

論文原稿

「光干渉断層計（OCT）の en-face 画像を用いた中心 10° 内視野の推定」

飯川龍

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻感覚統合医学大講座眼科学分野

Division of Ophthalmology and Visual Science, Graduate School of Medical and Dental
Sciences, Niigata University

（福地健郎）

Abstract

【目的】

光干渉断層計（OCT） en-face 画像を用いて緑内障患者の中心 10° 内視野の推定すること。

【対象と方法】

対象は広義・原発開放隅角緑内障患者 38 名 38 眼である。視神経乳頭と黄斑を中心とした波長掃引（Swept-source） OCT 撮影を行い、得られた画像を画像編集ソフト（EnView）で編集することにより視神経乳頭部と黄斑部の 2 枚の en-face 画像を作成した。作成した en-face 画像上に網膜神経節細胞変位（RGC displacement）を用いて、ハンフリー視野計（HFA）10-2 プログラムに対応する検査点を黄斑を基準として重ね合わせ、それぞれの検

査点における神経線維束（NFB）欠損の有無を3人の検者で判定した。推定視野は en-face 画像における NFB の有無に基づいて作成した。

【結果】

実際の HFA10-2 と推定視野はよく一致していた。進行した緑内障症例で残存した網膜神経線維層（RNFL）を鋭敏に検出することができた。特に、従来の眼底写真や OCT による網膜内層厚解析では不可能だった、乳頭と黄斑を結ぶ領域（乳頭黄斑領域）の RNFL の残存の有無を視覚的に容易に検出し、視野がどの程度残存しているかを推定できた。また、豹紋状眼底で NFB 欠損が容易に観察できない近視眼でも非近視眼と同様に視野を推定することができた。しかし、網膜上膜を有する症例や、病的近視症例では en-face 画像の取得が困難であった。

【結論】

OCT en-face 画像から中心 10° 内視野を推定することができる。この方法は構造的異常から機能的異常を検出する有用な方法の一つとなる可能性がある。

【キーワード】

- ・波長掃引光干渉断層計 (Swept-source OCT)
- ・ en-face 画像
- ・ 広義原発開放隅角緑内障
- ・ ハンプリー視野

【別刷請求先】

〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻感覚統合医学大講座眼科学分野

飯川龍

はじめに

緑内障は視神経と視野に特徴的变化を有し、眼の機能的、構造的異常を特徴とする疾患である[1,2]。したがって、緑内障の診断および治療において、精度ある眼底画像と視野は必須の検査である。視覚に関連した生活の質（Vision-related quality of life：VR-QOL）を評価する上で、視野検査は非常に重要な役割を担っており[3,4]、緑内障の機能的異常の検出には通常、ハンフリー視野計（Humphrey Field Analyzer：HFA; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA）の 30-2 または 24-2 プログラムといった 30° または 24° 以内の静的視野検査が用いられることが多い。しかしながら、VR-QOL 関わる領域は視野の中心に存在し[5]、HFA24-2 よりも中心 10° 内の HFA10-2 の方が、National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) スコアとの相関が高いことから[6]、HFA10-2 検査の必要性が提唱されている[7-10]。しかし、測定時間や疲労等の問題で、全ての患者に HFA10-2 を施行することは困難である。その上、検査結果には変動があり、心理的な要因や体調、患者の年齢、検査に対する慣れなどにより、検査結果は左右されるため、繰り返しの施行が必要となり、基本的に座位の状態でも 10 分程度の検査時間を要するため、体位制限のある患者では検査自体が困難な場合もある。

そこで我々は、光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT） en-face 画像を用いて、構造的な異常から機能的な異常を推定する方法を考案した。この方法は撮影に数秒程度しかかからない OCT で得られた画像を編集することで中心 10° 内視野を推定できる。

対象と方法

対象

本研究は新潟大学倫理委員会の承認を得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り施行した。研究の概要は新潟大学のホームページに公表し、オプトアウトの機会を提供することで同意を得た。新潟大学医歯学総合病院眼科に2012年5月～2015年3月の間に受診した広義原発開放隅角緑内障（primary open angle glaucoma：POAG）患者38例38眼を後ろ向きに検討した。1例1眼として、両眼が基準に該当する場合は平均偏差（mean deviation：MD）でのより悪い値の方の眼を選択した。まず、全緑内障患者に対して、屈折検査、角膜曲率半径検査、ランドルト環を用いた視力検査、ゴールドマン眼圧計を用いた眼圧検査、隅角検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、波長掃引光干渉断層計（Swept-source OCT：SS-OCT, DRI OCT-1 Atlantis; Topcon, Tokyo, Japan）、SITA-standardによるHFA30-2または24-2とHFA10-2といった眼科における一般的な検査を行い、日本緑内障ガイドライン[2]およびヨーロッパ緑内障学会（European Glaucoma Society：EGS）[11]に準拠してPOAGまたは正常眼圧緑内障（normal tension glaucoma：NTG）と診断した患者を対象とした。

