



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	開放隅角緑内障患者における視野障害進行因子の検討
Author(s) 著者	近藤, みどり
Degree number 学位記番号	乙第 3037 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2018-7-19
Original Article 原著論文	札幌医学雑誌 2017; 86: 33-43
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Publisher Version

原著

開放隅角緑内障患者における視野障害進行因子の検討

近藤みどり¹⁾, 梅田和志²⁾, 稲富周一郎²⁾, 大黒幾代³⁾, 大黒 浩²⁾

¹⁾ 近藤眼科

²⁾ 札幌医科大学医学部眼科学講座

³⁾ 愛おおぐる眼科

Prognostic factors for progression of visual field deterioration in patients
with primary open-angle glaucoma

Midori KONDO¹⁾, Kazushi UMEDA²⁾, Shu-ichiro INATOMI²⁾, Ikuyo OHGURO³⁾, Hiroshi OHGURO²⁾

¹⁾ Kondo Eye Clinic

²⁾ Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University School of Medicine

³⁾ Ai Ooguro Ganka

ABSTRACT

Purpose: To elucidate possible clinical factors affecting visual field (VF) deterioration in patients with primary open angle glaucoma (POAG).

Patients and methods: 47 eyes of 29 POAG patients who were or were not receiving glaucoma medications were included. Each subject underwent VF tests 3 or more times using the Humphrey Field Analyzer 30-2 (HFA30-2). Based on their scores for three patterns of classification - (1) Advanced Glaucoma Intervention Study visual field defect score (AGIS score), (2) mean deviation slope (MD slope), (3) both AGIS score and MD slope - patients were divided into a progressive group and non-progressive group. Intraocular pressure (IOP) measurements at 14 time points (12, 15, 18, 21, 0, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 0, 6 and 9 o'clock) were performed over a period of 48 hrs. IOP fluctuations were classified into 4 patterns (diurnal acrophase, nocturnal acrophase, flat and double acrophase). Several clinical factors between the two groups, including age, sex, central corneal thickness, visual acuity, refraction, the number of anti-glaucoma medication, mean IOP, maximum IOP, minimum IOP, IOP fluctuation and circadian IOP fluctuation patterns were compared.

Results: Patient age and a nocturnal acrophase pattern were found to be significant factors related to the progression of VF deterioration. Patients in the progressive group were significantly younger than those in the non-progressive group in the MD slope classification (odds ratio = 0.913, P = 0.013). Nocturnal acrophase circadian patterns were more frequently observed in the progressive groups classified with AGIS score and both of AGIS score and MD slope.

Conclusions: These findings suggest that age and nocturnal acrophase patterns are possible clinical factors related to the progression of VF deterioration in patients with POAG.

(Received September 13, 2017 and Accepted November 17, 2017)

Key words: glaucoma, intraocular pressure, fluctuation, visual field, prognostic factor

1 緒言

緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患¹⁾で、本邦及び世界の中途失明原因の1位である²⁾。緑内障による視機能障害は進行性かつ不可逆的で、眼圧下降により進行を抑制しうることがランダム化比較試験³⁻⁵⁾により証明されており、日常診療における緑内障の治療で眼圧コントロールが最も重要である。

眼圧には日内変動があり⁶⁻⁷⁾、眼圧日内変動における平均眼圧、最高眼圧、及び変動幅が緑内障進行の危険因子となることが報告されている⁸⁻¹²⁾。しかしながら、緑内障の治療方針の決定及び治療効果の評価に日内変動を加味した眼圧値の重要性は理解されているものの、検査の煩雑さより通常診療時間帯のみの眼圧値で判断され、眼圧日内変動を含めた詳細な検討は少ない。さらに1日のみの眼圧日内変動の信頼性にも種々の見解があり複数日の検査の必要性も示唆されている¹³⁻¹⁵⁾。

そこで、先に我々のグループは緑内障病型のうち最も多い頻度でみられる原発開放隅角緑内障 (primary open angle glaucoma: POAG) を対象とした2日間連続眼圧日内変動測定で、点眼の種類で変動パターンが異なること、および1日目と2日目の変動パターンの一致も67.1%であったことから、詳細な緑内障病勢判定における2日間日内変動測定の必要性を示唆した¹⁶⁾。

この結果をふまえて、今回我々は眼圧日内変動パターンを含めた関連する様々な臨床因子のうちどの因子が緑内障視野障害進行に影響するか明らかにするため、POAG患者を視野障害進行群と非進行群に分類し、比較検討した。

2 対象と方法

本研究は後ろ向き研究である。本研究のプロトコルは、札幌医科大学倫理委員会承認 (承認番号 24-107、おもりに試験による房水流出路の検討の一項目としてまとめた) を得た上で、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し施行した。参加したすべての対象者に対して本研究の要旨および詳細なプロトコルを説明した上で、文書による同意を得た。

2・1 対象

札幌医科大学眼科緑内障外来通院中の POAG 患者のうち 2010 年 12 月～2014 年 2 月の間に眼圧日内変動測定および Humphrey Field Analyzer 中心 30-2 プログラム (HFA30-2) (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA) 視野検査を 3 回以上施行し、視野検査データが信頼しうる患者 29 例 47 眼 (観察

期間 12-148 カ月、中央値 36 カ月) を対象とした。

全ての対象者は入院の上、48 時間眼圧日内変動測定を施行した。白内障手術以外の内眼手術歴のあるものは除外した。

POAG の診断は、矯正視力検査、屈折検査、中心角膜厚 (central corneal thickness: CCT)、細隙灯顕微鏡検査、Goldmann 圧平眼圧計による眼圧測定、隅角検査、精密眼底検査および視野検査 (HFA30-2) を施行し、以下の診断基準に基づいて行った。(1) 視神経乳頭の緑内障性変化に一致した緑内障性視野障害を有する、(2) 正常開放隅角である、(3) 落屑緑内障や続発性緑内障に見られる落屑物質や眼内炎症所見が無く、これらが否定できる、(4) 頭蓋内、副鼻腔疾患など視神経に影響を及ぼすような疾患の既往もしくは存在がない。これに加えて、眼圧測定値に影響を及ぼすような角膜疾患を有するものも除外した。

