

201128142A

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基準の創生

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 範行

平成 24 年 (2012 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

先天性白内障の原因究明と診断基準の創生

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 範行

平成 24 年 (2012 年) 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

先天白内障の原因究明と診断基準の創生

東 範行 国立成育医療研究センター 眼科・細胞医療研究室 1

II. 分担研究報告書

1. 先天白内障に対する眼内レンズ手術に関する研究 15
永本 敏之 杏林大学医学部眼科

2. 先天白内障の眼内レンズ2次挿入手術に関する研究 21
黒坂 大次郎 岩手医科大学眼科学講座

3. 先天白内障手術の補助剤と手術システム 24
石橋 達朗 九州大学医学研究院眼科学分野

4. 白内障手術における創口の微細構造および storomal hydration の影響 26
大鹿 哲郎 筑波大学大学院人間総合科学研究科

5. 小児IOL手術眼の前眼部OCT所見に関する研究 29
不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科

6. 先天白内障の手術適応決定における視覚誘発電位検査の検討 33
東 範行 国立成育医療研究センター 眼科

7. 先天白内障の患児の網膜機能をより詳細に検査するための、
次世代皮膚電極網膜電図の開発に関する研究 36
近藤 峰生 三重大学大学院医学系研究科神経感覚医学講座眼科学

8. 先天白内障の早期健診に関する研究 39
佐藤 美保 浜松医科大学眼科

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 42

IV. 研究成果の刊行物、別刷 47

先天白内障の原因究明と診断基準の創生

研究代表者 東 範行 国立成育医療研究センター 眼科 医長・細胞医療研究室 室長

研究要旨：2005年1月～2009年12月に20歳未満で手術した先天・発達白内障例について全国主要49施設にアンケート調査を依頼し、回答のあった30施設からの症例508例809眼を対象とした。IOL2次挿入例は除外した。手術時月齢は38.8±48.2(0～275)か月、術後経過観察期間は28.7±19.7(0～143)か月であった。IOL挿入群(A群239例359眼)と非挿入群(B群273例450眼)に分け、術前・術中・術後合併症、術式、IOL挿入率、前部硝子体切除施行率、術後最終視力について検討した。術前眼合併症は、B群に有意に多かった。全身合併症はB群に多い傾向(17.2%と22.3%)にあったが有意差はなかった。IOL挿入率は年齢と比例して増加し、1歳未満、1、2、3、4、5、6歳代、7歳以上は夫々、11.3、27.1、45.2、76.2、87.3、94.1、84.6、91.2%で、3歳以上は75%以上の症例にIOLが挿入されていた。術式は、両群でかなり異なっており、A群はPEAが54.5%と最も多く、次いでIAが40.2%、B群はレンゼクトミーが44.2%で最も多く、次いでIAが25.1%、PPLが20.2%、PEAが10.0%であった。後嚢切除と前部硝子体切除の施行率は両群とも高かったが、A群では年齢が高くなるにつれて前部硝子体切除の施行率が低くなるのに対して、B群ではどの年齢でも80%以上であった。術中合併症は非常に少なく22/809眼(2.7%)、両群間で差はなかった。術後合併症は、両群間で差が見られた。フィブリン析出はレンゼクトミー(1.1%)がPEA(6.7%)、IA(10.0%)、PPL(8.0%)より有意に少なく、A群(8.8%)はB群(4.7%)よりも有意に多い($p < 0.05$)が、術式の違いが大きく影響しており、レンゼクトミーを除外するとA群9.2%とB群6.8%で有意差はなかった。術後早期の脈絡膜剥離・出血、網膜出血・剥離、硝子体出血については、頻度は少ないものの、B群のみで1歳未満の手術例のみに見られた。術後緑内障は、A群(0.7%)よりB群(5.8%)で多いという結果であったが、PPL(14.9%)はPEA(1.0%)、IA(1.3%)、レンゼクトミー(2.8%)より有意に多いことと、1歳未満(6.1%)がそれ以降(1.5%)よりも多く、小眼球(20.0%)がそれ以外(2.9%)よりも多いということも影響したと考えられた。後発白内障は、A群(23.9%)がB群(3.9%)よりも多いという結果であったが、後嚢切除と前部硝子体切除の有無が大きく影響しており、A群で両手技を行った場合は10.2%であるのに対して両方とも行わなかった場合は45.7%と非常に効率であった。B群では夫々2.8%、37.5%であった。また両手技を行った症例でもA群がB群より有意に多かった。さらに両手技を行った症例では1歳未満(28.6%)がそれ以降(6.2%)よりも有意に多かった。網膜剥離は3眼しかなくIA2眼、PPL1眼で、A群1眼、B群2眼であり有意差はなかった。術後最終視力は、最終年齢3歳以下、知的障害、器質弱視、手術時年齢7歳以上は除外したため、眼数はかなり少なくなった。片眼性と両眼性に分けて検討したが、左右差のある両眼性(準片眼性)は検討から除外した。0.8以上の視力良好例はA群がB群より、片眼性(21.4%と3.6%)、両眼性(59.0%と20.0%)とも有意に多かった。また0.1以下の視力不良例はA群がB群より、片眼性(32.1%と60.7%)で有意に少なく、両眼性(3.6%と11.7%)で少ない傾向にあった。

昨年の本邦での先天白内障術後の人工的無水晶体眼に対する眼内レンズ2次移植の実態を調査によって、本邦では、眼内レンズ2次移植を行っている施設は少なく、眼内レンズ2次移植には、慎重な姿勢であることが分かった。そこで、最近の海外での状況を文献によって検討した。その結果、報告は数施設のみであり、眼内レンズ2次移植術後眼合併症としては、角膜浮腫、術後炎症、緑内障が主なもので、さらに嚢内例で、視軸の混濁、嚢外例で、眼内レンズ偏位が認められた。このうち重篤な合併症である緑内障は、最多の施設では、嚢内例で32%に上っていた。先天白内障術後の眼内レンズの2次移植の報告数はまだ少なく、緑内障の術後合併頻度が高い報告もあることから、その適応は慎重に検討すべきと思われた。

先天白内障手術の際の補助剤や手術システムの工夫などの開発を行っておりその成果を

報告する。

先天白内障の手術療法においては、創口の作成と閉鎖を確実に行うことが重要であるが、乳児・幼児の眼球組織は elasticity が高く自己閉鎖が困難であり、創口に対する stromal hydration が頻用される。我々は、小切開創白内障手術における透明角膜切開創に対する stromal hydration の効果を、前眼部 3 次元光干渉断層計を用いて経時的に検討した。その結果、stromal hydration の効果は少なくとも 1 週間は持続することが明らかとなった。また、同時に前眼部 3 次元 OCT にて切開創のデスメ膜剥離、gaping などの詳細な構造解析を行ったところ、局所デスメ膜剥離、gaping などの微細構造異常は約 1 週間で消失し、切開創が約 1 週で安定することが明らかとなった。

小児の IOL 手術後の前眼部 OCT 所見と術後眼圧上昇の関係について検討した。虹彩-角膜角を、IOL 嚢内固定群 (PEA) 10 眼、IOL 嚢外固定群 (PPL または 2 次挿入) 13 眼、正常群 (片眼性の白内障で術眼の僚眼) 7 眼で検討した結果、嚢内固定群: $42.6 \pm 1.7^\circ$ 、嚢外固定群: $39.2 \pm 3.0^\circ$ 、正常群: $40.8 \pm 1.6^\circ$ であった。嚢内固定群は嚢外固定群と比較して、有意に虹彩-角膜角が大きかった。正常群の虹彩-角膜角は 嚢内固定より小さく、嚢外固定群より大きい傾向にあったが、有意差はなかった。IOL を挿入した 23 眼はいずれも 2 歳以降に IOL 手術を行っているが、眼圧上昇を一過的に認めたのは 2 眼 (8.7%) であった。これは Wilson らの IOL 2 次挿入眼における緑内障の発症率 (6.3%) の報告と類似しており、ある程度眼球が成長してからの IOL 手術は、緑内障の発症という意味では安全と考えられた。しかしながら、一過的眼圧上昇を認めた 2 眼はいずれも IOL の 2 次挿入眼であり、虹彩-角膜角が小さい傾向にあったことを考えると、IOL の 2 次挿入眼では術後、前眼部 OCT 所見を参考にしながら慎重なフォローアップが必要と考えられた。

先天性白内障の多くは、生後 1 歳を過ぎて発見されることが多く、ある程度の視力発達不全 (弱視) が既に起こっていることが多い。発症年齢やそれまでの進行の度合いが不明なため、発見・初診時にどの程度の弱視を既に形成しているか、逆にどの程度まで中枢の視機能が発達しているかを判断することが難しく、治療を行うべきか適応決定に迷うことも多い。弱視の程度や中枢の視機能を判定するためには、視覚誘発電位 (VEP) 検査の有用性を retrospective に検討した。1-2 歳に初診し手術を検討した両眼先天白内障 6 例、片眼先天白内障 10 例に、flash 刺激で VEP 検査を行った。片眼性 2 例は患眼の反応がきわめて悪く、重篤な弱視を形成していると判断されたために、手術を行わなかった。他の 8 例は健眼に比べて振幅が弱かった。両眼性はいずれも正常に比べて、やや振幅の低下があった。いずれも手術は水晶体切除・前部硝子体切除を行い、術後の屈折矯正は眼鏡ないしはコンタクトレンズを用い、片眼性では 4-6 時間の健眼遮蔽を行った。3-4 歳での視力は、両眼性は 0.3-0.6、片眼性では 0.08-0.2 であった。flash 刺激では中枢の視機能を正確に判定することはできないものの、VEP は弱視の程度を判定し、先天白内障の治療適応を決めるのに、最も有用な検査と考えられる。

