

正常眼圧緑内障の眼圧日内変動

狩野 廉, 桑山 泰明

大阪厚生年金病院眼科

要 約

目 的：眼圧日内変動測定は正常眼圧緑内障(NTG)の病態把握のために重要である。我々は自己測定眼圧計で測定した NTG 患者の眼圧日内変動について解析した。

対象・方法：1994～2002 年に大阪厚生年金病院眼科で NTG と診断され、眼圧日内変動を測定した 159 例 318 眼を対象とした。眼圧測定は開発中の自己測定非接触式空気眼圧計(Hometonometer)を用い、自宅で 3 時間おきに 1 日計 8 回測定した。

結 果：最高眼圧は 16.8 ± 2.0 (平均値 \pm 標準偏差) mmHg, 最低眼圧は 12.8 ± 1.7 mmHg, 眼圧変動幅は 4.0 ± 1.3 mmHg であった。最高眼圧となる時刻は 12 時(24.3%), 9 時(21.4%), 6 時(17.4%)の順に多かった。

診療時間帯の 9～18 時にピークとなるものは 69.2% であった。最低眼圧となる時刻は 0 時(34.1%), 3 時(22.8%), 21 時(17.8%)の順に多かった。

結 論：NTG 患者の 3 割は診療時間外に最高眼圧となり、眼圧日内変動を把握するためには、早朝の眼圧を測定することが重要である。個々人に合ったオーダーメイドの緑内障治療を目指すために、貸し出し可能で、安全に自己眼圧測定ができる機器の市販化が望まれる。(日眼会誌 107 : 375-379, 2003)

キーワード：正常眼圧緑内障, 眼圧, 日内変動, 自己測定眼圧計, 空気眼圧計

Diurnal Variation of Intraocular Pressure in Normal-tension Glaucoma

Kiyoshi Kano and Yasuaki Kuwayama

Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital

Abstract

Purpose : Measurement of diurnal variation of intraocular pressure(IOP) is important for precise diagnosis of normal-tension glaucoma(NTG). We studied diurnal variation of IOP of NTG using a self-measuring tonometer.

Methods : A total of 159 patients(318 eyes) who were diagnosed as having NTG in Osaka Koseinenkin Hospital between 1994 and 2002 measured their own diurnal variation of IOP at home every 3 hours (8 times a day) using a prototype self-measuring non-contact air-puff tonometer(Hometonometer).

Results : The maximum IOP, the minimum IOP, and the range of diurnal variation of IOP were 16.8 ± 2.0 mmHg (mean \pm standard deviation), 12.8 ± 1.7 mmHg, and 4.0 ± 1.3 mmHg, respectively. Maximum IOP occurred most frequently at noon (24.3%), 9 : 00 am (21.4%), and 6 : 00 am (17.4%). In 69.2% of eyes, maximum IOP was found during outpatient clinic hours (9 : 00 am to 6 : 00 pm). Minimum IOP

occurred most frequently at midnight (34.1%), 3 : 00 am (22.8%), and 9 : 00 pm (17.8%).

Conclusions : Approximately 30% of NTG patients have maximum IOP outside of outpatient clinic hours, and therefore measuring IOP in the early morning is important for determining the precise diurnal variation of their IOP. We hope that a safe self-measuring tonometer with which patients can measure their own IOP will be come commercially available soon, so that we can provide them with more individualized glaucoma treatment using the appropriate combination of medicines.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 375-379, 2003)

Key words : Normal-tension glaucoma, Intraocular pressure, Diurnal variation, Self-measuring tonometer, Air-puff tonometer

別刷請求先：553-0003 大阪市福島区福島 4-2-78 大阪厚生年金病院眼科 狩野 廉
(平成 14 年 9 月 19 日受付, 平成 14 年 12 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to : Kiyoshi Kano, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital. 4-2-78 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553-0003, Japan

(Received September 19, 2002 and accepted in revised form December 24, 2002)

I 緒 言

正常眼圧緑内障 (NTG) における視神経障害は、眼圧、視神経乳頭部循環、視神経乳頭部構築異常など、多因子が複合して生じると考えられているが、その中でも特に眼圧因子が重要であることは疑う余地がない^{1)~3)}。しかしながら、眼圧は常に一定の値を示すわけではなく、脈波のような周期の短い変動から、日内変動、日日変動、季節変動などのより周期の大きな変動まで、様々に変動することが知られている^{4)~6)}。中でも日内変動については、昼間高く、夜間に下降することが、古く 20 世紀初頭にはすでに指摘されていた⁷⁾。診察時の眼圧というのは、刻一刻と変化している眼圧のごく一断面をみているに過ぎない。

