②連鎖している複数のSNPが存在する範囲(LDブロック)^{註5)}の情報をもとに抽出した領域を代表する“タグ”SNP、③ハイブリダイゼーション法によるジェノタイピングデータが高精度に再現性高く検出できるSNP、が50万~100万個厳選されて搭載されている。アレイの主要な開発元であるアフィメトリクス社とイルミナ社は両社ともに米国の企業であり、アレイ上のSNPは白人集団に至適化されている。すなわち、MAFは白人集団における5%以上に設定されており、タグSNPも白人集団のLDブロック情報をもとに優先的に選別されている。その結果、日本人にとってはそもそもSNPでない

ものが約3~4割もアレイに搭載されており、筆者らはPOAGのGWAS⁷⁾でも、重症薬疹のひとつであるStevens-Johnson症候群のGWAS²⁸⁾においても、実験データは取得したものの約35%の搭載SNPを解析から除外する経験をしている。アレイで取得できる情報は、広範なヒトゲノム全体をかなりの密度でカバーしているので現在最も低コストで多症例を検証できる特長がある一方、実験上の技術と注意力が少しでも不足するとノイズが大きくなり解析困難となる特性を有することや、あくまでも理論値であるLDブロック情報に準拠していることから、特に白人以外のデータを取得する場合にはゲノム情報の一部の解像度が粗くなってしまふことに注意が必要である。それでもなお、MAFが5%以上のSNPを多数症例でスクリーニングする手段としての費用と労力面でのアレイの優位性は今後とも揺らがないので、これから世の中に出てくる多くの多因子疾患のリスク判定をするゲノム診断薬は、注意深く行われたアレイ実験の成果に準拠すると予想される。

一方、第二世代シーケンサーでは、SNPだけでなくその前後も含めた全塩基配列というこれ以上ない高精度なデータを取得できるので、理論的にはヒトゲノム上の全バリエーションを検出することが可能である²⁹⁾(図3)。MAFが5%以上のSNPをマーカーとするGWASの成果として、一部の疾患を除いて疾患の発症原因を直接的に説明し得る遺伝子情報は得られなかったが、少なくとも遺伝子の発現調節機構に関連するゲノム領域はある程度絞り込めた。また、これまでの連鎖解析では主にメンデル遺伝病を代々有する家系に特有の遺伝子のエキソン上に存在する危険度の高いまれなバリエーションを数々見出している。第二世代シーケンサーは、両者の深化と両者間に存在するギャップを補完する技術になることが期待されている(図3)。しかし、第二世代シーケンサーといえどもヒト全ゲノムを

高いカバー率で網羅する高精度なシーケンスデータを多検体から取得することは検体処理能力およびコストの面から困難である。そこで、シーケンサーに供する試料の前処理として、研究者が興味のある領域あるいは特定の構成成分(たとえば遺伝子のエキソン)をゲノムから特異的かつ効率的に捕獲する技術(標的配列濃縮法)の開発こそが研究の質を決定づける。筆者らによる標的配列濃縮方法の開発については別稿に記載している³⁰⁾。欧米諸国では、第二世代シーケンサーと標的配列濃縮法を組み合わせた新技術を駆使しながら、まずはGWASでは明かされなかった多因子疾患の生化学的な発症機序を力づくで解明しようとしている³¹⁾。また、これまでに発表されたヒトでの次世代シーケンサーを用いたほとんどすべての成果は、ゲノムDNAを使い切ると研究完成責任と再現義務を果たせなくなるので、ヒト白血球細胞の細胞株化を行ったうえで細胞株から抽出したゲノムDNAを用いて塩基配列を決定している。多数症例を細胞株化できるかどうかが一層の参入障壁となるが、筆者らは緑内障症例と対照例約4,000例の細胞株化を完了している。

緑内障のような多因子疾患は、ひとつひとつの影響力が微弱な数十~数百におよぶバリエーションから構成される遺伝因子とさまざまな環境因子とが複雑に作用し合って発症することが予想される。たとえば、遺伝因子の影響が強いとされている1型糖尿病ですら、現在までに40種類以上のSNPが複数の大規模GWASの統合解析によって割り出されている³²⁾。第二世代シーケンサーによって多因子疾患の発症に関連する全バリエーションが同定され尽くした後は、従来の分子情報網(たとえば、教科書に模式図として示されているシグナル伝達系)にマイクロRNAの情報網が加わる多彩なバリエーション情報を統合的に理解する必要性に迫られる。そのような場面では、アレイを用いた遺伝子発現解

析で近年普及してきたパスウェイ解析^{注7)}の経験が役に立つ。そして、これらの情報網を統合し終えた暁には、ゲノム学の立場からの緑内障病型分類が可能になる学問深化と分子標的治療薬の開発開始と同時に、複数の多因子疾患が共有している「ハブ」となるようなバリエーションが整理されて浮かび上がってくるに違いない。このような精鋭バリエーションを無数のバリエーションの中から厳選することで、まず先行する1000Kアレイ研究成果で作られる一般的リスク判定診断チップに比べて精度の高い個人最適化医療のためのより広い個人差に対応できる緑内障遺伝子診断チップが現実味を帯びてくる。なお、ゲノム検査薬のプラットフォームは、費用と安定性から搭載SNP数を抑えて信頼性を向上させたアレイが主流を占めることが確実である。イルミナ社からFDAの認可を取得した数百のバリエーションを短時間で決定できる遺伝子診断に特化したアレイ機器が登場し、アフィメトリクス陣営やその他陣営も近未来の遺伝子診断市場を見据えている。ハード面の準備は着々と進行しているため、緑内障診断アレイの開発に向けてソフト面で本邦の研究成果が貢献できることを願ってやまない。

IV. 遺伝カウンセリング体制の必要性

これまでの遺伝カウンセリングは遺伝病や癌、婦人科領域の出産に絡んだ疾患が中心であったが、発症リスクのみならず薬剤感受性や副作用発現についてもゲノム診断の範囲が広がりつつある。緑内障領域に関しては、これまではあくまで研究目的であったゲノム診断が、近未来に実際に検診や診療の中で実施されることが予想される。遺伝子診断アレイが実用化されれば、緑内障の発症リスクが高いかどうか、また視野障害進行リスクが高いかが判定可能になる。少量の血液だけで判定可能な診断アレイが

実用化されれば、およそ9割の患者が自分は緑内障であると気づいていないという特性のある緑内障⁹⁾の対策のために人間ドックや健康診断の血液検査のメニューに組み入れられることも予想される。緑内障の発症リスクが高いと判定が出た場合に、早期発見と早期治療開始につながる圧倒的な恩恵がある一方、さまざまな問題が生じる可能性がある。緑内障発症リスクの個人情報取り扱いを誤れば、就職や結婚・出産、一般の生命保険の加入などに影響する可能性がある。また、遺伝子診断の結果を聞いただけで未発症にもかかわらず精神的なダメージを受けるケースの出現も想定される。遺伝子診断実現と同時に個人情報管理の徹底と遺伝カウンセリングの重要性が増してくる。既に遺伝疾患を扱う大きな施設では院内に遺伝カウンセリングが開設されている。施設によって多少の違いはあるが、約1時間のカウンセリング(保険適応なし。値段は施設によって異なる。1回につき2,500~5,000円程度)を複数回(1度であれば正しく理解できない可能性があるため)受ける。

遺伝カウンセリングには臨床遺伝専門医制度(<http://jbmg.org/>)が存在し、その資格を持った医師が中心となって相談にあたる。内科や外科、小児科、婦人科では臨床遺伝専門医の資格を持っている医師がある程度存在するのに対し、本資格を有する眼科医はごく少数であるのが現状である。これまでは、臨床遺伝専門医の受験資格を得るためには「3年以上の日本人類遺伝学会あるいは日本遺伝カウンセリング学会の会員歴」が必要で、かつ「遺伝症例20症例以上の経験および3年以上の遺伝カウンセリングにあたった実績および遺伝疾患に関する発表論文/学会発表が必要」などとされていたためハードルがかなり高かった。しかしながらこのたび、2011年から2013年までと暫定的ではあるが受験資格が緩和されることになった。暫定制度では、「各科の専門医を取得後3年以上」を受験

資格とし、受験者は「臨床遺伝専門医制度委員会」に、「資料(10例の既実践した遺伝医療に関するまとめで、この10例に関しては、稀少な単一遺伝子病や染色体異常などに限らず、生活習慣病、精神疾患など発症における遺伝要因が関与する多因子疾患を含む)を提出」して審査を受け、受験資格認定を受けることになる。「受験申請時には日本人類遺伝学会あるいは日本遺伝カウンセリング学会の入会が条件」になった。よって眼科専門医も臨床遺伝専門医の資格を取得しやすくなった。眼科領域の疾患に端を発する遺伝カウンセリングを他科出身の専門医に任せるのではなく、眼科専門医も積極的に遺伝カウンセリングに参画していく必要があり、この臨床遺伝子専門医の受験資格緩和は追い風となる。

