

新しい眼圧測定開幕!

新発想の
眼圧補正值
IOP_{cc}の可能性

～角膜可塑性: Corneal hysteresis (CH値) 全容解明～

2016.9.16 [金]・パシフィコ横浜

座長



杉山 和久 先生
金沢大学眼科学教室 教授

緑内障診療に不可欠な眼圧測定に際して、角膜の可塑性、柔軟性あるいは反応性を表す corneal hysteresis (CH) という新しい概念をとりいれて眼圧を補正する眼圧計、Ocular Response Analyzer® (ライカート ORA G3/ライカート社製造・アールイーメディカル株式会社販売) が登場した。従来より、眼圧では説明できない視野進行症例が存在するなど、実態に基づく眼圧測定値を得る必要性が高まっている中、CHと緑内障との関連やライカート ORA G3の測定原理および有用性などについて、ライカート ORA G3を使用した研究を行っている朝岡亮先生(東京大学医学部眼科学教室)、新田耕治先生(福井県済生会病院眼科)、藤澤公彦先生(JCHO九州病院眼科)の3名の専門家にご講演いただいた。

Lecture 1

緑内障と
Corneal hysteresis (CH値)
との関係



朝岡 亮 先生
東京大学医学部眼科学教室
特任講師

Lecture 2

角膜厚と
Corneal hysteresis (CH値)
との関係



新田 耕治 先生
福井県済生会病院眼科 部長

Lecture 3

眼圧補正值 IOP_{cc}の
今後の可能性



藤澤 公彦 先生
独立行政法人
地域医療機能推進機構 (UCHO)
九州病院眼科 診療部長

緑内障と Corneal hysteresis (CH値) との関係

演者 朝岡 亮先生先生 (東京大学医学部眼科学教室 特任講師)



角膜に対する外的ストレスと緑内障

— 角膜の可塑性 (Corneal Hysteresis) とは

近年、眼球運動に伴う視神経に対するストレスの負荷¹⁾、瞬目に伴う角膜の変形²⁾、脈波による角膜の変形³⁾、暗室うつ伏せ試験による網膜色素上皮の変形⁴⁾、バルサルバ手技による篩状板前面の変形⁵⁾等が報告されており、日常生活の動的な環境下でストレスを受け続けている眼球は、角膜などの眼球構造素材でのストレス吸収が緑内障進行に関連する可能性があると考えられている。

このような背景のもと、個人によって異なる角膜の生体力学的特性を考慮して眼圧を測定するOcular Response Analyzer® (ライカート ORA G3/ライカート社製造・アールイーメディカル株式会社販売) が2016年9月に本邦で発売された。

角膜のような粘弾性物質は、応力-ひずみ曲線で示されるように、負荷をかけるときと負荷を外すときに物質内に生じる応力 (圧力) とひずみ (変形) の程度がそれぞれ異なる。したがって、眼圧測定時にエアパルスを受けた角膜がへこむときの圧力 (P1) と元に戻るときの圧力 (P2) も同様に異なり、この

ような角膜の反応性の変化、すなわち可塑性は角膜の生体力学的特性の一つとしてcorneal hysteresis (CH) と呼ばれる。ライカート ORA G3は、実際の眼圧により近い測定値を得るため、P1とP2を測定してCHを定量化し、同数値、すなわちCH値 (P1-P2) で補正した眼圧を測定する。

ライカート ORA G3によって測定されたCH値は、緑内障症例 (191例299眼) における視野欠損の重症度と相関し⁶⁾、未治療の開放隅角緑内障症例 (342例342眼) を対象とした試験では、ライカート ORA G3においてCH値で補正した眼圧 (corneal-compensated intraocular pressure: IOPcc) が視野進行と相関し、ゴールドマン圧平式眼圧計 (GAT) による眼圧測定値 (GAT-IOP) との相関より強いことが報告されている⁷⁾。我々が国内9施設において緑内障症例 (417例638眼) を対象に、10回以上視野および眼圧をGATで計測し解析した研究では、平均眼圧値が15mmHg未満の症例では眼圧と視野進行等との関連を認めなかった⁸⁾。したがって、CH値によって補正されたライカート ORA G3によるIOPccは、緑内障の進行程度を予測する上で有用である可能性が考えられた。

