

Heidelberg Retina Tomograph II 基礎計測値と Moorfields 回帰解析の検出力, それらに対する影響因子の検討

中野 聡子¹⁾, 瀧田 忠介¹⁾, 今泉 雅資²⁾, 中塚 和夫²⁾

¹⁾新別府病院眼科, ²⁾大分大学医学部眼科学講座

要 約

目的: Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II) を用いた日本人多数例の正常眼・病期別緑内障の視神経乳頭計測, Moorfields 回帰解析のセクター別早期緑内障検出力評価, HRT II 計測値と緑内障検出力に影響する因子の検討。

対象と方法: 強度屈折異常を除く正常 303 眼と緑内障 130 眼の HRT II 解析と静的視野検査を行った。

結果: 平均乳頭面積は 2.181 ± 0.384 (平均値 \pm 標準偏差) mm^2 であった。視野異常出現時に, 既に進行した乳頭障害があった。早期緑内障に対する Moorfields 回帰解析の感度は 81.3%, 特異度は 90.1% で, セクター

別では耳下側が最も診断力良好であった。正常眼計測値は乳頭面積, 年齢, 性別, コーヌスの影響を受けた。緑内障検出力は乳頭面積, 屈折, 年齢, 性別の影響はなく, コーヌスがあるときに低下した。

結論: HRT II は緑内障経過観察より診断に鋭敏であった。総合判定に加え耳下側に注目し, コーヌスに注意を要する。(日眼会誌 110: 943-949, 2006)

キーワード: 走査レーザー断層法, ハイデルベルグレチナトモグラフ II, 正常日本人, Moorfields 回帰解析, 緑内障

Heidelberg Retina Tomograph II Topographic Parameters, Diagnostic Capabilities of Moorfields Regression Analysis, and Their Affecting Factors

Satoko Nakano¹⁾, Tadasuke Takita¹⁾, Masamoto Imaizumi²⁾ and Kazuo Nakatsuka²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Shinbepu Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Oita University Faculty of Medicine

Abstract

Purpose: To investigate optic disc topographic parameters at every stage in glaucoma patients and to compare results with data from normal Japanese subjects. We used a Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II), to evaluate the sector diagnostic capabilities of Moorfields regression analysis in early glaucoma patients, and to determine whether there is a correlation between the background factors and either the topographic parameters or the diagnostic capabilities.

Subjects and Methods: We measured topographic parameters using HRT II, and examined static visual fields in 303 normal and 130 glaucoma eyes without high refractive error.

Results: Mean disc area was $2.181 \pm 0.384 \text{ mm}^2$ in the normal Japanese subjects. At the time visual field loss first appeared, disc damage was already advanced. Moorfields regression analysis of sensitivity and specificity was 81.3% and 90.1%, respectively, for early glaucoma. The best diagnostic pre-

cision was found in the temporal/inferior sector. Correlations were noted for normal subject topographic parameters and the disc area, age, sex, and conus, but not for Moorfields regression analysis and the disc area, refractive error, age, and sex, even though diagnostic capabilities declined with the presence of conus.

Conclusions: HRT II is more useful in glaucoma diagnosis than in follow-up. Focus should be on the temporal/inferior sector as well as on the overall Moorfields regression analysis. Also, close attention should be paid to the presence of conus.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110: 943-949, 2006)

Key words: Scanning laser tomography, Heidelberg Retina Tomograph II, Normal Japanese, Moorfields regression analysis, Glaucoma

別刷請求先: 879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘 1-1 大分大学医学部眼科学講座 中野 聡子
(平成 18 年 4 月 19 日受付, 平成 18 年 6 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to: Satoko Nakano, M. D. Department of Ophthalmology, Oita University Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu 879-5593, Japan

(Received April 19, 2006 and accepted in revised form June 20, 2006)

I 緒 言

我が国の緑内障は正常眼圧が多く¹⁾、一般に視神経障害が視野障害に先行する²⁾ことから、緑内障早期診断における視神経所見の重要性は高い。Heidelberg Retina Tomograph(HRT, Heidelberg Engineering GmbH, Germany)は定量性、再現性³⁾に優れた視神経乳頭解析装置である。1999年に操作性向上を企図したHRT IIが開発され、緑内障判定プログラムとしてMoorfields回帰解析が追加された。

乳頭形状には人種差があるとされる⁴⁾。HRT II解析の前提として、各人種の正常眼と緑内障眼の基礎計測値を求め、緑内障検出力を検討し、解析に影響する因子を評価する必要がある。しかし、HRT IIでは、これらの総合的検討は日本人ではあまり行われていない。

今回我々は、正常および病期別緑内障眼のHRT II基礎計測値を求めるため、HRT IIを用いて視野異常のない日本人正常者303例と緑内障患者130例の視神経乳頭解析を行った。また、Moorfields回帰解析のセクター別早期緑内障検出力を評価した。さらに、HRT II計測値、およびMoorfields回帰解析に影響する因子について多変量解析を用いて検討した。

