

緑内障における黄斑部の各種視野検査と GCL+IPL厚との対応

江浦真理子 松本長太 橋本茂樹 奥山幸子 下村嘉一

近畿大学医学部眼科学教室

抄 録

緑内障における黄斑部10度内の機能選択的視野検査と構造的検査との対応についての報告はない。そこでわれわれは、緑内障30例30眼(平均年齢61.2±標準偏差9.5歳)(極早期6眼, 早期15眼, 中期9眼), 正常者32例32眼(52.5±8.6歳)を対象に, 機能的検査として明度識別視野検査である Humphrey Field Analyzer (HFA) SITA-Standard 10-2 (視標サイズIII) [HFA SITA (III)], HFA full threshold 10-2 (視標サイズIII, I) [HFA FULL (III), HFA FULL (I)], 機能選択的視野検査である HFA Short Wavelength Automated Perimetry (SWAP) full threshold 10-2 (SWAP), OCTOPUS311 Flicker normal strategy 10-2 (Flicker), Humphrey Matrix ZEST 10-2 (Matrix) を施行した。構造的検査としては, 3D Optical Coherence Tomography (OCT)-2000 を施行し網膜神経節細胞層 (ganglion cell layer : GCL)+内網状層 (inner plexiform layer : IPL) 厚を測定した。その結果, 確率プロットを用いた検討では, 各視野検査間で OCT に対応する視野異常の出現率に有意差は認められなかった。一方, 実測値を用いた検討においては, 視野の感度と GCL+IPL 厚との相関の決定係数 R^2 : (一次, 二次回帰式) は, HFA SITA (III) : (0.35, 0.42), HFA FULL (III) : (0.38, 0.49), HFA FULL (I) : (0.40, 0.42), SWAP : (0.46, 0.47), Flicker : (0.39, 0.42), Matrix : (0.54, 0.54) であり, 通常用いられる明度識別視野検査の視標サイズIIIよりも, 視標サイズ I や機能選択的視野検査 (特に Matrix) が GCL+IPL 厚とより直線的な関係があることが判った。

Key words : 緑内障, 黄斑, 明度識別視野検査, 機能選択的視野検査, Optical Coherence Tomography (OCT), ganglion cell layer (GCL)+inner plexiform layer (IPL)

緒 言

緑内障においては, 視神経乳頭の篩状板付近において網膜神経節細胞の軸索である網膜神経線維が障害され, 結果逆行性に軸索流の異常が生じ, その部位に対応する網膜神経節細胞の障害が起こるとされている¹。緑内障はこの網膜神経線維と網膜神経節細胞の障害により, 眼底の構造的異常とそれに一致する機能的異常 (視野障害) が認められる特徴的な眼疾患である。よって, 機能的変化と構造的変化を明らかにすることにより, 緑内障の病態をより詳細に把握することができると考えられる。

従来から, 緑内障の診断や経過観察には, 機能的検査の代表である視野検査が主に用いられてきた²。自動視野計を用いた視野検査には大きく分け

て, 白色視標を用いた標準的な静的視野検査法 (standard automated perimetry : SAP) と, 網膜神経節細胞のサブタイプの中で特に, 数が少なく太い軸索を持つ大型の網膜神経節細胞 (K細胞系, M細胞系) を選択的に測定する機能選択的視野検査法の2種類がある。機能選択的視野検査法は, 標準的なSAPに比べ, より早期の異常が検出可能であることが多く報告されている³⁻⁸。その1つの仮説として, 緑内障では太い神経線維が早期に障害されるとQuigleyら⁹は報告している。M細胞系, K細胞系は比較的神経線維が太く, これらを選択的に測定する視野検査の感度が高いとする考え方である。また, たとえ障害が全種類の細胞に及んでいても, 数が少なく余剰性の少ないM細胞系やK細胞系の機能を選択的に検査することで, 必然的に検出能力が上がる

からだとする考え方もある¹⁰。

一方、緑内障の初期には、構造的変化が機能的変化に先行すると報告されている¹¹。緑内障の構造的評価は、検査機器が発達していない時代には、鏡眼鏡による診察やステレオ眼底写真により、直接視神経乳頭を観察することにより行われていた。その後、視神経乳頭の形状解析装置である Heidelberg Retina Tomograph (HRT)¹²などの発達により、視神経乳頭形状の定量的、客観的評価が可能となったことで緑内障の構造的な検出能が向上し、広く用いられてきた。視神経乳頭にはすべての網膜神経節細胞からの RNFL が集合するため、視神経乳頭形状解析の長所としては、網膜神経節細胞の全体的な評価に有用であることが挙げられる。一方で、網膜神経節細胞の局所的な変化は捉えにくいことが欠点であった。近年の Optical Coherence Tomography (OCT) の進歩とともに、詳細な網膜の構造が観察できるようになった。特に、黄斑部における網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL)、神経節細胞層 (ganglion cell layer : GCL)、内網状層 (inner plexiform layer : IPL) の 3 層をあわせた ganglion cell complex (GCC) の評価が可能となったことから、網膜神経節細胞の局所的な変化を捉えることができるようになり、黄斑部における機能と構造の関係についての研究が盛んに行われるようになった。また、臨床的黄斑部に相当する中心10度内の視野は、患者の視力に最も関係する場所であり、さらに黄斑部には網膜神経節細胞の50%が集中している¹³こと、日本人の緑内障の大半を占める正常眼圧緑内障では早期から固視点近傍に深い暗点が出現しやすい¹⁴ことから、黄斑部における機能と構造の関係について詳細に分析することは緑内障の早期発見、経過観察の面からも意義のあることと考えられる。

