

博士論文

高齢者の眼における加齢に伴う
病態理解と治療の有効性についての検討

外山琢

目次

I.略語集

II.要旨

III.序文および研究背景

III-1. 背景

III-2. 加齢に伴う眼の変化について

III-3. 後部硝子体剥離（PVD）とは

III-4. PVD の観察方法について

III-5. 光干渉断層計(OCT)とは

III-6. 白内障について

IV. 研究目的

V. 検討内容

VI. 研究 1 加齢による硝子体への影響

VI-1. 研究 1-1 PVD に影響を与える因子についての検討

VI-1a. 背景

VI-1b. 方法と対象

VI-1c. 結果

VI-1d. 考案

VI-2. 研究 1-2 PVD が網膜微小血管構造に与える影響についての検討

VI-2a. 背景

VI-2b. 方法と対象

VI-2c. 結果

VI-2d. 考案

VII. 研究 2 超高齢および認知症患者に対する白内障手術の効果と安全性

VII-1. 研究 2-1

90 歳以上の超高齢者に対する白内障手術予後についての検討

VII-1a. 背景

VII-1b. 方法と対象

VII-1c. 結果

VII-1d. 考案

VII-2. 研究 2-2

認知症患者に対する白内障手術の有効性と安全性についての検討

VII-2a. 背景

VII-2b. 方法と対象

VII-2c. 結果

VII-2d. 考案

VIII. 本研究全体の結論

IX. 謝辞

X. 参考文献

I. 略語集

| | | |
|--------|---|-------------------------------------------|
| PVD | : | Posterior Vitreous Detachment |
| RRD | : | Rhegmatogenous Retinal Detachment |
| MH | : | Macular Hole |
| OCT | : | Optical Coherence Tomography |
| SS-OCT | : | Swept Source Optical Coherence Tomography |
| QOL | : | Quality Of Life |
| PE | : | Pseudoexfoliation |
| AMD | : | Age-Related Macular Degeneration |
| BRVO | : | Branch Retinal Vein Occlusion |
| CRVO | : | Central Retinal Vein Occlusion |
| CCC | : | Continuous Curvilinear Capsulorrhexis |
| PEA | : | Phacoemulsification |
| IA | : | Irrigation and aspiration |
| IOL | : | Intraocular Lens |
| DME | : | Diabetic Macular Edema |
| DM | : | Diabetes Mellitus |

| | | |
|---------|---|----------------------------------------------------------|
| HT | : | Hypertension |
| PCR | : | Posterior Capsule Rupture |
| IOP | : | Intraocular Pressure |
| CME | : | Cystoid Macular Edema |
| PCO | : | Posterior Capsule Opacification |
| VA | : | Visual Acuity |
| ECCE | : | Extra-Capsular Cataract Extraction |
| CRA | : | Chorioretinal Atrophy |
| CSC | : | Central Serous Chorioretinopathy |
| ERM | : | Epiretinal Membrane |
| DR | : | Diabetic Retinopathy |
| GDS | : | Global Deterioration Scale |
| ADL | : | Activities Of Daily Living |
| DL | : | Dyslipidemia |
| SS—OCTA | : | Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography |
| IQ | : | Intelligence Quotient |
| EVV | : | Enhanced Vitreous Visualization |

| | | |
|-------|---|--------------------------------|
| LDL | : | Low Density Lipoprotein |
| HDL | : | High Density Lipoprotein |
| CI | : | Confidence Interval |
| SD | : | Standard Deviation |
| NET | : | Neutrophil Extracellular Traps |
| RVO | : | Retinal Vein Occlusion |
| SCP | : | Superficial Capillary Plexus |
| DCP | : | Deep Capillary Plexus |
| FAZ | : | Foveal Avascular Zone |
| VD | : | Vessel Density |
| ANOVA | : | Analysis Of Variance |
| ROP | : | Retinopathy Of Prematurity |
| NO | : | Nitric Oxide |

II. 要旨

高齢者における加齢に伴った硝子体の変化である後部硝子体剥離(以下 PVD)と水晶体の変化である白内障についての研究を行った。生活習慣が PVD に与える影響を調べたところ、継続的な喫煙習慣が PVD 進行を抑制している可能性が示唆された。また、PVD によって網膜浅層の無血管領域(以下 FAZ)が縮小し、血管密度(以下 VD)が低下する可能性があることを発見した。超高齢者および認知症患者に対する白内障手術の有効性と安全性について検討を行い、両者ともに、安全に手術ができること及び治療効果を期待できうることが分かった。加齢に伴う病態では、特徴を十分に理解した上で、的確な診断と治療を行うことが重要と考えられた。

Ⅲ. 序文および研究背景

Ⅲ-1. 背景

総人口に占める 65 歳以上の高齢者の人口割合である高齢者化率が 7%を超えると高齢化社会と言われ、14%以上であると高齢社会、21%以上であると超高齢社会と言われる[1]。日本では、1995 年に高齢者人口が 14%を超え高齢社会となり、2020 年には、高齢化率が 28.9%となり超高齢社会となっている[1]。総務省統計局の発表によると、高齢化率は 2025 年には 30.0%、2040 年 35.4%になるとされている[2]。そのような背景もあり、我々も日常診療において、高齢者を診察、治療する機会が増えている。

本研究では、まず初めに、加齢に伴った硝子体の変化である PVD(Posterior Vitreous Detachment)について、生活習慣との関連を検討し、さらに PVD に伴った網膜血管構造の変化を明らかにした。次に、加齢に伴った水晶体の変化(混濁)である白内障に対する治療の有効性と安全性について検討した。

III-2.加齢に伴う眼の変化とアイフレイルについて

加齢に伴って、眼には、流涙症、ドライアイ、眼瞼下垂、白内障、後部硝子体剥離、緑内障、加齢黄斑変性症などの様々な変化や疾患が生じてくる (Figure 1)。加齢に伴った様々な眼の機能低下・脆弱性に内的要因や外的要因が加わった結果生じる高齢者での視機能障害をアイフレイルという。アイフレイルは 2018 年に提唱された概念である。アイフレイルの予防や適切な対応は、身体的、社会的、精神心理的フレイルへの進行を防ぎ、それが、健康寿命の延長につながっていくという考えのもとに日本眼科学会では、現在、その言葉および概念の啓発活動に励んでいる。今回は、加齢に伴った生理的变化であるが様々な病態を起こすことがある PVD と、アイフレイルの一つで高齢者の視機能低下の主要な原因のひとつである白内障に焦点を当て研究を行った (Figure 1)。

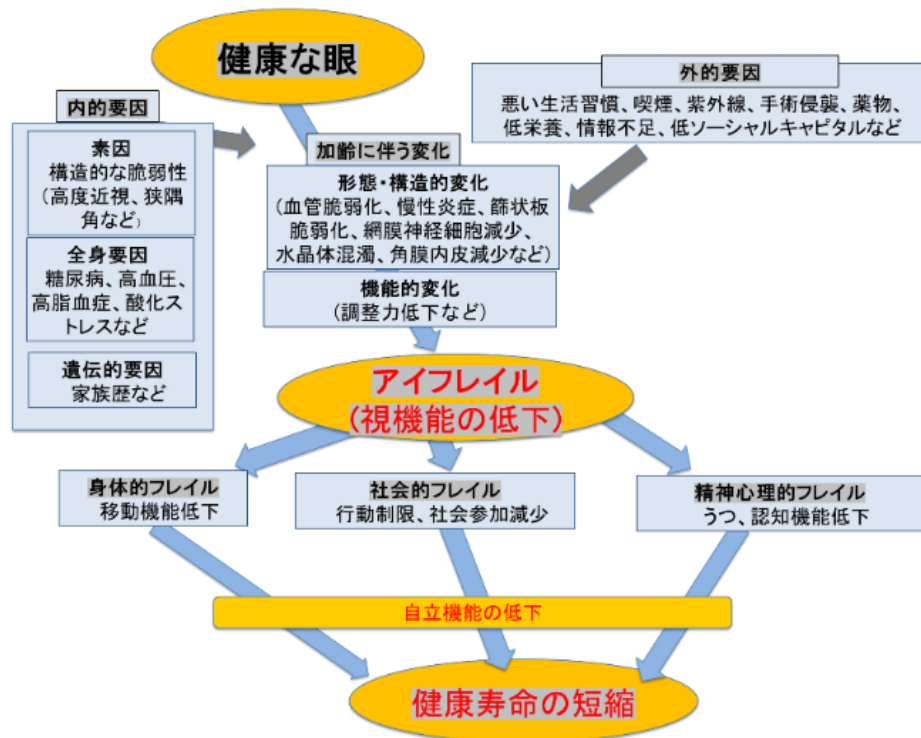
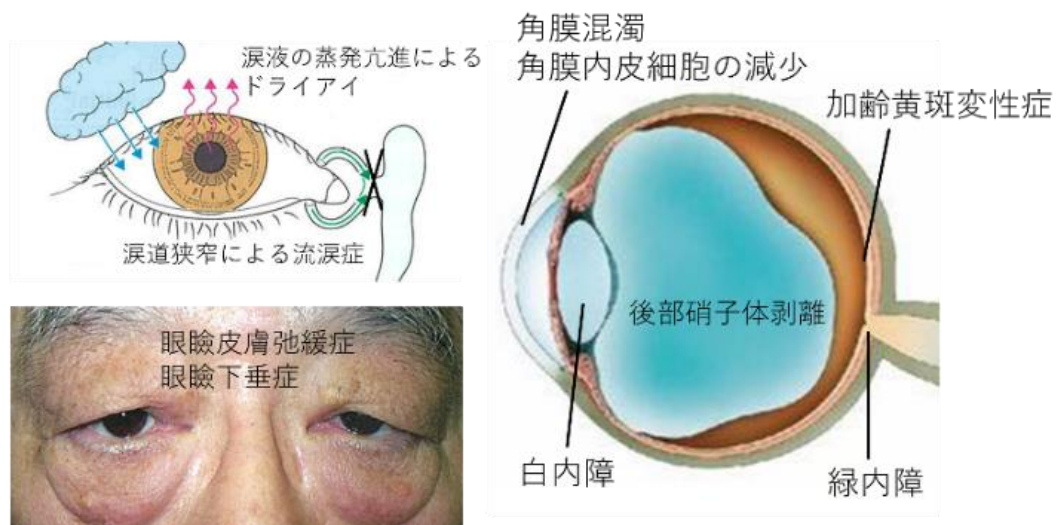


Figure 1. 加齢に伴った様々な病状とアイフレイルの概念

[3, 4]より引用一部改訂

III-3. 後部硝子体剥離（PVD）とは

若年者では、硝子体と網膜は密着した状態にある。硝子体は水・コラーゲン・ヒアルロン酸からなるゼリー状の組織であり眼球内を満たしているが、加齢とともに変質し、ゼリー状から液状へと変化していく。それにより硝子体が網膜から分離していく。これを PVD という (Figure 2)。PVD は、加齢に伴った生理的变化の一つであり、多くの場合、ステージ 1→2→3→4 の順（PVD ステージ分類詳細は後述）に進行し、不可逆性である [5, 6]。PVD に伴う症状としては、飛蚊症、光視症などがあるが、ステージ 4 に進んだ時点で自覚症状が出ることも多いため、自覚症状を契機として受診した場合にはステージ 4 であることが多い。時に、PVD に伴って、硝子体—網膜接着が強固な部位で、網膜の一部が破れ、網膜裂孔や網膜剥離、硝子体出血を生じることがある (Figure 3) [7-10]。PVD に伴って疾患を併発した場合には、それぞれの疾患に応じた治療が必要になる。

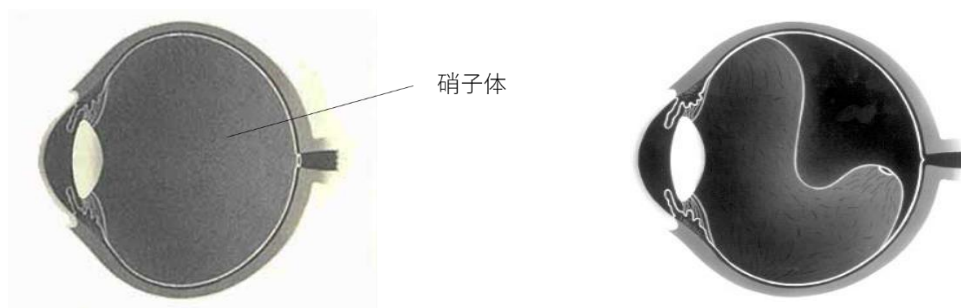


Figure 2.

PVD を生じていない眼

PVD が生じている眼

[11]より一部改変

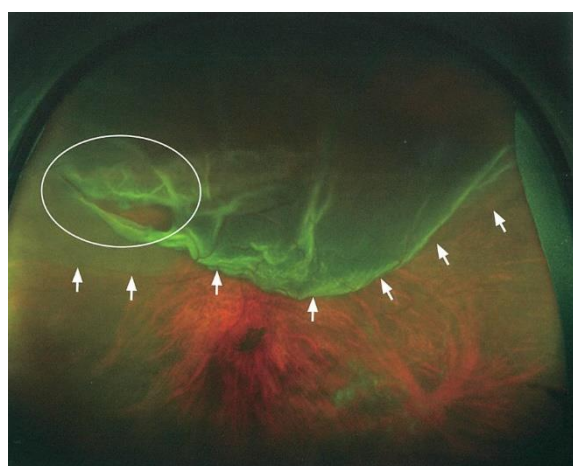


Figure 3. PVD に伴って網膜裂孔が生じ、網膜剥離となっている症例

白丸：網膜裂孔、白矢印：網膜剥離

[12]より引用一部改変

III-4. PVD の観察方法について

日常診療では、①細隙灯顕微鏡と前置レンズを使用して観察する方法(Figure 4)、または、②超音波 B モードエコーを使用する方法(Figure 5)にて、PVD の診断を行っている。ただし、それぞれ問題点があり、①に関しては、習熟に時間を要すること、もともと透明な組織である硝子体を観察するため、熟練者であっても PVD の診断が難しい症例が多々あること、があげられる。②に関しては、網膜上の詳細な位置関係の把握が困難なため、どの部位に、どの範囲まで、PVD が生じているかが分かりづらいといった問題点がある。



Figure 4. 細隙灯顕微鏡と前置レンズを用いた硝子体の観察の様子

[11]より引用一部改変

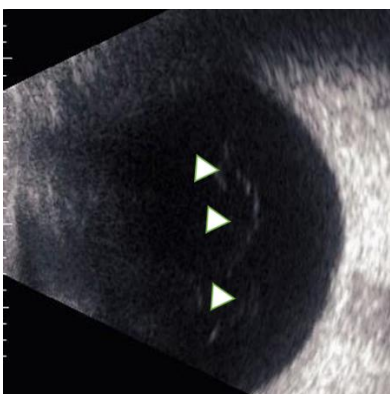


Figure 5. Bモードエコーによる PVD の観察

III-5. 光干渉断層計(OCT)とは

OCT は光の干渉現象(光が強め合ったり、弱めあったりする作用)を使って生体断層画像を観察する機器である[13]。最初に開発された OCT は、タイムドメ

イン OCT と呼ばれ、干渉光を作り出すためのミラーを物理的に動かしていたため、画像を取得するのに時間がかかるという問題があった(第 1 世代)[14]。その後、開発された SD-OCT は干渉スペクトルをラインセンサーで受光し画像化することが可能になった。1 回のスキャンにより深さ方向の情報がすべて取得できるようになり、計測速度が飛躍的に上昇した(第 2 世代)[14, 15]。さらに波長掃引光源という、光源の発信波長を高速に変化させることでスキャンを行う SS-OCT が開発された (第 3 世代)。SS-OCT は、深さによる信号低下が少ないため、硝子体から脈絡膜まで前後方向に広がる組織や病変の全体像を高感度に描出できるようになった(Figure 6)[14]。

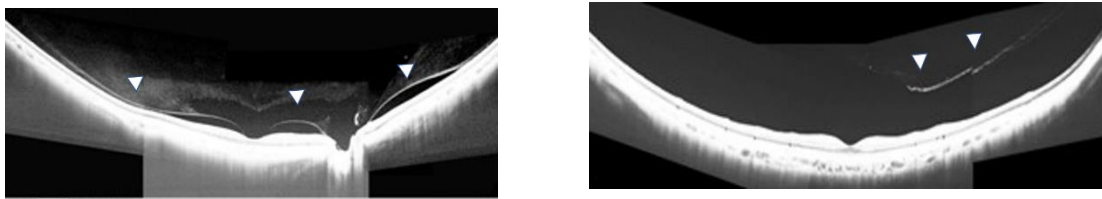


Figure 6. SS-OCT による硝子体の観察

硝子体を可視化し、後部硝子体硝子体膜をはっきりと確認できる (▷矢印)

