

博士論文

論文題目 角膜手術と屈折・視力に関する検討

氏名 宮井 尊史

目次

要旨	6
序文	8
1) 角膜手術と屈折・視力	8
2) 屈折異常とその矯正方法	9
3) 眼科臨床における視力測定、屈折検査の意義と方法	10
4) 全層角膜移植眼と不正乱視	14
5) 屈折矯正手術の歴史と方法	16
6) PRK と LASIK の術式の比較	19
第1部：角膜形状解析データを用いた角膜移植後眼に対する視力測定方法	21
1) 緒言	22
2) 方法	24
3) 結果	27
4) 考察	35

第2部：エキシマレーザー角膜屈折矯正手術 Laser in situ keratomileusis 及び Photorefractive Keratectomy の長期成績の比較	39
1) 緒言	40
2) 方法	42
2-1)対象	42
2-2) 術式	44
2-3) 検査	45
2-4) 統計学的方法	47
3) 結果	48
3-1) 視力	48
3-2) 自覚屈折	53
3-3) 中心角膜厚	55
3-4) 角膜前面及び後面の位置データの変化	57
3-5) 合併症	59
4) 考察	61

第3部：エキシマレーザー角膜屈折矯正手術 Laser in situ keratomileusis

及び Photorefractive Keratectomy の長期成績報告のメタ解析 65

1) 緒言 66

2) 方法 67

2-1) 研究計画の登録 68

2-2) 論文の選択及び除外基準 69

2-3) 情報源 70

2-4) 文献の検索 71

2-5) 研究の選択 72

2-6) データの抽出過程 73

2-7) 検討項目 75

2-8) 要約指標 75

2-9) 個々の研究の質の評価 76

2-10) 結果の統合 78

2-11) 研究全般に関するバイアスの検討 79

2-12) 追加分析 79

3) 結果 80

3-1) 研究の選択 80

3-2) 研究の特性	86
3-3) 個々の研究の質の評価	94
3-4) バイアスの危険性の表	101
3-5) バイアスの危険性のグラフ	93
3-6) 実際に統合することの可能であった評価項目について	94
3-7) 個々の研究の結果／結果の統合	97
3-8) 研究全般に関するバイアスの検討	107
4) 考察	113
4-1) エビデンスの要約	123
4-2) 限界	126
4-3) 結論	128
4-4) 資金	129
本研究全体の結論	130
謝辞	132
参考文献	133

要旨

角膜に対する眼科手術は、角膜移植手術と角膜屈折矯正手術とに大別でき、共に角膜を不可逆に変形させる手術である。角膜はヒト光学系の中で最大の屈折力を持つ組織であり、角膜手術は角膜の形状を変化させることにより屈折力に対して大きな影響を与えうる。角膜屈折力の変化は視力にも影響するため、手術が患者の視機能に与える影響は大きい。本研究では、角膜手術と視力及び屈折に関連した検討を行った。角膜移植の代表的術式である全層角膜移植術後は不正乱視が強くなり、矯正視力測定が困難になることが多い。第一部では角膜形状解析装置による屈折力測定を用いた新しい視力測定方法についての検討を行い、従来の視力測定方法よりも簡便かつ良好な結果を得た。また、角膜屈折矯正手術の代表的術式である Photorefractive keratectomy (PRK) 及び Laser in situ keratomileusis (LASIK) 後の術後は短期的には LASIK の方が視力の回復が早く PRK に対して優位であることが知られているが、その長期成績については議論の分かれるところもある。今回は両術式の長期成績について比較検討をするために、第2部では両術式に関する後ろ向き比較研究を行い、術後2年目まで見られた LASIK の PRK に対する優位性が術後3年目、4年目までは継続しないという結果が得られた。また、第3部では PRK と LASIK の長期成績報告のメタ解析を行い異質性が低い結果の多くは PRK と LASIK に差がない結果となったが、

対象が強度近視以上の試験のみの統合となった術後 10 年目の等価球面度数のみ
PRK が LASIK に比べ近視化するという結果が得られた。

序文

1) 角膜手術と屈折・視力

角膜の屈折力は約 40 Diopter (以下 D)、水晶体の屈折力は約 20D であり、角膜は眼球全体の屈折力の約 2/3 を角膜が担うヒト光学系の中で最大の屈折力を持つ組織である。角膜の歪みや変形は角膜の屈折に影響を与え、乱視や収差を引き起こし、網膜の結像に影響を与えることが知られている。

眼科分野では角膜疾患の治療や屈折矯正の目的で角膜に対する手術が行われている。現在行われている角膜手術は、角膜を削って形状を変化させることにより屈折を調整する屈折矯正手術と主に混濁した角膜を治療のために取り除き、代わりに献眼者の透明な角膜を移植する角膜移植手術が大きな柱となっている。これらの手術では、エキシマレーザーやメス、縫合により角膜の形状を生来の形から変化させることになり、その結果として屈折および視力の変化が生じる。

2) 屈折異常とその矯正方法

屈折異常の種類は近視、遠視、乱視がある。近視は眼球内に入ってきた平行光線が網膜より前で結像する状態であり、遠視は眼球内に入ってきた平行光線が網膜より後ろで結像する状態である。

また、乱視は正乱視と不正乱視の2種類に分かれる。正乱視は光が2カ所で焦線をつくる状態で、ほとんどの乱視は正乱視に分類される。一方、不正乱視はどこにも焦点が結ばれない乱視である。

こうした屈折異常についての矯正方法は、通常、眼鏡、コンタクトレンズなどが用いられるが、裸眼視力の向上を目的とした屈折矯正方法として、屈折矯正手術がある。

3) 眼科臨床における視力測定、屈折検査の意義と方法

眼科臨床において、視力検査は、疾患の有無や視機能の状態を把握する上で重要な検査である。静止視力を測定する方法としてランドルト環（図1）を用いた測定方法が広く用いられている。大きさの異なるC字型の環の開いている部分の指す方向を識別することによって、2点が離れていることを見分けられる最小の視覚を測定する方法である。

ランドルト環はフランスの眼科医 Edmund Landolt(1846-1926)によって開発され彼の名前がそのまま名称になっている。1909年にはイタリアの国際眼科学会で国際的な標準指標として採用されている^{1,2)}。ランドルト環は黒色の円環で、円環全体の直径：円弧の幅：輪の開いている幅=5：1：1と決められている。視力は分単位であらわした視角の逆数で表し、1分すなわち $1/60^\circ$ の距離の2点を判別できる視力を1.0と定義している。本邦では5m視力表が使われることが多いため、1.0の視力を測定するランドルト環は、直径約7.5mm、円弧の幅及び環の開いている幅が約1.5mmの大きさとなる。通常、視力検査表には視力0.1から2.0までのランドルト環が表記されており、数値の大きなランドルト環が識別できるほど良好な視力を表す。視力が0.1未満で最も大きなランドルト環が見えない場合には、検査者が直径約7.5cm、太さ約1.5cm、輪の開いている幅約1.5cmのランドルト環の表記されたシートを持ち、距離を0.5m毎に近づけていき、ラ

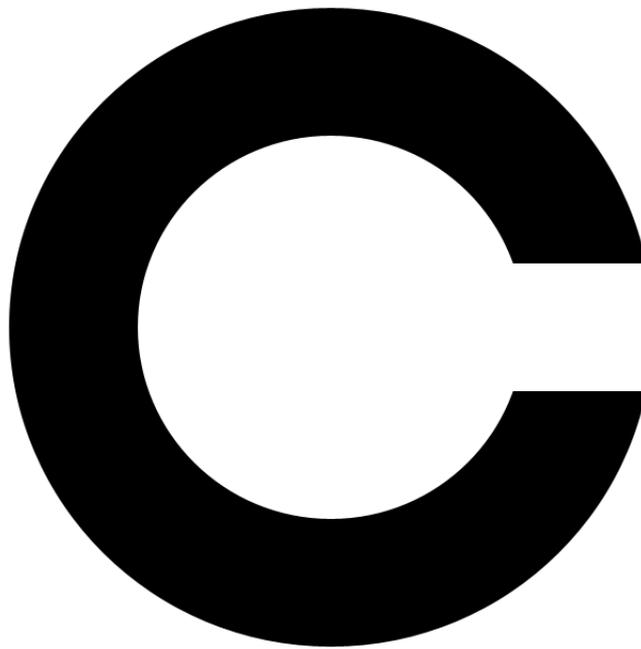


図 1：ランドルト環

ランドルト環は、視力測定の際に用いられる、円環全体の直径：円弧の幅：環の開いている幅が 5:1:1 の黒色の円環である。

ンドルト環を判別できた距離を測定する。L mで判別できたとすると、視力＝ $0.1 \times (L/5)$ としている。距離0.5mでも視標を判別できない場合は、指の本数を判別できるかどうかを10cm毎に近づけていき指数弁という単位で測定する。視力が10cm指数弁未満の場合は、眼の前で手のひらの動きがわかるかどうかを測定する手動弁を測定する。手動弁が判別できない場合は明暗の有無を識別できるか光覚弁を測定する。光が認識できない場合、すなわち無光覚弁の場合は盲とも表記される。

視力検査を行う場合、裸眼のままレンズで矯正せずに測定される視力を裸眼視力といい、眼鏡などにより球面レンズ及び円柱レンズで矯正して測定される視力を矯正視力という。裸眼視力は遮眼子を用いて片眼を隠して測定され、矯正視力は試験枠に適切な球面及び円柱レンズを装着して測定される。

通常、矯正視力測定のための屈折力検査すなわち最適な球面及び円柱レンズの決定は自覚屈折力検査とも言われ、レフラクトメータを用いた他覚屈折検査の結果を参考にして測定される。レフラクトメータは眼球に赤外線を照射することで、目の状態を確認し、近視や遠視、正乱視及びその度数を測定するためのものである。また、角膜は眼球屈折系に対して多大な影響を与える組織であるため、その不正性は視力に対して大きな影響を与えうる。角膜の屈折力を調べる機器として、ケラトメータがある。レフラクトメータ、ケラトメータ共に

近視、遠視、正乱視についての情報を得ることができるが、不正乱視についての情報を得ることができない。通常視力検査は、まずレフラクトメータ、ケラトメータで眼球及び角膜屈折力を測定して示される球面、円柱レンズを試験枠に装用して視力を測定し、レンズ交換を行いながら本人と対話を行いながら、視力が最高になるようにレンズを交換していくことで自覚屈折力を決定する。

屈折異常の中で、近視、遠視、正乱視は眼鏡やソフトコンタクトレンズにより矯正できるが、不正乱視は矯正できない。不正乱視を矯正するためにはハードコンタクトレンズが必要となる。眼科診療において視力測定は視機能を測る基本的かつ重要な検査であるが、不正乱視が強い目では通常診療で用いられるケラトメータ、レフラクトメータといった機械を用いた測定が困難になることがある。

4) 全層角膜移植眼と不正乱視

全層角膜移植術は混濁した病的な角膜全層を打ち抜き、ドナー角膜と取り替え、縫合する術式である。全層角膜移植術は縫合により強い不正乱視を生じることが知られており³⁾⁶⁾、術後の眼鏡矯正視力測定は困難であることも多い。

通常視力測定で用いられるレフラクトメータ、ケラトメータは角膜中央の4点で測定され、球面及び円柱面で構成される正乱視眼には対応しているが、不正乱視に対応していないため正確に測定することが困難である。

一方で不正乱視を測定する方法としては角膜形状解析装置がある。角膜形状解析装置とは角膜表面にマイヤーリングと呼ばれる同心円のリング状の光を投影し、その反射像をコンピュータに取り込んで多数の角膜上における屈折力を算出してカラーコードマップ化する装置のことで1984年にKlyceらによって開発された⁷⁾。

角膜形状解析装置を用いることにより不正乱視を定量的に評価することは可能であり、正乱視、不正乱視の成分を分離する方法は報告されている⁵⁾⁶⁾。ただし、得られたパラメータを用いて視力測定に応用された報告は今までには見られず、有効な方法があれば角膜移植後眼の診療に役立つと考えられる。

そこで、本研究の第1部では角膜移植後眼に対して角膜形状解析装置の測定データを用いた新しい視力測定方法について提示し、従来の方法との比較検討

を行った。

5) 屈折矯正手術の歴史と方法

屈折矯正手術は、1869年にオランダの **Herman Snellen** が白内障術後乱視に対して、強主経線に対する切開により角膜を平坦化させる手術を考案し⁸⁾、実際には1885年ノルウェーの **Schiotz** が初めて行ったとされている⁹⁾。

その後、本邦で佐藤勉が1950年代に近視に対する最初の手術である角膜前後面切開術を報告した¹⁰⁾。ただし、この術式は角膜内皮細胞の障害を引き起こし、水疱性角膜症が高率に発症したため、屈折矯正手術の術式として行われなくなった。

その後、旧ソビエト連邦から佐藤の術式を改良した角膜前面放射状切開術 (**Radial Keratotomy: RK**) の報告がみられた^{11),12)}。RKは軽度～中等度の近視に対して比較的良好な成績がみられたが、角膜強度の低下、屈折の日内変動、長期にわたる遠視化傾向などの問題点も見られた。またメスを用いた手術であるが故の精度の限界も見られた。

1980年代になるとフッ化アルゴンを用いたエキシマレーザーにより、角膜の表面組織を蒸散、切除できることを応用した屈折矯正手術が登場した¹³⁾。角膜を面状に切除して、角膜前面の曲率を変化させるレーザー屈折矯正角膜切除術 (**Photorefractive Keratectomy: PRK**) と呼ばれる術式であり、アメリカの **Marshall** らによって行われるようになった。本邦では1989年からPRKの臨床治験が行

われるようになり、2000年にはNidek社およびVISX社のエキシマレーザー装置に対してPRKが厚生労働省により認可されるようになった。

PRKはエキシマレーザー手術として良好な術後成績が得られたが、角膜上皮が障害されることによる術後早期の疼痛及び視力低下、角膜上皮混濁などといった問題があった。

1990年に、ギリシアのPallikarisらはこれらのPRKの問題は角膜上皮およびBowman膜を切除することによって生じると考え、角膜を層状に切開することができるマイクロケラトームを用いて角膜フラップを作成し、フラップを翻転させることにより角膜実質面を露出させエキシマレーザーにより角膜実質のみ蒸散・切除するレーザー角膜内切削形成術（Laser in situ keratomileusis：LASIK）という術式を発表した¹⁴⁾。LASIKはPRKと比較して、角膜上皮、Bowman膜が温存されるため、術後早期の疼痛・視力低下がなく、上皮混濁も生じにくいという利点がみられ、普及するに至った。しかし、角膜フラップ作成に伴う術中・術後合併症を生じうること、角膜知覚の回復がPRKに比べて遅く、術後ドライアイの程度も強いこと、角膜実質床の菲薄化により角膜拡張症を生じるなどの問題点があることがわかってきた。

PRKとLASIKの術式の模式図を図2示す。

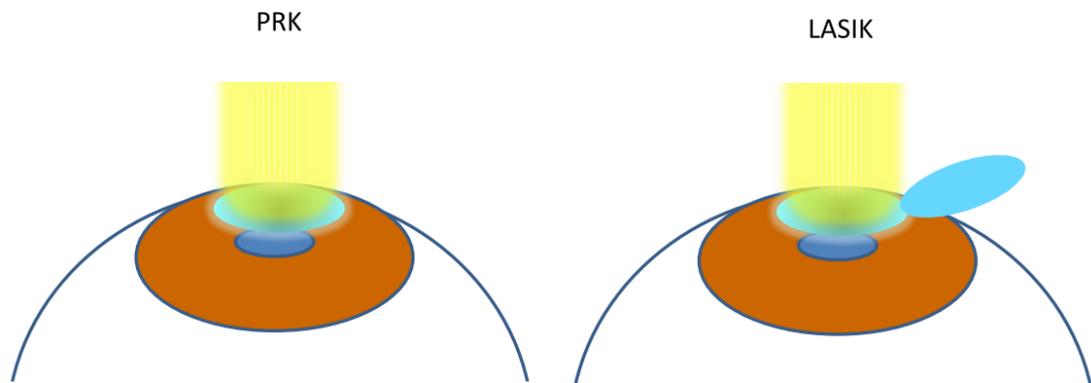


図 2 : Photorefractive Keratectomy (PRK)と Laser in situ keratomileusis (LASIK)

PRK は上皮を搔扱後角膜実質にエキシマレーザーを照射する術式であり、

LASIK はマイクロケラトームなどでフラップを作成し、角膜実質にエキシマレーザーを照射後にフラップを戻す術式である。

6) PRK と LASIK の術式の比較

両術式の術後成績について比較した報告は見られるが、1年以内の比較的短いものが多く、短期成績では疼痛、視力、屈折などの点で LASIK の優位性を示すものが多い¹⁵⁾⁻²³⁾。

PRK や LASIK が行われる患者は労働人口にあたることが多いため、術後の定期的な経過観察を脱落なく行うことが実際には困難であることが多い。そのため、長期成績について比較研究もいくつか報告されているものの完全に経過を追えているものは少ない²⁵⁾⁻²⁷⁾。

一報で PRK、LASIK それぞれの長期成績の症例集積は比較研究と比べ多く報告されている²⁸⁾⁻⁵⁶⁾。PRK については、症例集積において長いものでは10年を超える報告も多施設から見られ²⁸⁾⁻³⁴⁾、長いものでは19年にまで至る症例もある²⁹⁾。術後は初期に近視化やヘイズの問題などがみられ術後1年までは屈折も安定化しないが、総じて術後1~2年目以降の屈折の安定化が示される報告が多い^{27-32), 36)-39)}。

一方で LASIK の長期症例集積では、安定して良好な長期成績を示すという報告も多くみられるものの⁴⁰⁾⁻⁵⁰⁾、長期に渡って緩徐な近視化が進行するという報告も同様に認められる⁵¹⁾⁻⁵⁶⁾。

また、こうした屈折矯正手術は多くが健常者に対して行われる手術であり、長期の経過観察の場合、術後定期検査から脱落しやすい素地となっていると考えられる。

本研究の第2部では、PRKとLASIKの術後長期成績の比較を行うため、術後4年間経過を完全に追えた症例の屈折・視力を中心とした術後成績の比較を行い、第3部では両術式の術後長期成績比較報告のメタ解析を行い、その結果に関して検討を行った。

第 1 部：角膜形状解析データを用いた角膜移植後眼に対する視力測定方法

1) 緒言

外科的治療や組織の保存法、術後管理の進歩に伴い、全層角膜移植術の成功率は向上した。しかし、全層角膜移植術により角膜は非常に高度の正乱視及び不正乱視を引き起こすことが知られている³⁾⁻⁶⁾。高度の正乱視及び不正乱視を伴う目では、レフラクトメータやケラトメータといった、他覚的屈折力検査ができない、または不正確なことにより眼鏡矯正視力の測定がしばし困難となる。高度の乱視を持つ不正な角膜においては眼鏡矯正視力検査自体が困難であり、どこが最良の視力かはっきりしないため、自覚屈折検査もまた難しいものとなる。角膜形状解析装置を用いて、全層角膜移植術後の角膜トポグラフィのパターン評価^{3),4)}や、定量解析した報告^{5),6),57)-59)}はみられるものの、屈折力の決定、特に乱視軸の決定は困難で、不正確で検査に時間がかかるものとなっている。

周期関数をフーリエ級数の成分に変換する手法は電気工学や医療工学の分野で用いられている。フーリエ級数は複雑な周期関数を単純な形の周期性を持つ関数の和によって表す方法である。フーリエ級数を角膜形状解析データに応用することにより、角膜屈折力データを三角関数の和として数学的に解析できる⁶⁰⁾⁻⁶³⁾。これらの関数の組み合わせにより、元の角膜形状解析像をほぼ完全に再構築することもできる^{64),65)}。この方法から得られた高調波成分は、角膜の球面成分、正乱視成分、非対称成分、高次不正乱視成分を表すことができ、臨床的

な有用性ももっている^{66),67)}。理論的には、この方法を用いれば正乱視成分と不正乱視成分を独立して表すことができる。フーリエ級数を角膜形状解析データに応用した方法を用いれば、角膜の不整な目の屈折力の決定に役立つ可能性があるが、これまでに検討は行われていない。この研究は、フーリエ高調波解析が全層角膜移植術を行った目の最良眼鏡矯正視力測定に役立つかどうかを検討したものである。

