

factors for infections. These results indicate the need for closer follow-up or treatment of patients with bleb leaks, selection of nonbleb procedures for younger patients whenever possible, and proper informed consent for any patients undergoing trabeculectomy to ensure better visual prognosis of glaucoma patients.

## References

- Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin: a comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1693–8.
- Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990;97:1204–10.
- Solus JF, Jampel HD, Tracey PA, et al. Comparison of limbus-based and fornix-based trabeculectomy: success, bleb-related complications, and bleb morphology. *Ophthalmology* 2012;119:703–11.
- Jampel HD, Solus JF, Tracey PA, et al. Outcomes and bleb-related complications of trabeculectomy. *Ophthalmology* 2012;119:712–22.
- Song A, Scott IU, Flynn HW, Budenz DL. Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2002;109:985–91.
- Kangas TA, Greenfield DS, Flynn HW Jr, et al. Delayed-onset endophthalmitis associated with conjunctival filtering blebs. *Ophthalmology* 1997;104:746–52.
- Ciulla TA, Beck AD, Topping TM, Baker AS. Blebitis, early endophthalmitis and late endophthalmitis after glaucoma-filtering surgery. *Ophthalmology* 1997;104:986–95.
- Mandelbaum S, Forster RK, Gelender H, Culbertson W. Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. *Ophthalmology* 1985;92:964–72.
- Leng T, Miller D, Flynn HW Jr, et al. Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis (1996–2008): causative organisms and visual acuity outcomes. *Retina* 2011;31:344–52.
- Yamamoto T, Kuwayama Y, Nomura E, et al; Study Group for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-Related Infection. Changes in visual acuity and intra-ocular pressure following bleb-related infection: the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection Report 2 [report online]. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e420–6.
- Yamamoto T, Kuwayama Y; Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study. *Ophthalmology* 2011;118:453–8.
- Azuara-Branco A, Katz LJ. Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol* 1998;43:93–126.
- Greenfield DS. Bleb-related ocular infection. *J Glaucoma* 1998;7:132–6.
- Zahid S, Musch DC, Niziol LM, et al; Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Group. Risk of endophthalmitis and other long-term complications of trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol* 2013;155:674–80.
- Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, et al; Tube Versus Trabeculectomy Study Group. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2012;153:804–14.
- Jampel H, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, et al; Glaucoma Surgical Outcomes Study Group. Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1001–8.
- Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol* 2000;118:338–42.
- Matsuo H, Tomidokoro A, Suzuki Y, et al. Late-onset transconjunctival oozing and point leak of aqueous humor from filtering bleb after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:456–62.
- Yamamoto T, Kuwayama Y, Kano K, et al; Study Group for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-Related Infection. Clinical features of bleb-related infection: a 5-year survey in Japan. *Acta Ophthalmol* 2013;91:619–24.
- Wells AP, Cordeiro MF, Bunce C, Khaw PT. Cystic bleb formation and related complications in limbus- versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 2003;110:2192–7.
- Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, et al. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1991;98:1053–60.
- Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, et al. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 1996;103:650–6.
- Greenfield DS, Suñer IJ, Miller MP, et al. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 1996;114:943–9.

## Footnotes and Financial Disclosures

Originally received: August 6, 2013.

Final revision: November 11, 2013.

Accepted: November 12, 2013.

Available online: January 13, 2014.

Manuscript no. 2013-1306.

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan.

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan.

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology and Visual Science, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan.

<sup>4</sup> Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital, Osaka, Japan.

\*The clinical centers and investigators are listed in Appendix 1 (available at [www.aaojournal.org](http://www.aaojournal.org)).

Financial Disclosure(s):

The author(s) have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

Correspondence:

Tetsuya Yamamoto, MD, PhD, Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu-shi, Japan, 501-1194. E-mail: [mmc-gif@umin.net](mailto:mmc-gif@umin.net).

## I 緑内障診療の基本

# 緑内障に関連する遺伝子

### ゲノムと遺伝子 (図1)

- ・「ゲノム (genome)」は「遺伝子 (gene) の総体 (-ome)」という意味を込めて作られた造語であるが、実際のゲノムは遺伝子だけでなく他のさまざまな塩基配列によって構成されている。
- ・「ゲノム」は「遺伝子」とその他の領域 (遺伝子砂漠領域: 繰り返し配列, 調節配列, 非コードRNAをコードする配列など) すべてを含み、体細胞では約66億塩基対が24種類の染色体に分配されて核内に収納されている。
- ・蛋白質をコードする遺伝子はプロモーター, エキソン, インtron, 5'UTR (untranslated region), 3'UTRの4つの領域から構成され、ゲノム全体のわずか2%に過ぎない。
- ・ヒト同士のゲノム配列の相同性は約99~99.5%であり、ヒトの個人差を規定する配列の違い (バリエーションと総称する) は約0.5~1%で、数千万塩基対に相当する。

### 1000Kアレイ (図2)

- ・DNAマイクロアレイ (アレイやチップと呼ばれる) は、アフィメトリクス製とイルミナ製のものが主流である。
- ・アフィメトリクスの1000Kアレイでは、ゲノム上に存在する約100万個の一塩基多型 [single nucleotide polymorphism (SNP): 集団におけるアレル頻度が1%以上のバリエーションを特にSNPとよぶ] を調べることができる。
- ・1000Kアレイでは500ngのゲノムDNAを出発材料とし、3日間のプロトコルでデータを取得する。アレイ上のプローブと断片化したゲノムDNAとのハイブリダイゼーションの有無を専用スキャナで読み取り、SNPを決定 (ジェノタイピング) する。
- ・アレイ上のSNPを検出するためのプローブは白人に最適化され、日本人では約40%がSNPではなく、実際には約60%しか解析に使用できない。

図1 ゲノムと遺伝子

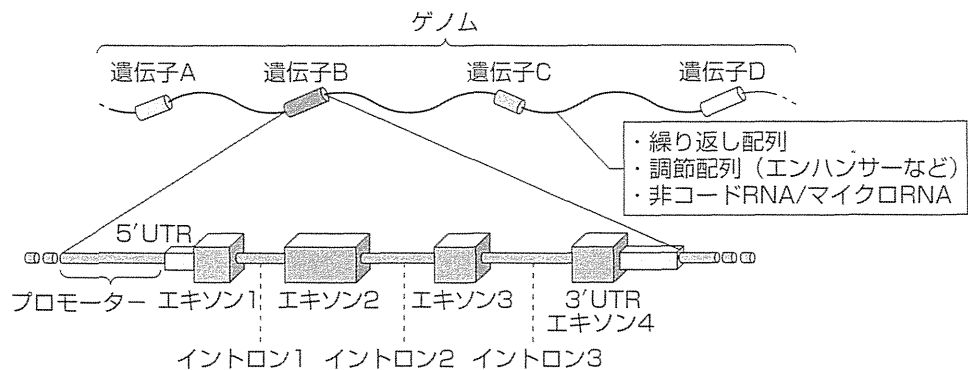
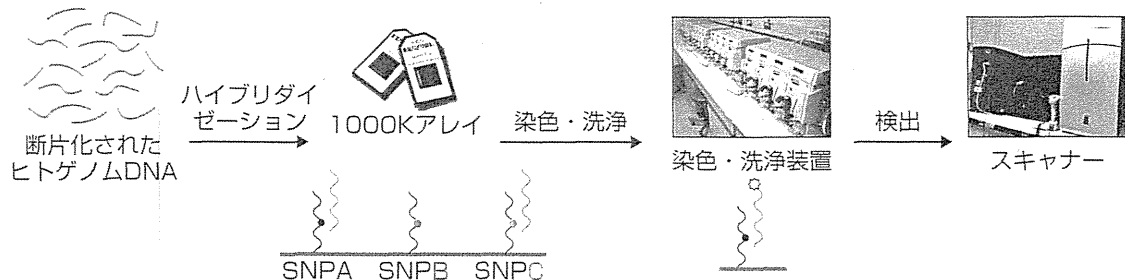


