

201128142B

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 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

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 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 東 範行

平成 24 年（2012 年）3 月

目 次

I. 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 26

III. 研究成果の刊行物、別刷 36

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：先天白内障に関して、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し、診断・治療プロトコールを作成する。

I. 先天白内障に対する眼内レンズ(IOL)手術

1) IOL手術に関する全国調査：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、30施設から回答があった。①標準的な手術方法：輪部から3mm以下の小切開でアプローチし、連続円形切開で前囊切開を行い、水晶体内容を除去後に、連続円形切開または硝子体カッターにて後囊切除を行い、さらに硝子体カッターにて前部硝子体切除を行って後発白内障の予防に努め、切開創は10-0ナイロンまたは10-0バイクリルで縫合する術式が現在の趨勢である。後発白内障に対するYAGレーザーが可能と考えられる6または8歳以降は、後囊切除および前部硝子体切除をしないとの意見が多かった。IOLに関しては、2歳以上はすでに一般的適応となっており、さらに低年齢化する傾向にある。またアクリルレンズを囊内に固定する方法が趨勢である。治療の臨界期に関しては、片眼性が生後6週、両眼性が生後10～14週という意見が趨勢であると考えられた。

②IOL手術の予後：30施設で手術が行われたのは508例809眼であり、これを解析対象とした。手術時月齢は38.8±48.2か月、術後経過観察期間は28.7±19.7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、3歳以上は75%以上の症例にIOLが挿入されていた。術中合併症は非常に少なく22/809眼（2.7%）、術後合併症は、両群間で差が見られた。フィブリン析出は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群とB群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はPEA、IA、レンゼクトミーより有意に多いことと、1歳未満がそれ以降よりも多く、小眼球がそれ以外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、後囊切除と前部硝子体切除の有無が大きく影響している。網膜剥離は3眼しかなく術式で有意差はなかった。術後最終視力は、0.8以上の視力良好例はA群がB群より、片眼性、両眼性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、片眼性で有意に少なく、両眼性で少ない傾向にあった。

2) IOLの2次移植手術の全国調査：先天白内障術後の人工的無水晶体眼に対するIOL2次移植の調査を行った。34施設より回答を得たうち、手術を行っている施設は13施設に過ぎず、その適応は、コンタクトレンズトラブルや患者の希望が主体であった。手術適応は、眼鏡装用に問題がなければ手術は行わない施設が過半数を占め、術式としてIOL毛様溝縫着は、適応でないとする施設が大半を占めた。本邦では、IOLの2次移植には慎重な姿勢である。最近の海外の文献調査では、報告は数施設のみであり、IOLの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、さらに囊内例で、視軸の混濁、囊外例で、IOL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、囊内例で32%に上っていた。先天白内障術後のIOL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。

3) 眼球発達を考慮した小児のIOL手術時期：水晶体囊の大きさの発達に伴う変化を、摘出眼で検討した報告によると、水晶体囊の大きさは、平均すると生直後で7mm、2歳で9mm、5歳で9.5mm、16歳で10mmと、生後2歳までに急速に増大し、その後緩徐に増大する。水晶体囊の大きさは、成人に比べて90%の大きさまでの発達が2歳時に得られる。成

人と同じサイズの IOL を 2 歳未満の小児に嚢内に挿入する場合、機械的に歪が生じる可能性がある。大阪大学で小児に IOL を挿入した 17 例、23 眼で術後合併症を検討した結果、一時的な眼圧上昇を 2 眼に認めた他は、眼合併症を認めなかった。2 歳以降に行う IOL 手術は、慎重に行えば大きな問題はないことが示唆された。

4) 小児の IOL 手術後の前眼部 OCT 所見：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)、IOL 嚢外固定群 (PPL または 2 次挿入)、正常群(片眼性の白内障で術後の僚眼)で検討した結果、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 挿入眼はいずれも 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 8.7% であった。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、一過的な眼圧上昇を認めた 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。

II. 先天白内障の手術適応・合併症対策

1) 先天白内障の診断基準の作成に向けた症例検討：先天白内障は、軽症例では小児期に眼科を受診しない場合も多いため、全体像が把握できず、診断基準の作成が遅れている。遺伝形式、混濁の性状、視力、全身疾患の有無などを中心にデータを収集し、本疾患の病態を究明し診断基準の作成を目指した。

2) 小角膜を伴う先天白内障の早期手術の予後に関わる因子の検討：小角膜を伴う両眼先天性白内障に対して、生後 12 週間以前に行った早期手術の結果を検討した。術後合併症で最も多かったのは緑内障で、41%に発症し、そのうち 78%は小角膜の他に眼異常があり、虹彩低形成、他に硝子体血管異常/第一次硝子体過形成遺残がリスクファクターであった。44%は線維柱帯切開術を行い、56%は眼圧がコントロールできた。小角膜をもつ眼に、非常に早期に白内障手術を行うと、緑内障と角膜混濁を起こし、きわめて予後不良なので、生後 8 週より後に白内障手術を行うことが好ましい。最終的な視力結果は、73%の患者で 0.1 以上の両眼視力を得、55%は 0.5 以上であった。

III. 先天白内障の手術技術の改善

1) 先天白内障手術の補助剤と手術システム：手術の際の補助剤として水晶体前嚢を染色する Brilliant Blue G、やフィルターの波長に応じた様々な観察系手術システムを開発した。

2) 滞留型粘弾性物質の使用による白内障手術の検討：先天白内障の手術療法において確実に前嚢切開を行うため、ヒーロン V とディスコビスクを用いた白内障手術の臨床成績を比較した。ディスコビスクは眼内滞留能が高く角膜内皮保護効果に優れる一方で、前房形成維持能が高く、眼内レンズ挿入後の吸引除去が容易であった。

3) 白内障手術における創口の微細構造および stromal hydration の影響：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。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。詳細な構造解析を行ったところ、切開創の局所デスメ膜剥離、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。

