

ぶどう膜炎における前房フレアー・細胞の 定量的検討

大鹿 哲郎*・西 マウロ**・望月 學***
中村 昌生**・川島 秀俊**・岩瀬 光**
澤 充**

(*東京厚生年金病院眼科
**東京大学医学部眼科学教室
***東京大学医学部分院眼科)

要 約

フレアー・セルメーターの虹彩毛様体炎における有用性を検討する為に、内因性ぶどう膜炎患者の251眼で、細隙灯顕微鏡でのフレアー及び細胞の grading 法 (-~3+) とフレアー・セルメーター測定値を比較検討した。両者の相関はフレアーで $r=0.580$ 、細胞数で $r=0.390$ (Kendall rank correlation coefficient) と表され、いずれにおいても統計的に有意な相関を示した ($p<0.001$)。しかし、細隙灯顕微鏡での個々の grading score に含まれるフレアー・セルメーター測定値には大きな幅があり、また隣あった grading score 間にかなりの重なりを認めた。これは両者の方法論の違いを反映したものとと思われる。フレアー・セルメーターは、特にフレアー測定において高い分離能及び再現性をもつと考えられたが、細胞数測定に関しては、細隙灯顕微鏡で視認されてもフレアー・セルメーターで検出できない例があり、少数の細胞を検出することに関しては細隙灯顕微鏡が優れていると考えられた。得られた測定結果のうち、ベーチェット病患者のフレアー・セルメーター測定値につき、更に解析を行った。最終の眼発作から6カ月以上経っている群でも、正常対象群のフレアー値より有意に高い値を示した ($p<0.001$)。ベーチェット病患者の血液房水柵の障害は、臨床的にも恒久的に存在すると考えられた。フレアー・セルメーターの測定値は、個々の症例の臨床経過に応じた値をとり、ぶどう膜炎の診療、経過観察に有用であると考えられた。(日眼会誌 93:1032-1037, 1989)

キーワード：フレアー・セルメーター、細隙灯顕微鏡、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、ベーチェット病

Quantitative Assessment of Aqueous Flare Intensity and Cell Count in Uveitis

Tetsuro Oshika*, Mauro Nishi**, Manabu Mochizuki***
Masao Nakamura**, Hidetoshi Kawashima**, Ko Iwase**
and Mitsuru Sawa**

*Department of Ophthalmology Tokyo Kosei Nenkin Hospital

**Department of Ophthalmology University of Tokyo School of Medicine

***Department of Ophthalmology University of Tokyo Branch Hospital

Abstract

In an attempt to evaluate the validity of the laser flare-cell meter in iridocyclitis, we conducted a comparative study of slit-lamp examination and flare-cell meter measurements in 251 eyes of uveitis patients. A significant correlation was observed between the two methods both in the measurement

別刷請求先：162 東京都新宿区津久戸町5-1 東京厚生年金病院眼科 大鹿 哲郎
(平成元年5月30日受付，平成元年8月15日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuro Oshika, M.D. Department of Ophthalmology Tokyo Kosei Nenkin Hospital
5-1 Tsukudo-cho Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received May 30, 1989 and accepted in revised form August 15, 1989)

of flare intensity (Kendall $\tau=0.580$, $p<0.001$) and cell count ($\tau=0.390$, $p<0.001$). However, there were wide variations in grading within groups and large overlaps in scores between groups. These results were thought to be attributable to differences in the two examination methods. Flare-cell meter demonstrated high sensitivity for flare measurements, while there were some cases where low numbers of cells, which could be observed by a slit-lamp, were undetectable by the flare-cell meter. Patients with Behçet's disease were divided into three groups based on the interval from an ocular attack episode. Flare-cell meter examination revealed that flare intensity values remained abnormally high even in patients free from an attack episode for more than six months prior to the examination ($p<0.001$). It was considered that disruption of the blood-aqueous barrier exists permanently in patients with Behçet's disease. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 1032-1037, 1989)

