

前眼部形成異常の診療ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」研究班
診療ガイドライン作成委員会[†]

緒言

前眼部形成異常は、眼先天異常のうち主な異常所見が前眼部(角膜・虹彩・隅角)に局限しているものであり、後部胎生環、Axenfeld 異常、Rieger 異常、後部円錐角膜、Peters 異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫の総称である。孤発例が多いが、常染色体劣性遺伝または常染色体優性遺伝を示す例もみられ、*PAX6*、*PITX2*、*CYP11B1*、*FOXC1* などの遺伝子変異が報告されている。前眼部形成異常は片眼性の場合も両眼性の場合もあるが、本邦の統計では両眼性が4分の3程度を占めている。角膜混濁を伴う前眼部形成異常では形態覚遮断弱視を伴いやすいので、視力予後は概して不良であり、重度の視覚障害を呈する例が多い。

本疾患は、難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)に基づき指定難病に定められており、「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」研究班において、診断基準および重症度分類を作成してきた。今回我々は、前眼部形成異常患者の診療をより高いレベルで行うことを目的として Medical Information Network Distribution Service(Minds)形式に沿った診療ガイドラインを作成した。Minds とは厚生労働省の委託を受けて公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業である。

Minds によると診療ガイドラインは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されている。本研究班では、前眼部形成異常の診療上の重要臨床課題について、専門家の意見を集約した“authority-based”の方法論ではなく、“evidence-based”のガイドライン作成を目指した。すなわち、エビデンスを系統的な方法、システマティックレビューの形で収集し、採用されたエビデンスを総体として評価してまとめ、それに基づいて重要臨床課題に対する推奨をまとめたものである。

本診療ガイドラインにおいては、診療上重要と考えられる3つのクリニカルクエスションについてエビデンスをまとめ、クリニカルクエスションについてはその推奨を作成した。前眼部形成異常のような希少疾患においては無作為化比較試験などのエビデンスレベルの高い研究が行われておらず、いずれのクリニカルクエスションについても強い推奨をまとめることはできなかった。このため厳密な意味での整合性や明瞭性の面には議論となる部分が残っているが、診療ガイドラインの本来の目的が「教科書や決まりごとを示すことではなく、あくまで診

[†]：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」研究班診療ガイドライン作成委員会

委員長：西田 幸二(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学))

統括委員：村上 晶(順天堂大学大学院医学研究科眼科学)

東 範行(国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室)

島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

宮田 和典(医療法人明和会宮田眼科病院)

山田 昌和(杏林大学医学部眼科学教室)

外園 千恵(京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学)

白石 敦(愛媛大学大学院医学系研究科眼科学)

榛村 重人(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

白井 智彦(東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科)

大家 義則(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学))

委員：本文参照

連絡責任者：〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学) 西田 幸二

利益相反：本文参照

療の手助けになること」であることを考慮した結果とご理解いただければ幸甚である。本診療ガイドラインが患

者と医療者が最善と考えられる診療方法を選択する助けとなることを願っている。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」研究班

研究分担者 山田 昌和

研究分担者 東 範行

研究代表者 西田 幸二

執筆者一覧

●委員長

西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)

●委員(五十音順)

東 範行 国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室

池田 陽子 京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学

内野 裕一 慶應義塾大学医学部眼科学教室

大家 義則 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)

大本 美紀 慶應義塾大学医学部眼科学教室

倉上 弘幸 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部(統計学)

重安 千花 杏林大学医学部眼科学教室

榛村 重人 慶應義塾大学医学部眼科学教室

外園 千恵 京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学

子島 良平 医療法人明和会宮田眼科病院

三田村浩人 慶應義塾大学医学部眼科学教室

宮田 和典 医療法人明和会宮田眼科病院

森 洋斉 医療法人明和会宮田眼科病院

山田 知美 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部生物統計学

山田 昌和 杏林大学医学部眼科学教室

●外部評価委員

堀 裕一 東邦大学医療センター大森病院眼科

尾島 俊之 浜松医科大学健康社会医学/公衆衛生学, 疫学

●承認学会

日本眼科学会

日本角膜学会

日本小児眼科学会

日本緑内障学会

●協力者

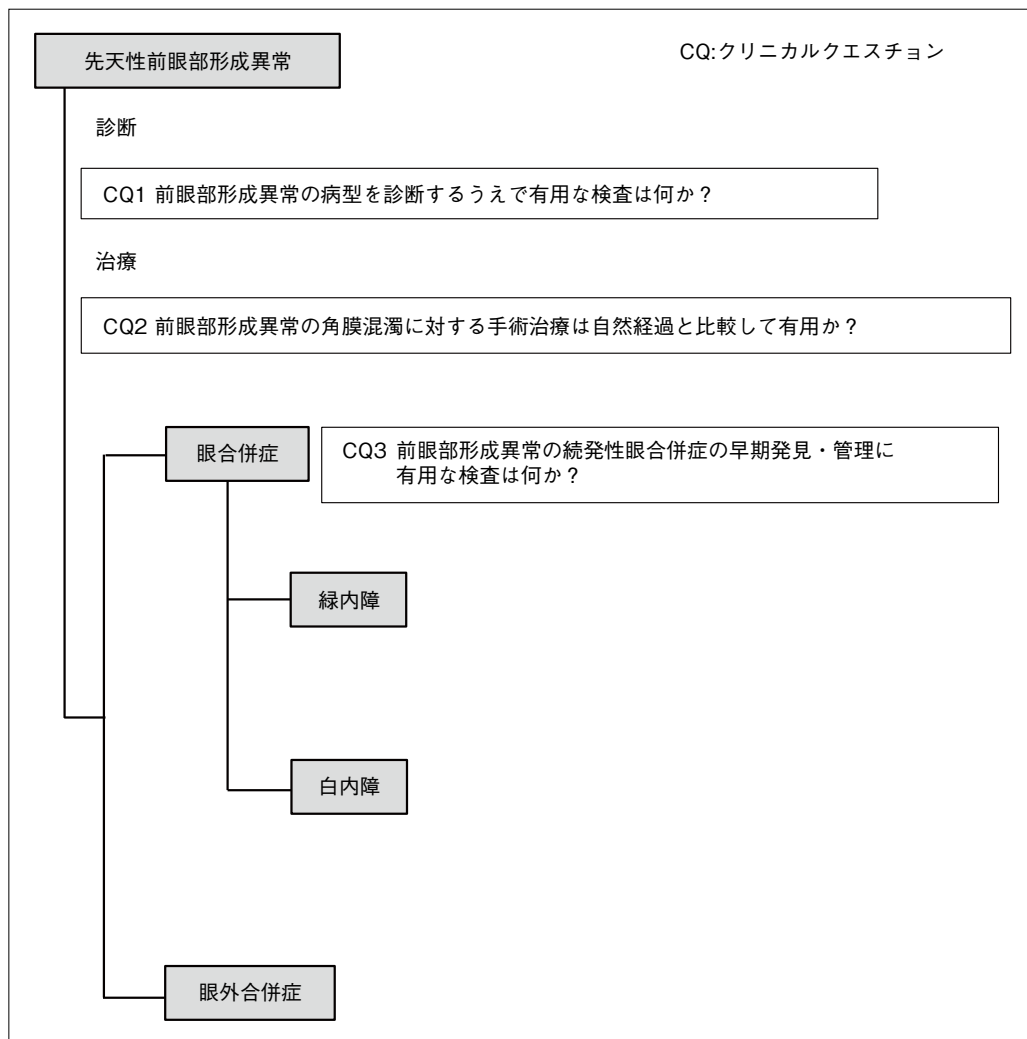
赤井 規晃 大阪大学附属図書館生命科学図書館

西田 希 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)

ガイドラインサマリー

CQ 番号	CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
1	前眼部形成異常の病型を診断するうえで有用な検査は何か？	臨床所見より前眼部形成異常が疑われる症例での病型を診断する検査として、超音波生体顕微鏡 (ultrasound biomicroscope : UBM) および前眼部光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) を提案する。	弱い : 「実施する」ことを提案する
2	前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は自然経過と比較して有用か？	前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療を自然経過と比較した報告はない。手術治療によって短期的には角膜の透明治癒が得られることもあるが、長期予後は不明である。術中の硝子体切除や水晶体切除に伴う合併症のリスクや術後の続発緑内障の発症もあり、実施を推奨することはできない。	弱い : 「実施しない」ことを提案する
3	前眼部形成異常の続発性眼合併症の早期発見・管理に有用な検査は何か？	小児では緑内障を疑う基準が成人とは異なることへの理解が必要である。前眼部形成異常における続発緑内障の早期発見・管理に有用な検査として、乳幼児では角膜径の測定と非啼泣時の眼圧検査、学童期以降から成人では眼圧検査と視野検査を提案する。眼底が透見可能な症例では、視神経乳頭陥凹の評価が重要である。	弱い : 「実施する」ことを提案する

診療アルゴリズム



重要用語の解説

用語名	解説
Axenfeld(アクセンフェルト)異常	前眼部形成異常の一つで、隅角のSchwalbe(シュワルベ)線の肥厚と前方移動、虹彩前癒着を特徴とする。緑内障を合併することが多い
強膜化角膜	角膜の一部または全部が不透明で、強膜に類似する先天異常。扁平角膜とも呼ばれる
形態覚遮断弱視	角膜混濁、白内障、眼瞼下垂などのために鮮明な網膜像が得られないことから生じる弱視
後部円錐角膜	角膜後部実質が限局性に欠損する先天疾患。病変部は限局性に陥凹し、後面の弯曲が強くなる
後部胎生環	Schwalbe(シュワルベ)線が前房側に突出・肥厚し、前方に偏位した先天異常。角膜周辺部に輪状の白濁としてみられる
羞明	まぶしい症状
前眼部形成異常	眼の発生異常のうち主な異常所見が前眼部(角膜・虹彩・隅角)に限局しているもの
前部ぶどう腫	角膜が虹彩組織とともに前方に突出した先天異常。菲薄化した角膜と虹彩は癒着している
Peters(ペータース)異常	前眼部形成異常の一つで、角膜内皮およびDescemet(デスメ)膜欠損部に一致した角膜混濁を生じる。前房隅角の異常や白内障を伴うこともある。緑内障の合併に注意を要する
Rieger(リーガー)異常	前眼部形成異常の一つで、隅角のSchwalbe(シュワルベ)線の前房内への突出、虹彩癒着、虹彩萎縮を伴う。緑内障を生じることが多い
ロービジョンケア	視覚障害者・児に対するリハビリテーション・ハビリテーション