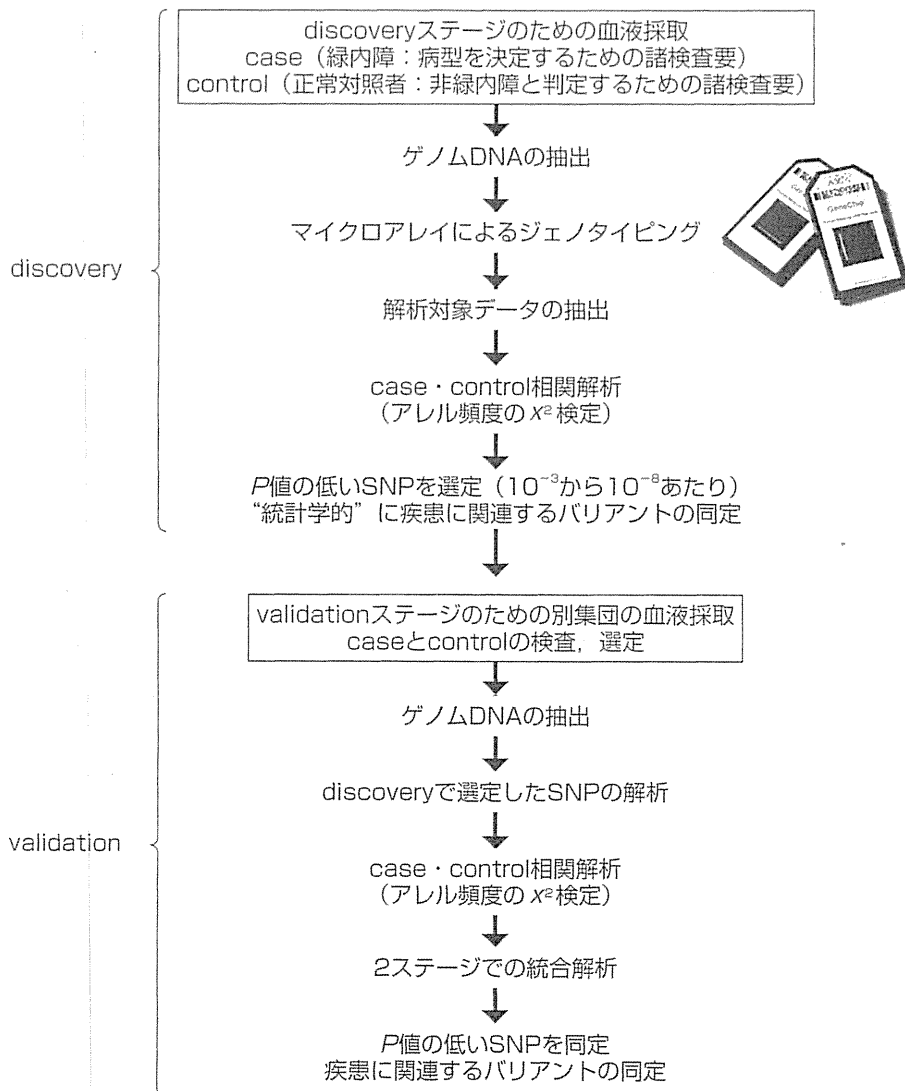
図2 1000Kアレイ



ゲノムワイド関連解析 (図3)

- *CDKN2B-AS1*に代表される緑内障に関連する遺伝子は、ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study ; GWAS) で同定されたものである (表3参照)。GWAS (ジーワス) が実際どのような手法かを理解することが大切である。
- 一般的にGWASは、ゲノム全体のSNPをスクリーニングする探索 (discovery) 実験と discovery実験で取得した候補SNPを評価する再現性取得 (validation) 実験の2ステージで構成される。
- discovery実験では全ゲノム解析用のアレイを使用してジェノタイピングを行い、相関解析を実施する。 $\chi^2$  (カイニ乗) 検定によりcaseとcontrolの検体群の間でアレル頻度に差がある有意なp値を示したSNPを候補として選定する。さらに別集団のcaseとcontrol検体を用いて候補SNPを検証するvalidation実験を行い、最終的に2ステージを統合した解析で有意なP値を示したSNPを疾患関連SNPとして同定する。
- discovery実験でボンフェローニ補正 (表4) を超えるバリエントが検出されるのが望ましいが、P値上位のSNPが最終的にvalidation実験との統合解析で有意になる場合もある。

図3 ゲノムワイド関連解析



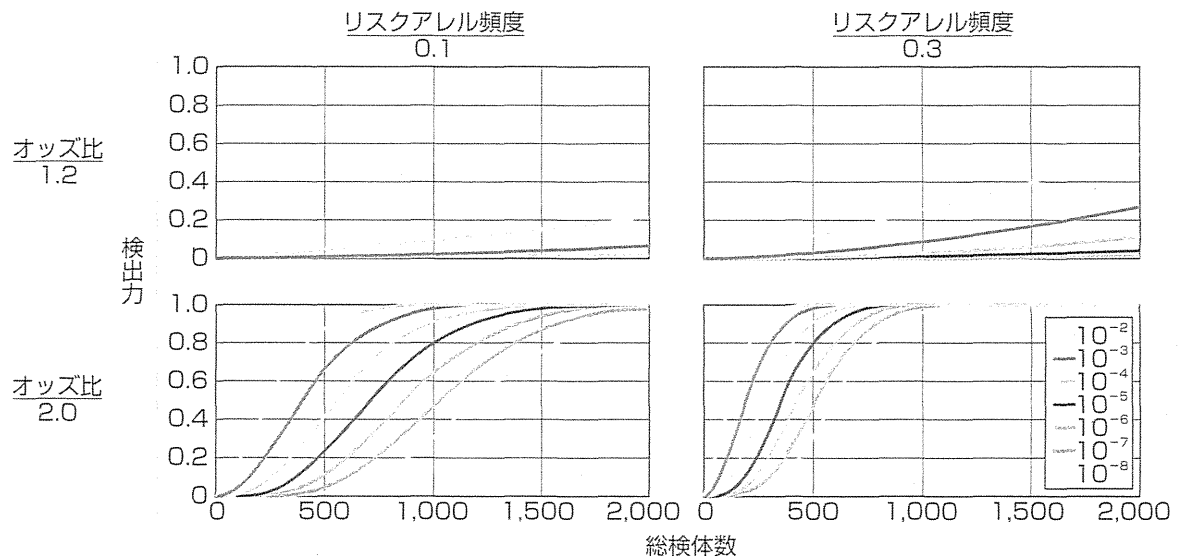
### 統計学的検出力：サンプル数とオッズ比の関係 (図4)

- GWASの研究設計を立案するうえで参考になる基準として、サンプル数 (caseとcontrolを合わせた数)、オッズ比、リスクアレル頻度を考慮した統計学的検出力という指標がある。
- バリエントのオッズ比が十分に高い場合 (オッズ比 $>2.0$ )、サンプル数が少なくても検出力

