慈恵医大誌 2007；122：73-8.

視野の局所変動による緑内障性視野異常の判定

小池　健[1]　高橋現一郎[1]　浦島充佳[2]

[1]東京慈恵会医科大学眼科学講座
[2]東京慈恵会医科大学臨床研究開発室

（受付　平成18年12月4日）

ASSESSMENT OF GLAUCOMATOUS VISUAL FIELD LOSS BY LOCAL FLUCTUATION OF VISUAL FIELD

Takeshi KOIKE[1], Genichiro TAKAHASHI[1], and Mitsuyoshi URASHIMA[2]

[1]*Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine*
[2]*Division of Clinical Research and Development, The Jikei University School of Medicine*

Purpose: To compare the usefulness of local fluctuation and that of visual field parameters for assessing glaucomatous visual field loss.

Subjects and methods: The subjects were 162 patients (323 eyes) who received perimetry two or more times at a mean age of 53 years. The mean observation period was 3 years and 10 months. Two types of criteria were established for these subjects, and eyes with normal visual fields were included in the analysis. We investigated whether an abnormal visual field could be predicted by specific parameters of the Cox proportional-hazards model using an abnormal visual field in each criterion as an objective variable, and each measurement parameter obtained in a perimetry test as an explanatory variable. Measurement parameters included fixation loss, false positive, false negative, mean deviation, pattern standard deviation, short-term fluctuation, corrected pattern standard deviation, glaucoma hemifield test, local fluctuation (LF), and cluster.

Results: With both types of criteria, the presence of LF at any timepoint had a significant correlation with the appearance of an abnormal visual field: crude hazard ratio of 4.3 (95% confidence interval (CI): 3.2-5.9) and adjusted hazard ratio of 4.9 (95% CI: 3.4-7.0) in criterion 1; and crude hazard ratio of 3.0 (95% CI: 2.4-3.8) and adjusted hazard ratio of 3.5 (95% CI: 2.6-4.8) in the other criterion, according to the Cox proportional-hazards regression analysis.

Conclusion: The presence of LF appears to be useful for predicting glaucomatous visual field loss in eyes with normal visual fields at the initial perimetry.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2007；122：73-8)

Key words: visual field, glaucoma, glaucomatous visual field damage, local fluctuation, physiological fluctuation

I. 緒　　言

緑内障の定義は，日本緑内障学会のガイドライン[1]によると「視神経と視野に特徴的な変化を有し，通常眼圧を十分に下降させることにより，視神経障害を改善もしくは進行を阻止しうる眼の機能的・構造的異常を特徴とする疾患」である．また，緑内障は，失明原因の上位に位置し，2000-2002年に行われた疫学調査（多治見スタディー）においては，40歳以上の約6%が緑内障という結果であった[2]．さらに，眼圧が正常範囲内にあるにもかかわらず，視野および視神経に緑内障性の変化が

みられる正常眼圧緑内障が，高眼圧のいわゆる原発開放隅角緑内障の 10 倍以上の頻度であるとされた[2]．このように，眼圧が緑内障の診断に不可欠とされた概念は変わりつつある．

一般的な緑内障の診断に必要な検査として，眼圧検査，眼底検査，隅角検査，視野検査などがあげられるが，上記のような理由から，とくに眼底検査，視野検査が重要視されてきている．このように視野検査は，緑内障の診断，管理において重要な部分ではあるが，視野異常の判定において，明確な基準はいまだに設けられていない．通常の静的視野検査（standard automated perimetry；SAP）では，緑内障性視野異常の診断基準として，グローバルインデックスや glaucoma hemifield test（GHT）などのパラメータを組み合わせて行われることが多く[3]，大規模な多施設共同研究においても，緑内障性視野異常の進行を予測あるいは進行と関連する因子として，上記のようなパラメータのなかから幾つかが選ばれているが[4)–7)]，gold standard はない．

一方，視野検査は，自覚的検査であり，検査方法の理解，学習効果，疲労現象などさまざまな要因により変動する[8]．このような変動は，緑内障性視野異常を隠したり，緑内障性視野異常に類似した変化を呈したりする可能性があり，このような変動と真の進行を判別する必要がある．単一視野検査における変動は短期変動，複数回の検査における変動は長期変動と呼ばれている[9]．Humphrey 視野における短期変動は，グローバルインデックスに short-term fluctuation（SF）として，同一測定点を複数回測定した標準偏差が表示され単一視野内での再現性の判定が可能であり，短期変動が緑内障で変動することが報告されている[10]．さらに，単一視野内の同一測定点における測定結果（テスト，リテスト）の変動が大きい場合を local fluctuation（LF）といい，測定点およびその近傍を含めた部位に形態学的な障害が始まっている可能性，あるいは応答をするかしないかの被験者のためらいなどの生理的変動で出現すると考えられる．しかし将来の視野異常との関連は不明である．

