

2008/20/0A
2008/20/0B

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

ナノメディシン分野における
難治性眼表面疾患による涙液障害に対する
超微細画像技術（ナノレベルイメージング）
を応用した涙液再生治療法の開発

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

平成 18～20 年度 総合研究報告書

研究代表者 後藤 英樹

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

ナノメディシン分野における
難治性眼表面疾患による涙液障害に対する
超微細画像技術（ナノレベルイメージング）
を応用した涙液再生治療法の開発

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後藤 英樹

平成21（2009）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

ナノメディシン分野における難治性眼表面疾患による涙液障害に対する超微細画像技術（ナノレベルイメージング）を応用した涙液再生治療法の開発：涙液水層再建治療合併症の克服及び涙道内視鏡を用いた涙道再建法の研究

後藤英樹

-----3

II. 分担研究報告

1. 安全で効果的な油性点眼投与法の開発：重症ドライアイ疾患であるectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome (EEC症候群) に対しての涙液油層再生治療

坪田一男

-----7

2. ナノメートルレベル生体薄膜の定量評価：L*a*b*3次元表色系を応用した白色光涙液油層薄膜干渉像からの薄膜厚みtopographyの作成

村戸ドール

-----10

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----13

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

ナノメディシン分野における難治性眼表面疾患による涙液障害に対する超微細画像技術
（ナノレベルイメージング）を応用した涙液再生治療法の開発：
涙液水層再建治療合併症の克服及び涙道内視鏡を用いた涙道再建法の研究

研究代表者 後藤英樹 鶴見大学歯学部准教授

研究要旨

目的：現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健全な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造により眼表面を湿潤しているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立していない。本研究ではこれら既存の治療で治癒しない患者の治療の為、涙液油層薄膜・水層薄膜の評価及びその欠乏に対する治療、すなわち健全な涙液構造の再生による難治性眼表面疾患の治療を目指した。

本年度は昨年を引き続き；(1)主任研究者である後藤が総括を行うとともに涙液水層再建手術である涙点閉鎖手術における合併症のコントロールおよび涙道内視鏡を使用した涙道再建手術について報告し；(2)分担研究者である坪田が安全で効果的な油性点眼の開発として重症ドライアイをきたす疾患である ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome (EEC症候群) に対しての涙液油層再生治療について報告し；(3)分担研究者である村戸ドールが3次元表色系を応用したナノメーターレベル薄膜である涙液油層の評価のための白色光涙液油層薄膜干渉像からの薄膜厚みtopographyの作成を、それぞれ担当した。

研究方法：シェーグレン症候群などの重症ドライアイ疾患には涙液水層の再生のために涙点の閉鎖手術が行われる。現在最も試行されている方法はシリコンプラグの挿入術である。シリコン涙点プラグ挿入術は簡便で大きな効果が期待できる術式であるが近年合併症も注目されている。我々は特に重篤な合併症として、正常に挿入された涙点プラグが後に迷入し涙小管炎をおこすことを報告した。このような症例に対し、経過上涙道内に失われたと考えられた涙点プラグの探索、摘出が検討された。第一の方法は、中村氏式釣り針鉤を用いた涙点内側切開による迷入涙点プラグ除去法であり、第二の方法は、近年発達している涙道内視鏡を用いた方法である。

研究結果：中村氏式釣り針鉤を用いた涙点内側切開により行方不明となっていた涙点プラグが探索、発見された。涙小管を搔爬し切開部を縫合し健全な眼瞼、涙道構造をえた。また涙点内側切開を行わずに低侵襲で可能な迷入涙点プラグ探索法、涙道再建法を模索し直径0.9mmの涙道内視鏡を使用した。今研究ではシース誘導チューブ挿入法 (Sheath-guided intubation, SGI) においてシースを涙点から抜去する方法 (SGI涙点法) を開発、完成させた。

結論：中村氏式釣り針鉤を用いた涙点内側切開により行方不明となっていた涙点プラグが涙小管内に発見された。涙点プラグは涙液水層再建の為の重要な手段であるが、合併症として迷入があり、涙石にくるまれたプラグは強度の涙小管炎の原因となっており除去が必要であると考えられた。またこのような原因による涙道閉塞に対して涙道内視鏡手術が発達しており、今研究で低侵襲なSGI涙点法を開発した。本法は直視下に涙道閉塞部を治療し涙道再建が可能であり仮道なく涙管チューブを留置できる優れた治療であると結論された。

