

博士論文

三次元光干渉断層計を用いた前眼部構造解析、
診断および治療評価

秋山 玲奈

目次

要旨.....	3
序文.....	4
第一章 スウェプトソース OCT を用いた正常眼における角膜厚と角膜体積.....	16
背景.....	16
対象と方法.....	18
結果.....	23
考察.....	27
第二章	
① スウェプトソース OCT による全層角膜移植術後眼の Iridotrabeular contact の 観察.....	32
背景.....	32
対象と方法.....	35
結果.....	38
考察.....	40
② スウェプトソース OCT を用いた正常眼とドライアイにおける涙液メニスカ の観察.....	48
背景.....	48
対象と方法.....	49
結果.....	54
考察.....	61
第三章 スウェプトソース OCT によるドライアイ点眼液点眼後の涙液メニスカ 動態の評価.....	67
背景.....	67
対象と方法.....	69
結果.....	71
考察.....	77
結語.....	82
謝辞.....	84
略語一覧.....	85
文献.....	87

要旨

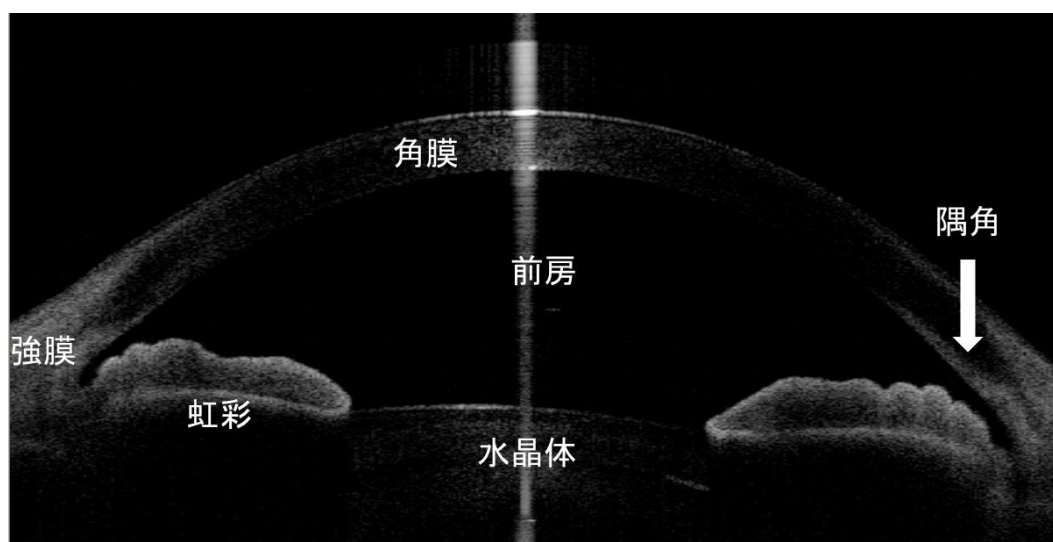
光干渉断層計（Optical coherence tomography: OCT）は近赤外光の干渉を利用することで組織の断層像を得ることができる非接触型画像解析装置であるが、本研究では三次元解析が可能な前眼部 SS-OCT を用いて、生体計測や診断と治療評価への応用の可能性を検討することを目的とした。

まず、SS-OCT を用い、正常眼の角膜厚及び角膜体積の計測を行い、他検査機器との整合性が高いことを示した。次に SS-OCT を用いて全層角膜移植術後眼の周辺虹彩前癒着を計測し、術前原疾患と高い関連性を示すことを証明した。さらに SS-OCT を用いた正常眼とドライアイ患者の涙液メニスカスの計測、ドライアイ点眼液点眼後の涙液動態評価を行ない、ドライアイの診断や治療評価に有用である可能性を示した。SS-OCT は多岐にわたって応用可能であり、今後更に病態解明や診療に役立つ検査機器であると考えられた。

序文

光干渉断層計（Optical coherence tomography: OCT）は近赤外光の干渉を利用することで組織の断層像を得ることができる非接触型画像解析装置である。1991年にFujimotoらが眼底のOCT画像化に成功し、1996年に眼底OCTが商用化された¹。一方1994年にIzattらが初めて角膜のOCT画像化を報告している²。従来の前眼部OCTは主に角膜形状解析や角膜厚の測定に用いられていたが、現在用いられている前眼部OCTは、涙液、角膜、前房、隅角、水晶体前面及び強膜の断層面の観察や生体計測を行うことが可能である(図 序-1)。そのため前眼部疾患の病態掌握、屈折矯正手術や角膜移植の術前術後評価など様々な用途に用いられており、その普及が急速に進んでいる。

図 序-1 正常眼の前眼部 OCT 画像



任意の部位における前眼部組織の断層像が得られる。角膜内皮面から水晶体前面を占める前房は房水で満たされている。角膜内皮面と虹彩前面で構成される隅角の状態を観察することが可能である。

OCT の測定原理

OCT の測定原理はタイムドメイン (Time domain: TD) とフーリエドメイン (Fourier domain: FD) に大別される。OCT では眼球にプローブ光を投影すると同時に同じ距離の部分に参照ミラーを設置してそちらにも光を投影する。この参照光とプローブ光によって生じる干渉信号は測定する組織によって異なるため、組織の変化を捉えることが可能となる。TD-OCT は干渉計のミラーを機械的に動かしながら 1 つの測定光において 1 点の情報を取得して断層像を作成する方法である (図 序-2a)。組織深達度が高く、低倍率で広い範囲の測定が可能であるが、測定にある程度の時間を要する。それに対してミラーを固定し、代わりに参照光とプローブ光を分光し、スペクトル領域で干渉信号を計測し、フーリエ変換する手法が FD-OCT である (図 序-2b)。FD-OCT は 1 つの測定光で奥行き方向全ての情報が得られるため、TD-OCT と比較して高速に画像が取得可能である。FD-OCT はスペクトラルドメイン (Spectral Domain: SD) とスウェプトソース (Swept Source: SS) に大別される。固定波長光源と分光器を用いる SD-OCT に対して、SS-OCT は分光器を用いず波長掃引光源を用いて波長を高速に変化させる方法であり、測定範囲に関して SS-OCT の方が広く、三次元解析も可能である。一方 SD-OCT は、測定範囲は狭いが解像度の面では SS-OCT より優れている。

現在用いられている OCT の光源波長は後眼部では 840nm が一般的であり、波長

が短い程分解能が高く水による吸収が少ないが、深達度が低くなる。後眼部用 OCT でも前眼部用レンズを装着させることで前眼部撮影が可能であり SD-OCT ではこれを採用している一方、前眼部に特化した OCT の光源は 1310nm であり、高い組織深達度が得られる。

図 序-2a TD-OCT の原理図

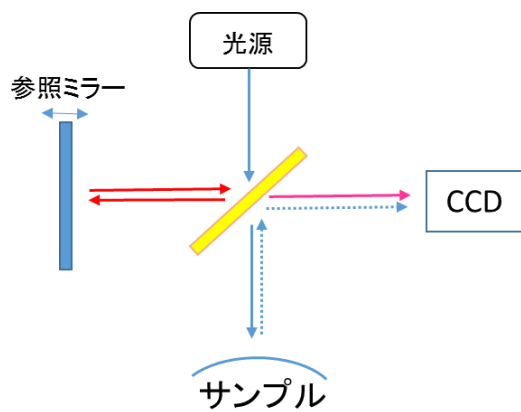
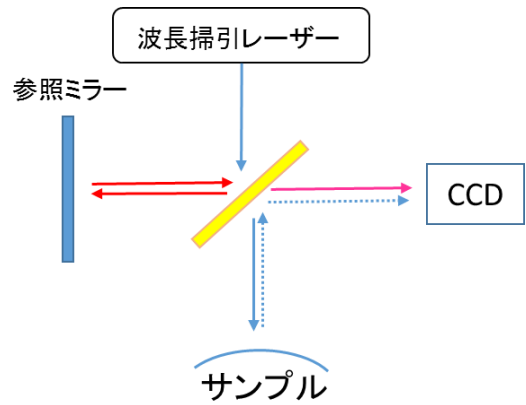


図 序-2b SS-OCT の原理図



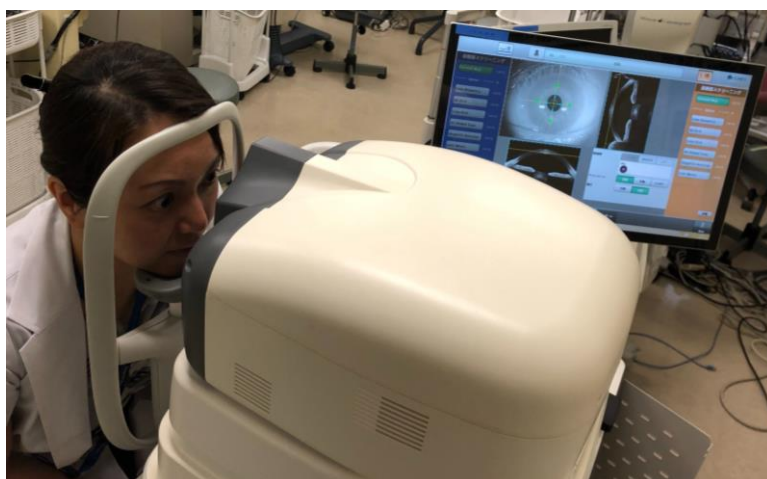
前眼部 OCT の撮影方法

図 序-3 SS-OCT の SS-1000 CASIA (トーマコーポレーション)



前眼部 OCT である SS-1000 (図 序-3) の撮影操作は極めて単純である。被検者は顎台に顎を乗せてまっすぐ正面を見る (図 序-4)。検査者は本体モニターに映しだされる被検眼の位置を確認し、モニター上で瞳孔中心をタッチするだけで自動的にアライメントを行う。アライメントが完了したら測定ボタンを押して撮影を開始する。モードによって測定時間は異なるが数秒で撮影は終了する。直接眼に接触しないため局所麻酔は不要であり測定時間も短いため、被検者の痛みもなく負担も少ない。

図 序-4 SS-1000 の撮影風景



前眼部 OCT での前眼部観察例

① 角膜疾患の観察

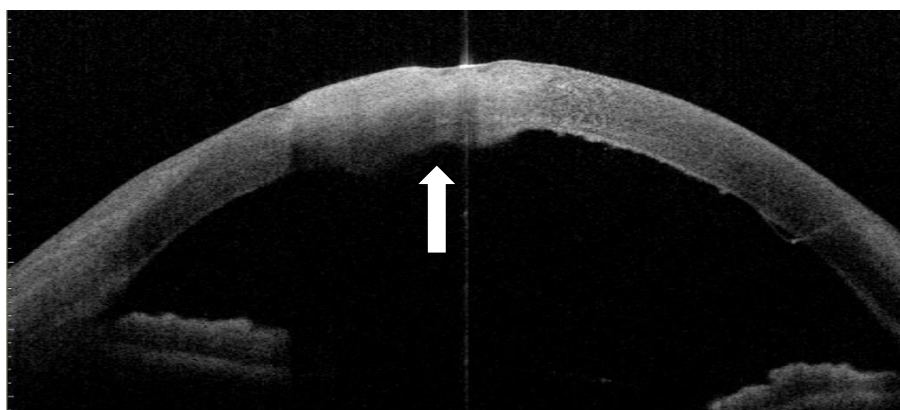
前眼部 OCT は組織深達度が高く、散乱を受けにくいため通常の細隙燈顕微鏡検査では透見できないような内部情報が得られる。例えば感染性角膜潰瘍では濃厚な浸潤巣があるため、細隙燈顕微鏡検査では観察できない浮腫や角膜内皮プラークの存在も、前眼部 OCT で検出することが可能である（図 序-5, 6）。

図 序-5 細隙燈顕微鏡による真菌性角膜炎の前眼部写真



角膜真菌感染症で角膜中央付近に浸潤病巣を認める。混濁が強いため角膜内皮面や前房の状態は細隙燈顕微鏡では観察しづらい。

図 序-6 前眼部 OCT による画像



角膜混濁部位は高輝度に描出され、角膜後面にプラークが認められる（矢印）。このような可視光で届かない位置にあるプラークでも前眼部 OCT を用いることで確

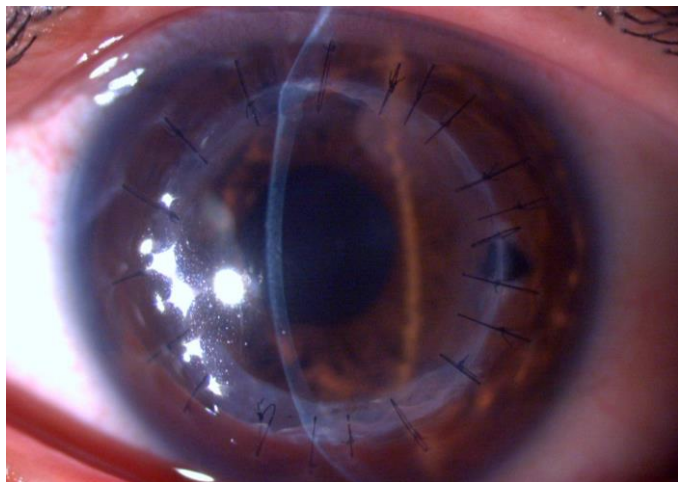
認できる。

② 前眼部の生体計測

前眼部 OCT を用いた中心及び周辺部の角膜厚、前房深度などの生体計測は、高い検者間及び検者内の再現性が報告されている³。角膜厚測定に最も古くから普及されている超音波パキメーターは局所点眼麻酔薬を点眼後、測定プローブを角膜に直接接触する必要があるため、侵襲的かつ検者間の測定誤差が大きいことがデメリットである。一方前眼部 OCT では非接触的に角膜厚測定が可能であり、また得られた画像上選択した 2 点間の距離が測定できるため、角膜浮腫や菲薄化をきたした部位等を選択的に計測することができる。TD-OCT である Visante (Carl Zeiss 社) や SS-OCT の SS-1000、CASIA (トーマーコーポレーション) では角膜体積の算出も可能である。角膜厚及び体積は角膜内皮機能を反映するため、スペキュラーマイクロスコープの画像が取得できない場合においても診察の一助となる。

③ 角膜移植術前後の評価

図 序-7 全層角膜移植術後の前眼部写真

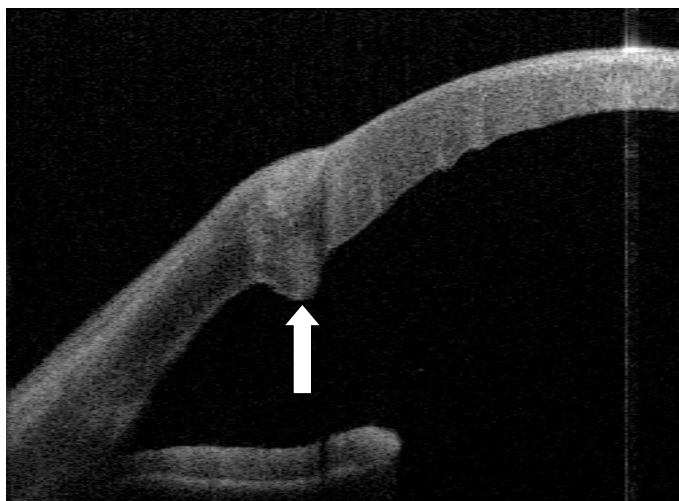


混濁した中央部角膜全層を円形に切除除去し、グラフト角膜全層を宿主角膜に縫合する。グラフトとホストの接合部は通常混濁が残存する。

症例の多くが角膜混濁眼である角膜移植術の術前評価に前眼部 OCT は非常に有用である。角膜混濁によって細隙燈顕微鏡や隅角鏡では前房内や隅角観察が困難な症例でも、前房深度、虹彩癒着や瞳孔癒着の有無及び範囲の観察が可能である。角膜移植において隅角や虹彩の状態を術前から把握することは、切開創の位置決めや、術後の拒絶反応、術後眼圧上昇のリスクを避けるための手術戦略に不可欠である。

また全層角膜移植術 (Penetrating Keratoplasty: PKP) 後のグラフトホスト接合部 (Graft-Host Junction: GHJ) は通常混濁が強く細隙燈顕微鏡では観察が困難であったが、前眼部 OCT を用いて接合部の形状や創の治癒過程を観察できる (図 序-8)。

図 序-8 全層角膜移植術後の OCT 画像



グラフトホスト接合部（矢印）の拡大画像であり、内皮面がやや突出して不整なことがわかる。

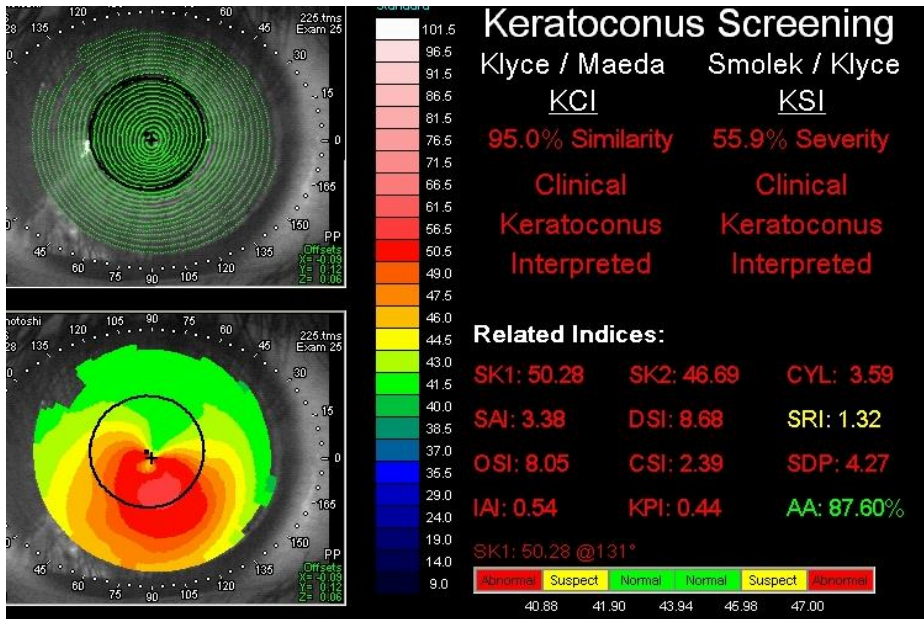
PKP 後移植片機能不全に対して再移植が必要な際、再度 PKP にするか角膜の内皮部分だけを移植する DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) にするか術式を選択する上でもグラフトホスト接合部の観察が有力な手がかりとなる。グラフトホスト接合部の内皮面がスムーズに連続していれば DSAEK のグラフトが接着可能と考えられるが、接合部に突出や段差がある場合にはグラフト接着が困難と考えられ、グラフトサイズより小さい DSAEK または再度 PKP の適応となりうるからである。

