

緑内障視野障害進行に伴う乳頭上毛細血管の変化 (図7, 表4)

勝 盛 紀 夫・溝 上 国 義 (神戸大学眼科)

Long-term Follow-up Study of Fluorescein Angiographic Changes of the Optic Disc in Glaucoma

Norio Katsumori and Kuniyoshi Mizokami

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kobe University

要 約

緑内障性視野障害発現に対する血管障害の関与の有無を明らかにするため、長期経過観察中の緑内障に対して蛍光眼底撮影を施行し、乳頭所見の変化につき定量的に検討した。経過観察期間9年～14年、平均11.9年の原発性開放隅角緑内障8例8眼を対象とし、表在性網目状毛細血管網 (SRC) の蛍光所見を定量化し、血管の密度とも言える SRC 係数を算出し、同部位での乳頭陥凹面積率 (C/D.A) の変化、視野変化と比較検討した。C/D.A は極初期例を除いていずれも増大した。SRC 係数は Goldmann 視野で暗点が検出されるようになった症例で減少したが、それ以外では経過中に変化を認めなかった。SRC 係数の変化は視野変化に先行せず、初期の著名な陥凹の拡大にともなって初めて出現することより、蛍光造影上認められる乳頭上の血管変化は緑内障性視神経障害の直接的原因ではなく、二次的な変化であることが示唆された。(日眼 91: 838—844, 1987)

キーワード：緑内障，蛍光眼底，乳頭陥凹，表在性網目状毛細血管網

Abstract

Fluorescein angiography of the optic disc was performed on glaucomatous patients followed up for 9 to 14 years. To quantify their disc fluorescein angiograms, the coefficient of SRC (C-SRC) was calculated. We evaluated the change of C-SRC and cup-to-disc area ratio (C/D.A) accompanied with the progression of visual field defects. C/D.A increased before the detection of visual field defects with Goldmann perimetry. Most of the patients, however, did not show any change in their C-SRC. Only in the patients whose cupping enlarged remarkably did C-SRC decrease significantly. Our findings suggested that fluorescein angiographic defects of the optic disc were not the primary cause of visual field defects in glaucoma. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 838—844, 1987)

Key words: Glaucoma, Fluorescein angiography, Cupping, SRC

緒 言

緑内障における視神経障害発現の機序については、視神経乳頭での血管障害に由来する説¹⁾と、機械的圧迫に由来する説²⁾が存在し、未だその病因は明確にされていない。近年、軸索輸送障害に関する研究³⁾⁴⁾、篩状板の病理組織学的研究等⁵⁾、機械説を支持する報告

が多数認められるが、視神経障害の発現をこれのみで説明することは尚困難である。

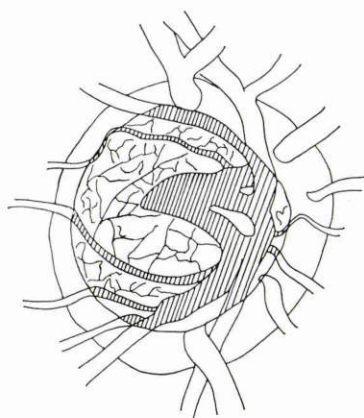
視神経乳頭の蛍光眼底撮影により、緑内障眼乳頭に循環障害の存在する事が知られており、我々も又、特に表在性網目状毛細血管網 (SRC)⁶⁾を対象に蛍光造影所見の定量化を試み、初期視野障害例においても正常群と明らかに差を認める事を報告した⁷⁾。

別刷請求先：650 神戸市中央区楠町 7—13—14 神戸大学医学部眼科学教室 勝盛 紀夫

Reprint requests to: Norio Katsumori, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Kobe Univ.

