

角膜複屈折による影響の少ない網膜神経線維複屈折解析パラメータの検討

小暮 諭¹⁾, 地場 達也¹⁾, 飯島 裕幸¹⁾, 高和 宏行²⁾, 塚原 重雄¹⁾¹⁾山梨大学医学部眼科学教室, ²⁾株式会社ユニオプト

要 約

目的: Scanning laser polarimetry (SLP) での網膜神経線維層厚測定は網膜の複屈折性に由来する光の遅延量(複屈折位相差)から測定されるが, その測定結果に対する角膜複屈折の影響および, その影響の少ないパラメータについて検討した。

対象と方法: 正常眼 4 例 4 眼 [年齢 23±8.5(平均値±標準偏差)歳] で SLP を用いて黄斑部を中心に網膜の複屈折による位相差を測定した。位相差量は中心窩の周囲の円周上について測定し, 4 象限の上(S), 耳側(T), 下(I), 鼻側(N)について算出した。瞳孔は 8 mm 以上に散瞳し, 測定レーザー光通過位置を ①角膜中心, ②角膜中心から 2 mm 耳側, ③角膜中心から 2 mm で 45 度耳側下方, ④角膜中心から 2 mm 下方となる 4 点で測定し, 測定値の変動を調べた。

結果: 黄斑部の複屈折位相差は視神経乳頭周囲と同様な 2 峰性の形をとったが角膜通過部位で大きく異な

り, 角膜の部位によっては分布型は反転した。同一の網膜の測定をしているにもかかわらず, レーザー光の通過する部位によって測定値の変動は大きく, 網膜神経線維層厚実測値の変動係数の平均は 0.281 (範囲 0.265~0.313) であった。しかし, 中心窩を中心として点対称な部位間の比率は変動が小さく, 鼻側と耳側の位相差の比の変動係数は 0.082 であった。

結論: SLP はレーザー光の通過する角膜の部位により測定値が大きく変動するが, パラメータ(点対称な位置関係にある測定部位間の比)によっては変動が小さく信頼できる測定結果が得られた。(日眼会誌 108: 291-296, 2004)

キーワード: 緑内障, 網膜神経線維層厚, スキャンニングレーザーポラリメータ, 複屈折, 角膜

Reliable Parameters for Assessing the Birefringence of Retinal Nerve Fiber Layer under Various Conditions of Corneal Birefringence

Satoshi Kogure¹⁾, Tatsuya Chiba¹⁾, Hiroyuki Iijima¹⁾, Hiroyuki Kohwa²⁾ and Shigeo Tsukahara¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi²⁾UNIOPT Co., Ltd.

Abstract

Purpose: To find a reliable parameter for the assessment of parafoveal nerve fiber layer using scanning laser polarimetry.

Methods: The retinal nerve fiber layer was imaged using a Nerve Fiber Analyzer II (NFA II) along the parafoveal circle with a 90-pixel diameter in 4 dilated eyes of 4 normal subjects. The average thickness was measured in the superior(S), temporal(T), inferior(I), and nasal(N) quadrants. The image was obtained by means of a laser beam passing through 4 different locations in the cornea: the center, 2 mm temporal from the center, 2 mm lower temporal from the center, and 2 mm lower from the center.

Results: The circumference profile of the nerve fiber layer around the fovea showed a biphasic pattern similar to that obtained around the optic disc. However, the peaks of the pattern varied according to the corneal location through which the laser beam passed. Accordingly, the average thickness of the nerve fiber layer in each quadrant

showed great fluctuation when using a displaced laser beam. The coefficient of variance was large (0.265~0.313) for the nerve fiber layer thickness itself; however, it was far less for the ratio of the nerve fiber layer thickness in the opposite direction, such as temporal-to-nasal(0.082) or superior-to-inferior(0.089).

