

正常人での網膜神経線維層厚と年齢との相関

小野 純治, 木村 泰朗, 石井るみ子, 藤木 慶子, 金井 淳

順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

正常人における網膜神経線維層の厚さと加齢との関係を調べる目的で、屈折 ± 5 D以内で眼疾患のない83例155眼を対象として検討を行った。スキャニングレーザーポラリメーター(Nerve Fiber Analyzer[®])を用い、視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚を計測し、これらの値につき視神経乳頭周囲を4象限に分割した各象限別(上:S, 下:I, 耳:T, 鼻側:N)および全周(T_0)において検討した。相関係数を求め検定を行った。網膜神経線維層厚は T_0 およびいずれの象限においても加齢に伴う有意な変動はなかった。次に、値に変動の少なかったN, Tの網膜神経線維層厚を基準として各象限との比(mean

ratios)を求めた結果、 T_0 、上側、下側($T_0/N : T_0/N, S/N : 上側/N, I/N : 下側/N, T_0/T : T_0/T, S/T : 上側/T, I/T : 下側/T$)で加齢に伴い有意な減少を示した。しかし、各年代毎に多重比較を行った結果、いずれの指標においても年齢に伴う有意な減少は示さなかった。正常人において、mean ratiosは加齢の程度を反映するが、加齢による網膜神経線維層厚の障害は軽度である可能性が示唆された。(日眼会誌 102: 752—758, 1998)

キーワード: 網膜神経線維層厚, スキャニングレーザーポラリメーター, 加齢

Relationship between the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and the Effect of Aging in Normal Eyes

Junji Ono, Tairo Kimura, Rumiko Ishii, Keiko Fujiki and Atsushi Kanai

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

We studied the correlation between the thickness of the retinal nerve fiber layer and the role of age in 155 normal eyes of 83 subjects without significant ocular diseases. Subjects with a refractive error exceeding ± 5 diopters were excluded. We divided the peripapillary area into four quadrants: superior (S), inferior (I), temporal (T), and nasal (N). We measured peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (NFLT) in these four quadrants and in the total area (T_0) using a confocal scanning laser polarimeter (Nerve Fiber Analyzer), and determined the correlation coefficients. The retinal nerve fiber layer thickness of the total area and of the four quadrants was not significantly associated with an increase in age. Since changes in the thickness were small in the nasal and temporal quadrants, we measured the relative ratios of the thickness in each quadrant to that in the nasal and temporal quad-

rants. The ratio of the total area to the nasal quadrant (T_0/N), the superior to the nasal quadrant (S/N), the inferior to the nasal quadrant (I/N), the total area to the temporal quadrant (T_0/T), the superior to the temporal quadrant (S/T), and the inferior to the temporal quadrant (I/T) was significantly associated with an increase in age. Multiple comparison in each age group revealed no age-related significant decreases in any of the parameters. These findings suggest that these parameters may reflect the degree of aging in normal eyes, but age-related abnormality in the retinal nerve fiber layer thickness may be small. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 752—758, 1998)

Key words: Nerve fiber layer thickness, Scanning laser polarimetry, Increase of age

別刷請求先: 113-8421 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 小野 純治
(平成10年3月4日受付, 平成10年6月24日改訂受理)

Reprint requests to: Junji Ono, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine,
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

(Received March 4, 1998 and accepted in revised form June 24, 1998)

I 緒 言

近年, 走査型レーザーを使用した種々の機器が開発され, 網膜面および視神経乳頭の形状, 眼内血流量の計測などに応用され, 従来定量的観察が不可能であった領域で精密な観察が可能になってきている. その中で, 走査型レーザーと偏光計を組み合わせることで, 網膜神経線維層厚を定量的に観察できるスキヤニングレーザーポラリメーター(Nerve Fiber Analyzer[®]: 以下, NFA)が開発され, 緑内障を含めた種々の疾患に臨床応用されている^{1)~19)}.