7-13-14 Kusunoki-cho, Chuō-ku, Kobe 650, Japan

(昭和62年4月6日受付) (Accepted April 6, 1987)



C/D.A = Cup to disc area ratio

Coefficient of SRC = $L_{src}/\sqrt{S_{c-v}}$

L_{src} : Length of SRC

S_{c-v} : Cup area - Area of central vessels

図1 SRC係数計算法

左図のように乳頭を描写。斜線は陥凹内の大血管、陥凹内の細線はSRCを示す。乳頭面積、陥凹面積、陥凹内の大血管面積、SRCの全長をジグタイザーにて計測、右式によりC/D.A, SRC係数を算出

今回我々は、視神経障害発現に対する血管障害の関与の有無を明らかにするために、長期追跡の可能であった原発性開放隅角緑内障において、乳頭上毛細血管を定量化し、追跡期間中の変化を検討した。

対象および方法

対象は、神戸大学眼科緑内障外来にて経過観察中の原発性開放隅角緑内障8例8眼(男性5例、女性3例、最終観察時年齢45歳~78歳、平均55.4歳)で、経過観察期間は9年~14年、平均11.9年である。追跡期間中にカラー立体眼底撮影、蛍光眼底撮影を行い、視野はGoldmann視野計で、Goldmann視野測定では異常の検出されない症例に対してはOctopus自動視野計による測定も行った。

それぞれの症例において乳頭陥凹面積率(C/D.A)を既報⁸⁾の報告に従い測定した。

乳頭上毛細血管については、SRCを解析の対象とし、次のような方法で定量化した。撮影された蛍光眼底写真のうち、ほぼ初期静脈相で、SRCが最大に充盈されているものを選び、プロジェクターにて紙面に投影、陥凹内のSRCを描出した(図1)。ジグタイザー(ワコム社、NEC PC-9801上で作動)を使用し、陥凹面積、陥凹内の大血管面積、SRCの全長を求め、SRCの全長(L_{src})を陥凹面積より陥凹内の大血管面積を減じた面積(S_{c-v})の平方根で除し、血管の密度とも言えるSRC係数($L_{src}/\sqrt{S_{c-v}}$)を算出した。

なお、蛍光眼底撮影時、眼圧は全症例とも20mmHg

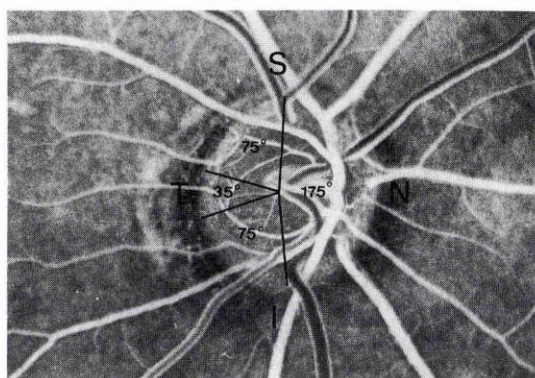


図2 視神経乳頭の分割

T: 耳側, I: 下側, N: 鼻側, S: 上側

以下にコントロールされていた。また、この方法における測定誤差は約5%であった。

次に乳頭を図2に示すように神経線維の走行に従って4分割し、特に視野変化と陥凹変化の相関が著しい耳上側、耳下側の部位⁹⁾のみを対象に、C/D.AとSRC係数の経過観察中の変化を対応する上下視野の変化と比較検討した。蛍光眼底撮影を3回以上行った症例では、その度毎にC/D.A, SRC係数を測定したため、検討の対象となったC/D.A, SRC係数は計24組である。

それぞれの視野障害の程度をGoldmann視野を水平180度径線で上下に2分割したうえで次のように分類した。Goldmann視野では異常を認めないものをEarly Stage(E)、内部イソプターの沈下を認めるもの

表1 視野障害進行程度別の C/D. A, SRC 係数の変化量

E (Early Stage): Goldmann 視野では異常を認めない症例群, Ea (Early, a): 対側に Octopus 視野で障害を認める症例群, Eb (Early, b): 対側に Goldmann 視野で障害を認める症例群, Ec (Early, c): Octopus 視野で障害の確認できる症例群, M (Middle Stage): 内部イソプターの沈下を認める症例群, L (Late Stage): 外部イソプターの狭窄を示す症例群, 1~3群は最終観察時の視野障害程度により分類.