Conclusions: Although the measurement of the retinal nerve fiber thickness itself depends largely on the location in the birefringent cornea through which the laser beam passes, the ratios of nerve fiber layer thickness such as temporal-to-nasal or superior-to-inferior are reliable and show less fluctuation in the measured values.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 108: 291-296, 2004)

Key words: Glaucoma, Nerve fiber layer thickness, Scanning laser polarimetry, Birefringence, Cornea

別刷請求先: 409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110 山梨大学医学部眼科学教室 小暮 諭
(平成 15 年 5 月 9 日受付, 平成 15 年 10 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to: Satoshi Kogure, M. D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi. 1110 Shimokato, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi 409-3898, Japan

(Received March 9, 2003 and accepted in revised form October 15, 2003)

I 緒 言

Scanning laser polarimetry (SLP) は網膜の神経線維層の複屈折性による複屈折位相差 (retardation) を利用して網膜神経線維層厚 (NFLT) を測定し、緑内障による網膜神経線維層欠損を客観的に評価できる機器として、多くの研究報告^{1)~5)}がある。その測定原理を簡単に図 1 に示す。

SLP は 1993 年に Nerve Fiber Analyzer (NFA, Laser Diagnostic Technology, San Diego, CA, 米国)⁶⁾⁷⁾として報告以来多くの改良がなされ、現在に至っている。特に version 1 の NFA は光量の変化により測定値の変動の大きさが問題となったが⁸⁾⁹⁾、NFA ver. 2 (NFA II) は偏光量と非偏光量の比^(脚注)から計算(後述)することにより飛躍的に再現性が改善した¹⁰⁾¹¹⁾。その後、正常者のデータベースを搭載し、診断機能を搭載した GDx/NFA に移行したが、測定原理は NFA II と同じであり、次のような未解決問題が指摘されていた。

1) Retardation の値が視野障害の値と相関するのは視神経乳頭の上方向と下方向の 2 象限だけで、耳側・鼻側とは相関しない¹²⁾¹³⁾。また、組織学的検査で測定した NFLT との相関も主に上下だけである¹⁴⁾。

2) 眼球が回旋して網膜の位置が 90 度ずれても retardation のパターンは回旋せずに垂直方向にピークのある 2 峰性のままである¹⁵⁾。

3) 時々全く異なる retardation パターンの症例がある¹⁶⁾。

4) 角膜の retardation の軸を測定するとその値と網膜全体の retardation の値が相関し、角膜の retardation の軸が平均からずれているほど測定値の平均が大きくなる¹⁷⁾¹⁸⁾。

これらはすべて NFA に内蔵されている角膜の複屈折補正装置で角膜の複屈折を補正しきれなかったか、もしくは誤った補正をしたために生じたものと考えられる。我々は実際の補正量が網膜の複屈折量と同等な位に大きいことを報告¹⁵⁾している。この問題を解決すべくいくつかの試みが報告された。一つは角膜の複屈折を測定し、その値を基に個々の角膜に合わせて補正する方法^{19)~22)}であり、もう一つは角膜の影響を受けにくいパラメータの検討²³⁾であった。

前者のうちの一つとして、可変性角膜複屈折補正装置²¹⁾²²⁾がこの度、最新の SLP に搭載された。この最新の装置は従来の SLP とは全く異なる測定値が得られることが予想され、診断力も大きく向上している²²⁾。これ

脚注：偏光量・非偏光量は製造業者の説明によるものであり、光学的にはそれぞれ複屈折信号成分とオフセット・ノイズ成分と考えられる。オフセット・ノイズ成分というのは角膜複屈折量と乱反射などによる非偏光成分と考えられるが、眼科で主に用いられている表記に統一した。

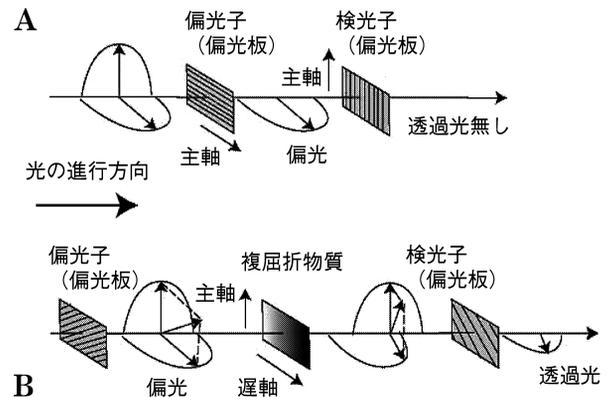


図 1 複屈折位相差測定原理。

光は進行方向に垂直な横波である。そして、偏光板(偏光子)を透過した偏光は偏光板の主軸に一致した方向に振動する波となり、さらに別の偏光板(検光子)を透過する時にはその偏光板の主軸に一致したベクトル成分のみが透過することができるので、偏光子と検光子の主軸が直交する場合は光を通さない(A)。

