

## 非緑内障眼における乳頭周囲の無蛍光帯所見

市川 優佳, 山崎 齊, 所 敬

東京医科歯科大学医学部眼科学教室

## 要 約

**目 的**：緑内障のフルオレセイン蛍光眼底造影検査 (FAG) で乳頭周囲に無蛍光領域および血漿拡散とみられる過蛍光が観察され、これらの所見は視野障害との関連が推定されているが、この乳頭周囲の所見が緑内障眼固有のものかは不明である。非緑内障眼の FAG で乳頭周囲を観察した。

**対象と方法**：過去 1 年間に FAG が施行された全症例から条件検索により選択された非緑内障眼 46 例 46 眼を対象とし、乳頭に接する無蛍光領域を乳頭周囲無蛍光帯(無蛍光帯)とし、その幅を計測するとともに過蛍光の出現を観察した。

**結 果**：無蛍光帯は 44 眼(95.6%)にあり、その幅は耳側で広く、屈折度と相関した。過蛍光が無蛍光帯の外縁に出現するものと乳頭辺縁に出現するものがあり、前者の幅は有意に広がった。これらは緑内障眼での観察結果と類似していた。

**結 論**：乳頭周囲の組織学的構造と血漿拡散の差異は、緑内障眼に限らない現象であることが推定された。(日眼会誌 104:731—736, 2000)

**キーワード**：乳頭周囲無蛍光帯、過蛍光、非緑内障眼、フルオレセイン蛍光眼底造影

## Peripapillary Fluorescein Angiographic Findings in Non-glaucomatous Eyes

Yuka Ichikawa, Sei Yamazaki and Takashi Tokoro

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

## Abstract

**Purpose** : In fluorescein angiography (FAG), glaucomatous eyes show a zone of no fluorescence around the disc and hyperfluorescence indicating serum diffusion at the margin of the zone, which play some role in glaucomatous optic nerve damage. But detailed FAG findings have not been reported in non-glaucomatous eyes. We conducted a study to investigate whether peripapillary FAG findings in glaucomatous eyes were specific to glaucoma or not.

**Materials and Methods** : 46 eyes of 46 subjects were selected by some reservations from all the non-glaucomatous patients undergoing FAG in 1996. We studied FAG films and measured the zone of no fluorescence adjacent to the disc (non-fluorescent zone).

**Result** : 44 eyes (95.6%) showed a non-fluorescent zone. The non-fluorescent zone was clearly wider in temporal sectors than nasal sectors, and its width

was related to the refraction. There were two types of non-fluorescent zone, one showing hyperfluorescence from the outer boundary of the zone in the late phase, and the other showing hyperfluorescence from the disc margin. The width of the non-fluorescent zone in the former type was wider than in the latter type. These results are similar to the findings in glaucomatous eyes.

**Conclusion** : These findings suggest that not only glaucomatous eyes but also non-glaucomatous eyes have a variety of histological structures and serum diffusion around the disc. (J Jpn Ophthalmol Soc 104:731—736, 2000)

**Key words** : Non-fluorescent zone, Hyperfluorescence, Non-glaucomatous eye, Fluorescein angiography

## I 緒 言

緑内障では、乳頭周囲の網脈絡膜萎縮帯の存在と視

神経障害の発生との間に何らかの関連のある可能性が指摘されているが<sup>1)2)</sup>、その詳細な機序については不明である。

別刷請求先：113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学医学部眼科学教室 市川 優佳  
(平成 11 年 12 月 6 日受付, 平成 12 年 4 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Yuka Ichikawa, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

(Received December 6, 1999 and accepted in revised form April 12, 2000)

Yamazaki ら<sup>3)</sup>は緑内障の乳頭周囲のフルオレセイン蛍光眼底造影検査(FAG)所見について調べ、緑内障では脈絡膜から乳頭へ至る生理的な血漿拡散量が乳頭周囲の網脈絡膜萎縮の強い部位で減少していることが、視神経障害の発生機序に関与している可能性を指摘している。しかし、同様の手法による非緑内障についての知見がないため、FAG 上観察される個体間や乳頭の部位による血漿拡散量の多寡が非緑内障でも存在する普遍的な現象なのか否かについては不明である。このことは、乳頭周囲の網脈絡膜萎縮帯が緑内障性視神経障害に関与するかの可能性について論じる上で解決しなければならない点と考えられる。