症例群	視野障害の変化	C/D. A の変化量(%)	SRC 係数の変化量
1 (n=6)	E→Ea	0.8±1.4	0.07±0.25
2 (n=4)	E→Eb	4.1±1.3	-0.13±0.21
3 (n=2)	E→Ec	1.4±1.1	0.10±0.01
4 (n=2)	E→M	12.0±1.4	-0.55±0.03
5 (n=4)	M→M	5.0±0.8	-0.01±0.25
6 (n=1)	M→L	16.3	-0.05
7 (n=5)	L→L	4.4±2.4 (mean±SD)	-0.08±0.27 (mean±SD)

を Middle Stage (M), 外部イソプターの狭窄を示すものを Late Stage (L) とし, さらに Early Stage を3段階に細分した, Early, a (Ea) は同部で Octopus 視野にも異常が認められないが, 対側に Octopus 視野 level で障害を認めるもの, Early, b (Eb) は対側に Goldmann 視野 level 障害を認めるもの, また Early, c (Ec) は Octopus 自動視野計による計測では既に障害が検出されるものである.

結 果

経過観察期間中の視野障害の進行程度により症例は7群に分けられた, Goldmann 視野では変化の無い症例は最終観察時の視野障害程度により1~3群に分けた, 各群の C/D.A の変化量と SRC 係数の変化量の平均を表1に示した.

C/D.A は極初期の第1群を除いて何れの症例群においても増大を示した, すなわち, Goldmann 視野では障害が検出されない症例群, 第2群, 第3群でも既に C/D.A は増大しており, Goldmann 視野で暗点が検出されるようになった症例群, 第4群ではその増大は著しいものとなった, また, それ以降の症例群, 第5群, 第6群, 第7群にも C/D.A の増大が認められ, 特に外部イソプターの穿破したもの(第6群)では, その程度は著明であった.

一方 SRC 係数は, 視野障害の程度が, より感度の高い Octopus 視野測定でのみ検出可能な時期(第1群~第3群)には変化が認められず, Goldmann 視野で内部イソプターの沈下が検出されるようになった第4群で初めて減少した, また, 視野障害のさらに進行した時期にも変化は認められなかった.

以下に代表例を示す.