④ 形状解析装置としての OCT

角膜前面、後面、厚みを考慮した角膜前後面の屈折力マップの表示や、円錐角膜

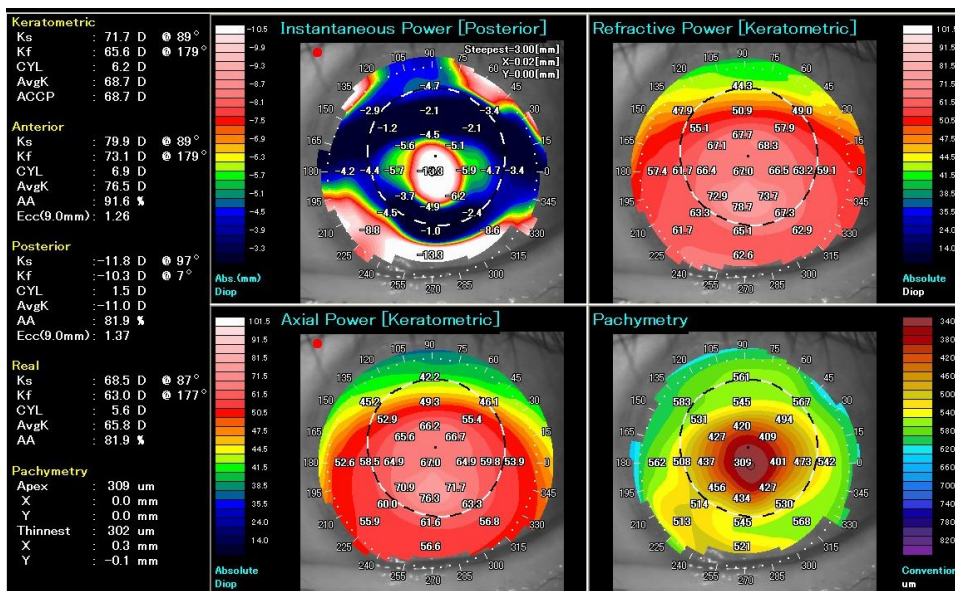
や角膜拡張症など角膜の形状が変化することにより視力低下をきたす疾患のスクリーニングとして角膜形状解析が有用である。従来の角膜形状解析装置としては、リング状照明を角膜前涙液層表面に反射させることで得られる反射像（マイヤーリング像）を CCD カメラから読み込み、各リングの位置情報のデータから角膜前面屈折力の局所データを計算し、カラーコードマップで表示するプラチド角膜形状解析が主流であった（図 序-9）。しかし角膜反射像であるため涙液層や角膜上皮の状態が不安定であったり、高度の形状異常があるとマイヤー像が不正となり、測定値のエラーを起こしたり測定不能となるなどの欠点があった。一方 OCT は光干渉を用いて形状解析を行うため涙液や角膜形状による影響を受けず、プラチド型では解析困難な高度な角膜形状異常があっても解析結果を得ることができる（図 序-10）。そのため OCT は、屈折矯正手術や角膜手術の術前術後評価、円錐角膜に対する治療であるコンタクトレンズ処方や角膜に紫外線を照射して角膜の膠原線維を硬くする角膜クロスリンク術前後の評価などに適応が広がっている。

図 序-9 プラチド角膜形状解析装置である TMS (トーマコーポレーション) による円錐角膜患者の角膜形状解析画像



左上段のようにマイヤーリング像が描出され、それを元に算出された屈折力を段階別に色分けしたカラーコードマップが左下段に表示されている。右側は円錐角膜の可能性を表示するスクリーニング診断結果が表示されている。角膜が前方に異常突出した部分が赤色のマップで示されている。

図 序-10 スウェプトソース OCT による円錐角膜患者の角膜形状解析画像



角膜前面形状だけでなく角膜後面形状や角膜厚分布なども評価できる。角膜厚が最菲薄化し急峻化している部位が赤く、周辺部における角膜厚が厚くなだらかなカーブが緑から青で表示されている。

このように前眼部 OCT については様々な利用方法があるが、過去の前眼部 OCT を用いた報告はほとんどが TD-OCT もしくは SD-OCT である。また過去の前眼部 OCT は主に角膜形状解析や角膜厚の測定に用いられていたが、解像度や組織深達度が不十分のため、涙液や隅角までの細かい評価は困難であった。SS-OCT は 2009 年に世界初の前眼部専用三次元 OCT として日本で開発され、使用可能となった。高速波長スキャニングレーザーを用いることにより前眼部 OCT の中でも組織深達度が最も高く、高速かつ三次元構造解析が可能な検査機器である。従って SS-OCT による前眼部解析による診断治療評価は TD-もしくは SD-OCT より有用である可能性があるが報告は少ない。

これまでに SS-OCT を用いて正常眼の中心角膜厚や前房深度、及び前房体積の計測が行われ、高い再現性及び従来の 2 次元前眼部 OCT との整合性が証明されている^{3,4}。しかし、SS-OCT を用いた PKP 後眼の隅角の評価など臨床診断への応用は報告されていない。そこで初めに基本性能の検討として、SS-OCT による中心角膜厚の測定機能を OCT 以外の角膜計測機器と比較した。また本研究で初めて SS-OCT を用いて正常眼の角膜体積を計測し、他の検査機器と比較評価を行なった（第一章 正常眼における角膜厚と角膜体積の計測）。次に SS-OCT が高速、高解像度、高深達度、かつ広範囲で前眼部撮影を可能としたため、角膜以外の前眼部評価にもより一層幅が広がった。そこで SS-OCT による病態の観察及び診断技術の評価として PKP 後の隅角を観察し、新たな知見を得た（第二章① 全層角膜移植術後眼

の iridotrabecular contact の観察)。前述の様に、PKP 後眼では角膜より後方の詳細な情報を得ることが、従来の細隙燈顕微鏡や前眼部 OCT では不可能であったが、SS-OCT によって可視化及び定量化することで病態掌握や移植手術の戦略を立てる際にも有用な情報を得られることが明らかとなった。もう一つの診断技術として、新しく開発された SS-OCT のプログラムにより涙液の定量化を試みた。過去にも二次元 OCT を用いて涙液メニスカス高などは評価されてきたが、SS-OCT による涙液メニスカス体積の計測は初めての報告となる。涙液測定においても OCT の検査機器としての精度を評価し、ドライアイ診断における有用性を検討した(第二章② 正常眼とドライアイにおける涙液メニスカスの観察)。さらに第二章で SS-OCT を用いて涙液評価が可能であり、涙液の変動も確認できたため SS-OCT を用いた治療の評価として種々のドライアイ点眼液を正常眼に点眼後、涙液動態を評価し、ドライアイ治療効果における有用な論拠を得た(第三章 ドライアイ点眼液点眼後の涙液メニスカス動態の評価)。

第一章 スウェプトソース OCT を用いた正常眼における角膜厚と角膜体積

背景

角膜は、角膜上皮、ボーマン膜、角膜実質、デスメ膜及び角膜内皮の5層からなる。角膜の最も内側にある角膜内皮細胞は、角膜実質から水分を排泄するポンプ機能を有し、常に角膜実質内の水分を一定に保ち、角膜の厚みや透明性を維持する役割を担っている。ヒト生体において角膜内皮細胞は再生することなく、加齢により減少する。角膜内皮細胞の細胞密度は通常 2000 個/ mm^2 以上であり、 400 個/ mm^2 以下になると角膜内皮細胞の含水量コントロールが不可能となり、不可逆性の角膜浮腫である水疱性角膜症となる。よって中心角膜厚 (Central corneal thickness: CCT) の測定は、角膜内皮機能の重要なパラメーターかつ定量的評価方法である^{5,6}。さらに角膜体積 (Corneal volume: CV) を測定可能な機器が出現してきたことから、近年 CCT に加えて、CV も角膜内皮の機能評価に用いられるようになりつつある。

従来 CCT の計測には超音波パキメーター⁵⁻²³、スキャニングスリットトポグラフィ/パキメトリー^{24,25}、Scheimpflug カメラ^{24,26}、非接触型スペキュラーマイクروسコピー^{25,26} そして OCT^{16-21,24} が用いられている。

表 1-1 角膜厚測定可能な検査機器の比較

	超音波パキ メーター	スキャニング スリットトポ グラフィー	Scheimpflug カメラ	スペキュラ ー マイク ロスコピー	前眼部 OCT
主な装置	UP-2000 (NIDEK) AL-2000 (Tomey)	ORBSCAN (Canon)	Pentacam (Oculus)	SP-2000P (Topcon)	SS-1000 (Tomey) Visante (Carl Zeiss)
測定方法	超音波	スリット スキャン	Scheimpflug	スリット スキャン	光干渉
撮影方法	手動 接触	手動 非接触	自動 非接触	自動 非接触	自動 非接触
測定範囲	1 点	広範囲	広範囲	1 ～ 5 点	広範囲
撮影条件	明室	暗室	暗室	明室	明室
角膜混濁	○	△	○	△	◎
測定時間	数秒	約 2 秒	約 2 秒	約 2 秒	約 0.34 秒
角膜体積 測定	不可	不可	可能	不可	可能 (SS-1000)

CV に関しては Scheimpflug カメラである Pentacam (Oculus 社、Wetzlar Germany) が唯一市販されている CV 自動計測機器であり、直径 3、5、7、10mm の範囲で計測可能である。過去に円錐角膜眼²⁷⁻³⁰、白内障手術後^{31,32}、laser in situ keratomileusis (LASIK) 後³³、そしてコンタクトレンズ装用後³⁴の CV 評価が報告されている。SS-OCT は前述の通り三次元構造解析が可能のため、直径 2mm から 16mm の範囲で CV 計測が可能であり、過去に前眼部 OCT を用いた CV 測定は報告されていない。CCT 及び CV 測定を組み合わせることで、角膜の状態をより包括的に理解で

きる可能性がある。そこで本研究では SS-OCT を用いて正常眼における CCT 及び CV を計測し、他測定機器との差異を検討した。

対象と方法

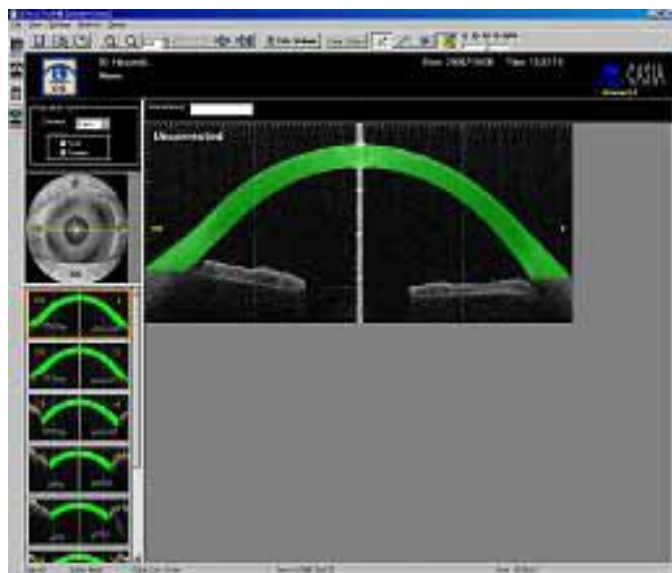
本研究は宮田眼科病院（宮崎県都城市）の倫理委員会承認を受けており、ヘルシンキ宣言を遵守している。この横断的観察研究は 33 名（男性 6 名、女性 27 名）の正常右眼を対象とした。眼疾患、屈折矯正手術を含む眼手術の既往、及び 2 週間以内のコンタクトレンズを使用した者は除外した。

全対象者は細隙灯顕微鏡検査、レフ値及びケラト値の計測（ARK530A、Nidek 社）、スウェプトソース OCT（SS-1000）、Scheimpflug カメラ（Pentacam、Oculus 社）、スペキュラーマイクロスコープ（SP-2000P、Topcon 社）、超音波パキメーター（UP-2000、Nidek 社）の順で検査を受けた。

SS-OCT では Anterior segment mode の撮影画像から CCT や CV の測定を行った。Anterior segment mode は角膜頂点を中心として放射状に 128 本の 16mm の B-scan から成り、各 B-scan は 512-A-scans を含む。測定時間は 1 眼あたりおよそ 2.4 秒である。検査中、被験者は可能な限り最大に開眼するよう指示され、眼の動きや瞬目により正確に検査ができなかった場合 3 回まで検査を施行し最も適した画像を選択した。開眼が不十分だった場合必要に応じて検者が被験者の眼を圧迫しないように開眼させて検査を行った。画像上両端の強膜岬を同定すると CCT が自動的に

算出される。CV の測定も同様に Anterior segment mode を用いて直径 10mm の範囲を設定すると二次元画像において角膜の面積が自動にトレースされる。正常眼であればプログラムが自動的に角膜の適切な範囲を同定するため手動の補正は不要であるが、角膜疾患や術後で角膜が不整の場合には補正が必要となる。プログラムにより 16、32、64、及び 128 画像の解析が可能であるが計測値に有意差がなかったため 32 画像の解析を行なった。32 画像分の面積を回転方向に自動積分解析し CV が自動的に算出される (図 1-1)。なお OCT システムではヒト角膜の屈折値 1.389³⁵ で三次元解析の補正を自動的に行っている。

図 1-1 SS-1000 の Anterior segment mode CV 測定画像

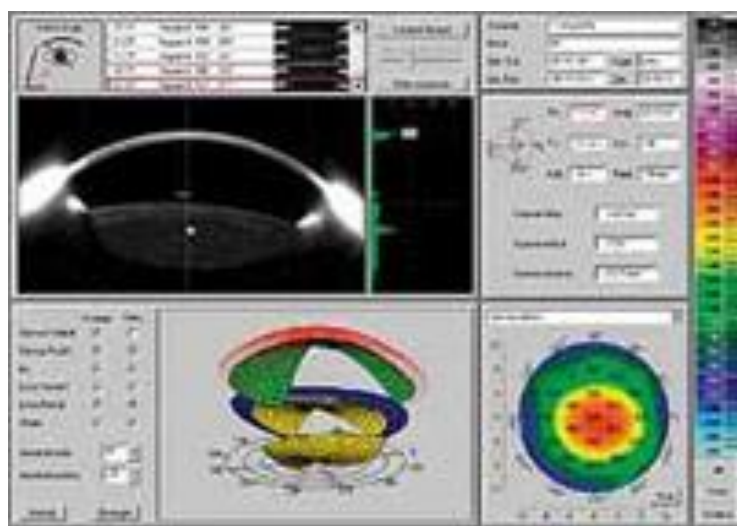


計測可能な角膜部位が緑色に自動染色され、32 画像を全て確認後、解析する範囲の直径を設定し角膜体積が算出される。

Scheimpflug カメラは波長 475nm の青色 light-emitting diode (LED) によるスリッ

トで照明された前眼部を、回転式 Scheimpflug カメラが回転して撮影することにより約 2 秒で 50 スリット画像を 360 度撮影する (図 1-2)。測定中、被験者は暗所にて固視点を注視するよう指示され、CCT が自動算出される。角膜頂点を中心とした直径 10mm の範囲で CV も自動算出した。

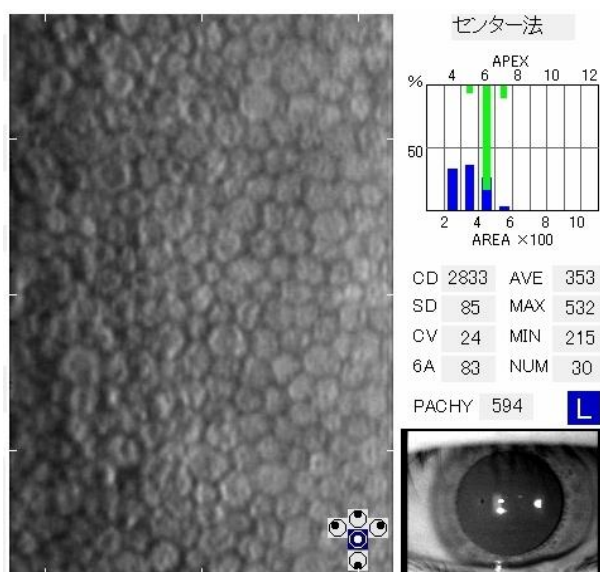
図 1-2 Scheimpflug カメラの CV 測定画像



スリット光を角膜に投射しカメラで撮影することで角膜前面及び後面が自動測定される装置である。角膜厚がカラーコードマップで表示される。中央部が薄く暖色で表示されており、周辺にいくに従って厚みが増すので寒色になる。

非接触型スペキュラーマイクロスコープは観察光を斜めから照射させることにより、角膜上皮面と内皮面からの反射光のずれを利用して、内皮細胞の観察、及び角膜厚の測定を行う方法である (図 1-3)。計測は薄暗い部屋で 1 回行なった。

図 1-3 スペキュラーマイクロスコープの測定画像



主に角膜内皮細胞の解析に用いられる機器であり、内蔵された自動解析ソフトにより、角膜内皮細胞密度 (Cell Density: CD)、細胞面積、六角形細胞出現率 (6A) や角膜厚 (PACHY) が数秒で表示される。

超音波パキメーターは接触型のため、まず 0.4% oxybuprocaine hydrochloride 点眼の局所麻酔を使用し、超音波プローブを角膜中央に垂直に圧迫しないよう接触させる (図 1-4)。反射した超音波を検出することで角膜厚が測定可能である。最大 10 連続で測定値が安定するまで計測し、再頻出値を採用した。

図 1-4 超音波パキメーター



ペン状の形をしたプローブと呼ばれるパーツ（矢印）が付いており、それを点眼麻酔投与後角膜に直接軽く接触させ、超音波で角膜厚が自動計測され値として表示される。

統計学的解析には 4 機器の計測値間で repeated measures analysis of variance を用い、2 機器間では paired t-test または Bonferroni 補正 t-test を用いた。2 機器の測定値間の一致性は Bland-Altman plot を 95%信頼区間で評価した。更に、Scheimpflug カメラと SS-OCT の CV 測定に関して級内相関係数（Intra-class correlation: ICC）と線形回帰直線の傾きを求めた。二変量相関解析には Pearson の相関係数を求めた。データの解析には Microsoft Excel 2007（Microsoft Corp., WA, USA）及び JMP バージョン 6.0（SAS Institute Inc. NC, USA）を用いた。

結果

被験者の年齢は 18 歳から 53 歳、平均 37.8 ± 9.8 歳（平均値 \pm 標準偏差）であった。平均等価球面度数は $-1.28 \pm 2.04D$ （ $-8.0D$ から $+2.25D$ ）、平均乱視度数は $-0.59 \pm 0.64D$ （ $-2.0D$ から $+0.75D$ ）であった。平均 CCT は SS-OCT で $523.5 \pm 25.2\mu\text{m}$ 、Scheimpflug カメラで $523.9 \pm 26.1\mu\text{m}$ 、超音波パキメーターで $532.1 \pm 26.6\mu\text{m}$ 、スペキュラーマイクロスコープで $525 \pm 33.5\mu\text{m}$ であった（表 1-2）。

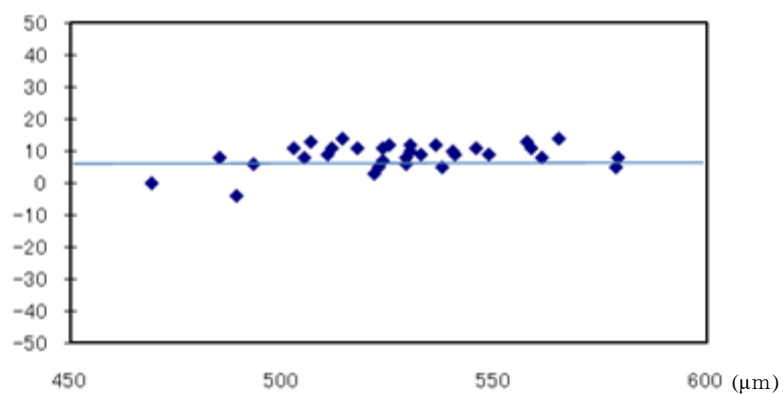
表 1-2. 各検査機器による中心角膜厚

	平均 \pm 標準偏差 (μm)	最小値 (μm)	最大値 (μm)
SS-OCT	523.5 ± 25.2	469	576
Scheimpflug カメラ	523.9 ± 26.1	462	587
超音波パキメーター	532.1 ± 26.6	469	583
スペキュラー マイクロスコープ	525.5 ± 33.5	441	594

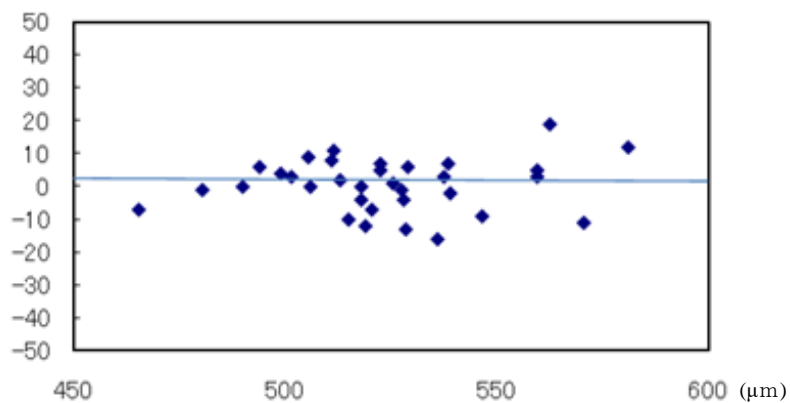
超音波パキメーターによる CCT 測定値は SS-OCT、Scheimpflug カメラ、及びスペキュラーマイクロスコープによる測定値より有意に大きかった（ $p < 0.001$, Bonferroni 補正 t-test）。後者 3 機器間では CCT 測定値に有意な差を認めなかった（ $p = 0.603$, repeated measures analysis of variance）。4 機器全てにおいて統計学的に有意な線形相関を認めた（ $p < 0.0001$, $r = 0.90-0.99$ ）。SS-OCT と超音波パキメーター間で最も強い線形相関を認めた（ $p < 0.0001$, $r = 0.990$ ）。図 1-3 に各機器間の Bland-Altman plot を示す。

