

博士論文

正常眼圧緑内障患者における
眼圧動態と視野進行の関与因子の検討

坂田 礼

目次

<略語表>

第1章 要旨

第2章 緒論（研究背景）

1. 緑内障の疾患概念と有病率について
2. 原発開放隅角緑内障（広義）と正常眼圧緑内障について
3. 眼圧動態について
 - ① 各種眼圧測定方法とその特徴について
 - ② 眼圧変動について
 - ③ 短期変動について
 - ④ 長期変動について
4. 眼圧誘発試験について
5. 原発開放隅角緑内障（広義）の危険因子について
 - ① 眼圧因子
 - ② 非眼圧因子

第3章 研究（1）正常眼圧緑内障患者における 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の検討

1. 序文
2. 目的
3. 方法
 - ① 対象症例と検査方法
 - ② 検討項目と検討方法
 - i. 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の測定

- ii. 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の関係
- iii. 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧に関連する眼局所および全身因子

4. 結果

- ① 対象症例について
- ② 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の測定結果について
- ③ 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の関係について
- ④ 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧に関連する眼局所および全身因子について

5. 考察

第 4 章 研究 (2) 正常眼圧緑内障患者における視野進行の関与因子の検討

1. 序文

2. 目的

3. 方法

- ① 対象症例と検査方法
- ② 検討項目と検討方法

4. 結果

- ① 対象症例について
- ② 視野進行の関与因子について

5. 考察

第5章 全体の総括

第6章 謝辞

第7章 参考文献

<略語表>

AGIS	advanced glaucoma intervention study
ALT	argon laser trabeculoplasty
CCT	central corneal thickness
CIGTS	collaborative initial glaucoma treatment study
CNTGS	collaborative normal tension glaucoma study
EMGT	early manifest glaucoma trial
GAT	Goldmann applanation tonometer
GEE	generalized estimating equation
GON	glaucomatous optic neuropathy
H24h-IOP	habitual 24 hour intraocular pressure
IOP	intraocular pressure
MD	mean deviation
NTG	normal tension glaucoma
OH	ocular hypertension
OHTS	ocular hypertension treatment study
PCT-IOP	postural change test intraocular pressure
POAG	primary open angle glaucoma
PTG	peumatometer
RCT	randomized clinical trial
SITA	Swedish Interactive Threshold Algorithm
TD	total deviation
WDT-IOP	water drinking test intraocular pressure

第1章 要旨

緑内障の治療のターゲットである眼圧は日内変動を認めるため、診察時のみの測定では眼圧の全体像を把握することはできない。日内変動のなかでも、特に最高眼圧（最大値、以下同様）や眼圧変動幅を把握することは、治療する上で目標とする眼圧を決めるために重要な役割を果たす。しかし、すべての患者に対して日内変動を測定することは現実的には難しい。今回は2種の眼圧誘発試験（体位変換、飲水負荷）を行い、その結果から日内変動の眼圧動態（最大値、眼圧変動幅）を推測する検討を行った。次に点眼で目標とする眼圧に達し、保存的に経過を診ていた正常眼圧緑内障患者の視野進行の関与因子を後ろ向きに検討した。

第2章 緒論（研究背景）

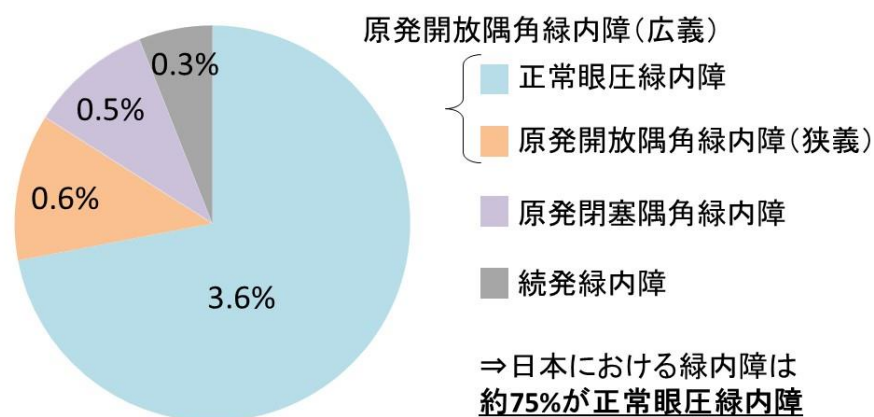
1. 緑内障の疾患概念と有病率について

緑内障は、視神経乳頭と視野の両方に特徴的変化を有し、眼圧（IOP）を十分に下降させることにより、視神経障害を改善もしくは抑制できる、眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患と定義され、その本態は慢性進行性の網膜神経節細胞死と、それに対応した視野異常である緑内障性視神経症（GON）である^{1,2}。

1988年の視覚障害（中途失明）の原因として第四位（14.6%）であったが、2004年では一位（20.9%）となり、最新の調査でも一位となっている（推定患者数は約165万人）³ため、本疾患に対する十分な理解が眼科診療には不可欠となっている。また、世界保健機構（World Health Organization: WHO）の調査によると、全世界の視覚障害者数は約3億人（約4%）のうちで緑内障による失明者は約4000万人（約0.6%）となっており、白内障に次いで、失明原因の第二位であると報告⁴されている。

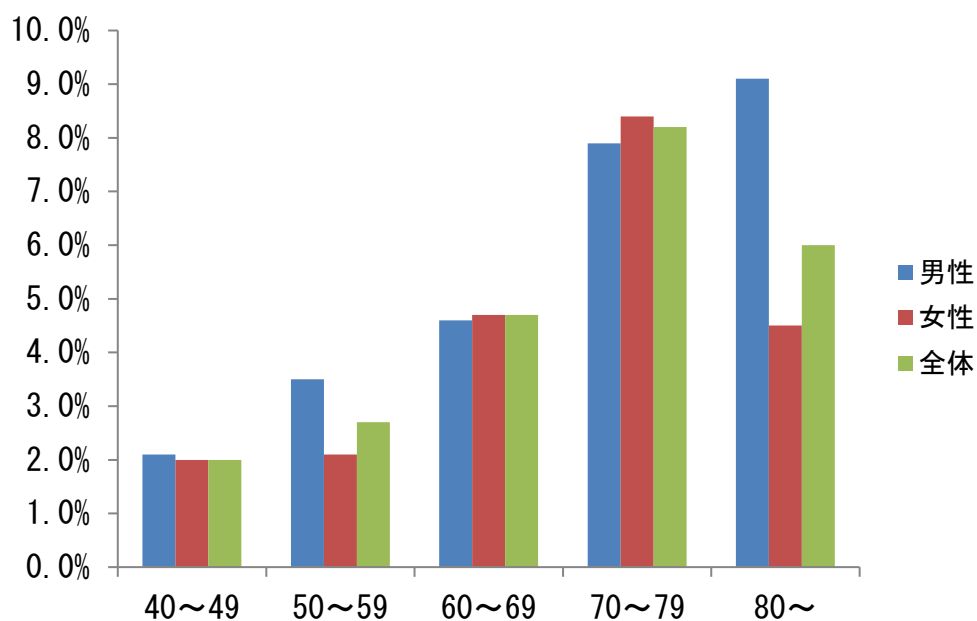
2000～2001年に行われた日本緑内障学会主催の緑内障疫学調査（通称、多治見スタディ）によると、40歳以上の日本人における緑内障の有病率（全体）は5.0%であり、そのうち原発開放隅角緑内障（狭義）は0.3%、正常眼圧緑内障は3.6%、原発閉塞隅角緑内障は0.6%、続発緑内障は0.5%であった⁵（図1）。

図 1 : 40 歳以上の日本人における緑内障の病型別有病率 (ref 5)



また、原発開放隅角緑内障（広義）は年齢が上がるにしたがって、その有病率が増加することも判明した（図 2）。

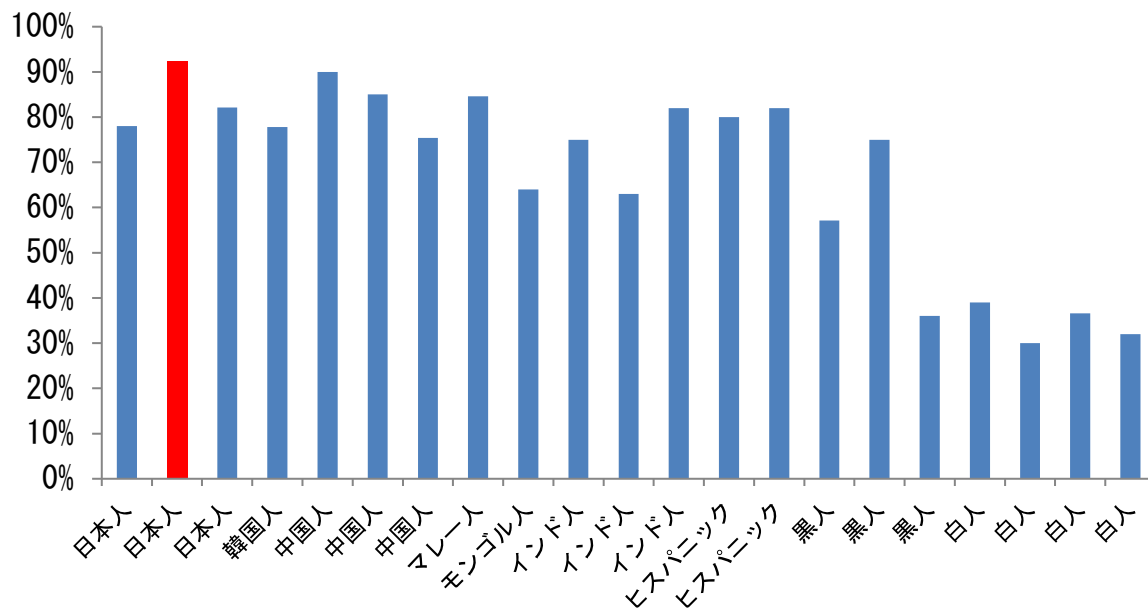
図 2 : 年齢別の原発開放隅角緑内障（広義）の有病率 (ref 5)



縦軸は割合（%）、横軸は年齢（歳）を示す

近年は、緑内障の疫学的な定義として、ISGEO (International Society of Geographical and Epidemiological Ophthalmology) ⁶で定められた視神経乳頭所見と視野の基準により定義される緑内障性視神経症としての疫学調査の報告が多くなってきているが、それに基づいていない以前の調査結果も含め、原発開放隅角緑内障 (広義) の中で、統計学的に正常範囲内の眼圧 (10~21mmHg) を示す正常眼圧緑内障の割合は、白人種と比べてアジア人種で高いことが判明している。この原因は明らかではないが、遺伝的背景、角膜厚の影響あるいは近視の影響などが考えられている⁷。さらにアジア人種の中でも日本の正常眼圧緑内障の割合 (約 92%) は一番高いことが判明した^{5,8-27} (図 3)。しかし、この正常眼圧緑内障の発症や進行に関する病態は未知な部分が多く、緑内障管理の中心となる眼圧以外にも病態に関与する因子は多岐にわたると考えられている。

図 3：原発開放隅角緑内障（広義）に占める正常眼圧緑内障の割合（ref 5, 7-26）



縦軸は割合（%）、赤棒は多治見スタディ（日本）を示す

2. 原発開放隅角緑内障（広義）と正常眼圧緑内障について

緑内障診療ガイドラインによると原発開放隅角緑内障（広義）とは、緑内障性視神経乳頭変化とそれに対応する緑内障性視野障害を有すること、そして正常な開放隅角を有し、局所的あるいは全身的異常の認められないこと、と定義される¹。そのサブタイプとして、眼圧が **21mmHg** を超える原発開放隅角緑内障（狭義）（**POAG**）と、それ未満の正常眼圧緑内障（**NTG**）が位置づけされている。しかし、この眼圧のカットオフ値は恣意的な数字であり、緑内障診療ガイドラインにも「**NTG** は眼圧が常に統計学的に規定された正常値に留まるサブタイプ」としか記載されておらず、両者を区分する明確な眼圧値は書かれていない。

21mmHg という値は、欧米人を対象とした眼圧調査の統計学的な範囲として得られた値である²⁸が、日本においても妥当性はあると考えられている。その理由として、日本で初めて行われた緑内障疫学調査共同研究⁸において、眼圧が **20mmHg** を超えると視野障害の頻度が急激に上がることが示されたからであり、またより参加率の高い疫学研究である多治見スタディ²⁹から得られた結果では、正常眼圧を「**平均値±2×標準偏差**」と定義すると、正常眼圧の上限がちょうど **20mmHg** 前後と計算されるからである。しかしこの **21mmHg** という眼圧値を境にして、原発開放隅角緑内障（広義）が全く異なった病態になるということは

ない。眼圧は様々な外的あるいは内的因子によって容易に上下変動するため、例えば、ある測定時間では眼圧が **21mmHg** を超えていても、同じ日の違う時間では眼圧が **21mmHg** 以下となっていることも決して珍しくない。これを踏まえると、**POAG** と **NTG** をそれぞれ独立した病態ととらえる臨床的意義は乏しく、逆に両者は原発開放隅角緑内障（広義）の同一線上の疾患ととらえるほうがより臨床に即している。眼圧が **20mmHg** を超えると緑内障性視野障害の割合が急速に増加するため⁸、**POAG**（狭義）（眼圧 **21mmHg** 以上）は緑内障性視神経障害の病因が主に眼圧に依存するタイプ、**NTG**（眼圧 **21mmHg** 未満）は眼圧以外の因子（非眼圧因子）も病因に関連する可能性があるタイプと捉えることができる。

多治見スタディの結果から、新規に発見された正常眼圧緑内障患者のうち **9** 割以上は未発見であったことから、通常、初期の段階で自覚することはなく、多くの場合は健診などの眼底検査で、視神経乳頭陥凹拡大などの緑内障疑いとして眼科を受診すると考えられる。同スタディから **40** 歳以上の日本人の **POAG**（広義）の有病の危険因子として、眼圧、加齢、近視が判明³⁰した。正常眼圧の緑内障患者が非常に多い日本においても‘眼圧’はその有病において、無視することができない因子となっていることは、正常眼圧緑内障（**NTG**）も眼圧依存性の側面がある、ということである。**NTG** の治療方針は、他の病型と同様に眼

圧下降治療である。**NTG** 患者を対象とした眼圧下降のランダム化比較試験は日本では未施行であり、海外での研究結果を参考にせざるを得ない。**CNTGS**³¹では、米国 **NTG** 患者を対象に **30%**眼圧下降を目指して、治療群と無治療群に分けて緑内障進行に関して検討を行い、その結果、治療群のほうが無治療群よりも有意に緑内障進行が抑制されたという結果が出ている。

しかしながら緑内障診療ガイドラインにも記載されているとおり、**NTG** における緑内障性視神経症の発症や進行には、非眼圧因子（例えば血流障害など）を推定させる所見を呈することもあるため、十分な眼圧下降治療を行っても緑内障の進行を遅延できない症例も一定の割合で存在していることも事実である。これが **NTG** に対する現在の眼圧下降治療の限界といえるが、このような症例に対しても現時点では眼圧下降以外に代替の治療法がない以上、視力障害をきたさないレベルまで更に強力に眼圧下降治療を行っていくしかないのが現状である。眼圧下降治療以外には、視神経の血流改善や動物実験モデルでの神経保護治療の研究が進められているが、臨床応用されるにはまだかなりの時間を必要とすると考えられる。

3. 眼圧動態について

①各種眼圧測定方法とその特徴について

動物実験における代表的な眼圧測定方法は、前房内に直接に圧センサーを入れる検圧法³²であるが、現時点では人眼に使用できる前房内圧センサーは存在しないので、眼球壁、特に角膜を介して間接的に眼圧測定を行っている。特に緑内障診療においては、一貫性があり再現性よく眼圧を測定することが、診断と管理において非常に重要な役割を果たす。前述のとおり、日本では正常眼圧緑内障の割合が高く、数 mmHg 単位のオーダーで治療方針が決められてしまうことを考えると、日常診療で用いる眼圧計の特性、またその限界については理解を深めておく必要がある。外来で使用する接触式の眼圧測定器械として代表的なものは、ゴールドマン圧平眼圧計（GAT）、Tono-pen、Dynamic contour tonometer（DCT）、Peumatonometer（図4）であり、患者の角膜にそれぞれの器械のプローブを一定時間接触させて眼圧を測定する。

図 4 : 各種の眼圧計



Rapid and accurate glaucoma screening in the palm of your hand.



左上から時計回りにそれぞれ、ゴールドマン圧平眼圧計、Tono-pen、Peumatometer、そして Dynamic Contour Tonometer を示す。

(ア) ゴールドマン圧平眼圧計 (GAT)

最も歴史がありかつ最も信頼性のある眼圧測定器械である³³。長年にわたりゴールドスタンダードの眼圧計として存在し続けている理由として、使用が簡便で管理コストが安く、繰り返し使用可能で、細隙灯顕微鏡検査時に連続して使用できるからである。測定原理は **Imbert-Fick** の法則に基づき、決められた面積の角膜を平坦化するために必要な力を眼圧と定義する。平面で角膜を圧平した状態では、眼球壁が無視できるほど薄く柔軟であることを前提に、以下の (式) が成り立っていると仮定する。

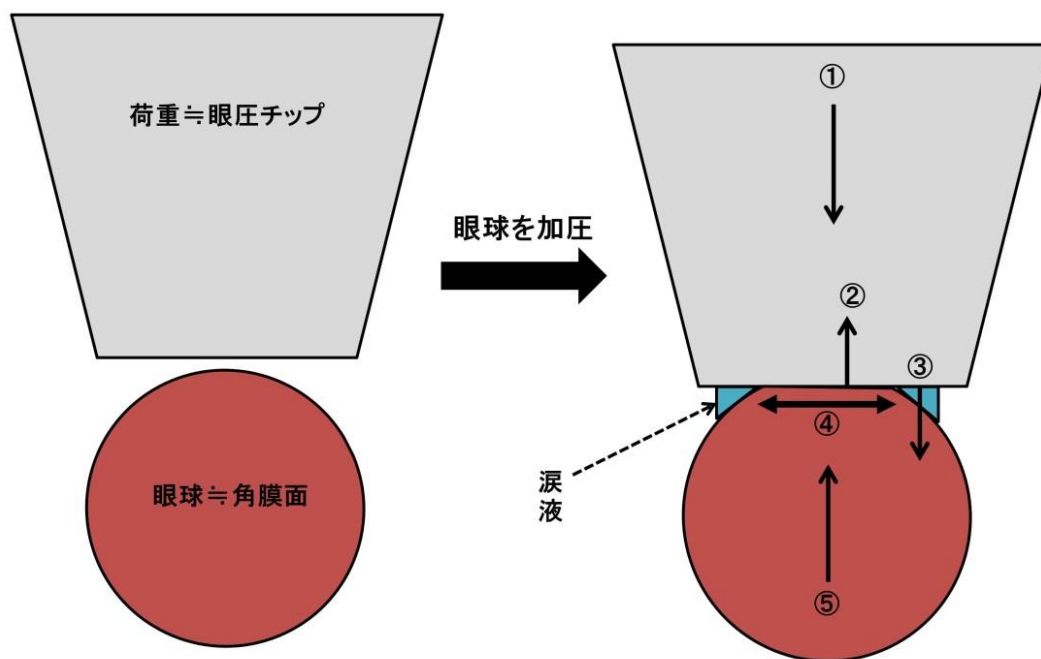
(式) 圧平面積×眼内圧+角膜弾性=荷重+涙液の表面張力 (図 5)