略語一覧

略語名	正式名称
CQ	clinical question(クリニカルクエスション)
OCT	optical coherence tomography(光干渉断層計)
PKP	penetrating keratoplasty(全層角膜移植術)
SR	systematic review(システマティックレビュー)
UBM	ultrasound biomicroscope(超音波生体顕微鏡)

推奨と解説の読み方

ガイドライン全体を通じて

本診療ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に準拠して作成を行った。ガイドライン作成委員会の検討により重要臨床課題を決定し、推奨として提示可能なものはクリニカルクエスション (CQ) の形で取り上げ、CQ のアウトカムごとにシステマティックレビュー (SR) を実施し、その結果に基づいた推奨を作成した。

CQ

CQ とは、診療ガイドラインで取り上げた重要臨床課題に基づいて、診療ガイドラインで答えるべき疑問の構成要素 (PICO) を抽出し、一つの疑問文で表現したものである。本診療ガイドラインでは、重要臨床課題を「診断」、「治療」、「眼合併症」の3つの項目に分け、3つの CQ を設定した。

推奨提示

推奨文は各 CQ の SR 結果をもとに、アウトカムに関する「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」、「患者の価値観や意向の多様性」、「経済的な視点」を考慮して、ガイドライン作成グループの審議により決定した。

希少疾患という特性上、科学的根拠に基づく推奨提示が困難と考えられるものについても、限られたエビデンスを集約し最善と考えられる方針を推奨として提示した。

推奨の強さ

推奨の強さは、スコープに定めた方法によりガイドライン作成グループが決定し、推奨の向きと強さにより次の4つのカテゴリーで提示した。

- 「実施する」ことを強く推奨する
- 「実施する」ことを弱く推奨する (提案する)
- 「実施しない」ことを弱く推奨する (提案する)
- 「実施しない」ことを強く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

アウトカムごとに評価された「エビデンスの強さ (エビデンス総体)」を統合して、CQ に対するエビデンスの総括を提示した。エビデンスの強さ A~D の定義は下記のとおりで、症例報告や症例集積研究しかない場合は原則としてエビデンスの強さは D (非常に弱い) あるいは C (弱) と判定した。

- A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
- B (中) : 効果の推定値に中程度の確信がある
- C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D (非常に弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

推奨作成の経過

CQ をもとに推奨提示に至った経緯について、記載した。

SR レポートのまとめ

定性的 SR の結果、エビデンス総体の強さの決定についての解説を記載した。

文献

SR に用いた引用文献一覧を提示した。

第1章 作成組織・作成経過

作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」研究班		
	関連・協力学会名	日本眼科学会		
	関連・協力学会名	日本角膜学会		
	関連・協力学会名	日本小児眼科学会		
	関連・協力学会名	日本緑内障学会		
(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)／眼科学	ガイドライン作成の統括
		村上 晶	順天堂大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成の指示
		東 範行	国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室／眼科学	ガイドライン作成の指示
		島崎 潤	東京歯科大学市川総合病院眼科／眼科学	ガイドライン作成の指示
		宮田 和典	医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学	ガイドライン作成の指示
		山田 昌和	杏林大学医学部眼科学教室／眼科学	ガイドライン作成の指示
		外園 千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成の指示
		白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成の指示
		榛村 重人	慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学	ガイドライン作成の指示
		臼井 智彦	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科／眼科学	ガイドライン作成の指示
		大家 義則	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)／眼科学	ガイドライン作成の指示
(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	大家 義則	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)／眼科学	パブリックコメントビュー、ガイドラインの開示
		西田 希	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)／眼科学	パブリックコメントビュー、ガイドラインの開示
(4) 診療ガイドライン 作成グループ	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	山田 昌和	杏林大学医学部眼科学教室／眼科学	ガイドライン作成
		西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)／眼科学	ガイドライン作成
		東 範行	国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室／眼科学	ガイドライン作成
		宮田 和典	医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学	ガイドライン作成
		外園 千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成
		榛村 重人	慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学	ガイドライン作成
(6) システムティック レビューチーム	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	山田 知美	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部／生物統計学	システムティックレビューの統括
		重安 千花	杏林大学医学部眼科学教室／眼科学	システムティックレビュー
		子島 良平	医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学	システムティックレビュー
		森 洋斉	医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学	システムティックレビュー
		内野 裕一	慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学	システムティックレビュー
		三田村浩人	慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学	システムティックレビュー
		大本 美紀	慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学	システムティックレビュー
		池田 陽子	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	システムティックレビュー
		倉上 弘幸	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部／統計学	システムティックレビュー

	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
(7) 外部評価委員会		堀 裕一	東邦大学医療センター大森病院眼科／眼科学	ガイドラインの評価
		尾島 俊之	浜松医科大学健康社会医学／公衆衛生学、疫学	ガイドラインの評価

作成経過

項目	本文
作成方針	前眼部形成異常の診療に関わるすべての眼科医に対して、診断や治療に関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。作成にあたっては可能な限り Minds に準拠し、ガイドライン作成の全課程を通じて作成の厳密さ、作成過程の透明性の確保に留意した。
使用上の注意	本診療ガイドラインは、患者と医療者の意思決定をサポートするために最適と考えられる推奨を提示するものであり、医療現場の裁量を制限するものではない。 実際の判断は、医療施設の状況や医師の経験、患者の病態、価値観、コストなどを考慮し、主治医と患者が協働して決定すべきである。
利益相反	診療ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告対象は次のとおりである。 - 委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態 - 申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた。 ＜カテゴリー＞ F (Financial Support/経済的支援) 勤務先組織をとおりして、研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*: 企業とは関係企業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ) I (Personal Financial Interest/個人的な経済利益) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合 E (Employee/利害に関係のある企業の従業員) 利害に関係のある企業の従業員である場合 C (Consultant/利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている) 現在または過去3年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合 P (Patent/特許権を有する、または特許を申請中) 研究者または研究者の所属する組織(大学、研究所、企業等)が特許権を有する場合、または特許を申請中の場合 R (薬品・器材、役務提供に関連する企業から報酬等を受け取っている) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合(*: 報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザー・コミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用、などを含む) N (No Commercial Relationship/上記カテゴリーのすべてに該当しない) 上記カテゴリーのすべてに該当しない場合 ＜クラス＞ I. 0円 II. 1円から50万円未満 III. 50万円から500万円 IV. 500万円超 確認した結果、申告された企業は次のとおりである。 企業名(50音順): HOYA, MSD, アールテック・ウエノ, エイムオー・ジャパン, 大塚製薬, 花王, カールツァイス, キッセイ薬品工業, グラクソ・スミスクライン, 興和, 興和創薬, コスモ・バイオ, 参天製薬, 塩野義製薬, シード, ジョンソン・エンド・ジョンソン, スター・ジャパン合同会社, セルージェン, 千寿製薬, 大日本住友製薬, タカギセイコー, 中央産業貿易, トーメーコーポレーション, 日東メディック, 日本アルコン, 日本ビーシー製造, ノバルティスファーマ, ファイザー, ヘルスケアシステムズ, レイメイ, ロート製薬, わかもと製薬
作成資金	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究
組織編成	診療ガイドライン統括委員会
	研究代表者および研究分担者である、眼科医11名により編成された。
	診療ガイドライン作成グループ
	診療ガイドライン統括委員会によって選定された、眼科医6名により編成された。
	システマティックレビューチーム
	診療ガイドライン統括委員会によって選定された眼科医7名、統計グループ2名により編成された。

作成工程	準備
	2017 年 7 月 15 日 第 1 回班会議(大阪) ・診療ガイドラインの定義，作成するうえでの注意事項の確認が行われた。
	2017 年 10 月 14 日 第 2 回班会議(東京) ・作成体制の決定，外部評価委員の決定が行われた。
	2017 年 11 月 ・Minds 作成セミナーの受講を開始した。
	スコープ
	2018 年 7 月 15 日 第 4 回班会議(東京) ・診療ガイドライン作成グループにより作成されたスコープ草案をもとにディスカッションが行われた。
	2018 年 10 月 ・メーリングリストなどにてディスカッションが行われ，スコープの最終化が行われた。
	システマティックレビュー
	2018 年 7 月 15 日 第 4 回班会議(東京) ・文献検索方法，検索データベース，データベースの採録期間などについてディスカッションが行われた。
	2018 年 11 月 ・文献検索を開始した。
	2019 年 2 月 9 日 第 5 回班会議(京都) ・進捗報告および問題点についてのディスカッションが行われた。
	2019 年 7 月～10 月 ・エビデンスの評価および SR まとめが行われた。
	推奨作成
	2019 年 10 月 25 日 第 6 回班会議(京都) ・推奨草案についてディスカッションが行われた。
	2019 年 12 月 ・メーリングリストなどにて，インフォーマルコンセンサス形成法により推奨が決定された。
	最終化
	2020 年 2 月 ・外部評価委員による外部評価が行われた。
	2020 年 3 月 ・外部評価で寄せられた意見に基づき改訂が行われ，最終化された。
	公開

第2章 スコープ

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を改訂し、診療ガイドラインを作成した。前眼部形成異常は先天性角膜混濁の主要な原因であるが、その臨床像は多岐にわたり、重症度は症例により大きく異なることが知られている。診断基準ならびに重症度分類は厚生労働省研究班で提唱されたものに準じ、臨床判断を必要とする問題(クリニカルクエスチョン:CQ)に対してはevidence-based medicine(EBM)に基づく回答を記載した。しかしながら当該疾患は希少性が高いゆえ国内外におけるエビデンスレベルの高い臨床研究は少ない。そのため本診療ガイドラインにおいては、研究分担者が以前に施行した全国調査や前眼部形成異常データベースなど、本委員会の見解に頼らざるを得なかった部分が多く存在する。

本診療ガイドラインは現時点における本邦での標準的な診療指針を示したものであるが、実際の診療では個々の症例において個々の事情や病態を十分に考慮したうえで治療方針を決定する必要がある。本診療ガイドラインは治療選択を強制するものではなく、医師の裁量を制限するものでもない。なお、今後、診断や治療法の進歩に伴い、適宜改訂されていく必要がある。

I 臨床的特徴

前眼部形成異常は、眼先天異常のうち主な異常所見が前眼部(角膜・虹彩・隅角)に局限しているものであり、後部胎生環、Axenfeld異常、Rieger異常、後部円錐角膜、Peters異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫の総称である(図1)。