IV. 手術適応・予後判定のための視機能検査

1) 先天白内障の手術前検査としての視覚誘発電位検査 (VEP) の有用性：自覚的検査が困難な小児の視機能を予測する手段として、光刺激に対する VEP を記録した。自然睡眠下でもトリクロールシロップによる麻酔でも信頼ある反応が記録された。

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、発見・初診時にどの程度の弱視を既に形成しているか、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、VEP の有用性を retrospective に検討した。片眼性はいずれも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。

2) 網膜機能を詳細に検査するための次世代皮膚電極網膜電図の開発：手術治療を考慮する際に、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。低侵襲で記録することを目的に、皮膚電極ERGを用いて、フラッシュERGのみならず、杆体反応とフリッカー反応を記録することに成功した。

V. 先天白内障の早期発見

先天白内障の早期発見法を検討した。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受けることは、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られ

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

I. 先天白内障に対する眼内レンズ手術

1) 眼内レンズ手術に関する全国調査

全国の大学病院の眼科教授ならびに主な小児病院の眼科部長に先天白内障に対する手術についての考え方に関するアンケートの調査協力を依頼した。手術期間は2005年1月～2009年12月を対象とした。調査項目は、①視力予後不良と予想される症例の手術適応、②第一選択の術式(アプローチ、切開創の大きさ、前囊切開の方法、後囊切除の有無と方法、前部硝子体切除の有無と方法、切開創の縫合糸の種類、年齢による手術方法の違い)、③眼内レンズ(適応年齢、眼内レンズの材質、固定方法)、④治療の臨界期(片眼性と両眼性)である。

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。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IOL2次挿入を行っていた症例を除外し、508例809眼を解析対象とした。

手術時月齢は平均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) 眼内レンズの2次移植手術

1. 全国調査

アンケート用紙は、本邦において先天白内障手術を行っている主要な施設49施設に送付し、眼内レンズの2次移植の経験の有無、実際の症例の年齢、適応基準などにつき回答を求めた。なお、このアンケートは、小児白内障手術の手術成績の調査とともに行われた。

2. 文献調査

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) 眼球発達を考慮した小児の眼内レンズ手術時期

文献学的考察：小児の眼球発達に関する過去の文献をもとに、小児のIOL手術時期について検討を加えた。

小児のIOL手術自験例に関する合併症の検討：1993年から2004年に、大阪大学医学部眼科で行った小児のIOL手術に関して、手術時年齢、術後合併症に関して検討を加えた。

（倫理面への配慮）

小児のIOL手術をした自験例に関しては、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。

4) 小児の眼内レンズ手術眼の前眼部OCT所見

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。

II. 先天白内障の手術適応・合併症対策

1) 先天白内障の診断基準の作成に向けた症例検討

九州大学眼科及び関連病院において先天白内障と診断、加療した7例14眼において、前向きかつ後ろ向きに検討した。その内2例4眼は、以前当科もしくは他院で白内障手術施行後の眼内レンズ挿入目的であった。5例10眼は眼内レンズ挿入を併用した手術を施行した。

（倫理面への配慮）

患者は加療前後のdataの取り扱いについて詳細な説明を受けた後、文書にて同意した。未成年の場合保護者の同意を文書で得た。

2) 小角膜を伴う先天白内障の早期手術の予後に関わる因子の検討

対象：1990～2003年に国立成育医療研究センターで、生後12週間目以内に手術を行った小角膜を伴う両眼先天性白内障のため11例（男児7例、女児4例）22眼を検討した。手術時の角膜径は、7.0～9.0mmまでであった。

術式：全て、20-G手術システムを使用して、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、7.7±3.3週（範囲；2～12週）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た。

眼検査：術後合併症と視力発達は、各2～3か月で評価した。弱視が追跡調査期間で検出された場合、パートタイムの遮蔽療法を適用した。視力は、5mでランドルト環または描画を用いた標準視力票で測定した。眼圧は、GoldmannあるいはPerkins圧平眼圧測定を用いたが、乳児期～小児期では、全身麻酔下でPerkins圧平眼圧計を用いて測定した。眼圧が21mmHgを上回っていれば緑内障と診断し、視神経乳頭陥凹も参考にした。平均追跡期間は、115±58か月（範囲；40～99か月）であった。

（倫理面への配慮）

小児の手術と検査に関しては、個人情報の保護に十分な配慮を施して、検討を行った。

Ⅲ. 先天白内障の手術技術の改善

1) 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 Blue 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。

2) 滞留型粘弾性物質の使用による白内障手術の検討

白内障患者323名323眼において、超音波水晶体乳化吸引術を行い、ディスコビスク(157眼)あるいはヒーロンV(166眼)を用いて眼内レンズを挿入した。術中に、前囊切開時の前房安定性、眼内レンズ挿入時の前房安定性、核操作時の粘弾性物質残存量、注入の容易さ、前囊切開の容易さ、手術中の透明性、除去の容易さについて、術者が3段階で判定した。眼圧、角膜厚、角膜内皮細胞数を術後90日まで測定した。

(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。

3) 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。

Ⅳ. 手術適応・予後判定のための視機能検査

1) 先天白内障の手術前検査としての視覚誘発電位検査(VEP)の有用性

1. 検査法

対象：先天白内障の術前検査としてVEPが有用であると考えられた小児3名を対象とした。3名は、生後2か月の女兒、生後4か月歳の男児(先天風疹症候群で両眼の小眼球)、10か月の男児(ダウン

症候群)であった。検査に関しては施行前に十分な説明が行われ、書面と同意による同意を得た後に行った。2名は自然睡眠下で記録を行い、1名はトリクロールシロップ(1ml/kg)による麻酔下で記録を行った。

方法：刺激には、キセノンを用いた(日本光電、KC-001A)。刺激の強度は20 Jに設定し、被検者の眼前20cmより刺激を行った。関電極は後頭結節(inion)より上方(Nasionまでの距離の10%)に設置した。不関電極は額に、接地電極は耳につけた。50-100回程度の刺激を加算平均した。

(倫理面への配慮)