複屈折とは光の波長よりも小さい物質が規則正しく並んでいる場合、そこを透過する光は物質の配列の向きによって透過する速度が異なることにより生じる。すなわち、光の横波の向きにより進む早さが異なり、位相にずれが生じる。通常、最も早く光が進む横波の方向(進行方向に対して垂直)を進相軸(主軸)、最も遅くなる横波の方向を遅相軸(遅軸)と呼ぶ。2枚の直交する偏光フィルタは光を通さないが、その間に複屈折物質が入った場合、複屈折量に応じた量だけ偏光状態が変化し、その分だけ2枚目の偏光フィルタを透過する(B)。

したがって、その透過光量を求めることで物質の複屈折量を定量的に求めることができる。

は視神経乳頭と同時に黄斑部の複屈折を測定し、黄斑部の複屈折の分布型が均一であるという前提のもとに補正器の複屈折の軸や大きさを調節し、黄斑部が均一になる補正量で視神経乳頭部を測定するものである。しかしながら、黄斑部は加齢性の黄斑疾患や黄斑上膜などの影響で測定できない症例もあり、緑内障自体の影響で黄斑部の網膜に変化が生じることもある²³⁾²⁴⁾。

もう一つの診断力向上のための研究として、我々は以前に retardation 評価の新しいパラメータについて報告¹³⁾²³⁾した。今回、角膜の影響を受けにくいパラメータについて検討すべく故意に角膜複屈折の値を変動させた状態での網膜 retardation 測定値の変動を検討した。

II 実験方法

対象は正常眼 4 例 4 眼で、年齢は 23 ± 8.5 (平均値 \pm 標準偏差) 歳 (11~31 歳)。屈折は -2.4 ± 3.1 (平均値 \pm 標準偏差) D ($-6.0 \sim 0$ D) で中間透光体に混濁はなく、矯正視力 1.0 以上で、屈折異常以外の眼疾患を有しない若年者を対象とした。

撮影は Nerve Fiber Analyzer II (NFA II, Laser Diagnostic Technology, San Diego, CA, 米国) ver.

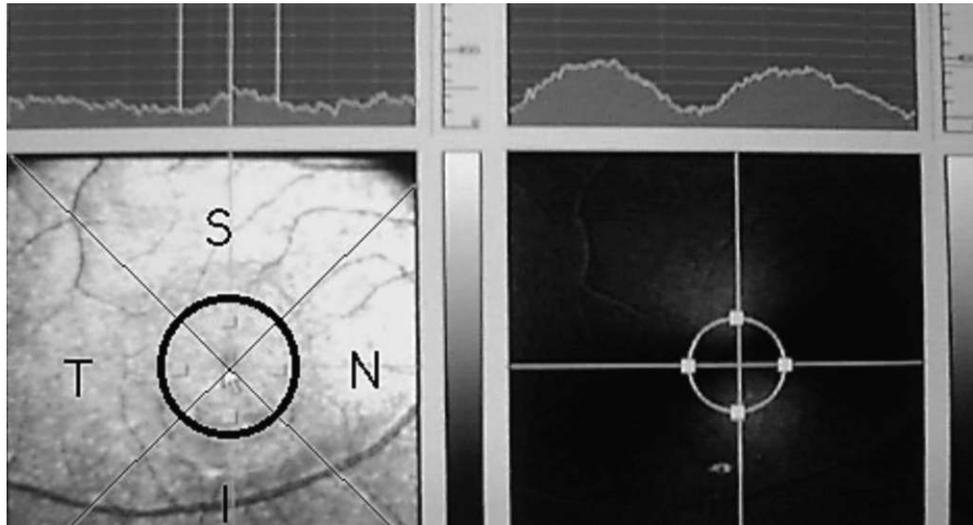


図 2 中心窩を中心にした撮影結果。

眼底像(左下)と対応する網膜 retardation map(グレイスケールで明るいほど位相差が多いことを示す)の結果の画面を示す(右下)。左下図のように4分割した範囲についてそれぞれ平均神経線維層厚値を算出し解析した。中心窩周囲の神経線維層厚のプロフィールは上下で厚い2峰性の分布を取った(右上)。

