

## 正常眼圧緑内障の視野障害進行に関する要因の 多変量解析型生命表による検討

関根 麻紀<sup>1)</sup>, 新家 真<sup>2)</sup>, 鈴木 康之<sup>3)</sup>, 小関 信之<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>東京大学医学部附属病院分院眼科

<sup>3)</sup>関東通信病院眼科, <sup>4)</sup>東京都老人医療センター眼科

### 要 約

正常眼圧緑内障 (NTG) の視野障害進行の危険因子に対し, 多変量解析型生命表分析 (Cox 比例ハザード分析) による検討を行った。対象は未治療 NTG 56 例 76 眼で, Humphrey 自動視野計 (HFA) 測定で mean deviation > -5 dB の視野障害初期例に限定し, 平均 37 か月間経過観察した。生命表法における endpoint の定義は, HFA STATPAC 2 Glaucoma Change Probability Analysis で, ① 有意の悪化点が 5 個以上再現性をもって出現した時点, ② mean deviation が 2.5% 以下の危険率で 1 回, または 5% 以下の危険率で 2 回続けて低下した時点とした。① では対象の 42% が経過中に end-

point に達し, 乳頭周囲網脈絡膜萎縮/乳頭比 ( $p=0.023$ ), 経過中眼圧 ( $p=0.03$ ), C/D 比 ( $p=0.035$ ) が視野悪化に有意に関与した。② では同 29% が endpoint に達し, C/D 比 ( $p=0.065$ ), 経過中眼圧 ( $p=0.145$ ) の関与が比較的強かった。視野障害初期 NTG の予後には眼圧および局所循環要因が関連することが示唆された。(日眼会誌 98: 369-373, 1994)

キーワード: 正常眼圧緑内障, 視野障害, Cox 比例ハザード分析

## Study on Risk Factors for Progression of Visual Field Damage in Normal-tension Glaucoma

Maki Sekine<sup>1)</sup>, Makoto Araie<sup>2)</sup>, Yasuyuki Suzuki<sup>3)</sup> and Nobuyuki Koseki<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, University of Tokyo school of Medicine

<sup>2)</sup>Division of Ophthalmology, Branch University of Tokyo school of Medicine

<sup>3)</sup>Eye Clinic, Kanto Teishin Hospital

<sup>4)</sup>Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

### Abstract

We investigated the risk factors for progression of visual field damage in normal-tension glaucoma (NTG), using multiple regression analysis with the proportional hazard model and the life-table method. Seventy-six eyes of 56 patients with untreated NTG showing minor visual-field defects, with a mean deviation (MD) of > -5 dB by the Humphrey (30-2) STATPAC program at entry, were included in the study. Endpoints of study follow-up were defined as follows: in HFA STATPAC 2 Glaucoma Change Probability Analysis, more than 5 points which significantly deteriorated at  $p < 0.05$  were found at 2 consequent examinations (Criterion

1) or a significant decrease in the MD value at  $p < 0.025$  was encountered at one examination or that at  $p < 0.05$  at 2 consecutive examinations (Criterion 2). During the follow-up period (37 months, mean), 33 eyes (42%) satisfied Criterion 1 and 23 eyes (29%) Criterion 2. When Criterion 1 was employed, peripapillary chorio-retinal atrophy/disc ratio ( $p=0.023$ ), intraocular pressure (IOP) ( $p=0.03$ ) and cup/disc ratio ( $p=0.035$ ) were identified as significant risk factors for progression of visual-field damage. When Criterion 2 was employed, Contribution of cup/disc ratio ( $p=0.065$ ) and IOP ( $p=0.145$ ) was relatively high, but not significant. These results

別刷請求先: 112 東京都文京区目白台 3-28-6 東京大学医学部附属病院分院眼科 新家 真  
(平成5年7月6日受付, 平成5年11月26日改訂受理)

Reprint requests to: Makoto Araie, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo University Branch Hospital, 3-28-6 Mejirodai Bunkyo-ku, Tokyo 112, Japan

(Received July 6, 1993 and accepted in revised form November 26, 1993)

suggested an association of IOP and local vascular risk factors with progression of visual-field damage in NTG. (J Jpn Ophthalmol Soc 98 : 369-373, 1994)

Key words: Normal-tension glaucoma, Visual field damage, Multiple proportional hazard regression analysis