が高くなることから、ボンフェローニ補正を超える ( $P$ 値が $1 \times 10^{-8}$ 未満) 真の疾患関連バリエントを捉えられる可能性が高い。

- 疾患に関連するバリエントのオッズ比もリスクアレル頻度も低い場合、必要なサンプル数は膨大になる。

図4 統計学的検出力：サンプル数とオッズ比の関係



### ポストGWAS時代の解析手法

- GWASは、世界の3人種・270人分のゲノム上の300万個のSNPを決定した国際HapMapプロジェクトの成果によって飛躍的に発展した。2007年4月～2008年3月までにのべ40を超える疾患のGWAS結果が生まれ、2007年のScience誌のBreakthrough of the Yearに選ばれた。
- ただしGWASの限界点も浮き彫りになった。GWASで同定された多因子疾患に関連するバリエントはオッズ比の平均が1.2と低く、遺伝子砂漠領域から同定されることが多かったため、同定されたバリエントの生物学的意義を解明する課題が残されている。しかし少なくとも疾患が関連する染色体領域はある程度特定できた。
- GWASの限界点を補完するのが次世代アレイを用いたエキソーム解析である。従来のアレイではアレル頻度が5%以上のSNPを検出するプローブがゲノム全体から選択されていたのに対して、エキソーム解析用のアレイではゲノム全

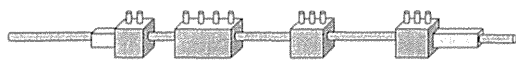
体だけからでなく、遺伝子のエキソン上のバリエントが検出可能なプローブが搭載されている。エキソン上からオッズ比の高い疾患関連バリエントが同定されれば、機能解析やゲノム診断に直結するメリットがある (図5①)。

- ゲノム上の繰り返し配列のコピー数が個人間で異なるバリエントをコピー数バリエント (copy number variation ; CNV) という。疾患に関連するCNVは疾患マーカーになりうる (図5②)。
- 次世代シーケンサーは、高精度な塩基配列を大量かつ高速に取得できる。連鎖解析で家系から遺伝子を同定していた時代の10年分の仕事を数日で処理する能力がある。機器もランニングコストも高価ではあるが、GWASで同定された疾患関連領域について、多検体分の塩基配列を短時間で読み取ることにより、同定されたバリエントの生物学的意義 (調節配列上にバリエントがあり、遠隔遺伝子の発現を調節している可能性が示唆されている) 解明が期待されている (図5③)。

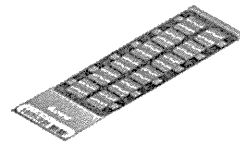
図5 ポストGWAS時代の解析手法

①エキソーム解析

遺伝子のエキソン上のバリエーションのジェノタイプデータに基づく相関解析



約2万遺伝子由来の約24.5万バリエーション  
+ゲノム上の約26.5万バリエーション



次世代アレイ (イルミナ社)

②copy number variant (CNV) 解析

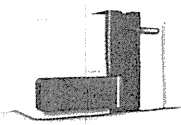
CNVデータに基づく相関解析

繰り返し配列の回数 (コピー数) の個人差

Aさん TTTAGCTTCTTAAACC GCATATGCATATGCATAT GCATCATGGAACGTTA  
Bくん TTTAGCTTCTTAAACC GCATAT----- GCATCATGGAACGTTA

③次世代シーケンサー解析

GWASで同定された疾患関連領域のリシーケンス解析



HiScan SQ (イルミナ社)

(1) 疾患関連領域の高精度シーケンスデータの取得



(2) バリエーションがエンハンサーにあった場合、遠隔標的遺伝子の同定

プロモーター 遺伝子X

緑内障遺伝子報告のまとめ

- ・表1は大きな家系から連鎖解析によって同定された遺伝子である。
- ・これらの遺伝子上のバリエーションはGWASでは再現されなかったため、家系を離れた一般集団の原発開放隅角緑内障 (POAG) 患者がこれらのバリエーションを保有する割合は低いと考えられる。
- ・表2は候補遺伝子解析で同定された遺伝子の一覧である。
- ・これらの遺伝子もGWASでは再現されていない。
- ・サンプル数が限定されているなかで同定されて

- いる遺伝子が多く、多数例での再解析結果が待たれる。
- ・表3はGWASで同定されたバリエーションと近傍遺伝子の一覧である。
- ・同一人種を用いたGWASであっても施設間で再現されるバリエーションは少ない。診断基準やサンプル数などの違いが反映している可能性がある。
- ・CDKN2B-AS1上のバリエーションは、白人/日本人/黒人など多人種間で再現されている。

表1 連鎖解析を端緒として同定された緑内障遺伝子

染色体位置	領域名 (発表年)	遺伝子	文献
1q23-24	GLC1A (1993)	MYOC	Stone et al. : Science, 275: 668-670, 1997.
5q22.1	GLC1G (2003)	WDR36	Monemi et al. : Hum. Mol. Genet., 14: 725-733, 2005.
10p13-15	GLC1E (1998)	OPTN	Rezaie et al. : Science, 295: 1077-1079, 2002.

表2 候補遺伝子解析で同定された主な緑内障関連遺伝子

染色体位置	遺伝子 (発表年)	病型
1p13	<i>GSTM1</i> (2000), <i>VAV3</i> (2010)	POAG
1p34	<i>COL8A2</i> (2010)	POAG
1p36	<i>ANP</i> (1996), <i>MFN2</i> (2009), <i>MTHFR</i> (2004)	POAG, NTG
1q31	<i>OCLM</i> (2003)	POAG
1q32	<i>OPTC</i> (2007)	POAG
2p21-22	<i>CYP1B1</i> (1997, 2002)	PCG, JOAG
2q12	<i>NCK2</i> (2011)	NTG
2q13	<i>IL1A</i> (2006), <i>IL1B</i> (2002)	POAG
3q26	<i>MFN1</i> (2009)	NTG
3q27	<i>PARL</i> (2009)	NTG
3q29	<i>OPA1</i> (2002)	NTG
4q31	<i>EDNRA</i> (2005)	POAG, NTG
5q22.1-32	<i>ADRB2</i> (2006)	POAG, NTG
5q33	<i>SPARC</i> (2010)	JOAG
6p21	<i>CDKN1A</i> (2004), <i>HSP70-1</i> (2007), <i>SFRS3</i> (2010), <i>TAP1</i> (2004), <i>TNF</i> (2003)	POAG, NTG
7q21	<i>PON1</i> (2006)	POAG, NTG
7q35-36	<i>GPDS1</i> (2009), <i>NOS3</i> (1998)	POAG, NTG
9p33	<i>TLR4</i> (2008)	NTG
9p34	<i>COL5A1</i> (2011), <i>VAV2</i> (2010)	POAG
10q25	<i>ADRB1</i> (2006)	POAG, NTG
11p15	<i>IGF2</i> (2003)	POAG
14q11	<i>RPGRIP1</i> (2011)	POAG
14q23	<i>ESR2</i> (2008)	POAG
14q32	<i>CYP46A1</i> (2009)	POAG
16q22	<i>CDH1</i> (2003)	POAG
17p13	<i>TP53</i> (2002)	POAG
19p13	<i>APOE</i> (2002), <i>NTF4</i> (2009), <i>OLFM2</i> (2006)	POAG, NTG, JOAG
22q11	<i>GSTT1</i> (2007)	POAG
Xq23	<i>AGTR2</i> (2005)	POAG, NTG
Xq23	<i>AGTR2</i> (2005)	POAG, NTG

