

総 説

緑内障診療における光干渉断層計(OCT)の臨床的有用性

眼科

内 堀 恭 孝

Clinical utility of optical coherence tomography for the examination of glaucoma

Yasutaka Uchihori

Key words: Optical coherence tomography: OCT, Glaucoma, Circumpapillary retinal nerve fiber layer, Retinal ganglion cell, Macula

1. は じ め に

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¹⁾。従来、緑内障診断には眼圧検査、眼底検査（視神経乳頭陥凹拡大、乳頭辺縁部の菲薄化および網膜神経線維層欠損など）や視野検査が重要視されていた。緑内障は、わが国の中途失明原因の第一位を占め²⁾、また有病率が40歳以上の約5%³⁾の進行性疾患であるため早期診断の重要性が高まっている。また緑内障患者の約90%が眼科未受診という現状がある。人間ドックなどで発見されることもあるが、従来の眼底写真中心の検査では限界がある。

緑内障眼では網膜神経線維層の菲薄化が視野障害よりも先に起こるとされており（構造的異常が機能的異常に先行）⁴⁾、また自動視野計にて5dB低下時にはすでに20%の網膜神経節細胞が障害されていると言われている⁵⁾。従って視野検査による早期診断にも限界がある。また正常眼圧緑内障が全体の7割程度を占めることより³⁾眼圧での早期診断も困難である。近年、光干渉断層計（optical coherence tomography：以下OCTと略す）により網膜の内部構造を非侵襲的に捉えることが可能になった⁶⁾。スキャン方法がtime-domain OCT（以下TD-OCTと略す）からspectral-domain OCT（以下SD-OCTと略す）になり解像度が大幅に向上した⁷⁾。高速化により大量に得られるデータが詳細に

解析され更に早期診断能力が向上した⁸⁾。強度近視眼や小乳頭眼では視神経乳頭陥凹を検眼鏡的に把握困難なことが多いが、これらの症例の診断能力も向上した。また緑内障と紛らわしい疾患も日常診療において散見されるので、この鑑別にも有用である。本稿では具体的な症例を提示しながら緑内障診療におけるOCTの意義を述べていく。

2. OCTの基礎理論

OCTは、参照光と網膜からの反射光が重なることによって生じる干渉光を測定する。網膜各層からの反射光の位相が異なるために各層が描出可能になる。TD-OCTと比べてSD-OCTは、参照ミラーを動かさずに干渉光を波長ごとに分光器で分解して検出し、信号をフーリエ変換して複数の深さ情報を同時に取得できるので高速化が可能になり解像度も向上した⁷⁾。また得られたAモードを（Z軸方向）をX-Y方向に動かすとBモード画像も得られる。

3. OCTにおける各種プログラム

緑内障眼では網膜各層のうち網膜神経線維層や網膜神経節細胞層が菲薄化するため、これらの厚みを解析することにより視覚的に緑内障パターンを判断しやすくなった。緑内障に対する様々なプログラムがあるが、この中で主要な視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析、視神経乳頭形状解析、黄斑部網膜内層厚解析を中心に述べる。

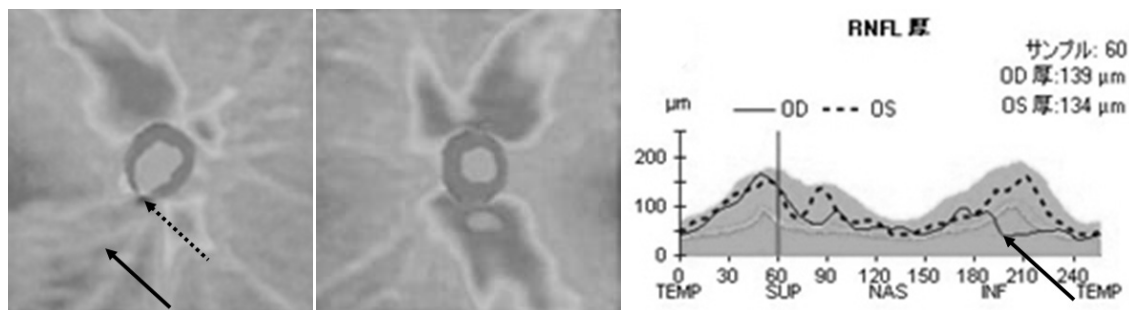


図1. 視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析

(左) カラーマップ (緑内障眼)：視神経乳頭辺縁の非薄化 (notching) (矢印：点線) や網膜神経線維層欠損 (NFLD) (矢印：実線)、(中央) カラーマップ (正常眼)、(右) TSNIT (temporal-superior-nasal-inferior-temporal) グラフ：右眼の下方～耳側網膜神経線維層の非薄領域 (矢印)

