

開放隅角緑内障における中心部視野障害の解析

—VARCLUS procedure を用いた検討—

小関 信之¹⁾, 新家 真²⁾, 鈴木 康之³⁾

¹⁾東京都老人医療センター眼科, ²⁾東京大学医学部附属病院分院眼科, ³⁾関東通信病院眼科

要 約

緑内障の視力予後を考える上で、固視点近くの視野障害は重要である。Humphrey 自動視野計には中心 10 度内を 68 か所精密閾値測定する 10-2 プログラムが備えられているが、日常臨床の場で 68 測定点での結果をすべて個々に検討することは実際的ではない。今回我々は、初期から中期の開放隅角緑内障 251 例 379 眼の 10-2 プログラムの測定結果を基に VARCLUS procedure を用いて、中心 10 度内視野のセクター分割を試みた。解析の結果、全 68 測定点は、よりお互いが強く相関し合う測定点から成る 10 個のセクターとして情報を集約することができた。さらに、得られたセクターを用いて、最高眼圧が 25 mmHg 以上の 76 例 76 眼 (high-tension 群) と 18

mmHg 以下の 85 例 85 眼 (low-tension 群) について、各セクターを logistic 判別分析で検討した結果、high-tension 群と比較して low-tension 群では鼻上側の 4 個のセクターでより障害が強く認められ ($p < 0.05$)、開放隅角緑内障における中心部視野障害は眼圧により相違があることが示された。この事実は、今回のセクターの有用性を示唆すると同時に、開放隅角緑内障の病因を考える上で重要である。(日眼会誌 98: 658—663, 1994)

キーワード：開放隅角緑内障, 正常眼圧緑内障, 中心部視野, セクター分割, VARCLUS procedure

Sectorization of the Central 10° Visual Field in Open-Angle Glaucoma

Nobuyuki Koseki¹⁾, Makoto Araie²⁾ and Yasuyuki Suzuki³⁾

¹⁾Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

²⁾Division of Ophthalmology, University of Tokyo Branch Hospital

³⁾Eye Clinic, Kanto Teishin Hospital

Abstract

In an attempt to determine an optimal sector pattern of the central 10° visual field in glaucoma, we applied the VARCLUS procedure, a new clustering algorithm provided by SAS Institute, to 379 glaucoma visual fields of the central 10-2 program of the Humphrey visual field analyzer. The subjects were 211 normal-tension glaucoma (NTG) and 168 primary open angle glaucoma (POAG) eyes with early to moderately advanced stages of visual field defects. The 68 2-degree grid test points in the central 10° visual field were divided into 10 sectors. The sector pattern was compatible with the projection of nerve fiber layers and no sectors extended over the horizontal meridian. Comparison of the mean of total deviation in the sector of 76 eyes of 76 POAG patients with the maximum intraocular pres-

sure : (IOP) ≥ 25 mmHg (high-tension group) and 85 eyes of 85 NTG patients with the maximum IOP ≤ 18 mmHg (low-tension group) revealed that four sectors nasal superior to the fixation were significantly more damaged in the low-tension group. We suggest that the sector pattern obtained here is useful in studying the visual field of glaucoma and that the damaging processes in the optic nervehead are not the same in the high-tension and low-tension groups. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 658—663, 1994)

Key words: Normal-tension glaucoma, Primary open angle glaucoma, Central 10° visual field, Sector pattern, VARCLUS procedure

別刷請求先: 173 東京都板橋区栄町 35-2 東京都老人医療センター眼科 小関 信之
(平成 5 年 11 月 9 日受付, 平成 6 年 3 月 10 日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuyuki Koseki, M.D. Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received November 9, 1993 and accepted in revised form March 10, 1994)

I 緒 言

中心部視野障害、特に固視点に近い視野障害は緑内障の視力予後を考える上で極めて重要である。

現在、緑内障の一般的臨床検査に用いられている中心30度以内の静的視野検査における検査点は6度間隔¹⁾となっており、固視点付近の中心部における微細な視野障害の検出や視野障害進行の観察には限界があると考えられる。これに対して、Humphrey 自動視野計中心10-2プログラムは中心10度内視野を2度間隔で計68点閾値測定し、かつ、各測定点での年齢補正された正常値からの沈下度を total deviation として提示すると同時に、測定値の統計解析の結果も提示するようにプログラムされている¹⁾²⁾。これにより、中心部視野障害をより詳細、かつ敏感に観察することが可能であり、中心部視野を詳しく検討するには、本プログラムはより適していると考えられる。しかしながら、日常臨床で68点もの測定点の結果を個々に検討することは、必ずしも実用的ではない。

