

原 著

正常眼圧緑内障患者の眼圧日内変動と血圧との関係

遠 藤 要 子

横浜市立大学医学部眼科学

要 旨: 正常眼圧緑内障の危険因子として唯一エビデンスが確立されているのは眼圧だけであり, その眼圧の高い値と大きな変動幅が疾患の進行に関与すると言われている. 今回筆者らは血圧が正常眼圧緑内障進行の危険因子となりうるか否を検討した. 対象は未治療の正常眼圧緑内障患者81例とし各患者の最高眼圧を示す時間帯および, 眼圧変動幅を決定した. 血圧の検討は収縮期140mmHg あるいは拡張期90mmHg 以上を示す患者を高血圧群, 収縮期血圧100mmHg 以下を示す患者を低血圧群, それ以外の患者を正常血圧群と定義し各群における最高眼圧を示す時間帯, 眼圧変動幅を比較した. 全81例における平均日内変動幅は4.9mmHg であった. 眼圧日内変動測定の結果眼圧が21mmHg 以上で開放隅角緑内障と診断名が変更された症例は10例 (12%) であった. 最高眼圧を示す時間帯では午前型が35例 (43.2%), 午後型が16例 (19.8%), 夜型が5例 (6.2%), 深夜早朝型が21例 (25.9%) であった. 一方, 日内変動幅が3 mmHg 未満で平坦型と分類されたのは4例 (5%) であった. 患者血圧群別の分類と眼圧変動幅は低血圧群15例で6.3mmHg と, 正常血圧群10例の4.6mmHg, 高血圧群56例の4.4mmHg と比較して有意に大きな変動幅を示した. ($p < 0.05$). 以上の結果から外来時眼圧が正常眼圧でも, 再検で開放隅角緑内障と診断される症例があること, そして低血圧の症例では眼圧変動幅が大きい高いため低血圧が正常眼圧緑内障進行の一つの危険因子になりうると思われた.

Key words: 正常眼圧緑内障 normal tension glaucoma, 眼圧日内変動 intraocular pressure during daytime, 低血圧 hypotension

緒 言

緑内障は失明にいたるものその病態形成機構が不明であり, 有効な治療法及び予防法が存在しない. さらに日本人の40歳人口における有病率が5.78%と高いことが近年の調査で判明し¹⁾, 緑内障の視野障害は進行性であり非可逆性であり治療法及び予防法の開発は急務である. 治療法として視神経乳頭の血流改善や神経保護治療が注目されているがいまだ確立はされていない. 現在唯一進行の予防として確立されているのは眼圧の下降である^{3) 13)}. 正常眼圧緑内障であっても眼圧の下降により視野障害の進行を遅らせることができることが多く報告されている¹³⁾.

眼圧がコントロール良好でも視野障害が進行する症例

は日常経験する. その原因として眼圧以外の因子である視神経循環障害が考えられている. 眼灌流圧の低下すなわち低血圧は正常眼では自己調節能があるため問題にならないと言われているが緑内障眼では視神経循環不全を引き起こすため危険因子の一つと考えられる^{15) 16)}. 低血圧は微小循環低下により視神経を障害し視野を進行させるとも考えられている⁶⁾.

眼圧には眼科疾患をもたない人にも日内変動, 季節変動があり診察時以外の眼圧上昇も考慮する必要がある. 緑内障の治療判定には24時間の眼圧測定が必要であるという報告が数多くされている^{2) 3)}. Wilensky らは視野進行が見られる症例のうち30%には眼圧のスパイクがあり, 眼圧変動幅で比較すると大きい群の視野進行が早いと報告している^{8) 13)}. そこで今回筆者らは血圧が正常眼

圧緑内障の危険因子となりうるか否かを明らかにすることを目的に、患者眼圧の日内変動を測定、眼圧変動幅および変動タイプを明らかにし、同時に測定した血圧との関係を比較検討した。