CH値は視野進行速度・重症度の関連因子

— CH値が小さい症例で急速に進行・重症化

そこで我々はCH値と視野進行速度および視野重症度との関連を検討した。対象は、当科に通院中の原発開放隅角緑内障症例 [20歳以上、緑内障以外の眼科的疾患なし、眼科外科手術 (白内障を含む) 既往なし、ハンフリー視野計にて8回以上の視野記録あり] とし、方法は眼軸長 (AL)、中心角膜厚 (CCT)、年齢、視野経過観察中の平均眼圧 (GAT) による計測値)、同眼圧のばらつき (眼圧標準偏差)、最初の視野のmean deviation (MD) 等のパラメータとの関連を、線形混合モデルおよび修正赤池情報量基準 (AICc) によるモデルを選択して検証した。

視野進行速度についての検討 (69例105眼) では、高齢であるほど視野進行が速く、年齢が視野進行の関連因子であることが示されたが、ライカート ORA G3によるCH値をパラ

メータに加えたところ、関連因子として年齢とCH値が選択された (図1)。また、AICcはCH値追加前 (132.3) よりCH値追加後 (131.4) で減少しモデルの改善を認めたことから、CH値は緑内障性視野進行速度と関連があると考えられた。なお、CCTは至適モデルとして選択されなかった。

視野重症度についての検討 (91例146眼) では、CCTが薄いほど視野重症度が強く、CCTが緑内障性視野重症度の関連因子であることが示されたが、ライカート ORA G3によるCH値をパラメータに加えたところ、CH値のみが関連因子として選択された (図2)。また、AICcはCH値追加前 (997.6) よりCH値追加後 (988.8) で減少しモデルの改善を認めたことから、緑内障性視野重症度、すなわちMDスロープの変化はCH値の変化とよく関連することが示唆された。視野進行速度との関連を認めなかったCCTが視野重症度との関連を示した理由は、治療前のCCTが関与している可能性が推測された。

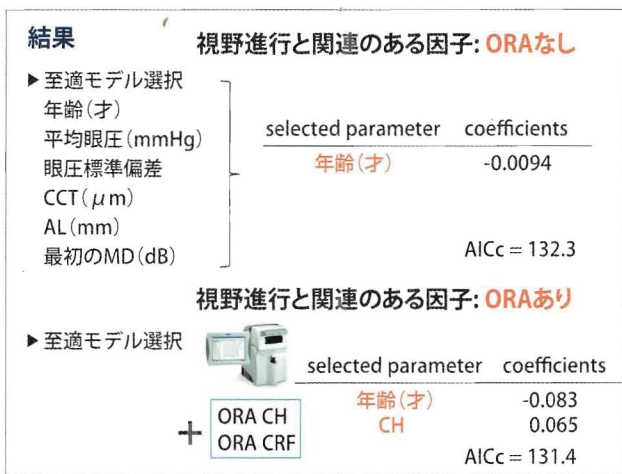


図1 視野進行と関連のある因子

(朝岡亮先生ご提供)

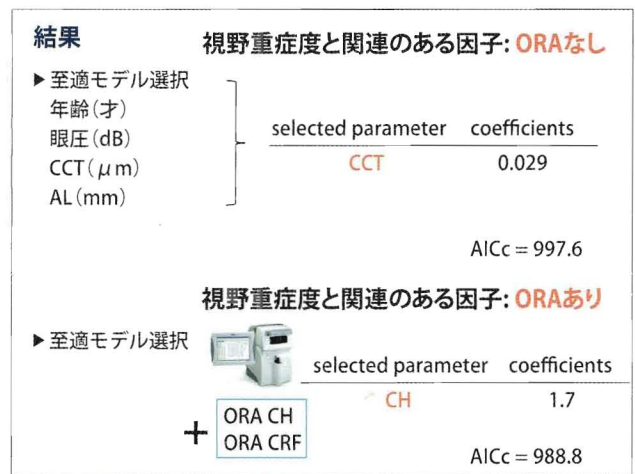


図2 視野重症度と関連のある因子

(朝岡亮先生ご提供)

