

# 第96回 日本眼科学会総会 特別講演

## 低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構

岩田 和雄

新潟大学医学部眼科学教室

共同研究者

難波 克彦, 阿部 春樹, 沢口 昭一, 福地 健郎, 白柏 基宏

原 浩昭, 臼井 知聡, 黒沢 明充, 海谷 忠良, 関 伶子

桜川真智子, 祖父江邦子, 今井 一美, 渡辺 穰爾, 荒木 幸雄

小林 宏子

要 約

低眼圧緑内障 (LTG) および原発開放隅角緑内障 (POAG) の本態, 病態, 多数例の経過と臨床分析, 病理組織, 免疫組織化学, 実験緑内障に関する長期にわたる追跡と研究の結果以下の結論を得ることができた。1. LTG は眼圧依存型の緑内障である。その主病態は正常眼圧をも支えられない篩状板の脆弱化にある。そのため篩状板は後方に湾曲し, 乳頭に集まった視神経線維が多くの線維束に分かれて通る篩状板孔に続く各チャンネルは変形, 屈曲し, 視神経線維束を機械的に障害する。屈曲の強い程視神経障害も強い。その過程に乳頭血管障害とか血管攣縮は存在しない。蛍光撮影で発見される乳頭内セクター型充盈欠損は, 視神経線維束の脱落の後におこった微小血管網の退行性変化による。乳頭縁線状出血も同一過程によることが示唆された。2. 篩状板の脆弱化の機構は, 細胞外マトリックスの代謝異常と関係が深い。3. LTG の視神経障害を阻止するには平均眼圧を 12 mmHg, 理想的には 10 mmHg 以下に保たねばならない。4. POAG の視神経障害は, 眼圧依存型ではあるが, その基礎には LTG と同様の篩状板の脆弱化があり, 進行眼ほどそれが著明となる。早期 POAG では 19 mmHg 以下, 初期暗点のあるものは 16 mmHg 以下, 著しい進行眼は 14 mmHg 以下でないとき長期間に悪化する。5. サルの実験緑内障では篩状板部エラスチンの減少, コラーゲンの断裂, プロテオグリカンの変形等が認められた。6. POAG, LTG 共に程度と出現時期の違いはあるが, 前房隅角線維柱帯に細胞外マトリックスの沈着がおこり, 篩状板と同様の代謝異常の存在が推定された。7. POAG, LTG 共に篩状板および線維柱帯の代謝異常を共通の基本病変とする同一ファミリーの疾患といえる。(日眼会誌 96:1501-1531, 1992)

キーワード: 原発開放隅角緑内障, 低眼圧緑内障, 緑内障の視神経障害機構, 機械説, 篩状板脆弱化

別刷請求先: 951 新潟市旭町通一番町 新潟大学医学部眼科学教室 岩田 和雄

(平成4年8月18日受付, 受理)

Reprint requests to: Kazuo Iwata, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine, Ichibancho, Asahimachidōri, Niigata 951, Japan

(Received and accepted August 18, 1992)

# Primary Open Angle Glaucoma and Low Tension Glaucoma —Pathogenesis and Mechanism of Optic Nerve Damage—

Kazuo Iwata

*Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine*

## Abstract

The etiology, pathogenesis and mechanism of optic nerve damage in primary open angle glaucoma (POAG) and low tension glaucoma (LTG) were investigated by experimental glaucoma in monkey and by follow-up studies of many patients over 15 years, by pathohistological and immunohistochemical analysis. 1) LTG was proved to be a real glaucoma, showing pressure-dependent optic nerve damage. The pathological entity was a primary weakness of the lamina cribrosa (LC), and therefore even normal pressure could deform the LC. Due to backward distortion of LC the channels were disarranged and twisted, inducing mechanical optic nerve damage. There was no active vascular damage or vascular constriction at the site of the optic nerve damage. The filling defects of the advanced glaucomatous optic disc were not the cause of optic nerve damage, but the result of regressive vascular change after axon bundle loss. Splinter hemorrhage of the optic disc might be the result of the same process. 2) The weakness of LC might be induced by the abnormal metabolism of the extracellular matrix of the LC. 3) To arrest the progressive optic nerve damage in LTG, the intraocular pressure (IOP) should be maintained under 12, or ideally, 10 mmHg. 4) The optic nerve damage in POAG was not only pressure-dependent, but also dependent on the weakness of the LC, as in the case of LTG. In the early stage the IOP should be under 19 mmHg, in the advanced stage under 14 mmHg in order to arrest progression for over 15 years. 5) In advanced experimental glaucoma of monkeys, the LC showed reduction of elastin, fragmentation of collagen, and change of proteoglycans. 6) As in the LC, the trabecular meshwork also showed abnormal metabolism and abnormal deposits on the extracellular matrix in POAG, and LTG as well. 7) POAG and LTG might belong to the same family in which common abnormal metabolism of LC and trabecular meshwork induce various clinical features. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 1501—1531, 1992)

**Key words:** POAG, LTG, Glaucoma optic nerve damage, Mechanical theory, Weakness of lamina cribrosa

## 緒 言

緑内障は成人の2%以上を占め、その病態も不明のまま治療をしても、視神経障害が次第に進行し失明にいたる疾患である。失明する前に寿命が尽きることが多かったが、近年の平均寿命の延長は逆に失明者を増加させる結果となった。現在先進国の失明原因の第1～2位を占めている。特にわが国においては、低眼圧緑内障が多く発見され、国際的にもあまりの高頻度のために診断に疑いもたれ、その不明な本態をめぐって議論が多く、結論のないまま無意味な治療がなされ、失明の増大に悩まされている現状である。

私は永年にわたる多数例の追跡、分析、病理、実験病理、免疫組織化学的方法等を駆使することにより、

低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の全病態を明らかにすることができた。そして現在国際的なコンセンサスとされている両者の病態と治療に関する概念は誤りであり失明を防ぐことはできないこと、そして病態と失明を防ぐための治療に関する新概念を提唱した。またそれにより緑内障の本態解明への新しい道をひらくことができた。

## I 緑内障の定義

緑内障とは眼内圧が眼の永久的健康と機能とに抵触しない健常眼圧 (normative intraocular pressure) を越えたために起こる疾患群である (Friedenwald 1949)<sup>1)</sup> という定義はそのまま現在も通用する。

一方低眼圧緑内障は健常眼圧が正常眼圧レベルまで

下がっているタイプで、眼圧は常に正常なことから、通常の緑内障（原発開放隅角緑内障）とは異なった視神経障害機構をもち、病因が単一でないといわれている。そして病態に関する多くの説が交雑し、治療法に関しても混沌として、結果的に失明を招いている。

私はコントロールスタディと眼病理所見から低眼圧緑内障も上記の定義に当てはまること、それには篩状板の脆弱性という新しい条件が介入することを明らかにすることができた。以下のその概要を述べる。

## II 低眼圧緑内障の眼圧依存性について

低眼圧緑内障（以下 LTG と略）の眼圧依存性を明らかにするため retrospective な解析を行なった<sup>2)3)</sup>。対象は LTG の夫々 1 眼を濾過手術（trabeculectomy + 5-Fluorouracil）し、他眼を従来通り点眼治療を継続したもので、検査結果の揃っている 15 例。点眼はピロカルピンと  $\beta$  遮断剤を使用していた。年齢は 42~77 歳（平均 61.7 歳）、観察期間 12~51 か月（平均 24.6 か月）であった。夫々の LTG の左右眼の視野障害度にも眼圧にも有意差はなかったため、左右眼の比較は有意である。経過中点眼のみ行った眼の経過中の眼圧平均は 15.1 mmHg で手術前の 15.7 mmHg と有意差はなかった。一方濾過手術眼は術後平均 9.7 mmHg で、他眼に比し有意に高度に低下していた。

視野は Goldmann 視野計を用い、視野の悪化の判定は Werner ら<sup>4)</sup>の基準により行ったが、点眼のみの眼は経過中 100% の例に視野が悪化進行していた。ところが手術眼では 13 例は不変に留まり、2 例のみが悪化した。この悪化の 2 例とも 12 mmHg より高い眼圧値を維持していた。なお点眼で 11 mmHg を保ったにも拘らず視野が悪化した例では、手術眼が 7.5 mmHg と低く、視野も不変であった（図 1）。

小括：現在まで対照を定めて、それと手術成績との比較をした報告はなく、信頼性が欠けていた。この点で十分に条件を満たした以上の臨床的事実は、LTG は眼圧依存性の視野（視神経）障害をきたす真性の緑内障であることを実証している。そして眼圧を 12 mmHg 以下に抑えないと視野が数年以内に悪化することが明らかとなった。現行の点眼薬では 15 mmHg 以下には下降し難く、LTG の宿命とされている治療しても悪化するという事実は従って当然の帰結であることも明確にされた。

病理の項で述べるが、正常眼圧すら耐えられないほど脆弱化した篩状板に病気の本態があることが理解さ

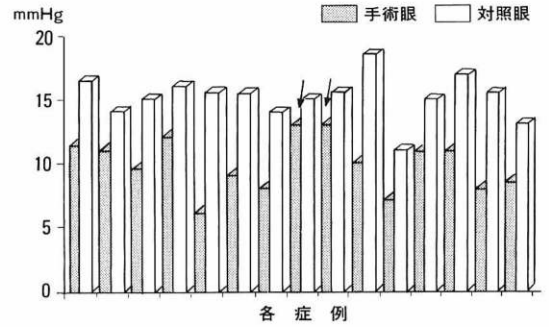


図 1 対照眼および術眼の経過中の平均眼圧。低眼圧緑内障 15 例の症例毎の両眼眼圧の比較。対照眼のすべてで視野は悪化し、術眼は矢印の 2 眼以外すべて悪化なし。

れる。眼圧を徹底して下降させることが悪化を防ぐ最良の方法と結論される。そしてそれには現行の点眼薬のみでは不十分で、5-Fu を併用した trabeculectomy が最も適した治療と言える。

## III 視神経乳頭陥凹の深さ

原発開放隅角緑内障（POAG と略）は進行、悪化するにつれて乳頭陥凹は大きくなり、同時に奥行きも深くなるのが臨床的にも病理学的にも知られている。これは篩状板が眼圧により後方に圧迫され湾曲するためである。LTG では眼圧は正常であるので、陥凹の深さは正常人と同一と推定される。そこで緑内障性陥凹の明確な POAG, LTG, 高眼圧症 (OH) および正常眼夫々 50 眼につき Optic Nerve Head Analyzer (ONHA, Rodenstock) により乳頭陥凹の深さを立体計測をした。その結果、図で明らかなように POAG も LTG も正常に比して有意に著しく深くなっており、POAG と LTG の差は僅かにすぎなかった。LTG は陥凹の奥行きが POAG なみに深くなっているという新事実が確認された（図 2）。

以上の結果から、低眼圧緑内障は眼圧は低いけれども、それを支えている篩状板自身が脆弱なために結果的には眼圧の高い緑内障と同様に後方に飛び出すように湾曲してしまうことが明らかになった。これは文献上未だ記載のなかった新事実であり、LTG も眼圧依存性であることを如実に示している。

## IV 低眼圧緑内障の房水流出障害

原発開放隅角緑内障（POAG）では房水の流出路に障害が出現し、房水流出率が低下し、眼圧が上昇する

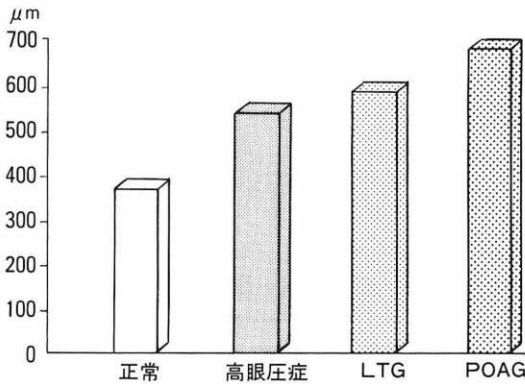


図2 乳頭陥凹の深さ.

Optic Nerve Head Analyserによる陥凹深度計測  
LTG, POAG共に有意に正常より著しく深い.

ことが実証されている<sup>5)</sup>。低眼圧緑内障(LTG)については、Duke-Elder<sup>6)</sup>は房水流出率に低下があるものがLTGで、低下のないものは虚血性視神経症と判断し、従来国際間でこの学説が正しいものとして鑑別診断に用いられてきている。

私<sup>7)</sup>は多数例のLTGを分析、追跡の結果、この学説は現実にあてはまらず、房水流出率は正常のものが多く、長い経過中に低下するもののあることを明らかにできた。そこでLTGの濾過手術時に得た線維柱帯組織を光顕、電顕で検索した所見を示す。

代表例2例を示す。

症例1：75歳、眼圧=12~16 mmHg, C=0.18, 中等度の視野障害あり、10年来管理していたもの、線維柱帯部所見は光顕、電顕共に全く正常(図3)。

症例2：61歳、眼圧=15~18 mmHg, C=0.37, 著しい視野障害あり。光顕、電顕共に内皮網部に、トルイジンブルーで浅く染色される基質が沈着している(図4)。この所見はPOAGの初期変化に類似している。

以上のように、LTGの房水流出路は元来正常なものであって、著しく進行したものには、房水流出路に代謝産物が蓄積するものも見られる。しかし高度に蓄積するものはなく、このため大半は長期経過中も眼圧は正常範囲内に留まる。私<sup>7)</sup>の水力学的算定では50%以上の流出路障害で初めて眼圧は正常範囲を越えるもので、長期経過中に眼圧が正常範囲を越えるもののある可能性が推定できる。

小括：LTGの房水流出路は元来正常で、病理組織学的にも異常はない。経過中に流出路の抵抗の出るもの

もあるが軽度に留まる。従ってDuke-Elderに端を発する現行の異常のないものはLTGではないとする学説は誤りである。文献上ではBallantine<sup>8)</sup>は正常も異常もあるとし、Hitchingsら<sup>9)</sup>は正常とし、その他正常とするもの、異常とするものが相半ばしているが、上に述べた病理所見がその病態を説明している。また経過中に眼圧の上昇する場合はPOAG型に変わったものであっても、元来はLTGの時に視神経障害が発生し、進行しているので、眼圧の異常上昇による障害ではないことが明確に理解されねばならない。

## V 低眼圧緑内障の病理

私が報告した1例を除くと、国内外共に詳細に報告したものは1例もない。Bennetら<sup>10)</sup>の1例報告は簡単で、詳細は不明である。Brownsteinら<sup>11)</sup>は3例の乳頭の空洞変性を報告しているが、私<sup>7)</sup>がその報告内容を検討するに、その病態はLTGと推定できるが、協同研究者のZimmermanらはLTGに関して何の配慮もしていないので、LTGの病理とは認められず、非緑内障性の乳頭の空洞変性報告とされている。

私はすでに自験例1例を詳細に検討、報告した<sup>12)13)</sup>ので、ここではその要点と問題点について記載する。

症例。75歳、男性。

両眼中等度の低眼圧緑内障で、10年来当科を中心に管理していたもの。新たに右眼底下方に乳頭大の脈絡膜悪性黒色腫出現(病理組織学的に類上皮細胞型)のため、眼球摘出し、検索したものである(図5)。

