

第 114 回 日本眼科学会総会 評議員会指名講演Ⅲ

眼画像診断の進歩

治療法選択のための新しい前眼部画像診断法

前田 直之

大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学寄附講座

共同研究者

西田 幸二, 湖崎 亮, 二宮 欣彦, 林 仁, 井上 智之, 島袋 幹子, 高 静花
竹原 敦子, 中川 智哉, 大家 義則, 淵端 睦, 戸田良太郎, 東浦 律子, 伊藤真理子

(大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室)

不二門 尚, 二宮さゆり, 黒田 輝仁, 別所建一郎(大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学教室)

西信 良嗣, 堀 裕一(東邦大学医療センター佐倉病院眼科)

大鹿 哲郎(筑波大学臨床医学系眼科)

安野 嘉晃(筑波大学数理物質科学研究科)

真野 富也, 福岡佐知子(多根記念眼科病院)

岡本 茂樹(岡本眼科クリニック)

陳 建培, 三橋 俊文, 福間 康文, 中尾 浩久, 関根 明彦

秋葉 正博, 弓掛 和彦, 雑賀 誠, 広原 陽子(株式会社トプコン)

洲崎 朝樹, 後藤 祐二(株式会社メニコン)

林 研一, 岡本圭一郎(株式会社トーマコーポレーション)

要 約

角膜トポグラファー, 波面センサー, および前眼部光干渉断層計(OCT)を用いて, 最適な治療法選択のため, 細隙灯顕微鏡検査や視力検査と相補的な前眼部画像診断法の開発を試みた。

角膜形状の光学的特性に及ぼす影響を定量化するため, 角膜高次収差を算出し Zernike 展開してベクトル解析を行った。円錐角膜, ヘルムホルツ角膜炎における角膜前後面の光学的特徴や, 円錐角膜におけるハードコンタクトレンズ装用時には, 角膜後面の高次収差が残余して視機能に影響することが判明した。また, 眼球の高次収差の Zernike ベクトル解析により laser *in situ* keratomileusis (LASIK) における従来型照射とカスタム照射の光学的特性の違いが明らかになった。

眼球高次収差の経時的変動を波面センサーで測定することによって, 涙液の動態が眼の光学的特性に及ぼす影響を評価した。その結果, 正常眼, 涙液減少型ドライアイ, および蒸発亢進型ドライアイにおける高次収差の変動の特徴が明らかとなり, ソフトコンタクトレンズ装用時の視機能の経時的変動や保湿成分の影響を客観的に検

討することも可能となった。さらに, 屈折矯正手術ではこの涙液動態による屈折のゆらぎの影響を考慮する必要性が示唆された。

前眼部 OCT を用いた角膜の細胞レベルでの観察をめざして, full-field OCT のプロトタイプを開発した。これにより, ヒト強角膜片の角膜上皮浮腫の状態や摘出豚眼角膜の眼圧上昇に伴う角膜上皮や角膜実質の変化を細胞レベルで評価することが可能であった。

前眼部三次元 swept-source OCT を用いて, OCT 角膜トポグラファーを開発した。円錐角膜, 角膜移植眼に対して角膜前後面の角膜形状解析を施行したところ, 従来の角膜トポグラファーで測定困難であった部位での形状解析が可能であった。また角膜内皮移植後では, 母角膜と移植片の境界面を認識することにより, 母角膜と移植片を分離して解析することも可能であった。

これらの前眼部画像診断法は, 角膜形状異常や涙液の視機能への影響, 角膜組織の細胞レベルの異常, あるいは病的角膜の形状をより正確に解析することを, 非侵襲的に行うことによって, 角膜疾患診断や治療の計画を立

別刷請求先: 565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学寄附講座 前田 直之

(平成 22 年 10 月 12 日受付, 平成 22 年 11 月 24 日改訂受理) E-mail: nmaeda@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

Reprint requests to: Naoyuki Maeda, M.D. Department of Vision Informatics, Osaka University Graduate School of Medicine, Room J 7, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka-fu 565-0871, Japan

(Received October 12, 2010 and accepted in revised form November 24, 2010)

てるうえで、有用となる可能性がある。(日眼会誌 115 : 297—323, 2011)

キーワード：細隙灯顕微鏡，視力検査，角膜トポグラフィアー，波面センサー，光干渉断層計

A Review

New Diagnostic Methods for Imaging the Anterior Segment of the Eye to Enable Treatment Modalities Selection

Naoyuki Maeda

Department of Vision Informatics, Osaka University Graduate School of Medicine

Abstract

New diagnostic instruments for imaging the anterior segment of the eye have been developed using the corneal topographer, wavefront sensor, and anterior segment optical coherence tomography (OCT). Data obtained from these instruments can be used to choose treatment modalities by providing information that is complementary to slit-lamp examination and visual acuity measurements.

Zernike vector analysis was used to evaluate the corneal higher-order aberrations to quantify the effects of the corneal shape on the optical quality of the eye. The analyses showed the optical characteristics of the anterior and posterior surfaces of the cornea in patients with keratoconus or pellucid marginal corneal degeneration. The association between the deterioration of optical quality during rigid gas-permeable contact lens wear in patients with keratoconus and the residual coma due to posterior corneal shape was suggested by the findings made with this method. Zernike vector analyses also revealed the differences in the ocular higher-order aberrations between conventional Laser in situ keratomileusis (LASIK) and custom LASIK.

Serial measurements of the ocular higher-order aberrations by a wavefront sensor enabled us to evaluate the effects of tear fluid dynamics on the optical quality of the eye. The findings clarified the characteristics of serial alterations of higher-order aberrations in normal eyes, dry eye with tear deficiency and dry eye with tear evaporation. The effects of internal lubricating agents on the soft contact lenses were also evaluated objectively. In addition, these results suggest that the effects of serial fluctuations in the ocular higher-order aberrations on re-

fractive surgery should be considered.

To observe the cornea at the cellular level with anterior segment OCT, a prototype machine of full-field OCT was developed. This made it possible to show epithelial edema in human donor corneas as well as the alterations in the epithelial layer and stromal layer associated with intraocular pressure elevation in *ex vivo* porcine eyes.

An OCT-based corneal topographer was developed using a three-dimensional anterior segment OCT with the swept-source principle. Corneal topographic analyses of the anterior and posterior surfaces either in eyes with keratoconus or following keratoplasty was possible even in where it was difficult for conventional corneal topographers to analyze accurately. Also, OCT-based corneal topographer analyzed the host and donor cornea separately following Descemet stripping automated endothelial keratoplasty by recognizing the host-graft interface.

The results from these new diagnostic methods for imaging the anterior segment of eye will be useful for the diagnosis of corneal disorders and the planning of treatment by evaluating the effects of corneal topographic abnormalities and tear fluid dynamics on visual function, by observing the abnormalities of the corneal tissue at the cellular level, and by showing corneal topography in diseased corneas more accurately and non-invasively.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 297—323, 2011)

Key words : Slit-lamp microscope, Visual acuity test, Corneal topographer, Wavefront sensor, Optical coherence tomography

I 緒 言

前眼部疾患診断のための眼科的検査として、約 50 年

前の Duke-Elder の教科書に記載されているものとしては、肉眼による視診，細隙灯顕微鏡検査，生体染色，涙液検査，角膜知覚検査，角膜厚測定，および角膜曲率半

径測定がある¹⁾。なかでも、細隙灯顕微鏡検査は、前眼部疾患の診断および治療方針の決定において不可欠かつ最も重要な検査である。

Gullstrand によって 1911 年に発明された細隙灯顕微鏡は、1922 年に Vogt が記念的な教科書を出版したことを契機に世界中に普及し、眼科診療における中核的検査となった。その後、疾患の病態の解明と治療の進歩により、我々が治療できるようになった疾患は飛躍的に増加したが、治療に必要な検査は大多数の疾患においては、依然この 100 年前に発明された検査法によって十分対応可能である。言い換えればそれほど細隙灯顕微鏡検査の発明は偉大であったといえる。

一方、前眼部疾患の治療方針決定において、細隙灯顕微鏡検査と同様に重要な役割を果たしているものとして視力検査が挙げられる。Snellen は 1863 年に文字視力表を開発した。その後 1909 年の第 11 回国際眼科学会において、視力検査の国際的な標準化が提唱された。

視力検査は、眼科において普遍的な検査であり、感覚としての視機能を評価する最も基本的な検査である。現在においても多くの前眼部疾患による視機能低下や治療効果判定を行ううえで大変有用である。

近年、角膜疾患に対する治療や屈折矯正手術における選択肢が広がり、治療方針決定のプロセスが複雑化している。これは治療法の低侵襲化と治療後の視覚の質の向上を同時に考慮して治療法を選択する必要があるためと考えられる。それと同時に細隙灯顕微鏡検査や視力検査の限界が明らかになりつつある。例えば、矯正視力が良好で細隙灯顕微鏡検査において一見正常に見えていても、角膜形状解析によって円錐角膜があれば laser *in situ* keratomileusis (LASIK) などの角膜屈折矯正手術は禁忌であり²⁾、手術適応を決定する際には、細隙灯顕微鏡検査や視力検査は必要であるものの十分ではない。同様に、屈折矯正手術後における薄暮時の視機能低下、コンタクトレンズ装用時あるいは軽度なドライアイでの見えにくさを訴える症例でも、細隙灯顕微鏡検査や視力検査で眼科医が客観的にその視機能低下を評価し、治療方針を決定することは困難である。

このような細隙灯顕微鏡検査や視力検査で得ることができない情報を、相補的に取得することができる新しい前眼部画像診断法が必要と考えられる。画像診断技術の進歩によって、角膜厚や角膜内皮細胞の検査³⁾、角膜形状解析⁴⁾、波面収差解析⁵⁾、生体共焦点顕微鏡検査⁶⁾、前眼部光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT) 検査⁷⁾、などの検査が臨床で利用可能になっている。これにより、多くの前眼部疾患の病態や重症度の把握はより正確に行えるようになってきている。しかしながら、これらの画像診断を併用しても、いまだに疾患の診断や治療法の選択に苦慮することも少なくない。

そこで我々は、角膜トポグラフィ、波面センサー、

および前眼部 OCT を用いて、治療法選択のための細隙灯顕微鏡検査や視力検査と相補的な役割を果たす新しい前眼部画像診断法のさらなる改良・開発を行った。

II 高次収差の定量的解析

眼疾患治療の目的の一つは良質な視機能の獲得・維持である。視機能の評価は、通常オートケラトメータやオートレフラクトメータで眼球の光学的特性を他覚的に検査し、視力やコントラスト検査、あるいは質問などによって自覚的に評価される。ところがこの過程では屈折異常は球面および円柱のみが評価されており、不正乱視の評価が行われない。ここでケラトメータの代わりに角膜トポグラフィ、オートレフラクトメータの代わりに波面センサーを使用すれば、角膜および眼球の不正乱視、すなわち高次収差の視機能に及ぼす影響を評価することが可能である(図 1)。

高次収差解析が臨床で行われるようになった最大の理由は、屈折矯正のパラダイムシフトである。従来は、正常眼には不正乱視はなく、屈折異常は球面および円柱レンズで測定して矯正する。また不正乱視は定量不可能で矯正不可能であるとされてきたが、現在では、正常眼にも軽度の高次収差があり、屈折異常は高次収差を含めて測定し、テーラーメイドで矯正する。つまり、不正乱視は定量可能で矯正可能と考えられ、wavefront-guided LASIK⁸⁾や非球面眼内レンズ⁹⁾、あるいは非球面コンタクトレンズなど高次収差を矯正できる治療手段が登場している。また、眼鏡、ソフトコンタクトレンズ、ハードコンタクトレンズによる見え方の違いは自覚的には明らかであるが、高次収差がその原因の一つと考えられる。

不正乱視を高次収差として解析する意義としては次の 3 つが考えられる。第 1 に、角膜形状異常の特徴を定量化することによる角膜形状異常診断の精度の向上である。第 2 は視機能への不正乱視の影響評価である。図 2 は、Zernike 多項式の 2 次から 6 次までの項とその項が単独で同量の収差を有した場合に生じる網膜像のシミュレーションである。同じ高次収差量であっても高次収差成分によって生じる網膜像が異なってくる。よって、高次収差を Zernike 解析し、その成分の構成を精査することによって、個々の症例が不正乱視によってどのように見えにくいのかを具体的に把握できる可能性がある。第 3 は、不正乱視の治療を考えたとき、具体的にどの成分をどこまで矯正すべきか定量的に決定する必要がある。

以前、我々は波面センサーと角膜トポグラフィを同時測定可能な装置を開発し、さまざまな眼疾患における高次収差の特徴を示してきた^{10)~30)}。

さらに、高次収差解析を治療に利用すべく、波面センサーとして KR-9000PW(株式会社トプコン、東京)を用いて、Zernike ベクトル解析³¹⁾を施行した。

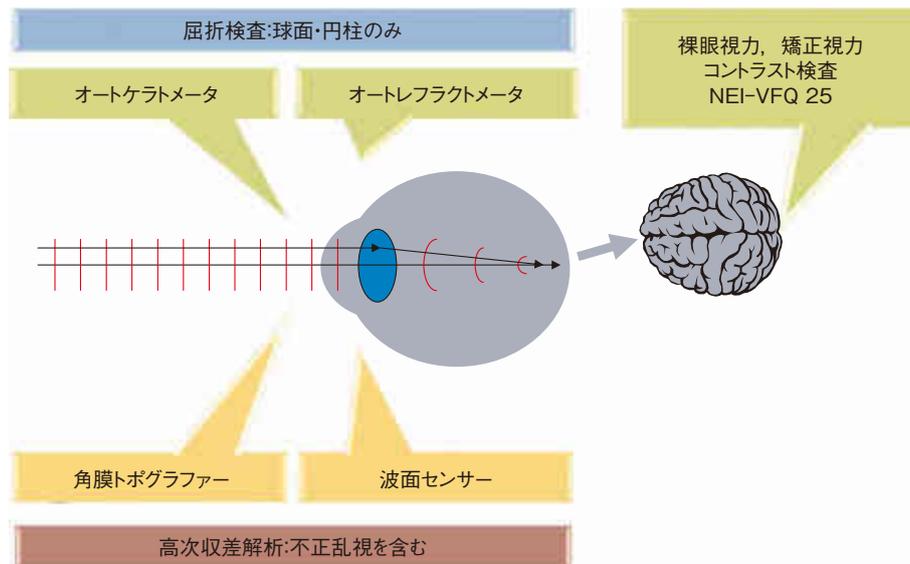


図 1 視機能評価法。

ケラトメータの代わりに角膜トポグラフィャーを、オートレフラクトメータの代わりに波面センサーを使用すれば、角膜および眼球の高次収差の視機能に及ぼす影響を評価できる。

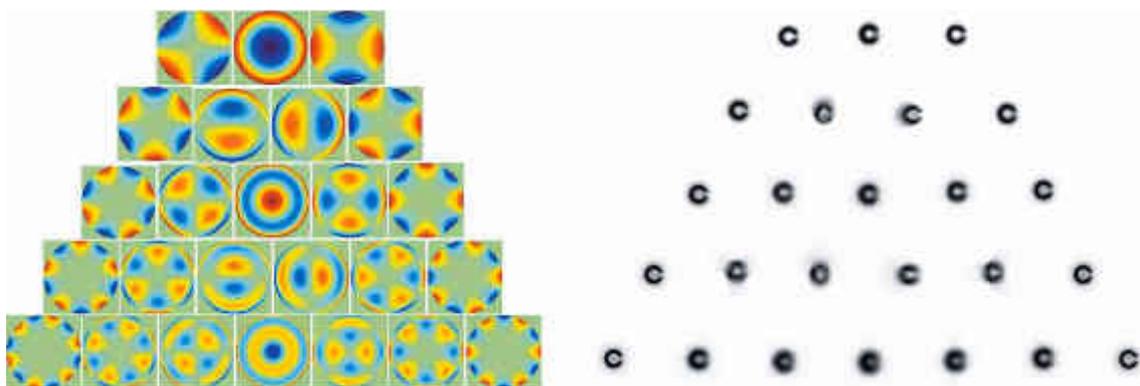


図 2 Zernike 多項式の項とそれによる網膜像。

左は、Zernike 多項式の 2 次から 6 次までの項の波面のパターンで、右は各項の収差の RMS (root mean square) が直径 4 mm 径で $0.2 \mu\text{m}$ の場合の網膜像のシミュレーションである。高次収差量がまったく同じでも生じる網膜像のパターンが異なる。

Zernike 多項式ではペアの項が多数存在する (図 2)。例えば図 3 左に示す如く、3 次と 4 次のペアの項をベクトル合成すれば、それぞれのペアの項を軸と量で表示することが可能となる。これにより 9 つの高次収差を 5 つにまとめることができ、また統計処理が容易になる。さらに成分ごとに Zernike ベクトルマップで 5 つの成分として解析することが可能である (図 3 右)。

図 4 は円錐角膜眼で、眼球の高次収差を Zernike ベクトル解析したものである。裸眼での眼球高次収差を測定すると、コマ収差が最も多く、それに球面収差、矢状収差と続き、その結果として網膜像は下に尾を引いている。これに対して図 5 の如くハードコンタクトレンズ装用時に測定を行うと、高次収差は減少しているものの、すべては矯正できていないことが分かる。さらに両者を比較すると、コマ収差は下方が遅く青色であったもの

が、逆に橙色になり、球面収差は負の青色から正の黄色に変化し、その結果として、網膜像も下に尾を引いていたものが、改善するものの逆に上方ににじんできた³²⁾。

図 6 および図 7 は、正常眼と円錐角膜で裸眼とハードコンタクトレンズ装用でのコマ収差を極座標表示したものである³²⁾。正常眼では裸眼でもコンタクトレンズ装用時でもコマ収差はわずかであるのに対して、円錐角膜の裸眼では、コマ収差の軸は 90 度方向、すなわち波面としては上方より下方が遅いコマ収差であるが、コンタクトレンズ装用時では、コマ収差は減少するものの、軸が逆になる傾向が示された。この結果から、円錐角膜眼にハードコンタクトレンズ装用を行うと、球面度数、円柱度数、および高次収差を矯正することができるが、高次収差が残余して、その主成分は軸が 270 度方向と本来とは上下逆方向のコマ収差であることが判明した。円錐角

