

Frequency Doubling Technology の極早期緑内障性視機能異常検出能力の検討

山城 博子, 田中 麻以, 斎藤 守, 白土 城照

東京医科大学眼科学教室

要 約

目的 : Frequency Doubling Technology (FDT) の緑内障性早期視機能異常検出能力を検討する。

対象と方法 : Humphrey Field Analyzer (HFA) で上下いずれかの半視野が正常な原発開放隅角緑内障 (POAG) 34 例 34 眼, 正常眼圧緑内障 (NTG) 39 例 39 眼, ならびに正常者 79 例 79 眼に FDT full threshold C-20 プログラムを行い, 緑内障眼 HFA 正常半視野に対応する視神経所見と FDT 所見とを比較し, 正常者での偽陽性率と比較した。

結果 : 視神経所見を基準とした HFA 正常半視野での FDT の感度, 特異度は POAG で各々 75.0%, 61.1%, NTG で各々 61.1%, 66.7% であるのに対し, 正常者での偽陽性率は 11.4% であった。

結論 : FDT は HFA より早期に緑内障性視機能障害を検出できる。(日眼会誌 105 : 488—493, 2001)

キーワード : Frequency Doubling Technology, 閾値検査, 緑内障, 早期発見

The Ability of Frequency Doubling Technology to Detect Abnormality of Visual Function in Early Glaucoma

Hiroko Yamashiro, Mai Tanaka, Mamoru Saito and Shiroaki Shirato

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

Abstract

Purpose : To evaluate the ability of the Frequency Doubling Technology (FDT) threshold test in detecting abnormality of visual function in early glaucoma patients.

Subjects and Method : The C-20 full threshold test of FDT was performed on 34 normal-tension glaucoma (NTG) patients and 39 primary open-angle glaucoma (POAG) patients with visual field defects limited to the upper or lower hemi-field as detected by Humphrey Field Analyzer (HFA) and on 79 normal control subjects. Optic disk findings and FDT results corresponding to the intact hemi-field were evaluated. FDT abnormalities in normal subjects

were calculated as false positive rates in FDT.

Result : The sensitivity and specificity of FDT, calculated based on optic disk findings, were 75.0% and 61.1% in POAG, and 61.1% and 66.7% in NTG, respectively, while the false positive rate in normal subjects was 11.4%.

Conclusion : FDT can detect glaucomatous functional abnormality earlier than HFA. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 488—493, 2001)

Key words : Frequency Doubling Technology, Threshold test, Glaucoma, Early detection

I 緒 言

緑内障診療には視野検査が不可欠であるが, 従来の自動視野計では 10 dB の感度低下時にはすでに 40% の網膜神経節細胞が消失していると推計されている¹⁾。また, 緑内障の臨床像として, 神経線維層欠損, 陥凹拡大などの緑内障性変化を来してから従来の自動視野計で視野異常が検出されるまでに数年の時間的ずれのあることも知

られている^{2)~8)}。したがって, 緑内障の早期診断にはより鋭敏な検査方法が必要であるが, 近年の緑内障モデル眼, ならびに緑内障人眼での研究の結果, 早期緑内障では視神経線維の中でも比較的直径の太い線維が消失することが示されており^{9)~11)}, その特定の神経線維の機能検査は緑内障早期検出に有用であると考えられる。組織学的には網膜神経節細胞の大きいほど神経線維も太いことが知られており¹²⁾, そして網膜神経節細胞の中でも the

別刷請求先 : 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 山城 博子
(平成 12 年 9 月 19 日受付, 平成 13 年 2 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to : Hiroko Yamashiro, M. D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjyuku, Shinjyuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received September 19, 2000 and accepted in revised form February 15, 2001)

表 1 緑内障および正常者の背景

| | POAG*(n=34) | NTG**(n=39) | 正常(n=79) |
|----------|-------------|-------------|-------------|
| 年齢(歳)レンジ | 39~79 | 28~75 | 29~85 |
| 平均値±標準偏差 | 58.32±10.89 | 58.03±9.00 | 53.35±14.84 |
| 屈折(D)レンジ | -5.25~+2.25 | -4.75~+2.0 | -5.25~+2.75 |
| 平均値±標準偏差 | -0.92±2.69 | -0.59±2.32 | -0.90±2.04 |
| 性別(男:女) | 24:10 | 27:12 | 56:23 |