1) 視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析

約 100 万本の網膜神経節細胞の軸索である網膜神経線維が篩状板を束となって貫通している。緑内障では高眼圧によって篩状板が後方に彎曲するために、この部位で軸索流が阻害され網膜神経節細胞がダメージを受け、網膜神経線維の減少、結果的に網膜神経線維層が菲薄化する⁹⁾。篩状板の脆弱性が部位によって異なるために緑内障では特有の視神経障害 (視野障害) を生ずる。網膜神経線維数や網膜神経節細胞数を直接的にカウントすることは不可能であるため、例えば視神経乳頭周囲では網膜神経線維層の厚みで代用する。OCT の分解能向上 (スキャンスピードの高速化により多くの情報を取得可能) や加算平均処理によるスペックルノイズの軽減¹⁰⁾ などにより網膜神経線維層の segmentation が可能になった。数値の表現では把握が困難なため、カラーマップでの表示 (図1左, 中央) や正常眼データベースとの比較も可能である。緑内障ではこの層が菲薄化するが、視野障害の出現前から認められることがあるので早期発見に有用である⁴⁾。また視神経乳頭に全方向から網膜神経節細胞の軸索が収斂するが、正常眼では特に上方および下方の網膜神経線維層が厚いので (網膜神経線維数が多い)、縦軸に網膜神経

線維層厚 (乳頭中心から 1.73mm の円周で厚みを解析)、横軸に座標を取ると二峰性のピークがみられる (TSNIT グラフ：図1右)。緑内障では、この領域の網膜神経線維層が菲薄化しやすいので二峰性パターンが崩れる。

2) 視神経乳頭形状解析

視神経乳頭の断面を表示でき乳頭陥凹形態を視覚的に把握しやすい (図2左)。またリム面積、視神経乳頭面積、平均 C/D 比、垂直 C/D 比、カップ (陥凹) 体積や平均網膜神経線維層 (RNFL) 厚も算出される (図2右)。

3) 黄斑部網膜内層厚解析

以前は視神経乳頭陥凹や視神経乳頭周囲の網膜神経線維層欠損など視神経乳頭あるいはその周囲の検眼鏡の検査が主であったが、OCT の分解能向上 (TD-OCT から SD-OCT)) により黄斑部における網膜神経節細胞層の評価も可能になった¹¹⁾。緑内障では大きな網膜神経節細胞が障害されやすく、しかも黄斑部に半数以上の細胞が集中していることより¹²⁾、黄斑部網膜内層厚、特に網膜神経節細胞層厚が早期の緑内障診断において重要である¹³⁾。実際は網膜神経節細胞層のみの測定には誤差を生じやすいので、網膜神経節細胞層 (+内網状層+機種により網膜神経線維層) の厚みを測定



図2

(左) 視神経乳頭形状解析 (視神経乳頭断面図)：緑内障における深い陥凹、
(右) 視神経乳頭形状および視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析のサマリー

