

## 小児における進行性円錐角膜に対する角膜クロスリンクのランダム化比較観察者盲検試験:KERALINK プロトコル

1. [Kashfia・チョードリー](#)1
2. [Caroline Dore](#)1:
3. <http://orcid.org/0000-0002-9478-738X>Jennifer M バー2
4. <http://orcid.org/0000-0002-0935-3713>カテニーバンス 3
5. [Mathew レイナー](#)4
6. [Matthew Edwards](#)4
7. <http://orcid.org/0000-0003-2506-0280>Daniel F P ラーキン 5

1. Daniel F P ラーキン博士への書簡;[f.ラーキン@ucl.ac.uk](mailto:f.ラーキン@ucl.ac.uk)

### 1 抄録

はじめに KERALINK で実施された試験では、17 歳未満の患者において角膜クロスリンク(CXL)治療が標準治療と比較して円錐角膜の進行を抑制するという仮説が検証された。KERALINK は、進行性円錐角膜を対象とした多施設共同ランダム化対照観察者盲検試験であり、上皮剥離 CXL と標準治療(最大矯正視力に必要な眼鏡またはコンタクトレンズを含む)とを比較する。

方法及び解析各群 30 名の被験者を無作為に割り付け、片眼または両眼に進行性円錐角膜を有する年齢 10-16 歳の適格な被験者を募集し、ランダム化後、被験者を 18 カ月間にわたり 3 カ月毎に追跡する。進行に対する効果は角膜トポグラフィ上の K2 により判定する。主要評価項目はベースラインの K2 で調整した 18 カ月時点での K2 の群間差である。副次的評価項目は、(1)円錐角膜の進行、(2)円錐角膜の進行までの時間、(3)視力、(4)屈折、(5)根尖性角膜厚、(6)有害事象に対する CXL の効果である。患者が報告した効果は質問票により探索する。

Ethics and dissemination Research Ethics Committee の承認は 2016 年 6 月 30 日に取得された(参考文献:14/LO/1937)。現行のプロトコル:V.5.0(08/11/2017)。研究結果は査読誌で公表される予定である。

試験登録番号 European Union clinical trials register(EudrAcT)2016-001460-11

本文書はオープンアクセスの文書であり、Creative Commons Attribution 4.0 Unported(CC BY 4.0)license に従って配布される。本文書は、オリジナルの

著作物を適切に引用し、ライセンスへのリンクを付与し、変更が行われたか否かを明示することを条件として、いかなる目的においても本著作物を他者が複製、再配布、リミックス、変形、構築することを許可するものである。(参照:<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028761>

## 2 Altmetric.com の統計



[詳細を参照](#)

### 1 つツイート

18 人の読者が Mendeley を読んでいる

- [許可の要求](#)

### 3 本研究の長所と限界

- これは小児の円錐角膜における角膜クロスリンク(CXL)に関する最初のランダム化試験であり、この試験では群疾患の発症年齢が低く、角膜移植に進行するリスクが高いと考えられており、観察研究のみが公表されている。
- 10-16 歳の進行性円錐角膜の患者計 60 名を CXL 群または標準的治療群(最良の矯正視力を得るために必要に応じて眼鏡およびコンタクトレンズを含む)にランダムに割り付ける。
- この試験は進行抑制における CXL の安全性および有効性を検討するために計画されたものであり、主要評価項目は 18 カ月時点での K2 の群間差でベースライン検査時の K2 で調整し、覆面検眼士が測定したものである。

- 18カ月時点での副次評価項目には、円錐角膜の進行度、視力、屈折度、有害事象、生活の質の測定値などがある。
- ランダム化後 18カ月までの追跡期間は比較的短く、CXL後に認められた有益性については、より長期の有効性解析が必要となる。

## 4 Introduction

円錐角膜は、複雑な屈折異常および角膜混濁による視力障害を引き起こす、角膜の菲薄化および歪みを特徴とする。欧州での有病率は 1:11631 および 1:375.2 と報告されている。初診時の年齢は 10 歳代後半から 30 歳代前半 (診断時の平均年齢 28 歳 2) であり、ほとんどの罹患眼で 30 歳代前半まで進行する。円錐角膜の初期段階では、近視および不正乱視の進行により視力が悪化する。不正乱視の進行により最良の視力を得るためにハードコンタクトレンズによる矯正が必要になるまでは、初期にのみ良好な視力が得られる。より進行した円錐角膜の患者では、角膜混濁のためにコンタクトレンズで矯正した視力が失われ、最終的には 20% を超える患者で角膜移植手術が必要となる<sup>3</sup>。円錐角膜は成人と比較して小児では最初に診断された時点で進行が速いことが多く、その後の疾患進行も速い<sup>4</sup>。

