

第 114 回 日本眼科学会総会 評議員会指名講演 II

眼画像診断の進歩

画像解析による緑内障の形態的特徴の評価と診断法の確立

富所 敦男

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座眼科学分野視覚矯正科

共同研究者

新家 眞, 相原 一, 今野 伸介, 間山 千尋, 堤 妙, 三嶋 弘一

杉崎 顕史, 林 恵子, 平澤 裕代, 斎藤 瞳, 坂田 礼

(東京大学医学部眼科学教室)

岩瀬 愛子(多治見いわせ眼科)

澤口 昭一, 酒井 寛, 仲村 優子, 平安山市子, 上門 千時(琉球大学医学部眼科学教室)

吉村 長久, 板谷 正紀(京都大学医学部眼科学教室)

阿部 春樹, 白柏 基宏(新潟大学医学部眼科学教室)

杉山 和久, 大久保真司(金沢大学医学部眼科学教室)

前田 直之, 松下 賢治(大阪大学医学部眼科学教室)

岸 章治, 大谷 倫裕(群馬大学医学部眼科学教室)

要 約

緑内障は眼底の構造的異常とそれに一致する機能的異常(視野障害)により特徴づけられる眼疾患であるが、構造的異常の評価法、すなわち画像解析の進歩は、より信頼度の高い初期診断や進行評価につながるとともに、それにより緑内障の病因解明のための手がかりを得られることも期待される。

本研究において我々は、緑内障性視神経障害の首座となる視神経乳頭、網膜神経線維層(RNFL)、黄斑部という眼底の各組織を対象とした画像解析について、緑内障診断に際して必須情報となる正常人の多数眼データを収集・解析するとともに、画像解析データをもとにした高精度の緑内障診断法の確立を目指した。また、新しい画像解析装置により得られる高解像度の組織断面像を用いて正常眼や緑内障を含めた視神経疾患の構造的特徴について検討を加え、緑内障の病因解明につながる道筋を探究した。視神経乳頭の解析では、これまでに多く用いられてきた Heidelberg Retina Tomograph (HRT) について、疫学調査での有用性を検討するとともに、強度近視眼の視神経乳頭形態の特徴を解析した。次に、緑内障診断のための視神経乳頭評価法として従来からの標準的方

法であるステレオ眼底写真に関して、新しい定量的評価法を開発し、HRT などの結果と比較した。そしてスペクトラル・ドメイン光干渉断層計(SD-OCT)を用いて、視神経乳頭形状の定量的評価法を検討するとともに、緑内障などの視神経乳頭の内部(組織)構造についての検討を行った。乳頭周囲 RNFL の解析として、日本人正常眼での RNFL 厚の分布とそれに関連する因子を検討するとともに、進行評価のために重要となる再現性の検討を行った。そしてそれらをもとにして、SD-OCT による RNFL 厚解析に基づき緑内障診断法のより一層の向上を試みた。黄斑部の解析では、SD-OCT による黄斑部網膜の自動層別化を試み、それに基づく緑内障の診断能について検討した。前眼部・隅角に関しては、超音波生体顕微鏡を用いて、疫学調査データをもとにした日本人眼の前眼部構造の解析を行うとともに、狭隅角眼で認められる周辺部虹彩前癒着の有無に関連する隅角構造について検討した。(日眼会誌 115: 276—296, 2011)

キーワード：緑内障、画像解析、光干渉断層計(OCT)、超音波生体顕微鏡(UBM)

別刷請求先：113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 富所 敦男

(平成 22 年 10 月 20 日受付, 平成 22 年 12 月 6 日改訂受理) E-mail: tomidokoro-ky@umin.ac.jp

Reprint requests to: Atsuo Tomidokoro, M. D. Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

(Received October 20, 2010 and accepted in revised form December 6, 2010)

A Review

Imagings of Glaucoma : Characteristics of Ocular Configurations and Automated Diagnosis

Atsuo Tomidokoro

Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine University of Tokyo

Abstract

Glaucoma is characterized by the coexistence of structural changes in the fundus and the corresponding functional abnormalities. The advances in imaging devices that reveal structural changes in glaucoma should facilitate reliable diagnosis of early or preperimetric glaucoma and a proper evaluation of glaucoma progression. Moreover, the increase in our knowledge of structural changes in glaucoma will provide a better platform for investigating up to now unknown glaucoma etiologies.

In this review, we summarize a series of our clinical investigations of glaucoma imaging technologies. The diagnostic performance of Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II and the characteristics of the HRT II parameters in high myopia were studied with population-based data to provide data for nerve head configuration; the correlation of parameters determined by planimetry of optic disc stereophotography with the results of the HRT II was evaluated; optic disc parameters were determined based on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT); and optic disc configura-

tions were evaluated in eyes with peripapillary atrophy and eyes with superior segmental optic nerve hypoplasia. Peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was determined with SD-OCT in normal Japanese eyes; and the diagnostic performance of RNFL thickness was studied. The characteristics of each layer, including retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and each complex layer in the macular area, and their correlation with the stages of glaucoma were evaluated. Finally, imaging of the anterior chamber angle using ultrasound biomicroscopy (UBM) were studied about the distribution of the UBM parameters in a Japanese population and the factors relating to the presence of peripheral anterior synechia in narrow angle eyes.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 276—296, 2011)

Key words : Glaucoma, Imaging analysis, Optical coherence tomography, Ultrasound biomicroscope

I 緒 言

日本緑内障学会のガイドライン¹⁾によれば、緑内障は「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。」と定義されており、緑内障の確定診断のためには互いに符合する視神経乳頭や網膜の構造的異常と視野障害に代表される機能的異常が存在することが必要条件となる。一般に緑内障の構造的異常は機能的異常に先行すると考えられており、構造的異常をより早期に検出することは、非常に早い段階での(あるいは視野障害発症以前の)緑内障の確実な発見・診断につながりうる。その結果、必要な患者に対してより早期から治療を開始することにより、将来の重篤な視機能障害に至るリスクを軽減させることが期待される。

緑内障の進行評価には、現在のところ視野検査に基づくいくつかの評価法が標準的方法となっている。しかし、

視野検査は自覚的検査であるため、比較的大きな個体内変動を避けることができず、信頼性の高い進行評価が難しいことが少なくない。複数回の検査を行いその結果を平均化すれば、個体内変動を小さくすることは一般に可能であるが、視野検査の所要時間や患者への負担を考えれば何回も連続して視野検査を行うことは實際上困難である。それに対し視神経乳頭や網膜の画像検査は他覚検査であるため個体内変動は小さいことが期待され、さらに必要であれば連続して複数回の検査を行うことも容易である。したがって画像検査、特にその定量的解析は緑内障進行の評価法として有用なものとなることが予想される。

緑内障は多因子疾患といわれることが多いが、逆にいえば、それは緑内障性視神経障害の真の病因や発症機序がまったく明らかになっていないことを示している。角膜疾患や網膜疾患などでは、手術や処置の際などにその病的組織を採取できることがあり、それが疾患の原因解明などに大きく役立ってきた。一方、緑内障では視神経

乳頭や網膜神経節細胞の組織を採取できる機会は非常に限られていることも病因究明が難しい一因となっている。これに対し、近年、光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)などの画像解析装置により、生体眼において眼底組織の断面像を観察することができるようになってきており、それにより緑内障性視神経障害に関して、その病因まで含めて、我々の理解が進むことも期待できる。

このように緑内障における構造的異常の評価法の進歩、すなわち種々の画像解析法のハードウェア、ソフトウェアの両面を含めた発展により、初期診断に基づく(必要な患者での)初期治療の導入、患者への負担が少なく信頼性が高い進行評価、そして緑内障性視神経障害の原因や機序の解明にまで至る新たな道が開けることも期待しうる。本研究において我々は、緑内障性視神経障害の首座となる視神経乳頭、網膜神経線維層(RNFL)、黄斑部(網膜神経節細胞層)という眼底の各組織を対象とした画像解析について、緑内障診断の際の必須情報となる正常人の多数眼データを収集・解析するとともに、画像解析データをもとにして高精度の緑内障診断法の確立を目指した。また、新しい画像解析装置により得られる高解像度の組織断面像を用いて正常眼や緑内障を含めた視神経疾患の構造的特徴について検討を加え、緑内障の病因の解明につながる道筋を探究した。そして、重篤な眼圧上昇の原因となりうる前眼部・隅角の異常に関しても、日本人の眼の構造的特徴を明らかにするとともに、眼圧上昇につながる危険因子の検討を行った。

II 視神経乳頭の画像解析

古くから視神経乳頭の観察は緑内障診断のための必須項目の一つとなっている一方で、視神経乳頭の形状は、近視眼の傾斜乳頭をはじめとしたバリエーションに富み、そこに現れる微細な緑内障性変化を機械的に確実に検出することは容易ではない。本研究では、まずこれまでに多く用いられてきた Heidelberg Retina Tomograph (以下 HRT) について疫学調査での有用性を検討するとともに強度近視眼の視神経乳頭形態の特徴を解析した。次に、従来からの緑内障診断のための視神経乳頭評価法としての標準的方法であるステレオ眼底写真に関して、新しい定量的評価法を開発し、HRT などと比較した。そして、従来のタイム・ドメイン OCT (以下 TD-OCT) に比べ著明に撮影時間が短縮し、空間解像度が向上したスペクトラル・ドメイン OCT (以下 SD-OCT) を用いて、視神経乳頭形状の定量的評価法を検討するとともに、緑内障眼などの視神経乳頭の内部(組織)構造についての検討を行った。

1. 疫学調査における視神経乳頭画像解析の有用性の検討

視神経乳頭の形状解析装置としてこれまで広く用いら

れてきた HRT は、共焦点レーザー走査型検眼鏡であり、視神経乳頭の表面の凹凸を定量的に評価する画像解析装置である。HRT により乳頭形状の定量的、客観的評価が可能であるため、特に疫学調査など多数の人を対象とした緑内障のスクリーニングにおける有用性が期待されていた。それを背景として 2000 年に日本緑内障学会により行われた多治見スタディ²⁾³⁾では一次検査項目の一つとして HRT II (Heidelberg Engineering 社、ドイツ)による乳頭形状測定が行われた。我々はそこで得られたデータをもとに、HRT II の疫学調査における緑内障スクリーニング能力を検討した⁴⁾。対象は多治見スタディ受診者のうち 2,297 人 2,297 眼で、内訳は正常眼 2,182 眼、緑内障眼 66 眼、緑内障眼疑い眼 49 眼であった。HRT II 測定は原則的に無散瞳で行われ、今回の検討では、画像の quality を目視で確認するとともに 3 回の測定の標準偏差が 40 μm 未満の例を検討の対象とした。検討から除外された症例の除外理由は、自宅などで検査を受けたため HRT 検査を受けなかった(88 眼)、種々の理由により HRT 検査を受けなかった(924 例)、おそらくは白内障などにより HRT 画像の quality が低いまたは標準偏差が 40 μm 以上であった(675 眼)であった。両眼とも採用基準を満たした場合には、無作為に選んだ一眼を解析対象とした。また、HRT で重要となる乳頭外縁線はすべての画像について 1 人の検者が決定した。

今回、HRT II に標準搭載され広く臨床に用いられている以下の 3 つの緑内障判定プログラムについて検討した。回帰式をもとにした FS Mikelberg discriminant function (FSM)⁵⁾、乳頭面積で補正したリム面積で判定する Moorfields Regression Analysis (MRA)⁶⁾、そして乳頭形態を三次元的に近似したうえで判定する Glaucoma Probability Score (GPS)⁷⁾ の 3 種である。診断装置などの診断能は、緑内障眼を緑内障と正しく判定する割合である「感度」と、正常眼を正常眼と正しく判定する割合である「特異度」により表されるが、今回の検討の結果、HRT II を日本人の疫学調査に用いた場合、各診断プログラムの感度と特異度の和である「diagnostic power」は 1.4 程度であり(図 1)、HRT II だけでは決して満足できる診断能を得ることができないことが明らかとなった。また、FSM, MRA, GPS という 3 つの方法はそれぞれまったく違う方法論に基づいているため、それぞれの診断能(感度、特異度)やそれに影響する因子が異なっていると考えられる。

同じデータを用いて、どのような因子が各診断プログラムの特異度に影響をしているのかをさらに検討した。その結果、高年齢と遠視が特に GPS での誤判定に関連していたのに加え、どのプログラムでも乳頭面積が大きいほど特異度が著明に低下していることが明らかとなった(図 2)。これは、HRT II では特に高齢者、遠視眼、

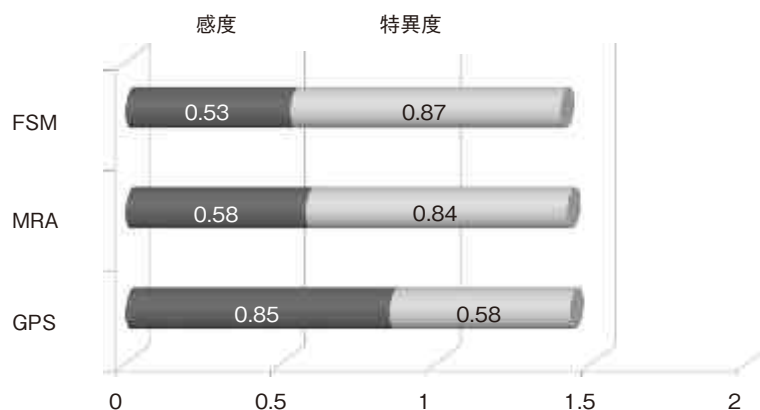


図 1 多治見スタディにおける Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II の各診断プログラムの緑内障診断の感度と特異度。

