

# 緑内障における視神経乳頭画像解析

齋藤 瞳

I.	要旨	4
II.	序文 (研究背景)	
	(1) 眼科疾患の中の緑内障	5
	(2) 緑内障性視野障害とその検査	6
	(3) 緑内障による視神経乳頭変化	7
	(4) 緑内障のスクリーニング検査	9
	(5) 視神経乳頭変化の評価方法	11
	① 検眼鏡的検査	12
	② 立体眼底写真	13
	③ 共焦点走査レーザー顕微鏡	
	1) Heidelberg retina tomograph (HRT) II	15
	2) GDx with variable corneal compensation (VCC)	18
III.	研究目的	21
IV.	研究 1: 立体眼底写真、HRT II, GDx VCC による視神経乳頭画像解析の比較と視野との相関	
	(1) 研究項目と方法	
	① 概要	22
	② 症例	22
	③ 立体眼底写真による視神経乳頭形状の測定と再現性	23
	④ HRT II, GDx VCC による視神経乳頭形状・網膜神経線維層厚測定	25
	⑤ 各画像解析装置の測定結果と視野との相関	25
	⑥ 立体眼底写真、HRT II, GDx VCC の測定値の比較	27
	(2) 結果	
	① 症例	27

②	視神経乳頭形状パラメータの再現性	28
③	視野障害度との相関	30
④	立体眼底写真より測定した視神経乳頭形状と HRT II, GDx VCC のパラメータの比較	32
(3)	考察	34
V.	研究 2 : 疫学スタディにおける HRT II の緑内障感度・特異度	
(1)	研究項目と方法	
①	概要	39
②	多治見スタディについて	40
③	HRT II ver 3.0 の緑内障解析プログラム	41
④	症例	43
⑤	検討項目	45
(2)	結果	
①	症例	46
②	HRT II の緑内障感度・特異度とその関連因子	47
(3)	考察	55
VI.	結論	59
VII.	謝辞	61
VIII.	参考文献	62

## I 要旨

視神経乳頭形状の評価のゴールドスタンダードは長らく眼科医による  
検眼鏡的観察もしくは眼底写真による主観的判定であったが、近年新しく開発  
された緑内障画像解析装置の活躍が今後期待されている。本研究では、立体眼  
底写真より視神経乳頭形状を定量的に計測・記録することのできる装置を開発  
し、その解析結果の再現性や視野障害度との相関を検討した。また他の緑内障  
画像解析装置の解析結果との比較検討を行った。次に、3次元緑内障画像解析  
装置である Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II の緑内障診断能を日本人を  
対象とした大規模疫学調査で検討することにより、HRT II の緑内障スクリーニ  
ング検査としての有用性を検証した。

## II 序文 (研究背景)

### (1) 眼科疾患の中の緑内障

緑内障は慢性進行性の視神経萎縮を呈する病気であり、世界における患者数は6,000万人を超えと言われており、白内障について第2位の失明原因となっている。また、我が国で行われた大規模疫学調査（多治見スタディ）の結果から40歳以上の成人の全緑内障有病率が約5%であることが判明している<sup>1</sup>。また、このスタディによって今まで報告されてきた諸外国での有病率（表1）と比較して、アフリカ系黒人人種での結果<sup>2</sup>を除き日本人における開放隅角緑内障の有病率が世界的に高いことが分かった。

表1. 各国の緑内障疫学スタディと緑内障有病率

	施行時期	施行場所	開放隅角緑内障有病率
Beaver Dam Eye study <sup>3</sup>	1988-1990	アメリカ	2.1%
Barbados Eye study <sup>2</sup>	1988-1992	中米	6.85%
Rotterdam Study <sup>4</sup>	1990-1993	オランダ	1.1%
Blue Mountains Eye Study <sup>5</sup>	1992-1994	オーストラリア	3.0%
Andhra Pradesh Eye Study <sup>6</sup>	1996-2000	インド	2.6%
<b>Tajimi Study<sup>1</sup></b>	<b>2000~2001</b>	<b>日本（多治見市）</b>	<b>3.9%</b>
Chennai Glaucoma Study <sup>7</sup>	2002-2004	インド	1.6%
Singapore Malay Eye Study <sup>8</sup>	2004-2006	シンガポール	2.5%
Namil Study <sup>9</sup>	2007-2008	韓国	3.5%

さらに緑内障は日本国内における視覚障害による身体障害者認定の原

因疾患の第一位であり、片眼失明の原因疾患としては近視性黄斑変性について2位でもある<sup>10</sup>。完全失明に至らないまでも著しい視野狭窄を来すことによって就労、日常生活に多大な影響を及ぼす可能性のある疾患であり、眼科領域の中で緑内障診療の重要性は非常に高い。また、神経性疾患に共通の特徴として、一度生じた神経萎縮は回復することなく、診断がついた段階から進行予防につとめるしかない疾患でもある。このため、有効なスクリーニング検査による簡便かつ効率の良い緑内障の早期発見方法の開発が現在眼科臨床の中で大きな課題となっている。

## (2) 緑内障性視野障害とその検査

2012年に改訂された緑内障ガイドライン第3版<sup>11</sup>によると「緑内障の本態は進行性の網膜神経節細胞の消失とそれに対応した視野異常」とされている。緑内障性視野障害を評価する手段として動的視野検査と静的視野検査がある。動的視野検査は広い範囲の視野を評価することができ、緑内障性視野障害の全体像を掴むことができるという利点があるものの、中心部視野の細かい進行を記録するには適当ではない。緑内障の90%以上が固視点から30°以内の中心視野の暗点から始まるため<sup>12, 13</sup>、現在は静的視野検査計にて中心視野を測定することが基本となっている。

静的視野検査には様々な検査プログラムがあるが、本研究では主にハン

フリー視野計を用いて SITA-standard 24-2 というプログラムを使用している。このプログラムでは中心 24° の視野を 6° 間隔の 54 点の検査点を用いて、視野の感度閾値を検出していく。被検者は中心の固視灯を固視した状態で、検査器械により提示される様々な明るさの指標を視認できたらスイッチを押す作業を繰り返す。各検査点において、視認できた指標の明るさの閾値が感度として表示される。

視野検査終了後に得られた閾値を統計処理し、全体を評価するグローバルインデックスとして Mean Deviation (MD) と Pattern Standard Deviation (PSD) の二つの数値が表示される。MD は感度閾値の年齢別正常値からの平均低下量をしめし、PSD は年齢補正された正常パターンから各検査点の感度のばらつきを示す視野の不規則性のパラメータである。すなわち、視野の全体的な感度低下は MD で判定し、感度低下の一様性は PSD で判断する。MD が低ければ（正常からの低下は負の数値で示される）全体的な感度低下が大きく、PSD が大きい場合は視野感度低下の一様性が低い（視野障害が局所的である）と評価できる。その他に検査点ごとの Total deviation (TD) は年齢別正常値と実測された被検者の感度閾値の差を表示したものである。

### （3）緑内障による視神経乳頭変化

視神経乳頭形状を観察する際に重要となるのは cup (陥凹) 部分と rim (辺

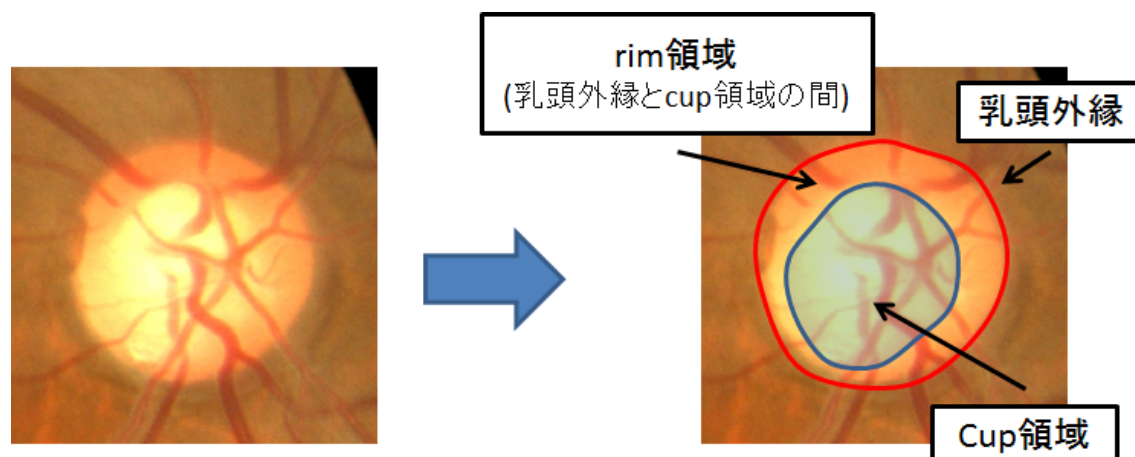
縁)部分の観察である。Cup は視神経乳頭内のへこみの部分である。乳頭を立体的に観察することにより、網膜と平行に走行してきた神経線維が視神経乳頭表面で急峻に後方へ方向を変える部位を同定し、cup 縁と定義する。視神経乳頭における緑内障性変化としては網膜神経節細胞の消失、篩状板の伸長、伸展、後方への湾曲などがあり、結果として cup が拡大する。この cup の拡大の評価は視神経乳頭における緑内障性変化の最も特徴的なものであり、診療上非常に重要となる。また、Cup の拡大は2次元的な拡大のみならず、3次元的な拡大（深さ方向の拡大）もあるため、平面的な観察では完全な評価ができない。

rim 部分は検眼鏡的には cup の外縁と乳頭外縁の間の部分であり、神経線維が存在する部分である。正常眼では、rim 幅が最も広いのは下方であり、上方、鼻側、耳側の順に薄くなっていく。しかし、緑内障眼ではこの法則が保たれず上下方向のどちらかの rim 幅が菲薄化することが多い<sup>14</sup>。

現在、疫学調査において緑内障の確定診断をする際の国際基準とされている International Society Geographical & Epidemiological Ophthalmology (ISGEO) の基準<sup>15</sup>では、cup 径と乳頭径の比や rim 幅と乳頭径の比などを緑内障性変化の指標として用いている。



図 1. 視神経乳頭形状の模式図



視神経乳頭形状は個人差が非常に大きく、乳頭面積一つとっても  $0.8\text{mm}^2$  から  $6\text{mm}^2$  までのばらつきがあると報告されている<sup>16</sup>ため、視神経乳頭のみから正常と異常の判定をするのは比較的困難である。しかし、検眼鏡的検査で行える緑内障性変化の評価指標としては視神経乳頭形状変化が最も顕著であるため、乳頭形状の評価は緑内障診断や進行の判定に欠かすことができない。

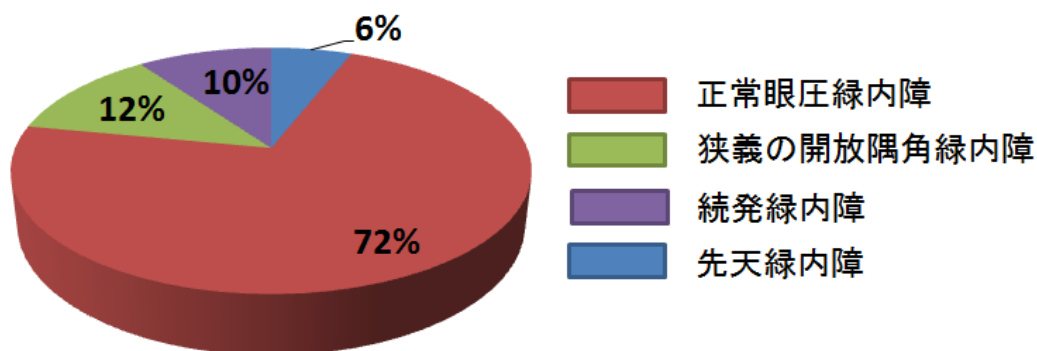
#### (4) 緑内障のスクリーニング検査

以前は人間ドックなどの検診で眼科検査を行う際には、視力検査と眼圧検査を行うのが通常であった。様々な既報から正常人の眼圧はおおむね  $10\sim 21\text{mmHg}$  の間に分布することが多いことが分かっているため<sup>17-20</sup>、 $21$ 以上の眼圧を高眼圧と定義していた。また、我が国で行われた緑内障調査結果<sup>21</sup>からも  $20\text{mmHg}$  の眼圧を境に急激に緑内障性視野障害の頻度が上がることが報告されていることより、この数値を正常眼圧の上限とするのは妥当と考えられた。しか

