Relationship between the Frequency of Disc Hemorrhage and the Enlargement of Nerve Fiber Layer Defects and the Deterioration Speed of Visual Field Loss in Normal-tension Glaucoma with Wedge-shaped Nerve Fiber Layer Defects

境界明瞭な網膜神経線維層欠損を有する正常眼圧緑内障における乳頭出血出現や網膜神経線維層欠損拡大と視野障害進行との関連

新田　耕治[1)2)]，杉山　和久[2)]，棚橋　俊郎[1)]
[1)]福井県済生会病院眼科，[2)]金沢大学大学院医学系研究科視覚科学

要　約

目　的：正常眼圧緑内障(NTG)について乳頭出血(DH)出現および網膜神経線維層欠損(NFLD)拡大と視野障害進行との関連を検討すること．
対象と方法：3 年以上(平均 9.1 年)経過観察した境界明瞭な NFLD を認める NTG 106 例 106 眼を視野障害進行速度(MD slope，半視野 TD slope)や NFLD 角度拡大速度について検討した．NFLD 角度はカラー眼底写真を青成分のみを抽出した白黒写真に加工し，乳頭中心と黄斑の中点を求め，乳頭を中心とし中点までの距離を半径とした円が NFLD と交差する 2 点と乳頭中心とのなす角とした．
結　果：DH 出現頻度は 51/106(48.1%)であり，DH 回数は 1.28±1.99(平均値±標準偏差)回であった．MD slope が DH 群は −0.30 dB/year で非 DH 群：−0.13 dB/year より有意に急峻で，NFLD 拡大速度が DH 群は 1.90 度/year で非 DH 群：0.64 度/year より有意に急速だった．DH 回数が増加するにつれ TD slope(r=−0.263，p=0.0056)と NFLD 拡大速度(r=0.410，p<0.0001)は有意に加速した．
結　論：境界明瞭な NFLD を有する NTG において，DH 眼は非 DH 眼よりも NFLD 拡大速度と視野障害進行速度が速く，かつ頻回に DH が出現した症例ほどその両者が加速した．(日眼会誌 115：839—847，2011)

キーワード：正常眼圧緑内障，乳頭出血，視野障害進行，網膜神経線維層欠損，長期観察

Relationship between the Frequency of Disc Hemorrhage and the Enlargement of Nerve Fiber Layer Defects and the Deterioration Speed of Visual Field Loss in Normal-tension Glaucoma with Wedge-shaped Nerve Fiber Layer Defects

Koji Nitta[1)2)], Kazuhisa Sugiyama[2)] and Toshiro Tanahashi[1)]
[1)]*Department of Ophthalmology, Fukui-ken Saiseikai Hospital,*
[2)]*Department of Ophthalmology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science*

Abstract

Purpose：To examine progressive visual field loss in relation to disc hemorrhage (DH) and enlarged nerve fiber layer defects (NFLDs) in normal-tension glaucoma (NTG).
Subjects and Methods：There were 106 eyes of 106 NTG patients (mean follow-up：9.1 years) with well-defined NFLD borders and at least 3 years of follow-up. Examination was performed on their rate of visual field loss (MD slope and hemifield TD slope) and their rate of NFLD angle enlargement. For the NFLD angle, we took color fundus photographs and converted color photos into black-white photos extracted the blue ingredient. The midpoint between the fovea and the disc center was determined. The center was established as the disc, and the distance to the midpoint was established as the radius of a circle. The NFLD angle was defined as the angle formed by the two points where this circle intersected the NFLD and a third point which was the disc center.
Results：DH was seen in 51/106 (48.1%) cases and it occurred 1.28±1.99 times. In the DH group, the MD slope was −0.30 dB/year, indicating a significantly faster rate of visual field loss than that of the non-DH group (−0.13 dB/year)；the rate of NFLD enlargement was 1.90 degrees/year, indicating a significantly faster rate than that of the non-DH group at 0.64 degrees/year. As the occurrence of DH increased, the TD slope (r = −0.263, p=0.0056) and the rate of NFLD enlargement (r=0.410, p<0.0001) increased significantly.
Conclusion：Examination was performed on NTG eyes with well-defined NFLD borders which were divided into the groups of with and without DH. The DH eyes had a faster rate of NFLD enlargement and faster progression of visual field loss compared with the non-DH eyes. In addition, the rate of NFLD enlargement and progression of visual field loss increased in the cases with frequent DHs. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115：839—847, 2011)

Key words：Normal-tension glaucoma, Disc hemorrhage, Visual field loss, Retinal nerve fiber layer defect, Long-term follow up

別刷請求先：918-8503　福井市和田中町舟橋 7—1　福井県済生会病院眼科　新田　耕治
(平成 22 年 11 月 24 日受付，平成 23 年 4 月 12 日改訂受理)
Reprint requests to：　Koji Nitta, M. D.　Department of Ophthalmology, Fukui-ken Saiseikai Hospital. 7-1 Funabashi, Wadanaka-machi, Fukui-shi 918-8503, Japan
(Received November 24, 2010 and accepted in revised form April 12, 2011)

