半視野異常を有する緑内障症例の網膜神経線維層厚の検討

秦 規子・肥田野めぐみ・中村 瑞紀・小林 昭子
丸山 勝彦・原澤佳代子・遠藤 成美・後藤 浩

東京医科大学病院 眼科

Analysis of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients With Glaucomatous Hemifield Defects

Noriko Hata, Megumi Hidano, Mizuki Nakamura, Akiko Kobayashi,
Katsuhiko Maruyama, Kayoko Harasawa, Nariyoshi Endo and Hiroshi Goto

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University Hospital

要 約

半視野異常を有する緑内障症例30例30眼と正常者15例15眼を対象とし、半視野異常症例の異常半視野と正常半視野、ならびに正常者の上下総半視野の各半視野における平均total deviation (TD)と、対応する半周網膜神経線維層厚 (RNFLT) の比較検討を行った。なお、視野の測定にはHumphrey自動視野計 (HFA) 中心30-2 SITA standardを用い、RNFLTの測定は光干渉断層計 (Stratus OCT) のサークルパターンFast RNFL thickness (3.4)、RNFL thickness average analysisで行った。半視野異常症例の異常半視野と正常半視野、ならびに正常者の総半視野のTDは、それぞれ -7.85 ± 6.58 dB、 0.02 ± 1.33 dB、 -0.06 ± 1.13 dB (平均 $\pm$ 標準偏差) で、異常半視野におけるTDは正常半視野、正常者のTDと比べ有意に低かったが ($p < 0.0001$, 対応のないt検定)、正常半視野と正常者のTDの間には有意差はなかった ($p = 0.8056$)。また、異常半視野に対応する半周RNFLTは $74.6 \pm 15.9 \mu\text{m}$ 、正常半視野に対応する半周RNFLTは $95.7 \pm 13.1 \mu\text{m}$ 、正常者の半周RNFLTは $103.7 \pm 11.5 \mu\text{m}$ で、異常半視野の半周RNFLTは正常半視野ならびに正常者の半周RNFLTより有意に低値であったが ($p < 0.0001$, 対応のないt検定)、正常半視野の半周RNFLTも正常者と比較すると有意に菲薄化していた ($p = 0.0146$)。

緑内障症例では、TDが低下していない正常半視野に対応する神経線維層にもOCT上、菲薄化がみられることから、本症の早期診断に有用な診断法となる可能性がある。

別冊請求先 (〒160-0023) 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院 眼科

Tel. 03 (3342) 6111 Fax. 03 (3346) 9170

E-mail: s-ort@tokyo-med.ac.jp

Key words: 緑内障、正常半視野、異常半視野、網膜神経線維層厚、光干渉断層計
glaucoma, normal visual hemifield, visual hemifield defect,
retinal nerve fiber layer thickness, optical coherence tomography

Abstract

Retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) in patients with glaucomatous hemifield defects was analyzed. Subjects in this study included 30 patients with glaucoma and 15 normal volunteers as controls. Comparisons of total deviation (TD) and RNFLT were made between the defected hemifield and the normal hemifield in the patients with glaucoma, and between the upper and lower hemifields in the normal controls. Visual field was assessed by Humphrey field analyzer (HFA, SITA standard central 30-2) and RNFLT was measured by optical coherence tomography (Stratus OCT) using the Fast RNFL thickness (3.4) circular scan.

TDs (average $\pm$ standard deviation) for the glaucomatous abnormal and normal hemifields and the normal controls were -7.85 ± 6.58 dB, 0.02 ± 1.33 dB, and -0.06 ± 1.13 dB, respectively. The glaucomatous abnormal hemifields had significantly smaller TD than the normal hemifields of the glaucoma patients and the normal controls ($P < 0.0001$, unpaired t-test). However, no significant difference in TD was seen between the normal hemifields of the glaucoma patients and the normal controls ($P = 0.8056$, unpaired t-test). The semicircular RNFLT measurements corresponding to the glaucomatous abnormal hemifield and the normal hemifields of the glaucoma patients and the normal controls were $74.6 \pm 15.9 \mu\text{m}$, $95.7 \pm 13.1 \mu\text{m}$, and $103.7 \pm 11.5 \mu\text{m}$, respectively. The glaucomatous abnormal hemifields had significantly smaller semicircular RNFLT measurement than the normal hemifields of the glaucoma patients and the normal controls ($P < 0.0001$, unpaired t-test). In addition, the normal hemifields of the glaucoma patients appeared to have a significantly smaller semicircular RNFLT measurement than the normal controls ($P = 0.0146$).

Our results suggested that RNFLT analysis by OCT could be a useful diagnostic method for early glaucoma even in patients with glaucoma indicating a normal hemifield with a normal TD.