研究分担者

坪田一男 慶應義塾大学医学部教授
村戸ドール 慶應義塾大学医学部准教授

A. 研究目的

現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健全な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造により眼表面を潤しているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立していない。本研究では、これら既存の治療で治癒しない患者の治療の為、涙液油層薄膜・水層薄膜の評価および再生をめざしている。

本年度は昨年を引き続き;(1)主任研究者である後藤が総括を行うとともに涙液水層再建治療合併症の克服及び涙道内視鏡を用いた涙道再建法の研究について報告し;(2)分担研究者である坪田が安全で効果的な油性点眼投与方法の開発として重症ドライアイをきたす疾患であるectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome(EEC症候群)に対しての涙液油層再生治療について報告し;(3)分担研究者である村戸ドールがナノメーターレベル生体薄膜の定量評価として3次元表色系を応用した白色光涙液油層薄膜干涉像からの薄膜厚みtopographyの作成を、それぞれ担当した。

本稿では後藤・坪田・村戸が行った涙点閉鎖手術における合併症のコントロール、涙道内視鏡を使用した涙道再建手術について述べる。シェーグレン症候群などの重症ドライアイ疾患には涙液水層の再建のために涙点の閉鎖手術が行われる。現在最も試行されている方法はシリコンプラグの挿入術である。シリコン涙点プラグ挿入術は簡便で大きな効果が期待できる術式であるが近年合併症も注目されている。我々は特に重篤な合併症として、正常に挿入された涙点プラグが後に迷入し涙小管炎をおこすことを報告した。このような症例に対し、経過上涙道内に失われたと考えられた涙点プラグの探索、摘出が検討された。

B. 研究方法

(1) 迷入涙点プラグの探索：涙点プラグ挿入術を施行された後に正常に挿入されていた涙点プラグが経過中に行方不明となり涙小管炎を発症し、プラグの涙小管への迷入が疑われたドライアイ患者6例7眼10涙点に対して涙点プラグの所在の探索を行った。方法としては画像診断が考えられるが撮像されない素材であるため手術的な直接探索を行った。創部が極小であるため創部拡大の為に中村氏式釣り針鉤を使用した。

(2) 上記の方法は良い方法であるが患者侵襲がやや大きいという欠点があった。そのため更なる低侵襲治療法を模索し涙道内視鏡を使用する迷入涙点プラグ探索法を考案した。涙道内視鏡はファイバーテック社製直径0.9mmのペントタイプを使用した。まず既知の下記の方法を施行した。

(2-1) 涙道内視鏡直接穿破法(Direct endoscopic probing, DEP)

(2-2) シース誘導内視鏡下穿破法(Sheath-guided endoscopic probing, SEP)

(2-3) 涙嚢鼻腔吻合術下鼻道法(DCR下鼻道法)

(2-4) シース誘導チューブ挿入法(Sheath-guided intubation, SGI)

(2-5) これらの術式で満足いく結果を得たが一般眼科医には垣根の高い方法であるとの印象を得たため、内視鏡操作、鼻腔内操作の更なる低減をはかる為にシースを涙点より抜去する方法を開発した(SGI涙点法)。(倫理面への配慮)

本研究は、被験者に十分なインフォームドコンセントを行った上で、ヘルシンキ宣言にのっとり、学内の倫理委員会の承認を経て実施された。

C. 研究結果

(1) 涙点から涙丘への大きな涙点切開を行い、中村氏式釣り針鉤で創部を拡大した。涙小管側壁にそって搔爬を行ったところ全対象において涙点プラグが発見、除去された。経過上疑われた涙点プラグの迷入が証明された。1例では涙点プラグは涙小管側壁から小窩を形成して潜り込んでおり発見が非常に困難であったが、中村氏式釣り針鉤にての創部拡大が有効であった。