円錐角膜の評価に用いられる最も重要なパラメータは、角膜曲率(ジオプトリー度数[D]で表す)、根尖性角膜厚( $\mu\text{m}$ )、屈折度、最高矯正視力である。最も初期の疾患は、角膜の曲率の菲薄化と不規則性を証明する角膜トポグラフィーによって検出できる。水平経線、垂直経線、複数斜位経線における角膜曲率の急峻度を定量化することにより、最大角膜急峻度の経線(K2)と最大急峻度の点(Kmax)が同定される。

上述の標準治療には、円錐角膜の屈折異常に対する治療または角膜疾患の移植による置換が含まれるが、円錐角膜を安定させ、補助なしの矯正視力またはスペクタクル効果がまだ良好な段階で円錐角膜の進行を阻止するという考え方は比較的最近のものである。角膜クロスリンク(CXL)は角膜の硬さを増し、早期円錐角膜の進行を阻止することができる<sup>5</sup>。現時点で唯一の治療法であり、上皮剥離 CXL 法では角膜上皮を除去し、リボフラビン点眼薬を点眼し、紫外線照射時間を 8 分以上とする。多数の非ランダム化試験(エンリケスら、<sup>6</sup> Hersh ら、<sup>7</sup>)およびランダム化比較試験(RCT)(O'Brart ら、<sup>8</sup> Wittig-Silva ら、<sup>9</sup>)において、CXL は大多数の成人の治療眼において円錐角膜の進行を阻止するのに有効であることが報告されている。Wittig-Silva らによる大規模試験では、CXL 眼と対照眼との間で、最急傾斜角(これらの著者らは

「Kmax」と呼んでいるが、その後の公表文献では「K2」と広く呼ばれている)の進行に有意な差が認められた。すなわち、CXL 眼では Kmax が $-1.03 \pm 0.19$  D 平坦に改善したのに対し、対照眼では Kmax が $+1.75 \pm 0.38$  D 上昇したのに対し、CXL 眼では Kmax が $-2.015 \pm 0.956$  D 平坦に改善したことが報告された。有害作用はまれではないものの、ほとんどが一過性であり、角膜浮腫、表在性混濁、角膜びらんの再発などであった。CXL の有効性に関する情報が増えているにもかかわらず、適切に実施された RCT がないため、円錐角膜の管理に CXL を用いることを支持するエビデンスは限られ

19 歳未満の円錐角膜患者を対象とした CXL の観察研究がいくつか発表されており、それぞれに限界はあるものの有効性が報告されている。Caporossi らの報告によると、10~18 歳の円錐角膜患者 152 例を対象とした非対照試験では、CXL 後の追跡が可能であったのは患者の 61%のみであった。11 選択基準には、CXL 後の変動によって特徴づけられることが十分に認識されているいくつかのパラメータが含まれていた。この治療群では、 $-0.4$  D による統計的に有意な Kmax の低下が認められた。Vinciguerra らの報告によると、CXL 治療を受けた 9-18 歳(平均 14.2 歳)の進行性円錐角膜患者 40 眼を対象とした非ランダム化前向き研究で、視力の改善、屈折検査での近視性等価球面度数の低下、CXL 前と比較した角膜屈折検査での扁平化などの所見が認められた。Goodfroom らの報告によると、CXL 前の 5 年以内に 22%の進行がみられた。13 これらの研究から得られた知見は CXL の有益な効果を示唆したものの、診療への情報提供にはより強固なエビデンスが必要である。注目すべきは、若年患者を対象としたランダム化試験は実施されていないという点である。KERALINK 試験は、確立された CXL の手技が小児の進行性円錐角膜に対して有効で安全であることを検討するために計画された試験である。CXL は早期に発症するために進行する可能性があるとされている。本稿では、CXL