Emery-Little分類でgrade3以上の白内障があり、視野に影響していると考えられる患者、閉塞隅角緑内障、落屑緑内障、ステロイド緑内障、続発性緑内障、先天緑内障など、その他緑内障病型の合併がある患者、網膜疾患や視神経疾患など視野検査の感度に影響を及ぼす可能性のある疾患を有する患者、en-face画像に影響を及ぼす網膜上膜を有する患者は対象

から除外した。尚、等価球面度数に関しては除外基準を設けていない。

方法

OCT 撮影、en-face 画像の作成

撮影前に 0.5% トロピカミドフェニレフリン(ミドリン P; Santen, Osaka, Japan)を用いて十分な散瞳を行い、SS-OCT を用いて黄斑と視神経乳頭を中心としたそれぞれ 6×6 mm の cube (512×256 , 垂直 \times 水平) の撮影を行った。本機は組織中の縦方向の空間分解能は $8 \mu\text{m}$ で、横方向の空間分解能は $20 \mu\text{m}$, 1 秒あたり 100,000 axial scan (A scan) を得ることができる。その後、画像閲覧ソフト (EnView; Topcon, Tokyo, Japan) 上で内境界膜 (inner limiting membrane : ILM) 面に沿った en-face 面を描出 (平坦化 : flattening) し、網膜神経線維層の最表層部における黄斑部、視神経乳頭部周囲の神経線維束 (nerve fiber bundles : NFB) を観察した。この際、ILM からの深度は、個々の症例において最も NFB 欠損が明瞭に描出される場所とした。また、取得した画像における NFB の欠損領域と残存領域を明瞭にするため、明度、コントラスト、 γ 値を補正した。得られた 2 枚の画像 (黄斑部、乳頭部) を大血管をもとに Photoshop (Adobe Systems, San Jose, CA, USA) を用いて重ね合わせた。

推定視野の作成

取得した en-face 画像上に網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell : RGC) 変位 (RGC displacement) [12,13]を用いて HFA10-2 に対応する検査点を黄斑を基準として重ね合わせ、それぞれの検査点における NFB 欠損を目視によって「あり」、「なし」に分類した。この分類を視野データをマスクした状態で 3 人の検者で行い、判定が分かれた検査点については多数決で判定を行った。また検者間の級内相関係数を求めた。それを上下反転させることにより推定視野を作成した。

統計

統計処理における計算及び級内相関係数は Microsoft Excel 2016 (Microsoft Japan Co. Ltd. Tokyo, Japan) 及びエクセル統計 (BellCurve for Excel; Social Survey Research Information Co. Tokyo, Japan) を用いた。

結果

対象となった 38 例 38 眼の臨床的プロフィールを表 1 に示す。

患者 (眼/例)	38/38
年齢 (歳)	56.5±9.7 (22~78)
性別 (女性/男性)	19/19
病型 (POAG/NTG)	12/26
等価球度数 (diopter)	-4.3±4.0 (-11.375~+2.625)
矯正視力 (LogMAR)	-0.049±0.07(-0.079~0.155)
HFA24-2/30-2 MD (dB)	-10.8±6.2 (-0.3~-23.5)
VFI (%)	67.5±21.0 (20~98)
HFA10-2 MD (dB)	-12.1±7.6 (-1.65~-29.84)

表1 対象のプロフィール。 VFI: visual field index

図1に画像閲覧ソフト(EnView)でILMに沿ったen-face面を描出している際の画像を示す。ILMからは任意の深さを選び、網膜神経線維層の最表層部における黄斑部、視神経乳頭部周囲のNFBを観察することができる。