表2 GWASで同定された主な緑内障関連染色体領域と近傍遺伝子

染色体位置	近傍遺伝子	病型	代表バリエント	P値	オッズ比	人種 (発表年)
1p21	COL11A1	PACG	rs3753841	$9.22 \times 10^{-10}$	1.20	アジア人 (2013)
1q24	TMC01	POAG	rs4656461	$6.1 \times 10^{-10}$	1.68	白人 (2011)
2p21	SRBD1	NTG	rs3213787	$2.5 \times 10^{-9}$	2.80	日本人 (2010)
6p12	ELOVL5	NTG	rs735860	$4.1 \times 10^{-6}$	1.69	日本人 (2010)
7q31	CAV1, CAV2	POAG	rs4236601	$2.2 \times 10^{-10}$	1.27	白人 (2010)
8q11	PCMTD1, ST18	PACG	rs1015213	$3.29 \times 10^{-9}$	1.50	アジア人 (2013)
8q22	LRP12, ZFPM2	NTG	rs284489	$8.88 \times 10^{-10}$	1.61	白人 (2012)
9p21	CDKN2B	POAG	rs1063192	$1.41 \times 10^{-8}$	0.76	白人 (2011)
			rs1063192	$5.20 \times 10^{-11}$	0.75	日本人 (2012)
9p21	CDKN2B-AS1	NTG	rs2157719	$1.17 \times 10^{-12}$	1.72	白人 (2010, 2012)
			rs564398	$9.6 \times 10^{-10}$	1.94	日本人 (2012)
11p15	PLEKHA7	PACG	rs11024102	$5.33 \times 10^{-12}$	1.22	アジア人 (2013)
14q23	SIX1, SIX6	POAG	rs10483727	$9.49 \times 10^{-8}$	0.79	日本人 (2012)
			rs10483727	$3.87 \times 10^{-11}$	1.32	白人 (2012)
15q24	LOXL1	PE	rs2165241	$1.0 \times 10^{-27}$	3.62	白人 (2007)

表4 人類遺伝学関連用語解説

用語	説明
バリエント	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。全ゲノム66億塩基対の約0.5~1% (数千万塩基対) が該当する。
アレル頻度	あるバリエントの対立遺伝子 (アレル) 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よぶ。
リスクアレル	2つのアレルのうち、頻度が少ないほうのアレルをマイナーアレルとよぶ。疾患関連バリエントでは、一般的にマイナーアレルをリスクアレルと定義する。
DNAマイクロアレイ	何十万個のプローブ (20~30塩基のDNA断片) が基盤 (チップ) やスライドガラス上に固相化されたもの。プローブの中央にバリエントを配置し、断片化したヒトゲノムDNAとプローブとの相補鎖形成の有無によって、その検体がどの配列のバリエントを有するかを決定 (ジェノタイプング) する。
ゲノムワイド関連解析	DNAマイクロアレイで取得したジェノタイプデータを用いてcase・control相関解析を実施し、統計学的にcase群に関連するバリエントを同定する方法。
オッズ比	ある事象の起こりやすさを2群間で比較する際に用いる統計学的な指標。
ボンフェローニ補正	検定の多重性を避けるために、検定を繰り返した回数で有意水準を割る補正方法。GWASの場合、 $P < 0.05$ の有意水準を解析対象バリエント数で割るので $P < 1 \times 10^{-8}$ 程度になる。ボンフェローニ補正は厳しい補正方法として知られているため、この補正を超えた場合有意性は高いと考えられる。

# IV 隅角癒着解離術

## A 手術テクニックと手術用隅角鏡、粘弾性物質

隅角癒着解離術(goniosynechialysis : GSL)は広範囲に器質的な虹彩前癒着(peripheral anterior synechia : PAS)をみとめる原発閉塞隅角緑内障(primary angle closure glaucoma : PACG)に対して行う観血的治療の1つである。手術用隅角鏡を用いて隅角を確認しながらPASを外して線維柱帯を露出させることにより生理的な房水流出路を再建する。閉塞隅角緑内障は白内障手術単独でも眼圧下降を得られる場合があるが、PASが広範囲に及んでいる場合は十分な眼圧下降を得られない。年齢を考慮する必要があるが、有水晶体眼ではGSLと白内障手術の併用をすすめる。GSLを行う際に必要な手術器具として手術用隅角鏡、隅角癒着解離針がある。GSLに用いる手術器具、粘弾性物質および手術テクニックについて解説する(手術適応と成績、予後要因は次項参照、⇒195頁)。

### I. 手術器具

#### 1. 手術用隅角鏡 (表1)

従来型の手術用隅角鏡としてはSwan-Jacob型隅角鏡(図1)やThorpe型隅角鏡などの直接型隅角鏡が一般的である。Swan-Jacob型隅角鏡は接眼部径10mm、ハンドル長77.6mmであり、サイズが小さいので小児の隅角観察にも有効である。隅角鏡で一度に観察できる範囲は隅角全体の約1/4である。手術用顕微鏡下で視軸方向から隅角を観察・操作することが困難であるため、眼球の回旋や頭位変換、手術用顕微鏡自体を傾ける必要がある(図2)。全周の隅角を確認するためには、1象限ごとに顕微鏡、眼球もしくは頭部を目的とする方向へ傾斜させる必要があり、手間がかかるのが欠点である。

森氏式ダブルミラーゴニオレンズ(森ゴニオレンズ)(図3)は岩崎らによって開発されたダブルミラー隅角鏡のコンセプトをもとに2枚の鏡面を内蔵しており、これによって患者



表 1 手術用隅角鏡

	Swan-Jacob 型隅角鏡	森ゴニオレンズ
特徴	直像型	ダブルミラー型
観察方向	視軸に対して約 45°~60°	視軸方向
眼球および頭位	回旋・傾斜させる必要がある	セッティング不要
全周隅角操作	上下は困難	容易
拡大率	1.0 倍	0.8 倍
滅菌	オートクレーブ	EOG ガス滅菌, グルタルアルデヒド

