

Frequency doubling technology による緑内障スクリーニング検査の有用性

齋藤 守¹⁾, 山城 博子²⁾, 松本 千美²⁾, 白土 城照¹⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター眼科, ²⁾東京医科大学眼科学教室

要 約

目的: Frequency doubling technology (FDT) のスクリーニング検査の有用性を検討する。

対象と方法: 緑内障 106 例 106 眼, 正常者 66 例 66 眼を対象とし, FDT および Humphrey 自動視野計 (HFA) で視野測定を行い視神経所見と比較した。

結果: FDT で mild relative loss 以上の異常検査点 (\geq mild) の存在を FDT 陽性とした場合の感度, 特異度は各々 88, 95% であった。上下半視野別の検討で Aulhorn-Greve 変法 2 期以降では, \geq mild が 90% 以上の例で検出されたが, 0~1 期, 1 期では各々 55, 65% で

あった。HFA が正常な半視野で FDT で異常が検出された例の 67% に視神経異常所見があった。

結論: FDT は HFA での 2 期以降の緑内障性視野異常の検出には極めて有効であり, また, HFA では検出されない早期緑内障性視神経障害を検出できる可能性がある。(日眼会誌 105: 20-23, 2001)

キーワード: Frequency doubling technology, 視野, 緑内障, スクリーニング

Usefulness of Frequency Doubling Technology as a Screening Test for Glaucoma

Mamoru Saito¹⁾, Hiroko Yamashiro²⁾, Hiromi Matsumoto²⁾ and Shiroaki Shirato¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University

²⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

Abstract

Purpose: To evaluate the usefulness of frequency doubling technology (FDT) as a screening test.

Material and Methods: One-hundred and six eyes of 106 patients with primary open-angle glaucoma and 66 eyes of 66 normal subjects were examined in a screening program using FDT. The test results were evaluated by comparison with the results obtained by Humphrey Field Analyzer (HFA) and/or the appearance of the optic disk.

Results: The sensitivity and specificity of FDT regarding the existence of abnormal points worse than mild relative loss were 88% and 95%, respectively. At least one abnormal point worse than mild relative loss in FDT was detected in over 90% of the

abnormal hemifields equal to or worse than stage 2 of Aulhorn's classification modified by Greve, but it was 55% and 65% in stages 0~1 and 1, respectively. Nerve fiber layer defects were found in 67% of the hemifields, which was judged as abnormal in FDT but normal in HFA.

Conclusion: FDT is useful for detection of glaucomatous visual field defects in stage 2 or worse. FDT may detect early glaucomatous visual field defects overlooked in HFA testing. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 20-23, 2001)

Key words: Frequency doubling technology, Visual field, Glaucoma, Screening

I 緒 言

Frequency doubling technology (以下, FDT) は the magnocellular pathway (M 細胞系) の心理物理学的機能を利用した視野計である^{1)~4)}。開放隅角緑内障眼では, 従来の自動精密閾値検査で 5 dB あるいは 10 dB の感度低下時に既に各々 20, 40% の視神経線維が消失していると

推計されているが⁵⁾, 近年の緑内障実験モデル眼, 緑内障人眼での検討の結果では, 網膜神経節細胞の中でも M 細胞系が初期から選択的に障害されることが推定されている^{6)~8)}。さらに, 組織学的検索では M 細胞は網膜神経節細胞の 10% を占めるにすぎず, the parvocellular pathway (P 細胞系) に比して余剰性の少ないことが示されており^{9)~11)}, したがって, M 細胞系の機能検査法である

別刷請求先: 193-0998 八王子市館町 1163 東京医科大学八王子医療センター眼科 齋藤 守

(平成 12 年 2 月 7 日受付, 平成 12 年 6 月 6 日改訂受理)

Reprint requests to: Mamoru Saito, M.D. Department of Ophthalmology, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University, 1163 Tate-machi, Hachioji 193-0998, Japan

(Received February 7, 2000 and accepted in revised form June 6, 2000)