そこで今回、我々は非緑内障での乳頭周囲 FAG 所見、特に乳頭周囲の無蛍光領域に着目して調べ、過去の緑内障での報告との比較、検討を行ったので報告する。

## II 対象および方法

### 1. 対象

1996年1月から12月の1年間に、東京医科歯科大学眼科においてFAGが施行された全患者カルテおよびFAG写真について検索し、以下の条件を満たすものを今回の対象とした。①緑内障性視神経乳頭変化(乳頭辺縁の欠損、血管圧排を伴う陥凹拡大)および網膜神経線維束欠損が存在しない、②視神経疾患に罹患していない、③眼圧20 mmHg以下、④FAGで視神経乳頭およびその周辺が明瞭に撮影されている、⑤視神経乳頭から1乳頭径以内に明らかな血管閉塞、出血、浮腫、浸出がない、の5つである。両眼とも条件を満たす症例については、より鮮明に撮影された片眼を対象に採用し、最終的に46例46眼が今回の対象となった。対象となった46例の年齢は16~86歳(平均値±標準偏差, 52±15.2歳)で、そのうち31例が男性、15例が女性であった。屈折度は-13.5~+4.5 D(平均値±標準偏差, -2.2±3.7 D)であった。FAGは、ミドリンP<sup>®</sup>および5%塩酸フェニレフリン(ネオシネジンコーワ<sup>®</sup>)の点眼で散瞳後に、点滴確保の上、10 w/v %フルオレセインナトリウム(フルオレサイト<sup>®</sup>)5 mlを側管静注が標準として施行された。フルオレセインナトリウム(フルオレサイト<sup>®</sup>)注入後のフラッシュは、症例によって施行した場合と施行しなかった場合があった可能性がある。撮影には眼底カメラ KOWA Pro 1 (興和メディカル)を使用し、フィルムはKODAK 5063 TX (Eastman Kodak Company)を用いた。静注後からの撮影間隔と最終撮影時間は、個々の症例によって異なっていた。解析には画角50°で撮影されたものを用いた。これら46例の疾患の内訳は、黄斑部疾患15眼、非増殖性糖尿病網膜症11眼、網膜静脈分枝閉塞症7眼、ぶどう膜炎4眼、網膜剥離2眼、その他眼底疾患の疑いで精査目的にFAGが施行されたが、異常所見のなかったもの7眼である。