III-6. 白内障について

白内障は、水晶体が年齢とともに白く濁って視力が低下する病気である(水晶体フレイル)(Figure 7-1,7-2)。水晶体とは、目の中で屈折調節機能を担っている組織であり、外界からの光を屈折させて網膜に像を映すレンズの役割を果たしている[16]。白内障に対する根治的治療は、手術しかない。



Figure 7-1. 加齢性白内障

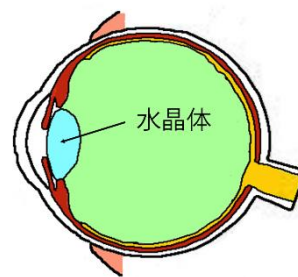
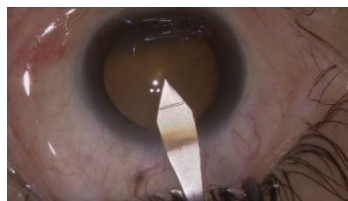
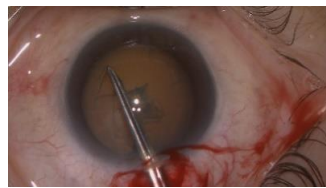


Figure 7-2. 眼球の断面図(水晶体の位置)

1995 年頃から普及し始めた超音波乳化吸引術(PEA)・眼内レンズ挿入術によって、白内障手術は画期的な進歩を遂げた[17]。現在、多くの施設で行われている水晶体超音波乳化吸引術・眼内レンズ挿入術は、下記の手順で行われる。創口作成、連続円形前囊切開 (CCC)、hydrodissection、PEA、皮質吸引(IA)、IOL 挿入である(Figure 8)。



創口作成



CCC



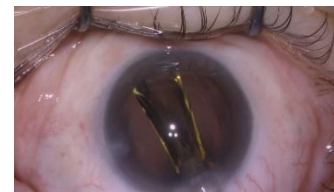
hydrodissection



PEA



IA



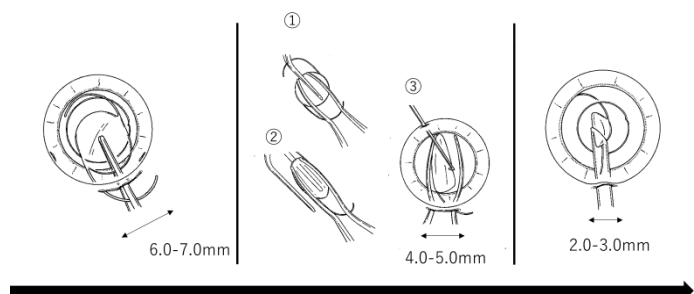
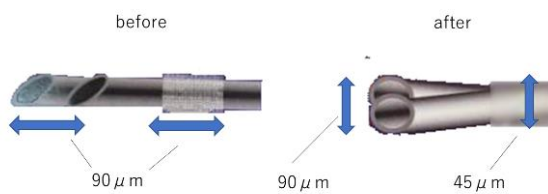
IOL 挿入



終了時の写真

Figure 8. 白内障手術の手順

2000 年代に入ってからさらなる医療技術の進歩により、手術創の小切開化や超音波乳化吸引器具の破碎効率の上昇および眼内レンズおよびその挿入器具の開発が進み、安全かつ低侵襲、短時間の手術が可能になっている (Figure 9)[18, 19]。



超音波チップの改良(縦振動に横振動が追加)により、破砕効率が上昇し、創口への負担が軽減された

眼内レンズ挿入方法の変遷。
徐々に小さい創口からレンズ挿入が可能になってきた

Figure 9. 超音波乳化吸引機器と眼内レンズ挿入方法の進歩

[20]より引用一部改変

小児や認知症患者など、局所麻酔での手術が難しい患者を除き、多くの場合、局所麻酔下で施行されている。所要時間は、15～20 分程度である。術中合併症としては、後囊破損(PCR)、硝子体脱出、不完全な CCC、虹彩脱出、創口熱傷、駆出性出血などがある。局所麻酔下の手術では静止を維持できず体動がある場合、術中合併症を起こす恐れがある。また、術後合併症としては、眼圧上昇、眼内炎、嚢胞様黄斑浮腫（CME）、後発白内障などが挙げられる[21-23]。

IV. 研究目的

本研究の目的は主に 2 つある。

1. 高齢者に生じる加齢性変化である PVD に関して、発症因子と発症に伴う網膜組織変化の病態を明らかにすること
 2. 高齢者の白内障(水晶体フレイル)治療の有効性と安全性を検討すること
- である。

1 に関して

PVD の進行、発生は、裂孔原性網膜剥離(RRD)や黄斑円孔(MH)、黄斑前膜

(ERM)、糖尿病網膜症(DR)などの様々な疾患の発生や病状の進行に関与しており、網膜疾患の病態を語る上で、PVD の議論は必要不可欠である[24-26]。本研究では、様々な生活習慣や基礎疾患を有している高齢者において、どのような生活習慣・基礎疾患が PVD に影響を与えうるかを明らかにする。さらに、PVD に伴って、網膜血管構造にどのような変化が起きるのかを評価する。

2 に関して

高齢化社会の進行、医療技術の発展に伴い、90 歳以上の超高齢者に対する白内障手術をする機会が増えてきた。しかし、超高齢者に対する白内障手術予後に関する報告は少ない。今回の研究では、まず、超高齢者に対する白内障手術の有効性と安全性について評価する。その後、高齢化社会の進行に伴って罹患者が増えている認知症治療中の患者に対する白内障手術の有効性と安全性について検討する。

V. 研究内容

研究 1

高齢者における PVD に影響を与える要因と網膜組織への影響

研究 1-1 PVD 発症に影響を与える生活習慣

研究 1-2 PVD 発症による網膜微細血管構造変化

研究 2

超高齢者および認知症患者に対する白内障手術の効果と安全性

研究 2-1 90 歳以上の超高齢者に対する白内障手術予後

研究 2-2 認知症患者に対する白内障手術の有効性と安全性

VI 研究 1. 高齢者における PVD に影響を与える要因と網膜組織への影響

高齢者では、生活習慣が種々の病気の原因となることが知られている[27-29]。この研究では、どのような生活習慣が PVD に影響を与えるのかを調べ、さらに PVD が網膜血管構造にどのような影響を与えるのかを検討する。

この研究は、東京都板橋区の地域在住高齢者を対象に 2011 年から継続されている前向きコホート研究の一環として実施された。「お達者健診」と呼ばれているこのコホート研究は、東京都健康長寿医療センター研究所の機関審査委員会および倫理委員会によって承認され(2018 年ナンバー39)、ヘルシンキ宣言に準拠して実施されている[30, 31]。

VI-1 研究 1-1 PVD に影響を与える因子についての検討

VI-1a. 背景

PVD は、RRD[32]、MH[33]、および ERM[34]などの網膜疾患の発生に重要な役割を果たす。また、持続的な網膜-硝子体癒着は、硝子体網膜牽引症候群[35]、DR[36]、加齢黄斑変性症(AMD)[37]、およびブドウ膜炎[38]などの疾患と関連していると言われている。PVD は、細隙灯顕微鏡と超音波検査を通じて観察さ

れてきたが、最近では、硝子体の観察に優れた SS-OCT の出現によって、硝子体網膜境界面をより詳細に観察することができるようになった[6, 39, 40]。

過去には、PVD について様々な研究が行われてきた。それによると、加齢は PVD に関連する最も重要な要素である[41, 42]。また、女性は PVD が生じやすいと言われている[41, 42]。高度近視は若い年齢で PVD に関連しているが、高齢者ではその関連性ははっきりしないとも言われている[43]。更年期障害やビタミン B6 の摂取量も PVD に関連すると言われている[44]。

一方で、喫煙は、炎症誘発作用を通して、後眼部の疾患である AMD、ポリープ状脈絡膜血管症、黄斑浮腫、ブドウ膜炎、および強膜炎などの病因に重要な役割を果たすと考えられている[45]。しかし、PVD の発症に対する喫煙の影響の可能性は、これまでのところ完全には解明されていない[43, 44]。

また、ERM は PVD に伴って発症する網膜疾患の代表であるが、最近、複数の人口ベースの研究のメタ分析により、喫煙習慣を有する人の ERM 有病率は、非喫煙者と比較して大幅に低いことが明らかになった。一方で、過去の喫煙者と非喫煙者の間に有意差は認められなかった[46]。その研究内での報告では、なぜ、現在の喫煙習慣が ERM の発症に関与しているかの原因は不明であった。ERM は主に PVD が生じた際に、発生する病気であることから[34]、継続した喫煙が PVD の進行・発症に影響を与えている可能性があると考えられる。

本研究は、東京都内在住の 65 歳以上の高齢者を対象とした前向き研究である
お達者健診の一貫として 2018 年に施行された SSOCT 撮影で得られた画像を使
って、喫煙習慣が PVD 発症に影響を与えているかを調査した[31, 47]。

VI-1b. 方法と対象

参加者

お達者健診では、毎年 65 歳以上のボランティアが、血液検査、身長体重測定、
認知機能検査、全身合併症および社会的背景に関するアンケートなどの包括的
な検査を受けている。血液検査には、DM、HT、および脂質異常症(DL)の診断
のための検査が含まれている。2018 年には、これらの検査に加えて参加者は、
眼底カラー写真、SS-OCT、および SS-OCT 血管造影 (SS-OCTA) 検査を受け
た。2018 年の検診参加者は、769 名であった。その中から、眼底カラー写真、
SS-OCT 検査を受け、以下の除外基準に該当しない症例を本研究の対象とした。

本研究の除外基準

1) アンケートを通じて参加者から報告された、網膜疾患の既往がある眼 (DR、
網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)、AMD、緑内障、近視性黄斑症、ERM) もしくは、
本研究を通じて得られた眼底写真、SS-OCT、または SS-OCTA に眼疾患を認め

た症例。

2) 画質が不十分な OCT 画像（組み込みソフトウェアによって自動測定される画像品質（IQ；intelligence quotient）値が 40 以下）[48]。

OCT 画像の取得方法と PVD ステージについて

訓練を受けた 2 人の視能訓練士が、SS-OCT（DRI OCT Triton; Topcon）を使用して参加者の左右両眼の OCT 画像を撮影した。まず、SS-OCT 画像は、黄斑および視神経乳頭（中心窩を中心とした 12 mm x 9mm の領域）を含む後極部網膜が撮影された。その後に、黄斑と視神経を通過する horizontal line scan 撮影とカラー眼底写真撮影を行った。さらに、硝子体構造をより見やすくするため、内臓ソフトウェアである enhanced vitreous visualization(EVV)モードを使用して、硝子体のコントラストを調整した[39, 40]。PVD の進行度判定は、研究 1-1、1-2 とともに、共通の方法で行い、近年、報告された分類方法にも基づいて決定された[6]。

ステージ 0 = PVD なし

ステージ 1 = 中間周辺部から周辺網膜にかけて PVD を認め、後部網膜にもわずかに PVD を生じている状態(Figure 10-1)

ステージ 2 = 乳頭と中心窩のみ、硝子体と網膜が接着している状態(Figure 10-2)

ステージ 3 = 視神経乳頭のみで、網膜と硝子体の接着を認める状態(Figure 10-3)

ステージ 4 = 完全に PVD が生じている状態(Figure 10-4)

PVD ステージ分類を報告した塚原の報告では、中間周辺部網膜を撮影可能な SS-OCT を使用して、PVD のステージ分類をしている[6]。今回の研究で使った後極部の画像のみでは、PVD ステージ 0 と 1 の鑑別が困難なため、本研究では、PVD ステージを 0 / 1、2、3、および 4 に分類した。

Figure 10.

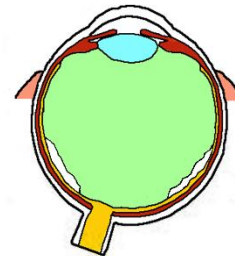
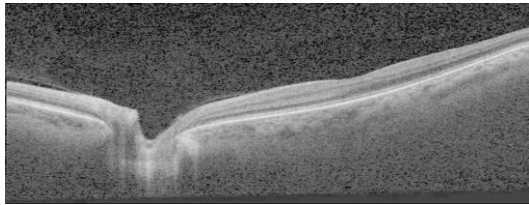


Figure 10-1. PVD stage1

後部硝子体膜が、わずかに網膜から離れている状態

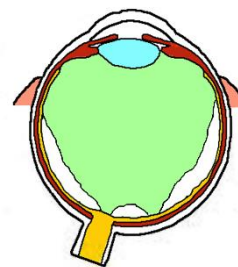
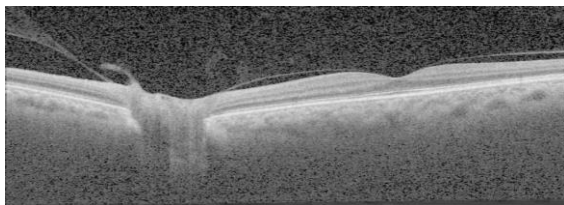


Figure 10-2. PVD stage2

視神経乳頭と黄斑部で、網膜と硝子体が接着している状態

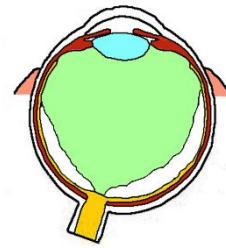
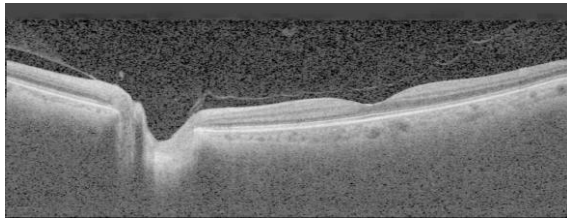


Figure 10-3. PVD stage3

視神経乳頭で、網膜と硝子体が接着している状態。その他の部位では、PVDが生じている状態

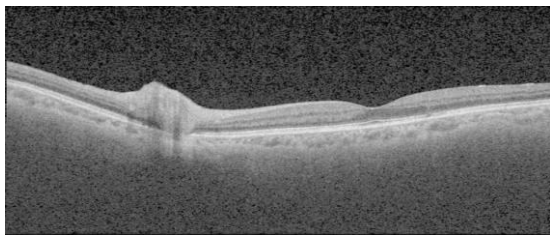


Figure 10-4. PVD stage4

後極部網膜において、PVDが完全に生じている状態

全身疾患既往および喫煙歴について

DM 歴は、空腹時血糖値が 126mg / dL 以上、HbA1c が 6.5%以上、または DM の投薬中と定義した。HT の病歴は、収縮期/拡張期血圧が 140 / 90mmHg 以上であるか、または HT の投薬を受けている者とした。DL 歴は、血清低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール \geq 140mg / dL、血清高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロール $<$ 40mg / dL、血清トリグリセリド \geq 150mg / dL、または DL の投薬中と定義した。喫煙状況は、current、past、never と分類した。current は、現在、喫煙習慣のある者、past は喫煙をやめて 1 年以上経過している者、never は煙草を吸ったことがない者である。

統計解析について

統計解析は、JMP Pro 15 ソフトウェア (SAS) を使用して実行された。単変量解析では、ANOVA と Fisher の正確確率検定を使用して、異なる PVD ステージ間でそれぞれ連続データとカテゴリデータを比較した。同じ参加者の両眼を分析に含めるために、多変量解析には liner mixed model を使用した。liner mixed model は、モデルが説明変数と目的変数の間の関係を表すという点で、通常の線形回帰と同等である。ただし、標準の線形回帰分析では、すべての観測値が互いに独立していると想定している。今回の研究では、測定値が同一被験者デ

ータを含んでいる。この測定値の関係性を無視すると、回帰係数の標準誤差が過小評価されてしまうため、liner mixed model を使って調整した[49, 50]。

単変量および多変量解析を使用して評価し、PVD ステージへの影響を調査した。数値データは、平均±標準偏差 (SD) として表し、各説明変数の効果は、95%信頼区間 (CI) の推定値として表した。P 値は<0.05 を統計的に有意であると見なした。

VI-1c. 結果

2018 年のお達者健診参加者 769 例のうち、前述した除外基準に該当した症例を除外した結果、本研究には、681 例 1150 眼が含まれた。Table 1 に、PVD ステージ毎のデータを示した。1150 眼のうち、PVD ステージ 0/1、2、3、および 4 は、152 (13.2%)、49 (4.3%)、49 (4.3%)、および 900 (78.3%) 眼であった。

PVD ステージ 2、3 の患者が少なかった。これに関しては、OCT を用いて PVD ステージ分類を行った Itakura の研究では、ステージ 2 と 3 の患者を合わせた割合は全体の 12.5%(平均年齢 57 歳)であり[51]、Hayashi の研究では 70 歳以上患者のうちステージ 2 と 3 を合わせた患者の割合は全体の 9.5%と報告されている[42]。本研究でのステージ 2 と 3 を合わせた割合は全体の 8.5%(平均年

齢 73 歳)であり、ステージの分布に関してステージ 2, 3 が少なくなることは既報と同様であり問題のない分布になっていると考えられる。

各グループ間の解析結果は、単変量解析では、PVD ステージ間で、年齢、性別、喫煙状況の分布に有意差を認めた。高齢者および女性は、PVD ステージの進行と有意に関連しており ($P=0.0046$)、現在の喫煙習慣は、PVD ステージが低い眼で高頻度に認められた ($P=0.0025$)。DM、HT、または DL の分布では有意差は検出されなかった。OCT 画質 (IQ 値) は、すべての PVD ステージ間で同等であった。

Table 1. 参加者データの内訳

| | Stage 0/1 | Stage 2 | Stage 3 | Stage 4 | P 値 |
|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| 眼数 | 152 | 49 | 49 | 900 | |
| 平均年齢±SD | 70.29±5.51 | 69.67±4.73 | 71.45±6.29 | 73.71±6.57 | <0.00010* |
| 男性(%) | 79(52.0%) | 19(38.8%) | 16(32.7%) | 322(35.8%) | |
| 女性(%) | 73(48.0%) | 30(61.2%) | 33(67.3%) | 578(64.2%) | 0.0046* |
| 糖尿病患者(%) | 17(11.2%) | 6(12.2%) | 9(18.4%) | 96(10.7%) | 0.85 |
| 高血圧患者(%) | 68(44.7%) | 16(32.7%) | 19(38.8%) | 358(39.8%) | 0.77 |
| 脂質異常症患者(%) | 61(40.1%) | 20(40.8%) | 14(28.6%) | 339(37.7%) | 0.85 |
| 喫煙者数(%) | | | | | |
| current | 23(15.1%) | 7(14.3%) | 1(2.0%) | 52(5.8%) | 0.0025* |
| past | 55(36.2%) | 16(32.7%) | 13(26.5%) | 242(26.9%) | 0.62 |
| never | 74(48.7%) | 26(53.1%) | 35(71.4%) | 606(67.3%) | NA |
| IQ 値±SD | 61.20±5.47 | 59.06±5.86 | 60.20±6.49 | 60.18±7.11 | 0.21 |

IQ; Intelligence Quotient. SD; standard deviation. NA=not analyzed. P* < 0.05.

