

正常眼圧緑内障における時間周波数特性

西村幸三九¹⁾, 岩瀬 愛子²⁾, 富田 剛司¹⁾, 山本 哲也¹⁾, 北澤 克明¹⁾

¹⁾岐阜大学医学部眼科学教室, ²⁾多治見市民病院眼科

要 約

フリッカーシステム®を用いて緑内障患者の時間周波数特性を検討した。対象は、正常眼圧緑内障 64 例 64 眼、正常者 65 例 65 眼であった。Aulhorn 分類 Greve 変法 0～1 期の患者では、周波数 20～45 Hz の範囲で有意な modulation 値の低下を認めた。中期以降の緑内障患者では、周波数 14～55 Hz の広い範囲で有意な modulation 値の低下を認めた。視野欠損の type による modulation 値の変化については、25～45 Hz の範囲では

diffuse type の方が、localized type, mixed type に比べて鋭敏に modulation 値の低下を認めた。このことは、緑内障によるびまん性視機能障害の存在を支持するものと考えられた。(日眼会誌 100: 307-312, 1996)

キーワード：正常眼圧緑内障, フリッカーシステム, 時間周波数特性, De Lange 曲線, Bebie カーブ

Temporal Modulation Transfer Function in Normal-Tension Glaucoma Patients

Kosaku Nishimura¹⁾, Aiko Iwase²⁾, Goji Tomita¹⁾

Tetsuya Yamamoto¹⁾ and Yoshiaki Kitazawa¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Tajimi Municipal Hospital

Abstract

In an attempt to detect patients in an early stage of glaucoma, a new screening test, the Flicker System®, by which temporal modulation transfer function is evaluated, was performed in 64 normal-tension glaucoma patients and 65 normal eyes. The early stage of glaucoma, i.e., stage 0~1 of Aulhorn-Greve's classification, showed a significant decrease of the modulation in the range from 20 to 45 Hz in comparison with normal eyes (p value < 0.05). The moderate stage of glaucoma of stages 2~3 also revealed significantly decreased values of the modulation in the range from 14 to 55 Hz. In the range

from 25 to 45 Hz, the reduction of modulation in the glaucoma with diffuse visual defect was more profound than in glaucoma with localized or mixed defects. The results seem to be compatible with the presence of diffuse visual function deficit in glaucoma. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 307-312, 1996)

Key words: Normal-tension glaucoma, Flicker System®, Temporal modulation transfer function, De Lange curve, Bebie curve

I 緒 言

緑内障の病理組織学的研究により、Y cell が X cell に比較して早期から障害を受けることが知られており¹⁾²⁾、その Y cell 系の機能障害を早期に検出することにより、緑内障の早期診断が可能と考えられはじめている。近年、緑内障早期に視野障害に先行して起こる網膜神経

線維層欠損が存在することが知られるようになり³⁾、さまざまな視機能障害の検討から、緑内障早期診断の可能性が検討されてきた。今回、我々は新たに開発された時間周波数特性の測定装置である Flicker System®(Technology & Medicine 社製, Angers, France)を使用し、正常眼圧緑内障、特に初期正常眼圧緑内障患者の時間周波数特性を検討したので報告する。

別刷請求先：500 岐阜県岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 西村幸三九

(平成7年6月1日受付, 平成7年12月14日改訂受理)

Reprint requests to: Kosaku Nishimura, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, Gifu-ken 500, Japan

(Received June 1, 1995 and accepted in revised form December 14, 1995)

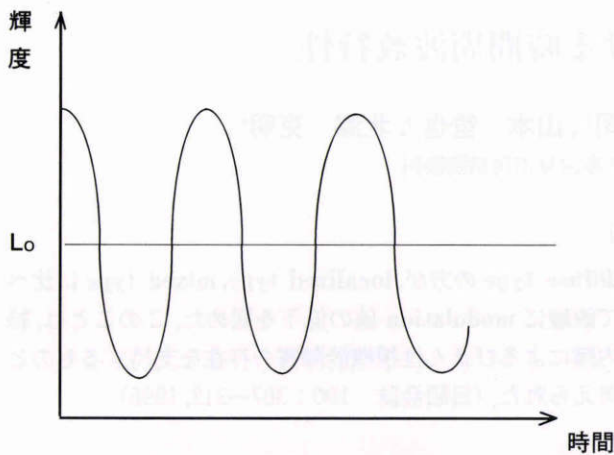


図1 正弦波を成す刺激光.

