

Heidelberg retina tomograph の緑内障判定プログラムによる 緑内障性視神経障害の検出能力

内田 英哉, 富田 剛司, 柴原 聡子, 杉山 和久, 北澤 克明

岐阜大学医学部眼科学教室

要 約

Heidelberg retina tomograph(HRT)に追加された緑内障判定プログラム(classification program)の早期緑内障性視神経障害の判定能力を検討した。対象は、早期緑内障 30 例 30 眼(平均年齢 56.3 歳, 視野 mean deviation = -3.7 dB)と正常対照 30 例 30 眼(平均年齢 38.8 歳)である。緑内障群の診断基準は、Humphrey 自動視野計プログラム 30-2 を用いた視野検査の結果が Aulhorn 分類で II 期を越えない早期緑内障眼で、視神経乳頭の形態は考慮しなかった。緑内障判定プログラムの診断力と、HRT 解析マップを使った 3 名の緑内障専門医の判定能力を調べ、判定プログラムと緑内障専門医の診断の一致率を検討した。緑内障専門医の最終診断は 2 名以上の同

意の得られた判定とした。緑内障判定プログラムによる緑内障の判定能力は、敏感度 80%, 特異度 83%, 診断力 82% であった。緑内障専門医による緑内障の判定能力は、敏感度 83%, 特異度 90%, 診断力 87% であった。また、緑内障判定プログラムと緑内障専門医の診断の一致率も良好($\kappa=0.73$)であり、緑内障判定プログラムは早期緑内障の診断に有用であると思われた。(日眼会誌 102: 333—339, 1998)

キーワード: レーザースキャンニングトモグラフィ, 緑内障判定プログラム, 早期緑内障性視神経乳頭変化

Diagnostic Capabilities of a Classification Program of the Heidelberg Retina Tomograph for Early Glaucomatous Changes

Hideya Uchida, Goji Tomita, Satoko Shibahara, Kazuhisa Sugiyama and Yoshiaki Kitazawa

Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

Abstract

We investigated the diagnostic capabilities of a new glaucoma diagnostic software (classification program) of the Heidelberg retina tomograph for early glaucoma. Thirty eyes of 30 patients with early glaucoma (average visual field mean deviation = -3.7 dB) and 30 eyes of 30 normal subjects were enrolled. The criterion for early glaucomatous change was a visual field defect appearing earlier than Aulhorn classification stage II without considering the disc configuration. The diagnostic ability of three glaucoma specialists for the same eyes was evaluated using the Heidelberg retina tomograph analysis map. The agreement of two or three glaucoma specialists was accepted as the final judgment. Sensitivity, specificity, and diagnostic precision were calculated for all evaluations. The agreement be-

tween the classification program and glaucoma specialists was calculated with kappa statistics. Sensitivity, specificity, and diagnostic precision of the classification program were 80%, 83% and 82%, respectively. Those of the by glaucoma specialists were 83%, 90% and 87%, respectively. The agreement between the classification program and glaucoma specialists was excellent ($\kappa 0.73$, % agreement 86.7%). The classification program will aid the diagnosis of early glaucomatous damage with high sensitivity and specificity. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 333—339, 1998)

Key words: Heidelberg retina tomograph, Classification program, Early glaucomatous optic disc change

I 緒 言

視神経乳頭の形態変化の早期検出は、緑内障の診断お

よび経過観察に重要である。近年開発された confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg retina tomograph: 以下, HRT. Heidelberg Engineering, ドイツ)

別刷請求先: 500-8705 岐阜県岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 内田 英哉
(平成 9 年 9 月 4 日受付, 平成 9 年 12 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Hideya Uchida, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine.
40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, Gifu-ken 500-8705, Japan

(Received September 4, 1997 and accepted in revised form December 12, 1997)

は定量的に視神経乳頭を評価できる画像解析装置として普及してきている。HRT は従来の画像解析装置に比し、検査時間が短い、検者間での再現性がよい、単波長光と共焦点法を利用するため良好なデジタル画像が得られる、多くの乳頭パラメーターが得られる、データの保存が容易であるなどの点が改良されている¹⁾²⁾。さらに、レーザー強度が微弱で、散瞳が不要のため被検者への負担も軽減した。