2) 方法

対象は、全層角膜移植術を受けて少なくとも6カ月以上経過した56例66眼で、平均術後経過期間は 25.6 ± 15.3 ヶ月（6～56ヶ月）であった。男性17例、女性39例であり、年齢は平均 66.2 ± 13.4 歳（19～85歳）であった。全層角膜移植術の原疾患は、角膜白斑36眼、水疱性角膜症16眼、円錐角膜6眼、角膜移植片不全4眼、角膜ジストロフィ4眼であった。ドナーの平均トレパンサイズは 7.23 ± 0.29 mm（7.0-8.0mm）であった。レシピエント角膜径と比べたドナー角膜径の差は、円錐角膜で0.25mmであり、その他の疾患では0.5mmであった。ドナー角膜の打ち抜きにはバロン式真空ドナー角膜パンチ（Katena社、米国）を用いた。手術は全例10-0ナイロン糸による16針の連続縫合で行われた。30眼では未抜糸であったが、36眼では術後12ヶ月から32ヶ月の間に（平均 25.6 ± 15.3 ヶ月）抜糸が行われた。術後に連続縫合の調整は行われなかった。

角膜形状解析はTMS-2N（トーマー社、日本）を用いて測定された。それぞれの目において焦点及び位置が適切な画像が測定されるように最低4回は測定が行われた。

フーリエ高調波解析によって、マイヤーリング i 上の屈折力 $F_i(\sigma)$ は以下のような三角関数の和の形に変換される。

$$F_i(\sigma) = a_0 + c_1 \cos(\sigma - \alpha_1) + c_2 \cos 2(\sigma - \alpha_2) + c_3 \cos 3(\sigma - \alpha_3) + \dots + c_n \cos n(\sigma - \alpha_n)$$

a_0 はリング上の球面成分を、 $2c_1$ は非対称性を、 $2c_2$ は正乱視を表し、 $c_3 \dots c_n$ は高次不正乱視成分を表す。これらの値について中心 3mm 領域に相当する 1 番目から 9 番目までのリングの値が計算され²⁵⁾ 平均値が求められる。これらの計算は角膜形状解析装置 TMS-2N にプレインストールされているソフトウェアにより行われる。

もし、このソフトウェアが利用できない場合は、全測定点の屈折力を ASCII ファイルとしてダウンロードすることにより SPSS や Statistica、Mathematica などといった一般的なソフトウェアを用いて計算することができる。

本研究においては、TMS-2N にプレインストールされているソフトウェアを用いて計算を行った。

眼鏡矯正視力は従来の方法（以下従来法）と、フーリエ解析を用いた方法（以下フーリエ法）の2通りでそれぞれ別の検査者により測定された。当該検査は患者に同意の上行われた。それぞれの検査者は他の方法の結果がわからないようにされた。従来法では、自覚屈折力はクロスシリンダー及びオートケラトメータ（KM-800、Nidek社、日本）とオートレフラクトメータ（ARK-700、Nidek社、日本）の結果を参考に求められた。フーリエ法では、正乱視の度数及び軸の決定は、角膜形状解析データより中心3mmにおけるフーリエ解析で求められた正乱視成分のデータが用いられた後、最良矯正視力が得られるまで球面レンズの調整が行われた。両方の方法において、最良矯正視力が得られるまで十分な時間をかけて検査が行なわれた。

3) 結果

代表症例として全層角膜移植後眼に対するフーリエ解析後のカラーコードマップを図3に示す。上段左のオリジナルのカラーコードマップが球面成分（上段真ん中）、正乱視成分（上段右）、非対称成分（下段真ん中）、高次不正乱視成分（下段右）に分解される。下段左には、フーリエ指数が示されており、中心3mmの正乱視の度数と軸（黄色の四角い枠）が眼鏡矯正視力測定に用いられる。この患者では、従来法での眼鏡矯正視力は（0.3×-0.5D=cyl-5.0DAx130°）であったが、フーリエ法では（0.6×-1.0D=cyl-3.0DAx105°）と求められた。

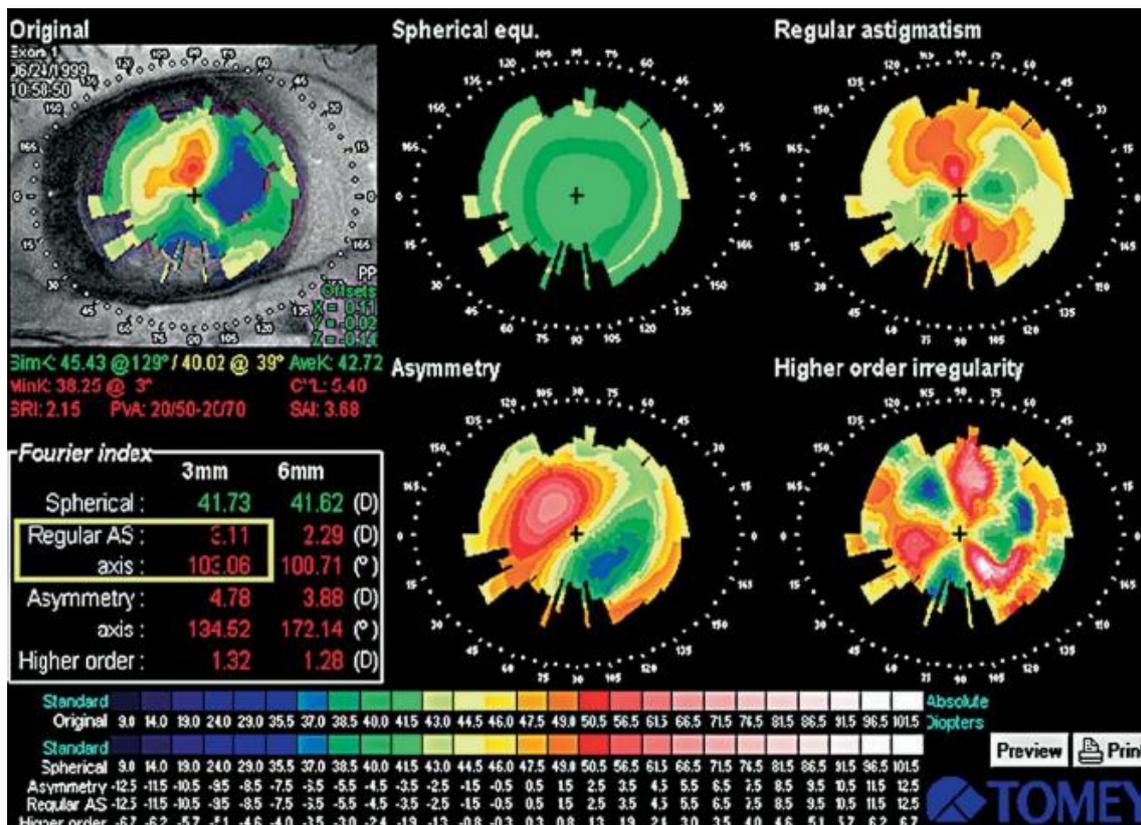


図3 角膜移植後眼に対するフーリエ解析後のカラーコードマップ例

上段左：オリジナルカラーコードマップ

上段中：球面成分（Spherical equ）のマップ

上段右：正乱視成分（Regular astigmatism）のマップ

下段中：非対称成分（Asymmetry）のマップ

下段右：高次不正乱視成分（Higher order irregularity）のマップ

下段左：角膜中心3mmと6mmにおける各成分のフーリエ指数（Fourier index）が定量的に示されている。黄色い四角内が中心3mmの正乱視成分の度数と軸が示されており、眼鏡矯正視力測定に用いられる。

今回検討を行った 66 眼の測定結果を表 3 に示す。

LogMAR 視力では、従来法 0.31 ± 0.29 (小数視力換算 0.49) に比べ、フーリエ法では 0.23 ± 0.32 (小数視力換算 0.59) とフーリエ法の方が有意に良好な結果が得られた。(p<0.001)

円柱度数では、従来法 $-3.53 \pm 1.64D$ に対して、フーリエ法では $-2.41 \pm 1.26D$ とフーリエ法の方が有意に小さい結果となった。(p<0.001)

球面度数は、従来法 $-2.47 \pm 3.63D$ に対して、フーリエ法 $-2.25 \pm 3.45D$ で両群間に有意差は見られなかった。(p = 0.207)

表 3 : 従来法とフーリエ法での眼鏡矯正視力の測定結果

	従来法	フーリエ法	p 値*
Log MAR 視力	0.31±0.29	0.23±0.32	p<0.001
(小数視力換算)	(0.49)	(0.59)	—
円柱度数 (D)	-3.53±1.64	-2.41±1.26	p<0.001
等価球面度数 (D)	-2.47±3.63	-2.25±3.45	p =0.207

D=Diopter (ディオプター : レンズの単位)

Log MAR = Logarithm of the minimum angle of resolution

*対応のある t 検定

図 4 では、従来法とフーリエ法での眼鏡矯正視力の結果を散布図に示す。

フーリエ法で求められた眼鏡矯正視力の平均は logMAR 視力で 0.23 ± 0.32 （小数視力換算 0.59）で従来法の 0.31 ± 0.29 （小数視力換算 0.49）と比較して有意に良好であった。（ $p < 0.001$, 対応のある t 検定）

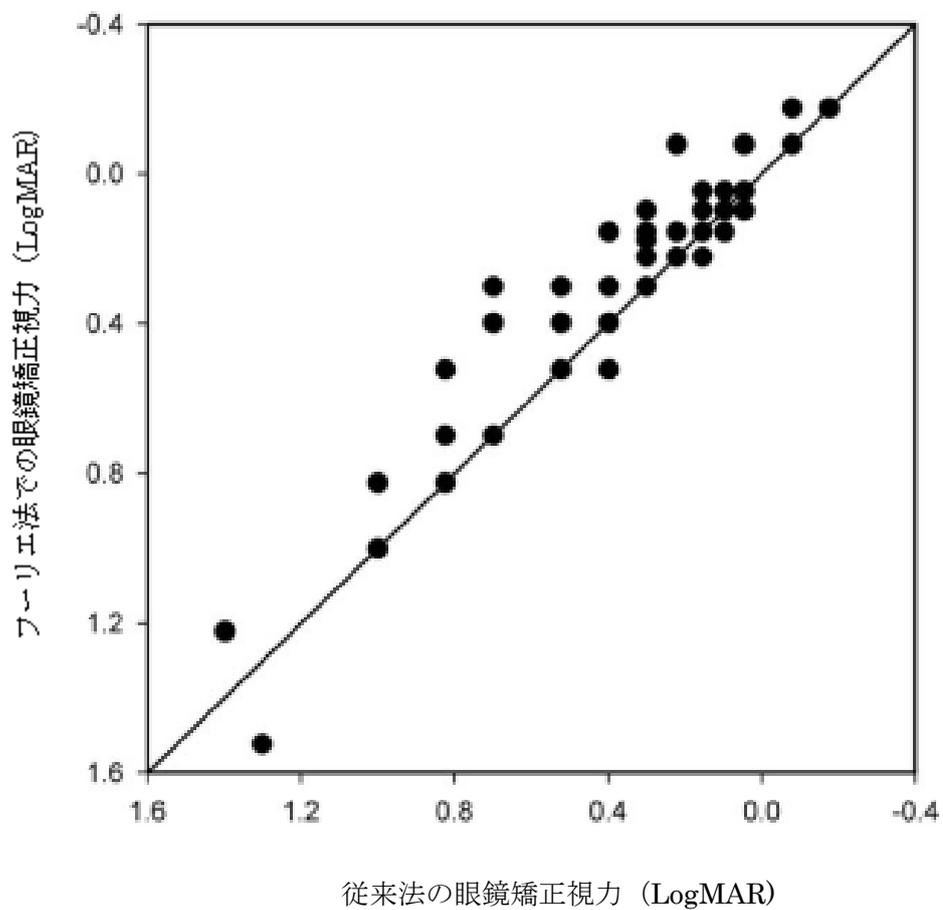


図4 従来法とフーリエ法の眼鏡矯正視力の散布図

フーリエ法の眼鏡矯正視力と、従来法の眼鏡矯正視力の分布が示されている。

図 5 では、従来法とフーリエ法での眼鏡矯正視力測定時に用いられた円柱レンズ度数 (D) を散布図で表したものである。眼鏡矯正視力測定に用いられた円柱度数は、フーリエ法では $-2.41 \pm 1.26D$ に対し、従来法では $-3.53 \pm 1.64D$ と有意に大きくなった。(p<0.001)

屈折力決定時の等価球面度数は両群間に有意な差はみられなかった。(p=0.207)

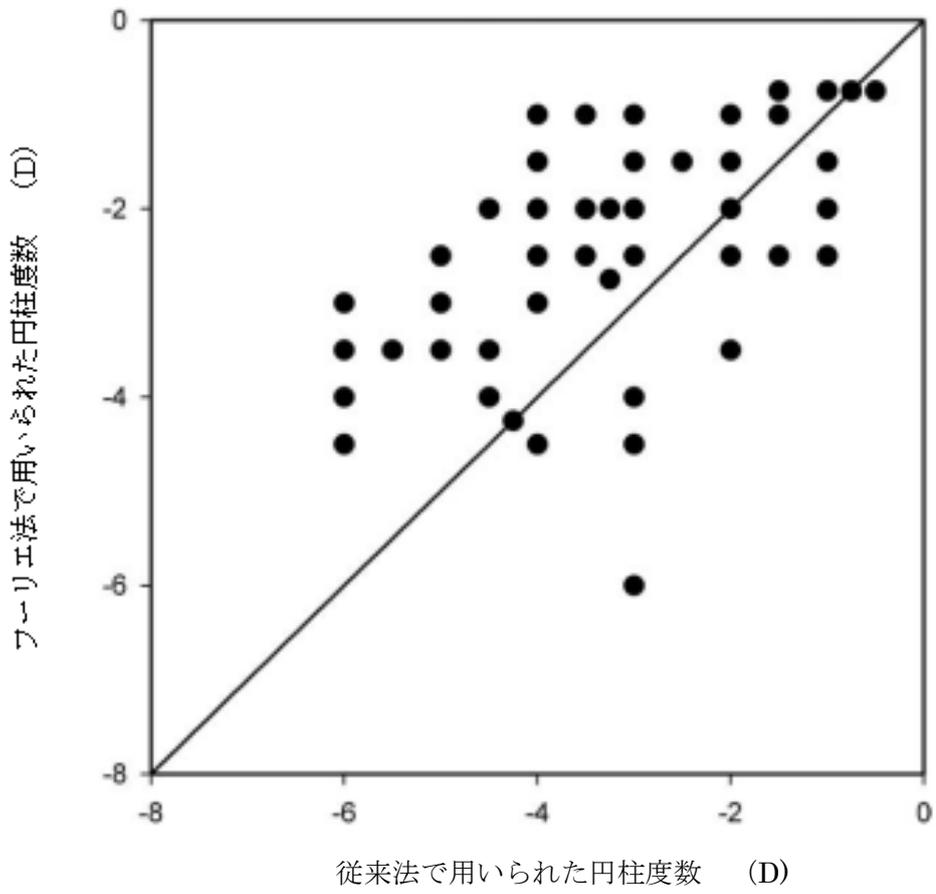


図 5 : 従来法とフーリエ法で用いられた円柱レンズ度数の分布

4) 考察

今回の検討では、全層角膜移植術後眼に対して2つの自覚屈折力測定方法を比較した。結果の項目で示されているように、フーリエ法では、有意に少ない乱視度数による矯正で有意に良好な眼鏡矯正視力を得ることができた。この結果が示すのは角膜形状解析データのフーリエ解析によって得られたデータを用いることで、角膜の正乱視成分を効果的に抽出することができ、不正乱視の強い目の眼鏡矯正を効果的に行うことができた。

ケラトメータは球面及び円柱成分で構成される角膜表面に対して高い精度で屈折を測定することのできる有用な臨床機器だが、球面及び円柱成分で構成される面とは異なる場合、正確には屈折力を測定することはできない。同様にレフラクトメータは円錐角膜や屈折矯正手術後眼や角膜移植術後眼のような球面及び円柱成分で構成される光学系とは大きく異なる場合、正確な測定は難しいかもしれない。これらの機器は正常で生理的な目で調整されているため、高度な角膜不整性は逆にオートケラトメータやレフラクトメータによる自動的な他覚屈折力測定に影響を与え、非生理的な曲面（過度な扁平や長球円や過度に急峻または平坦な形状）では測定の正確性がわからない状況である。それに加え、これらの角膜不整性の強い目においては、他覚屈折力測定がオートケラトメータやオートレフラクトメータを用いてできない場合がある。Kabaratasらは球面及び円柱成分で構成される角膜においては良い相関をしめしていたケラト

メータと角膜トポグラフィ間において不整な角膜を測定した場合、結果の不一致性が見られることを報告している⁶⁶⁾。角膜表面を数千の測定ポイントがあり、角膜表面が球面及び円柱成分で構成されているという仮定がないため、不整な角膜において角膜トポグラフィはケラトメータに比べ優位性を持っている。

今回角膜形状解析により抽出された正乱視成分より、オートレフラクトメータ、ケラトメータを用いて決定された円柱度数の方が大きな値となり、眼鏡矯正視力が悪いと言う結果が得られた。オートレフラクトメータ、ケラトメータの場合、不正乱視眼に対して、4点の測定点から不正乱視成分も含めて検出するため実際よりも高い円柱度数を提示してしまうことが考えられる。

角膜形状解析のフーリエ解析は円錐角膜^{61,63,67,68)}や翼状片⁶⁹⁾、PRK^{64,70-73)}、LASIK^{72,74)}、白内障手術^{62,75-77)}、全層角膜移植術^{61,63,68)}、線維柱帯切開術⁷⁹⁾、網膜剥離手術⁸⁰⁾などの手術後、オルソーケラトロジー⁸¹⁾、などの角膜の光学的特性を評価するために用いられている。これらの研究では、フーリエ高調波解析によって計算される不正乱視成分に主に焦点があてられていた。これらとは逆に、Olsenらはフーリエ指数の球面及び正乱視成分に注目し、乱視矯正PRK後の自覚球面度数の結果の評価において、フーリエ解析を用いた角膜トポグラフィの方が、オートケラトメータやオートレフラクトメータより優れており、自覚円柱度数の結果の評価においては同等であったことを報告している⁸²⁾。今

回の研究においては、全層角膜移植術後というさらに不整な角膜におけるフーリエ解析の正乱視成分を測定して用いることで、従来の方法より早く正確な自覚屈折力の決定に用いることができることがわかった。

今回の研究ではフーリエ法の円柱屈折度数は角膜形状解析のデータを用いて計算された。フーリエ指数は角膜形状解析の法線、これはアライメントが正しい場合角膜頂点を中心に通る軸をもとに計算されているが、角膜頂点は瞳孔中心や視軸と一致するとは限らない⁸³⁾。このずれは、角膜形状解析のアライメントシステムが原因で、角膜中心部の曲率半径や、周辺の非球面性、他の形状のパラメータによって大きな影響は受けるものではない。角膜形状解析の軸の入射瞳の中心からのわずかの偏位はフーリエ法による円柱屈折度数の正確性に影響を与えているかもしれない。この問題は、オートケラトメータについても該当しうることであるが、今回の研究において屈折力及び視力測定にどの程度の影響があったのかについては不明である。

フーリエ解析を行うためのソフトウェアは TMS-2N、TMS-4、Oculus Keratograph (Oculus 社、ドイツ) といった市販の角膜形状解析装置に搭載されている。これらのソフトウェアは器械にプレインストールされているため、角膜形状解析のフーリエ解析を容易に行うことができる。もしこうした計算ソフトウェアが搭載されていない場合でも、フーリエ解析は、全測定点の屈折力を

ASCII ファイルとしてダウンロードすることにより、SPSS、Statistica や、
Mathematica といった一般的な計算用ソフトを用いて計算することができる。

特に高度の不正な角膜乱視を持つ患者の屈折力の決定及び矯正視力の測定に
役立つ角膜形状解析のフーリエ解析を用いた方法は有用であると考えられる。

第 2 部：エキシマレーザー角膜屈折矯正手術 **Laser in situ keratomileusis** 及び
Photorefractive Keratectomy の長期成績の比較

1) 緒言

エキシマレーザー角膜屈折矯正手術は、1980年代後半、Photorefractive keratectomy (PRK) から始まった¹³⁾。この術式は角膜上皮を搔扱した後に角膜実質にエキシマレーザーを照射することで角膜形状を変化させる術式である。この手術は術後上皮欠損が残存するため、術直後に疼痛があり、上皮が回復し安定化するまで視力が不良であること、角膜上皮混濁（ヘイズ）が術後に見られることなどが問題となっていた。そこで角膜上皮を温存する術式として、角膜実質をマイクロケラトームという器械で層状に切開してフラップを作成し、フラップをめくった後、角膜実質にエキシマレーザーを照射、その後フラップを元の位置に戻す Laser in situ keratomileusis (LASIK) という術式が 1990年代はじめに登場した¹⁴⁾。