## I 緒言

正常眼圧緑内障 (NTG) とは、眼圧が統計学的にいう正常範囲に保たれているにもかかわらず、典型的な緑内障性視神経・視野障害を呈し、かつ、そのような症状を呈し得る他の局所または全身的疾患が否定される状態と定義される<sup>1)</sup>。本邦での有病率は 2.04% と報告され<sup>2)</sup>、緑内障患者全体の半数以上を占める。しかし、その成立機序については不明の点も多く、確立された治療法はない。また、その視野障害については多くの報告で高頻度に行進を示すことが確認されている<sup>1)3)4)</sup>が、視野障害進行に関与する因子については未だ定説がない。視野障害進行の危険因子を明らかにすることは、患者の管理上で有用であるばかりでなく、同疾患の発症機序の解明にとっても有意義であると思われる。今回我々は、対象を病期が視野障害初期かつ未治療の NTG 例に限り、経時的に変化する数量因子の解析、および諸因子の視野予後に対する関連度の比較定量化が可能な多変量解析型生命表分析である Cox 比例ハザード分析<sup>5)6)</sup>を用いて、視野障害進行に関連する因子について検討を行ったので報告する。

## II 対象および方法

### 1. 対象患者

対象は、東京大学医学部附属病院に通院中であった NTG 56 例 76 眼 (男性 23 例 28 眼、女性 33 例 48 眼)、平均年齢 56.3 ± 10.5 歳 (平均値 ± 標準偏差) である。全例とも全経過観察期間を含めて視野障害の進行が確認され、後に述べる生命表上の死亡となり、対象から除外されるまでは無治療であった。NTG の診断は、表 1 に示すごとく既報<sup>7)</sup>に基づいて行った。Humphrey 自動視野計中心 30-2 プログラム (HFA 30-2) で計算される mean deviation (MD) > -5 dB に該当する視野障害初期例を今回の解析の対象とし、信頼度の高い再現性ある HFA 30-2 視野が連続して得られた点を観察開始点として、1 年に約 3 回の HFA 30-2 による視野検査を施行

(経過中総検査回数 3 ~ 18 回)、6 ~ 68 か月 (中央値 34 か月) の経過観察を行った。観察開始点における MD 値は 2.87 ± 1.83 dB (平均値 ± 標準偏差) であり、屈折度は +3 ~ -11 D (-1.38 ± 2.78 D ; 平均値 ± 標準偏差) の範囲に分布した。また、視力、視野障害に影響を与えるような中間透光体混濁例は対象から除外した。

### 2. 視野障害進行の解析

本検討においては、以下の 2 種の endpoint (死亡時点) を設定し、まず Kaplan Meier の生命表分析<sup>8)</sup>を試みた。すなわち、① HFA STATPAC 2 Glaucoma Change Probability Analysis<sup>9)</sup>で、有意の悪化点 ( $p < 0.05$ ) が 5 個以上、再現性をもって連続した 2 回の測定において出現した場合、その最初の時点または、② MD が 2.5% 以下の危険率で 1 回低下した時点、ないしは 5% 以下の危険率で 2 回連続して低下した場合、その最初の時点である。なお、定義 ① で有意の悪化点を 5 個以上とした理由は、この定義によって死亡と判定された後の視野において、今回の症例では有意の悪化点が 3 個未満のものが認められなかったという事実に基づいた。さらに、多変量解析型生命表分析、Cox の比例ハザード分析<sup>6)</sup>により種々の因子の視野障害進行に対する関与を検討した。多変量解析の独立変数としては、年齢、性別、屈折度、観察開始時 MD、乳頭周囲網脈絡膜萎縮/乳頭比 (peripapillary chorio-retinal atrophy/disc 比、PPA/D 比)、視神経乳頭陥凹比 (C/D 比)、高 (低) 血圧・糖尿病の有無、経過中眼圧、乳頭出血 (DH) を用いた。PPA/D 比はステレオ写真を一定倍率で現像し、乳頭縁と zone  $\beta$  縁をトレースし、画像解析装置で面積比を算出して求めた。また C/D 比としては、ステレオ写真において観察された乳頭陥凹縁と乳頭縁から算出される垂直 C/D 比を用いた。経過中眼圧は、その時点までの外来眼圧の平均を各々計算し、その時点までの平均眼圧として入力した。なお、全経過観察期間中、今回の定義による endpoint に達する以前に 21 mmHg を越える眼圧を記録したものは認められなかった。また、経過中眼圧、DH は時間変動変数として扱った。変数選択は stepwise backward 法により行い、有意水準は 0.05 とした。