刺激は $L=L_0(1+m \cos 2\pi ft)$ で表される.

L : luminance, L_0 : luminance average level, m : modulation depth, f : flicker frequency, t : time

II 方法

1. 装置の概要

時間周波数特性は, Flicker System[®]を用いて測定した. 本装置は, 付属の黄色発光ダイオードを光源とする測定器とスイッチ, 解析プログラムの入ったコンピューターとモニターから構成される. 被検者は, 測定器内の光にちらつきを感じた時にスイッチを押し, ちらつきが止まったと感じた時にそれを離して応答するように指示される. 光源となる発光ダイオードの波長は 585 nm の黄色光, 平均輝度 23 candelas/m² であり, 視野全体に均一な明るさを発するように設定され, 背景輝度は 0 candelas/m² である.

検査は照度約 80 lux の室内で行われる. 測定中の光源から角膜までの距離は平均 25 mm, 視角は 32 度である. 普通瞳孔の状態では, 約 10 分間の暗順応および pretest の後, 検査を行う. 本装置は検査中固視点を有しないが, 被検者は視野の中心を固視するように指示される. 検査時間は 3~4 分間程度である.

本装置では, 輝度が時間により正弦波様に変化する光が発生する(図1). この光の平均の輝度は一定であり, 振幅と周波数は可変である. 振幅の大きさを modulation という指標で定義し, 単位は%とする. Modulation 100% では, 最大輝度と最小輝度の光を含み, modulation 0% の波の輝度は一定である. したがって, modulation の値が大きいほど明暗の差が大きく, 光をちらつきとして感じやすくなる. 周波数は 2~65 Hz の範囲のあらかじめ決められた 17 か所で変化する. 各周波数において, 最初に modulation 100% の光が呈示され, それがちらつきと感知されれば, 次に modulation 0.1% の光が呈示される. この光は通常ちらつきとは感じられず, 次にその間の modulation 値を有する光が順に呈示される. 次第に

表1 正常者選択基準

- 1) 矯正視力 ≥ 0.8
- 2) 屈折 ± 3.0 D 以内
- 3) 眼圧 < 21 mmHg
- 4) 正常開放隅角
- 5) 前眼部, 中間透光体 異常なし
- 6) 乳頭異常なし
- 7) 糖尿病, 高血圧症の既往なし
- 8) 緑内障の家族歴なし

表2 正常眼圧緑内障患者選択基準

- 1) 矯正視力 ≥ 0.8
- 2) 屈折 ± 3.0 D 以内
- 3) 眼圧 < 21 mmHg
- 4) 正常開放隅角
- 5) 視野欠損あり
- 6) 視神経乳頭萎縮陥凹
- 7) 視神経萎縮の原因不明
- 8) ステロイド剤投与, 大量出血, 虚血性ショックの既往なし

modulation の範囲を狭くし, 各周波数における modulation の閾値を求める. X 軸を周波数, Y 軸を modulation とした modulation 閾値の曲線を de Lange curve と称する⁴⁾. Modulation の値を連続的に変化させず大きく変化させる理由は, 類似の刺激光を連続して与えると, パルス間の空間を認識しやすくなる確率加算の効果が働き, これを防ぐのに有効であるためとされる⁵⁾.

2. 対象と方法

正常者と正常眼圧緑内障患者を対象とした. 正常者, 正常眼圧緑内障患者の選択基準を表1, 2に示す. 対象眼は右眼とし, 患者群で右眼が選択基準を満たさない場合は左眼とした. 正常者群は, 65例65眼, 22~79歳, 平均 43.2 \pm 16.5 歳(平均値 \pm 標準偏差)であった. 正常眼圧緑内障群は, 平成5年1月から平成6年5月までに岐阜大学医学部附属病院眼科に検査入院し, 正常眼圧緑内障と診断された, 64例64眼, 29~80歳, 平均 49.8 \pm 16.3 歳であった.