しかし、黄斑部における視野検査については、最適な測定範囲と測定点配置、視標サイズ、視野測定法の選択についての検討は少ない。一般的に用いられる中心30度内視野の6度間隔の測定点配置では、中心10度内における測定点は12点と少ないため、本研究では10度内視野を2度間隔の測定点配置で密に測定することとした。また、視標サイズに関しては、松本¹⁵が中心6度内において、一般の視標サイズIIIよりも小さい視標サイズIのほうがより鋭敏な感度低下を検出したと報告していることよりも、一般的な視標サイズIIIに加え、視標サイズIについても検討した。次に、視野測定法に関しては、機能選択的視野検査が、中心30度内においては一般的なSAPよりも早期の緑内障を検出可能であると報告されて

いる³⁻⁸が、黄斑部における検討はほとんどない。よって、黄斑部における種々の機能選択的視野検査の有用性についても検討した。本研究では、以上の測定条件を用いて黄斑部を密に視野測定し、構造的変化 (GCL+IPL 厚) と対応させ、黄斑部における緑内障性変化を鋭敏に捉えることのできる視野測定条件を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

はじめに、本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき、事前に説明文書により検査内容を説明し、文書による同意の得られた者を対象とし、近畿大学医学部附属病院倫理委員会承認された研究である。

実験1. 正常被験者を用いた各種視野検査とOCTの年齢別正常値の作成

本研究に際して、まず実験1として、正常被験者を対象に検討した。対象は、40歳~71歳までの正常被験者32例32眼(平均年齢52.5±標準偏差8.6歳、男性23例、女性9例)である。正常眼の採用基準は、矯正視力1.0以上、屈折は等価球面度数±6D以内、眼圧20mmHg以下、眼底に異常を認めず、視野に影響を及ぼすと考えられる全身疾患を認めないこととした。両眼とも採用基準を満たす場合は、利き目を測定した。

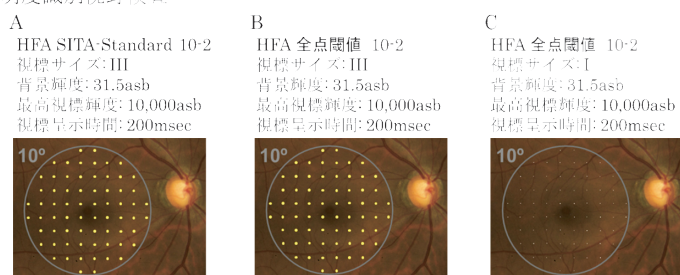
全例に対し、以下の6種の視野検査及びOCTを施行した。視野検査の信頼性は、固視不良が20%未満、偽陽性が15%未満、偽陰性が33%未満のすべてを満たす場合を対象とした。また、視野測定の影響を考慮して、視野検査の初回検査の結果は用いず、2回目以降の検査結果のみを採用した。今回の正常被験者から得られたデータをもとに、各種視野検査とOCTの年齢別正常値を、回帰直線を用いて作成した。また、正常者における黄斑部での各視野のプロファイルにつき検討した。図1A~Fに、各視野検査の測定点の配置と測定条件を示す。

(1) 明度識別視野検査 (standard automated perimetry : SAP)

白色背景に白色視標を投影し、その変化量 (増分閾値) を測定する視野測定法を standard automated perimetry (SAP) と呼び、自動視野計において、現在、主流となっている静的視野測定法である。

今回視野計は Carl Zeiss 社の Humphrey 視野計 (Humphrey Field Analyzer : HFA) II を用いた。自動視野計における静的視野測定の閾値測定アルゴリズムとしては、古くから Full threshold (Full) が用いられてきた。Full は、bracketing 法といわれ、被験者の応答が得られる予測輝度値で視標を呈示し、視標の点灯に対する応答があれば 4 dB のステ

明度識別視野検査



機能選択的視野検査

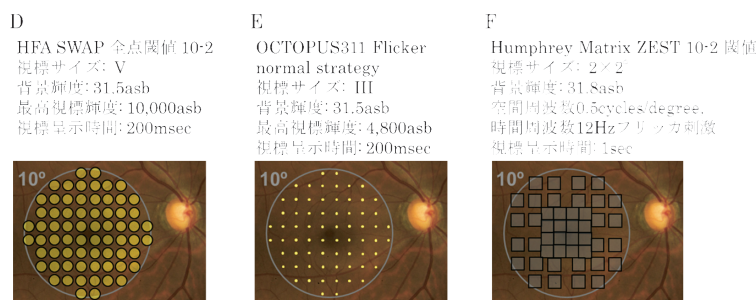


図1 各種視野検査の測定点の配置と及び測定条件
 A : HFA SITA (III) B : HFA FULL (III) C : HFA FULL (I) D : SWAP E : Flicker F : Matrix

ップで輝度を下降させ、被験者の応答が消失すれば、次に 2 dB ステップで輝度を上昇させ、初めて応答が得られた輝度値を閾値とする方法である。一方、臨床的には、検査時間の短縮を目的に開発されたアルゴリズムである Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) がよく用いられている。SITA は緑内障に特化したアルゴリズムで、基本は Full と同じ視標輝度間隔が 4 dB と 2 dB の 2 種類で行う方法であるが、検査は視標提示輝度を正常者と緑内障患者の年齢別感度パターンに照らし、被験者の期待される閾値に最も近い輝度から開始される。閾値の推定には心理測定関数が用いられ、被験者の応答に応じて閾値をベイズ法で推定し、次に提示する最適の視標輝度を決定していく方法で、パラメトリックタイプの閾値推定法ともいわれる。しかし、SITA は一般的な視標サイズ III (4 mm²) について用いられるアルゴリズムであり、視標サイズ I (1/4 mm²) では用いることができない。よって、本研究では、閾値測定アルゴリズムの相違により生じるデータの互換性を考慮し、SITA-Standard 視標サイズ III [HFA SITA (III)], full threshold 視標サイズ III [HFA FULL (III)], full threshold 視標サイズ I [(HFA FULL (I))] の計 3 種を用いて測定を行った。視標提示時間は 200 msec、背景輝度は 31.5 asb、最高視標輝度は 10,000 asb である。図 1 A~C に示すように中心 10° 内視野の、視角 2° 間隔に配置された 68 点の測定点を測定した。

