

正常眼圧緑内障における眼圧下降治療の効果と
視野障害進行因子に関する研究

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

中 神 尚 子

2013 年

指導教員 澤 充

正常眼圧緑内障における眼圧下降治療の効果と
視野障害進行因子に関する研究

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

中 神 尚 子

2013 年

指導教員 澤 充

目次

ア) 概要	1
イ) 緒言	
I 本研究を開始するにあたって	2
II 緑内障の定義と分類	3
III 正常眼圧緑内障の病態研究の現況	4
ウ) 対象と方法	
I 正常眼圧緑内障の定義	6
II 共通する検査項目	6
III 眼圧因子(眼圧下降治療の有効性)についての検討	7
IV 眼内因子と眼外因子についての検討	9
エ) 結果	
I 眼圧因子(眼圧下降治療の有効性)についての検討	10
II 眼内因子と眼外因子についての検討	11
オ) 考察	13
カ) まとめ	17
謝辞	18
表	19
図	32
図説	42
引用文献	44
研究業績目録	50

ア) 概要

I 緒言

緑内障は日本における中途失明原因の第1位を占め、成人(40歳以上)の緑内障有病率は5.0%と推定され、病型別内訳では、正常眼圧緑内障(normal-tension glaucoma: 以下 NTG)が3.6%と最も高頻度であることが明らかにされている。NTGは眼圧値が統計学的正常範囲内に留まるものの、慢性進行性の不可逆性視神経視野障害を呈することから、症状出現時には既に進行期に至っている症例が多く、NTGの早期発見、早期治療による進行抑制、ならびに病態解明は我が国の眼科臨床において急務とされている。そこで今回、課題1として「NTGに対する眼圧下降治療の有効性の検討」、課題2として「NTGの病態に対する眼圧以外の眼内因子と眼外因子の関連についての検討」を行ったので報告する。

II 対象と方法

課題1: 日本大学医学部附属板橋病院眼科でNTGの診断確定後、眼圧下降薬点眼治療下で4年間以上経過観察を行った64例64眼を対象に、NTG治療としての眼圧下降療法の意義を評価し、さらに視野障害進行に対する眼圧管理状況、視神経乳頭形状、その他臨床因子の影響について検討した。

課題2: NTGの診断確定後、眼圧下降薬点眼治療下で2年間以上経過観察を行った92例92眼を対象に、視野障害進行に対する眼圧管理状況、観察開始時視野障害病期分類、全身疾患の加療歴、緑内障家族歴、その他臨床因子の関連を検討した。

なお、統計学的検討はKaplan-Meier生命表分析とCox比例ハザードモデル分析を用いた。

III 結果

課題1: 視野障害非進行確率は平均視野生存期間である77か月で $56 \pm 7\%$ (平均±標準誤差)で、視野障害進行に対し有意に寄与する因子として、治療下平均眼圧($p < 0.05$)と視神経乳頭形状分類($p < 0.05$)が選択された。

課題2：視野障害非進行確率は平均視野生存期間である51か月で $61 \pm 6\%$ (平均±標準誤差)で、視野障害進行に対し有意に寄与する因子として、日内変動平均眼圧($p < 0.05$)、治療下平均眼圧($p < 0.01$)、治療下眼圧変動幅($p < 0.01$)、観察開始時視野障害病期分類($p < 0.05$)、乳頭出血($p < 0.01$)が選択された。全身合併症の有無に関わらず、眼圧下降不良群は眼圧下降良好群と比較し、有意な視野障害進行を認めた(有: $p < 0.05$ 、無: $p < 0.05$)。緑内障家族歴の有無と視野障害進行を比較すると、家族歴なしでは眼圧下降不良群は眼圧下降良好群と比較し、有意な視野障害進行を認めたが($p < 0.05$)、家族歴ありでは両群間に差はなかった($p > 0.10$)。

IV 結論

NTGにおいて、無治療下ならびに治療下の眼圧因子の重要性が確認された。同時に、視神経乳頭の形態、観察開始時の視野障害病期などの眼圧以外の眼内因子の関与も明らかとなった。眼外因子の関与については検証が不十分であったが、NTGの病態への眼圧因子の重要性が確認され、眼圧下降はNTGの視野障害進行を抑制しうる治療法であることを実証した。さらに、NTGには症例ごとの詳細な観察にもとづく眼圧管理が重要であると考えられた。

イ) 諸言

I 本研究を開始するにあたって

緑内障は慢性進行性の不可逆性の視神経視野障害を基本病態とし、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす疾患であり、現在、日本における失明原因の第1位を占めている¹⁾。我が国で初めて実施された緑内障疫学調査である日本緑内障学会多治見検診(多治見スタディ)²⁾において、成人(40歳以上)の緑内障の有病率は推定5.0%で、病型別内訳³⁾には、正常眼圧緑内障が3.6%と最も高頻度であることが明らかにされた(表1)。

永年にわたり、緑内障は眼圧が統計学的正常範囲の上限である21 mmHgを超える高眼圧を呈する病型が多数を占めると理解され、緑内障の診断には眼圧測定が有効な検査法として行われてきた。しかし、正常眼圧緑内障は、眼圧値が常に統計学的正常範囲内に留まり、患者の自覚

症状なく徐々に進行し、症状出現時には既に進行期に至っている症例が多いことから、我が国の眼科臨床の最前線では、正常眼圧緑内障の早期発見と早期治療による進行阻止ならびに抑制が、最大の急務とされている。そこで、これまで正常眼圧緑内障の病態解明を目的に研究活動を行い、研究成果⁴⁻⁶⁾を報告して来た。今回、これらの研究成果を総括した。

II 緑内障の定義と分類

緑内障はヒポクラテスの時代から知られており、当時、「瞳孔が急に青灰色になれば失明し、海の青になればいずれは失明を免れない」との記載があり、それは急性緑内障を表している。中国では緑内障を青光眼と称し、日本では緑内障と呼ばれている。当時、眼圧は指診(触診)で測定されていたので、眼球が石のような硬さを示す著しい高眼圧を呈する急性緑内障だけが、緑内障と診断されていた。一方、緩やかな眼圧上昇と病状進行を示す慢性緑内障の概念は、19世紀後半の近代医学の発展により、検眼鏡、眼圧計、視野計の発明によって診断が可能となり、今日、緑内障病型の大多数がこの病型であることが明らかになった。

現在、緑内障の定義や診断は、日本、米国、欧州ともにはほぼ共通するガイドラインが確立されており、我が国では「緑内障は視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧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しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と定義されている⁷⁾。この定義を換言すると、緑内障の本態は、進行性の網膜神経節細胞の消失とそれに対応した視野異常である。緑内障は臨床上、隅角所見、眼圧上昇をきたしうる疾患(状況)の有無および付随する要因により病型が分類されている。基本的には、眼圧上昇の原因を他に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患、全身疾患、薬物使用などが原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常により眼圧上昇をきたす発達緑内障の3つの病型に分類される。さらに、原発緑内障は、隅角所見、すなわち、眼圧上昇と隅角の開大度の関係から、原発閉塞隅角緑内障(primary angle closure glaucoma: 以下 PACG) と原発開放隅角緑内障(primary open angle glaucoma: 以下広義 POAG) とに大別されている。

PACG とは、他の要因なく、遺伝的背景や加齢による前眼部形態の変化などで惹起される隅角閉塞により急激な眼圧上昇を来とし、緑内障性視神経症に至る疾患と定義され、従来の急性緑

内障に相当する。

一方、広義 POAG は、従来の概念では慢性緑内障に相当する。発症および進行の危険性は眼圧値の高さに応じて増加するが、視神経の眼圧に対する脆弱性には個体差があるため、臨床の場では、正常眼圧の上限とされる 21 mmHg を超えた眼圧の異常な上昇が視神経症の発症に強く関与することが疑われる高眼圧群を狭義 POAG、眼圧値が正常範囲内に留まるにもかかわらず、狭義 POAG と同様の視神経・視野障害を呈する正常眼圧群を正常眼圧緑内障 (normal-tension glaucoma: 以下 NTG) の 2 つの疾患群に区分している。多治見スタディでの対象者眼圧分布²⁾によれば、右眼眼圧は 14.6 ± 2.7 mmHg (平均値 \pm 標準偏差)、左眼眼圧は 14.5 ± 2.7 mmHg であり、正常眼圧が正規分布を示すと仮定すると 95% 信頼区間は、平均値 ± 2 標準偏差となり、正常値の上限は 19.9~20.0 mmHg となる。従って、日本人において広義 POAG は正常値の上限を境に、狭義 POAG と NTG の 2 つの臨床病型に分類することには合理性があると言える。換言すれば、NTG は狭義 POAG と比較し、眼圧値のみ低値を示すものの、視神経症発症に関し眼圧が関与していないことを意味するものではなく、他の臨床所見に差異はない。

III 正常眼圧緑内障の病態研究の現況

近年、緑内障に対する診断と治療の進歩は目覚しく、新たな診断法や治療手段が多数臨床導入され、その診断と治療は多様化している。しかしながら、診断や治療に様々な選択肢を駆使しても、障害の進行を阻止あるいは抑制できない症例が少なからず存在することも事実である。

緑内障性視神経障害の病態は、眼圧上昇(眼圧因子)による機械的障害説と眼圧以外の要因として微小循環障害による血管障害説との間で、永年にわたり議論が交わされてきた。しかし、病理組織学的検討から、緑内障眼の視神経乳頭内の篩状板が後方変形をきたし(図 1)、網膜神経節細胞の軸索である神経線維の腫脹と脱落を認めており⁸⁾、逆行性軸索輸送による神経栄養因子の輸送阻害が示唆されている⁹⁾。現在では細胞分子レベルでの研究により、細胞経路及び分子経路を考慮した病態解明が進み、視細胞からの光シグナルを受け脳内の外側膝状体へ情

報伝達を行う網膜神経節細胞が、眼圧上昇を始めとする多数の危険因子により障害を受け、アポトーシスを生ずることが緑内障の基本病態と理解されている¹⁰⁾。

NTG における視神経障害の発症に対して、眼圧因子が重要であることは現在までの多くの研究¹¹⁻¹³⁾で報告されてきた。1998 年、米国における NTG の視野障害進行と眼圧下降療法との関係について検証した大規模な多施設共同前向き試験である Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (以下 CNTGS)^{14,15)}において、眼圧を 30%以上下降させた症例では視野障害非進行率が 80%であり、無治療群の 30%と比較し良好であったと報告されると、NTG においても視野障害進行を阻止しうる治療の第一選択として眼圧下降療法が強調されるようになった。しかし、CNTGS の報告では症例の選択基準に最高眼圧 21 mmHg 以上の狭義 POAG も含まれており、日本人の NTG 患者の眼圧^{16,17)}は最高眼圧の平均で 16.6~16.7 mmHg、最低眼圧の平均で 11.5~11.6 mmHg であり、欧米人^{14,15)}よりも低い。したがって、日本人よりも高い眼圧レベルで論ぜられた眼圧下降療法の有効性を、直接我が国の NTG 治療に反映させ、さらに治療目標とすることには十分に議論の余地がある。

また、CNTGS の報告^{14,15)}では、十分な眼圧下降療法にもかかわらず 20%の症例で視野障害が進行し、無治療群でも5年間で 40%の症例に視野障害の進行がなかったことから、NTG の病態には、眼圧因子以外の危険因子の存在が疑われており、NTG 患者における視神経・視野障害進行と全身的な合併症や緑内障家族歴など眼外因子との関連についても言及している。

眼圧以外の因子の存在を支持する根拠として、既に我々は NTG の視野障害進行因子として、血清脂質、網膜中心動脈や短後毛様動脈の血流動態など、眼圧以外の眼内因子の関与を報告^{18,19)}している。その他にも NTG 患者に血液凝固系異常^{20,21)}、偏頭痛や血管攣縮などの頻度が高いこと^{22,23)}、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^{24,25)}や、血圧²⁶⁻²⁹⁾、睡眠時無呼吸³⁰⁾との関連などの眼外因子が報告されており、視野障害進行についても、夜間低血圧や全身の循環動態³¹⁻³³⁾、視神経乳頭の微小循環障害との関連³⁴⁻³⁶⁾、緑内障家族歴の背景、性差との関係³⁶⁾など多数の報告がなされているが、結論は得られておらず、治療についての十分な検討もなされていない。

そこで私は、日本人緑内障の7割を占める NTG の視神経・視野障害進行の病態解明を目的に、

まず眼圧下降治療との関係を検討し、NTG 治療としての眼圧下降療法の有効性を評価するとともに、眼圧以外の眼内因子及び全身的な背景因子などの眼外因子と視神経・視野障害進行との関係を検討したので、以下に報告する。

