

正常眼圧緑内障の視野障害進行と臨床因子の検討

田中 千鶴¹⁾, 山崎 芳夫¹⁾, 横山 英世²⁾

¹⁾ 日本大学医学部眼科学教室, ²⁾ 日本大学医学部公衆衛生学教室

要 約

目的：正常眼圧緑内障(NTG)の視野障害進行の有無に関連する臨床因子について検討した。

対象と方法：対象は、初診時視野変化が Aulhorn 分類 2~4 期、かつ mean deviation (MD) 値 ≥ -10 dB 以上の視野変化を示し、かつ 5 年間以上経過観察を行った 48 例 48 眼を対象とした。視野障害進行の判定は、Humphrey Field Analyzer STATPAC 2 Glaucoma Change Probability Analysis で、定義① 有意の悪化点が 5 個以上再現性をもって出現した時点、定義② が 2.5% 以下の危険率で 1 回、または 5% 以下の危険率で 2 回続けて低下した時点とし、視野障害進行の有無と各臨床因子との関係について多重 logistic 回帰分析を用いて検討した。

結果：定義①では 48 眼中 18 眼に視野進行があり、定義②では 48 眼中 21 眼に視野進行があった。視野障害進行の有無と各臨床因子の関係では、いずれの因子

も両群間に有意差はなかった。視野障害進行の有無と各臨床因子の多重 logistic 回帰モデル分析では、定義①では網膜中心動脈の最低血流速度(+1 cm/sec に対するオッズ比=0.2215; 95% 信頼区間: 0.0530~0.9253)、定義②では網膜中心動脈最低血流速度(+1 cm/sec に対するオッズ比=0.2099; 95% 信頼区間: 0.0506~0.8712)とコレステロール(+1 mg/dl に対するオッズ比=1.0332; 95% 信頼区間: 0.4096~2.6064)が有意な因子として選択された。

結論：NTG の視野障害進行には眼血流動態に関与することが推定された。(日眼会誌 104:590-595, 2000)

キーワード：正常眼圧緑内障, 視野障害進行, 多重 logistic 回帰分析, 臨床因子

Study on the Progression of Visual Field Defect and Clinical Factors in Normal-tension Glaucoma

Chizuru Tanaka¹⁾, Yoshio Yamazaki¹⁾ and Hideyo Yokoyama²⁾

¹⁾ Department of Ophthalmology Nihon University School of Medicine

²⁾ Department of Public Health, Nihon University School of Medicine

Abstract

Purpose : We investigated the relationship between the progression of visual field defect and clinical factors in patients with normal-tension glaucoma (NTG).

Subjects and Methods : Forty-eight eyes of 48 NTG patients undergoing more than 5-year follow-up were enrolled in this study. Their visual field defects ranged between Aulhorn's classification stage 2 and 4, and mean deviation (MD) more than -10 dB measured by Humphrey Field Analyzer (HFA). End points of this follow-up study were defined as follows : in HFA STATPAC 2 glaucoma change probability analysis, more than 5 points which significantly deteriorated at $p < 0.05$ were found at 2 consecutive examinations (Criterion 1) or a significant decrease in MD value at $p < 0.025$ was encountered at one examination or in MD value at $p < 0.05$ at consecutive examinations (Criterion 2).

Results : During the follow-up period, 18 eyes of 48 patients satisfied Criterion 1 and 21 eyes Criterion 2. There were no significant differences in clinical

factors between patients with progression and without progression. By multiple logistic regression analysis, minimum flow velocity of central retinal artery (CRA) showed significant relation (odds ratio for a 1 cm/sec rise=0.2215; 95% confidence interval: 0.0530~0.9253) to progression of visual field defect in Criterion 1, and minimum flow velocity of CRA (odds ratio for a 1 cm/sec rise=0.2099; 95% confidence interval: 0.0506~0.8712) and cholesterol (odds ratio for a 1 mg/dl rise=1.0332; 95% confidence interval: 0.4096~2.6064) showed significant relation in Criterion 2.