Key words: Flare-cell meter, Slit-lamp, Uveitis, Iridocyclitis, Behçet's disease

I 緒 言

細隙灯顕微鏡を用いた前房フレアー強度、細胞数の grading 法は、Hogan ら¹⁾によって提唱されて以来広く行われており、前房内に炎症がある状態、特に虹彩毛様体炎の診断、診療に欠かせないものとなっている²⁾。この方法は臨床の場で簡便に行うことが出来るという点で非常に優れているものの、鋭敏性に欠けるという点、また検者間或いは異なった装置間で標準化することが困難であるという点など幾つかの欠点を持っており、半定量的方法といわざるを得ないものであった。近年開発されたレーザーフレアー・セルメーターは前房フレアー強度及び細胞数を鋭敏に定量し得るもので³⁾、従来の細隙灯顕微鏡での grading 法の欠点を補い、且つ臨床的にも簡便に使用できる装置である。今回我々はフレアー・セルメーターのぶどう膜炎における有用性を検討する為に、本装置をぶどう膜炎患者に使用し、細隙灯顕微鏡での grading 法と比較検討した。更に本装置を用いてベーチェット病患者の血液房水柵機能につき検討を加えた。

II 実験方法

東京厚生年金病院眼科、東京大学眼科に通院中のぶどう膜炎患者89名を対象とした。その内訳は、ベーチェット病31名(完全型10名、不完全型21例)、サルコイドーシス11名、フォークト-小柳-原田病9名、急性前部ぶどう膜炎9名、glaucomatocyclitic crisis 6名、結核性ぶどう膜炎5名、若年性関節リュウマチ3名、交感性眼炎2名、眼トキソプラズマ症2名、虹彩異色素性毛様体炎2名、サイトメガロウイルス性網膜炎1例、潰瘍性大腸炎1名、原因不明7名であった。角膜混濁、強い白内障、虹彩後癒着など、フレアー・セル

メーターの測定に影響を与える疾患を持つものは、対象から除外した。期間中に複数回再来した者を含め、延べ251眼について検査を行った。対象者全員に検査の性質を良く説明し、予め同意を得るようにした。

0.5%トロピカミド・0.5%フェニレフリン(ミドリン®P)を点眼し、その30分から1時間後に細隙灯顕微鏡によるフレアー強度及び細胞数の評価、続いてフレアー・セルメーター(FC1000®, 興和)の測定を行った。ミドリン®P点眼による散瞳後のフレアー値・細胞数の経時変化は既報で検討を行っており⁴⁾、本剤点眼後30分から1時間の測定結果のみが安定した値を示すこと、従ってフレアー・セルメーターの測定はこの間に行うべきであることを報告している。

細隙灯顕微鏡でのフレアー、細胞の評価は、Hogan-Kimura ら¹⁾及び Mochizuki-Sawa ら⁵⁾が記載している方法に準じて行い、フレアー強度、細胞数それぞれを一、1+, 2+, 3+の4段階に分類した。細隙灯顕微鏡での評価はフレアー・セルメーター測定に先だてて行い、検者の判定がフレアー・セルメーターの測定値に影響を受けないよう配慮した。フレアー・セルメーターの測定は従来報告されている方法³⁾⁶⁾⁷⁾に従って行った。得られた測定結果は、アルブミン溶液を用いて作成した標準化直線⁷⁾によって、アルブミン相当蛋白濃度に換算した。

251眼で得られた測定結果のうち、ベーチェット病患者の測定値について更に検討を加えた。ベーチェット病患者を最終の前眼部発作からの期間によって3群に分け、発作から1カ月未満(A群)、1カ月以上6カ月未満(B群)、6カ月以上(C群)とした。前眼部発作の定義は、急激な虹彩毛様体炎の発症、或いは本人が明らかに自覚し得る程度以上の炎症再燃とし、発作の時期は患者本人に質して決定した。何等かの内眼手術

の既往のあるもの、或いは眼圧下降剤を使用中のものはフレア強度が修飾を受けていると考えられるので⁹⁾解析の対象から除外し、残った16名延べ71眼について検討を行った。全例とも眼底型ペーチェット病で、且つ前眼部にも虹彩毛様体炎の既往があるものであった。

正常フレア値・細胞数を得る為に、ペーチェット病患者群と年齢構成を同一にした正常篤志者17名34眼についてもフレア・セルメーターの測定を行った。この群には軽度の屈折異常(-3.0~+3.0D)以外の全体的・眼科的疾患を認めなかった。