(2) 機能選択的視野検査

① Short Wavelength Automated Perimetry

(SWAP)

SWAP は blue-on-yellow perimetry ともいわれ、高輝度の黄色背景により視感度の高い中波長 (緑)、長波長 (赤) 系の機能を抑制し、短波長 (青) 系の機能を評価している。網膜神経節細胞の中の K 細胞系の機能を反映するとされている。視野計は Carl Zeiss 社の HFA II を用いた。測定プログラムは full threshold を用いた。視標はサイズ V (64 mm²)、波長 440 nm の青色視標を用い、視標提示時間は 200 msec、背景輝度は高輝度黄色背景 100 cd/m²、最高視標輝度は 10,000 asb である。測定点の配置は明度識別視野検査と同様、中心 10° 内視野の、視角 2° 間隔に配置された 68 点の測定点を測定した。図 1 D に測定点と眼底の対応を示す。

②フリッカ視野検査 (Flicker)

視野の検査視標にフリッカ光を用いる視野測定法を総称してフリッカ視野といい、網膜神経節細胞の中の M 細胞系の機能を反映するとされている。フリッカ視野には大きく分けて、各測定点における限界フリッカ値 [critical flicker (fusion) frequency : CFF] を測定する方法と時間変調感度を測定する方法がある。本研究では、視野計は Interzeag 社の Octopus311 を用い、各測定点における CFF を測定した。測定プログラムは normal strategy を用いた。Octopus にて用いられる normal strategy は、HFA の full threshold とほぼ同等の閾値測定アルゴリズムで、4 dB ステップで輝度を変化させ、被験者の応答が変化したならば、次に逆方向の 2 dB ステップで輝度を変化させ再び被験者の応答が変化した点で

測定を終了する。Octopus では最後に応答があった値から 1 dB 戻った値を閾値として採用している。視標はサイズ III, 視標呈示時間は 1 sec, 背景輝度は 31.4 asb, 最高視標輝度は 4,800 asb の閾上の矩形フリッカ光を用いた。測定点の配置は SWAP と同様, 中心 10° 内視野の, 視角 2° 間隔に配置された 68 点の測定点を測定した。図 1 E に測定点と眼底の対応を示す。

③ Humphrey Matrix (Matrix)

1 cycle/degree 以下の正弦波パターンを 15 Hz 以上の速い周波数で反転すると, 平均輝度の灰色にはならず, 2 倍の周波数の縞として見える。この現象は frequency doubling illusion と呼ばれ, 網膜神経節細胞の M 細胞系が関与すると考えられている。この錯視を視野計に応用したものが frequency doubling technology perimetry (FDT) であり, Humphrey Matrix は FDT の検査視標を小さくした視野測定法である。視野計は Carl Zeiss 社の HFA Matrix を用い, 閾値測定アルゴリズムとしては Zippy Estimation of Sequential Thresholds (ZEST) を用いた。ZEST は SITA と類似したアルゴリズムであるが, SITA では緑内障と正常者にそれぞれ別の確率密度関数 [probability density functions (pdfs)] を用いているが, ZEST では緑内障と正常者を組み合わせた一つの pdfs を用いていることなどが異なる。この中心 10° 内のプログラムでは, 視標として frequency doubling illusion ではなく, 空間周波数 0.5 cycles/degree, 時間周波数 12 Hz のフリッカ刺激が用いられる。視標サイズは $2 \times 2^\circ$ 背景輝度は 31.8 asb である。測定点の配置は他の視野検査と異なり, 図 1 F に示すように視角 2° 間隔に配置された 44 点である。

(3) 光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT)

OCT は光干渉現象を応用して断層画像を描出する装置である。新しい OCT であるスペクトラルドメイン OCT [spectral domain (SD) OCT] は, 従来のタイムドメイン OCT [time domain (TD) OCT] に比べ, 測定速度および空間解像度が著しく向上している。今回は SD-OCT である 3DOCT-2000 (TOPCON 社) を用いた。スキャンモードは MACULA : 3D SCAN, スキャン数は 512 A スキャン (水平方向) \times 128 (垂直方向) を用い, 黄斑部を中心とした 6×6 mm の計測を行った。1 症例につき 3 回測定を行った。結果は, 画像の質を示す Image quality value が 70 以上でかつ最も高いものを採用した。3DOCT-2000 では, 網膜内層の中で RNFL, GCL+IPL, RNFL+GCL+IPL (ganglion

cell complex : GCC) の各層の厚みを計測することが可能である。RNFL はその場所の網膜神経節細胞が起源以外の神経線維も含まれるため, 理論的には, 神経線維を含む RNFL や GCC よりも GCL のほうがより局所での構造と機能の関係を評価するには優れていると考えられる。しかし, 現在市販されている OCT のセグメンテーションソフトでは, GCL と IPL のコントラストが弱く分離することができない。そこで本研究では, 神経線維を含まない GCL+IPL 厚を機能的検査との対応に用いた。