正常眼圧緑内障群は Humphery 視野計 program 30-2 により測定した視野から, Aulhorn 分類 Greve 変法に従い, 0~1期までの 35 眼, 2~3期の 17 眼と, 4~5期の 12 眼に分類した. さらに, 0~1期を 6 dB 未満の比較暗点しか認めない 0 期 15 眼, 6~10 dB の比較暗点を認める 0~I 期 9 眼, 10 dB を超える比較暗点を認める I 期 11 眼とした. 0 期は視神経乳頭萎縮を認め, その他眼に 6 dB 以上の比較暗点を認める眼とした. また, 2~3期を Octopus 視野計 program G 1 から得られた 59 ポイントの欠損を程度順に並べ替え, そのスケールをプロットした Bebie curve model⁶⁾に基づき, そのカーブが normal range よりどのように低下するかにより, 全体的に感度の低下する diffuse type 5 眼, 局所的な変化

の強い localized type 8 眼, その両方の混合した mixed type 4 眼に分類した. 正常眼圧緑内障患者群と正常者群とで, age matching をして 10 歳ごとの年齢分布が等しくなるようにした後, Mann-Whitney-U 検定を用いて比較した.

III 結 果

正常者を 45 歳未満と 45 歳以上の 2 群に分けて, 各々の de Lange curve を比較すると図 2, 表 3 のように全周波数において年齢による有意な感度の低下が認められた.

正常眼圧緑内障のうち, 0~1 期の群では, 周波数 20~45 Hz の範囲で正常者群に比べ, 有意な modulation 値の低下を認めた. 病期の進んだ 2~3 期, 4~5 期では, 周波数 14~55 Hz の広い範囲で正常者群に比べ, 有意な modulation 値の低下を認めた(表 4).

0 期, 0~I 期, I 期と正常者群の比較により, 0 期ではどの周波数の範囲でも有意な低下は認めなかったが, 0~I 期では 25~45 Hz の範囲で有意な modulation 値の低下を認めた(表 5). I 期ではさらに広い範囲で有意な modulation 値の低下を認めた. 2~3 期の症例の視

野欠損の diffuse type, localized type, mixed type と, 正常者群との比較により, diffuse type では 25~45 Hz の範囲で有意な modulation 値の低下を認めたが, localized type, mixed type ではどの周波数の範囲でも有意な modulation 値の低下を認めなかった(表 6).

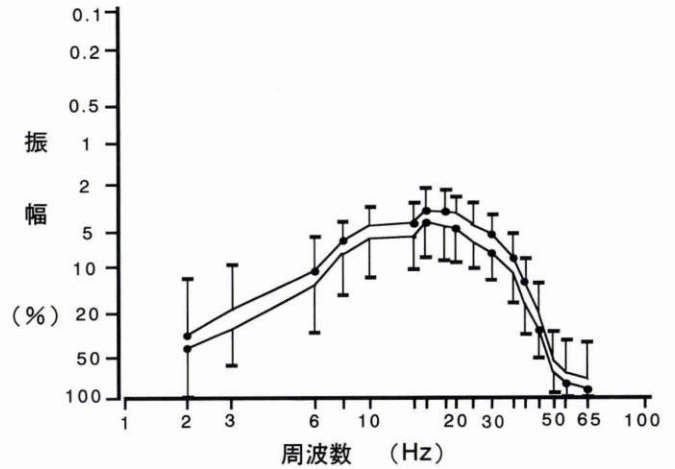


図 2 正常者の de Lange curve.

上が 45 歳未満 34 眼, 下が 45 歳以上 31 眼. グラフは平均値±標準偏差.

表 3 正常者の de Lange curve

周波数(Hz)	2	3	6	8	10	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	65
正常者 45 歳未満 modulation	39.20	20.97	11.70	7.96	5.49	5.13	4.54	4.62	4.72	5.60	7.81	11.20	17.14	25.30	51.66	65.14	81.85
modulationの標準偏差	28.71	23.74	14.14	9.16	5.79	5.90	5.17	6.70	6.52	6.02	6.67	12.83	20.83	26.09	32.12	26.82	23.05
正常者 45 歳未満 modulation	43.90	24.17	13.65	9.57	6.53	6.73	5.13	5.35	5.62	6.53	8.49	13.65	21.06	36.25	60.39	82.20	97.79
modulationの標準偏差	31.55	24.47	15.75	9.93	6.62	6.25	5.33	7.13	5.71	6.53	7.87	13.13	20.87	30.20	41.25	36.75	17.87

表 4 正常者群と正常眼圧緑内障患者群との比較 (1)