角膜の圧平部の直径が **3.06mm** で角膜の弾性と涙液の表面張力が相殺されるとされ、**3.06mm** の圧平径 (圧平面積 **7.35mm²**) での荷重を眼圧値として換算している。この時にドラム **1g** の加重がおおよそ **10mmHg** として換算される。

(式) から、角膜の弾性は眼圧測定結果に影響を及ぼし、具体的には角膜厚、角膜曲率半径、眼軸長などがそれにあたる³⁴⁻³⁷。信頼性はあるが、測定者内誤差は **1.7mmHg**、測定者間誤差は **0.4mmHg** と報告されていることも認識しておくべきである³⁸。同じ原理であるパーキンス氏手持ち眼圧計は、**GAT** と同様の正確性がありながら³⁹、患者の体位に関わらず測定可能という利点を

有するが安定した測定がやや難しい。

図 5：ゴールドマン圧平眼圧計の原理



モデル眼球の基準角膜厚は $500\mu\text{m}$ と規定されている³³。なお、数字は①荷重、②角膜弾性、③涙液の表面張力、④圧平面積、⑤眼内圧、をそれぞれ表す。

(イ) Tono-pen

小型で携帯しやすい電子眼圧計であり、どのような体位でも眼圧測定が可能である。本体は外筒と圧センサーにつながった内筒からなる。眼圧計を角膜に押しつけていくことで、外筒が角膜の大部分を圧平し、一方で内筒は直接眼圧を測定している。この時点で涙液の眼圧への影響がほぼなくなる。先端チップが汚れていると正確に眼圧を測定することができない。測定精度や再

現性を高めるためには数回の測定が必要とされる。**GAT**よりも正確性は劣るが^{40,41}、角膜圧平面積が小さいため、瞼裂が狭い眼や角膜疾患のある眼で使用しやすい。

(ウ) Dynamic Contour Tonometer (DCT)

角膜厚に影響されない眼圧計が**DCT**である。内彎した先端に測定チップが搭載され、角膜のゆがみを最小限に抑えて眼圧を測定できる⁴²。観測者内誤差は**0.08mmHg**、観測者間誤差は**0.02mmHg**と報告されている⁴³が、**GAT**よりも数**mmHg**程度眼圧が高めに測定される傾向がある⁴⁴。

(エ) Peumatonometer

一定圧の気体（圧搾空気）が充填された管に繋がっているシリコンチップの先を角膜に垂直に当てることで、プローブの内圧が電気信号に変換される。測定原理は**Tono-pen**と同様である。高眼圧や厚い角膜厚、角膜曲率半径が大きい眼では、**GAT**や**Tono-pen**よりも高値を示しやすい⁴⁵⁻⁴⁷。信頼性係数は**0.76**とする報告がある⁴⁸。この眼圧計も患者の体位によらず測定が可能である。

① 眼圧変動について

眼圧変動を定義する眼科のガイドラインは存在しない。従って、これまでの報告では、眼圧測定の器械、測定環境、測定体位、測定回数（数時間毎）は統一された方法で行われていない。特に測定環境は、日中の外来診療時間における眼圧測定、入院施設での眼圧測定、スリープラボラトリ（睡眠下における生理学的研究を行うため、照明を厳密に管理した専用の施設）における 24 時間眼圧測定、家庭での自己眼圧測定）など多岐にわたる。従って、眼圧変動の重要性を一概に論じることは難しいが、眼圧変動と緑内障の関係を示す重要な知見がこれまでに多く論じられている。

眼圧が変動することは 1898 年に初めて報告され、1904 年には定量的な眼圧日内変動が測定された。その後、1960 年代に緑内障患者の眼圧の日内変動を Drance らが研究し、緑内障患者の眼圧日内変動幅は正常者のそれに比べて大きい、ということを報告⁴⁹した。眼圧は日常環境では血圧と同様に 24 時間前後のサイクルで変動を認める。変動する詳細なメカニズムは明らかではないが、視交叉上核の眼圧調節中枢が制御しているのではないかと考えられている⁵⁰。家兎での眼圧測定では、明るい時間帯に低く、暗い時間帯に高くなることが分かっている⁵¹。

診療時間内に眼圧を一回のみ測定しただけでは、その患者の眼圧の全体像を

正確に把握したことにはならないため、全体像を把握するためには、眼圧変動を把握する必要があり、診療時間内であれば複数回の眼圧測定を行う必要がある^{52,53}。診療時間外にも眼圧は変動していることを考慮すると、24時間にわたる眼圧変動を調べるほうが全体像を把握するにより望ましい。診療時間外に最高眼圧を示すことや大きな眼圧変動が認められることも多い⁵⁴。

24時間眼圧検査の大きな意義の一つには、眼圧変動のパターン、つまり最高眼圧や最低眼圧が何時に起きるかを把握すること、眼圧変動幅（≡最高眼圧－最低眼圧）を確認することである。診療時間内だけでは通常検出することができない眼圧上昇を検出することにこの検査の意味がある。

眼圧変動のパターンは、最高眼圧が朝にある場合、昼にある場合、夜にある場合、そしてとくに最高眼圧がない場合に分けられるが、緑内障患者でどのような特徴的なパターンを示すのかは分かっていない。日中は座位、夜間は仰臥位という生活習慣に即した体位に基づく眼圧測定（これを生活習慣眼圧と呼ぶ）では、正常者、緑内障患者ともに夜間の眼圧が上昇することが判明しているが⁵⁵、この場合でも個別にみると眼圧変動のパターンのなかには、昼に最高眼圧が認められる場合もある⁵⁶。

最高眼圧を認める時間帯だけでなく、緑内障の進行と密接な関係をもつ最高眼圧も同時に把握することが大切である⁵⁷⁻⁵⁹。緑内障患者 587 名を対象とした

検討⁵⁹では、視野進行の危険因子が平均眼圧ではなく最高眼圧であったとされ、また別の報告でも日中の最高眼圧が緑内障進行の長期進行の危険因子であったと報告されている⁵⁸。従って、診療時間外の眼圧が高くなっているような場合では、診療時間内の眼圧管理が良好な患者でも、緑内障の進行を認めることがある^{58,60,61}。診療時間内のみの最高眼圧よりも、それ以外の時間を含めた最高眼圧のほうが平均 4.9mmHg 高く⁶²、さらに、そのうち約一割の患者では、診療時間内と時間外の最高眼圧に 12mmHg 以上も差を認め、治療方針を大幅に変更せざるをえなかったという報告もある。最高眼圧を示すのは夜間に多いことから^{55,63,64}、緑内障の治療に当たっては診療時間内だけではなく、それ以外の時間を含めた眼圧管理を行っていく必要がある。

眼圧測定の問題点の一つとして、眼圧測定の再現性がある。正常者あるいは緑内障患者において、異なる日のゴールドマン眼圧計の再現性は中等度であると示されている⁶⁵⁻⁶⁷。また別の研究では、原発開放隅角緑内障や高眼圧症の患者において、最高眼圧の再現性は良好であったが、眼圧変動の再現性はあまり良好ではなかったとしている⁶⁸。さらに、緑内障と緑内障疑い患者を対象とした、コンタクトレンズセンサーを用いた 24 時間眼圧測定の再現性の検討⁶⁹でも、再現性は中等度程度とされている。

眼圧測定の再現性があまり良くない理由の一つとして、眼圧変動を引き起こ

す多くの因子の存在が考えられる。瞬目⁷⁰、眼球運動⁷⁰、調節⁷¹、飲水⁷²、カフェイン摂取⁷³、血圧⁷⁴、ネクタイ装用⁷⁵、頭位⁷⁶や仰臥位、側臥位⁷⁷などの体位、あるいは季節変動⁷⁸などは眼圧を変動させる因子として知られている。

眼圧測定の手位は座位が基本姿勢だが、眼圧日内変動を測定する時には、体位変動も考慮して測定する必要がある（生活習慣眼圧測定）。通常、24時間の三分の一は仰臥位（側臥位）で睡眠をとっており、そのままの体位で眼圧を測定することがより真の眼圧値に近いと考えられるからである。座位（立位）から仰臥位になると一般的に眼圧は上昇する。この眼圧上昇のメカニズム（仮説）は、上強膜静脈圧の上昇や脈絡膜血管のうっ血などが推測されている⁷⁹。前者は上強膜静脈圧の上昇とそれに引き続く房水流出抵抗の増大と考えられており、上強膜静脈圧が0.83mmHg上昇すると眼圧は1.0mmHg上昇するという正の相関を認める検討がある⁸⁰。もう一つのメカニズムは、仰臥位になると眼組織、特に血流が豊富な脈絡膜血管床が一過性にうっ血し、それが房水動態に影響を与えるというものである。有水晶体眼の検討では、脈絡膜容積が増えるとその分の容積が硝子体や後房を圧迫し、水晶体を前方に偏位させ、瞳孔ブロックのようなメカニズムで隅角閉塞が進行し、眼圧が上昇する一因になると考えられている^{81,82}。これまでの緑内障（広義の原発開放隅角緑内障やその他の病型含む）や非緑内障での報告で、仰臥位になると短時間に眼圧が一気に上昇する

ことから（表 1）、上強膜静脈圧の上昇や脈絡膜血管のうっ血は短時間で変化しうるものと考えられる。逆に仰臥位から立位になるとすぐに眼圧は下降する。

表 1：体位変換にともなう眼圧変動の報告

作者	年度	眼数	仰臥位 の時間	眼圧変動 (mmHg)	
				緑内障眼	非緑内障眼
Anderson ⁸³	1973	1234	30-60 分	1.6±1.8	0.3±1.8
Krieglstein ⁸⁴	1997	142	-	3.9	2.9
Jain ⁸⁵	1976	259	2 分	4.1	2.7
Tsukahara ⁸⁶	1984	45	30 分	8.6±3.5	5.6±1.7
Parsley ⁸⁷	1987	140	10 分	2mmHg 以上 93%	2mmHg 以下 100%
Yamabayashi ⁸⁸	1991	57	30 分	4.1±1.8	4.4±2.0
Chiquet ⁸⁹	2003	50	1 分	N/A	2.2±2.9
Hirooka ⁹⁰	2003	44	0 分	4.0±0.2	3.1±0.4
Liu ⁵⁵	2003	24	5 分	19.6±0.7~23.1±0.7	16.3±0.4~20.4±0.4
Longo ⁹¹	2004	11	2 分	N/A	13±1~17±2
Kiuchi ⁹²	2006	66	30 分	3.8±2.1	N/A
Sawada ⁹³	2012	52	5 分	4.0±2.2	3.4±1.8
Sawada ⁹⁴	2012	29	5 分	3.9	N/A
Lam ⁹⁵	2013	54	15 分	2.02±2.18~3.10±2.35	N/A
Mizokami ⁹⁶	2013	132	10 分	3.02±0.37~6.21 ± 3.18	N/A
Sakata ⁹⁷	2013	66	30 分	4.6±2.6	N/A
Barkana ⁹⁸	2014	19	15 分	N/A	4.9±2.6
Barkana ⁹⁹	2014	21	10 分	N/A	4.1±2.6
Quaranta ¹⁰⁰	2014	26	30 分	4.3±1.9	N/A
Ozkok ¹⁰¹	2014	29	30 分	1.7±1.2~2.9±1.9	N/A

N/A：該当せず

体位変換に伴う眼圧変動と緑内障（視野病期や進行）との関係を検討した報告がある。未治療の正常眼圧緑内障患者¹⁰²あるいは原発開放隅角緑内障患者⁹⁰において、体位変換後の眼圧変動幅が大きい眼ではより視野が悪かった（視野病期が進行していた）という報告や、加療下の正常眼圧緑内障患者において、体位変換後の眼圧変動幅が大きい眼では緑内障の進行がより速かった⁹²、という報告があるが、いずれも対象としている母数は少ないため、結果の解釈には注意が必要と考えられる。

③短期変動について

眼圧の短期変動は一日の最高眼圧と最低眼圧の差、と定義されることが多い。短期変動が正常眼に比して緑内障で有意に大きいという報告¹⁰³⁻¹⁰⁷、緑内障疑い眼において変動が大きいとする報告¹⁰⁸、高眼圧症患者では変動が大きい眼で緑内障に進行した報告^{109,110}、開放隅角緑内障患者において、5日間連続の自己眼圧測定に基づく眼圧の短期変動が緑内障進行に有意に影響していたとの報告¹¹¹などがある一方で、短期変動の重要性を示さなかった報告もいくつかある。緑内障患者では短期変動と視野には関連が認められなかったとする報告¹¹²⁻¹¹⁵、開放隅角緑内障患者の視神経乳頭所見と関連を認めなかった報告¹¹⁶、緑内障進行に関連を認めなかった報告^{117,118}などがある。

④ 長期変動

長期変動は外来日ごとの眼圧値の標準偏差、と定義されることが多い。開放隅角緑内障における緑内障手術後の検討では、術後の平均眼圧が同程度にも関わらず長期変動が小さいと進行割合が低いという報告¹¹⁹、視野が進行しにくいという報告¹²⁰、正常眼圧緑内障で長期変動と視野悪化が有意に関連していた報告¹²¹、大規模臨床研究（CITGS¹²²、AGIS¹²³）での緑内障進行との関連、薬物治療下の開放隅角緑内障では長期変動が緑内障進行に関与していたという報告

¹²⁴、長期変動と緑内障進行の関連を指摘している報告¹²⁵などがある。しかし一方で、上記とは異なる大規模臨床研究（EMGT¹²⁶、OHTS¹²⁷）の事後検討では長期変動と緑内障進行との関連は認められていない。また別の報告でも、長期変動と緑内障進行に関連を認めなかった報告⁵⁹、点眼治療下での開放隅角緑内障では長期眼圧変動と緑内障進行には関連を認めなかった報告¹¹⁸、正常眼圧緑内障で長期変動と緑内障進行に関連を認めなかった報告¹²⁸、高眼圧症患者が緑内障を発症する際に長期変動は関連しなかった報告¹²⁹、などがある。

短期変動、長期変動で相反する結果がでている理由の一つには、研究デザイン、試験参加者、眼圧変動評価方法などが各研究で統一されていないことが挙げられる。また、眼圧長期変動の定義に関しては、以下の問題も含有される。長期変動を各診察日毎の眼圧値の標準偏差として計算すると、基準となる眼圧が高いほうが一般的に眼圧変化は大きくなるため、標準偏差が大きくなる傾向がある。基準となる眼圧からの変化率を百分率で計算するほうが、より客観的な眼圧変動幅を表しているという考え方もある⁵³。

4. 眼圧誘発試験について

眼圧誘発試験とは診療時間内には正常の眼圧を示すが、それ以外の時間で高い眼圧を呈していると疑われる症例に対して、実際に眼圧が上昇するか確認するために行う負荷試験である。閉塞隅角緑内障（疑い症例を含む）に対しては、散瞳試験、暗室試験、うつむき試験が知られており、それら負荷試験の利用価値は高いと考えられているが、一方で開放隅角緑内障においても負荷試験が行われることもある。開放隅角緑内障では、飲水負荷試験や散瞳試験が知られているが、散瞳試験は開放隅角緑内障ではその有用性は低いためすでに施行されていない。もう一方の飲水負荷試験は、開放隅角緑内障の診断の補助として 1960 年代に初めて行われ、飲水負荷後に一定の幅の眼圧上昇を認めた眼を緑内障として診断していた¹³⁰。これは飲水負荷後の眼圧上昇幅で房水流出能を間接的に評価し、房水流出能が低いと考えられていた緑内障を、正常者から鑑別していたものと考えられる。しかしその後、この負荷試験の偽陽性や偽陰性の割合が高いことが指摘され^{131,132}、‘緑内障の診断’という意味における飲水負荷試験は行われなくなった。

その後この負荷試験は、緑内障眼における房水流出能の評価¹³³⁻¹³⁶や最高眼圧を予測するための試験^{137,138}として広く活用されている。特に前者では負荷前（飲水前）の元の眼圧に戻るまでの時間を、点眼治療されている緑内障眼や緑

内障手術後の眼¹³³⁻¹³⁵、レーザー治療後の眼¹³⁶など対象に測定し、治療の効果判定に役立てている。

飲水負荷試験の最高眼圧や眼圧変動幅と緑内障との関連についてはいくつか報告がある。1980年代に行われた大規模前向き試験において、高眼圧症患者では飲水負荷試験の眼圧変動幅が大きい眼で緑内障性視野障害を発症しやすいと報告された¹³⁹。また、正常眼圧緑内障患者における飲水負荷後の最高眼圧が、視野進行群で視野非進行群よりも有意に高かったという報告¹⁴⁰、眼圧が17mmHg以下に管理されている緑内障患者で、飲水負荷後の眼圧変動幅に進行群と非進行群の間で有意差を認め、かつ、進行群と非進行群の最高眼圧の差が2mmHg程度もあったという報告¹⁴¹がある。その他、飲水負荷後の最高眼圧と緑内障視野進行に高い関連を認めたとする報告¹⁴²、飲水負荷後の最高眼圧と日中の最高眼圧に相関を認めたとする報告^{137,138}、飲水負荷後の眼圧変動幅と日中の眼圧変動幅に相関を認めたとする報告などがある¹⁴³。飲水負荷試験の再現性に関して、開放隅角緑内障患者を対象とした報告では、最高眼圧に関しては良好な再現性を認めたが、眼圧変動幅に関してはそれほどよい再現性ではなかったとされている^{144,145}。

統一された飲水負荷方法は存在しないが、多くの報告では、被験者は数時間程度の絶飲食後とし、5～15分間で約1リットルの水（もしくは体重1Kgあた

り 14ml) を一気に飲んでもらう方法を採用している。その後 15 分毎に眼圧を測定し、最高 60 分まで眼圧を測定する⁷²。この飲水負荷試験は、心疾患や腎疾患を抱える患者には施行できないこと、短時間で大量の水を飲むことに対して抵抗を感じる患者にも行えないことなどに注意が必要となる。

飲水負荷後に眼圧上昇する生理的メカニズムは詳細には解明されていないが、いくつかのメカニズム（仮説）が提唱されている。第一に水のような低張液が体内入ると、膠質浸透圧が低下するため眼を含む体内細胞に液体が取り込まれ、その結果特に血流が豊富な脈絡膜血管床にうっ滞（容量の増加）が生じ、前房にむけて房水の移動が起こり⁸²、瞳孔ブロックに似た機序で眼圧が上昇するというメカニズムである¹⁴⁶。しかしながら、脈絡膜厚と眼圧値に相関はなく、脈絡膜厚の変化が眼圧上昇の主要なメカニズムであることは考えづらいとしている報告¹⁴⁷⁻¹⁴⁹、また飲水後に膠質浸透圧は変化しないという報告¹⁵⁰もあり、確かなことは分かっていない。次に、飲水後に末梢静脈圧が上昇し、それに続き上強膜静脈圧が上昇するという考え方である¹⁵¹。しかしこれも飲水負荷後の上強膜静脈圧を実際に測定したという報告はなく、また、房水流出抵抗が高い落屑症候群患者と正常者で飲水負荷後の眼圧上昇幅は同等であったという報告¹⁴⁹もあることから、上強膜静脈圧の上昇やそれに続く房水流出抵抗の増加は、眼圧上昇に関与していない可能性も示唆される。3つ目として、飲水による交感神

経系の活性化による眼圧上昇である¹⁵²。一般的に大量の飲水によって血清ノルアドレナリンレベルの上昇が引き起こされ、その結果、房水産生量が増加するが、自律神経系の調節機能障害を合併する場合もある緑内障患者¹⁵³ではその反応系が強く賦活化され、房水産生が一時的に過剰に増加している可能性もある。眼圧上昇のメカニズム単一ではないことは確かであり、それぞれが複雑に関連しあっていると考えられるが、その機序解明は引き続きの検討を必要とする。