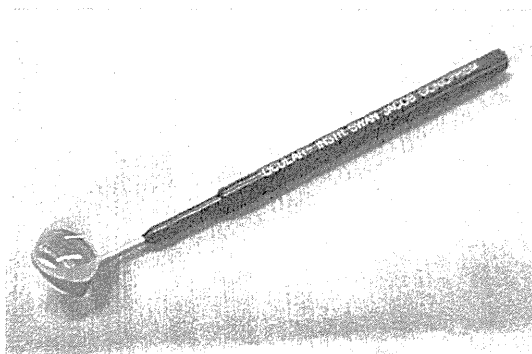


図 1 Swan-Jacob 型隅角鏡

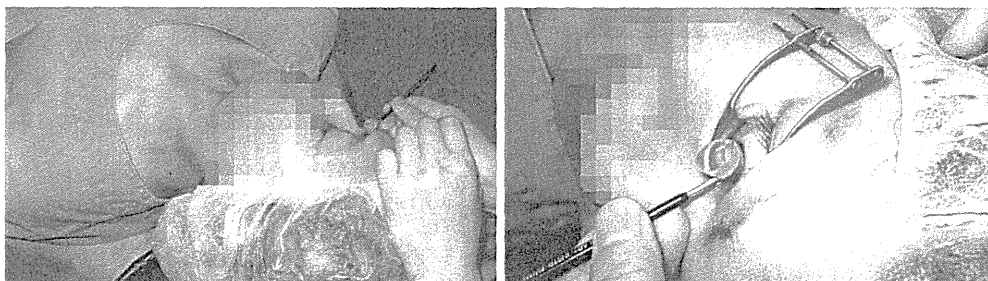


図 2 Swan-Jacob 型隅角鏡を用いた隅角観察時の頭位変換

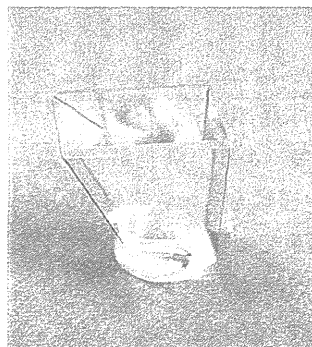


図 3 森ゴニオレンズ

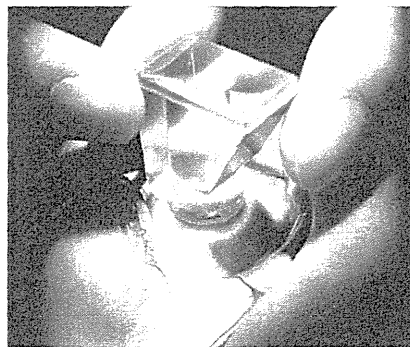


図 4 森ゴニオレンズを用いた隅角観察  
視軸方向より観察可能



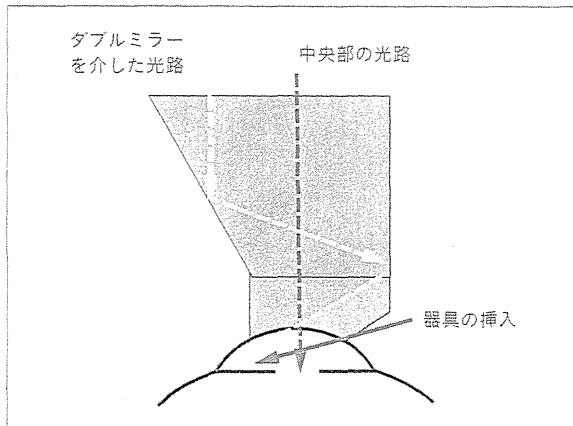


図5 森ゴニオレンズの光路図

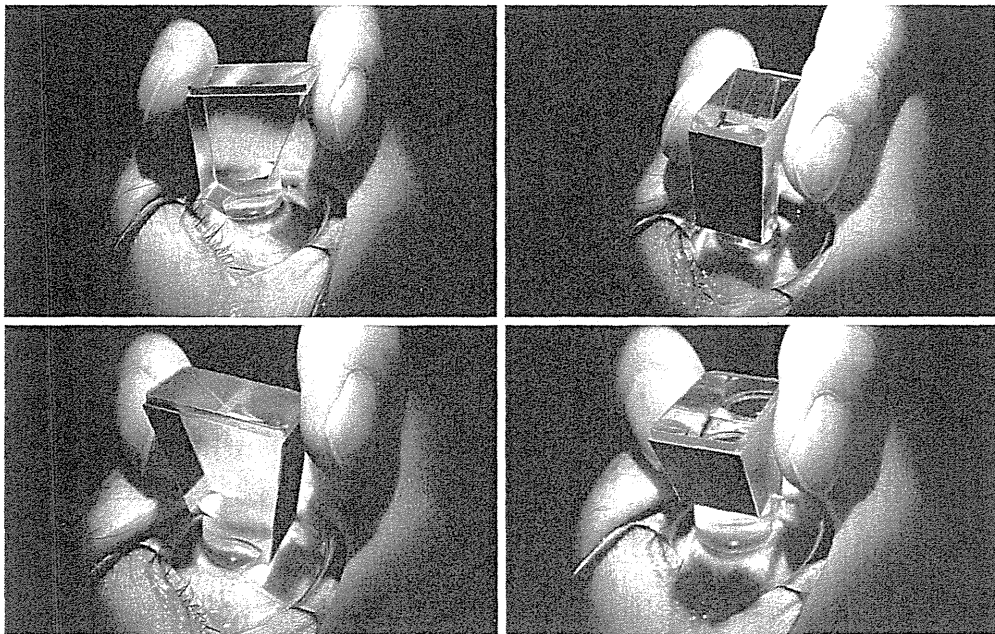


図6 森ゴニオレンズの回転による全周の隅角チェック  
角膜上で隅角鏡を回転させて全周の隅角を確認する。

の頭位や眼球、顕微鏡を傾ける操作を行わず、視軸方向から隅角を観察・操作することが可能になっている(図4)。接眼部径 11.5 mm、レンズ高 21.6 mm とコンパクトであり、角膜上にレンズをのせるだけで隅角を直像で観察することが可能である。また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視野が確保されている。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、隅角を明るく照明することができるだけでなく、器具による邪魔な陰影も形成されなくなり、より視認性に優れた隅角像を得ることができる。さらに隅角鏡の角膜接地面に切り込みが入っているために、隅角切開刀や隅角癒着解離針などの器具を挿入しても隅角鏡が安定して角膜面に接している(図5)。全周の隅角を隅角鏡の回転のみで観察・操作可能であり、非常に有用である(図6)。ただし直接型隅角鏡(Swan-Jacob型隅角鏡)と比較して拡大率が0.8倍とやや劣るため、手術用顕微鏡の倍率を最大倍率まで拡大する必要があり、全周を確認するためには



図7 永田氏隅角癒着解離針  
22 G 右手用(Inami ホームページより)

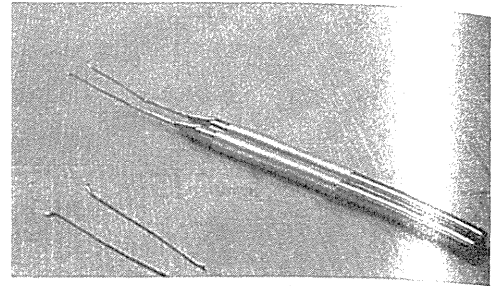


図8 上野式極細隅角癒着解離針



図9 新家氏隅角癒着解離用スパーテル  
左手用(Inami ホームページより)

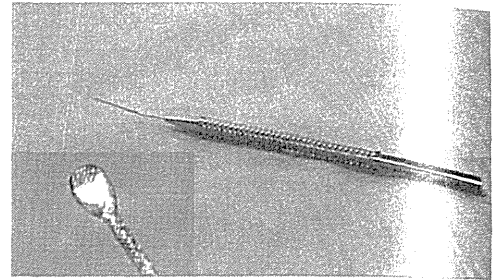


図10 森氏ゴニオスパーテル

輪部に沿って顕微鏡を大きく移動させる必要がある。

## 2. 隅角癒着解離針

永田氏隅角癒着解離針、上野式極細隅角癒着解離針、新家氏隅角癒着解離用スパーテルなどがある。

永田氏隅角癒着解離針(図7)は灌流機能付きで、太さは22 Gと25 Gの2種類がある。粘弾性物質のシリンジを接続して使用すると術中に出血した場合や前房が浅くなった場合、速やかに粘弾性物質を注入して隅角を押し広げることが可能である。上野式極細隅角癒着解離針(図8)は小切開創からの挿入が容易となっている。

新家氏隅角癒着解離用スパーテル(図9)はネックシャフト部分が扁平で、術者の好みに曲げて使用することが可能である。また先端部は丸みをもたせてあるため組織障害の危険性が低い。

いずれもへら部分と針穴の位置関係により右手用と左手用があり、癒着部分と挿入ポートの位置関係に伴う角度によって使い分ける。左手用は反時計回り(6時→3時方向)、右手用は時計回り(6時→9時方向)に使用する。森氏ゴニオスパーテル(図10)は白内障手術用の核分割スパーテルの先端形状を修飾しており、先端部テーパード面で左右どちらでも剥離が可能となっている。

## III. 粘弾性物質

隅角癒着解離針を挿入する際に、粘弾性物質が漏出するとGSL操作の直前に粘弾性物

質を追加注入する必要がある。また追加注入しても隅角の開大度が不十分だと術中 PAS の把握は術前の圧迫隅角検査時に比べて困難となる。

前房という限られた空間で器具を操作する必要があるため、粘弾性物質の中でもできれば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。通常の白内障手術と同様にヒーロン<sup>®</sup>やオペガンハイ<sup>®</sup>を使用するので十分である。サイドポートが大きいと粘弾性物質が漏出しやすくなるため、適切なポート作成を心がける。隅角底まで充填するようであれば低分子量の粘弾性物質でもよい。粘弾性物質を入れすぎると虹彩が凹状になり、PAS が確認しにくくなるため注意が必要である。

