

原発開放隅角緑内障の眼圧経過と負荷試験

山崎 斉*, 馬場 裕行**, 井上 洋一**

*東京医科歯科大学眼科学教室, **オリンピアクリニック

要 約

原発開放隅角緑内障 (POAG) の診断に必要な観察期間を検討するため, 緑内障様視野変化を認めた開放隅角の症例60例108眼について, 4年以上の経過中の眼圧上昇の有無を調べた。また, 対象のうち少なくとも初診後1カ月は眼圧上昇を認めなかったものについて, 経過中の眼圧上昇の有無と, 各種緑内障負荷試験, 性別・年齢及び屈折度との関連について検討した。対象中47眼は初診後1カ月未満のうちに眼圧上昇が認められた。残り61眼については低眼圧緑内障 (LTG) が疑われたものの, このうち25眼は初診後1カ月から6年の経過中に眼圧上昇を示し POAG と診断され, 36眼は4年から21年の観察期間中眼圧上昇が認められなかった。POAG の診断に際しては少なくとも1年の経過観察が必要と考えられた。高眼圧を示さず緑内障様視野変化を認めた61眼について, その後の眼圧上昇の有無を検出するには, 水飲後 Po/C が鋭敏であった。(日眼会誌 95: 692-697, 1991)

キーワード: 原発開放隅角緑内障, 低眼圧緑内障, 長期眼圧変動, 緑内障角荷試験, 水飲後 Po/C

Study of Follow-up Period and Provocative Tests for Diagnosis of Primary Open-Angle Glaucoma

Sei Yamazaki*, Hiroyuki Baba** and Youichi Inoue**

*Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

**Olympia Clinic

Abstract

How long should we follow up the patients with glaucomatous visual field defects to confirm the diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG)? What is the most important examination for the diagnosis of POAG? In order to answer these questions, 108 eyes of 60 cases were followed up for more than 4 years. All of these subjects presented both open angle and glaucomatous field defects. In the patients who did not present the increment of the intraocular pressure (IOP) within one month from the first visit, the relationship between the increment of IOP after one month and provocative tests, sex, age and refractions were evaluated. Of these, 47 eyes showed an increment of IOP within one month from the first visit. The other 61 eyes, suspected of low tension glaucoma (LTG), were followed up for the further course of IOP. Of these, 25 eyes showed an increment of IOP after one month to 6 years from the first visit, and the other 36 eyes did not for more than 4 years to 21 years. Follow-up for at least one year is necessary to confirm the diagnosis of POAG. In order to predict the increment of IOP in the subjects with normal IOP and glaucomatous field defects, the ratio Po/C after drinking water is the most sensitive examination. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 692-697, 1991)

Key words: Primary open-angle glaucoma, Low-tension glaucoma, Long term fluctuation of IOP, Provocative tests, Ratio Po/C after water-drinking

別刷請求先: 113 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学眼科学教室 山崎 斉
(平成2年10月5日受付, 平成2年11月26日改訂受理)

Reprint requests to: Sei Yamazaki, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine.

1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received October 5, 1990 and accepted in revised form November 26, 1990)

I 緒 言

高眼圧を示さないという点を除いては、原発開放隅角緑内障 (POAG) と類似の病態を示す低眼圧緑内障 (LTG) という疾患概念がある¹⁾²⁾。また一方で、LTG が疑われた症例の経過中に高眼圧が認められ、POAG と再診断される場合がある^{3)~8)}。このため、実際に、POAG あるいは LTG という診断を確定することはしばしば容易ではない。

今回我々は緑内障様視野変化を示した症例に付いて、retrospective に眼圧経過を調べ、POAG あるいは LTG の診断確定に必要な経過観察期間の検討を行った。また眼圧経過といくつかの緑内障負荷試験との関係についても検討を行い、興味ある結果を得たのでここに報告する。