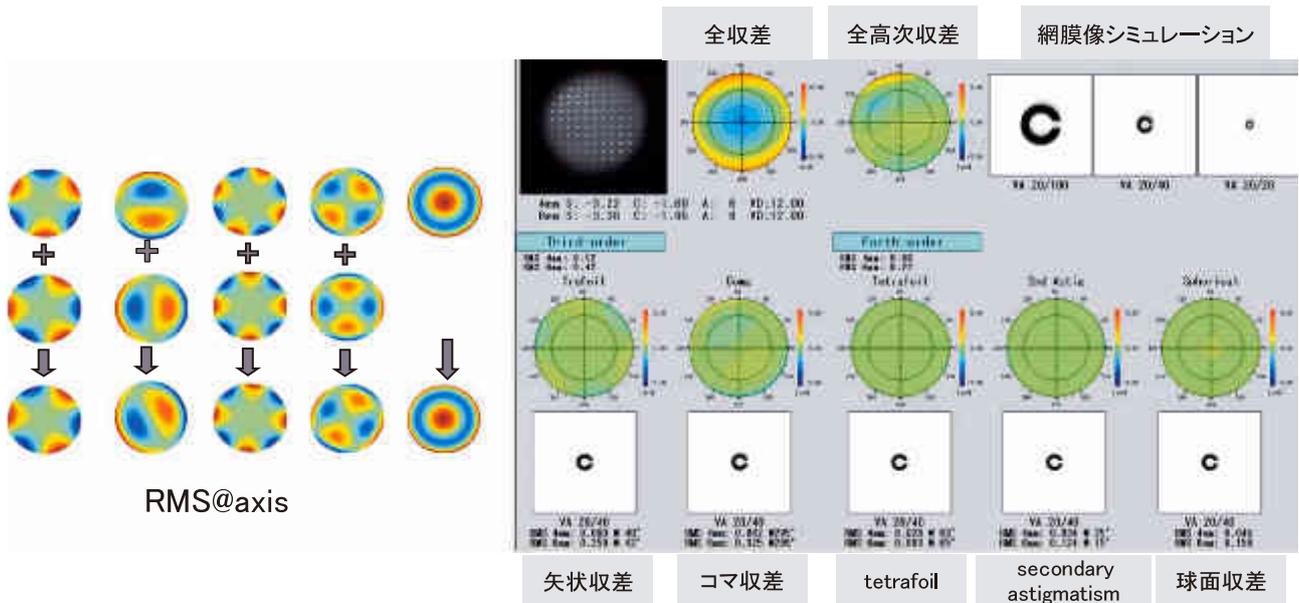


図 3 Zernike ベクトル解析と Zernike ベクトルマップ。

Zernike 多項式の 3 次と 4 次には、4 つのペアの項と 1 つの球面収差が存在する。Zernike ベクトル解析では、このペアの項をベクトル合成して収差量とその軸として表示する。
 右は、近視性乱視症例の出力例で、近視性乱視により全収差は中央の波面が遅いパターンを示す。高次収差は軽度でやや複雑なパターンをしているが、Zernike ベクトル解析をすると、矢状収差とコマ収差と球面収差の組み合わせが主体であることが分かる。

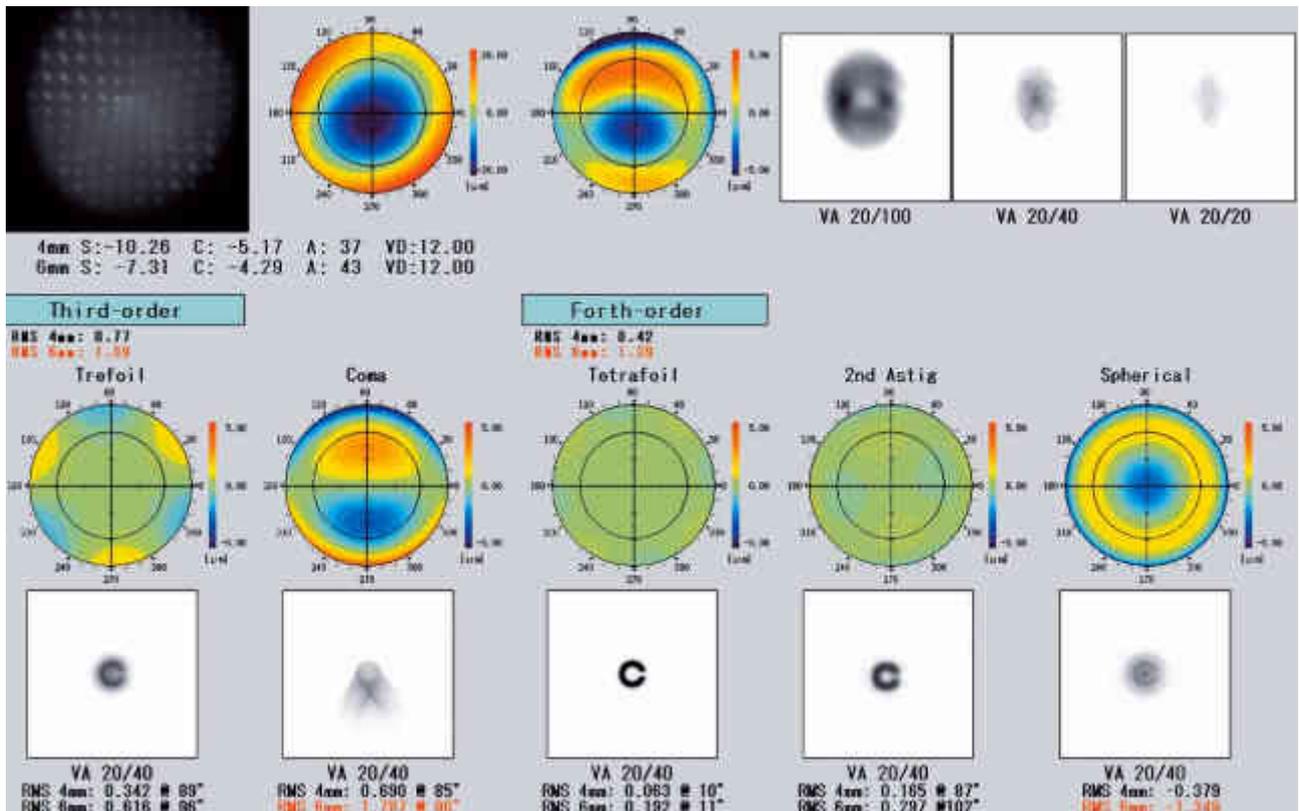


図 4 眼球高次収差の Zernike ベクトル解析：円錐角膜裸眼。

全高次収差は、上方の波面が速く、下方が遅いパターンを示し、網膜像は下に尾を引いている。ベクトル解析をすると、コマ収差が最も多く、それに球面収差、矢状収差と続くことが分かると同時に、コマ収差は垂直コマで下方の波面が遅く、球面収差が負となり、矢状収差は正常と反対のパターンとなっていることが分かる。

(文献 32 から許可を得て転載，改変)

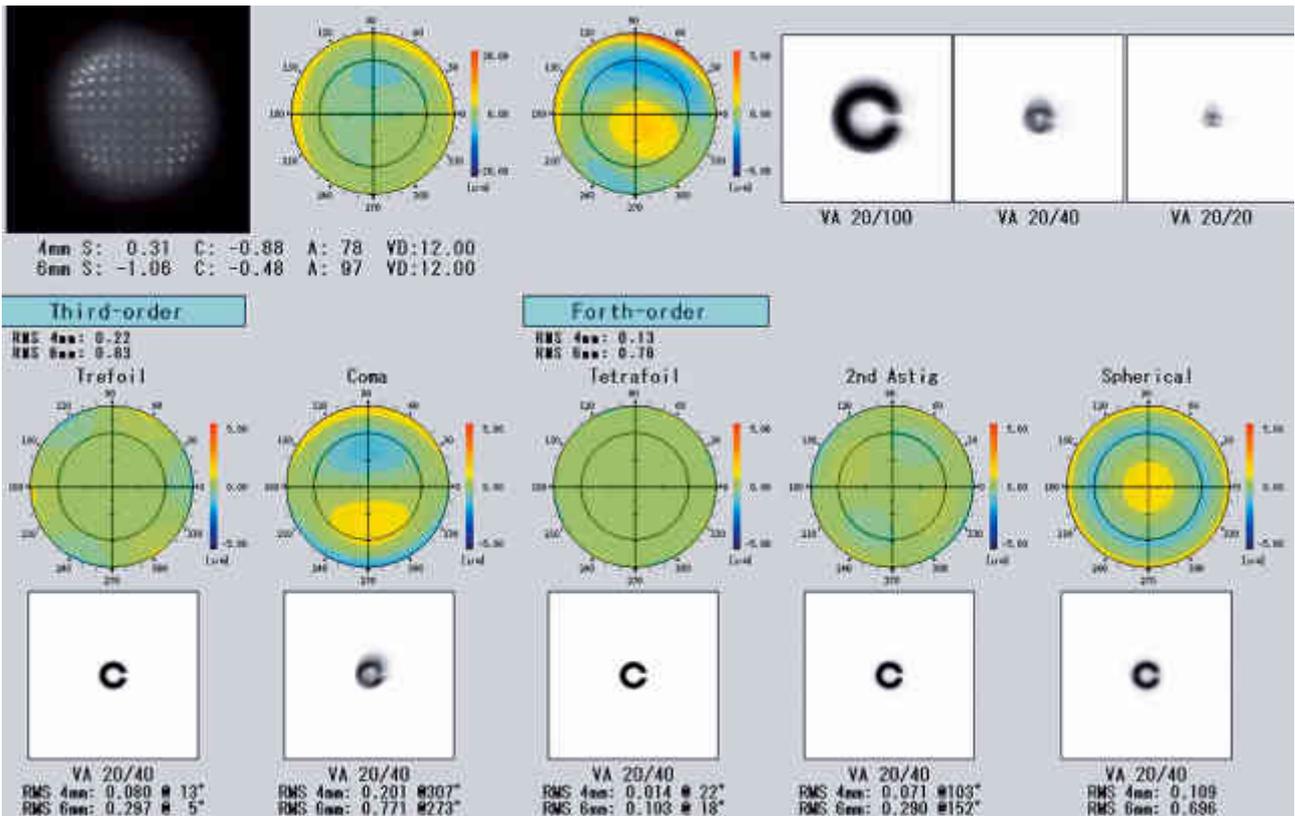


図 5 眼球高次収差の Zernike ベクトル解析：円錐角膜ハードコンタクトレンズ装着時。

図 4 と同一眼におけるハードコンタクトレンズ装着時の測定結果。全収差および全高次収差は著明に減少しているが、コマ収差と球面収差が裸眼の場合と逆のパターンとなっており、網膜像もわずかに上に尾を引いている。

(文献 32 から許可を得て転載，改変)

膜に対しハードコンタクトレンズを処方した際に、角膜が透明で眼底などに異常がなくともその矯正視力が 1.0 とならない症例が存在するが、その理由としてこの残余コマ収差が関与しており、円錐角膜においてハードコンタクトレンズを処方しても、その視機能に必ずしも満足されない理由の一つだと推測された^{32)~34)}

このハードコンタクトレンズ装着時の残余コマ収差の原因を探るには、角膜前後面の高次収差を個別に直接解析する必要がある。そこで角膜トポグラフィヤーとして Pentacam HR (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, ドイツ連邦共和国) を用い、前面および後面の高さデータより、直接高次収差を算出する方法を開発した³⁵⁾。図 8 に典型例の結果を提示する。正常眼では前後面のエレベーションマップがともに対称性を保っており、その結果、角膜前後面において生ずる高次収差はほとんど認められない。一方、円錐角膜では、前後面のエレベーションマップで中央よりやや下方に前方突出が認められ非対称なパターンを示している。これにより高次収差では、前後面ともコマ収差のパターンを呈した。ただし、コマ収差量としては前面が後面より強く、マップの色が両方で上下逆転しており、角膜コマ収差の軸が前面と後面で上下逆転していることが判明した。

図 9 に角膜前後面の高次収差を円錐角膜と正常眼で

Zernike ベクトル解析を用いて比較した結果を示す。全高次収差は、両群ともに前面より後面が小さく、すべての成分において、前後面ともに円錐角膜が正常よりも大きく、さらに円錐角膜では前後面ともにコマ収差が最大の成分であった。そのコマ収差を図 10 の如く収差量と軸で極座標表示すると、正常眼は前後面ともに中央に分布したが、円錐角膜の前面は上方に、後面は逆に下方に分布し、コンタクトレンズ装着時の残余コマ収差は、この角膜後面由来であり、さらに、裸眼の状態では後面の高次収差が前面の高次収差をある程度代償していることが示唆された。円錐角膜後面による角膜前面のコマ収差代償は、その収差量については他の研究でも示されているが³⁴⁾、軸に関しては本研究で初めて示された。この代償メカニズムであるが、角膜前面では、空気から涙液へと屈折率が増加するのに対して、角膜後面では、角膜実質から前房水へと屈折率が減少する。その結果、角膜前面と角膜後面が似通った形状を呈しているとそれによって生じる収差が、逆転するためと推測された。正常眼では角膜前後面の高次収差が少ないため、その傾向がはっきりしないが³⁶⁾、円錐角膜では高次収差が大きいためその傾向を示すことができたと考えている。

高次収差の主成分を量と軸で特定できると、それを治療できる可能性があり、現在、不正乱視矯正ソフトコン

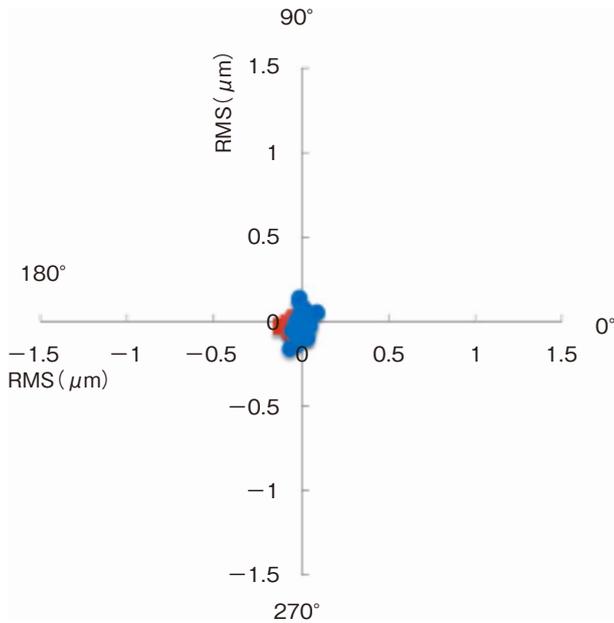


図 6 眼球コマ収差の Zernike ベクトル解析：正常眼での裸眼とハードコンタクトレンズ装着時。
眼球コマ収差を、その収差量と軸の極座標で表示したもの。正常眼 31 眼では、裸眼でもハードコンタクトレンズ装着時でもコマ収差はわずかであった。●：裸眼，■：HCL (ハードコンタクトレンズ) 装着時。
RMS：root mean square。
(文献 32 から許可を得て転載，改変)

タクトレンズの開発を試みている。

円錐角膜の類縁疾患であるペルーシド角膜変性においては、角膜菲薄部が円錐角膜より下方に存在し、その結果角膜頂点もより下方に存在している³⁷⁾。また角膜形状を長期間経過観察した症例において、コマ収差が増加することが示されているが³⁸⁾、本疾患における高次収差の視機能に及ぼす影響が円錐角膜とどのように異なるかは明らかではなかった。そこで円錐角膜と同様に Pentacam を用い、眼球高次収差を Zernike ベクトル解析し、円錐角膜ならびに正常と比較した。

結果を図 11 に示す³⁹⁾。円錐角膜ではコマ収差が優位であるが、ペルーシド角膜変性ではコマ収差も増加し、その軸も円錐角膜と同様の方向であったが、特徴としてコマ収差よりも矢状収差が優位であった。また興味あることに矢状収差を 3 倍角表示すると、その軸が円錐角膜とペルーシド角膜変性で逆の傾向を示し(図 12)、さらに球面収差も円錐角膜では負であるのに対して本疾患では正の値をとる傾向にあることが判明した。

本研究から判明した円錐角膜とペルーシド角膜変性の高次収差のベクトル解析マップ、および網膜像のシミュレーションの典型例を図 13 に示す。円錐角膜ではコマ収差が主体であることから網膜像の尾が 1 つであり、ペルーシド角膜変性では矢状収差とコマ収差によって尾が 2 つとなっている。

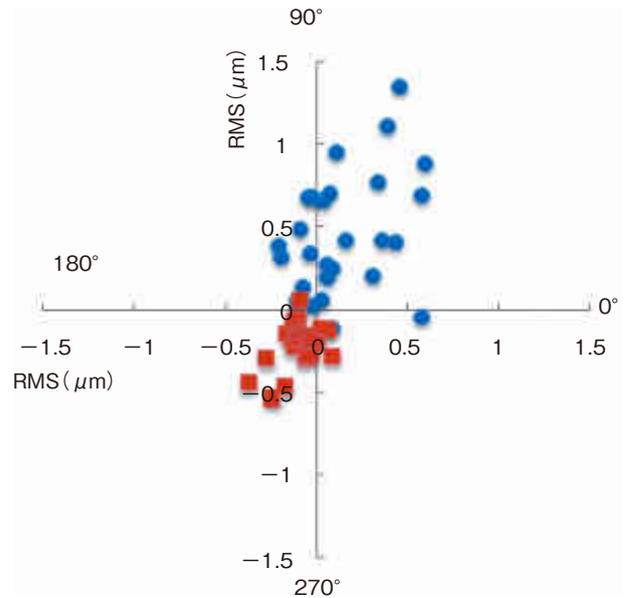
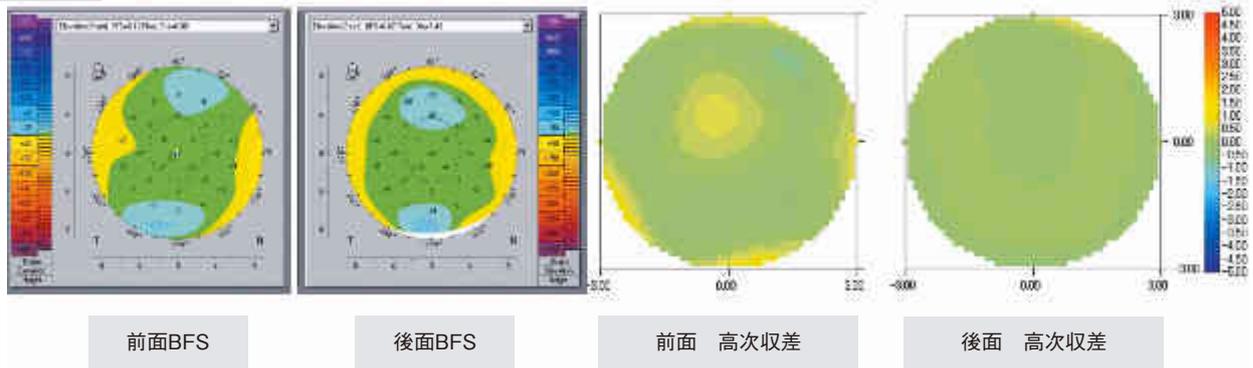