2・2 方法

2・2・1 視野検査

視野検査は HFA30-2 で測定した。暗室において、非検査眼を完全に遮蔽し、検査眼に対しては必要に応じて屈折異常による感度低下を避けるため適正なレンズで矯正した。被験者には検査中、固視標を固視し続けてもらい、中心 30 度の範囲で 6 度おきに 76 点の格子状に配列された測定点に自動で現れる異なる閾値の光刺激にตอบสนองさせた。再現性良好な条件として固視不良が 20% 未満および偽陽性率および偽陰性率がそれぞれ 33% 未満の結果のみを採用した。

2・2・2 進行群・非進行群の分類方法

視野障害進行の判定基準として、セクター分けした上でスコア化した AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) スコアと、全体の感度低下を指標とした MD スロープを用いた方法がある。

AGIS スコアは、24 度以内の範囲のトータル偏差 (検査点ごとの感度閾値と年齢別正常値データの中央値との差) の値を、一般的に緑内障早期から感度低下が出現しやすいとされる上下視野および鼻側の 3 つのセクターに分け、それぞれの感度低下点の数と閾値からスコア化したものである¹⁷⁾。

平均偏差 (mean deviation: MD) は、トータル偏差の数値の平均であり、おおよそ 30 度以内の視野全体の閾値を示す。その経時的変化を直線回帰分析することで、1 年当たりの MD の変化量を MD スロープ (dB/年) として表し、緑内障視野障害進行の程度の判定のひとつに用いられている^{18, 19)}。

図 1 に HFA30-2 の結果の一例を示す。上段の 6 カ月後の検査結果を下段に示した。A は光感度識別閾値を濃淡で表したグレースケール、B はその実測値

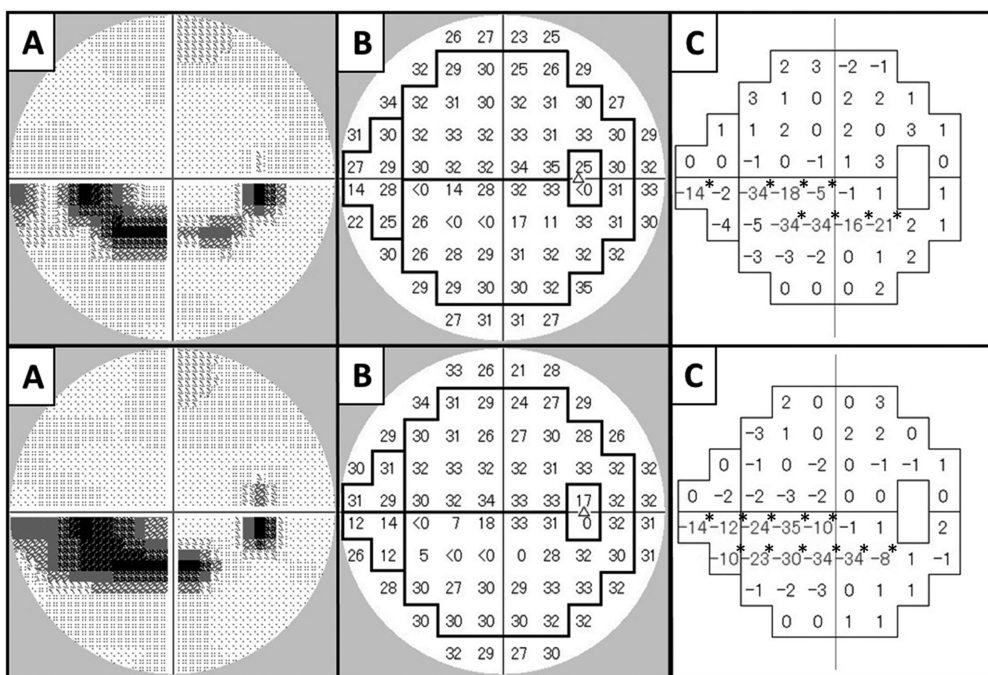


図 1. POAG 患者の HFA30-2 視野検査結果 (右眼)

A, グレースケール

B, 実測値

C, トータル偏差 (B と被験者の年齢に対応した正常値データの中央値との差で, *印は異常判定された感度低下点を示す)

AGIS スコアは異常判定された感度低下点 (*) の値と数から, 上, 下, 鼻側の 3 部位それぞれでスコアを算出し合計したものである. スコアは 0 (視野異常なし) から 20 (末期) までとなり, 連続した 3 回の視野検査で 4 点以上のスコア上昇があった場合に進行と定義されている.

MD スロープ (dB/年) はトータル偏差の平均である MD の経時的変化を直線回帰分析した 1 年当たりの変化量である.

上段の 6 カ月後の結果を下段に示した. AGIS スコアは上段 6 点, 下段は 8 点, MD 値は上段 -3.35dB, 下段 -5.11dB, MD スロープは -0.35dB/年である. AGIS スコアで判定すると非進行群に分類されるが, MD スロープで判定すると進行群に分類される.

