

レーザー走査型乳頭画像診断装置(TopSS)による 糖尿病性視神経障害の検討

千原 悦夫, Zhang Shen

千照会 千原眼科

要 約

53 例 53 眼の糖尿病患者における視神経乳頭の三次元的な画像解析を行い、対照群 34 例 34 眼のデータと比較した。糖尿病群では乳頭周囲網膜神経層の凹凸の有意な増大があった。乳頭の陥凹拡大はなく、辺縁部面積は前増殖期でむしろ増え、辺縁部体積は増殖網膜症群で増加する傾向を示した。糖尿病患者は緑内障と類似した網膜神経線維層欠損を示すが、乳頭陥凹の拡大はなく、三次元的

な乳頭画像解析で緑内障と明らかに異なったタイプの視神経萎縮を示した。(日眼会誌 102: 431—435, 1998)

キーワード: 糖尿病性視神経症, 乳頭三次元画像解析, 網膜神経線維層, 視神経乳頭陥凹(C/D)比, 乳頭辺縁部面積

Analysis of Diabetic Optic Neuropathy with a Topographic Laser Scanning System

Etsuo Chihara, Shen Zhang

Sensho-kai Eye Institute

Abstract

Optic disc topography was done with a 3-dimensional scanning laser ophthalmoscope in 53 eyes of 53 diabetic patients and compared with that of 34 control eyes. In diabetic eyes, the parameters for contour variation of the optic nerve head was significantly greater than in control eyes. The cup of the disc, on the other hand, did not increase or decrease in diabetic eyes. The area of the neuroretinal rim area, and the tissue volume of the neuroretinal rim area was increased in eyes with pre-proliferative retinopathy, and proliferative retinopathy, respectively. The cup of the disc was not enlarged in

diabetic eyes in spite of discrete signs of retinal nerve fiber layer defects. Topographic features of eyes with diabetic optic neuropathy were very different from those with glaucomatous optic neuropathy in spite of the similar appearance of retinal nerve fiber layer defects. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 431—435, 1998)

Key words: Diabetic optic neuropathy, Optic disc topography, Retinal nerve fiber layer, Cup to disc ratio, Neuroretinal rim area

I 緒 言

糖尿病患者における視神経障害はしばしばみられる異常であり、視機能障害の重要な一因子であるが、出血、白斑や増殖性変化などと比べると十分な検討がなされていない。若年性糖尿病患者にみられる突発性の乳頭腫脹はよく知られているが、それ以外の場合、糖尿病患者の視神経乳頭は腫大するという報告がある一方、網膜神経線維層は萎縮するとの報告^{1)~3)}もある。糖尿病性視神経障害は

3 期に分類される。1 期は機能的な異常のみがみられ、網膜電図(ERG)や視覚誘発脳波(VECP)の異常⁴⁾⁵⁾、暗順応⁶⁾、コントラスト視力の低下⁷⁾、色覚の異常⁸⁾などの機能的障害がみられるが、神経線維の脱落がない時期である。2 期は神経線維の脱落がみられる時期で、無赤光撮影による網膜神経線維層欠損(NFLD)の確認³⁾、nerve fiber analyzer(NFA)による神経線維層の菲薄化²⁾が認められるが、視神経の退色は確認できない時期である。第 3 期は視神経乳頭が退色し⁹⁾、一部の患者では乳頭の陥凹などの

別刷請求先: 611-0026 京都府宇治市開町 1-6 千照会 千原眼科 千原 悦夫
(平成 9 年 11 月 17 日受付, 平成 10 年 2 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Etsuo Chihara M.D. Sensho-kai Eye Institute. 1-6 Hiraki-cho, Uji-shi, Kyoto-fu 611-0026, Japan
(Received November 17, 1997 and accepted in revised form February 12, 1998)