我々は、開放隅角緑内障において、Humphrey 自動視野計中心30-2プログラムから得られた測定結果を基に、VARCLUS procedure を用いて、統計学的に相関の強い測定点同士をセクターとして1つにまとめ、中心30度内視野結果を15のセクターとして情報を集約し得ることを既に報告した³⁾。今回我々は、初期から中期の開放隅角緑内障眼の Humphrey 自動視野計中心10-2プログラムの測定結果を基に、中心10度内視野のセクター分割を試みた。さらに、得られたセクターを用いて、中心10度内視野障害と眼圧との関連についての検討を加えたので報告する。

II 対象および方法

解析対象は、正常眼圧緑内障 (normal-tension glaucoma 以下、NTG) 140例211眼と原発開放隅角緑内障 (primary open angle glaucoma 以下、POAG) 111例168眼を合わせた開放隅角緑内障251例379眼の Humphrey 自動視野計中心10-2プログラム(以下、Humphrey 10-2)の測定結果である。これらは、いずれも① 矯正視力0.8以上、② 屈折が-5.0 diopter (D)以上+3.0D 以内、③ 視野検査に支障を及ぼすと思われる前眼部および中間透光体の病変を認めない、④ 視野検査において、固視異常率30%以内、偽陽性率がそれぞれ20%以内で視野検査の信頼性が良好、⑤ Humphrey 10-2施行後3か月以内に行った同30-2プログラム(以下、Humphrey 30-2)の STAT-PAC で提示される mean deviation(以下、MD)が-15.0 dB 以上の初期から中期の緑内障性視野障害を有する、の5項目を満たす症例とした。なお、NTG の診断基準は表1に示す4項目によった。

今回対象とした NTG と POAG の背景因子を表2に示す。両群間では最高眼圧を除いて、年齢、屈折、MD に統計学的に有意差を認めず、全体では平均年齢58.5歳、

表 1 正常眼圧緑内障の診断基準

1. 24 時間眼圧日内変動を含め、未治療時の眼圧が常に 21 mmHg 以下である。
2. 正常開放隅角である。
3. 緑内障性視神経乳頭変化およびそれに対応する視野変化を有する。
4. 大量出血、ショックの既往、頭蓋内、副鼻腔内疾患および眼科的疾患など視神経障害を来し得る疾患の既往もしくは存在がない。