I 緒 言

正常眼圧緑内障(NTG)において，乳頭出血(DH)は緑内障進行の危険因子とされ，網膜神経線維層欠損(NFLD)の拡大や視野障害進行につながるサインととらえられている[1]．DH は正常者でも 0.4% に認められるが，緑内障にかなり特異度の高い所見である[2]．DH は NTG における有意な進行の危険因子であり，緑内障性視神経障害の活動性の指標となる重要な所見としてこれまでに数多くの報告がある[3)~14]．DH は一般的には薬物治療の方針や手術適応の決定に直接的にかかわる因子でないが，乳頭の障害部位の予想や将来の視野欠損の進行を考えるうえで参考になる所見である．これまでに，8 割以上の DH は NFLD の辺縁に出現すること[15]，NTG での DH の出現頻度は原発開放隅角緑内障(POAG)(狭義)の約 4 倍であること[16]，DH は NFLD が拡大し視野障害が進行する危険因子であること[1]，DH を来す NTG では下耳側のリムや網膜神経線維層(NFL)が障害されやすいこと[17]，NTG において，楔状 NFLD は DH 眼で非 DH 眼と比較して有意に高率とされ，DH を来す NTG では視野障害は中心 10 度以内に生じやすいこと[18]，手術による眼圧下降治療によりその出現頻度が減少すること[19]，など多くの報告がなされてきた．しかしながら，DH の発症機序はいまだ不明であり，緑内障性視神経障害の進行，NFLD の発症や拡大のメカニズムの中でなぜ DH が出現するかも解明されていない．DH 出現から視野障害進行までの期間は平均 19.9±11.6 か月であり，非 DH 再発群では視野障害非進行率が 42±17% で，DH 再発群では 0±0% であった(Kaplan-Meier 生命表解析)と報告されている[11]．DH の再発はさらなる視野障害の進行の危険性を示唆する所見とされている．

NTG がどのように発症してくるか，すなわち，眼圧が正常でかつ全く正常の視神経乳頭がどのようにして緑内障性視神経乳頭に変化していくのかは，実験モデルもなく全く解明されていないのが現状である．我々は正常眼から NTG をまさに発症しつつある無治療症例を経験した．視神経乳頭，視野も正常な眼が DH を繰り返しながら，線上の NFLD を形成していく過程を連続写真でとらえた(図 1)．その後 NFLD が観察されても Humphrey 自動視野計では異常をとらえることができず，preperimetric glaucoma の状態に移行した．さらにこの症例は DH を繰り返しながら preperimetric glaucoma

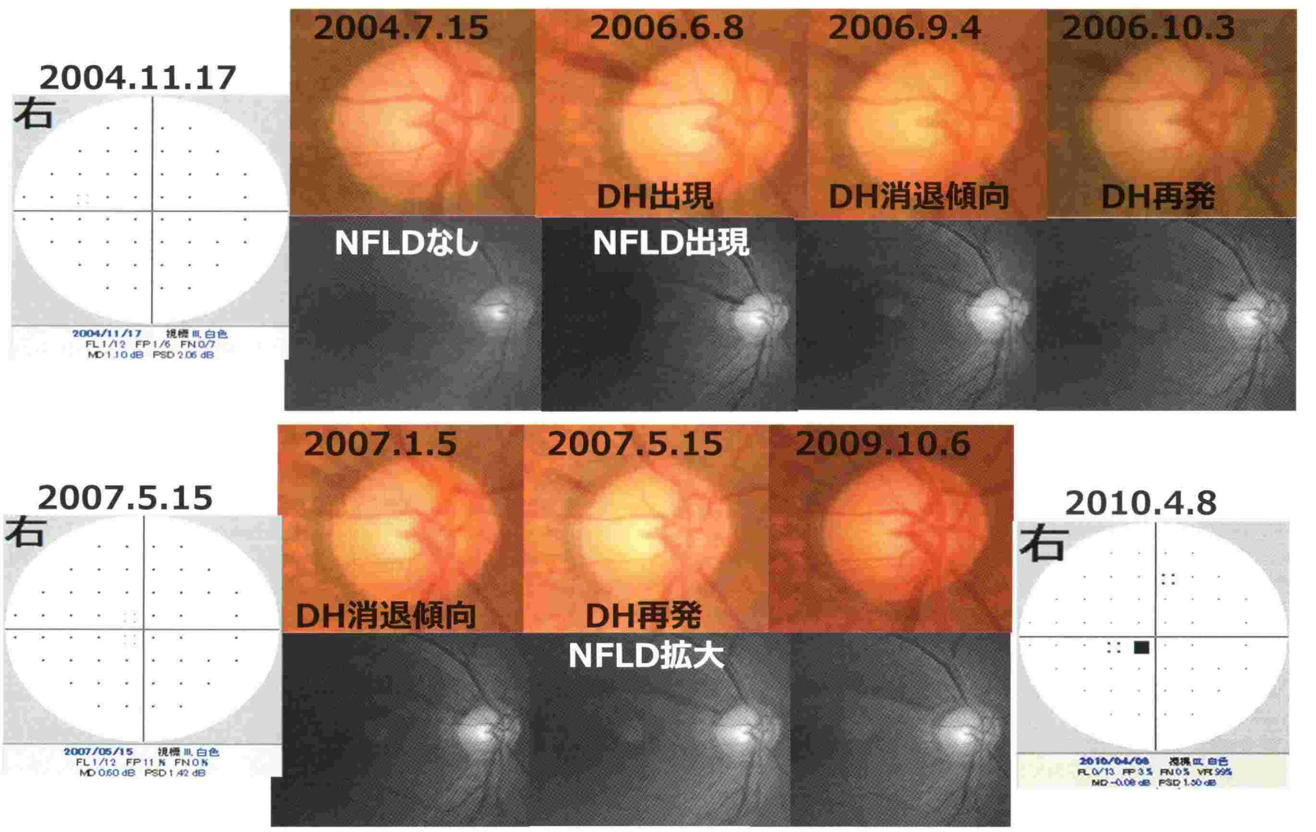

図 1 網膜神経線維層欠損(NFLD)の形成過程を示す連続眼底写真．
正常眼から NTG をまさに発症しつつある症例を経験した．視神経乳頭出血(DH)を繰り返しながら，線上の網膜神経線維層欠損(NFLD)を形成していく過程を連続写真でとらえた．2004.7.15 には NFLD を認めなかったが，2006.6.8 に DH が出現すると同時に細い楔状の NFLD を認めた．2007.5.15 の Humphrey 視野では緑内障性視野障害は検出されなかったが，さらなる DH の再発とともに NFLD の幅が拡大し，2010.4.8 の Humphrey 視野にて中心 4 点のうち 1 点に感度低下が検出されるようになった．

