

称号及び氏名	博士（獣医学）	川田 学
学位授与の日付	平成23年3月31日	
論文名	超音波生体顕微鏡によるイヌの隅角形態評価にもとづいた緑内障画像診断に関する研究	
論文審査委員	主査	長谷川 貴史
	副査	稲葉 俊夫
	副査	玉田 尋通
	副査	中村 洋一

論文要旨

緒言

イヌの緑内障は視神経や網膜に変性変化を引き起こし、視覚喪失を招く高眼圧状態であると定義されている。そのため、現在、動物の緑内障の診断・治療管理は眼圧を基準として行われている。一方、緑内障の病態には隅角の形態異常が大きく関与していることから、その病態評価には隅角検査が必要不可欠であると考えられている。一般的に隅角検査は隅角鏡を用いて行われているが、高眼圧に起因する角膜浮腫のため隅角を観察できない場合があったり、その評価が主観的であるといった問題点が指摘されている。そのため、隅角鏡検査の重要性は認識されながらも、一部の専門医を除いて、緑内障の診断に隅角鏡検査はほとんど実施されず、またそれを有効に活用した緑内障の治療管理も行われていない。

近年、人医領域では超音波生体顕微鏡（UBM）が隅角の形態異常評価に導入され、閉塞隅角緑内障の新たな病態を明らかにしている。UBMは角膜浮腫が存在しても隅角を観察することが可能で、かつ隅角深部の隅角底、強膜静脈叢、虹彩裏面など隅角鏡検査では観察できない部位の形態を評価することができる。さらに、隅角の定量的評価が可能で、隅角の形態異常を客観的な数値情報として提供することが可能である。イヌの緑内障の隅角形態評価にUBM検査を利用した基礎的研究報告は若干数存在するが、獣医療においてUBM検査はいまだ十分に活用されていない。そこで、本研究ではイヌの緑内障の診断と治療管理にUBM画

像検査を導入すること目的とし、緑内障非罹患健常犬と緑内障罹患犬の隅角微細形態を UBM で比較・検討した。

第1章 超音波生体顕微鏡による隅角微細形態評価法の確立

イヌは体格/体重によって眼球の大きさが異なるため、UBM で計測した隅角形態の各測定値を品種間で単純に比較することはできない。そこで、本章では UBM による隅角微細形態評価法を確立するため、UBM 隅角微細形態計測値の眼球径補正法について検討した。緑内障とぶどう膜炎に罹患していない閉塞隅角緑内障非好発品種 90 頭 180 眼(超小型品種 18 頭、小型品種 15 頭、中型品種 45 頭、大型・超大型品種 12 頭) を検査対象とした。供試犬の体重と眼軸長間に有意な相関関係 ($r_s=0.89$, $p<0.001$) が認められ、体格/体重が大きくなると眼球径も増大していた。UBM 隅角断面像と同一画面上で評価することができ、かつ眼軸長と良好な相関関係にあったのはシュワルベ線-水晶体前囊面間の距離 (SLD) で、その回帰方程式と相関係数はそれぞれ $y=0.183x$ と $r_s=0.87$ ($p<0.001$) であった。SLD と毛様体溝幅、隅角底-強膜静脈叢間距離 (ASD)、強膜厚の間にはいずれも有意な正比例の相関関係が認められた ($p<0.001$)。SLD² と毛様体溝面積ならびに強膜静脈叢面積の間にも有意な正比例の相関関係がみられた ($p<0.001$)。UBM で評価した隅角微細形態の計測値を SLD もしくは SLD² と比をとることで補正したところ、補正前は体格/体重が増大していくに従って各計測値は増大したが、補正後はいずれの品種間においてもその値が近似し、統計学的有意差がみられなくなった。以上のことから、UBM で計測・評価した隅角微細形態は、距離や長さの項目では SLD と、面積に関する項目では SLD² と比をとることでイヌの品種間に存在する眼球径の補正が可能であることが示唆された。

第2章 超音波生体顕微鏡による健常犬の隅角微細形態評価

獣医領域では主に研究面でのみ UBM 検査が活用されるだけで、症例を対象とした隅角の微細形態評価に本検査は活用されていない。そこで、緑内障の診断・治療管理に UBM 検査を導入することを目的とし、正常眼圧を有する緑内障非罹患健常犬の隅角微細形態を UBM で観察・評価した。緑内障とぶどう膜炎に罹患していない緑内障非好発品種 138 頭 276 眼(非好発群)、開放隅角緑内障好発品種のビーグル 57 頭 114 眼(開放型好発群)、閉塞隅角緑内障好発品種 30 頭 60 眼(閉塞型好発群) を供試対象とした。閉塞型好発群の毛様体溝開口部は非好発群や開放型好発群のそれと比較して狭細化しており、毛様体溝開口部の開大度を示す補正毛様体溝幅と毛様体溝角度は、他の 2 群のそれらと比較して有意に低値であった ($p<0.01$)。しかし、閉塞型好発群の補正毛様体溝面積は、他の 2 群のそれらと有意差がなかった。補正強膜厚、補正隅角底-強膜静脈叢間距離、補正強膜静脈叢面積についても、各群間に有意差はなかった。強膜・毛様突起角度も 3 群間に有意差はなかったが、開放型好発群の虹彩・毛様突起角度は他の 2 群と比較して低値であった ($p<0.01$)。以上のことから、開放型好発群は、虹彩・毛様突起角度を除いて非好発群の隅角微細形態と差がないことが明らかとなった。一方、閉塞型好発群では毛様体溝開口部の開大度が非好発群や開放型好発群よりも低値で毛様