1) 前房隅角：すでに症例1に述べた。異常所見なし。

2) 網膜：神経節細胞の減少著明。網膜神経線維層の菲薄化著明。病的毛細血管は認められない。

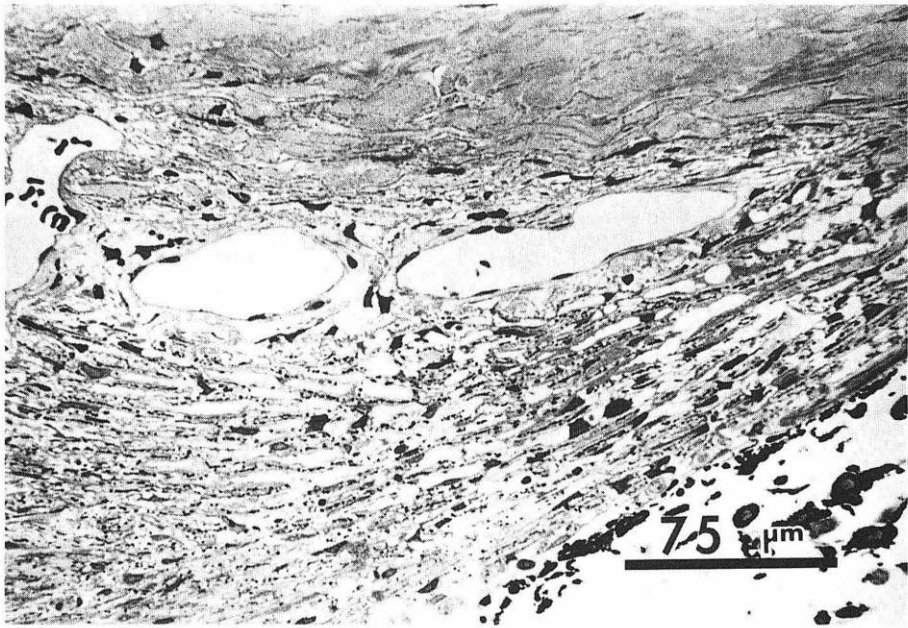
3) 視神経乳頭：深い緑内障性陥凹を示している。視神経線維の減少、篩状板前部の視神経線維束の小空洞様変性。

走査電顕：図に示す著明な後方湾曲(垂直断)がある(図6)。

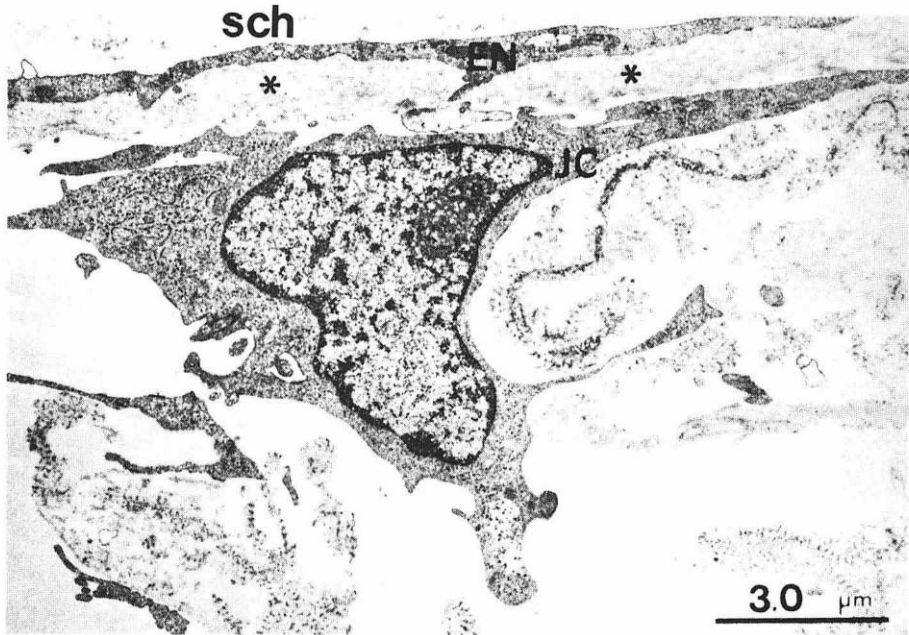
中央の中心血管と乳頭縁との中間部はとくに突出するように湾曲しており、W型である。乳頭縁は鋭く内方に突出している。

篩状板内を通る各篩状板孔に続くチャンネルの屈曲、変形が明瞭である。

光顕および透過電顕：チャンネル屈曲部を見ると、視神経線維(軸索)の障害が著明で軸索の消失、軸索流の障害による貯留、腫脹と変性がみられる。チャン



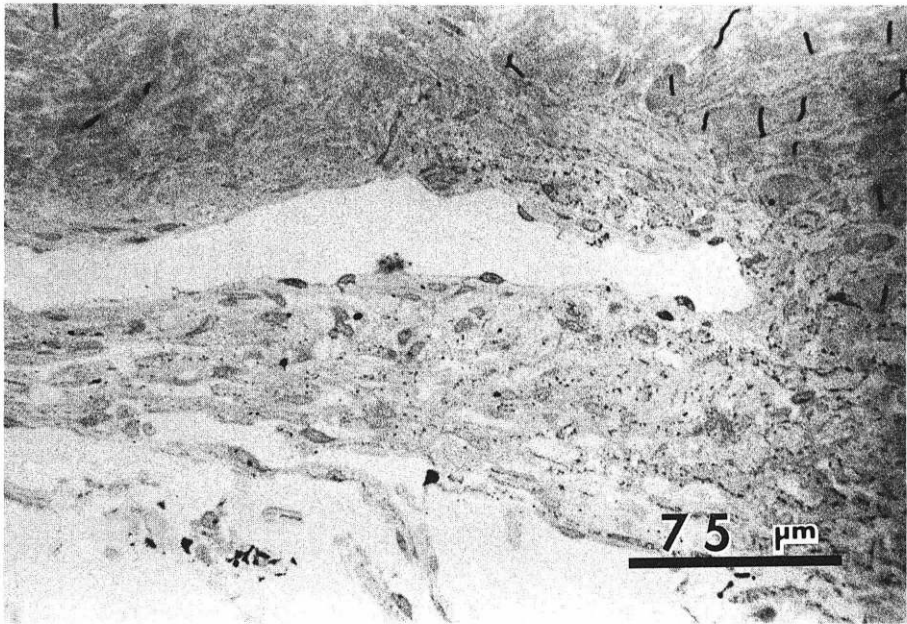
a



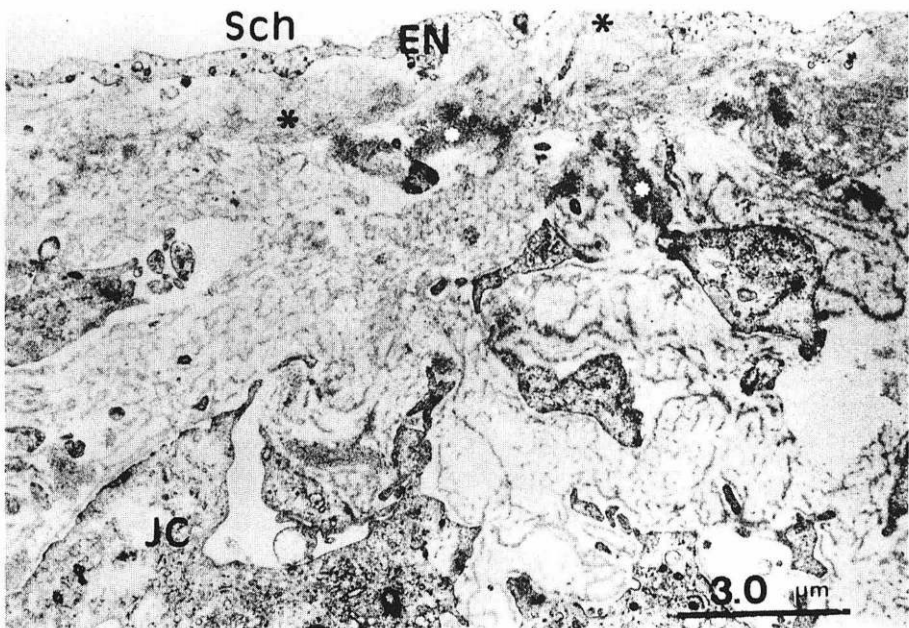
b

図3 症例1. 低眼圧緑内障の前房隅角組織所見.

a. 光顕：異常なし, b. 電顕：異常なし, Sch：シュレム管, EN：内皮, JC：内皮網



a



b

図4 症例2. 低眼圧緑内障の前房隅角組織所見。  
 光顕(a), 電顕(b)共に, 内皮網部に異常物質の沈着が中等度に認められる。  
 Sch: シュレム管, EN: 内皮, JC: 内皮網

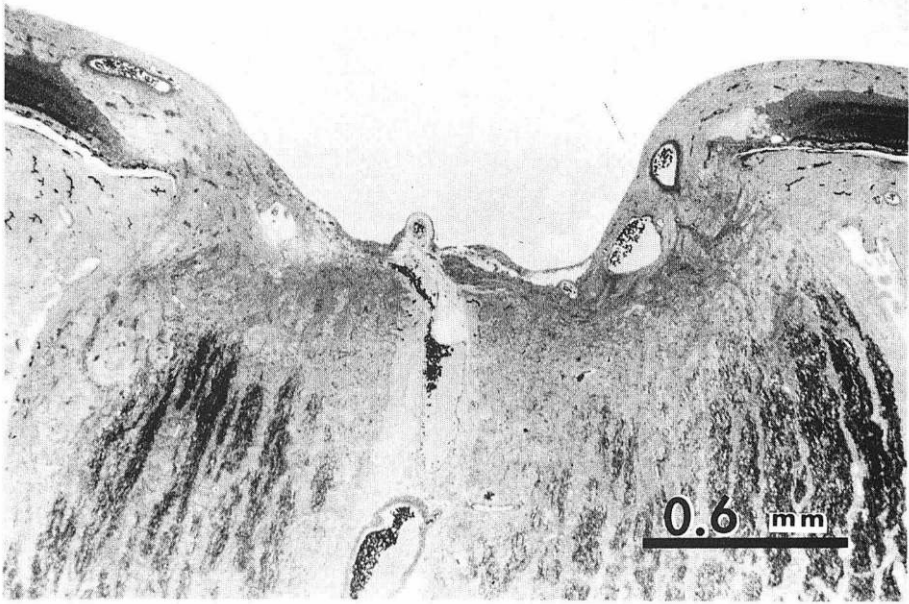
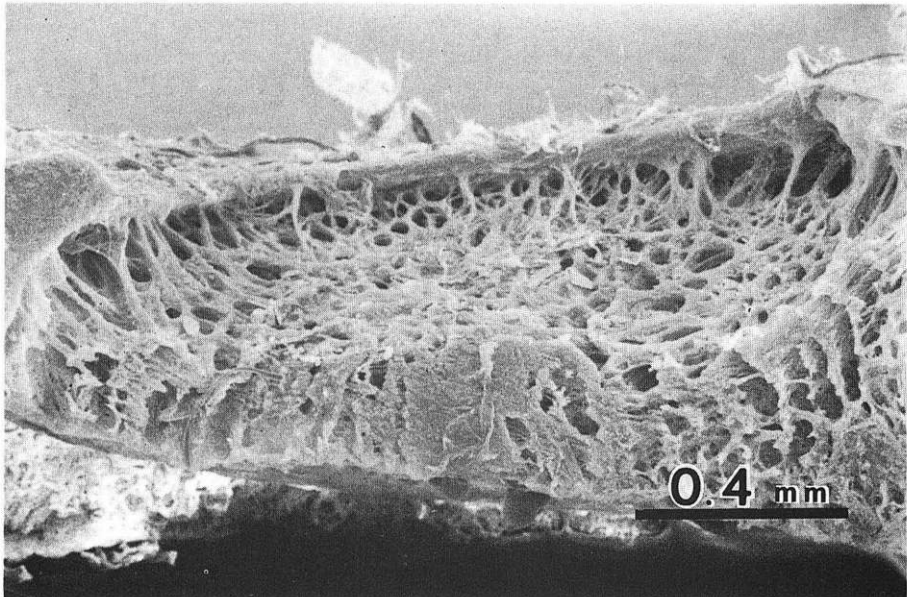


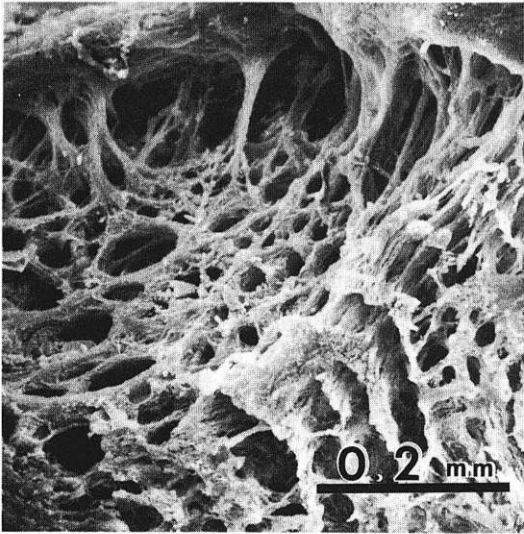
図 5 低眼圧緑内障の視神経乳頭の垂直断，75 歳，男性。  
陥凹著明，篩状板前部の小空洞様変性。

ネル径の大きい乳頭の下方では，ビームも細く，そのためチャンネル変形に伴う軸索へのしごきの力が強く，軸索の腫脹と変性が著明である。周辺に近い部分

ではややゆるやかなチャンネル屈曲で，その部の軸索は障害が軽い。特に Bruch 膜の乳頭端では，軸索が引き伸ばされ，しごかれて軸索流の貯留で腫脹が著しく，



6 a



6 b

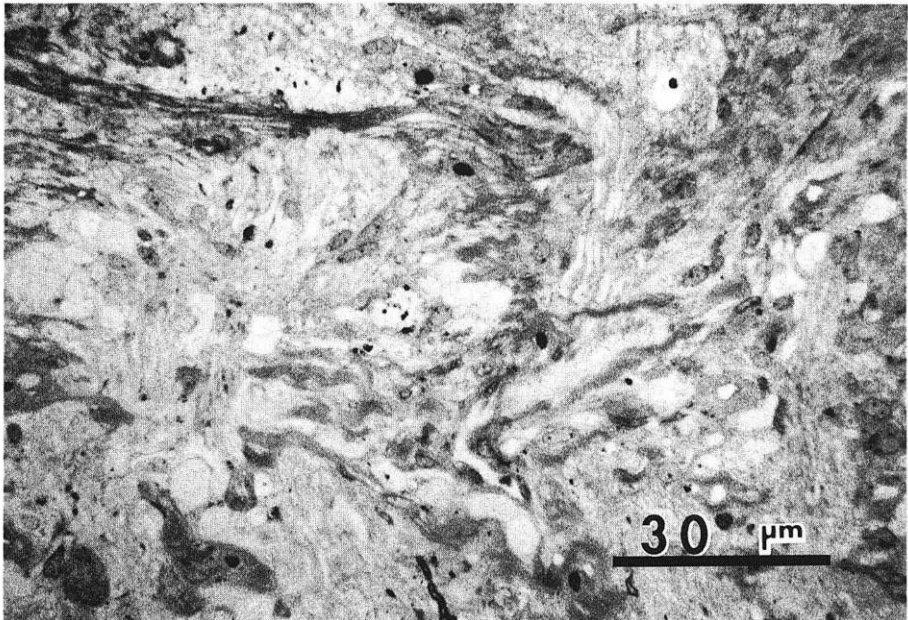
一部変性に陥っている。網膜は軸索の腫脹で圧排されている (図 7g)。

**乳頭内微小血管：**微小血管は豊富で、軸索の変性部、著しい脱落部、空洞様変性部にも閉塞血管は認められず、その部の血管は光頭、電顕上何れの血管も正常構造を示している (図 8)。

**小括：**本例は定型的 LTG で、1 例の検索ではある

図 6 篩状板の走査電顕像 (図 5 の症例)。  
a: 後方湾曲と、チャンネル屈曲著明, b: 右方拡大図。

が眼圧が低いので、慢性の進行性視神経障害のいろいろなステージが示されているという特徴がある。そして基本像は POAG と一致している。本例で明らかなように、軸索の障害は微小血管の障害なしでおこっており、LTG の視神経の障害は微小血管障害によるという国際的にコンセンサスを得ている学説は誤りであることを如実に示している。本例で明示されたように、篩