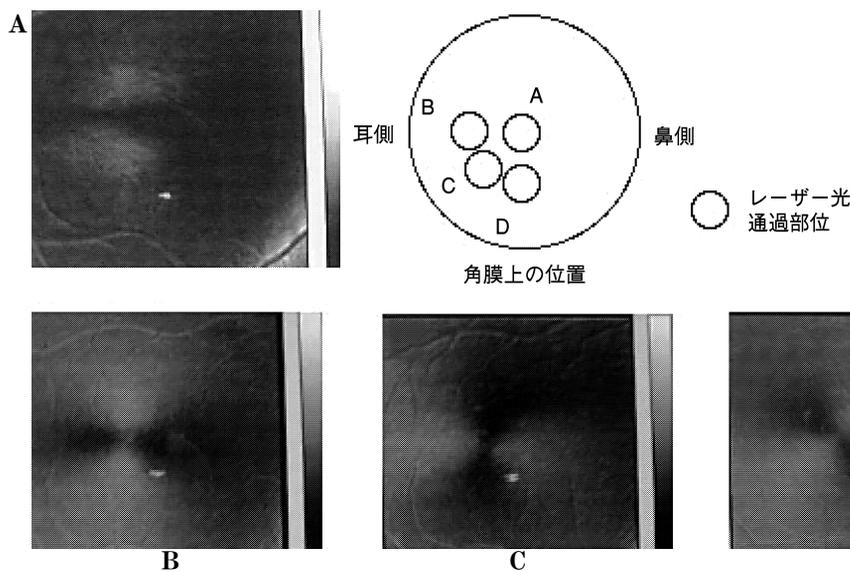


図 3 同一症例における測定結果の変化。

角膜上のレーザー光通過部位(A~D)とそれぞれによる網膜 retardation map。同一網膜の測定であるが、BとCでは全く異なる結果となる。

2.1.17 beta によって中心窩を中心に画角 15 度で撮影した(図 2)。

角膜の複屈折は同一眼においても角膜の部位によって異なり、通常の SLP 使用においては無散瞳状態で同一の角膜部位をレーザー光が通過するように推奨されている。今回は様々な角膜複屈折状態を人為的に作るため、散瞳した眼で故意に角膜のレーザー光通過部位を変えて測定値の変動を調べた。

瞳孔はミドリン P[®] によって 8.0 mm 以上に散瞳した。また、撮影はそれぞれの眼について以下の 4 つの条

件で測定した。①角膜中心、②角膜中心から 2 mm 耳側、③角膜中心から 2 mm で 45 度耳側下方、④角膜中心から 2 mm 下方。

Retardation の測定は撮影した retardation map(256 × 256 画素)上で中心窩を中心とした直径 90 画素の円周上を 5 画素幅で解析した。測定値は上下耳鼻側の 4 象限毎の平均値として算出されるので、角膜 4 条件によって同一の網膜の測定値がどのように変動するか retardation から算出される NFLT および関連するパラメータについてそれぞれ検討した。

表 1 角膜部位別の測定値と変動係数

パラメータ	レーザー光の通過する角膜部位				**変動係数の平均値
	中央(A)	耳側(B)	下耳側(C)	下方(D)	
上方神経線維層厚(S) (μm)	68.100	86.725	61.325	61.175	0.279
耳側神経線維層厚(T) (μm)	53.075	64.300	62.675	74.925	0.265
下方神経線維層厚(I) (μm)	63.875	87.725	61.050	58.925	0.313
鼻側神経線維層厚(N) (μm)	49.075	56.975	60.800	69.025	0.267
S/All*	1.155	1.176	1.016	0.925	0.142
T/All	0.921	0.863	1.009	1.154	0.168
I/All	1.087	1.192	0.996	0.869	0.163
N/All	0.836	0.769	0.979	1.053	0.166
S/N	1.385	1.534	1.078	0.883	0.280
I/N	1.314	1.552	1.051	0.830	0.307
S/I	1.081	0.988	1.016	1.079	0.089
T/N	1.104	1.124	1.036	1.095	0.082