図 7 眼球コマ収差の Zernike ベクトル解析：円錐角膜での裸眼とハードコンタクトレンズ装着時。
眼球コマ収差を、その収差量と軸の極座標で表示したもの。円錐角膜 27 眼では、裸眼に比べハードコンタクトレンズ装着時には収差量が減少し、軸が反転している。●：裸眼，■：HCL (ハードコンタクトレンズ) 装着時。RMS：root mean square。
(文献 32 から許可を得て転載，改変)

Zernike ベクトル解析は屈折矯正手術の評価にも使用することが可能である。ニデック社製エキシマレーザー EC-5000 を使用して近視 LASIK を施行した対象において、従来型の照射と球面収差を考慮したカスタム照射である OATz (Optimizing Aspheric Transition zone) 照射を比較した⁴⁰⁾。両群に対して、KR-9000PW にて眼球高次収差を 4 mm 径で術前後に測定し、Zernike ベクトル解析を施行した(図 14)。術前後の全収差を比較することにより両症例とも LASIK によって近視がよく矯正されていることが分かるが、手術による高次収差の変化の差を直接解析することは困難である。しかしベクトル解析した状態で、術前術後の各高次収差の成分の差分をとることによって、術前の高次収差の影響を除外して評価することが可能となり、カスタム照射によって惹起される球面収差が少ないことが分かる。同様に図 15 に示す如く、ベクトル解析で従来型照射とカスタム照射を比べると、カスタム照射では球面収差の増加が有意に抑制され、球面収差の偏心によって生じるコマ収差も抑制され、全高次収差の増加が抑制されることを定量的に示すことが可能であった。

このように、高次収差の定量的解析は、角膜疾患や屈折矯正手術において、高次収差の視機能への影響や術式の改良を考えるうえで有効な評価手段であるが、今後白内障手術においても、以下の 3 つの理由から術前に角膜高次収差解析がスクリーニングとして全例に行われるよ

正常眼



円錐角膜

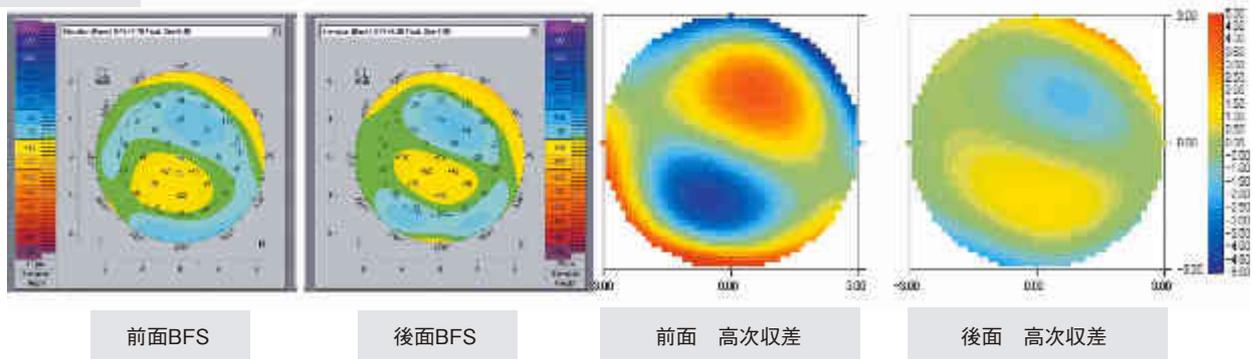


図 8 角膜前後面の高次収差解析。

上段が正常眼，下段が円錐角膜眼で，左から角膜前面，後面の BFS (best fit sphere) のエレベーションマップ，前面，後面の高次収差マップを示す。円錐角膜の高次収差マップでは，前後面でパターンが逆転している。(文献 35 から許可を得て転載，改変)

うになると考えている⁴¹⁾。

第 1 は角膜不正乱視の有無およびその程度の把握が目的である。進行した白内障だけ手術していた時代であれば，多少の角膜不正乱視は問題ではなく，むしろ，手術によって生じる乱視やその矯正としての抜糸などの目的で角膜形状解析が行われていた⁴²⁾。しかし近年では，白内障手術がより安全に施行できるようになったことに加えて，小切開手術が一般化した結果，手術によって生じる乱視はかなり軽減している。また眼内レンズ度数計算の誤差が減少してきたことによって，以前より軽症の白内障に対して手術が施行されるようになってきている。軽度の白内障であれば，進行した白内障で問題にならなかった程度の角膜不正乱視が問題になり得るし，多焦点眼内レンズでは多大な影響がでてくると考えられる⁴³⁾。白内障手術前に角膜の高次収差を評価すれば，角膜不正乱視が強い場合には，術後の視機能が十分得られない可能性があることを事前に説明することが可能になる。

第 2 は角膜形状異常に由来する術後屈折誤差である⁴⁴⁾⁴⁵⁾。近視に対する LASIK などの屈折矯正手術後では，通常の方法で眼内レンズ度数を決定すると術後遠視化しやすいことが知られている。屈折矯正手術を受けた

症例は，良好な裸眼視力にこだわりが強いと考えられ，術後の屈折異常はトラブルの原因となる可能性がある。我が国でも LASIK が累計 100 万件を超え，今後 LASIK 後の白内障手術における眼内レンズ度数決定法が問題になってくると考えられる。ところが，屈折矯正手術後であっても細隙灯顕微鏡検査によって手術による瘢痕が認識困難な症例も存在し，また本人が申告するとは限らない。よって，白内障手術前に屈折矯正手術の既往に関して問診を行うとともに，角膜形状解析異常の有無を他覚的に判定し，形状異常があった場合には，特殊な眼内レンズ度数決定法を用いるべきである。

第 3 は非球面，多焦点，トーリックといった光学的に付加価値を有する眼内レンズの登場である。従来であれば眼内レンズの度数が同じであれば，どの眼内レンズを挿入しても光学的には大差なかったものが，付加価値を有する眼内レンズでは同じ度数の眼内レンズを使用しても，選択するものによって術後の視機能は異なってくると考えられる。現在，非球面眼内レンズと球面眼内レンズが使用されているが，術前の角膜高次収差，特に球面収差を測定し，その適応を吟味している施設はわずかであると推測される。術後に眼内レンズの選択に関連した

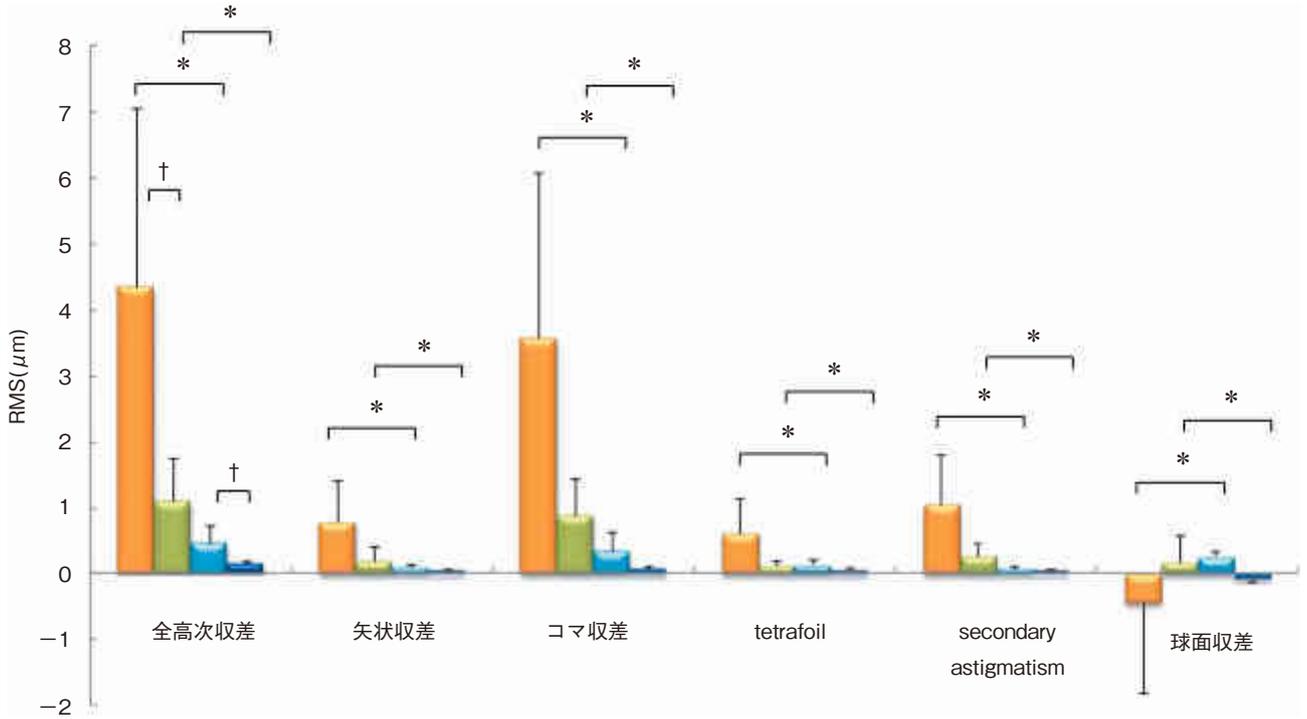


図 9 角膜前後面高次収差の Zernike ベクトル解析.

円錐角膜 28 眼と正常眼 24 眼の両群ともに前面より後面が小さく、すべての成分において、前後面ともに円錐角膜が正常眼よりも大きい。■：円錐角膜(前面), ■：円錐角膜(後面), ■：正常眼(前面), ■：正常眼(後面).

* : $p < 0.001$, Mann-Whitney rank sum test. † : $p < 0.001$, Paired t-test. RMS : root mean square.

(文献 35 から許可を得て転載, 改変)

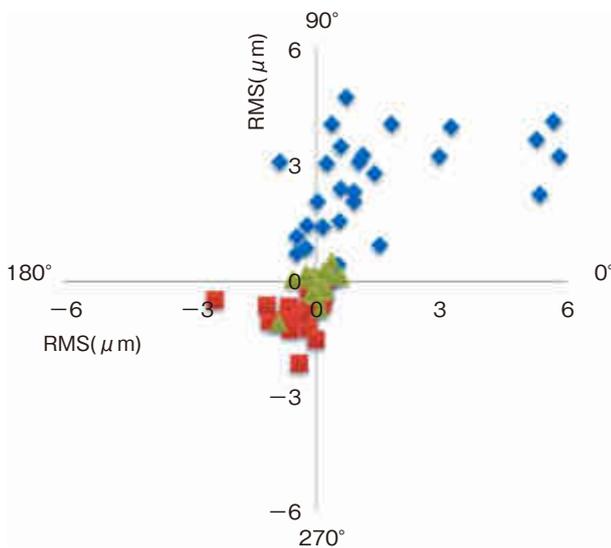


図 10 角膜前後面コマ収差の Zernike ベクトル解析.

円錐角膜 28 眼と正常眼 24 眼で、角膜コマ収差を、前面と後面について、その収差量と軸の極座標で表示したものの。円錐角膜では前面が後面よりコマ収差量が大きく、軸は逆転している。◆：円錐角膜(前面), ■：円錐角膜(後面), ▲：正常眼(前面), ×：正常眼(後面). RMS : root mean square.

(文献 35 から許可を得て転載, 改変)

トラブルを未然に防止するためには、少なくとも角膜の光学的特性が挿入予定の眼内レンズの光学的特性を十分に発揮することができるものであるか否かを評価しておくべきであると考えます。

そこで、図 16 のような白内障手術前のスクリーニング用プログラムを開発した⁴¹⁾。今後はこのようなソフトウェアを用いて、白内障手術予定者の角膜形状をスクリーニングして、眼内レンズの選択やインフォームド・コンセントに活用し、術後の視機能を評価し、その結果をフィードバックしていくことが望まれる。

広義の屈折矯正手術での治療法選択における高次収差解析の意義をまとめると、以下の如くなる。球面収差については、コンタクトレンズ、眼内レンズ、LASIK、有水晶体眼内レンズなど治療に由来する球面収差が、それ以外の部分の球面収差とどのような関係になるか考慮し、それらを合計した眼球球面収差を増加させないことが治療後の視機能を考えるうえで重要である。コマ収差も同様にコンタクトレンズ、眼内レンズ、LASIK、有水晶体眼内レンズなど治療によって変化しうるが、その原因は、それらの光学面の偏心、傾斜、あるいは光学面の非対称性に起因すると推測されることから、手術に際してコマ収差を増加させないことに注意して治療を行うことがその眼の視機能を良質に保つために必要である。

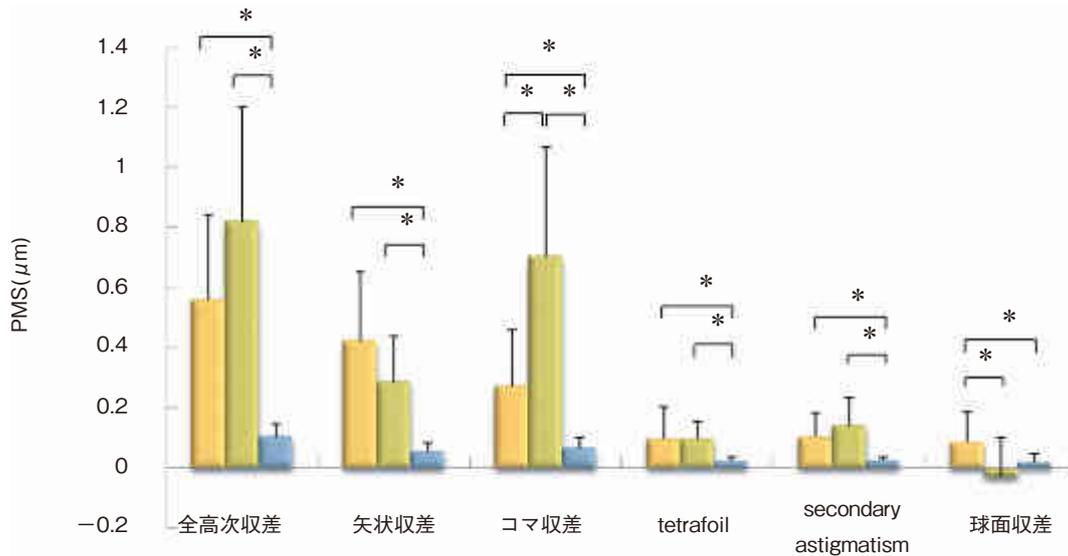


図 11 ペルーシド角膜変性の眼球高次収差の Zernike ベクトル解析.

ペルーシド角膜変性 20 眼, 円錐角膜 76 眼と正常眼 105 眼の結果で, 円錐角膜ではコマ収差が優位であるが, ペルーシド角膜変性では矢状収差が優位であった. ■: ペルーシド角膜変性, ■: 円錐角膜, ■: 正常眼. *: $p < 0.05$, Kruskal-Wallis, one way ANOVA on rank, RMS: root mean square.

(文献 39 から許可を得て転載, 改変)

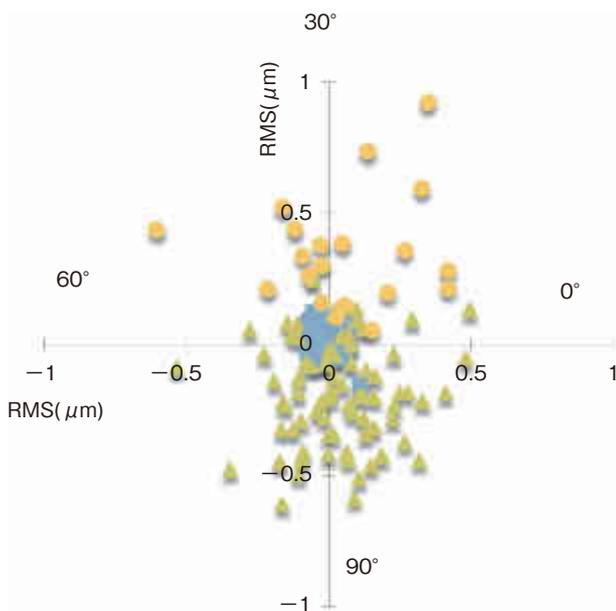


図 12 ペルーシド角膜変性の眼球矢状収差の Zernike ベクトル解析.

ペルーシド角膜変性 20 眼, 円錐角膜 76 眼と正常眼 105 眼の結果で, 眼球矢状収差を, その収差量と軸の極座標で 3 倍角表示したもの. ペルーシド角膜変性と円錐角膜では軸は逆転している. ■: 正常眼, ▲: 円錐角膜, ●: ペルーシド角膜変性. RMS: root mean square.

(文献 39 から許可を得て転載, 改変)

さらに高次収差を成分ごとに分解して解析し, その原因を探求すれば, 治療法を改良することが可能となる.

このように, 波面センサーにより眼球の高次収差, 角

膜トポグラファーにより角膜前後面による高次収差を測定し, Zernike ベクトル解析にて高次収差を成分ごとに量と軸で定量化する方法は, 角膜形状異常診断, 不正乱視の視機能への影響評価, 眼内レンズ, コンタクトレンズ, 屈折矯正手術の改良やテーラーメイド治療に有用であると思われる.

III 高次収差の連続測定

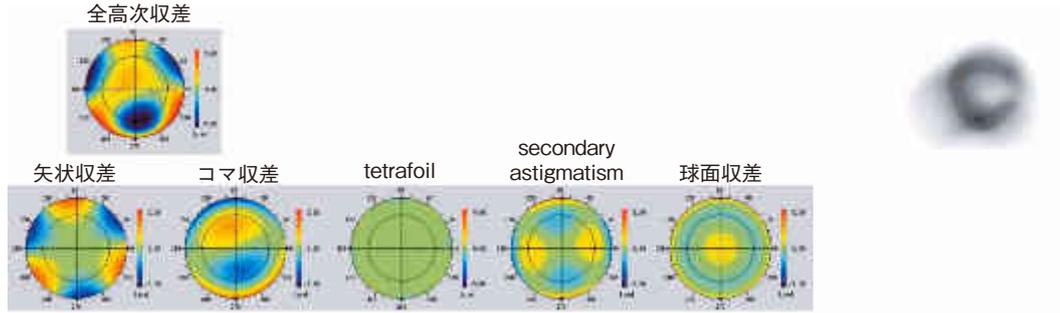
ここまでは高次収差を静的に解析したが, 現実には眼の屈折は動的である. この屈折の動的変化に関与する要因としては, 調節, 角膜前涙液層, 眼球運動, あるいはコンタクトレンズなどが考えられ, 高次収差も同様に動的に変動していると推測される.