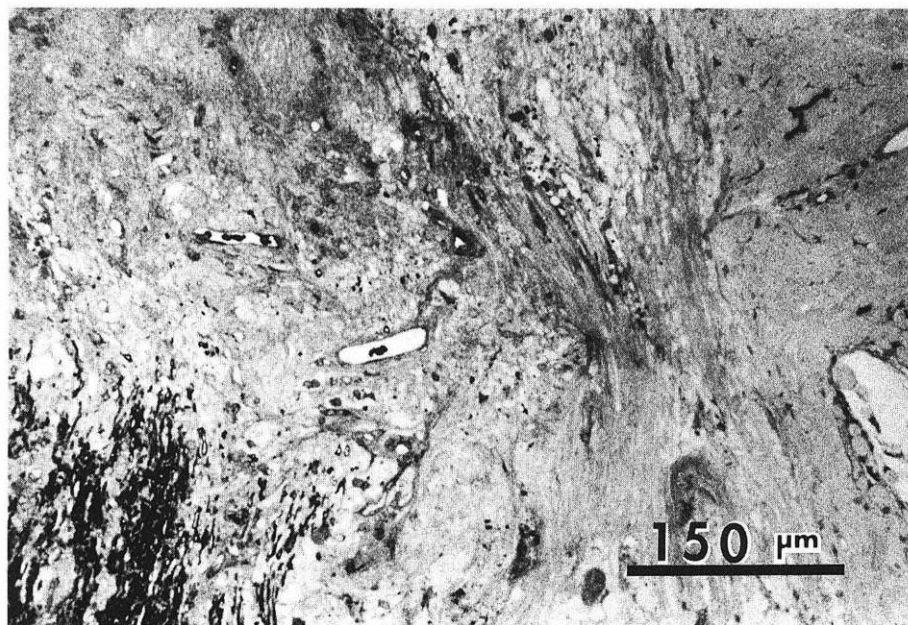


7 a

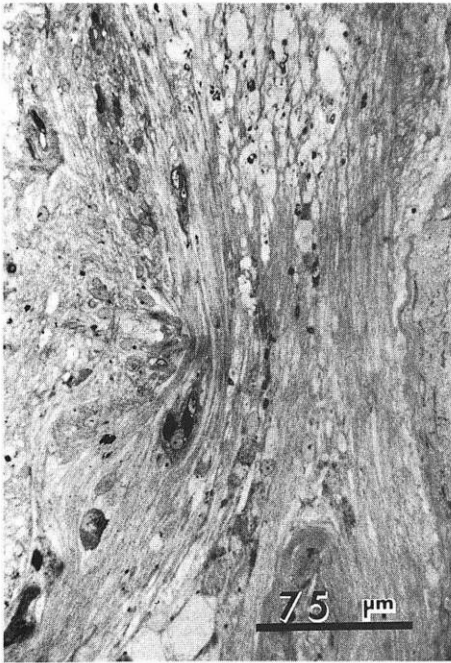




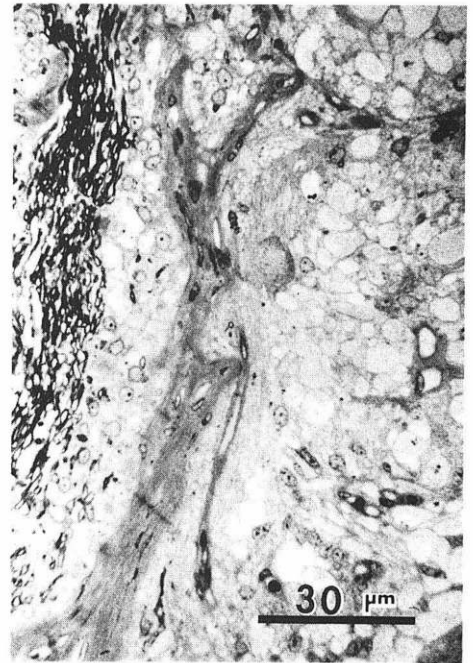
7 b



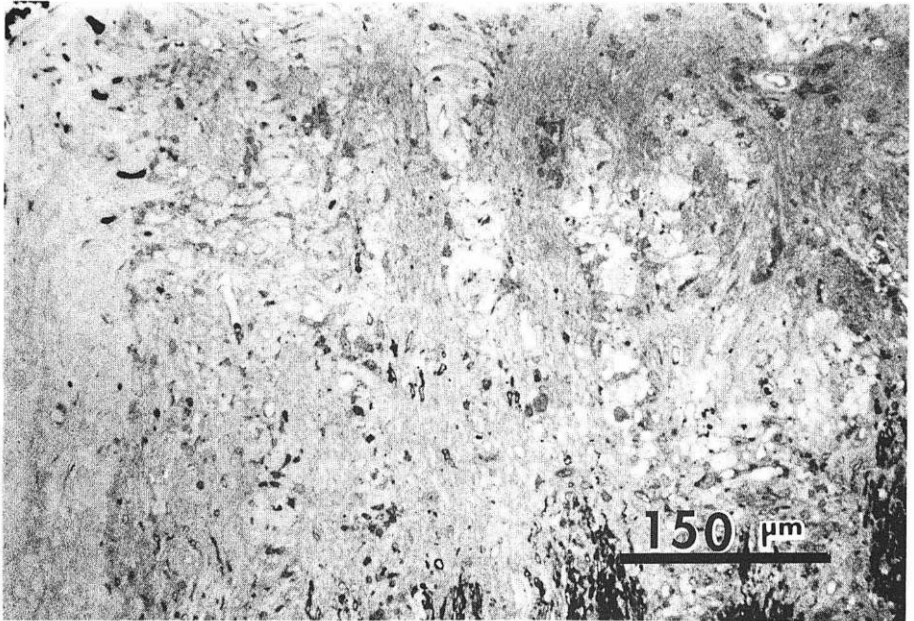
7 c



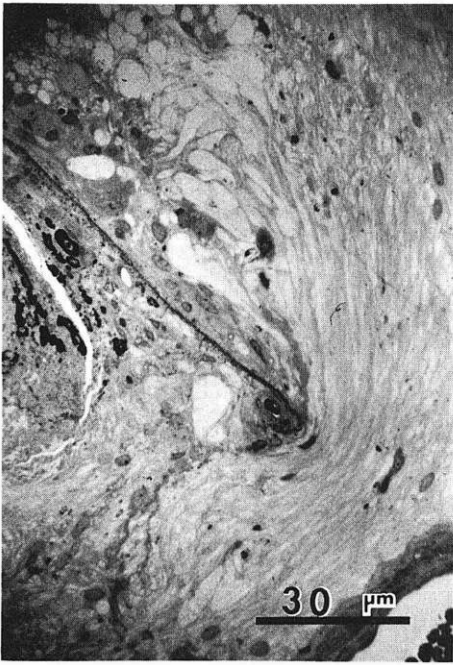
7 d



7 e



7 f



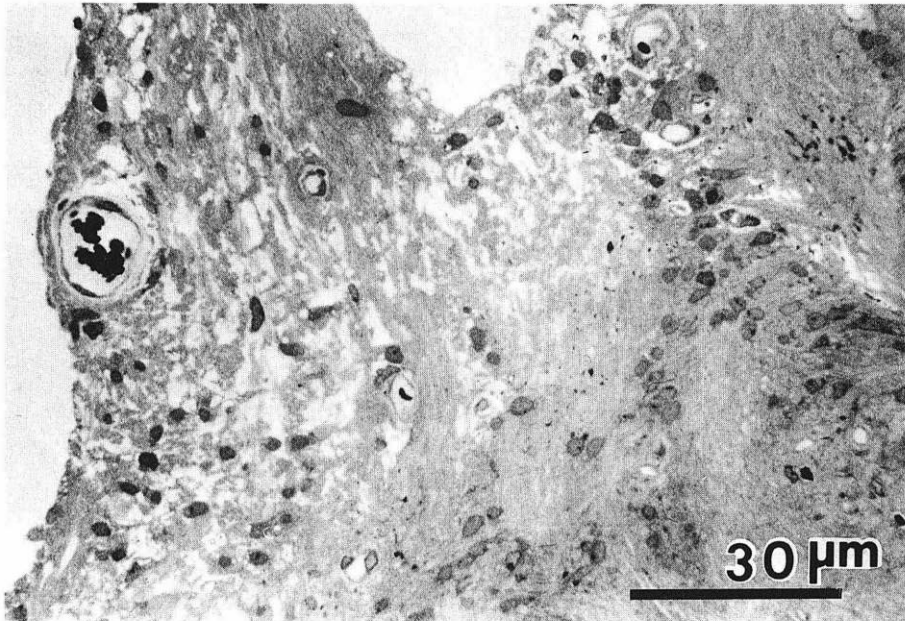
7g

図7 図5の症例.

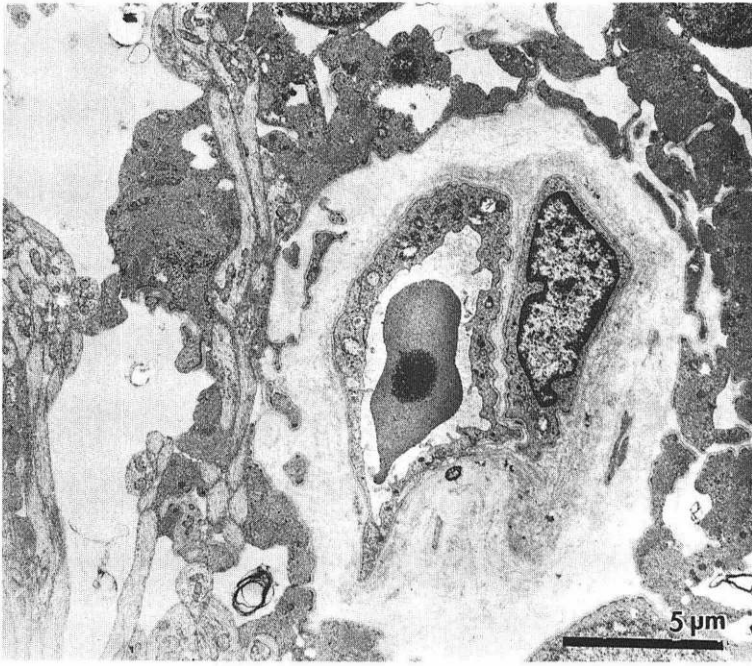
a, b, c: 軸索束圧迫, しごきによる軸索流の貯留と変性. d: ビームの細いところは軸索障害が強い. e: 変性部の拡大像. f: 緩やかな屈曲部は障害が軽い. g: Bruch 膜端における神経線維伸展によるしごきによる軸索流貯留, 変性と網膜の圧排.

状板が正常眼圧にも耐えきれず後方に湾曲変形し, その力がチャンネルの中を通る軸索を機械的に障害しているものである. 篩状板を形成しているものはコラー

ゲン線維, 弾力線維, プロテオグリカン, ラミニン, フィブロネクチン等の結合織と基質が中心で, LTG ではそれらの構成に問題があって脆弱化することが推定



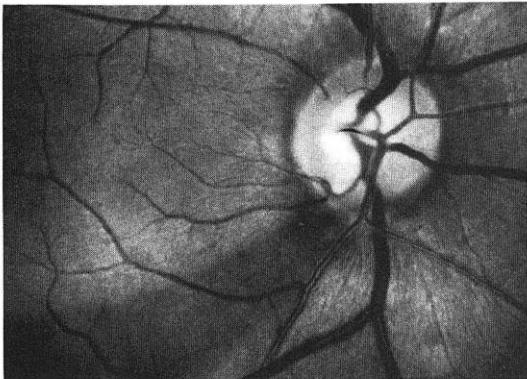
8a



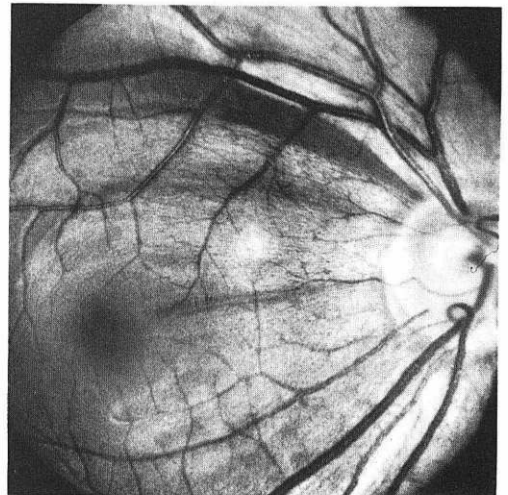
b

図8 図5の症例.

a, b: 空洞様変性部にも閉塞血管は認められない, 毛細血管は電顕上正常構造を示している.



a



b

図9 RNFL欠損の鑑別.

a: POAG, LTGに見られる幅広のくさび型RNFL欠損, 他の部分はびまん性に抜け始めている. b: 正常人に見られるRNFL欠損, 細いくさび型で, 陥凹拡大がない.