から，構造的異常(NFLD)に対応する機能的異常(視野欠損)が出現するNTGへと緑内障性視神経障害が進展していった．この症例から，NTGの発症にDHおよびNFLDが深く関与する可能性があると思われる．しかし，実際の臨床現場では初診時に既にNTGを発症した症例がほとんどであるのでDHやNFLDのNTG発症における関与を検討することは困難である．よって今回の検討ではNTG進行におけるDHやNFLDのかかわりについて検討することとした．緑内障の進行を判定する場合，これまでは視野検査を施行し機能的異常を定量的に評価してきた．構造的変化は機能的変化より先行するといわれるが，緑内障における構造的変化の一つとしてのNFLDを定量化するために，我々はNFLDの幅を角度として測定する方法を考案した[1]．長期間にわたり経過観察した境界明瞭なNFLDを有するNTGにおけるDH出現やNFLD角度の拡大と視野障害進行との関連について検討したので報告する．

II　対象と方法

NTGの診断は緑内障診療ガイドライン(第2版)[20]が定める視神経乳頭とNFLに形態的特徴(視神経乳頭辺縁部の菲薄化，NFLD)を有し，他の疾患や先天異常を欠き，隅角鏡検査で正常開放隅角(隅角の機能的異常の存在を否定するものではない)で進行性の網膜神経節細胞の消失とそれに対応した視野異常を伴うこととした．視神経乳頭とNFLの形態的特徴については，Fosterら[21]が提唱する診断基準を参考にして作成された緑内障診療ガイドラインに準じて診断した[20]．すなわち，①信頼性のある視野検査結果で視神経乳頭形状，NFLDに対応する視野異常が存在する場合の判定基準：垂直C/D比が0.7以上，あるいは上極(11時～1時)もしくは下極(5時～7時)のリム幅が，R/D比で0.1以下，あるいは両眼の垂直C/D比の差が0.2以上，あるいはNFLDが存在する．②乳頭所見のみから緑内障と診断してよい場合の判断基準(ただし，信頼性のある視野検査で正常範囲内の視野である，もしくは明確に緑内障性視野障害が否定されればこの限りではない)：垂直C/D比が0.9以上，あるいは上極(11時～1時)もしくは下極(5時～7時)のリム幅が，R/D比で0.05以下，あるいは両眼の垂直C/D比の差が0.3以上とした．

福井県済生会病院眼科においてNTGと診断された症例のうち，1～2か月ごとに同一検者が3年以上経過観察(治療方法は問わず)し，矯正視力1.0以上で，前眼部，中間透光体に異常はなく，眼底には境界明瞭なNFLDを有し，緑内障性視神経乳頭変化以外には異常がなく，初診時のHumphrey視野のmean deviation(MD)が－12 dBより良好で，レーザー治療を含め経過観察中に内眼手術の既往がない症例を今回の研究対象として選択した．両眼が選択基準を満たした場合は右眼を解析対象とした．なお，視野検査回数が少ない症例(7回以下)や視野検査結果の長期変動が大きく回帰直線上に有意に相関を示さない症例は，MD slope・total deviation(TD) slopeが正確に計算できないので検討から除外した．

眼圧検査は診察ごとにGoldmann applanation tonometerを使用して測定し，経過中眼圧は毎回の測定値(計20～178回)の平均値とした．

視野検査はHumphrey Visual Field Analyzer 750(Carl Zeiss Meditec，Germany)を用い，近見視力矯正下で中心30-2閾値プログラム〔Full Threshold法あるいはSwedish Interactive Threshold Algorithm standard(SITA-standard)法〕を使用し，半年ごとに施行した(計9～32回)．データの採用に関しては，偽陽性および偽陰性が33%以下かつ固視不良20%以下の検査結果のみを解析に使用した．初診時以降に上記を満たす信頼性の高い複数回の視野検査結果をベースラインと設定した．MD，MD slope，半視野TD slope(上下いずれにのみNFLDを認めた場合はそのNFLDに対応する半視野を，上下ともにNFLDを認め，いずれにのみDHが出現した場合はDHが出現した部位に対応する半視野を，上下ともにDHが出現した場合はDH出現回数が多かった半視野を選択)を視野検査における検討項目とした．MD slope，半視野TD slopeの計算にはHumphrey視野のファイリングソフトであるHfa files ver 2.1.2.9(Beeline，日本)を使用した．ベースラインMDと比較して，2回連続して3 dB以上悪化した1回目の時点でエンドポイントに到達したと定義し，DHの出現有無別に視野の生存率をKaplan-Meier生命表解析を使用して検討した．

眼底検査は毎回行い，DHの出現の有無を確認した．毎回は散瞳して眼底を観察していないが，14 diopterのレンズで視神経乳頭を拡大して観察し，DHの存在が疑わしいときはまず無散瞳眼底写真を撮影し，さらに散瞳して確認した．また，DH出現を認めた次の診察時には必ず眼底写真を撮影し，DHが軽減あるいは消失していることを確認した．

眼底写真はVX-10(KOWA，日本)を用いて定期的に1年に1度およびDH出現時に撮影し，当院の眼科専用電子カルテであるNAVIS(Nidek Advanced Vision Information System，Nidek，日本)にファイリングした．このファイリングシステムには眼底写真の青成分のみ(無赤緑色)，緑成分のみ(無赤青色)，赤成分のみ(無青緑色)をそれぞれ抽出した白黒写真に加工できるので，特に青成分のみを抽出して白黒に加工した写真ではNFLDの境界が鮮明に観察でき，定期的に眼底写真を撮影しておくと，NFLDが拡大する様子がはっきりと確認できる．NFLD角度の測定方法は，カラー眼底写真を青成分のみを抽出した白黒写真に加工し，我々の既報[1]のごとく乳頭中心と中心窩を結ぶ線分の中点を求め，乳頭中心を