II 疫学的特徴

本邦における角膜混濁を伴う前眼部形成異常の発症頻度は、先天性角膜混濁の実態把握と診断法確立のための研究(平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業)において、出生12,000～15,000人に1人、年間70～90例程度と推定される希少疾患である^{1)～3)}。しかしながら、角膜混濁を伴わないまたは明瞭でない軽症例はこれらの調査に含まれておらず、実数はさらに多い可能性がある。スペインの報告では、出生5,000～6,000人に1人と推定されている⁴⁾。性差はない。

孤発例が多いが、常染色体劣性遺伝または常染色体優性遺伝を示す例もみられる⁵⁾。

III 病態生理

前眼部の発生は、胎生5週頃に表面外胚葉より水晶体の分離がはじまり、続いて角膜上皮の形成、胎生6週(第1波)に角膜内皮の形成、胎生7週(第2波)に角膜実質の形成、胎生8週(第3波)に虹彩実質の形成が連続し

て短い期間に生じる。各々の組織の由来も神経外胚葉、表面外胚葉、神経堤細胞とさまざまであり、この時期に生じる発生異常はさまざまな臨床型を呈する。

前眼部形成異常に伴う角膜混濁は角膜後面の欠損を基本所見とし、胎生6週(第1波)の神経堤細胞の遊走異常に由来する^{6)～8)}。続発的に第2波・第3波の異常も伴うため臨床像は多岐にわたり、上記の疾患群は一連のスペクトラムにある疾患群と捉えることができる^{9)～14)}。PAX6、PITX2、CYP11B1、FOXC1などの遺伝子変異が報告されている¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

前眼部形成異常は片眼性の場合も両眼性の場合もあるが、本邦の統計では両眼性が4分の3程度を占めている。また、一眼がPeters異常である場合に僚眼も約半数でPeters異常であり、20～30%では強膜化角膜、前部ぶどう腫など別の前眼部形成異常を示す²⁾⁵⁾。

IV 臨床症状、検査所見

1. 眼所見

前眼部形成異常を示す代表所見として、①Schwalbe線の前方移動、②虹彩索状物、③虹彩実質の萎縮、④角膜後面陥凹、⑤角膜後部欠損・混濁、⑥角膜混濁部位への虹彩癒着、⑦角膜混濁部位への水晶体偏位があげられる⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾(図2)。

2. 全身所見

両眼性の症例は、片眼性の症例と比較して全身合併症を有する確率が高いと報告されている¹⁸⁾。20～30%に心血管異常、神経疾患、発達遅滞、全身多発形成異常など多様な全身異常を合併する²⁾⁵⁾¹⁹⁾。発生学的に神経堤(neural crest)を共通の起源とする正中線上の組織の異常が多くみられることを特徴とする⁶⁾²⁰⁾²¹⁾。

このうち、歯牙異常、顔面骨異常、臍異常、下垂体病変などを合併したものをAxenfeld-Rieger症候群と呼ぶ。PITX2遺伝子異常が報告されており、常染色体優性遺伝を示す。また、口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、先天性心疾患などを合併したものをPeters plus症候群と呼ぶ。B3GALTL遺伝子変異が報告されており、常染色体劣性遺伝を示す。

V 診断と検査

新生児・乳幼児の片眼または両眼の全面または一部の角膜混濁で、角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損を伴っている場合には前眼部形成異常を考慮する。

最も頻度の高いPeters異常では、角膜後部欠損部に一致した中央部の角膜混濁が基本所見であるが、広範なびまん性の混濁を呈することもある。細隙灯顕微鏡検査

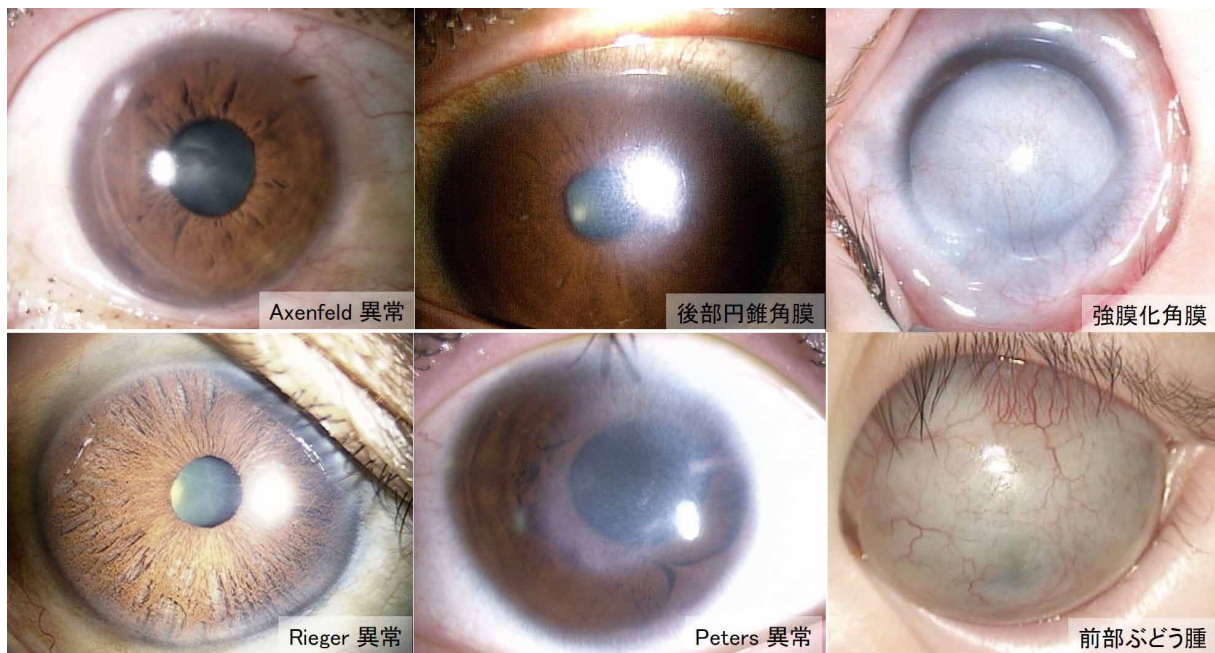
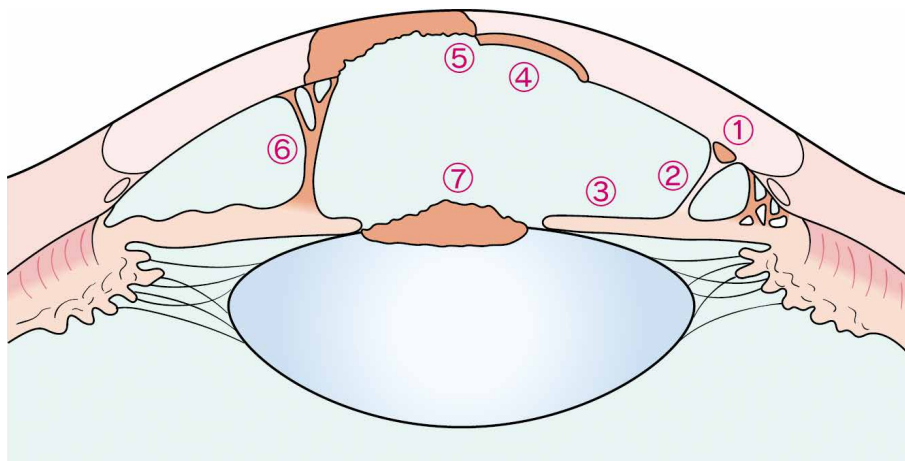


図 1 前眼部形成異常の臨床型.



		後部胎生環	Axenfeld 異常	Rieger 異常	後部円錐角膜	Peters 異常		
Schwalbe 線の前方移動	①							
虹彩索状物	②							
虹彩実質の萎縮	③							
角膜後面陥凹	④							
角膜後部欠損・混濁	⑤							
角膜混濁部位への虹彩癒着	⑥							
角膜混濁部位への水晶体偏位	⑦							

図 2 前眼部形成異常の病型と臨床所見.

Peters 異常では、⑤中央部の角膜後部欠損と⑥虹彩索状物を示す(Peters 異常Ⅰ型)．⑦水晶体の前方移動や白内障を伴う場合があり、Peters 異常Ⅱ型と呼ばれる．

で虹彩索状物や水晶体の前方移動または白内障が確認できれば確定診断につながる．

Peters 異常や強膜化角膜で角膜混濁が強く、細隙灯

顕微鏡検査での観察が困難な場合には、前眼部光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)や前眼部超音波検査(ultrasound biomicroscope : UBM)が有用であ

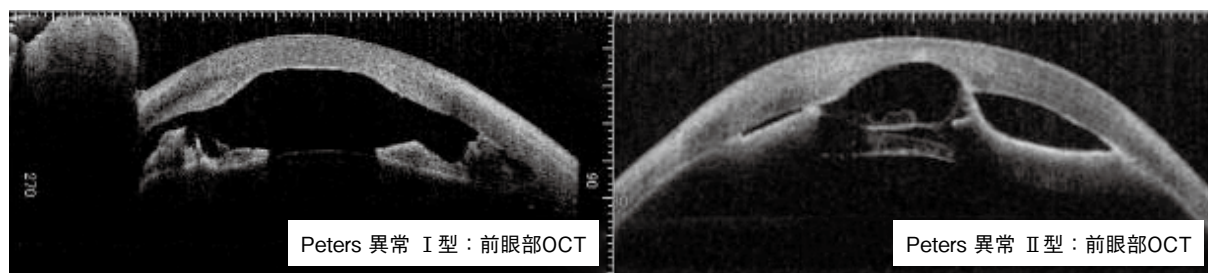


図3 Peters 異常の前眼部光干渉断層計(OCT)所見.

る^{22)~26)}(図3).