これらの変数と PVD ステージ間の関連性を調べるために、目的変数を各 PVD ステージとして、説明変数を年齢、性別、DM、HT、DL、および喫煙状態として多変数解析を行った (table 2)。結果は、高齢者では有意に PVD ステージが高くなった (推定値 0.031; $P < 0.00010$)。性別に関しては、多変数解析では PVD ステージとの関連性がなくなった。DM、HT、または DL は PVD ステージの進行は、関連がないという結果であった。喫煙者 (current) は、非喫煙者と比較して、PVD ステージが有意に低かった。(推定値 [95% CI] -0.24 [-0.43 ~ -0.056]; $P = 0.011$)。対照的に、過去の喫煙歴は、非喫煙者と比較して PVD ステージに影響を与えなかった。喫煙指数 (1 日の喫煙本数 \times 喫煙年数)、喫煙本数、喫煙年数、喫煙開始年齢について同様の解析を行ったが、PVD ステージとの有意な関連性は認めなかった (喫煙指数 $p = 0.52$ 、1 日の本数 $p = 0.28$ 、喫煙年数 $p = 0.98$ 、喫煙開始年齢 $p = 0.98$)。

Table 2. PVD に影響を与える因子の検討結果（単変量解析および多変量解析）

| | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|---------|--------------------------|----------|-------------------------|-----------|
| | 推定値(95%CI) | P 値 | 推定値 (95%CI) | P 値 |
| 年齢 | 0.033(0.022 - 0.044) | <0.0001* | 0.031 (0.020 – 0.042) | <0.00010* |
| 女性 | 0.11(0.034 - 0.19) | 0.0046* | 0.046 (-0.041 – 0.13) | 0.30 |
| 糖尿病 | -0.012(-0.13 - 0.10) | 0.85 | 0.0010 (-0.12 – 0.11) | 0.99 |
| 高血圧 | -0.011(-0.087 - 0.064) | 0.77 | -0.028 (-0.049 – 0.10) | 0.48 |
| 脂質異常症 | -0.0074(-0.084 - 0.069) | 0.85 | -0.021 (-0.055 – 0.097) | 0.58 |
| 喫煙 | | | | |
| current | -0.29(-0.49 - -0.10) | 0.0025* | -0.24 (-0.43 – -0.056) | 0.011* |
| past | 0.034(-0.099 - 0.17) | 0.62 | 0.066 (-0.070 – 0.20) | 0.34 |
| never | ref | ref | ref | ref |

CI=confidence interval. P*<0.05.

次に、白内障手術後の患者は、白内障手術施行前の患者に比べ、PVDが生じている割合が高いという報告があるため[52, 53]、PVDの進行に対する白内障手術の影響を除外するために、白内障手術歴のある191眼を除いて同じ多変量解析を実施した。解析結果は、高齢であれば、PVDステージが進行しやすく（推定値[95%CI]、0.031 [0.018 から 0.044]; $P<0.00010$ ）、current smoker は、PVDが進みにくいと（推定値 [95% CI], -0.33 [-0.54 to -0.12]; $P=0.0019$ ）という一貫した結果を示した。性別、DM、DL、またはHLでは有意な影響は見られなかった。

VI-1d. 考察

本研究では、SS-OCT を使用して硝子体を可視化し、高齢者の PVD に関連する要因を調査した。高齢者の眼であっても、より高い年齢が PVD の発症と関連していることが分かった。さらに、過去の喫煙は PVD に影響を及ぼさなかったが、継続的な喫煙と網膜-硝子体癒着には有意な関連が観察された。

current smoker は、PVD ステージが低いという結果から考えられることは、喫煙が PVD 進行を抑制する可能性があるということである。喫煙には炎症を惹起する作用がある[54]。喫煙が炎症を引き起こすメカニズムはまだ明らかではないが、最近の研究では、ニコチンが全身の炎症を引き起こす好中球細胞外トラップ (NET) 形成を活性化できるため言われている[55, 56]。喫煙は、AMD、ブドウ膜炎、および強膜炎などの眼内炎症が病態的に重要な役割を果たしている疾患との関連性が報告され、喫煙に伴った慢性的な炎症が一因と言われている[45]。硝子体網膜境界面においても、喫煙は継続的な炎症を起こし、結果的に網膜表面からの硝子体の分離を抑制していると考えられる。

いくつかの研究では、喫煙状態と PVD 発症との関連が調べられている。過去の case-control study では、PVD の患者 138 人と PVD のない患者 114 人が登録されたものがある[44]。被験者は 35 歳以上で、平均 62 歳であり、PVD は 90D レンズを使用した細隙灯顕微鏡検査および B モード超音波検査にて診断さ

れた。この研究では、著者は、喫煙は PVD と関連していないと報告しているが、この主張に関するデータの記載はなかった。今回の研究と比較して、参加者は若く、PVD の診断方法が異なっており、異なる統計的方法 (logistic regression with backward selection) が使用されていた。別の研究は、中国北部での population-based study である [43]。5890 人の参加者が登録され、被験者の年齢は 30 歳以上、平均年齢は 52 歳、PVD は、90D レンズを使用した細隙灯顕微鏡検査および B モード超音波検査を使用して診断された。喫煙状況は、current, past, never として分析された。多変量ロジスティック回帰モデルでは、喫煙と PVD の間に有意な関連性は認められなかった。我々の研究と比較して、被験者の年齢に違いがあった。さらに、PVD を検出する感度の問題があった可能性があり、PVD は、細隙灯顕微鏡検査と超音波検査を使用して、60 歳以上の人口の目の 8.4% でしか診断されていなかった。本研究では、ステージ 4 の PVD は 65 歳以上の 78.3% で診断された。最近の他の研究では、SS-OCT を使用して 60 歳以上の目の 78.5% でステージ 4 の PVD が診断されている [42]。また、他の研究では、超音波検査と SS-OCT を使った調査で、70 歳以上の目の 67.4% が PVD を生じていると報告された [57]。喫煙について言及している他の研究は、SD-OCT を使用して incomplete PVD の目の調査を行った北京スタディーがある [58]。6mm スキャンの SD-OCT の問題点は、ステージ 4 の PVD の診断が難しくなり、結果に影響

響を与える可能性がある[59]。北京スタディーでは、喫煙は単変量解析では incomplete PVD と有意に関連していると報告されているが、多変量解析ではそうではなかったと報告されている。以上のことより、過去の文献に基づくと、PVD に対する喫煙の影響はまだ、未解明である、と言える。その中で、今回の我々の結果は、継続的な喫煙が、高齢者において PVD の進行を抑制する可能性を示した新しい報告と言える。

本研究で提起されたもう 1 つの問題点は、PVD の進行における性別の役割である。文献では、細隙灯顕微鏡検査と超音波検査を使用したいくつかの研究で、女性は、PVD が進行しやすいとの報告があるが[41, 44, 58]、別の研究では、男性と女性の間で PVD 有病率に差がないことが報告されている[57]。

SS-OCT を使用した最近の報告では、女性の PVD ステージが高いことが確認され、これは、我々の研究の単変量分析の結果と一致している[42]。多変量解析に基づく結果は、current smoker が主に男性であるため、喫煙の交絡効果を予期せず示唆した。実際、女性よりも男性の方が現在喫煙している人の割合が高かった。女性の現在の喫煙者数は 714 人中 28 人 (3.9%) であったが、男性の喫煙者数は 436 人中 55 人 (12.6%) であった (カイ二乗検定による $P < 0.00010$)。

その他に、多変量解析で女性と PVD ステージ間の関連性を認めなかった理由としては、PVD に対する性別の有意な影響が観察されなかった 2 つの研究 (今

回の研究と以前の研究[57])では、参加者は他の研究よりも年齢層が高かったことが考えられる[41, 44, 58]。最近の研究では、男女間の硝子体-網膜接着部位の大きさを比較したところ、女性では有意に小さく、また、性別の影響が高齢者グループで小さくなることが示された[60]。すなわち PVD は男性よりも女性の方が早く進行し、早い段階で（若い時に）ステージ 4 に達するため、65 歳以上で評価した場合、性別による差が出なくなってしまった可能性がある。

DM と PVD の関係についてはさまざまな報告がある。人口ベースの研究では、DM は PVD 進行の要因ではないと報告されている[43]。一方、別の研究では、DM が硝子体網膜癒着の領域を増加させることが報告されている[10]。最近の研究では、DM の有無ではなく、DR の有無が PVD 進行の要因であると報告されている[36]。DR のある眼を除外した今回の研究は、DR のない DM が PVD に影響を与える可能性が低いことを示唆している。

今回の結果が、示す意義について考察する。多くの 70 歳以上の高齢者では、PVD がすでに生じている(Stage4)と報告されている[6, 61]。高齢者であるのに PVD が生じていない眼(非 PVD 眼)に遭遇すると、我々眼科医はブドウ膜炎、RVO など既往がないかを疑いながら診療を行う。今後は、高齢者の非 PVD 眼を診察した際には、喫煙者である可能性を頭に入れておく必要がある。また、RRD や MH の手術を行う際に、PVD が生じていない箇所では術中

に人工的な PVD 作成をすることが、術後の再発や合併症を減らすために必須である[62]。喫煙者の手術を行う際には、硝子体と網膜の癒着が強く、PVD 作成が困難になる可能性を念頭に置きつつ、手術に臨む必要がある。

網膜中心静脈閉塞症(CRVO)は、血管閉塞に伴って、網膜の広範な領域に虚血を生じる結果、新生血管や黄斑浮腫を来とし、予後不良となることが多い疾患である。その CRVO において、非 PVD 眼では、血管新生緑内障や黄斑浮腫のリスクが高いという報告[63]がある。さらに、DR においても非 PVD 眼は悪化リスクになるとの報告もある[64]。そのため、PVD の生じにくい current smoker が CRVO を発症した場合や DR 定期観察中の場合には、より注意が必要であると考えられる。

現在の研究にはいくつかの問題点がある。第一に、詳細な眼科検査は行われていない。眼科データは、質問票、眼底写真、SS-OCT、および SS-OCTA を通じて収集された。画像を注意深く調べて、既存の網膜病変および強度近視の特徴を有する眼を除外した。それでも、眼科疾患を有する者を除去しきれない可能性がある。また、眼軸長、視力検査など他の検査の結果を含めて解析をすれば、より正確な調査をすることは可能であると考えられる。次に、今回の研究は、65 歳以上の被験者のみが含まれているため、今回の調査結果は、若年者には当てはまらない可能性がある。第 3 に、この研究の対象は日本人であり、ここでの発見

は、異なる喫煙習慣を持つ他の民族には当てはまらない可能性がある。第 4 に、PVD ステージ 2 または 3 の眼の数が少ないため、これは結果が主に PVD ステージの極値(ステージ 0/1 と 4)に基づいていることを忘れてはいけない。

まとめ

高齢者の 1150 眼の PVD ステージに関連する要因を評価した。年齢に加えて、喫煙習慣は PVD ステージの進行抑制と関連していた。我々の多変量解析は、性別自体が PVD ステージに関連する独立した要因ではない可能性を示唆した。女性には、PVD が進行しやすく見えるが、実際は、男性と比較して女性の current smoker の割合が低いためにそのように見えている可能性がある。

VI-2 研究 1-2 PVD が網膜微小血管構造に与える影響についての検討

VI-2a. 背景

研究 1-1 背景でも触れたが、PVD は、中高年者に起こる最も一般的な生理学的現象の 1 つであり、様々な網膜硝子体境界面疾患の病因および予後に重要な役割を果たしている[24-26, 65-67]。昨今の OCT の進歩、特に硝子体をより明確に可視化することができるようになった SS-OCT により、硝子体-網膜の詳細な評価ができるようになった[48, 68-70]。

OCTA は、網膜・脈絡膜血管を高解像度で、高速かつ非侵襲的に描写することができる。網膜の血管造影画像スライスを作成することができ、さまざまな網膜深度での網膜微小循環を非侵襲的にとらえることが可能である。最近、OCTA に関する様々な臨床研究が報告されており、網膜疾患の評価に有用であることが分かってきた[68]。OCTA によって撮影された画像は、DR[48]、RVO[69]、未熟児網膜症 (ROP) [70]、および AMD[71]の重症度と臨床経過に関連していると報告されている。ただし、PVD と OCTA によって得られる様々なパラメーターとの関連性を調査した報告は過去にない。本研究では、SS-OCT を介して評価された PVD の状態と、OCTA を介して得られた網膜微小血管パラメーターとの間に関連があるかどうかを調査した。

VI-2b. 方法と対象

参加者

この研究は、研究 1-1 同様に、2018 年に行われたお達者健診のデータを使用した。2018 年に全身の包括的検査に加えて行われた眼底カラー写真、SS-OCT、および SS-OCTA 検査を受け、以下の除外基準に該当しない 322 例 490 眼を本研究の対象とした。

今回の研究における除外基準は、

- 1)問診を通じて、参加者から報告された眼病変を有する者、または今回の研究を通じて得られた眼底写真、OCT または OCTA にて網膜疾患 (DR、RVO、AMD、緑内障、近視性黄斑症、黄斑前膜) を認めた症例
- 2)OCT および OCTA の画質不良例 (OCTA 内ソフトウェアにて測定された IQ 値が、40 以下の症例) [48]
- 3) 瞬目や体動に伴ったモーションアーチファクトもしくはシャドウアーチファクトのある OCTA 画像

OCT / OCTA 画像取得と PVD ステージ分類

参加者は、SS-OCT (DRI OCT Triton; Topcon) を使用して OCT / OCTA 撮影を行った。SS-OCT 画像は、研究 1-1 同様、黄斑および視神経乳頭(中心窩を中心とした $12\text{mm} \times 9\text{mm}$ の領域)を含む後極部網膜を撮影し、その後に、黄斑と視神経を通過する horizontal line scan 撮影とカラー眼底写真撮影を行った。次に、黄斑部を中心とした後極部 $4.5\text{mm} \times 4.5\text{mm}$ の SS-OCTA 撮影を施行した。網膜浅層毛細血管叢 (SCP) と網膜深層毛細血管叢 (DCP) の画像は、組み込みソフトウェア (IMAGEnet6、v1.23.15008) によって自動的に描出された。

SCP は、内境界膜下 $2.6\mu\text{m}$ から内網状層-内顆粒層の移行部の下 $15.6\mu\text{m}$ の間として表示され、DCP は、内網状層-内顆粒層移行部の下 $15.6\mu\text{m}$ からその下 $70.2\mu\text{m}$ の部位として描出された[72]。

PVD の進行度は、本研究 1-1 で用いた分類方法と同じ方法で行った[6]。

OCTA 画像分析

ImageJ ソフトウェアを使用して、得られた SCP の OCTA 画像を中心窩を中心にとりミング ($3\text{mm} \times 3\text{mm}$) した(Figure 11-1)。その後、以下の ImageJ マクロを順次実施した Figure 11-3 の画像を抽出した。

- smooth

- ・ Gaussian Blur 3D (X sigma = 2.0, Y sigma = 2.0, and Z sigma = 2.0)
- ・ Auto Local Threshold minimum

DCP の OCTA 画像(Figure 11-2)に関しても、上記のマクロを実施し、Figure 11-4 の画像を得た。

Figure 11.