今回の検査・研究にあたっては、その内容と必要性を十分に患者の両親に説明し、書面と口頭の両方による同意を得て行った。

2. VEPと視力予後の検討

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て、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。

2) 網膜機能を詳細に検査するための次世代皮膚電極網膜電図の開発

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、皿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5-7 mm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。

V. 先天白内障の早期発見

1) 早期発見法

浜松医科大学および遠州総合病院における1ヶ月、3ヶ月の乳児健診において、眼科健診を行った。ORT-Y(ナイツ社)をもちいて、眼底からの反射の見方を指導した。通常おこなっている健診業務のなかに眼科健診を導入した。1ヶ月児、3ヶ月児に対して、眼底反射をみることを行い、検査可能率を求めた

(倫理面への配慮)

健診は通常の小児科健診と同時に熟練した医師が行うため児に不利益が及ぶことはない。えられた結果は個々のデータを用いるのではなく、実施可能か否かについてのみ情報収集した。また、健診で異常が疑われた場合には、偽陽性による児および児の家族の負担を軽減させる目的で、視能訓練士による再検査を行うこととした。

2) 小児科医による早期健診

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

I. 先天白内障に対する眼内レンズ手術

1) 眼内レンズ手術に関する全国調査

①手術の適応、標準的な術式について

34施設からアンケート調査への回答を得た。ただしこのうち5施設では実際の手術症例数が0であった。また5年間に10例以上の手術症例があったのは、13施設(大学病院7施設、子ども病院6施設)に限られていた。

まず第1の質問である「形態覚遮断弱視のために視力予後不良(予想0.1以下)と思われる症例の手術適応について」の回答では、「手術適応なし」としたのはわずか5施設で、いずれも5年間の手術症例数が6例以下の施設であった。

次に第一選択として考える手術方法に関する質問であるが、まず「どこからアプローチするか」という質問に対して、「毛様体」と回答したのはわずか4施設で、このうち3施設は「または3歳以降は輪部」という回答であった。30/34施設、88.2%は「輪部」と回答していた。また2~3歳以降とすれば33/34施設97.1%が「輪部」を選択していた。

「切開創の大きさ」に関しては、「3.0 mm以下(サイドポートのみとする考え方を含む)」と回答したのが33/34施設、97.1%であった。「前嚢切開の方法」については、「連続円形切開」が良いとの回答が、29/34施設、85.3%であった。「後嚢切開の有無と方法」については、「しない」と回答したのはわずか1施設で、方法は「連続円形切開」または「硝子体カッターによる切除」としたのが、32/33施設、97.0%であった。「前部硝子体切除の有無と方法」については、「しない」と回答したのはわずか4施設で、方法は「硝子体カッター(20, 23, 25G)」が30/30施設、100%で、硝子体カッターの中でも25Gが18/30施設、60.0%で最も多かった。「切開創の縫合」に関しては「10-0ナイロン」または「10-0バイクリル」と回答したのが、32/34施設、94.1%であった。「年齢による手術方法の違い」に関しては、無回答が多かった(22/34施設)が、回答があった12施設中、「違いなし」が2施設、「後発白内障に対するYAGレーザーが可能と考

えられる6または8歳以降は、後嚢切除および前部硝子体切除をしない」と回答したのが5/10施設、50.0%と多かった。また「2~3歳未満は経毛様体的水晶体切除術で、それ以降は輪部アプローチ」という回答が3施設、「1.5または2歳未満では前嚢も硝子体カッターで切除し、それ以降は連続円形前嚢切開」という回答が2施設、「1歳未満は眼内レンズを嚢内に挿入してから経毛様体的に後嚢切除と前部硝子体切除を25G硝子体カッターで行う」という回答が1施設（「8歳以降は後嚢切除および前部硝子体切除をしない」と重複）であった。

次に眼内レンズについての質問であるが、「適応年齢」に関する回答では、「分からない」と回答したのが1施設、「2歳以上」としたのが14施設、これに「全例」と回答した8施設、「6か月以上」と回答した1施設、「1歳以上」と回答した3施設、「1.5歳以上」と回答した2施設を加えると、2歳以上を適応としているのは28/33施設、84.8%であった。その他の回答は「3歳以上」3施設、「5歳以上」1施設、「6歳以上」1施設であった。眼内レンズの材質に関しては、「分からない」という回答が3施設、「アクリル」が28施設、これに「アクリルまたはポリメチルメタクリレート（PMMA）」の2施設を加えると、30/31施設、96.8%が「アクリル」が良いと考えているという結果であった。また眼内レンズの固定法については、「分からない」という回答が1施設で、29/33施設、87.9%が「嚢内固定」が良いとの回答であった。2施設はposterior optic capture、残り2施設は嚢内固定またはposterior optic captureという回答であった。この2施設も嚢内固定支持に加えると93.9%が嚢内固定を支持しているという結果であった。

最後に治療の臨界期（生直後からの完全白内障の症例で、手術や術後の屈折矯正が適切に行われたとして、良好な視機能が期待しうる手術時期のタイムリミット）についての回答は、かなりばらつきがあった。「分からない」と回答したのは9施設。片眼性完全白内障の臨界期については、「生後6週」が7/25施設、28.0%、「生後8週」も7/25施設、28.0%であった。20症例以上の手術症例があった9施設中4施設（44.4%）が「生後6週」と回答しており、「生後8週」はわずか1施設（11.1%）で、他の4施設は生後6週よりも早期とする回答であった。両眼性完全白内障の臨界期については、「生後12週」が7/25施設、28.0%で最も多く、20症例以上の9施設でも「生後12週」が最も多く、3/9施設（33.3%）、それより早期が4施設、後期が2施設であった。

先天白内障手術に対する考え方についてのアンケート調査の結果から、現在日本において主流となっている手術方針を窺うことができる。まず

先天白内障による形態覚遮断弱視のために視力予後不良と考えられる症例の手術適応についてであるが、85.3%と大半の施設において手術適応があると考えていた。このような症例においても手術をしなければ視力の改善は見込めないことから、手術が安全に行えると見込まれれば手術適応がある。以前は手術による合併症発生の危険などから手術適応としない施設も多かった。今回の調査で、手術適応とする施設が非常に多かったことは、近年の手術機器・方法の進歩に伴って、比較的 safely に手術が行えるようになり、合併症発生率が低下したことが大きく影響していると思われる。

