

網膜神経線維走行モデルを用いた 緑内障診断に関する研究

七部 史

近畿大学医学部眼科学教室

抄 録

緑内障診断には、視神経乳頭、網膜神経線維(RNF)の障害と対応した視野障害が必須である。Polar graphは、RNF走行モデルを用い、視野の各測定点の値を対応する乳頭周囲へ配置し、眼底所見との比較を容易にした新しい視野表現法である。本研究では、Polar graphの臨床的評価、共焦点レーザー検眼鏡(SLO)によるRNF走行解析、RNFの乳頭入射角度を元にした解析の精度や変動要因について検討した。

まず、緑内障40眼を対象にPolar graphと立体眼底写真、光干渉断層計(OCT)との一致率を評価した。その結果、視野障害と眼底所見の完全一致率は、眼底写真で57.5%、OCTで45%であった。

ついでSLOで得られた36眼のRNF走行画像と測定した盲点をもとに視野を合成し、RNFの乳頭入射角度を求めた。その結果、入射角度の個体差は約12度で、Polar graphのRNFモデルと最大20度の差を認めた。また近視眼と非近視眼では中心上方視野の入射角度に有意差を認めた。

最後にPolar graphとの入射角度の差が大きい乳頭黄斑線維について検討した。40眼の乳頭と中心窩が形成する角度、および固視点と盲点が形成する角度の相関を調べた。その結果、乳頭は中心窩より平均7.8度上方にあり、眼底と視野に強い相関を認めた。

本研究は、RNF走行を元にした視野解析手法の精度を向上させる基礎データになると期待される。

Key words: 視野, 網膜神経線維走行, 緑内障, 入射角度

緒 言

緑内障は、我が国における社会的失明の首位に位置する眼疾患で、40歳以上の有病率は約5%に達する¹。緑内障は慢性進行性の視神経症であり、その機能的障害として特徴的な視野変化を伴う。主病巣は、視神経乳頭の篩状板部近傍における網膜神経線維の軸索障害とされており、これに伴い対応する網膜神経節細胞のアポトーシスが逆行性に生じると考えられている。その結果、視細胞からの視覚情報が網膜神経節細胞レベルで遮断され中枢へ伝達されなくなり、対応する視野障害が出現することになる。さらに、視神経乳頭では隣接した網膜神経線維が共に障害されやすいため、網膜神経節細胞の障害部位ならびにこれに対応する視野障害の形状は、網膜上の網膜神経線維走行パターンに大きく依存する。

網膜神経線維走行についての詳細な研究は1830年

代からはじまる。Polyak, Vrabecらをはじめ多くの研究において、網膜を染色することで組織学的に網膜神経線維の走行を検出した²⁻⁶。また、Hogan, Hoyt, Radiusらは網膜の一部に光凝固を施行することで網膜神経線維層に変性を作成し、網膜神経線維や視神経乳頭を介した視路への病理学的な変化を観察した⁷⁻¹⁰。その後、1980年代からはSommer, Hoytらにより眼底写真や共焦点レーザー検眼鏡(Scanning Laser Ophthalmoscope, SLO)など非侵襲的手法による網膜神経線維の評価が行われるようになった^{11,12}。そして、これらの所見をもとにPolyak, Vrabec, Hoganらは、網膜神経線維走行モデルを発表している^{2,3,7}。さらに、Airaksinen, Jonas, Caprioriらは、緑内障患者において網膜神経線維欠損が視野の感度低下部位と対応していることを示している¹⁴⁻¹⁶。

緑内障では、視神経乳頭や網膜神経線維などの構

造的变化と、これに対応する機能的障害である視野障害を証明することが確定診断において必須となっている。視神経乳頭において網膜神経線維の軸索障害が進むと、特有の視神経乳頭陥凹や乳頭辺縁部の菲薄化ならびに乳頭周囲の網膜神経線維欠損が観察される。しかしながら、網膜表層を弓状に走行する網膜神経線維は無髄神経線維であるため検眼鏡ではその全貌を観察することはできない。そのため、眼科医は網膜神経線維の走行パターンを過去に発表されている走行モデルを想定しながら視野障害との対応関係を推測することになり、短時間に正確な評価を行うことは決して容易ではない。

視野と視神経乳頭周囲の構造的変化の対応関係をより簡便に評価することを目的に、近年、Octopus 視野計 (HAAG-STREIT 社) の視野解析プログラム (Eye Suite Perimetry) に Polar graph と呼ばれる視野表現方法が導入された¹⁷⁻¹⁹。Polar graph は、Hogan や Schiefer らの網膜神経線維走行モデルを参考に、独自の神経線維走行モデルを用い、視野検査で得られた各測定点の年齢別正常値からの欠損量を緑内障性視神経障害の主病巣と考えられる視神経乳頭周囲に再配置させ、機能的障害と構造的障害を直接比較可能とした視野表現方法である^{7,20}。Polar graph における視野の各測定点の結果は、正常ならば円周上に、視野の欠損が大きいと突出する棒グラフとして表現される。さらに、眼底所見との対応を容易にするため、上下反転して表現されている (図 1)。Polar graph において、視野の各測定点に対応する網膜神経節細胞からの網膜神経線維が、視神経乳頭のどの部位に入るか (入射角度) は、内蔵され

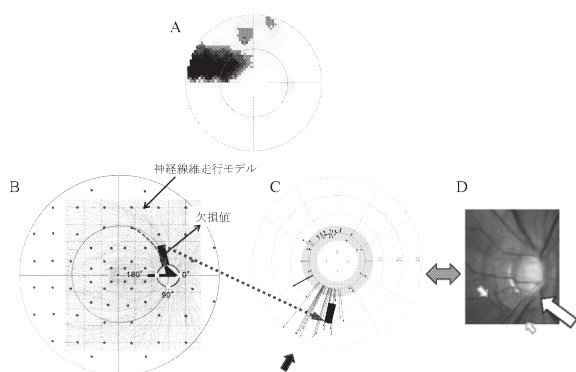


図 1 Polar graph の原理
 A : グレースケール
 B : 視野測定点と網膜神経線維走行
 C : Polar graph
 D : 眼底写真
 Polar graph で検出された視野の異常部位 (黒矢印) と一致した部位に、リムの菲薄化 (白大矢印) と網膜神経線維層欠損 (白小矢印) を認めた。

