

原 著

緑内障早期診断のための網膜および視神経乳頭パラメータの比較

東京女子医科大学眼科（主任：堀 貞夫教授）

コグレ シュンスケ コグレ アキコ ホリ サダオ
小暮 俊介・小暮 朗子・堀 貞夫

（受理 平成23年11月14日）

Comparison of Parameters of Macula and Optic Nerve Head for Early Diagnosis of Glaucoma

Shunsuke KOGURE, Akiko KOGURE and Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: To evaluate parameters of the macular and the optic nerve head for early diagnosis of glaucoma. **Subjects and Methods:** Subjects were 154 patients 154 eyes who gave informed consent about this study. We divided these patients into 6 groups: 25 eyes in the normal group, 27 in the large cup group, 27 in the preperimetric glaucoma (PPG) group, 26 in the early glaucoma group, 25 in the middle glaucoma group, and 24 in the late glaucoma group. All eyes were evaluated by Cirrus HD-OCT[®] for macular parameters [peripapillary retinal nerve fiber layer (p-RNFL), macular RNFL (m-RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), ganglion cell complex (GCC), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), outer retinal layer (ORL) and macular retinal thickness (MRT)] and optic disc parameters [rim area, disc area, average C/D ratio, vertical C/D ratio and cup volume]. Regression analysis was performed with the Humphrey perimetry with mean deviation (MD) value. Diagnostic power of parameters was assessed by the area under the receiver operating curve (AROC). The macular OCT images were exported for manual segmentation using our own software. The program measured macular parameters. **Result:** Inner retinal thickness (m-RNFL, GCC) decreased with the progression of glaucoma, however no change in ORL, or inner retinal thickness of large cup group could be observed. AROC of p-RNFL, GCL + IPL and MRT was 0.990, 0.915 and 0.910 respectively. A significant correlation between the MD value and m-RNFL, p-RNFL, GCC and rim area was 0.663, 0.657, 0.654 and 0.609 respectively. **Conclusion:** Diagnostic powers of p-RNFL, m-RNFL and the rim area were strong enough and did not differ among them. These parameters may work well together in diagnosis of glaucoma.

Key Words: glaucoma, retinal nerve fiber layer, macular thickness, ganglion cell complex, outer retinal layer

緒 言

緑内障は、本邦において40歳以上の約5%が罹患していると報告され^{1,2)}、現在の推定患者数は400万人以上にのぼる中途視覚障害の第一位の原因疾患である³⁾。また、全世界の失明原因の第二位の疾患でもあり、2020年には世界の緑内障有病率は2.9%（約8,000万人）までに増加すると予想されている。従って、緑内障の早期発見・早期治療による失明予防は、公衆衛生的見地からもきわめて重要な課題である⁴⁾。

緑内障とは、進行性の視神経乳頭陥凹拡大や、網膜神経線維層（retinal nerve fiber layer：RNFL）の

菲薄化などの構造的変化と、それに一致する機能的異常である視野異常により診断される緑内障性視神経症（glaucomatous optic neuropathy：GON）である⁵⁾。また病理学所見において、網膜神経節細胞（retinal ganglion cell：RGC）とその軸索であるRNFLの消失がみられるのが特徴である^{6)~10)}。またGONの構造変化は機能変化に先行するとされ¹¹⁾、以前よりRNFLの菲薄化は、乳頭陥凹拡大や視野障害に先行することが報告され^{12)~14)}ていた。このような構造的変化と機能的変化の時間的乖離が緑内障診療の問題点であり、構造変化を認めるが視野異常を伴わな

い緑内障初期状態を、視野障害前緑内障 (preperimetric glaucoma : PPG) と呼ぶ。光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) の導入により RNFL の定量的測定が可能となり、構造変化を容易に検出できるようになった。すでに、OCT による視神経乳頭周囲網膜神経線維層 (peripapillary retinal nerve fiber layer : p-RNFL) の測定は、緑内障を検出するための網膜パラメータとして有用であることが証明されている^{15)~17)}。

一方 RGC に関しては、神経節細胞の細胞死がアポトーシスによることや¹⁸⁾、自動視野計の 5dB、10 dB の感度低下でそれぞれ 20%、40% もの RGC が失われていたことなどが報告され⁶⁾、RGC の消失を検出することが、より早期の緑内障検出に役立つと考えられるようになった。また、黄斑部には RGC の 50% が集中する¹⁹⁾ことから、黄斑部の RGC 変化を検出する試みがされている。緑内障における黄斑部変化については、Zeimer らが細隙走査網膜解析装置を用いて初めて黄斑部網膜厚が減少することを報告した²⁰⁾。しかし、OCT を用いた黄斑部網膜厚による緑内障の診断力は、p-RNFL の測定ほど有用なパラメータではないとされていた^{21)~23)}。その理由は、従来の time-domain OCT (TD-OCT) では、解像度が 10 μ m で、スキャンスピードが 1 秒間あたり 400 枚であり、視神経乳頭の形状変化は確認できるが網膜各層の分離描出ができず、緑内障の首座である黄斑部の RNFL (macular RNFL : m-RNFL) や RGC の厚み (ganglion cell layer : GCL) が測定不能であったからである。近年 spectral-domain OCT (SD-OCT) が開発されたことにより、解像度が 2 倍の 5 μ m となり、1 秒間あたりの取得画像数は 27,000 枚と 67 倍に進歩し、網膜の層構造の描出が可能になりつつある。しかし、いまだに網膜各層の自動層別化 (自動 segmentation) は実現しておらず、さまざまな試みが検討されているところである。

現在のところ SD-OCT は、各メーカーにより差はあるものの、網膜パラメータのなかでも黄斑部に特化した黄斑パラメータとして、m-RNFL、GCL、内網状層 (inner plexiform layer : IPL) の 3 層を合わせた網膜神経節細胞複合体 (ganglion cell complex : GCC) の自動計測が可能となっており、その診断力は p-RNFL と同等で互いに相補的であると報告されている²⁴⁾。また、著者らは、SD-OCT である Cirrus HD (High Definition)-OCT[®] (Cirrus OCT, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA) を用い、m-RNFL