平均 CV は SS-OCT で $57.2 \pm 3.0\text{mm}^3$ であり Scheimpflug カメラで $59.4 \pm 2.9\text{mm}^3$ であった。Scheimpflug カメラによる CV 値は SS-OCT による測定値より有意に大きかった ($p=0.0008$, paired t-test)。CV 測定に関して、ICC は 86.3%、線形回帰直線の傾きは 0.90 であり、SS-OCT と Scheimpflug カメラは非常に高い相関を認めた。さらに、各機器における CCT 値と CV 値は統計学的に有意な相関を認めた (SS-OCT: $p<0.0001$, $r=0.527$, Scheimpflug カメラ: $p<0.0001$, $r=0.749$)。Bland-Altman plot により SS-OCT と Scheimpflug カメラの CV 値間誤差の許容範囲は良好であることが示された ($\pm 3.08\text{mm}^3$ 、図 1-4)。どの機器においても年齢、性別、及び屈折値は CCT や CV 測定値と関連を認めなかった。

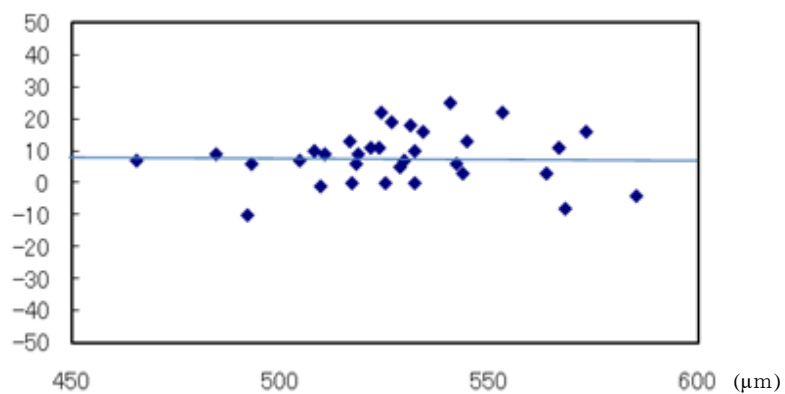
図 1-3 各機器による CCT の Bland-Altman plot



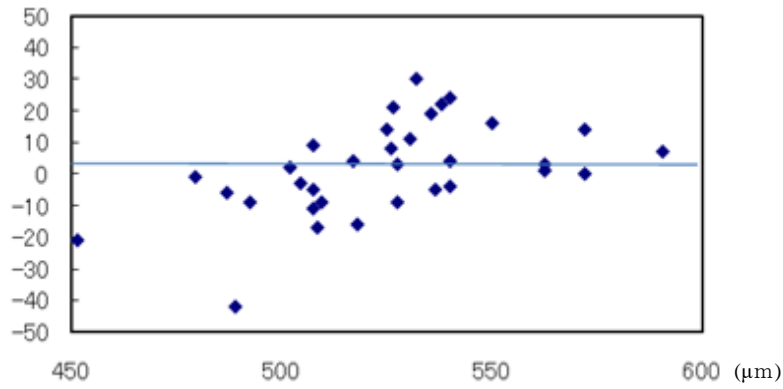
a. 超音波パキメーターと SS-OCT



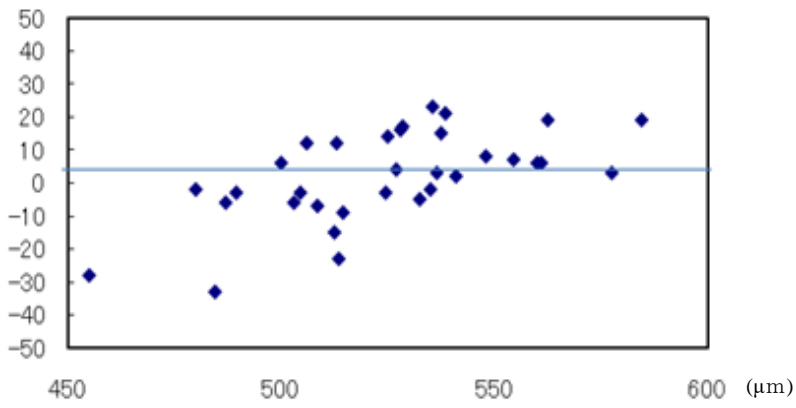
b. SS-OCT と Scheimpflug カメラ



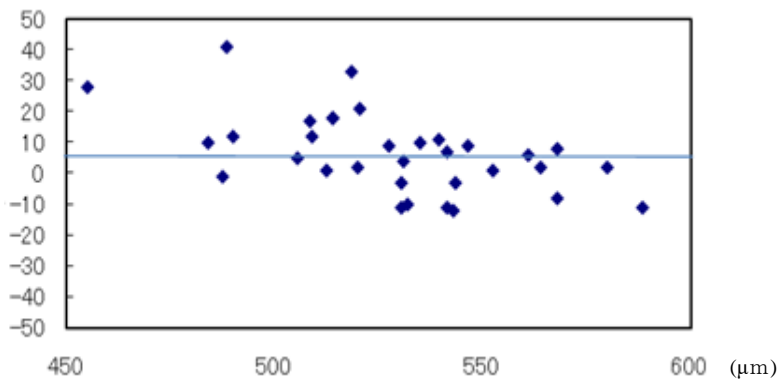
c. 超音波パキメーターと Scheimpflug カメラ



d. Scheimpflug カメラとスペキュラーマイクロスコープ

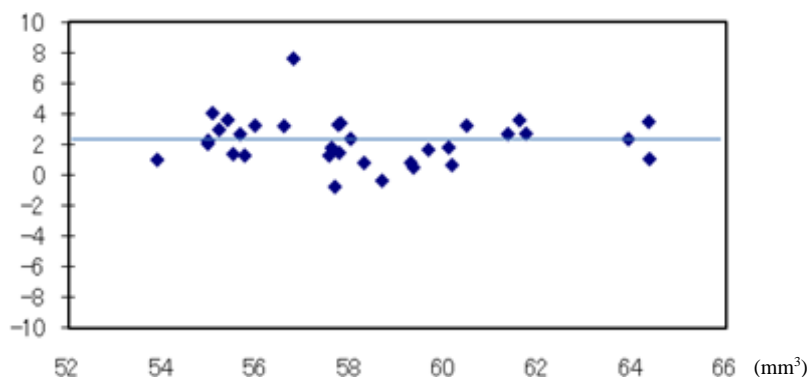


e. スペキュラーマイクロスコープと SS-OCT



f. スペキュラーマイクロスコープと超音波パキメーター

図 1-4 Scheimpflug カメラと SS-OCT による CV の Bland-Altman plots



考察

SS-OCT を用いて計測した CCT は、Scheimpflug カメラ、超音波パキメーター、及びスペキュラーマイクロスコープを用いて計測したものと有意に相関していた。超音波パキメーターは CCT 測定ゴールドスタンダードとされてきたが、他の検査機器よりも有意に大きな値を示した。過去の報告でも同様に超音波パキメーターは OCT よりも CCT 値が高く測定されており、我々の結果と一致した^{8,9,11,18-21}。この要因の一つとして、超音波パキメーターは接触型、他の機器は非接触型であり、検査方法の差異が影響したことが考えられる。また超音波パキメーターは反射された超音波を検出することで CCT を計測しているが、角膜後面で超音波が反射する点がデスメ膜から前房の間と考えられており不確定であることが挙げられている¹³。検者が角膜中央を目視で同定することや、固視灯もなく検査中被験者の目の動きに対応できないことも超音波パキメーターの弱点である。超音波パキメーターの再現性は高いと報告されているが⁷、検者の技量と被験者の能力も検査の

精度に影響すると考えられる。更に、局所点眼麻酔による軽度の角膜浮腫が CCT 計測値を過大評価してしまう可能性がある。Nam らは局所点眼麻酔の oxybuprocaine 点眼後角膜厚は $7.7\mu\text{m}$ 増加したと報告している³⁶。よって、このような機器間の測定原理に基づく要素も測定値に差がでる原因と考えられる。

過去の報告で CCT 測定に用いた OCT は、眼底用 OCT に前眼部アタッチメントを用いたものか (SD-OCT)、前眼部 OCT でも TD-OCT である Visante OCT (Carl Zeiss Meditec, CA) であった。Li ら¹¹によると Visante OCT の角膜厚自動計測では角膜前面の境界線がわずかに角膜表面より下に同定されているため、Visante OCT の自動計測では超音波パキメーターと比較して CCT が過小評価されるが、手動計測では逆に CCT が大きく計測されることを報告している。

今回の検討では、SS-OCT は超音波パキメーターと最も高い相関を認めた ($r=0.990$, $p<0.0001$)。SS-OCT は TD-OCT の 10 倍以上の速度で計測可能である²⁹ ためか、過去に Fukuda ら³は SS-OCT が Visante より CCT 測定において高い検者内再現性と検者間再現性を認めたと報告している。また彼らは SS-OCT による CCT は超音波パキメーターや scanning-slit topography によるものと有意差はなかったが、Scheimpflug カメラより小さい値であったと報告した。一方で、今回の結果は SS-OCT による CCT と Scheimpflug カメラ及びスペキュラーマイクロスコープによるものは有意差を認めなかったが、超音波パキメーターより有意に小さい値であつ

た。これらの差異の原因は不明であるが、今後研究対象人数を増やし、手動計測なども念頭において検討するべきであると考えている。

本研究では CCT、つまり角膜の中心しか計測していないが、SS-OCT を用いることにより一回の撮影で任意の部位での角膜厚が何箇所でも計測可能である。超音波パキメーターはプローブが接触した一点のみでの計測となり、スペキュラーマイクロスコープも中心角膜厚のみ計測可能である。Scheimpflug カメラでは周辺角膜厚も計測可能であるが、特定の部位を選択することは不可能である。また SS-OCT が最も測定時間が短く被検者の負担も少ない。角膜厚だけでなく角膜形状解析や前房内の観察まで一度の撮影で多くの情報を得ることができるため最も有用と考えられる。

CV はトポグラフィーやパキメーターなど、角膜の形態学評価において注目されつつあるパラメーターである。過去には scanning-slit topography やパキメトリーの値を用いて手動で CV を算出可能であることは報告されているが、^{37,38} SS-OCT が出現するまで Scheimpflug カメラが唯一 CV を自動計測可能な機器であった。我々が知る限り本研究が SS-OCT を用いて CV を測定した初めての報告と思われる。

Scheimpflug カメラは角膜中央直径 3、5、7、10mm の範囲で CV を計測可能である。一方 SS-OCT は角膜中央直径 2-16mm の 2mm 刻み全ての範囲で CV が計測可能であるため、CV のより詳細な情報を得ることができる。本研究では Scheimpflug カメラと SS-OCT は CCT 値においては有意差を認めなかったものの、直径 10mm

の範囲において Scheimpflug カメラの CV 値は SS-OCT の CV 値より高い結果となった。この不一致には、二機器間で周辺角膜厚の同定が異なることが原因として考えられる。Ponce ら²¹によれば、Scheimpflug カメラによる周辺角膜厚は Visante によるものよりも約 30 μ m 大きい値であり、二機器の測定原理の違いに起因することが推察されている。

CV 測定は白内障術後^{31,32}や LASIK 術後³³の合併症の早期検出にも有用である可能性がある。白内障術後の角膜内皮障害は、主にスペキュラーマイクロスコープを用いた角膜内皮細胞数の測定により評価しているが、これは角膜全体から極一部のみ選択して計測し評価していることになる。CV であれば少なくとも角膜中央直径 10mm の範囲で計測可能であり、角膜内皮機能の全体的な機能評価を示すものと考えられる。Suzuki ら³¹は白内障術後 1 ヶ月の角膜中央直径 10mm の CV は術前よりも有意に大きかったが、中央 3mm の CV は有意差を認めなかったと報告している。CCT と CV は有意な相関を認めるものの、これらの値は角膜の状態の評価において、互換的に使用できないと考えられる。さらに近年 CV 測定は円錐角膜の診断の新しい指標として提唱されている²⁷⁻³⁰。円錐角膜では特に中央付近の CV が有意に減少していることが、Scheimpflug カメラで検出されている。今後は、角膜疾患や角膜移植の周術期の評価に、SS-OCT による CV 測定を用いることが考えられ、今後の検討が待たれる。

本研究では正常眼でのみ CCT 及び CV を測定し、他検査機器の計測とも有意な相関を認めたが、疾患眼に関しては若干懸念がある。視力不良の被検者の場合、固視が不良であるため測定誤差がでる可能性がある。また SS-OCT であれば混濁眼でも角膜計測可能ではあるが、他検査機器との整合性は異なる可能性もあるため、疾患眼の CCT 及び CV の計測は今後の課題である。SS-OCT による生体計測は前眼部疾患の進行度評価や術前術後評価にも有用である可能性が考えられる。

まとめ

本研究では SS-OCT を用いて正常眼の CCT 及び CV を評価し、これらの値を他検査機器と比較した。SS-OCT、Scheimpflug カメラ、及びスペキュラーマイクロスコープによる CCT は超音波パキメーターによるものより有意に薄かった。SS-OCT と Scheimpflug カメラは CCT 及び CV 測定においてよく一致した。今後疾患眼の CCT 及び CV を測定し、比較検討することが臨床的に大いに意義があると考えられる。

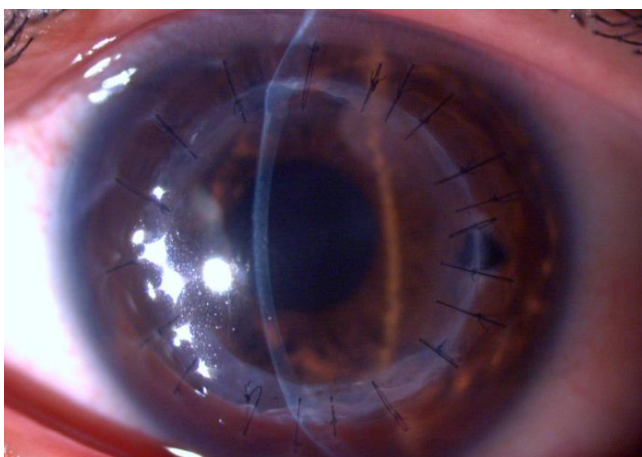
第二章

① スウェプトソース OCT による全層角膜移植術後眼の Iridotrabecular contact の観察

背景

全層角膜移植術 (Penetrating keratoplasty: PKP) は混濁を有する角膜に対し、角膜を構成する上皮層、実質層及び内皮層の全てを切除し、提供された透明な角膜と置き換え、縫合する手術である。PKP 後は様々な合併症を認めるが、その一つに周辺虹彩前癒着が挙げられる。周辺虹彩前癒着とは虹彩前面と線維柱帯に癒着が生じている状態であり、前房水の流出が妨げられるため術後眼圧上昇の原因になり³⁹また移植後拒絶反応の危険因子⁴⁰とされている。

図 2①-1 全層角膜移植術後の前眼部写真



縫合糸や混濁があるため角膜周辺部の観察が困難となる。

従来周辺虹彩前癒着の観察には隅角鏡を用いた細隙燈顕微鏡検査や超音波生体顕微鏡（Ultrasound Biomicroscope: UBM）が用いられているが⁴¹、UBMでは眼球を水に浸し、直接眼球に接触する必要がある。移植後角膜はしばらく脆弱であるため、PKP後眼に対して行うのは侵襲的であり、日常診療では躊躇される。また移植後角膜は周辺部が混濁していることも多く、細隙燈顕微鏡による隅角の評価は困難となる。

図 2①-2 隅角鏡



隅角鏡を直接角膜に接触させ細隙燈顕微鏡を用いて隅角を観察するが角膜混濁時には観察困難であり、客観性や定量性には乏しく侵襲も大きい。

図 2①-3 超音波生体顕微鏡（UBM）による隅角の検査



アイカップを使用する水浸式のため仰臥位での検査が必要であり、侵襲も比較的大きくなる。

図 2①-4 超音波生体顕微鏡（UBM）による隅角の画像



UBM の原理は従来の B-mode 超音波検査装置と同様であり、組織深達度が高いため OCT では描出困難な虹彩裏面や毛様体が描出できるが、画像解像度は OCT に劣っている。また UBM では一回の測定において一箇所のみとなるため、一回の測定でほぼ隅角全周の解析が可能である SS-OCT と比較すると手技が煩雑である。

一方前眼部 OCT は、角膜混濁の有無にかかわらず隅角が観察可能な非接触型の検査機器である。機能的閉塞か器質的閉塞かの区別ができないことや、UBM と比較して組織進達度は劣るが、前眼部 OCT は画像解析度が高く、また一回の測定で隅角全周の画像を取得可能であることなど、多くの利点も併せ持つ。特に、SS-OCT には虹彩線維柱帯接着 (Iridotrabecular contact: ITC) の算出プログラムが備わっている。ITC とは、器質的隅角閉塞である周辺虹彩前癒着と機能的隅角閉塞 (appositional closure) を併せた概念である。眼圧の変動や上昇に関与することは報告されている^{42,43}。

そこで本研究では、SS-OCT を用いて PKP 後眼の ITC を観察ならびに範囲の定量を行い、様々な手術因子との関連を検討した。

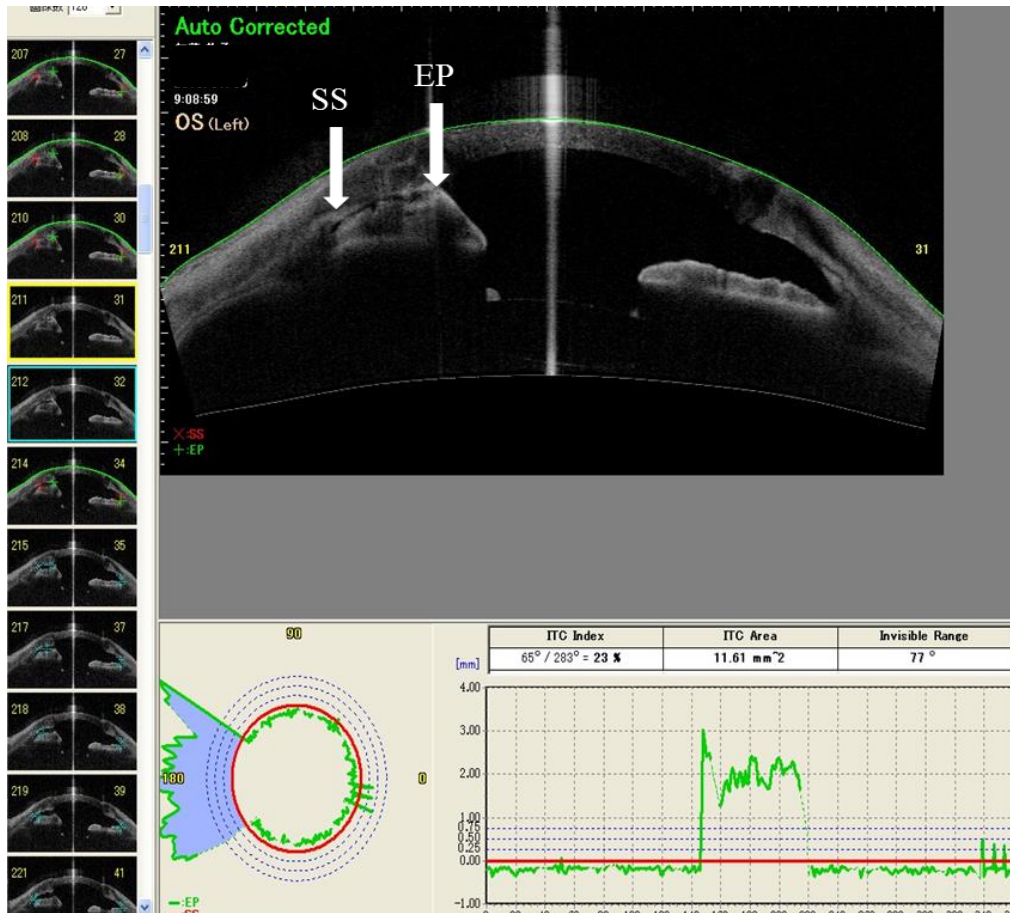
対象と方法

本研究は後ろ向き断面研究であり東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得た (承認番号 3237-5)。対象は 2009 年 7 月から 2010 年 1 月に東京大学医学部附属病院眼科外来通院中の PKP 後患者 52 例 60 眼 (男性 29 名、女性 23 名)。