対象と方法

2001年9月から2003年7月に横浜市立大学附属病院眼科で正常眼圧緑内障と診断された症例のうち、十分な説明のうえに同意を得た無治療、あるいは抗緑内障治療中の場合2週間以上点眼薬を wash out した後に眼圧の日内変動測定が可能であった81例（男性44例、女性37例、平均年齢60歳）を対象とした。正常眼圧緑内障の基準は以下の5項目とした。1. 緑内障視神経乳頭変化を有する；2. 緑内障性視野変化を有する；3. 正常開放隅角である；4. 頭蓋内や副鼻腔内に視神経障害を起こしうる疾患の既往もしくは存在がない；5. 外来時の眼圧が常に21mmHg 未満。

眼圧測定は入院のうえ非接触型眼圧計（ニデック NCT2000）を用いて3時間毎に24時間測定した（0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21時）。眼圧は両眼ともに座位で3回ずつ測定、但し3mmHg 以上差がでた場合は再度測定を行い、平均値を求めた。対象眼は個人における変動幅の大きい方を採用、左右差のない場合は右眼とした。血圧は眼圧測定時に座位で聴診法を用いて測定した。

眼圧変動タイプの分類は眼圧では最高値を示した時間で深夜早朝型（0時、3時）午前型（6時、9時）午後型（12時、15時）夜型（18時、21時）とした。眼圧変動幅3mmHg 未満を平坦型とした。

血圧の分類は入院中いずれかの時間で収縮期140mmHg あるいは拡張期90mmHg 以上を示す患者を高血圧群、収縮期血圧100mmHg 以下を示す患者を低血圧群、それ以外の患者を正常血圧群とした。群分類の後、各血圧群間で眼圧変動幅、変動タイプを比較検討した。低血圧群の中でも収縮期血圧100mmHg を示した時間が18時、21時、0時、3時の夜間のみ低血圧群、6時、9時、12時、15時の日中のみの低血圧群、日中夜間共に収縮期血圧100mmHg を示した1日を通じての低血圧群に分類して眼圧変動幅を比較した。

結 果

I 眼圧

A 眼圧および日内変動幅

全81例の平均眼圧は14.6mmHg であり平均眼圧変動幅は4.9mmHg であった。内訳は3mmHg 未満が4例（5%）、3～5mmHg 未満が45例（56%）、5～7mmHg 未満が24例（30%）、7～10mmHg 未満6例（7%）、10mmHg 以上が2例（2%）であった。（図1）

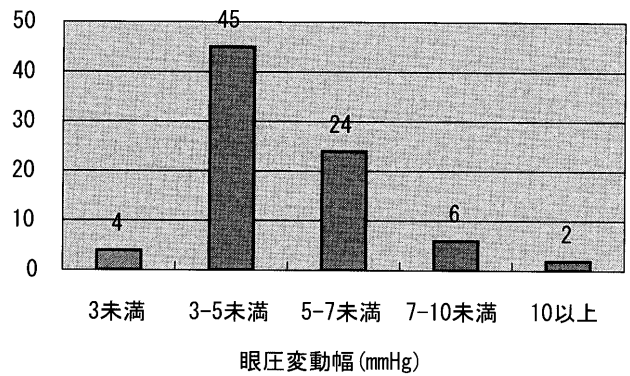


図1 眼圧変動幅の割合
3～5mmHg が45例（56%）と最多であった

B 眼圧日内変動パターン別頻度

深夜早朝型（0時、3時に最高眼圧を示した）は21例（25.9%）午前型（6時、9時）は35例（43.2%）午後型（12時、15時）は16例（19.8%）夜型（18時、21時）は5例（6.2%）6時から15時までに高い眼圧を示したものを日中型、18時から3時までに高い眼圧を示したものを夜間型とした場合、その症例数は日中型51例（63%）夜間型26例（32.1%）であった。眼圧変動幅3mmHg 未満で平坦型と分類されたのは4例（5%）であった。（表1）

表1 眼圧日内変動パターン別頻度

午前型が一番多く35例43.2%であった。次いで深夜早朝（25.9%）、午後（19.8%）、夜型（6.2%）の順であり平坦型は5.2%であった。

大分類	小分類	症例数(例)	割合(%)
日中型	午前型	35	43.2
	午後型	16	19.8
夜間型	夜型	5	6.2
	深夜早朝型	21	25.9
平坦型		4	5.2