し、近年眼圧に依存しないもしくは眼圧の影響の少ない緑内障の存在が確認されており、眼圧が正常範囲内にあることは必ずしも緑内障でないということと同義ではない。日本緑内障学会制定の緑内障診療ガイドラインでは広義の原発開放隅角緑内障の亜型として眼圧が高い症例を狭義の原発開放隅角緑内障、眼圧が低い症例を正常眼圧緑内障と定義している<sup>11</sup>。正常眼圧緑内障の病因は未だ明らかにされていないが、元来の視神経の脆弱性、視神経の血流低下などが考えられている。両者は連続的疾患であるが、その病因がより眼圧に依存しているか、より眼圧以外の要因に依存しているかの違いと考えられているため、最新の緑内障ガイドラインでは、狭義の原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を区別する明確な眼圧基準は記載されていないが、臨床現場では簡便化のため眼圧が 21mmHg 未満の緑内障を正常眼圧緑内障と定義することが多い。

我が国においては、前述の多治見スタディ<sup>1</sup>より 40 歳以上の日本人の全緑内障の内 7 割以上、広義の開放隅角緑内障に限ると 9 割以上が正常眼圧緑内障であることが報告されている。

図 2. 緑内障病型の内訳 (多治見スタディより<sup>1)</sup>)



この報告より検診の異常判定基準を従来通り眼圧のみに頼ってしまうと日本人の緑内障の7割以上を診断し損なうことが明らかになった。そのため、最近の検診では無散瞳眼底カメラを用いて眼底写真を撮影し、視神経乳頭変化を写真上で判定することによって緑内障の疑いの有無を判断することが多い。これにより、ドックにおける緑内障の発見率は圧倒的に改善しており、緑内障患者がより若い年齢且つ病気の初期段階で眼科を受診するきっかけとなっている。

しかし、眼底写真は必ず眼科医による読影が必要になるため時間及び人件費の問題がある。また、進行した緑内障の判定は比較的容易であるが、初期緑内障の判定は眼科専門医でも判定結果が一致しないこともあり、読影の質を均一に保つのが非常に困難である。このため、より簡便かつ客観的に緑内障を診断できる検査が強く望まれていた。

#### (5) 視神経乳頭変化の評価方法

視神経乳頭形状及びその周辺の網膜神経線維層の評価方法としては、通常の検眼鏡的診察や眼底写真の観察による定性的評価法と、画像解析装置を用いて視神経乳頭を撮影し、得られたデジタル画像からデータを定量的に解析する方法がある。画像解析装置を用いることのメリットとしては、視神経乳頭形状や周囲の網膜神経線維層を客観的なデータとして記録することが可能であること、また得られたデータから自動解析プログラムなどを用いて眼科医の手を借りずに緑内障診断を行うことも場合によっては可能であることが挙げられる。

緑内障画像解析装置には現在大きく分けて3種類ある。眼底写真を元に乳頭形状を計測するもの、共焦点走査レーザー顕微鏡を用いるもの、光干渉断層計を用いるものである。本研究では、眼底写真及び共焦点走査レーザー顕微鏡を用いている。

#### ① 検眼鏡的検査

最も基本となる視神経乳頭とその周囲の観察方法は直像鏡による直像観察または前置レンズなどによる倒像観察である。直像鏡は拡大率が大きく、直像で視神経乳頭の観察ができるので古くから行われているスタンダードな検査方法である。しかし、視神経乳頭の緑内障性変化を正確に捉えるためには視神経乳頭の cup 縁の同定などが必要であり、乳頭や周囲の網膜神経線維層を立体的に観察することが重要である。78D や 90D の拡大率の高い前置レンズや

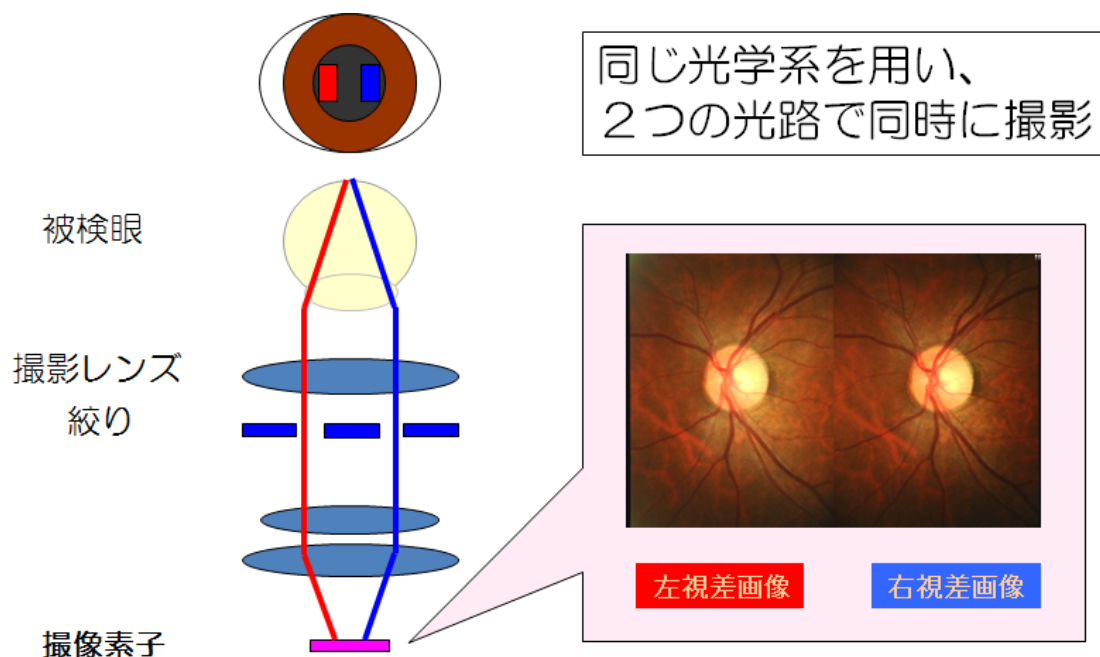
Goldmann 型 3 面鏡などを用いれば細隙灯頭微鏡下で観察することによって眼底を両眼視できるため立体的な観察が可能となる。このような検眼鏡的検査は臨床現場で最も頻用されている手法であり、眼科診察の基本であることは間違いない。しかし、この手法では、視神経乳頭形状の変化の記録はあくまでも主観的であり、診断も個々の眼科医の技量・経験値に大きく左右されてしまう。

## ② 立体眼底写真

現在検診などでは視神経乳頭を眼底カメラで撮影することによって、後から時間をかけて視神経乳頭所見やその周囲の神経線維層の菲薄化などの確認を行うことができるようにしている。通常用いられるのは平面眼底写真であるが、視神経乳頭形状は 3 次元であり、乳頭縁や cup 縁をより正確に観察する場合、平面写真ではなく立体写真を用いることが強く薦められている。

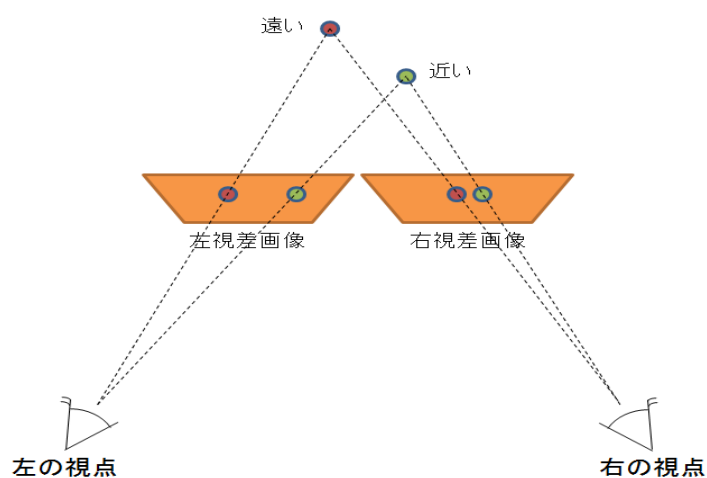
立体眼底写真は瞳孔領の中心から視差を左右に平行移動した 2 枚の写真を撮影することによって、通常の眼底カメラで撮影する方法（平行移動法）と、視差が一定な 2 枚の写真を同時撮影できる同時立体眼底カメラによる方法がある。

図 3. 立体眼底カメラの原理



機種により、立体視の方法は異なるが、通常のモニター上に2枚の位相差のある画像を表示し、それを平行法または交差法で立体視する方法や、立体視用のモニター上に2枚の画像を高速で交互に表示し、ステレオビューワーなどの特殊なメガネを用いて立体視する方法などがある。

図 4. 立体視の原理



撮影した眼底写真を眼科医が読影し、定性的に診断することが通常であるが、立体眼底写真を用いて乳頭面積や cup 面積などの様々な視神経乳頭形状パラメータを定量的に計測することも可能である。最新の機種では、モニター上で画像を立体視しながらコンピュータマウスなどを用いて乳頭縁、cup 縁を決定することによって多数のパラメータを内蔵ソフトで自動解析することができる。

### ③共焦点走査レーザー顕微鏡

#### 1) Heidelberg retina tomograph (HRT) II

Heidelberg retina tomograph (HRT) II は共焦点走査レーザー顕微鏡を用いて、視神経乳頭の立体形状を 3 次元的に定量解析する装置である。波長 670nm のダイオードレーザーを光源とし、眼底を走査する。共焦点光学系では、眼底から反射された光のうち、点光源と共役な関係にある焦点面からの反射光のみが検波器で検出され、焦点面以外からの反射光は抑制されてしまうようになっているため、検波器で検出される 2 次元像はある焦点深度における撮影物体の断面像と考えられる。この焦点深度をコンピュータ制御のもとにずらしていきながら連続して断面像を撮影していき、重ねて再構築することにより立体的な画像を得ることができる。

HRT II のコンピュータ内部で、光軸に沿って反射された光の分布から網

膜表面の高さが計算され、これをまとめて等高図が作成される。3 次元的画像は連続した等間隔の 16~64 枚の 384×384 画素を持つ断層像の重ね合わせから構成される。視神経乳頭の topography image は参照平面から測った 384×384、計 147,456 点の網膜高を測定眼の角膜曲率半径、屈折、乱視などを補正した上で作成され、各測定点の網膜高の誤差は 0.03mm とされている。

撮影時に被検者には内部固視灯を固視させ、検者がレーザー光の反射が瞳孔中心に合うようカメラ位置を調整する。画像獲得に所用する時間は 2 秒程度である。撮影が開始すると自動的に 3 回撮影が繰り返され、器械内のソフトにより平均画像が構築される。

撮影された HRT II 画像からは様々な 3 次元的な視神経乳頭パラメータが算出される。この乳頭パラメータの算出に不可欠なのが視神経乳頭の乳頭外縁 (contour line) の決定である。撮影画像上に検者が contour line を決定することにより、乳頭面積が算出される。さらに、その他の乳頭パラメータを算出するためには眼底の基準面 (reference plane) を決める必要がある。この reference plane は乳頭の耳側の 5° 分の幅の位置の網膜表面から乳頭黄斑線維と平行して 50 $\mu$ m 後方と定義されている。本来眼底の基準面としては強膜内層と神経線維層の底辺とするべきであるが、そこを判別するのは HRT II では不可能であるため、その近似として緑内障性変化の際に最後まで菲薄化しにくいとき



れている乳頭黄斑線維の部位の網膜表面から一定距離のところを選択している。

乳頭縁内であり、この reference plane より下の領域を cup 領域とし、逆に reference plane より上の領域を rim 領域とする。

表 2. HRT II の乳頭パラメータ（本研究で使用されているもののみ）

Disc area (mm <sup>2</sup> )	乳頭面積
Cup area (mm <sup>2</sup> )	陥凹面積 (contour line 内の reference plane 以下の部分の面積)
Rim area (mm <sup>2</sup> )	辺縁部面積 (contour line 内の reference plane 以上の部分の面積)
Cup/disc area ratio	陥凹面積／乳頭面積
Rim/disc area ratio	辺縁部面積／乳頭面積
Rim volume (mm <sup>3</sup> )	陥凹体積 (contour line 内の reference plane 以上の部分の体積)
Height variation contour (mm)	Contour line の高低差の最大値
Cup shape measure	陥凹の程度を表す指数