ヒーロン<sup>®</sup>V は分子量が約 400 万ダルトンと大きく、従来の粘弾性物質と比較して眼内滞留能が良好なため、術中の創口からの漏れが少なく前房深度の保持力が高い。ヒーロン<sup>®</sup>V を注入するのみで PAS を外せる場合も多い。隅角癒着解離針を挿入する際の漏出が少ないため術中の追加が不要であり、PAS の把握は容易であるが眼内滞留能が高いことから術後十分に除去しないと高眼圧をきたす危険がある。

### III. 手術手技

#### 1. 術前処置

術前には圧迫隅角検査を行い、機能的閉塞と器質的閉塞の鑑別を行うとともに、癒着を生じている部位と範囲をよく同定しておく。角膜内皮スペキュラー検査を行い、角膜内皮細胞数が少ない場合には慎重な適応決定が必要である。術前の瞳孔管理として白内障同時手術を行う際には散瞳、GSL 単独手術の際には縮瞳を行う。基本的には有水晶体眼に GSL 単独手術を施行しても再癒着の可能性が高いため、通常はトリプル手術を行う。そのほか、術前の感染予防処置などは白内障手術に準じる。

#### 2. 手技の実際

従来型の Swan-Jacob 型隅角鏡と森ゴニオレンズを用いた場合について、それぞれ解説する。

##### 1) Swan-Jacob 型隅角鏡

###### (1) 頭位のセッティング

手術の難易度はいかに良好な視認性を確保できるかによって大きく異なる。従来の直接型隅角鏡を用いる場合には術前のセッティングが非常に重要である。頭部を左右に振ったり顎を上下させる必要があるため、手術前に十分振れるか確認しておく。動きが制限されないような枕を用意する。顔を動かす間に剥がれないように、ドレーピングをしっかりと行う。術者は GSL を行う予定象限の対側に座り、患者の頭部と眼球は GSL を行う象限の方向に大きく傾ける。顕微鏡は本体の角度をできるだけ術者側に傾け、術中にも方向や角度をある程度変えられるように考慮する。

## (2) 局所麻酔

従来のGSLでは眼球を大きく回転・回旋させるため、眼筋を弛緩させる必要があるとして球後麻酔がすすめられていたが、球後出血や穿孔などのリスクがある。近年はTenon嚢下麻酔が主流となっている。

結膜を小さく切開し、2%キシロカイン<sup>®</sup>によるTenon嚢下麻酔を行う。GSLでは虹彩を操作するため毛様痛を生じやすく、点眼麻酔だけでは不十分である。角膜と隅角鏡の間に血液が迷入するだけでも視認性が著しく損なわれるため、麻酔の際にも可能な限り出血させないように心がける。

## (3) 制御糸

5-0絹糸を用いて上下直筋の付着部に制御糸をかける。これにより術中、自由に眼球を回転・回旋させることができる。慢性閉塞隅角眼で最もPASを形成しやすいのは上方象限であるが、セッティングが難しい。上方象限の操作を行う際は直筋付着部の制御糸を牽引して眼球を回旋させ、上方象限を鼻上側または耳上側に位置させると手術操作を行いやすい。

## (4) 隅角の確認

隅角鏡を角膜にのせて解離させる範囲を確認してポート作成位置を決める。圧迫すると角膜が歪んで見えにくくなるので隅角鏡はそっとのせる。

## (5) ポート作成

癒着部位の対側に隅角癒着解離針挿入用のポートを作成する。1か所から解離できるのは約120°であり、ポートは3か所あれば全周対応できる。一般的には角膜輪部の2時と10時の2か所にVランスで前房穿刺を行い、必要に応じて6時方向もポートを作成する。

## (6) 粘弾性物質による前房形成

サイドポート作成後、癒着解離の操作中に房水が流出し浅前房となるのを防ぐため、可能な限り前房水・後房水を抜去し、前房を完全に粘弾性物質で置換する。粘弾性物質を十分に前房に充填することで隅角を広げ、前房内の操作スペースを確保することができる。また、軽い程度の癒着ならば粘弾性物質のみで解離させることができる。

浅前房での無理な隅角操作は角膜内皮障害のリスクが高くなるだけでなく、術後の炎症を惹起しやすいため、再癒着の頻度が高くなる。とくに有晶体眼では術野の確保が不十分であると水晶体や角膜内皮に接触する危険があるため、十分に粘弾性物質を注入する必要がある。

前房に大量に粘弾性物質を入れて虹彩を下方へ押し下げすぎると癒着部位が確認しにくくなり、操作が困難となる。虹彩面が平坦になるくらいに粘弾物質を入れるとよい。

## (7) 癒着解離

見えにくい状況での操作は不十分な癒着解離となるだけでなく、手術侵襲や合併症の危

険性を高めるため、操作開始前に頭位・眼球・顕微鏡のセッティングが最適であるか再度確認し、調整する。

視認性確保のため、角膜上に少量の粘弾性物質を置いてから隅角鏡をのせるか、助手に眼内灌流液を角膜と隅角鏡の間に流し続けてもらうなど、接触面に血液が迷入しないようにする。また角膜を圧迫すると Descemet 膜皺襞が生じて視認性が損なわれるため、隅角鏡は軽く浮かせた状態で把持する。

サイドポートより隅角癒着解離針を挿入し、PAS に先端を当てゆっくりと虹彩根部を軽く押し下げて解離させる。解離は線維柱帯が露出して強膜岬を鮮明に確認できるところまで行えたら解離針を左右に移動させ、同じ操作を繰り返す。無理に解離を進めると隅角を損傷し出血をきたす危険性がある。出血すると隅角の透見性が悪くなり、その後の操作が困難となる。出血が多い場合は粘弾性物質で押し流すか、ボスミン®入り眼内灌流液で洗浄する。

耳側の癒着に対しては鼻側からアプローチする必要があるが、鼻が邪魔になって挿入できない場合がある。ポートの位置を上下いずれかの方向へずらし、眼球を外転させて鼻を避けるようにする。また上方の隅角が見えにくい場合、11時から1時の方向は無理に解離を試みない。

#### (8)粘弾性物質の吸引

シムコ針またはバイマニユアル I/A で粘弾性物質を吸引する。粘弾性物質が残留すると術後高眼圧をきたすため、しっかり吸引・除去する。

#### (9)術終了時の処置

角膜創より房水漏出がないことを確認する。

### 2) 森ゴニオレンズ

#### (1)頭位のセッティング

通常の眼科手術と同様に、頭位を垂直方向にセッティングを行う(図4)。

#### (2)局所麻酔

2%キシロカイン®による Tenon 嚢下麻酔を行う。可能な限り出血させないように心がける。

#### (3)隅角の確認

角膜上に隅角鏡を視軸に対して垂直にのせて回転させ隅角を全周観察し、PAS の範囲を確認する(図6)。

#### (4)サイドポートの作成

角膜輪部の2時と10時の2か所にVランスで前房穿刺を行い、必要に応じて6時方向もポートを作成する。

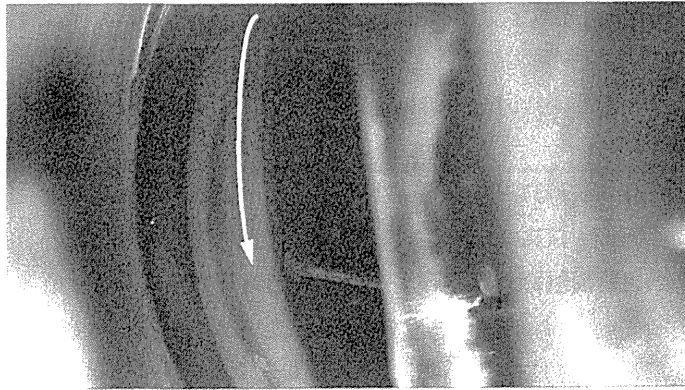


図 11 森ゴニオレンズと森氏ゴニオスパーテルを用いた GSL 操作  
矢印の範囲は PAS を外せているのがわかる。

可能な限り前房水・後房水を抜去し、前房を完全に粘弾性物質で置換する。前房に大量に粘弾性物質を入れて虹彩を押し下げすぎると癒着部位が確認しにくく操作が困難となるため、虹彩面が平坦になるくらいに粘弾性物質を入れる。