LASIK は PRK と比べて疼痛が少なく、視力の回復も早いなど上皮を温存することによるメリットが多くみられるが、全ての面で問題がないというわけではない。フラップに関連する LASIK 特有の合併症があり、フラップ間の炎症により層間に混濁がみられるびまん性層間角膜炎⁸⁴⁾や、術後ある程度の経過を経ても強い外傷を受けるとフラップが偏位してしまうこと⁸⁵⁾、まれな合併症であるが、眼圧上昇時にフラップ層間が混濁するフラップ層間浮腫 (Intralamellar flap edema)⁸⁶⁾、やフラップ層間に水がたまる Interface fluid⁸⁷⁾、角膜が前方に不可逆

性に突出するケラテクタジア⁸⁸⁾など LASIK に特有または PRK ではほとんど見られない合併症が存在する。

LASIK と PRK の術後成績に関する比較研究では、LASIK の方が PRK よりも良好な効果及び安全性を持つとしている報告もあるが、一方で同様の結果としている報告も見られる^{89),90)}。

しかしながら、これらの多くの報告は術後 1 年までのものが多い¹⁵⁾⁻²³⁾。LASIK 及び PRK の手術を受ける患者は比較的若いことが多いため、長期の経過観察が重要と考えられる。

そこで、本研究は LASIK 及び PRK 手術を行い術後 4 年まで経過観察を行うことができた症例についてその成績を検討した。

2) 方法

2-1) 対象

この研究は1998年8月から2001年11月までの間に宮田眼科病院にてPRKまたはLASIKが行われた患者について診療録をもとに調査をおこなった。同期間中にPRK168例323眼、LASIK165例283眼の手術が行われていた。そのうち再矯正となったPRK群3例5眼、LASIK群5例9眼を除き、経過観察の完全ななかったPRK群146例280眼、LASIK群147例247眼を除くと術後4年間の経過観察が完全に行われた症例がPRK22例43眼、LASIK18例36眼となった。交絡因子を減らすため1例1眼のみ組み入れとし、両眼行われた症例は右眼のみを対象としたところ、PRK群22例22眼、LASIK群18例18眼が対象となった。

また手術時の術式選択は患者の希望によって行われた。

本研究は宮田眼科病院の倫理委員会の承認を受けて行われた。

術前の患者データを表4に示す。

表 4. 術前の患者データ

	PRK 群 (N=22 例 22 眼)	LASIK 群 (N=18 例 18 眼)	p 値*
年齢 (歳)	34.7±10.3	34.9±9.3	0.93
性別 (男/女)	9/13	6/12	0.62
等価球面度数 (D)	-6.1±2.5	-6.5±2.5	0.62
裸眼視力 (logMAR)	1.46±0.24	1.41±0.30	0.80
(小数視力換算)	(0.03)	(0.04)	—
矯正視力 (logMAR)	-0.03±0.12	-0.10±0.04	0.091
(小数視力換算)	(1.07)	(1.25)	—
中心角膜厚 (μm)	529±42	539±33	0.44
眼圧 (mmHg)	12.5±2.7	12.0±1.9	0.55

*年齢、等価球面度数、中心角膜厚、眼圧については対応のない t 検定を、裸眼、矯正視力は Mann-Whitney の U 検定を、性別は χ^2 二乗検定を行い、PRK 群、LASIK 群の両群間に有意な差は見られなかった。

2-2) 術式

両術式ともに手術は全例同一術者 (K.M.) により 0.8% オキシブプロカインの点眼麻酔下で行われた。

PRK では、角膜中心 6.0mm の上皮がエキシマレーザーによって除去された後、角膜実質へのエキシマレーザー照射により屈折矯正を行った。レーザー治療後には治療用コンタクトレンズを装用し、術後は 0.1% リン酸ベタメサゾンナトリウム点眼液及び 0.5% レボフロキサシン点眼液が 1 日 4 回、術翌日より 2 週間投与され、その後 0.1% リン酸ベタメサゾン点眼液を中止、代わりに 0.1% フルオロメトロン点眼液が 1 日 4 回で 3 ヶ月間、1 日 3 回で 2 ヶ月間、1 日 2 回で 2 ヶ月間投与された。

LASIK では、160 μ m のヘッドのマイクロケラトーム (MK-2000、Nidek 社) が用いられ、鼻側にヒンジを持つ 8.5mm のフラップが作成された。術後は 0.1% フルオロメトロン及び 0.5% レボフロキサシンが 1 日 4 回から 2 週間使用され、その後、1 日 3 回を 2 週間、1 日 2 回を 1 ヶ月間投与された。

レーザー照射機器は共に Visx Star または Star S2 (Advanced Medical Optics 社) が用いられ、全症例光学径 6.0mm のレーザー照射が行われた。

2-3) 検査

術前及び術後 6, 12, 24, 36, 48 ヶ月に行われた検査データを検討した。

検査項目は、裸眼視力、眼鏡矯正視力、自覚屈折、眼圧、超音波パキメータ

(SP-2000、Tomey 社) による中心角膜厚、スリットスキャン型角膜形状解析装置 (Orbscan II、Bausch & Lomb 社) による角膜前面及び後面の位置データであった。角膜前面及び後面の位置データは共に術前と術後の高さの形状の図の差分から計算した。角膜前面の位置データはエキシマレーザーの照射されていない角膜周辺 3mm 幅の環状の領域からの Best fit sphere を基に計算した⁹¹⁾⁻⁹³⁾。PRK 群では、上皮下へイズは Fantes らの方法⁹⁴⁾に準じて分類した。この分類法を表 5 に示す。

表 5 PRK 後上皮下ヘイズの分類⁹⁴⁾

グレード	混濁の程度
0	全く混濁が見られない状態
0.5	間接照明の間接のみ可能な微弱な混濁
1	直接細隙灯での観察が困難な僅かな混濁
2	直接細隙灯で観察できる軽度の混濁
3	虹彩の一部が見つらい濃さの混濁
4	眼内所見が見えないほど濃い混濁

2-4) 統計学的方法

裸眼視力及び眼鏡矯正視力における、PRK 群と LASIK 群の群間比較は、Mann-Whitney U 検定が用いられた。自覚屈折及び中心角膜厚の変化については、Student t 検定が用いられた。裸眼視力 1.0 以上の割合及び、目標自覚等価球面度数 $\pm 0.5D$ の割合についての PRK 群と LASIK 群の群間比較は、カイ二乗検定が用いられた。全てのデータは、特別な表記がなければ、平均 \pm 標準偏差を表す。

3) 結果

3-1) 視力

図 6 は平均裸眼視力の経時変化を示す。裸眼視力は LASIK 群では悪化傾向を認める一方で、PRK 群においては改善傾向を認めた。平均裸眼視力は、術後 6 ヶ月及び 1 年の時点で LASIK 群の方が PRK 群より有意に良好であった。(p = 0.0043、p = 0.0044) しかし、術後 2, 3, 4 年目においては両群間では有意差は認められなかった。

図 7 は裸眼視力 1.0 以上の症例の割合を示す。経過観察中 PRK 群と LASIK 群の群間には有意差はみられなかった。

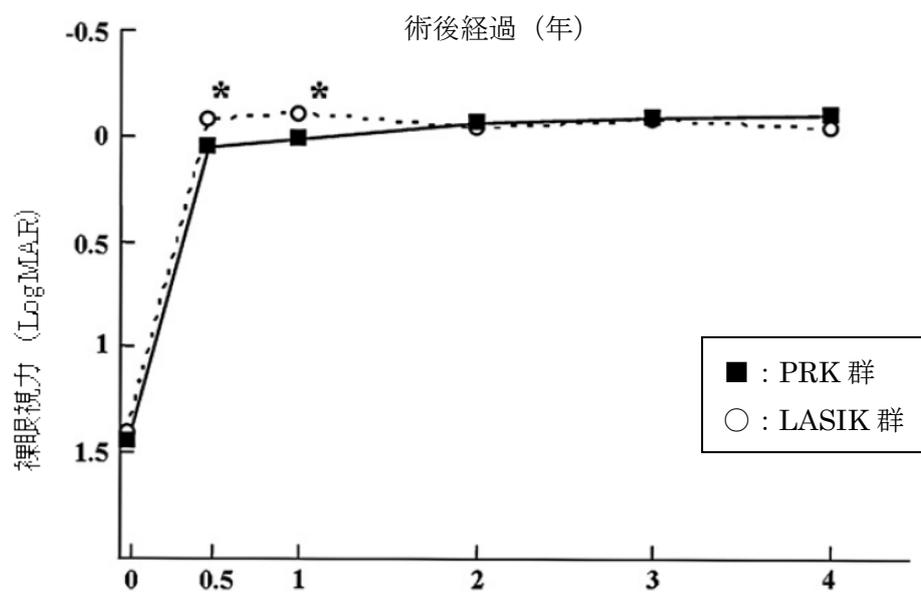


図6 裸眼視力 (logMAR) の経時的変化

PRK 群と LASIK 群の群間比較において、術後 6 ヶ月及び 1 年において有意差がみられた。(p<0.05, Mann-Whitney U 検定)

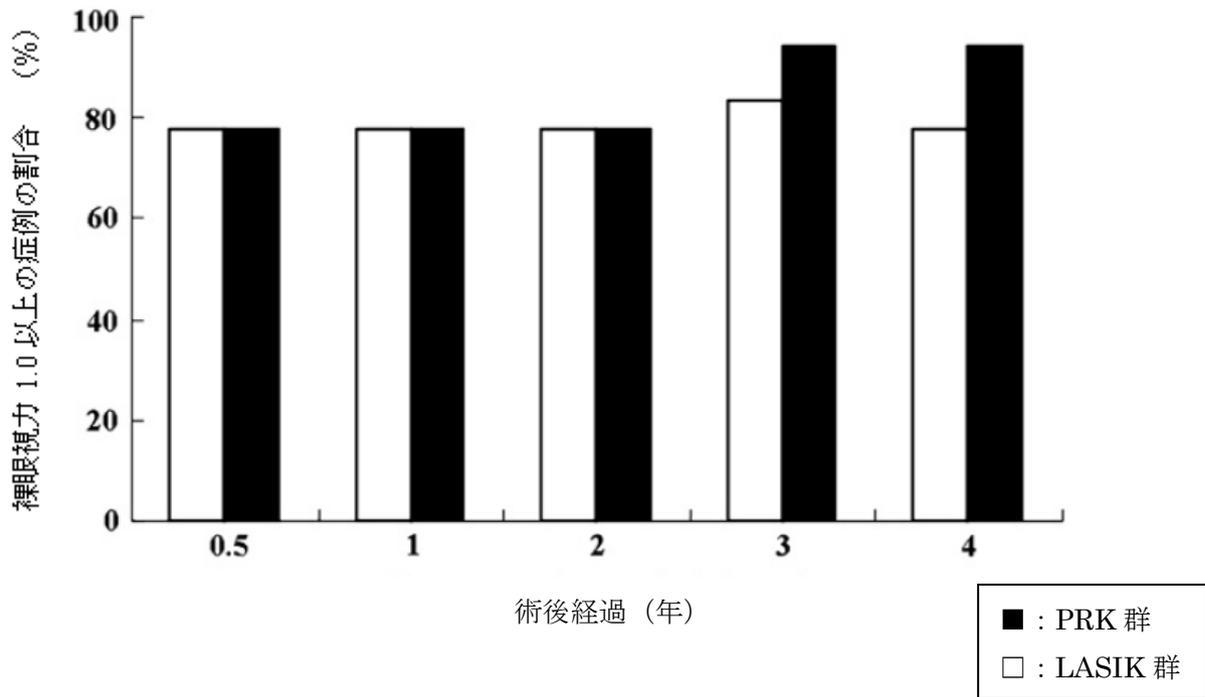


図7 裸眼視力 1.0 以上の症例の割合

経過観察期間中、両群間に有意差は見られなかった。

図 8 は平均眼鏡矯正視力の経時変化を表す。術前平均 logMAR 眼鏡矯正視力は、LASIK 群で-0.10 に対し PRK 群では-0.03 であった。(p=0.029) 術後 4 年間の経過観察期間中、平均眼鏡矯正視力は LASIK 群では安定しており、PRK 群では緩徐な改善傾向を認めた。平均眼鏡矯正視力は LASIK 群の方が PRK 群に比べて、術後 6 ヶ月 (p < 0.0001)、1 年 (p < 0.0001)、2 年 (p = 0.0083) において有意に良好であったが、術後 3 年及び 4 年においては、両群間に有意差はみられなかった。

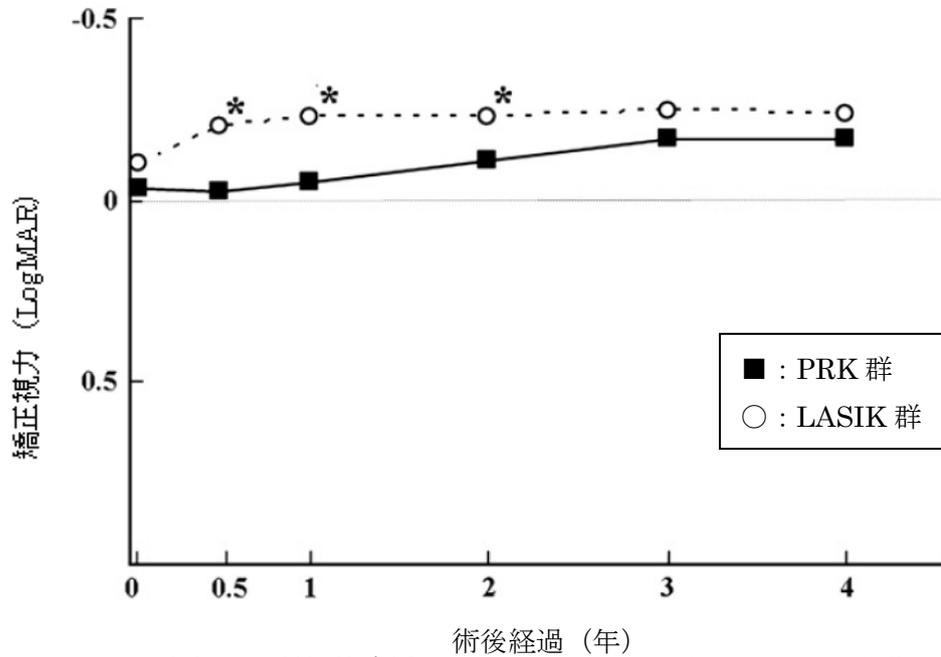


図 8 平均眼鏡矯正視力 (LogMAR) の経時的変化

術後 6 ヶ月、1 年、2 年において、LASIK 群は PRK 群に比べ有意に良好な結果が得られた。(p<0.05, Mann-Whitony U 検定)

3-2) 自覚屈折

図9は平均自覚等価球面度数の経時変化を表す。経過観察期間中PRK群では透過球面度数は安定していたが、LASIK群では緩徐な近視化がみられた。両群間の平均等価球面度数では術後4年目に有意差が見られた。(p=0.0066)

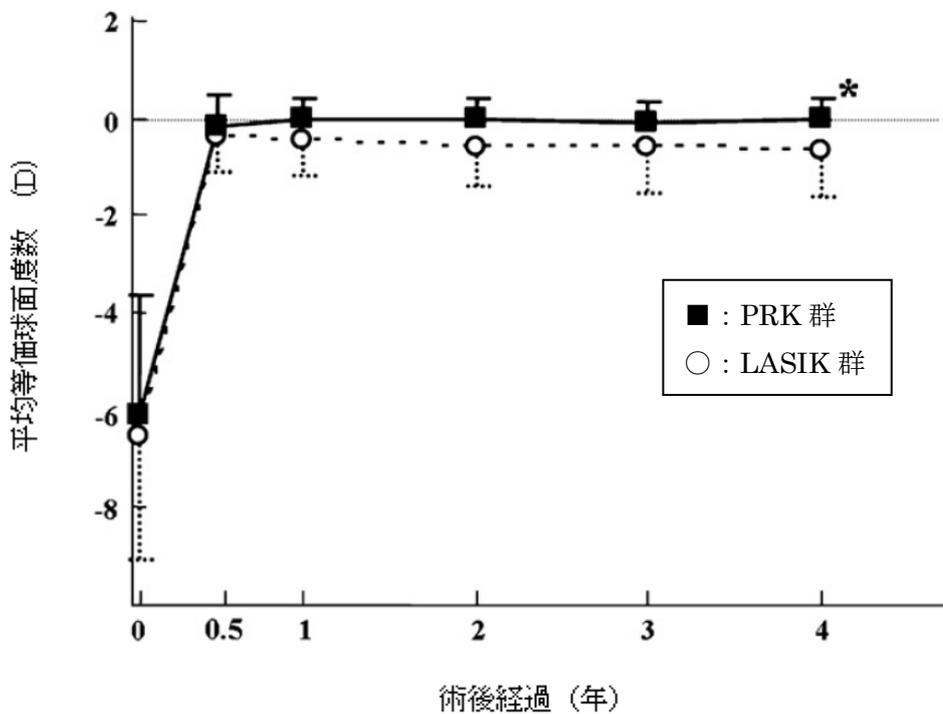


図9 平均自覚等価球面度数の経時変化

術後4年において、LASIK群はPRK群に比べ有意な近視化がみられた。(p<0.05, Student t 検定)

図 10 は目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 以内の症例の割合を示す。経過観察期間中の PRK 群の $\pm 0.5D$ 以内の症例の割合は安定していたが、術後 4 年で LASIK 群では低下傾向がみられた。経過観察期間中、両群間に有意差はみられなかった。

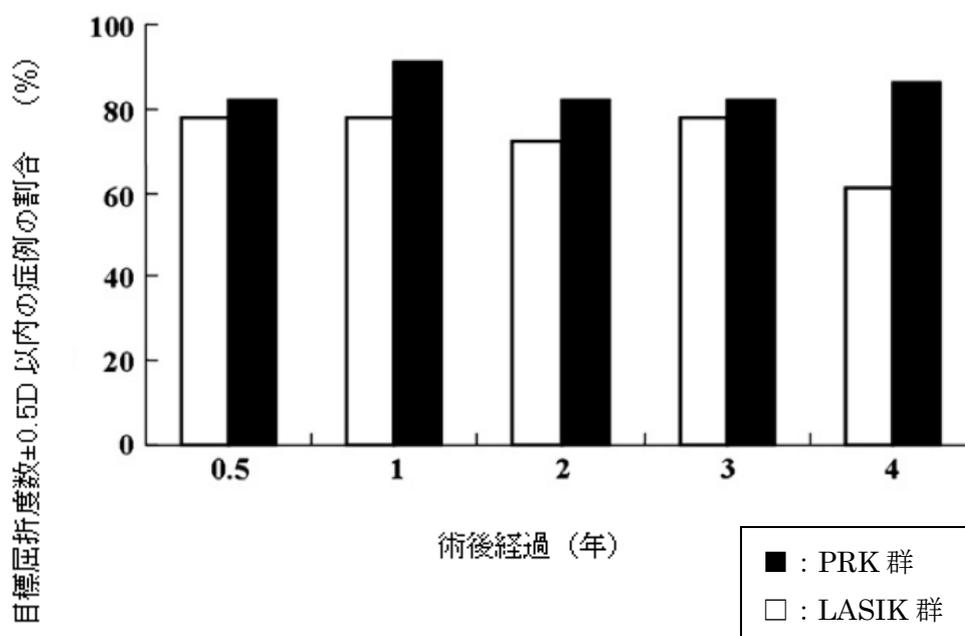


図 10 目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 以内の症例の割合

経過観察期間中、両群間に有意差は見られなかった。

3-3) 中心角膜厚

図 11 は平均中心角膜厚の経時変化を示す。両群間に有意差は見られなかったものの、平均中心角膜厚は経過観察期間中 LASIK 群では緩徐な増加傾向がみられたが、PRK 群では安定していた。

術後 6 ヶ月目の時点からの変化量を計算すると、術後 3 年までは両群間に有意な差はみられなかったが、術後 4 年目において LASIK 群 ($20.7 \pm 10.7 \mu\text{m}$) は PRK 群 ($4.6 \pm 13.6 \mu\text{m}$) に比べて有意に大きかった ($p=0.0017$, Student t test)。