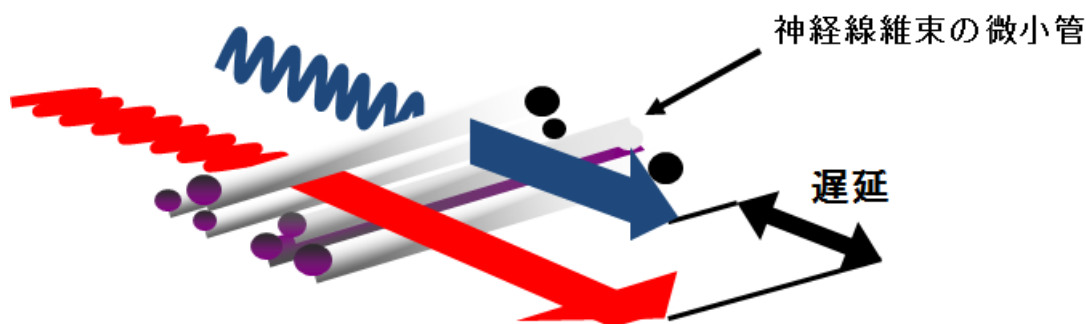
HRT II で得られた様々な乳頭パラメータや乳頭周囲の網膜神経線維層厚はさらにソフト内に内蔵されている正常眼及び緑内障データベースと比較することにより、正常と緑内障の判別を自動解析するのに使用される。現在使用されている HRT II の最新機種である HRT II ver 3.0 以降もしくは HRT 3 には 3 種類の緑内障解析プログラムが搭載されている。緑内障判別式に基づく FSM

classification<sup>22</sup>、disc area で補正した rim area の正常データベースとの比較により緑内障の区別をする Moorfields Regression Analysis (MRA)<sup>23</sup> と disc area を用いず乳頭形状をモデルに当てはめて緑内障の可能性を計算する Glaucoma Probability Score (GPS)<sup>24, 25</sup> がある。これらの解析プログラムの詳細については検討項目・方法にて後述する。

## 2) GDx with variable corneal compensation (VCC)

GDx with variable corneal compensation (VCC)は、網膜神経線維層厚測定のために開発された共焦点走査レーザー検眼鏡である。GDx VCCによる網膜神経線維層厚測定は神経線維層が持つ複屈折性が利用されている<sup>26</sup>。網膜神経線維層は網膜神経節細胞の軸索の束によって構成されており、この神経線維束は光学的には投射光の波長よりも小さい直径の微小管の集まりとして取り扱うことができる。この微小管が複屈折性を有し、偏光レーザーが神経線維層を通過する際に速度の異なる2つの光線に分けられる。偏光レーザーはRNFL内で神経線維束と平行な成分の方が垂直な成分よりも遅く伝導し、分離された2つの反射光に位相差（すなわち“遅延”）が生じる。GDx VCCにより測定されたこの反射光の遅延はRNFL厚とよく相関することが知られており<sup>27</sup>、この値を元に網膜神経線維層厚を算出することが基本原理となっている。

図 5. 反射光の遅延



GDx VCC は偏光装置、偏光変調器、スキャニングユニット、角膜偏光代償器、ビームスプリッタ、偏光検出器などの光学部とパーソナルコンピュータの解析部から構成されている。光源として波長 780nm のダイオードレーザーが用いられているが、この光は弱い近赤外光であるため、検査時に被検者が羞明を感じることはなく無散瞳で検査を行うことができる。また、網膜神経線維層を測定する際に他の眼底画像解析装置（前項の HRT II や光干渉断層計など）と異なり眼底上の測定基準面が不要であり、直接的な網膜神経線維層厚測定が可能であること及びに屈折値、角膜曲率半径、眼軸長などによる測定値の倍率補正が不要であることが特徴である。

GDx は網膜神経線維の複屈折性より網膜神経線維層厚を算出するが、投射光の経路にある複屈折性を持つ眼組織は神経線維層のみではない。角膜、水晶体、黄斑のヘンレ線維層なども複屈折性を持ち、これらによってもたらされた遅延の分を補正する必要がある。このうち最も誤差を生じる原因となるのは角膜による複屈折性とされている。以前の GDx では被検眼の角膜の複屈折量を

一定の大きさとして仮定し補正していたが、角膜の複屈折性の大きさ・軸に多様な個人差があるため<sup>28, 29</sup>、現在の GDx VCC では、角膜の複屈折量の補正を各被検眼レベルで行い RNFL 測定をすることが可能となっている<sup>30</sup>。GDx VCC では、角膜と同じく偏光レーザーの透過路にあり、比較的均一な複屈折性を有する中心窩のヘンレ線維層を利用し、個々の角膜複屈折量の大きさと軸を同定していき、網膜神経線維層厚を補正している。

GDx VCC では、視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚を円周上に 64 点で計測している。個々の値はプリントアウトには表示されないが、解析結果として、TSNIT average（視神経乳頭周囲リング上の厚みの平均： $\mu\text{m}$ ）、superior average（上側  $120^\circ$  象限内の厚みの平均： $\mu\text{m}$ ）、inferior average（下側  $120^\circ$  象限内の厚みの平均： $\mu\text{m}$ ）、TSNIT standard deviation（厚みの標準偏差）などのパラメータが算出される。

### III 研究目的

本研究では立体眼底写真による視神経乳頭形状評価を定量化して記録する独自のプログラムを開発し、緑内障診断の国際基準で用いられるパラメータを測定する。得られた視神経乳頭パラメータの再現性や視野障害度との相関を検討することにより新しい手法の有用性を評価した上で、他の緑内障画像解析装置である HRT II や GDx VCC による解析結果との比較検討を行う。

さらに、HRT II ver 3.0 の疫学調査における緑内障感度・特異度を計算し、そのスクリーニング検査としての診断力を検討する。また、その感度・特異度に影響する因子を検討する。

## IV 研究1：立体眼底写真、HRT II, GDx VCCによる視神経乳頭画像解析

### の比較と視野との相関

#### (1) 研究項目と方法

##### ① 概要

視神経乳頭形状の解析方法には序文に述べたように様々な方法がある。緑内障が慢性進行性の病気であることから診察時の視神経乳頭所見を客観的にかつ数値化して記録できることが重要となる。本研究では立体眼底写真から3次元的視神経乳頭所見を数値的に計算し、記録するソフトウェアを開発し、その計測結果の再現性の検証を行った。また、視野検査の結果と比較することにより形態学的変化の評価と機能的変化の相関の程度を検討した。さらに、HRT IIにより定量化された視神経乳頭形状ならびにGDxVCCにより測定された網膜神経線維層厚との比較検討を行った。

##### ② 症例

本研究では多治見市民病院眼科外来より、下記の選択基準を満たし、書面でインフォームドコンセントを得られた正常症例15名、緑内障症例69名を対象に視神経乳頭画像解析を行い、そのデータを検討した。本研究は多治見市民病院の倫理委員会承認を受けて施行している。

選択基準：

1. 矯正視力 0.8 以上
2. 屈折度数-7D 以上、+3D 以下、乱視±3D 以内
3. 過去に最低でも 2 回の静的視野検査が行われている
4. 良好な画像の立体眼底写真、HRT II, GDx VCC, 信頼度良好な視野検査結果が得られている

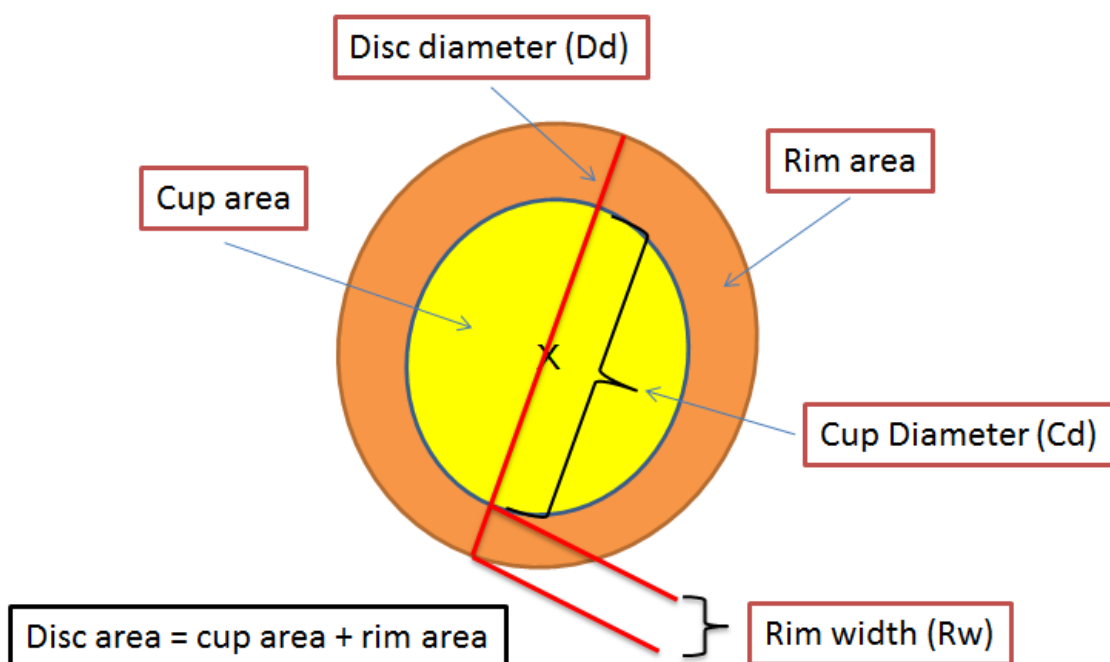
③ 立体眼底写真による視神経乳頭形状の測定と再現性

本研究ではトプコン社のデジタル無散瞳眼底カメラ TRC-NW7SF を用いて視差が  $8^{\circ}$  ずれた視神経乳頭を含む眼底写真 2 枚を同時に撮影し、トプコン社と協同で独自に開発したソフトウェアにより ISGEO 基準に従った視神経乳頭形状パラメータを計測した。LCD モニター上に 100Hz の高速で交互に映し出される 2 枚の写真を、モニターの明滅と同期させた電子シャッター眼鏡 (CRYSTAL EYES 3, Vrlogic, ドイツ) を通して観察することにより視神経乳頭の画像が立体視可能となる。

眼底写真を上記のシステムで立体視しながら、視神経 disc (乳頭) 縁及び cup (陥凹) 縁を検者がモニター上でコンピューターマウスを使用し決定した。disc 縁は強膜縁の内側、cup 縁は cup の内壁と rim の境目と定義した。disc 縁は検者がコンピューターマウスで 7 点指定することによりス

プライン曲線で決定された。また、cup 縁は検者により指定された無制限数の測定点をつなげた自由曲線とした。この二つの曲線から器械のソフトウェアが disc area, cup area, rim area, rim/disc (R/D) area ratio, 垂直 cup diameter/ disc diameter (Cd/Dd) ratio, 視神経乳頭周囲の 5° 毎の rim width/disc diameter (Rw/Dd) ratio などの視神経乳頭形状パラメータを計算する。眼球形状により写真の拡大率が異なってくるため、あらかじめ別検査で測定された角膜曲率半径、眼軸長、屈折値を入力し、Littman 法改法を用いて計測数値の補正を自動的に行っている。

図 6. 立体眼底写真より計測される視神経乳頭パラメータ



独自の新しいソフトウェアを用いているため、その計測値の再現性を検討する目的で 46 眼の緑内障を無作為に抽出し、3 人の検者 (AI, TT,



HS) がそれぞれ 3 回ずつ日を分けて disc 縁、cup 縁の決定を行った。再現性は Interclass correlation coefficient (ICC) と coefficients of variance (CV) により計算された。

$$CV = (\text{測定値の差の偏差値} / \text{測定値の平均})$$

同一検者内の再現性はそれぞれの検者が別々の日に disc 縁・cup 縁を決定したことにより得られた乳頭形状の数値の one-way classification ICC と CV により計算された。また、検者間の再現性はそれぞれの検者が 1 回目に測定した数値の two way random model ICC と CV によって評価された。0.8 以上の ICC は「十分な一致」、0.61~0.8 の ICC は「一致」があると解釈した<sup>31</sup>。統計解析は JMP 6.0.3 for windows を用いて行われた。

