

正常眼圧緑内障の視野障害進行に対する薬物療法と臨床背景因子の検討

中神 尚子, 山崎 芳夫, 早水扶公子

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

要 約

目的: 正常眼圧緑内障 (NTG) 患者の眼圧以外の背景因子と視野障害進行について検討する。

対象と方法: 解析対象は 2 年以上、緑内障治療点眼薬により眼圧下降治療を行った NTG 患者 92 例 92 眼である。背景因子として、診療録の記載および問診から偏頭痛・糖尿病・高血圧・脳血管疾患・心血管疾患・Raynaud 現象・不整脈の合併の有無と緑内障家族歴につき調査した。眼圧因子ならびに各背景因子の有無と視野障害進行について Cox 比例ハザードモデル分析を用い検討した。さらに、各背景因子の有無と眼圧下降治療による視野障害進行抑制効果との関係について生命表分析を用い比較した。

結果: 眼圧因子が視野障害進行と有意に関係してい

た ($p=0.020$)。全身疾患の合併の有無にかかわらず、眼圧下降良好群は不良群と比較し、視野障害非進行確率は有意に高かった (合併症なし: $p=0.025$, 合併症あり: $p=0.027$)。緑内障家族歴がない眼圧下降良好群は不良群と比較し、非進行確率は有意に高かったが ($p=0.019$)、家族歴がある群では眼圧下降良好群と不良群の非進行確率に有意差はなかった。

結論: 眼圧下降療法は、眼圧以外の背景因子の影響を受けず、NTG の視野障害進行抑制に有効である。(日眼会誌 114: 592—597, 2010)

キーワード: 正常眼圧緑内障, 眼圧, 視野, 背景因子

Study on Relationship between Control of Intraocular Pressure and Systemic Risk Factor for Visual Field Progression in Normal-tension Glaucoma

Takako Nakagami, Yoshio Yamazaki and Fukuko Hayamizu

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

Abstract

Purpose: To study the relationship between the reduction of intraocular pressure (IOP) and visual field (VF) damage in normal-tension glaucoma (NTG) patients with or without systemic risk factors.

Methods: Ninety-two eyes of 92 patients with NTG were enrolled in this study. All patients were followed up for more than 2 years of taking topical antiglaucoma medications. Personal history regarding migraine, diabetes mellitus, hypertension, cerebrovascular disease, cardiovascular disease, Raynaud's phenomenon, arrhythmia, and family history of glaucoma were collected from the medical records. The survival data were analyzed using regression analysis based on the Cox proportional hazards model. The relationship between the presence of each systemic factor and the effect of reduction of VF progression were evaluated using the life table analysis.

Results: The progression of VF damage was significantly associated with IOP ($p=0.020$). The eyes with larger IOP reduction showed significantly

less VF progression than eyes with smaller IOP reduction both in patients with and without systemic diseases (with systemic diseases $p=0.027$, without systemic diseases $p=0.025$) and a family history of glaucoma ($p=0.019$). In patients with a family history of glaucoma, the rate of VF progression did not show statistically differences between the eyes with larger IOP reduction and those with smaller IOP reduction.

Conclusions: IOP reduction is beneficial in reducing the risk of VF progression regardless of the presence of systemic risk factors in patients with NTG.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114: 592—597, 2010)

Key words: Normal-tension glaucoma, Intraocular pressure, Visual field, Systemic risk factor

別刷請求先: 173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野 中神 尚子

(平成 21 年 10 月 19 日受付, 平成 22 年 2 月 12 日改訂受理) E-mail: nakagami@med.nihon-u.ac.jp

Reprint requests to: Takako Nakagami, M.D. Department of Ophthalmology, Division of Visual Science, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received October 19, 2009 and accepted in revised form February 12, 2010)