CXL の有効性に関するエビデンスは特に若年患者に関心が寄せられており、特に英国の National Institute for Health and Care Excellence から要請されている。KERALINK はこの患者集団を対象とした多施設共同 RCT であり、成人にも有効であることが証明されている CXL の手法である上皮欠損 CXL を評価する。標準的な治療と比較した場合の CXL の有効性が示された場合、特に CXL が円錐角膜の進行を阻止した場合には、臨床管理に重要な意味をもつと考えられる。試験終了後数年間は患者を追跡して円錐角膜の安定期間を確認する予定であるが、小児患者で進行が阻止されれば(1)コンタクトレンズの矯正およびその後の角膜移植手術手術が不要になり、(2)CXL が成人で実施された場合よりも健康および費用面で大きなベネフィットが得られる可能性が

高いことは明らかである。試験で得られた知見は、眼科医およびオプトメトリストに情報を提供し、将来の研究および治療方針についても情報を提供する。

## 5 方法および分析

### 6 試験デザイン

KERALINK は、英国の 5 施設で実施されたランダム化対照観察者盲検比較試験である。本試験は、ヘルシンキ宣言(Declaration of Helsinki)の原則に従い、www.controlled-trials.com および EU 臨床試験レジストリーに登録されており、英国 Health Research Authority、Medicines and Healthcare Regulatory Agency および Brent Ethics Committee によって承認された(参考文献 16/LO/0913)。本試験は試験管理グループ(TMG)の監督下で実施され、試験運営委員会(TSC)およびデータモニタリング委員会による独立した監督を受けている。適格患者は CXL を受ける群と標準治療(眼鏡またはコンタクトレンズを含む)を必要に応じて受ける群のいずれかに 1:1 の比率でランダムに割り付けられる(英国における早期円錐角膜の標準治療には CXL ではなく屈折異常の矯正が含まれる)。ランダム化後、被験者は 3 カ月間隔で 18 カ月間追跡される。選択基準及び除外基準は表 1 に示す。全ての追跡測定はマスクされた観察者(オプトメトリスト)が行い、治療を担当する眼科医は追跡時のトポグラフィ上の角膜測定値に関してマスクされる。ランダム化は 2016 年 10 月 31 日に開始され、最後に募集された患者の追跡は 2020 年半ばに完了する予定である。

• [インラインでの表示](#)

• [ポップアップを表示](#)

## 表 1

### KERALINK の選択・除外基準

#### 7 適格性のための進行の定義

真の円錐角膜の進行を測定時のアーチファクトまたは微小な進行と鑑別するために、片眼または両眼の最急勾配角膜測定(Kmax)または最急勾配角膜子午線(K2)における少なくとも 1.5 D のトポグラフィの上昇(Pentacam, Oculus GmbH, Wetzlar, Germany)を適格基準とし、これに基づき、3 カ月以上の間隔

を空けた 2 回のトポグラフィ測定の間には Kmax または K2 がベースラインから 1.5 D を超えて上昇することを適格基準とした。各患者について、ベースライン時に円錐角膜がより進行していた眼は、角膜移植などの手術の既往がない限り、主要解析の対象眼として分類される。