Conclusion : These results suggest that vascular risk factors of ocular blood flow may play a role in the progression of visual field defects in NTG patients. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 590-595, 2000)

Key words : Normal-tension glaucoma, Progression of visual field defect, Multiple logistic analysis, Clinical factors

別刷請求先：173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部眼科学教室 田中 千鶴
(平成 11 年 9 月 8 日受付, 平成 12 年 4 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Chizuru Tanaka, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received November 8, 1999 and accepted in revised form April 17, 2000)

I 緒 言

正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma, NTG)とは、眼圧が統計学的正常範囲にありながら原発開放隅角緑内障(primary open-angle glaucoma, POAG)と同様の視神経視野障害を示す疾患である¹⁾と定義されていることから、その成立機序および視神経障害進行に關与する因子については、従来から眼圧依存性因子と眼圧非依存性因子の存在が考えられている。眼圧非依存性因子としては、局所的には視神経乳頭内微小血管系の循環不全²⁾や近視性乳頭変化に伴う篩状板部の脆弱性³⁾、全身的には低血圧に伴う眼灌流圧の低下^{4)~6)}、血液の成分自体の変化、すなわち、血液粘稠度の異常⁷⁾や免疫異常の存在⁸⁾などが指摘されている。すでに、我々はNTGの視野障害重症度と眼圧を含む臨床因子の關連について重回帰分析を用いた検討を行い、視野障害重症度と有意に關連する因子として、眼圧日内変動幅や平均眼圧などの眼圧依存性因子、および超音波カラードップラ法により測定した眼動脈血流速度の末梢循環抵抗指数、収縮期最高血圧、屈折などの眼圧非依存性因子がともに重回帰モデルに取り込まれ、NTGの視野障害重症度には眼圧依存性因子と眼圧非依存性因子の両者が關与していることを報告⁹⁾した。

そこで今回、NTGの視野障害進行の有無と種々の臨床因子との關連を明らかにする目的で、特に眼圧非依存性因子として血液成分の変化も加えた多重logistic回帰分析による検討を行った。

II 対象および方法

1. 対 象

対象は、1992年1月から1993年12月までの2年間に、日本大学医学部附属板橋病院眼科を初診後、精査目的で入院しNTGと確定診断を受けた80例の中から、初診時視野変化がAulhorn分類Greve変法でStage 2~4期を示し、かつ、Humphrey field analyzer (Zeiss, 米国)による中心プログラム30-2(HFA 30-2)の検査結果においてcorrected pattern standard deviation(CPSD)値に拘らずmean deviation(MD)値 ≥ -10 dB以上の初期から中期の視野変化を示し、かつ、5年間以上経過観察を行った48例48眼を解析対象とした(表1)。対象眼は、すべて矯正視力0.8以上であり、内眼手術の既往のある症例、角膜混濁、白内障など中間透光体混濁によりHFA 30-2測定結果に影響を及ぼす症例、および糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、膠原病など重篤な全身合併症を有する症例は解析対象から除外した。NTGの定義は、①緑内障性視神経変化を有する、②緑内障性視野変化を有する、③正常開放隅角、④眼圧日内変動を含む未治療時の眼圧が常に21 mmHg以下、⑤大量出血、頭蓋内・副鼻腔疾患など視神経障害を来し得る疾患の既往もしくは存在がないこととした。

表1 解析対象の臨床背景(観察開始時)

	平均値 \pm 標準偏差	(レンジ)
年齢(歳)	60.2 \pm 10.7	(35~79)
屈折(D)	-1.4 \pm 3.5	(2.5~-14.0)
眼軸長(mm)	24.2 \pm 1.9	(22.1~29.7)
MD値(dB)	-4.29 \pm 3.57	(2.61~-9.98)
CPSD値(dB)	5.92 \pm 3.84	(0.65~15.70)

