

博士 <医療情報学> 論文

瞳孔視野測定における新しい評価法

2014年3月

衣川 龍

川崎医療福祉大学大学院  
医療福祉マネジメント学研究科  
医療情報学専攻

# 目次

## 第1章 序論

第1節 視野と視野検査 .....	1
第2節 自覚的視野検査 .....	3
第3節 瞳孔視野 .....	13
第4節 研究目的 .....	20

## 第2章 研究1

### 健常眼の解析結果に基づく瞳孔視野測定の評価法の考案

第1節 緒論 (研究1) .....	25
第2節 方法 (研究1) .....	26
第3節 結果 (研究1) .....	29
第4節 考察 (研究1) .....	39

## 第3章 研究2

### 個体内偏差を定量的に捉える瞳孔視野測定の評価法における緑内障性視野障害の検出力

第1節 緒論 (研究2) .....	43
第2節 方法 (研究2) .....	44
第3節 結果 (研究2) .....	48
第4節 考察 (研究2) .....	53

## 第4章 研究3

### 瞳孔視野測定検査の所要時間の特性評価

第1節 緒論 (研究3) .....	57
第2節 方法 (研究3) .....	61
第3節 結果 (研究3) .....	62
第4節 考察 (研究3) .....	69

## 第5章 研究4

### 対光反射時の瞳孔筋運動に基づく瞳孔反応波形のモデル式の考案

第1節 緒論 (研究4) .....	72
第2節 方法 (研究4) .....	73
第3節 結果 (研究4) .....	82
第4節 考察 (研究4) .....	89

## 第6章 研究5

### 瞳孔視野測定における再現性の検討

第1節 緒論 (研究5) .....	91
第2節 方法 (研究5) .....	93
第3節 結果 (研究5) .....	99
第4節 考察 (研究5) .....	104

## 第7章 研究6

### 緑内障性視野障害の検出における個体内偏差の利用法の再検討

第1節 緒論 (研究6) .....	107
第2節 方法 (研究6) .....	108
第3節 結果 (研究6) .....	115
第4節 考察 (研究6) .....	118

## 第8章 総合論議および結論

第1節 総合論議 .....	121
第2節 結論 .....	125

参考文献 .....	126
------------	-----

## 第1章 序論

### 第1節 視野と視野検査

#### (1) 視覚情報処理における神経伝達経路

外界には波長や強度が様々な電磁波が存在するが、約400nmから750nmの範囲の電磁波だけを私たちは光として感じる事ができ、その波長の範囲の電磁波は可視光と呼ばれている<sup>1)</sup>。外界で反射された可視光は、光刺激として感覚器の1つである眼に到達し、眼球の網膜上に像を結び、さらに網膜では神経信号への変換が行われる。視覚情報処理における神経信号は第2脳神経である視神経を経路とし、視野野に向けて伝達が行われる。視野(図1, 2頁参照)の観点から考えると、視覚情報の伝達経路である視路は、視細胞層、視神経線維層・視神経、視交叉、視索以降の4つに分けられる<sup>2)</sup>。すなわち、中心窩を通る垂直線で網膜神経節細胞を2分したとき、鼻側網膜神経節細胞からの神経線維はすべて視交叉において対側の視索に向かう。それに対して耳側網膜神経節細胞からの神経線維では、視交叉において交叉をせずに同側の視索に向かう。さらに対応する各眼の網膜からの神経線維は中枢に近づくほど近接統合がなされていく。視交叉を中心とする視路の解剖学的な理解は視覚情報処理だけではなく、視野障害を捉える際にも不可欠な情報となる<sup>2)</sup>。

#### (2) 視野と病巣診断

視野とは網膜全域を反映する視機能の基本要素のことであり、視野検査の重要な使命の1つに病巣診断がある<sup>2)</sup>(図1, 2頁参照)。視野検査が威力を発揮する主要な疾患として、緑内障(高眼圧症も含む)、視神経疾患、頭蓋内疾患、黄斑疾患が挙げられる。半盲を特徴とする疾患では視路の中でも視交叉以降が病巣部位として考えられる。その際、まず視野の比較が垂直経線を挟む15度ずつの耳鼻側間で行われ、次いで視野の規則性の観察が両眼間で行われる。一方で緑内障では、鼻側水平線を挟む15度ずつの上下間での比較が重要となる<sup>2)</sup>。

#### (3) 視野検査の使命的役割

今野ら<sup>3)</sup>は、緑内障診療における視野検査の役割を以下のように述べている。緑内障は視神経が眼圧その他の因子により障害を受け、その結果として視野異常、視野障害を生じる眼疾患であると考えられている。緑内障診療においては、その診断や経時的な進行の有無、さらに治療方針の決定などにおいて、視野検査は重要な役割を担っている。しかし、視野検査の結果のみから緑内障を診断することはできない。緑内障における視野障害では視神経障害を伴い、網膜神経線維層の障害所見などとの一致性を確認した上で、眼底所見



を含めた総合的判断に基づき行われるべきである。さらに最近では、新しい視野検査機器の開発が進められ、早期発見およびスクリーニング検査において有効であると考えられている。このような状況下で行われる視野検査では、目的、症例、検査の再現性、検査の信頼性を十分に考慮し、注意を払うべき対象がどのようなことかを考慮することも重要であると指摘している。根木<sup>2)</sup>もまた、眼科診療においては、パターンや数字の意味するところ、結果導出までの被検者側の影響因子、検査精度の限界を十分に理解しておくことが必要であると指摘している。

## 第2節 自覚的視野検査

### (1) 心理物理学的測定法に基づいて行われる視野検査

一般に感覚を数量化した値として定量化するためには、閾値を測るという方法が用いられる<sup>4)</sup>。心理物理学の研究では、刺激の物理的強度とそれに対する感覚量との関係性の検討が行われるが、感覚量を捉える心理物理学的測定法の1つに閾値測定がある。また心理物理学的測定法で用いられる刺激は、光刺激に限られない。刺激の弁別閾は、刺激の物理的強度の変化量のみならず、原刺激における物理的強度との間にも関係性があり、原刺激量  $I$  とその弁別閾  $\Delta I$  の両者においては、以下の法則が成り立つことが明らかにされている<sup>5)</sup>。

$$\frac{\Delta I}{I} = k \quad \dots\dots\dots (1)$$

ここで  $k$  は Weber 比と呼ばれる正の定数であるが、定数  $k$  は刺激となる対象により値が異なっている。さらに感覚量の微小変化を  $\Delta E$  とし、(1)式の  $k$  を  $k \cdot \Delta E$  と置き換えて1つの微分方程式として取り扱えば、その微分方程式の解は

$$E = \frac{1}{k} \cdot \log I + C_0 \quad \dots\dots\dots (2)$$

となり、感覚量  $E$  は原刺激量  $I$  の対数として表される<sup>6)</sup>。(2)式において、対数  $\log I$  の底は、その値が  $e = 2.71828 \dots$  の無理数として示される自然対数の底であり、 $C_0$  は積分定数を示している。また図2(4頁参照)は  $C_0 = 0$  としたときの原刺激量  $I$  と感覚量  $E$  の関係性を示している。

心理物理学的測定法に基づく感覚量の測定では、被検者は提示される刺激に対して何らかの主観的応答を行わなければならないが、患者の主観的応答に基づく視野検査は自覚的視野検査と呼ばれている。すなわち眼科医療の自覚的視野検査では、被検者は心理物理学的測定法における視覚の閾値の自覚的応答が求められ、検査光の輝度の対数が実測値として計算される。このようにして閾値を求める方法は心理物理学では恒常法 (constant method)

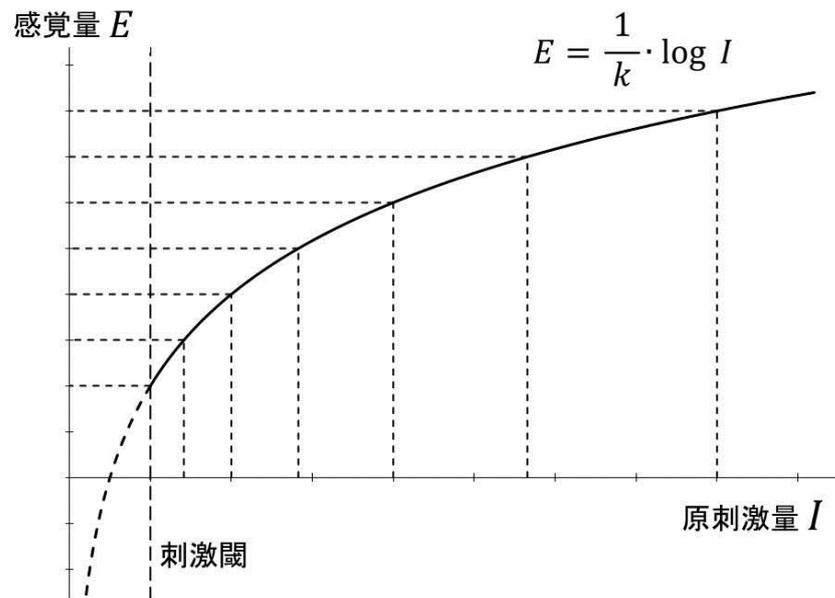


図2 原刺激量と感覚量の関係性

Fechner は、Weber 比の式を積分することにより、感覚量は原刺激量の対数で表されることを導き出した。この対数関係において示される法則は Weber-Fechner の法則と呼ばれる。

と呼ばれ、この分野において広く用いられている手法である<sup>4)</sup>。自覚的視野検査では個々の検査の目的に応じて異なる視野計が用いられるが、特に汎用性が高い視野計としては Humphrey 視野計、Octopus 視野計および Goldmann 視野計の3つが挙げられる。

## (2) Humphrey 視野測定の評価指標

Humphrey 視野計を用いた視野検査（以下、Humphrey 視野測定とする）では、一定輝度の背景上に刺激光を提示したときの自覚的応答による輝度識別閾値いわゆる光感度の測定が行われる。この視標提示において、刺激光の強度にあたる視標輝度の単位には asb（アポスチルブ）、視感度の単位には dB（デシベル）が用いられる。視感度を  $E$  (dB) は、視標輝度を  $I$  (asb) として、以下の計算式で示される。

$$E = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{10000}{I} \right) = 40 - 10 \cdot \log_{10} I \quad \dots\dots\dots (3)$$

ここで測定値の対象となる視感度  $E$  (dB) は、視標輝度の最大値  $I = 10000$  に対する 0dB から、最小値  $I = 1$  に対する 40dB までを範囲とし、この視感度  $E$  (dB) の範囲は測定レンジと呼ばれている。また輝度の表記においては、国際単位系 (SI) の組み立て単位  $\text{cd}/\text{m}^2$  (カンデラパー平方メートル) が世界標準の輝度の単位となっている。輝度の単位では

$$1 \text{ asb} = 1/\pi \text{ cd}/\text{m}^2 = 0.3183 \text{ cd}/\text{m}^2$$

の関係が成立し、asb と  $\text{cd}/\text{m}^2$  の2つの輝度の単位間で容易に変換することができる。

Humphrey 視野測定の評価において、Humphrey 視野計の中心 30-2 という閾値測定プログラムでは、中心窩より鼻側 30 度以内および耳側 30 度以内の網膜部位の視感度の測定が行われる。総数にして 76 の測定点からなる光刺激提示の部位は、固視時の網膜像の位置に対応し、6 度間隔の格子状の配列となっている。視感度の正常値は、固視点に近い中心視野では高いが、視野が中心から偏心するに従い低くなる。また視感度の正常値のばらつきは、視野が中心から偏心するに従い大きくなる。Humphrey 視野計には、年齢別正常値としての視感度を統計解析した結果が既にデータベースとして組み込まれており、それに基づき各測定点では被検者の視感度における Total Deviation (TD) の計算が行われる<sup>7)</sup>。測定点の総数  $n$  に対して測定点  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) における Total Deviation を  $\text{TD}_i$  とするとき、Total Deviation ( $\text{TD}_i$ ) は、被検者の視感度を  $X_i$  (dB)、年齢別正常値視感度の中央値を  $N_i$  (dB) として、以下の計算式で示される (図 3, 6 頁参照)。

$$\text{TD}_i = X_i - N_i \quad (i = 1, 2, \dots, n) \quad \dots\dots\dots (4)$$

すなわち Total Deviation ( $\text{TD}_i$ ) では、各測定点において年齢別正常値からの逸脱度合の数量化が行われるが、それを視野全体で捉える時には Mean Deviation (MD) が評価指標として用いられる。Mean Deviation (MD) は、各測定点における年齢別正常値の標準偏

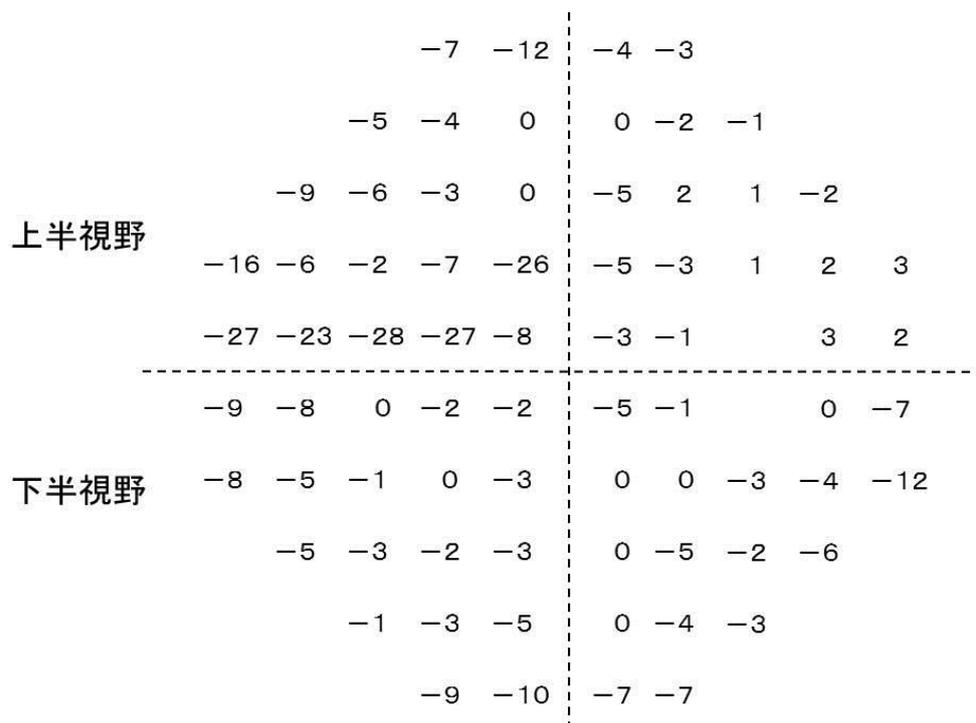


図3 右眼の各測定点における Total Deviation (TD) の数値表示の1例

Humphrey 視野計では、視野検査終了後に搭載されているプログラムによって各測定点における Total Deviation の計算が行われ、その値が dB (デシベル) 表示される。図の鼻側 15 度の Mariotte 盲点近傍の閾値測定に対応する 2 つの測定点では値の表示はなく、74 個の測定点について表示されている状態を示す。本図に示す具体的な数値は、間山<sup>7)</sup>(2007) の報告にある数値を用いた。

差を  $S_{1i}$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) とし、以下の計算式で示される<sup>8)</sup>。

$$\begin{aligned} \text{MD} &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{(X_i - N_i)}{S_{1i}^2} \bigg/ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{S_{1i}^2} \\ &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\text{TD}_i}{S_{1i}^2} \bigg/ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{S_{1i}^2} \quad \dots\dots\dots (5) \end{aligned}$$

この Mean Deviation (MD) は、閾値測定プログラム中心 30-2 において  $n = 76$  すなわち 76 の測定点に対して計算されるが、鼻側上半視野 15 度の刺激部位、Mariotte 盲点近傍の閾値にあたる鼻側下半視野 15 度の刺激部位の 2 点を除く 74 点が測定値として利用されていると考えられる。またこの計算処理では、各測定点の年齢別正常値の標準偏差の 2 乗  $S_{1i}^2$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) を除した値の和が求められ、各測定点において異なる重みづけ処理の計算が行われる。その一方で、各測定点の Total Deviation (TD) を測定点全体で平均した値は Mean Deviation (MD) の計算結果と近接した値になることが知られている<sup>7)</sup>。

さらに、Humphrey 視野計には、Pattern Standard Deviation (PSD) という評価指標が搭載されており、視野全体における反応の凹凸の度合の評価において用いられる。Pattern Standard Deviation (PSD) は、測定点の総数  $n$  に対し、測定点  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) における Total Deviation ( $\text{TD}_i$ )、被検者の視感度  $X_i$  (dB)、年齢別正常値視感度の中央値  $N_i$  (dB)、年齢別正常値の標準偏差を  $S_{1i}$ 、さらに上記の計算式において算出される Mean Deviation (MD) の値を用いて、以下の計算式で示される<sup>8)</sup>。

$$\begin{aligned} \text{PSD} &= \sqrt{\left\{ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_{1i}^2 \right\} \cdot \left\{ \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \frac{(X_i - N_i - \text{MD})^2}{S_{1i}^2} \right\}} \\ &= \sqrt{\left\{ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_{1i}^2 \right\} \cdot \left\{ \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \frac{(\text{TD}_i - \text{MD})^2}{S_{1i}^2} \right\}} \quad \dots\dots\dots (6) \end{aligned}$$

(5)式に示す Mean Deviation (MD) の指標計算、(6)式に示す Pattern Standard Deviation (PSD) の指標計算いずれにおいても、各測定点における年齢別正常値の標準偏差の 2 乗  $S_{1i}^2$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) の値が計算式の中に組み入れられ、測定値は各測定点において異なる重みづけ処理が行われている。この重みづけ処理の理由について松本<sup>9)</sup>は、正常視野の個体間のばらつきは視野中心部では小さく、視野周辺部では大きくなる特性があり (図 4, 8 頁参照)、それを配慮した評価指標の計算式であると述べている。

Humphrey 視野測定のためのこれらの評価指標 Mean Deviation (MD) および Pattern Standard Deviation (PSD) は、グローバル・インデックスと呼ばれ、他に Short Term Fluctuation (SF)、Correct Pattern Standard Deviation (CPSD) などが該当している。視野検査が終了すると、年齢別正常値に基づく有意確率の表示がグローバル・インデックスの計算値

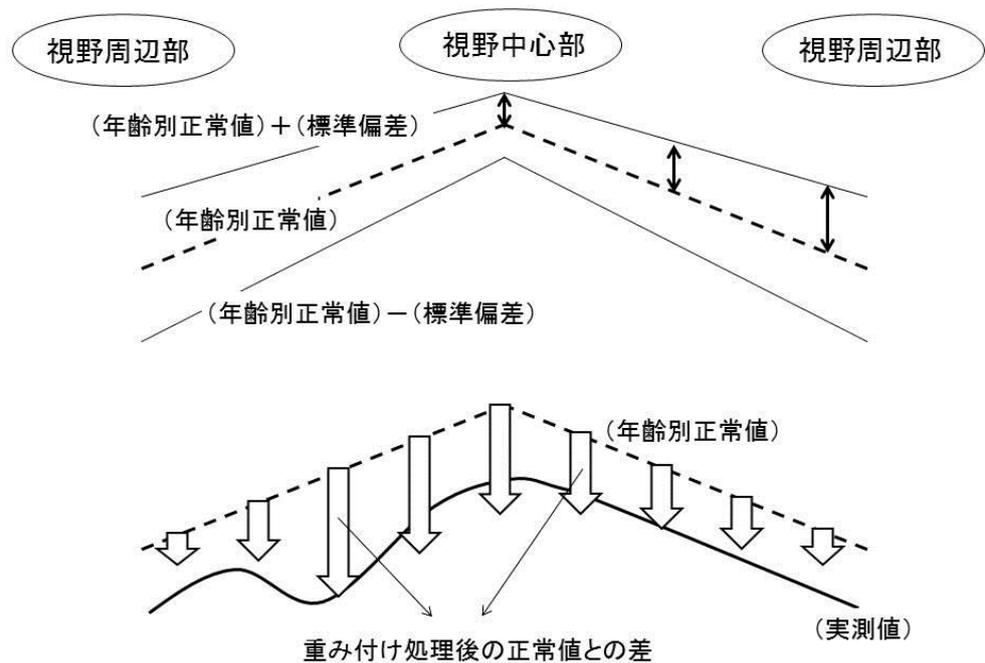


図4 Humphrey 視野測定の正常値の特性と、Mean Deviation (MD) の計算における重みづけ処理

上図は、年齢に対応した正常値データの中央値にあたる年齢別正常値の特性を示す。測定点が視野周辺部にいくに従い年齢別正常値は小さくなるが、その標準偏差は大きくなる。

下図は、Mean Deviation (MD) の計算で行われる重みづけ処理を示す。Humphrey 視野測定では、各測定点において実線で示す実測値と破線で示す年齢別正常値との差が Total Deviation (TD) として計算される。矢印は Total Deviation (TD) においてその標準偏差の2乗により重みづけ処理を行った後の年齢別正常値との差の値を示している。Mean Deviation (MD) は、全測定点に対してこれらの差を平均することで算出される。図は、松本<sup>9)</sup> (2010) の報告の様式に基づいて作成を行った。

の表示とともに行われる<sup>7,8)</sup>。測定値の表示は我々が刺激提示部位を見ているときの視野に対応する表示により行われ、5dBごとに濃淡をつけたグレイスケールとして表示をすることができる。そのため眼底写真の所見との比較対照を行う場合は眼底写真を上下反転させる必要がある。しかし左右の反転は不要である。視神経乳頭上のMariotte盲点は、解剖学的には中心窩を通る水平線に対してやや上方に位置するが、例えばそれに近接する網膜部位の視感度が測定される場合において、下半視野の刺激部位に提示した光刺激に対して測定が行われていることになるため、その時の測定値は水平線より下側に表示される。またHumphrey視野計の測定値の表示、眼底写真いずれにおいても中心窩を通る垂直線に対して視神経乳頭の位置が左側であれば左眼のデータであり、右側であれば右眼のデータである。

### (3) Octopus 視野測定の評価指標

現在の眼科診療では、Humphrey 視野測定による評価が広く普及しているが、松本<sup>10)</sup>は Octopus 視野測定について以下のように述べている。Octopus 視野計は、1970年頃に初めての完全自動静的視野計として開発されて、その実用化が始まった。Humphrey 視野計はその後 Octopus 視野計の基本概念を継承した上で開発され、現在のような普及に至っている。そのため、両視野計には類似する点が多く、それ以外の両者の測定条件の相違が関係することにより、視野障害の検出能力に大きな差が表われることはないと考えられている。しかし、現在のモデルでは、開発以降新たな測定方法が加わるなどの独自の進化および改善を遂げており、両視野計の測定結果は両者間で互換性のある測定プログラムにおいても単純比較をすることはできない。さらに奥野<sup>11)</sup>は Octopus 視野測定について以下のように述べている。光刺激の輝度識別閾値の静的視野測定を行う互換性のある測定の条件の例として、Humphrey 視野測定用の HFA (Humphrey Field Analyzer) 700 シリーズの背景輝度は 31.5 asb、Octopus 300 シリーズと背景輝度は 31.4 asb であり、両者の背景輝度は同様である。また、測定レンジは両者ともに 0dB~40dB である。しかし、Octopus 300 シリーズで用いられる視標輝度の最大値が 4800 asb であるのに対し、HFA 700 シリーズの輝度の最大値は 10000 asb であるため、両者の相異なるスケールにおいて実測値としての視感度の計算が行われることになる。さらに視標の提示時間や測定ストラテジーの違いも影響し、視感度において HFA 700 シリーズの実測値は Octopus 300 シリーズの実測値に比べて 3~4dB 高くなることが知られている。

この Octopus 視野測定においても Humphrey 視野測定と同様に、年齢別正常値としての視感度を統計解析した結果が既にデータベースとして組み込まれており、それに基づき評価指標の計算が行われる。Octopus 視野測定のための主要な評価指標には、Mean Sensitivity (MS)、Mean Defect (MD)、Loss Variance (LV) が挙げられ、これらもグローバル・インデック

スに該当する。評価指標の計算処理において Mean Sensitivity (MS) では視野全体の平均視感度の数量化が行われ、測定点の総数を  $m$ 、同一の測定点  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ ) において複数回の測定した時の被検者の平均視感度を  $\bar{x}_i$  (dB) として以下の計算式で示される<sup>12)</sup>。

$$MS = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \bar{x}_i \quad \dots\dots\dots (7)$$

Mean Defect (MD) では、年齢別正常値を基準とした視野全体の逸脱度合の数量化が行われ、さらに年齢別正常値視感度の中央値  $z_i$  (dB) を用いることにより、以下の計算式で示される<sup>12)</sup>。

$$MD = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (z_i - \bar{x}_i) \quad \dots\dots\dots (8)$$

Loss Variance (LV) では、視野全体における反応の凹凸の度合の数量化が行われ、さらに上記の計算式において算出される Mean Defect (MD) の値を用いて、以下の計算式で示される<sup>12)</sup>。

$$LV = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^m (z_i - MD - \bar{x}_i)^2 \quad \dots\dots\dots (9)$$

これらの Octopus 視野測定の評価指標において、年齢別正常値を基準とした視野全体の逸脱度合を数量化した Mean Defect (MD) は Humphrey 視野測定の意味差閾値 (MD) に対応し、視野全体における反応の凹凸の度合を数量化した Loss Variance (LV) は Humphrey 視野測定の意味差標準偏差 (PSD) に対応することが知られている<sup>8,9)</sup>。すなわち、この両者において数量化の対象は同様であり、その計算式では各測定点の年齢別正常値の標準偏差による重みづけの処理が Humphrey 視野測定の計算処理において新たに加えられていること以外には大きな違いは存在しない<sup>8)</sup>。しかしこの重みづけ処理の有無の影響に関しても、松本<sup>9)</sup>は、実際の臨床では両者の差は非常に小さく、臨床的に両評価指標は同等の意味を持っていると考えられていると指摘している。

#### (4) 眼科臨床における自覚的視野指標の解釈

眼科臨床で用いられる自覚的視野検査について、主に Humphrey 視野測定の評価指標において算出される測定値と、被検者に考えられる視野障害との関係性を述べていく。自覚的視野検査では、あくまでも患者の主観的な自覚症状としての反応記録が測定結果として示され、さらに視野の中心 30 度以内が測定対象となることが多い。そのため単一の評価指標において示される数量的な意味の解釈だけではなく、被検者の理解力や集中力、視野検査自体の再現性や信頼性も考慮した上で多面的に評価を行う必要がある。グローバル・インデックスの計算式において、視野全体として年齢別正常値からの欠損量を数量化した Humphrey 視野測定の意味差閾値 (MD) では、視野障害が進行するに従いマイナス方

向に減少し、臨床上的目的がそれに対応する Octopus 視野測定の意味差 (MD) では、視野障害が進行するに従いプラス方向に増大する<sup>10)</sup>。しかし、両者ともに視野全体に対する平均値の計算が行われているため、視野測定においてグレイスケールとして示される全測定点の Total Deviation (TD) の結果も踏まえた上で測定値の解釈を的確に行う必要がある。一方で、視野障害の進行が初期の段階のために視野全体に対する視感度の低下の検出が難しい早期緑内障では、Mean Deviation (MD) において視野障害を鋭敏に捉えられない可能性がある<sup>9)</sup>。これに対して Pattern Standard Deviation (PSD) は、Humphrey 視野計の搭載されているもう 1 つの代表的な評価指標である。Pattern Standard Deviation (PSD) では、視野全体における反応の凹凸の度合の計算が行われるが、その計算式では視野全体の視感度低下の補正において Mean Deviation (MD) の値を用いることが示されている。すなわち早期緑内障では、視野全体での大きな視感度の低下は認められないが、視野の局所的変化は認められるため、Pattern Standard Deviation (PSD) は Mean Deviation (MD) に比べて視野障害を鋭敏に捉えられる評価指標となる。しかし同時に、視野障害ではない健常被検者の局所的なばらつきも同時に捉えてしまう可能性があり、それを踏まえた上で Pattern Standard Deviation (PSD) の測定値を解釈する必要がある<sup>9)</sup>。これらの早期緑内障の評価に対し、視感度の低下が視野全体に進んだ末期緑内障では、Pattern Standard Deviation (PSD) は視野障害を的確に捉える評価指標にはならないことが知られている<sup>9)</sup>。

緑内障は視野検査の対象として頻度の高い疾患の 1 つであるが、Humphrey 視野測定においては上記の他に緑内障半視野テスト (Glaucoma Hemifield Test: 以下 GHT とする) という評価法がある<sup>13,14)</sup>。GHT は早期緑内障の発見を目的として搭載されている評価プログラムであり、網膜神経線維が上下で交わらないという解剖学的知見に基づき、上半視野と下半視野で対応し合う測定点間において実測値の比較が行われる。しかし視野全体で視感度の低下が生じている中期および末期の緑内障では、GHT により十分な信頼性が確保された判定を行うことができない<sup>8,13,14)</sup>。

これらの緑内障性視野障害の評価において、Humphrey 視野測定の意味差 (MD)、Pattern Standard Deviation (PSD)、GHT は、いずれも静的視野検査における評価指標である。静的視野検査は、視標の位置を固定してその部位の視感度を測定する検査法である。

#### (5) 被検者の健康状態が自覚的視野検査へ及ぼす影響

Humphrey 視野測定に代表される視野検査は、被検者の自覚的応答によって行われる。そのため被検者の年齢以外にも、検査時の健康状態などの被検者側に帰属される影響により、視野検査の結果が容易に変動してしまうことがある。その具体的な例として、被検者の学習および疲労の影響が挙げられるが、杉山ら<sup>15)</sup>は学習の注意点を以下のように報告してい

る。初めての検査において被検者は検査に不慣れであるため、本来測定されるべき視感度よりも低い不正確な測定結果が得られてしまう可能性がある。これは緑内障患者のみならず、高眼圧症、健常被検者においても同様である。本来測定されるべき視感度が測定されるためには、検査を数か月以内の比較的短期のインターバルで反復し、被検者を検査そのものへ慣れさせていく必要がある。その際、信頼性のある結果が得られるまでに必要な検査回数には被検者間で個人差があり、これは学習効果と呼ばれている。その一方でこの学習効果は、緑内障の早期発見において最も重要とされるわずかな視野障害の検出の妨げにもなる。また、一眼目（右眼）の後での二眼目（左眼）というように同一被検者の同じ視野検査の中でも左右の順番で認められることがある。さらにそれが、初回よりも2回目、2回目よりも3回目といった形で数回続く場合もある。一般に学習効果は視野中心部よりも周辺部で視感度の改善が認められることが多い<sup>15,16)</sup>。

さらに杉山ら<sup>17)</sup>は、自覚的静的視野検査における疲労の影響について以下のような報告を行っている。静的視野検査は、現在緑内障の診断および経過観察のためには必要不可欠なものになっている。その一方で静的視野検査は、眼科の自覚的視野検査の中でも最も単調で時間のかかる検査でもある。そのため多くの被検者が検査による疲労を訴え、健康な若年者でも何らかの疲労の結果が検査結果を左右しうるし、高齢な患者ではより顕著に影響が現れやすい。さらにこの疲労現象が検査の信頼性や実測値としての視感度に影響を及ぼすことが考えられ、検査結果にも直接的に影響する。過去の報告においては、被検者の疲労による視感度低下は、視野の中心付近よりも周辺部で多く認められることが分かっている。また疲労現象により、緑内障性視野障害がより重篤に強調された結果になることもある<sup>17,18)</sup>。すなわち、疲労が緑内障検査における一種の負荷検査になっているとも考えられる。一般的に疲労現象は学習効果を凌駕する結果となり、実測値としての視感度が悪化する可能性も考えておく必要がある。これらの疲労現象への対策について、測定時間を短縮するプログラムによって幾分かは減少させることが可能であると考えられる。Humphrey 視野測定において、視野 30 度以内の総数 76 の測定点で測定が行われる閾値測定プログラム中心 30-2 では、従来の Full Threshold の平均検査時間が 12~15 分であるのに対し、その時間短縮プログラムにあたる SITA-Standard では 7~9 分、SITA-Fast では 5~7 分である<sup>19)</sup>。しかし検査時間の短縮による検査精度の劣化は、何らかの形で必ず認められる。その一方で、検査時の疲労現象において、静的視野検査が患者の自覚的応答によって行われるという特性があるため、できるだけよいコンディションで検査が受けられるように検査時の患者一人一人の体調や疲労状態に応じて、検者（検査者）側が環境調整をすることが重要となる。具体的な対処法として、被検者の意思表示あるいは検者による被検者の行動の的確な観察に基づき、検査の中断あるいは休憩の導入を行う方法、検査点を少なくして時間短縮プログラムによる測定に変更する方法などが挙げられる<sup>17)</sup>。

### 第3節 瞳孔視野

#### (1) 他覚的視野検査としての瞳孔視野

現在の眼科医療における視野検査の代表例として Humphrey 視野測定検査, Octopus 視野測定検査が挙げられるが, 多くの視野検査は心理物理学的測定法を用いて行う自覚的評価法による検査で占められている。そのため高齢者等の自覚的応答が困難な患者への検査適用では臨床上難しい側面を抱えている。これらの自覚的検査に対し, 瞳孔視野は対光反射の反応量や閾値を指標とした視野の他覚的な評価法であり, 近年新たな検査法として注目されている。ここでいう対光反射は, 輝度の大きい光刺激が突然目の前に提示されることにより瞳孔が瞬間的に収縮する時の反射である。瞳孔視野は患者の自覚的応答を簡便に除去できる視野の他覚的な評価法である以外に, 検査時に被検者の皮膚に何らかの処置を施して電極等の測定器具を装着するという検査プロセスを踏む必要がなく, 生体信号を非侵襲で測定できるという点でも有用である。瞳孔視野測定における測定値は, Humphrey 視野測定と同様に, 刺激提示部位が視野中心部から偏心するに従い単調減少するという特性が既に解明されている。しかし視野障害の検出を目的とした正常値の定義が難しく現在(2013年)のところは実用化には至っていない。

#### (2) 過去の瞳孔反応の研究

瞳孔反応の研究環境は, 近年のコンピュータ機器の目覚ましい進歩によって広がりつつある。眼科医療の分野もその例外ではなく, 日本においても過去に瞳孔視野計の試作研究<sup>20~28)</sup>が行われてきた経緯がある。青山<sup>20)</sup>, 吉富ら<sup>23)</sup>は, 眼科医療における瞳孔視野測定の有用性を報告し, 独自に作成した瞳孔視野計を用いて対光反射の測定を行っている。瞳孔視野および視覚の閾値について, Loewenfeld<sup>29)</sup>は, 研究者間で見解が大きく異なっていると報告している。その主たる理由として, 多くの研究者は瞳孔反応の閾値の具体的な定義をせずに視感度の研究を行おうとするため, 各実験データに対して研究者間で異なる独自の見解を提示するのみに終わっている状況を明らかにしている。それゆえに閾値の定義が明確になるような実験デザインや実験条件を設定することが重要であると結論づけている<sup>29)</sup>。

瞳孔反応の研究は近年生体工学の分野でも進められており, 対光反射時の瞳孔反応は2階線形常微分方程式で記述され, 時間をパラメータとした比較的簡易な指数関数によるモデル化が可能であると報告されている<sup>30)</sup>。瞳孔筋運動は, 副交感神経系が支配する瞳孔括約筋と交感神経系が支配する瞳孔散大筋の拮抗作用による筋運動であるが, この生理学的知見に基づく数理モデルの展開が行われ, 新たに交感神経系および副交感神経系の活動を独立でかつ同時に評価できる非侵襲的モニタ法が考案された<sup>31)</sup>。

本研究のモデル化の対象は瞳孔筋の運動であるため, 研究において取り扱われている解

剖学的対象という意味では異なっているが、脳・神経系の数理モデルの先行研究において行われてきた方法論を今一度レビューしておくことは、瞳孔筋の数理モデルの検討においても有用になると考えられる。それに関して臼井<sup>32)</sup>は以下のような報告を行っている。数理モデルを通して脳・神経系を理解していく方法論には、大きな2つの流れがある。1つの流れは、イオンチャネル、細胞膜、回路構造などに関する生理学的知見をモデル化し、ボトムアップ的に組み上げ、実物に即した神経回路モデルとして記述し、機能を理解しようとする実験・構成的アプローチである。もう1つの流れは、脳が解いている課題を理論的枠組みで捉え直し、その計算課題を実現する数理モデルとして脳・神経系を理解しようとする計算論的アプローチである。また臼井<sup>32)</sup>は、数理モデル化の対象として取り扱う脳・神経系はファームウェアとして捉えることが重要であるという見解を示している。すなわち、ファームウェアとはハードウェアとソフトウェアの中間に位置し、コンピュータを動かすための基本命令などをマイクロコードとしてハードウェア化し組み込んだものである。脳神経系はコンピュータのような汎用計算機ではなく、機能をするために特化した神経回路構造が複雑に構造化されたものであるため、ファームウェアとして捉える必要があるという見解である。さらに臼井<sup>32)</sup>は、数理モデル化の方法論について以下のような考え方を示している。数理モデルは一般にその構造とそれに付随するパラメータによって記述される。しかし、実体に即した詳細なモデルだけが優れているわけではなく、目的・レベルに添って、できる限り簡略で本質を捉えたモデルが良しとされるという考え方である。眼科医療における実用化を目的として瞳孔反応を研究する場合には、この最後のできる限り簡略で本質を捉えるという考え方がとりわけ重要になる。

瞳孔反応において、対光反射時の瞳孔筋の時系列運動の純成分はマクスウェルの運動方程式により記述され、それが線形微分方程式で提示されるとその解を手計算で求めることができる。またこの際の数理モデル化は簡便であるだけでなく、その生理学的特性において妥当性が高い記述を行うことができる。ここで言うマクスウェルの運動方程式を用いた瞳孔筋運動のモデル化の妥当性は、生体工学を専門とする多くの研究者にとっては常識にも及ばない暗黙の了解事項であることは十分に示唆され、新たな研究報告として取り上げられること自体、あるいは過去に取り上げられてきたこと自体が極めて稀であったと考えられる。それと同時に、眼科医療専門職および眼科医療の研究者にとっては敷居が高い知識体系にならざるを得なかったこれまでの研究の経緯の存在も決して否定することはできない。本研究では医療情報学研究としての位置づけも配慮し、瞳孔筋の時系列運動の数理モデル化の概要については、図5(15頁参照)の模式図を用いた上で以下にできる限り具体的な説明を行っていく。

図5(15頁参照)で散瞳筋の張力の単位量として示される $\overline{t_d}$ において $ABCD$ で示されるメッシュ領域に作用する合力の $y$ 軸成分をまず $T_d$ と定義する。 $|\overline{OA}| = |\overline{OB}| = y$ ,

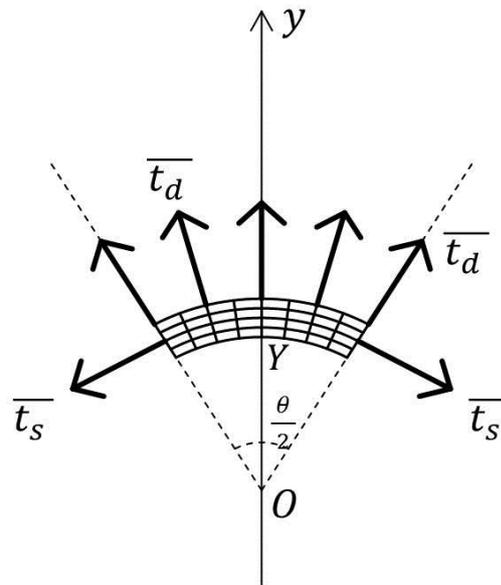
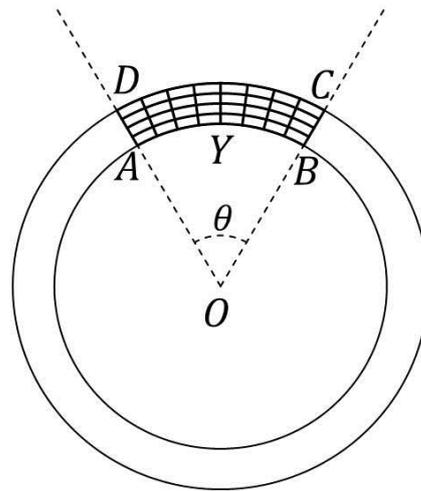


図5 瞳孔筋運動のモデル図

上図は瞳孔の模式図であり、内側の円は瞳孔を取り囲む円周を示す。 $A B C D$  で囲まれるメッシュ領域が中心角  $\theta$  (rad) の瞳孔の周囲の瞳孔筋の薄い層であり、 $Y$  は弧  $A B$  の中点を示す。

下図は、上図の  $A B C D$  で示したメッシュ領域に対し、方向軸および瞳孔筋に作用する張力を付け加えた模式図である。 $O$  を原点とし、散瞳方向の1方向にあたる  $\overrightarrow{O Y}$  の向きを  $y$  軸としている。 $\overline{t_d}$  は円弧の単位長さに対する散瞳筋（瞳孔散大筋）の張力の大きさの平均値を示し、 $\overline{t_s}$  は瞳孔筋の層の厚みの単位長さに対する縮瞳筋（瞳孔括約筋）の張力の大きさの平均値を示す。 $\overline{t_d}$  の向きは瞳孔を取り囲む円周の法線方向であり、 $\overline{t_s}$  の向きはその接線方向である。

$|\overline{OD}| = |\overline{OC}| = y + \Delta y$  とし、 $ABCD$  の領域は瞳孔筋の薄い層としたため  $\Delta y (= |\overline{AD}| = |\overline{BC}|)$  は  $y$  に比べて十分小さい値として扱われ、 $|\overline{OA}| = y = |\overline{OD}|$  と近似することができ、弧  $CD$  の長さは  $y\theta$  となる。同様に  $\theta$  と比べて十分小さい微小中心角  $d\varphi$  の扇形の弧の長さは  $y d\varphi$  と表され、弧  $CD$  上の任意の点を  $P$  とし、 $\angle POY$  の大きさが  $\varphi$  であるときには、 $P$  周辺部の長さ  $y d\varphi$  に対する散瞳筋の  $y$  軸成分は  $\overline{t_d} y d\varphi \cdot \cos \varphi$  となる。図 5 (15 頁参照) において左右両側が存在し対称性よりその 2 倍の張力が作用することを考えて

$$T_d = 2 \int_0^{\frac{\theta}{2}} \overline{t_d} y d\varphi \cdot \cos \varphi = 2 \int_0^{\frac{\theta}{2}} \overline{t_d} y \cos \varphi d\varphi = 2 \overline{t_d} y \sin \frac{\theta}{2}$$

と計算される。

同様に縮瞳筋の張力の単位量として示される  $\overline{t_s}$  において  $ABCD$  で示されるメッシュ領域に作用する合力の  $y$  軸成分を  $T_s$  と定義する。上記で定義した瞳孔筋の薄い層の厚み  $\Delta y$  について  $\Delta y = dr$  とし、中心角が  $\theta/2$  の部位の長さ  $dr$  に対する縮瞳筋の  $y$  軸成分は  $-\overline{t_s} dr \cdot \sin \frac{\theta}{2}$  となる。図 5 (15 頁参照) において左右両側が存在し対称性よりその 2 倍の張力が作用することと  $y$  軸の向きを考えて、

$$T_s = -2 \int_y^{y+\Delta y} \overline{t_s} dr \cdot \sin \frac{\theta}{2} = -2 \int_y^{y+\Delta y} \overline{t_s} \sin \frac{\theta}{2} dr = -2 \overline{t_s} \Delta y \sin \frac{\theta}{2}$$

と計算される。さらに  $\theta$  が十分に小さく  $\theta = \Delta\theta$  として扱うと、上記の散瞳筋の張力  $T_d$  および縮瞳筋の張力  $T_s$  は

$$T_d = \overline{t_d} y \Delta\theta, \quad T_s = -\overline{t_s} \Delta y \Delta\theta$$

となり、領域  $ABCD$  を構成する瞳孔筋の運動は、常に  $y$  軸上に存在し、それ自体が伸縮をする微小物体の重心運動として取り扱うことができる。

この微小物体の質量を  $m$  とし、その  $y$  軸上での運動方程式を考える。まず時刻  $t$  をパラメータとした時の位置は関数  $y = y(t)$  として取り扱える。その速度は  $\frac{dy}{dt}$  であるが、一

般に、 $\dot{y} \left( = \frac{dy}{dt} \right)$  と記述されることがあり、本研究においてはこの表記を利用する。加

速度  $\frac{d^2y}{dt^2}$  も同様に  $\ddot{y} \left( = \frac{d^2y}{dt^2} \right)$  と記述されることがあり、同様にこの表記を利用する。