回帰式をもとにした FS Mikelberg discriminant function (FSM)⁵⁾、乳頭面積で補正したリム面積で判定する Moorfields Regression Analysis (MRA)⁶⁾、乳頭形態を三次元的に近似したうえで判定する Glaucoma Probability Score (GPS)⁷⁾について多治見スタディ受診者のうち 2,297 人を対象にして解析した感度と特異度を示す。各診断プログラムの感度と特異度の和である「diagnostic power」は 1.4 程度であり、HRT II だけでは決して満足できる診断能を得ることができないことが示唆された。

(使用許諾を得て、文献 4 から転載のうえ改変)

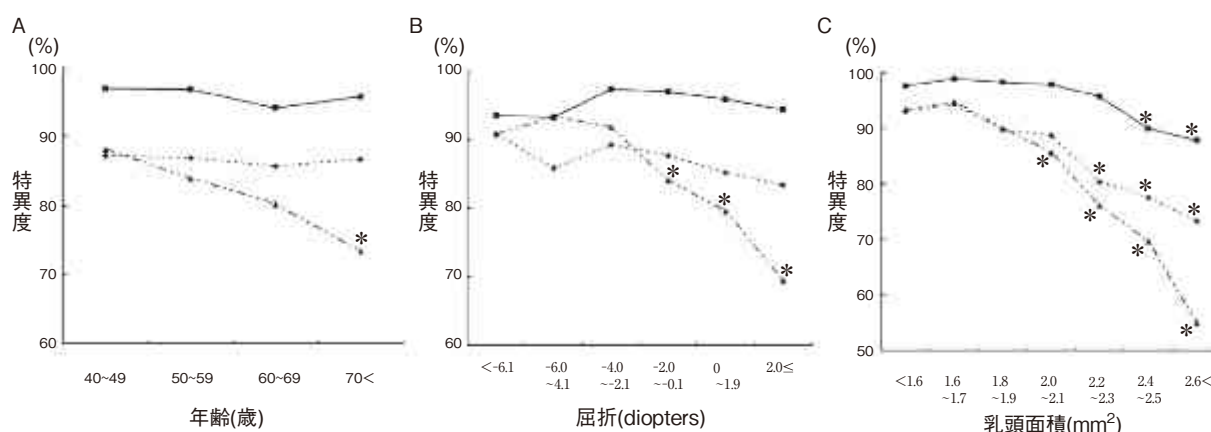


図 2 Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II の各プログラムの特異度と年齢(A)、屈折(B)、乳頭面積(C)との関係。

FS Mikelberg discriminant function (FSM)⁵⁾、Moorfields Regression Analysis (MRA)⁶⁾、Glaucoma Probability Score (GPS)⁷⁾について各因子と特異度の関係を示した。…●…: FSM, —■—: MRA, …▲…: GPS. *: $p < 0.05$.

(使用許諾を得て、文献 4 から転載のうえ改変)

乳頭面積が大きい正常眼を「緑内障」と誤判定しやすいことを示すものであり、緑内障では高齢者が多いことや、乳頭面積が大きい、いわゆる大乳頭では緑内障診断が難しいことが多く、HRT II などの画像解析装置に診断の補助的役割を期待されることが多いことを考慮すれば、今回の結果として明らかになった HRT II の特性は緑内障診断装置としての限界を示唆するものと思われる。視神経乳頭の形状にはサイズの大小の他にも傾斜乳頭、楕円乳頭などさまざまなバリエーションがあり、乳頭表面の凹凸だけに基づく HRT による緑内障の診断能には限界があるのかもしれない。その点で、OCT などによる視神経乳頭の解析では、乳頭の内部構造なども検

討対象とできるので、より優れた緑内障診断能などが得られる可能性がある。

2. 疫学調査データに基づく強度近視眼の視神経乳頭の形状の定量的検討

日本人においては近視、特に強度近視の頻度が高いことが明らかになっている⁸⁾が、そのような近視眼では緑内障診断が難しいことをしばしば経験する。そこで、多治見スタディの HRT II データを用いて強度近視眼の乳頭形状の特徴を検討した⁹⁾。一次検査を受診した者のうち、等価球面度数 -6 D 以上の強度近視眼 135 人 135 眼とそれに年齢をマッチングさせながらランダムに選択した等価球面度数 -1 D ~ +1 D の間の正視眼 135 人 135

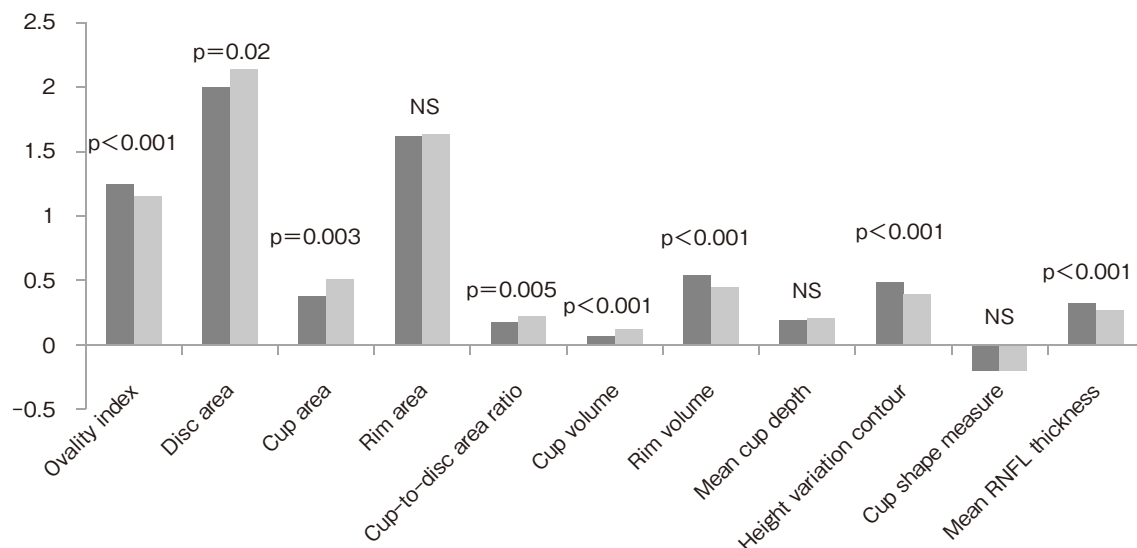


図 3 強度近視眼と正視眼の間での Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II パラメータの単純比較 (対応のない t 検定).

■ : 強度近視眼, □ : 正視眼, NS : not significant ($p > 0.05$).

(使用許諾を得て, 文献 4 から転載のうえ改変)

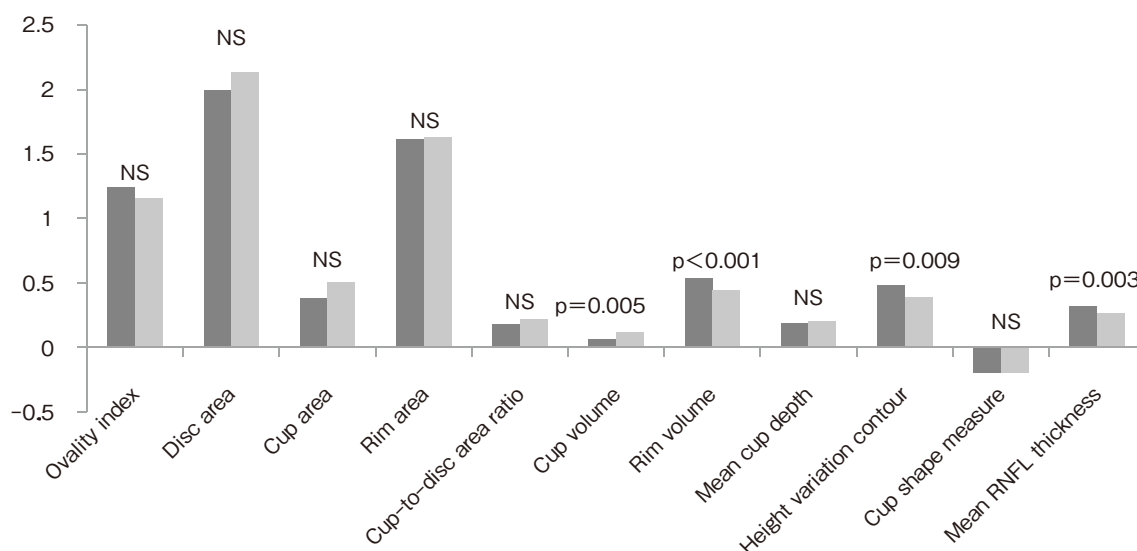


図 4 乳頭面積, 楕円指数で補正した強度近視眼と正視眼の間での Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II パラメータの比較 (analysis of covariance).

■ : 強度近視眼, □ : 正視眼, NS : not significant ($p > 0.05$).

(使用許諾を得て, 文献 4 から転載のうえ改変)

眼を解析対象とした. 統計解析方法として, HRT II のパラメータをまず両群で単純に比較した後, 乳頭形状に関連していることが明らかな乳頭面積および楕円指数で補正したうえでの両群の差の有無を検討した.

まず両群のパラメータの単純比較 (対応のない t 検定) では, ほとんどの乳頭パラメータが, 多重比較を考慮したとしても両群で有意に異なっていた (図 3). すなわち, 強度近視眼の乳頭は正視眼乳頭に比べ楕円性が強く, HRT II では cup パラメータが小さく, rim volume が大

きく, RNFL thickness が厚く測定されることが明らかとなった. 次に多変量解析 (analysis of covariance) を用いて各パラメータの群間の差を乳頭面積, 楕円指数で補正したところ, いくつかのパラメータで有意差が消えたが, cup volume や rim volume, height variation contour, mean RNFL thickness では有意な差が残っていた (図 4). このことは正視と強度近視の間の乳頭形状の違いには, 乳頭面積や楕円性の違いに由来する差もあるものの, それらを補正した後も残る強度近視に固有な乳

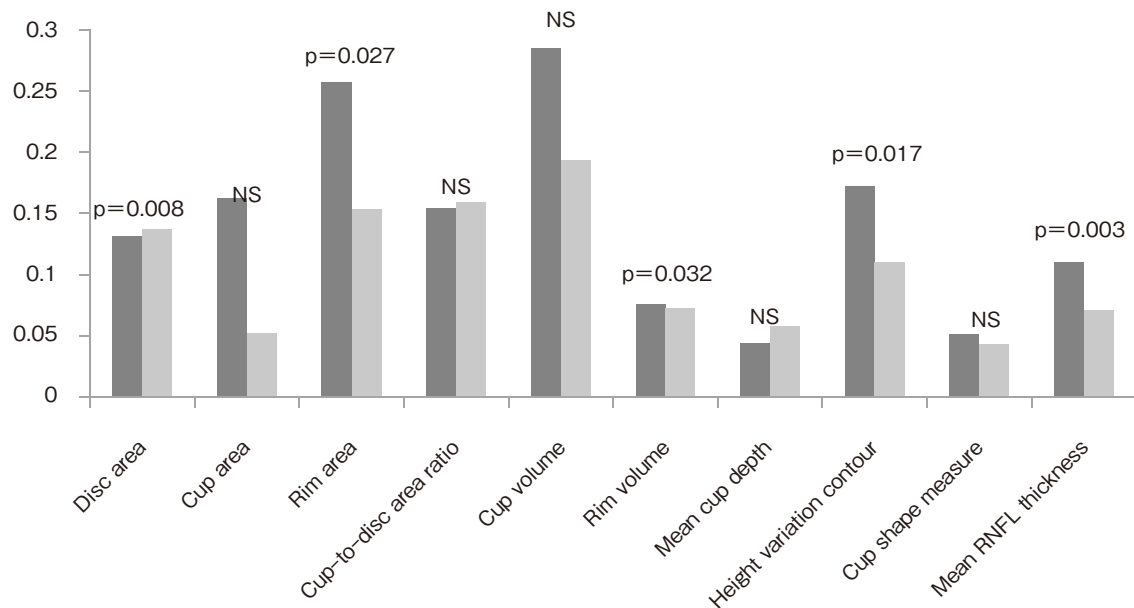


図 5 強度近視眼と正視眼での Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II パラメータの左右眼の差(対応のない t 検定).

■：強度近視眼，□：正視眼，NS：not significant ($p>0.05$).