おわりに

緑内障は特定の遺伝子で原因が説明できる疾患ではなく多因子疾患の代表格といえる。落屑緑内障の *LOXLI* 遺伝子についてはどの人種でも高い危険度を有するが、人種によってリスクアレルが逆転(危険と保護の反対の作用)する SNP があること、症候群のまま終わるか緑内障発症に至るかの予測がいまだにできないことなど、解明すべき課題が残る。原発開放隅角緑内障に関しては報告されはじめた数個の SNP の危険度は低く、人種差があり、さらなる研究結果がまたれる。マイナーアレル頻度が5%以下のバリエーションに関しては、症例数を増やしての GWAS や次世代シーケンスでの検証が必要と考えられる(図3)。

緑内障の遺伝子診断は、研究目的で特定の患者にしか行われていなかった段階から、一般検診で少量の血液で発症/進行予測ができる時代に変貌することは確実である。その延長線上には、信頼できる診療記録と投薬記録をゲノム情

報と結びつける研究に活用可能な形態で保有する研究グループの努力によって、薬剤の感受性・有害事象発現も遺伝子診断できる時代がやってくる。緑内障を含む多因子疾患のゲノム診断は、発癌の多ヒット説のような誕生後の体細胞で次々に起こるダイナミックなゲノム上の変異の増加は想定しておらず、原則的に一生不変が前提な遺伝因子を得ることのみを視野に入れている。一生不変が前提なゲノム情報を安全で安定な形で保存すれば検査を何度も受ける必要はない。近い将来、緑内障診断アレイが多くの人に活用され、緑内障早期発見・早期治療への橋渡しとして、そして治療に真に役立つように、ひいては視野機能障害を予防して QOL を高く保ちつつ医療費や社会福祉費を抑制することに役立つことを切に願っている。

脚注

注1) DNA マイクロアレイ：何十万個というオリゴヌクレオチドプローブ(20~30塩基からなる DNA 断片)が整然と基盤(チップ)やスライドガラス上に共有結合で固相化されたもの。たとえば、アフィメトリクス社はチップ上に、イルミナ社はマイクロビーズ上にプローブを固相化した商品を販売しており、それぞれ GeneChip, BeadArray という商品名で商標登録して2社がしのぎを削っている。これらのアレイに断片化したヒトゲノム DNA を反応させて洗浄することにより、アレイ上のプローブと相補鎖(AとT, CとGの組)を形成(ハイブリダイズ)した DNA 断片のみが検出できる。SNP を検出する場合には、プローブ配列の中央に SNP を配置し、ヒトゲノム由来の DNA 断片がどのジェノタイプのプロープとハイブリダイズしたかを検出することによって、その検体がどの配列の SNP を有するかを決定(ジェノタイプング)することができる。

注2) 第二世代シーケンサー：第二世代

シーケンサーは、①何百万個という DNA 断片の塩基配列を同時に決定し、②ヒトゲノムプロジェクトによって決定されたヒトの参照配列(リファレンス配列)に①で塩基配列が決定した DNA 断片を貼付(アライメント)し、その DNA 断片がリファレンス配列のどこ由来の配列かを決定する(図1右下)。①を可能にした技術として、たとえばイルミナ社の Genome Analyzer では、スライドガラス上で何百万個という DNA 断片を一塩基ずつ伸長させながら、その伸長反応ごとに蛍光を画像として検出し配列を決定していく³⁴⁾。現在は、第二世代シーケンサーの1ランでヒトゲノム(33億塩基対)全体を約20回のカバー率で配列決定できる水準まできている。

注3) バリエーション(variant)：生物どうしの個体差を規定する遺伝的な塩基配列の違いの総称。バリエーションには、一塩基だけ異なるものから数塩基から数千塩基にも及ぶ挿入や欠失、同じ配列が繰り返される回数などの種類がある。一塩基多型(single nucleotide polymorphism：SNP)もバリエーションの一種で「ある集団で1%以上の頻度で認められるバリエーション」として定義されている。これに対して“変異(mutation)”は、癌細胞などの体細胞で認められる後天的に新生した塩基配列の違いとして区別することが多い。

注4) サンガー法：第一世代のシーケンス技術。発明者の名前からサンガー法、あるいはその原理からダイデオキシ法とも呼ばれる。配列を決定したい鋳型 DNA をポリメラーゼで伸長させる際に、基質として通常のアデオキシヌクレオチド(dNTP、NはA、G、C、Tのいずれか)とともに3'末端側のOH基がないのでそれ以上伸長できないダイデオキシヌクレオチド(ddNTP)を混ぜることによって、たとえば鋳型 DNA の A 塩基に相補的な ddTTP を取り込むとそこで伸長反応が停止し、そこで長さ

と蛍光色素を1対1対応させる。ddNTPにはそれぞれ異なる4色の蛍光色素がラベルされており、蛍光色素を検出することで一塩基ずつ鋳型 DNA の塩基配列が決定されていく。1回のシーケンスで400~1,000塩基/サンプルの配列が決定できる。

注5) 連鎖不平衡：同一染色体上のある一定範囲に存在する複数の SNP の間にはランダムではない相関が認められ、この関係にあることを連鎖不平衡(linkage disequilibrium：LD)という。LDは人種ごとの減数分裂時の相同染色体組換えの記録であり、厳密なLDが及ぶ範囲内ではその人種の歴史で組換えが生じていないことを意味する。LDは数kbから時には数百kbにもおよび、その範囲を視覚化する計算方法も開発されている(視覚化されたLDの範囲を「LDブロック」と呼ぶ)。LDブロックは、相関解析で同定されたマーカー SNP から真の疾患原因 SNP を導き出すうえで重要な役割を果たしている。

注6) アレル頻度：たとえば、ある SNP のアレル(対立遺伝子)がAとTであった場合、ある集団でAまたはTを有する人数の割合をアレル頻度と呼ぶ。このうち、頻度が低いほうのアレルをマイナーアレルと呼び、疾患に関連する SNP を考える場合、一般的にマイナーアレルがリスクアレルとして定義される。

注7) パスウェイ解析：現在は、アレイで取得した大量の遺伝子発現データの相互関係を網羅的に解析する方法として用いられている。発現データに限らず、公共データベース上の利用可能なあらゆるデータ(実験データに限らず文献情報なども)を統合して遺伝子、蛋白質、化合物などの間に存在し得る相互関係(促進、抑制、結合、阻害、触媒など)をネットワークとして結びつける方法。

文 献

- 1) Stone EM, Fingert JH, Alward WL et al : Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 275 : 668-670, 1997
- 2) Rezaie T, Child A, Hitchings R et al : Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 295 : 1077-1079, 2002
- 3) Monemi S, Spaeth G, DaSilva A et al : Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 14 : 725-733, 2005
- 4) Fan BJ, Wiggs JL : Glaucoma : genes, phenotypes, and new directions for therapy. *J Clin Invest* 120 : 3064-3072, 2010
- 5) Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P et al : Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 317 : 1397-1400, 2007
- 6) Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR et al : A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 449 : 851-861, 2007
- 7) Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T et al : Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 : 12838-12842, 2009
- 8) Sheffield VC, Stone EM, Alward WL et al : Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet* 4 : 47-50, 1993
- 9) Iwase A, Suzuki Y, Araie M et al : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. *Ophthalmology* 111 : 1641-1648, 2004
- 10) Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH et al : Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med* 360 : 1113-1124, 2009
- 11) Pennisi E : Breakthrough of the year. Human genetic variation. *Science* 318 : 1842-1843, 2007
- 12) Ku CS, Loy EY, Pawitan Y et al : The pursuit of genome-wide association studies : where are we now? *J Hum Genet* 55 : 195-206, 2010
- 13) Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al : Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308 : 385-389, 2005
- 14) Swaroop A, Branham KE, Chen W et al : Genetic susceptibility to age-related macular degeneration : a paradigm for dissecting complex disease traits. *Hum Mol Genet* 16 (R2) : R174-182, 2007
- 15) Maller J, George S, Purcell S et al : Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 38 : 1055-1059, 2006
- 16) Gutman S, Kessler LG : The US Food and Drug Administration perspective on cancer biomarker development. *Nat Rev Cancer* 6 : 565-571, 2006
- 17) Fackenthal JD, Olopade OI : Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 7 : 937-948, 2007
- 18) Musgrove EA, Sutherland RL : Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 9 : 631-643, 2009
- 19) Jain KK : Applications of AmpliChip CYP450. *Mol Diagn* 9 : 119-127, 2005
- 20) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105-1109, 2009
- 21) Frazer KA, Murray SS, Schork NJ et al : Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 10 : 241-251, 2009
- 22) Hayashi H, Gotoh N, Ueda Y et al : Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population. *Am J Ophthalmol* 145 : 582-585, 2008
- 23) Ozaki M, Lee KY, Vithana EN et al : Association of LOXL1 gene polymorphisms with pseudoexfoliation in the Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 3976-3980, 2008
- 24) Mori K, Imai K, Matsuda A et al : LOXL1 genetic polymorphisms are associated with exfoliation glaucoma in the Japanese population. *Mol Vis* 14 : 1037-1040, 2008
- 25) Jiao X, Yang Z, Yang X et al : Common variants on chromosome 2 and risk of primary open-angle glaucoma in the Afro-Caribbean population of Barbados. *Proc Natl Acad*