ここでは  $\overline{t_d}$  と  $\overline{t_s}$  を用いて、散瞳筋の張力の  $T_d$  および縮瞳筋の張力  $T_s$  の  $y$  軸成分を

表しているが、 $\overline{t_d}$  と  $\overline{t_s}$  は常に一定ではなく  $y$  軸上の位置に依存して値が変化すると捉えるのが妥当である。最終的には、 $T_d$  および  $T_s$  はフックの法則に従う理想的なばねの運動に帰着させて、ばね定数に対応する正の定数を  $k_d, k_s$ 、速度方向と逆向きに作用し、速さに比例した値の抵抗力における正の定数を  $r_d, r_s$  とするとき

$$T_d = -k_d(y - Y_d) - r_d \dot{y} \quad T_s = -k_s(y - Y_s) - r_s \dot{y}$$

で表される。ここで  $Y_d$  および  $Y_s$  は、それぞれの張力が 0 の時の値である。質量  $m$  の微小物体に対する運動方程式は、

$$T_d + T_s = m \ddot{y}$$

であり、 $\dot{y}, y$  を用いるとマクスウェルの運動方程式

$$-(k_d + k_s) \left( y - \frac{k_d Y_d + k_s Y_s}{k_d + k_s} \right) - (r_d + r_s) \dot{y} = m \ddot{y}$$

として書き換えられる。ここで散瞳筋と縮瞳筋の張力がつりあっている  $y$  軸上の点

$$y = \frac{k_d Y_d + k_s Y_s}{k_d + k_s}$$

を  $O'$  とし定め、 $O'$  を原点として  $\overrightarrow{O'O}$  の向きに新たに  $x$  軸を設定すると、時刻  $t$  をパラメータに用いた関数  $x = x(t)$  では、光刺激 onset 時の瞳孔径を基準とした対光反射時の瞳孔径の変化量が示される。さらに  $K = k_d + k_s$ 、 $R = r_d + r_s$  とするとこの運動方程式は線形 2 階の常微分方程式

$$-Kx - R\dot{x} = m\ddot{x} \quad \dots\dots\dots (10)$$

により記述され、その解は手計算で求めることができる。微分方程式の解  $x = x(t)$  は、

i)  $R^2 - 4Km > 0$  のとき

$$x(t) = C_0 e^{(A+B)t} + C_1 e^{(A-B)t} \quad \left( A = -\frac{R}{2m}, B = \frac{\sqrt{R^2 - 4Km}}{2m} \right)$$

ii)  $R^2 - 4Km = 0$  のとき

$$x(t) = C_0 t e^{At} + C_1 e^{At} \quad \left( A = -\frac{R}{2m} \right)$$

iii)  $R^2 - 4Km < 0$  のとき

$$x(t) = C_0 e^{At} \cos(Bt) + C_1 e^{At} \sin(Bt) \quad \left( A = -\frac{R}{2m}, B = \frac{\sqrt{4Km - R^2}}{2m} \right)$$

となる。ここに示す  $C_0, C_1$  は積分定数であり、以下の縮瞳率  $C$  とは全く関係しない。

瞳孔筋運動は、i) の指数関数の和で記述された解が妥当であるという結論に至り、平田ら<sup>30)</sup>もこの前提に基づきさらに複雑な瞳孔反応の数理モデルを展開している。

これまで瞳孔筋運動の数理モデル化を取り上げ、その手法の1例を示してきた。しかし眼科医療の分野では、瞳孔反応という意味では扱われる対象は全く同じであるが、瞳孔視野を定量的に捉える上では縮瞳率の算出結果が得られれば十分とされ、有用な評価指標の1つに縮瞳率があると考え、ことに何ら問題はない。研究報告によっては評価指標に縮瞳量が用いられている場合もある。図6（19頁参照）は対光反射時の瞳孔反応を示しているが、縮瞳率  $C$  (%) は、刺激提示時瞳孔径を  $a$  (mm)、最大縮瞳時瞳孔径を  $b$  (mm) として、

$$C = \frac{a - b}{a} \cdot 100 \quad \dots\dots\dots (11)$$

で表される値である<sup>33)</sup>。縮瞳率  $C$  (%) は同様の方法で瞳孔径ではなく瞳孔面積に対して定義される場合もあり<sup>34, 35)</sup>、そのときの縮瞳率  $C$  (%) では、刺激提示時瞳孔径を  $a$  (mm)、最大縮瞳時瞳孔径を  $b$  (mm) として、

$$C = \frac{a^2 - b^2}{a^2} \cdot 100 \quad \dots\dots\dots (12)$$

で表される。

上記の内容を再度要約し直すと、瞳孔反応の研究においてこれまで行われてきた主要な方法論は、生体工学の研究<sup>30, 31)</sup>では時系列生体信号波形の数理モデル化であるのに対し、眼科医療の研究<sup>20~24)</sup>では臨床応用を見通した視野障害検出のための評価および解析であると考えられ、研究の本質的なプロセスにおいて、瞳孔視野計の開発研究<sup>25~28)</sup>を除きこれまで研究が両分野で独立的に進められてきた経緯があると考えられる。しかし近年、実学志向および分野横断的研究の重要性が指摘されつつあり<sup>36)</sup>、工学研究の基礎的な知見を眼科医療研究においても何らかの形で応用し、さらにそれを医療情報学研究という立場<sup>37, 38)</sup>から、眼科医、視能訓練士などの眼科医療専門職を含めて眼科医療の現場で働く多くの人たちが理解できるような提示および啓発を行うことが今後目指すべき学術的な方向性の1つであると考えられる。

いずれにしても、視野の他覚的評価法の1つである瞳孔視野測定の長所として、被検者および検者の主観的要素が混入することなく、視野を定量的に捉えられることがある。しかし、瞳孔視野測定においても測定データはあくまでも生体信号を採取したものでしかなく、他の生体信号と同様にノイズの混入、非定常性、測定結果の個人差が大きいという特性があり<sup>39)</sup>、これらは自覚的視野測定との比較においてとりわけ短所に該当すると考えられる。瞳孔視野測定 of 長所を存分に発揮させるためには、測定データの分析結果に基づき様々な基礎資料を作成するという意味合いも含めて、データの多面的な解析、瞳孔視野測定における様々な評価法の考案、考案した評価法の信頼性についての検証や適用可能な範囲の設定、瞳孔視野測定の限界事項の分析、逆に測定データの分析結果から瞳孔視野測定システム自体を評価し測定法の改善を目指す観点、これらすべてを交えて眼科臨床での実

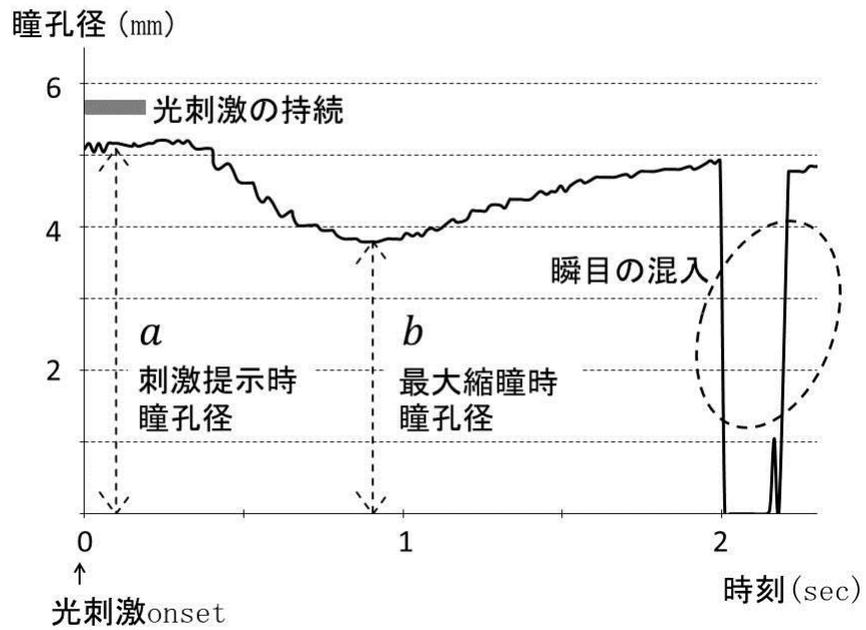


図 6 対光反射

対光反射における瞳孔径の時系列変動を代表的に示す。縦軸は瞳孔径 (mm)，横軸は光刺激 onset 時を 0sec とした時刻 (sec) である。図の左上の bar は、1 回の光刺激の提示において 400msec の持続提示が行われたことを示す。縮瞳率は、図の a および b で示される数値に対して算出した。b 付近で瞬目が発生したときは、縮瞳率の算出値への影響を考え、その除去処理を慎重に行った。

用化が可能な瞳孔視野の評価法を多面的に検討していく観点がとりわけ重要である。

### (3) 新しく開発された瞳孔視野計

自覚的視野検査、他覚的視野検査それぞれに相異なる長所と短所がある。しかし、疲労等の検査負荷を含めた検査時の被検者への負担や、将来的に視野検査を自覚的応答が困難な低年齢者、高齢者、あるいは脳疾患を持つ患者等に対しても臨床適用することを考えた時、眼科臨床において他覚的視野検査に期待するところは大きい。他覚的視野検査の手法には、瞳孔視野測定以外にも網膜電図<sup>40,41)</sup>や脳波の加算平均に基づく視覚誘発電位<sup>42,43)</sup>を用いた測定法があるが、瞳孔視野測定はそのなかでも被検者の身体に対して電極等の測定器具を接触させずに行うことができる簡便な非侵襲的測定法である。過去にも瞳孔視野計の開発研究が行われてきた<sup>20~24)</sup>が、瞳孔視野計を用いた視野測定では、設定できる光刺激のサイズ、輝度、背景輝度が限定されていること、測定信号の記録や加算処理に大型の機器を必要とすることが大きな課題として残されてきた。これらの課題点を克服すべく、川崎医療福祉大学感覚矯正学科では専用システムとハードを兼ね備えた新しい瞳孔視野計が開発された<sup>25~28)</sup>(図 7, 21 頁参照)。それに際する研究としてまず、光刺激の提示を Mariotte 盲点に対応する部位に行い、被検者が自覚的に応答する実験が行われた。その上で測定上妥当な光刺激の輝度の検討が行われ、その刺激輝度および背景輝度に応じた最適な刺激サイズについても検討が重ねられた。瞳孔視野測定の評価指標では縮瞳率が用いられたが、先行研究<sup>20~24)</sup>と同様に新しい瞳孔視野計を用いた測定結果<sup>26~28)</sup>においても大きなばらつきが認められた。大きなばらつきとは、健常眼の縮瞳率は年齢および刺激部位を問わず個体間変動が大きく<sup>44)</sup>、その個体内の視野の凹凸についても同様に各眼間で個体差が大きく、さらに緑内障を中心とする視野障害眼との判別が難しいことを意味している。瞳孔視野測定の残された課題として、評価基準の確立があることが報告されている<sup>28)</sup>。

## 第4節 研究目的

### (1) 本研究の医療情報学における位置づけ

医療情報学について Shortliffe ら<sup>37)</sup>は以下のような報告を行っている。医療情報学は、医療計算機科学の研究と医学情報および医学的知識の分析結果との融合を行う。さらに医療情報学は、広く多様な応用領域としての可能性を秘めている基礎医科学の1つと考えるのが極めて妥当な考え方であり、他の基礎科学と類似するところがある。すなわち、医療情報学では、医学領域において客観的であり主観的でもある発見を理解し、構造化し、符号化し、さらには発見したものを情報処理していく上で最適なものにしていくために経験としての過去の成果を用いるのである。さらに医療計算機科学はその特性上実験科学の1

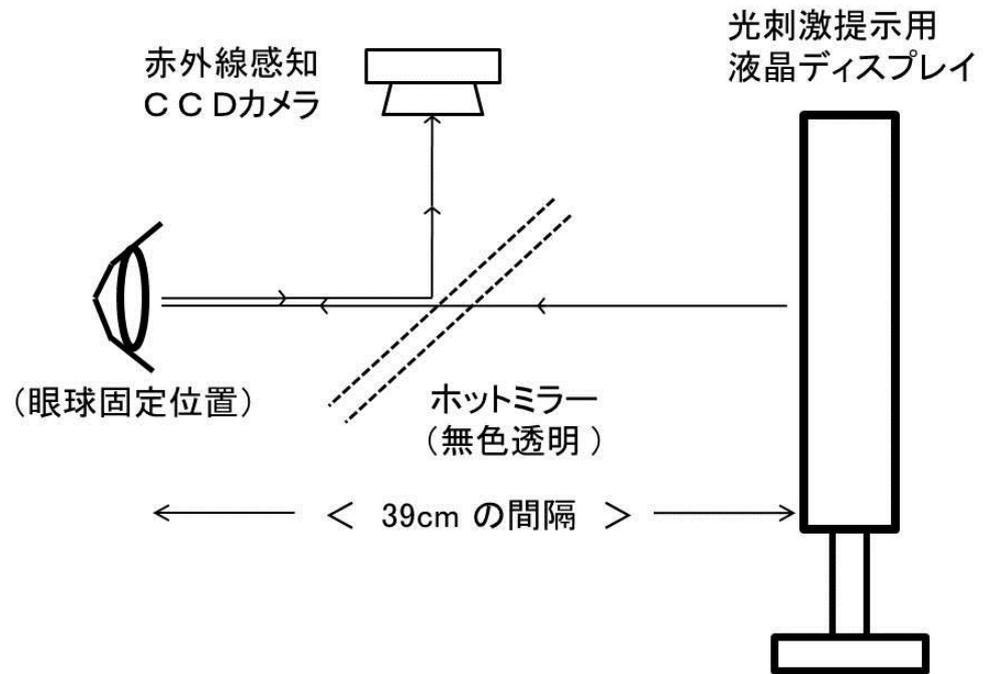


図7 瞳孔視野測定の見取り図

本研究のすべてでは、前田<sup>28)</sup>が開発した瞳孔視野計を用いて瞳孔視野測定を行った。図は、側面から見たときの瞳孔視野測定の見取り図を示す。瞳孔視野測定は、被検者は首を顎台に乗せて（図では顎台を省略）、中心0度の位置を固視した状態を維持し、単眼視の状態で行われた。

つであると考えられる。医療計算機科学の第1目標には、基礎研究と呼ばれる領域での新しい知識の探求がある。第2目標としては、いわゆる応用領域として医療実践を行うための知識の活用がある。

この報告で述べられている Shortliffe ら<sup>37)</sup> の医療計算機科学をどのように解釈するかは大変難しい。しかし、医療情報学が荷うべき大きな役割としては、過去の医学的知見および科学的方法論を駆使し、医療データを分析し、基礎医学研究あるいは臨床応用への橋渡しをすることがとりわけ重要であると考えて何ら問題はない。

先行研究において前田<sup>28)</sup>は、健常眼および緑内障の視野を他覚的に測定した。その視感度の分布では、自覚的視野検査の結果と同様に、刺激部位が網膜中心窩に対応する部位から偏心するに従い単調減少することが示され、自らが開発した新しい瞳孔視野計の臨床応用への可能性を報告している。その一方で、測定データの評価基準の確立およびその検討が重要課題として残されたという事実の報告も行っている。

本研究においても、前田<sup>28)</sup>が開発した瞳孔視野計を用いて瞳孔視野測定を行い、サンプリング数 50Hz で測定された瞳孔径の時系列生体信号データに対して分析を行う。すなわち任意の1つの変数におけるデータ数は5分間の時系列反応に対して15000個存在する計算になり、これだけの膨大な数のデータ処理においては、コンピュータプログラミングという手法が時間効率の面では大変有用になる。また平常時の瞳孔反応では、瞳孔のゆらぎにあたる低周波数成分、測定時の疲労、覚醒レベル、瞬目等、被検者側に依存する様々な影響因子が同一個体内で認められる<sup>45)</sup>。これらは対光反射の際にも少なからず影響を及ぼすが、それ自体が瞳孔視野の本質的な生理学的特性でもあるため、それらの影響を完全に排除し、光刺激 onset の時刻まで綿密に決めるという意味での完全な実験統制下での瞳孔視野測定は不可能であるだけでなく、そうであるならば瞳孔視野として意味をなさない。

その一方で、近い将来瞳孔視野測定検査を他覚的視野検査として臨床応用することを考えれば、同一個体の測定値において一定水準の再現性が確保されることが必要不可欠である。このことは同時に、対光反射時の瞳孔反応の純粋な信号成分がどのように定義され、測定後どのようなデータ処理を行えば瞳孔視野測定の測定値としての妥当性が確保されるかについて、未だ具体的な解明に至っていないことを意味している。縮瞳率が瞳孔視野を定量的に捉える有用な評価指標の1つであることには間違いはない。しかし、ある1か所の刺激部位の1回の測定において分析された縮瞳率が、再現性が十分に確保され、さらに視野の状態を的確に示す純粋な信号成分としての反応値であるというエビデンスは現時点では全く存在せず、むしろそうではないと考えられる。またそれが縮瞳率のばらつきの問題にもつながっている。とりわけ瞳孔視野測定の研究では、資料作成という立場からも様々なデータ処理およびデータ解析を行っていく必要がある。それらを今後の研究のための有用な基礎資料として何らかのフィードバックを行えば、瞳孔視野測定の精度の向上あるいは

は新たな瞳孔視野計の開発につながる有力なエビデンスになると考えられる。この際の基礎資料の作成、様々な解析、それに基づく多面的な検討は、診療支援および医療情報の二次利用<sup>46)</sup>を念頭に置いた広い意味での情報処理作業にあたりと考えられる。ゆえに、本研究は研究上用いられている方法論において医療情報学研究と位置づけることは十分に可能である。

## (2) 本研究の目的

先にも述べたように瞳孔反応の研究は、眼科医療研究のアプローチでは、他覚的評価法の有用性に着目した上で、実際に瞳孔視野計の開発を行い、対光反射を測定し、その際に得られた個人間平均値および標準偏差の結果において、瞳孔視野の個人間変動が大きいという特性を共通して見いだしている。その一方で、瞳孔視野測定の評価基準の確立に向けた具体的な解決策あるいはその解決につながる数量化法についての研究報告は現在（2013年）のところほとんどなされていない。しかしそれに該当する数少ない研究の1つとして、Carleら<sup>47)</sup>は、健常高齢者および緑内障高齢者に対して瞳孔視野測定を行い、それに対して大がかりなデータ処理を行った上で、緑内障性視野障害の検出に向けた精度の高いスクリーニングの手法を考案している。その一方で、瞳孔視野測定時に提示される光刺激の形状および配置の仕方には規則性があるが、それが複雑になっている点は否めず、先行研究の知識がない眼科学の研究者、眼科専門医あるいはその他の医療専門職にとっては、瞳孔視野測定時の光刺激の形状および配置が眼科臨床において何を意味するかを理解することは大変困難である。またスクリーニング時の標準化処理の数式には比較的容易な指数関数の数式が用いられているが、その数式の意味理解についても同様に困難であることは十分に予測される。すなわち、視野障害検出のスクリーニングにおいて精度の高い結果を出している一方で、Carleら<sup>47)</sup>の研究で用いられているスクリーニングの手法に関しては、眼科臨床の現場で働く多くの人たちに理解が行きわたるような何らかの工夫および配慮がなされているという結論にはつながり難い。

次に生体工学研究のアプローチでは、自律神経系の生理学的知見に立脚し、瞳孔筋運動についての的確な数理モデルを展開している<sup>30,31)</sup>。その一方で生体工学研究の多くのアプローチは、生体信号波形へのノイズ成分の混入が少ないと解釈された被検者1名あるいは極少数の被検者のみを対象として行われていると考えられ、信号の個人間変動の意味について十分な検討はなされていない。すなわち眼科医療研究のアプローチとは別の意味において瞳孔反応の個人間変動の解決策についての議論展開がなされていない。

そこで本研究では視野障害の検出につながる瞳孔視野測定の評価基準の確立に向けて、前田<sup>28)</sup>が開発した瞳孔視野計を用いて、健常若年者、健常高齢者、緑内障高齢者に対して瞳孔視野測定を行い、その測定データについて従来通りの反応値の分析を行った上で新た

な評価法を考案し、さらに考案した評価指標により数量化された解析結果を用いて、縮瞳率以外の瞳孔視野測定の実測データについても様々なアプローチを用いて解析を行う。

本研究では追試を兼ねてまず健常若年者の両眼で瞳孔視野測定を行い、瞳孔視野測定の実測値では大きな個体間変動が生じることを前提に、縮瞳率の個体間平均値および標準偏差の算出を行う。その上でそれらの統計解析の結果に基づき、瞳孔視野の個体間変動および個体内偏差を示す新しい評価指標を考案する。個体間変動では全刺激部位の実測値を利用し、個体に応じた反応の程度を示す代表値の数量化を行う。個体内偏差では、個体間変動を示す代表値の結果を用いた標準化処理を行い、それを基準として個体の実測値自体を相対的に捉え、個体の刺激部位における反応の凹凸の程度を示す値の数量化を行う。

浅川ら<sup>44)</sup>は、20代から50代までの正常者に対して瞳孔視野測定を行い、年代別の縮瞳率について検討を行っている。その結果において、全年代でのいずれの実測点の縮瞳率の個体間平均値も約25%前後であり、加齢による影響は認められなかったと報告している。また、その変動係数（標準偏差を平均値で除した値）が3分の1前後であったことも明らかにしている。すなわち瞳孔視野測定の実測値において健常高齢者の統計解析値と健常若年者の統計解析値の間には差がなく、年齢を問わず実測値の個体間変動が大きいことが証明されたと結論づけられる。そこで本研究の次の段階としては、まず眼科専門医によりOctopus 視野測定並びに眼底所見に基づく緑内障の確定診断が行われ、健常高齢者群あるいは緑内障高齢者群のいずれかの群に区分された高齢者眼を対象とし、瞳孔視野測定を行う。その上で健常若年者眼の解析に基づいて考案した瞳孔視野の個体間変動および個体内偏差を利用した新たな評価法をこの高齢者眼の両群の瞳孔視野測定データに適用し、考案した新たな評価法の緑内障性視野障害の検出力の評価も兼ねてスクリーニングを行う。

さらなる研究段階としてスクリーニングにおいて十分な成果が得られなかった点の検討を踏まえた上で、再び分析対象を健常若年者の瞳孔視野測定データに戻り、評価指標の精度の向上に向けた解析および解析法の考案を多面的に行う。また単なる研究としての瞳孔視野測定でなく、瞳孔視野測定検査の臨床適用をシミュレーション的に意識し、瞳孔視野測定時に瞳孔視野計に記録された様々なデータを利用した上で瞳孔視野の多面的な解析を行う。

## 第2章 研究1

### 健常眼の解析結果に基づく瞳孔視野測定の評価法の考案

#### 第1節 緒論（研究1）

瞳孔視野の個体間変動が大きいという特性は、先行研究<sup>21,23,44)</sup>において共通して示されている。瞳孔視野測定検査の実用化においてはこの特性を考慮した上で、解決に向けて新たな評価法を導入していく必要がある。

瞳孔視野測定では健常者の縮瞳率において個体間変動の問題の解決に向けた新たな試みが行われている。田淵<sup>48)</sup>は、正常の高齢者および若年者の縮瞳率の分析結果に基づき、分散を小さくする正常者の基準線の設定法を考案している。この手法は一定の成果をあげているが、基準線の設定により新たに生じる個体間変動の問題までは深く検討していない。

その一方で、瞳孔視野研究では個々の視野障害を有する患者の反応特性についても検討が行われている。Asakawaら<sup>33)</sup>は視野障害を有する患者に対し、瞳孔視野測定とHumphrey視野測定の両方を行い、結果を測定間で比較した上で、両測定が視野障害の検出において補完的な関係にあることを見いだしている。Wilhelmら<sup>49)</sup>は、網膜電位では検出できなかった視野障害の反応を瞳孔視野測定において見いだしている。両研究では、他の評価法との比較により、瞳孔視野測定は視野障害を有する患者の他覚的評価において有用であることを示している。その一方で、個体間変動の問題を含めて健常者の測定値を十分に解析しておらず、臨床データの解析はその上での比較および検討には至っていない。

そこで、本研究（研究1）では健常若年者に対し瞳孔視野測定を行い、瞳孔視野の個体間変動および個体内偏差を示す新しい評価指標を考案した<sup>50)</sup>。個体間変動では全刺激部位の縮瞳率の相加平均値を求め、個体の反応の程度を示す代表値の数量化を行い、それを新たに要約縮瞳率と定義した。個体内偏差では個体の刺激部位における反応の凹凸の程度の数量化を行い、それを新たに縮瞳率偏差と定義した。これらの数量化ではまず瞳孔反応のデータ特性を詳細に捉えておく必要があり、従来通りに縮瞳率の個体間平均値および標準偏差の算出を行い、さらにそれらの解析値に対して他の新たな統計解析を試みた。すなわち、各刺激部位の縮瞳率および要約縮瞳率の分布の正規性の検定、それらの反応値において両眼で対応し合う網膜部位間の相関関係の解析および等分散性の検定、また両眼を含めた分布の正規性の検定を行った。その上で、刺激部位に対する反応の重みづけおよび対応する刺激部位の左右眼評価を行い、個体内偏差を示す縮瞳率偏差の数量化を行った。縮瞳率偏差では、統計解析において健常被検者全体の特性を表す代表値としての妥当性が示された解析値を利用し、個体の代表的な反応値を求める標準化処理を行い、その反応値を基準として個体の測定値自体を相対的に捉える新たな数量化法を考案した。

## 第2節 方法（研究1）

### (1) 対象

分析対象は、屈折異常以外に眼疾患のない年齢19歳～26歳（ $20.2 \pm 1.1$ 歳，平均値±標準偏差，以下同様）の健常若年者57名（男性26名，女性31名）で，左眼57眼，右眼57眼の計114眼であった。

### (2) 測定機器および測定条件

瞳孔視野測定には，前田<sup>28)</sup>が開発した液晶ディスプレイを利用した瞳孔視野計を用いた（図7，21頁参照）。光刺激の提示は，45，135，225，315度方向の偏心度0，5，10，15，20，25度の計21か所とした（図8，27頁参照）。この21か所において光刺激をランダムに2回ずつ提示した。光刺激は白色円形で，刺激サイズを直径4度，刺激輝度を $350 \text{ cd/m}^2$ に設定した。刺激は，1周期100 msecの矩形パターンを4周期繰り返した。

### (3) 対光反射の分析と縮瞳率の算出

対光反射の分析は，C言語によるプログラミング処理を用いて，瞬目等のアーチファクトの除去の上，縮瞳率の算出を行った。縮瞳率 $C$  (%) は，刺激提示時の瞳孔径を $a$  (mm)，最大縮瞳時の瞳孔径を $b$  (mm) としたとき，

$$C = \frac{a - b}{a} \cdot 100 \quad \dots\dots\dots (11)'$$

で表される(11)式の縮瞳率の式を用いて算出を行った。縮瞳率は，左眼，右眼ともに21か所すべての刺激部位に対して算出を行った。

### (4) 個体間変動を示す要約縮瞳率の算出

対光反射の個体の反応の程度を示す代表値として要約縮瞳率を考案した。対象眼が左眼であるとき，まず対象眼（左眼）の21か所の各刺激部位の縮瞳率を $C$  (%) として，刺激部位が5度から25度に偏心するに従い昇順に，45度方向では $C_1, C_2, \dots, C_5$  (%), 135度方向では $C_6, C_7, \dots, C_{10}$  (%), 225度方向では $C_{11}, C_{12}, \dots, C_{15}$  (%), 315度方向では $C_{16}, C_{17}, \dots, C_{20}$  (%) と付番し，中心0度の刺激部位では $C_{21}$  (%) とした。対象眼（左眼）の要約縮瞳率 $S$  (%) は，対象眼（左眼）の縮瞳率 $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて，

$$S = \frac{1}{21} \sum_{k=1}^{21} C_k \quad \dots\dots\dots (13)$$

により相加平均値を算出した。

対象眼が右眼の時は，同様の方法で21か所の各刺激部位の縮瞳率を $C_1, C_2, \dots, C_{21}$  (%) と付番し，対象眼（右眼）の縮瞳率 $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) に対して，(13)式で

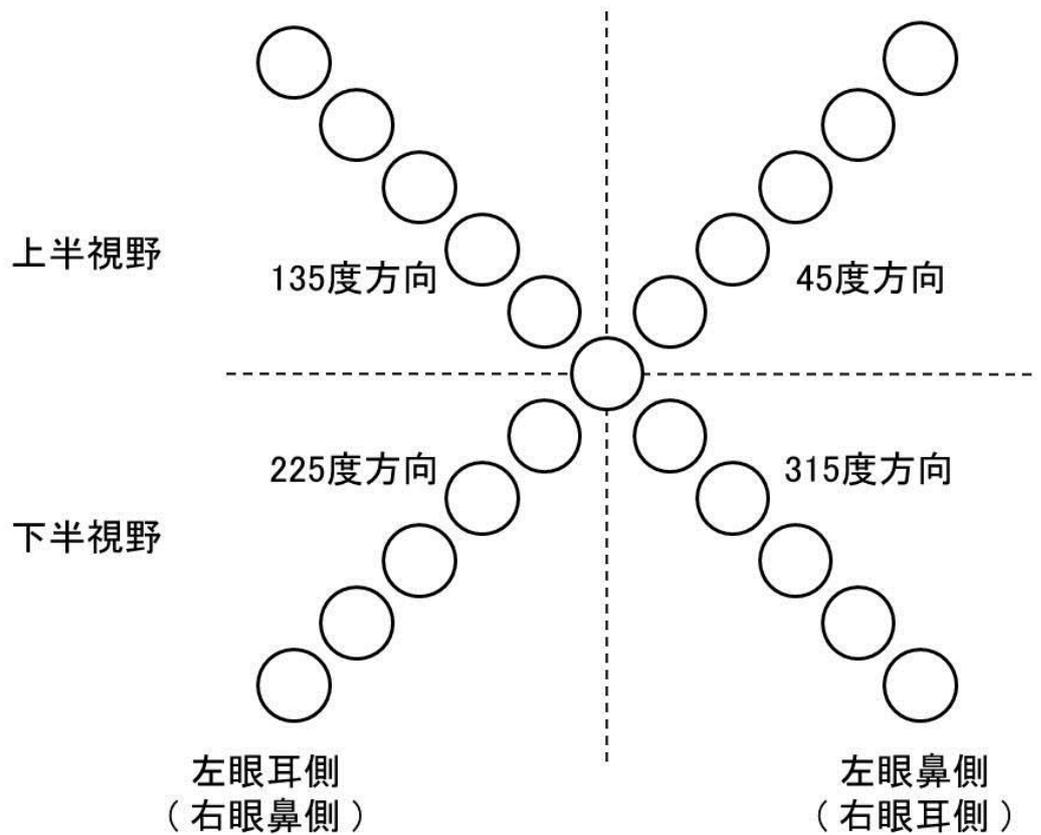


図8 刺激提示位置

本研究（研究1）の瞳孔視野測定で光刺激の提示を行った計21か所の刺激部位を示す。刺激の形状、提示位置およびその大きさは、この縮小図によって忠実に再現されている。光刺激は直径4度の円形の白色光で、隣り合う刺激の中心間の距離は5度であった。1回の光刺激の提示はこのうちの1か所から行われた。光刺激の提示が行われない背景の部分は、黒色で一定の輝度を示すが、その背景輝度は $0.5\text{cd/m}^2$ であった。破線は上半視野と下半視野の境界、あるいは耳側視野と鼻側視野の境界を補助的に示す。

示される対象眼（右眼）の要約縮瞳率  $S$  (%) を算出した。

要約縮瞳率  $S$  (%) は、各眼に対して1つの値を算出し、対光反射を両眼で測定したため各被検者に対して2つの値を算出した。

(5) 個体内偏差を示す縮瞳率偏差の算出

個体の刺激部位における反応の凹凸の程度を示す代表値として縮瞳率偏差を考案した。対象眼（左眼）の縮瞳率偏差  $N(S)$  の算出では、対象眼（左眼）の要約縮瞳率の算出値を利用するが、その具体的な計算方法は数式を用いて以下のように示される。

まず対象眼（左眼）の要約縮瞳率の標準得点  $Z(S)$  では、対象眼（左眼）の要約縮瞳率  $S$  (%)、統計解析で求められた解析値である左眼 57 眼の要約縮瞳率の個体間平均値  $\mu'$  (%) および標準偏差  $\sigma'$  を用いて、

$$Z(S) = \frac{S - \mu'}{\sigma'} \quad \dots\dots\dots (14)$$

により算出した。この標準得点  $Z(S)$  の算出では、標準正規分布において通常行われる  $z$  得点の計算法を利用し、対象眼（左眼）において(13)式で計算された要約縮瞳率  $S$  (%) の1次式で示される。

換算縮瞳率  $T_k(S)$  (%) の付番は 21 か所すべての刺激部位において、対象眼（左眼）の縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の付番と1対1で対応させ、(14)式で計算された標準得点  $Z(S)$  に対して、統計解析で求めた解析値である左眼 57 眼の各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値  $\mu_k$  (%) および標準偏差  $\sigma_k$  ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて、

$$T_k(S) = \mu_k + Z(S) \cdot \sigma_k \quad (k = 1, 2, \dots, 21) \quad \dots\dots\dots (15)$$

により算出した。したがって、対象眼（左眼）の各刺激部位の換算縮瞳率  $T_k(S)$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) は、対象眼（左眼）において(13)式で計算された要約縮瞳率  $S$  (%) の1次式で示される。

対象眼（左眼）の縮瞳率偏差  $N(S)$  は、対象眼（左眼）において(15)式で計算された 21 か所の各刺激部位の換算縮瞳率  $T_k(S)$  (%) および実測値としての縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて、

$$N(S) = \frac{1}{21} \sum_{k=1}^{21} |T_k(S) - C_k| \quad \dots\dots\dots (16)$$

により、縮瞳率偏差  $N(S)$  を算出した。(13)式、(14)式、(15)式において換算縮瞳率  $T_k(S)$  (%) は要約縮瞳率  $S$  (%) の標準得点  $Z(S)$  に対して計算されるため、各刺激部位の換算縮瞳率  $T_k(S)$  (%) の相加平均値は、縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の相加平均値でもある要約縮瞳率  $S$  (%) の値に近接している。本研究（研究1）の縮瞳率偏差  $N(S)$  の計算で

は、瞳孔視野の個体内偏差を数量化する目的があるが、差をそのまま相加平均すると相殺されて 0 に近い値が算出される。そのため、本研究（研究 1）では(16)式に示すように両者の差の絶対量に対して相加平均を行った。

対象眼が右眼の時は、対象眼（右眼）の縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) および要約縮瞳率  $S$  (%), 統計解析で求めた右眼 57 眼の解析値を用いて、同様の方法で(16)式で示される対象眼（右眼）の縮瞳率偏差  $N(S)$  を算出した。

縮瞳率偏差  $N(S)$  は各眼に対して 1 つの値を算出し、対光反射を両眼で測定したため各被検者に対して 2 つの値を算出した。

## (6) 統計解析

本研究（研究 1～研究 6）では、すべての統計解析において統計ソフト R (R-2.14.1) を利用した。正規性の検定では、Shapiro-Wilk 検定を利用した。等分散性の検定では、Fisher の F 検定を利用した。2 標本の平均値の検定では、Student の対応のある  $t$  検定を利用した。相関の分析および検定では、Pearson の相関積率に基づく検定を利用した。

## 第 3 節 結果（研究 1）

### (1) 縮瞳率の分析結果

表 1 および表 2（32 頁参照）は、各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値および標準偏差の分析結果を示す。縮瞳率は、刺激部位が視野中心から偏心するに従い単調減少した（図 9, 31 頁参照）。21 か所の刺激部位における縮瞳率の標準偏差は、左眼  $6.7 \pm 0.3$ , 右眼  $6.5 \pm 0.3$  であり、それらの刺激部位間で大きな差異がなかった（左眼  $p=0.209 \sim 0.998$ , 右眼  $p=0.052 \sim 0.991$ ）。縮瞳率の分布は、両眼ともに 21 か所すべての刺激部位に対して正規性が示された（左眼  $p=0.076 \sim 0.984$ , 右眼  $p=0.058 \sim 0.891$ ）。両眼を含めた 114 眼の縮瞳率の分布は、両眼で網膜部位が対応し合う 21 か所の刺激部位間に対して、19 か所では正規性が示され（ $p=0.083 \sim 0.734$ ）、残りの 2 か所では正規性の傾向が示された（ $p=0.043$ ,  $p=0.045$ ）。

両眼で網膜部位が対応し合う縮瞳率の等分散性は、21 か所すべての刺激部位間で示され（ $p=0.222 \sim 0.990$ ）、その平均値は 18 か所では有意な差がなかったが（ $p=0.109 \sim 0.871$ ）、残りの 3 か所では有意な差があった（ $p=0.013$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.035$ ）（図 9, 31 頁参照）。縮瞳率は、両眼 21 か所のすべての刺激部位間で有意な相関があった（ $r=0.452 \sim 0.762$ ,  $p < 0.001$ ）。

## (2) 要約縮瞳率の分析結果

要約縮瞳率は、左眼 57 眼  $20.8 \pm 6.0\%$ 、右眼 57 眼  $20.3 \pm 5.8\%$  であり（表 1, 表 2, 32 頁参照）、両眼ともに分布の正規性が示された（左眼  $p=0.909$ 、右眼  $p=0.381$ ）。これは、両眼を含めた 114 眼においても同様に示された（ $p=0.314$ ）（図 10, 33 頁参照）。要約縮瞳率は、両眼間で等分散性が示され（ $p=0.859$ ）、その平均値は、両眼間で有意な差がなかった（ $p=0.422$ ）。要約縮瞳率は、両眼間で有意な相関があった（ $r=0.753$ ,  $p < 0.001$ ）。

## (3) 縮瞳率偏差の分析結果

縮瞳率偏差は、左眼 57 眼  $2.3 \pm 0.9$ 、右眼 57 眼  $2.3 \pm 0.7$  であり、両眼ともに正規分布ではないことが示された（左眼  $p < 0.001$ 、右眼  $p < 0.001$ ）。これは、両眼を含めた 114 眼においても同様に示された（ $p < 0.001$ ）（図 11, 34 頁参照）。縮瞳率偏差は、両眼間で等分散性が示され（ $p=0.250$ ）、その平均値は、両眼間で有意な差がなかった（ $p=0.434$ ）。縮瞳率偏差は、両眼間で有意な相関があった（ $r=0.460$ ,  $p < 0.001$ ）。

## (4) 要約縮瞳率と縮瞳率偏差の関係性

要約縮瞳率と縮瞳率偏差との間には、両眼ともに有意な相関がなかった（左眼  $r=-0.150$ ,  $p=0.226$ 、右眼  $r=-0.058$ ,  $p=0.666$ ）。これは、両眼を含めた 114 眼においても同様に示された（ $r=-0.106$ ,  $p=0.263$ ）（図 12, 35 頁参照）。

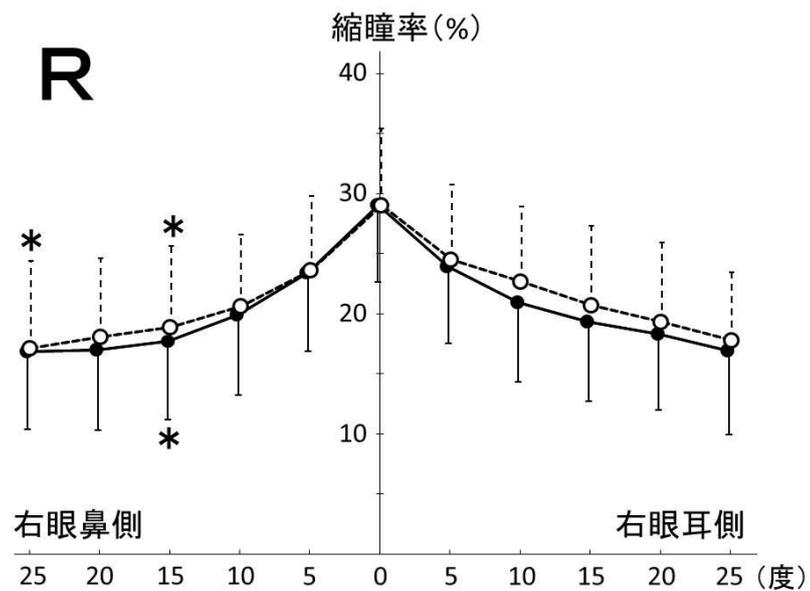
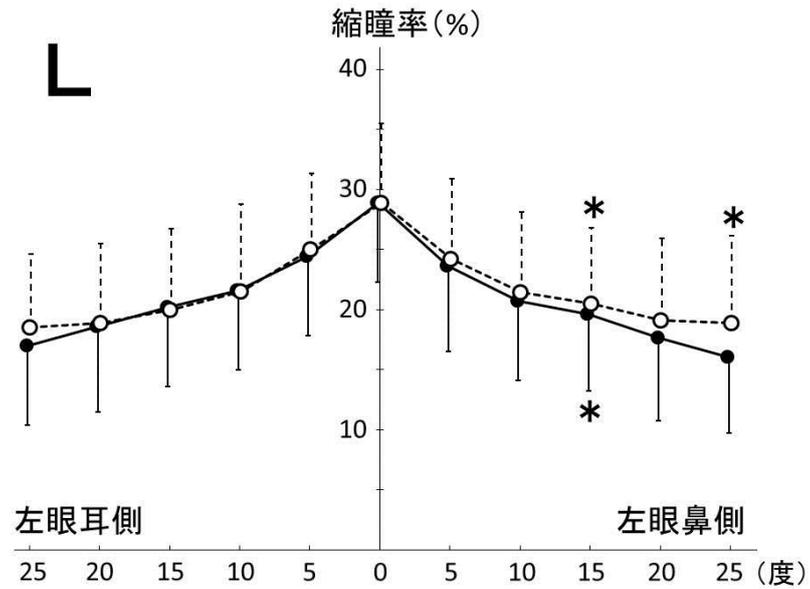


図9 左眼57眼および右眼57眼の縮瞳率の解析結果

健常若年者57名の両眼における縮瞳率の解析結果を示す。Lは左眼、Rは右眼の反応であり、○は上半視野の縮瞳率の個体間平均値（破線は1標準偏差）、●は下半視野の縮瞳率の個体間平均値（実線は1標準偏差）である。縦軸は縮瞳率、横軸は刺激部位の偏心度を示す。縮瞳率は刺激部位が網膜中心窩を起点として偏心するに従い単調減少した。刺激部位間の変動について、縮瞳率の標準偏差（左眼6.1~7.3、右眼5.6~7.3）は縮瞳率の個体間平均値（左眼16.0~28.9%、右眼16.8~29.0%）に比べて小さかった。

縮瞳率の個体間平均値は、対応する両眼の3か所の刺激部位間で有意な差があり、それらの刺激部位を標準偏差のbar近辺の\*において示す。

表 1 左眼 57 眼における縮瞳率と要約縮瞳率の統計解析値

刺激部位	平均値(%)±標準偏差	刺激部位	平均値(%)±標準偏差
45度方向		225度方向	
5度	$\mu_1 \pm \sigma_1 = 24.23 \pm 6.70$	5度	$\mu_{11} \pm \sigma_{11} = 24.39 \pm 6.60$
10度	$\mu_2 \pm \sigma_2 = 21.40 \pm 6.71$	10度	$\mu_{12} \pm \sigma_{12} = 21.58 \pm 6.63$
15度	$\mu_3 \pm \sigma_3 = 20.47 \pm 6.32$	15度	$\mu_{13} \pm \sigma_{13} = 20.20 \pm 6.61$
20度	$\mu_4 \pm \sigma_4 = 19.10 \pm 6.79$	20度	$\mu_{14} \pm \sigma_{14} = 18.61 \pm 7.07$
25度	$\mu_5 \pm \sigma_5 = 18.86 \pm 7.21$	25度	$\mu_{15} \pm \sigma_{15} = 17.02 \pm 6.64$
135度方向		315度方向	
5度	$\mu_6 \pm \sigma_6 = 25.01 \pm 6.34$	5度	$\mu_{16} \pm \sigma_{16} = 23.65 \pm 7.06$
10度	$\mu_7 \pm \sigma_7 = 21.46 \pm 7.27$	10度	$\mu_{17} \pm \sigma_{17} = 20.74 \pm 6.65$
15度	$\mu_8 \pm \sigma_8 = 19.97 \pm 6.70$	15度	$\mu_{18} \pm \sigma_{18} = 19.62 \pm 6.40$
20度	$\mu_9 \pm \sigma_9 = 18.91 \pm 6.61$	20度	$\mu_{19} \pm \sigma_{19} = 17.60 \pm 6.92$
25度	$\mu_{10} \pm \sigma_{10} = 18.47 \pm 6.14$	25度	$\mu_{20} \pm \sigma_{20} = 15.98 \pm 6.28$
要約縮瞳率	$\mu' \pm \sigma' = 20.77 \pm 5.97$	中心0度	$\mu_{21} \pm \sigma_{21} = 28.85 \pm 6.58$