(使用許諾を得て，文献 4 から転載のうえ改変)

頭形態の特徴が存在することを示している。乳頭形状の左右眼の差は，正常眼に比べ緑内障眼で大きい。そこで，HRT II パラメータの左右眼の差を両群で比較したところ，多くのパラメータに関して強度近視眼の方が左右眼の差が大きかった(図 5)。左右眼の差を緑内障の診断基準として適用する際には屈折状態の考慮が必要であることを示唆する結果であると考えられる。

3. ステレオ眼底写真による視神経乳頭形状の定量解析の有用性の検討

HRT はレーザーと共焦点光学系を用いた画像解析装置であるが，眼科において長い歴史があるステレオ眼底写真も新しい技術を導入することにより緑内障診断ツールとしての有用性を増すことが期待される。眼底写真の一つの弱点として定量性の弱さが指摘されていたが，今回，従来の方法で撮影したステレオ眼底写真をもとに独自に開発した立体化ソフトウェアにより乳頭形状を定量的に評価することを試みた¹⁰⁾。従来型の眼底カメラを用いて平行移動法により撮影したステレオ乳頭写真を，独自に開発したソフトウェアにより CRT モニター上で観察者が乳頭を立体視しながら，乳頭外縁線および cup と rim の境界線を決定するものである。この方法により決定される乳頭パラメータを HRT II による乳頭パラメータや複屈折性に基づき網膜神経線維層厚を測定する GDx VCC (Carl Zeiss Meditec 社，USA) により測定される乳頭周囲網膜神経線維層厚と比較し，緑内障の視野障害との相関を検討した。

対象は正常眼 9 例 15 眼と緑内障眼 52 例 69 眼の計 61

例 84 眼で，それらの眼に対し平行移動法によるステレオ眼底写真 (TRC-NW 7 SF, トプコン社，東京)，HRT II と GDx VCC を同日に連続して測定した。その結果，ステレオ写真と HRT II の間で，各パラメータは相関係数 0.6~0.9 の間で有意に相関するものの，それぞれのパラメータの平均値は有意に異なっていた(図 6)。これらの結果から，異なる装置により決定された CD 値は互いに相関するものの，互換性は乏しく，臨床上でも明確に区別して考えていくことが必要であることが示された。次に，それぞれの装置による乳頭パラメータと緑内障の視野障害度 (mean deviation: MD 値) との相関を検討したところ，ステレオ写真の rim area, HRT II の rim area, GDx VCC で神経線維層厚を表す TSNIT average の 3 つのパラメータと MD 値の相関はほぼ同等であり(表 1)，これらの測定装置による緑内障重症度判定に大きな差異がないことが明らかになった。今回の研究では，ステレオ・ビューワーにより視神経乳頭の形態と色調を立体観察しながら，乳頭縁や陥凹縁を決め，それに基づき各定量的パラメータを自動に算出する装置を独自に開発した。今回の結果は特殊な画像解析装置がなくても，広く使われている眼底カメラの撮り方や解析を工夫することにより HRT II や GDx VCC と同程度の質を伴った定量解析ができる可能性を示すものである。

4. スペクトラル・ドメイン OCT による視神経乳頭形状の解析

これらの HRT やステレオ眼底写真での経験をふまえ，新しく臨床に導入されてきた SD-OCT を用いて，より高いレベルの視神経乳頭形状の解析を目指していくつか

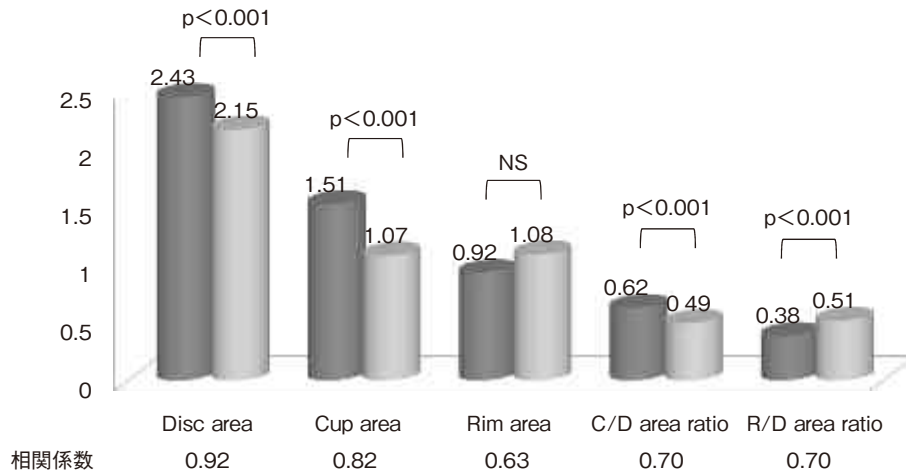


図 6 正常眼 9 例 15 眼と緑内障 52 例 69 眼の計 61 例 84 眼を対象としたステレオ写真と Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II による乳頭パラメータの平均値の比較(対応のある t 検定)ならびに互いのパラメータの相関(Pearson 相関係数, 相関はすべて $p<0.001$).

ステレオ写真と HRT II の間で各パラメータは相関係数 0.6~0.9 の間で有意に相関するものの, それぞれのパラメータの平均値は有意に異なっていた. ■: ステレオ写真, ■: HRT II.

(使用許諾を得て, 文献 10 から転載のうえ改変)

表 1 各装置の代表的な乳頭パラメータと視野障害度 (Humphrey 視野計 24-2 SITA standard の MD 値) との相関係数 (Spearman 相関係数).

	相関係数*
ステレオ眼底写真	
Rim area	-0.57 ($p<0.001$)
Rim to disc area ratio	-0.44 ($p<0.001$)
Vertical C/D ratio	-0.51 ($p<0.001$)
HRT II	
Rim area	-0.57 ($p<0.001$)
Rim to disc area ratio	-0.38 ($p<0.001$)
GDx VCC	
TSNIT average	-0.58 ($p<0.001$)

*: Spearman 相関係数.

(使用許諾を得て, 文献 10 から転載のうえ改変)

の試みを行った. OCT の導入により, 網膜表面の凹凸のみの評価が可能であった HRT では不可能であった, 網膜・視神経深層の構造も観察・評価が可能となった. それに加え, 従来の TD-OCT に比べ SD-OCT では解像度と測定速度が大幅に向上したことにより, 視神経乳頭の構造を三次元的に解析することができる. そこで我々は SD-OCT による乳頭形状の自動解析ソフトウェアを新規に開発し, その有用性について検討した. SD-OCT による乳頭測定にはトプコン社の 3D OCT-1000 の 3D disc scan protocol を用いた. 解析ソフトウェアは乳頭縁を自動検出し, 網膜色素上皮 (RPE) 面を基準にした参照平面に基づき乳頭パラメータを決定する. 具体的には, 乳頭周囲を撮影した OCT の画像上で RPE 層の断端を自動的に検出し, まず乳頭縁を決定し, そして RPE 層断端をつなぐ直線から一定距離離れた平行面を参照面

と定義した (図 7). 最初の preliminary な評価として, 正常眼 100 人 100 眼を対象に, 乳頭外縁の検出精度を検討した. 3D OCT-1000 により自動検出された乳頭外縁と複数の緑内障専門医が決定した乳頭外縁の一致度を評価したところ, SD-OCT と緑内障専門医の結果がほぼ一致したのが 82%, 一致しなかったのが 18% と, 約 8 割の例で適切な乳頭縁が検出されることを確認した. また, 参照面の高さと乳頭パラメータの関係を検討したところ, 参照面を上昇させると cup parameter は大きく, rim parameter は小さく定義されることが確認された (図 8). 今後, SD-OCT によりこのように決定される乳頭パラメータと HRT やステレオ眼底写真などにより決定される乳頭パラメータとの比較・相関を検討するとともに, 緑内障の診断能や視野障害との相関を検討していく予定である.

5. 乳頭周囲網脈絡膜萎縮の組織構造の検討

解像度が向上した SD-OCT により上記のような定量的解析精度の向上だけでなく, 視神経乳頭および乳頭周囲の構造をより詳細に観察することが可能となってきた. そこで我々は乳頭周囲の網脈絡膜萎縮層である peripapillary atrophy (以下, PPA) の組織構造を SD-OCT により検討した¹¹⁾. -5 D 以上の近視眼を除外した正常眼 120 人 120 眼を対象に SD-OCT により乳頭周囲の撮影を行った. PPA の頻度として, 乳頭周囲の色素の irregular の分布と定義される PPA- α が 100% の眼で, RPE および脈絡膜の萎縮と定義される PPA- β が 75% の眼でみられた. 今回は PPA- β を解析対象としたが, PPA- β を SD-OCT でみると, 図 9 の矢印部分のように RPE の消失, 強膜上層の irregular な反射の他に, RPE などよりも内層, すなわち視細胞内節外節接合部 (IS-

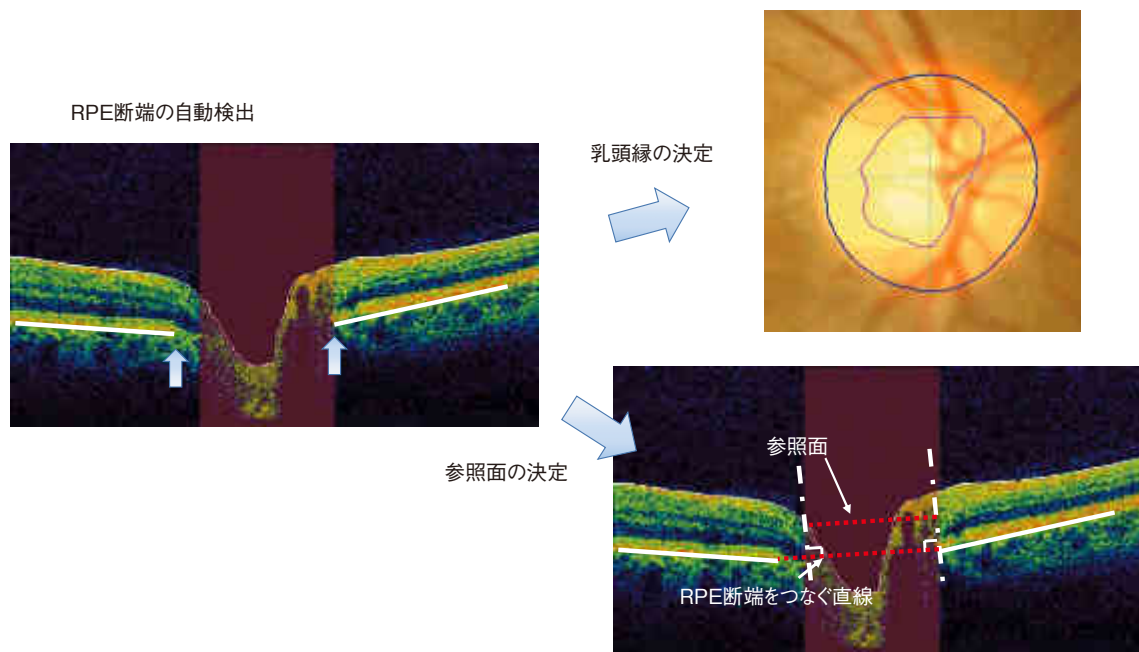


図 7 スペクトル・ドメイン光干渉断層計(OCT)による視神経乳頭縁と陥凹境界の自動検出.
視神経乳頭周囲を撮影した OCT の画像(左図)上で網膜色素上皮(RPE)層の断端を自動的に検出し、まず乳頭縁を決定し(右上図)、そして RPE 層断端をつなぐ直線から一定距離離れた平行面を参照面と定義した(右下図)。

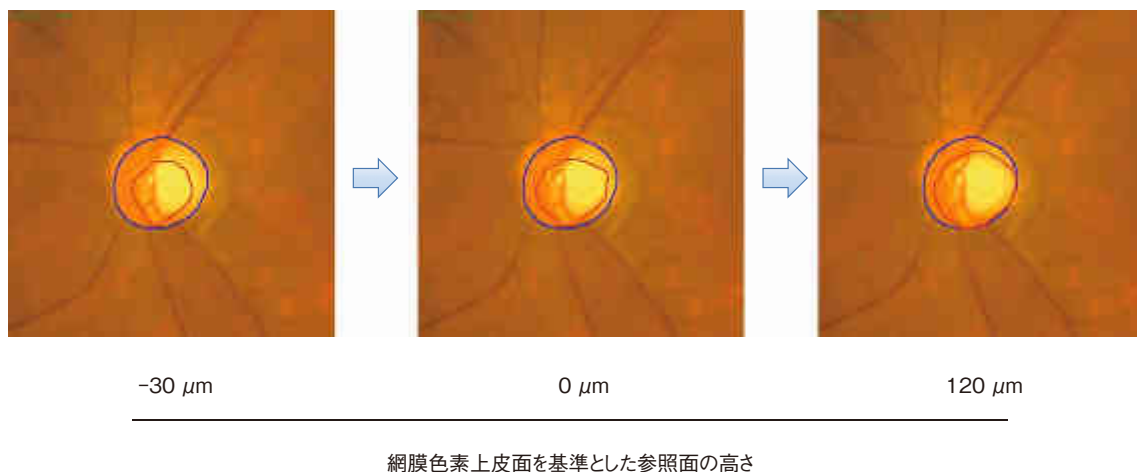


図 8 スペクトル・ドメイン OCT により決定される乳頭形状の参照面の高さと rim または cupping の関係.
各図は RPE 層の高さから 30 μm 下(左図), RPE 層と同じ高さ(中央図), 120 μm 上(右図)を参照面とした場合の cup/rim の境界線を示す. 参照面を上昇させると cup parameter は大きく, rim parameter は小さく定義されることが分かる. — : disc margin, — : cup margin.