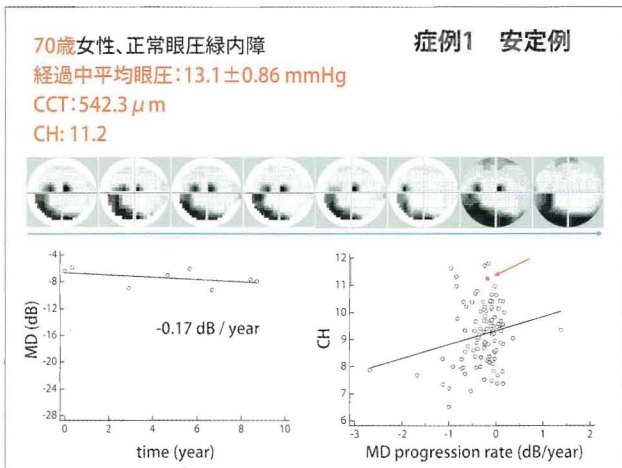


図3 正常眼圧緑内障症 安定例

(朝岡亮先生ご提供)

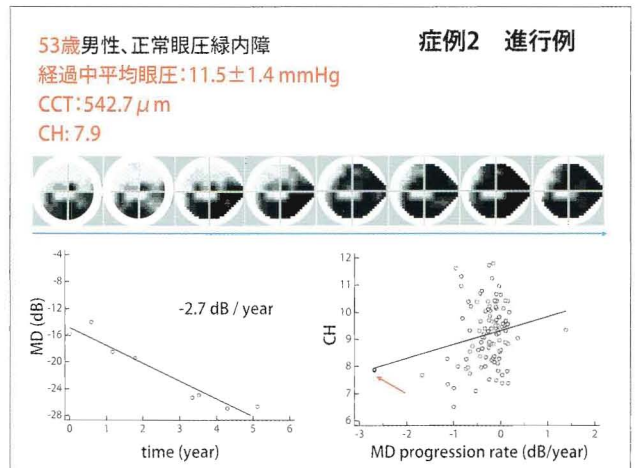


図4 正常眼圧緑内障症 進行例

(朝岡亮先生ご提供)

以上の検討結果を示す代表的な症例を2例紹介する。

70歳、女性の正常眼圧緑内障症例では、経過中平均眼圧13.1mmHg (GATによる計測値)、CCT 542.3 μmで、CH値は11.2mmHgを示し、視野進行速度は-0.17dB/yearと、解析対象全例のCH値と視野進行速度をプロットしたデータ上においてみると回帰直線よりかなり上に位置し、グレースケールが示す変化は小さく、症状が安定している(図3)。一方、53歳、男性の正常眼圧緑内障症例では、経過中平均眼圧11.5mmHg (GATによる計測値)、CCT 542.7 μmと前述の症例と同程度だが、CH値は7.9と小さく、視野進行

速度は-2.7dB/yearと非常に速い進行例であった(図4)。

本進行例のように、CH値が小さい、すなわち角膜が加入エネルギー(外から加えられる圧力)をしなやかに吸収できない可塑性が低い眼球は、緑内障の急速な進行、重症化を来しやすいことが、日本人対象の試験において認められた。一方、CH値が大きい、すなわち角膜が加入エネルギーをしなやかに吸収する可塑性の高い眼球は、日常生活で生じる様々な外力を吸収することで影響を受けにくい眼球構造となっていると推測される。

まとめ

ライカート ORA G3は、角膜粘弾性の指標である可塑性をCH値として定量化し計測することが可能であり、年齢およびCCTに加えて、ライカート ORA G3によるCH値を用いること

で正確な視野進行を解析・予測できる。今後、緑内障診療においてCH値は重要な指標の一つになることが期待される。

文献

- 1) Wang X, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57(6): 2452-62.
- 2) Chew ST, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35(suppl): 1573.
- 3) Singh K, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(12): 8927-32.
- 4) Wang YX, et al. Ophthalmology 2015; 122(10): 2022-8.
- 5) Kim YW, et al. PLoS One 2016; 11(7): e0159663.
- 6) Mansouri K, et al. Am J Ophthalmol 2012; 153(3): 419-27.
- 7) Lascaratos G, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 128.
- 8) Fujino Y, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57(4): 2012-20.