実験 2. 確率プロットを用いた各種視野検査と構造的変化 (GCL+IPL 厚) との対応についての検討

実験 2 として, 緑内障を対象に検討した。

対象は, 41 歳~74 歳までの緑内障患者 30 例 30 眼 (平均年齢 61.2 ± 9.5 歳, 男性 11 例, 女性 19 例) である。緑内障の内訳は, 正常眼圧緑内障 23 例 23 眼, 原発開放隅角緑内障 (狭義) 7 例 7 眼, 病期は極早期 6 例 6 眼, 早期 15 例 15 眼, 中期 9 例 9 眼 (Anderson 分類¹⁶⁾) である。極早期の定義は, 眼底に視神経乳頭陥凹拡大, 網膜神経線維束欠損, 視神経乳頭辺縁部の菲薄化等の緑内障性変化を認めるが, 中心 30° 内において測定した明度識別視野検査において Anderson の緑内障初期視野異常の基準¹⁶, すなわち (1) pattern deviation で $p < 5\%$ の点が連続 3 点, うち 1 点は $p < 1\%$ 以上の沈下がある (3 点は神経線維の走行と一致することが必要), (2) pattern standard deviation または corrected pattern deviation が $p < 5\%$, (3) glaucoma hemifield test が正常範囲外のいずれも満たさないものとした。緑内障の採用基準は, 矯正視力 1.0 以上, 屈折は等価球面度数 ± 6 D 以内, 眼圧 20 mmHg 以下, 眼底に異常を認めず, 視野に影響を及ぼすと考えられる全身疾患を認めないこととした。両眼とも採用基準を満たす場合は, 利き目を測定した。

全例に対し, 実験 1 の正常者被験者と同様の視野検査及び OCT を施行した。視野検査の信頼性は, 固視不良が 20% 未満, 偽陽性が 15% 未満, 偽陰性が 33% 未満のすべてを満たす場合を対象とした。視野検査の初回検査の結果は用いず, 2 回目以降の検査結果のみを採用した。実験 1 にて求めた年齢別正常値をもとに, 全症例の視野と OCT の結果を正常と有意差なし, $p < 5\%$, $p < 1\%$ の確率プロットで表示させた。 $p < 5\%$, $p < 1\%$ の確率プロットは, 各検査点で得られた実測値 (視野の感度または GCL+IPL 厚) が, 同年齢の正常者のヒストグラムの, それぞれ 95% 信頼区間外, 99% 信頼区間外に存在することを示す。つまり, 今回の確率プロットにおいて正常と有意差なし (以下正常と記載) と示された点

は、検査点で得られた実測値が、同年齢の正常者のヒストグラムの95%信頼区間内に存在することを示す。

次に、今回異常の多い上半視野における、視野の確率プロット ($p < 5\%$, $p < 1\%$ のいずれでも異常と定義) と、それに対応する部位の GCL+IPL 厚の確率プロットとの組み合わせについて、視野の測定点1点1点について症例毎に検討した。例えば、HFA SITA (III) の場合、上半視野に存在する視野の測定点34点のうち、(視野の確率プロット, GCL+IPL 厚の確率プロット) の組み合わせは、(正常, 正常), (異常, 正常), (正常, $p < 5\%$), (異常, $p < 5\%$), (正常, $p < 1\%$), (異常, $p < 1\%$) の6通りが考えられる。視野の測定点に対応する部位の GCL+IPL 厚が正常な場合, $p < 5\%$ の場合, $p < 1\%$ の場合に分けて、異常を示す視野の測定点の数の割合を症例毎に算出し、すべての症例の平均値を視野異常の出現率として求めた。また、各種視野検査間の視野異常の出現率につき、統計学的に比較検討した (Tukey's test)。視野においては、 $p < 5\%$ の点を異常と定義した。黄斑部における機能と構造の関係を評価するにあたっては、中心窩近くでは解剖学的に視細胞と網膜神経節細胞との間で位置のずれをきたしている retinal ganglion cell displacement (RGC displacement) が報告されており¹⁷、その点を考慮する必要がある。そこで、視野検査と OCT とを対応させるため、理論式 [網膜神経節細胞偏心度 (mm) = $1.29 \cdot (\text{視細胞偏心度 (mm)} + 0.046)^{0.67}$]¹⁸

を用いて視野の測定点の位置を補正した上で、視野の測定点と OCT とを対応させた (図 2)。

実験 3. 実測値を用いた各種視野検査と GCL+IPL 厚との対応についての検討

実験 2 と同じ緑内障患者30例30眼が対象である。今回の検討は、異常の多い上半視野において行った。実験 2 と同様、黄斑部における RGC displacement を考慮した上で、各種視野検査と GCL+IPL 厚との相関関係について、視野の感度の平均と GCL+IPL 厚の実測値を用いて、一次、二次回帰式の決定係数 R^2 を算出し検討した。

成 績

実験 1

図 3 A~F は、各種視野検査における視感度 (回帰直線を用いて算出した50歳の年齢別正常値, 右眼の例, 小数点以下は四捨五入し、整数にて表示) と、視感度のプロファイルを示す。すべての視野検査において、年齢が高くなると視感度も低下する傾向にあったが、視野のプロファイルは、年齢に関わらず各視野検査毎に特徴的なパターンを示した。

視野のプロファイルについては、SAP (図 3 A, B, C) ではすべて中心部の感度が高くなったが、視標サイズ I (図 3 C) は視標サイズ III (図 3 A, B) よりも中心部の感度が急峻に高い視野の形状をとった。SWAP と Flicker (図 3 D, E) は、ほぼ均一だが、中心 4° 内の感度は周囲よりやや低下し、Flicker (図 3 E) では中心窩のみ高くなった。Matrix (図 3 F) では中心窩の測定は行っていないが、中心 6° 内ではほぼ均一で、 6° 以遠では感度低下を認めた。また、各測定点における閾値のばらつきの平均 SD は、明度識別視野検査では約 1-2 dB だが、機能選択的視野検査では約 3-4 dB とやや大きくなった。

実験 2

すべての症例について、視野と OCT の異常を確率プロットを用いて対応させたところ、ほぼすべての症例で OCT にて測定した GCL+IPL の構造的異常部位に対応した部位に各視野検査で機能的異常を認めた。

図 4 に代表的な症例を示す。症例は、61歳女性、正常眼圧緑内障早期の右眼である。中心30度内における SAP において Anderson の早期にあたる。眼底写真 (図 4 A) では、主に下方の視神経乳頭陥凹の拡大、乳頭縁の菲薄化、網膜神経線維束欠損を認める。黄斑部においても、OCT の確率プロットで主に下方に GCL+IPL の菲薄化を認める (図 4 B)。HFA SITA (III) の感度の実測値は、構造的異常に