表 1 正常眼圧緑内障の定義

- (1) 緑内障性視神経乳頭障害を有する。
  - (2) 緑内障性視野障害を有する。
  - (3) 正常開放隅角である。
  - (4) 24 時間眼圧日内変動を含む未治療時の眼圧が 21 mmHg 以下である。
  - (5) 大量出血、脳内・副鼻腔疾患等、視神経障害を来し得る疾患の既往もしくは存在がない。
- 以上のすべての項目を満たすものを正常眼圧緑内障と診断する。

## III 結果

Endpoint を上記定義 ① とした場合、42% が経過中に endpoint に達し (図 1)、最終 68 か月生存率 (視野非悪化率) は 32 ± 14% (平均値 ± 標準偏差) であった。経過開始時および観察終了時における MD 値は表 2 に示した。また、endpoint を ② と定義した場合、29% が経過中に endpoint に達し (図 1)、同最終 68 か月生存率は 48 ±

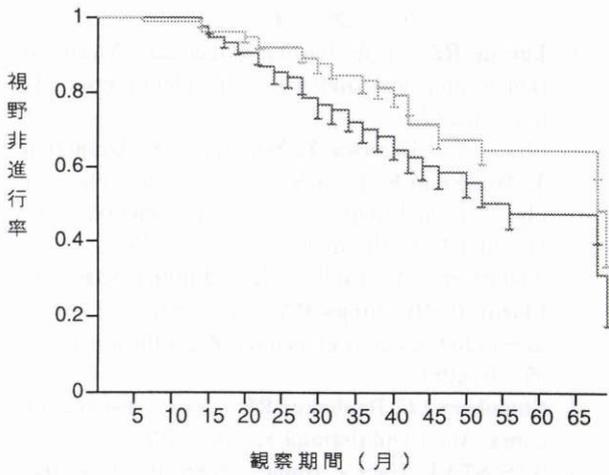


図 1 生命表 (Kaplan-Meier) 分析結果.

波線：は定義 1 の視野非進行率を示す。68 か月の視野非進行率は 32±14% である。

点線：は定義 2 の視野非進行率を示す。68 か月の視野非進行率は 48±15% である。

表 2 観察開始および終了時の mean deviation (MD) 値

定義 ①		
	観察開始時 MD	観察終了時 MD
Endpoint に達したもの	-2.97±1.74*	-4.67±2.37*#
Endpoint に達しなかったもの	-2.81±1.87	-3.39±2.66 #

定義 ②		
	観察開始時 MD	観察終了時 MD
Endpoint に達したもの	-3.26±1.78*	-5.29±2.30*#
Endpoint に達しなかったもの	-2.72±1.87	-3.16±2.46 #

表中の数値は(平均値±標準偏差)を示す。

\*Paired t-test(p<0.005)

# Unpaired t-test(p<0.05)

表中の数値は(平均値±標準偏差)を示す。

\*Paired t-test(p<0.005)

# Unpaired t-test(p<0.001)

15%であった。経過開始時および観察終了時における MD 値については、同様に表 2 に示した。観察開始時では、定義 ① ② とも経過中に endpoint に達したものが、達しなかったものの MD 値の間に有意差は認められなかったが、観察終了時には両群間に有意差が認められた。また、endpoint に達しなかったものでは、定義 ① ② とも観察開始時、観察終了時における MD 値の間に有意差は認められなかったが、endpoint に達したものでは両時点間に有意差が認められた。視野悪化因子の検討に関しては、endpoint を ① とした場合、PPA/D 比(p=0.023, ハザード比=1.088—PPA/D 比 0.1 に対して—), 経過中眼圧 (p=0.030, ハザード比=1.391—眼圧 1 mmHg に対して—), C/D 比(p=0.035, ハザード比=2.156—C/D 比 0.1 に対して—) が視野悪化に有意に正の関与を示

した。これに対し、endpoint を ② と定義した場合には統計学的に有意な関連因子は認められなかったが、C/D 比 (p=0.065), 経過中眼圧 (p=0.145) の関与が比較強かった。