- Sci U S A 106 : 17105-17110, 2009
- 26) Meguro A, Inoko H, Ota M, Mizuki N, Bahram S : Genome-wide association study of normal tension glaucoma : common variants in SRBD1 and ELOVL5 contribute to disease susceptibility. *Ophthalmology* 117 : 1331-1338. e5, 2010
- 27) Thorleifsson G, Walters GB, Hewitt AW et al : Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 42 : 906-909, 2010
- 28) Ueta M, Sotozono C, Nakano M et al : Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by means of a genome-wide association study. *J Allergy Clin Immunol* 126 : 1218-1225, 2010
- 29) Singleton AB, Hardy J, Traynor BJ et al : Towards a complete resolution of the genetic architecture of disease. *Trends Genet* 26 : 438-442, 2010
- 30) 中野正和, 田代啓 : 大規模シーケンサー解析用ヒトゲノム標的配列濃縮法. *実験医学* 28 : 3147-3153, 2010
- 31) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al : Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461 : 747-753, 2009
- 32) Barrett JC, Clayton DG, Concannon P et al : Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 41 : 703-707, 2009
- 33) Krumbiegel M, Pasutto F, Schlötzer-Schrehardt U et al : Genome-wide association study with DNA pooling identifies variants at CNTNAP2 associated with pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Hum Genet* 19 : 186-193, 2010
- 34) Metzker ML : Sequencing technologies-the next generation. *Nat Rev Genet* 11 : 31-46, 2010
- 35) Perrotta PL, Svensson AM : Molecular diagnostics in hemostatic disorders. *Clin Lab Med* 29 : 367-390, 2009
- 36) Wellcome Trust Case Control Consortium : Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447 : 661-678, 2007
- 37) Zanke BW, Greenwood CM, Rangrej J et al : Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet* 39 : 989-994, 2007

*

*

隅角癒着解離術における手術用ダブルミラー隅角鏡の有用性の検討

丸山悠子 森 和彦 池田陽子 成瀬繁太 松田 彰 木村健一 今井浩二郎 木下 茂
 京都府立医科大学眼科学教室

目的：手術用ダブルミラー隅角鏡は患者の頭位や眼球ならびに顕微鏡を傾斜させることなく全周の隅角が操作可能である。今回筆者らは隅角癒着解離術 (GSL) におけるダブルミラー隅角鏡 (dmG) の有用性を検証するために従来型の手術用隅角鏡 (SJG) と dmG を手術時間の面から比較検討した。 **方法**：対象は当科において 2001 年度および 2007 年度に GSL 併用白内障手術が施行された慢性閉塞隅角緑内障症例 20 例 20 眼 (連続症例) である。同時期同一術者による白内障単独手術症例 20 例 20 眼を対照とした。GSL は 2001 年度には SJG を、2007 年度には dmG を用いて行い、それぞれの手術開始から終了までの経過時間をレトロスペクティブに比較検討した。 **結果**：2001 年度、2007 年度の白内障単独および GSL 併用白内障手術の手術時間はそれぞれ、 20.8 ± 5.8 、 17.3 ± 4.2 、 47.7 ± 10.7 、 26.6 ± 6.4 分であった。白内障単独手術の手術時間は 2001 年度と 2007 年度の間に有意差はなかったが、dmG を用いて行った 2007 年度のほうが SJG による 2001 年度と比べて手術時間が有意に短縮していた ($p=0.0004$)。 **結論**：隅角癒着解離術において、ダブルミラー隅角鏡は従来型隅角鏡よりも有意に手術時間を短縮させることができた。

Evaluation of Double-Mirror Gonio Lens for Goniosynechialysis Comparing with the Conventional Gonioprism

Yuko Maruyama, Kazuhiko Mori, Yoko Ikeda, Shigeta Naruse, Akira Matsuda, Kenichi Kimura, Kojiro Imai, Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Purpose : To evaluate the usefulness of double-mirror gonio lens (dmG ; Mori upright surgical gonio lens, Ocular Instruments, Inc., Bellevue, WA, USA) for goniosynechialysis (GSL), comparing with the conventional Swan-Jacob gonio prism (SJG ; Ocular Instruments, Inc.). **Methods** : Two consecutive case series of 20 uncontrollable primary angle closure/glaucoma (PAC/G) in the years of 2001 and 2007 were enrolled to this study at the Glaucoma Clinic in Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan. The other consecutive series of 20 cataract extraction surgery during the same years were also enrolled as controls. Written informed consent were obtained before the surgery for all patients, and all the surgeries were performed by one surgeon (K.M). In the cases of PAC/G, dmG was used in the year of 2001 and SJG was used in the year of 2007. Total operation time was recorded and compared between the two groups. **Results** : The operation time of SJG and dmG groups were 47.7 ± 10.7 and 26.6 ± 6.4 (mean \pm SD) minutes, respectively, while simple cataract surgery took 20.8 ± 5.8 and 17.3 ± 4.2 minutes in the years 2001 and 2007, respectively. The operation time of dmG group was significantly shorter than that of the SJG group ($p=0.0004$), although there were no differences between the time of cataract surgery in 2001 and 2007. **Conclusions** : Double-mirror gonio lens is more useful than conventional gonio prism in performing GSL in terms of not only the shorter operation time, but also the easier surgical procedure.

[Japanese Journal of Ophthalmic Surgery 23(1) : 147-150, 2010]

I 緒 言

従来型手術用隅角鏡として使われている Swan Jacob Gonio-prism (SJG) は、直接型隅角鏡に分類され、正立像で隅角

を観察、操作できるが、視軸に対して平行な方向から隅角を観察することができない。このため、SJG を用いた隅角癒着解離術 (GSL) では患者の頭位の移動や眼球の回旋、顕微鏡の傾斜の調節という操作が必要であるために、手間と時間が

〔別刷請求先〕 丸山悠子：〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室
 Reprint requests : Yuko Maruyama, Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokoji, Kamigyoku, Kyoto 602-0841, JAPAN e-mail : ymaruyam@koto.kpu-m.ac.jp

かかるとともに結果として無駄な操作が増えることになる。このような欠点を克服するため、森らは新しい手術用隅角鏡を考案した(図1)¹⁾。この隅角鏡は、岩崎らによって開発されたダブルミラー隅角鏡(dmG)のコンセプトをもとに鏡面を2枚内蔵している²⁾。これにより、患者の頭位や眼球な



図1 新しい手術用隅角鏡
森らにより考案されたダブルミラー隅角鏡。

表1 隅角鏡の従来型と Double-mirror 型での比較

	従来型	Double-mirror 型
特徴	直像	ダブルミラー
光路	1系統	2系統
観察方向	視軸に対し45~60°	視軸方向
眼球・頭位	傾斜	垂直

らびに顕微鏡を傾斜させることなく単なる隅角鏡の回転のみで全周の隅角操作が可能となった(表1)。

今回筆者らはGSLにおけるdmGの有用性を検証するためにSJGとdmGを手術時間の面から比較検討した。

II 方法

対象は2001年度および2007年度に京都府立医科大学附属病院で同一術者によりGSL併用白内障手術が施行された慢性閉塞隅角緑内障症例20例20眼(連続症例)である。同時期の同一術者による白内障単独手術症例20例20眼(連続症例)を対照とした。対象となった症例に対しては新しい手術器具を使用する旨を説明し、全例手術前に同意を得た。GSLは2001年度にはSJGを、2007年度にはdmGを用いて行った。

白内障単独手術群では、2001年度、2007年度で平均年齢がそれぞれ、 69.2 ± 9.57 、 75.0 ± 7.26 であった。男女比は2001年度で男性3人、女性7人、2007年度で男性3人、女性7人であった。一方GSL併用白内障手術群では2001年度、2007年度で平均年齢がそれぞれ、 66.5 ± 5.82 、 62.3 ± 11.1 であった。男女比は2001年度で男性5人、女性5人、2007年度で男性2人、女性8人であった。いずれも2001年度と2007年度の両群の間には有意差は認めなかった。

今回は、それぞれの手術開始から終了までの経過時間をレトロスペクティブに比較検討した。なお、統計学的検討はMann-Whitney U検定を用いた。

III 結果

GSLでは、SJG群とdmG群のどちらの群においても術中

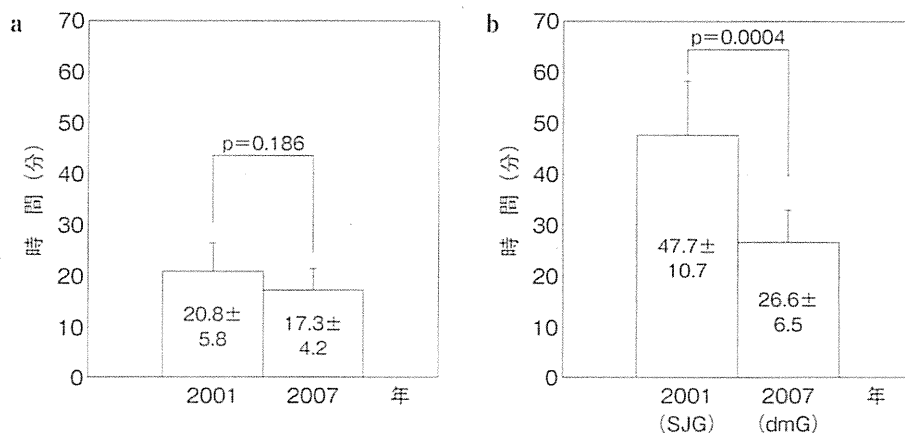


図2 手術時間の比較

a: 白内障単独手術。白内障単独手術の手術時間は2001年が 20.8 ± 5.8 分、2007年が 17.3 ± 4.2 分であり、両群の間に有意差を認めなかった($p=0.1859$)。

b: GSL併用白内障手術。dmGを用いて行った2007年のほうが 26.6 ± 6.4 分であるのに対して、SJGを用いて行った2001年は 47.7 ± 10.7 分となっており、dmGを用いた2007年では手術時間が有意に短縮していた($p=0.0004$)。