(2) このような場合、涙点プラグが涙小管内にあれば涙道内視鏡での探索が可能であった。涙道内視鏡手術標準術式であるDEP、

SEP、DCR下鼻道法、SGIを用いたがさらに当研究ではより低侵襲の手術法としてシースを涙点より抜去する方法を完成した。当初シー스에全長の割線をいれたところ涙点、涙道に挿入不能であったが、シーす先端3mmを残す割線としたところ涙点からの抜去が可能であった。

D. 考察

ドライアイ、特に重症ドライアイ患者にとって涙点プラグは大きな効果がある治療法であるが今回新しい合併症およびその対処が報告された。涙点プラグの合併症としては体外への脱落が問題となっていたが、プラグが行方不明となりその後涙小管を発症している症例では今後涙小管内への迷入を考慮し探索する必要があると思われた。迷入してしまった涙点プラグが涙小管炎を起こせば除去が必要である。その為に中村氏式釣り針鉤が有用であった。またより低侵襲な涙点プラグ探索法として涙道内視鏡を用いた方法も開発し、手術に使用するシースを涙点から抜去する方法も開発し、低侵襲化、成功率に貢献したと考えられた。またこのような対処はドライアイの専門医の知識だけでなく涙道手術の専門医の知識が必要であった。

E. 結論

涙点プラグの新しい合併症である迷入後涙小管炎につき報告し、その探索、摘出方法をしめた。そのような涙道閉塞に対してのより低侵襲な対処として涙道内視鏡を用いた涙道再建法を開発した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eiki Goto, Yukihiko Matsumoto, Mizuka Kamoi, Koji Endo, Reiko Ishida, Murat Dogru, Minako Kaido, Takashi Kojima, Kazuo Tsubota. Tear Evaporation Rates in Sjogren Syndrome and non-Sjogren Dry Eye Patients American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 81-85.
2. Atsuro Uchida, Miki Uchino, Eiki Goto, Eri Hosaka, Yuko Kasuya, Kazumi Fukagawa, Murat Dogru, Yoko Ogawa, Kazuo Tsubota. Non-invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 232-237.

3. Yu Ota, Yukihiko Matsumoto, Murat Dogru, Eiki Goto, Yuichi Uchino, Koji Endo, Kazuo Tsubota. Evaporative Dry Eye and Management of The Ocular Surface Disease in a Patient with Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC) Syndrome. Optom Vis Sci, 2008; 85, 795-801.

2. 学会発表

- (1)涙液分泌低下型ドライアイ患者における涙液層厚み測定. 保坂絵里, 糟谷優子, 村戸ドール, 坪田一男, 後藤英樹. 第31回角膜カンファレンス, 2007, 2, 10. 宮崎
- (2)BUT短縮型ドライアイにおける涙液層厚み測定. 糟谷優子, 保坂絵里, 村戸ドール, 坪田一男, 後藤英樹. 第31回角膜カンファレンス, 2007, 2, 10. 宮崎
- (3)ドライアイ患者における涙液層厚みの測定. 後藤英樹, 保坂絵里, 糟谷優子, 村戸ドール, 坪田一男. シェーグレン症候群セミナー, 2007, 5, 26. 東京
- (4)涙液層厚みからみたShort BUTドライアイ. 後藤英樹. 日本臨床眼科学会, 2007, 10, 10. 京都
- (5)太田優, 後藤英樹, 松本幸裕, 内野裕一, 村戸ドール, 坪田一男. EEC症候群における極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁投与前後の眼表面. 第31回角膜カンファレンス. 2007. 2. 10. 宮崎
- (6)後藤英樹, 保坂絵里, 糟谷優子, 深川和己, 太田優, 松本幸裕, 村戸ドール, 坪田一男. 眼軟膏, ごま粒大でもこの効果—スチープンス・ジョンソン症候群への挑戦. 第31回角膜カンファレンス, 2007. 2. 9. 宮崎
- (7)後藤英樹, 保坂絵里, 糟谷優子, 大場恵美. こだわりの極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁投与— lid wiper epitheliopathyへの挑戦. 第32回角膜カンファレンス, 2008. 2. 28. 東京
- (8)大場恵美, 保坂絵里, 糟谷優子, 中川洋一, 斉藤一郎, 後藤英樹. Tsengの方法を用いた涙点閉鎖術による重症ドライアイ患者眼表面の改善. 第10回神奈川シェーグレン研究会. 2008. 3. 13. 横浜
- (9)番裕美子, 出田真二, 村戸ドール, 小川葉子, 小川旬子, 野田実香, 小島隆司, 山本祐介, 小川由佳子, 宗像里奈, 後藤英樹, 坪田一男. 涙点プラグ迷入により涙小管炎を呈し、プラグ摘出術を施行した2例. 第30回角膜カンファレンス・第22回日本角膜移植学会. 2006. 2. 9~11. 東京

