

緑内障診断学における生体計測の進歩



医療と技術

松下賢治*

Advancement of biomeasurement in the diagnosis on Glaucoma

Key Words : tonometer perimetry OCT imaging glaucoma

はじめに

世界の失明原因はいまだ白内障が第一位ですが、日本では白内障が上位の失明原因から消えています。臨床医学の中でも眼科領域は近年における最新テクノロジーの恩恵を最も受けているのではないかと思います。眼球は小さく中を調べることも、治療をほどこすこともできなかった時代は終わり、超音波が白内障手術に、眼内レンズが水晶体再建術に応用され、自動吸引還流装置が行える硝子体手術の出現などにより、現在多数の眼内手術が安全に行うことができます。診断学においても例外ではありません。顕微鏡の導入で始まった微細な変化をとらえる診断技術はさらに洗練され、現在では精確な計測が可能になっています。本稿は現在の日本で失明原因の第一となっている緑内障という分野において、最新テクノロジーにより可能となった生体計測を紹介し、どのように診断学が変化しているかを概説します。

(1) 緑内障診断学の変化

古来より知られる目の病気に「あおそこひ」があります。今の言葉でいうと緑内障を意味しますが、緑内障になった眼球が変化し青みを帯びて見えることが「あお (green) そこひ」の由来となっています。何らかの形態変化が疾患背景にあることが伺えます。緑内障は久しく眼の内圧 (眼圧) の上昇により発症

すると考えられてきました。しかし、最近の疫学調査 (多治見スタディ) により、40歳以上の緑内障の有病率が約5%つまり20人に一人に緑内障が発症することがわかり、3.6%は眼圧が上昇しない正常眼圧緑内障で最多 (90%) であることもわかりました (1)。これを機に、緑内障は単に高眼圧による疾患ではなく眼圧に関連した視神経症として強く認識されました。

世界でも緑内障患者数は増加しており2020年には8000万人まで増大すると言われてはいますが (2)、日本の中途失明疾患も2006年調査では緑内障が一位となり、緑内障の中で60歳以上が88.6%と多く、18から59歳では10.7%となり緑内障が加齢に伴う疾患であることがわかっています (3)。すなわち、高齢化社会のすすんでいる現在の日本では緑内障は増加傾向で、眼科診療で最も注目すべき疾患と位置づけられています。

緑内障の発症には眼圧が関わっていることが知られていますが、眼圧はわれわれの住んでいる地球の大気圧 (760mmHg) に比べたら非常にわずかな圧力 (正常値10-21mmHg) であり、様々な因子の影響を受ける生体で正確に測定するのは難しい作業です。その結果、眼圧測定器の研究が多くなされました (4)。

また、ヒトの視力や視野といった視覚には非常に余力があり自覚症状は緑内障末期になるまでありません。逆に言うと緑内障初期の発見は眼科的専門検査を早期に受けることによるのみ可能となります。正常眼圧緑内障が緑内障の大半を占めることが分かって以来、眼圧検査に代わって眼底検査と視野検査の進歩が早期発見を支えてきました。しかし、視野検査という自覚的検査によって検出する従来の方法には必ずと限界があり、初期例は検出しにくいことが問題でした。そこで、視野のより感度の高い測定



*Kenji MATSUSHITA

1968年2月生
大阪大学大学院医学系研究科外科系専攻
眼科学 (2002年)
現在、大阪大学 医学部 医学科 感覚
器外科学講座眼科学教室 (室)
助教 (学部内講師) 医学博士 緑内障
神経眼科
TEL : 06-6879-3456
FAX : 06-6879-3458
E-mail : kenmatsu@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

法を開発する流れと (5)、微細な形態から判断するイメージングを開発する流れが生まれました。近年、生体画像解析装置が目覚ましく発達し、詳細な生体計測が緑内障領域に応用され、緑内障診断学は大きく変貌しています。

(2) 眼圧と緑内障性視神経症の関係

緑内障診療ガイドライン第三版第1章 (2012年) に緑内障は「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と表記されています (6)。しかし、十分という言葉は実は値が決まっています。そこで、標準的治療戦略として挙げられるのが目標眼圧の設定となります (図1)。想定される