注：数値はすべて4症例の平均値のみを示す。

*：Allは各眼毎の網膜神経線維層厚の平均で、S/Allは上方の平均と全周の平均の比を表す。

**：角膜の4条件(A~D)による測定値変動の変動係数を各症例毎に計算し平均した値。

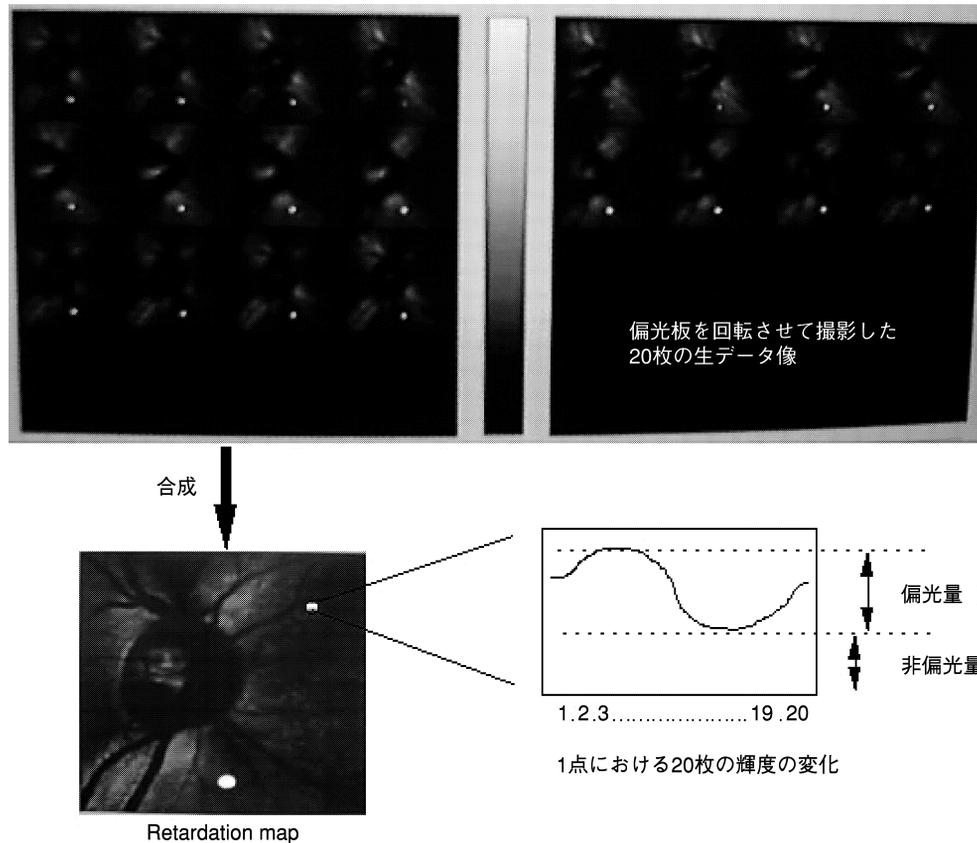


図 4 Retardation 量の算出法

Scanning laser polarimeter では偏光子と検光子を一定の角度で回転しながら 20 枚の眼底像を撮影する(上)。その 20 枚を 1 枚に合成すると、1 つの画素において 20 回分の輝度の変化が観察される(右下)。この変化の振幅を偏光量、輝度の最低値を非偏光量として偏光量と非偏光量の比からレーザー光の位相差を計算する。

III 結 果

4 条件による retardation map の変化の 1 例を図 3 に示す。通常の角膜中心を使った傍中心窩の retardation

の大きさの分布は、視神経乳頭周囲の retardation map と同様に上下方向に厚い 2 峰性の分布をしていた(図 3 A)。Retardation の少ないエリア 2 か所と中心窩を通る軸(DA, Dark Axis)は撮影条件によって異なった。角

膜中心での撮影と耳側にずらした撮影では DA はほぼ 0 度であったが(図 3 A, B), 耳側下方の撮影では DA はおよそ 80 度傾き, 角膜中心による撮影と比べて, retardation の大きい部位と少ない部位が逆転する結果となった(図 3 C).

4 例の測定値の集計を表 1 に示す. 角膜の通過部位によって測定値は大きく異なり, 変動係数の平均は 0.281 と大きく再現性が低かった. しかしながら, 角膜中心に対して点对称な関係になる部位同士の比は低い変動係数であった. 耳側と鼻側の測定値の比の変動係数の平均は 0.082 であり, 良好な再現性を示した.

IV 考 按

今回の結果から SLP では同一の網膜であるにもかかわらず, レーザー光が角膜を通過する部位が変わることにより, 測定結果は大きく変わることがわかった. これは角膜のもつ複屈折性は角膜の部位によって異なり, その影響で測定結果が変化したものと考えられる. さらに, 大きな測定値の変動にもかかわらず, 中心をもとに点对称とした部位同士の比は変動が少なく信頼の置ける測定結果が得られた. この理由を説明するために SLP の測定原理を簡単に説明する.