III 結 果

細隙灯顕微鏡での grading の結果と、フレア・セルメーター測定結果をフレア (図1)、細胞 (図2) おのおので示す。細隙灯顕微鏡分類、1+, 2+, 3+ の各群に score として 0~3 を与え、フレア・セルメーター測定値との間で順位相関係数 (Kendall rank correlation coefficient) を計算した。フレアでは $\tau=0.580$ の値が得られ、両者に有意の相関を認めた ($p<0.001$)。細胞数ではこれよりやや低く $\tau=0.390$ であったが、有意の相関関係であった ($p<0.001$)。しかし、細隙灯顕微鏡の個々の群の中には大きなばらつきがみられ、特にフレア-1+, 2+群, 細胞1+, 2+, 3+群では、その grading score に含まれる症例のフレア・セルメーター測定値に大きな幅があり、また隣あった grading score 間にかかなりの重なりを認めた (図1, 2)。細隙灯顕微鏡での細胞数1+群には、フレア・セルメーターの測定値が0 (個/ 0.075mm^3) のものが16.8% (95眼中16眼) 含まれていた。即ち、

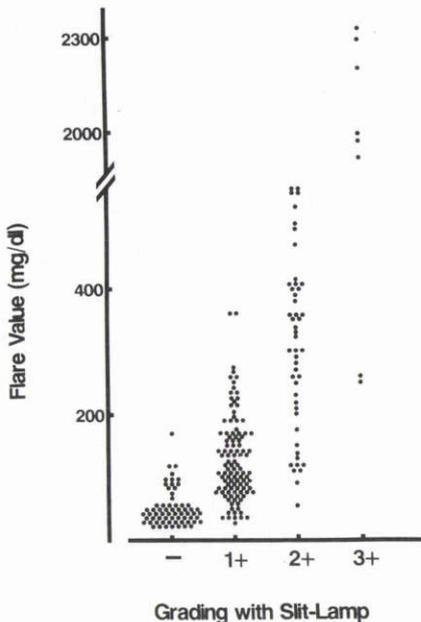


図1 細隙灯顕微鏡によるフレア強度の分類とフレア・セルメーター測定値との関係。

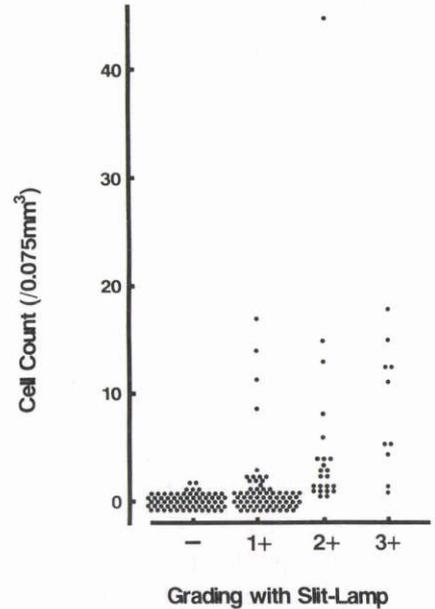


図2 細隙灯顕微鏡による細胞数の分類とフレア・セルメーター測定値との関係。

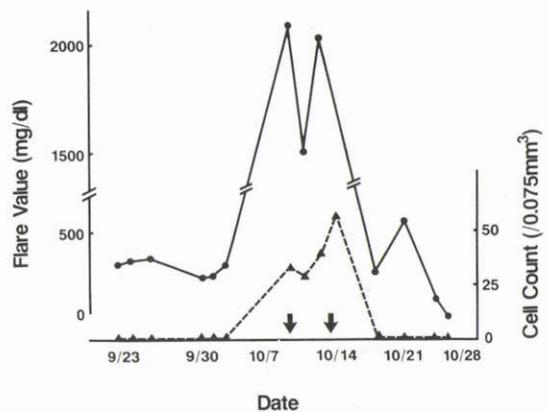


図3A ペーチェット病患者の1例(右眼)におけるフレア・セルメーター測定値の経過
●:フレア強度, ▲:細胞数, 矢印は眼発作の発症を示す。

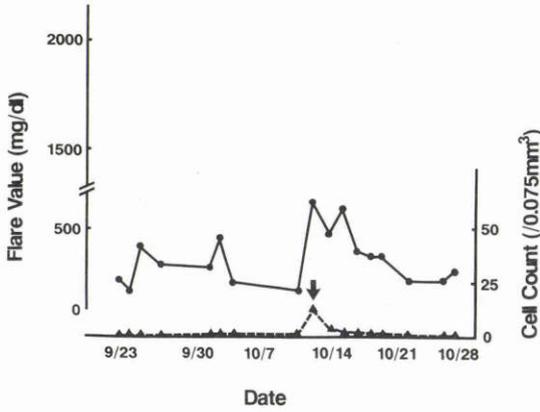


図 3B 図 3A の患者の左眼.