表 2 右眼 57 眼における縮瞳率と要約縮瞳率の統計解析値

刺激部位	平均値(%)±標準偏差	刺激部位	平均値(%)±標準偏差
45度方向		225度方向	
5度	$\mu_1 \pm \sigma_1 = 24.48 \pm 6.18$	5度	$\mu_{11} \pm \sigma_{11} = 23.44 \pm 6.53$
10度	$\mu_2 \pm \sigma_2 = 22.74 \pm 6.17$	10度	$\mu_{12} \pm \sigma_{12} = 19.95 \pm 6.69$
15度	$\mu_3 \pm \sigma_3 = 20.75 \pm 6.63$	15度	$\mu_{13} \pm \sigma_{13} = 17.75 \pm 6.50$
20度	$\mu_4 \pm \sigma_4 = 19.30 \pm 6.59$	20度	$\mu_{14} \pm \sigma_{14} = 17.03 \pm 6.67$
25度	$\mu_5 \pm \sigma_5 = 17.83 \pm 5.63$	25度	$\mu_{15} \pm \sigma_{15} = 16.77 \pm 6.41$
135度方向		315度方向	
5度	$\mu_6 \pm \sigma_6 = 23.56 \pm 6.24$	5度	$\mu_{16} \pm \sigma_{16} = 23.94 \pm 6.47$
10度	$\mu_7 \pm \sigma_7 = 20.63 \pm 5.98$	10度	$\mu_{17} \pm \sigma_{17} = 20.92 \pm 6.60$
15度	$\mu_8 \pm \sigma_8 = 18.87 \pm 6.75$	15度	$\mu_{18} \pm \sigma_{18} = 19.32 \pm 6.62$
20度	$\mu_9 \pm \sigma_9 = 18.12 \pm 6.52$	20度	$\mu_{19} \pm \sigma_{19} = 18.33 \pm 6.32$
25度	$\mu_{10} \pm \sigma_{10} = 17.13 \pm 7.31$	25度	$\mu_{20} \pm \sigma_{20} = 16.88 \pm 7.00$
要約縮瞳率	$\mu' \pm \sigma' = 20.32 \pm 5.83$	中心0度	$\mu_{21} \pm \sigma_{21} = 29.00 \pm 6.45$

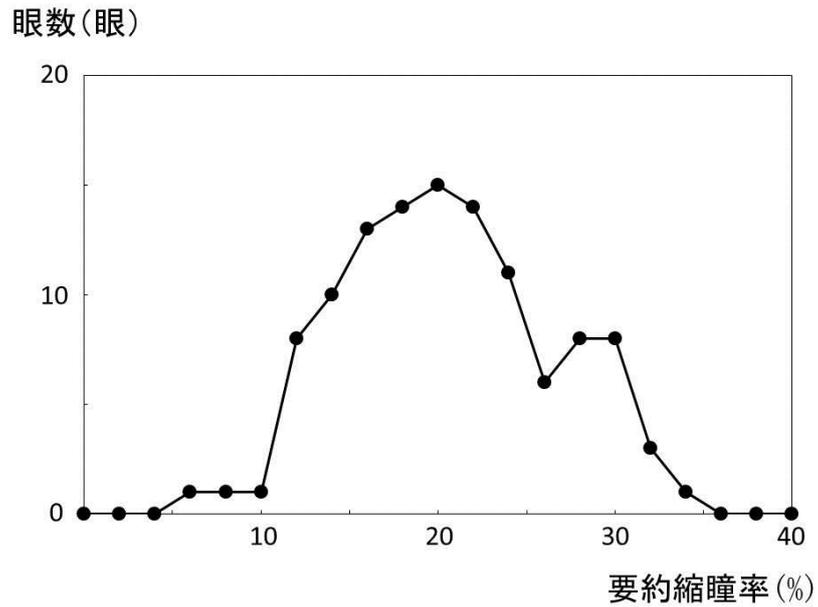


図 10 要約縮瞳率の分布

健常若年者の両眼 114 眼における要約縮瞳率の分布を示す。縦軸は眼数、横軸は要約縮瞳率 (%) の算出値である。眼数は要約縮瞳率 0% を基準とし、階級区間 2% に対する値を示す。要約縮瞳率の分布では正規性が示された (左眼 57 眼  $p = 0.909$ , 右眼 57 眼  $p = 0.381$ , 両眼 114 眼  $p = 0.314$ )。

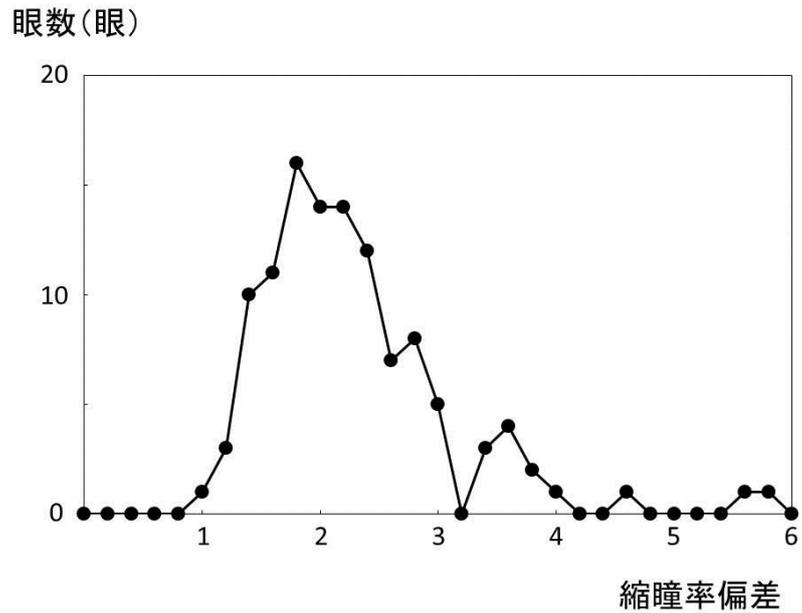


図 11 縮瞳率偏差の分布

健常若年者の両眼 114 眼における縮瞳率偏差の分布を示す。縦軸は眼数，横軸は縮瞳率偏差の算出値である。眼数は縮瞳率偏差 0 を基準とし，階級区間 0.2 に対する値を示す。縮瞳率偏差の分布は，正規分布ではないことが示された（左眼 57 眼，右眼 57 眼，両眼 114 眼いずれも  $p < 0.001$ ）。

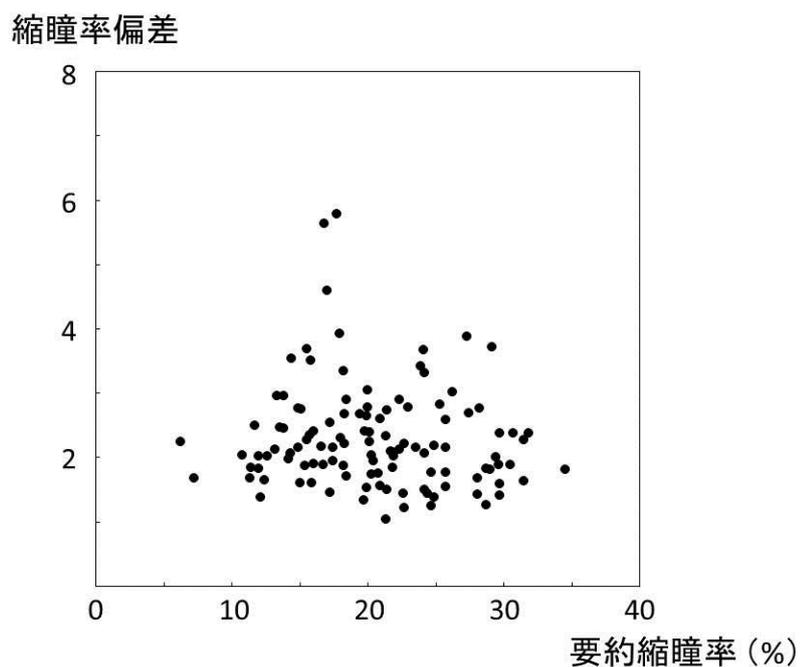


図 12 要約縮瞳率と縮瞳率偏差の関係性

健常若年者の両眼 114 眼における要約縮瞳率と縮瞳率偏差の関係性を示す。縦軸は縮瞳率偏差であり、横軸は要約縮瞳率である。両評価指標間には、有意な相関がなかった（左眼 57 眼  $r=-0.150$ ,  $p=0.226$ , 右眼 57 眼  $r=-0.058$ ,  $p=0.666$ , 両眼 114 眼  $r=-0.106$ ,  $p=0.263$ ）。



表3 被検者1名の左眼における実測値としての縮瞳率

刺激部位	縮瞳率(%)	刺激部位	縮瞳率(%)
45度方向		225度方向	
5度	$C_1 = 18.89$	5度	$C_{11} = 21.62$
10度	$C_2 = 16.16$	10度	$C_{12} = 17.71$
15度	$C_3 = 15.46$	15度	$C_{13} = 23.31$
20度	$C_4 = 14.07$	20度	$C_{14} = 17.25$
25度	$C_5 = 21.42$	25度	$C_{15} = 15.79$
135度方向		315度方向	
5度	$C_6 = 21.23$	5度	$C_{16} = 16.47$
10度	$C_7 = 19.30$	10度	$C_{17} = 18.20$
15度	$C_8 = 19.07$	15度	$C_{18} = 12.84$
20度	$C_9 = 14.82$	20度	$C_{19} = 16.41$
25度	$C_{10} = 18.12$	25度	$C_{20} = 11.23$
		中心0度	$C_{21} = 29.03$

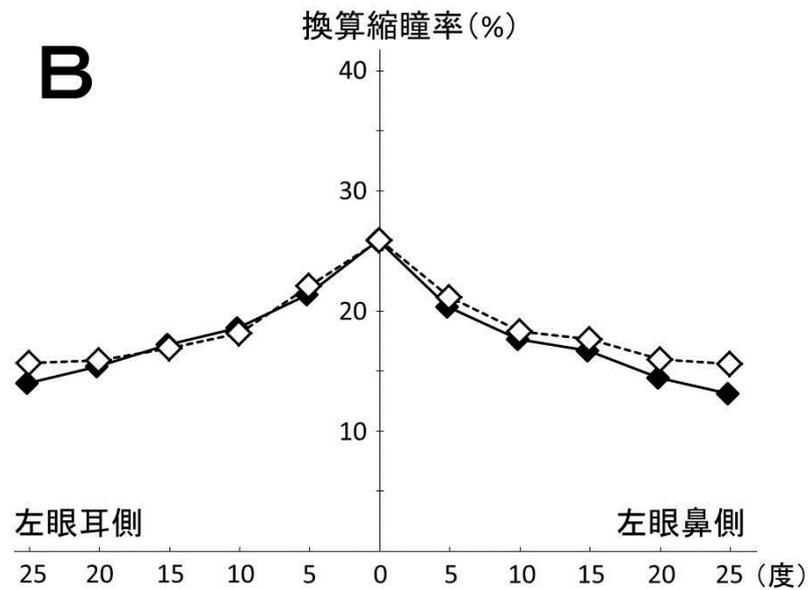
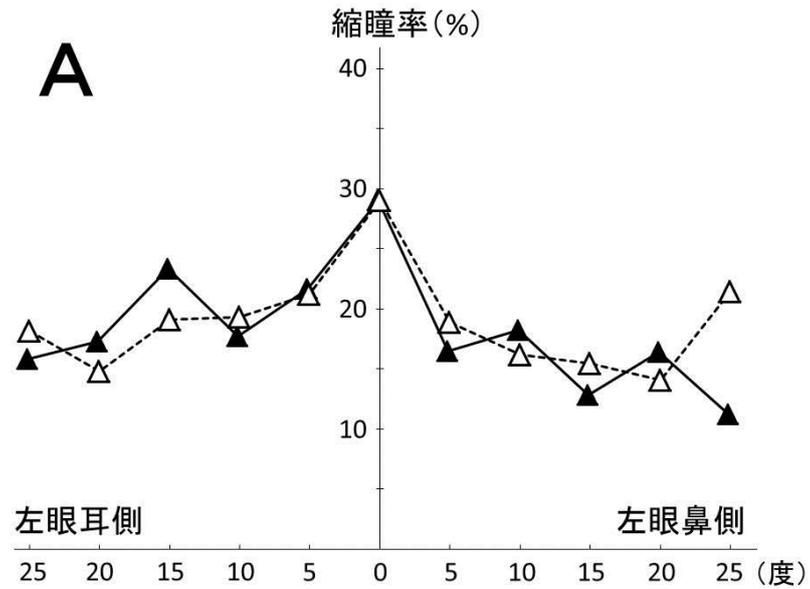


図 13 縮瞳率偏差の計算過程の実測値としての縮瞳率および換算縮瞳率

健常若年者 1 名の左眼において、実測値としての縮瞳率およびそれに対して算出された換算縮瞳率を代表的に示す。縦軸は縮瞳率、横軸は刺激部位の偏心度を示す。A は対象眼（左眼）の実測値としての縮瞳率の値を示す。A において、△は上半視野、▲は下半視野の値である。これらに対して、要約縮瞳率の算出値は 18.0%，標準得点の算出値は -0.46 であった。B はこの標準得点に対して算出された各刺激部位の換算縮瞳率を示す。B において◇は上半視野、◆は下半視野の値である。縮瞳率偏差は、図の A と B の差の絶対量、すなわち実測値としての縮瞳率と換算縮瞳率の差の絶対量を各刺激部位で求め、それらの 21 か所の刺激部位に対して相加平均を行って算出した。対象眼（左眼）の縮瞳率偏差の算出結果は 2.3 であった。

## 第4節 考察（研究1）

### （1）瞳孔視野の特性

本研究（研究1）で用いた刺激サイズや刺激部位は、先行研究<sup>23,24,44)</sup>の実験と比べて若干異なるが、得られた瞳孔視野の反応特性は同様であった。対光反射の縮瞳率の個体間平均値は、刺激部位が網膜中心窩から偏心するに従い単調減少したが、標準偏差は刺激部位間で大きな変動が生じなかった。今回の結果からは、個体間変動が大きかったものの両眼間では高い相関があり、さらにほとんどの刺激部位で縮瞳率の正規性が示されたため、縮瞳率の標準偏差が解析値として妥当であることが示された。

### （2）要約縮瞳率と縮瞳率偏差の考案

本研究（研究1）では、これらの瞳孔視野の特性の解析結果に基づき、新しい瞳孔視野指標として個体間変動を示す要約縮瞳率および個体内偏差を示す縮瞳率偏差を考案した。

Hong ら<sup>51)</sup>は、健常被検者の両眼に対して、Humphrey 視野測定の評価と瞳孔視野測定の評価の両方を行った。両測定結果では相関関係がなく、瞳孔視野測定は Humphrey 視野測定に比べて大きな個体間変動が認められることが明らかにされた。その一方で、同一被検者の瞳孔視野測定の結果では、両眼の対応する網膜部位間で有意な差がなく、瞳孔視野測定の評価では同一個体内で測定値を比較することの有用性が示唆された。本研究（研究1）ではこの瞳孔視野測定の測定値の特性に着目し、新たに瞳孔視野の個体内偏差を数量化する方法を考案した。

個体内での標準化では、田淵<sup>48)</sup>が各刺激部位の縮瞳率を刺激部位全体の縮瞳率の相加平均値で除算し、個体間変動の減少を目的とした計算処理を試みている。縮瞳率の個体間平均値は、刺激部位が視野中心から偏心するに従い単調減少するが、標準偏差は刺激部位間で大きく変動しない特性がある。そのためこの標準化処理を行うと、本来の反応特性とは無関係な個体間変動が捻出され、とりわけ視野中心の0度では各眼の縮瞳率の相加平均値の大きさに依存し、除算処理後には過大な評価がなされてしまう。

そのため本研究（研究1）では、まず個体の反応に対して個体間変動の数量化を行った。その際、個体の反応の程度を刺激部位全体で捉えることを目的とし、各刺激部位の縮瞳率の相加平均値を算出し、それを要約縮瞳率と定義した。これと同様に患者の主観的応答で行われる Octopus 視野計を用いた視野測定では、視野全体の平均の視感度を捉えるために、以下の計算式で示される Mean Sensitivity (MS) という評価指標が既に搭載されている<sup>9,12)</sup>。

$$MS = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \bar{x}_i \quad \dots\dots\dots (7)'$$

ここで  $m$  は測定点の総数、 $\bar{x}_i$  は Octopus 視野計の測定点  $i$  に対する実測値としての視感度であり、(13)式で示される本研究（研究1）の要約縮瞳率  $S$  (%)の計算法では、(7)' 式で示される Mean Sensitivity (MS) の計算法を取り入れている。両者ともに各刺激部位の反応に対して視野全体で相加平均値を算出するが、測定点の総数は相異なっている。

本研究（研究1）において個体内偏差の数量化が行われる縮瞳率偏差  $N(S)$  では、個体間変動を示す要約縮瞳率  $S$  (%)の計算値を計算式の中に組み入れ、刺激部位における反応の凹凸の程度を個体内で捉えた。視野の凹凸の程度においても、Octopus 視野測定では、視野障害を捉えるために、Loss Variance (LV) という評価指標が既に搭載されており、その計算式を Mean Defect (MD) の計算式とともに以下に示す。

$$MD = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (z_i - \bar{x}_i) \quad \dots\dots\dots (8)'$$

$$LV = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (z_i - MD - \bar{x}_i)^2 \quad \dots\dots\dots (9)'$$

ここで  $m$  は測定点の総数、 $\bar{x}_i$  は Octopus 視野計の測定点  $i$  に対する実測値としての視感度、 $z_i$  はその年齢別正常値である。Loss Variance (LV) の計算過程では、まず (8)' 式において Mean Defect (MD) の計算が行われ、全体的な視感度の低下が捉えられる。Mean Defect (MD) は各測定点の実測値において同年代の年齢別正常値からの欠損量を相加平均した値である。次に (8)' 式で計算された同じ値の Mean Defect (MD) がすべての測定点の年齢別正常値に対して一律に減算され、この算出値と各測定点の実測値との差を求めた上で、すべての測定点に対してその差の平方和が求められ、最後にそれが測定点の総数によって除される。ここで算出された値 Loss Variance (LV) では局所的な視感度の低下が捉えられるが、その計算過程は (9)' 式において示される。また (9)' 式は Flammer<sup>12)</sup> が報告している (9)式とは若干異なり、(9)式の  $m - 1$  を測定点の数  $m$  に置き換えている。

すなわち、Loss Variance (LV) では、刺激部位に対する視野の凹凸の数量化が行われ、この点では(16)式で示される縮瞳率偏差  $N(S)$  の算出と共通している。一方で、両者の計算目的および計算方法は大きく異なっている。本研究（研究1）の測定対象はすべて健常眼であったが、(13)式で計算される要約縮瞳率  $S$  (%)の解析結果においても大きな個体間変動が認められることが明らかにされ、この特性は先行研究においても既に報告されている<sup>20~24, 27, 44)</sup>。その新たな解決策を見いだすために、本研究（研究1）では健常眼における瞳孔視野の個体間変動の特性を踏まえ、各眼に固有の代表値が存在することを前提とした新たな標準化法を考案した。この標準化処理では、統計解析により健常被検者全体の特性としての妥当性が証明された解析値を利用し、個体における代表的な反応値を算出し、その反応値を基準として個体の測定値自体を相対的に捉える数量化を行った。すなわち、統計解析により求められた各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値および標準偏差を解析値とし

て利用し、(14)式、(15)式により換算縮瞳率  $T_k(S)$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を個体の代表的な反応値として算出し、その算出値を基準として実測値としての縮瞳率を相対的に捉え、(16)式で示される縮瞳率偏差  $N(S)$  を算出した。本研究（研究1）の標準化処理は瞳孔視野の特性を踏まえた上で行うという観点から、Octopus 視野測定 Loss Variance (LV) の計算式の(9)'式で行われる各刺激部位の反応値から一律に同じ値を減算する処理は行っていない。

### (3) 要約縮瞳率と縮瞳率偏差の課題と可能性

本研究（研究1）では、個体の反応の程度を捉える評価指標として要約縮瞳率を考案し、その算出値に基づいて視野の凹凸を捉える評価指標として新たに縮瞳率偏差を考案した。

Asakawa ら<sup>33)</sup> は、視野障害を有する患者に対して瞳孔視野測定と Humphrey 視野測定を両方を行った。その解析では、縮瞳率のカットオフ値を全測定点に対して10段階で設定し、瞳孔視野測定で求められた縮瞳率の値がこれらの段階の各測定点のカットオフ値と比べて大きい点および小さい点の数を求め、それらの結果と Humphrey 視野計で測定された視野障害の検出結果との比較照合を行っている。瞳孔視野の個体間変動および個体内偏差の影響が示唆され十分な成果が得られなかったと報告しているが、それに対する解決策あるいは解決に向けた数量化法については具体的な明示を行っていない。縮瞳率は瞳孔視野測定の評価において有用な1つの評価指標であると考えられるが、縮瞳率の単独利用による評価では縮瞳率の個体間変動が大きいという特性のために、視野障害の評価では自ずと限界が生じてしまう。本研究（研究1）の縮瞳率偏差の考案では、この評価上の問題を緩和していくことを目的に含め、個体内偏差の数量化を行った。

個体の視野の凹凸が示される本研究（研究1）の縮瞳率偏差において、57眼の統計解析の結果は両眼とも標準偏差が個体間平均値に対して3分の1以上の値であったが、分布の正規性は示されなかった。その主たる要因として、視野の凹凸が大きい時は要約縮瞳率自体に反応値としての十分な信頼性はなく、それをを用いて算出を行う縮瞳率偏差ではその影響がさらに及んだと考えられる。すなわち、健常眼において瞳孔視野のノイズ成分の数量化が行われていると考えてほとんど問題はなく、測定法の改善を含めてその平均値およびばらつきを小さくする手法が必要となる。また瞳孔視野測定の測定値は、同一被検者に対する複数回の測定においても測定間で大きく変動する可能性が示唆される。これについては、再現性テストを行い、縮瞳率における変動の特性を詳細に観察した上で検討していく必要がある。

また Maeda ら<sup>27)</sup> は、緑内障性視野障害を有する患者4名に対して瞳孔視野測定を行い、縮瞳率における局所的な視感度の低下を報告している。これは視野障害における視野の凹凸の評価にもあたり、本研究（研究1）の縮瞳率偏差とも関係している。

本研究（研究 1）では瞳孔視野測定の新しい評価法の考案と同時に、健常若年者の瞳孔反応において縮瞳率偏差が要約縮瞳率と独立的な関係性にあることが証明された。すなわち両評価指標間には相関関係がなく、個体内偏差を示す縮瞳率偏差は同一個体内において単独の要約縮瞳率の値からだけでは概算できないことが明らかにされた。これは個体の瞳孔視野を従来の 2 倍以上の情報量により評価できる方法が考案されたことに他ならない。さらに縮瞳率偏差は、各刺激部位の縮瞳率の統計解析および要約縮瞳率の数量化に基づいて考案されている。したがって本研究（研究 1）における 2 つの評価指標の考案は、眼科臨床において加齢による変化や病的変化に対する 2 次元追跡評価の可能性を示唆し、その利用法の検討次第でさらに的確な瞳孔視野の評価につながると考えられる。

## 第3章 研究2

### 個体内偏差を定量的に捉える瞳孔視野測定の評価法における緑内障性視野障害の検出力

#### 第1節 緒論（研究2）

瞳孔視野測定の研究では個々の視野障害を有する患者の反応特性について検討が行われている。Asakawa ら<sup>33)</sup> は、視野障害を有する患者に対して瞳孔視野測定と Humphrey 視野測定の両方を行い、結果を測定間で比較した上で、両測定が視野障害の検出において補完的な関係にあることを見いだしている。Wilhelm ら<sup>49)</sup> は、網膜電位では検出できなかった視野障害の反応を瞳孔視野測定時の反応において見いだしている。両研究では、他の評価法との比較により、瞳孔視野測定は視野障害を有する患者の他覚的評価において有用であることを示している。その一方で、個体間変動の問題を含めて健常者の瞳孔視野を十分に解析しておらず、臨床データの解析はその上での比較および検討には至っていない。浅川ら<sup>44)</sup> は、健常者の縮瞳率について年代別の検討を行い、瞳孔視野の個体間変動が大きいという特性も含め、瞳孔視野は加齢による影響が認められないという見解を既に導き出している。しかしこの両研究<sup>33,49)</sup>の臨床データの解析では浅川ら<sup>44)</sup>の研究報告において解明された知見が十分に活かされているとは考え難い。この両研究<sup>33,49)</sup>の位置づけは、研究1の緒論において既に述べた。

研究1では、健常若年者57名の両眼114眼に対して対光反射を測定し、その解析結果に基づき個体間変動および個体内偏差を定量的に捉える瞳孔視野の新しい評価法を考案した。個体間変動において要約縮瞳率を考案し、個体の代表的な反応の数量化を行った。個体内偏差において縮瞳率偏差を考案し、刺激部位における反応の凹凸の数量化を行った。この縮瞳率偏差の考案は、刺激部位の縮瞳率の解析結果および個体間変動を示す要約縮瞳率の数量化に基づいて行っている。さらに縮瞳率偏差は要約縮瞳率と独立的な関係性にあることが証明された。したがって研究1では、Asakawa ら<sup>33)</sup>、Wilhelm ら<sup>49)</sup>の研究では解決されなかった瞳孔視野の個体間変動が大きいという問題を踏まえた上で、各刺激部位の縮瞳率を反応指標とした上で健常若年者の瞳孔視野測定の測定値の解析を行い、瞳孔視野測定検査の実用化に向けた1つのアプローチを提示することができた。その一方で研究1の段階では、瞳孔視野測定の評価法の考案の本来の目的である緑内障性視野障害の検出力の評価は行われていない。

そこで本研究（研究2）では高齢者眼に対して行った瞳孔視野測定の測定結果を利用し、研究1で考案した瞳孔視野測定の新しい評価法において緑内障性視野障害の検出力を検討するスクリーニング実験を行った。

## 第2節 方法（研究2）

### （1）対象

分析対象は、屈折異常以外に眼疾患のない年齢64～88歳（76.0±6.3歳、平均年齢±標準偏差、以下同様）の健常高齢者40名（男性13名、女性27名）の46眼（左眼21眼、右眼25眼）と、Octopus視野検査ならびに眼底所見から眼科専門医によって緑内障と確定診断された年齢50～99歳（78.0±12.4歳）の緑内障高齢者21例（男性9例、女性12例）の29眼（左眼14眼、右眼15眼）であった。すなわち、6名では健常高齢者としてその両眼が分析対象となり、8例では緑内障高齢者としてその両眼が分析対象となった。本研究（研究2）のすべての測定眼では、眼内レンズ挿入術の施行により無着色眼内レンズが挿入され、その矯正視力は1.0以上であった。

### （2）測定機器および測定条件

本研究（研究2）の瞳孔視野測定において、測定機器および測定条件は研究1と同様であった。すなわち、前田<sup>28)</sup>が開発した液晶ディスプレイを利用した瞳孔視野計を用いて測定し、45、135、225、315度方向の偏心度0、5、10、15、20、25度の計21か所に対して光刺激をランダムに2回ずつ提示した（図8、27頁参照）。光刺激は白色円形、刺激サイズは直径4度、刺激輝度は350 cd/m<sup>2</sup>に設定した上で、1周期100 msecの矩形パターンを4周期繰り返した。

### （3）対光反射の分析と縮瞳率の算出

本研究（研究2）において対光反射の分析および縮瞳率の算出に用いた方法は、研究1と同様であった。すなわち、C言語によるプログラミング処理を用いて、瞬目等のアーチファクトの除去の上、縮瞳率の算出を行った。対象の高齢者眼（健常高齢者群と緑内障高齢者群の両群）の縮瞳率を $C_S$  (%)として、縮瞳率 $C_S$  (%)は研究1と同様に刺激提示時の瞳孔径を $a$  (mm)、最大縮瞳時の瞳孔径を $b$  (mm)としたとき、

$$C_S = \frac{a - b}{a} \cdot 100 \quad \dots\dots\dots (17)$$

で表される(11)式と同様の縮瞳率の計算式を用いて算出を行った。左眼あるいは右眼の縮瞳率において、21か所すべての刺激部位に対して算出を行った。

### （4）緑内障性視野障害検出のためのスクリーニング指標の算出

本研究（研究2）では、緑内障性視野障害の検出力の評価にあたり、健常高齢者群46眼および緑内障高齢者群29眼の計75眼の対光反射の測定結果に対するスクリーニング指標を要約縮瞳率、縮瞳率偏差、縮瞳率偏差/要約縮瞳率の3指標として、それらを定量的に捉

え、両群の分布について確認を行った。本研究（研究 2）における要約縮瞳率および縮瞳率偏差の計算方法の多くは、研究 1 の方法と共通している。しかし、高齢者眼に対して健常若年者眼の統計解析値を利用するなどの若干の違いがあり、以下にその具体的な計算法を示す。

要約縮瞳率は、まず対象眼（左眼あるいは右眼）の 21 か所の各刺激部位の縮瞳率を  $C_S$  (%) として、刺激部位が 5 度から 25 度に偏心するに従い昇順に、左眼 45 度方向（右眼 135 度方向）では  $C_{S,1}, C_{S,2}, \dots, C_{S,5}$  (%), 左眼 135 度方向（右眼 45 度方向）では  $C_{S,6}, C_{S,7}, \dots, C_{S,10}$  (%), 左眼 225 度方向（右眼 315 度方向）では  $C_{S,11}, C_{S,12}, \dots, C_{S,15}$  (%), 左眼 315 度方向（右眼 225 度方向）では  $C_{S,16}, C_{S,17}, \dots, C_{S,20}$  (%) と付番し、中心 0 度の刺激部位では  $C_{S,21}$  (%) とした。対象眼（左眼あるいは右眼）の要約縮瞳率  $S_S$  (%) は、対象眼（左眼あるいは右眼）の縮瞳率  $C_{S,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて、研究 1 の (13) 式と同様の方法で

$$S_S = \frac{1}{21} \sum_{k=1}^{21} C_{S,k} \quad \dots\dots\dots (18)$$

により相加平均値を算出した。

縮瞳率偏差では、スクリーニングの対象とした高齢者眼（左眼あるいは右眼）の要約縮瞳率の標準得点  $Z_S(S_S)$  において、要約縮瞳率の個体間平均値  $\mu'$  (%) および標準偏差  $\sigma'$  を用いて、

$$Z_S(S_S) = \frac{S_S - \mu'}{\sigma'} \quad \dots\dots\dots (19)$$

により算出した。

ここで個体間平均値  $\mu'$  (%) および標準偏差  $\sigma'$  は、研究 1 の健常若年者の両眼 114 眼の要約縮瞳率  $S$  (%) に対する統計解析値とした（表 4, 47 頁参照）。この処理では、研究 1 の健常若年者における 21 か所の刺激部位の縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) においても両眼間で網膜部位を対応させて統計解析値を求めておく必要があり、上記の縮瞳率  $C_{S,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の決め方に基づき、右眼の付番を左眼の刺激部位の縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の付番に 1 対 1 で対応させて、両眼 114 眼に対して各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値  $\mu_k$  (%) および標準偏差  $\sigma_k$  ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の算出を行った（図 14, 46 頁参照）(表 4, 47 頁参照)。

換算縮瞳率  $T_{S,k}(S_S)$  (%) の付番は、21 か所すべての刺激部位において対象眼（左眼あるいは右眼）の縮瞳率  $C_{S,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の付番と 1 対 1 で対応させ、(19) 式で計算された標準得点  $Z_S(S_S)$  に対して、健常若年者の両眼 114 眼の統計解析値である各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値  $\mu_k$  (%) および標準偏差  $\sigma_k$  ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて、

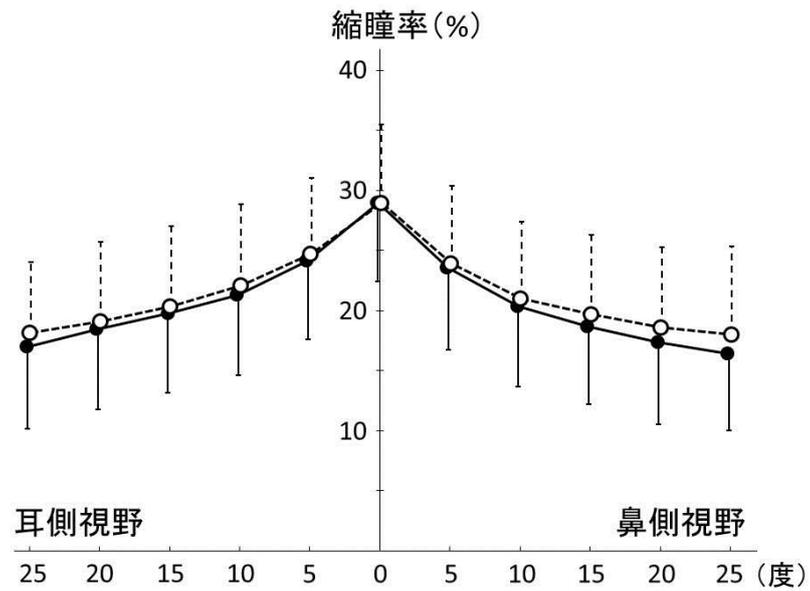


図 14 両眼間で網膜部位を対応させた 114 眼の縮瞳率の解析結果

スクリーニングにおける解析値の利用にあたり、健常若年者 57 名の両眼 114 眼の縮瞳率の解析結果を示す。研究 1 で両眼間の対称性が示されたため、21 か所の刺激部位において両眼間で網膜部位を対応させて縮瞳率の算出を行った。○は上半視野の縮瞳率の個体間平均値（破線は 1 標準偏差）、●は下半視野の縮瞳率の個体間平均値（実線は 1 標準偏差）である。縦軸は縮瞳率、横軸は刺激部位の偏心度を示す。縮瞳率は刺激部位が網膜中心窩を起点として偏心するに従い単調減少した。刺激部位間の変動について、標準偏差は 5.9～7.3、個体間平均値は 16.4～28.9%であった。

表 4 両眼 114 眼における縮瞳率と要約縮瞳率の統計解析値

刺激部位	平均値(%)±標準偏差	刺激部位	平均値(%)±標準偏差
左眼45度方向 (右眼135度方向)		左眼 225度方向 (右眼315度方向)	
5度	$\mu_1 \pm \sigma_1 = 23.89 \pm 6.49$	5度	$\mu_{11} \pm \sigma_{11} = 24.16 \pm 6.54$
10度	$\mu_2 \pm \sigma_2 = 21.02 \pm 6.37$	10度	$\mu_{12} \pm \sigma_{12} = 21.25 \pm 6.62$
15度	$\mu_3 \pm \sigma_3 = 19.67 \pm 6.58$	15度	$\mu_{13} \pm \sigma_{13} = 19.76 \pm 6.63$
20度	$\mu_4 \pm \sigma_4 = 18.61 \pm 6.67$	20度	$\mu_{14} \pm \sigma_{14} = 18.47 \pm 6.71$
25度	$\mu_5 \pm \sigma_5 = 18.00 \pm 7.31$	25度	$\mu_{15} \pm \sigma_{15} = 16.95 \pm 6.82$
左眼135度方向 (右眼45度方向)		左眼315度方向 (右眼225度方向)	
5度	$\mu_6 \pm \sigma_6 = 24.74 \pm 6.26$	5度	$\mu_{16} \pm \sigma_{16} = 23.54 \pm 6.80$
10度	$\mu_7 \pm \sigma_7 = 22.10 \pm 6.77$	10度	$\mu_{17} \pm \sigma_{17} = 20.34 \pm 6.68$
15度	$\mu_8 \pm \sigma_8 = 20.35 \pm 6.67$	15度	$\mu_{18} \pm \sigma_{18} = 18.68 \pm 6.52$
20度	$\mu_9 \pm \sigma_9 = 19.11 \pm 6.60$	20度	$\mu_{19} \pm \sigma_{19} = 17.31 \pm 6.80$
25度	$\mu_{10} \pm \sigma_{10} = 18.15 \pm 5.90$	25度	$\mu_{20} \pm \sigma_{20} = 16.38 \pm 6.35$
要約縮瞳率	$\mu' \pm \sigma' = 20.54 \pm 5.91$	中心0度	$\mu_{21} \pm \sigma_{21} = 28.93 \pm 6.52$

$$T_{S,k}(S_S) = \mu_k + Z_S(S_S) \cdot \sigma_k \quad (k = 1, 2, \dots, 21) \quad \dots\dots\dots (20)$$

により算出した。

対象眼（左眼あるいは右眼）の縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  は、対象眼（左眼あるいは右眼）において(20)式で計算された 21 か所の各刺激部位の換算縮瞳率  $T_{S,k}(S_S)$  (%) および実測値としての縮瞳率  $C_{S,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて、

$$N_S(S_S) = \frac{1}{21} \sum_{k=1}^{21} \left| T_{S,k}(S_S) - C_{S,k} \right| \quad \dots\dots\dots (21)$$

により、縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  を算出した。

### 第 3 節 結果（研究 2）

#### (1) 縮瞳率の分析結果

図 15（50 頁参照）は各刺激部位の縮瞳率の分析結果を示すが、その個体間平均値および標準偏差の算出は両眼間で網膜部位を対応させた上で行っている。N（n=46）は健常高齢者群 46 眼（左眼 21 眼，右眼 25 眼）の縮瞳率であり，G（n=29）は緑内障高齢者群 29 眼（左眼 14 眼，右眼 15 眼）の縮瞳率である。

#### (2) 要約縮瞳率の分析結果および健常若年者 114 眼との比較

健常高齢者群 46 眼の要約縮瞳率は  $17.4 \pm 4.2\%$  であり，その分布は正規性が示された ( $p = 0.772$ )。緑内障高齢者群 29 眼の要約縮瞳率は  $13.1 \pm 3.6\%$  であり，その分布は正規性が示された ( $p = 0.198$ )。要約縮瞳率はこの両群間で等分散性が示され ( $p = 0.382$ )，その平均値は，健常高齢者群は緑内障高齢者群に比べて有意に高かった ( $p < 0.001$ )。表 4（47 頁参照）に示される研究 1 の健常若年者 114 眼（以下，健常若年者群とする）の要約縮瞳率 ( $20.5 \pm 5.9\%$ ) と本研究（研究 2）の健常高齢者群 46 眼の要約縮瞳率の比較において，分散は両群間で等分散性が示されず ( $p < 0.05$ )，要約縮瞳率は健常若年者群が健常高齢者群に比べて有意に高かった ( $p < 0.001$ )。

#### (3) 縮瞳率偏差の分析結果

健常高齢者群 46 眼の縮瞳率偏差は  $1.9 \pm 0.5\%$  であり，正規分布ではないことが示された ( $p < 0.05$ )。緑内障高齢者群 29 眼の縮瞳率偏差は  $2.1 \pm 0.7\%$  であり，その分布は正規性が示された ( $p = 0.262$ )。縮瞳率偏差はこの両群間で等分散の傾向が示され ( $p = 0.059$ )，その平均値は両群間で有意な差がなかった ( $p = 0.166$ )。

#### (4) スクリーニング 3 指標の分布および ROC 曲線

緑内障性視野障害の検出力の検討において、高齢者眼 75 眼（健常高齢者群 46 眼，緑内障高齢者群 29 眼）の対光反射の測定結果に対するスクリーニング指標を，要約縮瞳率  $S_S$ ，縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$ ，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S) / S_S$  の 3 指標とし，それぞれを定量的に捉えた。図 16 (51 頁参照) は各指標の分布を示し，図 17 (52 頁参照) は各指標の ROC 曲線の結果を示す。代表的な感度および特異度の具体的な数値では，3 指標間で同一となる感度優位の値 (89.7%) および特異度優位の値 (89.1%) を定め，その上で各指標における感度と特異度のデータセットを 3 組ずつ示した。要約縮瞳率  $S_S$  と比較すると縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  では，緑内障高齢者群の分布が健常高齢者群の分布に対して正の方向へシフトした。縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  と比較すると，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S) / S_S$  では，緑内障高齢者群の分布がさらに正の方向へシフトした。

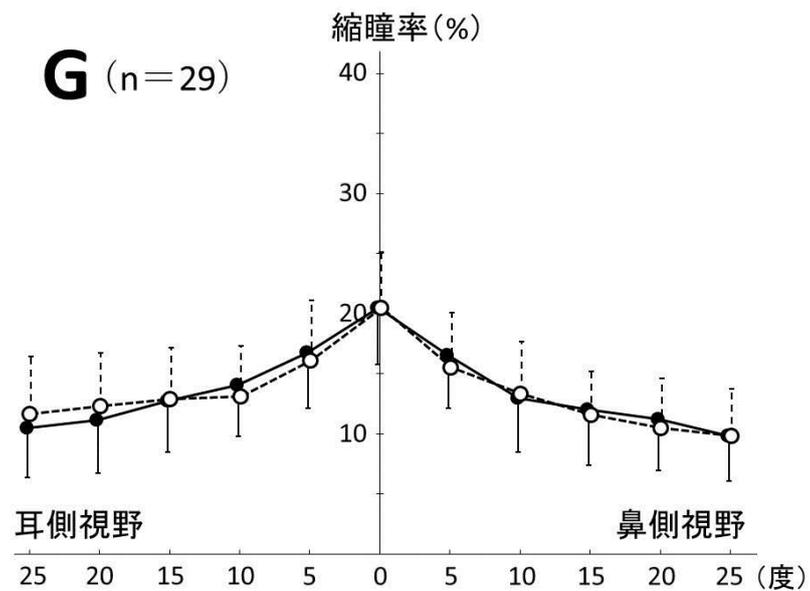
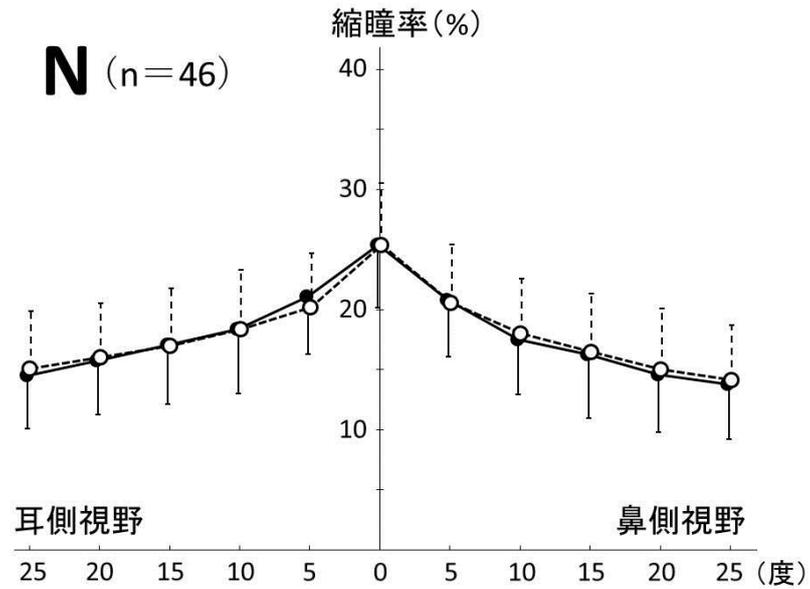


図 15 健常高齢者群 46 眼および緑内障高齢者群 29 眼の縮瞳率の解析結果

スクリーニングの対象とした高齢者眼計 75 眼の縮瞳率の解析結果を示す。N (n=46) は健常高齢者群 (normal aged group) 46 眼, G (n=29) は緑内障高齢者群 (glaucoma aged group) 29 眼の反応であり, ○は上半視野の縮瞳率の個体間平均値 (破線は 1 標準偏差), ●は下半視野の縮瞳率の個体間平均値 (実線は 1 標準偏差) である。縦軸は縮瞳率, 横軸は刺激部位の偏心度を示す。両群とも縮瞳率は刺激部位が網膜中心窩を起点として偏心するに従い単調減少した。刺激部位間の変動について, 健常高齢者群では標準偏差は 4.5~5.3, 個体間平均値は 13.7~25.3%であり, 緑内障高齢者群では標準偏差は 3.6~5.0, 個体間平均値は 9.8~20.5%であった。

