

走査型レーザー検眼鏡を用いた篩状板孔の形態

前田 秀高, 中村 誠, 山本 節

神戸大学医学部眼科学教室

要 約

目的：走査型レーザー検眼鏡(SLO)を用いて、視神経乳頭篩状板部の篩状板孔の形態をコンピュータ上で定性的に解析すること。

対象と方法：対象は、緑内障 4 例、非緑内障 4 例。測定は画角 20 度で、発振波長には He-Ne レーザーを用いた。撮影は、視神経乳頭部を網膜表面から陥凹底にかけ +0.25 D ずつ計 16 画面を走査させ連続記録した。その後、各面における画像情報をコンピュータ上で処理し、篩状板孔の形態を画像化した。

結果：生理的乳頭陥凹拡大などの非緑内障では、孔の大きさはどの部位においてもほぼ均一で類円形を呈

しており、配列も規則的であった。一方、緑内障では、孔の大きさに大小不同を認め、一部に押しつぶされたような形態を示すものもあり、正常とは異なった形態を呈していた。

結論：本法は篩状板孔の形態を他覚的に測定しえ、また、経時的に孔の形態を測定することにより緑内障進行の判定にも有用であると考えられた。(日眼会誌 103: 48—55, 1999)

キーワード：乳頭篩状板, 篩状板孔, 走査型レーザー検眼鏡

Morphometric Features in the Lamina Cribrosa Observed by a Scanning Laser Ophthalmoscope

Hidetaka Maeda, Makoto Nakamura and Misao Yamamoto
Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine

Abstract

Purpose : We describe a method for the morphometric analysis of the pores in the lamina cribrosa using a confocal scanning laser ophthalmoscope (SLO : Rodenstock company, Germany).

Methods : Four eyes with glaucoma and four eyes with non-glaucoma patients were examined. Sixteen consecutive images were acquired from the surface of the retina to the bottom of the optic disc excavation with +0.25 diopter increments by a He-Ne laser (633 nm) under 20 degree field of view. The images from each section were processed and combined with the aid of Macintosh software.

Results : Eyes with physiological cupping showed

uniformly round or elliptical pores, whereas compressed and elongated pores were frequently encountered in eyes with primary open angle glaucoma (POAG).

Conclusion : The technique described allows, *in vivo* morphometry of the surface of the internal lamina cribrosa and was considered to be useful to evaluate glaucomatous progression. (J Jpn Ophthalmol Soc 103 : 48—55, 1999)

Key words : Lamina cribrosa, Lamellar pore, Scanning laser ophthalmoscope

I 緒 言

緑内障における視神経の障害機構を巡っては、従来から血管障害説¹⁾や機械障害説²⁾が二大要因として多くの議論が繰り返されているが、いずれの説も緑内障の多元的な病因を十分説明するには至っていない。また、近年、網膜神経節細胞死に関してもアポトーシスの概念³⁾が注

目され始めている。いずれの要因にせよ、緑内障の視神経障害の発生部位は、乳頭篩状板⁴⁾(lamina cribrosa)と考えられており、篩状板構造の変化に伴い篩状板孔(laminar pore)の形態が変化してゆき、正常眼とは異なった構造を有することが実験緑内障眼からも報告⁵⁾されている。また、病期の進行に伴い pore の大きさや形態が変化⁶⁾することも報告されている。しかし、生体眼で乳頭篩状

別冊請求先：650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2 神戸大学医学部眼科学教室 前田 秀高

(平成 10 年 4 月 8 日受付, 平成 10 年 7 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to: Hidetaka Maeda, M.D. Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

(Received April 8, 1998 and accepted in revised form July 24, 1998)

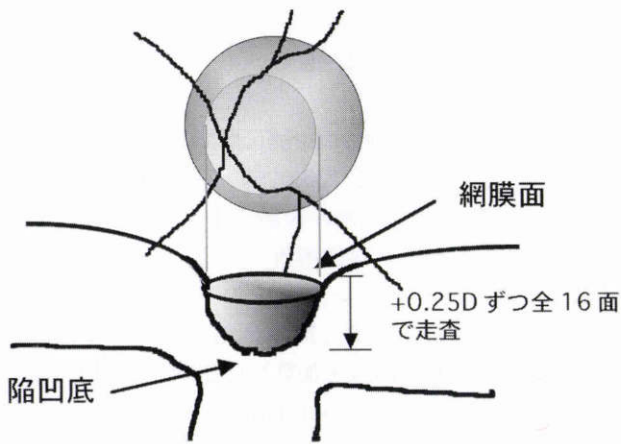


図 1 視神経乳頭の走査法.