MD : mean deviation, CPSD : corrected pattern standard deviation

2. 方 法

当科初診後、患者から同意を得た上、精査目的で入院し、24時間眼圧日内変動、血液生化学検査(ヘマトクリット、血小板、コレステロール、総蛋白、IgG、IgA、IgM)、超音波Aモード装置(Echoscan US-2000, ニデック)による眼軸長測定、HFA 30-2による視野検査、既報⁹⁾¹⁰⁾に準じ超音波カラードップラ装置(SSA-160 A, 東芝)を用いた眼動脈および網膜中心動脈の血流速度測定(収縮期最高血流速度、拡張末期最低血流速度、末梢循環抵抗指数)、立体眼底カメラ(3-DX, ニデック)による視神経乳頭立体眼底写真撮影を行った。視神経乳頭形状の評価は、既報¹¹⁾に準じ、立体眼底写真をimage scanner(GT-6000, Epson)を用いて画像入力後、digital image processor(Micro Sparc, 富士通)を用い、陥凹面積/乳頭面積比(cup/disc area ratio, C/D \cdot A比)、および乳頭周囲網脈絡膜面積/乳頭面積比(peripapillary atrophy(PPA)/D \cdot A, PPA/D \cdot A比)を算出した。なお、初診時に眼圧下降剤点眼・内服を行っている症例は1か月間の休薬期間の後、入院精査を実施した。入院精査の後、当科緑内障外来において眼圧下降剤点眼治療のみ、また1例のみ無点眼で経過観察を行った。眼圧下降剤点眼の内訳は、 β 遮断剤単独20例、ジピペフリン単独2例、プロタグランジン製剤単独6例、 β 遮断剤+ジピペフリン併用4例、 β 遮断剤+プロタグランジン製剤併用11例、ジピペフリン+プロタグランジン製剤併用4例であり、観察期間中は点眼処方を変更せずに経過観察を行った。経過観察期間中、2か月間隔でGoldmann圧平眼圧計による眼圧検査を行い、視野不変例は全経過、視野進行例は進行時までの眼圧測定値から治療期間平均眼圧を求めた。また、6か月間隔でHFA 30-2による視野検査とミドリン[®]散瞳下での眼底検査を施行し、観察期間中の乳頭出血の有無について確認を行った。

視野障害進行の有無に関しては、精査入院中に2回施行したHFA 30-2の結果をベースラインとして、関根らの方法¹¹⁾に準じ、以下の2つの定義により判定を行った。

定義① : HFA STATPAC 2 Glaucoma Change Probability Analysis¹³⁾で有意の悪化点($p < 0.05$)が5個以上、再現性をもって連続した2回の測定において出現した場合

表 2 定義①による視野障害不変例と進行例の臨床因子の比較

	不変例	進行例	p 値
年齢(歳)	59.4±11.5	61.5±9.3	0.62
屈折(D)	-1.83±3.82	-0.63±0.21	0.30
眼軸長(mm)	24.2±2.1	24.1±1.5	0.73
日内変動最高眼圧(mmHg)	18.9±5.6	18.2±5.6	0.57
日内変動最低眼圧(mmHg)	10.9±1.6	10.3±2.5	0.42
日内変動眼圧変動幅(mmHg)	6.5±2.9	7.8±5.6	0.85
治療期間平均眼圧(mmHg)	14.4±1.5	14.4±2.2	0.77
ヘマトクリット(%)	40.1±4.7	41.1±3.1	0.69
血小板($\times 10^4/\mu\text{L}$)	24.0±5.7	22.4±4.6	0.26
コレステロール(mg/dL)	208±46	208±32	0.85
総蛋白(g/dL)	7.20±0.50	6.96±0.49	0.15
IgG(mg/dL)	1202±90	1268±230	0.54
IgA(mg/dL)	252±91	266±106	0.89
IgM(mg/dL)	125±56	97±44	0.08
観察開始時 MD 値(dB)	-4.67±3.64	-3.64±3.46	0.37
観察開始時 CPSD 値(dB)	5.77±3.79	6.17±4.03	0.72
観察終了時 MD 値(dB)	-6.01±4.50	-7.13±3.72	0.36
OA max(cm/s)	31.6±12.1	26.7±4.3	0.47
OA min(cm/s)	7.6±5.1	6.7±4.3	0.63
OA RI	0.77±0.09	0.76±0.07	0.69
CRA max(cm/s)	7.5±3.1	6.2±2.1	0.10
CRA min(cm/s)	1.8±0.9	1.5±0.7	0.30
CRA RI	0.76±0.10	0.76±0.10	0.77
乳頭出血(有:無)	9:21	5:13	0.87*
C/D・A 比	0.47±0.15	0.54±0.12	0.37
PPA/D・A 比	0.25±0.69	0.20±0.26	0.49