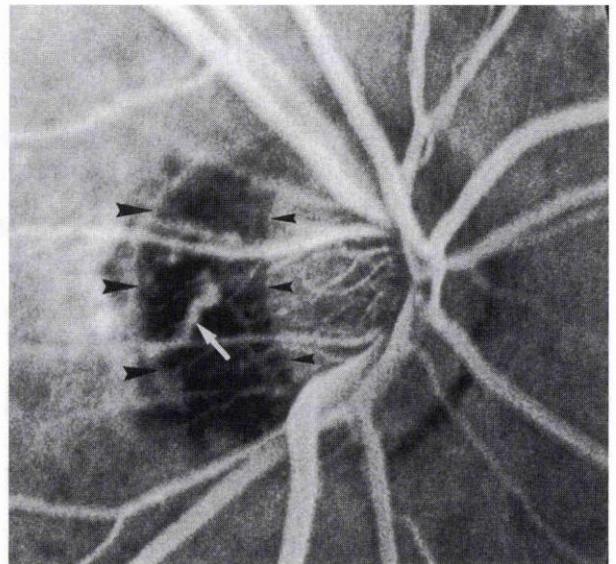


図1 乳頭およびその周囲のフルオレセイン蛍光眼底造影写真(FAG)。

大きい矢じりは無蛍光帯の外側縁,小さい矢じりは乳頭辺縁,すなわち無蛍光帯内側縁を示す。矢印は毛様血管を示す(本文参照)。

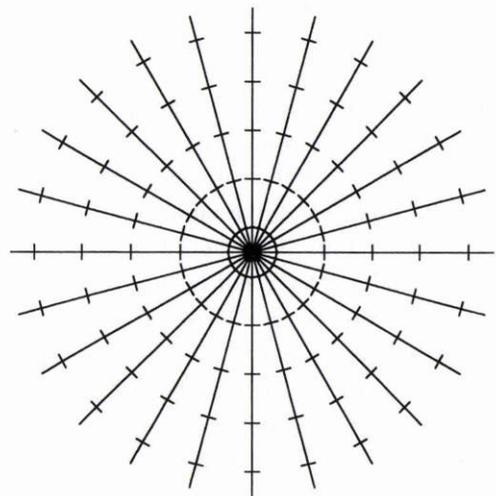


図2 無蛍光帯の計測用のスケール。

放射状の隣合うスケールは15°間隔に設定されている。

### 2. 方法

FAG写真において乳頭周囲に接して無蛍光領域が存在する場合、これを乳頭周囲無蛍光帯(無蛍光帯)と定義し(図1)、以下の点について検討した。

#### 1) 無蛍光帯幅の分布

前期FAGフィルム(造影開始後3分未満)において無蛍光帯幅の計測を行った。まず、図2に示すような15°間隔の放射状スケールを作成し、20倍の拡大率でFAGフィルムをこのスケール上に鉛直に投影した。この際、乳頭の上縁と下縁がスケールの垂直経線上で中心から同じ距離になるように設定した。次に、無蛍光帯外側縁と乳頭外縁をトレースし、乳頭縦径と各スケール上における無

蛍光帯の幅を計測した。そして、この各計測値を Bengtsson らの glass refraction 法<sup>4)</sup>に従って、眼内での実測値に変換した。なお、この変換に際し、眼球全屈折系の屈折力は 60 D とした。また、別途求めた KOWA Pro 1 のカ

メラ定数は 0.0357 であった。ここで、後の解析のために視神経乳頭領域を図 3 のように 7 つの象限に分けた。これら各象限において、象限内に含まれるすべての放射状スケール上(境界を含め)の無蛍光帯幅から平均値を求め、この値を各象限における無蛍光帯幅とした。

2) 無蛍光帯幅と他因子との関連性の検討

無蛍光帯幅と他因子との関連性について調べるため、無蛍光帯幅と年齢、屈折度および視神経乳頭縦径との相関について検討した。

3) 無蛍光帯内の毛様血管の有無

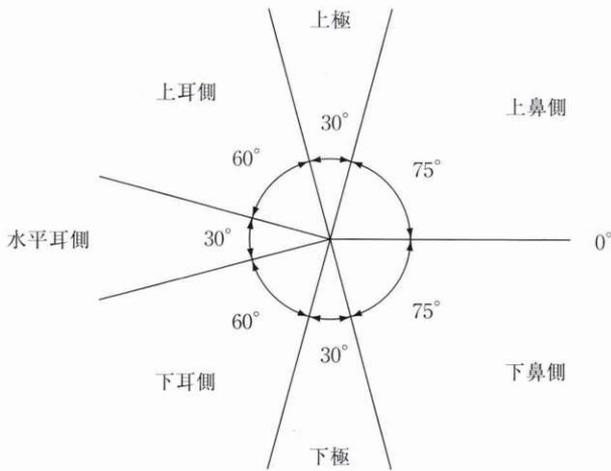


図 3 視神経乳頭領域を 7 象限に分割した図。

無蛍光帯を測定するために設定した 7 象限。図は右眼用のものである。

表 1 各象限における無蛍光帯幅

象限	無蛍光帯幅(mm)
上極	0.09±0.09
上耳側	0.18±0.14
水平耳側	0.23±0.18
下耳側	0.17±0.15
下極	0.08±0.09
下鼻側	0.07±0.08
上鼻側	0.07±0.07

平均値±標準偏差(n=46)