II 対象および方法

対象は2003年1月から2005年12月までに新別府病院眼科でHRT II検査を施行した正常有志者303例(男性124例, 女性179例, 年齢 60.0 ± 12.2 歳, 屈折 -0.50 ± 2.06 D, mean deviation(MD) 0.05 ± 1.28 dB), 開放隅角緑内障患者130例(男性71例, 女性59例, 年齢 65.4 ± 12.5 歳, 屈折 -1.07 ± 3.39 D, MD -8.01 ± 6.89 dB)である。正常者は、病歴聴取, 眼科一般検査で異常のないことを確認し, 検査の目的と内容を説明し同意を得てからHRT II検査, 静的視野検査, 乳頭立体観察を含む散瞳眼底検査を施行した。開放隅角緑内障患者の内訳は原発開放隅角緑内障(POAG)33例, 正常眼圧緑内障(NTG)97例であった。開放隅角緑内障患者も同様に, 各検査の目的と内容を説明し同意を得て検査を施行した。眼圧は点眼麻酔後Goldmann圧平眼圧計を用いて測定した。

正常者の診断基準は, ①静的視野検査(Humphrey Field Analyzer(Carl Zeiss Meditec, Germany)中心30-2プログラム)でMD, pattern standard deviation(PSD)がいずれも $p \geq 5\%$, かつglaucoma hemifield test(GHT)が正常範囲内, ②眼圧21 mmHg以下, ③軽度白内障以外の眼病変既往なし, ④糖尿病, 高血圧などの全身病変既往なし, ⑤内眼手術, 頭蓋内病変既往なし, ⑥矯正視力0.7以上, ⑦屈折が等価球面度数で -5 D以上 $+3$ D以下, 乱視度数が ± 2.5 D以下, ⑧緑内障家族歴なしとした。開放隅角緑内障診断基準は,

①静的視野検査において, パターン偏差確率プロットで最周辺部以外に $p < 5\%$ の点が3つ以上連続(うち1点は $p < 1\%$), またはPSDが $p < 5\%$, またはGHTが正常範囲外, ②正常開放隅角, ③緑内障と軽度白内障以外の眼病変既往なし, ④, ⑤, ⑥, ⑦は正常者の診断基準と同じとした。明らかな傾斜乳頭や朝顔症候群などの変形乳頭, HRT II測定標準偏差が $30 \mu\text{m}$ 以上, 静的視野検査の偽陽性, 偽陰性, 固視不良が20%以上のものは対象としなかった。単純無作為抽出法を用いて対象者ごとに1眼を選択した。

視神経乳頭パラメータ(セクター global, temporal, temporal/superior(tmp/sup), temporal/inferior(tmp/inf), nasal, nasal/superior(nsl/sup), nasal/inferior(nsl/inf)のDisc Area(DA), Cup Area(CA), Rim Area(RA), Cup/Disc Area Ratio(C/D), Rim/Disc Area Ratio(R/D), Cup Volume(CV), Rim Volume(RV), Mean Cup Depth(MnCD), Maximum Cup Depth(MxCD), Height Variation Contour(HVC), Cup Shape Measure(CSM), Mean Retinal Nerve Fiber Layer Thickness(RNFLT), Retinal Nerve Fiber Layer Cross Sectional Area(RCSA))を計測した。HRT II撮影は無散瞳で行い, オートレフケラトメーターARK-700 A(Nidek, Japan)と視力検査で測定した角膜曲率半径と屈折を用いて補正を行った。撮影とcontour line作成はすべて本装置に熟達した同一の検者が行った。乳頭縁が不明瞭な場合は眼底写真と乳頭立体観察所見を参考にした。

最初に, HRT II基礎計測値を算出した。まず, 正常303眼について, 全セクターの平均値と標準偏差を算出し, Kolmogorov-Smirnov testで正規性を検定した。得られた乳頭面積の平均値と標準偏差について, HRT文献値⁵⁾との平均値の差を検定した(Welchのt検定)。また, 緑内障130眼をAulhorn分類Greve変法に従い病期別に分類し, globalパラメータの病期別平均値と標準偏差を算出した。続いて, 正常と緑内障各病期のすべての群間で屈折, 年齢, MD, 各パラメータの差を多重比較(Steel-Dwass法)で解析した。性差の検討は χ^2 検定を用いた。

次に, II期を超えない症例を早期緑内障(64例, 男性33例, 女性31例, 年齢 63.5 ± 12.1 歳, 屈折 -1.27 ± 3.61 D, MD -3.81 ± 3.25 dB)とし, Moorfields回帰解析のセクター別早期緑内障検出力を算出した。まず, 正常と早期緑内障間の乳頭面積, 屈折, 年齢, MDの差をMann-Whitney U test, 性差を χ^2 検定で検討し, Moorfields回帰解析のセクター別感度, 特異度, 診断力を算出した。borderlineはoutside normal limitsに含めた。

最後に, HRT IIパラメータ, およびMoorfields回帰解析に影響する背景因子を検討した。まず, 各背景因子(乳頭面積, 屈折, 年齢, 性別, コーヌス(耳側))間の