ウ) 対象と方法

I 正常眼圧緑内障の定義⁴⁾

正常眼圧緑内障は、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正常開放隅角である、④眼圧日内変動を含む未治療時の眼圧が 21 mmHg を超えない、⑤大量出血、頭蓋内・副鼻腔疾患など視神経障害をきたす疾患の既往もしくは存在がない、の5項目の診断基準を全て満たすものとした。

II 共通する検査項目

本研究遂行に際し、共通する眼圧測定と視野検査について解説する。

1. 眼圧測定

眼圧測定にはゴールドマン圧平式眼圧計を使用した。対象患者は NTG の診断確定のためすべての緑内障治療薬を4週間以上休薬後、眼圧日内変動検査として、入院の上、6時から 24時まで2時間ごとに計 10 回両眼の眼圧測定を行った。この結果得られた無治療下での眼圧を本研究では日内変動眼圧とした。また、眼圧日内変動検査における眼圧最高値を日内変動最高眼圧、最低値を日内変動最低眼圧、平均値を日内変動平均眼圧とした。診断確定後は、緑内障治療薬による点眼加療を開始し、眼圧測定は2か月間隔で施行した。外来通院中に得られた眼圧値を治療下眼圧とし、同様に、治療下最高眼圧、治療下最低眼圧、治療下平均眼圧とした。なお、眼圧下降率は、無治療下での日内変動平均眼圧に対する点眼下での治療下平均眼圧の変化率と定義し、 $\text{眼圧下降率}(\%) = (\text{日内変動平均眼圧} - \text{治療下平均眼圧}) / \text{日内変動平均眼圧} \times 100$ 、の計算式から算出した。

2. 視野検査

(1)測定方法

ハンフリー静的視野計(Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA (以下 HFA)を用い、検査は HFA 中心 30-2 プログラム(以下 HFA30-2)を用いて行った。HFA30-2 は、中心視野 30 度以内に6度間隔で配置された 74 検査点の網膜感度を静的に測定するものである(図2)。解析に用いた視野測定結果はすべて、治療開始前の少なくとも2回以上の検査により再現性があると考えられ、また、固視不良 20%未満、偽陽性および偽陰性 33%未満の検査結果の信頼性の高いもののみを採択した。HFA30-2 視野検査結果が再現性の基準を満たさない場合は1か月以内に再検査を行った。HFA30-2 視野検査は6か月間隔で施行した。

(2)視野異常の定義

「視野異常あり」の判定は、視野検査結果のトータル偏差(total deviation:各視野検査点における網膜感度実測値と年齢補正された正常値との差、以下 TD)において、隣接する2点以上が 5 decibel(以下 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」と判定した³⁷⁾(図3)。

(3)視野障害進行の定義

点眼治療開始前に施行した2回の再現性良好な 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(Statpac2[®])³⁸⁾により視野障害進行を判定した。TD において、水平経線を越えずに隣接する2つ以上の点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つ以上の点の感度閾値が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」と定義し、最初の時点を endpoint とし¹⁷⁾、観察開始時から endpoint までを「視野生存期間」とした(図4)。

III 眼圧因子(眼圧下降治療の有効性)についての検討

1. 対象

1993 年 4 月から 2000 年 3 月までの間に日本大学医学部附属板橋病院眼科を初診し、無治療下で眼圧日内変動を含む入院精査により NTG と診断確定後、眼圧下降薬点眼治療のみで経

過観察が行われていた 111 名の患者から、4年以上の経過観察が可能であり、HFA 30-2 視野結果の平均偏差(mean deviation: 視野全体の年齢別正常値からの偏位で、びまん性異常を示す、以下 MD) 値が-20 dB 未満の 82 症例を選択した。さらに、視野検査結果の再現性不良により視野障害進行の評価が不能であった症例、経過観察期間中に白内障進行による水晶体再建術が必要となった症例を除外し、両眼が観察可能な症例は MD 値がより良好な1眼を選択した。入院精査では、屈折検査、眼軸長測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、隅角検査、視神経乳頭立体眼底写真撮影(NIDEK3-DX, NIDEK, 東京)による乳頭形状評価、視野検査も行った。視神経乳頭形状の評価は3名の眼科専門医(YY, FH, CT)が臨床情報をマスクした状態で、既報³⁹⁾に従い、表3と図5に示す4つの視神経乳頭形状⁴⁰⁾(focal ischemic:以下 FI, myopic disc:以下 MY, generalized cup enlargement:以下 GE, senile sclerotic:以下 SS)に分類し、3名の判定が一致した症例のみを選択した。最終的に、すべての基準を満たした 64 例 64 眼を本研究の解析対象とし、後向き研究を行った。視神経乳頭形状観察は2か月間隔で施行した。解析対象の臨床背景を表2に示す。

2. 方法

(1) 視野障害非進行確率の算出

全解析対象および視神経乳頭形状分類別に、Kaplan-Meier 生命表分析を用い、点眼治療開始時からの視野障害非進行確率を算出した。視神経乳頭形状分類別の視野障害非進行確率を Log rank test にて比較した。

(2) 視野障害非進行群と進行群の臨床因子の比較

視野障害非進行群と進行群間において、性別、観察開始時年齢、等価球面度数、眼軸長、観察開始時 MD 値、観察開始時修正パターン標準偏差(corrected pattern standard deviation: 個々の測定点における光感度の閾値低下のばらつきを短期変動で補正したもの、以下 CPSD) 値、無治療下での日内変動最高眼圧、最低眼圧、平均眼圧、点眼下での治療下最高眼圧、最低眼圧、平均眼圧、眼圧下降率分類、経過観察中の乳頭出血の有無、および視神経乳頭形状分類について比較検討した。なお、眼圧下降率は、表2に示す解析対象の眼圧下降率平均値が5%であることから、眼圧下降率が5%以上を良好、5%未満を不良と定義した。眼圧下降点眼薬の

内容については、有効性、コンプライアンス、副作用の点から、経過観察中の変更を余儀なくされたり、全身合併症により β 遮断薬やカルシウム拮抗薬の内服を受けている症例もあるため、検討から除外した。

(3) 視神経乳頭形状分類と臨床因子の比較

視神経乳頭形状分類別に、検討(2)と同様に、性別、観察開始時年齢、等価球面度数、眼軸長、観察開始時MD値、観察開始時CPSD値、無治療下での日内変動最高眼圧、最低眼圧、平均眼圧、点眼下での治療下最高眼圧、最低眼圧、平均眼圧、眼圧下降率分類、経過観察中の乳頭出血の有無、および視野障害進行の有無について比較検討した。

(4) 臨床因子と視野障害進行についての検討

上述の検討(2)(3)の臨床因子から多重共線性を検討し、①性別、②観察開始時年齢、③等価球面度数、④観察開始時MD値、⑤治療下平均眼圧、⑥眼圧下降率分類、⑦経過観察中の乳頭出血の有無、⑧視神経乳頭形状分類の8つの因子を選択し、これらを共変量、視野障害進行の有無を目的変数として、Cox比例ハザードモデル分析を用いて検討した。

IV 眼内因子と眼外因子についての検討

1. 対象

1993年4月から2003年10月までの間に日本大学医学部附属板橋病院眼科緑内障外来に通院中で、入院による無治療下眼圧日内変動検査によりNTGと確定診断され、その後眼圧下降薬点眼治療のみで少なくとも2年以上経過観察された92例92眼を解析対象とし、後ろ向き研究を行った。なお、解析対象は研究1と重複する症例を含んでいる。全解析対象の臨床背景を表4に示す。NTGの診断基準、対象の選択基準、視野異常の判定方法および視野障害進行の判定方法は前項Ⅲと同様の基準を用いた。観察開始時のHFA30-2視野結果にもとづき、MD値をもとに3つの視野障害病期に分類した。①MD値が -6 dB以上:初期、② -6 dB未満から -12 dB以上まで:中期、③ -12 dB未満:後期、と定義した⁴¹⁾。

2. 方法

(1) 視野障害非進行確率の算出

Kaplan-Meier 生命表分析を用い、全解析対象および視野障害病期別に、点眼による眼圧下降治療開始時からの視野障害非進行確率を算出した。

(2) 眼内因子と視野障害進行についての検討

視野障害進行に影響する眼内因子として、①年齢、②等価球面度数、③日内変動平均眼圧、④治療下平均眼圧、⑤治療下眼圧変動幅、⑥観察開始時の視野障害病期分類、⑦乳頭出血の7つの因子を選択し、これらを共変量、視野障害進行の有無を目的変数として、Cox 比例ハザードモデル分析(ステップワイズ)を用いて解析した。なお、治療下眼圧変動幅は治療下最高眼圧値から最低眼圧値をさし引いた値とした。

(3) 眼外因子と視野障害進行についての検討

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、レイノー現象、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、診療録の記載および対象患者受診時の問診で確認した。

対象患者は眼圧下降率により 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2群に分類した。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。

本検討は、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。

エ) 結果

I 眼圧因子(眼圧下降治療の有効性)についての検討

1. 視野障害非進行確率の算出

全解析対象の平均視野生存期間は 77 ± 23 か月(平均値 \pm 標準偏差)であり、視野障害非進行確率は、平均視野生存期間である 77 か月で $56 \pm 7\%$ (平均値 \pm 標準誤差)であった(図6)。視神経乳頭形状分類別では、77 か月における FI 群(23 眼)の視野障害非進行確率は $57 \pm 13\%$ 、MY 群(11 眼)では $91 \pm 9\%$ 、GE 群(19 眼)では $32 \pm 13\%$ 、SS 群(11 眼)では $60 \pm$

16%であり(図7)、MY群が視野の生存時間が最も長く、GE群が最も短く、両群間に統計学的有意差があった($p < 0.05$, Log rank test)。

2. 視野障害非進行群と視野障害進行群における臨床因子の比較

両群間のすべての臨床因子に統計学的有意差はなかった(表5)。

3. 視神経乳頭形状分類と臨床因子の比較

4つの視神経乳頭形状分類と臨床因子の比較では、4群間の観察開始時年齢($p < 0.01$)、等価球面度数($p < 0.01$)、眼軸長($p < 0.01$)、乳頭出血の有無($p < 0.05$)に統計学的有意差があった(表6)。MY群はFI群、SS群と比較し有意に年齢が低かった($p < 0.05$)。またMY群は他の3群と比較し、等価球面度数が有意に近視傾向にあり($p < 0.05$)、眼軸長は、FI群、GE群と比較し有意に延長していた($p < 0.05$)。乳頭出血の出現頻度は、FI群で43%、GE群で26%、SS群で18%であり、MY群には観察期間中に乳頭出血を認めなかった。

4. 臨床因子と視野障害進行についての検討

点眼下での治療下平均眼圧($p < 0.05$)と視神経乳頭形状分類($p < 0.05$)が視野障害進行に関与する有意な臨床因子として選択された。視野障害進行のリスクは、治療下平均眼圧1 mmHgの上昇で40%、視神経乳頭形状分類ではMY群に対しGE群で約8倍に増加した(表7)。

II 眼内因子と眼外因子についての検討

1. 視野障害非進行確率の算出

全解析対象92名のうち40名が経過観察中にendpointに達し、全解析対象の平均視野生存期間は 51 ± 29 か月(平均値 \pm 標準偏差)であった。51か月の平均視野生存期間における視野障害非進行確率は $61 \pm 6\%$ (平均 \pm 標準誤差)であった。

視野障害非進行群と進行群の臨床因子には、視野生存期間を除き統計学的有意差はなかった(表8)。初期29眼中13眼(45%)に視野障害の進行を認めたが、16眼(55%)では進行はなかった。中期は34眼中9眼(26%)に進行を認めたが、25眼(74%)は進行を認めず、後期は29眼中18眼(62%)で進行を認め、11眼(38%)が非進行であった。

視野障害病期別の臨床背景を表9に示す。

図8に Kaplan-Meier 生存曲線による視野障害非進行確率を示す。視野障害病期別にみると、初期では平均視野生存期間である 51 か月における視野障害非進行確率は $57 \pm 10\%$ 、中期で $72 \pm 9\%$ 、後期で $46 \pm 10\%$ であった。視野障害非進行確率は中期と後期の間で統計学的有意差があった ($p < 0.05$, Log rank test)。

2. 眼内因子と視野障害進行についての検討

視野障害進行に関与する有意な因子として、日内変動平均眼圧 ($p < 0.05$)、治療下平均眼圧 ($p < 0.01$)、治療下眼圧変動幅 ($p < 0.01$)、視野障害病期分類 ($p < 0.05$)、乳頭出血 ($p < 0.01$) の5つが選択された(表10)。視野障害進行のリスクは、日内変動平均眼圧1 mmHg 上昇につき約 20%増加、治療下平均眼圧1 mmHg 上昇で約 50%増加、治療下眼圧変動幅1 mmHg 増加で約 30%増加することが分かった。さらに視野障害進行のリスクは、視野障害病期分類の後期は中期と比較し約3倍に、乳頭出血の存在は約4倍に増加した。