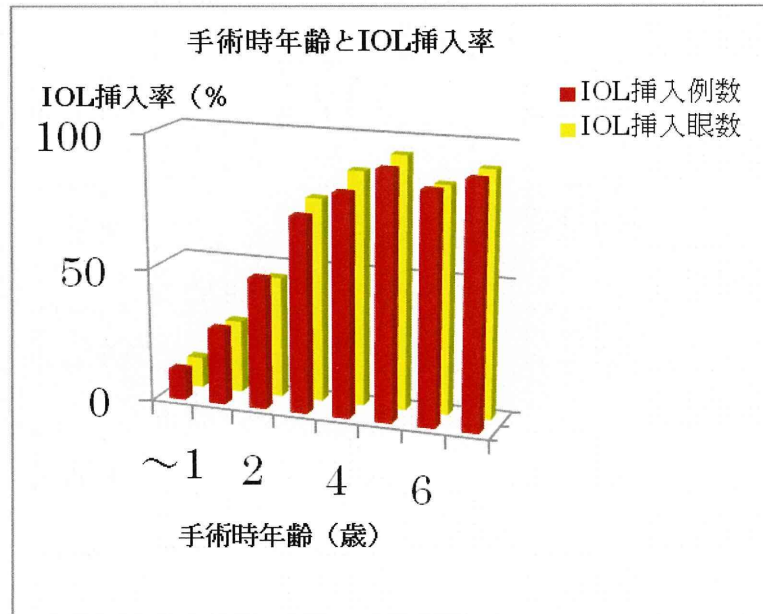
次に手術術式についてであるが、以前は経毛様体水晶体切除術が推奨された時期もあったが、今回の調査では88.2%が輪部からのアプローチを選択しており、症例を2~3歳以降とした場合は、97.1%が輪部からのアプローチを選択していた。これも手術機械・器具ならびに術式の改良に伴って輪部からでも安全に手術が行えるようになったことが大きく影響していると思われるが、さらに眼内レンズ挿入を考慮した場合に毛様体よりも輪部からのアプローチが望ましいことが強く影響していると思われる。切開創の大きさに関しては、3.0 mm以下の小切開が望ましいと考えている施設が97.1%と、圧倒的に多く、成人の手術において小切開化が進行しており、小児においても同じ流れにあると思われる。前嚢切開については連続円形切開の圧倒的な有用性が成人において示されており、今回の調査においても85.3%が連続円形切開を支持していた。成人においては後嚢切除は不要であるが、小児においては術合併症である後発白内障の発生を予防するために後嚢切除ならびに前部硝子体切除が非常に有効であることがすでに示されている。今回の調査では後嚢切除は97.1%、前部硝子体切除は88.2%の施設で施行されており、その方法は後嚢切除が連続円形切開または硝子体カッターによる切除が97.0%で、前部硝子体切除は100%が硝子体カッター（主に25G）によって行われていた。成人の手術では自己閉鎖創を作成し無縫合で手術を終えることが多いが、小児においては自己閉鎖創を作成しても自己閉鎖しないことが多く、縫合が必要である。その縫合糸の種類に関しては、10-0ナイロンまたは10-0バイクリルと回答したのが94.1%で主流であった。年齢による術式の違いに関しては、無回答が多かったため明言はできないが、手術症例数の多い施設からは後発白内障に対するYAGレーザーが可能と考えられる6または8歳以降は、後嚢切除および前部硝子体切除をしないという、手術侵襲を最小限にするための理にかなった方針が

多く示された。2~3歳未満に対して未だに経毛様体水晶体切除を行っているという2, 3の子ども病院からの回答があったが、少数意見と考えられる。また1歳未満においても眼内レンズを挿入している施設からは、生後間もない乳児の水晶体嚢は非常に小さく、後嚢切除と前部硝子体切除を行ってから眼内レンズを嚢内に固定しようとする、硝子体内に脱臼しやすく嚢内固定が非常に難しいため、米国のWilson MEらが推奨している方法で、眼内レンズを水晶体嚢内に挿入してから経毛様体的に後嚢切除と前部硝子体切除を行っているという回答があり、もし1歳未満に眼内レンズを挿入する場合には理に適っている方法と考えられた。

眼内レンズへの適応年齢に関しては、84.8%の施設においては2歳以上で眼内レンズを挿入しており、このうち50%の施設では2歳未満でも挿入、約30%では全例に挿入していた。手術機器、手術方法、眼内レンズの進歩に伴って小児においても眼内レンズ挿入手術の安全性が高まってきており、欧米においてもその適応年齢はどんどん低年齢化しており、日本においてもその傾向が強いことを示した調査結果と考えられる。また眼内レンズの種類に関して、約15年前まではハードレンズであるPMMAが成人においても主流であったが、挿入のために比較的大きな切開を必要とするため、現在はインジェクターを用いて折り畳んで入れることにより非常に小さな切開からの挿入が可能となったソフトレンズが主流であり、その中でも非常に良好な臨床成績が報告されているアクリルが主流である。近年小児においても欧米からアクリルレンズの良好な成績が次々と報告され、主流となっているが、今回の調査においても96.8%の施設ですでにアクリルが使用されており、日本においてもアクリルが主流となったと言える結果であった。また眼内レンズの固定方法に関しても成人において嚢内固定の圧倒的な優位性がすでに示されているが、今回の調査でも87.9%の施設が嚢内固定を支持していた。小児においては、前部硝子体切除をせずに後発白内障を予防する方法として、カナダから報告された後嚢切開に眼内レンズ光学部をCaptureさせる固定法が一時注目されたが、長期的には後発白内障が出現することが報告され、欧米でも現在は主流とはなっていない。今回の調査においても12.1%の施設でしか用いられていなかった。

