

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006-2008  
 課題番号：18591919  
 研究課題名（和文） 不正乱視に対する治療的屈折矯正手段の基礎的研究  
 研究課題名（英文） A basic research for various therapeutic modalities of refractive correction for irregular astigmatism.  
 研究代表者  
 前田 直之（MAEDA NAOYUKI）  
 大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授  
 研究者番号：00273623

## 研究成果の概要：

不正乱視に対する治療的屈折矯正手段の基礎的研究として、波面センサーを用いて正常と涙液層異常を呈する疾患に対して測定を行ったところ、涙液層の病態に応じて特有の高次収差の経時的変化が認められ、治療においてもこれらを考慮する必要性が示唆された。また、高次収差の特徴を把握するため、Zernike多項式のベクトル解析を行ったところ、各成分が収差量と軸として表現可能となり、治療の際に有用と考えられるだけでなく、角膜前、後面の高次収差の代償関係や、円錐角膜等疾患における特徴を把握した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,700,000	0	1,700,000
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：レーシック、コンタクトレンズ、眼内レンズ、ドライアイ、角膜移植

## 1. 研究開始当初の背景

屈折矯正手術は、近視・乱視等の屈折異常を手術的に矯正し、眼鏡やコンタクトレンズなしに良好な視力を獲得させるものである。この領域の進歩に伴い波面光学を用いた屈折矯正手術（Wavefront-guided refractive surgery）が登場し、その応用として眼鏡では矯正できない不正乱視（高次収差）に対する手術治療が試みられつつある。国民の健康とQuality of LifeあるいはQuality of Visionの維持の観点から屈折矯正手術後の視機能を最適化し、かつ不正乱視を生ずる疾患に対応すべく、不正乱視の視機能に及ぼす影響を精

査し、より良好な視機能を獲得できる治療法を開発することが望ましいと考えられる。

また、屈折矯正手術以外の屈折矯正手段における視機能や、さまざまな疾患、眼科手術により生じる不正乱視の実態を把握し、正常との違いを把握することが、治療目標を設定する上で重要と考えられる。

## 2. 研究の目的

不正乱視の治療として、現在行われているハードコンタクトレンズや角膜移植に加えて、この治療的な屈折矯正手術や、いままで不可能と考えられていたソフトコンタクトレン

ズおよび眼鏡を治療手段の選択肢に加えるための基礎的研究を施行することによって、不正乱視を有する症例における視機能の向上に貢献することにある。特に、通常の屈折矯正手術、白内障手術、円錐角膜、ドライアイや眼表面疾患によって生じる高次収差の視機能に及ぼす影響を評価し、その解決法を模索する。

### 3. 研究の方法

不正乱視に対する治療的屈折矯正手段を開発する上で、角膜前涙液層が経時的に変化することから、それによる光学面の変化によって、不正乱視も経時的変化を考慮に入れる必要があることが想定されたため、プロトタイプの波面センサーを用いて正常眼、ドライアイに対する涙点プラグ挿入例、ドライアイを測定し、その光学的特性の経時的変化を記録する。

正常者とLASIK後の症例の高次収差の特徴を、眼球と角膜について比較し、その際に参照とする軸を照準線とvertex normalで比較する。

高次収差の結果を解釈する際に、Zernike多項式のペアの項をベクトル合成することで、収差量と軸で表現することを可能とし、手術やコンタクトレンズ、あるいは眼球に高次収差の矯正が視野に入れるため、まずは円錐角膜の高次収差をZernikeベクトル解析をス波面センサーを用いて行い調査する。次いで、ペルーシド角膜変性の高次収差を同様にZernikeベクトル解析を用いて行い、円錐角膜と比較する。

角膜前面の不正乱視と角膜後面の不正乱視を区別することが、不正乱視の治療法を決定する上で重要であると考えられたので、円錐角膜における角膜前後面に由来する高次収差の特徴を、スリットスキヤニング角膜トポグラフィで測定した角膜前後面形状から算出して検討する。