網膜面側から陥凹底側にかけて+0.25 Dの幅で、全 16 画面を自動走査させ、各断面における画像データをS-VHS ビデオおよびデジタルビデオで記録した。

板部の pore の形態を定性的に解析する方法については、未だ十分に確立されていない。今回、我々は走査型レーザー検眼鏡(SLO)を用いて視神経乳頭部の連続撮影を行い、画像処理により篩状板部の laminar pore の形態を画像化する方法を考案し、緑内障を対象に試みて興味ある知見を得たので報告する。

II 対象および方法

1. 測定方法

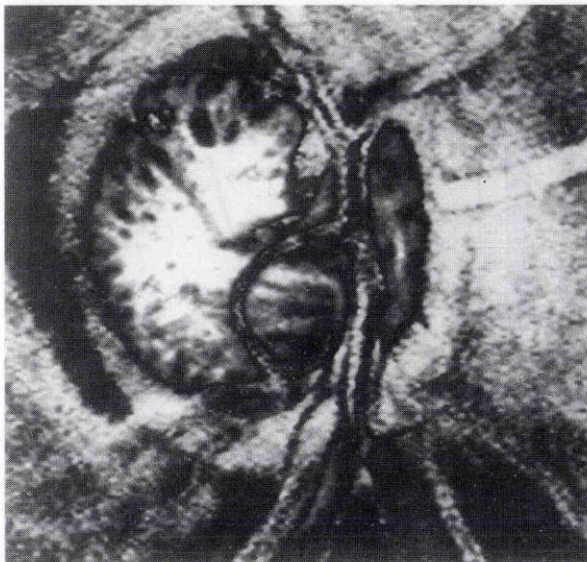
被検者をミドリンP®(参天製薬)で散瞳後、Rodensstock 社製 SLO 101 を用いて眼底観察を行った。撮影条件の設定は、SLO-Control Version 2.0 を用いて行った。視神経乳頭部の断層画像を記録するため、発振波長には長波長の He-Ne(633 nm)レーザーを用いた。撮影画角には対角 20 度を用い、100 μW/cm² で出力し、レーザー出



A. Original



B. Averaging



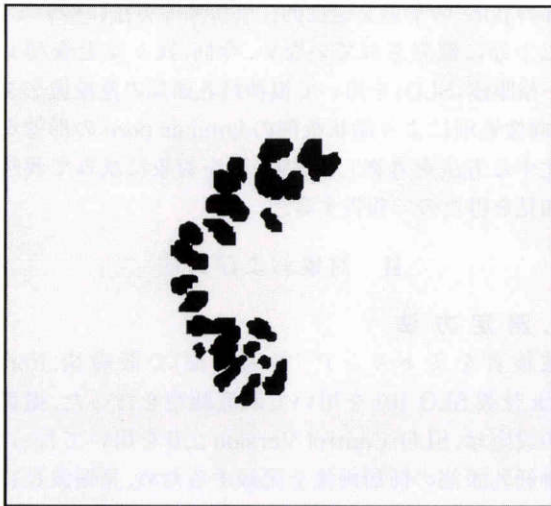
C. Subtracting



D. Binary image

図 2

(図 2 E は次頁にあり)



E. Image of laminar pore

図2 画像処理の行程.

A: Scanning laser ophthalmoscope (SLO) による原画像 (original image), B: A を平均化処理した画像 (averaging), C: B を加算処理したのから原画像を減算したものの (subtract image), D: 上記の過程により処理画像の2色化を行ったもの (binary image), E: D からノイズを消去し, pore の輪郭をトレースしたもの (image of laminar pore)

力を調整して焦点を合わせた。その後測定ヘッドを調整して、視神経乳頭が画面の中央部に位置するよう設定した。共焦点口径 (confocal aperture) には C1 を用いた。屈折補正を行い、視神経乳頭の周辺部網膜の表面上で最高の画像解像度が得られるよう調整し、そこから屈折補正を +0.3 ジオプトリー (D) 進ませた位置から測定を開始した。共焦点レーザーを、図1に示すように網膜面側から陥凹底側にかけ +0.25 D の幅で、全 16 画面を自動走査

