

緑内障における視神経乳頭の経時的形態変化の客観的評価

加藤 明子¹⁾, 杉山 和久¹⁾, 河野 吉喜²⁾, 内田 英哉¹⁾, 富田 剛司³⁾, 山本 哲也¹⁾

¹⁾岐阜大学医学部眼科学教室, ²⁾岐阜市民病院眼科, ³⁾東京大学大学院医学系研究科眼科学

要 約

目的: Scanning laser tomograph を用いて, 視神経乳頭の緑内障性変化の進行を客観的に評価した。

対象と方法: 無治療または薬物治療のみで 3 年以上経過観察されている正常眼圧緑内障患者で, Heidelberg Retina Tomograph (HRT) で 4 回以上の測定が施行されていた 30 例 56 眼を対象とした。HRT の解析結果は, 症例毎に全体および各セクターで, 各パラメータの回帰直線を求め, 相関係数の有意差 ($p < 0.05$) を検定し, 進行の有無を判定した。同時期に測定した Humphrey 自動視野計 (中心 30-2) においても視野進行の有無を判定し, HRT 進行と対比した。

結果: HRT で進行があったのは, 全体で 21 眼 (37.5

%), 上耳側で 30 眼 (53.6%), 耳側で 24 眼 (42.9%), 下耳側で 27 眼 (48.2%), 上鼻側で 21 眼 (37.5%), 鼻側で 23 眼 (41.1%), 下鼻側で 27 眼 (48.2%) であった。視野進行は, mean deviation の悪化が 5 眼, 局所の悪化が 19 眼でみられた。HRT 進行と視野進行は必ずしも一致しなかった。

結論: 回帰直線を用いることにより, HRT パラメータの進行を定量的に評価することが可能である。(日眼会誌 107: 597-601, 2003)

キーワード: スキャニングレーザー トモグラフィ, 経時的変化, 正常眼圧緑内障,

Serial Topographic Changes at the Optic Disc in Normal-tension Glaucoma Viewed with Scanning Laser Tomography

Akiko Kato¹⁾, Kazuhisa Sugiyama¹⁾, Yoshiki Kono²⁾, Hideya Uchida¹⁾
Goji Tomita³⁾ and Tetsuya Yamamoto¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Gifu Municipal Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose: To evaluate topographic changes in normal-tension glaucoma using serial optic disc images obtained by scanning laser tomography.

Subjects and Methods: Fifty-six eyes of 30 patients with normal-tension glaucoma were imaged using the Heidelberg Retina Tomograph (HRT) four or more times during follow-up periods of more than 3 years. Disc progression was determined by regression analysis of global and segmental changes in optic disc parameters. Visual field progression was determined by Humphrey Field Analyzer (HFA) program 30-2 and was compared with disc progression.

Results: The global parameters of the optic disc showed progression in 21 of 56 eyes (37.5%). Progression was found in 30 eyes (53.6%) at the superotemporal segment, in 24 eyes (42.9%) at the temporal segment, in 27 eyes (48.2%) at the inferotempo-

ral segment, in 21 eyes (37.5%) at the superonasal segment, in 23 eyes (41.1%) at the nasal segment, and in 27 eyes (48.2%) at the inferonasal segment. The visual field showed progression in 19 eyes (33.9%). The progression in the optic disc parameters did not necessarily agree with that in the visual field.

Conclusions: Glaucomatous disc changes over time can be determined with HRT using regression analysis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107: 597-601, 2003)

Key words: Scanning laser tomograph, Serial topographic change, Normal-tension glaucoma.

別刷請求先: 500-8705 岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 加藤 明子
(平成 14 年 10 月 11 日受付, 平成 15 年 4 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Akiko Kato, M.D. Department of Ophthalmology Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

(Received October 11, 2002 and accepted in revised form April 7, 2003)

I 緒 言

緑内障においては視神経乳頭の障害が視野進行より先行してみられる。通常の自動視野計で検出される緑内障性の不可逆的な視野欠損が生じる頃には、すでに約 20～40% の視神経軸索が障害を受けているとされている¹⁾。そのため緑内障を長期管理するうえで、視神経乳頭の経時的変化を客観的にとらえることは非常に重要である。しかしながら、視神経乳頭の緑内障性変化は、経時的に撮影した立体眼底写真から主観的な判断に頼らざるを得ない。Scanning laser tomograph の開発によって視神経乳頭の客観的で定量的な指標を得ることが可能になり、緑内障の日常診療にも広く利用されてきているが、長期間の経過観察に利用した報告は少ない。今回、我々は経時的に測定した scanning laser tomograph のパラメータの変化から、客観的な緑内障性変化の評価を試みたので報告する。