先天白内障や発達白内障の患児に手術治療を考慮する際に、患児の網膜・視神経機能を詳細に検査して視力予後を予測しておくことは重要である。我々はこれまでに小児の網膜電図 (ERG) をより低侵襲で記録することを目的に、皮膚電極 ERG の開発を進めてきた。しかしながら、これまでの装置では暗順応後に強い光刺激を用いたフラッシュ ERG の記録のみが可能であり、杆体反応やフリッカー反応などの記録はできなかった。もしこれらの反応が追加記録できれば、全色盲や網膜色素変性、小口病などの先天性網膜疾患の診断に有用であるとともに、先天白内障の術前機能検査としても役立つと考えた。そこで今回我々は、刺激の強さと刺激条件を工夫することによって皮膚電極を用いて杆体反応とフリッカー反応を記録することに成功したので報告する。

生後早期に白内障を発見するためには早期の健診が有効である。しかし、すべての乳児が眼科医による健診をうけることは、人的、経済的に容易ではない。そこで、小児科医による 1 ヶ月および 4 ヶ月健診において合計 1130 名の健診を行った。73% では瞳孔からの反射を小児科医が確認することができた。乳児スクリーニングは実行可能であるが、診断基準となる資料の作成が重要であると思われた。

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) 先天白内障に対する眼内レンズ手術に関する研究

先天白内障手術を行っていると思われる全国の大学病院ならびに小児病院のうち49施設にアンケート調査を依頼し、30施設から回答があった。手術期間は2005年1月～2009年12月を対象とした。集まった526例829眼のうち、手術時年齢が20歳以上の症例、手術が中止されていた症例、

先天白内障ではない症例とIOL 2次挿入を行っていた症例を除外し、508例809眼を対象とした。手術時年齢は平均38.8±48.2 (0～275) か月、術後経過観察期間は平均28.7±19.7 (0～143) か月であった。手術時年齢別のIOL挿入率について検討した。さらにIOL挿入群 (IOL群、239例359眼) と非挿入群 (無水晶体群、273例450眼) に分け、白内障のタイプ、術前・術中・術後合併症、術式、後囊切除率、前部硝子体切除施行率、術後最終視力について検討した。尚、片眼がIOL群、他眼が無水晶体群に属する症例が4例あった。また、術後合併症の検討では早期合併症と後期合併症に分け、早期合併症の検討からは術後経過観察期間が2週間未満の症例を対象から除外し、後期合併症の検討からは術後経過観察期間が3か月未満の症例を対象から除外した。術後最終視力の検討では、最終観察時年齢が4歳以上の症例のみを対象とし、片眼性と両眼性に分けて検討した。さらに知的障害や器質弱視ある症例、手術時年齢が7歳以上の症例、準片眼性 (混濁に左右差のある両眼性) の症例も除外した。

(倫理面への配慮)

今回の調査では個人名を明らかにすることはなく、特別な検査や治療法を依頼することもなく、その施設における過去の手術とその結果の調査であるため倫理的な問題はないと考えられる。尚、本研究は杏林大学医学部倫理委員会にて承認されている。

2) 先天白内障の眼内レンズ2次挿入手術に関する研究

Pubmed において、secondary, IOL, children, infants をキーワードとして2008年以降に報告された文献を検索した。このうち、先天白内障術後、人工的無水晶体症に対し、眼内レンズの2次移植を行い長期の経過観察を行っている文献 (症例報告を除く) につき、その手術成績を調べた。

3) 先天白内障手術の補助剤と手術システム

(1) 我々の開発した硝子体手術の際に有用な手術補助剤のBrilliant Ble G(BBG)について先天白内障の手術における可能性を臨床的見地から検討する。

(2) 網膜光障害を回避する目的で3種類のフィルターの組み合わせからなる新しい観察系を作成し豚眼に対する手術実験を行い、前眼部における観察特徴を確認する。その光学特性に関して各フィルターの光学特性については自記分光光度計(U-4100 UV-Vis-NIR, Hitachi High-Technologies Corporation)を用いフィルターによる眼内からの光強度の減衰率に関しては分光放射照度計(USR-40, USIO INC.)を用い測定

した。

4) 白内障手術における創口の微細構造およびstromal hydrationの影響

白内障患者23名30眼において、2.4mmの透明角膜切開による超音波水晶体乳化吸引術を行った。手術終了時に創口が自己閉鎖していることを確認した後、ランダムに選択した15眼の創口にstromal hydrationを行い、残りの15眼はそのまま手術を終了した。術後1日、1週、2週に、前眼部3次元OCTで創口の状態を精査した。

(倫理面への配慮)

研究は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。

5) 小児IOL手術眼の前眼部OCT所見に関する研究

対象：1993年から2004年に、大阪大学医学部眼科でIOL手術を行った小児の17例23眼。

方法：前眼部OCT (Visante, Carl Zeiss Meditec) を用いて、白内障術後6か月以上経過した安定期において、無散瞳、暗室内で前眼部の測定を行った。虹彩-角膜角 (iridocorneal angle) を、3時-9時方向の断面において、鼻側と耳側で測定し (Kucumen RB, JCRS 2008)、平均値を求めた。

(倫理面への配慮)

小児のIOL手術をした自験例に関して、プライバシーの保護に十分な配慮を施して、検討を行った。

6) 先天白内障の手術適応決定における視覚誘発電位検査の検討

対象：2002年～2007年に国立成育医療研究センターで、生後1～2歳で受診し、手術前にVEP検査を行い、手術を行った先天性白内障16例 (両眼性6例、片眼性10例、男児9例、女児7例) を検討した。術前VEP検査で、反応が極度に悪い場合は、既に重篤な弱視が存在していると考えて手術は行わない方針とした。

手術・訓練：全て、20-G手術システムを使用し、輪部アプローチによって、水晶体切除術と前部硝子体切除を行った (MVS XII または Accurus Surgical システム; Alcon)。最も重篤な小角膜の1例 (患者11) では、25-Gシステムを用いた。手術時の患者の平均年齢は、1歳7か月 (範囲; 1歳～2歳9か月) であった。無水晶体眼に対しては、手術後に眼鏡またはコンタクトレンズで矯正し、片眼性では健眼の、両眼性で白内障混濁に左右差があれば軽度の方を、4-6時間の遮蔽治療を行った。

眼検査：術前のVEP検査は、flash刺激 (0.6Jと1.2J) で、12-28回加算で行った。関電極は、後頭部inion上部に設置し、片眼ずつ刺激してVEP

を記録した。

術後は定期検査を行い、3歳までは適宜 Preferential looking 検査で、3歳以降は絵視票あるいは1つ字視票を用いて、片眼ずつの視力検査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究における方法は、すべてが健康保険法上で承認されている医療行為であり、すべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行っている。したがって、倫理的な問題はない。

7) 先天白内障の患児の網膜機能をより詳細に検査するための、次世代皮膚電極網膜電図の開発に関する研究

我々がこれまでに小児に対するERG装置として開発した、皮膚電極ERGの装置の概要については以前の報告書で詳細に述べた。以下に簡単に説明する。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、これを視力検査用眼鏡枠に取り付けて使用した。光刺激強度は、角膜の位置で測定した。また、血型の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。この位置は、眼瞼縁より5-7mm下方とした。接地電極は耳朶に装着した。

実際のERG記録は、電極を全て装着したあとに20分の暗順応を行い、刺激装置を取り付けた眼鏡枠を装着し、15秒おきに左右交互にそれぞれ8回ずつ刺激を行った。生体ノイズを除去するために2つの工夫を行った。1つは従来から使用されてきた加算平均法であり、左右ともに8回の反応を加算平均した。2つめの工夫は反対眼の眼瞼皮膚から記録された基線ノイズをノイズ除去に用いるという方法である。つまり、刺激した眼の眼瞼皮膚から記録された反応から刺激していない反対眼の眼瞼皮膚の基線ノイズを差し引いて、それを数回繰り返すという方法を用いた。これによる合計の記録時間は1-4分間であった。

今回は、皮膚電極ERGで特に記録が難しいといわれる、フリッカー反応と杆体反応が我々の皮膚電極ERG装置で記録可能であるかどうかを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得て行った。患者には今回の研究について十分説明の後に書面による承諾を得て行った。

8) 先天白内障の早期健診に関する研究

浜松医科大学および遠州総合病院の小児科医師にORT-Y (ナイツ社製、東京) をもちいた健診を行った。健診に先立ち、眼科医による小児科医への指導を行った。健診に際して小児科医

はORT-Yからの光線観察し、徹照あり、徹照なし（異常）、判定不能の3段階に評価した。異常が疑われた場合には、視能訓練士による再チェック、あるいは眼科医の診察をうけるよう指導した。

（倫理面への配慮）

小児科医による健診の一環であるため、眼底からの反射をみることは、身体的な影響はなく、倫理的に問題となる点はない。健診結果は匿名として、判定結果の数のみを処理した。

C. 研究結果および考察

1) 先天白内障に対する眼内レンズ手術に関する研究

手術時年齢別のIOL挿入率（眼数にて計算）は、年齢とともに増加し、1歳未満、1歳、2歳、3歳、4歳、5歳、6歳、7歳以上は夫々、11.3%、27.1%、45.2%、76.2%、87.3%、94.1%、84.6%、91.2%であり、3歳以上は75%以上でIOLが挿入されていた。

IOL群と無水晶体群の比較において、術式は、両群でかなり異なっていた。IOL群は超音波水晶体乳化吸引術（PEA）が54.3%と最も多く、次いで水晶体吸引術（IA）が40.1%、無水晶体群は経輪部水晶体切除術（LL）が44.2%で最も多く、次いでIAが25.1%、経毛様水晶体切除術（PPL）が20.2%、PEAが10.0%であった。手術時年齢が6歳以下の症例での後発白内障予防のために術式については、後囊切除と前部硝子体切除の施行率は両群とも高かったが、IOL群でやや少なかった。IOL群は年齢が高くなるにつれて前部硝子体切除の施行率が低くなるのに対して、無水晶体群ではどの年齢でも80%以上であった。