させ、各断面における画像データを S-VHS ビデオおよびデジタルビデオで記録した。

2. 画像処理

各断面での未処理画像 (original image) を Macintosh コンピュータ上で画素を 256×256 pixel にしてモニター上に出力した (図 2 A)。画像撮影に伴うノイズを軽減させるために、各画像を画像解析ソフト (NIH image Ver. 1.61) を用いてメディアンフィルターで平均化処理 (averaging) を行った (図 2 B)。次いで、各スライスで得られた平均処理化された画像を加算したものから初期画像を演算で引き算を行った (subtracting)。その後、pore の微細な変化を強調するためにハイパス処理 (図 2 C) を行った。次いで、コンピュータ上で pore の輪郭が鮮明になる所で閾値を決定し、処理画像の2色化 (binary image) を行った (図 2 D)。その後、コンピュータ上で輪郭をトレースさせた後、ノイズを消去して画像化した (image of laminar pore)。この過程で得られた画像を図 2 E に示した。測定システムの概要を図 3 に示す。

3. 模型眼を用いた実験

上記の方法が、SLO 上で laminar pore の形態を正確に表現しているかを確認するために、以下に示すごとく模型眼を作製し、本法の妥当性について検討した。模型眼として、直径 30 mm のピンポン玉を図 4 A のように球の前後に直径 3 mm の孔を開窓し、次いで視神経乳頭篩状板モデルとして、手術用の止血用スポンジ (スポンゼル®) を直径 3 mm にくり抜き、フルオレセイン蛍光色素で表面を着色加工し、これをアルゴンレーザーを用いて、スポットサイズ $50 \mu\text{m}$ 、出力 200 mW、時間 1.0 sec で 4×4 列に等間隔で照射し、スポンジを円形に凝固収縮させ孔を作製し、球の後方部に接着したものを作製した。これを、前方の孔より SLO で同手技を用いて孔の形態観察

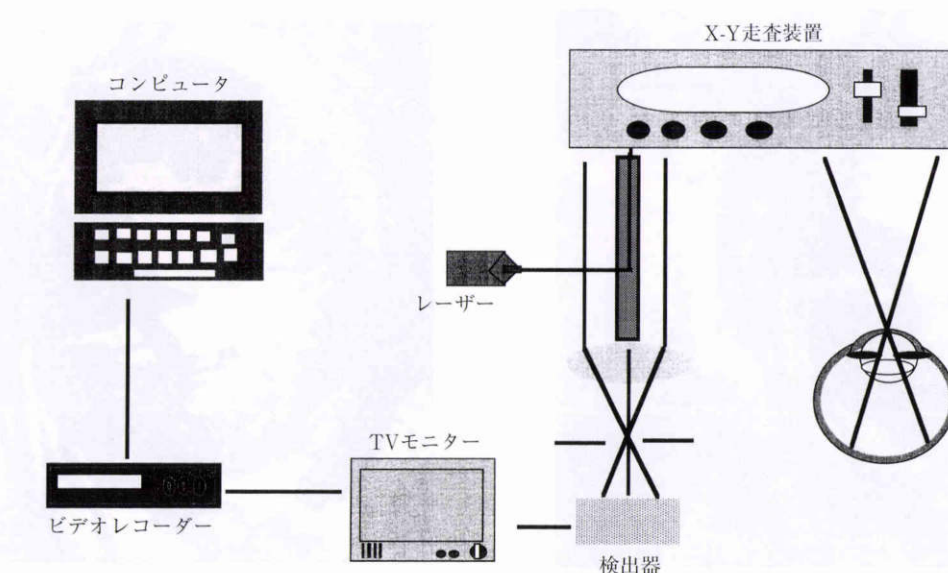
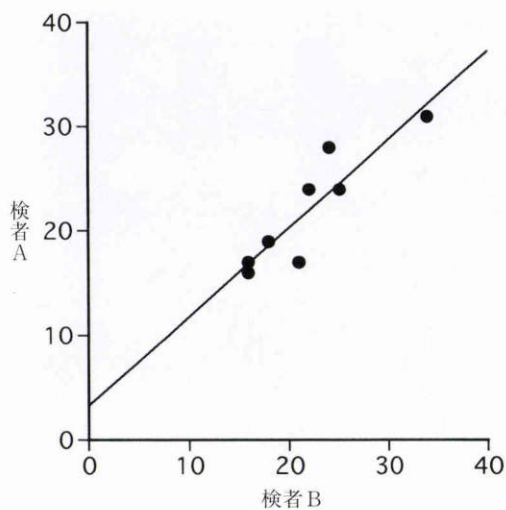
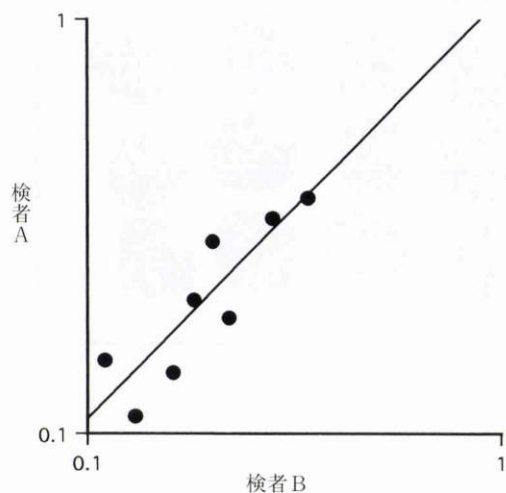