周波数(Hz)	2	3	6	8	10	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	65
0~1 期 modulation の平均値	21.40	21.20	18.90	15.20	9.40	1.98	1.91	1.89	2.52	4.64	8.91	11.37	16.00	26.19	30.80	40.01	100
modulationの標準偏差	19.61	18.75	18.29	16.20	10.28	1.84	1.87	2.34	2.85	4.89	3.46	10.14	12.19	21.90	29.54	38.89	0
正常者との検定 (有意差 p)	0.66	0.46	0.74	0.70	0.54	0.20	0.32	0.11	0.04	0.03	0.02	0.04	0.04	0.01	0.39	0.66	0.98
2~3 期 modulation の平均値	27.42	32.23	18.14	17.57	19.52	18.88	18.57	13.50	13.78	17.93	16.07	23.21	36.86	24.28	39.91	42.85	100
modulationの標準偏差	30.86	26.33	17.64	17.18	20.04	17.98	18.27	11.00	10.05	12.87	12.85	21.34	34.44	27.18	37.29	32.58	0
正常者との検定 (有意差 p)	0.84	0.56	0.60	0.44	0.09	0.02	0.03	0.04	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04	0.22	0.44
4~5 期 modulation の平均値	38.50	23.50	17.50	15.25	19.08	18.00	18.10	18.92	17.08	19.33	30.33	36.00	37.50	42.50	50.00	76.17	100
modulationの標準偏差	33.50	34.51	11.68	17.27	18.15	17.95	17.62	20.40	22.11	22.32	28.64	31.31	32.37	39.62	44.69	36.58	0
正常者との検定 (有意差 p)	0.73	0.51	0.35	0.65	0.24	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.97

緑内障患者は Aulhorn 分類 Greve 変法によって 0~1, 2~3, 4~5 期に分類
*は p<0.05 Mann-Whitney-U 検定

表5 正常者群と正常眼圧緑内障患者群との比較 (2)

周波数(Hz)	2	3	6	8	10	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	65
0期 modulationの平均値	14.67	6.00	7.80	5.63	2.00	0.47	0.43	1.90	1.07	1.63	2.10	4.10	8.33	15.50	28.50	40.00	100
modulationの標準偏差	20.04	5.57	3.81	5.18	1.54	0.47	4.93	2.69	0.90	2.07	2.01	3.45	8.44	21.23	29.99	45.29	0
正常者との検定 (有意差 p)	0.87	0.48	0.28	0.91	0.93	0.76	0.36	0.29	0.19	0.40	0.44	0.30	0.69	0.44	0.16	0.17	0.40
0-I期 modulationの平均値	37.66	13.00	15.00	16.67	6.67	1.66	1.00	2.05	2.08	2.79	3.48	7.66	12.33	26.67	30.08	30.83	66.67
modulationの標準偏差	39.00	11.13	21.79	28.87	5.77	1.47	1.87	1.15	2.98	2.91	3.04	7.21	11.01	17.63	15.87	27.42	11.54
正常者との検定 (有意差 p)	0.85	0.53	0.63	0.78	0.54	0.76	0.69	0.83	0.29	0.04	0.02	0.01	0.03	0.02	0.08	0.84	0.65
I期 modulationの平均値	25.05	18.25	13.38	13.68	9.56	2.18	2.13	2.38	3.50	2.90	3.25	8.00	16.25	27.75	42.75	56.25	62.50
modulationの標準偏差	24.02	31.23	12.93	13.28	8.86	1.43	2.02	2.06	2.38	2.81	3.63	8.16	11.09	19.67	38.89	47.97	12.50
正常者との検定 (有意差 p)	0.73	0.28	0.20	0.11	0.06	0.04	0.05	0.02	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.14	0.16

緑内障患者は Aulhorn 分類 Greve 変法によって 0, 0-1, I 期に分類
*は p<0.05 Mann-Whitney-U 検定

表6 正常者群と正常眼圧緑内障患者群との比較 (3)