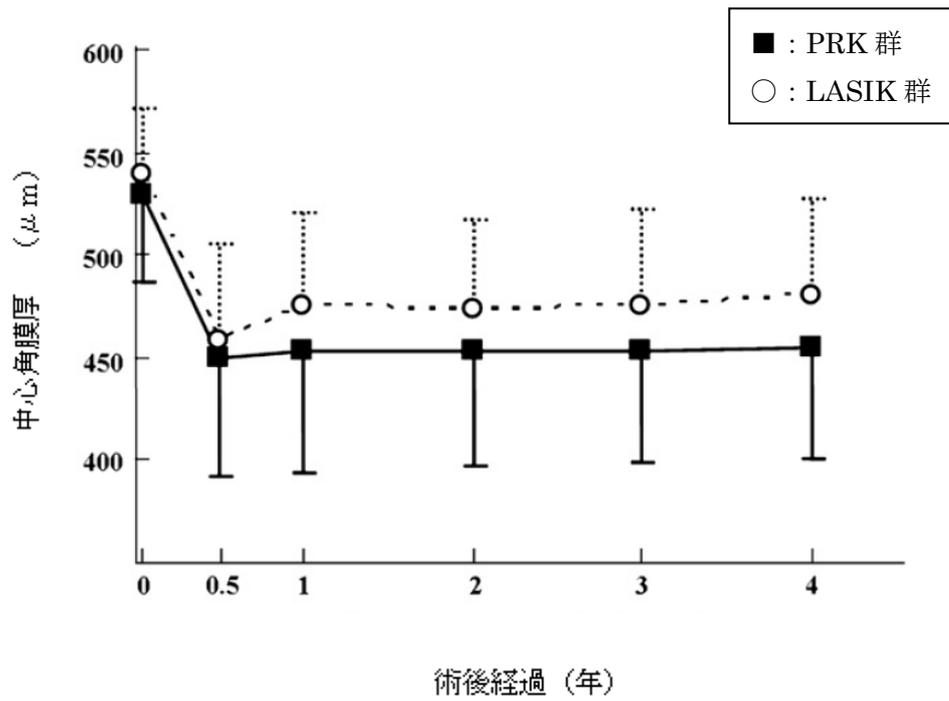


図 11 平均中心角膜厚の経時変化

経過を通じて両群間に有意差はみられなかった。

3-4) 角膜前面及び後面の位置データの変化

図 12 は角膜前面の、図 13 は角膜後面の術前からの位置データの変化を表す。両群ともに経過観察期間、角膜前後面の位置データは安定しており、群間の有意差も認められなかった。

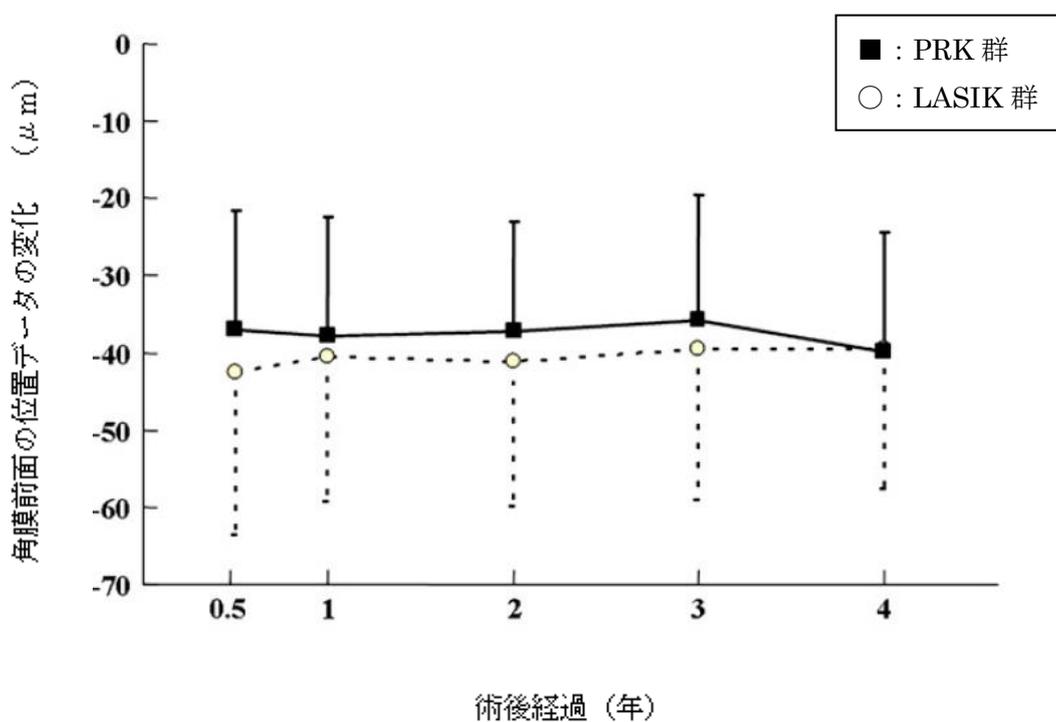


図 12 角膜前面の位置データの変化

経過観察期間中、両群間に有意差は見られなかった。

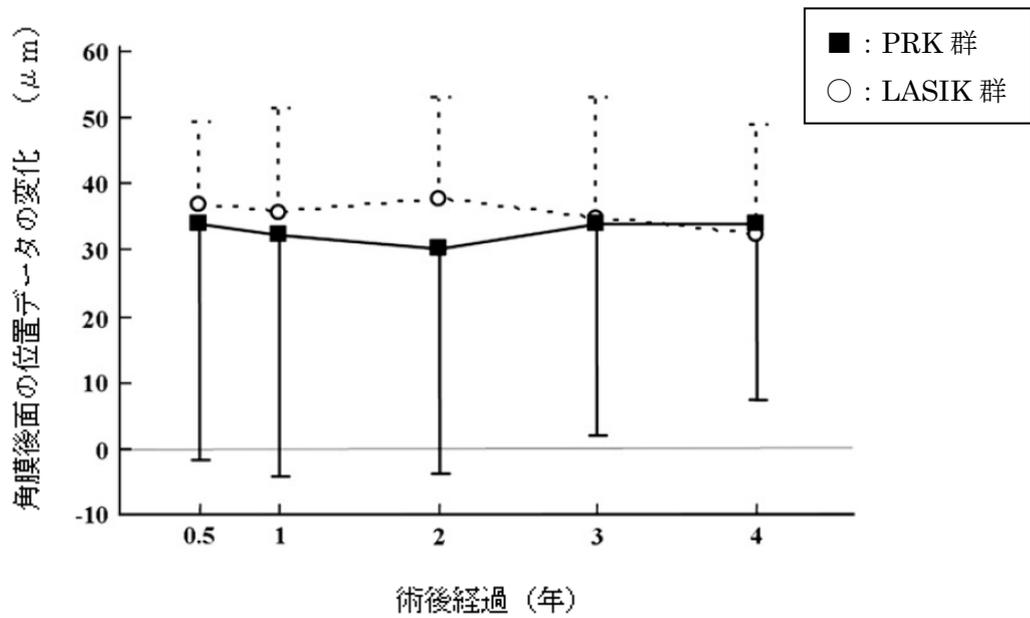


図 13 角膜後面の位置データの変化

経過観察期間中、両群間に有意差は見られなかった。

3-5) 合併症

経過観察期間中に認められた合併症の一覧を表 6 に示す。

PRK 群では、12 眼 (66.7%) で grade 1 以上の上皮下ヘイズがみられたが、術後 1 年以内に全例 grade 0.5 以下まで減少した。PRK 群のうち 6 眼 (33.3%) において、眼圧が正常値上限である 21mmHg より高くなったが、ステロイド点眼を中止したところ全例 21mmHg 以下になった。PRK 群のうち 1 週間以上かかるレーザー照射領域の上皮化の遅延が 1 眼 (5.6%) に見られたが、術後 2 週目には上皮化を認めた。

LASIK 群では、2 眼 (9.1%) にびまん性層間角膜炎を認めたが、1 時間ごとの 0.1% リン酸ベタメサゾン点眼によって 1 週間以内に改善が認められた。

表 6 合併症一覧

PRK 群	眼数 (%)
上皮下ヘイズ	12 眼 (66.7%)
高眼圧	6 眼 (33.3%)
上皮化遅延	1 眼 (5.6%)
LASIK 群	眼数 (%)
びまん性層間角膜炎	2 眼 (9.1%)

4) 考察

今回の検討では、平均裸眼視力は術後 6 ヶ月及び 1 年目の時点で、LASIK 群の法が PRK 群より有意に良好であった。初期の裸眼視力の両群間の違いは、創傷治癒過程が角膜上皮を剥離する PRK に比べて角膜上皮を温存する LASIK の方が緩やかなためエキシマレーザーのノモグラムに適合しやすいことによるものかもしれない。また、旧型のレーザー照射プロファイルは新しいものに比べて照射面がやや粗くなることにより PRK 後の視力の改善が遅くなった可能性も考えられる。この短期における LASIK の PRK に対する優位性は既報に合致する¹⁵⁾⁻²³⁾。一方で、術後 1 年目から 4 年目では、LASIK 群の平均裸眼視力は悪化しているが、PRK 群は改善している。少なくとも今回のわれわれの検討においては、LASIK の PRK に対する短期の優位性は、術後 2 年目以上では続かなかった。

目標屈折度数 $\pm 0.5D$ の症例の割合は、最初の 3 年では、LASIK 群及び PRK 群は同様の傾向を示したが、術後 4 年目で LASIK 群の割合は低下した。LASIK 群の平均等価球面度数は、緩徐な近視化を示し、術後 4 年目で PRK 群に比較して有意な近視化を示していた。これらの結果は、LASIK 群の術後 1 年目以降の裸眼視力の低下は緩徐な近視化の結果であり、LASIK の安定性は PRK に劣ることを示している。

LASIK 群において平均中心角膜厚は緩やかな増加傾向がみられたが、PRK 群においては経過観察期間中安定していた。術後 4 年間で術後 6 ヶ月目からの平

均変化量は PRK 群に比べ LASIK 群の方が有意に大きかった。しかし、スリットスキャン型角膜形状解析装置による角膜後面の位置変化は両群共に安定していた。Erie らによる共焦点顕微鏡を用いた研究では、フラップの層間周囲のケラトサイト密度は角膜実質の他の部位に比べ、少なくなっていることが報告されており⁹⁵⁾、細胞外基質がフラップの層間で産生されており、それによってケラトサイトの密度が少なくなっているのではないかと考えられている。これらの仮説から、フラップ層間で産生された細胞外基質が角膜を厚くし、角膜形状を戻すことで近視化をさせているとも考えることができる。

LASIK 群の平均最良眼鏡矯正視力は、術後 2 年までの間 PRK 群より有意に良好であった。この結果は既報¹⁵⁾⁻²³⁾に一致し、PRK 群のうち 12 例にみられた上皮下へイズの影響もあるかもしれない。PRK 群ではへイズの減少に伴い、平均最良眼鏡矯正視力の改善がみられ、術後 3 年目までには両群間の差はみられなくなった。各々の手技に特有の合併症（PRK 群における上皮下へイズ、眼圧上昇及び LASIK 群における層間角膜炎）がみられたが、長期においてはこれらの合併症は視機能に影響を与えなかった。このことは、PRK と LASIK の長期の安全性を同様に示唆するものである。

PRK の長期症例集積では、術後 1~2 年以降は長期成績を示すという報告が多いが^{28)-32),36)-39)}、一方で、近視化を続けるという報告も数報みられる³³⁾⁻³⁵⁾。また、

LASIK の長期症例集積でも安定して良好な成績を示すという報告⁴⁰⁾⁻⁵⁰⁾も長期にわたって緩徐な近視化が進行するという報告も⁵¹⁾⁻⁵⁶⁾ みられており、術後経過の安定化については議論の分かれるところである。

この研究の限界は、後ろ向き研究であるという点がある。本研究では、4年間の経過観察を完全に行えた患者のみを対象とした。術後経過が良好であった患者は、術後経過観察の通院を不要と考え中断したかもしれず、逆に、合併症のあった患者は、違う病院へ通院し経過観察を中断したかもしれない。これらの患者選択過程が今回の結果に影響を与えた可能性は否定できない。もちろん前向きのランダム化されたコントロール試験で完全な長期経過観察ができれば理想的であるが、現実問題として経過観察期間が伸びればドロップアウトする症例も増えるだろう。このように前向き研究においても症例脱落バイアスの影響を完全には排除することができない可能性がある。今回の研究では、術後4年間の経過観察ができた症例が全例含まれているので、こうした症例減少バイアスの影響は比較的小さくなっていると考えられる。

結論として、術後短期でみられた LASIK の PRK に対する優位性は、術後4年間は継続しなかった。これは主に長期経過における LASIK 群の近視化及び裸眼視力の低下によるものである可能性が考えられた。今回の研究の結果は、LASIK が視機能の回復が早く、術後疼痛が少ないという患者にとっての利点が

あるため、PRK が LASIK より優位または同等であるということをそのまま示すものではない。また、症例集積の結果ではその長期成績には議論の分かれるところもあり、今後システマティックレビュー等でより確からしい結果が追求されるべきである。

第3部：エキシマレーザー角膜屈折矯正手術 **Laser in situ keratomileus** 及び

Photorefractive Keratectomy のメタ解析

1) 緒言

Laser in situ keratomileusis (LASIK)および Photorefractive keratectomy (PRK) は近視矯正手術の主流の手術方法であり、その短期成績については数多くの比較研究がなされている¹⁵⁾⁻²³⁾。

現在までに近視に対する LASIK 及び PRK の術後成績のシステマティックレビューは 4 報の報告がみられるが⁹⁷⁾⁻¹⁰⁰⁾、いずれも術後最長 1 年までの結果のしか発表されていない。また、2 年以上の長期成績についての結果はいくつかの報告がみられるが、まだメタ解析は行われておらず、十分な結論が得られているとは言いがたい。

これらの近視に対する LASIK と PRK の術式比較については、2 年以上の長期成績について、ランダム化試験は El Maghrby らの術後 2 年までの報告²⁵⁾及び、Hjortdal, Ivarsen らのグループからの術後 3 年、7 年までの報告^{26),27)}などが認められるが、その数は 1 年未満の報告と比べて多くないことが予想される。

本研究は、LASIK と PRK 術後 2 年以上の長期成績について屈折と視力について検討することを目的としている。手術という介入があり、かつ長期経過観察を行っている研究を対象とするため、ランダム化比較試験だけでは報告数が少ないと予想され、非ランダム化比較試験（前向き及び後ろ向きコホートスタディを含む）も合わせたメタ解析を行い、その結果を検証した。

2) 方法

2-1) 研究計画の登録

当研究計画については、UMIN-CTR に以下の受付番号及び試験名で登録を行っている。

受付番号 : R000015826

試験名 : PRK と LASIK の長期比較試験のメタ解析

2-2) 論文の選択及び除外基準

以下のように論文の選択及び除外基準を設定した。

(1) 研究デザイン：ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験（前向き及び後ろ向きコホート研究を含む）を選択。

症例集積、他の術式との比較論文は除外した。

(2) あらゆる度数の近視患者を対象とする。遠視に対する報告は除外とした。

(3) 年齢：19歳以上を選択。小児に対する報告は除外とした。

(4) 手術：LASIKとPRKを行い、比較している報告を選択した。

またそれぞれの手術について、複数の術式の中の一部として扱われ、データが抽出不可能な報告は除外とした。

(5) 経過観察期間：術後2年以上の経過観察を行っている研究のみ選択した。

(6) 言語：英語で報告されている論文のみ対象とした。

2-3) 情報源

文献検索対象を英語論文として、Pubmed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) を用い、1990 年以降 2013 年までの範囲で検索を行った。最終検索日は 2014 年 3 月 30 日である。

2-4) 文献の検索

Pubmed は以下の検索語 (Medical Subject Headings(MeSH)) 及び検索式を用いて検索を行った。

検索語 : Medical Subject Headings (MeSH)

*Keratomileusis, Laser In Situ

*Photorefractive Keratectomy

*Myopia

*Comparative Study [Publication Type]

検索式

"Keratomileusis, Laser In Situ"[Mesh] AND "Photorefractive keratectomy"[Mesh] AND "Myopia"[Mesh] AND "Comparative Study"[Publication Type]

EMBASE は以下の検索式を用いて検索を行った。

検索式

#1 “LASIK” AND “photorefractive keratectomy” AND “myopia”

#2 “comparative” AND “study”

#3 #1 AND #2

CENTRAL は以下の検索式を用いた。

検索式

1 ”Keratomileusis, Laser In Situ”

2 “Photorefractive Keratectomy”

3 “Myopia”

4 “Comparative Study”

5 # 1 AND # 2 AND # 3 AND # 4

2-5) 研究の選択

情報源から検索された論文の要旨を吟味して、術後 2 年未満の経過観察期間のもの、小児に対する検討、他の術式について除外した。

検索された論文のうち、選択基準を満たす論文については、全て全文論文を入手し、データシートを用いた論文の要約を行った。

症例の重複を避けるために、同じ施設から複数の論文が発表されている場合については対象患者の重複する論文については発表されている検討項目を吟味の上、1 報のみをメタ解析に組み入れ、その他は除外した。また、明らかに対象が異なる場合はともにメタ解析に組み入れる方針とした。

また、検討項目について吟味を行い、今回の解析の検討項目と合致する結果が見られない論文については除外した。

論文の要約後、除外となる論文については除外の理由を明記した。

2-6) データの抽出過程

文献の要約

選択基準を満たす報告は全文論文を入手し、図 14 のようなデータシートを用いて、方法、対象、手術、結果について以下の項目について文献の要約を行った。

方法：研究デザイン、経過観察期間・経過観察時期、対象となる患者数（LASIK 群、PRK 群ともに）、行われた検査、施設

対象：症例数（LASIK 群、PRK 群ともに）、対象の近視度数、組み入れ・除外基準

手術：術者情報、手術の術式（PRK: 上皮剥離の方法、LASIK：フラップ作成方法、機器）、手術時使用エキシマレーザー機器

結果：検討項目

(著者、発表年)

方法

対象

手術

結果

図 14 : 文献の要約に用いたデータシート

2-7) 検討項目

以下の 1)~4)の項目のうち術後 2, 3, 5, 10 年目、最終観察日の 5 つの時点において、結果を抽出した。統合ができないものは除外した。

- 1) 裸眼視力 1.0 以上の症例の割合 (二値変数)
- 2) 目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 以内の症例の割合 (二値変数)
- 3) 自覚等価球面度数 (連続変数)
- 4) 矯正視力 2 段階以上の低下した症例の割合 (二値変数)

また、術後 1 年目からの屈折変化、その他合併症について別表にまとめた。

2-8) 要約指標

結果を統合した項目の要約指標は以下の通りとした。

- 1) 裸眼視力 1.0 以上の症例の割合 : オッズ比 (95%信頼区間)
- 2) 目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 以内の症例の割合 : オッズ比 (95%信頼区間)
- 3) 自覚等価球面度数 : 平均差 (95%信頼区間)
- 4) 矯正視力 2 段階以上の低下した症例の割合 : オッズ比 (95%信頼区間)

2-9) 個々の研究の質の評価

選択された各論文について、図 15 のデータシートを用いて研究の質の評価を行った。バイアスの指標は、ランダム化の方法（選択バイアス）、割付の隠蔽（選択バイアス）、術者及び参加者に対する盲検化（実行バイアス）、結果の評価の盲検化（発見バイアス）、不完全な経過観察（症例脱落バイアス）、結果報告の選択（報告バイアス）について、それぞれのバイアスを高、低、不明で評価した。

(著者、年)

バイアス	評価	根拠
ランダム化の方法		
(選択バイアス)		
割付の隠蔽		
(選択バイアス)		
術者および参加者に対する盲検化		
(実行バイアス)		
結果の評価の盲検化		
(発見バイアス)		
不完全な結果		
(症例脱落バイアス)		
結果報告の選択		
(報告バイアス)		

図 15 : 研究の質の評価に用いたデータシート

2-10) 結果の統合

結果の統合については、ランダム効果モデルを想定し、オッズ比は Mantel-Haenzel 法を、平均差は逆相関法 (Inverse Variance-weighted method) を用いて解析を行った。

異質性の評価は I^2 統計量を用いて評価を行い、 I^2 値が 50%を超える場合は、統合した結果に異質性があると評価し、統合した結果について結論として採用しない方針とした。