中心とし乳頭中心からこの中点までの距離を半径とした円がNFLDと交差する2点と乳頭中心とのなす角をNFLD角度とした(図2)．NFLD角度は3回測定しその平均値を採用した．NFLD角度変化量(最終NFLD角度−初診時NFLD角度)やNFLD拡大速度(NFLD角度変化量/経過観察年数)を検討項目とした．

統計学的解析はStat View(SAS Institute社，USA)を用い，有意水準0.05未満を有意とした．

III　結　果

対象として選択されたのは境界明瞭なNFLDを有するNTG 106例106眼である．経過観察期間は平均値±標準偏差：9.1±2.0年(5.0〜14.4年)であった．上下にNFLDを認める症例は35眼，上にNFLDを認める症例は16眼，下にNFLDを認める症例は55眼であった．

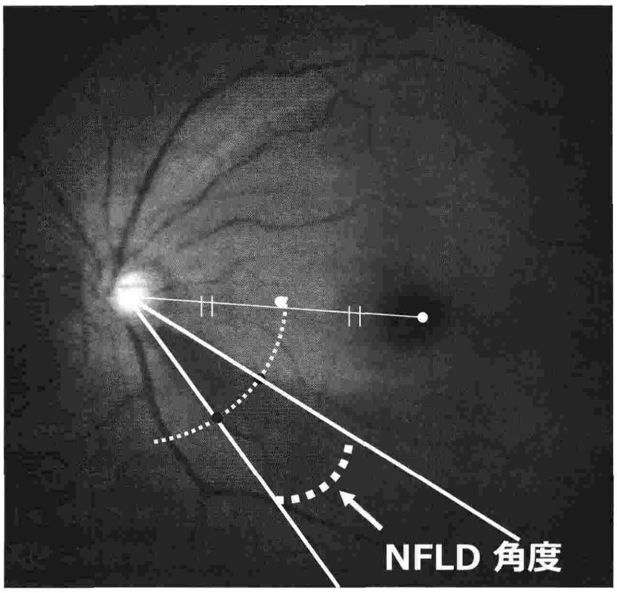

図2　NFLD角度の測定方法．
NFLD角度の測定方法は，乳頭中心と黄斑の中点を求め，乳頭を中心とし中点までの距離を半径とした円を描き，NFLDと交差する2点を求め，その2点と乳頭中心とのなす角をNFLD角度とした．

NFLD角度と視野障害の程度を検討した結果，NFLD角度が拡大するにつれ，MDは悪化した($r=-0.761$，$p<0.0001$)(図3)．経過中のDHの出現の有無については，DH(−)：55/106(51.9%)，DH(+)：51/106(48.1%)であり，DHの回数は1回：20眼，2回：14眼，3回：4眼，4回：5眼，5回：1眼，6回：2眼，7回：2眼，8回：2眼，9回：1眼であり，全症例のDH平均回数は1.28±1.99回であった．DHの出現の有無に分けた臨床的背景を示す(表1)．ベースライン眼圧はDH(+)群：14.9 mmHg，DH(−)群：15.6 mmHgと差がなく，観察期間中の平均眼圧はDH(+)群：12.2 mmHg，DH(−)群：13.0 mmHgと差がなかったにもかかわらず，MD変化量(ΔMD)はDH(+)群：−2.61 dB，DH(−)群：−1.14 dBで，DH(+)群が有意に進行した($p=0.008$)(表2)．MD slopeはDH(+)群：−0.30 dB/year，DH(−)群：−0.13 dB/yearで，DH(+)群は有意に視野障害進行速度が速かった($p=0.0027$)．またNFLD角度変化速度(ΔNFLD角度/year)はDH(+)群：1.90，DH(−)群：0.64で，DH(+)群は有意に急速にNFLDが拡大した($p<0.0001$)．

ベースラインMDと比較して，2回連続して3 dB以上悪化した1回目の時点でエンドポイントに到達したと定義し，DHの出現有無別に視野異常の生存率を検討した結果，DH(+)群ではDH(−)群と比較して有意に進行した($p=0.0019$，Logrank検定)．DH(−)群の10年生存率は87%で，DH(+)群の10年生存率は56%であった(図4)．1例1眼1半視野としてDH出現回数とDHに対応する半視野TD slopeの関係を検討した結果，

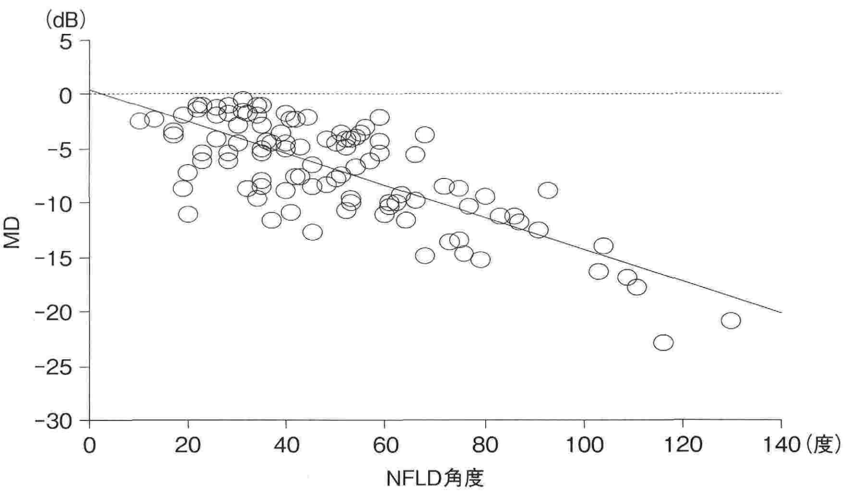

図3　NFLD角度とmean deviation(MD)の関係．
NFLD角度とMDの散布図を示す．NFLD角度が拡大するにつれMDは有意に悪化した(Pearson相関関係，$y=0.386-0.147x$，$r=-0.761$，$p<0.0001$)．