全患者は細隙燈顕微鏡検査、眼圧検査、及び SS-OCT で撮影後、隅角を 360 度観察した。眼圧検査にはゴールドマン圧平式眼圧計を用い、角膜形状の変化が強く測定困難な 8 名は pneumatic tonometry (Model 30 classic; Medtronic Solar, Jacksonville, FL) を用いた。SS-OCT の撮影には角膜中央を中心として 128 本の放

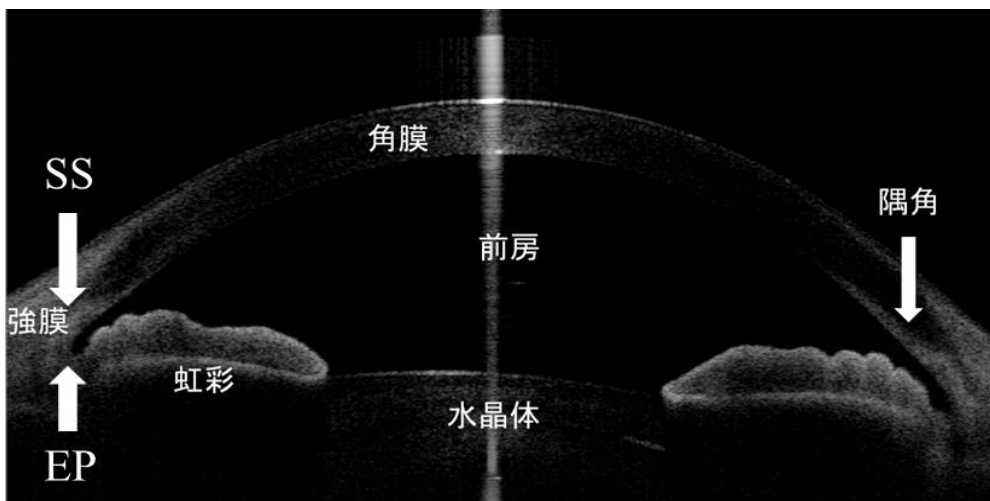
射状 B-スキャン、512 A-スキャンから構成される Anterior segment mode を用いた。原則自然開瞼下で撮影可能だが必要に応じて眼球を圧迫しないように撮影者が母指と示指で被験者を開瞼させて撮影した。各画像は 2.3 秒で計測可能である。ITC の有無と範囲は SS-OCT に搭載されたソフトウェアで評価した。128 枚の画像中少なくとも 80 枚において強膜岬 (Scleral Spur: SS) 及び虹彩根部 (End point of iris: EP) を眼科専門医 (RA) が同定し、残りの画像においてはソフトウェアが自動的に強膜岬と虹彩根部を自動的に判定するが、すべての画像を確認し必要に応じて手動で変更した。3 枚連続した画像において虹彩根部が強膜岬よりも上方に位置していた場合 ITC があると判定した。いくつかの症例においては眼瞼の影響で 360 度すべての部位が観察できない場合があり、その観察できない領域は “invisible range” と名付けた。プログラムにより ITC の範囲、ITC 面積の合計、見える範囲における ITC が存在する割合 (ITC index)、invisible range の範囲、及び角膜後面から水晶体前面の距離とする前房深度が自動的に計測された (図 2①-5)。

図 2①-5 SS-OCT anterior segment mode で撮影した PKP 後眼の一画像



SS=Scleral Spur; 強膜岬、EP=End point of iris; 虹彩根部
虹彩と角膜内皮面の著明な癒着が認められる。

図 2①-6 SS-OCT anterior segment mode で撮影した正常後眼の一画像



正常眼では EP は SS より周辺側に位置する。

本研究では ITC の有無、ITC index、ITC 面積を評価し、原疾患との関連を検討した。また ITC と水晶体の状態、術式、手術回数、グラフトサイズ、及び眼圧上昇との関連を検討した。その際、原疾患が感染性角膜炎の症例では、術前から周辺虹彩前癒着を認めるため除外した。統計学的解析には Mann-Whitney U test、Kruskal-Wallis H test、及び 2x2 と Yates mxn X2 test を用いた。

結果

対象年齢は 19 歳から 88 歳（平均 63.8 ± 14.3 歳）であり、1973 年 6 月から 2010 年 1 月の期間において東京大学医学部附属病院眼科にて PKP を施行されていた。PKP の原疾患は水疱性角膜炎 24 眼（40%）、感染性角膜炎 19 眼（31.7%）、円錐角膜 9 眼（15%）、角膜ジストロフィー 8 眼（13.3%）であった。水疱性角膜炎の原因はレーザー虹彩切開術後 7 眼、線維柱帯切除術後 6 眼、外傷性 5 眼、白内障手術後 3 眼、原因不明 3 眼であった。術前眼圧は全例正常であった。平均術後経過期間は 101.2 ヶ月（1 ヶ月から 444 ヶ月）であった。対象には PKP を複数回施行した患者も含まれており、直近の手術からの術後経過期間を計算した。

ITC は 60 眼中 28 眼（46.7%）に認められた。60 眼の平均 invisible area は $89.1 \pm 74.5 \text{mm}^2$ 、平均 ITC index は 14.03%（95% CI, 8.73%-19.33%; 範囲 0-92.0%）、平均 ITC 面積は 5.97mm^2 [95% 信頼区間 (confidence interval: CI) , 3.05—8.89 mm^2 ; 範囲 0-51.68 mm^2]、平均前房深度は 3.04mm（95% CI, 2.88-3.20mm; 範囲 1.69-

4.12mm) であった。

原疾患と ITC の有無、ITC index、ITC 面積は下記の表に記す (表 2①-1)。

表 2①-1 術前原疾患と ITC の有無、面積及び index

	ITC の有無 (%)	ITC index (%)	ITC 面積 (mm ²)
水疱性角膜症	70.1 (17/24)	25.25 ± 25.77 (14.95, 35.55)	9.79 ± 14.30 (4.07, 15.51)
感染性角膜炎	36.8 (7/19)	8.76 ± 16.08 (1.53, 15.99)	19.76 ± 11.30 (14.68, 24.84)
角膜ジストロフィー	50 (4/8)	8.75 ± 9.66 (2.06, 15.44)	1.94 ± 2.99 (0, 4.01)
円錐角膜	0 (0/9)	0	0
P 値	0.0025	0.0008	0.0058
合計	46.7	14.03 ± 20.96	5.97 ± 11.55

値：平均値 ± 標準偏差 (最小値, 最大値)

ITC は水疱性角膜症で最も多く認められ、ITC index 及び面積は水疱性角膜症や感染性角膜炎で最も大きく認められた。円錐角膜では全例 ITC は見られなかった

(図 2①-7, 8)。

図 2①-7 平均 ITC index (%) と術前疾患

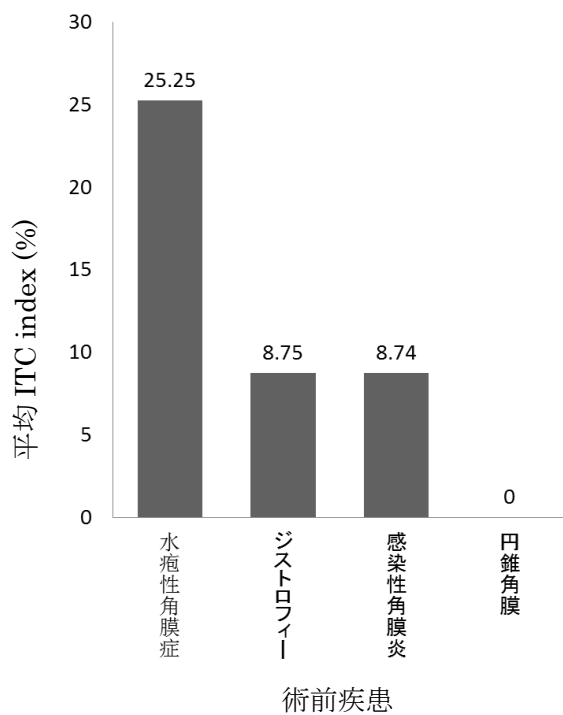
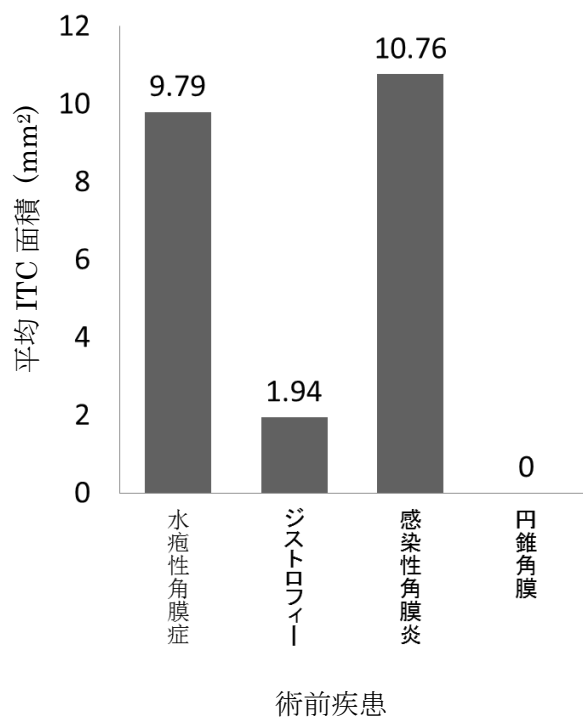


図 2①-8 平均 ITC 面積(mm²) と術前疾患



ITCの有無、index、及び面積が水晶体の状態、白内障手術の有無、PKPの回数、グラフトサイズ等と関連があるか検討した（表2①-2）。ITCの有無、index、及び面積と関連が強かったのは眼内レンズ挿入眼、白内障同時手術、複数回の手術歴、7.75mmより大きなグラフトサイズであった。

表2①-2. ITCの有無、index及び面積と各検討項目の関連性

	ITCの有無 (%)	平均 ITC Index (%)	平均 ITC 面積 (mm ²)
有水晶体眼	21.4 (3/14)	7.9	2.1
眼内レンズ挿入眼 または無水晶体眼	66.7 (18/27)	21.7	7.5
	p=0.009	p=0.014	p=0.012
PKP+ECCE	76.9 (10/13)	29.0	11.3
PKP	39.2 (11/28)	10.7	2.75
	p=0.043	p=0.021	p=0.022
PKP 初回	36.7 (11/30)	12.3	3.9
PKP 2回以上	90.9 (10/11)	27.8	9.7
	p=0.004	p=0.009	p=0.002
グラフトサイズ <7.75mm	30.8 (4/13)	16.5	7.6
グラフトサイズ ≥7.75mm	72.7 (16/22)	20.1	5.8
	p=0.032	p=0.041	p=0.040

(Chi-square test)

(Mann-Whitney U-test)

ECCE=水晶体嚢外摘出術 (Extracapsular cataract extraction)

41眼中9眼(22.0%)で眼圧が21mmHg以上と上昇を認めた。ITCの有無は眼圧21mmHg以上の群と21mmHg未満の群で有意差は認められなかった。[9眼中7眼(77.8%) vs. 32眼中14眼(43.8%); P=0.13; 2X2 X² test] これらの結果は表2①-3

程度や期間、疾患活動性の高さを反映するだけでなく、眼圧上昇とそれに伴う視野障害にも関連しうる^{46,47}。

序文に記した通り、PKP 後の隅角評価は臨床上重要にも拘らず、PKP 後では周辺部角膜が混濁している症例が多いことから、隅角鏡による評価は限定されていた。過去に PKP 後の周辺虹彩前癒着の発症率を検討した報告では、229 眼中 19 眼 (8%)⁴⁸ や 269 眼中 52 眼 (19%)⁴⁹ と比較的低い割合であった。これらの報告では周辺虹彩前癒着の評価方法を詳細に記されていないが細隙燈顕微鏡のみで評価しており、過小評価になっていたと思われる。一方 Dada ら⁵⁰ は UBM を用いて、眼圧上昇を認めた PKP 後 31 眼中 30 眼 (97%) に周辺虹彩前癒着が確認されたと報告しており、我々の報告や既報より明らかに頻度が高い。これは角膜穿孔など外傷後の緑内障患者も含まれていたことが一因と考えられる。ただし UBM はアイカップに水を入れて行う検査であり、PKP 後特に早期には、感染や創離開のリスクがあるため望ましくないと考えられる。

本研究では PKP 術後眼の ITC を後ろ向き研究として評価したが、疾患によるもともとの ITC も含まれている可能性がある。そのため一概に手術関連パラメーターと手術による ITC との因果関係を証明することはできない。今回 SS-OCT が使用可能となった 2009 年から PKP 術後眼の観察を行なったため、今後は術前から評価し、術前と術後での ITC の変化を観察することが課題となる。従来の TD-OCT では隅角を全周評価することは不可能であり、術後の観察も角膜混濁が強い場合

は困難であった。今回評価した ITC は PAS と同様のため PKP 術後眼圧上昇や拒絶反応の危険因子^{40,41}と考えられ、PKP 術後眼の ITC を広範囲で観察できたという点で臨床的に大きな前進である。

ITC の有無には PKP の原疾患が最も関与していた (図 2①-6)。円錐角膜眼では ITC を全く認めず、水疱性角膜症と感染性角膜炎で ITC が有意に多く認められた。円錐角膜眼において ITC が見られなかった原因として、円錐角膜眼は前房深度が深い (平均中央前房深度 $3.79 \pm 0.58\text{mm}$) ため ITC の形成を回避しやすいことや、円錐角膜では通常小さなグラフトサイズを用いるため隅角に対する影響も小さいことが考えられる。円錐角膜は非炎症性の角膜変性疾患であり、PKP の成功率が他の原疾患と比較しても非常に高いことが報告されている^{51,52}。平均 ITC 面積は感染性角膜炎で最大であり、これは周辺虹彩前癒着が感染時の前房内炎症の際に形成されたためと考えられる。円錐角膜や角膜ジストロフィーは通常術前に周辺虹彩前癒着が存在しないため、術後の発生率も低い結果であったと考えられる。

本研究では ITC の有無、ITC index、及び面積と PKP 後眼の水晶体の状態、手術方法、手術回数、グラフトサイズ、及び眼圧上昇の関連を検討した。感染性角膜炎は潰瘍の大きさや穿孔の有無により術後成績が変動するため、本解析には含めなかった。なお感染性角膜炎では、広範囲に混濁があり、大きなグラフトサイズを必要とする程、再感染、隅角癒着、及び緑内障の発症率は高いと報告されている⁵³。ITC index と ITC 面積は原疾患によって一部異なる結果となったが、index は隅角

全周のうちで ITC が存在する範囲を示しており、面積は癒着全体の範囲を示しているため、特に感染性角膜炎では丈の高い、角膜内皮面側に多く癒着があることがわかる。

ITC は、有水晶体眼よりも無水晶体眼及び眼内レンズ挿入眼の方が有意に多く認められた。有水晶体眼の患者は年齢が低い傾向があり、殆どの場合術前診断が円錐角膜であった。つまり円錐角膜 9 眼すべてが有水晶体眼であったことが結果に影響したと考えられる。今後は円錐角膜の症例を増やしてその中で水晶体の状態の差異がどのように ITC に影響を来すか検討する必要がある。また PKP 単独手術より、眼内レンズ挿入の有無に関わらず PKP と白内障同時手術の方が ITC を有意に多く認めたが、これは水晶体摘出や眼内レンズ挿入による手術操作が眼球を虚脱させるため、周辺虹彩前癒着が形成されやすいためと考えられる。さらに PKP を複数回している方が初回手術より ITC を有意に多く認めたが、これも中央部角膜を除去してから眼球内の手術操作を行ういわゆるオープンスカイによる手術操作が眼球虚脱をおこしやすく、手術侵襲も大きいことが原因と考えられる。過去にも PKP を複数回施行している患者で周辺虹彩前癒着が多く認められるという報告⁵⁴がなされており、我々の結果と合致する。

グラフトサイズも ITC との関連を認めた。大きなグラフトサイズは PKP の手術操作を角膜のより周辺部で行う必要があり、グラフト宿主接合部も角膜周辺部に位置するため周辺虹彩前癒着が形成されやすいことが要因として挙げられる。

本研究では水晶体の状態、白内障同時手術、複数回の手術、及び大きなグラフトサイズが ITC と有意な関連を認めた。しかし水疱性角膜炎は眼内レンズ挿入眼、複数回手術、及び大きなグラフトサイズが多く、円錐角膜では有水晶体眼、初回手術、及び小さなグラフトサイズが多いという様に、PKP 術前の原疾患により上記の項目は偏っていた。研究対象人数が少なく原疾患による影響を除外した検討ができなかったため、今後更なる検討が必要と考えられる。

緑内障または眼圧上昇は PKP 後の最も重大な合併症の一つである⁵⁵。その発症率は 10-53%と報告されている⁵⁵⁻⁶⁰。緑内障が進行する危険因子として感染症、外傷、水疱性角膜炎などの PKP 術前原疾患、高齢者、術前から緑内障、眼内レンズ挿入眼または無水晶体眼、小さな（7mm 以下）グラフトサイズ、白内障または前部硝子体切除同時手術、そしてグラフト菲薄化などが報告されている⁵⁴⁻⁵⁶。眼圧上昇の機序は隅角癒着、局所ステロイド薬の使用、線維柱帯炎、チューブの閉塞などが考えられている^{55,57}。本研究において ITC index や面積は眼圧上昇と統計学的に有意な関連は認められなかった。眼圧上昇を認めた患者の平均 ITC index は 18.8%と比較的低い割合であり、隅角は広範囲に閉塞していなかったと考えられる。眼圧上昇を認めた原発閉塞隅角緑内障眼において平均周辺虹彩前癒着の範囲は 101.6 ± 16.1 度と報告されており⁶¹、ITC index に換算すると約 28%である。しかし感染性角膜炎の症例も含めると眼圧上昇と ITC の有無は統計学的有意に関連を認め（ $P=0.01$, X^2 test）、ITC index 及び面積も関連を認めた（ $P=0.002$, $P=0.003$, Mann-

Whitney U test)。更に感染性角膜炎の症例単独では眼圧上昇との関連は認めなかった (P=0.2, X²test)。よって ITC が、PKP 後の眼圧上昇の危険因子となっている可能性が考えられた。

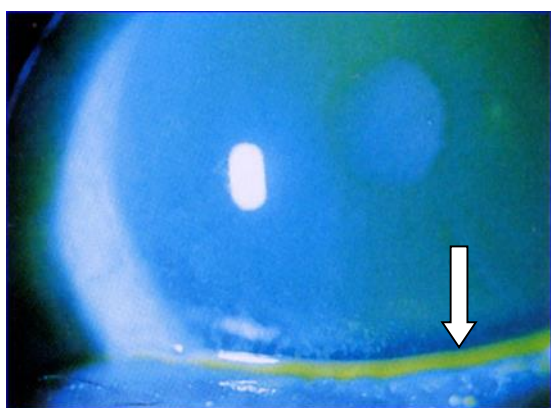
まとめ

高解像度前眼部 OCT を用いて PKP 後の周辺部が混濁した角膜にも関わらず非侵襲的に隅角を観察し、ITC を定量的に評価可能であった。ITC の存在や量と術前原疾患、水晶体の状態、白内障同時手術、複数回の手術、及び大きなグラフトサイズが統計学的に有意な関連を認めた。PKP 後の隅角の情報は臨床的に経過観察する上でも非常に重要である。また ITC の定量的な評価は、術後の続発緑内障に対して線維柱帯切除術、線維柱帯切開術、及びチューブシャント手術などの緑内障手術戦略を立てる上で有益であると考えられた。