図3 測定システムの概要.



A



B

図 4 検者間における測定結果の再現性の検討。

A : 画像処理によって再現された pore の実測数 (● : No. of pores), B : 乳頭面積に対する pore の総面積比 (● : pore/disc area).

異なる 2 人の検者間においても pore の実測数に有意差はなく, disc に対する pore の面積比に対しても同様に高い相関を示した。

を行い, pore の画像化を行った。

4. 測定対象

対象は, 本研究にインフォームド・コンセントが得られ, SLO で laminar pore を観察し得た生理的乳頭陥凹拡大 (PLC) 3 例, 原発開放隅角緑内障 (POAG) 4 例および前部虚血性視神経症 (AION) (発症後に乳頭陥凹拡大を呈した) 1 例である。各患者の臨床背景を表 1 に示す。PLC は最高眼圧値が 21 mmHg を超えず, 視神経乳頭は C/D 比で 0.6 以上の同心円状陥凹拡大を呈するものの視神経線維層欠損を認めず, いずれの視野検査においても異常点のないものとした。POAG はいずれも単剤による点眼

治療により眼圧が 18 mmHg 以下にコントロールされているものとした。いずれの症例も -6 D 以上の近視眼や, 乳頭周囲網脈絡膜萎縮 (PPA) を伴う症例は除外し, 他の視神経疾患, 外傷や手術歴, 頭蓋内疾患の既往のないものに限定した。

5. 再現性の検討

上記の 8 例で, 同一症例に対し異なる 2 人の検者が同様の手技を用いて視神経乳頭の画像処理を行い, pore の総数および pore/disc area の面積比を比較し, 測定法の再現性の指標として検討した。なお, pore/disc ratio は, コンピュータ上で視神経乳頭の cup 面積に対する各 pore の面積の総和を計測し, 面積比を算出した。

III 結果

1. 本法の妥当性と結果の再現性の検討

図 4 A に画像処理によって再現された pore の実測数を, 図 4 B に乳頭面積に対する pore の総面積の比を示した。その結果, 異なる 2 人の検者間においても pore の実測数に有意な差はなかった (Pearson の順位相関係数 = 0.853, $n=8, p=0.047$)。また, disc に対する pore の面積比 (pore/disc ratio) に対しても同様に相関係数が 0.776 ($p=0.031$) と高い相関を示し, 本法は高い再現性を持つものと考えられた。

2. 画像結果

1) 模型眼での検討

図 5 B に模型眼の pore の実測顕微鏡写真を, 図 5 C に本法を用いて画像化された pore の像を示す。両図に示すように, 画像処理された pore の形態は実測した顕微鏡像と類似しており, 本法はその形態をよく描出し得ると思われた。

2) 人眼での検討

図 6 に全症例の image of laminar pore を示す。症例 A ~ C に PLC 眼の, 症例 D ~ G に POAG 眼の, 症例 H に AION 後に視神経乳頭陥凹拡大例の pore の画像を示す。

pore の形態については, 円形, 類円形のものが多く認められたが, 一部に線形, 船形, 星形などの押つぶされたような形態を呈しているものも存在した。PLC では pore の大きさがほぼ均一で, 円形, 類円形を呈しているものが多く, 線状や圧排されたような pore はほとんど認めなかった。一方, POAG 眼では pore の大きさに大小不同があり, 船形や線形のように, pore が局所的あるいは全体的に押しつぶされたような形態を呈している例が認められた。

IV 考 按

緑内障における視神経障害は, 病理学的には初期から篩状板部の篩板の層状構造にずれが生じ⁷⁾, 視神経線維束が篩板内で絞扼され, 神経線維内の軸索流の障害が生じたのち視神経線維の萎縮消失が生ずるため⁸⁾と考えられ