OA max: 眼動脈収縮期最高血流速度, OA min: 眼動脈拡張期最低血流速度, OA RI: 眼動脈抹消血管抵抗指数, CRA max: 網膜中心動脈収縮期最高血流速度, CRA min: 網膜中心動脈拡張期最低血流速度, CRA RI: 網膜中心動脈末梢血管抵抗指数, p value: Mann-Whitney U-test, *: Chi square test

合を視野進行とする。

定義②: MD 値が 2.5% 以下の危険率で 1 回低下した時点, ないしは 5% 以下の危険率で 2 回連続して低下した場合を視野進行とする。

なお, HFA 30-2 による視野検査結果は, 固視不良, 疑陽性, 疑陰性のいずれも 20% 未満を採用し, 再現性不良の場合は再検査を実施した。どのような臨床因子が NTG の視野障害進行に対し影響しているかを検討する目的で, 精査入院時を観察開始時とし, 表 1 にあげた年齢, 眼局所因子(屈折, 眼軸長), 眼圧因子(24 時間眼圧日内変動最高眼圧・最低眼圧・眼圧変動幅, 治療期間平均眼圧), 視野因子(観察開始時 MD 値・CPSD 値, 観察終了時 MD 値), 眼血流因子(眼動脈最高・最低血流速度および末梢血管抵抗指数, 網膜中心動脈最高・最低血流速度および末梢血管抵抗指数), 視神経乳頭形状(乳頭出血の有無, C/D・A 比, PPA/D・A 比), 血液生化学検査(観察開始時ヘマトクリット, 血小板, コレステロール, 総蛋白, IgG, IgA, IgM) について検討した。

解析方法は視野障害進行の有無を目的変数とし, 臨床因子を説明変数とし, 多重 logistic 回帰分析を用いて検討した。説明変数の選択においては, 多重共線性の影響を

除外するため, すべての臨床因子について, 各因子間の単相関を求め, Spearman 順位相関係数が危険率 5% 未満の有意な相関を持つ因子は除外し, かつ, 因子の選択においては眼圧非依存性因子を優先した。

III 結 果

1. 視野障害進行

定義①では 48 眼中 18 眼に視野進行(平均生存期間±標準偏差, 30±12 か月)があり, 30 眼は不変(63±15 か月)であった。定義②では 48 眼中 21 眼に視野進行(生存期間 34±15 か月)があり, 27 眼は不変(63±14 か月)であった。定義①による視野進行例の点眼治療内容は β 遮断剤単独 7 例, プロタグランジン製剤単独 1 例, β 遮断剤+ジピペフリン併用 3 例, β 遮断剤+プロタグランジン製剤併用 6 例, ジピペフリン+プロタグランジン製剤併用 1 例であり, 定義②による視野進行例の点眼治療内容は, β 遮断剤単独 8 例, ジピペフリン単独 2 例, プロタグランジン製剤単独 1 例, β 遮断剤+ジピペフリン併用 2 例, β 遮断剤+プロタグランジン製剤併用 7 例, ジピペフリン+プロタグランジン製剤併用 1 例であり, 定義①($\chi^2=6.99, p=0.321$), 定義②($\chi^2=7.65, p=0.265$)とも