第二章

②スウェプトソース OCT を用いた正常眼とドライアイにおける涙液メニスカスの観察

図 2②-1 下方涙液メニスカス（矢印）の前眼部写真



フルオレセインナトリウムで涙液が染色されており、細隙燈顕微鏡を用いて涙液メニスカスの高さを評価できる。

背景

涙液メニスカスは眼瞼縁に沿って上下に帯状に分布する涙液の存在領域であり、眼表面の涙液の 75%-90%が貯留されている⁶²。涙液量を反映する従来の試験にはシルマー試験、綿糸法、及び涙液破壊時間（tear break up time: TBUT）などが存在するが、これらの検査は再現性の低さや、シルマー試験や綿糸法においては侵襲性などが問題とされている⁶³⁻⁶⁶。涙液量を非侵襲的に評価することがドライアイや涙液異常を来す疾患の診断に重要であり、その非侵襲的な方法として細隙燈顕微鏡、

ビデオケラトグラフィー、メニスコメトリーを用いて涙液の定量的評価がされてきた⁶⁷⁻⁶⁹。そして近年前眼部 OCT でも涙液メニスカスの評価が可能となり、涙液メニスカスの高さや断面積の評価が行われている⁷⁰⁻⁸³。SS-OCT は 3 次元構造解析が可能であるため、涙液メニスカスの高さ、面積に加えて、従来の前眼部 OCT では評価が不可能であった体積の計測も可能となった。そこで本研究では SS-OCT を用いて、健常人やドライアイ患者における涙液メニスカスを計測し、再現性や他の涙液パラメーターとの関連を評価した。

対象と方法

本研究は全て横断的観察研究であり、対象は健常者 26 名（男性 20 名、女性 6 名）の 26 眼（右眼）と、ドライアイ及びドライアイ疑いと診断された患者 24 名（男性 7 名、女性 17 名）の 24 眼（右眼）である。ドライアイ群はドライアイ 18 眼とドライアイ疑いである涙液分泌異常 6 眼を含む。平均年齢参加者全員からインフォームドコンセントを取得し、東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言を遵守している（承認番号 3237-5）。眼疾患の存在、眼科手術歴、24 時間以内の点眼剤の使用、2 週間以内のコンタクトレンズ装用、薬剤の全身投与が行われている者は除外した。ドライアイの診断は、日本ドライアイ研究会の診断基準に基づき、シルマー試験 5mm 以下、TBUT5 秒以下、角結膜上皮障害スコアリング 3 点以上、及び自覚症状を含めた全ての項目を満たす場合をドライアイ

イとした。上記検査項目を全て満たすが自覚症状の無い患者をドライアイ疑い、涙液分泌異常症とした。

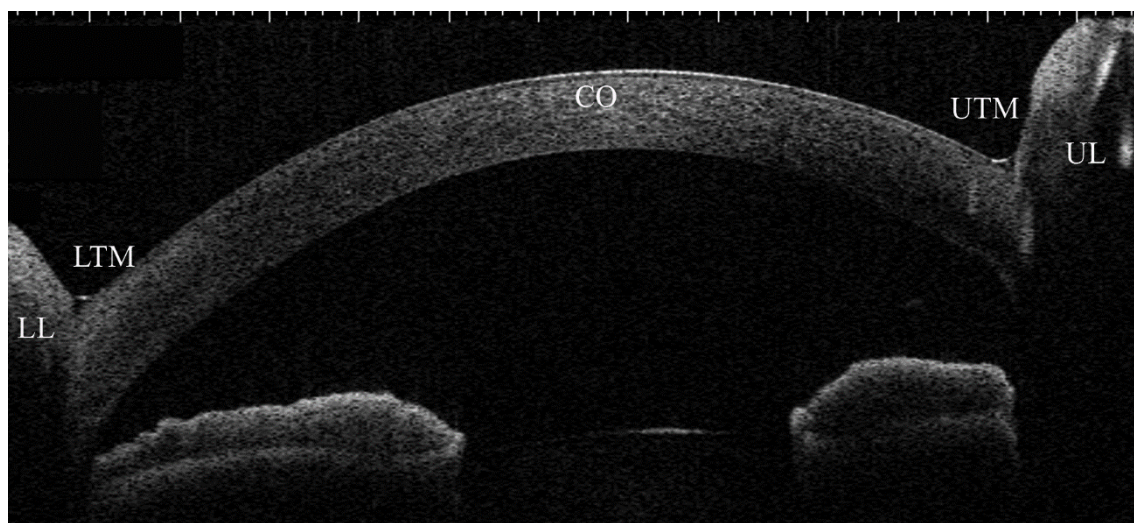
OCTによる涙液メニスカス測定方法

SS-OCTを用いた涙液メニスカスの撮影及び解析には、Tear meniscus mode というカスタムスキャンタイプを登録する。Tear meniscus mode は縦 16mm、横 16mm の範囲において 1mm 刻みの垂直ラスタースキャンによる撮影方式である。B-scan 画像 1 枚あたり 512 枚の A scan 行い、撮影時間は約 0.3 秒である。上下の涙液メニスカスが 1 スライス画像上に描出されるが、睫毛や結膜弛緩などの影響で描出困難なこともある (図 2②-2)。画像解像度は軸方向約 8 μ m、横方向約 30 μ m である。被検者には明るい室内で検査機器の中の光を注視するよう指示し、検査中は自然瞬目を許可した。OCT 撮影はすべて瞬目後 1 秒後に撮影を行った。さらに同一検者が 15 分後にも同じ OCT 撮影を施行した。涙液メニスカスの測定として、上下の涙液メニスカス高 (tear meniscus height: TMH)、上下の涙液メニスカス断面積 (tear meniscus area: TMA)、さらに 3 次元解析可能な利点を生かし、涙液メニスカス体積 (tear meniscus volume: TMV) を測定した。

TMH は角膜中央上下の元画像を 300%に拡大し、画像上のキャリパーを用いて手動で計測した。この際の角膜中央は角膜頂点であり、画像撮影時に自動的に角膜頂点を中央として認識するプログラムになっている。TMA の測定は、角膜中央上

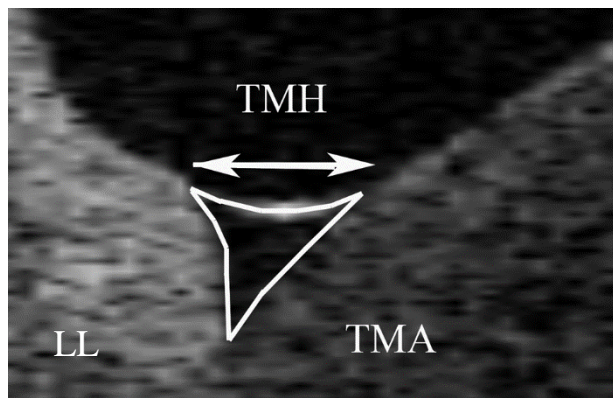
下の角膜表面、眼瞼縁、及び涙液メニスカス表面から構成される涙液メニスカスの輪郭を OCT 画像上手動でプロットし、輪郭内部である涙液をプログラムにより自動算出する (図 2②-3)。1 画像につき最低 9 点をプロットした。前眼部に対して垂直方向の光は涙液層で屈折し、OCT 画像上は補正されていないため、算出値を水の屈折値 1.343 で補正した³⁵。TMV は、連続した数スライスを選択し、1 スライス毎の TMA を同定する。本研究では 7 スライス、つまり 6mm 幅の範囲において計測を行った (図 2②-4)。その後選択した全スライス分の TMA を SS-OCT 上のプログラムにより自動積分解析後、同様に水の屈折値 1.343 で補正する。TMV の算出には連続したスライスで TMA の同定が必要であるが、上方の涙液メニスカスは睫毛の影響で必ずしも描出できないため、下方 TMV のみ算出した。これらの計測は 2 名の眼科専門医により行われた (RA,TU)。

図 2②-2 SS-OCT の tear meniscus mode による角膜中央における前眼部撮影画像



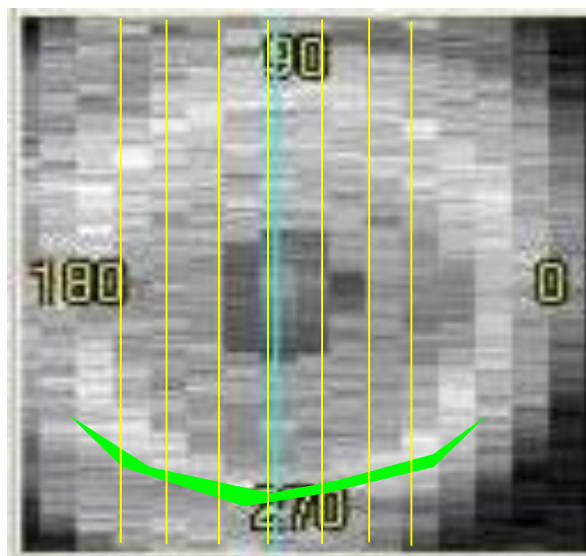
16mmの垂直スキャンで上下の涙液メニスカスが 1 画像上に描出される。
LL=下眼瞼 (Lower lid); LTM=下方涙液メニスカス (Lower tear meniscus); Co=角膜 (Cornea); UTM=上方涙液メニスカス (Upper tear meniscus); UL=上眼瞼 (Upper lid)

図 2②-3 SS-OCT による下方涙液メニスカス画像



画像を 300%拡大しメニスカスに対して垂直の線（画像では水平線）が TMH として計測され、手動でプロットした線の内部が TMA として算出される。

図 2②-4 SS-OCT による下方涙液メニスカス体積算出方法

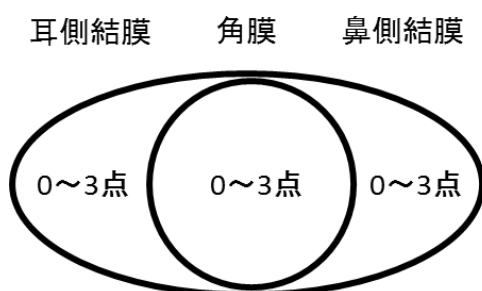


本研究では 7 スライス分、6mm 幅の範囲において涙液メニスカス体積計測を行った。1 スライス毎の TMA を同定し、積分解析することで TMV が算出される。緑色は涙液メニスカスを表し、黄色い線は選択したスライスを表している。

その他の眼科検査

SS-OCT での測定以外にフルオレセイン染色、TBUT、シルマー試験 I 法を施行した。角結膜上皮障害の評価であるフルオレセイン染色に関してはフルオレセインナトリウム含有濾紙の薬剤含有部に生理食塩水を 1 滴滴下し下眼瞼結膜に接触させ検査を施行した。フルオレセイン染色スコアは角結膜を鼻側結膜、角膜、耳側結膜の 3 つに分類し、それぞれを 0-3 点、合計 9 点満点で評価する方法を用いた⁸⁴ (図 2②-5)。

図 2②-5 フルオレセイン染色スコア



TBUT は涙液の安定性を評価する方法であり、フルオレセイン染色後開瞼してから開瞼の持続によって角膜上に涙液のないドライスポットが出現するまでの時間であり、正常では 10 秒以上、5 秒以下は異常とされる。TBUT の計測は 2 回行い平均値を計算した。TBUT 検査の 5 分後にシルマー I 法を施行した。5mm x 43mm のシルマー紙 (昭和薬品化工) の一端を少し折り曲げて無麻酔で下眼瞼外側 1/3 に

挟み、5 分間の軽い閉眼後に濾紙に涙液が染み込んだ長さ (mm) を測定した。10mm 以上が正常であり、5mm 以下で涙液分泌低下と診断される。

統計学的解析

TMH、TMA、TMV の検者間再現性及び異時性検者内再現性を評価した。更に級内相関係数 (Intraclass correlation coefficient: ICC)、及び変動係数 (Coefficient of variation: CV) を求めた。ICC は一定数のデータから成る組 (級) がある中で、全体として一つの集団を形成しているときに級の内部の類似性を全体として表す指標であり、検査において検者間信頼性の指標として用いられる⁸⁵。CV とは標準偏差を算術平均で割ったものに 100 倍した百分率で表され、母集団における相対的なばらつきを表すものである⁸⁶。SS-OCT による涙液メニスカス測定値と、TBUT やシルマー値などの涙液パラメーターとの関連性についてスピアマン順位相関検定を用いて統計学的解析を行った。さらにドライアイの診断に OCT による涙液メニスカス測定が有用かどうかを ROC (Receiver Operating Characteristic、受信者動作特性) 曲線を用いて感度、特異度、及びカットオフ値を求めた。統計学的解析には JMP Pro9 (SAS Institute, Car, NC, USA) を用いた。

結果

SS-OCT によって計測された正常眼の平均上方 TMH、下方 TMH、上方 TMA、

下方 TMA、及び TMV はそれぞれ $234.6 \pm 84.9 \mu\text{m}$, $260.5 \pm 56.6 \mu\text{m}$, $16,129 \pm 9853 \mu\text{m}^2$, and $22,544 \pm 8138 \mu\text{m}^2$ であった。ドライアイ群の平均上方 TMH、下方 TMH、上方 TMA、下方 TMA、及び TMV はそれぞれ $172.5 \pm 52.7 \mu\text{m}$, $183.5 \pm 50.4 \mu\text{m}$, $9739 \pm 4749 \mu\text{m}^2$, and $12,459 \pm 4875 \mu\text{m}^2$ であった。平均 TMV は正常群で $0.0470 \pm 0.0125 \text{mm}^3$ ドライアイ群では $0.0735 \pm 0.0328 \text{mm}^3$ であった (図 2②-6)。OCT による涙液メニスカス測定値は正常群よりもドライアイ群の方が有意に小さかった ($P < 0.001$)。BUT、シルマー値、及びフルオレセイン染色スコアは正常群とドライアイ群で有意に異なった。SS-OCT を用いて TMV 測定時、角膜中央で TMA は最大となり、周辺部において減少することが確認された。

図 2②-6a 正常眼とドライアイの上方及び下方 TMH

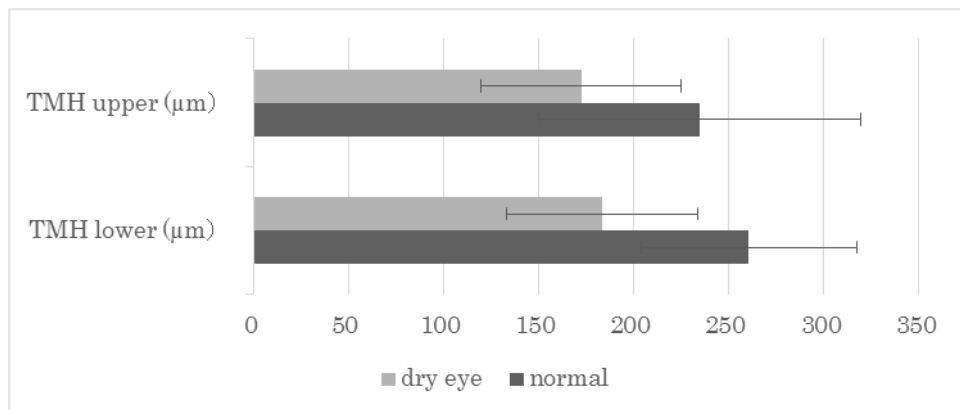


図 2②-6b 正常眼とドライアイの上方及び下方 TMA

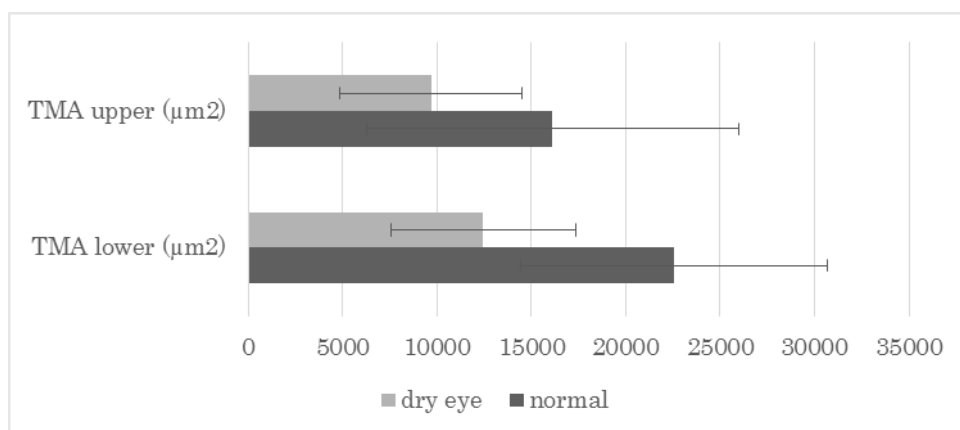


図 2②-6c 正常眼とドライアイの TMV

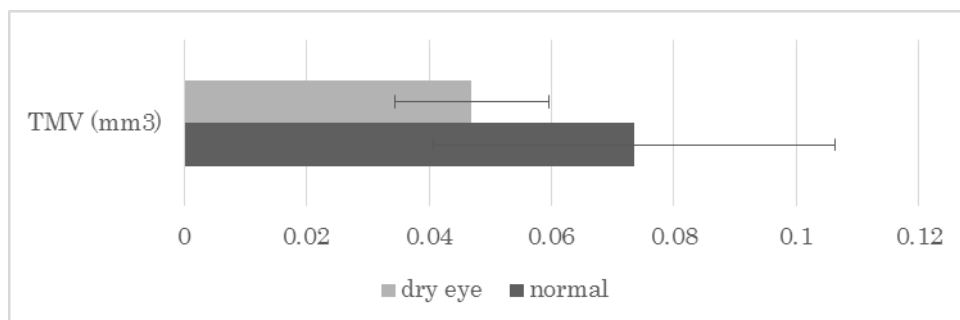
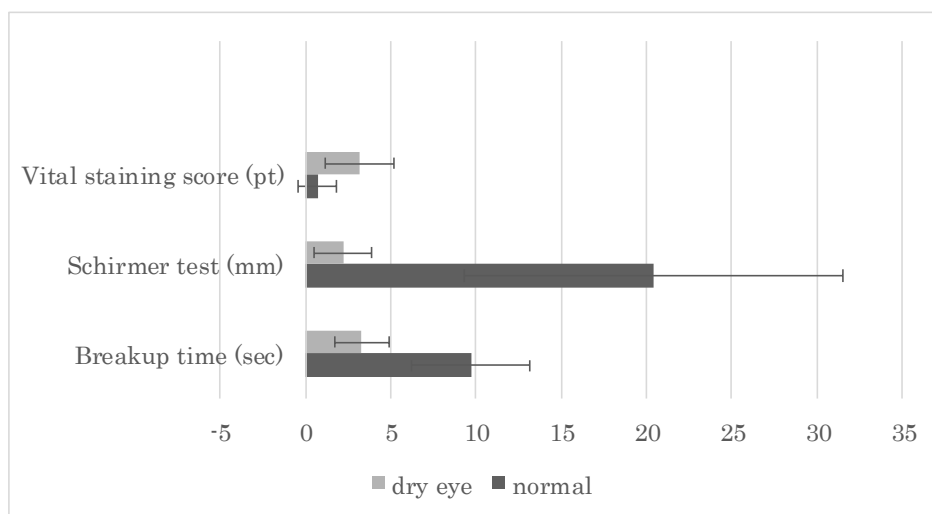


図 2②-6d 正常眼とドライアイの涙液パラメーター



上方と下方 TMH ($p = 0.003, r = 0.574$)、及び上方と下方の TMA ($p = 0.006, r = 0.541$) は其々統計学的に有意な相関を認めた。また TMH と TMA も有意な相関を認めた (上方; $p < 0.001, r = 0.794$, 下方; $p < 0.001, r = 0.819$)。更に下方 TMH と TMV は最も高い相関を認めた ($p < 0.001, r = 0.830$)。