FDTは従来の視野計に比べて、より早期に緑内障性視神経障害を検出できる可能性が指摘されている。

FDTには閾値検査とスクリーニング検査があるが、閾値検査の有用性については、既にKondoら¹²⁾、Brusiniら¹³⁾がHumphrey自動視野計(以下、HFA)に比べて、より早期に視神経障害を検出できる可能性を示唆している。しかし、FDTスクリーニング検査の早期緑内障性視神経障害検出の可能性については、Quigley¹⁴⁾がHFA正常で早期の網膜神経線維欠損(mild level)¹⁵⁾のある早期緑内障8眼のうち、FDTで異常を検出された例はないことを報告しているのみである。

今回、我々はFDTスクリーニング検査について、HFAの結果と比較することによりFDTの緑内障スクリーニング検査の有用性を検討するとともに視神経所見との比較を加え、FDTによる早期緑内障性視神経障害検出の可能性を検討した。

II 対象と方法

対象は、原発開放隅角緑内障および正常眼圧緑内障106例106眼、ならびに緑内障例と年齢、屈折を対応させた正常者66例66眼である。全例、矯正視力0.8以上、屈折 ± 7 D以内、HFAの30-2 Full-Thresholdプログラムによる精密閾値検査2回以上の経験者でFDT検査未経験者である。HFAでの視野異常の定義はHumphrey Statpac IIでのpattern deviationによる確率シンボル0.5%未満の異常が1個以上、あるいは1%未満あるいは2%未満が連続して2個以上、かつ再現性をもって存在する部位を異常とした。緑内障眼はレーザー治療を含め手術既往がない例を対象とした。正常眼は眼科的に屈折異常以外の異常はなく、Humphrey Statpac IIでpattern deviation, total deviationのいずれでも異常確率シンボルが表示されない例で、眼圧21 mmHg以下の例とした。緑内障眼ならびに正常眼の平均年齢(±標準偏差)は、各々52.3(±9.6)歳、52.8(±8.7)歳、平均屈折(±標準偏差)は、各々-1.77(±2.34)D、-1.69(±1.71)Dである。緑内障眼のHFAでのmean deviation(MD)は-0.10~-24.0 dB、平均値(±標準偏差)は-5.40(±4.37) dBであった。

対象に対し、FDT(Welch Allyn/Humphry Zeiss社製)のスクリーニングC 20-1プログラムによるスクリーニング検査を行った。FDT検査に際しては遠方矯正は行わなかった。今回はスクリーニング検査の使用目的を考慮して原則的にFDT初回検査結果を解析対象としたが、固視不良、偽陽性が1以上の例に対しては再検査を行い、固視不良、偽陽性ともに0の検査結果を採用した。FDTとHFAとの比較に当たっては、測定間隔を7日間以内とし、HFAで固視不良30%未満、偽陽性、偽陰性が20%未満の信頼性の高い検査結果を比較対象とした。

FDTの検査結果と視神経所見との比較に当たっては、

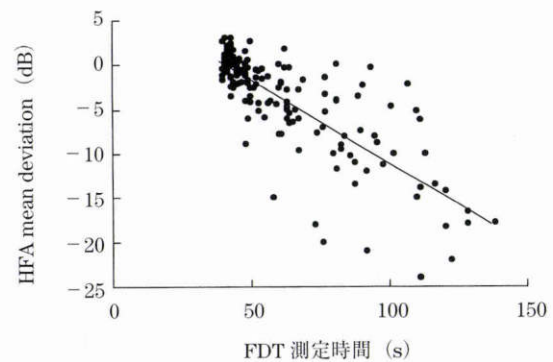


図1 Frequency doubling technology (FDT)の検査時間とHumphrey自動視野計(HFA)のmean deviation (MD)との関係。

Spearman 順位相関 $Y=7.27-0.18 X$, $R=0.78$, $R^2=0.59$, $p<0.001$

FDT測定前後1か月以内にscanning laser ophthalmoscopy (SLO, Rodenstock社)ならびにステレオ眼底カメラ(3-DxNM, NIDEK社)を用いて眼底撮影を行い、FDTおよびHFAの結果をマスクした状態で、緑内障外来担当医が網膜神経線維欠損、乳頭陥凹異常(notching, bayonetting, 陥凹拡大)の有無を判定した。