5. 原発開放隅角緑内障（広義）の危険因子について

緑内障の危険因子の評価を行うことは、初期緑内障の発見や、緑内障と診断されている患者に対する治療の導入やその治療強化の決定に重要な役割を果たす。開放隅角緑内障における危険因子とは、開放隅角緑内障の発症や高眼圧症から開放隅角緑内障への進行に関連する因子のことである。一方、予後因子とは、確立された開放隅角緑内障の進行に関連する因子のことであるが、時として危険因子と表現されることもあるため、ここでは危険因子として統一させる。原発開放隅角緑内障（広義）の危険因子は、眼圧と非眼圧因子に大きく分けると考えやすい。

① 眼圧因子

今日、緑内障における唯一の治療可能な危険因子は眼圧のみとなっている。高眼圧は緑内障の有病^{5,14,19,20,25,154-160}と発症¹⁶¹⁻¹⁶⁴に常に関連を認めている。長期経過観察報告では、眼圧が1mmHg上昇することに、白人系では11-12%^{161,162}、アフリカ系では10%¹⁶⁴、ラテン系では18%¹⁶³も発症リスクが上昇するとされている。

眼圧に関するこれまでの報告では、高いベースライン眼圧¹⁶⁵、経過中の高い平均眼圧^{166,167}、年間の高い平均眼圧¹⁶⁸、は視野進行あるいは視神経乳頭進行

に關与していることが知られている。欧米での長期の大規模無作為化試験によると、眼圧下降治療による高眼圧症患者（OHTS）の緑内障発症遅延¹²⁷や、初期から中期の緑内障患者（CNTGS、EMGT）^{31,165}あるいは後期の緑内障患者（AGIS、CIGTS）の進行遅延^{166,169}がすでに認められている。特に、EMGTではスタート時からすぐに治療を開始して、数 mmHg でも眼圧を下降させることが進行の抑制につながると報告している。

日本では多治見スタディより、40歳以上の原発開放隅角緑内障（広義）のうち、92%が正常眼圧緑内障であると判明しているが⁵、治療方針の理論的背景として、一定の眼圧下降率（一般的にはベースライン眼圧から20～30%）を目標とする試験結果を参考としている^{31,170}のは前述の通りである。

② 非眼圧因子

(ア) 年齢

年齢が高くなるほど緑内障の有病率は上昇する^{25,154,155,171}。長期経過観察報告でも高齢は緑内障の重要な危険因子となっている^{5,14,19,20,157-160}。1歳増えるごとに緑内障の発症リスクが数%高まるとも報告されている^{161-163,172}。また、高齢は緑内障進行においても有意な危険因子である。EMGTにおいては、68歳以上の患者はそれ以下の患者と比べて進行のリスクが約50%高まった

とされている¹⁷³。AGISでは5歳高齢になる毎に30%¹⁷⁴、CIGTSでは10歳毎で35%¹⁷⁵、それぞれ進行のリスクが上がると報告された。また、EMGTにおける無治療群での緑内障進行速度は高齢ほど有意に速かったという結果がでている¹⁷⁶。

(イ) 人種

緑内障の有病率は、白人系よりも黒人系やアフリカ系カリブ人のほうが高い^{23,156,177}。ラテンアメリカ人は白人系よりも緑内障の有病率^{19,20,158}や発症率¹⁷⁸は高いが、アフリカ系カリブ人よりは低い。AGIS¹⁷⁴では、黒人系では緑内障進行のリスクは高くなく、また、CNTGS¹⁷⁰では中国人は白人系よりも進行のリスクが低かった。

(ウ) 家族歴

一親等以内に緑内障に罹患している患者がいる場合、有病のリスクは数倍に高まるという報告^{179,180}や、自己申告による緑内障家族歴でも、緑内障発症のリスクは高まるとされている^{161,172}。しかしながら、いくつかの前向き研究では、家族歴は緑内障進行の有意な危険因子ではないとも報告されている^{165,181}。

(エ) 偽落屑症候群

偽落屑症候群は、緑内障の高い有病率と関連している^{157,159,182-191}。長期の観察報告でも偽落屑があると緑内障の発症リスクは約 10 倍程度になるとされている¹⁶¹。EMGT においては、偽落屑を有する患者は、偽落屑がない患者と比べて約 2 倍、進行リスクが高まった¹⁷³。加えて、ベースラインの眼圧は同程度でありながら、偽落屑を有する患者は偽落屑がない患者と比べて、緑内障進行速度がかなり速かった¹⁷⁶。なお、AGIS、CIGTS、CNTGS では偽落屑はその評価の対象から外れている。

(オ) 中心角膜厚

中心角膜厚が 40 μ m 薄くなると、緑内障の発症リスクは 30-40%増加するという報告がある^{172,192}。EMGT においては、高いベースライン眼圧の患者における薄い中心角膜厚は、有意な危険因子であった¹⁷³。緑内障進行における中心角膜厚の役割は AGIS、CIGTS、CNTGS では評価されていない。

(カ) 近視

中等度～強度近視（-3diopter 以下）では開放隅角緑内障の有病率が上がると報告されている^{183,191,193-197}。オランダ人では-4diopter 以下の強度近視群

では緑内障の発症リスクが 2.3 倍となり¹⁶²、またカリフォルニアのラテン系アメリカ人では、眼軸長が 1mm 延長する毎に発症リスクが約 5 割増加することが明らかになっている¹⁶³。近視と緑内障進行の関係についての結論は出していない。OHTS や EMGT では、近視は発症や進行のリスクではなかったとしている¹⁶⁵。ランダム化比較試験ではない検討によると、強度近視が緑内障進行の危険因子としている報告¹⁹⁸⁻²⁰¹もある一方で、緑内障進行にとって保護的な役割を果たすという報告も存在している²⁰²⁻²⁰⁵。

(キ) 眼灌流圧

眼灌流圧が低くなると視神経の血流低下を引き起こし、緑内障に罹患しやすくなると考えられている^{19,160,206-211}。眼灌流圧の低下の原因の一つに、眼血管の循環調節機能（オートレギュレーション）の機能不全も関与している可能性がある²¹²。しかし、そのような眼血流調節の複雑なメカニズムに対する知見は少なく、臨床的には裏付けができないこともあり、緑内障の発症や進行における眼灌流圧の位置づけは今後の検討を更に必要とする²¹³⁻²¹⁵。

(ク) 乳頭出血

日常的診療における緑内障の危険因子の系統的レビュー²¹⁶では、乳頭出血の

存在は緑内障の存在を疑わせる高い尤度比を示しているが、乳頭出血の出現頻度はかなり低く（1%前後）であり、そのなかで緑内障の存在はわずかに3割前後に過ぎないとする報告もあるため²¹⁷、スクリーニングの段階で見つかっても必ずしも緑内障と関連しているわけではないことに注意が必要である。CNTGSにおいて、乳頭出血は緑内障進行の有意な危険因子であった¹⁸¹。また、EMGTにおいても乳頭出血のある患者は緑内障進行までの時間が有意に速かった²¹⁸。その他の多くの研究も乳頭出血と緑内障進行との関連を指摘しており、特に正常眼圧緑内障ではほぼ確実な危険因子であるというメタ解析結果がある²¹⁹。

(ケ) 傍乳頭網脈絡膜萎縮（PPA）

PPA 自体は緑内障の存在を示唆し²²⁰、特に正常眼圧緑内障で存在頻度が高い²²¹。他の緑内障性視神経乳頭所見、例えば乳頭出血や乳頭陥凹、網膜神経線維欠損とともに進行に関連し²²²、危険因子の一つとして考えられている²²³。

上記の各研究の解析結果の解釈には注意がいくつかの点で注意が必要である。

疾患の予後を考える際の患者集団の均一性は重要であり、その意味では各研究

における緑内障診断の‘確実性’（疾患の定義＝診断基準）は問題となる。次に、慢性疾患に代表される緑内障は、特に観察開始時期（スタート時）の設定（その罹患期間など）も考慮されなければならない。これらの結果は個人ではなく重きをグループ（疾患群）に置いており、結果をどのように患者個人に適応させるかの具体的な方法論は記載されていない。上記に挙げていない未知の関連因子も含みながら、膨大な危険因子は幾つかの項目にまたがり、それぞれが互いに独立し、あるいは互いに（正または負に）影響をおよぼし合っており、且つ、その組み合わせは無数にあることを考えると、その時点で臨床医が最善と思われる判断を行い、これらの危険因子を目の前にいる患者の治療に適応（反映）させていくことになる。

第3章 研究(1) 正常眼圧緑内障患者における24時間生活習慣眼圧測定、体位変換試験眼圧測定、飲水負荷試験眼圧測定の検討

1. 序文

緑内障における根拠のある治療法は眼圧下降のみとなっているので、患者の眼圧の全体像を把握することが治療の第一歩となる。眼圧は24時間で変動するため、その全体像を把握するために数時間毎の眼圧を測定し、緑内障進行と関連が深いと考えられている最高眼圧や眼圧変動幅を確認することが治療方針を決める上で重要な役割を果たす。しかし、夜間を含めて24時間にわたる眼圧測定(24時間生活習慣眼圧)は、患者の入院が必要なことや、検査員の労力の問題などがあり、現実的にはすべての緑内障患者に施行することは困難であり、また入院に伴う特有のストレスが眼圧測定に誤差を及ぼすことは避けられない。日中の眼圧変動から夜間の眼圧変動を予測する報告²²⁴もあるが、日中座位のみの眼圧測定では24時間の最高眼圧や眼圧変動を予測することは難しいとしている。

短時間のうちに眼圧変動を引き起こす検査として、立位(座位)から仰臥位になった時の眼圧変化を調べる体位変換試験(PCT)や、一定時間に規定量の水を飲んだ後の眼圧変化を調べる飲水負荷試験(WDT)がある。これまでには

開放隅角緑内障患者（広義）において日内眼圧の最高眼圧と WDT の最高眼圧に正の相関を認めるとする^{137,138}はあるが、それ以外の眼圧値の関係は不明である。これら 2 種の眼圧誘発試験での眼圧変動は、その眼の潜在的な眼圧動態（眼圧変動）を示している可能性がある。

そこで今回、日本人の正常眼圧緑内障患者を対象に、この 3 つの眼圧検査（24 時間生活習慣眼圧、PCT と WDT）を同一日に行い、正常眼圧緑内障眼における 24 時間生活習慣眼圧の最高眼圧や眼圧変動幅を、2 種の眼圧誘発試験である PCT や WDT での最高眼圧や眼圧変動幅から推測できないか検討した。また、同時に各種眼圧と眼局所や全身因子との関連を検討した。

2. 目的

日本人の正常眼圧緑内障（NTG）患者を対象として、24 時間生活習慣眼圧測定、体位変換試験眼圧測定、飲水負荷試験眼圧測定を同日に行い、各眼圧の関係を調べ、24 時間生活習慣眼圧の最大眼圧と眼圧変動幅を体位変換試験眼圧と飲水負荷試験眼圧から推測できるかを検討すること。また眼局所、全身因子の各眼圧への影響を検討すること。

3. 方法

① 対象症例と検査方法

東京大学医学部附属病院眼科、多治見市民病院眼科、東京警察病院眼科の各施設で、24 時間眼圧測定検査を目的に入院した全身疾患を有さない無治療の日本人 NTG 患者（33 名 66 眼）を対象として行われた。患者背景を表 2 に示す。該当患者には事前に十分な説明を行い、書面にて参加の同意を得た。また本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、倫理委員会の了承を得た（受付番号 1892：平成 19 年 11 月 26 日付）。患者組み入れ基準として、緑内障性視神経症を有すること、再現性のある視野検査結果に対応した網膜神経線維層欠損を有すること、開放隅角であること、経過中の無治療時眼圧が常に 21mmHg 以下であること、眼科的既往が

ないこと、大量出血や血行動態の悪化の既往がないこと、耳鼻科的あるいは脳神経学的疾患を有さないこと、とした。一方、除外基準として、点眼もしくは内服で眼圧下降薬を使用していること、強度近視（-10 **Diopters** 未満）であること、レーザー治療を含む内眼手術の既往があること、眼圧に影響を及ぼす他の眼疾患を有すること、とした。

視野検査はハンフリー視野計プログラム **SITA24-2** (**Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA, USA**) に基づいた信頼性のある結果 (固視不良 < 20%、偽陽性 < 15%、偽陰性 < 15%) を採用した。視野の異常判定はアンダーソンパテラの基準²²⁵ に基づいた。すなわち上下どちらかの視野において、パターン確率偏差プロットが連続する 3 点以上で 5% 以下、かつそのうち 1 点が 1% 以下であることを満たす時、異常と判定した。角膜厚 (CCT) はスペキュラーマイクロスコープ (**SP-2000; Topcon, Tokyo, Japan**) を利用して光学的に測定し、屈折は散瞳下でオートレフケラトメーター (**ARK-900; Nidek, Tokyo, Japan**) を使用して測定した。入院後に電気血圧計 (**H55 テルモ: H55 Terumo electronic sphygmomanometer, Tokyo, Japan**) で血圧と脈拍を測定、また、同時に身長と体重も測定した。

表 2：患者背景

年齢（歳）	50.3±11.3
性別	
男性	15
女性	18
等価球面度数 （diopters）	-4.2±3.4
MD（decibel）	-5.3±5.5
角膜厚（ μm ）	518±28
平均血圧（平均） （mmHg）	83.6±10.6
BMI	22.7±3.0

値は平均±標準偏差

② 検討項目と検討方法

(ア)24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の測定

I. 24 時間生活習慣眼圧（H24h-IOP）

眼圧測定は 3 時間毎（9 時、12 時、15 時、18 時、21 時、0 時、3 時、6 時）に行った。9 時から 21 時までの間は、キャリブレーションを行ったゴールドマン眼圧計（GAT：Haag Streit, Koeniz, Switzerland）を用いて座位で眼圧を測定し、22 時から翌 6 時まではベッド上で pneumatonometer（PTG, Reichert Model 30 ClassicTM; Reichert Technologies, Depew, NY, USA）を用い

て仰臥位のまま眼圧を測定した。**GAT** と **PTG** の相関を検討するため、**9 時**と **15 時**は **5 分**の間隔をあけて **GAT** と **PTG** を用いて座位で眼圧を測定した。眼圧測定前には点眼麻酔（**0.4%**オキシブプロカイン点眼液）を行い、眼圧測定前 **3 分間**は安静にしてもらった。**PTG** での眼圧測定では、トノグラフ波形が正常で、かつ **5 秒間**の基線のゆれが **1mmHg** 以下であるものを採用した。それ以外の場合は再検査を行った。最大眼圧（**H24h-IOP 最大値**）は、**24 時間**の座位もしくは仰臥位での最高眼圧、眼圧変動（**H24h-IOP 変動幅**）は **24 時間**に渡る眼圧最大値と最小値の差と定義した。

II. 体位変換試験眼圧（**PCT-IOP**）

15 時から **15 時 30 分**にかけて検査を行った。患者には検査開始前は **3 分間**安静にもらい、まず座位にて **GAT** で眼圧を測定し、その **5 分間**後に座位にて **PTG** で眼圧を測定した。その後患者には仰臥位になってもらい、**30 分**後に仰臥位のまま **PTG** で眼圧を測定した。最大眼圧（**PCT-IOP 最大値**）は仰臥位での眼圧値とし、眼圧の差（**PCT-IOP 変動幅**）は体位変換前と変換後の

眼圧の差と定義した。検査開始前後で血圧と脈拍を確認し、バイタルサインを確認した。

III. 飲水負荷試験眼圧 (WDT-IOP)

朝 7 時から 8 時にかけて検査を行った。開始前、最低 4 時間の絶飲食を確認してから、開始時眼圧 (0 分) を座位にて GAT で測定した後、体重当たり 14ml のミネラルボトル水を 5 分以内で飲んでもらい、その後 15 分間隔で 60 分後まで眼圧測定を行った。最大眼圧 (WDT-IOP 最大値) は 60 分間の最高眼圧とし、眼圧の差 (WDT-IOP 変動幅) は最大眼圧と開始時眼圧 (0 分) の差と定義した。検査開始前後に血圧と脈拍を確認し、バイタルサインを確認した。

(イ) 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の関係

目的変数を H24h-IOP 最大値と H24h-IOP 変動幅とし、それぞれに対する説明変数を PCT-IOP 最大値、PCT-IOP 変動幅、WDT-IOP 最大値、WDT-IOP 変動幅とした。両眼の相関を考慮にいた一般化推定方程式 (GEE) を用いた重回帰分析を行った。

(ウ)24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧に関連する眼局所および全身因子

目的変数として、H24h-IOP 最大値、H24h-IOP 変動幅、PCT-IOP 最大値、PCT-IOP 変動幅、WDT-IOP 最大値、WDT-IOP 変動幅とし、それぞれの説明因子として、屈折、角膜厚、視野検査の Mean Deviation (MD) 値、H24h-IOP の平均眼圧（ベースライン眼圧と定義）、平均血圧 (mBP) の平均、年齢、BMI とし、GEE を用いた重回帰分析を行った。

上記(ア)、(イ)、(ウ)の解析は、統計ソフト R2.13.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) に搭載されている GEE solver version 4.13-17、もしくは JMP Pro 11.0.0 statistical software (SAS, Cary, NC)を用いた。両側 $P < 0.05$ を有意水準と定義した。

4. 結果

① 対象症例

今回の検討対象者はすべての眼圧測定を問題なく終了した。

② 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の測定結果について

(ア)24 時間生活習慣眼圧 (H24h-IOP)

平均 H24h-IOP は 15.6 ± 2.6 mmHg、H24h-IOP 最大値は 19.6 ± 4.3 mmHg、H24h-IOP 変動幅は 6.8 ± 3.9 mmHg であった。図 6 に 24 時間生活習慣眼圧の経過を示す。両眼とも同じ時刻に最高眼圧を示したのは 23 名で、3 名 (9 時)、1 名 (12 時)、1 名 (18 時)、5 名 (0 時)、5 名 (3 時)、8 名 (6 時) であった。両眼で異なる時刻に最高眼圧を示したのは 10 名で、内訳は、5 名が 3 時間差 (0 時以降)、4 名が 6 時間差 (0 時と 6 時)、1 名が 12 時間差 (右眼 6 時、左眼 18 時) であった。この 10 名と残り 23 名との比較では、年齢 (10 名 : 56.1 歳、23 名 : 47.8 歳、 $P=0.005$) と性別 (男性、 $P=0.015$) に差を認めたが、屈折 ($P=0.87$)、MD ($P=0.69$)、平均血圧 ($P=0.32$)、BMI ($P=0.72$) には差を認めなかった。また、両眼で異なる時刻に最高眼圧を示した 10 名の両眼間の比較では、屈折

($P=0.12$)、角膜厚($P=0.25$)、MD($P=0.59$)、ベースライン眼圧($P=0.26$)