次に術中合併症は、前囊の亀裂（IOL群16眼4.5%）を除くと非常に少なく22/809眼（2.7%）であり、両群間で差はなかった。

術後合併症は、両群間で差が見られた。術後早期合併症（表5）では、両群ともフィブリン析出が最も多い合併症であった。このフィブリン析出の頻度を両群間で比較すると、IOL群

（27/307眼、8.8%）は無水晶体群（19/406眼、4.7%）よりも有意に多い（ $p = 0.027$ ）という結果であったが、術式別でみるとLL（2/188眼、1.1%）が他のどの術式（対PEA 14/209眼6.7%、 $p = 0.0044$ 、対IA 22/221眼10.0%、 $p = 0.0001$ 、対PPL 7/87眼8.0%、 $p = 0.0044$ ）よりも有意に少く、術式が大きく影響していた。LLは無水晶体群で多いため、LLを除外して検討してみるとIOL群27/295眼9.2%と無水晶体群17/250眼6.8%となり有意差はなかった（ $p = 0.315$ ）。術後早期の脈絡膜剥離・出血各1眼、網膜出血・剥離各1眼、硝子体出血5眼については、頻度は少ないものの、1歳

未満で手術を行った無水晶体群のみに見られた。

術後後期合併症では、緑内障、後発白内障、網膜剥離の3大合併症を独立項目として調査した。緑内障は、IOL群（2/307眼、0.7%）より無水晶体群（23/398眼、5.8%）で多いという結果であったが、術式別にみるとPPL（13/87眼、14.9%）は他の術式（対PEA 2/203眼1.0%、 $p < 0.0001$ 、対IA 3/228眼1.3%、 $p < 0.0001$ 、対LL 5/180眼2.8%、 $p = 0.0002$ ）よりも有意に多いことと、手術時年齢で検討すると1歳未満（19/309眼、6.1%）がそれ以降（6/401眼、1.5%）よりも多く（ $p = 0.0009$ ）、眼合併症で検討すると小眼球（5/25眼、20.0%）がそれ以外（20/681眼、2.9%）よりも多い（ $p = 0.0001$ ）という結果であった。後発白内障は、IOL群（74/310眼、22.8%）が無水晶体群（15/398眼、3.9%）よりも多いという結果であったが、後囊切除と前部硝子体切除の有無が大きく影響していた。両術式を行った症例では32/621眼、5.2%であったのに対して、後囊切除のみを行った症例では9/45眼、20.0%、両術式とも行わなかった場合は40/126眼、31.7%であり、両術式を行った症例は、後囊切除のみ（ $p = 0.0002$ ）や両術式とも行わなかった症例（ $p < 0.0001$ ）よりも有意に少なかった。後囊切除のみと両術式とも行わなかった症例では有意差はなかった（ $p = 0.1347$ ）。またIOL群で両手技を行った場合は20/197眼、10.2%であるのに対して両方とも行わなかった場合は37/118眼、45.7%と非常に高率であった（ $p < 0.0001$ ）。無水晶体群では夫々12/424眼、2.8%、3/8眼、37.5%、 $p < 0.0001$ であった。また両手技を行った症例でもIOL群（20/197眼、10.2%）が無水晶体群（12/424眼、2.8%）よりも有意に多かった。さらにIOL群で両手技を行った症例では1歳未満（10/35眼、28.6%）がそれ以降（10/162眼、6.2%）よりも有意に多かった。網膜剥離は3眼しかなくIA 2眼、PPL 1眼で、IOL群1眼、無水晶体群2眼であったが術式やIOLの有無で有意差はなかった。

術後最終視力は、最終年齢3歳以下、知的障害、器質弱視、手術時年齢7歳以上は除外したため、眼数はかなり少なくなった。片眼性と両眼性に分けて検討したが、混濁程度に左右差のある両眼性（準片眼性）は検討から除外した。（0.8）以上の視力良好例はIOL群が無水晶体群より、片眼性では多い傾向にあり（IOL群：12/56眼、21.4%と無水晶体群：1/28眼、3.6%、 $P = 0.0698$ ）、両眼性では有意に多かった（IOL群：49/83眼、59.0%と無水晶体群：12/60眼、20.0%、 $p < 0.0001$ ）。（0.5）以上の比較的視力良好例は片眼性（IOL群：25/56眼、44.6%と無水晶体群：6/28眼、21.4%、 $P = 0.0377$ ）、両眼性（IOL群：70/83眼、84.3%と無

水晶体群：28/60眼、46.7%、 $p < 0.0001$) ともに有意にIOL群が無水晶体群より多かった。また

(0.1) 以下の視力不良例はIOL群が無水晶体群より、片眼性 (IOL群：18/56眼、32.1%と無水晶体群：17/28眼、60.7%、 $p = 0.0123$) で有意に少なく、両眼性 (IOL群：3/83眼、3.6%と無水晶体群：7/60眼、11.7%、 $p = 0.1258$) で少ない傾向にあった。最終視力 (0.1) 以下の症例は術前に形態覚遮断弱視が完成していたと考えられた症例で、無水晶体群に有意に多いため、(0.1) 以下の症例を除外した場合の (0.8) 以上の視力良好例、(0.5) 以上の比較的良好例についても検討した。その場合 (0.8) 以上の視力良好例は、片眼性ではIOL群が無水晶体群より多いが有意差はなく (IOL群：12/38眼、31.6%と無水晶体群：1/11眼、9.1%、 $P = 0.2714$)、両眼性では有意に多かった (IOL群：49/80眼、61.3%と無水晶体群：12/53眼、22.6%、 $p < 0.0001$)。 (0.5) 以上の比較的良好例は、片眼性ではIOL群は無水晶体群より多少多いが有意差はなく (IOL群：25/38眼、65.8%と無水晶体群：6/11眼、54.5%、 $P = 0.7443$)、両眼性では有意に多かった (IOL群：70/80眼、87.5%と無水晶体群：28/53眼、52.8%、 $p < 0.0001$)。

今回の調査は多施設からのデータを集めたものであるが、あくまでもレトロスペクティブであり、プロスペクティブな研究ではないため手術適応、眼内レンズの適応、手術手技、術後管理 (術後処方、コンタクトレンズ (CL) や眼鏡の処方、健眼遮閉の方法など) などは統一されておらず、ましてや何らかの要因について検討するために二重盲検を施したような研究ではないため、眼内レンズの小児における適切な適応年齢や度数選択、無水晶体眼CLとIOLのどちらが視力発達に有用であるかなどを結論付けることは難しい。しかし日本における先天白内障に対する治療方法とその成果の現状を把握する上で非常に価値ある研究と思われ、今後に行うべきプロスペクティブな研究の礎になるものと思われる。特に今回の調査では手術方法と術中術後合併症、視力予後に調査の主眼を置いている。

年齢別のIOL挿入率についてであるが、1歳未満は11.3%と非常に少ないが、2歳では45.2%と約半数の症例でIOLが挿入されており、3歳以降は75%以上で挿入されていた。今回の対象の手術時期は2005年～2009年であるが、1986年～1996年に手術を行った先天白内障例95例148眼に関する神戸大学病院からの1998年のYamamotoらの報告では、IOLは2歳以上の12例16眼 (10.8%) にしか挿入されておらず、挿入率の最近の急増が分かる。これは近年の術式と手術機器の進歩と海外からの良好な成績の報告が影響したもの

と思われる。最近では2歳未満の症例においても、比較的良好な成績が報告されていることから、今後はさらなる適応の低年齢化が予想される。

IOL群と無水晶体群の比較において、IOLの年齢別挿入率からもわかるように両群の年齢構成は大きく異なっており、少しでも差を少なくするために年齢群に分けて比較検討しようとしたが、それでも有意差が残ってしまった。さらに眼合併症例ではIOL挿入率が低く、両群間での術式も異なるため、合併症率や視力等の単純な群間比較はできず、あくまでも参考程度となってしまうことを先にことわっておきたい。

今回の症例での術中合併症は両群とも非常に少なく、現在の日本においてはかなり安全に手術が行われていると言える。IOL 挿入時には合併症とされる前囊の亀裂や非意図的後囊破損、早期穿孔、虹彩脱出は、IOL 挿入を予定していない場合には合併症としていないことが多いため、これらの点での両群の比較は難しい。そしてこれらの合併症は重篤なものではないため、術後に大きな問題とはならない。しかし硝子体内への皮質落下や硝子体出血は両群ともに術中合併症とみなされるものであり、しかも比較的術後に問題を起こしやすい合併症である。これらの頻度は少ないものの IOL 非挿入例のみで認められた。しかもこれらの4眼中3眼はPPLで起きており、現在の日本ではPPLが最も術中合併症の多い術式であることを示唆している。術中合併症に関する最近の報告は非常に少ない。生後7か月未満で手術を行う予定の片眼性の先天白内障例に対するプロスペクティブな研究ではIOL挿入群で虹彩脱出が多い (12/57眼、21%) としている。今回の検討では、対象年齢が違うもののIOL群で虹彩脱出は0.8%しかなかった。

術後合併症のうち術後の前房内のフィブリンの析出について、Faramarziらは前囊および後囊CCCと水晶体吸引術、前部硝子体術アクリルIOL挿入を行った2～8歳の先天および発達白内障の14例28眼のうち6眼 (21.4%) で認められたと報告しており、今回のIOL群8.8%、無水晶体群4.7%はそれよりもかなり少ない。その原因として、日本で一般的に使われている非ステロイド系抗炎症剤の点眼をFaramarziらは術後も術後も使用していないことが一因と考えられる。