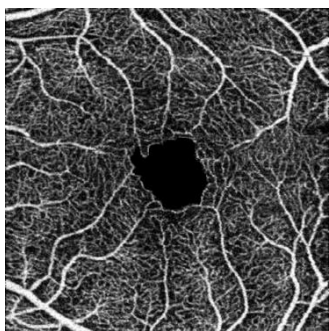


Figure 11-1. 網膜浅層の OCTA 画像の 1 例

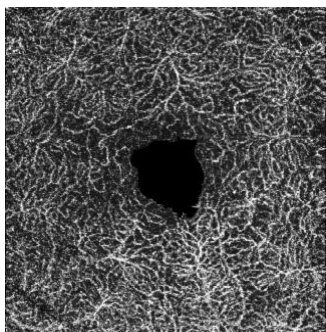


Figure 11-2. 網膜深層の OCTA 画像の 1 例



Figure 11-3. Figure 11-1 に対して、ImageJ process の smooth、Gaussian Blur 3D、Auto local Threshold minimum を行うことで得られた画像



Figure 11-4. Figure 11-2 に対して、ImageJ process の smooth、Gaussian Blur 3D、Auto local Threshold minimum を行うことで得られた画像

次に、得られた FAZ 画像(Figure 11-3,11-4)から、ImageJ を使用して FAZ の面積、FAZ 周囲長、FAZ 真円度を測定した。FAZ 周囲長は FAZ の周囲の長さを示しており、FAZ 真円度は FAZ の形状が完全な円にどれだけ近いかを示している。値が 1.0 に近いほど、真円度は高くなる [73]。

ImageJ を使用した血管密度(VD)測定では、各画像を Niblack 法で二値化し

(Figure 11-5,11-6)、VD を次のように計算した[74]。

血管面積/ (3 mm×3 mm-FAZ 面積)

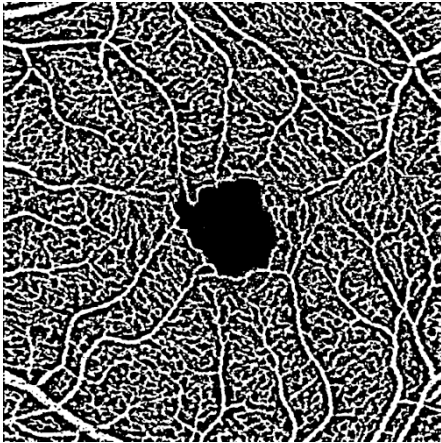


Figure 11-5. Figure 11-1 を Niblack 法を用いて二値化した画像

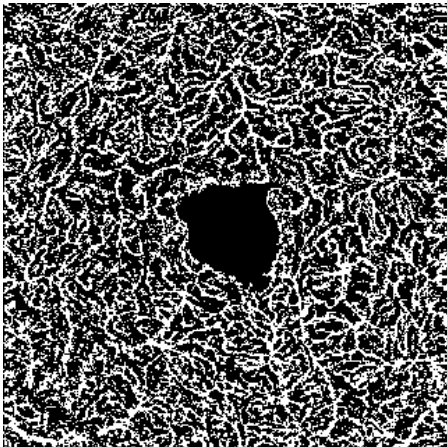


Figure 11-6. Figure 11-2 を Niblack 法を用いて二値化した画像

統計解析について

単変量解析では、ANOVA と Fisher の正確確率検定を使用して、異なる PVD ステージ間でそれぞれ連続データとカテゴリーデータを比較した。多変量解析に関しては、研究 2-1 同様に liner mixed model を使用した[49, 50]。

年齢、性別、DM、HT、および喫煙状態（current, past, never）の影響を調整して、PVD が網膜微小血管パラメーターに及ぼす影響を調査した。P 値は <0.05 を統計学的に有意とみなした。

VI-2c. 結果

322 例 490 眼が本研究の対象となった。490 眼のうち PVD ステージ 0 / 1、2、3、および 4 は、それぞれ 80 眼（16.3%）、30 眼（6.1%）、31 眼（6.3%）、および 349 眼（70.9%）であった。Table 3 に、PVD ステージごとのデータをまとめた。単変量解析では、PVD ステージ間で、性別、DM、および DL の分布の間に有意差を認めなかった。年齢と HT 有病率については、PVD ステージ間で、有意差を認めた(ANNOVA、Fisher の正確検定)。ただし、Bonferroni 補正を使用した各ペアごとの比較では、特定のペア間の有意差は明らかではなかった。IQ 値として示される OCT 画質は、PVD ステージ間で同等であった。

Table 3. 参加者データの内訳

| | Stage 0/1 | Stage 2 | Stage 3 | Stage 4 | P 値 |
|------------|------------|------------|------------|------------|--------|
| 眼数 | 80 | 30 | 31 | 349 | |
| 平均年齢±SD | 69.50±5.00 | 68.00±2.59 | 70.16±6.21 | 70.73±5.84 | 0.033* |
| 性別(%) | | | | | |
| 男性 | 44(55.0%) | 10(33.3%) | 10(32.3%) | 148(42.4%) | 0.67 |
| 女性 | 36(45.0%) | 20(67.7%) | 21(67.7%) | 201(57.6%) | |
| 糖尿病患者(%) | 8(10.0%) | 5(16.7%) | 4(12.9%) | 38(10.9%) | 0.69 |
| 高血圧患者(%) | 37(46.3%) | 6(20.0%) | 15(48.4%) | 118(33.8%) | 0.021* |
| 脂質異常症患者(%) | 36(45.0%) | 6(46.7%) | 15(29.0%) | 122(35.0%) | 0.19 |
| IQ, 平均±SD | 65.39±6.34 | 65.83±5.34 | 65.87±6.10 | 65.50±6.74 | 0.98 |

IQ; Intelligence Quotient. SD; standard deviation.

次に、網膜微小血管パラメーターに対する PVD の影響を調査した。PVD ステージ 2 と 3 の眼数が少なかったため、PVD ステージ 0～3 (PVD がない、または不完全) とステージ 4 (完全な PVD) を比較した。年齢、性別、DM、HT、喫煙状態の影響を調整した場合、ステージ 4 の PVD は、ステージ 0～3 と比較して FAZ 面積が有意に小さいという結果であった。 $(0.32 \pm 0.12 \text{mm}^2 \text{ vs } 0.29 \pm 0.11 \text{mm}^2, P = 0.014^*)$ 。さらに、ステージ 4 の PVD は、ステージ 0～3 と比較して有意に網膜浅層 VD が低いという結果であった $(35.24 \pm 0.81\% \text{ vs } 34.96 \pm 0.74\%, P = 0.0089^*)$ 。網膜浅層 FAZ 周囲長、網膜浅層 FAZ 真円度、または DCP に関連するパラメーターのいずれにも、PVD と有意な関連を認めなかった (table 4)。

Table 4. 網膜微細血管構造に対する影響を PVD stage4 と Stage0-3 で比較

した結果

| | Stage 0-3 (n=141) | Stage 4 (n=349) | 推定値(95%CI) | P 値 |
|--------------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|---------|
| 網膜浅層 | | | | |
| FAZ 面積(mm ²) | 0.32±0.12 | 0.29±0.11 | -0.028(-0.050 - -0.0057) | 0.014* |
| FAZ 周囲計(mm) | 2.36±0.51 | 2.27±0.50 | -0.096(-0.21 - 0.020) | 0.10 |
| FAZ 真円度 | 0.71±0.10 | 0.70±0.10 | -0.0065(-0.031 - 0.018) | 0.60 |
| 血管密度(%) | 35.24±0.81 | 34.96±0.75 | -0.25(-0.44 - -0.064) | 0.0089* |
| 網膜深層 | | | | |
| FAZ 面積(mm ²) | 0.47±0.26 | 0.42±0.24 | -0.029(-0.083 - 0.025) | 0.29 |
| FAZ 周囲計(mm) | 3.16±1.33 | 2.99±1.32 | -0.11(-0.41 - 0.18) | 0.46 |
| FAZ 真円度 | 0.61±0.15 | 0.61±0.16 | -0.0000055 (-0.036 to 0.036) | 1.00 |
| 血管密度(%) | 35.10±1.17 | 34.87±1.20 | -0.17(-0.42 - 0.086) | 0.19 |

FAZ; foveal avascular zone. CI; confidence interval. P* < 0.05.

次に、PVD ステージ 0/1 とステージ 4 について同様に、網膜微小血管パラメーターの比較をした。ここでも、ステージ 0/1 と比較して、ステージ 4 は、網膜浅層 FAZ が有意に小さく ($0.31 \pm 0.11 \text{mm}^2$ vs $0.29 \pm 0.11 \text{mm}^2$, $P = 0.036^*$)、網膜浅層 VD は有意に低かった ($35.31 \pm 0.72\%$ vs $34.96 \pm 0.75\%$, $P=0.0046^*$)。しかし、網膜浅層 FAZ の周囲長、真円度や DCP のパラメーターとの関連は認めなかった(table 5)。

Table 5. 網膜微細血管構造に対する影響を PVD stage4 と Stage0/1 で比較し

た結果

| | Stage 0/1 (n=80) | Stage 4 (n=349) | 推定値(95%CI) | P 値 |
|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|---------|
| 網膜浅層 | | | | |
| FAZ 面積(mm ²) | 0.31±0.11 | 0.29±0.11 | -0.031(-0.061 - -0.0021) | 0.036* |
| FAZ 周囲計(mm) | 2.27±0.46 | 2.27±0.50 | -0.050(-0.20 - 0.10) | 0.53 |
| FAZ 真円度 | 0.72±0.10 | 0.70±0.10 | -0.015(-0.046 - 0.016) | 0.35 |
| 血管密度(%) | 35.31±0.72 | 34.96±0.75 | -0.34(-0.58 - -0.11) | 0.0046* |
| 網膜深層 | | | | |
| FAZ 面積(mm ²) | 0.45±0.27 | 0.42±0.24 | -0.013(-0.081 - 0.055) | 0.71 |
| FAZ 周囲計(mm) | 3.10±1.41 | 2.99±1.32 | -0.070(-0.45 - 0.31) | 0.72 |
| FAZ 真円度 | 0.61±0.16 | 0.61±0.16 | -0.00039(-0.048 - 0.047) | 0.99 |
| 血管密度(%) | 35.12±1.15 | 34.87±1.20 | -0.20(-0.53 - 0.12) | 0.22 |

FAZ; foveal avascular zone. CI; confidence interval. P* < 0.05.

VI-2d. 考察

本研究では、PVD と網膜微小血管構造の関連を、東京都内在住の高齢者の SS-OCT と SS-OCTA 撮影を介して調査した。PVD ステージ 4 の対象者は、網膜浅層 FAZ 面積が小さく、網膜浅層 VD が低いという結果から、PVD は高齢者の網膜表層の微小血管系に影響を与えることが示唆された。一方、PVD は網膜深層の血管系には大きな影響を与えなかった。

近年、網膜微小血管系と、性別、全身性疾患、および網膜疾患との関係は、OCTA を使用して広く研究されている。例えば、女性は男性よりも大きな FAZ 面積を持つことが報告されている[75]。さらに、DM は DR がなくても、網膜微小血管パラメーター、たとえば FAZ 領域の拡大[76]および VD の低下[77]を来す可能性があると言われている。HT は、より大きな FAZ 領域とより低い VD に関連していることも報告されている[78]。さらに、DR、BRVO、ROP などの網膜疾患では、疾患の重症度および臨床予後は OCTA の微小血管パラメーターの変化と相関しているとされている[48, 69, 70]。対照的に、網膜の微小血管系に対する年齢の影響については一定の見解がなく、まだまだ議論の余地がある。Coscas は、網膜浅層 FAZ 面積だけでなく、網膜浅層 VD と網膜深層 VD の両方が、高齢者で大幅に減少することを報告した[79]。対照的に、Iafe[80]や Yu[81]の報告によると、高齢者では FAZ が大きく、VD が低いと報告されている。し

かし、他の研究では、網膜微小血管系に対して、年齢の与える影響は見られていない[75, 82, 83]。年齢は PVD 進展に最も密接に関連する要因であるため[6]、私たちのデータは、年齢そのものではなく、PVD の有無が網膜浅層 FAZ と VD に影響を与える可能性があることを示唆している。

PVD が生じると、網膜浅層 FAZ 面積が小さくなり、VD が低下するという結論は、PVD ステージ 0～3 をステージ 4 と比較し、もう 1 つはステージ 0/1 とステージ 4 を比較した 2 つの比較で一貫していた。PVD が生じていない眼では、硝子体の癒着が網膜後部に遠心性の牽引力を生み出し、PVD の生じていない眼の FAZ サイズが大きくなると考えられる(Figure 12-1)。PVD が完了すると、後部網膜への硝子体牽引がなくなり、結果として FAZ 領域が小さくなるのではないかと考えた(Figure 12-2)。

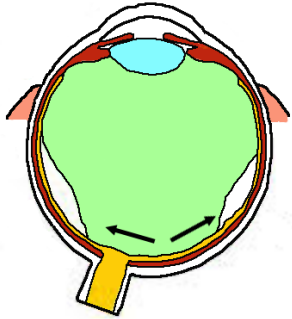


Figure 12-1. 後部硝子体剥離が生じていない眼では、黄斑部に外側方向の牽引力が働く

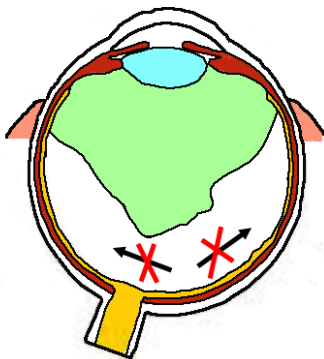


Figure 12-2. 後部硝子体剥離が生じると、黄斑部に対する外側方向への牽引力がなくなる

PVD が生じることで網膜浅層 FAZ が小さくなる理由としては、網膜への牽引力の低下という物理的变化に加えて、生理学的な自動調節力に伴った変化によって生じる可能性もある。既報によると、PVD が生じると、硝子体内の酸素分圧が増加し[83]、それに伴って、網膜の酸素分圧が高くなる[84]。一般に、組織の酸素化は、一酸化窒素 (NO) を介した血管拡張/収縮メカニズムによってコントロールされている[85]。一酸化炭素は、血管の拡張を促進し、組織の低酸素からの回復をサポートする重要なメディエーターである。DM 患者では、網膜虚血(酸素分圧の低下)に伴って FAZ が拡大すると報告されている[69]。PVD に伴った網膜酸素分圧の上昇は、DM 患者で起こる FAZ 拡大と逆のメカニズムが作用し、FAZ が縮小する方向に作用する可能性があると考えられる。

また、PVD のない眼では、網膜の酸素分圧が低下し、相対的な血管拡張につながり、高い網膜浅層 VD 値となった可能性がある。対照的に、今回の研究で観察されているように、PVD のある眼では、網膜酸素分圧が高く、NO が血管拡張を増強するのを妨げ、PVD の生じている眼の VD を低くする可能性がある。さらに、PVD によって誘発される接線方向の牽引力の解除と網膜酸素化の変化は、網膜外層よりも内層に影響を与えられ、これは網膜浅層の微小血管パラメーターのみが PVD の影響を受けるという結果と矛盾しない。

今回の研究では、PVD に伴って、網膜浅層の FAZ 縮小と VD 低下を認めた。既報では、DR や BRVO のような虚血性疾患では、FAZ は拡大し、FAZ の大きさと視力に相関があるとも言われている[69]。ただし、DR を発症していない DM 患者でも FAZ の拡大を認めるという報告[76]もあり、視力低下を来していなくても、FAZ の大きさに変化を来しうるということが分かる。

一方、ROP 既往のある患者や MH 術後の患者では、FAZ が小さいほど視力が悪いとも言われている[86]。虚血性疾患と他の疾患で臨床的に FAZ の大きさが与える意味は違うのかもしれない。ただ、MH 術後の報告には、術後に FAZ が大きくなったとする報告[87]もあり、今までのところ、FAZ が大きくなったら視力が悪くなり、小さくなったら視力が良くなるといったような一対一の関連性を見い出すことはできていない。現状では、まだ、FAZ の面積の変化に伴った臨床的意義については不明である[88]。今後、さらに多くの研究が行われることで、解明していくものと考えられる。

これは、VD についても同様で、MH 術後に網膜浅層 VD が低下したという報告[87]や重症 DR では、網膜深層 VD の低下に加えて、網膜浅層 VD が低下してくるという報告がある[89]。網膜浅層 VD の低下は、DR の予後予測因子である可能性を指摘されている[90]が、まだまだ未解明なところが多い。