そこで, 短焦点高密度型のプロトタイプの波面センサーを開発し, 眼球の高次収差を連続的に測定し, 検討を加えた. 用いた装置は Hartmann-Shack 型の装置で, lenslet の直径が $220 \mu\text{m}$ で, 焦点距離が $500 \mu\text{m}$, 直径 4 mm での測定点が最大 260 点, 直径 6 mm では最大 570 点である.

本装置を用いて, まず正常眼 20 眼における高次収差の変動を調査した⁴⁶⁾. 正常眼に 10 秒ごとに瞬目させ, 1 秒ごとに眼球の高次収差を瞳孔径 4 mm について 30 秒間測定した. この条件は, 自然瞬目であると瞬目間隔がばらついて統計処理が難しいこと, 正常者の瞬目間隔は 3 秒程度であるが, 1 秒ごとに測定する場合には 3 回の測定で経時的変化をとらえるのは困難と考えられること, video display terminal (VDT) 作業などで瞬目間隔が延長することが知られており, その平均は 10 秒程度で

ペルーシド角膜変性

網膜像の尾が2つ



円錐角膜

網膜像の尾が1つ

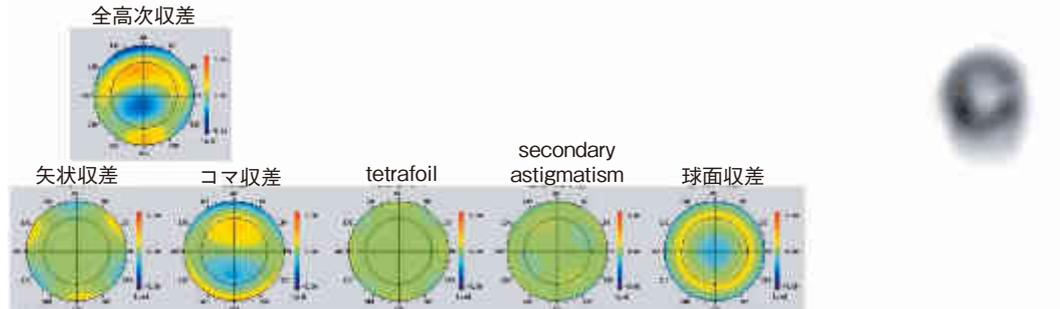


図 13 ペルーシド角膜変性と円錐角膜の眼球高次収差および網膜像のシミュレーションの典型的パターン。(文献 39 から許可を得て転載, 改変)

従来型照射

カスタム(OATz)照射

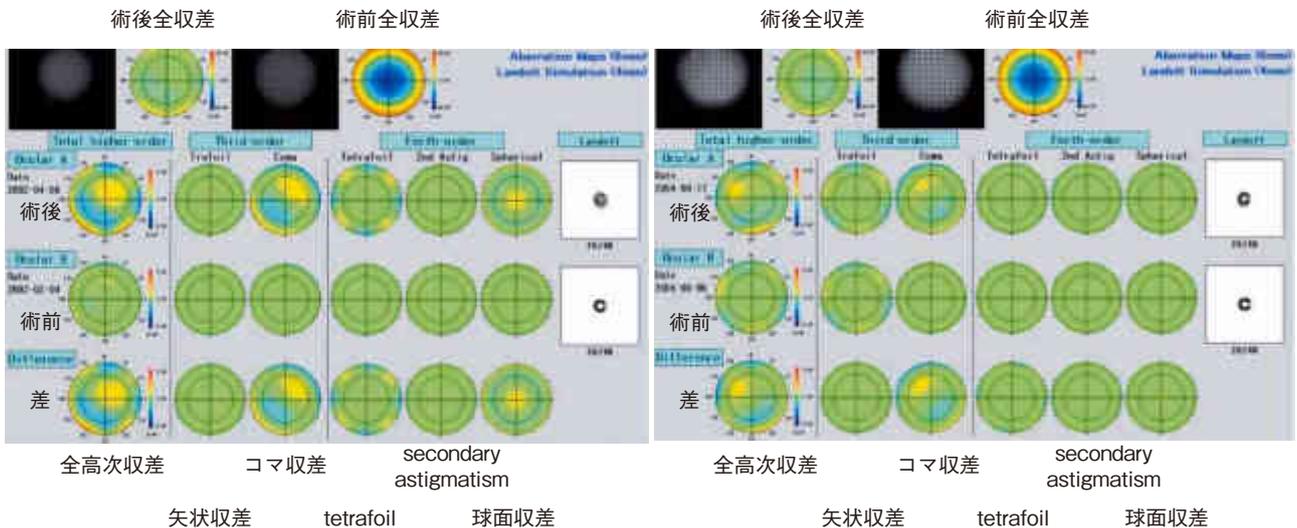


図 14 Laser *in situ* keratomileusis(LASIK)での眼球高次収差の Zernike ベクトル解析. Zernike ベクトル解析では, 従来型照射とカスタム照射による手術で惹起される高次収差を比較することが可能であり, 両者では球面収差が異なる.

(文献 40 から許可を得て転載, 改変)

あることから⁴⁷⁾, 現在のライフスタイルや VDT 作業などで眼精疲労やドライアイなどが出現することを考えると合理的であり, tear film stability analysis system (TSAS)でも 10 秒ごとに測定が行われていること⁴⁸⁾を

考慮して, このように設定した. よって, この本法は自然な状態での高次収差の測定でなく, むしろ瞬目を抑制した状態での高次収差の経時的変化である.

高次収差の経時的変動パターンを安定型, 動揺型, の

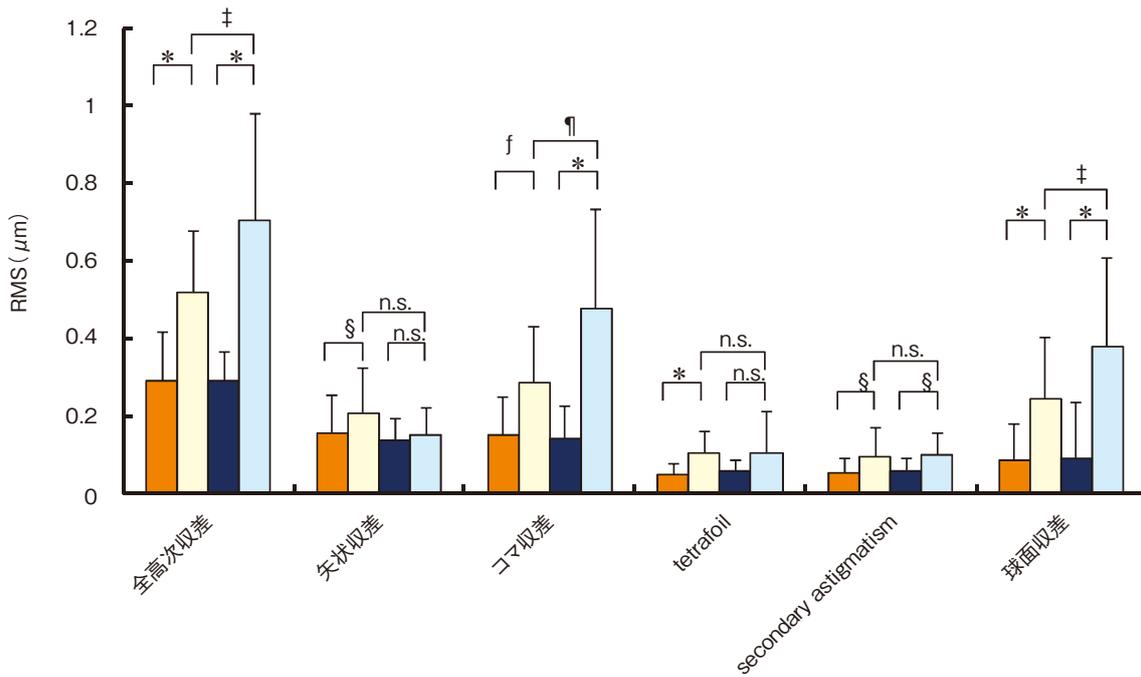


図 15 LASIK での眼球高次収差の Zernike ベクトル解析。
 従来型照射に比べてカスタム照射(OATz)では、球面収差とコマ収差の増加が抑制されている。■：OATz 術前，□：OATz 術後 1 か月，■：従来型術前，□：従来型術後 1 か月。
 *：p<0.001, †：p<0.01, §：p<0.05, paired t test. ‡：p<0.01, unpaired t test. ¶：p<0.01, Mann-Whitney rank sum test. n. s.：not significant, RMS：root mean square.

(文献 40 から許可を得て転載，改変)

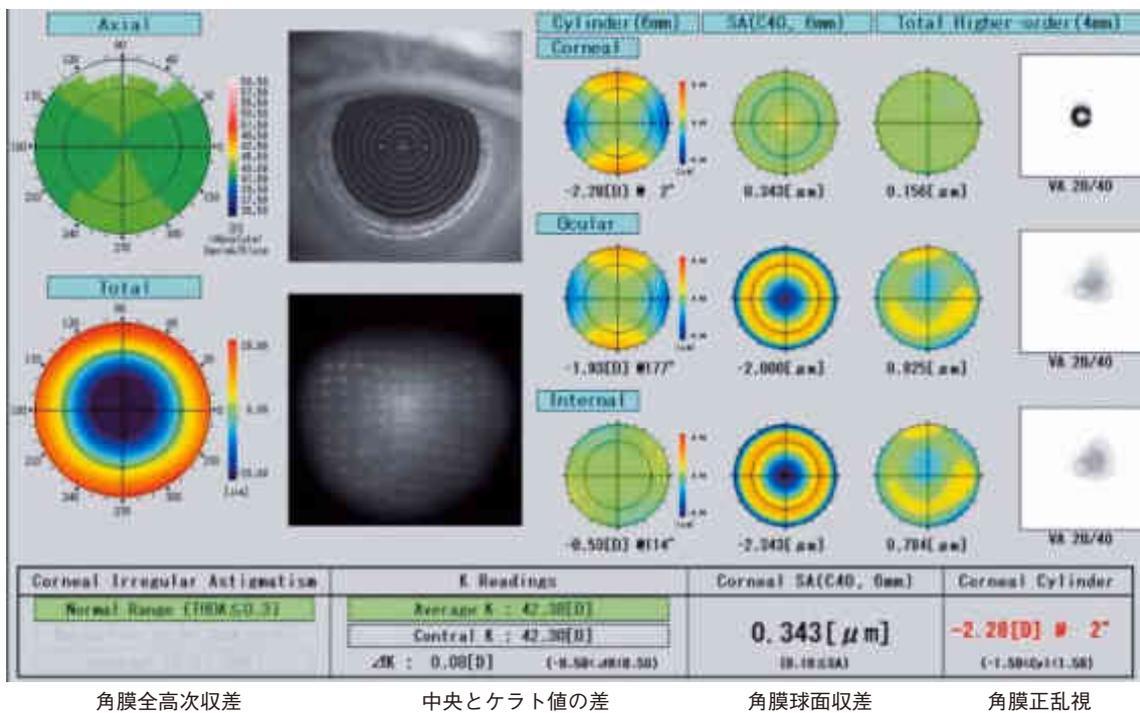


図 16 白内障手術前の角膜形状スクリーニングプログラム。
 強度近視眼における核白内障例であり、水晶体乱視によって三重視となっていることが予想されるが、角膜全高次収差，中央とケラト値の差，角膜球面収差は正常であり，角膜正乱視が存在している。

(文献 41 から許可を得て転載，改変)

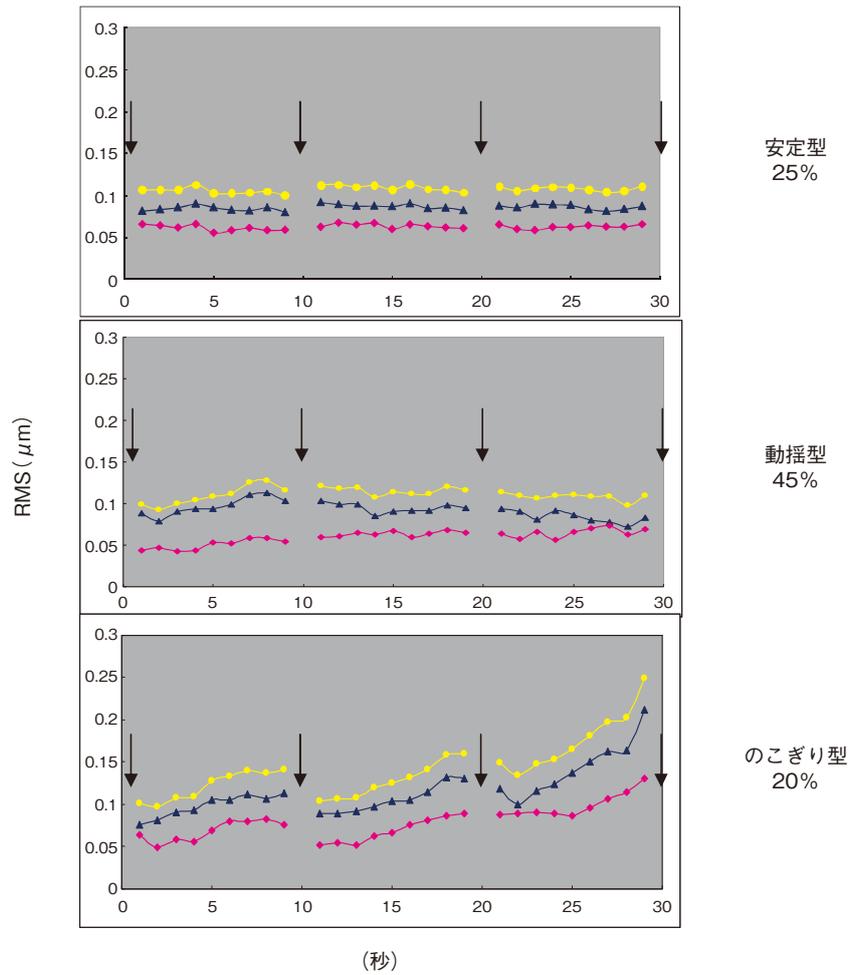


図 17 正常眼での瞬目抑制に伴う高次収差の経時変化。

縦軸は眼球高次収差量で横軸が時間。正常眼で瞬目を 10 秒ごとに抑制した場合の瞳孔径 4 mm での眼球高次収差の経時変化は、安定型、動揺型、のこぎり型および分類不能の 4 型に分類された。●：全高次収差、▲：コマ様収差、◆：球面様収差。

RMS：root mean square, 下矢印は瞬目。

(文献 46 から許可を得て転載, 改変)

こぎり型に分類すると、70% の正常眼は安定型ないし動揺型に分類された(図 17)。すなわち正常眼の大多数では瞬目を 10 秒ごとに抑制しても、少なくとも 30 秒間高次収差は安定していた。しかし、20% の症例は瞬目抑制時に高次収差が増加して瞬目後もとに戻る、のこぎり型を示し、10% は分類不能であった。図 18 に安定型とのこぎり型の典型例における高次収差の経時変化とそれに伴う網膜像のシミュレーションを示す。瞬目後 3 秒までは両者の高次収差や網膜像の経時変化に差は認められない。それ以降でも安定型では依然として高次収差も網膜像も安定しているが、のこぎり型では高次収差が増加し、網膜像が劣化した。このことから、正常眼においても高次収差を動的に解析すると、VDT 作業などにより瞬目間隔が延長すると視機能が低下することが予想される、のこぎり型の症例が一定頻度で存在することが示唆された。

次に、tear film breakup time (BUT) 短縮型ドライアイにおける高次収差の特徴について検討を行った⁴⁹⁾。これらは角膜上皮障害がないにもかかわらずドライアイ症状を訴える症例であり、涙液が不安定な蒸発亢進型のドライアイの軽症例と考えられる。正常眼と同様に瞬目を 10 秒ごとに抑制して 30 秒間の眼球高次収差を 10 眼で測定した。対象に瞳孔径が小さな症例が多く、また瞬目を 10 秒抑制することが困難なため、散瞳後に局所麻酔薬の点眼をし、5 分以上経過した後測定した。その結果、高次収差の経時変化にのこぎり型のパターンが顕著に認められた(図 19)。BUT 短縮型ドライアイは、細隙灯顕微鏡検査所見に乏しく、生体染色でも一見正常に見えるが、それに反して高次収差の変動が大きく、瞬目抑制下では安定した視機能が得られていないと推測された。今後は、このような症例に角膜涙液層の不安定性をもたらしている要因を突き止めることが、視機能改善の

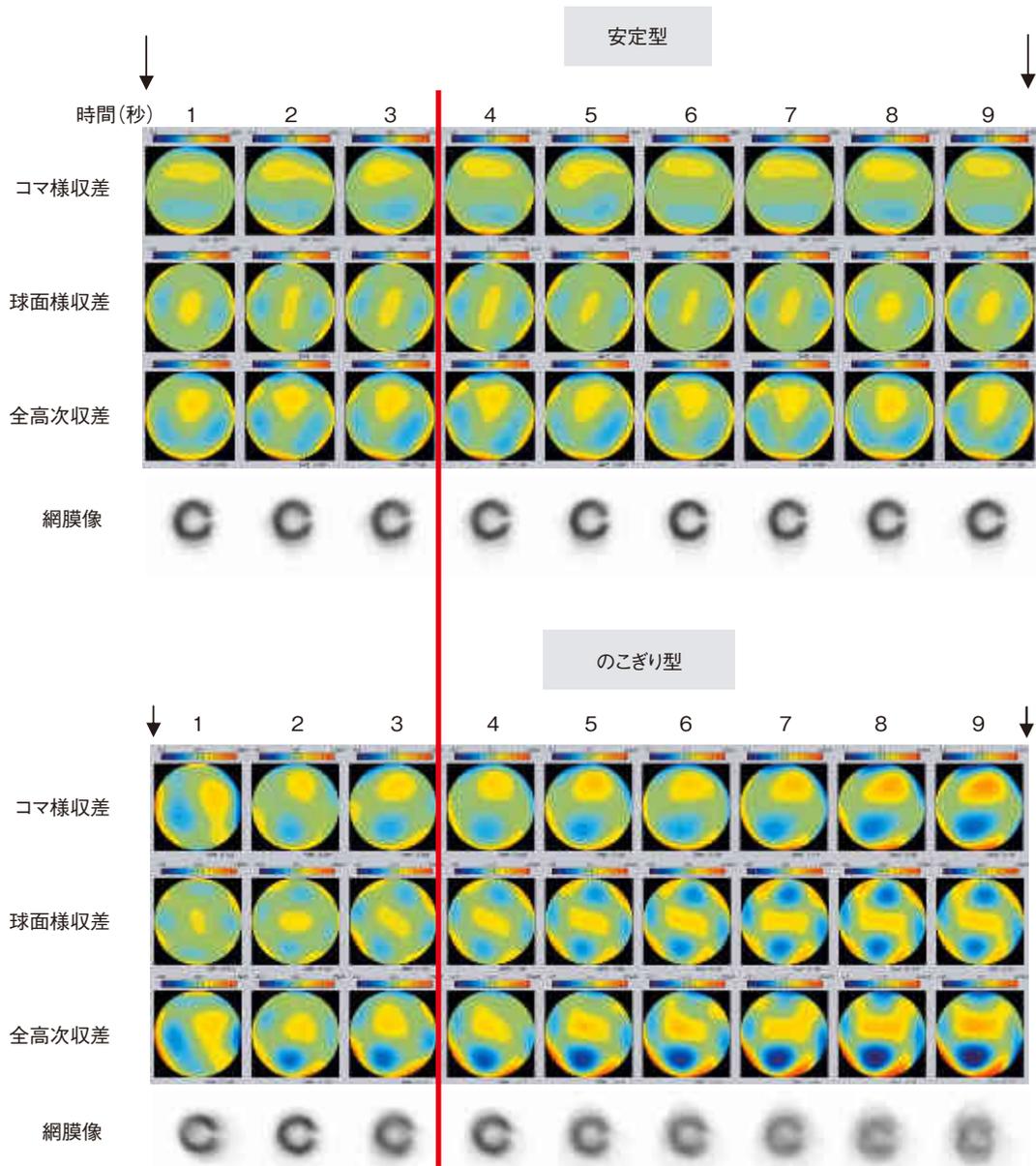


図 18 安定型とのこぎり型の瞬目抑制に伴う高次収差の経時的変化例。

両症例とも赤線の瞬目後3秒までは大きな変化はないが、のこぎり型ではその後高次収差の著明な増加とそれに伴う網膜像の劣化を認める。下矢印は瞬目。

(文献 46 から許可を得て転載、改変)