解析は Rev Manager ver 5.2 ソフトウェアを用いて行った。

2-11) 研究全般に関するバイアスの検討

メタ解析後、 I^2 統計量が 50%未満である要約指標について出版バイアスの検討を、ファンネルプロットを用いて行った。ファンネルプロットの作成は Rev Manager ver 5.2 ソフトウェアを用いて行った。

また、サンプル数が 3 以上ある場合は Comprehensive Meta Analysis (BIOSTAT 社) ソフトウェアを用い Begg's test 及び Egger's test を行った。

2-12) 追加分析

今回は、層別解析、感度分析等追加分析は行わなかった。

3) 結果

3-1) 研究の選択

LASIK 及び PRK の比較を行い、かつ 2 年以上の経過観察期間を持つ報告にはランダム化比較試験 4 報、前向き、後ろ向きコホート研究を含む非ランダム化比較研究 9 報の計 13 報が該当した。選択された 13 報告については、全て全文論文を入手し、データシートを用いた論文の要約を行った。

全文論文を入手して検討した 2 年以上の経過観察期間を持つ LASIK 及び PRK の比較論文の一覧を表 7 に示す。

表 7 : 2 年以上の経過観察期間を持つ LASIK 及び PRK の比較報告

著者・発表年	研究の種類	経過観察期間
El Marghraby 1999 ²⁵⁾	ランダム化比較試験	2 年
Hjortdal 2005 ²⁶⁾	ランダム化比較試験	3 年
Erie 2005a ⁹⁶⁾	非ランダム化比較試験	5 年
Erie 2005b ¹⁰¹⁾	非ランダム化比較試験	5 年
Erie 2006 ¹⁰²⁾	非ランダム化比較試験	5 年
Patel 2007 ¹⁰³⁾	非ランダム化比較試験	7 年
Miyai 2008 ¹⁰⁴⁾	非ランダム化比較試験	4 年
Patel 2009 ¹⁰⁵⁾	非ランダム化比較試験	9 年
Ivarsen 2009 ¹⁰⁶⁾	ランダム化比較試験	3 年
Alio 2009 ¹⁰⁷⁾	非ランダム化比較試験	10 年
Rosman 2010 ¹⁰⁸⁾	非ランダム化比較試験	10 年
Driani 2010 ¹⁰⁹⁾	非ランダム化比較試験	2 年～13 年
Ivarsen 2012 ²⁷⁾	ランダム化比較試験	7 年

論文の要約の結果、同一施設からの報告として以下のものがみられた。

Instituto Oftalmologico de Alicante (スペイン) : Alio 2009¹⁰⁷⁾, Rosman 2010¹⁰⁸⁾

Aarhus University Hospital (デンマーク) : Hjortdal 2005²⁶⁾, Ivarsen 2009¹⁰⁶⁾,
Ivarsen 2012²⁷⁾

Mayo Clinic (米国) : Erie 2005a⁹⁶⁾, Erie 2005b¹⁰¹⁾, Erie 2006¹⁰²⁾, Patel 2007¹⁰³⁾,
Patel 2009¹⁰⁵⁾

その詳細を検討すると、Institute Oftalmologico de Alicante からの報告は、Alio 2009¹⁰⁷⁾が強度近視 (-6D 以上-10D 未満)、Rosman 2010¹⁰⁸⁾が最強度近視 (-10D 以上) と症例がそれぞれ異なるため両報告ともに解析に組み入れた。

Aarhus University Hospital からの報告は、Hjortdal 2005²⁶⁾, Ivarsen 2009¹⁰⁶⁾, Ivarsen 2012²⁷⁾の症例は重複がみられるため、視力・屈折について検討しており、最も経過観察期間の長い Ivarsen 2012²⁷⁾のみを選択し、他 2 報を除外した。

Mayo Clinic (米国) からの報告では、検討されている結果が、Erie 2005a⁹⁶⁾ (上皮下神経叢密度)、Erie 2005b¹⁰¹⁾ (ケラトサイト密度)、Erie 2006¹⁰²⁾ (ケラトサイト密度・細胞と背景のコントラスト)、Patel 2007¹⁰³⁾ (角膜上皮厚、角膜実質厚、全角膜厚)、Patel 2009¹⁰⁵⁾ (角膜内皮細胞密度) と今回の検討項目と

異なるものしか認められなかったため、5報とも除外した。

結果としてランダム化比較試験 2 報 (El Marghraby 1999²⁵⁾、Ivarsen 2012²⁷⁾、非ランダム化試験 4 報 (Miyai 2008¹⁰⁴⁾、Alio 2009¹⁰⁷⁾、Rosman 2010¹⁰⁸⁾、Driani 2010¹⁰⁹⁾の計 6 報が選択された。

除外された研究とその理由の一覧を表 8 に、論文選択過程のフローチャートを図 16 に示す。

表 8 : 除外された研究と理由

研究	除外された理由
Hjorddal 2005 ²⁶⁾	Ivarsen 2012 と症例が重複するため
Ivarsen 2009 ¹⁰⁶⁾	Ivarsen 2012 と症例が重複するため
Erie 2005a ⁹⁶⁾	今回の研究に対して、結果の統合ができないため
Erie 2005b ¹⁰¹⁾	今回の研究に対して、結果の統合ができないため
Erie 2006 ¹⁰²⁾	今回の研究に対して、結果の統合ができないため
Patel 2007 ¹⁰³⁾	今回の研究に対して、結果の統合ができないため
Patel 2009 ¹⁰⁵⁾	今回の研究に対して、結果の統合ができないため

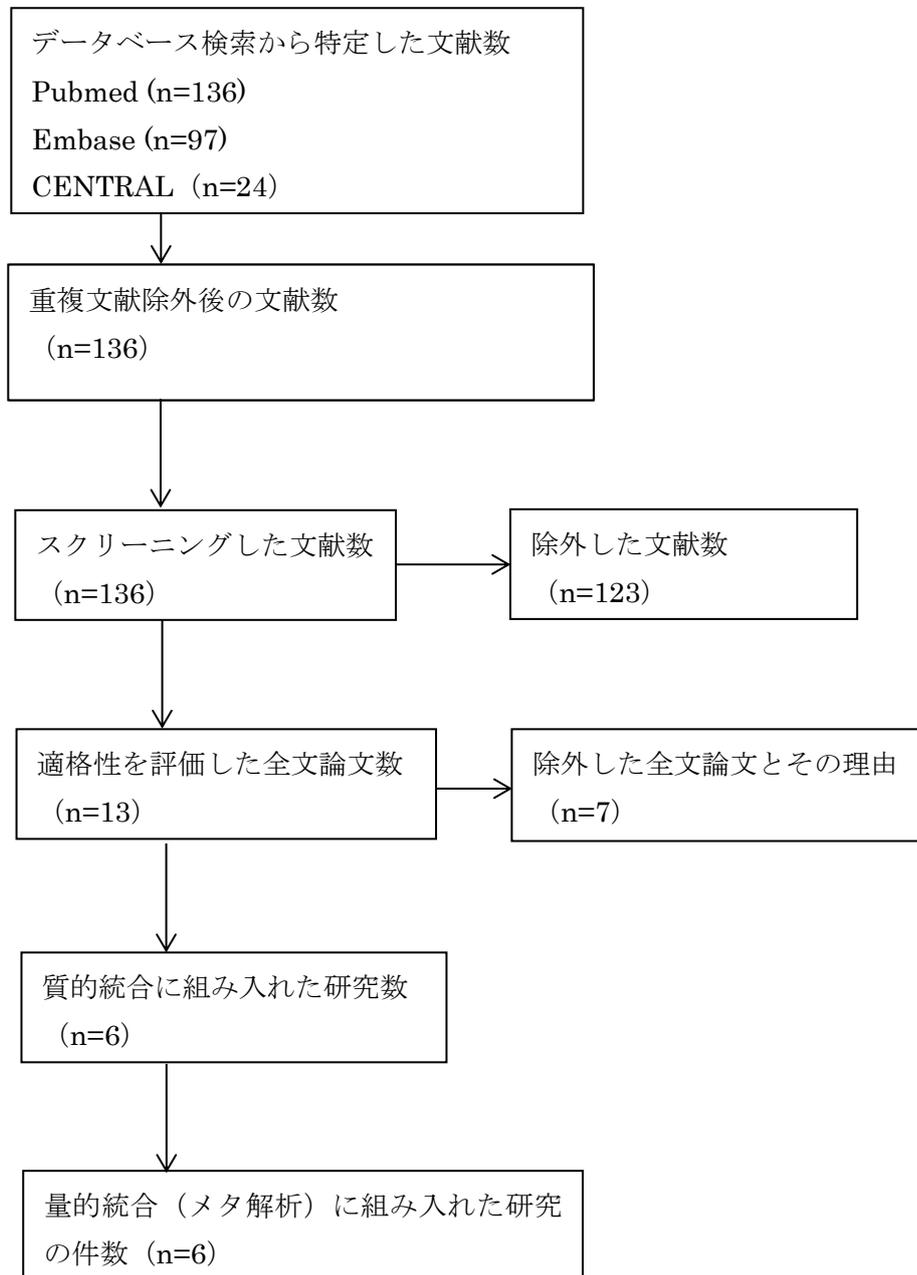


図 16 : 論文選択過程のフローチャート

3-2) 研究の特性

今回の試験に組み入れた各研究について要約したデータシートを以下に示す。

El Marghraby 1999²⁵⁾

方法 ランダム化比較試験 片眼ずつ LASIK 及び PRK を行う

術前、術後 1,3,4 日目、2,6 週,3,6,12,24 ヶ月に自覚屈折度数、裸眼視力・矯正視力測定、角膜トポグラフィ TMS-1 (Tomey 社、日本) による角膜屈折力

施設 : El-Maghraby Eye Hospital、サウジアラビア

対象 LASIK 群 : 33 眼、PRK 群 : 33 眼

-2.5D~-8D の近視、円柱度数-1D 以下

手術 3名の熟練した術者による手術。

PRK: 上皮剥離は 7.0mm 径でメスの刃を用いて行われる

LASIK : Chiron Automated Corneal Shaper, sequence number 54 or 59A (Chiron Vision、米国) を用いフラップ作成 7.5mm 径、160 μ m 厚でフラップを作成

両術式ともにエキシマレーザー The Summit OmniMed I excimer laser (Summit Technology, 米国)を使用

結果 自覚等価球面度数、円柱度数、裸眼視力 1.0 以上の割合、目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 割合、合併症

Miyai 2008¹⁰⁴⁾

方法 非ランダム化試験（後ろ向きコホート研究）。術後 4 年目までの経過観察を行うことができた症例について PRK と LASIK を視力、屈折、中心角膜厚、角膜前面または後面の位置データを比較。

施設：宮田眼科病院(日本)

対象 1998 年 8 月～2001 年 11 月までの間に宮田眼科病院にて PRK または LASIK が行われた症例のうち、術後 6,12,24,36,48 ヶ月の経過観察を行うことができた症例 PRK 群 22 例 22 眼、LASIK 群 18 例 18 眼

手術 単独の術者（K.M）が施術。

PRK の上皮剥離は 6.0mm 径でレーザーによる蒸散で行われた。

LASIK ではマイクロケラトームは MK-2000 (Nidek 社)を用い 160 μ m のヘッドで径 8.5mm の鼻側ヒンジのフラップを作成。

両術式ともにレーザーは VISX Star または Star S2 (Advanced

Medical Optics 社)を使用。

結果 裸眼視力、裸眼視力 1.0 以上割合、等価球面度数、目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 以内の症例の割合、中心角膜厚、角膜前面及び後面の位置データの変化、合併症

Alio 2009¹⁰⁷⁾

方法 非ランダム化試験（後ろ向きコホート研究）。 $-6D$ 以上 $-10D$ 未満の強度近視に対し術後 10 年の経過観察を行った PRK と LASIK について屈折、視力、合併症について比較。

施設：Instituto Oftalmologico de Alicante（スペイン）

対象 1992 年 4 月から 1995 年 12 月までに行われた PRK または LASIK 患者 4800 症例のうち、 $-6D$ 以上 $-10D$ 未満の強度近視に対して手術を行い、術後 3 ヶ月、1, 2, 5, 10 年目に経過観察をすることのできた症例のうち 1) 同じ年齢、2) 術前等価球面度数が $\pm 1.25D$ 以内の差、3) 術前球面度数が $\pm 1.5D$ 以内の差、4) 術前円柱度数が $\pm 2.5D$ 以内の差となるようにマッチされた PRK 群 33 例 34 眼、LASIK 群 32 例 34 眼。

手術 両術式ともに 3 名の術者が施術。

LASIK では、マイクロケラトーム Automated Corneal Shaper

(Chiron Vision 社)を用いて $130\mu\text{m}$ または $160\mu\text{m}$ のヘッドで

8.5-9.0mm 径の鼻側ヒンジのフラップを作成した。

PRK は、7-8mm 径で用手的に上皮を剥離した。

両術式共にエキシマレーザーは 20/20 B excimer laser (Software version 3.2) (VISX 社)を使用。

再手術について、PRK は上皮除去を用手的またはレーザーによる蒸散で行い、レーザーは VISX 20/20 excimer laser (VISX 社)が 10 眼に、NIDEK EC-5000 (NIDEK 社)が 1 眼に、Technolas 217 (Bausch & Lomb 社)が 1 眼にそれぞれ用いられた。

LASIK の再手術では、フラップリフトにより再照射がおこなわれた。

レーザーは VISX20/20 excimer laser (VISX 社)が 5 眼に、

Technolas217 (Bausch & Lomb 社)が 1 眼にそれぞれ用いられた。

結果 等価球面度数、安全係数 (=術後矯正視力/術前矯正視力)、等価球面度数 $\pm 0.5\text{D}$ 以内、 $\pm 1.0\text{D}$ 以内、 $\pm 2.0\text{D}$ 以内割合、術後 10 年における裸眼視力の分布 (1.0 以上の割合、0.5 以下の割合算出可)、有効係数 (=術後裸眼視力/術前矯正視力)、術後 10 年における矯正視力変化の分布

Driani 2010¹⁰⁹⁾

方法 非ランダム化試験（後ろ向き縦断コホート研究）。PRK と LASIK に
ついて低～中等度近視群（-0.5D～-5.99D）、強度近視群(-6.0D 以上）
の 2 群に分けて両術式を術後 1 3 年目まで比較。

術前及び、術後 1,3,6,12 ヶ月、2-5 年、6-9 年、10-13 年、最終診察
時の時点において等価球面度数、等価球面度数±0.5D、±1.0D 以内
割合について、

施設：Centre for Eye Research Australia, the University of
Melbourne, the Melbourne Excimer Laser Group, Royal Victorian
Eye and Ear Hospital（オーストラリア）

対象 Melbourne Excimer Laser Group にて 1991 年から 2003 年までの間
に 13 人の術者によって行われた LASIK または PRK 患者。

手術 PRK の上皮剥離は Beaver メスを装着したパトン式スパーテルによ
る方法または、トレパンを用い 25%アルコールを 30 秒浸す方法で行
う。

LASIK はマイクロケラトームで鼻側ヒンジのフラップを作成。マイ
クロケラトームの機種については記載なし。

エキシマレーザーの機種についても記載なし。

結果 平均術後経過観察期間、安全係数（＝術後矯正視力/術前矯正視力）、有効係数（＝術後裸眼視力/術前矯正視力）、等価球面度数、近視の戻り

Rosman 2010¹⁰⁸⁾

方法 非ランダム化試験（後ろ向きコホート研究）。-10D 以上の最強度近視に対し術後 3 ヶ月、1, 2, 5, 10 年で、自覚等価球面度数、裸眼視力、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定、精密眼底検査、ヘイズの評価、角膜厚測定を測定し LASIK 群と PRK 群を比較。

施設：Instituto Oftalmologico de Alicante（スペイン）

対象 1992 年 4 月から 1995 年 12 月までに行われた PRK または LASIK 患者 4800 症例のうち、-10D 以上の近視に対して手術を行い、術後 3 ヶ月、1, 2, 5, 10 年目に経過観察をすることのできた PRK51 眼、LASIK141 眼

手術 両術式ともに 2 名の術者（J.L.A., J.J.P.S.）が施術。

PRK は、上皮除去はエキシマレーザーで蒸散する方法で行った。

LASIK ではマイクロケラトーム Automated Corneal Shaper (Chiron Vision 社)を用いて $130\mu\text{m}$ または $160\mu\text{m}$ のヘッドで 8.5mm 径の鼻側ヒンジのフラップを作成した。

エキシマレーザーは 20/20 excimer laser (VISX 社)を使用。

エキシマレーザーは 20/20 excimer laser (Software version 3.2) (VISX 社)を使用。

結果 裸眼視力、裸眼視力 0.5 以上の割合、有効係数 (=術後裸眼視力/術前矯正視力)、安全係数 (=術後矯正視力/術前矯正視力)、等価球面度数、術後 2 年と 10 年における等価球面度数の分布 ($\pm 0.5\text{D}$ 以内、 $\pm 1.0\text{D}$ 以内の割合を算出可能)、術後 10 年における矯正視力変化の分布

Ivarsen 2012²⁷⁾

方法 ランダム化比較試験。術後 7 年までの成績。Hjortdal 2005 の続報。術前、術後 1、3、6、12、36、84 ヶ月に自覚屈折度数、超音波パキメータによる角膜中心厚測定、角膜トポグラフィ TMS-1 (Tomey 社、日本) による角膜屈折力、眼圧を比較。

施設 : Aarhus University Hospital (デンマーク)

対象 LASIK または PRK を行った -6D～-8D の近視患者 45 名 (LASIK25 名、PRK20 名)

再手術患者は除外。

術後 3 年および 7 年目の検査に参加できた患者のみ組入れ。

手術 PRK : 上皮剥離に 96%アルコールを使用

LASIK : Schwind Supratome (Schwind 社、ドイツ) を用い径 9mm、
厚さ 130 μ m でフラップを作成

エキシマレーザーは共に MEL-70 G-scan flying spot excimer laser

(Meditec-Aesclepiion 社、ドイツ)を使用

結果 自覚屈折度数、角膜中心厚、角膜屈折力、高次波面収差

3-3) 個々の研究の質の評価

各研究の質の評価について検討した結果について、データシートを示す。

El Marghraby 1999²⁵⁾

バイアス	評価	根拠
ランダム化の方法 (選択バイアス)	低	PRK眼とLASIK眼は乱数表を用いて割り付け
割付の隠蔽 (選択バイアス)	不明	記載なし
術者および参加者に対する盲検化 (実行バイアス)	高	記載はないが、術者、患者ともに術式 特性上、盲検化は困難
結果の評価の盲検化 (発見バイアス)	不明	記載なし
不完全な経過観察 (症例脱落バイアス)	低	術後2年で28名の再来(追跡率85%)
結果報告の選択 (報告バイアス)	低	結果報告は適正と考えられる。

Miyai 2008¹⁰⁴⁾

バイアス	評価	根拠
ランダム化の方法 (選択バイアス)	高	非ランダム化試験のため
割付の隠蔽 (選択バイアス)	高	非ランダム化試験のため
術者および参加者に対する盲検化 (実行バイアス)	高	記載はないが、術者、患者ともに術式 の特性上、盲検化は困難
結果の評価の盲検化 (発見バイアス)	不明	記載無し
不完全な結果 (症例脱落バイアス)	低	全評価点での症例数は同じ PRK 群 22 例 22 眼、LASIK 群 18 例 18 眼
結果報告の選択 (報告バイアス)	低	結果報告は適正と考えられる

Alio 2009¹⁰⁷⁾

バイアス	評価	根拠
ランダム化の方法 (選択バイアス)	高	非ランダム化試験のため
割付の隠蔽 (選択バイアス)	高	非ランダム化試験のため
術者および参加者に対する盲検化 (実行バイアス)	高	記載はないが、術者、患者ともに術式 の特性上、盲検化は困難
結果の評価の盲検化 (発見バイアス)	不明	記載無し
不完全な結果 (症例脱落バイアス)	低	全評価点での症例数は同じ PRK 群 33 例 34 眼、LASIK 群 32 例 34 眼
結果報告の選択 (報告バイアス)	低	結果報告は適正と考えられる

Driani 2010¹⁰⁹⁾

バイアス	評価	根拠
ランダム化の方法 (選択バイアス)	高	非ランダム化試験のため
割付の隠蔽 (選択バイアス)	高	非ランダム化試験のため
術者および参加者に対する盲検化 (実行バイアス)	高	記載はないが、術者、患者ともに術式 の特性上、盲検化は困難
結果の評価の盲検化 (発見バイアス)	不明	記載なし
不完全な結果 (症例脱落バイアス)	高	低～中等度近視群 術後 2-5 年 : PRK 群 33、LASIK 群 116 術後 6-9 年 : PRK 群 58、LASIK 群 13 術後 10-13 年 : PRK 群 16、LASIK 群 0 強度近視群 術後 2-5 年 : PRK 群 15、LASIK 群 62 術後 6-9 年 : PRK 群 28、LASIK 群 31