OS line) よりも内側の層も乳頭縁に達する以前に消失している例がみられた. そこで, 網膜の各層が乳頭縁に達する以前に消失する頻度を調べた結果, PPA- β が無い眼では IS-OS line が約 3 割の眼で消失していたのを除けば, ほとんどの眼で網膜各層が乳頭縁まで達していた(図 10). それに対し PPA- β の存在する眼では, 外境界膜より外側の層が 8 割以上の頻度で, それよりも内側の層も 2 割~3 割の眼で乳頭以遠で消失しており, PPA- β の部位は脈絡膜や RPE だけでなくより内側の層でも組

織萎縮が存在することが, 生体眼において初めて明らかとなった.

正常眼の PPA 部の観察を行っていった際に, PPA 部の脈絡膜・強膜の形状にもいくつかのパターンがあることが分かってきた. それらを詳細にみていくと, 乳頭縁の脈絡膜・強膜が水平な平面を形成している flat 形状, 乳頭に向けて落ち込んで傾斜を作っている slope 形状, それと乳頭傾斜が強い眼でみられることが多い脈絡膜・強膜が階段状の構造を示す step 形状の 3 つの形状を

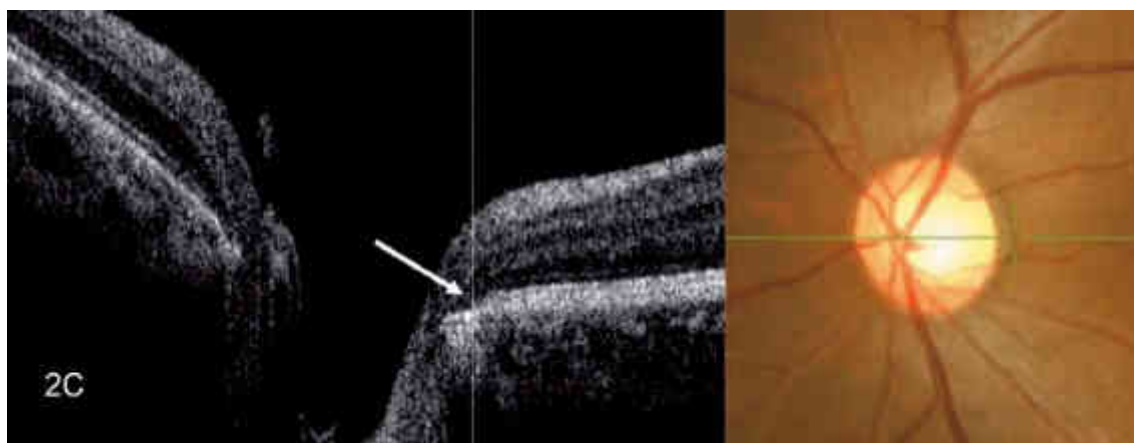


図 9 スペクトラル・ドメイン OCT により観察される正常眼の peripapillary atrophy- β (PPA- β) 部の構造. 正常眼の PPA- β (右図) を SD-OCT でみると, 左図の矢印部分のように RPE の消失, 強膜上層の irregular な反射の他に, RPE などよりも内層, すなわち視細胞内接外接続合部 (IS-OS line) よりも内側の層も乳頭縁に達する以前に消失している例が観察された.

(使用許諾を得て, 文献 11 から転載のうえ改変)

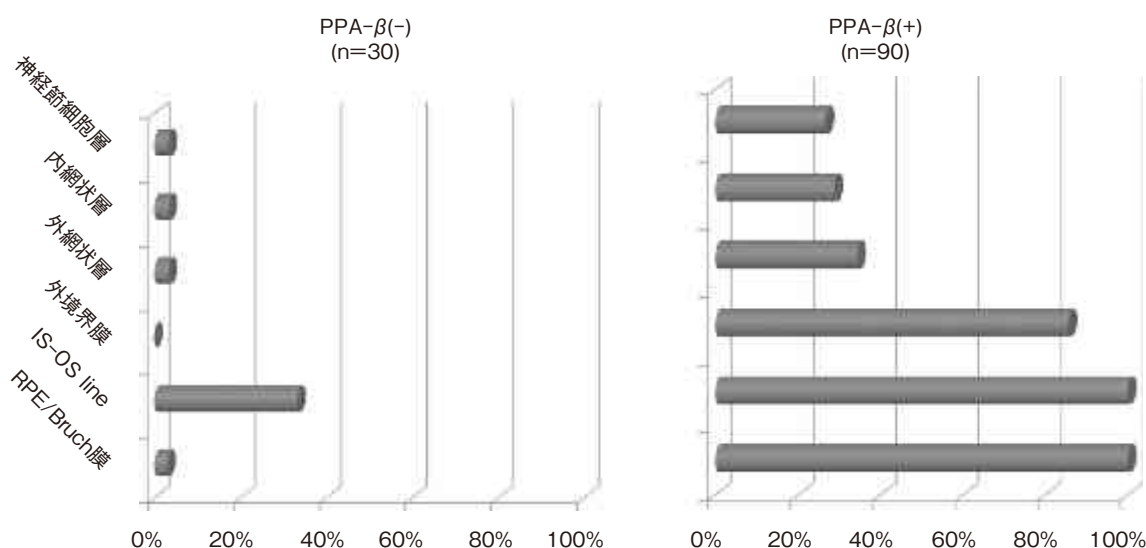


図 10 正常眼において網膜の各層が乳頭縁以遠で消失する頻度.

PPA- β がない眼 (左図) では IS-OS line が約 3 割の眼で消失していたのを除けば, ほとんどの眼で網膜各層が乳頭縁まで達していた. それに対し PPA- β の存在する眼 (右図) では, 外境界膜より外側の層が 8 割以上の頻度で, それよりも内側の層も 2 割~3 割の眼において乳頭以遠で消失しており, PPA- β の部位は脈絡膜や RPE だけでなくより内側の層でも組織萎縮が存在することが示された.

(使用許諾を得て, 文献 11 から転載のうえ改変)

PPA 部の脈絡膜・強膜形状として分類することができた (図 11). それに加え, 乳頭縁の RPE がとげ状 (wedge) やこぶ状 (hump) を示している眼があることを確認した. それらの強膜形状の正常眼での頻度を検討したところ, slope 形状は PPA のある眼では約 7 割でみられるのに対し PPA がない眼ではほとんどみられなかった (図 12). これに対し hump 状の RPE 過形成は PPA のない眼に有意に多かった. これらの結果は, 正常眼においても PPA の形成と特に slope 形状が密接に関連していることを示している. 成長期の近視が進む際に, 眼軸長の伸長に伴い slope 形状が形成され, その結果 RPE など

が引き伸ばされることにより萎縮し PPA となる可能性などが今回の結果の背景として推測することもできよう.

6. 上方視神経低形成 (SSOH) の視神経乳頭構造の検討

臨床上, 視神経乳頭の先天異常が緑内障性視神経障害と間違われることがあり, 確実な鑑別診断が重要となる. そこで, 視神経の先天異常のうち視神経乳頭の上から耳側の低形成である上方視神経低形成 (superior segmental optic hypoplasia : SSOH)^{12)~14)} の乳頭部の構造について SD-OCT を用いて検討した¹⁵⁾. まず全周性の視

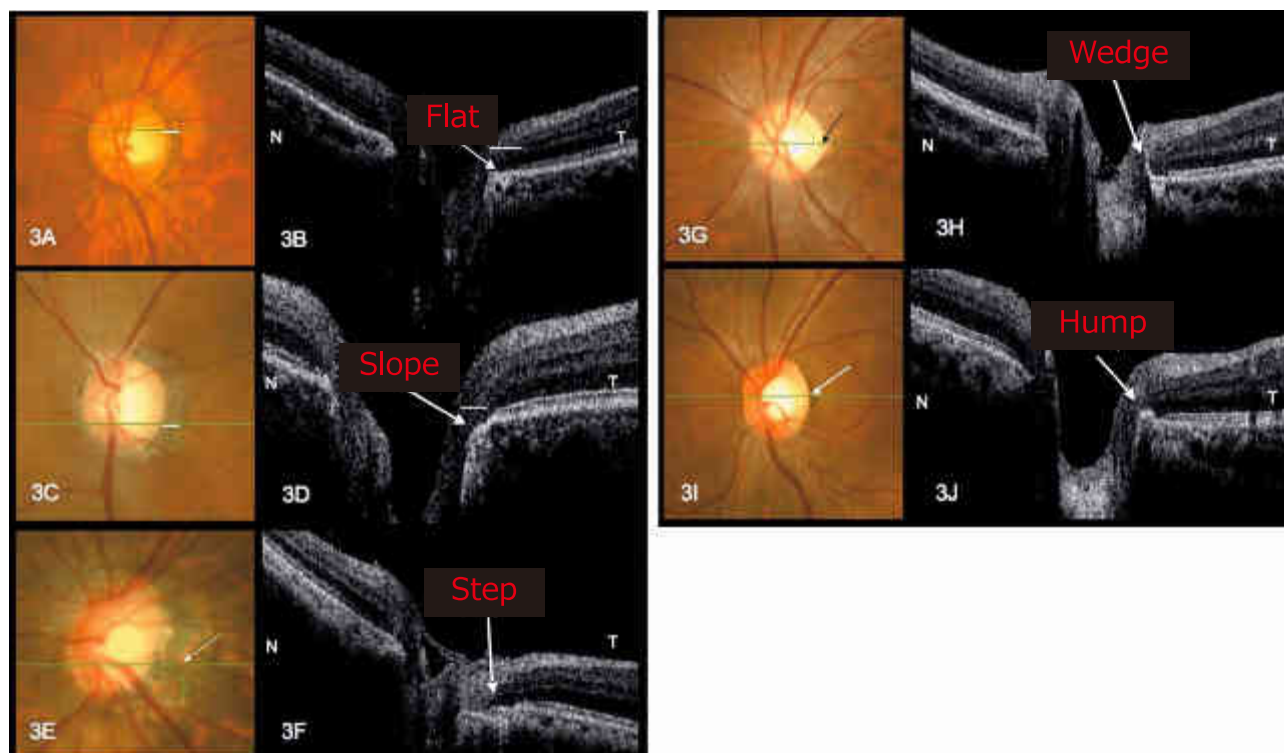


図 11 視神経乳頭縁の脈絡膜・強膜形状の分類.

PPA-β 部の脈絡膜・強膜の形状を観察した結果、乳頭縁の脈絡膜・強膜が水平な平面を形成している flat 形状 (3 B 図)、乳頭に向けて落ち込んで傾斜を作っている slope 形状 (3 D 図)、それと乳頭傾斜が強い眼でみられることが多い脈絡膜・強膜が階段状の構造を示す step 形状 (3 F 図) の 3 つの形状を PPA-β 部の脈絡膜・強膜形状として分類できた。それに加え、乳頭縁の RPE がとげ状 (wedge, 図 3 H) やこぶ状 (hump, 図 3 J) を示している眼があることを確認した。

(使用許諾を得て、文献 11 から転載のうえ改変)

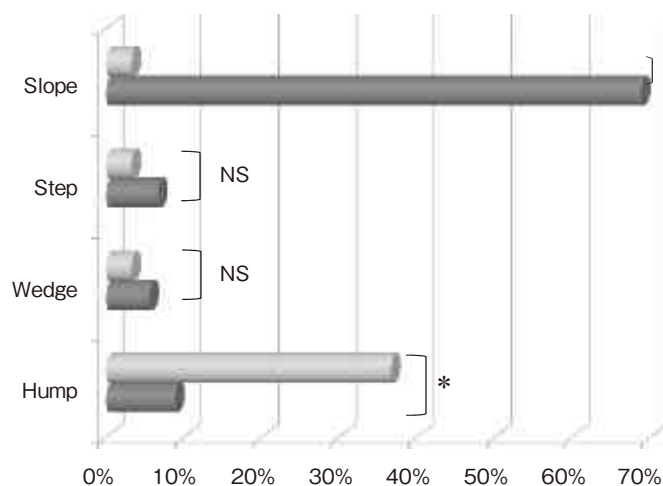


図 12 正常眼における peripapillary atrophy-β (PPA-β) の有無と各脈絡膜・強膜形状の頻度.

Slope 形状は PPA-β のある眼では約 7 割でみられるのに対し PPA-β が無い眼ではほとんどみられなかった。これに対し hump 状の RPE 過形成は PPA-β のない眼に有意に多かった (* : $p < 0.001$, Fisher 検定)。

■ : PPA(-), ■ : PPA(+).