得られた結果について、FDTとHFAの検査時間の比較、FDTの検査時間とHFAのMDとの相関関係を検討した。また、FDTの感度と特異度をHFAを基準として算出し、さらにFDTとHFAでの異常検出部位の一致性について上下に分割した半視野別に検討し、HFA病期別(Aulhorn分類Greve変法¹⁶⁾)のFDT異常検出頻度についても検討した。さらに、HFA正常半視野でのFDTの異常の有無と視神経異常所見の有無を比較し、FDTの早期緑内障性視神経障害検出能力を検討した。

III 結果

FDTスクリーニング検査の検査時間は、正常眼、緑内障眼で各々平均値(±標準偏差)44.7(±3.3)s、70.0(±19.0)sであったのに対し、HFAの検査時間は各々平均値(±標準偏差)、780(±152)s、1080(±239)sであった。FDTの測定時間とHFAのMDの間には、有意な相関があり(Spearman順位相関, $R=0.78$, $p<0.001$)、視野障害の強い例ほどFDTの検査時間が長い傾向にあった(図1)。

HFA異常眼でFDTでのmild relative loss以上の異常検査点の存在をFDT異常とした場合の感度、特異度は、各々87.7, 95.1%, moderate relative loss以上の異常検査点の存在を異常とした場合の感度、特異度は、各々77.4, 96.8%であった。また、severe lossの異常検査点の存在のみを異常とした場合の感度、特異度は、各々38.7, 100%であった。

しかし、視野全体ではHFA、FDTともに異常と判定された例でも、上下半視野別に比較するとHFA正常半視

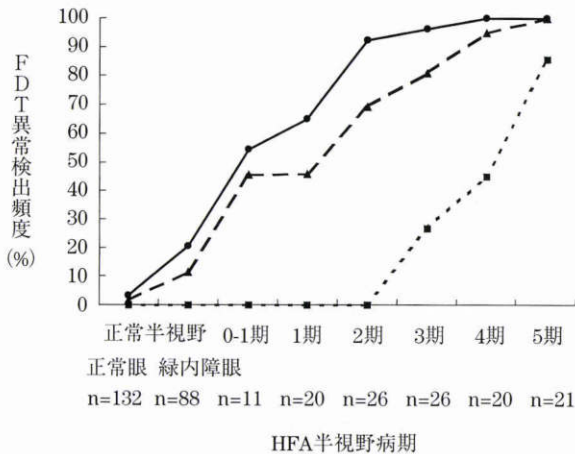


図2 HFA 上あるいは下半視野病期別の FDT 異常検出頻度。

●：mild relative loss 以上の異常検査点の存在を FDT 異常とした場合

▲：moderate relative loss 以上の異常検査点の存在を FDT 異常とした場合

■：severe loss の異常検査点の存在のみを FDT 異常とした場合

横軸：Aulhorn 分類 Greve 変法¹⁶⁾

野に FDT で異常が検出される、あるいは逆に HFA 異常半視野で FDT が正常であるなど、両検査結果が不一致となる例があった。その頻度は、mild relative loss 以上、moderate relative loss 以上、severe loss の異常検査点の存在を FDT での異常とした場合、各々 12.3、24.0、61.3%であった。そこで、正常眼、緑内障の各視野を上下半視野に分割し、HFA と FDT との異常一致性についてさらに検討した。

HFA 半視野病期別 (Aulhorn 分類 Greve 変法) に FDT での異常検出頻度を検討した結果を図 2 に示す。緑内障では HFA が正常な 88 半視野中、FDT で mild relative loss 以上あるいは moderate relative loss 以上の異常検査点が各々 18 (20.5%)、10 (11.4%) の半視野に検出され、severe loss の異常検査点は検出されなかった。一方、正常眼では HFA が正常な 132 半視野中、FDT で mild relative loss 以上の異常検査点が 4 半視野 (3.0%) に検出されるにすぎなかった。Aulhorn 分類 Greve 変法 0~1 期あるいは 1 期の緑内障では mild relative loss 以上の異常検査点が各々 54.5、65.0%、moderate relative loss 以上の異常検査点が各々 45.5、45.0% あった。2 期以降では mild relative loss 以上の異常検査点が 90% 以上の例にあった。5 期の末期緑内障では mild relative loss あるいは moderate relative loss 以上の異常検査点がともに 100% の例にあり、severe loss の異常検査点も 85.7% の例にあった。