C 緑内障病型別の眼圧変動幅

眼圧がいずれの時間でも21mmHg 未満で正常眼圧緑内障 NTG（狭義）と診断した症例は71例（88%）平均眼圧変動幅は4.7mmHg であった。外来診療時には正常眼圧緑内障と診断されたものの再測定の結果、眼圧が21mmHg の時間があり原発開放隅角緑内障 POAG（狭義）と診断された症例は10例（12%）平均眼圧17.6mmHg 平均眼圧変動幅は6.5mmHg であった。NTG 群と比較して POAG 群の眼圧変動幅は有意に大きな値を示した（ $p < 0.05$ ）

E 緑内障病型別の眼圧日内変動タイプ

NTG では深夜早朝型17例（24%）午前型31例（44%）午後型14例（20%）夜型5例（7%）平坦型4例（6%）であった。POAG では深夜早朝型4例（40%）午前型

4例(40%) 午後型2例(20%) 夜型5例(7%) 平坦型0例(0%)であった。NTGとPOAG間に有意なタイプの相違は見られなかった。(表2)

表2 眼圧変動型と病型

POAG(狭義)を示したのは10例。深夜早朝型が40%を占めNTG(狭義)と比較して多かった。

	午前型	午後型	夜型	深夜早朝型	平坦型
NTG	31(44%)	14(20%)	5(7%)	17(24%)	4(6%)
POAG	4(40%)	2(20%)	0(0%)	4(40%)	0(0%)

II 血圧

A 血圧と眼圧変動タイプ

高血圧群は56例(69%)。正常血圧群は10例(12%)。低血圧群は15例(19%)であった。

各群における眼圧変動型の内訳は高血圧群では午前型25例(45%) 午後型12例(21%) 夜型1例(2%) 深夜早朝型15例(27%) 平坦型0例(0%)であった。

正常血圧群では午前型5例(50%) 午後型2例(20%) 夜型0例(0%) 深夜早朝型2例(20%) 平坦型1例(10%)であった。低血圧群では午前型5例(33%) 午後型2例(13%) 夜型4例(26%) 深夜早朝型4例(27%) 平坦型0例(0%)であった。(表3)

表3 血圧分類と眼圧変動型

低血圧群では高血圧群、正常血圧群と比較して夜間(夜型、深夜早朝型)に最高眼圧を示す割合が多かった。

	午前型	午後型	夜型	深夜早朝型	平坦型
高血圧群	25	12	1	15	3
正常血圧群	5	2	0	2	1
低血圧群	5	2	4	4	0

B 血圧と眼圧変動幅

高血圧群(56例)の眼圧変動幅は4.6mmHg、正常血圧群(10例)の眼圧変動幅は4.4mmHg、低血圧群(15例)の眼圧変動幅は6.3mmHgであった。低血圧群は

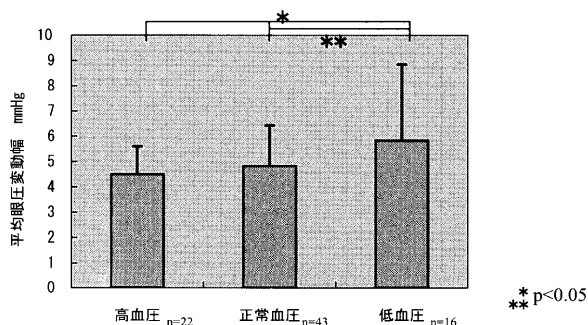


図2 低血圧群の眼圧変動幅は6.1mmHgで高血圧群4.5mmHg、正常血圧群4.6mmHgと比較して有意に高かった。(p<0.05) Sheffe's test

他2群と比較して有意に大きな眼圧変動幅を示した。(p<0.05) Sheffe's test (図2)

低血圧群の中では1日を通じての低血圧群(5例)の眼圧変動幅は6.0mmHg、日中のみの低血圧群(2例)の眼圧変動幅は4.2mmHg、夜間のみの低血圧群の眼圧変動幅は6.9mmHgであり3群間に有意差はなかった。

