

論文の内容の要旨

論文題目 緑内障における視神経乳頭画像解析
氏名 齋藤 瞳

背景と目的： 日本人を対象とした疫学調査結果より、40歳以上の日本人の約20人に1人が緑内障を有しており、さらにその90%以上が未診断の緑内障であることが判明したため、検診などによる緑内障の早期発見の重要性が再確認されている。緑内障の診断に不可欠である視神経乳頭形状の評価方法として、従来は検眼鏡的観察もしくは眼底写真を用いた主観的な判定がゴールドスタンダードとされてきたが、定量的に解析結果を記録でき、機種によっては医師を介さなくても検査判定が可能である緑内障画像解析装置への期待が高まっていた。視神経乳頭形状の定量的解析方法には、眼底写真から定量化する方法やHeidelberg Retina Tomograph (HRT) IIのように共焦点走査レーザー顕微鏡を用いて、立体形状を3次元的に定量解析する装置などがある。また、GDx with variable corneal compensation (GDx VCC)では網膜神経線維層の持つ複屈折性を利用して視神経周囲の網膜神経線維層厚を測定できる。

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、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ていた。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。そ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、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る。

た。しかし、通院中の患者を対象に感度を検討した場合、どうしても様々なバイアスがかかってしまうのが欠点であった。

本研究では、従来より用いられている立体眼底写真より定量的に乳頭パラメータを計測し記録できるソフトウェアを開発し、得られたパラメータの再現性や視野障害度との相関を調べることにより新手法の有用性を検討した。さらに得られた解析結果を他の緑内障画像解析装置である HRT II や GDx VCC による解析結果と比較検討した。また、日本人を対象とした大規模疫学調査における HRT II の緑内障診断能を検討することにより HRT II のスクリーニング検査としての能力を検証した。

方法：

研究①

立体眼底写真から視神経乳頭判定の国際基準に基づき、垂直陥凹径／乳頭径比：cup diameter/disc diameter (Cd/Dd) ratio、リム幅／乳頭径比：rim width/disc diameter (Rw/Dd) ratio などを含む視神経乳頭形状パラメータを数值的に計算し、記録するソフトウェアを開発した。その計測結果の検者内、検者間再現性を検証するとともに視野障害度との相関を検討し、態学的変化の評価と機能的変化の相関の程度を調べた。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。

研究②

HRT II ver3.0 の器械内に搭載されている緑内障診断プログラムである、FS Mikelberg discriminant function (FSM), Moorfields Regression Analysis (MRA) と Glaucoma Probability Score (GPS) の緑内障診断感度・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。また、明らかに緑内障眼であるにも関わらず HRT II により正常眼と誤判定された偽陰性群と HRT II により異常と正しく診断された緑内障眼である真陽性群を比較することにより HRT II の診断力に影響する因子を検討した。

結果：

研究①

画像鮮明な立体眼底写真、信頼度良好な HRT II, GDx VCC 解析結果を得ることができた、正常眼 15 眼、初期緑内障眼 38 眼、中期緑内障眼 17 眼、後期緑内障眼 13 眼が本研究の対象となった。得られた視神経乳頭パラメータの同一検者内、3 人の検者間の再現性は良好であった。立体眼底写真より測定された Cd/Dd ratio と視野障害度の相関は良好であり、HRT II や GDx VCC のパラメータと視野障害度の相関とほぼ同等であった(立体眼底写真: $r_s = -0.51$, HRT II: $r_s = 0.38$, GDx VCC: $r_s = 0.58$)。セクター毎の解析では鼻側と耳側を除く全てのセクターで立体眼底写真より測定された Rw/Dd ratio の平均と対応するセクターの視野の平均感度は有意に相関していた。($r_s = 0.36 \sim 0.63$) また、立体眼底写真

より得られたパラメータと対応する HRT II のパラメータや GDx VCC により測定された網膜神経線維層厚と良好な相関($r_s=0.59\sim 0.93$)を認めた。

研究②

本研究では多治見スタディ参加者の内、良好な画像の HRT II と眼底写真を得ることができた対象者の片眼を無作為に抽出し、2182 人 2182 眼の正常眼、66 人 66 眼の緑内障眼、及び 49 人 49 眼の緑内障疑い眼を解析の対象とした FSM, MRA, GPS の緑内障診断の感度はそれぞれ 59.1%, 39.4%, 65.2%であり、MRA の感度は FSM, GPS と比較して有意に低かった。(MRA vs. FSM: $P=0.02$, MRA vs. GPS: $P=0.003$) また、特異度はそれぞれ 86.7%, 96.1%, 83.0%であり、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 $0.06\sim 0.23$ 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 $0.97\sim 0.99$ と全てのプログラムで高かった。

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(指標は 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。($P=0.002\sim 0.04$)

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 でのみ乳頭面積が偽陰性群で小さかった。FSM, MRA では偽陰性群で cup パラメータがより小さく、rim パラメータがより大きかった。($P<0.0002$)

考察・結論：

本研究で用いられた眼底写真より視神経乳頭形状を解析する装置によって視神経乳頭形状を比較的良好な再現性で定量化・記録することができた。また従来より眼底写真の読影で用いられている Cd/Dd ratio と視野障害度は有意に関連しており緑内障診断における Cd/Dd ratio の有用性が再確認された。セクター別解析でも立体眼底写真により測定されたセクター毎の R_w/Dd ratio の平均は鼻側・耳側を除く全てのセクターで対応する視野障害度と関連しており、国際基準で推奨されているパラメータの妥当性も確認された。

さらに、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絶対値は異なっていたものの非常によく相関しており、GDx VCC により測定された網膜神経線維層厚との相関も良好であった。視野障害度との相関は眼底写真、HRT II, GDx VCC の 3 装置でほぼ同等の結果が得られた。

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比較的高価であり、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、医師の手を介さず撮影、解析を行うことができ、プログラムによっては緑内障自動診断も行える緑内障画像解析のスクリーニング検査としての能力も期待されている。最新の緑内障画像解析装置の一つである HRT II の緑内障感度・特異度は、通院中の患者を母集団とするよりも実際の有病率を反映していると思われる大規模疫学スタディで検証されるのは本研究が初めてである。特異度は3つの全てのプログラムで高かったものの、感度はおよそ40%~65%と決して高くなく、陽性的中率も低かった。通院中の患者を対象に検証した HRT II の診断能力の既報と比べると、本研究では同程度の特異度と若干低めの感度が得られた。

さらに、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。この結果より、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、その特異度は非常に高く、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。