NFA では 1 回の測定に偏光板を徐々に回転した 20 枚の画像を撮影する(図 4 上). 20 枚の画像から対応するそれぞれの画素について, 輝度の変化をグラフにすると図 4 右下のようになる. この時 NFA ver.1 では最も大きい光量から retardation を計算していたが, 光源の光量が大きくなるにつれて, 値が大きくなる欠点があった. そこで NFA ver.2 以降は, 非偏光量と偏光量との比(図 4 右下)から retardation を計算し, 高い再現性が得られるようになった. ただしこの時, 測定生のデータには各画素毎に複屈折の主軸の方向と retardation 量の 2 つのデータが内在するが, 結果として出される retardation map は retardation 量のみの分布図となる. したがって, 神経線維の走向と複屈折の軸の関係は現在の SLP では考慮されていない.

網膜の複屈折性を測定する場合, 問題になるのは網膜以外にも角膜水晶体も複屈折を持っていることである. 水晶体の複屈折は僅かであり^{25)~27)}, 影響が少ないが角膜の複屈折性は高く, これまでの SLP は角膜の複屈折量を位相差量 60 nm と想定して等量の複屈折板を用いて角膜の複屈折を打ち消していた. これは, 網膜神経線維の位相差量が 0~30 nm¹⁴⁾と報告されていることから考えると大きな値である. 平均的な角膜は, この補正により十分実用的な結果が得られていた¹⁷⁾¹⁹⁾. しかし, 角膜の複屈折は個人差が大きく¹⁷⁾, 複屈折の軸や retardation 量が異なれば遺残した角膜複屈折と網膜複屈折の合計が網膜の複屈折量として計測されていた¹⁷⁾¹⁸⁾. したがって, 角膜の複屈折の軸と retardation 量の大きさ

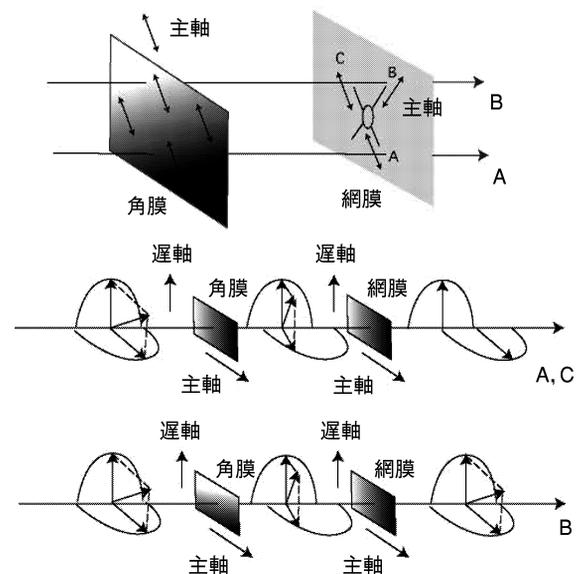


図 5 角膜と網膜の複屈折軸の関係.

角膜と網膜の遅軸(slow axis)が一致する場合の位相差は増え(A, C), 遅軸と主軸(fast axis)の一致する部位では位相差は相殺されている(B). A と C は同時に増減するためその比(A/C比)は保たれるが, B と A の比は大きく変動する(実際の測定は反射光学系で網膜・角膜とも 2 回透過するが, 便宜上ここでは透過系モデルで網膜・角膜を 1 回透過する状態で説明した).

が補正器の設定からずればずれるほど測定に大きな誤差を生じることになる. この時, 重要なのは 1 回の測定においてレーザー光の通過する限られた部位の角膜複屈折の軸はほぼ一方に揃っている²⁸⁾のに対して, 網膜の神経線維は放射状に配列していることである. 角膜の主軸(fast axis)と網膜の主軸の一致する部位では位相差量は加算され(図 5 A, C), 角膜の主軸と網膜の遅軸(slow axis)の一致する部位では打ち消し合って位相差量が少なく測定される(図 5 B). したがって, 測定値が安定していると考えられている鼻側を基準にして比を取ったとしても大きく値が変動してしてしまう(表 1). ところが, 点对称な位置関係にある部位は神経線維の走向が同じで複屈折の軸がほぼ同じであり, 同一の角膜複屈折の影響を同時に同量受けるため位相差量間の比の値が変動せず, 大きな角膜複屈折の変動に対しても少ない変動の測定結果になったものと思われる.