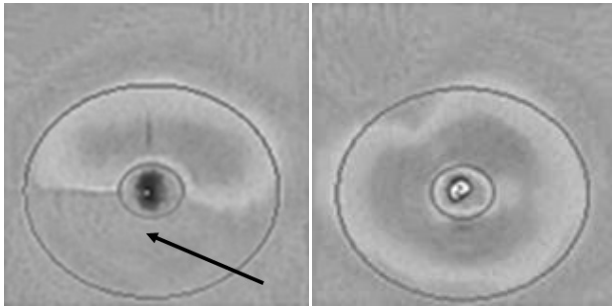


図3. 黄斑部網膜内層厚解析（カラーマップ）

（左）緑内障眼：下方の網膜神経節細胞層（+内網状層）の菲薄化（矢印）、（右）正常眼

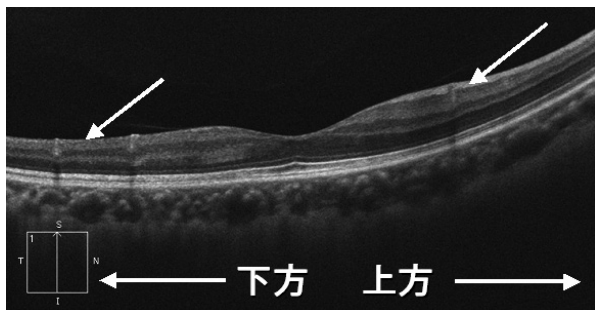


図4. B スキャン表示（黄斑垂直断）

下方の網膜神経線維層の菲薄化（矢印は網膜神経線維層）

する。カラーマップでの表示（図3）や正常眼データベースとの比較も可能である。黄斑部のみの評価であるため、黄斑部より周辺の網膜神経節細胞の障害は捉えられないので注意を要する。視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析と黄斑部内層網膜厚（網膜神経節細胞層厚）解析とは相補的である^{11）}。

また同一部位のBスキャンを数回行い、これらを重ね合わせて加算平均処理によりスペckルノイズを軽減し^{14）}、高精細な画像を得られるようになった。緑内障眼では特に中心窩を含む垂直断が重要である^{15）}（視神経乳頭の眼圧に対する構造上の脆弱性に上下差が存在するため上下の比較が重

要）。しかし客観的な解析プログラムはなく主観的判断に委ねられる。網膜神経線維層の上下差が顕著な症例を提示する（図4）。

4. 症 例 呈 示

OCT が緑内障診療に特に寄与した症例を以下に呈示する。

1）前視野緑内障（preperimetric glaucoma : PPG）

前視野緑内障とは、眼底検査において緑内障性視神経乳頭所見や網膜神経線維層欠損所見など緑内障を示唆する異常がありながら通常の自動静的視野検査で視野欠損を認めない状態である^{1）}。以前は、緑内障眼では中心視野（乳頭黄斑線維）が末期まで保たれると考えられていた。TD-OCTの時代は黄斑部網膜内層厚解析精度が低かったが^{16）}、SD-OCTになり黄斑部の早期特徴的な変化を捉えることが可能になった^{17）}。この時期に診断を下すことは将来的な失明のリスクを軽減できる。

「症例1」

眼底写真（検査）にて視神経乳頭陥凹は拡大しているが視野障害を認めない（図5左、中央）。単に視神経乳頭陥凹拡大のみでは緑内障とは診断できない。しかし黄斑部網膜内層厚解析により下耳側に緑内障眼に特徴的な temporal raphe sign（黄斑耳側の網膜神経節細胞層厚の上下差）を認める（図5右）。緑内障の前段階もしくは極早期の緑内障と考えられ、視野障害出現前の診断がOCTにより可能になった。

2）強度近視眼

強度近視眼では後方に眼球が突出（楕円形）し、網膜の菲薄化により豹紋状眼底を呈するため緑内障眼に特徴的な所見である網膜神経線維層欠損などが検眼鏡的には不明瞭である。視神経乳頭周囲も近視性変化（コーススなど）が高度なため緑内障性変化を捉えにくい。また視神経乳頭陥凹も一般的に平坦であり緑内障性乳頭陥凹を来しても検眼鏡的に判断が困難である^{18）}。OCTにて視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析や視神経乳頭形状解析にても緑内障性変化か近視性変化かの鑑別が困難な症例が散見される。強度近視でも比較的

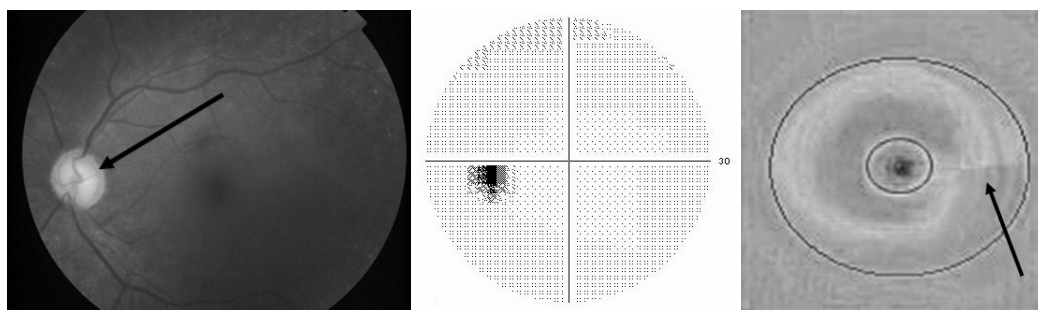


図5

（左）眼底写真：矢印は視神経乳頭、（中央）視野検査：固視点耳側はマリ奥特盲点による閾値低下、（右）OCT：黄斑部網膜内層厚解析（矢印は temporal raphe sign）