視野障害病期別にみると、初期では日内変動平均眼圧の上昇 ($p < 0.05$)と治療下平均眼圧の上昇 ($p < 0.01$)、中期では治療下眼圧変動幅が大きいこと ($p < 0.05$)、後期では日内変動平均眼圧の上昇 ($p < 0.05$)、治療下平均眼圧の上昇 ($p < 0.01$)、治療下眼圧変動幅の増大 ($p < 0.01$)、および乳頭出血の存在 ($p < 0.01$)が視野障害進行に寄与する因子として選択された(表11)。

3. 視野障害進行に関係する眼外因子についての検討

解析対象 92 例中、全身疾患の合併が全くない症例は 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。

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にない症例は 16 例であった(表12)。

全身疾患の合併および緑内障家族歴の有無と視野生存期間の検討では、各々の合併症や家族歴の有無と視野生存期間に統計学的有意差はなかった(表13)。

全身疾患の合併が全くない 26 例の 51 か月の平均視野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 $55 \pm 15\%$ (平均値 \pm 標準偏差)、不良群(14例)は0%で、両群間に統計学的有意差があった($p < 0.05$) (図9)。一方、1つ以上の全身疾患を合併する66例の視野障害非進行確率は、眼圧下降良好群(32例)で $78 \pm 8\%$ 、不良群(34例)は $54 \pm 9\%$ であり、両群間に統計学的有意差があった($p < 0.05$) (図9)。

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か月の平均視野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 $71 \pm 8\%$ 、不良群(35例)で $39 \pm 9\%$ であり、両群間に統計学的有意差があった($p < 0.05$) (図10)。一方、緑内障家族歴を有する22例の視野障害非進行確率は、眼圧下降良好群(9例)で $88 \pm 1\%$ 、不良群(13例)で $53 \pm 2\%$ であり、両群間に有意差はなかった($p > 0.10$) (図10)。

オ) 考察

今回私はNTGの病態を解明する目的で、点眼による眼圧下降療法の有用性の検証から眼圧の影響を検討するとともに、眼圧以外の眼内因子、および眼外因子と視野障害進行についての検討を行った。第1報⁴⁾では、点眼下の平均視野生存期間である77か月における視野障害非進行確率は56%、第2報⁵⁾では51か月における視野障害非進行確率は61%であった。今回の2つの検討と類似の視野障害の進行判定基準を用い無治療下で経過観察を行った報告^{14,15,34,35)}の視野障害非進行確率が30~32%であることを考慮すると、本結果において、NTGに対する点眼による眼圧下降療法の視野障害維持効果を確認できたと考える。また、日内変動平均眼圧が高く、かつ治療下眼圧変動幅が大きいほど視野障害進行のリスクが増加することが明らかとなった。眼圧下降は緑内障における唯一可能な治療として、現在までに多くの研究者達によってその治療成果が証明され^{14,34)}、眼圧因子の関与が述べられてきたが、眼圧日内変動検査結果にもとづく眼圧動態、さらに、長期にわたる視野変化との関係に言及した報告はない。本検討から、NTGにおける眼圧下降の重要性のみならず眼圧動態についても留意する必要があることが明らかとなった。

CNTGSの報告^{14,15)}ではNTGに対し濾過手術を含めた積極的減圧療法での視野障害非進行確

率は80%を示し、また、点眼治療中のNTGに対し濾過手術を施行した検討⁴²⁾や視野のより悪化した片眼に緑内障濾過手術を行い非手術眼(僚眼)との比較を行った検討⁴³⁾では、手術眼では手術前に比べ術後有意に視野障害進行速度が低下したと報告している。視野障害進行阻止効果を眼圧下降量の点から比較すると、濾過手術が点眼治療に勝っており、最大耐容可能な点眼治療にも関わらず視野障害が進行する症例に対しては、更なる眼圧下降を目的とした濾過手術も考慮すべきと考えられる。しかし、濾過手術には手術侵襲による種々の術後合併症が伴い、特に白内障の進行は既に視野障害を持つ NTG 症例の残存視機能に大きな障害となりうる。CNTGS の報告^{14,15)}でも、治療群の濾過手術施行例は治療群の非手術例と比較し、統計学的有意差はないものの多くの症例で白内障の進行を報告している。また緑内障初期治療についての多施設共同前向き試験である The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study⁴⁴⁾でも、手術療法は薬物療法と比較し有意に白内障が進行することを述べている。今回の検討では、点眼による眼圧下降療法中に白内障進行により水晶体再建術を施行した症例は2例に過ぎず、白内障進行を考慮した眼圧下降療法を考えるならば、多剤併用も含め、より低い眼圧値を目標とした点眼治療も NTG 治療の選択肢の一つに考慮すべきであろう。

次に眼圧以外の眼内因子として、視神経乳頭形状分類、視野障害病期、および乳頭出血の出現が NTG の視野障害進行に関与することが明らかとなった。視神経乳頭形状では、GE 群が最も視野障害進行に寄与し、逆に、MY 群の視野障害進行は緩徐で、両群間の視野障害非進行確率に統計学的有意差を認めた。視神経乳頭形状と視野障害進行の関連については、Geijssen⁴⁵⁾が normal pressure glaucoma (以下 NPG) 129 例を 10 年間経過観察した報告が唯一である。NPG の眼圧の診断基準は、平均眼圧が 22 mmHg を越えず、眼圧日内変動で 26 mmHg までの一過性の高眼圧は許容範囲としており、本邦での NTG の診断基準⁷⁾とは大きく異なっている。Geijssen らは、視神経乳頭形状別には MY 群で最も視野障害が進行したと述べ、本報告とは相反する結果を示している。しかし、その定義には狭義 POAG が含まれ、視野進行と眼圧下降との関係についても言及されていないため、本研究結果と比較することはできない。視神経乳頭形状の特徴として、GE 群の視神経乳頭は乳頭面積が大きく^{39,40)}乳頭面積は眼圧負荷に対する脆弱性と相関するため⁴⁷⁻⁵⁰⁾、統計学的正常範囲内の僅かな眼圧変動でも視神経障害が発症しう

ると考えられている。一方、MY 群の視神経乳頭は、眼軸長の延長により強膜の菲薄化に伴う篩状板の脆弱性が原因とされ^{51,52}、視野障害重症度は眼軸長と有意に相関し、眼圧とは相関しないと述べられている⁵³。これらの研究結果は、本研究において眼圧下降が NTG の視野障害進行に強く関与すること、また、GE 群の視野障害進行が速く、MY 群が緩徐であった結果と矛盾しない。視神経乳頭にはさまざまな形状があり、圧負荷に対する脆弱性も異なる。したがって、NTG の管理には症例ごとの詳細な病態観察に基づく細やかな眼圧コントロールが必要である。視野障害病期では、中期までは緑内障性視野障害は比較的ゆっくりと進行するが、少し進行した病期になるにつれ急速に進行することが明らかとなった。また、今回の検討から、視野障害進行度が病期により異なることも明らかとなったが、この理由として、網膜神経節細胞の障害とは余剰の細胞が障害されるまで緩徐に進行するために視野障害も最小の変化にとどまるが、余剰の細胞に一定量以上の細胞障害が生じて初めて視野障害として認識されるために、急速な変化と捉えられるのではないかと考えた。湖崎ら⁵⁴は、ゴールドマン動的量的視野計を用い緑内障の視野障害病期を分類し、中期で視野障害は易進行性であると述べている。しかし、緑内障の視野の初期変化は動的量的視野検査法で検出できないことが明らかにされている。Quigley ら^{55,56}は、動的視野検査法で正常範囲であったとしても、静的視野検査で検出可能な-5 dB の網膜感度低下は 20%の網膜神経節細胞の消失に相当するものであると報告している。これらの事実は、緑内障の初期の視野異常の検出には、動的量的視野検査法に比べて静的視野検査法が適していることを裏づけるものである。

NTG での乳頭出血の出現は、他のタイプの緑内障や高眼圧症と比べ高頻度であり、NTG の視野障害進行に関連する眼内因子として知られている^{34,35}。しかし、その発生メカニズムについて詳細は未だ不明であり、軸索流消失後の退行性の血管変化や局所の循環障害などが原因とも考えられている⁵⁷⁻⁶²。Nicolela ら⁴⁰は、視神経乳頭形状別に乳頭出血の有無について検討を行い、視神経乳頭形状分類の FI 群、SS 群、MY 群と比較し GE 群では乳頭出血の頻度が少ないと報告している。今回の研究では、第1報⁴と第2報⁵で乳頭出血の出現と視野障害進行の関係について結果が相反したが、第2報⁵の解析対象の視神経乳頭形状として FI と GE が約半数を占めていたこと、また乳頭出血を合併する症例のほとんどが FI と GE であり、視野障害が進行し易

い FI や GE の乳頭形状をもつ症例が母集団の構成に多く含まれていたことが影響したと考えられる。乳頭形状により視野障害進行が異なること、乳頭出血の頻度に差があることが影響し、解析対象となる母集団の乳頭形状分類の構成如何により乳頭出血の出現と視野障害進行との関係は左右される可能性がある。

本結果から、NTG における緑内障性視神経障害には眼圧因子の強い関与があること、さらに視神経乳頭形状や視野障害病期などの眼内因子に応じた細やかな眼圧管理の必要性が示唆された。

しかしながら、NTG の緑内障性視神経症の発症には他の因子の関与を指摘している報告もある。CNTGS^{14,15)} は、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³⁶⁾が、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、レイノー現象、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かった。偏頭痛やレイノー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⁶³⁾、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きたすことが報告されており^{64,65)}、全身的な血管異常を有する可能性のある 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²³⁾ 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の易進行性を報告しているが、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⁶⁶⁾。今回の検討⁶⁾では偏頭痛の合併例は男女合わせても 13%であり、偏頭痛の有病率にも男女差はなかった。一方、CNTGS³⁶⁾では女性のみ偏頭痛の報告がなされており、我々の報告を上回った。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^{24,25)}があるが、本邦における追試⁶⁷⁾では冷水負荷試験による指先血流量に変動はなく、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、人種差が存在する可能性が示唆されている。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 CNTGS³⁶⁾の報告よりも低いいため、心血管因子をはじめとする眼外因子よりも眼圧因子

の影響がより大きく反映された可能性がある。また CNTGS³⁶⁾ の報告では、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されているが、本検討⁶⁾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、CNTGS³⁶⁾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%とかなり低かったことが影響したと考えられる。多治見スタディ²⁾では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、近年に至るまで我が国の緑内障スクリーニングの基準が眼圧測定で行われていたため、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低頻度となった可能性は否定できなかった。

本研究では、患者背景の把握方法をはじめ、全身疾患の重症度、罹病期間、治療に対するコンプライアンス、時間的経過について考慮がなかったなど問題があり、また、背景因子の合併の低さも影響し、眼外因子と緑内障性視神経障害との関係については十分な検証に至らなかった。十分な症例数のもと、今後の日本人の疾病構造の変化も含め、NTG の病態解明にむけさらなる検討が必要と考えた。

今回の研究を通して、NTG の病態への眼圧因子の重要性が再確認されるとともに、症例ごとに詳細な観察にもとづく眼圧管理が重要であると考えられた。現在のところ、眼圧下降は緑内障の進行を抑制しうる最大の治療法である。近年のより優れた眼圧下降効果を有する点眼薬の登場により、NTG に対するさらなる視野維持効果が期待される。本研究が一施設における研究であり、なおかつ厳しい診断基準のもとで長期の経過観察が可能であった症例に限定された結果であったことを認識し、さらに今後は多施設共同研究などの手段による十分な症例数の確保のもと、継続した審議が必要と考えられた。NTG の病態解明に新たな展開が生ずることが期待される。

カ) まとめ

NTG における眼圧の重要性が確認され、NTG の管理には症例ごとの詳細な経過観察にもとづく眼圧コントロールが必要であると考えられた。

謝辞

日本大学医学部眼科学教室入局以来、ご指導を頂いた澤 充先生、本研究について直接ご指導を頂いた山崎芳夫先生、緑内障外来の早水扶公子先生、多数の緑内障患者の検査を快く施行して頂いた日本大学医学部付属板橋病院視能訓練士の皆様に厚く御礼申し上げます。

表1 本邦における緑内障病型別有病率³⁾(40歳以上を対象)