のみを手動計測することで、初期緑内障群では m-RNFL が視野指標である mean deviation (MD) 値と相関し、これが緑内障早期発見の有用なパラメータとなる可能性につき報告した²⁵⁾。

今回著者らは、この Cirrus OCT の Ver.5.1 で得た OCT 画像上の網膜各層の境界を、手動層別化 (手動 segmentation) することで、黄斑部の網膜各層厚を計測するソフトウェアを開発した。このソフトウェアを用いることで、従来の黄斑パラメータである m-RNFL や GCC のみならず、網膜外層を含む黄斑部網膜各層の厚みを測定し、それらを黄斑部パラメータとした。また、Cirrus OCT Ver.5.1 では、従来の網膜パラメータである p-RNFL のみならず、視神経乳頭陥凹解析が可能となり、これにより各種視神経乳頭パラメータも同時に得ることが可能となった。そこでこれら網膜 (黄斑部と p-RNFL)、視神経乳頭パラメータの有用性を検証することを目的に、緑内障病期別による各パラメータの相異や、視野との相関および各パラメータの緑内障診断力を求め比較検討した。

対象および方法

対象の組み入れ期間は 2009 年 1 月から 2011 年 12 月で当院眼科を受診した患者のなかから、医師による本研究目標および参加した場合の帰結について説明を行い、同意を得られた 180 名を対象とした。対象を緑内障初期群 (初期群)、中期群、後期群、PPG 群、視神経乳頭陥凹の拡大があり緑内障を疑うが、明らかな GON 所見が認められない視神経乳頭陥凹拡大群 (陥凹群)、正常群の 6 群に分類した。各群の組み入れ基準および除外基準を以下に要約する。

緑内障群は、Humphrey 自動視野計[®] (HFA, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA) の SITA-Standard30-2 で Anderson・Patella の分類 [①パターン偏差確率プロットで、最周辺部の検査点を除いて $p < 5\%$ の点が 3 つ以上隣接して存在し、かつそのうち 1 点が $p < 1\%$ 、②パターン標準偏差または修正パターン標準偏差が $p < 5\%$ 、③緑内障半視野テスト (Glaucoma Hemifield Test) が正常範囲外]²⁶⁾を満たし、かつ眼底写真で視野に一致した視神経乳頭変化 (びまん性または限局性の辺縁部菲薄化) を認めたものとした。また、緑内障病期を HFA の MD 値を用い、初期群 ($MD > -6dB$)、中期群 ($-12dB < MD \leq -6dB$)、後期群 ($MD \leq -12dB$) と分類した。

PPG 群は、HFA の SITA-Standard30-2 で Anderson・Patella の分類に合致せず、Foster らが提唱す

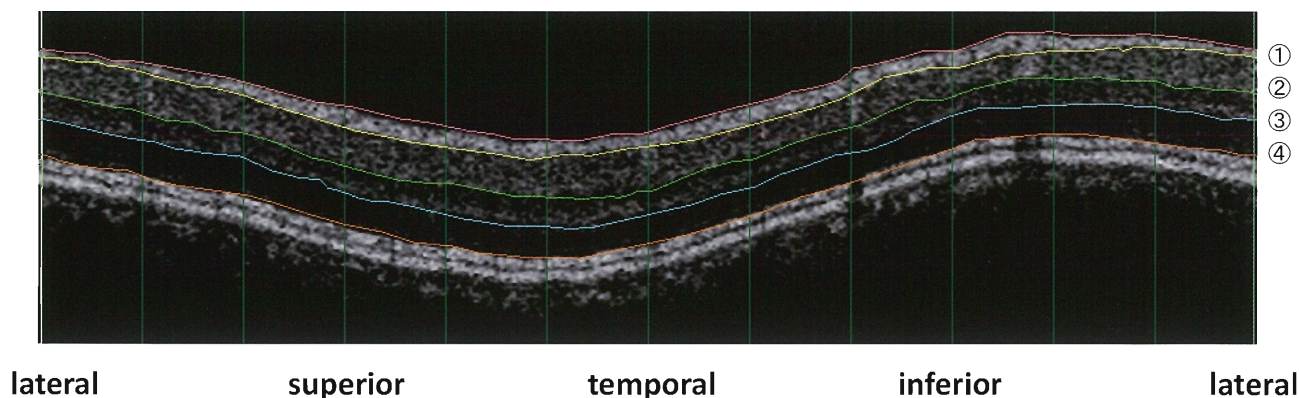


Figure OCT image of manual segmentation

The image was acquired using Cirrus HD (High Definition)-OCT® (optical coherence tomography) with the Optic Disc Cube scan over the macula. Five lines on the image are ILM (inner limiting membrane), outer NFL (nerve fiber layer) boundary, outer IPL (inner plexiform layer) boundary, outer OPL (outer plexiform layer) boundary and IS/OS (inner segment/outer segment) junction.

①NFL: layer between ILM (red line) and outer NFL boundary (yellow line), ②GCL (ganglion cell layer) + IPL: layer between outer NFL boundary (yellow line) and outer IPL boundary (green line), ③ INL (inner nuclear layer) + OPL: layer between outer IPL boundary (green line) and outer OPL boundary (blue line), ④ ONL (outer nuclear layer): layer between outer OPL boundary (blue line) and IS/OS junction (orange line).