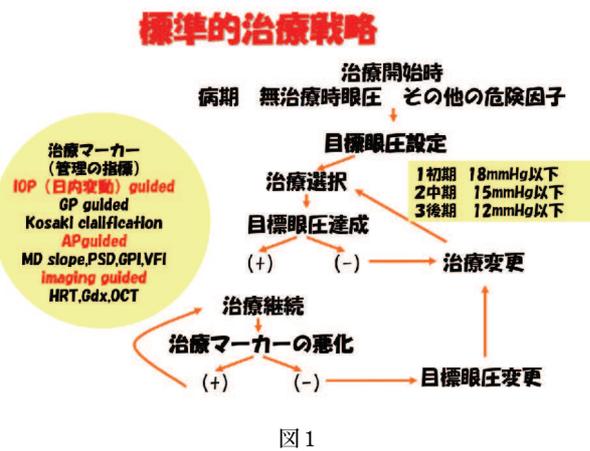


図1

目標眼圧は過去の文献から初期は18mmHg以下に中期は15mmHg以下に、後期は12mmHg以下を基本設定として初期背景要素を考慮して設定されます (7)。目標にあった治療選択を行い、経過を観察し目標眼圧が達成されればそのまま続行し、十分かどうかは治療マーカーで確認します。これが健常眼圧 (生理的な眼圧) という考え方で、マーカーで進行がなければ健常となります。もし進行したり目標に達しなければ目標眼圧を設定しなおしたり、治療を変更します。まず安全な緑内障薬物治療法を選択します。眼圧下降は唯一確実な治療法で房水流出促進または房水産生抑制を起こすことで眼圧が下降し一定の成果をあげています (8, 9)。薬物治療が反応しにくい場合手術が選択されます (表1)。

2010年にRenらは正常眼圧緑内障患者の脳脊髄

表1

レーザー虹彩切開術、外科的虹彩切除術 隅角癒着解離術 (Goniosynechialysis) レーザー隅角形成術 線維柱帯切開術 (Trabeculotomy) 線維柱帯切除術 (Trabeculectomy) 非穿孔性線維柱帯切除術 (NPT) レーザー毛様体光凝固術 チューブシャント術

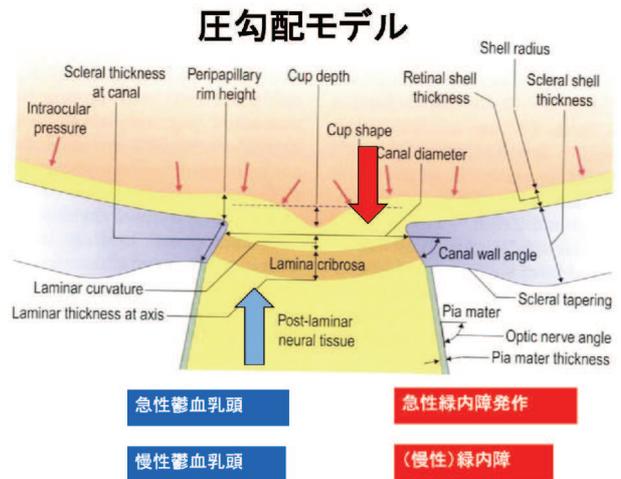


図2

圧が正常より低いことを報告しました (10)。この結果は正常眼圧緑内障においても眼圧の要素が強く視神経障害に影響することを示唆します (図2眼圧と脳脊髄圧の圧勾配)。すなわち、どのタイプの緑内障も眼圧という目の内圧に大きく依存した視神経の病気と考えることができます。そして、明らかなのは、眼圧が高くなると進行速度は増すことです (4)。

緑内障の進行様式 (図3) は検出不能期から無症



図3

候期、機能障害期へと進みます。検出不能期は細胞レベルの変化で、正常な視神経節細胞がアポトーシスをおこし神経節細胞が消失する時期です。ついで眼底写真で神経線維層の消失を観察できるのが無症候期になります。障害が進行すると機能的評価が可能な機能障害期に至り、現在はこの機能障害期が治療対象となります。最終的に末期緑内障は乳頭の深い陥凹と蒼白萎縮、乳頭周囲の神経線維のひ薄化がおこり視力はほとんど残っていません(図4)。中枢神経である視神経は一度障害を受けると回復させる方法がありません(図5)。したがって、早期発見早期治療が緑内障の診療上重要であり、適切な眼圧測定と画像イメージングによる診断が効果を発揮します。