POAG*:primary open angle glaucoma, NTG**:normal tension glaucoma,
平均値±標準偏差

magnocellular pathway(M細胞系)は the parvocellular pathway(P細胞系)に比べ大きいことから¹³⁾, M細胞系機能検査が早期緑内障性視機能障害検出に有効であることが期待される。さらに, M細胞系は全神経節細胞の10%を占めるに過ぎず, 余剰性の少ないことから^{14)~16)}, その障害は機能異常として検出されやすい可能性があることも M細胞系機能検査の利点と考えられる。近年開発された Frequency Doubling Technology(FDT, Welch Allyn/Humphrey Zeiss 社製, 米国)は M細胞系の機能である frequency doubling illusion を利用した視野計で^{17)~19)}あり, 早期緑内障発見のための新しい視野検査法として注目されている。

FDT の緑内障性視機能障害検出能力について, これまでに Kondo ら²⁰⁾は 11 眼の正常眼圧緑内障を対象として, Humphrey 自動視野計(Humphrey Field Analyzer, H-FA, Humphrey Zeiss 社製, 米国)で正常と判定された上下いずれかの半視野で眼底に神経線維欠損(nerve fiber layer defects, NFLD)があった 7 例のうち 6 例で FDT で異常が検出されたことを示し, FDT によって HFA 以前に緑内障性視神経異常を検出できる可能性を指摘している。また, Brusini ら²¹⁾は高眼圧症 16 例, 早期緑内障 21 例を対象として FDT を施行し, 高眼圧症の 10%, 緑内障の 67.7%に異常が検出されたことから, FDT の早期緑内障検出法としての有用性を指摘している。また, Iester ら²²⁾は高眼圧症および Octopus 視野が正常な疑緑内障 41 例中 15 例で, FDT で異常が検出されたと報告している。さらに, Quigley²³⁾は HFA glaucoma hemifield test で正常な疑緑内障 33 眼中 2 眼, および網膜神経線維層が正常な 20 眼中 4 眼に FDT 異常がみられたと述べている。しかしながら, これまでの報告では, HFA 正常視野で検出される FDT 異常が偽陽性であるか否かについての検討は十分には行われていない。今回, 我々は上下いずれかに視野異常の限局した原発開放隅角緑内障(primary open-angle glaucoma, POAG), 正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma, NTG)を対象として FDT の緑内障早期視機能異常検出能力を検討するとともに緑内障例と年齢, 屈折の同等な正常者を対象として FDT 閾値検査の異常検出能力について検討した。

II 対象と方法

対象は, 当科で経過観察中の POAG が 34 例 34 眼, NTG が 39 例 39 眼, ならびに緑内障例と年齢, 屈折, 性比の同等な正常者が 79 例 79 眼であり, 緑内障例, 正常例ともに, 矯正視力 0.8 以上, 屈折±7 D 以内である(表 1)。POAG は正常開放隅角で視神経障害と対応する視野障害があり, 無治療時の眼圧が 22 mmHg 以上であった症例とした。NTG は日内変動を含めた無治療時の眼圧が 21 mmHg 以下であったことを除いて POAG と同定義としたが, 視神経障害を来し得る耳鼻科的, 脳外科的疾患の既往, およびショック, 大量出血の既往のない症例とした。正常者は屈折異常以外に異常がなく, 立体眼底撮影で視神経異常がなく, かつ HFA の total deviation, pattern deviation とともに確率シンボルがない症例である。緑内障例は HFA 30-2 プログラムによる精密閾値検査 2 回以上の経験者であり, 正常者は HFA 30-2 プログラムを 2 回施行し, 2 回目の結果に異常のない例を採用した。緑内障眼はレーザー治療を含め眼手術既往のない例で, HFA 30-2 プログラム検査の結果, Humphrey Statpac II での pattern deviation ならびに total deviation による異常確率シンボルが上下いずれかの半視野には全くない半視野正常例を対象とした。緑内障眼, および正常者の平均年齢(±標準偏差)は各各 POAG が 58.32 (±10.89) 歳, NTG が 58.03 (±9.00) 歳, 正常者が 53.35 (±14.84) 歳, 平均屈折は各々 -0.92 (±2.69) D, -0.59 (±2.32) D, -0.90 (±2.04) D であった。緑内障眼の HFA における mean deviation (MD) は -14.8~+4.0 (平均値±標準偏差, -3.8±4.5) dB であった。