(使用許諾を得て、文献 11 から転載のうえ改変)

神経低形成の症例を SD-OCT により観察したところ、乳頭篩板上まで RPE 層を含んだ内層の網膜が過伸展して、屋根のひさしのような構造を示している所見がみら

れた (図 13 の矢印部)。そこで、このような過伸展が SSOH でもみられないかについて検討するために、SSOH 14 人 20 眼とそれに年齢と屈折をマッチングさせ

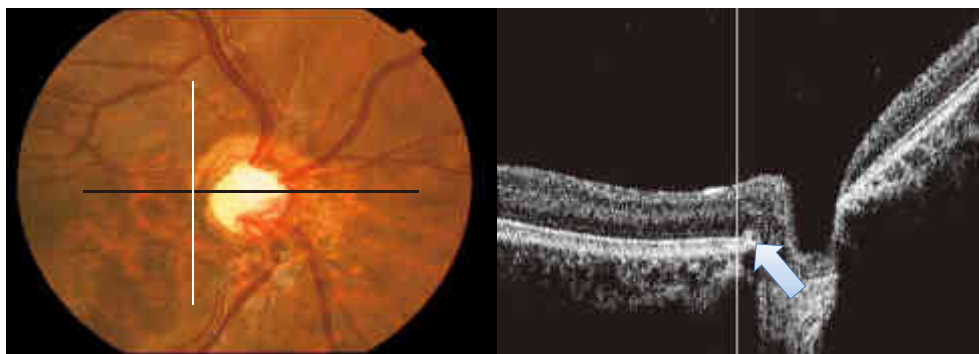


図 13 全周性の先天視神経低形成のスペクトラル・ドメイン OCT (SD-OCT) 像。
視神経乳頭篩板上まで網膜色素上皮層を含んだ内層の網膜が過伸展して、屋根のひさしのような構造を示している所見がみられた(矢印)。

(使用許諾を得て、文献 15 から転載のうえ改変)

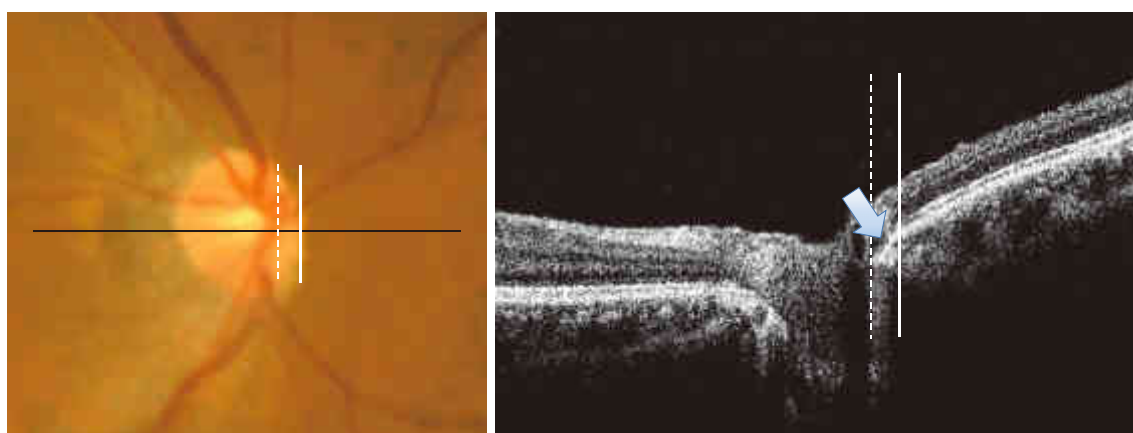


図 14 上方視神経低形成 (SSOH) 眼で観察された鼻側乳頭辺縁部の網膜色素上皮の過伸展(矢印)。

(使用許諾を得て、文献 15 から転載のうえ改変)

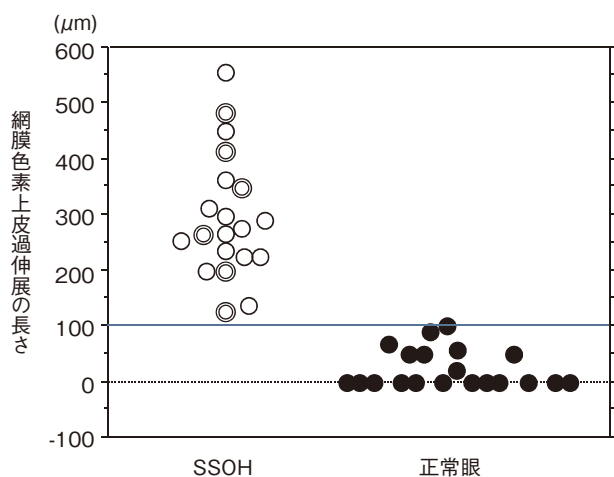


図 15 上方視神経低形成 (SSOH) 20 眼と年齢・屈折異常をマッチングさせた正常眼 20 眼での網膜色素上皮過伸展の長さ (最大値) の分布。

SSOH の眼ではすべての眼で RPE 過伸展は $100\ \mu\text{m}$ を超えていたのに対し、正常眼では $100\ \mu\text{m}$ を超えたものは 1 眼もなかった。

(使用許諾を得て、文献 15 から転載のうえ改変)

た正常眼 20 人 20 眼を対象に SD-OCT による乳頭部の断層撮影を行った。その結果、SSOH の視神経乳頭でも低形成の部位で、乳頭縁を越えて RPE が過伸展している像(図 14)が認められ、その頻度は SSOH の眼で 20 眼中 20 眼(100%)に、正常眼では微少な過伸展ではあったが 20 眼中 8 眼(40%)に認められた。そこで、OCT 画像上で RPE 過伸展の最大の長さをそれぞれの眼で計測したところ、SSOH の眼ではすべての眼で RPE 過伸展は $100\ \mu\text{m}$ を超えていたのに対し、正常眼では $100\ \mu\text{m}$ を超えたものは 1 眼もなかった(図 15)。すなわち、 $100\ \mu\text{m}$ 以上の RPE 過伸展の有無によって、高い確率で SSOH の診断が可能であることが示唆されたといえる。今回の研究においては、症例数が 14 人 20 眼と限られており、多数例を対象にした場合にも 100% の診断能を有するかどうか明らかではないが、内層網膜の過伸展という所見が SSOH の診断に際してかなり有用なものであるとはいえよう。RPE 層などの内層網膜の過伸展は、全周性の視神経低形成の組織標本においても報告¹⁶⁾されており、今回の研究は、SSOH に存在するわずかな内層網膜の先天的な過伸展が高解像度の OCT により検出可能

であったことを示すものであると考えている。これらの結果は、SSOH の確実な診断という点で、画像解析装置が直接、臨床に貢献する一つの例と考えられる。

Ⅲ 乳頭周囲網膜神経線維層の画像解析

乳頭周囲の網膜神経線維層(RNFL)は、緑内障による神経線維の菲薄化を直接観察できるため緑内障診断のために非常に重要な組織であるが、従来の画像解析装置でも比較的定量化が容易であったため、定量的な緑内障診断の方法としても多く用いられてきた。SD-OCT の導入により、RNFL 厚の定量化もより正確になることが期待されるが、本研究では、まず日本人正常眼での乳頭周囲 RNFL 厚の分布とそれに関連する因子を検討し、それに続いて緑内障の進行評価のために重要となる再現性の検討を行った。そしてそれらをもとにして、SD-OCT による RNFL 厚解析を用いて緑内障診断法のより一層の向上を試みた。

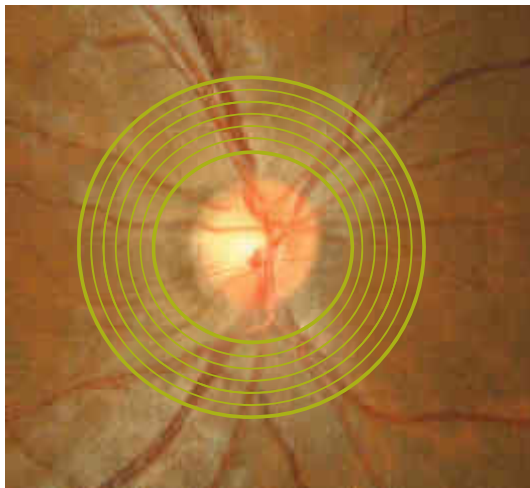


図 16 スペクトラル・ドメイン OCT での同心円 scan の測定位置。

視神経乳頭中心を中心とした直径 2.2 mm~4.0 mm の 7 本の同心円上で測定した。

(使用許諾を得て、文献 19 から転載のうえ改変)

1. 日本人正常眼での RNFL 厚の分布と関連因子の検討

画像解析装置の測定結果をもとに緑内障眼の判別・診断を考える場合、正常眼でのデータの分布やばらつきの範囲をあらかじめ正確に知っておくことが必要となる。また乳頭周囲 RNFL 厚などについては人種間で差が存在することがこれまでに示唆されている¹⁷⁾ので、我々日本の眼科医にとって日本人の正常眼での値を知ることが非常に重要である。そこで、我々は 3D OCT normative data study group という多施設研究グループ(東京大学、京都大学、新潟大学、金沢大学、大阪大学、群馬大学、多治見市民病院)¹⁸⁾¹⁹⁾を組織し、日本人眼の多数のデータ取得を行った。今回、そこで得られたデータを中心に乳頭周囲 RNFL 厚に関して検討を行った¹⁹⁾。

解析の対象は、日本人正常眼 251 人 251 眼で、屈折は -5 D~+5 D の範囲とした。トプコン社の 3D OCT-1000 を用いて、いくつかの撮影プロトコルでの測定を行ったが、今回の検討では乳頭を中心とする直径 2.2 mm~4.0 mm の同心円 scan(図 16)の結果をもとにした。SD-OCT による RNFL 厚などの解析では、b-mode image 上で網膜各層の層間を自動的に検出する segmentation という技術が重要となる。Segmentation が細かすぎると測定される RNFL 厚は測定に含まれる細かいノイズを拾いすぎて不安定となり、他方、過度の平滑化をかけると初期緑内障による RNFL 厚の微細な変化の検出が困難となる。そこで、我々はまず最も RNFL 厚を正確に判定する segmentation の方法を検討した。さまざまな平滑化のアルゴリズムなどを検討した結果、10 次多項式曲線による近似(図 17)が最も正確であることが確認でき、そのアルゴリズムを用いて以下の RNFL 厚の評価を行った。

日本人正常眼 251 眼において、RNFL 厚を 4 象限別に平均すると下側、上側、鼻側、耳側の順に薄くなっていった(図 18)。これは正常眼において、RNFL 厚に関しても、リム幅で知られている ISNT rule が成り立つことを示す。また、RNFL は乳頭から離れるにつれて薄くなっていたが、それを詳細に検討したところ、その slope は鼻側が最も急峻で、下側と上側が同程度でそれ

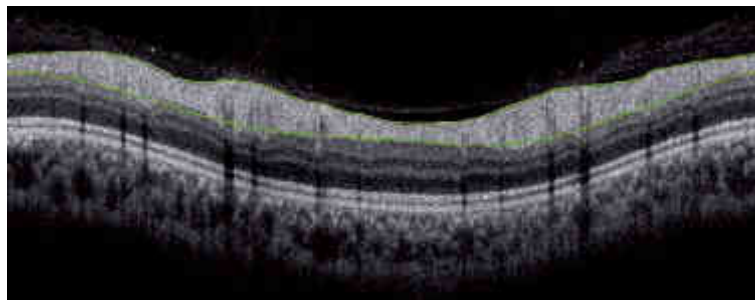


図 17 視神経乳頭周囲の網膜神経線維層の自動検出。

視神経線維層と神経節細胞層の境界を自動検出し、10 次多項式により近似した。

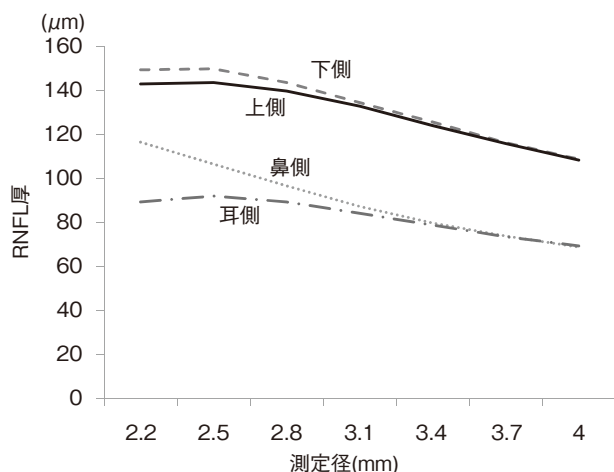


図 18 正常眼における乳頭周囲網膜神経線維層(RNFL)厚の各象限での平均値の分布。

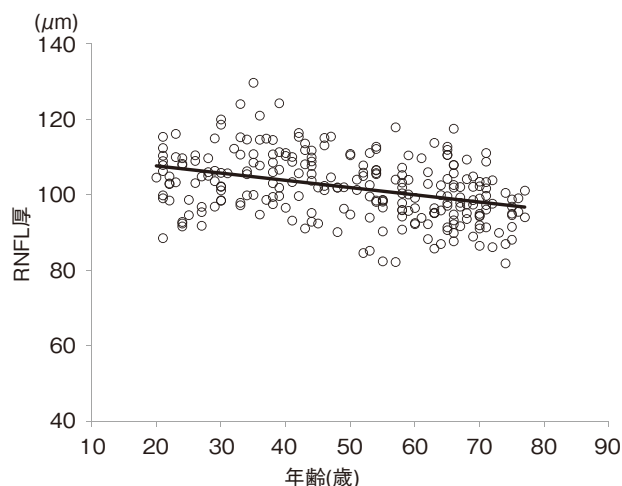


図 19 正常眼における乳頭周囲網膜神経線維層(RNFL)厚(測定径 3.4 mm)と年齢との相関。

に続き、耳側が最もなだらかであった。その slope に関連する因子についての多変量解析の結果、より乳頭面積が大きいほど(偏相関係数 0.51, $p < 0.001$)、平均の RNFL 厚が厚いほど(偏相関係数 -0.40 , $p < 0.001$)、その slope が急峻であった。