細隙灯顕微鏡で細胞が視認されども、フレア・セルメーターで検出出来ない場合が少なからずあった。

図 3 A, B はベーチェット病患者の代表的な 1 例で、虹彩毛様体炎の経過を示したものである。観察期間中に右眼 2 回、左眼 1 回の眼発作を起こしたが、フレア、細胞測定値共に発作、寛解といった臨床症状に良く一致した経過を示している。

表 1 はベーチェット病患者のフレア・セルメーター測定値を、最終の前眼部発作からの期間別に検討した結果である。A 群（発作から 1 カ月以内）のフレア値は B 群（1 カ月～6 カ月）、C 群（6 カ月以上）よりも高い傾向を示したが、統計的有意差は認めなかった。A, B, C 群のフレア値はすべて正常対照群の値より有意に高い値であり ($p < 0.001$, Wilcoxon rank-sum test), また B 群の 1 例 (33.3mg/dl) を除いて、すべて正常対照群の mean + 2S.D. (36.3mg/dl) より高い値であった。細胞数では、A 群と C 群の間 ($p < 0.05$) に、また A 及び B 群と正常群との間 ($p <$

0.01) に有意差を認めた。

IV 考 按

フレア・セルメーターが臨床的に使用されるようになり、前房フレア強度及び細胞数の定量が臨床の場で簡便に行えるようになった。虹彩毛様体炎は前房内炎症を特徴とする疾患であり、前房フレア強度、細胞数を定量することの意義は大きいと考えられる。今回我々は、フレア・セルメーターの虹彩毛様体炎における有用性を検討する為に、まず従来から行われている細隙灯顕微鏡での grading 法との比較を行うことが必要であると考え、内因性ぶどう膜炎患者で得られた両者のデータを比較検討してみた。結果に示したように、細隙灯顕微鏡によるフレア、細胞の程度分類 (～3+) とフレア・セルメーターの測定値とは、全体的には有意な正の相関を示した。しかし細隙灯顕微鏡の個々の群、特にフレア 1+, 2+ 群及び細胞数 1+, 2+, 3+ 群をみると、同じ grading score に含まれる症例のフレア・セルメーター測定値に大きなばらつきがあり、また隣あった grading score 間に大きな重なりを認めた。細隙灯顕微鏡 grading 法は、フレア強度や細胞数を連続量として与えるものではなく、観察された結果を数段階に分類する方法である。従って、一つの grading score 内のフレア強度や細胞数は、必然的にある程度の幅をもつことになる。また、細隙灯顕微鏡分類法での各 score は、隣の score との間に一定の gap をもっているわけではなく、連続した量を検者の判断によってある点で区切り、分類されたものである。即ち、完全に各区分の間に線を引くことは困難で、各 score 間の区分点をまたいで、ある程度の overlap が生じることは避けられないと考えられる。これらの点から考えて、細隙灯顕微

表 1 ベーチェット病患者のフレア強度・細胞数

最終眼発作からの期間	ベーチェット病患者			正常対照群
	1 カ月未満(A)	1～6カ月未満(B)	6 カ月以上(C)	
眼数	20	19	32	34
年齢	37.5 ± 6.9	41.1 ± 8.1	31.3 ± 5.0	39.4 ± 6.0
フレア強度 (mg/dl)	195.6 ± 248.2*	139.0 ± 99.7*	115.7 ± 73.1*	25.3 ± 5.5
細胞数 (/0.075 mm ³)	2.0 ± 3.6***	0.4 ± 0.9**	0.2 ± 0.4***	0.04 ± 0.09

mean ± S.D.

* 正常対照群のフレア強度より有意に高い ($p < 0.001$, Wilcoxon rank-sum test).