た網膜神経線維走行モデルより既定されている。しかしながら、この手法による機能的障害と構造的障害の対応精度は、個体差やさまざまな変動要素を含め未だ明らかになっていない。特に Polar graph の解析で使用されている網膜神経線維走行モデルと実患者の網膜神経線維走行の相違は、直接解析精度に影響する可能性が高い。

本研究では、まず実験 1 として緑内障における現状の Polar graph の臨床的有用性を評価した。Polar graph で解析された視野による機能的変化と、立体眼底写真ならびに光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography, OCT) で得られた構造的変化との一致度について視神経乳頭周囲 12 セクタにおいて比較検討した。

実験 2 として、実際の症例において網膜神経線維をトレースし、視神経乳頭への入射角度を実測した。ヒトの網膜神経線維走行は、屈折をはじめ様々な要因による個体差が存在する。これが視神経乳頭への網膜神経線維の入射角度を指標にした本解析手法にどの程度影響をおよぼすのか、さらに実際の臨床でどの程度の誤差を考慮すれば良いかを検討した。一般的な眼底写真では、明確な網膜神経線維走行を眼底広範囲で描出することはできない。そこで本研究では、高解像度 SLO 画像を用い、さらに独自に加算平均処理を行い、得られた網膜神経線維像をトレースすることで、視神経乳頭への入射角度の解析を行った。本実験では視野と眼底の正確な対応を確保するために、盲点を独自のカスタムプログラムで 1 度間隔に高密度に測定し、眼底像との合成を行った。

実験 3 として、乳頭黄斑線維束における視野と眼底の相関関係の検討を行った。現在の Polar graph では、上下対称の比較的単純化された網膜神経走行モデルを使用している。しかし実際の症例では Rohrschneider, Williams らが示したように視神経乳頭と中心窩の位置は約 5.5 度から 9.5 度、視神経乳頭が中心窩より上方に位置することが知られており、現状の Polar graph では乳頭黄斑線維束部位での誤差が大きくなる可能性がある^{21,22}。そこで今回は、実症例において眼底の視神経乳頭と中心窩、ならびに視野の固視点と盲点の形成する角度を計測し、その相関関係について検討した。さらに、眼底撮影、視野検査時の頭位、ならびに眼球回旋の影響を把握するため、同一症例に異なった日に計 5 回、眼底撮影および視野検査を行ない、検査間での変動を評価した。

対象および方法

実験 1 緑内障眼における Polar graph の臨床的有用性の検討

対象は、緑内障40症例40眼(男性22例, 女性18例, 平均年齢 57.7 ± 11.9 歳)とした。病型は狭義の原発開放隅角緑内障 (POAG) 26例26眼, 正常眼圧緑内障 (NTG) 11例11眼, 続発緑内障 3例 3眼であった。Anderson 分類による緑内障病期は, 早期17例17眼, 中期16例16眼, 後期 7例 7眼であった²³。採用基準は, 矯正視力0.6以上, 屈折値は球面レンズ $-6D$ 以上 $+4D$ 以下, 円柱レンズ $-3D$ 以上 $+3D$ 以下, 視野の信頼性は偽陽性率15%以下, 偽陰性率33%以下とした。また, 眼底に傾斜乳頭を含め視神経乳頭の先天性形態異常を認めない症例を対象とした。

視野検査は, 自動視野計 Octopus101プログラム G2 normal strategy にて測定を行った。測定結果の解析は Eye Suite Perimetry の Polar graph を用い, 円周上に配置された測定結果を12セクタに分け, 各セクタ別に異常判定を行った。Polar graph の異常セクタの定義は, 1セクタ内に欠損量が5 dB 以上の測定点が2点以上存在するか, あるいは10 dB 以上の測定点が1点以上存在する場合とした。

眼底検査は, 立体眼底写真 Nidek 3DX (NIDEK 社) を用い, 視神経乳頭ならびにその周囲の網膜神経線維欠損について評価した。また光干渉断層計は Stratus OCT (OCT : Carl Zeiss 社) の Fast RNFL Thickness (3.4) を使用し視神経乳頭周囲の網膜神

経線維層厚を測定し, RNFL Thickness Average を用いその定量解析を行った。立体眼底写真は, 視神経乳頭周囲を12分割し, 緑内障専門医 3人のうち 2人の判定が異常となった場合異常とした。この3人の判定医は症例の視野を含めたすべての患者情報をマスクした上で, 立体眼底写真において, 緑内障性視神経乳頭変化(網膜神経線維層欠損, 視神経乳頭の陥凹, 乳頭辺縁部の菲薄化)を生じた部位を判定した。OCT では12分割された RNFL Thickness Average が内蔵された年齢別正常者の網膜神経線維層厚と比較し有意差 ($p < 0.05$) を認めたセクタを異常とした (図2)。

視野と眼底の比較は, 正常セクタまたは異常セクタを, 以下の2つの解析方法を用いた。

解析1 : Polar graph で検出された正常または異常セクタの部位が, 立体眼底写真や OCT で対応するセクタですべて一致した場合, 完全一致とした。また, Polar graph が正常または異常セクタであるにもかかわらず, 対応する立体眼底写真や OCT のセクタがひとつも一致しなかった場合, 不一致とした。そして, Polar graph で検出された正常または異常セクタの部位が, 立体眼底写真や OCT で対応するセクタが一つでも一致した場合を部分一致とした。