表 3 定義 ② による視野障害不変例と進行例の臨床因子の比較

	不変例	進行例	p 値
年齢(歳)	59.7±12.0	60.9±9.0	0.99
屈折(D)	-1.77±3.79	-0.87±3.00	0.33
眼軸長(mm)	24.1±2.1	24.1±1.6	0.47
日内変動最高眼圧(mmHg)	19.0±6.0	18.1±5.0	0.72
日内変動最低眼圧(mmHg)	10.6±1.7	10.8±2.4	0.60
日内変動眼圧変動幅(mmHg)	6.8±3.4	7.2±5.0	0.86
治療期間平均眼圧(mmHg)	14.4±1.3	14.4±2.3	0.81
ヘマトクリット(%)	39.4±4.6	41.7±3.3	0.15
血小板(×10 ⁴ /μL)	24.3±6.0	22.4±4.3	0.37
コレステロール(mg/dL)	200±41	217±39	0.13
総蛋白(g/dL)	7.16±0.55	7.03±0.45	0.44
IgG(mg/dL)	1,215±262	1,241±269	0.62
IgA(mg/dL)	246±77	270±115	0.88
IgM(mg/dL)	125±50	102±54	0.10
観察開始時 MD 値(dB)	-5.17±3.54	-3.15±3.36	0.06
観察開始時 CPSD 値(dB)	5.93±3.87	5.90±3.90	0.98
観察終了時 MD 値(dB)	-6.01±4.87	-6.85±3.28	0.42
OA max(cm/s)	32.5±11.1	27.4±14.8	0.22
OA min(cm/s)	7.9±5.1	6.5±4.3	0.33
OA RI	0.77±0.09	0.76±0.06	0.69
CRA max(cm/s)	7.3±3.3	6.7±2.1	0.67
CRA min(cm/s)	1.8±0.9	1.5±0.7	0.26
CRA RI	0.75±0.11	0.78±0.09	0.61
乳頭出血(有:無)	6:21	8:13	0.23*
C/D・A 比	0.49±0.16	0.51±0.10	0.99
PPA/D・A 比	0.24±0.67	0.24±0.27	0.19

表 4 定義 ① での視野障害進行と有意に相関する臨床因子

共変量	β	SE	odds 比	95% 信頼区間	p 値
CRA min (+ 1cm/sec に対し)	-1.5074	0.7295	0.2215	0.0530~0.9253	0.0388

SE: 標準偏差

表 5 定義 ② での視野障害進行と有意に相関する臨床因子

共変量	β	SE	odds 比	95% 信頼区間	p 値
コレステロール (+ 1mg/dl に対し)	0.0327	0.0152	1.0332	0.4096~2.6064	0.0312
CRA min (+ 1cm/sec に対し)	-1.5613	0.7262	0.2099	0.0506~0.8712	0.0316

に視野進行例と不変例との間に, 点眼治療内容に有意差はなかった。

2. 臨床因子と視野障害進行の有無との関係

定義 ① と ② に基づく分類による視野進行群, 不変群の開始時年齢, 屈折, 眼軸長, 24 時間眼圧日内変動最高眼圧・最低眼圧・眼圧変動幅, 治療期間平均眼圧, ヘマトクリット, 血小板, コレステロール, 総蛋白, IgG, IgA, IgM, 観察開始時の MD 値および CPSD 値, 眼動脈および網膜中心動脈血流速度, C/D・A 比, PPA/D・A 比のいずれの因子も両群間に統計学的な有意差はなかった(Mann-Whitney U-test, US) (表 2, 3)。