最後の調査項目である「臨界期」に関しては統一見解は得られなかった。世界的に見ても統一見解は得られていないが、片眼性症例の臨界期に関してはBirch EEらが報告した臨床研究結果に基づいて生後6週とする意見が大勢を占めている。

今回の調査においても手術症例数の多い施設に限ってみれば、生後6週とする意見が多かった。両眼性に関しては、明確な時期を示せるような臨床研究がなく、世界的にも2~4か月（10~14週）の中にあるだろうというところまでしか意見がまとまっていない。今回の調査においても生後10~14週という意見が多かった。



②眼内レンズ手術の術式と予後の解析

30施設で手術が行われたのは508例809眼であり、これを解析対象とした。

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%、経毛様体水晶体切除術（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、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、前嚢の亀裂（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、術式別で見ると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、後嚢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。

術後後期合併症

術後後期合併症	IOL (+)	IOL (-)	P 値
緑内障	2/307 (0.7%)	23/398 (5.8%)	0.0003
後発白内障	74/310 (23.9%)	15/393 (3.8%)	<0.0001
網膜剥離	1/310 (0.3%)	2/395 (0.5%)	0.833
IOL 偏位	2/331	0	
角膜潰瘍	0	1/421	
前部硝子体増殖膜	0	1/421	
虹彩後癒着	2/331	1/421	
瞳孔偏位	1/331	0	
PCCCの閉鎖	1/331	0	
前房出血	0	1/421	

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らは術前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、白内障手術時に後囊切除と前部硝

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、1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。先天白内障眼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1 mm 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) 眼内レンズの2次移植手術

1. 全国調査

全49施設中35施設(71.4%)より回答を得た。

「設問1. 先天白内障術後の無水晶体眼に対し眼内レンズ2次挿入の経験がありますか」に対し、あるとの回答は、13施設(37.1%)であった。このあると回答した施設に行った「2. 眼内レンズ2次挿入を行った時期は(複数選択可)A. 乳幼児期 B. 6歳以上12歳未満 C. 12歳以上」に対し、A は3施設(23.1%)、Bは6施設(46.2%)、Cは7施設(53.8%)であった。また、その手術の適応を尋ねた「3. 眼内レンズ2次挿入を行った適応は(複数選択可)A. 白内障術後のコンタクトレンズ矯正がうまくできないため、視機能発達を目的にB. コンタクトレンズ装用は可能であるがトラブルのため C. 患者の希望 D. その他()」に対し、A は4施設(30.8%)、B は4施設(30.8%)、C は7施設(53.8%)D は2施設(15.4%)で、その内容は、視機能向上、後発白内障手術の際に合わせて行った。

すべての施設に対し手術適応に対する考えを尋ね

た「4-1. 適応について(複数選択可)A. 片眼性でコンタクトレンズ矯正がうまくできなければ、乳幼児期でも手術を行う B. 片眼両眼ともコンタクトレンズトラブルや眼鏡装用に問題がなければ基本的には手術は行わない C. 片眼両眼ともコンタクトレンズトラブルや眼鏡装用に問題がなくとも希望があれば手術を行う(歳以上)D. 片眼両眼ともコンタクトレンズトラブルや眼鏡装用に問題があれば、一定の年齢以上ならば手術を行う(歳以上)」については、Aは3施設(8.6%)、Bは21施設(60%)、Cは9施設(25.7%:年齢は2-18歳以上 中央値6歳以上)Dは5施設(14.3%:年齢は3-20歳以上 中央値10歳以上)であった。「4-2 術式についての考えを教えてください A. 嚢内固定ができない場合には、挿入を断念する B. 原則として嚢外固定で行う。C. 嚢内固定を基本とするが無理であれば、嚢外固定にする。D. 毛様溝縫着をしなければならなくても2次挿入を行う。」については、Aは2施設(5.7%)、Bは11施設(31.4%)、Cは18施設(51.4%)Dは4施設(11.4%)であった。

眼内レンズの2次挿入について自由意見を求めたものに対しては、積極的に行うとする意見は1施設のみで、8施設は、慎重な適応と縫着への懸念を記していた。

乳幼児期の先天白内障初回手術の際に眼内レンズを挿入すると後発白内障などが増加し、術後合併症が増加することが懸念され、その適応が議論されている。もし眼内レンズの2次移植が安全に行われるのであれば、初回手術に眼内レンズを挿入しなくとも必要時に挿入することが可能になると思われる。しかしながら、眼内レンズの2次移植の経験があるのは、13施設 37.1%で、しかも6歳未満に挿入した経験のある施設は3施設に過ぎなかった。このことは、2次移植が本邦では慎重に行われていることを反映している。

さらに全施設を対象とした手術適応において、コンタクトレンズや眼鏡で問題がなければ手術を行わない施設が60%と過半を占め、コンタクトレンズなどのトラブル時におもに行われていることが分かる。手術術式については、嚢内固定を第1とするものが過半を占めるが、嚢外固定をするものも3割あった。縫着に対しては、4施設のみが適応とし、うち実際に手術経験がある施設は2施設に過ぎなかった。前後嚢を切除することが多い先天白内障例において、2次移植、とりわけ縫着を必要とする場合に多くの施設が慎重になっていることが分かった。

2. 文献調査

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. J AAPOS. 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に留まる。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) 眼球発達を考慮した小児の眼内レンズ手術時期

文献学的考察：水晶体嚢の大きさの発達に伴う変化を、摘出眼で検討した報告(Wilson ME. J Cat Refract Surg. 1994)によると、水晶体嚢の大きさ

(水晶体の直径+1mmで計算)は、平均すると生直後で7mm、2歳時に9mm、5歳で9.5mm、16歳で10mmと、生後2歳までに急速に増大し、その後緩徐に増大する。つまり、水晶体嚢の大きさは、成人に比べて90%の大きさまでの発達で、2歳時に得られるということであった。