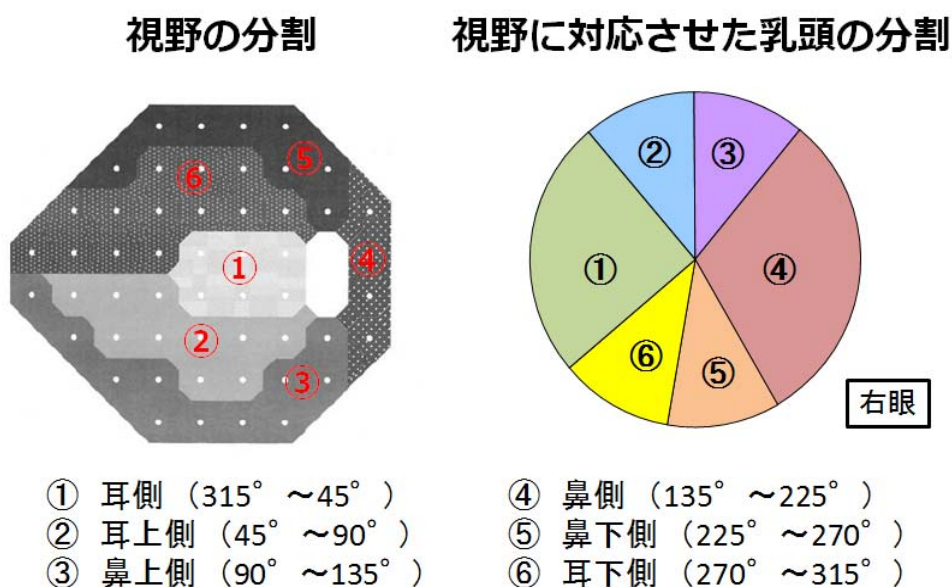
#### ④ HRT II, GDx VCC による視神経乳頭形状・網膜神経線維層厚測定

立体眼底写真を撮影したものと同症例を HRT II ver 3.0 および GDx VCC で撮影した。HRT II, GDx VCC は原則として無散瞳の状態での撮影した。HRT II は standard deviation が  $30 \mu\text{m}$  以下、GDx VCC は Q-score が 7 以上の良好な画像を得られた症例のみが対象となった。HRT II で得られた視神経乳頭画像の disc 縁は全て HS により決定された。

#### ⑤ 各画像解析装置の測定結果と視野との相関

立体眼底写真より得られた視神経乳頭形状の結果と視野障害度（視野全体の障害度のパラメータである MD）の相関を検討した。さらに、視神経乳頭を Garway-Heath らの報告<sup>32</sup>に従い、視野と対応させて耳側、上耳側、上鼻側、鼻側、下鼻側、上鼻側の6つのセクターに分け、同様に比較検討した。

図 7. 視野と視神経乳頭の対応するセクター



\*Garway-Heath et al, Ophthalmology 2000

立体眼底写真より計測された視神経乳頭形状パラメータのうち R<sub>w</sub>/D<sub>d</sub> ratio は 5° 毎に計算されているため、この分割に合わせた平均値を算出した。視野障害度に関しては、Garway-heath らの視野セクター分けに従い<sup>32</sup>、セクター内の TD を平均して使用した。

同様に HRT II, GDx VCC パラメータと視野の相関も検討した。HRT II のセクターは器械が自動的に算出しているセクター毎の R/D area ratio を使用した。また、GDx VCC では視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚を円周上に 64 点で計測しているため、各セクター内に含まれる測定点を平均してセクター値として使用した。

#### ⑥ 立体眼底写真、HRT II, GDx VCC の測定値の比較

立体眼底写真より得られた視神経乳頭形状の結果を HRT II の視神経乳頭形状結果及び GDx VCC により測定された網膜神経線維層厚と比較検討した。上記のセクター分けに従ったセクター毎の相関に関する検討も検討した。

## (2) 結果

### ① 症例

本研究の対象となった正常眼 15 眼、初期緑内障眼 ( $MD > -6dB$ ) 38 眼、中期緑内障眼 ( $-6dB \leq MD \leq 12dB$ ) 17 眼、後期緑内障眼 ( $MD < -12dB$ ) 13 眼の症例背景を表 3. に示した。

表 3. 症例背景

	正常	初期緑内障 (MD>-6dB)	中期緑内障 (-6dB≤MD≤-12dB)	後期緑内障 (MD<-12dB)
N	15	38	17	13
性別 (男/女)	7/8	12/26	4/13	11/6
年齢 (歳)	41.1±14.8	64.1±9.7	64.9±9.9	66.7±8.7
屈折度数 (D)	-1.38±1.83	-0.8±2.6	-1.1±3.8	-3.0±4.4
緑内障と診断されてからの期間 (月)		16.5±8.9	25.3±15.4	27.1±14.5
平均眼圧	13.4±2.3	14.0±3.1	15.4±2.3	14.8±3.0
MD (dB)	-0.67±0.74	-3.12±1.57	-8.54±1.86	-17.86±3.88
PSD (dB)	1.4±0.3	5.2±2.9	11.3±3.1	13.3±0.9

平均±標準偏差

MD = mean deviation, PSD = pattern standard deviation.

② 視神経乳頭形状パラメータの再現性

日を改めて合計3回同一症例の disc 縁と cup 縁を同じ検者が決定して得られた視神経乳頭パラメータの同一検者内再現性は非常に良好であった。ICC は 0.88~0.99 と十分な一致を示しており、CV も 1.1~9.6%と 10%以内におさまっていた。

表 4. 視神経乳頭形状パラメータの同一検者内再現性

	ICC	CV (%)
Disc area	0.98-0.99	1.1-2.2
Cup area	0.97-0.99	2.4-4.6
Rim area	0.88-0.95	4.4-9.6
C/D area ratio	0.90-0.95	2.6-5.2
R/D area ratio	0.90-0.95	3.9-8.3
垂直 Cd/Dd ratio	0.89-0.91	2.6-2.7

任意の角度で測定した Rw/Dd ratio の再現性はもう少しばらつきがあったが、ICC は 0.73~0.91 と一致を示しており、CV は 9.2%~23.0%だった。

表 5. 任意の角度における Rw/Dd ratio の同一検者内再現性

角度 (°)	ICC	CV (%)
0	0.81-0.85	9.2-13.8
60	0.79-0.85	11.1-13.6
90	0.85-0.87	12.3-14.6
120	0.84-0.88	15.2-17.5
180	0.73-0.89	13.7-18.4
240	0.84-0.89	16.1-22.6
270	0.81-0.91	14.7-23.0
300	0.78-0.89	11.5-17.7

同様に、同一症例を 3 人の別の検者がお互いの測定結果からマスクされた状態で disc 縁、cup 縁を決定して得られた視神経乳頭形状パラメータの検者間再現性も検討した。ICC は 0.72~0.98、CV は 2.2%~11.9%と比較的良好な再現性を認めた。また、ISGEO 基準<sup>15</sup>でも重要視されている 垂直 Cd/Dd ratio の検者間 ICC は 0.77 であり、十分な再現性を得ることができた。

表 6. 視神経乳頭形状パラメータの検者間再現性

	ICC	CV (%)
Disc area	0.98	2.2
Cup area	0.93	8.4
Rim area	0.72	11.9
C/D area ratio	0.77	7.8
R/D area ratio	0.77	11.7
垂直 Cd/Dd ratio	0.77	5.0

任意の角度で測定した R<sub>w</sub>/D<sub>d</sub> ratio の検者間再現性も ICC が

0.65~0.82 とばらつきはあるものの比較的良好であった。

表 7. 任意の角度における R<sub>w</sub>/D<sub>d</sub> ratio の検者間再現性

角度 (°)	ICC	CV (%)
0	0.66	16.9
60	0.71	17.9
90	0.75	19.7
120	0.82	20.3
180	0.67	20.5
240	0.71	27.2
270	0.70	26.4
300	0.65	21.1

### ③ 視野障害度との相関

立体眼底写真より測定された rim area, R/D area ratio と垂直

Cd/Dd ratio は視野障害度の指標である MD や PSD と有意な相関を示した。

HRT II の rim area や R/D area ratio, GDx VCC の TSNIT average など

MD, PSD と有意な相関を示した。立体眼底写真の乳頭形状パラメータと視野

障害度の相関は HRT II や GDx VCC のパラメータと視野障害度の相関と同等

のものであった。

表 8. 立体眼底写真、HRT II, GDx VCC パラメータと視野の相関

		vs. MD		vs. PSD	
		$r_s^*$	P	$r_s^*$	P
Rim area	立体眼底写真	0.57	<0.001	-0.53	<0.001
R/D area ratio		0.44	<0.001	-0.48	<0.001
垂直 Cd/Dd ratio		-0.51	<0.001	0.55	<0.001
Rim area	HRT II	0.43	<0.001	-0.34	0.003
R/D area ratio		0.38	<0.001	-0.36	0.002
TSNIT average	GDx VCC	0.58	<0.001	-0.51	<0.001

\* $r_s$ :Spearman 順位相関係数

MD= mean deviation, PSD= pattern standard deviation

次に視神経乳頭周囲をさらに6つのセクター（耳側、上耳側、上鼻側、鼻側、下鼻側、下耳側）に分けて、それぞれのセクター内のRw/Dd ratioの平均値とそのセクターに対応する視野領域のTD値の平均の間にも有意な相関を認めた（耳側と鼻側のセクターは除く）。同様に各セクターのHRT IIのR/D area ratioとGDx VCCの網膜神経線維層厚を対応する視野領域のTD平均値と比較したところ、上耳側、下耳側と下鼻側のセクターでは有意な相関を認めた。セクター毎の乳頭形状と視野障害度の相関の程度は立体眼底写真とHRT IIでは同程度、上下の耳側ではGDx VCCの方がやや強めであった。

表 9. 立体眼底写真、HRT II, GDx VCC のパラメータのセクター毎の平均値と対応する視野の感度平均の相関

	平均 Rw/Dd ratio		R/D area ratio		平均 RNFLT	
	立体眼底写真		HRT II		GDx VCC	
	$r_s^*$	P	$r_s^*$	P	$r_s^*$	P
耳側	0.28	0.013 †	0.15	0.233	-0.03	0.842
上耳側	0.36	0.001	0.59	<0.001	0.72	<0.001
上鼻側	0.39	<0.001	0.29	0.014 †	0.57	<0.001
鼻側	0.08	0.541	0.05	0.713	0.19	0.114
下鼻側	0.48	<0.001	0.31	0.006	0.62	<0.001
下耳側	0.63	<0.001	0.57	<0.001	0.76	<0.001

\* $r_s$ : Spearman 順位相関係数

†: ボンフェローニの補正後は有意差なし

④ 立体眼底写真より測定した視神経乳頭形状と HRT II, GDx VCC のパラメータの比較

本研究で使用した立体眼底写真から計測するプログラムを用いて得られた Disc area, cup area, rim area と R/D area ratio は対応する HRT II のパラメータと良好な相関を認めた。しかし、その絶対値には有意差があり、立体眼底写真を用いた解析では、Disc area と cup area は有意に大きく測定された。



表 10. 立体眼底写真及び HRT II による視神経乳頭形状測定結果

	立体眼底写真	HRT II	$r_s^*$	P 値**
Disc area (mm <sup>2</sup> )	2.45±0.65	2.15±0.61	0.93	<0.001
Cup area (mm <sup>2</sup> )	1.36±0.52	1.07±0.56	0.81	0.002
Rim area (mm <sup>2</sup> )	1.09±0.41	1.08±0.46	0.59	0.1
R/D area ratio	0.45±0.13	0.49±0.20	0.68	0.07