一方、問題点として、視野検査に比べより個体間でばらつきの多い視神経乳頭形態の変化を一つのパラメータのみで定量的に捕え、正常と異常を弁別することの困難さが認識されている。この問題を解決するために、最近では HRT で得られる乳頭パラメータの中で、緑内障診断により有用な乳頭パラメータの模索も散見され始めている^{3)~7)}。Mikelberg ら⁶⁾は、HRT 乳頭パラメータの中で cup shape measure, rim volume, height variation contour を用いることにより、早期緑内障性視野障害を敏感度 87%, 特異度 84% で診断し得たと報告している。最新の HRT ソフトウェア (version 2.01) では、彼らの結果を基にして緑内障性視神経障害を判定するプログラムが追加されている。この緑内障判定プログラムは、画像解析装置が視神経乳頭の定量的データに基づいて診断結果まで提示する初めての試みとして注目される。

今回我々は、HRT に新しく組み込まれた緑内障判定プログラム (classification program) を使用し、早期緑内障の診断能力を検討した。

II 方 法

岐阜大学眼科で、経過観察中の早期開放隅角緑内障眼 30 例 30 眼 (原発開放隅角緑内障 7 例 7 眼、正常眼圧緑内障 22 例 22 眼、発達緑内障 1 例 1 眼、25~73 歳、平均 56.3 歳) と、正常有志者 30 例 30 眼 (22~64 歳、平均 38.8 歳) を対象とした (表 1)。緑内障群と正常対照群の間で、年齢に有意差があった ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。

早期緑内障の判定基準は、開放隅角であり、検眼鏡的に緑内障性視神経乳頭変化があり、脳神経外科、耳鼻科的に頭蓋内に視神経に影響を与える病変がなく、視神経、視野に影響を及ぼす既往症のない症例で、Humphrey 自動視野計プログラム中心 30-2 で緑内障性視野欠損があるが、Aulhorn の分類 (Greve 変法) で II 期を越えないものと

した。

正常対照の判定基準は、眼科的既往歴と緑内障の家族歴がなく、眼圧が 21 mmHg 以下であり、Humphrey 自動視野計プログラム中心 30-2 で正常視野を有し、眼科一般検査で著変がなかったものである。正常眼の視野 mean deviation は平均 -0.9 dB, corrected pattern standard deviation は平均 1.4 dB であり、緑内障眼の視野 mean deviation は平均 -3.7 dB, corrected pattern standard deviation は平均 4.6 dB であった。

視神経乳頭解析には HRT を用い、画角 10° で乳頭中心に連続 3 回記録を行い、その平均画像を作製した。視神経乳頭の評価には、次の 3 つの方法を施行した。

1) HRT ソフトウェア (version 2.01) に新しく追加された、緑内障判定プログラム (classification program) を用いた HRT による評価。緑内障判定プログラムは HRT によって得られるパラメータのうち、正常眼と緑内障眼とを最も鋭敏に分けると思われる 3 つの乳頭パラメータ [rim volume (RV), cup shape measure (CSM), height variation contour (HVC)] を用いて、視神経乳頭の緑内障性変化の有無を診断をするものである⁸⁾⁷⁾ (図 1)。その判別式を以下に示す。

$$\begin{aligned} \text{Corrected CSM (cor CSM)} &= \text{CSM} + [(0.001981 \times (50 - \text{age}))] \\ \left\{ \begin{aligned} A &= (\text{RV} \times 1.951) + (\text{HVC} \times 30.125) + \\ &\quad (-28.52 \times \text{cor CSM}) - 10.083 \\ B &= (-9.039 \times \text{RV}) + (\text{HVC} \times 37.370) + \\ &\quad (-15.442 \times \text{cor CSM}) - 7.4211 \end{aligned} \right. \end{aligned}$$

もし $A > B$ なら正常, $A < B$ なら緑内障

この評価方法を“判定プログラムによる診断”とした。

2) 対象の臨床情報をマスクした状態で、HRT の解析マップ (図 2) に示される乳頭陥凹と乳頭縁のプロフィール (網膜神経線維層の相対的高さの情報) を緑内障専門医 3 名 (UH, TG, SK) が評価し、正常か緑内障かを判定する⁸⁾。この評価方法を“専門医による半定量的診断”とした。

3) 対象の臨床情報をマスクした状態で、HRT のデジタル画像 (図 3) を用い、視神経乳頭と網膜神経線維層を緑内障専門医 3 名 (UH, TG, SK) が質的に評価し、正常か緑内障かを判定する。この評価方法を“専門医による定性的診断”とした。