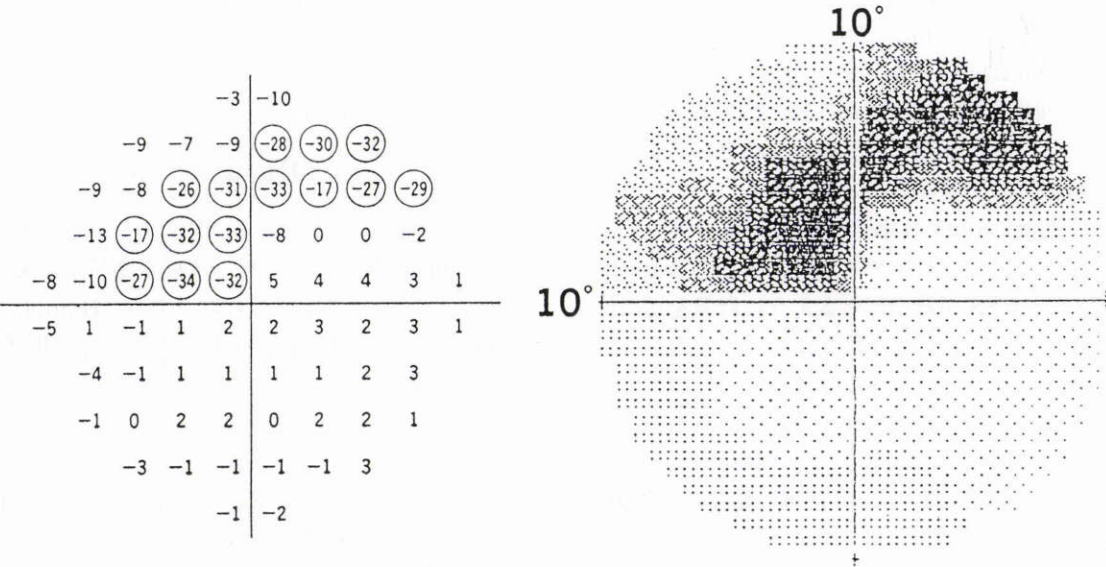


図 1 緑内障における視野障害 (Humphrey 中心 10-2 プログラム) の 1 例。
左に total deviation, 右に gray scale を示す。なお、神経線維の走行に対応し、強い相関があると考えられる測定点群を丸で囲む。

屈折-1.4D, 最高眼圧21.5mmHg, MD-6.6dBであり, 左右眼数はほぼ同数である。

さて, 緑内障における視野の障害は図1の例に示すように, 視神経線維の走行に対応して現れる。したがって, 視神経線維の走行に対応するポイントの測定結果間には強い相関が認められ, その強い相関をもつもの同士を1つの群にまとめて検討することは, より理論的であり, かつ合理的であると思われる。我々は, Humphrey 10-2の結果をセクター分割するにあたり, STATPAC 2で計算される各測定点での年齢補正された正常値からの沈下度, すなわち total deviation(以下, TD)の値を使用し, SAS 統計 Package の VARCLUS procedure を用いて, 全379眼の視野の全 TD の数学的解析を行い, 各測定点の TD による相関類別を行った。また, 左眼は右眼のミラーイメージとして扱った。ただし, 計算収束条件として1つのセクターは最低3個の測定点を含むことを条件とした。

VARCLUS procedure⁴⁾は, クラスター分類を行う統計学的解析方法の一手法で, 連続変数をオーバーラップしないように非階層的にクラスタリングすることが可能であるとされている。解析を施行するにあたり, まず, より測定点間の相関を明確にするために, 各測定点 $i(i=1\cdots 68)$ の TD 値から10度内視野の全 TD の平均値で除き, これを t_i とした。その結果, 対象379眼の測定点 i におけるベクトル x_i は以下の式により表される。

$$x_i = (x_{i,1}, x_{i,2}, x_{i,3}, \dots, x_{i,j}, \dots, x_{i,379}) = (t_{i,1} - \bar{t}_1, t_{i,2} - \bar{t}_2, t_{i,3} - \bar{t}_3, \dots, t_{i,j} - \bar{t}_j, \dots, t_{i,379} - \bar{t}_{379})$$

ここで t_{ij} は, 対象 $j(j=1\cdots 379)$ における測定点の i の TD を, $\bar{t}_j$ は10度内視野の全 TD の平均値を示す。これにより得られた各測定点のベクトル x_i を平均値0, 標準偏差1に規準化し (y_i), それを用いて以下の式に基づいて RSS (residual sum of squares) を算出した。

$$RSS = \sum_{i=1}^{68} \sum_{j=1}^{379} (y_{ij} - a_i m_{N(ij)})^2$$

ここで相関係数 a_i は, セクター N の代表ベクトル (m_N) に対する y_i の回帰係数として求められ, セクター N の代表ベクトルは, それに位置する変数を主成分分析した場合の第一主成分として求めることができる。

VARCLUS procedure は因子分析の結果を用いて計算を開始し, y_i がどのセクター N に属するかをその位置に変えながら, RSS が最小になるように計算を逐次行い, 全68点のクラスタリングを行う。

次に, 得られたセクターを用いて各セクターにおける障害の程度と眼圧との関連を検討するために, 今回の対象の中から, 最高眼圧18mmHg 以下の85例85眼(以下, low-tension 群)と25mmHg 以上の76例76眼(以下, high-tension 群)の2群を選別し, 各セクターに含まれる測定点の TD の平均値(以下, セクターTD)を算出し, それをセクターの代表値として2群間で比較した。なお, 解析方法として, 対称とした low-tension 群と high-

表2 対象の背景因子

	NTG	POAG	全体
年齢(歳)	58.6±10.6	58.4±12.6	58.5±11.5
屈折(D)	-1.2±2.1	-1.6±1.9	-1.4±2.0
最高眼圧(mmHg)	17.9±2.1	25.9±5.1*	21.5±5.4
MD(dB)	-6.9±3.9	-6.3±3.9	-6.6±3.9
CPSD(dB)	8.3±4.2*	6.6±4.3	7.5±4.3
右/左眼数	107/104	82/86	189/190