できる。チャンネル屈曲の強いとこほど、また伸展やしごきの強いところほど軸索障害は激しく、その部位は中心血管も乳頭縁の中間部でW字型に屈曲している。

### VI 網膜神経線維層の局所性とびまん性障害

眼底写真(図9a)で示したように、緑内障においてはPOAGでもLTGでも網膜神経線維層(RNFL)の障害パターンは類似し、図で暗くみられる局所的くさび形障害と、びまん性形の障害との2つのパターンがある。この局所的くさび形のRNFLの欠損は緑内障ではつねに大型で、乳頭の上耳、下耳側に走るものであり、早期診断の根拠として重要なことを主張してきた<sup>14)-17)</sup>。

#### 1) くさび形欠損の鑑別

しかし、小さいくさび形欠損は正常人眼でもよくみられるものである。私は成人病検診で撮影された2,000眼の眼底写真を読影し、

260/2000 (13%)

に非緑内障性欠損を発見した。しかしその形は常に小さな細いくさび状であり、広幅で乳頭陥凹の拡大を必発する緑内障性の欠損とは全く異なっていた。その形からすると眼球より後方で、視神経の微小血管梗塞の結果おこった下行性視神経萎縮と推定された。従って大形で広幅のくさび形欠損を示す緑内障の診断価値は何ら影響を受けないことが明らかとなった(図9b)。

#### 2) 網膜神経線維の厚さの測定

眼底のステレオ写真を、立体解析装置IMAGeNetにより、新しいソフトウェアを導入して乳頭周囲網膜の厚みの変化を測定した<sup>40)</sup>。図10はその1例であるが、このソフトウェアにより、網膜の厚みの変化を網膜規定面からの高さの変化として展開図で示すことができる。眼底所見からすればくさび形欠損の部は極端に厚みが減っていることが予想されたが、測定上ではRNFLくさび形欠損部とそれに隣接する網膜部とでほとんど厚みに差はなく、一般的に厚みが減少していた。つまり、くさび形欠損の周囲もほぼ同様に欠損がおこっていることを示していた。このことは局所性障害もびまん性障害も僅かな程度差にすぎないことを示している。なおLTG、POAGそれぞれ16眼の比較でも両者に差のないことはすでに発表した<sup>42)</sup>。

#### 3) サル実験緑内障のRNFL欠損

Cynomolgus monkeyの前房隅角をレーザー光線で

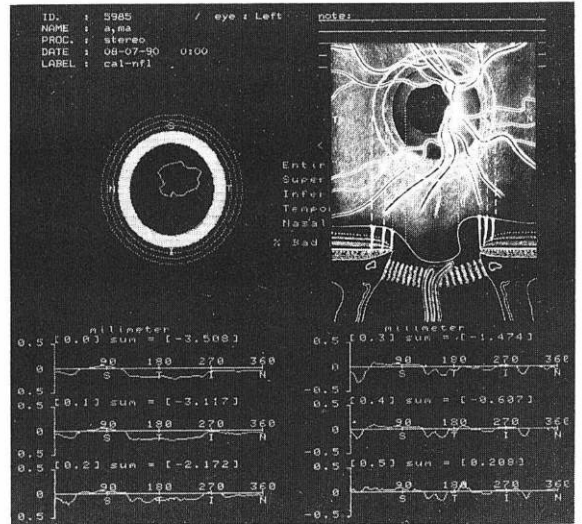


図10 網膜神経線維層の高さの変化、

乳頭縁より50ミクロン毎6本の割断面を示す。図は下耳側のRNFL欠損例であるが、高さにあまり変化がない。S:上方, T:耳側, I:下方

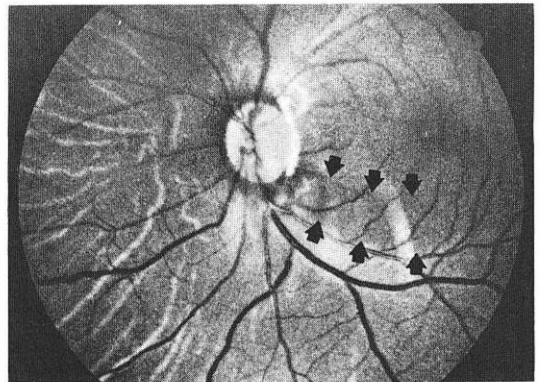


図11 かにくい猿実験緑内障に出現したRNFL欠損(矢印)。

破壊すると房水流出障害のため眼圧上昇が持続し、慢性緑内障となる<sup>15)20)</sup>。そしてRNFL欠損も人と同様に乳頭の上または下耳側に出現する(図11)<sup>20)</sup>。この付近を光頭で観察するとごくならかな傾斜で、鮮明な境界は認められない。欠損部は網膜神経線維層に空洞を作っている。隣接部も類似の所見である。さらに重要なことは空洞になっている部分でも毛細血管は豊富に分布し、その微細構造にも異常がみられていない(図12)。乳頭篩状板前部の軸索はLTG同様に小空洞様変性を示し、しかも正常な豊富な血管が認められ、電頭

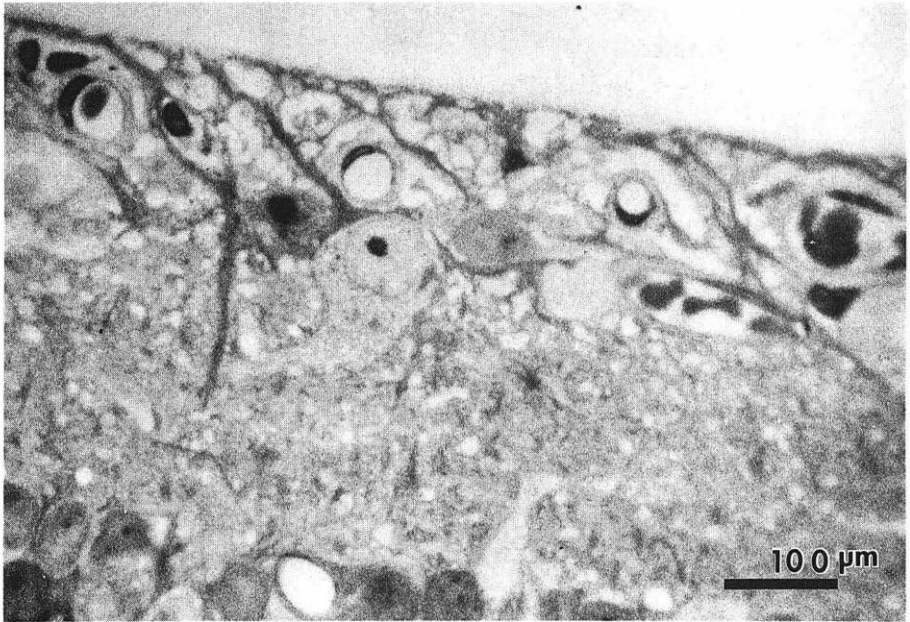
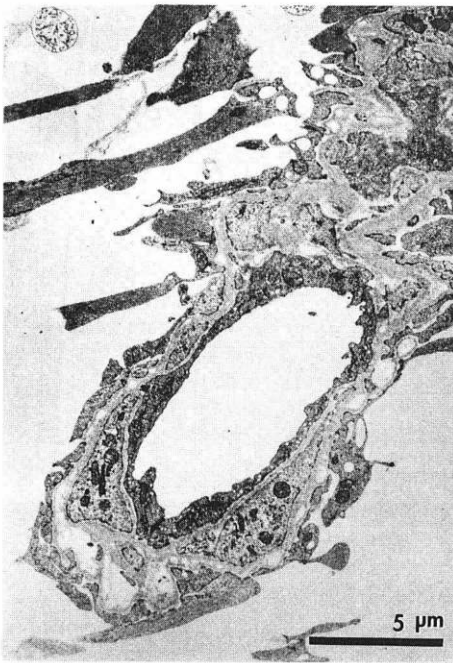


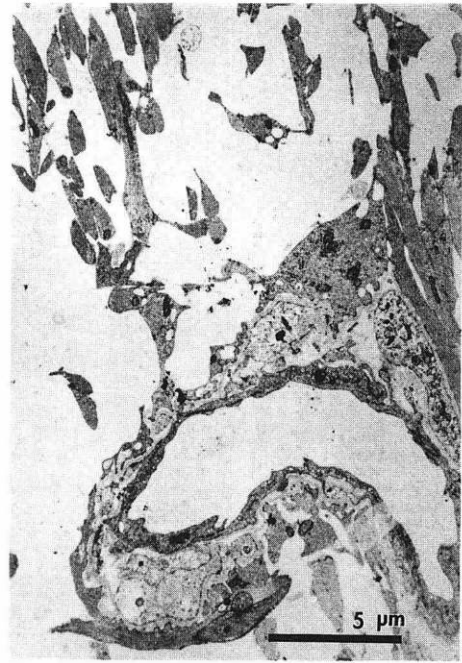
図12 網膜神経線維層の小空洞様変性（かにくい猿実験緑内障）。  
毛細血管は豊富で正常構造を示す。



13 a



b



c

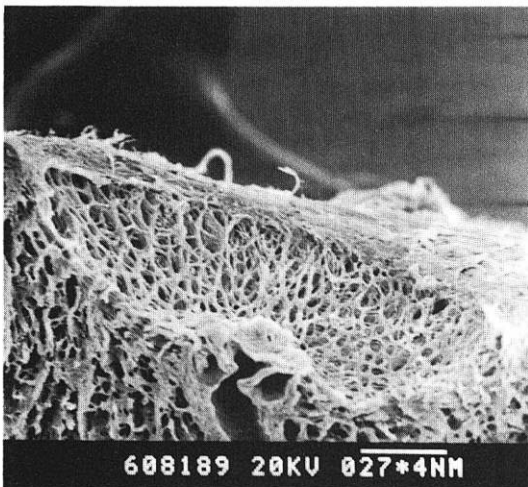
図 13 かにくい猿実験緑内障.

a: 篩状板前部の軸索の空洞様変性, b, c: 空洞様変性部正常毛細血管電顕像.

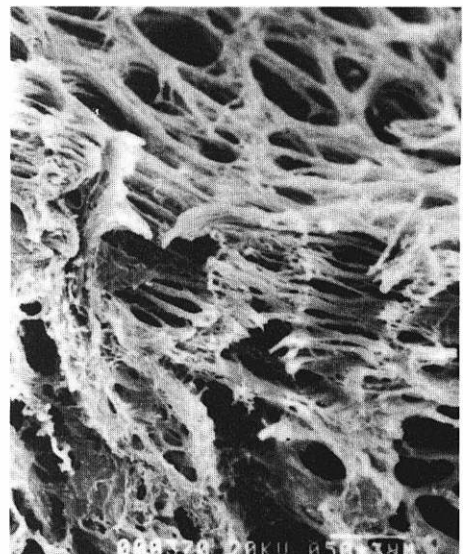
所見でも正常である (図 13).

走査電顕でみると, 篩状板の後方湾曲が著しい. くさび形欠損部の神経束が通っていた乳頭部分の篩状板

は特に強く陥没し, 機械的障害の強いことを示している. そしてびまん性欠損部の神経線維の通っているチャンネルは屈曲がゆるやかである(図 14). 要するに



14 a



14 b



c

図14 サル実験緑内障の篩状板走査電顕（図11の症例）。

a：後方湾曲著明，b：篩状板孔に続く各チャンネルの緩い屈曲，c：篩状板孔に続く各チャンネルの強い屈曲，矢じりは高度の屈曲部，矢印は屈曲した神経束の経路を示す。

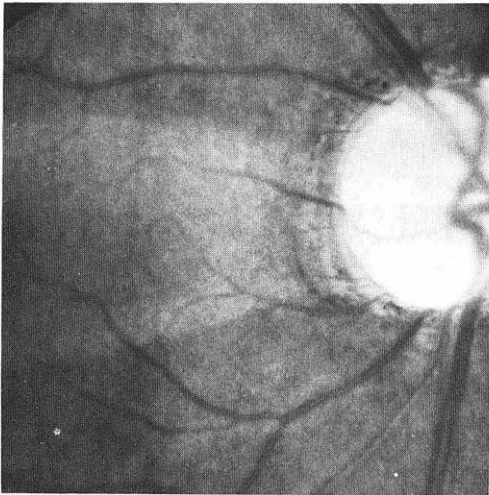


図15 黄斑線維のみが残存している末期緑内障。

局所的な RNFL 欠損も，びまん性の欠損も篩状板部の機械的障害の強弱によって決定されることが明らかとなった。

**黄斑線維の温存機構：**緑内障は末期に至るまで中心視力は良好に保たれ，小さな中心視野が残存する。従って黄斑線維を温存する機構があることが推定される（図15）。先に報告したように<sup>15)19)20)</sup>，人でもサルでも篩状板の耳側中央はチャンネルが小さく密で，構成ビームもここでは堅牢にできている（図16）。

かなり進行したサルの実験緑内障で，篩状板の走査電顕所見を立体計測し，再現して見ると図17のように黄斑線維の入る部分だけデルタ状になって陥凹に抵抗

している。要するにチャンネルが細かく，密にできているところは軸索の障害も軽いことがわかる。これは篩状板の上，下部がチャンネルが太く，ビームも細く，軸索の障害されやすいこととよく対比している。

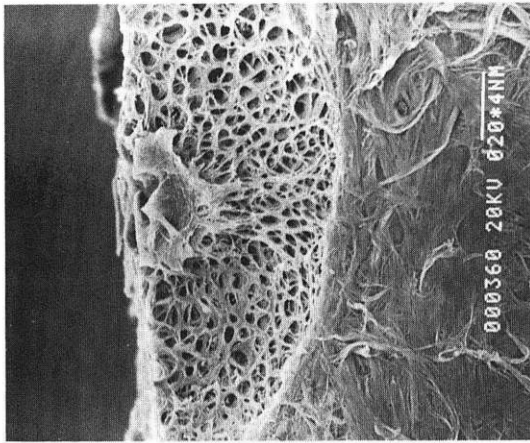
小括：Drance<sup>25)</sup>，Flammerら<sup>41)</sup>は局所的 RNFL 欠損は血管閉塞とか循環障害による萎縮で，びまん性欠損は機械的障害と推定しているが，これは誤りであり，病理組織でも明らかなように，また次項でのべる乳頭蛍光撮影の追跡所見でも明らかなように血管障害は関係なく，両者は機械的障害の程度の差にすぎないことが明らかとなった。しかも POAG, LTG に共通してくさび型欠損が上，下耳側に好発するのは<sup>18)</sup>，その神経線維束の通る乳頭篩状板の部分的な構造的脆弱性に基づくことを強く示唆している。正常眼<sup>17)</sup>でも眼圧上昇の持続で続発緑内障が起きると同一の症状となるので，上下耳側の弱いのはすべての篩状板に共通した構築上の脆弱性と結論できる。それに全体的な脆弱性がいろいろな程度に加わって LTG や POAG になることは後で述べる。

## VII 視神経乳頭の微小血管網の欠損と軸索障害

定形的な緑内障性乳頭陥凹では，蛍光撮影上で上耳，下耳側にセクター型充盈欠損が例外なく認められる（図18）。そして，その部を走る視神経線維束も欠損しており，相当する視野に欠損が証明される。

以上の定形的所見から，従来から緑内障の視神経障害は乳頭の上耳，下耳側に血管閉塞がおこり，そのために限局した視神経障害がおこると考えられ，証明の





a



b

図16 a, b:黄斑線維に入る部分はデルタ状に構成  
 ビームも堅牢である。  
 bの矢じりはデルタ部拡大(かにくい猿実験緑内障)。

ないままに常識化している。このことの当否は緑内障の治療方針に重大な影響を与える。すでに病理所見で誤りであることを実証したが、臨床的に実証するには、長期にわたる乳頭血管の追跡が絶対条件となる。私共<sup>21)22)</sup>は既に国際緑内障学会(1991)で発表しているので要点のみを記すが、ここでも血管閉塞説の誤りであることを実証することができた。