正常人では約 170 万本ある網膜神経線維が老化に伴って毎年 5,000 本ずつ減少するとされ²⁰⁾, 正常人では年齢とともに網膜神経線維数が減少することが知られている. そのため, 視神経萎縮を伴う緑内障眼では当然その減少率がさらに大きく, 同年代の正常人と比較した場合, 網膜神経線維層厚が薄いことが予想される. 実際, 開放隅角緑内障では, 病期の進行に伴い網膜神経線維層厚が薄くなることは著者らの報告¹⁾や正常者との対比などを含め報告^{2)~13)}されている. 一方, 加齢変化に伴う健常眼の網膜神経線維層厚の検討は正常値を知るためばかりでなく, 緑内障眼や他の網膜神経線維に影響を及ぼす疾患との比較検討のためにも極めて重要である. しかしながら, 正常人の網膜神経線維層の加齢変化についての検討では統一した結果が得られていない^{2)~4)14)}, NFA による網膜神経線維層厚の実測値は正常人における報告では強い相関を認めたという報告はなされておらず, 正常人と早期の緑内障眼の間で大きく重複するという報告²⁾⁵⁾がされている. この理由として, 正常人における網膜神経線維層厚の実測値が個人差があるためと推測される. そこで, 本研究は正常人における網膜神経線維層厚を求め, 実測値および機能変化や加齢の影響を受けにくい鼻側(N), 耳側(T)の網膜神経線維層厚⁵⁾¹¹⁾¹²⁾を基準として各象限との比(mean ratios, T_0/N : 全周/鼻側, S/N : 上側/鼻側, I/N : 下側/鼻側, T_0/T : 全周/耳側, S/T : 上側/耳側, I/T : 下側/耳側)を比較検討し, 正常人におけるこれらの加齢による変動を調べた.

II 対 象

対象は, 順天堂大学病院眼科外来を受診した症例のうち, 正常眼と考えられた 83 例 155 眼(男性 28 例 55 眼, 女性 55 例 100 眼)である. 正常眼としての条件は以下のようにした. 矯正視力 0.8 以上, 屈折異常は ± 5.0 D 以内 ($-4.75 \sim +2.00$ D), 眼圧は 21 mmHg 未満, 直像鏡を使った眼底検査で視神経乳頭に異常を認めず(特に垂直方向の C/D 比 0.6 以上, 左右差 0.2 以上のものは除外), Humphrey field analyzer で視野に異常がなく, また, その他軽度の白内障を除き眼科的に重篤な異常を認めず, 全身的にも糖尿病, 高血圧などの疾患がない症例とした.

年齢は 22~69 歳で, 20 代 21 例 40 眼, 30 代 11 例 22 眼, 40 代 13 例 25 眼, 50 代 21 例 37 眼, 60 代 17 例 31 眼である. 白内障などの眼手術既往のある症例や網膜裂孔などの疾患がある場合は除外し, 対眼がそのような既往, および疾患のない場合は対眼のみを対象とした. また, 固視不良の場合には測定可能な片眼のみを対象とした. 以上の症例は 2 名の眼科医によって決定された.

III 方 法

網膜神経線維層厚の測定には前と同様に¹⁾, NFA を使用した. 今回使用した NFA は, intensity を自動的に器械が調整するため測定誤差が減り, 同一検者および検者間での測定誤差の生じる可能性が少なくなったとされている Ver. 2.1.15 alpha である.

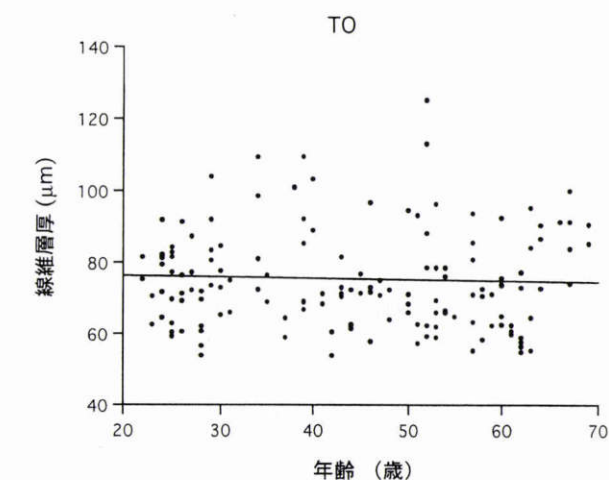
検者は熟練した 2 人に限定した. 測定方法は被検者を光学部前に座わせ, 非測定眼を固視灯で固視させた. 被検者の瞳孔領中央にレーザー光を当て, 液晶モニターで確認しながら測定部位を決定し, フォーカスと照射光の強度を調整した後, 測定を行った. 画角 15° で 3 回連続撮影してその平均画像を作製し, 視神経乳頭縁の同心円上で乳頭径の 1.5 倍の網膜の平均の網膜神経線維層厚を算出した. 全周を 4 象限に分け, 上方 90° を上側(S), 外方 90° を耳側(T), 内方 90° を鼻側(N), 下方 90° を下側(I)とした. 網膜神経線維層厚の各象限別の平均値と全周の平均値を算出した. さらに, N の網膜神経線維層厚を基準とした各象限との比(mean ratios, T_0/N , S/N , T/N , I/N), および T の網膜神経線維層厚を基準とした各象限との比(mean ratios, T_0/T , S/T , N/T , I/T)を求めた. それぞれ検討項目について, 年齢との関係を示す相関図を画き, Pearson の相関係数を求め, 母相関係数 $\rho=0$ として検定を行った. 次に, 各年代別にボンフェローニの方法を用いて多重比較を行った. 2 つの方法により年齢による変動を統計的に検討した.