を表示したものの, C は実測値である閾値 (B) とその被験者の年齢に対応した正常値データの中央値との差を表したトータル偏差である. トータル偏差の * 印で示された測定点は AGIS スコアにおいて異常判定された感度低下点で, その値と数から鼻側, 上下視野の 3 部位に分けたセクター毎にスコアを算出, その合計が AGIS スコアとなり, 連続した 3 回の視野検査で 4 点以上のスコア上昇があった場合に進行と定義されている. AGIS スコアは上段 6 点 (鼻側 1 点, 上視野 0 点, 下視野 5 点), 下段は 8 点 (鼻側 1 点, 上視野 0 点, 下視野 7 点), MD 値は上段 -3.35dB, 下段 -5.11dB, MD スロープは -0.35dB/年と算出される. この症例を AGIS スコアで判定すると経過中 4 点以上のスコア上昇はみられず非進行群に分類されるが, Fukuchi ら²⁰⁾の方法に従って MD スロープが -0.3dB/年以下を進行と定義した場合, MD スロープは -0.35dB/年であることから進行群に分類される.

評価方法の違いから, AGIS スコアはより微細な中心視野障害の悪化を検出しうるため視野障害が軽度な緑内障症例に有利であり, 30 度以内の感度閾値全体の低下から緑内障視野障害進行を判定する MD スロー

プは比較的視野障害が進行した緑内障症例の判定に有利である. これらの評価方法は狭義の POAG と, 眼圧値が正常値に留まる正常眼圧緑内障 (normal tension glaucoma: NTG) 両方で使用されている²¹⁻²³⁾が, MD は中心に重みづけはされているものの不十分で早期の局所的障害はつかみにくい²⁴⁾とされており, 特に NTG の視野の特徴の一つとしてびまん性的変化よりも局所性障害が多い²⁵⁾と言われているため, NTG においてもセクター分けで判定する AGIS の方が初期の変化はとらえやすく, 進行した視野障害は MD スロープが有用と考えられる.

本研究では, 評価方法の異なるこれら 2 つの判定方法を用いて進行群・非進行群を以下の 3 条件で分類した. (1) AGIS¹⁷⁾の方法に従い, AGIS スコアで「進行」と判定されたものを AGIS 進行群, それ以外を AGIS 非進行群, (2) Fukuchi ら²⁰⁾の方法に従い, MD スロープが -0.3dB/年以下を MD スロープ進行群, -0.3dB/年を超えるものを MD スロープ非進行群, (3) AGIS スコア, MD スロープいずれも進行と判定されたものを AGIS + MD 進行群, いずれも非進行と判定されたものを AGIS + MD 非進行群とした.

2・2・3 48時間眼圧日内変動測定方法

眼圧日内変動測定はTanakaら¹⁶⁾の方法に従い、2日間、48時間連続で行った。対象患者は午前10時入院、午後12時より眼圧日内変動測定を開始した。眼圧測定は12時、15時、18時、21時、0時、6時、9時に行い、2日間で合計14回の測定を行った。測定時刻が6時～21時の眼圧は15分の安静の後に、夜間は眼圧測定10分前に患者を覚醒させ、15分の安静後に座位で測定した。眼圧測定には非接触式眼圧計(model CT80, トプコン社製)を用いて熟練した眼科医が行い、測定値間の誤差が5%以下になるまで3回連続で測定、本研究の統計学的検討にはその3回の平均値を用いた。

2・2・4 眼圧日内変動パターン

Tanakaら¹⁶⁾の方法に従い、個々の症例における眼圧日内変動(24時間)のパターンを、眼圧のピークの数ならびにそれらの時刻を個々の症例の眼圧日内変動値の5次多項式回帰解析により推定し、以下の4つの型に分類した。眼圧のピーク時刻が一つの場合、(1)ピーク時刻が6～21時までにあるものを日中型、(2)21～6時までにあるものを夜型とし、眼圧のピークを示す時刻がない、あるいは2つある場合、(3)眼圧変動幅が2 mm Hg以下で明らかな眼圧のピークがないものを平坦型、(4)眼圧のピークを示す時刻が2

つあるものを二峰型とした。

2・2・5 統計解析

視野障害進行群と非進行群における年齢、性別、左右、CCT、矯正視力、平均眼圧、最高眼圧および最低眼圧の群間比較はt検定、屈折、緑内障点眼数、眼圧変動幅はMann-Whitney U検定で行った。また、有意差の出た因子とそれに関与する可能性のある因子を説明変数、視野障害進行の有無を目的変数とし、ステップワイズ法で有意な変数の選択を行った。視野障害進行群と非進行群における眼圧日内変動パターン別の比較は、Fisherの正確検定で検討し、AGISスコアとMDスロープの相関はSpearmanの順位相関係数を用いた。

全ての統計解析はIBM SPSS Statistics Version 22を使用し、すべての有意水準は5%とした。

3 結果

当院にて眼圧日内変動測定およびHFA30-2視野検査を3回以上施行し、データが信頼しうるPOAG患者29症例47眼(表1)を対象として、視野障害の進行と関与する臨床因子および日内変動パターンについて検討した。眼圧日内変動パターンが日中型と夜型の眼圧日内変動を表2および図2に示した。

表1 対象の内訳

症例数(眼)	29(47)	
年齢(mean ± SD)	39-85(63.9 ± 11.9)	
性別(男性/女性)	22/25	
左右(右眼/左眼)	26/21	
CCT(μm)	521.1 ± 43.7	
MDスロープ(dB/年)	-0.39 ± 0.7	
矯正視力	1.1 ± 0.3	
屈折(D)	-4.1 ± 3.4	
緑内障点眼数	1.7 ± 1.1	
平均眼圧(mmHg)	1日目	13.7 ± 3.0
	2日目	13.3 ± 2.8
最高眼圧(mmHg)	1日目	16.2 ± 3.5
	2日目	15.9 ± 3.9
最低眼圧(mmHg)	1日目	11.9 ± 2.8
	2日目	11.4 ± 2.6
眼圧変動幅(mmHg)	1日目	4.3 ± 2.1
	2日目	4.4 ± 2.3

mean ± SD.