I. 緒 言

緑内障による網膜神経線維層の菲薄化は視野異常出現に先行して生じることが知られ、動的視野計で視野異常が検出される時点では既に50%の神経線維が障害され、静的視野計を用いた研究でも5 dBの低下で20%、10 dBの低下で40%の神経節細胞が障害されていることが報告されている^{1), 2)}。したがって緑内障の早期診断には、視野検査で異常が検出されない段階であっても網膜神経線維層厚 (retinal nerve fiber layer thickness; RNFLT) の測定を行い、菲薄化の有無を確認することが重要と考えられる。

通常の静的自動視野計で半視野に異常を有する緑内障症例の正常半視野は、緑内障性の視野変化が生じる前段階としてとらえられ、以前から多くの研究が行われている。例えば静的自動視野計での結果が正常でもfrequency doubling technology (FDT) では異常が検出されることが報告されている^{3), 4)}。また、形態学的な評価、すなわち半視野に異常を有する症例の正常半視

野に対応するRNFLTについてもいくつかの報告がみられるが^{5), 6)}、これらについては十分な検討が行われてきたとは言えない。

そこで今回我々は、静的自動視野計で半視野にのみ異常を有する緑内障症例ならびに正常者に対し、それぞれの半視野のtotal deviation (TD) と対応する半周RNFLTを測定し、半視野異常を有する症例の半視野と正常者との比較を行い、若干の知見が得られたので報告する。

II. 対象と方法

対象は広義原発開放隅角緑内障症例30例30眼と正常者15例15眼で、年齢、性別、屈折、ハンフリー自動視野計 (HFA) 中心30-2 SITA standardによるmean deviation (MD) は表1に示した通りである。半視野異常を有する緑内障症例と正常者の間でmean deviation (MD) については有意差を認めたが (X²検定)、年齢、性別、屈折については両者の間に有意差はなかった (対応のないt検定)。

表1 対象の背景因子

	半視野異常を有する 緑内障症例 (n=30)	正常者 (n=15)	p値
年齢 (歳)	53.3±12.4	52.3±13.0	p=0.7899
性別 (男:女) [*]	12:18	7:8	p=0.9150
屈折 (D) ^{**}	-0.63±3.50	-1.00±2.40	p=0.6959
MD (dB) ^{***}	-4.25±3.49	-0.07±1.04	p=0.0002

* : 性別のみ t-検定、他は対応のない t-検定

** : 屈折は自覚的屈折検査の結果を用い、等価球面度数で表示

*** : mean deviationは、ハンフリー自動視野計30-2 SITA Standardの結果を使用

なお、緑内障の診断は眼底検査で緑内障性の視神経乳頭を認め、かつHFAで対応する視野異常を有することを確認して行った。なお、前眼部や中間透光体に異常のある症例や、緑内障性視神経症以外の眼底異常がある症例は対象から除外した。緑内障性視野異常はHFA中心30-2 SITA standardでAnderson Patellaの基準、すなわち (1) パターン偏差確率プロットで最周辺部の検査点を除き、pattern deviationで5% probability以下の点が3つ以上隣接して存在し、かつそのうち1点が1% probability以下であること、(2) パターン標準偏差または修正パターン標準偏差が5% probability、(3) 緑内障半視野テストが正常範囲外、以上の (1) ~ (3) の一つに当てはまることを条件とし、半視野異常の定義は上下いずれかの半視野のTDにおいて全ての確率シンボルが3点連続して存在しないこととした。対象である正常者は眼疾患を認めず、HFA中心30-2SITA standardのTDに全ての確率シンボルが存在しない症例を対象とした。

これらの症例を対象に、optical coherence tomography (Stratus OCT™, CARL ZEISS MEDITEC, Jena, Germany) を用いてRNFLTの測定を行った。すなわち、トロピカミド点眼による散瞳下でサークルパターンFast RNFL thickness (3.4) によりスキャニングを行ってRNFL thickness average analysisを出力した後、視神経乳頭周囲RNFLTを上下に分けて半周RNFLTを算出した。また、HFAにより緑内障眼と正常眼の上下半視野の平均TDを算出した。

そして半視野異常を有する緑内障症例30眼の正常半視野 (30半視野) と異常半視野 (30半視

表2 半視野平均TDと半周RNFLTの比較

	半視野異常症例 異常半視野 (n=30) 正常半視野 (n=30)		正常者の 半視野 (n=30)
TD (dB)	-7.85±6.58	0.02±1.33	-0.06±1.13
	p<0.0001		p=0.8056
半周 RNFLT (μm)	74.6±15.9	95.7±13.1	103.7±11.5
	p<0.0001		p=0.0146

野)、さらに正常眼15眼の上下半視野を合計した30総半視野の3者の間で、各半視野における平均TDならびに対応する半周RNFLTについて、対応のないt-検定を用いて比較し、 $p<0.05$ をもって統計学的に有意と判定した。