緑内障に関しては、さまざまな報告があり、そのリスクファクターとして、発症の早い白内障、発見の早い白内障、1歳未満の手術、2.5か月未満の手術、小眼球、小角膜などが挙げられており、逆にIOL挿入はリスクを下げる要因として報告されている。今回の検討でも1歳未満

の手術、小眼球眼、IOL 眼よりも無水晶体眼で多いという結果であったが、それに加えて PPL が他の術式よりも多いという結果であり、術中合併症の結果と合わせて考えると PPL は他の術式より合併症発生の危険性が高いと思われた。

後発白内障に関しては、これまで非常に多くの研究がなされ、白内障手術時に後嚢切除と前部硝子体切除を行うことにより後発白内障の原因である水晶体上皮細胞の増殖の足場を視軸上に無い状態にすることが、現在最も効果の高い後発白内障予防方法と考えられている。無水晶体眼においてはこの方法はどの年齢においても非常に効果が高いが、1 歳未満で IOL 挿入を行った場合には IOL が水晶体上皮細胞の増殖の足場となって後発白内障が高い頻度で起きてしまうことが報告されている。今回の検討においても後嚢切除と前部硝子体切除が後発白内障予防に非常に有用であること、両術式を行っても 1 歳未満の IOL 挿入眼では後発白内障が発生しやすく、無水晶体眼よりも IOL 挿入眼の方が後発白内障は多いという結果が示された。

今回の検討では 1 歳未満での IOL 挿入例は非常に少なかったが、Plager らの報告では、1 歳未満で手術した片眼性先天白内障で、術中・術後合併症は IOL 群の方が CL 群より多いと述べている。無水晶体眼で終わらせる場合には手術手技は容易で、侵襲も少ない。これに対して IOL 挿入を行うためには、強角膜切開創の作成、CCC の作成、IOL の確実な嚢内固定という新たなハードルが加わるため、手術手技ははるかに難しく、侵襲も大きくなりやすい。特に 1 歳未満の症例は、眼球が極度に小さく、脆弱で、前嚢を含めて組織の弾性が強く、手術操作が難しく、特に CCC 作成が難しく、術後炎症、増殖反応も強いいため、IOL 挿入例では術者の技量が大きく影響し、術中・術後の合併症の増加につながりやすいと考えられる。今後日本でも 1 歳未満の IOL 挿入が増加することが予想されるが、以上の点から白内障手術に熟練した術者が行うことが重要と思われる。

術後最終視力に関して、今回、最終年齢 4 歳以降のみを検討対象とした理由は、視力が正常に発達した場合、4 歳でほぼ 1.0 に達すると考えられているからである。したがって、今回の検討の中では、治療が奏功し視力が正常に発達した症例では 1.0 少なくとも 0.8 以上の視力が得られると考えられるため、これまでよく用いられている 0.5 以上に加えて 0.8 以上の割合も提示した。

先天白内障術後の視力を決める要因はいくつかあるが、最も大きな要因は形態覚遮断弱視で

ある。生下時から瞳孔領中央に強い混濁がある場合、臨界期（片眼性では生後約 6 週、両眼性で生後 8~14 週）までに手術を行わないと中等度~重度の形態覚遮断弱視が完成してしまう。このため、臨界期以降に手術を行っても良好な視力は決して得られない。重度の形態覚遮断弱視が完成してしまった症例では、視力は 0.1 以下にとどまるのが通常である。この形態覚遮断弱視の発生には片眼性と両眼性の白内障で大きな違いがある。その理由は、視力の発達は左右眼の競合を伴いながら進行するために、生下時からある片眼性の白内障では軽い混濁でも重度の形態覚遮断弱視を発生しやすい。一方両眼性で、左右対称の先天白内障では、左右眼の競合が均衡するため重度の形態覚遮断弱視は発生しにくいためである。また両眼性でも左右の混濁に差がある場合は、混濁の強い方の眼が重度の弱視になりやすい。次に発達白内障の場合であるが、生後 3 か月以降に混濁が発生する発達白内障では、視力発達の基礎となる後頭葉皮質視覚野がすでに形成されており、重度の形態覚遮断弱視は発生しにくい。このため臨界期以降の手術であっても、発達白内障であればある程度良好な視力が得られる。ただし発達白内障であっても長期間放置されると、弱視は徐々に重症化する。特に片眼性の場合は重症化しやすい。したがって発達白内障であっても両眼性の方が片眼性よりも予後良好である。今回の結果でも両眼性の方が最終視力が良好であった。

先天性か発達かを診断することは難しいため、本論文でも先天・発達白内障を区別してはいない。しかし、1 歳未満の手術例の多くは先天白内障と考えられ、1 歳以降の手術例には発達白内障が比較的多く含まれると考えられるため、今回の検討では、手術時期によってサブグループに分類した。その結果、一歳未満での手術例よりそれ以降の手術例の方が視力は良好であった。

もし形態覚遮断弱視が軽度で、適切な時期に適切な手術が行われ、瞳孔領の透明性が確保された場合は、術後の適切な矯正に加えて、片眼性では健眼遮閉を有効に行えるかどうか視力予後を決める重要な要因と考えられている。これに対して、両眼性の場合は、術後の矯正が如何に正確に行えるかが視力予後を決める重要な要因と考えられる。その理由は、矯正が不適切であると屈折性弱視が発生するためである。例えば、低矯正で強い遠視状態の場合、強い角膜乱視の矯正が不適切な場合、矯正状態でも不同視が発生している場合には屈折性弱視が発生する。IOL はレンズであり、挿入例と非挿入例の

最大の違いは、矯正手段の違いということになる。今回の結果では1歳未満でもそれ以降でも、片眼性でも両眼性でもIOL群の方が最終視力は良いという傾向にあった。その理由として考えられるのは、発達途上にある眼を無水晶体眼にした場合、非常に強い遠視となり、例えば新生児では30Dを超えてしまうために、屈折状態の正確な測定が難しいことが一つ。この状態を矯正するための眼鏡あるいはコンタクトレンズ（CL）は通常特注品となり、完成までに時間を要し、矯正開始時期が遅れてしまうことが一つ。先天白内障は通常強い角膜直乱視を有するが、この矯正が不十分になりやすいことが一つ。眼鏡を掛けさせても眼鏡が重いためにずれやすく、角膜頂点と眼鏡レンズまでの距離が変わりやすい。強い遠視度数のレンズではこの距離が1mm変わっただけでも大きな度数ずれとなってしまうため、不適切な矯正状態が生じやすいことが一つ。また患児も眼鏡を嫌がって自分から外してしまいやすいことが一つ。CLでは知らないうちに外れてしまうことも多く、外れている期間は矯正ができない点の一つ。CLによる角膜上皮障害やアレルギー性角結膜炎が生じた場合には光学的に影像が劣化する状態となるだけでなく、CLの装用を中止せざるを得ないこともあることが一つ。また新生児期から2歳までの間は、眼軸長の急激な増加に伴って屈折度数も急激に変化し、矯正度数をこまめに変更する必要があるが、特注の眼鏡やCLは高価であるため度数変更回数が少なくなりやすいことが一つ。遠近2重焦点の眼鏡やCLの作成が難しい点の一つ。一方これに対して、IOL挿入眼では、通常眼鏡装用にて矯正を行うが、術後の遠視は無水晶体眼に比べてはるかに軽度で、屈折測定は容易かつ正確である。眼鏡も特注品ではないため作成時間は短く、術後早期からの矯正が可能である。眼鏡は軽く、ずれが少ない。頻繁な眼鏡変更が可能である。また2歳前後から遠近2重焦点レンズを装用でき、より正確な屈折矯正が可能である。以上のような数多くの理由から乳幼児の無水晶体眼の矯正は不適切になりやすく、屈折性弱視が発生しやすいと考えられ、IOL挿入眼の方が無水晶体眼より視力が良好な傾向にあるという結果につながったと考えられる。

2) 先天白内障の眼内レンズ2次挿入手術に関する研究

先天白内障術後、人工的無水晶体症に対する眼内レンズの2次移植として、前房レンズ挿入(Yen KG et al. AJO 2009)、眼内レンズの毛様溝固定、嚢内固定、毛様溝縫着の4種類の報告があった。このうち、毛様溝縫着の長期成績では、2割程

度に術後6~10年で縫合糸の断裂によるIOLの偏位が認められると報告されており(Buckley EG. JAAPOS, 2008)、その適応には慎重になるべきと考えられた。また、虹彩が有色である本邦では、前房レンズの挿入は、高齢者など一部に限られており、また、虹彩支持型についても、その適応には慎重とする意見が多い。

従って、眼内レンズの毛様溝固定と嚢内固定について解析を行った。眼内レンズの嚢内・嚢外挿入例での共通した術後眼合併症としては、角膜浮腫、術後炎症、緑内障が主なもので、さらに嚢内例で、視軸の混濁、嚢外例で、眼内レンズ偏位が認められた。このうち重篤な合併症である緑内障については、報告によりばらつきがあるものの、最多の施設では、嚢内例で32%に上っていた。

近年、白内障手術の進歩は著しいが、先天白内障術後の眼内レンズ移植に関する報告は数施設から留まる。このうち初回の白内障手術を生後4カ月以内に行っているWilsonらやKimらの報告では、嚢内固定した場合においても、視軸の混濁が1割程度、緑内障が1から3割程度に認められている。Kimらの症例は、両眼性の白内障症例で、先天白内障手術としては片眼性に比べ予後が良好なにも関わらず、3割近くの症例に緑内障が発症しているが、これはKimらの2次移植の年齢が2.1歳と、他の5ないし8歳程度より早期に手術を行ったためかもしれない。また、有色人種は、白色人種に比べて、術後の炎症が強くなりやすくこのことも関係しているのかもしれない。先天白内障術後の緑内障は、術後10年以上でも発症していくこと考えると、さらに緑内障の発生頻度は上昇する可能性が懸念される。