表 1　DH(+)群と DH(−)群の臨床的背景

		DH(+)群 51 例 51 眼	DH(−)群 55 例 55 眼	p 値
年齢(歳)	平均値±標準偏差	58.1±7.8	52.1±8.5	0.0003
	範囲	43〜79	37〜71	
性別(男/女)		24/27	33/22	0.4032
屈折(度)	平均値±標準偏差	−1.4±3.0	−3.1±3.0	0.005
	範囲	+3.25〜−12.75	+2.0〜−9.5	
経過観察期間(年)	平均値±標準偏差	8.7±2.5	9.4±2.6	0.13
	範囲	4.4〜13.3	3.4〜14.9	
ベースライン眼圧(mmHg)	平均値±標準偏差	14.9±2.7	15.6±2.3	0.205
	範囲	10.0〜20.0	9.4〜21.0	
経過中眼圧(mmHg)	平均値±標準偏差	12.2±1.9	13.0±1.8	0.052
	範囲	8.6〜18.4	9.3〜17.5	
眼圧下降量(mmHg)	平均値±標準偏差	2.7±1.9	2.3±2.7	0.409
	範囲	−1.0〜6.5	−1.3〜7.5	
眼圧下降率(%)	平均値±標準偏差	17.1±11.2	15.8±11.1	0.576
	範囲	−8〜37	−10〜41	
中心角膜厚(μm)	平均値±標準偏差	538.3±36.2	533.5±35.1	0.527
	範囲	430〜610	438〜606	
ベースライン MD(dB)	平均値±標準偏差	−5.16±5.03	−4.95±3.63	0.806
	範囲	−19.92〜3.9	−14.81〜0.42	
ベースライン TD(dB)	平均値±標準偏差	−6.14±4.83	−7.87±6.01	0.118
	範囲	−18.85〜−1.06	−25.15〜−1.09	
ベースライン NFLD 角度(度)	平均値±標準偏差	37.6±24.7	39.3±18.1	0.682
	範囲	0〜123	4〜90	

DH：disc hemorrhage(乳頭出血)，MD：mean deviation，TD：total deviation，NFLD：nerve fiber layer defect(網膜神経線維層欠損)．

表 2　DH(+)群と DH(−)群の視野と NFLD パラメーター

		DH(+)群 51 例 51 眼	DH(−)群 55 例 55 眼	p 値
最終 MD(dB)	平均値±標準偏差	−7.77±5.43	−6.10±3.83	0.07
	範囲	−22.96〜−0.47	−14.88〜−0.93	
MD 変化量(dB)	平均値±標準偏差	−2.61±3.42	−1.14±2.04	0.008
	範囲	−14.02〜3.23	−6.55〜2.38	
MD slope(dB/year)	平均値±標準偏差	−0.30±0.33	−0.13±0.23	0.003
	範囲	−1.26〜0.25	−0.80〜0.31	
最終 TD(dB)	平均値±標準偏差	−10.20±6.05	−9.76±6.78	0.737
	範囲	−26.03〜−1.58	−26.64〜−1.76	
TD 変化量(dB)	平均値±標準偏差	−4.06±4.47	−1.89±3.52	0.006
	範囲	−20.61〜0.91	−12.83〜4.57	
TD slope(dB/year)	平均値±標準偏差	−0.46±0.45	−0.23±0.35	0.004
	範囲	−1.97〜0.29	−1.33〜0.26	
最終 NFLD 角度(度)	平均値±標準偏差	54.1±28.8	45.4±18.8	0.066
	範囲	10〜130	17〜89	
NFLD 角度変化量(度)	平均値±標準偏差	16.6±17.3	6.1±8.9	0.0001
	範囲	−2〜99	−27〜39	
NFLD 角度変化速度(度/year)	平均値±標準偏差	1.90±1.67	0.64±1.19	<0.0001
	範囲	−0.53〜7.86	−1.08〜5.02	

DH 回数が増加するにつれ TD 悪化の速度は有意に速くなった($r=-0.263$，$p=0.0056$)(図 5 A)．また，DH 出現回数と DH に一致する NFLD 角度拡大速度の関係を検討した結果，DH 回数が増加するにつれ NFLD 角度の拡大は有意に速くなった($r=0.410$，$p<0.0001$)(図 5 B)．

視野障害進行に影響する因子(表 3)について Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った結果，視野障害進行に影響を及ぼす因子は年齢($p=0.034$)と NFLD 角度変化速度($p<0.001$)であった．それ以外の因子は有意でなかった(表 3)．多変量解析では，DH 回数/year は視野障害進行に有意な影響を与えていなかった

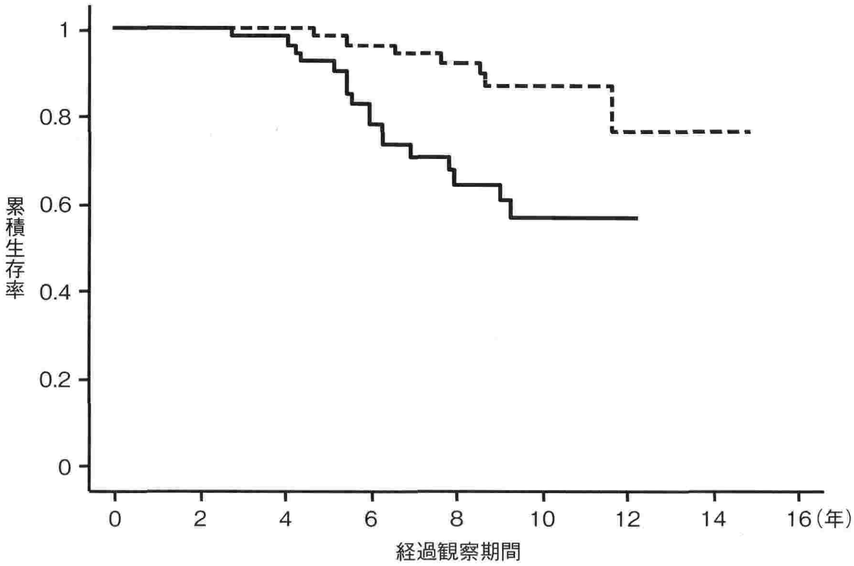

図4 DHの出現有無別の視野障害の生命表解析.
ベースラインMDと比較して，2回連続して3dB以上悪化した1回目の時点でエンドポイントに到達したと定義し，DHの出現有無別に視野異常の生存率を検討した．DH(+)群(実線)ではDH(−)群(破線)と比較して有意に進行した(p=0.0019，Logrank検定)．DH(−)群の10年生存率は87%で，DH(+)群の10年生存率は56%であった．

