

正常眼圧緑内障の  
病態生理に関する研究

山上 淳吉

①

正常眼圧緑内障の  
病態生理に関する研究

山上 淳吉

## 目次

- I. 研究の背景・問題点・目的
- II. 対象のプロフィール
  1. 疾患の定義
  2. 対象
- III. 研究項目
  1. 眼圧動態
  2. 視野障害に及ぼす眼圧の影響
  3. 視神経乳頭所見
  4. 視野障害様式
- IV. 本研究全体についての考察
- V. 結語
- VI. 引用文献

## 1. 研究の背景・問題点・目的

緑内障は眼圧の上昇とこれにより惹起される視神経障害、およびこの結果生ずる視野障害を特徴とする一連の疾患群と定義され<sup>1,2)</sup>、多くの病型に分類される(表1-1)。

表1-1 緑内障の分類(発症メカニズムによる)<sup>2)</sup>

### A. 開放隅角緑内障

- 1 原発開放隅角緑内障
- 2 続発開放隅角緑内障
- 3 発達開放隅角緑内障

### B. 閉塞隅角緑内障

- 1 原発閉塞隅角緑内障
- 2 続発閉塞隅角緑内障
- 3 発達閉塞隅角緑内障

正常眼圧緑内障〔従来は低眼圧緑内障と呼ばれたが、近年はこのように呼ばれるようになっている；以下NTG (normal-tension glaucoma) と略す〕は、緑内障の中では例外的に眼圧上昇のないことを特徴とする開放隅角緑内障で、眼圧が常に統計学的正常範囲内にあること以外に高眼圧を呈する原発開放隅角緑内障〔以下POAG (primary open-angle glaucoma) と略す〕と臨床的に区別することができない<sup>3)</sup>。すなわち、NTGは自覚的な異常がない限りは眼圧検査のみでは発見が不可能であり、通常は眼底所見により疾患の存在が疑われ、さらに眼圧・視野検査、その他の補助検査により診断が確定する。NTGについては、すでに1857年にvon Graefe<sup>4)</sup>がはじめて報告を行っているが、

近年の診断技術の進歩により、従来考えられていたよりもはるかに高頻度に存在する疾患であることが明らかとなっている。特に、1988年から89年にかけて行われた日本における緑内障全国疫学調査<sup>5)</sup>では、40歳以上を対象とした場合のNTGの有病率は全緑内障(3.6%)の半分以上の約2.0%を占め、POAGの約0.6%、原発閉塞隅角緑内障や続発緑内障のそれぞれ約0.3%と比較してはるかに高く、緑内障の中で最も重要な病型であることが明らかにされた。この有病率は、本邦以外での調査結果(0.05~0.56%)<sup>6-11)</sup>と比較してもかなり高く、諸外国からも注目されている(表1-2)。

表1-2 NTGの有病率

報告	対象の年齢(歳)	人数(人)	有病率(%)
Ferndale(イギリス;1966)	40-74	4231	0.15
Bedford(イギリス;1968)	>40	5941	0.05
Framingham(マサチューセッツ;1977)	52-85	2675	0.56
Dalby(スウェーデン;1980)	55-70	1511	0.53
全国7地区(日本;1988)	>40	6185	2.04

NTGの病態に関する個々の研究は、POAGとの比較を中心に、これまでも行われてはいるが、これらの中でNTGを系統的かつ詳細に検討したものとしては、1980年のLevene<sup>12)</sup>による報告があるのみである。しかしながら、この報告は内容としてそれ以前に行われた研究結果のまとめが主であり自験例は32例と少ないこと、NTGの診断基準として眼圧上限値を24mmHgとするなど現在の考え方からみて問題点が少なくないこと、など必ずしもNTGの本質が明らかにされているとはいえない。NTGは、特に本邦では緑内障の中でも高い有病率を有する、臨床的に重要な病型であることがこのように明らかに

なっているにもかかわらず、診断に不可欠な眼圧・視神経乳頭・視野の詳細に  
関して未だ不明の点が多い。さらに、障害発生・進行の原因として、眼圧また  
は眼圧以外の要因がどのように、また、どの程度関与しているのかも明らかで  
はなく、有効な治療法は未だ確立されていないのが現状である<sup>13)</sup>。

ところで、本研究においてもその一部でPOAGとの比較研究を行ったが、  
POAGでは障害の発生・進行において眼圧の影響が最も大きいことは周知の  
事実<sup>2)</sup>であり、NTGの臨床像を理解する上で、POAGとの比較は合理的か  
つ不可欠であると考えられる。しかし、NTGとPOAGの比較において、一  
般にPOAGは高眼圧により発見されるのに対してNTGは視神経乳頭の異常  
所見により発見され、この結果、症例の選択に偏りを生ずる可能性が指摘され  
ている。このため、NTGとPOAGとの比較研究では、眼圧および視神経乳  
頭所見をマスクした状態で対象とする視野をスクリーニングすることが理想的  
である。しかしながら、このような視野スクリーニングを一般対象に対して行  
うことは、視野測定機器の価格（1台約500万円）の点や、視野スクリーニ  
ングプログラムでも一人最低10分を要するという時間的な事実から考えて、  
現実的ではなく臨床的に不可能である。今回研究の対象となった症例は、何ら  
かの眼の訴えをもって受診した患者の中から発見されたものが大部分であり、  
また外来では主訴によらず少なくとも眼圧と視神経乳頭所見は基本的に検査さ  
れている。また、その結果、視神経乳頭異常が示唆されたり、眼圧が正常範囲  
をこえて高い場合には、視野検査やその他の検査を施行し診断を確定している。  
したがって、対象としたNTGとPOAGは正常開放隅角かつ緑内障性視神  
経乳頭異常および視野異常を呈する症例を眼圧により2群に分けたものと考え  
ることができ、本研究の症例選択においては上記のようなバイアスはあまり存  
在しないものと考えられる。

このような背景および問題点を考慮して、我々は、NTGの臨床像および病

態を、特にPOAGのそれと対比しつつ明らかにし、NTG治療法確立の一助となることを目的として、今回の研究を企画した。

なお、一般に疾患の病態を解析するにあたっては個々の症例の経過について検討されるべきであるが、慢性緑内障、特にNTGは、ほとんどの場合経過が非常に長く、なかには、病初期より末期に至るまでに20年以上にわたる症例もあり、数年の経過観察では病期が進行しないことが多い。したがって、緑内障の病態を研究する際には、prospective studyよりも、多くの症例を対象としたcross-sectional studyにより検討を行う方が、より実際的である。このような観点から、本研究はcross-sectional studyにより検討を行った。

## II. 対象のプロフィール

### II 1. 疾患の定義

本研究の NTG、POAG はすべて東京大学眼科緑内障外来で定期的な経過観察を行っている症例とし、NTG の確定診断は以下の診断基準にしたがった。

表 II 1-1 NTG の診断基準<sup>14)</sup>

- ① 緑内障性視神経萎縮とこれに対応する視野障害を有すること
- ② 正常開放隅角であること
- ③ 24 時間日内変動を含む未治療時の眼圧が 21 mmHg をこえないこと
- ④ 視神経萎縮をきたし得る他の眼科的または頭蓋内・副鼻腔疾患の存在および既往のないこと
- ⑤ 大量出血・ショック等、視神経の虚血性変化を起こす可能性のある疾患の既往のないこと

また、本研究で NTG の対照とした POAG は、NTG との眼圧上の区別をより明確にし、かつ両疾患における障害様式の相違が眼圧因子の差によるものとするだけこれを検出しやすくするために、すべて経過観察中に 25 mmHg 以上の眼圧値を記録した症例に限定した。

眼圧測定にはすべてゴールドマン型圧平式眼圧計を使用した。24 時間眼圧日内変動測定は、全例入院の上、10、12、14、16、18、20、22、24、3、6、8 時に施行（原則として夜は 21 時に就寝、朝は 6 時に起床）し、この結果得られた眼圧を本研究では日内眼圧と呼ぶ。同様に、外来通院中に得られた眼圧を外来眼圧と呼ぶ。



解析に用いた視野測定結果はすべて、再現性があり、固視不良30%未満、偽陽性・偽陰性各20%未満の検査信頼度の高いもののみとした<sup>15)</sup>。また、視野測定結果の判定には、加齢に伴う感度低下<sup>16)</sup>を考慮して、total deviation（各視野検査点の網膜感度実測値と年代別正常値との差；以下TDと略す）を用い、TD値が74点中の1検査点で10dB以上の低下、もしくは連続した2またはそれ以上の検査点で6dB以上の低下を示すものを視野異常とした。視野測定結果に基づいてハンフリー視野計に内蔵された統計解析パッケージのSTATPACにより算出される2つの指数、すなわち視野全体の感度低下を示すmean deviation（以下MDと略す）および視野の凹凸（局所的な感度低下）を示すcorrected pattern standard deviation（以下CPSDと略す）を視野指数として用いた<sup>15)</sup>。また、半視野（37点）もしくは全視野（70点）についてTDを平均したものを平均TDとし、視野障害度としてMDとともに用いた。なお、全視野の平均TDは、全検査点74点のうち測定結果の変動の大きい最も上の4点を除いた70点のTDの平均である。

## II 2. 対象

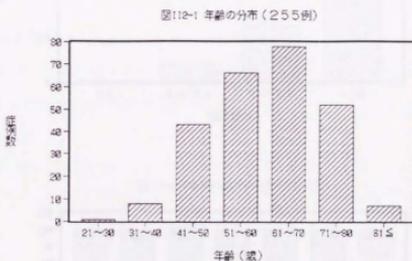
本研究の対象は、1987年1月より91年12月の5年間に東京大学医学部附属病院眼科を受診した患者の中で、NTGを疑われた255例504眼である。

### 1) 性別

性別の内訳は、男性128例、女性127例で、性比はほぼ1:1であった。性比に関しては、NTGは女性に多いとする報告もある<sup>12)</sup>が、本検討ではPOAGと同様、男女ほぼ同等であった。

### 2) 年齢

初診時の年齢は $60.9 \pm 11.5$  (平均±標準偏差; 以下同様)歳であった。年齢の分布を図II 2-1に示す。



### 3) 矯正視力・屈折

初診時の矯正視力は約67%（眼）が1.0以上であった。矯正視力の分布を図112-2に示す。また、屈折は $-2.25 \pm 3.24$ ジオプトリー（以下Dと略す）であった。同様に、初診時の屈折の年代別分布を図112-3に示す。この結果と一般人口を対象とした本邦での同様の調査結果<sup>5)</sup>とを比較すると、NTGでは近視眼の割合が多く、欧米での調査結果<sup>17-19)</sup>と一致していた。

図112-2 矯正視力の分布(504眼)

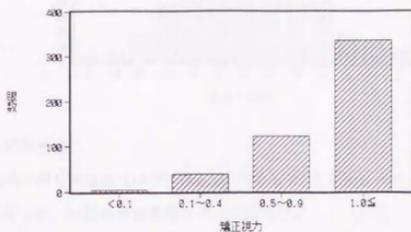
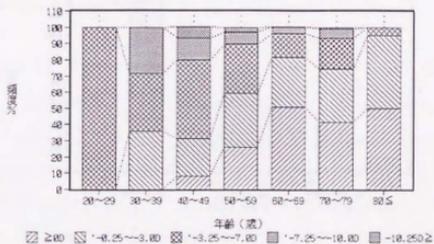


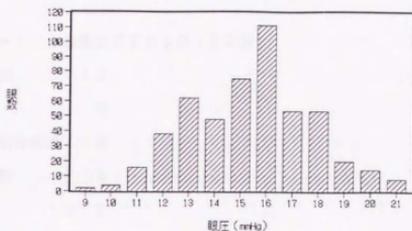
図112-3 年齢別の屈折の分布(504眼)



#### 4) 眼圧

初診時の眼圧は  $15.4 \pm 2.3$  mmHg と正常人と同等であった<sup>1,2)</sup>。眼圧の分布を図 112-4 に示す。

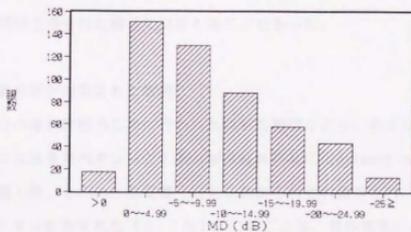
図112-4 眼圧の分布 (504眼)



#### 5) 視野障害度

初診時の視野障害度 (MD) は  $-9.39 \pm 7.26$  デシベル (以下 dB と略す) であった。MD の分布を図 112-5 に示す。

図112-5 MDの分布 (503眼)



## 6) 全身合併症

全身合併症としては循環器疾患〔高血圧43例(16.9%)、低血圧17例(6.7%)、心電図検査結果を含めて心疾患を有するもの22例(8.6%; 表II 2-1)〕が82例(32.2%)と多かった。

表II 2-1 心疾患を有するもの(22例)

左室肥大	10
狭心症	5
(病的)期外収縮	3
心房細動	2
その他	2

これまでの報告を総合すると、NTGでは低血圧の症例が多いとするものと逆に高血圧が多いとするものに分かれており、結論は得られていない<sup>1,2)</sup>。

糖尿病もしくは境界型糖尿病は12例(4.7%)であったが、これらもNTGと密接な関係はないとするものが多い<sup>1,2)</sup>。また、欧米ではNTGとの合併が多い(7%)とされる偏頭痛<sup>20-22)</sup>は、本研究の対象の中では2例(0.8%)のみと問診上得られた限りではきわめて少なかった。

## 7) 器質疾患が発見された症例

NTGの確定診断のために行われた頭部の検査により、全255例中で、耳鼻科的には篩骨洞内ポリープ1例、脳神経外科的にはprimary empty sella 2例、脳動脈瘤1例、その他、脳梗塞・出血3例がそれぞれ発見され、これらの症例はNTGより除外された(2.7%)。このことは、眼外疾患による視神経への影響によっても緑内障類似の視神経乳頭所見を呈する可能性がある可能性を示す

ものであり、NTGの診断における副鼻腔および頭蓋内病変検索の重要性を再認識させると同時に、緑内障様視神経乳頭変化に寄与する眼圧以外の因子の存在と関連して興味深い所見と考えられる。