に差を認めなかった。

H24h-IOP 最大値はその大部分が仰臥位で測定され (66 眼中 55 眼)、そ

の 55 眼のうち 21 眼の眼圧は 21mmHg 以上となった。9 時と 15 時に測

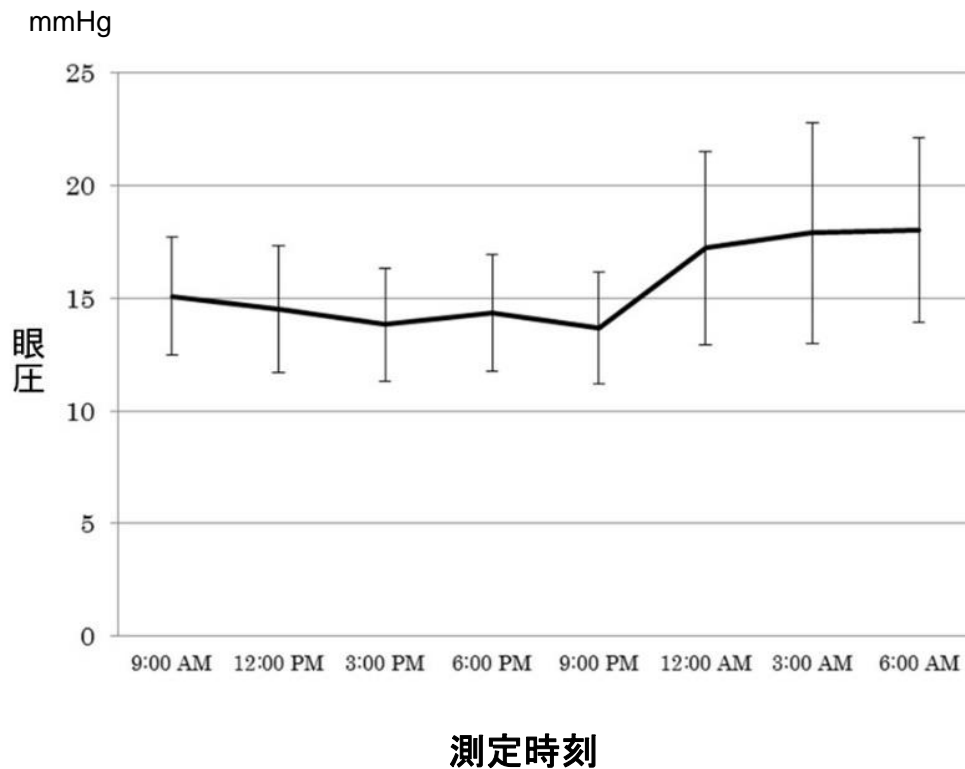
定された GAT と PTG の平均眼圧値はそれぞれ、 $14.5\pm 2.6\text{mmHg}$ 、

$14.7\pm 2.6\text{mmHg}$ であり ($P=0.53$)、ピアソンの積率相関係数は 0.93 とよ

い相関を認めた。日中は PTG よりも測定精度がより高いと考えられて

いる GAT を用いて眼圧を測定した。

図 6 : 24 時間生活習慣眼圧の時間経過



バーは標準偏差を示す

(イ)体位変換試験 (PCT-IOP)

開始時眼圧、PCT-IOP 最大値、PCT-IOP 変動幅はそれぞれ

14.1±2.4mmHg、18.7±3.4mmHg、4.6±2.6 mmHg であった。開始時と

比較して、体位変換後に眼圧は有意に上昇した (P<0.001)。

(ウ)飲水負荷試験 (WDT-IOP)

開始時眼圧、WDT-IOP 最大値、WDT-IOP 変動幅はそれぞれ、

14.1±2.6mmHg、18.8±3.5mmHg、5.0±2.1mmHg であった。WDT-IOP

最大値を示したのは 23 名 (70%) が 15 分後、5 名 (15%) が 30 分後、

残りはそれ以降であった。左右眼で異なる時間に WDT-IOP 最大値を示

したのは、4 名 (15 分後と 30 分後)、1 名 (30 分後と 45 分後) であっ

た。眼圧値はその最大値を認めた後は時間経過とともに徐々に下降した

が、開始 60 分後の眼圧 (15.2±2.9mmHg) は開始時眼圧よりも依然と

して高値であった (P<0.001)。

③ 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧の関係につ

いて

24 時間生活習慣眼圧と体位変換試験眼圧の最大値および飲水負荷試験眼圧の最大値は正に関連した。一方で、それぞれの変動幅はいずれにも関連しなかった（表 3）。なお、一般化推定方程式を使用しての重回帰分析では、一般的に適合度の指標である決定係数を求めることができないため記載していない。

表 3 : 24 時間生活習慣眼圧と体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧

	PCT-IOP 最大値	PCT-IOP 変動幅	WDT-IOP 最大値	WDT-IOP 変動幅
H24h-IOP 最大値	0.42 (SE0.23) (P=0.062)	-0.15 (SE0.25) (P=0.54)	0.48 (SE0.23) (P=0.040)	-0.34 (SE0.23) (P=0.14)
H24h-IOP 変動幅	0.025 (SE0.27) (P=0.93)	0.18 (SE0.31) (P=0.55)	0.0046 (SE0.25) (P=0.99)	0.085 (SE0.25) (P=0.73)

係数は推定値、SE は標準誤差
H24h-IOP : 24 時間生活習慣眼圧
PCT-IOP : 体位変換試験眼圧
WDT-IOP : 飲水負荷試験眼圧

④ 24 時間生活習慣眼圧、体位変換試験眼圧、飲水負荷試験眼圧に関連する

眼局所および全身因子について

(ア)24 時間生活習慣眼圧 (H24h-IOP) (表 4)

H24h-IOP 最大値は屈折と正に関連し (P=0.048)、MD と負に関連

(P=0.031) した。H24h-IOP 変動幅は MD とベースライン眼圧に負に

関連 (それぞれ P=0.050、0.008) した。

表 4 : 24 時間生活習慣眼圧に関連する因子

	H24h-IOP 最大値	H24h-IOP 変動幅
屈折	0.36 (SE0.18) (P=0.048)	0.28 (SE0.16) (P=0.088)
角膜厚	0.031 (SE0.020) (P=0.13)	0.016 (SE0.016) (P=0.34)
MD	-0.066 (SE0.030) (P=0.031)	-0.058 (SE0.029) (P=0.050)
ベースライン眼圧	0.058 (SE0.25) (P=0.82)	-0.58 (SE0.22) (P=0.008)
平均血圧 (平均値)	0.027 (SE0.079) (P=0.74)	0.029 (SE0.073) (P=0.70)
年齢	0.011 (SE0.053) (P=0.84)	0.022 (SE0.051) (P=0.67)
BMI	0.41 (SE0.23) (P=0.074)	0.36 (SE0.21) (P=0.087)

係数は推定値、SE は標準誤差

(イ)体位変換試験眼圧 (PCT-IOP) (表 5)

PCT-IOP 最大値は屈折、平均血圧、BMI、ベースライン眼圧と正に関連

(それぞれ $P=0.034$ 、 0.038 、 0.026 、 0.007) した。PCT-IOP 変動幅は

屈折と平均血圧 (平均値) に正に関連 (それぞれ $P=0.002$ 、 0.016) し、

年齢と負に関連 ($P=0.003$) した。

表 5 : 体位変換試験眼圧に関連する因子

	PCT-IOP 最大値	PCT-IOP 変動幅
屈折	0.23 (SE0.11) ($P=0.034$)	0.31 (SE0.098) ($P=0.002$)
角膜厚	0.018 (SE0.014) ($P=0.21$)	0.0078 (SE0.011) ($P=0.49$)
MD	-0.048 (SE0.045) ($P=0.29$)	-0.048 (SE0.044) ($P=0.27$)
ベースライン眼圧	0.52 (SE0.19) ($P=0.007$)	-0.29 (SE0.18) ($P=0.095$)
平均血圧 (平均値)	0.097 (SE0.047) ($P=0.038$)	0.093 (SE0.039) ($P=0.016$)
年齢	-0.059 (SE0.032) ($P=0.067$)	-0.069 (SE0.024) ($P=0.003$)
BMI	0.32 (SE0.14) ($P=0.026$)	0.18 (SE0.11) ($P=0.12$)

係数は推定値、SE は標準誤差

(ウ) 飲水負荷試験眼圧 (WDT-IOP) (表 6)

WDT-IOP 最大値は年齢、角膜厚、BMI、ベースライン眼圧と正に関連 (それぞれ $P=0.013$ 、 0.005 、 0.050 、 0.005) した。WDT-IOP 変動幅は年齢と BMI に正に関連 (それぞれ $P<0.001$ 、 0.032) した。

表 6 : 飲水負荷試験眼圧に関連する因子

	WDT-IOP 最大値	WDT-IOP 変動幅
屈折	-0.13 (SE0.11) ($P=0.24$)	-0.12 (SE0.097) ($P=0.23$)
角膜厚	0.030 (SE0.011) ($P=0.005$)	0.013 (SE0.009) ($P=0.14$)
MD	0.0052 (SE0.034) ($P=0.88$)	-0.0031 (SE0.033) ($P=0.92$)
ベースライン眼圧	0.40 (SE0.14) ($P=0.005$)	-0.068 (SE0.12) ($P=0.57$)
平均眼圧 (平均値)	-0.012 (SE0.042) ($P=0.77$)	-0.038 (SE0.027) ($P=0.16$)
年齢	0.088 (SE0.036) ($P=0.013$)	0.086 (SE0.025) ($P<0.001$)
BMI	0.26 (SE0.13) ($P=0.050$)	0.20 (SE0.092) ($P=0.032$)

係数は推定値、SE は標準誤差

5. 考察

生活習慣に準拠して 24 時間の眼圧測定（24 時間生活習慣眼圧測定）を行うことで、より通常の生活に近似した眼圧変動を把握することができる。一方で、体位変換や大量飲水では、短時間で眼圧を変動させることができ、それぞれに最高眼圧や眼圧変動を得ることができる。これまで開放隅角緑内障患者（広義）では、日中の最高眼圧と飲水負荷試験での最高眼圧は相関を認めるという報告があるが^{137,138}、今回は日本で最も多い病型の正常眼圧緑内障患者において、24 時間生活習慣眼圧測定（H24h-IOP）、体位変換試験（PCT-IOP）および飲水負荷試験（WDT-IOP）を同日に施行した。そして、H24h-IOP と PCT-IOP および WDT-IOP の関係から H24h-IOP の動態を推測し、また、各種眼圧に対する眼局所や全身因子の関連について検討を行った。

① H24h-IOP と PCT-IOP、WDT-IOP の関連について

重回帰分析の結果から WDT-IOP 最大値（回帰係数 0.48 (P=0.040)）が、PCT-IOP 最大値（回帰係数 0.42 (P=0.062)）よりも H24h-IOP 最大値により強い関連を認めため、H24h-IOP 最大値と WDT-IOP 最大値から下記の式を作成した。

$$\text{(式) H24h-IOP 最大値} = 11.76 + 0.42 \times \text{WDT-IOP 最大値}$$

この式から計算したところ、実測眼圧との差が $\pm 1\text{mmHg}$ 以内であったのは6眼（9%）であり、 $\pm 2\text{mmHg}$ 以内であったのは22眼（33%）であった。平均二乗誤差は3.98であった。次に、WDT-IOP 最大値に PCT-IOP 最大値を加え、H24h-IOP 最大値と WDT-IOP 最大値および PCT-IOP 最大値から下記の式を作成し、同様の試みを行った。

$$\text{(式) H24h-IOP 最大値} = 7.04 + 0.32 \times \text{WDT-IOP 最大値} + 0.36 \times \text{PCT-IOP 最大値}$$

この式から計算したところ、実測眼圧との差が $\pm 1\text{mmHg}$ 以内であったのは11眼（17%）であり、 $\pm 2\text{mmHg}$ 以内であったのは26眼（39%）であった。平均二乗誤差は3.73であった。

WDT-IOP 最大値と PCT-IOP 最大値の両方を入れた予測式が、H24h-IOP 最大値を推定するにはやや精度が高い結果となり、実測眼圧と推定眼圧の差が $\pm 2\text{mmHg}$ 以内であったのは40%程度であった。生理的な眼圧日内リズムの影響は考慮できていないことや、検討対象が正常眼圧緑内障であり、そもそも眼圧が高くない（眼圧変動が大きくない）といった制限はあるものの、眼圧を変動させる誘発試験を行い、それぞれの最大値を活用してまずまずの確度でH24h-IOP の最大値を予測することが可能であったと考えられた。ただし、今回は正常眼圧を対象とした集団での検討であり、平均眼圧がより高めの集団では、眼圧変動が大きいことなどから、その結果は異なる可能性があると考えられた。

24時間の眼圧変動を、検査労力を少なく、かつなるべく精度高く把握するため、これまでもいくつかの研究が報告されている。Mosaedら²²⁶は睡眠施設を兼ね備えた検査室において、正常の若年者、正常の高齢者、緑内障の高齢者を対象に、24時間にわたり座位と仰臥位で眼圧測定を行った。その結果、緑内障の高齢者においてのみ、診療時間内での座位あるいは仰臥位での最高眼圧と、夜間の最高眼圧に有意な正の相関を認めた、と報告している。あるいは別の研究²²⁷では、原発開放隅角緑内障患者100名において、対象者の7割程度が夜間の座位や仰臥位での最高眼圧と、日中の最高眼圧の差が $\pm 1.0\text{mmHg}$ 以内であった、と報告している。また別の報告では、日中の座位と仰臥位を組み合わせた眼圧測定が、24時間の眼圧の特徴をより明確に予測することができるという検討結果も示されている²²⁴。いずれも、夜間の眼圧測定を行わず、日中眼圧の測定結果から時間外の眼圧をいかに予測するか、というところに主眼が置かれているが、対象となっている母数が少なく今後の更なる検討を要する。

① 諸因子の各眼圧に対する影響

説明変数として、**MD**（視野）、屈折、角膜厚、ベースライン眼圧（以上、眼局所因子）、平均血圧、年齢、**BMI**（以上、全身因子）を選択した。以下、個々の因子に関して考察を加える。

(ア)MD（視野）

今回の検討では、**H24h-IOP** 最大値、**H24h-IOP** 変動幅は **MD** と負の関連を認めた。視野が悪いほど最高眼圧は高くなり、さらに眼圧変動幅も大きくなる傾向であった。このことは、視野が進行するに従ってより一層、夜間を含めた眼圧管理の強化を行っていく必要性を示唆しており、緑内障治療の根本的な考え方を支持するものであると考えられた。夜間の眼圧を考慮すべき理由として、大部分の最大眼圧が夜間 12 時から明け方 6 時にかけて認められたからである。正常眼圧緑内障患者を対象とした同様の研究¹¹³では、**MD** と **H24h-IOP** 最大値、**H24h-IOP** 変動幅に関連を認めていないが、これは患者背景や人数、解析方法が異なっているからと考えられる。

(イ)屈折

若年者における 24 時間生活習慣眼圧測定において、強度近視眼は夜間眼圧変動がより小さい²²⁸とされ、また逆に、短眼軸眼ではより眼圧変動が大きいと報告されている²²⁹。この理由の一つには、眼球容積や強膜の状態が関与していると考えられ、体位変換にともなう脈絡膜血管床の容積変化や上強膜圧静脈の圧変動は、眼軸長や強膜の剛性によって異なってくると考えられている。今回の検討からも、屈折と H24h-IOP 最大値、PCT-IOP 最大値はともに正の関連し、近視が弱いほうが最大眼圧は高くなりやすい傾向となり、そのメカニズムは同様のことが考えられた。

(ウ)角膜厚

接触式眼圧計での眼圧測定では、厚い角膜厚では眼圧は高めに測定され、薄い角膜厚はその逆である^{230,231}ことが知られている。今回、H24h-IOP 最大値、WDT-IOP 最大値、PCT-IOP 最大値と角膜厚は正に関連し、厚い角膜厚のほうが、それぞれの最高眼圧は高くなる傾向であった。

(エ)ベースライン眼圧

日中（座位）と夜間（仰臥位）の眼圧差は、正常眼よりも緑内障でより小さいという報告があり⁵⁵、H24h-IOP 変動幅とベースライン眼圧が負に関連した

今回の結果の一部を説明できると考えられた。一方で、9時から21時まで座位での平均眼圧は、その間の眼圧変動と有意な正の相関 ($r=0.61$ 、 $P=0.026$) を認め、ベースライン眼圧が高いとその眼圧変動も大きくなるという既報と矛盾しない結果となった^{232,233}。

(オ)平均血圧

高血圧患者や糖尿病患者では全身の血管障害を伴うケースが多く、体位変換後の眼圧変動が健常者よりも大きかったという報告がある²³⁴。今回は全例全身既往のない方での検討ではあったが、PCT-IOP 最大値、PCT-IOP 変動幅が平均血圧と正に関連を認めた。

(カ)年齢

今回は、WDT-IOP 最大値、WDT-IOP 変動幅は年齢と正に関連し、PCT-IOP 変動幅は年齢と負に関連した。WDT-IOP や PCT-IOP における年齢の影響は、房水産生の低下、副経路（ぶどう膜強膜流出路）の房水流出の低下といった加齢にともなう生理的変化²³⁵や、各々の眼圧変動メカニズム^{91,146,151,236-238}の差異に起因する可能性もあるが、詳細は不明である。

(キ)BMI

BMI と眼圧値は正の相関を認めることが報告されているが²³⁹⁻²⁴¹、今回、PCT-IOP 最大値、WDT-IOP 最大値、WDT-IOP 変動幅と BMI は正に関連した。一方で、開放隅角緑内障患者を対象とした研究²⁴²では、BMI が高い肥満患者では WDT-IOP 最大値や WDT-IOP 変動幅が小さくなる、と報告されているが、この報告は眼圧下降薬使用下での検討であり、その解釈を今回の結果にそのまま当てはめるのは適当ではないと考えられた。

③研究の問題点と展望

今回の検討にはいくつかの制限が存在する。今回は1名2眼として検討を行ったが、全体の母数が少なかったため、各因子の検出力が不足していた可能性がある。また、入院での眼圧測定という非日常的な測定環境や、夜間の眼圧測定時には覚醒が必要だったことなどのストレスが、眼圧測定の誤差を生じさせたことが考えられた。現状としては自己眼圧測定が簡便に行えない以上、24時間眼圧測定のためには入院施設に入ることが必要となり、また、夜間の眼圧測定時も睡眠を中断させて測定しなければならないため、ある一定の測定誤差は常に生じるうる問題といえる。次に、今回の検討対象は眼圧が正常範囲

(21mmHg未満)の正常眼圧緑内障患者であったため、眼圧が21mmHg以上の患者を含めた開放隅角緑内障患者(広義)の全体像を表しているわけではないことに注意しなければならない。眼圧が21mmHg以上を示すいわゆる高眼圧眼(緑内障もしくは非緑内障)の眼圧動態は正常眼圧眼とは異なり、眼圧変動が大きいと考えられるため、本邦では少ない病型ではあるが今後検討する価値はあると思われた。最後に、今回の条件を満たす患者群で、体位変換試験と飲水負荷試験から作成した24時間生活習慣眼圧の最高眼圧を推測する式では、既存のデータセットでは約4割の予測率であったが、新規症例に対する眼圧予測をうまく行えない可能性がある。理由の一つとしては、このモデルに用いた

症例のデータの独立変数に最も適合するように数学的に算出された式であるからであるが、本検討は眼圧の予後予測ではないため、そこまでの高い確度は必要としないと考える。

④ まとめ

今回、日本人の正常眼圧緑内障患者において、**24**時間生活習慣眼圧測定、体位変換試験、飲水負荷試験を同日に施行した。**24**時間生活習慣眼圧の最大値と体位変換試験眼圧の最大値および飲水負荷試験眼圧の最大値はそれぞれに正の関連を認め、**2**種の眼圧誘発試験の最大値から**24**時間生活習慣眼圧の最大値をまずまずの精度で推測することが可能であった。現在の緑内障管理の中心は眼圧となるため、眼圧動態を色々な角度から検討し、治療の目安となる眼圧下降率を決定することが必要になることを踏まえると、眼圧誘発試験の結果からもその目安となる眼圧情報の一端を得ることができる、と考えられた。

次に視野が悪いほど**24**時間生活習慣眼圧の最大値や眼圧変動幅が大きくなるという傾向であったのは、視野障害が進行するに従って、夜間を含めての眼圧管理をより一層強化していかなければならないという緑内障の治療方針を立てていく上で有用な結果であると考えられた。その他の屈折、角膜厚、ベースライン眼圧、平均血圧、年齢、**BMI**といった眼局所や全身因子も、正にあるいは