Ⅲ. 結 果

半視野異常を有する緑内障症例の異常半視野と正常半視野、ならびに正常者の総半視野のTDは、それぞれ-7.85±6.58dB、0.02±1.33dB、-0.06±1.13dB (平均±標準偏差) であった。緑内障症例の異常半視野のTDは正常半視野ならびに正常者の総半視野のTDと比べ有意に低かったが ($p<0.0001$ 、対応のないt-検定)、緑内障症例の正常半視野と正常者の総半視野のTDには差を認めなかった ($p=0.8056$ 、対応のないt-検定)。一方、半視野異常を有する緑内障症例の異常半視野に対応する半周RNFLTは74.6±15.9 μm、正常半視野に対応する半周RNFLTは95.7±13.1 μmであったのに対し、正常者の半周RNFLTは103.7±11.5 μmであり、緑内障症例の異常半視野の半周RNFLTは正常半視野ならびに正常者の半周RNFLTより有意に薄かった ($p<0.0001$ 、対応のないt-検定)。また、緑内障症例における正常半視野の半周RNFLTの値も正常者と比較すると統計学的に有意に低値であり、菲薄化していることが明らかとなった ($p=0.0146$ 、対応のないt-検定)。(表2)

Ⅳ. 考 按

半視野に異常を有する緑内障症例の正常半視野と異常半視野、ならびに正常者の総半視野の

RNFLTを比較検討したところ、緑内障症例ではTDが低下していない正常半視野であっても、網膜神経線維層は正常眼に比べて有意に菲薄化していることが確認された。

通常の静的自動視野計で半視野異常を有する緑内障眼の正常半視野については、これまでもさまざまな研究が行われており、緑内障性の視野障害が生じる前段階であることが示唆されている。例えば、山城ら³⁾は上下いずれかの半視野が正常なPOAGとNTGに対しFDTによる検討を行ったところ、緑内障眼のHFAで正常とされる半視野であっても、POAGの76.5%、NTGの74.4%にFDTでは異常が検出されることを報告しており、同様の結果はWuら⁴⁾も報告している。このように半視野に異常を有する緑内障症例の正常半視野に対する機能的な評価に対し、網膜の形態的な評価はこれまで充分には行われてこなかったが、近年になってOCTをはじめとする画像診断検査が急速に進歩し、RNFLTの測定がより迅速かつ正確に行えるようになったことで、静的自動視野計で異常が検出されない時点での異常の存在が指摘されるようになってきた。半視野に異常を有する緑内障症例の正常半視野における形態的变化について2005年宮本ら⁶⁾は、正常半視野に対応するRNFLTもOCTで異常が検出される例があることを報告している。ただし、この報告は緑内障症例のみを対象とした検討であり、RNFLTの異常もOCTに内蔵されている正常データベースに基づく異常確率表示を利用した評価であり、真の正常対照を設定した比較試験ではない。今回我々が行った検討は、半視野異常を有する緑内障症例の正常半視野と異常半視野とともに、正常者の総半視野を対照として行った比較試験であり、結果の信頼性はより高いと考える。RNFLTの測定値は加齢や屈折の影響を受けることが知られているが^{7), 8)}、今回の検討では緑内障症例と対照である正常者の年齢、屈折をマッチングさせて比較しており、その影響も排除されていると考えられる。

本研究により、半視野異常を有する緑内障症例では、TDが低下していない正常半視野においても既にRNFLTの菲薄化が生じていることが

判明した。すなわち、緑内障の早期診断には静的自動視野計による検査結果のみならず、OCTを用いたRNFLTの菲薄化の有無の確認も重要であることが示された。

参考文献

- 1) Quigley HA, Addick EM, Green WR : Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. Arch Ophthalmol 100 : 135 - 146, 1982.
- 2) 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.
- 3) 山城博子, 田中麻衣, 斎藤 守, 白土城照 : Frequency Doubling Technologyの極早期緑内障性視機能異常検出能力の検討. 日眼会誌 105 : 488 - 493, 2001.
- 4) Wu Ling-Ling, Suzuki Y, Kunimatsu S, Araie M, Iwase A, Tomita G : Frequency doubling technology and confocal scanning ophthalmoscopic optic disc analysis in open-angle glaucoma with hemifield defects. J Glaucoma 10 : 256 - 260, 2001.
- 5) Matsumoto C, Shirato S, Haneda M, Yamashiro H, Sato M : Study of retinal nerve fiber layer thickness within normal hemivisual field in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol 47 : 22 - 27, 2003.
- 6) 宮本細香, 小森敦子, 島田真澄, 肥田野めぐみ, 小林昭子, 原澤佳代子, 他 : 緑内障視野におけるGDxとOCTの臨床経験. 日視会誌 34 : 75 - 81, 2005.
- 7) Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR : The effect of age on the nerve fiber population on the human optic nerve. Am J Ophthalmol 97 : 760 - 766, 1984.

8) 片井麻貴, 今野伸介, 前田祥恵, 大塚賢二:
光干渉断層計OCT3000による網膜神経線維層

厚と緑内障性視野障害の関係. あたらしい眼
科 21: 1707-1709, 2004.