関連を, Spearman の順位相関係数, Mann-Whitney U test を用いて検討した. コーヌスを有する乳頭陥凹, 周囲形態が正常計測値と緑内障検出力に与える影響を検討するため, コーヌスは近視様乳頭に多い耳側乳頭縁に接する網脈絡膜変化とし, 乳頭周囲脈絡網膜萎縮(PPA) zoneβ と共通する萎縮所見を示すものも含めた. zoneα 単独のものは含めなかった. 正常パラメータに影響する背景因子について, 各背景因子を説明変数, 正常眼の global の各パラメータを目的変数として重回帰分析(変数増減法)を行った. 性別は男性を 1, 女性を 0 に変換した. また, 正常 global パラメータ間の相関について, Spearman の順位相関係数を算出し検定した. 続いて, Moorfields 回帰解析の早期緑内障検出力低下に影響する因子を検討した. 各背景因子を説明変数, 目的変数を誤判定を 1, 正判定を 0 としロジスティック重回帰分析を行った. 性別は男性を 1, 女性を 0, コーヌスはコーヌスありを 1, なしを 0 に変換した.

統計解析は Dr. SPSS II (SPSS Japan Inc., Japan) を用い, パーソナルコンピュータで行った. Steel-Dwss 法は KyPlot 5.0 (KyensLab Inc., Japan) を用いた. 統計手法の選択は, まず正規性の検定 (Kolmogorov-Smirnov test) を行い, 正規性が仮定できない変数を含む場合はノンパラメトリック法に統一した. $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした.

III 結 果

1. HRT II 基礎計測値

1) 正常

正常乳頭パラメータのセクター別平均値と標準偏差を示す(表 1). global では CV, RV 以外はすべて正規分布を示した. 平均乳頭面積は HRT 文献値⁹⁾と差はみられなかった ($p = 0.722$).

2) 緑内障病期別

緑内障眼を Aulhorn 分類 Greve 変法 0-V 期に分類した. 視力低下と静的視野検査での固視不良のため VI 期の対象眼はなかった. 緑内障病期進行に伴い CA, C/D, CV, CSM が大きく, RA, R/D, RV, HVC, RNF-LT, RCSA が小さくなった. 正常と緑内障 0-V 期のすべての群間で多重比較を行うと, 屈折, 年齢, 性別に差はなく, MD に差があった. CA, RA, C/D, R/D, CV, RV, MnCD, CSM は, 正常と 0 期間に有意差があった. 他のパラメータも MxCD と HVC 以外はすべて, 正常と緑内障間に有意差があった. また, RA, C/D, R/D, RV は 0, I, II 期と V 期間, CSM は 0, I, II, III, IV 期と V 期間にも有意差があった(表 2).

2. Moorfields 回帰解析セクター別早期緑内障検出力

正常と早期緑内障の間で乳頭面積 ($p < 0.0001$) と MD ($p < 0.0001$) に有意差があった. 屈折, 年齢, 性別に差はなかった. 早期緑内障に対する Moorfields 回帰解析