不正乱視を手術的に治療する場合、現在のエキシマレーザーでは、レーザーの安定性や熱の発生などの問題から、かならずしも矯正に必要な精度の手術を施行することが容易ではない。この問題を解決する方法として、新規の193nmの波長を有する固体紫外レーザーの応用を迫るため、豚摘出角膜に照射し、その切除部位の組織障害および平滑性を組織学的に検討する。

### 4. 研究成果

プロトタイプの波面センサーを用いて軽度のドライアイの症例に対して涙点プラグを挿

入した症例を測定したところ、角膜上皮障害はプラグにより治癒したものの、涙液の貯留が過剰で、そのために高次収差の経時的変動が逆のこぎり型となることが示された。このことから、眼球光学系の空間周波数特性に加えて位相伝達特性(Phase Transfer Function: PTF)を解析するソフトウェアを開発し、正常眼および不正乱視眼の視機能の特性の差をより詳細に把握することによって不正乱視治療の最終目標を明確にする際に、経時的変化についても評価することが重要であることが示唆された。

また、正常者とLASIK後の症例の高次収差の特徴を、眼球と角膜について比較し、その際に参照とする軸を照準線とvertex normalで比較したところ、現在屈折矯正手術の中心軸と考えられる照準線よりもvertex normalでコマ収差が少なく評価されることが判明した。このことから、角膜の不正乱視と眼球の不正乱視を評価する際には、共通の軸で比較することが重要であることと、屈折矯正における参照軸としては、照準線とvertex normalのどちらが望ましいか検討する必要性が示唆された。これは治療の際に特定の成分の高次収差を持ち込んだ状態で、高次収差の成分毎の視機能に及ぼす影響を調査する際にもその軸を決定する際注意が必要であることを意味していると考えられた。

プロトタイプの波面センサーを用いてドライアイ眼を測定したところ、高次収差の経時的変動は、高次収差が正常に比して高値をとるものの安定型を呈することが判明した。加えて、ドライアイによる点状表層角膜症が瞳孔縁に及ぶものでは、高次収差の上昇がそうでないものより著明であった。研究開始時の予想としては、前年の正常人の結果から、のこぎり型で上昇すると考えられたが、のこぎり型を生じるほどの涙液が角膜前涙液層にないために、経時的に安定していると考えられた。

正常眼の波面収差を連続測定し、単に2次の収差を屈折矯正手術で矯正する方法と、高次収差を含めて矯正する方法をシミュレーションし、比較したところ、2次収差のみ矯正する場合は、高次収差を含めて矯正する場合より術後のシミュレーションでは良好な結果が得られる場合があり、屈折矯正量の設定時には、高次収差の動態変化を考慮すべきことが示唆された。

円錐角膜の高次収差をZernikeベクトル解析を行ったところ、円錐角膜では、コマ収差が予想どおり垂直のコマ収差が優位であったが、それ以外にも矢状収差や球面収差が正常

とは逆のパターンを示した。それに加え、ハードコンタクトレンズを装用させ、不正乱視を矯正した状態で測定したところ、不正乱視は軽減したが残存し、しかもコマ収差の軸が逆転していた。

ペルシド角膜変性の高次収差をZernikeベクトル解析を行い、円錐角膜と比較した結果、コマ収差は正常より高値であるが、円錐角膜より低値で、矢状収差の軸が本症と円錐角膜で逆方向であった。また球面収差の符号が本症では正で、円錐角膜では負であり、特徴が異なることが判明した。

円錐角膜における角膜前後面に由来する高次収差の特徴を、スリットスキヤニング角膜トポグラフィで測定した角膜前後面形状から算出した結果、コマ収差は前面と後面では方向が逆であり、角膜前面で生じるコマ収差の一部は後面によって代償されていることが判明した。このことから、ハードコンタクトレンズにより角膜前面の不正乱視を矯正すると、角膜後面の高次収差が残余することが推測され、角膜後面の高次収差を補正することができるコンタクトレンズの開発が必要であることが示された。

新規の193nmの波長を有する固体紫外レーザーであるCLBO波長変換結晶を用いたレーザーを用い、豚眼角膜を切除して、その断面を光学および走査電子顕微鏡で調べたところ、平滑な切除が確認され、その応用の可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計19件)

1. Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Takashi Fujikado (9), Yasuo Tano (10): Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:133-138, 2008. 査読あり

2. Hikaru Hamano H, Naoyuki Maeda: Corneal thickness change induced by dozing while wearing hydrogel and silicone hydrogel lenses. *Eye Contact Lens.* 34:56-60, 2008. 査読あり

3. Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Takashi Fujikado (8), Yasuo Tano (9): Effects of suppression of blinking on quality of vision in borderline cases of evaporating dry eye. *Cornea.* 27:275-278, 2008. 査読あり

4. Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Takashi Fujikado (8), Yasuo Tano (9): Effects of internal lubricating agents of disposable soft contact lenses on higher-order aberrations after blinking. *Eye & Contact Lens.* 34:100-105, 2008. 査読あり

5. Tomoyuki Inoue, Naoyuki Maeda (5), Yasuo Tano (6): Chandelier illumination to complete Descemet stripping through severe hazy cornea during Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 34:892-896, 2008 査読あり

6. Tomoya Nakagawa, Naoyuki Maeda, Takashi Fujikado(4), Yasuo Tano(5): Corneal ablation with new 193 nm solid-state laser Preliminary experiments. *J Cataract Refract Surg.* 34:1019-1023, 2008査読あり

7. Yoshinori Oie, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida (9), Takashi Fujikado (10), Yasuo Tano (11): Characteristics of ocular higher-order aberrations in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *J Cataract Refract Surg.* 34:1928-1934, 2008. 査読あり

8. Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Takashi Fujikado (5), Yasuo Tano (6): Paradoxical increase of visual impairment with punctal occlusion in a patient with mild dry eye. *J Cataract Refract Surg* 32:689-691, 2006 査読あり

9. Tomoya Nakagawa, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida (5), Yasuo Tano (6): Ultrasound biomicroscopic examination of acute hydrops in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 141: 1134-1136, 2006. 査読あり

10. Takashi Fujikado, Naoyuki Maeda (6), Yasuo Tano (7): Wavefront analysis of eye with monocular diplopia and cortical cataract. *Am J Ophthalmol* 141: 1138-1140, 2006. 査読あり

11. Atsuko Takehara, Naoyuki Maeda, Sayuri Ninomiya, Takashi Fujikado(4), : Effects of reference axes used during measurements of ocular and corneal higher-order aberrations in patients following LASIK. *Jpn J Ophthalmol* 50:318-322, 2006 査読あり

12. Toshifumi Mihashi, Naoyuki Maeda (4), Takashi Fujikado (6): Intensity analysis of Hartmann-Shack images in cataractous, keratoconic, and normal eyes

to investigate light scattering. Jpn J Ophthalmol 50:323-333, 2006査読あり

13. Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Takashi Fujikado (8), Yasuo Tano (9). Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 47:3318-24, 2006. 査読あり

14. Kenichiro Bessho, Naoyuki Maeda, Takashi Fujikado (4), Yasuo Tano (5): Automated keratoconus detection using height data of anterior and posterior corneal surfaces. Jpn J Ophthalmol 50:409-416, 2006査読あり

15. Yoko Hirohara, Naoyuki Maeda (6), Takashi Fujikado (7): Evaluating optical quality of a bifocal soft contact lens in near vision using a Shack-Hartmann wavefront sensor. Optical Review 13:396-404, 2006査読あり

16. Yoko Hirohara, Naoyuki Maeda (8), Takashi Fujikado (10): Validity of Retinal Oxygen Saturation Analysis: Hyperspectral Imaging in Visible Wavelength with Fundus Camera and Liquid Crystal Wavelength Tunable Filter. OPTICAL REVIEW 14:151-158, 2007 査読あり

17. Ryo Kosaki, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida (5), Takashi Fujikado (9), Yasuo Tano (10): Magnitude and orientation of zernike terms in patients with keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 48:3062-3068, 2007. 査読あり

18. Masahiro Akiba, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida (5), Yasuo Tano (6): Ultrahigh-resolution imaging of human donor cornea using full-field optical coherence tomography. Journal of Biomedical Optics 12(4):041202-1-7, 2007 査読あり

19. Yoko Hirohara, Naoyuki Maeda (5), Takashi Fujikado (6): Optical quality of the eye degraded by time-varying wavefront aberrations with tear film dynamics. Jpn J Ophthalmol 51:258-264, 2007査読あり

[学会発表] (計 14件)

1. Naoyuki Maeda: Corneal topography for the selection of new technology IOLs, The 9<sup>th</sup> Qingdao International Symposium of Ophthalmology, Qingdao, China, 2008. 7. 26.