症例1

45歳, 男性, 高眼圧症の診断にて9年間経過観察中

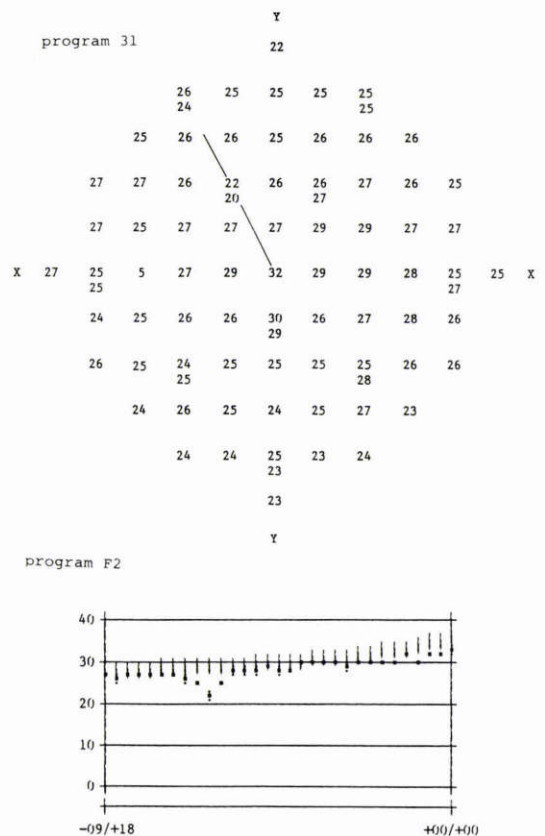


図3 症例1, 1986年の視野

上は Octopus Program 31 の actual data, 下は実線部の Program F2 による profile

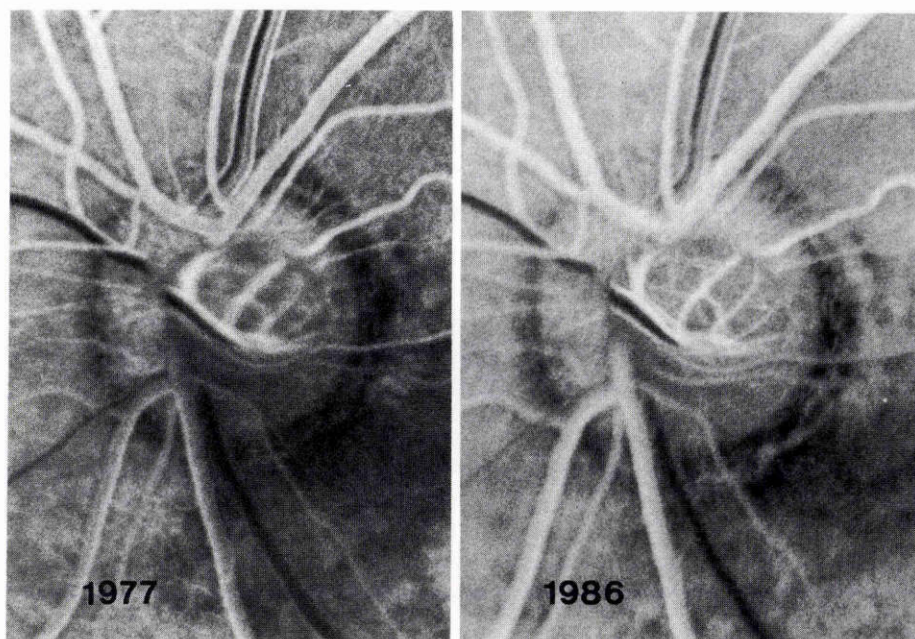


図4 症例1, 乳頭の蛍光写真
左1977年, 右1986年, 異常蛍光は認められない

の症例で, 当初, 視野には異常を認めなかった. 1986年 Octopus 視野測定にて初めて暗点が検出された. 図3上段に Program 31の actual data を, 下段に実線部の F2 program による profile を示したが, 中心より約 15°の部位で周囲の測定点より 4~7dB の感度低下が明瞭になる.

視神経乳頭には垂直 C/D 比 0.6 の陥凹を認めるが, 全周性の拡大で notching は無い. 耳下側の網膜神経線維層にはわずかに菲薄化を認める. 図4に乳頭の蛍光写真を示したが, 異常蛍光像は認められなかった.

表2に C/D.A, SRC 係数およびその変化量を示した. C/D.A は上下ともに増大したが, SRC 係数は視野変化に対応する耳下側でも変化を認めなかった.

症例2

62歳, 男性, 原発性開放隅角緑内障. 当初, 上方視野には障害を認めず, 8年間の経過観察中に暗点が出現した. 下方視野では既存の暗点が著明に拡大した(図5). また1981年よりの Octopus 視野計による観察では, 暗点は上下とも更に拡大した.

図6に1974年, 1982年の視神経乳頭を示した. 特に耳下側で rim の狭小化が進行, 網膜神経線維の萎縮も耳下側で範囲が拡大した. 蛍光写真では上下ともに充盈欠損を認めたが, 経過中に変化は認めなかった.

表2 症例1, C/D.A, SRC 係数の変化

	1977年	1986年	変化量
C/D.A(%) 耳上側	46.2	49.1	2 2.9
耳下側	32.7	38.3	5.6
SRC 係数 耳上側	3.11	3.36	0.25
耳下側	1.12	1.04	-0.08

C/D.A は暗点の出現を認めた1982年までで増大したが, 特に耳下側での増大が著しく, この部では SRC 係数も有意に減少した(表3). 視野の進行とともに C/D.A はそれ以後も増大しているが, SRC 係数には変化は認めなかった.

症例3

73歳, 男性, 原発性開放隅角緑内障. 経過観察中に上方視野は V-4 イソプターの穿破へと進展した(図7).

C/D.A は視野の進行に対応し, 耳下側で著名な増大を示すが, SRC 係数には変化を認めなかった(表4).