平均±標準偏差

\* $r_s$ :Spearman 順位相関係数

\*\*P 値 : (立体眼底写真と HRT II の測定値の比較) Wilcoxon の符号順位検定

また、立体眼底写真より測定された rim area, R/D area ratio と

垂直 Cd/Dd ratio は GDx VCC により測定された視神経乳頭周囲の網膜神経

線維層厚 (TSNIT average) と有意に相関した。

表 11. 立体眼底写真のパラメータと GDx VCC の TSNIT average の相関

	$r_s^*$
Rim area	0.63
R/D area ratio	0.62
垂直 Cd/Dd ratio	-0.62

\* $r_s$ :Spearman 順位相関係数

さらに、各セクター毎において3つの画像解析装置パラメータ平均

値を比較した。立体眼底写真より測定された Rw/Dd ratio のセクター平均

は HRT II の R/D area ratio と全てのセクターで、GDx VCC のセクター毎網

膜神経線維層厚とは耳側と鼻側のセクター以外の4つのセクターで有意に

相関した。

表 12. 立体眼底写真の R/D ratio のセクター平均と HRT II, GDx VCC の対応するセクターの測定値の相関

	R/D area ratio		平均 RNFLT	
	HRT II		GDx VCC	
	$r_s^*$	P	$r_s^*$	P
耳側	0.38	<0.001	0.19	0.091
上耳側	0.64	<0.001	0.51	<0.001
上鼻側	0.46	<0.001	0.39	<0.001
鼻側	0.50	<0.001	0.18	0.121
下鼻側	0.63	<0.001	0.41	<0.001
下耳側	0.66	<0.001	0.71	<0.001

\* $r_s$ : Spearman 順位相関係数

### (3) 考察

臨床現場において、緑内障の診断及び管理に緑内障性視神経乳頭形状変化の検出やその記録が非常に重要である。従来より緑内障診療のゴールドスタンダードは視神経乳頭の検眼鏡的観察もしくは立体眼底写真の観察<sup>11</sup>とされてきており、器械による自動解析の能力は未だ経験豊富な眼科専門医の診察に及ばないことが報告されている<sup>33</sup>。しかし、緑内障画像解析装置による緑内障診断は眼科専門医の診断力には及ばないものの、一般眼科医の診断力を上回るとの報告もあり<sup>34</sup>、近年新しく開発されている画像解析装置の有用性に対する期待が高まっている。これらの画像解析装置による視神経乳頭解析は簡便であり、視神経乳頭形状や視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚を定量化したうえで記録

することができる利点を備えている。

そこで、本研究では立体眼底写真を用いて視神経乳頭形状を定量的に計測し、記録するプログラムを使用して ISGEO 基準<sup>15</sup>に沿って視神経乳頭形状を解析し、眼底写真観察の利点と画像解析装置の利点を一つにまとめた手法を開発した。この手法により得られた視神経乳頭形状パラメータの再現性を調べ、また機能障害の程度をあらわす視野障害度との相関を検討することにより新しい手法の有効性を調べた。さらに得られたパラメータを HRT II や GDx VCC などの緑内障画像解析装置と測定値と比較検討した。

本手法では、disc 縁及び cup 縁を検者が決定する必要があるため検者間の誤差は避けられないが、disc area, cup area, rim area, R/D area ratio, 垂直 Cd/Dd ratio, Rw/Dd ratio など緑内障診療において重要とされるパラメータの検者内・検者間再現性は良好であった。

立体眼底写真より視神経乳頭形状を解析する手法は他にもあり、Morgan らは写真より測定した disc area, rim area を用いて緑内障診断を試みている<sup>35</sup>。また、Discam というデジタルカメラを用いて立体眼底写真から乳頭形状を定量化するシステムの報告もある<sup>36-38</sup>。この手法でも立体眼底写真を撮影後に視神経乳頭縁及び cup 縁を検者が決定した上で付属のソフトウェアにより disc area, cup area, rim area, C/D area ratio, 垂直 Cd/Dd ratio などのパラメ

ータが計算される。検者内・検者間再現性は本研究で用いた手法（垂直 Cd/Dd ratio の検者内 ICC:0.89, 検者間 ICC: 0.77）と Discam を用いた手法（検者内 ICC: 0.83-0.93, 検者間 ICC: 0.66-0.84）でほぼ同等であった。しかし、既報の手法では ISGEO 基準<sup>15</sup>で緑内障スクリーニングの際に重要視されているパラメータの一つである Rw/Dd ratio の計測がされていなかったため、本研究では新しいプログラムを作成し使用した。

さらに、立体眼底写真により測定した rim area, R/D area ratio, や垂直 Cd/Dd ratio は視野障害度の指標である MD, PSD とも有意に相関していた。セクター別解析では緑内障性変化の強い上下の耳側でそれぞれの Rw/Dd ratio と対応する視野セクターの感度低下との間に有意な相関を認めており、構造的変化と機能変化の相関を確認できた。このことより、従来より眼底写真の判定に用いられている Cd/Dd ratio の有用性、ISGEO 基準で推奨されている Rw/Dd ratio の妥当性を確認できた。

本研究で使用した手法を用いて立体眼底写真から計測した視神経乳頭形状パラメータは HRT II により測定された対応するパラメータと非常によく相関したがその絶対値は異なっていた。立体眼底写真の方が disc area がやや大きく、cup area は有意に大きく計測されていた。立体眼底写真を用いた他の手法でも HRT II の測定値と絶対値が異なることが報告されている<sup>39</sup>。立体眼底写

真と HRT II では cup 縁の決定方法が異なることがこの相違につながっているかもしれない。HRT II では disc area 以外の乳頭パラメータを算出するためには眼底の基準面を決める必要がある。この眼底基準面は乳頭の耳側の  $6^\circ$  分の網膜表面から乳頭黄斑繊維と平行して  $50\mu\text{m}$  後方と定義されている。本来眼底の基準面としては強膜内層と神経線維層の底辺とするべきであるが、そこを判別するのは HRT II では不可能なため、その近似として緑内障性変化の際に最後まで菲薄化しにくいとされている乳頭黄斑繊維の部位の網膜表面から一定距離のところを選択している。視神経乳頭縁内であり、この基準面より下の領域を cup 領域とし、逆に基準面より上の領域を rim 領域としている。反面、立体眼底写真を用いた測定では、検者が眼底写真を立体的に観察することにより視神経乳頭の立体構造、血管の走行、色調の変化などから主観的に cup 縁を判断していくため両者の間に相違が生じている可能性がある。

立体眼底写真より測定された rim area, R/D area ratio, や垂直 Cd/Dd ratio は GDx VCC により測定された TSNIT average とも比較的良好な相関を示した。このことより、視神経乳頭形状と網膜神経線維層厚の有意な相関も確認された。

また、セクター別解析でも耳側・鼻側を除く各セクターで立体眼底写真の R<sub>w</sub>/D<sub>d</sub> ratio と対応するセクターの HRT II による R/D area ratio や GDx VCC

のセクター毎の平均網膜神経線維層厚の間に有意な相関が認められた。

最後に本研究の限界として正常眼と緑内障の年齢をマッチングできなかったことが挙げられる。正常ボランティアの人数が限られていたため、緑内障よりも平均年齢が若くなっている。しかし、HRT II や GDx VCC の測定結果は年齢により左右されるとされているものの、その程度は非常に微少なものであり<sup>40, 41</sup>、また視野検査の結果は年齢補正されているため、年齢の有意差が本研究の結果へ与えている影響は小さいと考えている。

本研究より ISGEO 基準に沿って立体眼底写真より測定したパラメータを定量化することができ、その良好な再現性と視野障害度との有意な相関を確認することができた。また、立体眼底写真より得られたパラメータが最新の緑内障画像解析装置によって得られたものと良好な相関を示しており視野障害度との相関も同程度であることが分かった。現実問題として、HRT II や GDx VCC などの最新の緑内障画像解析装置は高価であり、全ての臨床の場に設置することは不可能であることを考えると、従来から使用されている立体眼底写真を使用した緑内障診断の能力が再確認されたことは非常に重要と思われる。しかし、本研究で視神経乳頭の disc 縁、cup 縁を決定したのは3人とも眼科専門医であったことが、この手法の高い再現性や機能障害との良好な相関と関係しているとも考えられる。スクリーニング検査などの規模の大きい集団の検査を行う際

には、人手の問題もあり、ほぼ医師の関与を必要としない緑内障画像解析装置の能力にも大きな期待がかかってくる。次の研究2はこの観点より行われたものである。

## V 研究2: 疫学スタディにおける HRT II の緑内障感度・特異度

### (1) 研究項目と方法

#### ① 概要

疫学調査などの大規模スタディにおける緑内障診断は従来眼底写真の読影により行われることが主流であったが<sup>1, 42, 43</sup>、眼底写真の読影は読影者の技量に影響されやすく、検者間の判定誤差が避けられないため、診断力を保ちながら、より客観的かつ定量的に記録可能な検査方法が望まれた。HRT II の緑内障診断力を通院中の緑内障患者と正常コントロール群で検討した既報は多数あり<sup>44-48</sup>、比較的良好な感度・特異度が得られていることから緑内障のスクリーニング検査としての可能性が期待されていた。しかし、通院中の患者のみを対象に感度を検討した場合バイアスがかかってしまう。

HRT II ver 3.0 には得られた視神経乳頭の画像から計測された数値を用いて緑内障の可能性を自動診断するプログラムが搭載されている。本

研究ではそのうち FS Mikelberg discriminant function (FSM), Moorfields Regression Analysis (MRA) と Glaucoma Probability Score (GPS) の 3 つのプログラムの緑内障感度・特異度を大規模疫学スタディである多治見スタディの対象者で検討した。HRT II の緑内障感度・特異度が、通院中の患者を母集団とするものよりも実際の有病率を反映している大規模疫学スタディ対象者で検証されるのは初めてであり、さらに本研究ではスクリーニング検査としての HRT II の有用性やその結果に影響を与える因子の検証も行われた。

## ② 多治見スタディについて

多治見スタディは 2000 年の 9 月から 2001 年の 10 月にかけて岐阜県多治見市で行われた疫学調査であり、日本の眼科では初めて疫学としての基準をクリアした Population-based study である<sup>1</sup>。本研究は多治見市民病院の倫理委員会により承認され実施された。多治見スタディのデータへのアクセスは、カルテ扱いの個人情報を含むものについては多治見市の指定された職員のみ可能であり、個人情報を外したデータについても、日本緑内障学会から許可された研究者のみに許可されていたため、2006 年から 2009 年まで多治見市民病院の職員として赴任し、本研究に携わった。

2000 年 8 月時に多治見市に在住していた 40 歳以上の市民 54165 人より



4000 名が無作為に抽出され調査の対象とされ、眼科検診への参加が促された。

無作為に抽出された 4000 名の内、調査時まで 48 名は死亡、82 名は転居などのために多治見市から転出していた。残りの 3870 名の内 3021 名 (78.1%) が眼科検診に参加した。

眼科検診では参加者全員に屈折検査、矯正視力検査、細隙灯顕微鏡下における前眼部・隅角検査、眼圧検査、無散瞳カメラによる眼底写真撮影、スクリーニング用の視野検査、HRT II による視神経乳頭形状の測定を行った。以下の所見を認めた参加者はさらなる精密検査を行った。

- ・ 矯正視力 0.7 未満
- ・ 細隙灯顕微鏡下診察もしくは眼底写真撮影による異常所見
- ・ 眼圧 20mmHg 以上
- ・ 細隙灯顕微鏡検査による狭隅角の所見
- ・ 視神経乳頭、網膜のいずれかもしくは両者の緑内障を疑わせる所見
- ・ 視野検査異常

精密検査では細隙灯顕微鏡下の隅角鏡検査、前置レンズを用いた眼底検査、散瞳下における立体眼底写真の撮影が行われた。

### ③ HRT II ver 3.0 の緑内障解析プログラム

FS Mikelberg classification (FSM)<sup>22</sup> では最適な乳頭パラメータの組み合わせにより作成された判別式により被検者の視神経乳頭を正常もしくは異常

と判定する。MRA<sup>23</sup>は乳頭パラメータが disc area と有意に相関していることを背景に、最も緑内障性変化と関連が強い rim area をさらに disc area で補正した上で正常データベースと比較する方式をとっている。また、GPS<sup>24, 25</sup>では被検者の視神経乳頭を陥凹部と乳頭の周囲の網膜神経線維層をあらわす5つのパラメータにより規定される3次元乳頭モデルに最小二乗法を用いてあてはめる。さらに、得られた乳頭のモデルからいくつかのパラメータを導き、データベースより neural network を用いて作成された判別式から緑内障の有無を0-1の確率で表示する。

GPSの特徴としては、disc area を診断プログラム内で使用しないことである。このため、検者による視神経の disc 縁の決定が不必要となる。医師以外の検査技師による撮影のみで診断まで行えること、disc 縁決定の際に生じやすい測定誤差の回避などが利点である。