体溝開口部が狭細化していたが、眼房水流出部の指標となる隅角底-強膜静脈叢間距離や強膜静脈叢面積は非好発群や開放型好発群と同程度であることが明らかとなった。

第3章 超音波生体顕微鏡によるイヌ緑内障の隅角画像診断

イヌの閉塞隅角緑内障の毛様体溝や眼房水流出部の強膜静脈叢における異常と緑内障の病態の関連性については未だ不明な点が多い。そこで、緑内障罹患犬の緑内障未発症眼と緑内障発症眼の隅角微細形態を、正常眼圧眼を有する緑内障未発症健常犬の隅角微細形態と比較・検討した。さらに、予防的ならびに治療的薬物療法を実施した症例の隅角微細形態の変化を経時的に UBM で観察し、その変化を併せて評価した。供試対象は緑内障未発症の閉塞隅角緑内障非好発品種 195 頭の正常眼圧眼 390 眼（非好発群）、緑内障未発症の閉塞隅角緑内障好発品種 30 頭の正常眼圧眼 60 眼（好発群）、片側性閉塞隅角緑内障 20 頭の緑内障未発症眼 20 眼（未発症群）、閉塞隅角緑内障罹患犬 29 頭の緑内障発症眼 40 眼（発症群）とした。未発症群では、毛様体溝は観察可能であったが虹彩根部が強膜に接近し、その補正毛様体溝幅と毛様体溝角度は非好発群のそれらの約 30%に、未発症群の補正毛様体溝面積は非好発群のそれらの約 60%にまで減少していた ($p<0.01$)。発症群では、多くの例で毛様体溝が閉塞・虚脱し、補正毛様体溝幅、補正毛様体溝面積、毛様体溝角度のみならず補正強膜厚と補正強膜静脈叢面積も他の 3 群のそれらと比較して有意に低かった ($p<0.01$)。未発症群の補正毛様体溝幅、補正毛様体溝面積、毛様体溝角度は予防的薬物療法を実施していたにもかかわらずそれらが漸減し、毛様体溝が閉塞・虚脱したときに緑内障を発症した。発症群で薬物療法に 3 ヶ月以上反応した症例では補正毛様体溝幅、補正毛様体溝面積、補正強膜静脈叢面積が反応しなかった症例のそれらより有意に高い値を示していた ($p<0.01$)。しかし、これら症例においても毛様体溝が完全に閉塞・虚脱し、かつ強膜静脈叢の消失と強膜の菲薄化がみられるようになると薬物療法に反応しなくなった。閉塞隅角緑内障では虹彩根部が強膜に癒合して毛様体溝が閉塞すると高眼圧状態となり、強膜静脈叢の消失と強膜の菲薄化が起きると薬物療法に反応しなくなることが示唆された。

総括

1. 眼軸長と相関性が高い SLD (シュワルベ線-水晶体前囊面間の距離) を用いることで UBM 隅角微細形態の眼球径補正が可能となり、体格/体重が異なるイヌの間でも UBM で評価した隅角の微細形態計測値を比較することが可能になった。
2. 緑内障非罹患健常犬の閉塞隅角緑内障好発品種における UBM 隅角微細形態の特徴は、緑内障非好発品種や開放隅角緑内障好発品種の健常犬と比較して毛様体溝開口部の開大度が低下していることであった。
3. 片側性閉塞隅角緑内障罹患犬の緑内障未発症眼では、毛様体溝は開存していたが虹彩根部が強膜に接近してその毛様体溝幅と毛様体溝角度は緑内障非罹患犬のそれらの約 30% にまで減少していた。また、毛様体溝面積も緑内障非罹患犬のそれらの約 60% にまで減少していた。