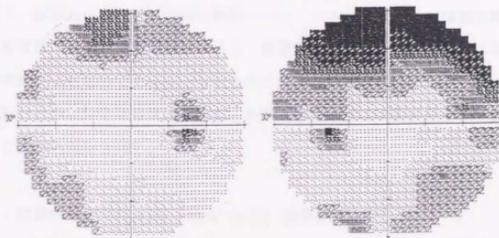
1) 副鼻腔病変（篩骨洞内ポリープ）<sup>29)</sup>

副鼻腔と眼窩は解剖学的に隣接部位であることから副鼻腔病変に合併する鼻性視神経障害は稀ではない。副鼻腔病変の中でも前部の病変では眼球突出や眼球運動障害を起こすのに対して、後篩骨洞や蝶形骨洞の視神経管に隣接する後部の病変では急激な視力低下や視野障害を生じやすいといわれている<sup>24)</sup>。その機序としては視神経が機械的に圧迫されるだけでなく薄い骨壁を介しての炎症波及や視神経を栄養する血管の攣縮が関与していると考えられている<sup>25)</sup>。鼻性視神経障害の視野障害様式としては中心暗点をはじめとする多くのタイプが報告されている<sup>26-30)</sup>が緑内障とは鑑別が容易とされる。また、鼻性視神経障害の視神経乳頭所見としては、急性では乳頭浮腫や乳頭蒼白、慢性では単性視神経萎縮の所見を呈する場合が多く、緑内障様の乳頭陥凹を呈するものは蝶形骨洞の粘液囊腫によるものが報告されている程度である<sup>31, 32)</sup>。

今回我々が経験した副鼻腔疾患（篩骨洞内ポリープ）の1例は、63歳の男性である。篩骨洞内ポリープ手術前後の視野および術前の視神経乳頭の所見を示す（図II 2-6）。

図 11 2-6 篩骨洞内ポリープの1例(63歳男性)

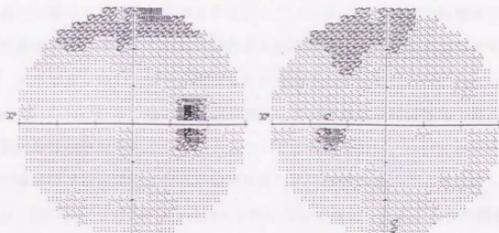
①視野所見(術前): 視野の沈下(特に左眼の弓状暗点)を認める



右眼

左眼

②視野所見(術後): 視野の沈下は改善している



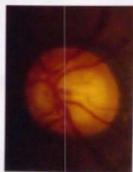
右眼

左眼

③視神経乳頭所見: 乳頭陥凹の拡大(特に左眼)を認める



右眼



左眼

これらの眼所見は、それのみではいずれも開放隅角緑内障として矛盾しないものであった。眼圧が正常範囲内であったためNTGを疑い諸検査を施行したところ、副鼻腔撮影により両側の篩骨洞内ポリープが発見され、根治手術により視野障害は改善した。このことより、本症例の視野障害がNTGではなく副鼻腔病変によるものであることが明らかとなり、副鼻腔疾患は頻度としては高くはないもののNTGの視神経障害における鑑別診断の対象疾患として重要であることが再確認された。

ii) 頭蓋内病変 (primary empty sella, 脳動脈瘤)<sup>33)</sup>

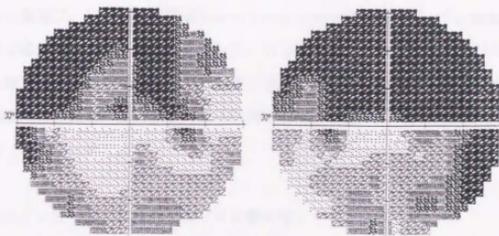
a. primary empty sella

primary empty sellaは、トルコ鞍の按隔壁が大きく欠損しここからクモ膜が按内に進展して下垂体が圧排されることにより生じ、内分泌学的異常や頭痛などの原因となり得る。視野障害様式は多彩であるとされ、両耳側半盲や同名半盲、水平半盲、中心・傍中心暗点などが報告されている<sup>34-38)</sup>。Neetensら<sup>39)</sup>、Yamabayashiら<sup>42)</sup>は、視神経乳頭所見として緑内障性視神経萎縮に類似で、かつ緑内障様視野障害を呈した症例についての報告を行い、empty sellaにより緑内障様視神経萎縮および視野障害をきたす可能性のあることを報告している。一方、Berkeら<sup>41)</sup>はempty sella 19例について検討したところ視野障害を呈したものが2例発見されたが、いずれも緑内障様視神経萎縮は認めなかったと報告した。視神経萎縮の機序としては視神経・視交叉への栄養血管の障害、視交叉の偏位や視神経の伸展、Willis血管輪による視神経の圧迫、視神経・視交叉のトルコ鞍内への部分的逸脱等が考えられている。

我々が経験したprimary empty sellaの1例は70歳の男性である。初診時の視野および視神経乳頭の所見を示す(図II 2-7)。

図 112-7 primary empty sellaの1例(70歳男性)

①視野所見：視野の沈下(特に上側)を認める



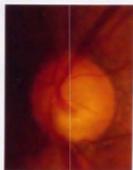
右眼

左眼

②視神経乳頭所見(白内障のためやや不鮮明)：乳頭陥凹の拡大(特に下耳側)を認める



右眼



左眼

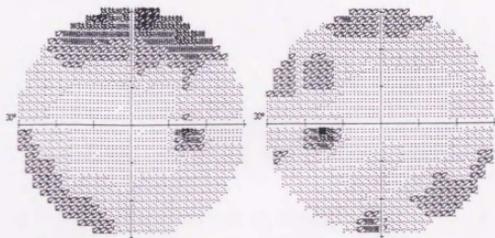
この場合も眼所見のみでは開放隅角緑内障と診断され得るものである。眼圧が正常範囲内であるためNTGを疑い検査を進めたところ、頭部単純撮影およびCTスキャンによりprimary empty sellaが発見された。その後も経過観察をしているが、視野等の臨床所見に変化は認められていない。

b. 脳動脈瘤

内頸動脈系の動脈瘤による臨床症状としては、眼痛、頭痛や動眼神経麻痺などが重要で、視力・視野障害のみのものは比較的特である<sup>42-44)</sup>。脳動脈瘤により緑内障様視神経萎縮をきたしたとする報告はこれまでもある<sup>45)</sup>が、我々が経験した脳動脈瘤の症例(63歳女性)では頭痛等の自覚症状はなく、眼底検査により偶然に視神経の異常を指摘された。視野および視神経乳頭所見を示す(図112-8)。

図112-8 脳動脈瘤の1例(63歳女性)

①視野所見：軽度の視野の沈下を認める



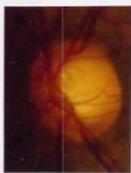
右眼

左眼

②視神経乳頭所見：乳頭陥凹の拡大を認める



右眼



左眼

この症例では両側性の下鼻側の視野障害が認められたが、この機序としては、右視神経の非交叉線維が動脈瘤により圧迫され、同時に視交叉が左に偏位して左内頸動脈により左非交叉線維が圧迫されたこと、さらに栄養血管の圧排による循環不全が関与している可能性も考えられる。本症例は、前交通動脈および内頸動脈・後交通動脈分岐部の脳動脈瘤で脳神経外科的に治療されたが、その後は受診しておらず経過は不明である。

### Ⅲ. 研究項目

#### Ⅲ 1. 眼圧動態<sup>46-49)</sup>

##### 1) はじめに

眼圧の正常域は多くの人口を対象とした眼圧調査結果より統計学的に算出される。最もよく引用されるものとして、眼疾患を有さない1万人を対象としたLeydheckerら<sup>50)</sup>による眼圧調査結果が挙げられるが、これによると眼圧はやや高眼圧側に偏位した正規分布に近い分布を示し、平均が15.5mmHg、対象の約95%が含まれる2標準偏差の高眼圧側が20.55mmHgであることが報告されている。この後の追試でも20から22mmHgを眼圧正常値の上限とするものが多く<sup>2)</sup>、現在では眼圧の正常上限を21mmHgとするのが一般的である。これらのことより、開放隅角緑内障の中でNTGとPOAGを区別する眼圧値も21mmHgとする意見が多数を占める。しかしながら、標準偏差により正常域の上限を規定することは測定値が正規分布である場合に限定されること、また眼圧は一定ではなく変動していること、さらに21mmHgは最高眼圧による除外基準であることなどから、前述のようなスクリーニング検査の結果のみから21mmHgを眼圧正常域の上限とすることの臨床的な妥当性については、今後さらに検討を要するものと考えられる。このように、正常眼圧に関しては依然として多くの問題点があるものの、緑内障の診断・治療において、眼圧は現在でも最も重要かつ不可欠なパラメータであることに変わりはない。眼圧は本来一定ではなく、日内変動や季節による変動、その他多くの要因により変動することが知られている<sup>2)</sup>。したがって、緑内障患者における眼圧異常を把握するにあたって眼圧日内変動測定は基本的検査法であり、POAGや正常者については眼圧動態についての多くの研究結果が報告されている<sup>51-56)</sup>。しかしながら、NTGに関しては房水流出抵抗の増大<sup>57)</sup>や体位による変動が大きい<sup>58)</sup>ことなど眼圧

調整機能が異常である可能性が報告されているにもかかわらず、詳細な検討はほとんど行われていないのが現状である<sup>53, 59)</sup>。

NTGの障害進行における眼圧の影響に関しては不明の点が少なくないが、もしそれを治療するとすればPOAGの眼圧コントロールと比較してもよりきびしく低い水準に維持することが必要となることは想像に難なく、24時間にわたる眼圧動態を知ることはNTGの診断・治療において重要であり、また不可欠である。しかしながら、40歳以上の人口の約2%の有病率<sup>51)</sup>とされるNTG全例に対して入院の上眼圧測定を行うことは実際には不可能に近く、比較的容易にデータを取得することができる外来眼圧より日内変動リズムを推測し、この結果より、入院による眼圧日内変動測定を免除することのできる症例を選択することができれば、入院という大きな負担をかなり軽減できるものと考えられる。本研究では、NTG眼の眼圧動態の特徴を知ることが目的として、NTG疑い症例に対する24時間眼圧日内変動測定を実施し、眼圧測定結果よりNTG眼の24時間眼圧変動リズムを解析し、また、日内眼圧がどの程度外来眼圧より推測できるかを検討した。さらに、血圧・肥満等の全身因子との関連を含めてさまざまな観点から検討を行った。

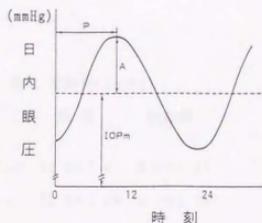
## 2) 対象および方法

対象は、1987年1月より1990年7月に初診し、日内眼圧測定前に外来で少なくとも6回以上の眼圧測定および諸検査を終えており、日内眼圧を除く他の検査では視神経萎縮の原因を発見できなかった118例(男性57例、女性61例)である。年齢は $57.0 \pm 11.7$ 歳であった。これらの対象は、自覚のあるなしにかかわらず視神経乳頭所見より緑内障を疑われた症例で、眼圧は、24時間日内変動測定前に外来で平均3週間間隔で少なくとも6回以上の測定を行い、常に $21 \text{ mmHg}$ 以下であった。日内眼圧測定の結果、4例(男性、

女性各2例)で眼圧21mmHgをこえ(いずれも夜間測定時)、これらはPOAGと診断された。残る114例(男性55例、女性59例)がNTGと診断され、これら114例を対象としてNTGの眼圧に関する解析を行った。なお、左右眼の眼圧には高い相関が認められた(後述)ため、本検討では右眼のデータを解析の対象とした。

#### i) 眼圧日内変動リズムの解析

眼圧の日内変動リズムはコサインカーブで近似できることが知られており、正常人やPOAGではすでに報告されている<sup>51, 52)</sup>が、NTGでは未だ検討されていない。本研究では、正常人やPOAGでの研究と同様に、日内眼圧測定結果より、最小2乗法を用いて、式III-1-1における $IO P_n$ 、 $A$ 、 $P$



図III-1-1 仮定したコサインカーブ

を推定した(図III-1-1)。用いたコサインカーブを次に示す。

$$\text{日内眼圧} = IO P_n + A \cos 2\pi(t/24 - P) \quad (\text{式III-1-1})$$

( $IO P_n$ は日内平均眼圧、 $A$ は変動幅の $1/2$ (振幅)、 $P$ は位相のずれ)

#### ii) 日内眼圧の推定

日内眼圧の平均・最高・最低・変動幅のそれぞれを推定するために、外来眼圧の平均・最高・最低・変動幅、年齢、屈折、肥満指数、収縮期および拡張期血圧、視野障害の程度(MD)を説明変数として、重回帰分析を行った。なお、外来眼圧については、24時間日内変動測定前の6回のデータより、平均・最高・最低・変動幅をそれぞれ求めた。また、肥満指数としては、Broca-挂変法 $[100 \times \text{体重(Kg)} / (0.9 \times \text{身長(cm)} - 100)]^{0.1}$ を用いた。

iii) 日内眼圧が21 mmHgをこえる症例の外来眼圧よりの推定

NTGが疑われた118例全例を対象とし、日内最高眼圧が21 mmHgをこえる症例を効率的に検出するための外来眼圧値を推定した。

### 3) 結果

NTG (114例) とPOAG (4例) それぞれの日内眼圧および外来眼圧の平均・最高・最低・変動幅を表III 1-1に示す。

表III 1-1 日内・外来眼圧の平均・最高・最低・変動幅 (mmHg)

	平均	最高	最低	変動幅
NTG (114例228眼)				
日内眼圧	14.1±1.9*	16.5±2.2*	11.8±2.0	4.8±1.8*
外来眼圧	15.3±1.8*	17.5±2.0	12.9±2.0*	4.5±1.7*
POAG (4例8眼)				
日内眼圧	18.2±1.3	22.3±1.7	11.7±2.3	10.6±1.5
外来眼圧	17.4±2.2	18.8±2.2	16.0±2.1	2.8±1.4