周波数(Hz)	2	3	6	8	10	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	65
Diffuse, type modulationの平均値	42.00	24.15	12.54	8.75	5.88	2.08	2.50	2.22	2.83	2.75	4.36	8.19	12.96	21.78	37.48	79.34	100
modulationの標準偏差	28.68	21.79	11.18	9.26	6.09	2.28	2.66	2.25	2.26	2.45	4.01	8.62	16.98	24.07	31.17	22.89	0
正常者との検定 (有意差 p)	0.24	0.76	0.72	0.81	0.31	0.25	0.27	0.52	0.56	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.13	0.31	0.43
Localized, type modulationの平均値	37.90	19.77	10.28	6.07	4.44	2.12	2.73	2.15	2.85	1.74	2.49	4.33	8.58	14.91	41.84	70.94	100
modulationの標準偏差	28.05	17.25	10.57	5.96	3.19	2.06	2.37	2.22	2.30	2.34	3.27	6.13	10.13	15.54	29.96	29.95	0
正常者との検定 (有意差 p)	0.44	0.80	0.65	0.32	0.42	0.56	0.84	0.49	0.24	0.39	0.22	0.31	0.40	0.22	0.71	0.55	0.68
Mixed, type modulationの平均値	51.36	21.84	11.77	6.91	5.01	2.58	2.69	2.40	2.13	1.88	3.04	5.66	8.93	16.67	29.34	58.36	66.67
modulationの標準偏差	42.23	17.87	12.53	5.85	4.22	2.73	2.95	2.34	2.20	1.56	2.82	5.17	7.81	15.24	27.15	47.21	11.54
正常者との検定 (有意差 p)	0.77	0.32	0.48	0.21	0.67	0.32	0.29	0.33	0.25	0.26	0.18	0.24	0.12	0.22	0.57	0.61	0.72

緑内障患者は Bebie curve-model によって diffuse type, localized type, mixed type に分類
*は p<0.05 Mann-Whitney-U 検定

IV 考 按

緑内障性視神経障害が発症早期から選択的な神経線維束障害として現われることは明らかである⁹⁾。一方、緑内障の発症早期から広範囲にわたるびまん性の網膜神経線維欠損が生ずるか否かについては、依然として意見の一致をみていない。この意見の不一致の大きな理由は、正確な網膜神経線維の定量的測定法が存在しないこと、代表的な緑内障性視機能障害検出法である視野検査では、びまん性の神経線維層の消失を反映するはずのびまん性の感度低下が、真に網膜神経線維のびまん性の消失を正確に反映しているか明らかでないことである。一方、以前から、比較的早期に緑内障の視機能変化を発見する検査法

であると考えられてきた Humphrey Field Analyzer などの自動視野計が緑内障の剖検で、生前に中心 30 度の視野において 5 dB の感度低下がみられた部位では 20% の神経細胞が、10 dB では 40% が消失していたとの報告⁹⁾が示すように、自動視野計が極早期の緑内障患者の検出には決して十分であるとはいえない。緑内障の病理組織学的研究により¹²⁾、網膜神経節細胞のうち細胞径の大きい M cell 系細胞が細胞径の小さい P cell 系細胞に比較して早期から障害を受けることが知られている。M cell 系細胞は生理学的に証明される Y cell 系細胞にほぼ相当すると考えられており、この Y cell 系細胞は、P cell 系細胞に相当する X cell 系よりも受容野が広い、光刺激の変化に対して反応する、などの特性を有してい

る¹⁰⁾¹¹⁾。したがって、その特性に合った光刺激を与えることにより Y cell 系の機能障害を選択的に早期から検出し得る可能性が指摘されている。すなわち、異なった光刺激に対する反応特性を検討することにより緑内障の早期診断を行う目的で、pattern ERG (electroretinogram), VECP (visually evoked cortical potential), 時間周波数特性検査などを行った成績が既に報告されているが、病期の進行した患者では異常が検出されるが初期の患者では検出されない、周辺視野が欠損していても中心視野の感度低下がないと検出されない、など臨床的な有用性は未だ明確ではない^{12)~15)}。

Vo Van Toi 氏¹⁶⁾は、フリッカーシステムを用い、フリッカー感度と眼圧の相関を指摘した。彼らによれば、眼瞼上から眼球を圧迫し、10人の正常者の眼圧を人工的に変化させ modulation 値を測定したところ、眼圧 27.2 ± 2.1 mmHg で有意な低下を認めた。また、その de Lange curve を求めることにより、高眼圧により生じた心理物理学的な反応の低下をより鋭敏に検出でき、フリッカー感度は眼圧やフリッカー周波数に依存することを証明した。時間周波数特性検査はアマクリン細胞や神経節細胞などの網膜内層の機能を反映するとされており¹⁷⁾、視野検査で異常が認められる以前の極初期の緑内障変化を検出できる可能性がある。