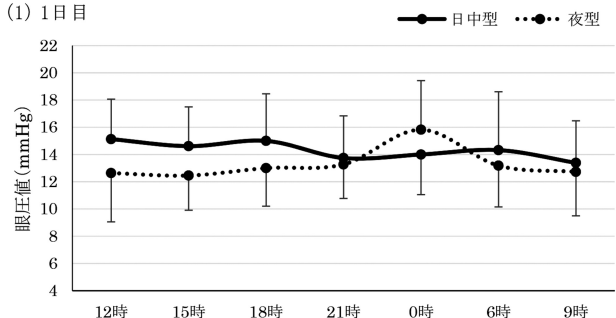
CCT: central corneal thickness 中心角膜厚

MD: mean deviation

D: diopter

眼圧変動幅 = 最高眼圧 - 最低眼圧

(1) 1日目



(2) 2日目

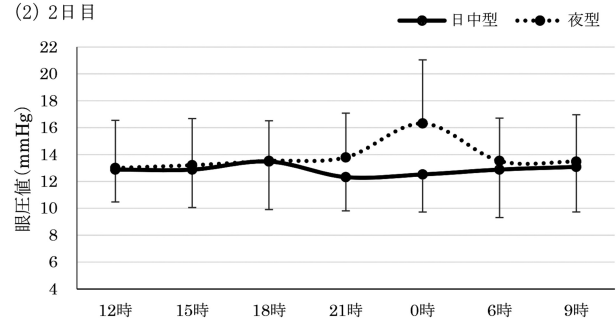


図2 日中型と夜型の眼圧日内変動

3・1 AGIS スコアによる進行群・非進行群の検討

表3に示すように、AGIS スコアを用いてグループ分けしたところ29例47眼中9例10眼が進行群、24例37眼が非進行群に分類された。それらの群間比較では、年齢で進行群 69.8 ± 7.5 歳、非進行群 62.3 ± 12.5 歳 ($P = 0.08$)、CCTで進行群 $499.1 \pm 26.2 \mu\text{m}$ 、非進行群 $527.5 \pm 45.9 \mu\text{m}$ ($P = 0.07$) と有意ではないが、進行群において高齢で角膜が薄い傾向があったが、他全ての因子に有意差はなかった。また、

眼圧日内変動パターンと視野障害進行の検討では、眼圧のピーク時刻が一つである日中型と夜型について検討しているが、眼圧日内変動パターン1日目では日中型が進行群で3眼に対し非進行群が28眼、夜型が進行群で5眼に対し非進行群で6眼と、進行群で夜型が多く、非進行群で日中型が多かったが ($P = 0.020$)、2日目では両群間に有意差は認めなかった ($P = 0.07$)。

表2 眼圧日内変動，日中型と夜型の眼圧値 (mean \pm SD, mmHg)

(1) 1日目							
	12時	15時	18時	21時	0時	6時	9時
日中型	15.1 \pm 2.9	14.6 \pm 2.9	15.0 \pm 3.5	13.7 \pm 3.1	14.0 \pm 2.9	14.3 \pm 4.3	13.4 \pm 3.1
夜型	12.6 \pm 3.6	12.5 \pm 2.5	13.0 \pm 2.8	13.3 \pm 2.5	15.8 \pm 3.6	13.2 \pm 3.0	12.7 \pm 3.2
(2) 2日目							
	12時	15時	18時	21時	0時	6時	9時
日中型	12.9 \pm 2.4	12.9 \pm 2.8	13.5 \pm 3.6	12.3 \pm 2.5	12.5 \pm 2.8	12.9 \pm 3.6	13.1 \pm 3.4
夜型	13.0 \pm 3.5	13.2 \pm 3.5	13.5 \pm 3.0	13.8 \pm 3.3	16.3 \pm 4.7	13.5 \pm 3.2	13.5 \pm 3.5

表3 AGIS スコア進行群・非進行群の検討

	進行群	非進行群	P 値	
症例数 (眼)	9 (10)	24 (37)		
年齢 (mean \pm SD)	58-79 (69.8 \pm 7.5)	39-85 (62.3 \pm 12.5)	0.08*	
性別 (男性 / 女性)	6/4	16/21	0.36*	
左右 (右眼 / 左眼)	6/4	20/17	0.74*	
CCT (μm)	499.1 \pm 26.2	527.5 \pm 45.9	0.07*	
矯正視力	1.02 \pm 0.3	1.1 \pm 0.3	0.29*	
屈折 (D)	-3.4 \pm 2.9	-4.1 \pm 3.5	0.86**	
緑内障点眼数	2.1 \pm 0.9	1.6 \pm 1.1	0.25**	
平均眼圧 (mmHg)	1日目	12.5 \pm 3.1	14.1 \pm 2.9	0.13*
	2日目	12.6 \pm 3.5	13.6 \pm 2.6	0.34*
最高眼圧 (mmHg)	1日目	14.6 \pm 3.5	16.6 \pm 3.4	0.10*
	2日目	15.5 \pm 5.6	15.9 \pm 3.4	0.75*
最低眼圧 (mmHg)	1日目	10.8 \pm 2.7	12.2 \pm 2.8	0.18*
	2日目	10.4 \pm 3.1	11.6 \pm 2.4	0.17*
眼圧変動幅 (mmHg)	1日目	3.8 \pm 1.2	4.6 \pm 2.3	0.77**
	2日目	5.0 \pm 2.7	4.3 \pm 2.2	0.50**
	1日目		2日目	
	進行群	非進行群	進行群	非進行群
日中型	3	28	3	22
夜型	5	6	7	12
P 値 ***	0.020		0.07	