II 対象と方法

対象は、岐阜大学眼科で無治療または薬物治療のみで 3 年以上経過観察されている正常眼圧緑内障患者のうち、Heidelberg Retina Tomograph (HRT, Heidelberg Engineering, ドイツ) で 4 回以上の測定が施行され、解析可能な画像が 4 回以上得られた 30 例 56 眼である。矯正視力は 0.9 以上とした。初回 HRT 画像で contour line を決定し、2 回目以降はその contour line が export された。対象の内訳は、男女比 11/19、年齢 48.7 ± 11.2 (平均値 \pm 標準偏差、以下同じ) 歳 (32～64 歳)、屈折 -1.57 ± 3.36 D ($-13.62 \sim +4.12$ D)、経過観察期間 5.6 ± 1.3 年 (3.0～7.9 年) であった。また経過観察開始時の Humphrey 自動視野計 (中心 30-2) における mean deviation (MD) 値は -5.85 ± 6.01 dB ($-22.68 \sim +2.03$ dB)、corrected pattern standard deviation (CPSD) 値は 6.83 ± 4.96 dB ($0.92 \sim 16.02$ dB) であった。

HRT の解析結果は、症例毎に全体および各セクター (上耳側、耳側、下耳側、上鼻側、鼻側、下鼻側) で、各パラメータの回帰直線を求め、相関係数の有意差 ($p < 0.05$) を検定した。Cup area, cup volume の有意な正の相関、rim area, rim volume, mean RNFL (retinal nerve fiber layer) thickness, RNFL cross section area の有意な負の相関を各パラメータの進行と定義し、全体または各セクターにおいて 6 パラメータのうち少なくとも 1 つのパラメータが進行したとき HRT 進行と定義した。また、経過観察期間中に測定した Humphrey 自動視野計 (中心 30-2) により、視野進行の有無を判定した。MD が 2 回連続して 3 dB 以上悪化したときを全体の進行とし、HRT パラメータの全体の進行と対比した。Pattern deviation において連続する 3 点が 5 dB 以上 (うち 1 点は 10 dB 以上) 悪化するか、連続する 2 点が 2

表 1 HRT で進行があったもの

全体の進行	21 (37.5)
局所の進行	
上耳側	30 (53.6)
耳側	24 (42.9)
下耳側	27 (48.2)
上鼻側	21 (37.5)
鼻側	23 (41.1)
下鼻側	27 (48.2)
	眼 (%)
HRT : Heidelberg Retina Tomograph	

表 2 視野進行があったもの

MD の進行	5 (8.9)
局所の進行	19 (33.9)
上耳側	6 (10.7)
耳側	9 (16.1)
下耳側	9 (16.1)
上鼻側	1 (1.8)
鼻側	0 (0)
下鼻側	1 (1.8)
	眼 (%)
MD : mean deviation	

回連続して 10 dB 以上悪化したときを局所の進行とし、Wirtschafter による視神経乳頭と視野との対応²⁾を利用して HRT パラメータの局所の進行と対比した。

III 結 果

HRT で進行があったのは、全体で 21 眼 (37.5%)、上耳側で 30 眼 (53.6%)、耳側で 24 眼 (42.9%)、下耳側で 27 眼 (48.2%)、上鼻側で 21 眼 (37.5%)、鼻側で 23 眼 (41.1%)、下鼻側で 27 眼 (48.2%) であった (表 1)。

視野進行は、MD の悪化が 5 眼 (8.9%)、局所の悪化が 19 眼 (33.9%) でみられた (表 2)。

HRT 進行と視野進行の対比を表 3 に示す。HRT 進行と視野進行は必ずしも一致していなかった。経過観察期間中の視野進行がなく HRT のみ進行があったものは、全体で 20 眼 (35.7%)、上耳側で 25 眼 (44.6%)、耳側で 22 眼 (39.3%)、下耳側で 23 眼 (41.1%)、上鼻側で 20 眼 (35.7%)、鼻側で 23 眼 (41.1%)、下鼻側で 27 眼 (48.2%) であった。また、視野進行があり HRT で進行がなかったものが、全体で 4 眼 (7.1%)、上耳側で 1 眼 (1.8%)、耳側で 7 眼 (12.5%)、下耳側で 5 眼 (8.9%)、下鼻側で 1 眼 (1.8%) だった。