HFA 正常で FDT 異常の半視野 (緑内障 18 半視野、正常眼 4 半視野) のうち、緑内障では 12 半視野 (66.7%) に対応した視神経異常所見があったが、正常眼では視神

表 1 HFA 正常半視野における FDT と視神経異常所見の関係

	視神経異常所見	
	なし	あり
FDT 正常	198	0
FDT 異常*	10	12

(HFA 正常半視野数)

Humphrey 自動視野計 (HFA) 正常半視野 (正常眼 132 半視野 緑内障 88 半視野) Fisher 直接確率法: $p < 0.0001$

*: mild relative loss 以上検査点の存在を frequency doubling technology (FDT) 異常とした場合

経異常所見はなかった。

正常眼ならびに緑内障を含め、HFA 正常半視野を対象として、視神経異常所見の有無と FDT での異常の有無との関係を検討した結果、視神経異常所見を有する半視野では有意に FDT の異常が検出された (表 1, Fisher 直接確立法 $p < 0.0001$)。

IV 考 按

FDT のスクリーニング検査について検査時間、ならびに検査精度を HFA 精密閾値検査と比較した結果、FDT の検査時間は正常眼、緑内障で各々平均 44.7、70.0 s で、HFA の 5.7、6.5% の検査時間であった。HFA での視野障害の強い例ほど FDT の検査時間が長い傾向にあったが、FDT スクリーニング検査は末期緑内障においても 2 min 以内程度で測定可能であった。また、FDT で mild relative loss 以上の異常検査点の存在を FDT 異常とした場合、感度、特異度は各々 87.7、95.1% と高い値が得られた。

FDT スクリーニング検査での検査時間について、Quigley¹⁴⁾ は HFA 病期別の検討はしていないが、緑内障で平均 68 s と報告しており、今回の結果と一致している。また検査精度についても、Quigley¹⁴⁾ は緑内障および偽緑内障 (HFA: glaucoma hemifield test 正常) の各々 33 眼を対象として、異常点の程度に関係なく、2 か所以上異常検査点が検出された場合を FDT 異常とした定義において、感度、特異度の各々 94.91% と、今回の結果と近似した値を報告している。

しかし、今回、HFA および FDT の各視野を上下半視野に分割して検討すると、HFA 正常半視野に FDT で異常が検出される、あるいは HFA 異常半視野で FDT が正常であるなど、HFA と FDT との結果に一致性のない例があったため、上述の感度、特異度を FDT の検査精度としてとらえることには疑問があると考えられた。

そこで、HFA および FDT の各視野を上下半視野に分割し、HFA 半視野病期別 (Aulhorn 分類 Greve 変法) に FDT での異常点検出頻度を検討した結果、2 期以降の緑内障では、FDT で mild relative loss 以上の異常検査点が 90% 以上の例にあった反面、0~1 期あるいは 1 期の

緑内障では mild relative loss 以上の異常検査点が各々 54.5, 65.0% にあるにとどまり, FDT での早期緑内障性視野異常のスクリーニング能力には限界があると考えられた。この原因として, FDT では視標サイズが $10^{\circ} \times 10^{\circ}$ と大きく, FDT 1 個の検査範囲に HFA での 3~4 個の検査点が含まれるため, FDT では極早期の比較的小さい暗点が見逃された可能性が考えられる。