\* POAGと有意に異なる (対応のないt検定;  $p < 0.01$ )

日内変動測定によりPOAGと診断された4例は、NTGと比較して日内・外来眼圧がともに高く変動幅も大きかった。また、外来での眼圧はあまりばらつきを示さず、常に16 mmHgをこえていた。

#### 1) 眼圧日内変動リズムの解析

日内眼圧の最高・最低を示した時刻およびその累積を、それぞれ図III 1-2および図III 1-3に示す。

図1111-2 最高・最低眼圧を記録した時刻

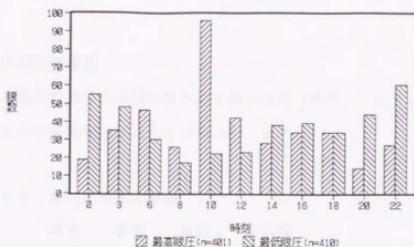
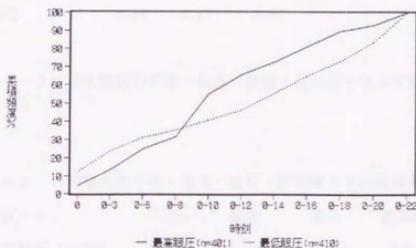


図1111-3 最高・最低眼圧の累積頻度



最高眼圧は午前10時に最も多く記録されたが、最低眼圧には時刻による大きな偏りは認められなかった。

式III-1によるあてはめの結果、54.4% (62眼) において眼圧実測値と予測値との間に有意の相関が認められた ( $r > 0.60$ ,  $p < 0.05$ ) にすぎなかったが、これら62眼の諸推定値の平均 (Pについてはdirection data analysis<sup>8,2)</sup>を用いた) より、式III-1において、 $1OP_m = 13.9 \text{ mmHg}$ 、 $A = 1.7 \text{ mmHg}$ 、 $P = 0.38$ ラジアン、すなわち、

$$\text{日内眼圧} = 13.9 + 1.7 \cos 2\pi (t / 24 - 0.38)$$

を得た。ここで諸推定値の標準誤差の平均は、 $1OP_m = 0.34$ 、 $A = 0.48$ 、 $P = 0.52$ であった。

ii) 日内眼圧の推定

右眼と左眼の眼圧の相関はきわめて高かった（表Ⅲ 1-2）。一方、性別の眼圧値に対する影響はほとんどなかった（ $p > 0.1$ ）。

表Ⅲ 1-2 眼圧の左右の相関

	平均	最高	最低	変動幅
日内眼圧	0.85	0.80	0.69	0.73
外来眼圧	0.91	0.80	0.87	0.60

表Ⅲ 1-3 に日内眼圧の平均・最高・最低・変動幅と各説明変数との相関を示す。

表Ⅲ 1-3 日内眼圧の平均・最高・最低・変動幅と各説明変数との相関

日内眼圧	平均	最高	最低	変動幅
外来平均眼圧 (mmHg)	0.78*	0.71*	0.67*	0.07
外来最高眼圧 (mmHg)	0.71*	0.69*	0.59*	0.15
外来最低眼圧 (mmHg)	0.69*	0.61*	0.61*	0.01
外来眼圧変動幅 (mmHg)	0.00	0.08	-0.05	0.17
年齢 (歳)	0.18	0.19	0.17	0.05
屈折 (D)	-0.03	-0.01	0.06	-0.08
収縮期血圧 (mmHg)	0.36*	0.24*	0.36*	-0.13
拡張期血圧 (mmHg)	0.25*	0.16	0.30*	-0.15
肥満指数	0.23	0.19	0.24*	-0.06
視野障害度 (MD : dB)	-0.01	0.02	-0.08	0.13

\* 信頼度 99% 以上の有意な相関

同様に、重回帰分析の結果を表 III 1-4 に示す。

表 III 1-4 重回帰分析

ステップ	変数	Partial R <sup>2</sup>	Model R <sup>2</sup>	F	P
日内平均眼圧					
1	外来平均眼圧 (mmHg)	0.6494	0.6494	96.3232	0.0001
2	収縮期血圧 (mmHg)	0.0280	0.6775	4.4345	0.0402
3	屈折 (D)	0.0067	0.6842	1.0663	0.3068
4	年齢 (歳)	0.0084	0.6926	1.3360	0.2533
5	視野障害度 (MD; dB)	0.0031	0.6957	0.4924	0.4863
6	拡張期血圧 (mmHg)	0.0040	0.6997	0.6331	0.4302
(以下略)					
日内最高眼圧					
1	外来平均眼圧 (mmHg)	0.5589	0.5589	65.8866	0.0001
2	視野障害度 (MD; dB)	0.0183	0.5772	2.2116	0.1431
3	年齢 (歳)	0.0070	0.5843	0.8468	0.3619
(以下略)					
日内最低眼圧					
1	外来平均眼圧 (mmHg)	0.4816	0.4816	48.3065	0.0001
2	拡張期血圧 (mmHg)	0.0343	0.5159	3.6092	0.0631
(以下略)					

forward-selection techniqueにより、説明変数として、日内平均眼圧を推定するには外来平均眼圧および収縮期血圧が、また、日内最高眼圧および日内最低眼圧を推定するには外来平均眼圧が、それぞれ回帰式による推測に有意の寄与をもつことが示された。回帰式を次に示す。

$$\text{日内平均眼圧} = 0.82 \times \text{外来平均眼圧} + 0.014 \times \text{収縮期血圧} - 0.42 \\ (R^2 = 0.67; \text{式 III 1-2})$$

$$\text{日内最高眼圧} = 0.85 \times \text{外来平均眼圧} + 3.4 (R^2 = 0.50; \text{式 III 1-3})$$

$$\text{日内最低眼圧} = 0.74 \times \text{外来平均眼圧} + 0.4 (R^2 = 0.45; \text{式 III 1-4})$$

が得られた。変動幅については強い相関を示した説明変数はなく、重回帰分析は行わなかった。これら右眼の眼圧値より推定した予測式の精度を調べるために左眼のデータを用いて確認を行ったところ、日内平均眼圧については83%が±1mmHg以内、96%が±2mmHg以内でそれぞれ予測された。また、日内最高眼圧については同様にそれぞれ69、93%であった。最低眼圧についてはあまりよい予測は行えなかった。さらに、外来における測定回数の影響を調べるために、3回および12回の外来平均眼圧についても同様の検討を行ったところ、 $R^2$ は3回で0.51、0.38、12回で0.66、0.49であり、予測には外来の6回の平均で充分と考えられた。

### iii) 日内眼圧が21mmHgをこえる症例の外来眼圧よりの推定

前述のように、日内最高眼圧は外来平均眼圧より最もよく推定できるが、日内最高眼圧が21mmHgをこえる例は、わずか4例ではあるが、すべて外来平均眼圧が16mmHg以上であった。これは左眼に適用しても同様であった(敏感度100%)。この基準を採用すると、日内最高眼圧が21mmHgをこえる症例を外来眼圧により検出する確率は4/118(3.5%)から4/62(6.5%)までアップさせることができ、NTG疑い症例のPOAG検出率をよくすることができた。

#### 4) 考按

NTGの眼圧に関しては、従来より房水流出率<sup>57)</sup>や体位による変化<sup>58)</sup>等、眼圧動態の異常が存在することが示唆されている。本検討の結果によると、NTGの眼圧日内変動は概ね本邦正常者のそれと類似していた。すなわち、最高眼圧を示す時刻の分布は正常者と変わらず、また本検討のNTGの日内眼圧の最高・最低・変動幅はそれぞれ16.5、11.8、4.8mmHgと、正常者における各17.4、10.9、6.5mmHg<sup>51)</sup>とほぼ同等であり、むしろ眼圧変動幅は正常者と比較してむしろ小さかった。眼圧変動リズムについても、近似させたコサインカーブにおいて、NTGでは平均眼圧・振幅・位相のずれがそれぞれ13.9mmHg、1.7mmHg、0.38ラディアンと、正常者<sup>51)</sup>における各14.3mmHg、1.6mmHg、0.47ラディアンとほぼ同等であった。しかしながら、式による推定に有意( $r > 0.6$ )に適合する確率は正常者で72%<sup>51)</sup>であったのに対してNTGでは54.4%にすぎなかった。この理由として、正常者の報告では眼圧測定は一時間毎に行われていたこと、NTGの眼圧変動が正常人のそれと比較してやや不規則であること、などが考えられる。さらに、眼圧と各種の全身ならびに局所因子との関連について、正常日本人では年齢は眼圧と負の相関関係があることが報告されている<sup>63)</sup>が、本検討で対象としたNTGでは、日内眼圧と年齢との間に強い相関は認められなかった。これらの結果は、NTGの眼圧動態が必ずしも日本人の正常者と同一ではない可能性を示唆しており、この点に関して今後の研究が待たれる。一方、正常者やPOAGでは眼圧は血圧および肥満指数に正の相関関係がある<sup>64-68)</sup>ことが、また正常者では眼圧は近視が強いほど高く、近視は正常者よりもPOAGやNTGにより多い<sup>17-19)</sup>ことが報告されている。本検討の結果では、NTGの日内眼圧は血圧や肥満指数とは正の相関を示したものの、視野障害や屈折とは相関は認められなかった。しかしながら、114例という今回の対象とした症例数が必ずしも充分な

数であるかについては議論もあり、今後、さらに多くの対象による検討が行われることが望まれる。一方、日内眼圧と外来眼圧はかなりよい相関を示し、平均・最高・最低眼圧とも外来眼圧は、日内眼圧と比較して約1 mmHg高かった。この眼圧差が日常の診療時間（10時から16時）に外来眼圧が高い傾向にあることによる可能性がある<sup>51)</sup>ため、外来眼圧の平均および最高眼圧を、日内眼圧の10時から16時の間のそれらと比較した。この結果、外来眼圧では最高17.5±2.0 mmHg、平均15.3±1.8 mmHgであるのに対して、日内眼圧ではそれぞれ15.7±2.3 mmHg、14.4±2.1 mmHgと、外来眼圧はやはり有意に高かった（対応のないt検定； $p < 0.001$ ）。この理由としては、POAGで報告<sup>59)</sup>されているような入院による静態化が関係した眼圧下降がNTGでもみられたと考えられるが、このことよりNTGの日常の眼圧（外来眼圧）は入院して測定したときの眼圧（日内眼圧）と比較して約1 mmHg高い水準で変動していると推測された。

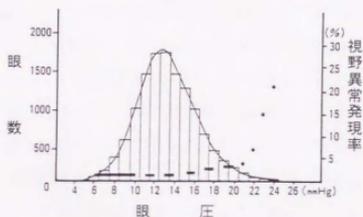
NTG疑い症例に対する眼圧日内変動測定を行う目的は、各症例の24時間を通しての眼圧変動を知ることと、眼圧が基準を越えて上昇していないことを確認することの2つである。眼圧がNTGの視野障害悪化の原因のひとつであるとするれば、眼圧変動を知ることが臨床的に不可欠である。しかしながら、入院して行う24時間眼圧日内変動測定は患者側にも検者側にも負担が大きく、外来での眼圧値から日内変動の眼圧値をある程度推測することができると思えば臨床上有用である。Phelpsら<sup>54)</sup>は、正常者とPOAGを対象とした研究により、外来での眼圧測定結果より日内眼圧変動を予測できるが房水流出率や眼圧のステロイド反応は予測にあまり寄与しないと報告している。本検討では、重回帰分析により外来眼圧の平均が日内眼圧の最高値をよく推測することができることが示され、右眼の結果を左眼にあてはめると、69%が±1 mmHg以内に、93%が±2 mmHg以内にそれぞれ入ることが確認された。しかし、regression

modelにより得られた $R^2$ は0.50と、POAGや正常者で従来報告されている約0.70と比較するとかなり低いものとなっている。この理由として、NTGの眼圧変動幅がPOAGと比較して小さい<sup>51,55,56</sup>ことが考えられ、このことがNTGの最高眼圧の予測を困難にしている可能性がある。一方、日内眼圧の平均を予測する式の $R^2$ は0.67であった。右眼の外來での平均眼圧と収縮期血圧を用いた日内平均眼圧の予測式を用いて左眼にあてはめたと、83%が±1mmHg以内に、96%が±2mmHg以内にそれぞれ含まれていた。近年、欧米では、家庭で患者自身もしくはその家族が眼圧測定を行うhome tonometryが開発・実用化されている<sup>70</sup>が、現実にはさまざまな問題があり、あまり普及していない。今回の検討結果より、24時間眼圧日内変動測定をすることなく、83%の確率で日内平均眼圧を、また69%の確率で日内最高眼圧を、それぞれ外來で得られた眼圧値と血圧により±1mmHg以内の誤差で推測することができることが示された。日内最高眼圧は視野障害進行と密接な関係があることが示唆されており<sup>71</sup>、また、我々の研究<sup>72</sup>でも、外來(日内)眼圧の平均で約15(14)mmHg以上では視野障害に対して眼圧の寄与する程度が大きくなることが確認されている(後述)。したがって、今回の研究により得られた予測式は、特に治療的な観点からも非常に有用と考えられる。

24時間眼圧日内変動を測定するもうひとつの目的は、最高眼圧がある水準をこえる症例を除外することである。今回の検討では、NTGを疑って眼圧日内変動測定を行った中で、3.4%の症例が日内変動測定により21mmHgをこえる眼圧値を示してNTGより除外された。NTGの眼圧の定義が異なる他の報告では約11%の例が眼圧日内変動測定により除外されたとし<sup>59</sup>、また、NTGを5年間経過観察すると眼圧が21mmHg以下にとどまる確率は生命表法で約81%とする報告がある<sup>60</sup>。今回の結果は、入院して眼圧日内変動測定をすることなく、regression modelによる予測で、ある程度日内最高眼圧を推測する