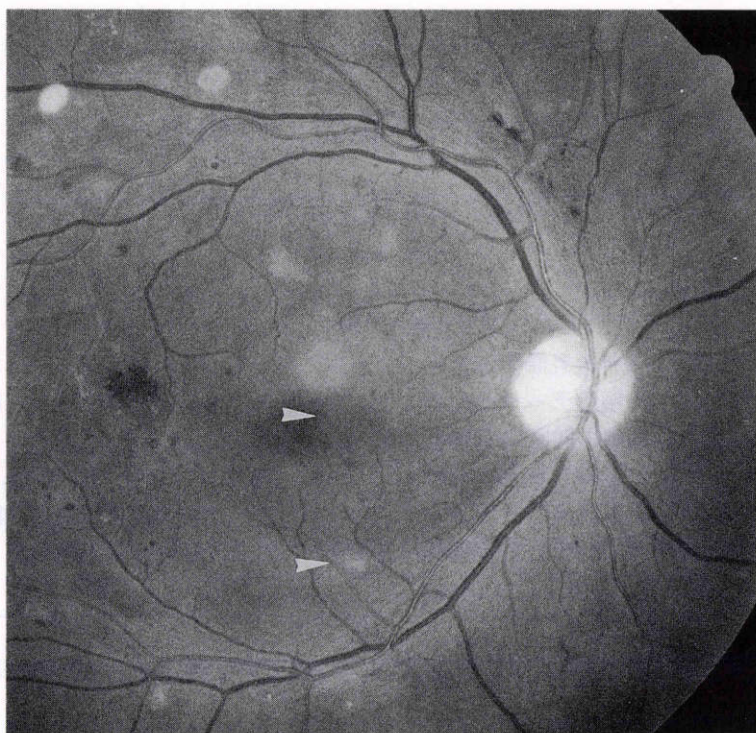


図1 単純糖尿病網膜症患者における網膜神経線維層欠損。

矢じりで示す部位に focal type (局所型) の欠損を認める. このような症例においても乳頭の陥凹拡大や退色は起こっていない。

表1 対象群のデータ

	年齢	視力	眼圧	屈折異常	角膜曲率半径
増殖網膜症 n=7	56.8±9.3	1.0±0.31	19.0±0.8	-0.57±0.65	7.65±0.14
前増殖網膜症 n=15	62.0±9.6	0.58±0.43	17.0±2.4	-0.70±1.87	7.66±0.14
単純網膜症 n=13	64.8±6.4	0.86±0.40	15.6±3.8	0.54±1.58	7.57±0.19
網膜症なし n=18	64.6±8.5	1.03±0.37	15.9±2.2	-0.20±1.67	7.65±0.27
糖尿病群 n=53	63.1±8.9	0.83±0.45	16.4±2.8	-0.20±1.67	7.62±0.21
対照 n=34	31.4±15.6	1.19±0.28	18.4±1.7	-1.76±2.17	7.80±0.27

平均値±標準偏差

異常がみられるようになる時期である¹⁰⁾. 増殖網膜症のために視神経への牽引が加わり, 循環障害が加わった場合の末期的な視神経障害は手術的な治療対象として重要である¹¹⁾が, それ以前の視神経の異常を理解しておくことも臨床的に重要なことであろう。

糖尿病患者のNFLDは緑内障におけるそれとよく似ており, 頻繁にみられるものであるが, 通常乳頭陥凹の拡大はなく, 乳頭の形態異常は緑内障患者のそれと比べると小さい. しかし, はっきりした神経線維層の欠損がある眼が多数あることから, 精密に調べれば糖尿病患者においても乳頭の形態学的な変化が起こるはずであり, その異常を捕らえられるような検査方法の確立は臨床的にも重要である. 従来の検討は眼底写真や変動係数10%台の測定機器で調べられていたが¹⁾, 近年になってさらに精度の高い機器が導入された. 我々は新しい三次元画像診