ならびに術後合併症は認められなかった。両群の最終観察時における術後眼圧はいずれも 16~19mmHg であり、両群間で有意差を認めなかった。SJG 群では術中に患者の頭位や眼球を大きく傾斜させる必要があり、かつ上方や下方では一部隅角の観察・操作の困難な領域が存在した。これに対して dmG 群では、すべての象限において隅角の観察ならびに操作が容易であり、上方や下方の PAS に対しても GSL が確実に施行可能であった。

2001 年度、2007 年度の白内障単独および GSL 併用白内障手術の手術時間はそれぞれ、 20.8 ± 5.8 、 17.3 ± 4.2 、 47.7 ± 10.7 、 26.6 ± 6.4 分であった。白内障単独手術の手術時間は 2001 年度と 2007 年度の間に有意差は認めなかった ($p = 0.1859$ 、図 2-a) が、dmG を用いて行った 2007 年度のほうが SJG による 2001 年度と比べて手術時間が有意に短縮 ($p = 0.0004$ 、図 2-b) していた。

IV 考 按

GSL は、初めに Cambell ら³⁾ が、またわが国では永田ら⁴⁾ が考案して以来、原発閉塞隅角緑内障に対して広く施行されるようになった術式であり、良好な手術成績が報告されている⁵⁾。その後、谷原ら⁶⁾ により水晶体摘出術を併用することによりさらに成績が向上することが報告されている。これ以降も、わが国で数多くの手術成績の報告がなされている^{7,8)} が、これらの報告はいずれも手術用隅角鏡として直接型隅角鏡を使用している。

手術用隅角鏡としては従来より、Thorpe 型、Hoskins-Barkan 型、SJG などが用いられているが、これらはいずれも直接型隅角鏡に分類され、正立像で隅角を観察、操作できる利点がある。しかしながら、直接型隅角鏡は視軸に対して平行な方向から隅角を観察することができないという欠点を併せ持つ。このため、手術用顕微鏡下に直接型隅角鏡を用いて隅角を観察、操作するには、患者の頭位の移動や眼球の回旋をさせるか、手術用顕微鏡自体を傾ける必要がある。すなわち、全周の隅角を確認するために、その都度、顕微鏡、眼球もしくは頭部を目的とする方向へ傾斜させなければならず、手間と時間がかかるとともに結果として無駄な操作が増えることになる。

一方で、今回使用した新しい手術用隅角鏡である dmG では、鏡面を 2 枚内蔵していることから、患者の頭位や眼球ならびに顕微鏡を傾斜させることなく視軸に対して平行な方向から隅角を観察、操作することが可能となった (図 3-a)¹⁾。また、この dmG では、隅角鏡を回転しても手術器具の位置が確実に把握できるように中央部の視野を確保している (図 3-b)。ダブルミラーを介した光路と中央部の光路の 2 つの光路が存在するため、より視認性に優れた隅角像を得ることができる (図 3-c)。すなわち、dmG では単なる隅角鏡の回

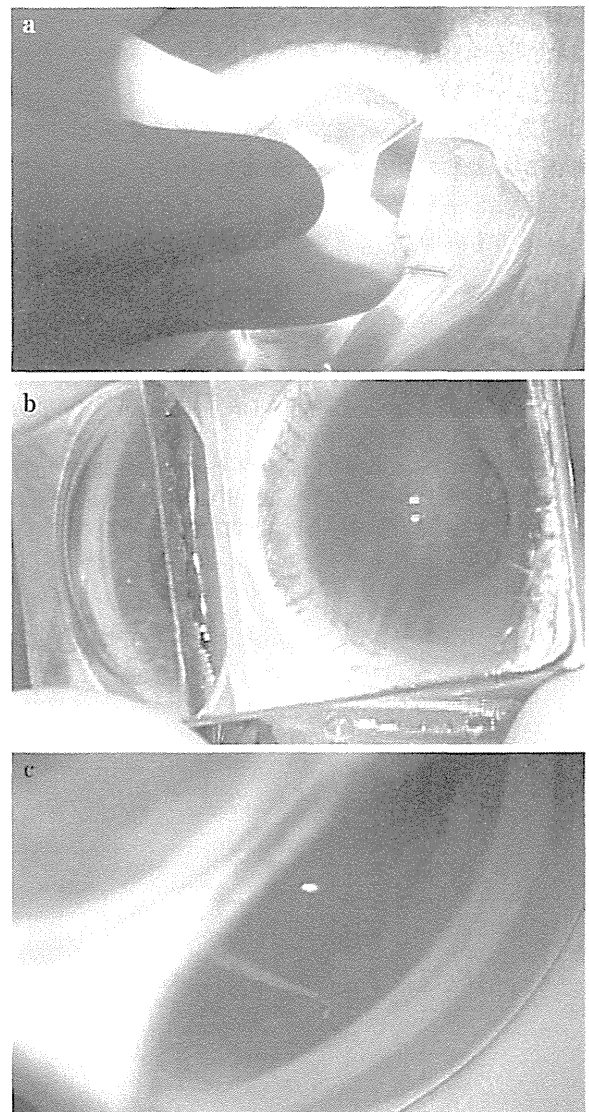


図 3 術中のダブルミラー隅角鏡所見

- a: ダブルミラー隅角鏡の使用。手術中にダブルミラー隅角鏡を使用している際の手元の様子。
- b: ダブルミラー隅角鏡での視野。今回考案された新しい隅角鏡では、隅角鏡を回転しても手術器具の位置が確実に把握できるように中央部の視野を確保している。
- c: 隅角癒着解離術。ダブルミラー隅角鏡使用時の隅角癒着解離術の術中所見。

転のみで全周の隅角操作が可能である。しかし、このような利点はあるものの、dmG では隅角鏡の回転に伴って顕微鏡の視野を移動させる必要があり、顕微鏡を高倍にした場合にはその移動量が大きいという欠点が認められた。

今回の比較検討では、対照群として用いた白内障単独手術では時間の有意差を認めなかったが、GSL 併用白内障手術では手術時間が有意に短縮しており、dmG の使用に依存するところが大きいと考えられた。SJG を用いた GSL では、

患者の頭位の移動や眼球の回旋、顕微鏡の傾斜の調節などに多くの時間を要しており、そのためにSJG使用時の手術時間が長いという結果となったと考えられる。

以上より、隅角癒着解離術において、ダブルミラー隅角鏡は顕微鏡の移動量が大きいという欠点を差し引いても、手術操作を簡素化し手術時間を大幅に短縮できることから、従来型隅角鏡よりも有用であると考えられた。

【文 献】

- 1) Mori K, Ikushima T, Ikeda Y, et al : Double-mirror gonio-lens with dual viewing system for goniosurgery. *Am J Ophthalmol*, 143 : 154-155, 2007
- 2) Iwasaki N, Takagi T, Lewis JM, et al : The double-mirror gonioscopic lens for surgery of the anterior chamber angle. *Arch Ophthalmol*, 115 : 1333-1335, 1997
- 3) Cambell DG, Vela A : Modern goniosynechialysis for the treatment of synechial angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*, 91 : 1052-1060, 1984
- 4) 永田 誠, 榎津直久 : 隅角癒着解離術 第1報. 臨眼, 39 : 707-710, 1985
- 5) 永田 誠, 榎津直久 : 隅角癒着解離術 第2報. 臨眼, 80 : 2149-2152, 1986
- 6) 谷原秀信, 永田 誠 : 閉塞隅角緑内障における水晶体の役割. 眼紀, 39 : 1392-1395, 1988
- 7) 谷原秀信, 永田 誠 : 隅角癒着解離術における併発症. 日眼会誌, 92 : 444-447, 1988
- 8) Tanihara H, Nishiwaki K, Nagata M : Surgical results and complications of goniosynechialysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 230 : 309-313, 1992
- 9) 扇谷 晋, 星合 繁, 花田育久ほか : 原発閉塞隅角緑内障に対する隅角癒着解離術の成績. 臨眼, 62 : 935-938, 2008

円蓋部基底トラベクレクトミー術後におけるレーザー切糸術の タイミングと眼圧

南 泰明 池田陽子 森 和彦 成瀬繁太 今井浩二郎 小林ルミ
木村健一 木下 茂

京都府立医科大学大学院視覚機能再生外科学

Evaluation of Laser Suturelysis after Fornix-based Trabeculectomy

Yasuaki Minami, Yoko Ikeda, Kazuhiko Mori, Shigeta Naruse, Kojiro Imai, Lumi Kobayashi,
Kenichi Kimura and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