小児のIOL手術自験例に関する合併症の検討：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。

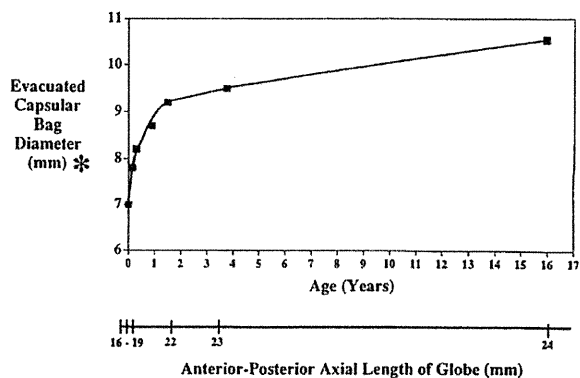
最終視力(矯正)は0.1未満：3眼、0.1～0.4：2眼、0.5～0.9：5眼、1.0以上13眼であった。

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。

成人と同じサイズのIOLを2歳未満の小児に嚢内に挿入する場合、機械的に歪が生じる可能性がある。2歳以降に行うIOL手術は、慎重に行えば大きな問題はないことが示唆された。

小児の水晶体嚢の發育



4) 小児の眼内レンズ手術眼の前眼部OCT所見

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、術後の傍眼) 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。

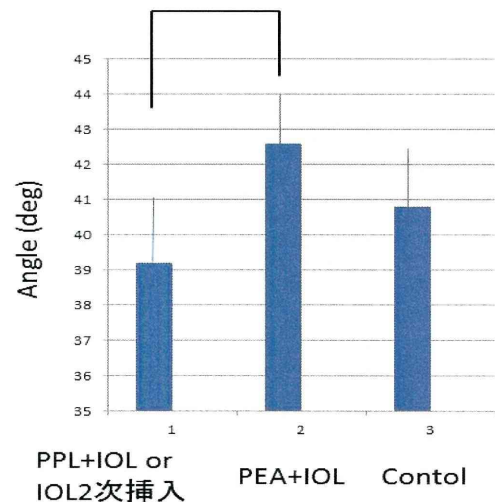
小児のIOL挿入眼の隅角所見に関しては、これまで報告はPub Medで調べる限りない。近年前眼部OCTが開発されて、非侵襲的に隅角所見を検討することが可能となったため、小児のIOL眼の虹彩-角膜角に関して検討を加えた。虹彩-角膜角は、1期的手術を行ったIOL嚢内固定群は、IOL嚢外固定群 (PPL群および2次挿入群) に比べて有意に広かったが、その差は 3.4° と小さく、成人のIOL手術後の値に近かった (約 40°)。

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。

術式別の隅角の広さ



II. 先天白内障の手術適応・合併症対策

1) 先天白内障の診断基準の作成に向けた症例検討

白内障手術時年齢は、2~5歳5例 (1例は3歳時白内障手術、7歳時眼内レンズ挿入)、7歳1例 (39歳時眼内レンズ挿入)、69歳1例であった。4例8眼は1家系 (祖母、母、娘二人) であり、常染色体優性遺伝が示唆された。他の3例は孤発症例であり、1例はDown症候群、1例は心室中隔欠損症を伴っていた。混濁の性状については、2例4眼が核白内障、4例8眼が皮質前極部の白内障、1例は30年前の手術であり不明であった。術後視力は弱視を有する1例のみ不良であるが、他の症例は矯正0.8~1.0まで改善、維持できた。

先天白内障の診断自体は細隙灯顕微鏡検査により比較的容易である。診断基準は現在のところ、原発性か続発性 (他の疾患を合併) で分類する事

が可能であるのみである。遺伝形式は当該年度外の症例を考慮しても常染色体優性遺伝が多いようである。診断基準の作成の意義は手術適応の有無（治療基準の作成）と連動させる事であると考えている。早期発見のための啓蒙活動においても診断基準が必要であるだろう。当科で手術した3歳前後の症例はいずれも眼内レンズ挿入術を併用し、術後視力は良好である。原発性、続発性にかかわらず、早期に発見できた視力不良が懸念される症例では、眼内レンズ挿入術を併用した手術が最良であると考えている。遺伝形式、混濁の性状、術後視力には一定の傾向は認めなかった。手術適応の有無の基準を作成するのは非常に困難であり、現時点では今後の症例数の蓄積を待たざるをえないため、多施設共同研究を行う必要がある、と考えている。

2) 小角膜を伴う先天白内障の早期手術の予後に関わる因子の検討

手術前の所見と手術結果：手術時の角膜径は、4眼が9.0mm、2眼が8.5mm、14眼が8.0mm、2眼が7.5mm以下で、最小は7.0mmであった。白内障の形態は、12眼が核型、8眼が完全型、2眼が膜様であった。いずれも両眼で白内障の型に形態的較差はなかった。眼底は、水晶体混濁のために、透見不能であった。手術前に確認された眼異常は、3眼で虹彩形成不全を10眼で水晶体血管膜遺残であった。水晶体血管膜遺残の1例では、片眼において瞳孔閉鎖を生じた。散瞳薬による瞳孔の反応（散瞳）は、全ての眼で不完全だった。

7眼は、水晶体を周辺部まで切除するために、瞳孔形成を要した。術前の超音波検査では検出できなかったが、術後の眼底検査で1例は両眼の網膜ジストロフィ、1例は両眼の小さい網膜ひだ、1例は片眼の網膜周辺部変性が確認された。全身異常は4例（36%）に合併しており、それぞれSmith-Lemli-Opitz症候群、Hallermann-Streiff症候群、発育遅延と嚢胞腎であった。

手術後合併症が6人の患者の11の眼（50%）で起こる間、手術時の合併症は、少しの眼でも起こらなかった。

術後合併症：最も多かったのは緑内障で、9眼（41%）に発症した。緑内障を生じた9眼は、すべて出生後8週前に白内障手術を受けていた。白内障手術を生後8週以前に行なった14眼での術後緑内障の発生率は、全体の41%より高かった（64%）。

緑内障を生じた眼と起こらなかった眼の間では、白内障の手術年齢に有意差がみられた（Welch t-test; $P=0.0014$ ）。緑内障を発症した9眼の角膜径は7.5~8.5mmで、9.0mmの角膜径をもつ眼では発症しなかった。