そこで本研究でわれわれは，LF に注目し，将来の視野異常の出現との関連について，SAP の様々なパラメータなどと比較検討した．

II. 対象および方法

対象は東京慈恵会医科大学附属病院眼科および東急病院眼科で，Humphrey Field Analyzer II（Model 750；Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA）による視野検査（全点閾値検査プログラム 30-2 または 24-2）を 2 回以上施行した 162 例 323 眼（男性 116 例 232 眼，女性 46 例 91 眼）であり，後ろ向きに調査を行った．年齢は 10 歳から 71 歳（平均 53 歳）である．観察期間は 6 カ月から 12 年 1 カ月，平均 3 年 10 カ月である．これらの対象に対し，以下の 2 種類の診断基準を設けた．

診断基準 1 は，① GHT が正常範囲外，② pattern standard deviation（PSD）の p 値が 5%未満，③ pattern deviation（PD）で，p 値 5% 未満の確立シンボルが 3 点以上隣接してあるもの（cluster），以上のうち少なくとも 1 つ以上認めるものを視野異常と定義した．この診断基準により，初回検査で異常を認めない 127 例 205 眼（男性 88 例 143 眼，女性 39 例 62 眼），平均年齢（±標準偏差）52.8±11.6 歳を診断基準 1 の解析対象とした．

次に診断基準 2 は，① GHT が正常範囲外，② PSD の p 値が 5% 未満，以上のうち少なくとも 1 つ以上を認めるものを異常と定義した．診断基準 1 は[3]，代表的な緑内障性視野異常の診断基準であり，緑内障診療ガイドライン[1]でも採用されている．診断基準 2 は，日常診療でとくに注目すべきパラメータとされているものを含んでおり，今回は両診断基準において差があるかを検討することも目的のひとつとした．初回検査で異常を認めない 139 例 240 眼（男性 98 例 172 眼，女性 41 例 68 眼），平均年齢（±標準偏差）53.1±11.3 歳を診断基準 2 の解析対象とした．

各々の診断基準による視野異常（conversion）を目的変数とし，各検査回の fixation loss（FL），false positive（FP），false negative（FN），mean deviation（MD），PSD，short-term fluctuation（SF），corrected pattern standard deviation（CPSD），GHT，LF，cluster の各パラメータを説明変数とし Cox 比例ハザード分析を用いて視野異常出現の予測が可能か検討した．ここで，今回 LF は最外側点を除く各測定点におけるテスト・リテストの差が SF の 2 倍以上のものを LF あり

とした．

次に，初回検査の LF の有無により conversion するか否かで分類した．各々の診断基準による conversion をエンドポイントとし，Kaplan-Meier 生存曲線および Cox 比例ハザード回帰で検討した．統計学的な解析は，STATA™（Stata Corp, College Station, TX, USA）により行った．解析結果において，adjusted は仮説要因以外の要因の影響を統計的に除去した「補正」を意味し，それに対して crude は「補正」を行わない「粗」を意味する．

III. 結　　果

診断基準 1 では，エンドポイントに達したのは 205 眼中 54 眼で，初回検査より平均 2 年 9 カ月であった．各種パラメータに対し，Cox 比例ハザード回帰におけるハザード比を求めた結果（Table 1），初回検査を含めた経過中に LF がありとなった症例で crude が 4.3（95% 信頼区間 3.2-5.9），adjusted が 4.9（同 3.4-7.0）と視野異常と有意に相関を示した．その他，診断基準のパラメータとして選択した PSD，GHT および cluster は今回の検討では有意な相関はみられなかった（Table 2）．またその他のパラメータも有意な相関を示さなかった．

次に，診断基準 2 では，エンドポイントに達したのは 240 眼中 38 眼で，初回検査より平均 2 年 7 カ月であった．Cox 比例ハザード回帰におけるハザード比は（Table 3），初回検査を含め経過中に

Table 1.　Cox proportional hazard model (Criteria1)

	Crude		Adjusted	
	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI
LF	4.3	[3.2-5.9]	4.9	[3.4-7.0]

Table 2.　Cox proportional hazard model (Criteria 1)

	Crude		Adjusted	
	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI
PSD	8.5	[4.6-15.7]	9.1	[1.0-80.4]
Cluster	0.1	[0.01-0.52]	11.9	[1.1-1.8]
GHT	1.8	[1.2-2.6]	1.0	[0.6-1.8]

Table 3.　Cox proportional hazard model (Criteria 2)

	Crude		Adjusted	
	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI
LF	3.0	[2.4-3.8]	3.5	[2.6-4.8]

Table 4.　Cox proportional hazard model (Criteria 2)

