

博士論文要旨

衣川 龍

1. 論文題目

瞳孔視野測定における新しい評価法 (2014年3月学位取得, 博士〈医療情報学〉)

2. 論文要旨

眼科医療における視野検査の多くは心理物理学的測定法によって行われる。そのため、高齢者等の自覚的(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、視野を他覚的に評価する瞳孔視野測定検査が近年新たな検査法として注目されている。瞳孔視野測定検査は患者の自覚的応答を簡便に除去できるだけでなく、電極を装着せず生体信号を非侵襲的に測定できる点でも有用である。

川崎医療福祉大学感覚矯正学科では液晶ディスプレイを用いた新しい瞳孔視野計の開発が行われ、対光反射の測定が可能となった。過去にも瞳孔視野計の開発研究および測定値の解析結果を検討する研究が数多く行われてきたが、瞳孔視野の特性として、健常者、視野障害の患者、その年齢を問わず、測定値の個体間変動が大きいことが共通して示されている。そのため、瞳孔視野測定検査では正常値の定義が難しく、実用化においては個体間変動を考慮した新たな評価法を導入した上で解決につなげていく必要がある。

そこで本研究では新たに開発された瞳孔視野計を用いて、健常若年者、健常高齢者、緑内障高齢者を対象に瞳孔視野測定を行い、従来通りに測定された縮瞳率の詳細な解析を行い、その結果に基づいた上で、瞳孔視野測定の新しい評価法の考案を行った。研究全体では実用化に向けて考案した評価法をさらに深く検討していくために、縮瞳率以外の瞳孔視野測定のデータもさらに活用した複数のアプローチによる解析および検討を行った。

(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

研究1では、健常若年者を対象に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評価指標の考案を行った。縮瞳率 C (%) は、対光反射における光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、 $C/100 = (a - b)/a$ として算出される値である。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視野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を行った。その上で刺激部位に対する反応の重み付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。

瞳孔視野測定は、健常若年者 57 名 (平均年齢 20.2 ± 1.1 歳) の両眼 114 眼に対して行った。輝度 350cd/m^2 、大きさ視角 4 度 (直径) の円形白色の光刺激を、45, 135, 225, 315 度方向、偏心度 0, 5, 10, 15, 20, 25 度の 21 か所に 2 回ずつ提示し、各刺激部位で縮瞳率 C_k ($k = 1, 2, \dots, 21$) (%) を算出した。個体間変動では、各眼の個体の反応の程度を示す

要約縮瞳率 S (%) の計算法 $S = \frac{1}{21} \sum_{k=1}^{21} C_k$ を考案した。個体内偏差では、刺激部位の反応の凹凸を示す縮瞳率偏差を考案した。その計算では、対象眼が左眼であるとき、左眼 57 眼の要約縮瞳率の個体間平均値 μ' (%) とその標準偏差 σ' を用いて、まず対象眼の要約縮瞳率の z 得点を $Z(S) = \frac{S - \mu'}{\sigma'}$ の式により算出を行った。次に左眼の各刺激部位の縮瞳率の個体間平均値 μ_k (%) と標準偏差 σ_k ($k = 1, 2, \dots, 21$) を用いて、各刺激部位の換算縮瞳率 $T_k(S) = \mu_k + Z(S) \cdot \sigma_k$ ($k = 1, 2, \dots, 21$) (%) を算出した。その上で対象眼の縮瞳率偏差 $N(S)$ を、 $N(S) = \frac{1}{21} \sum_{k=1}^{21} |T_k(S) - C_k|$ の式により算出を行った。対象眼が右眼のときは、要約縮瞳率の算出を含めて、右眼の個体間平均値、標準偏差を統計解析値として用いてこの左眼の方法と同様の方法により縮瞳率偏差 $N(S)$ の算出を行った。