** 正常対照群の細胞数より有意に高い ($p < 0.01$).

*** A 群, C 群の細胞数に有意差を認めた ($p < 0.05$).

鏡 grading 法は炎症の細かな差異を判定したり、炎症の変動を敏感に捉えることに、必ずしも適した方法ではないと思われる。一方、フレアー・セルメーターは前房内炎症の程度を数値として連続的に捉える方法で、特にフレアー測定における再現性は *in vitro* での実験⁹⁾、及び *in vivo* の測定⁶⁾で確認されている。今回得られた結果は、こういった細隙灯顕微鏡 grading 法とフレアー・セルメーターの方法論及びその特性の違いを反映したものと考えられる。

しかし細胞数に関しては、細隙灯顕微鏡で 1+ と判定されたにも関わらず、フレアー・セルメーターでは細胞が検出できなかった例が幾つかみられた。これはフレアー・セルメーターの細胞測定モードが $0.25 \times 0.65 \times 0.5 \text{mm}$ の小さなウィンドーで、また 0.5 秒という短い時間で行われるのに対し、細隙灯顕微鏡は大きな測定ウィンドー（光束の幅×前房の深さ）で、任意の時間の観察を行っているという違いによるものであろう。フレアー・セルメーターの測定条件では、前房内にまばらに存在するような細胞を小さな測定ウィンドーで検出することは困難で、この点では細隙灯顕微鏡が優れていると思われる⁹⁾。細隙灯顕微鏡分類とフレアー・セルメーター測定値の相関が、フレアーでよりも細胞数において低かった原因の一端は、1+ 群の多くの例で細胞が検出されなかったことにあると考えられる。

フレアー・セルメーターと細隙灯顕微鏡 grading 法の比較に続き、今回我々はベーチェット病患者の血液房水柵機能をフレアー・セルメーターを用いて検討した。ベーチェット病患者の血液房水柵機能については fluorophotometry を用いた検討が行われていて、本疾患の寛解期においても血液房水柵の fluorescein に対する透過性が亢進していることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。しかし fluorescein は非常に小さな分子である為、正常状態でも毛様体無色素上皮を初めとする血液眼柵を透過してしまうことが知られており¹²⁾¹³⁾、fluorophotometry で示された結果が必ずしも臨床的な指標とはならないとされている¹⁴⁾¹⁵⁾。今回我々はより臨床的意義が大きいと考えられるフレアー強度（房水蛋白濃度）を指標とし検討を行った。しかし、この指標が血液房水柵機能のみを反映しているか否かについては議論の余地があるかもしれない。即ち、蛋白分子が硝子体→後房という経路を通過して房水中に入るのであれば、房水蛋白濃度が血液房水柵機能のみを反映したものと見えなくなるからである。この点に関し

我々は、以下の理由で、血液房水柵の破綻が蛋白分子流入の主因であると考えた。1) 正常状態では、血液中の蛋白分子が毛様体血管の fenestration から漏れ出し、虹彩実質を経て前房中に拡散して行く経路が主であるとされている¹⁶⁾¹⁷⁾。2) 家兎眼の実験的ぶどう膜炎モデルで、標識蛋白は網膜下液中に出現せず、蛋白の眼内への流入路は毛様体上皮の破壊、或いは同部の血管増殖性変化によるものとされている¹⁸⁾。また猿眼の実験的ぶどう膜炎モデルでも、毛様体系色素上皮の horseradish peroxidase に対する透過性が著しく亢進していることが確認されている¹⁹⁾。3) 蛍光虹彩撮影を用いた研究で、ベーチェット病患者では虹彩血管からの漏出が正常群より高頻度に認められている²⁰⁾。この事実は、虹彩血管内皮の barrier 機能が障害されていることを示唆している。一方、硝子体と後房間の物質移動に関しては現時点では不明な点が多く、前房内の蛋白分子の一部が硝子体を経て房水中に入ったものである可能性も完全に否定することはできない。しかし上記 3 点の理由から、ぶどう膜炎において房水蛋白濃度が増加している主因は、血液房水柵の破綻である可能性が高いと考えられ、従ってベーチェット病患者で観測された房水蛋白濃度の増加は、血液房水柵機能の障害を反映する臨床的な因子になると考えられた。

今回測定されたベーチェット病患者の房水蛋白濃度は、眼発作直後で非常に高く、時期を経るにつれて減少していった。しかし、最終眼発作より 6 カ月以上経った群でも正常値より有意に高い値を示していた（表 1）。更に 1 年以上眼発作を起こしていない 27 眼について検討しても、全例が正常値の mean + 2S.D. より高い値を示していた。従って、眼発作を経験したベーチェット病患者では、fluorescein に対する血液房水柵の透過性が亢進しているだけではなく、臨床的にも血液房水柵の破綻が恒久的に存在していると考えられる。