#### (5)癒着解離

視認性確保のため、角膜上に少量の粘弾性物質を置いてから隅角鏡をのせるか、助手に眼内灌流液を角膜と隅角鏡の間に流し続けてもらうなど、接触面に血液が迷入しないようにする。隅角鏡は必ず視軸に対して垂直にのせる必要があり、傾けてのせた場合にはダブルミラーを介した像ではなく、シングルミラーの像が見えてしまうことがある。サイドポートから隅角癒着解離針を挿入し、PASに先端を当てゆっくりと虹彩根部を軽く押し下げて解離させる(図 11)。解離は線維柱帯が露出して強膜岬を鮮明に確認できるところまで行えたら解離針を左右に移動させ、同じ操作を繰り返す。無理に解離を進めると隅角を損傷し出血をきたす危険性がある。出血すると隅角の透見性が悪くなり、その後の操作が困難となる。出血が多い場合は粘弾性物質で押し流すか、ボスミン®入り眼内灌流液で洗浄する。

#### (6)粘弾性物質の吸引

シムコ針またはバイマニユアル I/A で粘弾性物質を吸引する。粘弾性物質が残留すると術後高眼圧をきたすため、しっかり吸引・除去する。

#### (7)術終了時の処置

角膜創より房水漏出がないことを確認する。

## IV. 白内障手術の併施について

GSL と白内障手術を同時に行う場合にどちらを先に行うべきか、それぞれのメリットとデメリットについて述べる。

- GSLを先に行うメリット  
角膜浮腫がない良好な状態であるため、隅角の視認性に優れている。
- GSLを先に行うデメリット  
前房が極端に浅い症例では前房形成が難しい場合がある。  
(高分子の粘弾性物質を用いるとたいていはGSLの操作に支障のない前房深度を確保できる。)
- 白内障手術を先に行うメリット  
前房が深くなりGSLの操作が容易になる。
- 白内障手術を先に行うデメリット  
角膜の透見性が低下する。  
角膜切開ではほとんど出血しないが、強角膜切開では止血を十分に行わないと術野に血液が迷入してさらに透見性が低下する。

## V. 術中合併症と対策

合併症として角膜内皮障害と炎症に伴う隅角再癒着がある。前房形成が不十分な状態で無理な操作を行うと角膜内皮障害をきたしやすい。さらに本来の虹彩付着部を越えて過剰な癒着解離を行った場合には前房出血を生じるだけでなく、医源性毛様体解離をきたして高度の炎症を惹起する。これらの合併症は十分な視認性の確保を行わないまま隅角癒着解離した場合に生じやすく、術後には意外と眼圧がよく下がるので術者に対してフィードバックがかかりにくい。通常、GSLのみで眼圧10 mmHg以下に下降することはきわめて稀であり、そのような症例が続くときには手術手技をよく見直す必要がある。

対策としては視認性の確保が最も重要である。隅角構造をしっかりと視認して操作を行うことにより、隅角を損傷することなく癒着解離を行い、過器具接触による角膜内皮障害も防止可能である。また白内障同時手術例では白内障手術前に隅角操作を行ったほうが角膜の透見性が良く、視認性に優れるため安全性が高いと考える。

## VI. 術後管理

術後の安静度は一般の内眼手術に準じる。術後は白内障単独手術に比べて炎症がやすい。炎症が強い場合はステロイド点眼回数を増やしたり、場合によってはステロイドの内服を追加する。ステロイド点眼と非ステロイド点眼は通常よりも投与期間を長めに設定する。GSLによるPAS解除後もプラトー虹彩形状を呈している場合や有水晶体眼では、PAS予防目的で数日後にレーザー隅角形成術(LGP)を施行する(全例に行うべきであるとの意見もある)。

GSLは手術部位の適切な視認性を確保したうえで、片手で隅角鏡を把持・操作し、他方で隅角癒着解離針を操作する必要であり、経験と技術を要する手術である。しかし濾過手術に比べて術中・術後の合併症が少なく、眼圧下降も期待できるため、ぜひ習得しておきたい手術である。ただし適応の選択には術前の隅角評価が重要であり、常日頃から隅角



検査に慣れ親しんでおく必要がある。

森ゴニオレンズは隅角観察時に眼球や頭位の変換、手術用顕微鏡を傾ける手間がなくなり、一般的な眼科手術と同じ姿勢で、視軸方向から隅角を全周に観察・操作できるため従来型の手術用隅角鏡よりも手術部位の視認性確保が容易となっており、非常に有用と考えられる。

#### 参考文献

- 1) 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
- 2) Mori K, Ikushima T, Ikeda Y, et al. : Double-mirror goniolens with dual viewing system for goniosurgery. Am J Ophthalmol 143 : 154-155, 2007

(張 佑子, 森 和彦)

## Ⅳ 病型別診断と治療／続発緑内障

# 角膜疾患に続発する緑内障

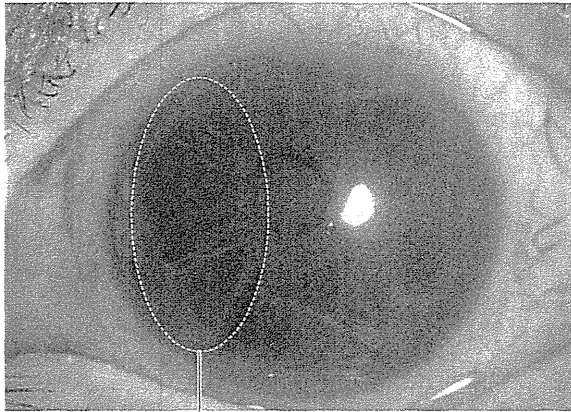
病態 (表1)

- ・開放隅角：ステロイド緑内障
- ・閉塞隅角：異常角膜内皮，炎症に伴う周辺虹彩前癒着 (PAS)
- ・炎症自体による眼圧上昇

表1 病態

	隅角	角膜内皮
①原疾患によるもの		
ICE症候群	開放，閉塞両方あり	異常角膜内皮
PPD	開放，閉塞両方あり	異常角膜内皮
herpes	開放，閉塞両方あり	軽度減少することもあり
CMV	開放隅角	角膜内皮減少
②治療によるもの		
ステロイド	開放隅角	正常
角膜移植後	開放，閉塞両方あり	移植眼

図1 進行性虹彩萎縮



虹彩萎縮を認める

図2 Chandler症候群

角膜内皮写真では角膜内皮障害を認める。



### 虹彩角膜内皮症候群 (iridocorneal endothelial syndrome ; ICE症候群)

- ・通常片眼性であり，中年女性に多い。
- ・角膜内皮異常に起因して角膜浮腫，隅角異常，虹彩異常，緑内障が引き起こされる。
- ・角膜内皮細胞の異常により膜様物が産出され，この膜様物が虹彩まで伸展し，収縮することにより虹彩萎縮や虹彩前癒着，虹彩結節，瞳孔偏位を生じると考えられている。
- ・緑内障は，線維柱帯を覆う膜形成やPASによって起こる。
- ・緑内障発症早期には房水産生を抑制する薬物療法にて眼圧コントロールが可能であるが，最終的には緑内障手術が必要となる症例が多い。