強膜化角膜では角膜の大部分またはすべてが強膜と判別困難な白色組織で形成され、表面は血管を伴った上皮組織で覆われる。周辺部や中央部の一部に正常角膜組織が観察されることもある。強膜化角膜においても Peters 異常と同様に前眼部 OCT で角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損、水晶体異常がみられる。前部ぶどう腫は角膜実質の広範な菲薄化と前房消失があり、虹彩が角膜上皮を裏打ちした状態で眼圧によって前方に移動したものである²³⁾。

後眼部の異常の有無を調べるために B モード超音波検査、可能なら眼底検査を行う。続発性に眼圧上昇を生じる可能性があるため、定期的な眼圧測定が推奨される。眼圧検査を含め、幼少児で眼科的検査が施行困難な場合には全身麻酔下での検査を計画する。

屈折検査・視力検査による視機能評価が望ましいが、角膜混濁のため屈折の評価は自覚的屈折検査によることが多い。幼少児や発達遅滞などにより視力検査が不可能な例では、眼科的検査所見と視反応、日常生活での行動などから推定する場合もある。

VI 治療と予後

Peters 異常では成長に伴って角膜混濁自体は軽快することが多いが²⁷⁾²⁸⁾、強膜化角膜および前部ぶどう腫では混濁は変化しない。いずれの場合も形態覚遮断弱視を伴いやすいため、特に片眼性の場合は弱視治療を早期から開始する必要があるが、視力予後は概して不良である。視力は Peters 異常では 6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈する例が多く、強膜化角膜と前部ぶどう腫ではほぼ全例が 0.01 未満である²⁾。

Peters 異常や強膜化角膜では全層角膜移植術(penetrating keratoplasty : PKP)が施行されることがあるが、術後視力は疾患の重症度に依存することが多い¹⁸⁾¹⁹⁾²⁹⁾。また、乳幼児の角膜移植は手術手技と術後管理が難しく^{19)30)~35)}、角膜移植片の拒絶反応、白内障、手術不可能な網膜剥離や眼球ろうなどの合併が成人より多くみられ³⁰⁾³⁶⁾、本邦ではほとんど行われていない²⁷⁾³⁷⁾。前部ぶどう腫では眼球突出や角膜穿孔などのために眼球摘出術・眼球内容除去術が施行されることがある。

前眼部形成異常の全般において、学童期から思春期にかけて続発緑内障を来しやすく⁹⁾²⁷⁾³⁸⁾、視機能の維持のためにも眼圧管理に注意を払う必要がある。続発性に水晶体混濁(白内障)を来す場合もある⁹⁾³⁹⁾。

症例によって角膜混濁の程度に幅があるため視機能障害の程度は異なるものの、ロービジョンケアを行い残存視機能の発達と活用を図ることが重要である。前眼部形成異常では角膜混濁と不正乱視に伴いコントラスト感度の低下や羞明を生じやすいため、可能な場合は屈折矯正を行い、また照明などに留意する工夫が必要である⁴⁰⁾。

VII 診療の全体的な流れ

難病としての前眼部形成異常を考慮した場合、日常生活や就学に影響を及ぼすような視覚障害の有無とその程度、定期的な医学的管理の必要性の有無が重要となる。

この観点から、診断基準では前眼部形成異常のうち、角膜混濁のために重度の視覚障害を生じる Peters 異常と強膜化角膜、前部ぶどう腫を主な対象とすることを明記した。重症度分類では、日常生活機能に最も影響する良いほうの眼の視力で分類を行い、前眼部形成異常の軽症例である後部胎生環、Axenfeld 異常、Rieger 異常、後部円錐角膜は緑内障を併発しない限り除外されるようにした。また学童期以降に緑内障の合併に伴い視力予後が悪化する症例、頻繁な通院を要する症例への配慮のため、付記として「Ⅰ～Ⅲ度の例で続発性の緑内障などで良好なほうの眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する」を追加した。

1. 診断基準

本診断基準は前眼部形成異常のうち、角膜混濁のために重度の視覚障害を生じる Peters 異常と強膜化角膜、前部ぶどう腫を主な対象としたものである。

診断に特に有用な検査は、細隙灯顕微鏡検査、前眼部 UBM、前眼部 OCT である。

診断基準項目

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁
2. 視覚障害
3. 羞明

B. 検査所見

細隙灯顕微鏡検査, 前眼部 UBM, 前眼部 OCT などにより以下の所見を観察する.

1. 新生児期から乳幼児期の両眼性または片眼性の全面または一部の角膜混濁
2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損

C. 鑑別診断

1. 胎内感染に伴うもの
2. 分娩時外傷(主に鉗子分娩)
3. 生後の外傷, 感染症などに伴うもの
4. 全身の先天性代謝異常症に伴うもの
5. 先天角膜ジストロフィ
6. 先天緑内障
7. 無虹彩症
8. 角膜輪部ゲルモイド

D. 眼外合併症

歯牙異常, 顔面骨異常, 先天性難聴, 精神発達遅滞, 多発形成異常など(注 1)

E. 遺伝学的検査

家族歴がない場合がほとんどであるが, 常染色体劣性遺伝や常染色体優性遺伝をとることもある(注 2)

<診断のカテゴリー>

Definite: (1) A の 1 つ以上および B の 1 と 2 を認めるもの

(2) A の 1 つ以上を認め, B の 1 を認め, C の鑑別すべき疾患を除外できるもの

Probable: A の 1 つ以上を認め, B の 1 を認めるが, C の鑑別すべき疾患を除外できないもの

(注 1): 20~30% の症例で眼外合併症を伴う.

Axenfeld-Rieger 症候群: 歯牙異常, 顔面骨

異常, 臍異常, 下垂体病変などを合併した場合

Peters plus 症候群: 口唇裂・口蓋裂, 成長障害, 発達遅滞, 先天性心疾患などを合併した場合

(注 2): 一部の症例で *PAX6*, *PITX2*, *CYP11B1*, *FOXC1* 遺伝子変異が報告されている.

2. 重症度分類

1) または 2) に該当するものを対象とする.

1) 以下でⅢ度以上の者を対象とする.

I 度: 罹患眼が片眼で, 僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

Ⅱ度: 罹患眼が両眼で, 良好なほうの眼の矯正視力 0.3 以上

Ⅲ度: 罹患眼が両眼で, 良好なほうの眼の矯正視力 0.1 以上, 0.3 未満

Ⅳ度: 罹患眼が両眼で, 良好なほうの眼の矯正視力 0.1 未満

(注 1): 健常とは矯正視力が 1.0 以上であり, 視野異常が認められず, また眼球に器質的な異常を認めない状況である.

(注 2): I ~ Ⅲ度の例で続発性の緑内障などで良好なほうの眼の視野狭窄を伴った場合には, 1 段階上の重症度分類に移行する.

(注 3): 視野狭窄ありとは, 中心の残存視野が Goldmann I/4 視標で 20 度以内とする.

(注 4): 幼児などの患者において視力測定ができない場合は, 眼所見などを総合的に判断して視力が 0.1 以上, 0.3 未満であると判断される場合には 0.1 以上, 0.3 未満とし, 視力が 0.1 未満であると判断される場合には 0.1 未満とする.

日本版 modified Rankin Scale(mRS)判定基準書

modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが, 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが, 自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが, 日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが, 歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが, 通常歩行, 食事, 身だしなみの維持, トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行, 食事, 身だしなみの維持, トイレなどには介助を必要とするが, 持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり, 失禁状態, 常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

- 2) modified Rankin Scale (mRS), 食事・栄養, 呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて, いずれかが3以上を対象とする。

食事・栄養(N)

- 0: 症候なし
1: 時にむせる, 食事動作がぎこちないなどの症候があるが, 社会生活・日常生活に支障ない
2: 食物形態の工夫や, 食事時の道具の工夫を必要とする
3: 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4: 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養, 中心静脈栄養など)を必要とする
5: 全面的に非経口的栄養摂取に依存している

呼吸(R)

- 0: 症候なし
1: 肺活量の低下などの所見はあるが, 社会生活・日常生活に支障ない
2: 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3: 呼吸症状が睡眠の妨げになる, あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
4: 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要
5: 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

VIII 診療ガイドラインがカバーする 内容に関する事項

1. タイトル

前眼部形成異常の診療ガイドライン

2. 目的

以下のアウトカムを改善することを目的とする。

- ・前眼部形成異常の診断
- ・角膜混濁の治療
- ・主要な眼合併症である緑内障の管理
- ・視力予後

3. トピック

前眼部形成異常の診断および眼合併症の臨床管理

4. 想定される利用者, 利用施設, 適応が想定される医療現場

大学病院眼科の勤務医, 地域中核病院眼科の勤務医, 眼科開業医, 患者

5. 既存ガイドラインとの関係

本邦において既存の診療ガイドラインは存在しない。

6. 重要臨床課題

1) 前眼部形成異常の診断

前眼部形成異常の症例において角膜混濁の程度はさまざまである。また前眼部形成異常の眼合併症である白内障, 緑内障の合併頻度もさまざまである。前眼部形成異

常の診断においてどの所見を用いるのが最適であるか, 現在の診断基準が妥当であるかを多数例で再評価する必要がある。

2) 角膜混濁の治療オプション

前眼部形成異常の主症状である角膜混濁の治療としては, 乳幼児から学童期にかけての弱視治療と視覚リハビリテーションが基本である。両眼性の高度な角膜混濁に対しては角膜移植を行うこともあるが, 予後は概して不良であるため本邦ではほとんど行われていない。片眼性・両眼性, 角膜混濁の程度により, どの治療が最適であるのかについては定まっていない。

3) 緑内障などの眼合併症の管理

前眼部形成異常の全般において, 学童期から思春期にかけて続発緑内障を来しやすく, 視機能の維持のためにも眼圧管理に注意を払う必要がある。前眼部形成異常は幅広い病態であるため, 緑内障の合併頻度とその予後を明らかにする必要がある。

7. ガイドラインがカバーする範囲

前眼部形成異常と診断された患者

8. CQ リスト

CQ1: 前眼部形成異常の病型を診断するうえで有用な検査は何か?

CQ2: 前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は自然経過と比較して有用か?

CQ3: 前眼部形成異常の続発性眼合併症の早期発見・管理に有用な検査は何か?