I 緒 言

正常眼圧緑内障(Normal Tension Glaucoma, 以下 NTG)の視神経障害発症メカニズムについては、従来から眼圧因子と眼圧以外の因子の概念が提唱されてきた。Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study(CNTGS)の報告¹⁾²⁾で、眼圧下降療法が唯一視神経障害進行を抑制する方法であることが検証され、眼圧因子の影響が強調されている。一方で、十分な眼圧下降療法にもかかわらず視野障害進行例が多数存在すること、また、無治療群でも視野障害非進行例を認めることから、眼圧以外の因子の存在も示唆されている^{1)~4)}。眼圧以外の因子の存在を支持する根拠として、NTG 患者に血液凝固系異常⁵⁾⁶⁾、偏頭痛や血管攣縮などの頻度が高いこと⁷⁾⁸⁾、また冷水負荷試験で指尖皮膚温回復時間遅延を高率に発現すること⁹⁾¹⁰⁾や、血圧^{11)~14)}、睡眠時無呼吸¹⁵⁾との関連などが報告されている。また視野障害進行についても、夜間低血圧や全身の循環動態^{16)~18)}、視神経乳頭の微小循環障害との関連^{4)19)~21)}、緑内障家族歴の背景、性差との関係²¹⁾など報告されている。

今回我々は、NTG の視野障害進行について眼圧下降療法に対する全身的な背景因子の関与を明らかにする目的で検討したので報告する。

II 対象および方法

1993 年 4 月から 2001 年 10 月までの間に日本大学医学部附属板橋病院眼科にて無治療下眼圧日内変動を含めた入院精査を施行し NTG の確定診断を受けた後、緑内障治療点眼薬のみで眼圧下降療法を開始し、以後 6 週間から 8 週間ごとの眼圧検査と眼底検査、および 6 か月間隔で Humphrey Field Analyzer(Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA) 中心 30-2 プログラム(以下 HFA 30-2)視野検査、適宜、視神経乳頭立体撮影²²⁾を行い、少なくとも 2 年以上経過観察が可能であった症例から、本研究趣旨および研究結果の公表について同意が得られた 92 例(年齢: 31~80 歳, 男/女: 35/57, 観察開始時視野病期²³⁾: 初期 29 例・中期 34 例・後期 29 例)(表 1)を解析対象とし、臨床情報を収集した。本研究の臨床情報は、偏頭痛、糖尿病、高血圧、脳血管疾患、心血管疾患、Raynaud 現象、不整脈の加療歴および自覚症状と緑内障家族歴について、診療録の記載と対象患者受診時の問診で確認した。内眼手術の既往歴のある症例は除外した。NTG の診断基準は既報³⁾に準じ、以下のごとく ① 緑内障性視神経・視野変化を有する。② 正常開放隅角である。③ 無治療時眼圧が常に 21 mmHg を超えない。④ 大量出血、頭蓋内・副鼻腔疾患など視神経障害を来す疾患の既往もしくは存在がない、である。片眼を無作為に選択し解析対象とした。

緑内障性視野異常の判定は、診断確定時に実施した

表 1 解析対象の臨床背景

年齢(歳)	58.2±9.9	(31~80)
男女比(男/女)	35/57	
観察期間(月)	71±29	(24~126)
等価球面度数(diopter)	-1.8±3.2	(-10.0~+3.4)
MD(decibels)	-10.3±6.3	(-27.5~-0.4)
CPSD(decibels)	10.4±4.1	(1.0~16.6)
日内変動平均眼圧(mmHg)	13.8±1.9	(9.4~18.0)
治療下平均眼圧(mmHg)	13.2±1.7	(9.1~17.4)

平均値±標準偏差(レンジ), MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

HFA 30-2 視野結果に基づき、トータル偏差(Total Deviation, 以下 TD)で、隣接する 2 点以上が 5 dB 以上の感度低下を示し、そのうちの少なくとも 1 点以上が 10 dB 以上の感度低下を示し、かつ水平経線鼻側で隣接する 2 点以上の上下差が 5 dB 以上の感度差のある場合を「視野異常あり」と定義した²⁴⁾。