ことができることを示したが、予測値では最高眼圧がある水準をこえるものを除外することはできない。そこで、外来平均眼圧より日内最高眼圧が21mmHgをこえる症例を同定できるかを試みた。この結果、少数例での検討ではあるが、日内最高眼圧が21mmHgをこえない確率(negative predictivity)が100%となるためには、外来平均眼圧が16mmHg以下であればよいことが確認された。換言すれば、少なくとも1眼の外来平均眼圧が16mmHg以上の症例(これは全症例の約半数にあたる)について眼圧日内変動測定を実施すれば、少なくとも1眼が21mmHgをこえる症例を見逃すことはないことが確認された。

本邦における緑内障の全国疫学調査<sup>5)</sup>の結果では、緑内障性視野障害を有する症例の頻度は眼圧15mmHgをこえると眼圧依存性が増加することが指摘されている(図III1-4)。



図III1-4 眼圧の頻度分布と緑内障性視野異常発現率<sup>5)</sup>

このことは外来平均眼圧が16mmHg以上の症例について眼圧日内変動測定が特に重要であることの裏づけでもあり、それはPOAG症例を除外するばかりでなく、眼圧下降治療の観点から正常範囲上限の症例の検出にも有用であると考えられる。

N T Gを疑った症例全例に24時間眼圧日内変動測定を行うことは理想的ではあるが、N T Gの頻度は従来考えられていたよりもはるかに高く、現実問題としては困難を伴うことが多い。本検討の結果、外来での6回の眼圧の平均が16mmHg以上の場合、これは約半数のN T Gに相当すると考えられるが、診断確定のためにも、また眼圧下降治療の観点より眼圧変動状態を知る上でも24時間眼圧日内変動測定は優先的に行われるべきであると考えられた。一方、外来での6回の眼圧平均が16mmHg未満の場合、特に外来平均眼圧が15mmHg未満もしくは式III 1-2で日内平均眼圧が14mmHg未満と予測される症例では視野障害に対する眼圧の寄与がより少なくなると考えられる<sup>72)</sup>ため、むしろ脳神経外科的・耳鼻科的検査を優先させ、治療法としても眼圧下降ばかりでなく、視神経乳頭における血液循環改善等の治療<sup>73, 74)</sup>も考慮するべきである可能性が示唆された。

### III 2. 視野障害に及ぼす眼圧の影響<sup>72)</sup>

#### 1) はじめに

NTGの視野障害に及ぼす眼圧の影響に関する研究はこれまでも散見され、眼圧左右差のある症例では眼圧が高い方の眼の視野障害度がより高度であることが多い<sup>75,76)</sup>、手術的療法を用いて眼圧を一定以下に維持することにより視野障害進行を阻止することができた<sup>77,78)</sup>、などの報告がある一方、眼圧以外の因子がNTGの視野障害に少なからず影響している可能性について、NTGの一部の症例において血管拡張作用を有するカルシウム拮抗剤の内服により視野改善が認められたとする報告がなされている<sup>73,74)</sup>。しかしながら、現実にはNTGと確定診断されている症例でも眼圧レベルは正常範囲上限にあるものより常に正常平均値以下のものまでさまざまであり、眼圧と眼圧以外の因子が個々の症例においてどのような割合で関与しているかについては全く不明である<sup>13)</sup>。このような背景より、本研究では眼圧の視野障害への影響が、個々の症例の眼圧値によりどの程度左右されるかを検討することを目的とした。まず、予備研究として、46例のNTGの日内眼圧もしくは外来眼圧の左右差と視野障害度の左右差との関係を比較した(研究III 2-1)。さらに、対象を109例にふやして日常臨床ではより情報を得ることが容易な外来眼圧を検討の対象とし、左右眼の眼圧差・視野障害度の差をより明確にするために外来平均眼圧の左右差を0.5 mmHg以上、かつ視野障害度の左右差をMDで5 dB以上として、研究III 2-1と同様の検討を行った(研究III 2-2)。

#### 2) 対象および方法

##### 1) 研究III 2-1

##### a. 対象患者

NTG 46例 92眼(年齢 $56.6 \pm 11.8$ 歳)を対象とした。これらの症

例はいずれも未治療で、検眼鏡的に中間透光体混濁を認めず、視野測定結果の信頼度が高いと考えられる症例である。

#### b. 視野の評価法

対象眼の視野障害度の指標としてMDを用いた。同一人左右眼のMD値の比較により、視野障害度のより強い(MDは負の値をとるので、これがより小さい)眼を「高度障害眼」、より軽い(MDのより大きい)眼を「軽度障害眼」とした。

#### c. 眼圧の評価法

24時間日内変動測定および外来通院中(平均観察期間18.3カ月)に得られた眼圧の平均値をそれぞれ求め、解析に用いた。

#### d. 対象の分類、検討項目

全対象46例の眼圧左右差(絶対値)は、日内眼圧で $0 \sim 2.2$  ( $0.58 \pm 0.52$ ) mmHg、外来眼圧で $0 \sim 1.7$  ( $0.54 \pm 0.47$ ) mmHgであった。このうち、日内眼圧・外来眼圧がともに同一側で高い症例が31例あり、これらを眼圧左右差のある症例とした。さらに、眼圧左右差のある症例を高眼圧側の視野障害度が低眼圧側のそれより高度な群(高眼圧障害群)と、低眼圧側の視野障害度が高眼圧側のそれより高度な群(低眼圧障害群)とに分類した。眼圧左右差の分布を表III 2-1に示す。

表III 2-1 眼圧左右差と対象(31例)の分布

	眼圧左右差の絶対値(mmHg)				
	$0.1 \leq$	$0.2 \leq$	$0.3 \leq$	$0.4 \leq$	$0.5 \leq$
高眼圧障害群	18	15	13	10	9
低眼圧障害群	13	11	7	3	3
	31/31	26/31	20/31	13/31	12/31

この結果より、症例の50%以上が含まれる日内・外来眼圧の左右差がともに0.3mmHg以上の症例20例について、高眼圧障害群と低眼圧障害群のそれぞれ日内・外来眼圧の比較を行い、両群を2群に判別する眼圧値を次式により算出した(ミニマックス判別分析<sup>79)</sup>)。

$$\text{判別区分点 } a = (m_a s_b + m_b s_a) / (s_a + s_b) \quad (\text{式 III 2-1})$$

$$\text{判別効率 } p = \int_a^{a'} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{t^2}{2}} dt + 0.5 \quad (\text{式 III 2-2})$$

$$a' = |m_a - m_b| / (s_a + s_b)$$

(A、Bは各群の名称、mは平均、sは標準偏差)

また、この結果より全対象(46例)を高度障害眼の眼圧により判別点の上下2群に分け、両群の眼圧と視野障害度を比較した。

#### ii) 研究 III 2-2

##### a. 対象患者

NTG 109例 218眼(年齢57.2±11.4歳)を対象とした。対象の満たす条件は研究 III 2-1と同じである。

##### b. 視野左右差の評価法

本検討では、同一人左右眼のMDの差が5dB以上のものを「視野障害左右差のある症例」とし、視野障害の程度がより強い(MDが5dB以上小さい)眼を「高度障害眼」、より軽い(MDが5dB以上大きい)眼を「軽度障害眼」とした。

##### c. 眼圧左右差の評価法

日内平均眼圧と外来平均眼圧は高い相関がある<sup>49)</sup>ため、ここでは日常臨床で簡単に得ることができる外来眼圧を用いて検討した。平均観察期間27.6カ月の外来眼圧を左右それぞれ平均し、この結果より症例ごとに眼圧左右差を計算した。平均眼圧の差が0.5mmHg以上のものを「眼圧左右差のある症例」とした。

#### d. 検討項目

- ① 全対象の眼圧左右差およびMD左右差の分布を調べた。
- ② 0.5 mmHg以上の眼圧左右差があり、かつMDで5 dB以上の視野障害左右差がある症例(26例)について、高眼圧側の視野障害度が他眼より5 dB以上高度な群(高眼圧障害群)と低眼圧側の視野障害度が他眼より5 dB以上高度な群(低眼圧障害群)とに分類し、それぞれ眼圧の平均およびその標準偏差を求めた。さらに、研究Ⅲ 2-1で用いた式Ⅲ 2-1、式Ⅲ 2-2より両群の眼圧判別点と判別効率を算出した。
- ③ ②で得られた眼圧判別点(高度障害眼)により「視野障害左右差のある症例」を2群に分類し、各群の眼圧を左右眼で比較した。

### 3) 結果

#### i) 研究Ⅲ 2-1

- ① 高度障害眼の平均眼圧を表Ⅲ 2-2に示す。

表Ⅲ 2-2 高度障害眼の視野障害度と眼圧(20例)

	MD (dB)	日内眼圧(mmHg)	外来眼圧(mmHg)
高眼圧障害群	-11.09±6.98	15.4±1.7	16.0±1.6
低眼圧障害群	-12.60±6.43	12.9±1.6	14.0±1.5
P*	NS	<0.01	<0.02

高眼圧障害群と低眼圧障害群との間で、視野障害度には差は認められなかったが、高眼圧障害群では日内・外来とも平均眼圧が有意に高かった。軽度障害眼にはこのような差は認められなかった。したがって、高度障害眼について両群を判別する眼圧判別点および判別効率を算出し、日内眼圧で14.1 mmHg(判別

効率77.6%)、外来眼圧で15.0mmHg(同74.2%)を得た。

②全対象46例を、高度障害眼の眼圧で眼圧判別点(日内眼圧14.1mmHg、外来眼圧15.0mmHg)以上の群と未満の群とに分類し、それぞれについて高度障害眼と軽度障害眼の眼圧を比較したところ、眼圧判別点以上の群において高度障害眼の眼圧が有意に高かった(表III 2-3)。一方、判別点以下では高度障害眼と軽度障害眼の眼圧に差は認められなかった。

表III 2-3 全対象46例の眼圧左右差(mmHg)

	高度障害眼	軽度障害眼	P*
日内眼圧			
14.1以上(n=25)	15.8±1.0	15.4±1.1	<0.01
14.1未満(n=21)	12.3±1.4	12.5±1.7	NS
外来眼圧			
15.0以上(n=29)	16.4±1.0	16.1±1.0	<0.05
15.0未満(n=17)	13.6±1.0	13.7±1.2	NS

\* 対応のあるt検定による、NS:有意差なし

#### ii) 研究III 2-2

①全対象109例の眼圧左右差は、絶対値の平均で0.57±0.55mmHgであった。眼圧左右差のある症例(平均眼圧が0.5mmHg以上の左右差を示すもの)は全体の53.2%であった。眼圧左右差の分布を図III 2-1に示す。また、MD左右差は、同様に絶対値の平均で5.11±4.37dBであり、視野障害左右差のある症例(MDが5dB以上の左右差を示すもの)は全体の38.5%であった。MD左右差の分布を図III 2-2に示す。

図1112-1 眼圧左右差の分布 (109例)  
中央値: 0.5mmHg

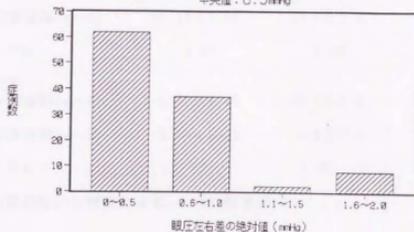
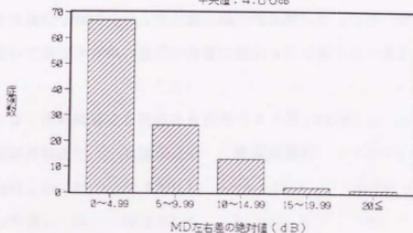


図1112-2 MD左右差の分布 (109例)  
中央値: 4.06dB



②高眼圧障害群と低眼圧障害群との比較では、高度障害眼では視野障害度および眼圧に有意の差が認められたのに対して、軽度障害眼では差は認められなかった(表III 2-4)。この結果より、高度障害眼について眼圧判別点および判別効率を算出し、眼圧判別点14.9 mmHg、判別効率69.1%を得た。

表 III 2-4 視野障害度と眼圧

	MD (dB)	眼圧 (mmHg)
高度障害眼		
高眼圧障害群 (n=16)	-14.95 ± 5.53	15.8 ± 1.8
低眼圧障害群 (n=10)	-20.16 ± 5.65	13.8 ± 2.2
P *	0.03	0.02
軽度障害眼		
高眼圧障害群 (n=16)	-5.72 ± 4.92	15.0 ± 1.9
低眼圧障害群 (n=10)	-8.93 ± 5.49	14.8 ± 2.1
P *	NS	NS

\* 対応のない t 検定による、NS:有意差なし

③「視野障害左右差のある症例」(42例)を、高度障害眼の眼圧で眼圧判別点以上と未満の2群に分け、左右眼の眼圧を比較したところ、眼圧判別点以上の群において高度障害眼の眼圧が有意に高かった(表III 2-5)。

表 III 2-5 視野障害左右差のある症例(42例; mmHg)

高度障害眼の眼圧	高度障害眼	軽度障害眼	P *
14.9mmHg以上 (n=28)	16.6 ± 1.2	16.4 ± 1.4	0.03
14.9mmHg未満 (n=14)	13.1 ± 1.0	13.4 ± 1.1	NS

\* 対応のない t 検定による、NS:有意差なし

#### 4) 考按

POAGでは眼圧が障害の発生および進行因子として重要であることは周知の事実であり、基本的治療法として眼圧下降が行われている<sup>1,2)</sup>。一方、NTGでは、眼圧以外の因子の関与も大きいことが指摘されており、眼圧および眼圧以外の因子が実際にどのような割合で障害に関与しているかについて結論は得られていない。NTG眼の障害に眼圧が強く関与しているとする報告として、Cartwrightら<sup>75)</sup>は、NTGで眼圧左右差（平均眼圧で1~6 mmHg）のある症例を対象として眼圧と視野障害の関連について検討を行い、14例中12例において眼圧のより高い方の眼の視野障害がより高度であったとしている。また、Abedinら<sup>78)</sup>も、NTG眼に対して手術を行い眼圧を常に12 mmHg以下にコントロールしたところ視野障害の進行を阻止することができたとしており、いずれの報告でも眼圧はNTGの視野・視神経乳頭障害の主因であると推論している。Crichtonら<sup>76)</sup>は、眼圧左右差のある59例のNTGの視野障害度について比較検討を行ったところ、ほとんどの例で眼圧が高い方の眼の視野障害度が高度であったが、1 mmHg以上の眼圧差のあったものは30%にもみならず、このことより、眼圧はNTGの障害に影響をもつものの眼圧以外の他の要因の関与を考慮の必要があると結論している。一方、眼圧以外の因子を指摘するものとして、Flannerら<sup>73)</sup>、Kitazawaら<sup>74)</sup>は、NTGの一部の症例において血管拡張作用を有するカルシウム拮抗剤の内服により視野改善が認められたとし、NTGの視野障害進行には視神経乳頭における血液循環の障害が強く関与している可能性を示唆している。