ための治療法を確立するために重要であろう。

さらに、涙液減少型ドライアイでも同様の検討を行った。その際、角膜中央に点状表層角膜症を認めない7眼と中央に点状表層角膜症を認める13眼を比較して検討した⁵⁰⁾。その結果、両群とも高次収差に経時的な変化はあまり認められず、中心に角膜上皮障害があると高次収差が高値を示す傾向が認められた(図 20)。角膜中央すなわち瞳孔領上に点状表層角膜症が存在すると、その上の角膜前涙液層が不安定となって BUT が短縮し、BUT が生じた後は高次収差が高値をとるため両群に差が生じると考えられた。理論的には瞬目直後から BUT までは高次収差が低値で、その後増加することが予想される

が、今回の1秒ごとの粗い測定ではその変化をとらえることができなかつたと思われ、今後より高速で測定する必要がある。

角膜高次収差を1秒ごとに15秒間測定した研究では、ドライアイでは瞬目後2~3秒後までは高次収差が若干減少した後増加し、その原因は角膜前涙液層の上下での涙液層の厚みの差であるとされている⁵¹⁾。その結果に反して本研究では高次収差に変動が少なかった。これは、涙液が少なすぎて角膜前涙液層が変動する余地がないことと眼麻酔で反射性の涙液分泌が抑制されていることが考えられた。

このように涙液減少型ドライアイ症例では、角膜中央

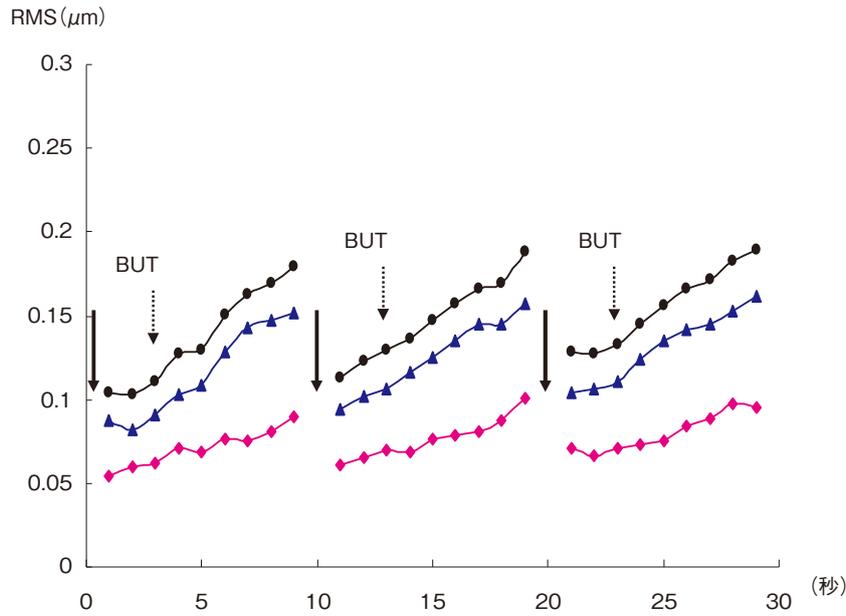


図 19 Tear film breakup time (BUT) 短縮型(蒸発亢進型)ドライアイの瞬目抑制に伴う高次収差の経時的变化。
 縦軸は眼球高次収差量で横軸が時間。のこぎり型のパターンを示し、コマ様収差の増加が顕著であった。
 ●：全高次収差、▲：コマ様収差、◆：球面様収差。RMS：root mean square。下矢印は瞬目。
 (文献 49 から許可を得て転載、改変)

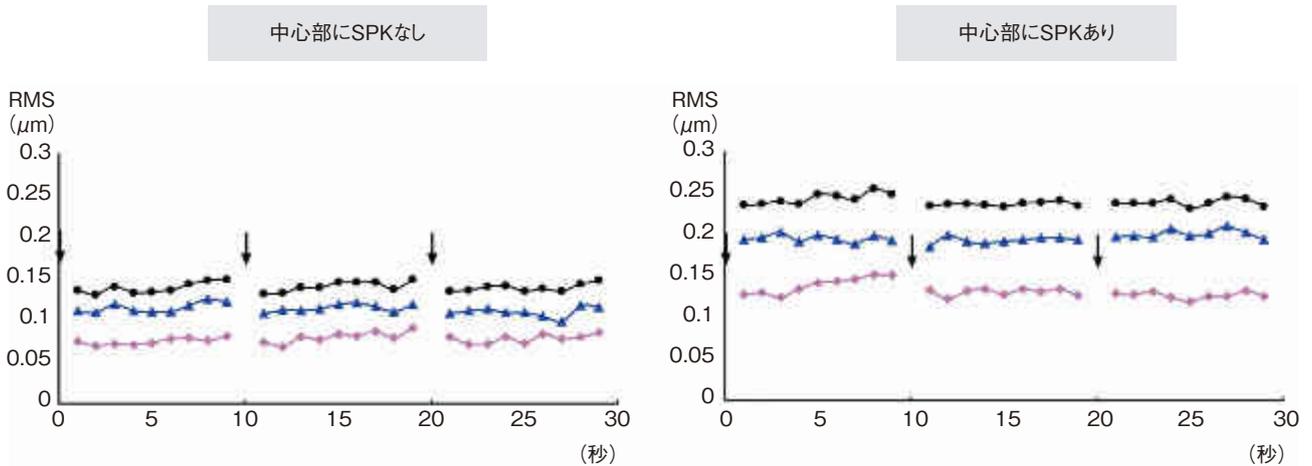


図 20 涙液減少型ドライアイでの瞬目抑制に伴う高次収差の経時的变化。
 縦軸は眼球高次収差量で横軸が時間。中央に SPK があると高次収差が高い傾向にあるが、両群とも高次収差の経時の変動は少ない。
 ●：全高次収差、▲：コマ様収差、◆：球面様収差。
 SPK：点状表層角膜症，RMS：root mean square，下矢印は瞬目。
 (文献 50 から許可を得て転載、改変)

の上皮障害の治療がその症例の視機能維持に重要であることが示唆された。また、フルオレセイン、プラチドリリング、そして波面で評価する BUT に差があることが知られているので²⁸⁾、その意義を詳細に検討する必要がある。
 図 21 は、軽度のドライアイに対して涙点プラグ挿入の前後で眼球高次収差の経時の変化を比較したものである⁵²⁾。この症例では、上下涙点へのプラグ挿入によって角膜上皮障害が消失したにもかかわらず、逆に視力障害を訴えた。さらに、瞬目と視力障害の関係も、瞬目直後

が最も視力障害が強いということ、二重の意味で視力障害が逆説的であった。その理由は、眼球高次収差の経時の変化をプラグ挿入前後で比較すると明らかになった。プラグ挿入後は高次収差が逆のこぎり型を示しており、これが瞬目直後の不良な視機能を反映していると考えられた。その原因としては、角膜前涙液層が過剰に貯留した涙液によって瞳孔領上で非対称となっていて、その後安定するためと考えられ、鼻涙管閉塞や点眼直後でも同様の機序で視力障害が生じていると推測される。

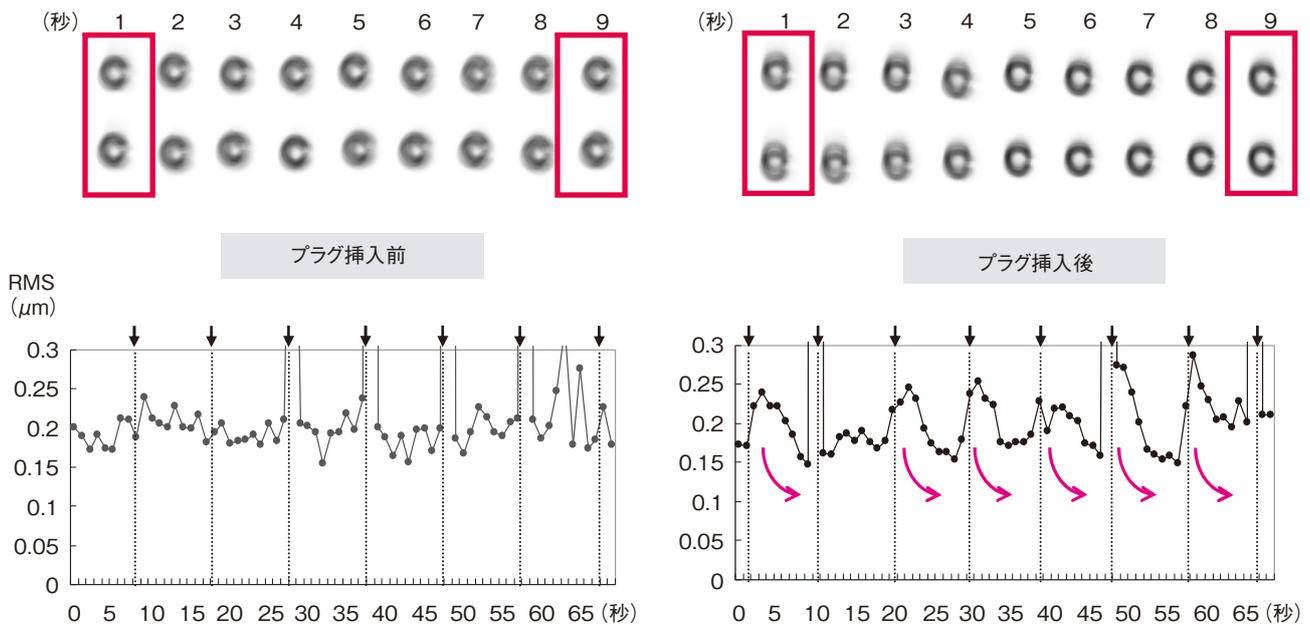


図 21 涙点プラグ挿入後視力障害を訴えた症例での瞬目抑制に伴う高次収差の経時の変化。

上段は網膜像，下段は眼球高次収差の経時の変化で，縦軸は眼球高次収差量で横軸が時間．プラグ挿入後に逆のこぎり型パターンが出現し，網膜像が瞬目直後より 9 秒後で改善している．RMS：root mean square．
下矢印は瞬目．

(文献 52 から許可を得て転載，改変)

さて，コンタクトレンズは，その高い安全性と有用性から屈折異常の矯正手段として普及しているが，コンタクトレンズ装用時の視機能に関しては，矯正視力やコントラスト感度に関する検討が行われているものの，視機能の経時の変化についてはあまり検証されていなかった．しかしながら，コンタクトレンズは瞬目に伴って移動するし，コンタクトレンズ上の涙液層は裸眼と比較して一般に不安定であることが知られている⁵³⁾．特に，グループⅣの素材のソフトコンタクトレンズでは乾燥感を訴える症例が多く，その対策として人工涙液の使用やグループⅣのハイドロゲルソフトコンタクトレンズに保湿成分を含有させることが行われている．

そこで，グループⅣのソフトコンタクトレンズ装用時の眼球高次収差を測定して，ソフトコンタクトレンズに含まれる保湿成分の高次収差に及ぼす影響を調査した⁵⁴⁾．図 22 は高次収差の経時の変化を，コンタクトレンズ装用経験のない正常眼 15 眼と乾燥感を訴えるコンタクトレンズ装用者 15 眼で比較した結果である．正常眼では，素材が同じだと保湿成分の有無は高次収差の経時的変動にあまり影響を与えなかったが，乾燥感を訴えるコンタクトレンズ装用者では，保湿成分がない場合には逆のこぎり型パターンが生じることが判明した．また興味あることに，保湿成分があるコンタクトレンズ装用時には，裸眼よりむしろ高次収差の増加が抑制されていた．今後は，高次収差の瞬目後の変動を調査することによって，コンタクトレンズ装用後の視機能や乾燥感，あるいは適する素材を予測することが可能になると考えられる．

ところで，エキシマレーザーを用いる角膜屈折矯正手術では，前述した如く高次収差を矯正する目的で wavefront-guided LASIK などのカスタム照射が行われている．しかしながら，その際に使用される高次収差のデータは静的なものである．ある時点で高次収差を最小にすべく切除しても，瞬目後の高次収差の経時的変動によっては，必ずしもカスタム照射が 2 次の高次収差のみを矯正する従来型照射より光学的特性が優れるとは限らない可能性がある⁵⁵⁾．また，wavefront-guided LASIK などのカスタム照射において，術前の高次収差測定時に，長時間瞬目を抑制したり，ドライアイの症例に対して測定する場合には，この高次収差のゆらぎを十分考慮する必要があると思われる．

まとめると，瞬目抑制下で，正常眼，ドライアイ，コンタクトレンズ装用者に対して眼球高次収差を経時的に測定したところ，涙液，眼表面，およびコンタクトレンズが高次収差の変動に与える特徴が明らかとなった．角膜前涙液層，角膜上皮障害，あるいはコンタクトレンズによって，高次収差は異なったパターンで変動しており，高次収差の連続測定によって，視機能の動的変化をとらえ治療法を選択することが可能と考えられた．

Ⅳ 光干渉断層計による細胞レベルの観察

細隙灯顕微鏡検査の限界の一つとして，細胞レベルの観察が困難という点がある．これに対しては，スペキュラーマイクロスコープが開発され，角膜内皮と上皮の，さらに生体共焦点顕微鏡の登場によって，角膜上皮から

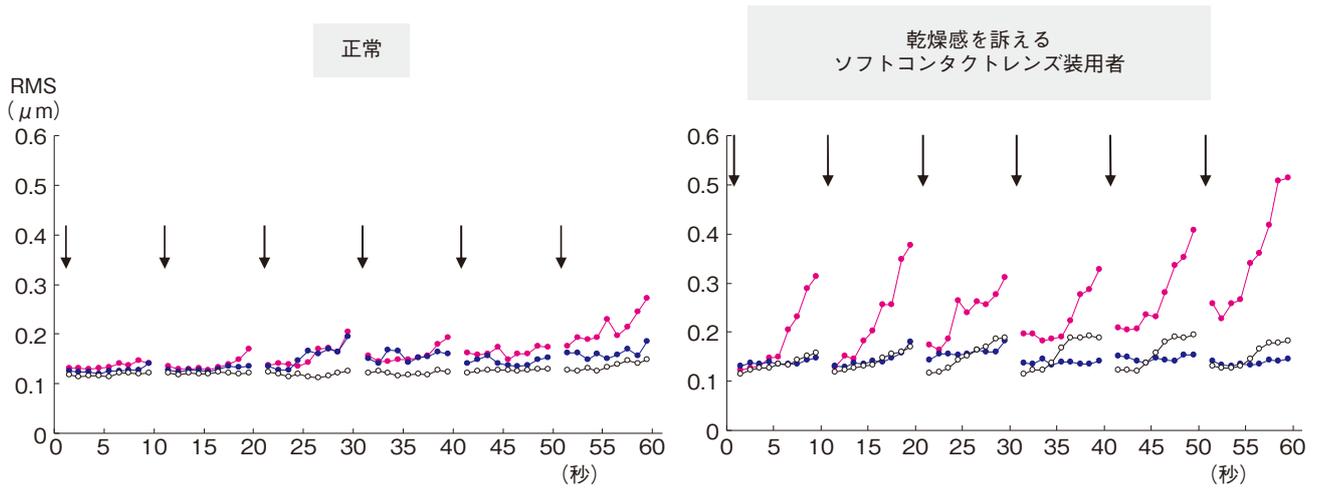


図 22 ソフトコンタクトレンズ保湿成分の瞬目抑制に伴う高次収差の経時的変化への影響。

縦軸は眼球高次収差量で横軸が時間。乾燥感を訴えるソフトコンタクトレンズ装用者群では、保湿成分がないとのこぎり型を呈するが、保湿成分により改善した。●：従来型ハイドロゲルソフトコンタクトレンズ(毎日使い捨て)、●：従来型ハイドロゲルソフトコンタクトレンズ+保湿成分(毎日使い捨て)、○：裸眼。RMS：root mean square。下矢印は瞬目。

(文献 54 から許可を得て転載、改変)

実質、そして内皮まで詳細に観察することが可能となった。しかしながら角膜組織に混濁があると、スペキュラーマイクロスコープや共焦点顕微鏡での組織の視認性は格段に低下し、正常組織は観察しやすいが病的な組織ほど観察困難であるという問題点がある。これに関しては、可視光で観察するスペキュラーマイクロスコープや 670 nm の波長で走査するレーザー共焦点顕微鏡と比較すると、より長波長で観察の方が深達性の点で有利であると考えられる。ただし、分解能の点では短波長が逆に優位である。

光干渉断層計(OCT)は、その登場以来⁵⁶⁾、網膜硝子体疾患の診断と治療を大きく塗り替えるほどのインパクトを眼科臨床に与えている。これは、従来の眼底検査が正面像かつ組織レベルで観察不可能であったことに対して、その断面像が非侵襲的にしかも組織レベルで観察可能であったことにより、眼底検査と相補的な役割を果たすことができたためと考えられる。