が，DH回数/yearが大きいほど有意にMD slopeは高値になる負の相関関係を認めた(r=−0.299，p=0.002，Spearman相関関係)．

Ⅳ 考 按

全症例のNFLD角度と視野異常について検討した結果，NFLD角度が拡大するにつれMDは悪化した．青成分のみを抽出して白黒に加工した眼底写真ではNFLDの境界が鮮明に観察でき，定期的な眼底写真の撮影により，DHが出現しNFLDが拡大する様子をはっきりと確認できる．カラー眼底写真の青成分は網膜表層での反射のため，NFLDの検出に有用であるが，その反射量は非常に少ないので光量を上げて眼底写真を撮影するようにした．このシステムを利用し，NFLD角度を測定し，これを緑内障の構造的変化の定量化した指標とし，既存の緑内障の機能を評価する指標(MD)と結び付けて楔状のNFLDを認めるNTGの病態を検討した．その結果，NFLD角度と視野のMDは有意な相関を示していた．これまでは視野検査を施行し機能的異常を定量的に評価してきたが，構造的変化は機能的変化より先行するので構造的変化を定量化するこの方法が今後，緑内障の進行の判定に有用な手段となる可能性がある．この方法は同一検者にて，NFLD角度測定に関する検者内再現性係数(=1.96×同一写真についてNFLD角度2回測定の差の標準偏差)は1.72，NFLD角度測定に関する検者間再現性係数(=1.96×同一写真について別の検者がそれぞれNFLD角度を測定した差の標準偏差)は2.92で，再現性は良好であった[1]．また内田ら[22]は，NFLDの角度を測定し黄斑近傍に存在するNFLDは中心視野障害を来しやすいことを報告している．

DHの有無別に臨床的背景を検討した結果，DH(−)群ではベースライン眼圧15.6±2.3 mmHgが13.0±1.8 mmHgに下降し，DH(+)群ではベースライン眼圧14.9±2.7 mmHgが12.2±1.9 mmHgに下降した．ベースライン眼圧や観察期間中の平均眼圧に差がなかったにもかかわらず，MD変化量(ΔMD)はDH(+)群が有意に進行し，MD slopeはDH(+)群の方が有意に視野障害進行の速度が速かった．また，NFLD角度変化量(ΔNFLD角度)はDH(+)群が有意に拡大した．このことはNTGのうち，特にDH(+)群に眼圧下降療法が有効でない症例の存在を示唆するものである．

ベースラインMDと比較して，DHの出現有無別に視野異常の生存率を検討した結果，MDはDH(+)群ではDH(−)群と比較して有意に進行した．またDH出現回数とDHに対応するTD slopeの関係を検討した結果，DH回数が増加するにつれTD slope悪化の速度は有意に速くなり，またDH出現回数とNFLD角度拡大速度の関係を検討した結果，DH回数が増加するにつれNFLD角度の拡大速度は有意に速くなった．このことから本報においてもNTGにおける緑内障進行の危険因子としてDHが有意に関与していることが示唆された．de Beaufortらは DH出現そのものが緑内障進行の危険因子であるが，DH単発とDH再発例の間には進行速度の差はなかったとしている[23]．しかし，我々の結果ではDHを頻発するにつれ，視野障害の進行速度が速かったので，DHの頻度も緑内障進行の指標になると思われた．