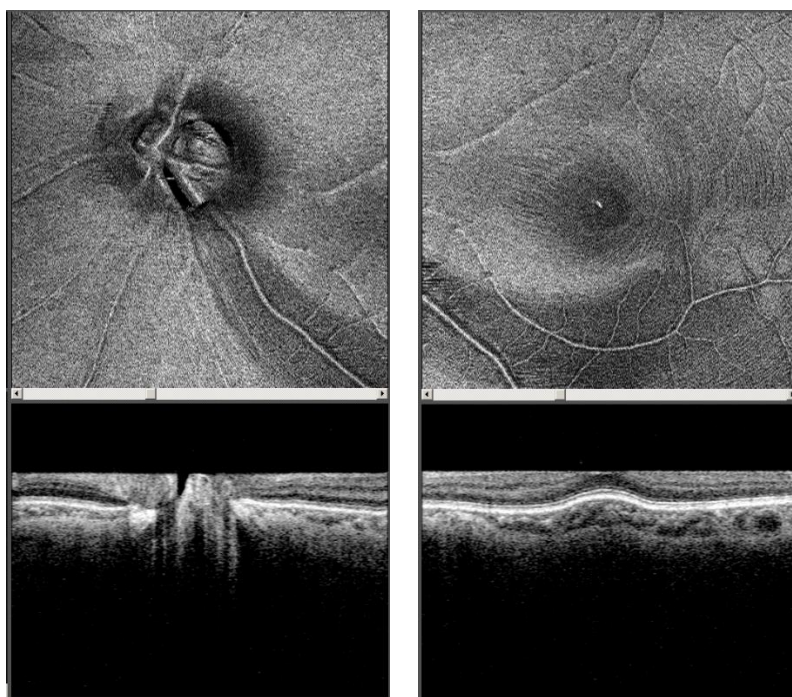


図1 左上が視神経乳頭部、右上が黄斑部の en-face 画像。下図は ILM に沿って平坦化 (flattening) した画像。

このように得られた視神経乳頭部、黄斑部の en-face 画像を重ね合わせると図 2A のような画像が得られる。この画像に黄斑部を基準として RGC displacement[12,13]を用いて

HFA10-2 に対応する検査点を重ね合わせ、NFB 欠損の有無を判定した (図 2B)。この際、対応する検査点の中央が NFB 欠損の領域に重なるかどうかで判定をした。これを上下反転させることにより推定の視野を作成した (図 2C)。実際の HFA10-2 のグレースケール、パターン偏差 (pattern deviation : PD) を図 2D に示す。

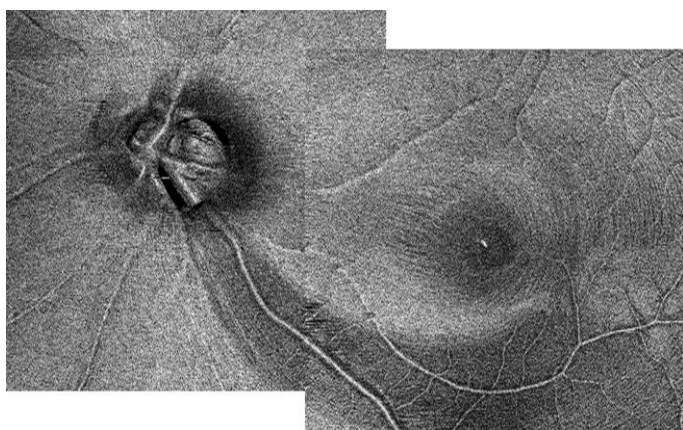


図 2A 視神経乳頭部と黄斑部の 2 枚の en-face 画像を重ね合わせたもの。

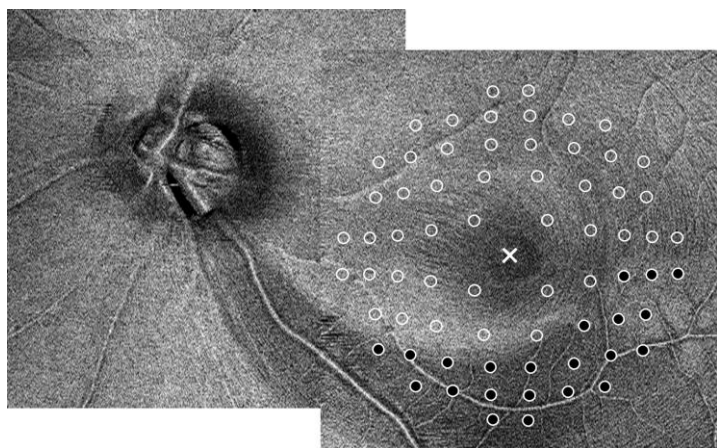


図 2B HFA10-2 に対応する点を RGC displacement を用いて重ね合わせ、それぞれの点における NFB 欠損の有無を判定。黒丸は NFB 欠損あり、白丸は NFB 欠損なし。