眼圧日内変動に関しては、これまで正常人、高眼圧症、原発開放隅角緑内障、NTG について報告^{8)~14)}されているが、深夜を含めた 24 時間測定している報告のほとんどは入院による測定であり、患者の生活パターンを乱すことにより、本来の眼圧変動パターンからずれている可能性は否定できない^{8)~12)}。逆に入院を伴わないものでは、深夜から早朝の眼圧測定が省かれている¹³⁾¹⁴⁾。

NTG では、眼圧レベルの高い原発開放隅角緑内障に比べて眼圧日内変動の持つ意味がより大きい。一日のうちいつ最高眼圧、最低眼圧を示すのか、一日の変動幅はどの程度あるのか、などを調べ、眼圧因子がどのように視神経障害に関与しているかを正しく把握することにより、緑内障の病態把握、治療方針の決定や治療効果判定はより正確になると考えられる。

我々は持ち運び可能な空気眼圧計を開発し、緑内障患者に自宅に持ち帰ってもらい、深夜を含めて眼圧日内変動測定を行ってきた。今回、NTG 患者の無治療時眼圧日内変動について解析したので報告する。

II 対象・方法

対象は、1994 年 7 月から 2002 年 5 月までに大阪厚生年金病院眼科を受診し、NTG の診断のもとに無治療時の眼圧日内変動測定を行った症例のうち、測定値に欠損なく、正しく測定できたと考えられた 159 例 318 眼である。男性 86 例、女性 73 例、年齢は 50.8 ± 10.3 (平均値 \pm 標準偏差) 歳 (21~74 歳) であった。当院で Humphrey 視野検査プログラム C 30-2 を施行した 157 例 314 眼のうち、mean deviation (MD) 値が -10 dB 以上のものは 224 眼、 -20 dB 以上 -10 dB 未満のものは 79 眼、 -20 dB 未満のものは 11 眼であった。

眼圧日内変動の測定は、開発中の持ち運び可能な空気眼圧計 (Hometonometer) を用いて行った。Hometonometer の基本的な内部構造は、通常の固定設置型の非接触式空気眼圧計と同様である。大きさは幅 12 cm、奥行き 26 cm、高さ 45 cm、重量 5.9 kg であるので持ち運び

ができ、自宅や職場での眼圧測定が可能である。測定時には本体上部にある額あてに前額部を固定し、測定部をのぞきこむ。測定部内部は鏡面となっており、中心に赤色の固視灯がある。鏡面に写っている自身の前眼部を見ながら、瞳孔中心に赤色の固視灯を合わせ、適切な距離に持っていくと、固視灯が緑色に変わり、自動的に空気が噴出して眼圧が測定される。眼圧測定値は本体表示部に表示されると同時に、測定時刻、測定眼とともに IC カードに記録される。測定値の信頼性が低い場合、本体に ERROR, OVER などに表示され、IC カードにもその旨記録される。

患者に眼圧日内変動測定の必要性を説明し、Hometonometer の使用について口頭で同意を取得した。機器の使用法を説明し、実際に練習をして測定可能であることを確認した上で、機械を患者に貸し出して、通常の生活を送りながら自宅で眼圧測定をするように指示した。眼圧測定時刻は 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 時の 3 時間毎に指定した。測定開始時刻は自由とし、開始 21 時間後まで計 8 回測定した。各時刻とも、両眼 5 回ずつ眼圧測定を行い、5 つの測定値のうち、最大値と最小値を除いた 3 つの測定値の平均をその時刻の眼圧とした。Hometonometer の測定値のばらつきを調べるため、3 つの測定値の最大値と最小値の差をその測定時刻の眼圧測定幅とした。

一日の中で眼圧が最高となる時刻をピーク時刻、最低となる時刻をトラフ時刻と定義した。最高となる時刻が 2 つ以上ある場合は、その前後の眼圧の総和のより高い方をピーク時刻とし、トラフ時刻についても同様に決定した。一日の眼圧変動幅が 2 mmHg 未満のものは、眼圧が最高または最低となる時刻を決定することが困難であるため、それらの検討からは除外した。ピーク時刻、トラフ時刻の分布に、測定時刻による偏りがあるかどうかについて、one-way χ^2 検定を用いて解析した。