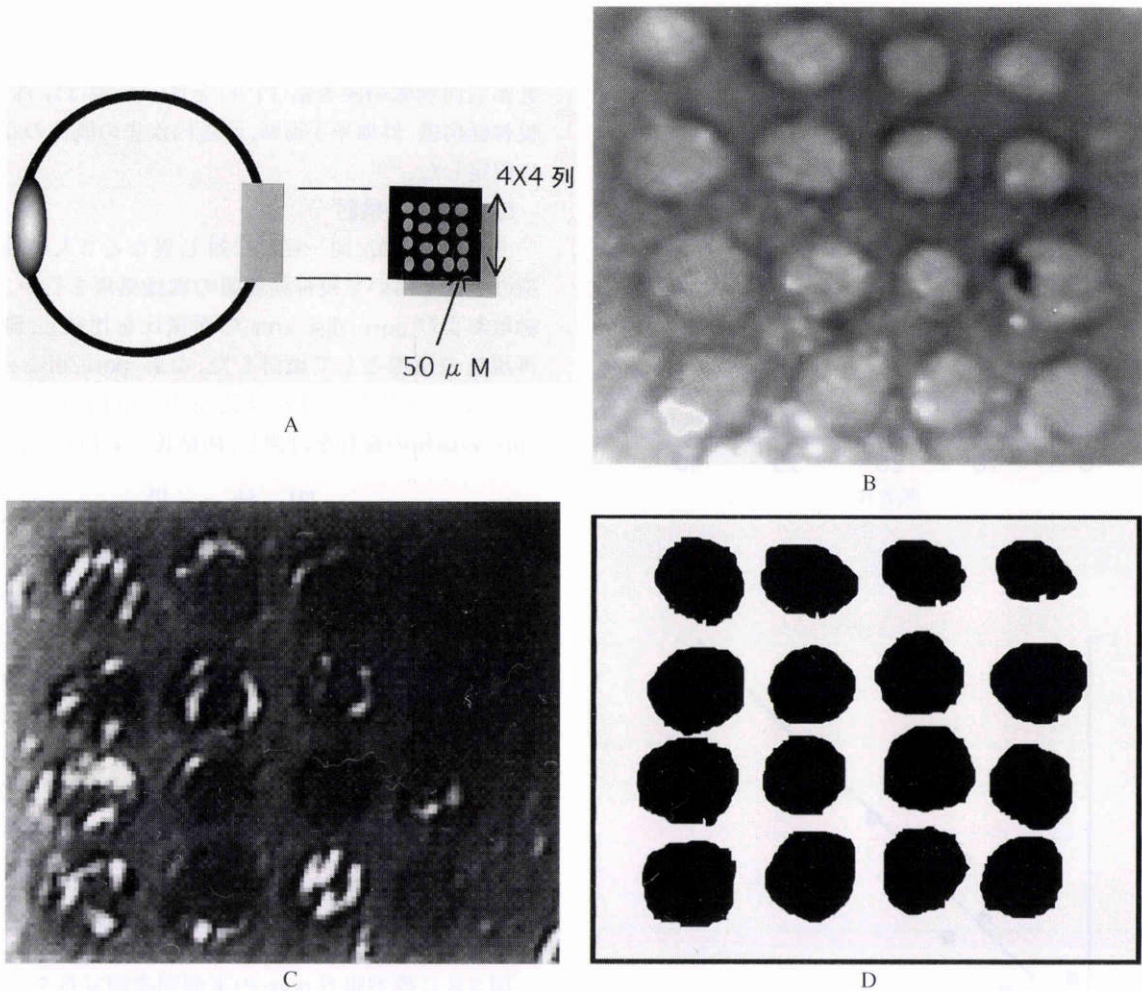


図5 模型眼における本手技での結果.

A: 模型眼による篩状板モデルの作製. B: 篩状板モデルを顕微鏡下で実際に撮影したもの, C: SLOによる原画像 (original image), D: 同手技を用いて pore の輪郭をトレースしたもの (image of lamellar pore)