#### IV 考 按

今回我々は、NTG の視野障害の進行について経時的に調査し、それに関与する危険因子を明らかにすべく、多変量解析型生命表分析を用いた検討を行った。

従来の検討においては、眼圧レベル<sup>7)10)~14)</sup>, 視神経乳頭における血液循環障害<sup>1)</sup>および他の因子の関与の示唆が報告されている<sup>1)15)16)</sup>。しかし、症例の視野変化の解析から NTG の視野悪化の危険因子を直接推定した報告は Geijssen<sup>17)</sup>によるものがあるのみである。Geijssen<sup>17)</sup>は 129 名の NTG 例をハザードモデルにより解析し、視野進行には大手術の既往、糖尿病、脈絡膜硬化症、乳頭周囲網脈絡膜萎縮が関与するという結論を出した。しかしこの研究には、①対象群の病期が揃っていない、②かなり多くの例で経過中に濾過手術を含む、眼圧下降療法が行われている、の 2 点に問題があると思われた。そこで、今回の検討ではまず第一に対象を軽度の視野障害を示す初期例および未治療例のみに限定した。このことは、ただ単に病期を揃えたということのみならず、実地臨床 NTG 進行初期の段階における治療方針決定のためにも有意義である。また視野障害のごく軽度な段階で、その後の経過を予測し適切な治療を施すことが視野予後を改善するうえで最も重要なことと思われる。事実、NTG を含む緑内障の視野障害に対する手術成績に関して、障害のより軽度な段階で治療された症例がその後の視機能を良好に保持し得たという報告がある<sup>18)</sup>。今回の検討における視野悪化推定確率は、観察開始後 68 か月の時点において、定義 ① で 68%、定義 ② で 52%であった。これは従来から指摘されている<sup>1)10)</sup>ように、NTG の視野障害が多くの場合進行性であることを支持するものである。

我々は、視野予後の判定基準として 2 種の定義を採用した。すなわち、HFA 30-2 の個々の測定点ごとにその経時変化を統計的に検定し、有意の悪化点 5 個以上が認められた場合に視野進行ありとする定義 ① と、HFA 30-2 測定結果から計算した中心 30 度内視野における平均的障害度を示す MD が、統計学的有意差をもって低下した時に視野進行ありとする定義 ② である。いくつかの測定点での悪化は、視野全体の平均的障害度の低下に必ずしも敏感に反映されるわけではないので、当然定義 ② は同 ① に比べ視野進行の検出という点に関しては感度性に劣り、視野進行ありと判定される割合が少なくなる。これは 68 か月の時点での視野悪化推定確率が、定義 ① で定義 ② に比べて 16% 高いということにもよく表れていると思われる。この 2 つの異なった定義を採用した理由は、視野悪化検出の感度度または視野悪化判

## 文 献

定の保守性の程度の相違によって、諸因子の関与が矛盾して判定されていないことを確認するためである。例えば、ある因子が定義①では視野悪化に有意の相関を、また定義②では逆に視野改善に有意の相関を示すような結果が得られたとすれば、今回検討した対象から NTG の視野進行に関与する因子を推定することには多くの危険が伴うものと解釈される。今回の検討で視野障害進行に対し有意の関与が認められた因子は、定義①では PPA/D 比, C/D 比および経過中眼圧であった。また定義②でも後二者、特に C/D 比は比較的強い関与を示していた。2種の視野進行の定義による解析の結果は矛盾していないと考えられたが、定義②では PPA/D 比の関与は特に他の因子に比べて大きくはなかった。ただし、これは PPA/D 比が視野進行に対し全く関与しないということではなく、定義②による解析ではその影響度がある一定水準に達しなかったということを示している。すなわち、定義②ではその判定が視野進行に対して保守的なために、定義①では進行ありと判定されたうちのかなりの症例が非進行群に分類されている。このため PPA/D 比に関しては、定義②によって進行ありと判定された群と非進行群間の差が、あまり顕著でなくなったためと考えられる。

乳頭周囲網脈絡膜萎縮は、近年注目されている緑内障性の視神経乳頭変化の一つであり、緑内障性視野障害の進行との関連が報告され<sup>19)~24)</sup>、局所循環障害に関連することが示唆されている<sup>20)</sup>。また、C/D 比はよく知られた原発開放隅角緑内障の危険因子である<sup>25)</sup>。

NTG の視野障害と眼圧との関係については、いくつかの報告で経過中の眼圧の高い眼で視野障害が強い傾向にあることが示唆されており<sup>7)10)11)14)</sup>、また、治療によって眼圧をコントロールされた症例は、その後の視野障害の進行が阻止されたとする報告がある<sup>12)13)</sup>。我々の結果もこれらの報告に一致した。これに反して、Geijssen ら<sup>17)</sup>は多変量解析を用いた検討で両者の間に関連が認められなかったと報告している。この報告が我々の結果と一致しなかった主な理由は、Geijssen ら<sup>17)</sup>が検討した対象群は病期が不揃いであり、また、既に治療されているものが含まれていたためと考えられる。