3. 臨床因子と視野障害進行の有無の多重 logistic 回

帰分析

本研究で用いた臨床因子は因子間の多重共線性が強い
ため, すべての臨床因子間の相関を検討し, 相互作用がないヘマトクリット, コレステロール, 眼動脈および網膜中心動脈の最低血流速度, 治療期間平均眼圧の 5 つの因子が説明変数として選択され, 定義 ① および ② に基づく視野障害進行に対する関与を多重 logistic 回帰分析を用いて検討した。定義 ① では, 網膜中心動脈の拡張末期最低血流速度が視野進行に有意に負の関与(odd 比 = 0.2215 網膜中心動脈の拡張末期最低血流速度 + 1 cm/sec に対して; 95% 信頼区間: 0.0530~0.9253)を示し, 定義 ② では, コレステロールが有意に正の関与(odd 比

=1.0332 コレステロール+1 mg/dl に対し; 95% 信頼区間: 0.4096~2.6064), 網膜中心動脈の拡張末期最低血流速度が有意に負の関与 (odd 比=0.2099 網膜中心動脈の拡張末期最低血流速度+1 cm/sec に対して; 95% 信頼区間: 0.0506~0.8712) を示した(表 4, 5).

IV 考 按

NTG と全身的な臨床因子との関係についての報告は多数なされている^{4)~8)}が, NTG の視野障害進行の有無と全身的な臨床因子との関係については未だ明らかにされていない. 今回の検討で, NTG 48 例の視野障害進行の有無と各臨床因子の関係では, 定義①および②のいずれの分類においても, 視野進行群, 非進行群の間に, 個々の臨床因子については統計学的有意差はなかった. 多重 logistic 回帰分析を用いた検討では, 定義①では網膜中心動脈拡張末期最低血流速度, 定義②では網膜中心動脈拡張末期最低血流速度とコレステロールが選択された. 定義①においても, コレステロールは統計学的に有意ではないが($p=0.092$), 比較的強い関与があり, このことは, 2つの定義による解析の結果は矛盾していないと考えられる. すでに, 我々は超音波カラードププラ法を用いた眼窩内微小血管の循環動態の解析から, NTG の視野障害と眼動脈の末梢血管抵抗が有意に相関する¹⁰⁾ことを報告し, さらに, NTG の視野障害進行例と不変例との比較では, 進行例は不変例と比較し網膜中心動脈と短後毛様動脈の拡張期最低血流速度は有意に低く, また, 末梢血管抵抗指数は有意に高いことを報告²⁾した. 今回の結果においても, 網膜中心動脈拡張末期最低血流速度が視野進行に有意な負の因子として取り込まれたことは, 眼窩内微小循環障害が視野障害進行に関与することを推定している. 一方, コレステロールは血液粘稠度および心血管系に異常を起し得る因子の一つとして考えられている. 血液粘稠度は, 血液の流れやすさに関する指標で, 循環障害を惹き起こす因子と考えられており, Klaver ら⁷⁾は正常者と比較し, NTG では血液粘稠度が有意に高いことを報告している. すでに, 我々は POAG 群, NTG 群を一つの clinical entity とみなし, 血液粘稠度の異常の有無で分類すると, 血液粘稠度正常群では最高眼圧と視神経障害に有意な相関関係があるのに対し, 血液粘稠度異常群では眼圧と視神経障害との間に相関関係はなく, 緑内障性視神経障害において血液粘稠度の変化が何らかの影響を及ぼしていることを明らかにしている¹⁴⁾. また, コレステロール値の異常は血管の硬化および高血圧をも惹き起こし, 循環障害の一因となっている. Winder ら¹⁵⁾は NTG では POAG や正常者に比べ有意にコレステロール値が高いことを報告している. 今回の検討では, 糖尿病, 高血圧などの重篤な全身合併症を有する症例を除外したにも拘わらず, NTG の視野障害進行に対し網膜中心動脈拡張末期最低血流速度が負の関与, コレステロールが正の関与

