



Reproducibility in the global indices for multifocal visual evoked potentials and Humphrey visual fields in controls and glaucomatous eyes within a 2-year period

井上, 結香子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6864号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006864>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Reproducibility in the global indices for multifocal visual evoked potentials and Humphrey visual fields in controls and glaucomatous eyes within a 2-year period

正常眼および緑内障眼における多局所視覚誘発電位とハンフリー静的視野の
グローバルインデックスの2年間での再現性

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
眼科学
(指導教員：中村誠教授)
井上結香子

【背景と目的】

多局所視覚誘発電位 (mfVEP: multifocal visual evoked potential) は、緑内障を含む視神経疾患において、客観的な視機能評価が可能であることが報告されている。

過去に我々は、mfVEP から求めた信号雑音比 (SNR: signal to noise ratio) の偽陽性率を横軸、陽性率を縦軸として、受信者操作特性曲線 (ROC: receiver operating characteristic curve) 解析を行ったところ、得られた曲線下面積 (AUC: area under the curve) が緑内障の視機能障害を定量的に検出しうることを報告した。この SNR・AUC は、既存のハンフリー静的視野 (HVF: Humphrey visual field) 検査における平均偏差 (MD: mean deviation) に相当するグローバルインデックスとして活用できる可能性を示した。HVF において検査結果に変動があり、中長期的な疾患の進行判定に影響を及ぼすことが知られているが、mfVEP において中長期的変動の有無を検討した報告はなかった。

本研究の目的は、正常眼と初期から中期緑内障眼についての、2 年間における SNR・AUC の再現性について検討することである。

【方法】

対象は、初期から中期原発開放隅角緑内障 (POAG: primary angle open glaucoma) 患者 37 例 37 眼の緑内障群および、正常 30 例 30 眼の対照群とした。適応基準としては、最高矯正視力 20/20、屈折値 ± 6 D 未満、乱視度数 1.5 D 未満、隅角検査にて開放隅角であることとした。合併症のない白内障手術以外の手術歴のある症例や糖尿病を合併した症例は除外とした。

POAG は特徴的な視神経所見と HVF の Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) Standard 24-2 program (Humphrey Field Analyzer, Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA) における、再現性のある視野障害をもって診断した。

対照群は眼圧が常に 20 mmHg 未満で視神経乳頭の形態と、HVF 検査結果が正常なものとした。

mfVEP と HVF 検査は 2010 年 1 月から 2012 年 12 月の間に各々 3 回施行した。一つのセッションにおいて両検査は 3 か月以内に施行した。

mfVEP は VERIS 5.2 (Electro-Diagnosis Imaging, Inc., Redwood City, CA) を用いて記録し、統計学的解析は、MedCalc (version 10.4.0, MedCalc Software, Mariakerte, Belgium) を用いて行った。基本的には右眼を選択し、POAG 症例で右眼が適応基準を満たさない場合は左眼を選択した。

3 回の受診における HVF 24-2 の MD およびパターン標準偏差 (PSD: pattern standard deviation) と mfVEP の SNR・AUC について反復測定分散分析で比較した。検査結果のばらつきについて評価するため、1 回目と 3 回目のセッションのパラメーターの差とパラメーターの平均値の関係をプロットした散布図 (Bland-Altman プロット) を作成し、正常群と POAG 群の 95%信頼区間の比較を行った。また、各々のパラメーターの標準偏差を 3 回の

セッションの平均値で除すことにより、変動係数を算出した。変動係数を対数変換したところ正規分布をとったため、対照群と POAG 群の各パラメーターの対数変換変動係数を t 検定にて検討した。

病期が SNR・AUC のばらつきに影響を与えているかどうか検討するため、SNR・AUC、MD、PSD の平均値と SNR・AUC の対数変換した変動係数を直線回帰分析により検討した。P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。

【結果】

対照群と POAG 群で、平均年齢、男女比、等価球面度数、受診間隔に有意差は認められなかった。

対照群では SNR・AUC と PSD 値はセッション間で有意差を認めなかったが、MD 値は増加、すなわち改善を認めた (P=0.099, 0.794, 0.03)。POAG 群では SNR・AUC と MD 値はセッション間で有意差を認めなかったが、PSD 値は増加、すなわち悪化を認めた (P=0.419, 0.935, 0.024)。

一回目と三回目の測定結果を Bland-Altman プロット解析したところ、SNR・AUC の 95% 信頼区間は POAG 群の方が対照群に比べ広く、ばらつきが大きかった。一方、MD 値に関しては、対照群では三回目のセッションは一回目に比べ 0.5 dB 良好であったが、POAG 群では固定バイアスは見られなかった。また、両群の 95% 信頼区間に差はなかった。PSD 値に関しては、対照群では異なるセッション固定バイアスは認められなかったが、POAG 群では三回目は一回目に比べて 0.6 dB 悪化した。また、POAG 群 95% 信頼区間は対照群の約 3 倍であった。

SNR・AUC と PSD の変動係数の対数変換値を比較した。SNR・AUC の変動係数は POAG 群が対照群に比べ有意に大きかったが、PSD では有意差は認められなかった。

SNR・AUC の変動係数は、SNR・AUC と MD 値が減少するほど、また、PSD 値が増加するほど増加を示した。すなわち病期の進行に合致して、SNR・AUC の変動は大きくなった。

【考按】

過去の報告で、緑内障の病期が進行すると、HVF の検査結果はばらつきが大きくなること、正常人においても MD 値は 0.06 dB の季節変動が認められることが報告されている。これらの現象は真の視野障害の進行を判定する上での妨げとなる可能性が考えられる。