表 1 HRT II 正常視神経乳頭パラメータ

| | global | temporal | tmp/sup | tmp/inf | nasal | nsl/sup | nsl/inf |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Disc Area (mm ²) | 2.181 ± 0.384 [#] | 0.515 ± 0.094 [#] | 0.285 ± 0.055 [#] | 0.298 ± 0.057 [#] | 0.520 ± 0.094 [#] | 0.286 ± 0.054 [#] | 0.276 ± 0.053 [#] |
| Cup Area (mm ²) | 0.576 ± 0.341 [#] | 0.272 ± 0.122 [#] | 0.089 ± 0.060 [#] | 0.077 ± 0.058 [#] | 0.060 ± 0.070 [#] | 0.048 ± 0.046 [#] | 0.029 ± 0.033 [#] |
| Rim Area (mm ²) | 1.605 ± 0.298 [#] | 0.243 ± 0.086 [#] | 0.196 ± 0.051 [#] | 0.221 ± 0.055 [#] | 0.460 ± 0.089 [#] | 0.238 ± 0.051 [#] | 0.247 ± 0.049 [#] |
| Cup/Disc Area Ratio | 0.254 ± 0.128 [#] | 0.513 ± 0.190 [#] | 0.298 ± 0.177 [#] | 0.249 ± 0.169 [#] | 0.109 ± 0.120 [#] | 0.159 ± 0.143 [#] | 0.100 ± 0.105 [#] |
| Rim/Disc Area Ratio | 0.746 ± 0.128 [#] | 0.487 ± 0.190 [#] | 0.702 ± 0.177 [#] | 0.751 ± 0.169 [#] | 0.891 ± 0.120 [#] | 0.841 ± 0.143 [#] | 0.900 ± 0.105 [#] |
| Cup Volume (mm ³) | 0.131 ± 0.127 | 0.056 ± 0.046 | 0.024 ± 0.026 | 0.017 ± 0.020 | 0.013 ± 0.021 | 0.013 ± 0.018 | 0.007 ± 0.011 |
| Rim Volume (mm ³) | 0.455 ± 0.159 | 0.027 ± 0.018 | 0.052 ± 0.023 | 0.059 ± 0.029 | 0.147 ± 0.058 | 0.080 ± 0.031 | 0.089 ± 0.033 |
| Mean Cup Depth (mm) | 0.228 ± 0.095 [#] | 0.258 ± 0.103 [#] | 0.270 ± 0.137 [#] | 0.228 ± 0.112 [#] | 0.170 ± 0.117 | 0.207 ± 0.127 [#] | 0.164 ± 0.112 |
| Maximum Cup Depth (mm) | 0.610 ± 0.209 [#] | 0.564 ± 0.179 [#] | 0.628 ± 0.261 [#] | 0.537 ± 0.212 [#] | 0.467 ± 0.252 [#] | 0.565 ± 0.286 [#] | 0.457 ± 0.243 [#] |
| Height Variation Contour (mm) | 0.408 ± 0.088 [#] | 0.176 ± 0.064 [#] | 0.202 ± 0.079 [#] | 0.220 ± 0.080 [#] | 0.138 ± 0.065 [#] | 0.082 ± 0.046 [#] | 0.081 ± 0.050 [#] |
| Cup Shape Measure | -0.173 ± 0.068 [#] | -0.064 ± 0.076 [#] | -0.115 ± 0.107 [#] | -0.111 ± 0.113 [#] | -0.202 ± 0.120 [#] | -0.192 ± 0.124 [#] | -0.202 ± 0.130 [#] |
| Mean RNFL Thickness (mm) | 0.264 ± 0.064 [#] | 0.089 ± 0.025 [#] | 0.303 ± 0.085 [#] | 0.293 ± 0.091 [#] | 0.292 ± 0.101 [#] | 0.372 ± 0.091 [#] | 0.377 ± 0.098 [#] |
| RNFL Cross Sectional Area (mm ²) | 1.379 ± 0.352 [#] | 0.113 ± 0.032 [#] | 0.202 ± 0.060 [#] | 0.198 ± 0.067 [#] | 0.368 ± 0.126 [#] | 0.253 ± 0.068 [#] | 0.252 ± 0.073 [#] |

HRT II : Heidelberg Retina Tomograph II, RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer, tmp/sup : temporal/superior, tmp/inf : temporal/inferior, nsl/sup : nasal/superior, nsl/inf : nasal/inferior
 平均値 ± 標準偏差, # : 正規分布 (Kolmogorov-Smirnov test)

表 2 HRT II 正常・病期別緑内障神経乳頭パラメータ間の比較

| | 緑内障 | | | | | |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | 0 期 | I 期 | II 期 | III 期 | IV 期 | V 期 |
| 眼数(眼) | 303 | 12 | 39 | 33 | 17 | 16 |
| 屈折(D) | -0.50±2.06 | -0.52±3.10 | -1.31±3.88 | -0.39±3.10 | -1.87±3.83 | -0.81±2.39 |
| 年齢(歳) | 60.0±12.2 | 60.5±10.0 | 64.4±11.8 | 66.2±14.0 | 68.1±12.7 | 69.1±8.5 |
| 性別(男:女) | 124:179 | 6:6 | 22:17 | 18:15 | 11:6 | 9:7 |
| MD(dB) | 0.05±1.28 ⁺⁺⁺ | -2.19±1.49 ^{****} | -7.43±2.71 ^{****} | -10.50±2.34 ^{****} | -15.86±3.81 ^{****} | -22.27±3.84 ^{****} |
| DA(mm ²) | 2.181±0.384 ⁺ | 2.526±0.454 | 2.448±0.452 | 2.568±0.603 [*] | 2.521±0.580 | 2.580±0.522 [*] |
| CA(mm ²) | 0.576±0.341 ⁺⁺⁺ | 1.179±0.431 ^{****} | 1.214±0.551 ^{****} | 1.422±0.630 ^{****} | 1.433±0.616 ^{****} | 1.682±0.725 ^{****} |
| RA(mm ²) | 1.605±0.298 ⁺⁺⁺ | 1.346±0.312 ⁺ | 1.233±0.327 ⁺⁺⁺ | 1.146±0.423 ^{****} | 1.088±0.549 ^{****} | 0.899±0.649 ^{****} |
| C/D | 0.254±0.128 ⁺⁺⁺ | 0.453±0.154 ^{****} | 0.479±0.168 ^{****} | 0.538±0.156 ^{****} | 0.566±0.193 ^{****} | 0.652±0.210 ^{****} |
| R/D | 0.746±0.128 ⁺⁺⁺ | 0.550±0.135 ^{****} | 0.521±0.168 ^{****} | 0.462±0.156 ^{****} | 0.434±0.193 ^{****} | 0.348±0.210 ^{****} |
| CV(mm ³) | 0.131±0.127 ⁺⁺⁺ | 0.350±0.261 ^{****} | 0.369±0.291 ^{****} | 0.388±0.255 ^{****} | 0.399±0.310 ^{****} | 0.642±0.429 ^{****} |
| RV(mm ³) | 0.455±0.159 ⁺⁺⁺ | 0.297±0.146 ⁺ | 0.295±0.150 ⁺ | 0.268±0.162 ^{****} | 0.253±0.207 ^{****} | 0.247±0.455 ^{****} |
| MnCD(mm) | 0.228±0.095 ⁺⁺⁺ | 0.313±0.151 [*] | 0.324±0.131 ^{****} | 0.319±0.096 ^{****} | 0.335±0.089 [*] | 0.392±0.133 ^{****} |
| MxCD(mm) | 0.610±0.209 | 0.707±0.273 | 0.706±0.328 | 0.708±0.209 | 0.705±0.138 | 0.726±0.181 |
| HVC(mm) | 0.408±0.088 | 0.404±0.119 | 0.396±0.129 | 0.394±0.133 | 0.392±0.092 | 0.379±0.183 |
| CSM | -0.173±0.068 ⁺⁺⁺ | -0.107±0.053 ⁺⁺⁺ | -0.101±0.067 ⁺⁺⁺ | -0.095±0.063 ⁺⁺⁺ | -0.079±0.095 ⁺⁺⁺ | -0.024±0.128 ^{****} |
| RNFLT(mm) | 0.264±0.064 ⁺⁺⁺ | 0.214±0.077 | 0.191±0.055 ^{****} | 0.170±0.116 ^{****} | 0.152±0.114 ^{****} | 0.141±0.128 ^{****} |
| RCSA(mm ²) | 1.379±0.352 ⁺⁺⁺ | 1.080±0.360 | 1.008±0.462 ^{****} | 0.954±0.676 ^{****} | 0.866±0.709 ^{****} | 0.819±0.805 ^{****} |