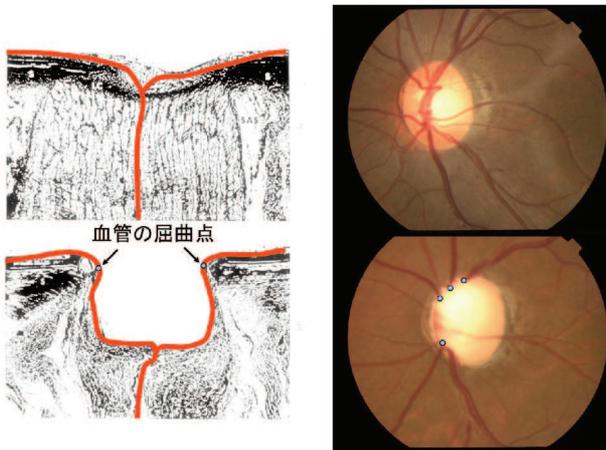


図4

緑内障性視神経症の治療

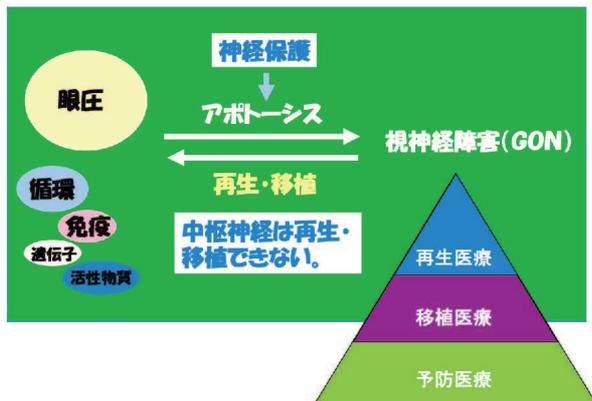


図5

(3) 眼圧測定の進歩

眼圧は目の中の水圧で、ボールでいえば硬さに相当し、血液の液体成分が眼内に溜まった量で主に決

まります(4)。圧平式のゴールドマン眼圧計(GAT Goldmann applanation tonometer)が開発される以前は圧入式のシェッツ眼圧計が用いられました。これは、角膜に一定の圧力を加えて角膜変形量を眼圧値に変換する方法です。測定には角膜硬度が影響し角膜が薄く、角膜の曲率半径が大きいと低く測定されます(図6)。測定系が薄い膜であればImbert Fickの法則に従って(表2)、眼内圧を圧平圧に変換し測定できるという圧平式のゴールドマン眼圧計が50年前に開発されました(4)。それ以降の眼圧測定系の多くはこの原理に基づいています。しかし、このアプラーネーションは接触式で消毒が困難、一定の面積が必要で、子供や眼の小さい方には不向き、角膜を通して測定するので、角膜厚、角膜曲率、眼軸長などの影響をある程度受けます。

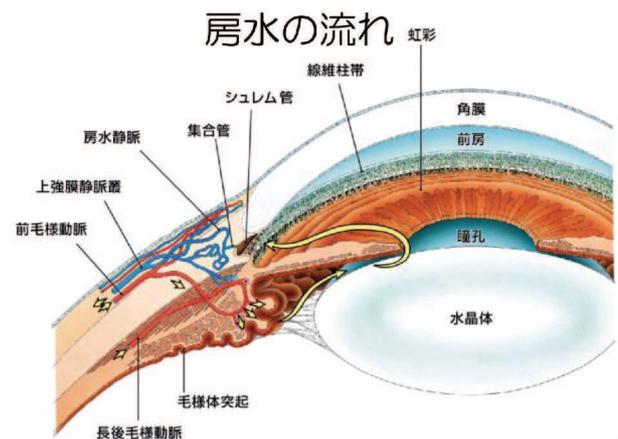


図6

表2

$IOP = F/C + Pv + U$ <p>F=aqueous humor formation rate (μ l/mim) C=facility of outflow (μ l/mim /mmHg) Pv=episcleral venous pressure (mmHg) U=rate of outflow of aqueous humor via all channels that are intraocular pressure</p>
--

近年、センサーの発達に伴い新しい眼圧測定機器が多数開発され従来の眼圧計が改善されてきています。ノンコンタクトトノメーター(NCT)、Dynamic Contour Tonometer(DCT)、tonopen、Ocular Response Analyzer(ORA)、iCare、24時間眼圧計らがそれらです。