## 8 ベースラインの評価

ベースラインにおいて、全ての患者を以下のように評価する。

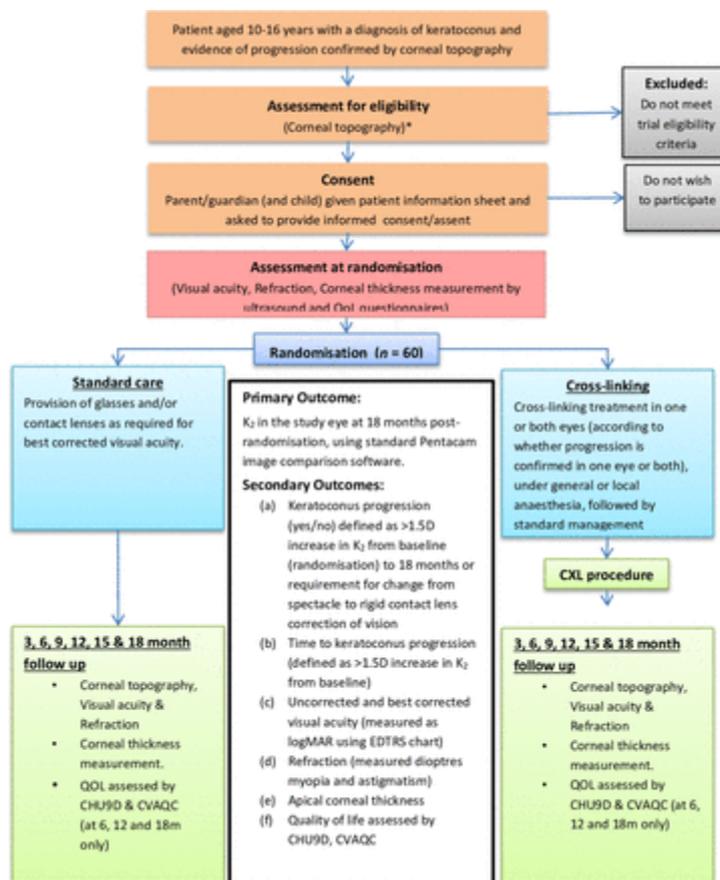
これらの来院時に以下の評価を実施する。

1. 主要評価項目の評価に用いられる角膜屈折力測定用角膜トポグラフィ (K2)。再現性を向上させるために、ベースライン時とその後の検査時に各眼で 3 回測定し、平均値を比較に用いる。コンタクトレンズはトポグラフィの少なくとも 7 日前に除去する。
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) チャートを用いて両眼から 4 m 離れた位置で測定した視力 (裸眼、眼鏡矯正およびコンタクトレンズ矯正を適宜), logMAR。
3. 自覚的屈折、両眼
4. 超音波および Scheimpflug 法による両眼根尖性角膜厚測定
5. 生活の質は視機能 (Cardiff Visual Ability Questionnaire for Children (CVAQC)) と一般的な小児の健康アウトカム (Child Health Utility 9D (CHU9D)) によって評価される。CVAQC は小児を対象にデザインされた 25 項目の視覚に特化した質問票である 14。CHU9D は 9 つの質問からなる小児の一般的な好みに基づく健康アウトカムの尺度であり、記述的な健康プロフィールとユーティリティスコアが得られ、青年集団 (11-17 歳) における自己完結性が検証されている 15。

## 9 被験者のランダム化と治療群への割り付け

ランダム化は、中央コンピュータで作成されたランダム化サービス (<https://www.sealedenvelope.com>) により行われる。ランダム化システムは、試験の要件に合わせてカスタマイズされ、試験治療施設ごとに層別化した最小化法を用いて、またランダム化時に進行が片眼で確認されたか両眼で確認されたかによって層別化される。適格な患者及びその親に対する専用の同意取得/スクリーニング及びランダム化来院後、患者は 2 つの試験治療群のいずれかにランダムに割り付けられる (図 1)。同意取得に先立ち、親及び患者に対して個別の試験情報シートが提供される。親又は保護者は全ての症例につい

て同意を得ることを求められ、15-16 歳の患者は同意する場合には同意を得ることを求められる。



- [ダウンロード数](#)
- [新しいタブで開く](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

## 図 1

### KERALINK:円錐角膜の小児におけるクロスリンクの効力と安全

#### 10 介入:CXL

片眼または全身麻酔下または局所麻酔下で片眼または両眼に角膜を架橋形成させ(片眼または両眼のいずれで進行が確認されたかに応じて),その後標準的な管理を行う。手術手技は次の通りである:眼瞼腔鏡の挿入、へらによる角

膜上皮の除去、リボフラビン点眼(Vibex ラピッド、Avedro, マサチューセッツ州ウォルサム、米国)2分毎に10分間の点眼、10 mW/cm<sup>2</sup>の標準化されたパラメータを用いたパルス UV 光の照射(パルス方式で8分間にわたり総エネルギー5.4 J/cm<sup>2</sup>を照射)(Avedro KXL),手技完了時にポビドンヨード1滴と治療用コンタクトレンズ1滴を術眼に点眼する。CXL後の管理としては、(1)局所麻酔薬として2時間毎に点眼し、ナプロキセン 250 mgを1日2回(ともに鎮痛に必要な場合)、(2)感染予防薬として0.5%モキシフロキサシンを6時間毎に1週間点眼、(3)デキサメタゾン 0.1%を6時間毎に1週間点眼、12時間毎に1週間点眼、その後0.1%フルオロメトロンを12時間毎に1週間点眼する。CXLにランダムに割り付けられた患者は、CXL後1週間に、コンタクトレンズ除去および角膜再上皮化確認のための追加検査を受ける。