る診断基準²⁷⁾を参考に、眼底写真でびまん性または限局性の辺縁部菲薄化を認め、垂直 cup-to-disc ratio (C/D 比) 0.7 以上または rim-to-disc ratio (R/D 比) 0.1 以下、あるいは網膜神経線維層欠損 (nerve fiber layer defect : NFLD) を認めるものとした。

陥凹群は、HFA の SITA-Standard30-2 で Anderson・Patella の分類に合致せず、眼底写真でびまん性または限局性の辺縁部菲薄化がなく、垂直 C/D 比 0.7 以上または R/D 比 0.1 以下でかつ NFLD を認めないものとした。

正常群は、両眼の眼圧が 21mmHg 未満であり、HFA の SITA-Standard30-2 で Anderson・Patella の分類に合致しない正常視野で、眼底写真で視神経乳頭の外観が正常、垂直 C/D 比 0.6 以下で、NFLD が認められないものとした。

除外基準は最高矯正視力 0.7 以下、+3.0D 以上の遠視眼、-7.0D 以下の近視眼、中間透光体の混濁があるもの、視神経および網膜疾患の既往のあるもの、水晶体再建術を除く眼内手術の既往歴のあるもの、全身への長期ステロイド使用歴があるもの、隅角は Scheie 分類 Grade I 以上とした。

対象者に対して、散瞳下に Cirrus OCT Ver.5.1 の Optic Disc Cube 200×200 (6mm×6mm) スキャンを中心窩に中心を設定したものと、視神経乳頭を中心を設定したもののそれぞれに施行した。なお得

られた OCT 画像は、signal strength 7 以上のみを採用し、それ以外の症例は以降の検討から除外した。

OCT 施行後 3 ヶ月以内に HFA の SITA-Standard30-2 HFA を施行した。HFA は、固視不良、偽陽性、偽陰性のすべてが 20% 未満の良好な結果のみを採用とし、それ以外の症例は以降の検討から除外した。視野の解析パラメータとして MD 値を用い、OCT で得た各種パラメータとの相関を検討した。これらパラメータの抽出方法を以下に記す。

網膜パラメータである p-RNFL は、視神経乳頭を中心に半径 1.73mm の円周上を走査した画像を Cirrus OCT Ver.5.1 の自動解析ソフトによって解析し、平均値 (average thickness) を抽出した。また、視神経乳頭パラメータは同画像より自動解析された rim area (辺縁部面積)、disc area (乳頭面積)、平均 C/D 比、垂直 C/D 比、cup volume (陥凹体積) をそれぞれ抽出した。

網膜パラメータの一部でもある黄斑パラメータは、中心窩を中心に半径 1.73mm 円周上の黄斑部網膜 OCT 画像より抽出した。この画像を取り出したのち、新しく開発した網膜層厚解析システムに組み入れることで画像解析を行った。網膜層厚解析システムは、この組み入れた OCT 画像上に網膜の各層を任意の境界をプロットすることで、網膜各層の境界を線引きする (手動 segmentation) ことを可能と

Table 1 Characteristics of the study groups

Group	Normal	Large cup	PPG	Early	Middle	Late	p
No. of eyes	25	27	27	26	25	24	—
Age (years)	58.6±9.9	58.2±17.2	58.8±12.8	66.3±11.6	59.7±14.7	64.0±12.8	0.156
Female (%total)	60	59	59	54	40	38	0.406
Spherical equivalents (diopters)	-0.4±2.5	-0.1±2.5	-1.6±2.8	-1.7±2.7	-1.5±2.2	-1.2±2.6	0.060
MD (dB)	0.04±1.3	-0.3±1.3	-0.2±1.3	-2.4±1.8	-7.5±3.3	-17.6±8.2	—

Values are expressed as the mean ±SD. p values by one-factor ANOVA. PPG: preperimetric glaucoma, MD: mean deviation.

したシステムで、層の厚さを計測しその平均値 (average thickness) と、12 分割の平均 clock hours の値を表示することができた。今回の研究では、以下に示した層の average thickness を抽出し黄斑パラメータとした。なお、得られた画像のサイズは、縦 2mm、横 10.87mm、また、縦方向 615dot、横方向 923 dot であることから、縦方向は 1dot 約 3.25 μ m、横方向は 11.78 μ m となり、距離の換算に用いた。なお、この網膜層厚解析システムは試行錯誤を重ね、当科とウェルシステム社 (品川、東京) との共同開発により完成した。SD-OCT では、網膜の層構造が TD-OCT に比較してより鮮明に描出される、RNFL や IPL、外網状層 (outer plexiform layer : OPL) などの線維成分は高反射に、GCL や内顆粒層 (inner nuclear layer : INL)、外顆粒層 (outer nuclear layer : ONL) などの顆粒成分は低反射に描出されることを利用して、境界線を、①内境界膜、②網膜神経線維層外縁、③ IPL 外縁、④ OPL 外縁、⑤視細胞内節外節境界 (IS/OS) の計 5 本に設定しこれを手動 segmentation することで、m-RNFL, GCL+IPL, GCC (m-RNFL+GCL+INL), INL+OPL, ONL, 網膜外層 (outer retinal layer : ORL = INL+OPL+ONL), 黄斑部網膜厚 (macular retinal thickness : MRT = GCC+ORL) の計 7 つの黄斑パラメータ (網膜内層パラメータ : m-RNFL, GCL+IPL, GCC, 網膜外層パラメータ : INL+OPL, ONL, ORL) を抽出し、検討項目とした (Figure)。

統計学的検討は one-factor ANOVA を用い各群間の年齢、性差、等価球面度数の検定を行った。各パラメータの各群間の比較は Kruskal-Wallis 検定、post-hoc 検定 (Tukey-Kramer 法) を用いた。Spearman 順位相関係数を用い、各パラメータと MD 値の相関係数を計算した。危険率 5% 未満を統計学的に有意とした。また受診者動作特性曲線下面積 (area under the receiver operating curve : AROC) を用いて²⁸⁾、各パラメータの診断の正確度 (診断力) を比

較した。

本研究は東京女子医科大学の倫理委員会から承認を得た研究であり、ヘルシンキ宣言に従って実施した。

結 果

本研究参加の同意が得られたのは 180 例 180 眼であった。このうち、OCT 画像が signal strength 6 以下、また HFA で信頼性を欠いた計 26 例 26 眼のデータを、以降の検討から除外し、154 例 154 眼について検討した。各群の症例特性を Table 1 に要約した。各群の年齢、性差、等価球面屈折度数に有意差はなかった。