断装置によって糖尿病患者の乳頭の形態異常を検討し, 神経脱落の兆候の検出を試みた。

II 対象と方法

対象は, 我々の眼科施設に通院する糖尿病患者で, 眼圧上昇や閉塞隅角のない53例53眼(受診順に測定)と, 糖尿病のない対照として眼圧上昇や閉塞隅角のない34例34眼(職員, 業者とその関係者)である. 被検者には検査の内容を説明し, ヘルシンキ宣言による同意を求めた. 糖尿病患者の眼症状は増殖糖尿病網膜症で, 乳頭上に増殖組織のないもの7例7眼, 前増殖期のもの15例15眼, 単純網膜症13例13眼(このうちの1例におけるNFLDの写真を図1に示す), 網膜症はないが7年以上の糖尿病罹患が確認されているもの18例18眼であり, それぞれの年齢, 視力, 眼圧, 屈折異常, 角膜曲率半径は表1に示すと

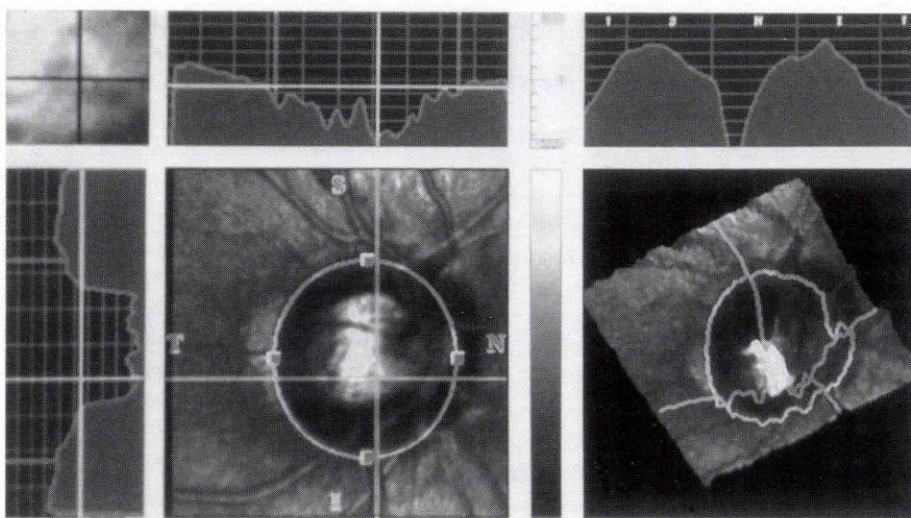


図2 レーザー走査型乳頭画像解析装置(TopSS[®])による画像解析例。

この画像は32枚の共焦点断層像をコンピュータ上で再構築することによって得られる。

おりである。

糖尿病群のうちで網膜光凝固を受けているものの比率は、それぞれ6/7(86%), 11/15(73%), 4/13(31%), 0/18(0%)であった。乳頭の解析装置はLaser Diagnostic Technology(LDT)社(本社カリフォルニア)の三次元走査レーザー検眼鏡TopSS[®][(株)トーマー]である。これは32枚の走査断層画面をコンピュータで再構築し、三次元画像を得るもので、被検者には暗室で固視灯を凝視してもらいながら、非散瞳下に各眼の測定を3回行い、最も良い画像のものを解析した。測定パラメーターとしては乳頭直径、乳頭面積(測定者が決めた測定用円、楕円もしくはトレース領域内をarea of interest(AOI)といい、その面積を求める)、contour variation(AOIの周の高さのうち、最高値から最低値を引いたもの)、mean contour depth(AOI内の組織の高さを平均したもの)、contour modulation(contour variationの値をAOIの周の最高値と最低値の和で除したもの)、effective area(AOIの中でreference plane(基準表面)から100 μ m以上陥凹している部分の面積)、neuroretinal rim area(AOIからeffective areaを引いたもの)、陥凹体積(volume below(VOB):AOIの中で基準平面より下にある部分の体積)、乳頭辺縁部体積[volume above(VOA)AOIの中でneuroretinal rim areaより上にあり、しかもoffset surface(乳頭の面重心から乳頭の周りに延びる線によって形成される面)の上にある部分の体積]、最大深度(乳頭陥凹部の各部の深さを測定し、その上位5%を平均したもの)、平均深度(陥凹部の深さの平均値)、視神経乳頭陥没(C/D)比(effective areaをAOIで割った値の平方根)、乳頭傾斜を求めた(図2)。それぞれのパラメーターはLDT社のバージョン3.0.13の定義に基づき¹²⁾、眼球構造の倍率の補正はBengtsson式を用いた¹³⁾。Effective areaを求めるためのoffset surfaceまでの距離は0.1mmとした。角膜曲率半径は自動測定装置RK-2(キャノン)の