(10) 後藤英樹、宮久保純子. シース誘導尿管チューブ挿入術においてシースを涙点から抜去する方法の試み, 第11回涙道内視鏡研究会、2009. 3. 28. 大阪.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

特許取得

なし

実用新案登録

なし

3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

安全で効果的な油性点眼投与法の開発：重症ドライアイ疾患である
ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome
(EEC症候群) に対しての涙液油層再生治療

研究分担者 坪田一男 慶應義塾大学医学部教授

研究要旨

目的：現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健常な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造により眼表面を湿潤しているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立していない。本研究ではこれら既存の治療で治癒しない患者の治療の為、涙液油層薄膜・水層薄膜の評価及びその欠乏に対しての治療、すなわち健常な涙液構造の再生による難治性眼表面疾患の治療を目指した。今研究ではシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群とならぶ重症ドライアイを呈する疾患であるectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome (EEC症候群)のドライアイ疾患病理を評価し、その後欠乏成分であると判明した涙液油層の補充を目的とした。

方法：対象は、22歳男性のEEC症候群患者である。10年来我々のクリニックで経過を観察しているがドライアイの有効な対策がなかった患者である。この患者に我々の開発した白色光薄膜干渉像観察装置を適応し涙液油層評価および涙液蒸発率測定装置を使用した涙液蒸発率測定を行った。その結果、涙液油層欠乏であることが確認されたため涙液油層再生を目的とした油成分補充療法を行った。涙液油成分の補充は現在それを目的としたドライアイ治療が一般的でないため、今回我々は様々な油性基材および投与法を考慮し、極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁塗布を施行した。

結果：EEC患者の涙液油層干渉像は涙液油層欠乏を示した。また涙液蒸発率は右眼 $8.2 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ 、左眼 $7.6 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ と増加していた。極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁塗布により涙液油層干渉像は改善し、涙液蒸発率は右眼 $4.2 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ 、左眼 $5.4 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ へと低下した。これら他覚所見の改善とともに眼乾燥症状も大幅に改善した。

結論：EEC症候群は涙液蒸発亢進型ドライアイを呈した。EEC症候群に対しての極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁塗布療法は涙液油層を改善し、涙液蒸発率を低減させ、眼表面湿潤に有効であった。重症ドライアイによる難治性眼表面疾患に対しては水分補充のみでなく、適度な油成分の補充も症例により有効であることが示された。

A. 研究目的

現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。一般的にドライアイ疾患には水分の補充療法が行われているが、涙液の微細構造は油層、水層、ムチン層の三層構造からなっており、難治性眼表面疾患の治療戦略として、油層やムチン層の評価・補充が期待される。今回我々は先天性のマイボーム腺機能不全を示す重症ドライアイ疾患であるectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome (EEC症候群)のドライアイ疾患病理を解明し、その後欠乏成分である涙液油層の補充・再生を行ったので報告する。

B. 研究方法

(1)対象は22歳男性EEC症候群患者である。10年来我々のクリニックで経過をみているがドライアイの有効な対策がなかった患者である。

(2)涙液油層評価:DR-1白色光薄膜干渉像観察装置を適応し涙液油層評価を行った。

(3)涙液蒸発率評価:我々の開発した涙液蒸発率測定装置を使用し涙液蒸発率を測定した。

(4)上記評価の結果、涙液油層欠乏であることが確認されたため油層再生を目的とした補充療法を行った。涙液油成分の補充は現在それを目的としたドライアイ治療が一般的でないため、今回我々様々な油性基材を考慮し、極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁塗布を施行した。