* t 検定

**Mann-Whitney U検定

***Fisherの正確検定

表4 MD スロープ進行群・非進行群の検討

		進行群	非進行群	P 値
症例数 (眼)		19 (27)	13 (20)	
年齢 (mean ± SD)		40-79 (60.3 ± 10.6)	39-85 (68.8 ± 12.1)	0.014*
性別 (男性 / 女性)		14/13	8/12	0.43*
左右 (右眼 / 左眼)		14/13	12/8	0.59*
CCT (μm)		528.4 ± 42.2	509.4 ± 44.7	0.16*
矯正視力		1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.45*
屈折 (D)		-4.3 ± 3.3	-2.9 ± 3.5	0.15**
緑内障点眼数		2.0 ± 1.0	1.4 ± 1.0	0.027**
平均眼圧 (mmHg)	1 日目	13.3 ± 2.8	14.4 ± 3.1	0.21*
	2 日目	13.2 ± 2.9	13.6 ± 2.7	0.62*
最高眼圧 (mmHg)	1 日目	15.6 ± 3.1	17.1 ± 3.8	0.15*
	2 日目	15.9 ± 4.3	15.9 ± 3.3	1.00*
最低眼圧 (mmHg)	1 日目	11.6 ± 2.7	12.3 ± 3.0	0.38*
	2 日目	11.0 ± 2.7	11.9 ± 2.4	0.29*
眼圧変動幅 (mmHg)	1 日目	4.0 ± 1.8	4.8 ± 2.4	0.46**
	2 日目	4.8 ± 2.7	4.0 ± 1.6	0.58**
		1 日目		
		進行群	非進行群	
日中型		16	15	
夜型		8	3	
P 値 ***		0.30		0.07
		2 日目		
		進行群	非進行群	
日中型		11	14	
夜型		14	5	

* t 検定

**Mann-Whitney U検定

***Fisherの正確検定

3・2 MD スロープによる進行群・非進行群の検討

MD スロープを用いたグループ分けでは、Fukuchiら²⁰⁾の方法により、 -0.3dB/年 以下を進行と定義し、19例27眼が進行群、13例20眼が非進行群に分類された(表4)。群間比較では、年齢において進行群 60.3 ± 10.6 歳、非進行群 68.8 ± 12.1 歳と非進行群で有意に高齢であった ($P = 0.014$)。また、緑内障点眼数においても進行群で 2.0 ± 1.0 剤、非進行群において 1.4 ± 1.0 剤と進行群において有意に点眼数が多かった ($P = 0.027$)。眼圧日内変動パターンについては1日目、2日目ともに有意差は認めなかった。

3・3 AGISスコアおよびMDスロープによる進行群・非進行群の検討

図1に示した症例のように、同一症例であっても判定方法の違いから進行・非進行の判定に相違が出てくる症例も少なくないため、いずれの方法によっても進行および非進行と判定される群に分けて同様に検討した(表5)。6例7眼が進行群、11例17眼が非進行群と分類され、有意ではないが進行群で点眼数が多

い傾向が認められた ($P = 0.05$)。眼圧日内変動パターンについての検討は、1日目は日中型が進行群2眼、非進行群14眼、夜型が進行群4眼、非進行群2眼 ($P = 0.025$) であり、2日目は日中型が進行群1眼、非進行群12眼、夜型が進行群6眼、非進行群4眼 ($P = 0.019$) と、1日目、2日目ともに進行群で夜型が多く、非進行群で日中型が多いという結果であった。

3・4 進行因子の多変量解析

MD スロープ進行群・非進行群で有意差のあった年齢、性別、CCT、平均眼圧を説明変数、視野障害進行を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った(表6)。なお、点眼数はMD スロープ進行群・非進行群の群間比較においては有意差があるものの、進行状況などに強く影響を受けるものであるため、変数として除外した。その結果、MD スロープ進行群・非進行群において年齢が視野障害進行のリスクとして選択され(オッズ比 0.913 , $P = 0.013$)、年齢が1歳上がると視野障害進行のリスクは0.9倍になるという結果であった。

表 5 AGIS+MD 進行群・非進行群の検討

		進行群	非進行群	P 値
症例数 (眼)		6 (7)	11 (17)	
年齢 (mean ± SD)		58-79 (69.0 ± 8.5)	39-85 (68.3 ± 13.0)	0.90*
性別 (男性 / 女性)		5/2	7/10	0.19*
左右 (右眼 / 左眼)		4/3	10/7	0.94*
CCT (μm)		504.9 ± 25.2	541.5 ± 46.6	0.62*
矯正視力		1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.86*
屈折 (D)		-3.1 ± 3.2	-2.6 ± 3.5	0.93**
緑内障点眼数		2.3 ± 1.0	1.3 ± 1.1	0.05**
平均眼圧 (mmHg)	1 日目	13.3 ± 3.2	15.1 ± 2.7	0.19*
	2 日目	13.5 ± 3.8	14.1 ± 2.4	0.63*
最高眼圧 (mmHg)	1 日目	15.6 ± 3.4	17.9 ± 3.4	0.14*
	2 日目	16.7 ± 6.3	16.4 ± 3.1	0.88*
最低眼圧 (mmHg)	1 日目	11.6 ± 2.7	12.9 ± 2.8	0.30*
	2 日目	11.1 ± 3.4	12.4 ± 2.1	0.27*
眼圧変動幅 (mmHg)	1 日目	4.0 ± 1.3	5.0 ± 2.5	0.59**
	2 日目	5.4 ± 3.2	4.0 ± 1.7	0.42**
		1 日目		
		進行群	非進行群	
		2 日目		
		進行群	非進行群	
日中型		2	14	
夜型		4	2	
P 値 ***		0.025		0.019