IX SR に関する事項

1. 実施スケジュール

文献検索: 2018年11月~12月

文献スクリーニング: 2018年12月~2019年6月

エビデンス総体の評価および統合: 2019年7月~10月

2. エビデンスの検索

1) エビデンスタイプ

既存の診療ガイドライン, SR/メタアナリシス(MA)論文, 個別研究論文を, この順番の優先順位で検索する。個別研究論文としては, 無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT), 非無作為化比較試験, 観察研究, 症例集積研究を対象とする。

2) データベース

Medline(OvidSP), The Cochrane Library, 医学中央雑誌 Web を検索対象とする。またこれらのデータベースに採録されていない文献であっても引用文献などがあれば追加する。

3) 検索の基本方針

既存の診療ガイドライン, SR/MA 論文などの把握および検索漏れを防ぐため, まずはじめに全般検索を行い, その後 CQ ごとに個別検索を行う。すべてのデータベースについて, 特に明示しない限りデータベースの採

録期間すべてを検索対象とする。

3. 文献の選択基準, 除外基準

採用条件を満たす既存の診療ガイドライン, SR 論文が存在する場合は, それを第一優先とする。採用条件を満たす既存の診療ガイドラインおよび SR 論文がない場合は, 個別研究論文を対象として独自に SR を実施する (*de novo* SR)。 *de novo* SR では, 採用条件を満たす RCT を優先して実施する。採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。CQ によっては症例集積研究, 症例報告も対象とする。

4. エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は, 「Minds 作成の手引き 2017」の方法に基づく。エビデンス総体の統合は, 質的な統合を基本とし, 適切な場合は量的な統合も実施する。

X 推奨作成から最終化, 公開までに 関する事項

1. 推奨作成の基本方針

推奨の決定は, 作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には, 投票を行って決定する。推奨の決定には, エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」, 「益と害のバランス」のほか, 「患者の価値観や意向の多様性」, 「経済的な視点」も考慮して, 推奨とその強さを決定する。

2. 最終化

外部評価を実施する。またパブリックコメントを募集し, 結果を最終版に反映させる。

3. 外部評価の具体的方法

外部評価委員が個別にコメントを提出する。診療ガイドライン作成グループは, 各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して, 対応を決定する。またパブリックコメントに対しても同様に, 診療ガイドライン作成グループは, 各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して, 対応を決定する。

4. 公開の予定

外部評価およびパブリックコメントへの対応が終了したら, 診療ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。公開の方法は, 診療ガイドライン作成グループと診療ガイドライン統括委員会が協議のうえ決定する。

(山田 昌和, 重安 千花)

文 献

- 1) 山田昌和：先天性角膜混濁の実態把握と診断法確立のための研究：平成 21 年度総括研究報告書：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 東京, 2010.
- 2) Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T,

- Nishina S, Azuma N : Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea* 31 : 293-298, 2012.
- 3) 山田昌和：小児眼科疾患 前眼部形成異常. 眼科 59 : 931-936, 2017.
- 4) Bermejo E, Martínez-Frías ML : Congenital eye malformations : clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 75 : 497-504, 1998.
- 5) Rezende RA, Uchoa UB, Uchoa R, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ : Congenital corneal opacities in a cornea referral practice. *Cornea* 23 : 565-570, 2004.
- 6) Beauchamp GR, Knepper PA : Role of the neural crest in anterior segment development and disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 21 : 209-214, 1984.
- 7) Kenyon KR : Mesenchymal dysgenesis in Peter's anomaly, sclerocornea and congenital endothelial dystrophy. *Exp Eye Res* 21 : 125-142, 1975.
- 8) Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, Sowden JC, Khaw PT : A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol* 51 : 213-231, 2006.
- 9) Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR : Anterior chamber cleavage syndrome. A step-ladder classification. *Surv Ophthalmol* 20 : 3-27, 1975.
- 10) Reese AB, Ellsworth RM : The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch Ophthalmol* 75 : 307-318, 1966.
- 11) 尾関年則, 佐野雅洋, 森 宏明, 白井正一郎, 馬嶋昭生：神経堤細胞遊走不全と前眼部形成異常. 臨眼 45 : 1419-1423, 1991.
- 12) Nischal KK : Congenital corneal opacities—a surgical approach to nomenclature and classification. *Eye (Lond)* 21 : 1326-1337, 2007.
- 13) Nischal KK : Genetics of congenital corneal opacification—impact on diagnosis and treatment. *Cornea* 34 Suppl 10 : S24-S34, 2015.
- 14) Ohuchi H, Sato K, Habuta M, Fujita H, Bando T : Congenital eye anomalies : more mosaic than thought? *Congenit Anom (Kyoto)* 59 : 56-73, 2019.
- 15) Sowden JC : Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (Lond)* 21 : 1310-1318, 2007.
- 16) Azuma N, Yamada M : Missense mutation at the C terminus of the *PAX6* gene in ocular anterior segment anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 828-830, 1998.
- 17) 重安千花：角膜先天異常. 仁科幸子(編)：専門医のための眼科診療クオリファイ 9 子どもの眼と疾患. 中山書店, 東京, 105-109, 2012.
- 18) Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazaro DR : Peters anomaly : review of the literature. *Cornea* 30 : 939-944, 2011.
- 19) Chang JW, Kim JH, Kim SJ, Yu YS : Long-term clinical course and visual outcome associated with Peters' anomaly. *Eye (Lond)* 26 : 1237-1242, 2012.

- 20) **Steinsapir KD, Lehman E, Ernest JT, Tripathi RC** : Systemic neurocristopathy associated with Rieger's syndrome. *Am J Ophthalmol* 110 : 437-438, 1990.
- 21) **Traboulsi EI, Maumenee IH** : Peters' anomaly and associated congenital malformations. *Arch Ophthalmol* 110 : 1739-1742, 1992.
- 22) 吉川晴菜, 池田陽子, 外園千恵, 森 和彦, 上野盛夫, 木下 茂 : 先天角膜混濁の超音波生体顕微鏡所見と臨床診断および眼圧の関係. *日眼会誌* 119 : 16-21, 2015.
- 23) **Majander AS, Lindahl PM, Vasara LK, Krootila K** : Anterior segment optical coherence tomography in congenital corneal opacities. *Ophthalmology* 119 : 2450-2457, 2012.
- 24) **Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS** : Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 86 : 62-69, 2002.
- 25) **Kiryu J, Park M, Kobayashi H, Kondo T** : Ultrasound biomicroscopy of the anterior segment of the eyes of infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 35 : 320-322, 1998.
- 26) 朴 真紗美, 桐生純一, 栗本康夫, 小林 博, 近藤武久 : 超音波バイオマイクロスコープによる強膜化角膜と小角膜の前眼部の観察. *日眼会誌* 101 : 69-73, 1997.
- 27) **Yoshikawa H, Sotozono C, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Kinoshita S** : Long-term clinical course in eyes with Peters anomaly. *Cornea* 36 : 448-451, 2017.
- 28) 佐野雅洋, 尾関年則, 白井正一郎, 馬嶋昭生 : Peters 奇形における角膜混濁の臨床経過. *臨眼* 48 : 995-999, 1994.
- 29) **Kim YW, Choi HJ, Kim MK, Wee WR, Yu YS, Oh JY** : Clinical outcome of penetrating keratoplasty in patients 5 years or younger : Peters anomaly versus sclerocornea. *Cornea* 32 : 1432-1436, 2013.
- 30) **Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD** : Long-term results of corneal graft survival in infants and children with Peters anomaly. *Ophthalmology* 106 : 833-848, 1999.
- 31) **Zhu AY, Markezan MC, Kraus CL, Prescott CR** : Pediatric corneal transplants : review of current practice patterns. *Cornea* 37 : 973-980, 2018.
- 32) **Lin Q, Shi W, Miao S, Zhang Y, Li L, Pan Z** : Visual outcomes and prognostic factors of successful penetrating keratoplasty in 0- to 7-year-old children with congenital corneal opacities. *Cornea* 37 : 1237-1242, 2018.
- 33) **Zaidman GW, Flanagan JK, Furey CC** : Long-term visual prognosis in children after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. *Am J Ophthalmol* 144 : 104-108, 2007.
- 34) **Dana MR, Schaumberg DA, Moyes AL, Gomes JA** : Corneal transplantation in children with Peters anomaly and mesenchymal dysgenesis. Multicenter Pediatric Keratoplasty Study. *Ophthalmology* 104 : 1580-1586, 1997.
- 35) **Huang C, O'Hara M, Mannis MJ** : Primary pediatric keratoplasty : indications and outcomes. *Cornea* 28 : 1003-1008, 2009.
- 36) **Yang LL, Lambert SR, Drews-Botsch C, Stulting RD** : Long-term visual outcome of penetrating keratoplasty in infants and children with Peters anomaly. *J AAPOS* 13 : 175-180, 2009.
- 37) 山田昌和 : 手術手技のコツ 小児の角膜移植のコツ. *眼科手術* 26 : 62-65, 2013.
- 38) **Stone DL, Kenyon KR, Green WR, Ryan SJ** : Congenital central corneal leukoma (Peters' anomaly). *Am J Ophthalmol* 81 : 173-193, 1976.
- 39) **Withers SJ, Gole GA, Summers KM** : Autosomal dominant cataracts and Peters anomaly in a large Australian family. *Clin Genet* 55 : 240-247, 1999.
- 40) 仁科幸子, 新井千賀子, 越後貫滋子, 赤池祥子, 富田 香, 守田好江, 他 : 乳幼児のロービジョンケアの現状と問題点 医療機関と教育機関の共同ケアによる成果. *眼臨* 96 : 57-61, 2002.

第3章 推奨

—診断—

CQ1 前眼部形成異常の病型を診断するうえで有用な検査は何か？

(宮田 和典, 子島 良平, 森 洋斉)

推奨提示

臨床所見より前眼部形成異常が疑われる症例での病型を診断する検査として、超音波生体顕微鏡(ultrasound biomicroscope: UBM)および前眼部光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)を提案する。両検査ともに細隙灯顕微鏡では観察が困難である角膜裏面や隅角、虹彩の状態の把握に有効であると考えられ、病型を診断する検査として実施することを提案する。ただし症例によっては、局所または全身麻酔下での検査が必要である。

推奨の強さ

弱い:「実施する」ことを提案する

CQ に対するエビデンスの強さ

☐ A(強) ☐ B(中) ☒ C(弱) ☐ D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本クリニカルクエスション(CQ)に対する推奨の作成にあたっては、細隙灯顕微鏡では観察困難である前眼部の詳細を把握できることを重要視した。

前眼部形成異常では角膜混濁を伴う症例が多く、細隙灯顕微鏡のみでの病型の診断は困難と考える。角膜混濁を有する症例において、角膜や隅角、虹彩の構造異常を解析できる可能性のある検査としてUBMや前眼部OCTが考えられ、これらの検査の有効性についての論文検索を行った。

前眼部形成異常の診断におけるUBMや前眼部OCTの有効性に関する文献は、系統的検索を行った結果、7篇の症例報告^{1)~7)}、6篇の症例集積研究^{8)~13)}、1篇のコホート研究¹⁴⁾を採用した。このうちUBMを用いた報告は8篇^{4)~8)11)13)14)}、前眼部OCTを用いた報告は6篇であった^{1)~3)9)10)12)}。これらにつき病型の診断での有効性、有害事象についてのシステムティックレビュー(SR)を

行った。

なお、前眼部形成異常は希少疾患であるため、先行する診療ガイドラインやSR、無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)といった質の高い文献が存在しない。そのためSRでは症例報告、症例集積研究、コホート研究をベースに検討を行っている。このため各報告における患者年齢や国籍、検査機器が多岐にわたる点には注意が必要である。