これまでに mfVEP の異常セクター数と HVF の異常測定点数の再現性の程度に差はなかったこと、また、緑内障眼における mfVEP 異常セクター数は、検査間の期間が広いほどばらつきが大きくなることが報告されている。しかしながら、HVF の MD のようなグローバルインデックスに相当する指標を用いた mfVEP の再現性の検討はなされていなかった。

本研究においては、対照群、POAG 群ともに、1 回目と 3 回目の SNR・AUC に有意差は認められなかったが、POAG 群の方がばらつきが大きかった。対数変換した SNR・AUC の

変動係数は、対照群よりも POAG 群で大きく、POAG の病期が進行するほど大きかった。検査間でのばらつきによるものとも考えられるが、mfVEP の SNR・AUC が、緑内障の進行の初期の段階を検出している可能性や、緑内障眼ではよりばらつきが大きくなっている可能性が考えられる。過去の報告においても、障害を受けた領域の異常セクター数の変動係数の方が全体の異常セクター数の変動係数よりも優位に高いことが報告されており、mfVEP は障害のある領域において、より変動が大きくなることが示唆されている。

本研究では、対照群においては、MD は 1 回目よりも 2 回目、3 回目のセッションで改善を認めた。これは主に、学習効果によるものであることが考えられる。POAG 群では、回を重ねるごとに PSD が悪化していた。比較的初期の POAG を対象にしていたため、病期の進行を反映している可能性が考えられる。

緑内障の真の進行を判定するには、より多くの症例の蓄積と、より長い観察期間必要であり、今後の検討課題である。

【結論】

2 年の期間において、mfVEP のグローバルインデックスである SNR・AUC と HVF のグローバルインデックスである MD および PSD の再現性は、正常例において同等であった。一方、POAG 患者においてはいずれのパラメーターも広い変動幅を示した。POAG 眼では視機能が不安定である可能性ないし病期が進行している可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2657 号	氏 名	井上 結香子
論文題目 Title of Dissertation	Reproducibility in the global indices for multifocal visual evoked potentials and Humphrey visual fields in controls and glaucomatous eyes within a 2-year period 正常眼および緑内障眼における多局所視覚誘発電位とハンフリー静的視野のグローバルインデックスの2年間での再現性		
審査委員 Examiner	主 査 甲村 美之 Chief Examiner 副 査 花田 典生 Vice-examiner 副 査 和氣 弘明 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

多局所視覚誘発電位 (mfVEP) は、緑内障を含む視神経疾患において客観的な視機能評価が可能であると報告されている。過去に我々は、ハンフリー静的視野 (HVF) 検査における平均偏差 (MD) に相当する mfVEP のグローバルインデックスが緑内障性視野障害を検出できることを示した。HVF は検査結果に変動があり、中長期的な疾患の進行判定に影響を及ぼすことが知られているが、mfVEP において中長期的変動の有無を検討した報告はなかった。そこで本研究では、正常眼と初期から中期緑内障眼における、mfVEP 応答の再現性について検討することを目的とした。

初期から中期原発開放隅角緑内障患者 37 例 37 眼の緑内障群と、正常 30 例 30 眼の対照群で検討した。mfVEP は VERIS 5.2 を用いて記録し、mfVEP と HVF 検査は 2010 年 1 月から 2012 年 12 月の間に各々 3 回施行した。3 回の測定時における HVF の MD およびパターン標準偏差 (PSD)、mfVEP の信号雑音比の受信者操作特性曲線下面積 (SNR-AUC) について反復測定分散分析で比較した。検査結果のばらつきの評価のため、1 回目と 3 回目のセッションのパラメーターの差とパラメーターの平均値の Bland-Altman プロットを作成し、95% 一致性区間の比較を行った。各パラメーターの変動係数の対数変換値を unpaired t 検定で比較した。SNR-AUC の変動に対する病期の影響を検討するため、SNR-AUC、MD、PSD の平均値と SNR-AUC の対数変換変動係数を直線回帰分析にて検討した。

対照群と緑内障群で、平均年齢、男女比、屈折値、受診間隔に有意差は認めなかった。対照群では SNR-AUC と PSD はセッション間で有意差を認めなかったが、MD は改善を認めた。POAG 群では SNR-AUC と MD はセッション間で有意差を認めなかったが、PSD は悪化を認めた。1 回目と 3 回目の測定結果の Bland-Altman プロット解析では、SNR-AUC の 95% 一致性区間は POAG 群の方が対照群に比べ広がった。MD では両群間で 95% 一致性区間に差はなかった。PSD では POAG 群の 95% 信頼区間は対照群の約 3 倍であった。SNR-AUC の変動係数は POAG 群が対照群に比べ有意に大きかったが、PSD の変動係数は有意差を認めなかった。また、病期が進むほど大きかった。

本研究では、対照群、緑内障群ともに、1 回目と 3 回目の SNR-AUC に有意差を認めなかったが、変動係数は対照群よりも緑内障群で大きく、緑内障の病期が進行するほど大きかった。異なる測定日時でのばらつきの影響、緑内障眼でばらつきが大きくなる可能性、真に緑内障が軽度進行していた可能性が考えられる。また、対照群においては、MD は 1 回目よりも 2 回目、3 回目のセッションで改善を認めており、学習効果によるものが考えられる。緑内障群では PSD が悪化しており、病期の進行を反映している可能性がある。

緑内障の真の進行の判定のため、より多くの症例の蓄積と長い観察期間が必要である。

本研究は mfVEP について健常眼と緑内障眼で検討したものであるが、従来ほとんど行われなかった mfVEP の反復測定における再現性の検討を行い、緑内障群においてはいずれのパラメーターも広い変動幅があることを示し、他覚的視野解析方法である mfVEP の緑内障患者への臨床応用について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。