教室の緑内障クリニックで過去15年にわたり実施

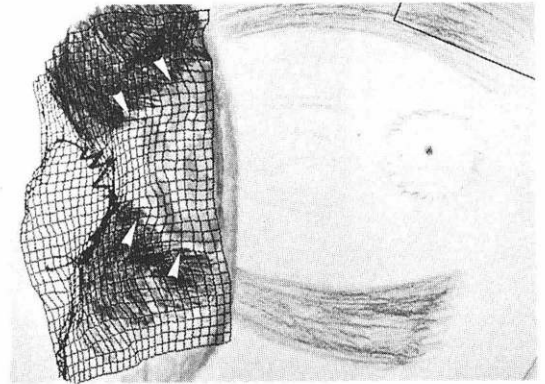


図17 図16の中央デルタ部の立体計測。  
 デルタ部のみ湾曲がおこりにくい(矢じり)。

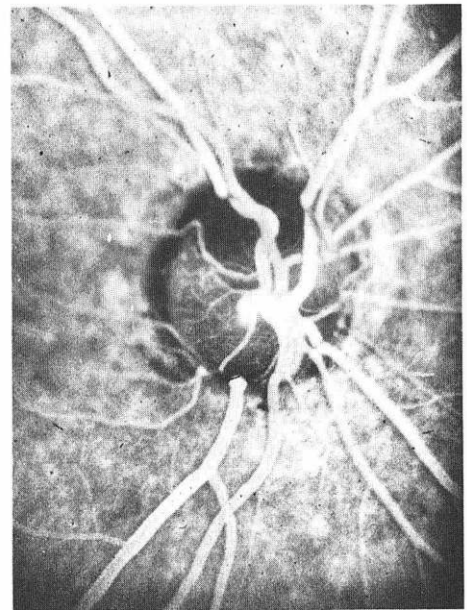
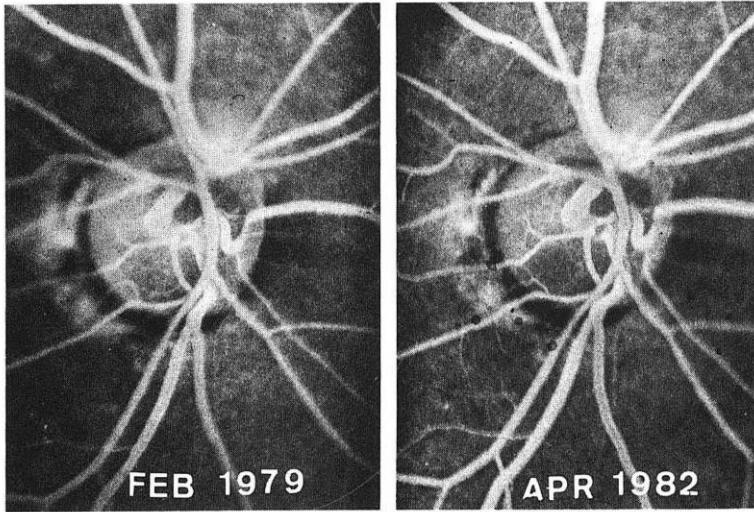


図18 上, 下耳側のセクター型充盈欠損(進行した  
 LTG)。

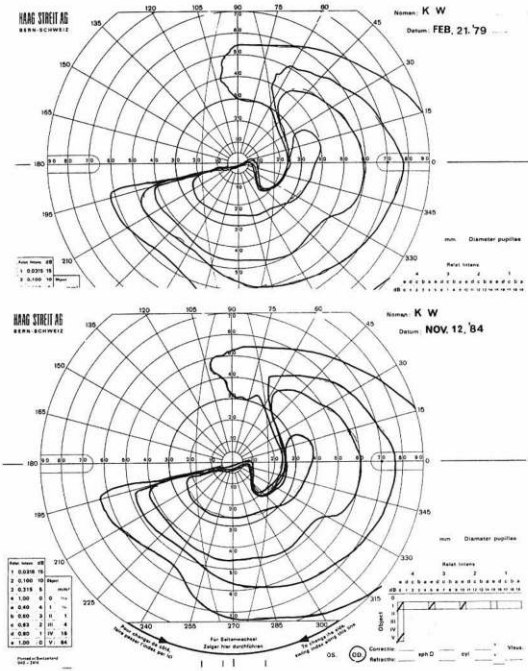
している乳頭の立体蛍光撮影のうちから追跡, 撮影できたPOAG 5例, LTG 5例について検討した。夫々の代表例を示す。

症例, 57歳, 男, POAG。

眼圧, 右眼=24 mmHg, 左眼=26 mmHg, 共に中等度進行したPOAG, 点眼治療により眼圧は18 mmHg以下にコントロールされた, Goldmann 視野は3年間進行はなかった, ところがこの間半年毎に実施した乳頭の立体蛍光撮影では, 耳下側の拡大陥凹部で毛細血



a



b

図19 POAG患者、視野欠損後に乳頭血管網の消失がおこる。a：3年間で下耳側乳頭血管網の消失、b：視野欠損は停止している。

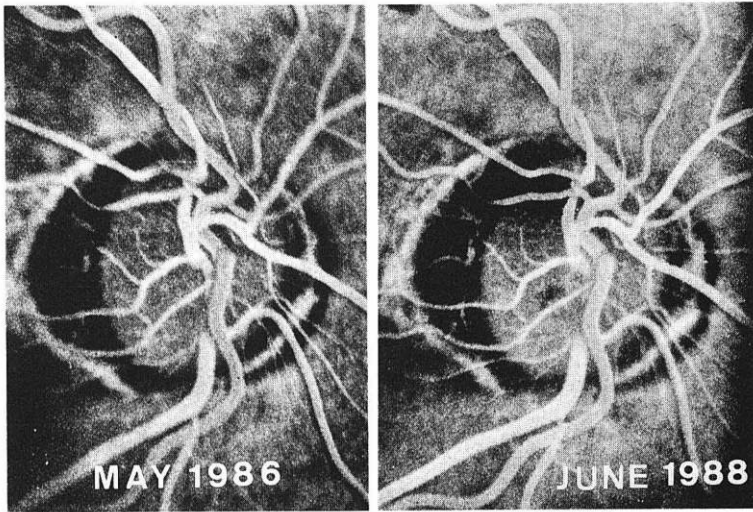
管網が減少してきた。しかも視野はその後2年の経過でも何等進行を示さなかった。また毛細血管減少部で著明な色素漏出、血管壁染色等の活動性血管病変所見はみられなかった(図19)。

症例、74歳、LTG、

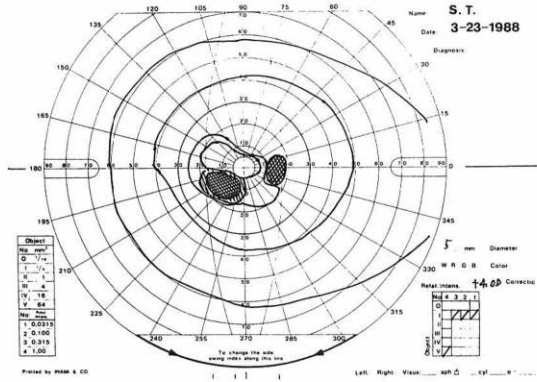
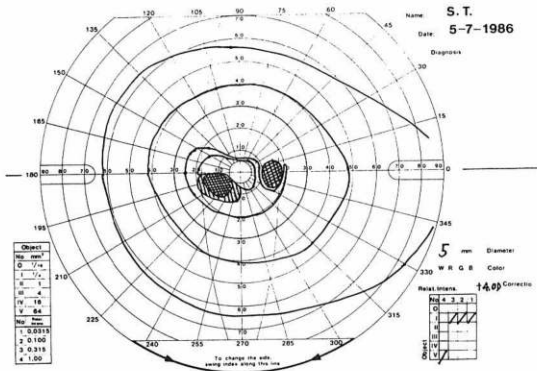
眼圧、右眼=17 mmHg、左眼=18 mmHg、点眼治療で15 mmHg以下にコントロールされ、2年間 Gold-

mann 視野に進行なし。しかしこの間に図20にみられるように初めに異常の見られなかった上耳側の血管網はセクター型に充盈欠損が出現した。毛細血管減少部で活動性血管病変所見は一切認められなかった。その後1年間の観察で視野に変化はなかった。

以上のPOAG、LTGの例で示したように従来軸索障害に先行して血管閉塞がおこると考えられていたこ



a



b

図20 LTG患者。

視野欠損後に乳頭血管網の消失がおこる。a：2年間で上耳側乳頭血管網の消失，b：その間視野暗点と欠損は変化なし。

とは全くの誤りであって、充盈欠損つまり血管消失は軸索消失に続発しておこることが明らかとなった。以下に夫々5例の成績をまとめてみよう。

1) 緑内障の進行と共に、上耳または下耳側の視神経

線維束がセクター型に変性、萎縮する。

2) 続く1年前後の経過で、そのセクター型の萎縮部をかたどるように、乳頭微小血管網が消失し、セクター型充盈欠損像を造る。

- 3) この過程は POAG, LTG ともに同一である,
- 4) その他の部分も軸索消失の後でその部の微小血管網は消失する.
- 5) 全経過中に, 活動性の血管病変(著明な血管壁染色, 色素漏出, 色素の貯留等)は認められない.

6) 従って乳頭微小血管網の消失は視神経線維束(軸索)の変性, 消失のあとでおこる続発性変化であって, 原因ではあり得ない.

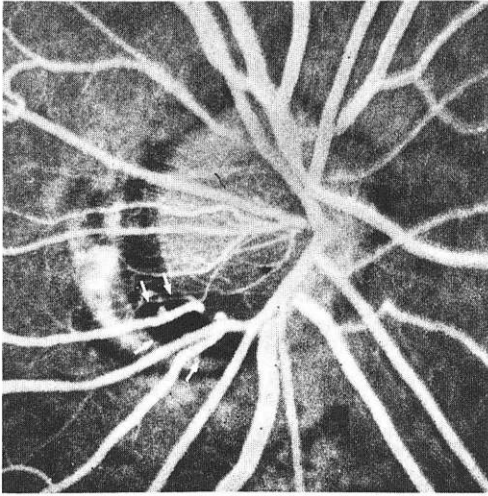
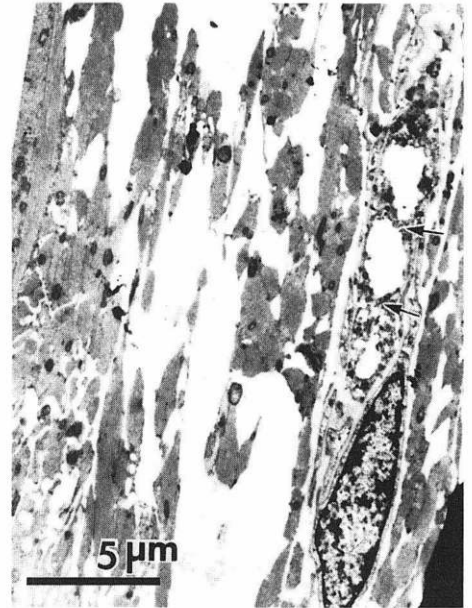
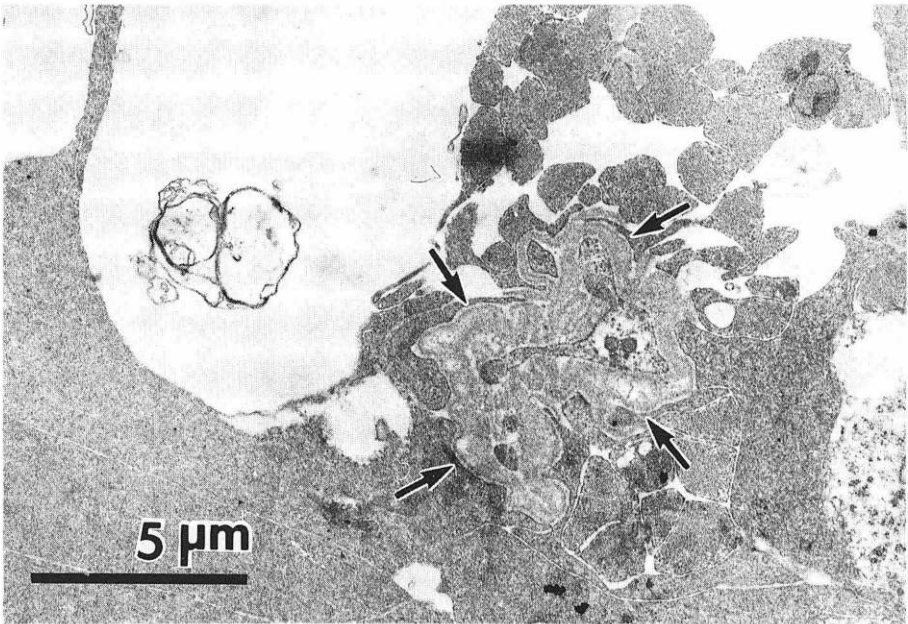


図 21 耳側コーヌス部の血管網の消失(矢印)(LTG).



a



b

図 22 かにくい猿実験緑内障で高度に進行した乳頭の病理組織像。  
a: 軸索消失部の毛細血管内皮崩壊 (矢印), b: 基底膜のみの ghost vessel (矢印).

要するに従来軸索障害の原発性の原因と信じられていた血管障害というものは存在せず、軸索の変性、消失の後で不要となった血管網が退行変性という形で処理されるわけである。従って軸索束のみがその栄養すべき対象となっている血管網ほど、容易に退行変性することになる。その最も明確に出現する場合は乳頭縁耳側のコーヌス部である。以下にその実例を示す。

図21で明らかなように、耳下側コーヌス部は限局性に微小血管網が消失している。コーヌス部は組織学的には軸索しかないので、不要となった血管網がほぼ完全に退行・消失している。他の網膜部分では栄養すべき網膜実質という対象が残存しているので、消失度は軽い。このことは今回始めて発見された事実で、文献上に報告を見ない新事実である。

#### 乳頭血管網退行過程の病理組織像：

乳頭血管網退行過程の病理組織所見に遭遇することは稀である。サル実験緑内障で進行眼乳頭部の病理組織像から得られた所見をもとに類推すると、退行過程は次のようにまとめられる。

- ① 軸索束の消失
- ② その部毛細血管内皮の腫脹、変性、崩壊(図22 a)。
- ③ 基底膜のみの ghost vessel を残す(図22 b)。
- ④ それも消失

その過程に、恐らく軸索消失部周囲組織の酸素分圧が、供給する対象がないため上昇し退行過程が始まるものと思われる。詳細について引き続き検討中である。

## VIII 低眼圧緑内障の特質と偽緑内障との鑑別

低眼圧緑内障(LTG)は眼圧が正常で、視神経障害と視野障害が原発開放隅角緑内障(POAG)と同一のパターンを示すものをいう。偽緑内障(Pseudo G)とは眼圧が正常で、乳頭陥凹も視野障害も緑内障に酷似しているが、緑内障ではなく、頭蓋内の疾患、特に脳下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫瘍、empty sella、内頸動脈瘤および硬化等により、下行性視神経萎縮を示し、眼底所見で緑内障類似の乳頭陥凹を示すものをいう。現在CT-SCANとかMRIで頭蓋内疾患は鑑別診断の上で有用ではあるが、大量のLTG患者すべてに適用することは不可能であるし、両者の合併があれば鑑別不能である。眼底所見のみで鑑別できることが理想であり、それによる確率を明らかにしておくことが、誤診をさけるためにも重要である。

私は経験的に乳頭の立体蛍光撮影所見が鑑別に役立つことを知り、これをベースに以下の検討を行った。

LTG	50 眼
POAG	60 眼
Pseudo G	50 眼

につき乳頭立体蛍光撮影を行い、以下の3つの所見につき夫々の特異性と感度を求めた。

1) 乳頭上耳または下耳側あるいは両者のセクター型充盈欠損、両者のある場合は黄斑線維の入っている耳側中央デルタのみが残存する。

2) 篩状板の局所的陥凹に伴う陥凹壁内への小陥入

3) 立体で辛うじて認められる微小血管周への微小漏出

なお、補助的所見として乳頭縁線状出血はLTG、POAGにしばしば見られる所見であるが、Pseudo Gでは決して認められないこと、また乳頭蒼白野は緑内障では陥凹より小さく、Pseudo Gでは蒼白野の方が陥凹よりはるかに大きいことを附加した。