負に 24 時間生活習慣眼圧測定、体位変換試験眼圧および飲水負荷試験眼圧と関連し、眼圧動態を理解する上で重要な因子と考えられた。

第4章 研究（2）正常眼圧緑内障患者における眼圧動態と視野進行の関与因子 の検討

1. 序文

研究（1）で、眼圧日内変動について検討を行ったが、実臨床では頻回に眼圧測定を行うことは困難であるため、診察時間内に1回のみ眼圧測定を行って目標とする眼圧に達しているかどうかを判断する。そして、治療期間中の眼圧変動をできるだけ抑えながら眼圧を下げていくことが点眼治療の目的となる。

通常、正常眼圧緑内障患者の大部分は長期にわたって点眼治療のみで眼圧管理を行っており、その進行速度は一般的には緩徐²⁴³とされている。しかし一方では、治療を行っていても進行が速い患者がいるのも事実であり、そのような患者では治療の早い段階から進行の関与因子を把握し、適切な治療方針を立てられればより望ましい。緑内障治療の目標の一つには、中心視野を残すことであり、それは中心視野が患者の生活の質や視覚の質を密接に関係しているからである。中心視野は視野検査で評価を行うが、視野を全体の感度として捉えると、局所的な感度変化は把握しづらくなる。関連のある視野測定点をいくつかでまとめ、セクター視野として捉える²⁴⁴という方法が、中心視野の検討にはより適している。生活習慣に密接に関連し、生活の質に最も強い影響を与えているの

は、下方の中心 5 度以内の視野であったという報告がある²⁴⁵。視野の進行様式もセクター毎で異なることが知られており、初期では上方アーケード視野や傍中心視野が進行しやすいの^{246,247}に対して、一方で下方の中心視野は比較的晩期まで進行しづらい^{248,249}とされ、また、視野の障害様式は水平線を挟んで上下で相関を認めることが少ない²⁵⁰、など報告されている。

今回は、5 年以上にわたり保存的に眼圧管理をおこなってきた日本人の正常眼圧緑内障患者における視野進行の関与因子を、セクター別視野において検討した。後ろ向き研究とした理由として、通常、正常眼圧緑内障は数年ではほとんど進行しないため、長期間経過観察できた症例を検討に含めることができるこの方法を採用した。

2. 目的

緑内障点眼薬で保存的に経過をみている日本人の正常眼圧緑内障（NTG）患者における視野進行の関与因子を検討すること。

3. 方法

① 対象と検査方法

東京大学医学部附属病院眼科、多治見市民病院眼科、三菱診療所眼科の各施設において、1989年から2007年までの診療録を後ろ向きに検討した。倫理委員会の了承（受付番号2355：平成23年2月15日付）を得て、調査期間にこの研究に関する周知文章を眼科のホームページに掲載した。患者選択基準は以下の通りとした。少なくとも一眼に緑内障点眼を行い、5年以上経過をみているNTG患者であること。ベースラインの視野が-15dBよりも良好であること。等価球面度数が-8Diopter以上であること。年に一回以上ハンフリー視野計中心30-2全点閾値検査を行っていること。経過中に白内障などの進行がなく、最良視力が0.8以上であること。一方、除外基準は以下の通りとした。経過中に他の眼疾患や全身疾患を発症したこと。内眼手術やレーザー治療の既往があること。経過中に眼循環改善作用を有すると考えられるカルシウム拮抗薬の内服、経口炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミド（ダイアモックス）の内服を行ったことがあること。

NTGの診断基準は以下の通りである。再現性のある視野検査結果に対応した網膜神経線維層欠損を有する緑内障性視神経症であること。開放隅角であること。無治療時の眼圧が常に21mmHg未満であること。眼科

的既往がないこと。大量出血や血行動態の悪化の既往がないこと。耳鼻科的あるいは脳神経学的疾患を有さないこと。

両眼が組み入れ基準を満たす場合は視野障害(ここではMD値に基づく)の少ない眼を採用した。視野検査はハンフリー視野計 (Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA, USA)プログラム中心 30-2 に基づいた信頼性のある結果 (固視不良<20%、偽陽性<33%、偽陰性<33%) を採用した。ただし、学習効果を考慮し、初回と2回目は検討対象からは除外した。視野異常はアンダーソンパテラの判定基準²²⁵ に基づいた。眼圧は、2~3ヶ月間隔で診療時間内に緑内障専門医がゴールドマン眼圧計 (Haag Streit, Koeniz, Switzerland) で座位にて測定している結果を採用した。眼圧変動は経過観察期間中に得られた眼圧値の標準偏差とした。角膜厚 (CCT) はスペキュラーマイクロスコープ (SP-2000;Topcon, Tokyo, Japan) を利用して光学的に測定、屈折は散瞳下でオートレフケラトメーター (ARK-900; Nidek, Tokyo, Japan) を使用して測定した結果とした。

② 検討項目と検討方法

同一患者における測定日間のデータはお互いに相関するため、単純な回帰分析では正確な解析を行うことはできない。そこで固定効果と変量効

果を含む線形混合モデルを用いて回帰係数を予測することにした。このモデルでは変量効果が加わり、測定点データ間の個人内相関を補正することが可能となる²⁵¹。平均 Total Deviation (TD) 値の経過観察時間に対する変化量（観察期間中の TD の変化率）を目的変数とした以下の式を作成した。

$$mTD_{ij} = \alpha_0 + \alpha_1 \times age_{i+} + \alpha_2 \times ref_{i+} + \alpha_3 \times initial_IOP_{i+} + \alpha_4 \times DH_{i+} + \alpha_5 \times CCT_{i+} + \alpha_6 \times T_{ij+} + \alpha_7 \times age \times T_{ij+} + \alpha_8 \times ref \times T_{ij+} + \alpha_9 \times m_IOP \times T_{ij+} + \alpha_{10} \times IOP.sd.mi \times T_{ij+} + \alpha_{11} \times CCT \times T_{ij+} + b_{0i+} + b_{1i+} \times T_{ij+} + \epsilon_{ij}$$

ここで、 i は個人、 j は測定日、 α は固定効果、 b は変量効果、 ϵ はエラー、 α_0 は切片である。 b と ϵ は独立して正規分布に従うものとし、 0 平均でそれぞれシグマ b とシグマ ϵ の分散である。 age_{i+} は経過観察開始時の年齢、 ref_{i+} は等価球面度数、 $initial_IOP_{i+}$ は無治療時眼圧、 DH_{i+} は経過中の乳頭出血 (DH) の有無、 CCT_{i+} は角膜厚、 $IOP.sd.mi$ は経過観察期間中の眼圧変動、をそれぞれ表す。回帰係数 $\alpha_7 \sim \alpha_{11}$ は mTD 変化量に関係し、年齢、屈折、平均眼圧、眼圧変動、角膜厚にそれぞれ対応する。視

野は解剖学的に関連する 6 つのセクター別の視野（図 7）に分類し²⁴⁴、各セクターにおける mTD に対するそれぞれの回帰係数を求めた。

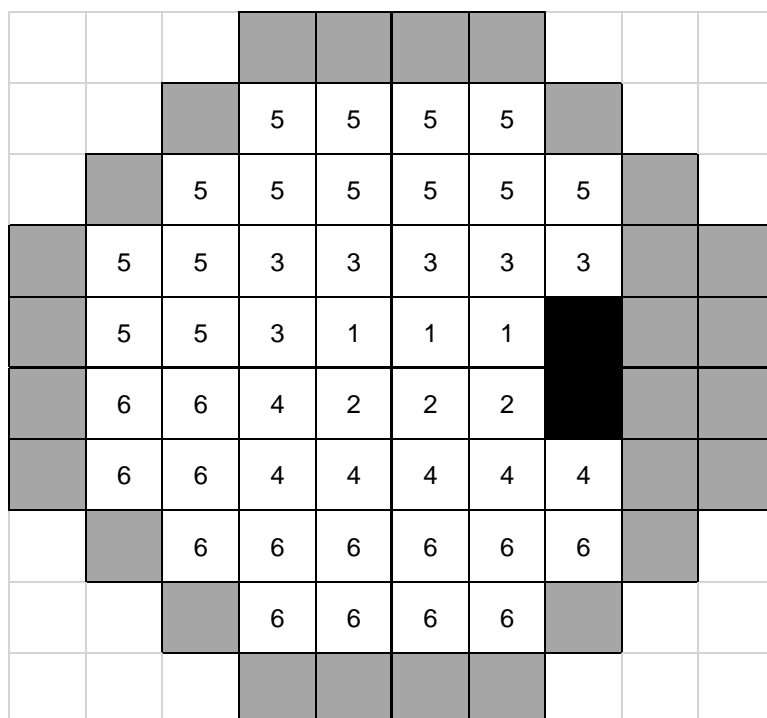
統計解析は R2.8.1（R Foundation for Statistical Computing, 2008）と

Nlme ソフト（Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R Package

Version 3.196. Vienna, Austria, 2009）を使用し、両側 $P < 0.05$ を統計学

的に有意と定義した。

図 7 : セクター別視野 (右眼中心 30 度の視野測定点)



中心 30-2 プログラムでの 78 点の計測点を解剖学的に関連がある 6 つのセクター (セクター1~セクター6) に分けた。セクター1 と 2 は盲点中心視野、セクター3 と 4 は傍中心視野、そしてセクター5 と 6 は弓状視野をそれぞれ意味する。左眼は右眼のミラーイメージとした。灰色部は解析対象から除外し、黒色部はマリオット盲点である。

4. 結果

① 対象症例について

少なくとも年に一回以上視野を測定し、5 年以上経過観察された NTG 患者は合計 251 名であった。そのうち、71 名は信頼性のある視野結果を有さず、49 名は MD 値が -15dB 未満、16 名は屈折が -8Diopter 未満、10 名は最良視力が 0.8 未満 (6 名が白内障、4 名が眼底疾患)、10 名は内眼

手術（レーザー治療を含む）の既往、3名が緑内障手術の既往があった。

以上から、今回の検討対象は92名となった。92名92眼のNTG患者は緑内障点眼治療を行っており、経過中眼圧は常に21mmHg以下で管理されていた。また、経過中の点眼薬増加に関しては、その時点での担当医の判断によるものであり、特別な基準はなかった。なお、今回は眼血流改善目的に補助的に処方することが多いカルシウム拮抗薬の内服歴のある患者は除き、純粹に点眼治療のみで経過を診ていた患者を検討対象とした。患者の背景を表7に示す。平均経過観察期間は 7.7 ± 2.7 年（5.0～15.5）であり、経過中の推定MD slope（dB/y）は -0.16 ± 0.31 dB/yearであった。

表7：患者背景

年齢（歳）	55.9±9.7
性別	
男性	53
女性	39
等価球面度数 （diopters）	-2.9±2.8
MD（decibel）	-4.9±3.6
角膜厚（μm）	522±26.9
無治療時眼圧（mmHg）	16.7±2.1
平均眼圧（mmHg）	14.2±1.6

値は平均±標準偏差

② 視野進行の関与因子について

mTD の時間経過に対する各因子の回帰係数を表 8～表 13 に示す。5%の有意水準で進行に関与したのは近視度数であり、上方の傍中心視野（セクター3）において、近視度数は進行に抑制的に関与する因子（ $P=0.016$ ）であった。平均眼圧は下方の傍中心視野（セクター4）と下方の弓状視野（セクター6）において、進行に促進的に関与する可能性がある因子（それぞれ $P=0.079$ 、 $P=0.079$ ）と考えられた。その他、年齢、乳頭出血、眼圧変動、角膜厚はいずれのセクター視野においても進行に関与を認めなかった。

表 8：各セクターに対しての回帰係数（年齢）

セクター	係数	標準誤差	P 値
1	-0.0071	0.011	0.512
2	-0.0070	0.0061	0.254
3	0.0084	0.0081	0.302
4	-0.0099	0.0071	0.166
5	0.0059	0.0074	0.430
6	-0.0051	0.0058	0.373

値は推定値

表 9：各セクターに対する回帰係数（屈折）

セクター	係数	標準誤差	P 値
1	0.0057	0.036	0.875
2	-0.025	0.020	0.212
3	-0.066	0.027	0.016
4	0.0099	0.024	0.682
5	-0.033	0.025	0.180
6	0.0015	0.019	0.937

値は推定値、太字は有意な項目

表 10：各セクターに対する回帰係数（平均眼圧）

セクター	係数	標準誤差	P 値
1	-0.045	0.058	0.432
2	-0.037	0.033	0.259
3	-0.054	0.044	0.216
4	<i>-0.068</i>	<i>0.038</i>	<i>0.079</i>
5	-0.022	0.040	0.580
6	<i>-0.054</i>	<i>0.031</i>	<i>0.079</i>

値は推定値、斜体はボーダーラインの項目

表 11：各セクターに対する回帰係数（眼圧変動）

セクター	係数	標準誤差	P 値
1	-3.32	2.94	0.259
2	-1.87	1.67	0.261
3	-2.38	2.23	0.285
4	-1.53	1.95	0.435
5	-1.04	2.03	0.608
6	-0.014	1.55	0.993

値は推定値

表 12：各セクターに対する回帰係数（角膜厚）

セクター	係数	標準誤差	P 値
1	0.0018	0.0035	0.619
2	0.0029	0.0020	0.145
3	-0.0041	0.0027	0.122
4	0.0041	0.0023	0.083
5	-0.0037	0.0024	0.124
6	0.0012	0.0019	0.520

値は推定値

表 13：各セクターに対する回帰係数（乳頭出血）

セクター	係数	標準誤差	P 値
1	3.17	2.00	0.116
2	0.41	0.74	0.587
3	3.54	2.29	0.125
4	0.79	1.60	0.624
5	1.86	2.04	0.362
6	1.78	1.37	0.200

値は推定値

5. 考察

まず、全体の緑内障進行速度に関して、本検討では点眼治療中の正常眼圧緑内障患者の視野進行速度は平均-0.16 dB/year であったが、過去の前向き臨床研究において、いくつかの視野進行速度の報告がある。無治療の正常眼圧緑内障の進行速度は-0.41dB/year²⁴³、EMGT¹⁷⁶では高眼圧群で-1.08 dB/ year、正常眼圧群では-0.36 dB/ year と報告されている。一方、治療下の正常眼圧緑内障の進行速度は-0.1 dB/year や-0.35 dB/year となっている^{252,253}。今回の数字も比較的

緩やかな進行速度を示した理由としては、検討対象が点眼治療のみを行っていた患者であり、より強固な眼圧下降治療（手術）が必要になる視野進行速度が速い患者は検討対象から除外されていたからと考えられた。

① 個々の因子の検討

緑内障患者の生活の質に視野が与える影響は大きい。通常は両眼で生活を行うが、緑内障進行評価は片眼ずつ施行することが妥当であり、同じ視野障害度を示す視野障害でも、障害されている部位によって患者自身が自覚する見えづらは大きく異なっている。日本人を対象とした検討で、視野を部位別に分けて検討した結果、生活の質に最も影響のある視野部位が下方中心 5 度以内であることが明らかになっている²⁴⁵。

(ア) 屈折（近視）

地域住民をベースにした報告では、近視は開放隅角緑内障（OAG）の有病の危険因子ということが判明している^{30,196,254,255}。メタ解析でも近視は緑内障の危険因子ということが確認されており、強度近視（ ≤ -3 diopters）のオッズ比は 2.46 で、弱近視のオッズ比は 1.65 という結果であった²⁵⁶。さらに最近では、

屈折だけではなく長眼軸の近視（軸性近視）と OAG の関係も報告されており、やはり長眼軸と緑内障には密接な関係があるとしている²⁵⁷。

近視が緑内障になりやすい原因として、眼軸の延長にともなう近視性眼底と篩状板の菲薄化が関係していることが考えられている²⁵⁸。近視性眼底（含む視神経）の特徴的な所見としては、強膜や脈絡膜の菲薄化、コーヌスや乳頭周囲網脈絡膜萎縮の存在、乳頭の傾斜（楕円化）や回転、紋理状眼底などである。近視と緑内障進行の関連は結論を見ていない。なぜならば、強度近視眼の網膜神経線維障害が、眼圧依存性の緑内障性障害なのかあるいは眼圧下降治療により進行を緩やかにできるのか、という証明がされていないからである。近視は緑内障進行に関与するという報告もあれば¹⁹⁹⁻²⁰¹、そうでないとする報告もある²⁰²⁻²⁰⁵が、そのためと考えられる。

近視が緑内障性視野障害にどのような影響を与えているのかを調べた報告がある。原発開放隅角緑内障（広義）を対象とした中心視野 10 度の検討²⁵⁹において、近視度数と下方傍中心視野は正の相関を認める、つまり強度近視ほど障害が強かったのに対して、一方で、正常眼圧緑内障のみが近視度数と鼻側へ続く上方アーケード視野は負の相関、つまり近視度数が視野障害に保護的に関与していたと示されている。通常、下方傍中心視野は緑内障の末期まで保たれることが多い²⁴⁴が、近視が強い緑内障眼では乳頭黄斑線維束が障害されやすく、

そのため視力障害が起こりやすいということである。また同様に、視野が後期の開放隅角緑内障 313 名における近視と視野 10-2 の中心測定点（12 点）との検討²⁴⁸で、原発開放隅角緑内障（狭義）では、近視度数が強くなるほど固視点の下方から耳側にかけての視野障害がより強かったのに対して、正常眼圧緑内障では近視度数が強くなるほうが固視点の上方から耳側にかけての視野障害がより弱かったという結果が出ている。

この 2 報から考えられるメカニズムとしては、眼軸長や近視による傾斜乳頭が関与している可能性ある。正常眼圧緑内障と原発開放隅角緑内障（狭義）では、眼圧依存性に視野障害が起こりやすい部位が異なることが知られており²⁶⁰、傾斜乳頭のような近視性構造変化が認められる眼においては、障害されやすい網膜神経線維部位も異なっている可能性も考えられている²⁴⁸。

一方、近視と視野障害進行の関係を調べた報告²⁰³では、正常眼圧緑内障において、非近視群（ ≥ -0.75 diopters）、軽度近視群（ -0.75 diopters ~ -3.0 diopters）、中等度近視群（ -3.0 diopters ~ -6.0 diopters）、強度近視群（ ≤ -6.0 diopters）の各群で、各群の視野進行速度には有意差を認めなかったことが示されている。この検討では、セクター毎の視野進行速度の比較もされており、強度近視群では固視点の下方から耳側にかけてセクター視野（下方盲点中心視野）の進行速度が 4 群のなかで最も速く、唯一有意差を認めている。

平均屈折度数が**-2.9 diopters**の今回では、近視度数は大部分のセクター視野でその進行に促進的な役割を果たしていたが、上方の傍中心視野では逆の役割を示した。この結果は、これまでの横断研究^{248,259}の結果と同様であり、近視に伴う視神経乳頭や網膜の解剖学的の変化などで眼圧に抵抗力のある篩状板や網膜の構造が関与している可能性が考えられた。

日本では近視の正常眼圧緑内障の割合が高いと考えられ、また今後も増えていくため^{5,261}、視野の長期予後を考える上での参考にするべき情報の一つになると考えられた。なお、近視眼の視神経乳頭は緑内障眼のそれと見間違いやすいあるいは鑑別しづらいことが多いが、今回は屈折の基準を設け、近視性乳頭と紛らわしい症例や非典型的症例はあらかじめ除外したことを補足しておく。