以上を踏まえると、本研究で得られた結果である PVD に伴って網膜浅層の FAZ 縮小、VD 低下を認めるということが、臨床的にどのような意義を持つかは、現状で判断は難しいが、今後、さらなる OCTA に関する研究が進めば、明らかになっていくと考えている。

この調査にはいくつかの問題点がある。まず、本研究の参加者は、医学的および社会的背景が統一されていない地域在住の高齢者ボランティアであった。SS-OCT を介して評価された網膜微小血管系に対する PVD の起こり得る影響に注意深く対処するために、年齢、性別、DM および HT 既往、喫煙状況を調整した多変量解析を行った。ただし、OCTA で撮像された網膜の微小血管系に影響を与える要因についての現在の理解は不完全であり、予期しない交絡要因の調整をすることができなかった。

さらに、本研究はもともと内科的な検査を主とした研究の一環として行われており、詳細な眼科検査を施行したわけではない。病歴はアンケートを通じて収集され、眼底写真、OCT、および OCTA の画像は、既存の網膜病変を検出するために慎重に検査された。それでも、眼科疾患を有する眼を除外しきれなかった可能性はある。加えて、屈折値や眼軸長に関するデータを収集することができなかったことも、問題点の一つである[82]。ただ、最近の研究では、眼軸長は FAZ に大きな影響を及ぼさないとされており[91]、本研究結果に眼軸長データがな

いとしても十分に信用にたる結果が得られたのではないかと考えている。また、高齢者の眼の中間透光体は、OCTA の画質に影響を与えた可能性があるが、IQ 値 40 以下という基準を設け、低品質の画像を慎重に除外しており、さまざまな PVD ステージで同等の画像品質が確認できており、中間透光体の混濁の影響も少ないと考えている。

まとめ

PVD と SS-OCT および SS-OCTA を介して画像化された網膜微小血管系との関連を高齢者で調査した。PVD が生じると、網膜浅層の FAZ 領域が小さくなり、VD は低下するが、網膜深層血管系には影響を与えないことが確認できた。490 眼という多くのデータに基づいた調査結果により、PVD が高齢者の網膜微小血管系に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

VII. 研究 2 超高齢および認知症患者に対する白内障手術の効果と安全性

高齢化社会が進み、今後ますます診察、治療の機会が増えてくるであろう超高齢者や認知症患者に対する白内障手術の効果と安全性を検討したので報告する。

この研究は、東京都健康長寿医療センター臨床試験審査委員会の承認を受けて、実施された（2017 年ナンバー R15-54）。

VII-1. 研究 2-1. 90 歳以上の超高齢者に対する白内障の手術予後についての検討

VII-1a. 背景

老人性白内障は、高齢者の視力低下の最も一般的な原因であり、白内障が進行すると視機能の低下を来とし、生活の質(QOL)を低下させることが知られている。白内障は、70 代までに約 50%、90 代までに 100%人が罹患すると考えられている[92]。視力障害は高齢者の社会的機能の減少、QOL の低下、場合によっては、寿命にまで影響を与えている[93-96]。

医療の発展に伴った手術機器や技術の進歩によって、水晶体再建術は、90 歳以上の超高齢患者でも安全に行われるようになってきた。しかし、超高齢者の白

内障手術には、成熟白内障、浅前房、小瞳孔、落屑症候群 (PE)、チン小帯脆弱、局所麻酔下の手術では患者さんの十分な協力が得られないなど、多くの課題が存在する[97]。

過去の報告で90歳以上の超高齢者に対する白内障手術についての検討がなされている。しかし、その多くが、2000年以前の報告であり、術式として、水晶体嚢外摘出術に関する報告が多い[22, 97]。比較的、最近の2012年の報告では、超高齢者に対する水晶体超音波乳化吸引術について検討されている[98]。21例31眼を対象とした研究であり、規模としては小さめの研究である。

今回の研究では、100眼を超える多症例の90歳以上の患者データを収集することができた。既報に比べて、研究対象が多く、より詳細な解析が可能であると考えられる。それらをまとめ、90歳以上の超高齢患者に対して水晶体超音波乳化吸引術を試行した際の視力予後や術中後合併症について検討したので報告する。

VII-1b. 方法と対象

対象患者

東京都健康長寿医療センターにて、2014年1月から2016年12月までの3年間に白内障手術を受けた90歳以上の患者は、145例232眼であった。そのなか

ら、認知機能の著しい低下のために眼科検査ができなかった 1 例、過去に線維柱帯切除術を施行されていた患者 1 例を除外した。さらに、視力に影響を与える合併症を併発していた 14 眼を除外した。内訳は、AMD4 眼、BRVO4 眼、網膜 CRVO3 眼、角膜混濁(Corneal Opacity)2 眼、進行した緑内障(Advanced glaucoma)1 眼であった。

この研究では、対象患者ごとに 1 眼を対象とし、両眼が対象となりうる患者に関しては、先に手術をした方の眼を本研究の対象とした。その結果、90 歳以上の 138 例 138 眼が研究に含まれた（グループ 1）。対象者は、手術前後に矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、および散瞳眼底検査を行った。

対照群として、同期間の 3 年間（2014 年～2016 年）での各年の 80 歳未満の患者 1 例目から連続 80 眼のデータを抽出（158 例 240 眼）した。そこから、視力に影響を与えうる合併症を併発していた 6 眼を除外した。除外症例の内訳は、BRVO が 3 眼、CRVO が 1 眼、糖尿病黄斑浮腫（DME）1 眼、弱視 1 眼であった。グループ 1 と同様に、片眼のみを本研究の対象とし、対照群(グループ 2)には、152 例 152 眼が含まれた。

白内障手術について

水晶体超音波乳化吸引術および眼内レンズ挿入術は、すべて局所麻酔下に行われた。点眼麻酔に加えて、テノン嚢下麻酔を追加するかどうかは術者の判断に任された。すべての手術は、経験豊富な4人の眼科医によって施行された。手術機器は、INFINITI Vision System (Alcon, Inc.) を使用した。術後治療は、レボフロキサシン、ベタメタゾン、およびネパフェナク点眼薬の点眼局所併用を4週間、その後の2か月間はネパフェナク点眼薬のみを使用した。

検討項目

術後1および3ヶ月での最高矯正視力の改善幅を主要な評価項目とした。白内障のグレード、年齢、性別、術前視力、糖尿病 (DM) と高血圧 (HT) の既往、術中および術後の合併症について調査した。術中後合併症は、既報に基づき、白内障手術の術中術後合併症として報告のあるものを本研究の合併症とした [22, 23]。小数視力は、統計解析のために対数視力 (logMAR) に変換した。

統計解析について

統計分析は、JMP Pro 15 ソフトウェア (SAS) を使用し、数値データとカテゴリデータの単変量解析は、それぞれ student t 検定とフィッシャーの正確確率検定で行った。術後視力改善幅に影響を与える要因を調査するための多変量解

析は、標準最小二乗法を使用した。P<0.05 を統計的に有意とみなした。

VII-1c. 結果

患者データを Table 6 示す。グループ 1 および 2 の平均年齢±標準偏差 (SD) は、それぞれ 92.28 ± 2.29 および 72.25 ± 5.56 歳で、男性/女性の人数は、40/98 および 54/98 であった。男性/女性のバランスは、グループ間で統計学的に有意差を認めなかった (P=0.26)。DM 既往はそれぞれ 16 (11.6%) 症例と 30 (19.7%) 症例に認められた (P=0.076)。HT 既往はそれぞれ 92 (66.7%) 症例と 67 (44.1%) 症例に認められ、2 群間で統計学的な有意差を認めた (P<0.00010)。

Table 6 患者データ

| | グループ 1 (90 歳以上) | グループ 2 (80 歳未満) | P 値 |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| 眼数 | 138 | 152 | |
| 平均年齢±SD | 92.28±2.29 | 72.25±5.56 | <0.00010* |
| 男/女 | 40/98 | 54/98 | 0.26 |
| 術前最高矯正視力 | 平均 logMAR 値± SD | | |
| | 0.70±0.60 | 0.46±0.50 | 0.0020* |
| 糖尿病患者(%) | 16(11.6%) | 30(19.7%) | 0.076 |
| 高血圧患者(%) | 92(66.7%) | 67(44.1%) | <0.00010* |
| Emery- Little 分類 | | | |
| 2 | 9 | 33 | |
| 3 | 63 | 88 | <0.00010* |
| 4 | 49 | 24 | |
| 5 | 17 | 7 | |
| 術後最高矯正視力 | 平均 logMAR 値±SD | | |
| 術後 1 か月 | 0.11±0.13 | -0.01±0.12 | <0.00010* |
| 術後 3 か月 | 0.11±0.12 | -0.01±0.11 | <0.00010* |
| 術後最高矯正視力改善幅 | 平均 logMAR 値±SD | | |
| 術後 1 か月 | 0.61±0.62 | 0.47±0.48 | 0.044* |
| 術後 3 か月 | 0.55±0.57 | 0.51±0.55 | 0.69 |

SD; standard deviation. P*<0.05.

白内障のグレード分類は、Emery-Little 分類を使用した(table 7,Figure 13)。

Emery-Little 分類は、白内障のグレード分類であり、水晶体の混濁を 1-5 段階で評価する分類方法である[99]。

予想通り、グループ 1 の眼はグループ 2 の眼と比較してより重度の水晶体混濁を示した ($P<0.00010$)。術前最高矯正視力 (平均 \pm SD) は、グループ 1 の方がグループ 2 よりも悪かった (それぞれ 0.70 ± 0.60 vs 0.46 ± 0.50 logMAR; $P=0.0020$)。術後最高矯正視力 (平均 \pm SD) も、術後 1 および 3 ヶ月時点において、グループ 1 の方がグループ 2 よりも悪く、90 歳以上では 80 歳未満群と比較して視力予後が不良であることが示された (0.11 ± 0.13 vs -0.01 ± 0.12 および 0.11 ± 0.12 vs -0.01 ± 0.11 logMAR、1 および 3 か月間、それぞれ; $P <0.00010$)。一方、術後最高矯正視力改善幅は術後 1 カ月時点ではグループ 1 は有意にグループ 2 より不良であったが、術後 3 か月時点では有意差がなく、90 歳以上の高齢者では視力改善に時間がかかる傾向が示唆された。

Table 7 Emery-Little 分類

| Grade | 核硬度 |
|-------|------------------|
| 1 | Soft(透明~乳白色) |
| 2 | Semi soft(白~淡黄色) |
| 3 | Medium(黄色) |
| 4 | Hard(茶色がかった黄色) |
| 5 | Rock(茶~黒色) |

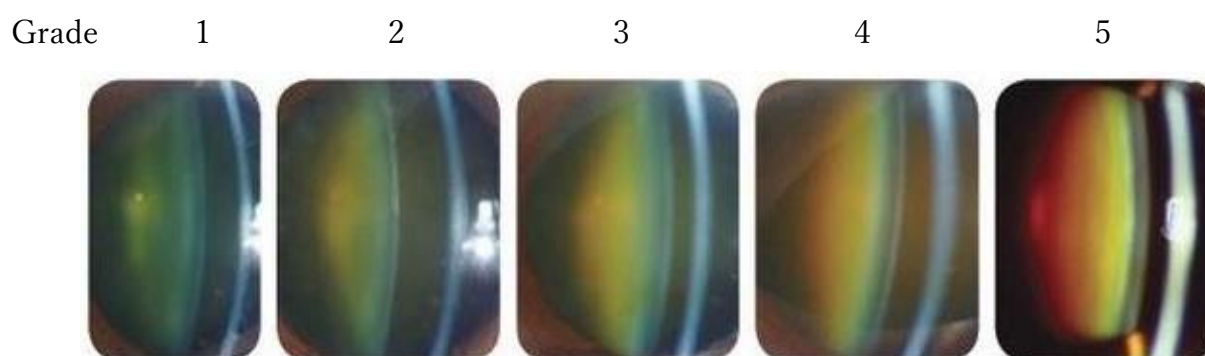


Figure 13. 白内障 Emery-little 分類の各 Grade における核混濁

文献[100]より引用一部改訂

術中合併症の内訳を Table 8 に示す。グループ 1 では、4 眼 (2.9%) で不完全な CCC、1 眼 (0.72%) で後嚢破損、2 眼 (1.4%) でチン小帯断裂を認めた。グループ 2 では、3 眼 (2.0%) で不完全な CCC、1 眼 (0.66%) で Zinn's zonule rupture、1 眼 (0.66%) で創口熱傷(wound burning)を認めた。結果的に、術中合併症率はグループ 1 (5.0%) と 2 (3.3%) の間で統計学的な有意差を認めなかった ($P=0.56$)。

Table 8. 術中合併症の内訳

| | グループ 1 | グループ 2 | P 値 |
|----------|-----------|-----------|------|
| | (90 歳以上) | (80 歳未満) | |
| 不完全な CCC | 4 (2.9%) | 3 (2.0%) | 0.71 |
| 後嚢破損 | 1 (0.72%) | | 0.48 |
| チン小帯断裂 | 2 (1.4%) | 1 (0.66%) | 0.61 |
| 創口熱傷 | | 1 (0.66%) | 1.00 |
| 計 | 7(5.0%) | 5 (3.3%) | 0.56 |

術後合併症の内訳を Table 9 に示す。グループ 1 では、点眼治療を必要とする眼圧上昇(IOP elevation)が 3 眼 (2.2%)、角膜上皮障害(corneal epithelial disorder)3 眼 (2.2%)、嚢胞様黄斑浮腫 (CME) 1 眼 (0.72%) を認めた。グループ 2 では、眼圧上昇 7 眼 (4.6%)、角膜上皮障害 1 眼 (0.66%) を認めた。グループ 2 の 1 眼には、術後後発白内障(PCO)を認め、術後 3 か月までに YAG レーザー後囊切除術 (0.66%) を施行した。全体として、術後合併症発生率はグループ 1 (5.1%) とグループ 2 (5.9%) の間で有意差を認めなかった($P=0.80$)。

Table 9. 術後合併症の内訳

| | グループ 1 | グループ 2 | P 値 |
|---------|----------|-----------|------|
| | (90 歳以上) | (80 歳未満) | |
| 眼圧上昇 | 3(2.2%) | 7 (4.6%) | 0.34 |
| 角膜上皮障害 | 3(2.2%) | 1 (0.66%) | 0.35 |
| 後発白内障 | | 1 (0.66%) | 1.0 |
| 嚢胞様黄斑浮腫 | 1(0.72%) | | 0.48 |
| 計 | 7 (5.1%) | 9(5.9%) | 0.80 |

超音波乳化吸引術による水晶体再建術が視力に及ぼす影響を調べるために、術後の視力改善幅を目的変数、年齢、性別、白内障のグレード、DM と HT の既往歴を説明変数として、多変量解析を行った（table 10 および 11）。白内障の硬度が強いほど、術後の視力の改善幅は大きかった。二群の比較では術後 1 カ月時点での術後視力改善幅に有意差を認めたが、多変量解析の結果では、グループ 1 は、術後 1,3 ケ月後ともに、有意な説明変数ではなかった。性別、DM 既往、HT 既往も説明変数として有意ではなかった。

Table 10. 術後 1 か月の視力改善幅を目的変数とした多変量解析の結果

| | 推定値(95%CI) | P 値 |
|-----------------|--------------------------|-----------|
| グループ 1(90 歳以上) | -0.019(-0.077 to 0.039) | 0.52 |
| 男性 | -0.0018(-0.061 to 0.057) | 0.95 |
| 糖尿病 | 0.020(-0.054 to 0.095) | 0.59 |
| 高血圧 | -0.0055(-0.061 to 0.050) | 0.84 |
| Emery-Little 分類 | | |
| 2 | -0.47(-0.60 to -0.35) | <0.00010* |
| 3 | -0.33(-0.41 to -0.24) | <0.00010* |
| 4 | -0.12(-0.22 to -0.015) | 0.025* |
| 5 | Ref | Ref |

Ref;参考値.

P*<0.05.

Table 11. 術後 3 か月における視力改善幅を目的変数とした多変量解析の結果

| | 推定値(95%CI) | P 値 |
|-----------------|-------------------------|-----------|
| グループ 1(90 歳以上) | -0.039(-0.11 to 0.036) | 0.30 |
| 男性 | 0.015(-0.066 to 0.10) | 0.72 |
| 糖尿病 | -0.013(-0.11 to 0.080) | 0.78 |
| 高血圧 | -0.019(-0.091 to 0.053) | 0.61 |
| Emery-Little 分類 | | |
| 2 | -0.48(-0.63 to -0.33) | <0.00010* |
| 3 | -0.30(-0.41 to -0.19) | <0.00010* |
| 4 | -0.093(-0.22 – 0.036) | 0.16 |
| 5 | Ref | Ref |

Ref;参考値.