京都府立医科大学附属病院において2007年1月からの6カ月間に円蓋部基底トラベクレクトミー (trabeculectomy : TLE) を施行した50例60眼 (男性27例33眼, 女性23例27眼, 平均年齢65.9±14.5歳) を対象とし, 術後早期に施行されたレーザー切糸術 (laser suturelysis : LSL) のタイミングと眼圧変化ならびにLSLの有効性を左右する要因についてレトロスペクティブに検討した。LSLは39眼 (65%) で施行しており, 平均施行回数は1.4±1.2回, 眼圧下降値と下降率はそれぞれ, 初回1.5±6.5 mmHg, 3.0±33.8%, 2回目 (30眼) 7.6±8.2 mmHg, 31.1±37.7% (うち2眼は転院などで2回目のLSL後眼圧が不明のため28眼での値), 3回目 (10眼) 6.1±12.8 mmHg, 20.0±29.1%であった。年齢, 性別, 術式, 糖尿病の有無はLSLのタイミングや回数には影響を与えなかった。

We evaluated the intraocular pressure (IOP)-reduction effects of, and clinical factors associated with, laser suturelysis (LSL) in the early postoperative phase of fornix-based trabeculectomy (f-TLE). Subjects comprised 50 glaucoma patients (60 eyes, mean age 65.9±14.5 yrs.) who underwent f-TLE at Kyoto Prefectural University of Medicine from January to July 2007. LSL was performed in 39 eyes (65.0%); second and third LSL were performed in 30 eyes (50.0%) and 10 eyes (16.7%), respectively. IOP reduction rates for first, second and third LSL were 3.0±33.8%, 31.1±37.7%, and 20.0±29.1%, respectively. LSL was performed a mean of 1.4±1.2 times. As clinical factors, age, gender, surgery type (TLE with or without cataract operation), and diabetes mellitus were not significantly associated with the IOP reduction rate or number of LSL procedures.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 27(5) : 695~698, 2010]

Key words : レーザー切糸, トラベクレクトミー, 緑内障, 強膜弁, trabeculectomy, laser suturelysis, glaucoma, scleral flap.

はじめに

保存的療法では十分な眼圧下降が得られない緑内障症例に対する観血的治療の一つとしてトラベクレクトミー (trabeculectomy : TLE) が選択されるが, TLEの術後早期合併症^{1,2)}として術後の低眼圧, 浅前房に伴う脈絡膜剝離, 低眼圧黄斑症などがある。近年, これらの合併症を防止する目的で, 強膜弁をタイトに縫合し適当な時期に縫合糸をレーザーで切糸することにより眼圧調整を行う方法が広く用いられて

いる⁴⁻⁷⁾。また, TLEの際の結膜弁作製方法も従来の輪部基底から円蓋部基底へと変化してきているため, レーザー切糸の順序やタイミングもそれに合わせて変化してきていると思われる。

今回, 京都府立医科大学附属病院 (以下, 当施設) で行った円蓋部基底トラベクレクトミー術後のレーザー切糸術 (laser suturelysis : LSL) のタイミングと眼圧経過について調査し, LSLの有効性を左右する要因の有無についても検討した。

〔別刷請求先〕 南 泰明 : 〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学大学院視覚機能再生外科学
Reprint requests : Yasuaki Minami, M.D., Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokouji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyō-ku, Kyoto 602-0841, JAPAN

I 対象および方法

対象は2007年1月1日から6月30日までの6カ月間に当施設においてマイトマイシンC (MMC) 併用円蓋部基底トラベクトミーを施行された50例60眼(男性27例33眼, 女性23例27眼, 平均年齢 65.9 ± 14.5 歳)である。術式は全例とも耳上側もしくは鼻上側の結膜輪部切開, 3×3 mmの二重強膜弁を1層目は強膜の1/2層, 2層目は強膜の4/5層を目処に作製し, 内方弁ごと線維柱帯を切除, 周辺虹彩切除後, 10-0ナイロン糸で5針縫合した(縫合糸の位置を図1に示す)。結膜縫合は2本のテンションをかけた輪部端々縫合, 子午線切開部位の強膜結膜端々縫合, 輪部の水平マトレス縫合を行った。術後の強膜弁縫合糸のLSLは, アルゴンレーザーでBlumenthalレンズを用い, $50 \mu\text{m}$, 0.2秒, 100mWの条件で行った。濾過胞形状, 目標眼圧と眼圧経過, 眼球マッサージ時の反応から術者が必要と判断した時点で, 図1に示す順に行った。

術後早期(3週間以内)に行ったLSLに関して, 切糸時期, LSL前後の眼圧変化, 合併症の有無についてレトロスペクティブに検討した。また, 術後早期における眼圧コントロール状態に対するLSLの効果を見るために, 15mmHg未満とそれ以上のそれぞれ2群に分けて検討した。なお, 術後早期

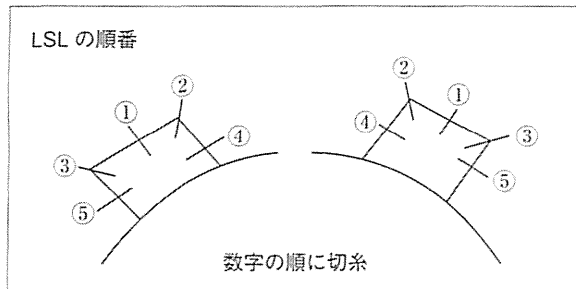


図1 強膜弁縫合とLSLの順序

LSLを施行する際には, できるだけ後方への房水流出を促すため, 図の数字の順に切糸を行っている。

の眼圧は複数回測定したものの平均から算出(平均術後 72.9 ± 43.6 日)し, 両群間で初回LSLまでの日数と総LSL回数の有意差を調べた。

なお, 統計学的検討は条件に応じて, Spearman順位検定, Mann-Whitney U検定, Student t検定, Kruskal-Wallis検定を用いて行った。

II 結果

緑内障病型の内訳は原発緑内障(閉塞隅角緑内障5例5眼を含む)が35例43眼, 続発緑内障が13例14眼, 発達緑内障が2例3眼であった。術式の内訳は白内障同時手術が23例29眼, TLE単独手術が27例31眼であった。全60眼中39眼(65%)に少なくとも1回以上のLSLが施行され, そのうち2回以上のLSLを要したものは30眼(初回LSL施行群のうち77%)であり, さらに3回目のLSLを要したものは10眼(2回目LSL施行群のうち33%)であった。全症例の平均LSLの施行回数は 1.4 ± 1.2 回であった。初回LSLは術後 5.2 ± 4.1 日に施行され, 眼圧下降値は 1.5 ± 6.5 mmHg(施行前 21.4 ± 9.5 mmHg: $8 \sim 50$ mmHg, 施行後 19.9 ± 9.9 mmHg: $8 \sim 56$ mmHg), 眼圧下降率は $3.0 \pm 33.8\%$ であった。2回目LSLは術後平均 10.3 ± 7.8 日で施行され, 眼圧下降値は 7.6 ± 8.2 mmHg(施行前 23.3 ± 10.0 mmHg: $14 \sim 62$ mmHg, 施行後 16.1 ± 11.1 mmHg: $3 \sim 57$ mmHg), 眼圧下降率は $31.1 \pm 37.7\%$ 。3回目LSLは術後 9.7 ± 2.8 日で施行され, 眼圧下降値は 6.1 ± 12.8 mmHg(施行前 17.4 ± 8.3 mmHg: $10 \sim 57$ mmHg, 施行後 13.2 ± 8.1 mmHg: $8 \sim 32$ mmHg), 眼圧下降率は $20.0 \pm 29.1\%$ であった(図2)。各回のLSLによる眼圧下降率の比較では, 2回目のLSLの眼圧下降率が最大であった。LSL後に過剰濾過から低眼圧をきたした症