表 1 対象例の概要

		早期緑内障 (30 眼)	正常対照 (30 眼)	p*
年齢 (歳)		56.3 ± 10.9 (25~73)	38.8 ± 12.1 (22~64)	<0.001
屈折 (D)		-1.6 ± 2.3	-2.3 ± 2.5	N.S.
視野指標	MD † (dB)	-3.7 ± 2.0	-0.9 ± 2.3	<0.001
	CPSD ‡ (dB)	4.6 ± 2.1	1.4 ± 0.9	<0.001

平均値 ± 標準偏差 (レンジ)

† : mean deviation, ‡ : corrected pattern standard deviation, * : Mann-Whitney U test

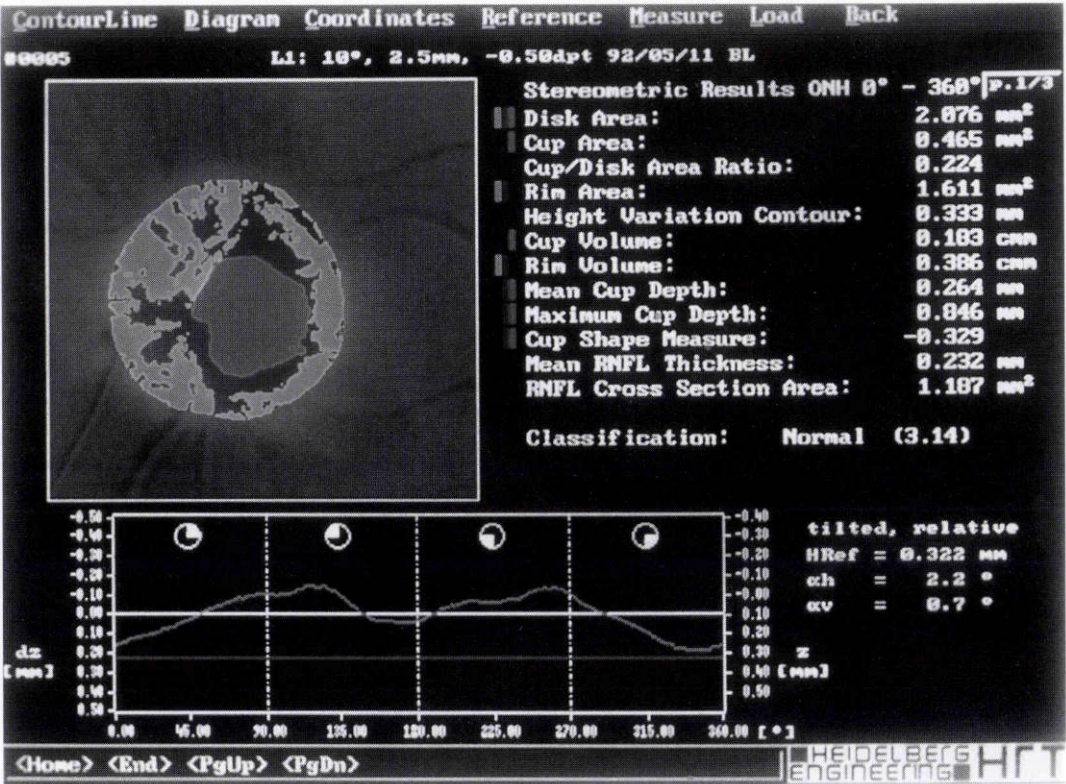


図 1 Heidelberg retina tomograph(HRT)の判定プログラム。
乳頭パラメータの最後に緑内障判定プログラムの解析結果が呈示される。緑内障診断プログラムは正常対照を normal と判断している。