表 2②-1 に SS-OCT による涙液メニスカス測定の検者間及び異時性検者内再現性を ICC 及び CV として示した。検者間 ICC はすべての測定項目で正常群では 95%以上、ドライアイ群では 80%以上であり非常に高い再現性を認めた。また検者内再現性はやや検者間より低いものの十分良好であった。

表 2②-1a 正常眼の涙液メニスカス測定 of 検者間及び検者内再現性

	TMH 上	TMH 下	TMA 上	TMA 下	TMV
検者間 ICC (%)	96.6	97.6	95.1	97.0	96.9
検者間 CV (%)	19.4	10.7	28.4	18.9	18.9
検者内 ICC (%)	69.4	78.3	63.8	83.2	71.3
検者内 CV (%)	25.0	19.7	34.4	36.8	34.7

表 2②-1b ドライアイの涙液メニスカス測定 of 検者間及び検者内再現性

	TMH 上	TMH 下	TMA 上	TMA 下	TMV
検者間 ICC (%)	96.4	94.8	84.0	81.3	82.5
検者間 CV (%)	21.2	14.5	27.3	29.4	30.8
検者内 ICC (%)	85.5	90.9	81.6	83.8	84.7
検者内 CV (%)	34.9	23.9	51.1	45.5	29.4

ICC=Intraclass correlation; CV=Coefficient of variation; TMH=tear meniscus height; TMA=tear meniscus area; TMV=tear meniscus volume

OCT による涙液メニスカス測定値は全てフルオレセイン染色スコア、シルマー値

及び TBUT と統計学的に有意な相関を認めた (P<0.01) (表 2②-2)。

表 2②-2 SS-OCT による涙液メニスカス測定値と TBUT、シルマー値、及びフルオレセイン染色スコアの相関

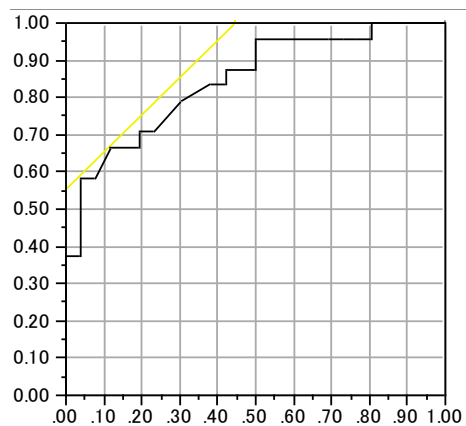
	TMH 上	TMH 下	TMA 上	TMA 下	TMV
TBUT					
P 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
R 値	0.58	0.56	0.58	0.58	0.42
シルマー値					
P 値	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
R 値	0.43	0.67	0.52	0.68	0.51
フルオレセイン染色スコア					
P 値	0.009	0.002	<0.001	0.002	0.005
R 値	0.36	0.42	0.58	0.58	0.38

Spearman's correlation test P<0.05, R = correlation coefficient

TBUT=tear break up time; TMH=tear meniscus height; TMA=tear meniscus area; TMV=tear meniscus volume

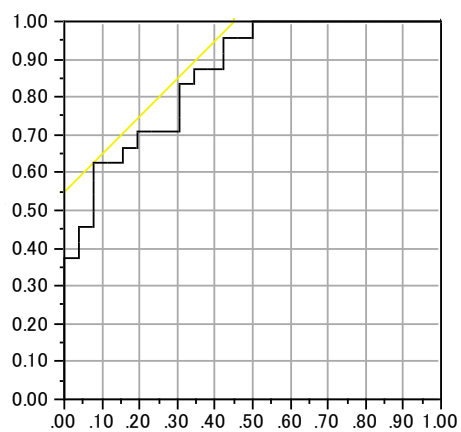
TMH、TMA、そして TMV のカットオフ値はそれぞれ 191 μm (感度 67%、特異度 88%)、12,360 μm^2 (感度 62%、特異度 92%)、そして 0.0473 mm^3 (感度 63%、特異度 81%) であった (表 2②-3)。ROC 曲線下面積である AUC (Area Under the Curve) 値を求め、OCT による涙液メニスカス測定、特に TMA がドライアイ診断に有用である可能性が考えられた (図 2②-7)。

図 2②-7a. 下方 TMH の ROC 曲線



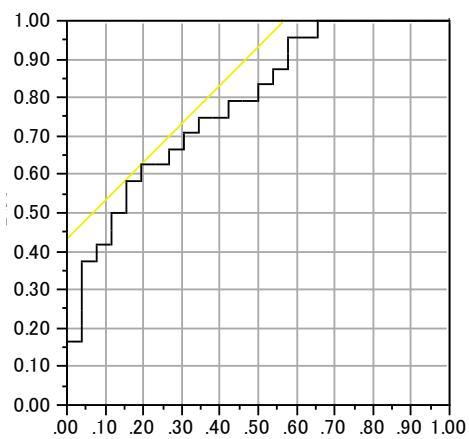
AUC=0.846

図 2②-7b 下方 TMA の ROC 曲線



AUC=0.861

図 2②-7c TMV の ROC 曲線



AUC=0.783

考察

本研究において SS-OCT は正常眼及びドライアイの涙液メニスカスを良好な再現性で計測することが可能であった。過去の報告では上方、下方涙液メニスカス高、面積、及びメニスカスカーブの半径などが OCT で評価されてきた⁷⁰⁻⁸³。OCT を用いて涙液メニスカス体積を計測した報告は、これまでなされていない。

正常眼における OCT 測定値は下方 TMH が $251 \pm 36\mu\text{m}$ から $400 \pm 170\mu\text{m}$ と報告されている⁷¹⁻⁷⁷。これらの結果は本研究の結果とほぼ一致している。測定値のばらつきは瞬目が関与していると考えられる。瞬目は涙液の分布と排液に重要な役割を果たしている。Palakuru らは通常の瞬目よりも瞬目を遅くした場合 TMH は瞬目直後に減少し、開眼期間に有意に涙液が増加したと報告している⁷¹。正常眼において平均下方 TMA は $24000 \pm 15180\mu\text{m}^2$ から $35920 \pm 34053\mu\text{m}^2$ と報告されている⁷¹⁻⁷⁷。これらの値は今回の測定値よりもやや高い値である。前述の通り OCT 光が角膜に対して垂直に入ると涙液メニスカスの表面で屈折するため、OCT で得られる涙液層の垂直方向の画像は補正が必要となる。つまり TMA 測定時には生理食塩水の屈折値である 1.343 で実測値を除算した値が正確な TMA 値となると考えられる。Zhou ら⁷⁵は本研究と同様に屈折補正を行っているが、涙液メニスカスを異なるアプローチで算出しており、フーリエドメイン OCT である RTVue® (Optovue, Inc, CA, USA) を用いて下方涙液メニスカスを画像上二分割し 2 つの三角形に近似してその面積を算出している。また過去の涙液メニスカスを計測した

報告は大部分が TD-OCT を用いているという点も異なり、FD-OCT の方が速い撮影速度と高分解能を有するためより正確な計測ができていると考えられる。

Chen ら⁸⁰は TD-OCT を用いて正常眼の下方 TMV を眼瞼の横幅、中央の涙液メニスカス面積、及び眼球表面のカーブ補正として 1.294 を乗じた値で $0.55 \pm 0.22\text{mm}^3$ と算出している⁸⁷。この算出方法は他の報告でも用いられているが^{70,83}、涙液メニスカス面積が眼瞼全体で均一であると仮定した計算である。しかし今回 SS-OCT を用いて 1mm 刻みで前眼部 16 枚の画像を取得し、角膜中央で TMA は最大となり、周辺部になるにつれて減少することを確認した。つまり既報の算出方法だと TMV は過大評価となってしまう、3次元構造解析を有する SS-OCT を用いた計測の方がより精密に TMV の定量が可能であったと考える。ただし、周辺部になるにつれて涙液メニスカスが薄くなり、画像上同定が困難となったため、TMV の評価は 6mm の領域のみで算出した。更に、睫毛や眼瞼形状の影響で連続した上方涙液メニスカスを 6 画像撮影することは困難であるため、上方 TMV はほとんど評価不能であった。加齢に伴う結膜弛緩やその他眼瞼の異常を伴う場合は OCT の測定障害になることも弱点である。

ドライアイ患者において TBUT とシルマー試験の検者内再現性は ICC で其々 58.0%と 43.8%と低度から中等度と報告されている⁶⁴が、SS-OCT の涙液メニスカス測定はそれらよりも高く、比較的良好な再現性が示唆された (表 2②-1a, b)。上方涙液メニスカスの測定は下方より再現性が低かったが、これは上方涙液メニ

スカスの描出は下方より困難であり、上方は下方よりも涙液を保持するスペースが少ないことが原因と考えられた。また TMH に比べて TMA や TMV の測定値は変動が大きかった。当然のことながら TMH は2点を同定するだけであり、TMA や TMV はさらに同定する必要部位が多くなるため測定誤差も増加すると考えられる。現在は手動で測定部位を同定しているが、自動化されると誤差も少なくなる可能性があり、測定時間も短縮されるためプログラムの改善が期待される。同一検者が異なる日に検査した TMH と TMA の CV はそれぞれ 17.5%から 24.0%、及び 35.4%から 37.8%と報告されている^{71,72,74,75}。今回異時性検者内再現性は検者間再現性よりもやや低い結果となった。この相違は15分の検査間隔によるものであり、2人の検者が最初に撮影した同一画像を評価したが、15分後に再度撮影しそのうちの1人の検者が評価し最初の画像と比較した。15分間で瞬目の頻度や開眼している期間の涙液蒸発など、様々な要因で涙液の変動があるため再現性が少し低下した可能性がある。涙液メニスカスは日内変動が多少なりともあるため、第三章ではドライアイの治療評価にもつながる涙液の動態評価を行なった。

異時性検者内再現性はドライアイ群の方が正常群より良好であった（表 2②-1a, b）。つまりドライアイの方が正常眼よりも涙液の変動が少ないと考えられる。Yuanらは、通常の瞬目時においてドライアイ患者では OCT による涙液メニスカス変動が少なく、正常眼では瞬目を遅らせた場合反射性分泌が増加するが、ドライアイ患者ではその反射性分泌が少ないと報告している⁷⁰。またフルオレセインクリアラ

ンテストにおいて、ドライアイ患者では正常眼と比較して涙液クリアランスが有意に低下していたとの報告もあり、このようなクリアランスの相違も結果に影響したと考えられる⁸⁹。なお検者間再現性に関しては、ドライアイ患者で正常眼程良好ではなかった。ドライアイ群では涙液量自体が少ないため OCT による涙液メニスカス画像は非常に小さくなる。よって OCT 上で涙液メニスカスを同定するのが困難となるため、検者間での測定誤差が増加したことが要因として考えられる。

OCT による涙液メニスカス測定値とシルマー値、TBUT 値、及びフルオレセイン染色スコアとの相関については様々な報告がなされている。Wang ら⁷⁴は TBUT が下方 TMH と TMA と相関を認めるものの、シルマー値とは相関がなかったと報告している。一方で Nguyen ら⁸⁹によると、下方 TMH、TMA 及び涙液メニスカス深度はシルマー値と強い相関を示したが、TBUT 値とは相関を認めなかったと報告している。本章の結果では、涙液メニスカス測定値は全てシルマー値、TBUT 値とフルオレセイン染色スコアと有意な相関を認め、Ibrahim ら⁷⁷と同様の結果となった。これらの相違は被験者の違い、シルマー試験時局所点眼麻酔剤の使用の有無、また瞬目後 OCT 撮影時間の違い等も要因の一部と考えられる。

今回正常眼及びドライアイにおいて TMV がシルマー値と最も強い相関を示した。この結果はシルマー試験に涙液量を反映する診断的性質があることから合理的な結果と考えられる。シルマー試験はドライアイの診断に用いられる一般的検査であるが、涙液分泌に異常がなくても異常値をとることがあり⁶⁶、再現性に問題

があることが報告されている⁶⁴。局所点眼麻酔剤を使用せずシルマー試験を施行する場合、患者に疼痛や不快感を強いることになるだけでなく、刺激による涙液の反射性分泌を増加させることにもなる。一方局所麻酔点眼剤の使用は、正常な涙液分泌や排出の妨げになる。いずれの方法にしてもシルマー試験の検査としての精密度には限界があるが、今回我々は National Eye Institute が推薦する局所麻酔点眼剤不使用のシルマー試験を行った。TBUT は涙液量ではなく、涙液層の安定性を反映する検査であるが、検査時フルオレセイン染色の使用が不可欠であることから正常の涙液層の状態を変化させていることも懸念される。その点 OCT は涙液メニスカスの自然状態をリアルタイムで画像化することができるため、シルマー試験や TBUT といった従来の涙液検査の弱点を克服することが可能と考えられる。

ROC 曲線の曲線下面積によると、ドライアイ診断には TMH 及び TMV と比較して TMA がより優れていると考えられた。Qiu らの RTVue-100 を用いた報告によると TMH や涙液メニスカス深度より TMA がドライアイ診断により適していた⁷⁹。TMH が直線で一次元的な解析であるのに対して、TMA は二次元の解析になるため、個人の瞼列幅の差などの要因を減少させ、かつ二次元での多くの情報で涙液メニスカスを捉えることが可能となる。また理論的には三次元解析で更に多くの情報を得ることができるため、ドライアイのサブタイプや治療経過など、評価項目によっては TMV が有用なパラメーターと成りうる可能性がある。

本研究の問題点としては、ドライアイ群の中にはドライアイ確定だけでなくド

ドライアイ症状のない涙液分泌異常症の患者も含まれていることである。臨床ではドライアイのすべての項目を満たす患者だけでなく、ドライアイ疑いの患者も多くみられる。本章ではドライアイの確定診断に至らなかった涙液分泌異常症の患者も含まれているため、今後症例数を増やして検討する必要がある。また、結膜弛緩や眼瞼の異常、重度のドライアイがある場合は OCT による涙液メニスカスの描出が困難となる。従来 of 検査に加えて、診断力、精度、費用対効果、測定時間や煩雑さなどを考慮し、患者に対してより効率的で有効な診断方法を選択することが大事である。

まとめ

SS-OCT は、涙液を定量的に評価可能な非侵襲的で実用的な方法であり、高い検者間及び検者内再現性を兼ね備えていることが明らかとなった。そしてドライアイを始めとする様々な涙液異常をきたす疾患において、OCT の有用性が示された。そしてドライアイ診断力において、TMH や TMV よりも TMA がより有効であることが明らかになった。

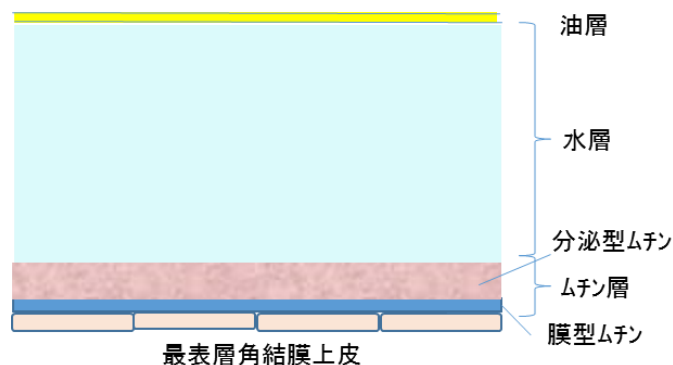
第三章 スウェプトソース OCT によるドライアイ点眼液点眼後の涙液メニスカス動態の評価

第一章において正常眼での SS-OCT の基本性能を評価する目的として、角膜厚及び体積の計測を行なった。第二章においては角膜の手術後の前眼部評価やドライアイという眼表面の病的状態の評価に対する SS-OCT の有用性について検討した。そこで次に SS-OCT が眼表面の治療効果の判定に用いることができるか否かを検討するため、まずは正常眼における点眼後の涙液動態研究を行った。

背景

眼表面に存在する涙液は動的であり、分泌、蒸発、排出のバランスで成立している。涙液は油層、水層、ムチン層という成分から構成される (図 3-1)。水層には結膜杯細胞から分泌される分泌型ムチンが混じりこみ、水分を保持する形で涙液層の安定性向上に寄与し、角結膜上皮細胞に発現している膜型ムチンは上皮細胞表面の水濡れ性維持に寄与していると考えられている。

図 3-1 涙液の三層構造



ドライアイとは様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴うと定義されている⁹⁰。そのためこの状態を改善するために種々の治療薬が開発されてきた。ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は涙液層の安定性を向上させ、細胞接着や上皮修復を促進させる効果があるため^{91,92}、角結膜上皮障害の治療として現在最も一般的に用いられている。近年新たな治療選択肢として、ムチン層を改善させる治療薬が開発され注目を浴びている。ムチンの減少は涙液層の安定性を減少させ、涙液の質と量の低下に繋がるからである⁹³。ジクアホソルナトリウム点眼液（ジクアス点眼液 3%、参天製薬）はドライアイ治療薬として 2010 年に日本で最初に発売された。本製剤は P2Y2 受容体アゴニストであり、ムチンと水分の分泌を促進する⁹⁴。2012 年にもレバミピド点眼液（ムコスタ点眼液 UD2%、大塚製薬）が世界にさきがけ日本で最初に発売された。これは結膜杯細胞や角膜上皮細胞からムチン産生を増加させるキノリノン誘導体である⁹⁵。過去の報告においてジクアホソルナトリウム点眼液及びレバミピド点眼液

にドライアイ疾患における客観的及び主観的所見を改善する効果があることが証明されている⁹⁶⁻⁹⁹。

近年前眼部 OCT が涙液メニスカスの評価に用いられておりドライアイの診断技術の一つとなることが期待されている⁷⁵⁻⁷⁷。第二章②において SS-OCT で涙液メニスカスを高い再現性で評価可能であることを証明し、ドライアイの診断にも有用な可能性を示唆した。ドライアイ治療点眼液の機序や効能は前述の如く明らかとなっているが、これらの点眼液を使用した後の効果を OCT で評価した報告は我々の知る限りない。本章では SS-OCT を用いて 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（0.1%、0.3%ヒアレイン点眼液、参天製薬）、3%ジクアホソルナトリウム点眼液、及び 2%レバミピド点眼液の点眼後の効果を涙液メニスカスの動態を指標として検討した。

対象と方法

対象は健常者 36 名（男性 28 名、女性 8 名）、平均年齢 34.4 ± 6.7 歳。眼疾患の存在、眼科手術歴、2 週間以内のコンタクトレンズ装用、24 時間以内の点眼薬の使用、薬剤の全身投与のあるものは除外した。対象者全員に眼科検査を行い、日本ドライアイ研究会の診断基準に基づきシルマー試験 5mm 以下、TBUT5 秒以下、角結膜上皮障害スコアリング 3 点以上の三項目のうち一つでも満たす場合も除外とした。参加者全員インフォームドコンセントを取得し、東京大学医学部附属病院倫

理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言を遵守している（承認番号 3237-5）。

フルオレセイン染色、TBUT 及びシルマー試験 I 法に関しては、第二章と同様の方法で検査を行なった。対象者に片眼は 40 μ l の生理食塩水を点眼し、対側眼は無作為に 10 名 10 眼ずつ其々 0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、0.3% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、3% ジクアホソルナトリウム点眼液、もしくは 2% レバミピド点眼液を 40 μ l 点眼した。被験者は点眼前の基礎計測として、両眼 SS-OCT の涙液メニスカスモードで撮影を行った。第二章②の方法と同様に下方の TMH、TMA、そして TMV を測定した。続いて各点眼液を点眼後、30 秒、1、3、5、10、15、20、30 分後に同一検者による OCT 撮影を行なった。すべての OCT 撮影は瞬目後 1 秒後に行い、被験者には検査中通常通りの瞬目を行うよう指示した。すべての眼科検査は同じ部屋の一定気温、湿度及び時間で行った。

統計学的解析

同一被験者内でドライアイ治療点眼液を点眼された眼と生理食塩水を点眼された眼の比較、及び同一眼の異なる時間での比較に **paired t-test** を用いた。4 種の点眼群の基礎計測値は **nonrepeated-measures ANOVA** を用いて比較した。P 値は 0.05 以下で統計学的に有意と判断した。すべての統計学的解析は **JMP Pro9**（SAS institute, NC, USA）を用いた。