#### 11 対照薬:標準治療

試験対照群は標準的な管理のみを行う群であり、最良矯正視力のために必要に応じて片眼または両眼に眼鏡および/またはコンタクトレンズを装着する屈折検査を行う。

#### 12 円錐角膜の進行を副次アウトカムと定義する

真の円錐角膜の進行を測定時のアーチファクトと鑑別するには、進行を、2回の検査の間に角膜トポグラフィ上で1.5 Dを超える最急勾配の角膜子午線(K2)における度数の増加、または信頼できるトポグラフィ測定を不可能にする眼鏡レンズからハードコンタクトレンズの視力矯正への変更の必要性と定義する。

#### 13 転帰(Outcome)

試験の主要なアウトカム指標は、ベースラインの検査時のK2で調整した18カ月時点のK2の群間差とする。

副次的なアウトカムはCXLが以下に及ぼす影響である:

1. 円錐角膜の進行(有/無)とは、K2がベースラインから1.5 Dを超えて増加し、その後の来院時に確認するか、または眼鏡レンズによる視力矯正からハードコンタクトレンズによる視力矯正への変更を必要とする円錐角膜の進行であり、信頼できるトポグラフィ測定の妨げとなる。
2. 円錐角膜の進行までの期間
3. 開始距離4 mからETDRSチャートを用いて測定した未補正および最大矯正視力(logMAR)。
4. 屈折度(dioptries spherical equivalents)の測定値、近視および乱視)。

5. 根尖性角膜厚。

6. 小児の健康アウトカムおよび視覚機能に関する質問票により評価された生活の質。

#### 14 試験期間

ベースライン、3カ月、6カ月、9カ月、12カ月、15カ月および18カ月時点で全患者を評価する。1.5 Dを超えるカリウム増加が認められた患者については、その後の来院時(すなわち3カ月後)に確認する必要がある、18カ月後のフォローアップ来院時に進行が確認されなかった被験者については、21カ月後のさらなる来院時に確認する必要がある。

#### 15 有害事象

CXLのフォローアップから1週間後とランダム化後の全ての来院時に、有害事象について患者を評価する。

1. 可逆的または短期的な角膜異常、例えば、眼痛の遷延、角膜上皮形成の遅延、一過性の角膜浮腫など。
2. 何らかの視覚的に重大な角膜異常、例えば、無菌の炎症性浸潤による混濁、角膜感染症、角膜実質の融解など。
3. 治験薬との因果関係が必ずしも否定されない、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。例えば、臨床検査値異常、疾患の症状や徴候などである。

独立データモニタリング委員会(IDMC)は、試験期間中に有害事象及び重篤な有害事象をモニタリングし、それらの勧告をTSCに通知する。標準治療群の参加者で、連続する2回の検査で有意な進行が確認された場合は、CXLへのクロスオーバーを含む他の円錐角膜管理の選択肢を考慮する

#### 16 症例数の算出

主要評価項目は、オプトメトリストが被験眼に対してマスキングして記録した18カ月時点のK2(ベースラインのK2で調整)である。ランダム化から18カ月までのK2の変化が1.5 Dを超える場合は臨床的に重要な差とみなされる(Wittig-Silva et al.<sup>9</sup>に基づく)。1.5 Dを超えるK2の増加は測定アーチファクトから最急勾配の角膜子午線の真の変化を識別し、視覚的に有意となる。この差を検出力90%で有意水準5%で検出するには、SDを1.5 Dと仮定して46例の被験者数が必要となる。追跡期間の最大24%の損失を見込んで、全被験者数を60例(1群30例)に増やした。この推定値は、Wittig-Silva et al.が報告した12カ月時点と24カ月時点のデータに基づいており、両群の追跡期間

の損失は平均 10%と予想される。Wittig-Silva et al.の研究では、19%の患者が 18 カ月までに脱落し、CXL にクロスオーバーした患者、または移植を受けた患者であった。Wittig-Silva et al.の研究では、19%の患者が 18 カ月までに脱落し、CXL にクロスオーバーした患者、または移植を受けた患者であった。対照群では 18%の患者が CXL または移植を受けた患者であった。追跡期間の損失が 10%であること、対照群では CXL または移植を受けた患者が最大 20%であることを考慮して被験者数を調整したとしても、計画した合計被験者数 60 例では、臨床的に重要な差を検出するために少なくとも 80%の検出力が得られると考えられる。試験実施計画書 1.476