角膜厚と Corneal hysteresis (CH値) との関係

演者 **新田 耕治**先生 (福井県済生会病院眼科 部長)



Ocular Response Analyzer®の測定原理

— 中心角膜厚の影響が小さい測定法

従来の眼圧計による測定値は中心角膜厚 (CCT) など角膜形状に影響を受けており、一般的にバラつきがあるといわれていることから、眼圧測定方法を見直すべき時期にきている。

こうしたなか、角膜の厚さではなく眼球の生体力学的特性を考慮した眼圧測定法を採用したライカート ORA G3 (ライカート社製造・アールイーメディカル株式会社販売) が新たに登場した。

その測定原理は、角膜にエアパルスを当て平坦化 (P1) を経て、くぼんだ角膜が元の形状に回復する過程で再度平坦化 (P2) するプロセスを赤外線にて動的にモニターし、applanation signal という二峰性の測定信号で評価し、P1とP2の圧力の差、すなわちcorneal hysteresis (CH) 値で補正した眼圧、corneal-compensated IntraOcular Pressure (IOPcc) を提示するというものである (図1)。

CH値が高いほど眼球は“柔軟”で、低いほど“強硬”であることを示し、CH値の正常値は9.6~12.0mmHgとされている。ライカート ORA G3では、IOPccおよびCHとともに、ゴールドマン圧平式眼圧計 (GAT) での測定値相当の眼圧であるIOPgと、測定結果の信頼性を0~10のスコアで表示する waveform score (WS) も表示される。正常眼での平均WSスコアは7で、3以下は信頼性に問題があるとして数値にアスタリスク(*)が付記される。

当科の経験では、同一症例にライカート ORA G3で5回測定したところ、すべての測定値およびapplanation signalの二峰性のピークは全測定時において近似し再現性を確認した (図2)。また、GATによる測定で高眼圧を示した症例にライカート ORA G3で測定した場合、IOPgは同等であったが、CHは高値でIOPccはより低値を示し、進行が早い緑内障症例でIOPgよりIOPccが高値を示すといったケースを経験しており、GATは眼圧を過大評価あるいは過小評価している可能性が推測された。

当科で長期管理している正常眼圧緑内障症例 (2002年初診時49歳、女性) の場合、眼圧は6~10mmHg (GATによる測定値) の範囲内であったにもかかわらず、乳頭出血頻発、網膜神経線維層欠損 (NFLD) 拡大を呈し、視野進行速度は

-0.65dB/yearと進行していた。同症例のライカート ORA G3による測定値は、IOPg 8.29mmHg、IOPcc 12.43 mmHgとIOPccが高く、CH値は7.95mmHgであった。当科の緑内障症例358例における平均CH値は8.98mmHgと正常値より低く、緑内障症例は通常より眼球が強硬であると推測され、正確な眼圧測定ができていなかった可能性があると思われた。

また、LASIK術前後のIOPccに変化はなく、IOPccはCCTの影響をほとんど受けないと言えよう。なお、ライカート ORA G3での測定時に固視目標を注視できなかったり瞬目した場合は、applanation signalの二峰性の形状が不定形を示したり、WSが低値、すなわち測定値の信頼性が低下するため注意が必要である。