(イ)乳頭出血

乳頭出血は特に正常眼圧緑内障で出現頻度が高く^{262,263}、いくつかの前向き研究や後ろ向き研究から、乳頭出血はその進行の重要な危険因子であることが判明している^{181,264}。乳頭出血のメカニズムとして、虚血による毛細血管の微小梗塞、篩状板および乳頭辺縁部などの構造的変化による毛細血管の破綻などが考えられているが詳細は依然として不明である²⁶⁵。今回の検討では、乳頭出血と視野進行の関連は認められなかったが、この理由としては、まず今回は**5年**以

上の長期にわたり保存的に経過観察できた症例のみを検討対象としたため、乳頭出血が頻繁に出現するような進行の速い症例は除外されていたためと考えられた。また、乳頭出血の出現は一時的なものであり²⁶⁶、診察時に検出できなかった症例も多数含まれていた可能性も考えられた。

(ウ)年齢

高齢は緑内障進行の危険因子とされている^{165,173,174,267}。また、疫学研究では年齢が上がるとともに緑内障の有病率も上がることが示されている¹⁷²。今回の検討では年齢と視野進行の関連は認められなかったが、その理由の一つとしては、視野進行速度がかなり緩徐であったため、年齢の影響を検出することが困難だったと考えられた。加えて、今回の検討対象は白内障眼や内眼手術既往眼を除いた眼であり、平均年齢は必然的に若年（55.9歳）であったため、緑内障進行には関与しなかったことも原因として考えられた。

(エ)眼圧（眼圧変動含む）

緑内障の発症や進行の最大の危険因子は眼圧であるが、眼圧変動と緑内障進行の関係は、関連するという報告とそうでないという報告が混在し、統一した見解は得られていない²⁶⁸。その理由としては、研究デザイン、集団の背景、治

療の有無、眼圧変動の定義の仕方などの問題であり、これが解釈を難しくしている理由となっている。今回の検討から言えることは、平均眼圧が下方の2つのセクター視野と関連を認め、眼圧が高いほどその部位は進行しやすい傾向であった。一方で、眼圧変動はいずれのセクター視野にも関連しなかった。今回の平均眼圧は、診察時の1回みの眼圧値を取り上げて、それらを平均したが、眼圧変動研究（研究1）から、1回みの眼圧だけではなく、眼圧誘発試験などから得られる眼圧も考慮に入れ、組み入れたほうがよりその患者の真の眼圧動態に近似させることができるのではないかと考えられた。いずれにせよ、治療下で平均眼圧14mmHg前後の検討集団では、眼圧変動は点眼治療で抑えられ、眼圧値そのものは緑内障進行に対して既報どおりの影響を与えていたということになる。

(オ)角膜厚

眼圧測定値は角膜厚に影響される²³⁰ので、角膜厚によっては眼圧測定値と緑内障性視神経症の関係を過小評価してしまう場合や、またその逆の場合もある。角膜厚と眼圧値とは関係するが、角膜厚と緑内障進行との関連は不明である^{173,269-271}。今回も角膜厚と緑内障進行に関連は認めず、今後、多数例での検討が望まれた。

② 研究の問題点

今回の検討は後ろ向き研究であり、その組み入れの性質上、手術にいたるような進行の速い患者は除外されるなど、検討対象患者の偏りは避けられなかった。また、緑内障進行に関与する因子は多岐にわたるが、今回組み入れることができた説明変数はそのなかのごく一部であり、進行に関与が示唆されているほかの因子の影響（抑制因子を含む）を組み入れることはできなかった。さらに、初期から中期の視野障害を有する患者のなかで、信頼性のある視野検査を定期的に行っていた症例は比較的少数（92名）であり、各因子の検出力不足も否めなかった。

③ まとめと展望

5年以上にわたり点眼のみで眼圧管理を行っていた日本人の正常眼圧緑内障患者における視野障害の関与因子の検討を行った。一般的には近視は緑内障性視野障害と関連し、固視点近傍の視野障害を生じやすいといわれているが、今回の検討からは、近視度数が強いほど上方の傍中心視野の進行が起こりにくいという結果が得られた。これには、近視に伴う眼軸長の延長や視神経乳頭や網膜の解剖学的変化により、眼圧に拮抗、あるいは眼圧変化に依存しない篩状板

の構造や網膜の関与も示唆された。一方で、経過中の平均眼圧は下方の傍中心視野と弓状視野の進行に対して進行を促進させる方向に働いた。

日本では近視の割合が高く²⁶¹、緑内障に合併していることも多い。今回の結果はそのような患者の視野の長期予後を考える際に、参考とすべき情報の一つになりうると考えられた。将来的には前向き研究において、近視と緑内障進行の関係をより明確にしていく必要があると思われた。また、今回は有意な結果は出なかったが、眼圧の情報も多く組み入れることで、緑内障進行との関係をより多方面から検討できるのではないかと考えられた。そのためには、外来で簡便に行える眼圧誘発試験などの結果が活用しやすいのではないかと考えられた。

第5章 全体の総括

今回は、日本人の正常眼圧緑内障患者における各種の眼圧動態の検討と、日本人の正常眼圧緑内障患者における視野進行の関与因子の検討を行った。

まず前半の検討では、3つの方法で眼圧測定（24時間生活習慣眼圧、体位変換試験および飲水負荷試験）を同日に行い、24時間生活習慣眼圧と体位変換試験眼圧および飲水負荷試験眼圧の関連を調べ、24時間生活習慣眼圧の最大眼圧と眼圧変動幅を、体位変換試験および飲水負荷試験の最大眼圧と眼圧変動幅から推測する検討をおこなった。その結果、24時間生活習慣眼圧の最大値と体位変換試験眼圧および飲水負荷試験眼圧の最大値はそれぞれ正の関連を認めた。

続いて24時間生活習慣眼圧の最大値を、体位変換試験眼圧と飲水負荷試験眼圧の最大値から予測する試みを行った。実測値と予測値のずれが $\pm 2\text{mmHg}$ 以内であったのが全体の4割であり、生活習慣眼圧の最大眼圧は体位変換試験および飲水負荷試験からある程度予測することが可能であった。正常眼圧緑内障でも眼圧下降以外に有効な治療法がないため、色々なアプローチから眼圧変動を測定することで眼圧下降の目安となるベースラインの眼圧情報を得られやすくなると考えられた。次に、眼局所や全身因子と各眼圧の関連を検討した。視野は24時間生活習慣眼圧の最大値と眼圧変動幅に有意な関連を認め、視野が悪化するほど最大値や眼圧変動幅が大きくなるという傾向が認められた。これとあわ

せ夜間に最大眼圧を認めた症例も多く、正常眼圧緑内障において 24 時間にわたる眼圧管理の重要性を示唆している結果であると考えられた。最後に、屈折、角膜厚、眼圧、平均血圧、年齢、BMI といった諸因子も正あるいは負に各種眼圧に関連し、このような諸因子も調整しながら眼圧結果を解釈していく必要があると考えられた。

後半では、5 年以上にわたって点眼で眼圧管理を行っていた 92 名の正常眼圧緑内障患者の集団(平均年齢 52 歳、平均眼圧 14.2 mmHg、平均屈折-2.9 diopters)におけるセクター別視野進行の関与因子の検討を行った。その結果、近視度数が強いほど上方の傍中心視野の進行が起こりづらいという結果が得られた。近視に伴う視神経乳頭の傾斜や眼軸長の延長といった解剖学的特性により、眼圧に拮抗したり、眼圧に依存しづらい篩状板や網膜の構造が関与しているのではないかと考えられた。この結果は近視を伴う正常眼圧緑内障患者の視野の長期予後を考える上での参考にするべき知見の一つになると考えられた。一方で、経過中の平均眼圧も視野進行に促進的に関与していることが示唆されたが、眼圧の測定時間や測定間隔は統一されておらず、今回の平均眼圧は、眼圧動態のごく一部を代表しているに過ぎない。眼圧誘発試験(体位変換試験や飲水負荷試験)などを活用すれば、その患者の眼圧動態を把握しやすくなると考えられ、

さらに眼圧に関する情報量が増えれば、眼圧下降の目標の目安を立てやすくなると思われた。

全体のまとめとして、日本においては、緑内障全体の約 **75%**は正常眼圧緑内障であるにもかかわらず、その病態には依然として未知な部分が多いままである。しかし唯一確かなことは、眼圧下降のみがエビデンスのある治療方法であり、眼圧管理が治療の主体であるということである。眼圧を毎回正確に測定し、基準となる眼圧から目標とする眼圧に眼圧下降が達成できているかどうか、その第一歩となる。眼圧の情報は多いほうが好ましいが、診察時間外の眼圧測定は現実的には難しい。時間外の眼圧情報を得る方法として、入院させて眼圧を測定する従来からの方法も選択されるが、今回の検討から外来で行うことができる眼圧誘発試験（体位変換試験や飲水負荷試験）の活用も検討されているのではないかと考えられた。これらは **24** 時間生活習慣眼圧に完全に代替できるものではないことは十分に承知した上で、誘発された眼圧（最大眼圧や眼圧変動幅）は、その眼の眼圧動態（房水産生や房水排出）に何らかの関連を示しているわけであり、治療開始時から経過観察時の長期にわたる眼圧管理において、眼圧の基本情報の一つとなりうると考えられた。そして、正常眼圧緑内障の視野進行の関与因子の検討においても、検討に含まれた眼圧は診療時間の **1** 回のみの眼圧値であり、全体像を反映しているわけではないため、眼圧変動という

視点も含めて視野進行を考えていく必要があると考えられた。今回の検討で有意な結果であった近視と緑内障進行の関係に関しては、アジアでは近視を合併した若年者の緑内障の割合が高い²⁷²ので、近視と緑内障進行の関係をさらにはっきりさせていくことが近い将来の重要な課題になってくると考えられた。

第6章 謝辞

指導教官として貴重な御指導、御助言を賜りました、東京大学大学院眼科学講座教授 相原一先生、東京大学大学院眼科学講座名誉教授、現公立学校共済組合関東中央病院長 新家眞先生に謹んで感謝の意を表します。また、本研究を進めるにあたり御指導と御協力を頂きました、たじみ岩瀬眼科院長 岩瀬愛子先生、昭和大学眼科客員教授 安田典子先生、東中野とみどころ眼科院長 富所敦男先生、JCHO 東京新宿メディカルセンター眼科部長 間山千尋先生、東京大学大学院眼科学講座 村田博史先生、公立学校共済組合関東中央病院眼科 齋藤瞳先生、にこの場をお借りして謹んで感謝の意を表します。

この論文の内容の一部は以下の 2 報に発表されました。

(研究 1)

Rei Sakata, Makoto Aihara, Hiroshi Murata, Hitomi Saito, Aiko Iwase, Noriko

Yasuda, Makoto Araie (2013), Investigative ophthalmology & visual science 54:

8. 5313-5320 Aug.

‘Intraocular pressure change over a habitual 24-hour period after changing posture or drinking water and related factors in normal tension glaucoma.’

(研究 2)

Rei Sakata, Makoto Aihara, Hiroshi Murata, Chihiro Mayama, Atsuo Tomidokoro,

Aiko Iwase, Makoto Araie (2013), Journal of glaucoma 22: 3. 250-254 Mar.

‘Contributing factors for progression of visual field loss in normal-tension glaucoma patients with medical treatment.’

第7章 参考文献

- 1 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン 第3版. (2012).
- 2 Coleman, A. L. Glaucoma. *Lancet* **354**, 1803-1810, doi:10.1016/s0140-6736(99)04240-3 (1999).
- 3 若生 里奈, 安. 力., 加藤 亜紀, 大森 豊緑, 石田 晋, 石橋 達朗, 小椋 祐一郎. 日本における視覚障害の原因と現状. *日眼会誌* **118 (6)**, 495-501 (2014).
- 4 Pascolini, D. & Mariotti, S. P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* **96**, 614-618, doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300539 (2012).
- 5 Iwase, A. *et al.* The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* **111**, 1641-1648, doi:10.1016/j.ophtha.2004.03.029 (2004).
- 6 Foster, P. J., Buhrmann, R., Quigley, H. A. & Johnson, G. J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* **86**, 238-242 (2002).
- 7 Stein, J. D. *et al.* Differences in rates of glaucoma among Asian Americans and other racial groups, and among various Asian ethnic groups. *Ophthalmology* **118**, 1031-1037, doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.024 (2011).
- 8 Shiose, Y. *et al.* Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* **35**, 133-155 (1991).
- 9 Yamamoto, S. *et al.* Primary open-angle glaucoma in a population associated with high prevalence of primary angle-closure glaucoma: the Kumejima Study. *Ophthalmology* **121**, 1558-1565, doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.003 (2014).
- 10 Kim, C. S., Seong, G. J., Lee, N. H. & Song, K. C. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology* **118**, 1024-1030, doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.016 (2011).
- 11 Wang, Y. X., Xu, L., Yang, H. & Jonas, J. B. Prevalence of glaucoma in North China: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* **150**, 917-924, doi:10.1016/j.ajo.2010.06.037 (2010).
- 12 He, M. *et al.* Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan District, Guangzhou. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci* **47**, 2782-2788, doi:10.1167/iovs.06-0051 (2006).
- 13 Liang, Y. B. *et al.* Prevalence of primary open angle glaucoma in a rural adult Chinese population: the Handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 8250-8257, doi:10.1167/iovs.11-7472 (2011).
- 14 Shen, S. Y. *et al.* The prevalence and types of glaucoma in Malay people: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**, 3846-3851, doi:10.1167/iovs.08-1759 (2008).
- 15 Song, W. *et al.* Prevalence of glaucoma in a rural northern China adult population: a population-based survey in Kailu County, Inner Mongolia. *Ophthalmology* **118**, 1982-1988, doi:10.1016/j.ophtha.2011.02.050 (2011).
- 16 Vijaya, L. *et al.* Prevalence of primary open-angle glaucoma in an urban South Indian population and comparison with a rural population. The Chennai Glaucoma Study. *Ophthalmology* **115**, 648-654.e641, doi:10.1016/j.ophtha.2007.04.062 (2008).
- 17 Garudadri, C., Senthil, S., Khanna, R. C., Sannapaneni, K. & Rao, H. B. Prevalence and risk factors for primary glaucomas in adult urban and rural populations in the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology* **117**, 1352-1359, doi:10.1016/j.ophtha.2009.11.006 (2010).
- 18 Ramakrishnan, R. *et al.* Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology* **110**, 1484-1490, doi:10.1016/s0161-6420(03)00564-5 (2003).
- 19 Quigley, H. A. *et al.* The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* **119**, 1819-1826 (2001).
- 20 Varma, R. *et al.* Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* **111**, 1439-1448, doi:10.1016/j.ophtha.2004.01.025 (2004).
- 21 Rotchford, A. P. & Johnson, G. J. Glaucoma in Zululand: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol* **120**, 471-478 (2002).
- 22 Rotchford, A. P., Kirwan, J. F., Muller, M. A., Johnson, G. J. & Roux, P. Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology* **110**, 376-382,

- doi:10.1016/s0161-6420(02)01568-3 (2003).
- 23 Mason, R. P. *et al.* National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology* **96**, 1363-1368 (1989).
- 24 Coffey, M. *et al.* Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* **77**, 17-21 (1993).
- 25 Dielemans, I. *et al.* The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* **101**, 1851-1855 (1994).
- 26 Bonomi, L. *et al.* Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* **105**, 209-215 (1998).
- 27 Wensor, M. D., McCarty, C. A., Stanislavsky, Y. L., Livingston, P. M. & Taylor, H. R. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* **105**, 733-739, doi:10.1016/s0161-6420(98)94031-3 (1998).
- 28 Leydhecker, W., Akiyama, K. & Neumann, H. G. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* **133**, 662-670 (1958).
- 29 Suzuki, Y. *et al.* [Tajimi Study review]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **112**, 1039-1058 (2008).
- 30 Suzuki, Y. *et al.* Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology* **113**, 1613-1617, doi:10.1016/j.optha.2006.03.059 (2006).
- 31 Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* **126**, 487-497 (1998).
- 32 Aihara, M., Lindsey, J. D. & Weinreb, R. N. Twenty-four-hour pattern of mouse intraocular pressure. *Exp Eye Res* **77**, 681-686 (2003).
- 33 Goldmann, H. & Schmidt, T. [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica* **134**, 221-242 (1957).
- 34 Whitacre, M. M. & Stein, R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* **38**, 1-30 (1993).
- 35 Ehlers, N., Hansen, F. K. & Aasved, H. Biometric correlations of corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **53**, 652-659 (1975).

- 36 Feltgen, N., Leifert, D. & Funk, J. Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol* **85**, 85-87 (2001).
- 37 Kohlhaas, M. *et al.* Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol* **124**, 471-476, doi:10.1001/archophth.124.4.471 (2006).
- 38 Kotecha, A., White, E. T., Shewry, J. M. & Garway-Heath, D. F. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol* **89**, 1572-1575, doi:10.1136/bjo.2005.075580 (2005).
- 39 Arora, R., Bellamy, H. & Austin, M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol* **8**, 605-610, doi:10.2147/opth.s53544 (2014).
- 40 Eisenberg, D. L., Sherman, B. G., McKeown, C. A. & Schuman, J. S. Tonometry in adults and children. A manometric evaluation of pneumatonometry, applanation, and TonoPen in vitro and in vivo. *Ophthalmology* **105**, 1173-1181, doi:10.1016/s0161-6420(98)97016-6 (1998).
- 41 Boothe, W. A., Lee, D. A., Panek, W. C. & Pettit, T. H. The Tono-Pen. A manometric and clinical study. *Arch Ophthalmol* **106**, 1214-1217 (1988).
- 42 Kaufmann, C., Bachmann, L. M. & Thiel, M. A. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **45**, 3118-3121, doi:10.1167/iovs.04-0018 (2004).
- 43 Kaufmann, C., Bachmann, L. M., Robert, Y. C. & Thiel, M. A. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* **124**, 1104-1108, doi:10.1001/archophth.124.8.1104 (2006).
- 44 Ito, K., Tawara, A., Kubota, T. & Harada, Y. IOP measured by dynamic contour tonometry correlates with IOP measured by Goldmann applanation tonometry and non-contact tonometry in Japanese individuals. *J Glaucoma* **21**, 35-40, doi:10.1097/IJG.0b013e31820275b4 (2012).
- 45 Bhan, A. *et al.* Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**, 1389-1392 (2002).

- 46 Browning, A. C., Bhan, A., Rotchford, A. P., Shah, S. & Dua, H. S. The effect of corneal thickness on intraocular pressure measurement in patients with corneal pathology. *Br J Ophthalmol* **88**, 1395-1399, doi:10.1136/bjo.2003.037887 (2004).
- 47 Tonnu, P. A. *et al.* The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol* **89**, 851-854, doi:10.1136/bjo.2004.056622 (2005).
- 48 Spraul, C. W., Lang, G. E., Ronzani, M., Hogel, J. & Lang, G. K. Reproducibility of measurements with a new slit lamp-mounted ocular blood flow tonograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **236**, 274-279 (1998).
- 49 Drance, S. M. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol* **70**, 302-311 (1963).
- 50 Maeda, A. *et al.* Circadian intraocular pressure rhythm is generated by clock genes. *Investigative ophthalmology & visual science* **47**, 4050-4052, doi:10.1167/iovs.06-0183 (2006).
- 51 Rowland, J. M., Potter, D. E. & Reiter, R. J. Circadian rhythm in intraocular pressure: a rabbit model. *Current eye research* **1**, 169-173 (1981).
- 52 Diurnal tension curves for assessing the development or progression of glaucoma: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* **11**, 1-40 (2011).
- 53 Singh, K. & Sit, A. J. Intraocular pressure variability and glaucoma risk: complex and controversial. *Arch Ophthalmol* **129**, 1080-1081, doi:10.1001/archophthalmol.2011.66 (2011).
- 54 Jonas, J. B., Budde, W., Stroux, A., Oberacher-Velten, I. M. & Junemann, A. Single intraocular pressure measurements and diurnal intraocular pressure profiles. *Am J Ophthalmol* **139**, 1136-1137, doi:10.1016/j.ajo.2004.12.012 (2005).
- 55 Liu, J. H., Zhang, X., Kripke, D. F. & Weinreb, R. N. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**, 1586-1590 (2003).
- 56 Renard, E. *et al.* Twenty-four hour (Nyctohemeral) rhythm of intraocular pressure and ocular perfusion pressure in normal-tension glaucoma.