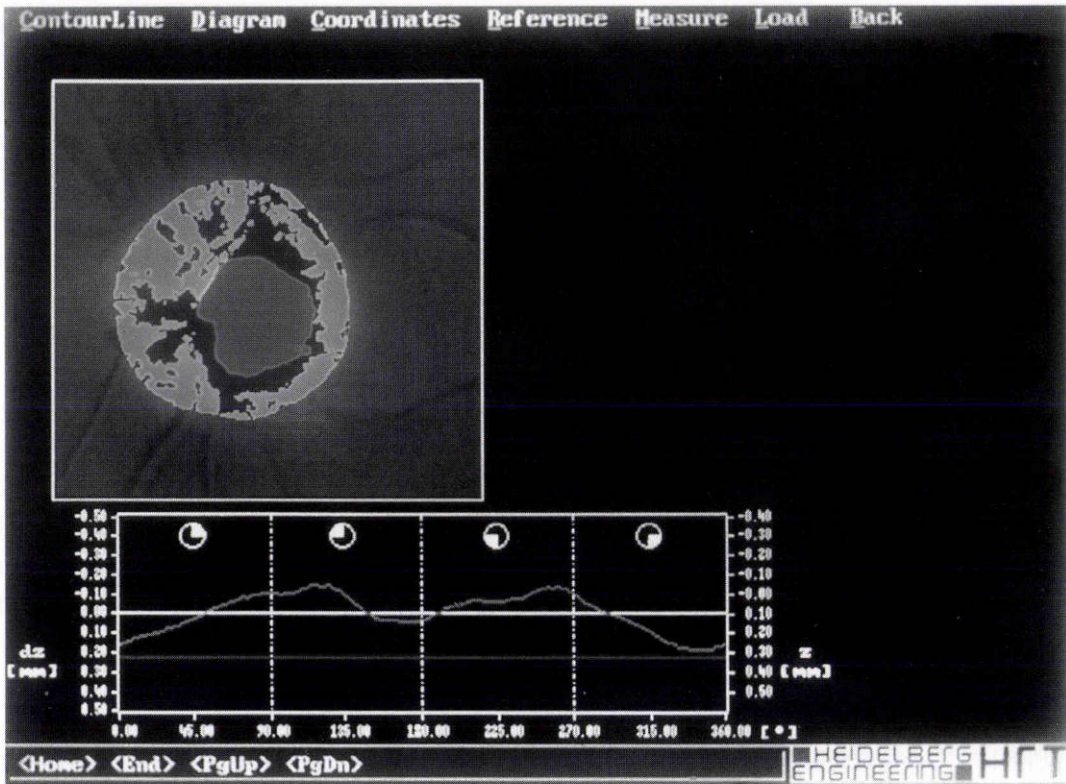


図 2 HRT の解析マップ。
乳頭パラメータの定量値をマスクした解析マップを使い、左上に呈示される乳頭陥凹の程度と、左下に示される網膜神経線維層プロフィールをみて、視神経変化を緑内障専門医が半定量的に評価した。緑内障の場合、網膜神経線維層プロフィールが 2 峰性でなく局所的に沈下することが多い。