今回の検討でも示されたように、フレアー・セルメーターは定量的な方法で、検者の bias を排除した客観的な判定を可能にする装置であると考えられる。ベーチェット病患者の代表例のフレアー強度と細胞数の経過を示したが（図 3A, B）、フレアー・セルメーターの測定値は発作・寛解といった臨床症状によく一致した経過をとった。これは Ohara ら²¹⁾の報告した例と同様の結果であり、従って本装置が個々の患者の経過観察に有用であることを示したものであると考えられる。例えば発作後の値が発作前の値に戻っているのか否か、或いは 1 年前のフレアー、細胞と比べて現在ほど

うであるのかといった検討には、再現性の高い判定方法が求められる。既に述べたように、細胞の検出力に関しては直接視認する方法である細隙灯顕微鏡に劣るもの、フレアー強度の測定においては、本機は高い検出力及び再現性をもっていると考えられる。本装置の臨床応用により、個々のぶどう膜炎患者の臨床経過をより正確に把握でき、治療効果の詳細な判定が可能になると期待される。

本研究は文部省科学研究費、試験研究(1)No. 62870070の援助を受けた。

文 献

- 1) Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P: Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 47: 155—170, 1959.
- 2) Tessler HH: Uveitis. in Peyman GA, Sanders DR, Goldbert MF (eds): Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia, WB Saunders, 1554—1562, 1980.
- 3) Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, et al: New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 32: 132—142, 1988.
- 4) Oshika T, Kato S: Changes in aqueous flare and cells after mydriasis. *Jpn J Ophthalmol* 33: 271—278, 1989.
- 5) Mochizuki M, Sawa M, Masuda K: Topical indomethacin in intracapsular extraction of senile cataract. *Jpn J Ophthalmol* 21: 215—226, 1977.
- 6) Oshika T, Araie M, Masuda K: Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes. Measured with laser flare-cell meter. *Jpn J Ophthalmol* 32: 143—150, 1988.
- 7) Oshika T, Kato S, Sawa M, et al: Aqueous flare intensity and age. *Jpn J Ophthalmol* 33: 237—242, 1989.
- 8) 大鹿哲郎, 新家 真, 澤 充他: アセタゾラミドの正常人眼前房フレアーに及ぼす影響. *日眼会誌* 93: 302—306, 1989.
- 9) 大原國俊: 術後炎症. *眼科手術* 1: 439—444, 1988.
- 10) 高橋義徳, 吉川啓司, 大曾根倫子他: ペーチェット病の前眼部フルオロフォトメトリー. *日眼会誌* 90: 238—242, 1986.
- 11) 原 吉幸, 吳 瑞慧, 中川やよい他: ぶどう膜炎の前眼部フルオロフォトメトリー. *眼紀* 38: 755—756, 1987.
- 12) Linner E, Friedenwald JS: The appearance time of fluorescein as an index of aqueous flow. *Am J Ophthalmol* 44: 225—229, 1957.
- 13) Maurice DM: The use of fluorescein in ophthalmological research. *Invest Ophthalmol* 6: 464—477, 1967.
- 14) Grimes PA, Stone RA, Laties AM, et al: Carboxyfluorescein. A probe of the blood-aqueous barriers with lower membrane permeability than fluorescein. *Arch Ophthalmol* 100: 635—639, 1982.
- 15) Sanders DR, Spigelman A, Kraff C, et al: Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 101: 131—133, 1983.
- 16) Raviola G: The structural basis of the blood-aqueous barriers. *Exp Eye Res* 25(Suppl.): 27—63, 1977.
- 17) Kamm RD, Freddo TF, Bartels SP: The source of proteins in the aqueous humor of the normal rabbit. *ARVO Abstract*, 324, 1988.
- 18) Howes EL, Cruse VK: The structural basis of altered vascular permeability following intraocular inflammation. *Arch Ophthalmol* 96: 1668—1676, 1978.
- 19) Freddo TF, Barsotti M, Bartels SP, et al: Combined aqueous fluorophotometric and tracer localization studies of owl monkeys with endotoxin-induced anterior uveitis. *ARVO Abstract*, 375, 1989.
- 20) 吉川啓司, 加藤昌久, 若月福美他: ぶどう膜炎の蛍光虹彩撮影. —特にペーチェット病と眼サルコイドーゼスについて—. *眼紀* 35: 629—635, 1984.
- 21) Ohara K, Okubo A, Miyazawa A, et al: Aqueous flare and cell meter in iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 106: 487—488, 1988.