10-13年：PRK群9、LASIK群0

結果報告の選択 (報告バイアス)	低	結果報告は適正と考えられる。
---------------------	---	----------------

Rosman 2010¹⁰⁸⁾

バイアス	評価	根拠
ランダム化の方法 (選択バイアス)	高	記載無し
割付の隠蔽 (選択バイアス)	高	記載無し
術者および参加者に対する盲検化 (実行バイアス)	高	記載はないが、術者、患者ともに術式 の特性上、盲検化は困難
結果の評価の盲検化 (発見バイアス)	不明	記載無し
不完全な経過観察 (症例脱落バイアス)	低	全評価点での症例数は同じ PRK群51眼、LASIK群141眼

結果報告の選択 (報告バイアス)	低	結果報告は適正と考えられる。
-------------------------	---	----------------

Ivarsen 2012²⁷⁾

バイアス	評価	根拠
ランダム化の方法 (選択バイアス)	低	患者を PRK 群と LASIK 群に乱数を用いて割り付け
割付の隠蔽 (選択バイアス)	不明	記載なし
術者および参加者に対する盲検化 (実行バイアス)	高	記載はないが、術者、患者ともに術式の特性上、盲検化は困難
結果の評価の盲検化 (発見バイアス)	不明	記載なし
不完全な経過観察 (症例脱落バイアス)	高	経過観察では術後 3 年で LASIK16 名、PRK15 名、

結果報告の選択
(報告バイアス)

低

術後 7 年で LASIK9 名、
PRK7 名まで脱落。

結果報告は適正と考えら
れる。

3-4) バイアスの危険性の表

各研究について判断したバイアスの危険性について、Rev Manager 5.2 を用いて作成した表を図 17 に示す。

バイアスの危険性の表は、各個別の研究におけるバイアス項目についての著者の判断について、わかりやすいように視覚化したものである。

ランダム化比較試験の 2 報が比較的バイアスが少なく、非ランダム化試験 4 報が比較的高い結果となった。

また項目では、術者及び参加者に関する盲検化についてのバイアスが非常に高い結果となった。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Alio 2009	-	-	-	?	+	+
Driani 2010	-	-	-	?	-	+
El Marghraby 1999	+	?	-	?	+	+
Ivarsen 2012	+	?	-	?	-	+
Miyai 2008	-	-	-	?	+	+
Rosman 2010	-	-	-	?	+	+

図 17 : バイアスの危険性の表 : 各個別の研究におけるバイアス項目についての著者の判断を示す。Rev Manager ver 5.2 を用いて作成した。

3-5) バイアスの危険性のグラフ

各研究について判断したバイアスの危険性について、Rev Manager 5.2 を用いて作成したグラフを図 18 に示す。

バイアスの危険性のグラフはそれぞれのバイアスの項目についての著者の判断を全ての組み入れられた研究の中に占める割合として示したもので、わかりやすいように視覚化したものである。

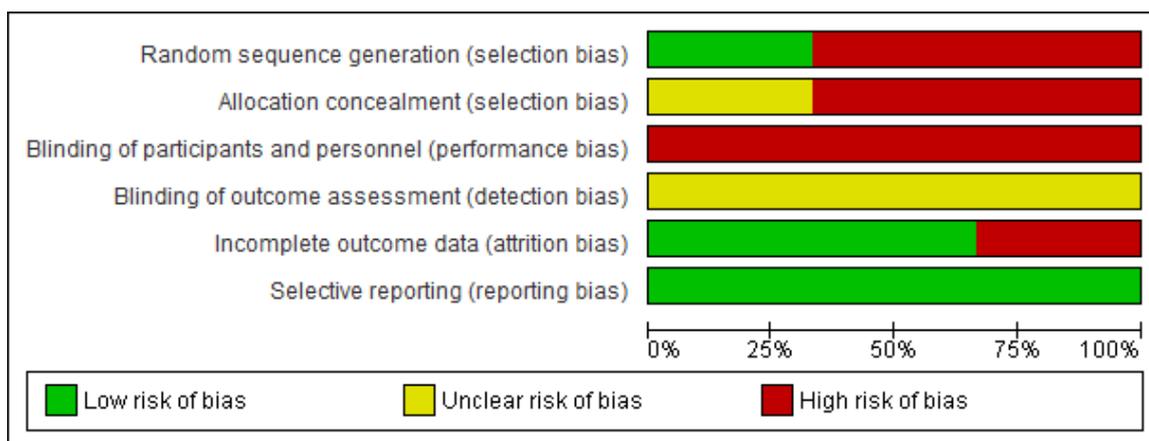


図 18 : バイアスの危険性のグラフ : それぞれのバイアスの項目についての著者の判断を全ての組み入れられた研究の中に占める割合として示している。

Rev Manager ver 5.2 を用いて作成した。

3-6) 実際に統合することの可能であった評価項目について

抽出された 6 報について 1)裸眼視力 1.0 以上、2)目標屈折度数±0.5D 以内の症例割合、3)自覚等価球面度数、4)術後矯正視力 2 段階以上の視力低下の 4 項目について、統合時点である術後 2, 3, 5, 10 年目、最終観察時について、データの抽出が可能であったものについて表 9、10 にまとめた。

少なくとも 2 報以上を統合可能であった以下の項目について、最終的にメタ解析による結果の統合を行った。

1)裸眼視力 1.0 以上 (術後 2 年、最終観察時)

2)目標屈折度数±0.5D 以内の症例割合 (術後 2, 10 年、最終観察時)

3)自覚等価球面度数 (術後 2, 3, 5, 10 年、最終観察時)

4)矯正視力 2 段階以上の低下 (術後 2, 10 年、最終観察時)

表 9 各報告における、時点別データ抽出可能項目(1)

研究	1)裸眼視力 1.0 以上					2)目標屈折度数±0.5D 以内の症例 割合				
	2年	3年	5年	10年	最終	2年	3年	5年	10年	最終
El Marghraby 1999 ²⁵⁾	✓				✓	✓				
Miyai 2008 ¹⁰⁴⁾	✓	✓			✓	✓	✓			✓
Alio 2009 ¹⁰⁷⁾				✓	✓				✓	✓
Driani 2010 ¹⁰⁹⁾	✓				✓					✓
Rosman 2010 ¹⁰⁸⁾						✓			✓	✓
Ivarsen 2012 ²⁷⁾										

表 10 各報告における、時点別データ抽出可能項目(2)

研究	3)自覚等価球面度数					4)矯正視力 2 段階以上の低下				
	2 年	3 年	5 年	10 年	最終	2 年	3 年	5 年	10 年	最終
El Marghraby 1999 ²⁵⁾	✓				✓	✓				✓
Miyai 2008 ¹⁰⁴⁾	✓	✓			✓	✓	✓			✓
Alio 2009 ¹⁰⁷⁾	✓		✓	✓	✓				✓	✓
Driani 2010 ¹⁰⁹⁾					✓					
Rosman 2010 ¹⁰⁸⁾	✓		✓	✓	✓				✓	✓
Ivarsen 2012 ²⁷⁾		✓			✓					

3-7) 個々の研究の結果／結果の統合

個々の研究の要約データ及び、効果推定値及び 95%信頼区間、またメタ解析によって統合された結果及び 95%信頼区間をフォレストプロットと共に以下図 19～31 に示す。また解析結果のまとめを表 11 に示す。

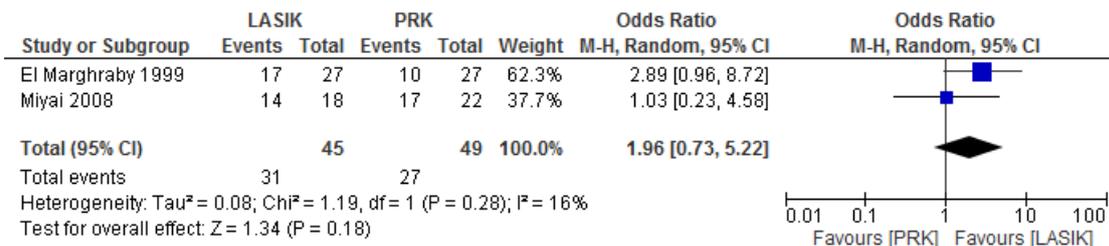


図 19 : 1) 裸眼視力 1.0 以上の割合 (術後 2 年) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく ($p=0.18$)、異質性は低い ($I^2=16\%$) 結果となっている。

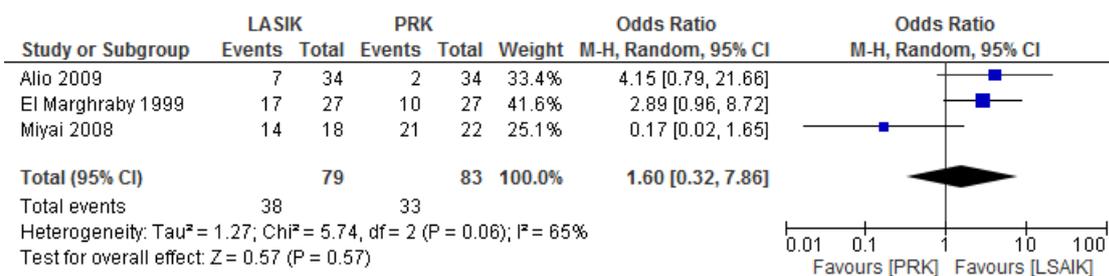


図 20 : 1) 裸眼視力 1.0 以上の割合 (最終観察) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく ($p=0.57$)、異質性は高い ($I^2=65\%$) 結果となっている。

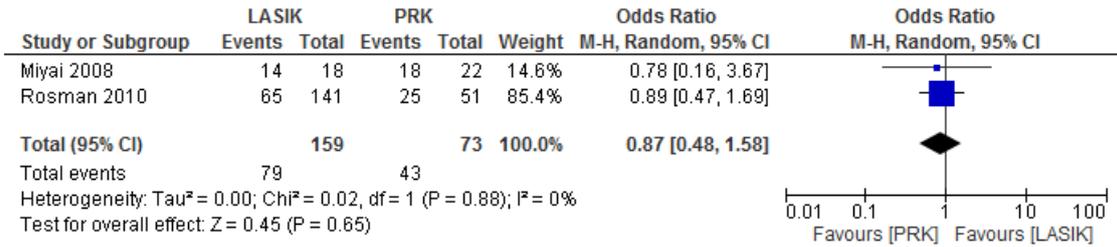


図 21 : 2) 目標屈折度数±0.5D 以内の症例の割合 (術後 2 年) のフォレストプロット

ロット

統合結果に有意差はなく ($p=0.65$)、異質性は低い ($I^2=0\%$) 結果となっている。

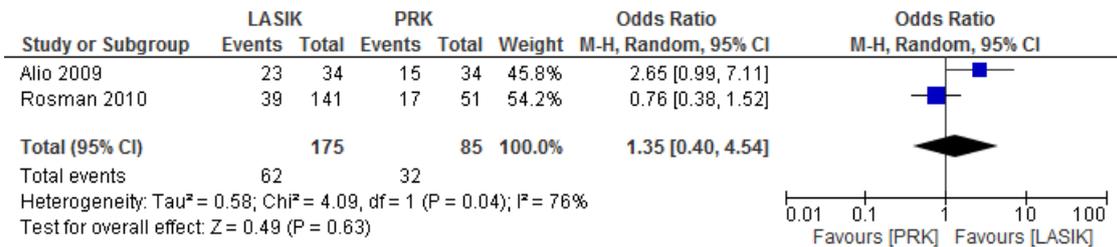


図 22 : 2) 目標屈折度数±0.5D 以内の症例の割合 (術後 10 年) のフォレストプロット

ロット

統合結果に有意差はなく ($p=0.63$)、異質性は高い ($I^2=76\%$) 結果となっている。

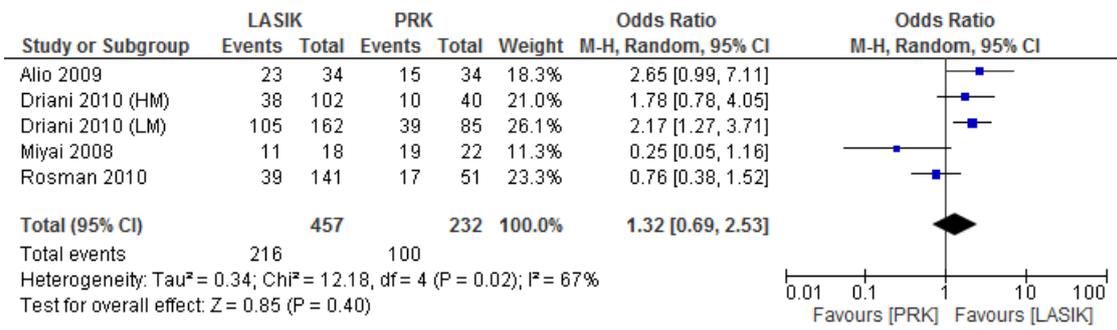


図 23 : 2) 目標屈折度数±0.5D 以内の症例の割合 (最終観察) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく (p=0.40)、異質性は高い (I²=67%) 結果となっている。

術後 2 年

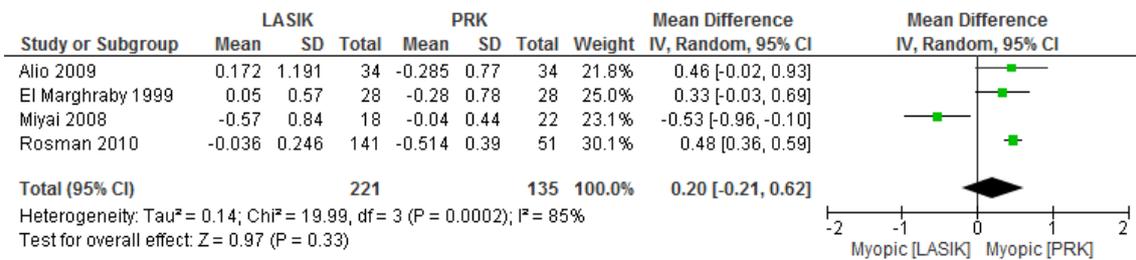


図 24 : 3) 自覚等価球面度数 (術後 2 年) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく (p=0.33)、異質性は高い (I²=85%) 結果となっている。

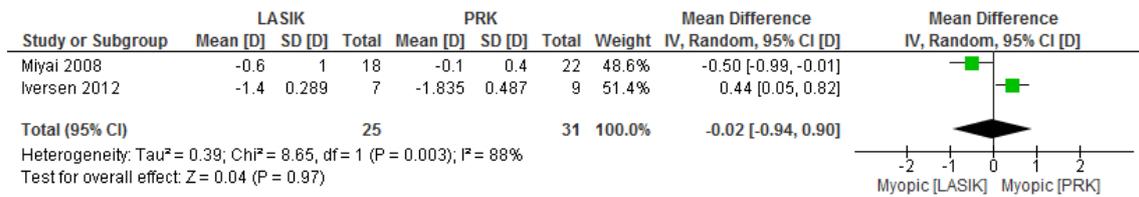


図 25 : 3) 自覚等価球面度数 (術後 3 年) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく (p=0.97)、異質性は高い (I²=88%) 結果となっている。

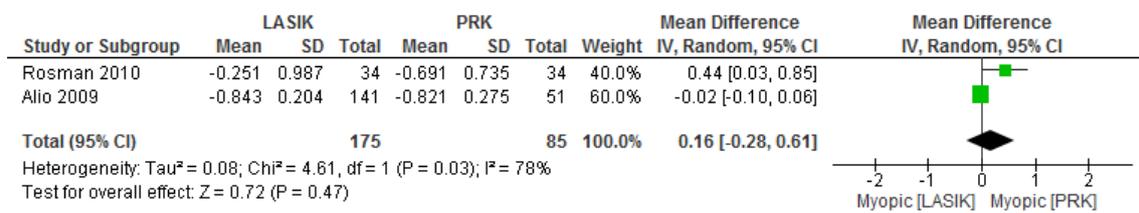


図 26 : 3) 自覚等価球面度数 (術後 5 年) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく (p=0.47)、異質性は高い (I²=78%) 結果となっている。

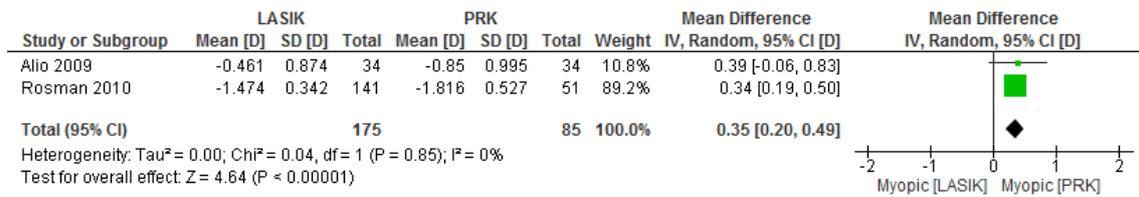


図 27 : 3) 自覚等価球面度数 (術後 10 年) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく(p=0.00001)、異質性は低い (I²=0%) 結果となっている。

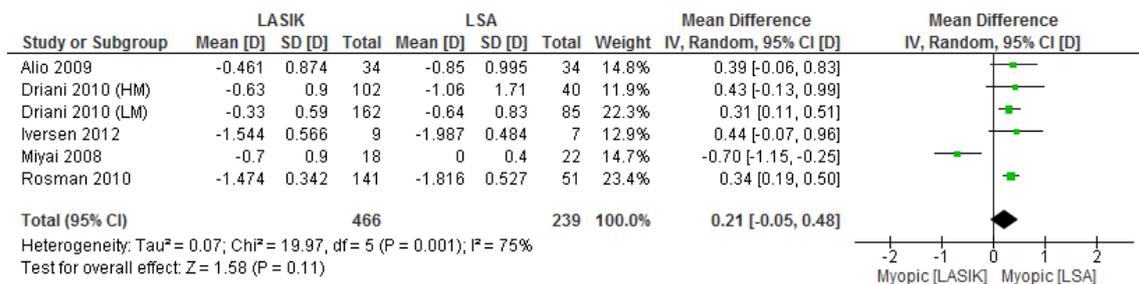


図 28 : 3) 自覚等価球面度数 (最終観察時) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく(p=0.11)、異質性は高い (I²=75%) 結果となっている。

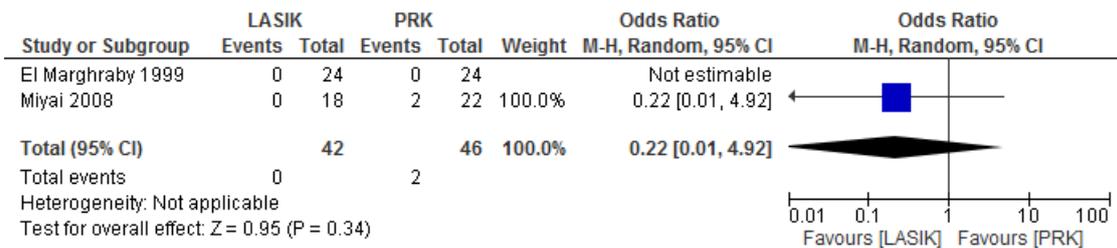


図 29 : 4) 矯正視力 2 段階以上の視力低下 (術後 2 年) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく ($p=0.34$)、異質性は計算不能の結果となっている。