考 察

診療時の眼圧コントロールが良好でも視野が進行する症例は多々経験する。今回の結果でも診療時以外に最高眼圧を示し、一旦は正常眼圧緑内障の診断であったものの、その眼圧が21mmHg以上でPOAG(狭義)と診断され直した症例が12%あった。眼圧日内変動^{2) 3) 11) 12)}には午前型、午後型、夜型、深夜早朝型、平坦型の5型存在し、緑内障診断の根幹に関わる問題である。診療時に眼圧が低くても約1割の症例で診療時以外の眼圧が高い症例がいることに注意する必要があると思われた。効果的な治療を行うためにも、診断から治療中を含め定期的に日内変動を測定する重要性が再認識された。

眼灌流圧は2/3平均血圧—眼圧で求められるが血圧が下がり眼灌流圧が下がると自己調節能により眼圧は上がるとされている¹⁷⁾。Leske MCらは高血圧の高眼圧に対するオッズ比は1.7倍と報告している²⁰⁾。雨宮らは収縮期血圧のピークで生じる限外濾過のため房水産生が増加し眼圧があがるのではないかと報じているがShioseらの報告では相関関係は低いとされている¹⁹⁾。高血圧と眼圧との報告はあるが眼圧変動と血圧変動の報告はない。正常眼圧緑内障の視野進行へ眼圧以外に眼圧変動幅^{17) 18)}や夜間低血圧^{3) 4) 5) 6) 7)}が関与することの傍証が増加している。血圧低下が緑内障の進行に関与する機構は眼灌流圧が低下し眼循環が低下するためと言われている。眼灌流圧の低下は健康人では自己調節機能があるため問題にならないが、緑内障患者ではその自己調節機能が障害されており微小眼循環の障害を引き起こすと考えられている^{16) 17)}。Grahamら⁴⁾は夜間低血圧の患者は視野進行が早いこと Hayrehら⁵⁾は視野が安定する緑内障は血圧、眼動脈血流速度は夜間に低下しないことを報告している。本研究の結果では収縮期血圧100mmHg以下の低血圧の症例では有意に大きな眼圧変動幅を示した。眼圧変動幅が大きいことは緑内障進行の大きなリスクと言われており²⁾、低血圧では眼灌流圧の低下以外に新たな緑内障進行の機序が存在する可能性が明らかとなった。

今後、眼圧変動幅および低血圧と緑内障進行の関連を明らかにすることが、今回ご協力いただいた患者の長期予後を追跡することで可能になると考えられる。これらの症例で長期視野進行の観察を行うことで緑内障治療および予防法の開発、そして病態の解明に寄与することが