無蛍光帯のない場合は幅を 0 として計算

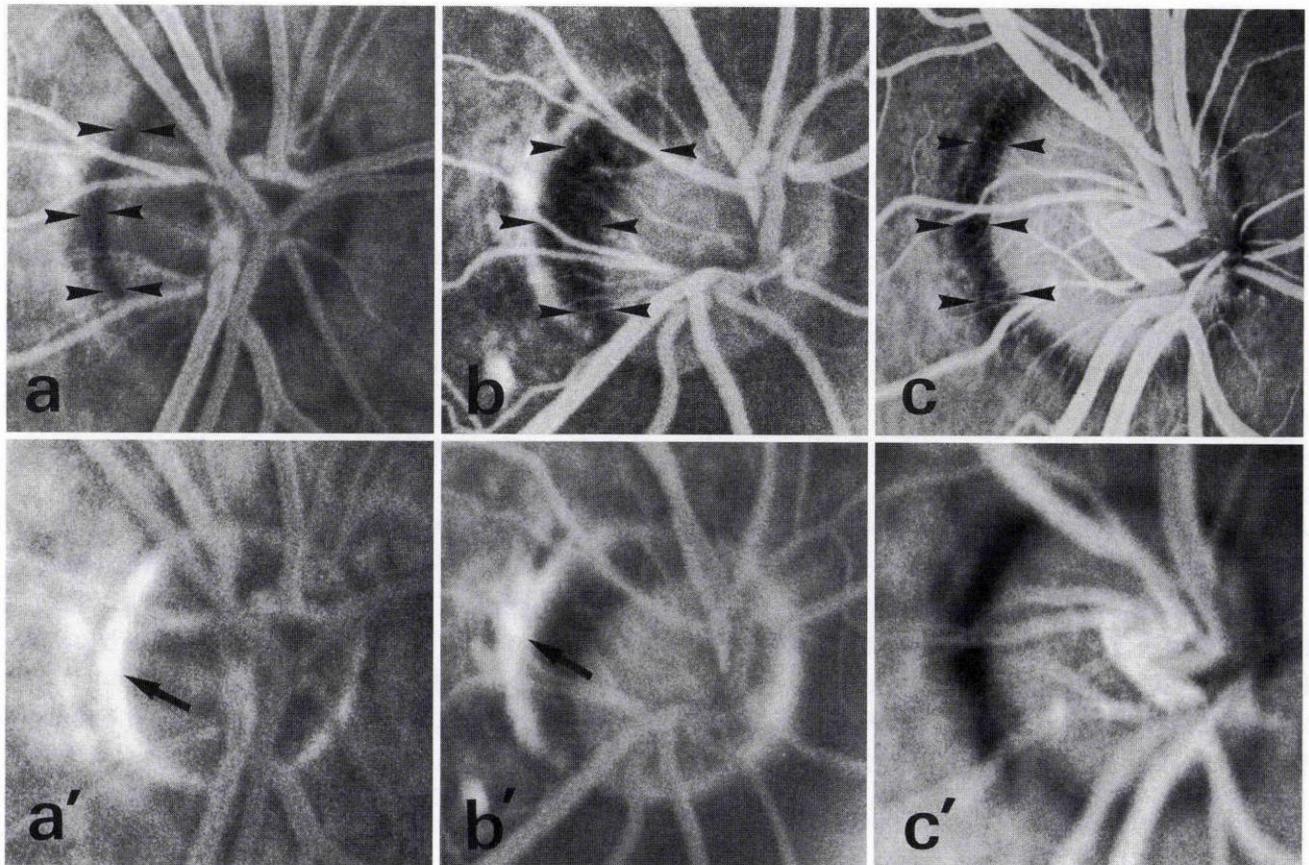


図 4 FAG における乳頭周囲過蛍光出現様式の種類。

矢じりは無蛍光帯を示す(図 a, b, c)。図 a', b', c' はそれぞれ図 a, b, c の撮影時間が遅いもので、矢印は乳頭周囲に出現した過蛍光を示す。乳頭縁に接し無蛍光帯の内側縁に沿って最も強く過蛍光が出現するものを内側型(図 a, a'), 無蛍光帯の外側縁に沿って過蛍光が出現し、乳頭に向かって拡散するものを外側型(図 b, b'), また、乳頭周囲には特に過蛍光がないものを無蛍光型(図 c, c')とした。

表2 無蛍光帯幅と年齢,屈折度および乳頭縦径との相関

象限	年齢 vs 無蛍幅		屈折度 vs 無蛍幅		乳頭縦径 vs 無蛍幅	
	r	p 値	r	p 値	r	p 値
上耳側	-0.25	0.096	-0.61	<0.0001	0.02	0.899
水平耳側	-0.29	0.049	-0.75	<0.0001	0.31	0.035
下耳側	-0.27	0.068	-0.58	<0.0001	0.28	0.058

無蛍幅: 無蛍光帯幅, r: 相関係数

表3 無蛍光帯幅と毛様血管の有無との関係

象限	無蛍光帯幅(mm)		p 値
	毛様血管 + (n=18)	- (n=26)	
上耳側	0.27±0.16	0.13±0.07	0.0072
水平耳側	0.36±0.22	0.16±0.08	0.0004
下耳側	0.25±0.19	0.13±0.07	0.0643