FSMは異常もしくは正常のどちらかの判定を行う。MRAやGPSは視神経乳頭全体の判定だけでなく、視神経乳頭を60°ずつの6セクターに分割した上でそれぞれのセクター毎に「正常」、「異常」、「borderline」で判定している。全体の総合的判定としては global 及びに全てのセクターで「正常」と判定されたものが within normal limits、どれか一つのセクター以上、もしくは global の判定が「異常」と判定されたものを outside normal limits と定義している。

また、どれか一つ以上のセクターが borderline と判定され、それ以外のセクターがすべて「正常」と判定された場合は borderline と定義している。Borderline 症例の解釈に関しては医師の判断にまかされている。

#### ④ 症例

本研究では多治見スタディで眼科検診を受けた参加者の内、良好な画像の HRT II と眼底写真を得ることができたものを本研究の対象とした。正常眼に関しては両眼が正常の場合には片眼を無作為に抽出し、本研究の対象とした。また、精密検査の結果、緑内障と診断された症例の内、緑内障と診断されたのが片眼の場合はその目を、両眼が緑内障の場合は無作為に抽出した片眼を本研究の対象とした。

正常眼の定義は以下の通りとした。

- ・ 矯正視力 0.6 以上
- ・ 屈折度数 ±10D 以内、乱視 ±3D 以内
- ・ 眼圧 21mmHg 未満
- ・ 細隙灯顕微鏡下検査、眼底写真において視神経乳頭・網膜に異常所見なし
- ・ 視野に異常所見なし
- ・ レーザー処置を含む内眼手術の既往なし

- ・その他の眼疾患なし

精密検査で行った視野検査の結果及び散瞳後の ISGEO 基準<sup>1, 15</sup>

に沿って評価した視神経乳頭所見が以下の条件を満たした場合緑内障と診断された。

- ・Anderson and Pattela 基準<sup>49</sup>を満たす視野異常あり

(pattern deviation の確率プロットが 1%以下の確率点を一つ以上含む 5%以下の確率点 3 つが連続して上もしくは下の半視野に存在する)

- ・視神経乳頭の垂直 Cd/Dd ratio $\geq 0.7$  もしくは上方あるいは下方の R<sub>w</sub>/Dd ratio $\leq 0.1$ , もしくは左右眼の Cd/Dd ratio の差が $\geq 0.2$  もしくは視野障害の部位と一致する神経線維層欠損が存在する

視野の信頼性が低い場合 (固視不良 $>50\%$ ; 偽陽性、偽陰性 $>50\%$ ) は視神経乳頭所見が以下の条件を満たした場合に緑内障と診断した。

- ・視神経乳頭の垂直 Cd/Dd ratio $\geq 0.9$  もしくは上方あるいは下方の R<sub>w</sub>/Dd ratio $\leq 0.05$ , もしくは左右眼の Cd/Dd ratio の差が $\geq 0.3$

また、以下の条件を満たした場合には緑内障疑い眼と診断した。

・ $0.7 \leq \text{垂直Cd/Dd ratio} < 0.9$  もしくは  $0.05 \leq \text{上方あるいは下方のRw/Dd ratio} < 0.1$  もしくは  $0.2 \leq \text{左右眼のCd/Dd ratioの差} < 0.3$  もしくは神経線維層欠損が存在するが一致する視野障害が検出されない

視野検査が施行不可能だった場合には、明らかな緑内障の既往歴がはっきりとしている場合、もしくは矯正視力 $< 0.05$ かつ眼圧 $> 23\text{mmHg}$ を満たす目を緑内障と診断した。

#### ⑤ 検討項目

FSM, MRA, GPS の3つの緑内障診断プログラムの感度と特異度を計算した。FSMは「正常」と「異常」の2つしか判定がないが、MRAとGPSは「正常範囲内」、「ボーダーライン」、「異常」の3つの判定があるため、診断基準を2つ設けてそれぞれの感度・特異度を計算した。考察では診断基準1の結果のみを使用している。

**診断基準1 (もつとも特異度の高い診断基準) :** ボーダーライン判定を正常に含む

**診断基準2 (もつとも感度の高い診断基準) :** ボーダーライン判定を異常に含む

また、偽陰性症例 (臨床的に明らかに緑内障であるのにHRT IIのプログラムで正常もしくはボーダーラインと判定されている) と真陽性 (臨床的に

明らかに緑内障である目が HRT II のプログラムで正しく判定されている) を比較し、年齢、屈折度数、視神経乳頭形状パラメータなどの因子が HRT II 緑内障診断プログラムの感度にどのような影響を与えるかを検討した。統計解析は SPSS 15.0J for Windows を用いて行われた。

## (2) 結果

### ① 症例

2182 人 3978 眼の正常眼、49 人 53 眼の緑内障疑い眼、及びに 66 人 84 眼の緑内障眼において良好な HRT II 画像を取得することができた。2182 人の正常人の内、1796 人は両眼とも選択基準を満たす正常眼であったが、386 人はなんらかの理由で片眼が選択基準を満たさなかった。ただ、選択基準を満たさなかった目は緑内障、緑内障疑いやその類似疾患などはなかった。そのため、1796 人の両側正常眼だった症例からは無作為に一眼を、386 人の片側正常眼だった症例からは正常と判定した方の目を対象眼として採用した。緑内障疑い眼、緑内障眼に関しても両眼とも選択基準を満たしている場合は無作為に片眼を選択した。

患者背景は以下の表の通りであった。緑内障群は緑内障疑い群や正常群と比較して有意に年齢は高く矯正視力が低かった。屈折度数は 3 群間に有意差はなかった。

表 13. 症例背景

	正常	緑内障疑い	緑内障	P
眼数	2182	49	66	
年齢 (歳)	56.0±10.3	58.1±10.6	64.1±10.5	<0.001*
矯正視力 (log MAR)	-0.05±0.10	-0.06±0.06	-0.02±0.09	0.004*
屈折度数 (D)	-0.79±2.35	-0.74±2.09	-0.32±2.08	0.2*
MD (dB)*	n. a.	-1.73±5.53	-4.90±5.50	<0.001 †
PSD (dB)*	n. a.	2.27±0.94	6.74±4.62	<0.001 †

平均±標準偏差

Log MAR = logarithm of minimal angle of resolution, MD = mean deviation,  
PSD = pattern standard deviation.

\*Kruskal-Wallis 検定 †Mann-Whitney 検定

## ② HRT II の緑内障感度・特異度とその関連因子

3つの診断基準を用いた HRT II の緑内障診断プログラムの感度・特異度は表 14 の通りだった。

表 14. FSM, MRA, GPS の緑内障感度・特異度

		感度 (%)		特異度 (%)
		緑内障	緑内障+ 緑内障疑い	
眼数		66	115	2182
FSM		59.1 (47.0-70.1)	53.0 (44.0-61.9)	86.7 (85.2-88.0)
MRA	診断基準 1	39.4 (28.5-51.5)	29.6 (22.0-38.5)	96.1 (95.2-96.8)
	診断基準 2	71.2 (59.4-80.7)	58.3 (49.1-66.9)	84.3 (82.7-85.7)
GPS	診断基準 1	65.2 (53.1-75.5)	60.9 (51.7-69.3)	83.0 (81.4-84.6)
	診断基準 2	87.9 (77.9-93.7)	85.2 (77.6-90.6)	58.4 (56.4-60.5)

感度・特異度の括弧内は 95%信頼区間

FSM = FS Mikelberg discriminant function, MRA = Moorfields Regression Analysis, GPS = Glaucoma Probability Score, BL = borderline.

診断基準 1 (ボーダーライン判定を正常に含む) を使用した場合、MRA の感度は FSM, GPS と比較して優位に低かった。(MRA vs. FSM: P=0.02, MRA vs. GPS: P=0.003) 逆に特異度は他の 2 つの診断プログラムと比較して MRA の方が高かった。(両者とも P<0.0001)

陽性的中率は 3 つのどのプログラムでも 0.06~0.23 と低かったが、MRA は他の 2 つのプログラムよりは有意に高かった。(P<0.0001) 陰性的中率は 0.97~0.99 と全てのプログラムで高かった。



表 15. FSM, MRA, GPS の陽性・陰性的中率

		正常 vs. 緑内障		正常 vs. 緑内障+緑内障疑い	
		陽性的中率	陰性的中率	陽性的中率	陰性的中率
FSM		0.12 (0.09-0.16)	0.99 (0.98-0.99)	0.17 (0.14-0.22)	0.97 (0.96-0.98)
MRA	診断基準 1	0.23 (0.17-0.32)	0.98 (0.98-0.99)	0.29 (0.21-0.37)	0.96 (0.95-0.97)
	診断基準 2	0.10 (0.08-0.14)	0.99 (0.98-0.99)	0.16 (0.13-0.20)	0.98 (0.97-0.98)
GPS	診断基準 1	0.12 (0.09-0.16)	0.99 (0.98-0.99)	0.16 (0.13-0.20)	0.98 (0.97-0.98)
	診断基準 2	0.06 (0.05-0.08)	0.99 (0.99-1.00)	0.10 (0.08-0.12)	0.99 (0.98-0.99)

括弧内は 95%信頼区間

BL = borderline.

FSM, MRA の両プログラムに関しては偽陰性群と真陽性群の間に年齢、屈折度数などに差はなかったが、GPS では偽陰性群においてより年齢が若く、近視が強い結果となった。視野障害度の指標である MD, PSD はどのプログラムでも偽陰性群の方が有意に軽度であった。(P=0.002~0.04)

また、偽陰性群と真陽性群で HRT パラメータを比較したところ、GPS のみ disc area が偽陰性群で小さかった。FSM, MRA では偽陰性群で cup パラメ

一タがより小さく、rim パラメータがより大きかった（すなわち、より緑内障性変化が少なかった）（ $P < 0.0002$ ）が、GPS では cup area, cup/disc area ratio 以外では有意な差を認めなかった。

表 16a. FSM の偽陰性群と真陽性群の比較

	FSM		
	FN	TP	P*
N	27	39	
症例背景			
年齢（歳）	64.6 ± 12.8	63.7 ± 8.7	0.7
屈折度数（D）	-0.64 ± 2.61	-0.09 ± 1.62	0.3
MD（dB）	-2.90 ± 3.74	-6.12 ± 6.06	0.03
PSD（dB）	4.87 ± 3.28	7.93 ± 4.99	0.01
眼圧（mmHg）	15.7 ± 3.0	15.6 ± 3.2	0.9
HRT parameters			
Disc area（mm <sup>2</sup> ）	2.07 ± 0.47	2.08 ± 0.44	0.9
Cup area（mm <sup>2</sup> ）	0.55 ± 0.37	1.01 ± 0.45	<0.001
Rim area（mm <sup>2</sup> ）	1.52 ± 0.26	1.07 ± 0.24	<0.001
C/D area ratio	0.25 ± 0.13	0.46 ± 0.14	<0.001

表 16b. MRA の偽陰性群と真陽性群の比較

	MRA		
	FN	TP	P*
N	40	26	
症例背景			
年齢 (歳)	64.0±11.4	64.2±9.2	0.9
屈折度数 (D)	-0.47±2.42	-0.09±1.43	0.5
MD (dB)	-3.15±3.67	-7.43±6.68	0.002
PSD (dB)	5.67±4.03	8.44±5.04	0.02
眼圧 (mmHg)	15.4±2.9	16.1±3.3	0.4
HRT parameters			
Disc area (mm <sup>2</sup> )	2.05±0.48	2.12±0.42	0.5
Cup area (mm <sup>2</sup> )	0.62±0.38	1.13±0.43	<0.001
Rim area (mm <sup>2</sup> )	1.43±0.28	0.99±0.19	<0.001
C/D area ratio	0.28±0.14	0.52±0.11	<0.001

表 16c. GPS の偽陰性群と真陽性群の比較

	GPS		
	FN	TP	P*
N	23	43	
症例背景			
年齢 (歳)	60.3±8.3	66.1±11.1	0.03
屈折度数 (D)	-1.14±2.31	0.15±1.81	0.01
MD (dB)	-2.95±3.09	-5.92±6.13	0.04
PSD (dB)	4.55±3.83	7.78±4.64	0.01
眼圧 (mmHg)	15.9±2.6	15.5±3.4	0.7
HRT parameters			
Disc area (mm <sup>2</sup> )	1.92±0.47	2.17±0.42	0.02
Cup area (mm <sup>2</sup> )	0.65±0.49	0.92±0.44	0.02
Rim area (mm <sup>2</sup> )	1.27±0.30	1.25±0.35	1.0
C/D area ratio	0.31±0.17	0.41±0.17	0.02