MD: mean deviation, DA: Disc Area, CA: Cup Area, RA: Rim Area, C/D: Cup/Disc Area Ratio, CV: Cup Volume, RV: Rim Volume, MnCD: Mean Cup Depth, MxCD: Maximum Cup Depth, HVC: Height Variation Contour, CSM: Cup Shape Measure, RNFLT: Mean Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, RCSA: Retinal Nerve Fiber Layer Cross Sectional Area

平坊植士標準偏差, 多重比較(Steel-Dwass 法)

MD: 正常と緑内障 0 期-V 期のすべての群間に有意差があった。(正常-0 期, 0 期-I 期, I 期-II 期: p<0.05, その他 p<0.001)

: 正常との間に有意差があった, (: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)

+: V 期との間に有意差があった, (+: p<0.05, ++: p<0.01, +++: p<0.001)

MD, *, + 以外に有意差はなかった。

表 3 Moorfields 回帰解析セクター別早期緑内障検出力

| | 総合判定 | セクター別判定 | | | | | | |
|--------|------|---------|----------|---------|---------|-------|---------|---------|
| | | global | temporal | tmp/sup | tmp/inf | nasal | nsl/sup | nsl/inf |
| 感度(%) | 81.3 | 50.0 | 29.7 | 48.4 | 54.7 | 32.8 | 46.9 | 37.5 |
| 特異度(%) | 90.1 | 95.7 | 98.3 | 96.0 | 97.0 | 96.0 | 94.4 | 97.4 |
| 診断力(%) | 88.6 | 87.7 | 86.4 | 87.7 | 89.6 | 85.0 | 86.1 | 86.9 |

tmp/sup : temporal/superior, tmp/inf : temporal/inferior, nsl/sup : nasal/superior, nsl/inf : nasal/inferior

表 4 HRT II 正常視神経乳頭パラメータに影響する背景因子

| | 乳頭面積 | | 屈折 | | 年齢 | | 性別 | | コーヌス | |
|---------------------------|---------|---------|---------|-----|---------|--------|---------|---------|---------|--------|
| | 標準偏回帰係数 | p 値 | 標準偏回帰係数 | p 値 | 標準偏回帰係数 | p 値 | 標準偏回帰係数 | p 値 | 標準偏回帰係数 | p 値 |
| Cup Area | 0.744 | <0.0001 | | | | | 0.118 | <0.0001 | | |
| Rim Area | 0.402 | <0.0001 | | | | | -0.175 | 0.0198 | | |
| Cup/Disc Area Ratio | 0.503 | <0.0001 | | | | | 0.178 | <0.0001 | | |
| Rim/Disc Area Ratio | -0.503 | <0.0001 | | | | | -0.178 | <0.0001 | | |
| Cup Volume | 0.569 | <0.0001 | | | | | 0.153 | 0.0172 | -0.143 | 0.0008 |
| Rim Volume | | | | | | | | | 0.163 | 0.0008 |
| Mean Cup Depth | 0.372 | <0.0001 | | | | | 0.219 | 0.0025 | | |
| Maximum Cup Depth | 0.242 | 0.0015 | | | | | 0.230 | 0.0025 | | |
| Height Variation Contour | | | | | | | | | 0.136 | 0.0175 |
| Cup Shape Measure | 0.509 | <0.0001 | | | 0.171 | 0.0238 | | | | |
| Mean RNFL Thickness | -0.216 | 0.0055 | | | -0.170 | 0.0250 | | | | |
| RNFL Cross Sectional Area | | | | | -0.173 | 0.0259 | | | | |