病型	男性 (%)	女性 (%)	計 (%)
全緑内障	5.0 (3.9-6.2)	5.0 (4.0-6.0)	5.0 (4.2-5.8)
原発開放隅角緑内障	0.3 (0.0-0.7)	0.2 (0.0-0.5)	0.3 (0.1-0.5)
正常眼圧緑内障	3.7 (2.7-4.8)	3.5 (2.6-4.4)	3.6 (2.9-4.3)
原発閉塞隅角緑内障	0.3 (0.0-0.7)	0.9 (0.5-1.3)	0.6 (0.4-0.9)
続発緑内障	0.3 (0.0-0.6)	0.4 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.5)
早発型発達緑内障	—	—	—
高眼圧症	0.6 (0.2-1.0)	0.9 (0.5-1.4)	0.8 (0.5-1.1)

()95%信頼区間

表2 解析対象の臨床背景

性別	男 / 女 = 27 / 37
観察開始時年齢(歳)	58.2 ± 9.8(37~74)
等価球面度数(D)	-1.9 ± 3.1(-10.0~+3.3)
眼軸長(mm)	24.2 ± 1.7(21.2~28.3)
観察開始時 MD 値(dB)	-6.6 ± 5.0(-20.0~-0.1)
観察開始時 CPSD 値(dB)	8.1 ± 5.0(0~16.9)
日内変動眼圧(mmHg)	
最高	16.7 ± 2.6 (11~12)
最低	11.2 ± 2.2(7~17)
平均	14.0 ± 2.2(10.1~18.2)
治療下眼圧(mmHg)	
最高	16.2 ± 2.2(11~21)
最低	9.9 ± 1.6(6~13)
平均	13.1 ± 1.7(9.1~16.0)
眼圧下降率(%)	5.3 ± 11.2(-18.0~32.0)

平均値±標準偏差(レンジ)

D: diopter, dB: decibel

MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

表3 視神経乳頭形状分類⁴⁰⁾

FI	限局性の notching と乳頭辺縁の消失を認め、notching に連続する網膜神経線維層欠損を有する。
MY	傾斜乳頭に浅い乳頭陥凹と耳側コーヌスを認め、乳頭辺縁の非薄化を認める。
GE	大きな乳頭と深く均一な円形の乳頭陥凹を示し、限局的な乳頭辺縁の消失はない。
SS	乳頭は比較的大きく、浅い乳頭陥凹と乳頭周囲に広範囲な網脈絡膜萎縮 (Peripapillary atrophy) を伴う。

FI : focal ischemic

MY : myopic disc

GE : generalized cup enlargement

SS : senile sclerotic

表4 解析対象の臨床背景

年齢(歳)	58.2 ± 9.9	(31~80)
性別(男/女)	35 / 57	
経過観察期間(月)	71 ± 29	(24~126)
等価球面度数(D)	-1.8 ± 3.2	(-10.0~+3.4)
観察開始時 MD 値(dB)	-10.3 ± 6.3	(-27.5~-0.4)
観察開始時 CPSD 値(dB)	10.4 ± 4.1	(1.01~16.6)
日内変動眼圧(mmHg)		
最高	16.5 ± 2.3	(12~20)
最低	11.2 ± 1.9	(6~16)
平均	13.8 ± 1.9	(9.4~18.0)
変動幅	5.4 ± 2.0	(2~13)
治療下眼圧(mmHg)		
最高	16.4 ± 2.2	(11.0~20.0)
最低	10.1 ± 1.8	(6.0~15.0)
平均	13.2 ± 1.7	(9.1~17.4)
変動幅	6.3 ± 1.9	(0.0~10.0)
乳頭出血(有/無)	15 / 77	

平均値±標準偏差(レンジ)

D: diopter, dB: decibel

MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

表5 視野障害非進行群と進行群の臨床背景の比較

	視野非進行(N = 38)	視野進行(N = 26)	有意水準
性別(男/女)	16 / 22	11 / 15	n.s.*
観察開始時年齢(歳)	58.0 ± 10.2	58.5 ± 9.2	n.s.#
等価球面度数(D)	-2.3 ± 3.4	-1.3 ± 2.7	n.s.#
眼軸長(mm)	24.3 ± 1.7	24.0 ± 1.9	n.s.#
観察開始時 MD 値(dB)	-6.0 ± 5.1	-7.5 ± 4.7	n.s.#
観察開始時 CPSD 値(dB)	7.0 ± 5.2	9.6 ± 4.5	n.s.#
日内変動眼圧(mmHg)			
最高	16.6 ± 2.6	16.7 ± 2.2	n.s.#
最低	11.2 ± 2.0	11.3 ± 2.4	n.s.#
平均	13.8 ± 2.2	14.2 ± 2.2	n.s.#
治療下眼圧(mmHg)			
最高	15.8 ± 2.1	16.7 ± 2.2	n.s.#
最低	9.9 ± 1.6	10.0 ± 1.6	n.s.#
平均	12.8 ± 1.7	13.5 ± 1.6	n.s.#
眼圧下降率(%)	8.2 ± 9.7	5.2 ± 13.5	n.s.#
眼圧下降分類(良好/不良)	23 / 15	11 / 15	n.s.*
乳頭出血(有/無)	9 / 29	8 / 18	n.s.*
視神経乳頭形状分類			
FI	14	9	
MY	9	2	n.s.*
GE	8	11	
SS	7	4	

平均値±標準偏差

D: diopter, dB: decibel

MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

#: Man-Whitney U-test, *: Fisher exact test

FI: focal ischemic, MY: myopic disc, GE: generalized cup enlargement, SS: senile sclerotic

表6 視神経乳頭形状分類別の臨床背景の比較

	FI (N = 23)	MY (N = 11)	GE (N = 19)	SS (N = 11)	有意水準
性別(男/女)	10 / 13	6 / 5	6 / 13	5 / 6	n.s.*
観察開始時年齢(歳)	60.4 ± 8.1	49.3 ± 9.9	58.4 ± 10.1	62.3 ± 7.7	< 0.01 [#]
等価球面度数(D)	-0.6 ± 2.2	-6.0 ± 2.7	-1.3 ± 2.7	-1.2 ± 2.8	< 0.01 [#]
眼軸長(mm)	23.5 ± 1.3	26.0 ± 1.9	23.8 ± 1.6	24.7 ± 1.4	< 0.01 [#]
観察開始時 MD 値(dB)	-6.6 ± 5.4	-8.4 ± 6.1	-6.7 ± 4.5	-4.9 ± 3.5	n.s. [#]
観察開始時 CPSD 値(dB)	8.7 ± 4.8	8.9 ± 6.4	8.8 ± 4.9	4.8 ± 3.2	n.s. [#]
日内変動眼圧(mmHg)					
最高	17.1 ± 2.5	17.0 ± 1.4	16.1 ± 2.8	16.5 ± 3.1	n.s. [#]
最低	11.7 ± 2.2	11.7 ± 2.1	10.4 ± 2.1	11.3 ± 2.1	n.s. [#]
平均	14.4 ± 2.2	14.3 ± 2.0	13.3 ± 2.2	13.9 ± 2.3	n.s. [#]
治療下眼圧(mmHg)					
最高	16.3 ± 1.9	16.2 ± 2.4	15.8 ± 2.0	16.5 ± 2.8	n.s. [#]
最低	9.8 ± 1.6	10.4 ± 1.4	9.7 ± 1.4	10.1 ± 1.9	n.s. [#]
平均	12.9 ± 1.6	13.6 ± 1.9	12.7 ± 1.2	13.5 ± 2.3	n.s. [#]
眼圧下降率(%)	9.4 ± 9.7	4.8 ± 11.2	2.2 ± 13.7	2.7 ± 8.1	n.s. [#]
眼圧下降分類(良好/不良)	15 / 8	5 / 6	8 / 11	6 / 5	n.s.*
乳頭出血(有/無)	10 / 13	0 / 11	5 / 14	2 / 9	< 0.05*
視野障害進行(有/無)	9 / 14	2 / 9	11 / 8	4 / 7	n.s.*

平均値±標準偏差

FI: focal ischemic, MY: myopic disc, GE: generalized cup enlargement, SS: senile sclerotic

D: diopter, dB: decibel

MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

#: one way layout analysis of variance, *: Fisher exact test

表7 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	有意水準
治療下平均眼圧 1 mmHg 上昇に対し	1.398	1.020 – 1.915	< 0.05
視神経乳頭形状分類			< 0.05
MY	1		
GE	8.548	1.708 – 42.773	< 0.01

MY: myopic disc, GE: generalized cup enlargement

表8 全解析対象の視野非進行群と進行群の臨床背景の比較

	視野非進行群 (N = 52)	視野進行群 (N = 40)	有意水準
年齢(歳)	57.9 ± 10.3	58.2 ± 9.9	n.s.*
性別(男/女)	21 / 31	14 / 26	n.s.#
生存期間(月)	62 ± 29	36 ± 22	< 0.01*
等価球面度数(D)	-1.7 ± 3.5	-1.9 ± 2.9	n.s.*
観察開始時 MD 値(dB)	-9.5 ± 5.9	-11.5 ± 6.5	n.s.*
観察開始時 CPSD 値(dB)	10.1 ± 4.4	10.9 ± 3.8	n.s.*
日内変動眼圧(mmHg)			
最高	16.8 ± 2.2	16.1 ± 2.3	n.s.*
最低	11.3 ± 2.0	11.2 ± 1.8	n.s.*
平均	13.9 ± 1.9	13.7 ± 2.1	n.s.*
変動幅	5.8 ± 2.2	4.9 ± 1.6	n.s.*
治療下眼圧(mmHg)			
最高	16.3 ± 2.2	16.7 ± 2.3	n.s.*
最低	9.8 ± 1.8	10.5 ± 1.8	n.s.*
平均	12.9 ± 1.6	13.4 ± 1.8	n.s.*
変動幅	6.4 ± 2.0	6.2 ± 1.9	n.s.*
乳頭出血(有/無)	5 / 47	10 / 30	n.s.#
観察開始時視野障害病期			
初期	16	13	
中期	25	9	n.s.#
後期	11	18	

平均値±標準偏差

D: diopter, dB: decibel

MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

*: Man-Whitney U-test, #: Fisher exact test

表9 視野障害病期別の臨床背景の比較

	初期 (N = 29)	中期 (N = 34)	後期 (N = 29)	有意水準
年齢(歳)	58.0 ± 7.8	59.8 ± 9.4	56.6 ± 12.2	n.s.*
性別(男/女)	8 / 21	14 / 20	13 / 16	n.s.#
生存期間(月)	54 ± 29	49 ± 28	51 ± 29	n.s.*
等価球面度数(D)	-1.5 ± 3.5	-1.9 ± 3.3	-2.0 ± 2.9	n.s.*
観察開始時 MD 値(dB)	-3.7 ± 1.8	-9.6 ± 1.5	-17.8 ± 4.2	< 0.01*
観察開始時 CPSD 値(dB)	6.2 ± 3.5	11.7 ± 3.1	13.1 ± 2.2	< 0.01*
日内変動眼圧(mmHg)				
最高	16.5 ± 2.4	16.4 ± 2.1	16.6 ± 2.4	n.s.*
最低	11.3 ± 1.6	11.2 ± 1.8	11.2 ± 2.3	n.s.*
平均	13.8 ± 1.7	13.6 ± 1.7	14.1 ± 2.4	n.s.*
変動幅	5.1 ± 2.1	5.5 ± 2.3	5.4 ± 1.5	n.s.*
治療下眼圧(mmHg)				
最高	16.3 ± 2.3	16.1 ± 2.1	16.9 ± 2.4	n.s.*
最低	10.2 ± 1.9	10.0 ± 1.8	10.2 ± 1.8	n.s.*
平均	13.1 ± 1.8	13.0 ± 1.5	13.4 ± 2.0	n.s.*
変動幅	6.2 ± 1.9	6.1 ± 2.0	6.7 ± 2.0	n.s.*
乳頭出血(有/無)	5 / 24	6 / 28	4 / 25	n.s.#

平均値±標準偏差

D: diopter, dB: decibel

MD: mean deviation, CPSD: corrected pattern standard deviation

*: one way layout analysis of variance, #: Fisher exact test

表10 全解析対象の視野障害進行因子

共変量	ハザード比	95%信頼区間	有意水準
日内変動平均眼圧 1 mmHg 上昇に対し	1.269	1.014 – 1.563	< 0.05
治療下平均眼圧 1 mmHg 上昇に対し	1.585	1.232 – 2.036	< 0.01
治療下眼圧変動幅 1 mmHg 増加に対し	1.381	1.126 – 1.695	< 0.01
視野障害病期分類			< 0.05
中期	1		
後期	3.330	1.439 – 7.706	< 0.01
乳頭出血	4.397	1.916 – 10.09	< 0.01