平均値±標準偏差

表4 無蛍光帯幅と乳頭周囲過蛍光出現様式との関係

象限	無蛍光帯幅(mm)		p 値
	過蛍光出現様式		
	内側型(n=21)	外側型(n=20)	
上耳側	0.11±0.05	0.26±0.16	0.0002
水平耳側	0.13±0.06	0.33±0.20	<0.0001
下耳側	0.11±0.06	0.23±0.18	0.0062

平均値±標準偏差

無蛍光帯内には短後毛様動脈と思われる毛様血管が透見される場合があり(図1),無蛍光帯が存在した全例について,その有無を判定した。

#### 4) 視神経乳頭周囲の過蛍光出現様式

造影開始後,時間とともに乳頭周囲に過蛍光が出現してくることがあり,その様式について分類した(図4)。すなわち,視神経乳頭縁に接し無蛍光帯の内側縁に沿って最も強く過蛍光が出現するものを内側型(図4a,a'),無蛍光帯の外側縁に沿って出現し,乳頭に向かって拡散するものを外側型(図4b,b'),また乳頭周囲には特に過蛍光がないものを無蛍光型(図4c,c')とに分類した。

なお,結果の統計解析においては,2変量の関連には Pearson の相関係数および F 検定,多群間の比較には Friedman 検定,2群間の比較には Mann-Whitney 検定,2群間の要因の関連については  $\chi^2$  検定を用いた。有意確率(p)が5%未満のものを統計学的に有意とした。

### III 結 果

無蛍光帯は46眼中44眼(95.6%)に存在した。

#### 1. 無蛍光帯幅の分布

無蛍光帯幅の分布を表1に示す。無蛍光帯幅は各象限間で有意な差を示し(p<0.0001, Friedman 検定),上耳側,水平耳側,下耳側象限において他の象限より広い傾向

表5 乳頭周囲過蛍光出現様式と毛様血管の有無との関係

毛様血管	過蛍光出現様式	
	内側型(n=21)	外側型(n=20)
+	3	13
-	18	7

 $\chi^2$  検定 p=0.0009 Cramer の独立係数 0.52

があった。

なお,上極,下極,各鼻側象限においては無蛍光帯は狭く,その境界が不明瞭な傾向があり,しばしばその所見の正確な判定が困難であった。このため,以下の無蛍光帯に関する解析は上耳側,水平耳側,下耳側象限でのみ行った。

#### 2. 無蛍光帯幅と他因子との関連性の検討

年齢,屈折度,および視神経乳頭縦径と無蛍光帯幅との相関係数を表2に示す。屈折度と無蛍光帯幅の間では上耳側,水平耳側,下耳側のすべての象限で,近視が強いほど無蛍光帯が広がる傾向があった。

#### 3. 無蛍光帯内の毛様血管の有無

無蛍光帯が存在した44眼中,無蛍光帯内に毛様血管が透見されたのは18眼(40.9%)であった。ここで,無蛍光帯内の毛様血管の有無と無蛍光帯幅との関連について検討した。表3に結果を示す。上耳側および水平耳側象限で,無蛍光帯内に毛様血管が透見される群は透見されない群よりも,無蛍光帯幅が有意に広い傾向があった。下耳側象限でも有意ではないが,同様の傾向があった。

#### 4. 乳頭周囲の過蛍光出現様式

無蛍光帯が存在した44眼における視神経乳頭周囲の過蛍光出現様式は,外側型20眼,内側型21眼,無蛍光型3眼であった。ここで,無蛍光型3眼は特殊例として除外し,残る41眼(外側型20眼,内側型21眼)について以下の解析を行った。まず,外側型と内側型における無蛍光帯幅の差の有無について調べた。結果を表4に示す。上耳側,水平耳側,下耳側のすべての象限で,外側型では内側型に比べ有意に無蛍光帯幅が広い傾向があった。次に同じく41眼について,過蛍光出現様式と無蛍光帯内の毛様血管の有無との関連について調べた。その結果を表5に示す。外側型は無蛍光帯内に毛様血管が透見されやすく,内側型は毛様血管が透見されにくい傾向があり,蛍光出現様式と毛様血管の有無との間の関連があった。