解析2 : 一般臨床での運用では, 測定誤差や個体差

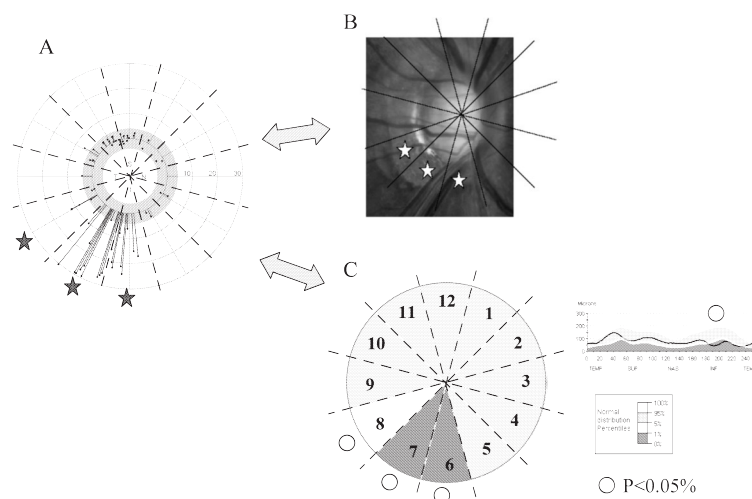


図2 Polar graph ならびに眼底検査における異常セクタの定義

A : Polar graph

★ Polar graph の異常セクタ :

1セクタ内に欠損量が5 dB 以上の測定点が2点以上存在するか, あるいは10 dB 以上の測定点が1点以上存在する場合を異常セクタとした。

B : 立体眼底写真

☆ 立体眼底写真の異常セクタ :

緑内障専門医 3人のうち 2人が緑内障性視神経乳頭変化を認めた場合を異常セクタとした。

C : OCT の解析結果

○ OCT の異常セクタ :

解析プログラム RNFL Thickness Average にて有意差 ($p < 0.05$) を示した部位を異常セクタとした。

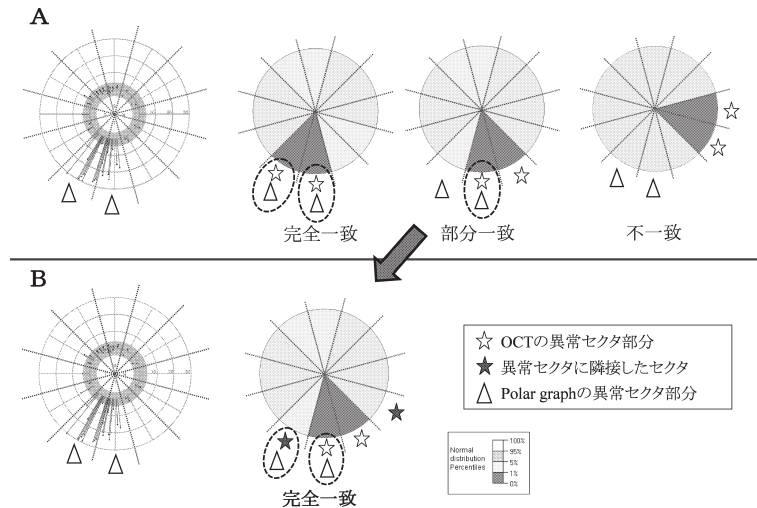


図3 Polar graphと各眼底検査の対応評価

A. 解析1：Polar graphにおけるセクタと各眼底セクタを1対1で評価

この例では、Polar graphの異常セクタが2つのOCTの異常セクタに対応している場合は完全一致、2つのうち1つの異常セクタだけが一致している場合は部分一致、まったく異なる部位に異常セクタがある場合は不一致となる。

B. 解析2：Polar graphにおけるセクタと各眼底セクタを隣接セクタも含め評価。

この例では、解析1では部分一致の症例だが、解析2ではOCTの異常セクタ☆と隣接したセクタ★の4セクタで評価するため完全一致と評価する。

で隣接セクタへ対応がずれる可能性も考えられる。そのため、解析2では一致の定義をやや緩和し、Polar graphの異常セクタが眼底の異常セクタと完全一致した場合のみならず、その隣接セクタに一致した場合も一致と判定した。(図3)

実験2 網膜神経線維の視神経乳頭への入射角度の解析

対象は36例36眼(男性10例, 女性26例, 平均年齢 39.5 ± 14.0 歳)とした。対象の内訳は正常者25例25眼, 高眼圧症4例4眼, 緑内障症例7例7眼(POAG 5例, NTG 2例)であった。採用基準は, 矯正視力0.8以上で, 視野の信頼性は偽陽性率15%以下, 偽陰性率33%以下とした。眼底検査にて明らかな視神経乳頭の先天性形態異常をもつ症例は除外し, SLOで網膜神経線維の鮮明な画像が得られた症例を採用した。対象の等価球面值(SE)は, $-2.0D \leq SE \leq +2.0D$: 15眼, $-6.0D < SE < -2.0D$: 9眼, $-10.5D \leq SE \leq -6D$: 12眼であった。

1. SLOによる網膜神経線維走行の検出

網膜神経線維走行の検出は, SLO(F-10: NIDEK社)を用いた。波長490 nmダイオードレーザSLO画像(画角40度)を眼底9方向でパノラマ撮影した。得られた各方向のSLO画像は画像解析ソフトRegiStax V 4.0により加算平均を行ない, より明瞭化した網膜神経線維走行像を得た。これらSLO画像を眼底写真(CF-60UVi: CANON社)の血管走行を基準とし画角約60度のSLO画像として合成し

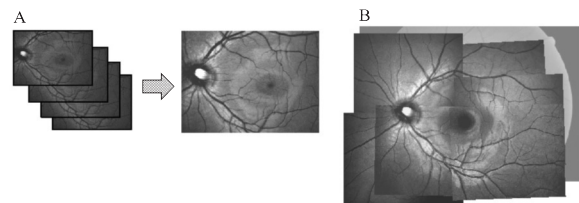


図4 SLO(F-10)による網膜神経線維走行の解析
A: 撮影された複数のSLO画像に対し加算平均処理を行った。
B: 眼底写真を基準に加算平均処理されたSLO画像をパノラマ配置し, 画角約60度のSLO画像を得た。