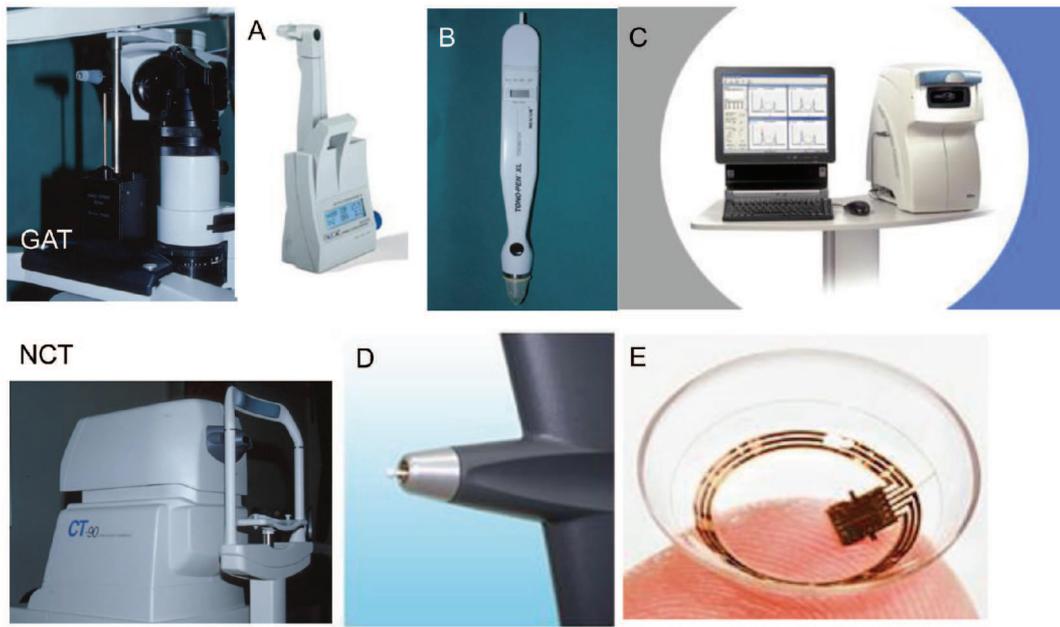


図7

まず、NCTは空気で角膜を圧平する非接触式圧平式の一つで、赤外線による角膜反射が最大となる時点まで圧平した圧力を眼圧とします。非接触ですので安全性は高いものの、圧平中の一瞬の眼圧を反映するため脈圧や角膜厚の影響を受けやすく主にスクリーニングに使われています。DCTは(図7A)、接触面中央にピエゾ圧センサー(1.2mm)を搭載したチップを角膜表面にぴったりと接触することで、角膜外圧を測定します。これにより、角膜外圧と内圧は等しくなり、角膜の性状に影響されない眼圧が測定できます。1秒間に100回測定し、脈波も検出するので理想的な眼圧計ですが、接触面が大きいので測定が困難な場合があります。Tonopenは(図7B)、電子眼圧計で、圧平面積が小さい(1.0mm)ため、乳幼児、瞼裂の狭い眼、角膜表面が不正である眼でも測定できます。また、座位(すわった状態)でも仰臥位(仰向けの状態)でも測定できますが、脈波の影響を受けます。ラテックスカバーを用いるので消毒は不要です。ORAは(図7C)、NCTで角膜の物理特性を同時に測定し眼圧の補正を行う眼圧計です。空気圧で加圧し、角膜を変形させ凸面が平面となったときの眼圧を測定し、その後減圧時に凹面から平面に戻る際の眼圧も測定します。二つの眼圧の差は角膜の粘弾性に依りて発生し、角膜ヒステリシスとよび、補正に用います。iCareは(図7D)、Rebound tonometerという新しい測定法でチップの

先の球部(1.4mm)を角膜にあて、その戻る際の速度変化から眼圧を推定します。測定面積はきわめて小さいため、麻酔が要らず乳幼児や角膜疾患症例の測定に多用されています。

近年24時間眼圧計(SENSIMED Triggerfish)が実現されました(図7E)。角膜の表面変化をセンサーで記録しワイヤレス方式で情報を蓄積解析するシステムで日内変動の大きいことが予測される進行型の緑内障の診断に大いに期待されます。