考 按

緑内障眼における視神経乳頭の蛍光造影像については, 視神経障害の発現機序を血管障害に求める説を支持する所見として数多くの報告⁹⁾¹⁰⁾があり, 血管の減

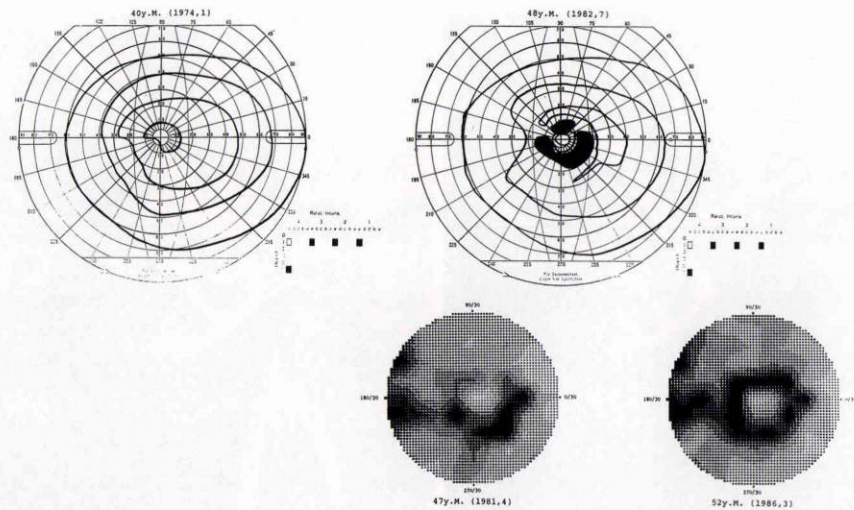


図5 症例2, 視野

上左は1974年, 右は1982年の Goldmann 視野, 下左は1981年, 右は1986年の Octopus Program 31による中心30度内の視野, gray scale による表示

表3 症例2, C/D.A, SRC 係数の変化

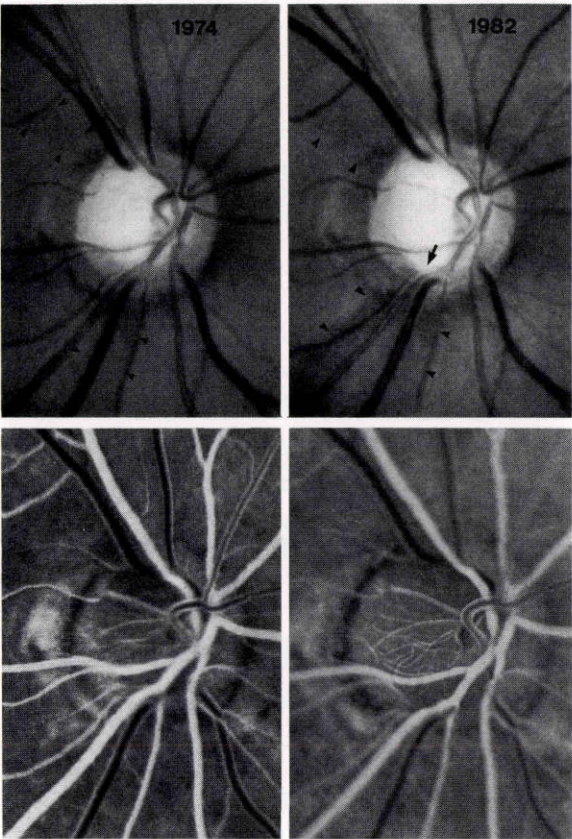
	1974年	1982年	1986年
C/D.A(%) 耳上側	61.3	66.5	70.2
(変化量)	(5.2)	(3.7)	
耳下側	51.1	64.5	70.2
(変化量)	(13.4)	(5.7)	
SRC 係数 耳上側	6.88	6.52	6.50
(変化量)	(-0.36)	(-0.02)	
耳下側	5.70	5.13	5.20
(変化量)	(-0.57)	(0.07)	

少を示す所見として充盈欠損があげられている。Schwartz ら¹⁰⁾はこれをさらに absolute filling defect と relative filling defect の2つの type に分類し、乳頭での虚血を意味する absolute defect の数が緑内障では多くなることを報告した。また、Fishbein ら¹¹⁾は absolute defect の局在について検討し、これが乳頭の上下側周辺部に集中しており、視野障害の部位と一致するとしている。