視野障害進行は、点眼治療開始前に施行した固視不良 20% 未満、偽陽性率および偽陰性率 33% 未満の再現性良好な 2 回の HFA 30-2 視野検査結果をベースライン視野とし、HFA 視野計に内蔵された統計解析パッケージ(STATPAC 2[®])²⁵⁾により判定した。TD において、水平経線を越えずに隣接する 2 点以上の感度閾値がベースライン視野と比較し 10 dB 以上低下するか、もしくは隣接する 3 点以上の感度閾値が 5 dB 以上低下し、そのうちの 1 点は 10 dB 以上低下した結果が 2 回連続した場合を「視野障害進行あり」と定義し、最初の時点を中心点とした²⁶⁾。

眼圧管理状況の指標として、既報³⁾に準じ眼圧下降率を算定し、眼圧下降率=(日内変動平均眼圧-経過観察時平均眼圧)/日内変動平均眼圧×100(%)の数式で算出した。解析対象の眼圧下降率中央値が 5% であったことから、対象者を ① 眼圧下降良好群: 眼圧下降率 5% 以上、② 眼圧下降不良群: 眼圧下降率 5% 未満、の二群に分類した。

眼圧因子および背景因子と視野障害進行について、眼圧下降率分類、全身疾患および緑内障家族歴の有無を共変量、視野障害進行の有無を目的変数とし、Cox 比例ハザードモデル分析を用い検討した。さらに、全身疾患の合併の有無および緑内障家族歴の有無が、眼圧下降による視野障害進行抑制効果に影響するか否かについて、Kaplan-Meier 生命表分析を用い比較した。統計解析は SPSS 17.0 J(SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)を用い、有意水準 5% 未満を有意差ありとした。

使用薬剤については、経過観察開始時に単剤から開始した症例が 77 例(交感神経刺激薬 6 例, 交感神経 $\alpha\beta$ 遮断薬 7 例, 交感神経 β 遮断薬 52 例, プロスタグランジン関連薬 12 例), 2 剤併用例が 14 例(交感神経 β 遮断薬 + プロスタグランジン関連薬 8 例, 交感神経 β 遮断薬

表 2 全身疾患の合併および緑内障家族歴の有無と視野障害進行の関係

背景因子	例数	生存期間 [#]	p 値*
偏頭痛			
なし	80	74±5	0.385
あり	12	84±10	
糖尿病			
なし	77	76±5	0.946
あり	15	64±9	
高血圧			
なし	57	70±6	0.143
あり	35	82±7	
脳血管疾患			
なし	84	74±5	0.714
あり	8	81±16	
心血管疾患			
なし	83	73±5	0.204
あり	9	92±13	
Raynaud 現象			
なし	73	72±6	0.212
あり	19	87±9	
不整脈			
なし	67	70±6	0.160
あり	25	88±8	
緑内障家族歴			
なし	70	71±6	0.098
あり	22	91±9	

Kaplan-Meier 生命表分析による視野障害進行までの平均生存期間の比較。[#]生存期間：視野障害進行までの月数(平均値±標準誤差)，*p 値：各背景因子の有無による生存期間の差(Log Rank test)。各背景因子に重複あり。

+炭酸脱水酵素阻害薬 1 例，交感神経 β 遮断薬+交感神経刺激薬 2 例，副交感神経刺激薬+プロスタグランジン関連薬 1 例，副交感神経刺激薬+交感神経 β 遮断薬 1 例，交感神経刺激薬+プロスタグランジン関連薬 1 例)，3 剤併用例は 1 例(交感神経 β 遮断薬+プロスタグランジン関連薬+炭酸脱水酵素阻害薬)であった。