手動 segmentation で測定できたのは、m-RNFL, GCL+IPL, GCC, INL+OPL, ONL, ORL, MRT であり、これらを含む各パラメータを各群別に Table 2 に要約した。

網膜パラメータである、m-RNFL, GCL+IPL, GCC の網膜内層成分および p-RNFL は、正常群に対して、陥凹群を除いたすべての群で有意に減少した ($p < 0.05$)。陥凹群に対しても PPG 群の GCL+IPL 以外は、各緑内障病期で有意に減少した ($p < 0.05$)。また、m-RNFL のみ初期群と中期群との間で、p-RNFL のみ中期群と後期群の間において有意な減少が認められた ($p < 0.05$)。INL+OPL, ONL, ORL の網膜外層成分は、緑内障病期間での有意な増減変化はなかったが、INL+OPL の正常群と初期群、ONL の陥凹群と初期群、ORL の正常群と陥凹群の間で有意差 ($p < 0.05$) が認められた。MRT は、正常群に対しすべての群で有意に減少し ($p < 0.05$)、陥凹群に対し中期以降の群で減少し ($p < 0.05$)、PPG 群に対し後期群で減少した ($p < 0.05$)。PPG 群と初期群にパラメータの有意差はなかった。

視神経乳頭パラメータについては、辺縁部面積は正常群、陥凹群に対してすべての群で有意に減少し ($p < 0.05$)、後期群と PPG 群、初期群、中期群の間においても有意な減少が認められた ($p < 0.05$)。平均、垂直 C/D 比は辺縁部面積とは反対に、正常群に対し

Table 2 Mean values of each parameter in study groups

Parameters	Normal	Large cup	PPG	Early	Middle	Late	p [#]
m-RNFL (μm)	37.7 ± 3.6	37.0 ± 4.4	30.6 ± 5.3* [§]	28.7 ± 5.3* [§]	23.4 ± 5.2* [§] † ‡	22.1 ± 5.7* [§] † ‡	<0.001
GCL + IPL (μm)	82.8 ± 5.5	77.0 ± 9.1	71.2 ± 7.0*	70.1 ± 10.1* [§]	67.9 ± 9.4* [§]	62.8 ± 6.1* [§] † ‡	<0.001
GCC (mNFLT + GCL + IPL) (μm)	120.4 ± 7.8	114.0 ± 11.2	101.8 ± 8.6* [§]	98.8 ± 14.0* [§]	91.1 ± 12.8* [§] †	83.6 ± 9.2* [§] † ‡	<0.001
INL + OPL (μm)	68.6 ± 5.7	66.1 ± 1.2	64.2 ± 1.1	63.1 ± 1.1*	67.1 ± 1.3	66.6 ± 1.5	0.023
ONL (μm)	80.3 ± 9.2	74.1 ± 7.5	79.0 ± 9.0	81.8 ± 8.0 [§]	81.1 ± 7.9	81.9 ± 11.1 [§]	0.014
ORL (INL + OPL + ONL) (μm)	148.8 ± 10.1	140.0 ± 9.8*	143.2 ± 9.4	144.9 ± 10.3	148.2 ± 8.6	148.5 ± 14.1 [§]	0.013
MRT (μm)	268.9 ± 13.0	254.0 ± 16.3*	245.1 ± 13.3*	243.3 ± 20.0*	239.4 ± 15.7* [§]	231.6 ± 14.3* [§] †	<0.001
p-RNFL (μm)	95.8 ± 9.4	90.1 ± 9.9	77.9 ± 6.8* [§]	72.4 ± 9.1* [§]	69.1 ± 9.7* [§] †	60.0 ± 7.5* [§] † ‡ ※	<0.001
Rim area (mm ²)	1.26 ± 0.18	1.07 ± 0.21*	0.84 ± 0.16* [§]	0.79 ± 0.23* [§]	0.71 ± 0.16* [§]	0.52 ± 0.13* [§] † ‡ ※	<0.001
Disc area (mm ²)	2.1 ± 0.32 (1.56-2.81)	2.6 ± 0.47 (1.82-3.52)*	2.0 ± 0.39 (1.31-1.2.77) [§]	2.0 ± 0.47 (0.93-12.87) [§]	1.8 ± 0.41 (0.94-1.2.76) [§]	1.91 ± 0.08 (1.38-3.32) [§]	<0.001
Average C/D Ratio	0.61 ± 0.10	0.75 ± 0.04*	0.74 ± 0.07*	0.74 ± 0.09*	0.76 ± 0.05*	0.83 ± 0.05* [§] † ‡ ※	<0.001
Vertical C/D Ratio	0.57 ± 0.09	0.70 ± 0.05*	0.72 ± 0.07*	0.73 ± 0.10*	0.74 ± 0.08*	0.83 ± 0.06* [§] † ‡ ※	<0.001
Cup volume (mm ³)	0.24 ± 0.17	0.56 ± 0.15*	0.52 ± 0.28*	0.50 ± 0.31*	0.48 ± 0.21*	0.601 ± 0.19*	<0.001

Values are expressed as the mean ± SD (range). [#]p values by Kuruskal-Wallis test.

*Post-hoc test (Tukey-Kramer): indicate statistically significant differences between normal and other groups (p<0.05).

[§]Post-hoc test (Tukey-Kramer): indicate statistically significant differences between Large cup and other groups (p<0.05).

† Post-hoc test (Tukey-Kramer): indicate statistically significant differences between PPG and other groups (p<0.05).

‡ Post-hoc test (Tukey-Kramer): indicate statistically significant differences between Early and other groups (p<0.05).

※ Post-hoc test (Tukey-Kramer): indicate statistically significant differences between Middle and Late (p<0.05).

PPG: preperimetric glaucoma, m-RNFL: macular retinal nerve fiber layer, GCL: ganglion cell layer, IPL: inner plexiform layer, GCC: ganglion cell complex, INL: inner nuclear layer, OPL: outer plexiform layer, ONL: outer nuclear layer, ORL: outer retinal layer MRT: macular retinal thickness, p-RNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer, C/D: cup-to-disc.