これらの報告はいずれもNTGを眼圧が一定水準以下のものとしてまとめて検討が行われているが、実際には同じNTGの診断でも平均眼圧が20 mmHgのもの10 mmHgのものがあり、これらの病態は異なる可能性がある。また、いずれの報告でもどの程度の眼圧値ならばどの程度視野に影響をより及ぼし得

るかを統計学的には示していない。このような背景から、われわれは視野障害  
度と眼圧の関係について統計学的に検討を試みた。視野障害と眼圧の関係の評  
価に際しては異なる対象では比較ができないため、本検討では同一人の両眼の  
左右差を用い、同一人の眼圧左右差よりその平均眼圧が高い方の眼の視野障害  
が強い場合、その視野障害が眼圧により依存していると仮定した。

眼圧左右差に関してはHorieら<sup>51)</sup>が1時間毎に24時間測定した値を報告し  
ており、これによると正常者では平均1mmHg、高眼圧症、POAGではそれぞ  
れ1.6mmHg、4.6mmHgであったとされる。一方、本検討ではNTGの眼圧左  
右差は日内眼圧、外来眼圧とも著しい左右差を示す症例はなく、研究Ⅲ2-1  
の対象46例を例にとると、それぞれ最大で2.6mmHg、2.0mmHg、平均でも  
0.54mmHg、0.57mmHgと堀江らによるデータよりもその差は小さかった。  
これは、同じ開放隅角緑内障でもNTGの眼圧動態はPOAGとは異なり、む  
しろ正常に近いものであるためと考えられた。さらに、左右眼間における罹病  
期間の相違については以前の高眼圧の既往がないと仮定した場合、NTGにお  
いてはいわゆる眼圧の高い緑内障と異なり左右眼間の発症時期のずれが存在し  
たとしてもその間の眼圧の影響はそれほど大きなものであるとは考えにくく、  
受診期間中の眼圧が平均して高い方の眼が眼圧の影響をより受けていると仮定  
しても不合理ではないと考えられる。

本研究において、高眼圧障害群と低眼圧障害群を比較すると、視野障害度  
には差がないにもかかわらず、前者で高度障害眼の眼圧が有意に高かった。この  
ことは換言すれば、ある程度眼圧が高めのNTGでは眼圧がより高い側の眼の  
視野障害がより進行していることを示していると考えられる。さらに、NTG  
にはある眼圧値を判別点として眼圧の影響をより受けている群と眼圧以外の因  
子の影響をより受けていると考えられる群との2群が存在しており、比較的高  
い確率で両群を分割することができた。すなわち、日内・外来の両眼圧を用い

た46例の検討では日内眼圧で約14mmHg、外来眼圧で約15mmHg以上の症例では視野障害に関してより眼圧の影響が強く現れる可能性が考えられた。また、外来眼圧のみを用い、眼圧値および視野障害度の左右差をより厳格に定義した109例の検討でも、やはり外来平均眼圧で約15mmHgを境として視野障害度と眼圧左右差が並行する群とそうでない群とに分けることができることが統計学的に確認された。これらの結果は、緑内障性視野障害を有する症例の頻度は眼圧15mmHgをこえると眼圧依存性に増加する<sup>5)</sup>こともよく一致している(図III-4)。また、逆に外来での平均眼圧が15mmHg以下の例では、眼圧も悪化因子のひとつになる可能性はあるものの眼圧以外の因子も強く影響していることが示唆された。

緑内障における治療目標としての眼圧値についての検討はこれまでに多くはなされておらず、POAGの場合15mmHg以下とした方が予後がよいとする報告<sup>8)</sup>や、前述のようにNTGでは眼圧を12mmHg以下にコントロールできた症例では視野障害の進行を阻止することができたとする報告<sup>7,8)</sup>があるにすぎない。NTG眼は眼圧が低く、治療としての眼圧下降効果はPOAG眼と比較して少ないものと考えられ、特に点眼・内服などの保存療法やレーザー治療では十分な眼圧下降を得ることは困難なことが多い。また、その目標となる眼圧値についても一定の見解は得られておらず、日常臨床においては、むしろ眼圧値より個々の症例の視野障害の進行の有無に注目して治療を行っているのが現状である。今回の検討は、どのような症例に早期より薬物療法やさらには手術による積極的な眼圧下降を行うべきかという議論に対して、外来での平均眼圧15mmHgというひとつの指針を与えるものである。

### III 3. 視神経乳頭所見<sup>81, 82)</sup>

#### 1) はじめに

緑内障性視神経萎縮の発生原因としては、従来より眼圧に原因を求める機械障害説 (mechanical theory) <sup>83, 84)</sup> と視神経乳頭の循環障害に原因を求める循環障害説 (vascular theory) <sup>85, 86)</sup> とが想定されており、POAG眼では前者の、NTG眼では後者の関与がより強いものと推定されている<sup>2)</sup>。現実には、これらの機序が混在している<sup>87)</sup>ことも考えられるが、詳細は明らかにされていない。このため、これまでもNTGとPOAGの視神経乳頭所見の比較検討が、緑内障の視神経乳頭障害度の定量的指標として重要とされる視神経乳頭陥凹の拡大や視神経乳頭縁面積、また視神経乳頭出血について行われてきた。これらの報告によると、乳頭陥凹や乳頭縁面積について、両疾患の視神経乳頭所見は本質的に同等であるとするもの<sup>88-90)</sup>と異なるとするもの<sup>91-94)</sup>とに意見が分かれている。また、視神経乳頭出血について、NTGでは、正常者やPOAGと比較して高頻度に認められることが報告されており、両疾患の視神経乳頭の障害機序の相違が示唆されている<sup>12, 95-98)</sup>。NTGとPOAGの視神経乳頭所見に差があるとすれば、両疾患の視神経乳頭障害機序に差があることの間接的証拠となり、NTGの病因を考える上で、また治療方法を検討する際にも非常に興味深い。もし異なるとすれば、以下の3つのことが考えられる。すなわち、①疾患が臨床症状を現わす(視野異常発現)以前に、すでに何らかの理由によりNTGはPOAGと異なる視神経乳頭所見を有する、②視野障害の進行、すなわち網膜神経線維が視神経乳頭において脱落していく過程で、NTGとPOAGは視神経乳頭所見に差を生ずる。および、①と②の混在の3つである。したがって、NTGとPOAGの視神経乳頭所見の相違を比較検討する場合、これら①、②およびその混在を分離・確認する対象を選択することが望ましい。しかしながら、従来の報告ではすべて、ある程度視野障害が進行した症

例を対象として両疾患の視神経乳頭所見の比較検討を行っているため、病期の進行に必然的に伴う視神経乳頭のさらなる変化により、①の因子が強い場合、両疾患の差の検出が困難になっている可能性がある。緑内障は一般に視野異常の存在により診断が確定されるため、視野異常発現以前の本疾患を発見することは事実上不可能に近い。しかし、もし視野障害が軽度でかつ視野障害が上下いずれかの半視野に局限したNTGとPOAGについて、視神経乳頭全体および視野障害が存在する半視野と存在しない半視野に対応するそれぞれの視神経乳頭部分について比較検討を行えば、網膜神経線維走行の解剖学的特徴<sup>9)</sup>を利用して視野発現以前および発現まもない時期の視神経乳頭所見の異同についての情報を一眼より得られるはずである。そこで我々は、視野障害度が軽度で、かつその障害が上もしくは下半分に局限しているNTGとPOAGを選択し、視野障害度と視神経乳頭線面積の関係について両者を比較検討した。

## 2) 対象および方法

対象は、視野障害が軽度(MD>-5dB)でかつ視野の上もしくは下半分に障害が局限しているNTG15例および対照としてこの条件を満たす同数のPOAG15例、合計30例30眼である(表III3-1)。図III3-1に対象となる視野の代表例を、図III3-2に視神経乳頭の模式図を示す。

表III3-1 対象

	NTG	POAG	P*
年齢(歳)	56.4±10.1	51.9±13.1	NS
屈折(D)	-2.15±2.81	-2.72±2.31	NS
最高眼圧(mmHg)	18.9±1.7	29.2±4.9	<0.001

\* 対応のないt検定による、NS:有意差なし

図 III 3-1 対象となる視野の代表例

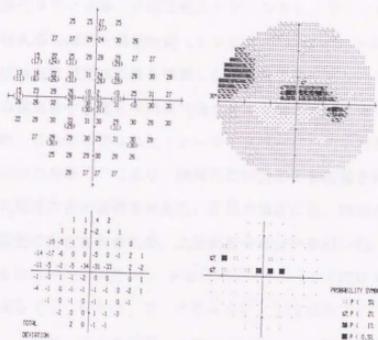
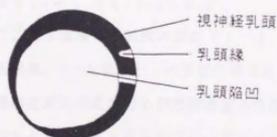


図 III 3-2 視神経乳頭の模式図



対象の屈折は、 $-6\text{D}$ 以上、矯正視力は $0.8$ 以上とした。1症例中2眼ともこれらの条件を満たす場合には無作為に1眼を抽出し、1症例1眼を検討の対象とした。

視神経乳頭の評価は、立体眼底撮影結果を3人の検者によって病型をマスク

して独立に行った。立体眼底撮影にはZeiss社製眼底カメラ・モデル210を用い、撮影結果のスライドを10倍に拡大・プリントし、プリントの視神経乳頭および視神経乳頭辺縁部を重量均質(75g/m<sup>2</sup>)のトレーシング用紙に、同時に同一症例の視神経乳頭立体写真を観察しながら注意深くトレーシングした。さらに、各プリントの黄斑部中心窩と視神経乳頭の中心を結ぶ直線により視神経乳頭を2分割にした。これより得られたトレーシングペーパーの薄片を重量測定し、さらにLittmannの方法<sup>10)</sup>により、眼球の屈折力による影響を補正して視神経乳頭および乳頭縁の真の面積を求めた。結果の検定には、病型とそれぞれの検者の2つの要因に左右されるため、二元配置分散分析を用いた。すなわち、

$$A_{ij} = a + D_i + I_j + D \cdot I_{ij} + e_{ij} \quad (\text{式 III 3-1})$$

ここで*i*は病型(1; NTG, 2; POAG)、*j*は検者(1, 2および3)、 $A_{ij}$ は病型*i*、検者*j*による面積、*a*はoverall mean、 $D_i$ 、 $I_j$ はそれぞれ病型および検者による効果、 $D \cdot I_{ij}$ は*D*と*I*の交互作用、 $e_{ij}$ は誤差である。視神経乳頭の上と下半分の相違に関しても同様に、

$$A_{ij} = a + L_i + I_j + L \cdot I_{ij} + e_{ij} \quad (\text{式 III 3-2})$$

を用いた。ここで*i*は視神経乳頭の部位(1; 上, 2; 下)、 $L_i$ は視神経乳頭の部位による効果、 $L \cdot I_{ij}$ は*L*と*I*の交互作用である。

個々の網膜感度測定点における視野障害度の指標としてはTDを用い、TDの平均を視野全体および上・下半分についてそれぞれ算出した。

### 3) 結果

NTGとPOAGでは、全視野ならびに障害・非障害側の視野障害度のいずれについても統計的に有意な差は認められなかった(表III 3-2)。乳頭周囲網脈絡膜萎縮を認めたものは、NTG 4眼に対してPOAG 5眼と有意な差はなかった(カイ2乗検定)。

表 III 3-2 視野障害度 (dB)

	NTG (n=15)	POAG (n=15)	P #
全視野			
M D	-2.50 ± 0.95	-2.72 ± 1.35	NS
平均 T D	-2.40 ± 1.12	-2.30 ± 1.55	NS
平均 T D			
視野障害側	-4.35 ± 1.96	-4.18 ± 1.93	NS
視野非障害側	-0.44 ± 1.57	-0.69 ± 1.37	NS

# 対応のない t 検定による、NS:有意差なし

式 III 3-1 および 2 において、各検者の効果 I、病型 D、もしくは視神経乳頭の部位 L と I、D・I もしくは L・I の交互作用は、すべて有意ではなかった ( $p > 0.1$ )。

視神経乳頭面積ならびに視神経乳頭の上半分および下半分の面積については、NTG と POAG の間に有意の差は認められなかった (表 III 3-3)。

表 III 3-3 視神経乳頭面積 (mm<sup>2</sup>)

	NTG (n=45*)	POAG (n=45*)	P a
乳頭全体	1.96 ± 0.57	2.03 ± 0.45	NS
乳頭上半	1.01 ± 0.31	1.03 ± 0.23	NS
乳頭下半	0.95 ± 0.27	1.00 ± 0.23	NS
P b	NS	NS	

a: NTG と POAG の比較、b: 上半と下半の比較  
NS: 有意差なし、\*15 眼 × 3 検者

乳頭縁面積については、視神経乳頭全体、視野非障害側、視野障害側のいずれも、POAGと比較してNTGが有意に小さかった（表Ⅲ3-4；Pa）。また、NTG、POAGではいずれも視野非障害側の視神経乳頭縁面積は視野障害側と比較して有意に大きかった（表Ⅲ3-4；Pb）。

表Ⅲ3-4 視神経乳頭縁面積 (mm<sup>2</sup>)