#### 分類

虹彩異常の状態により以下の3つの病型に分類される。

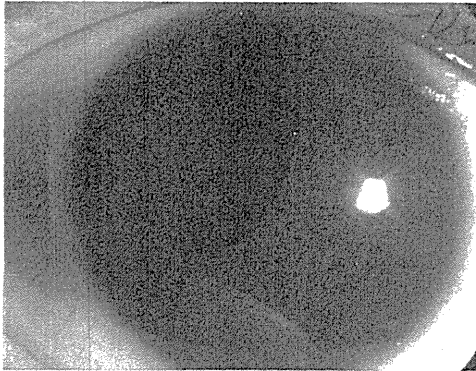
- ①進行性虹彩萎縮 (progressive iris atrophy) (図1)：虹彩の萎縮が顕著であり，孔が形成される。緑内障の合併は進行性虹彩萎縮に最も多い。
- ②Chandler症候群 (図2)：虹彩の異常は軽度であるが，角膜内皮機能不全による角膜浮腫が特徴である。
- ③Cogan-Reese症候群 (図3)：虹彩の有色素性結節が特徴である。

### 後部多形性角膜ジストロフィ(PPD or PPCD: posterior polymorphous corneal dystrophy)(図4)

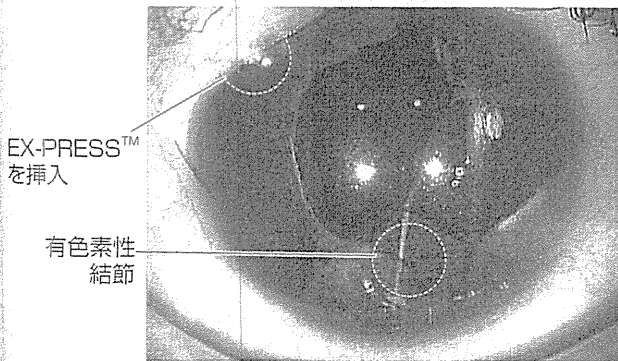
- 通常両眼性で左右対称とされているが、非対称の例も多い。また通常は常染色体優性遺伝とされているが、孤発例もみられる。
- 角膜上皮細胞の異形成や過形成により生じ、角膜上皮に上皮様変化がみられるのが特徴である。
- 変性上皮細胞は微絨毛やデスモソーム構造、トノフィラメント、上皮ケラチンを有する。
- 2~20個の水疱様の小さい円形病変が集合し、その周りを灰白色の円 (halo) が取り囲むような病変を伴う。
- PPDに伴う病変として広範なPAS、眼圧上昇(15%程度)や帯状角膜変性が見られることがある。
- 鑑別診断として鉗子分娩によるDescemet膜破裂、Haab striae、また片眼性のposterior corneal vesicleがあげられる。
- 重症例には全層角膜移植が適応となり、移植後の再発は少ないが、緑内障や虹彩前癒着があれば移植片の維持は悪くなる。

図3 Cogan-Reese症候群

①手術前



②手術後 続発緑内障に対してEX-PRESS™を用いた緑内障手術を施行後の写真。



術後のblebの写真。

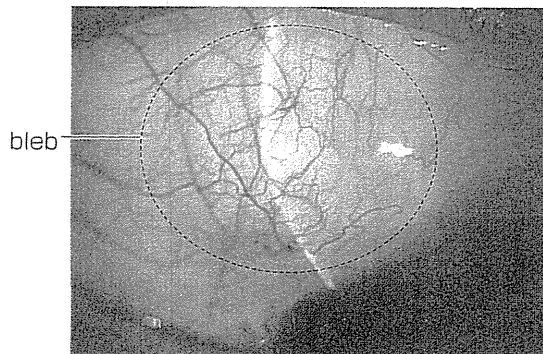
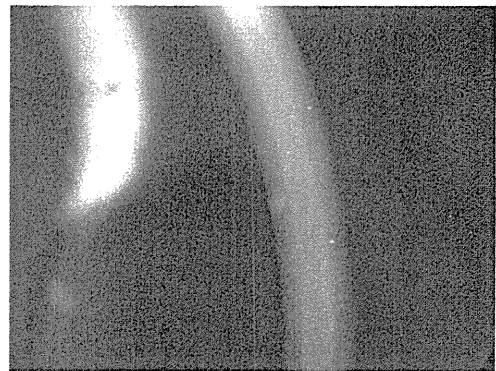
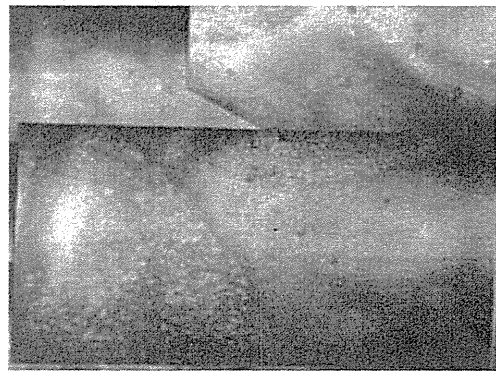


図4 PPD

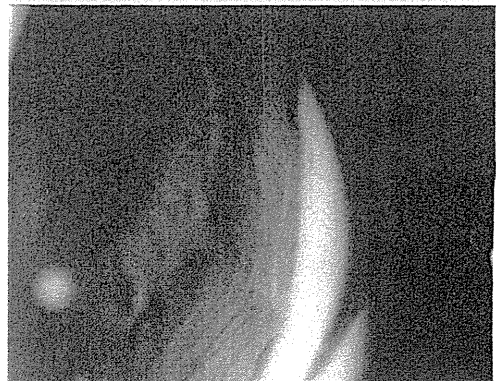
①前眼部写真



②角膜上皮写真



③隅角写真

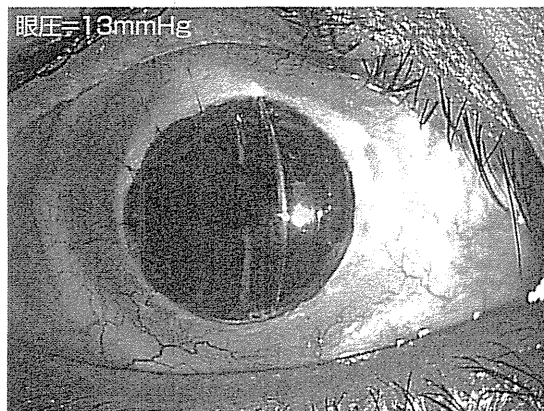


### 角膜移植後（全層角膜移植後）（図5）

- 術後早期，晩期とも眼圧が上昇する症例が報告されている。
- 術後の炎症，残存する粘弾性物質や出血による線維柱帯目詰まり，PAS，拒絶反応の抑制のためのステロイド使用といった多くの原因で眼圧上昇が生じる。
- もともと眼圧が高い人，移植手術の既往がある人，高齢，無水晶体眼の人は術後に眼圧上昇をきたしやすい。
- 周辺部の角膜は混濁していることが多く，隅角の観察を十分に行えないことも多いが，できる範囲で観察を行う必要がある。
- 全層角膜移植後には高頻度で眼圧上昇が生じるため，non-functioning blebでかろうじて眼圧コントロールされている場合に角膜移植をすると，移植後にコントロール不能となりやすいため，移植前からしっかりと眼圧がコントロールされていることが必須である。

図5 全層角膜移植後

①前眼部写真



②前眼部拡大



③隅角写真



④前眼部OCT