(4) 眼の形態と眼圧

眼圧がどのように決まるかは緑内障の病態の重要な要素です(表3)。まず形の個体差ですが、体つきに大きい小さいがあるように、目にも大振り、小振りがあります。大振りな目が罹患しやすいのが開放隅角緑内障で、小振りな目は閉塞隅角緑内障にな

表3

- | |
|---|
| 高眼圧症
原発緑内障
正常眼圧緑内障
開放隅角緑内障
閉塞隅角緑内障
続発緑内障
発達緑内障
ー先天性緑内障
ー発育異常緑内障 |
|---|

りやすいのです (図8)。瞳は運動し隅角が狭い目 (狭隅角眼) では時々あたってくっついてしまいます。時には急激に全周で一気にくっつき、眼圧が急上昇するため、急性緑内障発作と呼ばれ恐れられています。発作を起こさなくても加齢とともに癒着が進み、慢性緑内障を起こしてしまいます (図9)。一方、大振りな目は手前でくっつかず、吸収系そのものに問題があり加齢とともに進行します。中でも眼圧が21mmHgを越えて進行が加速するタイプが昔から言われている原発開放隅角緑内障で、21mmHg未満でゆっくりだけれど進行する正常眼圧緑内障もこれに含まれます。成人になる前につまり発達期に出現するタイプは発達緑内障と呼ばれ、主原因が別に存在する場合は二次的に緑内障が起こるので続発緑内障と呼びます。これらは21mmHgを越える高眼圧を示しますので放置すると進行はかなり早くなります。高眼圧を示す緑内障は眼圧を下げるのが重要となります。正常眼圧緑内障も眼圧下降により大きく進行を止めることが分かっていますが、十分に

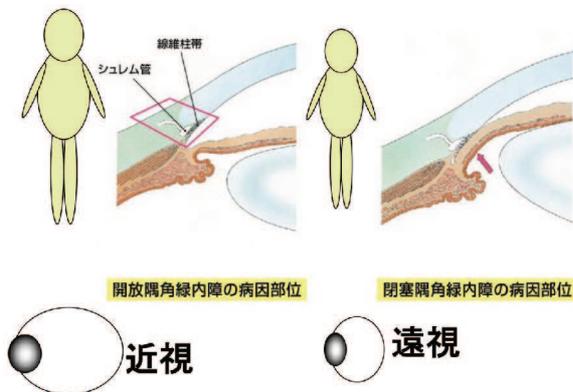


図8

眼圧下降してもなお進行する眼圧非依存性緑内障の治療がこれからの課題で、神経保護治療として視神経乳頭の血流循環改善する薬剤と網膜神経節細胞死を抑制する薬剤が用いられますが、評価系がまだ確立されておらず評価は安定していません。

(5) 眼の形態観察の進歩

眼圧測定を除くと緑内障診断は視神経乳頭 (視神経の入口) の観察に尽きます。眼底写真と眼底検査による視神経乳頭観察と視神経線維の観察は専門家によって確立されている診断学で非常に有用ですが、定量性に乏しく多くの非専門家の眼科医と共通の言葉で情報共有するのが難しい状況でした。近赤外線眼底を観察し画像を統合するシステムすなわち光干渉断層計 (OCT) はその状況を克服する1990年代に登場した比較的新しい画像解析技術です。ことにスペクトラルドメインによる測定法が導入され高速に眼底組織の精密な層構造の画像が得られるようになりました (図10, 11)。

OCT(光干渉断層計)