データに基づき、屈折値はRK-2の値を参考に最良の視力を得る矯正眼鏡の度を用いた。

III 結 果

糖尿病群(n=53)と対照群(n=34)を比べると、乳頭辺縁の凹凸の指標であるcontour variationやcontour modulationはいずれも糖尿病群で大きくなり、t検定(両側検定)で有意の差があった(表2)。その他の重要な指標であるneuroretinal rim area, VOB, VOA, 平均深度, C/D比などには有意の差がなかった。糖尿病における視神経障害は緑内障におけるものと異なって早期に陥凹を伴うものではないことを示している(表2)。Neuroretinal rim areaは糖尿病群でやや大きくなり、特に前増殖網膜症群では有意に大きかった(p=0.006)。VOAは網膜症の初期に軽く低下したが、統計学的な有意水準ではなかった。しかし、この体積は増殖期には大きくなり、糖尿病網膜症なし群と増殖網膜症群を比較すると、増殖網膜症群はp=0.047で有意に大きいという結果であった。C/D面積比は対照群と網膜症群の間に有意な差はなかったが、網膜症の進展とともに陥凹面積が増大するのではなく、むしろ減少する傾向を示した。データの再現性は正常人10人についてcoefficient of variation(変動係数)を求めたところ3.3~14.1%であり、Bhandariら¹⁴⁾の報告とほぼ同等であり、IMAGEnetでの報告¹⁾よりも改善されていた(表3)。

IV 考 按

糖尿病患者ではNFLDが高頻度に生じ、網膜に点状出血や軟性白斑が認められる時期には、51%の眼に網膜神経線維層の異常がある³⁾(図1)。NFLDが起こる代表的な疾患である緑内障では、NFLDが生じる時期にはすでに乳頭の陥凹の拡大があるのに対し、糖尿病群では末期に至るまで辺縁部面積の縮小や陥凹の拡大がなく、辺縁部

表 2-1 各群における乳頭指標の値

	平均直径	乳頭面積	Contour variation	Mean contour depth	Contour modulation
増殖網膜症 n=7	1.68±0.10	2.23±0.28	0.39±0.14*	0.072±0.157	0.200±0.074*
前増殖網膜症 n=15	1.82±0.24*	2.63±0.66*	0.36±0.13*	0.018±0.075	0.189±0.087*
単純網膜症 n=13	1.62±0.16	2.09±0.41	0.32±0.07*	0.031±0.119	0.166±0.039
網膜症なし n=18	1.84±0.18*	2.70±0.54*	0.34±0.11*	-0.039±0.065	0.179±0.056*
糖尿病群 n=53	1.75±0.21	2.43±0.58*	0.34±0.11*	0.010±0.105	0.178±0.068*
対照 n=34	1.67±0.16	2.20±0.44	0.27±0.08	0.002±0.08	0.137±0.047

*: t 検定で有意 (p<0.05) のものを示す

表 2-2 各群における乳頭指標の値

	Effective area	Neuroretinal rim area	陥凹体積 VOB	Volume above VOA
増殖網膜症 n=7	0.75±0.45	1.49±0.59	-0.14±0.13	0.23±0.09
前増殖網膜症 n=15	0.98±0.50	1.64±0.46*	-0.20±0.16	0.23±0.08
単純網膜症 n=13	0.81±0.41	1.26±0.16	-0.16±0.10	0.16±0.04
網膜症なし n=18	1.28±0.49*	1.47±0.44	-0.29±0.18*	0.17±0.04
糖尿病群 n=53	0.99±0.51	1.45±0.44	-0.20±0.16	0.19±0.07
対照 n=34	0.88±0.39	1.31±0.31	-0.18±0.12	0.19±0.08