を示した結果は, NTG の視野障害進行に対し, 眼窩内微小循環の血行動態の変化が何らかの影響を及ぼしていることを推定している. さらに近年, NTG と免疫疾患との関連性について, Cartwright ら⁸⁾は高眼圧症の患者と比較して NTG が免疫疾患の有病率が高いことを報告し, 生産された免疫複合体による血管攣縮や血液粘稠度の異常が視神経障害を起こす原因であろうと推論している. 本研究において, NTG の原因と考えられている 18 項目の臨床因子を選択したが, すべての臨床因子間の相関関係を検討した結果, 相互作用がないものはヘマトクリット, コレステロール, 眼動脈および網膜中心動脈の拡張末期最低血流速度, 観察期間中の平均眼圧の 5 項目のみであり, 換言すれば, 眼内および眼外の臨床因子の多くは相互作用を持って連動していると考えられた. 今回の解析対象は 1 例を除き, すべての症例が眼圧下降剤点眼治療を受けているため, その影響が観察期間中の眼圧動態に加味されている可能性がある. しかしながら, 視野進行群と不変群の間で 18 項目の臨床因子に有意差がないにも拘わらず, 循環因子のみが視野障害進行因子として取り込まれ, 眼圧因子は取り込まれなかった. この結果は, 眼圧下降剤点眼治療下における NTG の視野障害進行例に関して, 循環因子の影響がより強いことを推定するものと考えられる. 今後, さらに検討を行い, NTG の視神経障害の発症機序が解明されることが期待される.

稿を終えるに当たり, ご校閲いただいた日本大学医学部眼科学教室澤 充教授に深謝いたします.

文 献

- 1) **Levene RZ**: Low tension glaucoma: A critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24: 621—664, 1980.
- 2) **Yamazaki Y, Drance SM**: The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 124: 287—295, 1997.
- 3) **Perkins ES, Phelps CD**: Open angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma, and refraction. *Arch Ophthalmol* 100: 1464—1467, 1982.
- 4) **Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW, Feldman F**: Studies of factors involved in the production of low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 89: 457—465, 1973.
- 5) **Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WLM**: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 117: 603—624, 1994.
- 6) **Goldberg I, Hollands FC, Kass MA, Becker B**: Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 65: 56—62, 1981.
- 7) **Klaver JHJ, Greve EL, Goslinga H, Geijssen HC**: Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 69: 765—

- 770, 1985.
- 8) **Cartwright MJ, Grajewski AL, Friedberg ML, Anderson DR, Richards DW**: Immune related disease and normal-tension glaucoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 110: 500—502, 1992.
 - 9) **山崎芳夫, 宮本 智, 早水扶公子, 中神尚子, 小出千鶴**: 正常眼圧緑内障における視野変化と臨床因子の関係. *日眼会誌* 99: 1017—1021, 1995.
 - 10) **Yamazaki Y, Hayamizu F**: Comparison of flow velocity of ophthalmic artery between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 79: 732—734, 1995.
 - 11) **Yamazaki Y, Hayamizu F, Miyamoto S, Nakagami T, Tanaka C, Inui S**: Optic disc findings in normal tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 41: 260—267, 1997.
 - 12) **関根麻紀, 新家 真, 鈴木康之, 小関信之**: 正常眼圧緑内障の視野障害進行に関する要因の多変量解析型生命表による検討. *日眼会誌* 98: 369—373, 1994.
 - 13) **Heijl A, Lindgren G, Lindgren A, Olsson J, Asman P, Myers S, et al**: Extended empirical statistical package for evaluation of single and multiple fields in glaucoma: Statpac 2. In: Mills RP, et al, (Eds): *Perimetry update 1990/1991*. Kugler & Ghedini, Amsterdam, 303—315, 1991.
 - 14) **小出千鶴, 高橋扶公子, 山崎芳夫**: 緑内障患者における全身的背景因子の検討. *眼臨* 87: 810—813, 1993.
 - 15) **Winder AF**: Circulating lipoprotein and blood glucose levels in association with low-tension and chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 61: 641—645, 1977.