4. 片側性閉塞隅角緑内障罹患犬の緑内障未発症眼に予防的薬物療法を適用したが毛様体溝幅、毛様体溝面積、毛様体溝角度が漸減して緑内障を発症した。このような状況が確認された場合は、予防的薬物療法に加えて外科処置の適用を検討する必要があるものと考えられた。
5. 緑内障罹患眼では、多くの例で毛様体溝が閉塞・虚脱し、毛様体溝幅、毛様体溝面積、毛様体溝角度のみならず強膜厚と強膜静脈叢面積も緑内障非罹患健常犬の正常眼圧眼や片側性閉塞隅角緑内障罹患犬の緑内障未発症眼のそれらよりも有意に減少していた。
6. 毛様体溝の完全閉塞、強膜静脈叢面積の著減または閉塞、強膜の菲薄化が認められる緑内障罹患眼は薬物療法に反応しなかったため、このような状況下では早期に外科処置を実施すべきであることが UBM 検査所見から明らかとなった。

審査結果の要旨

緑内障は眼圧の上昇により網膜の変性変化を起こして失明に至る進行性疾患で、その病態には隅角の形態異常が大きく関与している。現在、イヌにおいては、隅角形態は隅角鏡を用いて検査されているが、前眼房側の隅角浅部の広狭や閉塞等の限られた異常しか診断することができず、緑内障罹患犬の視覚維持率を改善することができない一要因となっている。近年、人医領域では、超音波生体顕微鏡 (UBM) を用いて深部構造も含めた隅角全域の形態を超音波断層像として定量的に解析できるようになり、緑内障の新たな病態の解明や予後改善の治療管理に成功している。そこで本研究では、イヌの緑内障診断に UBM 画像検査を導入してその病態を再評価することを目的とし、健常犬と緑内障罹患犬の隅角微細形態を比較した。

イヌの体格/体重は品種によって著しく異なるため、個体によって眼球の大きさも様々であり、UBM 隅角画像診断法を確立するためには眼球径の個体差を補正することが必要となる。そこで、体格/体重の異なる緑内障非好発犬種の健常犬を対象とし、眼球径補正方法を検討したところ、シュワルベ線-水晶体前囊面間距離 (SLD) を基準長とすることが最適であった。UBM 隅角微細形態の各計測値を長さの項目では SLD と、面積の項目では SLD² との比をとることで補正したところ、体格/体重の異なる個体間にみられる計測値の差がなくなり、イヌにおいて UBM による隅角微細形態評価の基盤とすることができた。

正常隅角の UBM 微細形態と緑内障発症との関連を明らかにするため、健常犬において緑内障好発犬種と緑内障非好発犬種 (非好発群) の UBM 隅角微細形態を評価した。その結果、開放隅角緑内障好発犬種 (開放型好発群) と非好発群の間に UBM 隅角微細形態の有意な差は認

められなかった。一方、閉塞隅角緑内障好発犬種（閉塞型好発群）では、眼房水の隅角流入口に相当する毛様体溝開口部の開大度が非好発群や開放型好発群よりも狭細化していたが、隅角深部に存在する眼房水流出部の隅角底-強膜静脈叢間距離や強膜静脈叢面積は他と同程度であることが明らかとなった。

緑内障罹患犬における緑内障発症眼と未発症眼の隅角微細形態を、健常犬のそれと比較した。さらに、予防的ならびに治療的薬物療法を実施した症例の隅角微細形態を経時的にUBMで評価した。緑内障未発症眼では、虹彩根部が強膜に接近して毛様体溝が著しく狭細化していたが、眼房水流出部の隅角底-強膜静脈叢間距離や強膜静脈叢面積は健常眼と差がなかった。一方、緑内障発症眼では、多くの例で毛様体溝が閉塞するとともに、強膜静脈叢面積や強膜厚も他群と比較して有意に減少していた。緑内障未発症眼の毛様体溝は予防的薬物療法を実施していたにもかかわらず狭細化が進行し、それが閉塞したときに緑内障を発症した。薬物療法に反応する緑内障眼には強膜静脈叢が存在したが、それが閉塞して強膜が菲薄化すると薬物療法に反応しなくなった。なお、このような症例には外科的処置が必要であった。これらの結果より、毛様体溝が顕著に狭細化すると緑内障を発症する危険性が高く、眼房水流出部の強膜静脈叢が存在すれば薬物療法を適用できるが、そうでなければ外科処置を適用すべきであること等、UBM画像診断により緑内障の発症ならびに治療に対する指針が示唆された。

以上のように本研究では、イヌの緑内障の病態には、従来の隅角鏡検査で提唱されていた隅角開口部の狭窄・閉塞といった異常だけでなく、毛様体溝の閉塞、隅角底-強膜静脈叢間距離、強膜静脈叢の閉塞、強膜厚の菲薄化など隅角深部の形態異常が大きく関与していることが示された。また、これらの異常は緑内障の治療反応性と密接に関連するだけでなく、治療法の選択基準にもなりうることが示唆された。以上の成果は、従来の眼圧を基準とした診断・治療管理法を改め、隅角の形態異常にもとづいた新しい病態適合型の診断・治療管理法の確立に貢献する。従って、最終試験の結果と併せて、博士（獣医学）の学位を授与することを適当と認める。