た。(図4)

2. 盲点の検出

SLO画像と正確な視野測定点を合成するために自動視野計Octopus 900のカスタムテストを用いて盲点の詳細な形状, 固視点と盲点の位置関係を測定した。測定条件は, 盲点周辺 11×13 度の範囲に1度間隔に146点の測定点を配置し, 単一輝度による視野測定を行った。背景輝度31.4アポスチルブ, 視標サイズ1, 視標輝度1000アポスチルブ, 呈示時間100 msecとした。(図5)

3. 眼底像と視野測定点の合成

検出した盲点およびプログラムG2の測定点を眼底像に対応するために上下逆転させ, 固視点を眼底の中心窩, 盲点の中心を視神経乳頭の中心に一致させて視野と眼底を合成した。盲点の形状を事前に検出し, より精度の高い視野と眼底の合成を可能とし

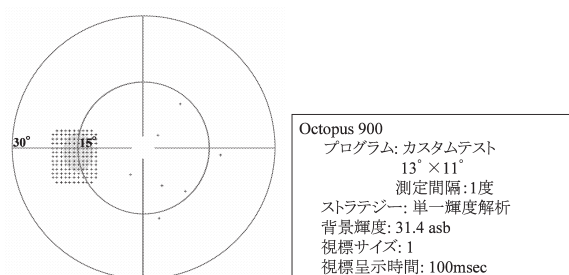


図5 盲点の測定
Octopus 900のカスタムテストを用いて1度間隔で盲点の詳細な形状と位置を測定した。

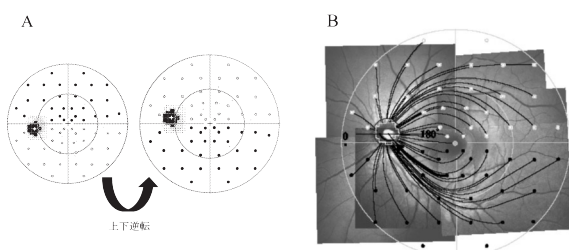


図6 視野とSLO画像の合成および網膜神経線維の入射角度の計測
A: 視野の反転
視野を眼底に対応させるため上下反転した。
B: SLO画像上と視野の合成
視野の盲点の中心と固視点を、眼底上の視神経乳頭中心と中心窩に一致させ、視野の各測定点から観察される網膜神経線維走行をトレースし、視神経乳頭における入射角度を計測した。

た。(図6)

4. 網膜神経線維走行のトレース

プログラムG2の各視野測定点より、目視できる範囲で網膜神経線維走行に沿って手でトレースし、視神経乳頭中心部を通る水平線上を0度として視神経乳頭辺縁での各測定点からの線維の入射角度を計測し、入射角度の平均および標準偏差を求めた。また、Polar graphで使用されている神経線維走行モデルとの入射角度の比較を行った。さらに対象症例を近視群(-10.5D ≤ SE ≤ -6D: 12眼)と非近視群(-2.0D ≤ SE ≤ +2.0D: 15眼)に分類した。また各群の疾患内訳は近視群では正常6例、高眼圧症2例、緑内障4例、また非近視群では正常13例、高眼圧1症例、緑内障1例であった。各測定点の入射角度はMann-Whitney U testを用い比較検定した(図13)。

実験3 乳頭黄斑線維束における視野と眼底の相関関係の検討

症例40例40眼(男性28例・女性12例, 平均年齢39.1 ± 13.7歳, SE -3.20 ± 3.18D)に対し、眼底写真(CF-60UVi: CANON社)を用い画角60度の眼

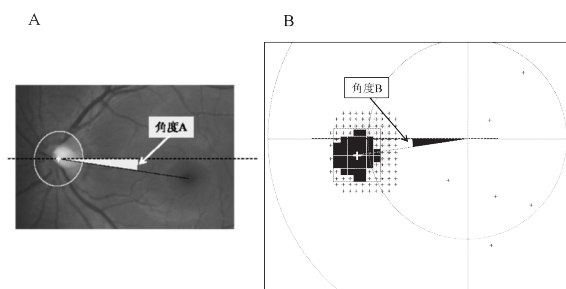


図7 視神経乳頭および盲点の位置計測
A: 視神経乳頭の中心と中心窩を通る直線の角度をAとした。
B: 盲点の中心と固視点を通る直線の角度をBとした。

底写真を撮影し、視神経乳頭中央から中心窩を通る直線と眼底写真の視神経乳頭中心を通る水平線とから成る角度Aを測定した。また、実験2で用いた方法で各症例の盲点の中心部と固視点を通る直線と固視点を通る水平線がなす角度Bを測定した(図7)。測定した角度Aと角度Bの相関をSpearman's rank correlation coefficientを用いて検定し、乳頭黄斑線維束における視野の盲点と固視点の位置関係、眼底の視神経乳頭と中心窩の位置関係の相関や誤差について検討した。

さらに眼底撮影時や視野検査時の頭位、眼位回旋の影響を確認するため、正常者12例12眼(平均年齢33.9 ± 6.6歳, SE -2.56 ± 2.5D)について、無散瞳眼底写真撮影(nonmyd WX 3D: KOWA社)および視野検査を1セットとし、日を変えて5回施行し同様に角度A, Bを算出し、測定時に生ずる変動幅を検討した。

実験1, 2, 3のすべての対象において、患者には検査内容を十分説明し、承諾を得たうえで検討を行った。

結 果

実験1

全病期におけるPolar graphと立体眼底写真、OCTの一致率

病期全体40眼においてPolar graphと立体眼底写真の異常セクタの完全一致は、解析1では23眼(57.5%)、解析2で32眼(80%)であった。また、立体眼底写真における正常セクタの完全一致は、解析1で40眼のうち6眼(15%)、解析2で14眼(35%)であった。次に、病期全体40眼においてPolar graphとOCTの異常セクタの完全一致は、解析1で18眼(45%)、解析2で30眼(75%)であった。一方、OCTにおける正常セクタの完全一致は、解析1で40眼中5眼(12.5%)、解析2で22眼(55%)であった。

異常セクタは立体眼底写真, OCT とともに部分一致まで含めると, 100%の一致を認めた. しかし, 両検査とも正常セクタの一致率は異常セクタの一致率より顕著に低下した (図8).