表11 視野障害病期別の視野障害進行因子

共変量	ハザード比	95%信頼区間	有意水準
初期			
日内変動平均眼圧	2.410	1.151 - 5.051	< 0.05
1 mmHg 上昇に対し			
治療下平均眼圧	3.200	1.413 - 7.243	< 0.01
1 mmHg 上昇に対し			
中期			
治療下眼圧変動幅	1.610	1.013 - 2.558	< 0.05
1 mmHg 増加に対し			
後期			
日内変動平均眼圧	1.437	1.011 - 2.041	< 0.05
1 mmHg 上昇に対し			
治療下平均眼圧	2.113	1.264 - 3.532	< 0.01
1 mmHg 上昇に対し			
治療下眼圧変動幅	2.079	1.274 - 3.390	< 0.01
1 mmHg 増加に対し			
乳頭出血	14.350	2.411 - 85.46	< 0.01

表12 全身疾患の合併と緑内障家族歴の関係

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

表13 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

Kaplan-Meier 生命表分析による視野障害進行までの視野平均生存期間の比較

背景因子	例数	視野生存期間 [#]	有意水準*
偏頭痛			
なし	80	74 ± 5	n.s.
あり	12	84 ± 10	
糖尿病			
なし	77	76 ± 5	n.s.
あり	15	64 ± 9	
高血圧			
なし	57	70 ± 6	n.s.
あり	35	82 ± 7	
脳血管障害			
なし	84	74 ± 5	n.s.
あり	8	81 ± 16	
心血管疾患			
なし	83	73 ± 5	n.s.
あり	9	92 ± 13	
レイノー現象			
なし	73	72 ± 6	n.s.
あり	19	87 ± 9	
不整脈			
なし	67	70 ± 6	n.s.
あり	25	88 ± 8	
緑内障家族歴			
なし	70	71 ± 6	n.s.
あり	22	91 ± 9	

[#] 視野生存期間: 視野障害進行までの月数(平均値±標準誤差)

*有意水準: 各全身疾患の有無による生存期間の差(Log rank test)

各全身疾患に重複あり

図1 正常眼と緑内障の視神経乳頭

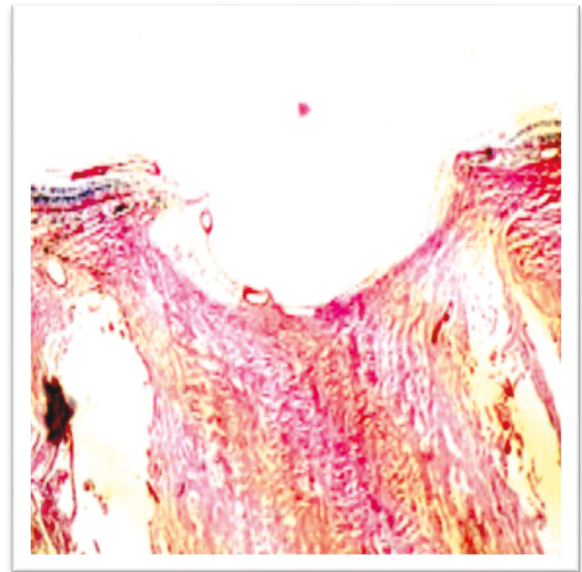
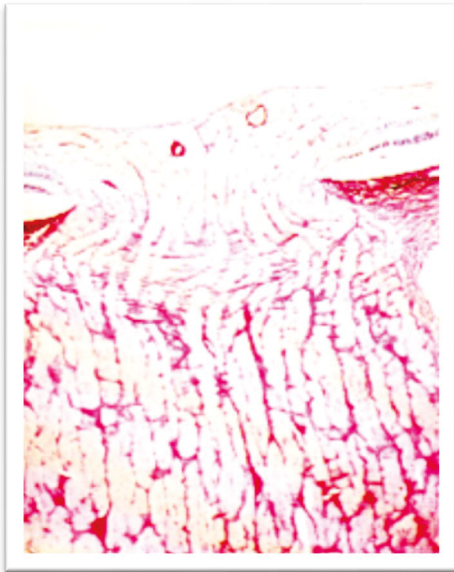


図2 視野測定方法(HFA30-2 の検査点)

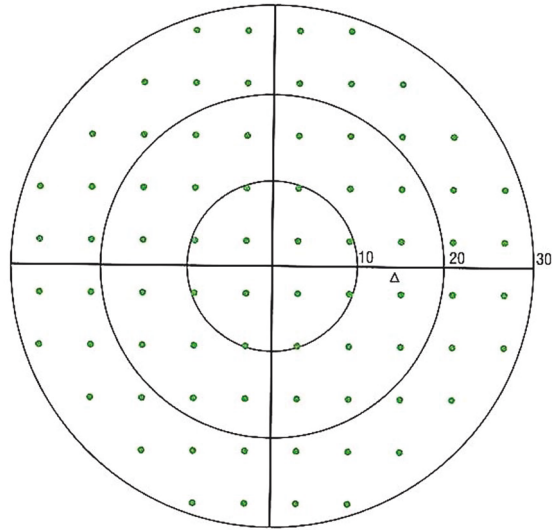


図3 視野異常の定義

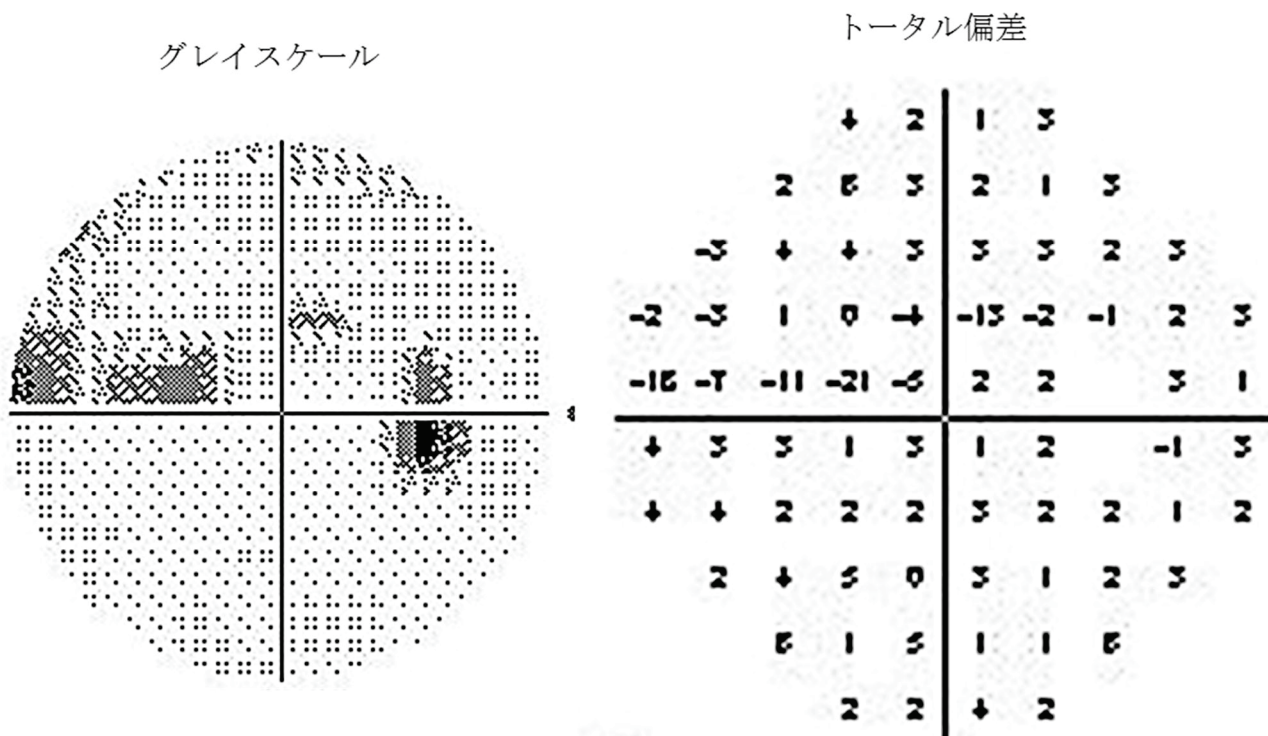
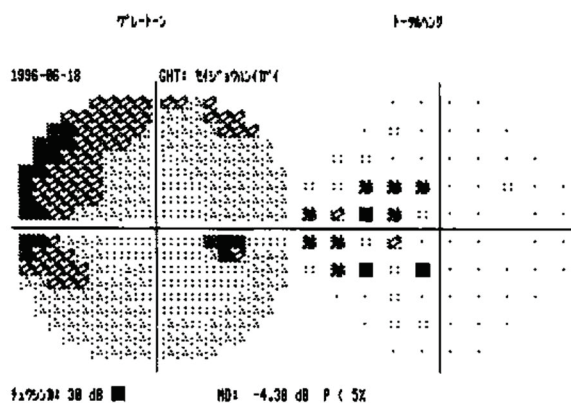
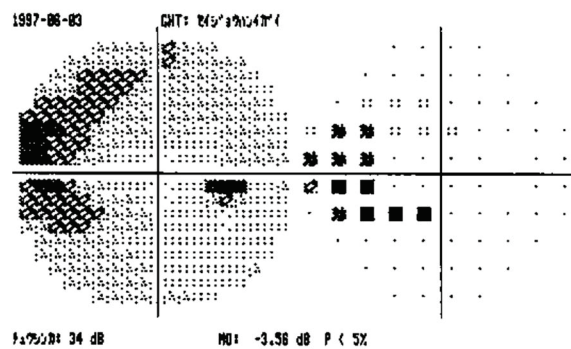


図4 視野障害進行の定義

ベースライン①
(1996年)



ベースライン②
(1997年)



治療開始後
(2001年)

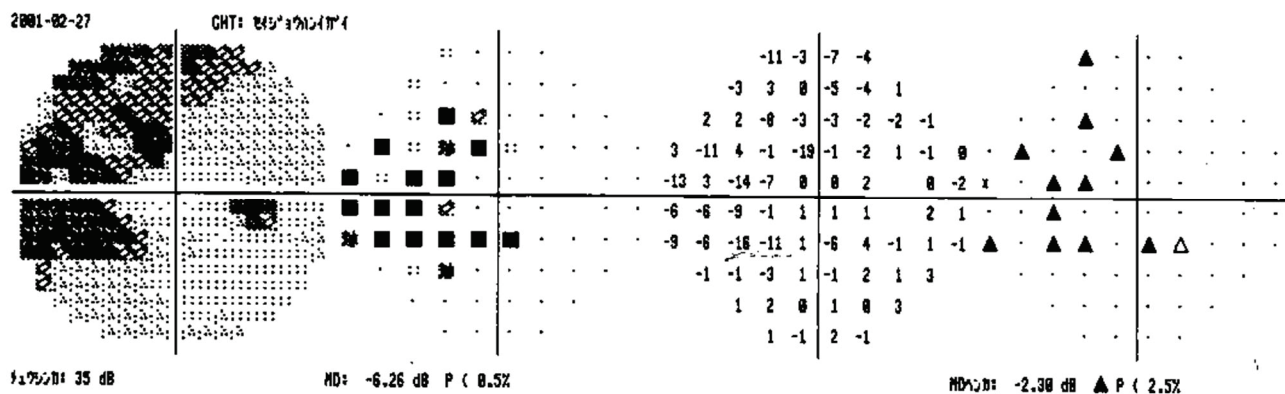
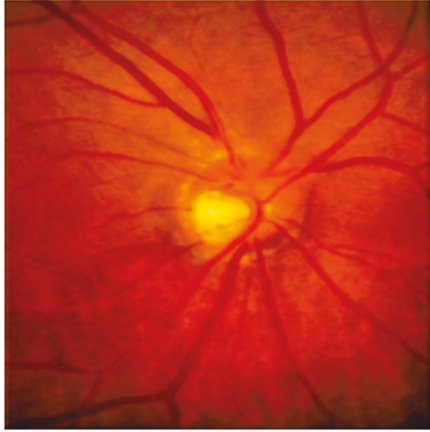
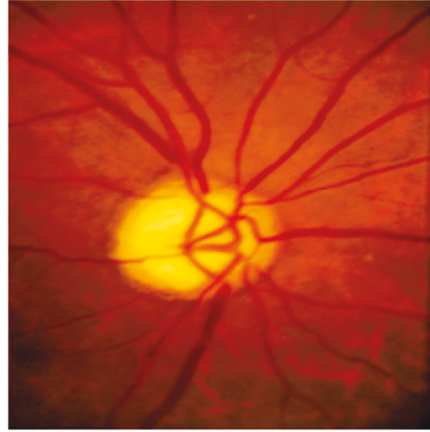