1)の所見がLTG、POAGともに感度100%で特異性も96%、明確なセクター欠損例のみをとればこれも100%となり、極めて優れた成績を有していた。また微小色素漏出所見はPseudo Gには0%で(特異性100%)、感度はLTG 92%、POAG 91.7%で同じく優れている。2)の所見は、感度がLTG 85.0%、POAG 83.3%、特異性が共に86%でかなり優れた成績であった。

以上よりPseudo Gを鑑別することは、立体蛍光所見のみで極めて高い確率で可能であることが明らかとなった。これはPseudo Gは単なる下降性萎縮で、篩状板部に主病変のあるLTG、POAGとは異なる病態であることに基づくものである(図23)。

#### 緑内障であるための特質：

立体蛍光所見で上耳および(または)下耳側のセクター型充盈欠損。

進行したものでは耳側中央デルタ部の充盈温存。

血管周に見られる色素の微小漏出。篩状板壁の局所的陥没。

以上が特質であり、それに乳頭縁線状出血、蒼白野が陥凹の広さより小さいことが補助的所見となる。なお微小漏出部は立体撮影でどうにか判定できる微細なもので、経過中に拡散はない。

#### 篩状板壁の局所的陥没：

緑内障では既に明らかにしたように、篩状板が弱くなることに病態の主体があり、篩状板がその主座であ

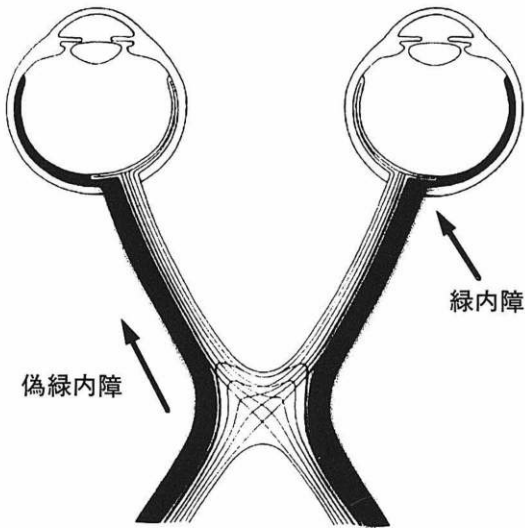


図23 緑内障と偽緑内障の基本的な相違。  
緑内障は篩状板部に主病変があり，偽緑内障は単純な  
下降性萎縮である。

る。緑内障以外ではそのような病態を示すものはない。篩状板の脆弱化が板の一部に現局しておくとそこが落し穴のように陥没する。これは篩状板の脆弱化のあることを実証している決定的な所見である。Javittら<sup>31)</sup>はこのことをLTGで74%発見している。Radiusら<sup>32)</sup>はPOAGの病理所見で篩状板の局所的小陥凹がそれに当たることを示している。要するにLTGにもPOAGにも共通した所見であり、篩状板の脆弱化の存在を示す重要な所見である。図24はLTGの乳頭陥凹をIMAGENetで立体計測し、再現したもので、乳頭陥凹壁内の二重小陥凹所見を如実に示している。

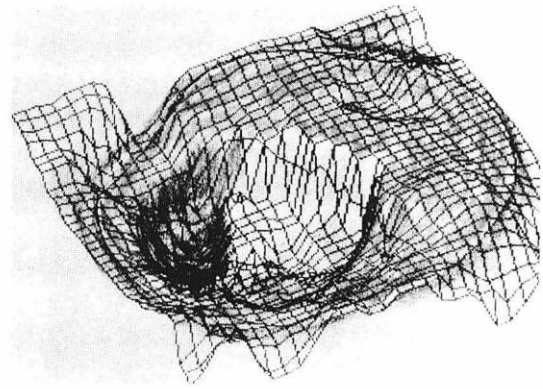


図24 乳頭陥凹壁内の二重陥凹(LTG)。

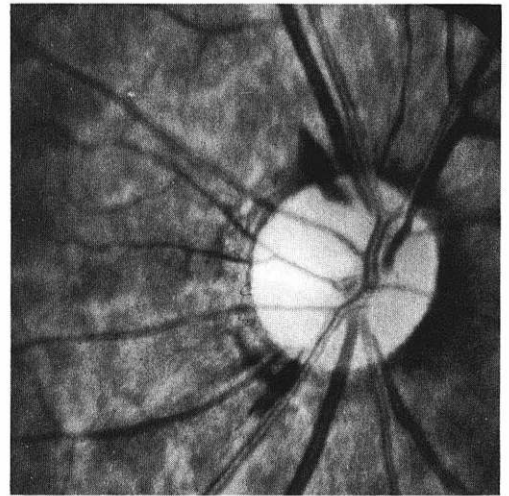


図25 LTGの乳頭縁線状出血。

## IX 乳頭縁線状出血の意義と本態

乳頭縁線状出血はBjerrumやSchnabelら<sup>45)</sup>により記載されたが、その意義は知られていなかった。1970年Dranceら<sup>43)</sup>が56歳女性の緑内障の追跡で、線状出血後に視神経障害が進行したことを発見し、にわかに注目されるに至った(図25)。

線状出血の出現頻度はPOAGで4.2~7%に見られ、LTGについては20.5~43.1%と高い頻度が報告されている<sup>44)</sup>。LTGにこのように頻度高く発見されることは、その視神経障害の原因として乳頭内血管の微小血管梗塞が関係するものとする説が有力視され、その結果眼圧が正常にも拘らず視神経障害が進行することからLTGには血管障害が主役を演ずるとする考え

方が主流となった。

私共はLTGの病理の項で述べたように、軸索の障害は血管閉塞によって起こるものでないことを明らかにしたが、臨床的に乳頭微小血管の動態を見るために線状出血のある乳頭について、立体蛍光撮影(図26)を実施し、2~3か月毎に撮影を繰り返す、約2年の追跡を行った。対象はPOAG 20眼、LTG 20眼計40眼である。

POAG、LTGの線状出血時に共通した所見をまとめると次の如くなる<sup>46)</sup>。

- 1) 乳頭出血があっても、そのセクターにおいては蛍光色素の漏出、貯留、血管壁染色、血管怒張、血管新生などの異常所見は両者に全く認められなかった。
- 2) 出血吸収後も全くそのような所見はなかった。

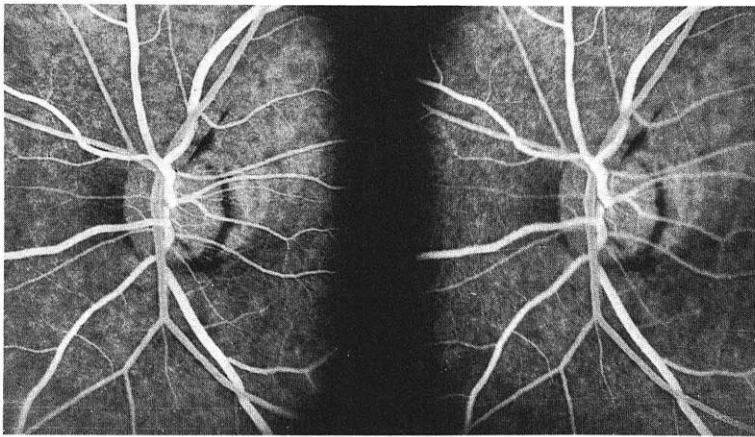


図26 線状出血のある乳頭立体蛍光所見。  
活動性病変は全く認められない。

- 3) 出血は比較的表層に起こっている。
- 4) 出血は2～3か月以内に吸収され、後に血管閉塞像を残さない。
- 5) 出血後2～3か月以内に新しい網膜神経線維層(RNFL)欠損を引き起こすことはない。
- 6) 出血のある部はすでにRNFLのまとまった欠損の存在していた部分で、乳頭の陥凹の拡大している部分である。
- 7) 以上の所見はPOAG, LTGに共通している。
- 8) 出血は下耳側縁で65%, 上耳側32.5%, 鼻側は2.5%にすぎなかった。

以上のような、線状出血のある部分ではすでにある程度神経線維束の脱落してしまっている部分であって、何の異常もない部分に突如出血したものは1例もない。

#### 実験緑内障眼にみられた線状出血：

かにくい猿20頭の前房隅角をアルゴンレーザーで広く凝固し、慢性眼圧上昇が続くと、人と同様の緑内障の病像が完成した<sup>19)20)</sup>。進行性の乳頭陥凹と視神経萎縮をきたしたもののうち3例3眼に人と同様の乳頭線状出血が発生した。その臨床的特徴も、上記の人の検索結果と一致していた。ただ出血吸収が2週間程度で速かった。

#### 出血直前、直後の病態：

1例においては、乳頭立体蛍光撮影中に耳下側縁に小出血がおり、その直前、直後の微小血管動態が観察された。このような偶発は稀なことであり、未だ文献にはないところで詳述する。

この出血は10日後にはほぼ吸収された。その後1週、2か月、6か月後に蛍光撮影を繰り返した。この出血部は図27で示したようにすでに乳頭陥凹の著しい、そして視神経線維束の萎縮も中等度のセクターであった。

#### 出血直前、直後の蛍光所見：

蛍光色素を静注して20秒頃より右下耳側乳頭縁に線状出血を発見した。静注直前のカラー眼底写真には出血がなかったので(図28a)、蛍光撮影中に出現したものである。全経過を通じて耳下側セクターには微小

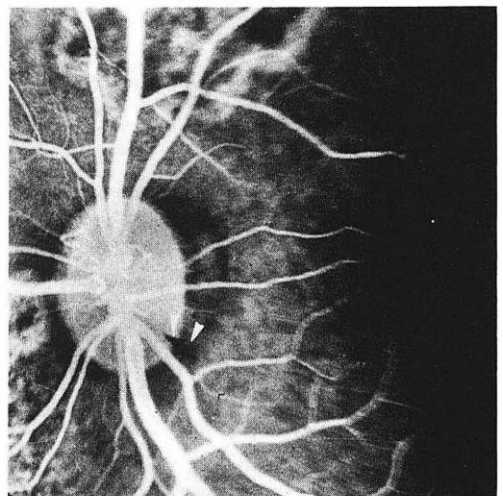
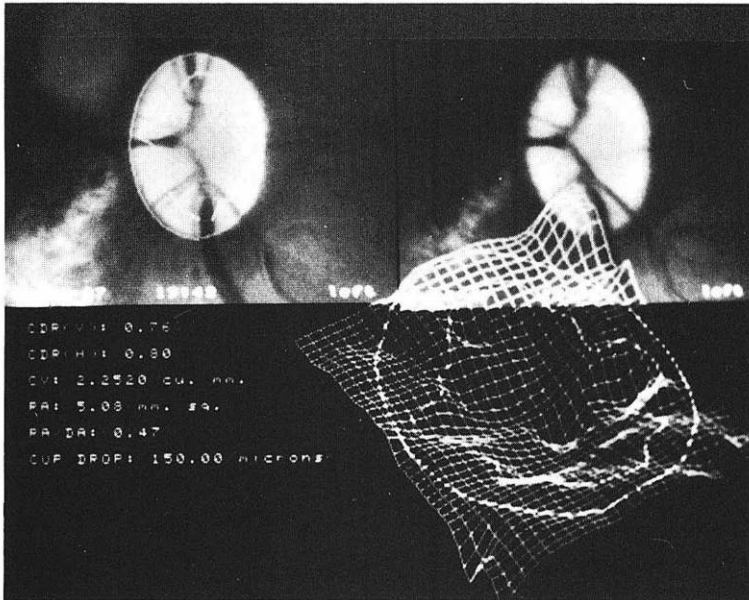


図27 出血直後の蛍光所見(かにくい猿実験緑内障)。  
活動性病変は全く認められない、矢じりは線状出血。

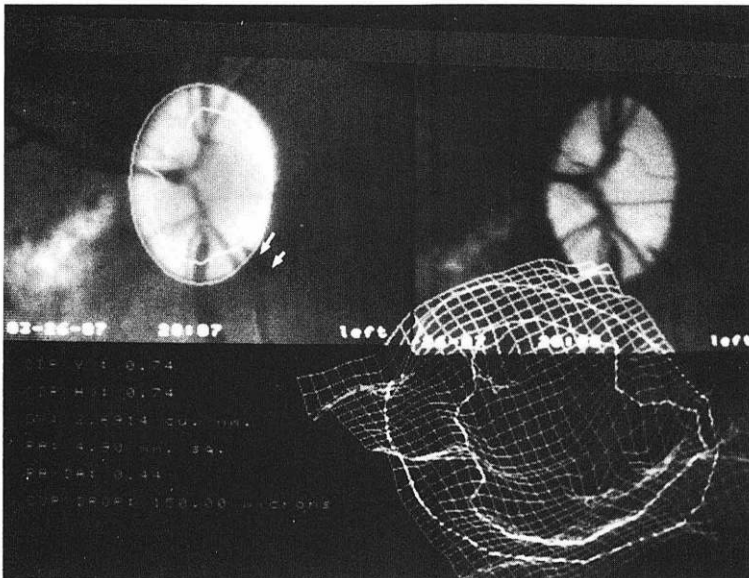
血管壁の染色，色素漏出，貯留などの所見は一切認められなかった。ただ出血前で眼圧が20 mmHg，蛍光撮影直後で40 mmHgに上昇しており，塩酸ケタミン(ケタラール®)筋注麻酔では眼圧変動がよくあるので，そ

れによる眼圧の変動といえる。

IMAGEnetにより乳頭陥凹を出血前後で分析すると図28の如く，ワイヤーフレームディスプレイで明らかに出血時には乳頭下方の陥凹が深くなっていた。要



a



b

図28 図27に示したかにかくい猿実験緑内障。

aは出血前，bは5分後出血したときの乳頭陥凹の変化，bで著明に陥凹が深くなっている。矢印は出血，IMAGEnetによる測定。



するに出血時には乳頭陥凹が深くなって、この部分ですでに余剰となり退行変性の始まりかけた毛細血管が乳頭縁で、眼圧上昇に伴う陥凹増大により血管の牽引が強くなり、一部で出血したものと推定できる。

小括：POAG, LTG に特異性の高い乳頭縁線状出血は、視神経線維束の障害が、血管障害で引き起こされていることを示すものではなく、逆にその部ですでに神経線維束の変性が強くおこっており、余剰となったその部の毛細血管が退行性に処理される過程で眼圧の変動など乳頭縁で牽引されておこったものといえる。LTG に頻度高くみられるのは、毛細血管の退行性処理過程が POAG よりゆっくり進むため、牽引性の障害を受けやすい毛細血管がより豊富なためと推定できる。また鼻側に出血が稀な理由は、中心血管幹が鼻側にシフトするので、牽引がかかりにくいものと推定される。