* t 検定

**Mann-Whitney U検定

***Fisherの正確検定

表 6 ロジスティック回帰分析による視野障害進行因子の検討

(1) AGIS			
因子	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
年齢	1.08	0.97-1.19	0.15
性別	0.16	0.02-1.20	0.08
CCT	0.99	0.96-1.02	0.36
平均眼圧 (1 日目)	0.55	0.23-1.34	0.19
平均眼圧 (2 日目)	1.47	0.65-3.34	0.36
(2) MD スロープ			
因子	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
年齢	0.291	0.85-1.01	0.07
性別	0.29	0.05-1.71	0.17
CCT	1.02	0.99-1.05	0.16
平均眼圧 (1 日目)	0.32	0.12-0.87	0.03
平均眼圧 (2 日目)	2.41	0.97-5.99	0.06
選択された因子：年齢	0.913	0.85-0.98	0.013
(3) AGIS+MD			
因子	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
年齢	1.12	0.85-1.47	0.42
性別	0	0.00-12.80	0.11
CCT	1.01	0.96-1.07	0.76
平均眼圧 (1 日目)	0.02	0.00-1.51	0.08
平均眼圧 (2 日目)	7.4	0.80-68.80	0.08

4 考察

本研究において我々は、当院にて視野検査を3回以上施行し、眼圧日内変動測定を施行したPOAGを対象として、セクター分けした上でスコア化したAGISスコアと、全体の感度低下を指標とし、トレンド解析の代表とされるMDスロープを用いた方法で進行と非進行を分類した。それぞれのグループで視野障害の進行と関与する臨床因子について検討したところ、①群間比較ではMDスロープ進行群・非進行群において非進行群で有意に高齢であり、進行群で緑内障点眼数が有意に多い、②多変量解析ではMDスロープ進行群・非進行群において、年齢が視野障害進行に関する有意な因子として選択された(オッズ比0.913, $P = 0.013$)、③眼圧日内変動パターンでの検討では、AGIS進行群・非進行群の1日目、AGIS + MD進行群・非進行群の1, 2日目において進行群で夜型が有意に多い、という結果を得た。

POAGの視野障害進行の危険因子に関して、これまでに複数の大規模スタディにより報告されている。AGISは最大限の薬物治療のみではコントロールできないPOAG 591例789眼(年齢35-80歳, 平均67歳)を対象とした前向き無作為比較試験であるが、男性、糖尿病、治療前の視野が良好、治療前視力が不良であること、治療開始年齢等を危険因子として報告している²⁶⁾。早期のPOAG 255例(50-79歳, 平均68.1歳)を対象としたEarly Manifest Glaucoma Trial²⁷⁾は、年齢、両眼性、眼圧、後期症例を、また、新たに診断されたPOAG患者607例(25-75歳, 中央値59歳)を対象としたCollaborative Initial Glaucoma Treatment Study²⁸⁾ではベースライン時の視野スコアが悪いこと、年齢、糖尿病、人種、後期の症例を危険因子として報告している。それぞれのスタディによって危険因子は多様であるが、これらのPOAGを対象とした大規模スタディでは共通の因子として年齢を挙げており、いずれも高齢が危険因子であるとしている。

本研究では、ロジスティック回帰分析を行い、MDスロープ進行群・非進行群において年齢が視野障害進行のリスクとして選択されたが、年齢が1歳上がると視野障害進行のリスクは0.9倍になるという結果であった。これまでの報告とは相反し、若年で視野障害進行のリスクが高い結果となった。この要因として、従来の高齢が危険因子とされた眼圧値が21 mmHg以上のPOAGの報告²⁶⁻²⁸⁾では、対象が狭義のPOAGであるのに対し、現在では広義のPOAGではこれに加え眼圧値が正常値に留まるNTGが含まれている。実際NTGを対象とした研究では、視野障害の進行は年齢と関与しないとの報告も散見される^{29, 30)}。本邦

ではPOAGに占めるNTGの割合が9割以上と多く³¹⁾、人種間の差異による可能性が考えられた。本研究においては、治療前の眼圧日内変動測定を全例に施行していないため、今回の対象の中で狭義のPOAGがどれほど含まれているかは不明である。しかし、緑内障点眼下であるものの、29例中21例(72.4%)で外来診療および眼圧日内変動測定における最高眼圧が21 mmHg以下で、本研究においてもNTGの割合が高い事が推測される。

さらに、MDスロープ進行群・非進行群の群間比較において有意差のあった因子として点眼数が進行群で有意に多かった。一般的に点眼数は進行と判定した段階で追加されるもので、一般臨床で広く用いられているMDスロープと相関がみられた。一方AGISスコア進行群・非進行群およびAGIS + MD進行群・非進行群の群間比較では有意差はみられなかった。

ここで、AGISスコアとMDスロープの相関について調べたところ、負の相関がみられた($r = -0.48$, $P < 0.01$)。つまり、AGISスコアが大きく視野障害が進行した状態にある症例ほど進行が早い傾向があるという事を示唆している。今後この結果を踏まえ、より厳密なPOAGのコントロールの為にMDスロープに加えAGISによる結果も重要視する必要があると思われた。今回有意差は出なかったものの、両方の基準を加味したAGIS + MD進行群は、視野障害の進行が早いことが予想されるが、今回の検討では症例数が限られているため、今後の検討を要する。

眼圧日内変動に関しては、視野障害進行の危険因子として、平均眼圧、最高眼圧、変動幅⁸⁻¹²⁾などが報告されているが、今回の検討ではこれら因子(平均眼圧、最高眼圧、変動幅)と視野障害進行との相関はみられなかった。伊藤ら⁸⁾は最高眼圧をリスクとして挙げているが、抗緑内障薬の中止後測定した眼圧(進行群で18.9-19.1mmHg)であるのに対して、本研究では点眼下の眼圧を測定しており、進行群で最高眼圧は14.6-16.7mmHg程度と低いレベルであった。平均眼圧、変動幅は主にNTGを対象とした報告⁸⁻¹¹⁾に多くみられるが、本研究では狭義のPOAGも含まれるという点に違いがあった。しかし、これら因子が関連していないとの報告^{20, 22, 32-34)}もあり、一定の見解は得られていない。