以上、今回の我々の検討により、NTG の視野障害進行に眼圧および局所循環要因が関与することが示唆された。しかし、眼圧のコントロールを、どのレベルを基準として行うべきかということについては未だ不明である。Abedin ら<sup>13)</sup>の報告では眼圧を 12 mmHg 以下にコントロールすることによって視野障害の進行を阻止し得たとし、適切な目標レベルとして 10 mmHg を提唱している。また、眼圧の平均レベルよりむしろ日中の最大値がより強く視野障害に関与するという報告<sup>26)</sup>もあり、この点については眼圧のより詳細なモニタリングを行うことによって、今後明らかにされるべきものと思われる。

- 1) **Levene RZ**: Low tension glaucoma: A critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24: 621-664, 1980.
- 2) **Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al**: Epidemiology of glaucoma in Japan—A nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 35: 133-155, 1991.
- 3) **Anderton SA, Coakes RC, Poinoswamy S, Clarke P, Hitchings RA**: The nature of visual loss in low tension glaucoma. *Res Clin Forum* 7: 95-97, 1984.
- 4) **Chumbery LC, Brubaker RF**: Low tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 81: 761-767, 1976.
- 5) **SAS/STAT User's Guide**: SAS Institute Inc, 1988.
- 6) **Cox DR**: Regression models and life-tables (with Discussion). *JR Stat Soc B34*: 187-220, 1972.
- 7) 山上淳吉, 白土城照, 新家 真: 低眼圧緑内障における視野障害と眼圧の関係. *日眼会誌* 94: 514-518, 1990.
- 8) **Kaplan EL, Meier P**: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958.
- 9) **New Releases for the Humphrey Field Analyzer Introducing STATPAC 2**: Allergan Humphrey: San Leandro. California 3-17, 1989.
- 10) 白井久行, 佐久間毅, 曾賀野茂世, 北澤克明: 低眼圧緑内障における視野障害の経過と視野障害進行因子. *日眼会誌* 96: 352-358, 1992.
- 11) **Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M**: Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 96: 1312-1314, 1989.
- 12) **De Jong N, Greve E, Hoyng P**: Results of a filtering procedure in low-tension glaucoma. *Int Ophthalmol* 13: 131-138, 1989.
- 13) **Abedin S, Simmons RJ, Grant WM**: Progressive low tension-glaucoma: Treatment to stop glaucomatous cupping and field loss when these progress despite normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 89: 1-6, 1982.
- 14) **Cartwright MJ, Anderson DR**: Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 106: 898-900, 1988.
- 15) **Caprioli J, Spaeth GL**: Comparison of the optic nerve head in high- and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103: 1145-1149, 1985.
- 16) **Gramer E, Bassler M, Leydhecker W**: Cup/disc ratio, excavation volume, neuroretinal rim area of the optic disc in correlation to computer-perimetric quantification of visual field defects in glaucoma with and without pressure. *Doc Ophthalmol Proc Series* 49: 329-348, 1986.

- 17) **Geijssen HC**: Studies on normal pressure glaucoma. Kugler Publications, New York, 1991.
- 18) 原 敬三, 清水 勉, 大蔵文子, 布田龍佑: 20年以上観察しえた緑内障患者の予後について. 日眼会誌 82: 99-107, 1978.
- 19) **Primrose J**: Early signs of the glaucomatous disc. Br J Ophthalmol 55: 820-825, 1971.
- 20) **Rockwood EJ, Anderson DR**: Acquired peripapillary changes and progression in glaucoma. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 226: 510-515, 1988.
- 21) **Jonas JB, Nguyen XN, Gesek GC, Naumann GOH**: Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes: 1. Morphometric data. Invest. Ophthalmol Vis Sci 30: 908-918, 1989.
- 22) **Jonas JB, Naumann GOH**: Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes: 2. Correlations. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 919-926, 1989.
- 23) **Jonas JB, Konigsreuther KA, Naumann GOH**: Optic disc histomorphometry in normal eyes and eyes with secondary angle-closure glaucoma: 2. Parapapillary region. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 230: 134-139, 1992.
- 24) **Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GOH**: Glaucomatous parapapillary atrophy. Occurrence and correlations. Arch Ophthalmol 110: 214-222, 1992.
- 25) 北澤克明: 緑内障クリニック. 2版, 金原出版, 東京, 1986.
- 26) **Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viana MAG**: Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. Ophthalmology 98: 64-69, 1991.