

スペクトラルドメイン光干渉断層計による  
視神経乳頭および乳頭周囲組織の解剖学的特徴の検討

林 恵子

# 目次

I. 要旨 .....	1
II. 本研究の背景	
(1) 視神経乳頭の解剖 .....	2
(2) スペクトラルドメイン光干渉断層計 (SD-OCT) による 眼底組織の三次元画像診断 .....	7
(3) SD-OCT による乳頭形状パラメータの計測 .....	11
(4) 乳頭外縁部の先天的・後天的バリエーション .....	16
III. 本研究の目的 .....	20
IV. 第一部 上方視神経低形成 (superior segmental optic hypoplasia: SSOH) に おける鼻側乳頭外縁部の解剖についての検討	
(1) 方法 .....	21
(2) 結果 .....	34
(3) 小括および第一部の考察 .....	40

V. 第二部 乳頭周囲網脈絡膜萎縮 (peripapillary chorioretinal atrophy: PPA)

陽性眼における耳側乳頭外縁部の解剖についての検討

(1) 方法 ..... 44

(2) 結果 ..... 52

(3) 小括および第二部の考察 ..... 55

VI. 考察 ..... 59

VII. 結語 ..... 64

VIII. 謝辞 ..... 65

IX. 引用文献 ..... 66

## I. 要旨

スペクトラルドメイン光干渉断層計 (SD-OCT) は、高解像度の網膜断層画像と乳頭外縁の自動検出プログラムによって緑内障診断を可能にしたが、多彩なバリエーションを伴った乳頭の形態解析については未だ報告が少ない。本論文では、上方視神経低形成および乳頭周囲網脈絡膜萎縮を有する乳頭を SD-OCT を用いて検討し、これまで乳頭外縁の指標であった網膜色素上皮-ブルッフ膜複合体が前者では乳頭内へ過伸展し、後者のうち緑内障合併例では陥凹方向へ偏位すること、また近視眼では乳頭外縁部のブルッフ膜が欠損することを初めて明らかにした。

## II. 本研究の背景

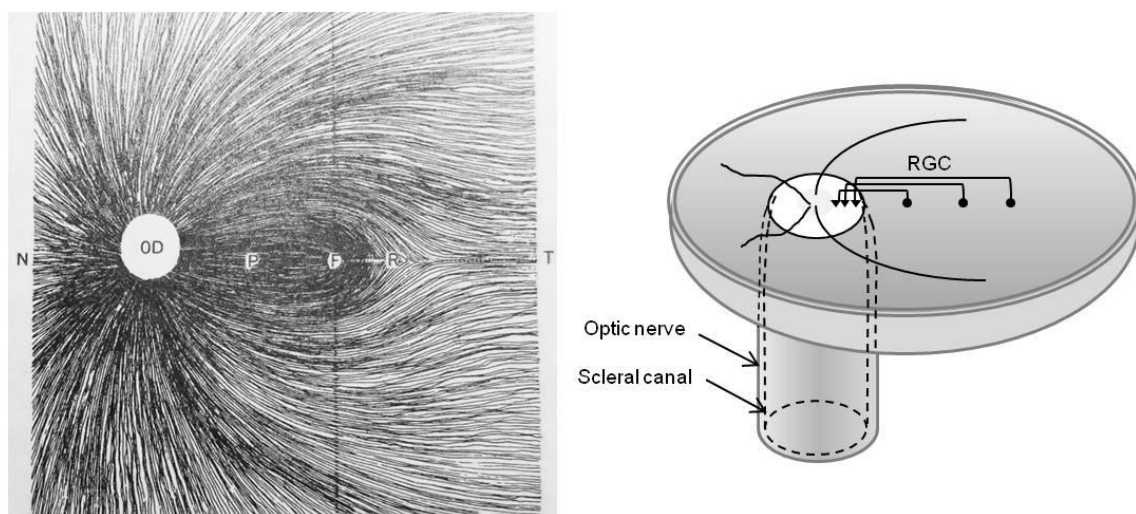
### (1) 視神経乳頭の解剖

眼底は日常の臨床で、直接観察が可能な唯一の中樞神経系器官である。特に視神経乳頭は、眼疾患だけでなく全身疾患の重要な所見を読み取ることができる場合もあり、眼底検査において先ず観察する場所である。

乳頭の診察においては、その大きさ・形・色調に注目する。乳頭の大きさと形状には個体差が大きく、正常な乳頭は垂直径が水平径よりも7~10%長い楕円形をしているが<sup>1)</sup>、近視眼では眼軸の延長に伴って乳頭耳側が後方へ牽引されるため、鼻側に神経線維束隆起 (nasal hump)、耳側になだらかな傾斜 (sloping rim) を持った縦長の近視傾斜乳頭となる<sup>2)</sup>。また視神経乳頭の大きさに関連した疾患特異性があることが知られており、小さい乳頭は視神経低形成、視神経乳頭ドルーゼンなどに関連する他、非動脈炎性前部虚血性視神経症など循環障害の危険因子となり<sup>1,3)</sup>、大きい乳頭は視神経ピット、朝顔症候群などの先天異常と関連する<sup>1)</sup>。

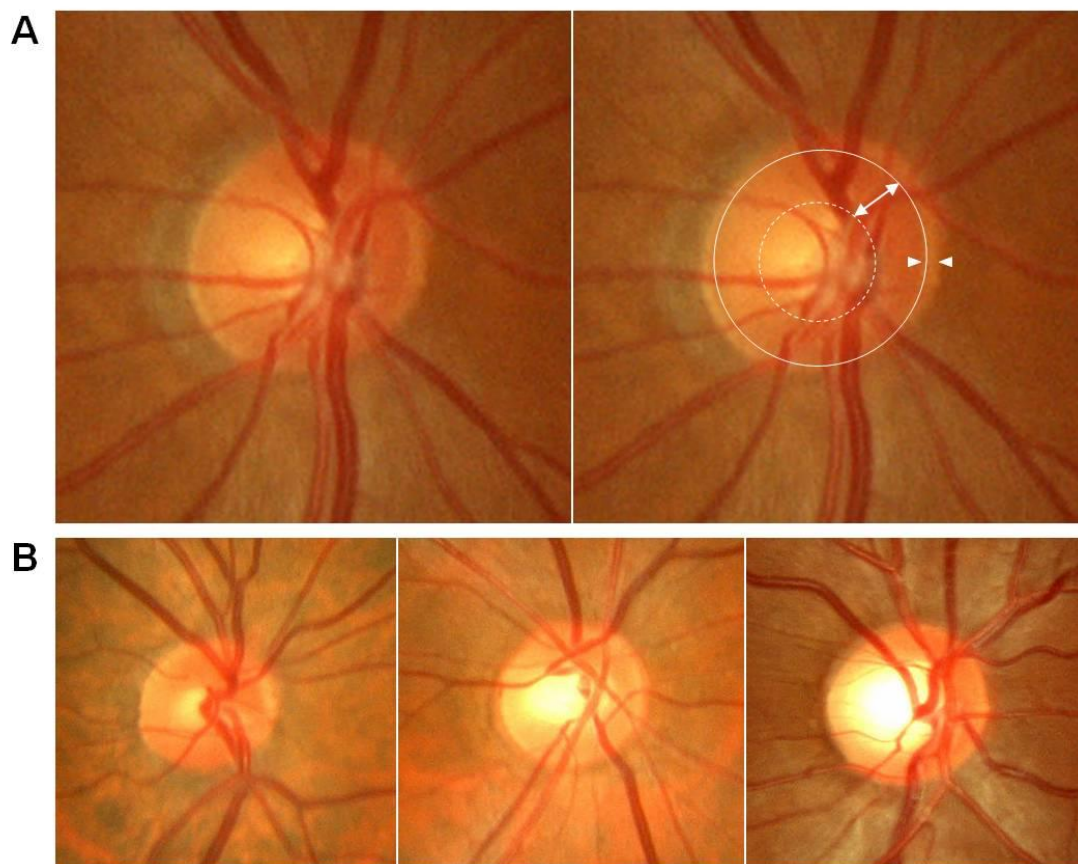
網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell; RGC) の軸索は、網膜の神経線維層 (retinal nerve fiber layer; RNFL) 内を乳頭へ向かって走行し、スポンジのような多孔性の篩状板 (lamina cribrosa) を通過して眼球外に出る。この際、乳頭から遠い RGC 由来の神経線維は乳頭周辺部に、乳頭から近い RGC 由来の神経線維

は乳頭中央部に分布するので (図 1)<sup>4,5)</sup>、乳頭面上の表在神経線維層は周辺部に比べて中央で凹み加減となる。この漏斗状の陥凹は生理的陥凹 (cup) と呼ばれ、乳頭辺縁部 (rim) と区別される。Rim の大きさは網膜内および視神経内の神経線維数を表す指標として重要で、神経線維数を半定量的に把握するため陥凹乳頭径比 (cup-to-disc ratio, C/D 比) や Rim 乳頭径比が臨床的に用いられる。この際、乳頭周囲の白色強膜輪 (Elschnig's scleral ring) 内側を乳頭外縁、立体観察で陥凹が始まる一番外側部分 (眼底写真による判定では、乳頭内血管の屈曲点と一致) を陥凹外縁、乳頭領域から陥凹を除いた部分を rim と定義する (図 2)<sup>6)</sup>。



**図 1. 網膜神経線維の走行様式**

視神経乳頭部では、周辺網膜からの神経線維が、乳頭のより周辺部に分布すると考えられている。OD: 視神経乳頭, F: 中心窩, P: 乳頭黄斑線維束, R: 耳側縫線, N: 鼻側, T: 耳側, RGC: 網膜神経節細胞 (Alvarado JA, et al. Histology of the Human Eye. An atlas and text book, Saunders, Philadelphia, 1971 より改変引用).



## 図 2. 検眼鏡的な乳頭辺縁と陥凹の定義

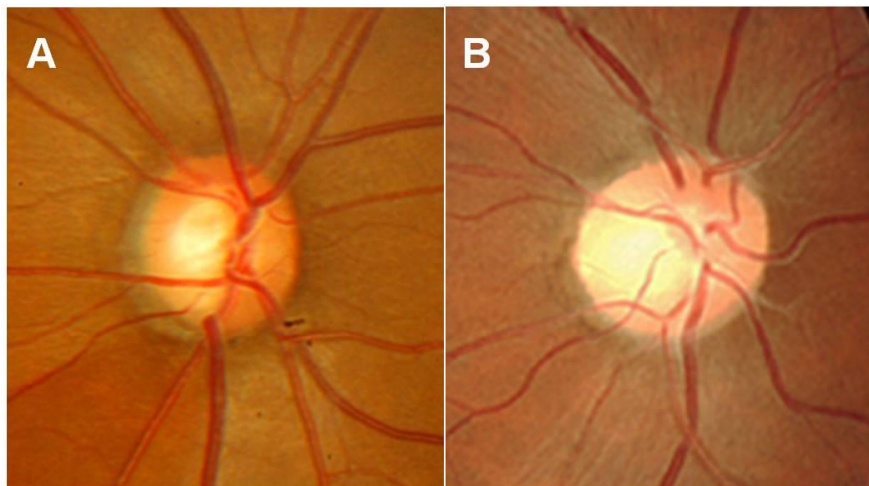
検眼鏡的には、乳頭周囲の白色強膜輪 (Elschnig's scleral ring; A の矢頭で囲まれた部分) の内側を検眼鏡的な乳頭外縁 (実線) と定義する。更に、立体観察において陥凹が始まる一番外側部分を陥凹外縁 (点線)、乳頭領域から陥凹を除いた部分を辺縁部 (両矢印) と定義する。(B) に示すように乳頭の大きさには個体差が大きく、大きい乳頭ほど生理的陥凹も大きく、辺縁が蒼白化して見える傾向がある。

正常眼における C/D 比は中央値 0.25 ~ 0.3、左右差 0.2 以下であるが<sup>7,8)</sup>、大きい乳頭ほど含まれる神経線維数も多く<sup>9,10)</sup>、乳頭面積と同様に rim 面積も個体差が大きい。小さい乳頭では神経線維は相対的に狭い強膜輪をくぐり抜けなければならず、rim は隆起して赤みを帯び、陥凹は小さく明瞭でなくなる。反対に、大きな乳頭では陥凹は大きく、rim は蒼白化して見える傾向がある。従って、rim の大きさや C/D 比を解釈する場合には乳頭の大きさや左右差も考慮する必要がある。

正常眼では、乳頭はやや縦長の楕円形であるのに対し生理的陥凹は横長の楕円形であるため、水平 C/D 比は垂直 C/D 比よりも有意に大きい。一方、緑内障では視神経軸索が篩状板内で圧迫・絞扼されることにより、その細胞体である RGC がアポトーシスに至ることが明らかにされている<sup>11)</sup>。特に篩状板孔が大きい上極・下極を通過する軸索は、支持構造が弱いことからより障害を受けやすく<sup>12,13)</sup>、緑内障眼では初期～中期にかけて上方または下方の rim が狭細化して垂直 C/D 比が急速に大きくなる<sup>14-16)</sup>。垂直 C/D 比が 0.7 を超える場合や左右差が 0.2 以上の場合は緑内障の可能性が高いとされるが<sup>8,17)</sup>、一方で乳頭の先天異常や虚血性・遺伝性・圧迫性視神経症、メタノール中毒など、緑内障以外の疾患でも乳頭陥凹が拡大することがあるため<sup>7)</sup>、C/D 比の拡大は必ずしも緑内障に特異的な変化とは言えない。一般に、非緑内障性視神経萎縮では gliosis が神経線維欠損部を補うため蒼白部が陥凹を無視して広がり、緑内障では逆に



陥凹が蒼白に先行して拡大することが鑑別に有用であるが、特に視神経炎や虚血性視神経症が沈静化した後では緑内障との鑑別が困難なことがある (図 3)。



### 図 3. 緑内障眼および視神経炎の視神経乳頭所見

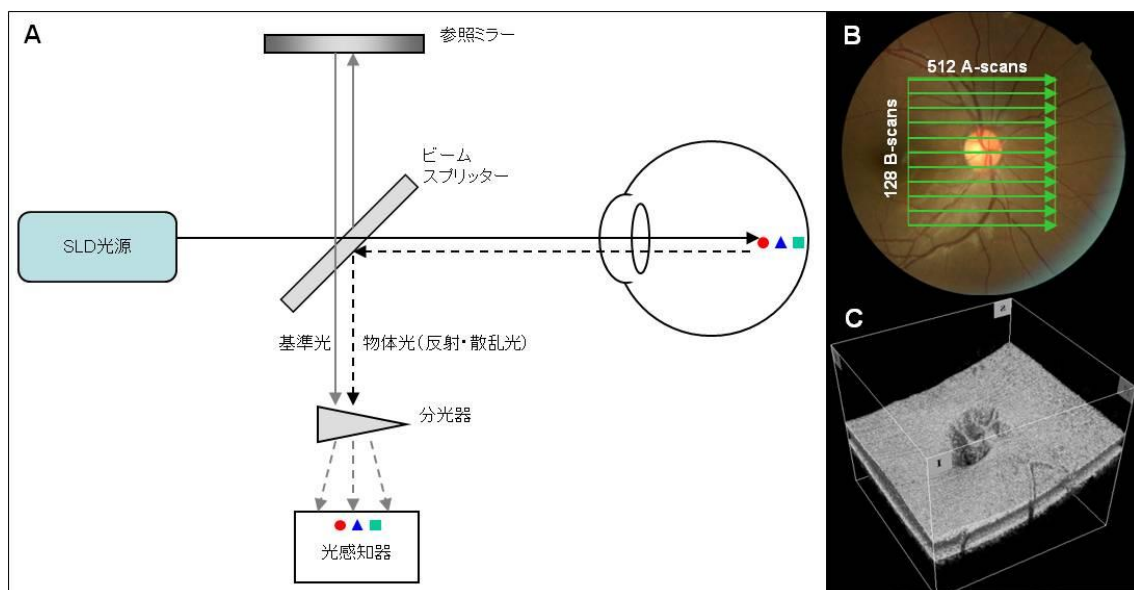
緑内障眼 (A) では、下方 rim の狭細化および垂直 C/D 比の拡大が認められるが、rim の蒼白化は顕著ではない。一方、視神経炎後の乳頭 (B) では耳側 rim の蒼白化が著明である (色調のみで判断すると、耳側 rim が菲薄化して陥凹が拡大しているように見えるため、注意が必要である)。

## (2) スペクトラルドメイン光干渉断層計による 眼底組織の三次元画像診断

進行性かつ不可逆性病変である緑内障と、生理的乳頭陥凹や非緑内障性視神経症を鑑別することは、臨床上の課題である。我が国の緑内障のうち最も頻度の高い正常眼圧緑内障<sup>18)</sup>は、進行が非常に緩徐であり、従来の肉眼観察や眼底写真による判定ではその変化を長期にわたって客観的に把握することに限界があった。このような意味から、高い測定精度・再現性を持ち、かつ操作が簡単なコンピュータを用いた眼底画像解析装置が開発されるに至った。現在臨床応用されている眼底画像解析装置には、共焦点走査レーザー眼底鏡 (Heidelberg Retina Tomography<sup>®</sup>: HRT)、走査レーザー偏光計 (GDx Nerve Fiber Analyzer<sup>®</sup>)、光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) などがあり、それぞれ異なる光学計測技術を用いているためデータの互換性は無いものの、乳頭面積・rim 面積・cup 面積・C/D 比といった乳頭形状パラメータや、乳頭周囲 RNFL 厚の実測値を定量的に計測できるようになった。中でも OCT は、眼底の断層像を光学顕微鏡切片で見るかのように画像化することができる革命的診断装置である。検査は非侵襲的で簡便であり、眼科診療のルーチン検査として急速に普及した。