P*<0.05.

VII-1d. 考案

近年の白内障手術における手術技術の進歩と高齢化社会の進行により、90 歳を超える高齢者に対して、水晶体再建術を施行する機会も珍しくなくなってきた。ただし、この年齢層の術後の視機能に関しては、まだ不明な点が多い。本研究では、90 歳以上の超高齢者の多数の眼を調査し、年齢が若い患者と比較して超高齢者の白内障術後の視力予後がどの程度のものであるかを調査した。

過去の文献では、いくつかの研究が白内障手術後の術後視力に対する年齢の影響を評価したが、超音波乳化吸引後の視力予後に関する研究は少ない。既報によると、80 歳を超える患者は、術後視力が、0.6[22]または 0.5[101]に達する確率が若年者よりも低いことが示されている。別の研究では、90 歳以上であることは、視力予後不良因子であるとも述べられている[97]。90 歳以上の 37 人の患者を対象とした別の研究でも、術後視力は年齢の増加とともに悪化することが示されている[98]。一方、他の研究では、年齢そのものではなく、眼の併存疾患が高齢者の視力低下の原因であることが述べられている[97]。これらの研究は、2000 年より前に行われた手術に基づいていた報告である。そのため、多くの症例が囊外白内障摘出術(ECCE)で治療されていた（水晶体超音波吸引術以外の割合 23%[97]、48%[22]）。2000 年以降の比較的新しい報告であっても術式に ECCE を含んだ報告が多く、Syam の報告では 11.8%に Katarzyna-Michalska の報

告では 7.4%に ECCE が含まれてはいるが、それぞれ 90 歳以上の超高齢者に対しても良好な視力結果を報告している[102, 103]。過去の研究では、総じて、術後視力を測定指標として使用していたが、術後視力改善幅の評価はしていない。今回の研究では、以前の多くの文献に示されているように、術前と術後の両方の視力が超高齢患者で有意に悪かった。ただし、術後視力改善幅に関しては、若い患者と超高齢者と同等であり、超高齢者に対する白内障手術は若年者同様の視力改善効果を認めていることが分かった。術式として水晶体超音波乳化吸引術のみを行った 2012 年の武藤の報告では、31 眼の 90 歳以上の超高齢者に対する手術成績を報告しており[98]、その中で、超高齢者は若年者と比較しても視力改善幅に差はないとされており、本研究の結果と一致していた。

超高齢者に対して、白内障手術を施行する際は、若年者と比較して、様々なリスクが存在する。高グレードの白内障が多いことや眼合併症(角膜混濁、PE、散瞳不良など)が多いだけでなく、全身合併症や認知機能低下などの問題がある。最新の技術とデバイスを使用してこれらのリスクを管理できる経験豊富な外科医が手術を施行した場合、水晶体超音波乳化吸引白内障手術は、90 歳以上の患者でも、視機能の回復が期待できることが示唆された。

2012 年、武藤[98]は、90 歳以上の患者と、90 歳未満の患者での水晶体再建術を比較した場合、術中合併症の発生率に差はないことを報告した。武藤の報告の

12 年前の 2000 年には Berler[104]は、88 歳以上の患者と比較して、88 歳以上の患者で術中合併症の発生率が有意に高いことを報告している。両研究ともに患者は水晶体超音波乳化吸引術を施行されている。術中合併症発生率に関しては、今回の研究結果は、武藤による報告と一致している[98]。近年の手術器具や技術の開発によって、超高齢者であっても安全に施行可能になっていることを反映しているのではないかと考えらえる。

超高齢者の術後合併症に関しては、不明な点が多い。2004 年に、Syam は、96 歳を超える患者の白内障手術後の術後合併症について報告している[102]。その研究では、水晶体超音波乳化吸引術 30 眼で、囊外摘出術 4 眼で行われ、術後合併症の発生率は 11.8%であった（2 眼は術後ブドウ膜炎、2 眼は創口への虹彩嵌頓）。その論文の結論として、Syam は、超高齢者であっても安全に白内障手術を行うことができると結論づけている。我々の研究では、若い患者と高齢の患者の間で術後合併症の頻度に有意な差を認めなかった（Table 9, 5.9% vs 5.1% : $P = 0.80$ ）。

本研究においては、80 歳未満の若年者と比べて、超高齢者の水晶体再建術は術中及び術後の合併症発生率において、どちらも有意な差を認めなかった。医療技術の進歩に伴った手術安全性の高まりが、この結果に寄与していると考えられる。ただし、超高齢患者の場合は、術前後の点眼や術後フォローアップ外来の時

などは、家族の助けを必要とすることも多く、すべてが若年者と同様に施行可能ではなかったことを忘れてはいけない。

私達の研究の問題点の 1 つは、すべての手術は経験豊富な外科医が行ったものであり、経験の浅い外科医には結論が当てはまらない可能性があることを忘れてはいけない、ということである。追跡期間がやや短いことも問題点の 1 つであり、追跡期間が長期間になると、後囊混濁や水晶体脱臼などの術後合併症発症率が明らかになる可能性もある。さらに、視力が今回の研究におけるアウトカムではあるが、コントラスト感度や QOL の改善効果など、他のアウトカム指標もあれば、手術の与える影響についてもっと詳しく調査することができると考えられる。また、本研究は、来院した上で、さらに手術を受けるという選択をした患者さんが対象である。そのため、潜在的に、来院できない患者や来院したとしても年齢や全身状態、社会的理由等で手術を選択しない患者がいるという選択バイアスがあることを忘れてはいけない。

結論

本研究は、水晶体超音波乳化吸引白内障手術後の 90 歳以上の超高齢者における術後視力の改善幅の解析に取り組んだ。多変量解析の結果、超高齢者においても、若い患者に対する手術と同様の有効性があること、および安全に手術が可能であることが示された。

VII-2 研究 2-2 認知症患者に対する白内障手術の有効性と安全性についての検討

VII-2a. 背景

認知症とは

脳血管疾患、アルツハイマー病その他の要因に基づく脳の器質的な変化によって、日常生活に支障が生じる程度にまで記憶機能及びその他の認知機能が低下した状態のことを言う[105]。厚生労働省によると日本では、高齢者人口の急激な増加に伴って、認知症患者が増加している。その割合は、2020年現在で約600万人と言われ、2030年には、830万人になると言われている[106]。

認知症は、世界的に見ても、患者数が増加傾向にある。現在、全世界で約5000万人の認知症患者がいると推測されている。さらにその数は、毎年、1000万人ずつ増加していると言われている[107]。認知症は、罹患すると患者本人だけでなく、その介護者までも巻き込んで、肉体的、経済的、心理的に様々な負荷を強いられることになる。

今後、認知症患者の診察・治療に従事する機会は増えていることが予想され、認知症患者の病態や治療の有効性について十分に認識しておくことが求められる。そうした背景も踏まえ、認知症患者に対する白内障手術成績を調査し、その安全性および限界について検討した。

過去に、認知症患者に対する白内障手術の評価に関しては、認知症患者であっても、視力改善が得られることや術後の認知機能改善が得られたとする報告がある[108, 109]。一方で、認知症患者に対する局所麻酔下の白内障手術の安全性に関する報告はなく、今回、本研究を施行するに至った。

VII-2b. 方法と対象

東京都健康長寿医療センター内科にて認知症の診断にて投薬加療中の患者のうち、2016年に白内障手術を施行した患者は、49例84眼であった。そのうち、眼合併症を認めた12眼(cornea opacity1眼、CME2眼、advanced glaucoma2眼、AMD2眼、CRA2眼、CSC1眼、ERM1眼、DR1眼)を除外した。各患者1眼ずつを本研究の対象に含め、計44例44眼を本研究の対象群とした(認知症群)。また、同年に白内障手術を行った非認知症患者のうち1眼目から100眼目までの連続100眼を抽出した。そのうち眼合併症を認めた3眼を除外した(内訳：BRVO1眼、弱視2眼)。そこから各症例1眼ずつを抽出し67例67眼をコントロール群とした(対照群)。認知症群、対照群ともに、両眼の手術を施行されている患者の場合は、先に手術を行った眼を研究対象に含めた。この2群間における術中合併症発生率を比較した。

白内障手術について

水晶体超音波乳化吸引術および眼内レンズ挿入術は、多くの症例で局所麻酔下に行われた。点眼麻酔に加えて、テノン嚢下麻酔を追加するかどうかは術者の判断に任された。術前の診察時に、認知症の影響で術前診察が困難であった 1 例は、全身麻酔下にて手術を行った。その他の手術は局所麻酔下に施行した。術者、手術機器及び術後点眼は、研究 1-1 と同様である。

統計解析について

統計分析は、JMP Pro15 ソフトウェア(SAS)を使用し、数値データとカテゴリデータの単変量解析は、それぞれ student t 検定とフィッシャーの正確確率検定で行った。GDS level による術後視力改善幅の解析に関しては、Analysis of variance(ANOVA)を使用した。P<0.05 を統計的に有意とみなした。

VII-2c. 結果

患者データを table 12 に示す。認知症群および対照群の平均年齢±標準偏差 (SD) は、それぞれ 79.27 ± 7.41 および 72.10 ± 5.40 歳で、男性/女性の人数は、20/24 および 24/43 であった。平均年齢は、認知症群と対照群の間で有意差を認め ($P < 0.00010$)、男性/女性の割合は、グループ間で統計学的に有意差を認めなかった ($P = 0.33$)。

術前最高矯正視力 (平均±SD)、は、認知症群の方が、対照群と比べ有意に悪かった (それぞれ 0.64 ± 0.70 vs 0.42 ± 0.42 logMAR; $P = 0.046^*$)。術後最高矯正視力 (平均±SD) も、術後 1 および 3 ヶ月時点において、認知症群の方が対照群よりも有意に悪かった (0.11 ± 0.16 vs -0.030 ± 0.074 および 0.070 ± 0.13 vs -0.021 ± 0.089 logMAR、1 および 3 か月間、それぞれ; $P < 0.00010, P = 0.0012$)。

術後最高矯正視力 (平均±SD) の改善幅に関しては、術後 1 および 3 ヶ月時点において、認知症群と対照群の間に有意な差を認めなかった (0.52 ± 0.63 vs 0.43 ± 0.43 および 0.58 ± 0.68 vs 0.44 ± 0.48 logMAR、1 および 3 か月間、それぞれ; $P = 0.39, P = 0.33$)。

Table 12. 患者データの内訳

| | グループ 1 (認知症群) | グループ 2 (対照群) | P 値 |
|-------------|------------------|-----------------|-----------|
| 患者数 | 44 | 67 | |
| 平均年齢±SD | 79.27±7.41 | 72.10±5.40 | <0.00010* |
| 男性/女性 | 20/24 | 24/43 | 0.33 |
| 糖尿病患者数(%) | 13(29.5%) | 10(14.9%) | 0.093 |
| 高血圧患者数(%) | 27(61.4%) | 31(46.3%) | 0.13 |
| 術前最高矯正視力 | 平均 logMAR 値 ± SD | | |
| | 0.64±0.70 | 0.42±0.42 | 0.046* |
| 術後最高矯正視力 | 平均 logMAR 値±SD | | |
| 術後 1 か月 | 0.11±0.16 | -0.030±0.074 | <0.00010* |
| 術後 3 か月 | 0.070±0.13 | -0.021±0.089 | 0.0012* |
| 術後最高矯正視力改善幅 | 平均 logMAR 値±SD | | |
| 術後 1 か月 | 0.52±0.63 | 0.43±0.43 | 0.39 |
| 術後 3 か月 | 0.58±0.68 | 0.44±0.48 | 0.33 |
| GDS Level | 症例数 | | |
| 3 | 2 | - | |
| 4 | 22 | - | |
| 5 | 9 | - | |
| 6 | 2 | - | |
| 分類不能 | 9 | - | |

P* < 0.05.

術中合併症について

術中合併症の内訳を table 8 に示す。認知症群では、1 眼（2.3%）に PCR を認めた。対照群では、2 眼（3.0%）で不完全な CCC、1 眼（1.5%）でチン小帯断裂を認めた。術中合併症率は認知症群（2.2%）と対照群（4.5%; $P=1.0$ ）の間で統計学的な有意差を認めなかった。局所麻酔下での手術の安全性を調べるため、全身麻酔下で手術を行った 1 例を除いて、術中合併症発生率を比較した。認知症群では、43 眼中 1 眼で PCR を認め（2.3%）、対照群では、67 眼中 2 眼（3.0%）で不完全な CCC、1 眼（1.5%）でチン小帯断裂を認めた。局所麻酔下で手術を施行した症例のみで術中合併症発生率を比較した場合も、2 群間で有意差を認めなかった（ $P=1.0$ ）。

Table 13. 術中合併症の内訳

| | グループ 1 (認知症群) N=44 | グループ 2 (対照群) N=67 | P 値 |
|----------|--------------------------|-------------------------|------|
| 不完全な CCC | | 2(3.0%) | 0.52 |
| 後嚢破損 | 1 (2.3%) | | 0.40 |
| チン小帯断裂 | | 1 (1.5%) | 1.0 |
| 計 | 1(2.3%) | 3 (4.5%) | 1.0 |

VII-2d. 考察

術中合併症について

今回の研究では、認知症群と対照群の間で、術中合併症発生率に有意な差を認めなかった。局所麻酔下で手術を施行した症例のみで比較した場合も同様の結果であった。これは、認知症患者に対して、局所麻酔下で手術をした場合でも安全に手術が可能であることを示唆している。

過去に、局所麻酔下で認知症患者の白内障手術の安全性を検討した報告はない。認知症患者の白内障手術の合併症に関する報告としては、Pershing の報告がある[110]。それによると、認知症患者は、手術中の surgical complexity を認める可能性が非認知症患者と比べ、1.55 倍高いとされている。この報告内の surgical complexity を術中合併症と捉えたと、認知症患者では、非認知症患者に比べて、術中合併症が多いと報告していることになる。ただし、surgical complexity の定義は、手術に際して通常使わない機器を使用した場合と定義されているため、不完全な CCC、虹彩損傷、創口裂傷などの合併症が含まれていない可能性がある。それに、この研究では、局所・全身麻酔下での手術それぞれに対して surgical complexity を比較していない。また、術者技量に関しては不明である。本研究は、熟練者が手術を行った結果に基づいたものであり、その点で Pershing の報告との相違点が生じた可能性がある。

今回の研究に際して忘れていけないことは、認知症患者に対して手術を行った術者は熟練者に限られている、ということである。認知症患者に対する局所麻酔下の手術では患者の協力が得られないことも多く、場合によっては急な体動により手術を一時的に、停止しなければいけないこともあることを念頭に置かなければならない。また、あまりに協力が得られない場合には、手術を途中で中止するという判断が必要になることもあり、やはり、十分な経験を積んだ医師が手術をするのが望ましいと考えられる。

Global Deterioration Scale(GDS)と麻酔方法について

認知機能評価として、GDS がある[111]。認知症の進行度合いに応じて、level1～7 までに分類されている。(table 14) level が 5 以上になると日常生活が困難となり生活に介助が必要な状態である。既報によると、level6 以上の患者に対して手術を行う場合は、全身麻酔下での手術が推奨されている[112]。本研究における GDS 各 level の内訳は、table 14 のようになっている。level3 が 2 例、4 が 22 例、5 が 9 例、6 が 2 例であった。9 例は分類不能であった。今回の研究では、level6 の 1 症例のみを全身麻酔下に手術を施行した。それ以外は、すべての症例が局所麻酔下で手術が可能であった。以上のことより、level6 以上の認知症患者に対して全身麻酔下での手術が推奨されている現状を踏まえると、手術時

間の短縮や侵襲の低下、安全性の確保が以前よりも可能になってきた現在では、我々が思っている以上に、局所麻酔下での認知症患者に対する手術の適応は広がってきているのかもしれない。

加えて、全身麻酔後に認知機能の低下を生じるという報告もある[113-117]。そうした観点からも、認知症患者に対して、全身麻酔よりも局所麻酔での手術を行うメリットはあると考えられる。ただし、GDS レベル 5 以下の認知症患者に対して、局所麻酔下で白内障手術を行った時に、2%で全身麻酔に移行したという報告もあり[118]、場合によっては、手術を途中で終了する選択肢を常に頭に入れながら慎重に手術を進める必要があると考えられる。

Table 14. Grobal Deterioration Scale(GDS)

| Level | 臨床的特徴、具体例 |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1 No cognitive decline | 認知機能低下なし |
| 2 Very mild cognitive decline | 物を置いた場所を忘れる 物の名前を忘れる |
| 3 Mild cognitive decline | 見知らぬ場所で迷子になる 新しく出会った人の名前を覚えられない |
| 4 Moderate cognitive decline | 自分自身の過去の出来事を忘れる 旅行に行くことや、金銭の取扱いが困難になる |
| 5 Moderately severe cognitive decline | 周囲の支援がなくては生活困難になる 住所、電話番号を忘れる 時間や場所に関する見当識障害の出現 |
| 6 Severe cognitive decline | 配偶者の名前を忘れる 過去の記憶は残っているが、最近の出来事はほぼ覚えていない |
| 7 Very severe cognitive decline | 言語能力が失われる 理解できない発話がみられるのみ |