HRT で上耳側、耳側、下耳側、下鼻側の進行および視野検査で視神経乳頭の耳側、下耳側に対応した部位の進行と判定された 1 例の HRT パラメータの回帰グラフと視野結果を図 1 に示す。HRT で進行の指標に用いた 6 パラメータのうち、上耳側では mean RNFL thick-

表 3 HRT 進行と視野進行の対比

全体			
	HRT 進行	HRT 非進行	
視野進行	1	4	5
視野非進行	20	31	51
	21	35	56
			(眼)
上耳側			
	HRT 進行	HRT 非進行	
視野進行	5	1	6
視野非進行	25	25	50
	30	26	56
			(眼)
耳側			
	HRT 進行	HRT 非進行	
視野進行	2	7	9
視野非進行	22	25	47
	24	32	56
			(眼)
下耳側			
	HRT 進行	HRT 非進行	
視野進行	4	5	9
視野非進行	23	24	47
	27	29	56
			(眼)
上鼻側			
	HRT 進行	HRT 非進行	
視野進行	1	0	1
視野非進行	20	35	55
	21	35	56
			(眼)
鼻側			
	HRT 進行	HRT 非進行	
視野進行	0	0	0
視野非進行	23	33	56
	23	33	56
			(眼)
下鼻側			
	HRT 進行	HRT 非進行	
視野進行	0	1	1
視野非進行	27	28	55
	27	29	56
			(眼)

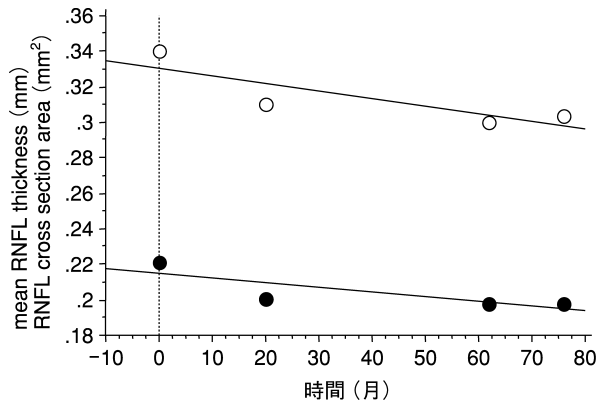
ness, RNFL cross section area が進行, 耳側では rim volume, cup area が進行, 下耳側では cup area, rim area, mean RNFL thickness, RNFL cross section area が進行, 下鼻側では rim area, mean RNFL thickness, RNFL cross section area が進行していた。視野は, 1995 年 2 月から 2001 年 6 月の間に視神経乳頭の耳側および下耳側に対応した部位が進行していた。

IV 考 按

緑内障においては視神経乳頭の変化が視野障害に先行して生じるとされている。しかし, 視神経乳頭の所見は, 検眼鏡検査にせよ, 経時的に撮影した眼底写真にせよ, 検者の主観的な判断に頼らざるを得ず, また視神経乳頭のわずかな変化を読み取るのは困難である。Scanning laser tomograph は一般の外来でも簡単に視神経乳頭の撮影ができ, 再現性も良好であるため, 緑内障のさまざまな研究に利用されてきた。これまでに HRT を用いて, 視野障害が検出されない早期緑内障にも視神経障害が先行して生じていることが示されており^{3)~5)}, HRT は緑内障の早期診断やベースライン画像とフォローアップ画像の 2 つの時点と比較した経過観察^{6)~8)}などに有用性が報告されている。しかし, 多数の時点での視神経乳頭画像の経時的変化を検討した知見は極めて限られている。今回, 我々は正常眼圧緑内障で 3 年以上の経過観察期間中に複数回測定された HRT のパラメータについて, その回帰直線を求めることにより視神経乳頭の経時的変化の評価を試みた。その結果, 平均 5.6 年の経過観察期間中に HRT で進行と判定されたものは, 全体では 37.5% で, 各セクターでは上耳側で 53.6%, 耳側で 42.9%, 下耳側で 48.2%, 上鼻側で 37.5%, 鼻側で 41.1%, 下鼻側で 48.2% あり, 経時的な視神経の変化を客観的にとらえることが可能であった。回帰直線は視野進行の有無を判定する際にもよく用いられ, 長期の経時的変化を評価するのに有用と思われる⁹⁾。また, 個々の HRT データから比較的簡単に作成することが可能であり, 外来診療の場にも利用しやすい。実際の臨床では, 治療方針を決定するために直前の進行の有無が重要であり, 回帰直線を用いる場合に, 進行の時期がマスクされてしまう可能性があることを認識し, 実際にプロットされたグラフをよく見ることも大切である。