視野検査については Humphrey field analyzer の測定プログラム 30-2 または 24-2 を用い, 平均偏差(mean deviation, MD)およびパターン標準偏差(pattern standard deviation, PSD)をともに $p<5\%$ とし, 固視不良は 20% 以下, 偽陽性, 偽陰性は 33% 以下, また, 緑内障半視野テスト(glaucoma hemifield test)でボーダーラインまたは正常範囲内の症例を採用した. 以上の視野の評価に当たっては 2 名の医師が判定した.

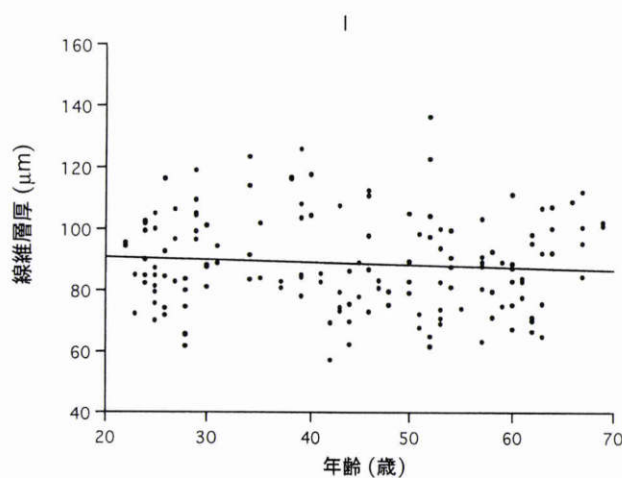
IV 結 果

1. 網膜神経線維層厚

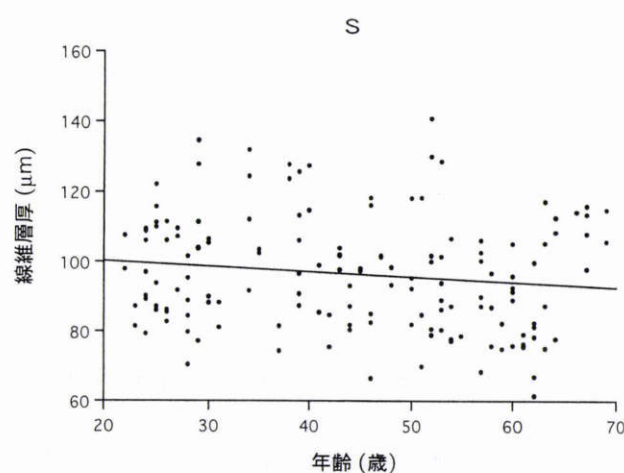
全年齢の網膜神経線維層厚(平均値 $\pm$ 標準偏差)は, $T_0=75.4 \pm 14.0 \mu\text{m}$, $S=96.4 \pm 15.9 \mu\text{m}$, $T=53.1 \pm 14.2 \mu\text{m}$, $I=88.8 \pm 15.4 \mu\text{m}$, $N=61.8 \pm 13.4 \mu\text{m}$ であった. 年齢と網膜神経線維層厚の全周および各象限における関係を散布図に示し, 回帰直線, 相関係数を求め, 相関係数の



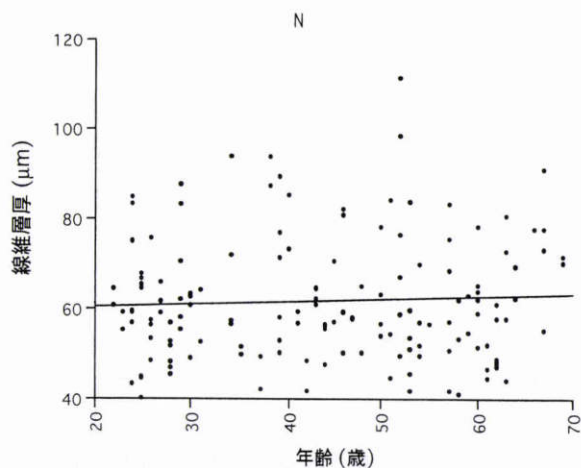
a 全周(T₀) $y = -0.037x + 77.074, r = -0.039$ (NS)