緑内障を生じた9眼のうち7眼では、小角膜の他に眼異常があり（78%）、虹彩低形成、他に硝子体血管異常/第一次硝子体過形成遺残や網膜ジストロフィであった。隅角検査では、白内障手術創部の部分的な前癒着を除いて、全ての眼で開放隅角であった。白内障手術から緑内障発症までの期間は1ヵ月から8年にまで及び、2例では白内障術後2ヵ月で発症した（44%）。高度の角膜混濁を起こした緑内障は、重度の弱視になった。硝子体血管異常/第一次過形成遺残は、これら4眼中3眼に存在していた。

4眼（44%）では線維柱帯切開術を行い、5眼（56%）は眼圧下降薬がコントロールできた。最終的には、全例で眼圧のコントロールが可能であった。しかし、角膜混濁は3例6眼（67%）で、恒常的に残存した。

他の手術後合併症としては、1例2眼（9%）で滲出性網膜剥離、続発性の膜形成、裂孔原性網膜剥離と網膜裂孔が各々1眼（4.5%）起こった。滲出性網膜剥離は、Hallermann-Streiff症候群患者の両眼において、水晶体切除術の5ヵ月後に発症し、ぶどう膜の流出路障害流によると考えられた。片眼の網膜剥離は自然消退したが、他眼は強膜層切除による排出路作成手術を要した。散瞳不良のため、残留した水晶体上皮細胞の増殖によって術後2ヵ月にわたって続発性の膜形成が起こった症例では、膜を除去するために2回の手術を要した。Smith-Lemli-Opitz症候群症候群（精神発達遅滞と自傷行為）の症例は、3歳で裂孔原性網膜剥離を冷凍凝固とバックリングで治療し、7歳で周辺部網膜変性内の円孔に光凝固を行った。

最終的な矯正視力の結果として、最終検査の患者年齢は、3~16歳（平均10歳）であった。1例（患者3）以外は、潜伏性あるいは明らかな眼振を示した。片眼の視力結果は、9眼（41%）で0.8~0.4（20/25~20/50）、5眼（23%）で0.2~0.1（20/100~20/200）、8眼（36%）で0.1（2/200）未満であった。

両眼解放視力は、潜伏眼振のある片眼の視力より良いことが多いが、6例（55%）で1.0~0.5（20/20~20/40）、2例（18%）で0.2~0.1（20/100~20/200）、3例（27%）は0.1（20/200）未満であった。視力不良なのは8眼あり、2例4眼は白内障手術後に持続的角膜混濁と2ヵ月後に緑内障を発症して、重度の弱視となった。他の3眼も緑内障と弱視を呈し、1眼は網膜ひだと滲出性網膜剥離が起こった。この術後無水晶体緑内障を発症した9眼のうち7眼（78%）は視力が0.02以下と不良であった。しかし、眼圧は全ての眼でコントロールされていた。

今回の検討では、手術中の合併症はまったくなかったが、術後の合併症は50%の眼で起こった。そのうち、緑内障は、最も頻繁な手術後合併症であり、

その発症率は9年7か月の平均追跡期間で41%であった。先天性白内障の手術後に起こる緑内障の発症率は、過去の報告では0~32%であるが、より長い追跡調査期間が長いほど増加する。最近の大きな臨床統計でも、近年の洗練された術式をもってしても、無水晶体緑内障を防ぐことはないことが示されている。緑内障を合併しやすいリスクファクターとしては、小角膜、早期の手術、白内障の型、水晶体の残余組織、他の眼異常などが挙げられる。

本研究で緑内障の有無を検討すると(表3)、小角膜を伴い生後8週以内で先天白内障の手術を行った場合は、14眼のうち64%と高率に緑内障を起こすことが明らかであった。緑内障を起こした9眼のうち7眼(78%)は、術前から虹彩形成不全と硝子体血管異常/第一次過形成遺残を含む眼異常を伴っていた。白内障手術と緑内障発症の間隔は、眼異常を合併する方が合併しない方より短かった。硝

子体血管異常/第一次過形成遺残のある3眼では、緑内障は白内障手術後の2ヵ月以内で発現して、視力予後は非常に悪かった。隅角検査では、どの緑内障も開放隅角で、小角膜による線維柱帯やシュレム管などの前眼部形成異常があることが示唆された。硝子体血管異常/第一次過形成遺残と虹彩形成不全は、前眼部の発育不全の一環である。特に小角膜と硝子体血管異常/第一次過形成遺残が合併している眼にきわめて早期に白内障手術を行うと、術後炎症によって緑内障が引き起こされる可能性がある。

我々の検討では、全ての眼で虹彩の形成不全(散瞳不良)を伴っており、術中に虹彩形成がpupilloplastyが32%において必要だった。このような眼で、残存した水晶体皮質は、術後緑内障の発症のリスクファクターとなる可能性がある。網膜剥離や続発性の膜形成のような重篤な手術後合併症の

小角膜を伴う先天白内障の術前所見と手術予後

Patient No.	Gender	Age at Surgery (weeks)	Corneal Diameter (mm) (OD, OS)	Type of Cataract (OU)	Associated Ocular/Systemic Anomalies
1	M	4	8.0, 7.5	Nuclear	Retinal degeneration (OS)/cystic kidney
2	F	12	9.0, 9.0	Nuclear	
3	F	2	8.0, 8.0	Membranous	PFV, pupillary occlusion (OS), retinal dystrophy (OU)/Smith-Lemli-Opitz syndrome
4	M	8	8.5, 8.5	Nuclear	
5	M	8	8.0, 8.0	Complete	
6	M	12	8.0, 8.0	Nuclear	
7	M	6	8.0, 8.0	Nuclear	Iris hypoplasia (OU)
8	F	5	8.0, 8.0	Complete	Iris hypoplasia, tunica vasculosa lentis (OU)
9	M	7	8.0, 8.0	Nuclear	Iris hypoplasia (OU)/developmental delay
10	F	11	9.0, 9.0	Complete	Iris hypoplasia (OU)
11	M	10	7.0, 8.0	Complete	Iris hypoplasia, retinal fold (OU)/Hallermann-Streiff syndrome