前眼部における OCT の使用は 1994 年に初めて報告され⁷⁾、それ以後前眼部疾患の病態の把握や、前眼部手術の術前術後の評価に使用されるようになって^{57)~60)}。ただし、現時点で臨床に使用されている OCT での観察は組織レベルのものである。

そこで、OCT を用いた角膜組織の細胞レベルでの観察を試みた⁶¹⁾⁶²⁾。使用した装置は、full-field OCT^{63)~65)}を用いたプロトタイプである。光源はハロゲンランプで、解像度が $2.1\ \mu\text{m}$ である(図 23)。従来の OCT がまず断層像を撮影するのに対して、full-field OCT ではビームをスキャンすることなく正面像を二次元で同時に取得できるという特徴がある(図 24)。試料の強角膜片を人工

前房(Barron artificial anterior chamber, Katena products, Inc, NJ, 米国)に固定し、 37°C の人工房水(ビーエスエスプラス[®] 500 眼灌流液 0.0184%, 日本アルコン株式会社, 東京)で内皮側を灌流した状態で、上皮側も同液に浸水させた状態で測定した。

図 25 は、摘出豚眼の角膜を full-field OCT で撮影したものである⁶²⁾。角膜表層細胞は、細胞境界が暗く、細胞質が明るく、そして核が暗く観察された。これに対して、翼細胞では、細胞質が低輝度になり、核がむしろ高輝度になっていた。基底細胞では、細胞質が暗くなり、細胞境界は高輝度となっていた。また実質では、実質細胞が観察され、その細胞質が高輝度の樹枝状のものとして観察された。共焦点顕微鏡では角膜実質細胞の核が高輝度に描出されるが、full-field OCT ではむしろ低輝度で、核が抜けて見えていた。同様に、Descemet 膜や内皮細胞も鮮明な画像として取得可能であった。

図 26 は、実験用ヒトアイバンク角膜の上皮および実質浅層の画像である⁶¹⁾。正面像から断層像を再構築することが可能で、この断面においては、角膜が保存液に長時間保存されていた結果、角膜上皮に浮腫が出現して、表層細胞が下層から脱落しかけているのが示された。また、この断面では、非常に小さな表層性の角膜実質の瘢痕が認められるが、その部位で Bowman 層が破壊され、その下に実質の瘢痕形成(黄矢印)が認められた。

Full-field OCT は、従来の OCT と比較して分解能が高いために、図 27 に示す如く、角膜実質の実質細胞を層ごとに表示することが可能であった。

さらに、固定や染色なしに組織を細胞レベルで観察可能であることから、組織の可逆的変化を経時的に観察す

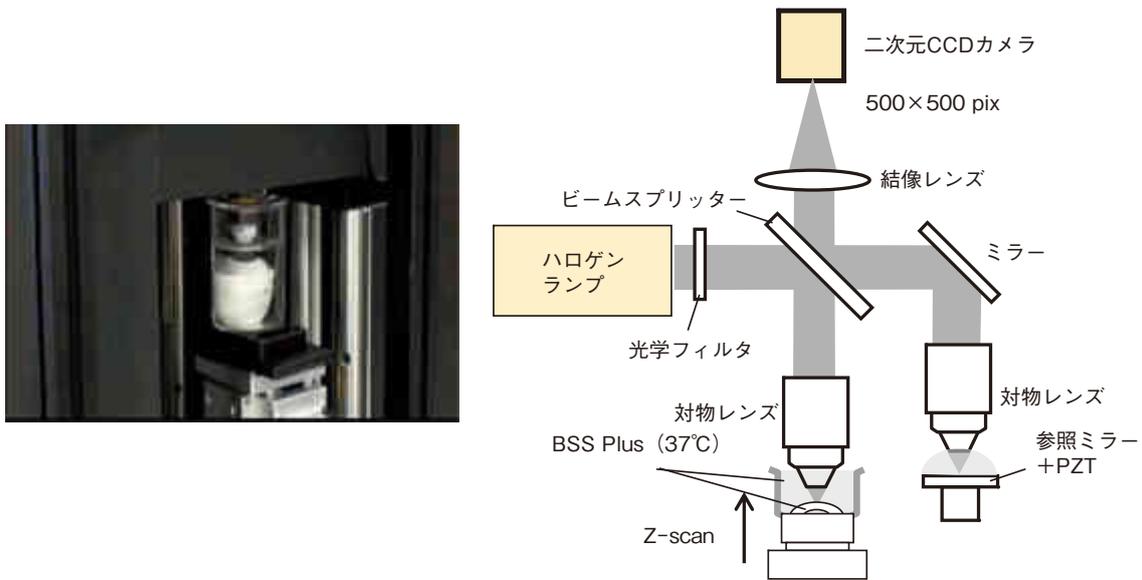


図 23 Full-field 光干渉断層計 (OCT) の構成。

本装置では、ハロゲンランプを光源として用い、検出器として CCD カメラが使われている。
PZT : piezoelectric translator.

(文献 61 から許可を得て転載, 改変)

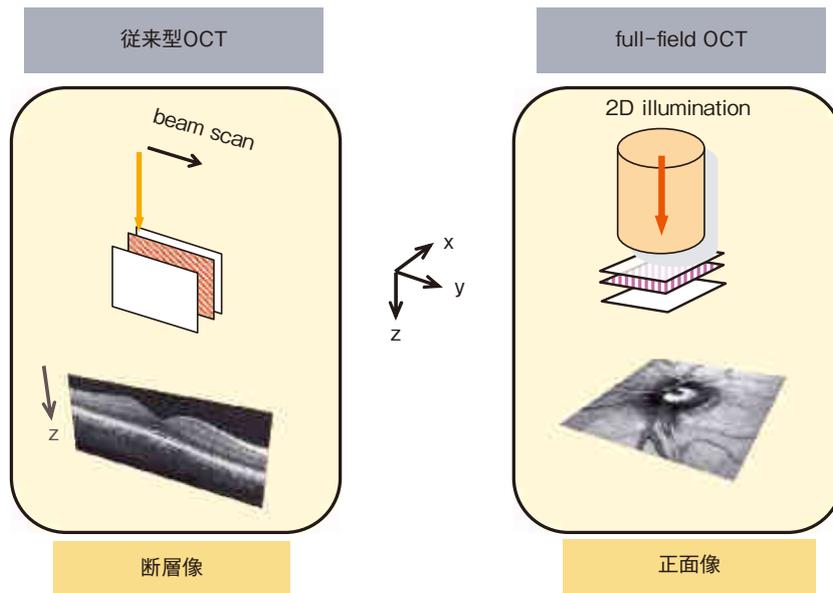


図 24 Full-field OCT の特徴。

従来型 OCT では、ビームを走査することによって断層像が得られるが、full-field OCT ではまず正面像を二次元的に取得する。

(文献 62 から許可を得て転載, 改変)

ることも可能である。図 28 は、摘出豚眼で眼圧変化が角膜上皮および実質浅層へ及ぼす影響を示したものである⁶²⁾。高眼圧の状態では、上皮細胞間に浮腫が生じ、細胞境界が明瞭になり、実質細胞が高輝度になっている。

今回の検討では、full-field OCT により角膜を細胞レベルで観察することが可能であったが、いずれも *ex vivo* の状態で観察を行っている。*Ex vivo* で非侵襲的に生体組織を観察することに意義がある領域としては、角

膜移植や再生医療が考えられる。ドナーの組織や再生医療で用いる細胞シートを臨床で使用する前に非侵襲的に細胞レベルまで確認して評価することは、これらの治療をより安全、確実に行うために重要であり、今後検討されるべき価値のある事項であると思われた。

さらに、装置を改良し *in vivo* で観察することが可能になれば、疾患の特徴や治療への反応を共焦点顕微鏡とは異なった角度から把握できる可能性がある。

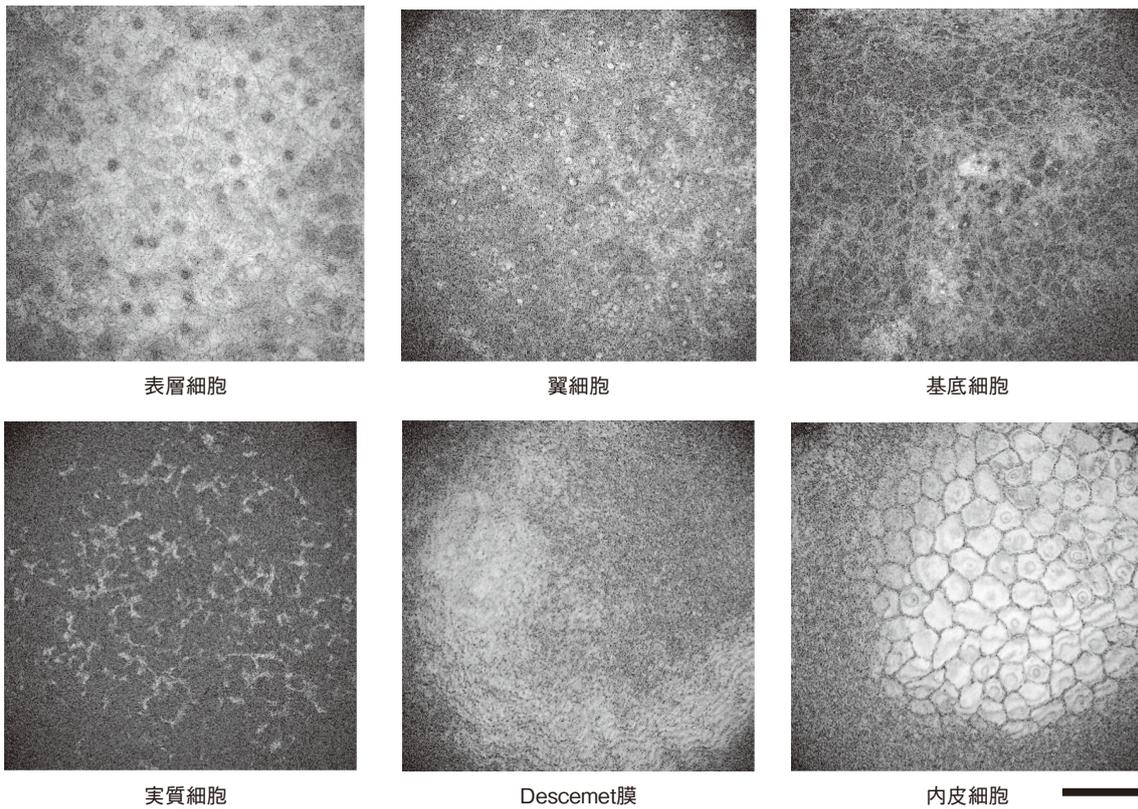


図 25 Full-field OCT による摘出豚眼角膜の画像。

表層細胞，翼細胞，基底細胞，実質細胞，Descemet 膜，内皮細胞のいずれも，full-field OCT によりレーザー共焦点顕微鏡に近い解像度で画像を取得することが可能であった．スケールバー = 100 μm.

(文献 62 から許可を得て転載，改変)

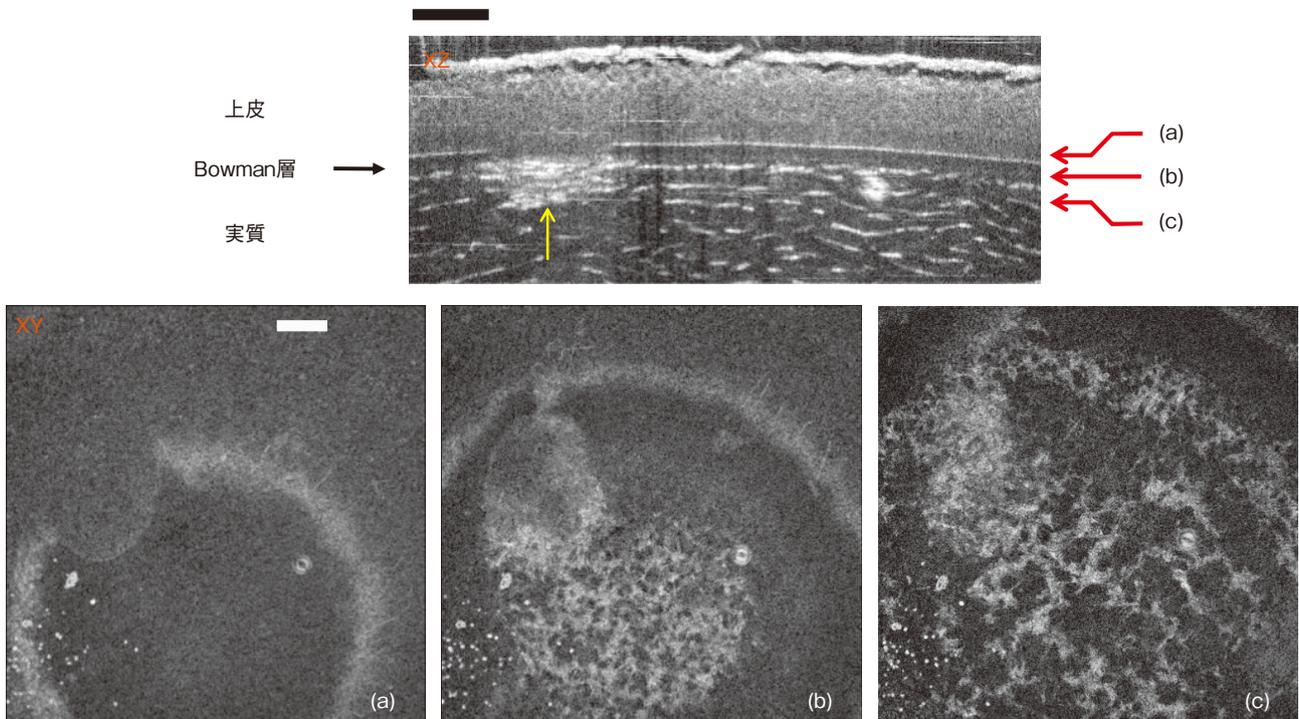


図 26 Full-field OCT による海外ドナー角膜の観察。

断層像では，最表層の角膜上皮が剝離しかけていることや微小な角膜瘢痕の部位(黄矢印)で Bowman 層が断裂していることが分かる．また，(a)，(b)，(c)での正面像では，Bowman 層，瘢痕および角膜実質細胞の関係がよく分かる．スケールバー = 100 μm.

(文献 61 から許可を得て転載，改変)

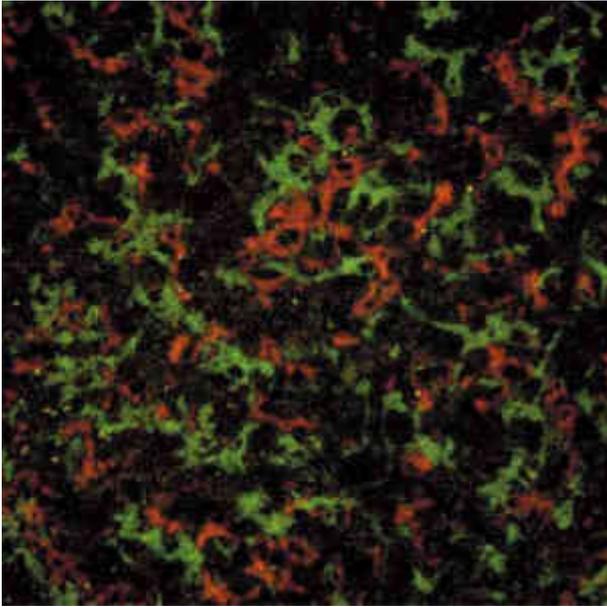


図 27 Full-field OCT による海外ドナー角膜の観察。
1.5 μm 間隔で撮影した画像を赤と緑で重ね合わせた。
両画像に重なる部分(黄)がほとんどなく、異なる層に存在する実質細胞が分離されて撮影されている。スケール
バー = 100 μm 。

(文献 61 から許可を得て転載, 改変)

V 光干渉断層計による角膜形状解析

前眼部 OCT は、基本的に細隙灯顕微鏡と同様に角膜の断層像を観察しているが、低倍率での角膜、隅角、前房を含む前眼部形状の観察は、狭隅角眼、緑内障濾過手術後⁶⁶⁾、角膜内皮移植術(Descemet stripping automated endothelial keratoplasty : DSAEK)後⁶⁷⁾、あるいは有水晶体眼内レンズの術前術後で有用である。また角膜厚、実質境界面の計測は、円錐角膜の診断⁶⁸⁾、LASIK⁶⁹⁾⁷⁰⁾、深層層状角膜移植術(deep anterior lamellar keratoplasty : DALK)⁷¹⁾、角膜内皮移植術後⁷²⁾⁷³⁾、エキシマレーザー治療的角膜切除術(PTK)⁷⁴⁾⁷⁵⁾、あるいは白内障手術の切開創の評価などに使用されている。さらに、高倍率で組織レベルの画像解析が可能なことで、角膜の創傷治癒などの評価にも使用されている。

現在までに前眼部 OCT による角膜厚分布のマップ表示や角膜曲率半径の測定が行われていたが、角膜の光学的特性を評価する目的での角膜形状解析として通常行われている角膜屈折力分布あるいは角膜高次収差のカラーコードマップ表示や指数の開発への応用は行われていなかった。近年の OCT の技術進歩により、角膜の三次元データを高速かつ精密に取得することが可能となった⁷⁶⁾。このことにより、角膜の光学的特性評価のための OCT による角膜形状解析が臨床応用可能と考えられた。