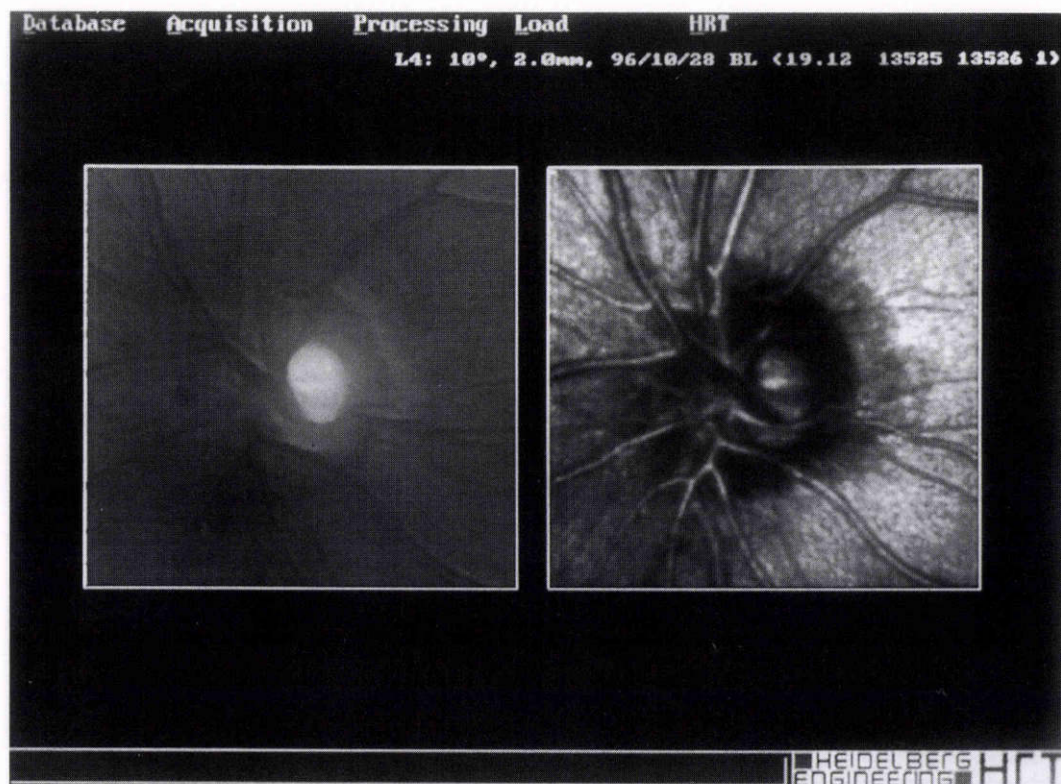


図3 HRT モニター上のデジタル画像による定性的評価。

デジタル画像を用いると、視神経乳頭の観察が良好に行え定性的評価が可能である。

半定量的診断と定性的診断は日を変えて行った。半定量的診断と定性的診断では緑内障専門医3名中2名以上が同意した結果を最終判定とした。

“判定プログラムによる診断”、“専門医による半定量的診断”、“専門医による定性的診断”の各評価法による緑内障性早期視野欠損検出の敏感度、特異度、診断力を求めた。また、各評価法間における一致率も求めた(kappa statistics)。

III 結 果

“判定プログラムによる診断”により、早期緑内障性視野欠損を持つ30眼のうち、24眼の異常が判別され、また、正常視野を持つ30眼のうち、25眼が正常と判別された(敏感度80%、特異度83%、診断力82%)。図1には“判定プログラムによる診断”が正しかった症例、図4a, bには“判定プログラムによる診断”が誤って判定した症例を示す。“判定プログラムによる診断”による偽陰性例6例のうち、4例が乳頭辺縁の小さいノッチングを持つものであり、偽陽性例5例のうち、3例が近視性の傾斜乳頭眼であり、2例が生理的乳頭陥凹の拡大したものであった。

個々の“専門医による半定量的診断”による早期緑内障性視野障害の検出能力を表2に示す。敏感度80~83%、特異度80~87%、診断力82~83%であった。同じく個々の“専門医による定性的診断”による早期緑内障性視野障害の検出能力を表3に示す。敏感度80~100%、特異度53

~83%、診断力76~82%であった。

“専門医による半定量的診断”の最終的な検出能力は、敏感度83%、特異度90%、診断力87%であった。また、“専門医による定性的診断”による最終的な検出能力は、敏感度90%、特異度77%、診断力83%であった(表4)。“判定プログラムによる診断”と“専門医による半定量的診断”と“専門医による定性的診断”の一致率は、ともに良好であった(それぞれ kappa 0.67, 0.73, % Agreement 83.3%, 86.7%)。

IV 考 按

緑内障の診断、管理において重要なことは、視神経乳頭の形態的变化、視野を中心とした機能的変化を的確に捕えることである。特に、病初期には視神経の形態的变化が機能的変化に先行することが多く、視神経乳頭および網膜神経線維層の観察が大切となる。極く初期の緑内障性視神経乳頭変化は、緑内障専門医の注意深い観察によってのみ可能であったが、その評価方法は主観的であり、医師の経験により大きく左右されることはいうまでもない。

今回我々は、HRT に新しく組み込まれた緑内障判定プログラム(classification program)を使用し、早期緑内障性視神経障害の定量的診断を行い、その診断能力を検定した。このプログラムは画像解析装置が視神経乳頭の形態変化を判断して、正常か緑内障かを判別する初めての