II 方 法

1. 対象

対象は過去オリンピアクリニックを受診した患者で、以下の条件を満たす60例108眼である。1) 初診時1眼でも緑内障様視野変化を呈する、2) 開放隅角、3) 屈折異常および白内障以外に特記すべき眼病変を認めない、4) 経過観察期間が満4年以上、の4条件である。対象の初診時年齢は11歳から78歳で、平均52歳であり、性別は男33例60眼、女27例48眼であった。

2. 眼圧上昇の判定基準

眼圧上昇の基準を1) 一度でも24mmHg を越える、2) 連続して二度以上20mmHg を越える、3) 眼圧上昇のために、眼圧下降剤(点眼、内服)の追加をおこなったもの、あるいは眼圧上昇のためにレーザー治療や手術治療を行ったもの、の何れかとし、対象について眼圧経過を調べた。ここで、この眼圧上昇の基準に基づいた眼圧経過の結果に従って、対象をA、B、Cの3つの群に分けた。すなわち、初診時から1カ月未満のうちに眼圧上昇(高眼圧)が認められたものをA群、初診時から1カ月以後に眼圧上昇を認めたものをB群、さらに満4年以上の経過中上昇の認められないものをC群とした。

この際、眼圧については外来診察時に測定されたものだけに経過を追い、眼圧日内変動測定時における眼圧は眼圧経過としては扱わなかった。これは、ひとつにはB群とC群において、眼圧日内変動での最高眼圧が、先に定めた基準の1)である24mmHgを越えたものが無かったためであり、ひとつには眼圧日内変動測定

値の眼圧を含めて眼圧上昇と判定したとすると、この眼圧上昇の時期は日内変動を測定した時期に大きく左右されることになり眼圧経過を検討するには人為的な要素が入り過ぎるためである。また、対象の中には、先の基準による眼圧上昇を認めずに予防的に眼圧下降剤を点眼しているものも含まれるが、このような点眼剤の使用の有無に付いては今回は特に区別を行わなかった。なお、眼圧上昇を認めないにもかかわらず、手術やレーザー処置の施行されたものは対象に含まれていない。

3. 検討因子

つぎに、先に分けた3群のうち、初診時から1カ月未満のうちに眼圧上昇の認められたA群を除いた残りのB、C2群について、初診時年齢、性別、屈折度及びいくつかの緑内障負荷試験の結果を比較した。検討した緑内障負荷試験は、房水流出率(C値)、眼圧日差(TΔP)、水飲試験後の眼圧上昇幅(WΔP)、水飲後のC値(WC)及び水飲後トノグラフィーにおけるPo/C(WPo/C)である。この他に、水飲試験後の眼圧上昇幅を水飲後のC値で割った値である、WΔP/WCという新しい因子も定義しB、C2群について同様に検討した。各検査結果は、最も初診時に近い時点に、無投薬状態で行われたものを採用した。そして、各負荷試験がB、C2群の鑑別にどの程度有用かを比較、検討したが、その際の手段として、今回我々は後述するような感度曲線と特異性曲線とから交点値を求めるという方法を、新しく考案した。

4. 感度曲線、特異性曲線及び交点値

初診後少なくとも1カ月は眼圧上昇を示さなかったもの(B群+C群)について、その後の経過中に眼圧上昇を示すことを陽性(B群)、眼圧上昇を示さないことを陰性(C群)とする。実際の経過中の陽性、陰性のある検査基準を用いてどの程度検出できるかを知るため、その検査基準によるB群中の真陽性の率(感度)と、C群中の真陰性の率(特異性)とを求める(表1)。できるだけ高い感度と特異性を持つほど優れた検査法といえるが、このような感度、特異性の値は、設定した基準値によって当然異なる。そこで任意の基準値についての感度と特異性を求め、基準値を横軸、感度と特異性の値を縦軸にとって模式的に表示すると、図1のような交差する2曲線が得られる。この図において、2曲線のうち感度を示すものを感度曲線(この場合右上がりもの)、特異性を示すものを特異性曲線(同、右下がりもの)、両曲線の交点の縦軸における値(%)