Table 3 Diagnostic accuracy of parameters

Parameters	Large cup AROC	PPG AROC	Early AROC	Middle AROC	Late AROC	Glaucoma AROC
Mean m-RNFL	0.583	0.892	0.906	0.987	0.990	0.959
Mean GCL + IPL	0.704	0.898	0.852	0.912	0.992	0.915
Mean GCC (mNFLT + GCL + IPL)	0.696	0.938	0.902	0.978	1.000	0.958
Mean INL + OPL	0.631	0.735	0.769	0.635	0.609	0.668
Mean ONL	0.690	0.533	0.459	0.488	0.489	0.475
Mean ORL (INL + OPL + ON)	0.721	0.662	0.606	0.527	0.543	0.552
Mean MRT	0.761	0.891	0.852	0.918	0.973	0.910
Mean p-RNFL	0.644	0.968	0.986	0.984	1.000	0.990
Rim area	0.752	0.957	0.944	0.994	1.000	0.983
Disc area	0.761	0.393	0.439	0.246	0.256	0.686
Average C/D ratio	0.933	0.852	0.838	0.746	0.943	0.917
Vertical C/D ratio	0.910	0.918	0.881	0.930	0.995	0.933
Cup volume	0.930	0.828	0.745	0.909	1.000	0.808

AROC: area under the receiver operating curve, PPG: preperimetric glaucoma, m-RNFL: macular retinal nerve fiber layer, GCL: ganglion cell layer, IPL: inner plexiform layer, GCC: ganglion cell complex, INL: inner nuclear layer, OPL: outer plexiform layer, ONL: outer nuclear layer, ORL: outer retinal layer MRT: macular retinal thickness, p-RNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer, C/D: cup-to-disc.

ですべての群で有意に増加し(p<0.05), 後期群と陥凹群, PPG群, 初期群, 中期群の間においても有意な増加が認められた(p<0.05). 陥凹体積は正常群に対して, すべての群で有意に増加していたが, 緑内障病期間での有意な変化はなかった. 乳頭面積は, 陥凹群がすべての群より, 有意に大きい結果だった

(p<0.05). PPG群と初期群, 初期群と中期群, PPG群と中期群で有意な変化がある視神経乳頭パラメータはなかった.

次に, AROCによって求めた正常群に対する各群の診断力を Table 3 に要約した. 陥凹群の AROC は平均 C/D 比 (0.933), 陥凹体積 (0.930), 垂直 C/

Table 4 Correlations between diagnostic parameters and mean deviation

Parameters	Early		Middle		Late		All groups	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Mean m-RNFL	0.532	<0.01	0.222	0.286	0.421	0.045	0.663	<0.001
Mean GCL+IPL	0.370	0.063	0.487	0.014	0.342	0.129	0.540	<0.001
Mean GCC (mRNFLT+GCL+IPL)	0.452	0.02	0.408	0.043	0.529	0.013	0.654	<0.001
Mean INL+OPL	-0.087	0.669	0.475	0.016	-0.458	0.036	-0.014	0.862
Mean ONL (μm)	0.190	0.362	-0.398	0.050	-0.569	<0.01	-0.189	0.020
Mean ORL (INL+OPL+ON)	0.091	0.658	0.005	0.983	-0.685	<0.001	-0.167	0.041
Mean MRT	0.344	0.085	0.335	0.102	-0.194	0.399	0.470	<0.001
Mean p-RNFL	0.453	0.020	0.615	<0.001	0.347	0.122	0.657	<0.001
Rim area	0.281	0.181	0.618	<0.001	0.040	0.865	0.609	<0.001
Disc area	0.049	0.813	0.038	0.854	0.031	0.894	-0.051	0.732
Average C/D ratio	-0.102	0.619	-0.528	<0.01	-0.018	0.937	-0.496	<0.001
Vertical C/D ratio	-0.193	0.345	-0.677	<0.001	0.097	0.675	-0.51	<0.001
Cup volume	0.067	0.744	-0.155	0.459	-0.167	0.469	-0.16	0.040

r = Spearman's coefficient of correlation. m-RNFL: macular retinal nerve fiber layer, GCL: ganglion cell layer, IPL: inner plexiform layer, GCC: ganglion cell complex, INL: inner nuclear layer, OPL: outer plexiform layer, ONL: outer nuclear layer, ORL: outer retinal layer MRT: macular retinal thickness, p-RNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer, C/D: cup-to-disc.

D比(0.910)が同程度で高かった。PPG群、初期群はp-RNFL(0.968, 0.986), 辺縁部面積(0.957, 0.944)が同程度で高かった。中期群に対しては辺縁部面積(0.994), m-RNFL(0.987), p-RNFL(0.984), GCC(0.978)が同程度で高かった。後期群に対してはp-RNFL(1.000), 辺縁部面積(1.000), GCC(1.000), 陥凹体積(1.000), 垂直C/D比(0.995), GCL+IPL(0.992), m-RNFL(0.990), MRT(0.973)が同程度で高かった。緑内障群全体に対してはp-RNFL(0.990)と辺縁部面積(0.983)の診断力が高かった。

Table 4に各パラメータとMD値との相関係数を初期群, 中期群, 後期群, 全症例に対して示す。緑内障初期にもっとも相関が強かったのはm-RNFL($r=0.532$)であり, ついでp-RNFL($r=0.453$), GCC($r=0.452$)であった。中期では垂直C/D比($r=-0.677$), 辺縁部面積($r=0.618$), p-RNFL($r=0.615$)であった。後期ではORL($r=-0.685$), ONL($r=-0.569$), GCC($r=0.529$)であった。

全症例でもっとも相関が強かったのはm-RNFL($r=0.663$), p-RNFL($r=0.657$), GCC($r=0.654$), 辺縁部面積($r=0.609$)であった。網膜パラメータについてはm-RNFL, GCL+IPL, GCCの網膜内層成分, MRT, p-RNFLはMD値と正の相関を認めたのに対して, INL+OPL, ONL, ORLの網膜外層成分はMD値と相関を認めなかった。視神経乳頭パラメータについては, 辺縁部面積はMD値と正の相関を認め, 平均, 垂直C/D比はMD値と負の相関を認めた。乳頭面積, 陥凹体積はMD値と相関を認めな