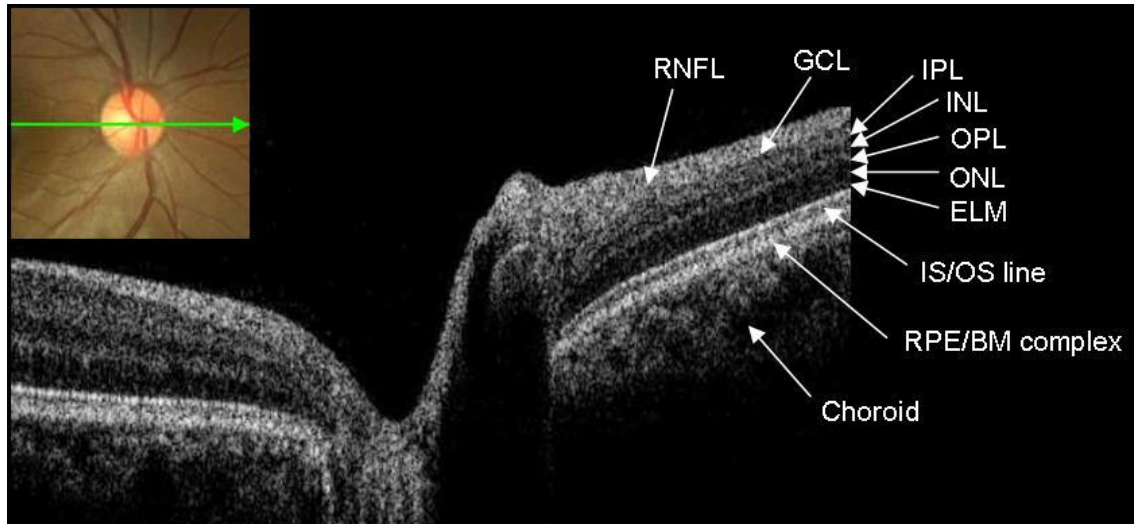
OCT は近赤外線低干渉ビームを測定光とし、物体からの反射光と基準光の干渉強度変化を画像化する (図 4)。密度の高い組織ほど物体からの反射光が強いので、眼底では線維層 (RNFL・内網状層・外網状層) と網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium; RPE) 層が高輝度に、細胞層 (網膜神経節細胞層・内顆粒層・

外顆粒層) が低輝度に描出される (図 5)。RPE で測定光の多くが吸収されるため脈絡膜より外層組織の描出には限界があるが、眼底という病理標本の最も得られにくい組織の内部構造が観察可能となったことで、OCT による眼底の「生体組織学」というべき新分野が開拓されつつある。



#### 図 4. SD-OCT の測定原理

Superluminescent diode (SLD) 光源からのビームは 2 つに分割され、一方の光は対象物の内部に侵入し、屈折率の異なる境界や散乱物があるとそこで反射または散乱する。もう一方の光は参照ミラー面で反射され、物体光 (反射・散乱光) と互いに干渉しあいながら光感知器に到達する。光干渉を周波数領域 (フーリエ領域) で行うスペクトルドメイン方式では測定時間が飛躍的に早くなり、三次元空間の密度の高いスキャンが可能となった。(A) 測定原理模式図、(B) raster scan protocol の一例、(C) 視神経乳頭部の三次元データ。



**図 5. OCT により撮影した眼底の断層画像**

OCT では、物体からの反射光と基準光の干渉強度変化を画像化することにより、光学顕微鏡切片のような眼底の断層画像が得られる。組織解像度や深達度は機種によって異なるが、一般的なスペクトルドメイン OCT では、網膜神経線維層 (RNFL)、網膜神経節細胞層 (GCL)、内網状層 (IPL)、内顆粒層 (INL)、外網状層 (OPL)、外顆粒層 (ONL)、外境界膜 (ELM)、視細胞内節-外節ライン (IS/OS)、網膜色素上皮 (RPE)、脈絡膜 (Choroid) が描出可能である。Bruch 膜 (BM) は RPE と分けて描出できないため、これらはまとめて RPE/BM complex と呼ばれる。

始めに開発された Time-domain OCT (TD-OCT) では、1 回の測定で網膜 1 点の情報しか得られず、参照ミラーを深さ方向に 1 点 1 点移動させることで反射強度分布を検出し(axial scan: A-scan)、更に A-scan を横へずらして連続スキャン (B-scan) することで網膜を断層画像化していた。これに対し、新たに開発された Spectral-domain OCT (SD-OCT) では、光波の干渉をフーリエ空間 (周波数領域または波長領域) で行い、1 スキャンに含まれる波長を分光器の使用によりフーリエ変換することにより、1 回の測定で A-scan を一括して取得できるよ

うになった (図 4)。

従来の TD-OCT では line scan が主体であったが、SD-OCT では測定速度が 40～100 倍速くなったことにより TD-OCT では不可能であった三次元空間の密度の高いスキャン (raster scan) が可能となり、得られた三次元画像から任意の断面像を切り出すことで、様々な角度と面で病変を観察できるようになった。また、物体光の利用効率が上がったことで、より高感度の画像が得られるようになり、TD-OCT では十分観察できなかつた微細な網膜病変が可視化できるようになった<sup>19,20)</sup>。

### (3) SD-OCT による乳頭形状パラメータの計測

SD-OCT では網膜の断層画像が定性的に評価できるだけでなく、網膜全層厚・RNFL 厚・網膜神経節細胞複合体 (ganglion cell complex: GCC) 厚<sup>21)</sup> などの層の厚みや、乳頭面積・rim 面積・cup 面積・C/D 比などの乳頭形状パラメータの量的解析が可能である。網膜では線維層 (高輝度) と細胞層 (低輝度) が交互に配列しており (図 5)、OCT 画像上で層間の境界面が自動検出 (auto-segmentation) できる (図 6)。乳頭周囲 RNFL 厚は、乳頭中心から半径 1.7mm の円周上で最も厚く、かつ個体間の変動も少ないことから<sup>22)</sup>、多くの機種が半径 1.7mm の測定円を採用している。

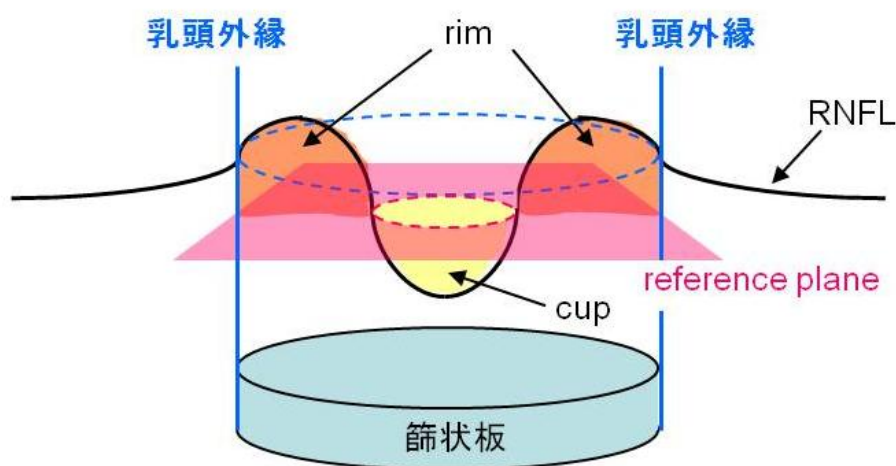


図 6. OCT による網膜厚の計測

網膜各層の境界面を自動検出することにより、網膜表面～RNFL 外境界, RPE 内境界, IPL 外境界までの厚みが、それぞれ RNFL 厚 (a), 網膜全層厚 (b), GCC 厚 (c) として計測される。T; 耳側、S; 上方、N; 鼻側、I; 下方領域。



一方、RNFL は乳頭周囲網膜～陥凹底に至るまで連続した組織であり、乳頭外縁および陥凹外縁の明確な境界面が存在しない。そのため、乳頭形状パラメータの計測においては、乳頭外縁の位置および、辺縁部と陥凹の境界を為す基準面 (reference plane) の定義が必要となる (図 7)。



**図 7. OCT による乳頭形状パラメータの計測原理**

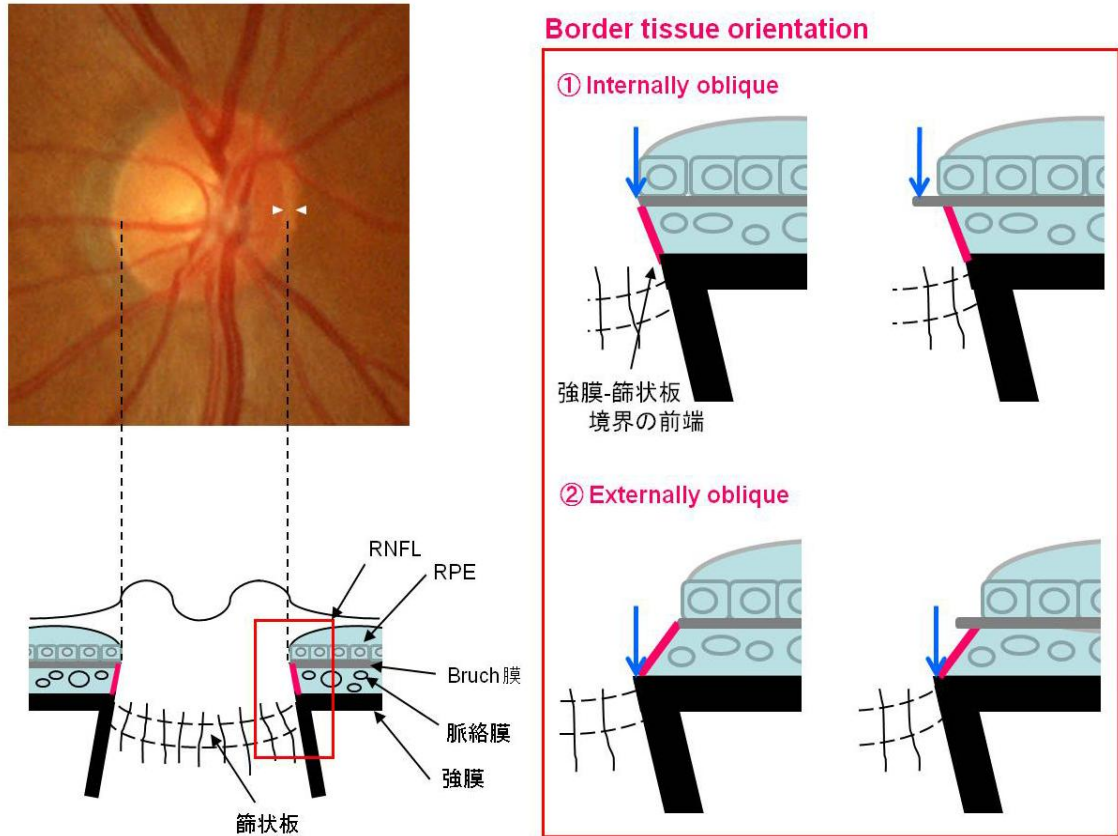
RNFL は乳頭周囲～陥凹底に至るまで連続した組織であり、乳頭外縁および陥凹外縁の明確な境界面が存在しない。乳頭形状パラメータを計測するには、乳頭外縁の位置および、辺縁部 (rim) と陥凹 (cup) の境界を為す基準面 (reference plane) を定義する必要がある。

検眼鏡的な乳頭外縁を Elschnig's scleral ring の内側と定義するのは、視神経線維束が強膜を貫くところ (つまり篩状板) の外縁を乳頭外縁とする考えに基づいている<sup>23-25)</sup>。視神経線維束と乳頭周囲脈絡膜は、強膜-篩状板境界の前端～Bruch 膜 (BM) を繋ぐコラーゲン組織によって境界される (図 8)。この結合組織は Border tissue of Elschnig (以下 Border tissue) と呼ばれ、古典的には検眼鏡的

な Elschnig's scleral ring に相当すると考えられてきた<sup>24,25)</sup>。TD-OCT では Border tissue を描出することは困難であるが、Border tissue と RPE・脈絡膜が終止するところはほぼ一致すると考えられるため、TD-OCT や初期の SD-OCT では RPE-脈絡膜断端 (RPE-tip) を乳頭外縁として自動検出し、RPE-tip を結ぶ平面から一定距離 (機種により異なる) 前方の平面を reference plane と定義して乳頭パラメータを測定してきた (図 9)。

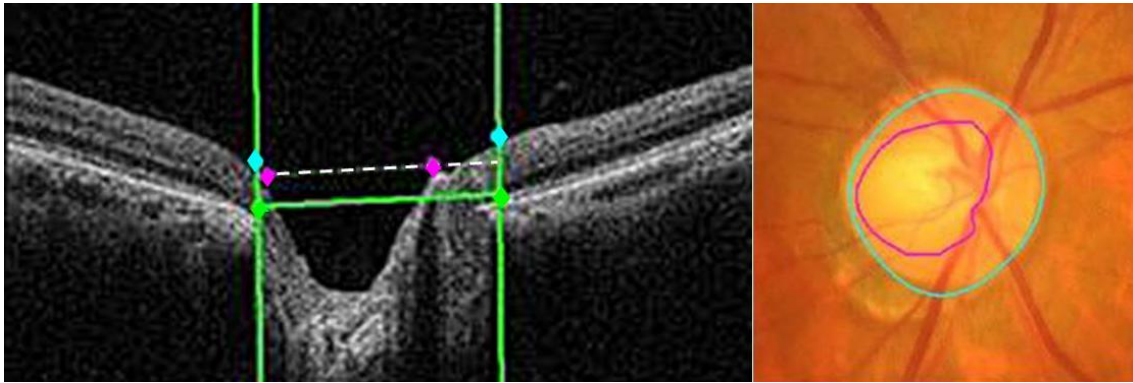
しかし、サル眼の三次元再構成病理組織図を用いた最近の検討で、Border tissue は同一眼の中でも起始部から内側に傾く部位 (Internally oblique) と外側に傾く部位 (Externally oblique) があり、更に BM は Border tissue 前端を超えてしばしば乳頭内に過伸展しており、BM と Border tissue のうち、より視神経線維束寄りにある組織の断端が検眼鏡的な乳頭外縁と一致する (つまり Elschnig's scleral ring は必ずしも Border tissue によって構成される訳ではない) ことが明らかとなった (図 8 拡大図)<sup>26-28)</sup>。サル眼の SD-OCT 画像では BM が終止する所と検眼鏡的な乳頭外縁が殆どの場合で良く一致することから<sup>27)</sup>、最近では BM 断端を乳頭外縁の指標として定義した解析プログラムを用いている機種もあり、測定された乳頭形状パラメータは再現性が高いだけでなく<sup>29)</sup>、検眼鏡的<sup>30)</sup>またはステレオ眼底写真<sup>31)</sup> を元に測定された値と良好に相関することが臨床データでも報告されている。





**図 8. 正常眼における視神経乳頭外縁の解剖**

検眼鏡的な乳頭外縁の指標である Elshnig's scleral ring (眼底写真内の矢頭で囲まれた部分) は、古典的には Border tissue of Elshnig (以下 Border tissue; 赤太線) に相当すると考えられてきた。しかし、近年のサル眼における病理組織の詳細な検討から、Border tissue には起始部から内側に傾く部位 (Internally oblique) と外側に傾く部位 (Externally oblique) があり、更に Bruch 膜は Border tissue 前端を超えてしばしば乳頭内に伸展しており、Bruch 膜と Border tissue のうち、より視神経線維束寄りにある組織が検眼鏡的な乳頭外縁 (青矢印) を構成することが示された。つまり、Elshnig's scleral ring は必ずしも Border tissue と一致しない場合がある。



### 図 9. OCT による乳頭形状パラメータの自動計測プログラム

一般的には、網膜色素上皮が終止する点 (◆; RPE-tip) を指標として乳頭外縁 (◇) が決定され、更に RPE-tip を結ぶ平面に平行な基準面 (reference plane) が網膜表面と接する点 (◆) を陥凹外縁として種々の乳頭パラメータが計測される。近年では、サル眼の病理組織の結果を考慮し、Bruch 膜が終止する位置を乳頭外縁と定義した解析プログラムを用いている機種もある。