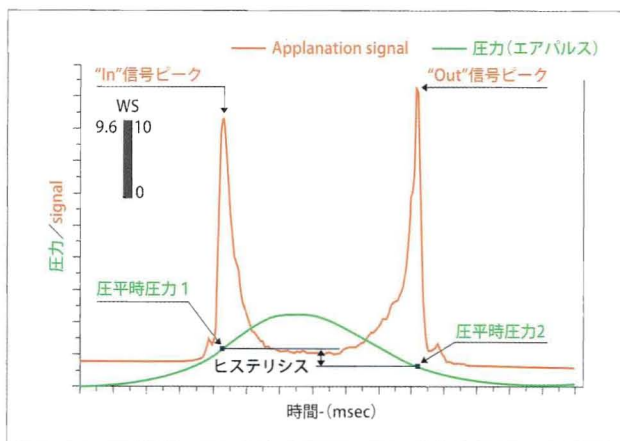


図1 Corneal Hysteresis (CH) (新田耕治先生ご提供)

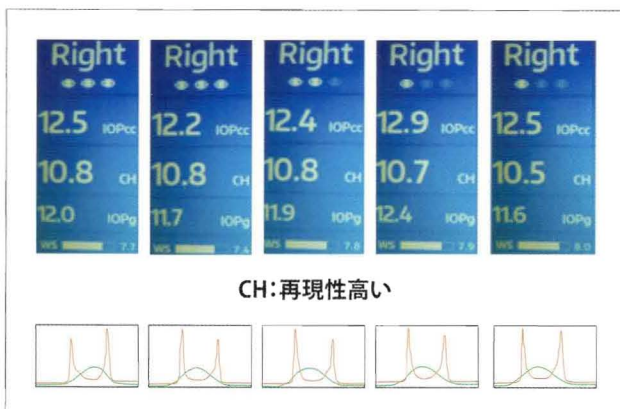


図2 同一症例におけるライカート ORA G3での測定データ (新田耕治先生ご提供)

CH値による眼圧補正の重要性

— 角膜剛性は正常眼圧緑内障の危険因子

正常眼(30例30眼)と正常眼圧緑内障(NTG)眼(30例30眼)の検討では、NTG眼においてライカートORA G3による平均IOPcc値はGATによる平均測定値よりも高く、GATは眼圧を低く測定する可能性を指摘している(表1)¹⁾。

我々は、2016年7月の1カ月間に当院を受診した緑内障症例[462例462眼(右眼)]および正常例[88例88眼(右眼)]を対象にライカートORA G3で測定し解析した(WS 6未満、LASIK既往等眼圧測定に影響のある症例は除外)。その結果、緑内障症例426例426眼におけるIOPcc(16.1±3.6mmHg)はGATによる眼圧測定値(11.6±3.0mmHg)より有意に高値を示した(4.5±3.0mmHg、 $p<0.0001$ 、Paired t検定)。また、IOPccとGATによる眼圧測定値の差と視野進行速度を示すMDスロープは弱いながら相関を示し($r=0.141$ 、 $p=0.0042$ 、Spearman相関係数)、IOPccとGATによる眼圧測定値の差が大きい症例、すなわち眼圧が過小評価されていたと推測される症例は、視野の進行が速く、より厳格な眼圧のコントロールが必要だった可能性があると考えられる。

なお、IOPccとGATによる眼圧測定値($r=0.609$)、IOPccと

IOPg($r=0.894$)、IOPgとGATによる眼圧測定値($r=0.692$)のいずれも有意な相関を認めた($p<0.0001$ 、いずれもSpearman相関係数)ことから、ライカートORA G3によるIOPccはGATと同等の測定精度をもつことが確認された。しかし、CCTとCH値との相関は有意ではあるものの弱く($r=0.416$ 、 $p<0.0001$ 、Spearman相関係数)、眼圧測定はCCTだけでなく、CH値が示す角膜剛性等、生体力学的特性を加味して測定する必要性が示唆された。濾過手術直後1週間程度の期間に、前房が深いにもかかわらず、GATの眼圧測定値が2~4mmHgを示す症例を時々経験する。低眼圧に関連する合併症のリスクが懸念されるが、このような症例にライカートORA G3で測定したIOPccは7~8mmHgを呈することが多く、ライカートORA G3による眼圧測定値は実情をより反映している可能性がある。