一方、5ないし8歳以降に2次移植を行った報告では、緑内障の頻度はそれほど高くなく、2次移植の年齢をある程度待つ必要性を示唆しているのかもしれない。ただ、弱視矯正などの観点からみるとIOLの早期移植には利点も考えられる。

さらに今回の報告は、2次移植を行った症例についての検討であり、初回手術での水晶体嚢の残存が、嚢内・毛様溝固定でも不十分な症例や術後合併症のため眼内レンズの2次移植が行われなかった症例がどのくらいあったのかは検討されていない。今後は、これらの症例を含めた先天白内障術後例での長期的経過と予後の検討が必要と思われる。

3) 先天白内障手術の補助剤と手術システム

(1) 我々の開発した硝子体手術の際に有用な手術補助剤のBBGは、図1に示すような形態で

2009年オランダのDORC社によりEU圏で製品化された。本剤を先々白内障に応用した臨床試験を実施している。網膜内境界膜に使用するBBGと同一濃度で先天白内障の前嚢は鮮明に染色され、その切開も容易に行えた。

BBGはICGと比較し網膜毒性はきわめて低いと考えられる色素であるため、国内導入へむけ医師主導治験の計画と遂行を実現すると同時に、先天白内障など難治性白内障への適応拡大を図るべく研究を継続する。

(2) 豚眼に対する手術実験ではフィルターの波長に応じた様々な観察形態を実現でき、角膜表面における光エネルギー総量を著しく抑制が可能になった。

我々の開発した新しい観察システムは良好な観察状態の再現と、網膜光毒性回避可能な、光エネルギー抑制効果が確認された。今後さらなる改善と臨床応用への可能性を目指し機器の改良を進める予定である。

4) 白内障手術における創口の微細構造およびstromal hydrationの影響

Stromal hydrationを行った群と行わなかった群の間に、術後1日と1週で、創口部の角膜厚に有意差を認めたが ($P < .001$ and $P < .05$, Mann-Whitney U test), 術後2週では有意差はみられなかった。術後1日で、創口の上皮側におけるgapingが6.7% (2眼) に、内皮側におけるgapingが30% (9眼) に、創口上下のmisalignmentが40% (12眼) に、局所的なデスメ膜剥離が36.7% (11眼) にみられたが、これらの所見は時間と共に改善し、1週で消失した。

近年白内障手術の極小切開創化が進み、無縫合角膜切開を好む術者の割合が増えている。角膜切開創をきちんと構築し菌の前房中移行を防ぐことは、術後感染症予防の為に非常に重要である。白内障切開創の閉鎖効果を高める方法としてstromal hydrationがあり、閉鎖性を高めると共に眼表面の液体の前房内への侵入を抑制すると考えられている。従来、その効果の持続時間は1~2時間と考えられているが、詳細に検討した報告はない。

今回我々は前眼部3次元OCTを用いて創口の微細構造を詳細に観察したところ、stromal hydrationの効果は少なくとも1週間は持続することが明らかとなった。これは従来想定されていた持続時間よりかなり長く、すなわち創口をきちんと閉鎖させるためにstromal hydrationは非常に有用であるということが出来る。同時に、切開創のデスメ膜剥離、gaping、misalignmentなどの微細構造異常は術後早期には数%から数10%で見られるものの、これらの変化は1週間で

消失することも示された。従って、透明角膜切開は術後約1週で安定すると考えることができる。

一方で、stromal hydrationに過度に依存することは、術後の安全性の観点から危惧される点もある。白内障切開創構築において望まれるのはやはり、hydrationがなくてもきちんと自己閉鎖する創口を作製することであろう。それが達成されなかった場合、あるいは自己閉鎖性にやや不安がある場合に、stromal hydrationを行うことは意味があることではある。しかしあくまでも基本は、それ自体で自己閉鎖する創口を確実に作製することであり、stromal hydrationは補助的な手法と考えるべきと思われる。

5) 小児IOL手術眼の前眼部OCT所見に関する研究

1. IOL手術

小児にIOLを挿入した症例は、17例、23眼の内訳は、超音波乳化吸引術+IOL挿入術：13眼、経毛様体水晶体摘出術+IOL挿入術：5眼、IOL 2次挿入術 5眼であった。手術時年齢は、2歳5月~11歳4月(平均4歳9月)。経過観察1年~18年6月(平均7年10ヶ月)であった。

挿入したIOLは、Menicon 3 piece (長さ13.5mm, 光学径6.5mm) 4眼、Santen 3 piece (長さ13.0mm, 光学径6.5mm) 2眼、Acrisof (Alcon) 3 piece (長さ13.0mm, 光学径6.0mm) 7眼、Acrisof (Alcon) 1 piece (長さ13.0mm, 光学径6.0mm) 10眼であった。

2. 視機能の結果

最終視力(矯正)は0.1未満：3眼、0.1~0.4：2眼、0.5~0.9：5眼、1.0以上13眼であった。屈折度は変化なしから-11.5D近視化したものまであり、平均-3.2Dの近視化であった。術中合併症はなかった。術後に、一時的な眼圧上昇を2眼に認めたが、他には、眼合併症を認めなかった。

3. 前眼部OCTの測定

虹彩-角膜角を、IOL嚢内固定群(PEA) 10眼、IOL嚢外固定群(PPLおよび2次挿入) 13眼、正常群(片眼性の白内障で、術眼の僚眼) 7眼で検討した結果、嚢内固定群: $42.6 \pm 1.7^\circ$ 、嚢外固定群: $39.2 \pm 3.0^\circ$ 、正常群: $40.8 \pm 1.6^\circ$ であった。嚢内固定群は嚢外固定群と比較して、有意に虹彩-角膜角が大きかった ($P < 0.05$, Kruskal-Wallis One Way ANOVA)。正常群の虹彩-角膜角は嚢内固定より小さく、嚢外固定群より大きい傾向にあったが、有意差はなかった。成人のIOL手術(嚢内)前後の虹彩-角膜角(耳側)は、 26.09 ± 8.33 (前)、 40.44 ± 7.05 (後) (Kucumen RB, JCRS 2008) という報告がある。術後の値は、成人でも小児でもほぼ同等といえる。

正常、IOL嚢内固定、IOL嚢外固定いずれも隅角は開放していたが、嚢内固定では、IOLの上面と虹彩面との間に距離があり、虹彩-角膜角が広いのに対して、嚢外固定ではIOLの上面と虹彩が接して虹彩-角膜角がやや小さくなっていることが分かる。両眼共IOL嚢外固定（二次移植）した症例では、虹彩-角膜角が左眼の方が右眼より狭かったが、左眼で一過的な眼圧上昇が起こったことは、IOLの二次挿入眼では虹彩-角膜角の測定が有用な可能性を示唆する。

小児のIOL挿入眼の隅角所見に関しては、これまで報告はPub Medで調べる限りない。近年前眼部OCTが開発されて、非侵襲的に隅角所見を検討することが可能となったため、小児のIOL眼の虹彩-角膜角に関して検討を加えた。虹彩-角膜角は、1期的手術を行ったIOL嚢内固定群は、IOL嚢外固定群（PPL群および2次挿入群）に比べて有意に広がったが、その差は 3.4° と小さく、成人のIOL手術後の値に近かった（約 40° ）。

両眼2次挿入を行った症例6においては、一過的な眼圧上昇がみられた左眼の方が、眼圧上昇がなかった右眼より虹彩-角膜角は小さかったことから、嚢外固定、特にIOL2次挿入群では前眼部OCTによる注意深い経過観察が有用と考えられた。また、今回定量的解析は行っていないが、前房深度は嚢内固定眼の方が嚢外固定眼より明らかに深いので、小児は術後の水晶体上皮増殖が活発であることを考えると、散瞳後のIris Captureの可能性を嚢外固定術後、留意する必要がある。

今回検討した小児のIOL23眼のうち、眼圧上昇を一過的に認めたのは2眼（8.7%）であった。これはWilsonらのIOL2次挿入眼における緑内障の発症率（6.3%）と類似しており、ある程度眼球が成長してからのIOL手術は、緑内障の発症という意味では安全と考えられる。しかしながら、一過的な眼圧上昇を認めた2眼はいずれもIOLの2次挿入眼で虹彩-角膜角が小さい傾向があったことを考えると、2次挿入後には眼圧管理は前眼部OCT所見を参考にしながら慎重に行う必要があると考えられた。

6) 先天白内障の手術適応決定における視覚誘発電位検査の検討

片眼性2例は患眼の反応がきわめて悪く、重篤な弱視を形成していると判断されたために、手術を行わなかった。他の8例は健眼に比べて振幅が弱く、30-70%と幅があった。両眼性はいずれも正常に比べて、やや振幅の低下があったが、70%以下のものはなかった。潜時の明らかな延長はみられなかった。

いずれも手術は水晶体切除・前部硝子体切除

を行い、術後の屈折矯正は眼鏡ないしはコンタクトレンズを用い、片眼性では4-6時間/日の健眼遮蔽を行った。両眼性で白内障混濁に左右差があると判断された2例は、混濁の少ない方の眼に2-3時間/日の遮蔽を行った。

3-4歳での視力結果は、両眼性は0.3-0.6で良好であった。白内障の混濁に左右差があったものでも、2段階以上の視力左右差はみられなかった。一方、片眼性では0.08-0.4と視力に幅があった。0.1未満は4例4眼で、いずれも術前VEPの振幅は健眼の50%未満であった。0.1以上は4例4眼であり、術前VEPの振幅は40%-70%と幅があった。