表1 ある緑内障負荷試験の検査結果がこの表のようになった場合、実際に眼圧上昇したもの(B群)を陽性基準($\geq X$)によって「陽性」と判定する率(感度)は $\{a/(a+b)\} \times 100\%$ 、眼圧上昇しなかったもの(C群)を陰性基準($< X$)によって「陰性」と判定する率(特異性)は $\{d/(c+d)\} \times 100\%$ である。

検査結果	B群での数	C群での数
陽性 ($\geq X$)	a (真陽性)	c (偽陽性)
陰性 ($< X$)	b (偽陰性)	d (真陰性)

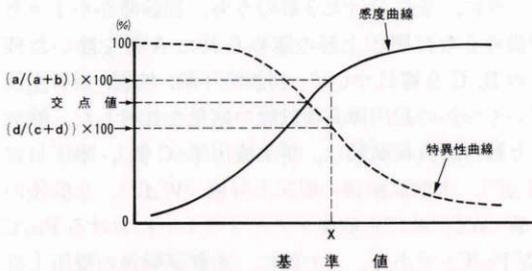


図1 感度・特異性曲線。表1で、基準値Xを変数とみなして感度及び特異性を求め、これらを模式的にグラフ化すると交差する2曲線が得られる。

を交点値と呼ぶことにする。すると、設定すべき基準値によって、感度・特異性がどのように変動するかを視覚的にとらえることができる。また、交点値が各検査毎に固定した値として得られ、この値の大きい検査ほど、高い感度と特異性を同時に得られることがわかる。今回、この交点値や適当な感度・特異性の値を各検査の性能を評価する手段として用いた。

III 結果

1. 眼圧経過

対象108眼中、47眼44%は初診時より1カ月のうちに眼圧上昇が認められた。3カ月たつと58眼54% (10%増)に、6カ月では63眼58% (14%増)、1年では67眼62% (18%増)、3年では69眼64% (20%増)、5年では70眼65% (21%増)、7年では72眼67% (23%増)に眼圧上昇が認められた(図2)。

これらを先に分けた3群としてみると、全対象中、A群は47眼44%、B群は25眼23%、C群は36眼33%であった。B群において眼圧上昇が認められるまでの観察期間は1カ月から6年4カ月で平均1年1カ月であり、B群中92% (23眼)は4年未満のうちに眼圧上昇

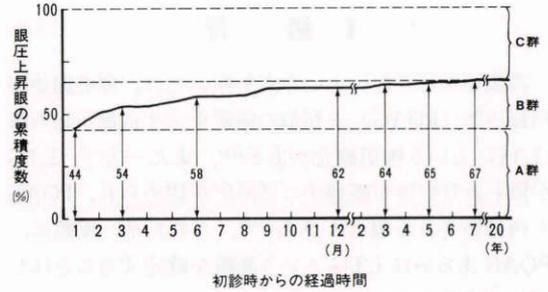


図2 眼圧経過。経過中に眼圧上昇を認めたものの累積度数(眼数)を、全対象(108眼)に対する百分率として示す。

表2 B群とC群における初診時年齢 ($p < 0.05$)

初診時年齢(歳)	B群	C群
50未満	14眼 (56%)	8眼 (22%)
50以上	11眼 (44%)	28眼 (78%)

が認められた。C群の経過観察期間は4年から21年6カ月で平均10年5カ月であり、C群中94% (34眼)は満5年以上の経過観察がなされていた。

2. 初診時年齢、性別及び屈折度

B、C2群の初診時年齢についてみると、B群よりもC群に50歳以上のものが有意に多かった(表2)。性別及び屈折度については両群間で有意な差はみられなかった。

3. 眼圧経過と緑内障負荷試験との関連

B群とC群とについて行った各緑内障負荷試験(C値、TΔP、WΔP、WC、W Po/C及びWΔP/WC)の結果を感度・特異性曲線としてグラフで示すと図3から図8のようになる。各検査における感度及び特異性の二曲線の交点値はW Po/C(交点値80%—図7)で最も高く、以下WΔP/WC(同75%—図8)、WC(同70%—図6)、WΔP(同62%—図5)、C値(同52%—図3)及びTΔP(同46%—図4)の順であった。