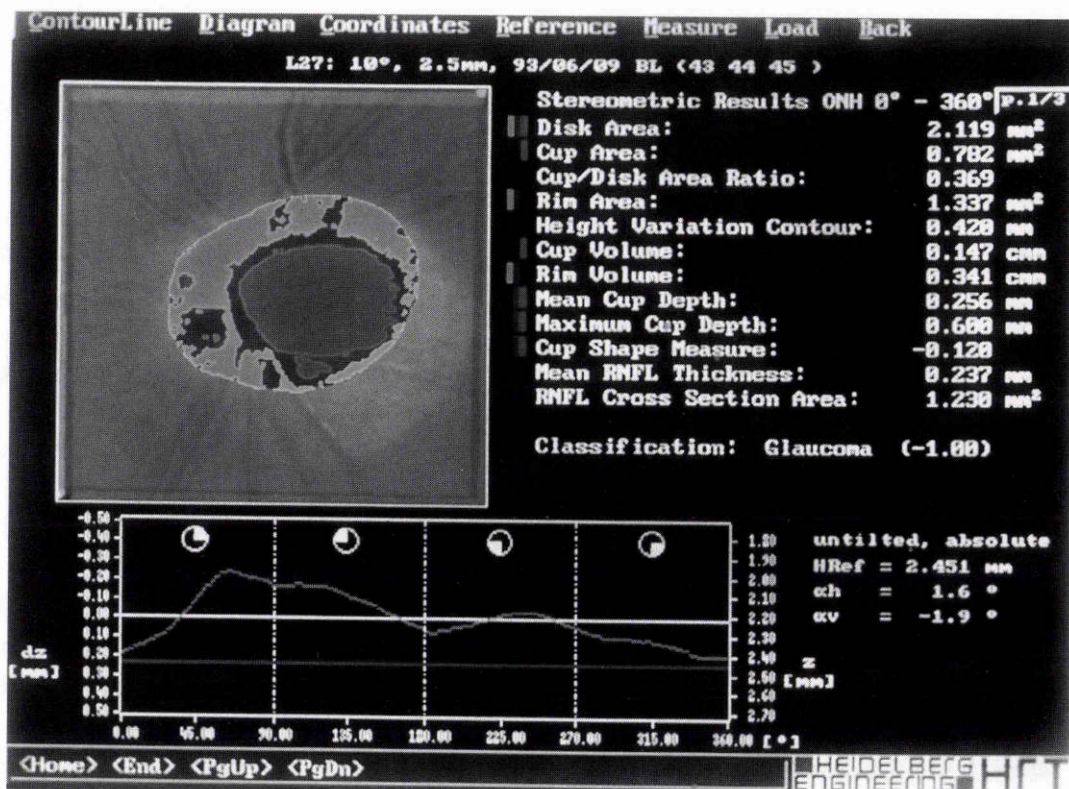


図 4 a 緑内障診断プログラム偽陽性例.

中等度近視(-5.5 D)の27歳男性の正常. 緑内障判定プログラムは glaucoma と判断している.

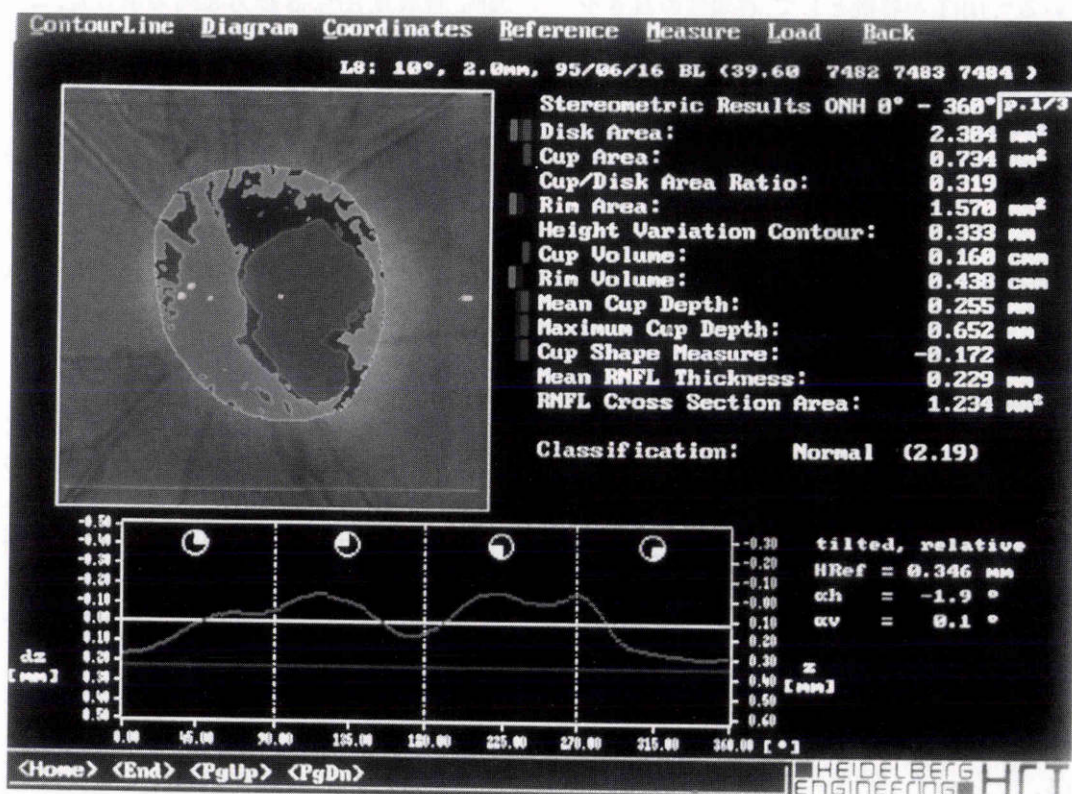


図 4 b 緑内障診断プログラム偽陰性例.