#### (4) 乳頭外縁部の先天性・後天的バリエーション

乳頭外縁における RPE・脈絡膜・Border tissue の配置は、様々な先天性・後天的要因によって “ずれ” が生じることがある (図 10)。

視神経低形成では、発生過程の何らかの要因により RGC が過剰に淘汰<sup>32)</sup> されるため視神経線維が生まれつき少なく、網膜が篩状板上に過伸展して Outer ring (篩状板外縁に相当) と Inner ring (実際の乳頭外縁) から成る Double ring sign を呈する<sup>33,34)</sup> (図 10A)。小乳頭と Double ring sign を伴う典型例の診断は一目瞭然であるが、視力良好な軽症例や部分低形成のほうが臨床的に遭遇する頻度は高く、乳頭はほぼ正常な大きさで生理的陥凹を伴うことも多い<sup>35-37)</sup>。低形成部分の rim が外側から面取りされたような形状は、緑内障眼に認められる限局的な rim の狭細化と似た乳頭所見を呈する (図 10B)。中でも、上方優位の部分低形成と下方視野欠損を呈する上方視神経低形成 (superior segmental optic hypoplasia: SSOH)<sup>38)</sup> は臨床的にしばしば遭遇し、眼科を受診した際に偶然発見され、緑内障として不必要な眼圧下降治療が行われていることも多いのが現状である。低形成部に一致して認められる強膜 halo は部分的な Double ring sign であると推測されるが<sup>35)</sup>、強膜 halo を伴わない症例もあることや今までに剖検例の報告が無いことから、乳頭外縁部の詳細な解剖は不明であった。

傾斜乳頭症候群<sup>39)</sup> は、眼球下鼻側の後方拡張に伴う下方傾斜乳頭、血管逆位、網脈絡膜萎縮を特徴とする先天異常である (図 10C)。乳頭下方の網脈絡

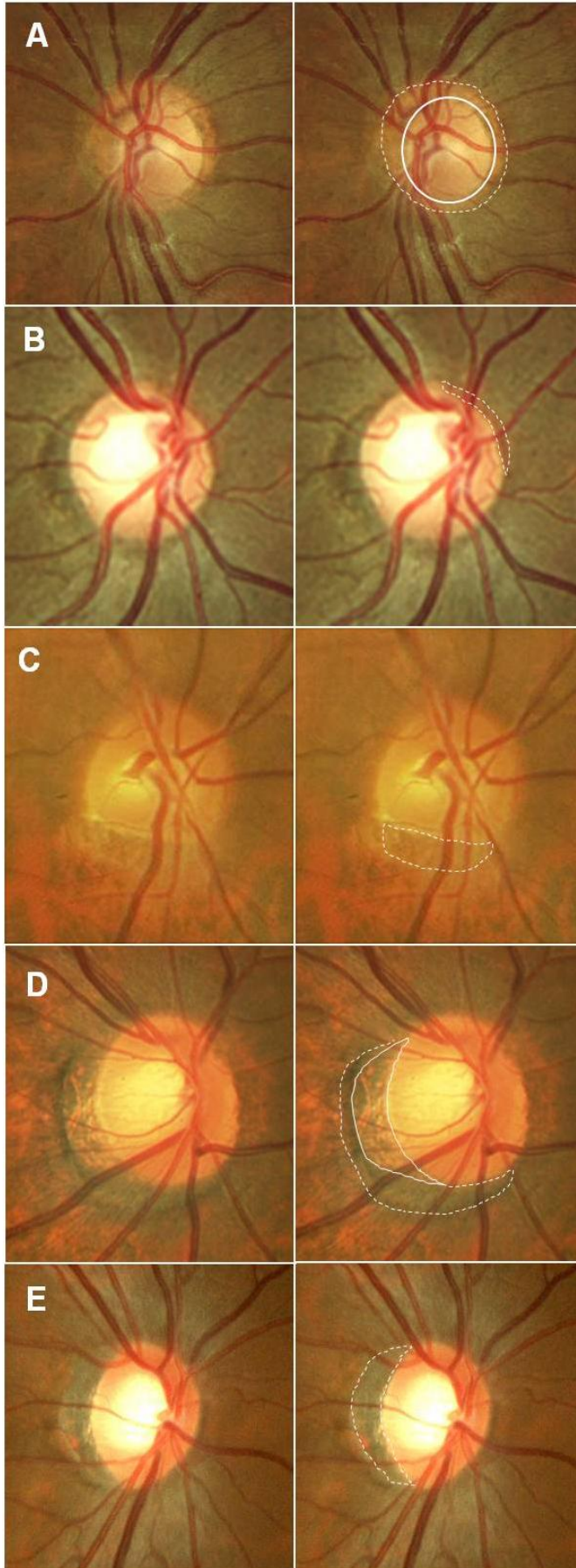
膜が乳頭外縁よりも外側に終止して強膜が露出 (conus, crescent) することから、網脈絡膜コロボーマの一種 (Fuchs's coloboma) と考えられる一方、下方の神経線維が少ないことから、乳頭下方の部分低形成とする考え方もある<sup>40)</sup>。前述の近視傾斜乳頭とは、乳頭の傾斜方向が異なることと、非進行性であることで鑑別される。これらの先天疾患に後天的に緑内障を合併した場合、視神経線維数の余剰性が低いため正常眼にくらべて緑内障の発症が早まる可能性がある。

後天的には、乳頭周囲に半月状～輪状の網脈絡膜萎縮 (peripapillary chorioretinal atrophy: PPA, 図 10D) が生じる。PPA は検眼鏡的に乳頭の遠位に存在し不規則な色素沈着を伴う zone  $\alpha$  と、乳頭の近位に存在し RPE および脈絡膜の萎縮によって強膜が透見される zone  $\beta$  の 2 つに分類され<sup>41)</sup>、組織学的には RPE 変性部 (メラニン含有量と細胞の大きさの不整) が zone  $\alpha$  に、RPE 萎縮部 (RPE の完全欠損と視細胞の不完全欠損) が zone  $\beta$  に一致する<sup>42-44)</sup>。PPA は緑内障眼で正常眼よりも高頻度に認められ、面積も大きい<sup>41,45)</sup>。視神経乳頭の前篩状板領域は短後毛様動脈の分枝を通じて乳頭周囲脈絡膜より分節状に栄養されており<sup>46)</sup>、脈絡膜の消失を意味する PPA は、視神経乳頭部の血流に関連した脆弱性を示唆する所見として重要であると考えられている。特に zone  $\beta$  は、乳頭周囲で zone  $\beta$  が最も大きい部位と緑内障による rim 狭細化の部位が一致し<sup>47,48)</sup>、また経過中の zone  $\beta$  拡大が緑内障の進行と相関することから<sup>49-51)</sup>、緑内障進行のリスクファクターとして近年注目されている。

一方で PPA は正常眼にも認められ、加齢とともに面積が拡大し<sup>42)</sup>、また近視が強いほど頻度が高い<sup>52,53)</sup>。近視眼では眼軸長が伸びるのに伴って視神経乳頭が鼻側に偏位し<sup>54,55)</sup>、本来の耳側乳頭外縁 (RPE と脈絡膜はここで終止) の内側に強膜管内側面が次第に露出することによって PPA が形成さる。これらの近視のみに伴う PPA は、特に近視性 conus と称される<sup>56,57)</sup> (図 10E)。近視性乳頭では乳頭の傾斜に伴って鼻側 rim が隆起 (nasal hump) して赤みを帯びる一方、耳側 rim はなだらかな傾斜状 (sloping rim) で退色 (近視性蒼白) を伴う。正視眼よりも陥凹は浅く広くなり、緑内障性乳頭陥凹を合併しても陥凹が深くないため分かりづらい。近視性 conus は乳頭耳側～耳下側に好発し<sup>41,58)</sup>、緑内障に合併することも珍しくないため<sup>57)</sup>、検眼鏡的に病的 PPA と近視性 conus を区別することは困難である。

このように乳頭外縁部の解剖には様々なバリエーションがあり、現状のように SD-OCT で RPE-tip や BM 断端を乳頭外縁の指標として画一的に用いることは、計測された乳頭形状パラメータの値が不正確となることを意味する。これらの先天的・後天的異常がある乳頭に緑内障を合併した場合、眼底所見や視野検査の結果のみから緑内障の診断や進行の有無を判定するのは通常よりも困難であり、このような症例に対しても乳頭形状パラメータが正確に計測できるよう、何らかの補正方法の確立が望まれていた。





**図10. 乳頭外縁における  
RPE・脈絡膜・  
Border tissueの配置ずれ**

視神経低形成 (A) では、篩状板外縁 (Outer ring; 点線) を越えて実際の乳頭外縁 (Inner ring; 実線) まで網膜が過伸展しDouble ring signを呈する。部分低形成 (B) は、低形成部分の乳頭が外側から面取りされたような形状をしており、緑内障に認められる限局的なrimの狭細化と似た乳頭所見を呈する。低形成部分に認められる強膜 halo (点線) は、部分的なDouble ring signであると推測される。傾斜乳頭症候群 (C) では、下方傾斜乳頭にFuchs's coloboma (強膜の露出部) を合併する。

後天的には、乳頭周囲に半月状～輪状の網脈絡膜萎縮 (PPA: peripapillary chorioretinal atrophy) が生じる。PPAは検眼鏡的にRPE 変性部 (zone  $\alpha$ ; 点線) とRPE 萎縮部 (zone  $\beta$ ; 実線) に分類され、特に後者は緑内障進行のリスクファクターと考えられている (D)。また、PPAのうち眼軸長の延長に伴って耳側の強膜管内側面が次第に露出して形成されるものは、特に近視性conus (E) と称される。

### III. 本研究の目的

本検討では、乳頭外縁部の組織学的バリエーションを示すものとして臨床的にしばしば遭遇し、かつ緑内障との鑑別や合併の有無の判定で問題となることの多い以下の二疾患について、乳頭周囲組織の三次元的な解剖を SD-OCT を用いて生体眼で非侵襲的に明らかにすることを目的とした。

各目的に従い、以下の本文は下記二部構成とした。

第一部 SSOH における鼻側乳頭外縁部の解剖についての検討

第二部 PPA 陽性眼における耳側乳頭外縁部の解剖についての検討

## IV. 第一部

### 上方視神経低形成 (superior segmental optic hypoplasia: SSOH) における鼻側乳頭外縁部の解剖についての検討

#### IV-1. 方法

本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 2010, 2384)。また、ヘルシンキ宣言に基づいて事前に研究の主旨と内容を説明し、文書による同意が得られた被検者に対して検査を施行した。

##### 1) 対象

対象は、東京大学医学部附属病院眼科に通院中の SSOH 34 例 47 眼および、年齢・屈折値をマッチさせた正常コントロール 34 例 34 眼である。全対象者に対し、自動屈折計 (ARK-900, Nidek, Japan) による自然瞳孔下での他覚的屈折検査、矯正視力 (LogMAR) 測定、細隙灯顕微鏡検査、ゴールドマン圧平式眼圧計による眼圧測定、隅角検査、眼底検査、光学式眼軸長測定装置 (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) による眼軸長測定、ステレオ眼底カメラ (WX-1 3D Fundus Camera, Kowa, Tokyo, Japan) および SD-OCT (3D OCT 1000 version 2.13, Topcon Corp., Tokyo, Japan) による眼底撮影を行った。視野測定にはハンフリー



自動視野計 (Carl Zeiss Meditec) の中心閾値 30-2 SITA-Standard プログラムを用い、固視不良・偽陽性・偽陰性のいずれかが 20%以上を示した症例は除外した。また、SSOH が疑われる患者に対しては中心 30 度を超える視野障害の形態を把握するため、熟練した検査員がゴールドマン視野計による視野測定を行った。全ての検査データは、互いに 6 ヶ月以内に測定したものを解析に使用した。

表 1 に SSOH および正常コントロールの採択・除外基準を示す。SSOH の診断は、ステレオ眼底写真および視野検査の結果をもとに、3 名の緑内障外来担当医 (KH, AT, MA) が合議のうえ判定した。SSOH に特徴的な眼底所見として Kim らは、網膜中心動脈の上方偏位、乳頭上方の強膜 halo、上方 rim の蒼白化、上鼻側の幅広い神経線維層欠損 (nerve fiber layer defect: NFLD) の 4 項目を挙げているが (図 11)、SSOH 全例に認められたのは NFLD だけであったと報告している<sup>38)</sup>。本検討では上記 4 項目に「上方 rim の狭細化」を加えた 5 項目中、2 項目以上を認めるものを SSOH 眼底所見の診断基準とした。また緑内障眼との鑑別のため、眼底所見に対応した視野障害が少なくとも 3 年以上の経過観察で進行を認めないものを SSOH 視野所見の診断基準とした。両眼が採択基準に合致した場合、形態の頻度など定性的評価には両眼のデータを、定量的評価には片眼のデータをランダムに選択した。

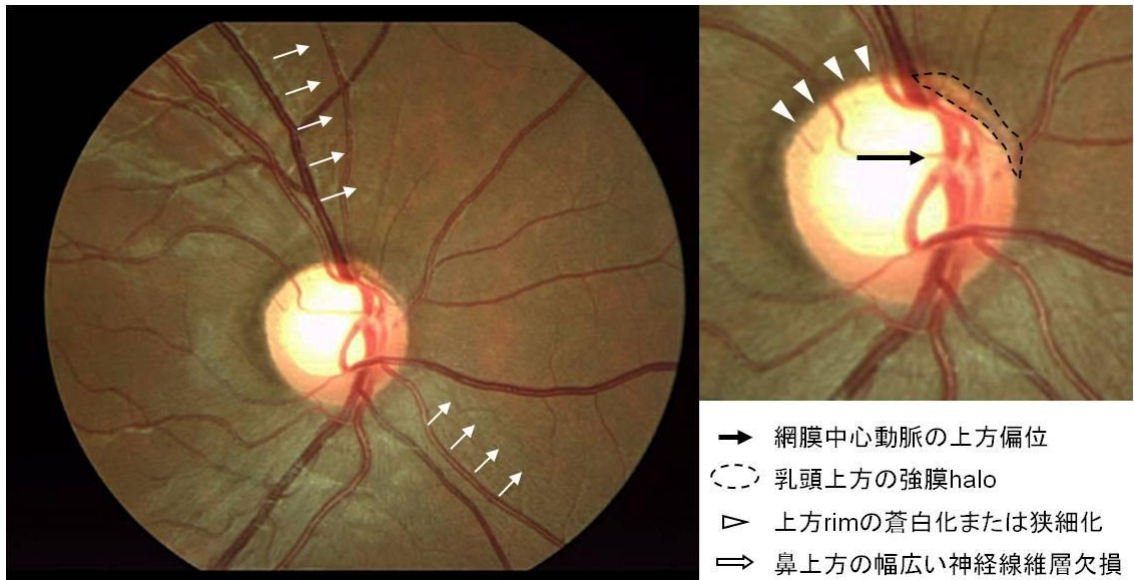


図 11. SSOH に特徴的な眼底所見

また健常人ボランティアの中から、矯正視力 1.0 以上、ハンフリー視野検査において信頼性のある結果が得られ、Anderson and Patella の分類<sup>59)</sup>によって異常を認めない症例を正常対照群として抽出し、SSOH 34 例 34 眼（両眼性では片眼をランダムに選択）と年齢（±2 歳）・屈折値（±0.5 diopter）をマッチさせた正常コントロール 34 例 34 眼を研究対象として抽出した。両眼が診断基準に合致した場合は、片眼をランダムに選択した。

**表 1. SSOH および正常コントロールの採択・除外基準**

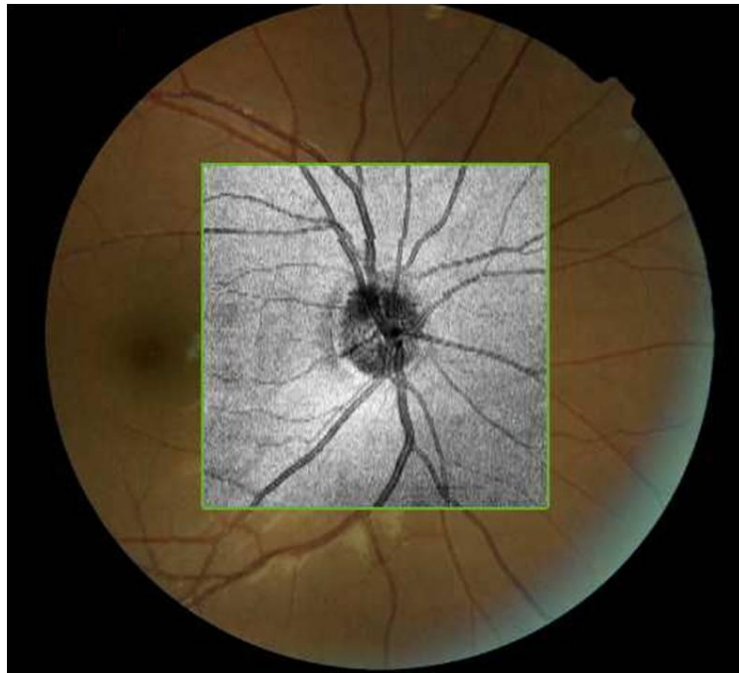
SSOH	眼底所見	1) 網膜中心動脈起始部の上方偏位 2) 乳頭上方の強膜 halo 3) 上方 rim の蒼白化 4) 上方 rim の狭細化 5) 鼻上方の幅広い NFLD 1)~5) のうち、少なくとも2つ以上を有する。
	視野所見	ハンフリー視野またはゴールドマン視野、あるいは両者において眼底所見に対応した視野障害を認め、3年以上の経過観察で進行を認めない。
正常コントロール		矯正視力 $\geq 1.0$ ハンフリー視野 Anderson and Patella 基準で異常なし
除外基準		著明な傾斜乳頭、等価球面度数で $-8$ diopter 以上の近視眼、高眼圧 ( $\geq 22$ mmHg)、狭隅角、偽落屑症候群、軽度の白内障を除く眼疾患・神経疾患を有する患者、内眼手術既往症例。