図5 視神経乳頭形状分類

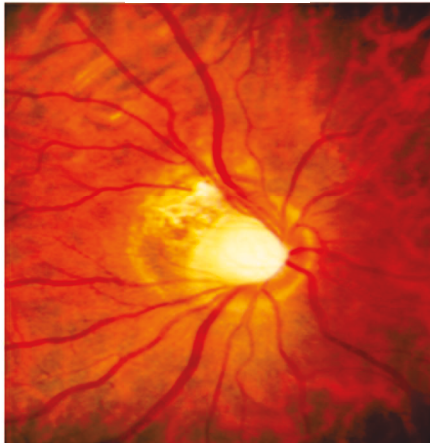
Focal ischemic



Generalized cup enlargement



Myopic disc



Senile sclerotic

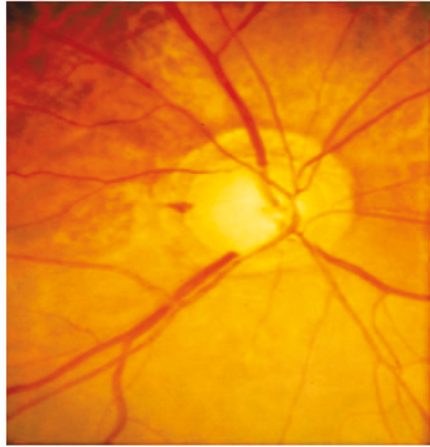


図6 全解析対象 64 眼の視野障害非進行確率

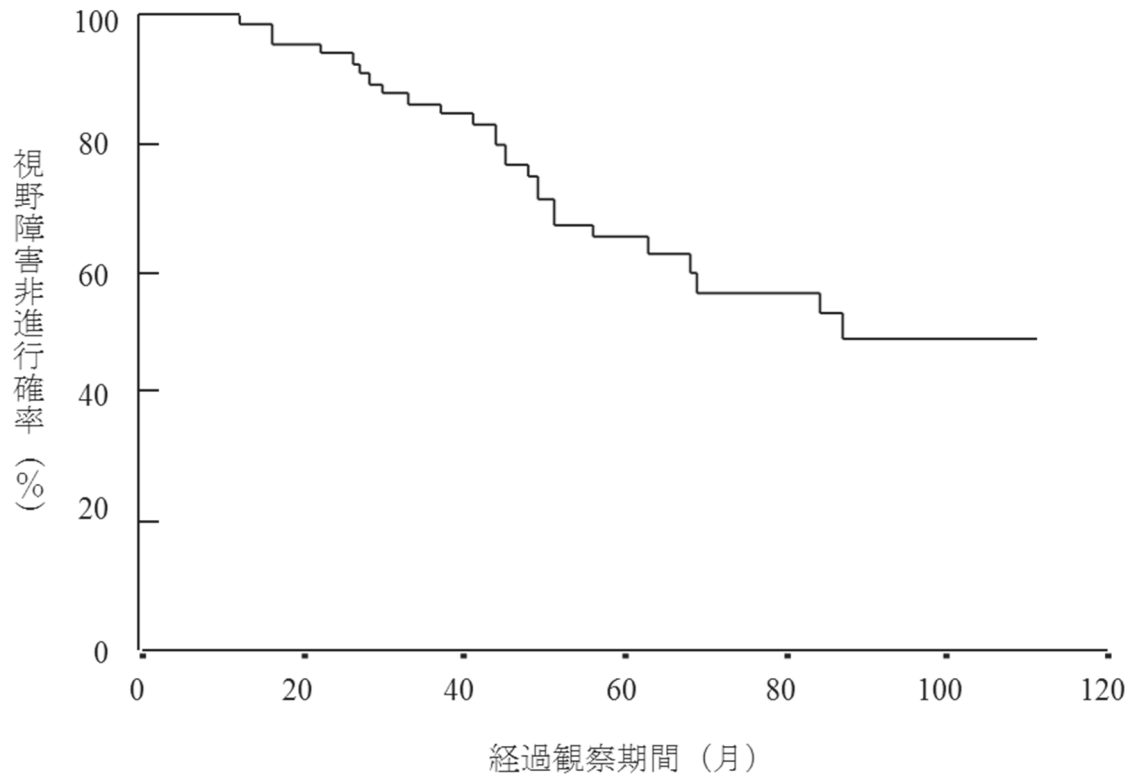


図7 視神経乳頭形状分類別の視野障害非進行確率

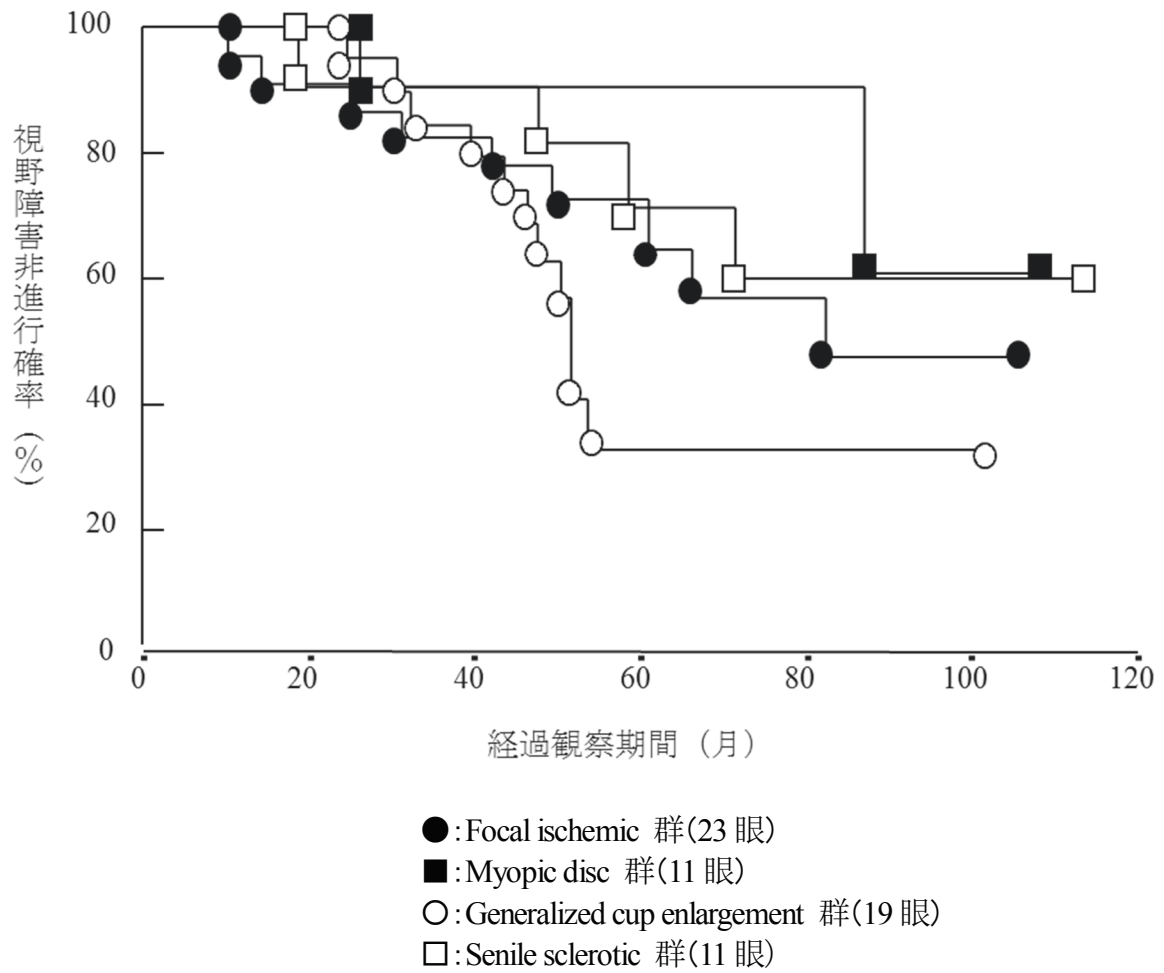


図8 観察開始時視野障害病期別の視野障害非進行確率

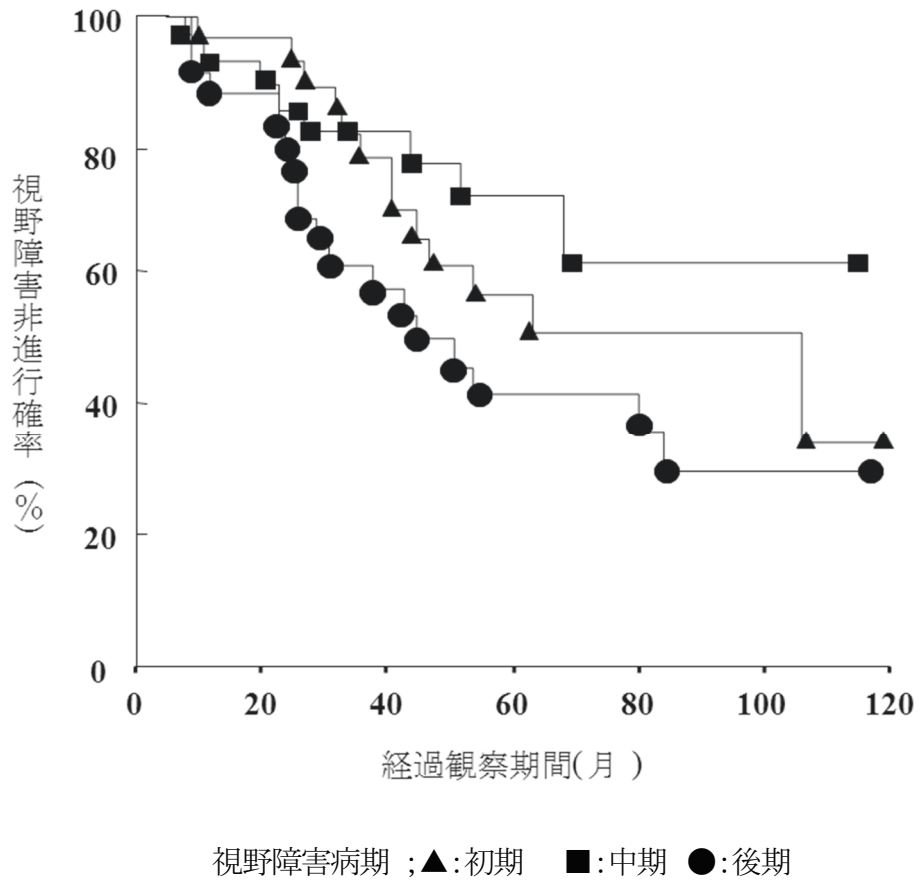


図9 全身疾患合併の有無と眼圧下降率が視野障害進行に及ぼす影響

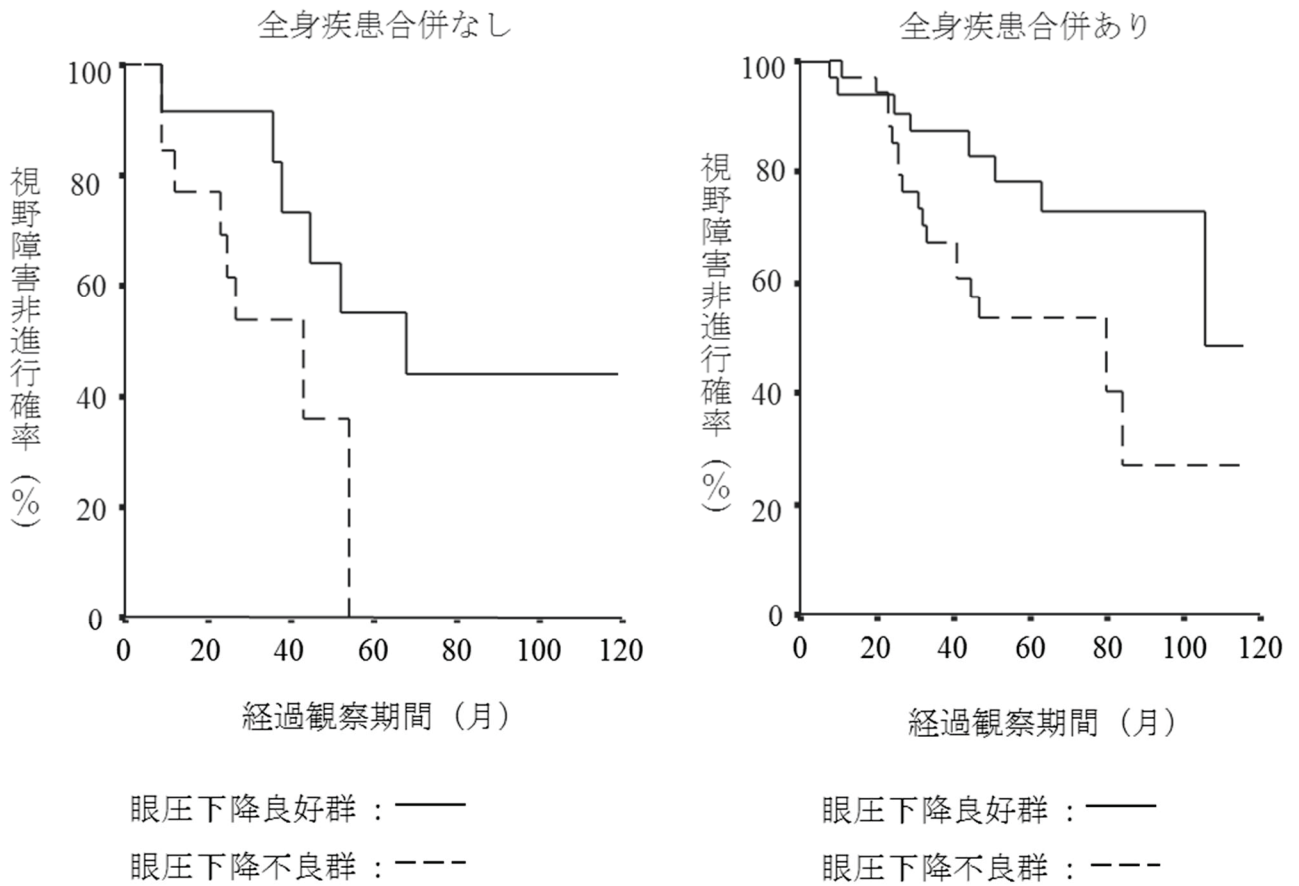
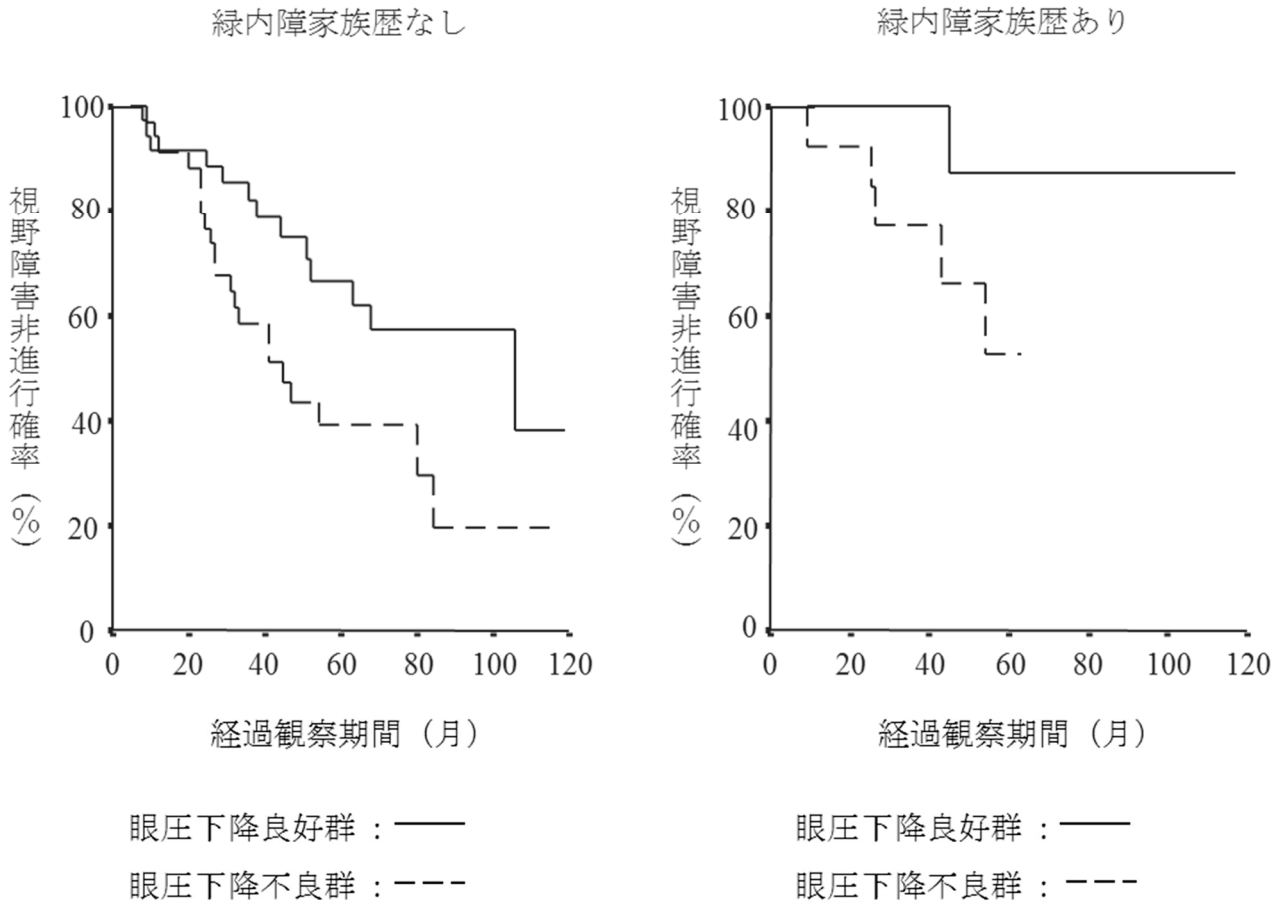


図10 緑内障家族歴の有無と眼圧下降率が視野障害進行に及ぼす影響



図説

図1 正常眼と緑内障の視神経乳頭(System of Ophthalmology, vol. xi, Diseases of the lens and vitreous ; Glaucoma and Hypotony, London, Henry Kimpton, 1969 より引用)

左:正常眼 右:緑内障

図2 視野測定方法(HFA30-2 の検査点)

図3 視野異常の定義

トータル偏差(total deviation、以下 TD)において、隣接する2点以上が5 decibel (以下 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」と判定した。

図4 視野障害進行の定義

点眼治療開始前に施行した2回の再現性良好な検査結果をベースラインとし、治療開始後、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」と定義した。

図5 視神経乳頭形状分類

図6 全解析対象 64 眼の視野障害非進行確率

視野障害非進行確率は、平均視野生存期間である 77 か月で $56 \pm 7\%$ (平均値±標準誤差)

図7 視神経乳頭形状分類別の視野障害非進行確率

平均視野生存期間である 77 か月の視野障害非進行確率は、focal ischemic (FI) 群 (23 眼) で $57 \pm 13\%$ (平均値±標準誤差)、myopic disc (MY) 群 (11 眼) では $91 \pm 9\%$ 、generalized cup enlargement (GE) 群 (19 眼) では $32 \pm 13\%$ 、senile sclerotic (SS) 群 (11 眼) では $60 \pm 16\%$ で、MY 群と GE 群の間に統計学的有意差がある ($p < 0.05$, Log rank test)。

図8 観察開始時視野障害病期別の視野障害非進行確率

平均視野生存期間である51か月の視野障害非進行確率は、初期(29眼)で $57 \pm 10\%$ (平均値±標準誤差)、中期(34眼)で $72 \pm 9\%$ 、後期(29眼)で $46 \pm 10\%$ であった。視野障害非進行確率は中期と後期の間で統計学的に有意差がある($p < 0.05$, Log rank test)。

図9 全身疾患合併の有無と眼圧下降率が視野障害進行に及ぼす影響

左:全身合併症なし、右:全身合併症あり

実線:眼圧下降率良好、破線:眼圧下降率不良

平均視野生存期間である51か月の視野障害非進行確率は全身疾患の合併が全くない26例中、眼圧下降良好群(12例)は $55 \pm 15\%$ (平均値±標準偏差)、不良群(14例)は0%で、両群間に統計学的有意差がある($p < 0.05$, Log rank test)。1つ以上の全身疾患を合併する66例中、眼圧下降良好群(32例)は $78 \pm 8\%$ 、不良群(34例)は $54 \pm 9\%$ であり、両群間に統計学的有意差がある($p < 0.05$, Log rank test)。

図10 緑内障家族歴の有無と眼圧下降率が視野障害進行に及ぼす影響

左:緑内障家族歴なし、右:緑内障家族歴あり

実線:眼圧下降率良好、破線:眼圧下降率不良

平均視野生存期間である51か月の視野障害非進行確率は、家族歴のない70例中、眼圧下降良好群(35例)で $71 \pm 8\%$ (平均値±標準偏差)、不良群(35例)で $39 \pm 9\%$ であり、両群間に統計学的有意差がある($p < 0.05$, Log rank test)(図10)。緑内障家族歴を有する22例中、眼圧下降良好群(9例)で $88 \pm 1\%$ 、不良群(13例)で $53 \pm 2\%$ であり、両群間に有意差はみられない($p > 0.10$, Log rank test)。

引用文献

1. 中江公裕、小暮文雄、増田寛次郎、澤 充、金井 淳、妹尾 正 : 日本における視覚障害の現況. 網脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究. 平成 17 年度報告厚生労働省難治性疾患研究報告書 263-267
2. 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.
3. Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al : The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in Japanese population. *Ophthalmology* 112 : 1661-1669, 2005.
4. 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.
5. 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.
6. 中神尚子、山崎芳夫、早水扶公子 : 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. *日眼会誌* 114 : 592-597, 2010.
7. 相原 一、阿部春樹、北澤克明、桑山泰明、酒井 寛、白柏基宏、その他 : 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン. *日眼会誌* 116 : 5-46, 2012.
8. Quigley HA, Addicks EM : Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 99 : 137-143, 1981.