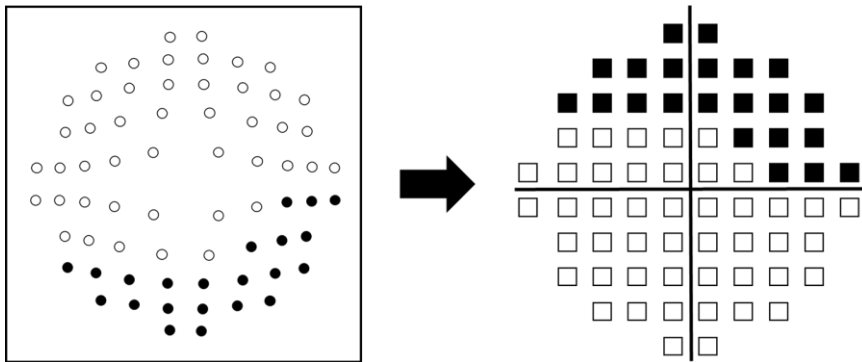


図 2C 左図を上下反転させることで、中心 10° 内推定視野を作成。

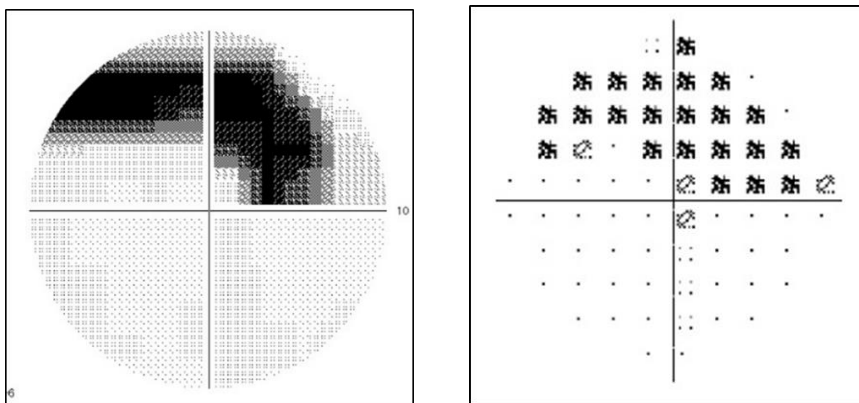


図 2D 実際の HFA10-2 の結果。左図：グレースケール、右図：PD の確率マップ。

En-face 画像取得が困難であった症例を図 3 に示す。図 3A は網膜上膜を有する症例、図 3B は網膜硝子体界面、図 3C は瞬目によるアーチファクトであり、いずれも RNFL の観察と解析は困難で、今回の対象からは除外した。

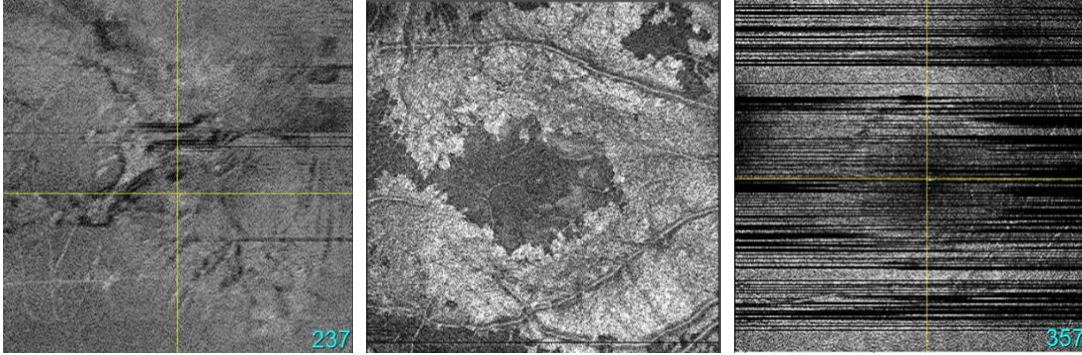


図 3A

図 3B

図 3C

図 3A は網膜上膜を有する症例、図 3B は網膜硝子体界面、図 3C は瞬目によるアーチファクト。

尚、症例毎に求めた検者間の級内相関係数の平均は 0.94 ± 0.07 であった。

考按

本報告では、SS-OCT en-face 画像を用いて得られる NFB の所見の有無から、中心 10° 内視野を推定する方法を示した。緑内障診療で用いられる OCT の視神経乳頭周囲網膜神経線維層や黄斑網膜神経節細胞層複合体 (ganglion cell complex : GCC) といった網膜内層厚のパラメータはいずれも正常データベースとの比較で異常の有無を判定する定量検査で、客観性や定量性があることが大きな利点であるが、正常データベースの範囲を超える強度近視や若年者、高齢者では正確な結果が得られない可能性があることが欠点である [14]。それに対し、en-face 画像は対象の RNFL が高反射になるという原理から、神経の走行を直接