## 2) SD-OCT の撮影プロトコール

3D OCT 1000 version 2.13 (Topcon Corp., Tokyo, Japan) は中心波長 840nm、波長帯域幅 50nm の Superluminescent diode を光源とし (組織内の深さ分解能 4.3 $\mu$ m、XY 面分解能 5~6 $\mu$ m)、スキャン速度 27,000 A-scan/秒、1 回の撮影時間は 2.6 秒である。本検討では、視神経乳頭を中心とする 6 x 6 mm の測定範囲を A-scan 512 本から成る水平 B-scan で垂直方向に 128 枚連続撮影する horizontal raster scan protocol を用いた (図 4B)。

3D OCT 1000 では、OCT 画像の撮影直後に内臓の無散瞳眼底カメラによってカラー眼底写真が取得される。このカラー眼底写真は、SD-OCT の projection image (OCT 画像シグナルを深さ方向に演算・圧縮して得られた疑似眼底写真) と血管の走行をもとに自動的に重ね合わせられ、OCT 画像上の所見と眼底所見を照合するために用いられる (3D OCT 1000, TrueMap Software, ver. 2.1; Topcon Corp.)。本検討では、必要に応じて熟練した検者が手動で重ね合わせ位置を修正した (図 12)。

解析対象とする画像の採択基準は、測定中の瞬目や眼球運動が認められず (Projection image で black bands や大血管の途絶像が認められない)、撮影画像精度の指標である Quality factor が 60%以上のものとした。



#### 図 12. 眼底写真と OCT 画像の照合

緑の枠線内は、SD-OCT の projection image (三次元画像シグナルを深さ方向に演算・圧縮して得られた疑似眼底写真) を表す。この projection image は、血管の走行をもとに眼底写真と自動的に重ね合わせられ、OCT 画像上の所見と眼底所見を照合するために用いられる。また、撮影中に瞬目が生じた場合には black bands (projection image の欠損部) が、眼球運動が生じた場合には大血管像の途絶像が現れることから、撮影画像の Quality 判定にも用いられる。

### 3) SD-OCT B-scan 画像の解析

水平 B-scan 画像のうち、視神経乳頭を中心を通るライン (3 時~9 時) から大きく離れたものは乳頭外縁の斜め切りとなるため、本検討では 2 時~4 時 (8~10 時) の範囲に含まれる B-scan 画像のみを解析対象とした (図 13B)。SSOH では乳頭の上鼻側方向に低形成を認めるため、2~4 時の範囲の乳頭鼻側外縁 (右眼の場合。左眼では 8~10 時) における RPE・脈絡膜・Border tissue の配置について検討した。また、乳頭を中心とする半径 1.7mm の円周上で 1,024 本の A-scan データをサンプリングし (図 13C)、乳頭周囲 RNFL 厚を測定した。

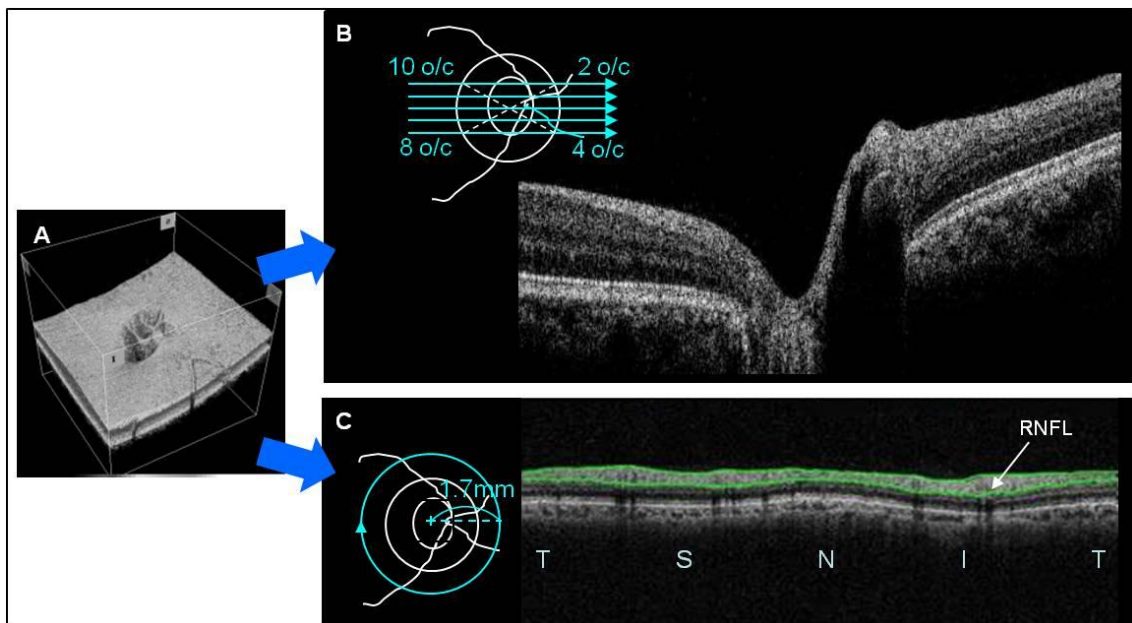
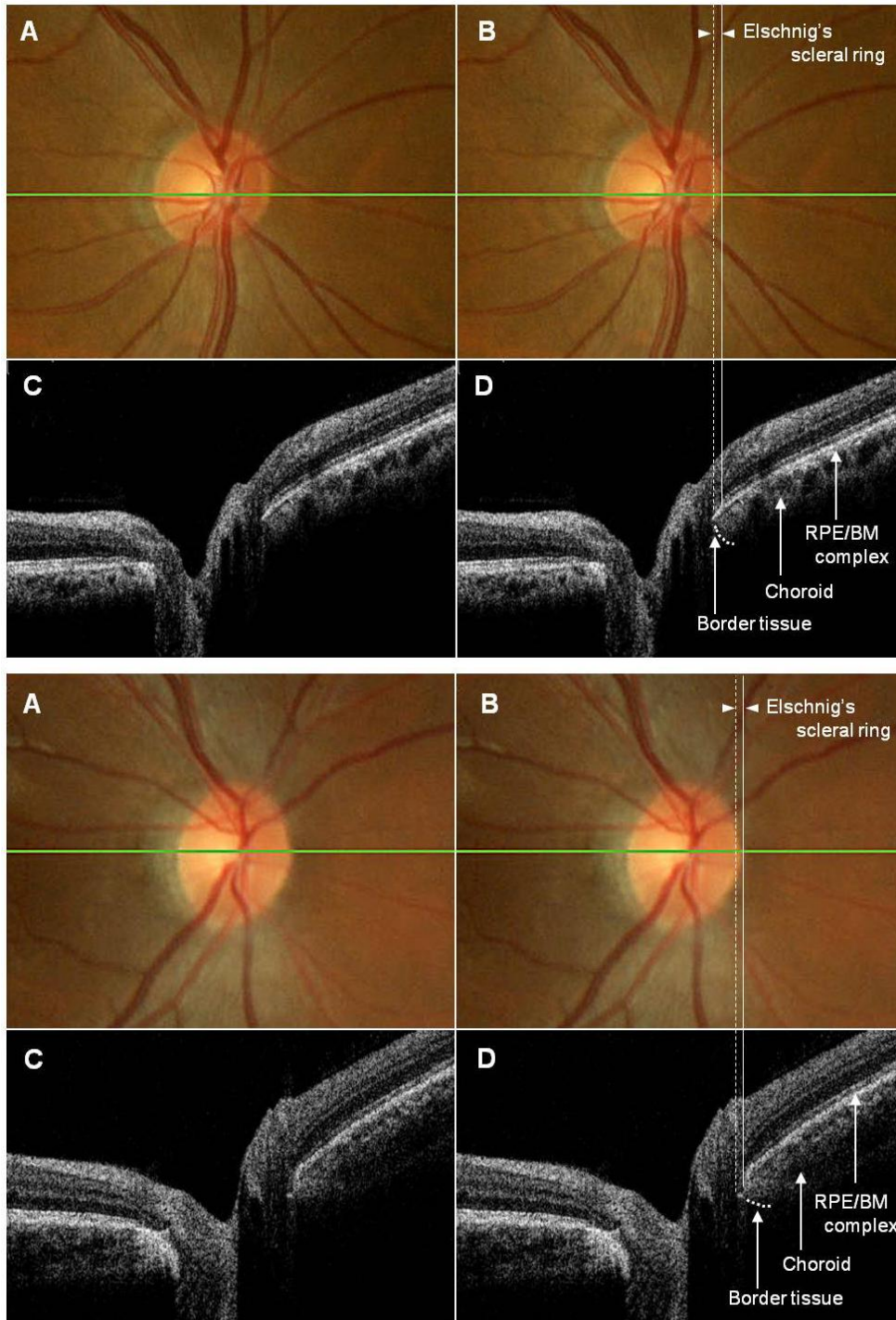


図 13. SD-OCT 画像の解析

三次元画像データ (A) から 2~4 時 (8~10 時) の水平 B-scan 画像 (B) を抽出し、乳頭周囲組織の解剖学的特徴を検討した。また、乳頭を中心とする半径 1.7mm の円周上でサンプリングした 1,024 本の A-scan データ (C) から、乳頭周囲 RNFL 厚を計測した。T; 耳側、S; 上方、N; 鼻側、I; 下方領域。

正常眼 (図 14) の SD-OCT 画像を示す。眼底写真内の緑のラインは、B-scan 画像に対応する位置を示す。網膜の層構造を観察しやすくするため、B-scan 画像は深さ方向を 3 倍に拡大表示している。正常眼では、RPE/BM complex が Border tissue (B-scan 画像で脈絡膜の信号が途絶えるところ)<sup>26)</sup> の断端とほぼ同じ位置で終止する症例 (図 14 上段) と、Border tissue 断端を越えて乳頭内にわずかに伸展する症例 (図 14 下段) が認められ、サル眼の組織所見と一致していた<sup>27)</sup>。いずれの場合も、RPE/BM complex が終止する位置は検眼鏡的な Elschmig's scleral ring 内側と一致し、RNFL 以外の感覚網膜は Elschmig's scleral ring 外側で終止していた。



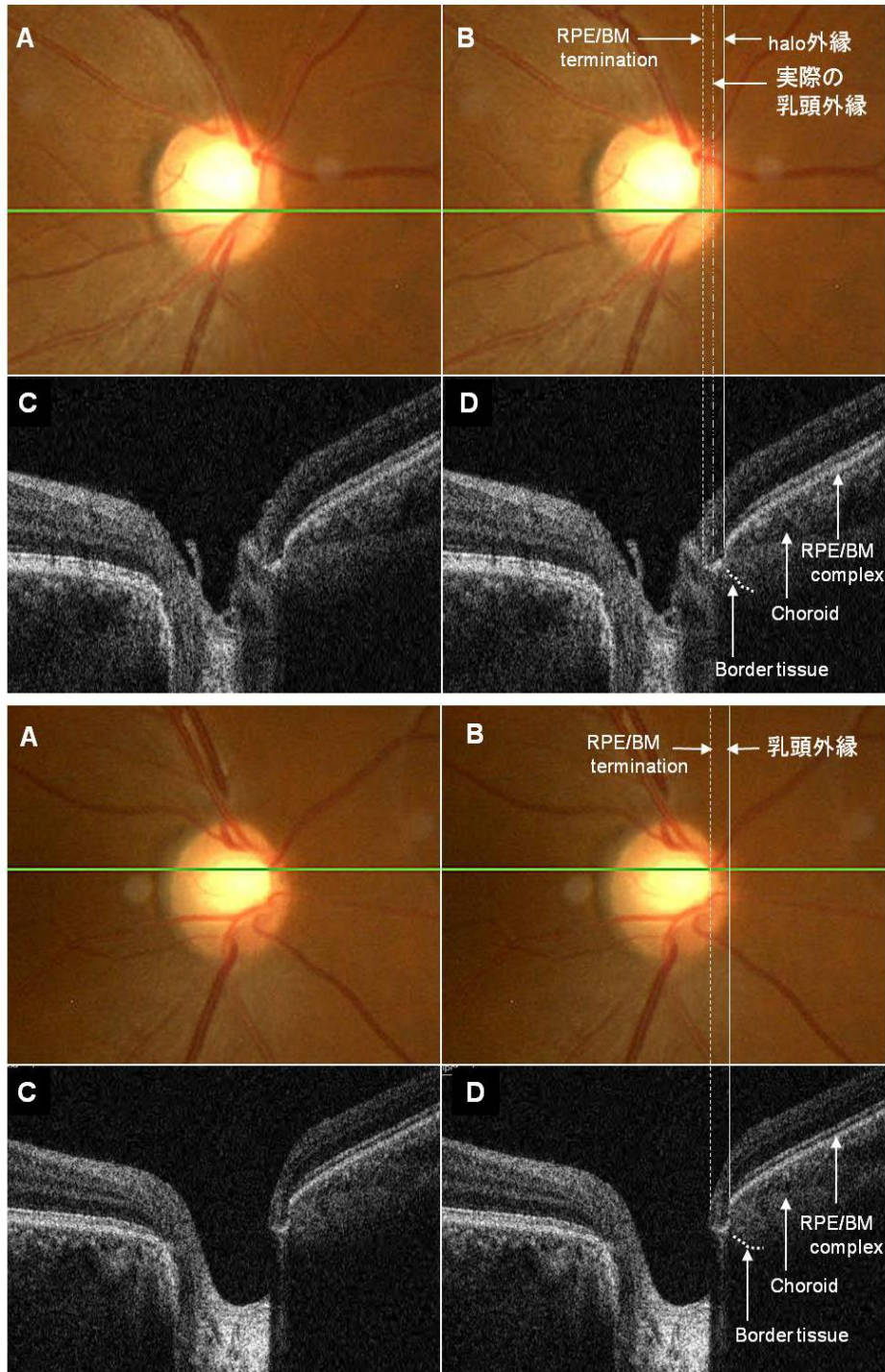


**図 14. 正常眼の SD-OCT 画像**

眼底写真 (A, B) 内の緑のラインは、B-scan 像 (C, D) に対応する部位を示す。正常眼では、RPE/BM complex が Border tissue 断端と同じ位置で終止する症例 (上段) と、Border tissue 断端を越えて乳頭内にわずかに伸展する症例 (下段) が認められる。いずれの場合も、RPE/BM complex が終止する位置は検眼鏡的な Elschnig's scleral ring 内側と、網膜神経線維層以外の感覚網膜が終始する位置は Elschnig's scleral ring 外側と一致する。



SSOH 眼の SD-OCT 画像を示す (図 15)。強膜 halo を伴う症例 (図 15 上段) では Border tissue 断端と強膜 halo 外縁が、RNFL 以外の感覚網膜が終止する所と実際の乳頭外縁がそれぞれ一致しており、強膜 halo は篩状板上に過伸展した感覚網膜に対応していると考えられた。一方、強膜 halo を伴わない症例 (図 15 下段) では Border tissue 断端と乳頭外縁がほぼ一致するものの、境界は不鮮明であった。感覚網膜が過伸展するかどうかは、外顆粒層 (B-scan 画像で網膜外層にある低反射帯。図 5 の OPL) が Border tissue 断端を越えているかどうかで判断すると比較的分かりやすいが、強膜 halo を伴わない SSOH 眼でも RNFL 以外の感覚網膜が篩状板上に僅かに過伸展しており、感覚網膜の過伸展が軽度の場合、検眼鏡的に強膜 halo は不明瞭になると考えられた。いずれの場合も、RPE/BM complex は感覚網膜が終止する位置を越えて、更に乳頭内にまで過伸展していた。

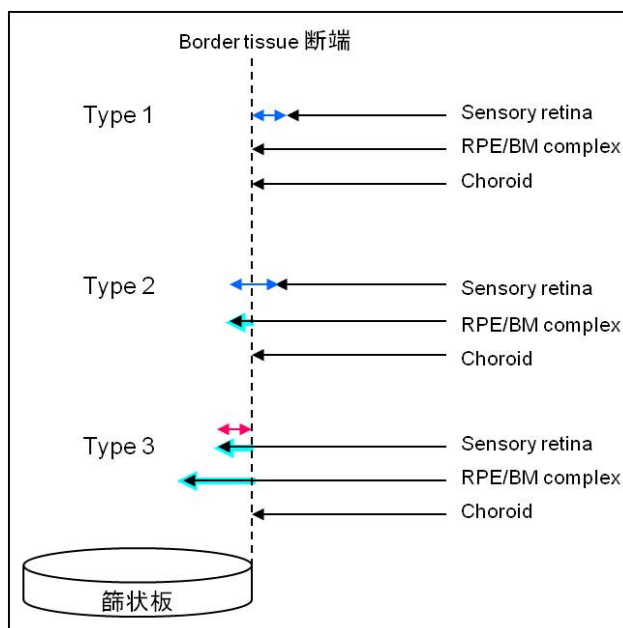


**図 15. SSOH 眼の SD-OCT 画像**

強膜 halo を伴う症例（上段）では Border tissue 断端と強膜 halo 外縁が、RNFL 以外の感覚網膜が終止する所と実際の乳頭外縁が一致している。強膜 halo を伴わない症例（下段）では Border tissue 断端と乳頭外縁がほぼ一致するものの境界は不鮮明で、RNFL 以外の感覚網膜は Border tissue 断端を越えて篩状板上にわずかに過伸展している。いずれの場合も、RPE/BM complex は感覚網膜が終止する位置を越えて、更に乳頭内にまで過伸展している。