9. Quigley HA, Anderson DR : Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16 : 640-644, 1977.
10. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ : Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 774-786, 1995.
11. Cartwright MJ, Anderson DR : Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular

- pressure in normal tension glaucoma (low tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 106 : 898-900, 1988.
12. Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M : Unequal intraocular pressure and its correlation to asymmetric visual field defects in low tension glaucoma. *Ophthalmology* 96 : 1312-1314, 1989.
 13. 山上淳吉、白土城照、新家 眞 : 低眼圧緑内障における視野障害と眼圧の関係. *日眼会誌* 94 : 514-518, 1990.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 石井玲子、山上淳吉、新家眞 : 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 田中千鶴、山崎芳夫、横山英世 : 正常眼圧緑内障の視野障害進行と臨床因子の検討. *日眼会誌* 104 : 590-595, 2000.
 20. Drance SM : Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 56 : 229-242, 1972.
 21. 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.
 22. 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.

23. Phelps CD, Corbett JJ : Migraine and low- tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1105-1108, 1985.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stümpfig D : Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 : 677-680, 1993.
28. Kaiser HJ, Flammer J : Systemic hypotension: a risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica* 203 : 105-108, 1991.
29. Levene RZ : Low tension glaucoma : a critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24 : 621-664, 1980.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y : Disc hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 129 : 707-714, 2000.
36. 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.
37. Caprioli J : Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 111 : 235-239, 1991.
38. 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 & Ghadini, Amsterdam, 303-315, 1991.
39. 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.
40. Nicolela MT, Drance SM : Various glaucomatous optic nerve appearances : clinical correlations. *Ophthalmology* 103 : 640-649, 1996.
41. Anderson DR, Patella VM : Interpretation of a single field. *Automated Static Perimetry*. Mosby St. Louis, 121-190, 1999.
42. Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y : Effect of trabeculectomy on visual field in progressive normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 42 : 286-292, 1998.
43. Bhandari A, Crabb DP, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA, Nouredin BN : Effect of surgery on visual field progression in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 104 : 1131-1137, 1997.
44. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al : Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications and surgery. *Ophthalmology* 108 : 1943-1953, 2001.
45. Geijssen HC : *Studies on normal pressure glaucoma*. Kugler Publications, New York, 195-213, 1991.