## 17 患者と社会の関与

Moorfields Eye Hospital が主催した患者向けイベントで患者と親が最初に本研究に参加した。そこではランダム化、クロスオーバー、患者の追跡期間などの意見が収集された。上記の会議に続いて、治験実施計画書に盛り込まれた研究上の問題、デザイン、試験結果の測定項目は最終決定され、英国 Keratoconus Self-Help and Support Association(UK Keratoconus Self-Help and Support Association)からの追加情報も収集された。UK Keratoconus Self-Help and Support Association(UK Keratoconus Self-Help and Support Association)は、試験を公表し、TMG および IDMC の代表者を派遣することで試験を支援した。試験責任者は試験結果の概要を参加者とその親に伝達する。UK Keratoconus Self-Help and Support Association(UK Keratoconus Self-Help and Support Association)は、UK Keratoconus Self-

## 18 統計解析計画書

主要な解析は、ITT(intention-to-treat)の原則に従って実施する。ITT では、割り付けられた全ての患者について、割り付けられた治療を受けているか否かにかかわらず、割り付けられた治療群について解析する。ランダム化時の患者背景は、連続変数ではほぼ正規分布している場合は平均及び SD を用いて、正規分布していない場合は中央値及び IQR を用いて、カテゴリー変数では頻度及び割合を用いて要約する。特に規定しない限り、全ての統計解析は両側 p 値 0.05 を用い、信頼区間は 95%及び両側とする。詳細な統計解析計画は、TSC による承認及び独立データモニタリング委員会によるレビューのために作成され、マスクされていないアウトカム指標に関する最初の統計解析の前に最終決定される。正式な中間解析は計画されていないが、患者安全及び主要な有効性の結果に関する報告書は定期的なレビューのために独立データモニタリング委員会が作成し、懸念がある場合には中間解析を要請することができ

る。独立データモニタリング委員会は、試験依頼者及び資金提供者から独立している。委員、会合の頻度、活動(試験の実施及びデータのレビューを含む)及び権限は、UCL CTU IDMC の委任事項に記載される。

各患者について、過去に CXL 又は角膜移植による治療を受けていない限り、ランダム化の時点で円錐角膜の進行が進んだ方の眼を主要解析の試験眼とする。主要評価項目の解析は、ランダム化後に記録された全ての K2 値に適合した線形混合モデルを用いて実施する。ランダム化、治療群、追跡期間、治療と時期の交互作用、層別変数、施設及び各患者が片眼又は両眼の適格であるか否かを固定効果として含める。患者ごとの層別化を考慮して、ランダムな患者効果を含める。このモデルにおける治療群の回帰係数により、各群の K2 の平均変化量の差を推定する。16 モデルの仮定を評価し、残差の正規性が向上する場合には、対数変換を用いてもよい。ランダム化治療群から他の治療群へのクロスオーバーが大きい場合(10%を超える場合)には、主要評価項目について、主要 ITT 解析及び試験実施計画書に適合した解析の 2 回の解析を行う。試験実施計画書に適合した解析では、クロスオーバー後に患者から収集した情報は除外する。クロスオーバー又はその他の治療からの逸脱は理由とともに要約する。

全ての副次評価項目について ITT 解析を行う。ランダム化時及びフォローアップ中に複数回測定した未補正及び最良矯正視力などの副次評価項目についても、同様の線形混合モデルを用いて解析する。未補正及び最良矯正視力は 4 m 離れた位置から ETDRS チャートを用いて logMAR で測定する。ランダム化時に両眼に進行がみられた患者については、両眼の情報を固定効果とし、患者を変量効果とする二次解析に含める。

各治療群における円錐角膜の進行がみられた被験者眼の割合を比較するために Fisher の正確な検定を用い、各治療群における被験眼の円錐角膜の進行までの時間を推定するために Cox 回帰分析を用いる。このモデルでは層別変数、施設、各患者が片眼のみ適格であるか両眼のみ適格であるかを調整する。試験期間中に進行が認められなかった患者は、最終のフォローアップ来院時に打ち切りとする。

また、小児および円錐角膜の若年患者における視覚障害および健康が K2 の変化とどのように関連しているかについても検討する。欠測データの影響は、混合モデルの手法を用いて全ての測定時点から得られた情報を取り入れることによって軽減される。