## X 低眼圧緑内障の視神経障害と乳頭血管攣縮

LTG の病理の項で明らかにしたが、乳頭の病理組織像には血管閉塞とか攣縮等の所見はなく、またそれに伴うべき活動性の血管病態は一切存在しなかった。

一方臨床的には血管攣縮を示唆するようなデータが種々報告されている。そこで国際的に最も頻繁に引用される以下の2つの報告について追試を行った。それらの追試成績はそれぞれすでに Br. J. Ophthalmol.<sup>24)26)</sup>雑誌に掲載されているので、以下に要点を述べる。

### 1. 片頭痛 (Migraine) と LTG

Phelps ら<sup>23)</sup>の論文が最もよく引用されている。彼らはアンケート調査の結果、頭痛の頻度については LTG が 87% で最も多く、正常人 80%、POAG 68%、高眼圧症 70% でやや低いこと、しかし LTG と POAG、LTG と高眼圧症は有意な差であること、また頭痛の他に 1~2 の症状 (吐気、嘔吐、閃輝暗点等) をもつものの頻度は LTG が有意に POAG や正常人より多いという。しかし古典的な片頭痛 (片頭痛+前駆症+吐気) では LTG 7%、正常人 3%、POAG 5%、高眼圧症 5% とほとんど差はない。彼らはこれらのデータから、片頭痛が LTG をひきおこすとは思わないが、患者が進行性の LTG をもち、しかも片頭痛をもつものは  $\beta$  遮断剤の全身療法が妥当としている。このように LTG と他の疾患との間に有意差がないか、あっても僅少差にすぎない結果にも拘らず、その成績が過大視され、LTG は正常人と異なり片頭痛が高率に合併し、乳

頭の血管攣縮がおこって、視神経線維が障害されると一般に信じられている。

私共の行った精密なアンケート調査<sup>24)</sup>では、頭蓋内血管攣縮が原因とされる定形的片頭痛発作をもつものは

LTG	2/77 (2.6%)
POAG	2/73 (2.7%)
Normal	2/75 (2.7%)

有意差なし。要するに LTG に血管攣縮症はごく少なく、しかも正常人、POAG 群とも何ら有意差がない。頭痛持ち全体を見ても

LTG	39/77 (51%)
POAG	31/73 (42%)
Normal	33/75 (44%)

三者間に有意な差は証明されなかった。

小括：LTG の視神経障害の原因を現在国際的にコンセンサスを得ている血管攣縮と結びつけようとする考え方は全く根拠がないことが実証された。

### 2. 指先血流量の温度差による変動

Drance ら<sup>25)</sup>はレーザードップラー法により LTG の指先の血流量および 4℃ の冷水に手を浸した後の同血流量は有意に減少していることから血管攣縮が LTG の視神経線維の障害に一役を演じていることを主張している。

私共<sup>26)</sup>は Drance らと全く同一の実験方法により LTG、POAG、正常人それぞれ 12 例ずつにつき追試を行った。POAG、LTG 共に 40℃ の温水 2 分、続いて 4℃ の冷水に 10 秒浸した後で血流量は間もなくベースライン血流量に戻っているものが大半を占めた。一方ベースラインに戻らず減少したままの異常反応 (vasospastic response) を示したものは、LTG 25%、POAG 17%、正常人 25% で三者間に有意差は見られなかった (Student T test)、Drance ら<sup>25)</sup>の例では LTG 65%、正常人 25% で著しい差が見られた。

小括：温度差に伴う指先血流量の vasospastic response は正常人でも緑内障でも 25% で再現性よく、何ら差はなかった。従って LTG の視神経障害原因に vasospasmus は関係しないとするのが妥当であり、Drance らの LTG に vasospastic response が極端に多いとする実験成績は標本に片寄りがあると言わざるを得ない。

## XI POAG の眼圧依存性とその変動

緑内障に関する学問が始まって現在までの約 100 年

の間、原発開放隅角緑内障（POAG）の視神経障害が高眼圧依存性であることに疑いをもつものはなかった。いわば公理として無批判に信じられてきた。私はしかし多くの臨床例を追跡した結果、高眼圧依存性ではあっても、30 mmHg 以下、21 mmHg 以下という循環障害がおこりそうにない比較的低い眼圧でも進行悪化するものが非常に多い事実が明らかになった。このことは視神経線維の障害は眼圧に依存はしてもそれは一部分にすぎず、比較的低い眼圧にも耐えられず視神経線維を障害する状況が基礎となっていることを強く示唆している。

以上のことを実証するために、当科緑内障クリニックで15年を越える長期管理中のPOAG 219例、219眼について分析を行った。これをI期（ゴールドマン視野正常）、II期（孤立暗点、弓状暗点、鼻側階段のみ）、III期（視野欠損1/4以上）に分類し、眼圧と進行過程との相互関係を検討した。視野障害の進行はWernerら<sup>27)</sup>の基準が明確なので採用した。

経過年数を5年と15年に分けて視野進行眼と非進行眼との平均眼圧を見ると表1に示したとおり、I期では平均眼圧が21 mmHgですでに進行しており、非進行眼では19.2 mmHgであった。この所見は現行の21 mmHg以下なら眼圧のコントロール成功とする判定基準が5年の経過ですでに成立しないという事実を明らかにしたものである。そして進行しないためにはII期で15.7 mmHg、III期で13.4 mmHgを維持でき

表1 各病期の5, 15年経過年における非進行および進行眼における平均眼圧

病 期	経過観察期間 (年)		有意差
	5年	15年	
<b>I期 (50眼)</b>			
非進行眼	19.2±2.0(46)	18.5±1.5(34)	なし
進行眼	21.0±0.6(4)	20.6±1.5(16)	なし
有意差	<0.05	<0.05	
<b>II期 (86眼)</b>			
非進行眼	17.6±2.0(54)	15.7±2.0(13)	<0.05
進行眼	20.4±1.9(32)	19.2±2.0(73)	<0.05
有意差	<0.05	<0.05	
<b>III期 (83眼)</b>			
非進行眼	15.1±2.7(22)	13.4±1.3(12)	<0.05
進行眼	19.8±2.7(61)	19.4±2.6(71)	なし
有意差	<0.05	<0.05	

平均値±標準偏差 (眼数)

たものが、進行が停止しているもので、それらの値が目標となる。それらを図示すると図29の如くなる。また実際に進行悪化しなかった症例数を見ると図30で明らかなように、5年で56%なのに15年では27%に激減している。5年で44%悪化したのが、I期で8%、III期で73%が悪化している。15年では全体で73%が悪化し、そのうちI期で32%、II期で85%、III期で86%が悪化している。眼圧レベルごとに視野の進行しなかった例（生存と表現）の比率を見ると表2に示したとおり14 mmHg以下は5年でも15年経過でも100%生存している。15 mmHgでは5年も15年も66.7%の生存率、16 mmHgになると、15年で生存者はすでになくなり、5年で30.8%の生存率である。19 mmHgでは5年で生存率13.3%と僅か、20 mmHg以上では完全に生存者がなくなる。これらのことは従来の21 mmHg以下コントロール成功としている国際的合意は誤っており、より厳しい目標をおかないと5年で確実に悪化することが理解されねばならない。

年齢と視野悪化の関係を見ると図31の如く、5年経過でも15年経過でも進行悪化群は非進行群に比して

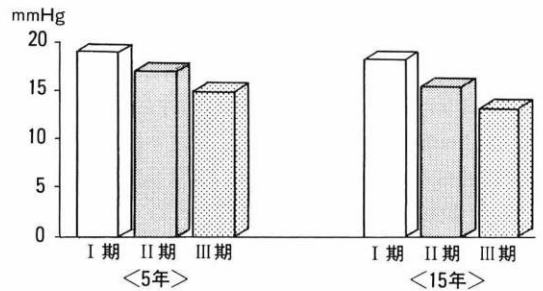


図29 視野進行しなかった例の各病期と眼圧値と経過年。

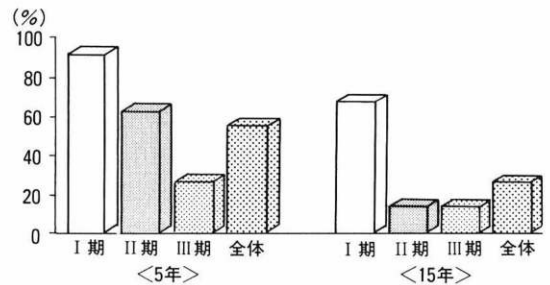


図30 視野障害の進行、悪化しなかった例数 (%). 経過年数と共に悪化例が多くなり、II期が特に著しい。

表2 眼圧の各値に対する視野不変者の比率

平均眼圧	経過年数	
	5年	15年
10	100	—
11	100	100
12	100	100
13	100	100
14	100	100
15	66.7	66.7
16	30.8	0
17	25	0
18	20	0
19	13.3	0
20	0	0
21	0	0

14 mmHg 以下であれば経過年数に関係なく 100%の例に進行は停止している

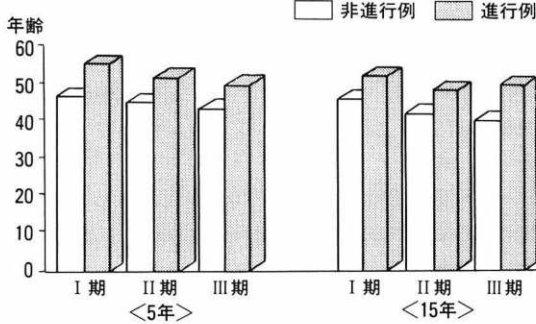


図 31 視野障害の進行悪化例および、しなかった例の初診時平均年齢。  
高齢者ほど健常眼圧が低くなる。

10 歳前後平均年齢（初診時）が高くなっており、加齢も進行のリスク・ファクターであることを示している。

小括：以上の成績をまとめると次の如くとなる。

1. 健常眼圧は病期の進行に伴い低下する。
2. 経過中に同じ眼圧も耐えられなくなる。
3. 長期にわたり視野を安定化するには

I 期：19 mmHg

II 期：16 mmHg

III 期：14 mmHg

以下に平均眼圧を保たねばならない。

4. 従って現行の一率に 21 mmHg 以下ならコントロール成功とする国際的合意は誤りで、目標を病期により一層低めなければならない。

5年以上の経過では、眼圧を 19 mmHg 以下でなければすべて進行，悪化する。

5. 高齢者ほど健常眼圧が低くなる傾向がある（図 31）。

病期の進行とともに健常眼圧の低下することは Grant<sup>29)</sup>、安田ら<sup>30)</sup>の成績と一致しており、緑内障治療の上で重大な方向付けを与える。また視野に異常の証明されない高眼圧症の時期（I 期）でも 19 mmHg 以下にしておかないと 5 年経過で悪化することは、原発開放隅角緑内障は初期から眼圧依存性の視神経萎縮を示すことを意味すると同時に、その耐眼圧閾値が初期から何らかの理由で下げられ、POAG といえども低い眼圧でも障害が進むことをも示している。具体的には LTG の篩状板同様脆弱化の病態のあることを示唆している。

## XII 原発開放隅角緑内障と低眼圧 緑内障の眼圧依存性視神経障害の本態

現在眼圧が高く、その持続により視神経障害の起きているものは POAG で、その原因は機械的圧迫もあるが、血管障害が中心とされている<sup>5)6)41)</sup>。しかし以上に実証してきた事実からすれば、POAG といえども必ずしも高い眼圧のみで障害されるわけではないことが明らかで、POAG も LTG も病態学的には同一ファミリーの疾患であると結論できる。このことは未だかつて誰も考えなかった新学説であって、その妥当性は上に述べた臨床的、病理学的諸事実が実証している。例えば POAG でも視野の未だ異常のない早期でも平均眼圧が 19.2 mmHg を越えたものは 5 年間で視野障害が発生するのである。つまり POAG は正常眼とは異なり、視神経線維束を眼圧に対抗して支えている篩状板が弱いグループであり、病気の進行でその程度が強くなる。一方 LTG も正常眼圧レベルでもその弱い篩状板にとっては高すぎる眼圧なので、POAG と同じ病像を呈するものといえる。

従って篩状板の脆弱性の程度によって LTG 型とか POAG 型となるもので、弱いのが LTG、比較的強いのが POAG と判断されていることになる。これらのことから現行の 21 mmHg 以下が LTG、それ以上が POAG とする根拠は消失することになる。

実際に同一家系三代にわたり POAG と LTG が混在している家系を私共に経験しているが、母親は LTG、子供 2 人は LTG と POAG、孫が LTG であった（図 32）。Levene<sup>28)</sup>は LTG の 19% は POAG で、LTG 家系における POAG の発生率は一般の発生率から見てかなり高いので、POAG と LTG とで共通の原

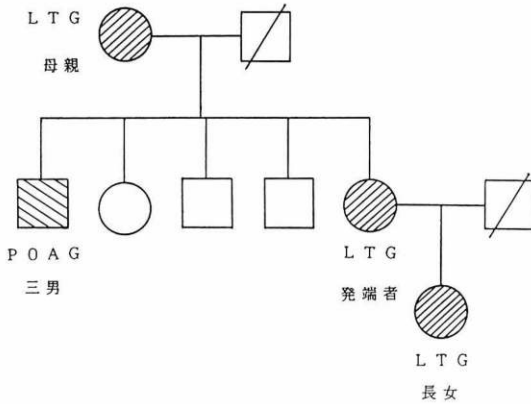


図 32 同一家系三代にわたる LTG, POAG.