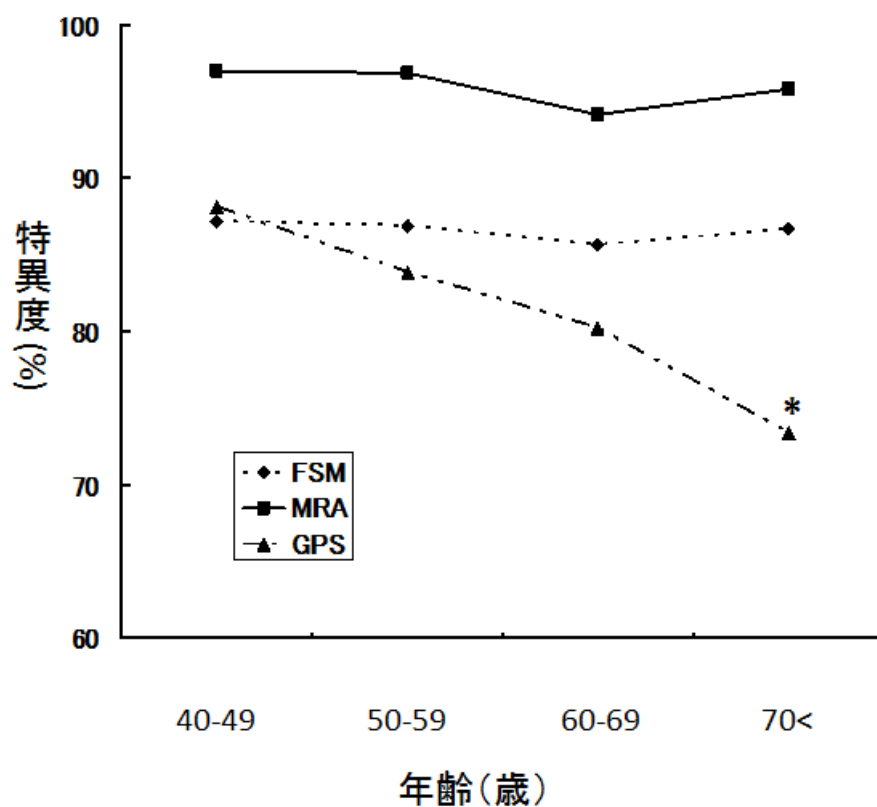
平均±標準偏差

FN = false negative, TP = true positive, MD = mean deviation, PSD = pattern standard deviation

\*FN と TP を Mann-Whitney U テストで比較した P 値

さらに特異度に影響を与える因子を検討したところ、FSM, MRA では年齢と特異度に有意な関係はなかったが、GPS では70歳以上の高齢者の特異度が40代の若年者の特異度より有意に低かった。

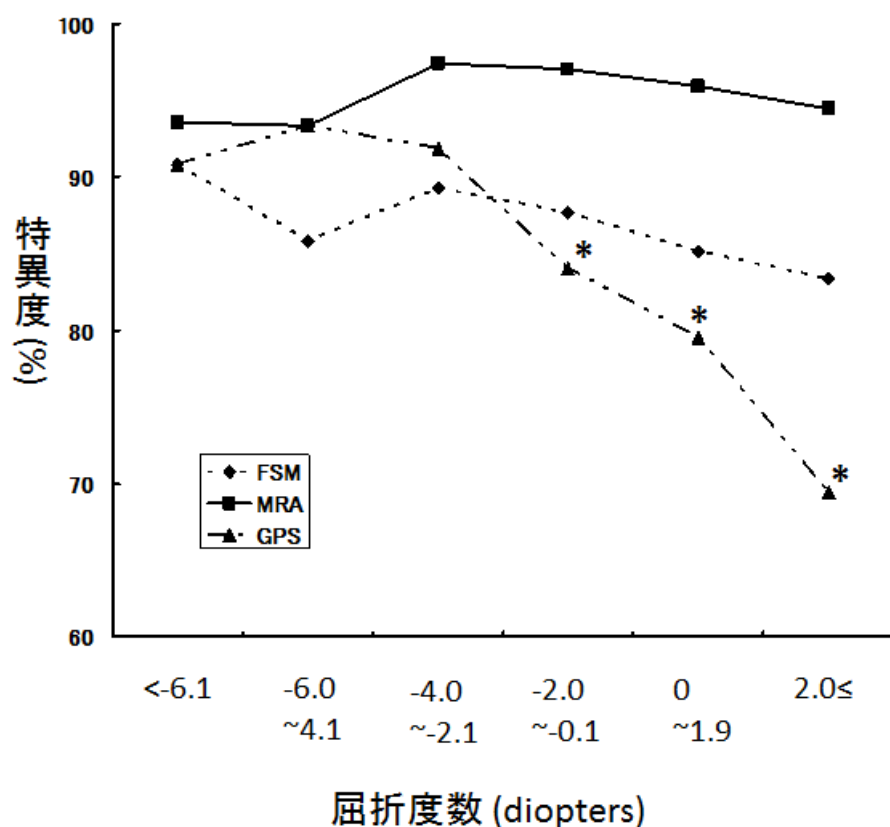
図8. 年代別 FSM, MRA, GPS の緑内障診断力



\*GPS の70歳以上の群で特異度が一番若い群と比較して有意に低かった ( $\chi^2$ テスト)

また、FSM, MRA では屈折度数と特異度にも関係がなかったが、GPS では屈折度数が-2.1D よりも遠視の目では-6D より近視の目に比べて特異度が低かった。

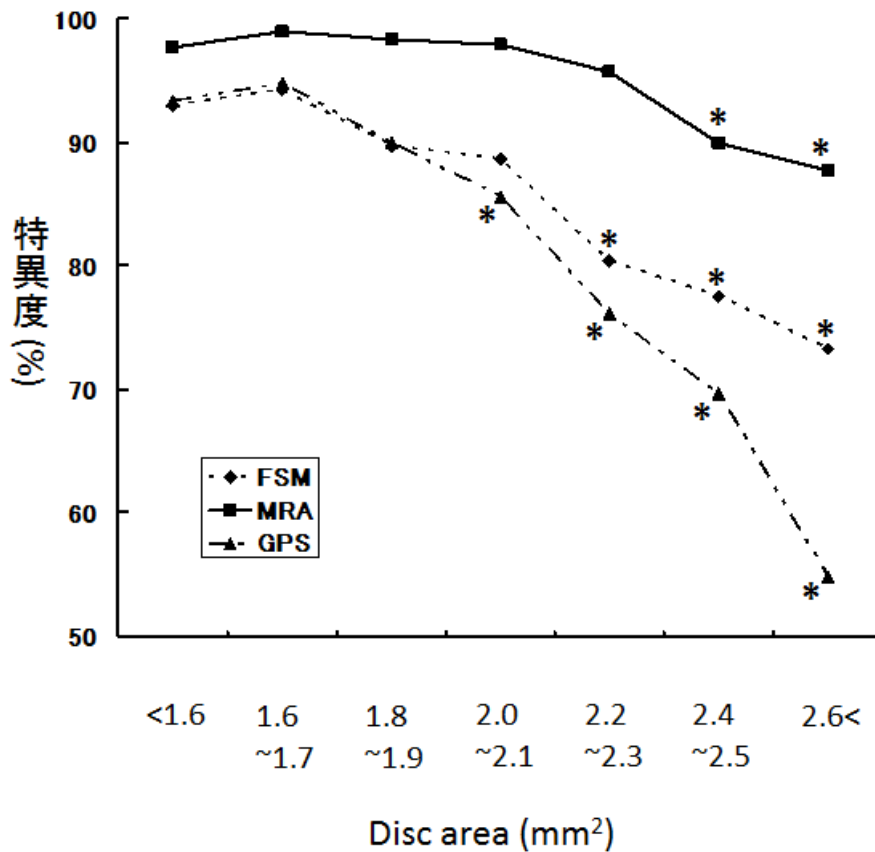
図 9. 屈折度数別 FSM, MRA, GPS の緑内障診断力



\*GPS の-2.0D~-0.1D, 0D~1.9D, 2.0D以上の群においては最も近視の強い群と比較して特異度が有意に低かった ( $\chi^2$ テスト)

Disc area は大きくなると3つのどのプログラムでも小さい乳頭の群に比べて特異度が低くなっていた。(P<0.0001)

図 10. 乳頭面積別 FSM, MRA, GPS の特異度



\*GPS では disc area 2.0mm<sup>2</sup> 以上、FSM では 2.2mm<sup>2</sup> 以上、MRA では 2.4mm<sup>2</sup> 以上の全ての群で最も disc area の小さい群と比較して有意に特異度が低かった。(χ<sup>2</sup>テスト)

緑内障 66 眼を用いて感度に影響する因子を同様に検討したが、年齢、屈折度数、乳頭面積などによる感度の差はみられなかった。これは緑内障の症例数が正常眼と比べて少なく、各群が少数となってしまった

ため、有意差がでなかったものと思われる。

### (3) 考察

検診などのスクリーニング検査において、眼科専門医による眼底写真の判定が未だ緑内障診断のゴールドスタンダードであるが、医師を確保する手間や人件費を考えると医師の手を介さなくてもコメディカルによる撮影と器械内に搭載されているプログラムで自動診断が可能な緑内障画像解析装置の能力に期待がかかっている。そこで、次に代表的な緑内障画像解析装置である HRT II の緑内障診断能力を検討した。既報によると、その結果にばらつきはあるものの、HRT II の緑内障診断プログラムは中等度の感度 (FSM: 70~83%<sup>45, 46</sup>, MRA: 40~74%<sup>44, 50, 51</sup>, GPS: 58~71%<sup>44, 50, 51</sup>) と比較的良好な特異度 (FSM: 85~95%<sup>45, 46</sup>, MRA: 87~93%<sup>44, 50, 51</sup>, GPS: 66~94%<sup>44, 50, 51</sup>) を有しているとされている。しかし、これらの報告はすべて白人を中心とした研究であり、また緑内障群を病院に通院中の患者から選択している hospital-based study である。多治見スタディでは、検診で発見された緑内障の内 90%以上が今まで診断されていなかった緑内障であった<sup>1</sup>。通院中の緑内障患者は比較的病期が進行していたり、自覚症状が強かったり、他の基礎疾患があり病院にかかる動機があるなどバイアスがかかっていることが多い。視神経乳頭画像解析装置による緑内障検出力をより現実

に即して検討するため、本研究では今までの報告のような病院へ通院中の患者を母集団にするのではなく、日本人における初めての大規模眼科疫学調査である多治見スタディの参加者を対象に HRT II の 3 つの緑内障診断プログラムの診断能力を検討した。

今回の結果より、どのプログラムも緑内障感度は低め (39.4~65.2%) だったが、特異度は良好 (83.0~96.1%) だった。既報と必ずしも緑内障の確定診断の基準や緑内障症例の進行度合いが同じでないため、単純比較は困難だが、今回の結果の方が感度がやや低め、特異度は同程度と考えられる。感度に関しては対象症例の病期が進行するにつれてより鋭敏になるため<sup>52, 53</sup>、通院中の緑内障患者を対象とする hospital-based study では感度が良好となることが多い。また、本研究の結果では 3 つのプログラムの内 MRA では感度が有意に低く、特異度が高いことが分かった。

偽陰性症例と真陽性症例の特徴を比較したところ、偽陰性と判定された症例は視野障害度がより軽度であり、cup パラメータが小さく、rim パラメータが大きかった。すなわち、より緑内障性変化が少ない初期緑内障眼が HRT II で正確に診断されず、正常と判定されることが多かった。実際の臨床の現場では、進行した緑内障は視野変化、視神経乳頭形状変化ともに著しいため診断に苦労することは少ないのだが、ごく初期の症例となると眼科専門医でも診断が一致