今回の結果では、周波数の違いにより modulation 値の低下も異なり、病期が早い段階では狭い周波数の範囲でのみ有意な低下を認め、病期が進むに従ってその範囲が広がるのが判明した。すなわち、3, 65 Hz のように正常者においても閾値の低い範囲では有意な低下は認めにくく、20~45 Hz の de Lange curve のほぼ中央部の範囲が modulation 値の低下を検出しやすいことが明らかとなった。また、視野変化の型別にみると、localized, mixed type ではいずれの周波数でも有意な低下を認めなかったのに対し、diffuse type で modulation 値の低下した周波数の領域を認めた。このことは、本検査が視野全体を対象としており、視野検査において健常な部分が多く残る局所的な視野欠損を認める type よりも、全体の網膜神経線維がびまん性に欠損している type を検出しやすいことを示唆するものと考えられる。すなわち、本検査では 0~1 期のような初期においても modulation 値の低下を検出し、その中でもびまん性の神経線維の消失を主に捕えている可能性が考えられる。したがって、今回の我々の成績は、その存在について議論¹⁸⁾¹⁹⁾のあった緑内障眼におけるびまん性の視機能障害の存在を支持するものと考えられる。また、従来の視野計より短時間に検査を終了できる Flicker System[®]により、Aulhorn 分類 Greve 変法 0~1 期のような早期の緑内障患者に異常を認めたことは意義あることと思われた。

文 献

- 1) Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Herneault NL, Baginski TA: Chronic glaucoma selectivity damages larger optic nerve fibers. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 913-920, 1987.
- 2) Quigley HA, Dunkelberger GR, Glovinsky Y: Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 32: 484-491, 1991.
- 3) Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR: Chronic human glaucoma causes selectively greater loss of large optic nerve fibers. Ophthalmology 95: 357-363, 1988.
- 4) De Lange H: Attenuation characteristics and phaseshift characteristics of human fovea cortex systems in relation to flicker-fusion phenomena. Thesis, Technische, Hochschule, Delf, 1957.
- 5) 安間哲史, 寺崎浩子, 横山隼二郎, 宮川典子, 青山昭夫, 山崎 淳: 視野の時間特性の臨床的評価。(1)装置の試作と正常者の特性. 日眼会誌 90: 535-541, 1986.
- 6) Bebie H: Computer-assisted evaluation of visual fields. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 228: 242-245, 1990.
- 7) 安藤登代美, 山田 俊, 浅野紀美江, 岩瀬愛子: 緑内障性変化の Bebie Curve による定性判断について. あたらしい眼科 8: 1487-1491, 1991.
- 8) Quigley RK, Addicks EM: Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. Arch Ophthalmol 100: 807-814, 1982.
- 9) 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.
- 10) Fukuda Y: Receptive field organization of cat optic nerve fibers with special reference to conduction velocity. Vision Res 11: 209-226, 1971.
- 11) Cleland BG, Dubin MW, Levick WR: Sustained and transient neurones in the cat's retina and lateral geniculate nucleus. J Physiol 217: 473-496, 1971.
- 12) Huber C: Pattern evoked cortical potentials and automated perimetry in chronic glaucoma. Doc Ophthalmol Pro Ser 27: 87-94, 1981.
- 13) Bartl G: The effects of visual field changes and ocular hypertension on the visual potential. Ann NY Acad Sci 388: 227-242, 1982.
- 14) Ehud K, Robert MS: The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. Proc Natl Acad Sci USA 83: 2755-2757, 1987.
- 15) Abe H, Hasegawa S: Contrast sensitivity and pattern visual evoked potential in patients with glaucoma. Doc Ophthalmol 65: 65-70, 1987.
- 16) Vo Van Toi, Grounauer PA, Burckhardt CW: Artificially increasing intraocular pressure causes flicker sensitivity losses. Invest Ophthalmol Vis Sci 31: 1567-1574, 1990.

- 17) **Enoch JM, Fitzgerald CR, Campos EC:** Quantitative layer-by-layer perimetry. An extended analysis. *Current Ophthalmol Monographs*, Grune & Stratton, New York, 1981.
- 18) **Heijl A:** Lack of diffuse loss of differential light sensitivity in early glaucoma. *Acta Ophthalmol*

(Copenh) 67: 353—360, 1989.

- 19) **Asman P, Heijl A:** Diffuse visual field loss and glaucoma. *Acta Ophthalmol* (Copenh) 72: 303—308, 1994.