重回帰分析(変数増減法)。性別は男性を1, 女性を0, コーヌスはありを1, なしを0とした。

のセクター別感度, 特異度, 診断力を示す(表3)。

3. HRT II 解析に影響する背景因子

1) HRT II 正常パラメータに影響する背景因子

各背景因子のうち, 乳頭面積は性別(p=0.0389)と関連し, 屈折は年齢(相関係数 r=0.353, p<0.0001), 性別(p=0.0263), コーヌス(p=0.0004)と関連した。多重共線性を排除するため変数増減法による重回帰分析を行った。選択された背景因子の標準偏回帰係数と p 値を示す(表4)。乳頭面積が大きいくほど CA, RA, C/D, CV, MnCD, MxCD, CSM は大きく, R/D, RNFLT は小さかった。屈折と関連したパラメータはなかった。加齢により CSM が増加, RNFLT, RCSA が減少した。男性は女性より CA, C/D, CV, MnCD, MxCD が大きく, RA, R/D が小さかった。コーヌスがある場合, RV, HVC が大きく, CV が小さかった。多くの global パラメータ間に相関があった(表5)。

2) Moorfields 回帰解析検出力低下に影響する背景因子

正常, 早期緑内障の両方で, コーヌスが存在した場合に誤判定の危険が増した。各背景因子の計測値, オッズ比, 95% 信頼区間, p 値を示す(表6)。乳頭面積, 屈折, 年齢, 性別との関連はなかった。

IV 考 按

我々は, まず正常日本人を対象に, HRT II による乳頭計測を行った。強い屈折異常がないとき, 平均乳頭面積は 2.181 ± 0.384 (平均値 \pm 標準偏差) mm^2 であり, HRT 文献値⁵⁾と同等であった。これは HRT と HRT II 間の強い相関⁶⁾のためと考えられる。本研究では, 信頼性向上のために正常視野を確認した多数例を対象とし, すべて同一検者で実施し検者間誤差を除いた。

続いて, 緑内障患者を病期別に分類し, 病期ごとの乳頭形状の特徴を検討した。今回, 病型別分類は行っていないが, HRT II の global パラメータは POAG と NTG 間に差はないとされ⁷⁾, 影響は少ないと考えられる。緑内障病期が進行するほど, 陥凹が大きく急峻になり, リムが小さくなった。また, 網膜神経線維層厚は薄くなり, 乳頭縁の高低差が減少した。ほぼすべてのパラメータで正常と緑内障間に有意差があり, 既に 0 期で正常と有意差があるパラメータも多かった。しかし, 緑内障各病期間で有意に変化したパラメータは少なく, それも Cup Shape Measure 以外は早期と末期の間の変化しか検出できなかった。緑内障各病期間の乳頭形状の差は, 正常と早期緑内障間の差より小さく, 視野異常出現時には, 既に乳頭障害がかなり進行している⁸⁾ことを示す結

表 5 HRT II 正常視神経乳頭パラメータ間の相関

| | CA | RA | C/D | R/D | CV | RV | MnCD | MxCD | HVC | CSM | RNFLT | RCSA |
|-------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| DA | 0.068 † | 0.525 † | 0.462 † | -0.462 † | 0.481 † | 0.236 † | 0.365 † | 0.312 † | 0.070 | 0.279 † | -0.062 | 0.284 † |
| CA | | -0.282 † | 0.956 † | -0.956 † | 0.866 † | -0.391 † | 0.792 † | 0.679 † | -0.149 † | 0.544 † | -0.321 † | -0.094 |
| RA | | | -0.499 † | 0.499 † | -0.370 † | 0.751 † | -0.435 † | -0.375 † | 0.261 † | -0.262 † | 0.287 † | 0.473 † |
| C/D | | | | -1.000 † | 0.848 † | -0.521 † | 0.840 † | 0.739 † | -0.172 † | 0.545 † | -0.331 † | -0.172 † |
| R/D | | | | | -0.848 † | 0.521 † | -0.840 † | -0.739 † | 0.172 † | -0.545 † | 0.331 † | 0.172 † |
| CV | | | | | | -0.391 † | 0.890 † | 0.792 † | -0.149 † | 0.424 † | -0.275 † | -0.110 |
| RV | | | | | | | -0.255 † | -0.204 † | 0.703 † | -0.215 † | 0.769 † | 0.836 † |
| MnCD | | | | | | | | 0.921 † | 0.115 † | 0.469 † | 0.021 | 0.135 † |
| MxCD | | | | | | | | | 0.131 † | 0.136 † | 0.082 | 0.179 † |
| HVC | | | | | | | | | | 0.047 | 0.843 † | 0.829 † |
| CSM | | | | | | | | | | | -0.147 † | -0.058 |
| RNFLT | | | | | | | | | | | | 0.935 † |