58歳女性の正常眼圧緑内障. 緑内障判定プログラムは局所的なノッチングのある緑内障眼を normal と判断している.

表2 半定量的評価法による緑内障性視野欠損の検出能力

	敏感度(%)	特異度(%)	診断力(%)
検者1	83	83	83
検者2	80	87	83
検者3	83	80	82

表3 定性的評価法による緑内障性視野欠損の検出能力

	敏感度(%)	特異度(%)	診断力(%)
検者1	80	83	82
検者2	100	53	76
検者3	83	80	82

表4 緑内障診断プログラムと緑内障専門医による緑内障性視野欠損の検出能力

	敏感度(%)	特異度(%)	診断力(%)
緑内障判定プログラム	80	83	82
半定量的評価(専門医)	83	90	87
定性的評価(専門医)	90	77	83

試みである。視神経乳頭の定量的評価法は、客観的な数値で乳頭のパラメータを現すことができ、統計学的処理に有利である。ただし、臨床的によく用いられる cup/disc 比なども鋭敏に正常と緑内障を分け得ない⁹⁾ことからわかるように、正常眼における視神経乳頭径や視神経乳頭陥凹の大きさのばらつきの多いことが定量的評価法を難しくしている¹⁰⁾。HRT の特徴として、再現性の良さや検査時間の短縮ばかりでなく、今までの画像解析装置に比べ数多くの乳頭パラメータ (disc area, cup area, cup/disc area ratio, rim area, height variation contour, cup volume, rim volume, mean cup depth, maximum cup depth, cup shape measure, mean retinal nerve fiber layer thickness, retinal nerve fiber layer cross section area など) が得られることが挙げられる。

今回のバージョンアップで、新しく HRT のプログラムに追加された緑内障判定プログラム (classification program) は、Mikelberg ら⁷⁾が提唱した緑内障眼と正常眼を最も鋭敏に判別すると思われる3つの HRT 乳頭パラメータ cup shape measure, height variation contour, rim volume を用いて判別分析式を作成し、三次元的解析から得られた視神経乳頭パラメータの値をこれに当てはめて、正常か緑内障かを診断するものである。Mikelberg ら⁹⁾は、これら3つのパラメータを使うことによって、正常眼と早期緑内障眼が敏感度は87%、特異度は84%で判別できたとしている。また、これらの乳頭パラメータに他の乳頭パラメータを追加しても診断能力は変わらなかったとしている。

HRT で導入された新しい乳頭パラメータ cup shape measure は、オペレータが選んだ視神経乳頭陥凹内のすべての三次元的な情報を正常化したものであり、次の式

で表される。

$$\text{Cup shape measure} = \frac{[\sum (X_i - X)^3 / n]^2 / [\sum (X_i - X)^2 / n]^3}{X = \text{視神経乳頭内の平均の深さ} \\ X_i = \text{視神経乳頭内の各々のポイントの深さ} \\ n = \text{視神経乳頭内のポイント数}$$

一般に、正常眼によく認められる浅い生理的陥凹乳頭では負に傾き、緑内障眼によくみられる深い陥凹乳頭では正に傾く。最近の報告によると、cup shape measure は早期緑内障眼において、視野指標と有意な相関があり^{3,4)}、また、緑内障診断にとって最も敏感なパラメータの一つである可能性が示唆されている⁵⁻⁷⁾。Cup shape measure は HRT の乳頭パラメータを決定する基準面 (reference plane) や、視神経乳頭サイズに依存しない特徴を持っており、また、third moment を利用しているため cup volume に比べ、視神経乳頭の陥凹の形態をより反映していると考えられている^{3,5)}。Height variation contour は乳頭周囲網膜神経線維層の高低差を表すもので、緑内障においては有意に2峰性が低下していることが多い¹¹⁾。Rim volume は視神経からの網膜神経線維層の総量を表しており、緑内障では有意に減少している、また、これは視神経乳頭径に依存せず、人種間でのばらつきも少ないといわれている¹²⁾。