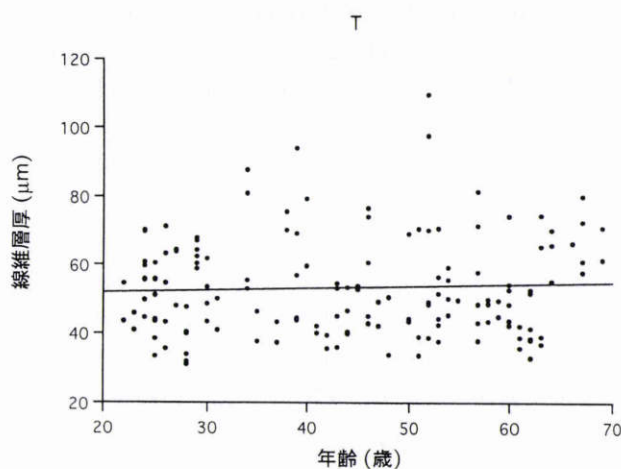
d 下側(I) $y = -0.086x + 92.579, r = -0.079$ (NS)



b 上側(S) $y = -0.156x + 103.324, r = -0.139$ (NS)



e 鼻側(N) $y = 0.054x + 59.410, r = 0.057$ (NS)



c 耳側(T) $y = 0.055x + 50.696, r = 0.054$ (NS)

図1 年齢と平均網膜神経線維層厚. 横軸は年齢, 縦軸は線維層厚(μm)を示す.

r: 相関係数, NS: no significance

間での有意差はなかった.

2. Nを基準とした mean ratios (T₀/N, S/N, T/N, I/N)

年齢とNを基準とした mean ratios との間の関係を散布図に示し, 相関係数を求め検定を行った. その結果, T₀およびS, I (T₀/N, S/N, I/N) が有意な負の相関を示した(図2).

年代別のNを基準とした mean ratios (平均値±標準偏差)を表2に示した. 同様に多重比較を行った結果, S/Nにおいて, 20代と比し60代が有意に減少しているのみであった(*: $p < 0.05$).

3. Tを基準とした mean ratios (T₀/T, S/T, N/T, I/T)

年齢とTを基準とした mean ratios との間の関係を散布図に示し, 相関係数を求め検定を行った. その結果, T₀およびS, I (T₀/T, S/T, I/T) が有意な負の相関を示した(図3).

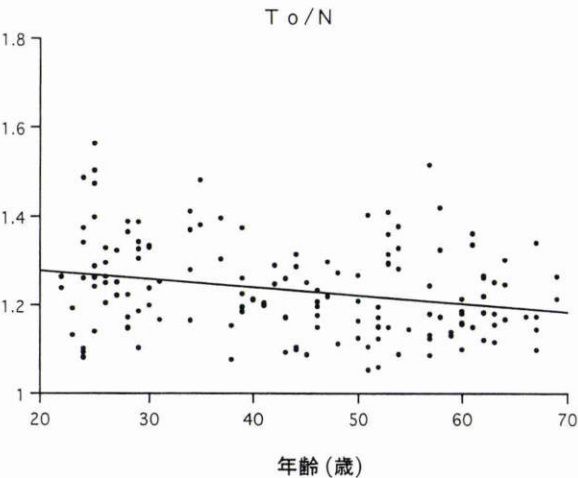
検定を行った. その結果, T₀およびS, I, T, Nのいずれにおいても有意な相関はなかった(図1).