ている。つまり、緑内障の原因が何であれ、緑内障における乳頭の萎縮陥凹は、神経線維ならびにこれを支持するグリア組織の消失であり、これらの変化に加えて篩状板後部に線維性変化が生じ、篩状板の後方偏位、屈曲が生じるとともに陥凹が深くなり、篩状板孔が露出する⁹⁾ようになる。これは、臨床的に lamina dot sign といわれている。組織学的に正常眼¹⁰⁾では、pore の直径は 10~100 μm、数は 550~650 個といわれており、篩状板後部にいくほど径が小さく、中心部は周辺部より小さい¹¹⁾と報告されている。しかし、多くの正常眼においては乳頭表面に前篩板部が存在するため、検眼鏡的に篩状板孔は観察できないことが多い。そのため、dot sign が陽性となるためにはある程度の陥凹を有しており、篩状板部位が硝子体側に露出していることが必要条件となる。dot sign が陽性となる疾患は、緑内障に限らず PLC や一部の近視眼、AION¹²⁾あるいは empty sella¹³⁾、頭蓋内疾患¹⁴⁾でも認められることがあるが、各疾患によって pore の形態が異なる可能性があり、pore の形態やその経時的変化を記録することで、他疾患との鑑別や緑内障発症メカニズムにつ

いての研究に何らかの指標を与えてくれる可能性がある。

検眼鏡的に視神経乳頭の色調や陥凹程度の判定は検者の主観的判断に負うところが多く、熟練した専門医の間にも判定にばらつきがある¹²⁾ことが知られている。また、緑内障眼では、個々の症例によって様々な程度の陥凹の深さを有しており、その情報の三次元的な客観的評価が困難である。今回、我々は *in vivo* で、SLO を用いて lamellar pore の形態に着眼し、その形態の相違について分析した。その結果、PLC では、乳頭陥凹の拡大を呈するものの、pore の形態は類円形であり、pore の変形はほとんどなかった。一方、緑内障眼では神経線維束欠損や notch を形成した部位で pore の変形が生じている例が多かった。この理由としては、PLC ではあくまで正常な篩状板構造を有しており、規則的な pore の配列をしているのに対し、緑内障眼では、その病初から局所の篩状板近傍に変化が生ずる結果、視神経線維の萎縮を生じ¹⁵⁾、その周囲支持組織である膠原線維を主とする細胞外マトリックスにずれが生じて個々の pore の形態が非対称性に押しつぶさ

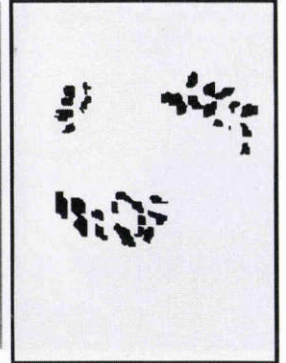
れたり、類円形の pore が結果として、線状のように圧排されて形態に歪みが生ずることが原因の一つと考えられた。また、細胞外マトリックスのみならず、緑内障に伴う

視神経自体の萎縮によって陥凹に傾斜が生じ、pore が変形しているように計測されてしまう可能性も考えられた。このことは緑内障の病態を考えていく上で大きな

① 生理的乳頭陥凹拡大 (PLC)



症例 A

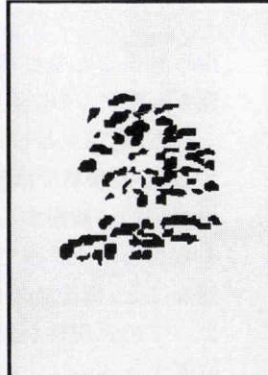
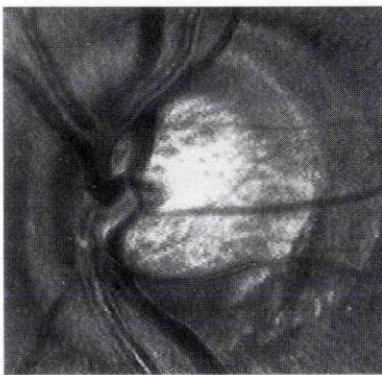


症例 B



症例 C

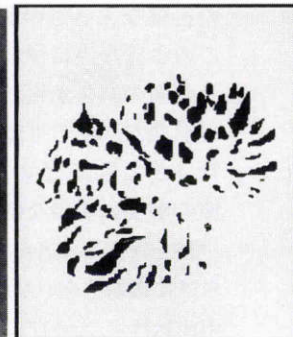
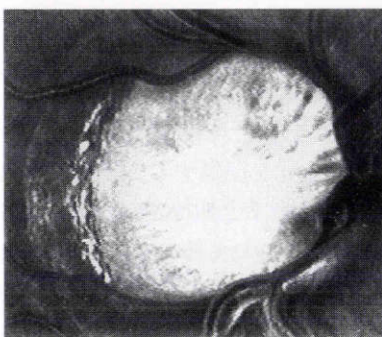
② 原発開放隅角緑内障 (POAG)