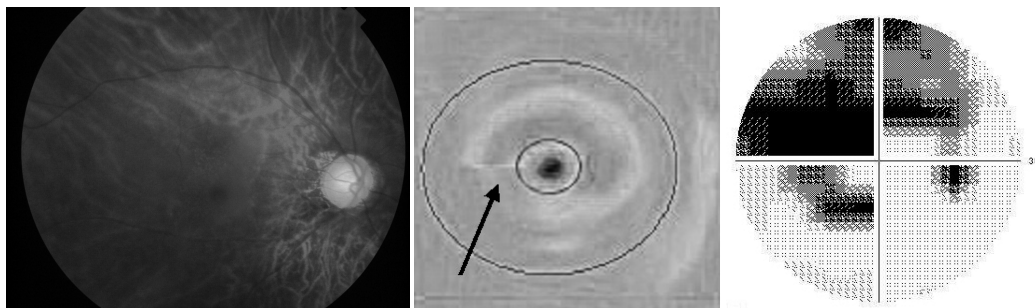


図6

(左) 眼底写真, (中央) OCT: 黄斑部網膜内層厚解析 (矢印は temporal raphe sign), (右) 視野検査

に黄斑部の構造が保たれているために黄斑部解析に目が向けられたが, TD-OCT の時代には解像度の点で視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析と比べて劣っていた¹⁶⁾. しかし SD-OCT による黄斑部解析精度の向上により強度近視眼の診断精度が高まった¹⁹⁾. 注意すべきは網膜の菲薄化のために, 特にディバイエーションマップでは非緑内障眼を緑内障と誤認する危険性がある. カラーマップでも緑内障性変化可否かを確認する必要がある. また強度近視眼における緑内障では正視眼と比べて中心視野障害が起こりやすいため早期より黄斑部網膜内層厚解析を注視すべきである.

「症例 2」

眼底写真 (検査) では高度の豹紋状眼底のために網膜神経線維層欠損が不明瞭である (図 6 左). しかし黄斑部網膜内層厚解析により下耳側に緑内障眼に特徴的な temporal raphe sign (黄斑耳側の網膜神経節細胞層厚の上下差) を認める (図 6 中央). また視野検査にて OCT 所見に対応する視野障害を認める (水晶体による屈折のために上下左右反対方向になる) (図 6 右). 非侵襲的検査である OCT により, 緑内障性変化が不明瞭な強度近視眼でも診断が容易になった.

3) 小乳頭

緑内障眼では視神経乳頭陥凹が拡大する. 視神経乳頭サイ

ズには個人差があるが, 小乳頭の際には検眼鏡的に陥凹の把握が困難になる (乳頭陥凹自体も比例して小さくなるため). 網膜神経線維層欠損に注目する必要があるが, 必ずしも容易ではない. 従って OCT が開発される以前は緑内障にもかかわらず発見困難な症例が多かった.

「症例 3」

眼底写真 (検査) では視神経乳頭陥凹が不明瞭である (図 7 左). しかし視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析では菲薄化 (網膜神経線維層欠損) が検出可能である (図 7 中央). 視野検査にて, 上耳側の網膜神経線維層欠損に対応する異常を認める (弓状暗点や鼻側階段) (図 7 右). 上方視野には視野異常を認めないが, OCT にて下耳側の網膜神経線維層欠損を認めるので将来的な視野異常出現が予測可能である.

4) 視神経部分低形成

緑内障と紛らわしい疾患は多々ある. 緑内障は進行性疾患である一方で視野障害など進行しない先天異常もある. 緑内障と誤って診断され不必要な治療が行われることが以前には散見された. 具体的な疾患としては, 視神経部分低形成 (先天異常), 陳旧性網膜静脈分枝閉塞症, 網膜動脈分枝閉塞症などがある. このうち視神経部分低形成 (特に上方視神経部分低形成) は約 0.3% の発生頻度であるが²⁰⁾, しばしば緑内障との鑑別が重要視される.