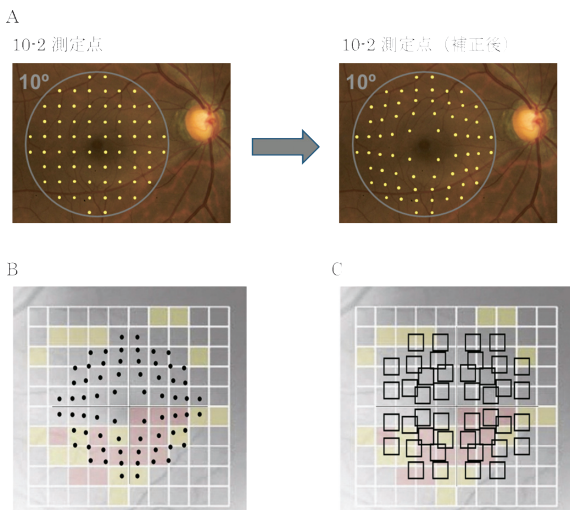
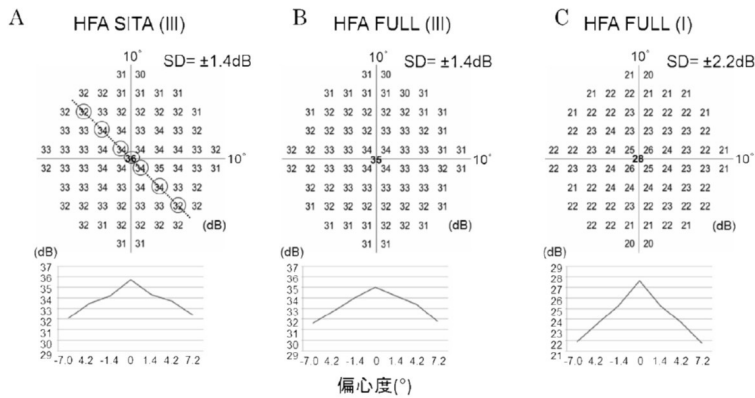


図 2 各種視野検査と OCT との対応
 A RGC displacement を考慮した視野の測定点の位置の補正
 B HFA (SITA III), HFA (III), HFA (I), SWAP, Flicker と 3DOCT-2000 との対応
 C Matrix と 3DOCT-2000 との対応

明度識別視野検査



機能選択的視野検査

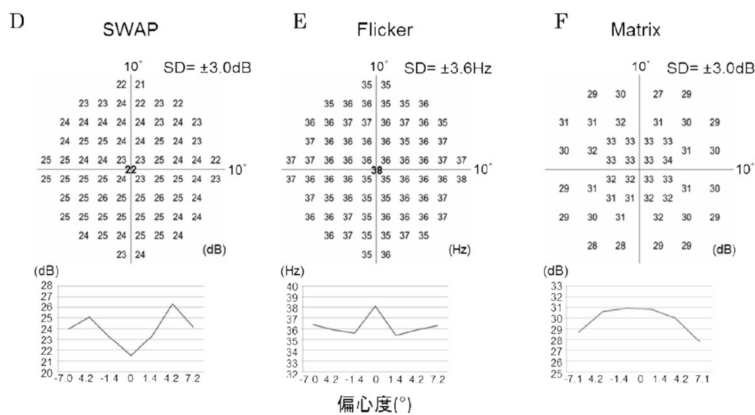


図3 各種視野検査の視感度（回帰直線を用いて算出した50歳の年齢別正常値，右眼，整数にて表示）と中心窩を通る-45度経線（斜めの破線）上の視野のプロファイルおよび平均標準偏差（SD）
A：HFA SITA (III) B：HFA FULL (III) C：HFA FULL (I) D：SWAP E：Flicker F：Matrix