眼圧は(房水産生量) / (房水流出率) = (眼圧) - (上強膜圧)により表され³⁵⁾、眼圧変動は房水産生量によりもたらされる³⁶⁾とされている。房水産生量は交感神経により調節されており³⁷⁾、交感神経の活動が活発な日中に眼圧が高く、眼圧日内変動パターンは、健常人においても、緑内障眼においても、日中高く夜に低くなる傾向があるとの報告が多い^{7, 38-41)}。一方、緑内障眼における眼圧日内変動パターンの特徴

として、Zeimer³⁸⁾ は眼圧変動幅、変動パターンのばらつきが大きく、狩野、桑山³⁹⁾ は眼圧のピーク時刻は1/3の症例で診療時間外であると報告している。視野障害進行との関係としては、安藤ら⁴²⁾ は診療時間内に眼圧が低いにも関わらず、視野障害が進行する症例は夜間眼圧が高い症例が多いことや、Hughesら⁴³⁾ は視野障害が進行する症例の51.7%で眼圧のピークが診療時間外であると報告している。しかし、我々の調べた限り日内変動パターンと視野障害進行の関係を検討している報告はない。

本検討で、非進行群で日中型が多く進行群で夜型が多い傾向が示された。このことは診療時間内に眼圧のピークがある場合、眼圧の変動やレベルを把握するためにコントロールがしやすいが、診療時間外にピークがある場合は、眼圧の把握が難しく進行しやすい傾向があった可能性が考えられた。夜間に眼圧のピークをもたらす要因の詳細は明らかではないが、可能性の一つとして体位による影響が考えられる。仰臥位により上強膜圧が上昇することで眼圧が上昇する⁴⁴⁾ とされており、本研究では体位による眼圧測定値への影響をなるべく排除するため、眼圧測定まで15分間の安静時間を設けたが、十分ではなかった可能性がある。また、体位変動に伴う眼圧の変動幅が大きいほど緑内障性の視野障害が進行しやすい²²⁾ との報告もあり、夜型で進行しやすいという今回の結果は、体位変動により眼圧が上昇しやすい、あるいは上昇した眼圧が下降しにくい症例で視野が進行しやすいことを示唆しているとも考えられる。一方Liuら⁴⁵⁾ は、夜間の眼圧の上昇は、体位変動とは無関係に引き起こされる可能性があると報告している。その原因は不明で、ホルモンや、局所神経活動による房水動態の概日リズム、そして眼位、脈絡膜血流量、眼瞼圧などの潜在的な要素がこの眼圧上昇に寄与する可能性があるとしている。ゆえに、夜間の眼圧上昇を推測することは難しいが、入院の上眼圧日内変動測定を行うことは患者と医師双方にとって負担が大きく、実際の臨床で多くの症例に施行するのは容易ではない。そこで自己眼圧測定が可能な機器^{46, 47)} の研究・開発が進められているが、操作性の問題など課題が多く、広く用いられる状態には至っていない。しかし、眼圧ホームモニタリングが可能となれば診療時間外の眼圧の変動を把握することで緑内障の管理もより厳密に行うことが可能となる。自己眼圧測定機器の進歩を期待しつつ、日内変動測定が必要な症例には積極的に行うべきと考える。

今回、眼圧日内変動はある一時点での測定で検討しており、パターンに経時的変化があるのかどうかは見えていない。これまでに年齢によってパターンが変化するか検討した報告はないが、本研究の対象における年代別の眼圧日内変動パターンと症例数(図3)では、

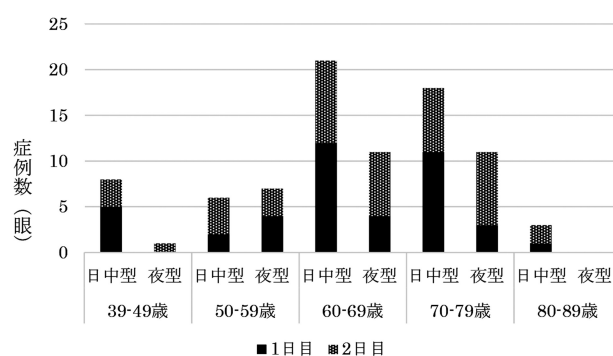


図3 年代別の眼圧日内変動パターンと症例数

症例数のピークは日中型が60歳代であるのに対し、夜型はやや高齢側にシフトしており、年齢とともにパターンが変化する可能性も考えられた。同一症例においてパターンが加齢とともに変化するか、更には進行期と非進行期ではパターンが変化するかについても今後検討が必要と思われる。

本研究において眼圧日内変動検査の重要性が再確認され、特にパターンが夜型の症例では、視野障害進行に留意するべきと考えられた。

5 結論

視野障害進行に若年であることが関与する可能性が示唆された。また、視野障害進行に眼圧日内変動パターンの夜型が多い可能性が示唆されたことから、緑内障の治療をするにあたり、積極的に眼圧日内変動測定を施行することで診療時間外の眼圧および変動パターンを把握することが重要である。

謝辞

本研究において統計学的検討について多大な助言をいただいた園田智子博士(札幌医科大学医学部公衆衛生学講座)に感謝いたします。

開示すべき利益相反状態は存在しない。

参考文献

1. 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン(第3版). 日本眼科学会雑誌 2012; 116: 3-46.
2. Shields MB. An overview of glaucoma. In: Shields MB, editor. Textbook of glaucoma. 4th. ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1998. p.1-2.
3. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998; 126: 498-505.

4. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429-440.
5. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713.
6. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1586-1590.
7. Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zimer R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology* 1993; 100: 940-944.
8. 伊藤美樹, 杉浦寅男, 溝上國義. 低眼圧緑内障における視野障害様式についての検討. *日本眼科学会雑誌* 1991; 95: 790-794.
9. 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. *日本眼科学会雑誌* 1992; 96: 352-358.
10. Collaer N, Zeyen T, Caprioli J. Sequential office pressure measurements in the management of glaucoma. *J Glaucoma* 2005; 14: 196-200.
11. 濱祐一郎, 宮本智, 山崎芳夫. 正常眼圧緑内障における眼圧日内変動と視野変化との関連について. *眼科臨床医報* 1997; 91: 903-906.
12. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9: 134-142.
13. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski SR. Diurnal intraocular pressure patterns are not repeatable in the short term in healthy individuals. *Ophthalmology* 2010; 117: 1700-1704.
14. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology* 2011; 118: 47-51.
15. 井上新, 松田弘之, 真下永, 吉田昭子, 日下陽子. 眼圧日内変動の再現性. *あたらしい眼科* 2003; 20: 807-812.
16. Tanaka S, Watanabe M, Inatomi S, Umeda K, Yoshida K, Ohguro I, Ohguro H. Effects of several anti-glaucoma medications on the circadian intraocular pressure fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30: 12-20.
17. The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology*. 1994; 101: 1445-1455.
18. 山崎芳夫. Humphrey 静的視野評価の要点. 根木昭編. *眼科プラクティス* 11. 緑内障診療の進め方. 東京: 文光堂; 2006. p.206-211.
19. 八百枝潔, 白柏基宏. チェンジアナリシス・ボックスプロット・MDスロープ. 根木昭編. *眼科プラクティス* 15. 視野. 東京: 文光堂; 2007. p.140-143.
20. Fukuchi T, Yoshino T, Sawada H, Seki M, Togano T, Tanaka T, Ueda J, Abe H. The relationship between the mean deviation slope and follow-up intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J Glaucoma* 2013; 22: 689-697.
21. Naito T, Yoshikawa K, Mizoue S, Nanno M, Kimura T, Suzumura H, Shiraga F. Relationship between progression of visual field defect and intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1373-1378.
22. Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T. Relationship of progression of visual field damage to postural changes in intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113: 2150-2155.
23. Smith SD, Katz J, Quigley HA. Analysis of progressive change in automated visual fields in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1419-1428.
24. 松本長太. 198. Visual Field Index (VFI). *あたらしい眼科* 2010; 27: 1547-1548.
25. 松本長太. 正常眼圧緑内障の視野. *あたらしい眼科* 2003; 20: 1363-1367.
26. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 499-512.
27. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 48-56.
28. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108: 1943-1953.
29. Drance S, Anderson DR, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 699-708.
30. Nakagami T, Ymazaki Y, Hayamizu F. Prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 38-43.
31. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese. *Ophthalmology* 2004; 111: 1641-1648.
32. Sung KR, Lee S, Park SB, Choi J, Kim ST, Yun SC, Kang SY, Cho JW, Kook MS. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5266-5274.

33. Lee YR, Kook MS, Joe SG, Na JH, Han S, Kim S, Shin CJ. Circadian (24-hour) pattern of intraocular pressure and visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 881-887.
34. Lee J, Kong M, Kim J, Kee C. Comparison of visual field progression between relatively low and high intraocular pressure groups in normal tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2014; 23: 553-560.
35. 木内良明. 1. 眼圧. 眼圧変動の意義と捉え方. *臨床眼科(臨増)* 2009; 63: 28-33.
36. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans. [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 3145-3166.
37. Smith SD, Gregory DS. A circadian rhythm of aqueous flow underlies the circadian rhythm of IOP in NZW rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 775-778.
38. Zeimer RC : Circadian variations in intraocular pressure. *The Glaucomas, Vol 1*(Ed by Ritch R, Shields MB, Krupin T). P319-335. Mosby, St Louis, 1989.
39. 狩野廉, 桑山泰明. 正常眼圧緑内障の眼圧日内変動. *日本眼科学会雑誌* 2003; 107: 375-379.
40. Hasegawa K, Ishida K, Sawada A, Kawase K, Yamamoto T. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 449-454.
41. 安田典子. より質の高い緑内障治療をめざして. *あたらしい眼科* 2011; 28: 1115-1123.
42. 安藤彰, 嶋千絵子, 福井智恵子, 松山加耶子, 桑原敦子, 松原敬忠, 城信雄, 南部裕之, 松村美代. 眼圧日内変動の評価. *あたらしい眼科* 2008; 25: 701-704.
43. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma* 2003; 12: 232-236.
44. Kothe AC. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: S191-S197.
45. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, Gupta N, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2707-2712.
46. 坂本麻里, 金森章泰, 盛崇太郎, 上田香織, 井上結香子, 栗本拓治, 山田裕子, 中村誠. Icare® HOMEを用いた眼圧のホームモニタリングおよび日内変動の検討. *日本眼科学会雑誌* 2017; 121: 366-372.
47. Salim S, Du H, Wan J. Comparison of intraocular pressure measurements and assessment of intraobserver and interobserver reproducibility with the portable ICare rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2013; 22: 325-329.

別刷請求先：近藤 みどり

〒067-0014 江別市4条5丁目12番地

医療法人社団 近藤眼科

TEL：011-382-4121

FAX：011-382-1341

E-mail：kondou.midori@cocoa.plala.or.jp