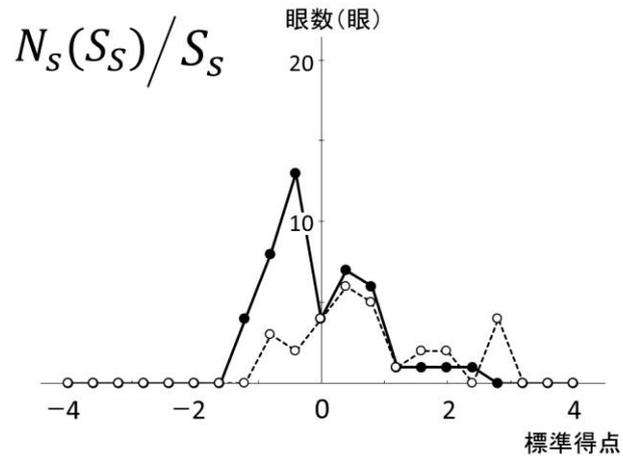
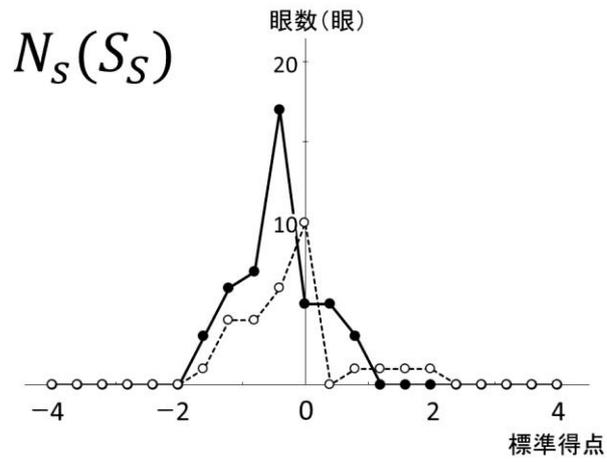
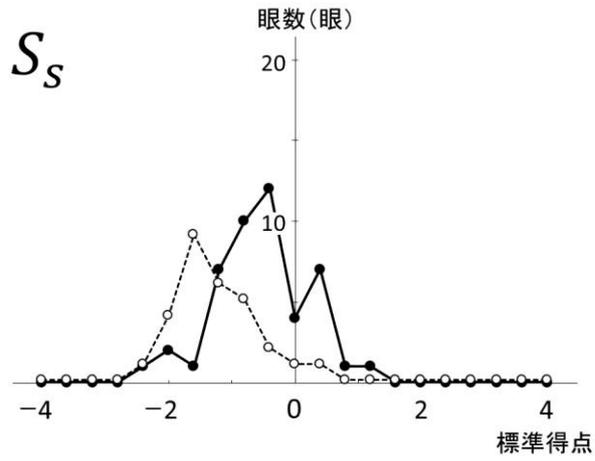
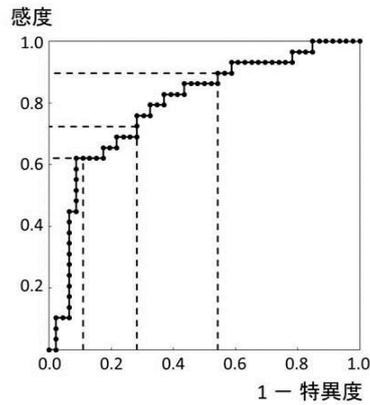


図 16 各スクリーニング指標における高齢者眼の眼数分布

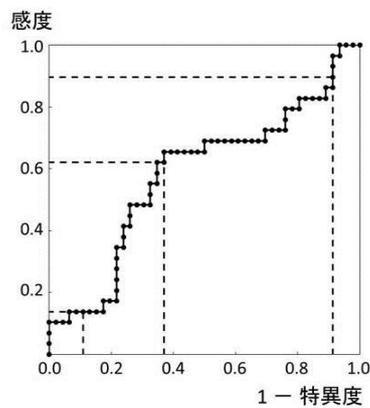
要約縮瞳率  $S_S$  , 縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  , 縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S)/S_S$  の 3 指標における眼数分布である。いずれも●は健常高齢者群 46 眼, ○は緑内障高齢者群 29 眼の分布である。縦軸は眼数, 横軸は各指標において研究 1 の健常若年者 114 眼の統計解析値としての  $S$  ,  $N(S)$  ,  $N(S)/S$  に対する標準得点 (z score) であり, その階級間隔 0.4 に対する値を示す。

$S_S$



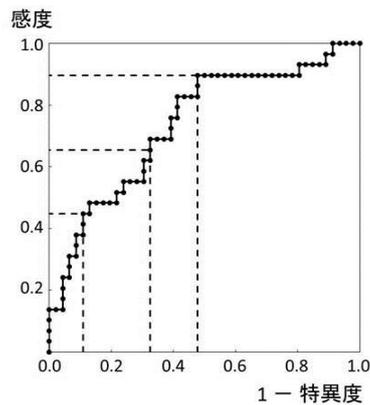
カットオフ値	感度	特異度
17.9% ( $z = -0.45$ )	89.7%	45.7%
15.3% ( $z = -0.88$ )	72.4%	71.7%
13.3% ( $z = -1.23$ )	62.1%	89.1%

$N_S(S_S)$



カットオフ値	感度	特異度
1.30 ( $z = -1.23$ )	89.7%	8.7%
2.01 ( $z = -0.36$ )	62.1%	63.0%
2.72 ( $z = 0.50$ )	13.8%	89.1%

$N_S(S_S)/S_S$



カットオフ値	感度	特異度
0.105 ( $z = -0.31$ )	89.7%	52.2%
0.144 ( $z = 0.31$ )	65.5%	67.4%
0.175 ( $z = 0.81$ )	44.8%	89.1%

図 17 各スクリーニング指標に対する ROC 曲線と感度，特異度の具体的な数値

要約縮瞳率  $S_S$ ，縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$ ，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S)/S_S$  の 3 指標における ROC 曲線と感度，特異度の具体的な数値をカットオフ値とともにを示す。カットオフ値の  $z$  の値は，各指標において研究 1 の健常若年者 114 眼の統計解析値としての  $S$ ， $N(S)$ ， $N(S)/S$  に対する標準得点 ( $z$  score) であり，図 16 の横軸の標準得点に対応する。

#### 第4節 考察（研究2）

##### (1) 本研究（研究2）で用いたスクリーニング指標の特性

本研究（研究2）では研究1で考案した瞳孔視野測定の評価指標、すなわち個体間変動を示す要約縮瞳率および個体内偏差を示す縮瞳率偏差について緑内障性視野障害の検出力を検討するために、高齢者眼（健常高齢者群および緑内障高齢者群）の瞳孔視野測定の測定結果を用いてスクリーニング実験を行った。

Carle ら<sup>47)</sup>は緑内障性視野障害の検討にあたり、刺激提示時瞳孔径と最大縮瞳時瞳孔径の差分値にあたる縮瞳量（Carle ら<sup>47)</sup>は自らの研究報告で Amplitude と定義）、刺激提示時瞳孔径と最大縮瞳時瞳孔径の差分値の  $1/e$  倍 ( $e = 2.71828\dots$ ) すなわち対光反射時の縮瞳および散瞳において刺激提示時を基準とした瞳孔径の変動が縮瞳量の約 0.37 倍に達した2時点での時間間隔（同じく Width と定義）、刺激提示時と最大縮瞳時との時間間隔にあたる潜時（同じく Time to Peak と定義）を指標に用いてスクリーニング実験を行っているが、評価指標としての妥当性にあたる指標間の相互独立性については検証を行っていない。またSN比（signal to noise ratio）の高い指標を探索的に見いだす観点が重要視されており、瞳孔視野のノイズと考えられる成分の数量化は行われていない。

それに対して本研究（研究2）では、研究1において瞳孔反応の凹凸の度合を個体内偏差と捉え、それを新たに縮瞳率偏差と定義した上でその数量化を行った。各刺激部位の縮瞳率およびその刺激部位間の平均値である要約縮瞳率を信号（signal）成分とすると、それに対する縮瞳率偏差は広い意味でのノイズ（noise）成分に相当すると考えられる。さらに研究1の結果では、健常眼の測定結果では縮瞳率偏差が要約縮瞳率に対して独立的な関係にあることが示された。本研究（研究2）の緑内障性視野障害の評価法は健常眼においてこれらの特性が解明された要約縮瞳率、縮瞳率偏差をスクリーニングの評価指標として用いており、その点が Carle ら<sup>47)</sup>の評価法と大きく異なっている。また光刺激の特性においても、研究1および本研究（研究2）の瞳孔視野測定で用いた光刺激はそのすべてが直径にして視角4度の円形刺激であり、視角5度で等間隔に配置され、さらに輝度は  $350\text{cd/m}^2$  であり刺激部位間で一定であった。これらの視角および輝度の設定値は、瞳孔視野計の開発にあたり前田<sup>28)</sup>が妥当性を検証した設定値と同じ値あるいは比較的近接した値に設定されている。そのため、研究1および本研究（研究2）では、縮瞳率において示される瞳孔視野測定の測定値の意味理解を容易に行うことができる。

##### (2) 各スクリーニング指標に示された分布特性と ROC 曲線の結果

本研究（研究2）において評価対象としたスクリーニング指標は、要約縮瞳率  $S_S$ 、縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$ 、縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S) / S_S$  の3指標であった。

要約縮瞳率  $S_S$  を指標とした時には、感度 72.7%、特異度 71.7%という結果が得られた。

瞳孔視野測定 of 測定値のスクリーニングにおいて、従来通りに要約縮瞳率のみを単独利用して得られた結果は、瞳孔視野の個体間変動が大きいこと、あるいは緑内障性視野障害において視野全体で視感度の低下が生じていることのいずれかが影響していることまでは特定できる。しかしながら要約縮瞳率の単独利用のスクリーニング結果それ自体は、この両者のどちらの影響であるかを判別できる根拠にはなっていない。

これについての検討も兼ねて、本研究（研究 2）では研究 1 で既に考案した瞳孔反応の凹凸を捉える縮瞳率偏差を新たな評価指標に加えて視野の他覚的評価を行った。その結果において、縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  による評価では、要約縮瞳率  $S_S$  による評価に比べてスクリーニングの精度が低下した。縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S) / S_S$  による評価では、縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  による評価に比べて、スクリーニングの精度が向上が示された。この時の要約縮瞳率  $S_S$  および縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$  の分布において、個体の代表的な反応を示す要約縮瞳率は、緑内障高齢者群が健常高齢者群に比べて有意に低かった。その要約縮瞳率と比較した時の縮瞳率偏差では、緑内障高齢者群の分布が健常高齢者群の分布に対して正の方向へシフトした。さらに研究 1 では、健常若年者の瞳孔視野測定 of 測定値の分析結果において、要約縮瞳率と縮瞳率偏差が独立的な関係にあることが既に証明されている。したがって本研究（研究 2）の高齢者眼では、要約縮瞳率の数値に示される視野全体での視感度の低下が視野障害に関係していることが示唆され、それを示す 1 つの根拠として、本研究（研究 2）のような縮瞳率偏差の分布の結果が得られたと考えられる。

### (3) 縮瞳率偏差およびその利用法の課題と可能性

スクリーニング指標として定量的に捉えた縮瞳率偏差は、視野障害時に認められる局所的な視感度の低下を定量的に捉えることを目的として研究 1 で新たに考案した瞳孔視野指標である。本研究（研究 2）の結果において、縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S) / S_S$  の分布では、カットオフ値を感度優位に設定したとき、健常高齢者群においても緑内障高齢者群に匹敵する値をとる結果が数多く存在した。その主たる要因の 1 つに健常眼の瞳孔視野において再現性の成分が混入したことが考えられる。これに代表される要因の作用も見通して、研究 1 における縮瞳率偏差の数量化の意味およびその臨床的妥当性を重要視する観点を十分に踏まえた上で、視野障害の検出力をさらに高めていくための評価法を今後検討していく必要がある。

本研究（研究 2）のスクリーニングでは健常若年者の瞳孔視野測定 of 統計解析値を用いたが、それに関する統計解析の結果において、健常若年者群 114 眼の要約縮瞳率は健常高齢者群 46 眼に比べて有意に高かった。一方で浅川ら<sup>44)</sup>は、瞳孔視野測定において縮瞳率を年代別に検討し、加齢による影響は認められないと結論づけている。そのため、両研究の報告では相異なった解析結果が得られたと解釈することは可能である。しかし浅川ら<sup>44)</sup>

の対象では、最も高齢な測定群（眼数 20 眼，平均年齢±標準偏差 54.4±3.2 歳，範囲 50～59 歳）においても被検者の年齢が 60 歳を超えておらず，本研究（研究 2）で対象とした健常高齢者群（眼数 46 眼，平均年齢±標準偏差 76.0±6.3 歳，範囲 64～88 歳）の年齢と比べて年齢層に若干の違いがある。また，瞳孔視野測定 of 刺激部位，刺激サイズ，刺激輝度，部位数の違いが測定値の解析結果の違いとして示されたことも十分に予測される。さらに縮瞳率は，研究 1 および本研究（研究 2）のいずれにおいても視野中心から偏心するに従い単調減少し，刺激部位を問わずその個体間変動は大きい，標準偏差では刺激部位間で大きな差が生じないことが既に実証されている。したがってその意味においては，浅川ら<sup>44)</sup>が報告した瞳孔視野測定 of 測定値では加齢による影響が認められないという瞳孔視野の特性は，本研究（研究 2）の解析結果においても支持されていることに他ならない。

本研究（研究 2）のスクリーニングは，研究 1 の健常若年者の測定結果に基づく具体的な統計解析値（表 4，47 頁参照）を利用した上で行った。その長所は，指標算出の際に用いなければならない統計解析値において，上記に述べたように瞳孔視野の本質的な特性に大きな違いがないことが実証されている場合には，本研究（研究 2）の計算法のように健常若年者眼の統計解析値をそれとは年齢層が異なる高齢者眼のスクリーニングにおいても利用することが可能であり，縮瞳率の標準偏差は刺激部位間で大きな変動が生じないという瞳孔視野測定 of 測定値の特性，スクリーニング of 計算プロセスでの利用 of 簡便性の両面において大きな問題が生じないことがある。その一方で本研究（研究 2） of 健常眼 of 縮瞳率 of 統計解析に示された具体的な数値としては，浅川ら<sup>44)</sup> of 報告とは異なった結果が得られたことから，測定では刺激特性を統一しておくことに十分に配慮し，それぞれの瞳孔視野計において測定された瞳孔視野計独自の健常眼 of 統計解析値をデータベースとして確保した上で，スクリーニングを行うことが必要不可欠なのは言うまでもない。

研究 1 と本研究（研究 2）では瞳孔視野測定 of 新たな評価法を検討してきたが，眼科臨床において，視細胞 of 重篤あるいは重度 of 障害で視覚を失った者でも時折対光反射が過敏になることがあり，従来 of 錐体，杆体機能では説明がつかない症例があることが報告されており<sup>52)</sup>，近年世界レベル of サイエンスにおいてもその強い裏づけが可能となるメラノプシンに関する画期的な研究報告が行われた<sup>53,54)</sup>。

以下のメラノプシンに関する記述は，木村<sup>55)</sup> of 研究報告を引用して説明する。メラノプシンは光 of 波長が 480nm 付近に分光吸収 of ピークを持つ感光物質であり，網膜神経節細胞内に存在する。通常 of 錐体，杆体 of 光応答では，光刺激 of 神経信号への変換が視細胞で行われ，それが双極細胞などの介在ニューロンを経て神経節細胞に送られるため外因性光応答と呼ばれている。それに対してメラノプシンにおける光応答では，神経節細胞内のメラノプシンに基づいて神経信号への変換が直接的に行われ，内因性光応答と呼ばれている。

この内因性光応答は、閾値が高く、時間応答性が悪いという特徴を持ち、概日リズムの光同調や瞳孔径制御などといった非結像性の視機能を可能にしている。さらにこのメラノプシンを含む神経節細胞では、内因性光感受性網膜神経節細胞 (ipRGC, intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cell) と呼ばれることも多い。研究の被体は動物だけに限らず、ヒトおよびその両者を対象とした研究も多く進められており<sup>56~59)</sup>、また視細胞を失ったマウスにおいて高強度の光刺激を提示すると縮瞳対光反射が認められたという研究報告<sup>60)</sup>も存在し、視野障害を従来通りに対光反射時の視感度の低下のみから説明することは困難である。

その点において本研究 (研究 2) で用いた縮瞳率偏差では、局所的な視感度の低下だけではなく局所的な視感度の上昇の数量化も同時に行われている。一方で研究 1 において個体のベースラインとして設定した要約縮瞳率の個体間変動も大きく、個体の反応量に応じたベースラインを個体の反応においていかにして決定を行うのが妥当であり、何を以てその信頼性が確保されるかという難しい問題が存在する。しかしさらなる段階として、瞳孔視野測定における局所的な視感度の低下、上昇という定性的な概念をいかに解釈して、それをいかにして定量的に捉えるべきかという難しい問題が生じる。いずれにしても瞳孔視野の個体内偏差を定量的に捉える縮瞳率偏差は、本研究 (研究 2) で行った要約縮瞳率との併用も含め、利用法の工夫次第で視野障害の的確な評価につながる可能性は十分に示唆される。

## 第4章 研究3

### 瞳孔視野測定検査の所要時間の特性評価

#### 第1節 緒論（研究3）

眼科医療においては緑内障性視野障害の検出を目的とした視野検査が行われる。現在眼科医療で汎用的に用いられている視野検査の1つにHumphrey 視野測定検査が挙げられる。しかしこれを含む従来型の自覚的評価法では、主観的応答が困難な低年齢者、高齢者、脳疾患の患者に対して容易に適用することが難しいという問題点を抱えている。

それに対し、瞳孔視野測定検査はこの問題の解決に向けて近年注目されている新たな視野検査の手法である。設置した複数の測定点において一定輝度の光刺激を提示し、その時に定位反射として生じる瞳孔径の収縮の度合、すなわち縮瞳の度合いを時系列生体信号で捉え、それを視感度を示す測定値として定量化することができる手法である。視感度が視野全体において小さいとき、あるいは局所的な視感度の低下がある時は緑内障性視野障害が疑われる。測定中の固視は必要であるが、被検者は主観的応答を全く行う必要がなく、固視の状態は比較的保たれやすい。Humphrey 視野測定検査などの主観的応答が必要な視野検査は自覚的視野検査と呼ばれるのに対し、この瞳孔視野測定検査は他覚的視野検査の1つとして分類されている。それ以外の代表的な他覚的視野検査として網膜電図検査や脳波検査が挙げられるが、この両検査では測定の際に手間と負担を要する電極装着の手続きを行う必要がある。それに対し瞳孔視野測定検査では、電極装着の手続きが不要であり、非侵襲的に測定を行える点でも有用である。瞳孔視野測定は眼科臨床での実用化に向けた瞳孔視野計の開発研究がこれまでも数多く進められ、また瞳孔視野測定測定値の解析結果についてもこれと同時並行で検討されてきた。

前田<sup>28)</sup>は川崎医療福祉大学感覚矯正学科において、液晶ディスプレイを用いた新しい瞳孔視野計の開発を行った（図7, 21頁参照）。瞳孔視野測定測定値の解析結果では個体間変動が大きいことが先行研究において共通して報告されており<sup>21, 23, 28, 44)</sup>、前田<sup>28)</sup>の研究、研究1においても同様の解析結果が示された（図9, 31頁参照）。すなわち瞳孔視野測定測定値の特性として、健常眼、緑内障眼、対象眼の年齢を問わず大きな個体差があることが共通して示されている（図14, 46頁参照）（図15, 50頁参照）。これは例えば正常値が4.0~7.3、異常値が4.0未満あるいは7.3以上という具合に、健康診断の血液検査の結果判定に示されるような評価基準の確立が困難であることを意味している。瞳孔視野測定検査の実用化に向けては正常値の具体的な定義および測定値の再現性確保が、現状では解決には至っていない大きな課題であり、同時にそれが瞳孔視野測定検査の実用化を阻む大きな要因にもなっている。

このことは、現在の瞳孔視野計が研究用の計測機器にすぎず、医療現場全体における ME 機器<sup>39)</sup>としての位置づけおよびその社会的認知の遅れとも関係していることが示唆される。眼科臨床における視野検査として、脳波検査や網膜電図検査が行われるケースがあるが、この両測定では生体信号の処理法、分析結果の可視化機能、デジタルデータとしての記録方法および保存方法が多くの ME 機器と同様にある程度確立されており、病院情報システムとの連携も取りやすい状態にあると考えられる。しかし、脳波検査と網膜電図検査の両者では、医療現場において数多くの患者を対象に行う視野検査として普及させていくには現実に即した検査法ではないという問題点も抱えている。

それに対して瞳孔視野測定検査は、ようやく自動計測が可能になり始めたばかりである。評価基準の確立の問題だけではなく、検査および測定結果の様々な可視化機能、検査時の患者の苦痛の軽減を配慮したヒューマンマシーンインターフェース、眼科専門医が確定診断において行う眼底検査の診療支援ツールとしての役割、すなわち DICOM 規格のシステムに代表されるような画像標準化システム<sup>61)</sup>との連携機能、その他カスタマイズ機能や拡張機能等、瞳孔視野計を従来の生体計測の機能のみに限定されない 1 つの医療情報システムとして捉え、医療の標準化に向けて考案されている診療支援システム<sup>62,63)</sup>との連携を図っていく上では、未だ多くの課題が山積みされた状態である。

そのような現状において、視野障害の検出を目的とした瞳孔視野測定による視野評価では、刺激提示時の縮瞳率あるいは縮瞳量を測定値として単独に利用した従来型の評価法は、先行研究の結果<sup>33,49)</sup>からもほぼ限界に達したと考えられる。

そこで本研究（研究 3）に先立ち、研究 1 では前田<sup>28)</sup>が開発した瞳孔視野計を用いて、健常若年者 57 名の両眼 114 眼の瞳孔視野測定を行った（図 7, 21 頁参照）。21 か所の刺激部位に 2 回ずつ計 42 回の光刺激提示を行い（図 8, 27 頁参照）、その解析結果に基づいて、実用化に向けた瞳孔視野測定の新しい評価法の考案を行った<sup>50)</sup>。考案した評価指標の計算処理ではまず、瞳孔視野測定の測定値の個体間変動が大きいという特性を踏まえた上で、個体独自の代表的な反応値の数量化を行い、それを要約縮瞳率と定義した。次にこの要約縮瞳率に対して個体独自のベースラインにあたる換算縮瞳率の算出を行い、さらにそれが実測値の縮瞳率から逸脱している度合いを数量化し、その算出値を縮瞳率偏差と定義した。瞳孔視野において要約縮瞳率は個体間変動を示す広義の信号成分に相当し、縮瞳率偏差は個体内偏差を示す広義のノイズ成分に相当する。要約縮瞳率と縮瞳率偏差の両指標は統計解析において独立的な関係性にあることが示された（図 12, 35 頁参照）。

この両評価指標の考案は、実際の検査プロセスを想定して瞳孔視野測定の測定値の解析結果に基づいて行っている。そのため研究 1 では、個々の被検者眼の測定の所要時間に関するデータも同時に獲得することができた。その際の各眼における瞳孔視野測定で

は測定内において計 41 回の刺激提示間隔があり (図 18, 60 頁参照), それに着目することにより健常若年者の両眼 114 眼の検査の所要時間の算出を行った。検査の所要時間では, 平均時間は 6 分, 最短時間は 3 分, 最長時間は 12 分という結果が得られた。また検査の所要時間と縮瞳率偏差との間の相関係数は  $r=0.074$  であり, 有意な相関はなかった ( $p=0.436$ )。検査の所要時間に関する先行研究において, 記述統計量としての検査の所要時間の全体的な傾向については把握することができた<sup>64)</sup>。

研究 1 における瞳孔視野測定検査では, 瞳孔径変動の低周波数成分にあたる瞳孔のゆらぎに抑制が生じた瞳孔径のプラト一期を瞳孔視野計に搭載した測定プログラムに検出させて, その際に即時後続の光刺激の自動出力を行った。これらすべての瞳孔径変動を時系列生体信号として捉えてその記録を行った (図 18, 60 頁参照)。このプラト一期に光刺激の提示を行えば, 図 6 (19 頁参照), 図 18 (60 頁参照) に示されるようないわゆる標準的な波形の縮瞳が生じやすく, 精度の高い縮瞳率の測定が可能となる。研究 1 の測定プログラムのプラト一期では, ある一定の時間内での瞳孔径の最大値と最小値の差として示される瞳孔径の変動が, 光刺激 onset の 2.4 秒後以降において, 0.2mm を超えることのない微細な瞳孔径の変動に収まり, それが初めて 1.0 秒間持続した期間と定義した。これは同時に研究 1 の測定プログラムにおいて, 刺激提示間隔の最小値がこの 2.4 秒と 1.0 秒の和にあたる 3.4 秒に設定されたことに他ならない。

瞳孔視野測定検査では, 光刺激の提示時刻が時々刻々と変化する被検者 (患者) の不確定な瞳孔のゆらぎの状態により決定されるため, 検者および被検者は瞳孔視野測定検査が終了するまでは検査の所要時間が具体的に何分になるのかを知ることができない。それが検査の所要時間の個体差の要因にもなっている。検査の所要時間の概算値は, 測定内の刺激提示間隔の総和を算出することで得られるため, 刺激提示間隔は瞳孔視野測定検査の所要時間の単なる 1 構成要素であるだけでなく, その特性を捉える上では検査の所要時間に匹敵するくらいに重要な構成要素として位置づけられる (図 18, 60 頁参照)。

研究 1 では新たな瞳孔視野指標<sup>50)</sup>として瞳孔視野の広義のノイズ成分を示す縮瞳率偏差の考案を行った。今後予定している緑内障性視野障害の検出力の検討の問題を考慮すると, 健常若年者眼の縮瞳率偏差では個体差および個体間平均値がさらに小さい値である必要がある。しかし, 一部の被検者眼の測定値では極度に大きい縮瞳率偏差の値が得られ, それが大きな課題として残された。その一方で, 研究 1 に基づいて行われた先行研究<sup>64)</sup>においては記述統計量としての検査の所要時間の測定値は結果として示すことができたが, 検査の所要時間の特性の問題については具体的な解明にまでは至っていない。しかし実用場面での検査プロセスを想定すると, 瞳孔視野測定検査の所要時間あるいは刺激提示間隔の特性は, 自覚的視野検査とは異なる他覚的視野検査の特性の 1 つとし

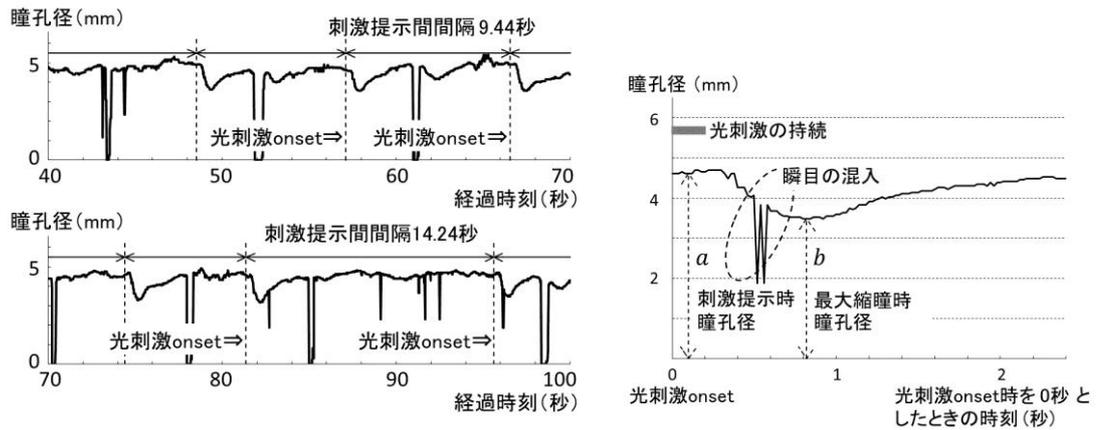


図 18 瞳孔径の時系列変動に対して定義した刺激提示間隔

左図は瞳孔視野測定検査における瞳孔径の時系列変動の 1 例を実線で示す。右図は左図の経過時刻 95.6 秒以降を拡大した図であり、光刺激 onset 時以降の 2.4 秒間の瞳孔径の時系列変動を実線で示す。

左図において、縦軸は測定された瞳孔径 (mm)、横軸は測定検査が始まってから経過した時刻 (秒) である。図の瞳孔径の時系列変動を示す実線において急激に垂れ下がっている複数の箇所は、被検者の瞬目により生じたアーチファクトである。図では 1 測定において瞳孔視野測定検査開始時を基準とした経過時刻 40 秒から 100 秒までを抜粋して示している。縦線で示す破線は、光刺激 onset 時 (光刺激の提示が行われた時刻) であり、矢印で示す隣接する破線間の時刻の区間を刺激提示間隔 (秒) と定義した。この図では 1 測定で行われた計 42 回の光刺激提示に対し、6 回の光刺激 onset の時刻を示している。この例では光刺激 onset の時刻は順に 48.5 秒、57.1 秒、66.5 秒、74.4 秒、81.4 秒、95.6 秒であった。そのためそれに対する 5 回の刺激提示間隔は、8.6 秒、9.4 秒、7.9 秒、7.0 秒、14.2 秒と計算される。本研究の測定プログラムではこの刺激提示間隔の最小値を 3.4 秒に設定したため、刺激提示間隔はすべての被検者眼の測定の 41 回 (図はそのうちの 5 回) すべてにおいて 3.4 秒以上であった。

右図は、瞳孔視野測定の測定値である縮瞳率の算出において対象となる反応区間の 1 例を示す。縦軸は測定された瞳孔径、横軸は光刺激 onset 時を 0 秒としたときの時刻 (秒) である。右図はその横軸の 0 秒の位置を左図の光刺激 onset 時の 1 つである経過時刻 95.6 秒に対応させて示した左図の部分的な拡大図でもある。縮瞳率  $C$  (%) の算出で用いる刺激提示時瞳孔径  $a$  (mm) と最大縮瞳時瞳孔径  $b$  (mm) は図 6 (19 頁参照) と同じように定義し、それにも対応する。

て位置づけられるだけではなく、他の他覚的視野検査の特性との比較という意味でも瞳孔視野測定検査にやや固有の特性であると示唆され、実用化に向けては解明が行われるべき対象であると考えられる。

そこで本研究（研究3）では、瞳孔視野測定検査の所要時間の特性抽出に向けて、刺激提示間隔についてさらに詳細な解析を行った<sup>65)</sup>。各眼の測定内の41回の刺激提示間隔において、変動係数（標準偏差を平均値で除した値）がより小さい被検者眼、あるいはその分布の正規性の度合いが大きい被検者眼であるほど、検査の所要時間が短い傾向にあり、瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差の値も小さい傾向にあるという仮説を立て、この是非について検証を行った。また研究1において独自に設定した刺激提示間隔の最小値は3.4秒であったが、この設定値は瞳孔視野測定の実験者の主観的経験に基づいている。本研究（研究3）の特性上最適値の同定までは不可能であるが、この設定値に何らかの改善の余地の存在が示唆されるかどうかについても検討を行った。

## 第2節 方法（研究3）

### (1) 対象および測定条件

検査時間の評価は、研究1の測定において既に瞳孔視野計に記録されているデータを利用した上で行ったため、本研究（研究3）における対象および測定条件も研究1と同様であるが、それを以下に繰り返し示す。

分析対象は、屈折異常以外に眼疾患のない年齢19～26歳（ $20.2 \pm 1.1$ 歳、平均値±標準偏差、以下同様）の健常若年者57名（男性26名、女性31名）で、左眼57眼、右眼57眼の計114眼であった。

瞳孔視野測定では、前田<sup>28)</sup>が開発した液晶ディスプレイを利用した瞳孔視野計を用いた。すべての光刺激は、白色円形、刺激サイズ直径4度、刺激輝度 $350\text{cd/m}^2$ に設定し、1周期100msecの矩形パターンを4周期繰り返した。

光刺激の提示部位は45度、135度、225度、315度方向の偏心度0、5、10、15、20、25度の計21か所とし、ランダムに2回ずつ計42回の提示を行った（図8、27頁参照）。

### (2) 検査の所要時間の解析方法

1回の測定における刺激提示回数が42回であったため、刺激提示間隔は計41回であった。本研究（研究3）では検査の所要時間を刺激提示間隔41回に対する平均値を42倍した値と定義し、114眼における検査の所要時間の分布特性について解析を行った。各眼（各測定）において、41回の刺激提示間隔における変動係数（標準偏差を平均値で除した値）および41回の刺激提示間隔の分布の正規性を示す有意確率の算出を行い、

この両者のそれぞれで検査の所要時間との間の相関関係の解析を行った。同様にこの両者のそれぞれでは、研究 1 において考案した瞳孔視野の新しい評価指標であり、瞳孔視野のノイズ成分として位置づけられる縮瞳率偏差との間の相関関係についても解析を行った。さらにこれらの解析に対する下位の解析として、変動係数および分布の正規性の有意確率の両者で、それぞれの 114 眼の中央値を基準とし、それよりも大きい 57 眼の群、小さい 57 眼の群のいずれかに割り当てた。その上で検査の所要時間および縮瞳率偏差のそれぞれにおいて、割り当てた両群間での有意差の有無の検討を行った。それらとは別に、各眼の 41 回の刺激提示間隔において最小となった値と縮瞳率偏差との間の関係性を散布図により示し、研究 1 および本研究（研究 3）の測定で設定した刺激提示間隔の最小値 3.4 秒についても検討を行った。

### 第 3 節 結果（研究 3）

#### (1) 検査の所要時間の分布

対象とした 114 眼における検査の所要時間（平均値±標準偏差）は  $5.6 \pm 1.5$  分であり、その範囲（最小値～最大値）は 3.3～12.3 分であった。また、図 19（65 頁参照）に示すように分布は正に歪曲し、正規分布ではないことが示された（ $p < 0.001$ ）。

#### (2) 刺激提示間隔の変動係数と検査の所要時間との関係性

対象とした 114 眼において、刺激提示間隔の変動係数の範囲（最小値～最大値）は 0.14～1.04、刺激提示間隔の変動係数と検査の所要時間との間での相関係数は  $r=0.419$  であり、有意な正の相関が示された（ $p < 0.001$ ）（図 20，66 頁参照）。刺激提示間隔の変動係数の中央値で 2 群に分けた時、変動係数が小さい 57 眼の群の検査の所要時間の平均値は 5.2 分、変動係数が大きい 57 眼の群の検査の所要時間の平均値は 6.0 分であり、両群間では有意差が示された（ $p < 0.001$ ）。

#### (3) 刺激提示間隔の変動係数と瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差との関係性

対象とした 114 眼において、刺激提示間隔の変動係数と縮瞳率偏差との間での相関係数は  $r=0.363$  であり、有意な正の相関が示された（ $p < 0.001$ ）（図 20，66 頁参照）。刺激提示間隔の変動係数の中央値で 2 群に分けた時、変動係数が小さい 57 眼の群の縮瞳率偏差の平均値は 2.0、変動係数が大きい 57 眼の群の縮瞳率偏差の平均値は 2.5 であり、両群間では有意差が示された（ $p < 0.001$ ）。

(4) 刺激提示間隔の分布の正規性の有意確率に対する常用対数値と検査の所要時間との関係性

本研究（研究 3）において分布の正規性の有意確率に対する常用対数値を例えば有意水準にあたる  $p=0.05$  に対しては、 $\log_{10}(0.05)=-1.30$  として計算される値として定義する。対象とした 114 眼の 10.5% に相当する 12 眼 では、刺激提示間隔において分布の正規性が示された ( $p > 0.05$  あるいは  $\log_{10}(p) > -1.30$ )。対象とした 114 眼すべてにおいて、刺激提示間隔の分布の正規性の有意確率に対する常用対数値  $\log_{10}(p)$ （以下、分布正規性確率の常用対数値、と記述する場合あり）の範囲（最小値～最大値）は  $-9.89 \sim -0.57$  であり、歪度の範囲（最小値～最大値）は  $0.12 \sim 4.59$  であった。この対象とした 114 眼の分布正規性確率の常用対数値と検査の所要時間との間での相関係数は  $r=-0.096$  であり、相関は有意ではなかった ( $p=0.309$ ) (図 21, 67 頁参照)。分布正規性確率の常用対数値の中央値で 2 群に分けた時、正規性の度合いが弱い（分布正規性確率の常用対数値が小さい）57 眼の群の検査の所要時間の平均値は 5.9 分、正規性の度合いが強い（分布正規性確率の常用対数値が大きい）57 眼の群の検査の所要時間の平均値は 5.3 分であり、両群間の差では有意傾向が示された ( $p=0.062$ )。

(5) 刺激提示間隔の分布の正規性の有意確率に対する常用対数値と瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差との関係性

対象とした 114 眼において、分布正規性確率の常用対数値と縮瞳率偏差との間での相関係数は  $r=-0.211$  であり、有意な負の相関が示された ( $p < 0.05$ ) (図 21, 67 頁参照)。分布正規性確率の常用対数値の中央値で 2 群に分けた時、正規性の度合いが弱い（分布正規性確率の常用対数値が小さい）57 眼の群の縮瞳率偏差の平均値は 2.5、正規性の度合いが強い（分布正規性確率の常用対数値が大きい）57 眼の群の縮瞳率偏差の平均値は 2.1 であり、両群間では有意差が示された ( $p < 0.05$ )。

(6) 41 回の刺激提示間隔に対する最小値と瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差との関係性、9.0 秒未満の刺激提示間隔の平均回数の解析結果

対象とした 114 眼において、刺激提示間隔の最小値と縮瞳率偏差との間には、図 22 (68 頁参照) の散布図に示されるような関係性が得られた。また 9.0 秒未満の刺激提示間隔の平均回数において、5.0 秒未満の回数の測定間平均値は 41 回中 10 回であった (図 22, 68 頁参照)。

(7) 刺激提示間隔の変動係数と刺激提示間隔の分布の正規性の有意確率に対する常用対数値との関係性

上記に示す本研究（研究3）の結果の章の(1)～(6)までの結果を踏まえ、追試解析として、これまで対象とした114眼において刺激提示間隔の変動係数と分布正規性確率の常用対数値との間での相関関係の解析を行った。相関係数は  $r = -0.744$  であり、有意な負の相関が示された ( $p < 0.001$ )。

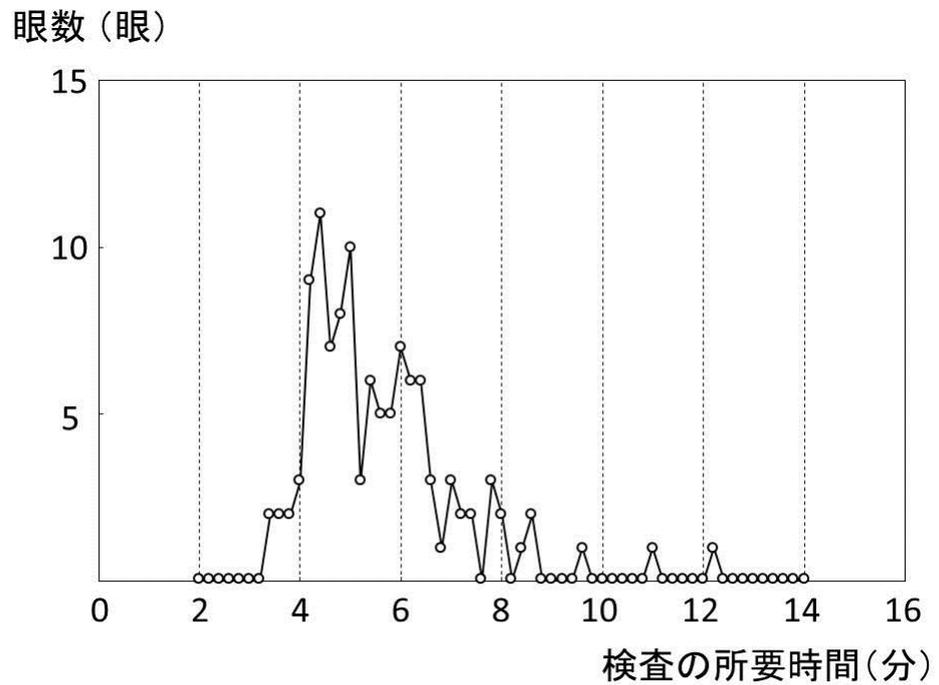


図 19 瞳孔視野測定検査の所要時間の分布

健常若年者の両眼 114 眼において、瞳孔視野測定検査の所要時間の分布を示す。縦軸は眼数、横軸は瞳孔視野測定検査の所要時間（分）の測定値である。眼数は検査の所要時間 0 分を基準とし、階級区間 0.2 分に対する値を示す。検査の所要時間の分布は、正規分布ではないことが示された ( $p < 0.001$ )。

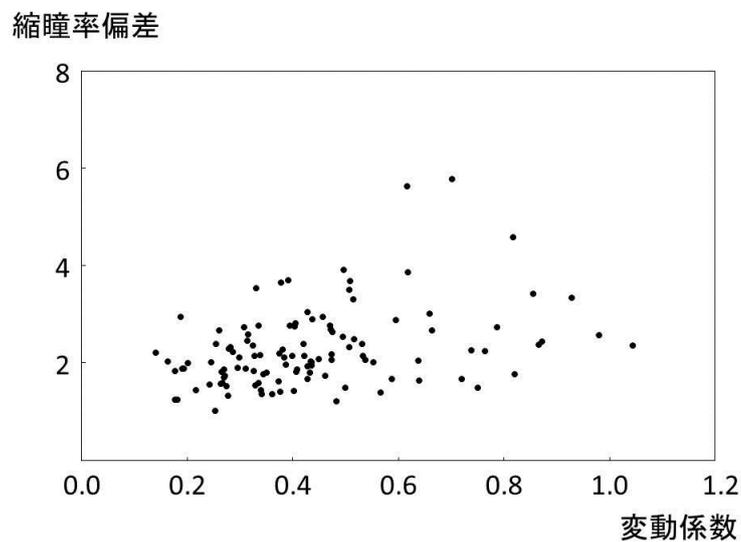
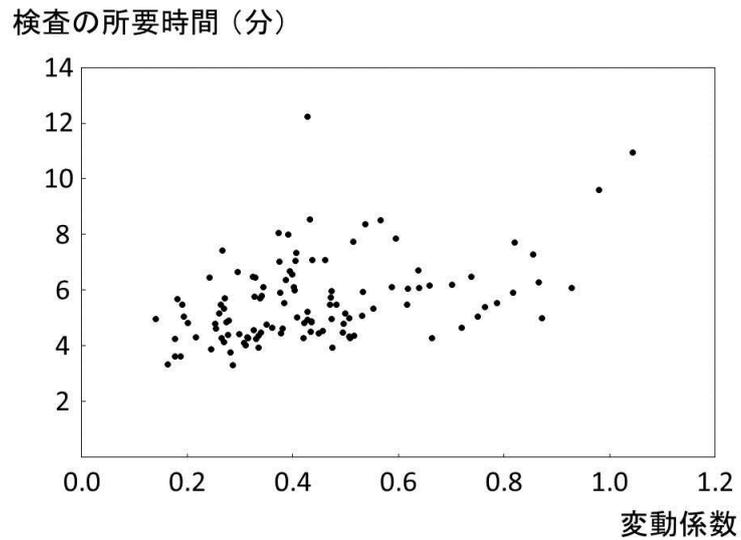


図 20 変動係数と検査の所要時間，変動係数と縮瞳率偏差の関係性

健常若年者の両眼 114 眼において，上図は変動係数と 1 回の瞳孔視野測定検査の所要時間の関係性を示し，下図は変動係数と縮瞳率偏差の関係性を示す。

横軸はいずれの図も変動係数であり，測定内の 41 回の刺激提示間隔において標準偏差を平均値で除した値である。

上図において，その縦軸は瞳孔視野測定検査の所要時間であり，両変数間には有意な正の相関が示された ( $r=0.419$ ,  $p<0.001$ )。下図において，その縦軸は瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差であり，両変数間には有意な正の相関が示された ( $r=0.363$ ,  $p<0.001$ )。