かった。

考 察

一般的に, 緑内障は視神経乳頭陥凹の形状で診断されてきた。正常眼の乳頭陥凹のC/D比は0~0.3で, 0.7を超えるものは全体のわずか1~2%であり²⁹⁾, C/D比が0.7以上の視神経乳頭に遭遇した場合, それが緑内障すなわちGONによる変化なのか否かを鑑別する必要がある。生理的乳頭陥凹は, 乳頭陥凹の辺縁部が整い, 網膜神経線維層の欠損がみられないものとされるが, 視神経乳頭陥凹の拡大がある場合, その鑑別を眼底検査のみから判定することは容易ではない。これらはlarge cup disc³⁰⁾とも呼ばれ, 視野異常を伴っていないくても, 経過とともに緑内障へ移行する場合も散見されることから, 経過観察が必要とされる。そこで今回の検討では, この正常群とPPG群の間に位置すると思われる乳頭陥凹のみを認める群を陥凹群として対象に組み込み, 検討を行った。

今回この陥凹群の乳頭面積は $2.6 \pm 0.47 \text{mm}^2$ と他の対象群に比して, 有意に大きかった($p < 0.05$)。しかし正常の視神経乳頭の平均面積は $2.10 \sim 2.80 \text{mm}^2$ また 4.06mm^2 以上をmacrodisc, 1.29mm^2 以下をmicrodiscと呼ぶと報告されており³¹⁾, 本研究での陥凹群は, 平均面積も正常範囲内であり, 対象として適当であると判断された。

陥凹群は, 正常群に比してMRT, ORLが有意に薄く, 垂直C/D比の拡大, 辺縁部面積の減少, 陥凹体積の増加等を認めた。また, PPG群に比して有意に

網膜内層のパラメータである m-RNFL, GCL+IPL, GCC および p-RNFL が厚く, 一方正常群とは網膜内層に有意差を認めなかった。つまり, 陥凹群では乳頭陥凹拡大を認めるが, 緑内障に特徴とされる網膜内層変化は認めないことが示唆された。陥凹群が緑内障の前段階であるとするれば, 少なからず RNFL の減少を認めるはずなので^{11)~13)}, これらの結果は陥凹群の乳頭陥凹は生理的变化の範囲の拡大であり, 正常群に近い状態であることを示している。しかし, 初期緑内障変化である細い NFLD の OCT による検出感度はきわめて低いことが報告されているため³²⁾³³⁾, 実際の陥凹群の診断には, 視神経乳頭パラメータなどの他のパラメータも用いて, 相補的に診断する必要があると考える。また, 今回の視神経乳頭パラメータのなかで, PPG 群の辺縁部面積のみが陥凹群との間で有意に薄いことから, 辺縁部面積は陥凹群の経過観察に有用なパラメータであると考えられた。また陥凹群では, MRT と ORL が正常群に比して薄かった。これは陥凹群が先天性の乳頭形態異常に近似する状態を含んでいるためと推察する。なぜなら陥凹群は NFLD 等を認めないことから, 後天的な変化とは考えにくいからである。

PPG 群の特徴は陥凹群に認められない NFLD か, 辺縁部面積の狭小化を認めるところにある。この群は, 視野に異常がみられないにもかかわらず, 正常群や陥凹群に比して p-RNFL や網膜内層パラメータに有意な減少を認めた。RNFL は加齢によっても減少することが報告されているが, その減少幅は 10 年で 2.3 μ m 程度であり³⁴⁾, PPG 群の構造変化は大きい。このことは, 検眼鏡的に検出できる NFLD は, 神経線維層の 50% 以上が消失していると報告³⁵⁾されていることにも一致する。

緑内障群では, 正常群に比して m-RNFL, GCL+IPL, GCC の網膜内層パラメータ, MRT, p-RNFL で有意な減少と, MD 値と正の相関を認めることから, 病期の進行に伴い層厚が徐々に減少する傾向があると考えられた。一方, 網膜外層パラメータは, 正常群に比して INL+OPL のみが初期群で有意な減少が認められるものの, MD 値と相関を認めないことから, TD-OCT を用いた Tan ら³⁶⁾の報告と同様にほぼ一定の値をとるものと考えられた。視神経乳頭パラメータは, 正常群に比して辺縁部面積の有意な減少と, 平均, 垂直 C/D 比, 陥凹体積の有意な増加を認め, また, 乳頭面積, 陥凹体積を除いて MD 値との相関を認めることから, 病期の進行に伴い辺

縁部面積は減少し, 平均, 垂直 C/D 比は増加する傾向があると考えられた。

各パラメータの AROC を算出し, 緑内障診断力の比較を行い, さらにこれらパラメータと視野感度指標である MD 値との相関を調べた。緑内障全体を対象とした群での AROC を高い順に並べると, p-RNFL (0.990), 辺縁部面積 (0.983), m-RNFL (0.959), GCC (0.958), 垂直 C/D 比 (0.933), 平均 C/D 比 (0.917), GCL+IPL (0.915), MRT (0.910) の順であった。また全群と MD 値の相関係数は, 高い順に m-RNFL (0.663), p-RNFL (0.657), GCC (0.654), 辺縁部面積 (0.609) であった。p-RNFL, m-RNFL, GCC, 辺縁部面積が双方で高値を示し, これらはパラメータとしての有用性が高いと思われた。一方, 病期で変化のみられなかった網膜外層パラメータの AROC は 0.4~0.6 と低く, 緑内障全体では MD 値との相関もないことから, 緑内障診断における有用性は低いパラメータと考えられた。