健常若年者 57 名の両眼 114 眼の解析結果において、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。各眼の縮瞳率の分布は、両眼ともに 21 か所全ての刺激部位で分布の正規性が示された (左眼 $p=0.209 \sim 0.998$, 右眼 $p=0.052 \sim 0.991$)。要約縮瞳率は、左眼 $20.8 \pm 6.0\%$, 右眼 $20.3 \pm 5.8\%$ であり、両眼ともに分布の正規性が示された (左眼 $p=0.909$, 右眼 $p=0.381$)。両眼で対応し合う網膜部位間の相関関係の分析では、21 か所全ての刺激部位間の縮瞳率において有意な相関があり ($r=0.452 \sim 0.762$, $p < 0.001$)、要約縮瞳率においても両眼間で有意な相関があった ($r=0.753$, $p < 0.001$)。両眼で対応し合う網膜部位間の縮瞳率の等分散性は、21 か所全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 ($p=0.013$, $p=0.023$, $p=0.035$)。要約縮瞳率は両眼間で等分散性が示され ($p=0.859$)、その平均値は有意な差がなかった ($p=0.422$)。これらの統計解析の結果において、縮瞳率と要約縮瞳率のいずれにおいても、両眼間の対称性およびそれらの標準偏差の解析値としての妥当性が示された。それに基づき算出した縮瞳率偏差は、左眼 2.3 ± 0.9 , 右眼 2.3 ± 0.7 あり、両眼ともに正規分布ではないことが示された。縮瞳率偏差は両眼間で有意な相関があり ($r=0.460$, $p < 0.001$)、等分散性が示され ($p=0.250$)、その平均値は有意な差がなかった ($p=0.434$)。これら全ての解析結果に基づき、考案した縮瞳率偏差と要約縮瞳率について両者間で相関関係の解析を行った。両評価指標間で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 $r=-0.058$, $p=0.666$)。両眼を含めた 114 眼を対象とした時も有意な相関がなかった (左眼 $r=-0.106$, $p=0.263$)。

すなわち、研究 1 では瞳孔視野測定における新たな評価指標が考案されたのと同時に、健常若年者の測定結果において縮瞳率偏差と要約縮瞳率が独立な関係性にあることが示された。両評価指標間には相関関係が見られず、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の結果および要約縮瞳率の数量化に基づいて考案されている。したがって研究 1 で考案した 2 つの評価指標は、眼科臨床において加齢に伴う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 (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.)。

(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

研究 1 では、新たな瞳孔視野測定の評価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が、これらは将来的な臨床応用すなわち緑内障性視野異常の検出を念頭に置いて考案した評価指標に他ならない。そのため、評価指標の検出力は、実際の臨床データを用いた上で検討を行う必要がある。そこで研究 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）の瞳孔視野測定の結果に基づき、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 $N_S(S_S) / S_S$ の算出を行い、これら 3 指標をスクリーニング指標として、緑内障性視野障害の検出力の評価を行った。

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。

具体的な検出力の数値では、要約縮瞳率 S_S の検出力（感度(%), 特異度(%)) において、(89.7%, 45.7%), (72.4%, 71.7%), (62.1%, 89.1%) の結果が得られた。縮瞳率偏差 $N_S(S_S)$ の検出力（感度(%), 特異度(%)) において、(89.7%, 8.7%), (62.1%, 63.0%), (13.8%, 89.1%) の結果が得られた。縮瞳率偏差/要約縮瞳率 $N_S(S_S) / S_S$ 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。

瞳孔視野測定のスクリーニングの結果において、従来通りの要約縮瞳率を単独利用した緑内障高齢者群の結果では、個体間変動が大きいという瞳孔視野の特性、緑内障性視野障害において認められた視野全体で視感度の低下、このいずれかが大きく影響したことまでは特定することができる。しかし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する根拠としては十分ではない。これに関して、研究 2 では瞳孔視野測定で個体内偏差を定量的に捉えた指標である縮瞳率偏差を新たなスクリーニング指標に位置づけて、緑内障性視野障害の検出力の評価を行ったが、研究 1 の健常若年者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、研究 2 の高齢者緑内障群の要約縮瞳率の値に示された視野全体で視感度は、視野障害が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、上記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。

(研究 3) 瞳孔視野測定検査の所要時間の特性評価

瞳孔視野測定の前研究では、測定時間（検査の所要時間）の特性については具体的な説明がなされていない。一方で他覚的検査法である瞳孔視野測定検査を、現在眼科臨床において汎用的に用いられている Humphrey 視野測定検査と比べた時、検者（測定者）の測定技術の差が測定値や測定時間に大きな影響を及ぼすとは考え難い。瞳孔視野測定における光刺激の提示時刻は、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、検査終了まで検者および被検者は具体的に所要時間が何分であるかを知ることができない。実装場面においては、それまでの測定実験の結果を具体的な数値として示すことができれば、検者および被検者の両者に瞳孔視野測定検査の基本的な理解が行き渡り、検査の円滑な実施にも繋がると考えられる。そこで研究 3 では、研究 1 の健常眼 114 眼の瞳孔視野測定時の記録データを利用し、瞳孔視野測定検査の所要時間の特性評価を行った。瞳孔視野測定検査の所要時間は、測定内では一定の値を取らない刺激提示間隔を総和した値であり、研究 3 ではこの刺激提示間隔に着目して解析を行った。検査の所要時間は 5.6 ± 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。刺激提示間隔の変動係数が小さいほど検査の所要時間が短く、瞳孔視野のノイズ成分を示す縮瞳率偏差も小さ