対象に FDT の Full Threshold C-20 プログラム検査を施行した。なお, FDT では -7 D 以内の屈折異常では矯正が不要であることから検査に際しては矯正を行わなかった¹⁶⁾。検査に際しては FDT のスクリーニングプログラム検査を 2 回行い, FDT 検査を理解させた後, 同日に閾値検査 C-20 プログラムを 2 回行い, 2 回目の結果を解析対象として採用した。また, 固視不良, 偽陽性, 偽陰性が 2 回の検査ともに, すべて 0 の信頼性の高いものを解析対象とし, 2 回目検査で信頼性が低い例は対象から除外した。なお, FDT 検査結果との比較に用

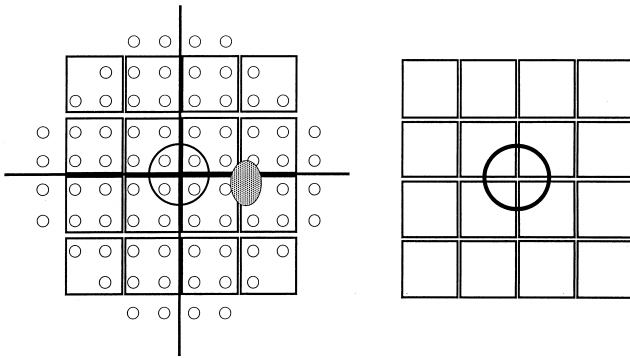


図1 Frequency Doubling Technology (FDT)の検査範囲と Humphrey Field Analyzer (HFA)の検査範囲の対応。

HFAの検査範囲をFDTの検査範囲と対応させるため中心20度を17ブロックに分割し各々の平均閾値を求めて比較した。

いたHFA閾値検査は緑内障、正常眼ともにFDT検査前後1か月以内の測定で固視不良が30%未満、偽陽性、偽陰性が20%未満の信頼性の高い検査結果²⁴⁾を解析対象とした。FDTとHFAの検査結果の比較に際して、各々のMDの相関、対応する検査部位毎の閾値の相関を検討した。FDTとHFAでの検査部位毎の閾値の比較に当たっては、FDTとHFAでは検査範囲ならびに検査点数が異なるため、FDTの検査範囲である中心20度に対応するHFAの検査範囲をFDTの17検査点に対応させた17ブロックに分割し、各ブロック内のHFAの平均閾値を求めFDTの閾値と比較した(図1)。

また、FDTでの異常確率シンボル表示について、緑内障ではHFA正常半視野とHFA異常半視野に分けてその出現率を検討し、正常者ではFDT異常検出率(偽陽性率)を求めた。さらに、緑内障のHFA正常半視野に関しては、対応する視神経の異常所見の有無を絶対基準としてFDTの感度、特異度を算出した。なお、緑内障でのHFA正常半視野におけるFDT異常検出率および正常者での偽陽性率算出に当たってはFDT異常の定義を確率シンボル5%未満、2%未満、1%未満あるいは0.5%未満がそれぞれ1個以上存在するものの4通りについて検討した。HFA異常の定義はHumphrey Statpac IIでのpattern deviationによる確率シンボル2%未満が1個以上存在する部位を異常とした。また、HFA正常半視野におけるFDT検査結果と視神経所見との比較についても、FDT異常の定義を上述と同様、確率シンボル毎に4通りに分け、視神経所見を基準として、各基準毎のFDTの感度と特異度を求めた。なお、視神経所見については立体眼底写真撮影(3-DxNM, NI-DEK)ならびにscanning laser ophthalmoscopy (SLO, Rodenstock社製、ドイツ)画像を用いて、緑内障外来担当医(SS)がFDTおよびHFAの結果をマスクした状態でNFLD, bayoneting, 陥凹拡大, notching, undermin-