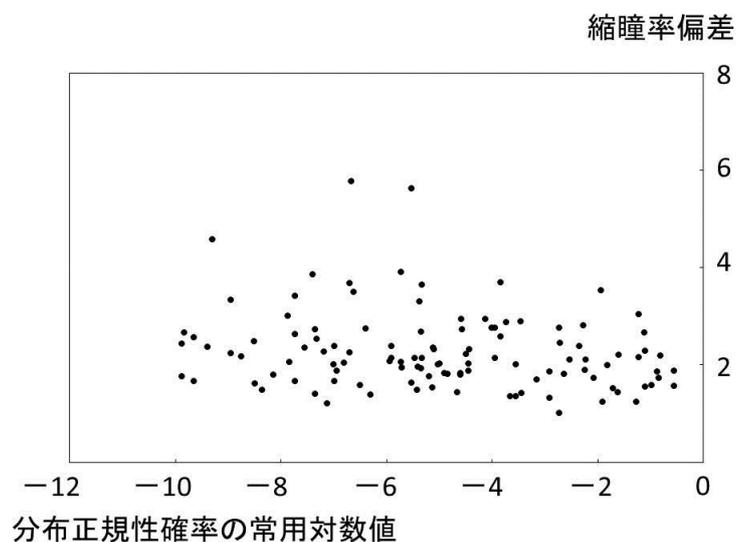
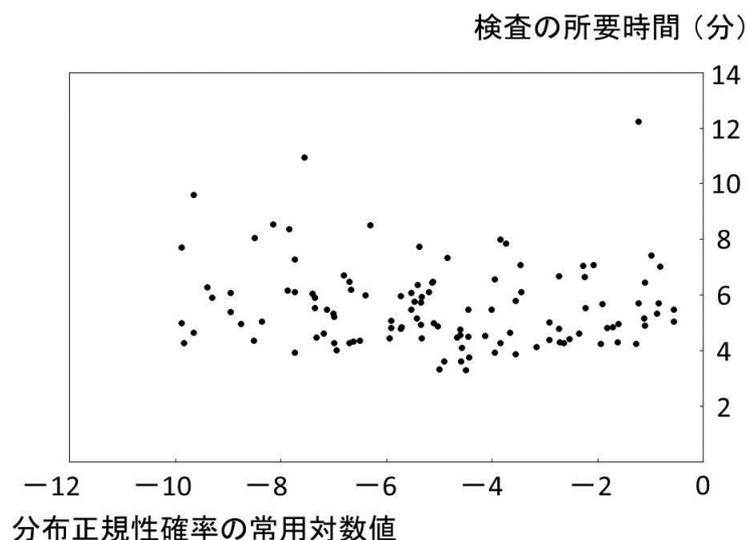


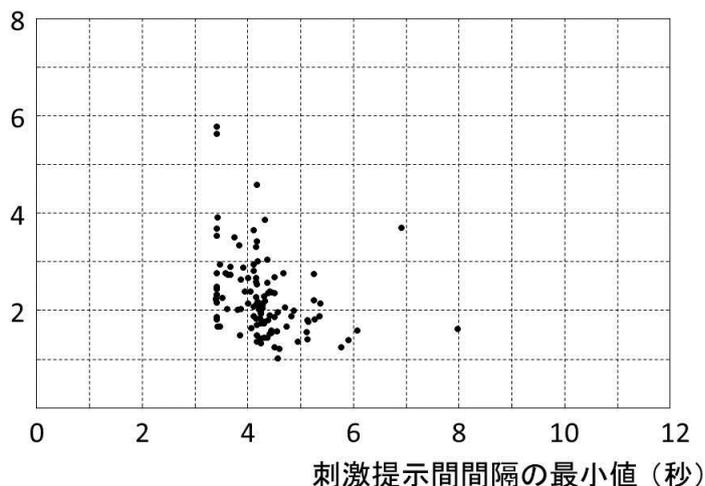
図 21 分布正規性確率の常用対数値と検査の所要時間, 分布正規性確率の常用対数値と縮瞳率偏差の関係性

健常若年者の両眼 114 眼において, 上図は分布正規性確率の常用対数値と 1 回の瞳孔視野測定検査の所要時間の関係性を示し, 下図は分布正規性確率の常用対数値と縮瞳率偏差の関係性を示す。

横軸はいずれの図も分布正規性確率の常用対数値であり, 測定内の 41 回の刺激提示間隔の分布の正規性の度合を示す。すなわち測定内の 41 回の刺激提示間隔において, 各眼 (各測定) で分布の正規性の検定を行い, その検定統計量の結果として示された有意確率  $p$  ( $0 < p < 1$ ) に対し, 常用対数  $\log_{10}(p)$  を算出した値である。

上図において, その縦軸は瞳孔視野測定検査の所要時間であり, 両変数間の相関は有意ではなかった ( $r=-0.096$ ,  $p=0.309$ )。下図において, その縦軸は瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差であり, 両変数間には有意な負の相関が示された ( $r=-0.211$ ,  $p<0.05$ )。

縮瞳率偏差



刺激提示間隔が1測定41回に占める回数	
1回の時間 (以上 ~ 未満)	平均回数 (n=114) (平均値±標準偏差)
3.4 秒 ~ 4.0 秒	0.8 ± 1.8 回
4.0 秒 ~ 5.0 秒	9.2 ± 7.3 回
5.0 秒 ~ 6.0 秒	5.6 ± 3.6 回
6.0 秒 ~ 7.0 秒	5.2 ± 3.3 回
7.0 秒 ~ 8.0 秒	5.4 ± 3.6 回
8.0 秒 ~ 9.0 秒	4.2 ± 2.7 回

図 22 刺激提示間隔の最小値と縮瞳率偏差の関係性

健常若年者の両眼 114 眼において、上図が測定内の刺激提示間隔 41 回に対して測定された最小値と縮瞳率偏差の関係性を散布図で示す。下表は、最小値に限らない 9.0 秒未満の刺激提示間隔について階級区間を主に 1.0 秒に区切り、その各階級区間における刺激提示間隔の回数を両眼 114 眼の測定間平均値として示す。

上図は、縦軸が瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差、横軸が測定において各被検者眼のゆらぎの状態に依存して生じた刺激提示間隔の最小値である。本研究（研究 3）の測定プログラムでは刺激提示間隔の最小値を 3.4 秒に設定した。そのため、上図の横軸に示す各眼の測定において示された刺激提示間隔の最小値（秒）もすべて 3.4 秒以上である。114 眼の解析結果において、縦軸の縮瞳率偏差（個体間平均値±標準偏差）は  $2.3 \pm 0.8$ 、横軸の刺激提示間隔の最小値は  $4.3 \pm 0.7$  秒であり、この両変数間には有意な負の相関が示された ( $r = -0.309$ ,  $p < 0.001$ )。

上図と下表に関係し、114 眼のうち 11 眼の被検者眼では 5.0 秒未満の刺激提示間隔が 41 回中 21 回以上認められた。またその 11 眼の縮瞳率偏差の個体間平均値は 2.6 であり、対象とした 114 眼の縮瞳率偏差の個体間平均値 2.3 と比べて大きかった。

#### 第4節 考察（研究3）

##### (1) 統計解析により明らかにされた瞳孔視野測定検査の所要時間の特性

測定間において、検査の所要時間は正規分布ではなく、正に歪曲した分布であることが明らかにされた。測定内において、検査の所要時間の構成要素である刺激提示間隔も同様に約9割の被検者眼では正規分布ではなく正に歪曲した分布であることが明らかにされた。すなわち検査の所要時間では、測定間、測定内の両者において、標本全体の平均値や分散を底上げするくらいに著しく大きな値を取る対象（被検者眼）や構成要素（刺激提示間隔）が少なからず標本の中に認められる傾向が明らかにされた。

本研究（研究3）では、各眼の測定内の41回の刺激提示間隔において、変動係数が小さい被検者眼、あるいはその分布の正規性の度合いが大きい被検者眼であるほど、検査の所要時間が短い傾向にあり、瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差の値も小さい傾向にあるという仮説を立てた。本研究（研究3）の相関の解析では、検査の所要時間、縮瞳率偏差いずれにおいても相関係数  $r$  が 0.500 を超える分析結果は認められなかった。しかし、分布の正規性の有意確率に対する常用対数値と検査の所要時間との間の相関関係以外では相関は有意であることが示され、瞳孔視野測定検査の所要時間あるいはその構成要素である刺激提示間隔において、穏やかながらも本研究（研究3）の仮説で示した傾向があることが明らかにされた。

本研究（研究3）では、刺激提示間隔の変動係数および分布の正規性の度合いという2つの変数を新たに位置づけて解析を行ってきた。しかし両変数間の相関係数では、 $r = -0.744$  ( $p < 0.001$ ) という極めて強い負の相関が示された。したがって、検査の所要時間あるいは縮瞳率偏差への相関では、刺激提示間隔の変動係数のみが事実上変数としては強く作用し、分布の正規性の度合いを示す値の作用は変動係数の作用によって包括されている可能性が考えられる。この両変数間で強い相関が示されたことは、本研究（研究3）の刺激提示間隔において約9割の被検者眼が正規分布ではなくさらに正に歪曲した分布が示されたことから裏づけられ、それが1つの強い影響因子であったことが示唆される。

本研究（研究3）では、分布の正規性の度合いの定量化において、分布の正規性の検定の際に得られた有意確率に対しその常用対数値を求めるという手法を試験的に利用した。しかしこの手法の汎用性、妥当性、その利用が妥当な対象の具体例などについては今後深く検討していく必要がある。

##### (2) 本研究（研究3）で設定した刺激提示間隔の最小値3.4秒の妥当性

縮瞳率偏差は、刺激提示間隔の最小値が大きくなるほどそのレンジが小さくなる傾向が示され、同時にレンジ内での縮瞳率偏差の最大値も抑えられていく傾向が示された。

その際に刺激提示間隔の最小値が 4.5 秒よりも大きい被検者眼は、1 眼を除いたすべてで縮瞳率偏差が 3.0 未満であった。また刺激提示間隔が 5.0 秒未満であった回数は、測定間平均値として 10 回という結果が得られた。刺激提示間隔を 3.4 秒から 5.0 秒に設定し直すことにより、本研究（研究 3）において 5.0 秒未満であった刺激提示間隔が仮にそのすべてで 3.0 秒ずつ大きい値になったとしても、測定全体での検査の平均所要時間の増加は 30 秒に収まる計算になり、大幅な検査の所要時間の延長にはつながらないと見通すことができる。研究 1 および本研究（研究 3）の瞳孔視野測定においても、刺激提示間隔が短い場合には、先行刺激の物理的強度や網膜神経節細胞の興奮の残存度合いが、後続の光刺激提示時の瞳孔反応にも少なからず影響を及ぼした可能性が示唆される。健常眼において瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差の値をさらに抑えて、測定値の再現性の確保につなげていく意味においても、刺激提示間隔の最小値を新たに 4.5 秒～5.0 秒に設定し直して、今後はそのときの瞳孔視野の振る舞いについても観察を行う必要がある。

### (3) 考えられる解析結果の臨床的利用法

先行研究においては、瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差と瞳孔視野測定検査の所要時間（測定内の刺激提示間隔の平均値）との間には相関がなく、両変数間では独立的な関係性が示された<sup>64)</sup>。しかし本研究（研究 3）において検査の所要時間の詳細な解析を行うことにより、各被検者眼の特性として測定内では刺激提示間隔の変動が小さいこと、刺激提示間隔が一定量確保されていることが、縮瞳率偏差および検査の所要時間に少なからず関係していることが明らかにされた<sup>65)</sup>。

本研究（研究 3）では検査の所要時間に注目し、瞳孔視野測定検査の特性について検討を行った。他覚的視野検査の 1 つである瞳孔視野測定検査は、従来型の自覚的視野検査とは異なり、検者（測定者）の測定技術の差が検査結果に大きな影響を及ぼすとは考え難い。その一方で、本研究（研究 3）の解析結果からも、瞳孔視野測定検査では検査の所要時間のばらつきの問題も含めて、検査の完全な自動化だけでは解決ができない特性のほうが相対的に多くあると考えられる。被検者眼の個別特性に従属し解決には至らない要因の存在も示唆されるが、一定量の刺激提示間隔を確保した上で測定検査を実施し、検査の所要時間において標準得点（z score）が±2.0 のときの解析結果などを基準データとしてマスタファイルに確保し、検査前にそれを提示する取り組みは有用になると考えられる。

検者が瞳孔視野測定検査の特性や被検者眼の瞳孔反応の個別性を正確に理解することは、近年医療現場で様々な自動化が進められていくなかでは見逃されやすい傾向にある観点の 1 つとして位置づけられ、瞳孔視野測定検査の実用化ではとりわけ重要な観点到

他ならないことが本研究（研究3）の結果において明らかにされた。その知識の普及により測定値の信頼性や再現性の向上につながるだけでなく、医療専門職自らの技術、知識、経験を十分に活かした意思決定<sup>66)</sup>に基づいた上で行われる通常の医療現場で求められるような迅速でかつ円滑な検査の実施、さらには再検査および検査の中断の妥当な判断にもつながっていく可能性が示唆される。

#### (4) 健常若年者の解析結果を高齢者の検査に適用していく上での今後の課題

本研究（研究3）では、健常若年者の瞳孔視野測定検査の所要時間について評価を行った。その一方で、高齢者の測定では生体信号のゆらぎやアーチファクトの混入が若年者の測定と比べて少ないことが示唆され、その場合は同一の測定プロトコルにおいても若年者と高齢者の間で検査の所要時間に有意な差が生じる可能性を想定しておく必要がある。これに関しては、瞳孔視野測定検査が研究としての検査実験か現場での臨床検査であるかを問わず、高齢者の検査の所要時間についても様々なデータ収集が容易にでき、その解析が容易に行える具体的なデータベースシステムの構築法についても今後検討していく必要がある。

瞳孔視野測定は他覚的評価法という特性ゆえに、その実用化が望まれる対象者が高齢者を中心とした主観的応答が困難な患者であることは今後も変わることはないと考えられる。そのためには健常若年者を対象とした検査実験において、検査実験に対する内省報告をできる限り多く収集する作業を並行して行い、その内容に基づき、すべての被検者が不自由することなく瞳孔視野測定検査を受けられるような検査インターフェースを構築することが今後ますます必要とされてくる。この観点は研究者側や瞳孔視野計の開発者側にもよりいっそう求められてくることになると思われる。

## 第5章 研究4

### 対光反射時の瞳孔筋運動に基づく瞳孔反応波形のモデル式の考案

#### 第1節 緒論（研究4）

研究2および研究3では、過去の研究報告の結果および研究1で得られた瞳孔視野測定  
の解析結果に基づき、その個体間変動が大きいという特性について検証してきた。研究1  
および眼科医療分野における先行研究<sup>24, 27, 44, 47~52)</sup>においては、縮瞳率あるいは縮瞳量が瞳  
孔反応を定量的に捉える測定値として用いられている。研究1および浅川ら<sup>44)</sup>の研究では  
瞳孔視野測定の測定値の評価を縮瞳率を用いて行っているが、その際には対光反射におい  
て刺激提示時の瞳孔径を基準とした瞳孔径の最大変化量を縮瞳量とし、その縮瞳量を刺激  
提示時の瞳孔径で除した値を縮瞳率と定義している。この縮瞳率の定義自体は瞳孔反応の  
的確な観察に基づくものであり、瞳孔視野を定量的に捉える上では妥当であると考えられ  
る。その一方で、稀にしか生じない形状の特異な瞳孔反応波形に対しても、縮瞳率はこの  
定義通りの計算方法が画一的に用いられて求められるため、その際の計算結果では測定値  
としての妥当性の問題が生じることになる。標準的な瞳孔反応波形をどう定義するかは難  
しいが、瞳孔視野測定の評価対象は時系列で測定された数値データであるため、反応波形  
の特異性の評価は数量化の方法論の検討次第で十分に可能になると考えられる。瞳孔視野  
測定における縮瞳率および縮瞳量は、健常眼においても個体間変動が大きく、この特性の  
ために視野障害を有する被検者眼の検出が難しいことはこれまでも述べてきた。瞳孔反応  
の生理学的特性を考慮すると、波形データにおいても同様に瞳孔視野の個体内偏差と位置  
づけられる反応成分が重畳している可能性は十分に考えられる。

反応波形の検討ではその前提として反応波形の標準化法およびその解析方法が具体的に  
考案されている必要があり、眼科医療研究の方法論においてはこれまでその達成が困難と  
されてきた経緯があったと考えられる。しかしそれに関する先行研究として、Wilhelmら<sup>49)</sup>  
は視野障害を有する患者の対光反射を測定し、その反応波形の解析結果の報告を行って  
いる。その一方で健常眼の測定においても時折認められる対光反射時の特異な反応波形に  
おいては、Wilhelmら<sup>49)</sup>の研究報告を含め、これまでの眼科医療研究では具体的な検討が  
行われていない。

そこで本研究（研究4）では研究1において瞳孔視野測定を行った健常若年者の両眼114  
眼のデータを利用し、対光反射時の反応波形の数値計算を行い、瞳孔反応波形の数理モデ  
ルの考案を行った。健常眼における特異な反応波形は、測定上何らかのノイズ成分が混入  
した反応波形であると考えられる。研究1により縮瞳率の個体間変動が大きいことは既に  
明らかにされており、本研究（研究4）においても研究1の縮瞳率偏差の考え方と同

様に各眼の代表的な反応の度合（要約縮瞳率）に応じた標準的な反応波形のモデル式を計算する方法を具体的に提示し、その上で実測データとしての反応波形とモデル式としての反応波形との間の差分に関して医療情報学的な利用を見通した検討を行う。

## 第2節 方法（研究4）

### (1) 対象および測定条件

対光反射時の瞳孔反応波形の評価は、研究1の測定において既に瞳孔視野計に記録されているデータを利用した上で行ったため、本研究（研究4）における対象および測定条件も研究1と同様であるが、それを以下に繰り返し示す。

分析対象は、屈折異常以外に眼疾患のない年齢19～26歳（ $20.2 \pm 1.1$ 歳、平均値±標準偏差、以下同様）の健常若年者57名（男性26名、女性31名）で、左眼57眼、右眼57眼の計114眼であった。

瞳孔視野測定には、前田<sup>28)</sup>が開発した液晶ディスプレイを利用した瞳孔視野計を用いた。すべての光刺激は、白色円形、刺激サイズ直径4度、刺激輝度 $350\text{cd}/\text{m}^2$ に設定し、1周期100msecの矩形パターンを4周期繰り返した。

光刺激の提示部位は45度、135度、225度、315度方向の偏心度0、5、10、15、20、25度の計21か所とし、ランダムに2回ずつ計42回の提示を行った（図8、27頁参照）。

### (2) モデル式の作成における実測データの前処理

研究1で測定した114眼に対し、縮瞳率偏差（研究1で考案した瞳孔視野指標）が小さい60眼を選出した。さらにその60眼を各眼の要約縮瞳率（研究1で考案した瞳孔視野指標）の値で降順に並び替え、各群が20眼ずつの3群に割り当てた。すなわち降順で1位から20位までの要約縮瞳率の値が最も大きい上位20眼を要約上位群、その次に大きい21位から40位までの20眼を要約中位群、41位から60位までの残り20眼を要約下位群とする3群に割り当てた。各群において20眼の要約縮瞳率に対して個体間平均値を算出し、それを各群の要約縮瞳率の代表値として位置づけた。ここで算出した各群の代表値としての要約縮瞳率に対し、各群のzscoreおよび各群の21か所すべての刺激部位の換算縮瞳率を研究1の縮瞳率偏差の計算方法に基づいて算出を行った。

光刺激 onset 時からその2.5秒後までのサンプリング周波数50Hzの時系列生体信号波形（データ数は1波形あたり126個）の処理において、要約上位群の20眼、刺激部位が中心0度のデータでは、各眼の各刺激部位において2回の測定が行われたため、対光反射時の瞳孔径の時系列変動（mm）が示された延べ40波形の瞳孔反応波形に対して加算平均処理を行った。その126個のデータで構成される加算平均処理後の波形の標準化処理

において、光刺激 onset 時の瞳孔径の値を 1.0 とし、その際の加算平均波形の縮瞳率（縮瞳量）がこの処理対象としている要約上位群中心 0 度の換算縮瞳率の値と一致するような比例計算処理を行った。最後に  $1 -$ （比例計算処理後の波形の値）の値を 126 個の各時刻に対して求め、それを数値計算の対象とする標準反応波形と位置づけた。そのため波形全体としては上に凸の山型の標準反応波形（図 24, 81 頁参照）に対して数値計算を行う。この一連の処理を 20 か所の他の刺激部位においても同様に行い、要約上位群では瞳孔視野測定刺激部位数にあたる計 21 個の標準反応波形の算出を行った。

要約中位群、要約下位群でも同様の方法で標準反応波形を 21 個ずつ算出したため、要約上位群、要約中位群、要約下位群の 3 群において計 63 個の標準反応波形の算出を行った。

### (3) ばね振り子の運動に対応させた瞳孔筋運動のモデル式

対光反射時の瞳孔筋運動の数値モデルの作成にあたり、その 1 つの方法としてマクスウェルの運動方程式による記述が可能であることを利用し、図 23 (75 頁参照) で示されるような同一直線上を運動する理想的なばね振り子の運動に帰着させた。ばねの伸びが 0 である自然長の位置を光刺激 onset 時の瞳孔径の位置とし、ばねの伸びが最大になる位置を対光反射において瞳孔径が最も短くなった最大縮瞳の位置とする。ここで  $x$  軸はばねが伸びていく（縮瞳により瞳孔径が短くなる）向きを正とし、その位置は時刻を表すパラメータ  $t$  の関数  $x = x(t)$  で表されるものとする。また時刻  $t = 0$  でばねの伸びが最大（瞳孔径が最小）となり、その最大値を定数  $u$  とする。ばね振り子の運動において

$f_1$ : 速度に比例する抵抗力,  $f_2$ : 運動面との動摩擦力,  $f_3$ : ばねの弾性力,  
 $v(t)$ : 速度,  $\alpha(t)$ : 加速度,  $u$ :  $x(t)$  の最大値,  $M$ : 振り子の質量

とする。それ以外にも以下では定数  $F, A, B$  をさらに使用し、定数  $u, M, F, A, B$  はそれぞれ  $u > 0, M > 0, F > 0, A > 0, B > 0$  を満たしているものとする。

#### i) $t \leq 0$ のとき

この条件は正の向きに運動をするばねの伸長時（縮瞳時）にあたり、運動方向とは逆向きに作用する抵抗力および動摩擦力の向きを考慮して、

$$f_1 = -A \cdot v(t), \quad f_2 = -F, \quad f_3 = -B \cdot x(t)$$

と表せる。このとき運動方程式は

$$f_1 + f_2 + f_3 = M \cdot \alpha(t)$$

となり、上記の式を代入してこの運動方程式は

$$-A \cdot v(t) - F - B \cdot x(t) = M \cdot \alpha(t) \quad \dots\dots\dots (22)$$

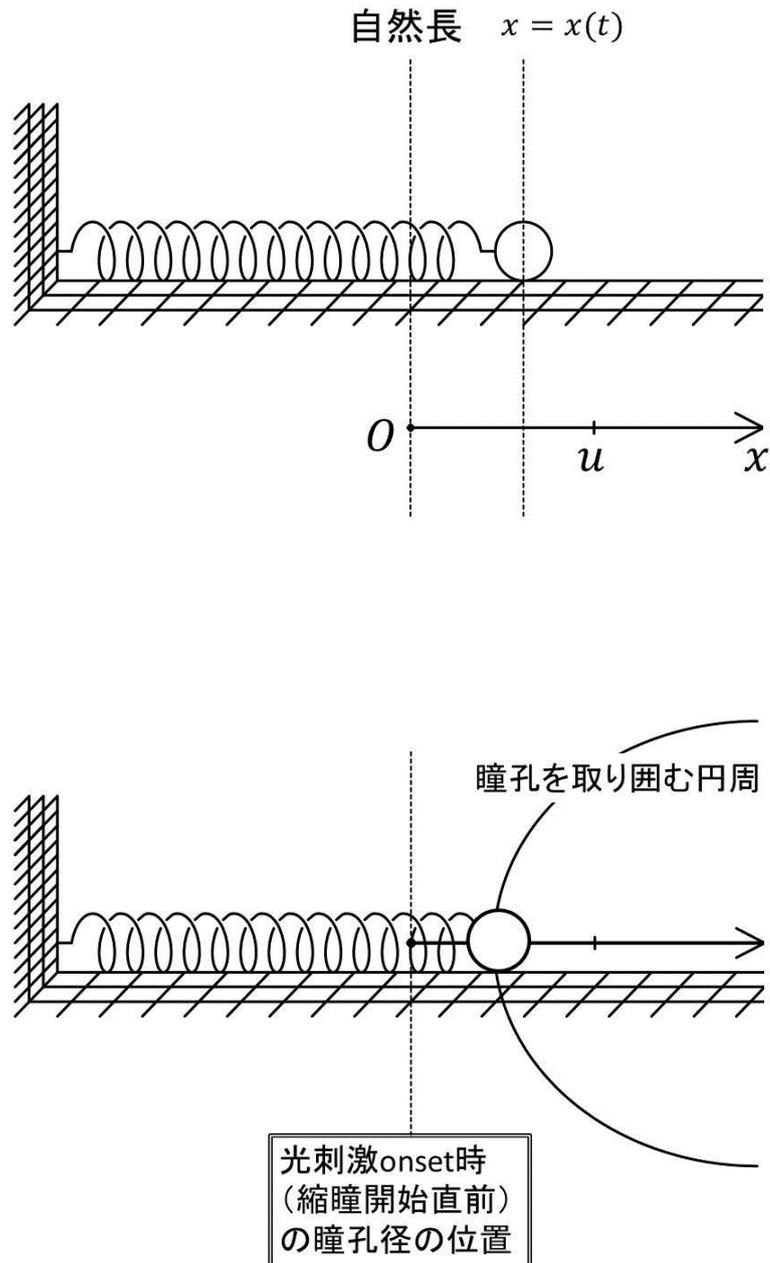


図 23 ばね振り子の運動の模式図

図は、ばねの左端が壁に固定され、同一直線上を運動するばね振り子を示す。 $O$  はばねに伸びが生じていない自然長の位置を示し、その  $O$  を基準として右向きに  $x$  軸を取った。

瞳孔筋運動においては、 $O$  が光刺激 onset 時（縮瞳開始直前）の瞳孔径の位置であり、 $x$  軸方向を縮瞳する向きとして対応させている。また縮瞳には限界があり、その最大値を  $u$  としている。図の  $u$  は、ばね振り子の運動において自然長からの伸びが最大になり、運動の向きが逆転する位置である。(22) 式に示されるばね振り子の運動は、ばねの弾性力だけではなく、運動面に対する一定の動摩擦力、速度に比例して速度方向とは逆向きに働く抵抗抗力も作用し、それらすべての条件のもとで生じる時系列運動として取り扱っている。

と書き換えられる。

ここで  $v(t) = \frac{dx(t)}{dt}$ ,  $a(t) = \frac{d^2x(t)}{dt^2}$  を代入すると微分方程式,

$$M \cdot \frac{d^2x(t)}{dt^2} + A \cdot \frac{dx(t)}{dt} + B \cdot x(t) = -F \quad \dots\dots\dots (23)$$

が得られる。この両辺に対してラプラス変換を行うと

$$M(s^2 \cdot X(s) - s \cdot x(0) - x'(0)) + A(s \cdot X(s) - x(0)) + B \cdot X(s) = -\frac{F}{s}$$

が得られる。ここで  $t = 0$  をばねの伸びが最大の時刻としたため  $x(0) = u$  であり, また速度が 0 でもあるため  $v(0) = x'(0) = 0$  であり, これらの条件を代入した上で上式より  $X(s)$  を求めると,

$$X(s) = \frac{M u s^2 + A u s - F}{s(M s^2 + A s + B)}$$

が得られる。さらに,  $\beta > \alpha > 0$  として

$$M s^2 + A s + B = M(s + \alpha)(s + \beta)$$

として表すとき,  $\alpha$  および  $\beta$  は,

$$\alpha = \frac{A - \sqrt{A^2 - 4 B M}}{2 M}, \quad \beta = \frac{A + \sqrt{A^2 - 4 B M}}{2 M}$$

となる。定数  $K_0, K_\alpha, K_\beta$  を新たに定め, 上記の  $X(s)$  を 3 項の和

$$X(s) = \frac{K_0}{s} + \frac{K_\alpha}{s + \alpha} + \frac{K_\beta}{s + \beta}$$

として表すとき

$$K_0 = -\frac{F}{B}, \quad K_\alpha = \frac{B u + F}{M \alpha (\beta - \alpha)}, \quad K_\beta = \frac{-B u - F}{M \beta (\beta - \alpha)}$$

が得られる。この  $X(s)$  に対してラプラス逆変換を行うと

$$x(t) = K_0 + K_\alpha e^{-\alpha t} + K_\beta e^{-\beta t}$$

が得られる。ここで

$$\frac{K_\alpha}{K_\beta} = -\frac{\beta}{\alpha} = -K \quad (K > 1), \quad K_0 = C, \quad K_\beta = -E$$

とすると  $x(t)$  はさらに

$$x(t) = C + K E e^{-\alpha t} - E e^{-K \alpha t} \quad (C < 0, \alpha > 0, K > 1) \quad \dots\dots\dots (24)$$

と書き換えられ, これが微分方程式の解となる。このとき  $x(0) = u$  を初期条件としたため, 係数間の関係性において,  $u = C + (K - 1) E$  を満たしておく必要がある。

ii)  $t \geq 0$  のとき

この条件はばねの収縮時（散瞳時）にあたり、 $t \leq 0$  のときと同じように考えて、動摩擦力の向きに関してのみ、 $t \leq 0$  のときは  $F > 0$  であるが  $F = -F'$  ( $F' > 0$ ) として  $t \leq 0$  のときに包括して微分方程式の解  $x(t)$  を同様に求めればよい。ただし  $C > 0$ ,  $\alpha > 0$ ,  $K > 1$  であり、いずれも  $t \leq 0$  のときの値とは異なっている。

この i), ii) では、 $t = 0$  の直後に  $x$  軸方向と逆向きに力が作用してばねが収縮（散瞳）しようとするため、 $Bu + F > 0$  を満たしておく必要がある、いずれでも  $E > 0$  となる。瞳孔径の時系列変動を表すモデル式  $x(t)$  は、最大縮瞳時の時刻を  $t = 0$  とする時刻のパラメータ  $t$  および刺激提示時瞳孔径と最大縮瞳時瞳孔径の差分（縮瞳量） $u$  を用いて

①  $t \leq 0$  ( $x(t) \geq 0$  とする) では

$$x(t) = C_1 + K_1 E_1 e^{-\alpha_1 t} - E_1 e^{-K_1 \alpha_1 t}$$

$$\left( u = C_1 + (K_1 - 1) E_1, C_1 < 0, K_1 > 1, E_1 > 0, \alpha_1 > 0 \right) \dots\dots\dots(25)$$

②  $t \geq 0$  では

$$x(t) = C_2 + K_2 E_2 e^{-\alpha_2 t} - E_2 e^{-K_2 \alpha_2 t}$$

$$\left( u = C_2 + (K_2 - 1) E_2, C_2 > 0, K_2 > 1, E_2 > 0, \alpha_2 > 0 \right) \dots\dots\dots(26)$$

と記述され、以下ではこれらの係数を求める数値計算のアルゴリズムを示す。

#### (4) モデル式導出のための数値計算のアルゴリズム

実測値から得られたサンプリング周波数 50Hz の標準反応波形は、光刺激 onset 時を 0sec とした 2.5sec までの 0.02sec 間隔のデータである。その移動平均波形から最大縮瞳時を求めそれを  $t_2$  とした。さらに 0.02sec 間隔の互いにサンプリングの時刻が隣接する標準反応波形の値において導関数に相当する差分波形の算出を行い、その差分波形の値が最大になる時刻を  $t_1$  とした。また以下の数値計算で算出を行う縮瞳開始の時刻は  $t_0$  とした。ここで時刻を  $t_0, t_1, t_2$  は  $0 < t_0 < t_1 < t_2 < 2.5$  (sec) を満たし、 $t_1$  と  $t_2$  は 50Hz の実測データの観察により求めた。そのため、 $t_1$  と  $t_2$  はいずれも 0.02 の正の整数倍の値である。しかし上記のモデル式では最大縮瞳時を  $t = 0$  としたため、そのモデル式の時刻においては、差分波形の値が最大になる時刻を  $t_1'$  とすると  $t_1' = t_1 - t_2 (< 0)$  となり、縮瞳開始の時刻を  $t_0'$  とすると  $t_0' = t_0 - t_2 (< 0)$  となり、光刺激 onset の時刻を  $t_s'$  とすると  $t_s' = -t_2 (< 0)$  として表される。すなわち標準反応波形では  $t_2$  を求めた直後に、その後の数値計算処理の都合を考え、モデル式に対応させて測定時の光刺激 onset 時を基準にした時刻  $t_2$  が新たに  $t_2' = t_2 - t_2 = 0$  となるように時間軸  $t$  の基準を変換し、その変換後

の標準反応波形に対して数値計算を行った (図 24, 81 頁参照)。

i)  $t_1' \leq t \leq 0$  (sec) のとき

$K_1$  において,  $K_1 = 1.001$  から  $K_1 = 3.000$  まで 0.001 ずつ加算し, そのいずれかが最適値の  $K_1$  であるとして  $K_1$  を動かした。 $C_1$  において,  $C_1 = 0.000$  から,  $C_1 = -u/2$  よりは小さくならない最小値になるまで  $-0.001$  ずつ加算し, そのいずれかが最適値の  $C_1$  であるとして  $C_1$  を動かした。 $x(t) = C_1$  となる  $t$  を  $t = t_\alpha$  とすると,  $t_s' < t_\alpha < t_1'$  である。 $t_\alpha$  において,  $t_\alpha = t_s'$  から  $t_\alpha = t_1'$  まで 0.001 ずつ加算し, そのいずれかが最適値の  $t_\alpha$  であるとして  $t_\alpha$  を動かした (図 24, 81 頁参照)。ここで  $\alpha_1$  は,

$$\begin{aligned} C_1 &= C_1 + K_1 E_1 e^{-\alpha_1 t_\alpha} - E_1 e^{-K_1 \alpha_1 t_\alpha} \\ 0 &= E_1 e^{-\alpha_1 t_\alpha} (K_1 - e^{-(K_1-1) \alpha_1 t_\alpha}) \end{aligned}$$

により

$$\alpha_1 = \frac{\log_e K_1}{t_\alpha (1 - K_1)}$$

が求められる。また  $u = C_1 + (K_1 - 1) E_1$  であるため

$$E_1 = \frac{u - C_1}{K_1 - 1}$$

と求められる。すなわち,  $K_1, C_1, t_\alpha$  を動かしてその組み合わせを決め, それに対して  $\alpha_1, E_1$  を上式により算出した。0.02sec 間隔の各時刻において, ここで求めた  $C_1, E_1, K_1, \alpha_1$  によって決められる  $x(t)$  と時間軸の基準を変換した実測値に基づく標準反応波形の両者の波形間で各時刻において差分を求め, その平方和が最小になる  $C_1, E_1, K_1, \alpha_1$  のときの  $x(t)$  を瞳孔筋運動のモデル式として示される  $x(t)$  の数値計算の結果とした。

ii)  $t_0' \leq t \leq t_1'$  (sec) のとき

実測データとしての標準反応波形は, この時刻の範囲において  $t = t_0'$  で微分係数が 0 であり, その後は単調増加が認められる。この時点では  $t_0'$  の値は算出されておらず,  $t_0'$  は数値計算の対象としている。この  $t_0' \leq t \leq t_1'$  のときは瞳孔筋運動において一定の力が作用するとし,

$$x(t) = a_0 (t - t_0')^2$$

により表すことができる。 $a_0$  を定数とすると  $x(t)$  の第 2 次導関数として表される  $x(t)$  の加速度  $x''(t)$  は,  $x''(t) = 2a_0$  で一定となり,  $a_0 > 0$  を満たすとする。i) の  $t_1' \leq t \leq 0$  のときの関数  $x(t)$  との連続性を考えて, i) の結果から,  $x(t_1'), x'(t_1')$  の具体的な値が求

まるので、それらの値を代入すると

$$x(t_1') = a_0 (t_1' - t_0')^2, \quad x'(t_1') = 2a_0 (t_1' - t_0')$$

となり、 $a_0$  および  $t_0'$  を未知数とする2つの式が得られる。ここでは  $t_1' \leq t \leq 0$  における  $x(t)$  の第1次導関数  $x'(t)$  は

$$x'(t) = -K_1 \alpha_1 E_1 (e^{-\alpha_1 t} - e^{-K_1 \alpha_1 t})$$

で表されることを用いている。この連立方程式を解くことにより、 $a_0$ 、 $t_0'$  を算出し、それを係数とする  $x(t)$  を瞳孔筋運動のモデル式として示される  $x(t)$  とした。

iii)  $0 \leq t \leq 2.5 - t_2$  (sec) のとき

$K_2$  において、 $K_2 = 1.001$  から  $K_2 = 3.000$  まで 0.001 ずつ加算し、そのいずれかが最適値の  $K_2$  であるとして  $K_2$  を動かした。 $t \rightarrow \infty$  で  $x(t) \rightarrow C_2$  より、実測データとしての標準反応波形の  $t = 2.5 - t_2$  (sec) の値を  $C_2$  とした。 $0 < t < 2.5 - t_2$  を満たすある時刻  $t$  において  $x(t)$  は変曲点を取り、このときの  $t$  を  $t = t_\beta$  とすると  $0 < t_\beta < 2.5 - t_2$  である。 $t_\beta$  において  $t_\beta = 0.000$  から  $t_\beta = 2.500 - t_2$  まで 0.001 ずつ加算し、そのいずれかが最適値の  $t_\beta$  であるとして  $t_\beta$  を動かした (図 24, 81 頁参照)。ここで  $x(t)$  の第2次導関数  $x''(t)$  は

$$x''(t) = K_2 \alpha_2^2 E_2 (e^{-\alpha_2 t} - K_2 e^{-K_2 \alpha_2 t})$$

となり、 $x''(t_\beta) = 0$  とすると、

$$\alpha_2 = \frac{\log_e K_2}{t_\beta (K_2 - 1)}$$

が求められる。また  $u = C_2 + (K_2 - 1) E_2$  であるため

$$E_2 = \frac{u - C_2}{K_2 - 1}$$

と求められる。すなわち、 $C_2$  は1つに決められ、 $K_2$ 、 $t_\beta$  を動かしてその組み合わせを決め、それらに対して  $\alpha_2$ 、 $E_2$  を上式より算出した。0.02sec 間隔の各時刻においてここで求めた  $C_2$ 、 $E_2$ 、 $K_2$ 、 $\alpha_2$  によって決められる  $x(t)$  と時間軸の基準を変換した実測値に基づく標準反応波形の両者の波形間で各時刻において差分を求め、その平方和が最小になる  $C_2$ 、 $E_2$ 、 $K_2$ 、 $\alpha_2$  のときの  $x(t)$  を瞳孔筋運動のモデル式として示される  $x(t)$  の数値計算の結果とした。

(5) 数値計算の対象およびその結果に基づく分析

上記に示した方法に基づき、要約上位群、要約中位群、要約下位群において、その各群の代表値としての要約縮瞳率および21か所の刺激部位に対するモデル式の算出を行った。さらに要約縮瞳率の値が任意に与えられたときに、その要約縮瞳率に対応する換算縮瞳率が反応波形として示されるときモデル式の計算方法についても具体的に提示を行った。標準反応波形を求める際に加算平均処理の対象としなかった残り54眼の実測データは、モデル式の計算結果を利用した上で、モデル式との差分波形を算出し、その分析結果および新たな利用法について検討を行った。

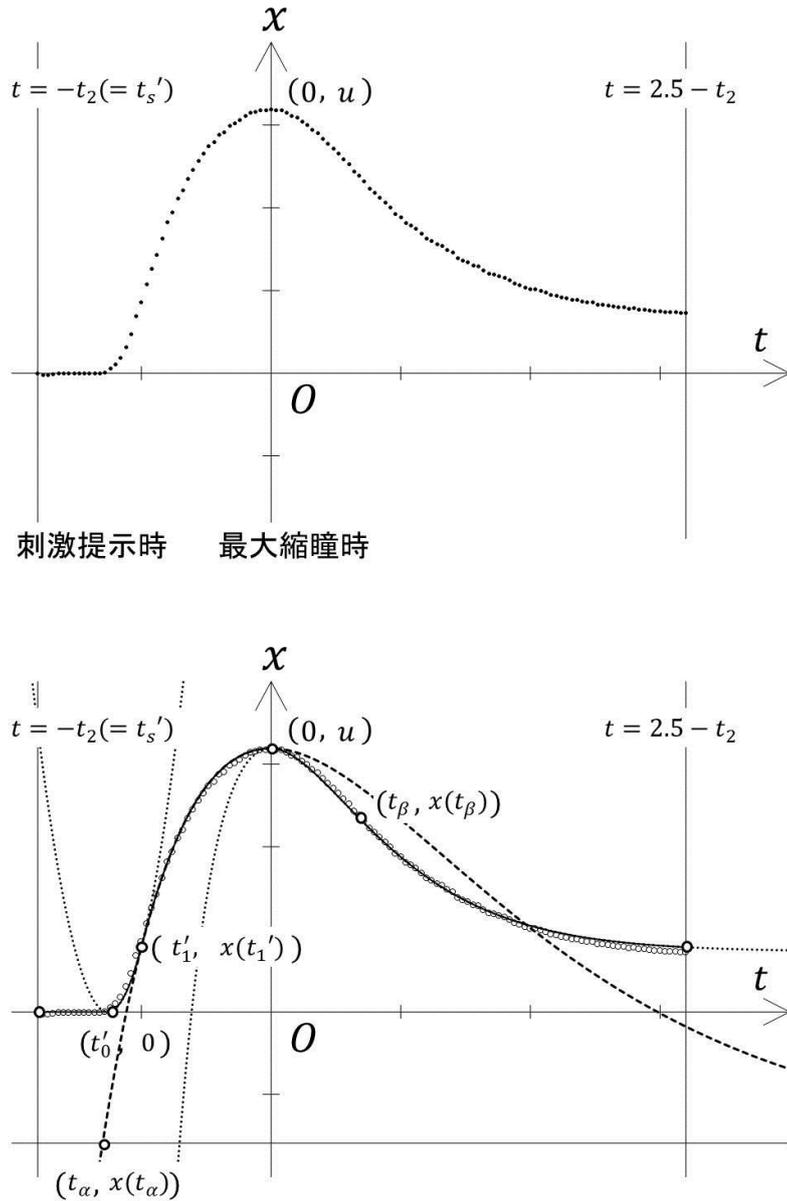


図 24  $x = x(t)$  の数値計算処理における主要点

上図，下図いずれも，縦軸の  $x$  は図 23 (75 頁参照) の  $x$  軸に相当し，光刺激 onset 時の瞳孔径を基準とした瞳孔径の変位を示す。横軸の  $t$  は変位最大時 ( $x = u$ ) を 0sec とした時刻 (sec) を示す。

上図は数値計算の対象とした加算平均処理後の実測データ (標準反応波形) の 1 例であり，下図は上図のデータに対して導出された瞳孔筋運動のモデル式  $x = x(t)$  である。数値計算で処理の対象とした主要な点は○で示した。まず i), ii), iii) の各条件において， $x(t)$  の時刻の区間を限定せずに連続関数として示し，その上で各条件の時刻に対応する部分を実線に修正し直した。すなわち，最終的な計算結果としての  $x = x(t)$  は下図の実線により示される。

### 第3節 結果 (研究4)

#### (1) 数値計算における瞳孔筋運動のモデル式の導出結果

算出結果としての瞳孔筋の時系列運動のモデル式は光刺激 onset 時の瞳孔径を 1 としたときの瞳孔径の相対値  $y = y(t)$  として以下に示す。ここで  $y(t)$  は、光刺激 onset 時が  $t = 0$  になるように再度変換し直した式とした。すなわち  $y(t)$  は、 $y(t) = 1 - x(t - t_2)$  として表される。その必要性からまず  $t_0 = t_0' + t_2$ ,  $t_1 = t_1' + t_2$  により  $t_0, t_1$  の算出を行った。 $y = y(t)$  は、光刺激 onset 時を基準とした時刻  $t$  ( $0 \leq t \leq 2.5$ ) (sec) をパラメータとし、以下のような 4 区間の時刻において場合分けをした関数式により示される。

$$\begin{aligned}
 & \textcircled{1} \quad 0 \leq t < t_0 \text{ (sec) のとき} \\
 & \quad y(t) = 1 \\
 & \textcircled{2} \quad t_0 \leq t < t_1 \text{ (sec) のとき} \\
 & \quad y(t) = 1 - a_0(t - t_0)^2 \\
 & \textcircled{3} \quad t_1 \leq t < t_2 \text{ (sec) のとき} \\
 & \quad y(t) = 1 - C_1 - K_1 E_1 e^{-\alpha_1(t-t_2)} + E_1 e^{-K_1 \alpha_1(t-t_2)} \\
 & \textcircled{4} \quad t_2 \leq t \leq 2.5 \text{ (sec) のとき} \\
 & \quad y(t) = 1 - C_2 - K_2 E_2 e^{-\alpha_2(t-t_2)} + E_2 e^{-K_2 \alpha_2(t-t_2)}
 \end{aligned}
 \tag{27}$$