#### IV 考 按

開放隅角緑内障において、無蛍光帯の分布と視神経障害の局在部位とが関連することが指摘されている<sup>3)</sup>。しかし、無蛍光帯が視神経障害の進行に伴って出現するのか、またはもともと視神経障害の発症以前に存在しているのかは明らかではなく、それらの因果関係についても不明である。

今回、我々は非緑内障において無蛍光帯を観察した。対象眼は、retrospective に過去 1 年間に FAG が施行された全症例から条件検索により選択されたため、緑内障以外の何らかの眼疾患に罹患している。しかし、視神経疾患や視神経乳頭から 1 乳頭径以内に血管閉塞、出血、浮腫、浸出があるものは対象から除外されており、対象眼は乳頭周囲の無蛍光帯の所見の評価において、非緑内障眼として支障ないと思われる。

また、無蛍光帯幅の計測において、便宜上図 3 のように視神経乳頭を 7 つの象限に分割した。鼻側象限では無蛍光帯が非常に狭いか、または存在しないことも多く、また、境界も耳側に比べ不明瞭で正確な測定が困難な場合があったため、鼻側象限はあえて 3 象限には分けず、上鼻側と下鼻側の 2 象限に分けた。また、無蛍光帯は水平耳側部で最も幅が広いので、後の解析のため各症例の無蛍光帯幅の違いが水平耳側部により反映されるように、水平耳側部を他象限より小さい領域とし、各象限は等分ではなくなっている。

今回、非緑内障眼 46 眼中 44 眼 95.6% に無蛍光帯が存在した。これは、緑内障眼における報告の 92% とほぼ同じ頻度であった<sup>3)</sup>。また表 4, 5 の結果から、無蛍光帯は幅が広く内部に毛様血管が透見され、造影後時間とともに無蛍光帯の外側縁が過蛍光を呈するものと、幅が狭く内部に毛様血管が透見されず、無蛍光帯の内側縁が過蛍光を呈するものとの 2 種類に大別されると考えられた。さらに今回、近視度が強いほど無蛍光帯幅が広がる傾向が示された。このような非緑内障眼における無蛍光帯所見は、頻度、無蛍光帯が 2 種類に大別される点、近視度との関連が示された点で、緑内障眼における無蛍光帯所見<sup>3)</sup>と類似している。このことから緑内障眼で観察される無蛍光帯は、視神経障害の進行に伴って出現したというよりは、視神経障害の出現以前から素因的に存在していた可能性が大きいと考えられる。

なお、今回の方法で無蛍光帯幅を測定する場合、特に近視度が強い場合には視神経乳頭がフィルム面に対し傾斜していることがあるので、厳密に言えば実際の大きさと異なっている可能性がある。しかし、異なっているとしても、視神経乳頭のフィルム面への投射関係から、無蛍光帯幅の大きさを過大評価していることはないので、無蛍光帯幅と近視度との間に相関関係があることに変わりはない。また、無蛍光帯は検眼鏡的にはコーヌスに相当するも

のであり、コーヌスと近視度との関連は以前から報告<sup>5)</sup>されている。

無蛍光帯で蛍光がみられない機序としては、網膜色素上皮などのブロックによる場合と、網膜色素上皮と脈絡毛細管板との同時欠損に伴う充盈欠損による場合との 2 通りがあると考えられる。今回の無蛍光帯での毛様血管(短後毛様動脈)の有無や乳頭周囲過蛍光の出現様式の違いは、これら 2 通りの組織学的構造を想定すると説明が容易である。乳頭周囲に網膜色素上皮の過剰色素沈着や、網膜色素上皮の反転による二層化などがある<sup>6)</sup>場合には、その後方に存在するはずの脈絡毛細管板や短後毛様動脈がブロックされ、FAG 上無蛍光を呈すると考えられる。逆に乳頭周囲の網膜色素上皮が欠損している<sup>6)</sup>場合には、ブロックの要素が存在せず短後毛様動脈が透見されやすくなり、さらに、網膜色素上皮の欠損部位は脈絡毛細管板の減少や欠損を伴う<sup>7)</sup>ため充盈欠損となり、無蛍光を呈すると考えられる。