各病期別における Polar graph と立体眼底写真, OCT の一致率

病期別では, 立体眼底写真における異常セクタの完全一致は, 解析1で早期は17眼中11眼(65%), 中期は16眼中3眼(63%), 後期は7眼中2眼(29%)であり, 解析2でも同様に早期13眼(76%), 中期13眼(81%), 後期6眼(86%)であった. 一方, 立体眼底写真における正常セクタの完全一致は, 解析1で早期17眼中1眼(6%), 中期16眼中3眼(19%), 後期7眼中2眼(29%)であり, 解析2では早期7眼(41%), 中期5眼(31%), 後期2眼(29%)であった (図9). OCT において異常セクタの完全一致は, 解析1では早期17眼中10眼(59%), 中期16眼中7眼(44%), 後期6眼中1眼(14%)であり, 解析2では早期13眼(76%), 中期12眼中7眼(58%), 後期5眼中2眼(40%)であった. 一方, OCT における正常セクタの完全一致は, 解析1で早期17眼中3眼(18%), 中期16眼中1眼(6%), 後期7眼中1眼(14%)であり, 解析2では早期10眼(59%), 中期8眼(50%), 後期4眼(57%)であった (図10).

異常セクタは立体眼底写真, OCT とともに部分一致まで含めると, どの病期でも100%の一致を認めた. 解析1では, 病期の進行と共に一致率が低下する傾向を認めた. しかし, 解析2では病期による差異は認められなかった. 一方, 両検査とも正常セクタの一致率は異常セクタの一致率より顕著に低下した.

実験2 網膜神経線維の視神経乳頭への入射角度の解析

図11に視野の各測定点に対応する入射角度と個体間のばらつきを示す. 各測定点の入射角度の平均値を視神経乳頭縁に表示した. 各測定点の標準偏差値(α)は, $8.7 \leq \alpha \leq 14.4$ であり, 測定点にかかわらず約12度の個体間のばらつきが認められた.

Polar graph で使用されている網膜神経線維走行モデルに基づく視神経乳頭周囲での入射角度と, 我々が今回実測した網膜神経線維走行に基づく入射角度との比較を行った. 各測定点における両入射角度の差を図12に示す. 全平均で約 5.5 ± 9.8 度の差を認め, 特に中心15度内の下方視野測定点に, 20度以上の入射角度の差を認めた.

近視群 ($SE \leq -6.0D$) と非近視群 ($-2.0D \leq SE \leq +2.0D$) での網膜神経線維の入射角度の比較をしたところ, 固視点より15度以内の上方の視野測定点で有意な差が認められた. ($p < 0.05$, Mann-

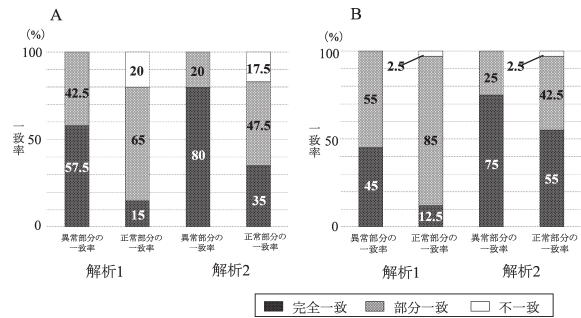


図8 全病期における Polar graph と眼底解析の一致率
A: Polar graph と立体眼底写真との比較
B: Polar graph と OCT との比較

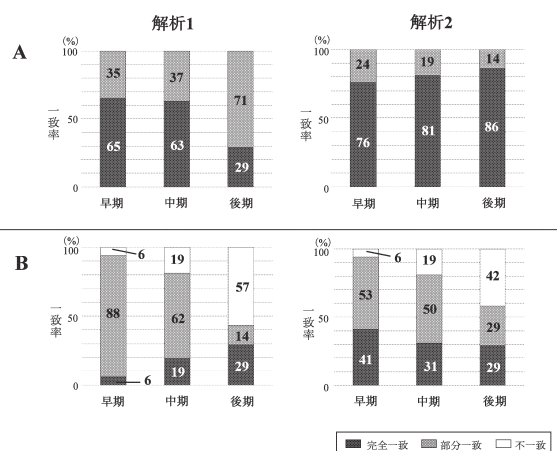


図9 A: 各病期における Polar graph と立体眼底写真の異常セクタの一致率
B: 各病期における Polar graph と立体眼底写真の正常セクタの一致率

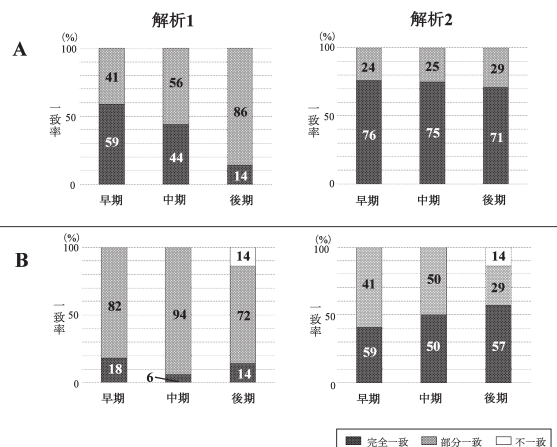


図10 A: 各病期における Polar graph と OCT の異常セクタの一致率
B: 各病期における Polar graph と OCT の正常セクタの一致率

Whitney U test) (図13).