病型の診断にUBMを用いた報告8篇では、いずれにおいてもUBMを用いることで前房内の詳細な観察が可能であったとされている。しかしながら、接触型検査であるUBMでは局所もしくは全身麻酔が必要であることに留意すべきである。

前眼部OCTを用いた報告6篇ではUBMと同様、前眼部OCTを用いることで、細隙灯顕微鏡では観察できなかった前眼部の詳細な観察が可能であったと報告している。

有害事象についてはUBMおよび前眼部OCTのいずれにおいても、今回、検討対象となったいずれの文献においても報告されていない。

SR レポートのまとめ

1. 病型の診断

病型の診断にUBMを用いた報告については8篇を採用した。いずれの報告においてもUBMにより前房内の詳細な観察が可能であったとされている。接触型検査であるUBMでは局所もしくは全身麻酔が必要と考えられるが、症例報告ではどのような麻酔を行ったかの詳細について述べられている文献はなかった。DietleinらはPeters異常やRieger異常を含んだ先天緑内障についての症例集積研究で、全身麻酔下でのUBM検査の有効性を報告している¹³⁾。吉川らの報告した症例集積研究では鎮静剤内服下での検査が行われていた¹¹⁾。またManninoらは協力的な被検者であれば、0.4%オキシブプロカイン塩酸塩を用い局所麻酔下での検査が可能であったと報告している¹⁴⁾。

非接触型検査である前眼部OCTを用いた報告は6篇を採用した。UBMと同様、前眼部OCTを用いることで、細隙灯顕微鏡では観察できなかった前眼部の詳細な観察が可能であったと報告している。Hongらは、角膜移植術の際の全身麻酔下での検査が術式の選択に有効であったと報告している¹²⁾。また、Wangらは疼痛が強く

UBMが行えなかった成人男性の診断に前眼部OCTが有効であったと報告している¹⁾。

患者年齢や国籍、使用機器のばらつきなどのバイアスリスクの存在があり、またこれらの報告は観察研究レベルであることからエビデンスレベルはCと判断した。

2. 有害事象

前眼部形成異常の診断におけるUBMおよび前眼部OCTでの有害事象は、今回、検討対象となつたいずれの文献においても報告されていないが、局所麻酔についてのリスクは低く、また適切な管理下での全身麻酔であればリスクは高くないと考える。

以上より、臨床所見から前眼部形成異常が疑われる患者の病型診断におけるUBM、前眼部OCTは有効であり、有害事象のリスクは低いと結論づける。

文 献

- 1) Wang D, Wang M, Console JW, He M, Seider MI, Lin SC : Distinctive findings in a patient with Axenfeld-Rieger syndrome using high-resolution AS-OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40 : 589-592, 2009.
- 2) Hashemi H, Ghaffari R, Mohebi M : Posterior lamellar keratoplasty(DSAEK)in Peters anomaly. *Cornea* 31 : 1201-1205, 2012.
- 3) Hou JH, Crispim J, Cortina MS, Cruz Jde L : Image-guided femtosecond laser-assisted cataract surgery in Peters anomaly type 2. *J Cataract Refract Surg* 41 : 2353-2357, 2015.
- 4) Zhang Y, Zhou J, Zhu D : Ultrasonographic characteristics of congenital corneal staphyloma. *J Med Ultrason* 43 : 291-293, 2016.
- 5) Todorova MG, Grieshaber MC, Cámara RJ, Miny P, Palmowski-Wolfe AM. : Anterior segment dysgenesis associated with Williams-Beuren syndrome : a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2014 ; doi : 10.1186/1471-2415-14-70.
- 6) Badlani VK, Quinones R, Wilensky JT, Hawkins A, Edward DP : Angle-closure glaucoma in teenagers. *J Glaucoma* 12 : 198-203, 2003.
- 7) Nishide T, Nakanishi M, Hayakawa N, Kimura I, Mizuki N : Cataract surgery for tilted lens in Peters' anomaly type 2. *Case Rep Ophthalmol* 26 : 134-137, 2013.
- 8) Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS : Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 86 : 62-69, 2002.
- 9) Cauduro RS, Ferraz Cdo A, Morales MS, Garcia PN, Lopes YC, Souza PH, Allemann N : Application of anterior segment optical coherence tomography in pediatric ophthalmology. *J Ophthalmol* 2012 ; doi : 10.1155/2012/313120.
- 10) Majander AS, Lindahl PM, Vasara LK, Krootila K : Anterior segment optical coherence tomography in congenital corneal opacities. *Ophthalmology* 119 : 2450-2457, 2012.
- 11) 吉川晴菜, 池田陽子, 外園千恵, 森 和彦, 上野盛夫, 木下 茂 : 先天角膜混濁の超音波生体顕微鏡所見と臨床診断および眼圧の関係. *日眼会誌* 119 : 16-21, 2015.
- 12) Hong J, Yang Y, Cursiefen C, Mashaghi A, Wu D, Liu Z, et al : Optimising keratoplasty for Peters' anomaly in infants using spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 101 : 820-827, 2017.
- 13) Dietlein TS, Engels BF, Jacobi PC, Krieglstein GK : Ultrasound biomicroscopic patterns after glaucoma surgery in congenital glaucoma. *Ophthalmology* 107 : 1200-1205, 2000.
- 14) Mannino G, Abdolrahimzadeh B, Calafiore S, Anselmi G, Mannino C, Lambiase A : A review of the role of ultrasound biomicroscopy in glaucoma associated with rare diseases of the anterior segment. *Clin Ophthalmol* 29 : 1453-1459, 2016.

一 治 療

CQ2 前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は自然経過と比較して有用か？

(榛村 重人, 内野 裕一, 三田村浩人, 大本 美紀)

推奨提示

前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療を自然経過と比較した報告はない。手術治療によって短期的には角膜の透明治癒が得られることもあるが、長期予後は不明である。術中の硝子体切除や水晶体切除に伴う合併症のリスクや術後の続発緑内障の発症もあり、実施を推奨することはできない。

推奨の強さ

弱い：「実施しない」ことを提案する

CQ に対するエビデンスの強さ

☐ A(強) ☐ B(中) ☒ C(弱) ☐ D(非常に弱い)

推奨作成の経過

前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は、全層角膜移植術(penetrating keratoplasty : PKP)であり、本CQに対する推奨の作成にあたっては、移植角膜の透明治癒率と術後視力を重要視した。しかしながら術後長期予後が不明であり、前眼部形成異常の角膜混濁が希少疾患であることからRCTなども存在しないため、医療者の考え方、医療環境、患者やその家族の強い要望などに大きく左右される可能性がある。

前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療の有効性についての論文検索を行った。自然経過とPKPを直接比較したRCTやSRなどの質の高い文献は存在しないため、16篇の症例集積研究^{1)~16)}と1篇の総説¹⁷⁾、1篇の症例報告¹⁸⁾を採用した。各報告における手術施行時の年齢、術後観察期間、人種、疾患の重症度にはばらつきが多い点に注意が必要である。また症例集積研究や症例報告が論文化される場合、比較的経過の良好な症例が報告されやすい一方で、不良な症例は論文化されにくい出版バイアスを考慮する必要がある。

前眼部形成異常の角膜混濁に対するPKPの術後視力は、疾患の重症度に依存するところが多く、乳幼児の角膜移植の手術手技ならびに術後管理の難しさも相まって、本邦ではほとんど行われていない。またPeters異

常では成長に伴って角膜混濁自体は軽快することが多いが、自然経過と手術治療を比較検討した報告はない。

SR レポートのまとめ

前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は、PKPである。自然経過とPKP術後を直接比較したRCTやSRなどの質の高い文献は存在しないため、16篇の症例集積研究^{1)~16)}と1篇の総説¹⁷⁾、1篇の症例報告¹⁸⁾を採用した。各報告における手術施行時の年齢、術後観察期間、人種、疾患の重症度にはばらつきが多い点に注意が必要である。

角膜移植術後の視力は疾患の重症度に依存するところが多い。また乳幼児の角膜移植の特徴として手術手技ならびに術後管理の難しさは特筆すべき事項である。前眼部形成異常の角膜混濁を有する疾患にはPeters異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫が含まれる。その中でも特に単独疾患の症例集積研究として、Peters異常に対するPKPの術後経過が比較的多く報告されている。総説¹⁷⁾において、PKP術後における角膜の透明性はPeters異常I型(角膜混濁のみ)では比較的維持されるものの、Peters異常II型(角膜混濁以外の眼異常も示す)では不良であった。Peters異常に対するPKPを施行した症例集積研究^{5)~7)13)}でも、角膜混濁以外の眼異常を伴う症例や術後1か月以内に拒絶反応を示した症例では有意に移植片混濁を生じやすく⁵⁾、緑内障を伴う場合には視力予後は有意に不良となる⁷⁾。またPeters異常に限らず、先天性角膜混濁に対するPKP術後視力は、両眼性混濁のほうが片眼性混濁と比較して有意に良好という報告がある¹⁶⁾。長期予後としては、移植片の状態が比較的安定しているPeters異常であっても、術後10年における角膜透明治癒率は約35%にとどまるとも報告されている¹³⁾。

前眼部形成異常による角膜混濁の中でもPeters異常と比較検討されているのは強膜化角膜である。この2つの疾患群で比較した症例集積研究で、角膜透明治癒期間がPeters異常では平均約11年に対し、強膜化角膜では約3年であり、術後平均7年における透明治癒率は強膜化角膜ではPeters異常より有意に不良であることが報告されている⁴⁾。

Peters異常や強膜化角膜のみならず、先天性角膜混濁を有するほかの疾患群を含む症例集積研究での術後角膜透明治癒率の検討では、術後3~4年で約45~70%であった²⁾⁹⁾¹⁰⁾。移植後拒絶反応は、白内障手術同時手術ありの場合で約4割に対し、なしの場合は約3割と差が生じ²⁾、PKP再手術例や続発緑内障を生じた症例では移植片混濁が起きやすい²⁾¹⁰⁾。また多施設共同研究でも、

PKP以外の眼内手術が必要であった症例では、移植角膜透明率や術後視力の低下が生じやすく¹⁵⁾、特に硝子体切除術や水晶体切除術を同時に施行した症例では移植片混濁の発生率が有意に高いことが分かっている¹⁶⁾。