最新の SLP は黄斑部の retardation map のパターンから最適な角膜補正量を判断し, より角膜の影響を排除して網膜神経線維の複屈折を正確に測定可能な装置として大いに期待できる. しかし, 正確な補正には限度があることも予想され, 今回の複屈折の軸を考慮したパラメータや解析法の検討はさらに SLP による診断力向上に貢献するものとする. 今回の結果からは具体的な診断力については示せないが, 今後の研究の可能性を示したものとする.

文 献

- 1) **Chi Q-M, 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.
- 2) 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.
- 3) 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. *臨床眼* 51 : 339—342, 1997.
- 4) 白柏基宏, 阿部春樹, 沢口昭一 : 緑内障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.
- 5) 小野純治, 木村泰藤, 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.
- 6) **Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN** : Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *Applied Optics* 31 : 3730—3735, 1992.
- 7) **Dreher AW, Reiter K** : Retinal laser ellipsometry : A new method for measuring the retinal nerve fiber layer thickness distribution. *Clin Vision Sci* 7 : 481—488, 1992.
- 8) **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.
- 9) **Tjon-Fo-Sang MJ, van Strik R, de Vries J, Lemij HG** : Improved reproducibility of measurements with the nerve fiber analyzer. *J Glaucoma* 6 : 203—211, 1997.
- 10) **Hoh ST, Ishikawa H, Greenfield DS, Liebmann JM, Chew SJ, Ritch R** : Peripapillary nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 7 : 12—15, 1998.
- 11) **Zangwill L, Berry CA, Garden VS, Weinreb RN** : Reproducibility of retardation measurements with the nerve fiber analyzer II. *J Glaucoma* 6 : 384—389, 1997.
- 12) **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.
- 13) **Kogure S, Iijima H, Tsukahara S** : A new parameter for assessing the thickness of the retinal nerve fiber layer for glaucoma diagnosis. *Eur J Ophthalmol* 9 : 93—98, 1999.
- 14) **Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A** : Retinal nerve fibre layer polarimetry : Histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 82 : 684—690, 1998.
- 15) **Kogure S, Chiba T, Kinoshita T, Kohwa H, Tsukahara S** : Effects of artefacts on scanning laser polarimetry of nerve fibre layer thickness measurement. *Br J Ophthalmol* 84 : 1013—1017, 2000.
- 16) **Hoh ST, Greenfield DS, Liebmann JM, Maw R, Ishikawa H, Chew SJ, et al.** : Factors affecting image acquisition during scanning laser polarimetry. *Ophthalmic Surg Lasers* 29 : 545—551, 1998.
- 17) **Greenfield DS, Knighton RW, Huang XR** : Effect of corneal polarization axis on assessment of retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 129 : 715—722, 2000.
- 18) **Kogure S, Iijima H** : Effect of corneal polarization axis on assessment of retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry. (Correspondence). *Am J Ophthalmol* 131 : 403, 2001.
- 19) **Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, Schiffman JC, Zangwill L, Weinreb RN** : Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 134 : 27—33, 2002.
- 20) **Garway-Heath DF, Greaney MJ, Caprioli J** : Correction for the erroneous compensation of anterior segment birefringence with the scanning laser polarimeter for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1465—1474, 2002.
- 21) **Zhou Q, Weinreb RN** : Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 2221—2228, 2002.
- 22) **Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM** : Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation. *Arch Ophthalmol* 121 : 218—224, 2002.
- 23) **Kogure S, Toda Y, Iijima H, Tsukahara S** : Parafoveal scanning laser polarimetry for early glaucoma detection. *Yamanashi Med J* 18 : 15—20, 2003.
- 24) **Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H** : Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. *Ophthalmology* 105 : 224—231, 1998.
- 25) **Weale RA** : Sex age and birefringence of the human crystalline lens. *Exp Eye Res* 29 : 449—461, 1979.
- 26) **Bettelheim FA** : On the optical anisotropy of lens fiber cells. *Exp Eye Res* 21 : 231—234, 1975.
- 27) 地場達也, 小暮 諭, 塚原重雄 : Scanning laser polarimetry における白内障の影響. *日眼会誌* 104 : 626—630, 2000.
- 28) **Van Blokland GJ, Verhelst SC** : Corneal polarization in the living human eye explained with a biaxial model. *J Opt Soc Am A Image Sci Vis* 4 : 82—90, 1987.