結果

点眼前における TBUT、シルマー値、フルオレセイン染色スコア、及び SS-OCT による涙液メニスカス値は、全例で左右差を認めなかった ($P > 0.05$, paired t-test)。

また 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム、3%ジクアホソルナトリウム、及び 2%レバミピド点眼群の間においても点眼前の基礎計測値に有意差は認めなかった ($P > 0.05$, nonrepeated-measures ANOVA; 表 3-1)。

表 3-1 涙液パラメーターと SS-OCT による涙液メニスカスの平均基礎計測値

	0.1SH (n = 10 眼)	生理食塩水 (n = 10 眼)	0.3SH (n = 10 眼)	生理食塩水 (n = 10 眼)	ジクアホソル (n = 10 眼)	生理食塩水 (n = 10 眼)	レバミピド (n = 10 眼)	生理食塩水 (n = 10 眼)
FS (points)	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.7
シルマー値 (mm)	16.7 ± 11.5	16.7 ± 12.6	19.1 ± 12.8	15.5 ± 10.4	16.4 ± 11.0	15.5 ± 9.9	10.6 ± 7.9	12.4 ± 8.9
TBUT (秒)	7.1 ± 1.3	6.7 ± 1.6	6.9 ± 1.2	6.8 ± 1.4	6.3 ± 1.5	6.9 ± 0.9	6.2 ± 1.5	6.3 ± 1.4
TMH (μm)	177.2 ± 38.9	170.9 ± 32.8	177.9 ± 37.7	182.6 ± 32.4	194.2 ± 42.3	198.3 ± 55.1	177.8 ± 37.5	196.2 ± 51.1
TMA (μm ²)	13804.9 ± 5526.1	11265.8 ± 4144.1	13298.6 ± 4724.1	12308.3 ± 3949.9	12150.0 ± 4330.1	10911.1 ± 6020.3	13186.9 ± 5213.7	14869.7 ± 4179.4
TMV (mm ³)	0.0529 ± 0.0200	0.0480 ± 0.0105	0.0646 ± 0.0213	0.0610 ± 0.015	0.0588 ± 0.0329	0.0617 ± 0.0231	0.0633 ± 0.0146	0.0664 ± 0.0201

FS = fluorescein score; フルオレセイン染色スコア

SH = sodium hyaluronate; ヒアルロン酸ナトリウム

TBUT = tear break-up time; 涙液破壊時間

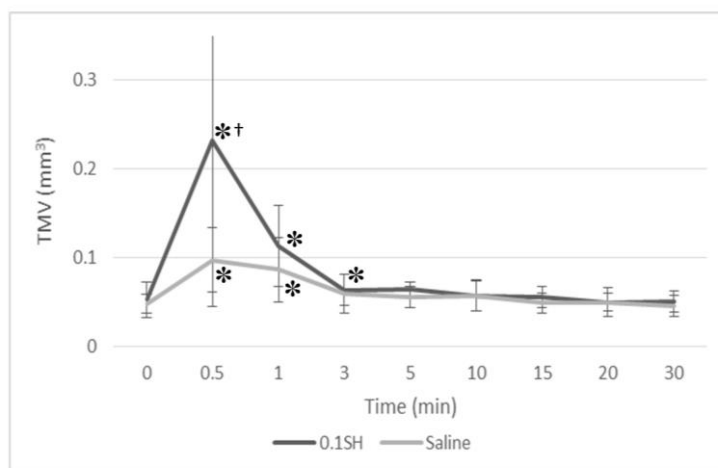
TMH = tear meniscus height

TMA = tear meniscus area

TMV = tear meniscus volume

生理食塩水、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム（図 3-2）、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム（図 3-3）、3%ジクアホソルナトリウム（図 3-4）、及び 2%レバミピド点眼後（図 3-5）、TMV は基礎計測値と比較して其々1、3、10、10、3 分後まで有意に上昇を認めた（ $P < 0.05$, paired t-test）。0.1%ヒアルロン酸ナトリウム（図 3-2）、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム（図 3-3）、3%ジクアホソルナトリウム（図 3-4）、及び 2%レバミピド（図 3-5）点眼後、其々30 秒、3、30、15 分後まで生理食塩水点眼後と比較して有意な差を認めた（ $P < 0.05$ ）。

図 3-2 生理食塩水と 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼後の TMV の変化



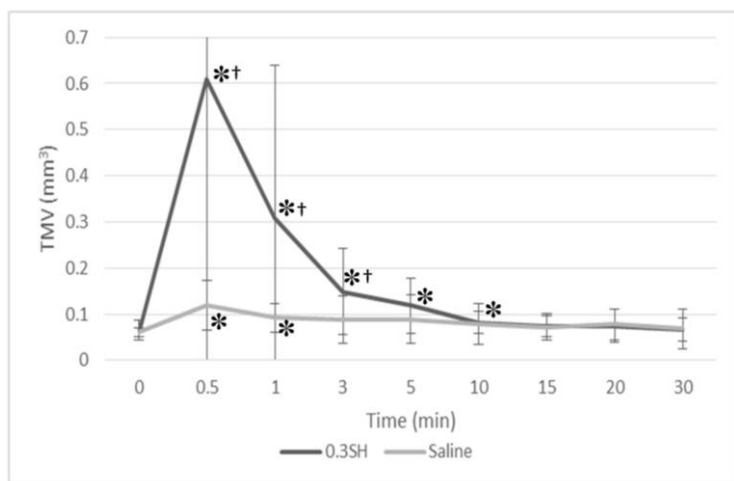
†生理食塩水と比較して有意な増加（ $P < 0.05$, paired t-test）

*基礎計測時と比較して有意な増加（ $P < 0.05$, paired t-test）

SH = sodium hyaluronate; ヒアルロン酸ナトリウム

Saline=生理食塩水

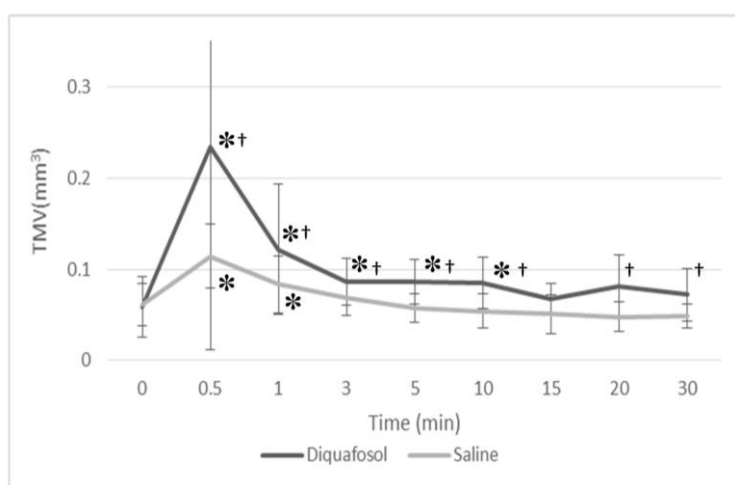
図 3-3 生理食塩水と 0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼後の TMV の変化



†生理食塩水と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

*基礎計測時と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

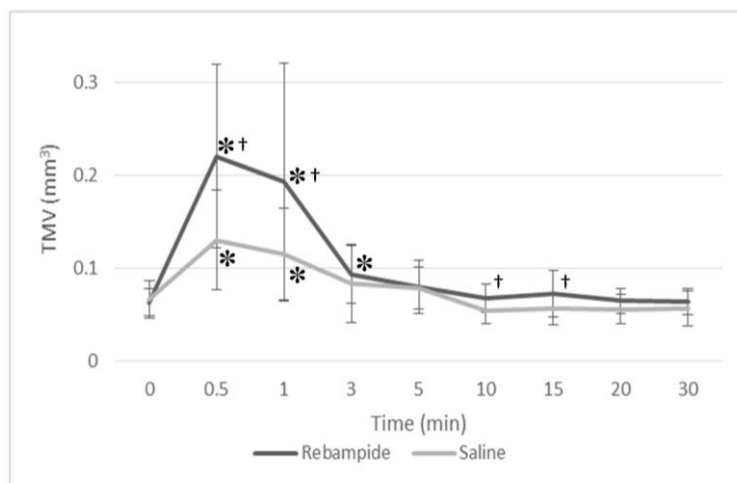
図 3-4 生理食塩水とジクアホソルナトリウム点眼後の TMV の変化



†生理食塩水と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

*基礎計測時と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

図 3-5 生理食塩水とレバミピド点眼後の TMV の変化



†生理食塩水と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

*基礎計測時と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

TMH と TMA はすべての点眼薬点眼後において TMV と同様の涙液動態が認められた (表 3-2)。いずれの点眼薬においても、点眼後 30 秒後に涙液メニスカスは最高値に達した。点眼前の基礎計測値と比較し、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム、3%ジクアホソルナトリウム、及び 2%レバミピド点眼後の TMV は、其々約 4.4、9.4、4.0、3.5 倍の増加を認めた (図 3-6)。

表 3-2 各種点眼薬点眼後の TMH と TMA の変動

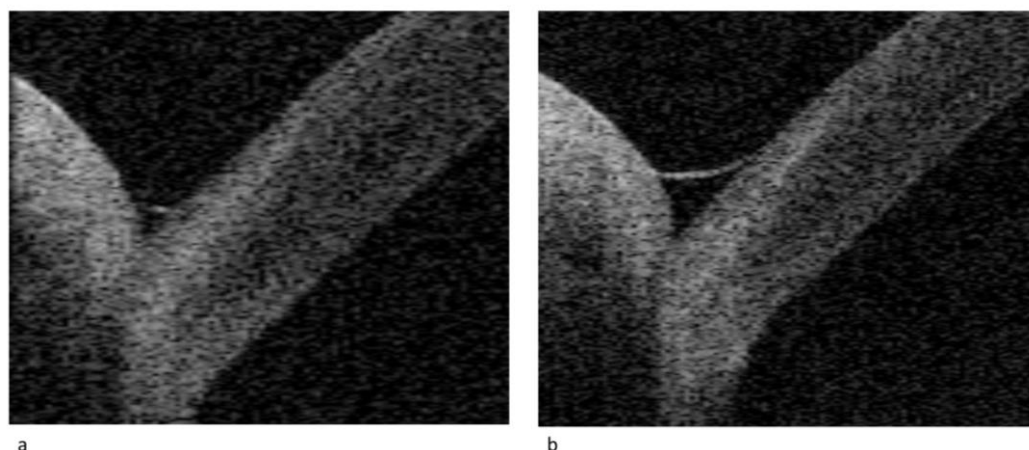
	Time (分)	0	0.5	1	3	5	10	15	20	30
0.1SH 生理食塩水	TMH	177.2	423.6* [†]	284.7*	208.1*	207.5	188.2	198.8	186.3	179.2
	(μm)	170.9	244.4*	231.3*	210.9*	183.5	184.2	195.5	175.0	173.3
0.1SH 生理食塩水	TMA	13804.9	54184.6* [†]	25309.1*	14921.8	14825	12256.1	13224.1	12449.7	13245.1
	(μm^2)	11265.8	20558.4*	17848.1*	14683.5	12271	12784.8	13246.4	12189.1	11420.0
0.3SH 生理食塩水	TMH	177.9	597.1* [†]	429.6* [†]	321.5*	259.8*	203.4*	200.5	205.5	199.1
	(μm)	182.6	284.1*	244.4*	227.3	230.1	214.4	212.9	207.2	189.3
0.3SH 生理食塩水	TMA	13298.6	127058.8* [†]	72866.7* [†]	33968.7* [†]	23276.2*	17259.9*	16805.7	16664.2	14325.1
	(μm^2)	12308.3	25554.7*	21042.4*	15927	18056.6	15040.9	16418.5	15502.6	13502.3
ジクアホソル 生理食塩水	TMH	194.2	450.2* [†]	353.6* [†]	248.7*	243.2 [†]	270.6 [†]	265.0 [†]	258.4	202.2
	(μm)	198.3	305.1*	242.3*	230.2	170.2	192.1	161.9	181.4	171.2
ジクアホソル 生理食塩水	TMA	12150.0	37690.7* [†]	24869.2* [†]	15277.5*	15920.3*	16110.7* [†]	13199.6	12799.2	12387.2
	(μm^2)	10911.1	18127.8*	16408.2*	12610.3	12509.0	11521.1	11433.5	10402.9	10377.0
レバミピド 生理食塩水	TMH	177.8	396.3* [†]	366.0* [†]	241.8*	230.3*	195.0	201.3*	187.9	182.1
	(μm)	196.2	271.3*	253.3*	215.1	209.3	167.2	176.6	165.2	168.6
レバミピド 生理食塩水	TMA	13186.9	44683.5* [†]	41313.5* [†]	20163.8*	17766.2*	15085.6	17237.5 [†]	14199.5	14203.1
	(μm^2)	14869.7	25510.1*	20491.4*	18488.5	15271.8	12338.0	11437.1	12271.0	13221.6

SH = sodium hyaluronate; ヒアルロン酸ナトリウム

[†]生理食塩水と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

*基礎計測時と比較して有意な増加 (P < 0.05, paired t-test)

図 3-6 SS-OCT による下方涙液メニスカス画像



基礎計測時 (a) と 0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼 30 秒後 (b) の代表的画像

考察

本研究ではヒアルロン酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム、及びレバミピド点眼後の涙液動態を OCT で観察し、生理食塩水と比較してこれら点眼液でより高い水分保持力が備わっていることが示された。ヒアルロン酸ナトリウムに関する結果はフルオレセインフォトグラフィー¹⁰⁰や涙液蒸発計測システム¹⁰¹を用いた過去の報告と一致した見解となった。ジクアホソルナトリウムとレバミピド点眼液は日本で近年発売開始となったため、OCT によるこれらの点眼液の評価は過去に報告されていない。

本研究において、0.3%ヒアルロン酸ナトリウムは 0.1%ヒアルロン酸ナトリウムと比較してより長い期間涙液保持力を認めた。ヒアルロン酸ナトリウムは、少なくとも 0.1%の濃度が TBUT の延長に必要であり、0.3%の方が 0.1%より涙液層の安定性が長引くと言われている。¹⁰² しかし、より高い濃度のヒアルロン酸ナトリウムが必ずしもドライアイ診療において、より良い結果をもたらすとは限らない。高

粘稠度の点眼剤は涙液層の不均衡をもたらし、視界が不鮮明になる。¹⁰³ また高濃度ヒアルロン酸点眼では、点眼後コントラスト感度の低下やグレアの増加も報告されており、特に点眼1分後までは視力の質の低下が報告されている。^{104,105} 今回の OCT を用いた結果では、点眼後10分後まで涙液が増加しており、高濃度ヒアルロン酸点眼後の涙液の増加は既報より長く継続していると考えられる。Wang⁷²は独自で開発した OCT を用いて、人工涙液点眼後の角膜表面の涙液層の厚みを計測している。それによれば点眼前の基礎計測時において、涙液層の厚みは涙液メニスカスと有意な相関は認めなかったが、点眼後5分まで涙液層の上昇を認め、涙液メニスカス高や面積と有意な相関を認めたと報告した。この結果をふまえると、点眼後角膜表面の涙液層は点眼後5分までに液層の分布が均衡化し、全体の涙液量の増加は蒸発と排液で徐々に定常状態に戻ると考えられる。

点眼薬の眼表面における保持時間は、主に点眼薬の粘度に依存すると考えられる。製薬会社による医薬品情報によると0.1%ヒアルロン酸ナトリウム、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム、生理食塩水、ジクアホソルナトリウムの粘度は30°Cでそれぞれ3.0-4.0、17-30、0.8、0.8mPa-sであり、2%レバミピドの粘度は33°Cで2.0mPa-sである。我々の結果で試験点眼液の中で最も粘度が高い0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼後にTMH、TMA、及びTMVが最も増加した。Wang¹⁰⁶は正常眼0.5%カルボキシメチルセルロース(Carboxymethyl cellulose: CMC)点眼後は5分、1.0%CMC点眼後15分までTMH及びTMAが増加したと報告している。粘度は液体の流れに対する抵抗を表すため、粘度がより高い液体が涙液メニスカスにより長期間保持されるのは理論的な現象であると考えられる。

Garcia-Lázaro¹⁰⁷はSD-OCTを用いて2種のポリエチルグリコールとヒアル

ロン酸ナトリウム、及び0.3%ヒプロメロースを主成分とする2種の人工涙液の効能を比較した。これら人工涙液の点眼後、涙液メニスカスは点眼前の基礎計測時と比較して30分後まで有意に上昇を認めたと報告している。一方Tungら²⁷はTD-OCTであるVisante OCTを用いて、3種類の人工涙液を点眼後のTMAを計測したところ、点眼前の基礎計測時と比較していずれも5分後まで有意な増加を認めたと報告している。ドライアイ治療薬点眼後における涙液メニスカス計測値の増加期間は、今回の結果を含め過去の報告でも様々だが、これは用いた試験点眼薬の相違や測定原理の異なるOCTを用いていることが要因と考えられる。SS-OCTの涙液メニスカスモードは0.3秒で計測可能であるため、点眼後最初の30秒でも画像化することが可能なため、涙液動態のより詳細かつ包括的な理解が得られると考えられる。

ジクアホソルナトリウムは生理食塩水と同じ粘度であるにも関わらず、涙液メニスカス計測値の上昇が生理食塩水と比較して30分後まで認められた。この結果はメニスコメトリーを用いたYokoiら¹⁰⁸と一致した見解であり、涙液分泌の促進効果を裏付ける結果となった。ジクアホソルナトリウムは結膜上皮細胞のP2Y₂受容体を介して涙液を増加させる¹⁰⁹だけでなく杯細胞からのムチン分泌を促進する¹¹⁰と言われている。つまり点眼液の液体としての性質というよりはむしろジクアホソルの水分保持力効果が、涙液メニスカスの比較的長期的な上昇につながったと考えられる。

一方でレバミピドは膜型ムチンの潤滑作用に作用するキノリノン誘導体である⁹⁵。レバミピドは点眼開始後数週間してムチン分泌を発現増加させることから、点眼後即時の観察は点眼液としての薬理学的作用や臨床効果を直接評価している

わけではないと考えられる。今回生理食塩水と比較してレバミピドは10分から15分の涙液メニスカス上昇を認めたが、これは、レバミピドは懸濁液であるため、粘膜への分子接着が排液を滞らせ、涙液中に長期間高濃度に保持された可能性が考えられる。

本章では正常眼に対する点眼薬投与後の涙液動態を観察したが、ドライアイ患者ではその動態が異なる可能性がある。ドライアイではCMCを点眼後、正常眼よりも涙液メニスカス計測値が基準計測値に戻るのにより長い時間がかかる結果となった¹¹¹。さらに、Yuanら¹¹²は涙液減少型ドライアイ患者では涙液メニスカスの変動が正常眼よりも少ないと報告している。基準計測値の違いや涙液クリアランス、及び瞬目の頻度などにより、点眼薬の効果はドライアイの有無で異なる可能性が考えられる。本研究ではドライアイ患者に対するドライアイ点眼薬の臨床的効能を確認したわけではないが、SS-OCTを用いることにより点眼薬点眼後の涙液動態の基礎となるデータを得ることができ、今後の臨床的治療評価へつながる有益な論拠となりうる。

今回用いた点眼薬はすべて刺激感がないものの、異なるpHであり、そのことが涙液の反射性分泌が結果に関与した可能性がある。製薬会社による医薬品情報によるとヒアルロン酸ナトリウムのpHは6.0から7.0の間、ジクアホソルナトリウムのpHは7.2から7.8の間、そしてレバミピドのpHは5.5から6.5の間と報告されている。そのためこれらの点眼薬投与後の涙液メニスカス動態の評価は点眼薬としての治療的有効性だけでなく、pHによる反射性分泌もある程度は反映されていると考えられる。

まとめ

正常眼において 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム、3%ジクアホソルナトリウム、及び 2%レバミピドは生理食塩水と比較して涙液メニスカス計測値を有意に上昇させた。また、点眼後は基礎計測時と比較して 3 分から 10 分間涙液メニスカスの有意な増加を認めた。これらの結果はドライアイ治療薬点眼後の早期における涙液動態の評価に SS-OCT が有用であることの正当性を示した。今後はドライアイ患者に対する点眼薬投与後の短期的・長期的な涙液動態の評価が必要となる。