	Crude		Adjusted	
	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI
PSD	6.2	[3.7-10.4]	0.2	[0.1-2.1]
GHT	1.4	[0.9-2.0]	1.3	[0.6-2.6]

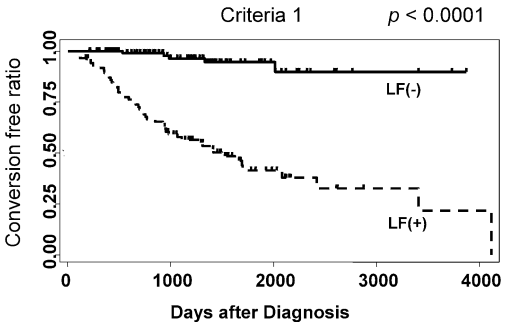


Fig. 1.　Kaplan-Meier survival estimates according to criteria1.
LF : local fluctuation. The cases with the presence of LF at first trial survive significantly longer than those without it (chi 2(1) = 53.48, Pr > chi 2 = 0.0000).

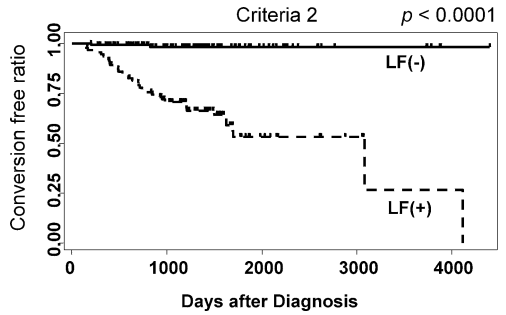


Fig. 2.　Kaplan-Meier survival estimates according to criteria 2.
LF : local fluctuation. The cases with the presence of LF at first trial survive significantly longer than those without it (chi2(1) = 52.21, Pr > chi2 = 0.0000).

LF ありとなった症例で crude が 3.0（95% 信頼区間 2.4–3.8），adjusted が 3.5（95% 信頼区間 2.6–4.8）で，診断基準 1 と同様に視野異常と有意に相関した．診断基準 1 と同様に，診断基準に用いた PSD, GHT をはじめ，他のパラメータには有意な相関はみられなかった（Table 4）．

次に初回検査の LF による Kaplan–Meier 生存曲線を診断基準ごとに求めた．診断基準 1 では，conversion したもののうち，初回検査で LF を認めるものの方がエンドポイントに達するのに時間を要した（Fig. 1）．

診断基準 2 の初回検査における LF についての生存曲線を示す（Fig. 2）．診断基準 2 に関しても，conversion したもののうち，初回検査で LF を認めるものの方がエンドポイントに達するのに時間を要した．

また，LF の有無につき，Cox 比例ハザード回帰および Kaplan–Meier 生存曲線ともに，診断基準間での有意差は認められなかった．

IV. 考　　察

緑内障性視野異常の判定には，Anderson, Patella の基準が用いられることが多い[1)3)]．しかし，必ずしも臨床において満足する基準とはいえず，視神経乳頭陥凹など緑内障性眼底所見が視野異常に先行することが報告されてから[11)–15)]，さらに早期に視野異常を検出可能な視野検査法や判定法が求められてきた．近年，その様な問題点を解決すべく視野検査法として，blue–on–yellow perimetry[16)17)]，flicker 視野[18)]，frequency doubling technology perimetry（FDT）[19)20)] などが報告され，早期発見，早期診断を目的として使用されている．また，視野異常の判定法としては，Humphrey 視野では glaucoma change probability, glaucoma progression analysis と言うソフトが開発されているが，有用性については不明である[21)]．

さらに，近年緑内障の治療法の有用性，治療法の選択の基準を検討するための多施設臨床研究が行われている．その中で視野検査は病期の進行を判断する要素として重要視されており，各研究で個々に視野障害進行の診断基準を設けて検討している．The Early Manifest Glaucoma Trial[4)] では，MD の −2 dB の低下，または，PD の 5 点以上で 5% 未満の危険率による閾値低下がある場合，視野障害進行と判定できる可能性を示唆している．The Collaborative Normal–Tension Glaucoma Study[5)] では，連続 2 点の閾値が 5 dB 以上低下し，再現性がある場合視野進行としていた．しかし疑陽性が多かったため後に基準を変更している．The Advanced Glaucoma Intervention Study[6)] では，鼻側，上下半視野にそれぞれスコアをつけ判定している．このようにさまざまな視野障害の判定方法が検討されているが，初回検査が正常である視野の異常出現が予測可能か否かの検討はされていない．