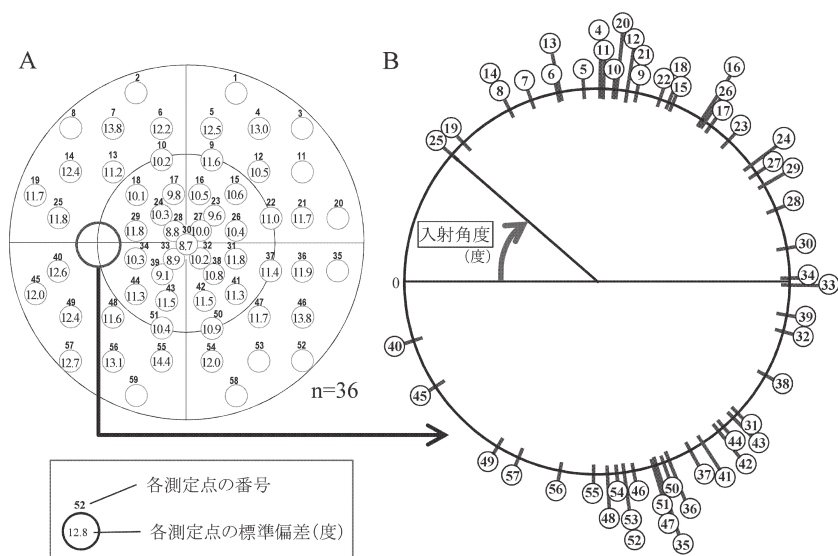


図11 各測定点における入射角度の平均値と標準偏差値
 A：各測定点の標準偏差値
 数値のない○は測定が可能であった症例が半数以下の測定点。
 各測定点の標準偏差値は8.7度から14.4度で最大約15度であった。
 B：視神経乳頭における各測定点の平均入射角度

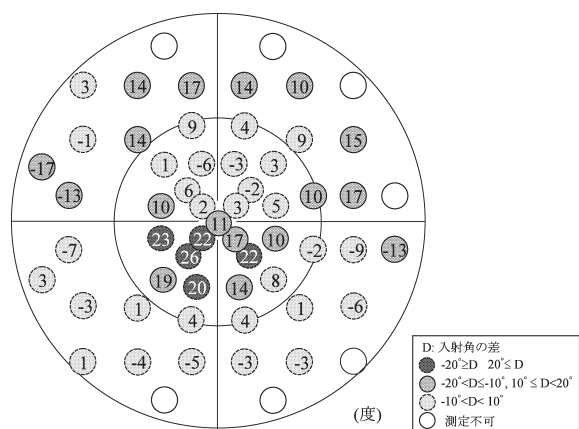


図12 Polar graphの網膜神経線維モデルと実測した入射角度との差
 (各測定点の入射角度の差) = (Polar graphの入射角度) - (実測の入射角度)
 中心15度以内の視野下方で20度以上の入射角度の差を認めた。

実験 3

乳頭黄斑線維束における視野と眼底の相関関係

眼底写真において中心窩と視神経乳頭のなす角度 Aの平均は7.75±4.18度であった。すなわち、眼底において視神経乳頭は中心窩より平均約7.8度上方に位置していた。また視野において盲点と固視点のなす角度 Bは6.18±4.41度であった。角度AとBには強い相関 ($y=0.8526x-0.424$, $p<0.01$, $rs=0.81$, Spearman's rank correlation coefficient) を認めた (図14)。

次に正常被検者12例を対象とした5回の眼底撮影および視野検査の結果では、角度Aの平均は8.07±3.77° 角度Bは7.03±3.74°で、5回の測定の標準偏差は各測定点において角度Aで0.51≤α≤2.21, 角度Bでは0.56≤α≤2.16であった。このことから、検

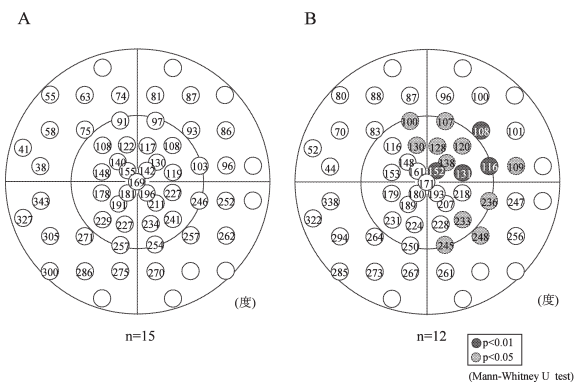


図13 近視群と非近視群の入射角度の比較
 A. 非近視群 (-2D≤等価球面值≤+2D)
 B. 近視群 (-10.5D≤等価球面值≤-6D)
 中心15度以内の視野の耳側上方で有意差 ($p<0.05$) のある測定点を多く認めた。

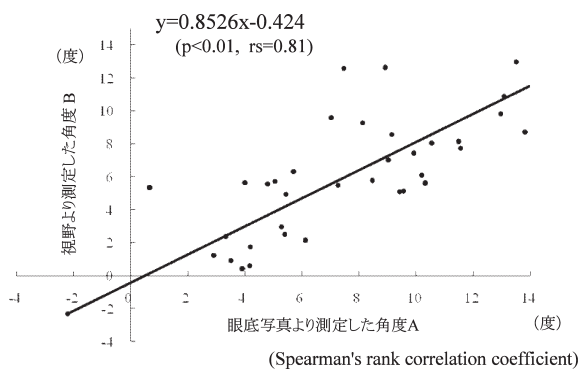


図14 視神経乳頭と中心窩が形成する角度 (A) と盲点と固視点の形成する角度 (B) の相関関係
 角度Aと角度Bには強い相関を認めた。 ($rs=0.81$)

査測定時の回旋誤差は眼底写真、視野検査とも最大約2度であることがわかった。

考 察

実験1で行なった緑内障における Polar graph と立体眼底写真, OCT の一致率の検討では, 全病期群において Polar graph で検出された視野の機能的変化は, 解析1の手法よりも隣接したセクタを含めた解析2の方が, 構造的変化との一致率が向上した(図8). また部分一致を含めるとすべての病期で100%の一致率となった. これは Airaksinen らの研究で述べられているように緑内障患者において, 網膜神経線維欠損が視野の感度低下と対応していることに一致した結果となった¹⁴.