観察する定性検査であるという点が異なる。En-face 画像は正常との比較検査ではないため検査対象に制限はない。そのため、通常の眼底写真や OCT などの画像検査では限界のある強度近視に関しても en-face 画像による RNFL の評価、視野推定は有用であった。我々は en-face 画像の一番の利点は、黄斑部を含めた RNFL がより明瞭に描出されることであると考えている。これまでの検査はいかに異常を検出するかに重点が置かれていたが、今回の我々の方法は進行した緑内障症例で残存した RNFL を鋭敏に検出するための方法という位置づけができる。特に、従来の眼底写真や OCT による網膜内層厚解析では不可能だった、VR-QOL に関わる乳頭と黄斑を結ぶ領域（乳頭黄斑領域）[15]の RNFL の残存の有無を視覚的に容易に検出し、視野がどの程度残存しているかを推定できる点が最大の利点である。

En-face 画像で得られた NFB 欠損と実際の HFA10-2 を比較したいくつかの既報がある。坂本ら[16]は進行した緑内障を対象に ILM から 50 μ m の slab 画像を用いて、en-face 画像における低反射領域が、HFA10-2 に対応すると述べている。Hood ら[17]も ILM から 52 μ m の slab 画像を用いているが、固定された厚みの slab を用いる際の注意点として、早期の広範な欠損（diffuse loss）を見逃す可能性があること、網膜深層の情報を見落とす可能性があること、反射強度が平均化されるため RNFL の詳細な情報が犠牲になる可能性があることを挙げている。Alluwimi ら[18,19]も、HFA10-2 で見つかった欠損と同様のパターンが en-face 画像で観察されたと報告している。Alluwimi らの en-face 画像は一定の厚みを持った slab ではなく、ILM からある一定の距離における断面を観察しており、我々の今回の方法

と類似している。この方法の問題点として、黄斑部の耳側と鼻側では RNFL の厚みが異なるので、ILM から単一の距離で NFB 欠損を同定するのは難しいことが挙げられる。ILM からの距離により NFB 欠損の幅が変化し、どの深さを利用するかで結果にばらつきがでる可能性がある。またこれらの既報はすべて等価球面度数が-6D までの近視に限定されており、-6D を超える強度近視に関しては検討がされていない。

今回の検討において、我々は HFA10-2 に対応する検査点を en-face 画像上に重ね合わせるにあたり、RGC displacement[12,13]を用いた。黄斑部では RGC は変位していることが知られており[20]、大久保ら[12]は RGC displacement も用いると GCC 厚と HFA10-2 に対応する全 68 点の間には相関を認め、特に中心 4 点では相関係数が高くなることを報告し、黄斑中心の構造と機能を評価する際には必要な手法だと述べている。

本研究の限界と問題点として、一つ目に、視野欠損の領域は推定できるが視野感度の程度を推定できないことが挙げられる。二つ目に、残存している NFB を目視により確認することから判定が主観的である。そこで症例毎に検者間の級内相関係数の平均を求めたが、その値は 0.94 ± 0.07 であり検者間のばらつきは少ないと考えられた。三つ目に乳頭の傾斜を考慮していない。四つ目に網膜上膜を有する症例や病的近視症例では en-face 画像を得ることができず、全ての症例に適応できる方法ではないことが挙げられる。

今後は en-face 画像で NFB 欠損ありの部分の網膜感度や網膜内層厚との関連、乳頭黄斑神経線維が残存している症例の中心窩閾値や視力との関連を明らかにしていく必要がある。

また推定視野と実際の視野を比較して一致度を検討し、より精度の高い推定方法を考案することが必要と考えられる。具体的には、画像の2値化によって基準を設けて判定すること、en-face 画像に黄斑部内層厚同時に厚み情報を加えて判定におけるアーチファクトの影響を最小限にすること等が考えられる。

結論

OCT en-face 画像から中心 10° 内視野を推定することができる。この方法は構造的異常から機能的異常を検出する有用な方法の一つとなる可能性がある。

(謝辞 本研究を進めるにあたり、指導教官の福地健郎教授からは多大な助言を賜りました。八百枝潔先生、関正明先生、梅野哲哉先生、坂上悠太先生、末武亜紀先生、五十嵐遼子先生、宮本大輝さんからもご助言とご支援を賜ったことに厚く感謝を申し上げます。)

参考文献

1. 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.
2. 日本緑内障学会: 緑内障診療ガイドライン (第4版) . 日眼会誌 122 : 5-53, 2018.