III 結 果

Hometonometer により、全 159 例について左右眼 8 回ずつ総計 2,544 回の測定時刻の眼圧測定を施行した。前述の定義に従った眼圧測定幅は 1.2 ± 1.0 mmHg (0~8 mmHg) であった (表 1)。

対象症例 159 例のうち、18 例 (11.3%) は眼圧日内変動測定により、左右眼いずれかが 21 mmHg を超える眼圧を記録したため除外し、残りの 141 例 282 眼について解析した。

最高眼圧は 16.8 ± 2.0 mmHg (11.0~21.0 mmHg) (図 1)、最低眼圧は 12.8 ± 1.7 mmHg (8.0~17.7 mmHg) (図 1)、平均眼圧は 14.8 ± 1.6 mmHg (9.7~19.4 mmHg) であった。

眼圧変動幅は 4.0 ± 1.3 mmHg (1.3~9.0 mmHg) であった (図 2)。変動幅が 6 mmHg 以上のものは 29 眼

表 1 Hometonometer による
眼圧測定幅の分布

眼圧測定幅(mmHg)	度数	%
0	604	23.7
1	1,210	47.6
2	516	20.3
3	143	5.6
4	43	1.7
5	20	0.8
6	4	0.2
7	0	0.0
8	4	0.2

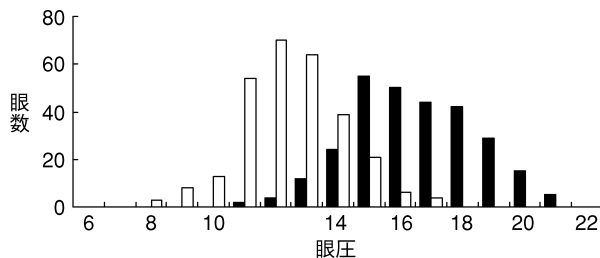


図 1 最高眼圧, 最低眼圧の分布.

最高眼圧は 16.8 ± 2.0 (平均値 \pm 標準偏差) mmHg (11.0 ~ 21.0 mmHg), 最低眼圧は 12.8 ± 1.7 mmHg (8.0 ~ 17.7 mmHg) であった。■: 最高眼圧, □: 最低眼圧

(10.3%) だった。一方, 変動幅が 2 mmHg 未満のものが 6 眼 (2.1%) あり, 以下のピーク時刻, トラフ時刻の解析から除外した。

ピーク時刻は多いものから順に 12 時 (24.3%), 9 時 (21.4%), 6 時 (17.4%), 18 時 (13.0%) であり (図 3), 測定時刻により有意な偏りがあった ($p < 0.001$)。診療時間帯の 9~18 時にピークを示すものは 69.2% であった。21~3 時までにはピークを示すものは少なかった。

トラフ時刻は多いものから順に 0 時 (34.1%), 3 時 (22.8%), 21 時 (17.8%) であり (図 3), 測定時刻により有意な偏りがあった ($p < 0.0001$)。これら 21~3 時までの時間帯に 74.6% が含まれていた。

一日の眼圧の最高値が 6 時間以上離れた 2 点で観察された二峰性の変動カーブを示すものが 24 眼 (8.7%) だった。

変動幅が両眼とも 2 mmHg 以上であった 135 例のうち, ピーク時刻の左右差が 3 時間以内の症例は 86 例 (63.7%), トラフ時刻の左右差が 3 時間以内の症例は 104 例 (77.0%), ピーク時刻, トラフ時刻ともに左右差が 3 時間以内の症例は 68 例 (50.4%) であった。

IV 考 按

日本人の NTG 患者での, 眼圧日内変動における最高眼圧は平均 16.7 mmHg, 最低眼圧は 11.5 mmHg, 一

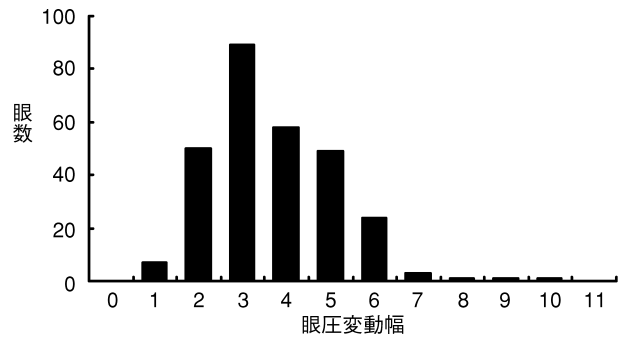


図 2 眼圧変動幅.