このような無蛍光帯の組織学的な解釈は、乳頭周囲の過蛍光出現様式も説明できる。乳頭周囲の脈絡毛細管板の乳頭端には血液網膜柵となる網膜色素上皮や tight junction が存在せず、ここから乳頭へ向かう生理的な血漿の拡散現象が存在することが知られている<sup>8)~11)</sup>。また、FAG では蛋白非結合型のフルオレセイン色素は血漿動態を示すと考えられる。したがって、無蛍光帯が網膜色素上皮の過剰色素沈着や網膜色素上皮の二層化などから成る場合には、脈絡毛細管板と無蛍光帯との内側端とはそれぞれ一致し乳頭縁まで達しているため、FAG では血漿拡散は無蛍光帯の内側縁(乳頭縁)での過蛍光として出現し、今回の内側型を示したと考えられる。一方、無蛍光帯が網膜色素上皮と脈絡毛細管板との欠損から成る場合には、脈絡毛細管板の乳頭端は無蛍光帯の外側縁と一致するため、血漿拡散は乳頭から離れて無蛍光帯外側縁からの過蛍光として現れ、今回の外側型を示したと考えられる。また、無蛍光帯内に毛様血管が透見される場合は、透見されない場合に対し無蛍光帯幅が広く(表 3)、また、外側型は内側型より無蛍光帯幅が広い(表 4)という結果から、網膜色素上皮と脈絡毛細管板との欠損から成る無蛍光帯は網膜色素上皮の過剰色素沈着や網膜色素上皮の二層化などから成る無蛍光帯に比べ、幅が広いということが推定される。なお、表 5 において、内側型で毛様血管が透見された例や、また、外側型で毛様血管が透見されなかった例のように、今回これら 2 つの類型に一致しない例が存在したことから、FAG の解像度の限界により毛様血管が検出できなかった可能性や、脈絡毛細管板の不完全欠損例が存在する可能性が考えられる。

緑内障眼における無蛍光帯の観察結果では、無蛍光帯外縁から乳頭に向かう蛍光漏出は無蛍光帯の幅が広いほど乳頭に到達しにくく、それが著明なほど視神経障害を伴いやすいことから、血漿の到達が少ないことが何らか

の機序で視神経障害に関与している可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。今回の結果は、乳頭周囲での脈絡毛細管板の分布状況による乳頭へ至る血漿拡散量のばらつきが、緑内障に限らない現象であることを推定するものである。このことから、緑内障において乳頭へ至る血漿拡散量の不足が視神経障害の直接の原因としてではなく、その危険因子の一つとして関与している可能性があるとも考えられるが、その検証については今後の検討が必要である。

本論文の要旨は、第 52 回日本臨床眼科学会(1998 年 10 月、神戸)で発表した。

## 文 献

- 1) **Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GOH** : Glaucomatous parapapillary atrophy. Occurrence and correlations. *Arch Ophthalmol* 110 : 214—222, 1992.
- 2) **Park KH, Tomita G, Liou SY, Kitazawa Y** : Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103 : 1899—1906, 1996.
- 3) **Yamazaki S, Inoue Y, Yoshikawa K** : Peripapillary fluorescein angiographic findings in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 80 : 812—817, 1996.
- 4) **Bengtsson B, Krakau CET** : Correction of optic disc measurements on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230 : 24—28, 1992.
- 5) **Fulk GW, Goss DA, Christensen MT, Cline KB, Herrin-Lawson GA** : Optic nerve crescents and refractive error. *Optom Vis Sci* 69 : 208—213, 1992.
- 6) **Fantes FE, Anderson DR** : Clinical histologic correlation of human peripapillary anatomy. *Ophthalmology* 96 : 20—25, 1989.
- 7) **Korte GE, Reppucci V, Henkind P** : RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25 : 1135—1145, 1984.
- 8) **Grayson MC, Laties AM** : Ocular localization of sodium fluorescein. Effects of administration in rabbit and monkey. *Arch Ophthalmol* 85 : 600—609, 1971.
- 9) **Cohen AI** : Is there a potential defect in the blood-retinal barrier at the choroidal level of the optic nerve canal? *Invest Ophthalmol* 12:513—519, 1973.
- 10) **Ben-Sira I, Riva CE** : Fluorescein diffusion in the human optic disc. *Invest Ophthalmol* 14 : 205—211, 1975.
- 11) **Flage T** : Permeability properties of the tissues in the optic nerve head region in the rabbit and the monkey. An ultrastructural study. *Acta Ophthalmol* 55 : 652—664, 1977.