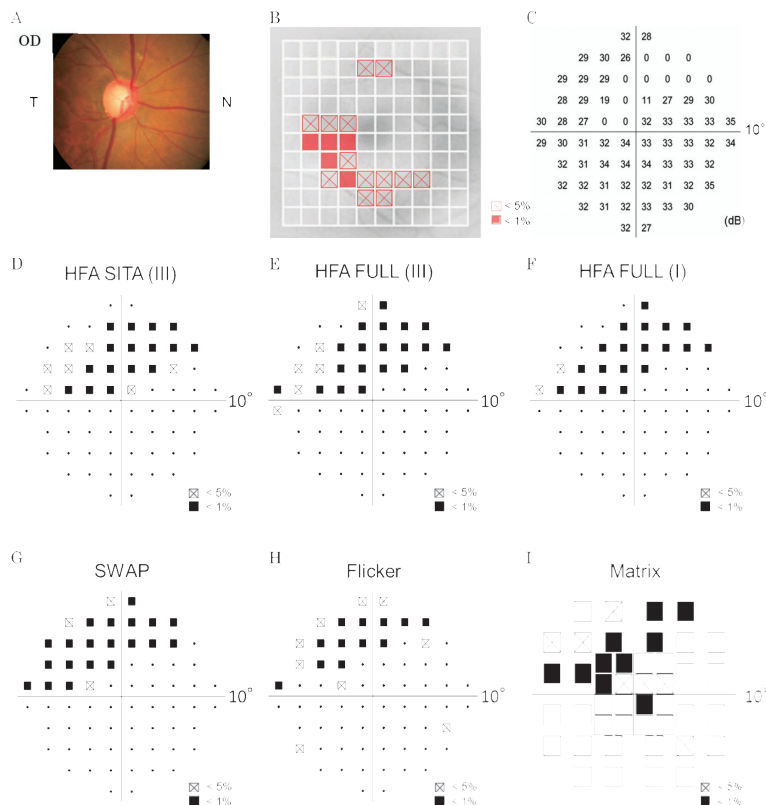


図4 症例 61歳女性，正常眼圧緑内障早期，右眼
A：眼底写真〔T：Temporal（耳側），N：Nasal（鼻側）〕
B：GCL+IPLの確率プロット〔3D OCT-2000，黄斑部を中心とした6×6mmを計測，図は黄斑部を中心としたモノクロの眼底写真に測定範囲（白枠）を重ねたもの〕
C：感度の実測値〔HFA SITA (III)〕
D：HFA SITA (III) E：HFA FULL (III) F：HFA FULL (I)
G：SWAP H：Flicker I：Matrix
B, D～Iにおける< 5%, < 1%の確率プロットは，各検査点で得られた実測値（GCL+IPL厚または視野の感度）が，同年齢の正常者のヒストグラムの，それぞれ95%信頼区間外，99%信頼区間外に存在することを示す。

一致した上方が低下しているのがわかる (図 4 C)。同様に, SAP, 機能選択的視野検査を含むすべての視野検査において, 確率プロットで GCL+IPL の菲薄化と対応した主に上方において視野の異常が認められる (図 4 D~I)。

GCL+IPL 厚が正常な場合, $p < 5\%$ の異常の場合, $p < 1\%$ の異常の場合における各視野検査の視野異常の出現率を視野の各測定点について求め, グラフに示した (図 5)。GCL+IPL 厚が正常な場合の視野異常の出現率は約 20%, GCL+IPL が $p < 5\%$ の異常な場合の視野異常の出現率は約 30-40%, GCL+IPL 厚が $p < 1\%$ の異常な場合の $p < 5\%$ の視野異常の出現率は約 70-80% となり, 各視野検査間で有意な差は認めなかった (Tukey's test)。また, GCL+IPL 厚が正常な部位においても視野検査で異常を示す点が 10-20% 存在した一方で, GCL+IPL 厚が $p < 1\%$ の異常の部位においても視野検査で正常を示す点が 20-30% 存在した。

実験 3

図 6 A~F は機能的検査と構造的検査との相関関係について, 横軸に上半視野における視野の感度の平均, 縦軸に OCT にて対応する部位の GCL+IPL 厚をとり, 1 次回帰式及び 2 次回帰式を用いて示したものである。すべての視野検査において, GCL+

IPL 厚が薄くなるにつれ視野の感度は低下する傾

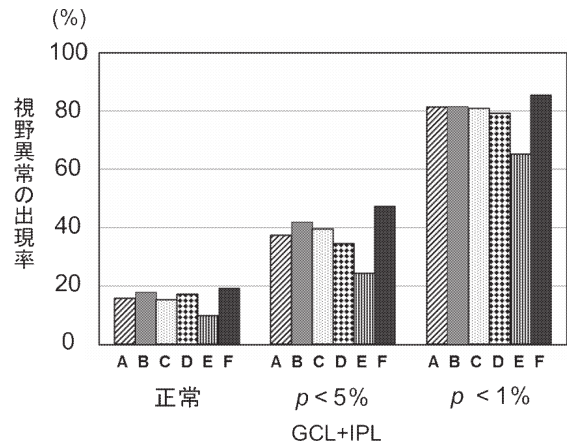


図 5 GCL+IPL に対応する視野異常の出現率 (n=30)

上半視野において, GCL+IPL 厚が正常, $p < 5\%$, $p < 1\%$ のそれぞれの部位に対応する, 視野の異常点の数の割合 (視野においては $p < 5\%$, $p < 1\%$ のいずれでも異常と定義) を症例毎に算出し, すべての症例の平均値を視野異常の出現率として求めた。視野検査間において, 視野異常の出現率に有意な差は認められなかった (Tukey's test) A : HFA SITA (III) B : HFA FULL (III) C : HFA FULL (I) D : SWAP E : Flicker F : Matrix

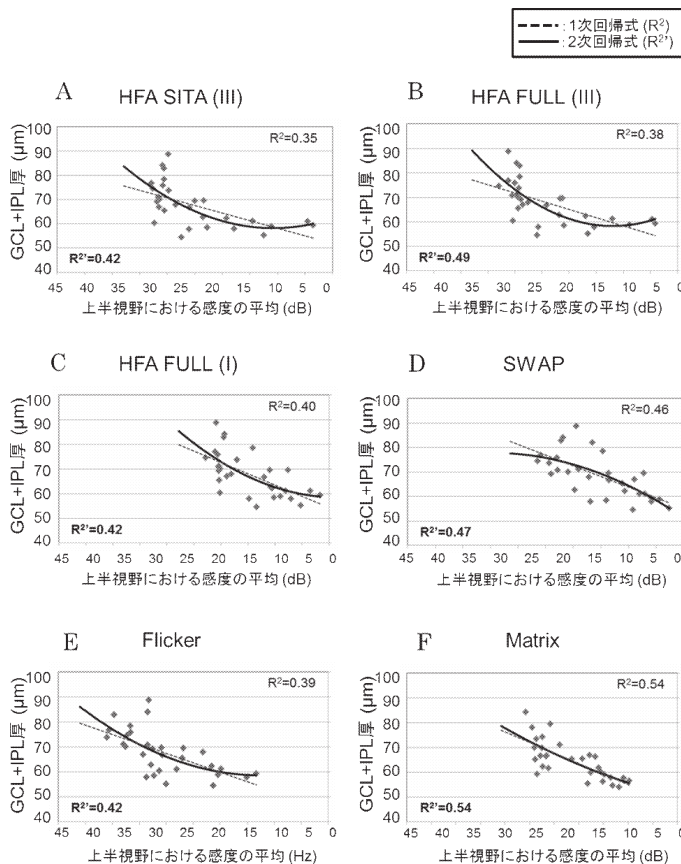


図 6 視野の感度と GCL+IPL 厚との相関 (n=30) (1 次, 2 次回帰式)