今回の結果で, 解析1より隣接セクタを含めた解析2の方が一致率の上昇を認めた理由として, 12分割で機能的障害と形態的障害の対応関係を評価した場合, Polar graph と眼底写真や OCT 像の対応に何らかの位置的ずれが存在した可能性が推察された. これは, 完全一致のみならず多くの症例で部分一致を示していることから推測される. また, Quigley らがその研究で述べているように, 緑内障の構造的変化は機能的変化に先行することも一つの要因になっていると言える²⁴. すなわち, Polar graph で異常がなくても眼底にはすでに何らかの変化が出現していることがあり, また, Polar graph で異常が出現する時期には, これよりもさらに広い範囲の構造的変化がすでに出現している可能性がある. 図8-10が示すように, Polar graph の正常セクタの一致率が異常セクタに比べ明らかに低いこともこれを裏付けていると考えられる. さらに, Polar graph を臨床で用いる場合は, 視野の異常セクタに対応した眼底セクタのみならず, 少なくとも隣接したセクタを含めた構造的変化の確認が必要であることが明らかとなった.

実験1で明らかとなった Polar graph の異常セクタと眼底写真, OCT の異常セクタの位置的ずれの要因をさらに詳細に検討するために, 実験2では, 実際の症例において網膜神経線維走行をトレースし, その個体差や Polar graph の網膜神経線維走行モデルとの整合性を調べた. 今回の検討にあたっては, 入射角度を測定する際の大きな誤差となりうる眼底と視野測定点の合成方法を工夫した. 眼底と視野を合成する場合, 最低2箇所の基準点が必要となるが, 今回は, 視野の固視点と盲点を眼底の中心窩と視神経乳頭へ合わせた. 視神経乳頭の位置, つまり盲点の位置は概ね耳側15度付近に存在するが, 厳密には個人によってその位置は異なる. 一般の視野検査では詳細なマリ奥特盲点の位置, 形状の特定は困難であるため, 今回は新たに盲点検出用のプログラム

を作成し, 各個人の盲点位置を同定した. 実験3の角度AとBが統計学的によく相関していた(図14)ことから, 測定した盲点と固視点を視神経乳頭と中心窩に合わせることで, 視野と眼底写真の合成精度を従来の研究より改善することができたと考える.

このように視野測定点を眼底に正確に配置したうえで入射角度を測定したところ, 各測定点からの入射角度は最大約15度のばらつきが認められた(図11). 実験1の解析1で視野と眼底の対応にずれが生じていたが, この個体間の網膜神経線維走行のバリエーションもやはりその主要原因の一つであろう. 最近 Jansonius らは, 眼底写真のみから網膜神経線維走行を検出し, 数学的に視神経乳頭周囲での入射角度を決定し, その標準偏差は約8.8度であったとしている²⁵. これは本研究の結果より低い値となっているが, その原因の一つとして入射角度の算出法に違いがあると考えられる. 彼らは解析において, それぞれの症例の写真において中心窩と視神経乳頭を単純に一致させ解析を行っている. そのため視神経乳頭の眼底における位置の個体差が補正されており, 本来の入射角の変動幅よりやや過小評価されている可能性がある.

次に, Polar graph の網膜神経線維モデルを今回実測された値と比較したところ, 特に視野の中心15°内の乳頭黄斑線維束で20度以上の入射角の差が認められた(図12). これは Polar graph の網膜神経線維モデルが, 上下対象の比較的単純化された網膜神経線維走行モデルを使用しているのに対し, 実際の症例では, Rohrschneider, Williams らの研究でも報告されているように, 視神経乳頭の位置は中心窩の位置より約5.5度から9.5度上方にあるためと考えられた^{21,22}. 今回の実験3の結果でも, 視神経乳頭は中心窩より平均約7.8度上方に位置していた. この中心15度内の Polar graph の網膜神経線維モデルと実測値との差は個体間の変動幅を超えており, 今後この内蔵モデルを補正することで, 対応精度をさらに向上させることができると考えられる.

網膜神経線維走行の変動要因の一つに屈折の影響がある. 特に近視の場合, 後天的な眼球壁の伸展という大きな構造的変化が生じるため, 網膜神経線維そのものの変形や屈折の変化に伴う光学的な視野との対応関係のずれが生ずる可能性がある. 特に近視眼は緑内障を合併することが多いこともあり, Polar graph を臨床運用するには把握しておきたい重要な変動要因となりうる. 図13にも示されているように, 非近視眼と近視眼の間で有意な差を認めたのは視野の中心約15度内であった. 入射角度の解析から

は、この部位の網膜神経線維走行が近視眼では中心窩よりも偏位していることが確認された。これは近視により、特に後極部の網膜が伸張し視神経乳頭と網膜神経線維の位置関係に変化が生じたと考えられる。

網膜神経線維の入射角度をもとにした視野と眼底の対応評価では、眼底撮影時や視野検査時の頭位や眼球の回旋が結果に影響をおよぼす可能性がある。基本的に被検者は眼底撮影においても視野検査においても顎台ならびに額当てに頭を固定して検査を行っている。しかしながら厳格な回旋に対する頭位の監視を行っているわけではない。今回はさらにこの要因も考慮して、複数の被検者に異なった日に5回、眼底写真ならびに視野検査を行い測定時の回旋の影響を検討した。その結果、眼底撮影、視野検査とも最大でもその影響は約2度であり、個体間の変動要因としては大きな影響は与えていないことが確認された。