	NTG (n=45*)	POAG (n=45*)	Pa
乳頭縁全体	0.45±0.15	0.55±0.12	<0.005
乳頭縁障害側	0.19±0.08	0.24±0.08	<0.01
乳頭縁非障害側	0.26±0.08	0.31±0.08	<0.005
Pb	<0.01	<0.01	

a: NTGとPOAGの比較、b: 障害側と非障害側の比較  
NS: 有意差なし、\*15眼×3検者

#### 4) 考按

今回の検討では、NTGとPOAGの視野障害度および視神経乳頭の大きさが同等であるにもかかわらず、視神経全体の乳頭縁面積はPOAGと比較してNTGで有意に小さかった。さらに、緑内障の視野欠損部位と視神経乳頭障害部位は網膜神経線維走行の解剖学的特徴<sup>9,11)</sup>により、上半分の視野欠損は視神経乳頭では下半分の障害に対応し、またその逆も成り立つ<sup>12,13)</sup>ことが知られているが、視野欠損を認めない半側視野に対応する視神経乳頭縁面積がPOAGと比較してNTGでは有意に小さいことが明らかとなった。視野障害を認めない半側視野に対応する視神経乳頭半分が視野障害発現以前の緑内障の視神経乳頭を示すと考えれば、今回の結果は、NTGとPOAGの間に視野障害発現以前より視神経乳頭縁面積に相違があることを示唆していると考えられる。

視神経乳頭は神経線維、グリア、および血管組織より成り立っている。神経線維は視神経乳頭の前部では約90%、後部強膜篩状板では50%をそれぞれ占めている<sup>133)</sup>。今回の検討ではNTGとPOAGで視野障害度に差はなかったため、乳頭縁の神経線維の数に相違があるとは考えにくい。したがって、今回の結果より推測できることは、NTG眼ではグリアもしくは血管組織が少ない可能性である。このことは、GramerらのNTGでは結合組織が少ないという報告<sup>92)</sup>と矛盾しない。一方、これまでに行われた報告の中にはNTGとPOAGの視神経乳頭所見の相違がないとするものもある<sup>88-90)</sup>。これらの報告では、対象となった眼は視野障害が比較的進行した症例で、今回の検討のように病初期(MD>-5dB)の症例を対象としたものはない。このような障害が進行した症例では神経線維の有意な脱落にともなう視神経乳頭の変化により先に存在するはずの乳頭縁の変化が見逃される可能性が高いと考えられる。対象となったNTGとPOAGでは、対応する半視野の視野障害度が平均約4dBの差に対して25%の乳頭縁面積が減少している。このことは、神経線維の脱落に伴う視神経乳頭の変化は、NTGとPOAGでそれほど変わらないことを示している。Quigleyら<sup>124)</sup>は、20%の神経節細胞の減少は5dBの平均感度の減少を、また40%の減少は10dBの減少を示していると報告している。視神経乳頭縁面積はほぼその中を通る神経線維の数を反映している<sup>105)</sup>ので、今回の結果はQuigleyらの結果とも矛盾しないと考えられる。

今回の検討により、病初期ではPOAGと比較してNTGでは乳頭縁面積が有意に小さく、さらに視野障害が明らかになる前からこの差が存在することが明らかとなった。このことから、NTGとPOAGの視神経障害のメカニズムが異なる、すなわちNTGでは眼圧以外の要因の視神経乳頭障害への関与がPOAGと比較してより多い可能性が示唆された。

### III 4. 視野障害様式<sup>106, 107)</sup>

#### 1) はじめに

緑内障性視野障害は、上半視野では中心10～15度のいわゆるBjerrum領域の孤立暗点・弓状暗点、下半視野では中心20度より外方の鼻側階段よりそれぞれはじまり、病期の進行とともにこれらの暗点は次第に融合し視野障害が進展するが、病初期には10度以内の中心視野は温存されるものと従来は考えられていた<sup>2)</sup>。しかしながら、自動視野計の開発により中心視野における微妙な感度低下を検出できるようになり、初期例でも中心10度以内の感度低下をきたす症例が多く存在することが明らかにされ<sup>108)</sup>、このような中心視野の感度低下は特にNTGに多く認められることも報告されている<sup>109)</sup>。NTGとPOAGの視野障害様式の比較研究結果によれば、NTGの暗点はより固視点に近く深い、その傾斜はより急峻である<sup>87)</sup>のに対して、POAGでは、正常と考えられる半視野でもすでにびまん性の感度低下をきたしている<sup>110)</sup>など、NTGとPOAGとでは視野障害様式が異なるとするものと、NTGとPOAGの視野障害様式は本質的に同等とする報告<sup>111-114)</sup>とがあり、両疾患の視野障害様式の相違に関する結論は得られていない。この原因として、従来の報告では、視野測定法、暗点の定義等の違いによる差が生じており、両疾患の視野をむしろ定性的に比較している可能性が考えられる。現在、緑内障の臨床では、感度・精度に優れる点で静的視野測定がより一般的となり、特にハンフリー30-2プログラムもしくはオクトバス32プログラムは緑内障の標準的な視野検査法として広く用いられている。したがって、これらの検査により得られた各視野検査点の閾値を直接比較すればより定量的に両疾患の視野障害様式を比較できると考えられる。さらに、これらの検査法上でNTGとPOAGの視野に差がみられるとすれば、両疾患の病態の微妙な相違を示すのみならず、臨床的にもきわめて有用と考えられるが、このような解析をした報告はなされていない。

今回我々は、病期が比較的初期 ( $MD > -1.0$  dB) で視野障害度、年齢、屈折が同等の NTG と POAG について、自動視野計による静的視野測定 (精密閾値測定) 結果のみに基づき、暗点の定義をすることなく、各検査点の生データを各検査点毎に独立に解析し、両疾患の視野障害様式を比較した。

## 2) 対象および方法

対象は、視野障害度として MD が  $-1.0$  dB より大きい緑内障初期ないし中期の症例のうち、屈折が  $-6$  D 以上の NTG 64 眼 (64 例) および POAG 60 眼 (60 例) である。両群間には視野障害度 (MD)、年齢、屈折に差は認められなかったが、視野障害の凹凸を示す CPSD は NTG で有意に大きかった (表 III 4-1)。

表 III 4-1 対象

	NTG (n=64)	POAG (n=60)	P*
年齢 (歳)	54.5 ± 10.5	54.2 ± 13.5	NS
屈折 (D)	-1.9 ± 2.3	-1.8 ± 2.2	NS
MD (dB)	-5.10 ± 2.24	-4.78 ± 2.83	NS
CPSD (dB)	7.65 ± 3.58	5.58 ± 3.25	0.02
最高眼圧 (mmHg)	18.4 ± 2.0	28.8 ± 5.0	<0.001

\* 対応のない t 検定による、NS: 有意差なし

i) NTG、POAG の各症例について、各検査点の測定された感度 (dB) と年代別正常値との差である TD の平均を求め、両者で比較した (Wilcoxon 順位差検定)。

ii) 視野全体としてみた場合、各検査点がより強く障害されているのか、ま

たは比較的障害が軽いのかを調べるために、TDから平均TDをひいた値（以下「TD-平均TD」と略す）を算出し、視野障害様式を両者で比較した（Wilcoxon順位差検定）。

iii) 各検査点の障害度を各症例の視野障害度で標準化するために、TDを平均TDで除した値（以下「TD/平均TD」と略す）を算出し、ii)と同様に視野障害様式を両者で比較した（Wilcoxon順位差検定）。

なお、本検討の解析に際して、左眼の視野測定結果は右眼におきかえて統計処理を行った。

### 3) 結果

年齢、MD、屈折の分布は両疾患でほぼ同等であった（図III 4-1、2、3）。

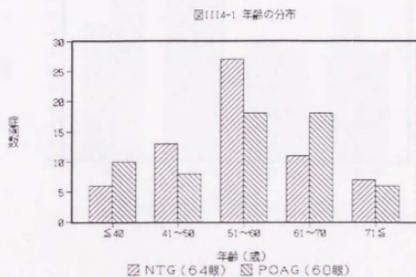


図114-2 MDの分布

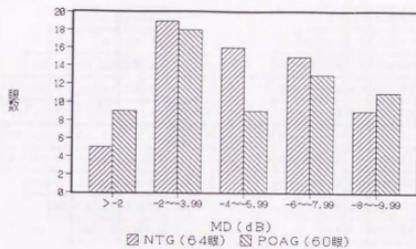
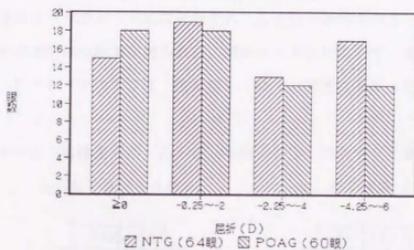


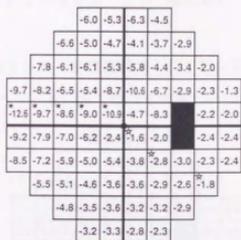
図114-3 屈折の分布



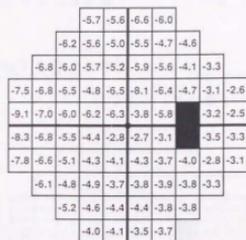
i) 図III 4-4のa、bにはそれぞれNTG、POAGのTDの平均を示す。  
 NTGではTDが-10 dB以下の検査点が3点認められたのに対して、POAGではこのような検査点は認められなかった。図III 4-4 aにおいて、★ではNTGで有意にTD値が低く、☆では有意にTDが高かった ( $p < 0.05$ )。

図 III 4-4 各検査点のTDの平均 (dB)

a. NTG (64 眼)



b. POAG (60 眼)

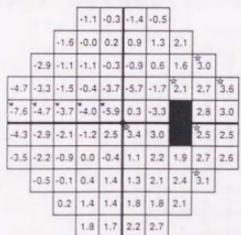


ii) 図 III 4-5 の a、b にはそれぞれ [TD-平均TD] の平均を示す。

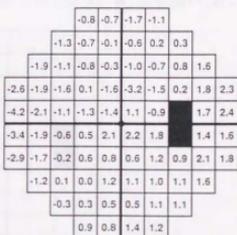
TD とはほぼ同様の結果が得られた。図 III 4-5 a において、★では NTG で有意に [TD-平均TD] 値が低く、☆では有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

図 III 4-5 各検査点の [TD-平均TD] の平均 (dB)

a. NTG (64 眼)



b. POAG (60 眼)





#### 4) 考按

NTGとPOAGの視野障害様式の相違に関するこれまでの報告では、視野障害様式が異なるとするものと同等であるとするものがあり、意見が相半ばしている。異なるとするものとして、Levene<sup>12)</sup>は32例のNTGの94%で固視点より5度以内の深い欠損が認められたのに対して、160例のPOAGでは20%に認められたにすぎなかったとしているが、病期・検査方法・検討方法が明らかにされていない。また、Hitchingsら<sup>10)</sup>は、各15眼のNTG、POAGをゴールドマン視野計によるプロファイルペリメトリーで比較し、NTGの暗点の傾斜はより急峻であることを示した。さらに、Caprioliら<sup>8)</sup>は、オクトパス視野計による測定で得られた暗点のうち最も深い暗点を対象として、眼圧が21mmHg以下のNTGと眼圧が常に30mmHg以上のPOAG(いずれもtotal loss<1500dB;平均TDがほぼ-20dBに相当する)を比較し、NTGの暗点はより固視点に近く深く、その傾斜はより急峻であることを示した。また、POAGでは病期が進行するにしたがってこのもっとも深い暗点は固視点に近づいていくのに対して、NTGではこのような相関はないことも示した。一方、同等であるとするものとして、Drance<sup>11)</sup>は、ゴールドマン視野計による測定結果を8つのパターンに分類して比較した限りでは、NTGとPOAGの視野障害様式は差がなく、これらはショックによる視神経症とは異なるとした。また、Motoi<sup>12)</sup>は、Tübingen視野計による動的・静的測定法により視野障害様式を7種類に分類し、視神経乳頭所見が同等の両群を比較したところ、視野障害様式に差がないとした。さらに、固視点5度以内の視野欠損について両疾患を比較したところ、NTGで160眼中81%、POAGで154眼中80%に認められ、また、絶対暗点の出現頻度もほぼ同等であったとしている。PHELPS<sup>13)</sup>は、ゴールドマン視野計によるArmaly's selective perimetryにより得られた絶対暗点について、NTG(眼圧 $\leq$ 22mmHg)、PO

AG (眼圧 $\geq 23$  mmHg)を比較しているが、この結果、軽度障害例の比較ではNTGでは中心視野障害が起こる頻度が高いことを図示しているにもかかわらずこの点に関しては言及せず、結論としてNTGとPOAGでは視野障害様式は差がないとした。Kingら<sup>114)</sup>は、NTG (眼圧 $\leq 21$  mmHg)とPOAG (眼圧 $\geq 25$  mmHg)について、オクトバス32およびFプログラムを用いて得られた暗点(年齢補正正常値より5 dB以上沈下している点を暗点の縁、最も感度の低い点を暗点の底とした)について比較した。この結果、逆にPOAGにおいて暗点が有意に固視点に近いという結果を得たが、この差は本質的なものではなく両疾患の視野障害様式は基本的に同等であると結論している。

このような見解の不一致が生ずる原因として、各報告において対象としたPOAG、NTGの眼圧値が異なること、対象間での病期の分布に差のある可能性があること、検査方法(動的測定か静的測定か)や検討方法(暗点の位置の定義、視野障害様式の分類法)等が異なっていることなどが考えられる。本検討において対照としたPOAGは最高眼圧が25 mmHg以上の症例に限定したが、これは先にも述べたように、緑内障の障害メカニズムが現段階では完全には解明されていないものNTGではPOAGと比較して眼圧の影響はより少ないものと我々は仮定しており、このため眼圧のオーバーラップをできる限り少なくし、眼圧依存の視野障害様式というものがあるとすれば、それによる差をより明確化するためである。したがって、最高眼圧が22ないし24 mmHgの症例を含めたPOAGと最高眼圧が21 mmHg以下のNTGとを比較した場合、今回の結果とは異なる結果が得られる可能性がある。さらに、今回の検討では、静的視野検査より得られる生データを用い、また、対象の病期をMDで-10 dBより大きい比較的早期の症例に限定し、かつ得られた差がNTG、POAGの病型の差によるもので両群間の微妙な諸条件の差によるものではないことを確認するために、単にMDの平均および標準偏差を比較するだけでなく、年