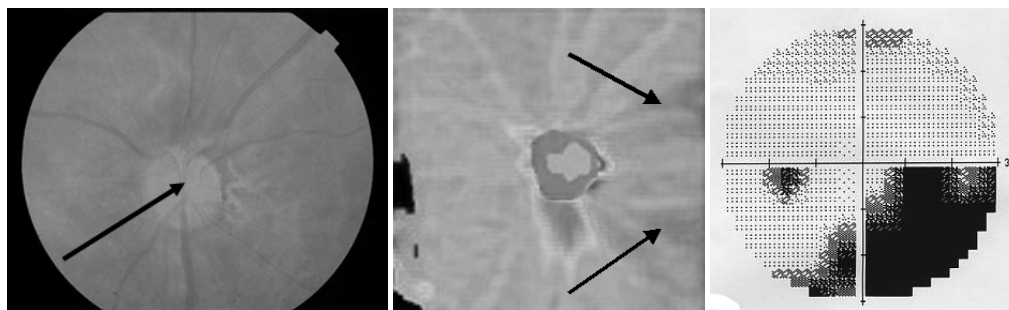


図7

(左) 眼底写真: 矢印は視神経乳頭, (中央) 視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析: 矢印は網膜神経線維層欠損, (右) 視野検査

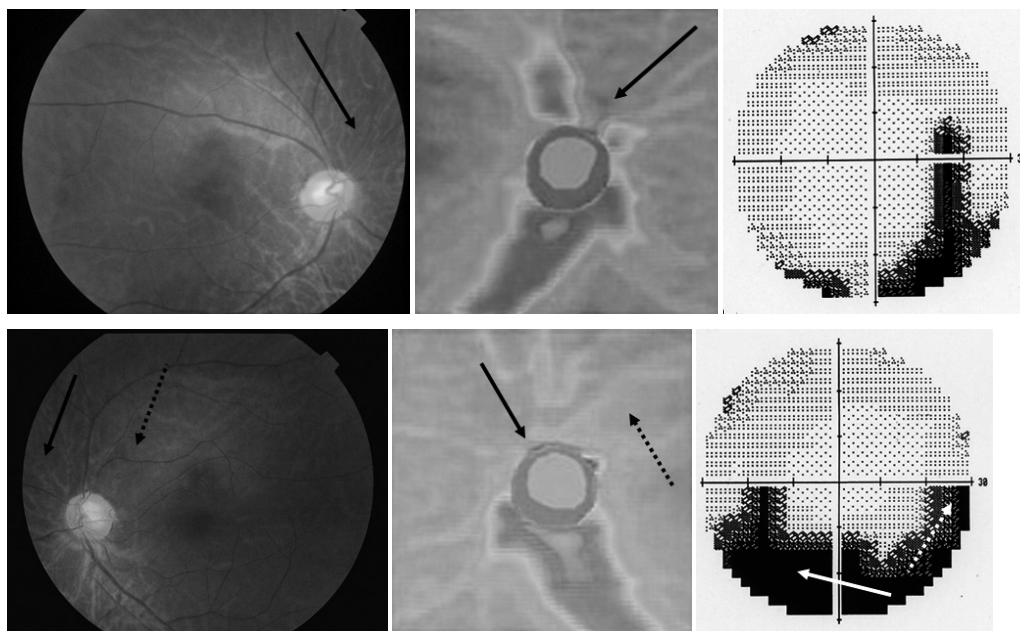


図8

上段：右眼（左）眼底写真：矢印はびまん性網膜神経線維層欠損，（中央）視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析：矢印は網膜神経線維層欠損，（右）視野検査
 下段：左眼（左）眼底写真：視神経部分低形成によるびまん性網膜神経線維層欠損（矢印：実線），緑内障による網膜神経線維層欠損（矢印：点線），（中央）視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析：視神経部分低形成による網膜神経線維層欠損（矢印：実線），緑内障による網膜神経線維層欠損（矢印：点線），（右）視野検査：視神経部分低形成による視野障害（矢印：実線），緑内障による視野障害（矢印：点線）