46. Broadway DC, Nicoleta MT, Drance SM : Optic disc appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 43(Suppl 1) : S223-S243, 1999.
47. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO : Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. I. Morphometric intrapapillary characteristics. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 226 : 522-530, 1988.
48. Tomita G, Nyman K, Raitta C, Kawamura M : Interocular asymmetry of optic disc size and its relevance to visual field loss in normal-tension glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 232 : 290-296, 1994.
49. Tuulonen A, Airaksinen PJ : Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 110 : 211-213, 1992.
50. Bengtsson B, Krakau CET : Correction of optic disc measurements on fundus photographs. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 230 : 24-28, 1992.
51. Quigley HA : Reappraisal of the mechanisms of glaucomatous optic nerve damage. *Eye* 1 : 318-322, 1987.
52. Cahane M, Bartov E : Axial length and scleral thickness effect on susceptibility to glaucomatous damage : a theoretical model of implementing Laplace's law. *Ophthalmic Res* 24 : 280-284, 1992.
53. Yamazaki Y, Oshida T : The influence of myopic refraction and intraocular pressure on visual field in normal-tension glaucoma. In : Wall M, et al (Eds) : *Perimetry Update*. 301-305, 2000/2001.
54. 湖崎 弘、中谷 一、塚本 尚、清水芳樹、木下 茂 : 緑内障視野の進行形式. *臨眼* 32 : 39-49, 1978.
55. Quigley HA, Addicks EM, Green WR : Optic nerve damage in human glaucoma. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 100 : 135-146, 1982.
56. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR : Retinal ganglion cell atrophy correlated with

- automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107 : 453-464, 1989.
57. Ishida K, Yamamoto T, Kitazawa Y : Clinical factors associated with progression of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 7 : 372-377, 1998.
58. Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y : Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 105-108, 1999.
59. Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T : Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 93 : 853 - 857, 1986.
60. 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.
61. Drance SM, Begg IS : Sector haemorrhage--a probable acute ischemic disc change in chronic simple glaucoma. *Can J Ophthalmol* 5 : 137-141, 1970.
62. 岩田和雄 : 低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構. *日眼会誌* 96 : 1501-1531, 1992.
63. Gasser P, Flammer J : Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol* 66 : 3-18, 1987.
64. Broadway DC, Drance SM : Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 82 : 862-870, 1998.
65. Hayreh SS : The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy *Surv Ophthalmol* 43 Suppl 1 : S27-S42, 1999.
66. 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.
67. 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.

研 究 業 績

中神 尚子

1	発表	①一般発表	39
		②特別発表	なし
2	論文	①原著論文	13 (共 13)
		②症例報告	1 (共 1)
		③総説	3
3	著書		1

以 上

1 発表

① 一般発表

1. 中神尚子, 山崎芳夫, 小松 仁 : 胞状網膜剥離を伴った多発性後極部網膜色素上皮症の1例, 第655回東京眼科集談会, 東京, 1991年3月
2. 中神尚子, 宮本 智, 山崎芳夫, 澤 充 : 炭酸脱水酵素阻害点眼薬(1%MK-507)による眼房水動態の変化, 第98回日本眼科学会総会, 横浜, 1993年6月
3. 山崎芳夫, 宮本 智, 早水扶公子, 中神尚子, 小出千鶴 : レーザー血流計による緑内障患者の指尖血流速度の検討, 第5回日本緑内障学会, 宮崎, 1994年12月
4. 中神尚子, 宮本 智, 山崎芳夫, 澤 充 : PhXA41点眼薬の正常者における眼圧下降効果と作用機序, 第99回日本眼科学会総会, 京都, 1995年4月
5. 山崎芳夫, 宮本 智, 中神尚子 : 視神経乳頭所見による正常眼圧緑内障の病態と病型の検討, 第100回日本眼科学会総会, 京都, 1996年5月
6. 山崎芳夫, 宮本 智, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴 : 開放隅角緑内障における視神経乳頭変化と眼循環動態の関係について, 第8回日本緑内障学会, 那覇, 1997年7月
7. 山崎芳夫, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴, 矢崎美香子, 深井里枝子 : 正常眼圧緑内障の視野進行に対するメチコバラミン投与の臨床効果, 第51回日本臨床眼科学会, 東京, 1997年10月
8. 宮本 智, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴, 山崎芳夫 : 眼圧動態による正常眼圧緑内障の病態, 第51回日本臨床眼科学会, 東京, 1997年10月
9. 水木健二, 山崎芳夫, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴 : 正常眼圧緑内障の視神経乳頭形状と眼圧日内変動, 第106回日本眼科学会総会, 仙台, 2002年5月
10. Yamazaki Y, Nakagami T, Oshida T, Mizuki K, Hayamizu F, Tanaka C : Influence of optic disc appearances and diurnal variation of intraocular pressure on visual field defects in normal tension glaucoma, 15th International Perimetric Society, Stratford, England, 2002年6月
11. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子, 田中千鶴 : FDTを用いた緑内障視野障害の診断基準の検討, 第13回日本緑内障学会, 横浜, 2002年9月

12. 忍田章子, 石橋生朗, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴, 山崎芳夫 : 眼圧測定法による眼圧値の差の要因, 第56回日本臨床眼科学会, 盛岡, 2002年9月
13. 石橋生朗, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴, 山崎芳夫 : 正常眼圧緑内障の眼圧動態と角膜厚, 第56回日本臨床眼科学会, 盛岡, 2002年9月
14. 川嶋美和子, 水木健二, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴, 山崎芳夫 : POAGに対する非穿孔性線維柱帯切除術の術後成績と手術適応の検討, 第56回日本臨床眼科学会, 盛岡, 2002年9月
15. 岡島泰彦, 中神尚子, 山崎芳夫 : 早期緑内障眼における青錐体感度と視神経乳頭形状変化の対応の検討, 第68回日本中部眼科学会, 大阪, 2002年11月
16. 川嶋美和子, 山崎芳夫, 水木健二, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴 : POAGに対する初回濾過手術の術式の選択, 第26回日本眼科手術学会総会, 東京, 2003年1月
17. 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眼圧下降治療の意義, 第107回日本眼科学会総会, 福岡, 2003年5月
18. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子, 田中千鶴 : 緑内障性視神経乳頭変化と視野変化, 第107回日本眼科学会総会 専門別研究会 視野研究会, 福岡, 2003年5月
19. 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ついての検討 (視野進行の左右差の検討), 第14回日本緑内障学会, 東京, 2003年9月
20. 山崎芳夫, 中神尚子, 早水扶公子 : 眼圧下降療法と眼窩内微小循環系の血流動態 (第1報) 濾過手術による変動, 第108回日本眼科学会総会, 東京, 2004年4月
21. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子 : 正常眼圧緑内障の視野障害病期別進行因子の検討, 第108回日本眼科学会総会, 東京, 2004年4月
22. 早水扶公子, 山崎芳夫, 中神尚子 : 視野障害非対称を示す正常眼圧緑内障の病態の検討, 第108回日本眼科学会総会, 東京, 2004年4月
23. Yamazaki Y, Nakagami T, Hayamizu F : Unilateral progression of visual field defects in normal-tension glaucoma, 16th International Perimetric Society, Barcelona, Spain, 2004年6月
24. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子 : NTGの視野障害進行度と治療下眼圧について, 第15

- 回日本緑内障学会, 新潟, 2004年9月
25. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子 : 眼圧下降療法と眼窩内微小循環系の血流動態 (第2報) 濾過手術後の網膜感度の変動, 第58回日本臨床眼科学会, 東京, 2004年11月
 26. 菅谷哲史, 山崎芳夫, 早水扶公子, 中神尚子 : Mitomycin MMC併用線維柱帯切除術の術後早期合併症に寄与する臨床因子の検討, 第28回日本眼科手術学会, 大阪, 2005年1月
 27. 早水扶公子, 山崎芳夫, 中神尚子 : NTGの乳頭面積と視野障害進行の関係, 第109回日本眼科学会総会, 京都, 2005年3月
 28. 早水扶公子, 山崎芳夫, 中神尚子 : GDxVCC, OCT, およびHRTによる網膜神経線維層厚測定値と緑内障性視神経障害の関係, 第16回日本緑内障学会, 熊本, 2005年9月
 29. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子 : 正常眼圧緑内障の視野障害進行に対する眼圧コントロールと予後因子の関係, 第110回日本眼科学会総会, 大阪, 2006年4月
 30. Yamazaki Y, Nakagami T, Hayamizu F : Relationship between reduction of intraocular pressure and prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal-tension glaucoma, 17th International Perimetric Society, Portland, USA, 2006年7月
 31. 水木健二, 山崎芳夫, 早水扶公子, 中神尚子 : 日大板橋病院における眼圧日内変動検査結果の総括, 第17回日本緑内障学会, 神戸, 2006年9月
 32. 早水扶公子, 山崎芳夫, 中神尚子 : 正常眼圧緑内障の乳頭面積と視野障害の検討, 第17回日本緑内障学会, 神戸, 2006年9月
 33. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子 : 正常眼圧緑内障における視野障害の病期と進行様式についての検討, 第17回日本緑内障学会, 神戸, 2006年9月
 34. 水木健二, 山崎芳夫, 早水扶公子, 中神尚子 : 正常眼圧緑内障における治療下眼圧日内変動検査の意義, 第60回日本臨床眼科学会, 京都, 2006年10月
 35. 岡島泰彦, 山崎芳夫, 早水扶公子, 中神尚子 : SWAPを用いた初期緑内障診断基準の検討 (第1報), 第61回日本臨床眼科学会, 京都, 2007年10月
 36. Yamazaki Y, Nakagami T, Hayamizu F : Comparison of analysis methods for progression of

visual field defect, 18th International Visual Field and Imaging Symposium, Nara, 2008年5月

37. 山崎芳夫, 中神尚子, 早水扶公子, 水木健二 : 正常眼圧緑内障の視野障害進行の評価
解析方法と予後因子, 第113回日本眼科学会総会, 東京, 2009年4月
38. Yamazaki Y, Nakagami T, Hayamizu F, Mizuki K : The relationship between progression of
visual field defects and retrobulbar circulation in patients with normal-tension glaucoma, World
Glaucoma Congress 2009, Boston, 2009年7月
39. 熊川真樹子, 中安弘毅, 早水扶公子, 中神尚子, 山崎芳夫 : 緑内障点眼薬による前眼部副
作用に関連する因子の検討, 第20回日本緑内障学会, 沖縄, 2009年11月

② 特別講演

なし

2 論文

① 原著論文

1. 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との関係, 日本眼科学会雑誌, 99: 1017-1021, 1995.
2. 中神尚子, 山崎芳夫, 宮本 智, 澤 充 : 炭酸脱水酵素阻害点眼薬(1%MK-507)の正常者における作用発現時間に関する検討, 日本眼科学会雑誌, 99:1022-1025, 1995.
3. Yamazaki Y, Hayamizu F, Miyamoto S, Nakagami T, Tanaka C, Inui S : Optic disc findings in normal tension glaucoma, Japanese Journal of Ophthalmology, 41: 260-267, 1997.
4. 山崎芳夫, 宮本 智, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴 : 開放隅角緑内障における視神経乳頭変化と眼循環動態の関係について, あたらしい眼科, 15: 547-550, 1998.
5. 山崎芳夫, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴, 矢崎美香子, 深井里枝子 : 正常眼圧緑内障の視野進行に対するメチコバラミン投与の臨床効果, 臨床眼科, 52: 915-918, 1998.
6. 中神尚子, 早水扶公子, 田中千鶴, 山崎芳夫 : Frequency doubling technology を用いた緑内障性視野障害の診断基準の検討, 眼科, 44: 1845-1849, 2002.
7. 川嶋美和子, 山崎芳夫, 水木健二, 早水扶公子, 中神尚子, 田中千鶴 : 原発開放隅角緑内障に対する非穿孔性線維柱帯切除術の術後成績の検討, 日本眼科学会雑誌, 108: 103-109, 2004.
8. 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, 日本眼科学会雑誌, 108:408-414, 2004.
9. 早水扶公子, 山崎芳夫, 中神尚子, 山本 純, 川嶋美和子 : 緑内障眼における網膜神経線維層厚測定値と緑内障性視神経障害との相関, あたらしい眼科, 23(6)791-795, 2006.
10. Nakagami T, Yamazaki Y, Hayamizu F : Prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal-tension glaucoma, Japanese Journal of Ophthalmology, 50:38-43, 2006.
11. 中神尚子, 山崎芳夫, 早水扶公子 : 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, 日本眼科学会雑誌, 114:578-597, 2010.

12. 早水扶公子, 山崎芳夫, 中神尚子 : 正常眼圧緑内障の視野障害の左右差と眼球解剖学的因子の左右差との関連, 日本眼科学会雑誌, 115:362-367, 2011.
13. Hayamizu F, Yamazaki Y, Nakagami T, Mizuki K : Optic disc size and progression of visual field damage in patients with normal-tension glaucoma, Clinical Ophthalmology, 7: 807-813, 2013.

② 症例報告

1. 中神尚子, 山崎芳夫, 小松仁 : 多発性後極部網膜色素上皮症の1例, 眼科, 3:1603-1608, 1991.

③ 総説

1. 中神尚子, 山崎芳夫 : 正常眼圧緑内障と視野, 眼科, 39: 925-930, 1997.
2. 中神尚子, 山崎芳夫 : 新しい視野検査法, あたらしい眼科, 19:737-738, 2002.
3. 山崎芳夫, 中神尚子 : 視野, 眼科, 44:1429-1434, 2002.

3 著書

1. Yamazaki Y, Nakagami T, Oshida T, Mizuki K, Hayamizu F, Tanaka C : Influence of optic disc appearance and diurnal variation of intraocular pressure on visual field defect in normal tension glaucoma, (Eds. Hensn DB & Wall M), Perimetry Update 2002/2003, pp.165-171, Kulger Publication, Hague, 2004.