これらの結果から、乳頭鼻側外縁における Border tissue、RPE/BM complex、感覚網膜の配置を以下の 3 パターンに分類した (図 16)。

- Type 1: RPE/BM complex と感覚網膜のどちらも、Border tissue 断端を越えて過伸展しない。
- Type 2: RPE/BM complex が Border tissue 断端を越えて篩状板上に過伸展するが、感覚網膜の過伸展は伴わない。
- Type 3 : RPE/BM complex と感覚網膜が、共に Border tissue 断端を越えて篩状板上に過伸展する。



**図 16. 乳頭鼻側外縁の Border tissue, RPE/BM complex, 感覚網膜の配置**  
SD-OCT 所見 (Border tissue 断端を越えて過伸展する部分は水色で示す) と検眼鏡所見 (青矢印; Elschnig's scleral ring、赤矢印; 強膜 halo) との対応を示す。正常眼では RPE/BM complex が Border tissue 断端を越えて過伸展する場合も RNFL 以外の感覚網膜 (Sensory retina) の過伸展は伴わないが (Type 2)、SSOH 眼では RPE/BM complex と Sensory retina が共に過伸展する (Type 3)。

3D OCT 1000 では、撮影前に入力される屈折度数・角膜曲率半径・眼軸長データに基づき、改変 Littman's method<sup>60)</sup> を用いて撮影画像の倍率が補正されており、目的とする病変の正確な大きさを計測できる機能が備わっている (3D OCT 1000, TrueMap Software, ver. 2.1; Topcon Corp.)。本検討では、2~4 時の範囲に含まれる水平 B-scan 画像において、Border tissue 断端を越えた RPE/BM complex の過伸展 (RPE overhanging) の幅を計測し、強膜 halo 陽性群と陰性群での有意差を検討すると共に、低形成の程度との関連を調べるため、乳頭周囲 RNFL 厚 (図 13C) と RPE overhanging の最大幅・平均幅の相関についても検討した。

また、SSOH 34 例 34 眼 (両眼性では片眼をランダムに選択) と正常コントロール 34 例 34 眼における RPE overhanging の頻度および最大幅・平均幅を比較検討した。

#### 4) 統計解析手法

群間比較には Mann-Whitney 検定、割合の差の検定には Fisher 直接確率計算法、2 変数の関連性には Pearson の相関係数を用いた (StatView ver. 5.0 [SAS Institute, Cary, NC])。いずれの解析においても、 $P < 0.05$  (多重比較では Bonferroni 補正) を統計的有意として取り扱った。

## IV-2. 結果

SSOH 34 例 47 眼の臨床背景および検査所見を表 2 に示す。34 例中 17 例 (50%) は両眼性であったが、うち 4 例は片眼に眼疾患の既往 (緑内障 2 例、黄斑前膜 1 例、網膜剥離 1 例) があったため、片眼のみ本検討にエントリーした。

SSOH に特徴的な眼底所見の頻度は、網膜中心動脈の上方偏位 32 眼 (68%)、乳頭上方の強膜 halo 18 眼 (38%)、上方 rim の蒼白化 9 眼 (19%)、上方 rim の狭細化 39 眼 (83%)、鼻上方の幅広い NFLD 47 眼 (100%) であり、全例に認められたのは既報<sup>38)</sup>と同様に NFLD だけであった。視野障害のパターンは、下方の横断性視野欠損 25 眼 (53%)、下鼻側の楔型欠損 9 眼 (19%)、下耳側の楔型欠損 9 眼 (19%)、鼻側の楔型欠損 11 眼 (23%) であった。

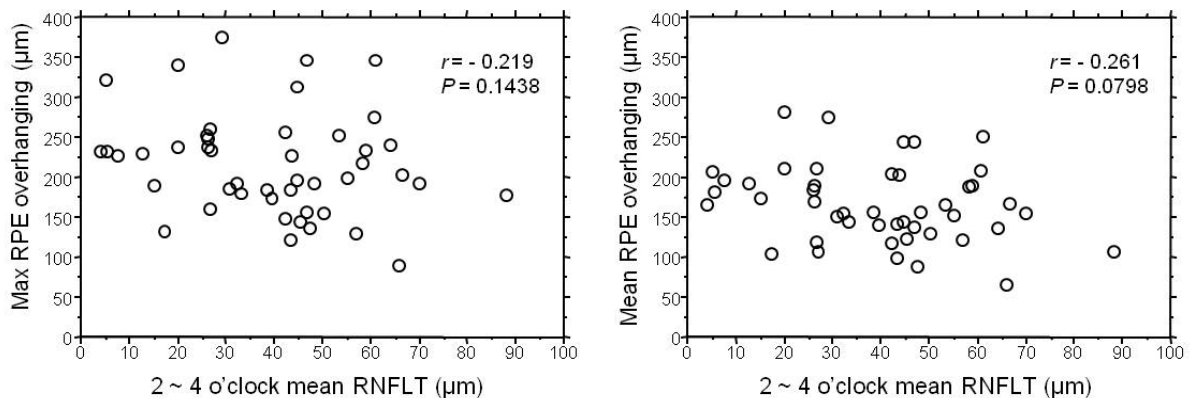
### 1) 強膜 halo 陽性群と陰性群の比較

一眼につき調べた B-scan 数は、強膜 halo 陽性群  $15.9 \pm 2.3$  (range, 12 ~ 20)、陰性群  $15.6 \pm 2.6$  (range 11 ~ 22) で、両群間に有意差は無かった ( $P = 0.6904$ )。強膜 halo 陽性群と陰性群の間で、年齢・性別・屈折・眼軸長・無治療時の平均眼圧・ハンフリー視野検査の mean deviation (MD) 値・眼底所見の頻度・視野障害のパターンに有意差を認めなかった ( $P > 0.1$ )。

RPE overhanging は強膜 halo 陽性群・陰性群ともに全例で陽性であり、その

最大幅は強膜 halo 陽性群が陰性群よりも有意に大きかったが ( $242.8 \pm 63.6 \mu\text{m}$  [range 129 ~ 374] vs.  $198.9 \pm 59.5 \mu\text{m}$  [range 89 ~ 345];  $P < 0.05$ )、平均幅は両群間に有意差を認めなかった ( $178.0 \pm 48.7 \mu\text{m}$  [range 106 ~ 276] vs.  $158.0 \pm 47.2 \mu\text{m}$  [range 66 ~ 280];  $P = 0.1917$ )。

SSOH 眼の乳頭周囲 RNFL 厚は、1~12 時の全 sector において強膜 halo 陽性群と陰性群の間で有意差は認められなかった ( $P > 0.1$ )。2~4 時の平均 RNFL 厚が薄い (低形成が強い) ほど RPE overhanging の最大幅・平均幅は大きくなる傾向を認めたが、両者の相関は統計学的有意に至らなかった (図 17)。



**図 17. 乳頭周囲 RNFL 厚と RPE overhanging の相関**

SSOH 眼における RPE overhanging の幅は、2~4 時の平均 RNFL 厚が薄いほど大きくなる傾向があったが、両者の相関は有意に至らなかった。r = Pearson's correlation coefficient.

表 2. SSOH 患者の臨床背景および検査所見

	強膜 halo		P 値*
	陽性 (18 眼)	陰性 (29 眼)	
年齢 (歳)	31.8 ± 16.5	40.0 ± 14.9	0.0777
性別 (男 : 女)	5 : 13	9 : 20	>0.9999†
屈折(diopters)	-4.4 ± 2.5	-3.8 ± 2.3	0.4632
眼軸長 (mm)	25.2 ± 1.0	25.4 ± 1.0	0.2985
平均眼圧 (mmHg)	15.0 ± 2.6	14.4 ± 2.9	0.4603
HFA MD (dB)	-4.7 ± 4.4	-3.7 ± 2.8	0.6771
<b>眼底所見の頻度</b>			
網膜中心動脈の上方偏位	12 (66.7%)	20 (69.0%)	>0.9999†
上方 rim の蒼白化	4 (22.2%)	5 (17.2%)	0.7155†
上方 rim の狭細化	15 (83.3%)	24 (82.8%)	>0.9999†
鼻上方の幅広い NFLD	18 (100%)	29 (100%)	>0.9999†
<b>視野障害のパターン (同一眼に複数パターンの合併あり)</b>			
下方の横断性視野欠損	11 (61.1%)	14 (48.3%)	0.5488†
下鼻側の楔型視野欠損	3 (16.7%)	6 (20.7%)	>0.9999†
下耳側の楔型視野欠損	3 (16.7%)	6 (20.7%)	>0.9999†
鼻側の楔型視野欠損	3 (16.7%)	8 (27.6%)	0.4921†
<b>SD-OCT B-scan 画像所見</b>			
RPE overhanging の最大幅 (μm)	242.8 ± 63.6	198.9 ± 59.5	<b>0.0223</b>
RPE overhanging の平均幅 (μm)	178.0 ± 48.7	158.0 ± 47.2	0.1917
<b>乳頭周囲 RNFL 厚 (μm)</b>			
1 o'clock	43.6 ± 25.0	43.8 ± 24.5	0.9913
2 o'clock	40.1 ± 23.1	42.0 ± 26.0	0.6695
3 o'clock	38.9 ± 20.8	36.1 ± 23.5	0.8011
4 o'clock	46.7 ± 29.1	41.9 ± 23.0	0.5322
5 o'clock	81.3 ± 33.1	76.1 ± 23.7	0.3812
6 o'clock	116.7 ± 34.4	111.1 ± 20.8	0.2690
7 o'clock	131.1 ± 33.4	128.4 ± 19.4	0.3466
8 o'clock	79.4 ± 16.4	84.1 ± 22.1	0.6223
9 o'clock	58.5 ± 8.9	61.1 ± 15.5	0.9041
10 o'clock	70.1 ± 14.2	77.9 ± 18.6	0.2503
11 o'clock	82.6 ± 34.9	91.2 ± 24.8	0.4568
12 o'clock	50.7 ± 27.0	55.8 ± 21.1	0.3810

\*; Mann-Whitney 検定、†; Fisher の直接確率計算法.

## 2) SSOH 群と正常コントロール群の比較

SSOH 群と、年齢・屈折をマッチした正常コントロール群の臨床背景および検査所見を表 3 に示す。一眼につき調べた B-scan 数は SSOH 群よりも正常コントロール群のほうが有意に多く ( $15.9 \pm 2.2$  [range, 12 ~ 20] vs.  $17.2 \pm 2.1$  [range 12 ~ 21],  $P < 0.05$ )、SSOH 眼の乳頭が小さいことを反映していると考えられた。

RPE overhanging は SSOH 群全例に認められ、正常コントロール群よりも有意に高頻度であったが (34 眼 [100%] vs. 28 眼 [82.4%],  $P < 0.05$ )、正常コントロール群でも 8 割以上と高率に認められることが分かった。一方、RPE overhanging の幅は SSOH 群のほうが正常コントロール群よりも最大幅 ( $219.2 \pm 65.7 \mu\text{m}$  [range 89 ~ 374] vs.  $66.5 \pm 35.4 \mu\text{m}$  [range 0 ~ 108];  $P < 0.0001$ )・平均幅 ( $166.5 \pm 51.7 \mu\text{m}$  [range 66 ~ 280] vs.  $26.6 \pm 22.4 \mu\text{m}$  [range 0 ~ 85];  $P < 0.0001$ ) とともに著明に大きかった。

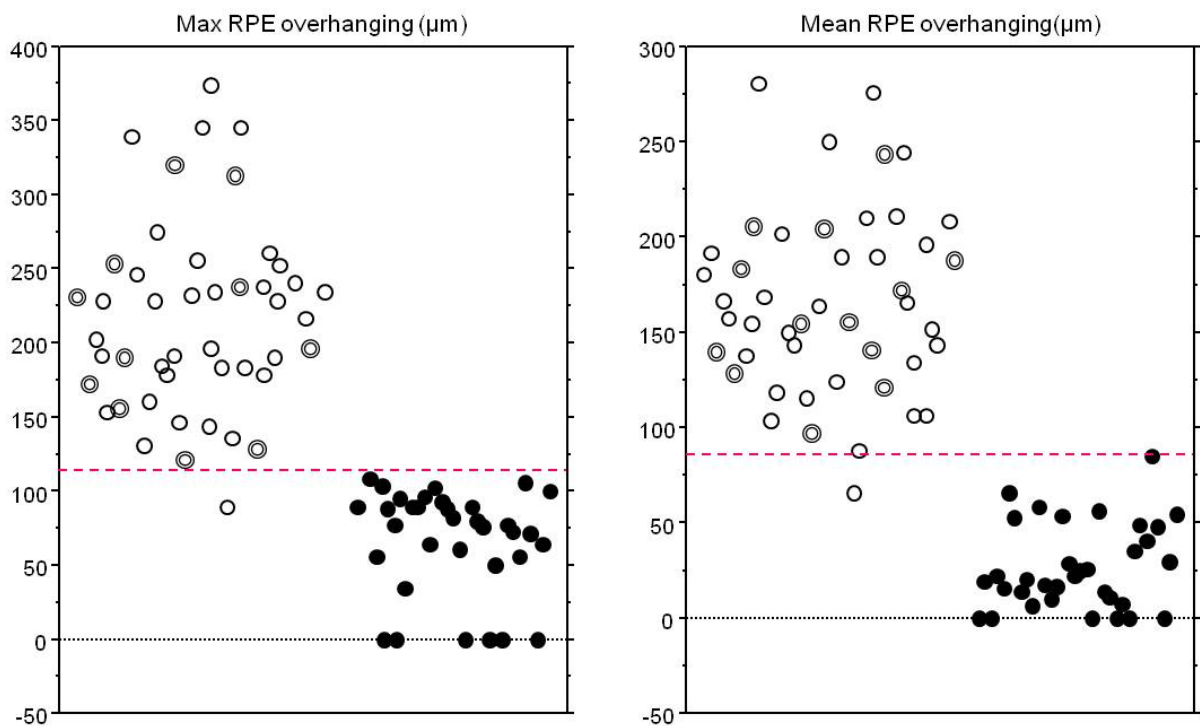
**表 3. SSOH 群および正常コントロール群の臨床背景と検査所見**

	SSOH (34 例 34 眼)	Control (34 例 34 眼)	P 値*
年齢 (歳)	$37.4 \pm 16.6$	$37.0 \pm 15.5$	matched
屈折(diopters)	$-3.8 \pm 2.2$	$-4.0 \pm 2.2$	matched
性別 (男 : 女)	13 : 21	23 : 11	0.0280†
眼軸長 (mm)	$25.3 \pm 1.0$	$25.2 \pm 1.1$	0.6324
RPE overhanging	34 (100%)	28 (82.4%)	0.0246†
RPE overhanging の最大幅 ( $\mu\text{m}$ )	$219.2 \pm 65.7$	$66.5 \pm 35.4$	< 0.0001
RPE overhanging の平均幅 ( $\mu\text{m}$ )	$166.5 \pm 51.7$	$26.6 \pm 22.4$	<0.0001

\*; Mann-Whitney 検定、†; Fisher の直接確率計算法.