Optoview社

図10

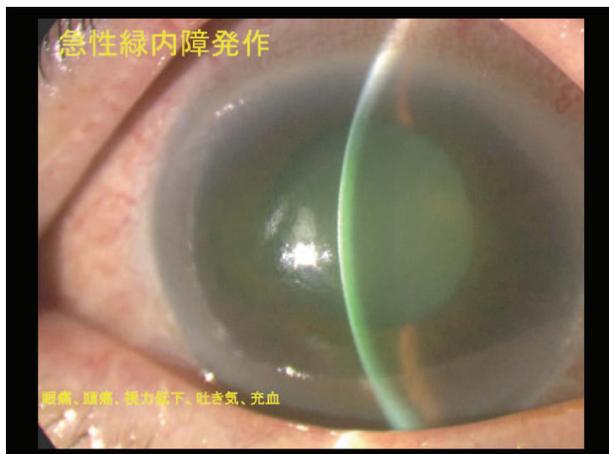


図9

Ganglion Cell Complex(GCC)
Ganglion Cellの評価

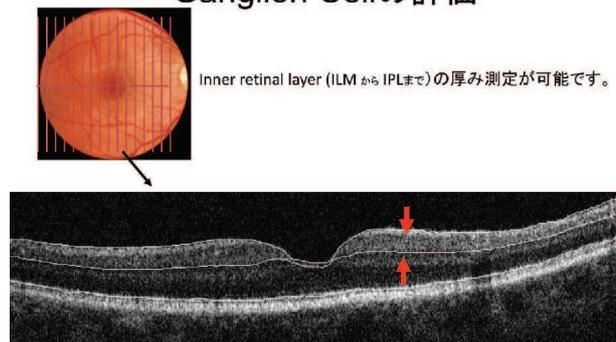


図11

HRT (Heidelberg Retina Tomography) はドイツの Heidelberg Engineering 社により開発された視神経乳頭の画像診断装置です。高速ダイオードレーザーを光源として短時間に測定できる共焦点検眼鏡で連続断面像から立体画像を再構成します。特異度は高いですが感度が低くスクリーニング検査には不向きです。GDx は神経線維層の複屈折性を利用し厚みを測定します。偏光レーザー光が神経線維の平衡成分と垂直成分の位相差を測定して厚みを計算します。そのため、通常の乳頭であれば検出力は良好ですが、変形の伴う乳頭では結果が一定しません。OCT は変形した乳頭への応用が試行されていますが、いまだ多くの問題点があります。特に時間的再現性の信頼度は低く、慢性疾患であり、長期の時間的変化を検出する必要がある緑内障の管理には不十分です。

前眼部画像診断は細隙灯顕微鏡すなわちスリットの導入に始まります。小さな目の組織を観察するには実体顕微鏡の登場が必要でした。顕微鏡観察からさまざまな病態が解明されましたが、定量性に乏しく情報の共有が難しいところが問題でした。初めに、イメージングが導入されたのは水晶体を観察するシャインプルーフ像で、さらに前房内容積を深度とともに観察できるペンタカムへ応用されました。そして、超音波を用いた UBM (Ultrasound bio-microscopy、超音波生体顕微鏡 Humphrey 社製) の登場で光の到達しない深部まで隅角の詳細な観察が可能となり、閉塞隅角緑内障の病態解析は大幅に進歩しました (図 12)。しかし、UBM は侵襲的でありより非侵襲的に構造的特徴を捉えるには近赤外光の応用が必要で

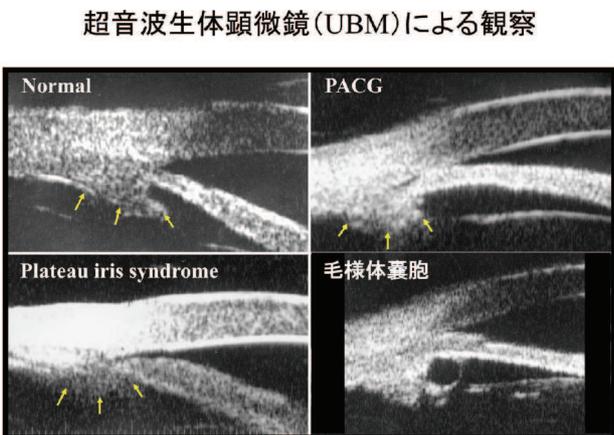


図12

した (11)。それが前眼部 OCT の出現につながりました。前眼部 OCT は初め、Carl Zeiss 社製 Time domain 方式の Visante が作られ、国産 (TOMEY 社製) の Spectral domain 方式による CASIA が導入されました (図 13)。高速化した CASIA は解像度の改善や動画撮影を可能とし、より新しい解析が可能になっています (12) (表 4、図 14, 15)。

最近開発された Oculus 社製 Corvis ST は眼圧計と前眼部動的画像診断を組み合わせており、角膜剛性に伴う眼圧測定の問題を解決してくれるかもしれません (図 16)。われわれは最近ドライアイ患者の観察に応用されている Meibome 腺を観察する機械 (Meibography) を手術顕微鏡に搭載することで、新しい観察デバイス infrared guided bleb revision system を開発し、これまで対応できなかった緑内障術式開発を可能にしました (13, 14)。これは、診断法の進歩が治療に活かされた良い例と言えます。