涙液油成分補充の方法として現在安全に施行可能であるのは市販薬剤(眼軟膏)の流用か、日本薬局方に掲載されている6種類の点眼実績のある油性分からの調剤という方法がある。我々は様々な油性剤の調剤を試みているが安全性の面からヒトに投与できる段階に至っていないと考え、今回の治療では市販薬剤の流用を行った。今回使用した薬剤の油性基材は白色ワセリン・流動パラフィン・ラノリンの混合物である。投与方法としては眼表面での薄膜形成を期待して極少量眼軟膏眼瞼縁投与を行った。

C. 研究結果

EEC患者の涙液油層干渉像は涙液油層欠乏を示した。また涙液蒸発率は右眼 $8.2 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ 、左眼 $7.6 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ と増加していた。極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁塗布により涙液油層干渉像は改善し、涙液蒸発率は右眼 $4.2 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ 、左眼 $5.4 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \text{sec}$ へと低下した。これら他覚所見の改善とともに眼乾燥症状も大幅に改善した。

D. 考察

先天性マイボーム腺欠損を伴うEEC症候群は涙液油性分(のみ)が欠乏したドライアイを呈し、涙液蒸発亢進型ドライアイとして重症であった。この油成分の評価には白色光薄膜干渉像観察装置と涙液蒸発率測定装置が有効であった。このドライアイに対しては従来の水成分補充では疾患の解決が得られず油成分の補充が有効であった。この極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁塗布投与方法では企図されていたごとく投与された油性分、すなわち眼軟膏基材が眼表面で薄膜を形成し涙液蒸発を抑制したと考えられた。この基材が白色ワセリン・流動パラフィン・ラノリンの混合物であるところから、この混合物がドライアイに対して効果のある油層治療薬となる可能性が示唆された。難治性ドライアイにおいては今までの水成分の評価のみでなく、今研究の如く油層の評価を行う必要があると示唆された。その欠乏による眼表面乾燥が明らかとなれば適切な油成分補充を行い涙液油層の再生をおこなうことで眼湿潤を回復できることも示唆された。

E. 結論

EEC症候群は涙液蒸発亢進型ドライアイを呈した。EEC症候群に対しての極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁塗布療法は涙液油層を改善し、涙液蒸発率を低減させ、眼表面湿潤に有効であった。重症ドライアイによる難治性眼表面疾患に対しては水分補充のみでなく、適度な油成分の補充も症例により有効であることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eiki Goto, Yukihiko Matsumoto, Mizuka K amoi, Koji Endo, Reiko Ishida, Murat Dogru,

Minako Kaido, Takashi Kojima, Kazuo Tsubota. Tear Evaporation Rates in Sjogren Syndrome and non-Sjogren Dry Eye Patients American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 81-85.

2. Atsuro Uchida, Miki Uchino, Eiki Goto, Eri Hosaka, Yuko Kasuya, Kazumi Fukagawa, Murat Dogru, Yoko Ogawa, Kazuo Tsubota. Non-invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 232-237.

3. Yu Ota, Yukihiro Matsumoto, Murat Dogru, Eiki Goto, Yuichi Uchino, Koji Endo, Kazuo Tsubota. Evaporative Dry Eye and Management of The Ocular Surface Disease in a Patient with Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC) Syndrome. Optom Vis Sci, 2008; 85, 795-801.

2.学会発表

(1) 大場恵美, 保坂絵里, 糟谷優子, 中川洋一,

齊藤一郎, 後藤英樹. Tsengの方法を用いた涙点閉鎖術による重症ドライアイ患者眼表面の改善. 第10回神奈川シェーグレン研究会. 2008.3.13.横浜

(2) 大場恵美, 山崎朝子, 保坂絵里, 糟谷優子, 山下章子, 御宮知達也, 村戸ドール, 松本幸裕, 坪田一男, 後藤英樹. 高温コーテリーを使用した涙点焼灼による涙点閉鎖術の治療成績. 第33回角膜カンファレンス.2009.2.20.大阪.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