くなる傾向が明らかにされた。研究3の方法論および解析結果は、眼科臨床での実用化に向けて瞳孔視野測定検査の特性および測定値の再現性を検討していく上での重要な基礎資料になると考えられる（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.）。

（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

眼科医療における先行研究では、瞳孔視野を定量的に捉える測定値として縮瞳率が頻度用いられてきた。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、瞳孔反応の定量化法として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算出されるため、その際の計算結果では測定値の妥当性の問題が生じてしまう。研究1の健常眼の瞳孔視野測定においても一部に特異な形状の瞳孔反応波形が認められ、それらの反応波形では測定上何らかのノイズ成分が混入したと考えられる。これに関して反応波形の特異性を定量的に捉えることができれば、実用場面を含めて瞳孔視野測定の測定値の多面的な検討が可能になると考えられる。そこで研究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眼の中で、縮瞳率偏差の値が小さい60眼の測定データを利用し、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による記述を行い、実測データに対して数値計算処理を行った。その際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。これにより要約縮瞳率の大小を問わず、個々の対象眼の単一の要約縮瞳率の値だけが分かれば、対光反射時の瞳孔反応波形のモデル式は、研究4の数値計算の導出結果に基づき、21か所すべての刺激部位に対して時刻 t をパラメータする関数式としての記述することが可能になった。この観点が従来の生体工学研究において報告されてきたアプローチとの大きな違いであり、研究4では個体間変動が大きいという瞳孔視野の特性も考慮した瞳孔反応波形のモデル式の導出法が考案されたことになる。そのため瞳孔反応波形のモデル式と、実測値として得られた瞳孔反応波形との間で相関係数を算出することが可能になり、この際に算出される相関係数は瞳孔反応波形の妥当性あるいは類似性を定量的に捉える上で有用になると考えられる。

（研究5）瞳孔視野測定における再現性の検討

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、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。しかし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瞳孔視野測定検査の実用化において必要不可欠であると考えられる。再現性に関する分析結果は、緑内障性視野障害の検出力を高める新たな評価法を検討していく上でも有用な基礎資料になると考えられる。そこで研究5では、健常若年者4名の各1眼（左眼2眼，右眼2眼の計4眼）を対象として瞳孔視野測定の再現性検査を行った。研究5の測定デザインでは研究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。またこの瞳孔視野測定を各被検者（各眼）に対して、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。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。

再現性の分析結果では、12回の測定の要約縮瞳率の測定間平均値は各4眼で異なった値であった（左眼 $19.5 \pm 2.6\%$ 、左眼 $9.9 \pm 2.6\%$ 、右眼 $21.6 \pm 4.0\%$ 、右眼 $14.7 \pm 4.2\%$ ）。同一眼の要約縮瞳率において、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）であった。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は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）が認められ、測定内変動においては8~12%程度の変動範囲（各眼の同一測定内16回の刺激提示における最大値-最小値）が認められた。

（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

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度の瞳孔反応においてとりわけ大きな個体内変動が示された。それと同時に、いずれの刺激部位においても縮瞳率の加算平均回数を増やすことで測定値（縮瞳率偏差）に安定性が認められた。

そこで研究6では、研究2における高齢者眼の瞳孔視野測定の結果を用いた上で、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、偏心度10度、15度以外の刺激部位では同一の偏心度の互いに同側（鼻側あるいは耳側）の上方視野と下方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、研究6では評価縮瞳率と定義した。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。すなわち瞳孔視野の評価は、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、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評価を行った。その評価縮瞳率に対して研究6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）の瞳孔視野測定の結果を用いて、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指標をスクリーニング指標として、緑内障性視野障害の検出力の再検討を行った。

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。

具体的な検出力の数値では、要約縮瞳率 S_E の検出力（感度(%), 特異度(%))において、(89.7%, 50.0%), (72.4%, 71.7%), (58.6%, 89.1%) の結果が得られた。縮瞳率偏差 $N_E(S_E)$ の検出力（感度(%), 特異度(%))において、(89.7%, 17.4%), (62.1%, 63.0%), (13.8%, 89.1%) の結果が得られた。縮瞳率偏差/要約縮瞳率 $N_E(S_E) / S_E$ 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。

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。これは光刺激の提示回数にすると8回だけ少なかったことになるが、研究6の緑内障性視野障害の検出力では、研究2と同等あるいは若干の改善が読み取れる結果が得られた。瞳孔視野測定の今後の課題として、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、そこで検出された測定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度の測定回数を増やす手法は緑内障性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。