辺縁部面積は視野との相関が高い³⁷⁾とされているが, 今回の結果も同様に視神経乳頭パラメータのなかでは辺縁部面積が診断力, 視野との相関ともに高い結果だった。また Rao らは Optovue 社の SD-OCT である RTVue[®] を使用し領域別の検討を行い, 視神経乳頭パラメータのなかでは下方の辺縁部面積の診断力がもっとも高かったが, 下方の p-RNFL の診断力のほうがより高かったと報告³⁸⁾している。著者らは領域別の検討は行っていないため直接の比較は困難であるが, 今回の結果では, 辺縁部面積の診断力は p-RNFL と同程度に高かった。

黄斑部パラメータについては, 緑内障診断力は MRT より GCC 厚のほうが高い²⁴⁾と報告されており, 著者らの結果も同様であった。また, 緑内障初期における診断力では GCC は p-RNFL と同様であった²⁴⁾と報告されている。今回の著者らの検討では, 初期群での AROC は高い順に p-RNFL (0.986), 辺縁部面積 (0.944), m-RNFL (0.906), GCC (0.902), また MD 値との相関係数は, m-RNFL (0.532), p-RNFL (0.453), GCC (0.452) であった。この結果から GCC の診断力は高いものの, p-RNFL はさらに優れた診断力を有することが示唆された。また, 著者らはすでに m-RNFL の初期緑内障検出の有用性を報告しているが²⁵⁾, 今回の結果からも診断力は p-RNFL に劣るものの, MD 値と m-RNFL の相関係数は初期群においてもっとも高く, もっとも有用なパラメータであることを再認識した。

網膜内層のパラメータである m-RNFL, GCL, IPL およびこれらを含んだ GCC のいずれがより診断に有用であるのかを検討した。現在, GCC 測定ソフトウェアがいくつかの SD-OCT に搭載されている。そもそも GCC 測定を行うようになった理由の一つに, SD-OCT による画像解像度の限界があげられる。本来ならば, 緑内障の病態の主座である GCL 単独の厚みを測定することが理想であるが, GCL と IPL の境界は不明瞭なことが多く, その代わりに境界明瞭な IPL と INL を自動 segmentation することで, GCL を含んだ GCC 厚というパラメータを GCL の代用とした。今回著者らが開発した手動 segmentation を用いた網膜層厚解析システムにおいても, GCL と IPL の境界は取得画像によっては不明瞭であることが多く, GCL のみの分離は不可能であった。この網膜層境界が不明瞭な原因はスペックルノイズであり, 加算平均法によりこれを除去することで, より鮮明な OCT 画像を得ることが可能となると考えられ³⁹⁾, 今後の画像処理技術の進歩が待たれる。今回著者らが計測したなかで, GCL を反映していると思われるのが GCL+IPL であるが, 初期群の AROC (0.898), MD 値との相関係数 (0.370) と, m-RNFL, GCC と比してやや劣る結果であった。また, 緑内障の病期が進んでも GCL+IPL は, m-RNFL や GCC に比較し病期による厚みの変化はゆるやかであった。IPL は緑内障病期により, ほとんど変化しないとの報告もあり⁴⁰⁾, GCL+IPL がほぼ GCL を示していると仮定すれば, GCL の病期による変化は m-RNFL に比して少ないと予想される。黄斑パラメータで病期変化が大きいものは m-RNFL となり, 一番有用なパラメータである可能性が高い。しかしながら, 今回の研究で測定した黄斑パラメータは, 中心窩から半径 1.73mm の円周上で測定されたものであり, 網膜神経節細胞密度は中心窩に近いほど高くなる⁴¹⁾ので, 測定部位が中心窩に近づくほど, GCL の病期変化をより描出できる可能性がある。これら RNFL や GCL の変化, つまり GON の発生機序には諸説ある。緑内障は RGC の軸索である RNFL が障害され篩状板が眼球後方に偏位することで乳頭陥凹が生じ, さらに RNFL, GCL の菲薄化および消失を受けて視野障害が生じると考えられている⁴²⁾。緑内障の高眼圧モデルマウスを用いた研究でも, 細胞障害起点は視神経乳頭にあり, RGC 障害は RNFL から起こり細胞体は遅れて変性することが証明されており^{43)~45)}, これらは, 初期群における m-RNFL の減

少を認めた今回の結果に矛盾しないものと思われる。

最後に, とくに緑内障診断の有用性が高かった p-RNFL, m-RNFL および辺縁部面積の3つのパラメータの意義について考える。p-RNFL は眼底全体の異常を反映できる global index であり, m-RNFL は NFLD を描出できる点で優れると報告されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。今回の結果で, m-RNFL のみが初期群と中期群との間で有意な減少を捉えることができ, p-RNFL のみが中期群と後期群で有意な減少を示した。これは黄斑パラメータである m-RNFL は, 鼻側黄斑線維束を含まないため, 周辺障害が出やすい中期以降の変化を捉えにくい, 緑内障初期にみられる傍中心部の障害による黄斑線維束の変化は捉えやすいことを示唆する。また, 視神経乳頭パラメータである辺縁部面積は, RNFL に匹敵する診断力を持ち, また RNFL が測定不能であるような黄斑疾患を有する場合でも測定可能であることが特徴である。今後の緑内障の画像診断は, これらパラメータを相補的に使用し総合評価することが可能かつ必要になると予想する。

結 論

著者らが開発した SD-OCT による手動 segmentation を用いた網膜層厚解析システムによって, 正常群, 陥凹群, PPG 群, 緑内障群の網膜内層のみならず, 網膜外層を含む各網膜層厚を測定することで病期別の変化を初めて解析可能とした。陥凹群は緑内障前病期ではなく, 正常群に近い先天的変化であることが示唆された。また手動 segmentation は, 黄斑パラメータとして有用と考えられている GCC を m-RNFL, GCL+IPL に分離することを可能としたことから, GCC ではなく m-RNFL が緑内障診断のもっとも有用な黄斑パラメータである可能性が示唆された。しかし手動 segmentation を日常の臨床現場で用いるには, 多大な時間と労力を要することから制約が大きく, 今後の画像解像度の向上と自動 segmentation の進歩を期待する。