齢、MD、屈折の分布をできる限り同等になるように対照となるPOAGを選択した。また、 $[TD - \text{平均}TD]$  および  $[TD / \text{平均}TD]$  という2つのパラメーターを用いて各検査点でのTDを病期（すなわち視野障害度）でできる限り規準化し、病期による影響をできる限り排除した。視野の解析にあたっては、各測定点のTDがすべての点で必ずしも正規分布していなかったため、検定にはWilcoxon順位差検定を用いた。その結果、まず単純にTDを比較した場合、有意差ありと判定された図III 4-4 aの8点中、★で示す検査点（NTGで有意に悪い）ではPOAGは平均TD（約-5 dB）にほぼ近い低下であったのに対して、NTGではさらに約3~5 dBの低下を示していた。一方、☆で示す検査点（POAGで有意に悪い）ではNTGの方が有意に障害が弱いと判定されたが、POAGとの差は約1~1.5 dBで臨床的な意義はあまり大きくないと考えられた。このような関係はいずれの解析においても同様であり、NTG眼はPOAG眼と比較して感度低下を示す検査点が固視点に近いことが確認された。このように、日常一般的に行われるハンフリー30-2プログラムでその障害されやすい点を特定できたことは臨床的に意義深いと考えられる。さらに、今回の検討では、CPSDはNTGで有意に大きい、すなわちNTGの視野はより凹凸であることが示されたが、 $[TD - \text{平均}TD]$ の比較でも、NTGではその値が-7.6~+3.8 dBとその値が大きくばらついているのに対して、POAGでは早期より障害されやすい鼻側階段の部分を除いて概ね1~-1 dBの間とほぼ同様であった。このことは、NTGの視野障害や視神経乳頭障害がより局所的であるのに対して、POAGに代表される眼圧依存の強い緑内障ではこれらの障害がよりびまん性であるとする従来の報告<sup>112)</sup>ともよく一致していた。

今回の検討の結果より、視野測定結果解析の面からもNTGとPOAGの障害機序の相違が示唆された。

#### IV、本研究全体についての考察

今回の一連の研究により、これまで解明されていなかったNTGの病態生理の一端を明らかにすることができた。すなわち、NTGの眼圧動態は正常者と同等であり、また、従来、POAGと同一線上にあるとする考えも多かったNTGは、今回のPOAGとの比較研究により、視神経乳頭や視野所見についてPOAGと相違があり、障害機序がPOAGと異なる可能性が示唆された。さらに、今回対象としたNTGの眼圧については、現在一般的に用いられている基準により最高眼圧で21mmHg以下としたが、NTG眼における眼圧と視野障害度に関する比較研究結果より、外来での平均眼圧値で約15mmHgを境界として、それ以上では障害がより眼圧に依存しているのに対して、それ未満では眼圧の影響がより少なくなることが示唆された。これらの結果を総合すると、POAGにおける視神経障害の主因が眼圧による機械的障害であるのに対して、NTGは機械的障害以外の未知の原因を主因とする視神経乳頭症であると推測された。この仮説に基づいて考えると、現在、最高眼圧値21mmHgで区別されているNTGは、病態生理学的にみた場合、外来での平均眼圧値15mmHgをもって区別されるべきであり、これが15mmHg以上の症例では、眼圧による機械的障害を想定して眼圧に対する精査を施行するとともに、眼圧治療を積極的に行うのに対して、15mmHg未満の症例では、眼圧に関する経過観察は欠かすことができないものの、前述の視神経乳頭症を想定してこれに対する治療を行うべきであると考えられた。今後、NTGの診断基準の見直しを行うとともに、これらの仮説に基づいた治療計画を作成し、治療効果についてのprospective studyを行うことが必要と考えられる。

## V. 結 語

NTGのみならず、開放隅角緑内障の病態については未だ不明の点が多い。眼圧が30mmHgをこえても視神経乳頭・視野が全く正常の症例もあれば、NTGのように眼圧が平均10mmHg程度でも強い緑内障性視神経萎縮を呈する場合もある。一般にPOAGでは眼圧が高ければ障害は進行し、眼圧を一定水準まで下降させればかなりの例で障害の進行を抑えることができることが知られており<sup>2)</sup>、NTGでも眼圧下降<sup>77, 78)</sup>や循環改善剤内服<sup>73, 74)</sup>等の治療により障害の進行を阻止することができることを示唆する報告がある。しかしながら、NTGの治療に関するこれらの検討は経過観察期間が充分長期間であるとはいえず、またNTGではPOAGと比較して眼圧以外の因子の影響がより強いと考えられているものの、現段階ではNTGにおいて眼圧および眼圧以外の要因がどの程度の割合で関与しているかについては全く解明されていない<sup>2)</sup>。

NTGに関する今回の一連の研究では次のことが明らかとなった。①NTGの眼圧動態は概ね正常者と同等である。②外来における平均眼圧から日内眼圧をある程度の確率で予測することができ、NTGの診断において必須である、入院して行われる24時間眼圧日内変動測定は必ずしもNTGを疑う全症例に施行しなくてもよい。③外来での平均眼圧が16mmHgをこえる症例は日内眼圧が21mmHgをこえる可能性がある。④外来での平均眼圧が15mmHg以上の症例では視野障害はより眼圧に依存しているが、それ未満では眼圧以外の要因が関与している可能性がある。⑤NTGの視神経乳頭縁面積はPOAGと比較して有意に小さく、この差は視野障害出現以前から存在する可能性がある。⑥NTGの視野は、びまん性に障害されるPOAGと比較して固視点から鼻側にかけの特定の部位が局所的に障害されやすい。

以上の結果より、NTGの中でも外来での平均眼圧が15mmHg以上の症例で

は、障害の主因が、P O A Gと同様の視神経乳頭に対する、眼圧による機械障害であるのに対して、15 mmHg未満の症例では、眼圧以外の因子が主因となっている可能性が強いことが、病態生理学的に明らかとなった。このことより、N T Gの治療方針として、外来平均眼圧が15 mmHg以上の症例に対してはP O A Gに準じてまず眼圧下降治療を積極的に行うのに対して、15 mmHg未満の症例に対しては眼圧の経過観察を行いながら、現段階では眼圧療法以外で唯一有効とされる循環改善療法をまず試みる、という一つのガイドラインを作り上げることができた。

緑内障の経過は通常長く、治療効果を判定するには年余にわたる経過観察が必要である。現在、N T Gをどのように治療するかについては定説はなく、特に眼圧が正常平均以下の症例にどう対処するかについては、臨床上大きな問題となっている。本研究により、N T Gの病因およびそれをどう治療するべきかについて、いくつかの新知見を得ることができたと考えられる。

VI. 引用文献

- 1)北沢克明 緑内障クリニック第2版 東京：金原出版、1986
- 2)Shields MB: Textbook of Glaucoma 3rd ed. Baltimore:  
Williams & Wilkins, 1992
- 3)新家真、山上淳吉：原発開放隅角緑内障と低眼圧緑内障の相違  
新しい眼科9:1495-1500,1992
- 4)von Graefe A: Über die Iridectomie bei Glaucom und Über den  
Glaucomatösen Prozess. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 3:  
456-650,1857
- 5)Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R,  
Katsushima H, Kosaki H: Epidemiology of glaucoma in Japan.  
-A nationwide glaucoma survey- Jpn J Ophthalmol 35:133-155,1991
- 6)Hollows FC, Graham PA: Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma  
suspects in a defined population. Br J Ophthalmol 50:570-586,1966
- 7)Bankes JLK, Perkins ES, Tsolakis S, Wright JE: Bedford glaucoma  
survey. Br Med J 1:791-796,1968
- 8)Krueger DE, Milton RC, Maunder LR: The Framingham Eye Study:  
Introduction to the monograph. Surv Ophthalmol 24:614-620,1980
- 9)Kahn HA, et al: The Framingham Eye Study. I. Outline and major  
prevalence findings. Am J Epidemiol 106:17-32,1977
- 10)Kahn HA, Milton RC: Revised Framingham Eye Study. Prevalence of  
glaucoma and diabetic retinopathy. Am J Epidemiol 111:769-776,1980
- 11)Bengtsson B: The prevalence of glaucoma. Br J Ophthalmol 65:46-49,  
1981

- 12) Levene RZ: Low tension glaucoma. A critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24:621-664, 1980
- 13) 山上淳吉、新家真: 総説「低眼圧緑内障の現状」 *眼科* 36:105-113, 1994
- 14) 山上淳吉、白土城照、山本哲也: 低眼圧緑内障 *眼科ムック* 40 緑内障の診療ガイド 東京: 金原出版, 1989: 129-135
- 15) STATPAC User's Guide. San Leandro, CA: Allergan Humphrey, 1986
- 16) Jaffe GJ, Alvarado JA, Juster RP: Age-related changes of the normal visual field. *Arch Ophthalmol* 104:1021-1025, 1986
- 17) Tomlinson A, Phillips CI: Applanation tension and axial length of the eye ball. *Br J Ophthalmol* 54:548-553, 1970
- 18) Abdalla MI, Hamdi M: Applanation ocular tension in myopia and emmetropia. *Br J Ophthalmol* 54:122-125, 1970
- 19) Perkins ES, Phelps CD: Open angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma, and refraction. *Arch Ophthalmol* 100:1464-1467, 1982
- 20) Corbett JJ, Phelps CD, Eslinger P, Montague PR: The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:1101-1104, 1985
- 21) Phelps CD, Corbett JJ: Migraine and low-tension glaucoma: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:1105-1108, 1985
- 22) Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H: Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 75:224-226, 1991
- 23) 小泉公仁子、鈴木康之、新家真、山上淳吉: 緑内障性視神経乳頭変化を呈した副鼻腔病変の1例 *日本眼科紀要* 40:2398-2401, 1989

- 24)西嶋信雄、大島渉、大森敦子、最上朗、寺園富朗、大川和春：  
眼症状をきたした副鼻腔炎症例の検討 京二赤医誌8:247-252,1987
- 25)Miller NR: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology 4th ed.  
Vol.1 Baltimore: Williams & Wilkins, 48-55,1982
- 26)Imachi J, Tajino M, Okamoto N, Nakajima T, Shiraki K: Rhinogenous  
retrobulbar neuritis. Neuro-ophthalmol 1:273-280,1981
- 27)川原田富朗、向野利彦、嶺井真理子：急激な視力低下をきたした術後性  
後部副鼻腔嚢腫の2症例 日本眼科紀要38:1631-1637,1987
- 28)窪田叔子、山口宗彦、矢島寿夫：鼻性視神経障害、とくに後部副鼻腔嚢腫  
による視神経障害について 臨床眼科73:50-57,1979
- 29)古瀬清次、安東誠一、田中泰明、他：視力障害を合併した慢性副鼻腔炎の  
2例 脳神経外科10:1111-1115,1982
- 30)竹田泰三、松原秀春、村田忠行：鼻性視神経障害 耳鼻臨床76(増5):2659-  
2670,1983
- 31)McCarthy WL, Frenkel M, Busse BJ: Visual loss as the only symptom  
of sphenoid sinus mucocele. Am J Ophthalmol 74:1134-1140,1972
- 32)Moore D, Tew JM, Mayfield FH, et al: Ocular manifestation of  
sphenoid mucoceles. Ohio State Med J 68:1100-1104,1972
- 33)小泉公仁子、鈴木康之、新家真、山上淳吉：緑内障様視神経乳頭変化を  
きたした頭蓋内病変の2例 臨床眼科44:149-154,1990
- 34)Fusco R, Malgi A, Guacci P, Tenore A: Empty sella syndrome. A case  
report. Ophthalmologica 196:92-97,1988
- 35)Foley KM, Posner JB: Does pseudotumor cerebri cause the empty sella  
syndrome? Neurology 25:565-569,1975

- 36) Buckman MT, Husain M, Carlow TJ, Peake GT: Primary empty sella syndrome with visual field defects. *Am J Med* 61:124-128, 1976
- 37) Shinoda Y, Ohnishi Y, Abe M, Minei M, Nakayoshi N, Matsuo M, Kishikawa K: Empty sella syndrome with visual field disturbance. *Jpn J Ophthalmol* 27:248-254, 1983
- 38) Jordan RM, Kendall JW, Kerber CW: The primary empty sella syndrome. *Am J Med* 62:569-580, 1977
- 39) Neetens A, Smet H: Low tension glaucoma. *Neuro-Ophthalmol* 7:123-131, 1987
- 40) Yamabayashi S, Yamamoto T, Sasaki T, Tsukahara T: A case of 'low tension glaucoma' with primary empty sella. *Br J Ophthalmol* 72: 852-855, 1988
- 41) Berke JP, Buxton LF, Kokmen E: The 'empty' sella. *Neurology* 25: 1137-1143, 1975
- 42) 内田祐子, 松尾朋子: 視力障害および視野異常のみを症状とした頭蓋内動脈瘤の3例 *臨床眼科* 80:90-95, 1986
- 43) Huber A: Eye signs and symptoms of intracranial aneurysm. *Neuro-Ophthalmol* 2:203-215, 1982
- 44) 京井喜久男, 外賀昭, 多田隆興: 内頭・眼動脈分岐部動脈瘤と視力、視野障害 *脳神経外科* 14:1197-1204, 1986
- 45) Eagling EM, Sanders MD, Miller JH: Ischemic papillopathy. *Br J Ophthalmol* 58:990-1008, 1974
- 46) 石井玲子, 山上淳吉, 新家真: 低眼圧緑内障における眼圧日内変動測定の臨床的意義 *臨床眼科* 44:1445-1448, 1990