次に、slope でなく RNFL 厚そのものに関連する因子を検討した。多変量解析の結果、まず年齢が有意に関連しており、その割合は年齢が 10 歳高いと RNFL 厚が約 $2 \mu\text{m}$ 薄いというものであった(図 19)。年齢の他には乳頭面積が RNFL 厚と関連していたが、測定径が 2.5 mm 以下の範囲では乳頭が大きいほど RNFL 厚は薄くなっていたのに対し、3.0 mm 以上の範囲では逆に乳頭面積が大きいほど RNFL 厚は厚くなっていた(図 20)。性別、眼圧、屈折、眼軸長は RNFL 厚と有意な相関はなかった。これらの結果より、RNFL 厚の解析を行う際には、年齢の他に、乳頭面積や測定位置などに十分注意を払う必要があることが分かる。

2. RNFL 厚測定の再現性と関連因子の検討

SD-OCT による乳頭周囲 RNFL 厚測定の再現性について、正常眼と緑内障眼を対象に preliminary に検討した。RNFL 厚測定は、3D disc scan を用いた SD-OCT 測定の他に、従来型の TD-OCT である Stratus も用いて、同じ日に 3 回、異なる日に 2 回の測定を行った。また、SD-OCT の測定結果の解析は、従来から広く用いられてきた直径 3.4 mm の 1 本の円周上の RNFL 厚の解析の他に、直径 2.8~4.0 mm のドーナツ状の領域を平均した RNFL 厚も解析の対象とした(図 21)。これはドーナツ状の領域を平均することにより、複数回測定では避けることが難しい微細な位置ズレの影響を軽減できるのではという仮説に基づいて新たに導入した。緑内障の進行は、多くの例でわずかな変化がごく狭い範囲に現れ

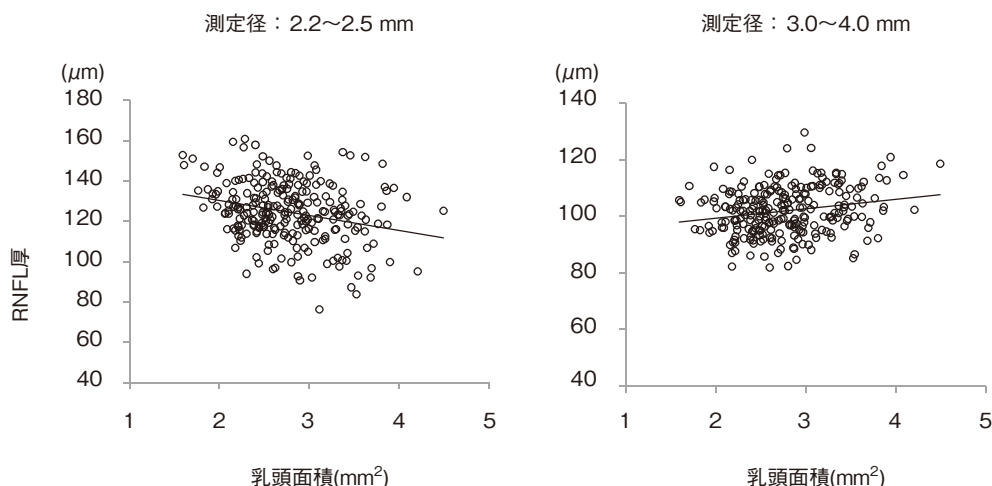


図 20 乳頭面積と乳頭周囲網膜神経線維層(RNFL)厚の相関。

測定径が 2.5 mm 以下の範囲では乳頭が大きいほど RNFL 厚は薄くなっていた(左図)のに対し、3.0 mm 以上の範囲では逆に乳頭面積が大きいほど RNFL 厚は厚くなっていた(右図)。

(使用許諾を得て、文献 19 から転載のうえ改変)

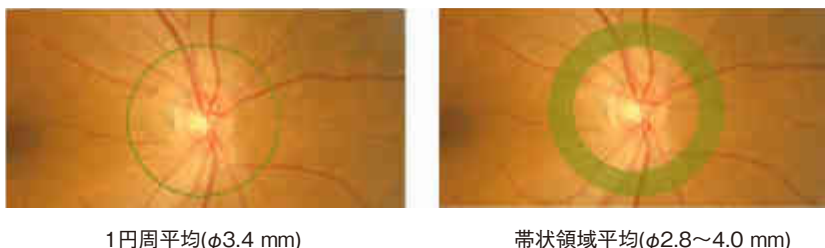


図 21 乳頭周囲網膜神経線維層 (RNFL) 厚の平均法。
従来の 1 本の円周上の平均 (左図) と帯状領域平均 (右図)。

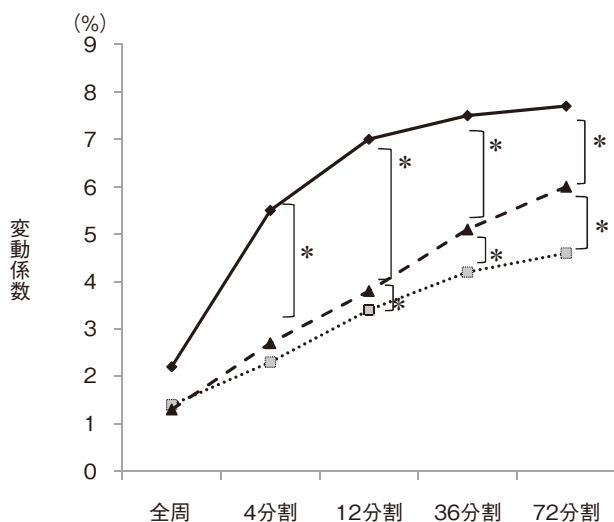


図 22 タイム・ドメイン OCT (TD-OCT) とスペクトラル・ドメイン OCT (SD-OCT) による網膜神経線維層 (RNFL) 厚の再現性。

全周での解析では TD-OCT と SD-OCT の間に有意差はなかった。分割していくと両者とも再現性は悪化していったが、SD-OCT の方が悪化する程度は小さく、優位性が明らかとなった。また SD-OCT の 1 円周平均と帯状平均の間を比較すると、12 分割以上で帯状平均の方が再現性に優れていた。—◆—: TD-OCT, ---▲---: 1 円周平均 (SD-OCT), ...■...: 帯状平均 (SD-OCT)。*: $p < 0.05$ (paired t-test)。

る。したがって、緑内障進行を評価するためには、測定範囲を細かく分割して行った場合にも、再現性の低下が最小に抑えられることが求められる。そこで、乳頭周囲 360 度で測定されたデータを 4 分割、12 分割、36 分割、72 分割と順に分割していきながら再現性を検討した。

短期再現性の検討の結果、全周での解析では TD-OCT と SD-OCT の間に有意差はなかった (図 22)。分割していくと両者とも再現性は悪化していったが、SD-OCT の方が悪化する程度は小さく、優位性が明らかとなった。また SD-OCT の 1 円周平均と帯状平均の間を比較すると、12 分割以上で帯状平均の方が再現性に優れていた。

3. RNFL 厚をもとにした緑内障診断能の向上の試み
乳頭周囲 RNFL 厚をもとにした緑内障診断能向上を

目的に以下の検討を行った。まず preliminary な解析として、RNFL 厚を用いた緑内障検出についての最適検出条件を検討した。MD が -6 D より大きい初期緑内障と正常眼を対象に、SD-OCT の 3D disc scan での計測を行った。その結果に基づき、乳頭周囲 RNFL 厚を用いて緑内障検出する際の正常下限値およびセクター角度について最適な値を検討した。正常下限値とはそれより RNFL 厚が薄い場合に「緑内障」と判定する閾値であり、セクター角度とは乳頭周囲を分割した場合の角度であり、セクター角度を小さくしていくと、緑内障に伴う微細な RNFL 欠損の感度は向上するが、正常眼でのわずかの異常を誤って「緑内障」とすることがあり特異度が低下する。検討の結果、最適検出条件は 10 度のセクターを用いて、正常下限値を 1 パーセンタイル値とした場合であることが明らかとなった。その条件での感度は 0.95、特異度は 0.92 であった。

次に、前の研究とは異なる対象群を用いて、SD-OCT での検出能を従来の TD-OCT と比較した。測定は TD-OCT として Stratus の Fast RNFL scan を用い、判定基準は装置に付属の基準である 30 度セクターで 1 パーセンタイル値、または 5 パーセンタイル値の異常があるものを異常とした。また SD-OCT は前の測定で最適検出条件とされた「10 度セクターで 1 パーセンタイル値を下回る」ことを基準として緑内障判定を行った。その結果、TD-OCT では、1 パーセンタイル値を下限値とすると特異度は 99% と良好なものの、感度が 59% と低値であり、5 パーセンタイル値を用いると感度は 89% まで改善したが、特異度は 85% に低下していた (図 23)。それに対し SD-OCT では、感度 93% は TD-OCT の 1 パーセンタイル値使用時よりも優れ、特異度 95% は TD-OCT の 5 パーセンタイル値使用時よりも優れていた。以上から、SD-OCT による RNFL 厚計測は、従来の TD-OCT よりも初期緑内障検出能に優れることが明らかとなった。

Ⅳ 黄斑部の画像解析

組織学的にみた場合、緑内障の本質は網膜神経節細胞の細胞死であるといえるが、神経節細胞層は中心窩を除く黄斑部に最も厚く分布している。したがって、黄斑部

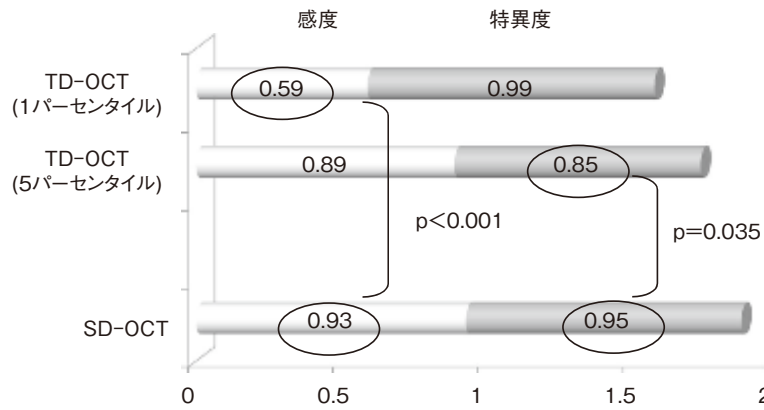


図 23 タイム・ドメイン OCT (TD-OCT) とスペクトラル・ドメイン OCT (SD-OCT) による初期緑内障検出能の比較.

TD-OCT では, 1 パーセンタイル値を下限値とすると特異度は 99% と良好なものの, 感度が 59% と低値であり, 5 パーセンタイル値を用いると感度は 89% まで改善したが, 特異度は 85% に低下していた. それに対し SD-OCT では, 感度 93% は TD-OCT の 1 パーセンタイル値使用時よりも優れ, 特異度 95% は TD-OCT の 5 パーセンタイル値使用時よりも優れていた.

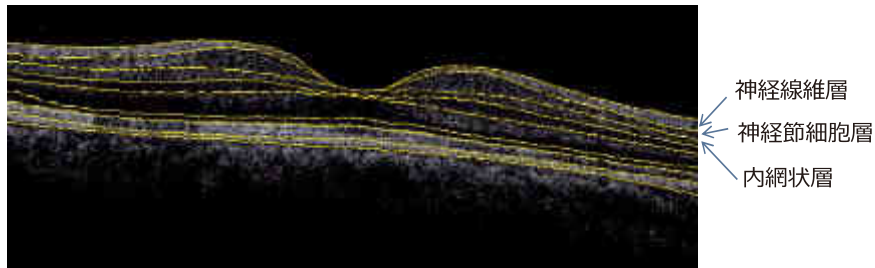


図 24 スペクトラル・ドメイン OCT による黄斑部網膜撮影をもとにした網膜各層の自動層別化(segmentation)の例(正常眼).

網膜は緑内障の影響を初期から鋭敏に受ける可能性も考えられる. 緑内障において黄斑部の網膜が菲薄化することは従来から知られていたが, それを十分な解像度で検出できる画像解析装置が存在していなかった. SD-OCT の導入により, 黄斑部網膜の層別の厚みの解析が可能となりつつあるが, 本研究では, SD-OCT による黄斑部網膜の自動層別化(segmentation)を試み, それに基づく緑内障の診断能について検討した.

1. 黄斑部網膜の segmentation

空間解像度が高い SD-OCT の導入により, まず比較的信号強度が違うことが多い内網状層と内顆粒層の間の分離が可能となり, RNFL, 神経節細胞層, 内網状層の 3 層をあわせて ganglion cell complex (GCC) として解析されることとなった²⁰⁾²¹⁾, そして最近, 網膜の各層を分離し, 神経節細胞層単独の厚みの評価が可能なソフトウェアが実用化されつつある (図 24). 今回, RTvue (Optovue 社, USA) による GCC の臨床的有用性の検討と, 新しい各層の segmentation による緑内障の検出能を検討した.