文 献

- 1) Iwase A, Suzuki Y, Araie M et al: The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* **111**: 1641-1648, 2004
- 2) Yamamoto T, Iwase A, Araie M et al: The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology* **112**: 1661-1669, 2005
- 3) 中江公裕, 増田寛次郎, 石橋達郎: 日本人の視覚障害の原因—15年前との比較。医のあゆみ **225** :

- 691-693, 2008
- 4) 小暮俊介：世界の緑内障有病率。「緑内障診断ガイド」(相原 一編), pp214-217, 中山書店, 東京(2011)
 - 5) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会：緑内障診療ガイドライン (第2版). 日眼会誌 **110** : 777-814, 2006
 - 6) **Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR**: Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* **107**: 453-464, 1989
 - 7) **Quigley HA, Miller NR, George T**: Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* **98**: 1564-1571, 1980
 - 8) **Sommer A, Miller NR, Pollack I et al**: The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* **95**: 2149-2156, 1977
 - 9) **Sommer A, Quigley HA, Robin AL et al**: Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol* **102**: 1766-1771, 1984
 - 10) **Pederson JE, Anderson DR**: The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* **98**: 490-495, 1980
 - 11) **Quigley HA, Addicks EM, Green WR**: Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilloedema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* **100**: 135-146, 1982
 - 12) **Hoyt WF, Newman NM**: The earliest observable defect in glaucoma? *Lancet* **1**: 692-693, 1972
 - 13) **Sommer A, Katz J, Quigley HA et al**: Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* **109**: 77-83, 1991
 - 14) **Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ**: Nerve fiber layer defects with normal visual fields. Do normal optic disc and normal visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? *Ophthalmology* **100**: 587-597, 1993
 - 15) **Sihota R, Sony P, Gupta V et al**: Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **47**: 2006-2010, 2006
 - 16) **Lu AT, Wang M, Varma R et al**: Combining nerve fiber layer parameters to optimize glaucoma diagnosis with optical coherence tomography. *Ophthalmology* **115**: 1352-1357, 2008
 - 17) **Parikh RS, Parikh S, Sekhar GC et al**: Diagnostic capability of optical coherence tomography (Stratus OCT3) in early glaucoma. *Ophthalmology* **114**: 2238-2243, 2007
 - 18) **Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA et al**: Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **36**: 774-786, 1995
 - 19) **Curcio CA, Allen KA**: Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* **300**: 5-25, 1990
 - 20) **Zeimer R, Asrani S, Zou S et al**: Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* **105**: 224-231, 1998
 - 21) **Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW**: Macular symmetry testing for glaucoma detection. *J Glaucoma* **14**: 358-363, 2005
 - 22) **Wollstein G, Schuman JS, Price LL et al**: Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* **138**: 218-225, 2004
 - 23) **Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E et al**: Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **135**: 838-843, 2003
 - 24) **Tan O, Chopra V, Lu AT et al**: Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* **116**: 2305-2314, 2009
 - 25) 小暮俊介, 小暮朗子, 堀 貞夫：スペクトラルドメイン光干渉断層計による黄斑部および視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚と視野障害の相関. *臨眼* **64** : 1741-1746, 2010
 - 26) **Anderson DR, Patella VM**: Interpretation of single field. *In Automated Static Perimetry*, 2nd ed. pp121-190, Mosby, St Louis (1999)
 - 27) **Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA et al**: The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* **86**: 238-242, 2002
 - 28) **Akobeng AK**: Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* **96**: 644-647, 2007
 - 29) **Armaly MF**: Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* **78**: 35-43, 1967
 - 30) **Kunimatsu S, Tomita G, Araie M et al**: Frequency doubling technology and scanning laser tomography in eyes with generalized enlargement of optic disc cupping. *J Glaucoma* **14**: 280-287, 2005
 - 31) **Jeoung JW, Park KH, Kim TW et al**: Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* **112**: 2157-2163, 2005
 - 32) **Kim TW, Park UC, Park KH et al**: Ability of Stratus OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48**: 1635-1641, 2007
 - 33) **Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO**: Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlation in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **29**: 1151-1158, 1988
 - 34) **Manassakorn A, Chaidaroon W, Ausayakhun S et al**: Normative database of retinal nerve fiber layer and macular retinal thickness in a Thai population. *Jpn J Ophthalmol* **52**: 450-456, 2008
 - 35) **Quigley HA, Addicks EM**: Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* **100**: 807-814, 1982
 - 36) **Tan O, Li G, Lu AT et al**: Mapping of macular sub-

- structures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* **115**: 949–956, 2008
- 37) **Iester M, Nikelberg FS, Courtright P et al**: Correlation between the visual field indices and Heidelberg retina tomograph parameters. *J Glaucoma* **6**: 78–82, 1997
- 38) **Rao HL, Zangwill LM, Weinred RN et al**: Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* **117**: 1692–1699, 2010
- 39) **Nukada M, Hangai M, Mori S et al**: Detection of localized retinal nerve fiber layer defects in glaucoma using enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* **118**: 1038–1048, 2011
- 40) 富所敦男：眼画像診断の進歩. *日眼会誌* **115** : 276–295, 2011
- 41) **Van Buren JM**: The normal topographical anatomy of the retinal ganglion cell layer. *In* *The Retinal Ganglion Cell Layer*. pp36–64, Charles CThomas, Springfield, Illinois (1963)
- 42) 富田剛司：緑内障における眼底変化の特徴. *日眼会誌* **114** : 407–418, 2010
- 43) **Buckingham BP, Inman DM, Lambert W et al**: Progressive ganglion cell degeneration precedes neuronal loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci* **28**: 2735–2744, 2008
- 44) **Schlamp CL, Li Y, Dietz JA et al**: Progressive ganglion cell loss and optic nerve degeneration in DBA/2J mice is variable and asymmetric. *BMC Neurosci* **7**: 66, 2006
- 45) **Howell GR, Libby RT, Jakobs TC et al**: Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol* **179**: 1523–1537, 2007
- 46) **Sakamoto A, Hangai M, Nukada M et al**: Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**: 5062–5070, 2010
- 47) **Jeoung JW, Park KH**: Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**: 938–945, 2010