今回検討した60眼の対象において、緑内障判定プログラムによる早期緑内障性視野障害の診断能力は、敏感度80%、特異度83%、診断力82%であった。この診断能力は、緑内障専門医の半量的評価、定性的評価と比べてもほぼ同等の診断力であり、また、HRT と緑内障専門医との診断の一致率も良好であることから、実際の臨床の場で十分参考にし得る結果であると思われる。視神経乳頭形態の加齢による変化を考慮すると、今回の緑内障群と正常対照群において、年齢に有意差を認めていることは留意すべき点であるが、判別式に使用されている視神経乳頭パラメータ cup shape measure は年齢による補正をしており、その影響は少なかったと思われる。また、判別分析式作成のためのデータベースと、人種の異なった対照においても良好な診断結果を得られたことは、判定プログラムで使用されている3つの乳頭パラメータは、人種間でのばらつきが少ない可能性が示唆される。ただし、緑内障判定プログラムによっても判別困難な症例も存在した。偽陽性例5例のうち、3例が図4aに示したような近視眼などでよく観察される傾斜乳頭であり、2例は生理的乳頭陥凹の拡大したものであった。このような症例では、緑内障判定プログラム、緑内障専門医ともに誤って異常と判断してしまう傾向が認められた。また、偽陰性例6例のうち、4例は図4bのように乳頭陥凹の小さなノッチングを認める症例であり、緑内障専門医が診断し得ても、緑内障判定プログラムが誤って正常と判定してしまう傾向があった。

最後に今回の結果で特記すべき点として、HRT を用いると早期緑内障眼において、半定量的評価、定量的評価法とともに 80% 以上の診断力を得られる良好なデジタル画像が一般外来診察中に容易に得られるということが挙げられる。つまり、HRT だけで緑内障判定プログラムによる定量的評価、また解析マップを利用した半定量的、定量的評価が行え、これらの評価法を併用して行えば、さらに、緑内障性視神経障害の早期発見率が高まる可能性が示唆される。

以上、我々は HRT に新しく組み込まれた緑内障判定プログラム (classification program) を使用し、早期緑内障の診断能力を検討した。このプログラムは HRT が視神経乳頭の形態変化を定量的に評価して、正常か緑内障かを判別する初めての試みである。症例によっては緑内障専門医に一步譲る場合もあるが、早期緑内障性視神経異常の検出能力としては、一般診療の場においても十分診断の補助的役割を果たす可能性があるものと思われる。

文 献

- 1) **Dreher AW, Tso PC, Weinreb RN**: Reproducibility of topographic measurements of normal and glaucomatous optic nerve head with the laser topographic scanner. *Am J Ophthalmol* 111: 221—229, 1991.
- 2) **Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD, Perell HF, Sarfarazi FA, Kelman SE**: Confocal scanning laser ophthalmoscope. Reproducibility of optic nerve head topographic measurement with the confocal scanning ophthalmoscope. *Ophthalmology* 100: 57—62, 1993.
- 3) **Brigatti L, Caprioli J**: Correlation of visual field function with confocal scanning laser disc measurements in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 113: 1191—1194, 1995.
- 4) **Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, Drance SM**: Correlation between the visual field indices and Heidelberg Retina Tomograph parameters. *Journal of Glaucoma* 6: 78—82, 1997.
- 5) **Uchida H, Brigatti L, Caprioli J**: Detection of structural damage from glaucoma with confocal scanning laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 2393—2401, 1996.
- 6) **Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, Graham SL, Drance SM, Gosine R**: Ability of the Heidelberg Retina Tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *Journal of Glaucoma* 4: 242—247, 1995.
- 7) **Iester M, Mikelberg FS, Drance SM**: The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 104: 545—548, 1997.
- 8) **富田剛司, 遅 啓民, 北澤克明**: レーザースキャンニングトモグラフィを用いた緑内障性視神経障害の診断. *臨眼* 49: 1701—1705, 1995.
- 9) **Lichter PR**: Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc* 74: 532—572, 1976.
- 10) **Bengtsson B**: The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol* 54: 804—818, 1976.
- 11) Heidelberg Retina Tomography operation manual. Copyright by Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany. 1994.
- 12) **Tsai CS, Zangwill L, Gonzalez C, Irak I, Garden V, Hoffman R, et al**: Ethnic differences in optic nerve head topography. *Journal of Glaucoma* 4: 248—257, 1995.