*: $p < 0.05$ (unpaired t-test)

NTG: normal-tension glaucoma, POAG: primary open angle glaucoma, MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

表3 low-tension 群と high-tension 群における背景因子

	low-tension 群	high-tension 群
年齢(歳)	59.2±10.4	58.6±10.8
屈折(D)	-1.1±2.0	-1.8±2.3
最高眼圧(mmHg)	16.6±1.5	27.8±1.3*
MD(dB)	-6.9±3.5	-7.3±3.9
CPSD(dB)	8.5±3.5*	6.2±4.23

*: $p < 0.05$ (unpaired t-test)

low-tension 群: 最高眼圧 18 mmHg 以下, high-tension 群: 最高眼圧 25 mmHg 以上

tension 群の病期の分布を補正して検討するために, 各セクターの平均 TD と視野障害度である MD を説明変数として logistic 判別分析を行い, low-tension 群と high-tension 群を判別することができるセクターを検討した。logistic 判別分析は変数の正規分布を仮定する必要がないため, 本解析方法により各変数に正規分布を仮定せず, MD(=病期)をも考慮したセクターTD の low-tension 群と high-tension 群の多変量判別が可能である⁵⁾。

表3に low-tension 群, high-tension および CPSD 群の平均年齢, 屈折, 最高眼圧, MD を示す。最高眼圧を除いて2群間には統計学的有意差は認めなかった (unpaired t-test; $p < 0.05$)。

III 結 果

図2は全例における VARCLUS procedure による Humphrey 10-2のセクター分割の結果を右眼の視野として, シェーマで示したものである。Humphrey 10-2の全68測定点は, とともに, よりお互いが強く相関し合う測定点を含む上下5個ずつの10個の群に分けられた。各セクターは神経線維の走行を反映した形になっており, 各々, お互いに水平線を越えることなく, かつ上下半視野で多少異なる分布を示した。なお, NTG と POAG 群を別々に同様の解析を行ったが, 両者のセクターパターンは非常に類似しており, NTG と POAG を合わせて開放隅角緑内障としてセクター分割してさしつかえないと考えられた。

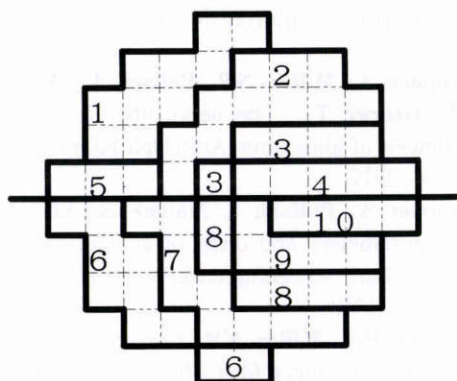


図2 VARCLUS procedure による Humphrey 10-2 のセクター分割の結果 (右眼).

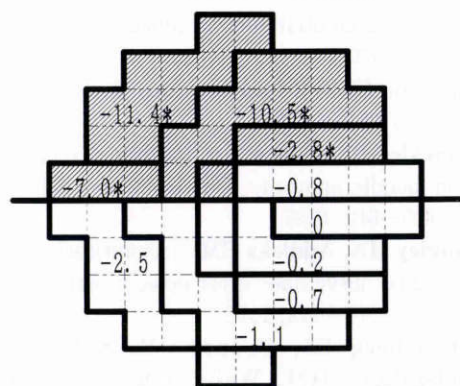


図3 各セクターTDの平均 (low-tension 群) (単位 dB).

* : high-tension 群と比較して, low-tension 群でより障害が強いセクター (logistic 判別分析; $p < 0.05$)

次に, 得られたセクターを用いて, 各セクターにおける障害の程度 (セクターTD) と眼圧の関連を検討した結果を図3, 4に示す. 最高眼圧18mmHg以下の low-tension 群は, 25mmHg以上の high-tension 群と比較して, 障害はセクター1, 2, 3, 5において, より強く, high-tension 群は low-tension 群と比較して, セクター7, 8, 9, 10において, より強い ($p < 0.05$) ことがわかった.