そこで，本研究では SAP において初回検査が正常範囲である症例につき，その後の視野異常の出現につき検討した．視野異常の出現には診断基準 1, 2 ともに LF が有意に相関した．しかし LF は，応答をするかしないかの被験者のためらいなど生理的変動である可能性も否定できない．そこで，生理的変動を除くため，今回は SF の 2 倍以上の差があるものを有効な LF とした．今回の検討は単一視野内での LF の有無にのみ着目しており，必ずしも同一測定点で再現性がある LF のみを検討したわけではない．ただし，LF が認められる場合，測定点およびその近傍を含めた部位に形態学的な障害が始まっている可能性が示唆され，早期の異常においては同一測定点での再現性は必須ではないと思われる．また，現在の視野検査プログラムでは，全測定点でテスト・リテストが行われているわけではないため，必ずしも隣接点の LF の有無を確認できるものではない．今後長期に経過観察し，各測定点ならびにその隣接点ごとにおける LF の再現性とその後の視野異常の出現についても検討が必要であると思われる．

初回視野検査が正常である症例を検討した報告として，Ocular Hypertension Treatment Study[7)] があり，PSD が有意な危険因子として選択されている．しかし，今回の検討では有意な危険因子としては選択されなかった．PSD は，視野の局所的な感度低下の指標とされ，緑内障性視神経障害が局所的である症例においては，予後予測因子として重要であるが，今回の検討から，LF の有無がより鋭敏な指標となりうることが示唆された．

緑内障と長期変動やSFとの関連も報告されているが[10]，学習効果や慣れなど生理的な変動を考慮した検討がなされておらず，しかも有用な予後判定因子とはなっていない．今回は，SFの2倍をLFありと定義することで，極力生理的な変動を排除したが，ベースラインデータをどのように設定するか今後の検討課題である．

V．結　　語

緑内障における視野異常出現の予測をLFに注目し，視野計の他のパラメータと比較検討した．その結果，LFの有無が，将来の視野異常出現と有意に相関していることが示された．今後，さらに症例数を増やし，長期のデータを集めて解析を行う予定である．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学眼科学講座北原健二教授に深甚なる謝意を表します．本研究に御協力頂きました眼科学講座の緑内障班ならびに視野研究班の諸兄に深謝致します．

文　　献

1) 日本緑内障学会．特集：緑内障診療ガイドライン（第2版）．日眼会誌 2006；110：777-814.
2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Study Group, Japan Glaucoma Society：the prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese：the Tajimi Study. Ophthalmology 2004；111：1641-8.
3) Anderson DR. Automated static perimetry. St. Louis：Mosby；1999. p. 152-3.
4) Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early manifest glaucoma trial. Ophthalmology 1999；106：2144-53.
5) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures collaborative normal-tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol 1998；126：487-97.
6) The advanced glaucoma intervention study investigators. Advanced glaucoma intervention study. Ophthalmology 1994；101：1445-55.
7) Gordon MO, Kass MA, the Ocular Hypertension Treatment Study group. The ocular hypertension treatment study. Arch Ophthalmo. 1999；117：573-83.
8) Johnson CA, Adams CW, Lewis RA. Fatigue effects in automated perimetry. Appl Optics 1988；27：1030-7.
9) Anderson DR. Automated static perimetry. St. Louis：Mosby；1999. p. 18-20.
10) Flanagan JG, Wild JM, Trope GE. The visual field indices in primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993；34：2266-74.
11) Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. Am J Ophthalmol 1989；107：453-64.
12) Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL 3rd, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999；40：2242-50.
13) Harwerth RS, Crawford ML, Frishman LJ, Viswanathan S, Smith EL, Carter-Dawson L, et al. Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. Prog Retin Eye Res 2002；21：91-125.
14) Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002；43：2213-20.
15) Swanson WH, Felius J, Pan F. Perimetric defects and ganglion cell damage：interpreting linear relations using a two-stage neural model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004；45：466-72.
16) Sample PA, Taylor JD, Martinez GA, et al. Short-wavelength color visual fields in glaucoma at risk. Am J Ophthalmol 1993；115：225-33.
17) Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. Arch Ophthalmol 1993；111：645-50.
18) Matsumoto C, Uyama K, Okuyama S, et al. Automated flicker perimetry using the Octopus 1-2-3. In：Mills RP, editor. Perimetry update 1992/93, Amsterdam/New York：Kugler；1993. p. 435-40.
19) Maddess T, Henry GH. Performance of nonlinear visual units in ocular hypertension and

glaucoma. Clin Vis Sci 1992 ; 7 : 371–83.
20) Johnson CA, Samuels SJ. Screening for glaucomatous visual loss with frequency-doubling perimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997 ; 38 : 413–25.
21) Artes PH, Nicolela MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Visual field progression in glaucoma : total versus pattern deviation analyses. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 ; 46 : 4600–6.