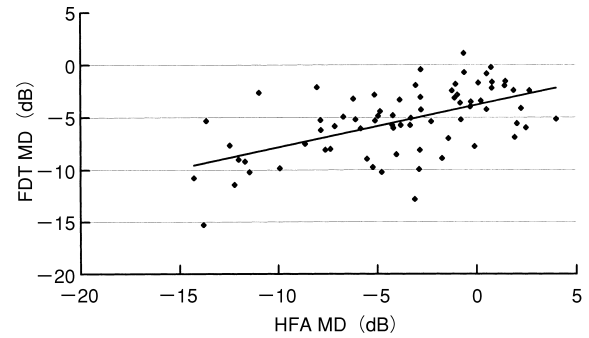


図2 緑内障のFDTとHFAのmean deviation (MD)の相関。

FDTとHFAのMDには有意相関があった($P < 0.0001$ $r = 0.56$)。

ingなどの緑内障性視神経異常所見の有無を判定した。視神経所見が異常でFDTでも異常が検出された場合を検査陽性、視神経所見が正常でFDTでも異常が検出されなかった場合を検査陰性とした。

III 結果

対象の年齢、屈折、性別分布にはPOAG群、NTG群、正常群の間に統計的差はなかった(対応のないt検定)。

緑内障でのFDTとHFAとのMDには有意な相関($p < 0.0001$ $r = 0.56$)があった(図2)。FDTとHFAとで対応するブロック毎の閾値の比較では、緑内障でのHFA正常半視野、異常半視野ともに有意な相関(各々 $p < 0.0001$ $r = 0.34$, $p < 0.0001$ $r = 0.59$)があったが(図3, 4)、正常半視野でより相関が低かった。正常者での対応するブロック毎の閾値の比較でもFDTとHFAの閾値には有意な相関($p < 0.0001$ $r = 0.52$)があった。

FDTとHFAでの異常部位の一致性の検討では、HFA異常半視野においてFDTが全く正常となった例はPOAGで2眼(5.9%)、NTGで1眼(2.6%)であった。緑内障正常半視野における異常検出率および正常者における偽陽性率は、FDTで確率シンボル5%未満が1個以上存在するものを異常とした場合、POAGで76.5%、NTGで74.4%、正常者で26.6%、確率シンボル2%未満ではPOAGで58.8%、NTGで46.2%、正常者で11.4%、確率シンボル1%未満ではPOAGで52.9%、NTGで41.0%、正常者で7.6%、確率シンボル0.5%未満ではPOAGで32.4%、NTGで10.0%、正常者で0%であった(表2)。

緑内障でのHFA正常半視野におけるFDT検査結果と視神経所見との一致性についての検討結果では、FDTで確率シンボル5%未満が1個以上存在するものを異常とした場合の感度、特異度は各々POAGで93.7、38.9%、NTGで88.9、38.1%、確率シンボル2%未満では各々POAGで75.0、61.1%、NTGで61.1、66.7%であった。また、確率シンボル1%未満では各々POAG

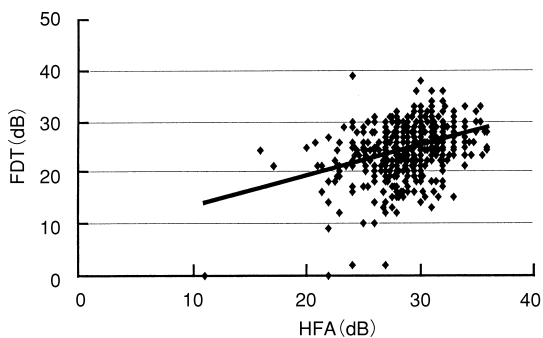


図 3 緑内障の HFA 正常半視野での FDT と HFA のブロックごとの閾値の相関。
両者には有意相関があった ($p < 0.0001$ $r = 0.34$)。