IV 考 按

緑内障における視野の暗点は, 視神経線維の走行に対応して出現することが知られている^{6)~9)}. したがって, 視神経線維の走行に対応するポイントの測定結果間には強い相関が認められ, その強い相関をもつもの同志を1つの群にまとめて情報を集約した上で検討することは, より理論的であり, かつ合理的であると思われる.

現在, 変数のクラスター分析方法としては, 因子分析や階層的クラスター分析が広く用いられている. しかしながら, 強い相関関係がある変数のクラスター分析方法としては, 独立した共通因子を仮定して直交解を求める

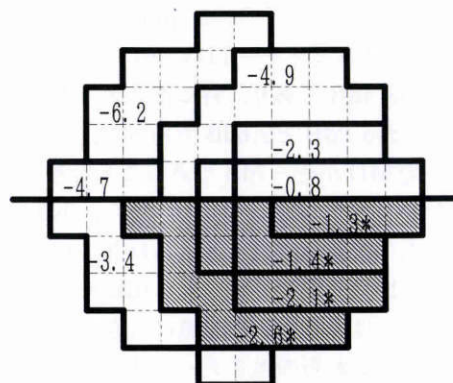


図4 各セクターTDの平均 (high-tension 群) (単位 dB).

* : low-tension 群と比較して, high-tension 群でより障害が強いセクター (logistic 判別分析; $p < 0.05$)

ような通常の因子分析は適当ではなく, また, 因子回転などの方法を用いて斜交解を求める因子分析は必ずしも一般的に認められた手法ではない. また, 融合的階層的手法の結果は融合方法毎に大きく異なることが珍しくなく, 分析の結果, 代表特性を求めることが困難な場合がある¹⁰⁾.

これらに対して, VARCLUS procedure⁴⁾は, 階層的クラスター分析と主因子分析との折衷であり, 両者の欠点のある程度相補う特徴を持っている. また, 連続的な変数をオーバーラップしないように非階層的にセクター分割することが可能であり, 視野検査結果の解析には最適であると考えられる³⁾.

今回, 初期から中期の開放隅角緑内障の Humphrey 10-2測定結果を VARCLUS procedure を用いた解析の結果, 中心10度以内の視野測定点68点は, 上下半視野に分かれる10個のセクターにまとめることができた. 今回得られた開放隅角緑内障の中心部10度内視野のセクターパターンは, 神経線維の走行を反映しており, 水平線を越えることなく上下半視野に分かれ, また, 上下視野で多少異なるパターンを示した. 解剖学的に視神経線維は上下方で連絡を認めず, その走行および密度, 神経軸索の太さが上下方で異なることより, 形態学上視神経線維は上下方で異なることが示唆されており^{11)~14)}, 今回の結果はこれらと矛盾しないと考えられる.

今回得られたセクターパターンを用いて, 中心10度内視野における開放隅角緑内障の眼圧による障害様式の差異について検討した結果, 視野障害はより眼圧の低い群 (low-tension 群) では視神経乳頭から鼻上側に至るセクター (セクター1, 2, 3, 5) で, より眼圧が高い群 (high-tension 群) では乳頭から下半視野の固視点に至るセクター (セクター7, 8, 9, 10) でより有意に障害が強いことが認められた. この所見は, 既に山上ら¹⁵⁾が中心30-2プログラム測定結果を NTG と POAG 間で比較

して得た結果と一致する。なお、low-tension群と high-tension群におけるセクターTDの差は、セクター1, 2, 3, 5で平均3.4dBであり、特にセクター1, 2においては、それぞれ5.2dBと5.6dBであった。これは、今回の対象の平均MDが約-7dBであることを考えると、かなり大きな差であり、臨床的意義が大きく、NTG患者の経過を見る上で重要な所見と考えられた。一方、セクター7, 8, 9, 10での差の平均は約1.1dBであり、初期から中期においては余り臨床的意義は大きくないと考えられた。ただし、これらのセクター、特にセクター8, 9はいずれも固視点最近傍の測定点を含んでおり、中心視力の維持には極めて重要な部分である。この差が、より末期においてどうなるかは臨床重要であり、今後検討が必要と考えられる。