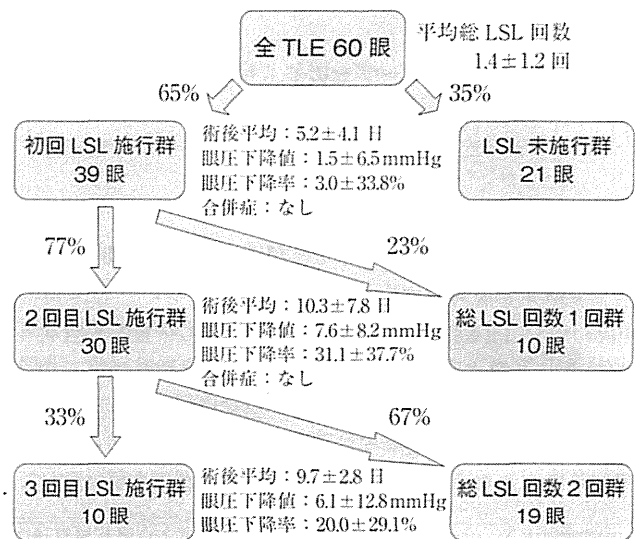


図2 全症例におけるLSL施行の流れ

表 1 LSL の時期・回数と各種要因との関連性

	初回 LSL までの日数		LSL 総回数	
年齢	相関なし p=0.18 (Spearman 順位検定 順位補正後)		相関なし p=0.79 (Spearman 順位検定 順位補正後)	
性別	男性 (22 眼) : 4.5±2.9 日 女性 (17 眼) : 6.1±5.4 日	有意差なし p=0.24 (Mann-Whitney 検定 順位補正後)	男性 (33 眼) : 1.4±1.2 回 女性 (27 眼) : 1.4±1.2 回	有意差なし p=0.98 (Student t 検定)
白内障同時手術の有無	同時 (21 眼) : 4.6±2.0 日 単独 (18 眼) : 5.9±5.6 日	有意差なし p=0.82 (Mann-Whitney 検定 順位補正後)	施行 (29 眼) : 1.5±1.1 回 単独 (31 眼) : 1.2±1.3 回	有意差なし p=0.35 (Student t 検定)
白内障手術同時/既/未施行	同時 (21 眼) : 4.6±2.0 日 既施行 (12 眼) : 6.2±6.5 日 未施行 (6 眼) : 5.3±3.4 日	有意差なし p=0.98 (Kruskal-Wallis 検定 順位補正後)	同時 (29 眼) : 1.5±1.1 回 既施行 (18 眼) : 1.5±1.3 回 未施行 (13 眼) : 0.9±1.1 回	有意差なし p=0.22 (一元配置分散分析法)
緑内障病型	原発 (28 眼) : 5.4±4.5 日 続発 (9 眼) : 4.1±2.2 日	有意差なし p=0.43 (Student t 検定)	原発 (43 眼) : 1.4±1.2 回 続発 (14 眼) : 1.2±1.3 回	有意差なし p=0.51 (Student t 検定)
術者	術者 A (32 眼) : 4.9±2.3 日 術者 B (3 眼) : 11.0±13.0 日 術者 C (4 眼) : 3.3±1.0 日	有意差なし p=0.25 (Kruskal-Wallis 検定 順位補正後)	術者 A (46 眼) : 1.4±1.2 回 術者 B (10 眼) : 0.7±1.2 回 術者 C (4 眼) : 2.3±1.0 回	有意差なし p=0.06 (Kruskal-Wallis 検定)
糖尿病有無	あり (8 眼) : 4.4±1.6 日 なし (31 眼) : 5.4±4.5 日	有意差なし p=0.74 (Mann-Whitney 検定 順位補正後)	あり (13 眼) : 1.5±1.6 回 なし (47 眼) : 1.3±1.1 回	有意差なし p=0.57 (Student t 検定)
眼軸長	相関なし p=0.41 (Spearman 順位検定 順位補正後)		相関なし p=0.46 (Spearman 順位検定 順位補正後)	
初回 LSL までの日数			初回 LSL までの TLE 術後日数 (LSL 施行 39 眼) : 5.2±4.1 日	相関なし p=0.12 (Spearman 順位検定 順位補正後)

表 2 術後早期における眼圧コントロール状態に対する LSL の効果の検討

	15 mmHg 未満群	15 mmHg 以上群	p 値
初回 LSL までの日数 (日)	4.7±1.9 (n=24)	7.3±4.3 (n=9)	0.17
LSL 総回数 (回)	1.3±1.0 (n=37)	1.9±0.8 (n=10)	0.09

(Mann-Whitney 検定 順位補正後)

例はなく、LSL に伴う合併症はみられなかった。

つぎに LSL 施行回数に影響を与えた要因に関する結果を表 1 に示す。初回 LSL の施行時期ならびに総 LSL 回数に関しては年齢、性別、術式、緑内障病型、術者、糖尿病の有無、眼軸の違いといった要因によっては有意な差はみられなかった。また、初回 LSL が早期に施行されても最終的な LSL 回数が少ないわけではなかった。

術後早期における眼圧コントロール状態に対する LSL の効果の検討では、15 mmHg 未満とそれ以上のいずれにおいても、初回 LSL までの日数と総 LSL 回数において有意差を認めなかった (表 2)。

III 考 按

TLE 術後の LSL に関してはこれまでも多数の報告がある^{5,8-10)} が、その内容については必ずしも一致しているとは

いえない。Ralli らの報告では POAG (原発開放隅角緑内障) に対する初回 TLE (MMC 使用) 全 146 眼中 95 眼 (65.1%) に LSL が必要であったとしており⁸⁾、Morinelli らは手術から初回 LSL までの期間が 2 日から 65 日 (平均 17.9±14.9 日) であったとしている⁹⁾。一方、Fontana らは偽水晶体眼の開放隅角緑内障を対象とした TLE (MMC 使用) 術後において 89 眼中 30 眼 (33.7%) に¹⁰⁾、Melamed らは TLE 術後 30 眼の 22 眼 (73.3%) に LSL を要し、眼圧下降値は 6.6±7.0 mmHg であったと報告している⁵⁾。

今回の結果では 65% の症例に LSL を要した。従来の報告においても LSL を要した症例の割合に大きく差があることから、LSL の要否に関しては結膜切開部位、結膜縫合法、強膜弁の形状や縫合糸数、縫合強度などの術式の微妙な差が影響している可能性が高いと考えられた。すなわち、実際には医療施設ごとにトラベクレトミーの術式に異なる点があることから、LSL の要否ならびに成績にも差が生じているものと思われる。

TLE の術式としては結膜の切開部位の差から輪部基底結膜弁と円蓋部基底結膜弁の 2 法に大別される。輪部基底結膜弁では強膜弁より離れた円蓋部結膜を切開するため房水漏出の危険性は少ない。一方、当施設で採用している円蓋部基底結膜弁では強膜弁近傍の輪部において結膜切開を行うため、術後早期に眼球マッサージや LSL を行うと輪部結膜縫合部からの房水漏出の危険性が高い。当施設ではハの字型のタイ

トな結膜輪部端々縫合と水平マットレス縫合を置くことで房水漏出を抑制しており、輪部基底結膜弁の際と同様、術後早期から眼球マッサージやLSLを行うことが可能となっている。さらに強膜弁の形状もLSLのタイミングや切糸順序に影響を及ぼす要因である。当施設では二重強膜弁の内層弁ごと線維柱帯を切除することで、トンネルを作製し後方への房水流出を促す方法を採用している。すなわち、結膜切開方法や強膜弁の種類、さらに房水の流出方向の違いにより、LSLを行う際の強膜弁縫合糸の切糸順序が異なっており、輪部に沿った方向に房水を流す輪部基底結膜弁では図1の④や⑤の糸をまず切るのに対して、より後方へ房水を流すことを意図した二重強膜弁併用円蓋部基底結膜弁では図1の①から⑤の順に切糸を行っている。

当施設での初回LSLは従来の報告と比べて比較的早期に施行している傾向にあったが、これは術後の低眼圧による合併症を予防する目的で強膜創を強めに縫合し、早期にLSLを施行することで眼圧コントロールを行っていく方針を取っていることによるものと思われた。

今回、TLE施行例の6割以上の症例において平均術後5日程度で初回LSLが施行されたことから、当施設で用いている術式ではTLE術後には早期から常にLSLの必要性を意識しながら経過観察を行うべきであると思われた。一方、術者間、白内障同時手術の有無などの術式間、患者側要因によってLSLの時期や回数に一定の傾向が認められなかった。また、術後早期の眼圧コントロール状態の良好群と不良群の間には、LSLの時期や回数に差が認められなかった。すなわちLSLのタイミングや切糸数については、あらかじめ予想できるような定型的なパターンが存在するわけではなく、各症例の濾過胞形状や眼圧経過に応じた緻密な術後管理が重要であることがわかった。

IV 結 論

LSL後には重篤な合併症なく眼圧下降させることができ

たことから、TLE術後管理としてLSLは安全に眼圧をコントロールしてゆくための有効な手段と考えられた。LSLのタイミングや切糸数については症例に応じた緻密な術後経過観察のもとに行う必要がある。

文 献

- 1) Shirato S, Kitazawa Y, Mishima S : A critical analysis of the trabeculectomy results by a prospective follow-up design. *Jpn J Ophthalmol* 26 : 468-480, 1982
- 2) Yamashita H, Eguchi S, Yamamoto T et al : Trabeculectomy : a prospective study of complications and results of long-term follow-up. *Jpn J Ophthalmol* 29 : 250-262, 1985
- 3) Savage JA, Condon GP, Lytle RA et al : Laser suture lysis after trabeculectomy. *Ophthalmology* 95 : 1631-1638, 1988
- 4) Pappa KS, Derick RJ, Weber PA et al : Late argon laser suture lysis after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* 100 : 1268-1271, 1993
- 5) Melamed S, Ashkenazi I, Glovinski J et al : Tight scleral flap trabeculectomy with postoperative laser suture lysis. *Am J Ophthalmol* 109 : 303-309, 1990
- 6) Fukuchi T, Ueda J, Yaoda K et al : The outcome of mitomycin C trabeculectomy and laser suture lysis depends on postoperative management. *Jpn J Ophthalmology* 50 : 455-459, 2006
- 7) Kapetansky FM : Laser suture lysis after trabeculectomy. *J Glaucoma* 12 : 316-320, 2003
- 8) Ralli M, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J : Outcomes of laser suture lysis after initial trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *J Glaucoma* 15 : 60-67, 2006
- 9) Morinelli EN, Sidoti PA, Heuer DK et al : Laser suture lysis after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* 103 : 306-314, 1996
- 10) Fontana H, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J : Trabeculectomy with mitomycin C in pseudophakic patients with open-angle glaucoma : outcomes and risk factors for failure. *Am J Ophthalmol* 141 : 652-659, 2006