変動幅は 4.0 ± 1.3 mmHg (1.3 ~ 9.0 mmHg) で, 6 mmHg 以上のものが 29 眼 (10.3%) だった。

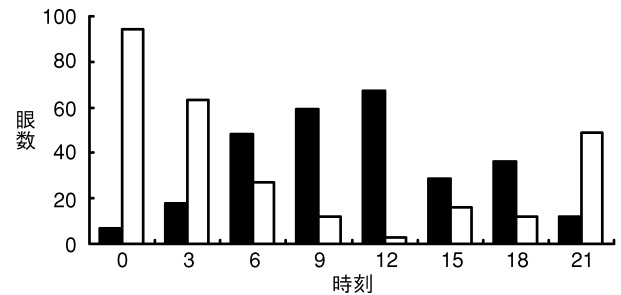


図 3 ピーク時刻, トラフ時刻の分布.

ピーク時刻は多いものから順に 12 時 (24.3%), 9 時 (21.4%), 6 時 (17.4%), 18 時 (13.0%) で, 診療時間外の 21 時から 6 時にピークを示すものが 30.8% だった。トラフ時刻は多いものから順に 0 時 (34.1%), 3 時 (22.8%), 21 時 (17.8%) で, これらで 74.6% を占めていた。ピーク時刻, トラフ時刻とも測定時刻による有意な偏りがあった (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.0001$)。■: ピーク時刻, □: トラフ時刻

日平均眼圧は 14.1 ~ 14.3 mmHg, 日内変動幅は 4.6 ~ 4.9 mmHg⁸⁾⁹⁾¹³⁾, 正常人では, 最高眼圧は 16.8 mmHg, 最低眼圧は 10.3 mmHg, 日内変動幅は 6.5 mmHg と報告¹⁰⁾されている。今回の結果は, 最高眼圧は同等であるのに対し, 最低眼圧がやや高めで, そのため眼圧変動幅が小さめとなっていたが, おおむね同様であった。変動幅が 6 mmHg 以上あるものが全体の約 1 割あり, ピーク時刻が外来診療時間帯以外にあるものは, 外来測定眼圧との差が大きくなり, 病態把握や治療効果判定を大きく誤ってしまう危険があると考えられた。今回の対象症例も外来診察の段階では NTG と診断されていたが, 1 割強の症例で最高眼圧が 21 mmHg を超えていた。

眼圧日内変動のパターンについては, 正常人, 緑内障病型を問わず, 起床時から昼頃にピーク時刻となり, 午後から夜間にトラフ時刻となるといわれてきたが^{9)~12)14)}, 今回の結果もそれを裏付けるものであった。今回は測定時刻が 3 時間毎であり, 1~2 時間毎に測定している過去の報告⁹⁾¹⁰⁾と直接比較することはできないが, 早朝から昼頃にかけてピークの山があり, 夕方 6 時頃にもう一

つの小さな山があるという点でも一致していた。

外来診療時間帯は施設によっても異なるが、一般にはおおよそ朝の9時から遅くとも夜の7~8時までである。しかしながら、この中で最高眼圧を示す症例は約7割に過ぎず、残りの3割は診療時間外に最高眼圧となることが明らかとなった。一方、最低となる時刻は比較的ばらつきが少なく、夜間に集中しており、全体の3/4が夜9時から深夜3時までで最低眼圧を示していた。ピーク時刻が主に早朝から夕方に分布し、トラフ時刻がほとんど夜間に集中していることから考えて、眼圧日内変動の測定では、夜遅い眼圧よりも、早朝の眼圧を測定することの方が、より重要性が高いといえる。