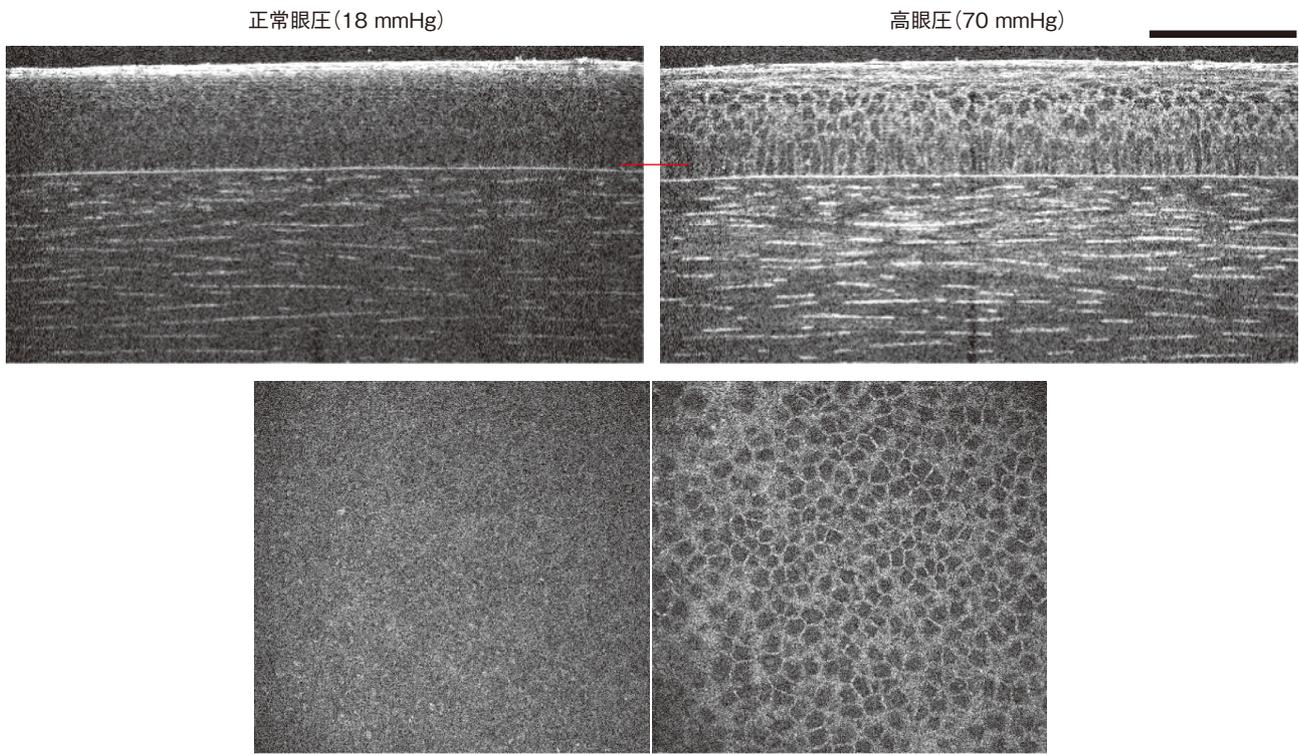


図 28 Full-field OCT による摘出豚眼角膜の眼圧による変化。

正常眼圧(18 mmHg)および高眼圧(70 mmHg)での断層像と、赤線部分での正面像。高眼圧によって、角膜上皮の細胞境界が明瞭になり、角膜実質細胞の輝度も増加している。スケールバー = 100 μm 。

(文献 62 から許可を得て転載, 改変)

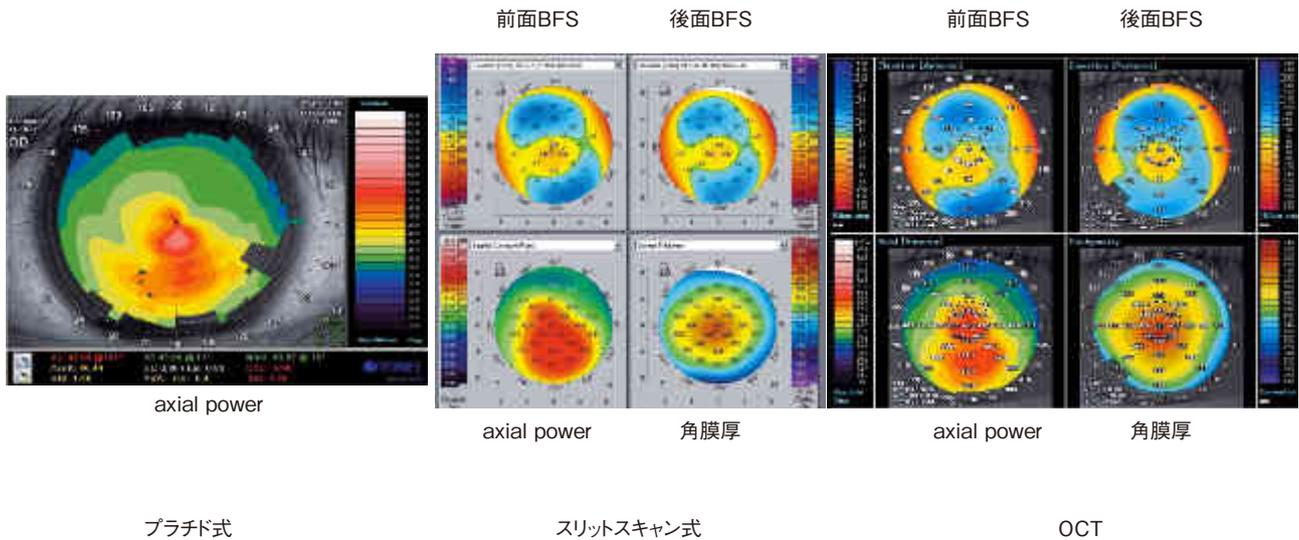


図 29 3種類の装置による円錐角膜の角膜形状解析。
 左からプラチド式，スリットスキャン式，および OCT で測定した結果であり，すべて同一スケールで表示している．いずれも類似したパターンを呈している。

(文献 62 から許可を得て転載，改変)

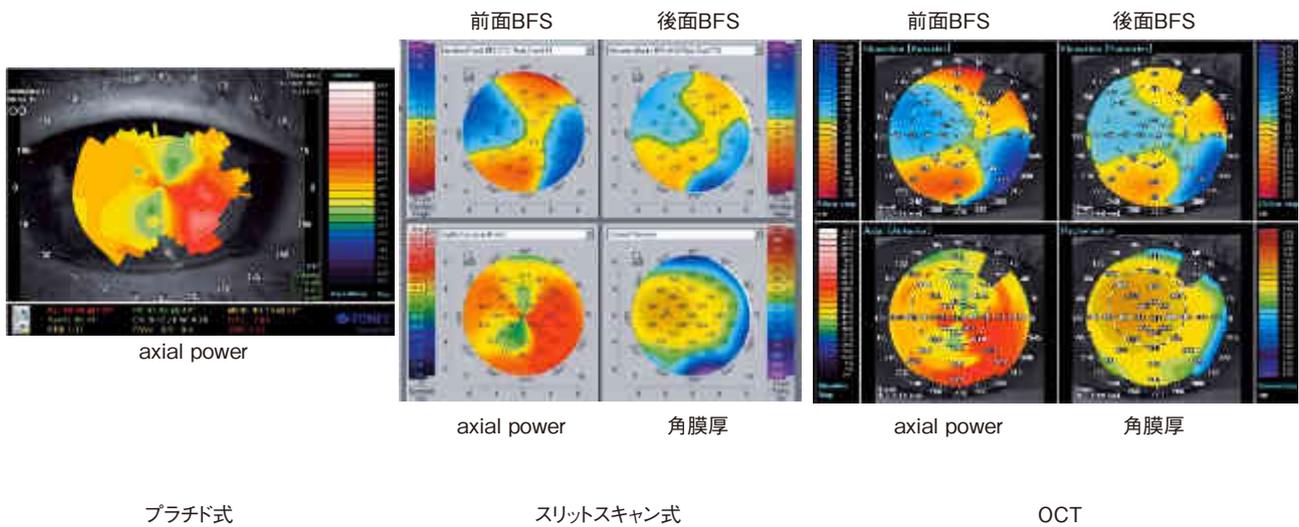


図 30 3種類の装置による全層角膜移植後の角膜形状解析。
 左からプラチド式，スリットスキャン式，および OCT で測定した結果であり，すべて同一スケールで表示している．スリットスキャン式，および OCT は類似しており，プラチド式は測定範囲が狭い。

(文献 62 から許可を得て転載，改変)

そこで，swept-source の前眼部 OCT である SS-1000(株式会社トーマコーポレーション，名古屋)を OCT 角膜トポグラファーとして使用することを試みた。

使用した装置は，波長が 1,310 nm，速度は 30,000 A-Scan/秒で，解像度が 10 μm である。角膜形状解析の際には，測定パラメーターとして，スキャンモードを Radial，1 断面での測定点を前後面とも 512 点に設定して，16 断面を用いて角膜前後面の立体再構築を行った。すなわち前後面とも測定点は最大 8,192 点とした。その測定径を 10 mm として，測定時間は 0.34 秒になる。

図 29 に，中等度円錐角膜眼での，プラチド式角膜ト

ポグラファーの TMS4 Advance(株式会社トーマコーポレーション，名古屋)，スリットスキャン式の Penta-cam HR，および SS-1000 による角膜形状の測定結果を示す。角膜前面の axial power マップでは 3 者が，前後面のエレベーションマップと角膜厚分布では 2 者が似たパターンを示した。図 30 は，全層角膜移植後の症例で，同様に角膜形状解析を施行した結果である。角膜前面の axial power マップでは 3 者がやはり大変似たパターンが示した。プラチド式の場合には，宿主母角膜接合部より外側が解析不可能であったが，スリットスキャン式および OCT 式では，その周辺を含めて解析が可能であっ

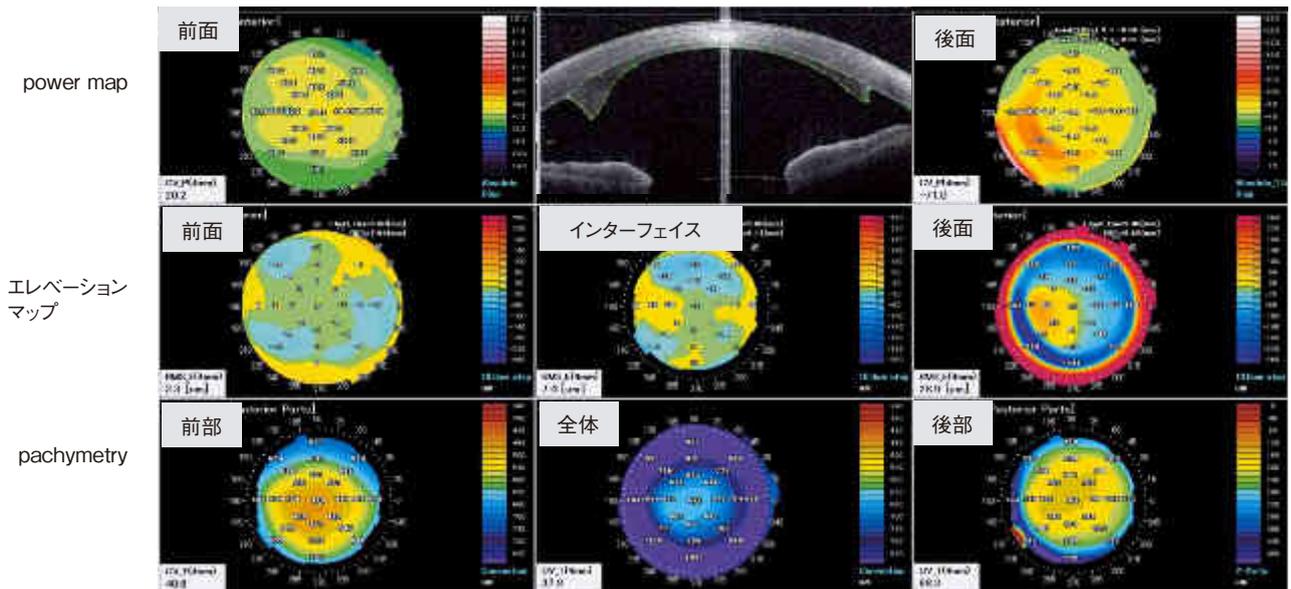
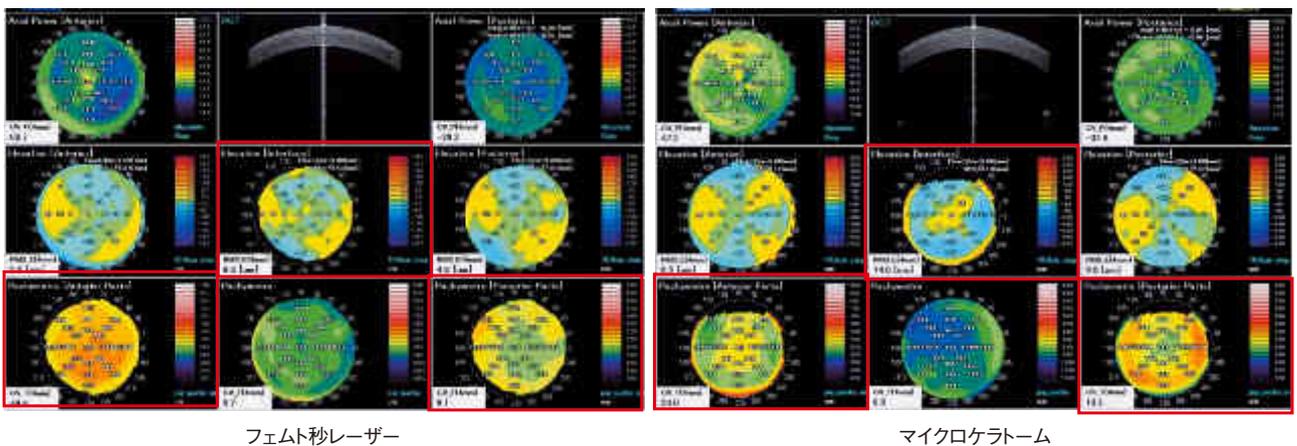


図 31 角膜内皮移植術後の OCT による角膜形状解析.

上段は左から、角膜前面の axial power map, OCT 断面像, 角膜後面の axial power map. 中段は左から、角膜前面の BFS(best fit sphere)のエレベーションマップ, インターフェイスの BFS のエレベーションマップ, 角膜後面の BFS のエレベーションマップ. 下段は、左から、母角膜の角膜厚分布, 全体の角膜厚分布, およびドナーの角膜厚分布を示す. グraftの厚みが耳側と鼻側で非対称になり, power map や角膜後面のエレベーションマップが非対称のパターンになっていることが分かる.

(文献 62 から許可を得て転載, 改変)



フェムト秒レーザー

マイクロケラトーム

図 32 OCT による角膜形状解析を用いた LASIK におけるフラップ形状の比較.

左はフェムト秒レーザー, 右はマイクロケラトームを用いた症例. 赤枠で示した中段中央のインターフェイスの BFS のエレベーションマップおよび下段左のフラップの角膜厚分布にて, フェムト秒レーザーが planar flap, マイクロケラトームが meniscus flap のパターンを示しており, 下段ベッドの角膜厚分布のパターンが逆転している.

(文献 62 から許可を得て転載, 改変)

た. さらに前後面のエレベーションマップと角膜厚分布では 2 者が似たパターンを示した. このように, OCT 角膜トポグラファーは既存の装置と比較して遜色ない程度の測定が可能であった.

プラチド式角膜形状解析装置は, 角膜にプラチドリリング照明を投影した際に生じる Purkinje 第一像であるマイヤー像を使用しているため, 撮影が高速で, 軽微な角

膜形状の歪みも鋭敏にとらえられるが, マイヤー像が高度に歪んだり, 角膜に混濁があると正確な測定ができない, あるいは測定が角膜前面に限られるという問題点がある. 一方, スリットスキャン式の装置においては, Scheimpflug 像などのスリット光を走査することによって, 角膜前後面の高さの情報を取得し, 角膜の三次元立体再構築をしている. その結果, 角膜前面だけでなく,

角膜後面や角膜厚の解析も可能である。ただし、プラチド式より測定時間が長い、角膜の混濁があるとやはりその部位の測定が困難になるという問題点がある。

その点、波長 1,310 nm の前眼部 OCT を用いれば、赤外光で測定中羞明がなく、断面画像の走査も機械的でないため、測定時間を短縮することが可能である。加えて、混濁した角膜への光の深達性が可視光に比較して有利であり、角膜浮腫や瘢痕のある症例での角膜形状解析を行ううえで既存の装置と比較しても有利と考えられる。今まででは角膜形状解析が困難であった高度の角膜不正乱視の症例にも今後角膜形状解析が施行できる可能性があり、その有効性に関して今後検討がなされるべきである。

ところで角膜移植の領域において、近年の角膜内皮移植術や深層層状角膜移植術といった層状角膜移植、いわゆるパーツ移植の発展には目を見張るものがある。全層移植術と比較してこれらの層状移植術の利点、欠点は母角膜と移植片の境界に由来している。しかしながら従来の角膜トポグラファーでは、そのインターフェイスの前後を個別に解析することは不可能であったが、前眼部 OCT であればインターフェイスを容易に視認することができる。そこで OCT 角膜トポグラファーによって角膜層状手術の評価を試みるべく、その解析方法の開発を行った。

図 31 は、DSAEK 後の症例である。上段中央の OCT 断面像に示す如く、ホストとグラフトの境界を認識することによって、今まで不可能であったインターフェイスのエレベーションマップ、ホストとグラフトを別個に角膜厚マップとして表示することが可能となり、さらにそれぞれのマップに対して指数を開発して定量的解析を施行することができる。この症例においてはグラフトが偏心して切除され厚みが非対称になっていることが分かる。

このように OCT 角膜トポグラファーを用いれば、層状角膜移植術をより詳細に定量的に解析することが可能であり、その術式の成績の向上や改良に有用な可能性がある。また、pre-cut ドナーの切開の状態などを術前に評価することが可能であり、今後の検討が待たれる。

角膜にインターフェイスのある状態として LASIK がある。今回開発した方法を用いれば、そのフラップの形状を評価することも可能と考えられる。現在、LASIK においてフラップを作製する方法としては、マイクロケラトームを用いる方法とフェムト秒レーザーを用いる方法があり、生じるフラップの形状は異なることが知られている。フェムト秒レーザーでは厚みが均一な planar flap になり、その辺縁は鈍角となるが、マイクロケラトームでは中央が薄い meniscus flap で辺縁が鋭角であるとされている。図 32 は、フェムト秒レーザーとして、IntraLase FS[®]レーザー(エイエムオー・ジャパン株式会社、東京)ないしマイクロケラトーム M 2(株式会社モリ

ア・ジャパン、東京)を使用し、VISX エキシマレーザーシステム STAR S4IR[®](エイエムオー・ジャパン株式会社、東京)で LASIK を施行した代表的症例である。フラップの角膜厚マップによってフェムト秒レーザーでは厚みが比較的均一であるが、マイクロケラトームでは中央が薄くなっていることが示される。

このようにインターフェイスを立体として解析することによって、フェムト秒レーザーとマイクロケラトームの面精度を指数として定量的に解析することも可能であり、今後症例を増やし検討する必要があるがこの 2 例に限れば、フェムト秒レーザーはより planar flap であることが示唆された。

以上、swept-source OCT を OCT 角膜トポグラファーとして使用したところ、従来の角膜トポグラファーで困難な混濁が強い部位の解析や、インターフェイスの形状解析が可能で、高度の角膜形状異常の解析や層状角膜移植術や LASIK など角膜層状手術の評価に有用と考えられた。