これら蛍光像のパターンによる検討ばかりでなく、

図6 症例2, 視神経乳頭

左は1974年, 右は1982年の乳頭写真および乳頭蛍光写真。乳頭陥凹は耳下側で著明に進行(↑印)。網膜神経線維萎縮(▲印)も範囲が拡大している。蛍光写真では上側, 下側に充盈欠損を認めるが、経過中に変化はない。



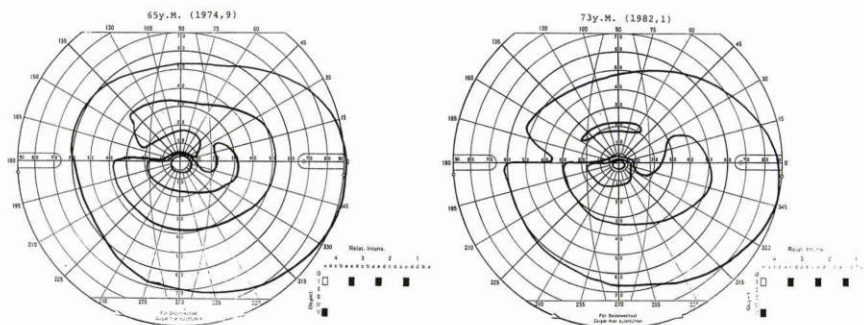


図7 症例3, 視野

表4 症例3, C/D.A, SRC 係数の変化

		1974年	1982年	変化量
C/D.A(%)	耳上側	60.6	64.0	3.4
	耳下側	66.3	83.0	16.3
SRC 係数	耳上側	6.62	6.36	-0.26
	耳下側	7.15	7.10	-0.05

定量的な検討も報告されている。Nanba ら¹²⁾は absolute defect の乳頭に対する面積比と Goldmann 視野のイソプターの面積との間に負の相関が得られたとしており、我々も⁷⁾また SRC の定量により、SRC の係数は初期視野障害例においても正常群と明らかに差を認め、また視野障害の程度とも相関を示す事を報告した。

このように、視野障害の完成された時期において視神経乳頭に循環障害の存在することは明らかであるが、視野障害の発現機序を明らかにするためには、視野障害の進行を長期間にわたって追跡する必要がある。今回我々は9年～14年平均11.9年におよぶ経過観察を施行し得た症例において、視野障害の進行に伴う視神経乳頭の蛍光造影所見の変化につき定量的検討を行った。

Talusan ら¹³⁾は原発性開放隅角緑内障を含む60眼につき最長63カ月の経過観察を行い、視野障害の進行を認めた症例で absolute defect もまた進行していること、視野障害に先行して absolute defect が認められたことを報告した。一方、関ら¹⁴⁾は充盈欠損のある例では必ず視野障害が証明され、充盈欠損が視野障害に先行することは無かったとしている。また、Mizokami ら¹⁵⁾は視野障害が進行しても充盈欠損には変化が認められなかったことを報告している。

今回、視神経乳頭の蛍光造影所見を客観的に評価するため、乳頭を神経線維の走行に従って分割し、SRC 係数を算出して定量的検討を施行したが、SRC 係数は

Goldmann 視野で内部イソプターの沈下が検出されるようになった症例群で減少しただけで、それ以前の初期障害例、中期以降の視野進行例では SRC 係数に変化を認めなかった。同部位での乳頭陥凹の拡大は Goldmann 視野による障害検出に先行して認められ、視野障害の程度に応じて著明になった。我々は、Octopus 視野と乳頭陥凹の拡大との相関を検討した結果、陥凹の拡大が視野障害出現に先行して認められることを報告したが¹⁶⁾、今回の結果はこれと一致していた。

Quigley ら¹⁷⁾は Goldmann 視野で障害発現に先行して神経線維の脱落が認められることを示しているが、陥凹の変化と SRC の係数の変化との関係をまとめると、今回の結果では、この時期（第1群～第3群）には陥凹は拡大するが、SRC 係数には変化が認められず、Goldmann 視野で内部イソプターの沈下が認められるようになる時期（第4群）の、より進行した陥凹の拡大にともなって SRC 係数は初めて減少した。また、Goldmann 視野で外部イソプターが穿破する進行した時期（第6群）では、陥凹は著明に拡大するものの、SRC 係数には変化が生じず、既に乳頭上の毛細血管は大量に減少していると考えられる。