特許取得

なし

実用新案登録

なし

3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

ナノメートルレベル生体薄膜の定量評価：
L*a*b*3次元表色系を応用した白色光涙液油層薄膜干渉像からの
薄膜厚みtopographyの作成

研究分担者 村戸ドール 慶應義塾大学医学部准教授

研究要旨

研究目的：現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチープンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健全な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造により眼表面を湿潤しているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立しておらず、それぞれの涙液層の欠乏に対しての治療も存在していない。本研究では涙液蒸発、眼表面湿潤に大きな役割を果たしていると考えられている涙液再表層である油層薄膜の客観的評価を行う為に白色光薄膜干渉像の色解析を行い、薄膜厚みtopographyを開発することを目的とした。白色光薄膜干渉の色解析においては干渉オーダーの決定が難しいことがわかっているため今研究ではその解決の為にL*a*b*3次元表色系を導入した。

研究方法：DR-1涙液油層干渉像観察装置を使用し、ヒト涙液を観察した。干渉像はパーソナルコンピューターに取り込まれ、色解析を行った。色解析の手順は、1)画像色分解より各ピクセルの色成分抽出、2) sRGBよりRGBへの変換、3) RGBよりXYZ表色系への座標変換、4) XYZ表色系よりL*a*b*色度空間座標変換、である。一方、基準厚みから色度空間への変換も行い、校正し薄膜厚みを算出した。この計算を涙液干渉像全ピクセルにおいて行い、直径約8mmの涙液画像の評価を行った。

研究結果：ヒト涙液油層の白色光薄膜干渉像(直径約8mm, 640x480 pixel)から涙液油層薄膜topographyを得た。正常人における涙液油層薄膜厚みは約100 nm、重症ドライアイに伴う難治性眼表面疾患における涙液油層薄膜厚みは0~20nmであった。

結論：白色光薄膜干渉像の解析から薄膜厚みの定量が可能であった。ヒト涙液においては再表層の油層薄膜の厚みが定量可能であり、涙液蒸発、眼表面湿潤への影響を評価可能な重要な指標になると考えられた。正常者において一定の厚み(約100nm)を呈した涙液油層は重症ドライアイに伴う難治性眼表面疾患においては著明に減少または欠乏していた(0~20nm)。この重症ドライアイにおいて観察された涙液油層の減少・欠乏は疾患による眼乾燥の大きな要因になっていると思われた。またこの方法は今後涙液油層の再建治療の評価にも有効であると考えられた。

A. 研究目的

現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健全な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造により眼表面を湿潤しているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立しておらず、それぞれの涙液層の欠乏に対しての治療も存在していない。本研究では涙液蒸発、眼表面湿潤に大きな役割を果たしていると考えられている涙液再表層である油層薄膜の客観的評価を行う為に白色光薄膜干渉像の色解析を行い、薄膜厚みtopographyを開発することを目的とした。白色光薄膜干渉の色解析においては干渉オーダーの決定が難しいことがわかっているため今研究ではその解決の為にL*a*b*3次元表色系を導入した。

B. 研究方法

DR-1涙液油層干渉像観察装置を使用し、ヒト涙液を観察した。干渉像はパーソナルコンピューターに取り込まれ、色解析を行った。色解析の手順を以下に示す。

- (1)画像色分解より各ピクセルの色成分抽出、
 - (2)sRGBよりRGBへの変換、
 - (3)RGBよりXYZ表色系への座標変換、
 - (4)XYZ表色系よりL*a*b*色度空間座標変換。
- 一方、基準厚みから色度空間への変換を行い、両者を校正し薄膜厚みを算出した。この計算を涙液干渉像全ピクセルにおいて行い、直径約8mm、640 x 480 pixelの涙液画像の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、被験者に十分なインフォームドコンセントを行った上で、ヘルシンキ宣言ののっとり、学内の倫理委員会の承認を経て実施された。

C. 研究結果

ヒト涙液油層の白色光薄膜干渉像から涙液油層薄膜topographyを得た。正常者(図1)における涙液油層薄膜厚みは約100 nm(図2)、重症ドライアイに伴う難治性眼表面疾患における涙液油層薄膜厚みは0~20nmであった。