T₀および各象限別の各年代別における平均網膜神経線維層厚の測定結果(平均値±標準偏差)を表1に示した. ボンフェローニの方法による多重比較の結果, 各年代

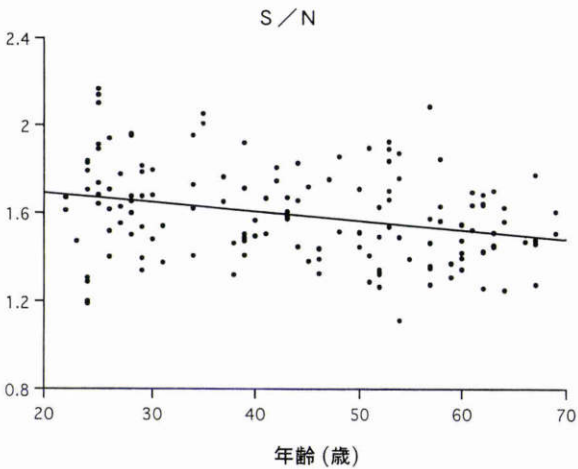
表 1 各年代別，象限別平均網膜神経線維層厚 (μm)

	To	S	T	I	N
20代	75.5±11.6	98.4±14.6	52.0±11.7	89.6±14.4	60.2±12.3
30代	80.2±15.3	102.4±16.9	56.2±16.5	95.9±15.1	63.9±15.6
40代	72.7±12.3	95.7±14.2	49.7±12.5	84.5±15.9	61.0±10.8
50代	75.0±15.6	93.9±17.1	54.7±16.7	86.7±16.0	62.5±15.9
60代	74.4±13.6	93.3±16.0	53.3±13.8	88.0±14.7	62.2±12.1

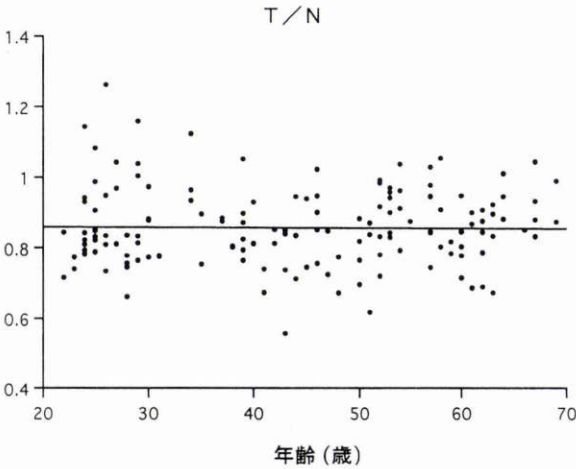
To：全周 S：上側 T：耳側 I：下側 N：鼻側
ボンフェローニの方法による多重比較の結果はいずれの年代間においても各年代間で有意差は認められなかった。平均値±標準偏差



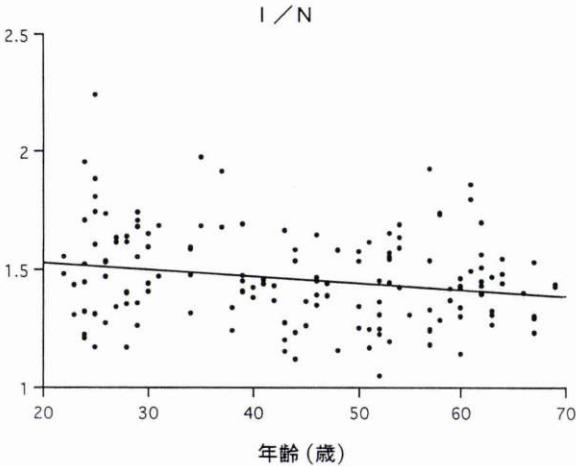
a 全周 (To/N) $y = -0.002x + 1.315, r = -0.255^{**}$
 $^{**} : p < 0.01$



b 上側 (S/N) $y = -0.004x + 1.776, r = -0.288^{**}$
 $^{**} : p < 0.01$



c 耳側 (T/N) $y = -0.000x + 0.861, r = -0.011$ (NS)



d 下側 (I/N) $y = -0.003x + 1.586, r = -0.205^{*}$
 $^{*} : p < 0.05$

図 2 年齢と N を基準とした mean ratios. 横軸は年齢，縦軸は mean ratios を示す。
r：相関係数，*：p<0.05 **：p<0.01

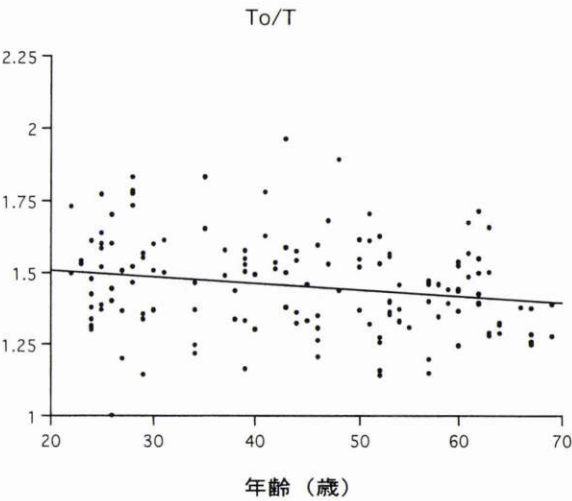
年代別の T を基準とした mean ratios (平均値±標準偏差)を表 3 に示した。同様に多重比較を行った結果，各年代間で有意差は示さなかった。以上の結果を要約すると，①平均網膜神経線維層厚と年齢との間に有意な相関はなかった。②N および T を基準とした mean ratios では T₀ と S，I において有意な負の相関を示した。③ボンフェローニの方法による年代別の多重比較の結果では，