因をもつことを示唆している。

なお前述のごとく前房隅角の線維柱帯組織も電顕所見も LTG, POAG は類似した部分が多く、後述の如く同じ細胞外マトリックスの構成と酵素系は篩状板と共通しており、総体的に見ても POAG と LTG は同一ファミリーと言わざるを得ない条件が揃っている。

#### POAG と LTG における篩状板脆弱性の本態：

程度に差はあれ、両者に共通した篩状板の脆弱性が基本的病態であることが解ったが、この脆弱性の本体は何かを解明することが緑内障の本体解明の糸口となる。

その目的で篩状板の結合織の構成を分析した。対象は生後 2 か月から 88 歳までの正常眼 10 例 10 眼と先天緑内障 (29 歳)、嚢性緑内障 (71 歳)、慢性閉塞隅角緑内障 (69 歳) を用いた。また日本ザルに既報に方法<sup>19)20)</sup>で慢性緑内障を作成し、緑内障性乳頭陥凹の著明なものを用いた。

コラーゲン I ~ VI 型、ラミニン、フィブロネクチン、アルファエラスチンにつき biotin-streptavidin 法により免疫組織化学的に検討した。またプロテオグリカンは cuprolinic blue により染色して電子顕微鏡で観察した<sup>36)</sup>。詳細はすでに掲載またはその予定になっているので要点のみに留める。

#### (1) 日本ザルの慢性緑内障所見<sup>33)35)</sup>

最も著しかった変化はアルファエラスチンに対する染色が篩状板前部で著明に低下していたことである。篩状板でも低下していた。またコラーゲン IV とラミニンは篩状板ビームの縁と血管に線状に存在した。その他の細胞外マトリックスについては対照に比して質的な変化は認められなかった。

プロテオグリカン<sup>36)</sup>：コラーゲンが崩れて出現している篩状板空隙には大型のコンドロイチン型の硫酸化プロテオグリカンが多数出現していた。しかしコラーゲンの正常に近い配列部にはプロテオグリカンも正常所見と推定される所見を示した。

#### (2) 正常人眼および緑内障の緑内障のプロテオグリカン

正常人では加齢と共に cuprolinic blue 染色陽性の線維がより細く、短くなっている。特に 60 歳以上で著明である。また基底膜と関連している線維は加齢により線維構造を失い点状になる傾向を示した。

人緑内障ではコラーゲンビームの崩壊が散在し、その部にはエラスチン、コラーゲン線維が空隙部に不規則に認められ、浮遊している。一方コラーゲン線維の正常に近い配列部では染色陽性の線維はほぼ正常所見であった。以上の所見を総括すると表の如くなる(表 3)。

篩状板構成の中心的成分はコラーゲン線維である。そして線維間をグリコサミノグリカンとしてコンドロイチン 4,6 硫酸、デルマトン、ヘパラン硫酸等の基質が組織をみだし、水分を含み、柔軟性、弾力性を保ち、蛋白質と結合して夫々プロテオグリカンを形成し、コラーゲン線維間の規則的な配列、つなぎ合わせ、相互の位置関係を緊密に保ち、同時に含水量を恒常化してその形と機能が一定に維持されている。

プロテオグリカンの代謝回転は速く、種々外力による篩状板の障害を緩和したり、修復したりするのも役立っていると推定される。直接的な外力としては眼球運動に伴う篩状板へのストレスがあげられ、正常眼でも篩状板で軸索流の軽度の障害のあることが知られており、篩状板に病変がおこれば、眼球運動につれて軸索流障害も強くなるのが理解できる。また加齢によってコンドロイチン 6 硫酸が減少し、組織の硬化をもたらすことも知られており<sup>37)</sup>、私共の成績でみられた小形化、短縮化も同一の変化と推定される。また私共の実験成績でみられた所見は、眼圧上昇に伴う二次的变化が中心になっており、原発性にあるべき篩状板の脆弱性についての所見は不明ではあるが、恐らく同一方向の変化であることが進行眼で健常眼圧が低下することから強く示唆される。

#### (3) 篩状板細胞マトリックスの代謝

以上に述べたことから、篩状板の代謝にはコラーゲナーゼ、ゲラチナーゼ、プロテオグリカナーゼ等のメタロプロテナーゼのファミリーの酵素群とそれぞれの抑制酵素群がバランスよく作用していることが推定さ

表3 正常, 加齢, 緑内障における細胞外マトリックスの変化

篩状板結合織	正 常	加 齢	緑 内 障
弾性線維	全体に分布	増加↑	減少↓
コラーゲン線維タイプ	I, III, IV, V, VI	IV↑ I, III↑	IV↑↑ I, III↑
プロテオグリカン	コンドロイチン4, 6硫酸 デルマトン ヘパラン等	減少, 小型化 コンドロイチン硫酸 4↑, 6↓	コラーゲン断裂部に は大型化 不規則分布
ラミニン		↑	↑
フィブロネクチン		正常	正常

れる。私共は摘出した牛の眼球の視神経乳頭組織でメタロプロテナーゼの活性の存在を確認できた。また他の実験で篩状板のライソゾーム酵素群の活性を検討したところ、acid esterase, acid phosphatase, acid lipase,  $\alpha_1$ -antitripsinの活性を認め、 $\alpha_1$ -antitripsinは篩状板周辺部に強い活性があり、その近辺にストレスの強いことを物語っていた。詳細は近く発表の予定である。

### XIII 前房隅角の房水流出路と乳頭篩状板の類似性

房水流出路の線維柱帯組織のコラーゲン構成 (I, III, IV型) は、篩状板と同一であることが知られている<sup>38)</sup>。私共はプロテオグリカンについても同じであることを突き止めた。また代謝に関する酵素もメタロプロテナーゼとその抑制酵素が活動していることが知られ始めているが<sup>39)</sup>、私共は線維柱帯組織の細胞培養でそのことを実証した。詳細はまとめて近く発表予定である。

これらの酵素は房水の通路にある細胞外マトリックスの恒常性を保つために必要であり、そのアンバランスが房水流出路を障害することは容易に推定できる。

以上のように眼圧をコントロールする線維柱帯組織と、視神経線維束を通し、その障害の場となる篩状板は夫々眼の前方および後方に位置し、同一の細胞外マトリックス構成と代謝に関係する酵素を有しており、両者の基礎には共通した細胞外マトリックス代謝のコントロール障害が関係し、夫々時や程度を違えて前方や後方に障害を誘発し、その障害が前方に強いものがPOAG、後方に強いものがLTGの形をとることが示唆される。そしてその大体は共通した遺伝子に左右されているものと推定されるが、この方面の研究発展により両病態とその出現機構がより明らかにされるもの

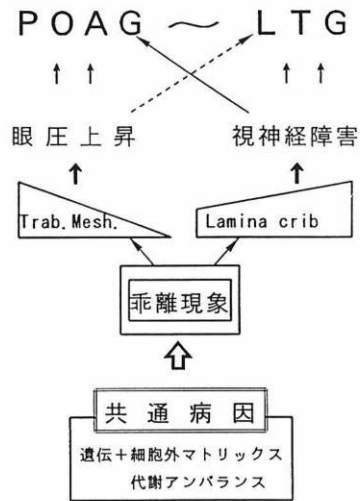


図33 POAG, LTGの同一ファミリー説 (岩田)。

と思われる。

以上を模式図化して表現すれば図33のとおりとなる。POAGもLTG、共に同一ファミリーの一員であることを正しく認識することにより、緑内障の本態に関する学問は急速に進歩するものと確信する。

### XIV むすび

低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の本態, 病態, 多数例の経過と臨床分析, 病理組織, 免疫組織化学, 実験緑内障に関する長期にわたる研究の結果, 以下のことが明らかとなった。

1. 低眼圧緑内障も原発開放隅角緑内障も, 進行性の篩状板の脆弱化を共通の基本病態とする同一ファミリーの疾患である。それにより篩状板は後方に湾曲し, チャンネルは屈曲, 変形するため, 中を通る視神経束が機械的な力をうけ, その程度に応じて視神経萎縮が

おこる。視神経障害が強く且く好発する篩状板の上、下部はビームの構築上の弱点が篩状板の脆弱化に加わるためである。

2. 房水流出路と篩状板の細胞外マトリックスとその代謝機構はほぼ一致し、それらの異常度の組み合わせで低眼圧緑内障型となったり、原発開放隅角緑内障型となるものと推定される。低眼圧緑内障でも、経過中に房水流出路に異常抵抗の発生するもののあることを病理組織学的に実証した。それらの代謝機構の抑制は遺伝子によりなされることが推定される。

3. 緑内障、特に低眼圧緑内障の視神経障害機構は、乳頭内血管障害によるとの考えが国際的なコンセンサスとなっているが、この学説は全く根拠のないことを臨床実験、病理所見で実証した。

4. 乳頭内に蛍光撮影上充盈欠損が出現することや、乳頭縁出血がよくみられることが原発性の血管障害を肯定する根拠となっているが、詳細に追跡の結果、いずれの所見も視神経線維束の変性消失の後に発生する乳頭血管網の続発性の退行性変化にすぎないことを明らかにできた。

5. 低眼圧緑内障では眼圧は 12 mmHg、理想的には 10 mmHg 以下に保たないと、視神経障害の進行を停止させ得ないことが判った。従来点眼治療では 12 mmHg 以下に下降することはなく、治療しても悪化するのとは当然の帰結といえる。

6. 原発開放隅角緑内障では、病期が極く早期で 19 mmHg 以下、初期で 16 mmHg 以下、中期以後では 14 mmHg 以下に眼圧を維持できないと、長期経過中に次第に進行悪化することが明らかとなった。現行の 21 mmHg 以下を成功とする基準は大幅に改正されねばならない。さもないと、治療にも拘らず悪化し、緑内障は不治の病と誤認されることになる。

#### 文 献

- 1) **Friedenwald JS**: Symposium; Primary glaucoma terminology, pathology and physiological mechanism. *Trans Am Ophthalmol* 53: 169—174, 1949.
- 2) **岩田和雄**: 低眼圧緑内障の概念—基本的な考え方. *眼科* 33: 433—439, 1991.
- 3) **白柏宏宏**: 低眼圧緑内障に関する諸問題: 減圧手術の効果. *あたらしい眼科* 9: 625—629, 1992.
- 4) **Werner EB, Drance SM, Schulzer M**: Trabeculectomy and the progression of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 95: 1374—1377, 1977.
- 5) **Hoskins DH, Kass MA**: Diagnosis and Ther-

apy of the Galaucomas. CV Mosby, St. Louis, 41—66, 1989.

- 6) **Duke-Elder S**: System of Ophthalmology. vol XI, Henry Kimpton, London, 484—485, 1969.
- 7) **岩田和雄**: 圧迫隅角鏡とその臨床的意義に関する研究. 第II報. 周辺虹切除術の効果と周辺虹彩前癒着比. *日眼会誌* 84: 449—456, 1980.
- 8) **Ballantine EJ**: Clinical tonography. In: Ourgard HG, et al (Eds): *Glaucoma Sans Tension*. Masson, Paris, 528—530, 1961.
- 9) **Hitchings RA, Spaeth GL**: Fluorescein angiography in chronic simple and lowtension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 61: 126—132, 1977.
- 10) **Bennet SR, Alward WLM, Folberg R**: An autosomal dominant form of low-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 108: 238—244, 1989.
- 11) **Brownstein S, Font RL, Zimmerman LE, Murphy SB**: Non-glaucomatous cavernous degeneration of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 98: 354—358, 1980.
- 12) **Iwata K, Fukuchi T, Kurosawa A**: The histopathology of the optic nerve in low-tension glaucoma. In: Krieglstein GK (Ed): *Glaucoma Update IV*. Springer-Verlag, Berlin, 120—124, 1991.
- 13) **岩田和雄**: 低眼圧緑内障の病理. *あたらしい眼科* 8: 501—508, 1991.
- 14) **岩田和雄**: 視神経障害の機構. 東 郁郎(編): *眼科 Mook40 緑内障の診療ガイド*. 金原出版, 東京, 81—89, 1989.
- 15) **岩田和雄**: 原発開放隅角緑内障の初期病態. *臨眼* 39: 407—424, 1985.
- 16) **Iwata K**: The earliest finding of primary open-angle glaucoma and the mode of progression. In: Krieglstein GK, et al (Eds): *Glaucoma Update II*. Springer-Verlag, Berlin, 133—137, 1983.
- 17) **Iwata K, Nanba K, Abe H**: Die beginnende Fundusveränderung infolge rezidivierender kleiner Krisen beim Posner-Schlossman Syndrome. Ein Modell für das Glaucoma simplex. *Klin Mbl Augenheilk* 180: 20—26, 1982.
- 18) **岩田和雄**: 極初期原発開放隅角緑内障における網膜視神経維層の異常と進展. *日眼会誌* 87: 507—518, 1983.
- 19) **Iwata K, Sawaguchi S, Kurosawa H**: Changes in the lamina cribrosa in experimental glaucoma in monkeys. In: Krieglstein GK (Ed): *Glaucoma Update III*. Springer-Verlag, Berlin, 36—39, 1987.
- 20) **Iwata K, Kurosawa A, Sawaguchi S**: Wedge-shaped retinal nerve fiber layer defects

- in experimental glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 223: 184—189, 1985.
- 21) **Iwata K, Shirakashi M, Fukuchi T, Nanba K**: Vascular reduction following axonal damage in glaucoma. In: Krieglstein GK (Ed): *Glaucoma Update IV*. Springer-Verlag, Berlin, 99—102, 1991.
- 22) 岩田和雄, 沢口昭一, 福地健郎, 白井知聡: 緑内障における視神経乳頭血管網の減少. *Therapeutic Research* 12: 3833—3838, 1991.
- 23) **Phelps CD, Corbett JJ**: Migraine and low-tension glaucoma, A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1105—1108, 1985.
- 24) **Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H**: Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 75: 224—226, 1991.
- 25) **Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, Shulzer M, Britton RJ**: Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 105: 35—39, 1988.
- 26) **Usui T, Iwata K**: Finger blood flow in patients with low tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 76: 2—4, 1992.
- 27) **Werner EB, Drance SM**: Progression of glaucomatous visual field defects despite successful filtration. *Can J Ophthalmol* 12: 275—280, 1977.
- 28) **Levene RZ**: Lowtension glaucoma. *Surv Ophthalmol* 24: 621—664, 1980.
- 29) **Grant WM, Burke JF**: Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 89: 991—998, 1982.
- 30) 安田典子, 江川知子, 景山万里子, 金丸 新: 10年以上経過を観察し得た緑内障患者の視野障害因子. *臨眼* 38: 615—619, 1984.
- 31) **Javitt JC, Spaeth GL, Katz LJ, Poryzees E, Addiego R**: Acquired pits of the optic nerve. Increased prevalence in patients with low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 97: 1038—1040, 1990.
- 32) **Radius RL, Maumenee AE, Green WR**: Pit-like change of the optic nerve head in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 62: 389—393, 1978.
- 33) 岩田和雄, 福地健郎: 視神経乳頭篩状板の解剖及び免疫組織化学的アプローチ. *神経眼科* 7: 20—23, 1991.
- 34) 福地健郎, 岩田和雄: ヒト眼における球後視神経の細胞外マトリックス. *日眼会誌* 93: 962—968, 1989.
- 35) 福地健郎: 猿実験緑内障における視神経篩状板・細胞外マトリックスの免疫組織学的分析. *日眼会誌* 95: 303—310, 1991.
- 36) 福地健郎, 沢口昭一, 原 浩昭, 白柏基宏, 岩田和雄, 海谷忠良: サル実験緑内障眼の視神経篩状板における Sulfated Proteoglycan について. *あたらしい眼科* 9: 653—656, 1992.
- 37) **Hernandez MR, Luo XX, Andrzejewska W, Neufeld AH**: Age-related changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 107: 476—484, 1989.
- 38) **Rehnberg M, Ammitzboe LL, Tengrowth B**: Collagen distribution in the lamina cribrosa and the trabecular meshwork of the human eye. *Br J Ophthalmol* 71: 886—892, 1987.
- 39) **Alexander JP, Damples JR, Van Buskirk EM, Acott TS**: Expression of matrix metalloproteinase and inhibitor by human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 172—180, 1991.
- 40) 難波克彦, 白柏基宏, 岩田和雄: コンピュータ画像解析による網膜神経線維層の高さの測定再現性について. *眼紀* 42: 2357—2361, 1991.
- 41) **Flammer J**: Psychophysics in glaucoma, a modified concept of the disease. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 43: 11—17, 1985.
- 42) 難波克彦, 岩田和雄, 白柏基宏: コンピュータ画像解析による網膜神経線維層の高さの測定—原発開放隅角緑内障と低眼圧緑内障の比較. *あたらしい眼科* 9: 657—660, 1992.
- 43) **Drance SM, Begg IS**: Sector hemorrhage, a probable acute ischemic disc change in chronic simple glaucoma. *Can J Ophthalmol* 5: 137—141, 1970.
- 44) **Kitazawa R, Shirato S, Yamamoto T**: Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 93: 853—857, 1986.
- 45) **Ritch R, et al (eds)**: *The Glaucomas*. Vol 1, CV Mosby, St. Louis, 476, 1989. から引用.
- 46) 岩田和雄, 福地健郎, 白柏基宏, 白柏麻子, 原 浩昭: 緑内障にみられる線状出血の特性. *Therapeutic Research* 10: 4224—4228, 1989.