なお，経過観察中に白内障の進行により水晶体再建術を施行した症例は 2 例，視野障害進行のため濾過手術を施行した症例は 6 例，治療下眼圧が 21 mmHg を超え NTG の診断基準を満たさなくなった症例は 6 例，来院中止のため観察不能となった症例は 1 例であった。

本研究は，日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

Ⅲ 結 果

解析対象の全身疾患の頻度は，合併がまったくない症例は 26 例，何らかの全身疾患を 1 つ合併する症例は 32 例，2 つ以上の全身疾患を合併する症例は 34 例であった(表 2)。

表 3 全身疾患の合併と緑内障家族歴の関係

全身疾患合併(例数)	緑内障家族歴(例数)	
	なし	あり
なし	16	10
あり	54	12

表 4 Cox 比例ハザードモデル分析による視野障害進行因子の検討

共変量	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
眼圧下降率分類			0.020
良好群	1		
不良群	2.960	1.476—5.935	0.002

緑内障家族歴を有する症例は 22 例で，そのうち全身疾患を合併しない症例は 10 例，残り 12 例は 1 つ以上の全身疾患を合併し，また，全身疾患の合併および緑内障家族歴がともない症例は 16 例であった(表 3)。

眼圧下降率分類，全身疾患および緑内障家族歴の有無と視野障害進行について Cox 比例ハザードモデル分析では，眼圧下降率分類のみが視野障害進行に関する有意な因子として選択された(p=0.020)。視野障害進行のリスクは眼圧下降不良群で良好群に対し約 3 倍に増加した(表 4)。

全身疾患の合併および緑内障家族歴の有無と視生存期間の検討では，各々の合併症や家族歴の有無による視生存期間に統計学的有意差はなかった(表 2)。

全解析対象の平均生存期間は 51±29 か月(平均値±標準偏差)であり，全身疾患の合併がまったくない 26 例の 51 か月の平均生存期間における視野障害非進行確率は，眼圧下降良好群(12 例)で 55±15%，不良群(14 例)は 0% で，両群間に統計学的有意差を認めた(p=0.025)(図 1)。一方，1 つ以上の全身疾患を合併する 66 例の 51 か月の平均生存期間における視野障害非進行確率は，眼圧下降良好群(32 例)で 78±8%，不良群(34 例)は 54±9% であり，両群間に統計学的有意差があった(p=0.027)(図 1)。

次に緑内障家族歴の有無で検討すると，家族歴のない 70 例の 51 か月の平均生存期間における視野障害非進行確率は，眼圧下降良好群(35 例)で 71±8%，不良群(35 例)で 39±9% であり，両群間に統計学的有意差を認めた(p=0.019)(図 2)。一方，緑内障家族歴を有する 22 例の 51 か月の平均生存期間における視野障害非進行確率は，眼圧下降良好群(9 例)で 88±1%，不良群(13 例)で 53±2% であり，両群間に差はなかった(p=0.103)(図 2)。