すべての検討項目において，S/N で 20 代と比し 60 代が有意に減少しているのみで，各年代間で有意差は示さなかった。

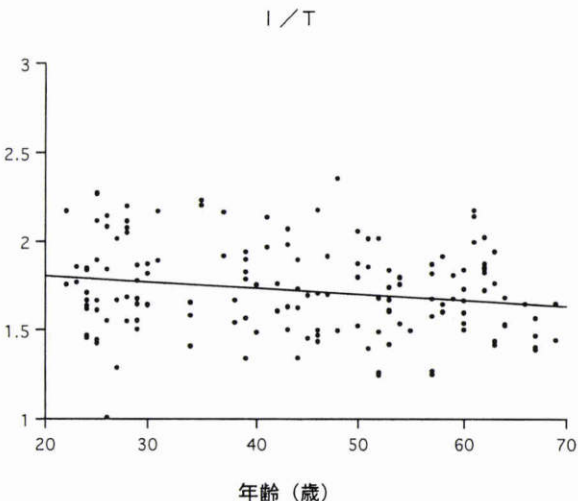
表 2 鼻側の網膜神経線維層厚を基準とした mean ratios

	To/N	S/N	T/N	I/N
20代	1.269±0.121	1.666±0.242	0.868±0.136	1.515±0.232
30代	1.271±0.103	1.636±0.214	0.874±0.096	1.542±0.183
40代	1.203±0.067	1.583±0.154	0.812±0.105	1.391±0.149
50代	1.216±0.115	1.538±0.229	0.872±0.098	1.419±0.199
60代	1.201±0.071	1.510±0.131	0.849±0.094	1.430±0.160

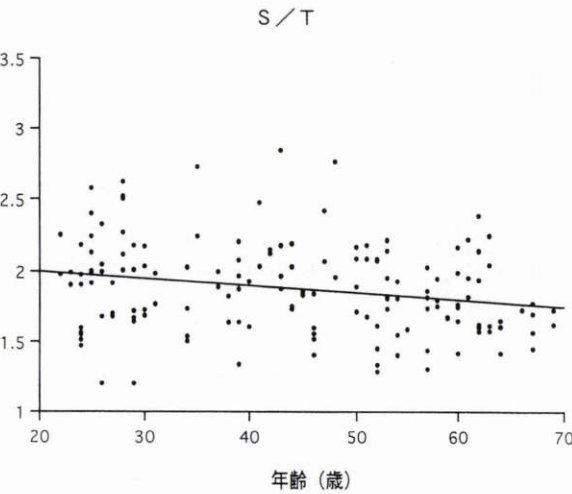
ボンフェローニの方法による多重比較 * : p<0.05



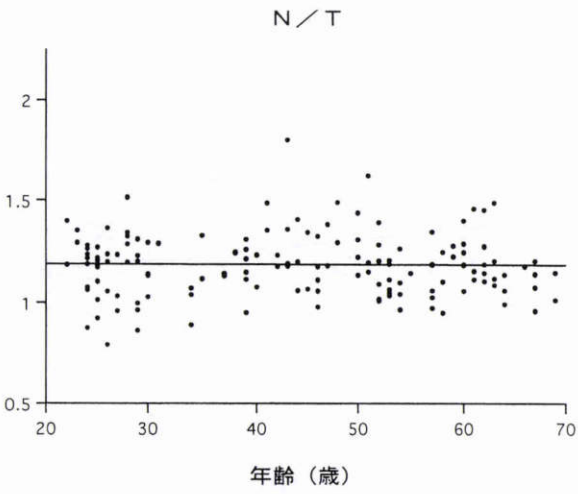
a 全周 (To/T) $y = -0.002x + 1.554$, $r = -0.195$ *
* : p<0.05



c 下側 (I/T) $y = -0.003x + 1.871$, $r = -0.187$ *
* : p<0.05



b 上側 (S/T) $y = -0.005x + 2.101$, $r = -0.227$ **
** : p<0.01



d 鼻側 (N/T) $y = -0.000x + 1.191$, $r = -0.010$ (NS)