2. 黄斑部各層の厚みとそれに基づく緑内障検出能の検討

新たに開発された黄斑部網膜の各層を segmentation 可能なソフトウェアに関しその有用性を検討した. 正常眼と緑内障眼を対象に, 中心窩を中心とした 6×6 mm の radial raster scan により得られたデータをもとに, 各層を自動 segmentation して, 各層の厚みを求めた (図 25). 内網状層を除く各層は, 緑内障の病期が進むにつれて薄くなっており, 特に GCC と RNFL の厚みの変化がより急であったが, 神経節細胞層の厚みの変化は比較的なだらかであった.

次に, 網膜各層の厚みをもとにした初期緑内障検出能を検討した. 特異度を 0.90 に固定した場合の感度 (図 26) を算出したが, 各層の厚みを, 黄斑部の測定域の全面で平均した場合, 上下に 2 つに分けて平均した場合, そして 4 分割, 16 分割, 64 分割して平均した場合についてそれぞれ検討したところ, 各層とも分割を細かくするにつれて感度が上昇していた. 最高の感度が得られたのは, 64 分割した場合の RNFL であったが, GCC と RNFL がほぼ同様な検出能を持っていることが明らか

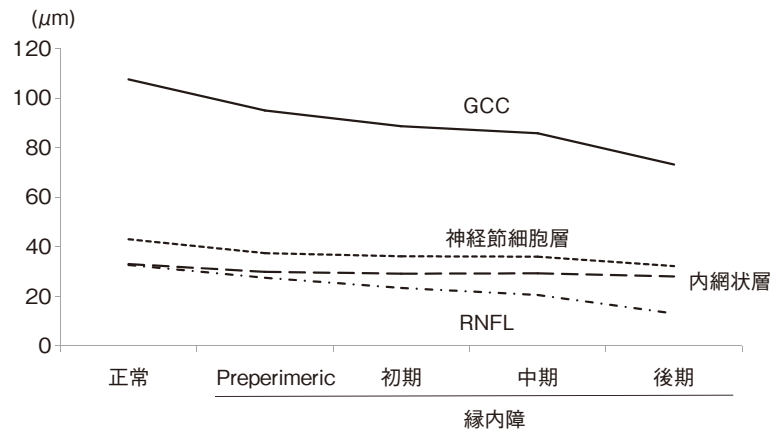


図 25 正常眼と緑内障眼での黄斑部各層の厚みの平均値。

Humphrey 視野計中心 24-2 SITA standard の mean deviation (MD) に基づき初期 ($MD > -6$ dB), 中期 (-12 dB $< MD \leq -6$ dB), 後期 ($MD \leq -12$ dB) と分類した。内網状層を除く各層は、緑内障の病期が進むにつれて薄くなっており、特に ganglion cell complex (GCC) と網膜神経線維層 (RNFL) の厚みの変化がより急であったが、神経節細胞層の厚みの変化は比較的なだらかであった。

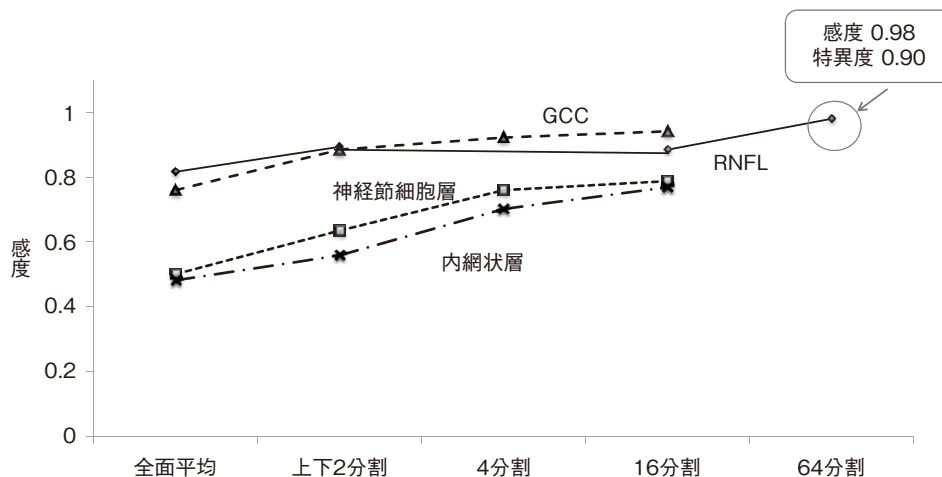


図 26 網膜各層に基づく初期緑内障検出能。

特異度を 0.90 に固定した場合の感度を示した。各層とも分割を細かくするにつれて感度が上昇していた。最高の感度が得られたのは、64 分割した場合の RNFL であったが、GCC と RNFL がほぼ同様な検出能を持っていることも明らかとなった。

となった。

V 前眼部・隅角の画像解析

狭隅角眼に発症する閉塞隅角緑内障は失明を含む高度の視機能低下に直結するため、緑内障のなかでも臨床的重要度の高い病型である。閉塞隅角緑内障における眼圧上昇の機序について多くの部分は明らかになっているが、狭隅角眼のうちどのような眼が急性の原発閉塞隅角症発作につながるかなどについてはいまだ不明な点が多い。本研究では、超音波生体顕微鏡 (ultrasound biomicroscopy: UBM) を用いて、まず疫学調査データをもとにした日本人眼の前眼部構造の解析を行うとともに、狭隅角眼で認められる周辺部虹彩前癒着 (peripheral anterior synechia: PAS) の有無に関連する隅角構造につい

て検討した。

1. 疫学調査における日本人眼の前眼部構造の解析

2005 年から 2006 年にかけて、琉球大学と日本緑内障学会の主催により沖縄県久米島町で行われた久米島スタディでは、ランダムサンプリングに基づく疫学調査として初めて UBM を用いた前眼部画像解析が取り入れられた。具体的には、検診対象であった 40 歳以上の全住民からランダムに 10% の人を選択し UBM 撮影が行われた。UBM 撮影は右眼の上下、耳鼻側の 4 方向で明所 (1,400 lux) と暗所 (3 lux) 下で施行された。

結果として、461 名において信頼性の高い UBM 画像を得ることができ、今回、それを対象に日本人の隅角構造について検討を行った²²⁾。UBM 画像上で隅角構造の定量化のパラメータとして従来の Pavlin らのパラメー

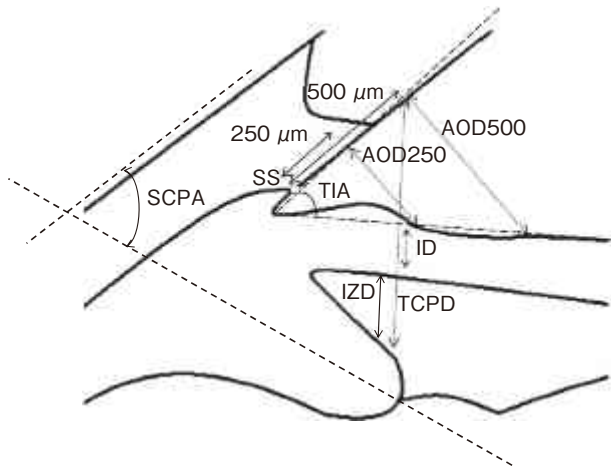


図 27 従来多く用いられていた Pavlin ら²³⁾による隅角構造の定量的パラメータ。

強膜岬(SS)を基準としてSSから250 μm または500 μm 離れた位置における角膜内面と虹彩表面との距離をそれぞれAOD 250, AOD 500とし、隅角角度をTIA, 角膜内面から毛様体前面までの距離をTCPD, 虹彩の厚みをID, 虹彩裏面から毛様体前面をIZD, 輪部強膜表面と毛様体のなす角度をSCPAとする。

(使用許諾を得て、文献22から転載のうえ改変)

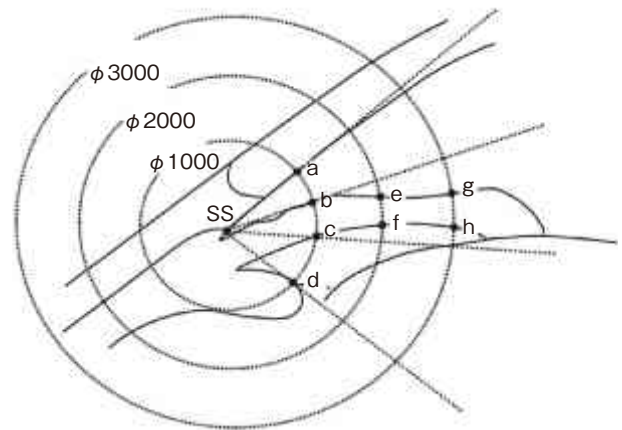


図 28 新しく考案した隅角構造の定量的パラメータ。強膜岬(SS)を中心に直径1,000 μm , 2,000 μm , 3,000 μm の円を描き、角膜内面, 虹彩前面, 虹彩後面, 毛様体前面との交点を決定し、各パラメータを算出する。

(使用許諾を得て、文献22から転載のうえ改変)

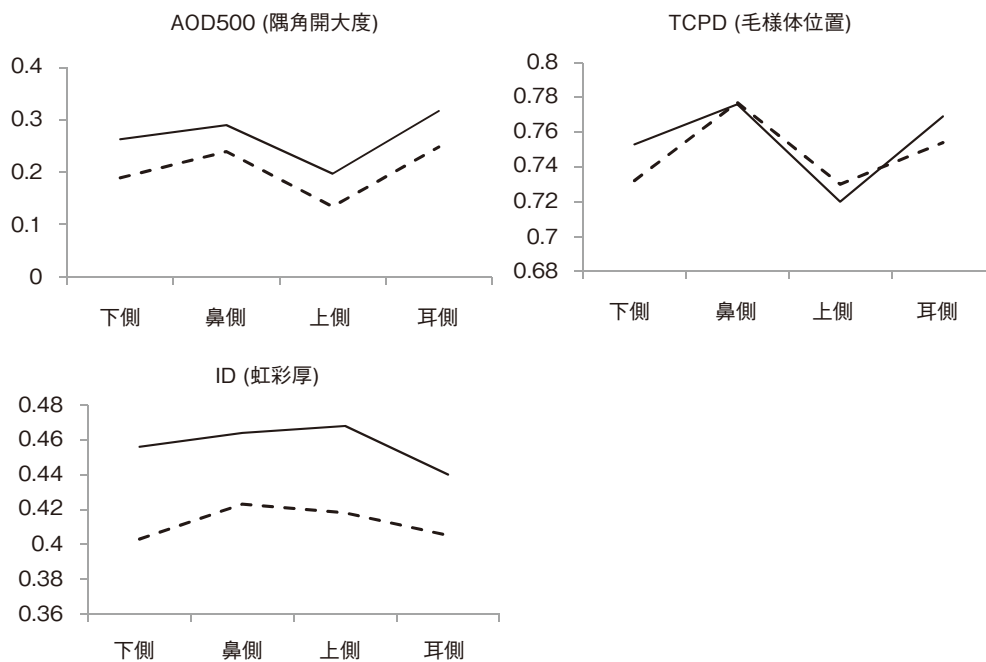


図 29 象限別、照明条件別の超音波生体顕微鏡(UBM)パラメータの平均値。

AOD 500 は耳側, 鼻側, 下側, 上側の順に大きくなっていた。これに対し毛様体位置と虹彩の厚みは4方向で差はみられなかった。照明条件の違いにより、隅角開大度, 虹彩厚は変化していたが、毛様体位置はほぼ不変であった。——: 明所, - - - - -: 暗所。

タ²³⁾(図27)に加え、強膜岬を中心とした同心円を基準とする新しいパラメータ²²⁾を考案し検討に用いた(図28)。

ランダムに選択された日本人眼461眼における代表的なUBMパラメータの平均値(標準偏差)はAOD 500(隅

角開大度)が明所0.267(0.138)mm, 暗所0.202(0.116)mm, TIA(隅角角度)が明所22.2(10.0)度, 暗所17.0(8.9)度, TCPD(毛様体位置)が明所0.755(0.165)mm, 暗所0.748(0.152)mm, そしてID(虹彩の厚み)が明所0.412(0.053)mm, 暗所0.457(0.062)mmであった。各

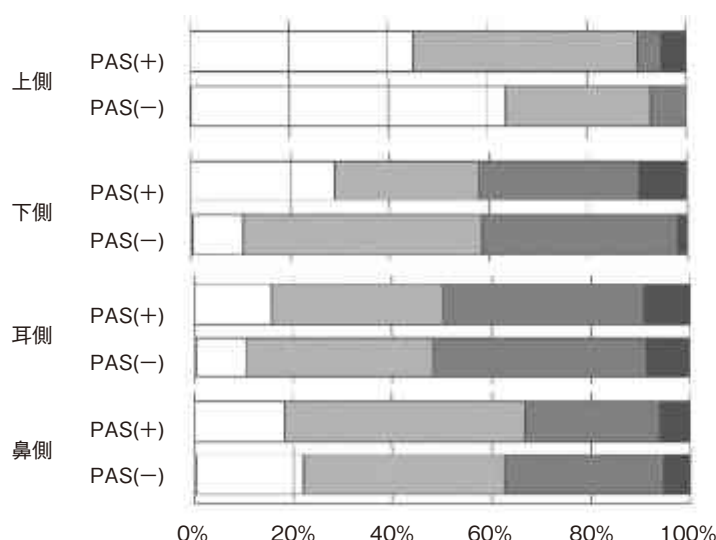


図 30 狭隅角眼における象限別，周辺部虹彩前癒着 (PAS) の有無による隅角角度 (Shaffer 分類) の違い。

□ : Grade 0, ■ : Grade 1, ■ : Grade 2, ■ : Grade 3.