Ⅳ 考 按

CNTGS¹⁾²⁾は NTG に対する十分な眼圧下降治療が視

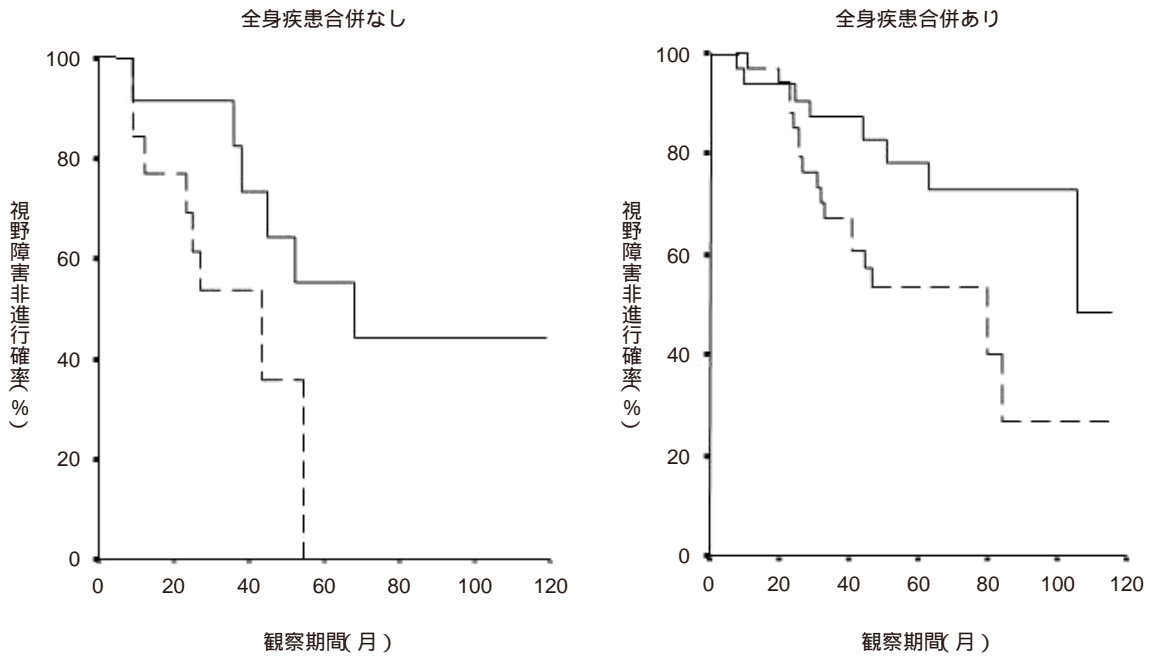


図 1 全身疾患合併のない群 (n=26) (左) とある群 (n=66) (右) における眼圧下降良好群 (実線) と眼圧下降不良群 (破線) での視野障害非進行確率の比較。
 全身疾患合併のない群の眼圧下降良好群 (n=12) と不良群 (n=14) との間に統計学的有意差がみられた (p=0.025, Log Rank test). 全身疾患合併のある群の眼圧下降良好群 (n=32) と不良群 (n=34) との間に統計学的有意差がみられた (p=0.027, Log Rank test).