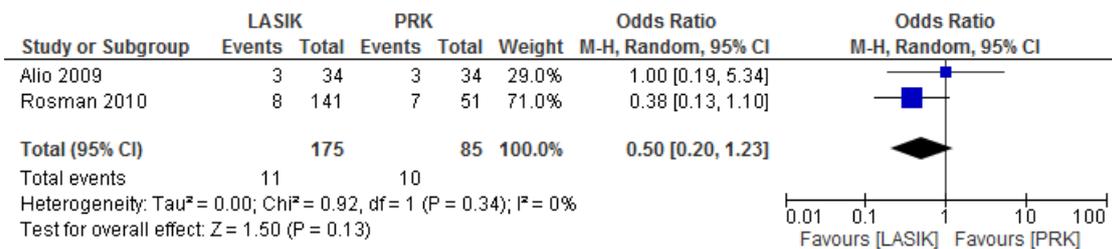


図 30 : 4) 矯正視力 2 段階以上の視力低下 (術後 10 年) のフォレストプロット

統合結果に有意差はなく ($p=0.13$)、異質性は低い ($I^2=0\%$) の結果となってい

る。

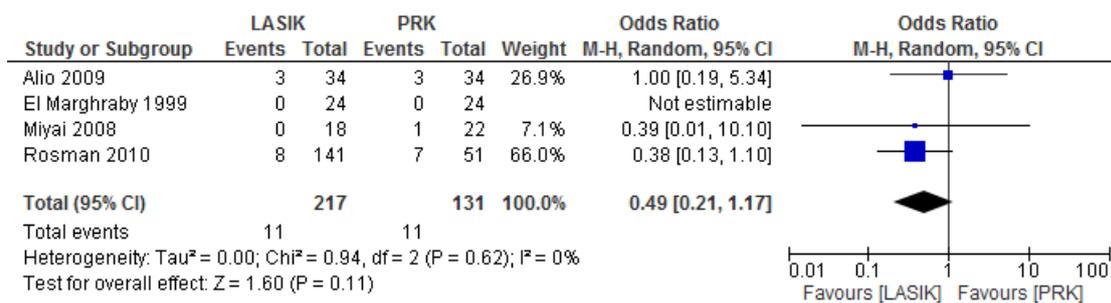


図 31 : 4) 矯正視力 2 段階以上の視力低下（最終観察時）のフォレストプロット
 統合結果に有意差はなく（ $p=0.11$ ）、異質性は低い（ $I^2=0\%$ ）の結果となっている。

表 11 解析結果のまとめ

評価項目	研究 の数	参加 者数	統計学的方法	効果量 [95%CI]	I ² 統 計量
1)裸眼視力 1.0 以上の割合 (術後 2 年)	2	94	オッズ比 (ランダム、MH)	1.96 [0.73,5.22]	16%
1)裸眼視力 1.0 以上の割合 (最終)	3	162	オッズ比 (ランダム、MH)	1.60 [0.32,7.86]	65%
2)目標屈折度数±0.5D 以内 の症例の割合(術後 2 年)	2	232	オッズ比 (ランダム、MH)	1.60 [0.32,7.86]	0%
2)目標屈折度数±0.5D 以内 の症例の割合(術後 10 年)	2	240	オッズ比 (ランダム、MH)	1.60 [0.32,7.86]	76%
2)目標屈折度数±0.5D 以内 の症例の割合 (最終観察時)	5	689	オッズ比 (ランダム、MH)	1.60 [0.32,7.86]	67%
3)自覚等価球面度数 (術後 2 年)	4	356	平均差 (ランダム、IV)	0.20 [-0.21,0.62]	85%
3)自覚等価球面度数 (術後 3 年)	2	31	平均差 (ランダム、IV)	-0.02 [-0.94, 0.90]	88%

3)自覚等価球面度数	2	240	平均差	0.16	78%
(術後 5 年)			(ランダム、IV)	[-0.28, 0.61]	
3)自覚等価球面度数	2	240	平均差	0.35	0%
(術後 10 年)			(ランダム、IV)	[0.20, 0.49]	
3)自覚等価球面度数	5	705	平均差	0.21	75%
(最終観察時)			(ランダム、IV)	[-0.05, 0.48]	
4)矯正視力 2 段階以上の 視力低下	2	90	オッズ比	0.22	N.A.
(術後 2 年)			(ランダム、MH)	[0.01,4.92]	
4)矯正視力 2 段階以上の 視力低下	2	21	オッズ比	0.50	0%
(術後 10 年)			(ランダム、MH)	[0.20,1.23]	
4)矯正視力 2 段階以上の 視力低下	3	300	オッズ比	1.60	0%
(最終観察時)			(ランダム、MH)	[0.32,7.86]	

95%CI : 95%信頼区間 ランダム : ランダム効果モデル

MH : Mantel-Haenszel 法 IV:Inverse-varriance 法

N.A.=not applicable (計算不能)

3-8) 研究全般に関するバイアスの検討

解析した結果のうち、 I^2 統計量が50%未満であった以下の要約指標について、出版バイアスを検討するためにファンネルプロットを図32～36に示す。

1)裸眼視力1.0以上の症例割合（術後2年）

2)目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 以内の症例割合（術後2年）

3)自覚等価球面度数（術後10年）

4)矯正視力2段階以上の低下の症例割合（術後10年、最終観察時）

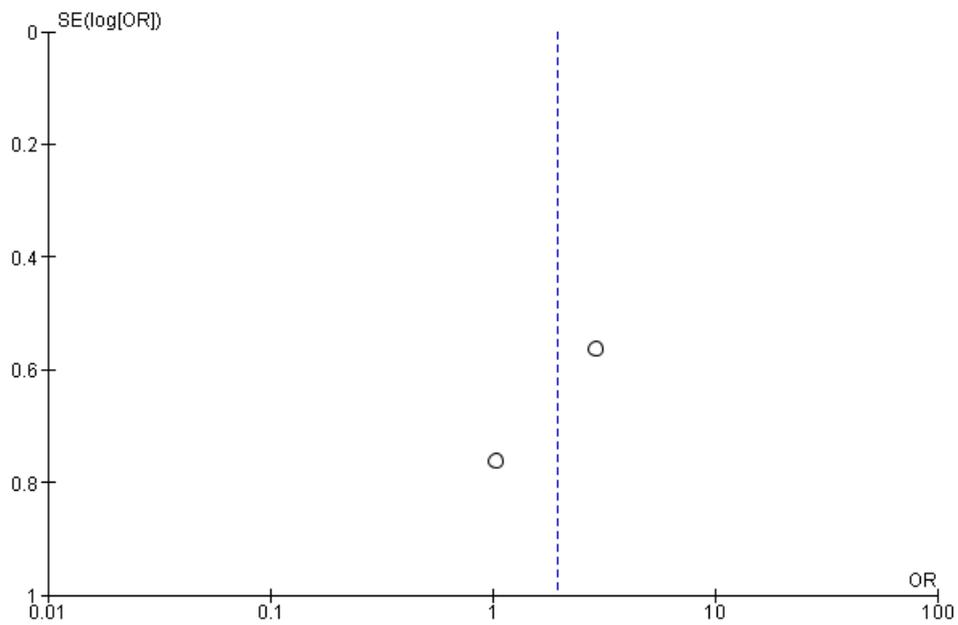


図 32 : 1)裸眼視力 1.0 以上の症例割合 (術後 2 年) のファンネルプロット

サンプル数が 2 のため、Egger's test 及び Begg's test を行うことができなかった。

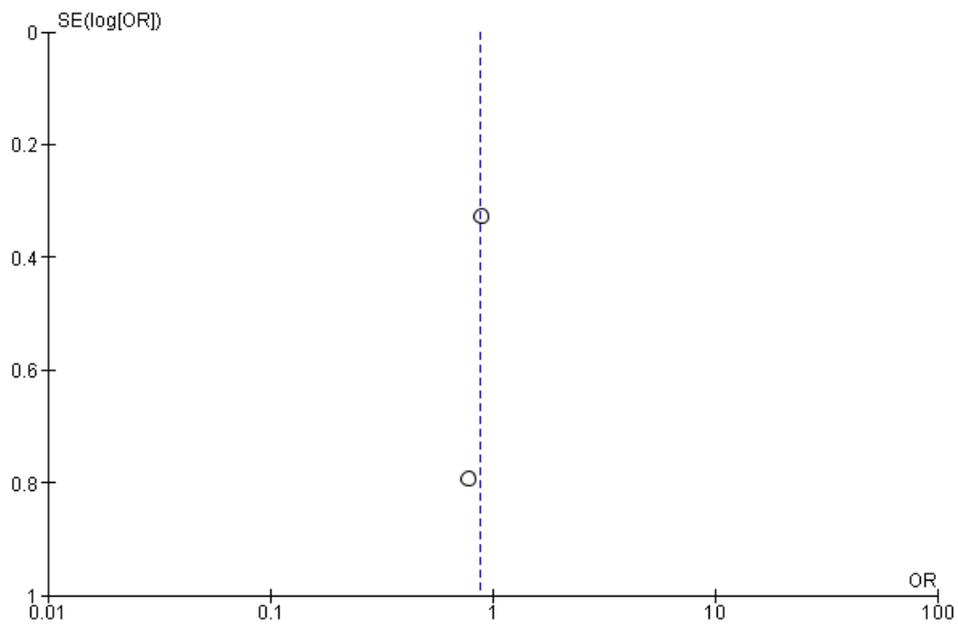


図 33: : 2)目標屈折度数±0.5D 以内の症例割合（術後 2 年）のファンネルプロット

サンプル数が 2 のため、Egger's test 及び Begg's test を行うことができなかった。

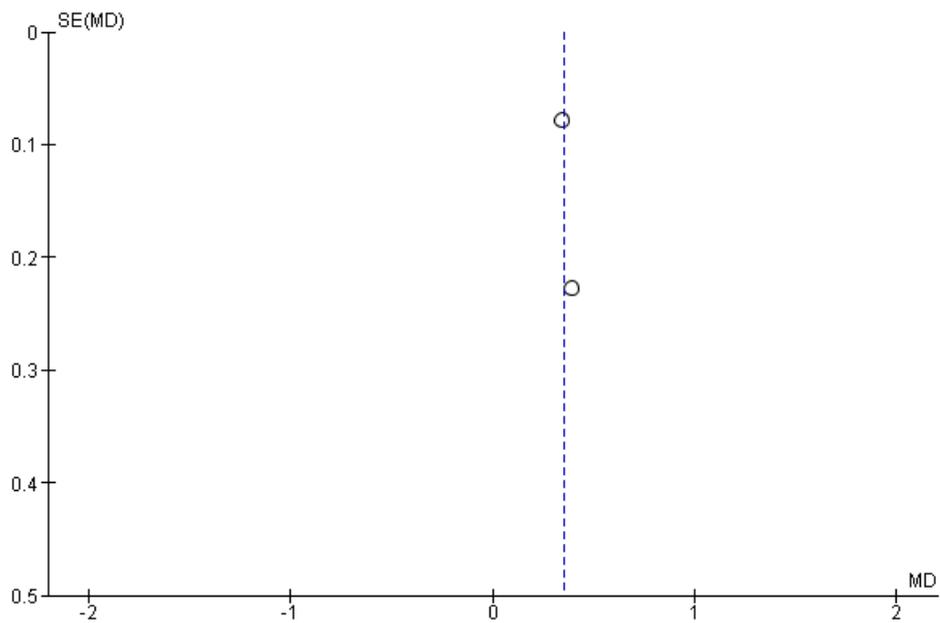


図 34 : 3)自覚等価球面度数 (術後 10 年) のファンネルプロット

サンプル数が 2 のため、Egger's test 及び Begg's test を行うことができなかった。

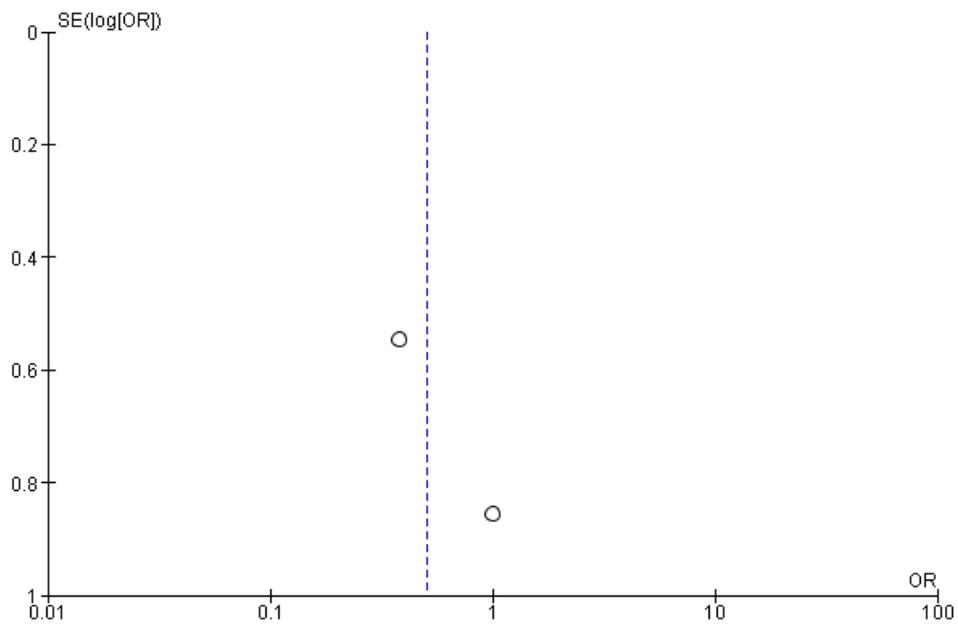


図 35 : 4)矯正視力 2 段階以上の低下の症例割合 (術後 10 年) のファンネルプロ
ット

サンプル数が 2 のため、Egger's test 及び Begg's test を行うことができなかった。

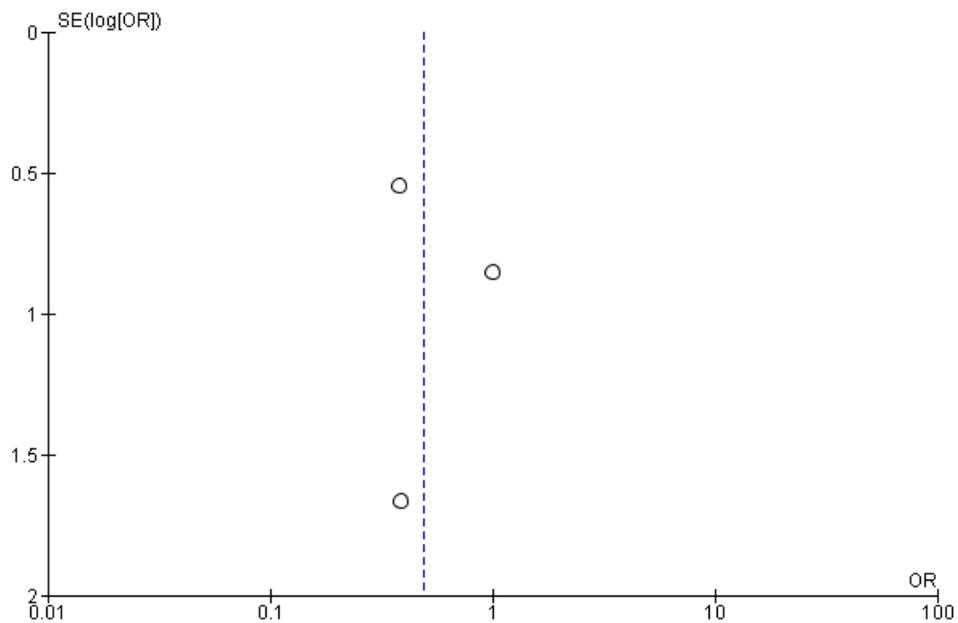


図 36 : 4)矯正視力 2 段階以上の低下の症例割合（最終観察時）のファンネルプロット

Egger's test: 切片 0.454、 95% 信頼区間[-17.05, 17.95]、 p=0.797(2-tailed)

Begg's test: Kendall tau (corrected) =0.000 p=1.000 (2-tailed)

サンプル数が少ないため頑強性が低いが、出版バイアスは認められない結果となった。

4) 考察

4-1) エビデンスの要約

今回、LASIK と PRK で術後 2 年以上経過観察をすることができた比較研究についてのメタ解析を行った。異質性の高い統合結果を除外して、今回得られたエビデンスを要約すると表 12 の様になった。

術後 10 年の自覚等価球面度数を除いて PRK と LASIK に有意な差がみられないという結果が見られた。

表 12 : エビデンスの要約

1)裸眼視力 1.0 以上の症例割合 (術後 2 年)

PRK と LASIK に有意な差はみられなかった。

2)目標屈折度数±0.5D 以内の症例割合 (術後 2 年)

PRK と LASIK に有意な差はみられなかった。

3)自覚等価球面度数 (術後 10 年)

PRK の方が LASIK より有意に近視化していた。

4)矯正視力 2 段階以上の低下の症例割合 (術後 10 年、最終診察時)

術後 10 年、最終観察時共に PRK と LASIK に有意な差は見られなかった。

今まで報告されている PRK と LASIK を比較したメタ解析をみると、Yang らの 5 報のランダム化比較試験を統合した研究⁹⁷⁾では術後 6 ヶ月で LASIK と PRK は同等の効果、安全性を持つとされている。

その後 Shortt らによる PRK と LASIK の比較した 2006 年のメタ解析^{98),99)}では、術後 1 年の結果において、疼痛、効果、安全性共に LASIK の方が PRK よりも優位であることを報告しているが、その後 2013 年に 13 のランダム化比較試験を統合した再報告¹⁰⁰⁾では、PRK と LASIK の効果、安全性ともにほぼ同等の結果と報告されている。

今回の検討でも視力・屈折に関する比較項目である術後 2 年の裸眼視力 1.0 以上の割合、術後 2 年の目標屈折度数 $\pm 0.5D$ 以内の症例割合、最終観察時の自觉等価球面度数、矯正視力 2 段階以上の低下の症例割合においては、両群に有意な差が見られないとの結果が得られている。

唯一 LASIK と PRK に有意差のみられた術後 10 年の自觉等価球面度については、Alio 2009¹⁰⁷⁾及び Rosman 2010¹⁰⁸⁾と同じ施設からの結果の統合となっているため、異質性が低くなっていると考えられる。Alio 2009 の報告は強度近視 (-6~-10D)、Rosman 2010 の報告は最強度近視 (-10D 以上) と症例の構成上軽度~中等度近視が含まれていないこと及び、非ランダム化比較試験同士の結果の統合であることより結果の解釈に留意する必要がある。

4-2) 限界

今回のメタ解析における限界を述べる。LASIK、PRK は代表的な近視に対する屈折矯正手術であるが、侵襲的な手術の長期成績を示す研究数、特に術後 2 年以上の経過観察期間を持つランダム化比較試験が少なく、ランダム化試験のみを含む統合結果が得られなかったという点にある。

今回検討されたランダム化比較試験を見ると El Marghraby らの報告²⁵⁾のように術後 2 年までであれば、比較的追跡率も高い結果が得られているが、さらに長期になると Hjortdal, Ivarsen らのグループの報告^{26),27),106)}では、術後 3 年で 6~7 割前後、7 年で 3~4 割前後と追跡率が低くなり、症例脱落バイアスが高くなってしまうということがある。

一方で、非ランダム化試験の場合は、術後経過が完全に追うことのできた症例のみを組み込むことができるため、症例脱落バイアスを少なくすることができるものの、逆に選択バイアスの問題が生じることとなる。

結果の統合においても、研究によって結果の検討時点が異なるため、統合困難な項目・時点も多くみられた。また統合できた研究についても研究の異質性が高い検討項目が多く、今回検討を行った多くの項目については正確な結論を出すことができていないという問題もみられた。

今後 LASIK と PRK のより正確な長期成績の結果を得るためには、さらに大規模で長期のランダム化比較試験を実施して選択バイアスを最小限に抑え、また症例脱落バイアスを押さえるために、経過観察の追跡率を上げる工夫が必要であると考えられる。

また、今回のような長期成績の報告のメタ解析においては、元の論文の経過観察ポイントが異なるため、実際に統合できる論文が非常に少なくなってしまうという問題も見られた。

術式によって観察すべき時期が異なるかもしれないが、手術の長期成績の報告については可能な範囲で経過観察時点の標準化をすすめることで、将来的により有用なデータの統合・集積が可能になるかもしれない。

4-3) 結論

今回、2年以上術後経過観察のできたLASIKとPRKの比較に関するランダム化比較試験及び非ランダム化比較試験（前向き及び後ろ向きコホート研究を含む）を含めてメタ解析を行った。統合の結果、異質性が高い項目が多くみられたが、異質性が低い項目では、術後2年の裸眼視力1.0以上の症例割合、術後2年の目標屈折度数±0.5D以内の症例割合、術後10年及び最終診察時の矯正視力2段階以上の低下の症例割合については両術式に有意な差は見られず、対象が強度近視の研究の統合になったが、術後10年目の自覚等価球面度数はPRKの方がLASIKより近視化している結果が得られた。

今後LASIKとPRKのより正確な長期成績に関する結果を得るためには、さらに大規模な前向き長期研究を実施して選択バイアスを最小限に抑え、また経過観察の追跡率を上げて症例脱落バイアスを最小限に抑える必要がある。またより多くの長期成績の結果の統合を行うためには、長期経過観察項目・観察時期の標準化を検討していくことも重要と考えられた。