* * *

隅角癒着解離術

森 和彦

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学講師

基本手技

全周にわたって隅角を確認しながら癒着部位を解離する。従来の直接型隅角鏡では眼球と頭部、顕微鏡を大きく傾斜させ眼球を回旋させながら1象限ずつ行う必要があったが、森ゴニオレンズではこれらを傾斜もしくは回旋させる必要がなく、単なる隅角鏡の回転のみで操作が

可能である。通常は手術用隅角鏡を角膜上に載せる前に輪部に3カ所のサイドポートを作成し、サイドポートから器具を挿入した後に手術用隅角鏡をのせ、約120°の範囲にわたる隅角の操作を行う。

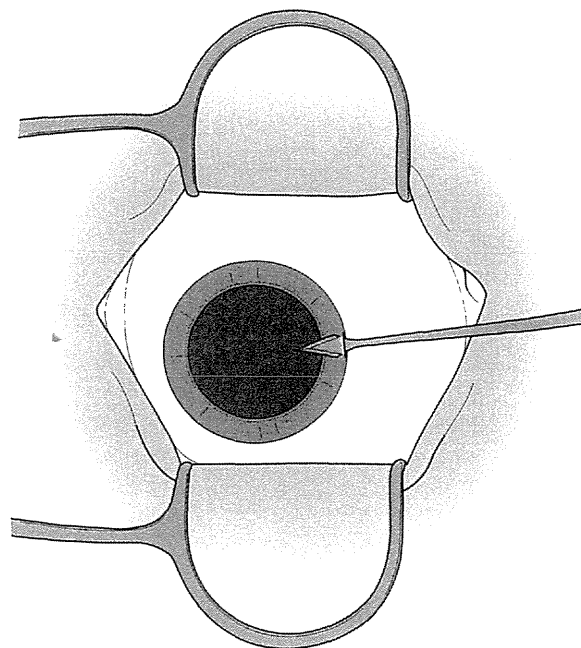
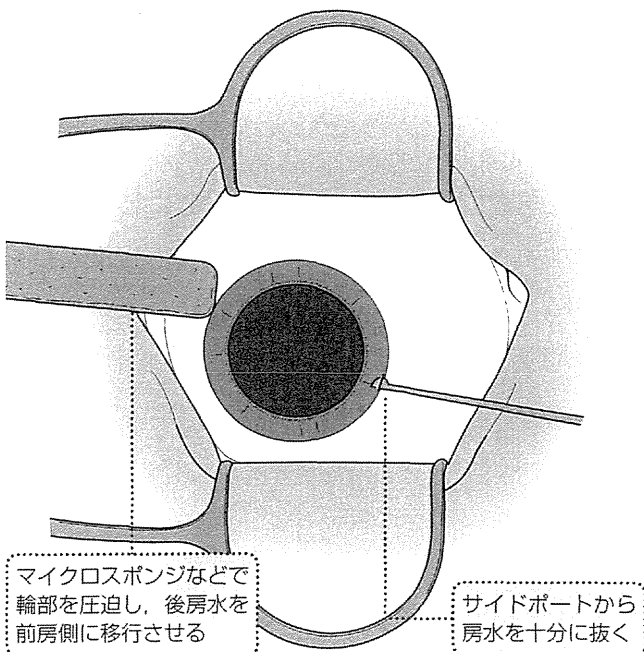
手術のポイント

手術における最大のポイントは視認性の確保である。隅角微細構造がしっかりと見えている状態で操作を行うことで、隅角後退や前房出血の頻度を低下させようのみならず、器具の接触による角膜内皮障害も防ぐことができる。白内障同時手術では、先に隅角操作を行ったほうが視認性に優れている。

第2のポイントは前房の保持である。粘弾性物質のなかでも分子量の大きいものを用い、前房深度を十分に確保することが必須である。また隅角操作中に房水が抜けて前房が浅くなるのを防ぐために、可能な限り前房水のみならず後房水も抜いて粘弾性物質に置換しておく必要がある。

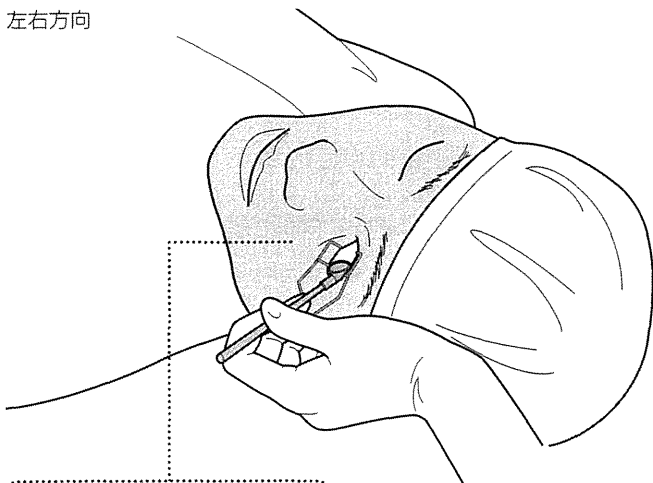
① 十分に後房水も抜いてから粘弾性物質で完全置換

② サイドポートを3~4カ所作成

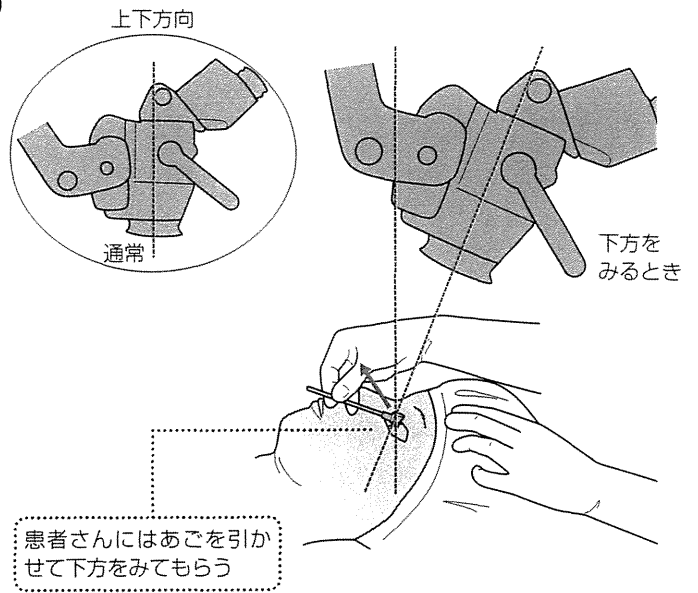


③ 隅角が確認できるようにセッティング (従来型)

左右方向

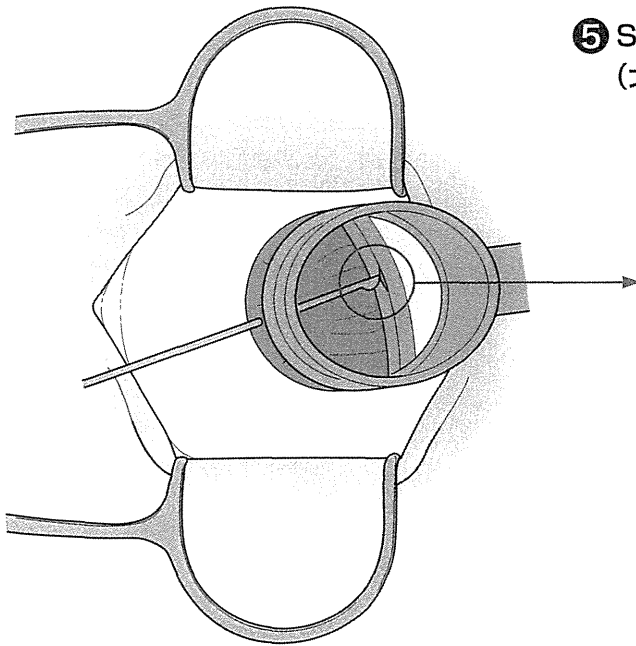


患者の頭部および眼球を大きく傾斜させる必要がある

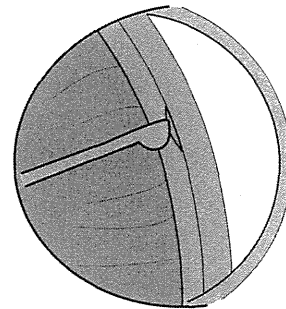


患者さんにはあごを引かせて下方をみてもらう

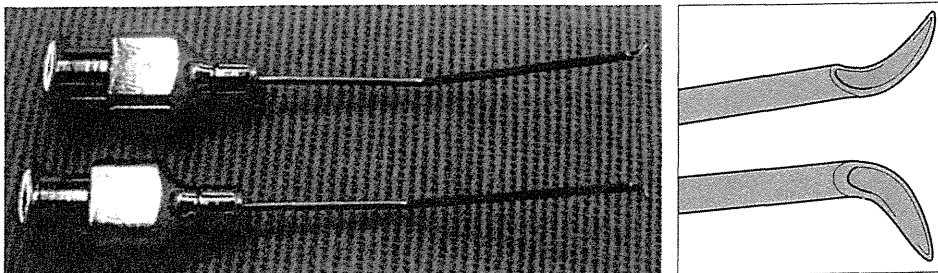
④ 手術用隅角鏡の把持 (従来型)