- Investigative ophthalmology & visual science* **51**, 882-889, doi:10.1167/iovs.09-3668 (2010).
- 57 Zeimer, R. C., Wilensky, J. T., Gieser, D. K. & Viana, M. A. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology* **98**, 64-69 (1991).
- 58 Konstas, A. G. *et al.* Peak intraocular pressure and glaucomatous progression in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* **28**, 26-32, doi:10.1089/jop.2011.0081 (2012).
- 59 De Moraes, C. G. *et al.* Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol* **129**, 562-568, doi:10.1001/archophthalmol.2011.72 (2011).
- 60 Collaer, N., Zeyen, T. & Caprioli, J. Sequential office pressure measurements in the management of glaucoma. *J Glaucoma* **14**, 196-200 (2005).
- 61 Moodie, J., Wilde, C., Rotchford, A. P., Vernon, S. A. & King, A. J. 24-Hour versus daytime intraocular pressure phasing in the management of patients with treated glaucoma. *Br J Ophthalmol* **94**, 999-1002, doi:10.1136/bjo.2009.160267 (2010).
- 62 Hughes, E., Spry, P. & Diamond, J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma* **12**, 232-236 (2003).
- 63 Barkana, Y., Anis, S., Liebmann, J., Tello, C. & Ritch, R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* **124**, 793-797, doi:10.1001/archopht.124.6.793 (2006).
- 64 Mansouri, K., Liu, J. H., Weinreb, R. N., Tafreshi, A. & Medeiros, F. A. Analysis of continuous 24-hour intraocular pressure patterns in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 8050-8056, doi:10.1167/iovs.12-10569 (2012).
- 65 Realini, T., Weinreb, R. N. & Wisniewski, S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology* **118**, 47-51, doi:10.1016/j.ophtha.2010.04.027 (2011).
- 66 Realini, T., Weinreb, R. N. & Wisniewski, S. R. Diurnal intraocular pressure patterns are not repeatable in the short term in healthy individuals. *Ophthalmology* **117**, 1700-1704, doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.044 (2010).

- 67 Wilensky, J. T., Gieser, D. K., Dietsche, M. L., Mori, M. T. & Zeimer, R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology* **100**, 940-944 (1993).
- 68 Hatanaka, M., Babic, M. & Susanna, R., Jr. Reproducibility of the mean, fluctuation, and IOP peak in the diurnal tension curve. *J Glaucoma* **22**, 390-392, doi:10.1097/IJG.0b013e3182447a03 (2013).
- 69 Mansouri, K., Medeiros, F. A., Tafreshi, A. & Weinreb, R. N. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* **130**, 1534-1539, doi:10.1001/archophthalmol.2012.2280 (2012).
- 70 Coleman, D. J. & Trokel, S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Arch Ophthalmol* **82**, 637-640 (1969).
- 71 Mauger, R. R., Likens, C. P. & Applebaum, M. Effects of accommodation and repeated applanation tonometry on intraocular pressure. *Am J Optom Physiol Opt* **61**, 28-30 (1984).
- 72 Goldberg, I. & Clement, C. I. The water drinking test. *Am J Ophthalmol* **150**, 447-449, doi:10.1016/j.ajo.2010.06.035 (2010).
- 73 Higginbotham, E. J., Kilimanjaro, H. A., Wilensky, J. T., Batenhorst, R. L. & Hermann, D. The effect of caffeine on intraocular pressure in glaucoma patients. *Ophthalmology* **96**, 624-626 (1989).
- 74 Zhao, D., Cho, J., Kim, M. H. & Guallar, E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* **158**, 615-627.e619, doi:10.1016/j.ajo.2014.05.029 (2014).
- 75 Teng, C., Gurses-Ozden, R., Liebmann, J. M., Tello, C. & Ritch, R. Effect of a tight necktie on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* **87**, 946-948 (2003).
- 76 Malihi, M. & Sit, A. J. Effect of head and body position on intraocular pressure. *Ophthalmology* **119**, 987-991, doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.024 (2012).
- 77 Seo, H., Yoo, C., Lee, T. E., Lin, S. & Kim, Y. Y. Head position and intraocular pressure in the lateral decubitus position. *Optom Vis Sci* **92**, 95-101, doi:10.1097/OPX.0000000000000432 (2015).
- 78 Nishino, K., Yoshida, F., Nitta, A., Saito, M. & Saito, K. [Transient increase of intraocular pressure with primary open angle glaucoma patients associated with warm and cold seasons after long waiting time in an

- ophthalmology clinic]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **118**, 508-514 (2014).
- 79 Prata, T. S., De Moraes, C. G., Kanadani, F. N., Ritch, R. & Paranhos, A., Jr. Posture-induced intraocular pressure changes: considerations regarding body position in glaucoma patients. *Surv Ophthalmol* **55**, 445-453, doi:10.1016/j.survophthal.2009.12.002 (2010).
- 80 Friberg, T. R., Sanborn, G. & Weinreb, R. N. Intraocular and episcleral venous pressure increase during inverted posture. *Am J Ophthalmol* **103**, 523-526 (1987).
- 81 Silver, D. M. & Geyer, O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res* **20**, 115-120 (2000).
- 82 Quigley, H. A., Friedman, D. S. & Congdon, N. G. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma. *J Glaucoma* **12**, 167-180 (2003).
- 83 Anderson, D. R. & Grant, W. M. The influence of position on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol* **12**, 204-212 (1973).
- 84 Krieglstein, G. & Langham, M. E. Influence of body position on the intraocular pressure of normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmologica* **171**, 132-145 (1975).
- 85 Jain, M. R. & Marmion, V. J. A clinical evaluation of the applanation pneumatonograph. *Br J Ophthalmol* **60**, 107-110 (1976).
- 86 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).
- 87 Parsley, J., Powell, R. G., Keightley, S. J. & Elkington, A. R. Postural response of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma following trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* **71**, 494-496 (1987).
- 88 Yamabayashi, S., Aguilar, R. N., Hosoda, M. & Tsukahara, S. Postural change of intraocular and blood pressures in ocular hypertension and low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* **75**, 652-655 (1991).
- 89 Chiquet, C. *et al.* Changes in intraocular pressure during prolonged (7-day) head-down tilt bedrest. *J Glaucoma* **12**, 204-208 (2003).
- 90 Hirooka, K. & Shiraga, F. Relationship between postural change of the intraocular pressure and visual field loss in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* **12**, 379-382 (2003).
- 91 Longo, A., Geiser, M. H. & Riva, C. E. Posture changes and subfoveal choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **45**, 546-551 (2004).

- 92 Kiuchi, T., Motoyama, Y. & Oshika, T. Relationship of progression of visual field damage to postural changes in intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* **113**, 2150-2155, doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.014 (2006).
- 93 Sawada, A. & Yamamoto, T. Posture-induced intraocular pressure changes in eyes with open-angle glaucoma, primary angle closure with or without glaucoma medications, and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 7631-7635, doi:10.1167/iovs.12-10454 (2012).
- 94 Sawada, A. & Yamamoto, T. Effects of trabeculectomy on posture-induced intraocular pressure changes over time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **250**, 1361-1366, doi:10.1007/s00417-012-1942-7 (2012).
- 95 Andrew Lam, Y.-F. W., Lok-Yan Wong and Ngon-Ling Ho. IOP variations from sitting to supine postures determined by rebound tonometer. *Journal of Optometry* **6**, 95, doi:10.1016/j.optom.2012.12.002 (2013).
- 96 Mizokami, J., Yamada, Y., Negi, A. & Nakamura, M. Postural changes in intraocular pressure are associated with asymmetrical retinal nerve fiber thinning in treated patients with primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **249**, 879-885, doi:10.1007/s00417-010-1565-9 (2011).
- 97 Sakata, R. *et al.* Intraocular pressure change over a habitual 24-hour period after changing posture or drinking water and related factors in normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**, 5313-5320, doi:10.1167/iovs.13-11792 (2013).
- 98 Barkana, Y. Postural change in intraocular pressure: a comparison of measurement with a Goldmann tonometer, Tonopen XL, pneumatonometer, and HA-2. *J Glaucoma* **23**, e23-28, doi:10.1097/IJG.0b013e3182a0762f (2014).
- 99 Barkana, Y. & Gutfreund, S. Measurement of the difference in intraocular pressure between the sitting and lying body positions in healthy subjects: direct comparison of the Icare Pro with the Goldmann applanation tonometer, Pneumatometer and Tonopen XL. *Clin Experiment Ophthalmol* **42**, 608-614, doi:10.1111/ceo.12272 (2014).
- 100 Quaranta, L. *et al.* Effect of trabeculectomy and canaloplasty on intra-ocular pressure modifications after postural changes in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* **92**, e498-499, doi:10.1111/aos.12470 (2014).

- 101 Ozkok, A., Tamcelik, N., Capar, O. & Atalay, E. Posture-induced changes in intraocular pressure: comparison of pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* **58**, 261-266, doi:10.1007/s10384-014-0314-8 (2014).
- 102 Kiuchi, T., Motoyama, Y. & Oshika, T. Postural response of intraocular pressure and visual field damage in patients with untreated normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* **19**, 191-193, doi:10.1097/IJG.0b013e3181a98f30 (2010).
- 103 David, R. *et al.* Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* **76**, 280-283 (1992).
- 104 Sihota, R. *et al.* A comparison of the circadian rhythm of intraocular pressure in primary phronic angle closure glaucoma, primary open angle glaucoma and normal eyes. *Indian journal of ophthalmology* **53**, 243-247 (2005).
- 105 Grippo, T. M. *et al.* Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with ocular hypertension. *Investigative ophthalmology & visual science* **54**, 512-517, doi:10.1167/iovs.12-10709 (2013).
- 106 Kim, Y. K., Oh, W. H., Park, K. H., Kim, J. M. & Kim, D. M. Circadian blood pressure and intraocular pressure patterns in normal tension glaucoma patients with undisturbed sleep. *Korean journal of ophthalmology : KJO* **24**, 23-28, doi:10.3341/kjo.2010.24.1.23 (2010).
- 107 Sacca, S. C. *et al.* Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde* **212**, 115-119 (1998).
- 108 Tajunisah, I., Reddy, S. C. & Fathilah, J. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected glaucoma patients and their outcome. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* **245**, 1851-1857, doi:10.1007/s00417-007-0681-7 (2007).
- 109 Thomas, R., Parikh, R., George, R., Kumar, R. S. & Muliyl, J. Five-year risk of progression of ocular hypertension to primary open angle glaucoma. A population-based study. *Indian J Ophthalmol* **51**, 329-333 (2003).
- 110 Dayanir, V., Aydin, S. & Okyay, P. The association of office intraocular

- pressure fluctuation in ocular hypertension with frequency doubling technology perimetry abnormality. *International ophthalmology* **28**, 347-353, doi:10.1007/s10792-007-9149-3 (2008).
- 111 Asrani, S. *et al.* Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* **9**, 134-142 (2000).
- 112 Sung, K. R. *et al.* Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**, 5266-5274, doi:10.1167/iovs.09-3716 (2009).
- 113 Lee, Y. R. *et al.* Circadian (24-hour) pattern of intraocular pressure and visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 881-887, doi:10.1167/iovs.11-7846 (2012).
- 114 Wang, N. L. *et al.* A population-based assessment of 24-hour intraocular pressure among subjects with primary open-angle glaucoma: the handan eye study. *Investigative ophthalmology & visual science* **52**, 7817-7821, doi:10.1167/iovs.11-7528 (2011).
- 115 Smith, J. Diurnal intraocular pressure. Correlation to automated perimetry. *Ophthalmology* **92**, 858-861 (1985).
- 116 Sehi, M., Flanagan, J. G., Zeng, L., Cook, R. J. & Trope, G. E. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. *Journal of glaucoma* **20**, 44-50, doi:10.1097/IJG.0b013e3181d2603b (2011).
- 117 Jonas, J. B., Budde, W. M., Stroux, A., Oberacher-Velten, I. M. & Junemann, A. Diurnal intraocular pressure profiles and progression of chronic open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* **21**, 948-951, doi:10.1038/sj.eye.6702351 (2007).
- 118 Fogagnolo, P. *et al.* Short- and long-term phasing of intraocular pressure in stable and progressive glaucoma. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde* **230**, 87-92, doi:10.1159/000351647 (2013).
- 119 Hong, S., Seong, G. J. & Hong, Y. J. Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure. *Arch Ophthalmol* **125**, 1010-1013, doi:10.1001/archophth.125.8.1010 (2007).

- 120 Hong, S., Kim, C. Y. & Seong, G. J. Long-term intraocular pressure fluctuation and visual field progression in glaucoma patients with low intraocular pressure after post-trabeculectomy phacoemulsification. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* **23**, 571-576, doi:10.1089/jop.2006.0142 (2007).
- 121 Fukuchi, T. *et al.* The relationship between the mean deviation slope and follow-up intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J Glaucoma* **22**, 689-697, doi:10.1097/IJG.0b013e318264b779 (2013).
- 122 Musch, D. C., Gillespie, B. W., Niziol, L. M., Lichter, P. R. & Varma, R. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* **118**, 1766-1773, doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.047 (2011).
- 123 Caprioli, J. & Coleman, A. L. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* **115**, 1123-1129 e1123, doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.031 (2008).
- 124 Rao, H. L. *et al.* Relationship between intraocular pressure and rate of visual field progression in treated glaucoma. *Journal of glaucoma* **22**, 719-724, doi:10.1097/IJG.0b013e318259b0c2 (2013).
- 125 Lee, P. P., Walt, J. W., Rosenblatt, L. C., Siegartel, L. R. & Stern, L. S. Association between intraocular pressure variation and glaucoma progression: data from a United States chart review. *American journal of ophthalmology* **144**, 901-907, doi:10.1016/j.ajo.2007.07.040 (2007).
- 126 Bengtsson, B., Leske, M. C., Hyman, L. & Heijl, A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* **114**, 205-209, doi:10.1016/j.ophtha.2006.07.060 (2007).
- 127 Kass, M. A. *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **120**, 701-713; discussion 829-730 (2002).
- 128 Lee, J., Kong, M., Kim, J. & Kee, C. Comparison of visual field progression between relatively low and high intraocular pressure groups in normal tension glaucoma patients. *J Glaucoma* **23**, 553-560, doi:10.1097/IJG.0b013e31829484c6 (2014).

- 129 Medeiros, F. A. *et al.* Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Ophthalmology* **115**, 934-940, doi:10.1016/j.ophtha.2007.08.012 (2008).
- 130 Galin, M. A., Mestre, C. & Nano, H. The water provocative test. *Am J Ophthalmol* **56**, 554-561 (1963).
- 131 Rasmussen, K. E. & Jorgensen, H. A. Diagnostic value of the water-drinking test in early detection of simple glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **54**, 160-166 (1976).
- 132 Roth, J. A. Inadequate diagnostic value of the water-drinking test. *Br J Ophthalmol* **58**, 55-61 (1974).
- 133 Vetrugno, M. *et al.* Water-drinking test in patients with primary open-angle glaucoma while treated with different topical medications. *J Ocul Pharmacol Ther* **21**, 250-257, doi:10.1089/jop.2005.21.250 (2005).
- 134 Danesh-Meyer, H. V., Papchenko, T., Tan, Y. W. & Gamble, G. D. Medically controlled glaucoma patients show greater increase in intraocular pressure than surgically controlled patients with the water drinking test. *Ophthalmology* **115**, 1566-1570, doi:10.1016/j.ophtha.2008.01.023 (2008).
- 135 Medeiros, F. A., Pinheiro, A., Moura, F. C., Leal, B. C. & Susanna, R., Jr. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther* **18**, 489-498, doi:10.1089/108076802321021036 (2002).
- 136 Waisbourd, M., Savant, S. V., Sun, Y., Martinez, P. & Myers, J. S. Water-drinking test in primary angle-closure suspect before and after laser peripheral iridotomy. *Clin Experiment Ophthalmol* **44**, 89-94, doi:10.1111/ceo.12639 (2016).
- 137 Kumar, R. S., de Guzman, M. H., Ong, P. Y. & Goldberg, I. Does peak intraocular pressure measured by water drinking test reflect peak circadian levels? A pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol* **36**, 312-315, doi:10.1111/j.1442-9071.2008.01765.x (2008).
- 138 Vasconcelos-Moraes, C. G. & Susanna, R., Jr. Correlation between the water drinking test and modified diurnal tension curve in untreated glaucomatous eyes. *Clinics (Sao Paulo)* **63**, 433-436 (2008).
- 139 Armaly, M. F. *et al.* Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol* **98**, 2163-2171 (1980).