最近、NTGの発症と進行に関与する危険因子として、加齢、性別、peripapillary atrophy、角膜厚、眼灌流圧、屈折、眼圧変動、角膜剛性、乳頭出血が報告されており²⁻⁸⁾、NTGは多因子疾患であることが明らかにされつつある(図3)。このようなことから、角膜剛性を加味したCH値によって補正されたIOPccを緑内障診療に採用すべき時が来ているかもしれない。

	正常眼 30例30眼	NTG眼 30例30眼
GAT	13.2±1.4	13.1±1.3
DCT	13.0±1.6	13.7±1.3 *
IOPcc	13.6±2.0	15.2±2.0 *
IOPg	12.4±2.0	12.7±2.0 **
角膜曲率	7.63	7.69
角膜乱視	0.80	1.01

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

表1 正常眼とNTG眼における測定データ (文献1より引用)



図3 NTGの発症や進行における危険因子 (新田耕治先生ご提供)

まとめ

緑内障眼ではGATによる測定値よりもIOPccの方が高い数値を示す症例が多く、臨床症状からみてGATによる測定値は実際の眼圧を過小評価している可能性が推測される。したがって、CH値による補正を行うことで眼圧に角膜剛性の要素を加味したライカートORA G3によって測定されたIOPcc

は、実際の眼圧により近いであろうと考える。さらにIOPccは、GATによる測定値、ライカートORA G3によるIOPg、CCTと有意に相関し、ライカートORA G3は従来の眼圧計と同等以上の測定機能を有すると言えよう。

文献

- Morita T, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010; 248(1): 73-7.
- De Moraes CG, et al. Am J Ophthalmol 2012; 154(4): 702-11.
- Drance S, et al. Am J Ophthalmol 2001; 131(6): 699-708.
- Daugeliene L, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999; 237(2): 105-8.
- Leung DY, et al. Br J Ophthalmol 2010; 94(5): 663-5.
- Araie M, et al. Acta Ophthalmol 2012; 90(5): e337-43.
- Komori S, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014; 252: 1963-70.
- Park JH, et al. Br J Ophthalmol 2015; 99(6): 746-51.

眼圧補正值 IOPccの 今後の可能性

演者

藤澤 公彦先生

(独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO) 九州病院眼科 診療部長)



IOPccの特徴

—— 個人で異なる眼球壁硬性を数値化

眼圧値は角膜厚を含めた眼球壁硬性の影響を受ける。角膜厚による測定値のずれに関しては、Dynamic Contour Tonometer (DCT) による眼圧計測や補正式を用いた Goldmann 眼圧計の測定値の変換方法がある。しかし角膜厚以外の眼球壁硬性はこれまでは考慮されていなかった。今回登場した新しい眼圧計 Ocular Response Analyzer® (ライカート ORA G3/ライカート社製造・アールイーメディカル株式会社販売) は、角膜厚を含めてトータルで眼球壁硬性を評価し眼圧測定値を真の値に近づけることを目的として作られた。

角膜厚による測定値の変動が小さく¹⁾、同一眼における LASIK 術前後の測定値はほぼ同程度である等の報告から既知の要素である角膜厚の問題は前出の測定方法と同様にクリアされていると考える。正常眼圧緑内障症例 (16例30眼) における眼圧の検討では、DCT による測定値よりライカート ORA G3 による測定値の方が有意に高い²⁾ という報告は、ライカート ORA G3 が眼球壁硬性を全体量として評価しているため真の

眼圧値に近いと推定される傍証になっている。

ライカート ORA G3 では眼球壁硬性の指標として corneal hysteresis (CH) が提唱されている。ライカート ORA G3 の測定原理は、エアパルスに対する角膜の反応をモニターして計測した CH 値で補正した眼圧を測定するというものである。角膜はエアパルスを受けて凸状態から圧平状態を経由して凹状態になり、最大にくぼんだ状態から再度圧平を経て凸状態に戻る。その過程における最初の圧平状態における圧力 (P1) と2度目の圧平状態における圧力 (P2) の差がヒステリシスである。CH 値が大きいほど角膜の圧反応性が悪いことを表す (図1)。硬いものを押す場合は凹む瞬間に大きな圧力がかかるため P1 はより高値となり、軟らかいものを押す場合は深く凹むため圧平状態に戻るまでに時間がかかり、P2 はより低値となる。こうした個人によって異なる角膜の圧反応性、すなわち眼球壁硬性が数値化されたものが CH 値であり、ライカート ORA G3 は同値で補正された眼圧 (corneal-compensated intraocular pressure: IOPcc) を提示する。