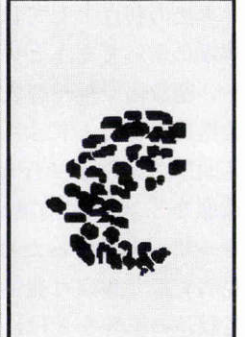
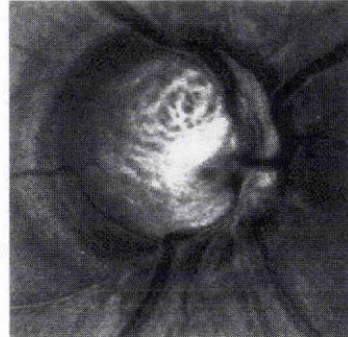
症例 D



症例 E

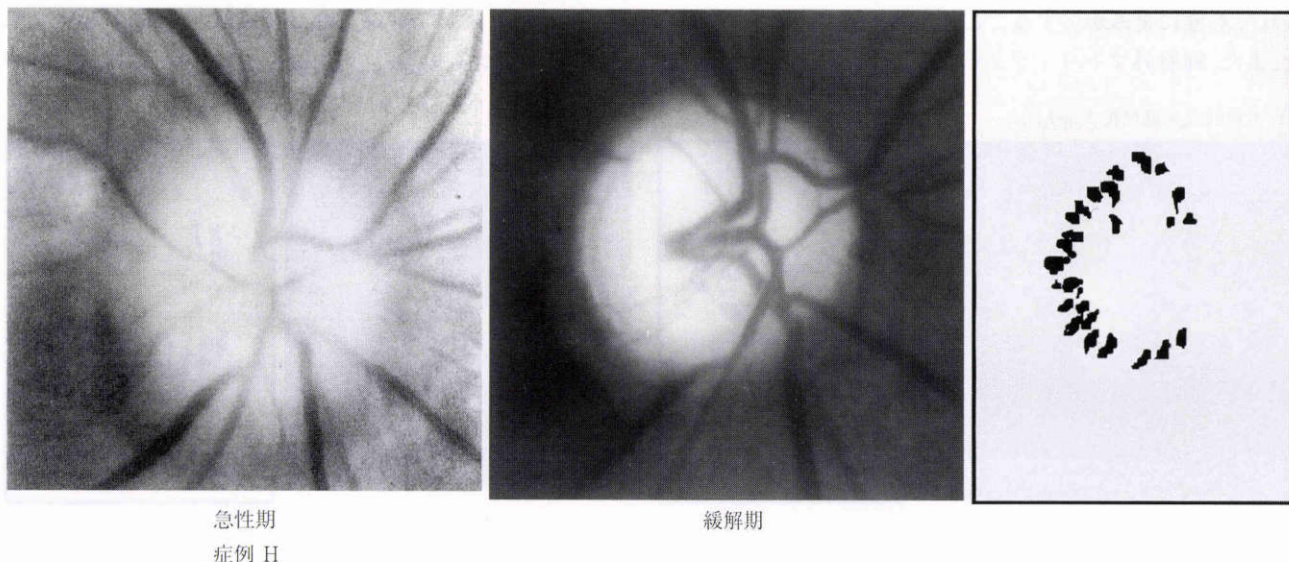


症例 F



症例 G

③ 前部虚血性視神経症 (AION)

急性期
症例 H

緩解期

図 6 全症例の原画像 (original image) と処理画像 (image of lamellar pore).

表 1 患者の背景

患者	診断	屈折 (D)	矯正視力	C/D 比	pore の形態
A	PLC	-2.5	1.0	0.6	類円形
B	PLC	E	1.0	0.8	類円形
C	PLC	-0.75	0.9	0.8	円形, 類円形
D	POAG	-1.25	1.0	0.7	一部, 変形
E	POAG	+0.5	1.0	0.8	一部, 変形
F	POAG	-3.50	0.8	0.9	大小不同, 変形
G	POAG	-1.50	1.0	0.7	類円形
H	AION	+1.25	0.4	0.8	類円形

PLC: 生理的乳頭陥凹拡大, POAG: 原発開放隅角緑内障, AION: 前部虚血性視神経症

テーマであり, 今後, 多数例に及ぶ検討を行っていく必要があると思われる。

過去の報告として, Bhandari ら¹⁶⁾は SLO を用いて, ほぼ同様な手法を用いて lamellar pore の記録に成功しているが, 画像処理の手技の妥当性についての検討や非緑内障眼における検討がなされていない。今回, 我々は本法の妥当性について模型眼を作製し, その妥当性について検討した。その結果, pore の大きさ自体の検討については不明なものの, その形態についてはほぼ正確に描出し得た。