Postoperative Complications	Visual Acuity (OD, OS)	Visual Acuity (OU)	Follow-up (mos)
Glaucoma, retinal hole (OS)	20/40, 2/100	20/40	199
	20/40, 20/25	20/20	183
Glaucoma, corneal opacity (OU), rhegmatogenous RD (OS)	LP (+), LP (-)	LP (+)	174
Glaucoma (OU), secondary membrane (OS)	20/25, 20/200	20/25	168
	20/100, 20/200	20/100	120
	20/200, 20/40	20/30	103
	20/50, 20/30	20/20	87
Glaucoma, corneal opacity (OU)	LP (+), LP (+)	LP (+)	78
Glaucoma, corneal opacity (OU)	1/100, 2/100	2/100	69
	20/25, 20/30	20/25	44
Exudative RD (OU)	2/100, 20/200	20/200	40

F = female; M = male; OD = right eye; OS = left eye; OU = both eyes; PFV = persistent fetal vasculature; RD = retinal detachment; LP = light perception.

術後緑内障の有無による原疾患(白内障)の比較

Parameter	Eyes with Postoperative Glaucoma n = 9	Eyes without Postoperative Glaucoma n = 13	
Age at cataract surgery (weeks)	2-8 (mean, 5.3)*	4-12 (mean, 9.4)	
Corneal diameter (mm)	7.5-8.5 (mean, 8.1)	7.0-9.0 (mean, 8.2)	
Type of cataract	Nuclear 5, complete 2, membranous 2	Nuclear 7, complete 6	
Associated ocular anomalies	Iris hypoplasia	Iris hypoplasia	6
	PFV, tunica vasculosa lentis	PFV, tunica vasculosa lentis	0
	Retinal dystrophy, degeneration	Retinal fold	2
Visual acuity	20/50-20/25	20/50-20/25	9
	20/200-20/100	20/200-20/100	3
	LP-2/100	LP-2/100	1

PFV = persistent fetal vasculature; LP = light perception.
*P = .0014 (Welch t test).

発生率は、最新の水晶手術術式の発達によって減少している。これらの合併症を避けるために、我々は輪部アプローチによって手術を行ったが、散瞳不良によって続発性の膜形成が起こり、再手術を要したものもあった。

最終的な視力結果は、手術後に緑内障を発症しない方が良好であった。

全体としては、73%の患者で0.1以上の両眼視力を得、55%は0.5以上であった。これらの良好な視力結果は、重篤な遮断弱視を予防する早期手術、術後の視能矯正と手術中あるいは術後の合併症予防に依る。

しかし、小角膜と他の眼異常（特に硝子体血管異常/第一次過形成遺残）をもつ眼に、非常に早期に白内障手術を行うと、緑内障と角膜混濁を起こし、きわめて予後不良になる可能性がある。小角膜と硝子体血管異常/第一次過形成遺残をもつ眼で、外科的処置に起因する著しい炎症を避けるためには、生後8週より後に白内障手術を行うことが好ましいと考える。

我々の研究は、術後早期に緑内障が起こらなければ、早期手術によって小角膜を伴う両眼先天白内障でも良好な視力予後が得られることを示した。重度の弱視を予防するため、全身麻酔下の定期検査と術後緑内障の十分な管理が重要である。

III. 先天白内障の手術技術の改善

1) 先天白内障手術の補助剤と手術システム

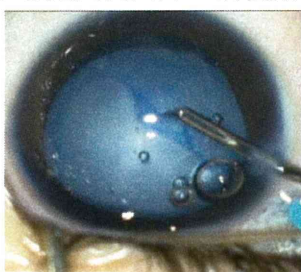
(1) 我々の開発した硝子体手術の際に有用な手術補助剤のBBGは、図1に示すような形態で2009年オランダのDORC社によりEU圏で製品化された。本剤を先々白内障に応用した臨床試験を実施している。網膜内境界膜に使用するBBGと同一濃度で先天白内障の前嚢は鮮明に染色され、その切開も容易に行えた。

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。

製剤化されたBBG



BBGによる先天白内障の前嚢染色と切開



(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。

観察システム フィルターによる観察の変化



2) 滞留型粘弾性物質の使用による白内障手術の検討

前嚢切開中の前房安定性 ($p=0.0008$, Cochran-Mantel-Haenszel test), 眼内レンズ挿入時の前房安定性 ($p=0.0055$), 核操作時の粘弾性物質残存量 ($p=0.0009$), 注入の容易さ ($p<0.0001$), 前嚢切開の容易さ ($p<0.0001$), 手術中の透明性

($p<0.0001$), 除去の容易さ ($p<0.0001$) の全ての項目で、ディスコビスクが有意に良好な評価となった。粘弾性物質の除去時間はディスコビスクで 29.6 ± 13.4 秒, ヒーロンVで 36.2 ± 17.5 秒と, 有意差を認めた ($p=0.0002$, unpaired t-test). 角膜内皮細胞減少率はディスコビスクで $1.8 \pm 8.7\%$, ヒーロンVで $3.8 \pm 8.3\%$ と有意な差がみられた

($p=0.0358$). 眼圧と角膜厚には群間の差はなかった。

ディスコビスクはヒアルロン酸ナトリウムとコンドロイチン酸エステルナトリウムの配合剤で、ビスコートと比較すると、ヒアルロン酸ナトリウムの分子量が大きく、含有量が少ないということになる。これにより、眼内滞留能が高く角膜内皮保護能に優れるという分散型の利点はそのままで、前房形成維持能が高く、眼内レンズ挿入後の吸引除去が容易であるという凝集型の利点も有することになる。

今回の研究によって、粘弾性物質を適正に使用すれば、前嚢切開を確実に行うことができ、また眼内レンズの挿入およびその後の吸引除去も容易になることが明らかとなった。

3) 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