緑内障診断において視野変化と眼底変化の対応を評価するにあたり、Polar graphを代表とする視神経乳頭への網膜神経線維の入射角度を指標にした手法は、その評価法の簡便さも含め臨床で極めて有用であろう。今回の検討からも、少なくとも視神経乳頭周囲12分割セクタにおいて1セクタ分(30度)の誤差を考慮すれば、概ね良好な対応評価を得ることができることが明らかとなった。しかしながら同時に、視野の中心15度以内では、近視や網膜神経線維走行モデルの影響を受け易いことも明らかとなり、単一の網膜神経線維走行モデルを用いる手法の限界とも考えられる。一方、中心15度以内の固視点近傍の視野は、患者の日常生活におけるQOVに大きく関わる重要な部位である。日常診療では個々の症例の網膜神経線維走行をすべて解析評価することは不可能であるが、今回の検討で明らかになったように、視神経乳頭と中心窩の形成する角度が視野の盲点と中心窩を形成する角度と良好な相関を示している(図14)ことを踏まえると、少なくとも眼底写真上での視神経乳頭の位置情報を用い補正を行うことで、個々の症例にカスタマイズされた網膜神経線維走行モデルを作成することは可能と考えられる。

現在、緑内障のより早期の診断を目指して、さまざまな機能選択的視野検査や、解像度を高めた次世代OCTの臨床評価が進められている。今回の結果は、これらの将来における緑内障診断においても役立つ重要な基礎データとして期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました下村嘉一教授に

深甚なる謝意を表します。また、終始御指導いただきました松本長太教授ならびに教室の先生方に感謝の意を表します。

本論文の一部は

6th International Glaucoma Symposium (Athens, 2007. 3)
第111回日本眼科学会総会(大阪, 2007年4月)

9th International Octopus Symposium (Berne, 2008. 10)
第20回日本緑内障学会(沖縄, 2009年11月)

19th Meeting of the Imaging and Perimetry Society
(Tenerife, 2010. 3)

The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2010 (Florida, 2010. 5)

において発表した。

文 献

- 鈴木康之, 山本哲也, 新家 真, 岩瀬愛子, 富所敦男, 阿部春樹, 白土城照, 桑山泰明, 三嶋 弘, 清水弘之, 富田剛司, 井上洋一, 北澤克明(2008)日本緑内障学会多治見疫学調査(多治見スタディ)総括報告. 日眼会誌 112: 1039-1058
- Stewart Duke-Elder. Sir (1961) System of Ophthalmology volume II: The Anatomy of The Visual System. London, St. Lois, Mosby: pp236
- Vrabec F (1966) The temporal raphe of the human retina. Am J Ophthalmol 62: 926-938
- Kölliker A (1854) Mikroskopische Anatomie. W. Engelmann, Leipzig: pp672
- Ballantyne AJ (1947) The nerve fiber pattern of the human retina. Trans Ophthalmol Soc UK66: 179-181, 185
- Harrington, David O (1981) The visual field: A textbook and atlas of clinical perimetry. 5th ed. Washington, St. Lois, Mosby: pp69
- Hogan, Alvarado, Weddell (1971) Histology of the human eye. Philadelphia, Saunders: pp536
- Hoyt WF, Tudor RC (1963) The course of parapapillary temporal retinal axons through the anterior optic nerve. Arch Ophthalmol 69: 125-129
- Radius RL, Anderson DR (1979) The course of axons through the retina and optic nerve head. Arch Ophthalmol 97: 1154-1158
- Radius RL, Anderson DR (1979) The histology of retinal nerve fiber layer bundle and bundle defects. Acta Ophthalmol 94: 948-950
- Sommer A, D'Anna SA, Kues HA, George T (1983) High-resolution photography of the retinal nerve fiber layer. Am J Ophthalmol 96: 535-539
- Hoyt WF, Frisén L, Newman NM (1973) Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. Invest Ophthalmol 12: 814-829
- Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GO (1989) The retinal nerve fiber layer in normal eyes. Ophthalmology 96: 627-632
- Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K (1985) Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma. Arch Ophthalmol 103:

- 205-207
15. Jonas JB, Schiro D (1994) Localised wedge shaped defects of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 78 : 285-290
 16. Caprioli J (1989) Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 33 : 319-330
 17. Lefrançois A, Valtot F, Barrault O (2009) New diagnosis approaches : our experience with Octopus Field Analysis (OFA V2.2), the new software for analysis of visual field. *J Fr Ophtalmol* 32 :160-171
 18. Burki E (2006) Update octopus-perimetrie 1. *Ophta* 7 : 9-12
 19. 七部 史, 有村英子, 松本長太, 奥山幸子, 高田園子, 野本裕貴, 橋本茂樹, 下村嘉一 (2009) 緑内障における新しい視野解析プログラム Polar graph の使用経験, あたらしい眼科26 : 1269-1274
 20. Schiefer U, Zangwill LM, Sample PA, Jonas JB, Lagrèze, Airaksinen J, Vonthein R, Selig B, Paetzold (2005) Evaluation of the human retinal nerve fibre bundle (RNFB) course by fitting trajectories to aligned digitized fundus images, Poster 615-B589
 21. Rohrschneider K (2004) Determination of the location of fovea on the fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 3257-3258
 22. Williams TD, Wilkinson JM (1992) Position of fovea centrals with respect to the optic nerve head. *Optom Vis Sci* 69 : 369-377
 23. Anderson DR, Patella VM (1999) Automated Static Perimetry, 2nd ed. London, St Louis, Mosby : pp152-164
 24. Quigley HA, Addicks EM (1982) Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 100 : 807-814
 25. Jansonius NM, Nevalainen J, Selig B, Zangwill LM, Sample PA, Budde WM, Jonas JB, Lagrèze WA, Airaksinen PJ, Vonthein R, Levin LA, Paetzols J, Schiefer U (2009) A mathematical description of nerve fiber bundle trajectories and their variability in the human retina. *Vision Res* 49 : 2157-2163