A : HFA SITA (III) B : HFA FULL (III) C : HFA FULL (I) D : SWAP E : Flicker F : Matrix A~F のすべてにおいて, 統計学的に有意な相関を認めた。 (Spearman's rank correlation coefficient) (A : $r_s = 0.63$, $P < 0.01$ B : $r_s = 0.71$, $P < 0.01$ C : $r_s = 0.67$, $P < 0.01$ D : $r_s = 0.71$, $P < 0.01$ E : $r_s = 0.70$, $P < 0.01$ F : $r_s = 0.75$, $P < 0.01$)

向にあり、視野の感度の平均とGCL+IPL厚とは、統計学的に有意な相関を認めた (Spearman rank correlation coefficient, $P < 0.01$)。1次回帰式を用いた場合、視野の感度とGCL+IPL厚との相関の決定係数 R^2 は、HFA SITA (III) : 0.35, HFA FULL (III) : 0.38, HFA FULL (I) : 0.40, SWAP : 0.46, Flicker : 0.39, Matrix : 0.54となり、明度識別視野検査ではHFA I (図6 C)、機能選択的視野検査ではMatrix (図6 F)の決定係数 R^2 が大きくなった。HFA SITA (III) (図6 A)とHFA FULL (III) (図6 B)では、感度の高い症例でGCL+IPL厚にばらつきが大きい傾向にあったため、2次回帰式を重ねた。2次回帰式を用いた場合、視野の感度とGCL+IPL厚との相関の決定係数 R^2 は、HFA SITA (III) : 0.42, HFA FULL (III) : 0.49, HFA FULL (I) : 0.42, SWAP : 0.47, Flicker : 0.42, Matrix : 0.54となり、HFA SITA (III)とHFA FULL (III)では特に1次回帰直線と2次回帰曲線に乖離が認められ、1次回帰直線よりも2次回帰曲線のほうがより決定係数 R^2 が大きくなった。

考 察

本研究において、視標サイズIとIIIを用いたSAP 3種と機能選択的視野検査3種を用いて黄斑部を密に視野測定し、構造的変化 (GCL+IPL厚)と対応させたところ、視標サイズIや、機能選択的視野検査が、一般的な視標サイズIIIを用いたSAPよりも早期の緑内障性変化を鋭敏に検出する可能性があることが判った。

まず、緑内障眼における黄斑部の機能と構造の関係を検討するにあたり、各種視野検査の黄斑部における正常者のデータベースが存在しないため、実験1において正常被験者に対し、SAP 3種と機能選択的視野検査3種を用いて中心10度内の視野を密に測定し、正常者における黄斑部の視野のプロファイルについて検討した。その結果、各視野検査において視野の形状が異なることが分かった (図3)。SAPの3種は、すべて中心窩に向かい視感度が高くなる形状をとった。その中で、HFA SITA (III)とHFA FULL (III)はほぼ同じ形状であったが、HFA FULL (I)はHFA SITA (III)やHFA FULL (III)よりも中心部の感度が急峻に高い形状をとった。視標サイズの視野に及ぼす影響については、全視野あるいは中心30度内視野に関する検討では、視野形状は一般に視標サイズが大きくなるにつれ平坦化することが古くから知られている¹⁹⁻²¹が、本研究での中心10度内における視野においても同様の傾向が得られた。SWAPでは、中心4°内の感度は周囲よりやや低

下したが、これは、SWAPが関与する短波長 (S-cone/青)の錐体は、中心窩付近には非常に少ない (S-cone blind spot)²²ためと考えられた。Flickerはほぼ平坦で、中心窩のみ高くなったが、これは30度内における報告²³と類似した結果であった。Matrixでも既報²⁴のデータと同様に、中心6°内ではほぼ均一で、6°以遠で感度低下を認めた。

これらの正常被験者から得られた測定結果をもとに、回帰直線を用いて各視野検査の年齢別正常値を作成した。また、本研究では、緑内障患者の視野とOCTの結果を同一の正常群と比較するため、OCTにおいても既存の年齢別正常値を用いず、今回の正常被験者のデータからOCTの各部位における年齢別正常値を作成した。

実験1にて作成した視野とOCTの年齢別正常値をもとに、実験2で緑内障患者においても同様に測定を行い、測定結果を確率プロットで表示させた。各測定点における視野異常の出現率について検討したところ、GCL+IPL厚が正常な部位においても視野検査で異常を示す点が10-20%存在した一方で、GCL+IPL厚が $< 1\%$ の異常の部位においても視野検査で正常を示す点が20-30%存在することが判った (図5)。このことから、測定条件によっては必ずしも構造的異常が機能的異常に先行しない場合もあると考えられた。また、この確率プロットを用いた検討では、視野異常の出現率は各種視野検査間で統計学的に有意な差を認めなかったが、その理由の一つとして、実験1で求めた正常被験者の各測定点におけるばらつきを示す標準偏差の平均値が、SAPに比べ機能選択的視野検査で大きかった (図3)のために、機能選択的視野検査での微細な感度低下は、 $< 5\%$ を用いた確率プロットでは異常として捉えきれなかった可能性が考えられた。よって、次に実験3において視野の感度とGCL+IPL厚との相関関係を、実測値を用いて検討することとした。

その結果、HFA FULL (I)と機能選択的視野検査では1次回帰式、2次回帰式の決定係数 R^2 にほとんど差がなかったのに対し、HFA SITA (III)とHFA FULL (III)では1次回帰直線よりも2次回帰曲線のほうがより決定係数 R^2 が大きくなった。つまり、一般的に用いられるSAPの視標サイズIIIよりもSAPの視標サイズIや機能選択的視野検査では、GCL+IPL厚とより直線的な関係を認めることがわかった。このことから、通常のSAPの視標サイズIIIでは、GCL+IPL厚の変化が軽微な緑内障の極早期の段階では、視野異常がとらえきれない可能性が示唆された。