SSOH 34 例 47 眼および正常コントロール 34 例 34 眼の RPE overhanging 幅の散布図を示す (図 18)。Receiver operating characteristic (ROC) 曲線をもとに算出した cut-off 値は、RPE overhanging の最大幅 115 $\mu\text{m}$ 、平均幅 86 $\mu\text{m}$  (ともに感度 98%、特異度 100%) であり、Area under the curve (AUC) はそれぞれ 0.994 (95% 信頼区間; 0.980~1.007) および 0.999 (0.995~1.002) であった (表 4)。



**図 18. SSOH 眼と正常コントロール眼の RPE overhanging**

Open circle; SSOH 眼 (double circle は両眼性の場合の他眼), closed circle; 正常コントロール眼。赤線は cut-off 値 (max RPE = 115 $\mu\text{m}$ , mean RPE = 86 $\mu\text{m}$ ) を示す。

**表 4. SSOH 診断のための RPE overhanging 幅の cut-off 値**

	AUC	95%信頼区間	感度	特異度	Cut-off 値
<b>SSOH 47 眼</b>					
RPE overhanging の最大幅	0.994	0.980~1.007	97.8%	100%	114.5 $\mu\text{m}$
RPE overhanging の平均幅	0.999	0.995~1.002	97.8%	100%	86.4 $\mu\text{m}$
<b>SSOH 34 眼</b>					
RPE overhanging の最大幅	0.991	0.973~1.010	97%	100%	119.5 $\mu\text{m}$
RPE overhanging の平均幅	0.998	0.993~1.003	97%	100%	86.4 $\mu\text{m}$

### IV-3. 小括および第一部の考察

本検討では、SSOH 眼における乳頭外縁部の解剖を SD-OCT を用いて詳細に検討し、SSOH 眼では強膜 halo の有無に関わらず、全例に著明な RPE/BM complex の過伸展 (RPE overhanging) を認めることが初めて明らかとなった (図 16 Type 3)。また、強膜 halo は Border tissue 断端を越えて篩状板上に過伸展した感覚網膜に対応しており、強膜 halo が部分的な Double ring sign であることが裏付けられた。Unoki らは Time-domain OCT を用いた SSOH 5 例 7 眼の検討で、上方の乳頭外縁を越えた RPE の過伸展が 2 眼 (28.6%) に認められたと報告している<sup>61)</sup>。本検討では SD-OCT の高い組織解像度によって、RPE overhanging の診断能が向上したと考えられる。

視神経の正常な発生過程において RGC およびその軸索は一旦過剰に発生するが、標的細胞である外側膝状体ニューロンとシナプスが形成されたものだけが生き残り、残りの軸索はアポトーシスによって淘汰される<sup>62)</sup>。視神経低形成では、視交叉部の構造異常や腫瘍によって軸索が外側膝状体に到達するのが妨げられたり、いったん形成された軸索やシナプスが頭蓋内の何らかの異常によって逆向性に変性することにより、RGC のアポトーシスが過剰に起こると考えられている<sup>63)</sup>。典型的な低形成乳頭は Double ring sign を伴った小乳頭を呈するが、脳室周囲白質軟化症 (出生前～出生後までの脳室周囲白質に起こる虚血

性脳病変) に合併した視神経低形成眼の検討から、RGC が傷害された時期によって乳頭の形態が異なることが示唆されている<sup>64,65)</sup>。すなわち、胎齢 29 週以前では、軸索数の減少に網膜・脈絡膜・強膜などの乳頭周囲組織が順応して小乳頭となるが、胎齢 29 週～34 週では乳頭周囲組織の可塑性が低下するため、正常な大きさの乳頭に陥凹拡大を来し、胎齢 34 週以降では成人期の RGC 障害と同様に、正常大の視神経に蒼白を来すことが示唆されている。本検討の SSOH 眼において、網膜のうち RPE/BM complex だけが感覚網膜の終止する位置を越えて更に過伸展していた理由は不明であるが、乳頭 rim は RGC 軸索以外にもグリア細胞・星状膠細胞・毛細血管などの組織によって構成されており、これらの組織によって RGC の喪失分に見合うだけの感覚網膜の過伸展が妨げられているのかもしれない。

小乳頭を伴う低形成乳頭に認められる Double ring sign は、篩状板上に過伸展した網膜に相当することが摘出眼の病理組織の検討結果から分かっているが<sup>33,34)</sup>、必ずしも全例で認められる訳ではない<sup>35)</sup>。SSOH 眼も強膜 halo を伴う場合と伴わない場合があるが、本検討では SSOH 眼のうち強膜 halo 陽性群と陰性群の間に視野障害の程度や RNFL 厚の有意差は認められず、強膜 halo の有無と視神経低形成の程度は無関係であることが示唆された。強膜 halo は篩状板上に過伸展した感覚網膜に対応する (つまり部分的な Double ring sign) ことが本検討によって初めて明らかとなったが、強膜 halo を伴わない SSOH 眼にも感覚網

膜の過伸展は僅かに存在しており、篩状板外縁と実際の乳頭外縁のギャップが小さいと強膜 halo が不明瞭になると考えられた。一方、SSOH 眼の RPE overhanging は 2~4 時の平均 RNFL 厚が薄いほど大きくなる傾向があり、視神経低形成の程度を反映することが示唆された。RPE overhanging と平均 RNFL 厚の相関が有意に至らなかった理由として、以下の 2 つの可能性が考えられる。第一に、耳側 sector 以外の視神経乳頭は網膜中心動静脈の枝が多く、乳頭面上の血管や穿通枝によって RPE/BM complex の信号が途中で妨げられ、RPE overhanging を正確に測定できない場合があると考えられる。第二に、本検討では SD-OCT の horizontal raster scan protocol を用いたため、乳頭上方の RPE overhanging を計測することができなかった。SSOH 眼では乳頭上鼻側の低形成が最も強く、垂直 B-scan や乳頭を中心とする放射状 B-scan を用いて上方～上鼻側 sector の RPE overhanging を測定すれば、有意な相関が認められるかもしれない。

本検討では、SSOH 群と年齢・屈折をマッチさせた正常コントロール群でも 82.4% と高頻度に RPE overhanging が認められたが、最大幅・平均幅ともに正常コントロール群のほうが SSOH 群よりも有意に小さく、また SSOH 群とは異なり、感覚網膜の過伸展は伴っていなかった (図 16 Type 2)。Strouthidis ら<sup>27)</sup> はサル正常眼の視神経乳頭を三次元再構成病理組織図を用いて検討し、Border tissue を越えた BM の過伸展は上方・鼻側 (共に 43%)、下鼻側 (39%)、上鼻側

(36%)、耳側 (29%)、耳下側 (25%)、耳上側 (21%) の順に多いことを報告した。

これは視神経の部分低形成が上方・鼻側 sector に多い<sup>35-37,66)</sup> ことと一致しており、視神経乳頭の発生過程で上方～鼻側 sector の RGC が選択的に淘汰される傾向があることを示しているのかもしれない。

本検討の結果から、SD-OCT の B-scan 画像で著明な RPE overhanging を認める場合は、視神経(部分)低形成の存在を強く示唆する所見であり、従来 SD-OCT で乳頭外縁の指標として用いられてきた RPE-tip や BM 断端ではなく、RNFL 以外の感覚網膜が終始する位置を乳頭外縁の指標として乳頭形状パラメータを測定するべきと考えられた。ROC 曲線をもとに算出した SSOH 診断のための cut-off 値は、RPE overhanging の最大幅 115 $\mu$ m、平均幅 86 $\mu$ m (ともに感度 98%、特異度 100%) であったが、cut-off 値が適正であるかどうかを調べるには更に多数例の検討が必要である。

## V. 第二部

### 乳頭周囲網脈絡膜萎縮 (peripapillary chorioretinal atrophy: PPA) 陽性眼における耳側乳頭外縁部の解剖についての検討

#### V-1. 方法

本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 1971, 2384)。また、ヘルシンキ宣言に基づいて事前に研究の主旨と内容を説明し、文書による同意が得られた被検者に対して検査を施行した。

##### 1) 対象

対象は、東京大学医学部附属病院眼科に通院中の、PPA zone- $\beta$  (PPA- $\beta$ ) を有する広義開放隅角緑内障 (primary open-angle glaucoma: POAG) 84 眼、および近視眼を含む正常コントロール 63 眼である。全症例に対し、自動屈折計 (ARK-900, Nidek, Japan) による自然瞳孔下での他覚的屈折検査、矯正視力 (LogMAR) 測定、細隙灯顕微鏡検査、ゴールドマン圧平式眼圧計による眼圧測定、隅角検査、眼底検査、光学式眼軸長測定装置 (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) による眼軸長測定、ステレオ眼底カメラ (WX-1 3D Fundus Camera, Kowa, Tokyo, Japan) および SD-OCT (3D OCT 1000 version 2.13, Topcon Corp., Tokyo,

Japan) による眼底撮影を行った。視野測定にはハンフリー自動視野計 (Carl Zeiss Meditec) の中心閾値 30-2 SITA-Standard プログラムを用い、固視不良・偽陽性・偽陰性のいずれかが 20%以上を示した症例は除外した。全ての検査データは、互いに 6 ヶ月以内に測定したものを解析に使用した。

POAG および PPA-β の有無の診断は、ステレオ眼底写真および視野検査の結果をもとに、3 名の緑内障外来担当医 (KH, AT, MA) が合議のうえ判定した。表 4 に診断および除外基準を示す。POAG の診断は緑内障診療ガイドライン<sup>6)</sup> に準じ、正常開放隅角かつ視神経乳頭と RNFL に緑内障性形態的变化を有し、それに対応した視野異常を伴う症例とした。

また健常人ボランティアの中から、矯正視力 1.0 以上、ハンフリー視野検査において信頼性のある結果が得られ、Anderson and Patella の分類<sup>59)</sup> によって異常を認めない症例を正常対照群として抽出し、POAG 群・正常対照群各 100 例中、検眼鏡的に PPA-β が明らかな症例 (84 眼 vs. 63 眼,  $P = 0.0012$ ; Fisher's exact test) を研究対象とした。両眼が診断基準に合致した場合は、片眼をランダムに選択した。



表 4. POAG および PPA-β の有無の診断および除外基準

POAG	眼底所見	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 垂直 C/D 比の拡大</li> <li>2) rim の菲薄化</li> <li>3) NFLD</li> </ol> <p>1)~3) の何れか、または全てを有する。</p>
	視野所見	<p>ハンフリー視野のパターン偏差 (被検者の予測正常視野からの偏差) 確率プロットにおいて</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <math>P &lt; 5\%</math> の点が最周辺部以外の部位に 3 つ以上隣接して存在し、かつそのうち 1 点が <math>P &lt; 1\%</math> である場合</li> <li>2) (修正) パターン標準偏差が <math>P &lt; 5\%</math></li> <li>3) 緑内障半視野テストが正常範囲外</li> </ol> <p>1)~3) の何れかを満たす。</p>
PPA-β		<p>乳頭耳側における PPA zone β (RPE・脈絡膜の萎縮により、強膜が透見される部位) の水平幅が、乳頭縁における大血管の径よりも明らかに広い。</p>
除外基準		<p>著明な傾斜乳頭、等価球面度数で -8 diopters 以上の近視眼、高眼圧 (<math>\geq 22\text{mmHg}</math>)*、狭隅角、偽落屑症候群、軽度の白内障を除く眼疾患・神経疾患を有する患者、内眼手術既往症例。</p>

\*; POAG については除外項目としない。

## 2) SD-OCT の撮影プロトコール

本検討では、3D OCT 1000 version 2.13 (Topcon Corp., Tokyo, Japan) の horizontal raster scan protocol (測定範囲 6×6mm, 512×128 A-scans) により、視神経乳頭部の撮影を行った (図 5B)。撮影画像の採択基準は IV-2) と同様である。

### ① 眼底像の解析

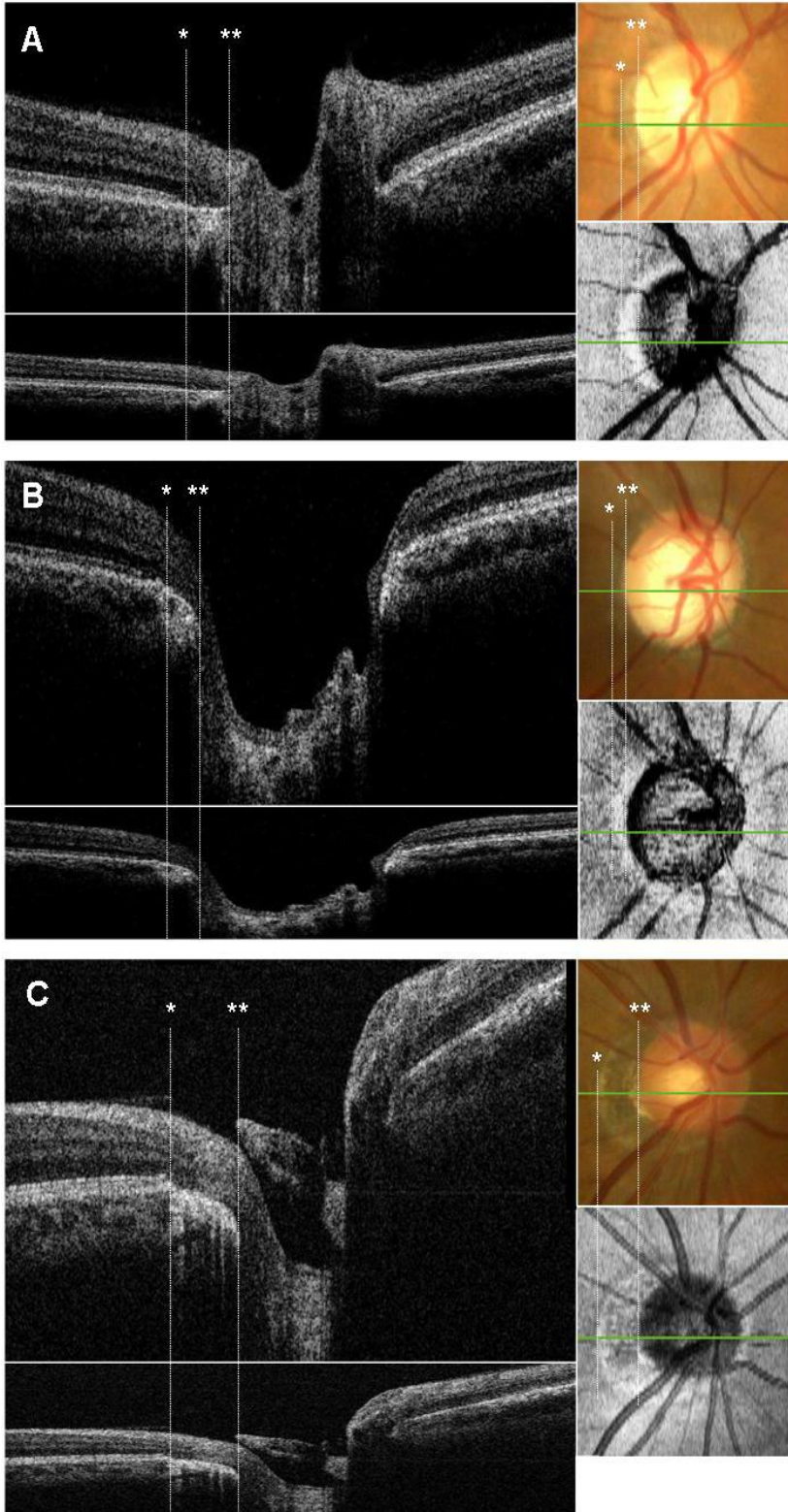
3D OCT 1000 では、撮影前に入力される屈折度数・角膜曲率半径・眼軸長データに基づき、改変 Littman's method<sup>60)</sup> を用いて撮影画像の倍率を補正する機能が備わっている。本検討では、3D OCT 1000 内臓の面積計測機能を用いて PPA-β の面積を二次元的に計測した。Zone α の外縁を検眼鏡的に同定することはしばしば困難であるため、本検討では zone β の面積のみを解析対照とした。

### ② SD-OCT B-scan 画像の解析

水平 B-scan 画像のうち、視神経乳頭の中心を通るライン (3 時~9 時) から大きく離れたものは乳頭外縁の斜め切りとなるため、本検討では 2 時~4 時 (8~10 時) の範囲に含まれる B-scan 画像のみを解析対象とした (図 13B)。PPA は乳頭耳側~耳下側に多く認められるため<sup>41,58)</sup>、8~10 時の範囲の乳頭耳側外縁 (右眼の場合。左眼では 2~4 時) における RPE・脈絡膜・Border tissue の配置について検討した。

PPA-β 陽性眼の SD-OCT 画像を示す (図 19)。RPE/BM complex および視細胞内節外節ライン (IS/OS) は PPA-β 外縁で終止し、PPA-β 内には RPE/BM complex レベルの高さに、後方エコーを伴う高輝度の組織 (本検討では PPA bed と定義) を認めた。PPA-β 内は、通常 RPE によってブロックされる測定光が組織の深部にまで到達するため、B-scan 画像では後方エコーを伴い、projection image では PPA-β の範囲に一致した高輝度リングとして描出されることが考えられる<sup>67)</sup>。PPA-β 陽性眼では、この後方エコーのために B-scan 画像上で Border tissue の位置を同定することが困難であったが、PPA bed の信号が途絶えるところが検眼鏡的な乳頭外縁と全症例で良く一致していた。

PPA bed の表面には、RPE/BM complex と連続性があり、乳頭外縁で終止する薄い高輝度ラインが認められる場合があり、このラインは加齢性変化に伴って認められる肥厚した BM であると推測された<sup>42)</sup>。BM には乳頭外縁に向かって平坦に伸びるもの (straight BM; 図 19A) と、陥凹方向に向かって下方に彎曲するもの (curved BM; 図 19B) があった。その他の症例では PPA-β 内に BM は認められず (BM defect; 図 19C)、RPE/BM complex よりも僅かに下に、厚みを持った急峻なスロープ状の組織が認められた。



**図 19. PPA 陽性眼の SD-OCT 画像**

左列はオリジナルおよび深さ方向を 3 倍拡大した B-scan 画像、右列はカラー眼底写真および projection image (緑のラインは B-scan 画像の位置) を示す。RPE/BM complex および IS-OS ラインは PPA- $\beta$  外縁 (\*) で終止し、PPA- $\beta$  内に

は RPE/BM complex レベルの高さに後方エコーを伴う高輝度の組織 (PPA bed) を認めた。PPA-β 陽性眼では、この後方エコーのため B-scan 画像上で Border tissue の同定が困難であったが、PPA bed の終止する位置と検眼鏡的な乳頭外縁 (\*\*\*) が全症例で一致していた。PPA-β 陽性眼は、PPA bed の形態によって straight-BM-type (A), curved-BM-type (B), BM-defect-type (C) に分類できた。