前眼部OCT



図13

表4

	超音波生体顕微鏡	前眼部OCT	
	TOMEY UD-6010	VisanteTMOCT	SS-1000 CASIA
メカニズム	Bmode US	TD OCT	SSOCT(FDOCT)
光源	40MHz US	SLD	高速scannig Laser
分解能	z 50um XY 50um	Z 18um XY 60um	Z 8um XY 30um
Scan Speed	10枚/sec	2000Axcans/sec	30,000Ascans/sec
横方向scan 範囲	9mm	16mmX1,2,4line	16mmX16mm
深さ範囲	6mm	6mm	6mm
測定方法	接触必要 (アイカップ)	非接触	非接触
体位	仰臥位	座位	座位

・ 静的解析

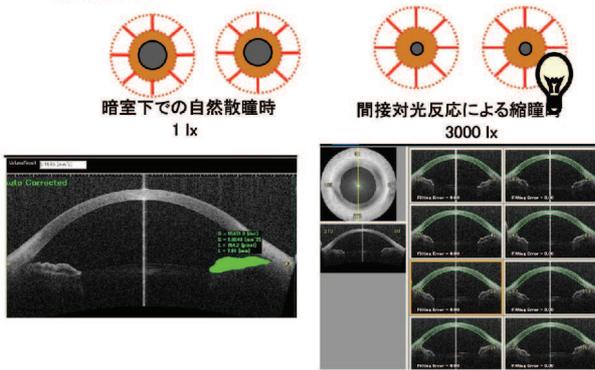


図14

・ 動的解析

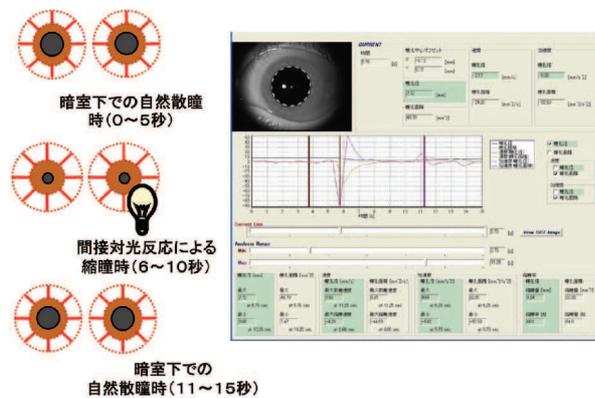


図15

Corvis



図16

(6) まとめ

現在、緑内障診療は最新テクノロジーにより洗練され、従来の眼圧計と視野でモニターする時代から、より多様化した眼圧計と最新のイメージング技術により精確にモニターする時代に移行しています。しかし、眼圧によって誘発された長い一連の緑内障病態は視神経節細胞の細胞死に終わり回復はさせることができません。それが早期発見を強調する理由です。細胞死に至る前に変化している視神経機能を評価し、維持されていることを確認する手段があれば、発病を抑制する神経保護といった理想的な緑内障治療の開発が可能となると思われます。そのために、機能と形態を融合した新しいテクノロジーの出現が待たれます。

文献

- 1 Iwase A et al. The Tajimi study : Ophthalmology ;111;1641-1648, 2004
- 2 Quigley et al. ,Br J Ophthalmol. Mar;90(3):262-7, 2006.
- 3 中江公裕ほか、分担研究報告書 2006, 263-267
- 4 Allingham RR; Shields ' textbook of glaucoma 5th edition, chapter2 ; Intraocular pressure and tonometry;pp36-58
- 5 Anderson AJ, Johnson CA. Ophthalmol Clin North Am. 2003 Jun;16(2):213-25.
- 6 緑内障学会、緑内障診療ガイドライン第3版, 2012
- 7 岩田和雄 日眼会誌 96:1501-1531, 1992
- 8 CNTG group ; Am J Ophthalmol 126:498-505, 1998
- 9 AIGS7: Am J Ophthalmol 130:429-440, 2000
- 10 Ren R, et al. Ophthalmology. 2010 Feb;117(2): 259-66. Epub 2009 Dec 6.
- 11 Tominaga A, J Glaucoma. 2010 Oct-Nov;19(8): 551-5.
- 12 Kawashima et al. on preparation
- 13 Arita R, Ophthalmology. 2008 May;115(5):911-5.
- 14 Matsushita K et al. on preparation