今回の結果によると、中心10度内でもサイズIの

小さな視標サイズを用いたほうがより早期の緑内障を検出しやすい可能性が考えられた。網膜神経節細胞が密に存在する黄斑部において視野測定を行う場合、標準の視標サイズⅢを用いると、1回の視標提示で同時に多数の細胞を刺激することになる。そのため緑内障によって障害された網膜神経節細胞の機能を鋭敏に検出できないためではないかと考えられる。また、機能選択的視野検査の中でも、Matrix と GCL+IPL の相関が最も強くなったが、その理由としては、今回用いた視野検査の中で、Matrix の測定点の配置が他の視野計と異なり、固視点付近に測定点が多かったこと、視標にコントラスト感を測定する frequency doubling illusion ではなく 12 Hz のフリッカ刺激を用いたこと、Matrix で用いた測定プログラムである ZEST は SITA と似た心理測定関数を用いたパラメトリック閾値測定方法であり、他の視野計の bracketing 法と異なったことなどが今回の結果に影響している可能性が考えられる。

今回我々の検討により、黄斑部における機能と構造の対応においては、小さな視標サイズⅠや、機能選択的視野検査を用いることにより、より早期の緑内障性変化を鋭敏に検出することができることが判った。

中心10度内においては、偏心度により神経節細胞の密度が異なると報告されており¹³、今後偏心度別の検討が必要である。また、今回使用した HFA FULL(Ⅰ)、SWAP、Flicker の3種の視野検査は、黄斑部における正常眼データベースが機器に内蔵されておらず、また検査時間も比較的長いことから、現時点では臨床には用いられない。正常眼データベースの構築および検査時間を短縮した閾値測定アルゴリズムの開発が今後の課題である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました教室の先生方に感謝の意を表します。

本論文の一部は、第66回日本臨床眼科学会(京都, 2012年10月)、第117回日本眼科学会総会(東京, 2013年4月)、第2回日本視野学会学術集会(東京, 2013年5月)、第24回日本緑内障学会(東京, 2013年9月)、5th World Glaucoma Conference (Vancouver, July, 2013) において発表した。

文 献

1. Wax MB, Tezel G (2002) Neurobiology of glaucomatous optic neuropathy: diverse cellular events in neurodegeneration and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 26: 45-55
2. Harmus H, Aulhorn E (1959) Vergleichende Untersuchungen über den Wert der quantitativen Perimetrie, Skiaskometrie und Verschmelzungsfrequenz für die Erkennung beginnender Gesichtsfeldstörungen beim Glaukom. *Doc Ophthalmol* 13: 303-332
3. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD (1993) Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 111: 645-650
4. Johnson CA, Samuels SJ (1997) Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 413-425
5. Matsumoto C, et al. (2006) Automated flicker perimetry in glaucoma using Octopus 311: a comparative study with the Humphrey Matrix. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 84: 210-215
6. Quaid PT, Flanagan JG (2004) Defining the limits of flicker defined form: effect of stimulus size, eccentricity and number of random dots. *Vision Res* 45: 1075-1084
7. 江浦真理子ら (2012) Heidelberg Edge Perimeter (HEP) の使用経験. *あたらしい眼科* Vol. 29(11): 1573-1578
8. Nomoto H et al. (2009) Detectability of glaucomatous changes using SAP, FDT, flicker perimetry, and OCT. *J Glaucoma* 18: 165-171
9. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Baginski TA (1987) Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 913-920
10. Johnson CA (1994) Selective versus nonselective losses in glaucoma. *J glaucoma* 1: S32-S44
11. Caprioli J, Garway-Heath DF; International Glaucoma Think Tank (2006) A critical reevaluation of current glaucoma management. *Ophthalmology* 114: S1-41
12. Mikelberg FS et al. (1995) Ability of the heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma* 4: 242-247
13. Curcio CA, Allen KA (1990) Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 300: 5-25
14. Caprioli J, Spaeth GL (1984) Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol* 97: 730-737
15. 松本長太 (1989) 自動視野計 Octopus の中心視野測定における視標サイズ、背景輝度の影響について. *近畿大医誌* 14: 1-17
16. Anderson DR and Patella VM (1999) *Automated Static Perimetry*, 2nd ed, Mosby, St Louis: 121-190
17. Sjöstrand J, Olsson V, Popovic Z, Conradi N (1999) Quantitative estimations of foveal and extra-foveal retinal circuitry in humans. *Vision Res* 39: 2987-2998
18. Sjöstrand J, Popovic Z, Conradi N, Marshall J (1999) Morphometric study of the displacement of retinal ganglion cells subserving cones within the human fovea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237: 1014-1023
19. Aulhorn E, Harms H (1972) Visual Psychophysics. In: Jameson D, Hurvich LM, (eds) *Visual perimetry*, Berlin: Springer-Verlag, pp102-145

20. Wood JM, Wild JM, Drasdo N, Crews SJ (1986) Perimetric profiles and cortical representation. *Ophthalmic Res* 18 : 301-308
21. Wild JM, Wood JM, Flanagan JG (1987) Spatial summation and the cortical magnification of perimetric profiles. *Ophthalmologica* 195 : 88-96
22. Williams DR, MacLeod DI, Hayhoe MM (1981) Punctate sensitivity of the blue-sensitive mechanism. *Vision Res* 21 : 1357-1375
23. Matsumoto C, Uyama K, Okuyama S, Uyama R, Otori T (1993) Automated flicker perimetry using the Octopus 1-2-3, In : Mills RP (ed) : *Perimetry Update 1992/93*, Amsterdam, New York, Kugler Publications, pp435-440
24. Anderson AJ et al (2005) Characteristics of the normative database for the Humphrey matrix perimeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 1540-1548