DA : Disc Area, CA : Cup Area, RA : Rim Area, C/D : Cup/Disc Area Ratio, R/D : Rim/Disc Area Ratio, CV : Cup Volume, RV : Rim Volume, MnCD : Mean Cup Depth, MxCD : Maximum Cup Depth, HVC : Height Variation Contour, CSM : Cup Shape Measure, RNFLT : Mean Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, RCSA : Retinal Nerve Fiber Layer Cross Sectional Area Spearman の順位相関係数, ‡ : p<0.01, † : p<0.05

表 6 Moorfields 回帰解析検出力低下に影響する背景因子

| | 正常 | | | | | 早期緑内障 | | | | |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------|-------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| | 計測値 | | ロジスティック回帰解析 | | | 計測値 | | ロジスティック回帰解析 | | |
| | 誤判定 | 正判定 | オッズ比 | 95%信頼区間 | p 値 | 誤判定 | 正判定 | オッズ比 | 95%信頼区間 | p 値 |
| 乳頭面積(mm ²) | 2.296±0.302 | 2.168±0.390 | 2.16 | 0.74-6.30 | 0.1569 | 2.273±0.602 | 2.510±0.381 | 0.19 | 0.03-1.39 | 0.1010 |
| 屈折(D) | -0.87±2.17 | -0.46±2.05 | 0.97 | 0.79-1.19 | 0.7486 | -1.18±2.16 | -1.29±3.88 | 1.21 | 0.90-1.64 | 0.1938 |
| 年齢(歳) | 61.0±12.0 | 59.9±12.3 | 1.00 | 0.96-1.04 | 0.9675 | 61.7±9.9 | 63.9±12.6 | 0.94 | 0.87-1.01 | 0.1062 |
| 性別(男:女) | 16:14 | 108:165 | 1.12 | 0.49-2.54 | 0.7906 | 4:8 | 29:23 | 0.46 | 0.08-2.50 | 0.3697 |
| コーヌス (あり:なし) | 14:16 | 37:236 | 4.96 | 2.07-11.92 | 0.0003 | 8:4 | 18:34 | 5.53 | 1.09-28.1 | 0.0392 |

ロジスティック回帰分析. 判定結果は誤判定を1, 正判定を0, 性別は男性を1, 女性を0, コーヌスはありを1, なしを0とした.

果と考えられる. 本研究から, HRT II による乳頭評価は緑内障の経過観察より診断に鋭敏と考えられた.

次に, Moorfields 回帰解析の早期緑内障検出力を算出した. このプログラムは乳頭面積から予測されたりみ面積の正常値の信頼区間を用いて緑内障判定を行う. 現在のデータベースは白人であるが, 日本人における検出力も白人⁸⁾同様良好であった. 強い屈折異常がない場合は R/D 比の人種差は少ない⁴⁾ためと考えられる.

Moorfields 回帰解析では各セクターの判定は一律に図示される. しかし, 早期緑内障検出力にはセクター間で差異があり, tmp/inf が最も良好とされる⁹⁾. 本研究でも診断力は tmp/inf が最も良好であった. この検出力の差は, R/D 比の正常-緑内障間の重複範囲が耳下側で小さい⁹⁾ことに加え, 緑内障性のリムの菲薄化も耳下側から始まる¹⁰⁾ためと考えられる. つまり, 耳下側は HRT II 早期緑内障検出に最も鋭敏と考えられ, HRT II による早期緑内障判定では総合判定に加え tmp/inf に注目すべきと考えられた. ただし, 視野進行とリム菲薄化は必ずしも一致しない¹¹⁾ことには注意を要する.

さらに, HRT II 正常パラメータに影響する背景因子

について検討した. HRT では, 乳頭面積, 屈折, 年齢を説明変数とした多変量解析¹²⁾がある. HRT パラメータと性差の関連を指摘する単変量解析⁴⁾⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾が多く, HRT 検出力とコーヌスとの関連を指摘する報告¹⁵⁾もあることから, 我々は両者も説明変数に加えた. 乳頭面積^{4)5)12)~14)}は, ほぼすべてのパラメータに影響した. 正常眼でも乳頭面積が大きくなると陥凹の大きさ, 容積, 深さ, 傾斜, C/D 比, リム面積が増加することとなる. また, 乳頭面積以外のパラメータ同士にも多くの相関があった. RA, R/D, RV といった辺縁部要因が小さいときには, RNFLT, RCSA, HVC といった網膜神経線維層要因も小さく, 対照的に CA, C/D, CV, CSM, MnCD, MxCD といった陥凹要因は大きいという乳頭パラメータ同士の関係性が改めて示された. つまり, 乳頭を評価する際は, 乳頭面積との関係, 他の乳頭パラメータとの関係を考慮する必要が生じ, 多くの乳頭パラメータを簡易に定量できる HRT II は有利である. 屈折では, 屈折異常が軽度の場合は関連がないとするものが多く⁴⁾¹³⁾¹⁴⁾, HRT II を用いた本研究でも関連はなかった. しかし, 中等度以上の屈折異常眼では関連を指