本法の利点としては, SLO のコンフォーカルシステム構成によって C1 という非常に狭い共焦点範囲から, 小さい度数幅で視神経乳頭の領域を異なる高さの部位で連続撮影することによって鮮明な画像を描出でき, それを乳頭部の全段階で行うことにより三次元構造の pore の状態を二次元的に描出し得ること。観察機器に共焦点レーザーを用いるため, 倒像眼底鏡の 1/1,000 以下の低照明光量で観察可能であり, 眼光学系による反射, 散乱や色収差の影響を受けにくく解像度の良い画像が得られること。焦点深度が極めて深く, 無散瞳下でも鮮明な画像が

得られることなどである。以上から, 本法は立体的な乳頭像を観察するのに適した条件を有していると考えられる。

一方, 問題点としては, 正常眼には前部篩状板部が存在するため, 現状では篩状板部あるいは pore の形態を直接検眼鏡的に観察することは不可能であり, 深い乳頭陥凹を有さない正常眼では本装置で pore の形態観察が不可能なこと, 画像処理に多くの時間を有すること, 検者よりの再現性が確立されていないこと, 陥凹部斜面に位置する pore について, 垂直方向に形態観察を行う本法は正確にその形態を描出し得ているか不明なこと, pore の正確な大きさの測定が不可能なことなどがああり, 今後このような点についての検討を行っていく必要がある。

今回の結果から, 各疾患や病期の進行度によって pore の形態が異なる可能性が示された。今後, 多数例の調査を行うとともに, その経時的变化を記録することにより病態の解明に有用な情報が得られると期待された。

稿を終えるに当たり, 本研究について種々の施設の提供ならびに御助言をいただきました, 六甲アイランド病院眼科田中佳秋博士, ならびに甲南病院眼科絵野尚子博士に深謝いたします。

文 献

- 1) **Hayreh SS**: Blood supply of the optic nerve head in health and disease. In: *Ocular Blood Flow in Glaucoma: Means, Methods and Measurements*. In: Lambrou GN, et al (Eds): 3. Kugler & Ghedini, Berkeley/Milano/Amsterdam, 1989.
- 2) **Sommer A**: Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107: 186-188, 1989.
- 3) **Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A, Ito J**: Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes. *Jpn J Ophthalmol* 41: 84-88, 1997.
- 4) **Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE**: Optic nerve damage in human glaucoma. *Arch Ophthalmol* 99: 635-649, 1981.
- 5) **Varma R, Quigley HA, Pease ME**: Changes in optic disc characteristics and the number of nerve fibers in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol* 114: 554-559, 1992.
- 6) **Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR**: Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 95: 673-691, 1983.
- 7) **Gaasterland D, Tanisima T, Kuwabara T**: Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nerve head during development of glaucomatous cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 838-847, 1978.
- 8) **Speath GL**: Development of glaucomatous changes of the optic nerve. In: Varma R, et al (Eds): *The Optic Nerve in Glaucoma*. JB Lippincott, Philadelphia, 46, 1993.
- 9) **岩田和雄**: 低眼圧緑内障および開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構. *日眼会誌*: 1502-1531, 1992.
- 10) **Ogden TE, Duggan J, Danley K, Wilcox M, Minckler DS**: Morphometry of nerve fiber bundle pores in the optic nerve head of the human. *Exp Eye Res* 46: 559-568, 1988.
- 11) **Dandona L, Quigley HA, Brown AE, Enger C**: Quantitative regional structure of the normal human lamina cribrosa. *Arch Ophthalmol* 108: 393-398, 1990.
- 12) **Jonas JB, Liang Xu**: Optic disc morphology in eyes after nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 2260-2265, 1993.
- 13) **Beattie AM, Trope GE**: Glaucomatous optic neuropathy and field loss in primary empty sella syndrome. *Can J Ophthalmol* 26: 377-382, 1991.
- 14) **Stewart WC, Reid KK**: Incidence of systemic and ocular disease that may mimic low-tension glaucoma. *J Glaucoma* 1: 27-32, 1992.
- 15) **Jonas JB, Mardin CY, Schrehardt US, Naumann GO**: Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 401-405, 1991.
- 16) **Bhandari A, Fontana L, Fitzke FW, Hitchings RA**: Quantitative analysis of the lamina cribrosa *in vivo* using scanning laser ophthalmoscope. *Curr Eye Res* 16: 1-8, 1997.