今回の検討では、flash刺激VEPが術前の弱視の程度や中枢の視機能がある程度評価でき、手術適応と予後推測に役立つことが示された。光刺激は、水晶体の混濁にかかわらず眼底に到達でき、網膜-視神経-中枢の機能を判定できる唯一の方法である。Preferential lookingの視票や縞・市松模様によるpattern刺激のVEPは、白内障に遮られて眼底に届かないので、使うことはできない。Preferential lookingの正常値の40%以下を適応にするとの報告もあるが、この検査は技術を要する上に、その値は裸眼視力と原理的に同じであり、有用とは言えない。flash刺激は光刺激に過ぎず、視角を測定できないので、中枢の視機能を正確に判定することはできない。しかし、眼底に到達できる唯一の刺激であるので、先天白内障においては、弱視の程度を判定し、治療適応を決めるのに、最も有用な検査と考えられる。

今回の検討では、両眼性であれ、片眼性であれ、術前に正常の50%以上のVEP振幅があれば、ある程度満足が得られる視力予後を獲得していることが示された。それ以下の振幅であっても、訓練をしっかりと行えば、視力を獲得できた例もあった。それでも、視性刺激遮断弱視は両眼性に比べて片眼性の方が重篤なので、前者の大部分が0.4以上の視力が得られたのに対して、後者は0.1前後にとどまることが多かった。また、両眼性で白内障混濁に左右差があっても、あるいは一見混濁に差がなくともVEPの振幅に差があれば、短時間の訓練で、左右差のない視力を獲得することができた。この点からも、VEPの術前評価は、両眼性白内障ではことに視力の獲得に有用である。

両眼視に関しては、生後まもなく発達を開始し、4歳で完成する。両眼視の発達・獲得には、少なくとも0.3以上の視力が必要である。その点からは、白内障を有する眼はきわめて不利であり、よほど早期に発見され早期に治療を

受けて訓練を始めない限り、両眼視の獲得は難しい。両眼視がない場合は、片眼しか使わないので、ことに片眼性白内障では、治療によってある程度の視力を得られたとしても、spare eyeの意味だけしかないこともある。手術のリスク、視能訓練の大変さを克服してまで治療すべきか、術前に十分に検討する必要がある。また、1回のVEP検査が正確とは限らない。術前に繰り返して検査の機会を設けることは難しいが、1機会の検査では繰り返してデータをとって、再現性を確認する必要がある。

さらに、VEPは網膜-視神経-中枢の機能をまとめて評価できるが、先天白内障では20%に他の眼合併症を伴うとされている。我々は現在、全身麻酔下において、広画角眼底検査、光干渉断層計(OCT)、網膜電図(ERG)等のさまざまな機器を用い、眼底を網羅的かつ詳細に検査する系統立ったシステムを構築している。OCTで網膜の垂直方向の病理構造を、ERGで各細胞レベルの機能を評価することができる。側臥位で黄斑局所ERGを測定して、黄斑を中心とした後極部の構造と機能を把握できることは、視力予後の判定に有用である。VEPとともに、これらの検査法を用いれば、術後の視力発達をより正確に評価でき、予後改善に寄与することが期待される。

7) 先天白内障の患児の網膜機能をより詳細に検査するための、次世代皮膚電極網膜電図の開発に関する研究

1) フリッカー反応

まず、皮膚電極ERG装置を用いてフリッカー反応(flicker response)の記録を試みた。刺激の強度としては、ISCEVが標準刺激として推奨している 3 cd-s/m^2 のパルス刺激を用いた。加算回数については8-16回ではノイズが多くて十分ではないことがわかり、50回を採用した。1.5秒おきに左右眼の交互刺激を行い、反対眼の電位を差し引くことでノイズ除去を行った。電圧軸は $10 \mu \text{ V/div}$ に、時間軸は 10 msec/div に設定した。また、フリッカー応答の記録の前には10分間の明順応を行い、錐体系ERGの振幅が最大になるように準備した。

その結果、十分な大きさのフリッカー反応を記録することができた。振幅はやはり無散瞳では小さく、記録には散瞳が必須であることがわかった。

2) 杆体反応(rod response)

次に、皮膚電極ERG装置を用いて杆体反応(rod response)の記録を試みた。その記録実験のために、電圧軸を $10 \mu \text{ V/div}$ に変更して様々な刺激条件で測定した。刺激光量については、Cone、Flickerともに国際臨床視覚電気学会(ISCEV)の

標準刺激光の値(3 cd-s/m^2)していることもあり、杆体反応もISCEV標準に従った値である 0.01 cd-s/m^2 を採用することにした。また、加算回数としては、8-16回の加算が必要であった。また、無散瞳では散瞳に比較して振幅が1/3程度に小さくなるため、やはり散瞳が必要であると考えられた。

また、周波数特性については、 $0.3 \text{ Hz} \sim 300 \text{ Hz}$ で皮膚Rodを測定した場合、ノイズが大きいため、測定波形に平滑化処理が必要であると考えられた。具体的には、単純移動平均 $9 \text{ 点} = 0.3 \text{ Hz} \sim 50 \text{ Hz}$ 程度の平滑化処理できれいな波形を得ることができた。

小児に対して全身麻酔なしで安全に信頼性のあるERGを記録する方法の1つとして、これまでも皮膚電極を用いた方法が報告されている。加算平均をすることによりかなりノイズを軽減することは可能であるが、しばしば基線が不安定となり、信頼性のあるERG反応を得ることは簡単ではなかった。

以前の報告で、我々は加算平均法に加えて反対眼の眼瞼に置いた皮膚電極から得られるベースラインノイズを、記録電極から得られた反応から差し引くという方法を用いて、この基線ノイズを減少させることに成功した。それにより低年齢の小児からもストレスを与えることなくERG記録を行うことができることを報告した。

今回の研究では、さらに杆体反応やフリッカー反応も皮膚電極ERGで記録することが可能であることを示した。これにより、全色盲や網膜色素変性、小口病などの先天性網膜疾患の診断に有用であるとともに先天白内障の術前機能検査として役立つと考えた。

8) 先天白内障の早期健診に関する研究

小児科医は多くの乳児でred reflexを確認することは可能であった。RedReflexの確認は明室でも行うことができ、判定時間は1分以内だった。しかし、1ヶ月健診では児が寝ていることが多く、その場合検査は難しく、また、泣いてしまうと判定が難しく、泣く前(触診などをする前)に検査をする必要があることが明らかになった。新生児にたいして、健診を行うことに比べると、4ヶ月児に健診を行うのはあきらかに容易で、判定も明確である。

この時期の健診の目的は、不同視や斜視の発見というよりは、先天白内障、網膜芽細胞腫、網膜剥離などの稀ではあるが重篤な疾患である。そのため、健診での異常の検出率はきわめて低い物となる。

その中で正常か異常かがわかるかどうか、眼科医と一致するかどうかの確認をしていく必要が

ある。典型的な症例のサンプルを集めて、教育用資料を作成する必要があると思われた。この試みをとおして、小児科医の眼疾患にたいする認識をたかめることの重要性を再認識した。

E. 結論

今回の検討結果から、少なくとも2歳以上ではかなり安全にIOL挿入術が行われており、良好な視力が得られている。ただし今回の研究では、2歳未満で手術した症例の多くがまだ4歳に達していなかったために視力の検討から除外された。このため、今後はこれらの症例の追跡調査を行って、視力予後を再検討することが望まれる。

先天白内障術後の眼内レンズの2次移植の海外での現状を文献的に検討した。嚢内固定では、比較的安全とされている報告があるが、報告数はまだ少なく、緑内障の術後合併頻度が高い報告もあることから、その適応は慎重に検討すべきと思われた。

手術の補助剤と手術システムの研究を進展させることで、先天白内障手術治療を安全に遂行できる可能性が期待できる。

透明角膜切開において、stromal hydrationの効果は少なくとも術後1週持続する。切開創のデスメ膜剥離、gaping, misalignmentなどの微細変化は術後早期には数%から数10%で見られるものの、1週で消失する、透明角膜切開は術後約1週で安定すると考えられた。

小児のIOL挿入手術後の隅角を、前眼部OCTで計測した虹彩-角膜角で評価すると、嚢内固定の方が嚢外固定より角度は有意に大きい、その差はわずかであった。しかしながら、術後一過的な眼圧上昇がみられた2眼はいずれも2次挿入眼で、虹彩-角膜角が小さい傾向があったことから、2次挿入眼では術前前眼部OCTによる経過観察が有用であることが示唆された。

先天性白内障において、術前の弱視の程度や中枢の視機能を判定するため、視覚誘発電位 (VEP) 検査の有用性を retrospective に検討した。手術、訓練の結果、視力は、両眼性は0.3-0.6、片眼性では0.08-0.2であった。flash刺激では中枢の視機能を正確に判定することはできないものの、VEPは弱視の程度を判定し、治療適応を決めるのに、最も有用な検査と考えられる

今回我々は、皮膚電極ERGを用いて信頼性の高いフリッカー応答や杆体応答の記録が可能であることを示した。この装置は先天白内障の患児の網膜機能を他覚的に計測する際に有用であると考えられた。

小児科医による新生児、4ヶ月児の眼健診は実現

可能であると思われた。特殊な疾患に対する小児科医の認識を高めることで健診の精度を上げることが可能と考える。母子手帳への眼健診結果の記入を通じて、小児白内障の早期発見が進むと考える。