2. Naoyuki Maeda: Effect of corneal topography on quality of vision during RGP lens wear, World Ophthalmology Congress 2008, Hong Kong, China, 2008. 7. 2.

3. Naoyuki Maeda: Topographic analysis of keratoconus with pentacam, World Ophthalmology Congress 2008, Hong Kong, China, 2008. 7. 1.

4. Naoyuki Maeda: Clinical application of Anterior Segment Scheimpflug Analysis (pentacam) in refractive surgery, American Society of Cataract and Refractive Surgery, San Diego, United States, 2007. 4. 28.

5. Naoyuki Maeda: Use of pentacam in cornea and refractive surgery service, 13<sup>th</sup> catholic golden symposium of Ophthalmology, Seoul, Korea, 2007.2. 3.

6. Naoyuki Maeda: Contact lens fitting in the patients with keratoconus, 13<sup>th</sup> catholic golden symposium of Ophthalmology, Seoul, Korea, 2007.2. 3.

7. Naoyuki Maeda: Current lamellar keratoplasty at Osaka University, 13<sup>th</sup> catholic golden symposium of Ophthalmology, Seoul, Korea, 2007.2. 3.

8. Naoyuki Maeda: Clinical application of wavefront technology as a diagnostic tool, 96<sup>th</sup> annual meeting of Korean Ophthalmological Society, Seoul, Korea, 2006. 11. 5.

9. Naoyuki Maeda: Characteristics of corneal topography and its impact on quality of vision in patients with keratoconus, The 96<sup>th</sup> annual meeting of Korean Ophthalmological Society, Seoul, Korea, 2006. 11. 4.

10. Naoyuki Maeda: Distinguished lecture: Anterior lamellar keratoplasty and post-operative astigmatism, Department of Ophthalmology, Inje University, Ilsan Paik Hospital, Korea, 2006. 11. 2.

11. Naoyuki Maeda: Clinical Application of Wavefront Technology as a Diagnostic Tool, The 11<sup>th</sup> congress of Chinese Ophthalmological Society, Tianjin, China, 2006. 9. 1.

12. Naoyuki Maeda: symposium: Screening of keratoconus in refractive surgery candidates, The 11<sup>th</sup> congress and 32<sup>nd</sup> Indonesian Ophthalmologists Association Annual Meeting, Medan, Indonesia, 2006. 8.

4.

13. Naoyuki Maeda: Current Trends in Dry Eye and Its Latest Treatments, The 11<sup>th</sup> congress and 32<sup>nd</sup> Indonesian Ophthalmologists Association Annual Meeting, Medan, Indonesia, 2006. 8. 4.

14. Naoyuki Maeda: The Clinical Application of Wavefront Technology as a Diagnostic Tool, The 11<sup>th</sup> congress and 32<sup>nd</sup> Indonesian Ophthalmologists Association Annual Meeting, Medan, Indonesia, 2006. 8.

3.

[図書] (計 1件)

Naoyuki Maeda: Topcon KR-9000PW. In: Corneal topography in the wavefront era A guide for clinical application (Ed, M. Wang), SLACK Incorporated, Thorofare, 259-267, 2006.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前田 直之 (MAEDA NAOYUKI)  
大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授  
研究者番号：00273623

### (2) 研究分担者

西田 幸二 (NISHIDA KOHJI)  
大阪大学・医学系研究科・助教授  
研究者番号：40244610

不二門 尚 (FUJIKASO TAKASHI)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：50243233

田野 保雄 (TANO YASUO)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：80093433