「症例 4」

右眼における眼底写真では視神経乳頭上鼻側のびまん性網膜神経線維層欠損を認めるが（図8上段左），検眼鏡的には必ずしも明瞭ではない，典型例では上鼻側の視神経乳頭辺縁部の菲薄化，乳頭血管起始部の上方偏位，double ring sign²¹⁾まで認めると診断が容易となるが，本症例において眼底写真のみでは困難である，しかしOCTにより視神経乳頭や乳頭周囲の解析が進歩したために診断が以前よりも容易になった²²⁾．具体的には視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析で上鼻側網膜神経線維層の菲薄化が明確である（図8上段中央）．また視野検査にてOCTにも対応するマリOTT盲点に収束する視野障害を認める（図8上段右）．一方，左眼は上方視神経部分低形成に緑内障を合併している，視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚解析や視野検査にて両疾患の特徴的所見が認められる（図8下段）．先天異常と緑内障の鑑別は重要であるが，本症例の左眼のように合併する可能性もあることを念頭に置く必要がある．

5. お わ り に

OCTにより早期の緑内障診断や他疾患との鑑別などが的確かつ容易になった．しかし軽度の異常が捉えられる反面，正常眼を緑内障眼と判断する事例が散見される．OCTのみに

頼ることなく眼底検査や視野検査なども含めて総合的に判断すべきである．

引 用 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4版）．日本眼科学会雑誌 122：5-53, 2018.
- 2) Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, Shiraga F. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nationwide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol 63: 26-33, 2019
- 3) 鈴木康之，山本哲也，新家眞，岩瀬愛子，富所敦男，阿部春樹，白土城照，桑山泰明，三嶋弘，富田剛司・ほか．日本緑内障学会多治見疫学調査総括報告．日本眼科学会雑誌 112：1039-1058, 2008.
- 4) Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. Arch Ophthalmol 109: 77-83, 1991.
- 5) 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.
- 6) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178–1181, 1991.
 - 7) Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 7: 457–463, 2002.
 - 8) Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, Duker JS. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmol* 112: 1734–1746, 2005.
 - 9) Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II .The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 99: 635–649, 1981.
 - 10) Nukada M, Hangai M, Mori S, Nakano N, Nakanishi H, Ohashi-Ikeda H, Nonaka A, Yoshimura N. Detection of localized retinal nerve fiber layer defects in glaucoma using enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmol* 118: 1038–1048, 2011.
 - 11) Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma G, Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmol* 116: 2305–2314, 2009.
 - 12) Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 300: 5–25, 1990.
 - 13) Kim KE, Park KH. Macular imaging by optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 102: 718–724, 2018.
 - 14) Nakano N, Hangai M, Nakanishi H, Mori S, Nukada M, Kotera Y, Ikeda HO, Nakamura H, Nonaka A, Yoshimura N. Macular ganglion cell layer imaging in preperimetric glaucoma with speckle noise-reduced spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmol* 118: 2414–2426, 2011.
 - 15) Yamada H, Hangai M, Nakano N, Takayama K, Kimura Y, Miyake M, Akagi T, Ikeda HO, Noma H, Yoshimura N. Asymmetry analysis of macular inner retinal layers for glaucoma diagnosis. *Am J Ophthalmol* 158: 1318–1329, 2014.
 - 16) Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R Jr, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 139: 44–55, 2005.
 - 17) Hirashima T, Hangai M, Nukada M, Nakano M, Morooka S, Akagi T, Nonaka A, Yoshimura N. Frequency-doubling technology and retinal measurements with spectral-domain optical coherence tomography in preperimetric glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 129–137, 2013.
 - 18) Jonas JB, Dichtl A. Optic disc morphology in myopic primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235: 627–633, 1997
 - 19) Shoji T, Sato H, Ishida M, Takeuchi M, Chihara E. Assessment of glaucomatous changes in subjects with high myopia using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 1098–1102, 2011.
 - 20) 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.
 - 21) Kim RY, Hoyt WF, Lessell S, Narahara MH. Superior segmental optic hypoplasia. A sign of maternal diabetes. *Arch Ophthalmol* 107: 1312–1315, 1989.
 - 22) Unoki K, Ohba N, Hoyt WF. Optic coherence tomography of superior segmental optic hypoplasia. *Br J Ophthalmol* 86: 910–914, 2002.