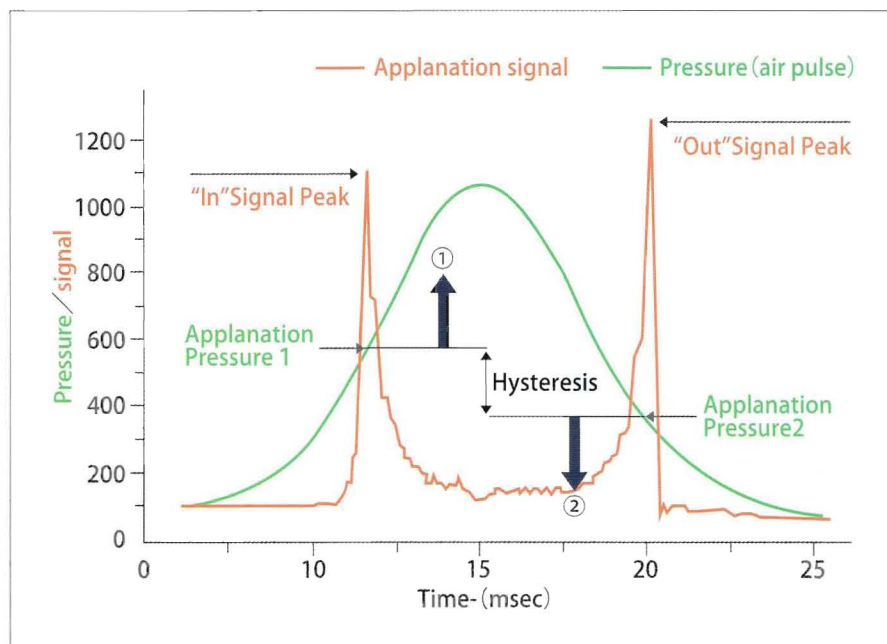


図1 CH値が大きくなる2つのケース

(藤澤公彦先生ご提供)

眼圧に対する眼球壁硬性の影響

— 加齢と緑内障による変化

我々は、眼球壁硬性と年齢との関係を検討するため、当科外来患者433例839眼(両眼/10~89歳)を対象にライカートORA G3により3回/日(午前9時~午後12時)測定した。以下に緑内障点眼薬を使用しておらず内眼手術歴もない338眼を対象として解析を行った。IOPcc(平均値)とゴールドマン圧平式眼圧計(GAT)での測定値相当の眼圧であるIOPg(平均値)を年齢別に比較すると、主として50歳代以降でIOPccの方が高値となり、IOPccとIOPgの差(平均値)は40歳以下では0.5mmHg程度だが、40~70歳代では1mmHg以上に増加した(図2)。また、PG点眼群におけるIOPccとIOPgの差(平均値)は1.5mmHgで、非点眼群およびPG以外の点眼群より高値を示した。つまり、40歳代以上および緑内障の症例では、眼圧に対する眼球壁硬性の影響が大きくなり、眼圧測定時に眼球壁硬性を考慮する必要性が高まることを示している。

このように加齢や緑内障によって変化する角膜剛性、眼球壁硬性を含む眼球の物理的特性を定量化し眼圧を補正することで、より正確な眼圧を測定できる非接触眼圧計がライカートORA G3であり、従来の眼圧計にかわる標準機器になる可能性があると言える。