- 140 Yoshikawa, K., Inoue, T. & Inoue, Y. Normal tension glaucoma: the value of predictive tests. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **71**, 463-470 (1993).
- 141 Susanna, R., Jr., Vessani, R. M., Sakata, L., Zacarias, L. C. & Hatanaka, M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol* **89**, 1298-1301, doi:10.1136/bjo.2005.070649 (2005).
- 142 Susanna, R., Jr., Hatanaka, M., Vessani, R. M., Pinheiro, A. & Morita, C. Correlation of asymmetric glaucomatous visual field damage and water-drinking test response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **47**, 641-644, doi:10.1167/iovs.04-0268 (2006).
- 143 Caiado, R. R., Badaro, E. & Kasahara, N. Intraocular pressure fluctuation in healthy and glaucomatous eyes: a comparative analysis between diurnal curves in supine and sitting positions and the water drinking test. *Arq Bras Oftalmol* **77**, 288-292 (2014).
- 144 Babic, M., De Moraes, C. G., Hatanaka, M., Ju, G. & Susanna, R., Jr. Reproducibility of the water drinking test in treated glaucomatous patients. *Clin Experiment Ophthalmol* **43**, 228-233, doi:10.1111/ceo.12434 (2015).
- 145 Hatanaka, M., Alencar, L. M., De Moraes, C. G. & Susanna, R., Jr. Reproducibility of intraocular pressure peak and fluctuation of the water-drinking test. *Clin Experiment Ophthalmol* **41**, 355-359, doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02882.x (2013).
- 146 De Moraes, C. G., Reis, A. S., Cavalcante, A. F., Sano, M. E. & Susanna, R., Jr. Choroidal expansion during the water drinking test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **247**, 385-389, doi:10.1007/s00417-008-0969-2 (2009).
- 147 Arora, K. S., Jefferys, J. L., Maul, E. A. & Quigley, H. A. Choroidal thickness change after water drinking is greater in angle closure than in open angle eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 6393-6402, doi:10.1167/iovs.12-10224 (2012).
- 148 Mansouri, K. *et al.* Assessment of choroidal thickness and volume during the water drinking test by swept-source optical coherence tomography. *Ophthalmology* **120**, 2508-2516, doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.040 (2013).
- 149 Kocabeyoglu, S., Uzun, S., Kadayifcilar, S., Mocan, M. C. & Irkec, M. The Relationship Between Choroidal Expansion and Intraocular Pressure Rise During the Water Drinking Test in Healthy Subjects and Patients

- With Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma* **25**, e324-328, doi:10.1097/ijg.0000000000000283 (2016).
- 150 Bruculeri, M., Hammel, T., Harris, A., Malinovsky, V. & Martin, B. Regulation of intraocular pressure after water drinking. *J Glaucoma* **8**, 111-116 (1999).
- 151 Diestelhorst, M. & Krieglstein, G. K. The effect of the water-drinking test on aqueous humor dynamics in healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **232**, 145-147 (1994).
- 152 Jordan, J. *et al.* The pressor response to water drinking in humans : a sympathetic reflex? *Circulation* **101**, 504-509 (2000).
- 153 Clark, C. V. & Mapstone, R. Systemic autonomic neuropathy in open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* **64**, 179-185 (1986).
- 154 Tielsch, J. M. *et al.* A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* **134**, 1102-1110 (1991).
- 155 Klein, B. E. *et al.* Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **99**, 1499-1504 (1992).
- 156 Leske, M. C., Connell, A. M., Schachat, A. P. & Hyman, L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **112**, 821-829 (1994).
- 157 Weih, L. M., Nanjan, M., McCarty, C. A. & Taylor, H. R. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology* **108**, 1966-1972 (2001).
- 158 Dandona, L. *et al.* Open-angle glaucoma in an urban population in southern India: the Andhra Pradesh eye disease study. *Ophthalmology* **107**, 1702-1709 (2000).
- 159 Topouzis, F. *et al.* Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* **144**, 511-519, doi:10.1016/j.ajo.2007.06.029 (2007).
- 160 Leske, M. C., Connell, A. M., Wu, S. Y., Hyman, L. G. & Schachat, A. P. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* **113**, 918-924 (1995).
- 161 Le, A., Mukesh, B. N., McCarty, C. A. & Taylor, H. R. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**, 3783-3789 (2003).
- 162 Czudowska, M. A. *et al.* Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* **117**,

- 1705-1712, doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.034 (2010).
- 163 Jiang, X. *et al.* Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* **119**, 2245-2253, doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.030 (2012).
- 164 Nemesure, B., Honkanen, R., Hennis, A., Wu, S. Y. & Leske, M. C. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* **114**, 1810-1815, doi:10.1016/j.ophtha.2007.04.003 (2007).
- 165 Leske, M. C. *et al.* Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* **121**, 48-56 (2003).
- 166 The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* **130**, 429-440 (2000).
- 167 Chauhan, B. C. *et al.* Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **126**, 1030-1036, doi:10.1001/archophth.126.8.1030 (2008).
- 168 Kwon, Y. H. *et al.* Rate of optic disc cup progression in treated primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* **12**, 409-416 (2003).
- 169 Lichter, P. R. *et al.* Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* **108**, 1943-1953 (2001).
- 170 The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* **126**, 498-505 (1998).
- 171 Mitchell, P., Smith, W., Attebo, K. & Healey, P. R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **103**, 1661-1669 (1996).
- 172 Leske, M. C., Wu, S. Y., Hennis, A., Honkanen, R. & Nemesure, B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* **115**, 85-93, doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.017 (2008).
- 173 Leske, M. C. *et al.* Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* **114**, 1965-1972, doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016 (2007).
- 174 Nouri-Mahdavi, K. *et al.* Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study.

- Ophthalmology* **111**, 1627-1635, doi:10.1016/j.ophtha.2004.02.017 (2004).
- 175 Musch, D. C., Gillespie, B. W., Lichter, P. R., Niziol, L. M. & Janz, N. K. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* **116**, 200-207, doi:10.1016/j.ophtha.2008.08.051 (2009).
- 176 Heijl, A., Bengtsson, B., Hyman, L. & Leske, M. C. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **116**, 2271-2276, doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.042 (2009).
- 177 Tielsch, J. M. *et al.* Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Jama* **266**, 369-374 (1991).
- 178 Varma, R. *et al.* Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* **154**, 315-325.e311, doi:10.1016/j.ajo.2012.02.014 (2012).
- 179 Wolfs, R. C. *et al.* Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* **116**, 1640-1645 (1998).
- 180 Leske, M. C. *et al.* Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology* **108**, 1015-1022 (2001).
- 181 Drance, S., Anderson, D. R. & Schulzer, M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* **131**, 699-708 (2001).
- 182 McCarty, C. A. & Taylor, H. R. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol* **129**, 629-633 (2000).
- 183 Mitchell, P., Wang, J. J. & Hourihan, F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* **117**, 1319-1324 (1999).
- 184 Astrom, S. & Linden, C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in northern Sweden: I. Baseline report. *Acta Ophthalmol Scand* **85**, 828-831, doi:10.1111/j.1600-0420.2007.00992.x (2007).
- 185 Hirvela, H., Luukinen, H. & Laatikainen, L. Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population-based study. *Ophthalmology* **102**, 108-117 (1995).
- 186 Arvind, H. *et al.* Pseudoexfoliation in South India. *Br J Ophthalmol* **87**,

- 1321-1323 (2003).
- 187 Arnarsson, A., Damji, K. F., Sverrisson, T., Sasaki, H. & Jonasson, F. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmol Scand* **85**, 822-827, doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01051.x (2007).
- 188 Krishnadas, R. *et al.* Pseudoexfoliation in a rural population of southern India: the Aravind Comprehensive Eye Survey. *Am J Ophthalmol* **135**, 830-837 (2003).
- 189 Thomas, R., Nirmalan, P. K. & Krishnaiah, S. Pseudoexfoliation in southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**, 1170-1176, doi:10.1167/iovs.04-1062 (2005).
- 190 Ringvold, A. *et al.* The middle-Norway eye-screening study. II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **69**, 273-280 (1991).
- 191 Topouzis, F. *et al.* Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol* **152**, 219-228 e211, doi:10.1016/j.ajo.2011.01.032 (2011).
- 192 Gordon, M. O. *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **120**, 714-720; discussion 829-730 (2002).
- 193 Kuzin, A. A., Varma, R., Reddy, H. S., Torres, M. & Azen, S. P. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* **117**, 1713-1719, doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.035 (2010).
- 194 Xu, L., Wang, Y., Wang, S., Wang, Y. & Jonas, J. B. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* **114**, 216-220, doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.050 (2007).
- 195 Grodum, K., Heijl, A. & Bengtsson, B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* **79**, 560-566 (2001).
- 196 Wong, T. Y., Klein, B. E., Klein, R., Knudtson, M. & Lee, K. E. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* **110**, 211-217 (2003).
- 197 Perera, S. A. *et al.* Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol* **128**, 900-905, doi:10.1001/archophthalmol.2010.125 (2010).
- 198 Phelps, C. D. Effect of myopia on prognosis in treated primary open-angle

- glaucoma. *Am J Ophthalmol* **93**, 622-628 (1982).
- 199 Chihara, E. *et al.* Severe myopia as a risk factor for progressive visual field loss in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* **211**, 66-71 (1997).
- 200 Perdicchi, A. *et al.* Visual field damage and progression in glaucomatous myopic eyes. *Eur J Ophthalmol* **17**, 534-537 (2007).
- 201 Lee, Y. A., Shih, Y. F., Lin, L. L., Huang, J. Y. & Wang, T. H. Association between high myopia and progression of visual field loss in primary open-angle glaucoma. *J Formos Med Assoc* **107**, 952-957, doi:10.1016/s0929-6646(09)60019-x (2008).
- 202 Doshi, A., Kreidl, K. O., Lombardi, L., Sakamoto, D. K. & Singh, K. Nonprogressive glaucomatous cupping and visual field abnormalities in young Chinese males. *Ophthalmology* **114**, 472-479, doi:10.1016/j.opht.2006.07.036 (2007).
- 203 Sohn, S. W., Song, J. S. & Kee, C. Influence of the extent of myopia on the progression of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* **149**, 831-838, doi:10.1016/j.ajo.2009.12.033 (2010).
- 204 Araie, M. *et al.* Risk factors for progression of normal-tension glaucoma under beta-blocker monotherapy. *Acta Ophthalmol* **90**, e337-343, doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02425.x (2012).
- 205 Lee, J. Y., Sung, K. R., Han, S. & Na, J. H. Effect of myopia on the progression of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **56**, 1775-1781, doi:10.1167/iovs.14-16002 (2015).
- 206 Hulsman, C. A., Vingerling, J. R., Hofman, A., Witteman, J. C. & de Jong, P. T. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* **125**, 805-812, doi:10.1001/archopht.125.6.805 (2007).
- 207 Bonomi, L. *et al.* Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* **107**, 1287-1293 (2000).
- 208 Tielsch, J. M., Katz, J., Sommer, A., Quigley, H. A. & Javitt, J. C. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* **113**, 216-221 (1995).
- 209 Memarzadeh, F., Ying-Lai, M., Chung, J., Azen, S. P. & Varma, R. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**, 2872-2877, doi:10.1167/iovs.08-2956 (2010).

- 210 Zheng, Y. *et al.* Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**, 3399-3404, doi:10.1167/iovs.09-4867 (2010).
- 211 Topouzis, F. *et al.* Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* **155**, 843-851, doi:10.1016/j.ajo.2012.12.007 (2013).
- 212 Grieshaber, M. C., Mozaffarieh, M. & Flammer, J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol* **52 Suppl 2**, S144-154, doi:10.1016/j.survophthal.2007.08.010 (2007).
- 213 Topouzis, F. & Founti, P. Weighing in ocular perfusion pressure in managing glaucoma. *Open Ophthalmol J* **3**, 43-45, doi:10.2174/1874364100903020043 (2009).
- 214 Caprioli, J. & Coleman, A. L. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* **149**, 704-712, doi:10.1016/j.ajo.2010.01.018 (2010).
- 215 Khawaja, A. P., Crabb, D. P. & Jansonius, N. M. The role of ocular perfusion pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**, 4619-4620, doi:10.1167/iovs.13-12487 (2013).
- 216 Hollands, H. *et al.* Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* **309**, 2035-2042, doi:10.1001/jama.2013.5099 (2013).
- 217 Healey, P. R., Mitchell, P., Smith, W. & Wang, J. J. Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology* **105**, 216-223 (1998).
- 218 Bengtsson, B., Leske, M. C., Yang, Z. & Heijl, A. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* **115**, 2044-2048, doi:10.1016/j.ophtha.2008.05.031 (2008).
- 219 Ernest, P. J. *et al.* An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology* **120**, 512-519, doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.005 (2013).
- 220 Jonas, J. B., Nguyen, X. N., Gusek, G. C. & Naumann, G. O. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **30**, 908-918 (1989).

- 221 Jonas, J. B. & Xu, L. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* **115**, 501-505 (1993).
- 222 Jonas, J. B. & Budde, W. M. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* **19**, 1-40 (2000).
- 223 Uchida, H., Ugurlu, S. & Caprioli, J. Increasing peripapillary atrophy is associated with progressive glaucoma. *Ophthalmology* **105**, 1541-1545, doi:10.1016/s0161-6420(98)98044-7 (1998).
- 224 Fogagnolo, P., Orzalesi, N., Ferreras, A. & Rossetti, L. The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**, 2209-2215, doi:10.1167/iovs.08-2889 (2009).
- 225 Anderson, D. & Patella, V. *Automated Static Perimetry 2nd edition*. (Mosby, 1999).
- 226 Mosaed, S., Liu, J. H. & Weinreb, R. N. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* **139**, 320-324, doi:10.1016/j.ajo.2004.09.062 (2005).
- 227 Quaranta, L. *et al.* Untreated 24-h intraocular pressures measured with Goldmann applanation tonometry vs nighttime supine pressures with Perkins applanation tonometry. *Eye (Lond)* **24**, 1252-1258, doi:10.1038/eye.2009.300 (2010).
- 228 Liu, J. H. *et al.* Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in young adults with moderate to severe myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**, 2351-2355 (2002).
- 229 Loewen, N. A., Liu, J. H. & Weinreb, R. N. Increased 24-hour variation of human intraocular pressure with short axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**, 933-937, doi:10.1167/iovs.09-4218 (2010).
- 230 Doughty, M. J. & Zaman, M. L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* **44**, 367-408 (2000).
- 231 Copt, R. P., Thomas, R. & Mermoud, A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* **117**, 14-16 (1999).
- 232 Konstas, A. G., Mantziris, D. A. & Stewart, W. C. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch*

- Ophthalmol* **115**, 182-185 (1997).
- 233 Altintas, O., Yuksel, N., Karabas, V. L. & Qaglar, Y. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol* **14**, 495-500 (2004).
- 234 Williams, B. I., Peart, W. S. & Letley, E. Abnormal intraocular pressure control in systemic hypertension and diabetic mellitus. *Br J Ophthalmol* **64**, 845-851 (1980).
- 235 Toris, C. B., Yablonski, M. E., Wang, Y. L. & Camras, C. B. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol* **127**, 407-412 (1999).
- 236 Kerr, N. M. & Danesh-Meyer, H. V. Understanding the mechanism of the water drinking test: the role of fluid challenge volume in patients with medically controlled primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* **38**, 4-9, doi:10.1111/j.1442-9071.2009.02183.x (2010).
- 237 Blondeau, P., Tetrault, J. P. & Papamarkakis, C. Diurnal variation of episcleral venous pressure in healthy patients: a pilot study. *J Glaucoma* **10**, 18-24 (2001).
- 238 Sultan, M. & Blondeau, P. Episcleral venous pressure in younger and older subjects in the sitting and supine positions. *J Glaucoma* **12**, 370-373 (2003).
- 239 Kawase, K., Tomidokoro, A., Araie, M., Iwase, A. & Yamamoto, T. Ocular and systemic factors related to intraocular pressure in Japanese adults: the Tajimi study. *Br J Ophthalmol* **92**, 1175-1179, doi:10.1136/bjo.2007.128819 (2008).
- 240 Tomoyose, E. *et al.* Intraocular pressure and related systemic and ocular biometric factors in a population-based study in Japan: the Kumejima study. *Am J Ophthalmol* **150**, 279-286, doi:10.1016/j.ajo.2010.03.009 (2010).
- 241 Mori, K., Ando, F., Nomura, H., Sato, Y. & Shimokata, H. Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *Int J Epidemiol* **29**, 661-666 (2000).
- 242 Lima, V. C., Prata, T. S., Lobo, R. A. & Paranhos, A., Jr. Correlation between water-drinking test outcomes and body mass index in primary open-angle glaucoma patients under clinical treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* **24**, 513-516, doi:10.1089/jop.2007.0127 (2008).
- 243 Anderson, D. R., Drance, S. M. & Schulzer, M. Natural history of

- normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* **108**, 247-253 (2001).
- 244 Suzuki, Y., Araie, M. & Ohashi, Y. Sectorization of the central 30 degrees visual field in glaucoma. *Ophthalmology* **100**, 69-75 (1993).
- 245 Sumi, I., Shirato, S., Matsumoto, S. & Araie, M. The relationship between visual disability and visual field in patients with glaucoma. *Ophthalmology* **110**, 332-339, doi:10.1016/s0161-6420(02)01742-6 (2003).
- 246 Hart, W. M., Jr. & Becker, B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* **89**, 268-279 (1982).
- 247 Phelps, C. D., Hayreh, S.S., Montague, P.R. . Visual field in low-tension glaucoma, primary open-angle glaucoma, and anterior ischemic optic neuropathy. . *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* **35**, 113 (1983).
- 248 Mayama, C. *et al.* Myopia and advanced-stage open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **109**, 2072-2077 (2002).
- 249 Weber, J., Schultze, T. & Ulrich, H. The visual field in advanced glaucoma. *Int Ophthalmol* **13**, 47-50 (1989).
- 250 Kawano, J. *et al.* Correlation between hemifield visual field damage and corresponding parapapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* **142**, 40-45, doi:10.1016/j.ajo.2006.01.087 (2006).
- 251 Cnaan, A., Laird, N. M. & Slasor, P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med* **16**, 2349-2380 (1997).
- 252 Tomita, G., Araie, M., Kitazawa, Y. & Tsukahara, S. A three-year prospective, randomized and open comparison between latanoprost and timolol in Japanese normal-tension glaucoma patients. *Eye (Lond)* **18**, 984-989, doi:10.1038/sj.eye.6701373 (2004).
- 253 Araie, M., Shirato, S., Yamazaki, Y., Kitazawa, Y. & Ohashi, Y. Clinical efficacy of topical nipradilol and timolol on visual field performance in normal-tension glaucoma: a multicenter, randomized, double-masked comparative study. *Jpn J Ophthalmol* **52**, 255-264, doi:10.1007/s10384-008-0540-z (2008).
- 254 Mitchell, P., Hourihan, F., Sandbach, J. & Wang, J. J. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **106**, 2010-2015 (1999).
- 255 Shen, L. *et al.* The Association of Refractive Error with Glaucoma in a Multiethnic Population. *Ophthalmology* **123**, 92-101, doi:10.1016/j.optha.2015.07.002 (2016).

- 256 Marcus, M. W., de Vries, M. M., Junoy Montolio, F. G. & Jansonius, N. M. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **118**, 1989-1994 e1982, doi:10.1016/j.ophtha.2011.03.012 (2011).
- 257 Oku, Y. *et al.* Long axial length as risk factor for normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **247**, 781-787, doi:10.1007/s00417-009-1045-2 (2009).
- 258 Hsu, C. H., Chen, R. I. & Lin, S. C. Myopia and glaucoma: sorting out the difference. *Curr Opin Ophthalmol* **26**, 90-95, doi:10.1097/icu.0000000000000124 (2015).
- 259 Araie, M., Arai, M., Koseki, N. & Suzuki, Y. Influence of myopic refraction on visual field defects in normal tension and primary open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* **39**, 60-64 (1995).
- 260 Araie, M. Pattern of visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* **6**, 36-45 (1995).
- 261 Sawada, A., Tomidokoro, A., Araie, M., Iwase, A. & Yamamoto, T. Refractive errors in an elderly Japanese population: the Tajimi study. *Ophthalmology* **115**, 363-370.e363, doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.075 (2008).
- 262 Suh, M. H. & Park, K. H. Period prevalence and incidence of optic disc haemorrhage in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* **39**, 513-519, doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02482.x (2011).
- 263 Kitazawa, Y., Shirato, S. & Yamamoto, T. Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* **93**, 853-857 (1986).
- 264 Ishida, K., Yamamoto, T., Sugiyama, K. & Kitazawa, Y. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* **129**, 707-714 (2000).
- 265 Suh, M. H. & Park, K. H. Pathogenesis and clinical implications of optic disk hemorrhage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* **59**, 19-29, doi:10.1016/j.survophthal.2013.03.005 (2014).
- 266 Uhler, T. A. & Piltz-Seymour, J. Optic disc hemorrhages in glaucoma and ocular hypertension: implications and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol* **19**, 89-94, doi:10.1097/ICU.0b013e3282f3e6bc (2008).
- 267 Stewart, W. C. *et al.* Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* **130**, 274-279

- (2000).
- 268 Leidl, M. C., Choi, C. J., Syed, Z. A. & Melki, S. A. Intraocular pressure fluctuation and glaucoma progression: what do we know? *Br J Ophthalmol* **98**, 1315-1319, doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303980 (2014).
- 269 Jonas, J. B. *et al.* Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**, 1269-1274, doi:10.1167/iovs.04-0265 (2005).
- 270 Kim, J. W. & Chen, P. P. Central corneal pachymetry and visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **111**, 2126-2132, doi:10.1016/j.ophtha.2004.04.029 (2004).
- 271 Chauhan, B. C., Hutchison, D. M., LeBlanc, R. P., Artes, P. H. & Nicolela, M. T. Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma. *Br J Ophthalmol* **89**, 1008-1012, doi:10.1136/bjo.2004.062927 (2005).
- 272 Park, H. Y., Lee, K. & Park, C. K. Optic disc torsion direction predicts the location of glaucomatous damage in normal-tension glaucoma patients with myopia. *Ophthalmology* **119**, 1844-1851, doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.006 (2012).