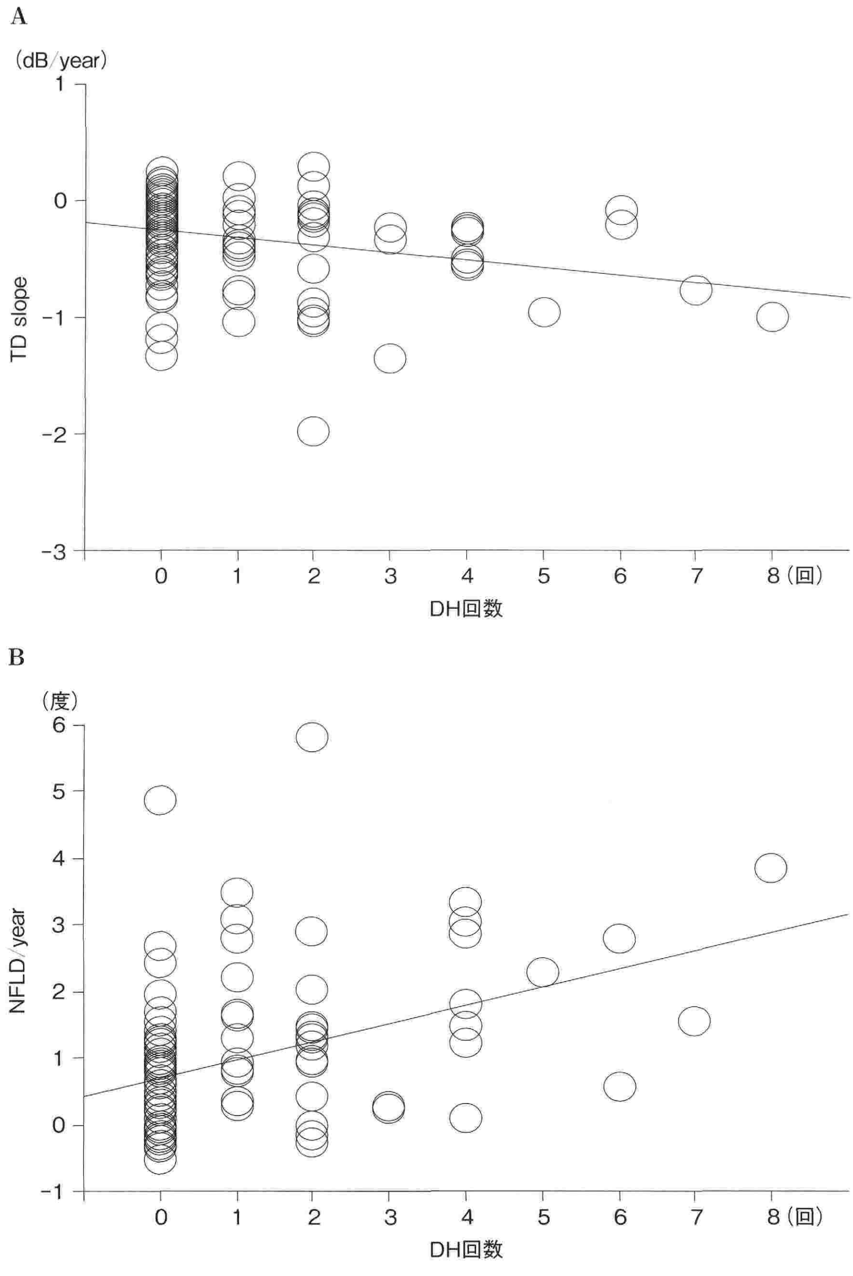

図 5　DH 出現回数と TD slope，NFLD 拡大速度の関係．

A：DH 出現回数と TD slope の関係．1 例 1 眼で DH に対応する半視野を選択した．DH 回数が増加するにつれ TD 悪化の速度は有意に速くなった(Spearman 順位相関関係，y＝−0.255−0.065 x，r＝−0.263，p＝0.0056)．

B：DH 出現回数と NFLD 拡大速度の関係．1 例 1 眼で DH に一致する NFLD を選択した．DH 回数が増加するにつれ NFLD 角度の拡大は有意に速くなった(Spearman 順位相関関係，y＝0.684＋0.276 x，r＝0.410，p＜0.0001)．

当報告は，平均約 9 年の観察で DH の回数が平均 1.28±1.99 回，DH 回数が最多 9 回の症例も含まれていたが，de Beaufort らの論文は平均約 5 年の観察で DH の回数が平均 0.35±0.36 回，DH 回数が最多 5 回の検討であり，de Beaufort らの症例もさらに長期に観察することで DH 単回と DH 再発例に差がでてくる可能性があると考えられる．DH は病状が初期や中期の症例では高頻度で観察され，病状が後期へとさらに進行するにつれ，頻度は徐々に減少していくと報告されている[24]．どの症例が進行しどの症例が進行しにくいかを区別するのに DH は簡便で信頼性の高い指標と考えられるが，ある程度長期間経過観察しなければ DH を来さない症例も多い．これまでに，DH と NTG の関連について検討するには長い年月を要するために長期症例の報告は非常に限られている．DH は楔状の NFLD を認める NTG に繰り返し出現しやすく，出血するたびに緑内障が進行するこ

表 3　多変量 Cox 比例ハザード解析モデルによる視野悪化に影響する因子

因子	ハザード比(95% 信頼区間)	p 値
年齢	1.06(1.004～1.11)	0.034
屈折	—	0.39
ベースライン眼圧	—	0.079
経過中眼圧	—	0.25
ベースライン MD	—	0.11
DH 回数/year	—	0.35
ベースライン NFLD 角度	—	0.84
NFLD 角度変化速度	1.96(1.47～2.61)	<0.001

—：p>0.05 のため多変量解析モデルに投入されなかった因子

とが多く，Law らは後に DH を来した症例はすべて将来 DH を来す部位に限局的なリムのノッチを認めたと報告した[25]．類似の結果を Jonas らも報告している[26]．我々の既報では NFLD と健常部の境界線付近に出現した DH の方向に NFLD が拡大していることを報告した[1]．

本研究の限界として，① retrospective study であること，② 境界明瞭な NFLD を認めた NTG のみを対象としていること，③ DH を見逃している可能性があること，④ 長期経過観察症例の検討なので視野検査に中間透光体の影響を受けている可能性があること，⑤ 長期経過中に視野測定プログラムを Full Threshold 法から SITA-standard 法に変更したこと，などが挙げられる．① 本研究は retrospective study であるため症例の選択に偏りが生じている可能性がある．本研究のような長期経過観察での検討では長時間を要するために prospective study を行うことには限界があると考えられる．② 本研究では境界明瞭な NFLD を認めた NTG のみを対象としているために，NTG 全体像をとらえていない可能性がある．境界明瞭な NFLD を認めない NTG の中にも今後 NFLD を生じていく症例も存在する可能性があり，今後は NFLD を認めない NTG を含めた検討も考慮していきたい．③ DH の自然経過は 9 割が 4 週以上持続(持続時間 2～35 週)し，半数以上に再発するとされている[15]．DH を見逃している可能性は否定できないが，本研究では 1～2 か月ごとに診察した結果をまとめたのでほとんどの症例の DH は検出できていると思われる．また，毎回散瞳して診察していないが，14 diopter のレンズで視神経乳頭を拡大して観察し，DH の存在が疑わしいときはまず無散瞳眼底写真を撮影し，さらに散瞳して確認しているのでほとんどの DH を見逃していないものと考えられる．④ 本研究での平均の観察期間が 9 年以上であり，視野検査の結果に中間透光体の影響を受けている可能性があるが，常に矯正視力が 1.0 以上の症例のみを検討対象としたため，結果における中間透光体の影響は少ないものと考えている．⑤ 中心 30-2 閾値プログラムとして Full Threshold 法あるいは SITA-standard 法を使用した．Musch ら[27]や Budenz ら[28]は，Full Threshold 法あるいは SITA-standard 法による視野検査結果を検討し，MD 値や pattern standard deviation 値に差はなかったことを報告している．よって，視野検査の際に使用したプログラムの違いによる影響は少ないものと思われた．