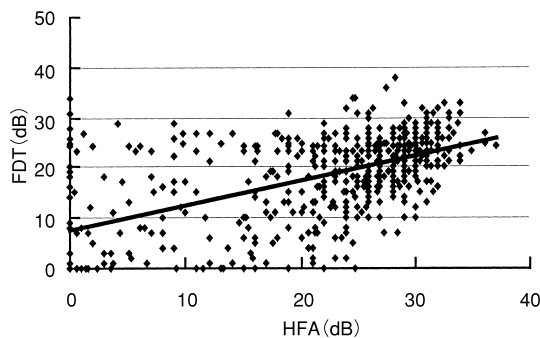


図 4 HFA 異常半視野での FDT と HFA のブロックごとの閾値の相関。
両者には有意相関があった ($p < 0.0001$ $r = 0.59$)。

表 2 Humphrey Field Analyzer (HFA) 正常半視野での Frequency Doubling Technology (FDT) 異常率および正常者の偽陽性率

| FDT での異常確率シンボル* | POAG (n=34) | NTG (n=39) | 正常者 (n=79) |
|-----------------|-------------|------------|------------|
| P<5% | 26 (76.5%) | 29 (74.4%) | 21 (26.6%) |
| P<2% | 20 (58.8%) | 18 (46.2%) | 9 (11.4%) |
| P<1% | 18 (52.9%) | 16 (41.0%) | 6 (7.6%) |
| P<0.5% | 11 (32.4%) | 4 (10.3%) | 0 (0%) |

* : 各シンボルが 1 個以上出現した場合を FDT 異常とする 単位 症例数 (%)

表 3 緑内障正常半視野での視神経所見を基準とした FDT の感度および特異度

| FDT での異常確率シンボル* | 感度** | | 特異度*** | |
|-----------------|-------------|------------|------------|------------|
| | POAG (n=16) | NTG (n=18) | POG (n=18) | NTG (n=21) |
| P<5% | 93.7 | 88.9 | 38.9 | 38.1 |
| P<2% | 75.0 | 61.1 | 61.1 | 66.7 |
| P<1% | 75.0 | 55.6 | 72.2 | 71.4 |
| P<0.5% | 37.5 | 16.7 | 72.2 | 95.2 |

* : 各シンボルが 1 個以上出現した場合を異常とする 単位 %
n : POAG あるいは NTG で視神経所見陽性** (感度) あるいは陰性*** (特異度) の眼数

で 75.0, 72.2%, NTG で 55.6, 71.4% であり, 確率シンボル 0.5% 未満では各々 POAG で 37.5, 72.2%, NTG で 16.7, 95.2% であった (表 3)。

IV 考 按

HFA で上下いずれかに視野異常が限局する POAG, NTG を対象として FDT の早期視神経機能障害検出能力を検討した結果, POAG の 76.5%, NTG の 74.4% で HFA 正常半視野に FDT での異常 (異常確率シンボル 5%) が検出され, FDT が HFA より早期に緑内障性視機能障害を検出している可能性が示された。そして, この緑内障 HFA 正常半視野での FDT 異常について視神経所見と比較した結果, 正常半視野に対応する視神経に緑内障性変化があった POAG 眼の 93.7%, NTG 眼の 88.9% で FDT 異常 (異常確率シンボル 5%) が検出されていることから, FDT が HFA より早期に緑内障性視機能異常を検出している蓋然性は高いと考えられ

た。

FDT の早期緑内障性視機能障害検出能力については, すでに Kondo ら²⁰⁾が我々と同様に上下いずれかの HFA 正常半視野を有する NTG を対象として FDT 異常が検出された 8 眼中 6 眼で NFLD があったことを報告しているが, 視神経異常のない 4 眼中 2 眼でも FDT で異常が検出されており, FDT 異常が偽陽性であった可能性は否定できなかった。これに対して, 今回 POAG, NTG 眼と年齢, 屈折分布が同等である正常人 79 眼について FDT 偽陽性率を検討した結果では, 確率シンボル 5% 未満が 1 個以上出現したものを異常とした場合の偽陽性率は 26.6% であり, 緑内障正常半視野での FDT 異常検出率 (POAG が 76.5%, NTG が 74.4%) に比べて明らかに低く, 確率シンボル 2, 1, 0.5% 未満と比較した場合でも, 常に緑内障正常半視野における FDT 異常率が正常者の偽陽性率に比べ高い結果であった。