しないこともある。また、多治見スタディに参加することにより初めて緑内障と診断された人の平均視野障害度は比較的軽度 (MD:  $-5.95 \pm 5.54$  dB) であったこと<sup>54</sup>もふまえると、今回の結果は予想されたものではあるものの、早期症例の診断における HRT II の有用性が期待に応えられるほどのものでないことが明らかになった。ただ、その特異度は高く、大規模な検診の絞り込み用スクリーニング検査としての有用性は期待される。

感度に関するそれぞれのプログラムの特性を調べたところ、FSM と MRA は誤診する症例の HRT パラメータの傾向が似ていたが、GPS の診断結果は HRT パラメータに依存していなかった。これは、FSM や MRA は HRT パラメータの組み合わせを診断アルゴリズムに含んでいるのに対し、GPS は HRT パラメータを使用せず、乳頭形状を 3 次元モデルで捉えているという違いに起因していると思われる。ただ、乳頭面積が小さい症例では GPS で偽陰性判定が出るが多かったことより、3 次元モデルの限界が示されている。

さらに特異度に影響を与える因子も検討した。3 つのどのプログラムでも乳頭面積が大きくなるとその特異度が下がり、その程度は GPS で最も顕著であった。乳頭面積が大きい眼は cup も比例して大きいことが多く、これが誤診の原因となっている可能性が高い。既報でも、乳頭面積と特異度の負の相関が報告されている<sup>44, 55-58</sup>。3 つのプログラムの内、MRA はこの負の相関に着目し、

乳頭面積で他のパラメータを補正した上で解析を行っているが、それでも影響は免れていない。

また、年齢や屈折度数に関しては影響がないとする報告が多いが<sup>56, 58</sup>、年齢がわずかに MRA の特異度に影響を与えたとの報告もある<sup>44</sup>。本研究では、FSM と MRA の特異度は年齢や屈折度数に影響を受けていなかったが、GPS では高齢者と遠視眼で特異度が有意に低くなっていた。この理由は定かではないが、プログラムによって得意な症例とそうでない症例がある可能性が示唆されている。

また、各プログラムは白人を中心としたデータベースとして用いているが、近視眼の頻度が欧米よりも高く<sup>59</sup>、視神経乳頭形状の多様性が著しい日本人においては適当でない面もあり、今後日本人を対象とした（特に強度近視の正常眼、緑内障を含む）データベースを作成することにより診断の精度向上が期待される。

## VI 結論

本研究で使用した立体眼底写真から定量的に視神経乳頭形状を計測するプログラムは良好な検者内・検者間再現性を示した。また、立体眼底写真から測定した視神経乳頭形状は視野障害度とも有意な相関を認めた。このことより、従来より行われてきた眼底写真を用いて緑内障の診断や管理を行うことの妥当性の再確認できたとともに、その観察結果を定量的に記録することができるプログラムの今後の緑内障診療における有用性が期待された。さらに立体眼底写真により測定されたパラメータは近年新しく開発された緑内障画像解析装置である HRT II の視神経乳頭形状や GDx VCC の網膜神経線維層厚と有意な相関を認めた。これらの装置によるパラメータと視野障害度との相関は眼底写真パラメータと視野障害度との相関とほぼ同程度であった。現段階ではまだ眼科専門医に明らかに勝る緑内障画像解析装置はないため、眼底写真から直接乳頭形状を定量化する方法が最も眼科専門医の診察結果を再現していると期待される。ただし、この手法による真の緑内障診断力は今後臨床現場やスクリーニング検査としてさらに大きい母集団に使用されることによって証明されていく必要がある。

次に HRT II の 3 つの緑内障診断プログラムの診断能力を大規模疫学調査である多治見スタディ参加者において検討したところ、既報の hospital-based study に比べて低い感度と同程度の特異度を得た。3 つの

プログラムの中では MRA の感度が最も低く、また陽性的中率が高かった。

Cup パラメータが小さく、rim パラメータが大きい眼、すなわち緑内障性変化が乏しい初期緑内障眼は誤診される可能性が高いことが明らかになり、早期の緑内障診断への有用性の限界が示された。ただ、その高い特異度から確定診断用のプログラムとしてではなく、大規模な検診の絞り込み用スクリーニング検査の可能性は期待されるものがある。特に、最新の診断プログラムである GPS は撮影後に disc 縁の決定が必要ないため、コメディカルによる撮影のみで自動診断ができるのがメリットであるが disc area が大きい症例に関しては特異度が低いため注意が必要である。

立体眼底写真及び HRT II による視神経乳頭形状の測定や緑内障診断はそれぞれ利点・欠点があるものの、両者とも日々の緑内障診療に大きく貢献することが期待されている。今後両者の欠点がカバーされ、日本人の目に適応した改良が加えられた新しい画像解析装置の誕生も期待されるところである。

## VII 謝辞

本研究の機会を与えて下さるとともに長年にわたり直接貴重な御指導を賜りました、東京大学名誉教授・公立学校共済組合関東中央病院長 新家眞先生、指導教官として貴重なご指導を承りました東京大学大学院眼科学講座 天野史郎教授に謹んで感謝の意を表します。また、本研究を進めるにあたり貴重な御指導と御協力を頂きましたたじみ岩瀬眼科 岩瀬愛子先生、東中野とみどころ眼科 富所敦男先生、つつみ眼科 堤妙先生、株式会社トプコン 末広淳様に謹んで感謝の意を表します。

## VIII 参考文献

1. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*;111(9):1641-8, 2004.
2. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*;112(6):821-9, 1994.
3. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*;99(10):1499-504, 1992.
4. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*;101(11):1851-5, 1994.
5. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*;103(10):1661-9, 1996.
6. Garudadri C, Senthil S, Khanna RC, et al. Prevalence and risk factors for primary glaucomas in adult urban and rural populations in the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology*;117(7):1352-9, 2010.
7. Vijaya L, George R, Arvind H, et al. Prevalence of primary angle-closure disease in an urban south Indian population and comparison with a rural population. The Chennai Glaucoma Study. *Ophthalmology*;115(4):655-60 e1, 2008.
8. Zheng Y, Wong TY, Lamoureux E, et al. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomography in detecting glaucoma in a population setting: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*;117(2):290-7, 2010.
9. Kim CS, Seong GJ, Lee NH, Song KC. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology*;118(6):1024-30, 2011.
10. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*;113(8):1354-62, 2006.
11. 緑内障診療ガイドライン第3版. 日本眼科学会雑誌;116(1):3-46, 2012.
12. Caprioli J, Spaeth GL. Static threshold examination of the peripheral nasal visual field in glaucoma. *Arch Ophthalmol*;103(8):1150-4, 1985.
13. Werner EB, Beraskow J. Peripheral nasal field defects in glaucoma. *Ophthalmology*;86(10):1875-8, 1979.
14. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*;124(11):1579-83, 2006.
15. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*;86(2):238-42, 2002.
16. Abe H, Shirakashi M, Tsutsumi T, et al. Laser scanning tomography of optic discs of the normal Japanese population in a population-based setting. *Ophthalmology*;116(2):223-30, 2009.

17. Fukuoka S, Aihara M, Iwase A, Araie M. Intraocular pressure in an ophthalmologically normal Japanese population. *Acta Ophthalmol*;86(4):434-9, 2008.
18. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol*;25(3):123-9, 1980.
19. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*;105(2):209-15, 1998.
20. Eysteinnsson T, Jonasson F, Sasaki H, et al. Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques: Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*;80(1):11-5, 2002.
21. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol*;35(2):133-55, 1991.
22. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology*;104(3):545-8, 1997.
23. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*;105(8):1557-63, 1998.
24. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;41(7):1730-42, 2000.
25. Zangwill LM, Chan K, Bowd C, et al. Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;45(9):3144-51, 2004.
26. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*;119(5):627-36, 1995.
27. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, et al. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol*;108(4):557-60, 1990.
28. Greenfield DS, Knighton RW, Huang XR. Effect of corneal polarization axis on assessment of retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*;129(6):715-22, 2000.
29. Weinreb RN, Bowd C, Greenfield DS, Zangwill LM. Measurement of the magnitude and axis of corneal polarization with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol*;120(7):901-6, 2002.
30. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;43(7):2221-8, 2002.
31. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*;33(1):159-74, 1977.

32. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*;107(10):1809-15, 2000.
33. Deleon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G, Jr., et al. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;47(8):3374-80, 2006.
34. Vessani RM, Moritz R, Batis L, et al. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *J Glaucoma*;18(3):253-61, 2009.
35. Morgan JE, Sheen NJ, North RV, et al. Discrimination of glaucomatous optic neuropathy by digital stereoscopic analysis. *Ophthalmology*;112(5):855-62, 2005.
36. Shuttleworth GN, Khong CH, Diamond JP. A new digital optic disc stereo camera: intraobserver and interobserver repeatability of optic disc measurements. *Br J Ophthalmol*;84(4):403-7, 2000.
37. Sung VC, Bhan A, Vernon SA. Agreement in assessing optic discs with a digital stereoscopic optic disc camera (Discam) and Heidelberg retina tomograph. *Br J Ophthalmol*;86(2):196-202, 2002.
38. Correnti AJ, Wollstein G, Price LL, Schuman JS. Comparison of optic nerve head assessment with a digital stereoscopic camera (discam), scanning laser ophthalmoscopy, and stereophotography. *Ophthalmology*;110(8):1499-505, 2003.
39. Jayasundera T, Danesh-Meyer HV, Donaldson M, Gamble G. Agreement between stereoscopic photographs, clinical assessment, Heidelberg retina tomograph and digital stereoscopic optic disc camera in estimating vertical cup:disc ratio. *Clin Experiment Ophthalmol*;33(3):259-63, 2005.
40. Da Pozzo S, Iacono P, Marchesan R, et al. The effect of ageing on retinal nerve fibre layer thickness: an evaluation by scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Acta Ophthalmol Scand*;84(3):375-9, 2006.
41. Uchida H, Yamamoto T, Araie M, et al. Topographic characteristics of the optic nerve head measured with scanning laser tomography in normal Japanese subjects. *Jpn J Ophthalmol*;49(6):469-76, 2005.
42. Casson RJ, Newland HS, Muecke J, et al. Prevalence of glaucoma in rural Myanmar: the Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol*;91(6):710-4, 2007.
43. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;48(11):4974-9, 2007.
44. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;47(12):5348-55, 2006.
45. Ferreras A, Pablo LE, Larrosa JM, et al. Discriminating between normal and



- glaucoma-damaged eyes with the Heidelberg Retina Tomograph 3. *Ophthalmology*;115(5):775-81 e2, 2008.
46. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB, et al. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol*;145(2):354-9, 2008.
47. Townsend KA, Wollstein G, Danks D, et al. Heidelberg Retina Tomograph 3 machine learning classifiers for glaucoma detection. *Br J Ophthalmol*;92(6):814-8, 2008.
48. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology*;114(3):466-71, 2007.
49. Anderson DR PV. *Automated Static Perimetry*, 2nd ed. St. Louis, Mo: Mosby, 1999.
50. Moreno PA, Konno B, Lima VC, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for early glaucoma assessment: analysis of macular ganglion cell complex versus peripapillary retinal nerve fiber layer. *Can J Ophthalmol*;46(6):543-7, 2011.
51. Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, et al. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology*;114(11):1981-7, 2007.
52. Zangwill LM, Jain S, Racette L, et al. The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;48(6):2653-60, 2007.
53. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;47(3):1008-15, 2006.
54. Iwase A, Tomidokoro A, Araie M, et al. Performance of frequency-doubling technology perimetry in a population-based prevalence survey of glaucoma: the Tajimi study. *Ophthalmology*;114(1):27-32, 2007.
55. Ford BA, Artes PH, McCormick TA, et al. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*;110(6):1145-50, 2003.
56. Hawker MJ, Vernon SA, Ainsworth G. Specificity of the Heidelberg Retina Tomograph's diagnostic algorithms in a normal elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Ophthalmology*;113(5):778-85, 2006.
57. Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, et al. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology*;115(8):1358-65, 65 e1-3, 2008.
58. Saito H, Tomidokoro A, Yanagisawa M, et al. Sensitivity and specificity with the glaucoma probability score in Heidelberg Retina Tomograph II in Japanese eyes. *J Glaucoma*;18(3):227-32, 2009.
59. Sawada A, Tomidokoro A, Araie M, et al. Refractive errors in an elderly Japanese

population: the Tajimi study. *Ophthalmology*;115(2):363-70 e3, 2008.