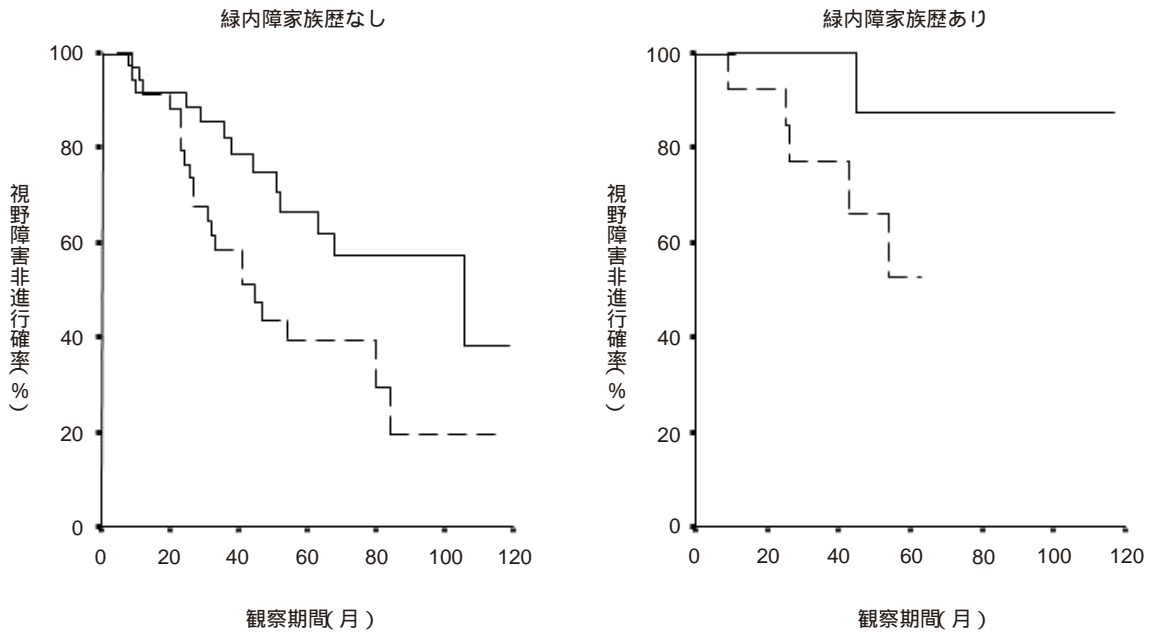


図 2 緑内障家族歴のない群 (n=70) (左) とある群 (n=22) (右) における眼圧下降良好群 (実線) と眼圧下降不良群 (破線) での視野障害非進行確率の比較。
 緑内障家族歴のない群の眼圧下降良好群 (n=35) と不良群 (n=35) との間に統計学的有意差がみられた (p=0.019, Log Rank test). 緑内障家族歴のある群の眼圧下降良好群 (n=9) と不良群 (n=13) との間には差がみられなかった (p=0.103, Log Rank test).

野障害進行を有意に抑制することを明らかにするとともに、偏頭痛を合併する女性患者や心疾患を合併する患者ではこれらを合併しない患者と比較し視野障害が有意に進行性であることを報告している²¹⁾。しかし今回の検討

では、偏頭痛、糖尿病、高血圧、脳血管疾患、心血管疾患、Raynaud 現象、不整脈のいずれかが合併しても、眼圧下降良好群は不良群と比較し、有意に高い視野障害非進行確率を示し、全身疾患の合併は NTG の眼圧下降

治療による視野障害進行抑制には影響しないことが明らかとなった。偏頭痛や Raynaud 現象などの血管攣縮は球後の微小循環系の解剖学的梗塞を伴わずに視神経の循環障害を生ずること²⁷⁾、糖尿病、高血圧、脳の虚血性疾患、心血管疾患は視神経血管もしくは眼内外血管の硬化性変化を来すことが報告されており²⁸⁾²⁹⁾、全身的な血管異常を有する NTG 患者では、視神経の循環障害が生じ、眼圧とは無関係に視野障害が進行する可能性が示唆されている。Phelps ら⁸⁾は、女性の NTG 患者では偏頭痛の合併頻度が高く、偏頭痛合併例の視野障害進行が速いと述べているが、本邦では NTG の患者と偏頭痛の発生頻度に関連はないことが報告されている³⁰⁾。本検討で偏頭痛の合併例は男女合わせて 13% であり、CNTGS の女性のみでの報告の頻度を下回り、偏頭痛の有病率にも男女差はなかった。また欧米では、NTG 患者では冷水負荷試験による皮膚温回復時間の遅延が高率に発現するとの報告⁹⁾¹⁰⁾があるが、本邦での追試では冷水負荷試験による指先血流量に変動はなく³¹⁾、結果は相反し、NTG の病態に影響する眼圧以外の背景因子には、欧米と本邦で差異が存在すると推察される。また本研究では全身疾患の合併、特に心血管疾患の合併頻度が CNTGS の報告²¹⁾よりも低いこと、全身因子よりも眼圧因子の影響が大きく反映された可能性がある。また CNTGS の報告²¹⁾では、緑内障家族歴を有する患者で家族歴がない患者と比較し眼圧下降治療が視野障害進行抑制に有用であったと述べているが、本検討では逆に、緑内障家族歴のない NTG 患者群での眼圧下降療法の有効性が確認された。結果が相反した理由として、CNTGS²¹⁾では緑内障家族歴の合併が約半数に達したのに対し、本研究対象では 24% とかなり低いことが影響したと考えられる。多治見スタディ³²⁾により我が国の緑内障病型の 72% が NTG であることが明らかにされているが、過去において我が国の緑内障スクリーニングの基準は眼圧値であり、NTG 患者の早期発見が困難であったことが緑内障家族歴の頻度の低さにつながった可能性は否定できず、本結果のみから緑内障家族歴と NTG の関係について評価することは困難である。