IV 考 按

今回の検討で、A群とB群は、それぞれ眼圧上昇が認められた時点で、POAGと診断されたことになる。そこで、このA群とB群とをひとまとめとし、その眼圧上昇を認めるまでの期間をみると、それぞれ65%は初診後1カ月を、28%は1カ月から1年を、4%は満1年以上から満5年未満を、3%は満5以上を、要している。つまり、今回のPOAGのうち93% (65%+

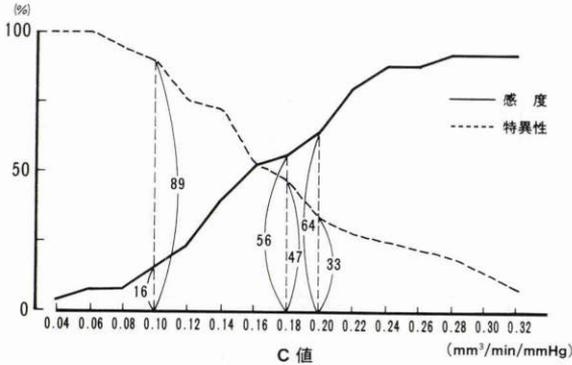


図 3 C 値における感度・特異性曲線(各基準値について、その値未満を陽性、以上を陰性とする)。基準値を0.10, 0.18, 0.20とすると、B 群を陽性と判定する率(感度)は各々16, 56, 64%となり、C 群を陰性と判定する率(特異性)は各々89, 47, 33%となる。交点値は52%である。

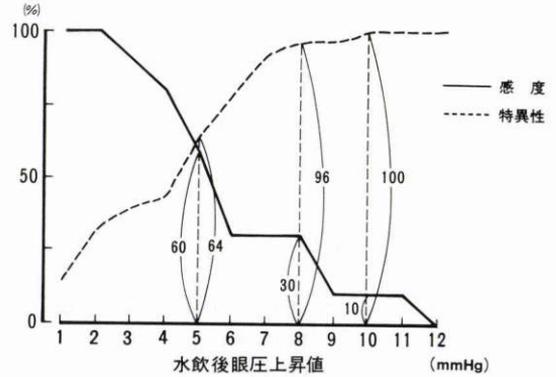


図 5 水飲後眼圧上昇幅(WΔP)における感度・特異性曲線(各基準値について、その値以上を陽性、未満を陰性とする)。基準値を5, 8, 10とすると、B 群を陽性と判定する率(感度)は各々60, 30, 10%となり、C 群を陰性と判定する率(特異性)は各々64, 96, 100%となる。交点値は62%である。

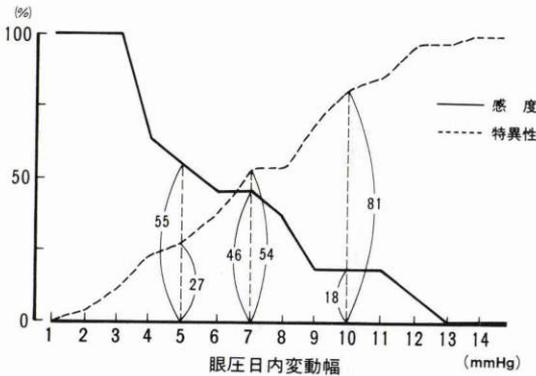


図 4 眼圧日内変動幅(TΔP)における感度・特異性曲線(各基準値について、その値以上を陽性、未満を陰性とする)。基準値を5, 7, 10とすると、B 群を陽性と判定する率(感度)は各々55, 46, 18%となり、C 群を陰性と判定する率(特異性)は各々27, 54, 81%となる。交点値は46%である。