摘する報告⁴⁾¹⁶⁾もあり、別に検討を要する。また、加齢により Cup Shape Measure が増加⁵⁾し、平均網膜神経線維層厚が薄くなった⁵⁾¹²⁾。HRT II での網膜神経線維層厚は実測値ではないが、加齢による網膜神経線維の減少は以前より指摘¹⁷⁾されており一致する。性差では、男性で乳頭面積⁵⁾¹³⁾、陥凹が大き⁴⁾、リムが小さくなった⁴⁾。耳側コーヌスは近視眼に多く、コーヌスがあるとき乳頭縁の網膜神経線維層の高低差が増大した。これは、コーヌスを有する近視様乳頭に多くみられる乳頭耳側傾斜によると考えられる。また、陥凹容積が小さく、リム容積が大きくなった。これは HRT II 基準面設定上の誤差、非対称性陥凹などの乳頭陥凹形態が原因と考えられる¹⁸⁾。このような乳頭では、HRT II 計測値と実際の乳頭障害程度および視野障害程度が乖離する可能性があり、注意を要する。

最後に、Moorfields 回帰解析に影響する背景因子を検討した。HRT の classification program では、乳頭面積が拡大すると検出力が低下する¹⁵⁾。しかし、本研究の結果、Moorfields 回帰解析検出力は乳頭面積に影響されなかった。乳頭面積による調整がなされている⁹⁾ためと考えられる。しかし、コーヌスが存在した場合に誤判定が多くなった。この基準面設定システムでは、乳頭陥凹形態、乳頭周囲形態に留意する必要がある。

以上、視野異常のない日本人正常眼と病期別緑内障の HRT II 基礎計測値を求め、Moorfields 回帰解析の早期緑内障検出力、特にセクター間差異について評価し、さらに HRT II 計測値および緑内障検出力に影響する因子を検討した。HRT II は緑内障の経過観察より診断に鋭敏で、早期緑内障に対する感度は 81.3%、特異度は 90.1% であった。総合判定に加えセクター tmp/inf に注目し、コーヌスなどの乳頭陥凹・周囲形態に注意が必要と考えられた。

統計解析に関し、多くのご助言をいただいた大分大学医学部情報科学講座の江島伸興教授に深謝いたします。

文 献

- Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. *Ophthalmology* 111 : 1641—1648, 2004.
- 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.
- Dreher AW, Tso PC, Weinreb RN : Reproducibility of topographic measurements of the normal and glaucomatous optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Am J Ophthalmol* 111 : 221—229, 1991.
- Tsai CS, Zangwill L, Gonzalez C, Irak I, Garden V, Hoffman R, et al : Ethnic differences in optic nerve head topography. *J Glaucoma* 4 : 248—257, 1995.
- Uchida H, Yamamoto T, Araie M, Tomita G, Shirakashi M, Yoshikawa K, et al : Topographic characteristics of the optic nerve head measured with scanning laser tomography in normal Japanese subjects. *Jpn J Ophthalmol* 49 : 469—476, 2005.
- 内田英哉, 富田剛司, 北澤克明 : Heidelberg Retina Tomograph II の使用経験. *日眼会誌* 104 : 826—829, 2000.
- 柳川英里子, 井上賢治, 中井義幸, 若倉雅登, 井上治郎, 富田剛司 : 開放隅角緑内障の視神経乳頭形状の画像解析的検討. *あたらしい眼科* 22 : 239—243, 2005.
- Miglior S, Guareschi M, Albe' E, Gomasasca S, Vavassori M, Orzalesi N : Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg Retina Tomograph. *Am J Ophthalmol* 136 : 26—33, 2003.
- Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA : Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 105 : 1557—1563, 1998.
- Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J : Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 100 : 63—68, 1993.
- 加藤明子, 杉山和久, 河野吉喜, 内田英哉, 富田剛司, 山本哲也 : 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. *日眼会誌* 107 : 597—601, 2003.
- 中村 弘, 前田利根, 鈴木康之, 井上洋一 : Scanning laser tomograph を用いた正常眼の視神経乳頭評価. *日眼会誌* 102 : 378—382, 1998.
- 広兼賢治, 木村 徹, 木村 亘, 澤田 達, 菅英毅, 大手昭俊, 他 : コンピューター解析による正常眼の視神経乳頭の計測. *あたらしい眼科* 15 : 1167—1171, 1998.
- 鷺見 泉, 松元 俊, 吉川啓司, 安藤奈津子 : 正常視神経パラメーターの検討. *あたらしい眼科* 14 : 613—615, 1997.
- 坪井俊一, 中村 弘, 前田利根, 井上洋一 : Heidelberg Retina Tomograph における新しい緑内障診断指標の検討. *臨眼* 53 : 43—46, 1999.
- 有本あこ, 清水公也, 庄司信行, 小原真樹夫 : 近視度数による乳頭形状の比較. *臨眼* 54 : 603—606, 2000.
- Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR : The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 97 : 760—766, 1984.
- 吉川啓司, 安藤奈津子 : 視神経乳頭立体計測への陥凹形態と乳頭周囲高さの影響. *あたらしい眼科* 14 : 591—594, 1997.