以上から、前眼部形成異常の角膜混濁に対する角膜移植は、疾患の重症度に依存するところが多く、乳幼児の角膜移植の手術手技ならびに術後管理の難しさも相まって、本邦ではほとんど行われていない。またPeters異常では成長に伴って角膜混濁自体は軽快することが多いが、自然経過と手術治療を比較検討した報告はない。したがって、前眼部形成異常による角膜混濁に対して角膜移植が自然経過より優れているかは現時点で判断できない。また緑内障合併症例や、PKP手術時に白内障手術や硝子体切除術を併用した場合は、移植片混濁を生じやすいことから、術前の手術適応を慎重に検討する必要がある。さらに現在までに報告されている最長の術後観察期間は10年であり、それ以降の角膜移植術後経過については詳細な報告が存在しないことにも留意する必要がある。

文 献

- 1) **Lin Q, Shi W, Miao S, Zhang Y, Li L, Pan Z** : Visual outcomes and prognostic factors of successful penetrating keratoplasty in 0- to 7-year-old children with congenital corneal opacities. *Cornea* 37 : 1237-1242, 2018.
- 2) **Zhang Y, Liu Y, Liang Q, Miao S, Lin Q, Zhang J, et al** : Indications and outcomes of penetrating keratoplasty in infants and children of Beijing, China. *Cornea* 37 : 1243-1248, 2018.
- 3) **Elbaz U, Ali A, Mireskandari K** : Long-term corneal endothelial cell counts after penetrating keratoplasty in infants. *Cornea* 35 : 784-788, 2016.
- 4) **Kim YW, Choi HJ, Kim MK, Wee WR, Yu YS, Oh JY** : Clinical outcome of penetrating keratoplasty in patients 5 years or younger : Peters anomaly versus sclerocornea. *Cornea* 32 : 1432-1436, 2013.
- 5) **Chang JW, Kim MK, Kim JH, Kim SJ, Wee WR, Yu YS** : Long-term visual outcomes of penetrating keratoplasty for Peters anomaly. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251 : 953-958, 2013.
- 6) **Basdekidou C, Dureau P, Edelson C, De Laage De Meux P, Caputo G** : Should unilateral congenital corneal opacities in Peters' anomaly be grafted? *Eur J Ophthalmol* 21 : 695-699, 2011.
- 7) **Zaidman GW, Flanagan JK, Furey CC** : Long-term visual prognosis in children after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. *Am J Ophthalmol* 144 : 104-108, 2007.
- 8) **Michaeli A, Markovich A, Rootman DS** : Corneal transplants for the treatment of congenital corneal opacities. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 42 : 34-44, 2005.
- 9) **Rezende RA, Uchoa UB, Uchoa R, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ** : Congenital corneal opacities in a cornea referral practice. *Cornea* 23 : 565-570, 2004.
- 10) **Huang C, O'Hara M, Mannis MJ** : Primary pediatric keratoplasty : indications and outcomes. *Cornea* 28 : 1003-1008, 2009.
- 11) **Al-Ghamdi A, Al-Rajhi A, Wagoner MD** : Primary pediatric keratoplasty : indications, graft survival, and visual outcome. *J AAPOS* 11 : 41-47, 2007.
- 12) **Comer RM, Daya SM, O'Keefe M** : Penetrating keratoplasty in infants. *J AAPOS* 5 : 285-290, 2001.
- 13) **Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD** : Long-term results of corneal graft survival in infants and children with peters anomaly. *Ophthalmology* 106 : 833-848, 1999.
- 14) **Frueh BE, Brown SI** : Transplantation of congenitally opaque corneas. *Br J Ophthalmol* 81 : 1064-1069, 1997.
- 15) **Dana MR, Schaumberg DA, Moyes AL, Gomes JA ; Multicenter Pediatric Keratoplasty Study** : Corneal transplantation in children with Peters anomaly and mesenchymal dysgenesis. *Ophthalmology* 104 : 1580-1586, 1997.
- 16) **Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, Rosheim KM, Schaumberg DA, Laibson PR, et al** : The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. *Ophthalmology* 102 : 1129-1138, 1995.
- 17) **Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR** : Peters anomaly : review of the literature. *Cornea* 30 : 939-944, 2011.
- 18) **Bothun ED, Decanini A, Summers CG, Orchard PJ, Tolar J** : Outcome of penetrating keratoplasty for mucopolysaccharidoses. *Arch Ophthalmol* 129 : 138-144, 2011.

—眼合併症—

CQ3 前眼部形成異常の続発性眼合併症の早期発見・管理に有用な検査は何か？

(外園 千恵, 池田 陽子)

推奨提示

小児では緑内障を疑う基準が成人とは異なることへの理解が必要である。前眼部形成異常における続発緑内障の早期発見・管理に有用な検査として、乳幼児では角膜径の測定と非啼泣時の眼圧検査、学童期以降から成人では眼圧検査と視野検査を提案する。眼底が透見可能な症例では、視神経乳頭陥凹の評価が重要である。

推奨の強さ

弱い：「実施する」ことを提案する

CQ に対するエビデンスの強さ

☐ A(強) ☐ B(中) ☒ C(弱) ☐ D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、続発する緑内障をいかに見逃さないかを重要視した。眼圧測定は複数の機器で測定する必要がある。また小児の緑内障の臨床所見は成人と異なるため、その理解が必要である。

前眼部形成異常は希少疾患であるため、先行する診療ガイドラインや SR, RCT を行っている文献が存在せず、症例報告と、それをまとめた総説しかない。ただし、前眼部形成異常に続発する緑内障に関しては、2018 年に改訂された緑内障診療ガイドライン(第 4 版)の小児緑内障の項目に記載がある^{1)~3)}。

前眼部形成異常における緑内障の発見には、乳幼児では眼圧測定と角膜径測定、眼底が透見可能な症例では、視神経乳頭陥凹の評価が基本となる。2 回以上の眼圧測定で眼圧が 21 mmHg より大きい場合には緑内障を疑うが、全身麻酔下での眼圧値は実際よりも低く測定されるという問題も含めて、小児の特性上、成人と異なり良好な条件下での測定はさまざまな観点から困難な点が多い。しかし、点眼麻酔なしに測定可能なポータブル眼圧計である反跳式眼圧計は、全身麻酔や鎮静なしに高い確率で幼少児の非啼泣時の眼圧測定が可能であり、乳幼児の無麻酔での眼圧測定の報告もあるので⁴⁾、小児緑内障の眼圧測定に有用である^{1)5)~8)}。

角膜の性状は眼圧測定値に影響し、真の眼圧値からの誤差や異なる眼圧計間の測定値の相違の原因となる。特に小児緑内障では、角膜径の拡大、角膜厚の変化、角膜混濁などによる角膜剛性の物理的变化、角膜浮腫による影響などを生じていることがあり、これらは眼圧測定の誤差要因となりうる。そのため、顕著な高眼圧を認める場合以外は眼圧値単独での診断は困難であり、眼圧値以外の小児緑内障の観察所見も重要視し、総合的に判断することが求められる。角膜径が新生児では 11 mm 以上、1 歳未満では 12 mm 以上、すべての年齢で 13 mm 以上である場合や、Haab 線を認める場合には緑内障を疑う。角膜径の拡大がなくても前房の深化や眼軸長が伸長することで眼球拡大が起こっている場合があることに注意が必要である。そのため屈折検査や眼軸長測定も必要な検査の一つと考える。成人では視神経乳頭径・陥凹比(cup/disc ratio : CD 比)が 0.7 を超えると緑内障を疑うが、健常な小児の CD 比は小さいので、小児では CD 比が 0.3 を超えれば緑内障を疑う必要がある。

このように成人と小児の緑内障を疑う基準の違いを理解しておく必要がある。しかし、角膜混濁の強い症例では眼圧や角膜径の評価が困難なことや視神経乳頭陥凹などの眼底所見が得られないことも多い。UBM を使用すれば前眼部の把握ができる。検査協力が得られる年齢以降は非接触・短時間の検査である前眼部 OCT が前眼部の把握に有用である。UBM や前眼部 OCT が緑内障の診断に直接的に役立つわけではないが、詳細な病型を把握することで緑内障の発症リスクを推測することができる。

前眼部形成異常における緑内障の早期発見・管理に有用な検査は、小児においてはまずは非啼泣時の眼圧測定と角膜径測定、視神経乳頭陥凹の評価であり、眼圧測定が困難な場合には、入眠あるいは鎮静下で複数の機器での測定を行って総合的に評価することが望ましい。

SR レポートのまとめ

1. 続発性眼合併症の早期発見に有用な検査

前眼部形成異常の対象疾患として Peters 異常、強膜化角膜、無虹彩症、Axenfeld 異常、角膜混濁、小児緑内障、小児続発緑内障などで診療ガイドライン、総説・解説、症例報告の文献検索を行い、検討を行った。眼合併症として特に緑内障を念頭に置く必要があることから、最も重要な検査は眼圧、角膜径、眼底所見(視神経乳頭陥凹)の観察である。眼圧は複数の機器で測定することが推奨されており、反跳式眼圧計、Perkins 圧平眼圧計、Tono-Pen[®]、触診などの方法をできるだけ多く用いて総合的に評価することが望ましい⁹⁾。全身麻酔下で

の眼圧値は鎮静薬や麻酔薬の影響により実際よりも低く測定される¹⁰⁾¹¹⁾。2回以上の眼圧測定で21 mmHgより大きい場合には緑内障を疑う¹²⁾¹³⁾。また、特に2歳頃までは眼圧上昇が起きた際に眼球拡大を伴い、角膜径が増大する。そのため角膜径の測定が早期発見の重要な決め手となることもある。角膜径が新生児では11 mm以上、1歳未満では12 mm以上、すべての年齢で13 mm以上である場合や、Haab線を認める場合には緑内障を疑う。また、角膜径の拡大が目立たなくても前房の深化や眼軸長が伸長することで眼球拡大が起こっている場合もあり得るため、前房深度や眼軸長の測定も必要である。視神経乳頭陥凹は典型的には同心円状に拡大し、CD比が0.3を超える場合や陥凹拡大の進行を認める場合、左右差がある場合は緑内障を疑う必要がある¹⁴⁾。成人の前眼部形成異常患者に関しても同様に眼圧を複数の機器で測定し経過観察を行う。眼底の透見が可能であれば網膜神経線維層厚の菲薄化を、後眼部OCTを用いて定期的に行って経過をみていくことも緑内障発症の早期発見に有用である。眼底については目視でスケッチする以外に、乳幼児ではRetCamの手持ち式広角撮影装置¹⁵⁾、学童期以降の小児や成人では眼底カメラがあれば眼底所見を記録に残すことができ有用である。