視力予後について

認知症治療中の患者の白内障手術後の視力に関しては、術後 1,3 か月において、認知症患者では視力予後が悪いという結果であった。ただし、対照群だけでなく、認知症群も術前に比べて、有意に視力が改善していた(認知症群：術前 0.64 ± 0.070 vs 術後 1 ヶ月 0.11 ± 0.16 ; $p < 0.00010$, vs 術後 3 ヶ月 0.070 ± 0.13 ; $p < 0.00010$ 、対照群：術前 0.42 ± 0.42 vs 術後 1 ヶ月 -0.030 ± 0.074 ; $p < 0.00010$ 、vs 術後 3 ヶ月 -0.021 ± 0.089 ; $p < 0.00010$)。さらに、視力の改善幅に関しては、認知症群と対照群の間で有意な差を認められなかった。このことより、認知症患者に対しても白内障手術が十分に効果的であることが示唆された。また、GDS スコアと術後視力の改善幅についても解析を行ったところ、有意な関連性は認められず、GDS level によらず手術が有効である可能性が考えられた(術後 1 か月 $p = 0.51$ 、術後 3 か月 $p = 0.77$)。

認知症患者では、検眼鏡的な異常を認めない場合でも、視力予後不良である事が多く、その原因としては、検眼鏡的に分からない網膜や視神経の変性や異常がある可能性や、認知機能の低下に伴った視力検査の質の低下が原因と考えられている[119]。視力検査自体が、自覚的な検査であるため、認知機能が低下している患者に対してその指標を利用して評価するのは限界があると考えられる。実際に、認知症患者に視力検査を行うと、非認知症患者に比べ検査値が

安定しないことも多く、明らかな眼病変を認めないにもかかわらず、視力不良といった視力と他覚所見との解離を認める症例をしばしば経験する。

視力以外をアウトカムとして評価した場合、認知症患者は白内障術後に認知機能が回復したという報告や QOL の改善が見られたという報告、場合によっては、寿命の延長する可能性があるとする報告がある[120-122]。

以上のことより、認知症患者に対して白内障手術に臨む場合、視力改善は期待できると考えられるが、視力予後だけに注目して、手術の意義を問うのではなく、患者本人の全身状態や周りの人々のサポート状況など患者背景を踏まえて、手術適応を判断することも大切であると考えられる。

本研究の限界と問題点について

本研究の問題点としては、まず、認知症群と非認知症群の平均年齢に差があるということが挙げられる。ただし、非認知症群で有意に年齢が低くなっており、もし、年齢をそろえた群（非認知症群の平均年齢がもっと高い群）と比較した場合でも、認知症患者に対する手術の有効性及び安全性に対する結果は変わらないのではないかと考えられる。次に、選択バイアスの問題が挙げられる。本研究では、安全に認知症患者に対して手術をすることが可能であった。ただし、前提として、病院に来院する患者は、本人もしくはその介助者がなん

らかの日常的な不都合を感じて、治療目的に来院している。Pershing の報告では、認知症患者が白内障手術を受ける割合は、非認知症患者の約 50%とも報告されている[110]。そのため、実際には、重度の認知症のため病院に来ることができない患者が潜在的に多数いると考えられる。すなわち本研究で言える結論としては、少なくとも本人もしくは周りの人が、手術・治療を望んで来院された患者さんに限れば、熟練者が手術をすれば、認知症があっても安全に手術が可能であったということと言える。

その他にも、高齢者や認知症患者に対する視機能の評価を視力検査のみで行うのには限界があると考えられる。眼は見えているが、それをうまく表出できない可能性は多分に存在すると考えらえる。認知症患者に対する白内障手術の影響を正確に評価するためには、視力だけでなく、術後の ADL や QOL の改善度、介助者の負担など、様々な要素を加えて総合的に判断するのが望ましいと考えられる。

まとめ

認知症患者の白内障に対する超音波乳化吸引術の手術成績を検討した。認知症患者の視機能評価は難しいが、患者もしくは介助者が治療を希望する場合、熟練した術者が手術を行えば、認知症のない患者と同様に視力の改善が期待でき、

かつ安全に手術を行うことが可能であることが示唆された。

VIII. 本研究全体の結論

今回の研究を通して、高齢者における眼の変化および治療について考えてきた。

研究 1 を通じて、加齢および生活習慣が PVD に影響を与える要因と PVD が眼内に与える影響について検討した。

- ・継続的な喫煙習慣により、PVD の進行が遅れる可能性があることが分かった。

- ・PVD により、網膜浅層の FAZ が縮小し、VD が低下する可能性があることが分かった。

研究 2 を通じて、高齢者に対する白内障手術の有効性と安全性について検討した。

- ・白内障手術は 90 歳以上の超高齢者であっても、最新のデバイスを使って、熟練した外科医が手術を行えば、若年者と同様の視力の改善が期待できること、かつ安全に手術を行うことができることが示唆された。

- ・認知症患者に対しても、最近の医療技術の発達により、多くの場合、局所麻酔で安全に手術を行うことができ、かつ有効であることが示唆された。

最後に、

高齢者の診察、治療に当たる際には、若年者とは違うことをしっかりと意識するべきである。高齢者は、若年者と比較して、全身性の機能低下や疾患を合併していることが多い。眼に関しても、PVDの有無やそれに伴った網膜微小血管構造の変化など、検眼鏡的な検査だけでは気が付かない異常を来していることもある。そうした高齢者の特徴を十分に理解した上で、的確な診断と治療を行えば、治療の効果が期待できるので、適応があれば積極的に治療を行う姿勢も必要だと考えられる。

IX. 謝辞

本研究の機会を与えて下さった東京大学大学院医学系研究科外科学専攻眼科学教室、相原一教授に心からの感謝の気持ちと御礼を申し上げさせていただきます。また、本研究を進めるにあたり東京大学大学院医学系研究科外科学専攻眼科学教室、加藤聡准教授、本庄恵准教授、上田高志先生には多大なるご高配とご指導、ご鞭撻を賜りました。本研究の遂行に当たり、多大なるご協力を頂きました東京都健康長寿医療センター、沼賀二郎先生に感謝の意を表し、謝辞にかえさせていただきます。

X. 参考文献

1. 健康長寿ネット 日本の超高齢社会の特徴 2019. Available from: <https://www.tyojyu.or.jp/net/kenkou-tyoju/tyojyu-shakai/nihon.html>.
2. 総務省統計局 高齢者の人口 [cited 2020 17 October]. Available from: <https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1211.html>.
3. 坪田一男. 眼科プラクティス 22 抗加齢眼科学: 文光堂; 2008.
4. 辻川明孝. 「アイフレイル」対策活動. 日眼会誌. 2021;125 巻 4 号:459-62.
5. Ramovecchi P, Salati C, Zeppieri M. Spontaneous posterior vitreous detachment: A glance at the current literature. *World J Exp Med*. 2021;11(3):30-6. Epub 2021/06/19. doi: 10.5493/wjem.v11.i3.30. PubMed PMID: 34141604; PubMed Central PMCID: PMCPMC8188834.
6. Tsukahara M, Mori K, Gehlbach PL. Posterior Vitreous Detachment as Observed by Wide-Angle OCT Imaging. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1372-83. Epub 2018/04/07. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.02.039. PubMed PMID: 29631900.
7. Ahmed F, Tripathy K. Posterior Vitreous Detachment. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
8. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371-82.e1. Epub 2010/02/23. doi: 10.1016/j.ajo.2009.11.022. PubMed PMID: 20172065.
9. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(8):690-8. Epub 2004/08/17. doi: 10.1007/s00417-004-0980-1. PubMed PMID: 15309558.
10. Nesmith BL, Palacio AC, Schaal Y, Gupta A, Schaal S. DIABETES ALTERS THE MAGNITUDE OF VITREOMACULAR ADHESION. *Retina*. 2017;37(4):749-52. Epub 2016/07/30. doi: 10.1097/iae.0000000000001228. PubMed PMID: 27471829.
11. 高橋正孝 梯秋. 細隙灯顕微鏡による硝子体検査法-後部硝子体剥離の診断-2008.
12. 平形明人. どう診て治す? 網膜剥離 2016.
13. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81. Epub 1991/11/22. doi: 10.1126/science.1957169. PubMed PMID: 1957169; PubMed Central PMCID: PMCPMC4638169.
14. 板谷正紀. 眼底用光干渉断層計の進歩. *MEDICAL PHOTONICS*. 2011;No.7:58-64.
15. 伊藤雅英、安野嘉晃、谷田貝豊彦. フーリエドメイン光コヒーレンストモグラフィ. *視覚の科学*. 2005;26:50-6.
16. American Academy of Ophthalmology What are cataracts? [cited 28/11/2020]. Available

from: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-are-cataracts>.

17. 常岡寛. これからの白内障手術. 日本視能訓練士協会誌. 2008;11-8.
18. Chang DF. The Continuing Evolution of Cataract Surgery. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2017;6(4):308. Epub 2017/06/28. doi: 10.22608/apo.2017191. PubMed PMID: 28653818.
19. Davis G. The Evolution of Cataract Surgery. *Mo Med*. 2016;113(1):58-62. Epub 2016/04/05. PubMed PMID: 27039493; PubMed Central PMCID: PMC6139750.
20. 大鹿哲郎. 超音波白内障手術 ABC2004.
21. Robbie SJ, Muhtaseb M, Qureshi K, Bunce C, Xing W, Ionides A. Intraoperative complications of cataract surgery in the very old. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1516-8. Epub 2006/08/11. doi: 10.1136/bjo.2006.098764. PubMed PMID: 16899530; PubMed Central PMCID: PMC61857515.
22. Desai P, Minassian DC, Reidy A. National cataract surgery survey 1997-8: a report of the results of the clinical outcomes. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(12):1336-40. Epub 1999/11/27. doi: 10.1136/bjo.83.12.1336. PubMed PMID: 10574810; PubMed Central PMCID: PMC61722910.
23. 丸尾敏夫, 本田孔士, 白井正彦, 田野保雄. 眼科学 2002. 1253-47 p.
24. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-9. Epub 2013/09/17. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042. PubMed PMID: 24053995.
25. Chung SE, Kim KH, Kang SW. Retinal breaks associated with the induction of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(6):1012-6. Epub 2009/03/27. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.013. PubMed PMID: 19327743.
26. Tagawa H, McMeel JW, Trempe CL. Role of the vitreous in diabetic retinopathy. II. Active and inactive vitreous changes. *Ophthalmology*. 1986;93(9):1188-92. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33608-x. PubMed PMID: 2433663.
27. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14652-9. Epub 2014/10/31. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14652. PubMed PMID: 25356028; PubMed Central PMCID: PMC614209531.
28. Stradling C, Hamid M, Taheri S, Thomas GN. A review of dietary influences on cardiovascular health: part 2: dietary patterns. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014;14(1):50-63. Epub 2014/07/06. doi: 10.2174/1871529x14666140701095426. PubMed PMID: 24993125.
29. Bartal M. Health effects of tobacco use and exposure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(6):545-54. Epub 2002/05/01. PubMed PMID: 11980288.

30. Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Fujiwara Y, Ihara K, et al. Relationships among peak expiratory flow rate, body composition, physical function, and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):331-40. Epub 2017/06/01. doi: 10.1007/s40520-017-0777-9. PubMed PMID: 28560545.
31. Kawai H, Ihara K, Kera T, Hirano H, Fujiwara Y, Tanaka M, et al. Association between statin use and physical function among community - dwelling older Japanese adults. *Geriatrics & Gerontology International*. 2018;18(4):623-30.
32. Novak MA, Welch RB. Complications of acute symptomatic posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 1984;97(3):308-14. Epub 1984/03/01. doi: 10.1016/0002-9394(84)90628-7. PubMed PMID: 6702968.
33. Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology*. 1988;95(7):917-24. Epub 1988/07/01. doi: 10.1016/s0161-6420(88)33075-7. PubMed PMID: 3174041.
34. Bu SC, Kuijer R, Li XR, Hooymans JM, Los LI. Idiopathic epiretinal membrane. *Retina*. 2014;34(12):2317-35. Epub 2014/11/02. doi: 10.1097/iae.0000000000000349. PubMed PMID: 25360790.
35. McDonald HR, Johnson RN, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1397-402; discussion 403. Epub 1994/08/01. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31158-4. PubMed PMID: 8058284.
36. Hayashi K, Sato T, Manabe SI, Hirata A, Yoshimura K. Posterior vitreous detachment in patients with diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(2):187-95. Epub 2020/02/13. doi: 10.1007/s10384-020-00720-9. PubMed PMID: 32048080.
37. Ilim O, Akkin C, Oztas Z, Nalcaci S, Afrashi F, Degirmenci C, et al. The Role of Posterior Vitreous Detachment and Vitreomacular Adhesion in Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(3):223-9. Epub 2017/03/16. doi: 10.3928/23258160-20170301-05. PubMed PMID: 28297034.
38. Hassan M, Nguyen NV, Halim MS, Afridi R, Sadiq MA, Karkhur S, et al. Effect of vitreomacular adhesion on the treatment outcomes in the STOP-Uveitis clinical trial for non-infectious uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019;9(1):12. Epub 2019/07/22. doi: 10.1186/s12348-019-0179-6. PubMed PMID: 31325001; PubMed Central PMCID: PMC6642237.
39. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:25. Epub 2016/11/17. doi: 10.1186/s40942-016-0050-y. PubMed PMID: 27847643; PubMed Central PMCID: PMC65088466.
40. Liu JJ, Witkin AJ, Adhi M, Grulkowski I, Kraus MF, Dhalla AH, et al. Enhanced vitreous imaging in healthy eyes using swept source optical coherence tomography. *PLoS One*.

- 2014;9(7):e102950. Epub 2014/07/19. doi: 10.1371/journal.pone.0102950. PubMed PMID: 25036044
41. Hayreh SS, Jonas JB. Posterior vitreous detachment: clinical correlations. *Ophthalmologica*. 2004;218(5):333-43. Epub 2004/08/31. doi: 10.1159/000079476. PubMed PMID: 15334015.
 42. Hayashi K, Sato T, Manabe SI, Hirata A. Sex-Related Differences in the Progression of Posterior Vitreous Detachment with Age. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(3):237-43. Epub 2019/04/25. doi: 10.1016/j.oret.2018.10.017. PubMed PMID: 31014700.
 43. Shen Z, Duan X, Wang F, Wang N, Peng Y, Liu DT, et al. Prevalence and risk factors of posterior vitreous detachment in a Chinese adult population: the Handan eye study. *BMC Ophthalmol*. 2013;13(1):33. Epub 2013/07/17. doi: 10.1186/1471-2415-13-33. PubMed PMID: 23855829; PubMed Central PMCID: PMC3726418.
 44. Chuo JY, Lee TY, Hollands H, Morris AH, Reyes RC, Rossiter JD, et al. Risk factors for posterior vitreous detachment: a case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):931-7. Epub 2006/12/13. doi: 10.1016/j.ajo.2006.08.002. PubMed PMID: 17157578.
 45. Nita M, Grzybowski A. Smoking and Eye Pathologies. A Systemic Review. Part II. Retina Diseases, Uveitis, Optic Neuropathies, Thyroid-Associated Orbitopathy. *Curr Pharm Des*. 2017;23(4):639-54. Epub 2017/01/13. doi: 10.2174/1381612823666170111095723. PubMed PMID: 28078992.
 46. Wang SZ, Tong QH, Wang HY, Lu QK, Xu YF. The Association between Smoking and Epiretinal Membrane. *Sci Rep*. 2016;6:38038. Epub 2016/11/30. doi: 10.1038/srep38038. PubMed PMID: 27897264; PubMed Central PMCID: PMC5126679.
 47. Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Fujiwara Y, Ihara K, et al. Relationships among peak expiratory flow rate, body composition, physical function, and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2018;30(4):331-40.
 48. Sun Z, Tang F, Wong R, Lok J, Szeto SKH, Chan JCK, et al. OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study. *Ophthalmology*. 2019;126(12):1675-84. Epub 2019/06/26. doi: 10.1016/j.optha.2019.06.016. PubMed PMID: 31358386.
 49. JJ F. Extending the Linear Model With R: Generalized Linear, Mixed Effects and Nonparametric Regression Models. 2nd ed: Taylor & Francis; 2016. 195-224,75-91 p.
 50. Asano S, Murata H, Matsuura M, Fujino Y, Asaoka R. Early Detection of Glaucomatous Visual Field Progression Using Pointwise Linear Regression With Binomial Test in the Central 10 Degrees. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:140-9. Epub 2018/11/23. doi: 10.1016/j.ajo.2018.11.004. PubMed PMID: 30465746.
 51. Itakura H, Kishi S. Evolution of vitreomacular detachment in healthy subjects. *JAMA*

Ophthalmol. 2013;131(10):1348-52. Epub 2013/08/27. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4578. PubMed PMID: 23974841.