また, 緑内障の FDT と HFA の閾値に関して両者

の MD はよく相関したが、HFA 正常半視野と異常半視野に分割してブロック毎の閾値を検討した結果では、HFA 異常半視野における両者の相関に比べて、HFA 正常半視野での相関が低い結果となった。このことは、HFA 正常でありながら FDT 異常が多く検出されたことが反映していると考えられる。これに対して正常者では HFA 閾値と FDT 閾値とがよく相関しており、このことから、緑内障 HFA 正常半視野での FDT 異常の多くは緑内障早期視神経機能障害を反映していることが推定される。

今回、HFA 正常半視野に対応する視神経異常出現率は POAG 眼の 47.1%、NTG 眼の 46.2% であり、両者の間に差はなく、さらに、POAG と NTG との間で視神経所見を絶対基準とした感度は POAG で 93.7%、NTG で 88.9% (FDT 異常確率シンボル 5%未満) と両者の間に差がなかったことから、FDT 異常検出は視神経所見を反映していると考えられた。

また、FDT 異常確率シンボル 5%未満、2%未満、1%未満、あるいは 0.5%未満の各基準で緑内障正常半視野での視神経異常者での異常検出率と正常眼での偽陽性率を比較した結果では、確率シンボル 2%あるいは 1%未満で緑内障正常半視野における異常検出率が高く、正常者における偽陽性率が低くなったことから、FDT 異常の定義として 2%あるいは 1%を用いるのが妥当と考えられた。

文 献

- 1) **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.
- 2) **Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T** : The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95 : 2149—2158, 1977.
- 3) **Zeyen TG, Caprioli J** : Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 111 : 62—65, 1993.
- 4) **Tuulonen A, Airaksinen PJ** : Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 111 : 485—490, 1991.
- 5) **Iwata K** : Ophthalmoscopy in the detection of optic disc and retinal nerve fiber layer changes in early glaucoma. *Surv Ophthalmol* 33 : 447—448, 1989.
- 6) **Pederson JE, Anderson DR** : The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 98 : 490—495, 1980.
- 7) **Balazsi AG, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR** : Neuroretinal rim area in suspected glaucoma and early chronic open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 102 : 1011—1014, 1984.
- 8) **Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al** : Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 109 : 77—83, 1991.
- 9) **Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, Lhernault, NL, Baginski TA** : Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 913—920, 1987.
- 10) **Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR** : Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 484—491, 1991.
- 11) **Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR** : Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology* 95 : 357—363, 1988.
- 12) **Perry VH, Oehler R, Cowey A** : Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neurosci* 12 : 1101—1123, 1984.
- 13) **Kupfer C** : The distribution of cell size in the lateral geniculate nucleus of man. *J Neuropathol Exp Neurol* 24 : 653—661, 1965.
- 14) **Kaplan E, Shapley RM** : X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *J Physiol* 330 : 125—143, 1982.
- 15) **Marrocco RT, McClurkin JW, Young RA** : Spatial summation and conduction latency classification of cells in the lateral geniculate nucleus of macaques. *J Neurosci* 2 : 1275—1291, 1982.
- 16) **Johnson CA, Samuels SJ** : Screening for glaucomatous visual field loss with frequency doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 413—425, 1997.
- 17) **Kelly DH** : Frequency doubling in visual responses. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 56 : 1628—1633, 1966.
- 18) **Kelly DH** : Nonlinear visual responses to flickering sinusoidal gratings. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 71 : 1051—1055, 1981.
- 19) **Maddess T, Henry GH** : Performance of nonlinear visual units in ocular hypertension and glaucoma. *Clin Vis Sci* 7 : 371—383, 1992.
- 20) **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.
- 21) **Brusini P, Busatto P** : Frequency doubling perimetry in glaucoma early diagnosis. *Acta Ophthalmol Scand* 227(Suppl) : 23—24, 1998.
- 22) **Iester M, Mermoud A, Schnyder C** : Frequency doubling technique in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 107 : 288—294, 2000.
- 23) **Quigley HA** : Identification of glaucoma-related

visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. *Am J Ophthalmol* 125 : 819—829, 1998.

24) **Katz J, Sommer A** : Reliability indexes of automated perimetric tests. *Arch Ophthalmol* 106 : 1252—1254, 1988.