本検討では、PPA bed の形態によって PPA-β 陽性眼を以下の subtype に分類した。平坦、カーブなどの形態を評価する際には、深さ方向を拡大しないオリジナルの B-scan 画像を用いた。また PPA-β 外縁側に BM が認められても、乳頭外縁よりも手前に終止する場合には BM defect と判定した。

- Straight-BM-type; 8~10 時の全 B-scan が straight BM である。
- Curved-BM-type; 8~10 時の半数以上の B-scan が curved BM である。

(一部の B-scan が straight BM の場合も含まれる)。

- BM-defect-type; 8~10 時の全 B-scan が BM defect である。

これらの三次元的な PPA の形態と関連する背景因子について検討するため、多重ロジスティック回帰分析を行った。説明変数は年齢・性別・屈折値 (等価球面度数) ・ PPA-β の面積 ・ 無治療時の平均眼圧 ・ POAG の有無とし、個々の PPA subtype 毎にオッズ比および 95%信頼区間を算出した。等価球面度数と眼軸長は互いに強く相関しており ( $r = 0.77, P < 0.005$ )、両者を共に説明変数と

して用いることは問題と考えられたため、本検討では近視と臨床的により直接関連する屈折値を説明変数として採用した。

PPA- $\beta$  を有さない眼 (または部位) では、RNFL 以外の感覚網膜は乳頭外縁に終止する。一方、PPA- $\beta$  内では RPE だけでなく、RNFL 以外の感覚網膜も高頻度で乳頭外縁より手前に終止していた。深さ方向を 3 倍に拡大した B-scan 画像を用いて網膜各層が終止する位置を判定し、POAG 群と正常コントロール群で網膜各層の PPA- $\beta$  内での消失頻度に差が認められるか検討した。

### 3) 統計解析手法

群間比較には Mann-Whitney 検定、割合の差の検定には Fisher 直接確率計算法を用いた (StatView ver. 5.0 [SAS Institute, Cary, NC])。PPA の三次元的な形態と関連する背景因子の検討には、既述の如く多重ロジスティック回帰分析を用いた (PASW statistics, ver. 18 [IBM, Armonk, NY])。いずれの解析においても、 $P < 0.05$  (多重比較では Bonferroni 補正) を統計的有意として取り扱った。

## V-2. 結果

PPA-β 陽性眼の臨床背景および検査所見を表 5 に示す。一眼につき調べた B-scan 数は、POAG 群  $13.9 \pm 4.5$  (range, 7 ~ 27)、正常コントロール群  $14.1 \pm 5.4$  (range 7 ~ 27) で、両群間に有意差は無かった ( $P = 0.6656$ )。

**表 5. PPA-β 陽性眼の臨床背景および検査所見**

	POAG 群 (n = 84)	Control 群 (n = 63)	P 値*
年齢 (歳)	$55.1 \pm 11.0$	$55.5 \pm 11.1$	0.9766
性別 (男 : 女)	34 : 50	42 : 21	0.0026†
屈折 (diopters)	$-2.5 \pm 2.1$	$-1.6 \pm 1.8$	0.0141
眼軸長 (mm)	$24.57 \pm 1.09$	$24.33 \pm 1.16$	0.1565
PPA-β の面積 (mm <sup>2</sup> )	$1.04 \pm 0.55$	$0.78 \pm 0.50$	0.0016
平均眼圧 (mmHg)	$16.9 \pm 3.7$	$13.9 \pm 2.1$	< 0.0001
HFA MD (dB)	$-6.5 \pm 5.2$	$-0.2 \pm 1.2$	< 0.0001
<b>PPA subtype の頻度</b>			
Straight-BM-type	14 (16.7 %)	27 (42.9 %)	0.0007†
Curved-BM-type	19 (22.6 %)	8 (12.7 %)	0.1379†
BM-defect-type	51 (60.7%)	28 (44.4%)	0.0659†
<b>PPA-β 内での網膜各層の消失頻度</b>			
GCL	51 (61%)	41 (65%)	0.61†
IPL	52 (62%)	42 (67%)	0.60†
OPL	56 (67%)	46 (73%)	0.47†
ELM	82 (98%)	58 (92%)	0.14†
IS/OS	84 (100%)	63 (100%)	>0.9999†
RPE/BM complex	84 (100%)	63 (100%)	>0.9999†

\*; Mann-Whitney 検定、†; Fisher の直接確率計算法。

GCL; 網膜神経節細胞層, IPL; 内網状層, OPL; 外網状層, ELM; 外境界膜, IS/OS; 視細胞内節-外節ライン, RPE/BM complex; 網膜色素上皮-Bruch 膜複合体。

POAG 群は正常コントロール群よりも女性の割合が高く、近視が強く、PPA-β 面積が有意に大きかった ( $P < 0.05$ )。PPA subtype は straight-BM-type が正常コントロール群に多く認められたが ( $P < 0.001$ )、その他の subtype の頻度は両群間に有意差を認めなかった。PPA-β 内では、POAG 群・正常コントロール群ともに RPE/BM complex, IS/OS line が全症例で乳頭外縁よりも手前で消失していた。その他の層では網膜の外層ほど高率に消失する傾向が認められたが、POAG 群・正常コントロール群で網膜各層の消失頻度に有意差を認めなかった ( $P > 0.05/5 [= 0.01]$ )。

PPA subtype 毎の網膜各層の消失頻度を表 6 に示す。POAG 群・正常コントロール群ともに、ELM より外層では PPA subtype ごとの有意差を認めなかったが、GCL ~ OPL は POAG 群・正常コントロール群ともに BM-defect-type PPA でより高頻度で消失していた ( $P < 0.01$ , chi-square test)。

**表 6. PPA subtype 毎の網膜各層の消失頻度**

		Straight-BM-type	Curved-BM-type	BM-defect-type	<i>P</i> 値*
<b>POAG</b>	GCL	2 (14%) of 14 eyes	4 (21%) of 19 eyes	45 (88%) of 51 eyes	< 0.0001
	IPL	2 (14%)	5 (26%)	45 (88%)	< 0.0001
	OPL	3 (21%)	7 (37%)	46 (90%)	< 0.0001
	ELM	13 (93%)	18 (95%)	51 (100%)	0.1931
<b>Control</b>	GCL	13 (48%) of 27 eyes	3 (38%) of 8 eyes	25 (89%) of 28 eyes	< 0.0001
	IPL	14 (52%)	3 (38%)	25 (89%)	0.0014
	OPL	18 (67%)	3 (38%)	25 (89%)	0.0089
	ELM	25 (93%)	6 (75%)	27 (96%)	0.2182

\*; Chi-square test.



多重ロジスティック回帰分析の結果を表 7 に示す。Straight-BM-type は POAG を合併しないこと および大きい屈折値との関連が認められ、緑内障や近視を伴わない PPA 眼に特徴的な形態であることが示唆された。Curved-BM-type は POAG を合併すること および大きい屈折値との関連が認められ、緑内障眼に特徴的な PPA の形態であることが示唆された。一方、BM-defect-type は小さい屈折値とのみ関連性が認められ、近視に伴う PPA (近視性 conus) に特徴的な形態であることが示唆された。

**表 7. PPA subtype と関連する背景因子**

	Straight-BM-type			Curved-BM-type			BM-defect-type		
	OR	95% CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年齢	1.03	0.98-1.07	0.23	0.99	0.94-1.05	0.76	0.98	0.93-1.02	0.27
女性	0.49	0.19-1.24	0.13	1.00	0.30-3.37	0.99	1.89	0.67-5.28	0.23
屈折値	<b>1.43</b>	<b>1.09-1.87</b>	<b>0.009</b>	<b>3.02</b>	<b>1.87-4.88</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.34</b>	<b>0.23-0.49</b>	<b>&lt;0.001</b>
PPA 面積	0.52	0.20-1.35	0.18	0.55	0.16-1.94	0.35	2.33	0.83-6.53	0.11
平均眼圧	1.06	0.93-1.21	0.40	1.00	0.85-1.19	0.98	0.96	0.82-1.11	0.55
POAG 合併	<b>0.36</b>	<b>0.14-0.93</b>	<b>0.034</b>	<b>5.74</b>	<b>1.59-20.74</b>	<b>0.008</b>	0.88	0.30-2.62	0.82

OR = adjusted odds ratio, CI = confidence interval, P = a P value of the multivariate analysis.

### V-3. 小括および第二部の考察

本検討では、PPA 陽性眼の乳頭周囲組織の解剖を SD-OCT を用いて詳細に検討し、curved-BM-type PPA が緑内障眼に合併した PPA に特徴的な形態であることが初めて明らかとなった。また BM-defect-type PPA は近視との関連性が認められ、他の PPA subtype よりも PPA-β 内の網膜各層の消失頻度が有意に高いことから、近視性 conus に特徴的な形態であると考えられた。

PPA と緑内障に関連性があることは、ステレオ眼底写真や HRT などによって二次元的に計測した PPA 面積が乳頭形状パラメータ値と有意に相関し<sup>45,47)</sup>、経過中に PPA 面積が拡大する部位で視野障害の進行が早いことから<sup>49-51)</sup> これまでにも強く示唆されてきた。今回、SD-OCT の高密度三次元スキャン画像から curved-BM-type や BM-defect-type といった陥凹方向への偏位を伴う乳頭外縁部の形態が存在することが初めて明らかとなったことは、緑内障の病態を考える上で意義深い。Curved-BM-type PPA では 8~10 時の一部の B-scan に straight-BM-type の PPA bed が認められることがあり (POAG 群 4 眼 [21%] vs. 正常コントロール群 2 眼 [25%];  $P > 0.9999$ )、乳頭周囲脈絡膜の萎縮や篩状板の後方突出・外側への回転<sup>11,12,68)</sup> など、緑内障に関連して起こる乳頭支持組織の形態変化に伴って PPA bed の形態が straight-BM から curved-BM に変化していく可能性が示唆される。本検討の POAG 眼は、ハンフリー視野の平均 MD 値が

- 6.5dB と比較的早期の緑内障であり、今回検討した 8~10 時の耳側領域には視野障害が存在していない可能性が高い。しかし、近年の SD-OCT による検討で、視野障害が上下いずれかの半視野に局限した緑内障眼において、黄斑部 GCC 厚や乳頭周囲 RNFL 厚は視野障害が存在しない半視野においても既に菲薄化していることが報告されており<sup>69-71)</sup>、また本検討の POAG 眼においても 8~10 時の乳頭周囲 RNFL 厚は POAG 群で正常コントロール群よりも有意に菲薄化していたことから ( $58.9 \pm 15.8\mu\text{m}$  vs.  $83.2 \pm 15.4\mu\text{m}$ ,  $P < 0.0001$ )、緑内障に伴う乳頭および乳頭支持組織の形態変化は、本検討で調べた 8~10 時の範囲に既に存在していたと考えられる。Curved-BM-type PPA が緑内障の発症にどのように関与しているかを明らかにするためには、SD-OCT 所見の縦断的研究や、高深達度 OCT<sup>72)</sup> による強膜・脈絡膜・篩状板など深部組織の評価が必要である。

サル正常眼では、検眼鏡的な乳頭外縁は BM 断端と多くの場合で一致するが、Border tissue が起始部から外側に傾く部位 (Externally oblique) では Border tissue 断端と一致する (図 8)<sup>27,28)</sup>。これまでの SD-OCT による PPA 陽性眼の臨床データでも、BM および Border tissue のうち、より視神経線維束寄りにある組織が終結する部位と検眼鏡的な乳頭外縁が良く一致することが報告されている<sup>67,73,74)</sup>。起始部から外側に傾く Border tissue はサル眼では専ら乳頭耳側 sector に認められることから、Strouthidis ら<sup>28)</sup> はこれを近視性 conus に特徴的な構造であると結論づけている。本検討の straight-BM-type および curved-BM-type PPA

では後方エコーのため **Border tissue** が判別できなかったが、全例で **BM** 断端が検眼鏡的な乳頭外縁と一致していた。一方、**BM-defect-type PPA** では **PPA bed** の終止するところが乳頭外縁と一致していた。**BM-defect-type PPA** は多重ロジスティック回帰分析で近視とのみ関連性があり、**SD-OCT** 所見の特徴からも外側に傾く **Border tissue** (近視性 **conus**) と同一の組織である可能性が高いと考えられた。

近年、近視眼における乳頭所見の縦断的研究<sup>54,55)</sup> から、眼軸長の延長に伴って乳頭は殆どの症例で鼻側に偏位し、生来の乳頭外縁の内側に強膜管内側面が次第に露出することによって、近視性 **conus** が形成されることが報告されている。これは、近視性 **conus** 外縁 (生来の乳頭外縁) よりも乳頭近位側には網脈絡膜が存在しないとす **Fantes** ら<sup>24)</sup> の病理組織の報告とも矛盾しない。一方で、**Park** ら<sup>73)</sup> は **PPA-β** を有する緑内障眼の **SD-OCT** による検討で、外側に傾く **Border tissue** が乳頭外縁を構成する場合でも **PPA-β** 内にしばしば **BM** が認められ、**PPA-β** 外縁～乳頭外縁近傍までの様々な位置に **BM** が終止していることを報告している。本検討の **BM-defect-type PPA** では、**POAG** 群・正常コントロール群ともに他の **PPA subtype** よりも **PPA-β** 内での網膜各層の消失頻度が高く、**Fantes** ら<sup>24)</sup> の結果を支持する一方で、**Park** ら<sup>73)</sup> の報告と同様に **BM** が **PPA-β** 外縁を越えて **Border tissue** 上に伸展していることがあり、1) 近視性 **conus** 外縁 (生来の乳頭外縁) を越えた生来の **BM** 過伸展、あるいは 2) 近視性 **conus** (網脈

絡膜が生来存在しない) の周囲に近視によらない PPA を合併している可能性が示唆された。

近視眼における緑内障の発症率は非近視眼よりも数倍高いことが大規模スタディで報告されており<sup>75)</sup>、近視は緑内障発症のリスクファクターの一つと考えられている。本検討で BM-defect-type PPA と緑内障に有意な関連性が認められなかったのは、平均屈折度数が POAG 群  $-2.5 \pm 2.1$  diopters、正常コントロール群  $-1.6 \pm 1.8$  diopters と比較的軽度の近視眼であったことが影響している可能性が考えられる。近視眼に生じる緑内障の病態を理解するためには、今後、中等度～高度近視眼を含めた症例での検討が必要であろう。

## VI. 考察

### 1) 本研究の新規性および今後の展望

現在用いられている SD-OCT の乳頭形状解析プログラムは、正常眼と緑内障眼を鑑別することを主眼として開発されており、黄斑部 GCC 厚・乳頭周囲 RNFL 厚と共に乳頭形状パラメータについても高い緑内障診断力があることが報告されている<sup>76-79)</sup>。しかし、日常臨床においては図 10 に挙げたような緑内障によらない形態変化を伴った乳頭や非緑内障性乳頭陥凹との鑑別が問題となることも多く、これらを「乳頭形状パラメータの測定エラー要因のひとつ」として片づけるのではなく、疾患に応じた補正方法や、より普遍的なプログラムを確立する必要がある。一方で、例えば疾患により失明しても整容目的で眼球は温存されることが多く、眼球は最も病理検体の得られにくい組織であることから、乳頭の形態的バリエーションに対応する解剖学的所見については不明な点が多かった。本検討では、SD-OCT により得られる高解像度の三次元画像データを用い、SSOH 眼および PPA 陽性眼の乳頭周囲組織の解剖学的特徴を *in vivo* で詳細に検討し、乳頭形状パラメータを計測する上で重要となる知見を得ることができた。

第一に、検眼鏡的な乳頭外縁 (Elschnig's scleral ring の内側) はサル正常眼<sup>27,28)</sup>と同様に多くの場合で BM 断端と一致していたが (straight-BM-type および

curved-BM-type PPA)、SSOH 眼では RPE/BM complex が実際の乳頭外縁を越えて乳頭内へ過伸展し、近視性 conus (BM-defect-type PPA) では BM が conus 外縁に終止していた。SSOH 眼では RNFL 以外の感覚網膜が終始する位置が、近視性 conus では Border tissue 断端がそれぞれ検眼鏡的な乳頭外縁と良く一致しており、SD-OCT の B-scan 画像で RPE/BM complex の過伸展や BM-defect-type PPA を認める場合には、上記のように乳頭外縁の位置を補正する必要があることが明らかとなった。

更に、RPE/BM complex の過伸展は SSOH 眼だけでなく正常眼においても軽度ではあるものの高頻度に認められることが明らかとなった。過去の臨床報告でも、BM 断端を乳頭外縁の基準として計測した乳頭形状パラメータは、ステレオ眼底写真を元に計測した値よりも有意に小さいことが報告されており<sup>80,81)</sup>、RPE/BM complex の過伸展の影響と考えられる。正常眼においては Border tissue を乳頭外縁のマーカーとすることが解剖学的に最も理にかなっていると考えられるが、中心波長 800~900nm の光源を用いている現用の SD-OCT では RPE より深部組織の描出力は十分とは言えず、特に PPA を合併した場合 (straight-BM-type および curved-BM-type) には後方エコーのために Border tissue の検出が困難となることが本検討の結果から明らかとなった。これまでも PPA や乳頭辺縁部に密集した血管が乳頭外縁部の自動検出エラーの原因となることが報告されており<sup>80-82)</sup>、機種によって異なるが OCT の projection image や