- 47) 山上淳吉、新家真、白土城照、石井玲子：低眼圧緑内障の眼圧日内変動  
日本眼科学会雑誌95:495-499, 1991
- 48) 相原一、山上淳吉、新家真、山本精一郎：低眼圧緑内障における眼圧日内  
変動と受診時眼圧 日本眼科学会雑誌96:1007-1013, 1992
- 49) Yamagami J, Araie M, Aihara M, Yamamoto S: Diurnal variation in  
intraocular pressure of normal-tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*  
100:643-650, 1993
- 50) Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG: Der intraokulare Druck  
gesunder menschlicher Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 133:662-670,  
1958
- 51) Horie T, Kitazawa Y: The clinical significance of diurnal pressure  
variation in primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 23:310-  
333, 1979
- 52) Zeimer RC: Circadian variations in intraocular pressure. In:  
Ritch E, Shields MB, Krupin T, eds. *The Glaucomas*. Vol. 1 St Louis:  
CV Mosby Company: Chap. 16, 1989
- 53) Katavisto M: The diurnal variations of ocular tension in glaucoma.  
*Acta Ophthalmol Suppl.* 78:1-130, 1964
- 54) Phelps CD, Woolson RF, Kolker AE, Becker B: Diurnal variation in  
intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 77:367-377, 1974
- 55) Drance SM: The significance of the diurnal tension variations in  
normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 64:494-501, 1960
- 56) Kitazawa Y, Horie T: Diurnal variation of intraocular pressure in  
primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 79:557-566, 1975

- 57) Chumbley LC, Brubaker RF: Low-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 81: 761-767, 1976
- 58) Tsukahara S, Sasaki T: Postural change of IOP in normal persons and in patients with primary wide open-angle glaucoma and low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 68:389-392, 1984
- 59) Ido T, Tomita G, Kitazawa Y: Diurnal variation of intraocular pressure of normal-tension glaucoma. Influence of sleep and arousal. *Ophthalmology* 98:296-300, 1991
- 60) 曾我野茂世, 山本哲也, 北澤克明: 正常眼圧緑内障と診断された症例の眼圧経過 *日本眼科学会雑誌* 97:65-70, 1993
- 61) 片岡邦三, 柳川達生: 標準体重の考え方と肥満の定義 *日本臨牀* 46:2349-2355, 1988
- 62) Samuel Kotz & Norman L Johnson: *Encyclopedia of statistical sciences*. Vol. 2. New York: John Wiley & Sons:376-381, 1982
- 63) Shiose Y: Intraocular pressure: new perspectives. *Surv Ophthalmol* 34:413-435, 1990
- 64) Armaly MF: Age and sex correction of applanation pressure. *Arch Ophthalmol* 78:480-484, 1967
- 65) Klein BE, Klein R: Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch Ophthalmol* 99:837-839, 1981
- 66) Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG: Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 59:717-720, 1975
- 67) Kahn HA, Milton RC: Alternative definitions of open-angle glaucoma: effect on prevalence and associations in the Framingham Eye Study. *Arch Ophthalmol* 98:2172-2177, 1980

- 68) Carel RS, Korczyn AD, Rock M, Goya I: Association between ocular pressure and certain health parameters. *Ophthalmology* 91:311-314, 1984
- 69) Hyams SW, Bergman D, Keroub C: The effect of hospitalization on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 94:519-521, 1982
- 70) Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Welch DB, Mori MT, Kahanic D: Application of a self-tonometer to home tonometry. *Arch ophthalmol* 104:49-53, 1986
- 71) Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viana MAG: Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology* 98:64-69, 1991
- 72) 山上淳吉、白土城照、新家真: 低眼圧緑内障における視野障害と眼圧の関係  
日本眼科学会雑誌94:514-518, 1990
- 73) Flammer J, Drance SM: The effect of a number of glaucoma medications on the differential light threshold. *Doc Ophthalmol Proc Series* 35:145-148, 1983
- 74) Kitazawa Y, Shirai H, Go F: The effect of  $Ca^{2+}$ -antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227:408-412, 1989
- 75) Cartwright MJ, Anderson DR: Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 106:898-900, 1988
- 76) Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M: Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 96:1312-1314, 1989

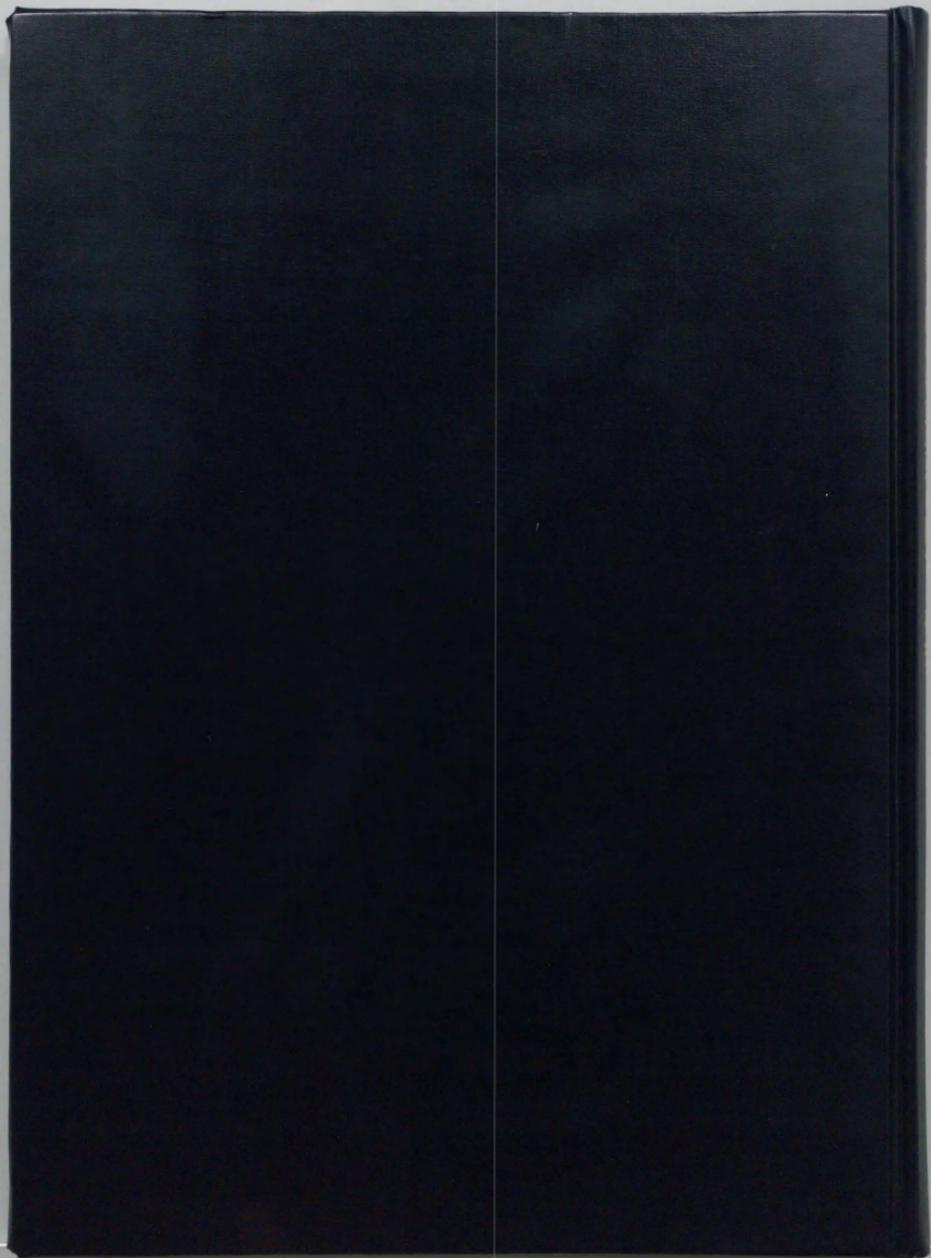
- 77) de Jong N, Greve EL, Hoyng PFJ, et al: Results of a filtering procedure in low tension glaucoma. *Int Ophthalmol* 13:131-138, 1989
- 78) Abedin S, Simmonds RJ, Grant WM: Progressive low-tension glaucoma. Treatment to stop glaucomatous cupping and field loss when these progress despite normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 89:1-6, 1982
- 79) 駒澤勉: 医学統計解析の基礎 東京: 朝倉書店 56-58, 1984
- 80) Grant WM, Burke JF: Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 89:991-998, 1982
- 81) 山上淳吉, 白土城照, 新家真, 山本哲也: 低眼圧緑内障と原発開放隅角緑内障 視神経乳頭縁面積の相違について *臨床眼科* 43:1391-1394, 1989
- 82) Yamagami J, Araie M, Shirato S: A comparative study of optic nerve head in low- and high-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:446-450, 1992
- 83) Müller H: Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie: Über Nerven-Veränderungen an der Eintrittsstelle des Sehnerven. *Arch Ophthalmol* 4:1-39, 1858
- 84) Laker C: Ein experimenteller Beitrag zur Lehre von der glaukomatösen Excavation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 24:187, 1886
- 85) von Jaeger E: Über Glaucom und seine Heilung durch Iridectomy. *Z Ges der Aertze zu Wien* 14:465-484, 1858
- 86) La Grange F, Beauvieux J: Anatomie de l'excavation glaucomateuse. *Arch Ophthal (Paris)* 42:129, 1925

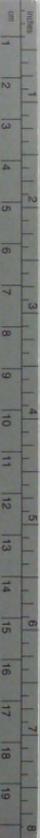
- 87)Caprioli J, Spaeth GL: Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol* 97:730-737,1984
- 89)Fazio P, Krupin T, Feitl ME, Werner EB, Carre DA: Optic disc topography in patients with low-tension and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 108:705-708,1990
- 89)Lewis RA, Hayreh SS, Phelps CD: Optic disk and visual field correlations in primary open-angle and low-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 96:148-152,1983
- 90)Miller KM, Quigley HA: Comparison of optic disc features in low-tension and typical open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg* 18: 882-889,1987
- 91)Caprioli J, Spaeth GL: Comparison of the optic nerve head in high and low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103:1145-1149,1985
- 92)Gramer E, Bassler M, Leydhecker W: Cup/disk ratio, excavation volume, neuroretinal rim area of the optic disk in correlation to computer-perimetric quantification of visual field defects in glaucoma with and without pressure. *Doc Ophthalmol Proc Series* 49:329-348,1986
- 93)Sjögren H: A study in pseudoglaucoma (glaucoma without hypertension). *Acta Ophthalmol* 24:239-294,1946
- 94)Spaeth GL: Fluorescein angiography: its contributions toward understanding the mechanism of visual field loss in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 73:491-553,1975

- 95)Chumbly LC, Brubaker RF: Low-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 81:  
761-767, 1976
- 96)Gloster J: Incidence of optic disc hemorrhage in chronic simple  
glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol 65:452-456, 1981
- 97)Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T: Optic disc hemorrhage in  
low-tension glaucoma. Ophthalmology 93:853-857, 1986
- 98)Drance SM: Disc hemorrhage in the glaucoma. Surv Ophthalmol 33:  
331-337, 1989
- 99)Vrabec F: The temporal raphe of the human retina. Am J Ophthalmol  
62:926-938, 1966
- 100)Littmann H: Zur Bestimmung der Wahren Grosse eines Objektes auf  
dem Hintergrund des lebenden Auges. Klin Monatsbl Augenheilkd 180:  
286-289, 1982
- 101)Caprioli J: Correlation of visual function with optic nerve and  
nerve fiber layer structure in glaucoma. Surv Ophthalmol 33  
[Suppl]:319-330, 1989
- 102)Read RM, Spaeth GL: The practical clinical appraisal of the optic  
disc in glaucoma: the natural history of cup progression and some  
specific disc-field correlations. Trans Am Acad Ophthalmol  
Otolaryngol 78:255-274, 1974
- 103)Radius RL: Anatomy and pathophysiology of the retina and optic  
nerve. In Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. The Glaucomas. Vol. I  
St Louis: CV Mosby Company: Chap. 4, 1989

- 104) Quigley HA, Dunkelberger BS, Green WR: Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107:453-464, 1989
- 105) Airaksinen PJ, Drance SM: Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103:203-204, 1985
- 106) 山上淳吉、新家真、鈴木康之、白土城照、小関信之：低眼圧緑内障の視野障害様式－原発開放隅角緑内障との比較－ *日本眼科学会雑誌* 97: 383-389, 1993
- 107) Yamagami J, Araie M, Suzuki Y: Comparative study of visual field defects between normal-tension glaucoma and high-tension glaucoma. *Perimetry Update 1992/1993*. Amsterdam: Kugler Publications:73-77, 1993
- 108) Anctil JL, Anderson DR: Early foveal involvement and generalized depression of the visual field in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 102: 363-370, 1984
- 109) Hitchings RA, Anderson SA: A comparative study of visual field defects seen in patients with low-tension glaucoma and chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 67:818-821, 1983
- 110) Drance SM, Douglas GR, Airaksinen PJ, Schulzer M, Hitchings RA: Diffuse visual field loss in chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 104:577-580, 1987
- 111) Drance SM: The visual field of low tension glaucoma and shock-induced optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 95:1359-1361, 1977

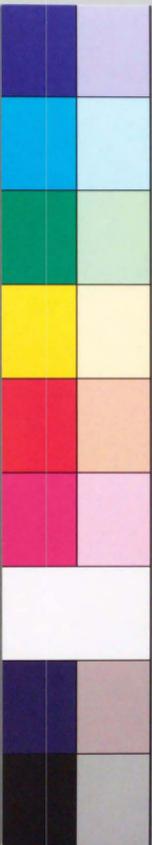
- 112) Motolko M, Drance SM, Douglas GR: Visual field defects in low-tension glaucoma: Comparison of defects in low-tension glaucoma and chronic open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 100:1074-1077, 1982
- 113) Phelps CD, Hayreh SS, Montague PR: Visual fields in low-tension glaucoma, primary open angle glaucoma, and anterior ischemic optic neuropathy. Doc Ophthalmol Proc Series 35:113-124, 1983
- 114) King D, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K: Comparison of visual field defects in normal-tension glaucoma and high-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 101:204-207, 1986





### Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



### Kodak Gray Scale

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19



© Kodak, 2007 TM Kodak