図 3 年齢と T を基準とした mean ratios. 横軸は年齢, 縦軸は mean ratios を示す.
r : 相関係数, * : p<0.05 ** : p<0.01

V 考 按

現在までに網膜神経線維層厚についての報告は,解剖学的な解析¹⁷⁾からHRT (Heidelberg Retina Tomograph[®])を使用した解析²¹⁾,今回の著者の報告のようにNFAを使用した報告^{1)~19)}などがなされている.Weinrebら²⁾はNFAを使用して正常眼の乳頭周囲における偏光レーザーの反射光の遅延(retardation)をSとIで検出し,年

齢の増加に伴い網膜神経線維層厚は減少したとしている.また,遅ら³⁾はNとIの網膜神経線維層厚が年齢と相関したと報告した.井戸⁴⁾は20代と比べ50,60代で網膜神経線維層厚の有意な減少を認めた.いずれの報告でも,加齢に伴って網膜神経線維層厚が有意に減少したとしている.しかし,有意差を認めたとする報告の中には,前述

表 3 耳側の網膜神経線維層厚を基準とした mean ratios

	To/T	S/T	I/T	N/T
20代	1.484±0.184	1.953±0.347	1.770±0.286	1.178±0.167
30代	1.466±0.156	1.890±0.302	1.781±0.263	1.157±0.119
40代	1.502±0.190	1.986±0.361	1.736±0.266	1.253±0.177
50代	1.405±0.140	1.777±0.262	1.640±0.234	1.162±0.142
60代	1.426±0.132	1.800±0.263	1.698±0.219	1.192±0.137

ボンフェローニの方法による多重比較の結果はいずれの年代間においても各年代間で有意差は認められなかった。

したように一部の象限であったり、また、一部の年齢間でのみ認めたとする報告³⁾⁴⁾もある。一方、船木ら¹⁴⁾は 1.75 乳頭リング、および乳頭縁から 0.8 mm 離れた乳頭周囲リングで T₀ の線維層厚において検討し年齢との有意な相関は認めず、T₀/N 比と年齢との間に有意な相関を認めたとしている。

今回の我々の結果では、加齢変化に伴う網膜神経線維層厚の値は、T₀、S、I で減少傾向があったが、統計学的には有意ではなかった。このことは、我々の報告もさらに症例数を増すと弱い、有意な減少を示す可能性は否定できない。しかし、その逆もいえる可能性もあり、例えば加齢による減少があったとしても極めてゆるやかで、緑内障眼における病期の進行に伴うような著明な減少¹⁾ではない。つまり、一個体の症例について網膜神経線維層厚を長期に経過を追えば加齢とともに減少を示すとしても、健康人の網膜神経線維層厚には個体差があるため、集団でみた場合、加齢に伴い減少する傾向があっても有意ではなかったと考えられる。

そこで、我々は正常人の網膜神経線維層厚の測定時に得られた値をもとに、N と T の網膜神経線維層厚を基準とした mean ratios を検討した。このようなパラメータを用いた理由は、例えば個々で考えると、S、I、N、T の線維層厚がある程度、加齢との相連があると仮定した場合、S、I 側の線維層厚は厚いために^{2)~5)}加齢や眼圧の影響を受けやすいため、影響を受けにくい N と T の線維層厚⁵⁾¹¹⁾¹²⁾との比をとれば個々のばらつきがある程度補正され、線維層厚の障害の程度がさらに顕著に現われると思われたからである。そこで、相関係数を求め検定を行った結果、N、T に対する T₀ と S、I との比で年齢との間に有意な負の相関を認めた。しかし、ボンフェローニの方法により各年代別の多重比較を行った結果は、S/N において 20 代と比し 60 代が有意に減少しているのみで、それ以外すべての検討項目において、各年代間で有意差は示さなかった。平均値を求めた結果、T₀/N、S/N、I/N、T₀/T、S/T、I/T の値は減少傾向を示した。このような結果となった理由として、①相関係数の検定は個々のデータを使うが、多重比較では例えば 21 歳の人も 29 歳の人も 20 代として処理するため誤差が生じる可能性があること、②緑内障による障害の程度と比べ、加齢による影響は軽度であることが考えられた。このことは、ボンフェロー