一方, 緑内障眼の HFA 正常半視野において, FDT の異常検出頻度 (mild relative loss 以上) は 20.8% であった。これをすべて FDT の偽陽性と考えられることも可能であるが, FDT が M 細胞系の機能検査として HFA よりも早期に視神経障害を検出したと考えることもできる。FDT の HFA に先立つ視神経障害検出の可能性に関して, FDT 閾値検査について Kondo ら¹²⁾ が 11 眼の正常眼圧緑内障を対象として, HFA 正常で FDT 異常の半視野の 75.0% に視神経異常所見があったと報告している。また, Brusini ら¹³⁾ は高眼圧症例 (HFA 正常かつ眼圧 > 21 mmHg) を対象として 10% に FDT で異常があったと報告しており, FDT 閾値検査が HFA に比べて, より早期の視神経障害を検出している可能性が考えられる。しかし, これらの報告では FDT 閾値検査における偽陽性率が検討されておらず, したがって, HFA 正常で FDT 異常者が, 視神経所見との一致性を論じる以前の単なる FDT の偽陽性者であった可能性は否定できない。一方, FDT スクリーニング検査では, Quigley¹⁴⁾ は HFA 正常で早期の網膜神経線維欠損 (mild level) のある早期緑内障 8 眼のうち, FDT で異常が検出された例はないことを示し, FDT スクリーニング検査での早期緑内障性視神経障害の検出能力は低いことを指摘している。

しかし, 今回の検討で, 正常眼での半視野における FDT の異常検出頻度 (mild relative loss 以上) が 3.0% と低かったのに対して, 緑内障眼での HFA 正常半視野では FDT で異常検査点が出された例 (20.5%) の 66.7% に視神経異常所見があったことを考慮すると, 緑内障眼での HFA 正常半視野における FDT スクリーニング検査異常は, FDT が HFA に先立ち早期緑内障性視神経障害を検出した結果である可能性を強く示唆している。

今回の検討の結果, FDT スクリーニング検査は, Aulhorn 分類 Greve 変法 2 期以降の視野異常の検出能力は高いものの, 0~1 期あるいは 1 期の早期緑内障性視野異常の検出率は 50% 程度であることが明らかとなった。一方, 正常眼と緑内障眼の正常半視野での FDT 所見と視神経所見との比較から, HFA 正常半視野における FDT 異常所見は HFA に先立って早期緑内障性視神経障害を検出していると考えられた。

文 献

- 1) Kelly DH: Frequency doubling in visual responses. *J Opt Soc Am* 56: 1628—1633, 1966.
- 2) Kelly DH: Nonlinear visual responses to flickering sinusoidal gratings. *J Opt Soc Am* 71: 1051—1055, 1981.
- 3) Maddess T, Henry GH: Performance of nonlinear visual units in ocular hypertension and glaucoma. *Clin Vis Sci* 7: 371—383, 1992.
- 4) Johnson CA, Samuels SJ: Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 413—425, 1997.
- 5) 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.
- 6) Quigley HA, Sanchez Rm, Dunkelberger GR, L'Herneault NL, Baginski TA: Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 913—920, 1987.
- 7) Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR: Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 484—491, 1991.
- 8) Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR: Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology* 95: 357—363, 1988.
- 9) Perry VH, Oehler R, Cowey A: Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1101—1123, 1984.
- 10) Kaplan E, Shapley RM: X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *J Physiol* 330: 125—143, 1982.
- 11) Marrocco RT, McClurkin JW, Young RA: Spatial summation and conduction latency classification of cells of the lateral geniculate nucleus of macaques. *J Neurosci* 2: 1275—1291, 1982.
- 12) Kondo Y, Yamamoto T, Sato Y, Matsubara M, Kitazawa Y: A frequency-doubling perimetric study in normal-tension glaucoma with hemifield defect. *J Glaucoma* 7: 261—265, 1998.
- 13) Brusini P, Busatto P: Frequency doubling perimetry in glaucoma early diagnosis. *Acta Ophthalmol Scand (Suppl)*: 23—24, 1998.
- 14) Quigley HA: Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. *Am J Ophthalmol* 125: 819—829, 1998.
- 15) Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R: Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology* 100: 1800—1807, 1993.
- 16) Greve EL, Geijssen C: The relation between excavation and visual field in glaucoma patients with high and with low intraocular pressure. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 35: 35—42, 1983.