結語

前眼部 OCT の登場により、細隙燈顕微鏡等の従来の検査では評価が困難な前眼部の内部構造の観察や生体計測が可能となり、眼科臨床において革新的な進歩となった。本研究では日本発、かつ世界初である前眼部 SS-OCT を用いて三次元構造解析とともに様々な生体計測や前眼部評価を行なった。第一章では SS-OCT の検査機器としての性能を確認するために、既存の解析装置と比較とともに、正常眼の角膜厚及び角膜体積の計測を行った。角膜厚を計測可能であるスペキュラーマイクロスコープ、超音波パキメーターや Scheimpflug カメラとの整合性も高いことが証明された。角膜体積を算出できる前眼部 OCT は現時点で SS-OCT のみであり、今後更なる活躍が期待できる。第二章では、SS-OCT による病態の観察及び診断能力評価の幅が広がったため、まずは全層角膜移植術後眼の周辺虹彩癒着を観察し、その範囲及び面積を OCT のプログラムに基づき算出した。周辺虹彩癒着と手術関連因子との関係を解析した結果、周辺虹彩癒着の有無や範囲は水疱性角膜症や感染性角膜炎との関連が最も高く、眼圧上昇にも関与している可能性が明らかとなった。次に SS-OCT による新しい活用法を検討するために、正常眼とドライアイ及び涙液分泌異常症の涙液メニスカスの評価を行った。OCT による涙液メニスカス計測は従来のドライアイ検査法であるシルマー試験、TBUT、フルオレセイン染色スコアとも高い関連を認め、ドライアイの診断に有用である可能性が示された。また涙液メニスカス計測の再現性を評価し、涙液の変動が確認されたことからさらに第三章では SS-OCT を用いてドライアイ点眼液点眼後の涙液メニスカス動態を観察することで従来にはなかった新しい治療評価方法となりうることが証明された。今後技術進歩により測定速度の更なる高速化、画像解像度の向上などにより

SS-OCT が更なる前眼部の病態解明や高精度な病態進行評価及び診断へ有用なものになると予想され、本研究はその一助になり得たと考えられる。

謝辞

本論文の執筆に当たり、東京大学大学院医学系研究科 眼科・視覚矯正科 相原一教授には貴重な御指導御鞭撻を賜り謹んで感謝の意を表します。本研究の機会を与えて下さり、始終御懇意なる御指導と御協力を頂きました日本大学医学部視覚科学系眼科学 山上聡教授、国際医療福祉大学医学部 眼科学 臼井智彦教授に深謝致します。

本研究を進めるにあたり貴重な御協力を賜りました宮田眼科病院 院長 宮田和典博士に厚く御礼申し上げます。

東京大学大学院医学系研究科 眼科・視覚矯正科 宮井尊史講師はじめ、角膜外来の先生方には有意義な御助言および御指導を賜りました。また、トーマーコーポレーション技術部 岡本圭一郎氏には多くの御助力を頂きました。

ここに深甚なる謝意を表します。

略語一覧

CCT: Central Corneal Thickness 中心角膜厚

CV: Corneal Volume 角膜体積

CV: Coefficient of variation 変動係数

DSAEK: Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty 角膜内皮移植

EP: End point of Iris 虹彩根部

ECCE: Extracapsular cataract extraction 水晶体嚢外摘出術

GHJ: Graft-Host Junction グラフトホスト接合部

ICC: Intra-class correlation 級内相関係数

IOP: Intraocular pressure 眼圧

ITC: Iridotrabecular contact 虹彩線維柱帯接着

OCT: Optical Coherence Tomography 光干渉断層計

TD: Time domain タイムドメイン

FD: Fourier domain フーリエドメイン

SS: Swept source スウェプトソース

SD: Spectral domain スペクトラルドメイン

PKP: Penetrating Keratoplasty 全層角膜移植術

SH: Sodium hyaluronate ヒアルロン酸ナトリウム

SS: Scleral Spur 強膜岬

TBUT: Tear break up time

TMH: Tear meniscus height 涙液メニスカス高

TMA: Tear meniscus area 涙液メニスカス面積

TMV: Tear meniscus volume 涙液メニスカス体積

UBM: Ultrasound Biomicroscope 超音波生体顕微鏡

参考文献

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 254:1178-1181, 1991.
2. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 112:1584-1589, 1994.
3. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T. Repeatability and reproducibility of anterior ocular biometric measurements with 2-dimensional and 3-dimensional optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 36:1867-1873, 2010.
4. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T. Repeatability and reproducibility of anterior chamber volume measurements using 3-dimensional corneal and anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 37:461-468, 2011.
5. Cheng H, Bates AK, Wood L, McPherson K. Positive correlation of corneal thickness and endothelial cell loss. Serial measurements after cataract surgery. *Arch Ophthalmol*. 106:920-922, 1988.
6. Price FW, Jr., Koller DL, Price MO. Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology*. 106:2216-2220, 1999.
7. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*. 19:792-795, 2000.
8. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T. Anterior ocular biometry using 3-dimensional optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 116:882-889, 2009.
9. Li EY, Mohamed S, Leung CK, et al. Agreement among 3 methods to measure corneal thickness: ultrasound pachymetry, Orbscan II, and Visante anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 114:1842-1847, 2007.
10. Amano S, Honda N, Amano Y, et al. Comparison of central corneal thickness

- measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning-slit corneal topography. *Ophthalmology*. 113:937-941, 2006.
11. Li H, Leung CK, Wong L, et al. Comparative study of central corneal thickness measurement with slit-lamp optical coherence tomography and visante optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 115:796-801 e792, 2008
 12. Christensen A, Narvaez J, Zimmerman G. Comparison of central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry, konan noncontact optical pachymetry, and orbscan pachymetry. *Cornea*. 27:862-865, 2008.
 13. Kawana K, Tokunaga T, Miyata K, Okamoto F, Kiuchi T, Oshika T. Comparison of corneal thickness measurements using Orbscan II, non-contact specular microscopy, and ultrasonic pachymetry in eyes after laser in situ keratomileusis. *Br J Ophthalmol*. 88:466-468, 2004.
 14. Suzuki S, Oshika T, Oki K, et al. Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 29:1313-1318, 2003.
 15. Fakhry MA, Artola A, Belda JI, Ayala MJ, Alio JL. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *J Cataract Refract Surg*. 28:248-252, 2002.
 16. Yazici AT, Bozkurt E, Alagoz C, et al. Central corneal thickness, anterior chamber depth, and pupil diameter measurements using Visante OCT, Orbscan, and Pentacam. *J Refract Surg*. 26:127-133, 2010.
 17. Wong AC, Wong CC, Yuen NS, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye (Lond)*. 16:715-721, 2002.
 18. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS, et al. Central corneal thickness measurement

- with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea*. 20:50-54, 2001.
19. Zhao PS, Wong TY, Wong WL, Saw SM, Aung T. Comparison of central corneal thickness measurements by visante anterior segment optical coherence tomography with ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol*. 143:1047-1049, 2007.
 20. Kim HY, Budenz DL, Lee PS, Feuer WJ, Barton K. Comparison of central corneal thickness using anterior segment optical coherence tomography vs ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol*. 145:228-232, 2008.
 21. Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RR. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *J Cataract Refract Surg*. 35:1055-1062, 2009.
 22. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using ultrasound pachymetry and the OCULUS Pentacam. *Cornea*. 24:920-924, 2005.
 23. Nissen J, Hjortdal JO, Ehlers N, Frost-Larsen K, Sorensen T. A clinical comparison of optical and ultrasonic pachometry. *Acta Ophthalmol*. 69:659-663, 1991.
 24. Doors M, Cruysberg LP, Berendschot TT, et al. Comparison of central corneal thickness and anterior chamber depth measurements using three imaging technologies in normal eyes and after phakic intraocular lens implantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 247:1139-1146, 2009.
 25. Modis L, Jr., Langenbucher A, Seitz B. Scanning-slit and specular microscopic pachymetry in comparison with ultrasonic determination of corneal thickness. *Cornea*. 20:711-714, 2001.
 26. Fujioka M, Nakamura M, Tatsumi Y, Kusahara A, Maeda H, Negi A. Comparison

- of Pentacam Scheimpflug camera with ultrasound pachymetry and noncontact specular microscopy in measuring central corneal thickness. *Curr Eye Res.* 32:89-94, 2007.
27. Ambrosio R, Jr., Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 32:1851-1859, 2006.
 28. Mannion LS, Tromans C, O'Donnell C. Reduction in corneal volume with severity of keratoconus. *Curr Eye Res.* 36:522-527, 2011.
 29. Pinero DP, Alio JL, Aleson A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 36:814-825, 2010.
 30. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg.* 33:1708-1712, 2007.
 31. Suzuki H, Takahashi H, Hori J, Hiraoka M, Igarashi T, Shiwa T. Phacoemulsification associated corneal damage evaluated by corneal volume. *Am J Ophthalmol.* 142:525-528, 2006.
 32. Doganay S, Bozgul Firat P, Emre S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameter changes using the Pentacam after uneventful phacoemulsification. *Acta Ophthalmol.* 88:601-606, 2010.
 33. Diniz CM, Hazarbassanov RM, Yamazaki E, Murata C, Mallmann F, Campos M. Pentacam Scheimpflug evaluation of corneal volume after LASIK. *J Refract Surg.* 26:600-604, 2010.
 34. Lam AK, Wong YZ, Cheng SY. Corneal volume measures for monitoring contact

- lens induced corneal swelling: a pilot study. *Clin Exp Optom.* 94:93-97, 2011.
35. Lin RC, Shure MA, Rollins AM, Izatt JA, Huang D. Group index of the human cornea at 1.3-microm wavelength obtained in vitro by optical coherence domain reflectometry. *Opt Lett.* 29:83-85, 2004.
 36. Nam SM, Lee HK, Kim EK, Seo KY. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics: proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea.* 25:51-54, 2006.
 37. Isager P, Hjortdal JO, Guo S, Ehlers N. Comparison of endothelial cell density estimated by contact and non-contact specular microscopy. *Acta Ophthalmol Scand.* 78:42-44, 2000.
 38. Kirchhoff A, Bohm H, Schaferhoff C, Beck R, Guthoff R. [Measuring corneal volume. A possible quality parameter in cataract surgery?]. *Ophthalmologe.* 98:402-405, 2001.
 39. Memarzadeh F, Li Y, Francis BA, Smith RE, Gutmark J, Huang D. Optical coherence tomography of the anterior segment in secondary glaucoma with corneal opacity after penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 91:189-192, 2007.
 40. Yamagami S, Suzuki Y, Tsuru T. Risk factors for graft failure in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand.* 74:584-588, 1996.
 41. Yoo C, Oh JH, Kim YY, Jung HR. Peripheral anterior synechiae and ultrasound biomicroscopic parameters in angle-closure glaucoma suspects. *Korean J Ophthalmol.* 21:106-110, 2007.
 42. Barkana Y, Dorairaj SK, Gerber Y, Liebmann JM, Ritch R. Agreement between gonioscopy and ultrasound biomicroscopy in detecting iridotrabecular apposition. *Arch Ophthalmol.* 125:1331-1335, 2007.
 43. Liu L. Anatomical changes of the anterior chamber angle with anterior-segment

- optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 126:1682-1686, 2008.
44. Kunimatsu S, Tomidokoro A, Mishima K, et al. Prevalence of appositional angle closure determined by ultrasonic biomicroscopy in eyes with shallow anterior chambers. *Ophthalmology.* 112:407-412, 2005.
 45. Dorairaj SK, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Narrow angles and angle closure: anatomic reasons for earlier closure of the superior portion of the iridocorneal angle. *Arch Ophthalmol.* 125:734-739, 2007.
 46. Choi JS, Kim YY. Relationship between the extent of peripheral anterior synechiae and the severity of visual field defects in primary angle-closure glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 18:100-105, 2004.
 47. Kronfeld PC. Delayed restoration of the anterior chamber. The eighth Proctor lecture. *Am J Ophthalmol.* 38:453-465, 1954.
 48. Simmons RB, Stern RA, Teekhasaene C, Kenyon KR. Elevated intraocular pressure following penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 87:79-91, 1989.
 49. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand.* 79:251-255, 2001.
 50. Dada T, Aggarwal A, Vanathi M, et al. Ultrasound biomicroscopy in opaque grafts with post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Cornea.* 27:402-405, 2008.
 51. Fukuoka S, Honda N, Ono K, Mimura T, Usui T, Amano S. Extended long-term results of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea.* 29:528-530, 2010.
 52. Sharif KW, Casey TA. Penetrating keratoplasty for keratoconus: complications and long-term success. *Br J Ophthalmol.* 75:142-146, 1991.
 53. Sukhija J, Jain AK. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in infectious keratitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 36:303-309, 2005.

54. Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea*. 22:429-434, 2003.
55. Franca ET, Arcieri ES, Arcieri RS, Rocha FJ. A study of glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 21:284-288, 2002.
56. Erdurmus M, Cohen EJ, Yildiz EH, et al. Steroid-induced intraocular pressure elevation or glaucoma after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus or Fuchs dystrophy. *Cornea*. 28:759-764, 2009.
57. Ayyala RS. Penetrating keratoplasty and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 45:91-105, 2000.
58. Chua J, Mehta JS, Tan DT. Use of anterior segment optical coherence tomography to assess secondary glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 28:243-245, 2009.
59. Al-Mohaimed M, Al-Shahwan S, Al-Torbak A, Wagoner MD. Escalation of glaucoma therapy after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 114:2281-2286, 2007.
60. Karadag O, Kugu S, Erdogan G, Kandemir B, Eraslan Ozdil S, Dogan OK. Incidence of and risk factors for increased intraocular pressure after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 29:278-282, 2010.
61. Lee JY, Kim YY, Jung HR. Distribution and characteristics of peripheral anterior synechiae in primary angle-closure glaucoma. *Korean J Ophthalmol*. 20:104-108, 2006.
62. Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 104 :374-380, 1985.
63. Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. *Cornea*. 19:477-482, 2000.

64. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 23:272-285, 2004.
65. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 23:762-770, 2004.
66. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol*. 97:1082-1085, 1979.
67. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res*. 15:653-661, 1996.
68. Kawai M, Yamada M, Kawashima M, et al. Quantitative evaluation of tear meniscus height from fluorescein photographs. *Cornea*. 26:403-406, 2007.
69. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 78:399-407, 2004.
70. Yuan Y, Wang J, Chen Q, Tao A, Shen M, Shousha MA. Reduced tear meniscus dynamics in dry eye patients with aqueous tear deficiency. *Am J Ophthalmol*. 149:932-938 e931, 2010.
71. Palakuru JR, Wang J, Aquavella JV. Effect of blinking on tear dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 48:3032-3037, 2007.
72. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S, Feng C. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 47:4349-4355, 2006.
73. Wang J, Palakuru JR, Aquavella JV. Correlations among upper and lower tear menisci, noninvasive tear break-up time, and the Schirmer test. *Am J Ophthalmol*. 145:795-800, 2008.
74. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S. Repeated measurements of dynamic tear distribution on the ocular surface after instillation of artificial tears. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci. 47:3325-3329, 2006.
75. Zhou S, Li Y, Lu AT, et al. Reproducibility of tear meniscus measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 40:442-447, 2009.
 76. Shen M, Li J, Wang J, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 50:2722-2726, 2009.
 77. Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology*. 117:1923-1929, 2010.
 78. Tittler EH, Bujak MC, Nguyen P, et al. Between-grader repeatability of tear meniscus measurements using Fourier-domain OCT in patients with dry eye. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 42:423-427, 2011.
 79. Qiu X, Gong L, Sun X, Jin H. Age-related variations of human tear meniscus and diagnosis of dry eye with Fourier-domain anterior segment optical coherence tomography. *Cornea*. 30:543-549, 2011.
 80. Chen F, Shen M, Chen W, et al. Tear meniscus volume in dry eye after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51:1965-1969, 2010.
 81. Savini G, Goto E, Carbonelli M, Barboni P, Huang D. Agreement between stratus and visante optical coherence tomography systems in tear meniscus measurements. *Cornea*. 28:148-151, 2009.
 82. Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 37:112-118, 2006.
 83. Palakuru JR, Wang J, Aquavella JV. Effect of blinking on tear volume after instillation of midviscosity artificial tears. *Am J Ophthalmol*. 146:920-924, 2008.
 84. Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation.

- Cornea. 12:366-367, 1993.
85. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 86:420-428, 1979.
 86. Kesteven GL. The coefficient of variation. *Nature.* 158:520, 1946.
 87. Tiffany JM, Todd BS, Baker MR. Computer-assisted calculation of exposed area of the human eye. *Adv Exp Med Biol.* 438:433-439, 1998.
 88. Macri A, Rolando M, Pflugfelder S. A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. *Ophthalmology.* 107:1338-1343, 2000.
 89. Nguyen P, Huang D, Li Y, et al. Correlation between optical coherence tomography-derived assessments of lower tear meniscus parameters and clinical features of dry eye disease. *Cornea.* 31:680-685, 2012.
 90. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 5:75-92, 2007.
 91. Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol.* 79:1007-1011, 1995.
 92. Nakamura M, Nishida T, Hikida M, Otori T. Combined effects of hyaluronan and fibronectin on corneal epithelial wound closure of rabbit in vivo. *Curr Eye Res.* 13:385-388, 1994.
 93. Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 8:477-483, 2008.
 94. Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, Tsubota K. Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome: a Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology.* 119:1954-1960, 2012.
 95. Takeji Y, Urashima H, Aoki A, Shinohara H. Rebamipide increases the mucin-like

- glycoprotein production in corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 28:259-263, 2012.
96. Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology.* 120:1158-1165, 2013.
 97. Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, Ohashi Y. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol.* 96:1310-1315, 2012.
 98. Kamiya K, Nakanishi M, Ishii R, et al. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study. *Eye (Lond).* 26:1363-1368, 2012.
 99. Kashima T, Itakura H, Akiyama H, Kishi S. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal. *Clin Ophthalmol.* 8:1003-1010, 2014.
 100. Mochizuki H, Yamada M, Hato S, Nishida T. Fluorophotometric measurement of the precorneal residence time of topically applied hyaluronic acid. *Br J Ophthalmol.* 92:108-111, 2008.
 101. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 33:2942-2950, 1992.
 102. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Jpn J Ophthalmol.* 40:62-65, 1996.
 103. Ishioka M, Kato N, Takano Y, Shimazaki J, Tsubota K. The quantitative detection of blurring of vision after eyedrop instillation using a functional visual acuity system.

- Acta Ophthalmol. 87:574-575, 2009.
104. Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology*. 109:1934-1940, 2002.
 105. Koh S, Maeda N, Ikeda C, et al. Effect of instillation of eyedrops for dry eye on optical quality. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 54:4927-4933, 2013.
 106. Wang Y, Zhuang H, Xu J, Wang X, Jiang C, Sun X. Dynamic changes in the lower tear meniscus after instillation of artificial tears. *Cornea*. 29:404-408, 2010.
 107. Garcia-Lazaro S, Belda-Salmeron L, Ferrer-Blasco T, Cervino A, Montes-Mico R. Comparison of two artificial tear formulations for dry eye through high-resolution optical coherence tomography. *Clin Exp Optom*. 94:549-556, 2011.
 108. Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. Facilitation of tear fluid secretion by 3% diquafosol ophthalmic solution in normal human eyes. *Am J Ophthalmol*. 157:85-92, 2014.
 109. Li Y, Kuang K, Yerxa B, Wen Q, Rosskothien H, Fischbarg J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol*. 281:C595-602, 2001.
 110. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, Nakamura M, Nakata K. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 18:363-370, 2002.
 111. Tung CI, Kottaiyan R, Koh S, et al. Noninvasive, objective, multimodal tear dynamics evaluation of 5 over-the-counter tear drops in a randomized controlled trial. *Cornea*. 31:108-114, 2012.
 112. Yuan Y, Wang J, Chen Q, Tao A, Shen M, Shousha MA. Reduced tear meniscus dynamics in dry eye patients with aqueous tear deficiency. *Am J Ophthalmol*. 149:932-938, 2010.