VOB: volume below, VOA: volume above

表 2-3 各群における乳頭指標の値

	最大深度	平均深度	C/D 比 (面積)	乳頭傾斜
増殖網膜症 n=7	-0.51±0.21	-0.15±0.08	0.35±0.21	-1.2±6.3
前増殖網膜症 n=15	-0.52±0.16	-0.17±0.07	0.36±0.15	-4.8±3.7
単純網膜症 n=13	-0.54±0.26	-0.17±0.06	0.37±0.13	-5.7±6.0
網膜症なし n=18	-0.62±0.12*	-0.21±0.08	0.46±0.11	-3.3±2.9
糖尿病群 n=53	-0.55±0.19	-0.18±0.07	0.40±0.15	-3.8±5.0
対照 n=34	-0.51±0.15	-0.18±0.12	0.40±0.13	-3.8±4.4

表 3 データの再現性 (coefficient of variation)

	本報	Bhandari et al 1996
Average depth	10.0±5.4	
Effective area	5.63±1.99	3.6%
Neuroretinal rim area	3.29±1.66	
Volume above	6.25±2.67	12.1%
Volume below	14.1±5.72	12.1%

面積は前増殖期にむしろ増加する結果となった。このことは、従来の報告¹⁹⁾を確認するものであるが、三次元の画像診断装置でより精密な測定を行うと、このような眼でも乳頭周辺部では凹凸が検知され、神経線維の欠損は機能的な障害だけではなく形態学的な異常を伴っている

ことがわかる。今回の検討の結果、病期別分類で網膜症なしの群で effective area, 陥凹体積, 最大深度が大きくなっているが、これはこの群の乳頭面積が他の群より大きかったことを反映していると考えられる。

糖尿病患者で NFLD があるにもかかわらず、乳頭における陥凹の拡大や辺縁部の菲薄化が起こらない理由として、いくつかのことが考えられるが、虚血性視神経萎縮では一般的に乳頭の篩状板の後方湾曲が起こらないこと、また、糖尿病患者では血管バリアーの破綻により組織浮腫が起こっている場合があり、組織の欠損がわかりにくくなっていることなどが考えられる。特に、前増殖期では neuroretinal rim area が大きくなっており、この時期に神経組織が多い部位では組織の腫大が起こっている可能性がある。過去にも乳頭の VOA が大きくなることを報

告したものがあり、組織浮腫の影響は念頭に入れておく必要がある¹⁾。ただ、糖尿病の患者で乳頭陥凹の拡大や辺縁部面積の減少がないということは乳頭の形態学的な萎縮の兆候がないということではなく、乳頭周囲の凹凸増強に代表されるように、組織の欠損と浮腫が共存することによる結果と考えられる。乳頭周囲の網膜神経線維層では組織の厚みが少ないために乳頭内と比べると浮腫の影響が少なく、そのために組織欠損による陥凹が強調されるのかも知れない。これまでの報告をみると、網膜面の depression sign¹⁵⁾や乳頭辺縁部における溝の形成¹⁶⁾など網膜面の異常を報告したものがあり、糖尿病患者の網膜面での凹凸は臨床的に比較的検出しやすい異常であると考えられる。

糖尿病患者における視神経障害の原因としては、蛋白質の代謝障害と軸索輸送障害によるもの¹⁷⁾と虚血によるもの、および光凝固による障害¹⁸⁾などが考えられるが、臨床的に糖尿病患者の NFLD は局所型(focal type)であり、これは経験的に網膜面あるいは乳頭の表層付近の血管障害の結果であると考えることが合理的であろう。糖尿病患者では赤血球の変形能の低下、血小板の異常、血液粘度の上昇などが報告されており、これらの他にも excitotoxin, growth factor, 細胞内カルシウム、活性酸素¹⁹⁾、heat shock 蛋白など血管閉塞につながるいくつかの因子が存在することが指摘されている²⁰⁾。おそらく、患者にとっては無自覚のうちに細い血管の閉塞が繰り返し起こり、このことが局所型の NFLD 出現の理由と考えられる。