となり、いずれの時刻  $t_0, t_1, t_2$  においても関数  $y(t)$  は連続し、 $0 \leq t \leq 2.5$  (sec) に対する 1 つの反応波形として示される。ここで要約上位群は、その代表値としての要約縮瞳率を  $S_F$  とし、 $y(t)$  において  $y(t) = F_k(t)$  とした ( $k = 1, 2, \dots, 21$ )。同様に要約中位群は要約縮瞳率  $S_G$  に対して  $y(t) = G_k(t)$ 、要約下位群は要約縮瞳率  $S_H$  に対して  $y(t) = H_k(t)$  とした ( $k = 1, 2, \dots, 21$ )。これらの  $k = 1, 2, \dots, 21$  は、研究 1 において既に定義を行っている刺激部位の付番に対応し、対象眼が左眼であるときの網膜部位を基準とした付番である。

各群の代表値としての要約縮瞳率は、 $S_F = 27.84$ ,  $S_G = 21.15$ ,  $S_H = 13.73$  であった。表 5, 表 6, 表 7 (83~85 頁参照) は、これらの 3 群の 21 か所のすべての刺激部位における  $y(t)$  の数値計算の結果を各刺激部位  $k = 1, 2, \dots, 21$  に対して示す。

表5 要約上位群  $y(t) = F_k(t)$  ( $S_F = 27.84$ ) の数値計算の結果

	$k = 1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 4$	$k = 5$	$k = 6$	$k = 7$
$t_0$	0.270	0.277	0.232	0.279	0.219	0.237	0.262
$t_1$	0.400	0.400	0.420	0.400	0.440	0.420	0.400
$t_2$	0.900	0.860	0.860	0.860	0.840	0.900	0.860
$\alpha_0$	4.731	4.828	2.741	4.594	2.255	3.154	4.407
$C_1$	-0.159	-0.144	-0.137	-0.134	-0.135	-0.162	-0.152
$E_1$	478.032	432.795	414.947	402.491	405.281	486.756	456.574
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	1.538	1.666	1.652	1.669	1.747	1.535	1.647
$C_2$	0.073	0.055	0.063	0.049	0.051	0.084	0.068
$E_2$	246.032	233.795	214.947	219.491	219.281	240.756	236.574
$K_2$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_2$	3.582	3.519	3.702	3.815	3.772	3.332	3.495
	$k = 8$	$k = 9$	$k = 10$	$k = 11$	$k = 12$	$k = 13$	$k = 14$
$t_0$	0.283	0.254	0.275	0.275	0.266	0.297	0.254
$t_1$	0.380	0.400	0.400	0.420	0.420	0.400	0.440
$t_2$	0.840	0.840	0.820	0.900	0.860	0.860	0.840
$\alpha_0$	6.443	3.784	4.439	4.239	3.789	5.858	2.846
$C_1$	-0.142	-0.136	-0.127	-0.161	-0.147	-0.139	-0.133
$E_1$	427.913	408.617	381.319	483.332	441.279	418.406	400.513
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	1.703	1.703	1.804	1.576	1.691	1.694	1.794
$C_2$	0.061	0.049	0.054	0.078	0.066	0.053	0.053
$E_2$	224.913	223.617	0.299	244.332	228.279	4.439	214.513
$K_2$	1.001	1.001	1.669	1.001	1.001	1.051	1.001
$\alpha_2$	3.675	3.716	2.911	3.365	3.582	3.340	3.447
	$k = 15$	$k = 16$	$k = 17$	$k = 18$	$k = 19$	$k = 20$	$k = 21$
$t_0$	0.292	0.237	0.255	0.242	0.311	0.263	0.213
$t_1$	0.420	0.440	0.420	0.440	0.400	0.420	0.440
$t_2$	0.820	0.900	0.880	0.840	0.840	0.860	0.980
$\alpha_0$	4.484	2.761	3.273	2.612	6.623	3.061	2.484
$C_1$	-0.126	-0.159	-0.142	-0.133	-0.128	-0.121	-0.183
$E_1$	379.783	478.424	427.907	400.290	385.089	363.220	552.742
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	1.882	1.572	1.615	1.778	1.785	1.688	1.349
$C_2$	0.045	0.076	0.060	0.051	0.052	0.044	0.120
$E_2$	208.783	0.187	225.907	216.290	205.089	198.220	249.742
$K_2$	1.001	2.305	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_2$	3.411	2.379	3.582	3.532	3.635	3.758	3.447

表6 要約中位群  $y(t) = G_k(t)$  ( $S_G = 21.15$ ) の数値計算の結果

	$k = 1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 4$	$k = 5$	$k = 6$	$k = 7$
$t_0$	0.230	0.250	0.263	0.274	0.312	0.258	0.266
$t_1$	0.420	0.420	0.400	0.400	0.400	0.420	0.400
$t_2$	0.900	0.840	0.820	0.820	0.800	0.860	0.840
$a_0$	2.259	2.532	3.163	3.349	5.325	3.063	3.539
$C_1$	-0.122	-0.108	-0.101	-0.096	-0.093	-0.126	-0.113
$E_1$	367.629	324.727	304.458	288.972	280.532	379.888	340.980
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	1.528	1.741	1.788	1.804	1.952	1.683	1.720
$C_2$	0.057	0.041	0.043	0.033	0.038	0.055	0.053
$E_2$	0.295	175.727	160.458	159.972	149.532	198.888	174.980
$K_2$	1.639	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_2$	3.056	3.621	3.874	3.772	3.786	3.458	3.675
	$k = 8$	$k = 9$	$k = 10$	$k = 11$	$k = 12$	$k = 13$	$k = 14$
$t_0$	0.279	0.248	0.229	0.281	0.297	0.320	0.252
$t_1$	0.400	0.420	0.420	0.400	0.400	0.400	0.440
$t_2$	0.820	0.800	0.800	0.900	0.860	0.820	0.840
$a_0$	3.836	2.416	1.984	4.088	4.589	6.257	2.005
$C_1$	-0.105	-0.098	-0.093	-0.124	-0.109	-0.102	-0.094
$E_1$	315.383	295.890	280.581	372.352	328.348	306.441	285.598
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	1.811	1.897	1.868	1.550	1.694	1.879	1.794
$C_2$	0.045	0.032	0.034	0.060	0.045	0.037	0.026
$E_2$	165.383	165.890	0.200	2.269	174.348	167.441	0.468
$K_2$	1.001	1.001	1.766	1.083	1.001	1.001	1.354
$\alpha_2$	3.648	3.648	2.912	3.625	3.966	3.557	3.582
	$k = 15$	$k = 16$	$k = 17$	$k = 18$	$k = 19$	$k = 20$	$k = 21$
$t_0$	0.277	0.273	0.254	0.296	0.339	0.317	0.304
$t_1$	0.440	0.420	0.440	0.400	0.420	0.420	0.400
$t_2$	0.840	0.880	0.860	0.840	0.780	0.820	0.940
$a_0$	2.261	3.243	2.177	4.126	6.164	3.940	5.978
$C_1$	-0.088	-0.121	-0.105	-0.096	-0.090	-0.085	-0.147
$E_1$	264.567	363.445	315.309	289.559	270.133	255.332	443.000
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	1.827	1.636	1.720	1.763	2.163	1.922	1.470
$C_2$	0.031	0.062	0.036	0.024	0.036	0.031	0.088
$E_2$	145.567	180.445	1.351	0.242	144.133	139.322	208.000
$K_2$	1.001	1.001	1.129	1.700	1.001	1.001	1.001
$\alpha_2$	4.063	3.758	3.471	3.032	3.743	4.014	3.470

表 7 要約下位群  $y(t) = H_k(t)$  ( $S_H = 13.73$ ) の数値計算の結果

	$k = 1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 4$	$k = 5$	$k = 6$	$k = 7$
$t_0$	0.234	0.290	0.259	0.286	0.305	0.317	0.292
$t_1$	0.460	0.420	0.440	0.420	0.440	0.400	0.420
$t_2$	0.880	0.820	0.800	0.800	0.760	0.860	0.820
$a_0$	1.292	2.369	1.422	1.876	1.818	4.771	2.527
$C_1$	-0.082	-0.068	-0.060	-0.054	-0.047	-0.087	-0.071
$E_1$	246.143	204.724	180.767	163.137	142.671	262.216	213.952
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	1.671	1.879	1.971	1.960	2.277	1.723	1.882
$C_2$	0.041	0.020	0.019	0.014	0.021	0.041	0.029
$E_2$	123.143	0.434	101.767	0.827	74.671	134.216	113.952
$K_2$	1.001	1.269	1.001	1.115	1.001	1.001	1.001
$\alpha_2$	3.758	3.256	3.815	3.519	3.859	3.648	3.844

	$k = 8$	$k = 9$	$k = 10$	$k = 11$	$k = 12$	$k = 13$	$k = 14$
$t_0$	0.278	0.221	0.291	0.318	0.285	0.274	0.304
$t_1$	0.420	0.440	0.400	0.420	0.440	0.440	0.440
$t_2$	0.800	0.840	0.800	0.840	0.840	0.860	0.800
$a_0$	2.013	0.980	2.451	3.761	1.852	1.517	1.879
$C_1$	-0.063	-0.022	-0.056	-0.083	-0.068	-0.001	-0.053
$E_1$	189.536	1.122	169.494	249.225	204.167	0.101	160.324
$K_1$	1.001	1.122	1.001	1.001	1.001	2.208	1.001
$\alpha_1$	1.945	1.804	1.915	1.841	1.837	1.333	2.052
$C_2$	0.025	0.023	0.014	0.032	0.025	0.016	0.016
$E_2$	101.536	0.115	0.265	134.225	0.510	0.053	0.145
$K_2$	1.001	1.799	1.375	1.001	1.218	3.000	1.630
$\alpha_2$	3.758	3.223	3.304	3.507	3.604	2.579	2.916

	$k = 15$	$k = 16$	$k = 17$	$k = 18$	$k = 19$	$k = 20$	$k = 21$
$t_0$	0.307	0.294	0.306	0.276	0.300	0.328	0.315
$t_1$	0.440	0.440	0.440	0.440	0.440	0.420	0.420
$t_2$	0.800	0.860	0.800	0.800	0.820	0.820	0.960
$a_0$	1.633	2.252	2.241	1.516	1.532	2.441	3.885
$C_1$	-0.045	-0.078	-0.063	-0.055	-0.047	-0.045	-0.107
$E_1$	135.848	234.990	189.387	166.709	141.703	135.507	321.137
$K_1$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_1$	2.057	1.775	2.052	2.003	1.948	1.945	1.459
$C_2$	0.018	0.030	0.025	0.016	0.019	0.018	0.056
$E_2$	72.848	126.990	101.387	95.709	75.703	72.507	158.137
$K_2$	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001	1.001
$\alpha_2$	4.271	3.582	3.772	3.815	4.327	4.346	3.621

(2) 数値計算の結果を利用した任意の要約縮瞳率に対するモデル式の計算法

対象眼の要約縮瞳率  $S$  が既に算出されている場合は、上記の各群で算出された代表値としての要約縮瞳率  $S_F$ ,  $S_G$ ,  $S_H$  および  $y(t) = F_k(t)$ ,  $y(t) = G_k(t)$ ,  $y(t) = H_k(t)$  ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の数値計算の結果を用いて、要約縮瞳率  $S$  に対する瞳孔筋運動のモデル式  $Y_k(t)$  ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) をすべての刺激部位に対して近似的に計算することができる。その計算式を要約縮瞳率  $S$  の値により場合分けをして以下に示す。すなわち  $Y_k(t)$  は

①  $S > S_G$  (%) のとき

$$Y_k(t) = 1 - \frac{(S_F - S)(1 - G_k(t)) + (S - S_G)(1 - F_k(t))}{S_F - S_G} \quad (k = 1, 2, \dots, 21) \dots\dots\dots (28)$$

②  $S \leq S_G$  (%) のとき

$$Y_k(t) = 1 - \frac{(S_G - S)(1 - H_k(t)) + (S - S_H)(1 - G_k(t))}{S_G - S_H} \quad (k = 1, 2, \dots, 21) \dots\dots\dots (29)$$

として表される。ここで  $S_F = 27.84$ ,  $S_G = 21.15$ ,  $S_H = 13.73$  (%) は定数として算出された要約縮瞳率であるため、対象眼の要約縮瞳率の  $S$  (%) の値、左眼の網膜部位に対応させた刺激部位を表す  $k$  の値 ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) に関わらず同一の値が計算の際に用いられる。

図 25 (87 頁参照) は、研究 1 の刺激部位  $k = 21$  (中心 0 度) のモデル式、すなわち  $y(t) = F_{21}(t)$ ,  $y(t) = G_{21}(t)$ ,  $y(t) = H_{21}(t)$  の (27) 式において表される反応波形を代表的に示す。上式において  $k = 21$  の対象眼のモデル式  $Y_{21}(t)$  では、これらの 3 式  $F_{21}(t)$ ,  $G_{21}(t)$ ,  $H_{21}(t)$  のうちの 2 式が用いられ、それが対象眼の要約縮瞳率  $S$  の値に対して内分、あるいは外分されて反応波形が算出されることになる。この算出方法は  $k = 1, 2, \dots, 20$  においても同様である。

(3) 実測値としての瞳孔反応波形と、それに対するモデル式

図 26 (88 頁参照) は、加算平均の対象としなかった 54 眼のうちの同一被検者の左眼 1 眼において、刺激部位  $k = 4$ ,  $k = 6$ ,  $k = 7$ ,  $k = 15$  の実測値としての瞳孔反応波形、それに対して算出したモデル式の瞳孔反応波形、さらに両者間の差分波形 (実測値 - モデル式) を代表的に示す。また相関関係については、光刺激 onset 時を基準にした瞳孔径変化、すなわち  $1 - Y_k(t)$  ( $k = 4, 6, 7, 15$ ) として示される上に凸の山型の瞳孔反応波形について、実測値とモデル式の間で相関係数の算出を行った。この図 26 (88 頁参照) の対象眼では、要約縮瞳率は  $S = 29.11$  (%)、縮瞳率偏差は  $N(S) = 3.71$  であった。

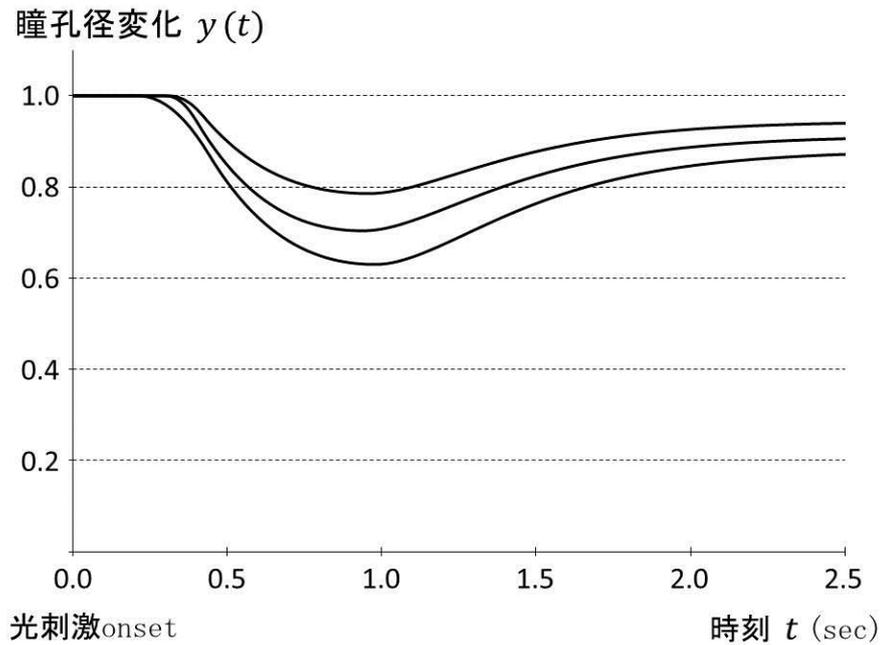


図 25 刺激部位  $k = 21$  (中心 0 度) における瞳孔反応波形のモデル式

図の 3 つの実線は中心 0 度における対光反射時の瞳孔反応波形のモデル式を示す。縦軸は光刺激 onset 時の瞳孔径を基準とした瞳孔径の相対値であり、横軸は光刺激 onset 時を 0sec とした時刻 (sec) である。

要約縮瞳率の値が大きい最も下側に示す実線がモデル式として計算された  $F_{21}(t)$  (要約縮瞳率  $S_F = 27.84$ ) の瞳孔反応波形である。その 1 つ上側に示す実線が  $G_{21}(t)$  (要約縮瞳率  $S_G = 21.53$ )、さらに上側の最も上側に示す実線が  $H_{21}(t)$  (要約縮瞳率  $S_H = 13.73$ ) の瞳孔反応波形である。

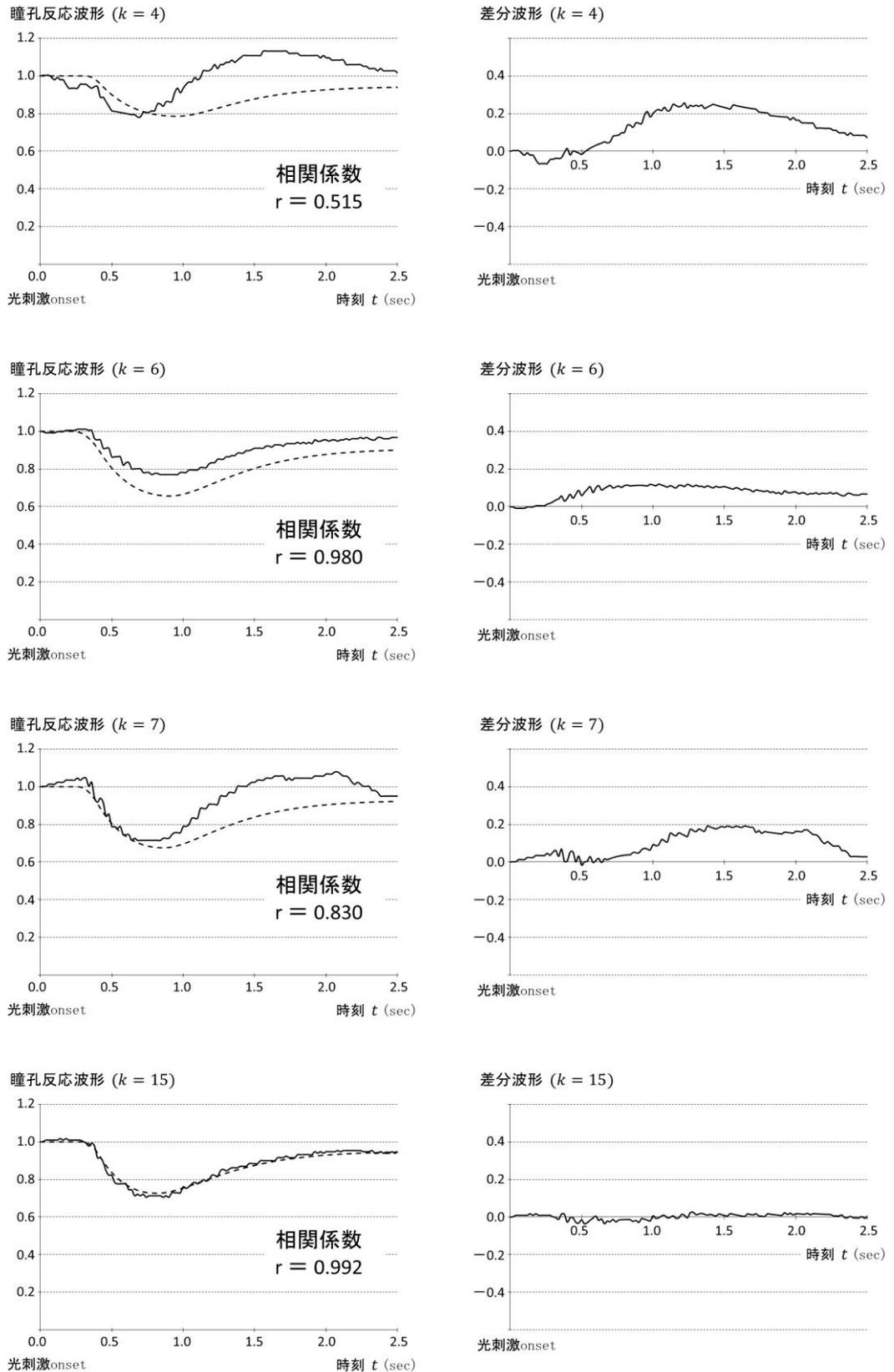


図 26 実測値としての瞳孔反応波形とモデル式の波形の比較

同一の対象眼（左眼）において刺激部位  $k = 4, 6, 7, 15$  の各反応波形を示す。各段の左側の図では、実線が実測値としての瞳孔反応波形を示し、破線がモデル式の波形を示す。

#### 第4節 考察（研究4）

##### (1) 瞳孔反応波形のモデル式の計算結果が得られるまでの数値計算の概要

本研究（研究4）では研究1において瞳孔視野測定を行った114眼のうち縮瞳率偏差が小さい60眼を利用して、対光反射時の瞳孔反応波形のモデル式を計算する数値計算のアルゴリズムを新たに考案し、その算出を行った。瞳孔筋運動の数理モデルでは、マクスウェルの運動方程式に帰着させることによりその記述を行った。対光反射時の瞳孔反応波形のモデル式は、本研究（研究4）の数値計算の結果および対象眼の要約縮瞳率の計算結果を用いることですべての刺激部位に対して時刻  $t$  をパラメータとする関数として記述することが可能になった。すなわち本研究（研究4）における瞳孔反応波形のモデル化の長所は、個々の対象眼の単一の要約縮瞳率の算出値だけが分かれば、表5、表6、表7（83～85頁参照）に示す数値計算の結果および(27)式、(28)式、(29)式を適用することにより、要約縮瞳率の値の大小を問わず個々の対象眼の21か所すべての刺激部位における瞳孔反応波形の数式を具体的に提示できることにある。この観点が従来の生体工学研究<sup>30～32</sup>において報告されてきた多くのアプローチとの大きな違いであり、瞳孔視野の個体間変動が大きい特性についても考慮を行っている。また測定で用いる瞳孔視野計および刺激サイズ、刺激部位、刺激提示方法等の測定条件が異なる場合においても本研究（研究4）の数値計算の方法論自体を汎用的に活用することは十分に可能であり、表5、表6、表7（83～85頁参照）に対応する独自の数値計算の結果をデータベースとして確保しておけば、個々の対象眼の瞳孔反応波形を測定が行われたすべての刺激部位において具体的な数式により記述することができる。図25（87頁参照）、図26（88頁参照）では本研究（研究4）においてモデル式として標準化した瞳孔反応波形のいくつかの具体例の提示を行っている。

##### (2) 考えられる瞳孔反応波形のモデル式の臨床的利用法

図26（88頁参照）では、実測値およびモデル式として示される瞳孔反応波形の組み合わせ4例および各例において算出された相関係数を示したが、この相関係数は反応波形の形状が対光反射時の瞳孔反応波形として標準的な波形であるかどうかを判定する上で有用な指標になると考えられる。それ以外の数量化の対象には実測値およびモデル式の瞳孔反応波形の両者間で囲まれる面積が考えられる。このときの面積の値は図26（88頁参照）の右側において示す差分波形と横軸の時間軸との両者間で囲まれる面積と等しい値である。しかしながら瞳孔視野では個体間変動が大きいことが研究1および眼科医療分野における先行研究<sup>24, 27, 44, 50～52</sup>において既に明らかにされており、瞳孔反応波形の形状の妥当性の評価は仮にこの面積を指標に用いたとしても適切な評価を行うことができない。このことは個体内で評価する場合にも当てはまり、図26（88頁参照）において示されている刺激部位  $k = 6$  および  $k = 15$  の分析結果はその典型例であると考えられる。すなわち瞳孔反応波

形の実測値の妥当性の評価では、モデル式と比べて相対的に縮瞳の度合いが小さい実測値の  $k = 6$  においても、反応波形としての妥当性を示す数値においては  $k = 15$  のときと同様に高い値が示される必要がある。その意味においても反応波形の形状の妥当性の評価では、この相関係数を有用な評価指標として位置づけることは十分に可能であり、相関係数の算出値を研究 1 の縮瞳率偏差の測定結果とともに提示すれば、再検査の意思決定<sup>66)</sup>を行う上での有用な判断材料になると考えられる。

次に図 26 (88 頁参照) の  $k = 7$  の実測値においては、光刺激 onset 時から一般的に  $y(t) = A \cdot t$  で示されるような線形波形が重畳し、その影響が反応波形の実測値として示されたと解釈することが可能である。この定数  $A$  は  $0 < t \leq 0.24$  (sec) の実測データに対し、回帰直線の計算で一般に用いられる方法を用いて算出することが可能であり、その後  $y(t) = A \cdot t$  を減算する補正処理を行い、再度縮瞳率の算出を行えば、若干ではあるが実測値としての縮瞳率の信頼性の向上につながると考えられる。しかし  $k = 4$  のような反応波形が測定されることもあり、この補正処理実施の意思決定をコンピュータによる完全な自動制御で行う場合には、縮瞳率の実測値としての信頼性がむしろ損なわれてしまう危険性があることも同時に配慮しておく必要がある。

本研究 (研究 4) における解析対象はすべて、研究 1 において瞳孔視野測定を行った健常若年者であった。その一方で Wilhelm ら<sup>49)</sup> は視野障害を有する患者の対光反射を測定し、その反応波形の解析結果の報告を行っている。本研究 (研究 4) の図 26 (88 頁参照) に示される対象眼を含めた健常若年者の反応波形と、Wilhelm ら<sup>49)</sup> が報告している視野障害を有する患者の反応波形との類似性あるいは相違性の定義およびその厳密的な判断は最終的には研究者の主観に頼らざるを得ない。本研究 (研究 4) では上記に示す相関係数算出の処理を含めて、反応波形の妥当性あるいは類似性を数量的に捉える方法を新たに考案することができた。

## 第6章 研究5

### 瞳孔視野測定における再現性の検討

#### 第1節 緒論（研究5）

瞳孔視野の個体間変動が大きいという特性は、先行研究<sup>21, 23, 44, 50~52)</sup>においても既に明らかにされている。研究1では健常若年者の両眼114眼の瞳孔視野測定を行い、瞳孔視野の個体の代表値を示す要約縮瞳率という評価指標を定義したが、その解析結果においても同様の傾向が示された。さらに瞳孔視野の個体内偏差を示す評価指標として、刺激部位における反応の凹凸の程度の数量化を行い、それを新たに縮瞳率偏差と定義した。この要約縮瞳率と縮瞳率偏差の両評価指標間では独立的な関係性が証明され、研究1において眼科臨床の2次元追跡評価の可能性が示唆される瞳孔視野測定の新しい評価法を考案することができた。その上で研究2では高齢者眼の瞳孔視野測定データを利用し、研究1で考案した瞳孔視野測定の評価法を利用して、その緑内障性視野障害の検出力を検討するスクリーニング実験を行った。

研究2のスクリーニング実験では一定の成果が得られたが、緑内障性視野障害の検出力の検討は瞳孔視野測定の再現性の問題が未解明のままで行っている。また先行研究<sup>21, 23, 44, 50~52)</sup>においても瞳孔視野の個体内変動の特性でもある再現性の問題については具体的な検討が行われていない。いずれにしても研究1において考案した縮瞳率偏差は瞳孔視野測定検査の実用化につながる有用な評価指標として期待される。その一方で、研究1の解析結果では縮瞳率偏差の標準偏差がその個体間平均値の3分の1以上の値であることが示された。また研究2のスクリーニング実験の結果では、眼科臨床での実用に耐えうる緑内障性視野障害の検出力の結果として改善の余地があることが示唆された。

瞳孔視野測定検査の実用化を念頭に置くとき、瞳孔視野測定における再現性の問題は、瞳孔視野測定検査の方法および結果の信頼性確保の問題とも深く関わらざるを得ず、再現性の特性の観察および検討は必要不可欠である。さらに瞳孔視野測定の再現性に関し、実測データあるいは解析結果が確保されていれば、それらが緑内障性視野障害の検出力の向上を検討する上での有用な基礎資料になることは十分に期待される。

そこで本研究（研究5）では、健常若年者4名を対象として瞳孔視野測定の再現性検査を行った。研究1の解析結果では、健常眼において個々に異なる反応の代表値が存在することが示された。それと同時に研究1の縮瞳率の個体間平均値においては、中心0度の反応量が最も大きいことが示された。また研究1の結果に対して追解析を行うと、各刺激部位における実測値としての縮瞳率と換算縮瞳率の差の絶対量では21か所の刺激部位間では中心0度が最も大きいことが示された（図27, 92頁参照）。本研究（研究5）の測定デ

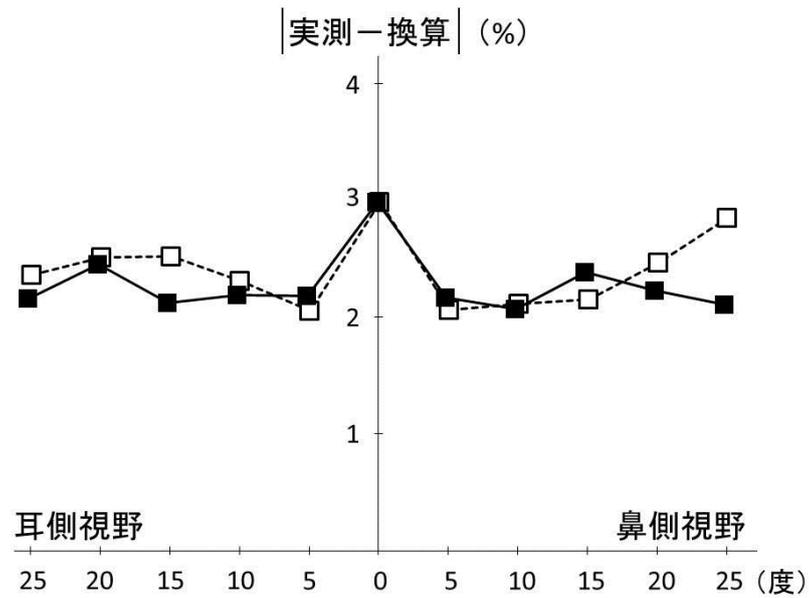


図 27 健常若年者における実測値としての縮瞳率と換算縮瞳率の差の絶対量

研究 1 の健常若年者 57 名の両眼 114 眼において、縮瞳率偏差の計算過程で算出される実測値としての縮瞳率と換算縮瞳率の差の絶対量を各刺激部位に対して示す。これらの解析値では 21 か所の刺激部位において両眼間で網膜部位を対応させている。□は上半視野の個体間平均値、■は下半視野の個体間平均値である。図の縦軸の |実測-換算| の表記は実測値としての縮瞳率と換算縮瞳率の差の絶対量を示し、横軸は刺激部位の偏心度を示す。上半視野の鼻側 25 度の |実測-換算| (%) は 2.8% であったが、網膜中心窩への刺激部位である中心 0 度の |実測-換算| (%) は 3.0% であり、21 か所の刺激部位間では最も大きい値が示された。

ザインではこの前処理としての分析結果に着目し、研究1の方法に対して変更を加え、中心0度における光刺激の提示回数を研究1の2回から16回に増やし、刺激部位数は21か所から9か所に減らして瞳孔視野測定を行った。再現性の検討においてはまず、研究1において得られた統計解析の結果および縮瞳率偏差の計算法の考え方を本研究（研究5）においても同様に適用することを考えて、研究1の解析結果に基づいて9か所の刺激部位に対する統計解析値（表9, 98頁参照）の算出を行った。これらの統計解析値を利用した上で再現性として示される瞳孔視野の個体内変動の分析および検討を行った。

## 第2節 方法（研究5）

### (1) 対象

分析対象は、屈折異常以外に眼疾患のない健常若年者4名であり、左眼2眼、右眼2眼の計4眼であった。各被検者において左眼、右眼のいずれか1眼を測定対象とし、各眼の被検者は相異なっている。本研究（研究5）では分析対象とした4眼に対して左眼2眼をL1, L3, 右眼2眼をR2, R4とし、その年齢および性別は、L1は22歳男性、L3は21歳男性、R2は20歳女性、R4は20歳女性として振り分けた。

### (2) 測定機器および測定条件

瞳孔視野測定には、前田<sup>28)</sup>が開発した液晶ディスプレイを利用した瞳孔視野計を用いた。光刺激の提示は、45, 135, 225, 315度方向の偏心度0, 10, 20度の計9か所とした（図28, 94頁参照）。1回の測定では、光刺激の提示回数を計32回とした。そのうち最初の8回の提示は第1セッションとし、途中で中断をせずに測定を行い、後続の24回の提示は第2セッションとした。表8（95頁参照）は本研究（研究5）において用いた新たな測定デザインを具体的に示す。光刺激の形状、輝度、刺激パターンは研究1および研究2と同じ条件であった。すなわち光刺激は、白色円形で刺激サイズを4度、刺激輝度を350 cd/m<sup>2</sup>に設定し、刺激は、1周期100 msecの矩形パターンを4周期繰り返した。

各被検者に対して、この瞳孔視野測定を計12回繰り返して行った。各測定間の間隔は少なくとも24時間以上は確保し、詳細な測定日時の設定は行わなかった。繰り返し行う12回の測定が終了するまでに要した時間は6~8週間であった。

### (3) 対光反射の分析と縮瞳率の算出

本研究（研究5）において対光反射の分析および縮瞳率の算出に用いた方法は、研究1, 研究2と同様であった。すなわち、C言語によるプログラミング処理を用いて、瞬目等のアーチファクトの除去の上、縮瞳率の算出を行った。対象の健常若年者眼の縮瞳率を $C_R$

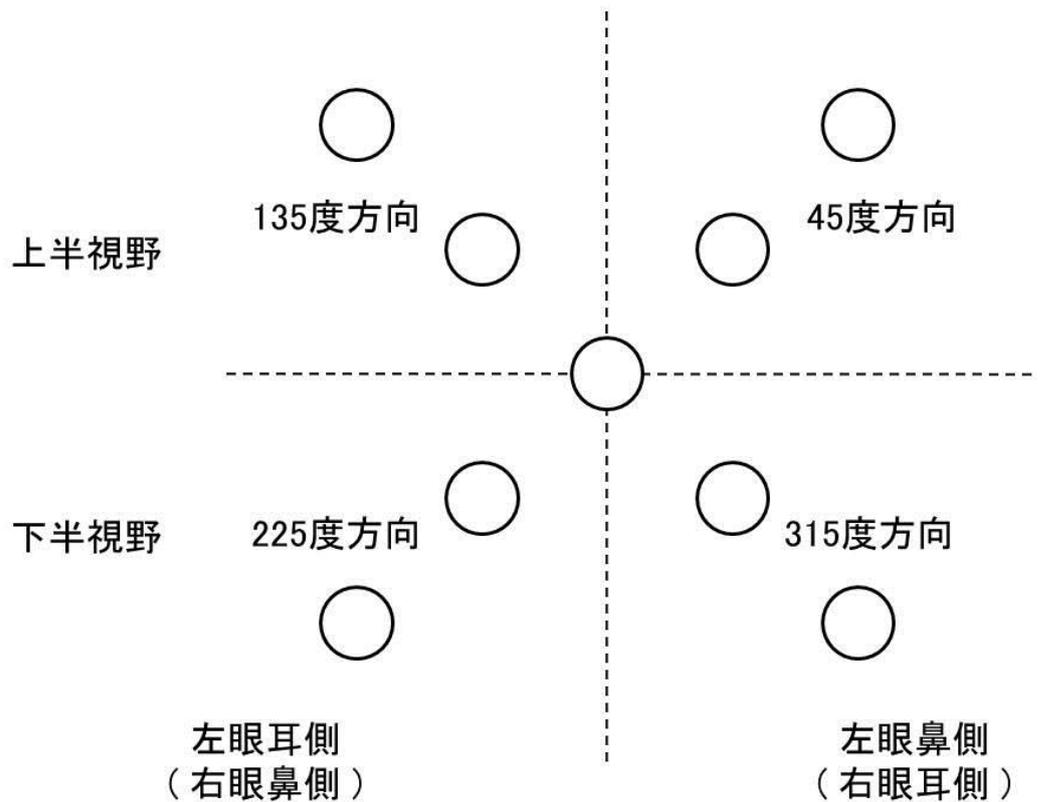


図 28 再現性検査における刺激提示位置

本研究（研究 5）の瞳孔視野測定のリピート検査で光刺激の提示を行った計 9 か所の刺激部位を示す。刺激の形状、提示位置およびその大きさは、この縮小図によって忠実に再現されている。光刺激は直径 4 度の円形の白色光で、隣り合う刺激の中心間の距離は 10 度であった。1 回の光刺激の提示はこのうちの 1 か所から行われた。光刺激の提示が行われな  
い背景の部分は、黒色で一定の輝度を示すが、その背景輝度は  $0.5\text{cd/m}^2$  であった。破線は上半視野と下半視野の境界、あるいは耳側視野と鼻側視野の境界を補助的に示す。

表 8 再現性検査において用いた光刺激提示の測定デザイン

提示(回目)	刺激部位と提示方法	提示回数
提示1回目 から 提示8回目 まで	中心0度 … 8回×1か所 中心0度のみで提示を行った。	8回 第1セッション
提示9回目 から 提示32回目 まで	中心0度 … 8回×1か所 45度方向 … 2回×2か所 135度方向 … 2回×2か所 225度方向 … 2回×2か所 315度方向 … 2回×2か所 これらの9か所の刺激部位で ランダムに提示を行った。	24回 第2セッション

(%) として、縮瞳率  $C_R$  (%) は研究 1, 研究 2 と同様に刺激提示時の瞳孔径を  $a$  (mm), 最大縮瞳時の瞳孔径を  $b$  (mm) としたとき,

$$C_R = \frac{a - b}{a} \cdot 100 \quad \dots\dots\dots (30)$$

で表される (11) 式, (17) 式と同様の縮瞳率の計算式を用いて算出を行った。左眼あるいは右眼の縮瞳率において, 9 か所すべての刺激部位に対して算出を行った。

#### (4) 9 か所の刺激部位に対する要約縮瞳率と縮瞳率偏差の算出

本研究 (研究 5) の 9 か所の刺激部位に対する要約縮瞳率は, まず対象眼 (左眼あるいは右眼) の 9 か所の各刺激部位の縮瞳率を  $C_R$  (%) として, 刺激部位の偏心度 10 度, 20 度の順に, 左眼 45 度方向 (右眼 135 度方向) では  $C_{R,1}$ ,  $C_{R,2}$  (%), 左眼 135 度方向 (右眼 45 度方向) では  $C_{R,3}$ ,  $C_{R,4}$  (%), 左眼 225 度方向 (右眼 315 度方向) では  $C_{R,5}$ ,  $C_{R,6}$  (%), 左眼 315 度方向 (右眼 225 度方向) では  $C_{R,7}$ ,  $C_{R,8}$  (%) と付番し, 中心 0 度の刺激部位では  $C_{R,9}$  (%) とした。対象眼 (左眼あるいは右眼) の 9 か所の刺激部位に対する要約縮瞳率  $S_R$  (%) は, 対象眼 (左眼あるいは右眼) の縮瞳率  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) を用いて,

$$S_R = \frac{1}{9} \sum_{k=1}^9 C_{R,k} \quad \dots\dots\dots (31)$$

により相加平均値を算出した。本研究 (研究 5) で対象とした各 4 眼の要約縮瞳率  $S_R$  (%) の算出は, 表 8 (95 頁参照) の第 2 セッションの測定において求めた縮瞳率  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) を用いた上で行った。

縮瞳率偏差では, 本研究 (研究 5) の再現性検査の対象眼 (左眼あるいは右眼) の 9 か所の刺激部位に対する要約縮瞳率の標準得点  $Z_R(S_R)$  において, 9 か所の刺激部位に対する要約縮瞳率  $S_R$  (%) の個体間平均値  $\mu_R'$  (%) および標準偏差  $\sigma_R'$  (表 9, 98 頁参照) を用いて,

$$Z_R(S_R) = \frac{S_R - \mu_R'}{\sigma_R'} \quad \dots\dots\dots (32)$$

により算出した。

この (32) 式では, 個体間平均値  $\mu_R'$  (%) および標準偏差  $\sigma_R'$  を用いているが, 研究 1 では健常若年者の両眼 114 眼に対し, 21 か所の刺激部位の縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) の算出を既に行っている。また本研究 (研究 5) の 9 か所の刺激部位はすべてその 21 か所のいずれかの刺激部位に該当する。そのため個体間平均値  $\mu_R'$  (%), および標準偏差  $\sigma_R'$  は, 研究 1 の 114 眼の測定データに対して (31) 式により 9 か所の刺激部位に対する要約縮瞳率  $S_R$  (%) の算出を行い, その上でこの 114 眼に対して求めた統計解析値である (表 9, 98 頁参照)。その一方で, 9 か所の各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値  $\mu_{R,k}$  (%) および標準偏差

$\sigma_{R,k}$  ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) (付番は縮瞳率  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) に 1 対 1 で対応) は, 研究 2 の表 4 (47 頁参照) においても偏心度 0 度, 10 度, 20 度の刺激部位の統計解析値として既に示されている。表 9 (98 頁参照) ではそれらの整理も兼ねて, 9 か所の刺激部位の縮瞳率およびその要約縮瞳率の統計解析値を具体的に示している。

換算縮瞳率  $T_{R,k}(S_R)$  (%) の付番は, 9 か所すべての刺激部位において対象眼 (左眼あるいは右眼) の縮瞳率  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) の付番と 1 対 1 で対応させ, (32) 式で計算された標準得点  $Z_R(S_R)$  に対して, 健常若年者の両眼 114 眼の統計解析値である各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値  $\mu_{R,k}$  (%) および標準偏差  $\sigma_{R,k}$  ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) (表 9, 98 頁参照) を用いて,

$$T_{R,k}(S_R) = \mu_{R,k} + Z_R(S_R) \cdot \sigma_{R,k} \quad (k = 1, 2, \dots, 9) \quad \dots\dots\dots (33)$$

により算出した。

対象眼 (左眼あるいは右眼) の縮瞳率偏差  $N_R(S_R)$  は, 対象眼 (左眼あるいは右眼) において (33) 式で計算された 9 か所の各刺激部位の換算縮瞳率  $T_{R,k}(S_R)$  (%) および実測値としての縮瞳率  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) を用いて,

$$N_R(S_R) = \frac{1}{9} \sum_{k=1}^9 \left| T_{R,k}(S_R) - C_{R,k} \right| \quad \dots\dots\dots (34)$$

により, 縮瞳率偏差  $N_R(S_R)$  を算出した。表 9 (98 頁参照) では健常若年者の両眼 114 眼において, (34) 式で示される 9 か所の刺激部位に対する縮瞳率偏差  $N_R(S_R)$  (平均値 ± 標準偏差) についても同様に統計解析値として示している。

#### (5) 再現性の分析

本研究 (研究 5) の測定条件では, 1 回の測定における刺激提示回数は計 32 回であり, そのうちの 16 回では中心 0 度の刺激部位から光刺激の提示が行われた。

1 回の測定において表 8 (95 頁参照) に示す第 1 セッションおよび第 2 セッションの中心 0 度からの 8 回の提示では, それぞれの 8 回の提示に対して中心 0 度の縮瞳率の測定内平均値の算出を行った。また第 2 セッションの 9 か所の刺激部位の縮瞳率  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) を用いて, (31) 式, (32) 式, (33) 式により中心 0 度の換算縮瞳率  $T_{R,9}(S_R)$  (%) の算出を行った。中心 0 度の縮瞳率ではこの両セッションを含む 16 回の提示に対する処理も行い, 16 回の光刺激提示に対して中心 0 度の縮瞳率の最大値と最小値の差の算出を行った。これらの一連の処理を各 4 眼の 12 回の測定に対して行った。

まず第 2 セッションの測定値から算出された 9 か所の刺激部位の縮瞳率  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) および要約縮瞳率  $S_R$  (%) の算出を, 各 4 眼の 12 回の測定に対して行った。