期待される。

文 献

- 1) 岩瀬愛子：緑内障，特集：眼疾患の疫学調査。眼科，**45**: 733-739, 2003.
- 2) Wlensky JT; The role of durnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma. *Cur Opin Ophthalmol*, **15**(2): 2004.
- 3) Hughes E, Spry P, Diamond J. 24hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management a retrospective review..*J Glaucoma*, **12**(3): 232-236, 2003.
- 4) Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Glaucoma. *Ophthalmology*, **102**: 61-69, 1995.
- 5) Harris A, Spaeth G, Wilson R, Moster M, Sergott R, Martin B: Nocturnal Arterial Hypotension and Its Role in Optic Nerve Head and Ocular Ischemic Disorders. *American Journal Of Ophthalmology*, **117**: 603-624, 1994.
- 6) Kashiwagi K, Hosaka O, Kashiwagi F, Taguchi K, Mochizuki J, Ishii H, Ijiri H, Tamura K, Tsukahara S: Systemic Circulatory Parameters: Comparison Between Patients with Normal Tension Glaucoma and Normal Subjects Using Ambulatory Monitoring. *Jpn J Ophthalmol*, **45**: 388-396, 2001.
- 7) Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Flammer J: Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am J Ophthalmol*, **132**(5): 641-647, 2001.
- 8) Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S: Association between Nocturnal Blood Pressure Reduction and Progression of Field Defect in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Normal-Tension Glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, **48**(4): 2004.
- 9) Yamagami J, Araie M, Aihara M, Yamamoto S: Diurnal Variation in Intraocular Pressure of Normal-tension Glaucoma Eyes. *Ophthalmology*, **100-5**: 643-649, 1993.
- 10) Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A: Effect of Timolol, Latanoprost, and Dorzolamide on Circadian IOP in Glaucoma or Ocular Hypertension. *Investigative Ophthalmology*, **41-9**: 2566-2573, 2000.
- 11) Polska E, Polak K, Luksch A, Fuchsjager-Mayrl G, Petternel V, Findl O, Schmetterer L: Twelve hour reproducibility of choroidal blood flow parameters in healthy subjects. *Br J Ophthalmol*, **88**: 533-537, 2004.
- 12) Fuchsjager-Mayrl G, Georopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, Amoako-Mensah T, Eicher HG, Vass C, Schmetterer L: Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and hypertension. *Invest Ophthalmol*, **45**(3): 834-839, 2004.
- 13) 溝上志朗, 桑山泰昭, 伊藤訓子, 林田佐和子, 杉本麗子; 正常眼圧緑内障における視野障害の眼圧依存性. *あたらしい眼科*, **17**(7): 1013~1016, 2000.
- 14) Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*, **9**(2): 134-42, 2000.
- 15) Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*, **113**(2): 216-221, 1995.
- 16) Alon Harris, David P, Thomas A. Ciulla, Bruce J. Martin. *Retinal and Choroidal Blood Flow in Health and Disease*. Retina. vol. one.
- 17) 鈴木康之, 眼圧下降時の眼血流変化. *眼薬理*, **13**: 45-46, 1999.
- 18) 雨宮哲士, 人間ドックデータと眼圧値との関係. *山梨医大誌*, **14**(2): 59-66, 1999.
- 19) Shioie Y: Intraocular pressure; new perspectives. *Surv Ophthalmol*, **34**: 413-435, 1990.
- 20) Leske MC, Podgor MJ: Intraocular pressure: cardiovascular risk variables and visual field defects. *Am J Epidemiol*, **118**: 280-287, 1983.

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN DIURNAL INTRAOCULAR PRESSURE VARIATIONS
AND BLOOD PRESSURE IN GLAUCOMA PATIENTS WITH NORMAL TENSION GLAUCOMA

Yoko ENDO

Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

Normal tension glaucoma is seen in many cases of glaucoma in Japan. Although this type of glaucoma may cause blindness, the mechanism leading to vision loss has yet to be explained. This disease has no effective treatment or prevention. No evidence exists for other risk factors except for intraocular pressure (IOP). Higher IOP and larger variability of IOP are known to be involved in progression. This study investigated whether blood pressure might be a risk factor for progression of normal tension glaucoma. The subjects were 81 patients with untreated normal tension glaucoma, and diurnal variation of intraocular pressure (IOP) and blood pressure were monitored. As for IOP, the period of time to reach the peak and diurnal variation of IOP were identified. The patients were classified by blood pressure: hypertension group (systolic ≥ 140 mmHg or diastolic ≥ 90 mmHg), hypotension group (systolic ≤ 100 mmHg) and normotension group (not applicable for the above two groups), and the time of the day when peak IOP was reached and diurnal variation of IOP were compared among the three groups. The mean diurnal variation of IOP in the 81 patients was 4.9 mmHg. Ten patients (12%) were diagnosed with open-angle glaucoma, not normal tension glaucoma, because they had IOP of ≥ 21 mmHg. Of 51 patients with a peak IOP in the daytime, 35 patients (43.2%) were morning type (9am–12noon) and 16 patients (19.8%) were afternoon type (3pm–6pm). Twenty-six patients had their peak at night: 5 patients (6.2%) were night type (9pm–0am) and 21 patients (25.9%) were after-midnight to early morning type (3am–6am). The remaining 4 patients (5%) were regarded as flat type since their diurnal variations were 3 mmHg or lower. Comparing mean diurnal variations among the three blood pressure groups, the hypotension group (6.3 mmHg; $n=15$) was significantly larger than the normotension group (4.6 mmHg; $n=10$) and the hypertension group (4.4 mmHg; $n=56$) ($p<0.05$). In conclusion, these results suggest that some patients may be found to have open-angle glaucoma in re-examination even if their IOPs in an outpatient clinic are normal, and that hypotension is potentially a risk factor for progression of normal tension glaucoma because many patients with hypertension show large diurnal variations.