VI おわりに

眼科臨床は、検査によって、診断・重症度の判定、治療法の適応、治療法を選択し、次いで治療効果の判定、結果をフィードバックすることで進歩しているのは疑いもない事実であって、今後もできるだけ侵襲の少ない、そして治療法選択を支えることが可能な検査をさらに開発し、検査と治療の繰り返しを続けることが、独創的な治療を、リスクを低減しつつ標準化するために最良の方法ではないかと考えられる。

細隙灯顕微鏡検査および視力検査は、前眼部疾患の診断に最も有用なものであるが、治療の進歩に伴い、その弱点を補う相補的な検査が必要となっている。今回施行した高次収差の定量的解析により、角膜形状異常診断、不正乱視の視機能への影響評価、眼内レンズ、コンタクトレンズ、屈折矯正手術のテーラーメイド治療を容易にできる可能性がある。さらに、高次収差を連続測定することにより、涙液やコンタクトレンズによる視覚の質的動的变化が評価できる。Full-field OCT で角膜の細胞レベルの経時的観察が可能であり、OCT 角膜トポグラファーは、角膜層状手術の評価に有用な可能性があり、今後の発展が望まれる。

本講演の機会をお与えいただいた日本眼科学会評議員の先生方、第 114 回日本眼科学会総会総会長の寺崎浩子名古屋大学教授、座長の労をおとりいただいた大鹿哲郎筑波大学教授に厚く御礼申し上げます。

長年に亘り多大なご支援をいただいております大阪大学眼科学教室同窓会の諸先生方、大阪府眼科医会の先生方に心より感謝を申し上げます。

稿を終えるにあたり、私の恩師であり、常に貴重なご助言

と暖かい励ましの言葉を与えてくださいました眞鍋禮三大阪大学名誉教授, Stephen D Klyce 教授 (Mount Sinai 医科大学), ならびに故田野保雄大阪大学前教授に深甚の謝意を表します。

今回の研究は, 科学研究費補助金(基盤 C)より補助金を受け, 日本眼科学会評議員会賞より支援を受けました。

本総説は第 114 回日本眼科学会総会評議員会指名講演の内容に基づいて執筆いたしました, 講演内容の一部は現在投稿中であり, 本稿から割愛させていただきましたこととお詫び申し上げます。

利益相反: 前田直之(カテゴリー F: トプコン, トーメーコーポレーション)

文 献

- 1) **Duke-Elder S, Smith RJH** : The examination of the eye. In : Duke-Elder S (Ed) : System of Ophthalmology, vol VII The Foundations of Ophthalmology. Henry Kimpton, London, 233—281, 1962.
- 2) **Wilson SE, Klyce SD** : Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology* 101 : 147—152, 1994.
- 3) **Mishima S** : Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 93 : 1—29, 1982.
- 4) **Klyce SD** : Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25 : 1426—1435, 1984.
- 5) **Liang J, Grimm B, Goelz S, Bille JF** : Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *J Opt Soc Am A* 11 : 1949—1957, 1994.
- 6) **Lemp MA, Dilly PN, Boyde A** : Tandem-scanning (confocal) microscopy of the full-thickness cornea. *Cornea* 4 : 205—209, 1986.
- 7) **Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al** : Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye *in vivo* with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 112 : 1584—1589, 1994.
- 8) **Mrochen M, Kaemmerer M, Seiler T** : Wavefront-guided laser *in situ* keratomileusis : early results in three eyes. *J Refract Surg* 16 : 116—121, 2000.
- 9) **Holladay JT, Piers PA, Koranyi G, van der Mooren M, Norrby NE** : A new intraocular lens design to reduce spherical aberration of pseudophakic eyes. *J Refract Surg* 18 : 683—691, 2002.
- 10) **Maeda N** : Wavefront technology in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 12 : 294—299, 2001.
- 11) **Kuroda T, Fujikado T, Maeda N, Oshika T, Hirohara Y, Mihashi T** : Wavefront analysis of higher-order aberrations in patients with cataract. *J Cataract Refract Surg* 28 : 438—444, 2002.
- 12) **Kuroda T, Fujikado T, Ninomiya S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T** : Effect of aging on ocular light scatter and higher order aberrations. *J Refract Surg* 18 : S 598—602, 2002.
- 13) **Ninomiya S, Maeda N, Kuroda T, Saito T, Fujikado T, Tano Y, et al** : Clinicopathologic reports, case reports, and small case series : evaluation of lenticular irregular astigmatism using wavefront analysis in patients with lenticonus. *Arch Ophthalmol* 120 : 1388—1393, 2002.
- 14) **Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida N, et al** : Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 109 : 1996—2003, 2002.
- 15) **Koh S, Maeda N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T, et al** : Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol* 134 : 115—117, 2002.
- 16) **Ninomiya S, Maeda N, Kuroda T, Fujikado T, Tano Y** : Comparison of ocular higher-order aberrations and visual performance between photorefractive keratectomy and laser *in situ* keratomileusis for myopia. *Semin Ophthalmol* 18 : 29—34, 2003.
- 17) **Ninomiya S, Fujikado T, Kuroda T, Maeda N, Tano Y, Hirohara Y, et al** : Wavefront analysis in eyes with accommodative spasm. *Am J Ophthalmol* 136 : 1161—1163, 2003.
- 18) **大鹿哲郎** : 眼科検査診断法. 視覚の質 quality of vision を測る. *日眼会誌* 108 : 770—808, 2004.
- 19) **不二門 尚** : 眼科検査診断法. 新しい視機能評価システムの開発. *日眼会誌* 108 : 809—835, 2004.
- 20) **Fujikado T, Kuroda T, Maeda N, Kim A, Tano Y, Oshika T, et al** : Wavefront analysis of an eye with monocular triplopia and nuclear cataract. *Am J Ophthalmol* 137 : 361—363, 2004.
- 21) **Fujikado T, Kuroda T, Maeda N, Ninomiya S, Goto H, Tano Y, et al** : Light scattering and optical aberrations as objective parameters to predict visual deterioration in eyes with cataracts. *J Cataract Refract Surg* 30 : 1198—1208, 2004.
- 22) **Fujikado T, Kuroda T, Ninomiya S, Maeda N, Tano Y, Oshika T, et al** : Age-related changes in ocular and corneal aberrations. *Am J Ophthalmol* 138 : 143—146, 2004.
- 23) **Kim A, Bessho K, Okawa Y, Maeda N, Tano Y, Hirohara Y, et al** : Wavefront analysis of eyes with cataracts in patients with monocular triplopia. *Ophthalmol Physiol Opt* 26 : 65—70, 2006.
- 24) **Fujikado T, Shimojyo H, Hosohata J, Hirohara Y, Mihashi T, Maeda N, et al** : Wavefront analysis of eye with monocular diplopia and cortical cataract. *Am J Ophthalmol* 141 : 1138—1140, 2006.
- 25) **Takehara A, Maeda N, Ninomiya S, Fujikado T, Hirohara Y, Mihashi T** : Effects of reference axes used during measurements of ocular and corneal

- higher-order aberrations in patients following LA-SIK. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 318—322, 2006.
- 26) **Mihashi T, Hirohara Y, Bessho K, Maeda N, Oshika T, Fujikado T** : Intensity analysis of Hartmann-Shack images in cataractous, keratoconic, and normal eyes to investigate light Scattering. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 323—333, 2006.
- 27) **Hirohara Y, Mihashi T, Suzaki A, Kuroda T, Kelly JE, Maeda N**, et al : Evaluating optical quality of a bifocal soft contact lens in near vision using a Shack-Hartmann wavefront sensor. *Optical Review* 13 : 396—404, 2006.
- 28) **Mihashi T, Hirohara Y, Koh S, Ninomiya S, Maeda N, Fujikado T** : Tear film break-up time evaluated by real-time Hartmann-Shack wavefront sensing. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 85—89, 2006.
- 29) **Maeda N** : Topcon KR-9000PW. In : Wang W (Ed) : Corneal topography in the wavefront era a guide for clinical application. SLACK Incorporated, Thorofare, 259—267, 2006.
- 30) **Maeda N** : Clinical application of wavefront aberrometry-A review. *Clini Experiment Ophthalmol* 37 : 118—129, 2009.
- 31) **Campbell CE** : A new method for describing the aberrations of the eye using Zernike polynomials. *Optom Vis Sci* 80 : 79—83, 2003.
- 32) **Kosaki R, Maeda N, Bessho K, Hori Y, Nishida K, Suzaki A**, et al : Magnitude and orientation of Zernike terms in patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 3062—3068, 2007.
- 33) **Negishi K, Kumanomido T, Utsumi Y, Tsubota K** : Effect of higher-order aberrations on visual function in keratoconic eyes with a rigid gas permeable contact lens. *Am J Ophthalmol* 144 : 924—929, 2007.
- 34) **Chen M, Yoon G** : Posterior corneal aberrations and their compensation effects on anterior corneal aberrations in keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 5645—5652, 2008.
- 35) **Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Inoue T, Saika M**, et al : Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 2660—2665, 2009.
- 36) **Kelly JE, Mihashi T, Howland HC** : Compensation of corneal horizontal/vertical astigmatism, lateral coma, and spherical aberration by internal optics of the eye. *J Vis* 4 : 262—271, 2004.
- 37) **Tang M, Shekhar R, Miranda D, Huang D** : Characteristics of keratoconus and pellucid marginal degeneration in mean curvature maps. *Am J Ophthalmol* 140 : 993—1001, 2005.
- 38) **Kamiya K, Hirohara Y, Mihashi T, Hiraoka T, Kaji Y, Oshika T** : Progression of pellucid marginal degeneration and higher-order wavefront aberration of the cornea. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 523—525, 2003.
- 39) **Oie Y, Maeda N, Kosaki R, Suzaki A, Hirohara Y, Mihashi T**, et al : Characteristics of ocular higher-order aberrations in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 34 : 1928—1934, 2008.
- 40) **Kosaki R, Maeda N, Hayashi H, Fujikado T, Okamoto S** : Effect of NIDEK optimized aspheric transition zone ablation profile on higher order aberrations during LASIK for myopia. *J Refract Surg* 25 : 331—338, 2009.
- 41) **前田直之** : 角膜形状からみた眼内レンズ選択. *眼科手術* 21 : 309—315, 2008.
- 42) **McQueen BR, Martinez CE, Klyce SD** : Corneal topography in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 8 : 22—28, 1997.
- 43) **Eppig T, Scholz K, Langenbucher A** : Assessing the optical performance of multifocal (diffractive) intraocular lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 28 : 467—474, 2008.
- 44) **Seitz B, Langenbucher A** : Intraocular lens power calculation in eyes after corneal refractive surgery. *J Refract Surg* 6 : 349—361, 2000.
- 45) **Wang L, Hill WE, Koch DD** : Evaluation of intraocular lens power prediction methods using the American Society of Cataract and Refractive Surgeons Post-Keratorefractive Intraocular Lens Power Calculator. *J Cataract Refract Surg* 36 : 1466—1473, 2010.
- 46) **Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Ninomiya S, Bessho K**, et al : Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 3318—3324, 2006.
- 47) **Tsubota K, Nakamori K** : Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 328 : 584, 1993.
- 48) **Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M**, et al : A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 135 : 607—612, 2003.
- 49) **Koh S, Maeda N, Hori Y, Inoue T, Watanabe H, Hirohara Y**, et al : Effects of suppression of blinking on quality of vision in borderline cases of evaporating dry eye. *Cornea* 27 : 275—278, 2008.
- 50) **Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y**, et al : Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 133—138, 2008.
- 51) **Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN** : Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 1615—1619, 2005.
- 52) **Koh S, Maeda N, Ninomiya S, Watanabe H, Fujikado T, Tano Y**, et al : Paradoxical increase of visual impairment with punctal occlusion in a patient with mild dry eye. *J Cataract Refract Surg* 32 : 689—691, 2006.
- 53) **King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM** : The thickness of the tear film. *Curr*

- Eye Res 29 : 357—368, 2004.
- 54) **Koh S, Maeda N, Hamano T, Hirohara Y, Mihashi T, Hori Y**, et al : Effects of internal lubricating agents of disposable soft contact lenses on higher-order aberrations after blinking. *Eye & Contact Lens* 34 : 100—105, 2008.
- 55) **Hirohara Y, Mihashi T, Koh S, Ninomiya S, Maeda N, Fujikado T** : Optical quality of the eye degraded by time-varying wavefront aberrations with tear film dynamics. *Jpn J Ophthalmol* 51 : 258—264, 2007.
- 56) **Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W**, et al : Optical coherence tomography. *Science* 254 : 1178—1181, 1991.
- 57) **Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF** : Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging : a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol* 91 : 551—557, 2007.
- 58) **Chen J, Lee L** : Clinical applications and new developments of optical coherence tomography : an evidence-based review. *Clin Exp Optom* 90 : 317—335, 2007.
- 59) **Simpson T, Fonn D** : Optical coherence tomography of the anterior segment. *Ocul Surf* 6 : 117—127, 2008.
- 60) **Ramos JL, Li Y, Huang D** : Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography—a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 37 : 81—89, 2009.
- 61) **Akiba M, Maeda N, Yumikake K, Soma T, Nishida K, Tano Y**, et al : Ultrahigh-resolution imaging of human donor cornea using full-field optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 12 : 041202, 2007.
- 62) **Maeda N** : Optical coherence tomography for corneal diseases. *Eye & Contact Lens* 5 : 254—259, 2010.
- 63) **Grieve K, Paques M, Dubois A, Sahel J, Boccara C, Le Gargasson JF** : Ocular tissue imaging using ultrahigh-resolution, full-field optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 4126—4131, 2004.
- 64) **Grieve K, Dubois A, Simonutti M, Paques M, Sahel J, Le Gargasson JF**, et al : *In vivo* anterior segment imaging in the rat eye with high speed white light full-field optical coherence tomography. *Opt Express* 13 : 6286—95, 2005.
- 65) **Akiba M, Chan KP** : *In vivo* video-rate cellular-level full-field optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 12 : 064024, 2007.
- 66) **Kawana K, Kiuchi T, Yasuno Y, Oshika T** : Evaluation of trabeculectomy blebs using 3-dimensional cornea and anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology* 116 : 848—855, 2009.
- 67) **Kymionis GD, Suh LH, Dubovy SR, Yoo SH** : Diagnosis of residual Descemet's membrane after Descemet's stripping endothelial keratoplasty with anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 32 : 1827—1835, 2006.
- 68) **Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ**, et al : Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology* 115 : 2159—2166, 2008.
- 69) **Stahl JE, Durrie DS, Schwendeman FJ, Boghossian AJ** : Anterior segment OCT analysis of thin IntraLase femtosecond flaps. *J Refract Surg* 23 : 555—558, 2007.
- 70) **von Jagow B, Kohnen T** : Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 35 : 35—41, 2009.
- 71) **Lim LS, Aung HT, Aung T, Tan DT** : Corneal imaging with anterior segment optical coherence tomography for lamellar keratoplasty procedures. *Am J Ophthalmol* 145 : 81—90, 2008.
- 72) **Holz HA, Meyer JJ, Espandar L, Tabin GC, Mifflin MD, Moshirfar M** : Corneal profile analysis after Descemet stripping endothelial keratoplasty and its relationship to postoperative hyperopic shift. *J Cataract Refract Surg* 4 : 211—214, 2008.
- 73) **Lombardo M, Terry MA, Lombardo G, Boozer DD, Serrao S, Ducoli P** : Analysis of posterior donor corneal parameters 1 year after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) triple procedure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248 : 421—427, 2010.
- 74) **Miura M, Mori H, Watanabe Y, Usui M, Kawana K, Oshika T**, et al : Three-dimensional optical coherence tomography of granular corneal dystrophy. *Cornea* 26 : 373—374, 2007.
- 75) **Mori H, Miura M, Iwasaki T, Goto H, Sakurai Y, Watanabe Y**, et al : Three-dimensional optical coherence tomography-guided phototherapeutic keratectomy for granular corneal dystrophy. *Cornea* 28 : 944—947, 2009.
- 76) **Yasuno Y, Madjarova VD, Makita S, Akiba M, Morosawa A, Chong C**, et al : Three-dimensional and high-speed swept-source optical coherence tomography for *in vivo* investigation of human anterior eye segments. *Opt Express* 13 : 10652—10664, 2005.

Comment : 田澤 豊

今から十数年前までは、白内障手術で術前よりも少しでも視力が上れば、あるいは角膜移植手術で移植片が透明に生着すれば、手術結果はよしとされていた。しかしその後、より良質の視機能を得ることが要求される時代になり、これに向けて各領域で精力的な努力が傾注された結果、新しい視機能評価として種々の前眼部画像診断法が開発された。その一部は既に臨床応用されるに至っている。しかし前眼部を専門領域としてこられた本論文著者の前田直之先生は、これらには飽き足らず、検査の精度をさらに高めて視機能を精緻なレベルにまで解析できる方法を探究してこられた。この論文には、その成果を第 114 回日本眼科学会総会の評議員会指名講演Ⅲとして講演された内容が紹介されている。

その解析方法としては、まず角膜トポグラフィと波面センサーを用いて、角膜と眼球の不正乱視の高次収差を定量化する方法である。現存の屈折検査では不正乱視の詳細な評価は難しく、不正乱視による像のずれを治療で矯正することは困難である。不正乱視の高次収差としての解析が可能であれば、不正乱視治療につながることになる。論文の中では、例えば円錐角膜やベルシード角膜変性の治療に、あるいは屈折矯正手術の精度向上へ向けて、高次収差解析の応用例が示されている。また白内障手術効果の増強のために、術前眼の高次収差の状況をスクリーニングするプログラムを開発し、最適な眼内レンズの選択やインフォームド・コンセントへの活用への道筋が示された。

次に、屈折は動的であるとし、解析の方法として瞬目に注目し、瞬目前後の高次収差を連続測定してその動的変化を調べた。その結果、高次収差の動的変化には角膜涙液層、角膜上皮障害、コンタクトレンズなどが関与することがあり、この動的変化を捉えて治療法を選択することが可能になるとした。

また、生体角膜を細胞レベルで観察可能にする目的で、角膜各層の平面像と断面像の二次元像を同時に取得できるように光干渉断層計を改良した。これによって例えば *ex vivo* ではあるが、提供角膜移植片や再生医療用の角膜細胞シートなどについて、細胞レベルで観察することを可能にし、今後の *in vivo* への応用の実現性も示唆した。さらに、swept-source optical coherence tomography を角膜トポグラフィとして使用することを試み、角膜混濁の強い部位の細胞構造や、層状角膜移植のインターフェイスの状態の解析に有用であることを示した。

このように、角膜と屈折の観察、診断、重症度の判定から、治療法の選択と治療効果の判定にまで有用な多くの画期的な解析方法の開発に成功したことが示された。今後これらが臨床に実用化されて普及すれば、より精度の高い視力の獲得が可能となり、その恩恵は多大なものとなると考えられる。視機能改善手段の発展の今昔を思うとき、一層の発展を期待するものである。