境界明瞭な NFLD を有する NTG において，NFLD の角度を測定して構造的変化を定量化しその進行の様子を DH 出現の有無に分けて検討した結果，DH 眼は非 DH 眼よりも NFLD 拡大速度や視野障害進行速度が速く，かつ頻回な DH の出現がその両者を加速することが明らかとなった．

今後は，DH による影響をさらに検討するために DH 出現前後の NFLD 拡大速度の検討，あるいは DH(+)群と DH(−)群で DH(+)群では経年的に NFLD が拡大するかについて Kaplan-Meier 生命表を利用して解析し，DH と NFLD 拡大についての関連性をさらに多角的に検証していきたいと考えている．

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文　献

1) **Nitta K, Sugiyama K, Higashide T, Ohkubo S, Tanahashi T, Kitazawa Y**：Does the enlargement of retinal nerve fiber layer defects relate to disc hemorrhage or progress visual field loss in normal-tension glaucoma? J Glaucoma 20：189—195, 2011.
2) **Sugiyama K, Tomita G, Kawase K, Onda E, Shinohara H, Hayakawa T**, et al：Disc hemorrhage and peripapillary atrophy in apparently healthy subjects. Acta Ophthalmol 77：139—142, 1999.
3) **Drance SM, Fairclough M, Butler DM, Kottler MS**：The importance of disc hemorrhage in the prognosis of chronic open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 95：226—228, 1977.
4) **岩田和雄，難波克彦，阿部春樹**：定型的な slit-like fiber layer defect の視野欠損像の量的質的分析．日眼会誌 85：1791—1803, 1981.
5) **Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI**：Optic disc hemorrhages. Analysis of stereophotographs and clinical data of 112 patients. Arch Ophthalmol 99：1795—1801, 1981.
6) **Krakau T**：Disc hemorrhages-forerunners of chronic glaucoma. In：Glaucoma Update Ⅱ. Springer, Berlin, 71—76, 1983.
7) **Drance SM**：Disc hemorrhages in glaucomas. Surv Ophthalmol 33：331—337, 1989.
8) **Bengtsson B**：Optic disc haemorrhages preceding manifest glaucoma. Acta Ophthalmol (Copenh) 68：450—454, 1990.

9) **Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y**：Effect of trabeculectomy on visual field in progressive normal-tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol 42：286—292, 1998.

10) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group**：Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 126：487—497, 1998.

11) **Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y**：Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 129：707—714, 2000.

12) **高橋慎一, 富田剛司, 杉山和久, 佐藤之英, 北澤克明**：乳頭出血の既往の有無による正常眼圧緑内障眼底の網膜血管血流の比較. 日眼会誌 105：177—182, 2001.

13) **Anderson DR, Drance SM, Schulzer M**：Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group：Natural history of normal-tension glaucoma. Ophthalmology 108：247—253, 2001.

14) **De Moraes CG, Prata TS, Liebmann CA, Tello C, Ritch R, Liebmann JM**：Spatially consistent, localized visual field loss before and after disc hemorrhage. Invest Ophthalmol Vis Sci 50：4727—4733, 2009.

15) **Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, Onda E, Shinohara H, Park KH**：The association of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. Ophthalmology 104：1926—1933, 1997.

16) **Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T**：Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. Ophthalmology 93：853—857, 1986.

17) **Liou SY, Sugiyama K, Uchida H, Gu ZB, Yamamoto T, Tomita G,** et al：Morphometric characteristics of optic disk with disk hemorrhage in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 132：618—625, 2001.

18) **Kono Y, Sugiyama K, Ishida K, Yamamoto T, Kitazawa Y**：Charateristics of visual field progression in patients with normal-tension glaucoma with optic disk hemorrhage. Am J Ophthalmol 135：499—503, 2003.

19) **Miyake T, Sawada A, Yamamoto T, Miyake K, Sugiyama K, Kitazawa Y**：Incidence of disc hemorrhages in open-angle glaucoma before and after trabeculectomy. J Glaucoma 15：164—171, 2006.

20) **阿部春樹, 北澤克明, 桑山泰明, 白柏基宏, 白土城照, 谷原秀信, 他**：緑内障診療ガイドライン(第 2 版). 日眼会誌 110：777—814, 2006.

21) **Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ**：The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. Br J Ophthalmol 86：238—242, 2002.

22) **内田英哉, 富田剛司, 恩田鋭治, 杉山和久, 北澤克明**：緑内障における網膜神経線維層欠損と中心部視野障害との関連. 日眼会誌 99：1158—1163, 1995.

23) **de Beaufort HC, De Moraes CG, Teng CC, Prata TS, Tello C, Ritch R,** et al：Recurrent disc hemorrhage does not increase the rate of visual field progression. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248：839—844, 2010.

24) **Jonas JB, Xu L**：Optic disk hemorrhages in glaucoma. Am J Ophthalmol 15：1—8, 1994.

25) **Law SK, Choe R, Caprioli J**：Optic disk characteristics before the occurrence of disk hemorrhage in glaucoma patients. Am J Ophthalmol 132：411—413, 2001

26) **Jonas JB, Martus P, Budde WM, Hayler J**：Morphologic predictive factors for development of optic disc hemorrhages in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 43：2956—2961, 2002.

27) **Musch DC, Gillespie BW, Motyka BM, Niziol LM, Lichter PR**：Converting to SITA-standard from full-threshold visual field testing in the follow-up phase of a clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 46：2755—2759, 2005.

28) **Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, McSoley J, Johnson CA, Anderson DR**：Comparison of glaucomatous visual field defects using standard full threshold and Swedish interactive threshold algorithms. Arch Ophthalmol 120：1136—1141, 2002.