眼底写真などを元に検者が手動で乳頭外縁の位置を補正していた。しかし、手動による乳頭外縁の決定は、検者間のばらつきや再現性低下の原因となる。現在、篩状板や脈絡膜病変の描出を目的として 1 $\mu$ m 帯の光源を用いた高深達度 OCT が開発途中であり<sup>72)</sup>、Border tissue が殆どの症例において自動検出可能となれば、PPA 陽性眼にも使用可能な、より普遍的な乳頭形状解析プログラムの開発が可能になると期待される。

第三に、curved-BM-type PPA や BM-defect-type PPA など、乳頭陥凹方向への偏位を伴う乳頭外縁部の形態が存在することが本検討で明らかとなったことにより、これまでのように乳頭外縁を結ぶ平面を基準に reference plane を決定した場合、加齢性変化や近視・緑内障の進行とともに reference plane の高さが偏位してしまう可能性があることが明らかとなった。サル正常眼においては、BM 断端を結ぶ平面は年齢とともに近似平面からの歪度が増加する可能性があり<sup>26)</sup>、またサル緑内障眼では BM 断端の高さや篩状板・乳頭周囲強膜が眼球後方へ経時的に偏位していくことが報告されており<sup>83,84)</sup>、加齢性変化や緑内障に伴う形態変化の影響が及ばない周辺部網膜を基準に reference plane を設定するなどの代替案が示唆されている。臨床データにおいても、加齢・眼軸長の延長・緑内障などの影響によって乳頭形状パラメータ値に影響を及ぼしうるレベルの reference plane の経時的变化が認められるかどうか、緑内障好発年齢である 40 歳以上<sup>85)</sup> の症例を対象とした縦断的研究が今後必要である。



## 2) 本研究の限界

本研究は以下に挙げる点において限界がある。第一に、SD-OCT 画像は光学顕微鏡切片に類似しているが、これはあくまで光エコー情報の再構成画像であり、以下のアーチファクトのために乳頭外縁部の描出が不良となる場合がある。まず、OCT 画像上の輝度は測定光と物体の成す角度によって影響を受ける。測定光に対して物体が直角にあれば反射光も同じ方向に戻っていくが、物体が傾いていると反射光の方向が測定光とずれるため検知器に到達する光量が減少し、物体は低反射、即ち低密度に表現されてしまう。本検討では curved-BM-type PPA においても BM 断端と検眼鏡的な乳頭外縁が良く一致していたが、BM の先端部が測定光とほぼ並行になるほどカーブすることがあれば SD-OCT では検出できなくなると予想される。また、網膜の表層大血管は SD-OCT では網膜深層レベルまでの暗い影 (shadowing) として画像信号が抜けるため、その部位では RPE/BM complex や Border tissue など乳頭外縁の指標となる組織が観察できなくなる。TD-OCT の時代は line scan が主体であり、乳頭を中心とする 6 本の放射状 B-scan から得られた RPE-tip 12 点の位置情報を元に乳頭外縁を同定し、その間はアルゴリズムによって推定されていた。SD-OCT では raster scan によって密度の高い情報が得られるようになったが、特に乳頭の上極・下極は網膜中心動静脈の枝が多く集まる部位であり、血管の shadowing によって乳頭外縁の自動検出が影響を受ける場合がある<sup>80-82)</sup>。現段階では、これらのアーチファク

トに対しては検者が手動で乳頭外縁の位置を補正することで対応せざるを得ないが、血管による shadowing を取り除くプログラムも既に開発が始められており<sup>86)</sup>、今後の期待される。

第二に、本検討では horizontal raster scan protocol を用いたため、乳頭中心を通るライン (3 時 ~ 9 時) から大きく離れた水平 B-scan 画像は乳頭外縁の斜め切りとなり、解析対象から除外せざるを得なかった。本検討の SSOH 眼では 2 ~ 4 時の乳頭周囲 RNFL 厚が正常コントロール群よりも有意に菲薄化しており ( $42.3 \pm 21.1 \mu\text{m}$  vs.  $68.1 \pm 13.1 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.0001$ )、また POAG 眼でも 8 ~ 10 時の乳頭周囲 RNFL 厚が正常コントロール群よりも有意に菲薄化していたことから ( $58.9 \pm 15.8 \mu\text{m}$  vs.  $83.2 \pm 15.4 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.0001$ )、本検討で調べた乳頭鼻側・耳側 sector には疾患による影響が存在していたと考えられる。SSOH 眼では乳頭の上鼻側領域で低形成が最も強く、また緑内障では乳頭の上極または下極から緑内障性変化が起こり始めることを考慮すると、垂直 B-scan や放射状 B-scan によって乳頭上方・下方 sector を検討することがより望ましいと考えられるが、一方で前述のとおり乳頭の上極・下極は血管による shadowing の影響を受けやすい sector でもあり、これらの部位における研究を進めるためには、今後の SD-OCT 撮影法・解析プログラムの進歩が待たれる。

## VII. 結語

SSOH 眼および PPA 陽性眼の視神経乳頭外縁部の解剖学的特徴を、SD-OCT の三次元画像データを用いて生体眼で詳細に検討した。

SSOH 眼では強膜 halo の有無に関わらず、全例で RPE/BM complex が乳頭内へ著明に過伸展していた (RPE overhanging)。RPE overhanging は正常眼にも認められることがあるが、SSOH 眼のほうが正常眼よりも著明に大きく且つ高頻度であり、視神経低形成の存在を強く示唆する所見と考えられた。

PPA の形態には curved-BM-type、straight-BM-type、BM-defect-type の 3 つの subtype があつた。Curved-BM-type PPA は緑内障との関連性が認められ、乳頭周囲脈絡膜の萎縮や篩状板の後方突出など、緑内障に伴って起こる乳頭支持組織の形態変化に関連すると考えられた。一方、BM-defect-type PPA は近視性 conus に特徴的な形態であると考えられた。

## VIII. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、東京大学大学院医学系研究科 眼科学 天野史郎教授、東中野とみどころ眼科 富所敦男院長には、終止懇切なるご指導を賜りました。また、東京大学名誉教授 新家眞先生には研究全般にわたりご指導を賜りました。ここに深甚なる謝意を表します。

## IX. 引用文献

- 1) Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43:293-320.
- 2) Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;256:587-590.
- 3) Burde RM. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:300-301.
- 4) Minckler DS. The organization of the nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1630-1636.
- 5) Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1154-1158.
- 6) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会：緑内障ガイドライン (第3版). *日眼会誌* 2012;116:3-46.
- 7) Piette SD, Sergott RC. Pathological optic-disc cupping. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:1-6.
- 8) Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1967;78:35-43.
- 9) Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann

- GOH: Human optic nerve fiber count and optic disc size. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:2012-2018
- 10) Quigley HA, Coleman AL, Dorman-Pease ME: Large optic nerve heads have more nerve fibers in normal monkey eyes. Arch Ophthalmol 1991;109:1441-1443.
- 11) 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 1981; 99:635-49.
- 12) Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol 1981;99:137-43.
- 13) Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:401-405.
- 14) Peterson JE, Anderson DR. The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. Arch Ophthalmol 1980;98:490-495.
- 15) Tunlonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disc and retinal nerve fiber layer abnormalities and the mode of their progression. Am J Ophthalmol 1991;111:485-490.
- 16) Jonas JB, Fernandez MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. Ophthalmology 1993;100:63-68.

- 17) Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ: The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002;86:238-242.
- 18) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-1648.
- 19) Nassif N, Cense B, Park BH, Ynn SH, et al. In vivo human retinal imaging by ultra-high-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2004;29:480-482.
- 20) Wojtkowski M, Bajraszewski T, Targowski P, Kowalczyk A. Real-time in vivo imaging by high-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2003;28:1745-7.
- 21) Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of Macular Ganglion Cell Loss in Glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-2314.
- 22) Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Peripapillary nerve fiber layer thickness profile determined with high speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography high density scanning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3154-3160.
- 23) Anderson DR. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic

- nerve head. Arch Ophthalmol 1969;82:800-814.
- 24) Fantes FE, Anderson DR. Clinical histologic correlation of human peripapillary anatomy. Ophthalmology 1989;96:20-25.
- 25) Nevarez J, Rockwood EJ, Anderson DR. The configuration of peripapillary tissue in unilateral glaucoma. Arch Ophthalmol 1988;106:901-903.
- 26) Strouthidis NG, Yang H, Fortune B, et al. Detection of optic nerve head neural canal opening within histomorphometric and spectral domain optical coherence tomography data sets. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:214-223.
- 27) Strouthidis NG, Yang H, Downs JC, Burgoyne CF. Comparison of clinical and three-dimensional histomorphometric optic disc margin anatomy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:2165-2174.
- 28) Strouthidis NG, Yang H, Reynaud JF, et al. Comparison of clinical and spectral domain optical coherence tomography optic disc margin anatomy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:4709-4718.
- 29) Savini G, Carbonelli M, Parisi V, Barboni P. Repeatability of optic nerve head parameters measured by spectral-domain OCT in healthy eyes. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011;42:209-15.
- 30) Hu Z, Abramoff MD, Kwon YH, et al. Automated segmentation of neural canal opening and optic cup in 3D spectral domain optical coherence tomography



- volumes of the optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:5708-5717.
- 31) Sharma A, Oakley JD, Schiffman JC, et al. Comparison of automated analysis of Cirrus HD OCT spectral domain optical coherence tomography with stereo photographs of the optic disc. Ophthalmology 2011;118:1348-1357.
- 32) Saadati HG, Hsu HY, Heller KP, Sadun AA. A histopathologic and morphometric differentiation of nerves in optic nerve hypoplasia and Leber's hereditary optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1998;116:911-916.
- 33) Mosier MA, Lieberman MF, Green WR, Knox DL. Hypoplasia of the optic nerve. Arch Ophthalmol 1978;96:1437-1442.
- 34) Hotchkiss ML, Green WF. Optic nerve aplasia and hypoplasia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1979;16:225-240.
- 35) Frisen L, Holmegaard L. Spectrum of optic nerve hypoplasia. Br J Ophthalmol 1978;62:7-15.
- 36) Björk A, Laurell CG, Laurell U. Bilateral optic nerve hypoplasia with normal visual acuity. Am J Ophthalmol 1978;86:524-529.
- 37) Buchanan TA, Hoyt WF. Temporal visual field defects associated with nasal hypoplasia of the optic disc. Br J Ophthalmol 1981;65:636-640.
- 38) Kim RY, Hoyt WF, Lessell S, Narahara MH. Superior segmental optic hypoplasia. A sign of maternal diabetes. Arch Ophthalmol 1989;107:1312-1315.

- 39) Dorrell D. The tilted disc. *Br J Ophthalmol* 1978;62:16-20.
- 40) Young SE, Walsh FB, Knox DL. The tilted disk syndrome. *Am J Ophthalmol* 1976;82:16-23.
- 41) Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:908-918.
- 42) Curcio CA, Saunders PL, Younger PW, Malek G. Peripapillary chorioretinal atrophy. Bruch's membrane changes and photoreceptor loss. *Ophthalmology* 2000;107:334-343.
- 43) Jonas JB, Königsreuther KA, Naumann GOH. Optic disc histomorphometry in normal eyes and eyes with secondary angle-closure glaucoma. II. Parapapillary region. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:134-139.
- 44) Kubota T, Jonas JB, Naumann GOH. Direct clinico-histological correlation of parapapillary chorioretinal atrophy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:103-6.
- 45) Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GOH. Glaucomatous parapapillary atrophy. Occurrence and correlations. *Arch Ophthalmol* 1992;110:214-222.
- 46) Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture: The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995;61:259-272.
- 47) Jonas JB, Naumann GOH. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and

- glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:919-926.
- 48) Tezel G, Kolker AE, Kass MA, et al. Parapapillary chorioretinal atrophy in patients with ocular hypertension. I. An evaluation as a predictive factor for the development of glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1503-8.
- 49) Uchida H, Ugurlu S, Caprioli J. Increasing peripapillary atrophy is associated with progressive glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:1541-5.
- 50) Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, et al.  $\beta$ -zone parapapillary atrophy and the velocity of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2010;117:909-15.
- 51) Teng CC, Moraes CG, Prata TS, et al. The region of largest  $\beta$ -zone parapapillary atrophy area predicts the location of most rapid visual field progression. *Ophthalmology* 2011;118:2409-2413.
- 52) Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, Hofman A, de Jong PT. Determinations of optic disc characteristics in a general population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1999;106:1588-96.
- 53) Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology* 2002;109:704-11.
- 54) Kim T, Kim M, Weinreb RN, et al. Optic disc change with incipient myopia of childhood. *Ophthalmology* 2012;119:21-26.
- 55) Nakazawa M, Kurotaki J, Ruike H. Longterm findings in peripapillary crescent

- formation in eyes with mild or moderate myopia. *Acta Ophthalmol* 2008;86:626-629.
- 56) Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992;12:127-133.
- 57) Dichtl A, Jonas JB, Naumann GOH. Histomorphometry of the optic disc in highly myopic eyes with absolute secondary angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:286-289.
- 58) Apple DJ, Rabb MF, Walsh PM. Congenital anomalies of the optic disc. *Surv Ophthalmol* 1982;27:3-41.
- 59) Anderson DR, Patella VM: Automated static perimetry. 2<sup>nd</sup> edition. Mosby, St. Louis, 121-190, 1999.
- 60) Bonnett A, Rudnicka A, Edgar D. Improvement on Littman's method of determining the size of retinal structures by fundus photography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:361-367.
- 61) Unoki K, Ohba N, Hoyt WF. Optical coherence tomography of superior segmental optic hypoplasia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:910-4.
- 62) Provis JM, Driel DV, Billson FA, Russell P. Human fetal optic nerve: Overproduction and elimination of retinal axons during development. *J Comp Neurol* 1985; 238: 92-100.

- 63) Lambert SR, Hoyt CS, Narahara MH. Optic nerve hypoplasia. *Surv Ophthalmol* 1987;32:1-9.
- 64) Jacobson L, Hellstrom A, Flodmark O. Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1263-1269.
- 65) Jacobson L, Ygge J, Flodmark O. Nystagmus in periventricular leukomalacia. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1026-1032.
- 66) Peterson RA, Walton DS. Optic nerve hypoplasia with good visual acuity and visual field defects: a study of children of diabetic mothers. *Arch Ophthalmol* 1977;95:254-258.
- 67) Kotera Y, Yasuno Y, Hangai M, et al. Comparison of spectral-domain optical coherence tomography and color photographic imaging of the optic nerve head in management of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:255-263.
- 68) Miller KM, Quigley HA. Comparison of optic disc features in low-tension and typical open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1987;18:882-9.
- 69) Grewal D, Sehi M, Greenfield DS. Diffuse glaucomatous structural and functional damage in the hemifield without significant pattern loss. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1442-8.
- 70) Takagi ST, Kita Y, Yagi F, Tomita G. Macular retinal ganglion cell complex

- damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. *J Glaucoma* 2012;21:318-325.
- 71) Na JH, Kook MS, Lee Y, et al. Detection of macular and circumpapillary structural loss in normal hemifield areas of glaucomatous eyes with localized visual field defects using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:595-602.
- 72) Unterhaber A, Povazay B, Hermann B, et al. In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 $\mu$ m-enhanced penetration into the choroid. *Opt Express* 2005;13:3252-3258.
- 73) Park SC, De Moraes CGV, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. In-vivo microstructural anatomy of  $\beta$ -zone parapapillary atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6408-6413.
- 74) Reis AS, Sharpe GP, Yang H, et al. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012;119:738-747.
- 75) Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-2015.
- 76) Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis.

Ophthalmology 2010;117:1692-1699.

- 77) Kim NR, Kim JH, Kim CY, et al. Comparison of the optic nerve imaging by time-domain optical coherence tomography and fourier-domain optical coherence tomography in distinguishing normal eyes from those with glaucoma. J Glaucoma 2011 May 26. [E-pub ahead of print]
- 78) Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Ability of Cirrus<sup>TM</sup> HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. Ophthalmology 2011;118:241-8.
- 79) Girkin CA, Liebmann J, Fingeret M, Greenfield DS, Medeiros F. The effects of race, optic disc area, age and disease severity on the diagnostic performance of spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:6148-6153.
- 80) Manassakorn A, Ishikawa H, Kim JS, et al. Comparison of optic disc margin identified by color disc photography and high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2008;126:58-64.
- 81) Sharma A, Oakley JD, Schiffman JC, et al. Comparison of automated analysis of cirrus HD OCT spectral-domain optical coherence tomography with stereo photographs of the optic disc. Ophthalmology 2011;118:1348-1357.
- 82) Hu Z, Abramoff MD, Kwon YH, et al. Automated segmentation of neural canal

- opening and optic cup in 3D spectral optical coherence tomography volumes of the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5708-5717.
- 83) Yang H, Downs JC, Girkin C, et al. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4597-607.
- 84) Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, Sigal IA, Burgoyne CF. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1206-1219.
- 85) Yoshida M, Okada E, Mizuki N, et al. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects. *J Clin Epidemiol* 2001;54:1151-1158.
- 86) Girard MJ, Strouthidis NG, Ethier CR, Mari JM. Shadow removal and contrast enhancement in optical coherence tomography images of the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7738-7748.