また角膜混濁があり、前眼部の透見が悪い場合にはUBMが有用であり¹⁶⁾、前房隅角の状態(前房深度、開放隅角か隅角の閉塞部分があるか、どのような範囲か)、角膜厚、角膜後部欠損、虹彩から立ち上がる索状物、水晶体の位置異常の有無、無虹彩かどうかなどを把握することができる。成人や検査の協力が得られる年齢以降ではUBM以外に前眼部OCTでも検査が可能である。前眼部OCTはUBMと比較して非接触であり、検査時間も短時間で済むため有用である。

2. 続発性眼合併症の発見に有用な検査

乳幼児では視野測定ができず、OCTによる測定もできないことが多いため、緑内障の管理においては最初の所見と比較していくことが基本となる。眼圧、屈折、角膜径、角膜厚、眼軸長、CD比、網膜、UBMでの前房深度や隅角の状態など、できる限り所見をそろえて記載しておく。できれば前眼部、隅角、眼底などを写真撮影して記録を残しておくことが望ましい。

早期発見や管理に必要な検査項目を知ること以外に、小児の発達時期の眼圧、眼軸長、屈折、視神経乳頭陥凹などについて成人とは異なる正常値および特性を知っておくことが大切である。小児の眼圧は啼泣時には高値をとるため、非啼泣時に眼圧を測定する必要がある。反跳式眼圧計は全身麻酔や鎮静なしに高い確率で幼少児の非啼泣時の眼圧測定が可能である。しかし、眼圧測定が難しい場合や前眼部および眼底検査を行う際には、入眠あるいは鎮静が必要な場合がある。内服・座薬で十分な鎮静が得られない場合は全身麻酔下での検査を検討する必

要がある。全身麻酔下での検査が可能であれば、眼圧以外に屈折、角膜径、角膜厚、眼軸長、前房・隅角所見、眼底など必要と考えられる検査をすべて行う。

学童期以降から成人においては、定期的な眼圧測定が緑内障の早期発見につながる検査である。前眼部形成異常のために角膜表面が不整な場合は正しく眼圧を測定することが難しいため、複数の機器で眼圧を測定することが望ましい。

3. 続発性眼合併症の管理に有用な検査

前眼部形成異常の続発性眼合併症として、特に緑内障を念頭に置く必要があることから、管理においても最も重要な検査は眼圧となる。治療を始める際の眼圧が高値で緑内障があると診断された場合、眼圧のコントロールを行う治療(点眼・手術)が行われる。管理としては眼圧がうまくコントロールされているか経過をみていくことになる。症例報告の中に、緑内障手術後に眼圧は正常にコントロールされているにもかかわらず、片眼のみの眼軸長が増大した症例があった¹⁷⁾。小児は2歳頃までは眼圧上昇が起きた際に角膜径の増大などを起こすことがあるのと同様に¹⁶⁾¹⁸⁾、眼軸長が代償性に増大して眼圧が一見正常に測定されていたと考えられる。そのため管理には定期的な角膜径および眼軸長測定が有用である¹⁸⁾¹⁹⁾。眼軸長の伸長に伴う近視化は裸眼視力に影響を与える。裸眼視力や屈折の変化に応じた屈折矯正や補装具が必要な場合がある。角膜が白濁し隅角の透見ができない症例においては開放隅角かどうか、もしくは開放隅角であっても経過により隅角が閉塞していくことも考えられるため、眼圧上昇を認めた場合はUBM検査を行って以前の隅角の状態と比較することは有用である¹⁶⁾。また眼圧が正常範囲内に保たれていても視神経乳頭陥凹の拡大がみられれば緑内障の進行が考えられるため、定期的な視神経乳頭陥凹の評価や視野検査も必要である。

4. 現時点で緑内障がない症例に対する管理

前眼部形成異常の病型の診断がついていると、おおよその緑内障の発症確率が分かる場合もある^{20)~24)}。現時点で緑内障が発症していないからといって将来にわたり緑内障が発症しないわけではないため、大人になっても緑内障を念頭に置いた管理と定期的な検査が必要となる。

小児は身体の成長に伴い刻々と眼軸長や角膜径、眼圧が変化していくので、その時々々の正常値を知っておく必要がある¹⁰⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。また視神経乳頭陥凹の評価も成人と異なるため²⁵⁾、その違いを理解しておく必要がある。小児の眼圧は啼泣時には高値をとるため、反跳式眼圧計などによっても眼圧測定が困難な場合には、入眠あるいは鎮静させて安静時の眼圧を測定しなければならない。内服・座薬で十分な入眠が得られない場合は全身麻酔下での検査を検討する必要がある。全身麻酔下での検査が可能であれば、眼圧以外に屈折、角膜径、角膜厚、眼軸

長, 前房・隅角所見, 眼底など必要と考えられる検査をすべて行う。

学童期以降から成人においては定期的な眼圧測定と視野検査, 可能な場合には視神経乳頭陥凹の評価が緑内障の管理に必要である。前眼部形成異常のために角膜表面が不整な場合は正しく眼圧を測定することが難しいため, 複数の機器で眼圧を測定することが望ましい。

なお, 前眼部形成異常の診断における眼圧測定機器, UBM および OCT での有害事象は, 今回, 検討対象となったいずれの文献でも報告されていない。眼圧測定や UBM を行う際に使用する局所麻酔についてのリスクは低く, また適切な管理下での全身麻酔であればリスクは低いと考える。

文 献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会: 緑内障診療ガイドライン(第4版). 日眼会誌 122 : 5-53, 2018.
- 2) **Childhood Glaucoma** : In Weinreb RN, et al(Eds) : The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Kugler Publications, Amsterdam, 1-270, 2013.
- 3) **European Glaucoma Society** : European glaucoma society terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition-chapter 2 : classification and terminology supported by the EGS foundation. Br J Ophthalmol 101 : 73-127, 2017.
- 4) **Lundvall A, Svedberg H, Chen E** : Application of the iCare rebound tonometer in healthy infants. J Glaucoma 20 : 7-9, 2011.
- 5) **Giangiacomo A, Beck A** : Pediatric glaucoma : review of recent literature. Curr Opin Ophthalmol 28 : 199-203, 2017.
- 6) 杉山和久, 竹本大輔 : 小児緑内障のコンセンサス—診断基準と新分類—: 眼科 57 : 1677-1682, 2015.
- 7) **Grigorian F, Grigorian AP, Olitsky SE** : The use of the iCare tonometer reduced the need for anesthesia to measure intraocular pressure in children. J AAPOS 16 : 508-510, 2012.
- 8) **Grigorian F, Grigorian AP, Li A, Sattar A, Krishna R, Olitsky SE** : Comparison of the iCare rebound tonometry with the Goldmann applanation tonometry in a pediatric population. J AAPOS 19 : 572-574, 2015.
- 9) 齋藤代志明 : 小児の緑内障管理. あたらしい眼科 29 : 13-17, 2012.
- 10) **Goethals M, Missotten L** : Intraocular pressure in children up to five years of age. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 20 : 49-51, 1983.
- 11) 山本 節, 奥田斗志, 西原ひろ美 : 全身麻酔下における小児眼圧の検討. 臨眼 35 : 842-846, 1981.
- 12) 根木 昭 : 小児緑内障の治療. 日本の眼科 80 : 443-447, 2009.
- 13) **Pensiero S, Da Pozzo S, Perissutti P, Cavallini GM, Guerra R** : Normal intraocular pressure in children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 29 : 79-84, 1992.
- 14) **Richardson KT** : Optic cup symmetry in normal newborn infants. Invest Ophthalmol 7 : 137-140, 1968.
- 15) **Chen F, Cheng D, Pan J, Huang C, Cai X, Tian Z, et al** : The efficacy and safety of Retcam in detecting neonatal retinal hemorrhages. BMC Ophthalmol 18 : 202, 2018.
- 16) 吉川晴菜, 池田陽子, 外園千恵, 森 和彦, 上野盛夫, 木下 茂 : 先天角膜混濁の超音波生体顕微鏡所見と臨床診断および眼圧の関係. 日眼会誌 119 : 16-21, 2015.
- 17) 松岡洋一郎, 宇田高広, 山本正治, 高岡明彦, 松田久美子 : 先天緑内障の術後管理における眼軸長測定的重要性. あたらしい眼科 21 : 691-694, 2004.
- 18) **Kiskis AA, Markowitz SN, Morin JD** : Corneal diameter and axial length in congenital glaucoma. Can J Ophthalmol 20 : 93-97, 1985.
- 19) **Sampaiolesi R, Caruso R** : Ocular echometry in the diagnosis of congenital glaucoma. Arch Ophthalmol 100 : 574-577, 1982.
- 20) **Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L** : Aniridia : a review. Surv Ophthalmol 28 : 621-642, 1984.
- 21) **Heon E, Barsoum-Homsy M, Cevrette L, Jacob JL, Milot J, Polemeno R, et al** : Peters' anomaly. The spectrum of associated ocular and systemic malformations. Ophthalmic Paediatr Genet 13 : 137-143, 1992.
- 22) **Ninios K, Jonescu-Cuyppers CP, Seitz B** : [Glaucoma with primary iris malformations. Axenfeld-Rieger syndromes, ICE syndromes(essential iris atrophy, Chandler's syndrome, Cogan-Reese syndrome), aniridia] (Article in German). Ophthalmologie 108 : 585-593, 2011.
- 23) **Nischal KK** : Anterior segment developmental anomalies. In : Wright KW, Strube YNJ(Eds) : Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Oxford University Press Ink, New York, 676-700, 2012.
- 24) **Rubin SE, Marcus CH** : Glaucoma in childhood. Ophthalmol Clin North Am 9 : 215-227, 1996.
- 25) **Shaffer RN, Hetherington J Jr** : The glaucomatous disc in infants. A suggested hypothesis for disc cupping. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 73 : 923-935, 1969.

第4章 公開後の取り組み

公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
診療ガイドライン統括委員会	解散するが、次回改訂時に再編成予定
診療ガイドライン作成グループ	解散するが、次回改訂時に再編成予定
システマティックレビューチーム	解散するが、次回改訂時に再編成予定

導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	日本眼科学会雑誌と日本眼科学会ホームページに掲載する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会, 日本小児眼科学会)を通じて日常診療への導入および活用促進を図る

有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会, 日本小児眼科学会, 日本緑内障学会)での使用状況の調査	アンケート調査など

改訂

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	今回の診療ガイドラインに対する評価を受けて決定する
実施体制	診療ガイドライン統括委員会, 診療ガイドライン事務局, 診療ガイドライン作成グループ, システマティックレビューチームを再編成する