網膜虚血以外に神経障害の原因の一つとして短波長光による過剰な光凝固による網膜神経線維層の傷害が考えられる¹⁸⁾。ただ、乳頭周囲の凹凸は単純網膜症や出血などがない眼など光凝固をしていない眼にもみられ、光凝固の影響とは考え難い。NFLD は不可逆性の変化と考えられ、欠損の程度は蓄積されるものであるから、早い時期にこの異常を検出し、病気の進行をくい止める努力をする必要があると考える。

文 献

- 1) 上甲 覚, 中野晴代, 須貝弘子, 鹿児島雅志, 北野滋彦, 堀 貞夫: コンピューター画像解析装置による糖尿病網膜症における乳頭腫脹の定量. 日眼会誌 98: 1010—1013, 1994.
- 2) 井戸忠美, 早川友康, 稲積幸介, 遅 啓民, 富田剛司: 糖尿病網膜症における病期別の網膜神経線維層の厚み. 眼紀 46: 705—708, 1995.
- 3) Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M: Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. Ophthalmology 100: 1147—1151, 1993.
- 4) Yonemura D, Aoki T, Tsuzuki K: Electoretinogram in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol

68: 19—24, 1962.

- 5) Puvanendran K, Devathanson G, Wong PK: Visual evoked responses in diabetes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46: 643—647, 1983.
- 6) Amemiya T: Dark adaptation in diabetics. Ophthalmologica 174: 322—326, 1977.
- 7) Wolkstein M, Atkin A, Bodis-Wollner I: Contrast sensitivity in retinal disease. Ophthalmology 87: 1140—1149, 1980.
- 8) Kinnear PR, Aspinall PA, Lakowski R: The diabetic eye and colour vision. Trans Ophthalmol Soc UK 92: 69—78, 1972.
- 9) Koningsreuther KA, Jonas JB: Optic disc morphology in diabetes mellitus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 233: 200—204, 1995.
- 10) Chihara E: Optic neuropathy in diabetic patients. Focus on Diabetic Retinopathy 3: 28—33, 1996.
- 11) Kroll P, Wiegand W: Vitrectomy for tractional optic nerve pseudoatrophy in diabetic vitreoretinopathy. Ophthalmology 102(Suppl): 95, 1995.
- 12) Topographic Scanning System (TopSSTM) software manual preliminary, Laser Diagnostic Technologies Inc., Software version 3.0.13, September 1996.
- 13) Bengtsson B, Krakau CET: Correction of optic disc measurement on fundus photographs. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 230: 24—28, 1992.
- 14) Bhandari A, Orgul S, Bacon DR, Cioffi GA, van Buskirk EM: Reproducibility of optic nerve topographic parameters using the HRT in primates. Invest Ophthalmol Vis Sci 37(Suppl): 1092, 1996.
- 15) Gardner TW, Miller ML, Cunningham D, Blankenship GW: The retinal depression sign in diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 233: 617—620, 1995.
- 16) Chihara E, Honda Y: Topographic changes in the optic disc in eyes with cotton-wool spots and primary open angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 229: 13—18, 1991.
- 17) Chihara E, Sakugawa M, Entani S: Reduced protein synthesis in diabetic retina and secondary reduction of slow axonal transport. Brain Res 250: 363—366, 1982.
- 18) 千原悦夫, 鳥井秀雄, 澤田 惇: 軟性白斑と網膜光凝固による網膜神経線維層欠損. 臨眼 43: 335—338, 1989.
- 19) Nishida T, Nakagawa S, Manabe R: Superoxide dismutase activity in diabetic rat retina. Jpn J Ophthalmol 28: 377—382, 1984.
- 20) Pfeiffer A, Schatz H: Diabetic microvascular complications and growth factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 103: 7—14, 1995.