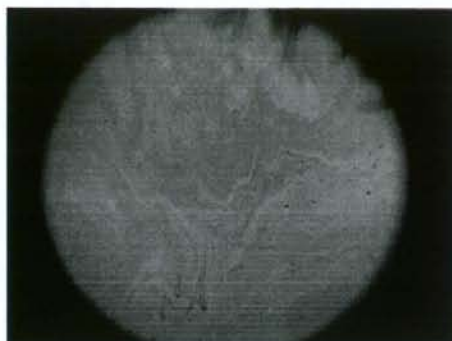


図1、涙液油層干渉像(正常者)

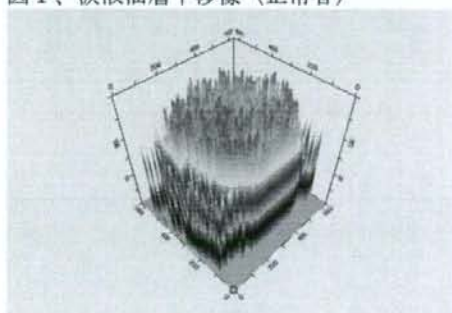


図2、図1の涙液油層干渉像から算出された涙液油層薄膜厚みtopography. 干渉像をつくる薄膜の厚みは約100nmと定量された。

D. 考察

白色光薄膜干渉像の解析から薄膜厚みの定量が可能であった。従来重症ドライアイ疾患においては水分量のみが眼表面湿潤度の評価に用いられていたが、涙液最表層において涙液蒸発を制御している涙液油層の評価が可能となった。この涙液油層は重症ドライアイ患者で著明に減少しており眼表面乾燥の大きな要因になっていることが考えられた。

E. 結論

白色光薄膜干渉像の解析から薄膜厚みの定量が可能であった。ヒト涙液においては再表層の油層薄膜の厚みが定量可能であり、涙液蒸発、眼表面湿潤への影響を評価可能な重要な指標になると考えられた。正常者において一定の厚み(約100nm)を呈した涙液油層は重症ドライアイに伴う難治性眼表面疾患においては著明に減少または欠乏していた(0~20nm)。この重症ドライアイにおいて観察された涙液油層の減少・欠乏は疾患による眼乾燥の大きな要因になっている

と思われた。またこの方法は今後涙液油層の再建治療の評価にも有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsuro Uchida, Miki Uchino, Eiki Goto, Eri Hosaka, Yuko Kasuya, Kazumi Fukagawa, Murat Dogru, Yoko Ogawa, Kazuo Tsubota. Non-invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 232-237.
2. Yu Ota, Yukihiro Matsumoto, Murat Dogru, Eiki Goto, Yuichi Uchino, Koji Endo, Kazuo Tsubota. Evaporative Dry Eye and Management of The Ocular Surface Disease in a Patient with Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Cleft

ting (EEC) Syndrome. Optom Vis Sci, 2008; 85, 795-801.

2. 学会発表

- (1) 大場恵美, 山崎朝子, 保坂絵里, 糟谷優子, 山下章子, 御宮知達也, 村戸ドール, 松本幸裕, 坪田一男, 後藤英樹. 高温コーテリーを使用した涙点焼灼による涙点閉鎖術の治療成績. 第33回角膜カンファレンス. 2009.2.20. 大阪.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

特許取得

なし

実用新案登録

なし

3) その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Goto, E. Dogru, M.	Tear Lipid Layer, Tear Evaporation and Tear Interferometry	Pandey, S.	Dry Eye and Ocular Surface Disorders	Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd	New Delhi	2006	55-71

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Goto, E, Matsumoto, Y, Kamoi, M, Endo, K, Ishida, R, Dogru, M, Kaido, M Kojima, T, Tsubota, K.	Tear Evaporation Rates in Sjogren Syndrome and non-Sjogren Dry Eye Patients	American Journal of Ophthalmology	144	81-85	2007
Uchida, A, Uchino, M, Goto, E, Hosaka, E, Kasuya, Y, Fukagawa, K, Dogru, M, Ogawa, Y, Tsubota, K.	Non-invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome	American Journal of Ophthalmology	144	232-237	2007
Ota, Y, Matsumoto, Y, Dogru, M, Goto, E, Uchino, Y, Endo, K, Tsubota, K.	Evaporative Dry Eye and Management of The Ocular Surface Disease in a Patient with Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC) Syndrome	Optometry and Vision Science	85	795-801	2008