日常診療の範囲でピーク時刻を予測することができれば、日内変動測定を行う手間を省くことができる。もし、外来診療で朝、昼、夕と3回眼圧測定をしたときに、朝最高眼圧となった症例については、さらに早い時間帯にピークがあることも考慮して、早朝の眼圧測定が必要となる。それに対し、昼または夕に最高眼圧となったときは、それ以上遅い時間帯にピークとなる可能性は低く、その時間帯がピーク時刻であると判断しても間違いは少ないように思われる。しかし、中には二峰性の変動カーブを持つ症例があり、昼から夕方に最高となっているようにみえて、実は真のピーク時刻は早朝である、ということもあり得る。今回のように二峰性の変動カーブを、一日の眼圧の最高値が6時間以上離れた2点で観察されたものと定義すると、全体の1割に満たない割合であった。しかし、この定義を満たさないまでも、一度下降した眼圧が再上昇した後に再度下降する症例が比較的多くみられた。このような症例では、診療時間帯の眼圧測定だけでは全体像を把握することは困難である。眼圧値以外に日内変動タイプを予測できる因子があれば、予測の確実性が増すと考えられるが、今後の研究が必要であり、現状ではピーク時刻の予測はできない。現在簡易の日内変動として、9~5時などの診療時間内の眼圧日内変動を測定することがあるが、外来診療時間帯に加えて、早朝の眼圧測定をしなければ、真のピーク時刻をとらえることはできない。

本報告では両眼を評価対象としたが、薬効動態の評価などの場合は、一般的に同一人の両眼の反応は同等と考え、無作為に1例1眼を選択して解析すべきであると考えられる。今回は日内変動における眼圧のピーク時刻やトラフ時刻の分布に焦点をしばっており、また、両眼の眼圧日内変動パターン的一致率を比較することも考慮して、これまでの同様の報告^{8)~10)13)}と同じように両眼を評価に組み入れた。眼圧日内変動パターンを左右眼で比較すると、正常人ではよく平行しているものの、高眼圧症や開放隅角緑内障では左右差のあるものが3~4割あることが知られている¹⁰⁾¹⁴⁾。今回 NTG においても、ピーク時刻が左右で3時間以内であったものは6割前後

で、残りの4割程度は6時間以上のずれがあった。眼圧日内変動は交感神経系の関与により房水産生量に変化して生じるとされている¹⁵⁾¹⁶⁾が、房水産生量が左右眼とも同じ日内変動パターンで変化しているならば、眼圧変化の左右眼のずれは何に由来するものであろうか。高眼圧症や緑内障では正常眼に比べ変動幅が大きく¹⁰⁾¹⁴⁾、不規則な変動パターンや平坦なパターンが増え、時期において測定した眼圧日内変動パターン的一致率が低下する¹⁴⁾ことが知られている。NTGにおいても、房水動態の左右差により、ピーク時刻や変動パターンが変化していく可能性が考えられるが、測定誤差の関与も否定できない。これらの要因を明らかにしていくためには、眼圧日内変動測定を単回でなく、何度も反復して確認することが必要である。

今回用いた Hometonometer の測定値と、Goldmann 圧平眼圧計、通常の固定式の非接触式空気眼圧計の測定値については、以前に85例85眼を対象にして相関関係を調査している。同一症例に対し、それぞれの眼圧計の測定者が互いに独立して眼圧測定を行ったところ、Goldmann 圧平眼圧計との相関係数は $R=0.86$ 、非接触式空気眼圧計との相関係数は $R=0.84$ と高い相関があった(未発表データ)。また、本報告における Hometonometer の眼圧測定幅(最大値、最小値を除いた3回の測定値の変動幅)は平均 1.2 mmHg と小さく、日常診療で用いられる眼圧計と同様に測定値の信頼性は高いと考えられる。しかしながら空気眼圧計の一般的な特性として、患者によっては測定時の緊張により、実際よりも高眼圧を示すことがある。これに対して、我々は普段の外来診療で常に空気眼圧計と圧平式眼圧計の測定値を比較し、その患者の空気眼圧計の値が実際の値とどれくらい相関するかを把握している。あまりに空気眼圧計の値がばらつく患者では、Hometonometer の使用を避けるよう考慮しているが、今後誰でも信頼性のある眼圧値を測定できる機器の開発が望まれる。