表 9 両眼 114 眼における 9 か所の刺激部位の各統計解析値

刺激部位	平均値 (%) ± 標準偏差	刺激部位	平均値 (%) ± 標準偏差
左眼45度方向 (右眼135度方向)		左眼225度方向 (右眼315度方向)	
10度 $\mu_{R,1} \pm \sigma_{R,1} = 21.02 \pm 6.37$		10度 $\mu_{R,5} \pm \sigma_{R,5} = 21.25 \pm 6.62$	
20度 $\mu_{R,2} \pm \sigma_{R,2} = 18.61 \pm 6.67$		20度 $\mu_{R,6} \pm \sigma_{R,6} = 18.47 \pm 6.71$	
左眼135度方向 (右眼45度方向)		左眼315度方向 (右眼225度方向)	
10度 $\mu_{R,3} \pm \sigma_{R,3} = 22.10 \pm 6.77$		10度 $\mu_{R,7} \pm \sigma_{R,7} = 20.34 \pm 6.68$	
20度 $\mu_{R,4} \pm \sigma_{R,4} = 19.11 \pm 6.60$		20度 $\mu_{R,8} \pm \sigma_{R,8} = 17.31 \pm 6.80$	
		中心0度 $\mu_{R,9} \pm \sigma_{R,9} = 28.93 \pm 6.52$	
要約縮瞳率 $\mu_{R'} \pm \sigma_{R'} = 20.79 \pm 5.97$		縮瞳率偏差 = $2.28 \pm 0.88$	

詳細な再現性の観察では、縮瞳率偏差  $N_R(S_R)$  を評価指標に用いて検討を行った。この縮瞳率偏差を求める上で必要となる要約縮瞳率  $S_R$  (%) および換算縮瞳率  $T_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) では、9か所の各刺激部位において、測定1回目から測定  $M$  回目 ( $M = 1, 2, \dots, 12$ ) までの累積測回数  $M$  回に対する縮瞳率の測定間平均値  $C_{R,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) を算出し、それらに対して(31)式、(32)式、(33)式、(34)式により縮瞳率偏差  $N_R(S_R)$  の算出を行った。

### 第3節 結果 (研究5)

#### (1) 12回の測定における縮瞳率の個体内変動

表10(100頁参照)は、本研究(研究5)の測定回数12回の再現性検査における要約縮瞳率と中心0度の縮瞳率の対象眼4眼の分析結果を具体的な数値を用いて示す。各分析対象の項目において、各眼の12回の測定に対する最小値および最大値は、(最小値～最大値)として示し、その12回の測定間平均値および標準偏差は、平均値±標準偏差として示している。

12回の測定の要約縮瞳率  $S_R$  (%) (測定間平均値±標準偏差)は、L1は  $19.5 \pm 2.6\%$ 、L3は  $9.9 \pm 2.6\%$ 、R2は  $21.6 \pm 4.0\%$ 、R4は  $14.7 \pm 4.2\%$ であった。本研究(研究5)の再現性検査では、標準偏差の値として示される測定間のばらつきを含め、12回の測定全体において要約縮瞳率の値が大きく異なる4眼が測定対象とされたことが明らかにされた。

表10(100頁参照)の(最小値～最大値)の分析値に基づき最大値(%)－最小値(%)として計算される差分値(%)を12回の測定に対する測定間の変動範囲(%)と定義すると、対象眼4眼に対する要約縮瞳率  $S_R$  (%)の変動範囲(%)は、7.9%(L1)～14.0%(R2)であった。同様に対象眼4眼に対する中心0度の縮瞳率(%)の変動範囲(%)は、第1セッションは4.7%(L3)～12.1%(R4)、第2セッションは6.9%(L3)～13.6%(R2)、換算縮瞳率(%)は8.6%(L1)～15.3%(R2)であった。

12回の測定の中心0度の縮瞳率の測定間平均値において、表10(100頁参照)の第1セッション縮瞳率(%) (中心0度縮瞳率8回)の平均値と第2セッション縮瞳率(%) (中心0度縮瞳率8回)の平均値の分析値に基づき、第2セッション縮瞳率(%)－第1セッション縮瞳率(%)として計算される差分値により両者を比較すると、第1セッションの8回の連続提示(表8, 95頁参照)における縮瞳率を基準として、L1は0.2%、L3は-1.7%、R2は3.3%、R4は0.9%の増加があった。同様に表10(100頁参照)の第1セッション縮瞳率(%) (中心0度縮瞳率8回)の平均値と換算縮瞳率(%) (中心0度縮瞳率)の分析値に基づき、換算縮瞳率(%)－第1セッション縮瞳率(%)として計算される差分値により両者を比較すると、第1セッションの8回の連続提示(表8, 95頁参照)における縮瞳率を基準として、L1は1.3%、

表 10 測定回数 12 回の再現性検査における要約縮瞳率と中心 0 度の縮瞳率の分析結果

対象眼 L1			対象眼 R2		
分析対象	平均値±標準偏差 (最小値～最大値)		分析対象	平均値±標準偏差 (最小値～最大値)	
要約縮瞳率 $S_R$ (%)	19.50±2.59	(15.40～23.32)	要約縮瞳率 $S_R$ (%)	21.57±4.00	(12.29～26.32)
標準得点 $Z_R(S_R)$ (要約縮瞳率に対して)	-0.22±0.43	(-0.90～0.42)	標準得点 $Z_R(S_R)$ (要約縮瞳率に対して)	0.13±0.67	(-1.42～0.93)
第1セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	26.23±3.07	(20.90～31.87)	第1セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	23.91±2.69	(17.71～27.65)
第2セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	26.47±2.61	(22.75～30.79)	第2セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	27.23±3.71	(18.02～31.60)
換算縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率)	27.51±2.83	(23.05～31.68)	換算縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率)	29.77±4.36	(19.65～34.96)
最大値－最小値 (%) (中心0度縮瞳率16回)	12.08±4.43	( 6.27～ 22.30)	最大値－最小値 (%) (中心0度縮瞳率16回)	8.04±2.04	( 5.22 ～12.25)

対象眼 L3			対象眼 R4		
分析対象	平均値±標準偏差 (最小値～最大値)		分析対象	平均値±標準偏差 (最小値～最大値)	
要約縮瞳率 $S_R$ (%)	9.94±2.57	( 4.58～13.32)	要約縮瞳率 $S_R$ (%)	14.70±4.16	( 8.49～21.43)
標準得点 $Z_R(S_R)$ (要約縮瞳率に対して)	-1.82±0.43	(-2.71～-1.25)	標準得点 $Z_R(S_R)$ (要約縮瞳率に対して)	-1.02±0.70	(-2.06～0.11)
第1セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	13.40±1.59	(11.30～15.99)	第1セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	18.54±3.53	(14.23～26.35)
第2セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	11.68±2.01	( 8.07～15.00)	第2セッション縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率8回)	19.41±3.90	(12.93～26.09)
換算縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率)	17.09±2.80	(11.24～20.78)	換算縮瞳率 (%) (中心0度縮瞳率)	22.28±4.53	(15.50～29.62)
最大値－最小値 (%) (中心0度縮瞳率16回)	10.94±2.69	( 7.29～15.97)	最大値－最小値 (%) (中心0度縮瞳率16回)	9.93±3.05	( 5.22～15.31)

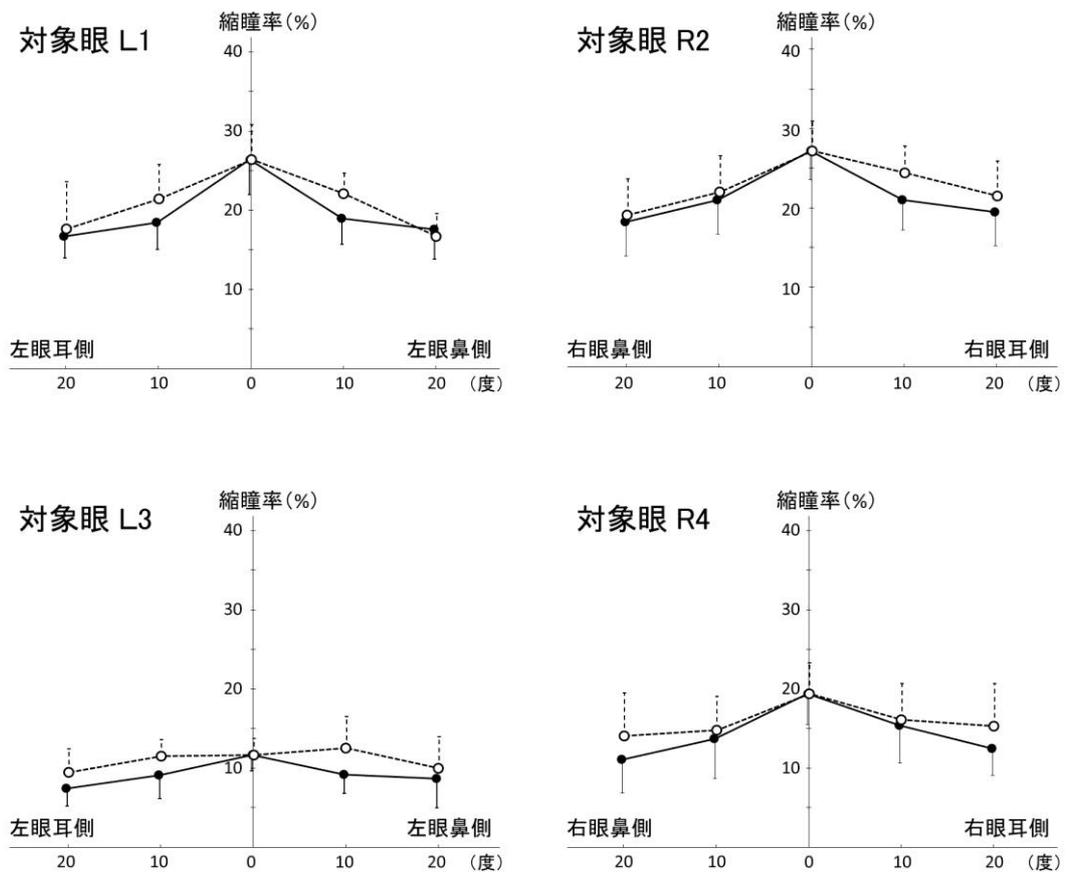


図 29 測定回数 12 回の再現性検査における各眼の 9 か所の刺激部位の縮瞳率

再現性検査を行った各眼 4 眼の縮瞳率の分析結果を示す。L1, L3 が左眼 2 眼, R2, R4 が右眼 2 眼である。各眼に対して行った 12 回の測定において, ○は上半視野の縮瞳率の測定間平均値 (破線は 1 標準偏差), ●は下半視野の縮瞳率の測定間平均値 (実線は 1 標準偏差) である。縦軸は縮瞳率, 横軸は刺激部位の偏心率を示す。対象眼 L3 を除き, 縮瞳率の測定間平均値は刺激部位が網膜中心窩を起点として偏心するに従い単調減少した。縮瞳率の標準偏差では各眼間, 刺激部位間で差異が認められた。

L3 は 3.7%, R2 は 5.9%, R4 は 3.7%の増加があった。

中心 0 度の縮瞳率において表 10 (100 頁参照) の最大値-最小値(%) (中心 0 度縮瞳率 16 回) として示されている差分値は, 12 回の測定に対する測定内の変動範囲(%) (測定間平均値±標準偏差) を示し, L1 が  $12.1 \pm 4.4\%$ , L3 が  $10.9 \pm 2.7\%$ , R2 が  $8.0 \pm 2.0\%$ , R4 が  $9.9 \pm 3.1\%$ であった。

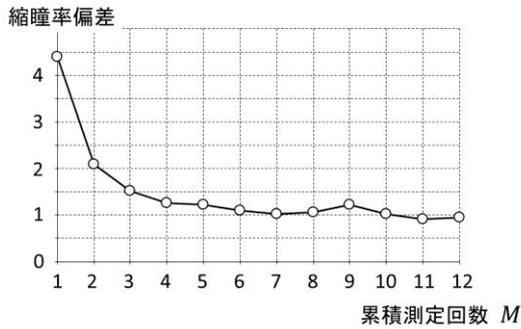
図 29 (101 頁参照) は, 本研究 (研究 5) の測定回数 12 回の再現性検査における各眼の 9 か所の刺激部位の縮瞳率を示す。12 回の測定に対する縮瞳率の測定間平均値は 10 度, 20 度と偏心するに従い単調減少する傾向が示された。表 10 (100 頁参照) では既に 12 回の測定の要約縮瞳率  $S_R$  (%) の分析値を具体的な数値により示しているが, この図においても (31) 式により算出される要約縮瞳率が各眼 4 眼の間で大きく異なっていることが示されている。

## (2) 累積測定回数の平均値として算出された縮瞳率に対する縮瞳率偏差の個体内変動

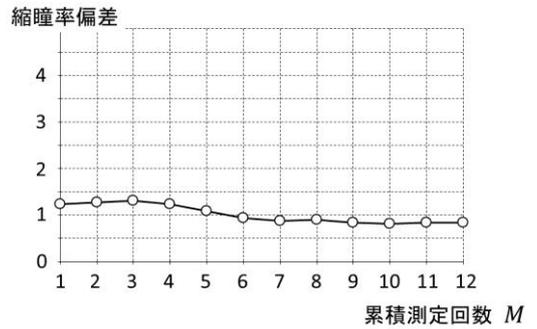
本研究 (研究 5) において計 12 回の測定が行われた再現性検査では, 測定 1 回目から測定  $M$  回目 ( $M = 1, 2, \dots, 12$ ) まで計  $M$  回の縮瞳率に対して測定間平均値としての縮瞳率を 9 か所の刺激部位で算出し, この測定間平均値としての縮瞳率を用いて縮瞳率偏差の算出を行った。図 30 (103 頁参照) はこの累積測定回数  $M$  に対する各眼の縮瞳率偏差の変動についての分析結果を示す。

本研究 (研究 5) では両眼 114 眼の 9 か所の刺激部位における統計解析値としての縮瞳率偏差 (個体間平均値±標準偏差) は  $2.3 \pm 0.9$  であることが示された (表 9, 98 頁参照)。図 30 (103 頁参照) の分析結果において,  $M = 1$  の縮瞳率偏差では, L1, L3, R4 の 3 眼においてこの個体間平均値 2.3 よりも大きい値が示された。しかし,  $M = 3$  の縮瞳率偏差ではこの 3 眼のうちの L1, R4 の 2 眼および R2 の 1 眼の計 3 眼において 1.6 よりも小さい値が示された。 $M = 4, 5, \dots, 12$  では 4 眼すべての縮瞳率偏差でプラトーが示された。L3 の 1 眼の縮瞳率偏差のみが  $M = 1, 2, \dots, 12$  のすべての  $M$  で両眼 114 眼の統計解析値としての個体間平均値 2.3 よりも大きく, さらに  $M = 1, 2, \dots, 12$  を通してプラトーが示された。

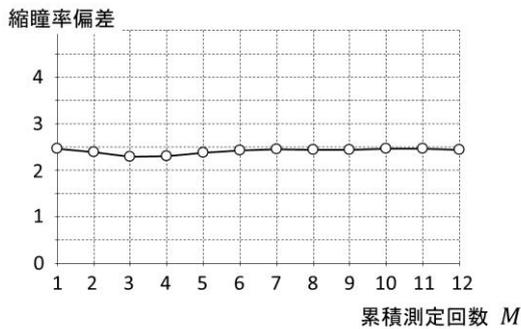
対象眼 L1 要約縮瞳率  $S_R = 19.50 \pm 2.59$  (%)



対象眼 R2 要約縮瞳率  $S_R = 21.57 \pm 4.00$  (%)



対象眼 L3 要約縮瞳率  $S_R = 9.94 \pm 2.57$  (%)



対象眼 R4 要約縮瞳率  $S_R = 14.70 \pm 4.16$  (%)

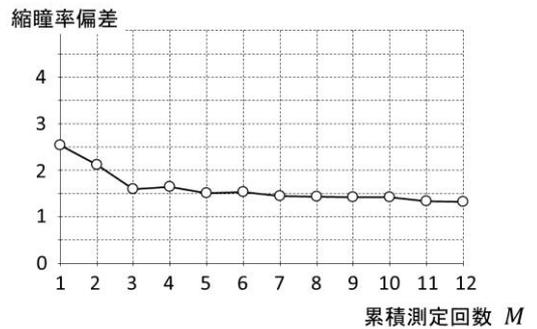


図 30 累積測定回数の平均値として算出された縮瞳率に対する縮瞳率偏差の変動

再現性検査を行った各眼 4 眼の縮瞳率偏差の変動の分析結果を表 10 (100 頁参照) においても示している各眼の要約縮瞳率とともに示す。L1, L3 が左眼 2 眼, R2, R4 が右眼 2 眼である。縦軸は縮瞳率偏差, 横軸は累積測定回数  $M$  を示す。測定 1 回目から測定  $M$  回目 ( $M = 1, 2, \dots, 12$ ) まで計  $M$  回の測定された縮瞳率に対して測定間平均値を 9 か所のすべての刺激部位で算出し, この測定間平均値としての縮瞳率を用いて縮瞳率偏差の算出を行った。本研究 (研究 5) ではこの処理において測定 1 回目から測定  $M$  回目までの測定の合計回数  $M$  を累積測定回数と定義した。 $M = 12$  のときの各眼の縮瞳率偏差の算出結果は, 図 29 (101 頁参照) において既に示されている測定回数 12 回の縮瞳率の測定間平均値に対して行われている。

#### 第4節 考察（研究5）

##### (1) 再現性検査において示された縮瞳率の特性

本研究（研究5）では健常若年者の4眼において、測定回数が12回の瞳孔視野測定のリピート検査を行った。要約縮瞳率の測定間平均値は各4眼でそれぞれ異なり、同一眼の要約縮瞳率において、その測定間変動では8~14%程度の変動範囲（各眼の12回の測定における最大値-最小値）が示された。光刺激の提示が網膜中心窩に対して行われた中心0度の刺激部位の縮瞳率では、その測定間変動において5~15%程度の変動範囲（各眼の12回の測定における最大値-最小値）が示され、その測定内変動において8~12%程度の変動範囲（各眼の同一測定内の16回の刺激提示における最大値-最小値）が示された。

本研究（研究5）では、同一測定内において、第1セッションの中心0度の縮瞳率の測定結果から第2セッションの中心0度の縮瞳率および要約縮瞳率を概算的に予測することが可能であるかどうかを検証することも兼ねて、全体の半数（計32回のうち16回提示）が視野中心の刺激提示回数として占められる、いわゆる研究1とは異なる新たな測定デザインを測定条件として採用した。その結果においても両セッション間で中心0度の縮瞳率に最大で3~6%の差が示された場合があり、光刺激提示が刺激部位間でランダムに行われる第2セッションの縮瞳率の厳密な概算値予測は難しいことが明らかにされた。

先行研究<sup>20~24, 26~28)</sup>および研究1では、1被検者に対する測定回数が1回あるいは2回（単眼視で両眼に対して測定）である瞳孔視野測定を行い、それを複数の被検者に対して行う横断的手法が取られてきた。その解析結果において、縮瞳率および縮瞳量は個体間変動が大きいことが共通して示されている。研究1では健常若年者の瞳孔視野測定において新たに視野の凹凸の数量化を行ったが、その数値に示される縮瞳率の個体内偏差においても個体間で大きく変動することが明らかにされた。

それに対して本研究（研究5）では、同一の被検者（対象眼）において測定間隔を少なくとも24時間以上確保し、その上で12回の瞳孔視野測定を行った。すなわち本研究（研究5）では各健常若年者に対して縦断的手法による測定を行い、瞳孔視野の個体内変動の検討を時系列で試みた。その結果において、中心0度の縮瞳率および要約縮瞳率は測定間において10%前後の変動があることが明らかにされ、さらに中心0度の縮瞳率では同一測定内においても10%前後の変動があることが明らかにされた。すなわち瞳孔視野では、被検者固有の値の存在が示唆されるベースラインとしての健常被検者の視感度は被検者間で大きく異なるだけでなく、被検者内の視感度自体においても測定間および測定内で大きな変動が生じることが明らかにされた。

したがって、瞳孔視野測定による視野評価では、1回の測定において得られた要約縮瞳率あるいは特定の刺激部位の縮瞳率を単独に利用し、それを評価指標あるいは測定値とすることには限界があり、測定値としての再現性は十分に認められないことが本研究（研究

5) の結果において証明された。Hong ら<sup>51)</sup>は、健常被検者の両眼に対して、Humphrey 視野測定 of 閾値の評価と瞳孔視野測定 of 評価の両方を行った。この先行研究<sup>51)</sup>の結果を参照すると、瞳孔視野測定において生じる個体間変動、個体内偏差、個体内変動の特性は Humphrey 視野測定におけるそれらの特性とは大きく異なり、瞳孔視野の本質的な特性においては測定値の変動が健常若年者間でも大きいことが、本研究 (研究 5) の数値データの結果において実証的に示すことができた。

## (2) 縮瞳率偏差の分析結果に示された各眼間の共通性

本研究 (研究 5) では、再現性検査を行った対象眼 4 眼において、測定 1 回目から測定  $M$  回目 ( $M = 1, 2, \dots, 12$ ) まで計  $M$  回の測定された縮瞳率に対して測定間平均値を 9 か所のすべての刺激部位で算出し、この縮瞳率を用いた上で縮瞳率偏差の算出を行った。

対象眼 4 眼のうち 3 眼では、 $M = 3$  すなわち中心 0 度の縮瞳率では 24 回の加算平均、それ以外の 8 か所の刺激部位の縮瞳率では 6 回ずつの加算平均が行われた上で算出された縮瞳率偏差では値が 1.6 未満になり、その後の縮瞳率偏差では若干の増減は示されたが、プラトーの傾向が示された。またこの縮瞳率偏差は 114 眼の統計解析値としての縮瞳率偏差 (個体間平均値  $\pm$  標準偏差,  $2.3 \pm 0.9$ ) の個体間平均値 2.3 よりも小さい値であった。すなわち本研究 (研究 5) における健常若年者の瞳孔視野測定 of 分析では、この  $M = 3$  (加算平均回数 6 回) が視野の凹凸の値に安定性が得られる閾値としての測定回数 (加算平均回数) であると解釈することができる。この 3 眼のうち 1 眼では測定 1 回目の  $M = 1$  においてすでに小さい値の縮瞳率偏差が得られているが、それ以外の 2 眼では  $M = 1$  の 1 回の測定における縮瞳率偏差の値は統計解析値の個体間平均値 2.3 よりも大きく、 $M = 2, 3$  となるに従い縮瞳率偏差の大幅な単調減少が示された。その一方でこれら 3 眼以外の 1 眼の縮瞳率偏差においては  $M = 1, 2, \dots, 12$  のすべての  $M$  で両眼 114 眼の統計解析値としての個体間平均値 2.3 よりも大きく、さらに  $M = 1, 2, \dots, 12$  を通してプラトーが示された。

その主たる要因として、この対象眼はそれ以外の 3 眼の要約縮瞳率の値との比較においてだけでなく、114 眼の統計解析値としての要約縮瞳率 (個体間平均値  $\pm$  標準偏差,  $20.8 \pm 6.0\%$ ) から位置づけた場合においても要約縮瞳率 (測定間平均値  $\pm$  標準偏差,  $9.9 \pm 2.6\%$ ) が小さく、視感度が低い対象眼であるという個別特性が強く影響していると考えられる。すなわち、通常の健常眼では刺激部位が偏心するに従い反応量も単調減少する傾向にあるが、この対象眼 1 眼では本研究 (研究 5) で用いた光刺激の輝度条件 ( $350 \text{cd/m}^2$ ) が対光反射の閾値付近の輝度であることが示唆され、そのため刺激部位が 10 度ずつ離れて隣接しているという偏心度の要因が加算平均の回数を増やしても明確な反応量の差異として示されなかったと考えられる。

本研究 (研究 5) では、健常若年者の縮瞳率では、縮瞳率の算出で行われる特定の刺激

部位における加算平均回数が6回以上になると瞳孔視野測定の内個体内偏差が刺激部位間で安定した値になり、その一方で1つの対象眼では、加算平均回数が2回という早い段階で安定した個体内偏差の値が示された。したがって本研究（研究5）の分析結果においては、個体内偏差の安定のために必要とされる閾値としての加算平均回数は被検者間で若干の違いがあり、視感度の低い被検者の瞳孔視野測定において安定した個体内偏差を測定値として得るためには、反応量が向上するように輝度の調整をした上で測定し直す必要があることが示唆された。

### (3) 瞳孔視野測定の内個体内偏差の再現性の検討における課題と可能性

本研究（研究5）では表8（95頁参照）に示される新たな測定デザインを導入し、瞳孔視野測定の内個体内偏差の再現性の検討を行った。1回の測定の内個体内偏差回数を計32回とし、そのうちの16回では中心0度から光刺激の提示を行った。刺激部位が中心0度の縮瞳率では、測定間、測定内いずれにおいても10%前後の変動範囲が示された。図27（92頁参照）に示す健常若年者における実測値としての縮瞳率と換算縮瞳率の差の絶対量の解析結果を参照すると、再現性における縮瞳率の変動範囲では他の刺激部位においても検討を行う余地があることが同様に示唆される。その一方で、本研究（研究5）において中心0度の縮瞳率の変動範囲の結果として示された10%前後よりは大きくならない可能性があることも少なからず示唆される。本研究（研究5）の測定回数12回の再現性検査において対象とした4眼では、最も要約縮瞳率が大きい対象眼の要約縮瞳率は $21.6 \pm 4.0\%$ （測定間平均値 $\pm$ 標準偏差）であったが、この値と比べて要約縮瞳率の値が大きい反応特性の被検者眼に対しても同様の検討を行えば、本研究（研究5）の検討結果の信頼性の向上およびその妥当性の確認にもつながると考えられる。

本研究（研究5）では縮瞳率偏差について再現性検査の長所を活かした分析を行った。この評価方法は眼科臨床の瞳孔視野測定の内個体内偏差の新たな評価基準の確立につながる可能性が十分に期待され、被検者数、測定条件の拡張および改善も行った上で今後さらに検討していく必要がある。

しかし1被検者に対して測定回数を増やす場合には、視野障害を有する患者に対しても複数回の測定が必要とされてくるため倫理上の問題が発生する。また瞳孔視野測定の内個体内偏差の長所には網膜電位法、Humphrey 視野測定などと比べて測定が簡便であることが挙げられるが、この長所を最大限に活かせる問題が並行して発生し、実用化に耐えうる瞳孔視野測定の内個体内偏差の評価法については眼科臨床の場面を意識した上でさらに深い議論を展開していく必要がある。

## 第7章 研究6

### 緑内障性視野障害の検出における個体内偏差の利用法の再検討

#### 第1節 緒論（研究6）

視野検査が威力を発揮する主要な疾患の1つに緑内障が挙げられる。対象とする眼疾患の種類によりそれぞれ異なるが、緑内障では鼻側水平線を挟む15度の領域の上下の閾値差が重要であり、Humphrey 視野測定では緑内障半視野テストとして解析結果が表示される<sup>2)</sup>。すなわち緑内障性視野障害の評価では、すべての刺激部位の視感度を均等に評価するのではなく、視野全体の傾向を把握した上で偏心度10度、15度の刺激部位にはとりわけウェートを置いた視野評価を行うことが求められる。視野測定において代表的な自覚的評価法としては Humphrey 視野測定<sup>8,9)</sup>、代表的な他覚的評価法としては瞳孔視野測定<sup>21, 23, 44, 50~52)</sup>が挙げられるが、測定値における個体間変動の度合いや測定値の臨床上の意味はこの両者間で相異なっている。その一方で、測定では複数の刺激部位に対して光刺激の提示を行い、その上で測定値としての視感度を捉えることが両視野測定間で共通して重要であり必要不可欠でもあることは何ら変わりはない。

瞳孔視野の個体内偏差を示す評価指標として、研究1では新たな評価指標として縮瞳率偏差を考案し、視野の凹凸の数量化を行った。研究2ではこの縮瞳率偏差を用いて緑内障性視野障害の検出力の評価を行った。この研究1、研究2の段階では、スクリーニング指標の算出において特定の刺激部位にウェートを置いて数量化する計算処理は行わなかったが、緑内障性視野障害を検出するスクリーニング指標として一定の成果を得ることができた。さらに研究5では瞳孔視野測定の再現性の検討を行ったが、中心0度は視感度が大きい刺激部位であることが示されたのと同時に、測定値の個体間変動、個体内変動（測定間変動、測定内変動）のいずれもが大きいことが明らかにされた。その一方で研究5では、同じ刺激部位に対して加算平均回数を増やして得られた縮瞳率では、測定値としての信頼性および安定性が示唆される結果が得られた。

上記を要約すると、眼科臨床では偏心度10度、15度の刺激部位の測定値にウェートを置く緑内障性視野障害の視野検査が行われ、研究5の瞳孔視野測定の再現性の検討では、中心0度は瞳孔視野において個体内変動がとりわけ大きい刺激部位であることが示されたのと同時に、いずれの刺激部位においても測定値の加算平均回数を増やすことで安定した測定値が得られることが示唆された。

そこで本研究（研究6）ではこれらの観点に基づき、研究2における高齢者眼の瞳孔視野測定の測定結果を用いた上で、緑内障性視野障害の検出における個体内偏差の利用法の再検討を行った。その具体的な手法において、要約縮瞳率および縮瞳率偏差を算出する計

算処理の基本的な考え方は研究 2 の方法を踏襲し、その上で研究 2 の計算処理の方法の修正を行い、新たにスクリーニング指標の算出を行った。研究 2 では、各高齢者眼における測定回数が 1 回であったが、本研究（研究 6）では偏心度 10 度、15 度以外の刺激部位では上半視野と下半視野の縮瞳率の間で相加平均を行い、その相加平均値を評価対象としての新たな縮瞳率と位置づけて、評価縮瞳率と定義した。また本研究（研究 6）の要約縮瞳率および縮瞳率偏差の算出は、両者ともに偏心度 25 度の縮瞳率を用いずに算出を行った。すなわち、研究 2 では 21 か所の刺激部位の縮瞳率において行ったのに対し、本研究（研究 6）ではそれよりも刺激部位数が少ない 17 か所の刺激部位の縮瞳率に対して瞳孔視野測定の評価を行った。

## 第 2 節 方法（研究 6）

### (1) 対象，測定条件，縮瞳率の算出法

本研究（研究 6）では、スクリーニング指標の計算方法を研究 2 の計算方法に対して修正を行い、新たに緑内障性視野障害の検出力の検討を行った。本研究（研究 6）の評価では研究 2 において既に測定されている高齢者眼の縮瞳率を用いた。そのため本研究（研究 6）においても、対象，測定条件，縮瞳率の算出法は研究 2 と同一であるが、それを以下に繰り返し示す。

分析対象は、屈折異常以外に眼疾患のない年齢 64～88 歳（ $76.0 \pm 6.3$  歳，平均年齢±標準偏差，以下同様）の健常高齢者 40 名（男性 13 名，女性 27 名）の 46 眼（左眼 21 眼，右眼 25 眼）と，Octopus 視野検査ならびに眼底所見から眼科専門医によって緑内障と確定診断された年齢 50～99 歳（ $78.0 \pm 12.4$  歳）の緑内障高齢者 21 例（男性 9 例，女性 12 例）の 29 眼（左眼 14 眼，右眼 15 眼）であった。すなわち，6 名では健常高齢者としてその両眼が分析対象となり，8 例では緑内障高齢者としてその両眼が分析対象となった。すべての測定眼では，眼内レンズ挿入術の施行により無着色眼内レンズが挿入され，その矯正視力は 1.0 以上であった。

瞳孔視野測定では，前田<sup>28)</sup>が開発した液晶ディスプレイを利用した瞳孔視野計を用いて測定し，45，135，225，315 度方向の偏心度 0，5，10，15，20，25 度の計 21 か所に対して光刺激をランダムに 2 回ずつ提示した（図 8，27 頁参照）。光刺激は白色円形，刺激サイズは直径 4 度，刺激輝度は  $350 \text{ cd/m}^2$  に設定した上で，1 周期 100 msec の矩形パターンを 4 周期繰り返した。

対光反射の分析において，C 言語によるプログラミング処理を用いて，瞬目等のアーチファクトの除去の上，縮瞳率の算出を行った。本研究（研究 6）においても研究 2 の高齢者眼（健常高齢者群と緑内障高齢者群の両群）の縮瞳率  $C_S$  (%) を対象とし，縮瞳率  $C_S$

(%) は研究 1 と同様に刺激提示時の瞳孔径を  $a$  (mm), 最大縮瞳時の瞳孔径を  $b$  (mm) としたとき,

$$C_S = \frac{a - b}{a} \cdot 100 \quad \dots\dots\dots (35)$$

で表される値である。左眼あるいは右眼の縮瞳率において, 21 か所すべての刺激部位に対して算出を行った。

(2) 緑内障性視野障害検出のためのスクリーニング指標の算出

本研究 (研究 6) では, 緑内障性視野障害の検出力の評価にあたり, 健常高齢者群 46 眼および緑内障高齢者群 29 眼の計 75 眼の対光反射の測定結果に対するスクリーニング指標を要約縮瞳率, 縮瞳率偏差, 縮瞳率偏差/要約縮瞳率の 3 指標として, それらを定量的に捉え, 両群の分布について確認を行った。この基本方針は研究 2 と同じであるが, 研究 2 とは異なる要約縮瞳率および縮瞳率偏差の計算方法を以下に具体的に示す。

評価法において改善を加えた本研究 (研究 6) のスクリーニング指標の算出にあたり, 新たに評価縮瞳率を定義した。すなわち評価縮瞳率とは, 指標の計算処理における簡便な利用を目的とした縮瞳率の新たな算出値であり, 本研究 (研究 6) では刺激部位 13 か所においてその定義を行った (図 31, 112 頁参照)。評価縮瞳率は研究 1 の方法で既に算出される 21 か所の刺激部位の縮瞳率を用いて算出を行い, 要約縮瞳率はこの 13 か所の刺激部位の評価縮瞳率の算出値を用いた上で算出を行った。縮瞳率偏差の計算で必要となる統計解析値としての評価縮瞳率および要約縮瞳率は, 研究 1 の健常若年者の両眼 114 眼の縮瞳率の測定データに対して算出を行った (表 11, 114 頁参照)。

評価縮瞳率において考える刺激部位は, 45, 135, 225, 315 度方向の偏心度 0, 5, 12.5, 20 度の計 13 か所とした。統計解析値の算出にあたり, 研究 1 の健常若年者の両眼 114 眼の縮瞳率  $C_k$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて各刺激部位の評価縮瞳率  $C_{E,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 13$ ) の算出を行った。スクリーニングの対象とする高齢者眼の評価縮瞳率  $C_{E,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 13$ ) は, 研究 2 の高齢者眼の縮瞳率  $C_{S,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 21$ ) を用いて算出を行った。ここで  $C_k$  (%),  $C_{S,k}$  (%) の付番  $k = 1, 2, \dots, 21$  および  $C_{E,k}$  (%) の付番  $k = 1, 2, \dots, 13$  は, 両眼間の網膜部位の対応を考えて, 左眼の刺激部位に対応する付番とし, それは以下も同様である (図 31, 112 頁参照)。

対象眼 (左眼あるいは右眼) において, 各刺激部位の評価縮瞳率  $C_E$  では刺激部位が 5 度, 12.5 度, 20 度と偏心するに従い, 左眼 45 度方向 (右眼 135 度方向) では  $C_{E,1}$ ,  $C_{E,2}$ ,  $C_{E,3}$  (%), 左眼 135 度方向 (右眼 45 度方向) では  $C_{E,4}$ ,  $C_{E,5}$ ,  $C_{E,6}$  (%), 左眼 225 度方向 (右眼 315 度方向) では  $C_{E,7}$ ,  $C_{E,8}$ ,  $C_{E,9}$  (%), 左眼 315 度方向 (右眼 225 度方向) では  $C_{E,10}$ ,  $C_{E,11}$ ,  $C_{E,12}$  (%) と付番し, 中心 0 度の刺激部位では  $C_{E,13}$  (%) とした (図 31, 112 頁参

照)。

偏心度 5 度の評価縮瞳率および 20 度の評価縮瞳率では、求める評価縮瞳率と偏心度が同じであり、互いに同側（鼻側あるいは耳側）の刺激部位である 2 つの縮瞳率に対して相加平均値の算出を行った。その 1 例として例えば右眼 45 度方向 20 度の評価縮瞳率  $C_{E,6}$  (%) では、45 度方向 20 度の縮瞳率  $C_{S,9}$  (%) (あるいは  $C_9$  (%)) と 315 度方向 20 度の縮瞳率  $C_{S,14}$  (%) (あるいは  $C_{14}$  (%)) の両者間で相加平均値を算出した。右眼 315 度方向 20 度の評価縮瞳率  $C_{E,9}$  (%) においてもここで求めた相加平均値  $C_{E,6}$  (%) と同一の値とした。

偏心度 12.5 度の評価縮瞳率  $C_{E,2}$ ,  $C_{E,5}$ ,  $C_{E,8}$ ,  $C_{E,11}$  (%) では、求める評価縮瞳率の方向の (45, 135, 225, 315 度方向いずれか) の偏心度 10 度, 15 度の刺激部位の縮瞳率に対して相加平均値の算出を行った。その 1 例として例えば左眼 45 度方向 12.5 度の評価縮瞳率  $C_{E,2}$  (%) では、45 度方向 10 度の縮瞳率  $C_{S,2}$  (%) (あるいは  $C_2$  (%)) と 45 度方向 15 度の縮瞳率  $C_{S,3}$  (%) (あるいは  $C_3$  (%)) の両者間で相加平均値を算出した。

中心 0 度の評価縮瞳率  $C_{E,13}$  (%) では、中心 0 度の縮瞳率  $C_{S,21}$  (%) (あるいは  $C_{21}$  (%)) と同一の値とした。

本研究 (研究 6) の要約縮瞳率において、対象眼 (左眼あるいは右眼) の要約縮瞳率  $S_E$  (%) は、対象眼 (左眼あるいは右眼) の評価縮瞳率  $C_{E,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 13$ ) を用いて、

$$S_E = \frac{1}{13} \sum_{k=1}^{13} C_{E,k} \quad \dots\dots\dots (36)$$

により相加平均値を算出した。

縮瞳率偏差では、スクリーニングの対象とした高齢者眼 (左眼あるいは右眼) の要約縮瞳率の標準得点  $Z_E(S_E)$  において、要約縮瞳率の個体間平均値  $\mu_E'$  (%) および標準偏差  $\sigma_E'$  を用いて、

$$Z_E(S_E) = \frac{S_E - \mu_E'}{\sigma_E'} \quad \dots\dots\dots (37)$$

により算出した。

ここで個体間平均値  $\mu_E'$  (%) および標準偏差  $\sigma_E'$  は、表 11 (114 頁参照) に示す研究 1 の健常若年者の両眼 114 眼の要約縮瞳率  $S_E$  (%) に対する統計解析値である。また表 11 (114 頁参照) では、評価縮瞳率  $C_{E,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 13$ ) の付番に 1 対 1 で対応させて、両眼 114 眼の各刺激部位の評価縮瞳率の個体間平均値  $\mu_{E,k}$  (%) および標準偏差  $\sigma_{E,k}$  ( $k = 1, 2, \dots, 13$ ) についても統計解析値として示している (図 32, 113 頁参照)。

換算縮瞳率  $T_{E,k}(S_E)$  (%) の付番は、12 か所の刺激部位において対象眼 (左眼あるいは右眼) の評価縮瞳率  $C_{E,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 12$ ) の付番と 1 対 1 で対応させ、(37) 式で計算された標準得点  $Z_E(S_E)$  に対して、健常若年者の両眼 114 眼の統計解析値である各刺

刺激部位の評価縮瞳率の個体間平均値  $\mu_{E,k}$  (%) および標準偏差  $\sigma_{E,k}$  ( $k = 1, 2, \dots, 12$ ) (表 11, 114 頁参照) を用いて,

$$T_{E,k}(S_E) = \mu_{E,k} + Z_E(S_E) \cdot \sigma_{E,k} \quad (k = 1, 2, \dots, 12) \quad \dots\dots\dots (38)$$

により算出した。

対象眼 (左眼あるいは右眼) の縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$  は, 対象眼 (左眼あるいは右眼) において (38) 式で計算された 12 か所の各刺激部位の換算縮瞳率  $T_{E,k}(S_E)$  (%) および評価縮瞳率  $C_{E,k}$  (%) ( $k = 1, 2, \dots, 12$ ) を用いて,

$$N_E(S_E) = \frac{1}{12} \sum_{k=1}^{12} \left| T_{E,k}(S_E) - C_{E,k} \right| \quad \dots\dots\dots (39)$$

により, 縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$  を算出した。本研究 (研究 6) の上記の一連の計算処理において, 要約縮瞳率では 13 か所の刺激部位に対する計算処理であるのに対し, 縮瞳率偏差では中心 0 度を除いた 12 か所の刺激部位に対して計算処理を行った。

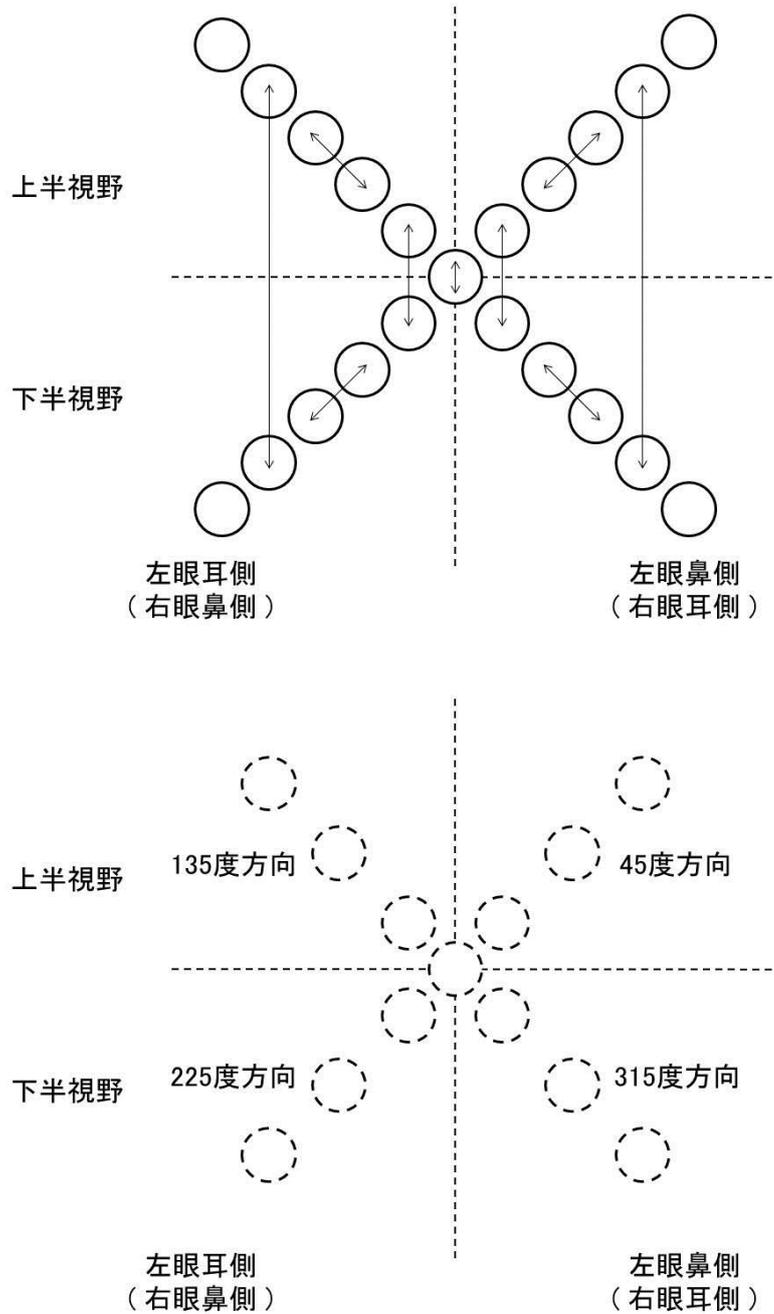


図 31 21 か所の刺激部位と評価縮瞳率が算出された新たな 13 か所の刺激部位

上図は研究 1 および研究 2 の瞳孔視野測定で光刺激の提示を行った計 21 か所の刺激部位を示す。評価縮瞳率の算出において相加平均の対象とした 2 か所の縮瞳率の刺激部位の組み合わせ（中心 0 度のみは 1 か所の刺激部位）を矢印により示している。