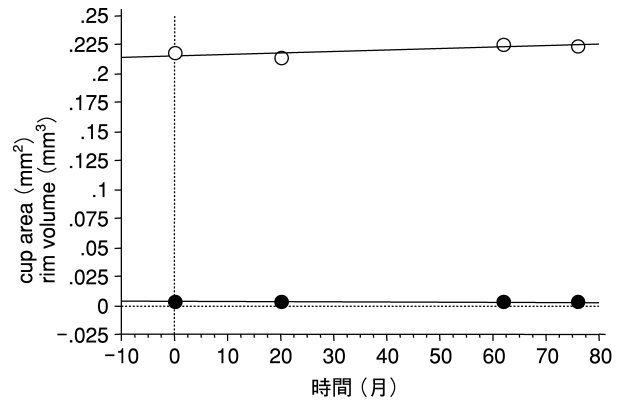
HRT 進行と視野進行とを比較検討した結果, HRT 進行と視野進行は必ずしも一致していなかった。視野進行がなく HRT 進行のみであったものは半数近くあった。HRT 進行は耳半側(上耳側, 耳側, 下耳側)と鼻半側(上鼻側, 鼻側, 下鼻側)とほぼ同数にみられ, どの部位もほぼ同様に視神経乳頭は悪化していたが, 鼻半側では視野進行があったものは 0~1 眼のみであった。これは, HRT 進行が視野進行に先行して生じているためと思われる。HRT 進行はみられず視野のみ進行がみられた症例が数例あるが, これは今回の経過観察開始時にすでに視神経乳頭の障害が強く生じていた可能性が考えられる。

Chauhan ら¹⁰⁾¹¹⁾は HRT で得られる 256×256 ピクセルのトポグラフィを 16(4×4)ピクセルごとのスーパーピクセルに分割し, スーパーピクセルにおける topographic height value の変化を統計学的に解析すること



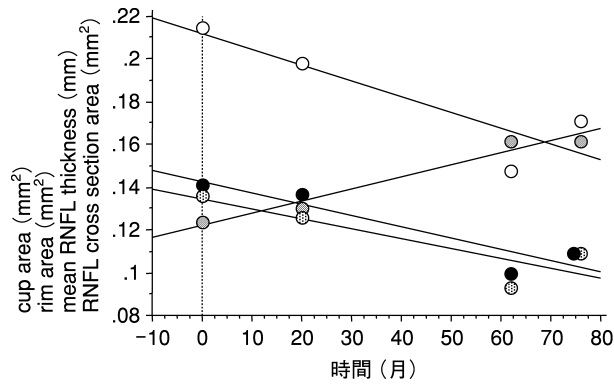
A : 上耳側の変化

- : mean RNFL thickness $y=0.331-0.0004x$;
R=0.843, $p<0.05$
- : RNFL cross section area $y=0.215-0.00003x$;
R=0.819, $p<0.05$



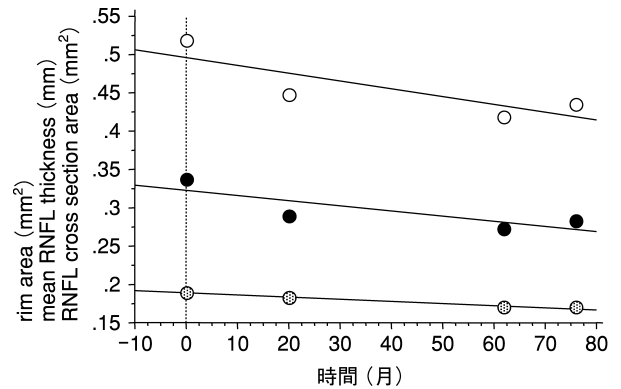
B : 耳側の変化

- : rim volume $y=0.004-0.00002x$;
R=0.960, $p<0.05$
- : cup area $y=0.215+0.0001x$;
R=0.823, $p<0.05$