F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

G. 研究発表

1. 永本敏之：先天白内障の外科的治療. 眼科 53:685-690, 2011.
2. 永本敏之：調節性眼内レンズ. 日本白内障学会誌 23:33-39, 2011.
3. 永本敏之：若年者の外傷性白内障手術のポイント. IOL&RS 25:336-342, 2011.
4. 田中 三知子、黒坂 大次郎：眼内レンズにまつわるトラブル 5.小児の場合. 眼科. 53 : 667-671 : 2011
5. 黒坂 大次郎：特集 若年者の白内障手術のポイント アトピー白内障手術のポイント. IOL&RS. 25 : 328-331 : 2011
6. Ishikawa Y, Hashizume K, Kishimoto S, Tezuka Y, Nishigori H, Yamamoto N, Kondo Y, Maruyama N, Ishigami A, Kurosaka D. Effect of vitamin C depletion on UVR-B induced cataract in SMP30/GNL knockout mice. Exp Eye Res. 94:85-89, 2012.
7. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T: Wound architecture of clear corneal incision with or without stromal hydration observed with 3-dimensional optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2011;151:413-419.
8. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T: Repeatability and reproducibility of anterior chamber volume measurement using 3-dimensional anterior segment optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2011;37:461-468.
9. Sugiura Y, Okamoto F, Okamoto Y, Hasegawa Y, Hiraoka T, Oshika T: Ophthalmodynamometric pressure in eyes with proliferative diabetic retinopathy measured during pars plana vitrectomy. Am J Ophthalmol 2011;151:624-629.
10. Hiraoka T, Daito M, Okamoto F, Kiuchi T, Oshika T: Time course of changes in ocular aberrations after instillation of carteolol long-acting solution and timolol gel-forming solution. J Ocul Pharmacol Ther 2011;27:179-185.
11. Lim Y, Yamanari M, Fukuda S, Kaji Y, Kiuchi T, Miura M, Oshika T, Yasuno Y: Birefringence measurement of cornea and anterior segment by

- office-based polarization-sensitive optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2011;2: 2392-2402.
12. Ishii K, Iwata H, Oshika T: Quantitative evaluation of changes in eyeball shape in emmetropization and myopic changes based on elliptic fourier descriptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8585-8591.
 13. 中嶋典子, 石井晃太郎, 岩田洋佳, 大鹿哲郎: 楕円フーリエ記述子に基づく水晶体形状発達の定量的解析. *臨床眼科* 2011;65:1137-1142.
 14. 須藤史子, 大道千秋, 島村恵美子, 堀貞夫, 大鹿哲郎: IOLMaster®に超音波 A モード法を併用すべき症例の検討. *眼臨紀* 2011;4:733-737.
 15. 1. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Konoma K, Ozawa M, Nishida K. Testing of Semi-chronically Implanted Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-Transretinal Stimulation in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4726-33.
 16. Morimoto T, Kamei M, Nishida K, Sakaguchi H, Kanda H, Ikuno Y, Kishima H, Maruo T, Konoma K, Ozawa M, Nishida K, Fujikado T. Chronic implantation of newly developed suprachoroidal-transretinal stimulation (STS) prosthesis in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 8. [Epub ahead of print]
 17. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. *PLoS ONE*. 2012;7:e29677.
 18. Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hirami Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshima S, Hotta Y. Two novel mutations in the EYS gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population. *PLoS ONE* 2012; 7: e-31036.
 19. Seko Y, Azuma N, Umezawa A. Identification of factors determining human photoreceptor cell fate. *PLoS ONE* 2012; in press.
 20. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:81-87.
 21. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:514-518.
 22. Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. Survey of microphthalmia in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Feb 23. [Epub ahead of print]
 23. Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea*. 2012;31:293-298.
 24. Yamasaki T, Kawasaki H, Arakawa S, Shimizu K, Shimizu S, Reiner O, Okano H, Nishina S, Azuma N, Penninger JM, Katada T, Nishina H. Stress-activated protein kinase MKK7 regulates axon elongation in the developing cerebral cortex. *Journal of Neuroscience* 2011; 31:16872-16883.
 25. Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N. Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Retina* 2011; 31:1717-1719.
 26. Sawada M, Sato M, Hikoya A, Wang C-X, Minoshima S, Azuma N, Hotta Y. A case of aniridia with unocular Peters anomaly. *J AAPOS* 2011; 15:104-106.
 27. Terui T, Kondo M, et al. Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2011;31:1068-1074.
 28. Yasuda S, Kondo M, et al. Rebound of macular edema after intravitreal bevacizumab therapy in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2011;31:1075-1082.
 29. Sanuki R, Onishi A, et al. miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. *Nat Neurosci*. 2011;14:1125-1134.
 30. Kondo M, Sanuki R, et al. Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. *PLoS One*. 2011;6:e19911.
 31. Yasuda S, Kachi S, et al. Significant correlation between electroretinogram parameters and ocular vascular endothelial growth factor concentration in central retinal vein occlusion eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5737-5742.
 32. 1) A case of aniridia with unilateral Peters anomaly. *J of AAPOS*. 15(1); 104-106, 2011
 33. 2) 間欠性外斜視の評価と分類 *日本の眼科* 82 (1) ; 14-18, 2011
 34. 3) 浜松医大における視覚障害をもつ乳幼児に対する早期療育相談 *眼科臨床紀要* 4 (10)、945-947

35. 4)斜視と眼鏡 あたらしい眼科 28 (臨時増刊) ;44-47, 2012
36. 5) 上斜筋麻痺の診断と治療 視能訓練士協会誌 40; 1-5, 2011
37. 6) 眼白子症 静岡県眼科医会会誌 28 ; 2011)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
眼内レンズ交換用ソケット (国内、国際、出願中)
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

先天白内障に対する眼内レンズ手術に関する研究

研究分担者 永本 敏之 杏林大学医学部眼科 教授

研究要旨：2005年1月～2009年12月に20歳未満で手術した先天・発達白内障例について全国主要49施設にアンケート調査を依頼し、回答のあった30施設からの症例508例809眼を対象とした。IOL2次挿入例は除外した。手術時月齢は38.8±48.2(0～275)か月、術後経過観察期間は28.7±19.7(0～143)か月であった。IOL挿入群(A群239例359眼)と非挿入群(B群273例450眼)に分け、術前・術中・術後合併症、術式、IOL挿入率、前部硝子体切除施行率、術後最終視力について検討した。術前眼合併症は、B群に有意に多かった。全身合併症はB群に多い傾向(17.2%と22.3%)にあったが有意差はなかった。IOL挿入率は年齢と比例して増加し、1歳未満、1、2、3、4、5、6歳代、7歳以上は夫々、11.3、27.1、45.2、76.2、87.3、94.1、84.6、91.2%で、3歳以上は75%以上の症例にIOLが挿入されていた。術式は、両群でかなり異なっており、A群はPEAが54.5%と最も多く、次いでIAが40.2%、B群はレンズトミーが44.2%で最も多く、次いでIAが25.1%、PPLが20.2%、PEAが10.0%であった。後嚢切除と前部硝子体切除の施行率は両群とも高かったが、A群では年齢が高くなるにつれて前部硝子体切除の施行率が低くなるのに対して、B群ではどの年齢でも80%以上であった。術中合併症は非常に少なく22/809眼(2.7%)、両群間で差はなかった。術後合併症は、両群間で差が見られた。フィブリン析出はレンズトミー(1.1%)がPEA(6.7%)、IA(10.0%)、PPL(8.0%)より有意に少なく、A群(8.8%)はB群(4.7%)よりも有意に多い($p < 0.05$)が、術式の違いが大きく影響しており、レンズトミーを除外するとA群9.2%とB群6.8%で有意差はなかった。術後早期の脈絡膜剥離・出血、網膜出血・剥離、硝子体出血については、頻度は少ないものの、B群のみで1歳未満の手術例のみに見られた。術後緑内障は、A群(0.7%)よりB群(5.8%)で多いという結果であったが、PPL(14.9%)はPEA(1.0%)、IA(1.3%)、レンズトミー(2.8%)より有意に多いことと、1歳未満(6.1%)がそれ以降(1.5%)よりも多く、小眼球(20.0%)がそれ以外(2.9%)よりも多いということも影響したと考えられた。後発白内障は、A群(23.9%)がB群(3.9%)よりも多いという結果であったが、後嚢切除と前部硝子体切除の有無が大きく影響しており、A群で両手技を行った場合は10.2%であるのに対して両方とも行わなかった場合は45.7%と非常に効率であった。B群では夫々2.8%、37.5%であった。また両手技を行った症例でもA群がB群より有意に多かった。さらに両手技を行った症例では1歳未満(28.6%)がそれ以降(6.2%)よりも有意に多かった。網膜剥離は3眼しかなくIA2眼、PPL1眼で、A群1眼、B群2眼であり有意差はなかった。術後最終視力は、最終年齢3歳以下、知的障害、器質弱視、手術時年齢7歳以上は除外したため、眼数はかなり少なくなった。片眼性と両眼性に分けて検討したが、左右差のある両眼性(準片眼性)は検討から除外した。0.8以上の視力良好例はA群がB群より、片眼性(21.4%と3.6%)、両眼性(59.0%と20.0%)とも有意に多かった。また0.1以下の視力不良例はA群がB群より、片眼性(32.1%と60.7%)で有意に少なく、両眼性(3.6%と11.7%)で少ない傾向にあった。

A. 研究目的

日本においても小児への眼内レンズは、かなり一般的になってきていると思われるが、日本における先天白内障の手術方法、眼内レンズ挿入の有無と治療成績の現状について詳しい検討はまだされていない。

本研究では多施設アンケートにより手術方法及び術後成績について調査し、先天白内障に対する手術法の実態調査並びにIOL

挿入例と非挿入例の術後成績を比較することを目的とした。

B. 研究方法

先天白内障手術を行っていると思われる全国の大学病院ならびに小児病院のうち49施設にアンケート調査を依頼し、30施設から回答があった。手術期間は2005年1月～2009年12月を対象とした。集まった526例