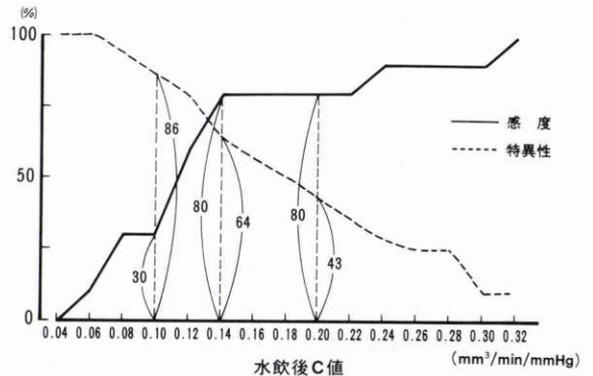


図 6 水飲後 C 値(WC)における感度・特異性曲線(各基準値について、その値未満を陽性、以上を陰性とする)。基準値を0.10, 0.14, 0.20とすると、B 群を陽性と判定する率(感度)は各々30, 80, 80%となり、C 群を陰性と判定する率(特異性)は各々86, 64, 43%となる。交点値は70%である。

28%)は1年のうちに眼圧上昇が認められたことになる。これらの眼圧上昇時期については、薬剤使用の症例の存在によって多少長めになった可能性はあるにしても、眼圧上昇の確認をもってPOAGと診断するには、少なくとも1年の観察期間が必要と考えられる。

一方、全対象中35%を占めるC群は満4年以上から21年の経過で眼圧上昇を認めていない。今回の研究では対象に投薬下(点眼剤)の症例が含まれる点が問題であるが、retrospectiveな研究であり、長期にわたる経過を必要としたためやむを得なかった。しかし、B群

中で眼圧下降剤を点眼されていても眼圧上昇を示したものは32%認められており、またC群中では眼圧下降剤を点眼されているものは、その使用開始理由が眼圧上昇によるものとは判定されないものであり、ほとんどの症例で断続的な使用に過ぎなかった。さらに、B, C両群の観察期間の違いを含めて考えると、投薬の影響により、本来B群とされるべき症例がC群と過小評価された可能性は少ないと考えられる。つまり今回の結果は、一般に、緑内障様視野変化を示すにもかかわらず高眼圧を認めないものなかには、B群のように

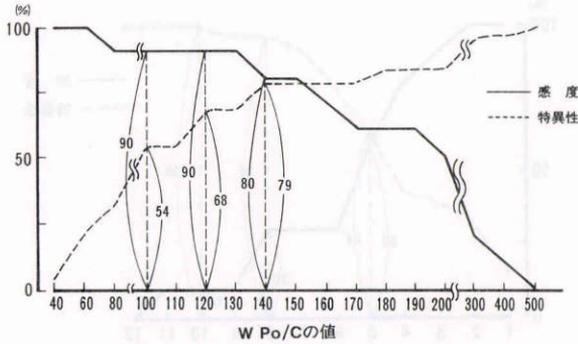


図7 水飲後 Po/C ($W Po/C$) における感度・特異性曲線 (各基準値について、その値以上を陽性、未満を陰性とする)。基準値を100, 120, 140とすると、B群を陽性と判定する率(感度)は各々90, 90, 80%となり、C群を陰性と判定する率(特異性)は各々54, 68, 79%となる。交点値は80%である。

長い経過中に眼圧上昇を示し POAG へ移行するものと、C群のように眼圧上昇を示さないままのものと、少なくとも二つの異質なグループが存在することを示唆するものと考えられる。