ニの方法を用いた同様の検討方法による著者らの開放隅角緑内障の研究¹⁾で、線維層厚の実測値でも病期間の比較で有意差を認め、N や T の網膜神経線維層厚を基準とした mean ratios ではさらに各病期間の比較で有意差を示す例が多かったことから考えられる。実際、加齢による mean ratios の値は減少傾向を示し、相関係数は有意であったが、それほど大きい値ではなく、多重比較の結果、開放隅角緑内障のように有意差を多数認めなかったことから推測される。

以上から、N および T の網膜神経線維層厚を基準とした mean ratios が正常人および緑内障やその他の網膜、視神経疾患においても実測値そのものよりも網膜神経線維層の状態の把握に有用である可能性があり、正常人の mean ratios は加齢に伴い減少が認められるが、緑内障などの疾患と比べれば減少率は少ないことが示唆された。

文 献

1) 小野純治, 木村泰朗, 石井るみ子, 藤田邦彦, 藤木慶子, 金井 淳: 開放隅角緑内障での視野障害の段階別の網膜神経線維層の厚み. 日眼会誌 102:685—691, 1998.

2) Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L: Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 119:627—636, 1995.

3) Chi QM, Tomita G, Inazumi K, Hayakawa T, Ido T, Kitazawa Y: Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. J Glaucoma 4:406—413, 1995.

4) 井戸忠美: Nerve Fiber Analyzer™ による網膜神経線維層厚の測定. あたらしい眼科 13:1325—1331, 1996.

5) 遅 啓民, 富田剛司, 北澤克明: スキャニングレーザーポラリメーターによる網膜神経線維層厚の測定再現性. 眼紀 46:387—391, 1995.

6) 白柏基宏, 阿部春樹, 沢口昭一: 緑内障眼における網膜神経線維層厚と視野障害の関係. あたらしい眼科 13:597—599, 1996.

7) Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni S, van Horn S, Garden VS, et al: Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. Am J Ophthalmol

- 120:732—738, 1995.
- 8) **Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG**: The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 123:62—69, 1997.
- 9) **Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG**: The correlation between visual fields and nerve fiber layer thickness as determined with the nerve fiber analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:S 1096, 1996.
- 10) **Feldman RM, Feldman ST, Gross RL, Nanla SO**: Nerve fiber layer thickness in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:S 1510, 1993.
- 11) **小暮 諭, 田村雅弘, 塚原重雄**: 網膜神経線維層分布型と緑内障視野障害との関係. *日眼会誌(臨時増刊号)* 100:189, 1996.
- 12) **小暮 諭, 田村雅弘, 木之下徹, 塚原重雄**: 緑内障診断補助検査としての網膜神経線維層厚測定. *臨眼* 51:339—342, 1997.
- 13) **白柏基宏, 阿部春樹, 船木繁雄, 沢口昭一**: スキャニングレーザーポラリメトリーによる健常眼と緑内障眼の網膜神経線維層厚の測定. *あたらしい眼科* 14:1691—1693, 1997.
- 14) **船木繁雄, 白柏基宏, 阿部春樹**: 正常人における網膜神経線維層厚の加齢変化. *日眼会誌* 102:383—388, 1998.
- 15) **井戸忠美, 早川友康, 稲積幸介, 堀 暢英, 安藤優子, 富田剛司, 他**: 糖尿病患者の網膜神経線維層厚と視野変化. *眼紀* 47:806—810, 1996.
- 16) **Dreher AW, Bailey ED**: Retinal nerve fiber thickness measurements by scanning laser polarimetry. *Vision Science and Its Applications. Technical Digest Series 2*:122—125, 1994.
- 17) **Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K**: Histopathologic validation of Fourier - ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 108:557—560, 1990.
- 18) **Swanson WH, Lynn JR, Fellman RL, Starita RJ, Schumann SP, Nusinowitz S**: Interoperator variability in images obtained by laser polarimetry of the nerve fiber layer. *J Glaucoma* 4:414—418, 1995.
- 19) **Dreher AW, Reed GC, Zyzyck J, Zhou Q, Reiter K**: Reproducibility improvement of the nerve fiber analyzer by employing a blood vessel removal algorithm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:S 1093, 1996.
- 20) **Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR**: The effect of age on the nerve fiber population on the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 97:760—766, 1984.
- 21) **小林 博**: Heidelberg Retina Tomograph™ による網膜・硝子体の解析. *あたらしい眼科* 13:1333—1344, 1996.