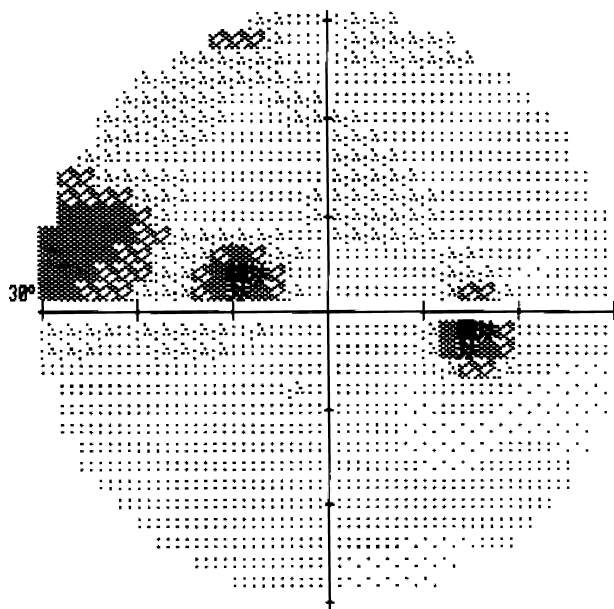
C : 下耳側の変化

- : rim area $y=0.143-0.001x$; R=0.930, $p<0.05$
- : mean RNFL thickness $y=0.212-0.001x$;
R=0.884, $p<0.05$
- : cup area $y=0.122+0.001x$; R=0.980, $p<0.05$
- ⊙ : RNFL cross section area $y=0.134-0.0005x$;
R=0.871, $p<0.05$

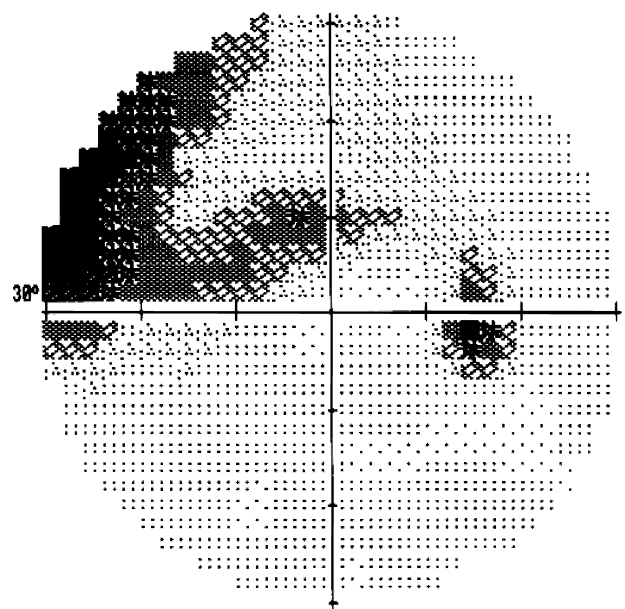


D : 下鼻側の変化

- : RNFL cross section area $y=0.322-0.001x$;
R=0.818, $p<0.05$
- : mean RNFL thickness $y=0.496-0.001x$;
R=0.826, $p<0.05$
- ⊙ : rim area $y=0.189-0.0003x$;
R=0.977, $p<0.05$