(使用許諾を得て，文献 24 から転載のうえ改変)

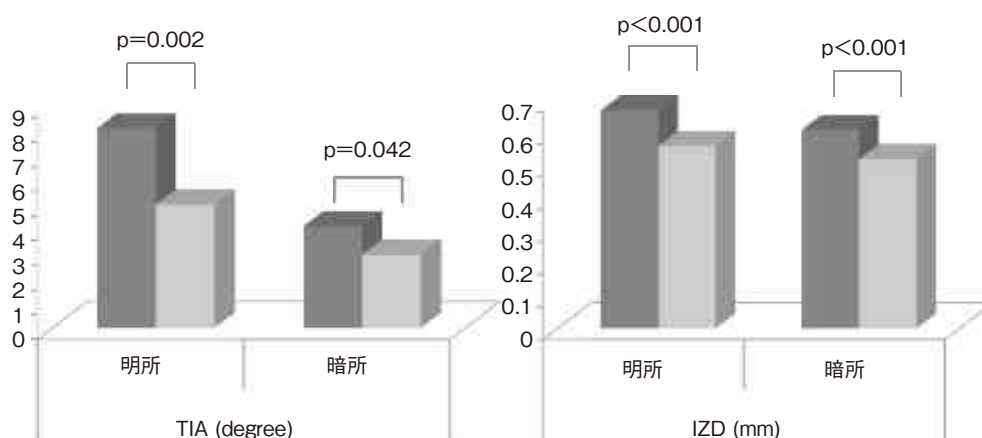


図 31 周辺部虹彩前癒着 (PAS) のある狭隅角眼と PAS のない狭隅角眼の間での UBM パラメータの平均値の差 (対応のない t 検定)。

PAS のある 43 眼では PAS のない 58 眼に比べ TIA (隅角角度)，IZD (虹彩と毛様体の間の距離)，SCPA (強膜-毛様体角度) が有意に小さかった。■ : PAS (-)，■ : PAS (+)。

(使用許諾を得て，文献 24 から転載のうえ改変)

パラメータの，明所および暗所での 4 方向の平均値を図 29 に示す。AOD 500 は耳側，鼻側，下側，上側の順に大きくなっていった。これに対し毛様体位置と虹彩の厚みは 4 方向で差はみられなかった。照明条件の違いにより，隅角開大度，虹彩厚は変化していたが，毛様体位置はほぼ不変であった。

2. 狭隅角眼における周辺部虹彩前癒着に関連する隅角構造

狭隅角眼にみられることがある周辺部虹彩前癒着 (PAS) は眼圧上昇につながる事が多く，狭隅角眼の隅角観察において重要な所見となっている。狭隅角眼のすべてに PAS がみられるわけでないため，狭隅角眼のうち PAS が存在する眼と存在しない眼の間で，PAS 以

外の隅角構造に差異がないかどうかを東京大学附属病院通院中の患者を対象に検討した²⁴⁾。Van Herick 法で 2 度以下の周辺部浅前房がみられた 101 名 101 眼を対象に隅角検査と，明所と暗所において 4 方向の UBM 撮影を行った。隅角検査で PAS は 43 眼 (43%) に認められた (図 30) が，UBM 所見では，PAS のある 43 眼では PAS のない 58 眼に比べ TIA (隅角角度)，IZD (虹彩と毛様体の間の距離)，SCPA (強膜-毛様体角度) が有意に小さかった (図 31)。これらの結果から，狭隅角眼における PAS の生成には，周辺部狭隅角だけでなく毛様体により前方に位置することも関連することが示された。

VI 総 括

緑内障の早期発見・診断，進行のより確実な評価，そして緑内障性視神経障害の病因の解明につながりうる端緒の発見を最終的な目標として，我々が取り組んできた視神経乳頭，神経線維層，黄斑部，そして隅角部の画像解析を題材とした研究に関して，現在までに得られた知見を総括した．多くの部分で，理想的な（あるいは理想に近い）診断方法や進行解析方法にたどり着けたわけではなく，また，緑内障の病因はいまだ明らかにできておらず，我ながら道半ばとの印象は免れないが，今後もこの分野での技術的発達や臨床的研究の継続的な発展は予想され，近い将来には上記の目標にわずかでも近づけることを期待している．

本研究遂行と原著作成にあたり，ご支援を賜りました東京大学医学部眼科学教室の現教室員，同窓会の先生方，さらに数多くの共同研究者，研究協力者，技術的支援を賜ったトプコン株式会社木川 勉氏，関根明彦氏，末廣 淳氏にも御礼申し上げます．評議員会指名講演で発表させていただく機会を与えていただきました日本眼科学会評議員の先生方，第114回日本眼科学会総会総会長の寺崎浩子教授，座長の労をお取り下さいました大鹿哲郎教授に御礼申し上げます．

本研究は，文部科学省科学研究費（基盤研究C）（課題番号22591932），日本眼科学会評議員会賞，Rhoto Awardの支援を受けました．

本総説は，第114回日本眼科学会総会での発表の内容に基づいて執筆しましたが，現在投稿中のデータが発表に含まれていたため，内容の一部を割愛させていただきましたことをお詫び申し上げます．

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) 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.
- 2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al ; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. *Ophthalmology* 111 : 1641—1648, 2004.
- 3) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al ; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society : The Tajimi Study report 2 : prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology* 112 : 1661—1669, 2005.
- 4) Saito H, Tsutsumi T, Araie M, Tomidokoro A, Iwase A : Sensitivity and specificity of the Heidelberg Retina Tomograph II Version 3.0 in a population-based study : the Tajimi Study. *Ophthalmology* 116 : 1854—1861, 2009.
- 5) Iester M, Mikelberg FS, Drance SM : The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 104 : 545—548, 1997.
- 6) Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA : Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 105 : 1557—1563, 1998.
- 7) Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS : Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1730—1742, 2000.
- 8) Sawada A, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Yamamoto T ; Tajimi Study Group : Refractive errors in an elderly Japanese population : the Tajimi study. *Ophthalmology* 115 : 363—370, 2008.
- 9) Tsutsumi T, Tomidokoro A, Saito H, Hashizume A, Iwase A, Araie M : Confocal scanning laser ophthalmoscopy in high myopic eyes in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 5281—5287, 2009.
- 10) Saito H, Tsutsumi T, Iwase A, Tomidokoro A, Araie M : Correlation of disc morphology quantified on stereophotographs to results by Heidelberg Retina Tomograph II, GDx variable corneal compensation, and visual field tests. *Ophthalmology* 117 : 282—289, 2010.
- 11) Lee KY, Tomidokoro A, Sakata R, Konno S, Mayama C, Saito H, et al : Cross-sectional anatomic configurations of peripapillary atrophy evaluated with spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 : 666—671, 2010.
- 12) Yamamoto T, Sato M, Iwase A : Superior segmental optic hypoplasia found in Tajimi Eye Health Care Project participants. *Jpn J Ophthalmol* 48 : 578—583, 2004.
- 13) Unoki K, Ohba N, Hoyt WF : Optical coherence tomography of superior segmental optic hypoplasia. *Br J Ophthalmol* 86 : 910—914, 2002.
- 14) Kim RY, Hoyt WF, Lessell S, Narahara MH : Superior segmental optic hypoplasia. A sign of maternal diabetes. *Arch Ophthalmol* 107 : 1312—1315, 1989.
- 15) Hayashi K, Tomidokoro A, Konno S, Mayama C, Aihara M, Araie M : Evaluation of optic nerve head configurations of superior segmental optic hypoplasia by spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 94 : 768—772, 2010.
- 16) Mosier MA, Lieberman MF, Green WR, Knox DL : Hypoplasia of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 96 : 1437—1442, 1978.
- 17) Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al : Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by

- Stratus OCT. *Ophthalmology* 114 : 1046—1052, 2007.
- 18) **Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tomidokoro A, Araie M, Otani T**, et al : Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 : 465—473, 2010.
- 19) **Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, Konno S, Saito H, Iwase A**, et al : Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness determined by spectral-domain OCT in ophthalmologically normal eyes. *Arch Ophthalmol* 128 : 1420—1426, 2010.
- 20) **Seong M, Sung KR, Choi EH, Kang SY, Cho JW, Um TW**, et al : Diagnostic comparison between macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 : 1446—1452, 2010.
- 21) **Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G**, et al : Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 116 : 2305—2314. e1—2, 2009.
- 22) **Henzan IM, Tomidokoro A, Uejo C, Sakai H, Sawaguchi S, Iwase A**, et al : Ultrasound biomicroscopic configurations of the anterior ocular segment in a population-based study the Kumejima Study. *Ophthalmology* 117 : 1720—1728, e1, 2010.
- 23) **Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS** : Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 113 : 381—389, 1992.
- 24) **Hirasawa H, Tomidokoro A, Kanimatsu S, Mishima K, Iwase A, Tomita G**, et al : Ultrasound biomicroscopy in narrow peripheral anterior chamber eyes with or without peripheral anterior synechiae. *J Glaucoma* 18 : 552—556, 2009.
-

Comment : 塚原 重雄

小惑星探査機「はやぶさ」が、地球からはるか7億キロ離れた小惑星「イトカワ」に到達して、7年間に及ぶ旅の末、使命を果たして、無事、地球に帰還した。人類にとって夢であったことがさまざまな最先端技術を応用して、次々と実現されてゆく。眼科領域での、光干渉断層計(OCT)の出現は、眼内の組織変化を生体眼で観察したいという長年の眼科医の夢を実現した。さらに、スペクトラル・ドメイン OCT(SD-OCT)へと進化し、測定時間の高速化、感度の上昇、解像度の向上は、網膜、乳頭組織の三次元画像解析を可能にし、生体眼での病態解明への道を開いた。

富所氏らによる本論文は、この SD-OCT を駆使して、客観的に、定量的に、視神経乳頭および網膜の神経線維層(RNFL)、黄斑部網膜各層について、日本人正常者の多数眼データを収集、解析し、緑内障診断能力の向上を図ることを目的としている。日本の緑内障の画像解析診断研究の最先端をいくグループの論文で、眼底の構造的変化を画像解析の精度を上げて、正常者との鑑別のための基礎となるデータ作成を目指している。本論文に示されたいくつかの事項が基礎となって、将来、緑内障の早期診断、予防、経過観察、治療判定のスタンダードとなることが望まれるが、一方いくつかの疑問、課題があり、以下に述べてみたい。

- 1) このような先端技術による極く早期の緑内障診断がなされた場合、ますます日本人に多い正常眼圧緑内障(NTG)症例が増えることにはならないか。進行度が遅速で、一生、QOLを損なうことがないような緑内障症例を日常の眼科診療に取り込むことになり、医療現場の混乱や、医療費高騰を招く事態にならないか、最先端技術のさらなる進歩を歓迎する気持ちはあるが、いささか心配である。
- 2) きわめて早期の緑内障診断も予後に関与して重要なことはいうまでもないが、緑内障診療の上での有用性からは、治療効果の判定のために、きわめて微小の変化を早期に発見する先端技術を導入した縦断的解析方法の開発もより重要ではないか。
- 3) 緑内障では形態障害が機能障害に先行するとされているが、他の神経症では、機能障害が形態障害に先行するという報告もあり、残念ながら、緑内障機能障害検査として、著者も述べているが、現在の自覚的な視野検査方法が進行の早期判定に満足なものではないといえる。
- 4) 形態的には網膜神経節細胞のアポトーシスが緑内障障害の主因で、その軸策流は眼圧、血流が影響するとされているが、血流との関係はどうか。網膜、視神経微小循環測定と画像解析を組み合わせることで、正常眼圧緑内障の病態解明につながるのではないか。さらなる最先端技術の応用が望まれる。
- 5) 著者らは日本人多数正常者のデータとしてさまざまな基準を示しているが、多治見スタディと久米島スタディの間で、疫学調査データ分析結果に乖離があることが知られており、正常日本人のデータとして、著者らの対象群が果して一般的に受け入れられるものとしてよいものかどうか。日本人と欧米人を比較することで、日本人に何故、正常眼圧緑内障が多いのかという疑問の解決への糸口が発見されるし、日本人のデータの特徴が浮き彫りにされる可能性があり、この点について考察されるべきである。

この論文は評議員会指名講演であり総論的な記述で、多くの解析データの開示に誌面が割かれ、内容の考察が欠けている傾向があるのは残念である。緑内障の臨床研究は大変難しいが、本論文を含めて、多くの論文は横断的解析が主で、縦断的解析がなされていない。将来、これらの先端技術を緑内障の縦断的臨床研究の応用に役立ててほしいものである。