829眼のうち、手術時年齢が20歳以上の症例、手術が中止されていた症例、先天白内障ではない症例とIOL 2次挿入を行っていた症例を除外し、508例809眼を対象とした。手術時月齢は平均38.8 \pm 48.2 (0~275) か月、術後経過観察期間は平均28.7 \pm 19.7 (0~143) か月であった。手術時年齢別のIOL挿入率について検討した。さらにIOL挿入群 (IOL群、239例359眼) と非挿入群 (無水晶体群、273例450眼) に分け、白内障のタイプ、術前・術中・術後合併症、術式、後囊切除率、前部硝子体切除施行率、術後最終視力について検討した。尚、片眼がIOL群、他眼が無水晶体群に属する症例が4例あった。また、術後合併症の検討では早期合併症と後期合併症に分け、早期合併症の検討からは術後経過観察期間が2週間未満の症例を対象から除外し、後期合併症の検討からは術後経過観察期間が3か月未満の症例を対象から除外した。術後最終視力の検討では、最終観察時年齢が4歳以上の症例のみを対象とし、片眼性と両眼性に分けて検討した。さらに知的障害や器質弱視ある症例、手術時年齢が7歳以上の症例、準片眼性 (混濁に左右差のある両眼性) の症例も除外した。

(倫理面への配慮)

今回の調査では個人名を明らかにすることはなく、特別な検査や治療法を依頼することもなく、その施設における過去の手術とその結果の調査であるため倫理的な問題はないと考えられる。尚、本研究は杏林大学医学部倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

手術時年齢別のIOL挿入率 (眼数にて計算) は、年齢とともに増加し、1歳未満、1歳、2歳、3歳、4歳、5歳、6歳、7歳以上は夫々、11.3%、27.1%、45.2%、76.2%、87.3%、94.1%、84.6%、91.2%であり、3歳以上は75%以上でIOLが挿入されていた。

IOL群と無水晶体群の比較において、術式は、両群でかなり異なっていた。IOL群は超音波水晶体乳化吸引術 (PEA) が54.3%と最も多く、次いで水晶体吸引術 (IA) が40.1%、無水晶体群は経輪部水晶体切除術 (LL) が44.2%で最も多く、次いでIAが25.1%、経毛様水晶体切除術 (PPL) が20.2%、PEAが

10.0%であった。手術時年齢が6歳以下の症例での後発白内障予防のために術式については、後囊切除と前部硝子体切除の施行率は両群とも高かったが、IOL群でやや少なかった。IOL群は年齢が高くなるにつれて前部硝子体切除の施行率が低くなるのに対して、無水晶体群ではどの年齢でも80%以上であった。

次に術中合併症は、前囊の亀裂 (IOL群16眼4.5%) を除くと非常に少なく22/809眼 (2.7%) であり、両群間で差はなかった。

術後合併症は、両群間で差が見られた。術後早期合併症 (表5) では、両群ともフィブリン析出が最も多い合併症であった。このフィブリン析出の頻度を両群間で比較すると、IOL群 (27/307眼、8.8%) は無水晶体群 (19/406眼、4.7%) よりも有意に多い ($p = 0.027$) という結果であったが、術式別でみるとLL (2/188眼、1.1%) が他のどの術式 (対PEA 14/209眼6.7%, $p = 0.0044$, 対IA 22/221眼10.0%, $p = 0.0001$, 対PPL 7/87眼8.0%, $p = 0.0044$) よりも有意に少なく、術式が大きく影響していた。LLは無水晶体群で多いため、LLを除外して検討してみるとIOL群27/295眼9.2%と無水晶体群17/250眼6.8%となり有意差はなかった ($p = 0.315$)。術後早期の脈絡膜剥離・出血各1眼、網膜出血・剥離各1眼、硝子体出血5眼については、頻度は少ないものの、1歳未満で手術を行った無水晶体群のみに見られた。

術後後期合併症では、緑内障、後発白内障、網膜剥離の3大合併症を独立項目として調査した。緑内障は、IOL群 (2/307眼、0.7%) より無水晶体群 (23/398眼、5.8%) で多いという結果であったが、術式別にみるとPPL (13/87眼、14.9%) は他の術式 (対PEA 2/203眼1.0%, $p < 0.0001$ 、対IA 3/228眼1.3%, $p < 0.0001$ 、対LL 5/180眼2.8%, $p = 0.0002$) よりも有意に多いことと、手術時年齢で検討すると1歳未満 (19/309眼、6.1%) がそれ以降 (6/401眼、1.5%) よりも多く ($p = 0.0009$)、眼合併症で検討すると小眼球 (5/25眼、20.0%) がそれ以外 (20/681眼、2.9%) よりも多い ($p = 0.0001$) という結果であった。後発白内障は、IOL群 (74/310眼、22.8%) が無水晶体群 (15/398眼、3.9%) よりも多いという結果であったが、後囊切除と前部硝子体切除の有無が大きく影響していた。

両術式を行った症例では32/621眼、5.2%であったのに対して、後嚢切除のみを行った症例では9/45眼、20.0%、両術式とも行わなかった場合は40/126眼、31.7%であり、両術式を行った症例は、後嚢切除のみ ($p = 0.0002$) や両術式とも行わなかった症例 ($p < 0.0001$) よりも有意に少なかった。後嚢切除のみと両術式とも行わなかった症例では有意差はなかった ($p = 0.1347$)。またIOL群で両手技を行った場合は20/197眼、10.2%であるのに対して両方とも行わなかった場合は37/118眼、45.7%と非常に高率であった ($p < 0.0001$)。無水晶体群では夫々12/424眼、2.8%、3/8眼、37.5%、 $p < 0.0001$ であった。また両手技を行った症例でもIOL群 (20/197眼、10.2%) が無水晶体群 (12/424眼、2.8%) より有意に多かった。さらにIOL群で両手技を行った症例では1歳未満 (10/35眼、28.6%) がそれ以降 (10/162眼、6.2%) よりも有意に多かった。網膜剥離は3眼しかなくIA 2眼、PPL 1眼で、IOL群1眼、無水晶体群2眼であったが術式やIOLの有無で有意差はなかった。

術後最終視力は、最終年齢3歳以下、知的障害、器質弱視、手術時年齢7歳以上は除外したため、眼数はかなり少なくなった。片眼性と両眼性に分けて検討したが、混濁程度に左右差のある両眼性 (準片眼性) は検討から除外した。(0.8) 以上の視力良好例はIOL群が無水晶体群より、片眼性では多い傾向にあり (IOL群: 12/56眼、21.4%と無水晶体群: 1/28眼、3.6%、 $P = 0.0698$)、両眼性では有意に多かった (IOL群: 49/83眼、59.0%と無水晶体群: 12/60眼、20.0%、 $p < 0.0001$)。(0.5) 以上の比較的視力良好例は片眼性 (IOL群: 25/56眼、44.6%と無水晶体群: 6/28眼、21.4%、 $P = 0.0377$)、両眼性 (IOL群: 70/83眼、84.3%と無水晶体群: 28/60眼、46.7%、 $p < 0.0001$) とともに有意にIOL群が無水晶体群より多かった。また (0.1) 以下の視力不良例はIOL群が無水晶体群より、片眼性 (IOL群: 18/56眼、32.1%と無水晶体群: 17/28眼、60.7%、 $p = 0.0123$) で有意に少なく、両眼性 (IOL群: 3/83眼、3.6%と無水晶体群: 7/60眼、11.7%、 $p = 0.1258$) で少ない傾向にあった。最終視力 (0.1) 以下の症例は術前に形態覚遮断弱視が完成していたと考えられた症例で、無水晶体群に有意に

多いため、(0.1) 以下の症例を除外した場合の (0.8) 以上の視力良好例、(0.5) 以上の比較的良好例についても検討した。その場合 (0.8) 以上の視力良好例は、片眼性ではIOL群が無水晶体群より多いが有意差はなく (IOL群: 12/38眼、31.6%と無水晶体群: 1/11眼、9.1%、 $P = 0.2714$)、両眼性では有意に多かった (IOL群: 49/80眼、61.3%と無水晶体群: 12/53眼、22.6%、 $p < 0.0001$)。(0.5) 以上の比較的良好例は、片眼性ではIOL群は無水晶体群より多少多いが有意差はなく

(IOL群: 25/38眼、65.8%と無水晶体群: 6/11眼、54.5%、 $P = 0.7443$)、両眼性では有意に多かった (IOL群: 70/80眼、87.5%と無水晶体群: 28/53眼、52.8%、 $p < 0.0001$)。

D. 考察

今回の調査は多施設からのデータを集めたものであるが、あくまでもレトロスペクティブであり、プロスペクティブな研究ではないため手術適応、眼内レンズの適応、手術手技、術後管理 (術後処方、コンタクトレンズ (CL) や眼鏡の処方、健眼遮閉の方法など) などは統一されておらず、ましてや何らかの要因について検討するために二重盲検を施したような研究ではないため、眼内レンズの小児における適切な適応年齢や度数選択、無水晶体眼CLとIOLのどちらが視力発達に有用であるかなどを結論付けることは難しい。しかし日本における先天白内障に対する治療方法とその成果の現状を把握する上で非常に価値ある研究と思われる。特に今回の調査では手術方法と術中術後合併症、視力予後に調査の主眼を置いている。

年齢別のIOL挿入率についてであるが、1歳未満は11.3%と非常に少ないが、2歳では45.2%と約半数の症例でIOLが挿入されており、3歳以降は75%以上で挿入されていた。今回の対象の手術時期は2005年～2009年であるが、1986年～1996年に手術を行った先天白内障例95例148眼に関する神戸大学病院からの1998年のYamamotoらの報告では、IOLは2歳以上の12例16眼 (10.8%) にしか挿入されておらず、挿入率の最近の急増が分かる。これは近年の術式と手術機器の進歩と海外からの良好な成績の報告が影響し