52. Degirmenci C, Afrashi F, Montes J, Oztas Z, Nalcaci S, Akkin C. Evaluation of posterior vitreous detachment after uneventful phacoemulsification surgery by optical coherence tomography and ultrasonography. *Clin Exp Optom.* 2017;100(1):49-53. Epub 2016/07/21. doi: 10.1111/cxo.12417. PubMed PMID: 27435335.

53. Hilford D, Hilford M, Mathew A, Polkinghorne PJ. Posterior vitreous detachment following cataract surgery. *Eye (Lond).* 2009;23(6):1388-92. Epub 2008/09/09. doi: 10.1038/eye.2008.273. PubMed PMID: 18776863.

54. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res.* 2012;91(2):142-9. Epub 2011/08/31. doi: 10.1177/0022034511421200. PubMed PMID: 21876032; PubMed Central PMCID: PMC3261116 authorship and/or publication of this article.

55. Hosseinzadeh A, Thompson PR, Segal BH, Urban CF. Nicotine induces neutrophil extracellular traps. *J Leukoc Biol.* 2016;100(5):1105-12. Epub 2016/11/02. doi: 10.1189/jlb.3AB0815-379RR. PubMed PMID: 27312847; PubMed Central PMCID: PMC5069087.

56. Lee J, Luria A, Rhodes C, Raghu H, Lingampalli N, Sharpe O, et al. Nicotine drives neutrophil extracellular traps formation and accelerates collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):644-53. Epub 2016/12/26. doi: 10.1093/rheumatology/kew449. PubMed PMID: 28013195; PubMed Central PMCID: PMC5850711.

57. Schwab C, Ivastinovic D, Borkenstein A, Lackner EM, Wedrich A, Velikay-Parel M. Prevalence of early and late stages of physiologic PVD in emmetropic elderly population. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):e179-84. Epub 2011/11/23. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02310.x. PubMed PMID: 22103663.

58. Shao L, Xu L, You QS, Wang YX, Chen CX, Yang H, et al. Prevalence and associations of incomplete posterior vitreous detachment in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *PLoS One.* 2013;8(3):e58498. Epub 2013/04/02. doi: 10.1371/journal.pone.0058498. PubMed PMID: 23544043; PubMed Central PMCID: PMC3609755.

59. Hwang ES, Kraker JA, Griffin KJ, Sebag J, Weinberg DV, Kim JE. Accuracy of Spectral-Domain OCT of the Macula for Detection of Complete Posterior Vitreous Detachment. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(2):148-53. Epub 2019/12/23. doi: 10.1016/j.oret.2019.10.013. PubMed PMID: 31864940; PubMed Central PMCID: PMC7008078.

60. Palacio AC, Gupta A, Nesmith BL, Jadav PR, Schaal Y, Schaal S. VITREOMACULAR ADHESION EVOLUTION WITH AGE IN HEALTHY HUMAN EYES. *Retina.*

2017;37(1):118-23. Epub 2016/06/17. doi: 10.1097/iae.0000000000001115. PubMed PMID: 27306115.

61. Toyama T, Hashimoto Y, Kawai H, Azuma K, Shiraya T, Araki F, et al. Continued smoking and posterior vitreous adhesion in the elderly evaluated on swept-source optical coherence tomography. *Sci Rep.* 2020;10(1):18460. Epub 2020/10/30. doi: 10.1038/s41598-020-75590-9. PubMed PMID: 33116238

62. 大鹿哲郎, 小椋祐一郎, 門之園一明. 眼手術学 網膜・硝子体 I 2012. 200-5 p.

63. Hikichi T, Yoshida A, Konno S, Trempe CL. [Role of the vitreous in central retinal vein occlusion]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1996;100(1):63-8. Epub 1996/01/01. PubMed PMID: 8644531.

64. Gella L, Raman R, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence of posterior vitreous detachment in the population with type II diabetes mellitus and its effect on diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study SN-DREAMS report no. 23. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(3):262-7. Epub 2012/04/06. doi: 10.1007/s10384-012-0134-7. PubMed PMID: 22476626.

65. Milston R, Madigan MC, Sebag J. Vitreous floaters: Etiology, diagnostics, and management. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(2):211-27. Epub 2015/12/08. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.11.008. PubMed PMID: 26679984.

66. Carrero JL. Incomplete posterior vitreous detachment: prevalence and clinical relevance. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(3):497-503. Epub 2011/11/08. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.036. PubMed PMID: 22071231.

67. Mayr-Sponer U, Waldstein SM, Kundi M, Ritter M, Golbaz I, Heiling U, et al. Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2620-9. Epub 2013/07/16. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.032. PubMed PMID: 23870300.

68. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66-100. Epub 2017/07/29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.07.002. PubMed PMID: 28760677; PubMed Central PMCID: PMC5600872.

69. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, et al. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2352-67. Epub 2016/08/11. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.008. PubMed PMID: 27523615.

70. Bowl W, Bowl M, Schweinfurth S, Holve K, Knobloch R, Stieger K, et al. OCT angiography in young children with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Retina.*

2018;2(9):972-8.

71. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB, Zheng F, Motulsky EH, Roisman L, et al. Natural history of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography. *Ophthalmology*. 2018;125(2):255-66.

72. Shiihara H, Sakamoto T, Yamashita T, Kakiuchi N, Otsuka H, Terasaki H, et al. Reproducibility and differences in area of foveal avascular zone measured by three different optical coherence tomographic angiography instruments. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-8.

73. Kim K, Kim ES, Yu SY. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(9):1226-31. Epub 2017/12/21. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311149. PubMed PMID: 29259019.

74. Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, Kimura S, Shiode Y, Hirano M, et al. Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. *Plos one*. 2017;12(11):e0188572.

75. Tan CS, Lim LW, Chow VS, Chay IW, Tan S, Cheong KX, et al. Optical coherence tomography angiography evaluation of the parafoveal vasculature and its relationship with ocular factors. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT224-OCT34.

76. Alibhai AY, Moulton EM, Shahzad R, Rebhun CB, Moreira-Neto C, McGowan M, et al. Quantifying microvascular changes using OCT angiography in diabetic eyes without clinical evidence of retinopathy. *Ophthalmology Retina*. 2018;2(5):418-27.

77. Li T, Jia Y, Wang S, Wang A, Gao L, Yang C, et al. Retinal microvascular abnormalities in children with type 1 diabetes mellitus without visual impairment or diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2019;60(4):990-8.

78. Lee WH, Park J-H, Won Y, Lee M-W, Shin Y-I, Jo Y-J, et al. Retinal microvascular change in hypertension as measured by optical coherence tomography angiography. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-7.

79. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT211-OCT23.

80. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(13):5780-7.

81. Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, Gu R, Xu H, et al. Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(5):3212-7.

82. Linderman R, Salmon AE, Strampe M, Russillo M, Khan J, Carroll J. Assessing the accuracy of foveal avascular zone measurements using optical coherence tomography angiography: segmentation and scaling. *Translational Vision Science & Technology*. 2017;6(3):16-.
83. Samara WA, Say EAT, Khoo CTL, Higgins TP, Magrath G, Ferenczy S, et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2188-95.
84. Gandorfer A. Enzymatic vitreous disruption. *Eye (Lond)*. 2008;22(10):1273-7. Epub 2008/02/23. doi: 10.1038/eye.2008.29. PubMed PMID: 18292784.
85. Umbrello M, Dyson A, Feelisch M, Singer M. The key role of nitric oxide in hypoxia: hypoxic vasodilation and energy supply-demand matching. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(14):1690-710. Epub 2013/01/15. doi: 10.1089/ars.2012.4979. PubMed PMID: 23311950.
86. Tsuboi K, Fukutomi A, Sasajima H, Ishida Y, Kusaba K, Kataoka T, et al. Visual Acuity Recovery After Macular Hole Closure Associated With Foveal Avascular Zone Change. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(8):20. Epub 2020/08/29. doi: 10.1167/tvst.9.8.20. PubMed PMID: 32855867; PubMed Central PMCID: PMC7422767.
87. Demirel S, Degirmenci MFK, Bilici S, Yanik Ö, Batioğlu F, Özmert E, et al. The Recovery of Microvascular Status Evaluated by Optical Coherence Tomography Angiography in Patients after Successful Macular Hole Surgery. *Ophthalmic Res*. 2018;59(1):53-7. Epub 2017/11/29. doi: 10.1159/000484092. PubMed PMID: 29183023.
88. Mihailovic N, Eter N, Alnawaiseh M. [Foveal avascular zone and OCT angiography. An overview of current knowledge]. *Ophthalmologe*. 2019;116(7):610-6. Epub 2018/12/21. doi: 10.1007/s00347-018-0838-2. PubMed PMID: 30569234.
89. Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, Aloia R, De Nicola C, Mattei PA, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(10):1545-51. Epub 2017/10/25. doi: 10.18240/ijo.2017.10.11. PubMed PMID: 29062774; PubMed Central PMCID: PMC5638976.
90. Ashraf M, Sampani K, Clermont A, Abu-Qamar O, Rhee J, Silva PS, et al. Vascular Density of Deep, Intermediate and Superficial Vascular Plexuses Are Differentially Affected by Diabetic Retinopathy Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(10):53. Epub 2020/09/01. doi: 10.1167/iovs.61.10.53. PubMed PMID: 32866267; PubMed Central PMCID: PMC7463180
91. Wen C, Pei C, Xu X, Lei J. Influence of Axial Length on Parafoveal and Peripapillary Metrics from Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Curr Eye Res*. 2019;44(9):980-6. Epub 2019/04/18. doi: 10.1080/02713683.2019.1607393. PubMed PMID: 30995128.

92. McCarty CA, Keeffe JE, Taylor HR. The need for cataract surgery: projections based on lens opacity, visual acuity, and personal concern. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):62-5. doi: 10.1136/bjo.83.1.62. PubMed PMID: 10209437; PubMed Central PMCID: PMC1722775.
93. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, Muñoz B, Schein OD, Fried LP, et al. The association of multiple visual impairments with self-reported visual disability: SEE project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(1):64-72. PubMed PMID: 11133849.
94. Branch LG, Horowitz A, Carr C. The implications for everyday life of incident self-reported visual decline among people over age 65 living in the community. *Gerontologist*. 1989;29(3):359-65. doi: 10.1093/geront/29.3.359. PubMed PMID: 2788109.
95. Lee PP, Spritzer K, Hays RD. The impact of blurred vision on functioning and well-being. *Ophthalmology*. 1997;104(3):390-6. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30303-0. PubMed PMID: 9082261.
96. Klein R, Klein BE, Moss SE. Age-related eye disease and survival. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):333-9. doi: 10.1001/archopht.1995.01100030089026. PubMed PMID: 7887847.
97. Lundström M, Stenevi U, Thorburn W. Cataract surgery in the very elderly. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(3):408-14. doi: 10.1016/s0886-3350(99)00418-6. PubMed PMID: 10713238.
98. Mutoh T, Isome S, Matsumoto Y, Chikuda M. Cataract surgery in patients older than 90 years of age. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2):140-4. Epub 2012/03/13. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.01.009. PubMed PMID: 22560418.
99. 眼科学 第2版. 250 p.
100. 松井栄一郎, 松島博之, 松本佳浩, 妹尾正. 加齢と眼疾患. *Dokkyo Journal of Medical Sciences*. 2008;35(3):251-8.
101. Mönestam E, Wachmeister L. Impact of cataract surgery on the visual ability of the very old. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):145-55. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00900-0. PubMed PMID: 14700658.
102. Syam PP, Eleftheriadis H, Casswell AG, Brittain GP, McLeod BK, Liu CS. Clinical outcome following cataract surgery in very elderly patients. *Eye (Lond)*. 2004;18(1):59-62. doi: 10.1038/sj.eye.6700521. PubMed PMID: 14707968.
103. Michalska-Małecka K, Nowak M, Gościńiewicz P, Karpe J, Słowińska-Łożyńska L, Łypaczewska A, et al. Results of cataract surgery in the very elderly population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1041-6. Epub 2013/08/07. doi: 10.2147/CIA.S44834. PubMed PMID: 23966774; PubMed Central PMCID: PMC3741036.
104. Berler DK. Intraoperative complications during cataract surgery in the very old. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:127-30; discussion 30-2. Epub 2001/02/24. PubMed PMID:

- 11190016; PubMed Central PMCID: PMCPMC1298219.
105. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* 2018;131(10):1161-9. Epub 2018/02/06. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022. PubMed PMID: 29425707.
106. 内閣府 平成 29 年版高齢社会白書.
107. World Organisation . Dementia: a public health priority. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>(Accessed 14 October 2020) [Internet].
108. Lemer A, Debanne S, Belkin J, Lass J, Riedel T, Steinemann T, et al. Visual and cognitive improvement following cataract surgery in subjects with dementia. *Alzheimer's Imaging Consortium(IC).* 2014. doi: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2014.05.630>.
109. Kheirkhah F, Roustaei G, Mohebbi Abivardi E, Hamidia A, Javadian Kutenai S. Improvement in Cognitive Status and Depressive Symptoms Three Months after Cataract Surgery. *Caspian J Intern Med.* 2018;9(4):386-92. Epub 2018/12/05. doi: 10.22088/cjim.9.4.386. PubMed PMID: 30510654; PubMed Central PMCID: PMCPMC6230457.
110. Pershing S, Henderson VW, Goldstein MK, Lu Y, Bundorf MK, Rahman M, et al. Cataract Surgery Complexity and Surgical Complication Rates Among Medicare Beneficiaries With and Without Dementia. *Am J Ophthalmol.* 2021;221:27-38. Epub 2020/08/24. doi: 10.1016/j.ajo.2020.08.025. PubMed PMID: 32828874; PubMed Central PMCID: PMCPMC7736486.
111. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-9. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136. PubMed PMID: 7114305.
112. Kumar CM, Seet E. Cataract surgery in dementia patients-time to reconsider anaesthetic options. *Br J Anaesth.* 2016;117(4):421-5. doi: 10.1093/bja/aew301. PubMed PMID: 28077527.
113. Jefferis JM, Clarke MP, Taylor JP, Brittain KR. Challenges for the cataract surgeon treating people with dementia: a qualitative study exploring anesthetic choices. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1993-9. Epub 2014/09/26. doi: 10.2147/OPHTH.S69388. PubMed PMID: 25328382; PubMed Central PMCID: PMCPMC4196883.
114. Norregaard JC, Hindsberger C, Alonso J, Bellan L, Bernth-Petersen P, Black C, et al. Visual outcomes of cataract surgery in the United States, Canada, Denmark, and Spain. Report From the International Cataract Surgery Outcomes Study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(8):1095-100. doi: 10.1001/archophth.116.8.1095. PubMed PMID: 9715691.
115. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2010;22 Suppl 3:67-79. doi: 10.3233/JAD-2010-

101086. PubMed PMID: 20858956.
116. Yang CW, Fuh JL. Exposure to general anesthesia and the risk of dementia. *J Pain Res.* 2015;8:711-8. Epub 2015/10/16. doi: 10.2147/JPR.S55579. PubMed PMID: 26527897; PubMed Central PMCID: PMC4621175.
117. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, Sun WZ, Wang JL, Wang SJ, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry.* 2014;204(3):188-93. Epub 2013/07/25. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119610. PubMed PMID: 23887997; PubMed Central PMCID: PMC4393441.
118. Kumar CM, Gopal L, Seet E. Choosing anesthesia options for cataract surgery in patients with dementia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(1):81-4. Epub 2019/05/07. doi: 10.4103/joacp.JOACP_22_18. PubMed PMID: 31057246; PubMed Central PMCID: PMC6495616.
119. Jefferis JM, Taylor JP, Clarke MP. Does cognitive impairment influence outcomes from cataract surgery? Results from a 1-year follow-up cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(3):412-7. Epub 2014/10/08. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305657. PubMed PMID: 25287367; PubMed Central PMCID: PMC4345983.
120. Ishii K, Kabata T, Oshika T. The impact of cataract surgery on cognitive impairment and depressive mental status in elderly patients. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(3):404-9. Epub 2008/07/08. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.014. PubMed PMID: 18602079.
121. Marx MS, Werner P, Billig N, Watson VJ, Cohen-Mansfield J, Feldman R. Outcomes of cataract surgery in nursing home residents. *Psychosomatics.* 1995;36(3):254-61. doi: 10.1016/S0033-3182(95)71664-4. PubMed PMID: 7638312.
122. Yu WK, Chen YT, Wang SJ, Kuo SC, Shia BC, Liu CJ. Cataract surgery is associated with a reduced risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2015;22(10):1370-7, e79-80. Epub 2014/09/08. doi: 10.1111/ene.12561. PubMed PMID: 25196252.