現在眼圧日内変動を測定するためには、一般的には患者を入院させて、夜中も含めて医師が測定するより方法がない。しかし、それには入院費用、測定者の負担、普段の生活リズムを変えてしまう、などの問題点がある。無治療時の眼圧日内変動の把握と、点眼開始後の治療効果判定で最低計2回、その後の経過観察、点眼変更などを考えれば、さらに多くの日内変動測定が必要であり、その都度入院することは現実的ではない。一方、我々が行っている方法も、自宅で計測でき、ある程度の情報を把握することは可能であるが、機械の完成度は不十分である。例えば、我々の方法では夜間就寝中の測定を座位で行っているが、仰臥位では座位に比べ眼圧が 5 mmHg 前後高くなるともいわれており¹¹⁾¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、実際の仰臥位就寝中の眼圧より見かけ上低い値となっている可能性がある。また、測定のため睡眠が一時中断されることや、

多少生活リズムが変化することによる影響もわかっていない。患者の生活パターンを乱すことなく、より信頼性の高い眼圧値を連続して測定するためには、眼圧測定法そのものを改良し、就寝中にも自動的に眼圧を記録できる装置を開発する必要がある。

眼圧日内変動については、まだまだ不明な部分が多く残されている。眼圧日内変動は毎日全く同じパターンを示すのか、季節変動の影響はどうか、左右眼で異なる場合、そのメカニズムはどうなっているのか、緑内障病期によりパターンは変化するのか、視神経障害を起こすのは最高眼圧か眼圧変動幅か。これらの疑問を解決するためには、多施設におけるより多くのデータ集積が必要であるが、そのためにはもっと容易に眼圧日内変動を測定できるようにならなければならない。緑内障診療における眼圧日内変動測定的重要性をふまえ、個々人に合ったオーダーメイド治療を目指すために、患者個人に貸し出し可能で、安全に自己眼圧測定ができる機器が市販化されることが望まれる。

これまで大阪厚生年金病院で代々Hometonometerによる眼圧日内変動測定に携わってこられた田中陽子先生、橋谷忠憲先生、溝上志朗先生、上本理世先生、日比野佐和子先生、伊藤訓子先生、奥村素司先生、鈴木三保子先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N : Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 101 : 1440—1444, 1994.
- 2) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group : Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 126 : 487—497, 1998.
- 3) The AGIS Investigators : The advanced glaucoma intervention study (AGIS) : 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 130 : 429—440, 2000.
- 4) Zeimer RC : Circadian variations in intraocular pressure. In : Ritch R, et al (Eds) : *The Glaucomas* 2nd ed. Mosby, St Louis, 429—445, 1996.
- 5) Shields MB : *Textbook of Glaucoma* 4th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 48—49, 1997.
- 6) 古賀貴久, 谷原秀信 : 緑内障と眼圧の季節変動. *臨眼* 55 : 1519—1522, 2001.
- 7) Maslenikow A : Ueber Tagesschwankungen des Intraokularen Druckes bei Glaukom. *Z Augenheilkd* 11 : 564, 1904.
- 8) 石井玲子, 山上淳吉, 新家 真 : 低眼圧緑内障における眼圧日内変動測定の臨床的意義. *臨眼* 44 : 1445—1448, 1990.
- 9) 山上淳吉, 新家 真, 白土城照, 石井玲子 : 低眼圧緑内障の眼圧日内変動. *日眼会誌* 95 : 495—499, 1991.
- 10) 堀江 武 : 眼圧日内変動に関する臨床的研究. *日眼会誌* 79 : 232—249, 1975.
- 11) 広田 篤, 高松倫也, 塚本秀利, 岡田康志, 三嶋弘, 木内良明 : 体位や光が眼圧の日内変動に与える影響. *あたらしい眼科* 14 : 609—612, 1997.
- 12) Liu JHK, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al : Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2707—2712, 1998.
- 13) 梶浦祐子, 坂井 譲, 溝上國義 : 低眼圧緑内障の眼圧日内変動. *あたらしい眼科* 8 : 587—590, 1991.
- 14) Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zeimer R : Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology* 100 : 940—944, 1993.
- 15) Gregory DS, Aviado DG, Sears ML : Cervical ganglionectomy alters the circadian rhythm of intraocular pressure in New Zealand White rabbits. *Curr Eye Res* 4 : 1273—1279, 1985.
- 16) Smith SD, Gregory DS : A circadian rhythm of aqueous flow underlies the circadian rhythm of IOP in NZW rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 775—778, 1989.
- 17) 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.
- 18) 柴田哲夫, 近藤和義, 三嶋 弘 : 体位変換による眼圧変動—短時間および長時間の仰臥位による眼圧上昇の検討. *日眼会誌* 89 : 696—701, 1985.