Goldmann 視野で障害が検出されない時期には、陥凹の拡大はあるが SRC 係数には変化がなかったこと、視野障害が進行、著明な陥凹の拡大に伴って初めて SRC 係数の減少が認められたことより、蛍光造影上認められる乳頭上の血管変化は、緑内障性視神経障害の直接的原因ではなく、二次的な変化であることが示唆される。

しかしながら、蛍光眼底撮影で視神経乳頭での循環動態をすべてとらえることは困難で、荒木は¹⁸⁾毛細血管内を通過する赤血球の数と速度の変化による組織への酸素供給能の障害、乳頭神経細胞間隙の液性環境の変化等微細な循環動態の変化を緑内障性視神経障害の

原因としており、今後これらミクロレベルの微小循環の研究も必要になると思われる。

稿を終えるにあたり、御校閲下さった山本節教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第90回日本眼科学会総会において発表しました。

文 献

- 1) **Spaeth GL**: Optic nerve damage in glaucoma. II. In sufficiency of blood flow. *Surv Ophthalmol* 26: 128, 136—148, 1981.
- 2) **Minckler DS**: Optic nerve damage in glaucoma. I. Obstruction to axoplasmic flow. *Surv Ophthalmol* 26: 128—136, 1981.
- 3) **Minckler DS, Tso MOM, Zimmerman LE**: A light microscopic, autoradiographic study of axoplasmic transport in the optic nerve head during ocular hypotony, increased intraocular pressure and papilledema. *Am J Ophthalmol* 82: 741—757, 1976.
- 4) **Quigley HA, Anderson DR**: The dynamics and location of axonal transport blocked by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve. *Invest Ophthalmol* 15: 606—625, 1976.
- 5) **Quigley HA, Addicks EM**: Regional difference in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 99: 137—143, 1981.
- 6) 清水弘一: 蛍光眼底撮影法, その6. 視神経乳頭の蛍光像. *臨眼* 26: 717—723, 1972.
- 7) 溝上国義, 内菰久人, 諫山義正, 山中昭夫: 緑内障性 Cupping とその蛍光造影所見について. *日眼* 79: 93—100, 1974.
- 8) 大久保潔, 勝盛紀夫, 溝上国義: 緑内障視野進行に伴う乳頭変化の検討. 第II報. 定量的検討. *日眼* 88: 332—337, 1984.
- 9) **Spaeth GL**: Fluorescein angiography: Its contributions towards understanding of visual loss in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 73: 491—553, 1975.
- 10) **Schwartz B, Rieser JC, Fishbein SL**: Fluorescein angiographic defects of the optic disc in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95: 1961—1974, 1977.
- 11) **Fishbein SL, Schwartz B**: Optic disc in glaucoma, tomography and extent of fluorescein filling defects. *Arch Ophthalmol* 95: 1975—1979, 1977.
- 12) **Namba K, Schwartz B**: Fluorescein angiographic defects of the optic disc in glaucomatous visual field loss. *Doc Ophthalmol Proc Series* 35: 67—73, 1983.
- 13) **Talusan ED, Schwartz B, Wilcox LM**: Fluorescein angiography of the optic disc a longitudinal follow-up study. *Arch Ophthalmol* 98: 1579—1587, 1980.
- 14) 関 倫子, 岩田和夫: 緑内障性視神経乳頭の循環動態—蛍光所見による検討. *日眼* 88: 140—154, 1984.
- 15) **Mizokami K, Okubo K, Isayama Y**: Optic disc changes with the progression of glaucomatous visual field damage. *Doc Ophthalmol Proc Series* 35: 81—86, 1983.
- 16) 勝盛紀夫, 大久保潔, 溝上国義: 乳頭陥凹拡大に伴う視機能障害の検討. *日眼* 89: 928—933, 1985.
- 17) **Quigley HA, Addicks EM, Green R**: 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.
- 18) 荒木 實: 血管構築を基本とした緑内障性視神経障害の解明. 塚原 勇, 眼科領域における最新の進歩. 東京, 医学教育出版社, 69—83, 1985.

(第90回日眼総会原著)