3. Goldberg I, Clement CI, Chiang TH, Walt JG, Lee LJ, Graham S, et al.: Assessing Quality of Life in Patients with Glaucoma Using the Glaucoma Quality of Life-15 (Gql-15) Questionnaire. *J Glaucoma* 18: 6-12, 2009.
4. Garg A, Hood DC, Pensec N, Liebmann JM, Blumberg DM: Macular Damage, as Determined by Structure-Function Staging, Is Associated with Worse Vision-Related Quality of Life in Early Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 194: 88-94, 2018.
5. Rao HL, Begum VU, Khadka D, Mandal AK, Senthil S, Garudadri CS: Comparing glaucoma progression on 24-2 and 10-2 visual field examinations. *PLoS One* 10: e0127233, 2015.
6. Sun Y, Lin C, Waisbourd M, Ekici F, Erdem E, Wizov SS, et al.: The Impact of Visual Field Clusters on Performance-based Measures and Vision-Related Quality of Life in Patients With Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 163: 45-52, 2016.
7. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC: Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10° of the visual field. *JAMA Ophthalmol* 132: 291-297, 2014.
8. Sullivan-Mee M, Karin Tran MT, Pensyl D, Tsan G, Katiyar S: Prevalence, Features, and Severity of Glaucomatous Visual Field Loss Measured With the 10-2 Achromatic Threshold Visual Field Test. *Am J Ophthalmol* 168: 40-51, 2016.

9. Park SC, Kung Y, Su D, Simonson JL, Furlanetto RL, Liebmann JM, et al.: Parafoveal scotoma progression in glaucoma: humphrey 10-2 versus 24-2 visual field analysis. *Ophthalmology* 120: 1546-1550, 2013.
10. Grillo LM, Wang DL, Ramachandran R, Ehrlich AC, De Moraes CG, Ritch R, et al.: The 24-2 Visual Field Test Misses Central Macular Damage Confirmed by the 10-2 Visual Field Test and Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol* 5: 15, 2016.
11. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition). <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>.
12. Ohkubo S, Higashide T, Udagawa S, Sugiyama K, Hangai M, Yoshimura N, et al.: Focal relationship between structure and function within the central 10 degrees in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55: 5269-5277, 2014.
13. Raza AS, Cho J, de Moraes CG, Wang M, Zhang X, Kardon RH, et al.: Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 129: 1529-1536, 2011.
14. Fang Y, Zhang HQ, Qiao RH, Yao XY, Pan YZ, Li M: Effectiveness of Glaucoma Diagnostic Parameters from Spectral Domain-Optical Coherence Tomography of Myopic Patients. *Chin Med J (Engl)* 131: 1819-1826, 2018.
15. Asaoka R: The relationship between visual acuity and central visual field sensitivity

in advanced glaucoma. *Br J Ophthalmol* 97: 1355-1356, 2013.

16. Sakamoto M, Mori S, Ueda K, Kurimoto T, Kusuhara S, Yamada-Nakanishi Y, et al.: En Face Slab Images Visualize Nerve Fibers With Residual Visual Sensitivity in Significantly Thinned Macular Areas of Advanced Glaucomatous Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60: 2811-2821, 2019.

17. Hood DC, Fortune B, Mavrommatis MA, Reynaud J, Ramachandran R, Ritch R, et al.: Details of Glaucomatous Damage Are Better Seen on OCT En Face Images Than on OCT Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Maps. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56: 6208-6216, 2015.

18. Alluwimi MS, Swanson WH, Malinovsky VE, King BJ: Customizing Perimetric Locations Based on En Face Images of Retinal Nerve Fiber Bundles with Glaucomatous Damage. *Transl Vis Sci Technol* 7: 5, 2018.

19. Alluwimi MS, Swanson WH, Malinovsky VE, King BJ: A Basis for Customising Perimetric Locations within the Macula in Glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt* 38: 164-173, 2018.

20. Sjöstrand J, Popovic Z, Conradi N, Marshall J: Morphometric study of the displacement of retinal ganglion cells subserving cones within the human fovea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237: 1014-1023, 1999.