4-4) 資金

本研究において、資金の提供は受けておらず、著者はあらゆる企業との利害関係を持っていない。

本研究全体の結論

本研究において、角膜移植手術の代表的な術式である全層角膜移植術後に角膜形状解析装置によって測定された屈折力をフーリエ変換することにより正乱視成分を抽出し、屈折力決定に応用するという新しい視力方法の有用性を第一部で示した。

屈折矯正手術の代表的な術式である PRK と LASIK の屈折及び視力に関する長期成績の比較を行い、LASIK の PRK に対する術後短期の優位性が 4 年は継続しないことを第二部で示した。更により一般的な結果を検討するために、第三部では、PRK と LASIK の長期比較試験についてのメタ解析を行ったが、該当する研究がランダム化比較試験 2 報と非ランダム化比較試験 4 報のみであり、またその長期成績について、異質性の少ない項目の多くは両群に差がない結果を示した。術後 10 年目の等価球面度数のみ PRK が LASIK に比べ近視化するという結果が得られたが、この結果は、同施設からの 2 報の統合で、強度近視症例のみの統合であることを留意する必要がある。

本研究で得られた成果は、正確な視力検査が困難な角膜移植術後の不正乱視の強い患者に対して、角膜形状解析装置を用いた新しい視力測定方法を提示することで今後の角膜移植後患者の診療に役立つことが期待されること、現在主として行われている角膜屈折矯正手術 PRK と LASIK に関してその長期の屈折・

視力変化について結果を比較して示すことで術式選択の際に参考となる情報の一つを提示した。また、メタ解析において、ランダム化比較試験が少ないものの、異質性の低い結果の多くにおいて両術式に差は見られなかった。

以上より、本研究は眼科医療、特に角膜手術分野に関して大きな臨床的意義があると考えられる。

謝辞

本研究の機会を与えて下さるとともに長年にわたり直接貴重なご指導を賜りました、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻眼科学講座 天野史郎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貴重なご指導及び実施にあたって多大なるご協力をいただきました宮田眼科病院 宮田和典先生、本研究の基礎となるご研究を行われ貴重なご指導をいただきました筑波大学大学院 人間総合科学研究科疾患制御医学専攻眼科学分野 大鹿哲郎教授、また本研究のデータ収集に関してご協力いただきました宮田眼科病院の諸先生方、検査部の皆様に感謝の意を表し、謝辞にかえさせていただきます。

参考文献

1. Grimm W, Rassow B, Wesemann W, Saur K, Hilz R. Correlation of optotypes with the Landolt ring—a fresh look at the comparability of optotypes. *Optom Vis Sci*. 1994; 71: 6-13
2. Landolt E. Methode optometrique simple. *Bull. Mem. Soc. Fran. Ophthalmol*. 1888, 6:213-214
3. Ibrahim O, Bogan, Waring GO. Patterns of corneal topography after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6:1-5.
4. Karabatsas CH, Cook SD, Sparrow JM. Proposed classification for topographic patterns seen after penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:403-409.
5. Dingeldein SA, Klyce SD, Wilson SE. Quantitative descriptors of corneal shape derived from computer-assisted analysis of photokeratographs. *Refract Corneal Surg* 1989; 5:372-378.
6. Wilson SE, Klyce SD. Quantitative descriptors of corneal topography. A clinical study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:349-353.
7. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:1426-1435.

8. Snellen H: Die Richtung der Hauptmeridiane des astigmatischen Auges. Graefes Arch Ophthalmol 1869; 199-207
9. Schiøtz HA: Ein Fall von hochgradigem Hornhautastigmatismus nach Staarextraction. Besserung auf operative Wege Arch Augenheille. 1885; 15:178-181
10. Sato T, Akiyama K, Shibata H: A new surgical approach to myopia. Am J Ophthalmol. 1953;36:823-829
11. Fyodorov SN, Durnev VV: Anterior keratotomy method application with the purpose of surgical correction of myopia.
12. Poothullil AM, et al: Terminology, classification, and history of refractive surgery. In: Azar DT,; Refractive Surgery. 2nd ed. Mosby Elsevier; 2007. P.1-18
13. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. J Cataract Refract Surg. 1988; 14:46-52
14. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschok O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. Lasers Surg Med. 1990; 10:463-468
15. Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, Durrie DS, Gordon M, Michelson MA, Tompson VM, Berkeley RB, Schein OD, Steinert RF. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia; a randomized prospective

- study. *Ophthalmology* 1998; 105:1512-1522; discussion by JH Talamo, 1522-1523
16. El Danasoury MA, El Maghraby A, Klyce SD, Mehrez K. Comparison of photorefractive keratectomy with excimer laser in situ keratomileusis in correcting low myopia from -2.00 to -5.50 diopters; a randomized study. *Ophthalmology* 1999; 106:411-420; discussion by JH Talamo, 420-421
 17. Helmy SA, Salah A, Badawy TT, Sidky AN. Photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters. *J refract Surg.* 1996; 12:417-421
Wang Z, Chen J, Yang B. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy to correct myopia from -1.25 to -6.00 diopters. *J Refract Surg* 1997; 13:528-534
 18. Hersh PS, Sterinert RF, Brint SF. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis: comparison of optical side effects; Summit PRK-LASIK Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107:925-933
 19. Barreto J Jr, Barboni MT, Feitosa-Santana C, Sato JR, Bechara SJ, Ventura DF, Alves MR. Intraocular straylight and contrast sensitivity after contralateral wavefront-guided LASIK and wavefront-guided PRK for myopia. *Journal of Refractive Surgery* 2010; 26:589-593
 20. Durrie DS, Slade SG, Marshall J. Wavefront-guided excimer laser ablation using

photorefractive keratectomy and sub-Bowman's keratomileusis: a contralateral eye study. *Journal of Refractive Surgery* 2008;24:S77-74

21. Hatch BB, moshirfar M, Ollerton AJ, Sikder S, Mifflin MD. A prospective, contralateral comparison of photorefractive keratectomy (PRK) versus thin-flap LASIK: assessment of visual function. *Clinical Ophthalmology* 2011;5:451-7
22. Manche EE, Haw WW. Wavefront-guided laser in situ keratomileusis (LASIK) versus wavefront-guided photorefractive keratectomy (PRK): a prospective randomized eye- to-eye comparison. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2011; 109:201-220
23. Wallau AD, Campos M. Photorefractive keratectomy with mitomycin C versus LASIK in custom surgeries for myopia: a bilateral prospective randomized clinical trial. *Journal of Refractive Surgery* 2008; 24: 326-336
24. El Maghraby A, Salah T, Wawring GO III, Klyce S, Ibrahim O. Randomized bilateral comparison of excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for 2.50 to 8.00 diopters of myopia. *Ophthalmology* 1999; 106:447-457
25. Hjortdal JO, Moller-Pedersen T, Ivarsen A, Ehlers N. Corneal power, thickness, and stiffness: results of a prospective randomized controlled trial of PRK and

- LASIK for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:21-29
26. Ivarsen A, Hjortdal J. Seven-year changes in corneal power and aberrations after PRK or LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012, 53:6011-6016
27. Bricola G, Scotto R, Mete M, Cerruti S, Traverso CE. A 14-year follow-up of photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 2009; 25:894-897.
28. Vesterquaard AH, Hjortdal JO, Ivarsen A, Work K, Grauslund J, Sjolie AK. Long-term outcomes of photorefractive keratectomy for low to high myopia: 13 to 19 years of follow-up. *J Refract Surg*. 2013; 29:312-319
29. Alio JL Muftuoglu O, Ortiz D, Artola A, Perez-Santonja JJ, de Luna GC, Abu-Mustafa SK, Garcia MJ. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of less than -6diopters. *Am J Ophthalmol*.2008; 144:29-36
30. O' Connor J, O'Keeffe M, Condon PI. Twelve-year follow-up of photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Refract Surg*. 2006; 22: 871-877
31. Roszkowska AM, De Grazia L, Meduri A, Wylegala E, Aragona P. Long-term results of excimer laser procedure to correct astigmatic refractive errors. *Med Sci Monit*. 2013;19:927-933
32. Rajan MS Javcock P, O'Brart D, Nystrom HH, Marshall J. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology*

2004;111:1813-1824

33. Koshimizu J, Dhanuka R, Yamaguchi T. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248:1817-1825
34. Alio JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Artola A, Perez-Santonja JJ, de Luna GC, Abu-Mustafa SK, Garcia MJ. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of more than -6 diopters. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:37-45
35. Honda N, Hamada N, Amano S, Kaji Y, Hiraoka T, Oshika T. Five-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 2004; 20: 116-120
36. Serrao S, Lombardo G, Ducoli P, Lombardo M. Long-term corneal wavefront aberration variations after photorefractive keratectomy for myopia and myopic astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 2011: 1655-1666
37. Zalentein WN, Tervo TM, Holopainen JM, Long-term follow-up of photorefractive keratectomy for myopia: Comparative study of excimer lasesrs. *J Cataract Refract Surg.* 2011 27:323-331
38. Shojaei A, Mohammad-Rabei H, Eslani M, Elahi B, Noorizadeh F. Long-term evaluation of complications and results of photorefractive keratectomy ni myopia: an 8-yeaer follow-up. *Cornea.* 2009, 38:304-310
39. Liu Z, Wang L, Xu X, Cheng Z, Zhou F, Li J. Long-term prospective follow-up

study of myopic photorefractive keratectomy. *Ophthalmologica*. 2008; 222:

386-390

40. Shaheen MS, Massoud TH, Ezzeldin H, Khalifa MA. Four-year visual, refractive, and contrast sensitivity outcomes after wavefront-guided myopic LASIK using an advanced excimer laser platform. *J Refract Surg*. 2013;29:816-822
41. Orucoglu F, Kingham JD, Kendusim M, Ayoqlu B, Toksu B, Goker S. Laser in situ keratomileusis application for myopia over minus 14 diopter with long-term follow-up. *Int Ophthalmol*. 2012; 32: 435-441
42. Munoz G, Albarran-Diego C, Ferrer-Blasco T, Garcia-Lazaro S, Cervino-Exposito A. Long-term comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36:1934-1944
43. Zalentein WN, Tervo TM, Holopainen JM. Seven-year follow-up of LASIK for myopia. *J Refract Surg*. 2009; 25:312-318
44. Lindbohm N, Tuisku IS, Tervo TM. LASIK for myopia of -9.00 to -17.00 D with the VISX STAR S2: 2- to 5- year follow-up. *J Refract Surg*. 2009; 25:195-200
45. Alio JL, Muftuoqlu O, Ortiz D, Perez-Santonja JJ, Artola A, Ayala MJ, Gawrcia MJ, de Luna GC. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of

- up to -10 diopters. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:46-54
46. Liu Z, Li Y, Cheng Z, Zhou F, Jiang H, Li J. Seven-year follow-up of LASIK for moderate to severe myopia. *J Refract Surg.* 2008; 24:935-940
47. Kymionis GD, Tsiklis N, Pallikaris AI, Bouzoukis DI, Pallikaris IG. Fifteen-year follow-up after LASIK: case report. *J Refract Surg.* 2007; 23: 937-940
48. Ciolino JB, Khachikian SS, Cortese MJ, Belin MW. Long-term stability of the posterior cornea after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33: 1366-1370
49. Kymionis GD, Tsiklis NS, Astyrakakis N, Pallikaris AI, Panagopoulou SI, Pallikaris IG. Eleven-year follow-up of laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33:191-196
50. Sekundo W, Bonicke K, Mattausch P, Wieqand W. Six-year follow-up of lser in situ keratomileusis for moderate and extreme myopia using a first-generation excimer laser and microkeratome. *J Cataract Refract Surg.* 2003, 29: 1152-1158
51. Zalentein WN, Tervo TM, Holopainen JM. Seven-year follow-up of LASIK for moderate to severe myopia. *J Refract Surg,* 2008; 24:935-940
52. Lindbohm N, Tuisku IS, Tervo TM. LASIK for myopia of -9.0D to -17.0D with the VISX STAR S2: 2- to 5- year follow-up. *J Refract Surg.* 2009; 25: 195-200

53. Alio JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Perez-Santonija JJ, Artola A, Ayala MJ, Garcia MJ, de Luna GC. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to -10 diopters. *Am J Ophthalmol*; 2008; 145: 46-54
54. Alio JL, Mufoglu O, Ortiz D, Perez-Santonja JJ, Artola A, Ayala MJ, Garcia MJ, de Luna GC. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for high myopia. *Am J Ophthlmol* 2008; 145:55-64
55. O'Doherty M, O'Keefe M, Kelleher C. Five year follow up of laser in situ keratomileusis for all levels of myopia. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:20-23
56. Han HS, Song JS, Kim HM. Long-term results of laser in situ keratomileusis for high myopia. *Korean J Ophthalmol*. 2000; 14:1-6
57. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:2749-57.
58. Smolek MK, Klyce SD, Maeda N. Keratoconus and contact lens-induced corneal warpage analysis using the keratomorphic diagram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:4192-204.
59. Hjortdal JØ, Ehlers N, Erdmann L. Topography of corneal grafts before and after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:645-8.

60. Raasch TW. Corneal topography and irregular astigmatism. *Optom Vis Sci* 1995; 72:809-15.
61. Hjortdal JØ, Erdmann L, Bek T. Fourier analysis of video-keratographic data. A tool for separation of spherical, regular astigmatic and irregular astigmatic corneal power components. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995; 15:171-85.
62. Olsen T, Dam-Johansen M, Bek T, et al. Evaluating surgically induced astigmatism by Fourier analysis of corneal topography data. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:318-23.
63. Oshika T, Tomidokoro A, Maruo K, et al. Quantitative evaluation of irregular astigmatism by Fourier series harmonic analysis of videokeratography data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:705-9.
64. Keller PR, McGhee CN, Weed KH. Fourier analysis of corneal topography data after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1447-55.
65. Tanabe T, Tomidokoro A, Samejima T, et al. Corneal regular and irregular astigmatism assessed by Fourier analysis of videokeratography data in normal and pathologic eyes. *Ophthalmology* 2004; 111:752-7.
66. Karabatsas CH, Cook SD, Powell K, Sparrow JM. Comparison of keratometry and videokeratography after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg* 1998; 14:420-6.

67. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, et al Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. *Ophthalmology* 2000; 107:1328-32.
68. Oshika T, Tanabe T, Tomidokoro A, Amano S. Progression of keratoconus assessed by fourier analysis of videokeratography data. *Ophthalmology* 2002; 109:339-42.
69. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, et al. Quantitative analysis of regular and irregular astigmatism induced by pterygium. *Cornea* 1999; 18:412-5.
70. Tomidokoro A, Soya K, Miyata K, et al. Corneal irregular astigmatism and contrast sensitivity after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2001; 108:2209-12.
71. Bessho K, Maeda N, Watanabe H, et al. Fourier analysis of corneal astigmatic changes following photorefractive keratectomy. *Semin Ophthalmol* 2003; 18:23-8.
72. Sciscio A, Hull CC, Stephenson CG, et al. Fourier analysis of induced irregular astigmatism. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis in a bilateral cohort of hyperopic patients. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:1709-17.
73. Honda N, Hamada N, Amano S, et al. Five-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg* 2004; 20:116-20.
74. Baek TM, Lee KH, Tomidokoro A, Oshika T. Corneal irregular astigmatism after laser in situ keratomileusis for myopia. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:534-6.

75. Olsen T, Dam-Johansen M, Bek T, Hjortdal JØ. Corneal versus scleral tunnel incision in cataract surgery: a randomized study. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:337-41.
76. Hayashi K, Hayashi H, Oshika T, Hayashi F. Fourier analysis of irregular astigmatism after implantation of 3 types of intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:1510-6.
77. Oshika T, Sugita G, Tanabe T, et al. Regular and irregular astigmatism after superior versus temporal scleral incision cataract surgery. *Ophthalmology* 2000; 107:2049-53.
78. Kagaya F, Tomidokoro A, Tanaka S, et al. Fourier series harmonic analysis of corneal topography following suture removal after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2002;21:256-9.
79. Hayashi K, Hayashi H, Oshika T, Hayashi F. Fourier analysis of irregular astigmatism after trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31:94-9.
80. Tomidokoro A, Oshika T, Kojima T. Corneal astigmatism after scleral buckling surgery assessed by Fourier analysis of videokeratography data. *Cornea* 1998; 17:517-21.
81. Hiraoka T, Furuya A, Matsumoto T, et al. Quantitative evaluation of regular and

- irregular corneal astigmatism in patients having overnight orthokeratology. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1425-9.
82. Olsen H, Hjortdal JØ, Ehlers N. Comparison of objective methods for quantifying the refractive effect of photo-astigmatic refractive keratectomy using the MEL-60 excimer laser. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:629-33.
83. Mandell RB. Apparent pupil displacement in videokeratography. *CLAO J* 1994; 20:123-7.
84. Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffused lamellar keratitis: diagnosis and management. *J Cataract Refract Surg*. 2000 26; 1072-1077
85. Miyai T, Miyata K, Nejima R, Shimizu K, Oshima Y, Amano S. Late-onset repetitive traumatic flap folds and partial dehiscence of flap edge after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31:633-635
86. Miyai T, Yonemura T, Nejima R, Otani S, Miyata K, Amano S. Interlamellar flap edema due to steroid-induced ocular hypertension after laser in situ keratomileusis.
87. Hamilton DR, Manche EE, Rich LF, Maloney RK. Steroid-induced glaucoma after laser insitu keratomileusis associated with interface fluid. *Ophthalmology*. 2002; 109:659-665
88. Comaish IF, Lawless MA. Progressive post-LASIK keratectasia: biomechanical

- instability or chronic disease process? J Cataract Refract Surg. 2002; 28: 2206-2213
89. Randleman JB, Loft ES, Banning CS, Lynn MJ, Stulting RD. Outcomes of wavefront-optimized surface ablation. Ophthalmology 2007; 114:983-988
90. Ghadhfan F, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Laser in situ keratomileusis versus surface ablation: visual outcomes and complications. J Cataract Refract Surg 2007; 33:2041-2048
91. Wang Z, Chen J, Yang B. Posterior corneal surface topographic changes after laser in situ keratomileusis are related to residual corneal bed thickness. Ophthalmology 1999; 106:406-409; discussion by RK Maloney, 409-410
92. Baek T, Lee K, Kagaya F, Tomidokoro A, Amano S, Oshika T. Factors affecting the forward shift of posterior corneal surface after laser in situ keratomileusis. Ophthalmology 2001; 108:317-320
93. Yoshida T, Miyata K, Tokunaga T, Tanabe T, Oshika T. Difference map or single elevation map in the evaluation of corneal forward shift after LASIK. Ophthalmology 2003; 110:1926-1930
94. Fantes FE, Hanna KD, Wawring GO III, Pouliquen Y, Thompson KP, Savoldelli M. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. Arch Ophthalmol 1990; 108:665-675

95. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal keratocyte deficits after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:799-809
96. Yang XJ, Yan HT, Nakahori Y. Evaluation of the effectiveness of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia: a meta-analysis. *J Med Invest.* 2003 50: 180-186
97. Shortt AJ, Bunce C, Allan BDS. Evidence for superior efficacy and safety of LASIK over photorefractive keratectomy for correction of myopia. *Ophthalmology* 2006; 113:1897-1908
98. Shortt AJ, Allan BD. Photorefractive keratectomy (PRK) versus laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; Apr 19(2):CD005135
99. Shortt AJ, Bunce C, Allan BD. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31; 1: CD005135
100. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol.* 2005, 140:1059-1064
101. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal keratocyte

- deficits after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2006, 141:799-809
102. Patel SV, Erie JC, McLaren JW, Bourne WM. Confocal microscopy changes in epithelial and stromal thickness up to 7 years after LASIK and photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 2007: 385-392
103. Miyai T, Miyata K, Nejima R, Honbo M, Minami K, Amano S. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy results: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34:1527-1531
104. Patel SV, Bourne WM. Corneal endothelial cell loss 9 years after excimer laser keratorefractive surgery. *Arch Ophthalmol.* 2009: 127:1423-1427
105. Ivarsen A, Fledellus W, Hjortdal JO. Three-year changes in epithelial and stromal thickness after PRK or LASIK for high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009, 50: 2061-2066
106. Alio JL, Ortiz D, Muftuoglu O, Garcia MJ. Ten years after photorefractive keratectomy (PRK) and laser in situ keratomileusis (LASIK) for moderate to high myopia (control-matched study). *Br J Ophthalmol.* 2009, 93:1313-1318