本研究から、NTG 患者では全身疾患の合併や緑内障家族歴の有無にかかわらず、眼圧下降治療が視野障害進行抑制に有効であることが明らかとなった。しかし、本研究がレトロスペクティブスタディであるために結果として選択症例には片寄りができること、また、全身疾患の有無を時間的断面で把握するにとどまり、疾患の重症度、罹病期間、治療に対するコンプライアンス、時間的経過などを考慮していない点が課題であり、今後の日本人の疾病構造の変化を含め、NTG と全身疾患との関係についてさらなる追究が必要である。

稿を終えるにあたり、ご校閲いただいた日本大学医学部視

覚科学系眼科学分野 澤 充 主任教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 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.
- 2) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498—505, 1998.
- 3) 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子, 田中千鶴 : 正常眼圧緑内障の視野障害進行に対する薬物療法の効果. *日眼会誌* 108 : 408—414, 2004.
- 4) Nakagami T, Yamazaki Y, Hayamizu F : Prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 38—43, 2006.
- 5) Drance SM : Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 56 : 229—242, 1972.
- 6) 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.
- 7) Corbett JJ, Phelps CD, Eslinger P, Montague PR : The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1101—1104, 1985.
- 8) Phelps CD, Corbett JJ : Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1105—1108, 1985.
- 9) Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, Schulzer M, Britton RJ : Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 105 : 35—39, 1988.
- 10) Gasser P, Flammer J : Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 111 : 585—588, 1991.
- 11) Leighton DA, Phillips CI : Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma, and the normal eye. *Br J Ophthalmol* 56 : 447—453, 1972.
- 12) Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stämpfig D : Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 : 677—680, 1993.
- 13) Kaiser HJ, Flammer J : Systemic hypotension : a risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica* 203 : 105—108, 1991.
- 14) Levene RZ : Low tension glaucoma : a critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24 : 621—664, 1980.

- 15) **Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, et al** : Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 216 : 180—184, 2002.
- 16) **Kashiwagi K, Hosaka O, Kashiwagi F, Taguchi K, Mochizuki J, Ishii H, et al** : Systemic circulatory parameters : comparison between patients with normal tension glaucoma and normal subjects using ambulatory monitoring. *Jpn J Ophthalmol* 45 : 388—396, 2001.
- 17) **Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S** : Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 48 : 380—385, 2004.
- 18) **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, 2006.
- 19) **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.
- 20) **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.
- 21) **Anderson DR, Drance SM, Schulzer M** : Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 136 : 820—829, 2003.
- 22) **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.
- 23) **Anderson DR, Patella VM** : Interpretation of a single field : Automated Static Perimetry. Mosby, St Louis, 121—190, 1999.
- 24) **Caprioli J** : Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 111 : 235—239, 1991.
- 25) **Heijl A, Lindgren G, Lindgren A, Olsson J, Åsman 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 publications, Amsterdam/New York, 303—315, 1991.
- 26) **北澤克明** : 開放隅角緑内障の病態と管理. *日眼会誌* 105 : 828—842, 2001.
- 27) **Gasser P, Flammer J** : Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol* 66 : 3—18, 1987.
- 28) **Broadway DC, Drance SM** : Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 82 : 862—870, 1998.
- 29) **Hayreh SS** : The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 43, Suppl 1 : S 27—S 42, 1999.
- 30) **Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H** : Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 75 : 224—226, 1991.
- 31) **Usui T, Iwata K** : Finger blood flow in patients with low tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 76 : 2—4, 1992.
- 32) **Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al** : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : The Tajimi Study. *Ophthalmology* 111 : 1641—1648, 2004.