次に、これら B, C 2群を各種の緑内障負荷試験がどの程度鑑別できるかを検討した。その結果をみると、水飲に関連した検査法が、高い交点値を示した。今回最も高い交点値80%を示した $W Po/C$ で具体的にみると、 $W Po/C \geq 120$ を眼圧上昇検出についての陽性基準とすれば、感度は90%、特異性は68%となる。このことは、緑内障様視野変化を示し、初診後少なくとも1カ月は眼圧上昇を認めなかったものについてみた場合、その後4年以上の経過のうちで実際に眼圧上昇を示したもの (B群) の90%が、この基準により陽性と判定され、同じ経過中、眼圧上昇の認められなかったもの (C群) の68%が、この基準により陰性と判定されることを意味する。この基準では、B群を検査上陰性(偽陰性)とし、見落とす率は10%であるが、C群については32%が検査上陽性(偽陽性)と判定されてしまうことになる。一方、 $W Po/C \geq 140$ を陽性基準とすれば、特異性は79%に上がり、偽陽性の率は小さくなるが、感度は80%に落ち、B群診断についての見落としが20%に増えることになる。もし、 $W Po/C$ よりも高い交点値を示す検査法があれば、より高い感度と特異性とを同時に得ることが出来るはずである。そこで、水飲後トノグラフィーにおいて、その初圧をC値で割る $W Po/C$ よりも、水飲後の眼圧上昇幅 $W \Delta P$ と水飲後トノグラフィーC値を有効に組み合わせた方が、よ

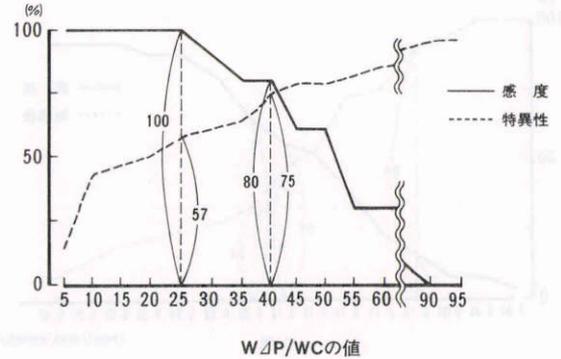


図8 水飲後の眼圧上昇幅を水飲後のC値で割った値 ($W \Delta P/WC$) における感度・特異性曲線 (各基準値について、その値以上を陽性、未満を陰性とする)。基準値を25, 40とすると、B群を陽性と判定する率(感度)は各々100, 80%となり、C群を陰性と判定する率(特異性)は各々57, 75%となる。交点値は75%である。

り鋭敏な結果が得られるのではないかと考え、 $W \Delta P/WC$ を定義した。しかし、今回の交点値(75%)や個々の感度・特異性の値をみる限り、この検査法は $W Po/C$ よりも、やや劣る結果であった。WC 及び $W \Delta P$ については、交点値は各々70%、62%であり、B, C 2群の鑑別については今回検討された検査中、中等度の成績と言える。C値や $T \Delta P$ の交点値は、これらよりもさらに低く50%前後である。交点値が50%前後ということは、どのように基準値を設定しても少なくとも50%前後の偽陽性あるいは偽陰性が生じることを意味している。したがって、C値や $T \Delta P$ は、B, C 2群の鑑別に関しては水飲に関連した試験より劣っている。なお、二つ以上の検査法の陽性基準を同時に満足するものを新たに陽性として、これによって、B, C 2群を鑑別するよう試みたが、 $W Po/C$ 単独の結果より鋭敏なものは得られなかった。 $W Po/C$ や WC については、Beckerらの報告にあるように⁹⁾、POAG 眼と正常眼との間に大きな差が存在することが指摘されており、今回の結果と一致している。LTG あるいは、これが疑われた症例の経過中、ときに高眼圧が認められることについては今までにも報告されているが、これらの具体的な頻度や観察期間と緑内障負荷試験との関連についての報告は、検索した限り見あたらなかった³⁾⁻⁸⁾。