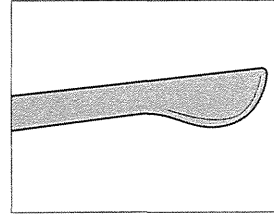
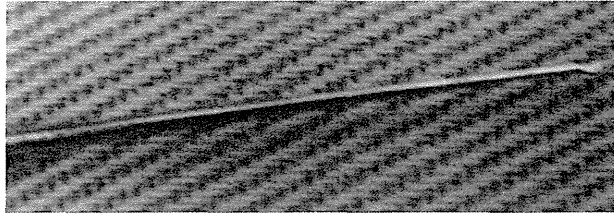
⑤ Swan-Jacob隅角鏡による隅角癒着解離 (北大路式核分割スパーテルを使用)



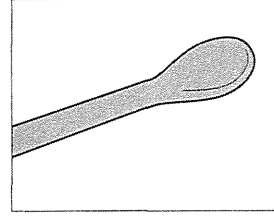
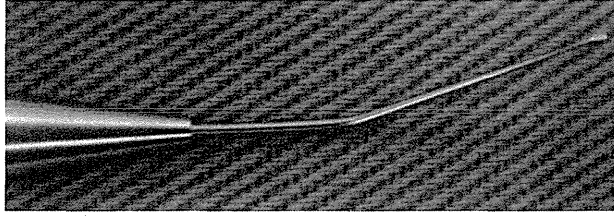
⑥ 隅角癒着解離針 (右用と左用)



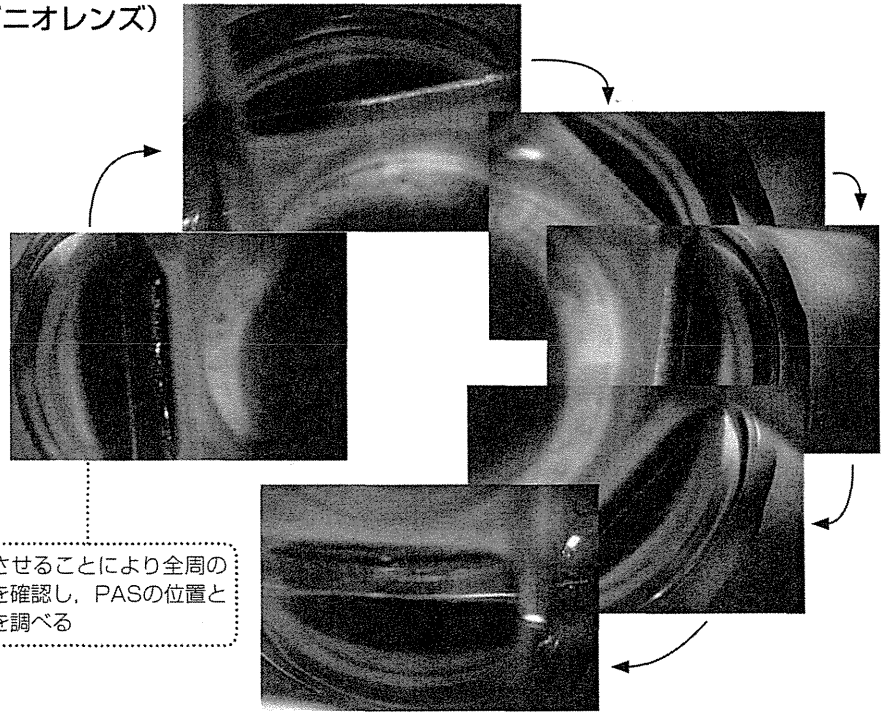
⑦ 北大路式核分割スパーテル



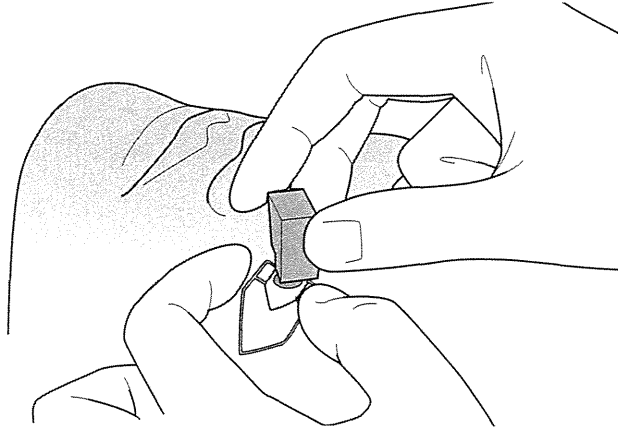
⑧ 森式ゴニオスパーテル



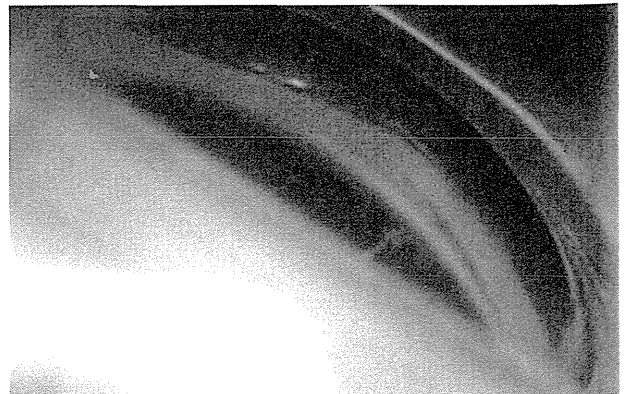
⑨ 全周隅角の確認 (森ゴニオレンズ)



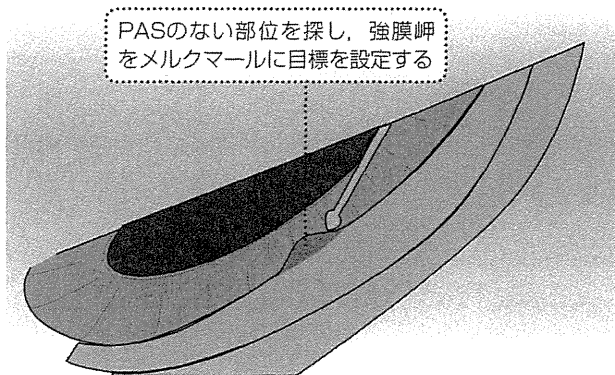
⑩ 手術用隅角鏡の把持 (森ゴニオレンズ)



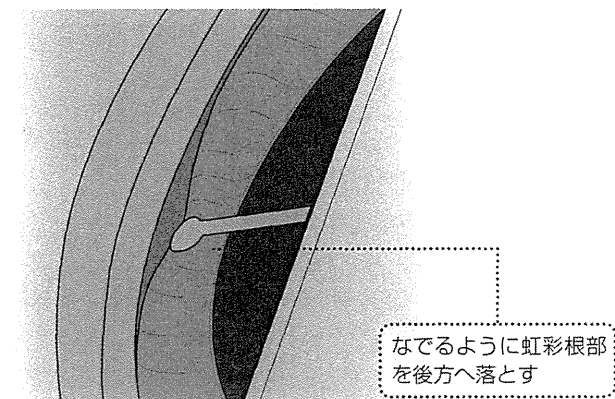
⑪ 森式ゴニオスパーテルを用いた隅角癒着解離



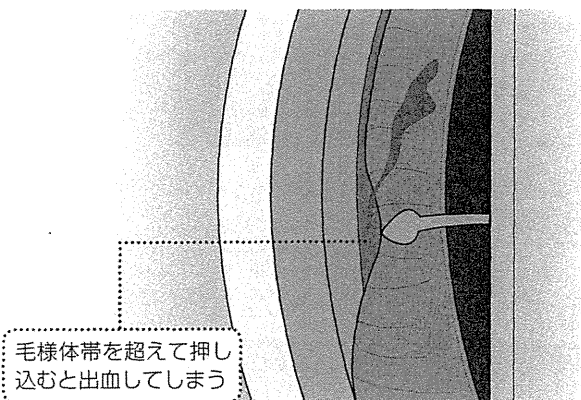
⑫ 癒着解離のポイント (目標の設定)



⑬ 癒着解離のポイント



⑭ 癒着解離のポイント (出血させない)



私の一押し

森ゴニオレンズ

従来の手術用隅角鏡は視軸方向から隅角を観察できないため、全周の隅角を操作するにはその都度、顕微鏡、眼球もしくは頭部を目的とする方向へ傾斜もしくは回転させねばならず、手間と時間がかかるとともに結果として無駄な操作も多くならざるを得なかった。森式直立型手術用ゴニオレンズ (森ゴニオレンズ: Mori Upright Surgical Goniolens, オキュラー社: ⑬, ⑭) は、内蔵するダブルミラーと中央部視野により、眼球や頭部を傾斜させることなく視軸方向から全周の隅角を確認・操作できる。

⑮ 森ゴニオレンズ



⑯ 森ゴニオレンズの光路図