現在までに、緑内障における視神経障害は、眼圧に依存して起こるものと、そうでないものがあることが示唆されており^{16)~19)}、より高眼圧に依存する障害はびまん性障害を、眼圧以外の因子による障害は限局性障害に関連することが推測されている¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。また、NTGの視野障害様式はPOAGと比較して、より限局して認められること、固視点に近い傍中心部に急峻な暗点が生じやすいこと、固視点が障害されやすく、視力低下を来しやすいことが報告^{22)~25)}されている。今回のセクター1, 2, 3, 5での結果はこれらの報告を支持し、さらには、low-tension群でより障害の強い部分の中心10度内視野での位置を特定したものであると同時に、NTGとPOAGにおける視野障害機序は両者間で何らかの相違があることを示唆していると考えられた。緑内障の視力予後を考える上で、固視点に近い視野障害をより詳細に観察することは重要であるが、日常臨床で10度内視野における中心10-2プログラムの測定点68点の結果をすべて個々に検討することは困難である。今回我々は、中心部10度内視野の測定結果が統計学的にいくつかのセクターにまとめて解析できることを示した。また、セクターを用いて解析した結果、開放隅角緑内障における中心部視野障害が眼圧により相違があることが示唆された。このことは、今回得られたセクターが、単に情報の集約という点のみならず、臨床研究上も有用であることを示している。

文 献

- 1) STATPAC User's Guide: Humphrey Instruments Ltd-SKB. San Leandro. Calif. 1986.
- 2) New Release for Humphrey Field Analyzer: Introducing Statpac 2. San Leandro: Allergan-Humphrey. 1989.
- 3) Suzuki Y, Araie M, Ohashi Y: Sectorization of the central 30° visual field in glaucoma. *Ophthalmology* 100: 69-75, 1993.
- 4) SAS Institute. SAS/STAT™ User's Guide: Release 6.03ed. Cary NC: The Institute, 1988.
- 5) Cupples LA, Heeren T, Schatzkin A, Colton T: Multiple testing of hypotheses in comparing two

- groups. *Annals Internal Medicine* 100: 122-129, 1984.
- 6) Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T: The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95: 2149-2156, 1977.
- 7) Sommer A, Pollack I, Maumenee AE: Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. 2. Static screening criteria. *Arch Ophthalmol* 97: 1449, 1979.
- 8) Quigley HA, Miller NR, George T: Clinical evaluation of nerve fiber atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 98: 1564-1571, 1980.
- 9) Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Schulzer S, Wijsman K: Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103: 205-207, 1985.
- 10) Harman HH: Multiple group factor analysis. Chicago Press. 1960.
- 11) Minckler DS, Ogden T: Primate arcuate nerve fiber bundle anatomy. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 49: 605-612, 1986.
- 12) Quigley HA, Addicks EM: Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 100: 807-814, 1982.
- 13) Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weiss MM: The normal human optic nerve axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 96: 1325-1328, 1989.
- 14) Caprioli J: Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 92: 853-857, 1985.
- 15) 山上淳吉, 新家 真, 鈴木康之, 白土城照, 小関信之: 低眼圧緑内障の視野障害様式—原発開放隅角緑内障との比較. *日眼会誌* 97: 383-389, 1993.
- 16) Caprioli P, Spaeth GL: Comparison of the optic nerve head in high and low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103: 1145-1149, 1985.
- 17) Chauhan BC, Drance SM: The influence of intraocular pressure on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma and high-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 2367-2372, 1990.
- 18) Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR: Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma population. *Br J Ophthalmol* 74: 196-200, 1990.
- 19) Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Drance SM: Investigation into a vascular etiology for low-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 97: 49-55, 1990.
- 20) Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK: Diffuse and localized nerve fiber layer loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 98: 566-571, 1984.
- 21) Drance SM: The early structural and functional disturbances of chronic open angle glaucoma.

- Ophthalmology 92 : 853—857, 1985.
- 22) **Levene RZ** : Low tension Glaucoma : A critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24 : 621—664, 1980.
- 23) **Hitchings RA, Anderson SA** : A comparative study of visual field defects seen in patients with low-tension glaucoma and chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 67 : 818—821, 1983.
- 24) **Drance SM, Douglas GR, Airaksinen PJ, Schulzer M, Hitchings RA** : Diffuse visual field loss in chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 104 : 577—580, 1987.
- 25) **Chauhan BC, Drance SM, Douglas GR, Johnson CA** : Visual field damage in normal tension and high tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 108 : 636—642, 1989.
-