下図は上図に示す刺激部位の縮瞳率を用いて算出した評価縮瞳率の刺激部位であり、その 13 か所を破線の円周で示す。対光反射の測定では偏心度 12.5 度の刺激部位において光刺激の提示を行わなかったが、10 度、15 度間で縮瞳率の相加平均値を算出したため、この偏心度 12.5 度を評価縮瞳率における新たな刺激部位として位置づけている。

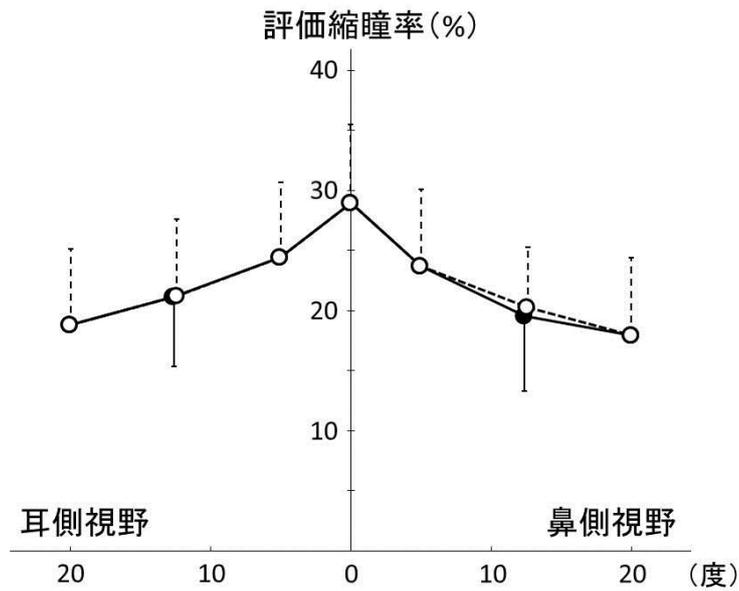


図 32 両眼間で網膜部位を対応させた 114 眼の評価縮瞳率の解析結果

スクリーニングにおける解析値の利用にあたり、健常若年者 57 名の両眼 114 眼の評価縮瞳率の解析結果を示す。計 13 か所の刺激部位において両眼間で網膜部位を対応させて評価縮瞳率の算出を行った。評価縮瞳率において新たに位置づけた刺激部位の偏心率は、0 度、5 度、12.5 度、20 度とした。○は上半視野の評価縮瞳率の個体間平均値（破線は 1 標準偏差）であるが、偏心率 12.5 度以外の評価縮瞳率では上半視野の値と下半視野の値が同一であるため、その場合の下半視野の評価縮瞳率では○で示す上半視野の評価縮瞳率の個体間平均値（破線は 1 標準偏差）に含めて示している。それに対して偏心率 12.5 度の下半視野の評価縮瞳率の個体間平均値（実線は 1 標準偏差）は●で示している。縦軸は評価縮瞳率、横軸は刺激部位の偏心率を示す。これらの具体的な統計解析値は表 11（114 頁参照）において示している。

表 11 両眼 114 眼における評価縮瞳率と要約縮瞳率の統計解析値

刺激部位	平均値(%)±標準偏差	刺激部位	平均値(%)±標準偏差
左眼45度方向 (右眼135度方向)		左眼225度方向 (右眼315度方向)	
5度 $\mu_{E,1} \pm \sigma_{E,1} = 23.72 \pm 6.39$		5度 $\mu_{E,7} \pm \sigma_{E,7} = 24.45 \pm 6.21$	
12.5度 $\mu_{E,2} \pm \sigma_{E,2} = 20.29 \pm 4.96$		12.5度 $\mu_{E,8} \pm \sigma_{E,8} = 21.15 \pm 5.79$	
20度 $\mu_{E,3} \pm \sigma_{E,3} = 17.96 \pm 6.43$		20度 $\mu_{E,9} \pm \sigma_{E,9} = 18.79 \pm 6.32$	
左眼135度方向 (右眼45度方向)		左眼315度方向 (右眼225度方向)	
5度 $\mu_{E,4} \pm \sigma_{E,4} = 24.45 \pm 6.21$		5度 $\mu_{E,10} \pm \sigma_{E,10} = 23.72 \pm 6.39$	
12.5度 $\mu_{E,5} \pm \sigma_{E,5} = 21.22 \pm 6.38$		12.5度 $\mu_{E,11} \pm \sigma_{E,11} = 19.51 \pm 6.24$	
20度 $\mu_{E,6} \pm \sigma_{E,6} = 18.79 \pm 6.32$		20度 $\mu_{E,12} \pm \sigma_{E,12} = 17.96 \pm 6.43$	
要約縮瞳率 $\mu_{E'} \pm \sigma_{E'} = 21.61 \pm 5.71$		中心0度 $\mu_{E,13} \pm \sigma_{E,13} = 28.93 \pm 6.52$	

### 第3節 結果（研究6）

#### (1) スクリーニング3指標の分布

研究2の評価法に修正を行った緑内障性視野障害の検出力の検討において、本研究（研究6）では高齢者眼75眼（健常高齢者群46眼，緑内障高齢者群29眼）の対光反射の測定結果に対するスクリーニング指標を，要約縮瞳率  $S_E$ ，縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$ ，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E) / S_E$  の3指標とし，それぞれを定量的に捉えた。図33（116頁参照）は各指標の分布を示す。

要約縮瞳率  $S_E$  と比較すると縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$  では，緑内障高齢者群の分布が健常高齢者群の分布に対して正の方向へシフトした。縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$  と比較すると，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E) / S_E$  では，緑内障高齢者群の分布がさらに正の方向へシフトした。

#### (2) スクリーニング3指標におけるROC曲線

図34（117頁参照）は各指標のROC曲線の結果を示す。代表的な感度および特異度の具体的な数値では，3指標間で同一となる感度優位の値（89.7%）および特異度優位の値（89.1%）を定め，その上で各指標における感度と特異度のデータセットを3組ずつ示した。これらの結果提示は研究2の結果との比較も兼ねて行っている。

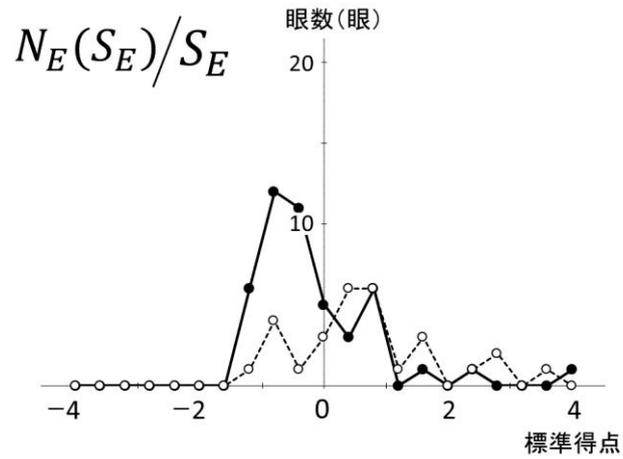
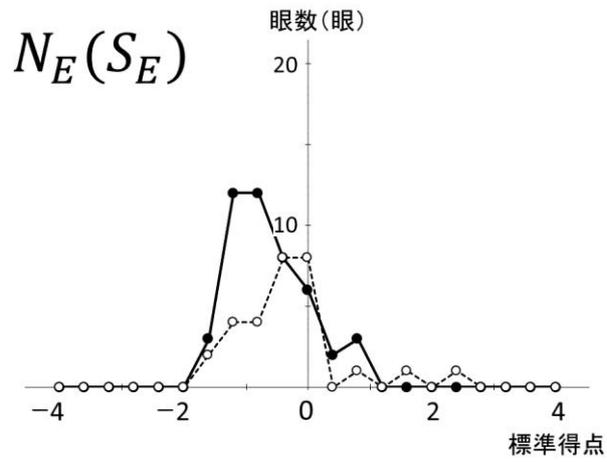
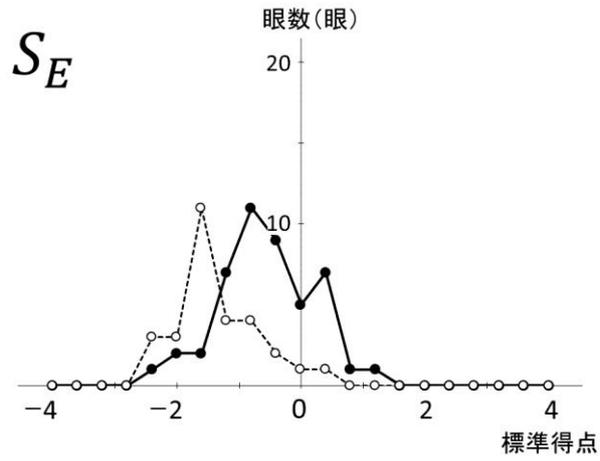
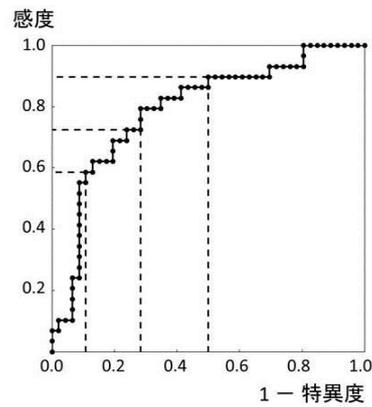
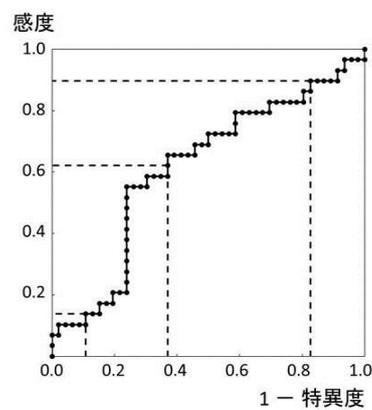


図 33 各スクリーニング指標における高齢者眼の眼数分布

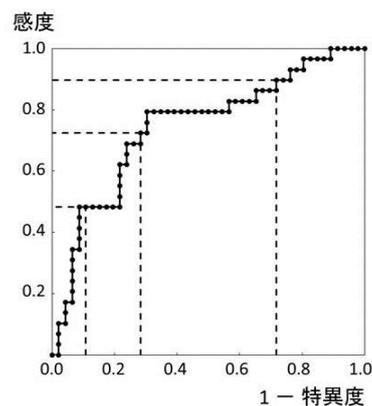
要約縮瞳率  $S_E$ ，縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$ ，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E)/S_E$  の 3 指標における眼数分布である。いずれも●は健常高齢者群 46 眼，○は緑内障高齢者群 29 眼の分布である。縦軸は眼数，横軸は各指標において研究 1 の健常若年者 114 眼の統計解析値としての  $S_E$ ， $N_E(S_E)$ ， $N_E(S_E)/S_E$  に対する標準得点 (z score) であり，その階級間隔 0.4 に対する値を示す。

$S_E$ 

カットオフ値	感度	特異度
18.8% ( $z = -0.49$ )	89.7%	50.0%
16.3% ( $z = -0.93$ )	72.4%	71.7%
14.0% ( $z = -1.34$ )	58.6%	89.1%

 $N_E(S_E)$ 

カットオフ値	感度	特異度
1.02 ( $z = -1.19$ )	89.7%	17.4%
1.45 ( $z = -0.54$ )	62.1%	63.0%
1.86 ( $z = 0.10$ )	13.8%	89.1%

 $N_E(S_E)/S_E$ 

カットオフ値	感度	特異度
0.058 ( $z = -0.74$ )	89.7%	28.3%
0.096 ( $z = 0.11$ )	72.4%	71.7%
0.122 ( $z = 0.70$ )	48.1%	89.1%

図 34 各スクリーニング指標に対する ROC 曲線と感度，特異度の具体的な数値

要約縮瞳率  $S_E$ ，縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$ ，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E)/S_E$  の 3 指標おける ROC 曲線と感度，特異度の具体的な数値をカットオフ値とともに示す。カットオフ値の  $z$  の値は，各指標において研究 1 の健常若年者 114 眼の統計解析値としての  $S_E$ ， $N_E(S_E)$ ， $N_E(S_E)/S_E$  に対する標準得点 ( $z$  score) であり，図 33 の横軸の標準得点に対応する。

#### 第4節 考察（研究6）

##### (1) 本研究（研究6）で用いたスクリーニング指標の特性

本研究（研究6）では瞳孔視野の個体内偏差を示す縮瞳率偏差の計算法において研究1および研究2の計算法に対して修正を行うことをまず念頭に置き、従来通りに測定した縮瞳率の算出値のみを用いて計算することができる評価縮瞳率を新たな測定値として位置づけて、その上で研究2の高齢者眼（健常高齢者群および緑内障高齢者群）の瞳孔視野測定の測定結果に対してスクリーニング実験を行った。すなわち、瞳孔視野の個体内変動において個体の代表的な反応値を示す要約縮瞳率を算出し、個体内偏差において視野の凹凸を示す縮瞳率偏差の算出を行った点については研究2と同様である。しかし本研究（研究6）の要約縮瞳率および縮瞳率偏差の計算では、新たに位置づけた評価縮瞳率を用いた上で数量化を行い、その算出値をスクリーニング指標としたときの緑内障性視野障害の検出力の検討を行った。

研究1および研究2では21か所の刺激部位で測定されたすべての縮瞳率を用いて21か所の刺激部位に対する要約縮瞳率および縮瞳率偏差の算出を行った。その一方で本研究（研究6）では研究2で測定された偏心度25度を除く17か所の刺激部位における縮瞳率を用いて、まず13か所の刺激部位において評価縮瞳率の算出を行った。この評価縮瞳率の算出値に基づき13か所の刺激部位に対する要約縮瞳率の算出を行い、12か所の刺激部位に対する縮瞳率偏差の算出を行った。

具体的には、自覚的視野検査による緑内障性視野障害の評価において重要視される偏心度10度、15度以外の刺激部位では縮瞳率を同側の上半視野と下半視野との間で相加平均を行った。すなわち研究1では健常眼においても時折大きな視野の凹凸が示されるケースがあることが確認され、研究5の再現性検査では健常眼において加算平均回数を増やすことで安定した縮瞳率偏差が得られることが確認された。それを代用する手法ととして、本研究（研究6）のスクリーニング指標の計算では同側の上下間の縮瞳率の加算平均値を求める計算法を取り入れた。

また互いに隣り合う偏心度10度および15度の刺激部位の縮瞳率では、両偏心度間で相加平均を行い、この算出値を新たに偏心度12.5度の評価縮瞳率と位置づけた。すなわち、研究1および研究2の健常眼、臨床眼の個別の測定データでは、隣り合う偏心度10度、15度の縮瞳率において、個体の反応のベースラインとなる換算縮瞳率の算出値と比較したとき、いずれかの偏心度の縮瞳率のみが著しく低下し、逆にもう一方の偏心度の縮瞳率では著しく上昇するケースが認められた。このケースについては視野障害との関係性を即時に確定することは難しく、むしろ健常眼において測定上のノイズ成分が混入したに過ぎない可能性も否定できない。本研究（研究6）の計算法では、測定値において視野障害の明らかな傾向が示されている場合には、10度、15度の縮瞳率を両偏心度間で相加平均を行っ

たとしてもこの視感度としての縮瞳率（評価縮瞳率）の算出値に相殺が生じないと考えて、新たに位置づけた偏心度 12.5 度における評価縮瞳率を求める処理を試みた。

網膜中心窩に対応する刺激部位の中心 0 度の縮瞳率（評価縮瞳率）は個体の代表値を示す要約縮瞳率の値の妥当性を確保する上では必須になると考えて、本研究（研究 6）の要約縮瞳率の計算では加算平均処理の対象とした。一方で視野の凹凸を捉える縮瞳率偏差では、中心 0 度の縮瞳率（評価縮瞳率）を処理対象に含めたとき緑内障性視野障害とは関係しない過大な数量化が行われる可能性が研究 5 の分析結果（図 27, 92 頁参照）（表 9, 98 頁参照）からも示唆される。そのため本研究（研究 6）の縮瞳率偏差の算出では、研究 5 の再現性検査において個体内偏差、個体内変動のいずれも大きいことが示された中心 0 度の縮瞳率（評価縮瞳率）を新たな計算処理の対象からは除外した。

## (2) 各スクリーニング指標の分析結果および視野障害の検出力向上にむけた今後の課題

本研究（研究 6）では、研究 2 において評価対象とした要約縮瞳率  $S_S$ ，縮瞳率偏差  $N_S(S_S)$ ，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S) / S_S$  の 3 指標を修正し、新たに要約縮瞳率  $S_E$ ，縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$ ，縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E) / S_E$  を指標に用いて、緑内障性視野障害の検出力の検討を行った。

本研究（研究 6）の結果において、縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$  による評価では、要約縮瞳率  $S_E$  による評価に比べてスクリーニングの精度が低下した。縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E) / S_E$  による評価では、縮瞳率偏差  $N_E(S_E)$  による評価に比べて、スクリーニングの精度に向上が示された。これらの 3 指標間の全体的な傾向は研究 2 と同様であった。

感度および特異度の具体的な数値において、本研究（研究 6）における要約縮瞳率  $S_E$  の特異度優位のときの感度、縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E) / S_E$  の感度優位のときの特異度は、研究 2 の結果と比べて低下したが、それ以外の数値は同じであるかあるいは若干の上昇が示された。感度と特異度が最も近接する感度と特異度の数値の組み合わせにおいて、研究 2 の縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_S(S_S) / S_S$  は感度 65.5%，特異度 67.4%であったのに対し、本研究（研究 6）の縮瞳率偏差/要約縮瞳率  $N_E(S_E) / S_E$  は感度 72.4%，特異度 71.7%であり、研究 2 の検出力と比べて改善が示された。

本研究（研究 6）で対象とした一部の高齢者眼では、健常眼においては視野全体での測定ノイズの混入により視野の凹凸ができ、緑内障眼においては偏心度 10 度、15 度という重要な刺激部位の反応においてマスキングが生じたため、修正を行った本研究（研究 6）のスクリーニングにおいて十分に検出できなかったと考えられる。また健常眼で要約縮瞳率の値が低いケースについては、研究 5 で得られた結果に基づいて考えると縮瞳率偏差が評価指標として十分に機能しなかった可能性が示唆される。

検出力をさらに向上させるには、研究 5 の再現性検査の結果からも測定回数を増やす必

要があると考えられ、それが分析された段階で健常眼、緑内障を問わず網膜の視感度についてよりの確な数値データの結果につながる可能性が高い。その一方で研究5においても既に述べているが、測定回数を増やすことでとりわけ視野障害を有する患者に対しては、身体的負担だけではなく精神的負担も強要することになるため、新たな倫理上の問題が発生することにもつながり兼ねない。当面するこれらの事実が研究1から本研究（研究6）において検討を重ねてきた縮瞳率偏差という瞳孔視野指標の1つの限界点であると解釈することも可能である。したがって、さらに精度の高い瞳孔視野指標の確立を目指す上では、解析を行うの立場からだけではなく、被検者が視野障害を有する患者の場合に限らず、実際に行われる瞳孔視野測定を環境を意識し、それを新たにデザインしようとする観点や立場も踏まえた上で検討を多面的に取り組んでいく必要がある。

本研究（研究6）では、スクリーニング指標算出において対象とした縮瞳率の測定部位数が研究2に比べて偏心度25度の分だけ少なかった。これは対光反射の光刺激提示回数にすると8回だけ少なかったことになるが、本研究（研究6）の緑内障性視野障害の検出力の結果では、研究2と同等あるいは若干の改善が分析結果において示された。対光反射の測定における今後の課題として、偏心度25度の刺激部位においては測定を全く行わない測定条件に変更し、そこで検出された光刺激提示の回数を同一測定内で偏心度10度、15度に割り当てて、偏心度10度、15度の光刺激提示の回数を増やす手法は視野障害の検出力の向上において有効になると考えられる。

## 第8章 総合論議および結論

### 第1節 総合論議

本研究では、健常若年者、健常高齢者、緑内障高齢者において測定された瞳孔視野の生体信号データの多面的な解析を行い、眼科臨床における瞳孔視野測定検査の実用化を目的とした瞳孔視野測定の新しい評価法の考案およびその検討を情報学的アプローチを用いて行ってきた。科学的な論議については、本研究の研究1から研究6の各研究の考察において既に行っている。そのため本章の総合論議では、研究1から研究6の各研究で用いた方法論についてまず要約的なレビューを行い、その上で各研究における位置づけについて医療情報学的な観点から論議を展開する。

研究1では、健常若年者の瞳孔視野測定データを解析し、新しい瞳孔視野指標として個体の代表的な反応を示す要約縮瞳率および刺激部位における反応の凹凸を示す縮瞳率偏差の計算法を考案し、その数量化を行った。研究2では、眼科専門医により緑内障の確定診断が既に行われ、健常高齢者群あるいは緑内障高齢者群のいずれかに区分された高齢者眼の瞳孔視野測定データを利用し、研究1で考案した瞳孔視野指標の緑内障性視野障害の検出力についてスクリーニング実験を行った。研究3では、研究1の健常若年者の瞳孔視野測定時の記録データを利用し、瞳孔視野測定の検査時間の評価を行った。研究4では、研究1の健常若年者の瞳孔視野測定データを利用し、対光反射時の瞳孔筋運動に基づく瞳孔反応波形の数理モデルの考案を行った。研究5では、健常若年者4名において12回ずつの瞳孔視野測定を行い、瞳孔視野測定における再現性の検討を行った。研究6では、研究5の再現性の分析結果に基づいて、研究2でスクリーニング指標として用いた要約縮瞳率および縮瞳率偏差の計算法の修正を行い、緑内障性視野障害の検出における個体内偏差の利用法の再検討を行った。

研究1では、新しい瞳孔視野指標として考案を行った要約縮瞳率、縮瞳率偏差のいずれにおいても両眼間で対称性が示され、また統計解析により両指標間の独立的な関係性が証明されたことは大変画期的な発見であった。研究1の散布図の結果において、対象とした114眼中2眼では縮瞳率偏差（個体間平均値±標準偏差、左眼57眼 $2.3 \pm 0.9$ 、右眼57眼 $2.3 \pm 0.7$ ）の値が6に近い極めて大きい値が示された。今後の健常若年者の瞳孔視野測定では、各被検者対して瞳孔視野測定検査の環境および測定時の健康状態に関する主観的な自己報告の収集も同時並行的に行い、その上で様々な解析を行うことが望まれる。そうすることにより、瞳孔視野測定検査の短所およびその適用範囲、視野検査としての位置づけがより明確なものとなり、眼科臨床における実用化を目的とする上では瞳孔視野測定検査の長所を存分に発揮させることにもつながると考えられる。

研究2の高齢者眼のスクリーニングにおいて、瞳孔視野測定 of 広義のノイズ成分として考えられる縮瞳率偏差を新たに用いた評価法では、緑内障性視野障害の検出力において一定の成果を得ることができた。今後は高齢者の瞳孔視野測定において、健常眼、臨床眼ともにデータ数を増やして分析を行い、感度、特異度として示される検出力の具体的な数値においてもより客観性を持たせられる工夫に努めていく必要がある。瞳孔反応の凹凸を示す縮瞳率偏差は、視野障害の検出において、局所的な視感度の低下だけではなく、視感度の上昇においてもその数量化が行われる。近年の研究報告では網膜神経節細胞の感光物質であるメラノプシンには非結像性の視機能があることが解明された。そのため、本研究の縮瞳率偏差では視感度の上昇に対してもその数量化が行われるが、それ自体は科学的な視点において全く問題がないと考えられる。一方で、実用化においてはそれが正しい知識であることが多くの眼科医療専門職により正しく理解されるための具体的な方法論についても検討を重ねていく必要がある。それを円滑に進めていくためには、本研究の瞳孔視野計を用いた瞳孔視野測定における妥当性を科学的方法論に基づく実験研究の成果により裏づけなければならない。

研究3では、研究1で行った健常若年者の瞳孔視野測定検査の所要時間において、その構成要素である刺激提示間隔に着目し、後ろ向きの解析を行った。研究3においては新たな科学的発見が得られたと考えるには十分ではないところはいくらか存在する。しかし本研究では、実験室研究として自己完結することに研究目的および研究としての意義が存在しないため、瞳孔視野測定検査の実用化を考える上では大変重要なアプローチであったと考えられる。生体計測機能の高さおよび精度だけで議論展開をしようとするれば即時限界が生じてしまうのが瞳孔視野計および瞳孔視野測定の大きな特徴でもある。その意味においても眼科医療における実用化および医療情報システムとしての位置づけをできる限り意識した研究を研究者側から提案していくことも必要である。瞳孔視野計の開発者、瞳孔視野の研究者、あるいは眼科医療専門職にとっては身近な存在すぎて見逃されがちなインターフェース的な側面の1つに瞳孔視野測定の検査時間の評価があると考えられる。逆に検査時間について前向き実験研究で検討したとしても、瞳孔機能に関する生命科学としての新たな科学的知見には結びつかないと即断することはやや短絡的である。眼科医療における瞳孔視野研究は基礎医科学研究であるのと同時に、診療支援ツールの開発に向けて基礎資料の作成を行う情報学的研究としての要素および役割もあるため、研究3では医療情報学としての位置づけが優位であるアプローチの研究が行われたと考えられる。

研究4では、研究1で測定した健常若年者の瞳孔視野測定データを用いて、瞳孔反応波形の数理モデルの考案を行った。瞳孔筋運動をマクスウェルの運動方程式を用いてモデル化を行えること自体は古くから生体工学の分野で明らかにされていた知見である。研究4のアプローチにおいても研究3と同様に、新たな科学的発見が得られたということにはな

らないが、研究結果としてそれを臨床応用に近いレベルにまで持ちこめたことには大変意義がある。すなわち、瞳孔視野の個体内変動（個人差）が大きいという特性も十分に加味され、要約縮瞳率の値が1つ得られれば、その値の大小を問わず、研究4の結果に提示している数値計算の結果および主に指数関数により記述されている瞳孔反応波形の関数式を用いて、個々の要約縮瞳率の値に応じた関数式を算出することが可能である。それを用いて例えば、光刺激 onset 時 を基準とした時刻 1.0sec を関数式に代入すると瞳孔径の変位が 0.8 と計算される場合に、具体的な数値の獲得が可能となった。本論文では瞳孔反応波形を関数式により表記する上で必要となる基礎的な数値データが研究4の結果において提示されているため、研究4で示した数値計算の方法論は難解であっても、表計算ソフトを使うための標準的な技術がある人であれば、その概形を視覚的な図式として比較的容易に表現することができる。研究成果としては、実測データに対して相関係数の算出を行うことにより対光反射時の瞳孔反応波形としての妥当性を数量化する方法論が新たに考案されたことに意義を置いている。健常眼においてもノイズ成分が混入しやすいという瞳孔視野測定の問題上の問題の具体的な解決法については、今後眼科医を含む眼科医療専門職と十分な議論を交わしながら検討を行っていく必要がある。

研究5では、瞳孔視野測定における再現性の検討を行った。対象は健常若年者の4眼であったが、いずれの対象眼においても、個体内変動（測定間変動、測定内変動）が大きいことが数値的に実証された。そのため研究5の分析結果において、眼科臨床における実用化を目的とした過去の瞳孔視野研究の方向性に限界が生じていた理由が完全に裏づけられた。研究5では再現性検査の長所を活かし、各眼ともに測定1回目からの累積測定回数の縮瞳率の加算平均により求めた各刺激部位の縮瞳率に対して、視野の凹凸を示す縮瞳率偏差を算出し、それについて各測定回における変動の観察を行った。測定回数3回目が、瞳孔視野測定の安定した評価指標を位置づけていく上での着目すべき測定回数であることが示され、より多くの被検者に対して瞳孔視野測定を3回以上行うことについては今後検討する余地が示唆される。また、標準的な瞳孔反応が生じる光刺激の輝度の閾値についても各眼で大きな個体内変動が存在している可能性が示唆される。その検討については眼科医療専門職の厳重な監督のもと測定者は提示する光刺激の輝度のキャリブレーションを適切に行い、輝度を独立変数としたとき従属変数として縮瞳率がどうなるかについて事例的な観察を丁寧に行う瞳孔視野測定の手法が有効になると考えられる。しかし測定回数を増やすことは、被検者における倫理上の問題の発生とトレードオフの関係にあるため、慎重な検討が不可欠であることは言うに及ばない。その一方で多数の被検者に対して同一条件で一律に行われる1回の測定の瞳孔視野測定データに基づいて測定値あるいは評価指標の検討を行うならば、瞳孔視野の個体内変動が大きいという特性のために測定値が大きく歪曲してしまう被検者が少なからず出てしまう結果になることは回避できないと考えられる。

これは瞳孔視野測定検査の実用化において解決が迫られている最重要課題の1つであると考えられる。

研究6では、緑内障性視野障害の検出において研究2の計算方法の修正を行い、新たに算出したスクリーニング指標を用いた上で、検出力の再検討を行った。計算方法の修正では、自覚的視野検査において視感度を評価する考え方、研究5の瞳孔視野測定の再現性の検討において得られた結果を含む瞳孔視野測定の測定値の特性を新たに取り入れた。感度と特異度の値により示される検出力の結果では、研究2と比べて大きな改善は示されなかった。しかし研究6では、評価対象の縮瞳率の刺激部位数が研究2と比べて少なかったにも関わらず、研究6では研究2に匹敵する検出力の結果が得られた。

実用化においては感度と特異度の具体的な数値がある一定水準の値を超えていることが求められ、瞳孔視野測定検査の実用化においてもそれは例外ではないと考えられる。しかし、検出力の高い数値を得ることだけに一喜一憂し、眼科学、光学において明確な意味を説明することができない数式の強引な導入により、検出力の向上を試みる手法は大変危険である。スクリーニング指標の算出において用いる計算方法では、その前提として、眼科臨床、解剖学、生理学、基礎実験研究の知見を根拠として計算方法の意味づけを科学的に説明できる必要がある。またあくまでも視野評価の指標であり、それ自体が明確な形でマニュアル化されていることは必要不可欠でもある。その問題の1例として、本研究で用いた瞳孔視野計の測定結果において、表計算ソフトのファイルが測定の終了時に捻出され、自動的に計算された縮瞳率の具体的な数値の出力が行われた。測定データにおいては、稀に縮瞳率の実測値に大きく影響を及ぼすような瞳孔反応波形の部位に瞬目等のアーチファクトが入る場合が認められた。しかしこの場合においても瞳孔視野計のプログラム内では何らかの手法により縮瞳率の自動計算が行われるため、縮瞳率の出力値に大きな歪曲が生じてしまう例が一部の対象眼において観察された。そのため本研究では、測定された瞳孔反応波形の解析においてアーチファクトの除去処理を適切に行い、その上で縮瞳率を計算し、この縮瞳率の算出値を対象として瞳孔視野測定の測定値の分析および解析を行った。この例は縮瞳率の計算処理という意味での狭義のマニュアル化を行うべき対象に該当すると考えられるが、これ以外の眼科医療専門職の視野検査の結果解釈に関わる広義の出力内容や処理方法についても可能な限りブラックボックス化を行わずに明確にマニュアル化しておくことは極めて重要である。またそのマニュアル自体も、眼科医療専門職の臨床経験および観察所見をフィードバックして、指標計算の方法の信頼性と妥当性の向上につながる改善が実施できるように準備しておく必要がある。瞳孔視野指標はあくまでも眼科臨床における1つの診療支援ツールでしかなく、それを超越するマニュアルあるいは評価指標であっては、それ自体の存在価値は皆無に等しい。

## 第2節 結論

眼科医療における視野検査の多くは被検者の主観的応答により行われる自覚的視野検査であるが、高齢者等の主観的応答が困難な人への検査適用では臨床上難しい側面を抱えている。これらの自覚的視野検査に対し、他覚的視野検査の1つである瞳孔視野測定検査が近年新たな視野検査の手法として注目されている。瞳孔視野では個体間変動が大きいいため、正常値の定義が難しく、実用化においては瞳孔視野の個体間変動を考慮した新たな評価法の導入により、その解決につなげていく必要がある。

研究1では、健常若年者の両眼114眼の測定データを用いて、瞳孔視野の個体間変動および個体内偏差を示す評価指標の考案を行った。個体間変動において要約縮瞳率を考案し、個体の代表的な反応の数量化を行った。個体内偏差において縮瞳率偏差を考案し、刺激部位における反応の凹凸の数量化を行った。要約縮瞳率（左眼  $20.8 \pm 6.0\%$ , 右眼  $20.3 \pm 5.8\%$ ）と縮瞳率偏差（左眼  $2.3 \pm 0.9$ , 右眼  $2.3 \pm 0.7$ ）の間には独立的な関係性が示され、眼科臨床において2次元的追跡評価につながる瞳孔視野測定の新しい評価法が考案された。

研究2では、眼科専門医により緑内障の確定診断が既に行われた高齢者眼75眼（健常高齢者群46眼、緑内障高齢者群29眼）の瞳孔視野測定の測定データに対して、新たに考案した要約縮瞳率および縮瞳率偏差をスクリーニング指標として利用し、緑内障性視野障害の検出力の評価を行った。縮瞳率偏差/要約縮瞳率の検出力（感度(%), 特異度(%))において、(89.7%, 52.2%), (65.5%, 67.4%), (44.8%, 89.1%)の結果が得られた。

研究3では、健常若年者の両眼114眼の記録データを利用して瞳孔視野測定検査の所要時間の特性評価を行った。検査の所要時間は  $5.6 \pm 1.5$  分であり、正規分布ではなく正に歪曲した分布であることが示された。個体内で計41回の刺激提示間隔に対し、その変動係数が小さい対象眼ほど検査の所要時間が短く、縮瞳率偏差も小さくなる傾向が示された。

研究4では、縮瞳率偏差の値が小さい健常若年者の60眼の瞳孔視野測定データを用いて、瞳孔反応波形のモデル式の考案を行った。瞳孔筋運動を理想的なばね振り子の運動に帰着させてマクスウェルの運動方程式で記述し、実測データに対し数値計算を行い、その微分方程式の最適解をモデル式の導出結果と位置づけた。1つの要約縮瞳率の値に対し21か所のすべての刺激部位の瞳孔反応波形が関数式により提示される手法が考案された。

研究5では、健常若年者の4眼において、各眼に12回の瞳孔視野測定を行い、その再現性の検討を行った。いずれの対象眼においても、中心0度の縮瞳率では個体内変動（測定間変動、測定内変動）が10%前後あり、大きな変動が認められた。

研究6では、研究2の高齢者眼75眼（健常高齢者群46眼、緑内障高齢者群29眼）に対して、スクリーニング指標の計算方法の修正を行い、緑内障性視野障害の検出力の再評価を行った。修正後の縮瞳率偏差/要約縮瞳率の検出力（感度(%), 特異度(%))において、(89.7%, 28.3%), (72.4%, 71.7%), (48.1%, 89.1%)の結果が得られた。

## 参考文献

- 1) 八木昭宏. 視覚の基本特性. 知覚と認知, 培風館, 1997:18-30.
- 2) 根木昭. 視野を読む基本. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:2-22.
- 3) 今野伸介, 富田剛司. 視野から見た診断基準. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:114-117.
- 4) 可児一孝. 視野測定. 日眼会誌 2001;105:273-285.
- 5) 八木昭宏. 精神物理学と心理測定法. 知覚と認知, 培風館, 1997:37-47.
- 6) 中易秀敏, 坪野博宣. 自然情報の芸術—生体情報処理のしくみ. 情報科学—ヒューマン編一, 共立出版, 2002:1-46.
- 7) 間山千尋. 各表示の意味. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:36-43.
- 8) Anderson DR, Patella VM. The single field printout, Automated Static Perimetry 2nd ed, Mosby, 1999:121-190.
- 9) 松本長太. 視野のみかた—単一視野解析を理解する 3—視野指標とは. 臨眼 2010;64:842-847.
- 10) 松本長太. Octopus 視野と Humphrey 視野を比較するときの注意点. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:84-86.
- 11) 奥野幸子. Octopus 視野解釈の基本. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:78-83.
- 12) Flammer J. The concept of visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:389-392.
- 13) Asman P, Heijl A. Glaucoma hemifield test : Automated visual field evaluation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:812-819.
- 14) Katz J, Quigley HA, Sommer A. Repeatability of the glaucoma hemifield test in automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1658-1664.
- 15) 杉山和久, 武田久. 学習効果. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:70-71.
- 16) Heijl A, Bengtsson B. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:19-22.
- 17) 杉山和久, 武田久. 測定時間・疲労. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:72-73.
- 18) Hudson C, Wild JM, O'Neill EC. Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:268-280.
- 19) 勝島晴美. 検査オーダーのしかた. 眼科プラクティス 15 視野, 文光堂, 2007:100-103.
- 20) 青山達也. Pupillographic perimetry. 日眼会誌 1975;79:129-138.
- 21) Kardon RH. Pupil perimetry. *Curr Opin Ophthalmol* 1992;3:565-570.
- 22) 吉富健志. 瞳孔視野計. 神眼 1996;15:288-293.

- 23) 吉富健志, 松井孝子, 向野和雄, 石川哲. 瞳孔視野計による他覚的視野計測の試み. 日眼会誌 1996;100:825-831.
- 24) Yoshitomi T, Matsui T, Tanakadate A, Ishikawa S. Comparison of threshold visual perimetry and objective pupil perimetry in clinical patients. *J Neuroophthalmol* 1999;19:89-99.
- 25) 田舎片悟, 村上宗司, 福島省吾, 福永秀雄, 前田史篤, 可児一孝, 田淵昭雄. 平面ディスプレイを用いた他覚的視野測定技術. 生体医工学 2005;43:179-183.
- 26) 前田史篤, 丹沢慶一, 福島省吾, 田舎片悟, 可児一孝, 田淵昭雄. 対光反射を利用した他覚的視野検査機器—瞳孔視野計—の開発. 第1回複合医工学シンポジウム論文集 2006;118-119.
- 27) Maeda F, Tanzawa K, Fukushima S, Inakagata S, Kani K, Tabuchi A. A pupil perimeter for objective visual field measurement. Proceedings of 2007 IEEE/ICME, International Conference on Complex Medical Engineering, 2007:1122-1125.
- 28) 前田史篤. 瞳孔の対光反射を用いた他覚的視野の研究—新しい瞳孔視野計の開発と臨床応用—. 大学院医療技術学研究科感覚矯正学専攻博士論文, 川崎医療福祉大学, 2007:1-39.
- 29) Loewenfeld IE. Pupillary and visual thresholds, The pupil anatomy, physiology, and clinical applications, Iowa State University Press, 1993:122-125.
- 30) 平田豊, 臼井支朗. 瞳孔筋系の非線形動力学モデル. 信学論 1994;J77-D-II:170-180.
- 31) 山地一禎, 平田豊, 臼井支朗. 瞳孔フラッシュ応答による自律神経系モニタ法の改良. 信学論 1999;J82-D-II:2152-2159.
- 32) 臼井支朗. 数理モデルにより脳・神経系を理解する. 脳・神経システムの数理モデル—視覚系を中心に—, 共立出版, 1997:1-13.
- 33) Asakawa K, Shoji N, Ishikawa H, Shimizu K. New approach for the glaucoma detection with pupil perimetry. *Clin Ophthalmol* 2010;4:617-623.
- 34) 内海隆. Open-loop 光刺激下対光反応の臨床的応用. 日眼会誌 1981;85:302-317.
- 35) 内海隆. 眼科におけるイリスコーダの応用. 神眼 1993;10:131-136.
- 36) 小宮山宏. 「知識の構造化」の概念. 知識の構造化, オープンナレッジ, 2004:11-130.
- 37) Shortliffe EH, Blois MS. The computer meets medicine and biology emergence of discipline. Medical Informatics; Computer applications in health care and biomedicine 2nd ed, Springer-Verlag New York Inc., 2001:3-40.
- 38) Shortliffe EH, Barnett GO. Medical data: Their acquisition, storage, and use. Medical Informatics; Computer applications in health care and biomedicine 2nd ed, Springer-Verlag New York Inc., 2001:41-75.

- 39) (社) 日本生体医工学会 ME 技術教育委員会. 医療における IT の応用と情報工学. ME の基礎知識と安全管理, 南江堂, 2008:114-128.
- 40) Kretschmann U, Seeliger M, Ruether K, Usui T, Zrenner E. Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography. *Vision Res* 1998;38:3817-3828.
- 41) Palmowski AB, Sutter EE, Bearse MAJ, Fung W. Mapping of retinal function using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2586-2590.
- 42) James AC. The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:879-890.
- 43) Maddess T, James AC, Ruseckaite R, Bowman EA. Hierarchical decomposition of dichoptic multifocal visual evoked potentials. *Vis Neurosci* 2006;23:703-712.
- 44) 浅川賢, 庄司信行, 石川均, 田中舘明博. 瞳孔視野測定における年代別縮瞳率の検討. 日眼会誌 2009;113:727-731.
- 45) 原直人. ストレス評価としての瞳孔機能. 視覚の科学 2012;33:47-51.
- 46) 内藤道夫, 入江真幸. 医療情報の取扱い. 新版医療情報 医療情報システム編, 篠原出版新社, 2009:28-35.
- 47) Carle CF, James AC, Kolic M, Loh Y, Maddess T. High-resolution multifocal pupillographic objective perimetry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:604-611.
- 48) 田淵昭雄. 高齢者に対する瞳孔反応による他覚的視野測定法の開発に関する研究. 長寿医療研究開発費平成 22 年度研究報告書 高齢者の感覚器 (視覚・聴覚) における機能低下等に対する実態把握と予防・治療法の標準化に関する研究, 国立長寿医療センター, 2010:51-52.
- 49) Wilhelm H, Neitzel J, Wilhelm B, Beuel S, Ludtke H, Kretschmann U, Zrenner E. Pupil perimetry using M-sequence stimulation technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1229-1238.
- 50) 衣川龍, 前田史篤, 田淵昭雄, 岡田美保子, 加藤弘明, 山田潤, 近藤芳朗. 新しい瞳孔視野指標の考案. 視覚の科学 2013;34:10-19.
- 51) Hong S, Narkiewicz J, Kardon RH. Comparison of pupil perimetry and visual perimetry in normal eyes: decibel sensitivity and variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:957-965.
- 52) Kardon RH, Kawasaki A. Clinical implications of new aspects of the pupil light reflex mediated by melanopsin containing retinal ganglion cell. 神眼 2008;25:216-227.

- 53) Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG, Yau KW. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science* 2003;299:245-247.
- 54) Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 2005;433:749-754.
- 55) 木村英司.メラノプシンによる光受容と対光瞳孔反射. 神眼 2008;25:233-240.
- 56) Gamlin PD, McDougal DH, Pokorny J, Smith VC, Yau KW, Dacey DM. Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Res* 2007;47:946-954.
- 57) Kawasaki A, Kardon RH. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *J Neuroophthalmol* 2007;27:195-204.
- 58) Young RSL, Kimura E. Pupillary correlates of light-evoked melanopsin activity in humans. *Vision Res* 2008;48:862-871.
- 59) 辻村誠一, 塗木淳夫, 湯ノ口万友.メラノプシンを含む神経節細胞の瞳孔系への寄与多原色光源による検討. 神眼 2008;25:241-248.
- 60) Lucas RJ, Douglas RH, Foster RG. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci* 2001;4:621-626.
- 61) 伊藤豊. 口内撮影 X線画像における撮影歯部位および画像表示レイアウトの標準化に関する提案. 医療情報学 2012;32:153-162.
- 62) 松村泰志, 武田理宏, 三原直樹, 真鍋史朗, 山本勇一郎, 高橋大曜, 服部睦, 桑田成規. 初期診断におけるコンピュータ診断法の基本原理の提案. 第 31 回医療情報学連合大会論文集 2011:719-722.
- 63) 川本俊治, 石飛順平, 戸田秀敏. チーム医療に配慮した DWH 診療支援システム構築の取り組み. 第 16 回医療情報学会春季学術大会抄録集 2012:173-174.
- 64) 衣川龍, 前田史篤, 田淵昭雄, 岡田美保子, 加藤弘明, 山田潤, 近藤芳朗. 瞳孔視野測定時の記録データを利用した瞳孔視野の検査時間の評価. 第 17 回医療情報学会春季学術大会抄録集 2013:126-127.
- 65) 衣川龍, 前田史篤, 田淵昭雄, 岡田美保子, 加藤弘明, 山田潤, 近藤芳朗. 瞳孔視野測定時の記録データを利用した瞳孔視野測定検査の所要時間の特性評価. 医療情報学 2013;33:253-265.
- 66) Kushniruk AW. Analysis of complex decision-making processes in health care: cognitive approaches to health informatics. *J Biomed Inform* 2001:365-376.