計画された部分集団解析を実施して、ランダム化時点で片眼又は両眼に進行が認められた患者の間で CXL の効果に差があるか否かを検討する。これは、ランダム化時点で進行が認められた眼数と CXL 治療との交互作用を主要な有効性評価項目の結果の混合モデルに追加することにより探索する。

## 19 倫理と普及

### 20 倫理上および安全上の留意事項

本試験は英国 Health Research Authority および Medicines and Healthcare Regulatory Agency の承認を受けたものであり、治験責任医師は、本試験(承認された改訂を含む)がヘルシンキ宣言の原則に従って実施されることを保証する。

### 21 普及計画

試験の結果は、試験報告書作成のための統合基準(Consolidated Standards of Reporting Trials)のガイダンスに従って報告され、効果の方向性にかかわらず公表される。試験から作成された出版物は TMG に帰属する。TMG は試験に全面的に協力したすべての人々で構成される。主要な報告書は TMG が作成し、最終版は TSC が審査した上で公表する。試験結果は患者、UK Keratoconus Self-Help and Support Group のほか、医師、オプトメトリスト、諮問機関および医療委員にも公表され、査読を経たオープンアクセスの医学雑誌の論文や学会での発表という形で公表される。

## 22 謝辞

UK Keratoconus Self Help and Support Association の Anne Klepacz とマイク・オリバーは、それぞれ KERALINK 試験管理グループと独立データモニタリング委員会に貢献してくれたことに感謝する。

## 23 参考文献

1. 
  - 1.
  2. ニールセン・K
  3. Hjortdal J

#### 4. オーゴール Nohr E ら

デンマークにおける円錐角膜の発生率と有病率。Acta Ophthalmol Scand 2007;85:890-2.doi:10.1111/j.1600-0420.2007.00981.x

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

#### 2.

- 1.
2. Godefrooij DA.
3. デ・ウィット GA
4. Uiterwaal CS et al.

円錐角膜の年齢別発生率および有病率:全国的な登録研究。Am J Ophthalmol 2017;175:169-72.doi:10.1016/j.ajo.2016.12.015

[Google 奨学生](#)

#### 3.

- 1.
2. Tuft SJ
3. Moodaley LC
4. Gregory WM ら

円錐角膜の進行に関する予後因子。Ophthalmology 1994;101:439-47.doi:10.1016/S0161-6420(94)31313-3

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

#### 4.

- 1.
2. Léoni Mesplis S
3. Mortemousque B
4. Touboul D ら

小児における円錐角膜のスクレーラビリティと重症度。Am J Ophthalmol 2012;154:56-62.doi:10.1016/j.ajo.2012.01.025

PubMedGoogle 学者

5. 

- 1.
2. Wollensak G
3. Spoerl E
4. ザイラー T

・円錐角膜の治療のためのリボフラビン/紫外線誘発コラーゲン架橋  
Am J Ophthalmol 2003;135:620-7.doi:10.1016/S0002-9394(02)02220-1

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

6. 

- 1.
2. エンリケス MA
3. イスキエルド L
4. Bernilla C ら

・円錐角膜の治療のためのリボフラビン/Ultraviolet a corneal collagen cross-linking:visual outcomes and scheimpflug analysis.Cornea 2011;30:281-6.doi:10.1097/ICO.0b013e3181eeaea1

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

7. 

- 1.
2. Hersh PS
3. Greenstein SA
4. フライ KL

円錐角膜および角膜拡張症に対する角膜コラーゲン架橋形成:1年間の結果。J Catholism Refract Surg 2011;37:149-60.doi:10.1016/j.jcrs.2010.07.030

CrossRefPubMedGoogle 学者

8. 

- 1.
2. オ Brart DPS
3. Chan E
4. サマラス K,et al.

・リボフラビン/紫外線 A(370 nm)角膜コラーゲン架橋の円錐角膜の進行抑制効果を検討するランダム化前向き試験。Br J Ophthalmol 2011;95:1519-24.doi:10.1136/bjo.2010.196493

抄録/無料 TextGoogle 学者

9. 

- 1.
2. ウィッティヒ-シルバ C
3. Chan E
4. Islam FMA,et al.

・進行性円錐角膜における角膜コラーゲン架橋形成に関するランダム化比較試験。Ophthalmology 2014;121:812-21.doi:10.1016/j.opthta.2013.10.028

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

10. 