LTG の細かな定義に付いては諸家によって異論のあるところである。須田¹⁰⁾や他の研究者¹¹⁾⁻¹³⁾の言うように、眼圧は高くないが、緑内障様視野変化を示し、

房水の循環動態に異常のあるものをLTGと呼ぶのであれば、本論文の眼圧上昇前のB群が、ほぼそれに相当すると思われる。一方、緑内障様の視野障害を呈しているも、房水の循環動態に異常がなく、長期の経過観察でも眼圧の上昇してこないものをLTGとする説もあり²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、これは本論文のC群に相当すると考えられる。前者のようなLTGの多くは、眼圧が上昇し、最終的にはPOAGと再診断される可能性が高く、後者のようなLTGとはかなり異質な病態である。そして、このような二つの病態を鑑別するには、特に水飲に関連した負荷試験結果を参考にし、眼圧経過をある程度長期に観察する必要がある。その鑑別について具体的には、今回の結果からは、負荷試験の基準としては $W P_o/C \geq 120$ あるいは ≥ 140 、 $WC < 0.14$ 及び $W \Delta P/WC \geq 40$ などが比較的参考になり、経過観察期間については、少なくとも1年程度は必要と考えられた。

なお、後者のようなLTGに対しては、視神経における血液循環不全を想定しischemic optic neuropathy (ION)と呼ぶべきであると唱える説もある¹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁶⁾。本研究では、眼圧上昇を認めていないC群において、眼圧上昇を認めたB群よりも、初診時年齢が50歳以上のものが多かった。このことは、C群の緑内障様視野変化の成因に、眼圧因子よりも加齢によって生じやすい病態がより大きく影響していることを示唆している。その病態のひとつに、視神経の血液循環不全が含まれる可能性もある。言うまでもなく、このような病態についての解明は、今後の大きな課題のひとつである。また、房水循環動態を反映する検査法の再検討や、より簡単に鋭敏な緑内障負荷試験の新開発も、今後の重要な課題である。今回新しく考案した、感度・特異性曲線から交点値を求めるという方法は、各種の検査法の比較検討を行う際には、客観的な指標が得られるという点で有用なものと思われた。

稿を終るにあたり御指導、御校閲いただきました所敬教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Duke-Elder S: System of Ophthalmology, Vol XI. London, Henry Kimpton, 484—485, 1969.
- 2) 岩田和雄, 黒沢明充, 関 伶子: 低眼圧緑内障. 眼科 24: 1173—1181, 1982.
- 3) Meyer SJ: Incomplete glaucoma-monosymptomatic glaucomatous excavation. EENT Monthly 29: 477—479, 1950.
- 4) Duke-Elder S: Fundamental concepts in glaucoma. Arch Ophthalmol 42: 538—545, 1949.
- 5) Hollows FC, Graham PA: Intra-ocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. Br J Ophthalmol 50: 570—586, 1966.
- 6) Perkins ES: The Bedford glaucoma survey. I. Long term follow-up of borderline cases. Br J Ophthalmol 57: 179—185, 1973.
- 7) 初田高明: 低眼圧緑内障の検討. 眼紀 28: 244—249, 1977.
- 8) 赤木五郎, 花房直路, 高山博世: 低眼圧緑内障に就いて. 眼紀 4: 434—438, 1953.
- 9) Becker B, Christensen RE: Water-drinking and tonography in the diagnosis of glaucoma. Arch Ophthalmol 56: 321—326, 1956.
- 10) 須田経宇: 諸家の低眼圧緑内障の定義(分類)の批判. 日眼会誌 80: 212—216, 1976.
- 11) 澤田 惇: 低眼圧緑内障と偽緑内障について—新しい概念としての圧敏感状態—. 臨眼 24: 1489—1492, 1970.
- 12) Sugar HS: The Glaucoma (2nd ed). New York, A Hoeber Harper Book, 190—192, 1957.
- 13) 井上洋一: 低眼圧緑内障の診断と治療. 眼臨 78: 1611—1619, 1984.
- 14) Chandler PA, Grant WM: Lectures on Glaucoma. Philadelphia, Lea and Febiger, 143—146, 1965.
- 15) 三国政吉, 岩田和雄: 緑内障. (増補第4版), 東京, 金原出版, 140—141, 1979.
- 16) 皆良田研介, 井上洋一: 低眼圧緑内障と辺縁疾患. あたらしい眼科 3: 637—646, 1986.