E : 1995年2月



F : 1996年12月

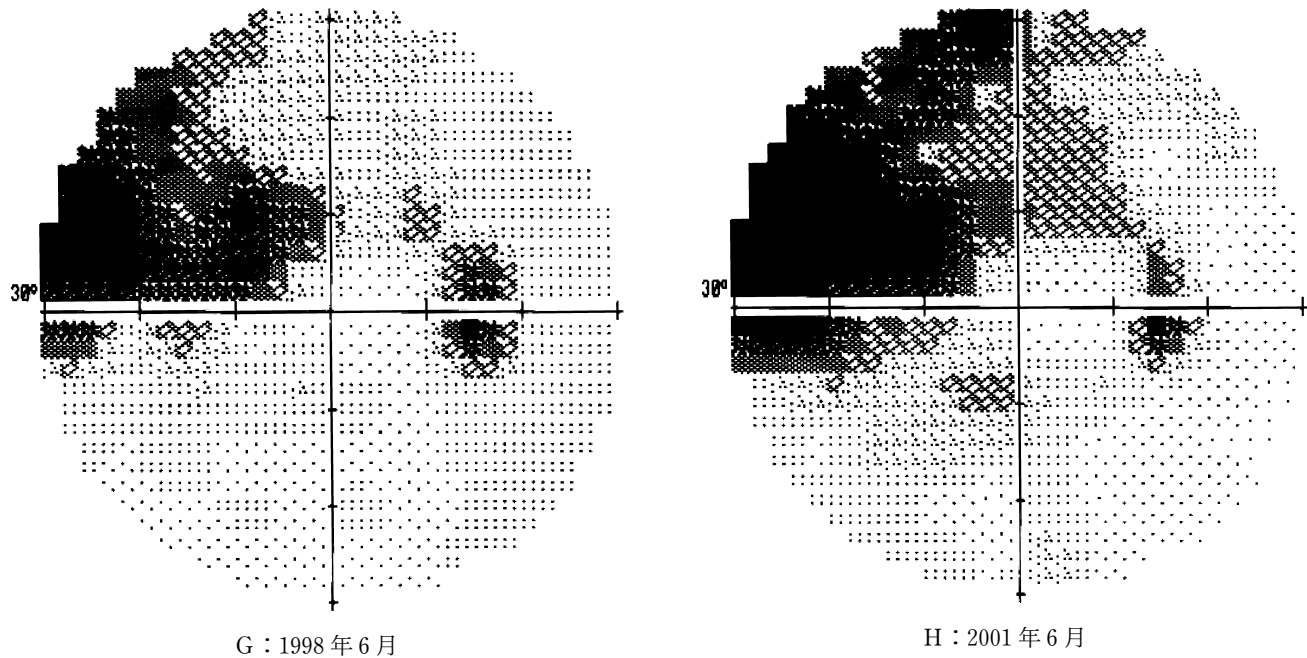


図 1 1 症例の HRT パラメータの回帰グラフと視野結果。
HRT : Heidelberg Retina Tomograph
RNFL : 網膜神経線維層

により、進行判定のシュミレーションモデルを作成した。さらに、その方法を用いて平均 5.5 年の経過観察期間で開放隅角緑内障 77 例中の 69% に視神経乳頭障害の進行、33% に視野進行がみられ、40% は視神経乳頭のみでの進行であったと報告した。今回の我々の検討とは解析方法が異なるため、単純に数値を比較することはできないが、我々の結果では平均 5.6 年の経過観察で各セクターで 38~54% に視神経乳頭の進行、34% に視野障害の進行があり、約半数は視神経乳頭のみでの進行であった。

今回の研究から、HRT により視神経乳頭のわずかな変化を客観的に評価できる可能性が推定された。今後、HRT のみ進行した症例において対応した部位の視野進行が生じるか否かを注意深く観察していきたい。

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) Wirtschafter JD, Becker WL, Howe JB, Younge BR : Glaucoma visual field analysis by computed profile of nerve fiber function in optic disc sectors. *Ophthalmology* 89 : 255-268, 1982.
- 3) Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A : An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examination in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 99 : 19-28, 1992.
- 4) Zeyen TG, Caprioli J : Progression of optic disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 111 : 62-65, 1993.
- 5) Miglior S, Brigatti L, Lonati C, Rossetti L, Pierrottet C, Orzalesi N : Correlation between the progression of optic disc and visual field changes in glaucoma. *Curr Eye Res* 15 : 145-149, 1996.
- 6) Bowd C, Weinreb RN, Lee B, Emdadi A, Zangwill LM : Optic disk topography after medical treatment to reduce intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 130 : 280-286, 2000.
- 7) Kamal DS, Garway-Heath DF, Hitdhings RA, Fitzke FW : Use of sequential Heidelberg retina tomograph images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma. *Br J Ophthalmol* 84 : 993-998, 2000.
- 8) Liou SY, Sugiyama K, Uchida H, Gu ZB, Yamamoto T, Tomita G, et al : Morphometric characteristics of optic disk with disk hemorrhage in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 132 : 618-625, 2001.
- 9) Katz J, Gilbert D, Quigley HA, Sommer A : Estimating progression of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology* 104 : 1017-1025, 1997.
- 10) Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, LeBlanc RP : Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 775-782, 2000.
- 11) Chauhan BC, McCormic TA, Nicoletta MT, LeBlanc RP : Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 119 : 1492-1499, 2001.