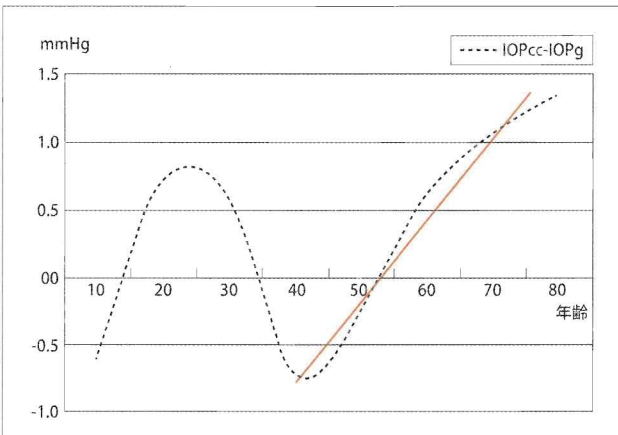


図2 角膜の壁硬性が作用する眼圧差 (藤澤公彦先生ご提供)

さらに、同様の患者を対象に、CH値(P1-P2)および近年注目されているcorneal resistance factor (CRF/P1-0.7×P2)値^{3,4)}と年齢の関連について検討した。その結果、CH値およびCRF値の平均値はいずれも加齢に伴い上昇傾向を示し(図3)、高齢になるほど角膜の圧反応性が低下することを示した。ここで提示したCHおよびCRFの値は上記の文献^{3,4)}から図4の式で算出した。

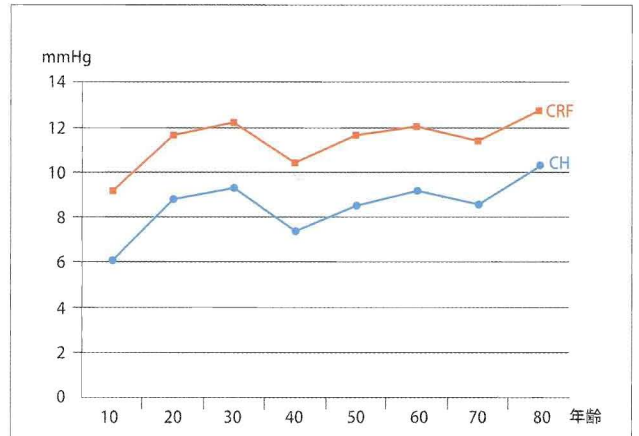


図3 年代別のCHとCRF (藤澤公彦先生ご提供)

$$\text{Corneal Hysteresis (CH)} = P1 - P2$$

$$\text{Corneal Resistance Factor (CRF)} = P1 - 0.7 \times P2$$

$$P2 = (2 \times IOPg - IOPcc) / 1.43$$

$$P1 = IOPcc + 0.43 / 1.43 (2 \times IOPg - IOPcc)$$

図4 CHとCRFの計算式

(藤澤公彦先生ご提供)

まとめ

高齢者および緑内障症例では、眼圧に対する眼球壁硬性の影響が大きくなることから、眼球壁硬性を考慮した眼圧測定の重要性が高まる。日常診療において、従来の眼圧計では正常な眼圧を示すにもかかわらず視野障害が進行す

る症例の多くで、ライカートORA G3によるIOPccが高値を示す経験をしており、今後は眼球壁硬性を数値化し補正して眼圧測定を行うライカートORA G3をさらに活用していきたいと考える。

文献

1) Medeiros FA, et al. J Glaucoma 2006; 15(5): 364-70.


2) Morita T, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010; 248(1): 73-7.

3) Glass DH, et al. IOVS 2008; 49(9): 3919-26.

4) Lam A, et al. Optom Vis Sci 2007; 84(9): 909-14.



日本総代理店

 **アールイーメディカル株式会社**
R E MEDICAL, INC.

www.re-medical.co.jp

本社：〒540-0011 大阪市中央区農人橋 2-1-29
東京営業所：〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル
名古屋営業所：〒465-0025 愛知県名古屋市名東区上社 1-1204 ロール社東
福岡営業所：〒812-0014 福岡市博多区比恵町 11-7 ニューいわきビル

TEL.06-4794-8220(代) FAX.06-4794-8222
TEL.03-5816-1480(代) FAX.03-5816-1483
TEL.052-760-3955(代) FAX.052-760-3956
TEL.092-437-5180(代) FAX.092-437-5181