- 1.
2. Sykakis E
3. カリム R
4. Evans JR ら

・円錐角膜の治療に用いる角膜コラーゲン架橋剤 Cochrane Database Syst Rev 2015;33.doi:10.1002/14651858.CD010621.pub2

[Google 奨学生](#)

11.



- 1.
2. マゾッタ C
3. Traversi C
4. Baiocchi S ら

・小児円錐角膜に対するリボフラビンと紫外線による角膜コラーゲン架橋:10年間の成績。Corneal 2018;37:560-6.doi:10.1097/ICO.0000000000001505

[Google 奨学生](#)

12.



- 1.
2. ヴィンチグエラ P
3. AlbéE
4. Frueh BE など

・18歳未満で進行性円錐角膜が確認された患者における2年間の角膜クロスリンク。Am J Ophthalmol 2012;154:520-6.doi:10.1016/j.ajo.2012.03.020

CrossRefPubMedGoogle 学者

13.



- 1.
2. Godefrooij DA.
3. Soeters N
4. Imhof SM,et al.

Corneal cross-linking for pediatric keratoconus:long-term results.Corneal 2016;35:954-8.doi:10.1097/ICO.0000000000000819

[Google 奨学生](#)

14.



- 1.
2. Khadka J
3. Ryan B
4. Margrain THら

・小児を対象とした 25 項目から成る Cardiff Visual Ability Questionnaire の開発(CVAQC).Br J Ophthalmol 2010;94:730-5.doi:10.1136/bjo.2009.171181

抄録/無料 TextGoogle 学者

15.



- 1.
2. Ratcliffe J
3. スティーブンス K
4. Flynn Tら

・オーストラリアの青年一般集団における CHU9D の構成概念妥当性の評価。Qual Life Res 2012;21:717-25.doi:10.1007/s11136-011-9971-y

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

16.



- 1.
2. ビッカーズ AJ
3. アルトマン DG

統計ノート:ベースラインとフォローアップの測定値を用いて比較対照試験を解析する。BMJ 2001;323:1123-4.doi:10.1136/bmj.323.7321.1123

無料の完全 TextGoogle 奨学生

## 24 脚注

- 試験の概念については DFPL が責任を負い、JMB、CB、MR および ME が試験のデザインとプロトコルに多大な貢献をした。DFPL は KERALINK 試験のプロトコルに基づいて原稿を作成し、KC と CD は統計解析手法を作成し、すべての著者が批判的レビューを行い、最終原稿を承認した。公表についてはすべての著者が同意する。
- 資金本研究は、MRC と NIHR のパートナーシップである Efficacy and Mechanism Evaluation Programme(参考文献 14/23/18)の支援を受けて実施された。試験のスポンサーは University College London(連絡先は Emilia.caverly@ucl.ac.uk)であるが、本研究はその他の点では NIHR Moorfields Biomedical Research Centre および NIHR Moorfields Clinical Research Facility(英国ロンドン)から一部支援を受けた。
- 免責事項本報告書は、NIHR から委託された独立した研究を提示したものである。本報告書の著者が表明した見解や意見は著者のものであり、必ずしも MRC、NIHR、EME プログラム、米国保健省(Department of Health)の見解や意見を反映したものではない。
- 競合する利益申告はなかった。
- 公表に関する患者からの同意不要
- 倫理面の承認倫理面の承認は Brent Ethics Committee によって与えられた(参考文献 16/LO/0913)。
- 起源とピアレビュー(Provenance and peer review):委託されていないが、外部のピアレビューを受ける。

## 25 許可の要求

本文書の一部または全部を再利用したい場合は、下記のリンクをクリックすると、Copyright Clearance Center の RightsLink サービスにアクセスでき、コンテンツをさまざまな方法で再利用で再利用するための迅速な価格と許可を得ることができる。

許可を要求する

## 26 著作権に関する情報:

©Author(or their employer)2019.CC BY.Published under CC BY.Published by BMJ.これはオープンアクセスの記事であり、Creative Commons Attribution 4.0 Unported(CC BY 4.0)license に従って配布される。このライセンスでは、オリジナル作品が適切に引用され、ライセンスへのリンクが付与され、変更が加えられたかどうかは明示されていけば、いかなる目的でも本作品をもとに他者が複製、再配布、リミックス、変形、構築することが許可されている。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>を参照のこと。